



## Células linfoides innatas



Las células linfoides innatas (ILC, por las siglas en inglés de *innate lymphoid cells*) son linfocitos que, a diferencia de las células T y B, no expresan receptores para antígeno. Fenotípicamente son células Lin<sup>-</sup>, ya que no tienen marcadores de diferenciación de linaje linfóide ni mieloide, y se caracterizan por la expresión de CD45<sup>+</sup> y CD127<sup>+</sup> (IL-7Rα<sup>+</sup>). Al igual que los linfocitos T, las ILC se pueden dividir en dos grandes subpoblaciones: células NK (ILC citotóxicas), análogas a los linfocitos T CD8<sup>+</sup>, e ILC cooperadoras, análogas a los linfocitos T CD4<sup>+</sup>.

Las células NK (CD16<sup>high</sup>, CD56<sup>low</sup>) participan en la respuesta inmune eliminando células infectadas por virus y células tumorales a través de la liberación de moléculas como perforina y granzima. Algunas de las células NK (CD56<sup>high</sup>, CD16<sup>low</sup>) también pueden producir citocinas de manera importante, principalmente IFNγ.

Las ILC cooperadoras se clasifican en diferentes subpoblaciones (ILC1, ILC2 e ILC3), de manera análoga a los linfocitos Th1, Th2 y Th17, en concordancia con sus factores de transcripción característicos.

### Células linfoides innatas tipo 1 (ILC1)

Las ILC1 expresan el factor de transcripción T-bet y secretan TNF-α e IFN-γ, al igual que las células Th1, por lo que son una fuente temprana de estas citocinas cuando aún no se ha puesto en marcha la inmunidad adaptativa. Las citocinas inductoras necesarias para la generación de esta subpoblación celular son la IL-12 e IL-18, mismas que diferencian a las células Th1.

Las ILC1 se localizan en el tracto gastrointestinal, tonsilas, piel y decidua. Están involucradas en la respuesta inmune contra microorganismos intracelulares y en reacciones de hipersensibilidad tipo IV como la dermatitis por contacto.

Las ILC1 expresan las integrinas α4β7 y receptores de citotoxicidad natural (NCR), al igual que las células NK. Aunque estas últimas fueron consideradas como una subpoblación de ILC1, la diferenciación de las células NK y su factor de transcripción Eomes las distingue como una población diferente.

### Células linfoides innatas tipo 2 (ILC2)

Originalmente llamadas nuocitos, estas células expresan el factor de transcripción GATA3 y secretan IL-4, IL-5 e IL-13, al igual que las células Th2. También secretan anfiregulina (AREG), la cual promueve la reparación tisular. Las ILC2 responden a las alarminas IL-25, IL-33 y TSLP, liberadas por los epitelios. Estas células contribuyen a la inmunidad frente a helmintos y están involucradas en las reacciones de hipersensibilidad tipo I.

### Células linfoides innatas tipo 3 (ILC3)

Las ILC3, a su vez, se subdividen en células inductoras de tejido linfóide (LTi) e ILC3 postnatales. Las primeras se encargan de la embriogénesis de órganos linfoides secundarios mediante la producción de IL-17 e IL-22. Las ILC3 postnatales también producen IL-17 e IL-22 (al igual que las células Th17). Ambas subpoblaciones expresan el factor de transcripción RORγt.

Las ILC3 postnatales están involucradas en la inmunidad contra microorganismos extracelulares y en la homeostasis de tejidos. Las citocinas polarizantes de esta subpoblación son IL-23 e IL-1β. Se dividen a su vez en dos subpoblaciones con base en su expresión de receptores de citotoxicidad (NCR):

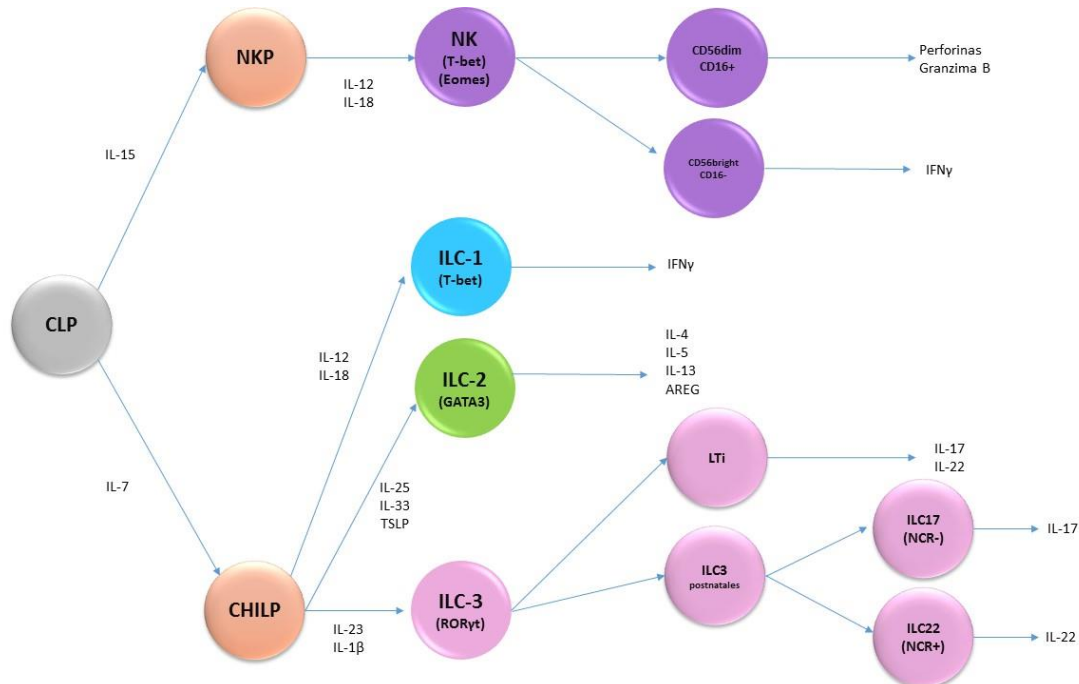
Las ILC3 NCR<sup>+</sup> (también conocidas como ILC22) se caracterizan por la producción de IL-22, la cual favorece la liberación de péptidos antimicrobianos por las células epiteliales intestinales y contribuye a la proliferación de las células de la mucosa intestinal. De esta manera las ILC3 juegan un papel muy importante en la regulación de la microbiota y la homeostasis intestinal.

Las ILC3 NCR<sup>-</sup> (también conocidas como ILC17) se caracterizan por la producción de IL-17, la cual está involucrada en la respuesta frente a bacterias extracelulares y hongos. En el intestino, estas células expresan el receptor para aril

hidrocarburos (AhR) y moléculas del MHC II en donde presentan antígenos de la microbiota, induciendo apoptosis de las células T que reconocen estos antígenos y participando así en la inducción de tolerancia periférica.

### Desarrollo y distribución de las ILC

Las ILC provienen de un progenitor linfocítico común, el cual pierde la capacidad de expresar un receptor antigénico debido a la expresión de la proteína reguladora Id2. A partir de este punto, las células que tengan la cadena  $\beta$  del receptor para IL-15 (CD122<sup>+</sup>) serán precursores de células NK (NKP), mientras que aquellas que expresen la cadena alfa del receptor de IL-7 (CD127<sup>+</sup>) serán el progenitor común de las ILC cooperadoras (CHILP).



**Figura 1: Desarrollo de las células NK y las subpoblaciones de células linfocíticas innatas (ILC).**

Las células NK representan hasta el 15% de los linfocitos circulantes en sangre, mientras que las demás ILC en conjunto representan menos del 1%, de las cuales la mayoría son ILC2. Cabe mencionar que la mayor parte de los linfocitos innatos que se encuentran en las mucosas son ILC y desempeñan un papel fundamental en la inmunidad de los tractos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario.

### **Papel de las ILC en la inmunopatología**

**ILC en la defensa contra agentes infecciosos.** Debido a que la localización de las ILC es predominantemente en mucosas, estas células se encuentran constantemente expuestas a agentes infecciosos. Las ILC2 juegan un papel muy importante en la defensa contra helmintos intestinales. Las ILC3 productoras de IL-17 juegan un papel importante en las fases iniciales de la infección por *Candida albicans*; la candidiasis mucocutánea crónica se ha relacionado a defectos en esta población celular. Las ILC1 son indispensables para la producción de IFN- $\gamma$  durante las fases iniciales de infecciones bacterianas entéricas como la salmonelosis.

**ILC en enfermedades alérgicas.** La presencia de las ILC2 se relaciona a persistencia de hiperreactividad en pacientes con asma bronquial crónica, ya que favorecen el reclutamiento de eosinófilos. Las citocinas producidas por las ILC2 están involucradas en enfermedades pulmonares que cursan con fibrosis e infiltración eosinofílica. También se ha visto

que en pacientes con pólipos nasales secundarios a rinosinusitis crónica hay infiltración de ILC-2, así como en la piel de pacientes con dermatitis atópica.

**ILC en cáncer.** La producción de IL-22 por parte de las ILC<sub>3</sub> favorece un microambiente que promueve el crecimiento tumoral, como se ha demostrado en el carcinoma colorrectal.

**ILC en enfermedades autoinmunes.** La producción de IL-17 e IL-22 por parte de las ILC<sub>3</sub> contribuye en la patogénesis de algunas enfermedades autoinmunes como la psoriasis y la artritis reumatoide. En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, la producción de IFN- $\gamma$  por parte de las ILC<sub>1</sub> contribuye a la cronicidad de la inflamación, mientras que la producción de IL-22 por parte de las ILC<sub>3</sub> se considera un factor protector. Con esto se puede concluir que las citocinas producidas por las ILC pueden tener tanto funciones inflamatorias como antiinflamatorias.

**ILC en el metabolismo de la insulina.** Se ha observado que las ILC<sub>2</sub> pueden estar presentes en el tejido adiposo y polarizar a los macrófagos hacia un fenotipo M<sub>2</sub>, lo cual favorece la sensibilidad a la insulina en tejido.

## Referencias

1. Bedoui, Sammy *et al.* Parallels and differences between innate and adaptive lymphocytes. *Nat. Persp. Immunol.* 17, 490-497 (2016)
2. Hazenberg, Mette D. *et al.* Human innate lymphoid cells. *Blood Journal.* 124, 700-709 (2014)
3. Hepworth M *et al.* Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4<sup>+</sup> T cells. *Science.* 2015 May 29;348(6238):1031-35
4. Juelke, Kerstin *et al.* Differentiation of human innate lymphoid cells (ILCs). *Curr Opin Immunol.* 38, 75-85 (2016)
5. Montaldo, Elisa *et al.* Human innate lymphoid cells. *Immunology Letters.* 179, 2-8 (2016)
6. Yazdani, Reza *et al.* Characteristics of innate lymphoid cells (ILCs) and their role in immunological disorders (an update). *Cellular Immunology.* 298, 66-76 (2015)
7. Zook, Erin C *et al.* Development of innate lymphoid cells. *Nat. Rev. Immunol.* 17, 775-782 (2016)

Última revisión: ¿Enero? Diciembre 2023