

---

---

# Inmunología básica y la piel

---

---

Felix Jacobo Tapia, Orquídea Leonor Rodríguez,  
Nilka Luisa Díaz

## El sistema inmunitario cutáneo dentro del concepto del sistema inmunitario de la periferia

Los eventos más importantes de la defensa inmunológica ocurren en la periferia, donde está constituida por una red de tegumentos y los órganos linfoides secundarios. La importancia inmunológica de estos tegumentos es conferida por la participación de las células epiteliales, como células inmunocompetentes, y por las células dendríticas, protagonistas esenciales de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa.<sup>1</sup>

En la piel, el microambiente de defensa periférica recibe el nombre de sistema inmunitario cutáneo (SIC).<sup>2,3</sup> El SIC incluye a las células de Langerhans, los queratinocitos y los linfocitos T cutáneo-específicos, la unidad perivascular dérmica, los ganglios linfáticos circunvecinos, los factores solubles –como citocinas y quimiocinas– y los componentes de la matriz extracelular. La unidad perivascular dérmica incluye al endotelio vascular alto, los mastocitos, las células dendríticas dérmicas, los pericitos y los linfocitos T.<sup>4</sup> Las células de Langerhans son las células dendríticas profesionales de la epidermis. Por su parte, los queratinocitos actúan como células inmunocompetentes al recibir un estímulo antigénico.<sup>5,6</sup>

Los epitelios tienen dos tipos de células que perciben o capturan antígenos, los denominados fagocitos ‘profesionales’ y los fagocitos

‘no profesionales’. Los ‘fagocitos profesionales’ comprenden a las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, capaces de generar una respuesta inflamatoria fuerte al poder expresar factores de coestimulación en los órganos linfoides secundarios. Por su parte, los fagocitos ‘no profesionales’ abarcan a otras células epiteliales (inclusive las células endoteliales), que además de ser sedentarias son incapaces de expresar factores de coestimulación, por lo que inducen inmunotolerancia.<sup>7,8</sup> Así, si un antígeno ingresa por la piel, induce –por lo general– una respuesta inflamatoria; pero, si entra por las mucosas, induce inmunotolerancia.

## La primera línea de defensa o inmunidad innata

La actividad del sistema inmunitario se divide en inmunidad innata o natural e inmunidad adquirida o adaptativa. Ambas son específicas, la primera reconoce los elementos infecciosos no-propios y la segunda distingue todos los antígenos no-propios.<sup>9</sup> La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa inmunológica y se caracteriza por poseer mecanismos efectores, como fagocitos, complemento y péptidos antimicrobianos, los cuales se activan en forma rápida y potente frente a un desafío antigénico. Por su parte, la inmunidad adaptativa gira alrededor de los linfocitos T y B, los cuales poseen receptores altamente específicos y variados que se unen

**Tabla 1.** Características de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa

Propiedad	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Receptores	Codificados en la línea germinal: fijos en el genoma	Generados aleatoriamente
Distribución	No clonal	Clonal
Reconocimiento	Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)	Epitopos particulares de proteínas, péptidos y carbohidratos
Discriminación entre propio y no propio	Perfecta	Imperfecta
Designación de receptores	Receptores para el reconocimiento de PAMP y PRR	BCR y TCR
Tiempo de inicio de acción	Respuesta inmediata	Lenta (3-5 días), por necesidad de expansión clonal
Memoria inmunológica	Ausente	Memoria a exposición previa
Aparición filogenética	Metazoos	Vertebrados mandibulados

a sus antígenos y disparan la activación y proliferación celular en un proceso conocido como expansión clonal. La expansión clonal de los linfocitos es necesaria para generar una respuesta inmunitaria eficiente, pero es lenta, generar linfocitos efectores toma entre 3 y 5 días. Por esta razón, la inmunidad innata es fundamental para controlar la mayoría de las infecciones o agresiones cutáneas y disparar la inmunidad adaptativa (Tabla 1).<sup>9-11</sup>

La diferencia principal entre la inmunidad innata y la adaptativa está en los mecanismos y los receptores utilizados para el reconocimiento inmunitario (Tabla 1).<sup>11</sup>

En la inmunidad adaptativa, el receptor de linfocitos T (TCR) y el receptor de linfocitos B (BCR) son generados somáticamente durante el desarrollo celular, dotando a cada célula con un receptor estructuralmente único. De-

bido a que estos receptores no son codificados en la línea germinal, no están predestinados para reconocer un antígeno en particular. El diverso repertorio de BCR y TCR se genera en forma aleatoria, y aquellos linfocitos portadores de receptores útiles (ej. los receptores específicos para patógenos) al unirse con sus antígenos específicos son seleccionados para la expansión clonal. Estos receptores no se transmiten a la próxima generación de células y deben ser generados en cada camada.

En contraste con la inmunidad adaptativa, en la inmunidad innata, el reconocimiento es mediado por receptores codificados en la línea germinal, lo que significa que la especificidad de cada receptor es predeterminada genéticamente. Por selección natural, estos receptores evolucionaron para reconocer microorganismos infecciosos. Así, la inmunidad innata reconoce estructuras altamente conservadas en los microorganismos, las cuales se conocen como patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP (Tabla 2).<sup>12</sup> Los receptores que se unen a los PAMP son los receptores de patrones de reconocimiento o PRR (Tabla 3).<sup>12</sup>

Los PRR más interesantes son los de la familia de receptores tipo toll (*toll-like receptors* o TLR), que están constituidos por proteínas de transmembranas conservadas filogenéticamente, las cuales son esenciales para la inmu-

**Tabla 2.** Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP).

PAMP	Agentes patógenos
Flagelina	Flagelos de bacterias
Peptidoglicano	Bacterias Gram positivas
LPS, endotoxina	Bacterias Gram negativas
ARN doble cadena	Virus de plantas y animales
ADN no metilado, secuencias CpG	Eucariotes

**Tabla 3.** Receptores para el reconocimiento de PAMP (PRR)

PRR	Proteína/ familia dominio	Ligandos
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ PRR de secreción           <ul style="list-style-type: none"> <li>– MBP, C1q, SP-A, SP-D</li> <li>– CRP, SAP</li> <li>– LBP</li> </ul> </li> <li>▶ PRR de fagocitosis           <ul style="list-style-type: none"> <li>– CD14</li> <li>– MMR</li> <li>– SR</li> <li>– MARCO</li> </ul> </li> <li>▶ PRR de señalización           <ul style="list-style-type: none"> <li>– TLR</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lectinas tipo C</li> <li>pentraxinas</li> <li>Familia proteínas transferencia de lípidos</li> <li>Repetidos ricos en leucina</li> <li>Lectina tipo C</li> <li>Receptor recolector</li> <li>Receptor recolector</li> <li>Repetidos ricos en leucina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>carbohidratos virales y bacteriales</li> <li>fosforilcolina en bacterias</li> <li>LPS</li> <li>LPS, peptidoglicano</li> <li>Residuos manosa</li> <li>LPS, ARNdc, LDL</li> <li>LPS, pared bacterial</li> <li>LPS, LPG, peptidoglicano, lipidoarabinomano</li> </ul>

nidad innata y en el disparo de las respuestas inmunitarias adaptativas. El primero de estos receptores fue identificado en *Drosophila*.<sup>13,14</sup> En mamíferos, un número importante de TLR capaces de discriminar PAMP en bacterias, hongos y virus han sido identificados en células de la inmunidad innata (Tabla 4). La unión del PAMP al TLR indica la presencia de una infección y dispara una cascada de señalización que conduce a la eliminación del microorganismo. Sin embargo, la activación de un TLR, en ausencia de infección, por ligandos endógenos puede inducir a los fagocitos a presentar antígenos del hospedador con la subsiguiente sensibilización de linfocitos T autorreactivos, lo que genera autoinmunidad.<sup>15</sup> Por ejemplo, ligandos endógenos, como las proteínas de choque térmico HSP60, HSP70 y gp96, beta-defensinas y oligosacáridos productos del desdoblamiento de la matriz extracelular, pueden disparar la señalización intracelular a través de TLR2 y TLR4 en células dendríticas.<sup>16,17</sup>

Recientemente se han descrito dos nuevos grupos de PRR, los NLR (NOD-like receptors) y los RLR (RIG-I-like receptors). Mientras que casi todos los TLR son receptores de membranas, los NLR y RLR son intracelulares como los TLR3, 7, 8 y 9. Los NLR son proteínas citosólicas muy similares a los TLR extracelulares.<sup>18</sup> Estas moléculas están divididas

en cuatro subfamilias: Nods (Nod1 y Nod2), Nalps (Nalp 1-14), Ipafs (Ipaf y Naip) y CII-TA, las cuales participan en la regulación de procesos inflamatorios al percibir patógenos intracelulares y activar el factor de transcripción génica NF- $\kappa$ B para producir citocinas y quimiocinas proinflamatorias.<sup>19,20</sup> Otra función de estas moléculas es la de actuar como

**Tabla 4.** Receptores tipo Toll (TLR) demostrados en mamíferos.

Receptor TLR	Ligandos
TLR2 + TLRX	Lipoproteínas y lipopéptidos (bacterias) Peptidoglicano Zimosano LPS ( <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Leptospira interrogans</i> ) Lipoarabinomanano ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ) Porinas glicofosfatidilinositol anclajes y glicoinositolfosfolípidos ( <i>Trypanosoma cruzi</i> ) LPG ( <i>Leishmania major</i> )
TLR3	ARN dc
TLR4	LPS ( <i>Escherichia coli</i> ) Proteína fusion (Virus respiratorio sincicial) HSP60 componentes matriz extracelular
TLR5	Flagelina
TLR9	ADN bacterial (CpG ADN)
TLRX = TLR1, TLR6 o TLR10 que hacen heterodímeros con TLR2	

perceptores intracelulares en condiciones normales (inmunovigilancia); por ejemplo en el intestino, las células epiteliales y los fagocitos mantienen un estado basal de inflamación frente a la flora comensal. Una vez roto este umbral de inmunotolerancia por una infección microbiana, las células epiteliales, los macrófagos y las células dendríticas activadas reclutan linfocitos T y B, los que al producir TNF-alfa e IFN-gama sobrerregulan la expresión de Nod en el tejido amplificando la respuesta inflamatoria.<sup>19</sup> Esta idea de receptores intracelulares está en línea con la hipótesis del peligro, propuesta por Matzinger, la que sostiene que la inmunidad innata, más que antígenos no-proprios, percibe señales de peligro mediadas por el microambiente tisular que llevan a la maduración de las células dendríticas y el consiguiente inicio de la respuesta inmunitaria primaria.<sup>21</sup> Mutaciones en los genes que codifican para proteínas NLR pueden asociarse con desórdenes autoinflamatorios, como la enfermedad de Crohn,<sup>22-24</sup> el síndrome de Blau,<sup>25</sup> el síndrome neurológico cutáneo y articular crónico (CINCA),<sup>26</sup> la artritis psoriásica<sup>27</sup> y la alergia.<sup>28</sup>

### Protagonistas de la inmunidad innata en la piel

La inflamación es un proceso primario, a través del cual el organismo repara el daño tisular y se defiende del ataque de agentes infecciosos. Un trauma, la necrosis tisular, la infección y la misma respuesta inmunitaria pueden iniciar la inflamación. La secuencia de eventos que ocurre en una respuesta inflamatoria son: 1) aumento del flujo sanguíneo (vasodilatación) precedido de una vasoconstricción transitoria; 2) aumento de la permeabilidad vascular produciendo inflamación o edema (vasopermeabilidad); 3) infiltración de neutrófilos; 4) infiltración de macrófagos y linfocitos; 5) resolución (reensamblaje a la arquitectura normal) o cicatrización (reparación tisular por fibroblastos y producción de colágeno). Los primeros tres eventos son considerados parte de la inflamación aguda y los dos últimos de la inflamación crónica.<sup>29,30</sup>

Estos cambios son inducidos por una pléthora de mediadores inflamatorios liberados como consecuencia del estímulo antigénico. Estos incluyen mediadores lipídicos de inflamación: prostaglandinas, leucotrienos y el factor activador de plaquetas (PAF), los cuales son producidos por macrófagos u otras células accesorias a través de vías enzimáticas que degradan a los fosfolípidos de membrana. Posteriormente, las células accesorias producen citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión fundamentales para el desarrollo del proceso inflamatorio. Alternativamente, un patógeno puede disparar rápidamente la cascada del complemento, en la que uno de sus productos, el péptido C5a, es un eficaz mediador de la inflamación. El C5a, además de aumentar la permeabilidad vascular y la producción de moléculas de adhesión, actúa como un potente agente quimiotáctico de neutrófilos y monocitos, y también es capaz de activar fagocitos y mastocitos para producir TNF-alfa e histamina.<sup>29,30</sup>

Otro mecanismo de la inmunidad innata, que contribuye a la defensa del hospedador, es la síntesis de péptidos antimicrobianos. Estos péptidos son multifuncionales, además de inhibir el crecimiento bacteriano pueden mediar la respuesta inmunitaria adaptativa.<sup>31</sup> Los péptidos antimicrobianos pueden actuar como mediadores de la inflamación, atrayendo células inmunocompetentes y actuando como moduladores de la respuesta inmunitaria celular. En humanos, los péptidos antimicrobianos son producidos por los neutrófilos y otros tipos celulares, como queratinocitos y células epiteliales de las mucosas.

En varias enfermedades inflamatorias de la piel se han observado incremento en péptidos antimicrobianos.<sup>32-36</sup> Estas moléculas se pueden dividir en dos grandes grupos: defensinas y catelicidinas. Los neutrófilos humanos producen cuatro tipos de beta-defensinas ( $\beta$ -defensinas 1 a 4), por lo que también se las conocen como HNP (péptidos de neutrófilos humanos). Las  $\beta$ -defensinas ejercen su acción sobre los patógenos y el hospedador; así,

pueden incrementar la producción de TNF- $\alpha$  e IL-1 en los monocitos y disminuir la expresión de VCAM-1 en el endotelio vascular.<sup>37</sup> Por su parte, las  $\beta$ -defensinas también poseen un amplio espectro de actividades microbicidas e inmunológicas. Por ejemplo, la  $\beta$ -defensina-2, reconocida por el receptor de quimiocina CCR6, ejerce quimiotaxis sobre las células dendríticas inmaduras y los linfocitos T memoria e induce la liberación de histamina y prostaglandina D2 por los mastocitos.<sup>38,39</sup> La catelicidina humana LL37 (hCAP18) es quimiotáctica de neutrófilos, monocitos y linfocitos T; induce la degranulación de mastocitos y modifica la respuesta de los macrófagos. Así mismo, la LL-37 puede reclutar mastocitos y activarlos para producir más LL-37 y poder matar bacterias.<sup>40,41</sup> Esta molécula también participa en la reepitelización y en la angiogénesis.<sup>36</sup>

Los protagonistas de la inmunidad innata en la piel son los queratinocitos y las células endoteliales. Además, participan otras células: los macrófagos, las células dendríticas, los neutrófilos, los eosinófilos, las células NK y los mastocitos.

### Queratinocitos

La piel, como barrera física, se forma a partir de la diferenciación epidérmica y la formación del estrato córneo, el que está constituido por una capa de células petrificadas anucleadas denominadas corneocitos, que derivan de los queratinocitos terminales. Los corneocitos están sumergidos en una matriz extracelular saturada de lípidos (ceramida, ácidos grasos y colesterol) y organizada en estructuras multilamelares, que median la función de barrera de permeabilidad.<sup>42,43</sup> Esta barrera es el resultado de la diferenciación de los queratinocitos en su viaje desde la membrana basal hacia el estrato córneo, mientras sintetiza distintas queratinas y proteínas asociadas a la cornificación. Proteínas que se forman por deposición e intercalación de involucrina y envoplaquina en la membrana de los queratinocitos de la capa espinosa superior y de la capa granular de la epidermis.<sup>42,43</sup>

La epidermis proporciona la primera línea de defensa inmunológica frente a los patógenos exógenos. Los queratinocitos producen citocinas y quimiocinas en respuesta a la infección, lo que confirma su importante participación en la inmunidad innata. Estas células expresan constitutivamente TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 y, en menor grado, TLR9, y su presencia está asociada con la activación de la cascada de señalización a través del NF- $\kappa$ B, para producir sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), interleucina-8 (IL-8) y ciclooxigenasa 2 (COX2) asociada a la generación prostaglandina E2.<sup>44-46</sup>

La asociación entre las enfermedades cutáneas y las mutaciones en los genes que codifican proteínas endógenas NBS-LRR solo ha podido ser demostrada en la artritis psoriásica<sup>27</sup> y la alergia.<sup>28,47</sup> En los queratinocitos, al igual que en las células de la mucosa intestinal, estos receptores intracelulares pudieran estar asociados con el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria, lo que confiere a la epidermis un rol significativo en la inmunovigilancia.<sup>19</sup>

### Células dendríticas

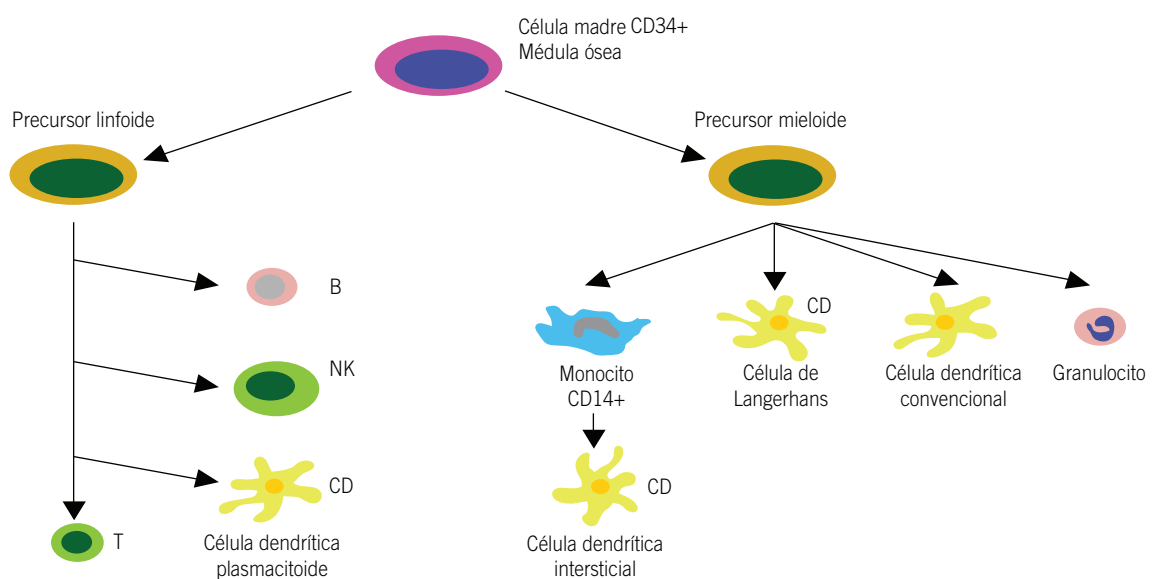
Son células centinelas que tienen un papel fundamental en la inducción de inmunidad y la intolerancia.<sup>48</sup> Las células dendríticas ejercen básicamente dos funciones diferentes en sitios distintos. En los epitelios son fagocitos 'profesionales' especializados en la detección y captura de antígenos y en los órganos linfoides secundarios (ganglios linfáticos, placas de Peyer, etc.) actúan como células presentadoras de antígenos (CPA) involucradas en la sensibilización de linfocitos T vírgenes a linfocitos T memoria. En la piel, esta memoria es cutáneo-específica, lo que permite el anidamiento de linfocitos T sensibilizados hacia el sitio inicial de la injuria en piel.<sup>49</sup> Estas funciones fueron originalmente descritas en células de Langerhans epidérmicas, en las que se demostró que recién aisladas poseían características de fagocitos y si se dejaban madurar en cultivo eran potentes CPA.<sup>50</sup> De ahí, la denominación de células dendríticas inmaduras para las primeras y células dendríticas maduras para las últimas.

**Tabla 5.** Receptores para la detección y captura de antígenos presentes en las células dendríticas inmaduras.

▶ C-lectinas tipo I	CD205 (DEC-205)	
▶ C-lectinas tipo II	BDCA-2,-3,-4	DCIR
	Dectin-1	Dectin-2
	CD206 (MRR)	CD207 (Langerina)
	CD209 (DC-SIGN)	CLEC-I
	DC-ASGPR	DCIR
▶ Integrinas	alfa v beta5	alfa v beta3
▶ TLR	TLR2	TLR3
▶ Quimiocinas	MIP-3a/CCL20	CCR1
		CCR2
		CCR3
		CCR5
		CCR6
	CXCR1	
▶ Proteínas choque térmico	DORA	ILT3
▶ Superfamilia inmunoglobulina	CD91 (gp96)	
▶ Receptor Fc	FcγR	FcεR
	CD36	
▶ Otras	CD68	TAP-1,TAP-2
	Cdc42, Rac1	di-ubiquitina
	PI-11	Decysin
	Cathepsin S	p55/fascin
	uPAR	CD47
	Fas/TNFRSF6	LIGHT/TNFSF14
	DC-STAMP	S100b
	MADDAM/ADAM19	

Durante la maduración, estas células bajarregulan su capacidad endocítica y sobrerregulan la expresión, desde un nivel basal y constitutivo ya alto, de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHC-II). Además, bajarregulan los receptores de quimiocinas CCR1, CCR2, CCR5 y CCR6, mientras que aumentan el CCR7, que responde a las quimiocinas CCL19 (MIP-3) y CCL21 (SLC). El CCR7 media el anidamiento de los linfocitos a los órganos linfoides secundarios.<sup>51</sup> De igual manera, las células dendríticas maduras potencian la expresión de moléculas de coestimulación y adhesión (CD80, CD86 y CD40) e IL-12.<sup>52,53</sup> Todas esas modificaciones le permiten a las células dendríticas disparar la respuesta inmunitaria primaria de linfocitos T.

La células dendríticas inmaduras poseen un sinnúmero de receptores asociados a la detección, captura e internalización de antígenos (Tabla 5). Algunos de estos receptores, como DC-SIGN y TLR, están asociados con el disparo de la inmunidad adaptativa, el que involucra la presentación de antígenos en un órgano linfode secundario. Otros receptores están restringidos a percibir o eliminar anti-



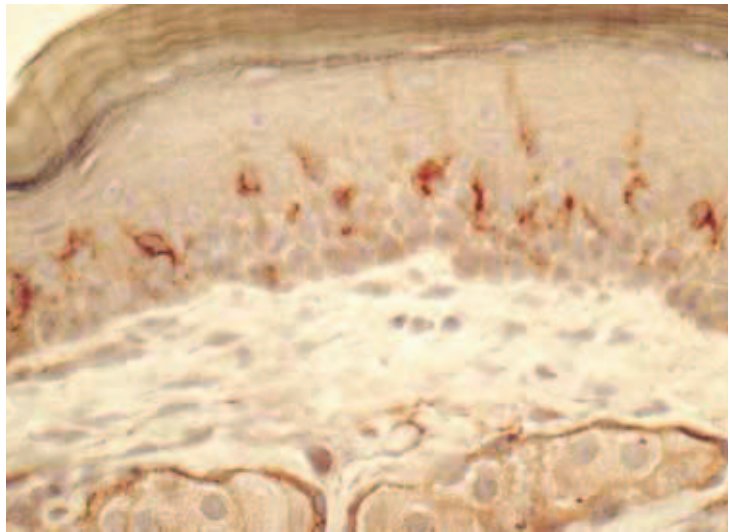
**Figura 1.** Linaje de las células dendríticas. Subtipos de células dendríticas, según sus estirpes mieloides o linfoides.



genos. En este sentido, la célula dendrítica es una célula pivote entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, debido a que puede discriminar antígenos a través de sus receptores y dirigir el tipo de respuesta a ser originada. Los receptores asociados con la inmunidad innata están diseñados para capturar agentes patógenos y eliminarlos en el interior de la célula, mientras que los comprometidos con la inmunidad adaptativa ligan antígenos que activan la maduración celular y su viaje hacia el órgano linfóide circunvecino. Es posible que factores determinantes en la direccionalidad de la respuesta inmunitaria hacia Th1 o Th2 – como la cantidad de antígeno, su permanencia y la densidad de células dendríticas en relación con el linfocito T<sup>54</sup> definan el tipo de receptores a los cuales se debe unir el antígeno.

En la piel normal, además de las células de Langerhans, también existen las células dendríticas dérmicas (DDC), denominadas dendrocitos dérmicos. En condiciones de inflamación, además, se han descrito a las células dendríticas epidérmicas inflamatorias (IDEC) y las células dendríticas plasmocitoides.<sup>55,56</sup>

Según el origen de sus progenitores, las células dendríticas se pueden dividir en derivadas del epitelio y derivadas de la sangre (Figura 1).<sup>54</sup> Derivadas del epitelio son las células de Langerhans y las células dendríticas intersticiales (iDC), entre las que están las DDC. Por su parte, las derivadas de la sangre se dividen en células dendríticas convencionales (CD4+CD205+, CD8+CD205+ o CD4-CD8-) y células dendríticas plasmocitoides (pDC) (Figura 2). En condiciones normales sin inflamación, las células dendríticas derivadas de la sangre permanecen inmaduras, capturan o perciben antígenos propios (por ejemplo, células muertas por apoptosis) y los transportan a los órganos linfoides secundarios. En estos órganos sensibilizan linfocitos T vírgenes a linfocitos T reguladores, los cuales inducen tolerancia a estos antígenos propios o antígenos foráneos no peligrosos.<sup>57</sup> Recientemente, en un modelo murino de leishmaniasis, se ha demostrado que las células dendríticas plas-



**Figura 2.** Células dendríticas CD205 positivas en la epidermis de ratones BALB/c.

mocitoides tienen un papel destacado, debido a que pueden infectarse en las lesiones y migrar en gran número a los ganglios linfáticos, donde son capaces de producir citocinas tipo Th1, en ratones susceptibles BALB/c, y citocinas Th2, en ratones resistentes C57BL/6.<sup>58</sup>

### Macrófagos

También son células centinelas longevas, que derivan de monocitos sanguíneos, los que se diferencian cuando entran en los tejidos. Esta diferenciación involucra cambios de volumen, capacidad fagocítica y lítica y la producción de diferentes moléculas solubles. Para la maduración de los macrófagos son necesarias varias citocinas, como el factor estimulador de colonias 1 (CSF-1), el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y la IL-3.<sup>59,60</sup>

Los macrófagos pueden encontrarse en forma libre o anidados en los tejidos. Estos últimos ejercen distintas funciones y se conocen como histiocitos en los tejidos conectivos, células de Kupffer en el hígado y células mensangiales en el riñón.

Los macrófagos participan en el mantenimiento tisular, el control de patógenos y la

inmunorregulación. El mantenimiento tisular consiste en la reparación y el remodelaje tisular. Por ejemplo, los osteoclastos dirigen el remodelaje óseo y los macrófagos esplénicos median la fagocitosis de eritrocitos y leucocitos. Los macrófagos intervienen en los procesos de inmunorregulación como células accesorias; así, coordinan la interacción de los linfocitos T y B durante la presentación antigénica.<sup>60</sup>

Los PRR presentes en la membrana de los macrófagos no son eficientes en la inducción de la fagocitosis y la subsiguiente destrucción de patógenos. Para que esto suceda, se requiere la participación previa de la respuesta humoral natural, como es la deposición en la superficie del agente patógeno de C3b, C3bi y la lectina unidora de manosa (MBL) del sistema de complemento. Estas opsoninas son necesarias para que el macrófago pueda atacar y capturar el microorganismo a través de los receptores respectivos, CR1, CR4 y receptor MBL. Cuando la inmunidad adaptativa está activada, los agentes patógenos se cubren de anticuerpos específicos que son reconocidos por receptores Fc presentes en los macrófagos.<sup>61</sup>

### Neutrófilos

A diferencia de las otras células inflamatorias, los neutrófilos se caracterizan por ser de corta vida y poseer una alta capacidad metabólica. Los neutrófilos son las primeras células que migran de la sangre al sitio de injuria o infección, en respuesta a citocinas, como la IL-8, y el C5a del complemento producidos por macrófagos tisulares y queratinocitos. Esta migración es dirigida por las quimiocinas que determinan el inicio de la inflamación.

La función de los neutrófilos en la respuesta inflamatoria es la eliminación aguda de patógenos, por fagocitosis y a través de la producción de intermediarios del oxígeno reactivo y la liberación de enzimas líticas y mediadores inflamatorios, como citocinas, quimiocinas y metaloproteinasas de la matriz extracelular.<sup>62-64</sup> Recientemente, se ha demostrado que los neutrófilos pueden funcionar como CPA, capturando, procesando y presentando antígenos

a los linfocitos T.<sup>64</sup> Estas células expresan pocos PRR, pero sí expresan opsoninas, como el complemento (CR) y porción Fc de la inmunoglobulina. Además de presentar antígenos, los neutrófilos interactúan con los macrófagos, modulando la presencia de CPA en el tejido, mediante la secreción, en forma autocrina y paracrina, de citocinas que modifican la expansión y diferenciación de linfocitos T.<sup>64,65</sup>

### Células NK

Son linfocitos citotóxicos derivados de la médula ósea, que comparten un progenitor común con los linfocitos T, pero no expresan receptores antígeno-específicos como TCR o BCR. Debido a su capacidad de producir citocinas tempranamente y su función de matar células blanco, sin la necesidad de sensibilización previa, las células NK (células asesinas naturales, *natural killer*) son componentes esenciales de la inmunidad innata; sin embargo, también participan en la inmunidad adaptativa.<sup>66</sup>

En la respuesta innata son capaces de reconocer y matar células tumorales o células infectadas por virus, debido a la reducida expresión de MHC-I de estas. Para tal fin, las células NK utilizan un sistema dual de reconocimiento. El receptor NK (NK-RP1) que reconoce determinantes carbohidratos presentes en muchas células y el receptor inhibitorio de muerte (KIR), el que si llega a unirse al MHC-I de la célula blanco, evita su muerte.<sup>67,68</sup>

En la respuesta adaptativa, las células NK a través de receptores Fc son capaces de matar células opsonizadas por anticuerpos (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, ADCC).

En general, las células NK matan a las células blanco mediante la liberación de perforina, la que abre poros en la membrana celular, y de granzima, que entra a la célula a través del poro e induce la apoptosis.

Bajo la acción de citocinas asociadas a la inmunidad innata (IL-2, IL-15, IL-18, entre otras),<sup>69</sup> las células NK se activan rápidamente y migran hacia el sitio de la injuria donde pro-



liferan, liberan citocinas y matan a las células afectadas. Para que una célula sea susceptible de ser lisada por las células NK debe ocurrir por lo menos uno de los siguientes eventos: 1) aumento de ligandos para los receptores de activación de las células NK; 2) baja regulación de ligandos para receptores de inhibición; 3) presencia de un microambiente de citocinas que active la señalización a través de receptores en las células NK.

La mayoría de las células NK (90%) expresa CD16 y poco CD56, mientras que un 10% expresa CD56 y poco o ningún CD16. El CD56 es una isoforma de la molécula de adhesión de neuronas (NCAM) y se cree que participa en los procesos de adhesión homotípica.<sup>66</sup> El CD16 es el receptor de baja afinidad para la IgG (FcRIII) involucrado en la DAC.<sup>66</sup>

Las células NK expresan receptores que reconocen varios ligandos y desencadenan diversas vías de activación. La función de inmunovigilancia de las células NK se establece a través de un equilibrio entre las señales de activación y las señales de inhibición. La hipótesis de la 'pérdida de lo propio' –que describe, entre otras cosas, el mecanismo de activación de las células NK– plantea, lo presentado anteriormente, que la molécula MHC-I es el principal ligando de los receptores de inhibición.<sup>70</sup>

Existen dos grupos de receptores en las células NK: 1) receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas: KIR, LILR, NCRs, p75/AIRM1, IRp60, 2B4/CD244, NTB-A, DNAM1/CD226 y LAIR; 2) receptores C-lectina: CD94/NKG2, NKG2D, NKp80, NKR1 y Ly49.

Otro grupo de células asesinas naturales son las células NKT, las cuales fueron originalmente reconocidas como linfocitos T que expresan NK1.1 o CD161, TCR y CD122. Las células NKT son sensibilizadas por células dendríticas que presentan antígenos no proteicos como glicolípidos vía CD1d, una molécula no clásica de presentación antigénica. Estas células poseen una elevada tendencia a la autorreactividad y producen aceleradamente mucho IFN- $\gamma$  o IL-4.

## Mastocitos

Los mastocitos, mediante sus productos, participan en el reclutamiento de leucocitos durante el proceso inflamatorio. También producen citocinas y quimiocinas, que son primordiales en la defensa frente a infecciones bacterianas.<sup>71</sup>

En los tejidos, las células progenitoras de mastocitos maduran en presencia del factor de célula madre (*stem-cell factor*, SCF) en humanos y de la IL-3 en roedores.<sup>72</sup> Los mastocitos maduros se distribuyen a través del tejido conectivo (incluyendo la piel) y las mucosas.<sup>73</sup> En la piel, la mayor densidad de mastocitos se observa en la dermis superior cercana a la membrana basal.<sup>74</sup> Otros mastocitos están concentrados alrededor de los vasos sanguíneos, los nervios y los anexos. En la epidermis, solo aparecen mastocitos en algunas enfermedades cutáneas.<sup>75</sup> Todos los mastocitos poseen histamina, proteasas neutrales, heparina proteoglicano y producen eicosanoides. Los mastocitos cutáneos tienen triptasa y quimasa, a diferencia de los mastocitos de las mucosas que solo tienen triptasa.<sup>76</sup>

La activación inmunológica de los mastocitos induce la liberación del ácido araquidónico, el que puede ser oxidado rápidamente a eicosanoides por dos vías diferentes, la vía de la ciclooxigenasa, para formar prostaglandinas, y la vía de la lipooxigenasa, para formar leucotrienos.<sup>76</sup> Los mastocitos cutáneos pueden unirse a la IgE, a través del receptor de alta afinidad FcRI. A diferencia de los mastocitos del pulmón, las amígdalas, las adenoides y el intestino, también pueden expresar el receptor C5a (CD88)<sup>77</sup> y sitios de activación para los neuropéptidos, sustancia P, polipéptido vasoactivo intestinal (VIP), somatostatina y el compuesto 48/80.<sup>78</sup> La unión de la IgE a su receptor activa una serie de cinasas de tirosinas, mientras que la estimulación neuropeptídica activa proteínas G, las cuales inician una cascada de eventos intracelulares que conducen a la degranulación y, subsiguiente, liberación de histamina, proteoglicanos y proteasa neutrales.<sup>76,79</sup> El contacto con los linfocitos

y sus citocinas activa a los mastocitos.<sup>80</sup> Las quimiocinas de los tipos CC, MCP-1 y MIP-1 y la incubación con linfocitos T activados o sus membranas dispara la degranulación de los mastocitos, los cuales posiblemente, participan en la fase tardía de la respuesta inmunitaria.<sup>71,81-83</sup>

### Eosinófilos

Los eosinófilos aparecen en gran cantidad en los sitios de inflamación y en la respuesta a ciertas infecciones parasitarias. Los gránulos citoplasmáticos llenos de proteínas cargadas positivamente son característicos de estas células. Estas proteínas son la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), la neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN), la peroxidasa del eosinófilo (EPO) y la proteína básica mayor (MBP), las que son liberadas a los tejidos circundantes cuando los eosinófilos activados se degranulan. Las proteínas granulares pueden matar ciertos parásitos y algunas células de mamífero, lo que causa el daño tisular asociado al asma y otras enfermedades inflamatorias.<sup>84</sup>

Los eosinófilos se originan de células madres provenientes de la médula ósea y cuando están maduros residen principalmente en los tejidos. Aproximadamente, 1% de la población del eosinófilos circula en la sangre. Algunas citocinas, como IL-3, IL-5 y GM-CSF, promueven el desarrollo y la activación del eosinófilo. Y quimiocinas, como la eotaxina, leucotrienos e histamina reclutan eosinófilos a los sitios de inflamación.

### Procesos de regulación inmunitaria en la piel

Los procesos de inmunorregulación en la piel pueden dividirse en las siguientes fases: desafío/ activación, captura de antígeno/ procesamiento, migración, inmunoestimulación/ fase efectora, reclutamiento, retención/ proliferación y supresión.<sup>1,85,86</sup> Mencionaremos solo tres de estas fases de regulación cutánea: inmunoestimulación/ fase efectora, reclutamiento y retención/ proliferación.

### Inmunoestimulación/ fase efectora

Las células dendríticas activadas se acumulan en la zona de linfocitos T o paracorteza del ganglio linfático y participan en la presentación de antígenos a los linfocitos T vírgenes circulantes, los que se transforman en linfocitos T memoria.<sup>87,88</sup> Estos linfocitos T memoria efectores, sensibilizados con un antígeno de procedencia cutánea, expresan en su superficie la molécula de anidamiento CLA, la que es un ligando natural para la E-selectina expresada por las células endoteliales activadas.<sup>89</sup>

La reproducción *in vitro* del microambiente de citocinas de los ganglios linfáticos demuestra que las células dendríticas disminuyen la expresión de FcRII y FcRI, entre otras, y aumentan la expresión de MHC-I, MHC-II, CD24, CD25, CD40, CD54, CD58, CD80, CD83 y CD86; además, producen IL-1, IL-6 e IL-12, moléculas y citocinas esenciales en la inducción de respuestas vigorosas de linfocitos T.<sup>90</sup>

En el ganglio linfático, las células dendríticas, en su función como CPA profesionales, proveen tres señales a los linfocitos T vírgenes.<sup>91,92</sup>

Estas señales son, inicialmente, originadas en la piel después del desafío antigénico. La señal 1 depende del reconocimiento específico de un péptido derivado del antígeno unido a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad y, estimula los linfocitos T. La señal 2 es de coestimulación e involucra pares de moléculas de adhesión celular (CD80/CD28, CD86/CD28, ICAM-1/LFA-1, CD40/CD40L, etc.). La señal 3 es de direccionalidad e incluye mediadores que determinan el tipo de respuesta linfocitaria (citocinas Th1, Th2 o Th3; componentes de la matriz extracelular, etc.). Los linfocitos Th1 secretan IL-2, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , y median respuestas de inmunidad celular tales como hipersensibilidad tardía y activación macrofágica, los linfocitos Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, y contribuyen en la producción de anticuerpos para la inmunidad humoral.<sup>93</sup> La señal 1 informa sobre la naturaleza molecular del antígeno; la señal 2, sobre el potencial proliferativo; la señal 3, sobre el curso de la respuesta inmunitaria.<sup>91,92</sup>

Una citocina crucial en la conversión de linfocitos T vírgenes en Th1 memoria es la IL-12.<sup>94</sup> Varios estudios señalan que la capacidad de las células dendríticas para inducir respuestas Th1 y Th2, por parte de los linfocitos T vírgenes o quiescentes, depende de la cantidad de IL-12 producida,<sup>95,96</sup> la cual puede ser sobre o bajo-regulada por el contacto con el antígeno o por factores generados por el microambiente tisular.<sup>59</sup>

Los linfocitos T también pueden modular la función de las células dendríticas por intermedio de moléculas de la familia del TNF, siendo las más estudiadas, el CD40L y TRANCE (citocina inducida por activación relacionada con el TNF). Ambas inducen a las células dendríticas a producir citocinas proinflamatorias y otros factores que median el crecimiento y la diferenciación de linfocitos T, y protegen de la apoptosis aumentando la sobrevivencia de las células dendríticas.<sup>97,98</sup> La propiedad de TRANCE en potenciar la presentación de antígenos por las células dendríticas, ha permitido demostrar como la longevidad y la alta densidad de células dendríticas son fundamentales para definir la vigorosidad de la respuesta linfoproliferativa.<sup>99</sup>

Varios estudios, demuestran que la expresión de MDC (quimiocina derivada del macrófago) por las células de Langerhans promueve una mayor atracción de linfocitos T activados que de linfocitos vírgenes. Estos resultados sugieren que las células dendríticas, en su viaje hacia los ganglios linfáticos, utilizan este mecanismo para promover el contacto con linfocitos T antígeno-específicos.<sup>100</sup> Otra quimiocina, la fractalcina, parece promover la formación de agregados de células dendríticas y linfocitos T.<sup>101</sup>

### Reclutamiento

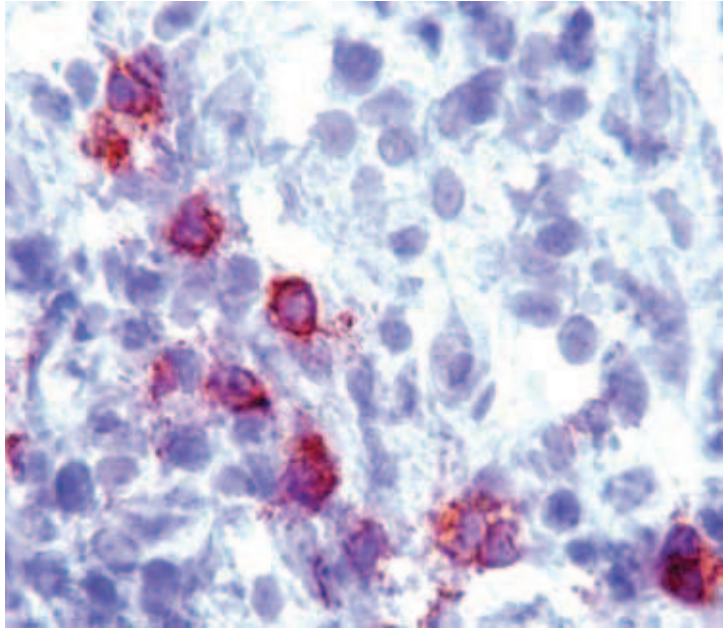
La fase de reclutamiento involucra la extravasación de leucocitos, incluyendo a los linfocitos T memoria específicas de piel, a través del endotelio vascular, y la subsiguiente migración de estas células hacia la epidermis. La extravasación de leucocitos, en el sitio donde

ocurre la injuria antigénica cutánea, es un proceso escalonado que requiere de interacciones secuenciales entre los leucocitos y el endotelio, las que son dirigidas por una cascada de adhesión.<sup>102,103</sup>

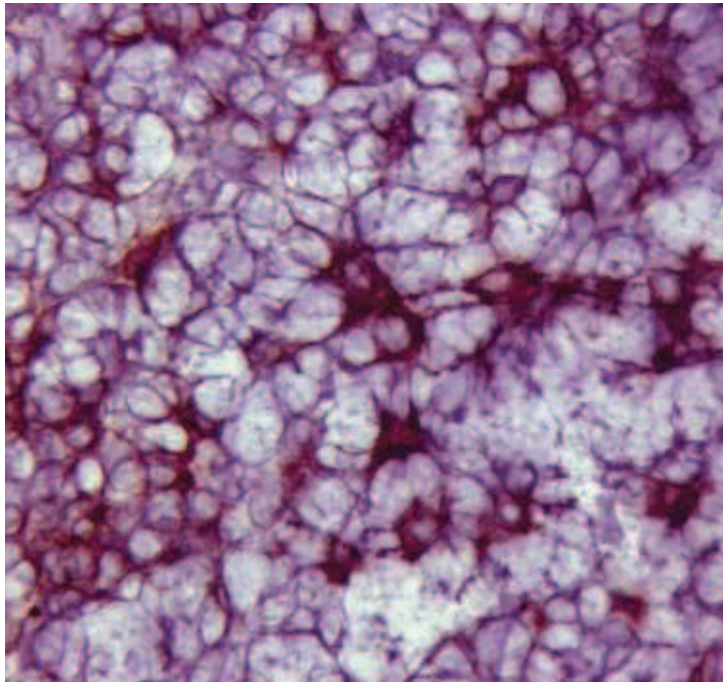
La secuencia de eventos se puede dividir en adhesión primaria (unión y frenado), adhesión firme (activación y fijación) y diapédesis. En la adhesión primaria, los leucocitos circulantes son atraídos al endotelio, donde se frenan y unen a la membrana de la célula endotelial por medio de moléculas de adhesión denominadas selectinas.<sup>104</sup> Las L-selectina y P-selectina actúan en la fase de unión; la P-selectina y la E-selectina, durante el frenado y la E-selectina y las integrinas ICAM-1 y VCAM-1, durante la adhesión firme. La interacción entre pares de moléculas de adhesión –expresadas en el leucocito y en su contraparte en la célula endotelial– y la participación de citocinas que inmovilizan la membrana endotelial son necesarias para que se consolide la adhesión firme. Entre las moléculas de adhesión asociadas con la adhesión firme están las 2-integrinas CD11a/CD18 y CD11b/CD18 que interactúan con la ICAM-1 y otros ligandos del endotelio, y la 1-integrina VLA-4 (CD49d/CD29) que se une al VCAM-1 y la fibronectina.<sup>105,106</sup> Otras células de la unidad perivascular dérmica, como los mastocitos, pueden contribuir al proceso de extravasación leucocitaria al secretar neuropéptidos y aminas bioactivas que inducen la vasodilatación.

Las quimiocinas producidas por las células epidérmicas generan un gradiente que promueve la diapédesis. De igual forma, las células endoteliales producen y expresan quimiocinas en la membrana para optimizar la unión a los leucocitos.<sup>107</sup> El linfocito extravasado responde al gradiente de quimiocinas migrando a la epidermis. Entre los factores quimiotácticos producidos por la epidermis se han identificado la prostaglandina E2, el leucotrieno B4, la sustancia P y la IL-8.<sup>85</sup> Varios estudios han demostrado que las células dendríticas y sus precursoras CD34+ pueden responder quimiotácticamente a las C-C quimiocinas: RANTES





**Figura 3.** Linfocitos T CD8 positivos en el granuloma de una lesión de leishmaniasis cutánea difusa.



**Figura 4.** Linfocitos T IFN- $\gamma$  positivos en el granuloma de una lesión de leishmaniasis cutánea localizada.

(factor regulado bajo activación, expresado y secretado por linfocitos T normales), MIP-1 (proteína inflamatoria de macrófago), MIP-1, MIP-3, MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocito), MCP-3, SDF-1 (factor derivado de células estromales 1) y MDC.<sup>108,109</sup>

En la respuesta inflamatoria, los linfocitos T CLA+ están íntimamente asociados al endotelio vascular en la dermis superior.<sup>102</sup> En la piel normal, el 40% de los linfocitos T intraepidérmicos y perivasculares expresan CLA; sin embargo, esta expresión no se observa en zonas distantes a los vasos sanguíneos, lo que sugiere la participación de otras moléculas de adhesión en el anidamiento cutáneo de los linfocitos.<sup>3</sup>

### Retención/proliferación

En la epidermis, las células de Langerhans y los queratinocitos activados proveen adhesión adicional, lo que permite la unión con los leucocitos extravasados. Esta unión es esencial para determinar la especificidad de la localización leucocitaria y el anidamiento necesario para establecer la respuesta inflamatoria.<sup>110,111</sup>

En la epidermis, las células de Langerhans y los queratinocitos participan en la generación del proceso inflamatorio, expresando MHC-II y moléculas de adhesión (ICAM-1, CD44), ambas necesarias para promover el anidamiento (migración) y el contacto (fase de retención) de las células inflamatorias.<sup>110,111</sup> Además, se establece un mecanismo control de retroalimentación entre la respuesta epidérmica y los infiltrados dérmicos con la participación de citocinas. Las células de Langerhans y los queratinocitos producen citocinas, como IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- y TNF- $\alpha$ .<sup>85</sup>

El infiltrado dérmico puede tener una configuración microanatómica particular, con linfocitos T citotóxicos CD8+ y células de Langerhans CD1a+ distribuidas en la periferia del infiltrado, y con linfocitos T cooperadores CD4+ y células epitelioides localizadas en el centro (Figura 3). Esta organización ha sido observada en respuestas de hipersensibilidad

tardía y granulomas tipo tuberculoide.<sup>112-114</sup> En relación con el patrón de citocinas producido, la respuesta inmunitaria puede ser del tipo Th1 o del tipo Th2.<sup>92</sup> Otros fenotipos incluyen a los linfocitos T vírgenes y T memoria, los que producen IL-2<sup>92</sup> y los linfocitos Th3 productores de TGF- $\alpha$ .<sup>115</sup>

El tipo de respuesta inmunitaria cutánea puede también ser influido por el microambiente de citocinas en la dermis, así el IFN- $\gamma$  y la IL-12 inducen respuestas tipo Th1, y la IL-4 promueve respuestas tipo Th2 (Figura 4).<sup>116</sup> Además del microambiente de citocinas, la inclinación hacia una respuesta Th1 o Th2 puede depender de la concentración y tipo de antígeno, y quizás del tipo de CPA presente.<sup>117</sup>

## Nuevos protagonistas celulares

### Linfocitos Th17

El paradigma que establece una dicotomía de respuestas inmunológicas frente a antígenos, basado en la existencia de linfocitos Th1 y Th2 ya no es tan sólido. La evidencia de un nuevo tipo de linfocito T cooperador, denominado Th17, trae nuevas luces y complejidades a la comprensión de los mecanismos de inmunorregulación, inmunopatología y su rol en enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Los linfocitos Th1 producen grandes cantidades de IFN- $\gamma$  participan en procesos inflamatorios como los asociados a la protección frente a microorganismos, mientras que los Th2 productores de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 están asociados con la protección frente a nematodos y alergias. Los linfocitos Th17 son distintos a los Th1 y Th2 y se caracterizan por producir IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-22 y GM-CSF. Inicialmente, estos linfocitos fueron detectados en infecciones por *Borrelia burgdorferi*, pero fue su identificación en enfermedades autoinmunes, la que causó un gran revuelo e investigación para caracterizar su procedencia y función. Contrastando con el dogma predominante que establecía que los linfocitos Th1 eran responsables de la patogénesis de la mayoría de las enfermedades autoinmunes órgano-espe-

cíficas, se observó que ratones inhabilitados genéticamente para producir IFN- $\gamma$  eran más susceptibles a desarrollar artritis y encefalitis que los ratones salvajes control. Asimismo, se demostró que la IL-12, otra citocina asociada con Th1, no era necesaria en la inducción de la enfermedad autoinmune.<sup>118</sup>

¿Pero cómo se cree es la secuencia de eventos en la inducción de linfocitos Th17?

Las células dendríticas activadas después de capturar cierto tipo de antígenos por la vía de TLR producen TGF- $\beta$ , IL-6 e IL-23, lo que induce la proliferación de Th17.<sup>119</sup> Estas células, a su vez, secretan IL-17A e IL-17F, que promueven el reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares en infecciones agudas o heridas. La IL-17 también promueve la producción de GM-CSF, IL-6 y TNF- $\alpha$ , las cuales sustentan a los linfocitos Th17 que participan en las lesiones crónicas de enfermedades inflamatorias autoinmunes o causadas por microorganismos. Estas citocinas también activan a células epiteliales, endoteliales, estromales y fibroblastos, las cuales a su vez producen más mediadores como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , iNOS, metaloproteinasas y quimiocinas que inducen inflamación.

Recientemente se ha demostrado que los linfocitos Th17 también participan en la patogénesis de enfermedades inflamatorias.<sup>120</sup> Blauvelt (2007) propone, después de una excelente reconstrucción teórica, que la psoriasis debe ser una enfermedad Th17. De igual manera, los linfocitos Th17 podrían ser importantes en otras enfermedades o desórdenes cutáneos caracterizadas por proinflamación e inmunopatología.<sup>120</sup>

La investigación sobre los Th17 ha permitido señalar tres vías independientes y exclusivas de respuestas inflamatorias: IL-12/IFN- $\gamma$ , IL-4/IL-5/IL-13 e IL-23/IL-17.<sup>118</sup> La identificación de la vía involucrada en las distintas formas clínicas o estadios de una enfermedad permitirá la aplicación de esquemas terapéuticos más precisos y certeros.



## Linfocitos T reguladores

Los linfocitos T reguladores (Treg) son una subpoblación especializada de linfocitos T que actúan controlando la activación excesiva de la respuesta inmunitaria efectora frente a patógenos o antígenos propios; así mantienen la homeostasis del sistema inmunológico y la tolerancia a antígenos propios. Desde su descubrimiento, se catalogaron como las principales responsables de la inmunosupresión asociada con infección crónica y cáncer, pero al mismo tiempo se demostró que su deficiencia era causa de hiperactividad inmunológica asociada con patología e inflamación relacionada con diversas formas de autoinmunidad y alergias.

Los Treg pueden suprimir la activación, la proliferación, la diferenciación y la función efectora de múltiples células del sistema inmunológico: linfocitos T CD4+ y CD8+, linfocitos B, células NK y células dendríticas.<sup>121-123</sup> Sin embargo, aún no está esclarecido si las Treg emplean los mismos o diferentes mecanismos efectores para controlar esta variedad de células. Han sido sugeridos diversos mecanismos de supresión por los Treg; los mediados por la secreción de citocinas inmunosupresoras tales como IL-10,<sup>124</sup> TGF- $\beta$ <sup>125</sup> e IL-35,<sup>126</sup> o por contacto célula-célula por medio del receptor inhibitorio CTLA-4 (antígeno asociado a linfocito T citotóxico 4)<sup>127,128</sup>, el que es un ligando para las moléculas B7 sobre las CPA e interfiere con la habilidad de los linfocitos efectores (Th1, Th2, Th17, linfocitos T CD8 + citotóxicos) de recibir la segunda señal que necesitan para ejecutar sus funciones. Otro mecanismo que ha sido postulado, debido a la alta expresión de granzima B sobre los Treg, es la actividad citolítica directa de estas células sobre células blanco en una manera dependiente de granzima/perforina.<sup>129,130</sup> Varios estudios han revelado que los Treg inducen la liberación intra o extracelular de nucleótidos adenosina causando disrupción metabólica, y la concordante expresión de ectoenzimas CD39 y CD73 generan adenosina pericelular, la que suprime la función de los linfocitos efectores vía el receptor de adenosina A2A purinérgico tipo 1.<sup>131</sup>

La acción supresora de los Treg es ejercida tanto en los órganos linfoides secundarios como en el sitio de inflamación en tejidos no linfoides.<sup>132</sup> En los órganos linfoides secundarios, especialmente en los ganglios que drenan los diferentes tejidos, bajo condiciones no inflamatorias los Treg previenen el inicio de una respuesta inmunitaria, lo que reprime la maduración y la función de las células dendríticas vía CTLA-4,<sup>133,134</sup> por medio de la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que induce el catabolismo del triptófano a metabolitos proapoptóticos<sup>135</sup> o por la unión del MHC II de células dendríticas inmaduras con el LAG3 (*lymphocyte activation gene 3*),<sup>136</sup> de esta manera los Treg disminuyen la capacidad de las células dendríticas de establecer un contacto estable con linfocitos T e inducir su activación.<sup>137</sup> En presencia de un fuerte estímulo proinflamatorio, se puede vencer esta regulación y los Treg activados migran a tejidos no linfoides, donde apagan la respuesta efectora contra antígenos propios y extraños. Lo hacen a través de la acción bloqueadora de citocinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF- $\beta$ ) sobre el reclutamiento y la activación de células linfoides y mieloides proinflamatorias. Esto previene el daño tisular colateral y la inflamación que puede resultar *a posteriori* en daño del tejido causado por excesivo remodelamiento del mismo o autoinmunidad.<sup>138</sup>

### Subtipos de linfocitos T reguladores

Hasta el presente, se han identificado varios subtipos de Treg, con diferentes moléculas de superficie y funciones en diferentes respuestas inflamatorias.

#### LOS LINFOCITOS T CD4+ REGULADORES

Se dividen en: Treg naturales CD4+CD25+Foxp3+ y Treg inducidos o adaptativos.

Los Treg naturales CD4+CD25+Foxp3+ que proceden del timo expresan la proteína de superficie celular CTLA-4, baja expresión de CD127 (cadena alfa del receptor de IL-7) y son incapaces de producir IL-2. Comprenden alrededor del 10% de los linfocitos T CD4+. Como el resto de los linfocitos T, también ex-

presan el receptor para antígenos de células T  $\alpha\beta$  (TCR  $\alpha\beta$ ) y solo puede activarse si se une al péptido para el que es específico asociado a la MHC II y si recibe coestimulación de moléculas B7 (CD80 y CD86) presentes en las CPA. Los péptidos antigénicos reconocidos por sus TCR suelen ser péptidos propios del hospedador. Una vez activadas secretan grandes cantidades de IL-10.

Los Treg inducidos o adaptativos se originan durante una respuesta inmunitaria normal y desarrollan la capacidad de suprimir diversos procesos inmunitarios después de la activación antígeno específica o por otras señales de peligro, a través de la secreción de las citocinas inmunosupresoras y otros factores solubles. Dentro de este grupo están las CD4+CD25+Foxp3+ antígeno específicas, las cuales, al igual que las naturales, suprimen la respuesta inmunitaria celular por mecanismos dependientes del contacto celular, pero también por factores solubles que no son IL-10 y TGF- $\beta$ .<sup>139</sup> Los linfocitos Tr1 no expresan CD25 sobre su superficie ni Foxp3. Su mayor característica es que requieren de la IL-10 para su formación y, una vez activadas, secretan grandes cantidades de esta citocina y el TGF- $\beta$ .<sup>124</sup> Estas células son abundantes en el intestino y su función principal es la de ejercer un ambiente de tolerancia frente a los numerosos antígenos de la ingesta alimenticia en mamíferos superiores. Los linfocitos Tr2/Th3 se localizan en las mucosas y en el compartimiento vascular, producen principalmente TGF- $\beta$ ,<sup>140</sup> pero también secretan IL-10. Ejercen una importante función en la producción de IgA secretora y la regulación de la respuesta inmunitaria en el intestino. Los linfocitos Tr1 y/o Tr2/Th3 son los principales responsables de la condición de 'tolerancia oral'.

#### LINFOCITOS T CD8+ REGULADORES

Fueron las primeras células consideradas reguladoras de la respuesta inmunitaria y la mayoría se genera después de la estimulación antigénica. Pueden ser divididos en varios subgrupos:

- ▶ Treg CD8+CD25+. Asociadas típicamente con las Treg CD4+, expresan CD122, Foxp3 y GITR,<sup>141,142</sup> son generalmente inducidas en un microambiente tumoral y requieren activación antigénica para suprimir la proliferación de linfocitos T vírgenes. Existen grupos de CD8+ que expresan poco CD25 denominados Tr1 y Tr2, según la producción de citocinas inhibitoras IL-10 y TGF- $\beta$ , respectivamente.
- ▶ Treg CD8+CD28- específicas a aloantígenos. Son periféricamente inducidas a través de la estimulación con complejos péptido-MHC clase I.<sup>143,144</sup> Estas células expresan preferencialmente la isoforma Foxp3 $\alpha$ , la cual pierde la región exón 3 y media la supresión por contacto celular. Actúan principalmente sobre células dendríticas y otras CPA no profesionales, que, a su vez, confieren actividad reguladora sobre los CD4+, con lo que desvían su estructura intrínseca hacia un estado tolerogénico.<sup>144,145</sup> Directamente interfieren en la maduración de CPA y sobrerregulando los receptores inhibidores ILT3 e ILT4, para mediar la inmunosupresión, inducen la aparición de CPA reguladoras CD186+<sup>146</sup> y actúan sinérgicamente sobre otras Treg por el mecanismo de supresión circunstancial (*bystander suppression*) produciendo IL-10.
- ▶ Linfocitos T CD8+ Qa-1 fueron evidenciados usando el modelo experimental murino de encefalomiелitis alérgica como células involucradas en la regulación de linfocitos T CD4+ autorreactivos.<sup>147</sup> Estas células reconocen específicamente linfocitos T CD4+ que expresan Qa-1 asociada con antígenos propios, manteniendo de esta forma la tolerancia inmune.

#### LINFOCITOS T REGULADORES $\gamma\delta$

Estas células no expresan CD25 ni Foxp3, representan el 2% al 3% del total de linfocitos T que reconocen antígenos peptídicos y no peptídicos sin el requerimiento de las moléculas MHC I y II. Son linfocitos de la inmunidad innata que actúan regulando la respuesta inflamatoria y la homeostasis del epitelio durante

la infección, daño tisular y enfermedades autoinmunes. Estas células ejercen a través de factores solubles su acción supresora sobre la proliferación de linfocitos T y, la maduración y función de células dendríticas.<sup>148</sup>

#### LINFOCITOS NKT REGULADORES

Son un grupo de linfocitos de la inmunidad innata restringidas por CD1d que regulan la diferenciación de linfocitos T cooperadores (Th) y son críticos en la inmunidad antitumoral.<sup>149,150</sup> Estas células comprenden distintos grupos funcionales, dentro de los cuales solo los Tipo II se les ha atribuido funciones supresoras.<sup>151</sup>

#### Agradecimientos

Las ideas presentadas son producto del estímulo y financiamiento de las siguientes instituciones: Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Fonacit) y el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, Universidad Central de Venezuela.

#### Referencias bibliográficas

1. Tapia FJ, Fermin Z, Corado JA. Las células dendríticas de la piel: de Paul Langerhans al concepto de los inmunocitos viajeros. *Piel* 2000;15:419-27.
2. Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system. *Immunology Today* 1986;7:235-40.
3. Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system: progress in cutaneous biology. *Immunology Today* 1993;14:75-8.
4. Sontheimer RD. Perivascular dendritic macrophages as immunobiological constituents of the human dermal microvascular unit. *J Invest Dermatol* 1989;93:96S-101S.
5. Breathnach SM, Katz SI. Keratinocytes synthesize Ia antigen in acute cutaneous graft-vs-host disease. *J Immunol* 1983;131:2741-5.
6. Aubock J, Romani N, Grubauer G, et al. HLA-DR expression on keratinocytes is a common feature of diseased skin. *Br J Dermatol* 1986;114:465-72.
7. Greenfield EA, Nguyen KA, Kuchroo VK. CD28/B7 costimulation: a review. *Crit Rev Immunol* 1998;18:389-418.
8. Marelli-Berg FM, Lechler RI. Antigen presentation by parenchymal cells: a route to peripheral tolerance? *Immunol Rev* 1999;172:297-314.
9. Janeway CA Jr. How the immune system works to protect the host from infection: a personal view. *PNAS* 2001;98:7461-8.
10. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 1997;91: 295-8.
11. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338-44.
12. Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* 1989;54Pt1:1-13.
13. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell* 1988;52:269-79.
14. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996;86:973-83.
15. Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, et al. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. [see comment]. *Nature* 2002;416:603-7.
16. Beg AA. Endogenous ligands of Toll-like receptors: implications for regulating inflammatory and immune responses. *Trends in Immunology* 2002;23:509-12.
17. Biragyn A, Ruffini PA, Leifer CA, et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin 2. [see comment]. *Science* 2002;298:1025-9.
18. Inohara N, Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nature Reviews. Immunology* 2003;3:371-82.
19. Chamaillard M, Girardin SE, Viala J, et al. Nods, Nalps and Naip: intracellular regulators of bacterial-induced inflammation. *Cell Microbiol* 2003;5:581-92.
20. Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2003;4:95-104.
21. Matzinger P. An innate sense of danger. *Seminars in Immunology* 1998;10:399-415.
22. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. [see comment]. *Nature* 2001;411:603-6.
23. Ogura Y, Saab L, Chen FF, et al. Genetic variation and activity of mouse Nod2, a susceptibility gene for Crohn's disease. *Genomics* 2003;81:369-77.
24. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Human Genet* 2002;70:845-57.
25. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nature Genetics* 2001;29:19-20.
26. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Human Genet* 2002;71:198-203.
27. Rahman P, Bartlett S, Siannis F, et al. CARD15: a pleiotropic autoimmune gene that confers susceptibility to psoriatic arthritis. *Am J Human Genet* 2003;73:677-81.
28. Kubesch M, Peters W, Carr D, et al. Association between polymorphisms in caspase recruitment domain containing protein 15 and allergy in two German populations. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:813-7.
29. Sell S, ed. *Immunology, Immunopathology and Immunity*, 5th edn. Stamford: Appleton & Lange, 1996.
30. Janeway Jr. CA, Travers P, Walport M, et al., eds. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. New York: Garland Publishing, 2001.
31. Gallo RL, Nizet V. Endogenous production of antimicrobial peptides in innate immunity and human disease. *Curr Allergy & Asthma Reports* 2003;3:402-9.
32. Marchini G, Lindow S, Brismar H, et al. The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. *Br J Dermatol* 2002;147:1127-34.
33. Conner K, Nern K, Rudisill J, et al. The antimicrobial peptide LL-37 is expressed by keratinocytes in condyloma acuminatum and verruca vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:347-50.

34. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis.[see comment]. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
35. Ortega MR, Ganz T, Milner SM. Human beta defensin is absent in burn blister fluid. *Burns* 2000;26:724-6.
36. Heilborn JD, Nilsson MF, Kratz G, et al. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J Investigat Dermatol* 2003;120:379-89.
37. Chaly YV, Paleolog EM, Kolesnikova TS, et al. Neutrophil alpha-defensin human neutrophil peptide modulates cytokine production in human monocytes and adhesion molecule expression in endothelial cells. *Eur Cytokine Network* 2000;11:257-66.
38. Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, et al. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6.[see comment]. *Science* 1999;286:525-8.
39. Befus AD, Mowat C, Gilchrist M, et al. Neutrophil defensins induce histamine secretion from mast cells: mechanisms of action. *J Immunol* 1999;163:947-53.
40. Niyonsaba F, Iwabuchi K, Someya A, et al. A cathelicidin family of human antibacterial peptide LL-37 induces mast cell chemotaxis. *Immunology* 2002;106:20-6.
41. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol* 2003;170:2274-8.
42. Proksch E, Jensen JM, Elias PM. Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:134-44.
43. Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? [comment]. *J Clin Investigat* 1999;104:1161-4.
44. Pivarcsi A, Bodai L, Rethi B, et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *International Immunology* 2003;15:721-30.
45. Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, et al. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;148:670-9.
46. Mempel M, Voelcker V, Kollisch G, et al. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. *J Investigat Dermatol* 2003;121:1389-96.
47. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004;13:R43-R55.
48. Steinman RM, Turley S, Mellman I, et al. The induction of tolerance by dendritic cells that have captured apoptotic cells.[comment]. *J Experim Med* 2000; 191: 411-6.
49. Picker LJ, Michie SA, Rott LS, et al. A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites. *Am J Pathol* 1990;136:1053-68.
50. Schuler G, Steinman RM. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Experim Med* 1985;161:526-46.
51. Willimann K, Legler DF, Loetscher M, et al. The chemokine SLC is expressed in T cell areas of lymph nodes and mucosal lymphoid tissues and attracts activated T cells via CCR7. *Eur J Immunol* 1998;28:2025-34.
52. Banchereau J, Briere F, Caux C et al. Immunobiology of dendritic cells. *Ann Rev Immunol* 2000;18:767-811.
53. Winzler C, Rovere P, Rescigno M, et al. Maturation stages of mouse dendritic cells in growth factor-dependent long-term cultures. *J Experim Med* 1997;185:317-28.
54. Steinman RM. Some interfaces of dendritic cell biology. *APMIS* 2003;111:675-97.
55. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Investigat Dermatol* 2002;119:1096-102.
56. Novak N, Kraft S, Haberstok J, et al. A reducing microenvironment leads to the generation of FcepsilonR1high inflammatory dendritic epidermal cells (IDEC). *J Investigat Dermatol* 2002;119:842-9.
57. Mahnke K, Schmitt E, Bonifaz L, et al. Immature, but not inactive: the tolerogenic function of immature dendritic cells. *Immunol Cell Biol* 2002;80:477-83.
58. Baldwin T, Henri S, Curtis J, et al. Dendritic cell populations in *Leishmania major*-infected skin and draining lymph nodes. *Infect Immun* 2004;72:1991-2001.
59. Janeway CA Jr. How the immune system protects the host from infection. *Microbes & Infection* 2001;3:1167-71.
60. Gordon S, Clarke S, Greaves D, et al. Molecular immunobiology of macrophages: recent progress. *Curr Op Immunol* 1995;7:24-33.
61. Frank MM, Fries LF. The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunol Today* 1991;12:322-6.
62. Chang KP. Leishmanicidal mechanisms of human polymorphonuclear phagocytes. *Am J Trop Med & Hyg* 1981;30:322-33.
63. Abramson S, Weissmann G. The release of inflammatory mediators from neutrophils. *Ricerca in Clinica e in Laboratorio* 1981;11:91-9.
64. Ashtekar AR, Saha B. Poly's plea: membership to the club of APCs. *Trends in Immunol* 2003;24:485-90.
65. Lefkowitz DL, Lefkowitz SS. Macrophage-neutrophil interaction: a paradigm for chronic inflammation revisited. *Immunol & Cell* 2001;79:502-6.
66. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends in Immunol* 2001;22: 633-40.
67. Campbell KS, Colonna M. Human natural killer cell receptors and signal transduction. *Int Rev Immunol* 2001;20: 333-70.
68. Moretta A, Bottino C, Vitale M, et al. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Ann Rev Immunol* 2001;19:197-223.
69. Perussia B. The cytokine profile of resting and activated NK cells. *Methods* 1996;9:370-8.
70. Ljunggren HG, Karre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition.[see comment]. *Immunol Today* 1990;11:237-44.
71. Wang HW, Tedla N, Lloyd AR, et al. Mast cell activation and migration to lymph nodes during induction of an immune response in mice. *J Clin Investigat* 1998;102: 1617-26.
72. Lantz CS, Boesiger J, Song CH, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature* 1998;392:90-3.
73. Church MK, Levi-Schaffer F. The human mast cell. *J Allergy & Clin Immunol* 1997;99:155-60.
74. Cowen T, Trigg P, Eady RA. Distribution of mast cells in human dermis: development of a mapping technique. *Br J Dermatol* 1979;100:635-40.
75. Eady RA, Cowen T, Marshall TF, et al. Mast cell population density, blood vessel density and histamine content in normal human skin. *Br J Dermatol* 1979;100:623-33.



76. Church MK, Clough GF. Human skin mast cells: in vitro and in vivo studies. *Ann Allergy, Asthma, & Immunol* 1999;83:471-5.
77. Baghestanian M, Bankl H, Sillaber C, et al. A case of malignant mastocytosis with circulating mast cell precursors: biologic and phenotypic characterization of the malignant clone. *Leukemia* 1996;10:159-66.
78. Lowman MA, Benyon RC, Church MK. Characterization of neuropeptide-induced histamine release from human dispersed skin mast cells. *Br J Pharmacol* 1988; 95:121-30.
79. Feger F, Varadaradjalou S, Gao Z, et al. The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens. *Trends in Immunology* 2002;23:151-8.
80. Mekori YA, Metcalfe DD. Mast cell-T cell interactions. *J Allergy & Clin Immunol* 1999;104:517-23.
81. Alam R, Forsythe PA, Stafford S, et al. Macrophage inflammatory protein-1 alpha activates basophils and mast cells. *J Experim Med* 1992;176:781-6.
82. Petersen LJ, Brasso K, Pryds M, et al. Histamine release in intact human skin by monocyte chemoattractant factor-1, RANTES, macrophage inflammatory protein-1 alpha, stem cell factor, anti-IgE, and codeine as determined by an ex vivo skin microdialysis technique. *J Allergy & Clin Immunol* 1996;98:790-6.
83. Krishnaswamy G, Lakshman T, Miller AR, et al. Multifunctional cytokine expression by human mast cells: regulation by T cell membrane contact and glucocorticoids. *J Interf & Cytok Res* 1997;17:167-76.
84. Wardlaw AJ. Eosinophils in the 1990s: new perspectives on their role in health and disease. *Postgrad Med J* 1994;70:536-52.
85. Nickoloff BJ. Role of interferon-gamma in cutaneous trafficking of lymphocytes with emphasis on molecular and cellular adhesion events. *Arch Dermatol* 1988; 124:1835-43.
86. Tapia FJ, Caceres-Dittmar G, Sánchez MA. Epidermal immune privilege in American cutaneous leishmaniasis. In: Tapia FJ, Caceres-Dittmar G, Sánchez MA, eds. *Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cutaneous leishmaniasis*. Austin: R. G. Landes Co., 1996:140-50.
87. Saeki H, Moore AM, Brown MJ, et al. Cutting edge: secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC) and CC chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes. *J Immunol* 1999;162:2472-5.
88. van Wilsem EJ, Breve J, Kleijmeer M, et al. Antigen-bearing Langerhans cells in skin draining lymph nodes: phenotype and kinetics of migration. *J Invest Dermatol* 1994;103:217-20.
89. Picker LJ, Michie SA, Rott LS, et al. A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites. *Am J Pathol* 1990; 136:1053-68.
90. Steinman RM, Pack M, Inaba K. Dendritic cells in the T-cell areas of lymphoid organs. *Immunol Rev* 1997; 156:25-37.
91. Steinman RM, Inaba H, Schuler G. Cutaneous dendritic cells: Distinctive antigen-presenting cells for experimental models and disease states. In: *The immune functions of Epidermal Langerhans cells*. (Moll H, ed). Austin: R. G. Landes Co. 1995: 1-19.
92. Kalinski P, Hilkens CM, Wierenga EA, et al. T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal. *Immunol Today* 1999;20: 561-7.
93. Mosmann TR. Cytokines and immune regulation. In: *Clinical Immunology. Principles and Practice* (RR R, ed), Vol. 1. San Louis: Mosby, 1996:217-30.
94. Trinchieri G, Scott P. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions. *Res Immunol* 1995; 146: 423-31.
95. Hilkens CM, Kalinski P, de Boer M, et al. Human dendritic cells require exogenous interleukin-12-inducing factors to direct the development of naive T-helper cells toward the Th1 phenotype. *Blood* 1997;90:1920-6.
96. Snijders A, Kalinski P, Hilkens CM, et al. High-level IL-12 production by human dendritic cells requires two signals. *Int Immunol* 1998;10:1593-8.
97. Heufler C, Koch F, Stanzl U, et al. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon-gamma production by T helper 1 cells. *Eur J Immunol* 1996;26:659-68.
98. Josien R, Wong BR, Li HL, et al. TRANCE, a TNF family member, is differentially expressed on T cell subsets and induces cytokine production in dendritic cells. *J Immunol* 1999;162:2562-8.
99. Josien R, Li HL, Ingulli E, et al. TRANCE, a tumor necrosis factor family member, enhances the longevity and adjuvant properties of dendritic cells in vivo. *J Exp Med* 2000; 191: 495-502.
100. Tang HL, Cyster JG. Chemokine Up-regulation and activated T cell attraction by maturing dendritic cells. *Science* 1999;284:819-22.
101. Papadopoulos EJ, Sasseti C, Saeki H et al. Fractalkine, a CX3C chemokine, is expressed by dendritic cells and is up-regulated upon dendritic cell maturation. *Eur J Immunol* 1999;29:2551-9.
102. Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 1991;67: 1033-6.
103. Picker LJ. Mechanisms of lymphocyte homing. *Curr Opin Immunol* 1992;4:277-86.
104. Dailey M. The selectin family of cell-adhesion molecules. In: *Lymphocyte Adhesion Molecules* (Shimizu Y, ed). Austin: RG Landes, 1993:75-104.
105. Dustin ML, Singer KH, Tuck DT, et al. Adhesion of T lymphoblasts to epidermal keratinocytes is regulated by interferon gamma and is mediated by intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1). *J Exp Med* 1988;167:1323-40.
106. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, et al. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990;60:577-84.
107. Middleton J, Neil S, Wintle J et al. Transcytosis and surface presentation of IL-8 by venular endothelial cells. *Cell* 1997;91:385-95.
108. Godiska R, Chantry D, Raport CJ, et al. Human macrophage-derived chemokine (MDC), a novel chemoattractant for monocytes, monocyte-derived dendritic cells, and natural killer cells. *J Exp Med* 1997;185:1595-604.
109. Del Prete A, Locati M, Otero K, et al. Migration of dendritic cells across blood and lymphatic endothelial barriers. *Thromb Haemost* 2006; 95: 22-8.
110. Tapia FJ, Caceres-Dittmar G, Sanchez MA, et al. Adhesion molecules in lesions of American cutaneous leishmaniasis. *Exp Dermatol* 1994;3:17-22.
111. Tapia FJ, Caceres-Dittmar G, Sanchez MA. Inadequate epidermal homing leads to tissue damage in human cutaneous leishmaniasis. *Immunol Today* 1994;15:160-5.
112. Modlin RL, Tapia FJ, Bloom BR, et al. In situ characterization of the cellular immune response in American cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Immunol* 1985;60:241-8.



113. Gross A, Weiss E, Tapia FJ, et al. Leukocyte subsets in the granulomatous response produced after inoculation with *Mycobacterium leprae*-BCG in lepromatous patients. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:608-12.
114. Martinez-Arends A, Tapia FJ, Caceres-Dittmar G, et al. Immunocytochemical characterization of immune cells in lesions of American cutaneous leishmaniasis using novel T cell markers. *Acta Trop* 1991;49:271-80.
115. Mosmann TR, Schumacher JH, Street NF, et al. Diversity of cytokine synthesis and function of mouse CD4+ T cells. *Immunol Rev* 1991;123:209-29.
116. Garside P, Mowat AM. Polarization of Th-cell responses: a phylogenetic consequence of nonspecific immune defence? *Immunol Today* 1995;16:220-3.
117. Constant S, Pfeiffer C, Woodard A, et al. Extent of T cell receptor ligation can determine the functional differentiation of naive CD4+ T cells. *J Exp Med* 1995;182:1591-6.
118. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006;116:1218-22.
119. Veldhoen M, Stockinger B. TGFbeta-1, a "Jack of all trades": the link with pro-inflammatory IL-17-producing T cells. *Trends Immunol* 2006;27:358-61.
120. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008;128:1064-7.
121. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005;6:345-52.
122. von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol* 2005;6:338-44.
123. Ghiringhelli F, Menard C, Terme M, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor-beta-dependent manner. *J Exp Med* 2005;202:1075-85.
124. Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, et al. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol Rev* 2006;212:28-50.
125. Nakamura K, Kitani A, Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med* 2001;194:629-44.
126. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2007;450:566-9.
127. Read S, Malmstrom V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25(+)CD4(+) regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 2000;192:295-302.
128. Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2000;192:303-10.
129. Grossman WJ, Verbsky JW, Barchet W, et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity* 2004;21:589-601.
130. Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, et al. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol* 2005;174:1783-6.
131. Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med* 2007;204:1257-65.
132. Rudensky AY, Campbell DJ. In vivo sites and cellular mechanisms of T reg cell-mediated suppression. *J Exp Med* 2006;203:489-92.
133. Serra P, Amrani A, Yamanouchi J, et al. CD40 ligation releases immature dendritic cells from the control of regulatory CD4+CD25+ T cells. *Immunity* 2003;19:877-89.
134. Oderup C, Cederbom L, Makowska A, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4-dependent down-modulation of costimulatory molecules on dendritic cells in CD4+CD25+ regulatory T-cell-mediated suppression. *Immunology* 2006;118:240-9.
135. Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, et al. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003;4:1206-12.
136. Huang CT, Workman CJ, Flies D, et al. Role of LAG-3 in regulatory T cells. *Immunity* 2004;21:503-13.
137. Tadokoro CE, Shakhar G, Shen S, et al. Regulatory T cells inhibit stable contacts between CD4+ T cells and dendritic cells in vivo. *J Exp Med* 2006;203:505-11.
138. Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S et al. CD4+CD25+ regulatory T cells control *Leishmania* major persistence and immunity. *Nature* 2002;420:502-7.
139. Wang HY, Lee DA, Peng G et al. Tumor-specific human CD4+ regulatory T cells and their ligands: implications for immunotherapy. *Immunity* 2004;20:107-18.
140. Weiner HL. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells. *Immunol Rev* 2001;182:207-14.
141. Kuniwa Y, Miyahara Y, Wang HY, et al. CD8+ Foxp3+ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:6947-58.
142. Cosmi L, Liotta F, Lazzeri E, et al. Human CD8+CD25+ thymocytes share phenotypic and functional features with CD4+CD25+ regulatory thymocytes. *Blood* 2003;102:4107-14.
143. Cortesini R, LeMaout J, Ciubotariu R, et al. CD8+CD28- T suppressor cells and the induction of antigen-specific, antigen-presenting cell-mediated suppression of Th reactivity. *Immunol Rev* 2001;182:201-6.
144. Suci-Foca N, Manavalan JS, Scotto L, et al. Molecular characterization of allospecific T suppressor and tolerogenic dendritic cells: review. *Int Immunopharmacol* 2005;5 7-11.
145. Suci-Foca N, Cortesini R. Central role of ILT3 in the T suppressor cell cascade. *Cell Immunol* 2007;248:59-67.
146. Suvas S, Rouse BT. Regulation of microbial immunity: the suppressor cell renaissance. *Viral Immunol* 2005;18:411-8.
147. Sarantopoulos S, Lu L, Cantor H. Qa-1 restriction of CD8+ suppressor T cells. *J Clin Invest* 2004;114:1218-21.
148. Peng G, Wang HY, Peng W, et al. Tumor-infiltrating gamma-delta T cells suppress T and dendritic cell function via mechanisms controlled by a unique toll-like receptor signaling pathway. *Immunity* 2007;27:334-48.
149. Liu K, Idoyaga J, Charalambous A, et al. Innate NKT lymphocytes confer superior adaptive immunity via tumor-capturing dendritic cells. *J Exp Med* 2005;202:1507-16.
150. Mars LT, Gautron AS, Novak J, et al. Invariant NKT cells regulate experimental autoimmune encephalomyelitis and infiltrate the central nervous system in a CD1d-independent manner. *J Immunol* 2008;181:2321-9.
151. Terabe M, Swann J, Ambrosino E, et al. A nonclassical non-Valpha14Jalpha18 CD1d-restricted (type II) NKT cell is sufficient for down-regulation of tumor immunosurveillance. *J Exp Med* 2005;202:1627-33.