

# Emberi dendritikus sejtek és fertőző ágensek

Kis Zoltán

A dendritikus sejtek a természetes és szerzett immunitás fontos elemeit alkotják. Emberben két fő csoportot különböztetünk meg: a myeloid és a plasmacytoid (lymphoid) sejteket. A dendritikus sejtek fő feladata az antigén felvétele és bemutatása a T-lymphocyták felé, valamint a T-lymphocyták antigénspecifikus aktivációja. A fertőző ágenseket vagy azok komponenseit, vagy a fertőző ágensek hatására a más – nem dendritikus – sejtek által termelt faktorokat az éretlen dendritikus sejteken lévő receptorok érzékelik, és hatásukra az éréshez szükséges jelzéseket kapnak és éresemnek keresztül. A receptorok és a mikrobiális stimulusok sokfélesége a dendritikus sejtek és a patogének kapcsolatának számos formáját indítja el. Bizonyos vírusfertőzések – például az influenzavírus – esetében a dendritikus sejtekben kevés fertőző partikula termelődik, de a vírusantigének kifejeződnek, s ezeket a dendritikus sejtek bemutatják a T-lymphocytáknak, így elindítják az immunválaszt. Más patogének okozta fertőzéskor – például humán immundeficiencia vírus, *Mycobacterium tuberculosis* – a dendritikus sejtek nemcsak elindítják az immunválaszt, hanem részt vesznek a patogén disszeminációjában is. Egyes patogének – például *Chlamydia trachomatis* és *Chlamydia psittaci* – elpusztulnak a fertőzött dendritikus sejtekben, az antigéneket a sejtek azonban bemutatják a T-lymphocyták felé, és döntő szerepet játszanak az immunválasz kialakulásában. A dendritikus sejtek felvesznek olyan antigéneket is – például a humán cytomegalovírus, a herpes simplex vírus esetében –, amelyeket környezetükben más fertőzött sejtek termelnek, ezeket bemutatják a T-sejtek felé, és immunválaszt indítanak el. A fertőzött dendritikus sejtek – a T-lymphocytákkal syncytiumokat alkotva – az immunszuppresszió kialakulásában is részt vehetnek; példa erre a kanyaróvírus okozta infekció. Autoimmun folyamatokért is felelősek lehetnek a dendritikus sejtek, amennyiben a „saját” antigéneket felveszik, és valamilyen hatásra – mint például a fertőzés – érési folyamaton mennek keresztül, ezáltal lehetőséget teremtenek a „saját” sejtekkel reagáló T-lymphocyták aktivációjára, azaz az autoimmun folyamatokra.

## HUMAN DENDRITIC CELLS AND INFECTIVE AGENTS

Dendritic cells represent important components of the innate and adaptive immune responses. Human dendritic cells can be divided into two major subsets: myeloid and plasmacytoid (lymphoid) dendritic cells. The unique function of the dendritic cells is to capture antigens, present and to activate the antigenic peptides to the T lymphocytes. Dendritic cells go through a maturation process both in vitro and in vivo. By the use of pathogen-recognition-receptors the immature dendritic cells sense diverse pathogens or their various components, or cellular factors produced by the infected neighboring non-dendritic cells, and maturation signals are transduced for the dendritic cells. The heterogeneity of the pathogen-recognition-receptors and the microbial stimuli initiate a broad range of interactions between dendritic cells and infectious agents. Dendritic cells infected with certain viruses produce only a few infectious particles, but express and present viral antigens to T lymphocytes and immune response is initiated (influenza virus). Dendritic cells infected with certain pathogens not only initiate immune response but also disseminate the pathogen (human immunodeficiency virus, *Mycobacterium tuberculosis*). Some pathogens are killed in the dendritic cells, but the antigens are presented to the T cells, and immune responses are induced (*Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia psittaci*). Dendritic cells capture antigens produced by infected neighbouring cells and present them to T lymphocytes, thus immune response is initiated (human cyto-megalovirus, herpes simplex virus). Dendritic cells are responsible for virus-induced immunosuppression; dendritic cells infected with certain pathogens form syncytia with T cells, thereby contribute to the suppression of T cell functions directed against opportunistic infections (measles virus). Dendritic cells can present not only foreign antigens but also self-antigens and when immature dendritic cells become mature upon exposure to inflammatory processes or to pathogens capable of activating them they can induce autoimmunity.

### dendritikus sejtek, mikroorganizmusok, fertőzések

### dendritic cells, microbes, infections

dr. Kis Zoltán (levelezési cím/correspondence): Szegedi Tudományegyetem Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézete/University of Szeged, Department of Medical Microbiology and Immunobiology, Szeged; Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ Virologiai Főosztálya, Budapest/Johan Bela National Center for Epidemiology, Division for Virology: H-1098 Budapest, Gyáli út 2–6.

Érkezett: 2004. január 16. Elfogadva: 2004. március 18.

A természetes – veleszületett, naiv, antigénre nem specifikus – immunitás jellemzője, hogy a kórokozóra nézve nem fajlagos, vagyis ugyanazzal a mechanizmussal lép fel a szervezet a legkülönbözőbb patogénekkal szemben. Végrehajtó sejtsejtek a macrophagok, a granulocyták, a természetes ölüsejtek (natural killer, NK), a CD5+ B-sejtek, a  $\gamma$ - $\delta$ -T-sejtek és a dendritikus sejtek (DSK); humorális elemei a szérumban jelen lévő különböző fehérjék, például a komplementrendszer alkotói és egyes citokinek, például interferon- $\alpha/\gamma$ , tumornekrózis-faktor (TNF) és interleukin- (IL-) 1, IL-5, IL-6. A szerzett – adaptív, antigénre specifikus – immunitás legfontosabb tulajdonságai, hogy az immunválaszt antigén indukálja, végrehajtó funkciók ellátására bizonyos idő múlva válik képessé, az immunválasz az azt kiváltó antigének ellen irányul – fajlagos –, és átvihető, azaz, ha elemeit más szervezetbe átviszik, azok ott fajlagos védettséget alakítanak ki. Az adaptív immunválasz sejtsejt elemei a B- és T-lymphocyták, humorális elemei az ellenanyagok és bizonyos citokinek (IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-4). A természetes és szerzett immunitás sejtjeinek és egyéb elemeinek működése szorosan összefügg. A dendritikus sejtek, a macrophagok és a B-lymphocyták alkotják az antigént a T-lymphocytáknak bemutató – antigénprezentáló – sejtek csoportját. A szerzett immunitás végrehajtó (efferens) szakaszában a humorális és celluláris immunválaszért az ellenanyagokat termelő B-lymphocyták és T-lymphocyták a felelősek. A CD8+ T-lymphocyták felismerik az antigént termelő sejteket és azokra cytotoxicus hatást fejtenek ki. A CD4+ T-lymphocyták segítő – helper – funkciót látnak el, a Th1-sejtek a celluláris immunfolyamatok kialakulásának kedveznek – az IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$  citokinek termelése révén –, a Th2-sejtek pedig a B-sejtek ellenanyag-termelésének létrejöttét segítik elő, az IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15 citokinek termelésének segítségével.

A humán dendritikus sejtek biológiájának és funkciójának vizsgálatában az igazi áttörés akkor következett be, amikor 1992-ben három, egymástól független kutatócsoport sikerrel állított elő funkcióképes dendritikus sejteket köldökzsínórvérből és csontvelőből származó, CD34+ hemopoetikus myeloid progenitor sejtekből. Ezeket sikerült *in vitro* körülmények között fenntartani, ehhez granulocytá-macrophag kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) és TNF- $\alpha$  jelenlétére volt szükség (1–3). További lehetőséget teremtett az a fontos felismerés, hogy éretlen dendritikussejt-populáció *in vitro* nemcsak CD34+ progenitorsejtekből állítható elő, hanem humán perifériás vérből származó, nem proliferáló CD34– prekurzorsejtekből, valamint monocytákból is, GM-CSF és IL-4 hozzáadásával. E sejtpopulációból további TNF- $\alpha$ -kezelés hatására érett dendritikussejt-populáció lesz (4, 5). Embernél a dendritikus sejtek két fő csoportját különböztetjük meg: a myeloid és a plasmocytoid (lymphoid) dendritikus sejteket; a myeloid populáció további két szubpopulációra osztható: az epidermisben elhelyezkedő Langerhans-sejtekre és a testszerte elhelyezkedő interstitialis dendri-

tikus sejtekre. A vérben myeloid és plasmocytoid eredetű sejtek egyaránt keringenek. A dendritikus sejtek érési stádiumokon mennek keresztül, minden érési stádiumra specifikus feladatok jellemzőek. Az éretlen myeloid dendritikus sejtek antigénfelvételre specializálódtak, míg az érett dendritikus sejtek a feldolgozott antigént az MHC I és MHC II molekulákhoz kapcsolva mutatják be a T-sejtek felé, és – kostimulációs molekulákon keresztül – a T-sejtek aktivációját idézik elő. A dendritikus sejtek érése alatt változik felszíni molekuláinak kifejeződése, de néhány molekula meghatározásából már következtethetünk a dendritikus sejt természetére – plasmocytoid vagy myeloid – és érési stádiumára (6). Például a plasmocytoid dendritikus sejt prekurzoraira a CD11c molekula negativitása, a myeloid dendritikus sejt prekurzoraira ugyan-ezen molekula pozitivitása jellemző. A myeloid dendritikus sejt prekurzorai a CD14 molekula kifejeződése szempontjából negatívak, a monocyták pozitívak. Az éretlen myeloid dendritikus sejtekre a CD14, CD83 molekula hiánya jellemző, és a CD80/86 kostimulációs és MHC II osztályba tartozó molekulák csak gyengén fejeződnek ki. Ezzel szemben az érett myeloid dendritikus sejteken a CD83 molekula megjelenik és a CD80/86, MHC II molekulák expressziója fokozott.

A dendritikus sejtek legfontosabb funkciója az antigén felvétele és bemutatása a T-lymphocyták irányába, így azok antigénspecifikus stimulálása. A dendritikus sejtek specializálódtak a naiv – antigénnel még nem találkozott – T-sejtek stimulációjára, tehát az elsődleges celluláris immunválasz kiváltására, de a másodlagos immunválasz kiváltásában is részt vesznek (7). Más antigénprezentáló sejtek – például a macrophagok, B-lymphocyták – főleg a már előzőleg aktivált T-sejteket (memóriasejteket) stimulálják, tehát a másodlagos immunválasz kiváltásában játszanak szerepet. A dendritikus sejtek azonban az immunrendszer más sejtjeinek – így a B-lymphocytáknak, a természetes ölüsejteknek – is befolyásolják a működését, például beleszólnak a B-sejtek által termelt ellenanyagok izotípusváltásába (IgM, IgG, IgA, IgE) és a természetes ölüsejtek aktivációjába (8, 9). Ugyanakkor az aktivált természetes ölüsejtek visszahatnak a dendritikus sejtekre, befolyásolják azok működését, például hozzájárulnak a dendritikus sejtek végső éréséhez.

## A patogének felvétele a dendritikus sejtekbe és a patogének által kiváltott jelzések

A fertőzés helyén a dendritikus sejtek a receptorokon keresztül közvetlenül felismerik a mikrobákat, illetve a mikrobák szénhidrát-, lipid- vagy fehérjeepitopjait,

---

A dendritikus sejtek legfontosabb funkciója az antigén felvétele és bemutatása a T-lymphocyták felé, így azok antigénspecifikus stimulálása.

---

mintázatait. A másik lehetőség, hogy a dendritikus sejtek a mikrobák jelenlétét közvetve érzékelik a szomszédos sejtek fertőzése és az azok által termelt citokinek, a hőszokproteinek vagy egyéb sejt által termelt faktorok révén, és a mikrokörnyezet ezáltal úgy változik meg, hogy a dendritikus sejtek aktiválódnak. A közvetlen felismerésben a dendritikus sejtek felszínén lévő receptorok közül fontosak a Toll-like (Toll génre emlékeztető) receptorok (TLR). A TLR-ek a muslica (*Drosophila melanogaster*) felszíni receptorairól kapták a nevüket, a törzsfajlás során konzerválódtak, így hasonlóak azokhoz. A más-más alcsoportba tartozó dendritikus sejtek felszínén legalább tízféle ilyen receptort (TLR-1–10) ismerünk. Ezek a receptorok a különböző patogének komponenseinek apró strukturális különbségek szerinti felismerését teszik lehetővé a különféle alcsoportba tartozó emberi dendritikus sejteken. Például a Gram-negatív *E. coli* baktérium lipopoliszacharid (LPS) komponensét a TLR-4-en keresztül ismeri fel a dendritikus sejt, míg az ugyancsak Gram-negatív *Porphyromonas gingivalis* baktérium LPS-ének felismerése a TLR-2-n keresztül megy végbe. Érdekes módon az *E. coli in vivo* Th1 típusú, míg a *P. gingivalis* Th2 típusú immunválaszt indukál; elképzelhető, hogy ez a dendritikus sejteken történő jelzés funkcionális következményeire utal (10). Ugyancsak fontos receptorok a lektin-, az immunglobulin-G-Fc- és a komplementreceptorok. A lektintermészetű receptorok közé például a mannózeceptor és a DC-SIGN (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing non-integrin) tartoznak. Leírták, hogy a Chlamydia genus baktériumai a mannózkötő lektinen keresztül kapcsolódnak bizonyos sejtekhez (11). A DC-SIGN elég általánosan használt receptornak tűnik, mivel a patogének közül többen – például humán immundeficiencia vírus 1-es típusa (HIV-1), humán cytomegalovírus (HCMV), Ebola-vírus, *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) baktérium, Leishmania protozoonok – ezen a receptoron keresztül kapcsolódnak a dendritikus sejtekhez (10). Leírták, hogy ugyanazon vírus különböző törzsei különböző receptort használnak a dendritikus sejtekbe való bejutáshoz; így például a kanyaróvírus Edmonston törzse a CD46, míg más kanyaróvírus-izolátumok a CD150 molekulát (12). Ugyanakkor valószínűtlennek tartják, hogy a DS-mikroba kölcsönhatást egyetlen receptor-ligand kapcsolat szabja meg. Ennél valószínűbb, hogy a dendritikus sejteken többféle patogénreceptor fejeződik ki, ezekhez az adott patogén különböző alkotóelemei kapcsolódnak, és ennek megfelelően egy patogén többféle mechanizmus szerint is elindíthatja a dendritikus sejtek aktivációját. Továbbá, egy adott patogén különböző alcsoportba tartozó dendritikus sejtekhez is kapcsolódhat, s ez kevert immunválaszt eredményezhet. Például a Dengue vírus a monocyta eredetű intersti-

Bizonyos infekciók esetében a fertőzés disszeminációjáért is felelősek a dendritikus sejtek.

tialis dendritikus sejtekhez és a bőrben lévő Langerhans-sejtekhez egyaránt kapcsolódik (13). Érdekes módon az éretlen dendritikus sejtekbe a patogének macropinocytosissal, receptor által irányított endocytosissal és phagocytosissal jutnak be. A receptorok közül a TLR-en keresztül zajló endocytosist nem tartják valószínűnek; a patogének felvételében inkább a mannózkötő receptoroknak és egyéb lektinreceptoroknak, valamint az immunglobulin-G-Fc-receptoroknak és komplementreceptoroknak tulajdonítanak szerepet (10, 14, 15). A patogének kapcsolódása a TLR-hez inkább a dendritikus sejtek aktivációját, azaz a kostimulációs (CD80/86), az antigénprezentációban részt vevő (MHC I, MHC II), valamint egyéb fontos molekulák (például CD83) kifejeződését és az immunválasz polarizációját – azaz a Th1 vagy Th2 típusú válasz kialakulását – irányítja (16). Tehát valószínűleg nemcsak a dendritikus sejtek altípusainak különbözősége miatt alakul ki a Th1- vagy Th2-immunválasz; az immunválasz polarizációját a mikroorganizmussal történt fertőzés következtében kialakult mikrokörnyezet is befolyásolja (17). A Th1 típusú immunválasz felé történő polarizáció szempontjából a legfontosabb citokinek az IL-12 és az interferon- $\gamma$ ; a Th2 típusú immunválasz kialakulásában viszont az IL-4 játsza a kulcsszerepet. A citokineken kívül egyes prosztaglandinoknak is szerepük lehet: például a prosztaglandin-1 és prosztaglandin-2 gátolják a Th1-sejtek citokintermelését, anélkül, hogy befolyásolnák a Th2-lymphocytákat. A perifériás vérből származó DS-prekursorok és monocyták *in vitro* érési folyamatát – és annak befolyásolását fertőző ágensekkel – az 1. ábra szemlélteti. Az érett myeloid dendritikus sejtek más immunsejtekkel létrehozott kapcsolatát és a kapcsolat befolyásolását fertőző ágensekkel a 2. ábra mutatja be.

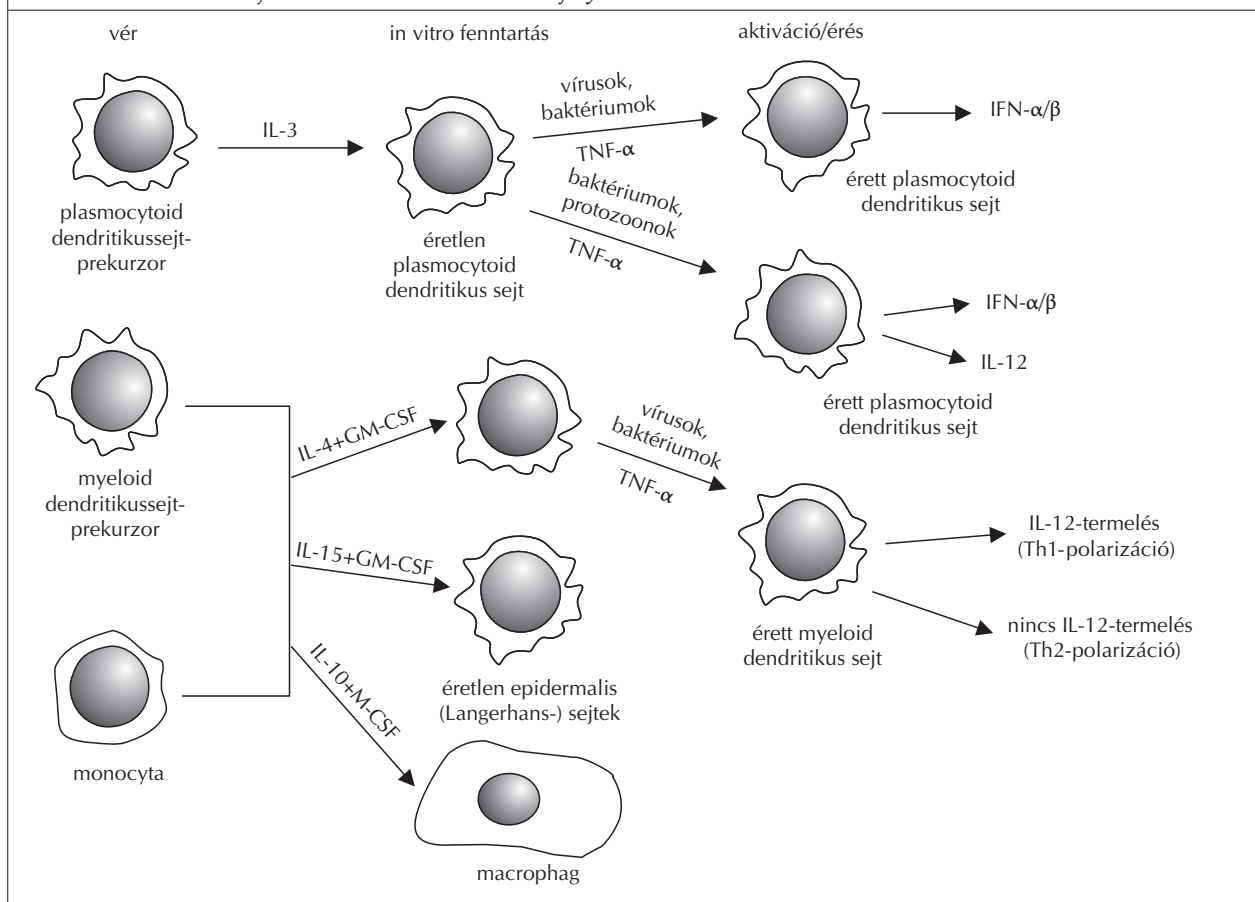
## A dendritikus sejtek és az intracellulárisan szaporodó fertőző ágensek kapcsolata

A változatos kapcsolatot a dendritikus sejtek többféle alpopulációja, a dendritikus sejtek felszínén funkcionáló, patogénspecifikus receptoraik széles repertoárja, a patogének sokféle alkotóeleme, a szomszédos fertőzősejtek által termelt faktorok és a további, itt fel nem sorolt tényezők biztosítják. A legjobban tanulmányozott dendritikus sejt-fertőző ágens kapcsolatok a következők:

Bizonyos patogénekkal fertőzött dendritikus sejtek az immunválasz elindításáért felelősek. Például az influenza vírusával fertőzött egerek tüdőszövetében és a mediastinalis nyirokcsomókban, elsősorban a macrophagokban és a dendritikus sejtekben tudnak influenzavírus-antigént kimutatni. *In vitro* fertőzés hatására humán macrophagokban nagy mennyiségű fertőző influenzavírus termelődik, és a sejtek 24–36 órán belül elpusztulnak. Ezzel ellentétben, a dendritikus sejtekben *in vitro* vírusantigének fejeződnek ki, de igen kevés fertőzőrészeske termelődik, és a sejtek hosszú ideig életben maradnak a fertőzés után. A macrophagok nem, de

1. ÁBRA

Emberi dendritikus sejtek a vérben és *in vitro* érési folyamatuk



A dendritikus sejtek perifériás vérében található plasmacytoid és myeloid prekurzorai, valamint a monocyták *in vitro* különböző sejtpopulációkká alakulhatnak. A plasmacytoid prekurzorok IL-3 citokin jelenlétében éretlen plasmacytoid sejtekké differenciálódnak. A myeloid prekurzorok és a monocyták GM-CSF + IL-4 hatására éretlen interstitialis dendritikus sejtekké, GM-CSF + IL-15 kezelés hatására éretlen Langerhans-sejtekké, M-CSF + IL-10 jelenlétében macrophagokká differenciálódnak. A plasmacytoid dendritikus sejtek TNF-α-kezelés, virális vagy bakteriális stimuláció hatására érett plasmacytoid sejtekké alakulnak; virális és bakteriális stimulusra IFN-α/β-t, és – főleg bakteriális és protozoon stimulusra – IL-12-t termelnek. Az éretlen myeloid interstitialis dendritikus sejtek TNF-α-kezelés, virális vagy bakteriális antigének hatására éretté válnak, és a stimulációtól függően termelnek IL-12-t. Az IL-12-termelés a T-lymphocyták Th1 irányú polarizációját indítja el, az IL-12-t nem termelő érett myeloid dendritikus sejtek a Th2 irányú polarizációért felelősek. IL: interleukin; IFN: interferon; Th: helper T-sejt

a dendritikus sejtek *in vitro* cytotoxicus T-lymphocytá (CTL-) választ indukálnak. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy influenzavírus-fertőzés esetében az immunitás kialakulásának elindításáért elsősorban a dendritikus sejtek felelősek (18).

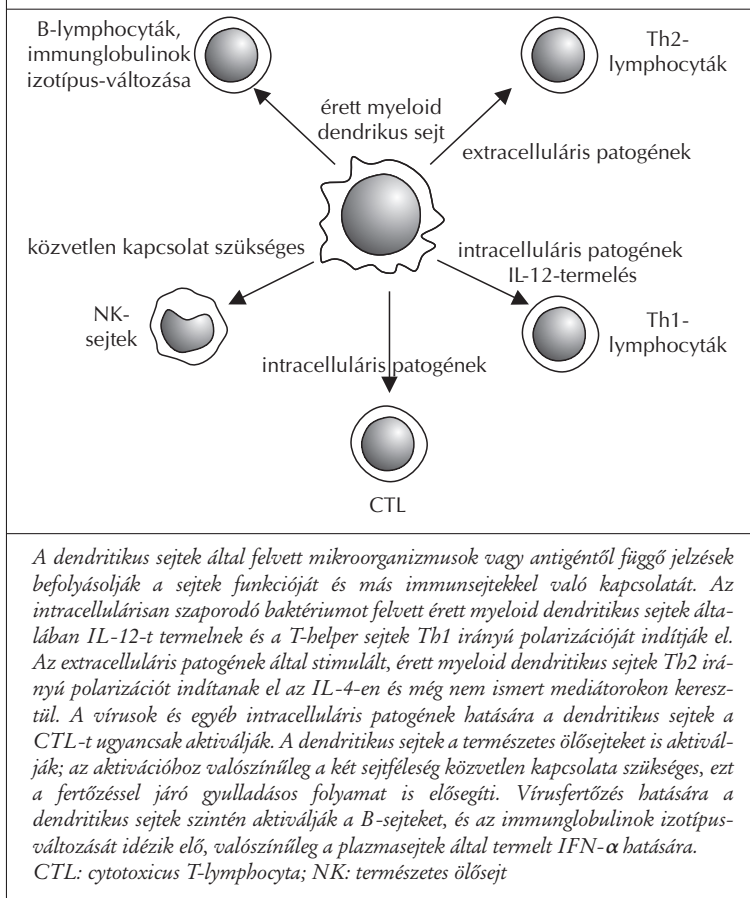
Az immunválasz kiváltásáért, de bizonyos infekciók esetében a fertőzés disszeminációjáért is felelősek a dendritikus sejtek. Például a HIV-1 a dendritikussejt-specifikus lektinhez, a DC-SIGN-hez kapcsolódik; azonban csak mérsékelten – vagy egyáltalán nem – szaporodik ezekben a sejtekben, de bennük tartózkodva a nyirokszervekbe jut. Itt a dendritikus sejtek és a T-lymphocyták összekapcsolódása révén a dendritikus sejtek átadják a fertőzést a CD4+ T-lymphocytáknak, amelyekben a HIV-1 igen jó határfokkal szaporodik. *In vitro* a HIV-1-gyel fertőzött dendritikus sejtek a hozzájuk kevert autológ CD4+ és CD8+ lymphocyták aktivációját indítják el, amelyek megölik a fertőzött sejteket. *In vivo*, természetes HIV-1-fertőzés alkalmá-

val – a tünetmentes stádiumban és az AIDS betegség kialakulása után egyaránt – csökken a dendritikus sejtek száma a bőrben, a bélrendszer nyálkahártyájának felszínén és a vérben. Lehetséges, hogy a HIV-1-fertőzés gátolja a dendritikus sejtek fejlődését a perifériás prekurzorokból, emellett a cytotoxicus T-lymphocytá el is pusztíthatja a perzisztensen fertőzött dendritikus sejteket. *In vitro* a T-lymphocyták számának csökkenése elsősorban a vírus direkt cytoliticus hatásának köszönhető, de a dendritikus sejtek csökkent száma és funkciója miatt a jelátviteli rendszer is károsodott, tehát a T-lymphocyták proliferációja is gátolt (12, 19). A HIV-1-hez hasonlóan bizonyos patogének – például *M. tuberculosis* (20, 21) vagy humán cytomegalovírus (22) – hosszú ideig életképesek maradnak a dendritikus sejtekben, esetleg hosszú időre szülő latenciát alakítanak ki, s ez elősegíti a vírus szervezeten belüli terjedését.

Az immunválasz kialakulásában a dendritikus sejtek

2. ÁBRA

A dendritikus sejtek és az immunrendszer más sejtjeinek kölcsönhatásai



valószínűleg központi szerepet töltenek be olyan patogének esetében is, amelyek elpusztulnak a dendritikus sejtekben. Ilyen patogének a *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) és *C. psittaci*, amelyek vakuólákban helyezkednek el és szaporodnak a gazdasejt cytoplasmájában. E vakuólák az epithelialis sejtekben elkerülik a sejt lysosomáival való fúziót, ezáltal zavaratlan a chlamydiák replikációja, míg az egér dendritikus sejtjeiben a chlamydiavakuólák és -lysosomák fuzionálnak, és a chlamydiabaktériumok elpusztulnak. A chlamydiaantigéneket azonban a dendritikus sejtek mutatják be a CD4+ és CD8+ T-lymphocyták felé (23). Az egér dendritikus sejtjei fagocitálják a *C. trachomatis* egyik külsőmembrán-fehérjéjét (MOMP) tartalmazó kolloidrezecskéket, és MOMP-specifikus CD4+ T-lymphocytá-proliferációt indítanak el, azaz a külsőmembrán-fehérje a baktérium jelenléte nélkül is T-sejtes immunválaszt képes létrehozni (24). Az ember dendritikus sejtjeiben is gátolt a *C. trachomatis* szaporodása, de az antigéneket bemutadják a CD4+ és CD8+ lymphocyták felé (25). A *C. pneumoniae* és az emberi dendritikus sejtek kapcsolatáról nem állnak adatok a rendelkezésünkre. A *C. pneumoniae* azonban megfertőzi az emberi monocytákat; itt csak limitáltan szaporodik a baktérium, de a sejtekben hosszú ideig képes perzisztálni (26, 27), és egy humán monocytasejtvonalon, az U937 sejteken, a *C. pneumoniae* a gyul-

adásban és atherosclerosisban részt vevő gének fokozott kifejeződését indítja el (28).

A dendritikus sejtek az immunválaszt akkor is elindítják, ha olyan patogének okozzák a fertőzést, amelyek az immunválasz elkerülésére, azaz saját túlélésükre dolgoztak ki mechanizmusokat. Például egyes vírusok gátolják a vírusantigének bemutatását a T-sejtek felé. Ilyen a humán cytomegalovírus: legalább két fehérjéje részt vesz a gazdasejt MHC-molekulái kifejeződésének gátlásában, vagy annak megakadályozásában, hogy a virális peptidok és MHC-molekulák alkotta komplexek a felszínre jussanak. *In vitro* kísérletek eredményei szerint, ha endothelsejthez adaptált HCMV-törzssel fertőződnék a dendritikus sejtek, a vírus ezekben a sejtekben szaporodik és gátolja a sejtek érését – a kostimulációs molekulák kifejeződését –, tehát ezzel gátolja a T-lymphocyták aktivációját és a T-sejtes immunitás kialakulását. Az evolúció azonban létrehozta azt az érdekes jelenséget, hogy a dendritikus sejtek képesek kívülről felvett szolubilis antigéneket, apoptotikus sejteket befogadni és a T-lymphocyták felé bemutatva T-sejtes immunválaszt kiváltani, tehát a fenti patogéneket immunellenőrzés alá vonni. Például, ha a dendritikus sejtek fibroblastsejtekhez adaptált HCMV-törzsekkel fertőződnék, a dendritikus sejtekben a humán cytomegalovírus nem szaporodik. Ha

azonban a HCMV-vel fertőzött környező sejtek – például fibroblastsejtek – az általuk termelt faktorokat és vírusantigéneket a környezetükbe kibocsátják, ezeket a dendritikus sejtek felveszik, és hatásuk a sejtek érését váltja ki. Ennek megfelelően a dendritikus sejtek a felvett antigénre specifikus T-sejtes immunválaszt indukálnak. A dendritikus sejtek közvetlen fertőzés nélkül, a vírussal fertőzött és apoptózist szenvedő környezeti sejtek felvételével is képesek bemutatni az apoptotikus sejtekhez kötött virális antigéneket a T-sejteknek és immunválaszt létrehozni (a jelenség neve cross presentation) (29, 30). A herpes simplex vírus 1-es típusa (HSV-1) és a vacciniavírus szaporodnak a dendritikus sejtekben és ugyancsak gátolják azok érését. A dendritikus sejtek környezetében szaporodó HSV-1 azonban olyan faktorok termelését indítja el a sejtekben, amelyek a dendritikus sejtek érését váltják ki (31, 32).

A dendritikus sejtek az immunosuppresszió kialakulásában is szerepet játszhatnak. A kanyaróvírus-fertőzés után kialakuló súlyos betegségért és magas halálozási arányért a vírus által létrehozott immunosuppresszió felelős. Az immunosuppresszió miatt megnő a másodlagos fertőzések iránti fogékonyság és súlyos, a társfertőző patogének vagy opportunisták kórokozók által okozott betegségek alakulnak ki. Ezzel párhuzamosan, kanyaróvírus-specifikus humorális és celluláris immunitás jön létre. *In vitro*, érett és éretlen dendri-

## 1. TÁBLÁZAT

*A közleményben előforduló fertőző ágensek\* rendszertani beosztása és az általuk okozott betegségek*

Név	Besorolás	Okozott betegség
<i>Escherichia coli</i> ( <i>E. coli</i> )	Gram-baktérium, enterobacteriaceae	hasmenés, haemorrhagiás colitis
<i>Porphyromonas gingivalis</i> ( <i>P. gingivalis</i> )	anaerob Gram-baktérium	periodontitis
Humán cytomegalovírus (HCMV)**	herpeszvírusok	congenitalis károsodás, pneumonia, hepatitis stb., immunsuppresszált egyéneknél
Ebola-vírus	filovírusok	haemorrhagiás láz
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ( <i>M. tuberculosis</i> )	Mycobacteraceae baktérium	tuberculosis
Leishmania	protozoon	visceralis, bőr- és nyálkahártya-leishmaniasis
Kanyaróvírus	paramyxovírusok	kanyaró
Dengue vírus	flavivirus	haemorrhagiás láz
Influenzavírus	orthomyxovírusok	influenza
Humán immundeficiencia vírus (HIV)	lentivírusok	AIDS
Herpes simplex vírus (HSV)	herpeszvírusok	hólyagos laesiók az ajkon, a genitáliákon, encephalitis
Vacciniavírus	poxvírusok	tehénhímlővírus laboratóriumi törzse, himlőoltásra használták
<i>Chlamydia trachomatis</i>	chlamydiák	trachoma, conjunctivitis, urogenitalis fertőzések
<i>Chlamydia psittaci</i>		légúti megbetegedések
<i>Chlamydia pneumoniae</i> **		légúti megbetegedések

\* A patogének felsorolása a szövegben való előfordulásuk szerint történt.

\*\* Kapcsolatba hozzák az atherosclerosis kialakulásával.

tikus sejtek fertőzhetők kanyaróvírussal; a sejtek cytoplasmájában és a sejtek felszínén vírusfehérjék mutathatók ki, így az éretlen dendritikus sejtek gyors érésen mennek keresztül, ezt a HLA-DR és a kostimulációs molekulák fokozott kifejeződése jelzi. Infektív vírustermelés nem zajlik le a dendritikussejt-kultúrákban, de ha T-sejteket adnak a sejt-kultúrához, utána a dendritikus sejtekben és a dendritikus sejt-T-sejt alkotott syncytiumokban infektív vírustermelés zajlik le. Ezért feltételezik, hogy természetes fertőzés esetén először a légzőrendszer nyálkahártyájában lévő dendritikus sejtek fertőződnek a kanyaróvírussal; a dendritikus sejtek innen a nyirokcsomókba szállítják a vírust, ahol a dendritikus sejtek az MHC I és MHC II molekulákhoz kapcsolódott kanyaróvírus-specifikus peptidokat bemutatják a T-lymphocytáknak. A T-lymphocyták és a dendritikus sejtek között kialakuló kapcsolatot stimulálja a vírusszaporodást a dendritikus sejtekben, és a dendritikus sejt-lymphocytá syncytiumokban is. Feltételezik, hogy amikor a vírusszaporodás bizonyos küszöbhatárt meghalad, a dendritikus sejtek a nyugalomban lévő és az aktivált T-sejteknek az immunsuppresszióért felelős jelzést adnak, így a kanyaróvírus-fertőzés súlyos, más patogének által okozott szövődményekhez vezet (12).

A vírussal fertőzött dendritikus sejtek felelősek lehetnek autoimmun folyamatok beindításáért. Az im-

munrendszer általában elkerüli a „saját” fehérjék elleni immunválaszt. Ez azt igényli, hogy a saját fehérjével reagáló T-lymphocyták ne legyenek a szervezetben saját fehérjével reagáló T-lymphocyták, vagy maradjanak toleránsak a saját antigénnel szemben. A szervezetben lévő éretlen dendritikus sejtek folyamatosan keringenek a szövetekben, lymphoid szervekben, és közben az állandóan pusztuló szövetekből saját antigéneket is vesznek fel. A saját antigént tartalmazó, de éretlen dendritikus sejtek mutatják be a saját antigént a T-lymphocyták felé, azonban nem tudják aktiválni azokat, mivel a kostimulációs molekulák nem fejeződnek ki a dendritikus sejteken. Bizonyos fertőzések a saját antigént felvett dendritikus sejtek felszínén a kostimulációs molekulák kifejeződését stimulálják, ezáltal lehetőséget teremtenek a „saját” sejtekkel reagáló T-sejtek aktivációjának, azaz az autoimmun folyamatnak. A fertőzéssel indukált autoimmun betegségek másik mechanizmusa szerint bizonyos vírusok a gazdasejthez hasonló peptidmolekulákat tartalmaznak, így a fennálló antigénmimikri miatt váltanak ki autoimmun folyamatot. Autoimmun folyamatok elsősorban krónikus fertőzésekben – például HIV-1-, HCMV- és HSV-infekciókban – alakulhatnak ki. Meglepő azonban, hogy a magas HCMV- és HSV-átvérszeltség mellett – ez Magyarországon 80-90% – milyen kevés, tünetekkel járó autoimmun betegség alakul ki (33, 34).

A közleményben előforduló patogének néhány tulajdonságát a 1. táblázat foglalja össze.

## A dendritikus sejtek felhasználása az immunterápiában és az immunprevencióban

Az utóbbi tíz évben a dendritikus sejtek biológiájáról, funkciójáról és fertőző ágensekkel való kapcsolatáról, az emberi dendritikus sejtek előállításáról nyert nagyszámú információ elindította a dendritikus sejtek kli-

nikai felhasználásának kutatását. Különösen bizonyos fertőző betegségek – AIDS, hepatitis C-fertőzés – vagy a daganatok néhány formájának – melanoma malignum, lymphomák, colorectalis, prostata- és tüdőcarcinoma – immunterápiájának megoldásával próbálkoztak (35–37). A dendritikus sejtek felhasználásának hatékonyabb módját a további kutatások fogják biztosítani.

### Köszönetnyilvánítás

A közlemény az OTKA T34954 számú pályázatának támogatásával készült.

## IRODALOM

1. Reid C, Stackpoole A, Meager A, Tikerpae J. Interaction of tumour necrosis factor with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and other cytokines in the regulation of dendritic cell growth in vitro from early bipotent CD34+ progenitors in human bone marrow. *J Immunol* 1992;149:2681-8.
2. Santiago-Schwarz F, Belilos E, Diamond B, Carsons SE. TNF in combination with GM-CSF enhances the differentiation of neonatal cord blood stem cells into dendritic cells and macrophages. *J Leucoc Biol* 1992;52:274-81.
3. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J. GM-CSF and TNF-alpha cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 1992;360:258-61.
4. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumour necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994;179:1109-18.
5. Romani N, Gruner S, Brang D, Kampgen E, et al. Proliferating dendritic cell progenitors in human blood. *J Exp Med* 1994;180:83-93.
6. Szeberenyi JB, Rothe G, Pallinger E, et al. Multi-color analysis of monocyte and dendritic cell precursor heterogeneity in whole blood. *Immunobiol* 2000;202:51-8.
7. Gogolak P, Rethi B, Hajas G, Rajnavolgyi E. Targeting dendritic cells for priming cellular immune responses. *J Mol Recognit* 2003;16:299-317.
8. Le Bon A, Tough DF. Links between innate and adaptive immunity via type 1 interferon. *Curr Opin Immunol* 2002;14:432-6.
9. Makala LHC, Nagasawa H. Dendritic cells: specialised complex system of antigen presenting cells. *J Vet Med Sci* 2002;64:181-93.
10. Palucka K, Banchereau J. How dendritic cells and microbes interact to elicit or subvert protective immunity. *Curr Opin Immunol* 2002;14:420-31.
11. Swanson AF, Ezekowitz RAB, Lee A, Kuo CC. Human mannose-binding protein inhibits infection of HeLa cells by Chlamydia trachomatis. *Infect Immun* 1998;66:1607-12.
12. Klagge IM, Schneider-Schaulis S. Virus interaction with dendritic cells. *J Gen Virol* 1999;80:823-33.
13. Wu SJ, Grouard-Vogel G, Sun W, et al. Human skin Langerhans cells are targets of Dengue virus infection. *Nat Med* 2000;6:816-20.
14. Kadowaki N, Ho S, Antonenko S, et al. Subset of human dendritic cells precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J Exp Med* 2001;194:863-9.
15. Rescigno M. Dendritic cells and the complexity of microbial infection. *Trends in Microbiol* 2002;9:425-31.
16. Scholler N, Hayden-Ledbetter M, Dahlin A, et al. Cutting edge: CD83 regulates the development of cellular immunity. *J Immunol* 2002;168:2599-602.
17. De Jong EC, Vieira PL, Kalinski P, et al. Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with diverse Th cell-polarizing signals. *J Immunol* 2002;168:1704-9.
18. Bender A, Albert M, Reddy A, et al. The distinctive features of influenza virus infection of dendritic cells. *Immunobiol* 1998;198:552-67.
19. Kacani L, Frank I, Spruth M, et al. Dendritic cells transmit human immunodeficiency virus type 1 to monocytes and monocyte-derived macrophages. *J Virol* 1998;72:6671-7.
20. Jiao X, Lo Man R, Guernonprez P, et al. Dendritic cells are host cells for mycobacteria in vivo that trigger innate and acquired immunity. *J Immunol* 2002;168:1294-301.
21. Bodnar KA, Serbina NV, Flynn JL. Fate of Mycobacterium tuberculosis within murine dendritic cells. *Infect Immun* 2001;69:800-9.
22. Hahn G, Jores R, Mocarski ES. Cytomegalovirus remains latent in a common precursor of dendritic cells and myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1998;95:3937-42.
23. Ocjcius DM, Bravo de Alba Y, Kanellopoulos JM, Hawkins RA, Kelly KA, Rank RG, et al. Internalisation of Chlamydia by dendritic cells and stimulation of Chlamydia-specific T cells. *J Immunol* 1998;160:1297-303.
24. Shaw J, Grund V, Durling L, Crane D, Caldwell HD. Dendritic cells pulsed with a recombinant Chlamydial Major Outer Membrane Protein elicit a CD4+ type 2 rather than type 1 immune response that is not protective. *Infect Immun* 2002;70:1097-105.
25. Matyszak MK, Young JL, Gaston JSH. Uptake and processing of Chlamydia trachomatis by human dendritic cells. *Eur J Immunol* 2002;32:742-51.
26. Airenne S, Surcell HM, Alakarppa H, Laitinen K, Paavonen J, Saikku P, et al. Chlamydia pneumoniae infection in human monocytes. *Infect Immunol* 1999;67:1445-9.
27. Gieffers J, Füllgraf F, Jahn J, Klinger M, Dalhoff K, Katus HA, et al. Chlamydia pneumoniae infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment. *Circulation* 2001;103:351-6.
28. Virok D, Loboda A, Kari L, et al. Infection of U937 monocytic cells with Chlamydia pneumoniae induces extensive changes in host cell gene expression. *J Infect Dis* 2003;188:1310-21.
29. Arrode G, Boccaccio C, Lule J, Allart S, Moinard N, Abastado JP, et al. Incoming human cytomegalovirus pp65 (UL83) contained in apoptotic infected fibroblast is cross-presented to CD8+ T cells by dendritic cells. *J Virol* 2000;74:10018-24.
30. Arrode G, Boccaccio C, Abastado JP, Davrinche C. Cross-presentation of human cytomegalovirus pp65 (UL83) to CD8+ T cells is regulated by virus-induced, soluble-mediator dependent maturation of dendritic cells. *J Virol* 2002;76:142-50.
31. Salio M, Cella M, Suter M, Lanzavecchia A. Inhibition of dendritic cell maturation by herpes simplex virus. *Eur J Immunol* 1999;29:3245-53.
32. Engelmayer J, Subklewe M, Chahroudi A, et al. Vaccinia virus inhibits the maturation of human dendritic cells: a novel mechanism of immune evasion. *J Immunol* 1999;163:6762-8.
33. Paroli M, Schiaffella E, Di Rosa F, Barnaba V. Persisting viruses and autoimmunity. *J Neuroimmunol* 2000;107:201-4.
34. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: The importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:351-8.
35. Banchereau J, Paczesny S, Blanco P, Bennett L, Pascual V, Fay J, et al. Dendritic cells: controllers of the immune system and a new promise for immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 2003;987:180-7.
36. Berger TG, Schultz ES. Dendritic cell-based immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2003;276:163-97.
37. Engleman EG. Dendritic cell-based cancer immunotherapy. *Seminars in Oncology* 2003;3:23-9.