

Alergia al látex. Avances en el desarrollo de inmunoterapias hipoalergénicas específicas

Alejandro Escobar A.^(1,3), María Antonieta Guzmán M.⁽²⁾, Juan Carlos Aguillón G.^(1,3)

⁽¹⁾*Dirección de Investigación Clínica, HCUCh.*

⁽²⁾*Centro de Alergias, Sección Inmunología, HCUCh.*

⁽³⁾*Programa Disciplinario de Inmunología. Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile*

SUMMARY *This review provides a brief update about the strategies that have been developed for the hypoallergenic immunotherapy against latex allergens. Thus, recombinant mutants, chemically modified molecules, anti IgE monoclonal antibodies and T-cell epitope-based peptides have been used. Additionally, recent finds that show the importance of dendritic cells and their potential applicability to latex allergens are included.*

Recibido 27/03/2007 | Aceptado 16/10/2007

INTRODUCCIÓN

La alergia al látex (AL) normalmente corresponde a una respuesta de hipersensibilidad inmediata, mediada por inmunoglobulina-E (IgE) contra las proteínas de la goma natural (GN)⁽¹⁾. Los síntomas de la AL son muy variables, dependiendo de la vía de exposición, la cantidad de alérgeno contactado y la variabilidad individual, pudiendo ser locales o sistémicos, como urticaria, angioedema, conjuntivitis, rinitis, asma, bronquitis eosinofílica y anafilaxis. Los síntomas pueden progresar gradualmente con los sucesivos contactos, pudiendo ir desde urticaria leve hasta anafilaxia, o bien, permanecer relativamente estables con el paso del tiempo, sin que hasta el momento se pueda predecir la historia natural de la enfermedad⁽²⁾. La sen-

sibilización al látex también puede manifestarse como alergia alimentaria por reactividad cruzada con frutas de la familia del látex, siendo la clínica más frecuente el síndrome de alergia oral con palmas, kiwi, plátano y castaña, con mayor frecuencia⁽³⁾. A partir de la década de los ochenta la AL ha pasado a ser un verdadero problema de salud pública que tiende a aumentar. Las reacciones alérgicas a las proteínas de la GN han sido reconocidas por al menos 20 años como un importante problema médico y de salud ocupacional⁽⁴⁾. Actualmente con la adopción de precauciones universales para evitar infecciones y el viraje de la industria de salud hacia otros usuarios como jardineros, manipuladores de alimentos, trabajadores de la construcción, personal de seguridad, trabajadores postales y consumidores domésticos a través del uso de guantes de látex, la

AL ha comenzado a transformarse en una epidemia⁽⁵⁾. Lamentablemente, esta importante enfermedad alérgica aún no posee una inmunoterapia segura y efectiva. Los actuales tratamientos para los desórdenes autoinmunes y alérgicos (como glucocorticoides, ciclofosfamida, metotrexato y anti-histamínicos) son sólo paliativos y resultan en una inmunosupresión inespecífica, con un rango de complicaciones que incluyen infecciones, el desarrollo de tumores y la disrupción de los mecanismos regulatorios naturales⁽⁶⁾. Existe evidencia que indica que la patología alérgica, resultante de una deficiente regulación inmune, puede ser revertida, aportando las bases para el desarrollo de distintas intervenciones terapéuticas^(7,8).

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA ALERGIA AL LÁTEX

Se estima que la incidencia de la sensibilización a la GN es de 1-2% en la población general⁽⁹⁾. Los niños con espina bífida y meningocele tienen la más alta prevalencia abarcando un rango de 10% a 60%^(10, 11). En el personal de salud es alrededor de 10% (rangos de 0-40%)^(1,12-14). Otras ocupaciones no asociadas con la salud que tienen contacto regular con guantes de látex, tienen cifras comparables de sensibilización⁽⁹⁾. El número de reportes de casos de AL en casos no ocupacionales está en incremento: esto probablemente refleja una significativa exposición de la población general a una variedad de artículos con látex y reacciones cruzadas con frutas y pólenes⁽¹⁵⁾. En Chile, un estudio de prevalencia realizado en personal de salud en 1997, en el Instituto Nacional del Tórax, muestra un 14,7% de sensibilización al látex. En un estudio posterior realizado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, se describe un porcentaje de sensibilización al látex en el personal de salud estudiado de 25,3%⁽¹²⁾. La alta prevalencia de la AL en ciertos segmentos de la población,

en conjunto con la elevada inmunogenicidad de los alérgenos del látex, enfatiza la necesidad de contar con inmunoterapias hipoalérgicas específicas.

COMPONENTES ALERGÉNICOS DE LA GOMA NATURAL DE LÁTEX

La caracterización inmunológica de los alérgenos del látex es un paso inicial de gran importancia en el desarrollo de regímenes de inmunoterapia específica seguros y eficaces contra la AL⁽¹⁶⁾. El látex natural que se obtiene de la *Hevea brasiliensis* contiene más de 200 proteínas, de las cuales, muchas han sido identificadas como alérgenos⁽²⁾. Actualmente trece alérgenos del látex (Hev b 1-Hev b 13) han sido reconocidos por la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS)⁽¹⁷⁾. Los alérgenos al látex de mayor importancia clínica son Hev b 1 y Hev b 3 en pacientes con espina bífida y Hev b 5, Hev b 6.02 y Hev b 13 en el personal de salud⁽¹⁸⁻²¹⁾. La importancia clínica de Hev b 2 y Hev b 4 aun permanece incierta y requiere de más estudios⁽¹⁶⁾. Los diferentes patrones de reactividades entre grupos de individuos, reflejan presumiblemente la diferencia en el contenido de alérgenos del látex en los productos a los cuales los individuos son expuestos y las diferentes rutas de exposición. Por ejemplo, Hev b 1 y Hev b 3 son partículas de goma unidas a proteínas presentes en los productos sólidos de látex como los catéteres⁽²²⁾; mientras Hev b 5, Hev b 6.02 y Hev b 13 son relativamente abundantes en productos bañados en látex, particularmente los guantes de látex⁽¹⁸⁾. La caracterización química, el clonamiento, la secuenciación y modelamiento de los alérgenos del látex ha permitido el mapeo de los epítomos B^(23, 24) y epítomos T^(18, 25-27), así como, la dilucidación de las bases moleculares para la reactividad cruzada entre los alérgenos del látex y los alérgenos de los alimentos y pólenes de plantas⁽¹⁹⁾.

ESTRATEGIAS INMUNOTERAPÉUTICAS CONTRA LA ALERGIA AL LÁTEX

Inmunoterapia convencional para la AL

Actualmente solo existen cinco reportes de inmunoterapias específicas para la AL, todos ellos usando extractos de GN no fraccionados. Dos de ellos fueron estudios controlados usando un protocolo de administración subcutánea^(28, 29), uno fue un estudio usando la vía sublingual⁽³⁰⁾ y los otros dos fueron pequeños estudios de reporte de casos^(31, 32). Aunque se reportó alguna eficacia clínica, hubo alta incidencia de eventos adversos sistémicos y locales. En conjunto estos estudios confirman la posibilidad de una inmunoterapia específica para la AL que induzca tolerancia clínica, pero refuerzan el concepto de la alta potencia anafiláctica de los extractos no fraccionados de GN, el cual representa un riesgo de eventos adversos, por lo que es deseable encontrar una forma de inmunoterapia con alérgenos del látex.

Inmunoterapias no convencionales para la AL

Inmunoterapia usando mutantes recombinantes hipoalérgicos: las técnicas de DNA recombinante han permitido alterar selectivamente secuencias alérgicas para evitar la reactividad con IgE. Como los epítomos IgE son generalmente conformacionales, una estrategia es destruir su estructura y generar variantes conformacionales. En un trabajo reciente, se desarrolló una mutante recombinante de Hev b 6.01/6.02, usando una estrategia que destruyó los puentes disulfuros de este alérgeno. El péptido basado en la sustitución de residuos de cisteína por alanina del dominio reactivo a IgE de esta mutante, fue capaz de inhibir la unión específica al anticuerpo y la activación de basófilos, pero retuvo la reactividad a células T⁽³³⁾. Otra aproximación identificó epítomos conformacionales B para Hev b 6.02 y los residuos aminoacídicos críticos de esos epítomos que interactúan con IgE, usando mutaciones sitio específicas⁽²¹⁾. La afinidad de unión a

IgE de las mutantes disminuyó tres a cinco veces en relación a la heveína recombinante y no produjo reacción al *prick test* en pacientes examinados en este estudio. Actualmente la sustitución para sitios reactivos de células T de Hev b 6.02⁽²⁷⁾ sería una alternativa interesante de explorar.

Inmunoterapia usando moléculas químicamente modificadas: las modificaciones químicas de aminoácidos, la adición de cadenas laterales, la conjugación y polimerización de alérgenos han mostrado enmascarar los epítomos IgE. Un estudio demostró que la modificación química de dos residuos de triptofano resultaban en la modificación del epítomo conformacional de Hev b 6.02, observándose ausencia de reactividad al *prick test*, pero no se reportó pruebas que analizaran la actividad sobre epítomos T⁽²⁴⁾.

Inmunoterapia usando anticuerpos monoclonales anti-IgE: omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que ha mostrado eficacia clínica en el tratamiento de pacientes con asma alérgica y rinitis. Basados en esta experiencia, un grupo francés ha realizado un estudio doble ciego randomizado, para determinar si los beneficios de esta terapia se extienden a los pacientes con AL. Se demostró que omalizumab tuvo una actividad clínica relevante en relación a la sintomatología ocular y de piel en trabajadores de la salud con AL ocupacional⁽³⁴⁾.

Inmunoterapia usando péptidos basados en epítomos T: células T patogénicas podrían ser blanco para la utilización de péptidos cortos representativos de epítomos T dominantes sin mediar efectos colaterales producto de la unión a IgE. Esta estrategia ha sido probada para alergia al veneno de abeja y al heno⁽⁶⁾. En estos estudios hubo evidencia para la inducción de tolerancia de células T y anticuerpos bloqueadores de tipo IgG₄^(6, 35). Hoy epítomos T han sido identificados para Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5 y Hev b 6.01⁽¹⁶⁾. Los péptidos candidatos

deben ser confirmados por la pérdida de unión a IgE, medido por ensayos de ELISA de inhibición y por pruebas funcionales de activación de basófilos, antes de considerarlos para ensayos clínicos⁽³³⁾. Los péptidos solubles se pueden unir directamente a las células dendríticas (DC) en los tejidos linfoides y activar células T reguladoras. Esto indicaría que las DC son las células que más probablemente estarían implicadas en la inducción de tolerancia, después de la administración de distintos tipos de inmunoterapia basadas en péptidos.

Nuevas estrategias para inmunoterapia

Inmunoterapia usando células dendríticas reguladoras: debido a su carácter bivalente y su habilidad de capturar antígenos, las DC representan un blanco atractivo para tratamientos antialérgicos⁽³⁶⁾. Las DC constituyen un subgrupo de leucocitos con gran potencia en la presentación de antígenos y capacidad única de atraer e interactuar con células T vírgenes para inducir una respuesta inmune primaria. Las DC generadas en médula ósea, presumiblemente, migran a través del torrente sanguíneo desde la médula ósea hacia los tejidos no linfoides, donde se tornan células residentes en un estado de inmadurez (DCi) con alta capacidad fagocítica y endocítica. Las DCi son activadas por *Toll Like Receptors*, interferones o miembros de la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral y conducidas a un proceso de maduración⁽³⁷⁾. *In vivo* este proceso se desarrolla en paralelo con la migración de las DC a las áreas ricas en células T en los órganos linfoides, donde ellas presentan péptidos antigénicos a células T antígeno-específicas y dirigen su diferenciación en células T efectoras o células de memoria⁽³⁸⁾. Por otra parte, las DC también pueden inducir y mantener la tolerancia periférica de las células T. Esta aseveración se basa en el hecho que la unión del receptor de la célula T del linfocito virgen al complejo MHC-péptido en las células presentadoras de antígeno, en ausencia o baja expresión de moléculas coestimuladoras,

lleva a anergia y/o apoptosis del linfocito antígeno-específico, o bien, a la generación de un linfocito T con función reguladora (LTR)⁽³⁹⁾. En conclusión, las DC pueden tomar alérgenos y presentar éstos a células T específicas, y dependiendo de su estado de madurez, conducir al desarrollo de células T proalérgicas o antialérgicas⁽³⁶⁾. Datos experimentales en modelos murinos de asma, mostraron la inducción de tolerancia de células T y protección contra la patología a través de la exposición intranasal a aeroalérgenos, asociada al desarrollo de DC pulmonares productoras de IL-10⁽⁴⁰⁾. Estas DC pueden transferir adoptivamente protección contra los alérgenos a otros animales y estimular el desarrollo de LTR productores de IL-10, a través de un mecanismo que involucra la coestimulación de las células T mediante la vía ICOS/ICOS-ligando⁽⁴¹⁾. Recientemente, se ha demostrado que antígenos proteicos específicos pueden interactuar directamente con las DC e inducir la síntesis de IL-10 *de novo* y el subsiguiente desarrollo de LTR⁽³⁵⁾. Entonces, es posible que los extractos alérgicos usados para inmunoterapia pudieran actuar directamente sobre las DC para inducir un fenotipo tolerogénico. Sin embargo, pueden existir otras posibilidades como la inducción de LTR asociada a la estimulación con DCi⁽⁴²⁾ o DC con propiedades tolerogénicas y/o reguladoras, adquiridas a través de la modulación *ex vivo* usando citoquinas inmunoreguladoras (IL-10, TGF-)^(43, 44), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)⁽⁴⁵⁾, neuropéptidos⁽⁴⁶⁾, prostaglandina E2⁽⁴⁷⁾, vitamina D3⁽⁴⁴⁾, y/o drogas inmunosupresoras (corticoides, ciclosporina A)^(48, 49).

CONCLUSIÓN

La alergia al látex constituye una condición clínica importante que necesita de inmunoterapias hipoalérgicas específicas y efectivas. Si bien existe un considerable progreso en el desarrollo de preparaciones hipoalérgicas, debemos tomar en cuenta los mecanismos de inmunoterapia

identificados que incluyen anergia de células T, desviación inmune desde un fenotipo Th2 hacia un fenotipo no patogénico Th1, inhibición de la presentación antigénica a células T alérgeno-específicas, y más recientemente, la supresión de la respuesta por células T con actividad reguladora. En este contexto, el uso de DC como ruta

para la inmunoterapia alérgica representa una opción inteligente, al usar un método fisiológico de desafío antigénico sin incrementar el riesgo de anafilaxis.

Agradecimientos: Núcleo milenio de Inmunología e Inmunoterapia. (P04/030-F)-CHILE.

REFERENCIAS

1. Taylor JS, Erkek E. Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatologic Therapy* 2004;17:289-301.
2. Valls A, Pascual CY, Caballero MT, Martín Esteban M. Latex allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:295-305.
3. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994;73:309-14.
4. Turjanmaa K, Alenius H, Reunala T, Palosuo T. Recent developments in latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:407-12.
5. Navarrete MA, Salas A, Palacios L, Marin JF, Quiralte J, Florido JF. Latex allergy. *Farm Hosp* 2006;30:177-86.
6. Larche M, Wraith DC. Peptide-based therapeutic vaccines for allergic and autoimmune diseases. *Nat Med* 2005;11(4 Suppl):S69-76.
7. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
8. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
9. Liss GM, Sussman GL. Latex sensitization: occupational versus general population prevalence rates. *Am J Ind Med* 1999;35:196-200.
10. Kelly KJ, Pearson ML, Kurup VP, Havens PL, Byrd RS, Setlock MA et al. A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors, and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:53-61.
11. Pittman T, Kiburz J, Gabriel K, Steinhardt G, Williams D, Slater J. Latex allergy in children with spina bifida. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:96-100.
12. Guzmán MA, Arancibia V, Salinas J, Rodas C, Roa J, Villegas R. Prevalence of latex hypersensitivity in operating room workers of the University of Chile Clinical Hospital. *Rev Méd Chil* 2005;33:535-40.
13. Nettis E, Assennato G, Ferrannini A, Tursi A. Type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to rubber chemicals in health care workers with glove-related skin symptoms. *Clin Exp Allergy* 2002;32:441-7.
14. Bollinger ME, Mudd K, Keible LA, Hess BL, Bascom R, Hamilton RG. A hospital-based screening program for natural rubber latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:560-7.

15. Condemni JJ. Allergic reactions to natural rubber latex at home, to rubber products, and to cross-reacting foods. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S107-10.
16. Rolland JM, Drew AC, O'Hehir RE. Advances in development of hypoallergenic latex immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:544-51.
17. Yeang H-Y, Arif SAM, Raulf-Heimsoth M, Loke Y-H, Sander I, Sulong SH et al. Hev b 5 and Hev b 13 as allergen markers to estimate the allergenic potency of latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:593-8.
18. De Silva HD, Sutherland MF, Suphioglu C, McLellan SC, Slater JE, Rolland JM et al. Human T-cell epitopes of the latex allergen Hev b 5 in health care workers. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1017-24.
19. Ganglberger E, Radauer C, Wagner S, Riordain G, Beezhold DH, Brehler R et al. Hev b 8, the *Hevea brasiliensis* latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:216-27.
20. Arif SA, Hamilton RG, Yusof F, Chew NP, Loke YH, Nimkar S, et al. Isolation and characterization of the early nodule-specific protein homologue (Hev b 13), an allergenic lipolytic esterase from *Hevea brasiliensis* latex. *J Biol Chem* 2004;279:23933-41.
21. Karisola P, Mikkola J, Kalkkinen N, Airenne KJ, Laitinen OH, Repo S et al. Construction of hevein (Hev b 6.02) with reduced allergenicity for immunotherapy of latex allergy by comutation of six amino acid residues on the conformational IgE epitopes. *J Immunol* 2004;172:2621-8.
22. Yeang HY, Cheong KF, Sunderasan E, Hamzah S, Chew NP, Hamid S et al. The 14.6 kd rubber elongation factor (Hev b 1) and 24 kd (Hev b 3) rubber particle proteins are recognized by IgE from patients with spina bifida and latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:628-39.
23. Beezhold DH, Hickey VL, Sutherland MF, O'Hehir RE. The latex allergen hev B 5 is an antigen with repetitive murine B-cell epitopes. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;134:334-40.
24. Reyes-Lopez CA, Hernandez-Santoyo A, Pedraza-Escalona M, Mendoza G, Hernandez-Arana A, Rodriguez-Romero A. Insights into a conformational epitope of Hev b 6.02 (hevein). *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:123-30.
25. Raulf-Heimsoth M, Chen Z, Rihs HP, Kalbacher H, Liebers V, Baur X. Analysis of T-cell reactive regions and HLA-DR4 binding motifs on the latex allergen Hev b 1 (rubber elongation factor). *Clin Exp Allergy* 1998;28:339-48.
26. Bohle B, Wagner B, Vollmann U, Buck D, Niggemann B, Szepfalusi Z et al. Characterization of T cell responses to Hev b 3, an Allergen Associated with latex allergy in spina bifida patients. *J Immunol* 2000;164:4393-8.
27. De Silva HD, Gardner LM, Drew AC, Beezhold DH, Rolland JM, O'Hehir RE. The hevein domain of the major latex-glove allergen Hev b 6.01 contains dominant T cell reactive sites. *Clin Exp Allergy* 2004;34:611-8.
28. Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:585-90.
29. Sastre J, Fernandez-Nieto M, Rico P, Martin S, Barber D, Cuesta J et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:985-94.

30. Cistero Bahima A, Sastre J, Enrique E, Fernandez M, Alonso R, Quirce S et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:17-25.
31. Savi E, Maffini I, Burastero SE. A latex-containing hepatitis-B vaccine administered in a severely latex allergic paediatric patient after specific sublingual immunotherapy: a case report. *Allergy* 2004;59:1014-5.
32. Pereira C, Pedro E, Tavares B, Ferreira MB, Carrapatoso I, Rico P et al. Specific immunotherapy for severe latex allergy. *Allerg Immunol (Paris)* 2003;35:217-25.
33. Drew AC, Eusebius NP, Kenins L, de Silva HD, Suphioglu C, Rolland JM et al. Hypoallergenic variants of the major latex allergen Hev b 6.01 retaining human T lymphocyte reactivity. *J Immunol* 2004;173:5872-9.
34. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I, Guyomarch-Cocco L et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:360-1.
35. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
36. Novak N. Targeting dendritic cells in allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:307-19, viii.
37. Ardavin C, Amigorena S, Reis e Sousa C. Dendritic cells: immunobiology and cancer immunotherapy. *Immunity* 2004;20:17-23.
38. Morse MA, Coleman RE, Akabani G, Niehaus N, Coleman D, Lyerly HK. Migration of human dendritic cells after injection in patients with metastatic malignancies. *Cancer Res* 1999;59:56-8.
39. Jonuleit H, Schmitt E, Steinbrink K, Enk AH. Dendritic cells as a tool to induce anergic and regulatory T cells. *Trends Immunol* 2001;22:394-400.
40. Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol* 2001;2:725-31.
41. Akbari O, Freeman GJ, Meyer EH, Greenfield EA, Chang TT, Sharpe AH et al. Antigen-specific regulatory T cells develop via the ICOS-ICOS-ligand pathway and inhibit allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Med* 2002;8:1024-32.
42. Dhodapkar MV, Steinman RM, Krasovsky J, Munz C, Bhardwaj N. Antigen-specific inhibition of effector T cell function in humans after injection of immature dendritic cells. *J Exp Med* 2001;193:233-8.
43. Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G, Knop J, Enk AH. 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;192:1213-22.
44. Lyakh LA, Sanford M, Chekol S, Young HA, Roberts AB. TGF-beta and vitamin D3 utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83+ dendritic cells. *J Immunol* 2005;174:2061-70.
45. Fricke I, Mirza N, Dupont J, Lockhart C, Jackson A, Lee JH et al. Vascular endothelial growth factor-trap overcomes defects in dendritic cell differentiation but does not improve antigen-specific immune responses. *Clin Cancer Res* 2007;13:4840-8.
46. Delgado M, Chorny A, Ganea D, Gonzalez-Rey E. Vasoactive intestinal polypeptide induces regulatory dendritic cells that prevent acute graft versus host disease and leukemia relapse after bone marrow transplantation. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1070:226-32.

47. Von Bergwelt-Baildon MS, Popov A, Saric T, Chemnitz J, Classen S, Stoffel MS et al. CD25 and indoleamine 2,3-dioxygenase are up-regulated by prostaglandin E2 and expressed by tumor-associated dendritic cells in vivo: additional mechanisms of T-cell inhibition. *Blood* 2006;108:228-37.
48. De Jong EC, Vieira PL, Kalinski P, Kapsenberg ML. Corticosteroids inhibit the production of inflammatory mediators in immature monocyte-derived DC and induce the development of tolerogenic DC3. *J Leukoc Biol* 1999;66:201-4.
49. Ciesek S, Ringe BP, Strassburg CP, Klempnauer J, Manns MP, Wedemeyer H et al. Effects of cyclosporine on human dendritic cell subsets. *Transplant Proc* 2005;37:20-4.

CORRESPONDENCIA



Dr. Alejandro Escobar Álvarez.
Programa Disciplinario de Inmunología, ICBM,
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Avda. Independencia 1027, Independencia, Santiago
Fono: 978 6114
Email: jano@med.uchile.cl