

# Células Dendríticas como Determinantes del Equilibrio entre Inmunidad y Autoinmunidad

Mirentxu I. Iruretagoyena B.<sup>1a</sup>, Sergio H. Iacobelli G.<sup>2</sup>,  
Alexis M. Kalergis P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Depto. de Genética Molecular y Microbiología,  
Facultad de Ciencias Biológicas, y

<sup>2</sup>Depto. de Reumatología, Facultad de Medicina,  
Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>a</sup> Becaria MECESUP

## Summary

*Autoimmune diseases occur when the immunological system loses its capability to recognize between self and foreign, and develops a response against healthy tissues. Both molecular bases that trigger these pathologies and genetic factors of susceptibility are unknown. Identification of these factors is fundamental for understanding and developing specific therapies for autoimmune diseases. Dendritic cells (DCs) - professional antigen presenting cells - play a fundamental roll in the development and modulation of the acquired immune response because they have the unique capacity to activate naïve T lymphocytes. In order to activate T lymphocytes, the DCs must supply simultaneously two molecular signals which correspond to the antigen (or peptid complex MHC) plus costimulating signals. In absence of costimulation, the DCs induce inactivation of T lymphocytes, mechanism by which they are able to maintain peripheral tolerance against self antigens. In this way, it has been proposed that the immature DCs present antigens in absence of costimulation and provoke tolerance. On the contrary, mature DCs present antigens together with costimulating signals, which lead to immunity. In self-immune diseases, the process of tolerance in the presence of autoantigens could be deficient*

*due to alterations in the normal function of DCs. One of the causes of this defect could be that there is an unbalance in the expression of activating and inhibiting Fcγ receptors on the surface of DCs. This would generate DCs with a constitutive phenotype of maturity that would interfere with its tolerogenic activity, and would favor the permanent activation of T lymphocytes, including those that are autoreactive.*

*Key words: Self immunity, Dendritic cell, T lymphocyte, T regulator, activating and inhibiting receptors.*

## INTRODUCCION

La principal función del sistema inmune es proteger al organismo frente a infecciones, las que pueden ser producidas por un gran número de patógenos. Al mismo tiempo, el sistema inmune debe ser capaz de evitar montar respuestas dirigidas contra componentes propios del organismo. Cuando existen alteraciones en los mecanismos de regulación del sistema inmune y se produce una respuesta contra antígenos propios, se desarrollan las enfermedades autoinmunes, las que conducen a la destrucción de tejidos sanos.<sup>1,2</sup> En la actualidad, se han descrito alrededor de 80 tipos distintos de enfermedades autoinmunes que afectarían aproximadamente al 20% de la población mundial, de acuerdo al American Autoimmune Related Disease Association (AARDA).<sup>3</sup> Dado que aún se desconocen los mecanismos desencadenantes de las respuestas autoinmunes y a que no existen terapias específicas efectivas, se requieren esfuerzos importantes para comprender a nivel celular y molecular la etiología de estas enfermedades. Ya que los linfocitos T se consideran centrales en el desarrollo y mantención de la mayoría de las patologías autoinmunes, son necesarias terapias específicas dirigidas

Proyecto financiado por Fondecyt Proyectos # 1030557 y # 1050979 y el Núcleo Milenio en Inmunología e Inmunoterapia.

Autor para correspondencia: Dr. Alexis M. Kalergis

Dirección: Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. Alameda #340, Santiago, Chile. Teléfono: 56-2-686-2842, Fax: 56-2-222-5515, e-mail: kalergis@bio.puc.cl

a interferir con la activación de estas células autorreactivas.<sup>4</sup> Esto es una condición fundamental para restablecer la tolerancia frente a antígenos propios, una vez que los linfocitos ya se han activado y la enfermedad autoinmune se encuentra en desarrollo.<sup>5</sup> Sin embargo, niveles bajos de autorreactividad en los linfocitos T son fisiológicos y cruciales para la eliminación de agentes patógenos que presentan homología estructural con componentes propios, así como para una vigilancia antitumoral eficiente. En este artículo revisaremos la evidencia actual sobre los mecanismos de regulación del sistema inmune, principalmente el rol que cumplen las células dendríticas en la activación de linfocitos T y cómo alteraciones a este nivel podrían desencadenar respuestas autoinmunes. Nuestro objetivo es intentar comprender las bases moleculares que provocan que la autorreactividad fisiológica se transforme en un proceso patológico, de manera de poder identificar blancos para desarrollar nuevas terapias que puedan restablecer el equilibrio de la respuesta inmune en estas patologías.

La susceptibilidad de cada individuo a desarrollar enfermedades autoinmunes está definida tanto por factores genéticos como ambientales. Las influencias genéticas están basadas en la agregación familiar observada y en su asociación a la expresión de ciertos tipos de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).<sup>6</sup> En este sentido se ha propuesto que la autoinmunidad es un fenómeno multifactorial, ya que en general mutaciones en un solo gen no son suficientes para desencadenar un proceso autoinmune. Se precisa de determinadas combinaciones genéticas que confieren mayor susceptibilidad para desarrollar estas patologías.<sup>7,8</sup> Sin embargo, aunque la influencia genética es importante, ésta no es absoluta. En gemelos monocigotos existe una concordancia que no sobrepasa un 50% para las enfermedades autoinmunes,<sup>9,10</sup> indicando la gran influencia que pueden tener factores ambientales en su etiología.<sup>11</sup>

Se han propuesto los siguientes mecanismos como posibles factores ambientales desencadenantes de una pérdida de tolerancia frente a autoantígenos: 1) mimica molecular, donde linfocitos que poseen receptores específicos para antígenos propios pueden activarse al reconocer antígenos externos, que generalmente corresponden a moléculas derivadas de agentes patógenos (reacción cruzada);<sup>12,13</sup> 2) activación inespecífica de linfocitos T autorreactivos por encontrarse en un microambiente proinflamatorio, que puede ser secundario a un proceso infeccioso;<sup>14</sup> 3) activación policlonal de linfocitos T mediada por superantígenos, y 4) liberación de antígenos intracelulares desconocidos (crípticos) para el sistema inmune a la circulación.<sup>15</sup> Estos procesos podrían ser los

responsables de la activación de células T autorreactivas y determinar el inicio de una enfermedad autoinmune en pacientes que poseen una mayor susceptibilidad genética a desarrollarlas.

## Células dendríticas, activación de linfocitos T y su posible papel en autoinmunidad

La activación de los linfocitos T está comandada por células presentadoras de antígenos profesionales conocidas como células dendríticas (DCs). Estas células juegan un rol fundamental en la iniciación de la respuesta inmune celular contra patógenos.<sup>16,17</sup> Las DCs actúan como centinelas en tejidos que se encuentran constantemente expuestos a patógenos, como son las mucosas, cumpliendo la función estratégica de captura y presentación de antígenos bacterianos o virales a linfocitos T.<sup>18</sup> Una vez capturado el antígeno, las DCs tienen la propiedad única de activar a los linfocitos T naïve (CD4+ y CD8+) necesarios para dar inicio a la inmunidad celular contra el agente patógeno.<sup>16,19</sup>

Se han identificado dos estados de diferenciación de las DCs, los que determinan dos funciones inmunológicas diametralmente distintas. Antes del reconocimiento de un agente microbiano, las DCs se encuentran en un estado inmaduro que les confiere una alta capacidad fagocítica, pero un potencial activador de linfocitos T muy bajo.<sup>18</sup> Sin embargo, el encuentro con productos microbianos tales como LPS, DNA, CpG, RNA y proteínas gatilla el proceso de maduración de la DC. El reconocimiento de estos "patrones moleculares asociados a patógenos" (PMAPs) por medio de receptores específicos en la DC, produce una serie de cambios metabólicos y de expresión génica que finalmente conducen a la maduración de esta célula.<sup>20,21</sup> Se piensa que mientras las DCs inmaduras son tolerogénicas, las maduras son, por el contrario, inmunogénicas.<sup>22</sup> Recientemente se ha sugerido que existen estados intermedios de maduración de las DCs, lo que afecta sus propiedades funcionales. Por lo tanto, comprender las bases moleculares que gobiernan el proceso de maduración es fundamental para modular la respuesta inmune, a favor de la inmunidad o en contra de la autoinmunidad, según corresponda.

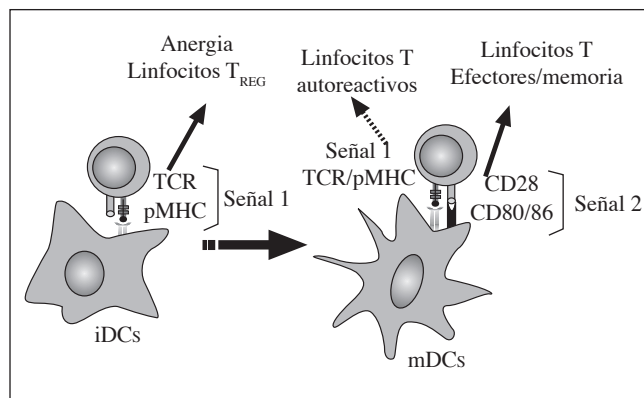
El proceso de maduración de las DCs involucra una disminución en su capacidad de fagocitar antígenos y la migración desde el tejido infectado hacia los nodos linfáticos, donde pueden interactuar con los linfocitos T.<sup>23</sup> Además, la maduración se traduce en un notable aumento en la densidad de señales moleculares en la superficie de la DC y en la secreción de factores solubles, que son necesarias para la activación de linfocitos T naïve.<sup>24</sup> Las

señales en la superficie de la DC conciernen a: 1) antígenos, que corresponden a péptidos derivados de proteínas bacterianas, virales o endógenas unidos a las moléculas de MHC, que son reconocidos por el receptor del linfocito T (TCR)<sup>25-27</sup> y 2) moléculas coestimuladoras antígeno-inespecíficas, tales como B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86) que son reconocidas por el linfocito T naïve mediante receptores como CD28.<sup>28, 29</sup> El reconocimiento de estas dos señales moleculares en la superficie de la DC por el linfocito T conduce a la formación de la sinapsis inmunológica (Figura 1).<sup>30, 31</sup> Entre los mediadores solubles secretados en la sinapsis se incluyen la IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$  e IL-12. Las moléculas presentes en sinapsis son necesarias para la activación del linfocito T y permiten la proliferación, expansión y diferenciación de linfocitos antígeno-específicos, los que finalmente se encargarán de eliminar al patógeno. Este proceso da inicio a la respuesta inmune adaptativa antígeno-específica mediada por linfocitos T.<sup>32</sup>

Dado que las DCs son fundamentales para iniciar la respuesta inmune, al ser las únicas capaces de activar a los linfocitos T naïve, se piensa que podrían también estar involucradas en los procesos de autoinmunidad.<sup>33</sup> En este sentido, se ha propuesto recientemente que durante el proceso de maduración las DCs no puedan distinguir entre antígenos derivados de proteínas de patógenos y aquellos derivados de proteínas propias.<sup>34, 35</sup> Por lo tanto, es probable que una DC madura pueda simultáneamente presentar en su superficie algunas moléculas de MHC cargadas con antígenos de patógenos y otras cargadas con antígenos propios. Por lo tanto, estas células podrían activar linfocitos T específicos para patógenos, así como algunos específicos para antígenos propios (autorreactivos).<sup>14</sup> Esta noción es consistente con el hecho de que el sistema inmune está más preocupado de identificar agentes nocivos o señales de peligro que de diferenciar antígenos endógenos (propios) de exógenos (extraños).<sup>36</sup> De esta manera, la DC es una célula que potencialmente podría ser peligrosa de no ser regulada correctamente (Figura 1).

### Mecanismos de tolerancia

Múltiples mecanismos de regulación son necesarios de modo de evitar que linfocitos T que reconocen componentes propios del organismo se activen. Evidencia reciente sugiere que uno de estos mecanismos estaría mediado por las DCs, que en su estado inmaduro estarían participando en los procesos que mantienen la tolerancia hacia autoantígenos. El principal mecanismo de inducción de tolerancia que posee el sistema inmune, corresponde a la tolerancia central,<sup>37</sup> a través del cual, en el timo, los timocitos (o linfocitos T inmaduros) que reconocen con



**Figura 1.** Regulación de la respuesta inmune mediada por las DCs. En su estado inmaduro, las DCs presentan antígenos en ausencia de señales coestimuladoras, a linfocitos T naïve CD4+ y CD8+. El reconocimiento de sólo la señal 1 por el linfocito T naïve, conduce a tolerancia o anergia específica para el antígeno presentado. Cuando las DCs maduran expresan moléculas coestimuladoras antígeno-inespecíficas además de la señal. Dichas moléculas coestimuladoras permiten la activación de los linfocitos T naïve hacia linfocitos T efectores específicos.

alta afinidad antígenos derivados de proteínas endógenas presentadas en moléculas de MHC en la superficie de las DCs son eliminados (selección negativa).<sup>38, 39</sup> Este proceso, sin embargo, es incapaz de eliminar todos los timocitos autorreactivos dado que: 1) no todos los autoantígenos se expresan en el timo y 2) la selección negativa soporta cierto grado de autorreactividad. Aquellos linfocitos T autorreactivos que escapan al proceso de delección tímica constituyen una parte del repertorio normal de linfocitos T periféricos y se piensa que permanecen en un estado de inactivación o anergia.<sup>40, 41</sup>

Este estado de inactivación de aquellos linfocitos T potencialmente autorreactivos que han escapado a la tolerancia central se consigue a través de un proceso conocido como tolerancia periférica, y corresponde al segundo mecanismo de tolerancia. Este proceso es llevado a cabo por las células dendríticas inmaduras (iDC), a través de la presentación de antígenos propios a linfocitos T naïve, en ausencia de coestimulación.<sup>42, 43</sup> En su estado inmaduro, las DCs tienen la capacidad de internalizar antígenos para procesarlos y presentarlos, en ausencia de señales coestimuladoras, a linfocitos T naïve CD4+ y CD8+.<sup>22</sup> Este proceso conduce a un estado de tolerancia antígeno-específica, ya que la activación de linfocitos T requiere de dos señales moleculares en la superficie de la DC, como se mencionó previamente: la señal 1 o antígeno (complejo péptido-MHC)<sup>44</sup> y la señal 2, correspondiente a moléculas coestimuladoras. La capacidad de las DCs de activar al linfocito T depende de la densidad de moléculas coesti-

muladoras en su superficie. Cuando las DCs presentan antígenos en ausencia de la señal 2 (o coestimulación) a linfocitos T naïve, se produce tolerancia o anergia específica para el antígeno presentado. Vale enfatizar que los linfocitos T autorreactivos no pueden ser activados en la periferia hasta que se encuentran con un antígeno presentado en moléculas de MHC, junto con las señales coestimuladoras adecuadas en la superficie de la DC.

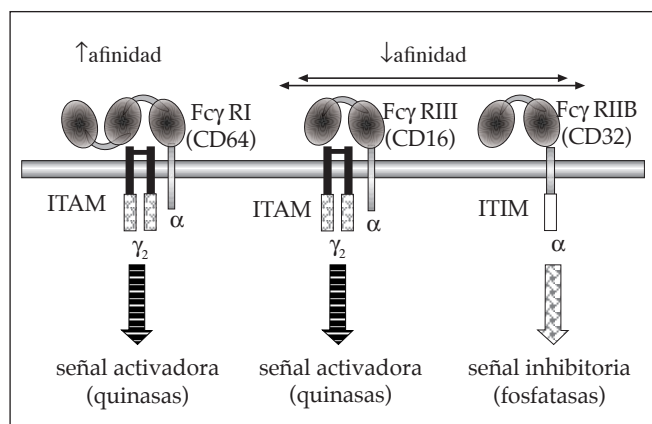
Otro mecanismo de regulación que ha sido recientemente reconocido por la comunidad inmunológica internacional corresponde a un grupo de linfocitos T con propiedades reguladoras. Estas células fueron inicialmente caracterizadas por la expresión de CD4+ y CD25+ en su superficie y por su capacidad de inhibir respuestas inmunes de una manera antígeno-específica.<sup>45</sup> Los linfocitos T reguladores han demostrado ser importantes en la prevención de fenómenos autoinmunes, así como en el rechazo a trasplantes, inhibiendo respectivamente la activación de linfocitos T autorreactivos o alorreactivos.<sup>46, 47</sup> Los linfocitos T reguladores representan aproximadamente entre un 5% y un 10% de la población total de linfocitos T CD4+. A pesar de su baja frecuencia, estas células poseen una gran actividad supresora antígeno-específica, tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>48</sup> Los mecanismos moleculares que regulan el desarrollo y la función *in vivo* de los linfocitos T reguladores no han sido aún esclarecidos. Estos linfocitos se caracterizan por la presencia de moléculas de superficie como CD4+, niveles altos de CD25+ y por la expresión de un factor de transcripción denominado Foxp3.<sup>49</sup> Estudios en animales han demostrado que mutaciones en el factor de transcripción Foxp3 conducen a una disminución de los linfocitos T reguladores, sugiriendo que el fenotipo regulador de estos linfocitos depende de la funcionalidad de este factor de transcripción.<sup>50, 51</sup> En humanos, Foxp3 parece cumplir la misma función que en ratones, ya que mutaciones en este factor de transcripción resultan en un síndrome conocido como IPEX (*Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome*), donde se observa una respuesta autoinmune polisistémica.<sup>52</sup> Hasta este momento el factor de transcripción Foxp3 parece ser el producto génico que mejor se correlaciona con la generación y la actividad reguladora de los linfocitos T.<sup>53, 54</sup> Especialmente atractiva es la posibilidad de que la diferenciación hacia un fenotipo regulador en los linfocitos T podría ser el resultado del reconocimiento de antígenos presentados en la superficie de las iDCs.<sup>55</sup>

Estas observaciones enfatizan la necesidad de estudiar la función de las DCs y su regulación de la activación/deleción de los linfocitos T, y, por lo tanto, de la respuesta inmune. El entendimiento de estos procesos será de gran relevancia para el tratamiento de las enfermedades

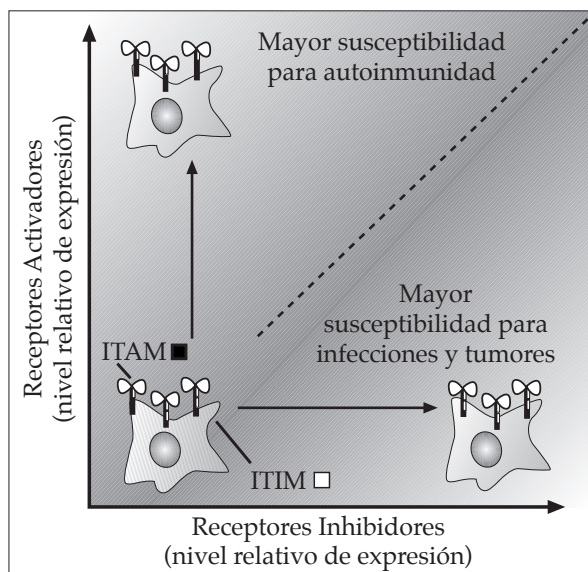
autoinmunes, ya que se han identificado alteraciones en la función de la DC durante los procesos de autoinmunidad. Como resultado común de estas alteraciones, las DCs presentan un fenotipo constitutivo de madurez que favorecería la activación permanente de linfocitos T e interferiría con la capacidad de la DC de mantener la tolerancia periférica. Algunos estudios realizados en pacientes con lupus han demostrado que las DCs de estos pacientes tienen un fenotipo maduro. Además, se ha observado que el suero de enfermos de lupus es estímulo suficiente para inducir la maduración de DCs de individuos normales.<sup>56-58</sup> Por lo tanto, es probable que el proceso de maduración de las DCs en pacientes de lupus esté activado en forma constitutiva. La búsqueda del factor presente en los sueros de los pacientes, responsable de la maduración de las DCs, condujo a la observación de que el suero de los pacientes estudiados contenía altas concentraciones de IFN- $\alpha$ , una citoquina que participa en la maduración de las DCs.<sup>58</sup>

### Vías de regulación de la función de la célula dendrítica

Las DCs pueden capturar antígenos ya sea a través de pinocitosis, fagocitosis o endocitosis mediada por receptores de membrana, tales como receptores Fc para complejos inmunes, receptores de lectina de tipo C para glicoproteínas (DEC-205, MMR)<sup>59</sup> y receptores Toll, específicos para PMAPs.<sup>21</sup> Algunos de estos receptores tienen, además, la capacidad de modular la función de la DC y su facilidad de activar linfocitos T. Además del reconocimiento de PMAPs por los receptores de tipo Toll, que induce de manera eficiente la maduración de las DCs, la fisiología de estas células puede también ser regulada por la señalización a través de pares de receptores activadores e inhibidores presentes en su superficie. Mientras los receptores activadores se asocian a dominios ITAM (*immune tyrosine activating motif*) que reclutan quinasas,<sup>60</sup> los receptores inhibidores transducen señales vía dominios ITIM (*immune tyrosine inhibitory motif*) que reclutan fosfatasas<sup>16</sup> (Figura 2). Estos receptores pueden determinar el estado de madurez de la DC y su capacidad de activar linfocitos T. De esta manera, la señalización vía receptores activadores conduce a la activación de la DC, aumentando su capacidad de activar al linfocito T.<sup>61</sup> Por el contrario, la señalización a través de receptores inhibidores ha demostrado ser capaz de impedir la maduración de la DC, lo que a su vez disminuiría su capacidad de activar a los linfocitos T. Es probable, entonces, que la sobreexpresión de receptores activadores, o bien un déficit de receptores inhibidores, generaría una DC con un fenotipo maduro, que tendría la capacidad constitutiva de activar linfocitos T, interfiriendo con su función tolerogénica (Figura 3).



**Figura 2.** Estructura de los receptores Fc, específicos para el fragmento Fc de la región constante de las IgG. Los receptores, Fc RIIB y Fc RIII, se unen con equivalente afinidad a su ligando (complejos inmunes), pero proporcionan señales intracelulares de efecto opuesto. Por una parte el Fc RIII corresponde a un receptor activador que transduce señales vía dominios ITAM, que favorece la maduración y presentación de antígenos en la DC. Por lo otro lado, la unión de estas moléculas al Fc RIIB, que se asocia a dominios ITIM y transduce señales inhibitorias a la DC.



**Figura 3.** Regulación de la función de la DC por la relación entre receptores activadores e inhibidores en su superficie. Una deficiencia en la expresión de Fc RIIB en la superficie de la DC podría actuar entonces como un factor genético de susceptibilidad para el desarrollo de autoinmunidad. Por el contrario, un déficit de receptores activadores en la superficie de las DCs puede conferir mayor susceptibilidad para desarrollar tumores e infecciones.

Un grupo de estos receptores corresponde a los receptores Fc $\gamma$ , proteínas de membrana que unen específicamente el fragmento Fc de la región constante de las inmunoglobulinas de tipo G o IgG.<sup>62, 63</sup> Su principal función es la regulación positiva y negativa de respuestas inmunológicas celulares, como la proliferación de los linfocitos B y la fagocitosis por macrófagos. Dependiendo del tipo de cascada de señalización intracelular a la que den lugar, estos receptores pueden ser activadores o inhibidores. Por ejemplo, Fc $\gamma$ RIII corresponde a un receptor activador que transduce señales vía dominios ITAM en respuesta a complejos inmunes compuestos de antígenos e IgG. Por otro lado, la unión de estas moléculas al Fc $\gamma$ RIIB, el cual corresponde a un receptor de tipo inhibidor que se asocia a dominios ITIM, conduce al reclutamiento de fosfatasas que suprimen la activación de las células inmunes.<sup>60</sup> Ambos tipos de receptores, Fc $\gamma$ RIIB y Fc $\gamma$ RIII, se unen con equivalente afinidad a las moléculas de IgG, pero proporcionan señales intracelulares de efecto opuesto. Por lo tanto, la respuesta celular a complejos inmunes antígeno-IgG dependerá de la razón de expresión en la superficie del receptor activador versus el inhibidor.

Fc $\gamma$ RIIB y Fc $\gamma$ RIII se expresan simultáneamente tanto en DCs humanas como de ratón, y de acuerdo a resultados obtenidos por nuestro grupo, las DCs en su estado inmaduro expresan mayoritariamente receptores Fc $\gamma$ RIIB inhibidores.<sup>61</sup> Estos resultados han sido corroborados por varios estudios posteriores hechos en forma independiente por otros grupos de investigación.<sup>64, 65</sup> De esta manera, la presentación de antígenos y la activación de linfocitos T por DCs son mucho más eficientes si el antígeno ingresa vía Fc $\gamma$ RIII (el receptor activador) que por mecanismos generales de internalización, tales como la pinocitosis en fase fluida. La destinación de antígenos a receptores Fc $\gamma$ RIII no sólo aumenta la cantidad de antígeno presentado en moléculas de MHC, sino que además potencia la maduración de la DC y la densidad de moléculas coestimuladoras en su superficie. Esto favorece la activación de linfocitos T, lo cual ha sido exitosamente aplicado en la generación de inmunidad antitumoral.<sup>61</sup> Por el contrario, se ha sugerido que en las iDCs la internalización por medio de Fc $\gamma$ RIIB conduciría al procesamiento y presentación de antígenos sin señales de coestimulación. Este proceso favorecería la inducción de tolerancia antígeno-específica en linfocitos T, probablemente generando células reguladoras.

Dado que se unen con baja afinidad al fragmento Fc de las IgGs, estos receptores son sólo activados por aglomerados de IgG (polivalentes) unidos a antígenos, también conocidos como complejos inmunes (CIs). Una función importante de los receptores Fc $\gamma$  es la depuración

de CIs circulantes en el organismo. Los receptores Fcγ internalizan los CIs dirigiéndolos a compartimentos intracelulares donde son degradados. Este proceso conduce a la generación de péptidos antigénicos que son presentados tanto en moléculas de MHC clase I como de MHC clase II. Defectos en la eliminación de CIs se han asociado con enfermedades autoinmunes, como es el caso de Lupus Eritematoso Generalizado (LEG).<sup>66,67</sup> En esta enfermedad se observa la acumulación de complejos inmunes IgG-antígeno en tejidos sanos del individuo, lo que provoca un fenómeno inflamatorio crónico que destruye el tejido. Un modelo animal deficiente en el receptor FcγRIIb desarrolla en forma espontánea un cuadro semejante a LEG, con la presencia de anticuerpos anticromatina y acumulación de CIs en el tejido renal.<sup>68</sup> Estos animales, además, han demostrado una mayor susceptibilidad a desarrollar otros síndromes autoinmunes, tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple. En este último tipo de enfermedad, una alteración en la función de la DC parece altamente posible, dado que la esclerosis múltiple está mediada principalmente por linfocitos T autorreactivos.<sup>69</sup> Una deficiencia en la expresión de FcγRIIb en la superficie de la DC podría actuar, entonces, como un factor genético de susceptibilidad para el desarrollo de autoinmunidad. Algunos estudios realizados en pacientes con LEG han identificado una mutación en el promotor del receptor inhibitor, que interfiere con la función normal del receptor y que conferiría mayor susceptibilidad a desarrollar LEG.<sup>70,71</sup> De la misma manera, recientemente se ha demostrado que las DCs de pacientes de artritis presentan una disminución significativa de la expresión de receptor inhibitor.<sup>72</sup>

## Comentario final

Dada la función central que las DCs juegan en la iniciación de la respuesta inmune adquirida, es fundamental identificar los mecanismos moleculares que las regulan. Nuestros estudios, así como los de otros grupos, han proporcionado evidencia que apoya la noción de que la función de las DCs estaría alterada en pacientes de autoinmunidad. Estas observaciones son importantes, ya que apoyan el restablecimiento de la función normal de la DC como nuevo blanco específico de terapias para interferir con el desarrollo de procesos autoinmunes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Davidson, A. and B. Diamond. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345(5):340-350.
- Kamradt, T. and N.A. Mitchison. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 2001; 344(9):655-664.
- National Institutes of Health Report of the Autoimmune Diseases Coordinating Committee, in <http://www.niaid.nih.gov/publications/autoimmune.htm>. 2000.
- Ohashi, P.S. T-cell signalling and autoimmunity: molecular mechanisms of disease. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(6):427-438.
- Steinman, R.M. and I. Mellman. Immunotherapy: bewitched, bothered, and bewildered no more. *Science* 2004; 305(5681):197-200.
- McDevitt, H.O. The role of MHC class II molecules in susceptibility and resistance to autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1998; 10(6):677-681.
- Wandstrat, A. and E. Wakeland. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol* 2001; 2(9):802-809.
- Tsao, B.P. The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Trends Immunol* 2003; 24(11):595-602.
- MacGregor, A.J., et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1):30-37.
- Redondo, M.J., et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *Bmj* 1999; 318(7185): 698-702.
- von Herrath, M.G., R.S. Fujinami, and J.L. Whitton. Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? *Nat Rev Microbiol* 2003; 1(2):151-157.
- Wucherpfennig, K.W. and J.L. Strominger. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995; 80(5):695-705.
- Ang, C.W., B.C. Jacobs, and J.D. Laman. The Guillain-Barre syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol* 2004; 25(2):61-66.
- Waldner, H., M. Collins, and V.K. Kuchroo. Activation of antigen-presenting cells by microbial products breaks self tolerance and induces autoimmune disease. *J Clin Invest* 2004; 113(7):990-997.
- Wucherpfennig, K.W. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001; 108(8):1097-1104.
- Kalergis, A.M. Modulation of T cell immunity by TCR/pMHC dwell time and activating/inhibitory receptor pairs on the antigen-presenting cell. *Curr Pharm Des* 2003; 9(3):233-44.
- Tobar, J.A., P.A. Gonzalez, and A.M. Kalergis. Salmonella escape from antigen presentation can be overcome by targeting bacteria to Fc gamma receptors on dendritic cells. *J Immunol* 2004; 173(6):4058-4065.
- Steinman, R.M., et al. Antigen capture, processing, and presentation by dendritic cells: recent cell biological studies. *Hum Immunol* 1999; 60(7):562-567.
- Banchereau, J., et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:767-811.
- Medzhitov, R. and C.A. Janeway, Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science* 2002; 296(5566):298-300.
- Takeda, K., T. Kaisho, and S. Akira. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:335-76.
- Steinman, R.M., D. Hawiger, and M.C. Nussenzweig. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:685-711.
- Lanzavecchia, A. and F. Sallusto. Regulation of T cell immunity by dendritic cells. *Cell* 2001; 106(3):263-266.
- Iruretagoyena, M.I. et al. Andrographolide interferes with T cell activation and reduces experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312(1):366-372.
- Gonzalez, P.A., et al. T cell receptor binding kinetics required for T cell activation depend on the density of cognate ligand on the antigen-presenting cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(13):4824-4829.
- Davis, M.M. and P.J. Bjorkman. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature* 1988; 334:395-402.
- Kalergis, A.M., et al. Efficient T cell activation requires an optimal dwell-time of interaction between the TCR and the pMHC complex. *Nat Immunol* 2001; 2(3): 229-234.

28. Schwartz, J.C., et al. Structural mechanisms of costimulation. *Nat Immunol* 2002; 3(5):427-434.
29. Lenschow, D.J., T.L. Walunas, and J.A. Bluestone. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996; 14:233-258.
30. Kalergis, A.M. and S.G. Nathenson. Antigen recognition by abT cells. *Einstein Quarterly Journal of Biology and Medicine* 2000; 17(2):56-68.
31. Grakoui, A., et al. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation [see comments]. *Science* 1999; 285(5425):221-227.
32. Kalergis, A.M., et al. Clinical applications of antigen-specific detection of T lymphocytes. *Rev Méd Chil* 2004; 132(3):371-380.
33. Jung, S. Good, bad and beautiful – the role of dendritic cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2004; 3(1):54-60.
34. Matzinger, P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296(5566):301-5.
35. Janeway, C.A., Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 1992; 13(1):11-16.
36. Matzinger, P. The danger model. *Vox Sang* 2004; 87 (Suppl 2):18.
37. Jameson, S.C., K.A. Hogquist, and M.J. Bevan. Positive selection of thymocytes. *Annual Review of Immunology* 1995; 13:93-126.
38. Starr, T.K., S.C. Jameson, and K.A. Hogquist. Positive and negative selection of T cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:139-176.
39. Kisielow, P. and H. von Boehmer. Kinetics of negative and positive selection in the thymus. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 1991; 292:31-42.
40. Wucherpfennig, K.W., et al. Clonal expansion and persistence of human T cells specific for an immunodominant myelin basic protein peptide. *J Immunol* 1994; 152(11):5581-5592.
41. Fowell, D. and D. Mason. Evidence that the T cell repertoire of normal rats contains cells with the potential to cause diabetes. Characterization of the CD4+ T cell subset that inhibits this autoimmune potential. *J Exp Med* 1993; 177(3):627-636.
42. Hawiger, D., et al. Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions in vivo. *J Exp Med* 2001; 194(6):769-779.
43. Legge, K.L., et al. On the role of dendritic cells in peripheral T cell tolerance and modulation of autoimmunity. *J Exp Med* 2002; 196(2):217-227.
44. Kalergis, A.M., et al. Single amino acid replacements in an antigenic peptide are sufficient to alter the TCRV beta repertoire of the responding CD8+ cytotoxic lymphocyte population. *J Immunol* 1999; 162(12):7263-7270.
45. Sakaguchi, S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000; 101(5):455-458.
46. Sakaguchi, S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:531-562.
47. Cohen, J.L., et al. CD4(+)/CD25(+) immunoregulatory T cells: new therapeutics for graft-versus-host disease. *J Exp Med* 2002; 196(3):401-406.
48. Shevach, E.M. Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:423-449.
49. Fehervari, Z. and S. Sakaguchi. Development and function of CD25+CD4+ regulatory T cells. *Curr Opin Immunol* 2004; 16(2):203-208.
50. Khattri, R., et al. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol* 2003; 4(4):337-342.
51. Khattri, R., et al. The amount of scurfin protein determines peripheral T cell number and responsiveness. *J Immunol* 2001; 167(11):6312-6320.
52. Bennett, C.L. et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27(1):20-1.
53. Hori, S. and S. Sakaguchi. Foxp3: a critical regulator of the development and function of regulatory T cells. *Microbes Infect* 2004; 6(8):745-751.
54. Fontenot, J.D. et al. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. *Immunity* 2005; 22(3):329-341.
55. Jonleite, H., et al. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J Exp Med* 2000; 192(9):1213-1222.
56. Blanco, P., et al. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001; 294(5546):1540-1543.
57. Palucka, A.K. et al. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(9):3372-3377.
58. Pascual, V., J. Banchereau, and A.K. Palucka. The central role of dendritic cells and interferon-alpha in SLE. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(5):548-556.
59. Geijtenbeek, T.B. et al. Self- and nonself-recognition by C-type lectins on dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:33-54.
60. Bolland, S. and J.V. Ravetch. Inhibitory pathways triggered by ITIM-containing receptors. *Adv Immunol* 1999; 72:149-177.
61. Kalergis, A.M. and J.V. Ravetch. Inducing tumor immunity through the selective engagement of activating Fc gamma receptors on dendritic cells. *J Exp Med* 2002; 195(12):1653-1659.
62. Amigorena, S. and C. Bonnerot. Fc receptor signaling and trafficking: a connection for antigen processing. *Immunol Rev* 1999; 172:279-284.
63. Ravetch, J.V. and S. Bolland. IgG fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:275-290.
64. Rafiq, K., A. Bergtold, and R. Clynes. Immune complex-mediated antigen presentation induces tumor immunity. *J Clin Invest* 2002; 110(1):71-79.
65. Clynes, R.A. et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6(4):443-446.
66. Ren, Y. et al. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48(10):2888-2897.
67. Mok, C.C. and C.S. Lau. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56(7):481-490.
68. Bolland, S. and J.V. Ravetch. Spontaneous autoimmune disease in Fc(gamma)RIIB-deficient mice results from strain-specific epistasis. *Immunity* 2000; 13(2):277-285.
69. Noseworthy, J.H. et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13):938-952.
70. Kyogoku, C. et al. Fc gamma receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: contribution of FCGR2B to genetic susceptibility. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5):1242-1254.
71. Chu, Z.T. et al. Association of Fc gamma receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese: a common susceptibility gene in the Asian populations. *Tissue Antigens* 2004; 63(1): 21-27.
72. Radstake, T.T. et al. Dendritic cells, Fc gamma receptors and Toll-like receptors; potential allies in the battle against rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; (in press).