

급성 골수성 백혈병 환자의 말초혈액 단핵구로부터 수지상세포로의 분화 유도

손상희, 이대희*, 박재선**, 어완규***

일신기독병원 소아과, 고신대학교 의학부 약리학교실*, 소아과학교실**, 내과학교실***

Differentiation Induction of Dendritic Cells from Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patient with Acute Myeloid Leukemia

Sang Hee Son, Dae-Heui Lee*, Jae Sun Park**, Wan-Kyu Eo***

Department of Pediatrics, Ilsin Christian Hospital, Busan, Korea

*Department of Pharmacology, **Department of Pediatrics, ***Department of Internal Medicine,
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background Dendritic Cells (DCs) are the most potent naturally occurring antigen presenting cells and play an important role in T-cell activation. DCs may be suited for in vivo immunotherapy for its capability to stimulate naive T cell. Effective presentation of tumor antigens is fundamental to strategies aimed at enrolling the immune system in eradication of residual disease after conventional treatments. Myeloid malignancies provide a unique opportunity to derive dendritic cells (DCs), functioning antigen presenting cells, from the malignant cells themselves. These may then co-express leukemic antigens together with appropriate secondary signals and be used to generate a specific, antileukemic immune response. **Methods** In this study, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from 5 patients with acute myeloid leukemia (AML) were cultured with combinations of Flt-3 Ligand (FL), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin-4 (IL-4), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and development to DCs was assessed. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were obtained from 40-60 ml of peripheral blood of patients with acute myeloid leukemia (AML) by Ficolling. Cells were resuspended in X VIVO-20 medium supplemented with FL (100ng/ml), GM-CSF (100ng/ml), IL-4 (50ng/ml), and TNF- α (20ng/ml) and seeded into T75 culture flasks at $3 \times 10^7/50\text{ml}$. **Results** After 12 days in culture, cells from 5 samples exhibited morphological and immunophenotypic features of DCs, including expression of CD1a, CD83, and CD86. **Conclusion** This study indicates that cells with enhanced antigen-presenting ability can be generated from PBMCs of patients with acute myeloid leukemia, that these cells can effectively prime autologous cytotoxic T cells in vitro, and that they may be used as potential vaccines in the immunotherapy of AML.

Key words. Dendritic Cells(DCs), Immunotherapy, Peripheral blood mononuclear cells(PBMCs), Acute myeloid leukemia(AML)

서론

백혈병은 조혈세포가 악성으로 형질 전환되어 증식

교신저자 : 손상희
TEL : 051-630-0501 • FAX : 051-634-3349
E-mail : ssh7656@hanmail.net

함으로서 골수 림프조직 등을 주로 침범하여 인체의 정상적인 조혈이나 면역 기능을 저해하고 종국에는 말초 혈액과 다른 조직에까지 침범하는 조혈 조직의 악성 질환이다.¹⁾ 백혈병세포의 성장은 Gompertzian 성장 곡선²⁾에 따르게 되는데 세포 수가 적을 때는 지수적으

로 성장하다가 세포 수가 증가함에 따라 점차 증식 속도가 둔화된다. 백혈병으로 진단될 때 세포 수는 대개 10^{11} 내지 10^{12} 사이가 되며 항암 화학요법제를 사용하는 경우 종양세포의 절대적인 수가 사멸되는 것이 아니라 세포의 일정 비율이 사멸된다. 백혈병의 재발은 잔존 백혈병 세포의 증식이 주된 원인이며¹⁾ 재발된 경우 흔히 골수이식이 최선의 치료 방법이나³⁾ 3년 생존율은 30-60%에 불과하다.¹⁾ 최근에는 자가 골수 이식 (autologous bone marrow transplantation)하는 추세가 증가하고 있는데 이 치료법의 최대의 문제점은 이식된 세포 중에 종양 세포가 오염되어 있을 가능성이 있다는 것이다.⁴⁾

최근 간암^{5,6)}이나 췌장암⁷⁾의 원발 병소를 절제하고 난 후 무증상(subclinical) 상태로 micrometastasis된 종양세포의 제거나 골수이식 후 Epstein-Barr virus와 관련된 질환을 억제하기 위하여⁸⁾ 입양면역요법(adoptive immunotherapy)이 시도되고 있다. 백혈병 환자의 경우 말초혈에서 leukapheresis에 의해 쉽게 미분화 혈구세포인 백혈병 세포를 얻을 수 있고 체외에서 이들 세포에 대해 유전자 조작을 하거나 분화 유도 후에 다시 자가 이식하는 것이 비교적 용이해 고형 종양에서 보다 쉽게 적용할 수 있다.

Lee 등⁹⁾의 연구에서 사람 백혈병성 세포주인 HL-60, NC-37 그리고 RPMI 7666세포주에서 수지상세포 표현형으로 분화를 유도했다. 저자는 이러한 수지상세포 표현형을 실제 임상에 적용하기 위해서는 세포주가 아닌 사람의 혈구 세포로부터 직접 수지상세포로의 분화 유도가 필요하다고 생각되어 관해 상태에 있는 급성백혈병 환자의 말초혈액 단핵구로부터 수지상세포의 분화 유도를 시도하였다.

재료 및 방법

1) 시약 및 기기

Histopaque-1077, trypsin-EDTA, PKH67-GL fluorescence cell linker kits는 Sigma사(St. Louis, Mo. USA), X-Vivo 20 media는 BioWhittaker사(Walkersville, MD, USA), mouse human-anti CD1a, CD3, CD4, CD8, CD56, CD83,

CD86 항체는 Serotec사(Raleigh, NC USA), propidium iodide는 Pharmingen사(Hamburg, FRG), Flt3-ligand (FL), GM-CSF(CSF2), IL-4 그리고 TNF- α 는 R&D systems사(Minneapolis, MN. USA), plastic tissue culture flasks는 Corning사(Corning, NY, USA) 제품을 사용하였고 그외 모든 시약은 특급을 사용하였다. 그 외 tube, pipette, tips, petridish 등과 같은 Plastic 제품들은 멸균된 일회용품을 사용하였고, 증류수와 재사용 초자기구들은 121°C에서 20분 동안 고압증기 멸균하여 사용하였다.

2) 말초혈로부터 단핵구의 분리

실험 내용에 대해 환자와 보호자에게 충분히 설명하고 동의를 받은 후 임상적으로 관해된 급성백혈병 환자의 말초혈액 40 mL을 채집했다. 헤파린이 섞인 정상 성인의 말초혈 20 mL을 Histopaque-1077 20 mL이 담긴 50 mL 튜브에 조심스럽게 얹은 후 1,800 rpm에서 20분간 원심분리하여 계면층의 단핵구를 파스퇴르 피펫으로 분리하였다. 얻어진 단핵구 분획에 Phosphate buffered saline 을 섞어 25 mL로 만들고 혈구계로 세포수를 계산한 후 1,200 rpm에서 2분간 원심분리하여 세척한 후 상층액을 제거했다.

3) 세포 배양

단핵구 침전이 있는 튜브에 배지 15 mL를 첨가하여 잘 섞어준 후 세포를 배양용 플라스크(T-25cm²)를 사용하여 5%의 CO₂와 95%의 공기가 공급되는 37°C의 배양기에서 X-Vivo 20 배지를 사용하여 배양했다.

4) 수지상세포의 분화 유도

1 차 배양이 끝난 말초혈 조혈모세포에 대해서 1.5 x 10⁶/mL의 농도로 배양용 플라스크(T-75cm²)에 분주하고 각각 최종 농도 50 ng/mL의 Flt3-ligand, 50 ng/mL의 GM-CSF(CSF2)와 25 ng/mL의 IL-4 그리고 10 ng/mL의 TNF- α 가 포함된 X-Vivo 20 배지에서 5%의 CO₂와 95%의 공기가 공급되는 37°C의 배양기를 사용하여 12일간 배양해서 수지상세포로 유도 분화시켰다.

고찰

면역조절기능 외에도, 수지상세포는 T cell이 관여하는 면역반응에 임상적으로도 핵심적인 일을 담당하고 있다. 조직 이식, allergy, 자가면역질환, 감염이나 암에 대한 방어, 면역결핍, 백신 등에 DCs가 깊이 관여하고 있다. Rheumatoid arthritis와 같은 자가면역질환의 경우 활성화된 DCs의 숫자가 증가됨은 이미 잘 알려진 사실이다. DCs는 또한 폐의 중요한 APC로 allergy와 천식에도 관여하며 조직 이식이나 접촉성 allergy의 경우 면역을 유도하거나 혹은 tolerance를 유도한다. DCs는 HIV 감염에 의한 AIDS의 발병에도 중요하게 관여하며, 암의 억제에 관여하고 새로운 백신 연구나 면역 치료법에도 핵심적인 세포로 간주되고 있다.

최근 연구 결과에 따르면 DCs는 여러 virus의 감염에 숙주가 되기도 한다. 이 경우 DCs는 몸의 면역을 유도하기보다는 virus 증식의 진원이 되어 몸에 병을 일으키는 요인이 된다. multiple myeloma 환자의 경우 DCs는 cytomegalovirus와 Kaposi's virus에 잘 감염된다.^{10,11)} 또한 HIV-1, SIV 혹은 measles virus에 감염된 DCs가 Tm이나 activated T cell을 만나면 이들 virus는 T cell에 전파되어 더욱 빨리 증식하면서 병이 급속히 진전된다.¹²⁻¹⁸⁾ Measle의 경우 DCs가 감염되면 multi-nucleated 세포로 변형되거나 세포간의 접합에 의해 거대세포(syncytia)가 생기면서 사멸되기도 하고 감염된 DCs나 T-cell의 기능을 억제하기도 한다.^{13,14)} 또한 in vitro 상의 실험결과에 따르면 HIV나 SIV의 경우 DCs에 의해 유도된 거대세포에서 활발하게 증식된다.^{16,19)} 거대세포(syncytia)의 생성은 virus의 독성 때문이라기 보다는 virus의 표면항원인 gp120의 발현과 CD4 분자의 상호 작용 때문임은 이미 잘 알려진 사실이다.^{13,14,16,18,19)} 그러나 무엇보다도 AIDS 발병시 DCs의 역할은 virus에 대한 면역을 유도하여 감염을 저지하는 것보다는 HIV-1이나 SIV를 T cell에 전파하여 감염을 확산시키는 것으로 밝혀졌다.^{12,16,18,19)} 반면 B-cell area의 FDC는 HIV-1에 직접 감염되지는 않으나 HIV-1의 carrier로 작용하여 혈중 virus를 lymphnode로 이동시켜 virus의 증식을 돕고 체내의 virus 증식을 촉진한다.

한편 암세포의 경우 대부분의 성분들은 환자에게서

항원특이 T 세포 면역을 유도하지 못하는데 이는 정상적인 기능을 가진 DCs가 작용하지 못하고 있기 때문이다. 대장암이나 피부암의 경우 DCs가 암 조직으로 들어가도 CD80, CD86과 같은 costimulatory molecules의 발현이 매우 낮아 T 세포면역을 효과적으로 유도하지 못한다.²⁰⁾ 또한 암세포는 IL-10, TGF- β , vascular endothelial growth factor와 같은 cytokine을 분비하여 DCs의 분화나 활성을 억제하여 암에 대한 면역유도를 꾀한다. 그렇다 하더라도 더 많은 DCs가 암 조직으로 침투한다는 것은 암의 예후를 판단하는 데 큰 도움이 된다.

in vivo에서 암세포에 작용하는 CTL의 생성에 대해서는 이렇다 할 증거가 없는 형편이다. 그러나 ex vivo에서 암세포 항원으로 DCs를 감작시키고 이를 T cell과 반응하면 암세포에 대한 특이면역이 유도된다. 이러한 사실은 실재 실험동물에서 증명되었으며 신생 암에 대한 면역뿐 아니라 기존의 암도 크기가 현저히 줄어드는 것을 확인하였다.²¹⁻²³⁾ 그리고 이러한 결과는 사람에게서도 비슷하게 나타났다. DCs에 tumor antigen을 감작시키기 위해 viral vector, naked plasmid, RNA, DNA나 단백질을 옮길 수 있는 liposome, 암세포 파쇄물, apoptosis가 일어난 세포, peptide 등 다양한 방법이 연구되고 있다. 이와 함께 특정 암의 경우 DCs가 직접 killer cell로 작용하여 암세포를 파괴시킨다는 연구 결과도 있다.²⁴⁾

아직은 DCs를 vaccine 개발에 이용하고 있지 않으나, DCs를 vaccine 개발에 이용할 경우 cytokine 발현과 함께 체액성 및 세포성 면역을 효과적으로 유도하며 특히 대부분의 병원균감염 통로로 알려진 소화기 호흡기 및 비뇨생식기 부위의 점막면역을 효과적으로 유도할 것으로 기대된다. 또한 DCs를 이용하여 tolerance를 유도하는 방법으로 allergen에 반응하는 T cell clone을 제거한다면 allergy에 대한 치료용 백신개발도 기대할 수 있을 것이다. 백신개발의 전통적인 방법은 병원균을 약독화하여 면역반응을 유도할 수 있는 백신을 만드는 것이다. 그리고 그러한 약독화는 최근 유전자 조작에 의해 간단히 해결할 수 있게 되었다. 한편 DCs는 in vitro상에서 불활성화시킨 virus조차도 presenting 할 수 있는 유일한 세포이므로²⁵⁾ 이러한 재조합 백신으로 면

저 DCs를 감작시키면서 면역반응을 유도한다면 약독화 백신의 낮은 면역 유도능의 한계를 해결할 수도 있을 것이다.

아직 많은 의문점이 남아 있기는 하지만 DCs는 기존의 알려진 림프구나 대식세포와는 다른 면역 유도능과 특징들을 가지고 있다. 분자 수준의 연구가 활발히 진행되어 DCs의 특징적인 분자들이 속속 밝혀지고 있는데 chemokine이나 chemokine receptors,²⁶⁻²⁸⁾ killer inhibitor family,²⁹⁾ DCs-특이 proteinase 등³⁰⁾이 이미 밝혀졌으며, 앞으로 림프구와의 상호작용에 관여하는 분자, DCs에서 분비되는 cytokine들, DCs만의 전사활성 유도물질 등이 잘 밝혀진다면 DCs의 특성을 규명하는데 많은 도움이 될 것이다.

생리학적으로도 DCs의 특징은 아직 거의 밝혀지고 있지 않은 형편이다. 그러나 앞으로 어떠한 신호전달로 DCs가 성숙되고 이동하며, 그들이 이동하여야 할 곳을 어떻게 알며, 어떻게 림프조직에 도달하고 T 세포 영역과 B 세포 영역을 구별할까 등 많은 의문점들이 속속 밝혀진다면 면역 체계의 인위적인 조절도 가능하리라 본다. 서로 다른 DCs의 아종들은 어떤 역할을 하며 B cell에 어떠한 영향을 끼치며 어떻게 tolerance를 유도하는지 또한 IL-12 외에도 어떠한 면역조절 물질을 분비하는지, 그리고 무엇이 DCs의 면역 system을 작동 혹은 정지시키는 지 등도 풀어야 할 과제들이다. 임상적인 면에서도 DCs는 암이나 virus성 만성질환 등 특정 항원에 대한 면역유도뿐 아니라 allergy, AIDS, 류마티스성 관절염 등의 질병 발생에도 핵심적으로 관여하므로 DCs의 면역조절기능을 조절할 수 있는 약을 개발한다면 이러한 질병의 치료에 효과가 있을 것이다.

결과

1. 수지상세포의 관찰

말초 혈액에서 원심 분리로 얻은 단핵구(Fig. 1)를 cytokines이 혼합된 X-Vivo 20 배지에서 5%의 CO₂와 95%의 공기가 공급되는 37℃의 배양기를 사용하여 3일간 배양했을 때, 커다란 세포체에 방추상으로 수상돌기가 세포 표면으로부터 나타나기 시작하였다(Fig.

2). 배양 6 일째 현저하게 긴 수상 돌기를 가진 수지상 세포로 분화되었으며(Fig. 3), 배양 12 일째 배양용 플라스크(T-75cm²) 바닥은 분화된 수지상세포로 덮였으며 크기가 크고 다수의 긴 세포질 돌기를 가진 전형적인 수지상세포들을 다수 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 이들 분화된 세포의 수는 8×10^7 개 었다.

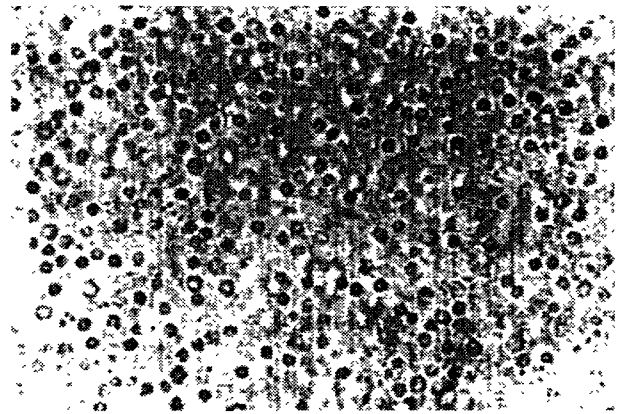


Fig. 1. Characteristic phase contrast morphology of freshly isolated PMNCs showing a homogenous population of equally sized, round cells. Original magnification $\times 200$.

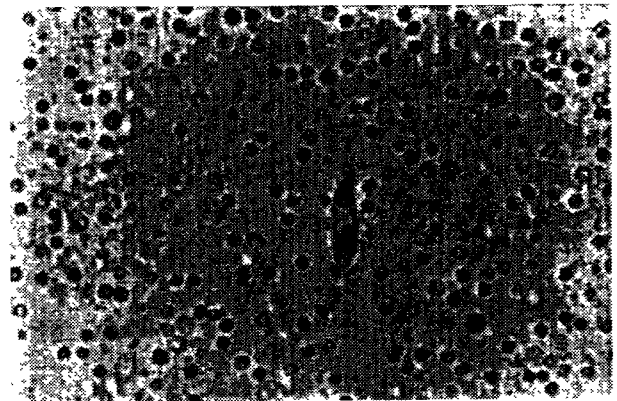


Fig. 2. After 3 days of culture with medium containing GM-CSF plus IL-4 plus TNF- α plus Flt3-ligand, cells appeared spindle-shape. Original magnification $\times 200$.

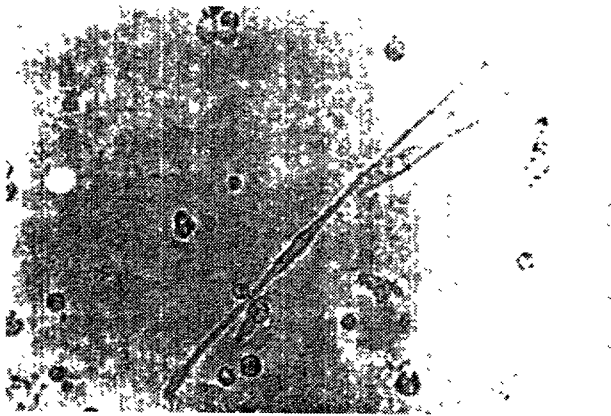


Fig. 3. After 6 days of culture with medium containing GM-CSF plus IL-4 plus TNF- α plus Flt3-ligand, cells with large-cell bodies and long dendritic projections were prominent. Original magnification $\times 200$.

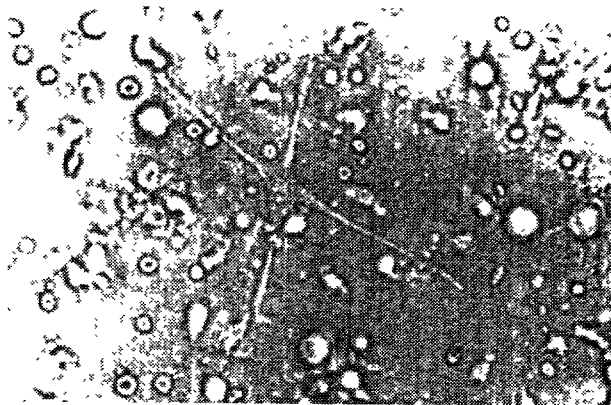


Fig. 4. After 12 days of culture with medium containing GM-CSF plus IL-4 plus TNF- α plus Flt3-ligand, cells show wide spread cytoplasmic projections. Original magnification $\times 400$.

결론

급성 백혈병 환자의 말초 혈액에서 분리된 단핵구를 FL, GM-CSF, IL-4 그리고 TNF- α 가 첨가된 X-VIVO 20 배지에서 체외 배양하여 다량의 수지상세포로 분화·성숙시킬 수 있었다. 따라서 향후 세포성 면역요법을 실제 임상에서 사용할 수 있다고 생각된다.

참고문헌

1. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK : Principles of internal medicine, 12th ed. New York, McGraw-Hill, Inc., 1991. 1552-1561
2. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL : Principles of internal medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, Inc., 1998, 523-537
3. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL : Principles of internal medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, Inc., 1998. 684-695
4. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL : Principles of internal medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, Inc., 1998, 724-730
5. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Sakamoto M, Hirohashi S, Ohashi Y, Kakizoe T : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 356:802-807, 2000
6. Jones RL, Young LS, Adams DH : Immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 356:784-785, 2000
7. Kobari M, Egawa S, Shibuya K, Sunamura M, Saitoh K, Matsuno S : Effect of intraportal adoptive immunotherapy on liver metastases after resection of pancreatic cancer. *Br J Surg* 87:43-48, 2000
8. Steven N : The potential of adoptive transfer of immunity for reducing post transplant Epstein-Barr virus-associated disease. *Curr Opin Infect Dis* 12:585-591, 1999
9. Lee DH, Park JS, Eo WK, Kim WM, Kang K : Differentiation induction of dendritic cell phenotypes from human leukemic cell lines. *Korean J Physiol Pharmacol* 5: 79-86, 2001
10. Rettig MB, Ma HJ, Vescio RA, Pold M, Schiller G, Belson D, Savage A, Nishikubo C, Wu C, Fraser J, Said JW, Berenson JR : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 276:1851-1854, 1997
11. Soderberg-Naucler C, Pish KN, Nelson JA : Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 91:119-126, 1997
12. Cameron PU, Freudenthal PS, Barker JM, Gezelter S, Inaba K, Steinman RM : Dendritic cells exposed to human immunodeficiency virus type-1 transmit a vigorous cytopathic to CD4+T cells. *Science* 257:383-387, 1992
13. Pugier-Vivier I, Servet-Delprat C, Rivallier P, Rissoan MC, Liu YJ, Rabourdin-Combe C : Measles virus suppresses cell-mediated immunity by interfering with

- the survival and functions of dendritic and T cells. *J Exp Med* 186:813-823, 1997
14. Grosjean I, Caux C, Bella C, Burger I, Wild F, Banchereau J, Kaiserlian D : Measles virus infects human dendritic cells and blocks their allostimulatory properties for CD4+T cells. *J Exp Med* 186:801-812, 1997
15. Pinchuk LM, Pilacino PS, Agy MB, Klaus SJ, Clark EA : The role of CD40 and CD80 accessory cell molecules in dendritic cell-dependent HIV-1 infection. *Immunity* 1:317-325, 1994
16. Pope M, Belies MG, Romani N, Hirmand H, Cameron PU, Hoffman L, Gezelter S, Schuler G, Steinman RM : Conjugates of dendritic cells and memory T lymphocytes from skin facilitate productive infection with HIV-1. *Cell* 78:389-398, 1994
17. Schnorr JJ, Xanthates S, Keikavoussi P, Kampgen E, tar Meulen V, Schneider-Schaulies S : Induction of maturation of human blood dendritic cell precursors by measles virus is associated with immunosuppression. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94:5326-5531, 1997
18. Weissman D, Barker TD, Fauci AS : The efficiency of aoute infection of CD4+T cells is markedly enhanced in the setting of antigen-specific immune activation. *J Exp Med* 183:687-692, 1996
19. Pepe M, Elmore D, Hom D, Marx P : Dendritic cell-T cell mixtures, isolated from the skin and mucosae of macaques, support the replication of SIV. *AIDS Res Hum. Retrovirol* 13:819-827, 1997
20. Chaux p, Moutet M, Faivre J, Martin F Martin M : Inflammatory cells infiltration human colorectal carcinomas express HLA class II but not B7-1 and B7-2 constimulatory molecules of the T-cell activation. *Lab Invest* 74:975-983, 1996
21. Schuler G, Steinman RM : Dendritic cells as adjuvants for immune-mediated resistance to tumors. *J Exp Med* 186:1183-1187, 1997
22. Seng W, Kong HL, Carpenter H, Torii H, Granstein R, Rafii S, Moore MA, Crystal RG : Dendritic cells genetically modified with an adenovirus immune-mediated resistance to tumor antigen induce protective and therapeutic antitumor immunity. *J Exp Med* 186:1247-1256, 1997
23. Specht JM, Wang G, Do MT, Lam JS, Royal RE, Reeves ME, Rosenberg SA, Hwu P : Dendritic cells retrovirally transduced with a model tumor antigen gene ale therapeutically effective against established pulmonary metastates. *J Exp Med* 186: 1213-1221, 1997
24. Josien R, Heslan M, Soullilou J-P, Cuturi MC : Rat spleen dendritic oells express natural killer cell receptor protein 1 (NKR-PI) and have cytotoxic activity to select targets via a Ca++-dependent mechanism. *J Exp Med* 186:467-472, 1997
25. Bender A, Bui LK, Feldman MAV, Larsson M, Bhrdwaj N : Inactivated influenza virus, when presented on dendritic cells, elicits human CD8 cytolytic T cell responses. *J Exp Med* 182:1663-1671, 1995
26. Adema GJ, Haltgers F, Verstraten R, deVries E, Marland G, Menon S, Foster J, XuY, Nooyen P, Mcclanahan T, Bacon KB. & Figdor CG : A dendritic-cell-derived C-C chemokine that preferentially attracts naive Tcells. *Nature* 387:713-717, 1997
27. Greaves DR, Wang W, Dairaghi DJ, Dieu MC, Saint-Vis B, Franz-Bacon K, Rossi D, Caux C, Mcclanahan T, Cordon S, Zlotnik A, Schall TJ : CCR6, a CC chemokine receptor that interacts with macrophage inflammatory protein 3 α and is highly expressd in human dendritic cells. *J Exp Med* 186:837-844, 1997
28. Vicari AP, Figueroa DJ, Hedrick JA, Foster JS, Singh KP, Menon S, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Bacon KB, Zlotnik ATEC : A novel C-C chemokine specifically expressed by thymic dendritic cells and potentially involved in T cell development. *Immunity* 7:291-302, 1997
29. Colonna M, Navarro F, Bellon T, Llano M, Garcia P, Samaridis J, Angman L, Cella M, Lopez-Botet M : A common inhibitory receptor for MHC class ? molecules on human lymrhoid and myelomonocytic cells. *J Exp Med* 186:1809-1818, 1997
30. Mueller CG, Rissoan MC, Salinas B, Ait-Yahia S, Ravel O, Bridon JM, Briere F, Lebecque S, Liu YJ : Polymerase chain reaction selects a novel disintegrin-proteinase from CD40-activated germinal center dendritic cells. *J Exp Med* 186:655-663, 1997