



Gastroenterología y Hepatología



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

O-1 - LOS MACRÓFAGOS PRO-INFLAMATORIOS CD11CHIGH, PERO NO LOS MACRÓFAGOS DE TRANSICIÓN CD11CDIM O LOS MACRÓFAGOS TOLEROGÉNICOS CD11C-, ESTÁN EXPANDIDOS EN LA MUCOSA INFLAMADA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

D. Bernardo^{1,2,3}, A.C. Marín^{1,2,3}, S. Fernández-Tomé^{1,2,3}, A. Montalbán-Arques^{1,2,3}, A. Carrasco^{4,5}, E. Tristán^{4,5}, I. Mora-Gutiérrez^{1,2,3}, A. Díaz-Guerra^{1,2,3}, R. Caminero-Fernández^{1,2}, P. Miranda^{1,2}, F. Casals^{1,2}, M. Caldas^{1,2}, M. Jiménez^{1,2}, S. Casabona^{1,2}, Felipe de la Morena^{1,2}, M. Esteve^{4,5}, C. Santander^{1,2,3,6}, M. Chaparro^{1,2,3,7} y J. Pérez Gisbert^{1,2,3,6}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ²Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, IIS-IP, Madrid. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBEREHD, Madrid. ⁴Departamento de Gastroenterología. Hospital Universitari Mútua Terrassa, Fundació Recerca Mútua Terrassa. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBEREHD. ⁶Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. ⁷Universidad Autónoma de Madrid.

Resumen

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se desencadena como consecuencia de una respuesta inmune anómala frente a la microbiota. Los macrófagos (MΦ) intestinales modulan el tipo de respuesta que se establece frente a la microbiota. Sin embargo, se desconoce si los MΦ del intestino humano se pueden dividir en subpoblaciones.

Objetivos: Caracterizar el fenotipo y función de las diferentes sub-poblaciones de MΦ intestinales, así como evaluar si se encuentran alterados en la EII.

Métodos: Se obtuvieron muestras del colon inflamado y no inflamado de pacientes con EII (EC y CU), así como de la mucosa no inflamada de controles sanos y pacientes con EII quiescente. Las biopsias se procesaron para caracterizar los MΦ por citometría, tanto en condiciones basales como tras cultivo en presencia/ausencia de lipopolisacárido (LPS). Las biopsias también se cultivaron para obtener sobrenadantes de cultivo usados para i) condicionar MΦ generados en presencia de GM-CSF; y ii) evaluar su capacidad quimioatrayente sobre monocitos.

Resultados: Los MΦ intestinales, identificados dentro de las células viables no dobles como CD45⁺MHCII⁺CD14⁺CD64⁺, se dividieron en MΦ CD11c^{alto}, CD11c^{medio} y CD11c^{bajo}. Mientras que la población CD11c^{alto} tenía características de monocitos, la población CD11c^{medio} tenía características de transición hacia los MΦ CD11c^{bajo} que mostraron niveles más elevados de MHCII y CD64, así como una menor expresión de CX3CR1, SIRPα, CCR2 y CD40. Los MΦ CD11c^{alto} produjeron IL-1β, tanto de forma espontánea como tras ser estimulados con LPS, mientras que los MΦ CD11c^{bajo} produjeron IL-10. Los macrófagos tolerogénicos CD11c^{bajo} se generaron desde monocitos circulantes siguiendo su diferenciación en presencia de GM-CSF y microambientes intestinales. El tejido inflamado de los

pacientes con EII (EC y CU) mostró niveles aumentados de los MΦ pro-inflamatorios CD11c^{alto} pero no de las otras poblaciones. Finalmente, los monocitos migraron hacia la mucosa del colon de forma dependiente de CCR2, estando esta capacidad aumentada en el tejido inflamado de los pacientes con EII.

Conclusiones: Las diferentes subpoblaciones de MΦ intestinales representan estadios de transición entre monocitos pro- inflamatorios recién llegados (CD11c^{alto}), MΦ de transición (CD11c^{medio}) y macrófagos tolerogénicos (CD11c^{bajo}), como demuestra la capacidad de la mucosa para atraer monocitos e inducir la población CD11c^{bajo}. Este proceso, sin embargo, se encuentra alterado en la mucosa inflamada de los pacientes con EII, hacia donde hay una migración aumentada de monocitos que se acumulan en el tejido contribuyendo a potenciar la inflamación.