

Células dendríticas: mini-revisão

Dendritic cells: a short review

Bruno José Conti, Karina Basso Santiago, José Maurício Sforcin

Departamento de Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biociências, UNESP
Campus de Botucatu

Endereço para correspondência:

José Maurício Sforcin

Depto. de Microbiologia e Imunologia – UNESP – Campus de Botucatu

CEP: 18618-970 – Botucatu – SP

Resumo

Células dendríticas (DCs) se originam na medula óssea a partir de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes e são uma das principais células apresentadoras de antígeno do sistema imune. Estas células foram descobertas como uma nova linhagem de células nos órgãos linfóides de camundongos, distinta dos macrófagos. Por possuírem tantas projeções do citoplasma, receberam o nome de células dendríticas (do grego “dendron”, que significa árvore). Embora DCs constituam apenas cerca de 1% de leucócitos mononucleares no sangue periférico, estas células estão localizadas em outros tecidos periféricos onde podem atuar como sentinelas do sistema imunológico, patrulhando antígenos continuamente e apresentando seus antígenos aos linfócitos T, desempenhando papel fundamental no elo entre as respostas imunes inata e adaptativa.

Palavras-chave: Células dendríticas, imunologia, sistema imune.

Abstract

Dendritic cells (DCs) originate from bone marrow pluripotent hematopoietic stem cells and are the main antigen presenting cells of the immune system. DCs were found as a new strain of cells in lymphoid organs of mice, different from macrophages. Due to the projections of the cytoplasm, DCs were called “dendritic cells” (from the Greek "dendron", meaning tree). Although DCs constitute only about 1% of mononuclear leukocytes in peripheral blood, these cells are located in other peripheral tissues where they act as sentinels of the immune system, patrolling constantly antigens and presenting their antigens to T cells, playing an important role linking the innate and adaptive immune responses.

Keywords: Dendritic cells, immunology, immune system.

Revisão da literatura

Células dendríticas (DCs) são uma das principais células apresentadoras de antígeno do sistema imune. Estas células foram descobertas por Steinman e Cohn, em 1973, como uma nova linhagem de células nos órgãos linfóides de camundongos. Distinta dos macrófagos e por possuir tantas projeções do citoplasma, receberam o nome de células dendríticas (do grego “dendron”, que significa árvore) ⁽¹⁾.

Embora DCs constituam apenas cerca de 1% de leucócitos mononucleares no sangue periférico, estas células estão localizadas em outros tecidos periféricos onde podem atuar como sentinelas do sistema imunológico, patrulhando antígenos continuamente ⁽²⁾.

DCs se originam na medula óssea a partir de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes. Estas células dão origem a duas linhagens de DCs: mielóides e linfóides ^(3,4). A linhagem mielóide dá origem às chamadas DCs convencionais ou “mielóides”, incluindo as células de Langerhans (LCs), células dendríticas intersticiais (IDCs) e células dendríticas derivadas de monócitos (moDCs) ^(5,6). Estas últimas são caracterizadas pelo seu estado “imaturo” e encontram-se no tecido epitelial. Após o contato com estímulos, migram para os linfonodos para finalizar seu processo de maturação. Estas células produzem grandes quantidades de TNF- α em resposta a patógenos e outros agentes inflamatórios ⁽⁷⁾. As LCs e IDCs estão distribuídas em locais onde ocorre o primeiro encontro do antígeno com células envolvidas na resposta imune. Assim, as LCs estão localizadas em tecidos periféricos, particularmente em locais de interface com o meio externo, tais como pele e mucosa, e as IDCs nos tecidos subepiteliais da derme e interstício de órgãos sólidos, formando um sistema de vigilância e atuando como “sentinelas” do organismo, tendo como objetivo principal detectar e capturar antígenos externos ⁽⁷⁾. Já as DCs linfóides ou plasmocitóides possuem morfologia similar à de plasmócitos produtores de anticorpos. É a maior fonte de citocinas antivirais, como interferon do tipo I, respondendo precocemente nas infecções virais. Esta característica das DCs plasmocitóides se deve ao fato de expressarem fortemente os *Toll-like receptors* (TLR) endossômicos (TLR-3, TLR-7, TLR-8 e TLR-9), que reconhecem ácidos nucleicos virais que foram internalizados por estas células.

DCs imaturas residentes em diferentes tecidos e órgãos são capazes de capturar e processar antígenos ⁽⁸⁾. Após ativação por micro-organismos, essas células migram para os linfonodos e baço onde ativam as células T não sensibilizadas. Durante essa migração, as DCs sofrem o processo de maturação que é crucial para o desenvolvimento dessas células em potentes células apresentadoras de antígenos (APCs).

Alguns tipos celulares podem exercer a função de APCs como macrófagos, monócitos, linfócitos B e células endoteliais. Porém, as DCs são consideradas as APCs mais potentes, sendo capazes de iniciar a resposta imune pela ativação de linfócitos T *naïve*. Além disso, têm importante papel na regulação da resposta imune mediada por linfócitos T, determinando o balanço entre os perfis Th1, Th2, Th17 e a ativação de linfócitos T reguladores (Treg) ⁽⁹⁾.

No processo de maturação as DCs perdem a capacidade de capturar e processar antígenos, e aumentam a expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II) e de moléculas co-estimulatórias (CD40, CD80, CD86) ⁽¹⁰⁾. Além de interagir com os linfócitos nos órgãos linfóides, as DCs também podem ter contato com outros tipos celulares, incluindo linfócitos B e células NK, e também podem permanecer nos tecidos periféricos, atuando em processos inflamatórios ⁽⁴⁾.

Em suma, células imaturas possuem altos níveis de receptores para quimiocinas (CCR) como CCR1, CCR5 e CCR6, baixos níveis de CCR7 e das moléculas coestimuladoras CD80, CD86 e CD40, enquanto células maduras caracterizam-se pela grande expressão de moléculas de MHC-II, CCR7, CD80, CD86 e CD40. Assim, a maturação transforma uma célula captadora de antígenos em uma eficiente célula apresentadora, provocando uma mudança essencial ao desenvolvimento da resposta imune.

Em contraste com inúmeros estudos realizados com DCs murinas, há proporcionalmente poucos estudos com DCs humanas. Células provenientes do sangue periférico são as mais estudadas e compreendem DCs imaturas, que na sua grande maioria são bastante heterogêneas. A partir de estudos *in vitro* surgiu o conceito da existência de diferentes vias de diferenciação de DCs humanas ⁽⁴⁾.

Sallusto e Lanzavecchia ⁽¹¹⁾ foram os primeiros autores a descrever DCs provenientes de monócitos sanguíneos, que são as células mais comuns e estudadas do sistema imune. Monócitos apresentam receptores para quimiocinas, citocinas e reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), possuindo a capacidade de migrar do sangue periférico para os tecidos durante os processos infecciosos. Estas células fagocíticas produzem citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), anti-inflamatórias (IL-10), se diferenciam em macrófagos e DCs durante os processos inflamatórios, sendo fundamentais na resposta imune inata a micro-organismos patogênicos ^(12,13,14,15).

DCs podem ser diferenciadas *in vitro* a partir de monócitos na presença de citocinas como IL-4 e o fator estimulador do crescimento de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Este fator pertence à classe de citocinas envolvidas na produção e na própria função das células hematopoiéticas. GM-CSF foi inicialmente identificado como um fator que levava à proliferação e diferenciação dos monócitos e granulócitos, tendo sido, posteriormente, demonstrada a sua influência na sobrevivência e função de granulócitos e macrófagos maduros. Assim, o GM-CSF é uma citocina multifuncional que modula o crescimento e a função da maioria das células leucocitárias. No caso específico das DC, desde o final da década de 80 e início dos anos 90, é reconhecido o papel fundamental do GM-CSF como mediador da sua diferenciação e crescimento a partir de células mononucleares do sangue periférico, assim como na sua viabilidade, maturação e função ⁽¹⁶⁾. Por outro lado, a IL-4 inibe a diferenciação de monócitos em macrófagos ⁽¹⁷⁾, e a combinação destas citocinas para a obtenção de DCs com fenótipo imaturo a partir da diferenciação de monócitos foi descrita por Sallusto e Lanzavecchia em 1994. Essa metodologia foi estabelecida no propósito de obter culturas de DCs imaturas *in vitro* sem alterar as características fenotípicas e funcionais, e também com a finalidade de explorar sua capacidade apresentadora de antígeno, comparando-as com outras APCs, bem como identificando sinais que modulam a função de captura e processamento de antígenos ⁽¹¹⁾.

A estimulação de monócitos com GM-CSF e IL-4 *in vitro* induz a diferenciação de DCs a um fenótipo imaturo, que expressa altos níveis de CD11c, CD1a, baixa expressão de moléculas de adesão (LFA-1, ICAM-1 e LFA-3), antígenos do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (HLA-DR) e moléculas de coestimulação (CD40, B7-1/CD80, B7-2/CD86). Essas células não expressam CD14/CD16 e são especializadas na captura e processamento de antígenos ^(18,19,20).

O contato com diferentes moléculas induz a maturação das DCs, processo que se caracteriza pela ativação de fatores de transcrição, expressão de marcadores de superfície e secreção de citocinas. Este processo é crítico para que as DCs possam ativar de forma eficiente os linfócitos T *naïve*.

Após ocorrer a interação entre as DCs e o antígeno, esse evento resulta em mudanças fenotípicas devido ao aumento na expressão de moléculas co-estimulatórias e funcionais. As moléculas co-estimulatórias melhor caracterizadas estruturalmente são as da família B7, pertencentes à superfamília das imunoglobulinas (B7-1 ou CD80, e B7-2 ou CD86), que foram os primeiros membros descritos desta grande família B7. Estas moléculas co-estimulatórias são expressas exclusivamente na superfície das células que têm a capacidade de estimular a proliferação dos linfócitos T, como é o caso das DCs. Além da descoberta destas duas moléculas, foi caracterizada uma outra molécula co-estimulatória, o CD28, expressa nos linfócitos T. Esta molécula constitui o receptor dos linfócitos T para as moléculas B7, pertencendo também à família das imunoglobulinas. A ligação de moléculas B7 ao CD28 intensifica a expansão clonal de linfócitos T *naïve* ⁽²¹⁾. A expressão das moléculas CD80 e CD86 aumenta após ativação e maturação destas células e, deste modo, as DCs tornam-se aptas a apresentarem os antígenos e ativarem linfócitos T *naïve* ⁽²²⁾. Esta interação também induz a produção de uma variedade de citocinas incluindo TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-15 e IL-18, todas envolvidas na ativação e proliferação dos linfócitos T *naïve* ^(3,23).

As citocinas, assim como as quimiocinas, são um grupo de moléculas solúveis que participam na interação entre DCs e linfócitos T. A produção de citocinas pelas DCs pode ser influenciada por diferentes estados de maturação/ativação das mesmas. Citocinas como o TNF- α são importantes no processo de ativação de DCs, enquanto que outras citocinas, como a IL-10, são consideradas fatores de desativação celular. Outra citocina é a IL-12, com importante função no início e regulação da resposta imune celular. A IL-12 é uma citocina formada por duas cadeias, a IL-12p35 e a IL-12p40, sendo que a subunidade IL-12p40 também é comum à IL-23, formando um heterodímero com a cadeia IL-23p19, sendo ambas as citocinas IL-12 e IL-23 produzidas por DCs ativadas (24,25). Esta citocina possui a capacidade de promover a diferenciação de células T *naïve* em Th1 produtoras de IFN- γ , as quais são fundamentais para o desenvolvimento da imunidade celular e resistência contra patógenos intracelulares⁽²⁶⁾.

As DCs são um elemento primordial do sistema imune pela conexão que estabelecem entre imunidade inata e adaptativa e pela capacidade única de modulação da resposta adaptativa, podendo induzir imunidade ou tolerância. Tal papel prioriza as DCs como recurso na potenciação de respostas anti-tumorais, ao amplificar e ativar as respostas das diferentes subpopulações de linfócitos. Além disso, as DCs podem melhorar a imunomodulação e potencial citotóxico das células *Natural Killer* e, deste modo, ampliar a resposta anti-tumoral.

Atualmente, o potencial profilático de células dendríticas tem sido avaliado em modelo experimental de esporotricose sistêmica, em vacina contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV), na imunoterapia anti-tumoral, passando pela combinação da vacinação imunoterapêutica com radio- e quimioterapia ou terapêutica antiangiogênica, entre outros, denotando assim a importância destas células nos mais variados contextos. Assim, torna-se essencial melhorar as estratégias concebidas, explorando o uso de outras terapias como uma estratégia efetiva de estimulação das DCs na obtenção de uma resposta imunológica mais eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steinman RM, Cohn, ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution. *Journal of Experimental Medicine*, 137: 1142-62, 1973.
2. Joffre O, Nolte MA, Spörri R, Reis Sousa C. Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity. *Immunology Review*, 227: 234-247, 2009.
3. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annual Review of Immunology*, 18: 767-811, 2000.
4. Shortman K, Naik SH. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. *Nature Review Immunology*, 3: 151-61, 2002.
5. Szabolcs P, Avigan D, Gezelter S, Ciocon DH, Moore MAS, Steinman RM, Young JW. Dendritic cells and macrophages can mature independently from a human bone marrow-derived, post-CFU intermediate. *Blood*, 87: 4520-4530, 1996.
6. Gatti E, Velleca MA, Biedermann BC, Ma W, Unternaehrer J, Ebersold MW, Medzhitov R, Pober JS, Mellman I. Large-scale culture and selective maturation of human Langerhans cells from granulocyte colony-stimulating factor mobilized CD34 progenitors. *Journal of Immunology*, 164: 600-607, 2000.

7. Rossi M, Young JW. Human dendritic cells: potent antigen-presenting cells at the crossroads of innate and adaptive immunity. *Journal of Immunology*, 175: 1373-1381, 2005.
8. Cella M, Engering A, Pinet V, Pieters J, Lanzavecchia A. Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. *Nature*, 388: 782-787, 1997.
9. de Jong EC, Sits HH, Kapsenberg ML. Dendritic cell-mediated T cell polarization. *Seminars in Immunopathology*, 26: 289-307, 2005.
10. Furgiervivier I, Servet-Delprat C, Rivaller P, Rissoan MC, Liu YJ, Roubardin-Combe C. Measles virus suppresses cell-mediated immunity by interfering with the survival and functions of dendritic cells and T cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 186: 813-23, 1997.
11. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin-4 and down-regulated by tumor necrosis factor alpha. *Journal of Experimental Medicine*, 179: 1109-18, 1994.
12. Wu L, Liu YJ. Development of dendritic-cell lineages. *Immunity*, 26: 741-750, 2007.
13. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annual Review of Immunology*, 27: 669-92, 2009.
14. Kvistborg P, Boegh M, Pedersen AW, Claesson MH, Zocca MB. Fast generation of dendritic cells. *Cell Immunology*, 260: 56-62, 2009.
15. Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley, K. Development of monocytes, macrophages and dendritic cells. *Science*. 327: 656-61, 2010.
16. Markowicz S, Engleman EG. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes differentiation and survival of human peripheral blood dendritic cells in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 85: 955-961, 1990.
17. Conti L, Cardone M, Varano B, Puddu P, Belardelli F, Gessani S. Role of the cytokine environment and cytokine receptor expression on the generation of functionally distinct dendritic cells from human monocytes. *European Journal of Immunology*, 38: 750-762, 2008.
18. Pereira SR, Faca VM, Gomes GG, Chammas R, Fontes AM, Covas DT. Changes in the proteomic profile during differentiation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells stimulated with granulocyte macrophage colony stimulating factor/interleukin-4 and lipopolysaccharide. *Proteomics*, 5: 1186-1198, 2005.

19. Liu XZ, Zhan L, Xu F, Ma D, Li Z, Guo N, Li X. MicroRNA-148/152 impair innate response and antigen presentation of TLR-triggered dendritic cells by targeting CaMKII α . *Journal of Immunology*, 185: 7244–7251, 2010.
20. Elkord E, Williams PE, Kynaston H, Rowbottom AW. Human monocyte isolation methods influence cytokine production from *in vitro* generated dendritic cells. *Immunology*, 114: 204-212, 2005.
21. Janeway CA Jr. How the immune system works to protect the host from infection: a personal view. *Proceeding of National Academy of Sciences USA*, 19: 7461-8, 2001.
22. Frleta D, Lin JT, Quezada SA, Wade TK, Barth RJ, Noelle RJ, Wade WF. Distinctive maturation of *in vitro* versus *in vivo* anti-CD40 mAb-matured dendritic cells in mice. *Journal of Immunotherapy*, 26: 72-84, 2003.
23. Wesa A, Galy A. Increased production of pro-inflammatory cytokines and enhanced T cell responses after activation of human dendritic cells with IL-1 and CD40 ligand. *BMC Immunology*, 3: 1-14, 2002.
24. Oppmann B, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Signh K, Zonin F, Vaisberg E, Churakova T, Liu M, Gorman D, Wagner J, Zurawski S, Liu Y, Abrams JS, Moore KW, Rennick D, Hannum C, Bazan JF, Kastelein RA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 13: 715-25, 2000.
25. Bastos KR, Marinho CR, Barboza R, Russo M, Alvarez JM, D'Império Lima MR. What kind of message does IL-12/IL-23 bring to macrophages and dendritic cell? *Microbes and Infection*, 6: 630-6, 2004.
26. Alber G, Al-Robaiy S, Kleinschek M, Knauer J, Krumbholz P, Richer J, Schoeneberger S, Schuetze N, Schulz S, Toefer K, Voiglaender R, Lehmann J, Mueller U. Induction of immunity and inflammation by interleukin-12 family members. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117: 441-5, 2006.