
Tejido linfático asociado a mucosas. Células presentadoras de antígenos.

Mario J. Luzardo-Baptista^{1,2} y José Rafael Luzardo S.³

¹Laboratorio de Microscopía Electrónica, Hospital General del Sur.

²Instituto de Investigaciones Biológicas, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

³Unidad de Odontología y Cirugía Maxilo-facial. Centro Médico Paraíso. Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: células presentadoras de antígenos, célula epitelial presentadora de antígeno, célula de Langerhans.

Resumen. Se estudiaron al microscopio electrónico biopsias de mucosas normales y patológicas (cavidad bucal y cuello uterino), con especial atención a los sistemas de defensa existentes en las células epiteliales (CE) y en las células dendríticas (CD). Las CE, cuando están activadas, muestran su capacidad de fagocitar y procesar antígenos con la finalidad de presentarlos luego a las CD; los elementos implicados en esta función son vesículas de micropinocitosis, cuerpos multivesiculares, lisosomas, fagosomas, vesículas recubiertas por clatrina, gránulos de contenido denso recubiertos por una unidad de membrana, gránulos en cuyo interior se aprecian láminas que simulan hojas de cebolla, microcuerpos y gránulos con actividad de fosfatasa ácida. Las CD que recién han ingresado al interior del epitelio son de baja densidad electrónica y poseen grandes prolongaciones citoplasmáticas, que luego se reducen de tamaño, a la vez que aumenta la densidad de su citoplasma. Muestran vesículas de micropinocitosis, algunas recubiertas por clatrina, lisosomas y corpúsculos de Birberk. En este momento son reconocidas como células de Langerhans. Tanto en las CE como en las CD existen abundantes “pliegues marginales o de superficie” (*surface folds*), conteniendo numerosas vesículas de micropinocitosis. Entre la CE y la CD se establecen íntimos contactos a través de los cuales las primeras presentan los antígenos fagocitados y tratados a las CD donde son terminados de procesar y se unen a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad y/o a moléculas con función similar (CD1). Las CD migran a los ganglios linfáticos donde presentan los antígenos a los linfocitos T y empieza el proceso de activación de estos, que conduce a la defensa frente a las noxas que han ingresado al organismo. De esta manera tanto las CD como las CE son un lazo de unión entre los sistemas de defensa innata y la adquirida.

Mucose associated lymphoid tissue. Antigen presenting cells.*Invest Clin 2013; 54(4): 417 - 426*

Keywords: antigen presenting cells, epithelial cell as antigen presenting cell, Langerhans cell.

Abstract. We studied samples of normal and abnormal human mucosae, including oral tissue and uterine cervix, using electron microscopy. Special attention was given to the functions and mechanisms of defense carried out by the epithelial (EC) and dendritic cells (DC). Activated epithelial cells possess the capacity to uptake and process antigens, in order to present them, subsequently, to the dendritic cells. The structures and elements of the cells intervening on this function are: micropinocytic vesicles, multivesicular bodies, lysosomes, phagosomes, clathrin-covered vesicles, dense granules covered by a unit membrane, granules with onion like leaves, microbodies, and dense granules with acid phosphatase activity. When they first arrive within the epithelial layers, the DC are clear with long cytoplasmic projections, which later become short, and the density of their cytoplasm increases. They possess micropinocytic vesicles, some clathrin-covered vesicles, lysosomes and Birbeck granules. At this moment, they are known as Langerhans cells. EC and DC present many surface folds rich in micropinocytic vesicles. Between EC and DC there are many contacts (close junctions or tight junctions), through which antigens, phagocitized and processed by the EC, are given to the DC. These cells join them to major histocompatibility complex molecules or to other molecules with similar functions (CD1). Then the Langerhans cells travel to the lymphatic node to activate T cells and continue the immunologic task. So, in this way, both the EC and the DC are a link between the natural and the acquired immunological mechanisms.

Recibido: 16-04-12 Aceptado: 27-06-2013

Las superficies externas de las mucosas humanas están cubiertas de epitelio plano estratificado el cual constituye una barrera natural contra sustancias químicas, moléculas extrañas y microorganismos vivientes. Cuando la barrera es vencida, existen mecanismos de defensa innatos que actúan indistintamente del agente causante y de los sistemas adquiridos, específicos de resistencia a la noxa agresora. La finalidad del presente estudio es aportar algunos conocimientos sobre los elementos celulares presentes en estas mucosas, implicadas en funciones de defensa. Estos son: las células epiteliales

(CE o queratinocito), que sufren un proceso de queratinización para aumentar su resistencia física y a la vez actúan como captadoras y procesadoras de moléculas extrañas o antígenos (Ag), y células pertenecientes al sistema linfático que por su anatomía fina se han denominado células dendríticas (CD) y por su función se conocen como presentadoras de antígeno (CPA).

El presente trabajo es una revisión del proceso de defensa a nivel de las mucosas, basado en trabajos del autor en la especialidad en microscopía electrónica y sustentados por los conocimientos actuales sobre

esta materia. Comprende observaciones en mucosa oral normal (MON) y patológica (MOP): paradenciopatías, estomatitis aftosa. También se incluyen hallazgos en mucosa de cuello uterino normal (MCUN) y patológica (MCUP): displasia, carcinoma.

La anatomía fina de la CE varía de acuerdo al nivel en que se encuentre dentro del epitelio plano estratificado. En la presente revisión sólo nos referiremos a las características relacionadas con los componentes celulares comprometidos en la fagocitosis, la digestión y el procesamiento de los antígenos.

En el queratinocito del tejido normal se aprecian tonofilamentos, un complejo de Golgi, retículo endoplasmático tanto liso como rugoso y según el sitio en que se encuentre en el estrato espinoso forma gránulos de queratohialina. Los elementos que a continuación se describen son escasos en la CEN, pero en los casos de MOP y MCUP aparecen de acuerdo al grado de la lesión una cantidad de vesículas de micropinocitosis, tanto lisas (Fig. 1a), como recubiertas por clatrina (Fig. 1b), y algunas hacen contacto con las cisternas del complejo de Golgi (Fig. 1c); lisosomas de pequeño tamaño;

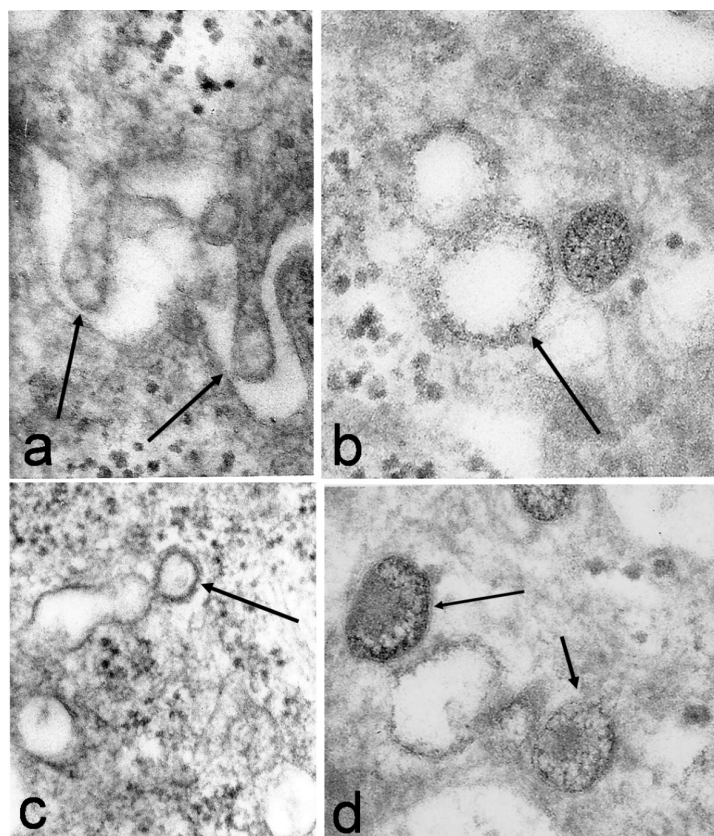


Fig. 1. a) Microprolongaciones del exoplasmia de una célula epitelial, ricas en vesículas micropinocíticas de contenido electrón transparente (flechas), en un caso de displasia de cuello uterino. X 68.000. b) Gránulo con abundante material electrodenso rodeado por membrana (estructura trilaminar), en el citoplasma de una célula epitelial de cuello uterino. Al lado dos vesículas electrolúcidas recubiertas (flecha). X 65.000. c) Vesícula cubierta (flecha) en contacto con la cisterna de Golgi de una célula epitelial de la cavidad bucal, en un caso de inflamación aguda. X 65.000. d) Vesícula con contenido granular electrón denso que se concentra en el centro y sobre la cara interna de la membrana que los delimita y unidos a manera de radios de bicicleta (flechas). X 60.000.

gránulos limitados por una unidad de membrana, con contenido denso que puede estar sobre la hoja interna de la membrana que los delimita o en el centro del gránulo, extendiéndose la densidad a veces como radios de bicicleta (Fig. 1d); también estructuras uniformemente densas con pequeñas

zonas claras redondeadas (cuerpos multivesiculares) (Fig. 2a), algunas con vesículas grandes (Fig. 2b). Existe una variedad de gránulo con láminas cuya disposición recuerda el bulbo de una cebolla (Fig. 2c) y microcuerpos con una estructura cristali-forme en su interior (Fig. 2d). La compro-

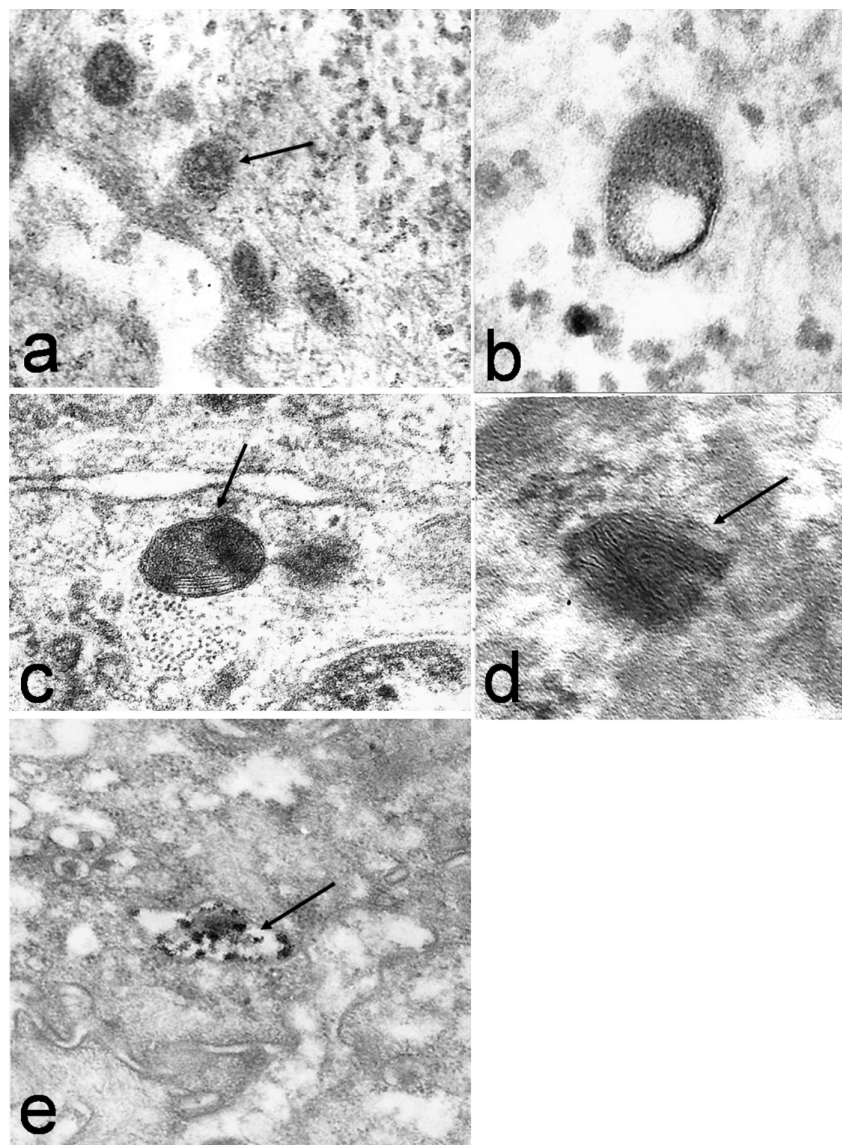


Fig. 2. a) Cuerpos multivesiculares de densidad variable (flecha), en una célula epitelial del surco gingival con infección periodontal. X 50.000. b) Gránulo electrondenso con vesícula que ocupa gran parte de su interior. X 65.000. c) Célula epitelial en un corpúsculo gustativo. En proximidad al núcleo se aprecia gránulo con tabicado interno, cual hojas en un bulbo de cebolla. X 60.000. d) Microcuerpo en una CE en un caso de displasia, formado por un conjunto de cristales. X 65.000. e) Comprobación de la actividad de fosfatasa ácida en lisosoma de célula epitelial. X 25.000.

bación de la actividad lisosómica en los pequeños gránulos en el interior del citoplasma de las CE se hizo mediante la determinación de fosfatasa ácida (1) (Fig. 2e).

El otro elemento celular es la CD, de la cual se pueden describir dos imágenes de acuerdo a su grado de "maduración"; es así como algunas presentan un citoplasma electrón transparente, con grandes prolongaciones que se extienden entre las células epiteliales y tienen abundantes tonofila-

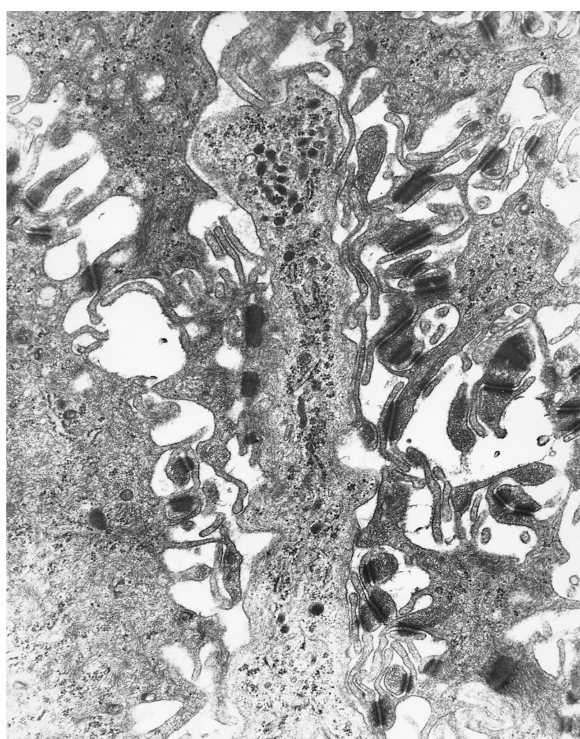


Fig. 3. Microfotografía electrónica de una prolongación (velo) de una célula dendrítica a nivel del estrato espinoso del epitelio de la mucosa bucal. Se aprecia el retículo endoplasmático liso y abundantes ribosomas del retículo endoplasmático rugoso, vesículas de micropinocitosis, un cuerpo multivesicular y lisosomas. Se observan abundantes desmosomas y entre la célula dendrítica y las células epiteliales muchos pliegues marginales o microprolongaciones de las CE, ricas en vesículas de micropinocitosis. Abundantes contactos íntimos entre las dos células. X 25,000.

mentos, ribosomas y vesículas de pinocitosis, algunas recubiertas de material electrodenso (clatrina) y lisosomas (Fig. 3). Otras CD son medianamente electrondensas y se caracterizan por poseer gránulos en forma de bastones con medidas de 3000Å a 3500Å por 300Å a 350Å y constituidos por tres láminas paralelas, de 90Å de espesor, estriadas, con una distancia entre los centros de las estriaciones de 90Å (2). En otros tejidos y patologías se ha visto que uno de sus extremos se dilata, dándole el aspecto de raqueta de tenis, es conocido como gránulo de Birberck (Fig 4). Esta célula se denomina célula de Langerhans (CL), emite pro-

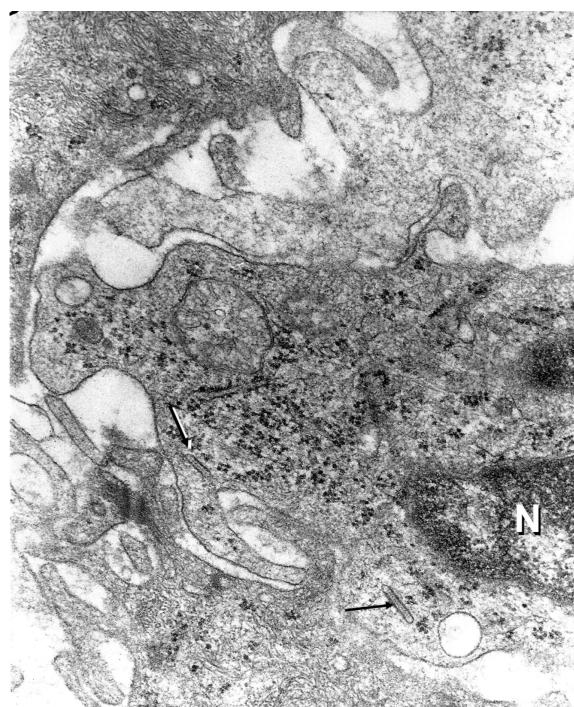


Fig. 4. Parte del cuerpo de una célula dendrítica, con contactos íntimos con una célula epitelial. Las dos células tienen pliegues marginales y en ellos se observan vesículas diminutas de micropinocitosis. En el cuerpo de las dos células se aprecian tanto vesículas claras como recubiertas. En la célula dendrítica se puede ver retículo endoplasmático rugoso, gránulos de Birberck (flechas) y parte del núcleo (N). X 25,000.

longaciones citoplasmáticas cortas que se insinúan entre los desmosomas o presionan la superficie de la CE, introduciéndose en ella para realizar uniones íntimas (*zonula ocludens*) (Figs. 5a y 5b). Además de las uniones íntimas en estas células se observan uniones estrechas con las CE, gránulos de Birbeck, elementos del retículo endoplasmático liso y rugoso, vesículas claras recubiertas por clatrina, lisosomas, un cuerpo denso con microvesículas muy tenues (en proceso de destrucción) y mitocondrias. En el conjuntivo se evidencian CL de mediano tamaño, las cuales se identifican por diminutos gránulos de Birbeck. No se aprecian notables diferencias en la anatomía fina de esta célula en condiciones normales o pato-

lógicas, aunque su número aumenta en los casos de inflamación y son más “maduras”.

Las CE normales se unen entre sí por desmosomas y mantienen un espacio intercelular claro, en los casos de la MOP se observa un material poco electrodenso y un aumento de los espacios intercelulares; hay contactos con las CD y prolongaciones de estas células que hacen contacto íntimo con la CE. En las observaciones de MCUP los contactos intercelulares son muy abundantes, con uniones estrechas entre las CE y hay aumento en la cantidad de material electrodenso en el espacio intercelular.

Las CPA son de dos tipos, las profesionales que comprenden los macrófagos, las células dendríticas, los linfocitos B y las cé-

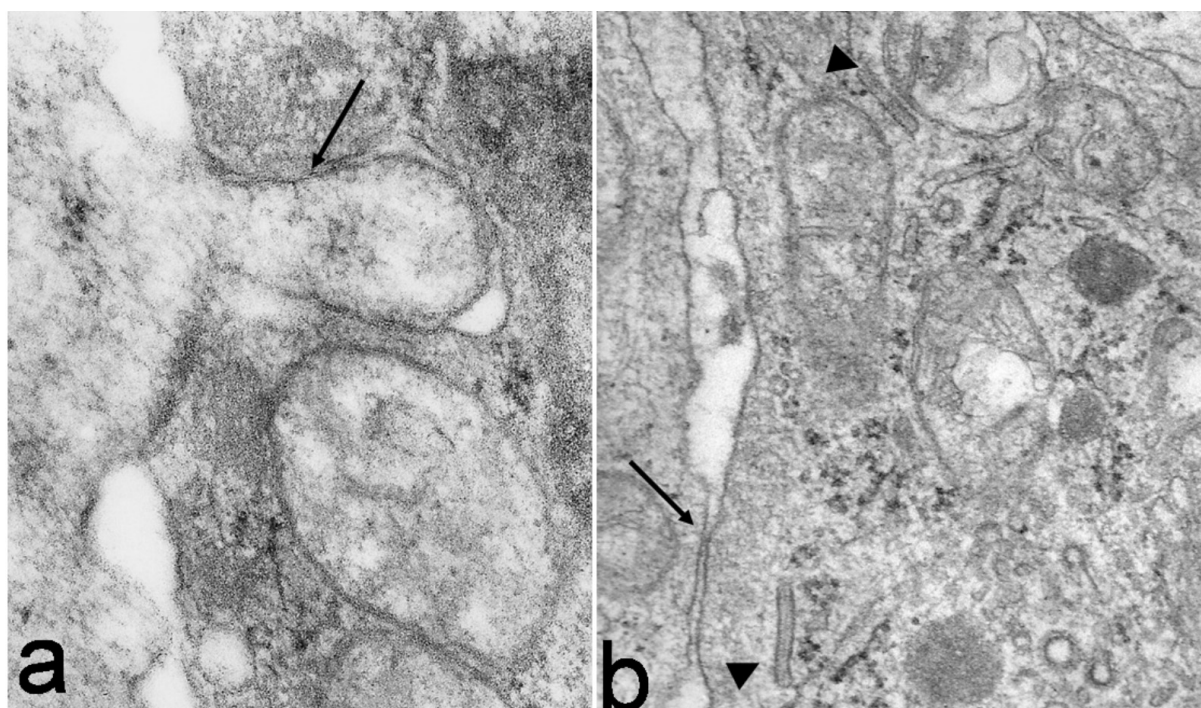


Fig. 5. a) Imagen electrónica de una prolongación de una célula dendrítica en forma de “dedo” que presionando la membrana de una CE, desplaza el exoplasma de esta. Allí se aprecian las uniones estrechas entre las dos células (flecha). X 100.000. b) En el citoplasma de la célula de Langerhans se observa una serie de estructuras correspondientes a sus funciones: gránulos de Birbeck (cabezas de flechas), vesículas recubiertas, retículo endoplasmático y cuerpos redondeados densos con diminutos punteados claros. Además, hay sitios en los cuales se aproximan a las células epiteliales vecinas (*zonula ocludens*; flecha), con un material filiforme en el espacio intercelular. X 65.000.

lulas epiteliales activadas. Las otras células del organismo (no profesionales), pueden transformarse en presentadoras de Ag de acuerdo a los factores que las estimulen. En todas las circunstancias deben capturar un Ag, sea externo o interno, procesarlo y luego entregarlo a células encargadas de transportarlo a un ganglio linfático para ser presentado a un linfocito que está especializado en desarrollar las defensas correspondientes (anticuerpo) contra este antígeno. En las mucosas las CE captan los antígenos del medio ambiente mediante pinocitosis y micropinocitosis, en el interior del citoplasma estas vesículas se unen a lisosomas transformándose en fagolisosomas para degradar las moléculas extrañas ingeridas mediante varios mecanismos que comprometen la actividad del complejo de Golgi y del retículo endoplasmático, las fijan a moléculas especiales pertenecientes al complejo principal de histocompatibilidad o a otras con funciones similares –CD1–, para ser luego transportadas a la superficie, donde permanecen hasta ser entregadas a una CPA, presentación que en muchas oportunidades puede ser directa a través de un contacto íntimo (*zonula occludens*), como sucede entre una CE y una CL (3).

La principal célula presentadora de antígeno es la CD, la cual se origina en una célula madre en la médula ósea, que si es estimulada por la IL-3 se convertirá en progenitora mieloides y luego si es influenciada por GM-CSF se transformará en monocito. El monocito de acuerdo al medio químico que le rodee y estimule, cambia a macrófago que permanece en el tejido conjuntivo, o a célula DC. Los factores estimulantes están representados por citocinas, que son proteínas o glicoproteínas secretadas por células de la inmunidad innata y adaptativa que orientan su maduración y son diferentes de acuerdo a las distintas zonas del organismo, por lo que aquellos monocitos destinados a funcionar como CD del timo,

del bazo y estructuras similares se conocen como CD linfoides (CDI), en tanto que los que tienen como meta las mucosas, la piel, o los ganglios linfáticos que los drenan, se denominan CD mieloides (CDm) (4, 5). En su evolución la CDm cuando llega a su destino, es un elemento inmaduro que no ha tenido oportunidad de hacer contacto con un Ag y sí su objetivo es residenciarse en un epitelio plano estratificado, una vez abandonado el torrente sanguíneo, debe recorrer el tejido conjuntivo, cruzar la lámina basal e instalarse entre las células epiteliales. La CD cuando viaja en el torrente circulatorio tiene grandes prolongaciones citoplasmáticas móviles y por su apariencia al microscopio de barrido se le ha denominado célula con “velo” y al entrar al epitelio conserva temporalmente este aspecto, luego disminuye el tamaño de sus “velos” que se transforman en simples prolongaciones y aparece en su citoplasma una formación conocida como gránulo de Birberck. A partir de entonces se denomina célula de Langerhans (CL). A eso se debe que encontremos en la mucosa bucal, según su grado de evolución, células dendríticas más claras con grandes prolongaciones y menos claras con prolongaciones cortas, fácilmente distinguibles.

Los queratinocitos próximos a las CL, la fijan gracias a la cadherina y evitan su maduración prematura. Sin embargo al haber citoquinas inflamatorias como la interleuquina 1 (IL-1), el TNF α (producidas por el queratinocito), endotoxinas, ADN de bacterias, ARN viral, provenientes del medio que la rodea, empieza su cambio funcional y estructural. Al hacer contacto con el Ag, y reconocer que su estructura es complementaria a la del receptor específico presente en la superficie de la CD (predominantemente lectinas tipo 1 y 2), aquel es fijado, ingerido, procesado y luego colocado en su superficie, sobre una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC I, MHC II), o unido a las isoformas 1 ó 2 de

las moléculas del CD1, Se produce una unión: v.g. Ag-MHC. En este momento, la célula adquiere características físicas y funcionales nuevas, deviene en célula presentadora de antígenos (CPA), que abandona su localización al liberarse de su unión con los queratinocitos y empieza su migración como elemento maduro al ganglio linfático que drena el área correspondiente (6-8); secuencialmente cruza la lámina basal, el corium subyacente, entra a un vaso linfático y migra al ganglio que drena la zona y de acuerdo al tipo de Ag transportado, contacta ya sea un linfocito T4+(h1 ó h2), un linfocito T8+(citotóxico), un asesino natural (NK), un linfocito B inmaduro, o un linfocito de memoria. Todos estos nuevos elementos no deben haber tenido contacto anterior con un Ag (estar sin sensibilización previa) y son ayudados por moléculas estimuladoras que para ese momento produce la CPA.

Las CPA expresan tanto en su superficie como en su interior una serie de moléculas, algunas característica de ellas y otras comunes con otras células. Entre estas moléculas están: 1°: Lectina de superficie, tipo II, conocida como langerina CD206, es producida cuando la célula es inmadura, actúa como receptor endosómico de manosa, se acumula formando los gránulos de Birbeck, y al fijar el antígeno permite que se inicie una vía no clásica en el procesamiento de estos. La unión langerina-manosa influye en la captación de péptidos que no contienen manosa, pero sí fucosa, glucolípidos, n-acetilglucosamina, los que posteriormente a moléculas CD1a y su destino final será presentarlos a linfocitos T especializados en reconocer esta unión. 2°: MHC tipo I, presentes en todas las células del organismo y son encargadas de fijar los antígenos endógenos en la superficie celular. 3°: MHC tipo II, presentan antígenos péptidos a LTCD4+. 4°: CD1 (grupo I y II), son moléculas transportadoras de antígeno, por la vía no clásica,

que inducen respuestas inmunes. 5°: Las CD39, son las responsables de las actividades enzimáticas extracelulares (ecto-ATPasa), regulan las respuestas inflamatorias y reacciones inmunes mediadas por nucleótidos. 6°: Moléculas como HLA-DR, receptores para la FC de las inmunoglobulinas y la molécula 3 del sistema de complemento. 7°: Lectinas varias: de acuerdo al tipo de éstas los antígenos captados van a diferentes compartimientos del citoplasma, cada uno especializado para el compuesto químico que le llega (9-11).

Todas esas moléculas se encuentran presentes en elementos del citoplasma celular, según el caso en las CE, en las CL, o de las dos. Las moléculas clase I del MHC, presentes en todas las células del organismo están preferentemente en las vacuolas autofágicas (3); las moléculas clase II del MHC, características de las APC profesionales se pueden evidenciar en varias estructuras, tales como los gránulos con características de hoja de cebolla (en CE), las del CD1a y CD1b en las vesículas recubiertas por clatrina (CE, CD); la lectina langerina en los gránulos de Birbeck (CL), enzimas para la degradación de los antígenos a moléculas pequeñas se encuentran en los lisosomas (CE, CL), que se identifican por su actividad de fosfatasa ácida (1,3,12-14), otras enzimas en los microcuerpos (no descritos previamente en la mucosa bucal) y en pequeños gránulos con material electrodenso.

En trabajo anterior (2) se describieron por primera vez en la cavidad bucal en casos de lengua escrotal humana, los gránulos de Birbeck y un engrosamiento en la hoja interna de la cisterna nuclear; la actividad de fosfatasa ácida en la CE normal de la cavidad bucal (1) y ahora, la presencia, en condiciones normales y patológicas, de las vesículas recubiertas en las CE de la MO y MCU y en la CL. También las estructuras que simulan bulbos de cebolla en las CE.

Tomando en cuenta los diferentes hallazgos en la célula epitelial normal y en la patológica, las cuales contienen moléculas clase I y II del MHC, moléculas CD1, microcuerpos, cuerpos multivesiculares y vesículas autofágicas, es posible sugerir que la CE es una célula capaz de procesar antígenos y luego presentarlos sobre su superficie en las áreas de contacto a las CL.

Actualmente ha cambiado el concepto que los Ag sólo son transportados y presentados a los linfocitos sobre moléculas del MHC. Hoy se conoce que esto también sucede sobre las distintas moléculas que conforman el CD1. Es conveniente comentar que CL es una célula moduladora de las respuestas inflamatorias, y que en caso de estar ausentes, las inflamaciones locales son más severas, pero nunca implica una falta de defensa local. También es sabido que las citocinas de inducción favorecen el desplazamiento de esta célula a los sitios de inflamación y las citocinas constitutivas regulan su posterior migración a los tejidos linfáticos. Cuando una CD es estimulada sólo por citocinas y no ha ingerido Ag, al migrar y hacer contacto con el linfocito, lo estimula y lo activa, pero este es incapaz de cumplir sus funciones (14). Ingerido el Ag, las citocinas IL-1b, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF α producidas por los queratinocitos activan la CD y ésta aumenta su IL-12 (molécula estimuladora). En el ganglio la CPA cuando hace contacto para estimular al linfocito, produce: 1) IL-1b, FNT α que son moléculas estimuladoras para el transporte del Ag desde el epitelio hasta el ganglio de drenaje; 2) IL-6 producida por CL desde su etapa inmadura, estimula el LT, ayuda en la diferenciación de los LB a células plasmáticas productoras de anticuerpo y es además un estimulador de los neutrófilos; y 3) L-12, clave en el sistema inmune innato, producida por todas las CPA profesionales (DC, macrófagos, LB), actúa sobre los LTCD8+ y sobre NK.

La granulisina, es una proteína antimicrobial presente en los gránulos de los LTC y NK. Es el mediador fundamental de la citotoxicidad dirigida contra las bacterias, en los gránulos de los linfocitos se encuentra acompañada de perforinas (15, 16) y granzimas (17). En las DC inicialmente, la granulisina está en la membrana celular y entra a la célula por mecanismos asociados al transporte lipídico, es llevada a los fagosomas y produce la lisis del Ag (18). Por otra parte las alarminas son mediadores endógenos que pueden aumentar la actividad de CPA y promover la generación de la respuesta inmunológica (19, 20).

REFERENCIAS

1. **Luzardo-Baptista MJ, García-Tamayo J.** Acid phosphatase activity in the small granule of the epithelial cells in the normal human oral mucosa. *Paradontologie* 1971; 25(2): 49-55.
2. **Luzardo MJ, Levy R, Castejon O.** Ultraestructura de la célula de Langerhans en la lengua escrotal humana. *Acta Cien Venez* 1973; 24: 48-49.
3. **Luzardo-Baptista MJ.** Aspect of the fine anatomy of aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975; 39: 239-248.
4. **Montoya-Guarín CT, Rugeles MT.** Las células iNKT invariantes: una vía promisoría para la terapia de la infección por el VIH. *Salud UIS* 2003; 35: 80-89.
5. **Naranjo-Gómez MM.** Respuesta antigénica inducida por células dendríticas plasmocitoides. [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2009.
6. **Stoitzner P, Pfaller K, Stössel H, Romani N.** A close up view of migrating Langerhans cells in skin *J Invest Dermatol* 2002; 118: 117-125.
7. **Stoitzner P.** The Langerhans cells controversy: are they immunostimulatory or immunoregulatory cells of the skin immune system? *Immunol Cell Biol* 2010; 88: 348-350.

8. **Jotwani R, Cutler CW.** Multiple dendritic cell (DC) subpopulations in human gingival and association of mature DC with CD4+T-cells in situ. *J Dental Res* 2003; 82(9): 736-741.
9. **Yoo Jae-Kwang, Galligan CL, Virtanen C, Fish EN.** Identification of a novel antigen-presenting cell population modulating antiinfluenza type 2 immunity. *J Exp Med* 2010; 207(7): 1435-1451.
10. **Pérez-Torres A, Aquino A.** Las células de Langerhans en vertebrados no mamíferos. *Lab-Acta* 2005; 16: 125-129.
11. **Chen Ch, Floyd H, Olson NE, Magaletti D, Li Ch, Davis K, Clark EA.** Dendritic cell associated C-type lectin 2 (DCAL-2) alters dendritic cell maturation and cytokine production. *Blood* 2006; 107(4): 1459-1467.
12. **Mizumoto N, Takashima A.** CD1a and langerin: actin as more than Langerhans cell markers. *J Clin Invest* 2004; 113(5): 658-660.
13. **Babbitt BP, Allen PM, Matsueda G, Haber E, Unanue ER.** Binding of immunogenic peptides to histocompatibility molecules. *Nature* 1985; 317: 359-361.
14. **Mackenzie IC, Squier CA.** Cytochemical identification of ATPase positive Langerhans cells in EDTA- separated sheets of mouse epidermis. *Br J Dermatol* 1975; 92(5): 523-533.
15. **Listgarten MA.** A previously unreported cytoplasmic granule in the epithelium of inflamed human gingiva. *Arch Oral Biol* 1972; 17 (12): 1721-1728.
16. **Belmonte L, Parodi C, Bare P, Bastom M, Bracco MM, Ruibal B.** Papel de las células dendríticas en la infección por HIV y HCV. *Medicina* 2007; 67: 63-70.
17. **Walch M, Latinovic S, Velic A, Sundstrom H, Dumrese C, Wagner CA, Groscurth P, Ziegler U.** Perforin enhances the granulysin-induced lysis of listeria innocua in human dendritic cells. *Immunology* 2007; 8: 1186-1205.
18. **Smyth M.** What is perforin and how does it work?. *Mod Asp Immunobiol* 2003; 3(1): 12.
19. **Stinger S, Hanson DA, Teitlebaum R, Dewan P, Niazi KR, Froelich CJ, Ganz T, Thoma-Uszynski S, Melian A, Bogdam C, Porcelli SA, Bloom BR, Krensky AM, Modlin RL.** An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science* 1998; 282: 121-125.
20. **Tewary P, De Yang, de la Rosa G, Li Y, Finn NW, Krensky AM, Clayberger C, Oppenheim JJ.** Granulysin activates antigen presenting cells through TLR4 and acts as an immune alarmin. *Blood* 2010; 116 (18): 3465-3474.