

Mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells modulate T-cell phenotypes in allergic rhinitis

Las células madre mesenquimales procedentes de células madre pluripotentes inducidas humanas modulan fenotipos de células T en rinitis alérgica

Fu QL¹, Chow YY², Sun SJ¹, Zeng QX¹, Li HB¹, Shi JB¹, Sun YQ¹, Wen W¹, Tse HF², Lian Q^{2,3}, Xu G¹

¹Otorhinolaryngology Hospital, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong;

²Cardiology Division, Department of Medicine and Research Centre of Heart, Brain, Hormone, and Healthy Aging, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong;

³Eye Institute, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, China

Allergy. 2012;67:1215-22

Comentario: Carmen Rondón Segovia

Servicio de Alergología

Hospital Carlos Haya

Málaga

E-mail: carmenrs61@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmunológica propia de la rinitis alérgica (RA) y el asma se caracterizan por un desequilibrio T *helper* 2 (Th2) con inflamación eosinofílica, hipersecreción mucosa e hiperreactividad bronquial. En las últimas décadas se piensa que una insuficiente supresión por parte de las células T reguladoras (Tregs) es la causa de la excesiva activación de las células Th2. Por ello, una estrategia terapéutica capaz de revertir la respuesta Th2 mediante la transferencia adoptiva de células Tregs, células dendríticas tolerogénicas (DC) y células madre mesenquimales (MSC) sería de gran utilidad para el control de la enfermedad alérgica.

Las células madres pluripotentes inducidas humanas (iPSC) son un tipo de célula madre con elevada capacidad de autorregeneración y diferenciación en diversos tipos celulares, como las MSC. Estas son células multipotentes ubicuas y abundantes en médula ósea (BM) y tejido adiposo con elevado potencial reparador de tejidos. Las BM-MSC tienen, además, grandes capacidades inmunomoduladoras, que las convierten en candidatas terapéuticas atractivas para el control de enfermedades inflamatorias.

Las iPSC-MSC actúan mejorando la regeneración y atenuando la isquemia tisular, sin embargo se desconoce cuál es su contribución en la respuesta inmunológica con desequilibrio Th2 presente en la RA y el asma.

Este estudio comparó los efectos inmunomoduladores de las iPSC-MSC y las derivadas de médula ósea (BM-MSC) sobre la proliferación linfocitaria, fenotipos de células T y producción de citocinas en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en pacientes con RA, e investigó los posibles mecanismos moleculares subyacentes a las propiedades inmunomoduladoras de las iPSC-MSC.

MÉTODOS

Se estudiaron 22 pacientes con RA persistente con sensibilización a *D. Pteronyssinus* (CAP Der p1 positivo), y 34 controles sanos. Los pacientes suspendieron el tratamiento con antihistamínicos y corticoides intranasales 1 semana antes del estudio, y con corticoides sistémicos 3 meses antes.

Se realizaron cocultivos de PBMC con iPSC-MSC o BM-MSC en los que se evaluó la proliferación linfocitaria mediante ensayos de captación de 3H-thymidine (3H-TdR), carboxifluoresceína diacetato y succinimidil éster (CFDA-SE) assays, el fenotipo Treg mediante citometría de flujo y los niveles de citocinas mediante *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA). Las propiedades inmunomoduladoras de ambos tipos de MSC se evaluaron mediante NS398 y experimentos *transwell*.

El análisis estadístico de las Tregs entre grupos tratados con y sin MSC se realizó mediante t de Student de

muestras pareadas. Las comparaciones múltiples entre diferentes grupos se realizó mediante análisis de la varianza (ANOVA) y análisis *post hoc* de Tuckey; y las comparaciones entre dos grupos mediante t test de muestras independientes. Los valores de p inferior a 0,05 se consideraron significativos.

RESULTADOS

Las iPSC-MSC produjeron de forma estadísticamente significativa una inhibición dosis dependiente de la proliferación linfocitaria en PBMC, de forma similar a la observada en las BM-MSC.

Tanto las iPSC-MSC como las BM-MSC incrementaron de forma significativa la proporción de células Tregs en la subpoblación CD4+, lo que sugiere que las iPSC-MSC ejercen un efecto tolerogénico sobre la respuesta de células T. Un hallazgo interesante fue detectar que no existió diferencia significativa en la frecuencia de células Foxp3+CD4+Tregs entre los grupos iPSC-MSC y BM-MSC.

Para investigar el efecto inmunomodulador de las iPSC-MSC sobre el fenotipo de células T, se examinó los efectos de las iPSC-MSC y BM-MSC sobre la producción de citocinas (interferón γ [IFN- γ] representante del fenotipo Th1; interleucina 4 [IL-4], interleucina 5 [IL-5] e interleucina 13 [IL-13], representantes del fenotipo Th2, e interleucina 10 [IL-10], representante del fenotipo Treg)

en el sobrenadante de PBMC estimuladas con Der-1 mediante ELISA.

La adición al medio de iPSC-MSC o BM-MSC aumentó de forma significativa los niveles de IL-10 en los grupos de iPSC-MSC y BM-MSC comparados con el grupo control, reflejo del incremento de Treg, con un aumento significativamente mayor en el grupo iPSC-MSC. También observaron que en el grupo de iPSC-MSC se produjo un incremento significativamente mayor de IFN- γ , y una disminución de IL-4, IL-5 e IL-13 comparado con el control.

Las propiedades inmunomoduladoras de las iPSC-MSC y BM-MSC se asociaron a la producción de prostaglandina E2 (PGE2) y al contacto célula-célula.

COMENTARIO

Se trata de un interesante estudio que aprovecha las ventajas de la obtención de resultados a corto plazo que ofrece la realización de cultivos *in vitro* para investigar el efecto inmunomodulador de las iPSC-MSC sobre los fenotipos de células T de los pacientes con RA con sensibilización a Der p1.

En este trabajo se compara por primera vez el potencial de las iPSC-MSC y las BM-MSC en la modulación de la respuesta alérgica, arrojando luz sobre el uso clínico de las iPSC-MSC para la prevención de las enfermedades alérgicas de la vía aérea.

BIBLIOGRAFÍA

- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008;454:445-54.
- Kearley J, Barker JE, Robinson DS, Lloyd CM. Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after *in vivo* transfer of CD4+ CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent. *J Exp Med*. 2005;202:1539-47.
- Lian Q, Zhang Y, Zhang J, et al. Functional mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells attenuate limb ischemia in mice. *Circulation*. 2010;121:1113-23.
- Shi HZ, Qin XJ. CD4CD25 regulatory T lymphocytes in allergy and asthma. *Allergy*. 2005;60:986-95.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131:861-72.