



LINFOPOYETINA ESTROMAL TÍMICA: REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE Y LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

A. Cuéllar

*Grupo de Inmunología y Biología Celular, Departamento de Microbiología,
Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana,
carrera 7 # 43-82, Bogota, Colombia
acuellar@javeriana.edu.co*

Resumen

Recientemente se ha descrito una citocina similar a interleucina (IL) 7: *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP). La molécula TSLP es secretada por células epiteliales y en humanos estimula principalmente células de linaje mieloide, a diferencia del ratón donde el efecto ocurre en células linfoides. En humanos, TSLP se comporta como un activador potente de células dendríticas inmaduras de linaje mieloide y su actividad biológica varía en los diferentes nichos inmunológicos. Células dendríticas periféricas condicionadas con TSLP atraen células efectoras de la respuesta alérgica. Consistente con estos hallazgos, se ha mostrado que la piel afectada de pacientes con dermatitis atópica es positiva para la expresión de TSLP, sugiriendo que TSLP es una molécula clave en la inflamación alérgica.

Palabras clave: alergia, células dendríticas, inflamación, TSLP.

Abstract

TSLP or Thymic Stromal Lymphopoietin, an Interleukin 7-like cytokine has been recently described. TSLP is secreted by epithelial cells and stimulates mainly human myeloid lineages, unlike mice in which effects are mainly produced in lymphoid cells. In humans, TSLP is a potent activator of immature myeloid dendritic cells and its biological activity differs according to the corresponding immunological environment. TSLP conditioned peripheral dendritic cells attract effector cells which are mediators of allergic responses. It has been demonstrated that the affected skin from atopic dermatitis patients shows positive TSLP expression, suggesting that TSLP could be a key molecule in allergic inflammation.

Key words: allergy, dendritic cells, inflammation, TSLP.

INTRODUCCIÓN

Las células que participan en el sistema inmune se localizan en microambientes especializados y existe una gran cantidad de evidencia que indica que las citocinas secretadas por células epiteliales influyen en fenómenos inmunológicos como la activación, patrones de migración, quimiotaxis, diferenciación y proliferación. Recientemente se ha descrito una citocina

similar a IL-7 conocida como Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP). La molécula TSLP humana (TSLPh) estimula principalmente células de linaje mieloide, a diferencia de la murina donde su efecto se da en células linfoides. En particular, TSLPh se comporta como un potente activador de células dendríticas inmaduras de linaje mieloide. Sin embargo, la actividad biológica de TSLP varía en los diferentes nichos inmunológicos.

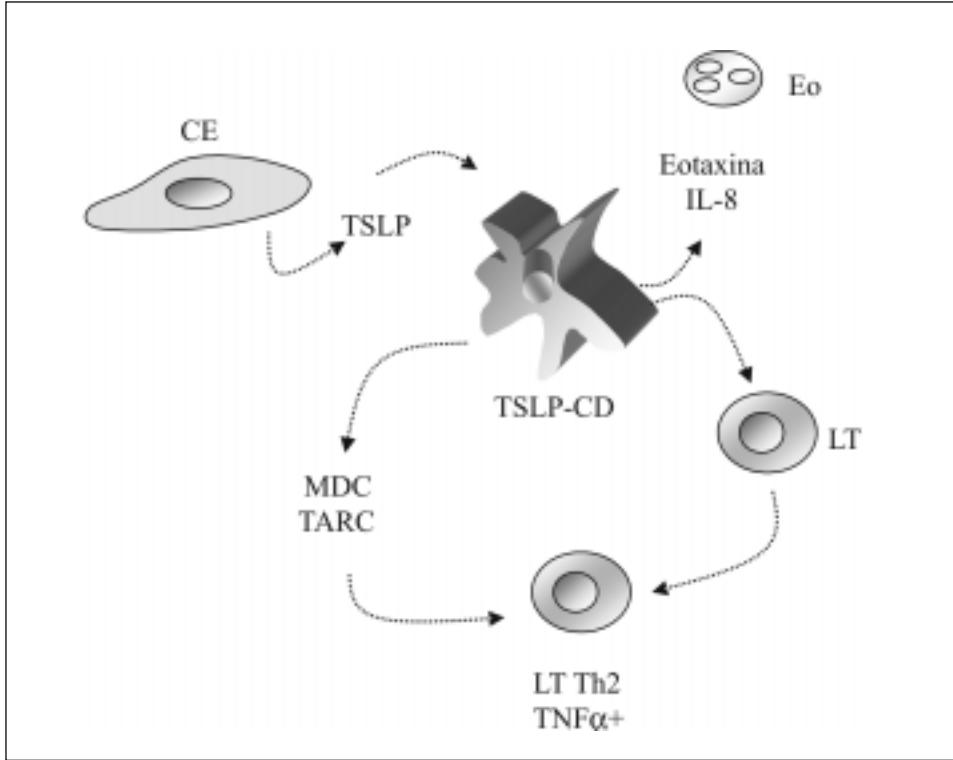


FIGURA 1. TSLP secretado por células epiteliales (CE) tisulares, condiciona a las células dendríticas (TSLP-CD), para la producción de moléculas que favorecen la inflamación alérgica. La secreción de eotaxina e IL-8 atrae células polimorfonucleares como los eosinófilos (Eo). Además, TSLP-CD favorecen la polarización de las células T (LT) a un fenotipo Th2 inflamatorio productor de altas concentraciones de TNF α y estas células inflamatorias son atraídas por quimiocinas secretadas por TSLP-CD como MDC y TARC, favoreciendo la amplificación de la inflamación alérgica.

Se ha mostrado que TSLP de acuerdo con su localización y el microambiente presente, define la generación de células T con diferentes funciones efectoras. En timo, que es un órgano linfóide primario involucrado en la maduración de células T, induce la generación de células T reguladoras involucradas en el mantenimiento de la tolerancia a lo propio. En tejidos periféricos como la mucosa intestinal, permite el mantenimiento del equilibrio homeostático Th2 o la generación de respuesta inflamatoria Th1 y en la piel la expresión de TSLP se ha rela-

cionado con el desarrollo de enfermedades alérgicas.

TSLP y su actividad en células de ratón

La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es una de las moléculas secretadas por células epiteliales, cuyo efecto en la respuesta inmune afecta no solo las células de la inmunidad innata, sino también la adaptativa. TSLP es una citocina originalmente clonada de la línea celular estromal tímica Z210R.1, que al ser cultivada con recur-

sores linfoides de hígado fetal murino favorece el desarrollo de células B IgM+ (Sims, 2000). De igual forma, el cocultivo con timocitos no fraccionados, resulta en un aumento de la proliferación de los timocitos a concentraciones subóptimas de anticuerpos anti CD3 (Friend, 1994).

Los análisis de las citocinas presentes en el sobrenadante de cultivo de la línea estromal tímica mostraron la presencia de IL-7 y una molécula adicional que por cromatografía de intercambio iónico tiene un perfil de elusión diferente al de IL-7 (Friend, 1994), lo cual permitió la identificación de TSLP. Además, estudios encaminados a comparar la actividad diferencial de estas citocinas, mostraron que aunque las dos citocinas influyen en el desarrollo de las células B, su actividad es llevada a cabo en distintos estadios de diferenciación, ya que IL-7 induce células B220+ IgM-, mientras que TSLP induce células B220+ IgM+ (Levin, 1999).

El receptor para TSLP (TSLPR) es una molécula heterodimérica compuesta por la cadena del receptor para IL-7 (IL-7R) y una cadena similar a común (TSLP) (Fujio, 2000; Pandey, 2000) y se expresa en tejidos como hígado, cerebro, testículos, médula ósea y timo (Al-Shami, 2004). La generación de un ratón deficiente para TSLPR mostró un desarrollo linfohematopoyético con celularidad normal, sin embargo, la recuperación de las poblaciones celulares después de radiación con dosis subletales, muestran que cuatro semanas después hay recuperación linfoide disminuida con respecto al ratón normal; defecto que es evidente en células T CD4+ y CD8+ de timo y bazo, así como en células B. Adicionalmente, se observó que la inyección diaria de TSLP en el ratón deficiente para TSLPR incrementa la celularidad tímica y esplénica y en particular se observa acumulación de células T CD4+ en la periferia (Al-Shami, 2004).

En resumen, TSLP murino tiene actividad en células B con diferentes estadios de maduración y favorece la expansión y sobrevida de células T, principalmente de tipo ayudador CD4+.

TSLP y su actividad en células humanas

Los estudios de la actividad de TSLP humano (TSLPh) muestran que el receptor para esta molécula es un heterodímero conformado por IL-7R y un nuevo miembro de la familia de hemopoyetinas llamado receptor para TSLP. Se ha visto que la transfección de la línea celular proB Ba/F3 con este receptor, induce respuesta celular a TSLPh, pero no a IL-7 o TSLP murino (Reche, 2001).

A diferencia de la expresión del TSLPR en ratón, en humanos es expresado por células de linaje mielóide, en particular monocitos y células dendríticas (CD). La activación del complejo receptor-ligando en estas células induce la fosforilación de los factores de transcripción STAT5 y STAT3 y la liberación de quimiocinas que atraen células T, tales como TARC (*Thymus and activation-regulated chemokine* o CCL17) y MDC (*Macrophage-derived chemokine* o CCL22) (Isaksen, 1999 y 2002; Reche, 2001; Urashima, 2005). De igual forma, se ha mostrado que CD mieloides condicionadas con TSLP (TSLP-CD) aumentan la expresión de moléculas de coestimulación como CD40 y CD80 y adquieren una gran capacidad para inducir proliferación de células T CD4+ vírgenes alogénicas (Reche, 2001).

Desde el punto de vista funcional, se ha demostrado que TSLP-CD adquieren la capacidad para activar células T CD4+ vírgenes alogénicas a un fenotipo Th2 con secreción de altas concentraciones de IL-13, IL-5 y TNF α , en menor cantidad IL-4, pero no IL-10 o IFN γ . Además, las TSLP-

CD expresan OX40L y no secretan IL-12. La interacción OX40L en la CD condicionada con TSLP con OX40 expresado en la célula T es necesaria para la inducción de un fenotipo Th2 (Soumelis, *et. al.*, 2002).

Por tanto, la actividad reguladora de TSLPh en la respuesta inmune adaptativa se genera por su efecto en la célula presentadora de antígeno por excelencia: la CD, la cual posteriormente influencia la polarización y por tanto la respuesta efectora de las células T. Diferente a las células de ratón, no se observa un efecto directo de TSLPh en células de linaje linfoide.

TSLPh en los corpúsculos de Hassall

Los órganos linfoides primarios como la médula ósea y timo proporcionan el microambiente necesario para la maduración de las células linfoides. En el timo las células provenientes de la médula ósea ingresan a través de la unión cortico-medular, migran a la corteza tímica, regresan a través de la corteza siendo sometidas a un proceso de selección positiva para favorecer su interacción con las moléculas del CMH. Una vez ingresan a la médula tímica son sometidas a un proceso de selección negativa donde se elimina una gran cantidad de linfocitos autorreactivos, contribuyendo al mantenimiento de la tolerancia a lo propio (Gray, 2005).

Los corpúsculos de Hassall son agrupaciones de células epiteliales localizadas dentro de la médula tímica y dada su actividad en la secreción de citocinas influyen en el desarrollo de los timocitos. Se ha demostrado que las células epiteliales de los corpúsculos de Hassall secretan TSLP y estas células se colocan con CD mieloides que expresan el marcador de maduración de CD: DC-LAMP, mientras que las CD inmaduras se ubican principalmente en la corteza y en la unión cortico-medular del timo (Watanabe, 2005).

Las CD derivadas del timo que son previamente expuestas a TSLP aumentan la expresión de marcadores de maduración de CD como DC-LAMP, HLA-DR, CD80 y CD86, que favorecen la presentación antigénica a las células linfoides. Además, secretan quimiocinas como TARC y MDC que son quimiotácticas para linfocitos Th2, pero no secretan citocinas proinflamatorias como IL-12 o TNF α e inducen una fuerte expansión de timocitos. Los timocitos expandidos en presencia de TSLP-CD son principalmente CD4⁺ CD8⁻ y la mayoría expresan el marcador CD25, fenotipo asociado a células T reguladoras naturales, encargadas de controlar en la periferia la respuesta de las células T efectoras (Watanabe, 2005).

Los estudios funcionales sobre timocitos CD4⁺ CD25⁺ expandidos por TSLP-CD, muestran una baja proliferación de estas células frente al estímulo, expresan el factor de transcripción asociado a células T reguladoras Foxp3 e inhiben la capacidad proliferativa de células CD4⁺ CD25⁻ estimuladas con anti CD3 y anti CD28. Adicionalmente, se mostró que la inducción de células T reguladoras por TSLP-CD es dependiente de la interacción con moléculas de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), CD80, CD86 y de la presencia de citocinas como IL-2. Los análisis hechos sobre células T vírgenes de la periferia expandidas con TSLP-CD, muestran que a diferencia de los timocitos, las células periféricas no se diferencian a un fenotipo regulador CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺, lo cual indica la importancia del microambiente tímico en esta diferenciación (Watanabe, 2005).

Esto sugiere que células autorreactivas que superan el umbral de afinidad para la selección negativa estarían sometidas a un proceso de selección adicional al final de su maduración, que mediado por CD condicionadas con TSLP secretado por células

epiteliales de los corpúsculos de Hassall, permitiría su diferenciación a células T reguladoras, contribuyendo al mantenimiento de la tolerancia periférica.

TSLP y la expansión homeostática de células T en tejidos linfoides periféricos

Los órganos linfoides periféricos proporcionan el microambiente necesario para el mantenimiento de poblaciones linfoides maduras en diferentes estados de activación y facilitan el encuentro del antígeno con las células T, gracias a la migración continua de CD provenientes de los tejidos periféricos. Sin embargo, en ausencia de un fenómeno inflamatorio, es necesario que cada población pueda mantenerse para asegurar la capacidad de respuesta. Este mantenimiento se realiza gracias a una adecuada regulación de la expansión celular, lo que se conoce como expansión homeostática de las células T (Jameson, 2002).

Los estudios del papel de las TSLP-CD, han mostrado que estas células inducen una fuerte expansión de células T CD4+ vírgenes autólogas, lo cual representa proliferación homeostática de células T inducida por complejos CMH- péptidos propios, ya que ocurre en ausencia de antígenos exógenos. Además, las células T que se expanden, adquieren un fenotipo de memoria central policlonal (Watanabe, 2004).

En el compartimiento de las células T de memoria se han definido poblaciones que difieren en la capacidad proliferativa, los patrones de migración y sus funciones efectoras. De esta forma es reconocido actualmente la existencia de células T de memoria central (T_{CM}) y células T de memoria efectora (T_{EM}). Las T_{CM} tienen patrones de migración a los órganos linfoides secundarios, una función efectora limitada, pero proliferan y adquieren funciones efectoras frente a un nuevo reto antigé-

co. Las T_{EM} migran a tejidos periféricos no linfoides, secretan rápidamente citocinas efectoras frente a la estimulación antigénica pero tienen una limitada capacidad proliferativa (Lanzavecchia y Sallusto, 2005).

Recientemente, se ha identificado un tipo de células T CD4+ que expresan el receptor para prostaglandina D2 (CRTH2), estas células representan una subpoblación de células T_{CM} con potencial de polarización a una respuesta TH2, de acuerdo con las citocinas que secretan. La estimulación con TSLP-CD induce la expansión sostenida de las células T CRTH2 después de múltiples rondas de estimulación, manteniendo su fenotipo de memoria central y su potencial de polarización a Th2, contrario a lo que ocurre con la estimulación anti CD3 / anti CD28 que induce la diferenciación de CRTH2 a células T_{EM} y una proporción de estas células secretan citocinas Th1 (Wang, 2006). El estudio de las interacciones celulares en este modelo, mostró que la expansión de células de memoria por TSLP-CD, depende de interacciones celulares mediadas por CD80, CD86, HLA-DR y en particular la interacción OX40 - OX40L.

Estos datos indican que TSLP-CD contribuyen al mantenimiento de la homeostasis de poblaciones de células T vírgenes y además permiten la expansión homeostática de células T de memoria central sin cambios en su estado de diferenciación o potencial de polarización.

TSLP y la homeostasis intestinal

Se ha descrito que las CD presentes en la lámina propia intestinal pueden emitir prolongaciones a través de las uniones de las células epiteliales para muestrear las bacterias de la flora intestinal que se encuentran en el lumen (Rescigno, 2001) y se ha

propuesto que en ausencia de un patógeno, estas células tienen la capacidad de promover la diferenciación de células T al fenotipo Th2 (Alpan, 2001) e inducir a las células B para la secreción de IgA (Sato, 2003), sugiriendo que las CD de la mucosa intestinal contribuyen al mantenimiento de un microambiente no inflamatorio Th2.

Este condicionamiento de las CD intestinales depende del microambiente local, ya que CD de colon inducen respuesta linfocítica de Th2 aún en presencia de un estímulo antigénico inductor de respuesta Th1. En trabajos con células Caco-2, una línea de células epiteliales intestinales, se ha mostrado que este fenómeno es mediado por la secreción de TSLP y otros factores liberados por las células Caco (Rimoldi, 2005). Sin embargo, el efecto de TSLP sobre CD intestinales es evidente en un rango de concentración de 0.07 a 0.15 ng/ml, ya que a concentraciones mayores de TSLP, las CD condicionadas promueven respuesta linfocítica de Th1 (Rimoldi, 2005). Estos datos indican que niveles basales de TSLP secretado por células epiteliales en el microambiente intestinal, contribuyen al mantenimiento de un ambiente no inflamatorio Th2, mientras que altas concentraciones de TSLP inducidas por patógenos intestinales, podrían permitir la inducción de respuesta inflamatoria.

TSLP y la respuesta alérgica

A diferencia de lo que ocurre en el microambiente intestinal donde en condiciones de reposo se encuentra una respuesta predominante Th2 no inflamatoria, en la piel sana en condiciones no inflamatorias la gran mayoría de células T son Th1, expresan el marcador de migración a piel CLA (Cutaneous lymphocyte-associated antigen) y son células T_{EM} (Clark, 2006).

La primera evidencia de la asociación de TSLP con enfermedades alérgicas humanas fue reportada en dermatitis atópica (DA), que es una enfermedad de piel, que como otras enfermedades alérgicas, presentan una respuesta linfocítica predominante de tipo Th2. La detección de TSLP en biopsias de piel mostró gran positividad para esta molécula en la epidermis de piel afectada de pacientes con DA, no así en piel sana de los mismos pacientes o en piel afectada de individuos con enfermedades no Th2 como dermatitis de contacto a níquel (Soumelis, 2002).

En este reporte se mostró además que en las zonas de piel con positividad para TSLP, se encuentra una gran cantidad de CD que expresan el marcador de activación CD-LAMP que al parecer han migrado de la epidermis a la dermis. En ratones transgénicos generados para expresar TSLP en la epidermis, se desarrolla un fenotipo similar a la DA humana con desarrollo de lesiones que contienen infiltrados celulares en la dermis, incremento en las células T CD4⁺ Th2 que migran a la piel y niveles elevados de IgE sérica (Yoo, 2005).

La generación de ratón transgénico para expresar TSLP en pulmón, induce inflamación de la vía aérea e hiperreactividad, con un incremento de células Th2 y niveles elevados de IgE (Zhou, 2005). Ratones deficientes para la expresión de TSLPR no desarrollan respuesta inflamatoria pulmonar a antígenos inhalados, mantienen una respuesta predominante Th1 con altos niveles de IL-12, IFN γ y una baja producción de IL-4, IL-5, IL-13 e IgE (Al-Shami, 2005).

El estudio de TSLP y su relación con la respuesta inmune ha mostrado que las TSLP-CD además de expresar el ligando de OX40 (OX40L), no secretan IL-12 y favorecen la polarización de la respuesta linfocítica de Th2. Sin embargo, un aspecto

importante de la respuesta linfoide Th2 inducida, es que se producen altos niveles de TNF α pero no IL-10. La producción de TNF α ha sido atribuida tradicionalmente a las células Th1, mientras que la producción de IL-10 a las células Th2 (Mosmann, 1989), aunque en la actualidad es claro que TNF α e IL-10 no pueden ser clasificadas como citocinas Th1 o Th2.

La producción de altos niveles de TNF α por células Th2 estimuladas con TSLP-CD ha permitido el planteamiento de una nueva teoría para explicar el desarrollo de las enfermedades inflamatorias. Esta teoría se basa en evidencias que muestran que de acuerdo con el microambiente en que se organiza la respuesta inmune, puede existir un predominio de respuesta Th1 o Th2 no inflamatoria como se mencionó anteriormente. Además, se ha reportado un tipo celular Th1 no inflamatorio que secreta tanto IFN γ como IL-10 (Stock, *et. al.*, 2004).

En consecuencia, se propone que las células Th1 o Th2 pueden clasificarse como inflamatorias: TNF^{alto} IL-10⁻ o no inflamatorias: TNF^{bajo} IL-10⁺. La expresión de OX40L en CD condicionadas con TSLP estaría mediando la conversión de células T no inflamatorias a inflamatorias productoras de altas cantidades de TNF α (Ito, 2005).

El panorama general para el desarrollo de enfermedades alérgicas comenzaría con la producción de TSLP por las células epiteliales que han sido expuestas al alérgeno (figura 1). TSLP condicionaría las CD residentes para la secreción de moléculas como eotaxina e IL-8 que favorecerían el ingreso al tejido de células polimorfonucleares como los eosinófilos. Las TSLP-CD entrarían en un proceso de maduración que las capacita para activar la respuesta linfoide e influenciar su polarización a células Th2 inflamatorias, productoras de TNF α , las cuales serían atraídas al tejido por moléculas como TARC y MDC que son secretados por TSLP-CD y

por tanto favoreciendo la generación de un microambiente inflamatorio (Liu, 2006; Ziegler y Liu, 2006).

CONCLUSIONES

TSLP es un mediador secretado por células epiteliales de diferentes tejidos que condiciona CD mieloides y a través de ellas influencia la polarización de la respuesta linfoide. En condiciones fisiológicas y dependiendo del rango de concentración presente en un microambiente particular, permite la generación de células T reguladoras (timo) que contribuyen al mantenimiento de la tolerancia periférica y en mucosa intestinal contribuye al mantenimiento de condiciones no inflamatorias Th2, favoreciendo la producción de IgA. En condiciones patológicas la presencia o aumento de la concentración de TSLP contribuye a la inducción de células Th2 inflamatorias que podrían estar mediando enfermedades alérgicas de mucosas de vías aéreas y piel o podría permitir la inducción de respuesta Th1 inflamatoria en mucosa intestinal. Esto sugiere que TSLP podría ser un blanco terapéutico para el control de enfermedades inflamatorias.

LITERATURA CITADA

- ALPAN O., RUDOMEN G., MATZINGER P., 2001. The role of dendritic cells, B cells, and M cells in gut-oriented immune responses. *J Immunol.* 166: 4843-4852.
- AL-SHAMI A., SPOLSKI R., KELLY J., FRY T., SCHWARTZBERG P.L., PANDEY A., MACKALL C.L., LEONARD W.J. 2004. A role for thymic stromal lymphopoietin in CD4(+) T cell development. *J Exp Med.* 200: 159-168.
- AL-SHAMI A., SPOLSKI R., KELLY J., KEANE-MYERS A., LEONARD W.J. 2005. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. *J Exp Med.* 202: 829-839.

- CLARK R.A., CHONG B., MIRCHANDANI N., BRINSTER N.K., YAMANAKA K., DOWGIERT R.K., KUPPER T.S. 2006. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol.*177: 1375-1376.
- FRIEND S.L., HOSIER S., NELSON A., FOXWORTH D., WILLIAMS D.E., FARR A. 1994. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp Hematol.* 22: 321-328.
- FUJIO K., NOSAKA T., KOJIMA T., KAWASHIMA T., YAHATA T., COPELAND N.G, GILBERT D.J., JENKINS N.A., YAMAMOTO K., NISHIMURA T., KITAMURA T. 2000. Molecular cloning of a novel type 1 cytokine receptor similar to the common gamma chain. *Blood.* 95:2204-2210.
- GRAY D.H., UENO T., CHIDGEY A.P., MALIN M., GOLDBERG G.L., TAKAHAMA Y., BOYD R.L. 2005. Controlling the thymic microenvironment. *Curr Opin Immunol.*17: 137-143.
- ISAKSEN D.E., BAUMANN H., TROBRIDGE P.A., FARR A.G., LEVIN S.D., ZIEGLER S.F. 1999. Requirement for stat5 in thymic stromal lymphopoietin-mediated signal transduction. *J Immunol.*163: 5971-5977.
- ISAKSEN D.E., BAUMANN H., ZHOU B., NIVOLLET S., FARR A.G., LEVIN S.D., ZIEGLER S.F. 2002. Uncoupling of proliferation and Stat5 activation in thymic stromal lymphopoietin-mediated signal transduction. *J Immunol.* 168: 3288-3294.
- ITO T., WANG Y.H., DURAMAD O., HORI T., DELESPESE G.J., WATANABE N., QIN F.X., YAO Z., CAO W., LIU Y.J. 2005. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med.* 202 (9): 1213-23.
- JAMESON S.C. 2002. Maintaining the norm: T-cell homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2: 547-556.
- LANZAVECCHIA A., SALLUSTO F. 2005. Understanding the generation and function of memory T cell subsets. *Curr Opin Immunol.* 17: 326-332.
- LEVIN S.D., KOELLING R.M., FRIEND S.L., ISAKSEN D.E., ZIEGLER S.F., PERLMUTTER R.M., FARR A.G. 1999. Thymic stromal lymphopoietin: a cytokine that promotes the development of IgM+ B cells *in vitro* and signals via a novel mechanism. *J Immunol.* 162: 677-683.
- LIU Y.J. 2006. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med.* 203: 269-273.
- MOSMANN T.R., COFFMAN R.L. 1989. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 7: 145-173.
- PANDEY A., OZAKI K., BAUMANN H., LEVIN S.D., PUEL A., FARR A.G., ZIEGLER S.F., LEONARD W.J., LODISH H.F. 2000. Cloning of a receptor subunit required for signaling by thymic stromal lymphopoietin. *Nat Immunol.* 1: 59-64.
- RECHE P.A., SOUMELIS V., GORMAN D.M., CLIFFORD T., LIU MR, TRAVIS M., ZURAWSKI S.M., JOHNSTON J., LIU Y.J., SPITS H., DE WAAL MALEFYT R., KASTELEIN R.A., BAZAN J.F. 2001. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol.* 167: 336-343.
- RESCIGNO M., URBANO M., VALZASINA B., FRANCOLINI M., ROTTA G., BONASIO R., GRANUCCI F., KRAEHEBUHL J.P., RICCIARDI-CASTAGNOLI P. 2001. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol.* 2: 288-290.

- RIMOLDI M., CHIEPPA M., SALUCCI V., AVOGADRI F., SONZOGNI A., SAMPIETRO G.M., NESPOLI A., VIALE G., ALLAVENA P., RESCIGNO M. 2005. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol.* 6: 507-514.
- SATO A., HASHIGUCHI M., TODA E., IWASAKI A., HACHIMURA S., KAMINOGAWA S. 2003. CD11b+ Peyer's patch dendritic cells secrete IL-6 and induce IgA secretion from naive B cells. *J Immunol.* 171: 3684-3690.
- SIMS J.E., WILLIAMS D.E., MORRISSEY P.J., GARKA K., FOXWORTHE D., PRICE V., FRIEND S.L., FARR A., BEDELL M.A., JENKINS N.A., COPELAND N.G., GRABSTEIN K., PAXTON R.J. 2000. Molecular cloning and biological characterization of a novel murine lymphoid growth factor. *J Exp Med.* 192: 671-680.
- SOUMELIS V., RECHE P.A., KANZLER H., YUAN W., EDWARD G., HOMEY B., GILLIET M., HO S., ANTONENKO S., LAURMA A., SMITH K., GORMAN D., ZURAWSKI S., ABRAMS J., MENON S., MCCLANAHAN T., DE WAAL-MALEFYT RD R., BAZAN F., KASTELEIN R.A., LIU Y.J. 2002. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 3: 673-680.
- STOCK P., AKBARI O., BERRY G., FREEMAN G.J., DEKRUYFF R.H., UMETSU D.T. 2004. Induction of T helper type 1-like regulatory cells that express Foxp3 and protect against airway hyper-reactivity. *Nat Immunol.* 5: 1149-1156.
- URASHIMA M., SAKUMA M., TERAMOTO S., FUYAMA Y., ETO Y., KONDO K., TANAKA T. 2005. Gene expression profiles of peripheral and cord blood mononuclear cells altered by thymic stromal lymphopoietin. *Pediatr Res.* 57:563-569.
- WANG Y.H., ITO T., WANG Y.H., HOMEY B., WATANABE N., MARTIN R., BARNES C.J., MCINTYRE B.W., GILLIET M., KUMAR R., YAO Z., LIU YJ. 2006. Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. *Immunity.* 24: 673-675.
- WATANABE N., HANABUCHI S., SOUMELIS V., YUAN W., HO S., DE WAAL MALEFYT R., LIU Y.J. 2004. Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell-mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. *Nat Immunol.* 5: 426-434.
- WATANABE N., WANG Y.H., LEE H.K., ITO T., WANG Y.H., CAO W., LIU Y.J. 2005. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature.* 436: 1181-1185.
- YOO J., OMORI M., GYARMATI D., ZHOU B., AYE T., BREWER A., COMEAU M.R., CAMPBELL D.J., ZIEGLER S.F. 2005. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med.* 202: 541-549.
- ZHOU B., COMEAU M.R., DE SMEDT T., LIGGITT H.D., DAHL M.E., LEWIS D.B., GYARMATI D., AYE T., CAMPBELL D.J., ZIEGLER S.F. 2005. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol.* 6: 1047-1053.
- ZIEGLER S.F., LIU Y.J. 2006. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat Immunol.* 7: 709-714.

Recibido: 18-10-2006

Aprobado: 15-05-2007

