

СТРУКТУРА И ФУНКЦИЈА ДЕНДРИТИЧНИХ ЋЕЛИЈА

Аиђелковић З.¹, Лештаревић С.¹, Митић Н.Б.², Бубановић И.³, Марјановић Д.⁴

¹Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Институт за патолошку анатомију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Медика Центар, Ниш

⁴Стоматолошка клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

THE STRUCTURE AND FUNCTION OF DENDRITIC CELLS

Аиђелковић З.¹, Лештаревић С.¹, Митић Н.Б.², Бубановић И.³, Марјановић Д.⁴

¹Institute of Histology and Embryology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Institute of Pathology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³Medica Center, Niš

⁴Dentistry clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Dendritic cells (DCs) are antigen presenting cells which trace origin from bone marrow cells. These cells are discovered and described by Steinman i Cohn (1973) in peripheral lymphoid organs of mice. The cellular membrane of DCs are place of expression of plenty immunoregulatory molecules such as MHC class I and II, co-stimulatory, and adhesion molecules, as well as many receptors for different cytokines. Armed on this way, DCs are one of the most effective antigen presenting and immunoregulatory cells. Moreover, role of DCs in development of immune reaction can be crucial due to they are one of the most important cellular "link" between native and adaptive immunity. DCs are engaged in mechanisms of antigen processing and presentation, induction of immune reaction, establishing immune tolerance and immune reaction regulation, balancing the immune reaction between autodestruction and protection of "self" cells. These functions makes that DCs play very important role in development of some pathological conditions and diseases such as autoimmunity, allergies and quality of anti-tumor and anti-microbe defense. Unbalanced immune reaction is hallmark of all cited diseases and immunopatological conditions, so that the function of DCs should be explored on the better way.

Key words: Dendritic cells, Peripheral lymphoid organs, Mice.

САЖЕТАК

Дендритичне ћелије (ДЋ) су антиген-презентујуће ћелије пореклом из коштане сржи. Ове ћелије открили су и описали Steinman и Cohn (1973) у периферним лимфним органима миша. На ћелијској мембрани ДЋ експримују мноштво имунорегулаторних молекула као што су МНС молекули класе I и II, костимулатори, адхезиони молекули и рецептори за различите цитокине. Из тог разлога дендритичне ћелије су најефикасније антиген-презентујуће и имунорегулаторне ћелије. Поред тога, улога ДЋ у иницирању имуног одговора је од кључног значаја јер су ове ћелије спона између урођене и адаптивне имуности. ДЋ учествују у обради и презентацији антигена, индукцији имуне реакције, успостављању имуне толеранције и регулације имуне реакције балансирајући између аутодеструкције и заштите сопствених ћелија. Ове функције осигуравају дендритичним ћелијама значајну улогу и учешће у развоју појединих патолошких стања и болести као што су аутоимуност, алергије и неефикасна антитуморска и антимикробна заштита. Све поменуте болести и имунопатолошка стања одликују се неадекватном реакцијом имуног система тако да је неопходно да се функција дендритичних ћелија детаљније истражи.

Кључне речи: Дендритичне ћелије, Периферни лимфни органи, Миш.

УВОД

Дендритичне ћелије (ДЋ) су антиген-презентујуће ћелије пореклом из коштане сржи (1). Открили су их и описали Steinman и Cohn у периферним лимфним органима миша 1973. године (2). Ове ћелије на својој мембрани експримују обе класе МНС молекула, класу I и класу II, као и мноштво костимулаторних молекула који им омогућавају ефикасну презентацију антигена помоћничким (хелпер) и цитотоксичним Т-лимфоцитима. ДЋ заузимају специфично место у имуном систему јер представљају основу урођеног имуног система, као и главну везу са адаптивним имуном системом. Оне су ангажоване у препознавању и обради страних и сопстве-

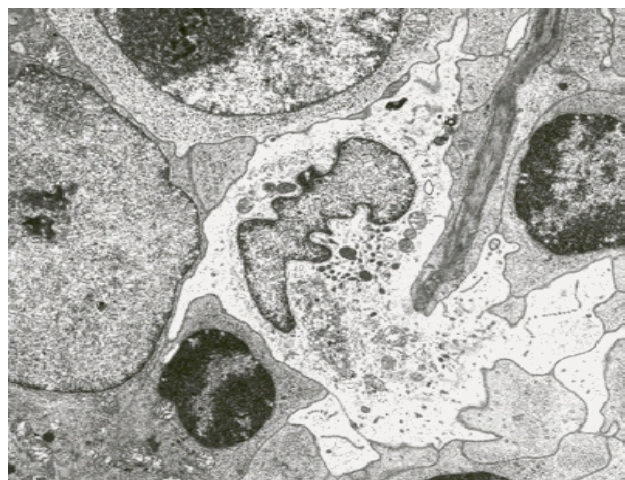
них (self) антигена, у индукцији имуног одговора (3), одржавању имуне толеранције (4), као и регулисању интензитета имуне реакције, балансирањем између аутодеструкције и заштите ткива, пре свега инфицираних вирусима. Као директни актери, посредници и регулатори имуне реакције, ДЋ играју важну улогу у генези различитих патолошких стања као што су малигни тумори, перзистентне инфекције, аутоимуне болести и алергије у којима је имуни одговор неадекватно избалансиран (5). Стога се код поменутих обољења савремени терапијски приступи све чешће базирају на дендритичним ћелијама. Прву антитуморску вакцину засновану на ден-

дритичним ћелијама употребили су Hsu и сар. 1996. године (6), чиме је у теоретском смислу направљен значајан прогрес у имунотерапији канцера, док су практичне бенефиције ових вакцина још увек под знаком питања. Данас се у туморској имунологији интензивно трага за адекватном антиканцерском стратегијом са великом надом да активна имунизација посредована дендритичним ћелијама може помоћи у лечењу малигну обольења (7). Са друге стране, постоје покушаји да се имуномодулаторна улога дендритичних ћелија искористи у супресији аутоимунних и алергијских имунодисрегулација, као и у одлагању и/или супресији алоимуне реакције одбацивања пресађених ткива (8). Имуногени и толерогени потенцијал ДЋ је неоспоран, али њихова клиничка примена захтева добро познавање фенотипских карактеристика и молекуларних механизма укључених у функцију ових ћелија.

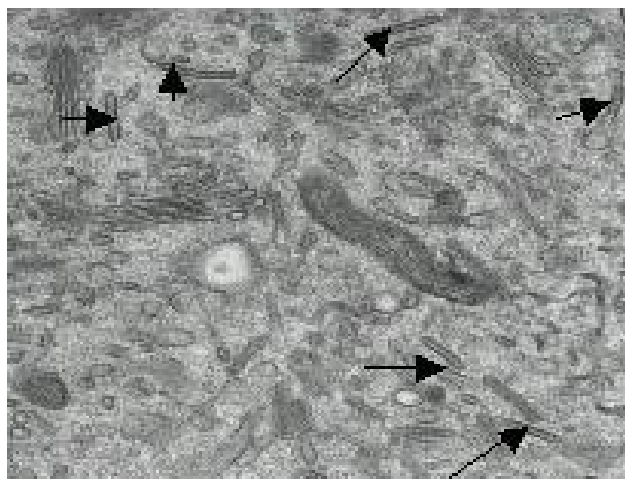
Структурне карактеристике дендритичних ћелија

Дендритичне ћелије су хетерогена ћелијска популација која се може класификовати по различитим критеријумима. У односу на порекло ДЋ се деле на „мијелоидне“ и „лимфоидне“, према фенотипским карактеристикама на конвенционалне и плазмоцитоидне, а према степену зрелости ДЋ се деле на незреле и зреле (9). У клиничком смислу, највећи значај има подела ДЋ на незреле и зреле ћелије. Запажено је да незреле ДЋ индукују толеранцију, а зреле ћелије најчешће активирају Т-лимфоците (10,11). Као прототип незреле форме ДЋ могу послужити Лангерхансове ћелије (ЛЋ) епидермиса. ЛЋ су добиле име по немачком студенту медицине Паулу Лангерхансу који их је открио 1868. године служећи се техником импрегнације злато-хлоридом која се у то време користила за идентификацију нервних ћелија (12). ЛЋ се налазе у спинозном слоју епидермиса; има их приближно 800 ћелија/мм² епитела (13) и чине око 1% ћелијске популације епидермиса. Рутинском НЕ-техником бојења ЛЋ се не могу поуздано идентификовати, премда се од околних кератиноцита разликују по израженом тамном једру и светлој цитоплазми (14). Данас се за обележавање Лангерхансових ћелија користе моноклонска антитела против HLA-DR и CD83 молекула, а нарочито анти-CD1a и анти-CD207 (langerin) као специфични маркери за разликовање ЛЋ од осталих субсетова ДЋ (15). Поред поменутих молекула, ЛЋ на својој површини експримују низак ниво МНС молекула класе II, низак ниво костимулаторних молекула (CD 80, CD 86, CD 40) и мноштво рецептора од којих су најбоље истражени Fc рецептори за имуноглобулин G, рецептори за C3b компоненту комплемента (13), DEC-205, рецептори за манозу (CD 206) и рецептори слични Toll-u (15). Главне карактеристике ЛЋ на трансмисионој електронској микроскопији (ТЕМ) су издужени танки продужци, вишеструко назупчено једро бизарног облика (слика 1.) и присуство специфичних тзв. Birbeck-ових гранула у цитоплазми (16). Бирбекове грануле су мале везикуле облика штапа или тениског рекета (слика 2.) које је на TEM запазио Birbeck 1961. године (17). Структуру Бирбекових гранула детаљно је описао Wolff

шест година касније (18), али је њихов значај остао неразјашњен до данашњих дана. Ипак, верује се да су ове грануле укључене у процес ендцитозе (19) и презентације антигена (20).



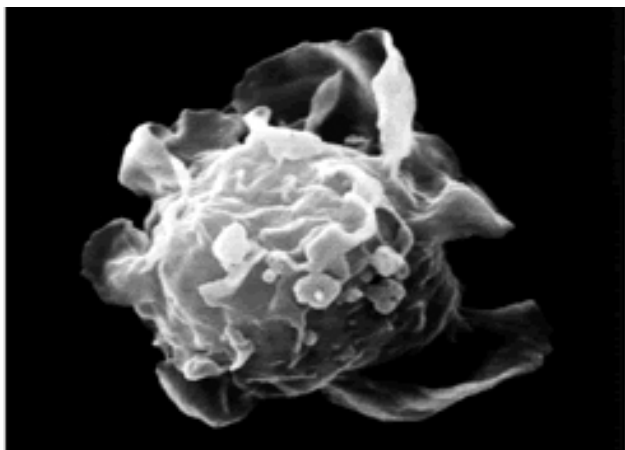
Слика 1. - Лангерхансова ћелија (у центру слике) са свешлом цитоплазмом и назујченим једром, TEM (42).



Слика 2. - Сврелице йоказују Birbeck-ове грануле у Лангерхансовој ћелији, TEM.

Зреле дендритичне ћелије настају од незрелих ћелијских форми процесом матурације који отпочиње након препознавања и преузимања антигена. Зреле ДЋ имају бројне трнасте или разгранате продужетке (слика 3.), откуд им и назив потиче (грч. дендрон - дрво). Њихово једро је неправилног облика, са израженим нуклеолусом и узаним оквиром периферног хроматина (21). У цитоплазми су присутне бројне митохондрије, лизозоми, профили ендоплазмичног ретикулума (ЕР) и Goldži апарат у чијој близини се запажају везикуле, рани и касни ендозоми. У цитосолу су присутни и протеазоми - ензимски комплекси укључени у обраду (протеолизу) антигена (22). Зреле ћелије на својој површини снажно експримују МНС молекуле класе II, костимулаторне молекуле

(CD40, CD80, CD86) и хемокинске рецепторе CCR7 осетљиве на хемокине који се синтетишу у Т-зависним зонама лимфних чворова (23). Као специфичан маркер за зреле ДТ су присутне у свим лимфним органима и у већини ткива и паренхиматозних органа (25).



Слика 3. - Зрела дендритична ћелија са бројним продужецима, scanning EM (43).

Улога дендритичних ћелија

Дендритичне ћелије су професионалне антиген-презентујуће ћелије, што значи да је презентација антигена Т-лимфоцитима њихова најважнија улога. Поред ДТ, антиген-презентујућим ћелијама припадају макрофази и Б-лимфоцити. Међутим ДТ су најефикасније ћелије у погледу презентације антигена (16). Високи потенцијал за антигену презентацију базира се на следећим карактеристикама дендритичних ћелија: а) стратешки распоред на свим местима у телу која су изложена инвазији микроба и страних антигена; б) присуство рецептора за препознавање и везивање антигена; ц) способност обраде антигена и миграције у периферне лимфне органе, првенствено у тимус-зависне зоне регионалних лимфних чворова кроз које рециркулишу наивни (девичански) Т-лимфоцити д) снажна експресија МНС молекула класе II, као и костимулаторних молекула неопходних за активацију наивних лимфоцита (26). Резултат презентације антигена Т-лимфоцитима од стране ДТ може бити двојак: а) иницирање имуног одговора активацијом Т-лимфоцита и б) индукција толеранције путем делеције Т-лимфоцита, анергије истих или индукције регулаторних Т-лимфоцита.

Механизам презентације антигена цитотоксичним Т-лимфоцитима

Презентација антигена цитотоксичним (CD8⁺) Т-лимфоцитима врши се у склопу МНС молекула класе I. Поред ДТ, МНС молекуле класе I експримују и остале ћелије људског организма, изузев еритроцита. Презентација антигенских епитопа у контексту МНС молекула класе I је континуирана и односи се како на интрацелу-

ларне тако и на екстрацелуларне протеине. Овај систем континуиране презентације представља основу тзв. имуног надзора, који је важан за препознавање ћелија инфицираних интрацелуларним микробима или туморских ћелија које због генетских и хромозомских промена синтетишу аберантне (имуноне системе стране) протеине (27). Овај механизам презентације започиње деградацијом протеина која се одвија у цитосолу у протеазомима (28). У ређим случајевима у протеазомима се разграђују и егзогени протеини уколико су у стању да се из фагозома ослободе у цитосол, што се дешава нпр. са листериолизином, протеином кога синтетише *Listeria monocytogenes* (24). Дејством протеолитичких ензима цитосолни протеини се разлажу на пептиде дужине 6-30 аминокиселинских секвенци (најчешће су дужине 9-10 аминокиселина) које заправо представљају антигенске епитопе (27). Затим се пептиди транслоцирају у ER посредством специјализованих хетеродимерних транспортера названих ТАП (енгл. *transporter associated with antigen processing*) (29). На луменској страни ER-а ТАП протеини су везани за МНС молекуле преко линк протеина тапасина (30, 31), чиме се на мембрани ER-а осигурава присан контакт између МНС молекуле класе I и транспортујућих пептида. У следећој фази пептиди се везују за МНС молекуле формирајући структурно стабилне комплексе који се преко Goldzi апарата и егзоцитозних везикула транспортују до ћелијске мембране (32). Овакве комплексе помоћу рецептора (TCR-Т cell рецептор) препознају CD8⁺ лимфоцити којима CD8 молекули служе као корецептори. Комплекс МНС-пептид може бити препознат као „self“ или „non-self“ молекул што судбински одређује ток имуне реакције (32). Међутим, наивни лимфоцити за своју активацију захтевају и други сигнал који обезбеђују костимулаторни молекули. У одређеним ситуацијама, као што су инфекције специфичним микробима или вирусне инфекције, дендритичне ћелије експримују висок ниво костимулатора (CD80, CD86) који се везују за CD28 молекуле са површине лимфоцита, чиме се стварају услови за почетак цитокинске секреције (IL-2, IL-12) и диференцијације наивних Т-лимфоцита у зреле ефекторне или регулаторне/ супресорне лимфоците (27). Регулаторна активност ДТ на CD8⁺ Т лимфоците није директна, она је углавном посредна и одиграва се преко регулаторне функције CD4⁺ Т лимфоцита (Т helper) и креирања микросрединског цитокинског миљеа. ДТ могу секретовати цитокине са супресорним ефектима (IL-10, IL-6, TGF-2) и на тај начин кочити активност макрофага, Т цитотоксичних лимфоцита, НК ћелија и других имуних ћелија.

Механизам презентације антигена помоћничким Т-лимфоцитима

Презентација антигена помоћничким Т-лимфоцитима врши се у склопу МНС молекула класе II. Преко МНС II комплекса презентују се егзогени протеини које дендритичне ћелије најпре препознају посредством рецептора, а затим их процесом макропиноцитозе или фагоцитозе увлаче у цитоплазму (33, 34). Преузети протеини „пакују“ се у везикуле обложене мембраном, тзв. рани ендозоми. У раним ендозомима

протеини се разлажу на пептиде, док се садржај органеле постепено ацидификује тако да од раних ендозома постају касни ендозоми (35). У касним ендозомима укрштају се путеви унетих антигена и ендогено синтетисаних МНС молекула (35). Молекули МНС класе II склапају се у ER-у од α и δ субјединице у чији жлеб се привремено увлачи протеински молекул, назван непроменљиви (инваријантни) ланац (36). МНС молекули се затим преко Goldži комп-лекса усмеравају ка касним ендозомима, где се већи део непроменљивог ланца уклања под дејством катепсина. Остатак инваријантног ланца, назван CLIP (енгл. class II-associated invariant chain peptide), остаје и даље у жлебу МНС молекула (36, 37). Затим се укључују ендозомски шаперони HLA-DM који катализују одстрањивање CLIP-а из жлеба унутар МНС молекула (38). Након елиминације CLIP-а МНС молекул је у могућности да веже одговарајући антиген (пептид) и да га на ћелијској мембрани прикаже хелпер лимфоцитима (37). Хелпер Т-лимфоцити препознају пептид-МНС комплекс преко TCR, док им CD4 молекули служе као корецептори.

Активација Т-лимфоцита

Имуна реакција је последица интеракције два дела имуног система; један је систем урођене имуности који остварује први сусрет са антигенима, елиминише их или презентује ћелијама другог тзв. адаптивног имуног система, што доводи до активације Т и Б лимфоцита (39). Основно обележје система урођене имуности је неспецифичност, док се адаптивни имуни систем карактерише високом специфичношћу у реакцији на различите антигене. Ћелије које чине систем урођене имуности су неутрофилни гранулоцити, моноцити, макрофази, дендритичне ћелије, НК ћелије и мастоцити. Кад ћелије урођеног имуног система детектују антиген, информације о антигену преносе ћелијама адаптивног имуног система. Ове информације се остварују презентацијом антигена у контексту МНС молекула на површини ДЋ учешћем различитих стимулаторних молекула и цитокина које секретују ћелије урођене имуности и регулаторне ћелије (40).

У имуној реакцији на већину антигена може се идентификовати активност Т и Б лимфоцита, односно хуморална и целуларна компонента имуног одговора. У зависности од концентрације, природе антигена и стања имунорегулације одређене генетским факторима или претходном активацијом имуног система, доминираће целуларна или хуморална компонента имуне реакције. У реакцији на солубилне антигене доминира хуморални тип имуности, док у реакцији на туморске ћелије, ћелије заражене интрацелуларним паразитима и алогене ћелије доминира целуларни тип имуног одговора. Антигени не одређују тип имуне реакције у директном контакту са Т или Б лимфоцитима, већ то чине преко ћелија урођене имуности и њихове специфичне цитокинске активности. Тип цитокинске мреже која ће се развити зависи од природе антигена, генетске предиспозираности за развијањем одређеног типа цитокинске активности и стања имунорегулације везаног за претходну антигенску активацију (вирусне инфекције фаворизују Th₁, кортикосте-

роидна терапија фаворизује Th₂ одговор) (39). Степен активације Th₁ или Th₂ лимфоцита и сам тип имуне реакције зависи од тренутно доминирајућег типа цитокинске мреже. Раније је речено да ДЋ презентују антигене у контексту МНС антигена. Када је у питању презентација антигена намењена Th лимфоцитима, онда се антигени презентују у контексту МНС молекула класе II. С обзиром да је за активацију Th ћелија неопходна и интеракција CD80/86 лиганда ДЋ и CD28 рецептора Th лимфоцита, веома је важно да ли ће ДЋ експримовати CD80 или CD86 изоформу овог лиганда (40). Ако ДЋ претежно експримују CD86 лиганд, активација ће углавном захватити Th₂ лимфоците са последичним развијањем каскаде хуморалног имуног одговора. Сходно томе, очекивало би се да експресија CD80 лиганда на ДЋ резултује активацијом претежно Th₁ лимфоцита; међутим CD80 лиганд је у том погледу потпуно индиферентан (41).

ЗАКЉУЧАК

Дендритичне ћелије су кључне регулаторне ћелије задужене за иницирање имуног одговора против патогена и за заштиту организма од неконтролисаних реакција лимфних ћелија. Оне су стратешки распоређене по телу и имају велики миграторни, имуногени и толерогени потенцијал. Имуногени потенцијал може се искористити у превенцији и лечењу малигнух тумора и постојаних инфекција, док се толерогени капацитет може искористити у контроли аутоимуних болести, алергијских реакција и у сврху толеранције трансплантата. Међутим, тренутна сазнања о молекуларним механизмима којима ДЋ остварују своју имуномодулаторну улогу нису на тако високом нивоу да би гарантовала успешну примену ових ћелија у клиничкој пракси. Из тог разлога неопходна су даља истраживања, нарочито у оном домену који се односи на механизме којима ДЋ врше дискриминацију између индукције имунитета и индукције толеранције.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ardavin C.: Origin, precursors and differentiation of mouse dendritic cells. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(7):582-90.
2. Steinman R.M., Cohn Z.A.: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med.* 1973;137(5):1142-62.
3. Schuurhuis D.H., Fu N., Ossendorp F., Melief C.J.: Ins and outs of dendritic cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;140(1): 53-72.
4. Steinman R.M., Hawiger D., Nussenzweig M.C.: Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:685-711.
5. Owi M., Akbar S.M.: On dendritic cell-based therapy for cancers. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2005.
6. Hsu F.J., Benike C., Fagnoni F., Liles T.M., Czerwinski D., Taidi B., Engleman E.G., Levy R.: Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nat Med.* 1996;2(1):52-8.
7. Sheng K.C., Pietersz G.A., Wright M.D., Apostolopoulos V.: Dendritic cells: activation and maturation - applications for cancer immunotherapy. *Curr Med Chem.* 2005;12(15):1783-800.

8. Groux H., Fournier N., Cottrez F.: Role of dendritic cells in the generation of regulatory T cells. *Semin Immunol.* 2004;16(2): 99-106.
9. Belz G.T., Heath W.R., Carbone F.R.: The role of dendritic cell subsets in selection between tolerance and immunity. *Immunol Cell Biol.* 2002;80(5):463-8.
10. Ouah B.J., O'Neil H.C.: Maturation of function in dendritic cells for tolerance and immunity. *J Cell Mol Med.* 2005;9(3): 643-54.
11. Wallet M.A., Sen P., Tisch R.: Immunoregulation of dendritic cells. *Clin Med Res.* 2005;3(3):166-75.
12. Romani N., Holzmann S., Tripp C.H., Koch F., Stoitzner P.: Langerhans cells - dendritic cells of the epidermis. *APMIS.* 2003; 111(7-8),725-32.
13. Gartner L.P., Hiatt J.L.: *Color textbook of Histology.* W.B. Saunders company. Philadelphia-Tokyo, 2003.
14. Anđelković Z., Somer Q., Perović M., Avramović V., Milenkova Lj., Kostovska N., Petrović A.: *Histološka građa organa.* Bonafides, Niš, 2001.
15. Mizumoto N., Takashima A.: CD1a and langerin: acting as more than Langerhans cell markers. *JCI* 2004;113 (5):658-60.
16. Ross M.H., Kaye G.I., Pawlina W.: *Histology. A text and atlas.* Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2003.
17. Birbeck M.S., Breathnach A.S., Everall J.D.: An electron microscopic study of basal melanocytes and high level clear cells (Langerhans cell) in vitiligo. *J Inv. Dermatol.* 1961;37: 5164.
18. Wolff K.: The fine structure of the Langerhans cell granule. *J Cell Biol.* 1967;35: 466-73.
19. Takahashi S., Hashimoto K.: Derivation of Langerhans cell granules from cytomembrane. *J Inv. Derm.* 1985;84: 469-71.
20. Stössel H., Koch F., Kämpgen E., Stöger P., Lenz A., Heufler C., Romani N., Schuler G.: Disappearance of certain acidic organelles (endosomes and Langerhans cell granules) accompanies loss of antigen processing capacity upon culture of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med.* 1990;172: 147-182.
21. Milićević Ž, Milićević N. *Histologija - limfatični organi.* Kadinjača, Beograd, 2000.
22. Nandi D., Tahiliani P., Kumar A., Chandu D.: The ubiquitin-proteasome system. *J Biosci.* 2006;31(1):137-55.
23. Sanchez-Sanchez N., Riol-Blanco L., Rodriguez-Fernandez J.L.: The multiple personalities of the chemokine receptor CCR7 in dendritic cells. *J Immunol.* 2006;176(9):5153-9.
24. Lechmann M, Berchtold S, Hauber J, Steinkasserer A. CD83 on dendritic cells: more than just a marker for maturation. *Trends Immunol.* 2002;23(6):273-5.
25. Adams S., O'Neil D.W., Bhardway N.: Recent advances in dendritic cell biology. *J Clin Immunol.* 2005;25(3):177-88.
26. Abbas A.K., Lichtman A.H.: *Cellular and molecular immunology.* Saunders, Philadelphia, 2003.
27. Solheim J.C.: Class I MHC molecules: assembly and antigen presentation. *Immunol Rev.* 1999;172:11-9.
28. Nandi D., Tahiliani P., Kumar A., Chandu D.: The ubiquitin-proteasome system. *J Biosci.* 2006;31(1):137-55.
29. Abele R., Tampe R.: The ABCs of immunology: structure and function of TAP, the transporter associated with antigen processing. *Physiology (Bethesda).* 2004;19:216-24.
30. Momburg F., Tan P.: Tapasin-the keystone of the loading complex optimizing peptide binding by MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. *Mol Imm.* 2002;39(3-4):217-33.
31. Granda A.G., Van Kaer L.: Tapasin: an ER chaperone that controls MHC class I assembly with peptide. *Trends Immunol.* 2001;22(4):194-9.
32. Inaba K., Inaba M.: Antigen recognition and presentation by dendritic cells. *Int J Hematol.* 2005;81(3):181-7.
33. Villadangos J.A., Schnorrer P., Wilson N.S.: Control of MHC class II antigen presentation in dendritic cells: a balance between creative and destructive forces. *Immunol Rev.* 2005;207: 191-205.
34. Bryant P., Ploegh H.: Class II MHC peptide loading by the professionals. *Curr Opin Immunol.* 2004;16(1):96-102.
35. Boes M, Cuveillier A, Ploegh H. Membrane specializations and endosome maturation in dendritic cells and B cells. *Trends Cell Biol.* 2004;14(4):175-83.
36. Watts C. Antigen processing in the endocytic compartment. *Curr Opin Immunol.* 2001;13(1):26-31.
37. Hsing L.C., Rudensky A.Y.: The lysosomal cysteine proteases in MHC class II antigen presentation. *Immunol. Rev.* 2005; 207: 229-41.
38. Vogt A.B., Kropshofer H.: HLA-DM - an endosomal and lysosomal chaperone for the immune system. *Trends Biochem Sci.* 1999;24(4):150-4.
39. Bubanović I., Kamenov B., Najman S.: *Imunobiološke osnove trudnoće.* Monografija, Mrqesh, Beograd, 2002.
40. Bubanović I.: *Origin of Anti-tumor Immunity Failure in Mammals.* Kluwer Academic Plenum Publishers, Springer, New York, 2004.
41. Bubanović I.: Crossroads of extrathymic lymphocytes maturation pathways. *Medical Hypotheses.* 2003;61(2):235-239.
42. www.geocities.com/.../Hangar/1962/idc-2.html
43. www.uni-konstanz.de/.../Research/Project4.html