

Artículo de
revisión

Procesamiento y presentación de antígenos lipídicos por moléculas CD1

ANABELL ALVARADO NAVARRO

MIGUEL ANGEL HERNÁNDEZ URZÚA

INTRODUCCIÓN

Las moléculas CD1 (cluster of differentiation number 1) comprenden un grupo de proteínas transmembranales, que presentan antígenos lipídicos y glucolipídicos. La nomenclatura original se refería a anticuerpos de los cuales se identificaron tres blancos moleculares diferentes, denominados CD1a, CD1b y CD1c.

Estudios recientes demostraron que las proteínas CD1 pueden tener diferentes funciones y presentar nuevas vías de tráfico intracelular, las cuales difieren de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I y II (MHC-1 y MHC-2) (1).

La finalidad de ésta revisión, es resumir los hallazgos recientes sobre el procesamiento y presentación de antígenos por las moléculas CD1 y mostrar su relevancia en la respuesta inmune contra patógenos intracelulares como las micobacterias.

CLASIFICACIÓN

Las moléculas CD1 se clasifican en dos grupos con base a la divergencia de secuencias y en que solamente uno de los loci humanos es conservado en roedores. El grupo 1 (CD1) clásico que incluye las moléculas CD1a, CD1b, CD1c y posiblemente CD1e, mientras que el grupo 2 comprende

RESUMEN

Las moléculas CD1 se clasifican en dos grupos: el grupo 1 incluye las moléculas CD1a, CD1b, CD1c y el grupo 2 CD1d, las cuales interactúan con células T y NKT, respectivamente. A diferencia de las moléculas del MHC, presentan antígenos lipídicos y glucolipídicos de micobacterias. Las moléculas CD1 se localizan en compartimentos intracelulares de las APCs. Existe controversia sobre el procesamiento de los antígenos lipídicos, lo cual influye en la presentación y reconocimiento por células T a través de los TCR. A pesar de los estudios realizados en diferentes modelos experimentales aun se desconocen los mecanismos por los cuales los glucolípidos propios y extraños son diferenciados durante infecciones por micobacterias. La finalidad de esta revisión es mostrar la importancia de la presentación antigénica por moléculas CD1 y su relevancia en la respuesta inmune contra patógenos intracelulares como las micobacterias.

Palabras clave: CD1, procesamiento de antígenos, lípidos, glucolípidos, micobacterias.

ABSTRACT

CD1 molecules are classified in two groups: CD1a, CD1b, CD1c molecules are included in group 1, and CD1d is in group 2, they interact with T and NKT cells, respectively. The difference between CD1 and MHC molecules is that CD1 presents lipid and glycolipid mycobacterial antigens. The CD1 molecules are located in intracellular compartments of APCs. There is controversy about the processing of lipidic antigens which influence the presentation and recognition by T cells through TCR. In spite of several studies in experimental models, the mechanisms to recognize the self and nonself glycolipids during mycobacterial infections have not been described yet. This review shows the importance of the antigen presentation by CD1 molecules and its relevance in the immune response against intracellular pathogens such as mycobacteria.

Key words: CD1, Antigenic processing, Lipids, Glycolipids, Mycobacteria.

CD1d (1). Las moléculas del grupo 1 interactúan con células T, se expresan principalmente en timocitos corticales, células de Langerhans, células dendríticas estimuladas por el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago/interleucina-4 (GM-CSF/IL-4) y una subpoblación de células B (2). El grupo 2 comprende las moléculas CD1d que interactúan con células T *natural killer* (NKT) y se expresan en células B, macrófagos, células epiteliales y hepatocitos, así como en células hematopoyéticas (3).

ESTRUCTURA

Todas las moléculas CD1 son estructuras heterodiméricas formadas por una cadena pesada de aproximadamente 50 kDa (cadena- α), que se asocia no covalentemente con la β 2 microglobulina (β 2m) (1), para formar un plegamiento similar al de las moléculas del MHC-1, tal como se demostró por medio de la estructura cristalográfica de la proteína CD1d del ratón (homóloga a la molécula CD1d humana) (4).

En ambas familias, los dominios α 1 y α 2 forman una estructura de superdominio de unión al antígeno (surco), compuesta de dos regiones que contienen α -hélices antiparalelas apoyadas en una hoja plegada β . Además, tanto las moléculas del MHC-1 como las CD1 tienen un dominio α 3, similar al de las inmunoglobulinas, el cual explica en ambos casos la mayoría de interacciones no covalentes con la β 2m (Fig.1) (5). El surco de las moléculas CD1 es más profundo y sustancialmente más hidrofóbico que en las moléculas del MHC (6).

La ranura de CD1 está formada por dos huecos grandes y profundos A' y F', con un área de 1 390 Å² (7), mayor a la hendidura típica de las moléculas del MHC-1 de aproximadamente 850 Å². La superficie interna del surco de CD1, está delineada casi exclusivamente por aminoácidos no polares en los dominios α 1 y α 2, que proporcionan una superficie hidrofóbica para la interacción con los glucolípidos pequeños que presenta CD1 (8).

Las moléculas CD1 y MHC son presentadoras de antígenos, pero difieren en la naturaleza de los antígenos que presentan desde el punto de vista químico y de complejidad. Las moléculas del MHC se requieren para la presentación de una gran diversidad de péptidos, mientras que la variedad de moléculas lipídicas presentadas por las moléculas CD1 es comparativamente menor. Las variaciones alélicas de las moléculas del MHC-1 y MHC-2 son máximas en la región que hace contacto con péptidos. En contraste, las moléculas CD1 muestran muy limitado polimorfismo (9). Además, las moléculas CD1 no requieren de transportadores de péptido (TAP1 y TAP2) para la expresión o presentación de antígeno, aunque es probable que la presentación sea regulada por proteínas de transporte de lípidos.

Por otro lado, las moléculas CD1 al igual que las moléculas del MHC-2 están involucradas en la presentación de antígenos extracelulares (Fig.1) (10), lo cual depende de su localización endosomal, y es mediada por la presencia de secuencias de tirosina en la cola intracitoplásmica de estas moléculas (11).

GENES

Los genes CD1 se clonaron a partir de siete especies diferentes: hombre, ratón, rata, conejo, oveja, cerdo y cobayo. Sin embargo, solamente en los tres primeros se caracterizaron completamente los isotipos de CD1 (1). Virtualmente, todas las especies de mamíferos estudiados poseen isoformas de ambos grupos, excepto los roedores, que parecen tener una delección inusual de los genes del grupo 1, de tal manera que tienen dos genes CD1D (12).

Los genes de CD1 no están ligados al MHC, en humanos se encuentran en la región 1q22-23 (13) agrupados en un segmento de aproximadamente 190 kb (14). Sus productos son designados como CD1a, CD1b, CD1c, CD1e y CD1d, y los ligandos identificados a la fecha representan constituyentes de la pared celular de micobacterias y de la cápsula de *Haemophilus influenzae* (15).

Cada uno de los genes que codifica para las moléculas de CD1 se organiza en exones que codifican para un polipéptido precursor que incluye un péptido líder, tres dominios extracelulares (α 1- α 3), una región transmembranal, y una región intracelular carboxi-terminal generalmente corta. Los genes de CD1 comparten organización con los genes de las moléculas del MHC-1. La secuencia que codifica el dominio α 3 no es sólo la más conservada entre los genes CD1, sino que es la más relacionada con otros genes, presenta la característica de un dominio de inmunoglobulina básica; por lo que las moléculas CD1 son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (1).

El corte y empalme alternativo, es una característica principal de la expresión de CD1, particularmente en el timo del ratón (16). Esto también se puede detectar en todos los isotipos CD1 en humanos, lo que aumenta las isoformas secretadas de CD1, aunque la forma transmembranal de CD1d es la más abundante (17).

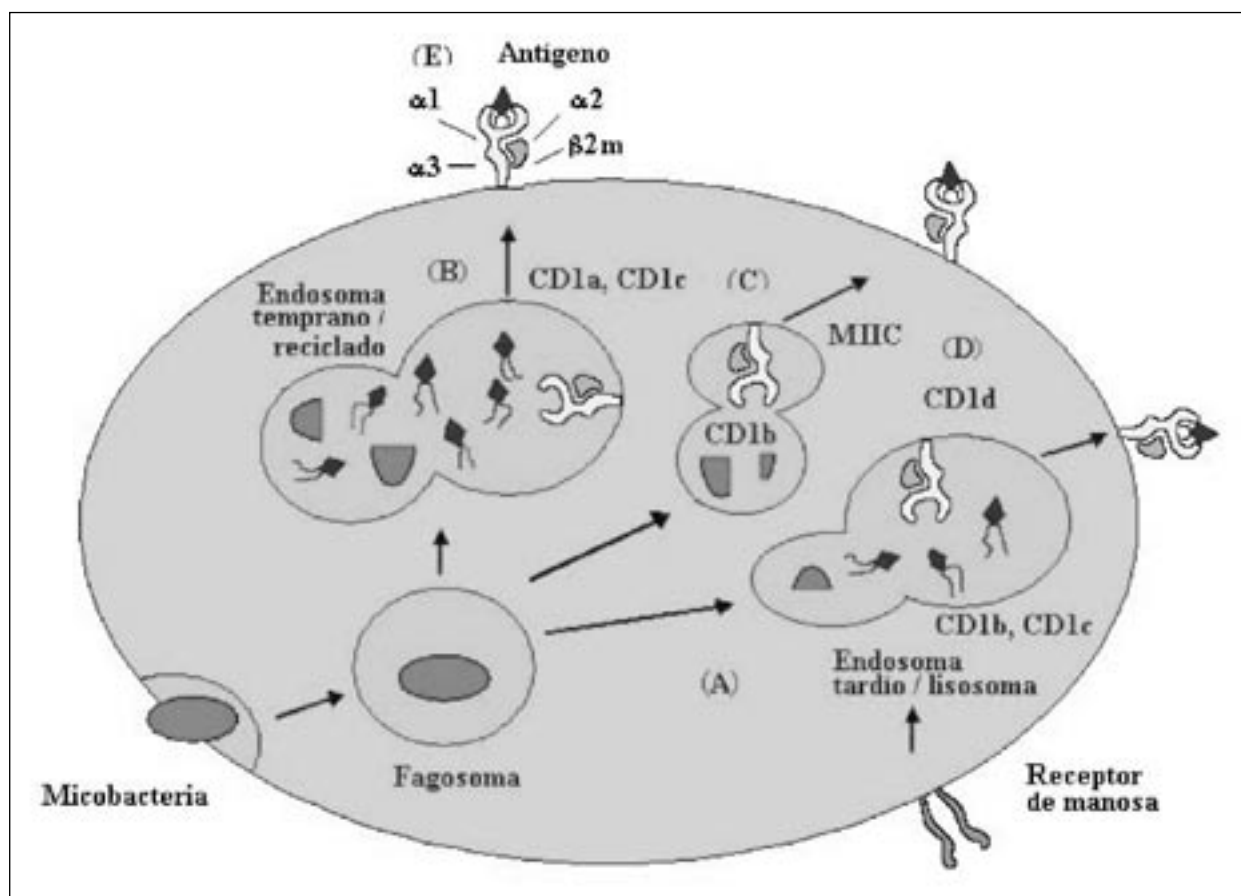
Los factores que controlan la expresión de CD1 no se han estudiado a fondo. Se observó que la región 5' del gen CD1 de rata, contiene sitios de unión para dos factores de transcripción inducibles por las citocinas IL-2 e IL-6, pero no tiene los elementos típicos reguladores de las moléculas del MHC-1, como el incrementador A, el incrementador B y el elemento de respuesta a interferón (IFN) (18). La expresión de CD1 se incrementa por GM-CSF e IL-4, pero a diferencia de las moléculas del MHC-1 no se regula por el IFN- γ (19).

ANTÍGENOS

Los principales antígenos presentados por las moléculas CD1 son los pertenecientes a las micobacterias, entre los que encontramos ácidos micólicos, lípidos que contienen glucosilfosfatidilinositol (GPI) y lípidos polares, como la glucosa monomicolato (GMM), el lipoarabinomanano (LAM) y el 2-palmitoil o 2-estearoil-3-hidroxitoceranoil-2'-sulfato- α - α' -D-trehalosa (Ac2SGL), los cuales son presentados esencialmente por CD1b (20). Además, el hexosil-1-fosfoisoprenoides, el manosil- β 1-fosfoisoprenoides (MPI), y el manosil- β 1-fosfodolicoles (MPD), son presentados por CD1c (21). Igualmente, CD1a puede presentar antígenos lipídicos de micobacterias, aunque la estructura de estos no se ha descrito (22).

FIGURA 1

Los antígenos lipídicos derivados de micobacterias fagocitadas se distribuyen en diferentes compartimentos endocíticos donde las moléculas CD1 se expresan diferencialmente y unen antígenos lipídicos para presentarlos a células T. A) Los antígenos lipídicos se liberan y transfieren del fagosoma al endosoma tardío/lisosoma donde se encuentran CD1b y CD1c. Además, se sugiere que el receptor de manosa en macrófagos puede captar antígenos extracelulares y liberarlos en endosomas tardíos/lisosomas. B) CD1a y CD1c se encuentran en endosomas tempranos y de reciclado. C) CD1b también se encuentra en compartimentos de MHC de clase II (MIIC) cuyo pH bajo favorece la unión de los antígenos con CD1b. D) CD1d se localiza en endosomas tardíos/lisosomas. E) los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ forman una estructura de unión al antígeno lipídico (surco), el dominio $\alpha 3$ se asocia no covalentemente con $\beta 2$ microglobulina. Las colas hidrofóbicas de los antígenos lipídicos se ajustan dentro del surco para ser presentados a células T.



Se desconoce el papel del grupo 2 de moléculas CD1, en la presentación de glucolípidos microbianos durante una infección. Varios estudios demostraron que algunos lípidos que contienen una estructura central de fosfatidilinositol (PI) tales como el GPI natural y sintético y otros glucolípidos como los de origen de protozoarios patogénicos, se pueden unir a proteínas CD1d y activar células T *in vitro* (23). Asimismo, existen diversos reportes sobre la presentación del glucolípido α -galactosil ceramida (α -GalCer) a células NKT mediante CD1d. Estas células expresan un receptor de antígeno (TCR) invariante, V α 14J-J α 281 en ratón y V α 24-J α Q en humanos, producen grandes cantidades de IL-4 e IFN- γ y pueden regular la diferenciación en células T helper 1 y 2 (Th1/Th2) (24-26), donde pueden tener un papel importante en la regulación de diabetes autoinmune y progresión tumoral (27).

La mayoría de los lípidos presentados por moléculas CD1, tienen dos colas hidrofóbicas y un grupo o cabeza

polar relativamente pequeña, esto sugiere que cada cola hidrofóbica se ajusta dentro del surco de CD1 (Fig.1) (28). Sin embargo, muchos de los antígenos presentados tienen colas muy largas, lo cual podría ser termodinámicamente desfavorable y el procesamiento de las colas lipídicas no se ha demostrado.

En general, todas las proteínas CD1 son moléculas que presentan lípidos, aunque el grupo 2 de CD1 también puede presentar péptidos hidrofóbicos (29). Aun no son claras las bases estructurales por medio de las cuales las células T discriminan entre lípidos propios ubicuos alterados y glucolípidos microbianos (30).

LOCALIZACIÓN DE MOLÉCULAS CD1 EN ENDOSOMAS

Los antígenos lipídicos derivados de micobacterias fagocitadas se distribuyen en: lisosomas, endosomas de reciclado, endosomas tardíos y tempranos, donde las moléculas de CD1 se expresan diferencialmente (Fig.1). Mientras se lleva

a cabo un proceso infeccioso por micobacterias, los glucolípidos se asocian con moléculas CD1 en el interior de células presentadoras de antígeno (APCs), lo cual está restringido a la capacidad de fusión entre los fagosomas y los endosomas/lisosomas tardíos, ya que las micobacterias residen dentro de los fagosomas (compartimentos no ácidos) (31-33).

Durante una infección las moléculas del grupo 1 tienen acceso a los fagosomas que contienen micobacterias en diferentes estados de maduración y aunque CD1a y CD1c se encuentran en endosomas tempranos y de reciclado, pueden tener acceso a los fagosomas, estas moléculas no requieren de la acidificación vesicular para la presentación antigénica (34-36).

En cambio CD1b se localiza en los compartimentos lisosomales ácidos MIIC (ricos en moléculas MHC clase II), cuyo pH bajo facilita que se abra el surco de CD1b, y favorece así la unión de antígenos a esta molécula, (Fig.1). Por otro lado, CD1b se desplaza hacia los fagosomas (37), de tal manera, que los lípidos de la pared celular de micobacterias tales como LAM y MPI, se liberan y se transfieren del fagosoma al endosoma/lisosoma tardío donde se pueden unir con CD1b, CD1c o CD1d (Fig.1) (36,37).

Algunos investigadores reportaron que los lípidos transferidos del fagosoma a endosomas/lisosomas tardíos de APCs infectadas, pueden posteriormente ser transportados a APCs vecinas no infectadas (36,37). Esto es probablemente mediado por el rompimiento de vesículas extracelulares (38). No está claro si se requieren receptores para el tráfico de glucolípido. Sin embargo, se ha sugerido que el receptor de manosa de los macrófagos, podría capturar antígenos extracelulares tales como LAM y liberarlos en compartimentos endocíticos, los cuales contienen CD1b (endosoma/lisosoma tardío) (Fig.1) (39). Otros estudios muestran que los lípidos micobacterianos se liberan en diferentes compartimentos de acuerdo a la estructura de sus colas hidrofóbicas, los lípidos con colas cortas insaturadas se liberan dentro de endosomas de reciclado, donde se localiza CD1a, mientras que los lípidos con colas largas saturadas son llevados a endosomas tardíos, donde se encuentra CD1b. En cambio CD1c puede unir antígenos tanto en endosomas tempranos como tardíos (Fig.1) (36).

PROCESAMIENTO DE ANTÍGENO

Al igual que en los péptidos, el procesamiento de glucolípidos puede conducir a la creación de antígenos más pequeños para obtener un lípido de tamaño adecuado que corresponda al área del surco de CD1. Se desconoce si los antígenos lipídicos sufren cortes en sus uniones covalentes para formar fragmentos antigénicos pequeños, aunque existen reportes que demostraron que las APCs pueden alterar la estructura de glucolípidos mediante glucosilación y desglucosilación, de manera que afectan su reconocimiento por células T (40,41).

PRESENTACIÓN

La secuencia rica en tirosina de CD1b interactúa directamente con la cadena μ del complejo de proteínas adaptadoras (AP) de vesículas cubiertas con clatrina, y regula así la salida de complejos antígeno/CD1 que se dirigen desde el

endosoma a la membrana plasmática (AP-2) o hacia la red trans-Golgi (AP-1), para ser presentados a células T (40).

Se conoce que algunas isoformas de CD1 presentan más de una clase de glucolípidos por ejemplo, las proteínas CD1b pueden unir y presentar glucolípidos que contienen micolato, diacilglicerol o residuos de esfingolípidos, lo cual demuestra que a pesar de la carencia de polimorfismo en la estructura de regiones de unión a antígeno de CD1, una única isoforma de CD1 puede presentar al menos tres clases de glucolípidos celulares (21).

Además, dada la gran variedad de patrones de glucosilación conocidos de los glucolípidos de cada una de estas clases, es posible que el número de antígenos glucolipídicos reconocidos por células T restringidas a CD1 sea mucho mayor del que actualmente se conoce (30).

La inserción de las cadenas hidrocarbonadas alifáticas del antígeno dentro del surco hidrofóbico de CD1 probablemente posiciona los elementos rígidos e hidrofílicos del antígeno sobre la superficie del surco de la α -hélice, de manera que éstos elementos quedan disponibles para interactuar con los TCRs (21). Estudios recientes demostraron que solamente células T CD4⁺CD8⁺ y células doble negativas CD4⁺CD8⁻ (DN), con TCR $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$ (42) reconocen antígenos micobacterianos en el contexto de CD1 del grupo 1 (21), y además que secretan IFN- γ (3). Una subpoblación de células T restringida a CD1d comprende las células NKT, que reconocen un esfingolípido α -glicosilado: α -GalCer (43).

CONCLUSIONES

Varios estudios han demostrado que el sistema inmune ha desarrollado otras vías de presentación antigénica además del MHC, en las cuales antígenos lipídicos son presentados a células T, por medio de los miembros de la familia CD1, que toman los antígenos localizados en diferentes compartimentos intracelulares.

Sin embargo, existe poca información acerca de los mecanismos inmunes que promueven la presentación y reconocimiento selectivo entre glucolípidos propios y extraños, lo cual fundamenta la mayoría de los modelos que estudian la función de CD1 en infecciones por micobacterias, autoinmunidad, inmunidad a tumores e inmunovigilancia. Además, se desconocen las moléculas accesorias que participan en el procesamiento por CD1, por lo que la investigación en esta línea permanece abierta.

REFERENCIAS

1. Calabi F, et al. The molecular biology of CD1. *Seminars in Immunology*, 2000;12:503-509.
2. Porcelli S. The CD1 family: a third lineage of antigen presenting molecules. *Adv Immunol*, 1995;59:1-98.
3. Porcelli SA, et al. The CD1 system: antigen-presenting molecules for T cell recognition of lipids and glycolipids. *Annu Rev Immunol*, 1999;17:297-329.
4. Zeng Z, et al. Crystal structure of mouse CD1: an MHC like fold with a large hydrophobic binding groove. *Science*, 1997;277:339-345.
5. Meilán A, et al. Molecular recognition of human CD1b antigen complexes: evidence for a common pattern of interaction with $\alpha\beta$ TCRs. *J Immunol*, 2000;165:4494-4504.
6. Porcelli SA, et al. The CD1 family of lipid antigen presenting molecules. *Immunol Today*, 1998;19:362.
7. García KC, et al. An $\alpha\beta$ T cell receptor structure at 2.5 Å and its orientation in the TCR-MHC complex. *Science*, 1996;274:209-19.

8. Naidenko O, *et al.* Binding and antigen presentation of ceramide containing glycolipids by soluble mouse and human CD1d molecules. *J Exp Med*, 1999;190:1069-80.
9. Han M, *et al.* Polymorphism of human CD1 genes. *Tissue Antigens*, 1999;54:122-127.
10. Behar SM, *et al.* Susceptibility of mice deficient in CD1D or TAP 1 to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med*, 1999;189:1973-80.
11. Sugita M, *et al.* Separate pathways for antigen presentation by CD1 molecules. *Immunity*, 1999;11:743-752.
12. Bradbury A, *et al.* Mouse CD1 is distinct from and co-exists with TL in the same thymus. *EMBO J*, 1988;7:3081-3086.
13. Albertson DG, *et al.* Sensitive and high-resolution in-situ hybridization to human chromosome 4p16.3. *EMBO J*, 1988;7:2801-2805.
14. Yu CY, *et al.* A physical map linking to five CD1 human thymocyte differentiation antigen genes. *EMBO J*, 1989;8:3727-3732.
15. Fairhurst RM, *et al.* CD1 presents antigens from a gram-negative bacterium, *Haemophilus influenzae* type B. *Infect Immun*, 1998;66:3523-3526.
16. Bradbury A, *et al.* Expression of CD1 in the mouse thymus. *Eur J Immunol*, 1990;20:1831-1836.
17. Woolfson A, *et al.* Alternative splicing generates secretory isoforms of human CD1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994;91:6683-6687.
18. Katabami S, *et al.* Structural organization of rat CD1 typifies evolutionarily conserved CD1d class genes. *Immunogenetics*, 1998;48:22-31.
19. Kasinrerik W, *et al.* CD1 molecule expression on human monocytes induced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol*, 1993;150:579-584.
20. Gilleron M, *et al.* Diacylated sulfoglycolipids are novel mycobacterial antigens stimulating CD1-restricted T cells during infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med*, 2004;199(5):649-59.
21. Moody DB, *et al.* CD1c-mediated T-cell recognition of isoprenoid glycolipids in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nature*, 2000;404:884-8.
22. Rosat JP, *et al.* CD1 restricted microbial lipid antigen-specific recognition found in the CD8 $\alpha\beta$ T-cell pool. *J Immunol*, 1999;162:366-371.
23. Schofield L, *et al.* CD1d-restricted immunoglobulin G formation to GPI-anchored antigens mediated by NKT cells. *Science*, 1999;283:225-9.
24. González-Aseguinolaza G, *et al.* α -galactosylceramide-activated V α 14 natural killer T cells mediate protection against murine malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000;97(15):8461-6.
25. Kawakami K, *et al.* Activation of V α 14 (+) natural killer T-cells by α -galactosylceramide results in development of Th1 response and local host resistance in mice infected with *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*, 2001;69(1):213-220.
26. Exley MA, *et al.* CD1d-reactive T-cell activation leads to amelioration of disease caused by diabetogenic encephalomyocarditis virus. *J Leukoc Biol*, 2001;69(5):713-18.
27. Smyth MJ, *et al.* Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *J Exp Med*, 2000;191:661-668.
28. Moody DB, *et al.* Structural requirements for glycolipid antigen recognition by CD1b-restricted T cells. *Science*, 1997;278:283-6.
29. Castano AR, *et al.* Peptide binding and presentation by mouse CD1. *Science*, 1995;269:223-226.
30. Moody DB, *et al.* Glycolipid targets of CD1-mediated T-cell responses. *Immunol*, 2001;104:243-251.
31. Sugita M, *et al.* T lymphocyte recognition of human group 1 CD1 molecules: implications for innate and acquired immunity. *Semin Immunol*, 2000;12:511-16.
32. Matsuda J, *et al.* Presentation of self and microbial lipids by CD1 molecules. *Curr Opin Immunol*, 2001;13:19-25.
33. Sugita M, *et al.* New insights into pathways for CD1-mediated antigen presentation. *Curr Opin Immunol*, 2004;16(1):90-95.
34. Briken V, *et al.* CD1b and CD1c isoforms survey different intracellular compartments for presentation of microbial lipid antigens. *J Exp Med*, 2000;192:281-288.
35. Sugita M, *et al.* CD1c molecules broadly survey the endocytic system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000;97:8445-8450.
36. Schaible UE, *et al.* Intersection of group 1 CD1 molecules and mycobacteria in different intracellular compartments of dendritic cells. *J Immunol*, 2000;164:4843-4852.
37. Beatty WL, *et al.* Trafficking and release of mycobacterial lipids from infected macrophages. *Traffic*, 2000;1:235-247.
38. Mills JC, *et al.* Apoptotic membrane blebbing is regulated by myosin light chain phosphorylation. *J Cell Biol*, 1998;140:627-636.
39. Prigozy T, *et al.* The mannose receptor delivers lipoglycan antigens to endosomes for presentation to T cells by CD1b molecules. *Immunity*, 1997;6:187-197.
40. Prigozy TI, *et al.* Glycolipid antigen processing for presentation by CD1d molecules. *Science*, 2001;291:664-7.
41. Moody DB, *et al.* CD1b-mediated T-cell recognition of a glycolipid antigen generated from mycobacterial lipid and host carbohydrate during infection. *J Exp Med*, 2000;192:965-76.
42. Sugita M, *et al.* T lymphocyte recognition of human group 1 CD1 molecules: implications for innate and acquired immunity. *Semin Immunol*, 2000;12:511-16.
43. De Libero G, *et al.* Recognition of lipid antigens by T cells. *Nature*, 2005;435:96.

ANABELL ALVARADO NAVARRO¹

MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ URZÚA²

¹ Profesor Investigador Asociado "B". Departamento de Fisiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Centro de Investigación en Inmunología y Dermatología (CIINDE).

² Miguel Ángel Hernández Urzúa. Profesor de Inmunología. Centro Universitario Lamar. Guadalajara, Jalisco.

CORRESPONDENCIA

Anabell Alvarado Navarro.

Centro de Investigación en Inmunología y Dermatología (CIINDE). Universidad de Guadalajara.

Federalismo Norte 3102, Instituto Dermatológico.

Guadalajara, Jalisco, México. C.P. 44220.

Tel/Fax: (33) 36-72-2848.

anabellalvarado_navarro@hotmail.com

bell2000_mx@yahoo.com

CONFLICTO DE INTERÉS NO DECLARADO