



BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS HUMANAS

Adriana Cuéllar Ávila¹, Catherine Cifuentes Rojas¹, Alberto Gómez Gutiérrez^{3,4},
John Mario González Escobar^{1,2}

¹ Grupo de Inmunobiología y Biología Celular, Departamento de Microbiología,
Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

² Department of Neurology, Keck Medical School, University of Southern California,
Los Angeles, CA, USA.

³ Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

⁴ Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, oficina 101, edificio Félix Restrepo,
Carrera 7ª # 43-82, Bogotá - Teléfono: 320 83 20 ext. 4020
acuellar@javeriana.edu.co

RESUMEN

Las células presentadoras de antígenos son capaces de captar y procesar péptidos antigénicos originados en proteínas propias o extrañas para ser presentados en su superficie celular, asociados a moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Estos complejos, péptido/molécula, son reconocidos por el receptor de antígeno de la célula T. Sin embargo, la presentación antigénica por sí misma no es suficiente para lograr la estimulación de linfocitos T vírgenes. Estas células requieren una segunda señal proveniente de moléculas coestimuladoras que son expresadas en gran cantidad por las células dendríticas, por lo que se considera que estas son las células presentadoras de antígenos más potentes, con capacidad para activar la respuesta linfoide y dirigir el destino de la respuesta inmune. Actualmente, estas células son consideradas clave en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, tumorales y en la defensa contra microorganismos. El estudio de su función y la posibilidad de ser purificadas a partir de sangre periférica o de ser producidas *in vitro* a partir de precursores, permitirán en el futuro el desarrollo de inmunoterapias en diversas enfermedades.

Palabras clave: citoquinas, células dendríticas, monocitos, GM-CSF, IL-4.

ABSTRACT

Antigen presenting cells are capable of capturing and processing antigenic peptides to be presented to T lymphocytes in the context of the Major Histocompatibility Complex. These peptides derived from self or non self proteins could be recognized by the T Cell Receptor expressed on the surface of T lymphocytes. However, this presentation is not enough to activate peptide specific T lymphocytes. Dendritic cells are potent antigen presenting cells and also have the capability to generate a second signal to stimulate T cell response. Currently, dendritic cells seem to play a central role in the development of autoimmune diseases and also in the immune response to microbial and tumoral antigens. The active study of their function and the possibility to purify dendritic cells from peripheral blood and even differentiate them *in vitro* from blood precursors will allow future and new immune therapies for several diseases.

Key words: Cytokines, dendritic cells, monocytes, GM-CSF, IL-4.

GENERALIDADES DE LA PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA

Las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) son proteínas que tienen la capacidad de unirse a péptidos propios o extraños, derivados de proteínas que han sido previamente procesadas por complejas maquinarias enzimáticas en células especializadas denominadas células presentadoras de antígenos (CPA). Este complejo, es transportado y presentado en la superficie y allí puede ser reconocido por un receptor de antígeno de los linfocitos T o TCR, de tal manera que se puede generar inmunidad celular o tolerancia al antígeno presentado.

El sistema inmune tiene diferentes tipos de CPA. Todas las células nucleadas tienen la capacidad de expresar moléculas de clase I del CMH y por lo tanto pueden presentar antígenos endógenos como virus y antígenos tumorales a los linfocitos T (LT) citotóxicos CD8+. Un grupo más reducido de células, dentro de las que se encuentran los linfocitos B (LB), las células del sistema monocito/macrófago (Mo/Mφ) y las células dendríticas (DC) expresan de manera constitutiva moléculas de clase II del CMH, lo cual les permite presentar antígenos exógenos a los LT ayudadores CD4+, como antígenos obtenidos mediante procesos de fagocitosis, endocitosis inespecífica o por unión a receptores específicos, por ejemplo, anticuerpos de membrana. Este grupo de células recibe el nombre de CPA profesionales, sin embargo, las DC son las únicas con capacidad para estimular LT que no han tenido contacto previo con antígenos (LT vírgenes).

Esta capacidad de DC para activar linfocitos T vírgenes fue evidente en los estudios realizados con la reacción mixta de leucocitos (RML), donde se encontró que las moléculas MHC de clase II son las principales estimuladoras de LT (Steinman, 1978). La

RML se utilizó originalmente en la tipificación de tejidos utilizados para trasplante en humanos para identificar compatibilidad entre el donante y el receptor del tejido. Cuando el CMH difería entre estos dos candidatos, las células del donante (irradiadas para evitar su crecimiento *in vitro*) estimulaban la proliferación y actividad citotóxica de las células T del individuo receptor.

En la RML se pueden utilizar como células coestimuladoras poblaciones mixtas de células mononucleares o células purificadas. Cuando se utilizan DC puras como estimuladoras, se requieren cantidades 100 veces menores en número de leucocitos totales, para obtener una respuesta linfoide 30-300 veces más efectiva. A diferencia de las DC, los LB o los monocitos son débiles o inactivos en la estimulación en la RML (Steinman, 1978; Steinman, 1980; Steinman, 1983). Estos hallazgos sugirieron que la presentación de antígenos *per se* es necesaria pero no suficiente para activar LT vírgenes *in vitro*, pues se requiere otro grupo de moléculas con potencial de coestimulación (segunda señal), las cuales están presentes en las células dendríticas pero en menor cantidad en LB o Mo.

La actividad coestimuladora de las células dendríticas sobre LT vírgenes es el resultado de su alta expresión en la membrana de moléculas del CMH, de moléculas coestimuladoras como CD80 y CD86 y de moléculas de adhesión como ICAM-1 e ICAM-3 (Weiss, 1993). Durante el reconocimiento del antígeno, se lleva a cabo una reorganización citoplásmica y molecular en el punto de interacción entre la DC y el LT que además de las moléculas mencionadas incluye moléculas de señalización y del citoesqueleto, lo cual se ha llamado la "sinapsis inmunológica" (Revy, 2001). Ésta involucra eventos bioquímicos intracelulares en el LT segundos después de la estimulación del TCR, que incluye la



fosforilación de proteínas con residuos de tirosina como Lck y Fyn, incremento del calcio libre citoplasmático, cambios en el pH y cambios en los niveles de los nucleótidos cíclicos como adenosina monofosfato cíclica (cAMP) y guanosina monofosfato cíclica (cGMP) (Wang, 1978; Hsi, 1989; June, 1990; Iwashima, 1994).

La interacción entre DC y LT a través de la sinapsis inmunológica, es un proceso dinámico, originando diferentes niveles de estimulación del TCR. Cuando la estimulación del TCR es suficiente, la formación de la sinapsis inmunológica induce cascadas bioquímicas que permiten a los precursores linfoides entrar en un proceso de proliferación y diferenciación celular, originando células efectoras y de memoria que determinan el destino de la respuesta inmune (Lanzavecchia, 2000).

Así, las DC pueden determinar la efectividad de la respuesta en procesos infecciosos, en el desarrollo de células tumorales y en el control de fenómenos autoinmunes.

LOCALIZACIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

Funcionalmente, las DC inmaduras se encuentran presentes en los tejidos periféricos y se especializan para capturar antígenos por endocitosis mediada por receptor o macropinocitosis (Russo, 2000). Las células de Langerhans (LC), un tipo de célula dendrítica de la piel, expresan bajos niveles de moléculas del CMH de clase II. En cultivos de LC provenientes de ratones, dependiendo del tiempo de incubación, las LC aumentan sus niveles de CMH de clase II, aumentan su tamaño, su morfología dendrítica y pierden su capacidad adherente (Witmer-Pack, 1987). Por esta razón, las LC recién aisladas se consideran células inmaduras que tienen la capacidad de migrar a órganos linfoides periféricos y madurar, hasta convertirse en eficientes CPA.

Estos fenómenos también han sido demostrados en CL humanas (Romani, 1989; Teunissen, 1990).

Otro tipo de célula dendrítica, las células veladas, se encuentran en los vasos linfáticos aferentes que drenan los nódulos linfoides. Estas células se caracterizan porque no se unen a glóbulos rojos recubiertos por anticuerpos, no internalizan partículas y además son no adherentes al momento de su aislamiento y durante el cultivo. Su función y tipificación con el uso de marcadores de membrana no ha sido claramente definida (Bujdoso, 1989).

Las DC interdigitantes disponen de pocos fagosomas y lisosomas y no hacen endocitosis *in vivo*. Se localizan en las áreas de células T de los nódulos linfoides. En los humanos expresan altos niveles de CD83 y de dos proteínas intracelulares llamadas P55 y S100 (Bujdoso, 1989).

En general, una vez las DC que se encuentran en los tejidos periféricos han fagocitado, migran a los nódulos linfoides a través de la linfa donde se encuentran como células veladas. En las zonas T del nódulo, las células dendríticas interdigitantes activan las células T específicas de antígeno. Durante su migración, ocurre un proceso de maduración que involucra la pérdida de la capacidad fagocítica y aumenta sus propiedades estimuladoras para células T CD4+ y CD8+ vírgenes (Russo, 2000; Lanzavecchia, 2001).

TIPOS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las DC han sido divididas clásicamente en dos grupos de acuerdo con la expresión de marcadores de superficie. Las DC mieloides expresan el marcador CD11c+ y marcadores mieloides como CD13+ y CD33+ y requieren de factor estimulador de colonias granulomonocítico (GM-CSF) para sobrevivir (Albert, 2001; Fonteneau, 2001;

Steinman, 2000). Otro tipo son las DC linfoides, también conocidas como células dendríticas plasmocitoides, son CD11c-, expresan el receptor de la cadena α de IL-3 (CD123) y a diferencia de las DC mieloides, requieren de IL-3 pero no de GM-CSF para sobrevivir (Macatonia, 1995; Cella, 1996; Grouard, 1997; Kohrgruber, 1999; Rissoan, 1999; Robinson, 1999).

Algunos reportes indican que las células DC mieloides pueden inducir diferenciación de LT hacia células efectoras Th1 productoras de Interferón γ (INF- γ), mientras que las DC linfoides inducen diferenciación hacia Th2 productoras de IL-4 (Rissoan, 1999). Sin embargo, el tipo de respuesta linfoide generada no depende únicamente del linaje de la DC, pues se ha demostrado que variando las condiciones de cultivo, tanto las DC linfoides como las mieloides, pueden inducir respuesta linfoide Th1 y Th2 (Langenkamp, 2000). Por los diferentes estudios, esto parece depender de múltiples factores tales como la naturaleza del estímulo antigénico y su vía de entrada, el microambiente y la proporción de APC y LT.

Se han reportado DC moduladas por IL-10. Esta citoquina se ha descrito como una citoquina inhibitoria de la liberación de INF γ por parte de los LT de tipo 1 y se ha encontrado también que tiene un efecto inmunosupresor de células dendríticas, causado por una reducción en la expresión de moléculas MHC de clase II, moléculas coestimuladoras y de adhesión y el marcador de maduración CD83. Además, en el sobrenadante de DC tratadas con IL-10, se observó la inhibición de la secreción de citoquinas inflamatorias como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-12. Estas células podrían explicar algunos fenómenos de tolerancia inducidos por CPA (Jonuleit, 2001).

Las DC tímicas, caracterizadas por la expresión del homodímero CD8 α , son al pa-

recer de origen linfoide, generadas de precursores tímicos y se localizan en la médula del timo y en las zonas de células T del bazo y nódulos linfoides, son incapaces de procesar antígenos proteicos y se han asociado con inducción de tolerancia (Ardavin, 1993; Smith, 1999).

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE POR CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las DC regulan la respuesta inmune alterando el medio ambiente local y sistémico a través de receptores de membrana y una variedad de moléculas secretadas, como citoquinas, que generan señales que influyen el crecimiento, la muerte y la diferenciación de otras células que participan en el reconocimiento y eliminación de células anormales o que han cumplido su vida media (Modlin, 1999).

La respuesta efectora de los LT, representa el punto final de un proceso de diferenciación, generado a partir de un precursor común que ha sido activado mediante la presentación antigénica. Los linfocitos T CD4+ y CD8+ efectoras, secretan grupos específicos de citoquinas que regulan la respuesta inmune. Las células T que secretan INF- γ y factor de necrosis tumoral β (TNF- β) se conocen como células de tipo 1 (Th1) y las que secretan interleuquina 4 (IL-4), IL-5, IL-9 e IL-13 se conocen como células de tipo 2 (Th2) (Lanzavecchia, 2000). Las células Th1 son responsables de la activación de macrófagos aumentando su actividad microbicida, inducen anticuerpos isotipo IgG2 que median opsonización y aumentan el efecto antiviral de los linfocitos T CD8+. Las células Th2 están involucradas en la respuesta inmune a patógenos extracelulares y definen muchos de los aspectos fisiopatológicos de los desórdenes alérgicos y enfermedades autoinmunes (Romagnani, 2000; Jankovic, 2001).

La célula dendrítica tiene la capacidad de secretar IL-12 (Cella, 1996), una importante citoquina en la polarización de la respuesta linfoide Th1. Algunos estímulos de maduración para DC como el lipopolisacárido (LPS), el poli I:C, las bacterias y los virus inducen la producción de IL-12 por parte de las DC. En contraste, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-1 y la toxina del cólera no inducen esta producción de citoquinas, favoreciendo una respuesta linfoide Th2. Además de IL-12, se ha demostrado que las DC producen IL-18 e INF- α que en determinadas condiciones promueven un patrón de respuesta Th1 y en otras induce la secreción de IL-4 que promueve una respuesta Th2. También pueden secretar IL-10 que regula de manera negativa la respuesta de los linfocitos T (Lanzavechia, 2000).

Recientemente se ha descrito el efecto de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) sobre las células dendríticas humanas CD11c+, como inductor de la secreción de TARC y MDC, dos citoquinas que atraen células Th2 (Soumelis, 2002).

OBTENCIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS *IN VITRO*

Las DC inmaduras pueden ser generadas a partir de cultivos de monocitos de sangre periférica humana en presencia de GM-CSF e IL-4 y su maduración se obtiene adicionando moléculas como LPS, CpG, citoquinas como IL-1 y TNF- α , complejos inmunes y proteínas de choque térmico (HSP). Los diferentes estadios de maduración de las DC pueden ser definidos por su morfología y por la expresión de marcadores de superficie, figura 1 (Sallusto, 1994; Steinman, 2000; Albert, 2001; Fonteneau, 2001;).

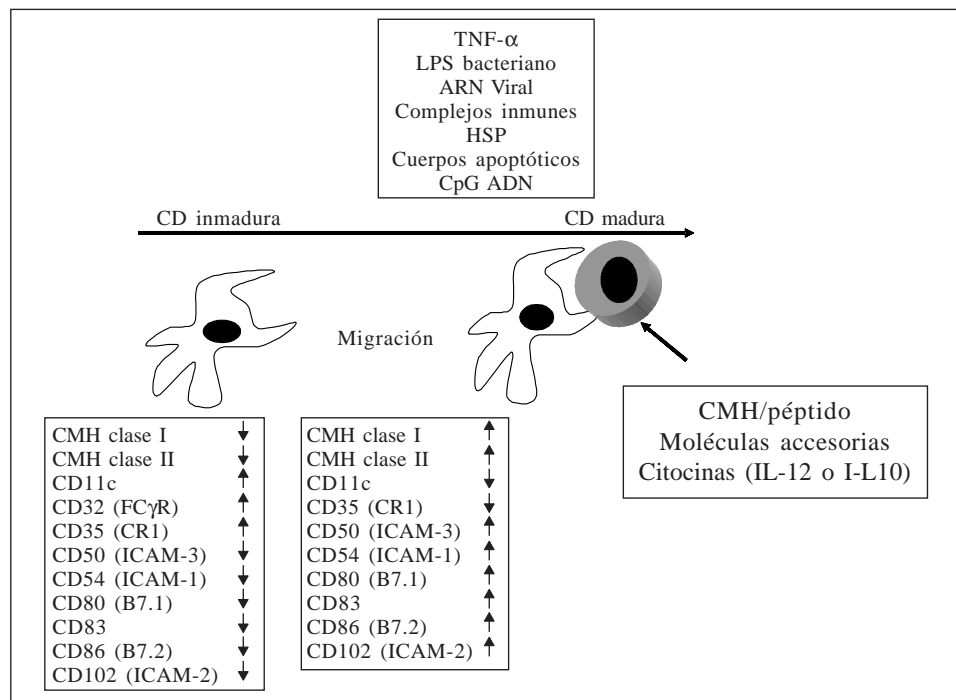


FIGURA 1. Cambio en la expresión de marcadores de membrana en células dendríticas, mediante la utilización de diferentes estímulos de maduración.

A partir de precursores CD34+ obtenidos de sangre de cordón o médula ósea en presencia de GM-CSF y TNF- α , se obtienen dos tipos intermediarios de DC, definidos por su expresión diferencial de los marcadores CD14 y CD1a. Las células CD14+/CD1a- generan DC maduras que no expresan la molécula E-cadherina. En contraste las células CD14+/CD1a- generan DC maduras que expresan E-cadherina y Langerina, esta última proteína es un marcador característico de células de Langerhans, todo esto por una vía independiente de TGF- β .

Las LC pueden obtenerse en presencia y en ausencia de TGF- β . A partir de una subpoblación de células CD14+/CD1a- que no expresan la molécula CD11b, en ausencia de TGF- β . A partir de monocitos o DC sanguíneas CD11c+/CD1a+ en presencia de GM-CSF, IL-4 y TGF β . La maduración de las LC se obtiene estimulando los cultivos con TNF- α e IL-1. En la obtención de LC por la vía independiente de TGF- β se han encontrado defectos en la maduración de las células, por lo cual se ha sugerido que no se relacionan con su contraparte fisiológica (Ardavin, 2001).

Las DC linfoides se pueden obtener *in vitro* a partir de precursores CD34+ CD45RA-IL-3R α - en presencia de FLT3L y la maduración de estas células puede ser inducida con IL-3 y CD40L o IL-3 y TNF α (Grouard, 1997; Kohrgruber, 1999; Blom, 2000).

En conclusión, las células dendríticas son células presentadoras de antígenos profesionales que definen el tipo de respuesta celular y participan en la definición del tipo de respuesta en los linfocitos efectores, regulando los mecanismos involucrados en inmunidad innata y adaptativa. La diferenciación de monocitos hacia DC *in vitro*, permitirá ampliar el conocimiento sobre la diferenciación de estas últimas, los mecanismos de inducción de respuesta efectora

o de tolerancia de los linfocitos, y por lo tanto permitirá optimizar los protocolos de inmunomodulación, no sólo en enfermedades alérgicas e infecciosas, sino también en el desarrollo de vacunas antitumorales.

LITERATURA CITADA

- ALBERT, M.L., JEGATHESAN, M., DARNELL, R. 2001. Dendritic cell maturation is required for the cross-tolerization of CD8+ T cells. *Nature Immunol*, 2: 1010-1017.
- ARDAVIN, C., WU, L., LI, CL., SHORTMAN, K. 1993. Thymic dendritic cells and T cells develop simultaneously in the thymus from a common precursor population. *Nature*. 362: 761-763.
- ARDAVIN, C., MARTÍNEZ, G., MARTÍN, P., ANJUERE, F., ARIAS, C., MARÍN, A., RUIZ, S., PARRILLAS, V., HERNÁNDEZ, H. 2001. Origin and differentiation of dendritic cells. *TRENDS Immunol*. 22: 691-700.
- BLOM, B., HO, S., ANTONENKO, S., LIU, Y. 2000. Generation of interferon alpha-producing predendritic cell (Pre-DC)2 from human CD34(+) hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. 192: 1785-1795.
- BUIDOSO, R., HOPKINS, J., DUTIA, B., YOUNG, P., MCCONELL, I. 1989. Characterization of sheep afferent lymph dendritic cells and their role in antigen carriage. *J Exp Med*. 170: 1285-1302.
- CELLA, M., SCHEIDEGGER, D., PALMER-LEHMANN, K., LANE, P., LANZAVVECHIA, A., ALBERT, G. 1996. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation. *J Exp Med*. 184: 747-752.
- FONTENEAU, J-F., LARSSON, M., SOMERSAN, S., SANDERS, C., MÜNZ, C., KWOK, W., BHARDWAJ, N., NJOTEREAU, F. 2001. Generation of high quantities of viral

- and tumor specific human CD4+ and CD8+ T-cell clones using peptide pulsed mature dendritic cells. *J Immunol Methods*. 258: 111-126.
- GROUARD, G., RISSOAN, M., FILGUEIRA, L., DURAND, I., BANCHEREAU, J., LIU, Y. 1997. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin-3 and CD40-ligand. *J Exp Med* 185: 1101-1112.
- HSI, E., SIEGEL, J., MINAMI, Y., LUONG, E., KLAUSNER, R., SAMELSON, L. 1989. T cell activation induces rapid tyrosine phosphorylation of a limited number of cellular substrates. *J Biol Chem* 264: 10836-10842.
- IWASHIMA, M., IRVING, B., VAN, N., CHAN, A., WEISS, A. 1994. Sequential interactions of the TCR with two distinct cytoplasmic tyrosine kinases. *Science* 263: 1136-1139.
- JANKOVIC, D., LIU, Z., GAUSE, W. 2001. Th1 and Th2 cell commitment during infectious disease: asymmetry in divergent pathways. *TRENDS Immunol* 22: 450-456.
- JUNE, C., FLETCHER, M., LEDBETTER, J., SAMELSON, L. 1990. Increases in tyrosine phosphorylation are detectable before phospholipase C activation after T cell receptor stimulation. *J Immunol* 144: 1591-1599.
- KOHRGRUBER, N., HALANEK, N., GROGER, NM., WINTER, D., RAPPERSBERGER, K., SCHMITT-EGENOLF, M. 1999. Survival, maturation, and function of CD11c- and CD11c+ peripheral blood dendritic cells are differentially regulated by cytokines. *J Immunol* 163: 3250-3259.
- LANGENKAMP, A., MESSI, M., LANZAVECCHIA, A., SALLUSTO, F. 2000. Kinetics of dendritic cell activation: impact on priming of Th1, Th2 and nonpolarized T cells *Nat Immunol* 1: 311-315.
- LANZAVECCHIA, A., SALLUSTO, F. 2000. Dynamics of T lymphocyte responses: Intermediates, effectors and memory cells. *Science* 290: 92-97.
- LANZAVECCHIA, A., SALLUSTO, F. 2001. The instructive role of dendritic cells on T cell responses: lineages, plasticity and kinetics *Curr Opin Immunol* 13: 291-298.
- MACATONIA, S., HOSKEN, N., LITTON, M., VIEIRA, P., HSIEH, C., CULPEPPER, J. 1995. Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of TH1 cells from naive CD4+ T cells. *J Immunol* 154: 5071-5079.
- MODLIN, R., BRIGHTBILL, B. 1999. The toll of innate immunity on microbial pathogens *N Engl J Med* 340: 1834-1835
- REVVY, P., SOSPREDA, M., BARBOUR, B., TRAUTMANN, A. 2001. Functional antigen-independent synapses formed between T cells and dendritic cells. *Nat Immunol* 2: 925-931.
- RISSOAN, M., SOUMELIS, V., KADOWAKI, N., GROUARD, G., BRIERE, F., DE WAAL MALEFYT, R. 1999. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 283: 1183-1186.
- ROBINSON, S.P., PATTERSON, S., ENGLISH, N., DAVIES, D., KNIGHT, S.C., REID, C. 1999. Human peripheral blood contains two distinct lineages of dendritic cells. *Eur J Immunol* 29: 2769-2778.
- ROMANI, N., LENZ, A., GLASSEL, H. 1989. Cultured human Langerhans cells resemble lymphoid dendritic cells in phenotype and function *J Invest Dermatol* 93: 600-609.
- ROMAGNANI S. 2000. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 105: 399-408.
- RUSSO, V., TANZARELLA, S., DALERBA, P., RIGATTI, D., ROVERE, P., VILLA, A., BORDIGNON, C., TRAVERSARI, C. 2000. Dendritic cells

- acquire the MAGE-3 human tumor antigen from apoptotic cells and induce a class I restricted T cell response *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 2185-2190.
- SALLUSTO, F., LANZAVECCHIA, A. 1994. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus interleukin-4 and down-regulated by tumor necrosis factor α . *J Exp Med* 179: 1109-1118.
- SMITH, A., ST GROTH, B. 1999. Antigen pulsed CD8a+ dendritic cells generate an immune response after subcutaneous injection without homing to the draining lymph node. *J Exp Med* 189: 593-598.
- SOUMELIS, V., RECHE, P., KANZLER, H., YUANG, W., EDWARD, G., HOMEY, B., GILLIET, M., HO, S., ANTONENKO, S., LAUERMA, A., SMITH, K., GORMAN, D., ZURAWSKI, S., ABRAMS, J., MENON, S., MCCLANAHAN, T., WAAL, R., BAZAN, F., KASTELEIN, R., LIU, YJ. 2002. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 3: 673-680.
- STEINMAN, R., WITMER, M. 1978. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 5132-5136.
- STEINMAN, R., NOGUEIRA, N., WITMER, M., TYDINGS, J., MELLMAN, I. 1980. Lymphokine enhances the expression and synthesis of Ia antigen on cultured mouse peritoneal macrophages. *J. Exp. Med* 152: 1248-1261.
- STEINMAN, R., GUTCHINOV, B., WITMER, M., NUSSENZEIG, M. 1983. Dendritic cells are the principal stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *J Exp Med* 157: 613-627.
- STEINMAN, R., TURLEY, S., MELLMAN, I., INABA, K. 2000. The induction of tolerance by Dendritic Cells that have captured apoptotic cells. *J Exp Med* 191: 411-416.
- TEUNISSEN, M., WORMEESSTER, J., KRIEG, S. 1990. Human epidermal Langerhans cells undergo profound morphologic and phenotypical changes during in vitro culture *J Invest Dermatol* 94: 166-173.
- WANG, T., SHEPPARD, J., FOKER, J. 1978. The rays and fall of cAMP required for onset of lymphocyte DNA synthesis. *Science* 201: 155-157.
- WEISS, A. 1993. T cell antigen receptor signal transduction: a tale of tails and cytoplasmic protein tyrosine kinases. *Cell* 73: 209-212.
- WITMER-PACK, M., OLIVER, W., VALINSKY, J., SCHULER, G., STEINMAN, R. 1987. Granulocyte/Macrophage colony-stimulating factor is essential for the viability and function of cultured murine epidermal Langerhans cells *J Exp Med* 166: 1484-1498.

GLOSARIO

CD80 y CD86: Molécula de coestimulación, cuyo ligando es CD28 y CTLA-4.

ICAM-1 e ICAM-3: Moléculas de adhesión intracelular 1 y 3.

Lck y Fyn: Proteínas de la familia Src de proteínas tirosin quinasas.

MDC: Citoquina de bajo peso molecular también denominada CCL22.

TARC: Citoquina de bajo peso molecular también denominada CCL17.

Recibido: 19-08-2003

Aceptado: 18-03-2004