



## EL PERFIL DE LAS SUBPOBLACIONES DE CÉLULAS DENDRÍTICAS Y MONOCITOS CIRCULANTES DISCRIMINA EL TIPO Y EL ESTADO DE LA MUCOSA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

L. Ortega Moreno<sup>1,2</sup>, S. Fernández-Tomé<sup>2</sup>, M. Chaparro<sup>1,2,3</sup>, A.C. Marín<sup>2,3</sup>, I. Mora-Gutiérrez<sup>2</sup>, C. Santander<sup>1,2,3</sup>, M. Baldan-Martín<sup>2,3</sup>, J.P. Gisbert<sup>1,2,3</sup> y D. Bernardo<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>4</sup>Mucosal Immunology Lab. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), CSIC-Universidad de Valladolid.

### Resumen

**Introducción:** Las células dendríticas intestinales (CD) y los macrófagos regulan la homeostasis intestinal y juegan un papel importante en el comienzo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, el perfil de sus precursores circulantes (CD y monocitos) en la EII no ha sido descrito en profundidad. Nuestro objetivo fue caracterizar las subpoblaciones de CD y monocitos en controles sanos (CS) y en pacientes con EII para poder comprender su potencial implicación en la patogénesis de la EII.

**Métodos:** Se reclutaron 18 CS y 64 pacientes con EII. Los pacientes con EII se categorizaron mediante endoscopia en enfermedad de Crohn (EC), activa (ECa) o quiescente (ECq) según su índice endoscópico (SES-CD) y en colitis ulcerosa (CU) activa (CUa) o quiescente (CUq) según el índice de Mayo. Las CD convencionales tipo 1 (cCD1) y tipo 2 (cCD2), las CD plasmacitoides (pCD), los monocitos clásicos, no clásicos e intermedios circulantes se identificaron mediante citometría de flujo y se caracterizó la expresión de 18 marcadores de activación y de migración (b7, CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCRL1, CD40, CD86, CD137L, CD274 (PD-L1), CLA, CXCR1, CXCR3, ICOSL, HLA-DR) en cada subpoblación. Las asociaciones entre los marcadores y la presencia, el tipo y el grado de actividad de EII se evaluaron por regresión logística. Se realizaron análisis de discriminación canónica para clasificar a los pacientes en su correspondiente categoría endoscópica.

**Resultados:** El análisis canónico discriminante de los 18 marcadores realizado en las subpoblaciones de CD y monocitos separó a los pacientes en los distintos grupos del estudio (CS, ECa, ECq, CUa y CUq). La expresión de CCRL1, CCR3 y CCR5 en las cCD1, de CCRL1 en los monocitos no clásicos y de CCR9 y b7 en los monocitos clásicos se asoció fuertemente a la presencia de EII. En el caso de la expresión de CCR3 en ECa, el odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%) fue de 2,29 (1,11-4,75) mostrando una fuerte asociación con la actividad de estos pacientes. La expresión de CCRL1 en cCD1 y en monocitos no clásicos mostró un OR (IC95%) de 0,23 (0,08-0,66) y de 0,52 (0,28-0,95) en CUa, respectivamente. Para CUq, CCR5 en cCD1 y b7 en monocitos clásicos se obtuvo un OR (IC95%) de 0,10 (0,01-0,83) y 0,56 (0,34-0,90), respectivamente. CCR9 se asoció inversamente a ECq con un OR (IC95%) de 0,64 (0,46-0,89) en la subpoblación de monocitos clásicos. Además los mismos marcadores, excluyendo a b7, se asociaron con EII al considerar en conjunto todas las subpoblaciones de CD y monocitos.

**Conclusiones:** Las diferencias en la expresión de los marcadores de migración CCR3, CCR5, CCR9, b7 y del receptor CCRL1 en las subpoblaciones de CD y monocitos circulantes de los distintos grupos de pacientes sugiere la presencia de diferencias constitutivas subyacentes a la patogénesis de la EII, tanto en EC como en CU, que dependen del estado de la mucosa.