

Células T residentes de memoria y dermatología



Beatriz Pérez Suárez

Médico especialista en dermatología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.
Profesora asociada de Dermatología. Universidad Católica San Antonio. Murcia.

La mayoría de las células efectoras tienen una función de defensa inmunitaria y una vida corta, muriendo tras la desaparición del antígeno que las ha estimulado, pero algunas de ellas se transforman en células T de memoria. Las **células T de memoria residentes en tejidos** (TRM; del inglés, *tissue-resident memory*) son un subtipo de **células T no circulantes, que se mantienen durante largos períodos de tiempo en tejidos periféricos** tanto mucosos como epiteliales, **sin recircular por el torrente sanguíneo**, convirtiéndose en la **primera línea de defensa adaptativa celular**, pudiendo, además, activar tanto el sistema innato como el adaptativo. Se encuentran en la piel, el tracto gastrointestinal, el cerebro, el páncreas o los pulmones. Hay dos tipos de TRM: las CD8+, abundantes en la epidermis psoriásica, y las CD4+, localizadas en la dermis perivascular y con alto potencial proliferativo. Las TRM, típicamente, expresan receptores de las quimiocinas de tipo 8 (CCR8; del inglés, *chemokine receptor 8*) y el antígeno linfocitario cutáneo (CLA; del inglés, *cutaneous lymphocyte antigen*), pero también muestran positividad para los antígenos CD (antígenos de diferenciación; del inglés, *cluster of differentiation*) CD69, CD103, CD49a y CD122 y el receptor de muerte programada PD-1 (del inglés, *programmed death-1*); por el contrario, tienen regulados a la baja los receptores importan-

tes para la recirculación a través de la sangre CCR7 y el receptor de la esfingosina 1-fosfato S1P1 (del inglés, *sphingosine 1-phosphate*). El CD69 es responsable de la retención de estas TRM en los tejidos periféricos, y el CD103 es un ligando de la E-cadherina, expresada por las células epiteliales de dichos tejidos, lo que explica la retención de estas células y la ausencia de circulación¹. Así, se trata de células que **desempeñan un importante papel como centinelas y efectoras para la defensa** de agresiones cuya vía de entrada sea la piel.

Entre las funciones de las TRM, destaca la producción de una respuesta inmunitaria local rápida tras la infección o vacunación y pueden sobrevivir activadas en la piel lesional, al menos, seis meses tras la agresión cutánea², pero, **en condiciones patológicas, pueden proliferar tras una sensibilización a autoantígenos, produciendo enfermedades autoinmunitarias**, entre ellas, **la psoriasis, el vitíligo o el lupus**.

PSORIASIS

Las TRM CD8+, en la psoriasis, expresan el receptor de la interleucina IL-23 y son capaces de producir las citocinas proinflamatorias IL-17 y 22, incluso

meses tras la resolución clínica de las placas³. Esto podría explicar la recurrencia de las placas de psoriasis en las mismas localizaciones, así como el fenómeno de Koebner. Se ha visto que los estímulos físicos pueden inducir tanto la acumulación de TRM como su reactivación y, así, hay estudios que han demostrado que la piel intacta de dermatosis inflamatorias es diferente a la piel sana, ya que presenta una expresión elevada de genes regulatorios del sistema inmunitario y de citocinas y moléculas de adhesión⁴. Un dato importante es la correlación directamente proporcional del número de TRM en pacientes con psoriasis en placas y la duración de la enfermedad. En cambio, no se ha encontrado relación entre la cantidad de TRM y la gravedad de la psoriasis, medida por el índice de intensidad y extensión de la psoriasis (PASI; del inglés, Psoriasis Area and Severity Index), el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA; del inglés, Body Surface Area) o el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI; del inglés, Dermatology Life Quality Index)⁵. Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad del tratamiento precoz de la psoriasis para disminuir la «huella molecular» de esta enfermedad e intentar reducir el número de recurrencias. Todavía deben realizarse más estudios para valorar cuáles son los tratamientos que más reducirán este tipo de células, además de las placas clínicas.

VITÍLIGO

Las lesiones cutáneas del vitíligo se producen por un descenso en el número de melanocitos, y su proliferación más lenta y la activación patológica de linfocitos T cooperadores (T_h ; del inglés, *T helper*) T_h CD4+, T_h 1 y T_h 17 parece estar implicada en esta enfermedad. Las TRM se diferencian tras un estímulo dependiente de antígenos sobre las células *T naïve*, y comienzan a dividirse cuando vuelven a contactar con dicho antígeno, formando, así, nuevos conjuntos celulares, que pueden permanecer en el tejido de varios meses a años tras la desaparición del desencadenante. Esta habilidad puede resultar

dañina, ya que se ha demostrado que las TRM pueden multiplicarse durante un proceso inflamatorio sin que exista un patógeno, contribuyendo a la patogénesis de varias enfermedades autoinmunitarias⁶.

Asimismo, se ha descubierto que las lesiones de vitíligo tienen también tendencia a recurrir en los lugares afectados antes del tratamiento repigmentante⁷. Esto quedaría explicado por la presencia de TRM en dichas localizaciones, las cuales, debido a su capacidad de segregar perforina, interferón gamma y granzima B, tienen un efecto citotóxico y apoptótico en los melanocitos. Además, estas TRM se sospecha que pueden inhibir la producción y regeneración de melanocitos, bloqueando las células T reguladoras, que tienen un papel fundamental para estimular células madre del folículo piloso⁸.

Estos recientes hallazgos abren las puertas a nuevos tratamientos basados en la correcta regulación de las TRM que puedan ayudar a los pacientes con vitíligo.

LUPUS CUTÁNEO

En el lupus cutáneo, las TRM halladas son CD4+ y se cree que son las responsables de las lesiones dermatológicas diferentes que presenta cada subtipo de lupus. Así, en un estudio reciente⁹, se ha encontrado un aumento estadísticamente significativo de este tipo de células en el lupus discoide y subagudo frente al lupus eritematoso agudo. Estos hallazgos apuntan a que las TRM CD4+ tienen un papel crucial en las lesiones persistentes de este tipo de lupus cutáneo y podrían ser un marcador para discriminar a estos pacientes frente a los de lupus agudo.

CONCLUSIONES

El hallazgo de TRM en diversos trastornos dermatológicos inflamatorios mejora la comprensión de

estas enfermedades y explica, aunque sea parcialmente, los fenómenos de **persistencia, recurrencia y Koebner**, aunque todavía es necesario realizar más investigaciones que diluciden mejor su papel. Otro aspecto importante es que **la resolución clínica de las lesiones puede no controlar la enfermedad si hay persistencia de inflamación a nivel molecular**. El conocimiento y la comprensión de los mecanismos responsables del desarrollo y evolución de estas enfermedades podrá abrir la puerta a nuevas estrategias terapéuticas más eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eyerich K, Weisenseel P, Pinter A, Schäkel K, Asadullah K, Wegner S, et al. IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). *BMJ Open*. 2021;11(9):e049822.
2. Jian X, Clark RA, Liu L, Wagers AJ, Fuhlbrigge RC, Kupper TS. Skin infections generates non-migratory memory CD8+T(RM) cells providing global skin immunity. *Nature*. 2012;483(7388):227-31.
3. Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Kasprowicz-Furmańczyk M, Placek W. Immunological memory of psoriatic lesions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):625.
4. Chen L, Shen Z. Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in recurrence of inflammatory skin disorders. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(1):64-75.
5. Kasprowicz-Furmańczyk M, Czerwińska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Assessment of the tissue resident memory cells in lesional skin of patients with psoriasis and in healthy skin of healthy volunteers. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):11251.
6. Khalil S, Bardawil T, Kurban M, Abbas O. Tissue-resident memory T cells in the skin. *Inflamm Res*. 2020;69(3):245-54.
7. Frączek A, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. The role of TRM cells in the pathogenesis of vitiligo-A review of the current state of the art. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3552.
8. Boniface K, Seneschal J. Vitiligo as a skin memory disease: the need for early intervention with immunomodulating agents and a maintenance therapy to target resident memory T cells. *Exp Dermatol*. 2019;28(6):656-61.
9. Zhao Z, Zhu H, Li Q, Liao W, Chen K, Yang M, et al. Skin CD4+ Trm cells distinguish acute cutaneous lupus erythematosus from localized discoid lupus erythematosus/subacute cutaneous lupus erythematosus and other skin diseases. *J Autoimmun*. 2022;128:102811.