

KOMÓRKI DENDRYTYCZNE: CZY WSZYSTKO O NICH WIEMY?*

DENDRITIC CELLS: DO WE KNOW EVERYTHING?

Jan ŻEROMSKI¹, Husam SAMARA¹, Iwona MOZER-LISEWSKA²

¹Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej oraz ²Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie: W pracy przedstawiono aktualne poglądy dotyczące różnych aspektów biologii komórek dendrytycznych (DC). Omówiono ich podział na dwie subpopulacje oraz warunki i skutki aktywacji DC. Szczegółowo przedstawiono zagadnienia prezentacji krzyżowej jako ważnej funkcji immunobiologii tych komórek. Następnie przedstawiono rolę DC w immunoregulacji, a zwłaszcza cytokin immunosupresyjnych, takich jak IL-10 i TGF- β , i ponadto enzymu 2,3 deoksygenazy indoloaminy (IDO). Zwrócono uwagę na znaczenie DC w powstawaniu tolerancji immunologicznej. Przedstawiono dowody świadczące o istnieniu komórek NK o cechach komórek dendrytycznych i jednocześnie mających właściwości cytotoksyczne. W dalszej części przytoczono przykłady udziału DC w różnych chorobach człowieka począwszy od chorób zakaźnych, poprzez autoimmunizacyjne, a także niedobory odporności. Zwrócono uwagę na istnienie osobnej populacji grudkowych komórek dendrytycznych obecnych w grudkach limfatycznych węzłów chłonnych i ich rolę w namnażaniu czynników zakaźnych w chorobach z grupy zakaźnych encefalopatii gąbczastych. W części końcowej wskazano na nowe kierunki produkcji szczepionek przy użyciu DC powiązanych z biopolimerami, takimi jak: liposomy, nanocząsteczki i inne.

Słowa kluczowe: komórki dendrytyczne, prezentacja krzyżowa, immunoregulacja, rola w patologii człowieka.

Summary: Current ideas concerning various aspects of the biology of dendritic cells (DC) were presented, including subdivision on two subsets and follow-ups of their activation. The issue of DC cross-presentation (cross-priming) was discussed in detail as an important facet of their immunobiological function. The relevant role of DC in immunoregulation was underlined, particularly the action of immunosuppressive cytokines such as IL-10 and TGF- β and the enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). Attention was paid to the significance of DC in the induction of immunological tolerance. Evidence was presented for the existence of NK cells with functional and phenotypic features of dendritic cells and at the same time showing cytotoxic properties. In the next section examples of participation of DC in various human diseases were provided including infectious diseases, autoimmunity and immunodeficiencies. Attention

*Dofinansowanie z grantu UM w Poznaniu nr 501-01-01127188-00169. Projekt Badawczy Zamawiany przez KBN nr 119/P05/2005.

was paid to a separate population of follicular dendritic cells, residing in lymphatic nodules of lymph nodes and their role in multiplication of infectious agents active in transmissible spongiform encephalopathies. In the final section new perspectives of vaccine production were indicated based on the application of DC linked to biopolymers such as liposomes, nanoparticles and others.

Keywords: Dendritic cells, cross presentation, immunoregulation, the role in human pathology.

1. WSTĘP

Komórki dendrytyczne (DC) były już przedmiotem bardzo licznych badań oryginalnych i opracowań przeglądowych od czasu pierwszej pracy opisującej DC, Ralfa Steinmana i Zanvila Cohna z 1973 roku w *Journal of Experimental Medicine* [52]. Wciąż jednak pojawiają się nowe dane na ich temat, które zmieniają utarte poglądy. Ponadto mamy coraz więcej informacji na temat roli DC w patologii człowieka, a także możliwości ich użycia w różnych sposobach terapii. Celem niniejszego artykułu jest zwrócenie uwagi na te aspekty biologii DC, które są istotne w teorii i praktyce medycznej.

Komórki dendrytyczne wywodzą się z hematopoetycznych komórek macierzystych. Ich występowanie w ustroju jest powszechne, niemal we wszystkich narządach i strukturach, choć zwykle w małym odsetku. We krwi dorosłego człowieka ich ilość stanowi ułamek procenta. Opisano ich obecność w takich miejscach, jak: mózg, ściany tętnic i inne. W grasicy przeważają w części rdzennej, gdzie pełnią ważną rolę w selekcji negatywnej, tzn. eliminacji limfocytów T reagujących z autoantygenu. Ich funkcja była dotąd jednoznacznie kojarzona z funkcją prezentacji antygenów, stąd pojęcie komórek dendrytycznych niemal utożsamiano z terminem komórki prezentującej antygen (APC). W ostatnich latach okazało się, że funkcji tych jest więcej. Wymienić tu należy (ryc. 1):

- produkcję interferonu typu I,
- zdolność do immunoregulacji,
- indukcję tolerancji immunologicznej,
- ostatnio opisane właściwości cytotoksyczne.

W zależności od lokalizacji DC mogą różnić się między sobą wielkością, kształtem, a także funkcją. Zwykle ich właściwości fagocytarnie nie są zbyt nasilone. Mogą jednak pochłaniać makrocząsteczki i płyny ustrojowe w drodze endo- czy pinocytozy.

Ich podstawową funkcją jest przetwarzanie i prezentacja antygenów limfocytom T. Tylko komórki dendrytyczne mogą prezentować antygen naiwnym limfocytom T (bez uprzedniego kontaktu z antygenem). Prezentacja przetworzonych w DC peptydów antygenowych odbywa się przy udziale powierzchniowych antygenów zgodności tkankowej (MHC), przy czym najczęściej dotyczy limfocytów T CD4⁺ rozpoznających MHC klasy II. Możliwa jest jednak prezentacja peptydów limfocytom T CD8⁺ przy udziale antygenów MHC klasy I. Jest to tak zwana prezentacja krzyżowa (ang. *cross-presentation* lub *cross-priming*, p. niżej).



RYCINA 1. Funkcje komórek dendrytycznych

2. SUBPOPULACJE FENOTYPOWE DC

Na podstawie różnic w ekspresji antygenów powierzchniowych wyodrębniono 2 główne subpopulacje DC: komórki pochodzenia mieloidalnego – mDC i limfoidalnego, tzw. komórki plazmocytoidalne – pDC. Pochodzenie tych pierwszych jest już dość dobrze poznane. Można je bowiem uzyskać w krótkotrwałej hodowli z monocytów krwi obwodowej w obecności 2 cytokin – interleukiny 4 i czynnika wzrostu monocytów i granulocytów GM-CSF. Ich immunofenotyp charakteryzuje się obecnością cząsteczki CD11c oraz silną ekspresją antygenów HLA-DR. Ponadto DC mają tzw. antygeny komórek dendrytycznych krwi – BDCA (ang. *blood dendritic cell antigens*). Mieloidalne DC mają ekspresję BDCA-1 i BDCA-3 [12, 13].

Drugą subpopulację DC stanowią komórki pDC. Ich immunofenotyp znamionuje obecność cząsteczki CD123, co odróżnia je od mDC. pDC są to CD11c⁻, BDCA-2⁺, BDCA-4⁺. mDC i pDC mają ponadto receptory dla chemokin, zwłaszcza CCR6 i CCR7, mające istotne znaczenie w migracji i wnikaniu do węzłów chłonnych tych komórek. We krwi obwodowej występują obie subpopulacje, ale przeważają mDC.

Mieloidalne komórki dendrytyczne (mDC)

Są to komórki, których główną funkcją jest rozpoznawanie obcych antygenów, ich przetwarzanie i prezentacja. Mieloidalne DC są wyposażone w sieć wypustek ułatwiających kontakt z innymi komórkami otoczenia oraz z macierzą pozakomórkową. Obliczono, że jedna DC w naskórku człowieka kontaktuje się z 53 keratocytami [4].

Ponadto jest ona wyposażona w liczne receptory pozwalające rozpoznać obce patogeny. Są to głównie receptory rozpoznające wzorce molekularne, takie jak receptory Toll podobne (TLR). Wykazano obecność na DC co najmniej 4 TLR: TLR 3, TLR 7, TLR 8 i TLR 9 [25]. Niektóre z nich występują nie tylko na powierzchni, ale też wewnątrz komórki, w przedziałach endosomalnych jak TLR 3. Oprócz TLR, DC mają także inne receptory rozpoznające wzorce molekularne, takie jak: DC-SIGN, dektyna-1 czy receptor rozpoznający mannozę [44].

Przetwarzanie antygeny w krótkie peptydy, ich transport do retikulum endoplazmatycznego w celu związania z nowopowstałą cząsteczką MHC i migracja na powierzchnię komórki w celu prezentacji limfocytom T zostały już stosunkowo dobrze poznane i opisane.

Pozostają jednak wciąż niewyjaśnione pytania, jak np. ile peptydów jednocześnie może prezentować dana DC, jak przedstawia się kontrola przemian antygeny w komórce na poziomie molekularnym, i inne.

Plazmocytoidalne komórki dendrytyczne (pDC)

Mają one stosunkowo słabo wyrażoną funkcję przetwarzania i prezentacji antygeny. Natomiast są największymi producentami interferonu typu I w ustroju. W następstwie infekcji wirusowej dochodzi w pDC do gwałtownego wzrostu tej cytokiny w ilościach ok. 100 razy większych niż w innych komórkach somatycznych. Ponadto profil produkowanego przez nie IFN jest znacznie szerszy i obejmuje liczne podtypy, co istotnie zwiększa obronę przeciwwirusową. pDC nie muszą być zakażone, aby podjąć produkcję IFN. Rozpoznanie wirusowych RNA i/lub DNA odbywa się za pośrednictwem receptorów Toll podobnych – odpowiednio TLR7 i TLR9. W następstwie aktywacji przez wirusy lub inne czynniki, DC dojrzewają i inicjują pobudzenie komórek nabytej odpowiedzi immunologicznej, limfocytów T CD4 i CD8 [19]. Tak więc pDC mają swój udział w indukcji zarówno odpowiedzi immunologicznej wrodzonej poprzez sekrecję IFN typu I, jak i nabytej, w wyniku aktywacji komórek T, a także sterowania odpowiedzi w kierunku Th1 lub Th2 [29].

Grudkowe (folikularne) komórki dendrytyczne (FDC)

Osobną grupę mającą mało wspólnego z mDC i pDC stanowią tzw. folikularne lub grudkowe komórki dendrytyczne (FDC). Znajdują się w grudkach chłonnych śledziony i węzłów limfatycznych. Są to komórki osiadłe, pozbawione zdolności migracji. Ich pochodzenie nie jest do końca wyjaśnione, ale przeważają opinie, że wywodzą się z komórek tkanki łącznej, takich jak: fibroblasty czy prekursorzy komórek zrębu. Mają liczne wypustki i w ośrodkach rozmnażania dochodzi do ich interakcji z limfocytami B. Na ich wypustkach znajdują się małe kompleksy antygen-przeciwciało, tzw. ikkosomy, które są prezentowane w sposób bierny komórkom B. Nie mają ekspresji antygenów MHC II klasy. Wiążą się z antygenami za pośrednictwem receptorów dla dopełniacza (CD21, CD35) obecnego w kompleksach, a także receptorów dla fragmentu Fc IgG. Tak więc w przeciwieństwie do klasycznych DC nie przetwarzają antygeny. Mają jednak inne właściwości, takie

jak zapobieganie apoptozie limfocytów B w ośrodkach rozmnażania, a także pobudzanie interakcji między komórkami i ich proliferacji [40].

3. SPOSOBY I SKUTKI AKTYWACJI DC

Aktywacja niedojrzałych DC obecnych w tkankach może być wynikiem 3 rodzajów czynników [32]:

- cytokin endogennych, takich jak: TNF, IL-1, interferony i inne,
- produktów pochodzących z drobnoustrojów, takich jak: lipopolisacharyd (LPS), dsRNA, muramyldwupeptyd (MDP) itp.
- resztek obumierających komórek, moczanów, białek szoku cieplnego itp., tzw. sygnałów niebezpieczeństwa (ang. *danger signals*).

Czynniki te mogą działać tak pojedynczo, jak i łącznie, stąd trudno jest przewidzieć ich efekt końcowy. Celem ich działania są różne receptory na DC, z których do najważniejszych zalicza się receptory rozpoznające wzorce molekularne, a zwłaszcza receptory Toll-podobne (TLR). Pobudzenie receptorów prowadzi do wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału, aktywacji czynników transkrypcyjnych, a zwłaszcza NF- κ B i w efekcie do transkrypcji szeregu genów. Obliczono, że liczba genów ulegających ekspresji i prowadzących do pełnej dojrzałości czynnościowej DC sięga 6000 [32]. Istotny jest czas trwania stymulacji TLR. W przypadku LPS stymulującego TLR4 może wynosić kilka godzin [31]. Dojrzałe i aktywowane DC produkują cytokiny, a zwłaszcza w dużych ilościach interleukinę 12 – IL-12p70, składającą się z dwóch podjednostek: p40 i p35. IL-12 odgrywa kluczową rolę w jakości i stopniu nasilenia nabytej odpowiedzi komórkowej. Jej produkcja jest wynikiem działania szeregu bodźców, takich jak: interferon γ (IFN γ), synergistyczna akcja TLR (np. TLR2 i TLR9), a także interakcje CD40 – CD40L w czasie prezentacji antygeny przez DC limfocytowi T [32, 58]. Wykazano ostatnio, że podjednostka p40 interleukiny 12 jest niezbędna dla migracji DC do regionalnych węzłów chłonnych i następnej aktywacji limfocytów T [26].

4. PREZENTACJA KRZYŻOWA ANTYGENU PRZEZ DC

Prezentacja antygeny za pośrednictwem MHC klasy I do niedawna była jednoznaczna z prezentacją białek endogennych, a więc powstałych w komórce, i znana jako klasyczny mechanizm prezentacji przez zakażone komórki, nienależące do układu immunologicznego i mające tylko ekspresję antygenów MHC klasy I. Białka te ulegają degradacji przez układ proteasomu w cytozolu komórki do peptydów długości ok. 10 aminokwasów, następnie są transportowane za pomocą białek transportujących antygen (TAP) 1 i TAP2 do siateczki ergoplazmatycznej, skąd po połączeniu z antygenami MHC klasy I wędrują na powierzchnię komórki, gdzie

są prezentowane limfocytom cytotoksycznym T CD8⁺. Mechanizm ten pozwala eliminować w drodze apoptozy własne komórki zakażone obcym patogenem.

W ostatnich latach opisano jednak mechanizm prezentacji krzyżowej (ang. *cross-presentation* lub *cross-priming*), w którym dochodzi do prezentacji antygenów pochodzenia egzogenego przez komórki mające zwykle ekspresję nie tylko antygenów MHC klasy I, ale i klasy II [27].

Ten mechanizm funkcjonuje w różnych typach komórek prezentujących antygen, ale najważniejszą rolę odgrywa w subpopulacji mieloidalnych komórek dendrytycznych i makrofagów [27]. Zdolność prezentacji krzyżowej mają jednak, choć w mniejszym stopniu, także limfocyty B, śródbłónki i granulocyty [3].

Mechanizm tej prezentacji nie jest w pełni zrozumiały. Profesjonalne komórki prezentujące antygen, a więc niedojrzałe komórki dendrytyczne i makrofagi potrafią pobierać antygeny z otoczenia w drodze fagocytozy, która dotyczy większych cząsteczek (>1 μm), lub w drodze makropinocytozy dotyczącej cząsteczek < 1 μm oraz płynów, formując w ten sposób fagosomy. W zależności od rodzaju pobieranego antygeny oraz wielkości jego cząsteczki ulega on enzymatycznej degradacji do peptydów. Sposób ich transportu do cytozolu nie jest jeszcze dokładnie poznany. Wiadomo jednak, że biorą w tym udział białka pochodzące z retikulum endoplazmatycznego (ER) ulegające asocjacji z fagosomami, takimi jak: białka transportowe TAP1 i TAP2, tapazyna, a zwłaszcza Sec61 [16]. Opisano do tej pory 2 szlaki przetwarzania antygeny do krzyżowej prezentacji.

Pierwszy zwany szlakiem fagosom-cytozol jest stosunkowo najlepiej poznany. Antygeny uwolnione w cytozolu ulegają hydrolizie do oligopeptydów za pośrednictwem proteasomów, tj. układu enzymów proteolitycznych funkcjonujących w cytozolu, oraz przez aminopeptydazę-I siateczki endoplazmatycznej (ERAP1). Peptydy o długości 8–9 aa. są następnie transportowane do ER za pośrednictwem kluczowego w tym mechanizmie białka transportowego TAP [1].

Drugi szlak prezentacji krzyżowej zwany jest wakuolarnym. Dochodzi tu do proteolizy w obrębie fagosomów, w sposób niezależny od proteasomów, a poza tym transport peptydów nie wymaga obecności TAP. Rolę w degradacji antygeny pełnią tu proteazy cysteinowe, spośród których kluczowy udział bierze katepsyna S, a także inne proteazy endosomalne. Powstałe oligopeptydy łączą się molekułami MHC klasy I we wnętrzu fagosomu. Molekuły te wnikają do pęcherzyka fagosomalnego przez internalizację lub przez fuzję fagosomu z ER. Wybór szlaku prezentacji krzyżowej pozostaje nieznanym, ale wydaje się, że zależy on od rodzaju antygeny. Wiadomo, że niektóre białka jak np. owalbumina mogą być prezentowane przez oba, a inne jak polimeraza i nukleoproteina wirusa grypy są prezentowane wyłącznie przez drugi szlak. Stwierdzono również że pierwszy szlak skuteczniej prezentuje antygeny fagocytowane mające większe rozmiary lub te naniesione na większym nośniku (np. kulkach styropianowych); antygeny ulegają ubikwitynizacji w fagosomach, co jest sygnałem do skierowania ich do proteasomów. Z drugiej strony szlak wakuolarny jest skuteczniejszy w prezentacji antygenów pobieranych w drodze makropinocytozy [45].

Do krzyżowej prezentacji antygenów zdolne są, jak już wspomniano, różne komórki, między innymi makrofagi, limfocyty T CD8⁺ oraz subpopulacja mieloidal-

nych komórek dendrytycznych wykazujących ekspresję CD8 α . W stymulacji tego procesu ważną rolę odgrywają różne czynniki, między innymi: IFN- α , ligandy dla receptorów Toll-podobnych, takie jak: lipopolisacharydy (LPS) i CpG, znany jest również udział białek szoku cieplnego uwalnianych przy rozpadzie komórek. Są one adjuwantami dla obcych antygenów indukujących fagocytozę i dojrzewanie DC.

Znaczenie prezentacji krzyżowej było początkowo bagatelizowane w biologii, obecnie jest ona uważana za główny czynnik utrzymujący nadzór immunologiczny w tkankach. Jednym z elementów tego nadzoru jest wykrywanie obecności obcych lub zmutowanych antygenów na komórkach zarażonych wirusem i komórkach nowotworowych. Udowodniono, że blokowanie lub brak TAP u doświadczalnych myszy spowodowało brak stymulacji odpowiedzi komórkowej ze strony limfocytów T CD8 $^{+}$ wobec komórek nowotworowych oraz infekcji polio znajdujących się w zębnie [24, 50]. Późniejsze podawanie zdrowych komórek dendrytycznych uczulonych odpowiednimi antygenami indukowało tę odpowiedź. To świadczyło o kluczowej roli prezentacji krzyżowej w stymulacji tego typu odpowiedzi. W przypadku infekcji samej DC sugeruje się jednoczesną prezentację antygeny zarówno w drodze klasycznej, jak i w drodze krzyżowej, a nawet są doniesienia, iż komórki zakażone same nie są w stanie indukować odpowiedzi cytotoksycznej, lecz jedynie te, które nie są infekowane i utrzymują krzyżową prezentację [45].

Przedstawiany wyżej mechanizm prezentacji krzyżowej może znaleźć zastosowanie w produkcji szczepionek. Wykorzystując ten mechanizm można stworzyć antygeny naniesione na mikrocząsteczkach ułatwiających ich fagocytozę i przetwarzanie przez komórki prezentujące antygen i następowej indukcji odpowiedzi immunologicznej zarówno komórkowej w kontekście MHC-I, jak i humoralnej w kontekście MHC-II. Wprowadzanie antygeny w ten sposób eliminuje niepowodzenia spowodowane stosowaniem w klasycznych szczepionkach fragmentów antygenów pochodzących od patogenów, które mogą być niemożliwe do prezentacji przez MHC [7, 60].

5. INTERAKCJE DC Z INNYMI KOMÓRKAMI

Komórki dendrytyczne mają wiele mechanizmów umożliwiających im kontakt z innymi komórkami niż tylko limfocyty T. Wykazano np., że współdziałają z komórkami NK przy obopólnej korzyści. I tak mDC produkują cytokiny, takie jak IL-15, konieczne do różnicowania, przeżycia i funkcji komórek NK, natomiast pDC wytwarzając IFN- α chronią NK przed infekcjami wirusowymi. Z kolei komórki NK produkują GM-CSF i IFN γ , które uczestniczą w dojrzewaniu i różnicowaniu DC. Ponadto wysyłają sygnały apoptotyczne, które eliminują niedojrzałe DC z jakiegoś powodu niezdolne do dalszego różnicowania [10]. Swoją rolę w dojrzewaniu DC mają także komórki NKT wykazujące ekspresję niezmiennego V α 14 $^{+}$ TCR (iNKT). Sygnał dojrzewania zależny jest od aktywacji iNKT indukowanej przez molekuły CD1d obecne na DC [23].

Istnieją także dane wskazujące na interakcje pomiędzy komórkami dendrytycznymi a neutrofilami. Wydaje się, że neutrofile wpływają na migrację niedojrzałych DC do miejsca infekcji przez wydzielanie chemokin, takich jak: MIP-1 α , Mip-1 β oraz α -defensyn. Przyspieszają także ich dojrzewanie, prawdopodobnie poprzez działanie TNF- α . DC kontaktują się z neutrofilami poprzez receptor DC-SIGN, będący lektyną typu C, rozpoznającą co najmniej dwa rodzaje cukrów, takich jak mannoza, a także glikany obecne na neutrofilach [56].

6. FUNKCJA IMMUNOREGULACYJNA DC

Coraz więcej danych wskazuje na immunoregulacyjną rolę DC, zwłaszcza w indukcji tolerancji immunologicznej. Istotny udział mają tu cytokiny immunosupresyjne, a szczególnie IL-10 i TGF- β [57].

Rola IL-10

Cytokina ta blokuje dojrzewanie komórek dendrytycznych i hamuje wydzielanie przez nie cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1 β , TNF- α , IL-6 czy IL-12p70. Ponadto DC traktowane IL-10 nie wykazują wzrostu ekspresji cząsteczek kostymulujących, takich jak: CD80, CD86 i CD40 po stymulacji LPS. Nie mają również zdolności indukcji proliferacji limfocytów T w mieszanej reakcji limfocytów w układzie allogenicznym [59].

Stosunkowo nowym znaleziskiem w tej dziedzinie jest informacja podana przez badaczy włoskich [33]. Wykazali oni nadekspresję tzw. transkryptów immunoglobulino-podobnych – ILT3 i ILT4 o działaniu immunosupresyjnym na błonie komórkowej DC po traktowaniu ich IL-10. Komórki dendrytyczne z nadekspresją tych molekuł zapobiegały reakcji odrzutu przeszczepu serca w eksperymentach na myszach [9]. Co ciekawe, efekt immunosupresyjny IL-10 nie eliminuje funkcji DC czynnych w odporności nieswoistej, takich jak: produkcja cytokin i chemokin prozapalnych czy pochłanianie resztek patogenów [39].

Na poziomie molekularnym działanie IL-10 na DC jest wynikiem indukcji kinazy fosfoinozytolu-3 i efektu hamującego czynnika STAT-3 na czynnik transkrypcyjny NF- κ B [5]. Ze względu na fakt, że efekt inhibicji IL-10 jest widoczny dopiero po 12–24 godzinach, sugeruje to, że wymienione uprzednio białka są syntetyzowane *de novo*.

Znaczenie TGF- β

Ta cytokina uchodzi za najsilniejszy czynnik immunosupresyjny w ustroju. W odniesieniu do komórek dendrytycznych wykazano, że TGF- β hamuje aktywację i dojrzewanie DC, co między innymi manifestuje się spadkiem molekuł kostymulacyjnych CD83 i CD86 u człowieka [53]. Mechanizmy prowadzące do inhibicji DC przez TGF- β są jeszcze słabo poznane. Na modelu mysim wykazano jednak, że traktowanie DC tą cytokiną powoduje spadek ekspresji TLR-4, czyli receptora Toll-

podobnego, którego ligandem jest LPS. Konsekwencją było opóźnienie dojrzewania DC i zahamowanie odpowiedzi nabytej na LPS [35]. Innym efektem działania TGF- β na komórki dendrytyczne jest hamowanie ich migracji do regionalnych węzłów chłonnych. Jest to wynikiem znacznego spadku ekspresji receptora chemokin CCR7 warunkującego interakcje z chemokinami CC19 i CC21. Mechanizm inhibicji receptora pozostaje nieznany, chociaż przypuszcza się, że jest to związane z czynnikiem transkrypcyjnym Runx3. Wykazano bowiem, że DC pozbawione tego czynnika stają się odporne na działanie TGF- β [14].

Duże zainteresowanie badaczy wywołało wykazanie obecności w komórkach dendrytycznych enzymu inicjującego katabolizm tryptofanu, indolaminy 2,3-dwuoxygenazy (IDO) [34]. DC wykazują ekspresję IDO pod wpływem interferonu- γ , LPS, ligandu CD40, a także w wyniku związania molekuł kostymulacyjnych CD80 i CD86 na DC przez CTLA-4 i CD28 na limfocytach T CD4⁺ [37]. Tryptofan jest niezbędny dla proliferacji limfocytów T. Rolę immunosupresyjną pełnią metabolity tryptofanu, takie jak: kynurenina czy kwas 3-OH antranilowy powstałe w wyniku działania IDO [55]. Sprawa wydaje się być jednak bardziej skomplikowana. Wiele innych komórek poza DC produkuje IDO i nie jest jasne, czy rola IDO w ognisku zapalnym nie pozostaje w sprzeczności pomiędzy funkcją eliminacji zakażenia przy udziale DC i innych komórek a immunosupresją. Stąd sprawa określenia roli IDO produkowanej przez DC pozostaje otwarta [55].

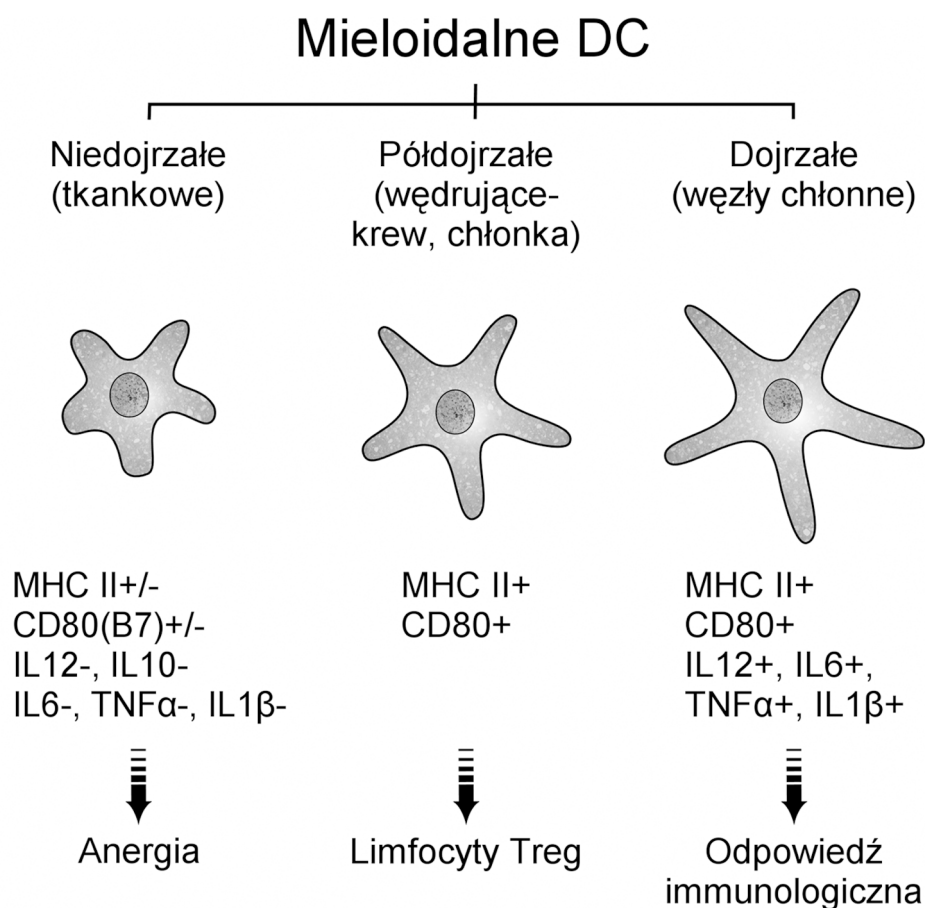
7. ROLA DC W POWSTAWANIU TOLERANCJI IMMUNOLOGICZNEJ

Komórki dendrytyczne zlokalizowane w różnych, często strategicznych miejscach ustroju, jak np. w śledzionie czy wątrobie, stale stykają się nie tylko z żywymi komórkami, ale także z produktami ich rozpadu, z własnymi i obcymi antygenami będącymi wynikiem martwicy lub częściej apoptozy. Usuwanie komórek apoptotycznych i produktów ich degradacji jest rolą makrofagów, neutrofilów, ale także komórek dendrytycznych. Wymienione komórki mają odpowiednie receptory, jak np. receptor fosfatydyloseryny, rozpoznające wczesne produkty śmierci apoptotycznej komórki [28]. W przypadku DC tylko niedojrzałe komórki są zdolne do fagocytozy ciałek apoptotycznych. Ponadto istnieją różnice w efekcie czynnościowym masy martwiczych i ciałek apoptotycznych na DC. Masy martwicze działają pobudzająco na DC, wywołując produkcję cytokin prozapalnych. Natomiast ciała apoptotyczne sprzyjają działaniu DC powodującemu tolerancję [47]. Indukcja tolerancji przez DC nie ogranicza się tylko do anergii limfocytów T. Wykazano bowiem, że DC mogą indukować powstawanie limfocytów T regulatorowych (Treg) [18]. Z drugiej strony wiadomo, że możliwe jest wywołanie autoimmunizacji przez odpowiednią aktywację komórek dendrytycznych [2], co prawdopodobnie wiąże się z supresją komórek Treg. Wskazuje to, jak mało jeszcze wiemy o omawianych komórkach.

Ciekawą i intrygującą hipotezę, ale opartą na faktach przedstawili dwaj badacze niemieccy M. Lutz i G. Schuler (ryc. 2) [30]. Uważają oni, że dotychczasowy podział DC pod względem dojrzałości i funkcji na dojrzałe o zdolności do prezentacji antygenów i na niedojrzałe indukujące tolerancję immunologiczną – jest niewystarczający. Według nich istnieją 3 miejsca lokalizacji DC:

- (1) tkankowe np. w skórze lub w błonach śluzowych,
- (2) we krwi lub w chłonce oraz
- (3) w węzłach chłonnych.

W każdym z tych miejsc właściwości i funkcja DC są inne. DC tkankowe mają jedynie zdolność endocytozy antygenów zarówno obcych, jak i własnych pochodzących z rozpadu komórek. Ich ekspresja antygenów zgodności tkankowej MHC klasy II i molekuł kostymulujących jest bardzo niska, w związku z tym ewentualna prezentacja antygenów limfocytom prowadzi do ich anergii. Endocytoza i przetworzenie antygenów na małe peptydy mobilizuje DC do wędrówki do regionalnych węzłów



RYCINA 2. Podział komórek dendrytycznych (wg Lutz i wsp. [30] zmodyfikowane)

chłonnych drogą krwi lub chłonki. Zmieniają swój kształt, stają się bardziej okrągłe (stąd nazwa „komórki welonowate”). Migrujące DC cechują się wzrostem ekspresji antygenów MHC klasy II, cząsteczek kostymulujących, takich jak B7-1 i B7-2 (CD80 i CD86), a także innych, takich jak: E-kadheryna, metaloproteinazy itp. Nie mają jednak zdolności syntezy i sekrecji cytokin prozapalnych, takich jak np. IL-12p70, TNF- α czy IL-6. Stąd, pomimo zmiany fenotypu komórki te w dalszym ciągu nie mogą wywołać aktywacji limfocytów, pomimo dobrej prezentacji antygeny. W rezultacie prowadzi to do anergii limfocytów, a także do indukcji komórek regulatorowych CD4⁺CD25⁺ (Treg). Jest to, według wspomnianych autorów, trzecia subpopulacja DC, tzw. półdojrzałe DC. Dopiero wniknięcie DC do węzłów chłonnych czyni z nich komórki w pełni dojrzałe, zdolne produkować cytokiny prozapalne, zwykle po rozpoznaniu wzorców molekularnych związanych z patogenami (PAMP), poprzez receptory rozpoznające takie wzorce jak receptory Toll-podobne. Sugeruje to, że większość DC zaangażowana jest raczej w powstawanie tolerancji niż w indukcję odpowiedzi immunologicznej. Może to także tłumaczyć dobrze znany fakt, że podanie dożylnie, a także doustne antygeny sprzyja raczej powstaniu tolerancji niż odpowiedzi na podany antygen. Wczesne zetknięcie się antygeny z niedojrzałymi DC we krwi lub w tkankach nie pozwala bowiem na jego właściwą prezentację limfocytom.

8. CZY KOMÓRKI DENDRYTYCZNE MOGĄ MIEĆ WŁAŚCIWOŚCI CYTOTOKSYCZNE?

Zagadnienie to wzbudziło duże zainteresowanie, ale w odniesieniu do komórek NK. Okazało się bowiem, że ludzkie komórki NK, a właściwie pewne ich subpopulacje mają zdolność prezentacji antygeny limfocytom po reakcji cytotoksyczności. Wykazują ekspresję antygenów MHC klasy II i molekuly CD11c jak typowe komórki dendrytyczne [20, 21]. U myszy, ale nie u człowieka wykryto osobną subpopulację komórek dendrytycznych o właściwościach cytotoksycznych [8, 54]. Są to tzw. komórki dendrytyczne – zabójcy produkujące IFN (IKDC). Mają molekuly uczestniczące w cytotoksyczności, takie jak granzymy i perforyna, po stymulacji produkują oba typy: I i II interferonu, IL-12, wykazują ekspresję cząsteczki CD11c. Problem cytotoksyczności komórek dendrytycznych pozostaje więc otwarty i wymaga dalszych badań.

9. ROLA KOMÓREK DENDRYTYCZNYCH W PATOLOGII CZŁOWIEKA

Udział komórek dendrytycznych w różnych chorobach człowieka jest bardzo szeroki. Poniżej podano jedynie przykłady, które absolutnie nie stanowią pełnego obrazu roli DC w patogenezie ludzkich chorób. Pominięto zagadnienia roli DC w nowotworach złośliwych, bo były one ostatnio przedmiotem wielu artykułów przeglądowych, w tym także w polskim piśmiennictwie [46].

W wielu chorobach infekcyjnych patogeny wpływają negatywnie na DC, powodując osłabienie ich funkcji. Dla przykładu Hartiala i wsp. wykazali istotny spadek ekspresji receptora dla chemokin CCR7 i molekuly CD38 ważnych w chemotaksji i migracji DC w boreliozie, co niewątpliwie upośledza odpowiedź immunologiczną w tej chorobie [22].

W wirusowym zapaleniu wątroby typu C wykazano, że strukturalne i niestrukturalne białka wirusa powodują nie tylko hamowanie dojrzewania i różnicowania, ale nawet apoptozę komórek dendrytycznych [11, 49]. W naszych badaniach w przewlekłym hepatitis typu C u dzieci wykazaliśmy spadek ekspresji antygenów MHC klasy II na DC pochodzenia mieloidalnego pomimo wzrostu ich odsetka w porównaniu z grupą kontrolną [36].

W łuszczycy (*psoriasis*) czynnikiem inicjującym proces zapalny mają być aktywne komórki dendrytyczne pochodzenia plazmocytoidalnego, produkujące w skórze interferon typu I [38]. W pospolitym zmiennym niedoborze odporności (CVID) mieloidalne DC wykazują spadek ekspresji CD40, internalizację antygenów MHC klasy II w czasie dojrzewania, co prawdopodobnie upośledza prezentację antygenów limfocytom T CD4 i następowy brak pomocy komórkom B w produkcji przeciwciał [48].

W celiakii wykazano, że liczne mieloidalne DC w błonie śluzowej dwunastnicy wykazują ekspresję enzymu odpowiedzialnego za deamidację glutenu, transglutaminazy 2. Tak zmieniony gluten prowadzi do aktywacji miejscowych limfocytów T i rozwoju choroby trzewnej [42].

W toczeniu układowym uważa się, że prezentacja antygenów jądrowych przez plazmocytoidalne DC odgrywa kluczową rolę w patogenezie [41]. Rola komórek dendrytycznych w powstawaniu autoimmunizacji jest powszechnie uznawana [2].

W atopowym zapaleniu skóry, a także w astmie oskrzelowej stwierdzono obecność receptora Fc ϵ R1 na obu subpopulacjach, mDC i pDC, co pośrednio świadczyło o promowaniu produkcji IgE przez komórki dendrytyczne w tych chorobach [15, 51].

Istnieje także doniesienie o roli grudek komórek dendrytycznych (FDC) w patogenezie zakaźnych encefalopatii gąbczastych jak np. wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba. Wykazano bowiem, że czynnik zakaźny przed infekcją ośrodkowego układu nerwowego ulega replikacji w FDC ośrodków rozmnażania węzłów chłonnych. Pozostaje niejasne, jak czynniki infekcyjne migrują i trafiają do tego miejsca przeznaczenia [6].

10. ROLA DC W INDUKCJI TERAPEUTYCZNEJ ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Pomimo istotnej roli DC w zjawiskach immunoregulacyjnych ich zdolność do optymalnej prezentacji antygenów stwarza nadzieję, że komórki te pozwolą uzyskać odpowiedź immunologiczną w niektórych nieuleczalnych chorobach człowieka, przede wszystkim w przebiegu nowotworów złośliwych [17]. W przypadku czerniaka złośliwego porównano 3 szczepionki zawierające oczyszczone peptydy antygenowe

guza: podane z adjuwantem, z rekombinowanym wirusem i jako DC obładowane antygenem, które podano chorym. Najwyższe miana przeciwciał i największy odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, uzyskano stosując szczepionkę z DC [7].

Obecnie duże nadzieje wiąże się z wprowadzaniem do komórek dendrytycznych antygenów związanych z różnymi biopolimerami, takimi jak: liposomy oraz polimery takie jak mikrocząstki, nanocząstki, micelle i inne. Wiele z nich ulega biodegradacji jak poliestry i nie wywołuje żadnych skutków ubocznych. Natomiast mogą one nie tylko wzmacniać odpowiedź immunologiczną, ale wywoływać pożądaną rodzaj odpowiedzi. Wiele z nich ma właściwości adjuwantów immunologicznych. Te biomateriały stwarzają zupełnie nowe perspektywy w produkcji szczepionek. Przy zastosowaniu bardzo małych nanocząstek (ok. 20 nm) możliwa jest indukcja DC zasiedlających węzły chłonne, co znacznie zwiększa skuteczność immunizacji [43].

11. LITERATURA

- [1] ACKERMAN AL, GIODINI A, CRESSWELL P. A role for the endoplasmic reticulum protein retrotranslocation machinery during crosspresentation by dendritic cells. *Immunity* 2006; **25**: 607–617.
- [2] BANCHEREAU J, PASCUAL V, PALUCKA AK. Autoimmunity through cytokine-induced dendritic cell activation. *Immunity* 2004; **20**: 539–550.
- [3] BASTA S, ALATERY A. The cross-priming pathway: a portrait of an intricate immune system. *Scand J Immunol* 2007; **65**: 311–319.
- [4] BAUER J, BAHMER FA, WORL J, NEUHUBER W, SCHULER G, FARTASCH M. A strikingly constant ratio exists between Langerhans cells and other epidermal cells in human skin. A stereologic study using the optical disector method and the confocal laser scanning microscope. *J Invest Dermatol* 2001; **116**: 313–318.
- [5] BHATTACHARYYA S, SEN P, WALLET M, LONG B, BALDWIN AS, JR., TISCH R. Immunoregulation of dendritic cells by IL-10 is mediated through suppression of the PI3K/Akt pathway and of IkappaB kinase activity. *Blood* 2004; **104**: 1100–1109.
- [6] BRUCE ME, BROWN KL, MABBOTT NA, FARQUHAR CF, JEFFREY M. Follicular dendritic cells in TSE pathogenesis. *Immunol Today* 2000; **21**: 442–446.
- [7] CERUNDOLO V, HERMANS IF, SALIO M. Dendritic cells: a journey from laboratory to clinic. *Nat Immunol* 2004; **5**: 7–10.
- [8] CHAN CW, CRAFTON E, FAN HN, FLOOK J, YOSHIMURA K, SKARICA M, BROCKSTEDT D, DUBENSKY TW, STINS MF, LANIER LL, PARDOLL DM, HOUSSEAU F. Interferon-producing killer dendritic cells provide a link between innate and adaptive immunity. *Nat Med* 2006; **12**: 207–213.
- [9] CHANG CC, CIUBOTARIU R, MANAVALAN JS, YUAN J, COLOVAI AI, PIAZZA F, LEDERMAN S, COLONNA M, CORTESINI R, DALLA-FAVERA R, SUCIU-FOCA N. Tolerization of dendritic cells by T(S) cells: the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4. *Nat Immunol* 2002; **3**: 237–243.
- [10] COOPER MA, FEHNIGER TA, FUCHS A, COLONNA M, CALIGIURI MA. NK cell and DC interactions. *Trends Immunol* 2004; **25**: 47–52.
- [11] DOLGANIUC A, KODYS K, KOPASZ A, MARSHALL C, DO T, ROMICS L, JR., MANDREKAR P, ZAPP M, SZABO G. Hepatitis C virus core and nonstructural protein 3 proteins induce pro- and anti-inflammatory cytokines and inhibit dendritic cell differentiation. *J Immunol* 2003; **170**: 5615–5624.
- [12] DZIOŃEK A, FUCHS A, SCHMIDT P, CREMER S, ZYSK M, MILTENYI S, BUCK DW, SCHMITZ J. BDCA-2, BDCA-3, and BDCA-4: three markers for distinct subsets of dendritic cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2000; **165**: 6037–6046.
- [13] DZIOŃEK A, SOHMA Y, NAGAFUNE J, CELLA M, COLONNA M, FACCHETTI F, GUNTHER G, JOHNSTON I, LANZAVECCHIA A, NAGASAKA T, OKADA T, VERMI W, WINKELS G, YAMAMOTO T, ZYSK M, YAMAGUCHI Y, SCHMITZ J. BDCA-2, a novel plasmacytoid dendritic cell-specific type II C-type lectin, mediates antigen capture and is a potent inhibitor of interferon alpha/beta induction. *J Exp Med* 2001; **194**: 1823–1834.

- [14] FAINARU O, WOOLF E, LOTEM J, YARMUS M, BRENNER O, GOLDENBERG D, NEGREANU V, BERNSTEIN Y, LEVANON D, JUNG S, GRONER Y. Runx3 regulates mouse TGF-beta-mediated dendritic cell function and its absence results in airway inflammation. *Embo J* 2004; **23**: 969–979.
- [15] FOSTER B, METCALFE DD, PRUSSIN C. Human dendritic cell 1 and dendritic cell 2 subsets express FcepsilonRI: correlation with serum IgE and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**: 1132–1138.
- [16] GUERMONPREZ P, SAVEANU L, KLEIJMEER M, DAVOUST J, VAN ENDERT P, AMIGORENA S. ER-phagosome fusion defines an MHC class I cross-presentation compartment in dendritic cells. *Nature* 2003; **425**: 397–402.
- [17] GUNZER M, JANICH S, VARGA G, GRABBE S. Dendritic cells and tumor immunity. *Semin Immunol* 2001; **13**: 291–302.
- [18] HACKSTEIN H, MORELLI AE, THOMSON AW. Designer dendritic cells for tolerance induction: guided not misguided missiles. *Trends Immunol* 2001; **22**: 437–442.
- [19] HAERYFAR SM. The importance of being a pDC in antiviral immunity: the IFN mission versus Ag presentation? *Trends Immunol* 2005; **26**: 311–317.
- [20] HANNA J, GONEN-GROSS T, FITCHETT J, ROWE T, DANIELS M, ARNON TI, GAZIT R, JOSEPH A, SCHJETNE KW, STEINLE A, PORGADOR A, MEVORACH D, GOLDMAN-WOHL D, YAGEL S, LABARRE MJ, BUCKNER JH, MANDELBOIM O. Novel APC-like properties of human NK cells directly regulate T cell activation. *J Clin Invest* 2004; **114**: 1612–1623.
- [21] HANNA J, MANDELBOIM O. When killers become helpers. *Trends Immunol* 2007; **28**: 201–206.
- [22] HARTIALA P, HYTONEN J, PELKONEN J, KIMPPA K, WEST A, PENTTINEN MA, SUHONEN J, LAHESMAA R, VILJANEN MK. Transcriptional response of human dendritic cells to *Borrelia garinii* – defective CD38 and CCR7 expression detected. *J Leukoc Biol* 2007.
- [23] HERMANS IF, SILK JD, GILEADI U, MASRI SH, SHEPHERD D, FARRAND KJ, SALIO M, CERUNDOLO V. Dendritic cell function can be modulated through cooperative actions of TLR ligands and invariant NKT cells. *J Immunol* 2007; **178**: 2721–2729.
- [24] HUANG AY, BRUCE AT, PARDOLL DM, LEVITSKY HI. *In vivo* cross-priming of MHC class I – restricted antigens requires the TAP transporter. *Immunity* 1996; **4**: 349–355.
- [25] KADOWAKI N, HO S, ANTONENKO S, MALEFYT RW, KASTELEIN RA, BAZAN F, LIU YJ. Subsets of human dendritic cell precursors express different Toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J Exp Med* 2001; **194**: 863–869.
- [26] KHADER SA, PARTIDA-SANCHEZ S, BELL G, JELLEY-GIBBS DM, SWAIN S, PEARL JE, GHILARDI N, DESAUVAGE FJ, LUND FE, COOPER AM. Interleukin 12p40 is required for dendritic cell migration and T cell priming after *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med* 2006; **203**: 1805–1815.
- [27] KOVACSOVICS-BANKOWSKI M, CLARK K, BENACERRAF B, ROCK KL. Efficient major histocompatibility complex class I presentation of exogenous antigen upon phagocytosis by macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**: 4942–4946.
- [28] LI MO, SARKISIAN MR, MEHAL WZ, RAKIC P, FLAVELL RA. Phosphatidylserine receptor is required for clearance of apoptotic cells. *Science* 2003; **302**: 1560–1563.
- [29] LIU YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005; **23**: 275–306.
- [30] LUTZ MB, SCHULER G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol* 2002; **23**: 445–449.
- [31] MACAGNO A, MOLteni M, RINALDI A, BERTONI F, LANZAVECCHIA A, ROSSETTI C, SALLUSTO F. A cyanobacterial LPS antagonist prevents endotoxin shock and blocks sustained TLR4 stimulation required for cytokine expression. *J Exp Med* 2006; **203**: 1481–1492.
- [32] MACAGNO A, NAPOLITANI G, LANZAVECCHIA A, SALLUSTO F. Duration, combination and timing: the signal integration model of dendritic cell activation. *Trends Immunol* 2007; **28**: 227–233.
- [33] MANAVALAN JS, ROSSI PC, VLAD G, PIAZZA F, YARILINA A, CORTESINI R, MANCINI D, SUCIU-FOCA N. High expression of ILT3 and ILT4 is a general feature of tolerogenic dendritic cells. *Transpl Immunol* 2003; **11**: 245–258.
- [34] MELLOR AL, MUNN DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 2004; **4**: 762–774.
- [35] MOU HB, LIN MF, CEN H, YU J, MENG XJ. TGF-beta1 treated murine dendritic cells are maturation resistant and down-regulate Toll-like receptor 4 expression. *J Zhejiang Univ Sci* 2004; **5**: 1239–1244.

- [36] MOZER-LISEWSKA I, DWORACKI G, KACZMAREK E, SLUZEWSKI W, KACZMAREK M, WOZNIAK A, ZEROMSKI J. Significance of alterations in PBMC immunophenotype of children with chronic viral hepatitis C – the role of dendritic cells. *Scand J Immunol* 2006; **63**: 311–319.
- [37] MUNN DH, SHARMA MD, MELLOR AL. Ligation of B7-1/B7-2 by human CD4⁺ T cells triggers indoleamine 2,3-dioxygenase activity in dendritic cells. *J Immunol* 2004; **172**: 4100–4110.
- [38] NESTLE FO, CONRAD C, TUN-KYI A, HOMEY B, GOMBERT M, BOYMAN O, BURG G, LIU YJ, GILLIET M. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; **202**: 135–143.
- [39] NOLAN KF, STRONG V, SOLER D, FAIRCHILD PJ, COBBOLD SP, CROXTON R, GONZALO JA, RUBIO A, WELLS M, WALDMANN H. IL-10-conditioned dendritic cells, decommissioned for recruitment of adaptive immunity, elicit innate inflammatory gene products in response to danger signals. *J Immunol* 2004; **172**: 2201–2209.
- [40] PARK CS, CHOI YS. How do follicular dendritic cells interact intimately with B cells in the germinal centre? *Immunology* 2005; **114**: 2–10.
- [41] PASCUAL V, BANCHEREAU J, PALUCKA AK. The central role of dendritic cells and interferon-alpha in SLE. *Curr Opin Rheumatol* 2003; **15**: 548–556.
- [42] RAKI M, SCHJETNE KW, STAMNAES J, MOLBERG O, JAHNSEN FL, ISSEKUTZ TB, BOGEN B, SOLLID LM. Surface expression of transglutaminase 2 by dendritic cells and its potential role for uptake and presentation of gluten peptides to T cells. *Scand J Immunol* 2007; **65**: 213–220.
- [43] REDDY ST, SWARTZ MA, HUBBELL JA. Targeting dendritic cells with biomaterials: developing the next generation of vaccines. *Trends Immunol* 2006; **27**: 573–579.
- [44] ROBINSON MJ, SANCHO D, SLACK EC, LEIBUNDGUT-LANDMANN S, REIS E SOUSA C. Myeloid C-type lectins in innate immunity. *Nat Immunol* 2006; **7**: 1258–1265.
- [45] ROCK KL, SHEN L. Cross-presentation: underlying mechanisms and role in immune surveillance. *Immunol Rev* 2005; **207**: 166–183.
- [46] ROSSOWSKA J, PAJTASZ-PIASECKA E. Zastosowanie komórek dendrytycznych w immunoterapii nowotworów: osiągnięcia i perspektywy. *Post Hig Med Dośw* 2003; **57**: 501–518.
- [47] SAUTER B, ALBERT ML, FRANCISCO L, LARSSON M, SOMERSAN S, BHARDWAJ N. Consequences of cell death: exposure to necrotic tumor cells, but not primary tissue cells or apoptotic cells, induces the maturation of immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med* 2000; **191**: 423–434.
- [48] SCOTT-TAYLOR TH, GREEN MR, RAEISZADEH M, WORKMAN S, WEBSTER AD. Defective maturation of dendritic cells in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2006; **145**: 420–427.
- [49] SIAVOSHIAN S, ABRAHAM JD, THUMANN C, KIENY MP, SCHUSTER C. Hepatitis C virus core, NS3, NS5A, NS5B proteins induce apoptosis in mature dendritic cells. *J Med Virol* 2005; **75**: 402–411.
- [50] SIGAL LJ, CROTTY S, ANDINO R, ROCK KL. Cytotoxic T-cell immunity to virus-infected non-haematopoietic cells requires presentation of exogenous antigen. *Nature* 1999; **398**: 77–80.
- [51] STARY G, BANGERT C, STINGL G, KOPP T. Dendritic cells in atopic dermatitis: expression of FcεpsilonRI on two distinct inflammation-associated subsets. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; **138**: 278–290.
- [52] STEINMAN RM, COHN ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973; **137**: 1142–1162.
- [53] STROBL H, KNAPP W. TGF-beta1 regulation of dendritic cells. *Microbes Infect* 1999; **1**: 1283–1290.
- [54] TAIEB J, CHAPUT N, MENARD C, APETOH L, ULLRICH E, BONMORT M, PEQUIGNOT M, CASARES N, TERME M, FLAMENT C, OPOLOP P, LECLUSE Y, METIVIER D, TOMASELLO E, VIVIER E, GHIRINGHELLI F, MARTIN F, KLATZMANN D, POYNARD T, TURSZ T, RAPOSO G, YAGITA H, RYFFEL B, KROEMER G, ZITVOGEL L. A novel dendritic cell subset involved in tumor immunosurveillance. *Nat Med* 2006; **12**: 214–219.
- [55] TERNESS P, CHUANG JJ, OPELZ G. The immunoregulatory role of IDO-producing human dendritic cells revisited. *Trends Immunol* 2006; **27**: 68–73.
- [56] VAN GISBERGEN KP, GEIJTENBEEK TB, VAN KOOYK Y. Close encounters of neutrophils and DCs. *Trends Immunol* 2005; **26**: 626–631.
- [57] WALLETT MA, SEN P, TISCH R. Immunoregulation of dendritic cells. *Clin Med Res* 2005; **3**: 166–175.
- [58] WARGER T, OSTERLOH P, RECHTSTEINER G, FASSBENDER M, HEIB V, SCHMID B, SCHMITT E, SCHILD H, RADSACK MP. Synergistic activation of dendritic cells by combined Toll-like receptor ligation induces superior CTL responses *in vivo*. *Blood* 2006; **108**: 544–550.

- [59] YANG AS, LATTIME EC. Tumor-induced interleukin 10 suppresses the ability of splenic dendritic cells to stimulate CD4 and CD8 T-cell responses. *Cancer Res* 2003; **63**: 2150–2157.
- [60] YEWDELL JW, HAERYFAR SM. Understanding presentation of viral antigens to CD8+ T cells *in vivo*: the key to rational vaccine design. *Annu Rev Immunol* 2005; **23**: 651–682.

Redaktor prowadzący – Barbara Płytycz

Otrzymano: 25.06. 2007 r.

Przyjęto: 13.08. 2007 r.

ul. Rokietnicka 5D, 60-806 Poznań

e-mail: jzeromski@amp.edu.pl