

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Evolución del pensamiento en Inmunología

Evolution of Immunological Thinking

Alaín Alonso Remedios¹ Daynelis Pardo Martínez¹ Bárbara Teresa Zabala Enrique² Servilio Barrueta Tirado² Omaidá Albelo Amor²

¹ Instituto de Ciencias Básicas Preclínicas Victoria de Girón, La Habana, La Habana, Cuba

² Policlínico Raúl Suárez Martínez, Rodas, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:**Resumen**

Actualmente no son del todo conocidos los mecanismos que intervienen en la "decisión" del sistema inmune para promover una respuesta fundamentalmente efectora y cuando hacerlo con una respuesta fundamentalmente tolerante. A lo largo de la historia el pensamiento ha ido variando a medida que las tecnologías disponibles han permitido entender el funcionamiento del sistema inmune. Por tales razones, se realizó la presente revisión bibliográfica con el propósito de resumir los cambios en el pensamiento inmunológico en torno al tema fundamental de la inmunología. Se abordaron los conceptos de horror autotóxico enunciado por Erlich, el significado de la teoría de la selección clonal en el entendimiento de cómo operaba la tolerancia central. También se abordó la teoría de las dos señales y las contribuciones de Jerne y su teoría de la red inmune. Finalmente se analizó el papel de la teoría del peligro y se concluyó con la teoría de la tolerancia dominante; se enuncian los aportes de cada uno de estas en el entendimiento de cómo puede operar el sistema inmune.

Palabras clave: pensamiento, sistema inmunitario, tolerancia inmunológica, teoría de sistema

Abstract

At present, the mechanisms involved in the "decision" of the immune system to promote an essentially effector response or a tolerant response are not fully known. Throughout history, immunological thinking has changed as the available technologies have led to a better understanding of the immune system. For these reasons, the present literature review was conducted to summarize the changes in immunological thinking regarding the fundamental problem of immunology. The concept of horror autotoxicus proposed by Erlich and the meaning of the clonal selection theory for understanding central tolerance were discussed. The two-signal model, Jerne's contributions and his immune network theory were also addressed. Finally, the danger model and the theory of dominant tolerance were analyzed. The contributions of each theory to understanding how the immune system works were included.

Key words: thinking, immune system, immune tolerance, systems theory

Aprobado: 2016-03-01 14:26:46

Correspondencia: Alaín Alonso Remedios. Instituto de Ciencias Básicas Preclínicas Victoria de Girón. La Habana. resaar840823@ucm.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Inmunología es la rama de la medicina que estudia al sistema inmune. Este es el sistema encargado de la respuesta protectora frente a diversos microorganismos, la cual está dotada de especificidad y memoria. También el sistema inmune participa en el rechazo a trasplantes y en la protección frente a tumores.¹

Hoy en día es conocido que, ante la exposición a un antígeno, el sistema inmune puede responder fundamentalmente de dos maneras: iniciar una respuesta inmune efectora la cual intentará eliminar la fuente antigénica cuando se trata de un antígeno foráneo, o responder con tolerancia cuando se trata de un antígeno propio.² Ambas variantes son respuestas inmunes activas dotadas de especificidad y memoria cuyo fin es garantizar la permanencia del antígeno en nuestro organismo.

Los mecanismos de tolerancia evitan el desarrollo de procesos autoinmunes, y de respuestas innecesarias contra microorganismos comensales o no patógenos.³ Los antígenos que inducen este estado de tolerancia se denominan tolerógenos. A diferencia de los que originan respuestas inmunes a los cuales se les denominan inmunógenos.⁴

El problema fundamental de la inmunología versa en torno a la anterior aseveración. Pues aun hoy en día no son del todo conocidos los mecanismos que intervienen en la “decisión” del sistema inmune de cuando responder con una respuesta fundamentalmente efectora y cuando hacerlo con una respuesta fundamentalmente tolerante.

A lo largo de la historia el pensamiento ha ido variando a medida que las tecnologías disponibles han permitido entender el funcionamiento del sistema inmune. Por esta razón se realizó la presente investigación bibliográfica con el propósito de resumir los cambios en el pensamiento inmunológico. Se realizó la revisión de artículos, muchos de ellos publicados en los últimos años. Para ello se hizo un búsqueda utilizando las expresiones “*theory of immune system*”, “*history of immunology*” y “*immunological tolerance*”.

DESARROLLO

I.-Teorías clásicas del sistema inmune

- Horror autotóxicus

En 1901 Paul Erlich especuló sobre la aparición en algunos individuos de autoanticuerpos “tóxicos” y que estos estaban involucrados en la patogenia de algunos tipos de enfermedades.⁵ Erlich hace este planteamiento en el contexto de la teoría de las cadenas laterales, donde se especulaba que las células tenían cadenas laterales las cuales se podían unir a toxinas por un modelo de llave-cerradura. En condiciones de infección estas cadenas laterales se rompían y pasaban a ser los anticuerpos.⁶

El basamento de la teoría del horror antitóxicus se sustentaba en los experimentos de Bordet. Este científico demostró la aparición de anticuerpos antieritrocitarios que causaban hemólisis al inyectar glóbulos de un animal en otro y la imposibilidad de encontrar estos anticuerpos antieritrocitarios cuando los animales eran inmunizados con su propia sangre. De estas observaciones Erlich concluye que no se podían generar anticuerpos contra lo propio, dado a que se carecía de los receptores apropiados en las células para reconocerlos y, probablemente, cuando estos aparecían, eran suprimidos por su acción tóxica en el organismo.⁵

En 1955 Jerner plantea el punto de vista de Erlich pero con otras palabras, al decir que existe un repertorio preexistente de receptores del cual el antígeno hace una selección.⁷

A pesar de que hoy en día la teoría de las cadenas laterales ha sido completamente desechada, Erlich fue el primero en plantear la existencia del componente humoral de la inmunidad. También con su concepto de horros autotóxicus define una de las características del sistema inmune, como es la no reactividad frente a lo propio. Aunque este concepto hoy en día se trata desde un punto de vista diferente.

-La teoría de la selección clonal

La teoría más popular fue la de la selección clonal (TSC). Esta teoría fue desarrollada por Frank Macfarlane Burnet y colaboradores durante las décadas de 1940 y 1950, y ha sido fundamental para el avance de la inmunología contemporánea. La TSC, tal cual fue presentada por Burnet (1959), está formada por cuatro proposiciones principales:⁸ (Figura 1)

- El organismo tiene la capacidad innata para producir el universo de anticuerpos necesarios para responder a cualquier reto inmune.
- Cada anticuerpo es específico para un solo

antígeno.

- Tras la estimulación por parte de su antígeno específico, las células portadoras de anticuerpo proliferarán para producir un conjunto de células exactamente iguales en especificidad a la célula madre.
- La antigenicidad es el resultado de un proceso de aprendizaje durante la vida embrionaria. Por tanto los linfocitos autorreactivos están ausentes del repertorio por ser eliminados en los estadios tempranos de la ontogenia.

La tesis central de la teoría de la selección clonal es la capacidad del sistema inmune para reconocer cualquier antígeno que pudiera estar presente en el organismo debido a una serie de mecanismos genéticos, somáticos, bioquímicos y celulares. Esto es consecuencia de la gran cantidad de células *precursoras* producidas, que tras la estimulación adecuada, originarán un conjunto de células *efectoras* específicas para el antígeno que provocó su producción (de ahí la *selección clonal*). Evidentemente tal capacidad debe tener ciertos límites a fin de evitar la autoinmunidad, para lo cual la teoría de la selección clonal propuso una serie de señales

que regularían el sistema. Burnet mismo llamó a tales señales como *propio* y *no propio*.⁹

Esta teoría también incluye que el sistema inmune eliminará todas las células precursoras "antipropio", donde *propio* es definido como el conjunto de todas las proteínas presentes en el individuo en algún momento de la vida embrionaria.¹⁰ Este postulado está basado en observaciones realizadas en la década de los 40.¹¹

No es hasta la década de los 80 que se logra demostrar el fenómeno de delección clonal mediante el que son eliminados los clones autorreactivos como mecanismos de tolerancia central, se corrobora así la genialidad de Burnet al plantear esta teoría tres décadas antes.¹² Como limitantes de esta teoría es que nos dice que los clones solo responden ante antígenos no propios, por lo que existe un estado de no respuesta frente a lo propio (tolerancia como fenómeno pasivo), existe además ausencia de clones autorreactivos en periferia y los receptores de las células efectoras son idénticos a los del clon que les dio origen; por lo que niega los fenómenos de maduración de la afinidad donde también pueden aparecer clones autorreactivos.

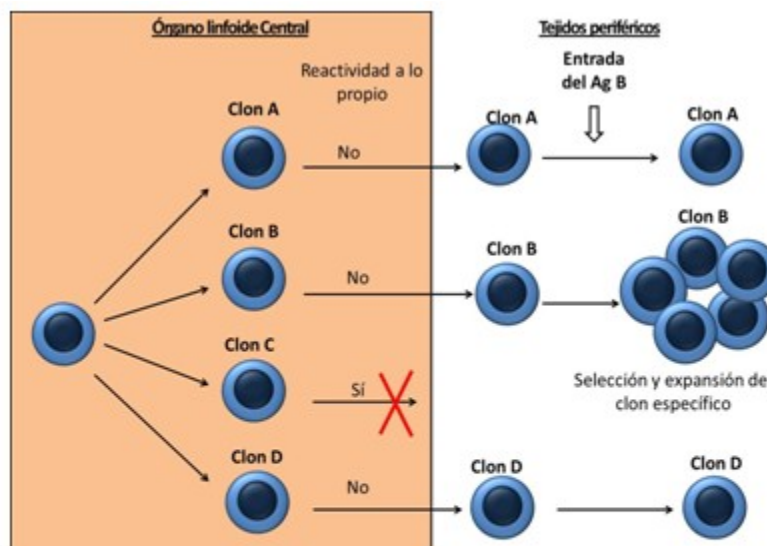


Figura 1: La figura esquematiza la teoría de la selección clonal donde se plantea que de una célula progenitora se obtienen diferentes clones de linfocitos cada uno con una especificidad por antígenos foráneos. Una vez que entra el antígeno específico el clon que lo reconoce se expande obteniéndose diferentes copias de linfocitos iguales a su progenitor capaces de producir anticuerpos. Los clones que reconocen antígenos propios son eliminados del repertorio de linfocitos

Dentro de los principales aciertos de la teoría de la selección clonal está el describir cómo es que ocurre una respuesta inmune antígeno específica. También explica en cierta medida como operan los mecanismos de tolerancia central, sin embargo hoy en día se sabe que no todos los linfocitos que reconocen lo propio son eliminados, pues una parte pasan a periferia y están sujetos a mecanismos de tolerancia periférica. A pesar de esto hay que reconocer la genialidad de Burnet el cual enuncia su teoría aun sin existir tecnología que le permitieran probarlo.

-La teoría de lo propio y lo no propio

El concepto de propio y no propio fue ampliamente utilizado en la década de los 60; el propio Brunet en conferencias dadas en la universidad de Cambridge abordó estos conceptos. En general estos conceptos refuerzan la idea de la selección clonal donde se habla del *"estado de no respuesta contra lo propio"*,¹³ siendo así la tolerancia un fenómeno pasivo inherente al sistema inmune y cualquier manifestación de autoinmunidad sería considerado como un fallo de este mecanismo fisiológico.^{14,15}

Inicialmente se definió como propio al conjunto de proteínas expresadas durante la vida embrionaria. Sin embargo la falta de respuesta frente a la microbiota y la expresión de antígenos posteriores al nacimiento frente a los cuales *"no existía"* respuesta inmune llevo a rediseñar el concepto de propio como aquel conjunto de

antígenos altamente expresado en el individuo desde edades tempranas de la vida.¹⁶

Lo significativo de estos conceptos es que trataban de explicar las cualidades que debería reunir un antígeno para ser tolerado, en otras palabras, se estaba definiendo qué era lo propio. Sin embargo el gran aporte de estos conceptos es que por primera vez se acepta la existencia de un reconocimiento por parte del sistema inmune de lo propio. O sea que el sistema inmune censaba lo propio para, de alguna manera, no responder ante ello.

-La teoría de las dos señales

En la práctica experimental fue detectada autorreactividad frente a lo propio, sin embargo no se evidenció enfermedad, por tanto debían existir mecanismos en periferia que regularan la capacidad de estos clones de activarse frente a antígenos propios; por tanto de alguna manera debía existir una tolerancia en periferia que controlara estos clones autorreactivos.¹⁷

La teoría de la selección clonal no podía explicar estos hallazgos, por lo que en 1972 Bretcher y Chon postulan la teoría de las dos señales, la cual en esencia plantea que para lograr la completa activación de las células se necesitaban dos señales, la primera proveniente del reconocimiento del antígeno a través de los receptores y una segunda señal que dependía de interacciones con la célula presentadora de antígenos. En ausencia de esta segunda señal no aparecía respuesta inmune.¹⁸ (Figura 2)

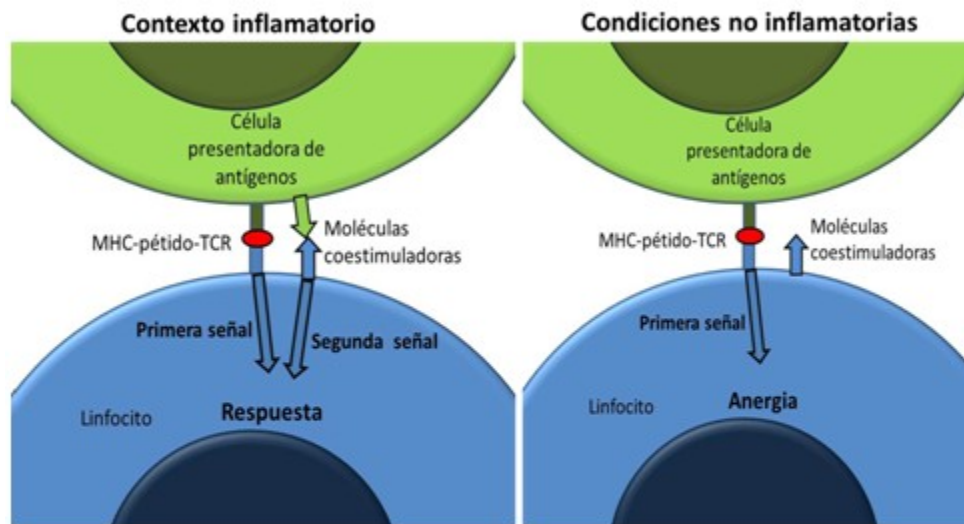


Figura 2: La figura esquematiza la teoría de las dos señales donde se observa como es necesario una señal coestimuladora para que ocurra una completa activación del linfocito y por tanto este sea capaz de responder. Sin embargo en ausencia de esta señal la célula quedará anérgica. Este es uno de los principales mecanismos por los que opera la tolerancia periférica.

La segunda señal era generada por la célula presentadora de antígeno solo cuando esta se encontraba en un ambiente inflamatorio o ante antígenos foráneos, no expresando así esta segunda señal en el ambiente de lo propio. Esta teoría nos adelanta un paso para la teoría del peligro enunciada tres décadas después.

-La teoría de la red inmune

En 1974 Jerne propuso que los determinantes antigénicos configurados por las partes variables de las cadenas H y L de las inmunoglobulinas

(idiotipos) constituían en sí un amplio repertorio de autoantígenos. Estos autoantígenos están en muy pequeña cantidad para ser destruidos por el sistema inmune, pero cuando un determinado clon es estimulado por su antígeno, el sistema inmune ya no podría ignorarlo y originaría unas respuestas contra ellos en forma de segundos anticuerpos (anti-idiotipos) que encajarían con los primeros y tendrían además un efecto modulador que puede ser positivo o negativo. A este proceso se le denominó "teoría de la red de anticuerpos".¹⁹ (Figura 3)

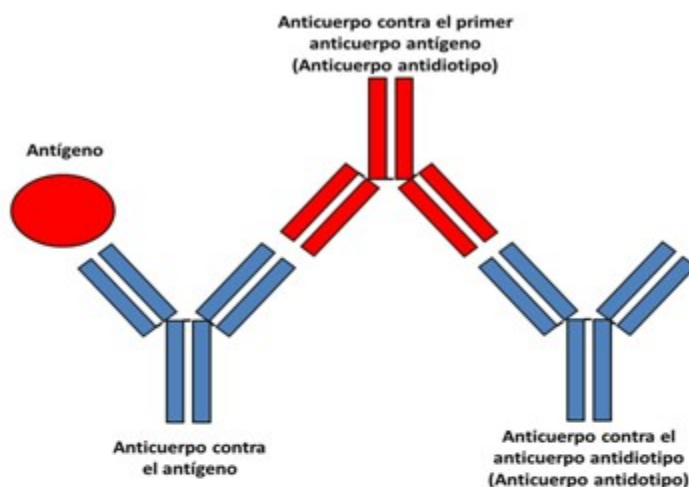


Figura 3: La figura esquematiza como opera una red idiotipo-antidiotipo. Al entrar un antígeno el sistema inmune desencadena una respuesta de anticuerpos que reconocen este antígeno. Sin embargo frente a estos anticuerpos se desencadena una segunda generación de anticuerpos que son capaces de unirse a los primeros por su región variable. Estos se les conoce como anticuerpos antidiotipos. A su vez frente a estos anticuerpos aparece una tercera generación de anticuerpos que se unen a ellos por su región variables y que son capaces de unirse al antígeno original. Así sucesivamente aparecen oleadas de anticuerpos formando una red, cuya finalidad es regular la respuesta inmune.

Esta teoría tiene como novedoso que por primera vez se reconoce la autorreactividad contra lo propio como un mecanismo fisiológico de regulación. Fue uno de los primeros hechos donde se reconoce la autoinmunidad como un fenómeno y sirvió de puente al cambio de paradigma de la inmunología desterrando el concepto de Erlich de horror autotoxicus.

II.-Década de los 90 y nuevas teorías del sistema inmune

Ya en la década de los 90 se acepta la autorreactividad natural como un fenómeno observado en la inmunología, tal es el caso de la presencia en individuos sanos de autoanticuerpos contra citocinas y la propia red idiotipo-antidiotipo. De ahí que las nuevas teorías se enfoquen en cómo el sistema inmune logra la tolerancia basado en mecanismo activos, donde la respuesta tolerante es una modalidad de respuesta inmune que goza igualmente de especificidad y memoria; al igual que la respuesta inmune efectora. Por tanto para que

aparezca una enfermedad autoinmune no basta con la presencia del clon autorreactivo sino que es necesario que exista un fallo en los mecanismos de regulación que evitan la activación de este clon.

-Teoría del homúnculo inmunológico

Esta teoría, plateada por Cohen en 1991, preconiza que en el sistema inmune existe una representación de todos los órganos y sistemas del cuerpo frente a los cuales se generan autoanticuerpos con fines regulatorios.²⁰ Esta teoría por primera vez plantea el papel fisiológico que puede jugar la autorreactividad dentro y fuera del sistema inmune, siendo esto una visión distinta de la planteada por las teorías anteriores.^{21,22}

-Teoría del peligro

La teoría del peligro, postulada por Polly en 1994, plantea que los componentes propios podían desencadenar respuesta inmune si eran capaces de producir daño, mientras que componentes no

propios pueden ser tolerados si estos no inducen daño.²³

En esencia la teoría plantea que el problema no es ser propio o extraño sino la capacidad de producir daño tisular lo que determina si se produce o no una respuesta efectora. Para sustentar esta teoría los autores se basan en que el sistema inmune innato, a través de una serie de receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a daño era el que daba la "instrucción" al sistema inmune adaptativo.^{24,25}

Esta teoría explica, en parte, algunos de los mecanismos desencadenantes de las enfermedades autoinmunes, así cuando se presentan antígenos propios en un contexto de daño tisular aparece una respuesta inmune frente a estos componentes que desencadenan la respuesta autoinmune que concluye con más daño tisular y por tanto mayor intensidad de esta respuesta. Basados en esta teoría es que se puede justificar el fenómeno de autoperpetuación y empeoramiento progresivo de gran parte de las enfermedades autoinmunes. (Figura 4).

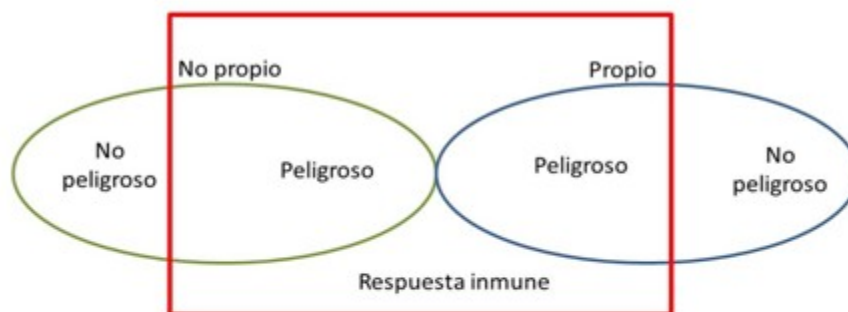


Figura 4: La figura esquematiza la teoría del peligro donde se estipula que el sistema inmune es capaz de responder frente a lo propio como a lo no propio siempre que estos antígenos sean peligrosos o capaces de generar señales de peligro.

-Teoría de la tolerancia dominante

La teoría de la tolerancia dominante plantea que en individuos saludables existen células autorreactivas capaces de producir autoinmunidad y también existen células T reguladoras naturales que activamente mantienen la tolerancia. Esta teoría, como paso de avance, hace alusión al papel de la regulación en periferia de los clones autorreactivos²⁶ y destaca en especial el papel de las células dendríticas (CDs) en el momento de iniciar la respuesta tolerante o efectora²⁷⁻²⁹ y el de las células T reguladoras al momento de iniciar y mantener esta respuesta inmune.^{30,31} Con la teoría de la tolerancia dominante se asume la tolerancia como un fenómeno activo, dotado de especificidad y memoria que no se diferencia de la clásica respuesta efectora en el cual intervienen los componentes del sistema inmune

innato y adaptativo.

II.-Tendencias actuales

En la actualidad hay evidencia del papel de las células dendríticas en el establecimiento de la respuesta inmune; donde participan distintas subpoblaciones de CDs (CDs1, CDs2, CDs plasmocitoides, CDsCD4+, CDsCD8+) así como hay células reguladoras que también intervienen en el proceso de establecimiento o no de una respuesta inmune efectora o tolerante.^{32,33} De ahí que hoy en día se hable del papel de la regulación del sistema inmune en el establecimiento o no de la tolerancia como parte de una teoría compleja de redes,³⁴ que se basa en un intrincado enrejado de interacciones celulares y moleculares. Las enfermedades autoinmunes aparecen ante un complejo de fenómenos que involucran fallos en estos

mecanismos de control, unidos a pérdida de la tolerancia central y periférica; de ahí que el reducir la tolerancia a una teoría es reducir la magnitud del fenómeno, el cual descansa en una base multifactorial.

CONCLUSIONES

El sistema inmune opera bajo complejas interacciones celulares que le permiten "decidir" cuando reaccionar con una respuesta inmune efectora y cuando con una tolerante. Tratar de explicar cómo operan estos mecanismos ha sido el problema fundamental de la inmunología. Desde los inicios del pasado siglo numerosas teorías han sido enunciadas, cada una con aciertos y desaciertos; sin embargo han aportado un granito de arena a nuestros conocimientos actuales. Hoy en día se sabe que para que ocurra una respuesta efectora es necesario la existencia de señales de peligro y daño tisular, acompañado de un antígeno con propiedades inmunogénicas, que debe ser reconocido por un clon específico de linfocitos el cual se expande y se obtienen células hijas con igual especificidad, pero con afinidad mayor que las células vírgenes. También se sabe que en periferia existen clones autorreactivos los cuales tienen un papel fisiológico y son constantemente regulados por mecanismos de tolerancia periférica para evitar el desarrollo de enfermedades autoinmunes. El sistema inmune es complejo y diverso tanto como es la diversidad de antígeno al que se expone; es por eso que llegar a comprenderlo del todo es un reto al entendimiento humano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paul WE. The Immune System. In: Fundamental Immunology. 7th. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 234-46.
2. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. Clinical Immunology. Principles and Practice. London: Mosby; 2008.
3. Rojas W, Anaya JM, Arisatizabal B, Cano LE, Gómez LM, Lopera D. Inmunología de Rojas. 16 ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

5. Ehrlich P. Horror autotoxicus: the concept of autoimmunity. In: Silverstein AM. A History of Immunology. London: Elsevier; 2009. p. 153-76.

6. Jerne N. Theories of antibody formation. In: Silverstein AM. A History of Immunology. London: Elsevier; 2009. p. 44-65.

7. Forsdyke DR. The origins of the clonal selection theory of immunity as a case study for evaluation in science. The FASEB Journal. 1995 ; 23: 164-2.

8. Silverstein AM. The Clonal Selections Theory: what it really is and why modern challenges are misplaced. Nature. 2002 ; 3 (9): 793-96.

9. Burnet F. The Clonal Selections Theory of Acquired Immunity. Nashville: Vanderbilt University Press; 1959.

10. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cell. Nature. 1953 ; 172 (4379): 603-6.

11. Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. Science. 1945 ; 102: 400-1.

12. Kappler JW, Staerz U, White J, Marrack PC. Self-tolerance eliminates T cell specific for Mls-modified products of major histocompatibility complex. Nature. 1988 ; 332 (6159): 35-40.

13. Simpson J, Hines P. Self-Discrimination, a Life and Death Issue. Science. 2002 ; 296: 297.

14. Burnet F. La Teoría de la Selección Clonal. Cambridge: Cambridge University Press; 1905.

15. Burnet F. Self and Notself: cellular immunology. Cambridge: Cambridge University Press; 1968.

16. Boehm T. Quality Control in Self/Nonself Discrimination. Cell. 2006 ; 125: 845-58.

17. Bretscher P. Living with the ups and downs of the two signal model. Immunol Cell Biol. 2004 ; 82 (2): 141-8.

18. Cohn M. Thoughts engendered by Bretscher's Two-Step, Two-signal model for a peripheral self-non-self discrimination and the origin of primer effector T helpers. Scand J Immunol. 2015 ; 81 (2): 87-95.

19. Poskitt DC, Jean-Francois MJ, Turnbull S,

- Macdonald L, Yasmeen D. The nature of immunoglobulin idiotypes and idiotype-anti-idiotype interactions in immunological networks. *Immunol and Cell Biol.* 1991 ; 69: 61-70.
20. Cohen IR, Young DB. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunol Today.* 1991 ; 12 (4): 105-10.
21. Blass S, Engel JM, Burmester GR. The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. A new viewpoint of immunopathogenesis in rheumatoid arthritis and therapeutic consequences. *Z Rheumatol.* 2001 ; 60 (1): 1-16.
22. González G, Montero E, León K, Cohen IR, Lage A. Autoimmunization to epidermal growth factor, a component of the immunological homunculus. *Autoimmun Rev.* 2002 ; 1 (1-2): 89-95.
23. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self. *Science.* 2002 ; 296: 301-4.
24. Lotze MT, Zeh HJ, Rubartelli A, Sparvero LJ, Amoscato AA, Washburn NR, et al. The grateful dead: damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity. *Immunological Reviews.* 2007 ; 220: 60-81.
25. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* 2007 ; 81 (1): 1-5.
26. Probst H, Muth S, Schild H. Regulation of the tolerogenic function of steady-state DCs. *Eur J Immunol.* 2014 ; 44 (4): 927-33.
27. Pulendran B, Tang H, Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce TH2 and tolerogenic responses. *Nat Immunol.* 2010 ; 11 (8): 647-55.
28. Zanoni I, Granucci F. The regulatory role of dendritic cells in the induction and maintenance of T-cell tolerance. *Autoimmunity.* 2011 ; 44 (1): 23-32.
29. Tisch R. Immunogenic versus tolerogenic dendritic cells: a matter of maturation. *Int Rev Immunol.* 2010 ; 29 (2): 111-8.
30. Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses?. *Int Immunol.* 2009 ; 21 (10): 1105-11.
31. Barnes MJ, Powrie F. Hybrid Treg cells: steel frames and plastic exteriors. *Nat Immunol.* 2009 ; 10 (6): 563-4.
32. Kornete M, Piccirillo C. Functional crosstalk between dendritic cells and Foxp3 regulatory T cells in the maintenance of immune tolerance. *Front Immunol.* 2012 ; 3: 165.
33. Coquerelle C, Moser M. DC subsets in positive and negative regulation of immunity. *Immunol Rev.* 2010 ; 234 (1): 317-34.
34. Mayer CT, Berod L, Sparwasser T. Layers of dendritic cell-mediated T cell tolerance, their regulation and the prevention of autoimmunity. *Front Immunol.* 2012 ; 3: 183.