



53 - EFECTOS DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF Y ANTI-INTERLEUCINAS 12 Y 23 SOBRE LA CAPACIDAD MIGRATORIA DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS CIRCULANTES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Irene Soletó, Cristina Ramírez, Cristina Gómez, Montse Baldan-Martín, Sara García, Macarena Orejudo, Jorge Mercado, María Chaparro y Javier P. Gisbert

Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid.

Resumen

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno idiopático y crónico que incluye la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas muestran una respuesta inmune descontrolada en el tracto gastrointestinal (GI). Las células dendríticas (DC) son células presentadoras de antígenos que vinculan los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Las DC se dividen en plasmacitoides (pDC) y convencionales (cDC) de tipo 1 y 2 (cDC1, cDC2). Aunque la migración de cDC hacia la mucosa GI aumenta en la EII, se desconocen los mecanismos subyacentes y si los fármacos biológicos pueden modularlos. El objetivo fue analizar la capacidad migratoria de las DC hacia la mucosa GI y si los fármacos biológicos pueden modularla.

Métodos: Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica de 15 pacientes por grupo (EC, CU y controles sanos), se cultivaron en presencia de golimumab o ustekinumab. Después se determinó la expresión de los marcadores de superficie, evaluando el efecto de los fármacos biológicos sobre las DC. Además, se determinó la capacidad migratoria de las DC hacia CCL2, CCL25 y MadCam1 en presencia y ausencia de fármacos biológicos.

Resultados: La subpoblación cDC2 mostró niveles de expresión más altos de β 7 y CCR5 en comparación con cDC1 (fig. 1). Golimumab y ustekinumab no modificaron la expresión de los marcadores de migración en ninguna subpoblación estudiada (fig. 2). Sin embargo, ustekinumab disminuyó la capacidad migratoria de cDC2 de pacientes con EC hacia un medio suplementado con CCL25 (fig. 3).

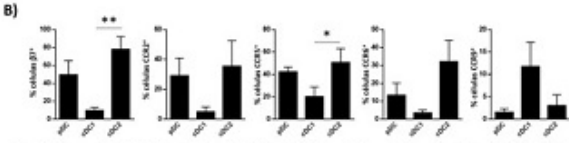
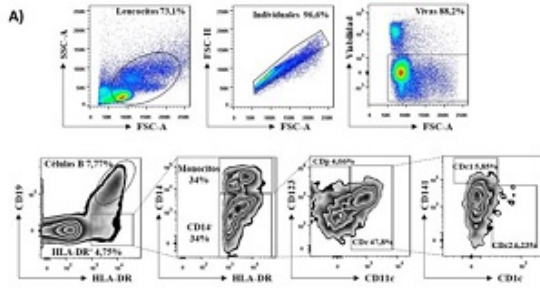


Figura 1. Caracterización de subpoblaciones de células dendríticas. A) Las poblaciones de células dendríticas (DC) se definieron mediante citometría de flujo utilizando células mononucleares de sangre periférica dentro de la población de células vivas individuales y CD19 HLA-DR/CD14. Esta población se dividió en células dendríticas plasmacitoides (pDC) (CD123⁺ CD11c⁻) y células dendríticas convencionales (cDC) (CD123⁻ CD11c⁺). Los cDC se caracterizaron posteriormente en función de la expresión de CD141 (cDC1) y CD11c (cDC2). B) Las DC se caracterizaron fenotípicamente en función de la expresión de la integrina $\beta 7$, CCR2, CCR5, CCR6 y CCR9. Los resultados se expresan en porcentaje de células positivas [%] (media \pm SEM) (n=15). Para llevar a cabo la comparación estadística de la expresión basal de los diferentes marcadores entre pDC, cDC1 y cDC2, se realizó un test de ANOVA mono-paramétrico con el corrector post-hoc Turkey. Los valores de P considerados estadísticamente significativos se representan en la figura de la siguiente manera * < 0,05, ** < 0,01.

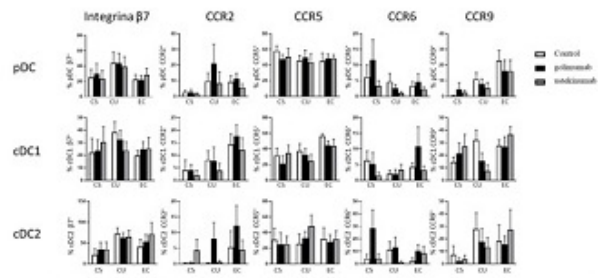


Figura 2. Golimumab y ustekinumab no modifican la expresión de los marcadores de migración en las distintas subpoblaciones de células dendríticas. Se identificaron células dendríticas (DC) como se muestra en la Figura 1 y se estudió la expresión de Integrina $\beta 7$, CCR2, CCR5, CCR6 y CCR9, en todas las poblaciones de pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) así como en controles sanos (CS) tratados con golimumab (columna negra) o ustekinumab (columna gris) y comparados con células no tratadas (columna blanca). Los porcentajes de células positivas se determinaron dentro de cada población celular (SEM medio) (n=15). Se realizó una prueba estadística ANOVA con posterior corrección post-hoc para comparar el porcentaje de células positivas $\beta 7$, CCR2, CCR5, CCR6 y CCR9 dentro de cada población celular.

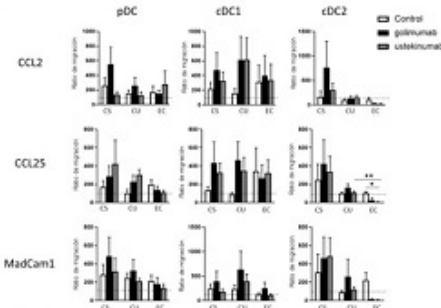


Figura 3. Ustekinumab disminuye la capacidad de migración de las células dendríticas de pacientes con colitis ulcerosa. Células mononucleares de sangre periférica de controles sanos (CS) de pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) se sometieron a un ensayo de migración hacia quimioatrayentes intestinales como CCL2, CCL25 y MadCam1 después del tratamiento con golimumab (columna negra), ustekinumab (columna gris) o sin tratar (columna blanca). Las poblaciones de células que migraron como pDC, cDC1 y cDC2 se identificaron como se muestra en la Figura 1. Todos los resultados se relativizaron a la migración espontánea (células no tratadas que migran a un medio de cultivo sin suplementos) que se muestra en la figura como una línea discontinua. (SEM medio) (n=25). Se realizó una prueba estadística ANOVA con la consiguiente corrección post-hoc para comparar las diferentes condiciones. Las diferencias significativas se expresan como * < 0,05, ** < 0,01.

Conclusiones: Las cDC2 mostraron un perfil más migratorio que otras poblaciones de DC. Golimumab y ustekinumab no modificaron la expresión de los marcadores de migración, pero ustekinumab disminuyó la capacidad migratoria de cDC2 de pacientes con EC hacia CCL25. Por lo que el comportamiento de las cDC2 es diferente en EC y CU, y la capacidad de migración de esta subpoblación no depende de los marcadores de migración conocidos.