

Visión del autor

Publicado en *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021;9:e002054

DNGR-1 limits Flt3L-mediated antitumor immunity by restraining tumor-infiltrating type I conventional dendritic cells

Francisco J Cueto¹; Carlos del Fresno^{1,2}; Paola Brandi¹; Alexis J. Combes^{3,4,5}; Elena Hernández-García⁶; Alfonso R Sánchez-Paulete⁷; Michel Enamorado^{1,8}; Christian P Bromley⁹; Manuel J Gomez¹; Ruth Conde-Garrosa¹; Santos Mañes¹⁰; Santiago Zelenay⁹; Ignacio Melero^{7,11,12,13}; Salvador Iborra⁶; Matthew F. Krummel³; David Sancho¹

¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spain; ²Hospital la Paz Institute for Health Research (IdiPAZ), Madrid, Spain; ³Department of Pathology, University of California, San Francisco, California, USA; ⁴ImmunoX Initiative, University of California, San Francisco, California, USA; ⁵UCSF CoLabs, University of California, San Francisco, California, USA; ⁶Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁷Division of Immunology and Immunotherapy, Center for Applied Medical Research, University of Navarra, Pamplona, Spain; ⁸Metaorganism Immunity Section, Laboratory of Host Immunity and Microbiome, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA; ⁹Cancer Inflammation and Immunity Group, CRUK Manchester Institute, The University of Manchester, Manchester, UK; ¹⁰Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Darwin, Madrid, Spain; ¹¹Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, Spain; ¹²University Clinic, University of Navarra, Pamplona, Spain; ¹³Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Madrid, Spain

doi: 10.1136/jitc-2020-002054

La infiltración de tumores por células dendríticas convencionales de tipo 1 (cDC1s) se asocia muy favorablemente con la supervivencia de pacientes con cáncer. Así, se ha demostrado el papel clave de estas células en la terapia con distintos *checkpoint inhibitors* y en la transferencia adoptiva de células T.

Las cDC1s se caracterizan por la expresión de DNGR-1, un receptor que reconoce actina filamentosa (F-actin), uno de los componentes fundamentales del citoesqueleto y que sólo puede ser reconocido por otras células cuando se pierde la integridad de la membrana celular, como sucede en la necrosis celular. Aunque DNGR-1 se había implicado en el proceso de presentación cruzada de material procedente de células muertas, nuestro trabajo indica que esta función es redundante en el contexto tumoral.

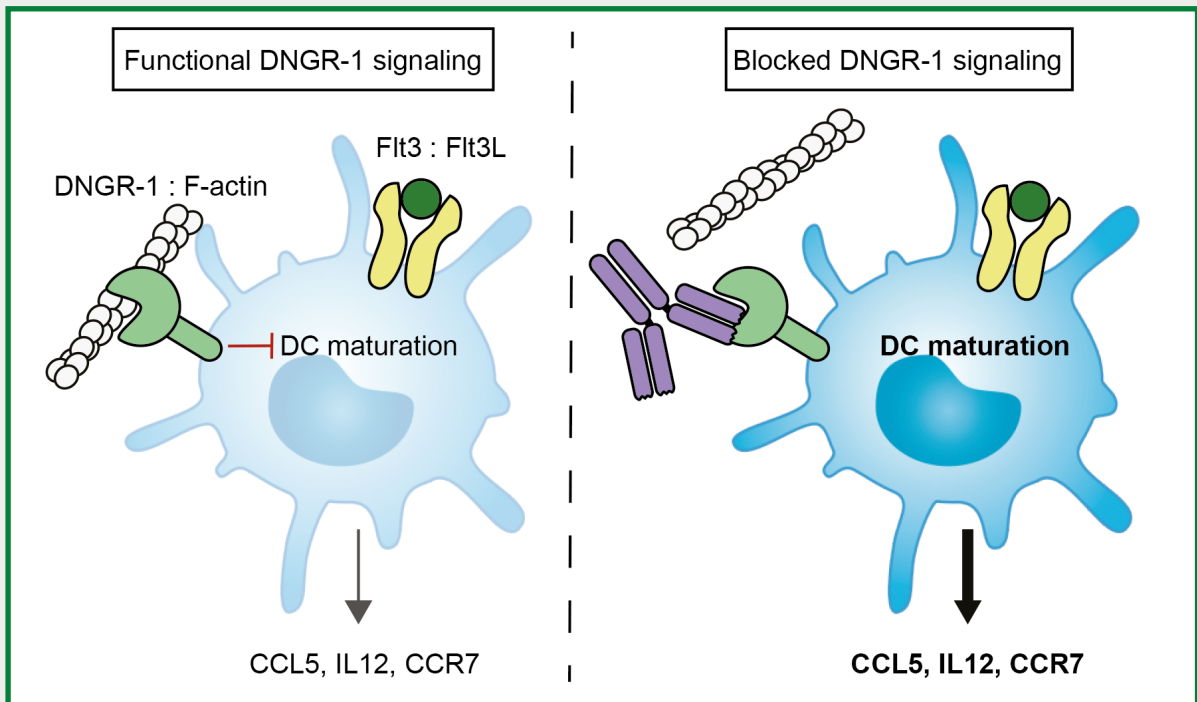
Las cDC1s dependen para su desarrollo del factor de crecimiento Flt3L, cuyo receptor es expresado en todo su linaje, incluidas las células terminalmente diferenciadas. Flt3L tiene, además, un papel inmunomodulador poco explorado en estas células.

En este trabajo, hemos descrito que la ausencia o el bloqueo farmacológico de DNGR-1 potencia los efectos antitumorales de la inmunoterapia con Flt3L. Mediante un mecanismo que aún no conocemos, la ausencia de DNGR-1 en contextos de administración de Flt3L lleva a una mayor activación de las cDC1s, en términos de moléculas coestimuladoras, citoquinas y quimioquinas.

Entre ellas, hemos identificado que las cDC1s son importantes productoras de CCL5, que es capaz de reclutar nuevas cDC1s al microambiente tumoral, favoreciendo la inmunidad mediada por linfocitos T CD8.

Ante insultos a la médula ósea, el organismo responde elevando los niveles de Flt3L en circulación. Esto puede suceder durante algunas quimioterapias. Nuestro trabajo muestra que este es el caso durante la administración de ciclofosfamida, un agente quimioterápico ampliamente usado en la clínica. Así, la ausencia de DNGR-1 aumenta la respuesta a la terapia metronómica con ciclofosfamida, reduciendo el crecimiento tumoral y aumentando la supervivencia de los ratones.

Finalmente, nuestro estudio muestra que la coocurrencia de FLT3LG y el eje CCL5/CCR5 en cánceres humanos predice fuertemente la infiltración por cDC1s y la supervivencia de los pacientes, resaltando la necesidad de desarrollar terapias que promuevan tanto la diferenciación de cDC1s como su reclutamiento al microambiente tumoral.



Modelo gráfico. A la izquierda se ve que durante la administración de Flt3L, DNGR-1 puede interactuar con su ligando, F-actin, en el microambiente tumoral y ejercer un freno sobre la activación mediada por Flt3L. En el panel de la derecha, la ausencia de DNGR-1 o su bloqueo por anticuerpos, permite una mayor activación de las cDC1s durante la administración de Flt3L. Esto lleva a una mayor producción de citoquinas antitumorales como IL12 y de quimioquinas como CCL5, que es capaz de reclutar más cDC1s al microambiente tumoral.



Por FRANCISCO J CUETO

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC),
Madrid, Spain
fcracfc@gmail.com

