

Pérdida de tolerancia inmune en la etiología de las úlceras aftosas recidivantes (RAU) de la mucosa oral

La ruptura de la tolerancia inmunológica causaría injuria persistente en la mucosa bucal provocando las úlceras aftosas recurrentes (1ª parte)

Lost of immune tolerance in recurrent aphthous ulcers (RAU) of oral mucous membrane

Break of Immune Tolerance could cause persistent injury in oral mucosa, provoking recurrent afthae´s ulcers (part 1)

Casariego ZJ*

RESUMEN

La mucosa oral ha desarrollado un Sistema inmune único y distinto desde los primeros pasos de vida extrauterina, profundamente inmerso en un entorno nuevo y cambiante.

En ese momento se produce la delección de células T autorreactivas en el timo. Se crean células nuevas, llamadas células tolerogénicas o Tregs.

Con el fin de evitar la autoinmunidad y la inflamación crónica, moléculas coestimuladoras, interleucinas, factores transformantes y células dendríticas, son marcadores ayudadores a analizar.

Actualmente se reconoce la cavidad oral como una región de tolerancia inmunológica.

Hoy en día existen muchas definiciones de Pérdida de Tolerancia Inmune, las cuales son consultadas en esta presentación. Han sido seleccionadas las más relevantes, con el fin de asociar y explicar los tres problemas más cruciales de este proceso patológico: las úlceras aftosas recidivantes o RAU. Ellos son: dolor, vulnerabilidad y recurrencia.

Palabras clave: Tolerancia inmune, entorno, pérdida de tolerancia inmune, vulnerabilidad, recurrencia.

SUMMARY

Oral mucous membrane have developed a unique and distinct Immune System from the very steps of extrauterine life, deep immersed in a new and changing environment.

At that moment deletion of auto reactive T cells clones was performed, in Thymus and new cells, named tolerogenic cells were created in order to avoid autoimmunity and chronic inflammations. Co-stimulating molecules, interleukins, transforming factors and dendritic cells are collaborating markers to analyze.

Actually, the oral cavity is recognized as an immune tolerance region.

There are many definitions of "Lost of Immune Tolerance" which are consulted in this presentation. There were selected the most relevant points of view, in order to associate and to explain the three crucial problems of this serious pathologic process, "recurrent aphthous ulcers". There are: pain, vulnerability and recurrence.

* Académica Nacional de número. Doctora en Odontología. Especialista en Cirugía Maxilofacial. Docente de Estomatología, Servicio de Infectología y Odontología, Hospital de Agudos Juan A. Fernández, Buenos Aires. Directora de la Carrera de Especialización de Estomatología Clínica, Universidad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires. Exprofesora Titular de Patología y Clínica Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de La Plata. Exprofesora Titular de Farmacología y Terapéutica Aplicada. Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata. Fellow of International Dental College.

Key words: Immune tolerance, environment, lost of immune tolerance, vulnerability, recurrence.

Fecha de recepción: 15 de febrero de 2015.

Aceptado para publicación: 7 de septiembre de 2015.

Casariego ZJ. Pérdida de tolerancia inmune en la etiología de las úlceras aftosas recidivantes (RAU) de la mucosa oral. La ruptura de la tolerancia inmunológica causaría injuria persistente en la mucosa bucal provocando las úlceras aftosas recurrentes (1ª parte). *Av. Odontoestomatol* 2016; 32 (2): 71-82.

INTRODUCCIÓN

Se presenta una entidad de la mucosa bucal, conocida como “úlceras aftosas recidivantes o RAU”, de etiología desconocida. De baja incidencia y prevalencia en la población mundial, cursa con los signos y síntomas de la inflamación, los cuales se tornan severos, tórpidos. Las lesiones provocan pérdidas de sustancia crateriformes en un medio inmunológicamente tolerante (1-3).

El problema de “*Inflamación, lesión y reparación*”, fue tratado desde el siglo primero de nuestra era con los postulados de los signos cardinales de Celsius. Unos mil años posteriores, en 1975, nos encontramos con la famosa publicación: “*The healing handman and the wound in the ancient World*” (4).

A través del tiempo transcurrido, el mundo médico mediante procedimientos científicos, ha buscado la detención del problemático proceso y la restauración a la normalidad, en el menor tiempo posible. El campo de la “Inflamación” en la Patología es, entre todos los temas, uno de los más activos que mayor progreso ha tenido y cuyos conocimientos se han amalgamado con la Inmunología. De tal modo que la “tolerancia inmune”, la “pérdida de tolerancia” y la “ruptura de la homeostasis”, constituyen un mismo tema crucial en la actualidad. En la era de la biología molecular y de la psiconeuroinmunoendocrinología, el análisis del campo de la Inflamación se ve enriquecido. De tal modo que insto a los lectores de esta presentación a atender los criterios aquí vertidos con amplitud de juicio (5).

Debido a lo vasto del tema que requeriría un gran espacio para su edición, no se ha podido profundizar

lo deseado, por lo cual, se señala la conveniencia de utilizar las referencias para tal fin.

El *objetivo* de esta presentación es considerar la *pérdida de tolerancia inmune* como causa del proceso patológico de las “úlceras aftosas recidivantes”, basándose en las propuestas de diferentes teorías.

CARACTERÍSTICAS DE LAS ÚLCERAS AFTOSAS RECIDIVANTES (RAU)

Desde hace varias décadas, numerosos autores han publicado sus experiencias clínicas y epidemiológicas (6-8). Se las ha asociado a la enfermedad de Behcet (EB). Sin embargo, consideradas según los Criterios del Grupo Internacional de Estudio (ISG para el diagnóstico de enfermedad de Behcet), deben recurrir por lo menos tres veces y se deben cumplir con dos de los siguientes criterios: úlceras genitales, oculares cutáneas y prueba de lesión patológica positiva.

Éste es un desorden multisistémico que puede afectar no solamente la mucosa bucal si no a cualquier órgano. Han sido publicados los hallazgos clínicos en 6 series de pacientes durante el curso de EB figurando en Irán: n= 3.051, úlceras orales (UO) 96,1%; Italia n= 122, UO 98,4%; Israel n= 34, UO 100%; Turquía, n= 66, UO 100% (9).

Las RAU constituyen un modelo peculiar, particular y discrepante de lesiones orales.

Devienen en úlceras mayores que se conocen como “aftas de Sutton”, “úlceras aftosas recurrentes” (RAU), “estomatitis aftosa recidivante” (EAR) y “estomatitis

de origen desconocido" (NOS). Se localizan en la mucosa oral con una prevalencia estimada entre 5% al 25% de todas las úlceras bucales que brotan en la población mundial. La edad varía desde la adolescencia hasta los 40 años (lo cual no invalida a los niños y mayores de 50, siendo de rara incidencia en gerentes). Predomina el sexo femenino. De más de 10 mm de diámetro, son úlceras profundas, que se distribuyen en la mucosa no queratinizada, que acusan dolor, de moderado a intenso y, en ocasiones, de forma desmesurada. Pueden autolimitarse entre 10 y 30 días, dejando una cicatriz en los tejidos que han comprometido o, algunas de ellas, pueden no haber terminado de cerrar cuando aparecen otras nuevas, sin que el paciente presente algún período de descanso. En otros casos la pausa puede durar meses.

Varios autores han publicado clasificaciones, distinguiéndolas en, aquellas que las reúnen en causas de orden local y sistémicas. Las primeras se han referido a factores hereditarios, microbiológicos, hormonales, traumáticos, deficiencias vitamínicas, etc. Las segundas no tienen características comunes con las que ocupan este trabajo, pero es conveniente mencionar las referentes a enfermedades hematológicas especialmente la neutropenia, "colagenosis", enfermedades renales, trastornos endocrinometabólicos, gastrointestinales, inmunodeficiencias, hábitos y productos químicos.

Las RAU se observan con frecuencia elevada en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (10).

Se han publicado diversos estudios sobre alteraciones histológicas e inmunohistoquímicas, explicando la fisiopatogenia de las RAU. El cuadro histológico observado en distintos momentos de su evolución muestra diferentes aspectos. Desde una inflamación inespecífica inicial, aparece luego una zona ulcerada de necrosis central rodeada de un infiltrado denso de neutrófilos y más tarde de linfocitos. Puede observarse en ciertos casos, incluida parcialmente en la lesión, una glándula salival menor con degeneración fibrosa (11). Los estudios inmunohistoquímicos publicados datan de algunos años, los cuales demuestran el interés que siempre han despertado este tipo de úlceras mucosas. En el período agudo, los preparados muestran células endoteliales activadas

y un infiltrado denso, perivascular, de leucocitos. Las moléculas de adhesión ICAM-1 (CD-54), se marcan intensamente en la pared de los neutrófilos y las CD62E y CD31 en los endotelios vasculares (con el fin de favorecer el tránsito de los leucocitos desde el lumen de los vasos, a los tejidos). Las células endoteliales como productoras de moléculas de adhesión se observan hiperactivadas, como así también las citoquinas proinflamatorias. Los linfocitos T (CD45RO) y las células agresoras Natural Killer (NK) se distinguen en la zona perivascular, en períodos más avanzados, tanto más abundantes cuanto mayores son las aftas (12-14). Las glicoproteínas, Laminina y Fibronectina, características de las diferentes matrices extracelulares (MEC), se encuentran también altamente expresadas en el tejido perilesional. (15,16). Se destaca el rol de los mastocitos en período de degranulación, como los mediadores químicos, tripsina y heparina, efectores críticos en la inflamación y liberación de IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) entre otros. Se los observa activos en el seno del conectivo subyacente (17).

La participación decisiva de los linfocitos T en ulceraciones aftosas ha ocupado varias publicaciones (18,19). La presencia de Natural Killers presenta distintas posiciones debido a su controvertida presencia en sangre periférica y tejido lesional. (20). Pareciera que los NK no presentan niveles alterados en la sangre periférica de pacientes con RAU, según Peterson et al (21), pero sí *in situ* (22). Este cuadro muestra una fisiopatogenia con todas las características de vasculitis leucocitoclásticas. Se continúan, cronológicamente, con vasculitis linfocíticas (similares a las vasculitis de piel) (23-25).

Se ha especulado con que estos acontecimientos pueden ser ocasionados por una pérdida de Tolerancia inmune porque en este proceso tiene lugar el mecanismo fisiopatológico de la Inflamación. Es conocida la relevancia de la multitud de genes y moléculas que han sido descubiertas en las investigaciones sobre las zonas inflamadas afectadas. En gran parte, debido a la necesidad de operar *in vivo* en modelos experimentales. Como ejemplo y en referencia a nuestro tema central, Cohnheim realizó experimentos con lenguas de sapos para definir los acontecimientos celulares y vasculares de la inflamación (26).

LA IMPORTANCIA DE LOS NEUTRÓFILOS EN LA VASCULITIS LEUCOCITOCILÁSTICA

El tiempo ha llevado a establecer nuevos conceptos, como que, el rol primero más importante en los procesos inflamatorios está usualmente en manos de los leucocitos, especialmente los neutrófilos. Aproximadamente 100 billones de neutrófilos entran y salen de la circulación diariamente. Teniendo en cuenta los últimos estudios, las células pluripotenciales o stem cells”, se diferencian parcialmente, en células, identificables por su aspecto, con configuración nuclear característica y la presencia de gránulos citoplasmáticos, cuyo proceso de proliferación y maduración terminal sucede en la médula ósea, del estado mielóide al estado celular. Son los neutrófilos. A los 5 días aparecen en la sangre por lo que circulan alrededor de 10 horas y viven probablemente de 1 a 2 días. Son recolectados al sitio de la injuria, sea cual fuere. Existe una serie de interacciones que inician un diálogo del neutrófilo con el endotelio, por acontecimientos de adhesión y migración, durante segundos. Esta interactividad se realiza en forma transendotelial, durante la cual se produce una transcripción de señales hasta llegar a la zona indicada.

Por el contrario, macrófagos residentes en los tejidos pertenecen a una familia de larga vida, especializados en fagocitar y secretar, están distribuidos ampliamente en los tejidos del huésped y son testigos aún en ausencia de inflamación. Presentes en enfermedades agudas y crónicas son los responsables, a través de sus productos secretores, de interacciones locales y de respuestas sistémicas en el huésped.

La intervención de todos los demás elementos que intervienen en este gran capítulo (temas de grandes compendios actualizados) se realiza por un envío y transmisión de señales que llevan a la destrucción o necrosis, ya sea a la autoinmunidad, a la anergia o bien a la apoptosis (27).

Definiciones de tolerancia inmunológica

El lector se encuentra con diferentes acepciones: Tolerancia inmune, tolerancia inmunológica y tolerancia inmunológica oral.

“Se conoce a la *tolerancia inmunológica* como la capacidad de bloquear la respuesta frente a un antígeno (Ag) específico” (28).

“La tolerancia es un estado adquirido (aprendido), no innato, que se induce más fácilmente en linfocitos inmaduros cuando no hay señal coestimuladora y que requiere que el Ag persista para que dicho estado permanezca” (29). Se ha afirmado que el estado de tolerancia es una situación de bonanza, de salud, de homeostasis y que, agentes infecciosos ocultos, aprovechan las condiciones de tolerancia para sobrevivir y replicarse dentro del hospedador por largos periodos de tiempo. En estos casos se pueden desencadenar fenómenos de autoinmunidad, enfermedades alérgicas u otras enfermedades inflamatorias crónicas (30).

Una característica fundamental del sistema inmune es la de *no* reaccionar frente a los componentes propios del individuo, aún cuando posee la cualidad de responder frente a cualquier Ag extraño. El organismo reconoce como propios todos los Ags que se encuentran presentes en el desarrollo prenatal (31,32).

Célula T

Debido a que la célula T es la célula más representativa del sistema inmune, varios autores han coincidido en otorgarle el principal rol al linfocito T activado. Ésta energía adquirida depende de la dosis del agente antigénico que la provoca. Los linfocitos T de un individuo presentan la propiedad de “restricción del Complejo de Histocompatibilidad Mayor (CHM)”; solo pueden detectar un único antígeno que viene acompañado del CHM del mismo individuo. El linfocito T tiene una especificidad dual ya que puede reconocer a la vez, un Ag y la molécula del CHM. Se le otorga gran importancia a su capacidad de segregar citoquinas, especialmente la interleucina 2 (IL-2), bajo cuyo efecto sufre una proliferación numérica exponencial denominada “expansión clonal”, la cual es fundamental para la memoria inmunitaria. Una respuesta inmunológica local mediada por linfocitos autorreactivos contra un tejido provoca generalmente la lisis celular (33).

Los autores consultados sostienen que dosis bajas de antígeno favorecen la inducción de otras células

llamadas T reguladoras (Treg). Éstas suprimen las respuestas mediadas por las células T ayudadoras (Th1). Por otro lado, dosis altas de antígenos orales pueden ser presentados por vía sistémica, induciendo una baja respuesta inductora, de *anergia* o de supresión de los clones de células T H1 (34).

Tolerancia central y tolerancia periférica

Los tratados de Inmunología coinciden en que, el mecanismo predominante en la adquisición de tolerancia se realiza a nivel central en el timo (recordar que el objetivo y quizá la única función del timo es producir linfocitos T. Éstos, inmaduros y pequeños, se aglomeran en la corteza de la glándula en una malla de células epiteliales que expresan CHM I y II) (35,36).

Desde hace ya varios años se conoce que este órgano realiza una selección negativa o delección clonal de una cierta proporción de linfocitos T o células auto reactivas, que mueren allí, sin pasar a la periferia. Esos linfocitos que expresan receptores (CRS), que son altamente reactivos con sus propios péptidos en combinación con moléculas de MC autólogas, devienen en "apoptosis". Apoptosis favorecida por la hiperregulación de la producción de timocitos por: el IFN-gamma (interferón gamma), la IL-1 beta (interleucina beta), el GM-CSF, (factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos), el TNFG-alfa (factor de necrosis tumoral alfa) y la IL-4 (interleucina cuatro). Estas citoquinas activan el estroma mímico proveyendo la inducción de la *apoptosis de timocitos*. Muy pocos linfocitos T sobreviven a la selección en el timo y más del 95% mueren diariamente *in situ*. Esta delección de clones de células T, tanto centrales como periféricas, no elimina a todos los linfocitos ya que se reduciría a cero el número disponible para responder a los antígenos extraños. Los linfocitos T seleccionados pasan a los órganos linfoides periféricos, y a la circulación. Expresan receptores (TCRN) de moléculas alfa y beta. Así mismo, presentan reacción y especificidad máximas para reconocer una infinita variedad de péptidos extraños. Siempre se encuentran en los tejidos periféricos unidos a moléculas del CHM. Si bien esta exportación de algo más de 1% diario de linfocitos T sucede en épocas tempranas de la vida, hasta la

pubertad, a través de sus receptores de membrana, (TCRs) los linfocitos T sobrevivientes reconocerán y se unirán a los complejos formados por los péptidos derivados de antígenos y las moléculas del MHC (Complejo de Histocompatibilidad Mayor). Recordar que en la periferia, durante las respuestas antígeno-específicas, las células T participantes en la respuesta inmune serán eliminadas, pero una subclase sobrevivirá como células memoria de larga vida. Ellas son las que proveerán la capacidad de reaccionar ante materiales o sustancias alogénicas, ante células infectadas o son reexpuestas a antígenos. Se distinguen por su isoforma CD445RO y altos niveles de C44. (*señales de adhesión y activación de células*) (37-39).

Células T reguladoras (Tregs)

Después de 50 años, a partir de numerosas investigaciones, se aprobó, el concepto de la existencia de: "un mecanismo único de autotolerancia" representado por la generación de linfocitos T reguladores o Tregs, que también son antígeno específicos, y que expresan el factor de transcripción Foxp3 CD25.

Específicamente, las células Tregs, pertenecen a un grupo o subclase de células TCD4+ (son linfocitos T helper o ayudadores), por lo cual poseen el marcado típico de superficie con capacidad inmunorreguladora para mantener la tolerancia periférica. En su membrana se encuentran además del factor de transcripción Foxp3, el receptor para la IL-2, la expresión de una o más moléculas antiinflamatorias como IL-10, que a la vez segrega la interleucina IL-35, y/o receptores *inhibidores* de antígenos y anticuerpos (40). De este modo, pueden disminuir el daño tisular que se genera por una respuesta T autorreactiva, intensa. Se las conoce por CD4+CD25) (41).

Estas células reguladoras naturales (nTregs), originadas durante el desarrollo del timo a comienzos de la circulación fetal, son las que mantienen la tolerancia. Su frecuencia es mayor en los nódulos linfáticos del colon (40%), que en los mesentéricos (8%) y en los nódulos linfáticos periféricos (4%) (42). Las células naturales Tregs (nTregs) constituyen el 10% de las células CD4+ periféricas, expresan el marcado CD25+ el factor de transcripción FOXp3 en el timo,

mientras que las periféricas (pTregs) expresan solamente la molécula de superficie FOXP3. Las células Tregs, al no ser originarias sino inducibles, se las conoce como células reguladoras inducibles (iTregs) y expresan en su superficie la molécula CD4+L-10+ (43-45).

Se distinguen, además de las nombradas, dos tipos de células reguladoras (Tregs) distintas, son las doble CD4+, las cuales presentan en su membrana moléculas del factor FTG-beta y son IL-10+ (46).

Las células (iTregs) periféricas incluyen a las células Treg, secretoras de IL-10, y de TGF-beta y también expresan solamente la molécula Foxp3.

Bajo condiciones de homeostasis, el factor TGF-beta induce la diferenciación de la célula Treg Foxp3+, favorecida por la presencia de las IL-6, IL-12 e IL-23. La depleción de TGF-beta, conduce al desarrollo espontáneo de enfermedades autoinmunes (47,48).

Recordar que en la mayoría de las enfermedades inflamatorias se registran elevados niveles de IL1-alfa, IL-1-beta, IL-6, IL-8 e IL-10, factores como el de estimulación de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor transformante beta (TGF-beta). Recientemente se ha demostrado que las células Treg Foxp3+ producen IL-35, una citoquina supresora (de la familia de IL-12) que reduce la tolerancia, tanto *in vivo* como *in vitro* (49).

La molécula FOXP3 le brinda a las células Tregs la capacidad de controlar el desarrollo de un tipo de células dendríticas, las CDs tolerogénicas. Sin embargo, Farquhar C y col. sostienen que la tolerogenidad no es una propiedad absoluta de las células dendríticas (50). Dentro del funcionamiento de las células Tregs en su mecanismo de Tolerancia existe su capacidad de "supresión" (51-53).

Los últimos avances sustentan el otro aspecto de las células Tregs CD4+, CD25+, FOXP3+ y es que *inhiben* el desarrollo de enfermedades autoinmunes de la enfermedad inflamatoria intestinal, y *suprimen* la activación de células T *in vitro* e *in vivo*.

El factor TGF-beta

Es una proteína multifuncional, perteneciente a la superfamilia de factores de crecimiento transformante beta de las citoquinas. Es una proteína de secreción que aparece en casi todos los tipos de células, así como éstas a la vez constituyen sus células Target. En general, lleva a cabo diversas funciones en la célula como el control del crecimiento, de la proliferación, en procesos de diferenciación y apoptosis. Específicamente, se le atribuye actualmente el desregular a las células T, a los macrófagos, a la respuesta de degranulación de los neutrófilos y eosinófilos, al estimular la síntesis de la matriz proteica y la angiogénesis. Sin embargo, desde hace cuarenta años se ha demostrado el impacto de TGF-beta en la cicatrización de las heridas y reparación de tejidos por su abundante presencia en las plaquetas sanguíneas (su isoforma TGF-beta 1 y no la beta, la beta 3 se encuentra en epidermis) y por su habilidad de reclutar células inflamatorias y fibroblastos generadores de síntesis de matriz. (54). Al mismo tiempo, si bien induce la diferenciación de las células Tregs, puede actuar unido a la membrana como un mediador de supresión. Esta citoquina es tan importante que puede condicionar a las células T para que se conviertan en *supresora*. Como mediador de supresión se suma la acción de la IL-10. Actúa sinérgicamente con TGF-alfa en la inducción de la tumorigénesis. Mencionando otra faceta de este factor, alguna células Tregs liberan TGF-beta 1, con el objetivo de inhibir la acción de los linfocitos CD8, varias citoquinas, el INF-alfa, el TNF-alfa y varias interleucinas y, especialmente, disminuir la expresión de receptor de la IL-2.

Mucho se ha escrito sobre esta proteína y solamente se agrega en esta presentación su efecto similar sobre las células B sobre los efectos inhibidores y algunas veces, supresores sobre los macrófagos y monocitos, y quimioattractantes débiles de ciertas infecciones (55-57).

Citoquinas e interleucinas relacionadas con tolerancia. Rol de la IL-10

Las citocinas y sus receptores es un tema de actualidad. En especial, los tratados y diversas publicacio-

nes que se ocupan especialmente de la IL-2 y de la IL-10 en relación a la tolerancia inmune. Casi todas las células son fuente o productoras de IL-2 y las células Target son linfocitos T, B, NK, monocitos y macrófagos activados. Se encarga de la proliferación y del crecimiento de las células B y NK y eleva la actividad fagocítica y citotóxica de los macrófagos (58,59).

La IL-10 posee el receptor IL-10R y es elaborada por monocitos/macrófagos y células mastoideas especialmente. Sus células Target son los linfocitos T, B y NK inhiben la producción de citoquinas antígeno clase II, y la expresión de las moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2 sino que también inhibe la diferenciación de las células T en Th1 y activa la diferenciación y activación de las NK (60).

Se ha descrito la deficiencia de IL-10 como causante de la enfermedad inmune a nivel intestinal, extensiva también al la inmunidad de las mucosas en general, pulmones, piel e hígado. Así mismo se enfatiza el significado de la IL-10 en su capacidad de controlar la respuesta inmune y prevenir la expresión de una inflamación excesiva y con riesgo, para lo cual puede inhibir la producción de citoquinas y quimioquinas (61-66).

Moléculas coestimuladoras

Las familias de moléculas coestimuladoras, con receptores de CD28, CD40, CD86, CD80, CD83, CD152 y 154, son las más estudiadas.

Existen agresiones para las cuales el sistema inmune se encuentra en un nivel de adaptación bajo, pero, las señales involucradas en la respuesta inmune innata activan a la inmunidad adaptativa, produciendo una hiperregulación. Esto se ha comprobado en el ejemplo homólogo al humano, en la mosca *Drosophila*. En la respuesta a un antifúngico mediante la colaboración benéfica de coestimulación.

Ésta es la segunda señal que requiere la célula T para su activación al serle presentado el antígeno, aumentando así la eficacia efectora. Este hecho es de una importancia particular en los casos de baja inmunogenicidad. El bloqueo de estas moléculas coestimuladoras, específicamente la CD86 (B7-2)

aumenta significativamente la severidad de la lesión. El bloqueo de la molécula B7-1 está asociado con el aumento de la cantidad de IFN-gamma e IL-4. Ambas isoformas de la CD80, activan no solamente los linfocitos T si no también los B, las MT (metaloproteasas) y las CDs. A través de su unión con las moléculas CD152, la actividad de las células T y de las NK es inhibida. La CD87 se destina a los linfocitos T, a los NK y a los macrófagos.

Las moléculas coestimuladoras pueden facilitar la migración de células, y poseen un posible rol en la adhesión celular (67,68).

CÉLULAS DENDRÍTICAS (CDS). CARACTERÍSTICAS, CLASIFICACIÓN, FUNCIONES, INTERRELACIÓN CON TREGS

Como ya se conoce, las DCs son una subpoblación altamente especializada de células presentadoras de antígenos (CPA), células profesionales conocidas como las células centinelas del sistema inmune. Recordemos que la mayoría de las CDs están en estado inmaduro y sondan constantemente el ambiente, para la captación de antígenos. Al estar cargadas con receptores para patógenos (PAMP), receptores like-Toll (TLR) y lectinas, cuando reconocen la “señal de peligro” migran hacia los nódulos linfáticos, ricos en células Allí pierden su capacidad de captación de antígenos, adquieren una expresión aumentada de moléculas coestimuladoras y producen citoquinas polarizantes de células T, activándolas e instruyéndolas, para que inicien la respuesta inmune (69).

Pareciera ser que las CDs reconocen las señales de peligro a través del factor nuclear kappa-beta (NF-kB) y el factor responsable del interferón (IRF) (70).

En la Tolerancia Oral, las células Tregs CD4+ CCD25+FOXP-3 están relacionadas con los fenotipos de las células dendríticas CD11c+, CD11b+, con origen en las placas de Peyer y con las CD25+ IL-10+INF-gamma+, provenientes de la mucosa oral (71).

Mientras que la madurez de las células dendríticas parece ser un buen indicador de la tolerancia (mDCs)

no siempre inducen inmunidad, ya que esto depende de si están genéticamente hiperreguladas por el CHM II, por las moléculas coestimuladoras CD40, CD80, CD86 y OX40L, y por las IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18 (72).

Las CDs reciben diferente denominación según se ubiquen:

1. En la mucosa oral, y se denominan células dendríticas plasmocitoides (CDP). Tienen como característica individual el activarse cuando producen grandes cantidades de INF-alfa. Cada CDP produce hasta 1.000 veces más IFN-alfa que cualquier otra célula en el organismo, por consecuencia, juegan un papel importante en la protección contra las infecciones producidas por virus y gérmenes oportunistas en pacientes inmunodeficientes (73,75).
2. En regiones T dependientes de órganos linfoides, en los centros germinales de los folículos secundarios y en áreas de linfocitos B. Se las denominan *células* interdigitantes.
3. En los órganos no linfoides, reciben el nombre de *CD foliculares* y *células de Langerhans* (76-78).

Los epitelios planos estratificados de piel y mucosas constituyen la localización indicada y mediante sus receptores Toll-like 4 (TLR4), activados, pueden responder a distintos alérgenos, especialmente a los polisacáridos de las membranas bacterianas de la microflora oral. Para ello, adquieren un fenotipo tolerogénico (79).

En el Sexto Simposio Internacional sobre Célula Dendrítica en Australia, se estableció entre otras conclusiones, que los pasos que realiza la CD constituyen una verdadera cadena de ingeniería. Si reciben señales de maduración, las iDCs obtienen entonces la capacidad para captar el estado inflamatorio antigénico de los linfocitos del medio. Se reconoce la presencia de células dendríticas en la mucosa oral sana y patológica. Las células de Langerhans (CL) y la variedad de células dendríticas plasmocitoides (CDP) son las principales células presentadoras de antígenos (CPA) de los epitelios planos estratificados y por ende, típicas de la mucosa oral. En ausencia de infección, migran en un estado de latencia inmadura a los órganos linfoides donde inducen un esta-

do de irresponsabilidad antigénica específica o tolerancia mediante varios mecanismos, inclusive la inducción de células T reguladoras, desempeñando un rol en la tolerancia oral tanto de Ags completos como de péptidos (80).

Las *células dendríticas inmaduras* (iDCs) residen en casi todos los tejidos, y si bien están preparadas mediante receptores Toll para censar patógenos del ambiente, asociados a un patrón molecular PAMP o daño tisular (DAMPS), recordamos que son inmunogénicamente pobres porque expresan niveles bajos de moléculas de MHC, pequeña cantidad de moléculas coestimuladoras y también de citoquinas proinflamatorias. El prototipo de célula dendrítica inmadura es la *célula de Langerhan*. Se debe entender que su inmadurez reside en que no poseen suficiente actividad estimuladora para activar a los linfocitos T. Esta inmadurez está asociada a los pocos o ausentes niveles de moléculas de superficie. Por ejemplo, las moléculas de CHM clase II pueden ser 10 veces menores que en las maduras. Expresan Ag CD34 (81).

DISCUSIÓN

Consideramos posible no eliminar de la lista de los posibles cofactores de RAU a ninguna de las moléculas inmunológicas analizadas, ya sean células, receptores de membrana, factores de transmisión, citoquinas, moléculas coestimuladoras, interleucinas, moléculas de adhesión, óxido nítrico, proteínas proteolípídicas tipo M6a, y el fenómeno vasculares de hipoxia o isquemia localizados.

De la observación clínica, se infiere que los principales problemas de esta lesión son el dolor, la recurrencia y el fenotipo vulnerable (entendiendo por vulnerable a aquel individuo sensible, frágil, delicado, expugnable, atacable, desprotegido o indefenso a los problemas íntimos y del entorno) que, por su predisposición genética o por el entorno estresante continuo, es un blanco posible de desarrollar RAU.

La mucosa bucal es una zona de Tolerancia inmune, hacia los microorganismos cohabitantes de la placa bacteriana, a aquellos que entran con los alimentos, la comida, sustancias para la higiene dental, mate-

riales extraños, fluidos, contacto con piel de manos y labios, elementos protésicos, etc. Es en este medio donde pululan bacterias comensales saprófitas y patógenos adormecidos, distribuidos en las zonas blandas de la mucosa, sobre las paredes de las piezas dentarias, en la conocida "placa dental", en el surco sobre e infragingival, criptas amigdalinas, etc. Las zonas queratinizadas de la mucosa bucal (dorso de lengua y rebordes alveolares) poseen de por sí una cierta defensa mecánica por su estructura química, considerándose la mucosa más vulnerable la que tapiza vientre, base y bordes de lengua, piso de boca, cara interna de labios y mucosa yugal. Se puede considerar que las teorías de higiene y microbiota, las cuales acumulan suficiente seriedad científica, serían cuestionables en orden a cumplir con nuestro objetivo, debido a la presencia abundante de células dendríticas plasmocitoides y de Langerhans y los receptores Toll-like, que permitirían estos procesos patológicos recurrente: por un lado no responden al tratamiento antibiótico sistémico o local, el uso de colutorios mejora algo el medio lo mismo que los buches, jaleas y geles antimicrobianas pero no curan. Además, las RAU bucales no se asocian en ningún síndrome que las involucre en otras partes del tracto digestivo, influido por los microorganismos intestinales.

El tema de Inflamación se repite en numerosísimas publicaciones. Es de preocupación común, desde hace muchos años, a numerosos autores, especialmente en cuanto al rol que juegan las células en la fisiopatogenia de las lesiones. Existen capítulos en libros de Fisiología, Inmunología, Patología, Histopatología, Biología molecular, Farmacología, etc. sobre el rol que desempeñan las células, como los neutrófilos, los macrófagos y los linfocitos especialmente, en los mecanismos de la Inflamación, como así también los linfocitos T y B, Natural Killer y las Células Dendríticas. Se privilegia la participación de la cascada del Complemento, la interrelación célula-célula, endotelial/moléculas de adhesión/neutrófilos, macrófagos y mastocitos y la función de las citoquinas como expresión de estímulo para desórdenes fisiopatológicos, moléculas coestimuladoras y el ON con sus isoformas, como promotor de daño vascular. Se señala la ausencia de deposición de inmunocomplejos en y alrededor de las paredes de los vasos sanguíneos, sí, el mecanismo de "ataque a la mem-

brana celular" o (MAC), que puede ofrecer un mecanismo indirecto por los radicales libres iniciadores de la hiperactividad de la cascada del complemento, y la desnaturalización de proteínas integrales con desprotección de la membrana celular. El tema de la vasculitis necrotizantes, en este caso en la mucosa oral, como enfermedad característica de las RAU, se ha citado varias veces, con cuyos autores existe coincidencia, en lo referente a los aspectos inmunológicos, protagonistas del daño vásculo-celular.

CONCLUSIÓN

Las bases inmunológicas y moleculares de la Tolerancia inmunológica no solamente se llevan a cabo en los órganos linfoides centrales al destruir, en el timo y médula ósea, los clones linfocíticos con capacidad auto reactiva, si no que se sabe actualmente que se desarrollan mecanismos de tolerancia por separado, tanto para los linfocitos T como para los linfocitos B también en los órganos periféricos. Sin embargo, al no haberse realizado una delección completa, es posible que clones autorreactivos remanentes persistan y deben ser controlados a nivel periférico para evitar reacciones de autodestrucción en el organismo o tejido en donde se encuentra, produciéndose entonces una pérdida de tolerancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz Vega AP, Chimenos Küstner E. Diagnóstico diferencial de las úlceras orales. *Pile* 2002;119-27.
2. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthae's stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003;134(2): 200-7.
3. Brailo V, Boras VV, Cekic-Arambasin A. Recurrent aphthous ulcerations: analysis of predisposing factors in 68 patients. *Lijec Vjesn* 2007;129(1-2):4-7.
4. Majno G. The healing hand: man and wound in the ancient world. Cambridge MA:Harvard University Press 1975.
5. Ramzi S Cotran. Inflammation: Historical perspectives. En: John I. Gallin & Ralph Snyderman. *Inflammation, basic Principles and Clinical Correlates* Lippincott Williams &Wilkins: Philadelphia 1999; pp1-10.

6. Graykowski EA, Barile MF, Lee WB, Stanley HR. Recurrent aphthae's stomatitis. *JAMA* 1966;196: 637-44.
7. Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behcet's syndrome: light electron and fluorescence microscopy. *J Pathol* 1969;97:481-94.
8. Schroeder HE, Muller-Glauser W, Sallay K. Pathomorphologic features of the ulcerative stage of oral aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58:293-305.
9. Verdickt GM, Savage NW, Dodd NM, Walsh LJ. Expression of the CD54 (ICAM-1) and CD11a (LFA-1) adhesions molecules in oral mucosal inflammation. *J Oral Pathol Med* 1992;21:65-9.
10. Casariego Z, Herrero T, Pombo T, Cahn P. Estudio inmunológico de úlceras recurrentes orales en pacientes VIH+ con y sin RAU. *Av en Odontostomatol* 1997:387-98.
11. Hayrinen-Immonen R. Immune activation in ROU. *Sand J Dent Res* 1992;100:222-7.
12. Bioboo Crespo M, Bascones MA. Aftas de la mucosa oral. *Av. Odontostomatol* 2011;27(2):633-74.
13. Correntía M, Gutiérrez R, Peroné M. Factores inmunológicos y microbiológicos asociados con la etiología de la estomatitis recurrente 2009;46(4):1-8.
14. Nathan SS, et al. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthae's ulcer lesions (RAU). *J Oral Pathol Med* 2000;29(1):19-25.
15. Casariego Z, Herrero T, Pombo T. Laminina 5, Vimentina y células mastoideas en el tejido perilesional de las úlceras aftosas recidivantes (RAU). Estudio histológico e inmunohistoquímico en pacientes VIH reactivos y VIH negativos. *Alergo Virtual* 2000:13.
16. Walsh LJ, Kaminer MS, Lazarus GS, Lawker RM, Murphy GF. Role of Laminin in localization of human dermal mast cells. *Lab Invest* 1991;65:4333-440.
17. Natah SS, Häyrinen Immonen R, Hietamen J, Malmstrom M, et al. Quantitative assessment of mast cells in recurrent aphthous ulcers (RAU). *Oral Pathol Med* 1998 Marz;27(3):124-9.
18. Pedersen A, Hougen HP, Kenrad B. T-lymphocyte subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992;21:176-80.
19. Albanidou-Farmaki E, et al. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med* 2007;212 (2):101-5.
20. Pedersen A, Pedersen BK. Natural Killer cell, function and number of peripheral blood are not altered in RAU. *Oral Med Oral Pathol* 1993;76:616-9.
21. De María A, Bozzano F, Cantoni C, Moretto L. Revisiting human Natural Killer cells subset function revealed cytotoxic CD56, CD16+ NK cells as rapid producers of abundant IFN on activation. Edited by Antony Fauci, *Nat Int of Allergy and Infectious Diseases*, Bethesda 2010 Aug.
22. Chetty R, Batitang S, Nair R. Large artery vasculopathy in HIV-positive Patients: Another vasculitic enigma. *Human pathology* 2000 Marz;31(3):374-7.
23. López de Maburana P, Amaro PB, Segovia LG, Balestrini CD. Vasculitis cutánea de vasos pequeños. *Rev Med Chile* 2004 Febr;132:165-70.
24. Casariego Z, Pombo T, Herrero T. Nuevo enfoque etiopatogénico en úlceras aftosas Recidivantes (RAU) de la mucosa bucal; se trata de un proceso vasculítico? Estudio inmunohistoquímico en lesiones orales en pacientes inmunocompetentes e Inmunodeficientes VIH+. *Archiv Arg, de Alergia e Inmunología Clínica*. 2000;32 (2):54-64.
25. Sun A, et al. Mechanisms of depressed Natural Killer cell activity in recurrent aphthous ulcers. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;60(1):83-92.
26. Cohnheim J, Lectures in general in Pathology (translated by McKee AD from the Germany), 2nd ed, vol 1. London: New Sydenham Society 1989.
27. Regezi JA, MacPhail LA, Richard DW, Greenspan JS. A study of macrophages, macrophage related cells and endothelial adhesion molecules in recurrent aphthous ulcers in HIV-positive patients. *J Dent Res* 1993 Dec;72(12):1549-53.
28. Tolerancia def. Healy CM, Enobakhare B, Haskard DO, Thornhill MH. Raised levels of circulating VCAM-1 and circulating E-selectin in patients with recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol Med* 1997;26:23-8.
29. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 2001;334:655.
30. Faría AM, Weiner HL. Oral Tolerance. *Inmunolol REV* 2005;206:232-59.
31. Merino Pérez J, López Hoyos M. De los mecanismos de tolerancia a la autoinmunidad. *Medicina* 2000;8 (26):1331-41.
32. Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today* 1997;18:335-42.

33. Macián F, García-Cózar F, Im SH, Horton HF, Byrne MC, Rao A. Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. *Cell* 2002;109:719-31.
34. Faiboin L, Geffner J. Editores. *Introducción a la Inmunología Humana 5ª ed.* Editorial Médica Panamericana 2005; ISBN 950-06-0797-0792.
35. Abbas AK, Lichtman AH. *Inmunología celular y molecular. 4ª ed.* Interamericana Mc Graw Gil SBN 2007; 84-486, 0405-0409.
36. Suhr CD, Sprent J. T-cell apoptosis detected in situ during positive and negative selection in the Thymus. *Nature* 1994;372:100-3.
37. Hyang-Mi Lee, Jhoane Lynne Bautista, Chyi-Song Hsieh. Thymic and peripheral differentiation of regulatory T cells. *Adv Immunol* 2011;112:25-71.
38. Chyi-Song H, Hyan-Mi L, Chang-Huan JL. Selection of regulatory T cells in the thymus. *Nat Rev Immunol* 2012 Mar;12(3):157-67.
39. Haque R, Lei F, Xiong X, Song J. The regulation of Foxp3-expressing regulatory T cells. *Endocr Metab Immune Disord Drug targets* 2011 Dec;11(4):334-46.
40. Moretta A, Biassoni R, Bottino C, et al. Major histocompatibility complex class I -specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. *Immunol Rev* 1997;155:105-17.
41. Abbas AK, Murphy KM, Sheer A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787-93.
42. Lisbeth Berrueta y Sihan Salmen. La tolerancia inmunológica a 50 años del Premio Nobel en Medicina y Fisiología: Una perspectiva como mecanismo respuesta inmune frente a patógenos. *Investigación Clínica* 2010;51 (2):159-92.
43. Malek Thomas R, Irfis Castro. Interleukin 2-receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity* 2010 Aug;27:33(2):153-85.
44. Thornton AM. Signal Transduction CD4+CD25+ regulatory T cells: CD25 and IL-2. *Front Biosci* 2006 Jan;1(11):921-7.
45. Barth S, et al. Measurement of natural (CD4+CD25^{high}) and inducible (CD4+IL-10+) regulatory cells in patients with lupus erythemathous. *Avd Exp Med Biol* 2007;16(7):489-96.
46. Ostroukhova M, Seguin-Devaux C, Oriss TB, Dixon-McCarthy B, Yang L, Ameredes BT, Corcoran TE, Ray A. Tolerance induced by inhaled antigen involves CD4 (+) T cells expressing membrane-bound TGF-beta and FOXP3. *J Clin Invest* 2004;114: 28-38.
47. Weiner HL. The mucosal milieu creates tolerogenic dendritic cells and TH1, TH3 regulatory nat.cells. *Immunol* 2001;2(8):671-2.
48. Sreiman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Ann Rev Immunol* 2003; 21:685-711.
49. Assoian RK, Komoriya A, Meyers Ca, Miller DM, Sporn MB. Transforming grow factor Beta in human platelets. Identification of a mayor storage siet, purification and characterization. *J Biol Chem* 1983;258:7155-60.
50. Farquhar CA, Paterson AM, Cobbold SP, Rueda HG, et al. Tolerogenicity is not an absolute property of a dendritic cell. *Eur J Immunol* 2010;40,1728-37.
51. Tada T. Transforming growth factor-beta induced inhibition of T-cell function. Susceptibility diference in T cells of various phenotypes and functions and its relevance to immunosuppression in the tumor bearing -state. *J Immunol* 1991;146:1077-8.
52. Matsumara Y, Kobayaskhi T, Ichiyama K, Yoshida R, Hashimoto M, Takimoto T, et al. Selective expansion f foxp3-positive regulatory T cells and immunosuppression by suppressors of cytoquine sugnaling 3-deficient dendritic cells. *J Immunol* 2007 Aug 15; 179(4):2170-9.
53. Casariego Z, Giacco C, Sano S, et al. Células de Langerhans en la mucosa bucal. *Salud y Ciencia* 2011 marzo XVIII;18(2):160-1.
54. McCarney Francis NL, Frazier Jessen M, Whal SM. TGF-beta, a balancing act. *In Rev Immune* 1998;16: 553-8.
55. Strober W, Kelsall B, Fuss I, et al. reciprocal IFN gamma and TGF-Beta responses regulate the occurrence of mucosal inflammation. *Immunol Today* 1997;18: 61-4.
56. Volpe E, Servant n, Zollinger R, Biogatz SI, Hupa P, Barillot E, Soumelis V. A critical function for transforming growth factor Beta, Interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human Th responses T-cells: Il-4 and IFN gamma have opposing effects while TGF-Beta positive regulates its own production. *J Immunol* 1998;160-571-9.
57. Anderson J, Tran D, Pesu M, Dacidson T, Ramsey H, O'Shea J, Shevach E. CD4+Foxpp3+ regulatory cells confer infectious tolerance in a TGF-beta dependent maner. *Exp Med* 2008;205:1975-81.
58. Laouar Y, Sutterwala FS, Gorelik L, Flavell RA, Transformig grow factor -beta controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon gamma. *Nat Immunol* 2005;6:600-7.
59. Yu A, Zhu L, Altman NH, Malek TR. A low Interleukin-2 receptor Signalgil threshold Supports the Development

- and Homeostasis of T regulatory cells. *Immunity* 2009 Jan;30 (2):204-17.
60. Yu A, Zhu L, Altman NH, Malek TR. A low Interleukin-2 receptor signaling threshold supports the development and homeostasis of T Regulatory cells. *Immunity* 2009 Jan 28;19(18):515-8. Cit.14.
 61. Groux H, Cottrez F. The complex role of Interleukin-10 in autoimmunity. *J Autoimmun*, 2004;20 (4):281-562.
 62. Roncarolo MG, Battaglia M, Gregory S. The role of interleukin-10 in the control of autoimmunity. *Autoimmune* 2004;20(4):2:69-72.
 63. Tag and Blustone M KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and Interleukin-10 receptor. *Ann. Rev. Immunol* 2001;19:683-65.
 64. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin 10 and related cytokines and receptors. *Annu. Rev Immunol* 2004;22:929-79.
 65. Horner MW, Bogdan C. The role of epithelial Toll-like receptor expression in host defense and mucosal tolerance. *J Endotoxin Res* 2005;11:124-8.
 66. Slavin Aj, Maron R, Weiner KL. Mucosal administration of IL-10 enhances oral tolerance in autoimmune encephalomyelitis and diabetes. *Int Immunol* 2001;13 (6):825-33.
 67. De Smedt T, Van Mechelen M, De Becker G, Urbain J, Leo O, Moser M. Effect of Interleukin-10 on dendritic cell maturation and function. *Eur J Immunol* 1997; 27:122-9.
 68. Kunding TM, Shaghinian A, Kawai K, et al. Duration of TCR stimulation determines coestimulatory requirement of T cells. *Immunity* 1996;5:41-52.
 69. Reiser H, Staderker MJ. Coestimulatory B7 molecules in the pathogenesis of infection and autoimmune disease. *N Engl J Med* 1996;335:1369-77.
 70. Coquerelle C, Moser M. DC subsets in positive and negative regulation of immunity. *Immunol Rev* 2010; 234:317-34.
 71. Wright-Browne V, McClan KL, Ordóñez N. Physiology and pathophysiology of Dendritic cells. *Human Pathology* 1997 May 1997;26(5):563-79.
 72. Iribaren P, Correa Silvia G. Participación de las células dendríticas en la inducción de tolerancia inmunológica. En: Adrian Gabriel Rabinovich. *Inmunopatología molecular*. Edit. Panamericana 2004;450-7.
 73. Magala LH, Nahasaawa H. Dendritic cells as specialized complex of antigen presenting cells. *Vet Med Sci* 2000; 64:161-83 stem.
 74. Goubier A, Dubois B, Gheit H, Joubert G, Villard-Truc F, Asseli-Paturel C, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance. *Immunity* 2008;29:464-75.
 75. Jarrosay D, Napolitano G, Bologna M, Sallusto F, Lanzavecchia A. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells, *Eur J Immunol* 2001; 31:3388-9.
 76. Casariego ZJ. *Inmunología de la mucosa bucal*. Av *Odontoestomatol* 2012;28(5):239-48.
 77. Walsh LJ, Savage NW, Seymour GJ. Oral mucosal Langerhans cells express DR and DQ antigens. *J Dent Res* 1986;65:390-3,
 78. Allan JP, Novac N, Fuchs C, Asen S, Berge S, Appel T, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa a new Langerhans cells type with high constitutive Fc epsilon R1 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:141-8.
 79. Bancherou J, Briere F, Caux C, Davoust J, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol*, 2000;18:767-811.
 80. Walsh LJ, Seymour GJ, Savage NW. Oral mucosal Langerhans cells express DR and DQ antigens. *J Dent Res* 1986;65:390-3.
 81. Cutler CW, Jotwean R. dendritic cells at the oral mucosa interface. *J Dent Res* 2006 Aug;65(8):678-8.
 82. Robert C, Klein C, Cheng G, Mulligan R, von Adrian UH, Kupper TS. Engineering DC migrate from the blood to peripheral lymph nodes via transduction with a ligand for the peripheral lymph node addressin. A new tool for immunotherapy. 6TH International Symposium on dendritic cells Australia 2000;15.
 83. iKadowaki N, Antonenko S, Kastelein RA, Bazán F, et al. Subsets of human dendritic cell precursor express different Toll-like receptors and respond different microbial antigens. *J Ex Med* 2001;194:863-9.

CORRESPONDENCIA

Dra. Z. J. Casariego
Bartolomé Mitre 1371, 4º M.
Buenos Aires
Argentina

Correo electrónico: zulemacasariago@gmail.com