Immunity: Identifican mecanismos clave para mejorar el diseño actual de vacunas

28/09/2016

El estudio publicado en Immunity determina factores diferenciales necesarios para mejorar aquellas vacunas diseñadas para inducir inmunidad celular de larga duración en los tejidos barrera, como la piel y las mucosas

Investigadores del Centro de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) han definido mecanismos mediados por una población de células del sistema inmune que pueden ser clave para **mejorar el diseño de nuevas vacunas frente a patógenos que nos invaden a través de la piel y las mucosas**, como el virus de la gripe, el herpes, la tuberculosis, el VIH-1, el dengue, el cólera o los virus emergentes que nos amenazan.

La mayoría de las vacunas actuales son administradas de forma parenteral, por vía intramuscular o subcutánea, y no son muy eficientes en la inducción de respuestas de linfocitos T $CD8^+$ memoria capaces de promover inmunidad protectora en la superficie de las mucosas o de la piel. Además, se ha demostrado que la inmunización en la piel, o intranasal con virus como el de la vacuna de la viruela (vaccinia), genera linfocitos T $CD8^+$ memoria residentes (Trm) en la piel y mucosas que son muy eficientes para evitar reinfecciones. Sin embargo, no se conoce cómo sucede este proceso y cuáles son sus requisitos. Ahora, el estudio, publicado en Immunity, revela que una población particular de células presentadoras de antígeno (células dendríticas) proporciona señales únicas para la inducción e instrucción de este tipo de memoria inmunológica. "**El estudio determina los factores diferenciales necesarios para mejorar aquellas vacunas diseñadas para inducir inmunidad celular de larga duración en los tejidos barrera, como la piel y las mucosas, a través de la generación los linfocitos Trm**. Además, identifica la diana celular a la que se debería dirigir la inmunización, un subtipo de células dendríticas. Por último, define algunas de las señales esenciales para estimular la generación de precursores de los linfocitos Trm" explica David Sancho, quien dirige el laboratorio de Inmunobiología del CNIC en el que se ha realizado el estudio.

Los linfocitos de memoria residente (Trm) 'hacen guardia' y responden rápidamente a la primera señal de reinfección allí donde se produzca

En este sentido, Salvador Iborra, primer autor de la investigación, comenta que "el sistema inmunológico tiene memoria y es capaz de recordar aquellos patógenos con los que se ha "tropezado" previamente. Esta capacidad se atribuye a los linfocitos T supervivientes de una infección o inmunización previa. Se sabe que un número de dichas células T de memoria están permanentemente circulando por el torrente sanguíneo y la linfa a la "caza" de nuevas infecciones para bloquearlas y proteger al organismo".

Estudios recientes han descrito los linfocitos de memoria que residen permanentemente en los tejidos, especialmente en aquellos expuestos a patógenos, como la piel o las mucosas. Y en los últimos años, indica Iborra, se ha demostrado que la generación de linfocitos T $CD8^+$ de memoria residente (Trm) es muy importante para la eficacia de las vacunas. "Los linfocitos Trm –afirma- 'hacen guardia' y están listos para responder rápidamente a la primera señal de reinfección allí donde se produzca; siendo esenciales para generar inmunidad frente a los virus que infectan a través de la piel o de las mucosas del hospedador". Sin embargo, a día de hoy no se sabe cómo diseñar vacunas que generen una respuesta potente de linfocitos Trm, reconocen los investigadores. La buena noticia es que ahora este grupo ha encontrado requerimientos específicos y necesarios para generar la población de linfocitos Trm.

La información puede ser clave para mejorar las vacunas frente a la mayoría de patógenos, que nos invaden a través de la piel y las mucosas, como la gripe, el herpes, la tuberculosis, el VIH-1, o los virus emergentes

Después de la infección o la vacunación, las células dendríticas presentan el antígeno a los linfocitos T para activarlos y generar así los precursores de memoria. Ahora, señalan, "hemos encontrado que hay un subtipo especial de células dendríticas (convencionales tipo 1) que está especializado en el procesamiento de las células infectadas y dañadas que produce las señales de activación óptimas para la generación de linfocitos Trm".

En una investigación previa publicada en The Journal of Clinical Investigation, los investigadores encontraron que los ratones deficientes en el receptor DNGR-1 (CLEC9A) no podían presentar adecuadamente el antígeno a los linfocitos en este subtipo de células dendríticas convencionales tipo 1. Ahora, comentan los investigadores, “hemos observado que la respuesta de los linfocitos de memoria circulante no se afecta en estos ratones con presentación deficiente en las células dendríticas convencionales tipo 1. Sin embargo, cuando analizamos la generación de la memoria en la piel y la mucosa pulmonar tras la infección con virus vaccinia o de la gripe vimos que había una reducción muy importante de la población de linfocitos Trm. Esto –explican- se tradujo en una menor protección frente a la vacunación, y demostraba que dichas células dendríticas y linfocitos Trm son fundamentales para una vacunación eficaz frente a diferentes virus”.

Los resultados del estudio determinan que la población de células dendríticas convencionales de tipo 1 que expresa DNGR-1 es “esencial durante la etapa temprana de activación del linfocito T virgen en el ganglio linfático”. Durante dicha etapa, dice David Sancho, las células dendríticas necesitan del receptor DNGR-1 para adquirir y procesar los antígenos de las células infectadas e instruyen y modulan la diferenciación de linfocitos Trm mediante ciertas señales específicas (citocinas como IL-12 e IL-15 o mediante señales coestimuladoras como CD24). “Dado el vasto número de patógenos que infectan al ser humano a través de la piel o de las mucosas (gripe, herpes, tuberculosis, VIH-1, zika, ébola y otros virus emergentes), es esencial diseñar vacunas que induzcan inmunidad celular de larga duración en estos tejidos barrera”. En un futuro, añade, los antígenos vacunales podrían ser dirigidos a esta población de células dendríticas y en concreto a uno de sus receptores específicos (DNGR-1). “El procesamiento a través de este receptor, en combinación con adyuvantes capaces de activar específicamente a esta población de células dendríticas y la ruta de inmunización adecuada, podría inducir este tipo de inmunidad asociada a piel o mucosas con mayor eficiencia”, concluye Sancho.

"Optimal generation of tissue-resident but not circulating memory T cells during viral infection requires crosspriming by DNGR-1^{+}dendritic cells". DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.08.019

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/immunity-identifican-mecanismos-clave-para-mejorar-diseno-actual-vacunas