



# Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

## IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES CONSTITUTIVAS EN LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS Y LINFOCITOS B EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

A. C. Marín<sup>1,2,3</sup>, S. Fernández-Tomé<sup>1,2,3</sup>, L. Ortega Moreno<sup>1,2,3,4</sup>, V. Martín Domínguez<sup>1,2</sup>, S. Casabona<sup>1,2</sup>, I. Becerro<sup>1,2</sup>, I. Mora-Gutiérrez<sup>1,2,3</sup>, I. Villacañas-Gil<sup>1,2,3</sup>, M. Baldan-Martín<sup>1,2,3</sup>, J.A. Moreno-Monteagudo<sup>1,2</sup>, C. Santander<sup>1,2,3,4</sup>, M. Chaparro<sup>1,2,3,4</sup>, D. Bernardo<sup>1,2,3,5</sup> y J.P. Gisbert<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>4</sup>Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. <sup>5</sup>Mucosal Immunology Lab. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), CSIC-Universidad de Valladolid.

### Resumen

**Introducción:** Las células plasmáticas (CP) y los linfocitos B (LB) son responsables de la producción de inmunoglobulinas (Igs), siendo la IgA esencial para regular la microbiota intestinal. Aunque se han descrito alteraciones en la producción de Igs en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), no se ha profundizado sobre los cambios celulares asociados, motivo por el que decidimos estudiarlas.

**Métodos:** Se incluyeron 12 controles sanos -CS-, 10 pacientes con colitis ulcerosa (3 activos -CUa- y 7 quiescentes -CUq) y 10 con enfermedad de Crohn (3 activos -ECa- y 7 quiescentes -ECq). Todos los pacientes tenían afectación en el colon distal, estando inactiva en los quiescentes (Mayo endoscópico = 0; SES-CD = 0-1). Se obtuvieron biopsias de colon distal, y sangre periférica. Las biopsias fueron procesadas para eliminar la capa de mucus y enterocitos, previo a obtener las células mononucleares de lámina propia por el protocolo "walk-out". Las células mononucleares de sangre periférica fueron obtenidas tras centrifugar la sangre sobre gradiente de ficoll. En ambos casos, las células fueron teñidas con anticuerpos específicos, adquiridas en un citómetro FACSCanto II y los resultados analizados con FlowJo. Se calcularon las medianas de porcentaje de LB y CP relativos a cada tejido, y se compararon mediante estadística no paramétrica, considerando significativo una  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Los plasmablastos, precursores sanguíneos de las CP tisulares, estaban incrementados en la sangre de los pacientes con EII activa (CS: 0,8%; CUa: 5,3%; ECa: 3,4%). Si bien el colon no mostró diferencias en la proporción de CP entre los diferentes grupos a estudio, estos mostraron de forma constitutiva menores niveles de células productoras de IgA en todos los pacientes con EII, independientemente del tipo (EC o CU) o estado de la mucosa (inflamada o no inflamada) (CS: 88%; CUq: 55%; CUa: 38%; ECq: 70%; ECa: 44%). Además, los pacientes con ECa también mostraron niveles aumentados de CP productoras de IgM (CS: 6% vs ECa: 10%), así como de CP que expresan CD19 comparado tanto con CS como con ECq (CS: 43%; ECq: 52%; ECa: 74%). Respecto a los LB y a sus subpoblaciones, no hubo variaciones en su proporción entre los grupos a estudio ni en sangre periférica ni en tejido. Sin embargo, en pacientes con CU, algunas subpoblaciones sanguíneas

presentaron una menor proporción de expresión del marcador de migración intestinal  $\beta 7$ : LB *naïve* (CS: 11,5%; CUq: 2,9%; CUa: 0,6%) y LB IgM memoria tanto tipo CD27+ (CS: 43%; CUq: 30%; CUa: 23%) como CD27- (CS: 32% vs CUa: 5%).

**Conclusiones:** Los CP intestinales de los pacientes con EII presentan un menor porcentaje de células productoras de IgA independientemente del tipo de enfermedad o del estado de la mucosa, lo que podría comprometer la correcta regulación de la microbiota en la EII. La disminución de la expresión de  $\beta 7$  en las poblaciones de LB circulantes de los pacientes con CU podría indicar a su vez un mecanismo patogénico propio de la CU.