

Present i futur de les cèl·lules dendrítiques

Daniel Benítez-Ribas,¹ Francesc E. Borràs² i María Montoya^{3,4}

¹ CIBERehd, Department of Experimental Gastroenterology, Hospital Clínic de Barcelona

² Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona

³ Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA), UAB-IRTA

⁴ Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA), Barcelona

Adreça per a la correspondència: Daniel Benítez-Ribas. CIBERehd, Department of Experimental Gastroenterology, Hospital Clínic de Barcelona. C. del Rosselló, 149-153. 08036 Barcelona. Tel.: 932 275 400. Adreça electrònica: daniel.benitez@ciberhd.org.

DOI: 10.2436/20.1501.02.145

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (electrònic): 2013-9802

<http://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 02/02/2014 Acceptat: 15/03/2014

Resum

El sistema immunitari és una de les estructures més complexes del cos. Aquesta complexitat no és supèrflua, sinó que és totalment necessària per fer totes les tasques complicades a les quals fa front, com és el reconeixement i eliminació d'un ampli espectre de microorganismes i patògens, la detecció i destrucció de lesions oncològiques en un ampli rang de teixits i, mentre porta a terme aquestes tasques, el manteniment de la tolerància perifèrica per mitjà de la supressió de respostes perjudicials autoreactives dirigides contra teixits sans. Des del seu descobriment, fet per R. Steinman i col·laboradors fa uns quaranta anys, les cèl·lules dendrítiques (CD) s'han situat com uns elements clau en la direcció del sistema immunitari per portar a terme les seves tasques. En aquesta revisió mostrem una visió general sobre la biologia de les CD, els coneixements que se'n tenen fins al moment, les seves possibles aplicacions terapèutiques per al tractament de malalties i les incògnites que encara queden per respondre en investigacions futures.

Paraules clau: cèl·lula dendrítica, cèl·lula presentadora d'antigen.

Introducció

La comprensió del paper de les cèl·lules dendrítiques (CD) en la resposta immunitària ha estat un camí llarg que es va iniciar amb els treballs de Steinman i col·laboradors amb la descripció d'aquestes cèl·lules l'any 1972. Un treball exhaustiu de recerca durant gairebé quaranta anys sobre aquesta població cel·lular ha proporcionat un coneixement de la complexitat del sistema que formen les CD i el seu paper primordial en la immunitat. Aquesta revisió pretén proporcionar una visió general sobre alguns aspectes de la biologia de les CD, el que se'n coneix actualment i les preguntes que encara queden per respondre en investigacions futures.

Les CD són integrals en la iniciació i regulació de les respostes immunitàries. Les CD pertanyen al grup de les cèl·lules presentadores d'antigen professionals, que tenen un paper essencial per regular la inducció d'immunitat contra patògens invasors i també en la inducció de tolerància contra antigens propis o no patogènics. Aquestes funcions aparentment oposades les duen a terme les CD a causa de la seva plasticitat i adaptabilitat de resposta a diferents estímuls fisiològics i patogènics. Les CD estan distribuïdes al llarg del cos i formen una xarxa refinada i complexa que permet la comunicació amb diferents poblacions de limfòcits, i formen una interfase entre l'ambient exterior i la resposta adaptativa del sistema immunitari (vegeu la figura 1). Amb l'objectiu de proporcionar protecció contra la varietat de patògens han evolucionat diferents poblacions de CD, i aquestes poblacions diferents estan especialitzades en el reconeixement de diferents estructures associades als patògens, cosa que confereix una alta

Present and future of dendritic cells

Summary

The immune system is probably one of the most complex cellular organizations in the body. Its complexity is not superfluous; rather, it is necessary to fulfil the complicated purpose of the immune system, namely: recognition of the diverse repertoire of microorganisms and pathogens; the detection of neoplastic lesions originating from a range of tissues; and, while executing these tasks, the maintenance of peripheral tolerance by suppressing detrimental responses against healthy tissues. Since they were discovered by R. Steinman and co. nearly forty years ago, dendritic cells (DCs) have emerged to be critical players in conducting the immune response to fulfil these roles. Here, we provide a general overview of DCs, what we currently know, their possible therapeutic applications and the questions that remain unanswered for future research.

Key words: dendritic cells, antigen-presenting cells.

especificitat de resposta. Aquesta classificació de les CD es va fer en funció de l'expressió diferencial de molècules presents en la membrana. Les quatre categories principals en què es divideixen les CD són: convencionals (cCD), plasmacitoides (pCD), CD derivades de monòcits i cèl·lules de Langerhans (vegeu la figura 1). Podeu trobar més informació sobre aquesta classificació a Vázquez *et al.* (2012).

CD convencionals

Les CD convencionals estan especialitzades en el processament i presentació d'antígens. Es poden agrupar en dues categories principals depenent de la seva localització en els teixits i de com recirculen en l'organisme utilitzant les diferents vies migratòries. La primera categoria de CD convencionals és refereix generalment a les CD amb capacitat migratòria. Les CD convencionals migren des del torrent sanguini cap als òrgans i teixits perifèrics, on controlaran l'ambient i la presència d'elements de perill, i posteriorment migraran des dels teixits utilitzant els vasos limfàtics aferents cap als ganglis limfàtics locals per fer eficient la presentació d'antígens capturats a la perifèria. Les CD amb capacitat migradora no es troben a la melsa, i la seva presència està restringida als ganglis limfàtics (Liu i Nussenzweig, 2010). Al contrari, les CD limfoides residents als teixits o als ganglis no provenen d'altres teixits o òrgans. Si no hi ha infecció, les CD es troben en un estat que es denomina *immadur* i que es caracteritza per una capacitat endocítica elevada i nivells baixos d'expressió de molècules d'histocompatibilitat (MHC II) quan es compara amb les CD activades o també denominades *madures*. La seva localització en els teixits limfoides les fa situades ideal-

ment per detectar l'entrada d'antígens o patògens que es transporten a la sang (Lundie *et al.*, 2008).

CD plasmacitoides

Les CD plasmacitoides són el tipus cel·lular altament especialitzat en la producció d'interferó de tipus I (IFN- α/β), i produeixen aquests tipus d'interferons en resposta a infeccions víriques principalment (Siegal *et al.*, 1999). Són cèl·lules que es troben en un estat quiescent immadur, amb una àmplia distribució en l'organisme, i són menys competents que les CD convencionals en la fagocitosis i incorporació d'antígens en forma soluble. Es troben presents en el timus i els ganglis limfoides secundaris, però rarament es localitzen en teixits no inflamats o en els limfàtics aferents. Malgrat tot, en condicions d'inflamació, les CD plasmacitoides migren i s'acumulen en els teixits danysats, i migren cap als ganglis limfoides locals, preferentment a través de les vècules de l'endoteli alt (Yoneyama *et al.*, 2004).

CD derivades de monòcits

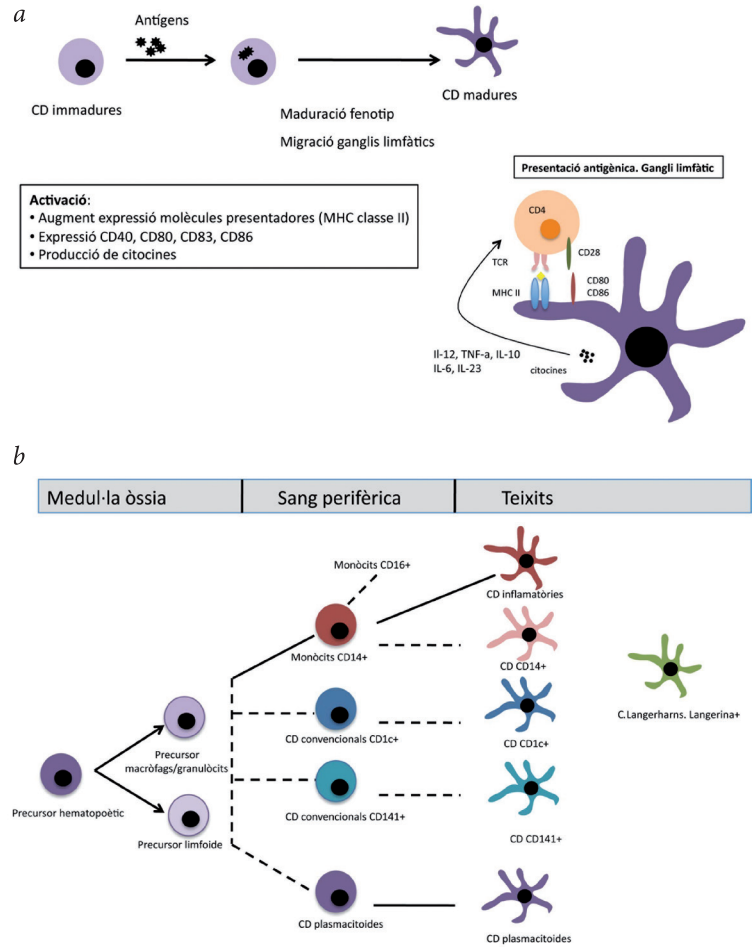
Aquest tipus de CD s'indueix durant la resposta inflamatòria quan els monòcits circulants són mobilitzats ràpidament als teixits i un cop allà poden diferenciar-se en cèl·lules que tenen moltes característiques prototípiques de CD (vegeu la figura 2) (Naik *et al.*, 2006). En resposta a factors de creixement com el factor d'estimulador de granulòcits-macròfags (GM-CSF) *in vitro* o lligands dels receptors de tipus Toll (TLR) com LPS, o bacteris, es desenvolupa la generació de CD totalment diferenciades. A més, aquestes cèl·lules adquireixen la capacitat de presentar antígen, incloent-hi la capacitat de presentació creuada (Cheong *et al.*, 2010). Per tant, es pensa que les CD derivades de monòcits constitueixen un reservori de cèl·lules presentadores d'antigen professionals que són reclutades durant el curs de les respostes immunitàries contra microorganismes i potencialment constitueixen un tipus cel·lular d'emergència en els casos d'inflamació aguda.

Cèl·lules de Langerhans

Les cèl·lules de Langerhans es troben a la pell i també tenen la capacitat de migrar cap als ganglis limfàtics on, com ja s'ha comentat prèviament, tindrà lloc la presentació antigènica. A diferència de les CD convencionals, que tenen la seva ontogènia a partir d'un precursor del moll d'os, les cèl·lules de Langerhans deriven de precursors mielomonocítics locals caracteritzats per l'expressió del marcador Ly6C⁺ present a la pell. Aquesta població precursora s'origina a partir dels macròfags que infiltraren la pell en les etapes inicials del desenvolupament embrionari i que hi pateixen un procés proliferatiu en l'epidermis al pocs dies després del naixement (Chorro, 2009). A més de les quatre categories principals esmentades, és important també destacar les CD del timus, que tenen unes característiques particulars.

CD del timus

Les CD constitueixen una població que està en una proporció molt baixa en el compartiment hematopoètic del timus postnaixement en condicions d'homeòstasi. Les CD tímiques són capaces de presentar els antígens d'una manera tolerògena (Steinman *et al.*, 2003) als timòcits doble positius per als marcadors CD4 i CD8 i que han sobreviscut la selecció positiva que té lloc al timus. Dependent de la quantitat o qualitat dels senyals transmesos a partir del receptor específic de les cèl·lules T (TCR) durant aquesta interacció, els timòcits autoreactius són eliminats per apoptosi (selecció negativa), o bé dirigeixen la seva diferenciació envers limfòcits T reguladors naturals (CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺) o nTregs; els dos mecanismes descrits contribueixen a l'establiment de la tolerància central contra antígens propis (Brocker *et al.*, 1997; Nossal, 1994; Meerwijk *et al.*, 1997).



† Figura 1. a) Funció i caracterització de les cèl·lules dendrítiques.

b) Subpoblacions de cèl·lules dendrítiques i les seves relacions ontogèniques.

Els darrers treballs publicats donen suport a la idea que almenys part de les CD plasmacitoides presents al timus i les CD convencional deriven *in situ* a partir de progenitors mieloides comuns. Com el microambient tímic específic en els diferents nínxols predisposa la diferenciació és una qüestió encara per resoldre.

CD tolerògenes

La implicació de les CD en el manteniment de la tolerància perifèrica va ser considerada com una de les funcions importants portades a terme per les CD. Es va demostrar que, en condicions no patogèniques, les CD immadures fagociten cossos apoptòtics derivats del procés natural de regeneració dels teixits i, després de migrar cap als ganglis limfàtics drenants, les CD presenten els antígens propis silenciant respostes autoreactives dels limfòcits T (Steinman *et al.*, 2000). Està ben documentat el paper de les CD tímiques en la inducció de tolerància contra antígens propis i nombrosos estudis han revelat els mecanismes pels quals aquestes CD indueixen o mantenen la tolerància. Les CD tolerògenes poden ser immadures, resistents als estímuls maduratiu o activades de manera alternativa expressant nivells baixos de molècules de presentació d'antígens (MHC), una relació baixa de molècules coestimuladores respecte als senyals inhibidors, i la manca de citocines que indueixen respostes inflamatòries de tipus Th1 o Th17 (com és la IL-12p70, IL-23 o TNF- α) comparades amb les CD madures. A més, l'expressió de molècules amb una activitat inhibidora de la resposta immunitària i la secreció de citocines an-

tiinflamàtories (IL-10 i TGF- β) contribueix a la inducció de tolerància. En general, els mecanismes moleculars pels quals les CD desenvolupen la funció tolerògena inclouen: presentació antigènica amb una coestimulació inadequada (inducció d'anergia), presentació de nivells baixos d'antigen en absència d'altres estímuls, producció de citocines de tipus IL-10, TGF- β , TNF- α , G-CSF i àcid retinoic, expressió de receptors inhibidors (ILT3), expressió de molècules que induïxen la mort dels limfòcits T (delecio) com és la indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO), i també expressen molècules que poden induir l'eliminació dels limfòcits T, com és la interacció amb les molècules FAS o PD-L1. Diverses evidències donen suport al fet que les CD, a través dels mecanismes esmentats, contribueixen a la tolerància perifèrica limitant l'expansió de cèl·lules T autoreactives i per l'activació de Tregs (Mellor i Munn, 2004; Munn *et al.*, 2005). De manera remarcable, el paper de les CD en el manteniment de la tolerància és dependent del seu estat maduratiu, ja que les CD immadures, semimadures o madures tenen la capacitat d'expandir cèl·lules Tregs *in vitro* i *in vivo* (Albert *et al.*, 2001; Lutz *et al.*, 2000; Menges *et al.*, 2002; Yamazaki *et al.*, 2003). Per tal, és recomanable denominar les CD com a immunògenes o tolerògenes més en relació amb la seva funcionalitat.

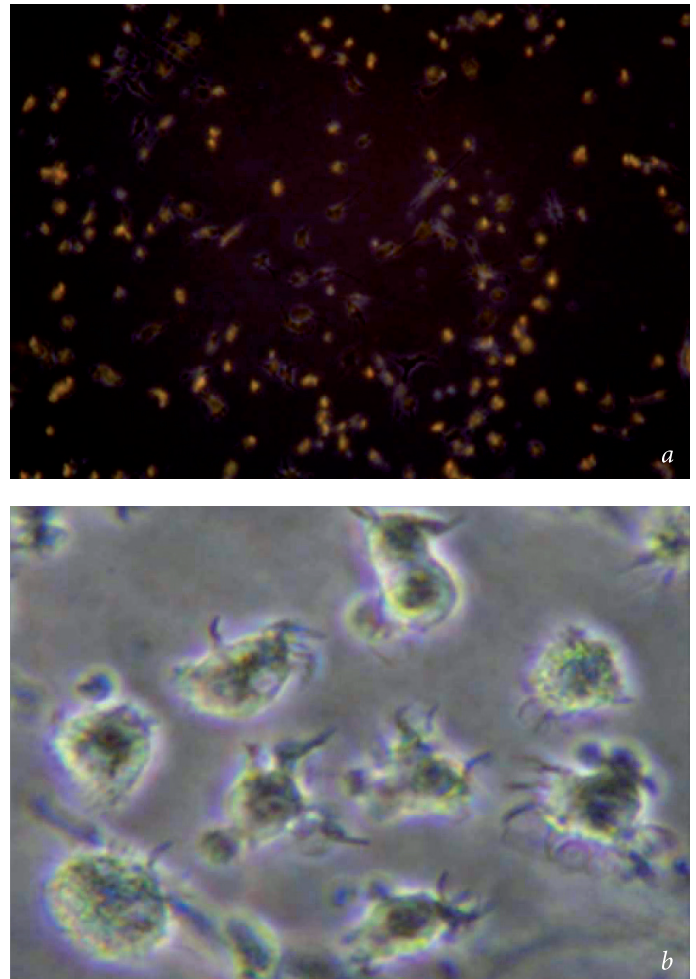
Alguns dels mecanismes indicats prèviament han estat utilitzats per a la generació de CD tolerògenes amb objectius terapèutics. Per descomptat, el potencial clínic de les CD tolerògenes en processos d'autoimmunitat i trasplantaments es relaciona, en part, amb la capacitat de les CD d'induir i expandir limfòcits T reguladors que suprimeixen respostes immunitàries no desitjades. Un nombre d'estudis en ratolins demostra la generació de limfòcits T específics amb funcions reguladores per als antigens per mitjà de dirigir els antigens cap a les CD utilitzant receptors específics en condicions no estimuladores. En certes condicions les CD madures també són capaces d'expandir aquestes Tregs que retenen la seva activitat supressiva i inhibeixen el desenvolupament de diabetis en els ratolins NOD. Les propietats tolerògenes de les CD immadures han estat estudiades en voluntaris humans sans, i s'han aportat proves experimentals que la tolerància específica d'antigen es pot aconseguir en humans utilitzant aquesta aproximació (Dhodapkar *et al.*, 2001). *In vitro*, diversos agents —dexametasona, vitamina D3, àcid retinoic o IL-10— s'han utilitzat per generar CD resistents a la maduració quan es deriven a partir de monòcits (vegeu la figura 1). Malgrat tot, només un estudi clínic ha aprofitat les propietats tolerògenes de les CD utilitzant seqüències antisentit per als receptors CD40, CD80 i CD86 per tractar pacients amb diabetis (Giannoukakis *et al.*, 2001).

CD en les infeccions víriques

Un gran nombre de patògens vírics poden infectar les cèl·lules del sistema immunitari, particularment les CD i macròfags, i reduir o fins i tot comprometre la capacitat immunògena de l'hoste infectat. Les CD responen de manera molt ràpida i eficient als estímuls derivats d'infeccions microbianes, inflamàtories i danys tissulars, en provoquen la maduració funcional i n'afavoreixen la interacció amb limfòcits T (Reis e Sousa *et al.*, 2001). La manera per la qual diferents virus interaccionen amb les CD i la seva funció depèn tant del tipus de virus com la subpoblació de CD involucrada (Diebold *et al.*, 2003; Montoya *et al.*, 2005). En contrast, el resultat final d'aquesta interacció és menys dependent de la capacitat del virus de replicar en la CD. Un aspecte important és com aquests antigens vírics són presentats als limfòcits T per les CD infectades.

Adreçament d'antigens cap a les CD

La identificació de les CD com a cèl·lules clau en la immunitat adaptativa mitjançada per limfòcits T i B en va promoure la possible utilització com a adjuvants en les estratègies de vacunació dirigides per induir respostes es-



† Figura 2. Cèl·lules dendrítiques humanes derivades de monòcits, activades amb citocines exhibint les dendrites prominents (a) 10 \times i (b) 40 \times .

pecífiques de timus enfront antigens tumorals i vírics. En general, aquestes estratègies consisteixen en l'aïllament de les CD dels pacients, que després són carregades amb els antigens tumorals/vírics d'interès, i posteriorment se n'indueix la maduració *in vitro* utilitzant diferents estímuls i de manera prèvia a la transferència en el pacient. Una estratègia més directa consisteix en la càrrega *in vivo* o adreçament dels antigens a les CD a través dels seus receptors de superfície. Ralph Steinman i col·laboradors identificaren i utilitzaren DEC205, un receptor de lectines de tipus C (CLR) que està altament expressat en les CD, per a l'adreçament d'antigens *in vivo*. El receptor DEC205 es recicla mitjançant compartiments endosòmics i lisosòmics, i permet una presentació d'antigens molt eficient (Jiang *et al.*, 1995). Aquests autors van demostrar que les proteïnes podien ser dirigides cap a DEC205 i que això millorava en gran mesura la presentació d'antigens a les cèl·lules CD4+ i CD8+ *in vivo*. Aquesta estratègia es va provar en ratolins mitjançant la incorporació de la proteïna de l'ovoalbúmina (OVA) en un anticòs monoclonal contra DEC205, i es va avaluar la capacitat de dirigir *in vivo* els antigens a les CD per millorar la immunitat. Aquest adreçament d'anti-DEC-205:OVA a les CD induïa una resposta objectiva que significava de quatre a set cicles de divisió de les cèl·lules T en condicions basals. Amb tot, els investigadors van observar que els clons de limfòcits T generats eren eliminats i els ratolins no responien a les estimulacions posteriors amb OVA. En canvi, l'ús simultani d'un estímulo maduratiu per a les CD, com és anti-CD40, juntament amb anti-DEC-205:OVA, induïa una forta immunitat que provocava l'activació de limfòcits T citolítics CD8+, que

produeixen grans quantitats d'interleucina 2 i interferó γ . Així, van trobar que DEC-205 ofereix un mecanisme útil basat en un receptor expressat en les CD per processar proteïnes per presentar-les en MHC de classe I *in vivo* amb un doble vessant, que pot conduir a la inducció de tolerància en condicions basals o a una resposta immunitària potent després de la maduració de CD (Bonifaz *et al.*, 2002). Steinman *et al.* van demostrar que mitjançant DEC205 es podia induir una resposta de limfòcits CD4+ forta i protectora, que pot millorar l'eficàcia de la vacunació en si mateixa o en combinació amb altres aproximacions terapèutiques (Trumpfheller *et al.*, 2006). Per estendre la seva troballa als humans, els investigadors van acoblar la proteïna p24 gag del VIH als anticossos anti-DEC205 i van avaluar la presentació d'antígens als limfòcits T CD8+ humans. Van observar que les CD «carregades» d'antigen via DEC205 podien presentar als limfòcits T diversos pèptids diferents derivats d'una sola proteïna. Aquest fet orientava una futura prova de càrrega de CD amb antígens VIH fusionats amb DEC205 (Bozzacco, 2007; Trumpfheller *et al.*, 2008). Quan s'administrà juntament amb adjuvants de tipus RNA sintètic de doble cadena, poli-IC o el seu anàleg poli-ICLC, la proteïna de fusió gag-p24-antiDEC205 es va mostrar com a altament immunògena en ratolins i macacos, i està en curs el seu ús com a teràpia en voluntaris sans (revisat en Trumpfheller *et al.*, 2012).

Teràpies basades en CD per al tractament de les infeccions víriques

Les propietats de les CD com a cèl·lules professionals de la presentació d'antígens n'han potenciat l'ús en la vacunació en diferents contextos patològics. Tot i que la majoria d'aquestes aplicacions s'han relacionat amb la inducció de la immunitat antitumoral (Melief *et al.*, 2008), les infeccions víriques cròniques també poden beneficiar-se dels avantatges de les CD com a inductores de la immunitat. S'ha descrit que, entre d'altres mecanismes, alguns virus —en especial els que promouen infeccions cròniques— poden impedir la immunitat antivírica mitjançant el bloqueig d'algunes propietats funcionals de les CD (Beckebaum *et al.*, 2002; Engelmayer *et al.*, 1999). Aquesta acció pot ser directa —infecció vírica de la CD mateixa— o bé per mecanismes indirectes, com ara la interacció dels productes vírics amb receptors o proteïnes produïdes per les CD. Els pacients afectats per infeccions cròniques sovint presenten respostes de limfòcits T insuficients, sobretot les del subtipus Th1, que són les responsables dels efectes antivírics més potents (Rehermann i Nascimbeni, 2005). La manca d'una funció correcta de les CD enfront d'una infecció vírica ha permès hipotetitzar que les estratègies basades en l'administració de CD totalment competents pot ser capaç d'activar les cèl·lules T amb activitat antivírica adequada. I així ho han demostrat els estudis duts a terme en models animals (Ludewig *et al.*, 1998). De fet, s'ha demostrat que en alguns casos la vacunació amb CD és l'estratègia més adequada per trencar la tolerància (manca de resposta) contra els antígens vírics (Shimizu *et al.*, 1998). Pel que fa als estudis en humans, tot i que les CD obtingudes directament de la sang de pacients amb infeccions cròniques causades per virus com el VIH, VHB o VHC poden presentar algun deteriorament fenotípic o funcional, s'han desenvolupat protocols que permeten diferenciar CD funcionals derivades de monòcits d'aquests pacients. Estudis *in vitro* utilitzant aquests tipus de CD han demostrat que poden activar respostes de cèl·lules T contra antígens vírics, i això suggereix que aquesta estratègia pot ser útil en aquests individus (Echeverria *et al.*, 2011; Huang *et al.*, 2009). D'acord amb aquesta observació,

s'han iniciat diversos assajos clínics que utilitzen les CD en vacunació enfront de les infeccions víriques. La infecció per VIH és el camp amb més assajos clínics de vacunació terapèutica antivírica basada en CD (revisat en Garcia i Routy, 2011). Aquests assajos es caracteritzen per la seva heterogeneïtat, tant en el disseny de l'assaig com en el procés de generació de les CD. Encara que la majoria utilitzen CD derivades de monòcits i diferenciades amb GM-CSF i IL-4 (vegeu la figura 1), mostren diferències importants com ara la inclusió de diversos tipus d'antígens (virus, proteïnes recombinants, pèptids), així com diferents estratègies de càrrega dels antígens i diferents estímuls de maduració. Amb tot, en conjunt aquests assajos clínics han demostrat que la vacunació amb CD és segura en aquests pacients, ja que només mostren efectes secundaris locals de manera ocasional, i això corrobora els resultats obtinguts en els tractaments de pacients amb càncer. Pel que fa a la immunogenicitat, la vacunació amb CD va induir cèl·lules T del perfil Th1 capaces de reconèixer antígens vírics en la majoria d'assajos. No obstant això, només en alguns casos es va observar un efecte clínic, amb algunes disminucions significatives però poc importants (un *log*) dels valors de càrrega vírica. Altres camps en què s'ha assajat la vacunació amb CD són les infeccions cròniques causades pel VHB, VHC, el VPH i EBV, encara que en aquests casos hi ha encara pocs estudis reportats (Akbar *et al.*, 2011; Gowans *et al.*, 2010; Lin *et al.*, 2002; Santin *et al.*, 2008). Pel que fa al cas específic de la teràpia del VIH, aquests protocols han demostrat ser segurs, ja que no s'han descrit efectes tòxics significatius. També en aquests casos es van induir o potenciar les respostes antivíriques de cèl·lules T després de la vacunació. Amb tot, els resultats clínics obtinguts són modestos, amb respostes clíniques detectables només en una minoria dels pacients vacunats. A causa del reduït nombre d'assajos clínics, i sobretot de les diferències en els procediments de disseny i experimentals, no podem obtenir conclusions sòlides respecte al seu efecte antivíric. No obstant això, els resultats actuals són prometedors i justifiquen el desenvolupament d'assajos addicionals per determinar l'eficàcia de les vacunes de CD com a teràpies antivíriques.

Perspectives de futur

Avui sabem que una complexa xarxa de subtipus de CD (convencionals, plasmacitoides...) contribueix de manera diferent però coordinada a la inducció de respostes immunitàries i al manteniment de la tolerància. El repte de futur serà determinar la contribució de cada subtipus de CD a aquests processos, entendre els canvis que sofreixen aquests subtipus cel·lulars quan són induïts en condicions d'inflamació, i que garanteixen la mobilització i activació de cada un dels precursors de CD, i també desxifrar les interaccions d'aquestes CD amb altres cèl·lules del sistema immunitari.

Les CD han estat considerades com a candidats ideals per usar-les en protocols de vacunació específics, però després de més de dues dècades d'investigació aquest punt continua sent encara una promesa i no una realitat. No obstant això, la investigació ha permès arribar a un punt en què l'aplicació clínica s'ha convertit en una possibilitat real. El ritme frenètic de la investigació immunològica, junt amb el fet que un gran nombre de malalties humanes tenen un clar component immunitari o inflamatori, suggereix que les aplicacions previstes fins ara s'ampliaran molt probablement en el futur, i ens conduiran a nous horitzons que encara ens són desconeguts.

Bibliografia

- AKBAR, S. M. [et al.] (2011). «Safety and immunogenicity of hepatitis B surface antigen-pulsed dendritic cells in patients with chronic hepatitis B». *J. Viral. Hepat.*, 18: 408-414.
- ALBERT, M. L. [et al.] (2001). «Dendritic cell maturation is required for the cross-tolerization of CD8+ T cells». *Nat. Immunol.*, 2: 1010-1017.
- BECKEBAUM, S. [et al.] (2002). «Reduction in the circulating pDC1/pDC2 ratio and impaired function of ex vivo-generated DC1 in chronic hepatitis B infection». *Clin. Immunol.*, 104: 138-150.
- BONIFAZ, L. [et al.] (2002). «Efficient targeting of protein antigen to the dendritic cell receptor DEC-205 in the steady state leads to antigen presentation on major histocompatibility complex class I products and peripheral CD8+ T cell tolerance». *J. Exp. Med.*, 196: 1627-1638.
- BOZZACCO, L. [et al.] (2007). «DEC-205 receptor on dendritic cells mediates presentation of HIV gag protein to CD8+ T cells in a spectrum of human MHC I haplotypes». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 1289-1294.
- BROCKER, T. [et al.] (1997). «Targeted expression of major histocompatibility complex (MHC) class II molecules demonstrates that dendritic cells can induce negative but not positive selection of thymocytes in vivo». *J. Exp. Med.*, 185: 541-550.
- CHEONG, C. [et al.] (2010). «Microbial stimulation fully differentiates monocytes to DC-SIGN/CD209(+) dendritic cells for immune T cell areas». *Cell*, 143: 416-429.
- CHORRO, L. [et al.] (2009). «Langerhans cell (LC) proliferation mediates neonatal development, homeostasis, and inflammation-associated expansion of the epidermal LC network». *J. Exp. Med.*, 206: 3089-3100.
- DHODAPKAR, M. V. [et al.] (2001). «Antigen-specific inhibition of effector T cell function in humans after injection of immature dendritic cells». *J. Exp. Med.*, 193: 233-238.
- DIEBOLD, S. S. [et al.] (2003). «Viral infection switches non-plasmacytoid dendritic cells into high interferon producers». *Nature*, 424: 324-328.
- ECHVERRIA, I. [et al.] (2011). «Enhanced T cell responses against hepatitis C virus by ex vivo targeting of adenoviral particles to dendritic cells». *Hepatology*, 54: 28-37.
- ENGELMAYER, J. [et al.] (1999). «Vaccinia virus inhibits the maturation of human dendritic cells: a novel mechanism of immune evasion». *J. Immunol.*, 163: 6762-6768.
- GARCIA, F.; ROUTY, J. P. (2011). «Challenges in dendritic cells-based therapeutic vaccination in HIV-1 infection Workshop in dendritic cell-based vaccine clinical trials in HIV-1». *Vaccine*, 29: 6454-6463.
- GIANNOUKAKIS, N. [et al.] (2011). «Phase I (safety) study of autologous tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetic patients». *Diabetes Care*, 34: 2026-2032.
- GOWANS, E. J. [et al.] (2010). «A phase I clinical trial of dendritic cell immunotherapy in HCV-infected individuals». *J. Hepatol.*, 53: 599-607.
- HUANG, X. L. [et al.] (2009). «Multiple T-cell responses to human immunodeficiency virus type 1 are enhanced by dendritic cells». *Clin. Vaccine Immunol.*, 16: 1504-1516.
- JIANG, W. [et al.] (1995). «The receptor DEC-205 expressed by dendritic cells and thymic epithelial cells is involved in antigen processing». *Nature*, 375: 151-155.
- LIN, C. L. [et al.] (2002). «Immunization with Epstein-Barr Virus (EBV) peptide-pulsed dendritic cells induces functional CD8+ T-cell immunity and may lead to tumor regression in patients with EBV-positive nasopharyngeal carcinoma». *Cancer Res.*, 62: 6952-6958.
- LIU, K.; NUSSENZWEIG, M. C. (2010). «Origin and development of dendritic cells». *Immunol. Rev.*, 234: 45-54.
- LUDEWIG, B. [et al.] (1998). «Dendritic cells efficiently induce protective antiviral immunity». *J. Virol.*, 72: 3812-3818.
- LUNDIE, R. J. [et al.] (2008). «Blood-stage Plasmodium infection induces CD8+ T lymphocytes to parasite-expressed antigens, largely regulated by CD8alpha+ dendritic cells». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105: 14509-14514.
- LUTZ, M. B. [et al.] (2000). «Culture of bone marrow cells in GM-CSF plus high doses of lipopolysaccharide generates exclusively immature dendritic cells which induce alloantigen-specific CD4 T cell anergy in vitro». *Eur. J. Immunol.*, 30: 1048-1052.
- MAJUMDER, B. [et al.] (2005). «Human immunodeficiency virus type 1 Vpr impairs dendritic cell maturation and T-cell activation: implications for viral immune escape». *J. Virol.*, 79: 7990-8003.
- MEERWIJK, J. P. van [et al.] (1997). «Quantitative impact of thymic clonal deletion on the T cell repertoire». *J. Exp. Med.*, 185: 377-383.
- MELIEF, C. J. (2008). «Cancer immunotherapy by dendritic cells». *Immunity*, 29: 372-383.
- MELLOR, A. L.; MUNN, D. H. (2004). «IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism». *Nat. Rev. Immunol.*, 4: 762-774.
- MENGES, M. [et al.] (2002). «Repetitive injections of dendritic cells matured with tumor necrosis factor alpha induce antigen-specific protection of mice from autoimmunity». *J. Exp. Med.*, 195: 15-21.
- MONTAYA, M. [et al.] (2005). «Rapid activation of spleen dendritic cell subsets following lymphocytic choriomeningitis virus infection of mice: analysis of the involvement of type 1 IFN». *J. Immunol.*, 174: 1851-1861.
- MUNN, D. H. [et al.] (2005). «Dendritic cells have the option to express IDO-mediated suppression or not». *Blood*, 105: 2618.
- NAIK, S. H. [et al.] (2006). «Intrasplenic steady-state dendritic cell precursors that are distinct from monocytes». *Nat. Immunol.*, 7: 663-671.
- NOSSAL, G. J. (1994). «Negative selection of lymphocytes». *Cell*, 76: 229-239.
- REHERMANN, B.; NASCIMBENI, M. (2005). «Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection». *Nat. Rev. Immunol.*, 5: 215-229.
- REIS E SOUSA, C. (2001). «Dendritic cells as sensors of infection». *Immunity*, 14: 495-498.
- SANTIN, A. D. [et al.] (2008). «Human papillomavirus type 16 and 18 E7-pulsed dendritic cell vaccination of stage IB or IIA cervical cancer patients: a phase I escalating-dose trial». *J. Virol.*, 82: 1968-1979.
- SAROBE, P. [et al.] (2003). «Hepatitis C virus structural proteins impair dendritic cell maturation and inhibit in vivo induction of cellular immune responses». *J. Virol.*, 77: 10862-10871.
- SHIMIZU, Y. [et al.] (1998). «Dendritic cell immunization breaks cytotoxic T lymphocyte tolerance in hepatitis B virus transgenic mice». *J. Immunol.*, 161: 4520-4529.
- SEGAL, F. P. [et al.] (1999). «The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood». *Science*, 284: 1835-1837.
- STEINMAN, R. M. [et al.] (2000). «The induction of tolerance by dendritic cells that have captured apoptotic cells». *J. Exp. Med.*, 191: 411-416.
- (2003). «Tolerogenic dendritic cells». *Annu. Rev. Immunol.*, 21: 685-711.
- TRUMPFHELLER, C. [et al.] (2006). «Intensified and protective CD4+ T cell immunity in mice with anti-dendritic cell HIV gag fusion antibody vaccine». *J. Exp. Med.*, 203: 607-617.
- (2008). «The microbial mimic poly IC induces durable and protective CD4+ T cell immunity together with a dendritic cell targeted vaccine». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105: 2574-2579.
- (2012). «Dendritic cell-targeted protein vaccines: a novel approach to induce T-cell immunity». *J. Intern. Med.*, 271: 183-192.
- VÁZQUEZ, B. [et al.] (2012). «Células dendríticas I: aspectos básicos de su biología y funciones». *Immunología*, 31: 21-30.
- YAMAZAKI, S. [et al.] (2003). «Direct expansion of functional CD25+ CD4+ regulatory T cells by antigen-processing dendritic cells». *J. Exp. Med.*, 198: 235-247.
- YONEYAMA, H. [et al.] (2004). «Evidence for recruitment of plasmacytoid dendritic cell precursors to inflamed lymph nodes through high endothelial venules». *Int. Immunol.*, 16: 915-928.