Linfocitos T γδ

Los linfocitos T γδ representan un subconjunto de linfocitos T los cuales presentan un receptor TCR formado por una cadena gamma y otra delta. Este tipo de linfocitos T γδ abundan especialmente en tejidos epiteliales, especialmente en la mucosa intestinal, donde aparecen como linfocitos intraepiteliales. [2].

Los linfocitos γδ pueden reconocer una gran variedad de ligandos como antígenos no peptídicos, moléculas de MHC tanto del grupo 1 como del 2 o proteínas solubles asociadas a condiciones de estrés. Dicho reconocimiento se produce por una interacción directa de ligando-receptor o mediante un contacto célula-célula donde es necesaria una tercera molécula que actúe como presentadora del antígeno [1].

En el caso de humanos, la población de linfocitos T Vγ9Vδ2 es la más importante en circulación y unos de los mecanismos importantes de activación de estos es mediante fosfoantígenos como IPP o HMB-PP y a partir de la IL-2. Además para la activación de dichos linfocitos intervienen también moléculas coestimuladoras como la superfamilia de correceptores Ig (CD28), el receptor del TNF-alfal (CD27) y moléculas coestimuladoras atípicas como (NKG2D) [1].

Se puede decir que los linfocitos γδ se encuentran en la frontera entre la inmunidad innata e inmunidad adquirida. Por tanto, realizan funciones características de ambas como la producción de citoquinas y quimioquinas (IFN-gamma o TNF), actividad citolítica, la estimulación de la maduración de células dendríticas a APCs o de la producción de Igs por parte de los linfocitos B incluso en ausencia de Ag [1][3].

Una de las aplicaciones estudiadas en los linfocitos T γδ es en el cáncer. El artículo se centra en los resultados obtenidos a partir de las inyecciones intraperitoneales in vitro de las células T Vγ9/Vδ2 con zoledronato para el tratamiento de la ascitis causada por la diseminación peritoneal del cáncer gástrico [4].

El zoledronato es un bifosfonato que bloquea la enzima FPP sintasa, inhibiendo así la ruta del mevalonato. Como consecuencia se acumula IPP en las células tumorales. Si el zoledronato se introduce por inyección intravenosa, la concentración de zoledronato en la ascitis no será suficiente para bloquear la ruta del mevalonato. Por eso, se administra directamente en la cavidad peritoneal. Cuando las células T Vγ9Vδ2 se inyectan en la cavidad peritoneal, pueden reconocer IPP y responder frente a las células tumorales [5].

Este tratamiento se aplicó a siete pacientes y mediante la tomografía se observó en dos casos una notable mejora ya que se redujo la ascitis en la cavidad peritoneal. Aunque el tratamiento con las células T Vγ9Vδ2 y el zoledronato es poco probable que ayude a la supervivencia global en tal enfermedad tan avanzada, especialmente con metástasis, los resultados clínicos muestran un claro beneficio para el control local de la ascitis producida por el cáncer gástrico [4].

Otro estudio realizado en estos linfocitos se ha visto que el efecto citotóxico de los linfocitos T Vγ9Vδ2 frente a células infectadas con virus de la gripe (H1N1 y H9N2) es necesario que haya un contacto célula a célula para que la eliminación de los monocitos sea máxima, ya que, si los ponían en el mismo medio, pero no en contacto se reducía mucho la eliminación de estos [6].

Se analizaron las diferentes proteínas implicadas en la citotoxicidad y se bloquearon mediante anticuerpos en sucesivos ensayos, viéndose una clara influencia de NKG2D y de FasL en el efecto citotóxico de dichos linfocitos frente a las células infectadas. También se comprobó cómo al inactivar las rutas relacionadas con los granulocitos mediante el uso de perforin-specific inhibitor CMA (que impide la formación de poros por parte de la perforina) y granzyme B inactivator Bcl-2 (que inactiva granzima B, reduciendo el efecto apoptótico) [8] se disminuyó el efecto citotóxico, demostrando que la liberación de granulocitos es necesaria para que este sea posible.

Como conclusión podemos decir que se han demostrado diferentes factores importantes a la hora de actuar los linfocitos gamma delta mediante el efecto citotóxico sobre monocitos infectados con el virus de la gripe.

Conocer mejor cómo funcionan los linfocitos T γδ nos lleva a pensar que una terapia inmunoestimuladora de estos linfocitos puede ser de gran ayuda a la hora de combatir estos virus tan mutadores.

Referencias:

1. Wu Y, et al, International Journal of Biological Sciences 2014

2. León F, Allergologia et Immunopathologia 2002

3. Born W, et al, Current Opinion in Immunology 2006

4. Wada I, et al, Cancer Medicine 2014

5. Vinokur J.M, et al, Scientific Reports 2016

6. Qin G, et al, The Journal of Infectious Diseases 2009

7. Dandekar A, et al, Journal of Virology 2005

8. Oberoi P, Antibodies 2013

Francisco Graciá Quiles

Ruben Fuertes Gill de Albornoz

Andrea Rodenes Gavidia