

Revisión de tema

Papel de la vía de señalización Notch en la diferenciación de las células inmunes

Role of Notch signaling pathway in the differentiation of immune cells

Héctor Alejandro Serrano-Coll¹  [CvLAC](#)

Fecha correspondencia:

Recibido: noviembre 11 de 2016

Revisado: junio 26 de 2017.

Aceptado: junio 30 de 2017.

Forma de citar:

Serrano Coll HA. Papel de la vía de señalización Notch en la diferenciación de las células inmunes. CES Med 2017; 31(2): 155-162.

Open access

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: <http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.31.2.4>

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre el autor:

1 Médico, estudiante del doctorado en Ciencias de la salud de la Universidad CES.

Resumen

La vía de señalización Notch es una vía conservada evolutivamente y está involucrada en el control de diversos eventos durante el desarrollo de las células eucariotas. Esta vía se ha relacionado con la expresión y la diferenciación de las células inmunes, por lo tanto, su activación es fundamental en la expresión de la respuesta inmune innata y adquirida que permite a los mamíferos defenderse frente antígenos externos.

Palabras clave: Linfocitos T y B; Células dendríticas; Inmunidad; Receptor Notch.

Abstract

The Notch signaling pathway is evolutionarily preserved and is involved in the control of several events during the development of eukaryotic cells. This pathway has been linked to expression and differentiation of immune cells, therefore it's activation is critical in the expression of the innate immune and acquired response that allows mammals to defend themselves against external antigens.

Keywords: Lymphocytes T and B, Dendritic cells, Immunity, Notch receptor.

Introducción

La vía de señalización Notch es una vía conservada evolutivamente, la cual está involucrada en el control de diversos eventos durante el desarrollo de las células eucariotas como la proliferación, el crecimiento, la migración y la muerte celular programada (1). Esta vía se compone de receptores y ligandos Notch, así como de proteínas intracelulares encargadas de transmitir la señal Notch al núcleo de la célula (2).

Los receptores Notch en las células de los mamíferos tienen cuatro de estos receptores (Notch1-4), los cuales van a interactuar con cinco ligandos específicos presentes en células que guardan una estrecha relación con las células que expresan Notch. Estos ligandos pertenecen a la familia Jagged (Jagged 1-Jagged 2) y a la familia homóloga a Delta (DLL1-DLL3-DLL4) (2,3).

Los genes Notch tiene la capacidad de codificar receptores transmembranales de aproximadamente 300 kilodaltons (kDa) (4).

Inicialmente, estos genes codifican un polipéptido precursor o pre-receptor Notch, el cual sufre un primer procesamiento proteolítico en el aparato de Golgi, mediado por una convertasa de furina. Posteriormente, es transportado a la membrana de la célula donde se pueden distinguir tres dominios: *extracelular*, *intracitoplasmático* y *transmembranal*; este último permite la adhesión del receptor a la membrana de la célula (4,5).

La interacción de receptores Notch con ligandos específicos en otras células, induce la degradación proteolítica del dominio transmembranal. Esta degradación está mediada por la familia de proteasas (ADAM) y por gamma secretina del complejo multiprotéico de la presinilina (6) que permite la liberación de dominio intracitoplasmático del Notch, el cual se transloca al núcleo para unirse a factores transcripcionales, como el complejo transcripcional mediador RBPJ y a la proteína MAML1, formando así un complejo que induce la expresión de factores de transcripción que tienen actividad sobre múltiples promotores de genes, que permiten la generación de proteínas que promueven la expansión y diferenciación celular (7).

La vía de señalización Notch es una vía conservada evolutivamente, la cual está involucrada en el control de diversos eventos durante el desarrollo de las células eucariotas como la proliferación, el crecimiento, la migración y la muerte celular programada.

Vía de señalización Notch en el proceso de diferenciación de células inmunes

El proceso de diferenciación de las células inmunes inicia en la médula ósea con el paso de las células hematopoyéticas a células progenitoras pluripotenciales, las cuales se diferencian en dos líneas celulares: *células progenitoras linfoides comunes* (CPL) y *células progenitoras mieloides comunes* (CPM) (8).

Las células progenitoras linfoides comunes migran al timo para convertirse en linfocitos T CD4 y CD8, y para esto es necesario la interacción del receptor Notch1 presente en las células linfoides con ligandos DLL-4 ubicados en las células epiteliales del timo (9).

Esta interacción permite la activación de la vía de señalización Notch 1 que evita que estas células linfoides inmaduras pueda diferenciarse en células dendríticas (DC), en linfocitos B o en células mieloides (4); además, la activación de esta vía de señalización es crítica para que las células linfoides doblemente negativas puedan sobrevivir al proceso de β -selección, ya que Notch tiene una mayor actividad sobre las células T que expresan cadenas alfa (α) y beta (β), las cuales presentan el pre-receptor de la célula T (TBR) (10,11), que debe ser reconocido en esta etapa de selección negativa para que se continúe con el proceso de diferenciación celular.

Una vez finaliza la β -selección hay un cese en la actividad de esta vía de señalización para que Notch no genere nuevos reordenamientos en las cadenas β y evitar su actividad oncogénica. De esta manera, las células linfoides pueden seguir su proceso de maduración para convertirse en células linfoides doblemente positivas y luego diferenciarse en linfocitos TCD4 y TCD8 (12,13) (cuadro 1), que muestra el proceso de diferenciación de las células inmunes y el papel que juega la vía de señalización Notch.

En el bazo también se evidencia la actividad de esta vía de señalización, dado que a este órgano llegan las células B inmaduras que logran superar el proceso de selección negativa que ocurre en la médula ósea, en donde se eliminan aquellas células que expresan receptores de linfocitos B (BCR) que sean autorreactivos (14).

En el bazo, estas células van interactuar a través de su receptor Notch 2 con ligandos DLL-1 presentes en las células esplénicas de la zona marginal y en la zona

folicular madura. Esto permite la activación de la vía de señalización Notch-2 y la activación de factor transcripcional RBPJ y el factor nuclear kappa beta (NF-KB), lo cual facilita la diferenciación de esta células inmaduras en células B foliculares o marginales (15,16) (cuadro 1).

La expresión de las células linfoides innatas (CLI) parece estar influenciada por la vía de señalización Notch.

Las células dendríticas se derivan en células progenitoras mieloides comunes, que inicialmente dan lugar a células progenitoras de macrófagos y, posteriormente, a células pre-dendríticas (pre-DC, por sus siglas en inglés) en la médula ósea, las cuales posteriormente viajan al bazo, en donde interactúa el receptor Notch 2 pre-DC con ligandos DLL-1 presentes en las células estromales de la zona marginal esplénica, lo que permite la expresión de los factores CD8, CD11, ESAM, fundamentales para la diferenciación de estas células pre-DC en células dendríticas clásicas (cDC) y células dendríticas plasmocitoides (pDC).

Además, en la lámina propia del intestino también ocurre la activación de la vía de señalización Notch 2, lo que permite que las células dendríticas adquieran un fenotipo CD11b y CD 103, convirtiéndose de esta manera en células pre-dendríticas altamente especializadas en la captura y transporte de antígenos a los ganglios linfáticos mesentéricos que permite la expresión de linfocitos TCD4 secretores de IL-17(17) (cuadro 1).

Cuadro 1. Proceso de diferenciación de las células inmunes y papel de la vía de señalización Notch

Progenitor	Órgano	Interacción ligando-receptor Notch	Papel de la activación Notch	Célula inmune expresada
CPL	Timo	Notch 1 + DLL-4	Expresión TBR. Evitar la diferenciación en otras células inmunes. Superar el proceso de β -selección	Linfocitos T CD4 + CD8
CPL	Bazo	Notch 2 + DLL-1	Expresión del factor transcripcional RBPJ del NF-KB	Linfocitos B
CPM	Bazo	Notch 2+ DLL-1	Expresión de los factores CD8-CD11-ESAM	cDC-pDC

CPL: célula linfoide progenitora; CPM: célula mieloides progenitora; DLL: ligando Delta like-NF-B: factor nuclear -Kappa Beta; cDC: célula dendrítica clásica; pDC: célula dendrítica plasmocitoides. Tomado de refs. 4, 6,17

Vía de señalización Notch en el proceso de diferenciación de células inmunes innatas

La expresión de las células linfoides innatas (CLI) parece estar influenciada por la vía de señalización Notch. A partir de célula linfoide progenitora se generan tres grupos de células linfoides innatas, las cuales son dependientes de patrón inmune que expresan Th1, Th2 o Th17 (18,19). Las células *natural killer* (NK) son células linfoides innatas del grupo 1 y son células citotóxicas fundamentales en la expresión de la respuesta Th1. DeHart *et al.* (20), demuestran in vitro que la vía de señalización Notch es capaz de inducir el desarrollo de células NK; sin embargo, Nozad *et al.*(21), evidencian, in vivo, que la células NK se desarrollan independientemente de la señalización Notch. Algunos autores han evidenciado que Notch puede mejorar la expresión de interferón gamma (IFN- γ) por parte de las células NK, lo que sugiere que esta vía de señalización juega un rol importante en la activación de los mecanismos efectores de las células NK maduras (22) (cuadro 2).

Cuadro 2. Diferenciación de las células inmunes innatas

Célula progenitora	Factores asociados	Célula inmune innata
CPL	No está dilucidado el papel de Notch	Natural Killer
CPL	ROR- α -Notch	Nuocitos
CPL	ROR- γ τ -ARH-Notch	Células secretoras IL-17. NKp46. Células inductoras de tejido linfoide

CPL: célula progenitora linfoide; ARH: receptor aril-hidrocarburos. Referencias 20, 22,25

La expresión de los receptores Notch 1 y 2 y su interacción con ligandos DLL-1 son fundamentales en la expresión de la respuesta Th1 y por ende juegan un rol importante en la defensa contra gérmenes intracelulares.

En el grupo 2 de células linfoides innatas están los nuocitos, que son células innatas que aumentan dramáticamente su número en respuesta a IL- 25 e IL-33, juegan un papel crítico en las infecciones por helmintos y están involucrados en procesos inflamatorios de origen alérgico en la vía aérea. En la expresión de estas células innatas juegan un rol preponderante los receptores huérfanos ROR- α , y se ha demostrado que la vía de señalización Notch juega un papel clave en la expresión de estas células innatas (23,24) (cuadro 2).

En el grupo 3 destacan tres linajes celulares: las *células secretoras de IL-17*, las *células NKp46 productoras de IL-22* y las *células que inducen la formación de tejido linfoide*. Estas células están ubicadas en pulmón e intestino, se encargan de reforzar la barrera epitelial y ayudan a mantener la homeostasis de la microbiota intestinal (25,26).

Para la expresión génica de las CLIs-3 es importante la expresión de genes que codifican la transcripción de los receptores huérfanos ROR- γ τ , el receptor de aril hidrocarburos (ARH) y la activación de la vía de señalización Notch, los cuales permiten, no sólo la expresión de esta línea celular, sino una adecuada síntesis de citoquinas (27) (cuadro 2).

Vía de señalización Notch en el desarrollo de células T con patrón Th1, Th2 y Th17

Las células T inmaduras a través de su receptor Notch 1 o 2 interactúan con ligandos *Delta like* (DLL1-DLL4) presentes en las células presentadoras de antígenos, lo cual induce la liberación y la translocación al núcleo del dominio intracitoplasmático del receptor Notch que se une al NF-KB y a la familia de proteínas (p50-p65), induciendo la expresión de INF- γ , y la diferenciación de esta célula T inmadura a una célula T con patrón Th1 (4,28). Boonyatecha *et al.* evidencian que la activación de la vía de señalización Notch regula la expresión de IL-12, citoquina encargada de promover la respuesta inmune Th1 (29).

La expresión de los receptores Notch 1 y 2 y su interacción con ligandos DLL-1 son fundamentales en la expresión de la respuesta Th1 y por ende juegan un rol importante en la defensa contra gérmenes intracelulares (30). Auderset *et al.* estudian un grupo de ratones infectados con *Leishmania major*, los cuales no expresaban los receptores Notch 1 y 2 en la superficie de sus células T, y evidencian que es necesario la presencia de algunos de estos receptores para la expresión de células T con patrón Th1 y de INF- γ , necesarios para eliminar los parásitos y curar las lesiones (31).

Para la expresión de células T con patrón Th2 es importante la interacción del receptor Notch 1 o 2 presentes en la célula T con ligandos Jagged 1 o Jagged 2 presentes

en la CPA. Esta interacción promueve la liberación y la translocación al núcleo del dominio intracitoplasmática de Notch y su posterior unión al complejo transcripcional RBPJ, a co-activadores y a promotores la proteína de unión GATA 3 (exón 1a), permitiendo la expresión de esta proteína que es el regulador maestro de las células Th2, dado que esta proteína induce la expresión de los loci de IL-4 citoquina que es fundamental en la expresión de una célula T con patrón Th2 (4,32,33).

En la diferenciación de linfocitos T vírgenes hacia un patrón efector Th17, la vía de señalización Notch también es relevante, dado que la interacción del receptor Notch 1 o 2 ubicados en el linfocito T con ligandos DLL-4 en la CPA, favorecen la expresión en el linfocito T del factor transcripcional ROR γ t, facilitando así la diferenciación del linfocito T hacia un patrón Th17 secretor de IL-17, IL-21, IL-22 (34).

Conclusiones

El estudio de esta vía de señalización ha jugado un rol importante para comprender los procesos de diferenciación y expresión de las células inmunes, por lo tanto, ahondar sobre las repercusiones inmunológicas de esta vía de señalización podrían ser claves para mejorar el entendimiento de las enfermedades infecciosas causadas, tanto por microorganismos intracelulares como extracelulares, y así poder relacionarlos con fallos inmunológicos que ocurren en el hospedero.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Santos L, León MF, Marino E. Vía de señalización Notch y nuevas estrategias para el tratamiento de cáncer. *Salud Pública de México*. 2006;48(2):155-65.
2. Bi P, Kuang S. Notch signaling as a novel regulator of metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(5):248-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25805408>
3. Crabtree JS, Singleton CS, Miele L. Notch Signaling in Neuroendocrine Tumors. *Front Oncol*. 2016;6:94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830836/>
4. Radtke F, MacDonald HR, Tacchini-Cottier F. Regulation of innate and adaptive immunity by Notch. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(6):427-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665520>
5. Li X-Y, Zhai W-J, Teng C-B. Notch Signaling in Pancreatic Development. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1). <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/1/48>
6. Gu Y, Masiero M, Banham AH. Notch signaling: its roles and therapeutic potential in hematological malignancies. *Oncotarget*. 2016. 17;7(20):29804-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934331>
7. Borggreffe T, Lauth M, Zwijsen A, Huylebroeck D, Oswald F, Giaimo BD. The Notch intracellular domain integrates signals from Wnt, Hedgehog, TGF β /BMP and hypoxia pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(2):303-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26592459>

Ahondar sobre las repercusiones inmunológicas de esta vía de señalización podría ser clave para mejorar el entendimiento de las enfermedades infecciosas.

8. Kreslavsky T, Gleimer M, Miyazaki M, Choi Y, Gagnon E, Murre C, et al. β -Selection-induced proliferation is required for $\alpha\beta$ T cell differentiation. *Immunity*. 2012;37(5):840-53. <https://f1000.com/prime/717965030>
9. Billiard F, Kirshner JR, Tait M, Danave A, Taheri S, Zhang W, et al. Ongoing Dll4-Notch signaling is required for T-cell homeostasis in the adult thymus. *Eur J Immunol*. 2011; 41(8):2207-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21598246>
10. Shah DK, Zúñiga-Pflücker JC. An overview of the intrathymic intricacies of T cell development. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2014; 192(9):4017-23.
11. Van de Walle I, Waegemans E, De Medts J, De Smet G, De Smedt M, Snauwaert S, et al. Specific Notch receptor-ligand interactions control human TCR- $\alpha\beta/\gamma\delta$ development by inducing differential Notch signal strength. *J Exp Med*. 2013; 210(4):683-97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3620353/>
12. Germain RN. T-cell development and the CD4-CD8 lineage decision. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2(5):309-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12033737>
13. Iáñez -Pareja E. Curso de inmunología general: Maduración, activación y diferenciación de los linfocitos T [Internet]. [citado 29 de junio de 2016]. Disponible en: https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_11.htm
14. Gamberale R. Ontogenia B: el delicado equilibrio entre la diversidad y la auto-inmunidad. septiembre de 2004 [citado 30 de junio de 2016];(3). Disponible en: www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar
15. Moran ST, Cariappa A, Liu H, Muir B, Sgroi D, Boboila C, et al. Synergism between NF-kappa B1/p50 and Notch2 during the development of marginal zone B lymphocytes. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2007; 179(1):195-200.
16. Santos MA, Sarmiento LM, Rebelo M, Doce AA, Maillard I, Dumortier A, et al. Notch1 engagement by Delta-like-1 promotes differentiation of B lymphocytes to antibody-secreting cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(39):15454-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878313>
17. Lewis KL, Caton ML, Bogunovic M, Greter M, Grajkowska LT, Ng D, et al. Notch2 receptor signaling controls functional differentiation of dendritic cells in the spleen and intestine. *Immunity*. 2011; 35(5):780-91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018469>
18. Gentek R, Munneke JM, Helbig C, Blom B, Hazenberg MD, Spits H, et al. Modulation of Signal Strength Switches Notch from an Inducer of T Cells to an Inducer of ILC2. *Front Immunol*. 2013;4:334. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155745>
19. Li Z, Hodgkinson T, Gothard EJ, Boroumand S, Lamb R, Cummins I, et al. Epidermal Notch1 recruits ROR γ (+) group 3 innate lymphoid cells to orchestrate normal skin repair. *Nat Commun*. 2016;7:11394. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27099134>
20. DeHart SL, Heikens MJ, Tsai S. Jagged2 promotes the development of natural killer cells and the establishment of functional natural killer cell lines. *Blood*. 2005; 105(9):3521-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15650053>

21. Nozad Charoudeh H, Tang Y, Cheng M, Cilio CM, Jacobsen SEW, Sitnicka E. Identification of an NK/T cell-restricted progenitor in adult bone marrow contributing to bone marrow- and thymic-dependent NK cells. *Blood*. 2010; 116(2):183-92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421450>
22. Felices M, Ankarlo DEM, Lenvik TR, Nelson HH, Blazar BR, Verneris MR, et al. Notch signaling at later stages of NK cell development enhances KIR expression and functional maturation. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2014; 193(7):3344-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172483>
23. Wong SH, Walker JA, Jolin HE, Drynan LF, Hams E, Camelo A, et al. Transcription factor ROR α is critical for nuocyte development. *Nat Immunol*. 2012; 13(3):229-36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22267218>
24. Yang Q, Monticelli LA, Saenz SA, Chi AW-S, Sonnenberg GF, Tang J, et al. T cell factor 1 is required for group 2 innate lymphoid cell generation. *Immunity*. 2013; 38(4):694-704. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029843/>
25. Viant C, Rankin LC, Girard-Madoux MJH, Seillet C, Shi W, Smyth MJ, et al. Transforming growth factor- β and Notch ligands act as opposing environmental cues in regulating the plasticity of type 3 innate lymphoid cells. *Sci Signal*. 2016;9(426):ra46.
26. Possot C, Schmutz S, Chea S, Boucontet L, Louise A, Cumano A, et al. Notch signaling is necessary for adult, but not fetal, development of ROR γ t(+) innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. octubre de 2011;12(10):949-58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21909092>
27. Chea S, Perchet T, Petit M, Verrier T, Guy-Grand D, Banchi E-G, et al. Notch signaling in group 3 innate lymphoid cells modulates their plasticity. *Sci Signal*. 2016;9(426):ra45.
28. Amsen D, Blander JM, Lee GR, Tanigaki K, Honjo T, Flavell RA. Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells. *Cell*. 2004; 117(4):515-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137944>
29. Boonyatecha N, Sangphech N, Wongchana W, Kueanjinda P, Palaga T. Involvement of Notch signaling pathway in regulating IL-12 expression via c-Rel in activated macrophages. *Mol Immunol*. 2012; 51(3-4):255-62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22463790>
30. Radtke F. *Notch Regulation of the Immune System*. Springer Science & Business Media; 2012. 192 p.
31. Auderset F, Schuster S, Coutaz M, Koch U, Desgranges F, Merck E, et al. Redundant Notch1 and Notch2 signaling is necessary for IFN γ secretion by T helper 1 cells during infection with *Leishmania major*. *PLoS Pathog*. 2012;8(3):e1002560. <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002560>
32. Amsen D, Antov A, Jankovic D, Sher A, Radtke F, Souabni A, et al. Direct regulation of Gata3 expression determines the T helper differentiation potential of Notch. *Immunity*. 2007; 27(1):89-99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658279>

33. Amsen D, Spilianakis CG, Flavell RA. How are T(H)1 and T(H)2 effector cells made? *Curr Opin Immunol.* 2009; 21(2):153-60.
34. Mochizuki K, He S, Zhang Y. Notch and inflammatory T-cell response: new developments and challenges. *Immunotherapy.* 2011; 3(11):1353-66.