

# Leucemia monoblástica aguda VS Leucemia de células dendríticas mieloides

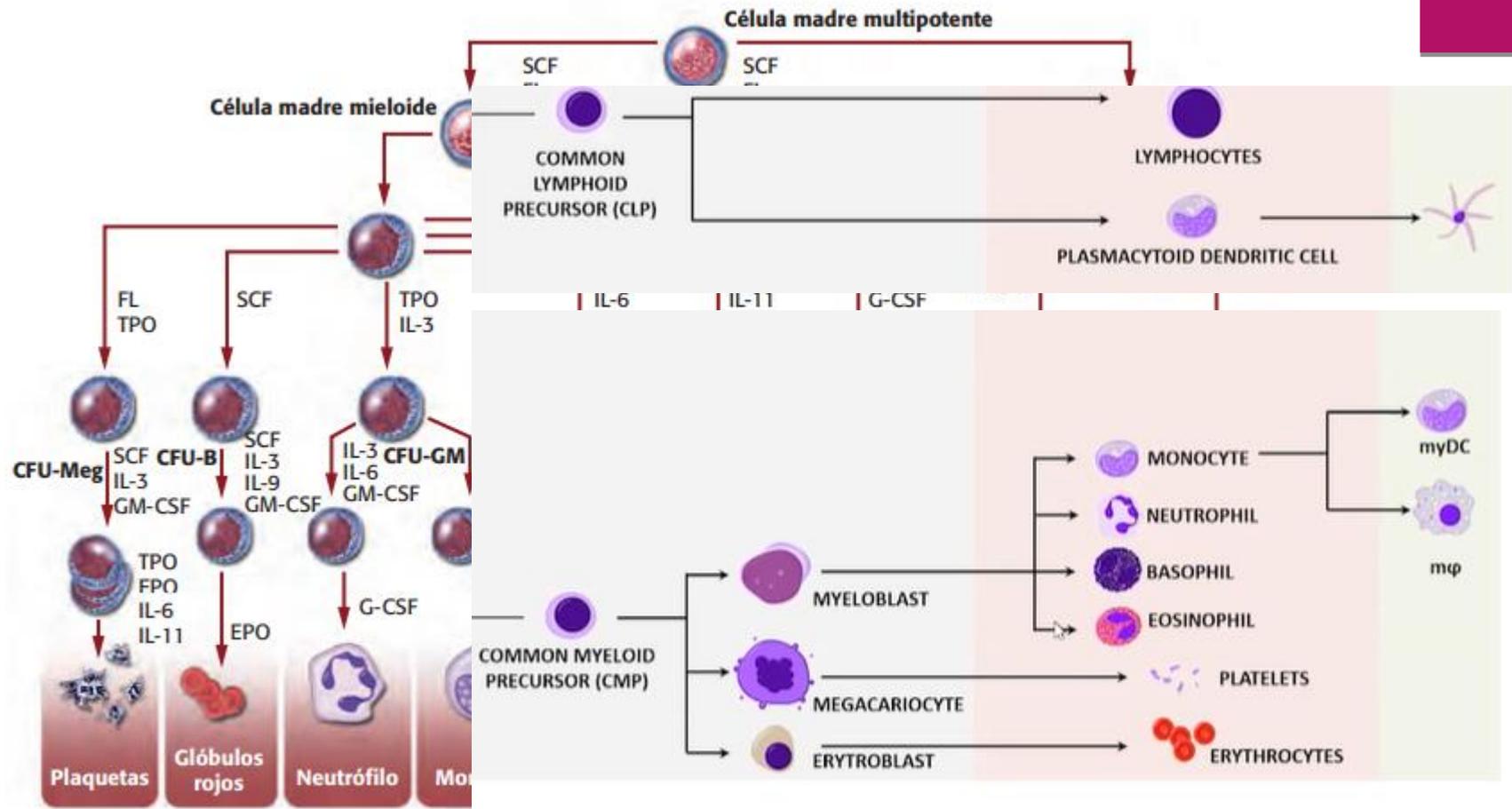
PAULA AMAT MARTÍNEZ

HOSPITAL CLINICO UNIVERISITARIO DE VALENCIA

GRUPO CITOMETRÍA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

NOVIEMBRE 2021





## 1924 Aschoff y Kiyona Sistema Reticuloendotelial

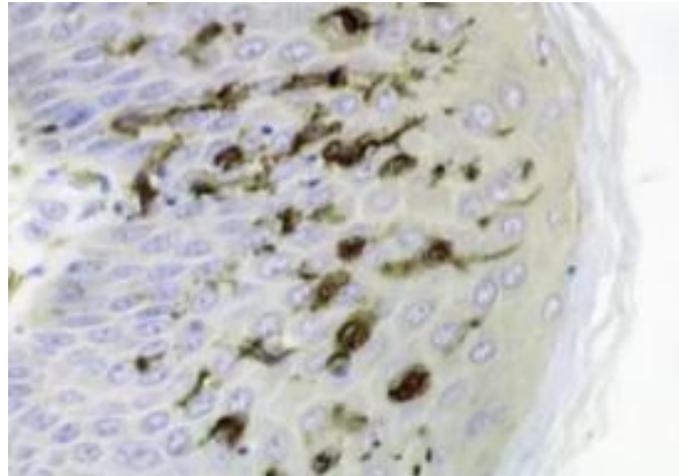
Células capaces de desplazarse, fagocitar y destruir o almacenar sustancias extrañas:

- Macrófagos
- Polimorfonucleares
- Células endoteliales

## 1969 Van Furth Sistema Mononuclear Fagocítico

Células mononucleadas, altamente fagocíticas

## Actualidad



# Células del sistema mononuclear fagocítico

## **Médula ósea**

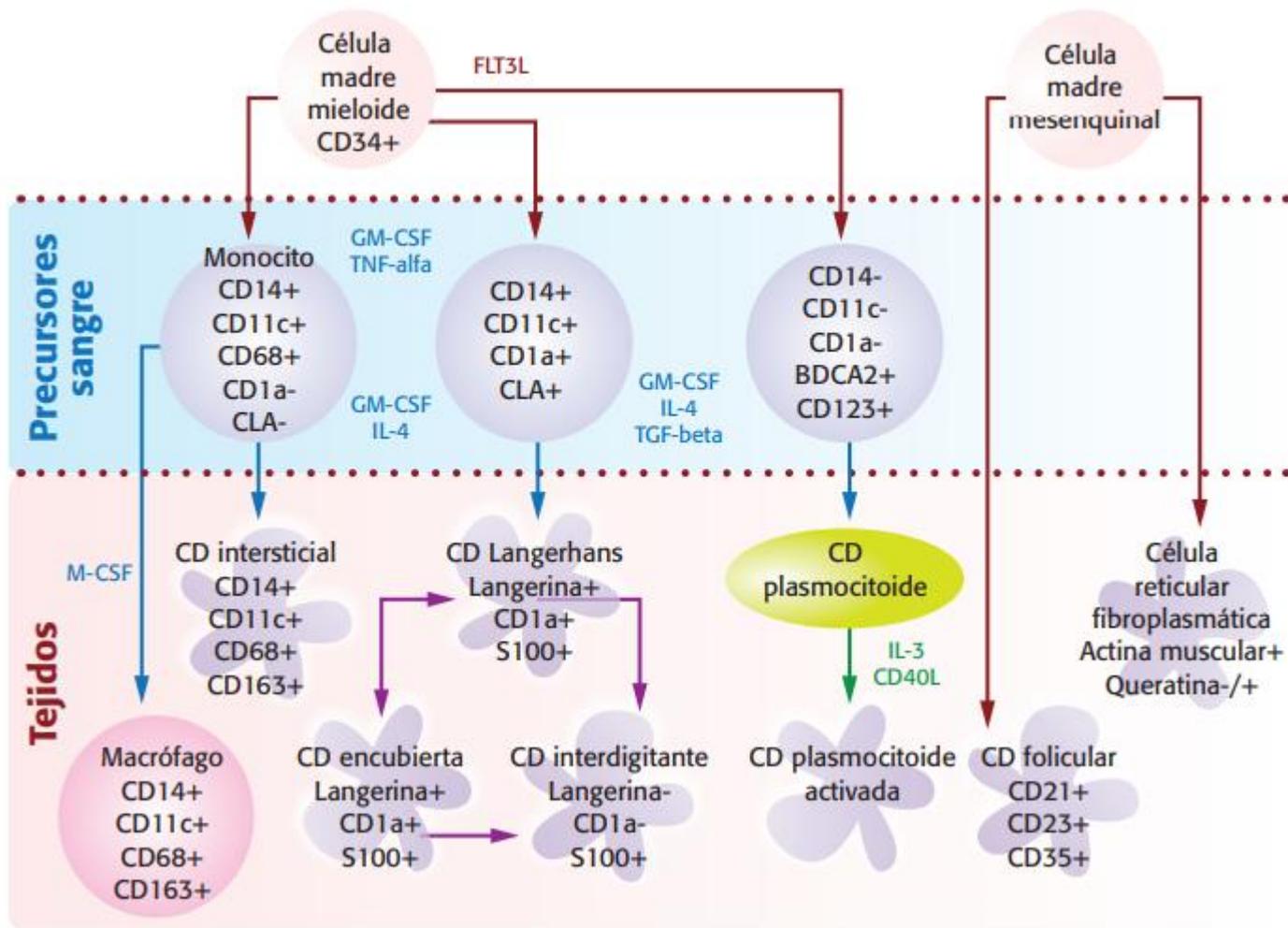
- Monoblasto
- Promonocito
- Monocito
- Células precursoras dendríticas

## **Sangre periférica**

- Monocitos

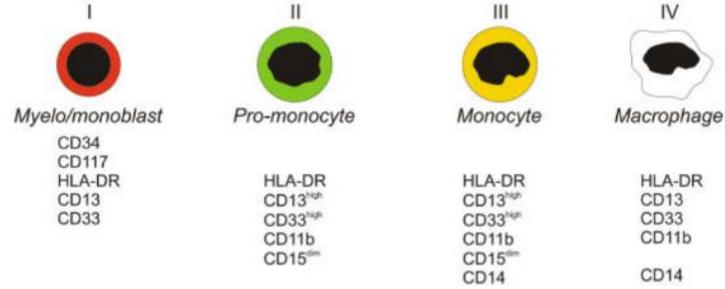
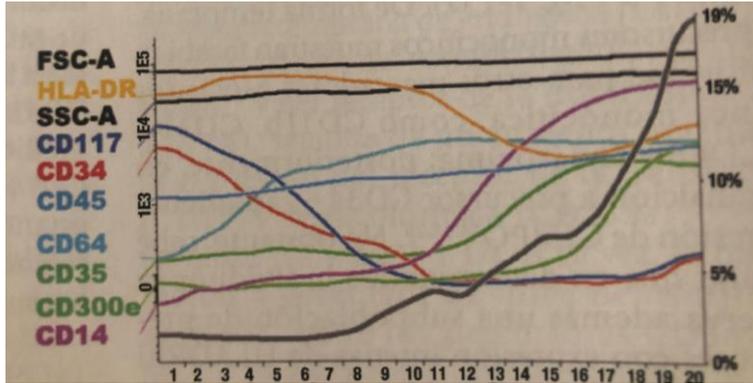
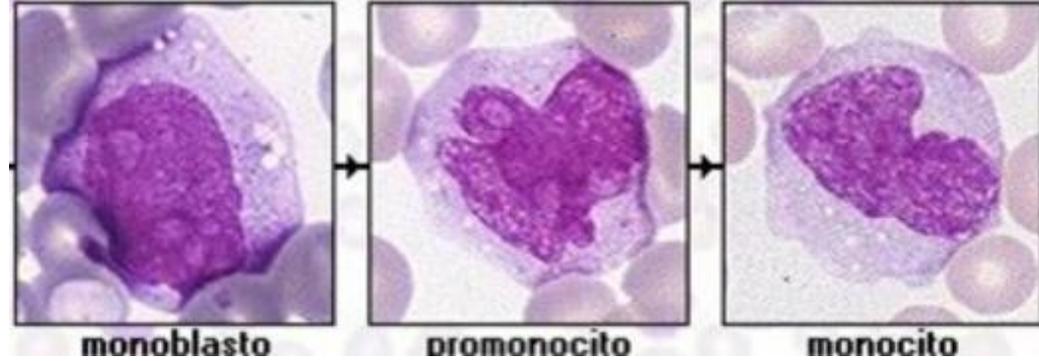
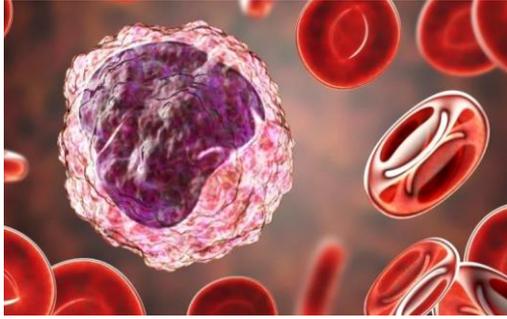
## **Tejidos**

- Médula ósea (macrófagos y osteoclastos)
- Macrófagos intestinales
- Sistema nervioso central (microglía)
- Hígado (células de Kupffer)
- Pulmón (células intersticiales y alveolares)
- Ganglio linfático (células dendríticas interdigitantes, células dendríticas intersticiales, células dendríticas foliculares)
- Piel (células de Langerhans)
- Macrófagos esplénicos
- Macrófagos sinoviales (células de tipo A)
- Macrófagos del riñón
- Macrófagos de la leche
- Macrófagos del aparato reproductor (testículo y ovario)
- Macrófagos de las serosas (peritoneo, pleura)



		Plasmacyt. DCs	Myeloid DCs		CD16+ DCs	Monocytes
			CD1c+	CD141+		
HLA molecules	HLADR	++/+++	+++	+++	++	+
C' receptors	CD11c	-	+++	++	+++	+++
	CD11b	-	-	-	-	+++
	CD35	-	-	-	-/+	+
	CD88	-	-	-	+	+
Ig receptors	CD16	-	-	-	+	-
	CD32	-	+	-	+	++
	CD64	-	-	-	-	+
Adhesion and co-stimulatory molecules	CD62L	+	+	+	-	+
	CD2	+	++	-	-	-
	CD4	++	+	+	+	+
	CD5	-	-	+ / ++	-	-
	CD22	+	+	+	-	-
	CD40	-/+	+	+	+	+
	CD86	-	+	+	++	+
Cytokine receptors	CD123	+++	+ / ++	-	+ / ++	+ / ++
	CD116	-	- / +	- / +	-	- / +
Receptors for danger-signals	CD14	-	-	-	+d	++
	CD205	++	++	+++	+	++
	CD209 (DC-SIGN)	-	-	-	+	-
	CD303 & CD304	+	-	-	-	-
Homing receptors	CLA	+	++	++	-	+
Myeloid Ags	CD13	-	++	++	++	++
	CD33	-	+++	+++	++	+++
	CyMPO	-	-	-	-	+ / ++
	CyLysozyme	-	-	-	-	+

# Monocito

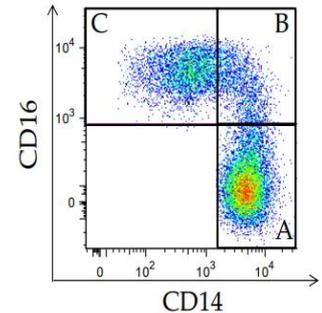


# Monocito

Monocitos clásicos (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>): subpoblación de mayor tamaño y complejidad de núcleo, mayor capacidad de fagocitosis y productora de ROS in-vitro. Mayor respuesta frente a agonistas de TLR-2 y 4.

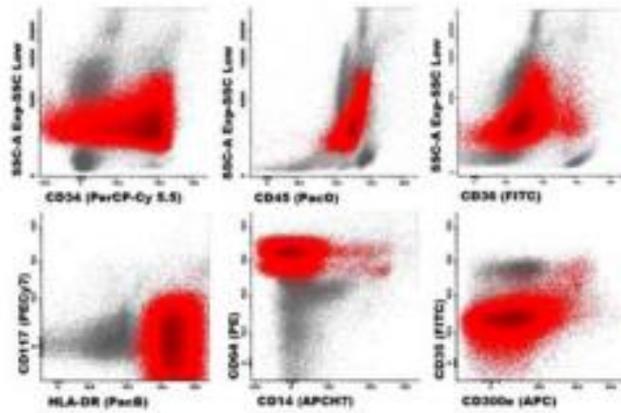
Monocitos intermedios (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>): características intermedias entre las tres subpoblaciones en cuanto a tamaño y complejidad, mayor expresión en membrana de MHCII.

Monocitos no clásicos (CD14<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>): subpoblación más sencilla y pequeña. Respuesta ante agonistas endosómicos TLR 7 y 8. Implicada en el rodamiento y adhesión al endotelio vascular

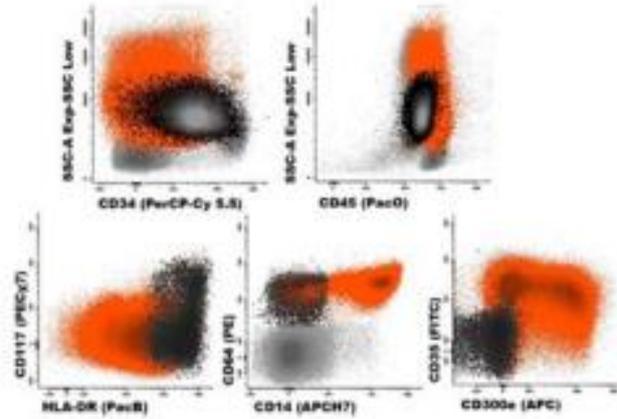


(Grage-Griebenow et al., 2001; Ziegler-Heitbrock et al., 2010)

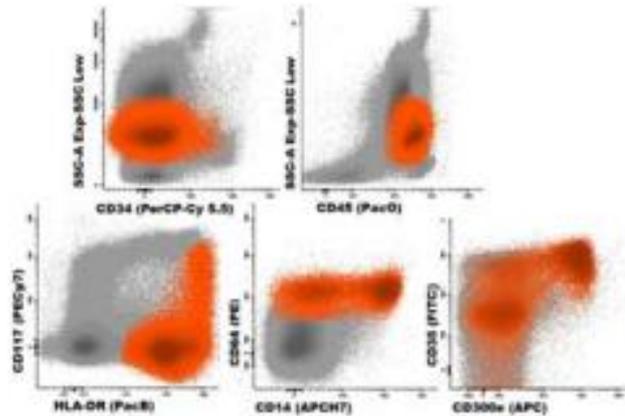
## Leucemia monoblástica aguda



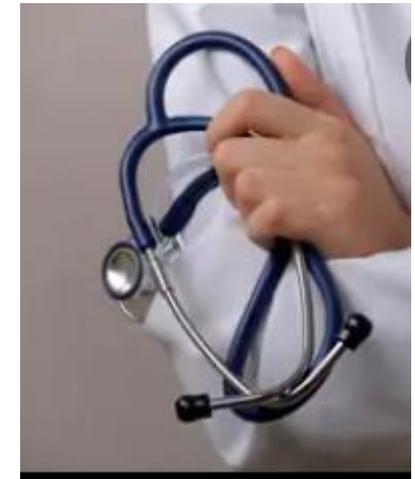
## Leucemia monocítica aguda



## Leucemia mielomonocítica crónica



In: Matarraz et al,  
*Cytometry Part B* (2014)



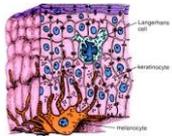
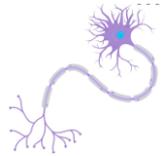
# Célula dendrítica

Las células dendríticas (CDs) son leucocitos que juegan un importante papel tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, siendo las células presentadoras de antígeno más potentes que existen y con la capacidad única de activar linfocitos T colaboradores que no han tenido contacto antigénico previo.

Subpoblación celular	Porcentaje de la celularidad Total		Número absoluto (células/uL)	
	Media ± DS	Rango	Media ± DS	Rango
Células CD34 totales	1,5±0,7	0,7-2,5	117±92	14-245
CD34+ linfoides	0,2±0,2	0,1-0,6	12±14	2-37
CD34+ mieloides	1,4±0,5	0,6-1,9	102±91	12-235
<b>Línea granulocítica total</b>	56±9	42-64	3486±3138	685-8151
Promielocitos	1,3±1,1	0,7-2,1	108±77	5-204
Mielocitos	9±2	6-11,6	800±622	92-1538
Metamielocitos	22±11	14-42	1589±1102	227-2895
Neutrófilos	30±9	22-46	2272±1533	311-4201
Eosinófilos	3,6±1	2-5	150±109	2-309
Basófilos	0,2±0,2	0,1-0,7	13±7	5-22
Mastocitos	0,01 ±0,006	0,01-0,02	8,5±11	1 -28
Promonocitos	0,7±0,2	0,5-0,1	49±27	2-72
Monocitos	4±1	3-5	323-225	40-603
Células dendríticas derivadas de monocito	0,3±0,007	0,3-0,4	3±1,7	2-5
Células dendríticas plasmocitoides	0,3±0,08	0,2-0,4	37±23	3-70
Serie roja	17±10	8-34	1286±706	146-1870

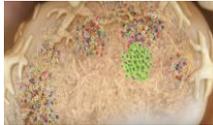
# Célula dendrítica

1868  
Paul  
Langerhans

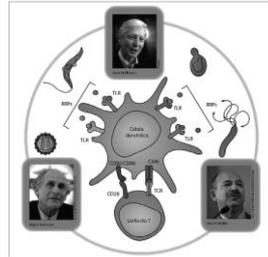


Célula de Langerhans

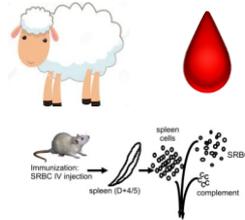
1957  
Frank  
Macfarlane



Ralph  
M  
Steiman



1966  
Mishell y Dutton



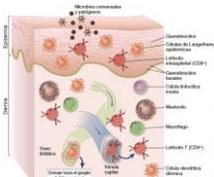
1973  
Steiman  
Zanvil  
Célula dendrítica



1980  
CPA  
profesionales

1990  
Producción  
invitro:

Monocitos  
Prec MO



# Célula dendrítica



Hasta el momento no se ha identificado un marcador específico de líneas de CDs, y las subpoblaciones de CDs están por tanto actualmente definidas como líneas de células CMH-II + en combinación con varios marcadores celulares de superficie .

Cuando se intenta clasificar las CDs en base a su origen y funcionalidad, se hace uso de una amplia terminología que a veces puede ser muy complicada y ambigua.

Mieloides

Linfoides

Convencionales

Plasmacitoides

CDs tipo1

CDs tipo2

IPCs (CDs productoras de IFN)”

Precursor de célula macrofágica  
dendrítica pCMD CD34+CD16+,  
M-CSF, CD115 CXCR3



Células de Langerhans de la epidermis y la microglía (macrófagos del sistema nervioso central).  
Células dendríticas convencionales (reguladoras de la respuesta inmune).  
Células derivadas de los monocitos sanguíneos, en respuesta a la inflamación o la infección

Precursor hematopoyético de  
línea mieloide CD34+

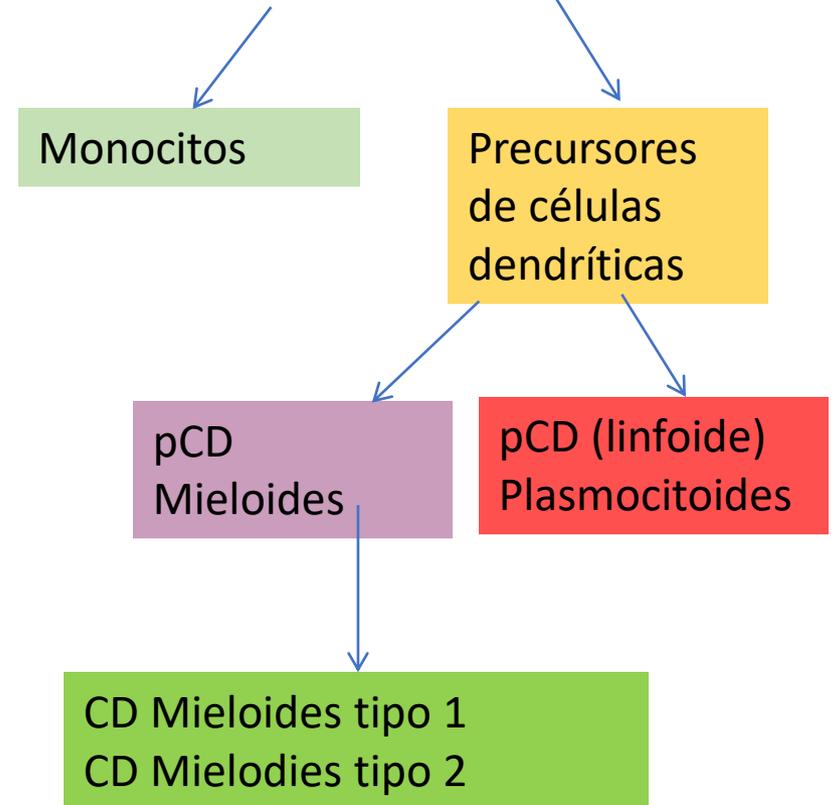
Monocitos

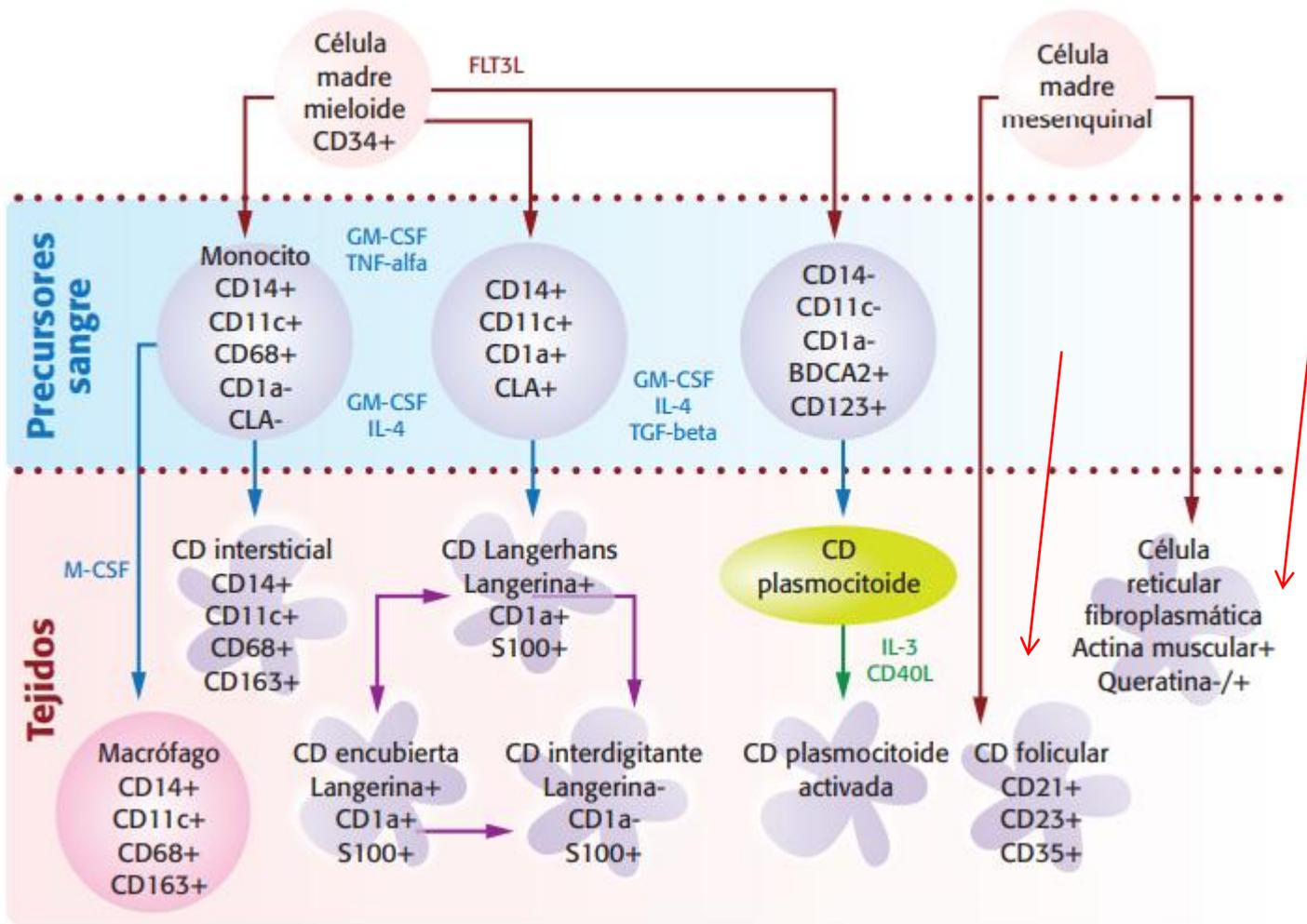
Precusores  
de células  
dendríticas

pCD  
Mieloides

pCD (linfoide)  
Plasmocitoides

CD Mieloides tipo 1  
CD Mieloides tipo 2

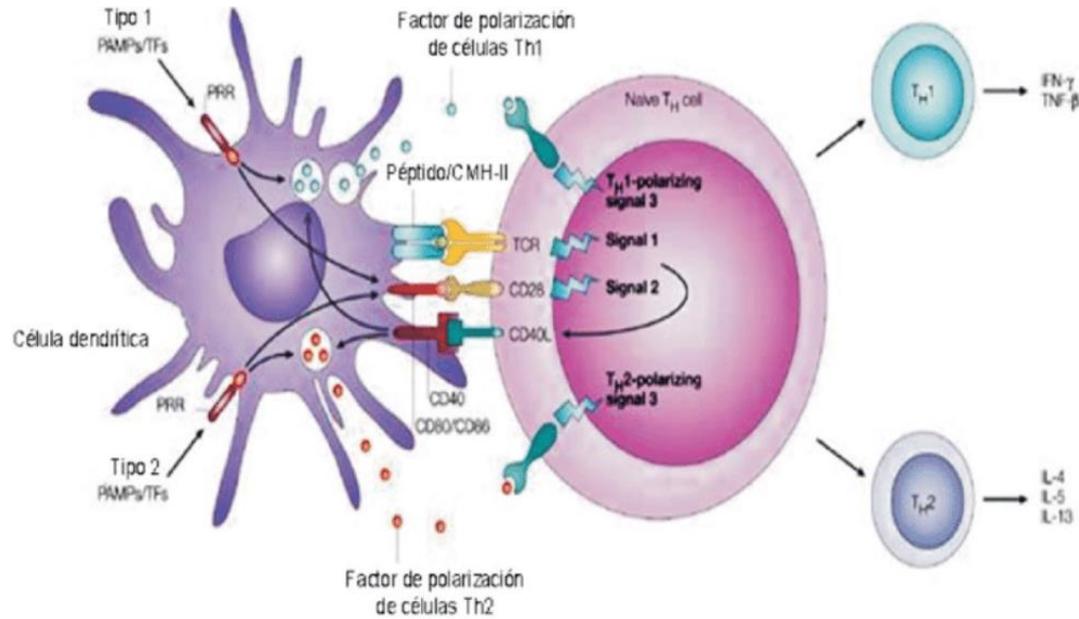




# Célula dendrítica



- ▶ Las CDs tienen su origen en la médula ósea, donde las células madre se diferencian y migran como precursores de CDs hacia la sangre. Desde allí, buscarán los tejidos en los que actúan como células centinela, vigilando la posible entrada de patógenos invasores, a los cuales capturan, procesándolos en fragmentos antigénicos
- ▶ Una vez que se ha capturado el patógeno, la DC inmadura recibe señales de activación, que inician su maduración y migración a los órganos linfoides secundarios donde presentan los antígenos procesados a los linfocitos T vírgenes para la inducción de una respuesta inmune específica frente a esos antígenos
- ▶ La maduración y la migración de las CDs están dirigidas por diversas quimiocinas y moléculas de adhesión. Una vez en las áreas T de los nódulos linfáticos, las quimiocinas atraen a los linfocitos T vírgenes hacia las CDs, permitiendo que se establezca la interacción entre la CD y el linfocito T



### Interacción "Célula dendrítica-linfocito T"

CMH-II (en la célula dendrítica)	- TCR (receptor de linfocito T)
CD40	- CD154 (CD40L)
CD80 (B7-1) /CD86 (B7-2)	- CD28 (activación)
CD80 (B7-1) /CD86 (B7-2)	- CD152 (CTLA4) (inactivación)
LFA-3 (CD58)	- LFA-2 (CD2)
ICAM-1 (CD54)	- LFA-1 (CD11a/CD18)
DC-SIGN (CD209)	- ICAM-3 (CD50)

# Tipos de células dendríticas

## -Según su localización en el organismo

- ▶ Las CD circulan en sangre como **células precursoras mieloides o linfoides**, representando aproximadamente el 1% de las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs).
- ▶ En los tejidos no linfoides, a nivel de la piel se encuentran las **CDs epidermales**, también conocidas como “Células de Langerhans”, mientras que en la dermis existen las “**CDs dermales**”, las cuales pertenecen a una subpoblación más amplia de “CDs intersticiales”. Las “**CDs asociadas a superficies mucosas**” se encuentran en la mucosa de la cavidad oral, de tracto intestinal y tracto respiratorio.
- ▶ En los tejidos linfoides, el centro germinal, que es el microambiente que permite la generación de linfocitos B de memoria, también contiene “**Células Dendríticas Foliculares**” (CDF) y “**CDs de los centros germinales**” (CDCG). Las CD que han capturado antígenos y que han migrado desde la piel, otros tejidos intersticiales no linfoides, y de superficies mucosas hacia linfa aferente son reconocidas como “**CDs de linfa aferente**”, también llamadas “**Células veladas o veliformes**”, que deben su nombre a los procesos en forma de velo que presentan en la superficie.
- ▶ Las “**CDs del timo**” (CD tímicas) parecen ser células no migrantes, que son generadas en el timo, donde completan su ciclo de vida. Por esto, es más probable que sólo se encuentren y presenten antígenos propios, estando así implicadas en la selección negativa de linfocitos T.

# Tipos de células dendríticas

## -Según su madurez

- ▶ Las CDs inmaduras se caracterizan por presentar una elevada capacidad fagocítica y de procesamiento antigénico, localizarse principalmente en regiones periféricas del organismo como piel y mucosas y presentar una menor cantidad de moléculas CMH-II y de moléculas coestimuladoras.
- ▶ De manera opuesta, las CDs maduras se dirigen a las zonas T de los órganos linfoides secundarios, donde queda reflejada su capacidad para la presentación de antígenos a los linfocitos T, siendo su actividad fagocítica más limitada.
- ▶ Las CDs también experimentan cambios de forma muy significativos que van a depender del estado en el que se encuentren. Cuando se encuentran en sangre o linfa en forma de células migrantes o de precursores de CDs, su morfología es básicamente redondeada. Sin embargo, cuando se trata de CDs inmaduras existentes en regiones superficiales del organismo (principalmente CLs), su superficie presenta numerosas prolongaciones para facilitarles un mayor contacto con los antígenos. De manera similar, las CDs maduras de las áreas T también presentan numerosas prolongaciones citoplasmáticas, pero en este caso para proporcionarles una mayor superficie con la que contactar con los linfocitos T

# Tipos de células dendríticas



## Controversias según su madurez

- ▶ No todas las CDs de los órganos linfoides secundarios proceden de la periferia ya que gran parte de las CDs presentes en el bazo y nódulos linfáticos proceden de progenitores sanguíneos,
- ▶ No todas las CDs de los órganos linfoides secundarios son maduras, sino que hay muchas (sobre todo las derivadas de progenitores sanguíneos) que están en estado inmaduro
- ▶ Dado que la expresión superficial de elevados niveles de moléculas CMH-II, CD40, CD80, CD83 y CD86 se correlaciona normalmente con la habilidad de activar a linfocitos T, se asume de manera generalizada que las CDs que son maduras por criterios fenotípicos, son también maduras funcionalmente, es decir, inmunógenas. Sin embargo, observaciones recientes muestran que las CDs fenotípicamente maduras no siempre promocionan inmunidad de linfocitos T sino que pueden de hecho inducir tolerancia.

# Función



## **Células dendríticas e Inmunidad innata:**

Las CDs son conocidas por el importante papel que juegan enlazando la inmunidad innata y la adaptativa.

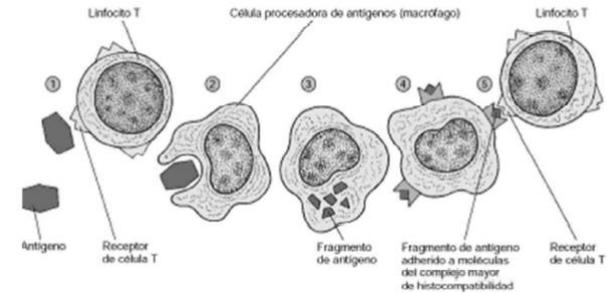
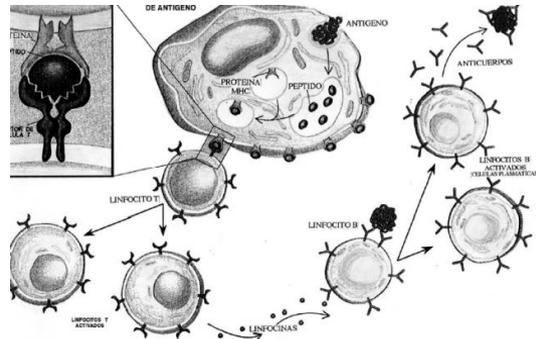
La respuesta inmune innata limita la infección y activa a la CPA para desencadenar la inmunidad adaptativa, que incrementa la especificidad y crea memoria inmunológica.

# Función



## Células dendríticas e Inmunidad adaptativa:

- ▶ Las CDs tiene papel en la respuesta inmune de linfocitos T, que va a ser específica del antígeno que procesa y presenta. En este sentido, las CDs van a desencadenar respuestas de linfocitos T colaboradores de tipo 1 (Th1) y de tipo 2 (Th2)



# Células dendríticas y tolerancia inmunológica

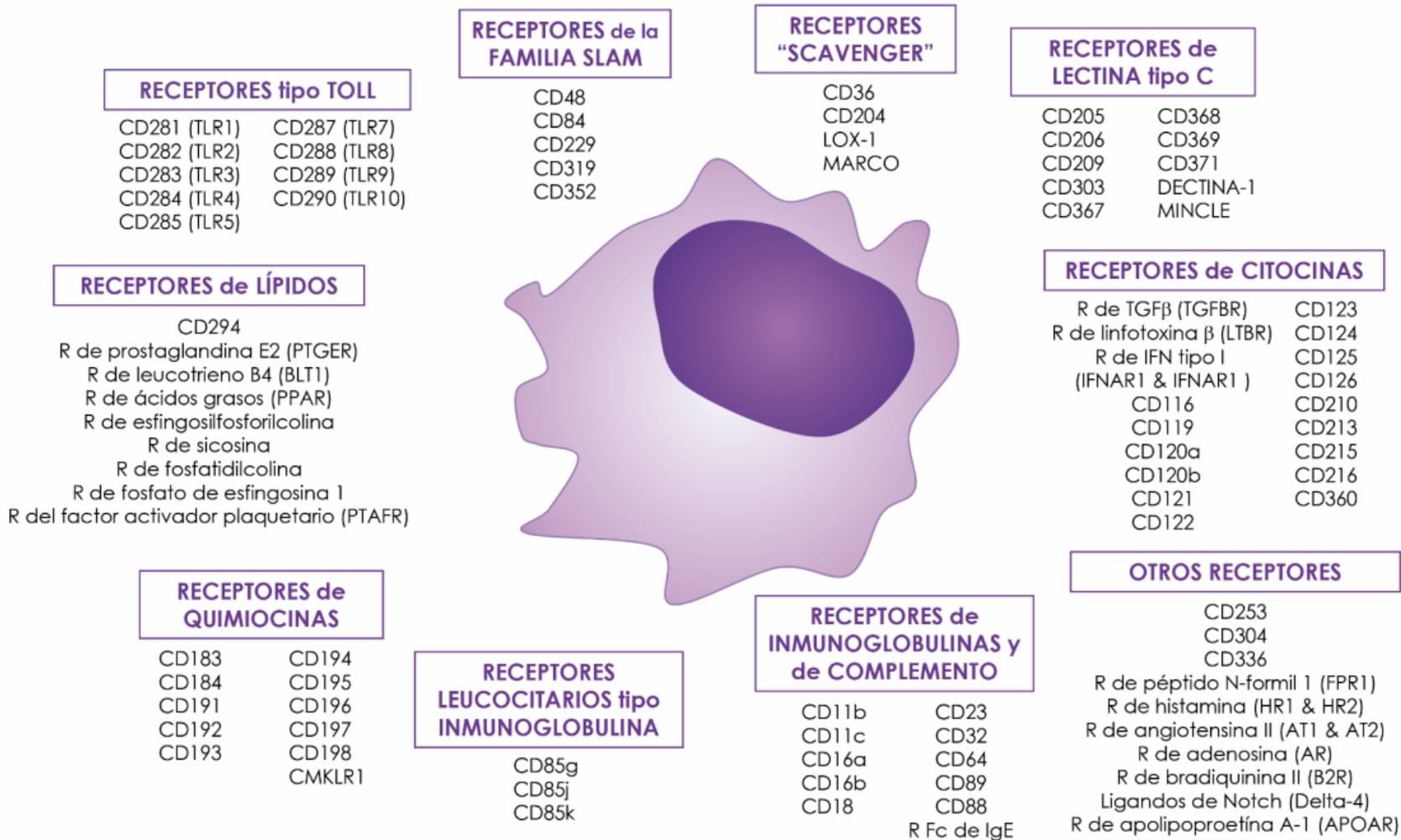


La tolerancia central tiene lugar en el timo, donde se produce no sólo un proceso de selección positiva de aquellos linfocitos T que no reconocen antígenos propios, sino también un proceso de selección negativa mediado por las CD de la médula, en el que se destruyen aquellos linfocitos T que reconocen complejos CMH-péptidos con alta afinidad.

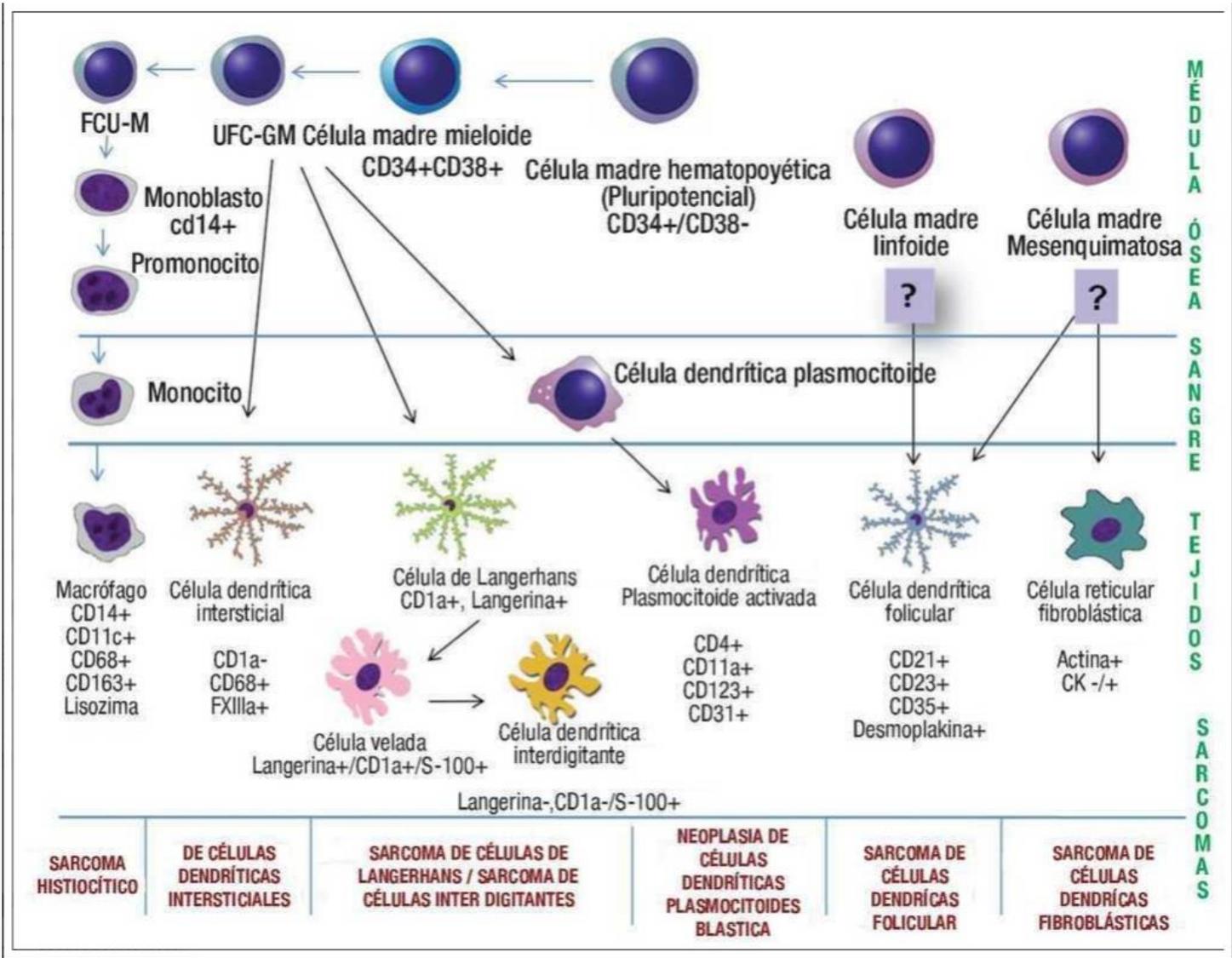
Tradicionalmente se ha considerado que las CD fenotípicamente inmaduras son las *tolerogénicas* y que las fenotípicamente maduras son las CD *inmunógenas*. Sin embargo, observaciones recientes muestran que las CD fenotípicamente maduras no siempre promocionan inmunidad de linfocitos T sino que pueden de hecho inducir tolerancia

# Detección fenotípica

Subpoblación y linaje	CDs Humanas de sangre periférica		
	Convencionales		Plasmacitoides (IPCs)
	Mieloide tipo 1	Mieloide tipo 2	Linfoide
Fenotipo			
MHC-II	+++	+++	++
CD1a	++	-	-
CD11c	+++	++	-
CD13, CD33, CD116	++	++	-
CD2, CD11b, CD32, CD64	++	-	-
BDCA-1 (CD1c)	++	-	-
BDCA-2 (CD303)	-	-	++
BDCA-3 (CD141)	-	++	-
BDCA-4 (CD304)	-	-	++
CD123 (IL-3R $\alpha$ )	-	-	++
CD45RA	-	-	++
CD45RO	+	+	-



**Representación esquemática de los diferentes tipos de receptores que expresan las células dendríticas humanas**



## Leucemia de células dendríticas mieloides



Caracterización clínica y biológica de la neoplasia de célula dendrítica plasmocitoide blástica y comparación con su contrapartida celular normal . Tesis doctoral Lourdes Martín Martín. 2016

Generation of Human Monocyte-derived Dendritic Cells from Whole Blood. Wilfried Posch , Cornelia Lass-Flörl, Doris Wilflingseder 2016

Development of monocytes, macrophages and dendritic cells Frederic Geissmann, Markus G. Manz, Steffen Jung, Michael H. Sieweke, Miriam Merad, and Klaus Ley

LVIII Congreso Nacional de la SEHH PONENCIAS 2016

Células dendríticas I: aspectos básicos de su biología y funciones M. Begona Vázquez \*, Manuel Sureda y Joseba Rebollo. Inmunología 2012

Análisis inmunofenotípico de muestras normales de médula ósea: aplicaciones en el control de calidad en los laboratorios de citometría

Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. Loems Ziegler-Heitbrock , et al. BLOOD, 21 ;116 2010

Sarcoma histiocítico. Criterios diagnósticos histopatológicos e inmunohistoquímicos y sus diagnósticos diferenciales. GAMO Vol. 10 Núm. 6, 2011

4º Curso práctico de citometría de flujo 2021. Dra Cristina Teodosio