



La sertralina incluida en la β -ciclodextrina no induce un perfil tolerogénico en células dendríticas derivadas de monocitos

SINDY M. MUÑOZ¹, LUZ STELLA RODRÍGUEZ²

Cómo citar: Muñoz SM, Rodríguez LS. La sertralina incluida en la β -ciclodextrina no induce un perfil tolerogénico en células dendríticas derivadas de monocitos. Univ Med. 2016;57(4):438-49. doi: <http://doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-4.sert>

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto inmunomodulador de la sertralina (SRT) y la sertralina incluida en la β -ciclodextrina (LF) en células dendríticas humanas (CD) generadas *in vitro* a partir de monocitos sobre marcadores de fenotipo y la producción de citocinas.

Materiales y métodos: Se aislaron monocitos CD14⁺ de células mononucleares de sangre periférica y se diferenciaron a CD; posteriormente, se pretrataron con SRT o LF durante una hora. Finalmente, las CD se maduraron con lipopolisacárido (LPS) durante 24 horas y se analizó el fenotipo de las CD y las concentraciones de citocinas en los sobrenadantes de cultivo. **Resultados:** No se observaron cambios al comparar el fenotipo de las CD maduras con LPS en ausencia o presencia de la SRT. Así mismo, no hubo variación en cuanto a la producción de citocinas. **Conclusión:** La SRT incluida o no en la β -ciclodextrina no afecta el fenotipo y la secreción de las CD tratadas con LPS.

Palabras clave: células dendríticas, sertralina, β -ciclodextrina.

1 Magíster en Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Profesora asistente, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Title: Sertraline Included in β -cyclodextrin does not Induce a Tolerogenic Profile in Monocyted-Derived Dendritic Cells

Abstract

Objective: To evaluate the immunomodulatory effect of sertraline (SRT) and sertraline included in β -cyclodextrin (LF) in human dendritic cells (DCs) generated in vitro from monocytes on phenotype markers and cytokine production. **Materials and Methods:** CD14 + monocytes from peripheral blood mononuclear cells were isolated and differentiated to DCs. DCs were subsequently pretreated with LF or SRT for one hour. Finally DCs were matured with lipopolysaccharide (LPS) for 24 hours and the CD phenotype and the levels of cytokines in the culture supernatants were analyzed. **Results:** No change on the phenotype of the DCs matured with LPS in the absence or presence of the SRT was observed. Likewise, there was no variation in cytokine production. **Conclusion:** SRT or not including β -cyclodextrin does not affect the phenotype and secretion of LPS-treated DCs.

Key words: dendritic cells, sertraline, β -cyclodextrin.

Introducción

El cloruro de sertralina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), usado para el tratamiento de muchos trastornos como depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, pánico y ansiedad [1]. Sin embargo, este fármaco presenta inconvenientes respecto a su baja solubilidad en agua, lo cual repercute en una menor absorción oral y baja biodisponibilidad [2]. Debido a lo anterior, se ha

propuesto el uso de complejos de inclusión, los cuales modifican las propiedades químicas, físicas y biológicas de la molécula huésped; un ejemplo de este sistema es la sertralina incluida en la β -cyclodextrina. Esta última corresponde a oligómeros de glucosa utilizados como sistemas de entrega de fármacos, gracias a su bajo costo y fácil producción. Estos compuestos presentan baja toxicidad en animales y humanos, por lo que se consideran seguros para su uso [3]; además, permiten mejorar potencialmente la biodisponibilidad del fármaco al incrementar la solubilidad y la estabilidad del compuesto [2].

La función principal de la sertralina es evitar que la serotonina sea recaptada por neuronas presinápticas, para así incrementar las concentraciones de serotonina disponible entre neuronas para la etapa postsináptica, lo cual mejora la comunicación interneuronal [2]. En los últimos tiempos se ha observado un creciente interés por el estudio del papel del sistema inmune, la inflamación y su relación con trastornos psiquiátricos [4]. Tradicionalmente se ha establecido el efecto de factores genéticos y ambientales como puntos críticos en el desarrollo de estas patologías [5]; sin embargo, la investigación ha incluido como un punto fundamental el papel de las citocinas y los biomarcadores inmunológicos [6]. En relación con las citocinas proinflamatorias, estas han recibido un interés particular, sobre todo la

interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que se han asociado a síntomas de la depresión; así mismo, se han detectado cantidades elevadas de citocinas de tipo proinflamatorio en pacientes con depresión mayor en curso, en comparación con control sanos [7].

Actualmente, varios estudios reportan las propiedades antiinflamatorias de los antidresivos [8,9], los cuales han mostrado capacidad para disminuir algunos mediadores inflamatorios e incrementar la liberación de citocinas con potencial antiinflamatorio, como la IL-10 [10]. La serotonina, además de su papel preponderante en el sistema nervioso central, desempeña un rol clave en el sistema inmune, incluido un efecto directo en las células dendríticas (CD) [11], al generar en estas cambios en su fenotipo y función [12]. Varios trabajos han revelado la expresión del transportador de serotonina (SERT) en CD, y dicha expresión va de la mano con el grado de maduración [13,14]. Estudios realizados describen que CD derivadas de monocitos maduradas con lipopolisacárido (LPS), en presencia de serotonina inducen concentraciones altas de IL-10 y bajas de IL-12p70 [15] y promueven la diferenciación de LT vírgenes hacia un perfil de tipo Th2 [16]. Las CD y los linfocitos T expresan varios receptores de

la serotonina, y estos últimos son capaces de sintetizarla [17]. Así como la serotonina, los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS), como la fluoxetina —se sabe—, modulan también el fenotipo de CD murinas y las llevan hacia un fenotipo “tolerogénico” [18].

A pesar de lo reportado en la literatura, pocos estudios han estudiado el efecto de los ISRS en la respuesta inmune, en especial en las CD, que tienen un papel importante en el desencadenamiento de la respuesta inmune adaptativa. Debido a su plasticidad, la CD puede ser modulada por múltiples compuestos y moléculas, que la vuelven una CD inmunogénica, capaz de inducir una respuesta inmune efectora o una CD tolerogénica, asociada a respuestas de tipo regulador [19,20]. A la fecha, pocos estudios se han realizado con esta temática, y dentro de ellos se describe el uso de la fluoxetina, que al ser colocada sobre CD maduradas con LPS, disminuye la producción de citocinas como la IL-1 β y quimiocinas como RANTES y MIP-1 α [8]. Debido a que la sertralina es un fármaco perteneciente a la familia de los ISRS, en este estudio nos enfocamos en conocer su efecto en la CD y, más aún, el efecto de la sertralina incluida en la β -ciclodextrina, que mejora su solubilidad y biodisponibilidad.

Materiales y métodos

Aislamiento de monocitos y generación de células dendríticas

A voluntarios adultos sanos se les tomó una muestra de sangre total, previa firma del consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Javeriana. Posteriormente, se centrifugó la muestra para obtener el plasma y la fracción celular, a partir de la cual se separaron células mononucleares de sangre periférica, utilizando el gradiente de densidad de Ficoll Hypaque (GE Healthcare Bio-Sciences Corp., Piscataway, NJ, Estados Unidos). Las células se lavaron dos veces con RPMI 1640 (Gibco-BRL, Gaithersburg, MD) suplementado con L-glutamina (2 mm); penicilina (100 U/ml); estreptomycin (100 µg/ml; Gibco-BRL, Gaithersburg, MD); y plasma autólogo al 1% (medio completo) y resuspendidas en buffer fosfato-salino (PBS) con 2 mM de ácido etilendiaminotetraacético (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) más 0,5% de albúmina humana (Biotest, Pharma, Dreieich, Alemania). Los monocitos se purificaron mediante separación inmunomagnética, usando selección positiva con microperlas CD14 (Miltenyi Biotec, Auburn, CA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Las células CD14+ purificadas (mediana de pureza: 95%; rango 91,3-99,2%; n = 5) se usaron para originar CD.

Para la generación de CD inmaduras, las células CD14+ se cultivaron durante 6 días a una densidad de 1 millón/mL a 37 °C y 5% de dióxido de carbono en medio completo más 1000 U/ml de GM-CSF e IL-4 (Preprotech, México). En el día 3 se reforzaron las citocinas a la misma dosis inicial. Todos los reactivos utilizados fueron negativos para la presencia de LPS, lo cual se verificó utilizando un kit comercial (BioWhittaker, Inc., Walkersville, MD). Al día 6, el fenotipo de las CD inmaduras obtenidas se determinó mediante citometría de flujo usando el siguiente panel de anticuerpos: CD14-V500 (BD Biosciences; Clon M5E2; catálogo 561391); HLA-DR-PerCP Cy5.5 (BD Biosciences; Clon L243; catálogo 339194); CD83-PE (BD Biosciences; Clon HB15e; catálogo 556855) y CD86 (BD Pharmingen; Clon FUN-1; catálogo 555660).

Posterior a la tinción, las células se lavaron y fijaron con un 1% de paraformaldehído (Electron Microscopy Sciences, Washington, PA), y fueron adquiridas en el citómetro de flujo LSR-FORTESSA (BD Bioscience) y analizadas con el *software* FACSDiva versión 8.0. Se excluyeron las células muertas y los restos celulares por análisis de tamaño y granularidad. Así mismo, se ajustaron los parámetros de lectura del citómetro para la adquisición de los experimentos. Una vez obtenidas las CD inmaduras, estas se lavaron, contaron y cultivaron en medio completo

sin plasma con 1000 U/ml de GM-CSF e IL-4 (Preprotech, México) y pretratadas durante una hora con sertralina o ciclodextrina o sertralina incluida en β -ciclodextrina a concentraciones previamente estandarizadas (10-20 μ M). Posteriormente, se adicionó 1 μ g/mL de LPS (LPS de *Escherichia coli*, serotipo 055: B5; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos) como estímulo de maduración o su respectivo control PBS durante 24 horas. Como control positivo se tomaron las CD maduras con LPS (CDLPS) y como controles negativos las CD tratadas con β -ciclodextrina solamente, con la sertralina solamente y con el vehículo en que se disolvieron los compuestos (agua).

El fenotipo de las CD maduras se determinó por citometría de flujo usando el mismo panel de anticuerpos ya descrito. Los resultados de la citometría para el fenotipo de las poblaciones de CD se reportaron en intensidad media de fluorescencia de cada marcador y la frecuencia de células que expresan una o combinaciones de los diferentes marcadores.

Medición de citocinas en los sobrenadantes de cultivo de células dendríticas

Los sobrenadantes de cada una de las poblaciones de CD se almacenaron a -20 °C hasta su uso. Los sobrenadantes se descongelaron y se realizó la determinación cuantitativa de IL-1 β ,

IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 y TNF- α mediante citometría de flujo, utilizando la técnica de microesferas del estuche comercial *Cytometric Bead Array Human Inflammation Kit* (BD Biosciences, San José, CA) junto con el análisis en el programa FCAP Array, versión de Windows. El límite de detección depende de cada citocina analizada y varía entre 1,9 y 7,2 pg/mL.

Medición de la viabilidad celular mediante la liberación de lactato deshidrogenasa

La pérdida de la viabilidad celular se monitoreó midiendo la liberación de la lactato deshidrogenasa en el medio de cultivo, utilizando un estuche comercial de Roche (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), siguiendo las indicaciones del fabricante.

Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa GraphPad Prism version 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), usando pruebas no paramétricas. Las diferencias entre los datos no pareados y pareados se determinaron con las pruebas de Mann-Whitney y Wilcoxon, respectivamente. Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa. Las medianas de los experimentos se muestran, a menos que se especifique lo contrario.

Resultados

Pretratamiento con sertralina o con sertralina incluida en la β -ciclodextrina en células dendríticas maduras no genera cambios en su fenotipo

Con el objetivo de determinar el efecto diferencial entre la sertralina y la sertralina incluida en la β -ciclodextrina en el fenotipo de las CD generadas *in vitro* a partir de monocitos, se evaluó la expresión de moléculas de superficie relacionadas con activación y diferenciación. Para ello, se aislaron y cultivaron monocitos CD14+ con citocinas de diferenciación durante seis días para obtener CD inmaduras, las cuales fueron pretratadas con sertralina o sertralina incluida en la β -ciclodextrina por una hora para posteriormente ser maduras con LPS durante veinticuatro horas. Adicionalmente, se realizó un control positivo de CDLPS y como controles negativos solo las células tratadas, ya sea con sertralina, β -ciclodextrina o el vehículo en el que se disolvieron los compuestos solamente (CDI).

Cada una de las poblaciones se evaluaron para la expresión de CD14: HLA-DR y la coexpresión de CD83 y CD86, por citometría de flujo. Los controles negativos mostraron un comportamiento esperado reflejado en la baja frecuencia de células que expresan HLA-DR y coex-

presan tanto CD83 como CD86. Ello reveló que los tratamientos, por sí solos, no generan maduración de las células (dato no mostrado). Caso contrario, las células maduras, pero no pretratadas (CDLPS), presentaron una alta frecuencia asociada a HLA-DR, CD83 y una frecuencia mayor y estadísticamente significativa de células de coexpresan CD83-CD86, lo que es coherente con el fenotipo de CD madurada (figura 1). Al comparar las poblaciones pretratadas y maduras respecto al control de maduración, se observó que no existen diferencias significativas en la frecuencia de células que expresan CD14: HLA-DR, CD83: CD86. Sin embargo, cuando se analizó la población madurada pretratada con β -ciclodextrina frente a la madurada solamente (CDLPS), se observó un incremento leve pero significativo en el número de CD que coexpresan CD83-CD86 asociado al tratamiento a la dosis de 20 μ M ($n = 5$; $p = 0,03$).

En relación con la intensidad media de fluorescencia de las moléculas evaluadas (figura 2), se observó un incremento significativo del CD14 en las poblaciones maduras pretratadas con sertralina o sertralina incluida en la β -ciclodextrina respecto al control de maduración. Este efecto se evidenció en la concentración de 20 μ M solamente. Este parámetro en los otros marcadores no presentó diferencias estadísticamente significativas.

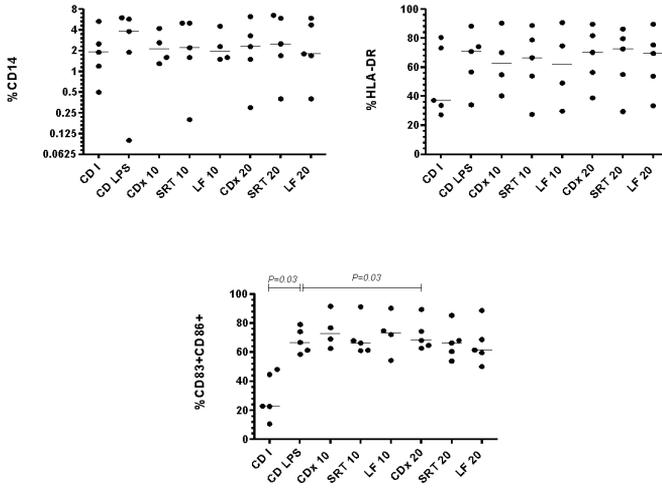


Figura 1. Caracterización fenotípica de las células dendríticas

CD: células dendríticas; CDLPS: célula dendrítica madurada con lipopolisacárico; SRT: sertralina; LF: β-ciclodextrina.

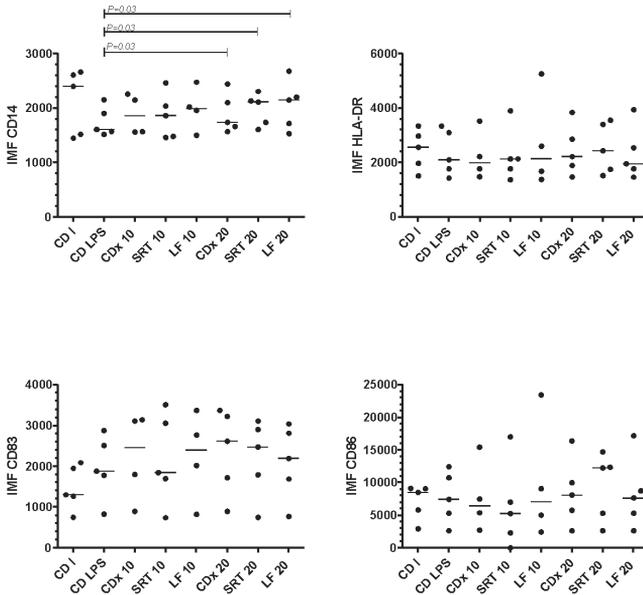


Figura 2. Intensidad media de fluorescencia de los marcadores evaluados sobre las células dendríticas

CD: células dendríticas; CDLPS: célula dendrítica madurada con lipopolisacárico; SRT: sertralina; LF: β-ciclodextrina.

La sertralina, la β -ciclodextrina y la sertralina incluida en la β -ciclodextrina no indujeron cambios en la viabilidad celular, ya que la liberación de lactato deshidrogenasa no incrementó respecto a la generada por las CD tratadas con el vehículo (dato no mostrado).

Pretratamiento con sertralina o sertralina incluida en la β -ciclodextrina en células dendríticas maduras no genera cambio en el perfil de secreción de citocinas

Para identificar las diferencias entre el perfil de citocinas secretadas por la población de CD pretratadas con sertralina o β -ciclodextrina, se midieron IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, TNF- α y TGF- β 1 en los sobrenadantes de cultivo (figura 3) de los experimentos descritos anteriormente. Para la población de CDI, es decir, aquellas tratadas únicamente con vehículo en el que se disolvieron los compuestos, se encontraron concentraciones similares en todas las citocinas evaluadas, que, como se esperaba, al ser comparadas con las obtenidas para la población madurada con LPS (CDLPS), revelaron una diferencia significativa ($n = 5$; $p = 0,03$). Al evaluar los niveles de citocinas en las diferentes poblaciones de CD maduras no se observaron diferencias estadísticas en la producción de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α . Sin embargo, el tratamiento con 20 μ M de β -ciclodextrina, previo a la madu-

ración, reveló un incremento significativo en el nivel de la IL-12p70, al ser comparado con el control de maduración ($n = 5$; $p = 0,03$).

Discusión

Los resultados consolidados en este estudio evidencian que no existen diferencias entre el fenotipo de CD tratadas con sertralina o sertralina incluida en la β -ciclodextrina. Sin embargo, es importante el incremento significativo en la intensidad media de fluorescencia asociado a la molécula CD14 en las CD maduras pretratadas con sertralina y sertralina incluida en la β -ciclodextrina, ya que este marcador está asociado a un fenotipo inmaduro en esta población celular. Adicionalmente, llama la atención el efecto de la β -ciclodextrina al incrementar levemente la frecuencia de células que coexpresan CD83 y CD86, lo cual se relaciona con la madurez de la CD. Un estudio publicado en 2015 revelaba el uso de la β -ciclodextrina como un potente adyuvante en vacunas, que genere un efecto en poblaciones celulares como macrófagos, LT y CD; en estas últimas incrementando la captación de antígeno sin regulación positiva de CD40 [21].

A pesar de pertenecer al grupo de los ISRS, la sertralina, al parecer, no sigue el mismo mecanismo que otros fármacos incluidos en esta clasificación. Por ejemplo, en un estudio rea-

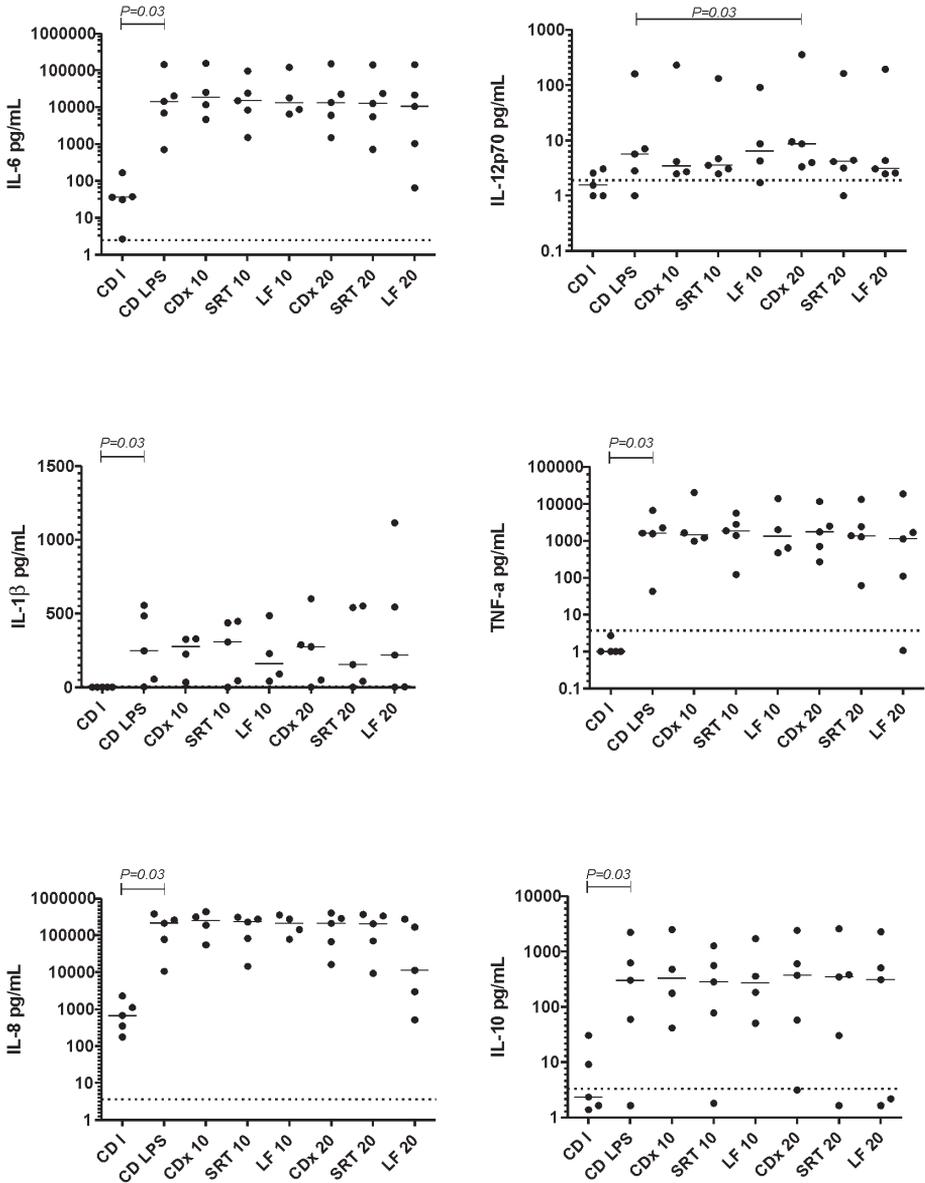


Figura 3. Concentraciones de citocinas producidas por las células dendríticas

CD: células dendríticas; CDLPS: célula dendrítica madurada con lipopolisacárico; SRT: sertralina; LF: β-ciclodextrina.

lizado por Lee y colaboradores [22], en 2011, mediante un modelo murino, se pretrataron CD con velanfajina (ISRS) durante veinticuatro horas y posterior maduración con LPS. Este ensayo permitió evidenciar que bajo estas condiciones las CD disminuyen significativamente la expresión de moléculas como CD80, CD86 y HLA-DR I y II, al igual que la producción de IL-1 α , IL-10 e IL-12 en comparación con el grupo control. Este proceso se asoció a la regulación del casete transportador de unión al ATP P-gp. Respecto a la producción de citocinas, en las poblaciones de CD maduras pretratadas o no con sertralina o sertralina incluida en la β -ciclodextrina no encontramos variaciones significativas; sin embargo, en un modelo murino se observó que el tratamiento con ISRS (fluoxetina y desipramine) generó en CD maduras con LPS una disminución en la producción de citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 β , e IL-12 sin incremento en las concentraciones de la IL-10 respecto a las no tratadas [18].

Las diferencias encontradas entre este estudio y lo reportado por la literatura pueden asociarse a las variaciones del modelo experimental, así como al tiempo del pretratamiento de las células con los fármacos, la concentración y el tipo de estímulo de maduración.

Dados los resultados obtenidos, sería importante evaluar si el tiempo de exposi-

ción de las CD a los fármacos es el indicado para revelar un efecto en las variables establecidas. Al igual, es importante resaltar que el LPS es un estímulo bastante potente que desencadena una serie de señales que podrían estar inhibiendo el potencial efecto de la sertralina y la sertralina incluida en la β -ciclodextrina.

Agradecimientos

Agradecemos la donación de la sertralina y la sertralina incluida en ciclodextrina, dada por los doctores Rubén Sinisterra y María Esperanza Cortés, de la Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil. Este proyecto fue financiado por la Pontificia Universidad Javeriana, Vicerrectoría de Investigación (IDPPTA4969). Sindy M. Muñoz fue joven investigadora financiada por Colciencias.

Referencias

1. Nouws HPA, Delerue-Matos C, Barros AA, Rodrigues JA. Electroanalytical study of the antidepressant sertraline. *J Pharmaceut Biomed.* 2005;39:290-93.
2. Passos JJ, De Sousa FB, Lula IS, Barreto EA, Lopes JF, De Almeida WB, Sinisterra RD. Multi-equilibrium system based on sertraline and β -cyclodextrin supramolecular complex in aqueous solution. *Int J Pharm.* 2011;421(1):24-33. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.09.026
3. Davis ME, Brewster ME. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3:1023-35.

4. Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiat Res.* 2015;229:27-36.
5. Lesch KP. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiat Neurosci.* 2004;29:174.
6. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience.* 2013;246:199-229.
7. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lancôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
8. Branco-de-Almeida LS, Franco GC, Castro ML, Dos Santos JG, Anbinder AL, Cortelli SC, et al. Fluoxetine inhibits inflammatory response and bone loss in a rat model of ligature-induced periodontitis. *J Periodontol.* 2012;83(5):664-71. doi: 10.1902/jop.2011
9. Tynan RJ, Weidenhofer J, Hinwood M, Cairns MJ, Day TA, Walker FR. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain Behav Immun.* 2012;26:469-79. doi: 10.1016/j.bbi.2011.12.011
10. Daniele S, Da Pozzo E, Zappelli E, Martini C. Trazodone treatment protects neuronal-like cells from inflammatory insult by inhibiting NF-KB, p38 and JNK. *Cell Signal.* 2015;27:1609-29.
11. Franco R, Pacheco R, Lluís C, Ahern GP, O'Connell PJ. The emergence of neurotransmitters as immune modulators. *Trends Immunol.* 2007;28:400-7.
12. Mössner R, Lesch K-P. Role of serotonin in the immune system and in neuroimmune interactions. *Brain Behav Immun.* 1998;12:249-71.
13. O'Connell PJ, Wang X, Leon-Ponte M, Griffiths C, Pingle SC, Ahern GP. A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood.* 2006;107(3):1010-7.
14. Idzko M, Panther E, Stratz C, Müller T, Bayer H, Zissel G, et al. The serotonergic receptors of human dendritic cells: identification and coupling to cytokine release. *J Immunol.* 2004;172(10):6011-9.
15. Muller T, Dürk T, Blumenthal B, Grimm M, Cicko S, Panther E, et al. 5-hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2009;4(7):e6453. doi: 10.1371/journal.pone.0006453
16. Katoh N, Soga F, Nara T, Tamagawa-Mineoka R, Nin M, Kotani H, et al. Effect of serotonin on the differentiation of human monocytes into dendritic cells. *Clin Exp Immunol.* 2006;146(2):354-61.
17. Ahern GP. 5-HT and the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11:29-33.
18. Branco-de-Almeida LS, Kajijiya M, Cardoso CR, Silva MJ, Ohta K, Rosalen PL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors attenuate the antigen presentation from dendritic cells to effector T lymphocytes. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011;62(3):283-94. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00816.x
19. Nikolic T, Roep BO. Regulatory multitasking of tolerogenic dendritic cells—lessons taken from vitamin d3-treated tolerogenic dendritic cells. *Front Immunol.* 2013;4:113. doi: 10.3389/fimmu.2013.00113

20. Steinman RM. Dendritic cells: understanding immunogenicity. *Eur J Immunol.* 2007;37:S53-60.
21. Onishi M, Ozasa K, Kobiyama K, Ohata K, Kitano M, Taniguchi K et al. Hydroxypropyl- β -cyclodextrin spikes local inflammation that induces th2 cell and t follicular helper cell responses to the coadministered antigen. *J Immunol.* 2015;194(6):2673-82. doi: 10.4049/jimmunol.1402027
22. Lee JS, Jung ID, Lee CM, Noh KT, Park JW, Son KH, et al. Venlafaxine inhibits the development and differentiation of dendritic cells through the regulation of P-glycoprotein. *Int Immunopharmacol.* 2011;11(9):1348-57. doi: 10.1016/j.intimp.2011.04.019
-
- Correspondencia**
Luz Stella Rodríguez
Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana,
Carrera 7 # 40-62, edificio 32
Bogotá, Colombia
luz-rodriguez@javeriana.edu.co
-