

Alteración de la actividad inflamatoria regulada por T_H1-T_H2 en asma

IMELDA MARTÍNEZ-RAMÍREZ*
 ALEJANDRO AVILÉS-SALAS†
 HÉCTOR NAVA-REYES*
 MARÍA DEL PILAR RAMOS-GODÍNEZ†
 GUILLERMO CARVAJAL-SANDOVAL*
 PEDRO ZAMUDIO-CORTÉS*
 ELÍAS PARRA-HERNÁNDEZ*

* Departamento de Investigación en Genética, INER "Ismael Cosío Villegas".

† Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología.

Trabajo recibido: 22-II-2006; aceptado: 11-V-2006

RESUMEN

136

El asma afecta entre 100 y 150 millones de personas en el mundo. En la actualidad, esta enfermedad se puede controlar por diversas terapias, pero no se puede curar y representa una de las enfermedades más costosas y frecuentes en los sistemas de salud

Palabras clave: en muchos países, por lo que son necesarias estrategias de prevención eficientes para reducir la morbilidad y costos económicos; esto requiere, entre otros, de un conocimiento detallado de los mecanismos inmunológicos y fisiológicos involucrados en el asma. Esta revisión sintetiza el conocimiento sobre la inflamación mediada por T_H2 en asma y se discute el origen de las células CD4+ T_H2 y el papel de las citocinas T_H2 en la producción y mantenimiento de la inflamación de las vías respiratorias en esta enfermedad.

Key words: Asthma, cytokines, CD4+, inflammation, immunology, T_H1 , T_H2 .

ABSTRACT

Asthma affects between 100 and 150 million people around the globe. Currently, it is a disease that can be controlled by diverse therapeutic approaches; unfortunately, it cannot be cured. In many countries asthma is one of the most expensive and frequent diseases for the healthcare systems. Therefore, effective preventive strategies are greatly needed to reduce individual morbidity, mortality and economic burdens. This requires, among others, a detailed knowledge of the immunological and physiological mechanisms involved in asthma. This review synthesizes our understanding about the inflammation of T_H2 -mediated asthma and discusses the origin of CD4+ T_H2 cells and the role of T_H2 cytokines in producing and maintaining airway inflammation in asthma.

INTRODUCCIÓN

El asma es un desorden inflamatorio crónico de las vías respiratorias, cuya incidencia se ha incrementado afectando entre 100 y 150 millones de personas en el mundo; aproximadamente 180,000 personas que la padecen, mueren

por año¹. En México, su incidencia se ha incrementado un 30% en los últimos 10 años, lo cual significa que cerca del 10% de la población la padece^{2,3}.

La enfermedad asmática se caracteriza por la constricción muscular de duración variable de los conductos respiratorios (espasmo respiratorio)

y la aparición de sibilancias al respirar, tos, expectoración, opresión torácica y disnea⁴. Estos síntomas pueden ocurrir espontáneamente durante la noche o en las primeras horas de la mañana, correlacionándose con la exposición a ciertos inductores como alergenos, ejercicio, inhalación de irritantes o durante las infecciones virales respiratorias⁵.

La inflamación crónica observada en el asma involucra una compleja interacción de células y mediadores que conducen a la formación de lesiones histopatológicas caracterizadas por un incremento en la producción de moco, obstrucción de vías aéreas, contracción del músculo liso, edema, descamación de células epiteliales e infiltrado inflamatorio⁶. Aunque el asma se conoce como una "enfermedad reversible", la evidencia actual indica que hay cambios estructurales permanentes en todas las vías respiratorias de los asmáticos que incluyen hiperplasia del músculo liso y de las glándulas, fibrosis subepitelial y formación de nuevos vasos, cambios asociados con el remodelamiento de las vías respiratorias^{5,6}; todo ello contribuye a la patogénesis, severidad, progresión, falta de reversibilidad estructural de la enfermedad y pérdida de la función pulmonar, que puede conducir a la muerte del paciente asmático.

Aunque la naturaleza causal del asma y las razones de su severidad no se han establecido adecuadamente, se puede decir que es una enfermedad multifactorial, donde las condiciones ambientales desempeñan un papel importante^{5,7}. Muchos estudios enfatizan esta naturaleza con interacciones de mecanismos neurales, inflamatorios (mastocitos, macrófagos, eosinófilos, linfocitos y neutrófilos), mediadores (histamina, leucotrienos, factor activador de plaquetas, sustancia P, endotelina, entre otros), anormalidades en el músculo liso y de la ruta del ácido araquidónico⁶. Estos estudios indican que los procesos inmuno-lógicos involucrados en la inflamación de las vías aéreas en el asma se caracterizan por la proliferación y activación de un subtipo de linfocitos T, las células CD4⁺ cooperadora tipo 2 (T_H 2), capaces de secretar numerosas citocinas y contribuir a la regulación y activación de células efectoras/proinflamatorias que liberan mediadores y oxidantes al entorno, contribuyendo al daño e inflamación observada en el asma^{5,7}.

ORIGEN DE LAS CÉLULAS T_H

Los subgrupos celulares T_H 1 y T_H 2 se originan a partir de un grupo general de células T conocidas como células T CD4⁺ virgen. La diferencia se lleva a cabo por la interacción entre las células T CD4⁺ y las células presentadoras de antígeno (APC). La presentación del antígeno a las células T CD4⁺ ocurre a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). A este proceso de diferenciación se le conoce como polarización^{8,9}. La interacción entre las células T CD4⁺-APC requiere señales mediadas por el MHC (sobre las APC) y receptores de células T (sobre CD4⁺), además de señales coestimuladoras mediadas por CD40, CD80 ó CD86 (sobre las APC) y CD54 ó CD28 (sobre CD4⁺)^{10,11}.

Al llevarse a cabo esta interacción, las células T pasan por un estado de preactivación (T_H 0) antes de diferenciarse en T_H 1 ó T_H 2 (Figura 1)⁸. La polarización de las células T_H puede ser un indicador de una polarización más profunda del sistema inmune en general, ya que las células que tienen un contacto directo con el antígeno, como las células dendríticas (CD), monocitos, macrófagos y otras APC, comienzan una polarización tipo 1 o tipo 2¹². Esta reacción celular del sistema inmune es respuesta al tipo de antígeno presente y de esta forma regula funcionalmente la polarización de las células T_H.

El proceso de polarización de las células T es dirigido, principalmente, por citocinas y CD^{12,13}. Las CD inmaduras (CDi), ubicadas en tejidos periféricos, son células altamente endocíticas adaptadas para la captura de antígenos, aunque son APC ineficientes. Al llevarse a cabo el encuentro con el antígeno, las CDi reducen dicha interacción, migran a los nodos linfáticos y aumentan la expresión de moléculas del MHC, adhesión y moléculas coestimuladoras, convirtiéndose en CD maduras (CDm). En este estado de maduración las CD son potentes APC que despliegan una capacidad única para activar y polarizar las células T virgen¹⁴⁻¹⁶.

Asimismo, las CD pueden polarizar las células T por mediadores inflamatorios presentes en el microambiente periférico. Estos mediadores controlan la producción de citocinas por CDm después de migrar a los nodos linfáticos¹⁷. Por ejem-

plo, las CDi que son expuestas a un estímulo de maduración y a IFN (*interferón*)- γ producen cantidades elevadas de IL (*interleucina*)-12, un factor crucial en la inducción de la respuesta T_H1 cuando alcanzan los nodos linfáticos; asimismo, esta diferenciación a T_H1 se da por la interacción de señales coestimuladoras CD28-CD80^{10,11,18,19}. Contrario a esto, la presencia de prostaglandina E2 ó IL-10 en el sitio de inflamación resulta en CDm que poseen una capacidad limitada para liberar IL-12 y una tendencia a la polarización T_H2, lo que se ve reforzado por la interacción de las señales coestimuladoras CD28-CD86 en las células T CD4⁺ y CD, respectivamente^{10,11,20,21}. Los niveles de IL-12 derivados de las CD son un mecanismo de balance en la polarización T_H1-T_H2, pero también pueden estar involucrados factores adicionales, como la cantidad y duración de la estimulación antigénica o la naturaleza de las moléculas coestimuladoras^{11,22,23}.

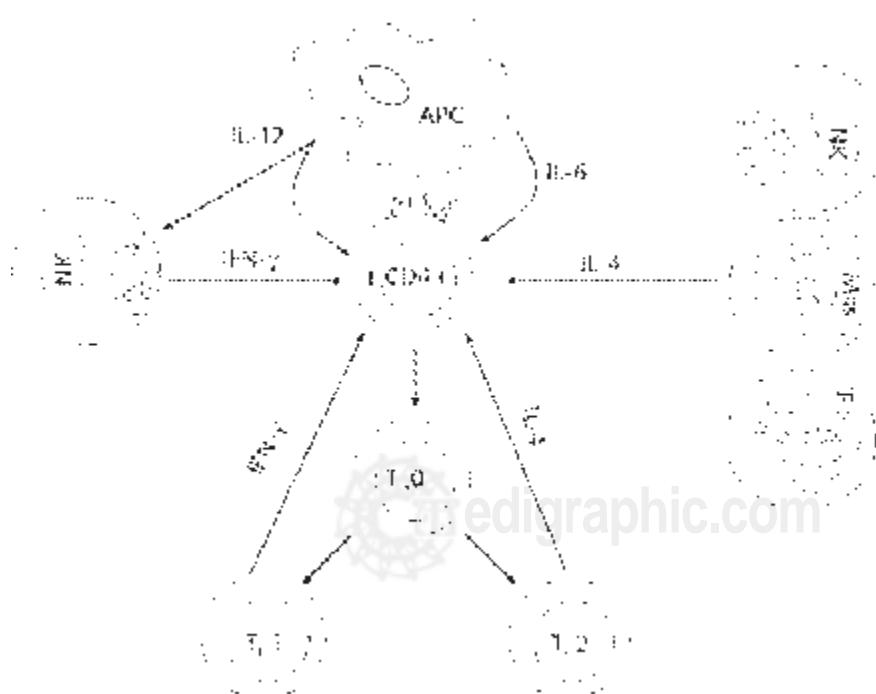
EL TIPO DE CITOCINAS DEFINE LA DOMINANCIA T_H1-T_H2

El lenguaje de la inmunidad, una clase de transmisión de información química, es realizado por

la comunicación célula-célula a través de pequeñas moléculas. Cada célula del sistema inmune está equipada para sintetizar y liberar una serie de moléculas que viajan a otras células (inmunes o no inmunes) y las estimulan (señales moduladoras) para que aumenten o disminuyan su actividad. Este lenguaje químico es realizado por las citocinas¹³.

Las citocinas son proteínas o péptidos que pueden tener unidas moléculas de azúcar; incluyen a interferones, interleucinas, varios factores estimuladores de colonias (CSF), factores de necrosis tumoral (TNF) y factores transformantes del crecimiento¹³. El patrón distintivo de cada una de las citocinas depende de su concentración y unión a receptores específicos en la superficie de las células blanco para llevar a cabo la activación de la maquinaria celular^{12,13}.

La polarización por estimulación antigénica a T_{H1} induce la liberación de IL-12 (Figura 1), esta citocina induce la activación de las células asesinas (NK) que responden liberando IFN- γ , reforzando la producción de IL-12 por las APC ayudando a que más células T virgen se diferencien a T_{H1} . Al alcanzar la madurez, las células T_{H1} producen IFN- γ (Tabla I), el cual (junto con



IFN: Interferón, IL: Interleucina, APC: Célula presentadora de antígeno, NK: Célula asesina, Mas: Mastocito, E: eosinófilo, T_H: Célula T cooperadora

Figura 1. Proceso de polarización de las células T.

Tabla I. Citocinas producidas por células T_H1 y T_H2 .

T_H1	T_H2
TNF- β	IL-4
IFN- γ	IL-5
IL-2	IL-6
IL-12	IL-9
	IL-10
	IL-13
IL-3	
GM-CSF	
TNF- α	

Abreviaturas: TNF: Factor de necrosis tumoral, IFN: Interferón, IL: Interleucina, GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulocito-macrófago.

el liberado por las NK) estimula a las APC y células T virgen a polarizar en más células T_H1 sirviendo como una señal reguladora autocrina. Al igual que las células T_H1 , las células T_H2 dependen de las citocinas de su ambiente. Su maduración probablemente sea iniciada por IL-6 de las APC, pero también por IL-4 liberada por las células NK, mastocitos y eosinófilos. Al alcanzar la madurez las células T_H2 producen su propia IL-4 que, junto con la secretada por otras células, conforma su autorregulación comprometiendo a las células T virgen a diferenciarse en T_H2 . IL-6 es producido por múltiples tipos celulares, incluyendo, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y mastocitos⁸.

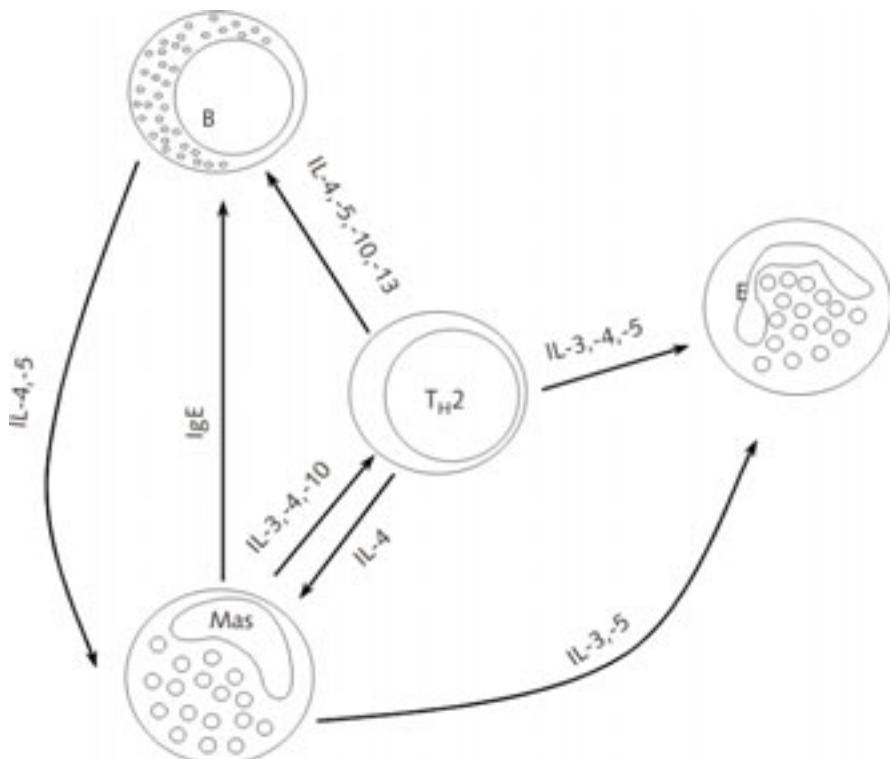
Una característica importante en el balance T_H1-T_H2 es realizada por el bloqueo de maduración del tipo celular contrario; por ejemplo, el IFN- γ secretado por las células T_H1 puede impedir la proliferación de las células T_H2 y por el contrario, altas concentraciones de IL-4 ó IL-6 pueden bloquear la generación de células T_H1 de las T virgen. La presencia de células T_H1 produce un tipo de inmunidad mediada por célula y la inflamación dependiente de fagocitos. A su vez, las células T_H2 inducen una respuesta fuerte de anticuerpos (incluyendo la clase IgE) y la acumulación de eosinófilos, pero inhibe varias funciones de las células fagocíticas (inflamación independiente de fagocitos)^{8,24}. Esta última es característica del asma.

EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN EL ASMA

El marcador patológico clave del asma, a pesar de todos los componentes alérgicos o mecanismos que la desencadenan, es la inflamación de las vías respiratorias⁴⁻⁶. En efecto, la severidad del asma refleja el grado de inflamación aun tratándose de formas asintomáticas de la enfermedad²⁵. Los mastocitos y eosinófilos se consideran como las principales células efectoras en la enfermedad asmática, ya que estas células son capaces de generar una gran variedad de mediadores que conducen a la inflamación tisular. Otras células involucradas son los linfocitos, macrófagos y células epiteliales a través de interacciones célula-célula, pero en el centro de esta reacción inadecuada se encuentran las células T CD4+, especialmente las células efectoras $T_H2^{26,27}$.

La inflamación asmática se atribuye a una sensibilidad anormal a distintos componentes que desencadenan una respuesta celular con un incremento en las citocinas tipo T_H2 y disminución en las tipo T_H1^{28} . En algunos casos, las células T_H1 (dependiendo del modelo específico de enfermedad y del estado de inflamación, por ejemplo, por una activación de origen viral) pueden asistir a las T_H2 en la iniciación de la respuesta inflamatoria²⁹, aunque es la producción de citocinas dependientes de T_H2 la que dirige y mantiene la inflamación asmática y la consecuente patofisiología.

Esta contribución patológica de las citocinas T_H2 se debe a su capacidad para promover la maduración y activación de mastocitos, síntesis de IgE por las células B y a la infiltración de eosinófilos que conducen al daño epitelial y a la hiper-reactividad bronquial (HRB), con la sucesiva producción de moco y contracción del músculo liso (Figura 2)^{30,31}. Sin embargo, las relaciones entre la activación de las células T y el patrón inflamatorio del asma con sus características clínicas de HRB no son del todo comprendidas. De igual forma, a pesar de la evidencia experimental que implica a las células T_H2 en la patogénesis del asma, poco se conoce sobre los mecanismos que determinan la expansión de este tipo celular dentro de las vías respiratorias. El número de células que expresan citocinas T_H2 se ve incrementado



IL: Interleucina, IgE: Inmunoglobulina E, B: Linfocito B, Mas: Mastocito, E: Eosinófilo; T_H : Célula T cooperadora.

Figura 2. Interacción de las células T_H2 con otros tipos celulares.

140

como respuesta a la inflamación alérgica³², pero en algunos casos las células T CD4⁺ de pacientes atópicos despliegan una producción aberrante de IL-4 y IL-5 en respuesta a antígenos que generalmente inducirían una respuesta T_H1 ^{33,34}.

La especificidad antigenica de IgE en la iniciación de la respuesta inflamatoria asmática propicia que los mastocitos liberen diversos mediadores (histamina, leucotrienos, proteasas y prostaglandinas), amplificando dicha respuesta por daño tisular local y atracción de otras células inflamatorias. Esta inflamación provoca alteraciones en las vías respiratorias que contribuyen a la desregulación fisiológica observada en esta enfermedad.

La regulación de la producción de IgE involucra interacciones entre las APC y los linfocitos T y B³⁵. Las APC, como las CD, al presentar un antígeno a las células T_H2 induce la secreción de citocinas que magnifican la respuesta inmune. La producción de IL-4 por las células T_H2 estimula la producción de IgE en las células B, mientras que IL-5 estimula la diferenciación y movilización

de eosinófilos a los sitios de inflamación³⁶. IL-10 aumenta el crecimiento y diferenciación de mastocitos e inhibe la producción de IFN- γ . El tratamiento con anti-IL-5 en animales y el manejo de ratones IL-5 *knockout* ha permitido valorar el asma producido por alergenos y la HRB, ya que la reactivación funcional de IL-5 restaura estas condiciones^{36,37}. Por otro lado, el tratamiento de animales con citocinas T_H1 , como IFN- γ disminuye el reclutamiento de eosinófilos durante el proceso inflamatorio^{35,37}. Asimismo, la reducción de la síntesis de IL-12 influye en la inflamación alérgica y en la HRB por disminuir la producción de IgE *in vivo* e *in vitro*^{38,39}. Estos estudios nos muestran que las moléculas capaces de disminuir los niveles de IgE, la producción de citocinas T_H2 o de incrementar la producción de citocinas T_H1 pueden inhibir la inflamación y reforzar la importancia que tiene la participación de las células T_H2 en la inducción y mantenimiento de los eventos inflamatorios asmáticos.

El proceso inflamatorio también es promovido por la histamina liberada de los mastocitos⁴⁰. Este

mediador inflamatorio estimula la constrictión bronquial y la producción excesiva de moco y tiene la capacidad de influir en el desarrollo de la respuesta adaptativa a antígeno por actuar directamente sobre las CDi. Evidencia experimental indica que la unión de histamina a su receptor en las CDi, durante la fase inicial de su maduración, desregula la producción de IL-12 por las CDm induciendo la polarización e incremento de células T_H2 por la expresión de CD86⁴⁰⁻⁴².

Por otro lado, un segundo mecanismo por el cual la histamina promueve la inflamación es por inducir la activación del factor de transcripción nuclear κB (NF-κB)⁴³, ya que este factor activa genes los cuales dan lugar a proteínas que promueven la inflamación y maduración de las células T_H2 en modelos animales y en pacientes con asma. El empleo de antihistamínicos de los receptores de histamina, como cetirizina y azelastina y de ratones transgénicos indican que la inhibición de NF-κB en las vías respiratorias disminuye la inflamación, la expresión de mediadores inflamatorios dependiente de NF-κB, la disminución en la producción de citocinas tipo T_H2 y de los niveles de IgE⁴³⁻⁴⁵.

CONCLUSIONES

El asma es una enfermedad invalidante que obliga a perder tiempo laboral y escolar, trastorna la calidad de vida personal y familiar, que puede ser mortal y que día con día aumenta su prevalencia en el mundo; México no es la excepción. Hoy contamos con suficiente información sobre su patología; sin embargo, desconocemos mucho sobre su prevención, tratamiento e implicaciones genéticas. La inflamación y la HRB son el centro de la patología asmática; se cree que estos procesos son resultado de una respuesta inmune inadecuada, regulada por una compleja red de citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión celular. En esencia, estos eventos están orquestados por la desregulación de linfocitos CD4⁺ T_H2 en el sistema inmune de individuos asmáticos.

El mecanismo biológico que promueve la polarización y expansión de este tipo celular en asma no es claro. Las evidencias indican que la alteración en la producción de IL-4 ó IL-12 es

fundamental en dicha polarización; asimismo, la liberación de mediadores por los mastocitos y eosinófilos son importantes en esta respuesta inflamatoria. El tratamiento convencional del asma, con el uso de esteroides o broncodilatadores, no resuelve el problema de fondo, ya que estas drogas no afectan la fase de inducción de la enfermedad, como es la sensibilización al antígeno y la diferenciación de las células T CD4⁺ a T_H2. Las aproximaciones terapéuticas empleando componentes naturales, metabólicos, sintéticos o inmunoterapéuticos con la finalidad de impedir el establecimiento de una respuesta inflamatoria T_H2 es importante para clarificar la patofisiología de la enfermedad asmática, así como orientarnos a la cura de la misma.

REFERENCIAS*

1. *Asthma: Scope*. Accesible en <http://www.who.int/respiratory/asthma/scope/en/index.html>
2. *Se incrementa 30% asma bronquial*. Accesible en <http://www.eluniversal.com.mx:80/pls/impreso/noticia.html>
3. *Necesario contar con un programa nacional de control del asma*. Accesible en <http://www.insp.mx/2005/noticias/noticia030505.html>
4. *Chapela-Mendoza R, Barnes N, Cuevas-Schacht F, et al. Consenso Mexicano de Asma*. Neumol Cir Torax 2005;64(Suppl 1):7-44.
5. *Andreadis AA, Hazen SL, Comhair SA, Erzurum SC. Oxidative and nitrosative events in asthma*. Free Radic Biol Med 2003;35:213-225.
6. *Barnes PJ. Pathophysiology of asthma*. Br J Clin Pharmacol 1996;42:3-10.
7. *Rodríguez-Santana JR, Barnes NC. Manual del asma*. São Paulo: Science Publishing; 2004.
8. *Lafaille JJ. The role of helper T cell subsets in autoimmune diseases*. Cytokine Growth Factor Rev 1998;9:139-151.
9. *Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more*. Immunol Today 1996;17:138-146.
10. *Freeman GJ, Boussioutis VA, Anumanthan A, et al. B7-1 and B7-2 do not deliver identical costimulatory signals, since B7-2 but not B7-1 preferentially costimulates the initial production of IL-4*. Immunity 1995;2:523-532.
11. *Kuchroo VK, Das MP, Brown JA, et al. B7-1 and B7-2 costimulatory molecules activate differentially the Th1/Th2 developmental pathways: application to autoimmune disease therapy*. Cell 1995;80:707-718.
12. *Moser M, Murphy KM. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development*. Nat Immunol 2000;1:199-205.

13. Balkwill F. *The cytokine network*. Oxford: Oxford University Press; 2000.
14. Rescigno M, Granucci F, Citterio S, Foti M, Ricciardi-Castagnoli P. Coordinated events during bacteria-induced DC maturation. *Immunol Today* 1999; 20:200-203.
15. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-252.
16. Lanzavecchia A, Sallusto F. The instructive role of dendritic cells on T cell responses: lineages, plasticity and kinetics. *Curr Opin Immunol* 2001;13:291-298.
17. Kalinski P, Hilkens CM, Wierenga EA, Kapsenberg ML. T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal. *Immunol Today* 1999;20:561-567.
18. Hilkens CM, Kalinski P, de Boer M, Kapsenberg ML. Human dendritic cells require exogenous interleukin-12-inducing factors to direct the development of naïve T-helper cells toward the Th1 phenotype. *Blood* 1997;90:1920-1926.
19. Vieira PL, de Jong EC, Wierenga EA, Kapsenberg ML, Kalinski P. Development of Th1-inducing capacity in myeloid dendritic cells requires environmental instruction. *J Immunol* 2000;164:4507-4512.
20. 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;27:1229-1235.
21. Kalinski P, Hilkens CM, Snijders A, Snijdewint FG, Kapsenberg ML. IL-12-deficient dendritic cells, generated in the presence of prostaglandin E2, promote type 2 cytokine production in maturing human naïve T helper cells. *J Immunol* 1997;159:28-35.
22. Iezzi G, Scotet E, Scheidegger D, Lanzavecchia A. The interplay between the duration of TCR and cytokine signaling determines T cell polarization. *Eur J Immunol* 1999;29:4092-4101.
23. Langenkamp A, Messi M, Lanzavecchia A, Sallusto F. Kinetics of dendritic cell activation: impact on priming of TH1, TH2 and nonpolarized T cells. *Nat Immunol* 2000;1:311-316.
24. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:9-18.
25. Holgate ST. Asthma: past, present and future. *Eur Respir J* 1993;6:1507-1520.
26. Bochner BS, Undem BJ, Lichtenstein LM. Immunological aspects of allergic asthma. *Annu Rev Immunol* 1994;12:295-335.
27. Kay AB. TH2-type cytokines in asthma. *Ann N Y Acad Sci* 1996;796:1-8.
28. Le Gros G, Erb K, Harris N, Holloway J, McCoy K, Ronchese F. Immunoregulatory networks in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 5):92-96.
29. Finotto S, Neurath MF, Glickman JN, et al. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science* 2002;295:336-338.
30. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:395-400.
31. Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol* 1999;17:255-281.
32. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
33. Parronchi P, Macchia D, Piccinni MP, et al. Allergen- and bacterial antigen-specific T-cell clones established from atopic donors show a different profile of cytokine production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88: 4538-4542.
34. Parronchi P, de Carli M, Manetti R, et al. Aberrant interleukin (IL)-4 and IL-5 production in vitro by CD4+ helper T cells from atopic subjects. *Eur J Immunol* 1992;22:1615-1620.
35. Vercelli D, Jabara HH, Arai K, Geha RS. Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor/CD3 complex and MHC class II antigens. *J Exp Med* 1989;169:1295-1308.
36. Gleich GJ, Kita H. Bronchial asthma: lessons from murine models. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 2101-2102.
37. De Waal Malefyt R, Yssel H, de Vries JE. Direct effects of IL-10 on subsets of human CD4+ T cell clones and resting T cells. Specific inhibition of IL-12 production and proliferation. *J Immunol* 1993;150:4754-4765.
38. Pene J, Roussel F, Briere F, et al. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85: 6880-6884.
39. Kiniwa M, Gately M, Gubler U, Chizzonite R, Farageas C, Delespesse G. Recombinant interleukin-12 suppresses the synthesis of immunoglobulin E by interleukin-4 stimulated human lymphocytes. *J Clin Invest* 1992;90:262-266.
40. Mazzoni A, Young HA, Spitzer JH, Visintin A, Segal DM. Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization. *J Clin Invest* 2001;108:1865-1873.

* Nota: Para consultar las demás referencias, 45 en total, favor de solicitarlas al Dr. Parra Hernández a su correo electrónico: elias27eph@yahoo.com

Correspondencia:

Dr. Elías Parra Hernández.
Departamento de Investigación en
Genética, Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias "Ismael
Cosío Villegas". Calzada de Tlalpan
4502, colonia Sección XVI. México,
DF., 14080. Teléfono: 5666-45-39,
extensión 256.

Correo electrónico:
elias27eph@yahoo.com