

Dendritic cell subsets biology and application in cancer immunotherapy

Mofazzal-Jahromi MA, Moazzeni SM*

Department of Immunology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, I. R. Iran.

Received November 29, 2011; Accepted January 2, 2013

Abstract:

Background: Cancer as the uncontrolled proliferation and spread of transformed cells is one of the leading causes of mortality in the world. Dendritic cells (DCs) can be used in cancer immunotherapy. Tumor antigen-loaded DCs are able to enhance the cytotoxic T cells (CTLs) antitumor activity.

Materials and Methods: Related articles were searched by search engines in NCBI database. Then the original and review articles were retrieved from the Science Direct, Nature, Wiley-Blackwell, Springer and ProQuest databases.

Results: The DC subsets with various functions have been identified in different tissues of both the animal model (mouse) and human. Human myeloid DC subsets could be derived from blood monocytes using the cytokine enriched media. Mouse conventional CD8⁺ DCs can be isolated from the spleen or derived from the bone marrow stem cells using the cytokine- enriched media.

Conclusion: Some of the human and mouse DC subsets, including human myeloid DCs and mouse conventional CD8⁺ DCs play a pivotal role in an induction of TH1 cells and CTLs. Therefore, these subsets can be utilized as cellular immunity stimulants in human and mouse model for cancer immunotherapy.

Keywords: Dendritic cell subsets, Cytotoxic T cells, Cancer, Immunotherapy

* Corresponding Author.

Email: moazzeni@modares.ac.ir

Tel: 0098 21 828 83846

Fax: 0098 21 880 06544

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences March, 2013; Vol. 17, No 1, Pages 100-113

بیولوژی زیر رده‌های سلول‌های دندریتیک و کاربرد آنها در اینمنی درمانی سرطان

میرزا علی مفضل جهرمی^۱، سید محمد موذنی^{*۲}

خلاصه:

سابقه و هدف: سرطان یکی از اصلی‌ترین علل مرگ و میر در جهان می‌باشد که در اثر تکثیر کنترل نشده و گسترش سلول‌های تغییر شکل یافته ایجاد می‌شود. سلول‌های دندریتیک را می‌توان در اینمنی درمانی سرطان به کار برد. سلول‌های دندریتیک بارگذاری شده با آنتی‌ژن توموری می‌توانند فعالیت ضد توموری سلول‌های T سایتوتوکسیک را افزایش دهند.

مواد و روش‌ها: مقالات مرتبط با استفاده از موتور جستجوگر و داده‌های پایگاه NCBI جستجو گردید. سپس مقالات پژوهشی و معرفی از پایگاه‌های داده Science Direct, Wiley-Blackwell, Nature, ProQuest و تهیه شدند.

نتایج: زیررده‌های سلول‌های دندریتیک با کارکردهای متفاوت در بافت‌های گوناگون انسان و مدل‌های حیوانی، به‌ویژه موش شناسایی شده‌اند. سلول‌های دندریتیک میلوئیدی انسانی را می‌توان از مونوپلیت‌های خونی در محیط غنی سایتوکاینی تولید نمود. سلول‌های دندریتیک CD8⁺ رایج موشی را نیز می‌توان از طحال جدا ساخت و یا از سلول‌های بینایی مغز استخوان در محیط غنی سایتوکاینی تولید کرد.

نتیجه‌گیری: برخی از زیررده‌های سلول‌های دندریتیک انسانی و موشی شامل سلول‌های دندریتیک میلوئیدی انسانی و سلول‌های دندریتیک CD8⁺ رایج موشی نقش حیاتی در القاء سلول‌های TH1 و سلول‌های T سایتوتوکسیک ایفاء می‌نمایند. بنابراین، این زیر رده‌ها را می‌توان به عنوان محرك اینمنی سلولی در اینمنی درمانی سرطان انسان و مدل موشی استفاده نمود.

واژگان کلیدی: زیر رده سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T سایتوتوکسیک، سرطان، اینمنی درمانی

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۱، فروردین واردیهشت ۱۳۹۲، صفحات ۱۱۳-۱۰۰

مقدمه

تاریخچه سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک برای نخستین بار توسط Langerhans در سال ۱۸۶۸ میلادی در پوست گزارش شدند. پس از آن Cohn و Steinman در سال ۱۹۷۳ سلول‌های دندریتیک را در طحال موش شناسایی نمودند. آنها نشان دادند که این سلول‌ها در خون محیطی موش وجود داشته و سلول‌های اجدادی مشترکی با ماکروفازها و سلول‌های بیگانه خوار دارند. سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید نیز نخستین بار توسط Lennert در سال ۱۹۵۸ گزارش شدند. اما این سلول‌ها به عنوان یک زیر رده از سلول‌های اینمنی در سال ۱۹۹۰ مورد پذیرش قرار گرفتند [۱، ۲]. پس از کشف سلول‌های دندریتیک مطالعات گسترده‌ای در مورد منشاء و کارکرد این سلول‌ها انجام گرفت.

۱- دانشجوی دوره دکتری، گروه اینمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

۲- استاد، گروه اینمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

* لیشن نویسنده مسئول؛

تهران، بزرگراه جلال آمل احمد، پل نصر، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی

تلفن: ۰۲۱ ۸۲۸۸۳۸۴۶ - ۰۲۱ ۸۸۰۰۶۵۴۴

پست الکترونیک: moazzeni@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۹/۸ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۱/۱۰/۱۳

مواد و روش‌ها

جهت نگارش این مقاله علاوه بر مقالات پژوهشی نویسندهای که در داده پایگاه NCBI در دسترس است، آخرین مقالات معتبر پژوهشی و مروری چاپ شده در مجلات Annual Nature Review Immunology, Immunology Review, Immunology and Blood و Immunity, Review Immunology است. مقالات در موتور جستجوگر و داده پایگاه NCBI جستجو گردیده و از پایگاه‌های Wiley-, Nature Science Direct, Blackwell, Springer و ProQuest دریافت شدند. شکل‌ها نیز به وسیله نرم افزار Microsoft Office Word 2007 طراحی و رسم شده‌اند. در مجموع برای نگارش این مقاله، ۷۵ منبع از ابتدا تا آذرماه سال ۹۱ مطالعه و مورد استفاده قرار گرفته است.

نتایج

منشاء سلول‌های دندربیتیک

سلول‌های دندربیتیک از پیش‌سازهای مشترک اولیه خون‌ساز در مغز استخوان موش طی ۲ تا ۴ هفته تمایز می‌باشند. سلول‌های دندربیتیک از هر دو نوع پیش‌سازهای مشترک لنفوئیدی (CLPs) و پیش‌سازهای مشترک میلوئیدی (CMPs)، ساخته می‌شوند [۱۹، ۲۲، ۲]. این پیش‌سازها ظرفیت تکثیر بالایی دارند و شاخص سلول بینایی یعنی c-Kit (CD117) را بیان می‌کنند. پیش‌سازهای تکامل یافته‌تر سلول‌های دندربیتیک، مولکول CD117 را بیان نمی‌کنند اما، CD11c⁺ و MHC-II⁺ بوده و بر خلاف سلول‌های اولیه تکثیر نمی‌شوند [۲۳، ۲]. در انسان سلول‌های شبه دندربیتیک در کیسه زرده و لایه جنبی مزانشیمی در هفته ۴ تا ۶ بارداری پیش از تشکیل کبد و مغز استخوان قابل شناسایی می‌باشند. این سلول‌ها در بخش میانی و زیر کورتکس تیموس در هفته‌های ۱۱ تا ۱۴، در بافت‌های غیر لنفاوی در هفته ۱۲، در مغز استخوان در هفته‌های ۱۴ تا ۱۷، در ناحیه سلول‌های T طحال در هفته ۱۶ و در پوست جنبی در هفته ۲۳ بارداری دیده می‌شوند [۷].

زیرده سلول‌های دندربیتیک در انسان

در انسان سلول‌های دندربیتیک بر حسب بیان شاخص‌های (Blood Dendritic Cell Antigen), CD123, CD11c⁻, BDCA-1, سایتوکاین‌های تولیدی و مورفولوژی به دو دسته سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی و سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید تقسیم می‌شوند (شکل شماره ۱). سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی BDCA-1⁺, CD123^{low}, CD11c⁺, CD11b⁺ و BDCA4⁺ و BDCA3⁺, BDCA-2⁻ بوده دارای ویژگی‌های شبه

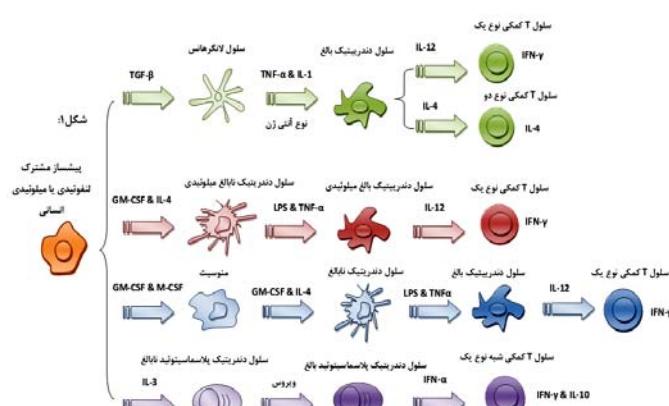
جايزه موسوم به Albert Lasker یا نوبل کوچک در زمينه پژوهش‌های پایه‌ای پژوهشی در سال ۲۰۰۷ و سپس جایزه نوبل پژوهشی در سال ۲۰۱۱ به خاطر کشف و پژوهش بر روی سلول‌های دندربیتیک به Steinman کاشف سلول‌های دندربیتیک تعلق گرفت، اگرچه مدت کوتاهی قبل از دریافت جایزه نوبل وی در گذشته بود [۱۱].

ایمنی درمانی سرطان

سرطان یکی از مهمترین علل مرگ و میر کودکان و بزرگسالان در جهان می‌باشد. این بیماری بر اثر تکثیر کنترل نشده و انتشار کلون‌های سلولی تغییر شکل یافته به وجود می‌آید. رشد تومور تا حدود زیادی با قدرت تکثیر سلول‌های توموری و نیز توانایی این سلول‌ها در تهاجم به بافت‌های میزان مرتبط می‌باشد [۱۲]. متأسفانه در بسیاری از موارد بیماری سرطان پس از درمان‌های متداول شامل شیمی درمانی، پرتو درمانی و جراحی عود می‌نماید. احتمالاً علت بازگشت بیماری سلول‌های مقاوم به درمان می‌باشد [۱۳]. سلول‌های سرطانی به علت داشتن تفاوت‌های آنتی-ژنی با سلول‌های طبیعی توسط سلول‌های ایمنی شناسایی می‌شوند. با اینحال ممکن است آنتی-ژن‌های وابسته به تومور سبب بروز پاسخ‌های خودایمنی نیز گردد [۱۴]. سلول‌های TH1، سلول‌های T سایتوکسیک و سلول‌های کشنده طبیعی پاسخ‌های ایمنی ضد سرطان را ایجاد می‌نمایند. در این میان سلول‌های T سایتوکسیک اصلی‌ترین سلول‌های ایمنی علیه تومورها می‌باشند [۱۵]. سلول‌های دندربیتیک بین بافت‌های محیطی و لنفاوی در حال حرکت می‌باشند و دامنه گسترده‌ای از آنتی-ژن‌ها را در بافت‌های محیطی جذب و پردازش می‌نمایند. سپس، آنتی-ژن‌های پردازش شده به همراه مولکول‌های کمک محرك و ایترولوکین ۱۲ به سلول‌های T عرضه می‌گردد [۴]. در واقع این گروه از سلول‌های دندربیتیک یک ادجوانات طبیعی برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی نوع یک می‌باشند [۱۶، ۱۷]. سلول‌های T فعال نیز با ترشح ایترفرون- گاما سبب رشد و بلوغ سلول‌های دندربیتیک، سلول‌های کشنده طبیعی و ماکروفازها می‌گردد [۱۸]. به همین علت سلول‌های دندربیتیک به عنوان اصلی‌ترین محرك سلول‌های T بکر در ایجاد پاسخ‌های ایمنی نوع یک و القاء کننده سلول‌های T سایتوکسیک محسوب می‌شوند [۱۹]. بنابراین با توجه به حضور زیر رده‌های متنوعی از سلول‌های دندربیتیک در بافت‌های گوناگون و کاربردهای فراوانی که این سلول‌ها در ایمنی درمانی پیدا کرده‌اند، بیولوژی و کاربرد این سلول‌ها در درمان سرطان از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشند.

CD123^{high} می‌باشد [۲۹،۲۸،۵]. در خون انسان، سلول‌های دندربیتیک شاخص‌های ویژه دیگر سلول‌های خونی از جمله CD3، HLA-DR، CD14، CD19 و CD56 را بیان نمی‌کنند، اما مثبت می‌باشند. لذا، به عنوان سلول‌های دارای آنتی‌ژن‌های کلاس ۲ (Lineage Marker⁻، MHC-II⁺) سلول‌های دندربیتیک شناخته می‌شوند (جدول شماره ۱) [۳]. سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید در خون، مغز استخوان، طحال، تیموس، غدد لفافی و کبد یافت می‌شوند [۳۰].

مونوцитی می‌باشند. سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی به دو زیر رده شامل سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی BDCA-3⁺ و سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی BDCA-1⁺ تقسیم می‌گردند [۲۴]. در انسان مولکول‌های CD11c ویژه سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی نبوده بلکه در مونوцит‌ها و نوتروفیل‌ها نیز بیان می‌گردد [۲۵-۲۷]. سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید CD11c⁻، BDCA-3⁻، BDCA-2⁺، BDCA-1⁻، CD123^{high} و BDCA4⁺ بوده، مورفولوژی آنها مشابه پلاسماسل می‌باشد [۱۹]. بازویل‌ها نیز مانند سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید [۲۶].



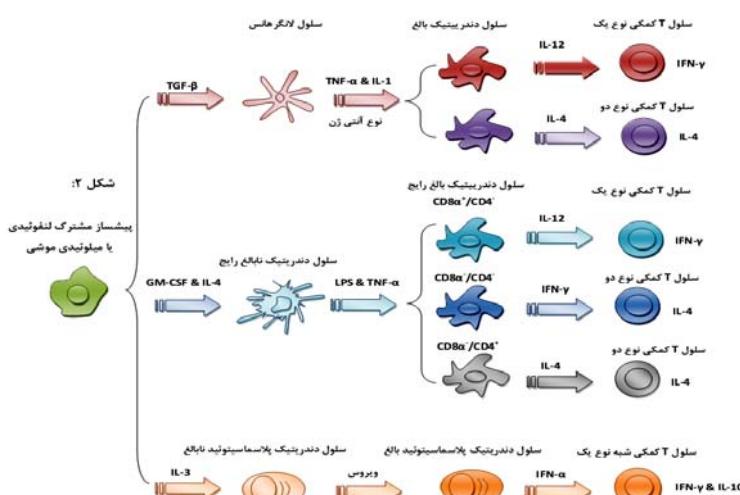
شکل شماره ۱- زیر رده‌های سلول‌های دندربیتیک در انسان و چگونگی تمایز آنها از پیش‌سازمشترک لنفوئیدی و میلوئیدی

جدول شماره ۱- جدول تفکیکی سایتوکاین‌های تولیدی و شاخص‌های سطحی زیر رده سلول‌های دندربیتیک در انسان [۲۶،۱۹،۵].

زیر رده‌ها	سلول‌های دندربیتیک انسانی		
	سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید (pDCs)	سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی (mDCs)	سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید بالغ
شاخص‌ها	CD11c ⁺ /CD123 ^{low} /BDCA1 ⁺ or BDCA3 ⁺	CD11c ⁺ /CD123 ^{high} /BDCA2 ⁺ /BDCA4 ⁺	
CD1a	±	-	
CD11c	+	-	
CD11b	+	-	
CD14	-	-	
CD4	+	++	
CD8	-	-	
GM-CSFR	++	+	
IL-3R	+	+++	
CD45RA	-	+	
CD45RO	+	-	
CD40	+	+	
CD80	+	-	
CD86	+	Low	
MHC-II	+	+	
CD83	+	Low	
BDCA-1	+	-	
BDCA-2	-	+	
BDCA-3	+	-	
BDCA-4	-	+	
TLR1	+	+	
TLR2	+	-	
TLR3	++	-	
TLR4	+	-	
TLR5	+	-	
TLR6	+	+	
TLR7	-	++	
TLR8	++	-	
TLR9	-	+	
TLR10	+	+	

سلول‌های دندربیتیک پلاسماسایتوئید علاوه بر CD11c شاخص‌های PDCA1، B220 و Ly6c را نیز بیان می‌نمایند [۲۶]. سلول‌های دندربیتیک رایج موش به سه زیر رده CD4⁺/CD8⁻، CD4⁺/CD8⁺ و CD4⁻/CD8⁺ تقسیم می‌شوند (جدول شماره ۲). مولکول CD8 در سلول‌های دندربیتیک از دو زنجیره آلفای یکسان تشکیل شده است [۳۲]. سلول‌های دندربیتیک پلاسماسایتوئید نیز دارای چهار زیر رده CD8⁺/CD4⁺، CD8⁻/CD4⁻، CD8⁺/CD4⁻ و CD8⁻/CD4⁺ می‌باشند [۳۳].

زیررده‌های سلول‌های دندربیتیک در موش در موش سلول‌های دندربیتیک بر پایه شاخص‌های سطحی، مورفولوژی و سایتوکاین‌های تولیدی به دو دسته سلول‌های دندربیتیک رایج (Conventional DCs: cDCs) و سلول‌های دندربیتیک تولیدکننده ایترفرون نوع یک (pDCs) یا سلول‌های دندربیتیک پلاسماسایتوئید (pDCs) تقسیم می‌گردند [۳۱، ۷]. سلول‌های دندربیتیک رایج و سلول‌های دندربیتیک پلاسماسایتوئید موشی هر دو CD11c را بیان می‌کنند (شکل شماره ۲)، اما



شکل شماره ۲- زیر رده‌های سلول‌های دندربیتیک در موش و چگونگی تمایز آنها از پیشسازمشترک لنفوئیدی و میلوبئیدی

جدول شماره ۲- جدول تفکیکی سایتوکاین‌های تولیدی و شاخص‌های سطحی زیر رده سلول‌های دندربیتیک در موش [۲۶، ۱۹، ۶]

زیر رده‌ها	سلول‌های دندربیتیک موشی			
	سلول‌های دندربیتک رایج (cDCs)		سلول‌های دندربیتک پلاسماسایتوئید (pDCs)	
شاخص‌ها	CD4 ⁺ /CD8 ⁻	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD4 ⁻ /CD8 ⁻	CD4 [±] /CD8 [±]
CD11c	++	++	++	+
CD11b	+	-	+	-
CD4	+	-	-	±
CD8α	-	+	-	±
PDCA1	-	-	-	+
B220	-	-	-	+
Ly6c	-	-	-	+
CD-205	+	+++	+	-
CD40	+	+	+	+
CD80	+	+	+	+
CD86	+	+	+	+
MHC-II	+	+	+	+
TLR1	++	++	++	++
TLR2	++	++	++	++
TLR3	+	+++	++	Low
TLR4	+	+	+	+
TLR5	++	low	+	+
TLR6	+++	++	++	++
TLR7	++	-	+	+++
TLR8	++	++	++	++
TLR9	++	++	++	+++
سايتوكاین ها				
IL-12	-	+++	-	+
IFN-α/β	-	+	-	++
IFN-γ	-	++	-	-

CD8⁻/CD4⁺ و CD8⁺/CD4⁻ درصد ۲۷٪ می‌باشدند [۳۳]. سلول‌های دندربیتیک CD8⁺ در منطقه سلول T طحال حضور داشته و سلول‌های دندربیتیک CD4⁺ در خارج منطقه سلول T طحال اند [۳۳]. همچنین، سلول‌های دندربیتیک CD8⁻ پس از تحریک با عوامل میکروبی به منطقه سلول‌های T مهاجرت می‌کنند [۳]. نیمه عمر سلول‌های دندربیتیک رایج CD4⁻/CD8⁺ در حدود ۱/۵ تا ۳ روز، سلول‌های دندربیتیک رایج CD4⁺/CD8⁻ ۳ تا ۵ روز و سلول‌های پلاسماسیتوئید ۳ تا ۷ روز است [۲].

سلول‌های دندربیتیک تیموس

سلول‌های دندربیتیک تیموسی بیشتر، در مدولای تیموس قرار دارند. این سلول‌ها نقش اصلی را در گزینش منفی سلول‌های T ایفاء کرده و سبب ایجاد تحمل مرکزی می‌شوند. برخی از سلول‌های دندربیتیک تیموسی نیز سبب القاء سلول‌های T تنظیمی می‌گردند [۲]. در موش، سلول‌های دندربیتیک از روز ۱۷ جنینی در تیموس قابل شناسایی می‌باشند و نقش آنها تربیت تیموسیت‌های CD4⁺/CD8⁺ و دخالت در گزینش آنها است. بنابراین، سلول‌های دندربیتیک به موازات سلول‌های T در تیموس افزایش می‌باشدند [۷]. بیشتر سلول‌های دندربیتیک رایج در بد و تولد CD8⁻ می‌باشند، اما به تدریج یک هفتنه بعد از تولد، سلول‌های دندربیتیک CD8⁺ مشاهده می‌شوند. پس از سپری شدن ۲ هفتنه از تولد، سلول‌های دندربیتیک CD8⁺ بیشترین سلول‌های دندربیتیک تیموسی را همانند سلول‌های دندربیتیک CD205⁺ می‌باشند. سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید نیز هم‌زمان با سلول‌های دندربیتیک رایج در تیموس مشاهده می‌شوند و به موازات آنها افزایش می‌باشد. سلول‌های دندربیتیک تیموس دارای شاخص‌های سطحی سلول‌های لنفوئیدی شامل، CD2، CD4، CD8، CD25، CD45RO و سلول‌های دندربیتیک تیموسی در موش ۳ تا ۱۰ روز است [۲]. سلول‌های دندربیتیک و سلول‌های اپی‌تیال تیموس موش و انسان CD205 را پیوسته بیان می‌کنند [۳۷]. در انسان سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی و سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید در تیموس حضور دارند. سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی تیموس CD45RA را بیان می‌نمایند. سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید CD45RO را بیان می‌نمایند. سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی تیموس از دو زیررده CD14⁺ و CD14⁻ تشکیل شده‌اند [۳۸، ۳۹].

سلول‌های دندربیتیک غدد لنفاوی

غدد لنفاوی موش دارای سه زیر گروه از سلول‌های

سلول‌های دندربیتیک خون محیطی

در انسان سلول‌های دندربیتیک خون به طور طبیعی ۰/۱۵ تا ۰/۷ درصد سلول‌های تک هسته‌ای خون یا ۳ تا ۷ میلیون سلول در هر لیتر را شامل می‌شوند. با استفاده از لکوفرز خون و گزینش مثبت یا منفی می‌توان در حدود ۱ تا ۱۰ میلیون از این سلول‌ها را از خون انسان جدا ساخت [۱۹]. بیشتر سلول‌های دندربیتیک خون موش سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید می‌باشند [۲]. از خون هر موش می‌توان ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ سلول دندربیتیک CD11c^{high} را جدا نمود. به علت حجم کم خون موش جداسازی سلول‌های دندربیتیک از خون یا تولید آنها از مونوسیت‌های خون موش کار متداولی نمی‌باشد [۳۴].

سلول‌های دندربیتیک طحال

سلول‌های دندربیتیک موش یک روز پس از تولد در طحال قابل شناسایی می‌باشند. تعداد این سلول‌ها پس از ۵ هفته از تولد موش به تعداد آن در موش بالغ می‌رسد. در طحال موش یک‌روزه سلول‌های دندربیتیک CD8⁻/CD205⁻ اندک می‌باشند، در حالی که سلول‌های دندربیتیک دارای شاخص CD8⁻/CD205⁺ فراوانند. پس از گذشت سه هفته از تولد موش، سلول‌های دندربیتیک CD8⁻/CD205⁺ ناپدید شده و بیشتر سلول‌های دندربیتیک رایج را سلول‌های دندربیتیک CD8⁺/CD205⁺ تشکیل می‌دهند. از هفته ششم پس از تولد، همانند موش بالغ، طحال دارای سلول‌های CD205⁻/CD8⁻ و سلول‌های CD205⁺/CD8⁺ است. این دگرگونی‌های فنوتابیپی سبب شده که تصویر شود سلول‌های دندربیتیک CD8⁺/CD205⁺ از بلوغ سلول‌های دندربیتیک CD8⁻/CD205⁺ ایجاد می‌گردد [۷]. سلول‌های دندربیتیک ۱ تا ۳ درصد سلول‌های طحال موش را تشکیل می‌دهند. از طحال موش می‌توان تا ۱۰^۶ سلول دندربیتیک جدا ساخت [۳۵، ۳۶]. ۸۰ درصد سلول‌های دندربیتیک طحالی، سلول‌های دندربیتیک رایج و ۲۰ درصد سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید می‌باشند. سه زیررده از سلول‌های دندربیتیک رایج شامل سلول‌های دندربیتیک CD4⁻/CD8⁺، CD4⁺/CD8⁻ و CD4⁻/CD8⁻ در طحال وجود دارند. ۵۰ درصد سلول‌های دندربیتیک رایج طحال را سلول‌های دندربیتیک CD4⁺/CD8⁻، ۲۵ درصد را سلول‌های دندربیتیک CD4⁻/CD8⁺ و ۲۵ درصد را سلول‌های دندربیتیک CD4⁻/CD8⁻ تشکیل می‌دهند. سلول‌های دندربیتیک پلاسما‌سیتوئید در طحال نیز بر اساس بیان شاخص سطحی CD4 و CD8 به چهار دسته تقسیم می‌شوند. زیر رده سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید شامل ۷ درصد CD8⁺/CD4⁻، ۲۰ درصد CD8⁻/CD4⁺ و ۲۰ درصد CD8⁻/CD4⁻ می‌باشند.

زياد بيان می‌کنند. سه زيررده از سلول‌های دندريتیک در پوست انسان کشف شده است. اين سه زيررده شامل سلول‌های لانگرهاں، سلول‌های دندريتیک پوستی $CD1a^+$ و سلول‌های دندريتیک $CD1a^+$ $CD14^+$ می‌باشد [۲۴]. سلول‌های دندريتیک از سلول‌های دندريتیک $CD1a^-$ $CD11b^-$ $CD103^+$ $CD80^+$ $CD40^+$ $MHC-II^+$ $CD86^+$ $CD83^+$ $CD86^+$ $CD1a^{high}$ می‌باشند [۴۱].

سلول‌های دندريتیک روده

در روده موش زير رده‌های متنوعی از سلول‌های دندريتیک وجود دارند. سلول‌های دندريتیک $CD11c^{high}/CD11c^{low}$ $CD11c^{high}/CD103^+$ $CD11c^{high}/TLR5^+$ $CD11c^{high}/CD103^+$ در روده موش می‌باشند. سلول‌های دندريتیک $CD11c^{high}/CD103^+$ با تولید $TGF-\beta$ و ريتنيک اسید (متابوليت ويتامين A) سبب القاء سلول‌های T تنظيمي و تعديل سيستم ايمني در روده كوچك می‌گردد [۴۲]. در مقايسه با سلول‌های دندريتیک $TLR5^+/CD11c^{high}/CD103^+$. سلول‌های دندريتیک $CD11b^+/CD11c^{high}$ با فعال نمودن سلول‌های TH17 سبب ايجاد پاسخ‌های ايمني در روده كوچك می‌شوند [۳۶]. در انسان سلول‌های دندريتیک روده با توليد ايتربولوكين ۱۰ و عدم توليد ايتربولوكين ۱۲ سبب حفظ تحمل ايمني در دستگاه گوارش می‌شوند. در انسان نيز سلول‌های دندريتیک $CD103^+$ در روده وجود دارند [۴۳].

نقش زيررده سلول‌های دندريتیک در ايجاد پاسخ‌های ايمني سلول‌های دندريتیک از مهمترین سلول‌های ايمني ذاتي می‌باشند. سلول‌های دندريتیک نابالغ پس از جذب آنتيژن در بافت‌های محبيطي، در حين پردازش آنتيژن به تدریج بالغ شده و به غدد لنفاوي منطقه‌اي مهاجرت نموده، آنتيژن را در غدد لنفاوي به سلول‌های T بکر عرضه می‌نمایند. در واقع سلول‌های دندريتیک بالغ به عنوان يك ادجوانات طبیعی عمل نموده، سبب فعال شدن ايمني اكتسابي می‌گردد [۱۲]. سلول‌های دندريتیک با توليد مقادير فراوان سايتوكاين هاي مانند ايتربولوكين ۱۲ و ايتربورون آلفا و هم‌چنين عرضه مولکول‌های كمک محرك به عنوان يك واسطه اثرگذار بين سистем ايمني ذاتي و اكتسابي ايقاع نقش می‌نمایند. از ديگر ويزگي‌های اين سلول‌ها می‌توان به عرضه متقاطع آنتيژن به سلول‌های $TCD8^+$ اشاره نمود. بهمين علت است که سلول‌های دندريتیک در مقايسه با ديگر سلول‌های عرضه کننده آنتيژن به عنوان قدرتمدترین سلول‌های عرضه کننده آنتيژن به سلول‌های T بکر شناخته می‌شوند [۴۴]. بسته به زيررده سلول‌های دندريتیک،

دندريتیک می‌باشند که از مسیر رگ‌های لنفاوي وارد اين غدد می‌شوند. گروه اول از بلوغ سلول‌های دندريتیک بين بافتی به وجود می‌آيند: اين سلول‌ها، $CD11b^+$ $CD8^-/CD4^-$ $CD11b^-$ $CD205$ بوده، مقدار متosteطي از $CD11b^+$ بوده ميزان بالايی از $CD11b^-$ $CD80$ ، $CD40$ ، $MHC-II$ ، $CD86$ و لانگرين را بيان می‌کنند [۱۱]. در غدد لنفاوي نيز تعداد متosteطي از سلول‌های دندريتیک $CD8^+/CD4^-$ $CD205^+$ $CD80$ ، $CD40$ و $CD11b^-$ وجود دارند [۳]. نيمه عمر سلول‌های دندريتیک غدد لنفاوي در موش ۳ تا ۱۲ روز است [۲]. در انسان سلول‌های دندريتیک غدد لنفاوي شامل سه زير رده: سلول‌های دندريتیک $CD83^{low}/CD86^+/CD1a^-$ ، سلول‌های دندريتیک $CD83^{+}/CD86^+/CD1a^+$ و سلول‌های دندريتیک $CD83^{+}/CD86^+/CD1a^{high}$ می‌باشند [۴۰].

سلول‌های دندريتیک پوست

سلول‌های لانگرهاں نوعی از سلول‌های دندريتیک ساكن در پوست می‌باشند. نيمه عمر اين سلول‌ها ۲۱ روز است [۲]. سلول‌های لانگرهاں به صورت دائمي مولکول‌های MHC-II، لكتين و لانگرين را بيان می‌کنند. لانگرين تنها ويزه سلول‌های لانگرهاں نيست بلکه لانگرين به ميزان کم روی سلول‌های دندريتیک $CD8^+$ موش و همچنین در گروهي از سلول‌های دندريتیک ريه و پوست بيان می‌شود. سلول‌های دندريتیک بين بافتی و بيان کننده لانگرين، ميزان کمي از $CD11b$ $CD103$ و $CD11b$ E روی سلول‌های اپيتيلياست است را بيان می‌کنند. ليگاند كادهرين M-CSF يك سايتوكاين كليدي برای رشد ماکروفازها و سلول‌های لانگرهاں می‌باشد. اين سايتوكاين بوسيله سلول‌های اندوتيليا، سلول‌های استرومالي، استئوبلاست و ماکروفازها توليد می‌شود و مانند ليگاند Flt3 در حالت طبيعی و التهاب در سرم قابل اندازه‌گيري است [۴۱، ۳]. $TGF-\beta$ برای بقاء سلول‌های لانگرهاں ضروري است، به صورتی که در موش‌های فاقد $TGF-\beta$ سلول‌های لانگرهاں وجود ندارند. كراتينوسايت‌های پوست منبع $TGF-\beta$ جهت رشد سلول‌های لانگرهاں می‌باشند [۱۱، ۲]. ۲ تا ۳ درصد سلول‌های لانگرهاں در برابر پرتسوده‌ي مقاومت می‌کنند و ويزگي خود تتجديشوندگي داشته، به طوري که احتمال می‌دهند در پوست سلول‌های مادری وجود دارند که سبب ساخت سلول‌های لانگرهاں می‌شوند [۳، ۲]. سلول‌های لانگرهاں پذيرنده IgG و همچنین مولکول‌های لازم جهت تحرير سلول‌های T مانند $MHC-II$ و مولکول‌های كمک محرك را به ميزان

سبب تولید ایترلوکین ۱۲ و ایجاد پاسخ ایمنی نوع ۱ و تحریک با لیپوپلی‌ساکارید باکتری پورفیروموناس ژنژیوالیس سبب کاهش تولید ایترلوکین ۱۲ و القاء پاسخ ایمنی نوع ۲ می‌شوند. شایان توجه است که سلول‌های دندریتیک میلوبیتی ایجاد شده از کشت مونوцит انسانی نیز مانند سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ موشی سبب ایجاد پاسخ ایمنی نوع ۱ می‌شوند [۵۴، ۶۳، ۱]. دسته CD4⁻ دیگری از سلول‌های دندریتیک رایج، سلول‌های دندریتیک $CD4^-/CD8^-$ می‌باشند؛ این سلول‌ها در حضور ایترلوکین ۴، ایترلوکین ۱۲ و ایترلوکین ۱۸ مقادیر فراوانی ایترفرون گاما تولید می‌کنند. این سلول‌ها نسبت به سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ ، سبب تولید ایترفرون گاما، GM-CSF، ایترلوکین ۲ و ایترلوکین ۳ بیشتری توسط سلول‌های $TCD4^+$ و $TCD8^+$ می‌شوند. دیگر گروه از سلول‌های دندریتیک رایج، سلول‌های دندریتیک $CD4^+$ می‌باشند؛ این سلول‌ها سایتوکاین‌های التهابی شامل راتنیس، Mip-3 α و Mip-3 β را تولید می‌کنند، اما قدرت عرضه متقاطع آنتی‌ژن به سلول‌های $TCD8^+$ در آنها محدود می‌باشد. در مقایسه با سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ ، سلول‌های دندریتیک $CD4^+$ سبب ایجاد پاسخ‌های ایمنی نوع دوم می‌گردند [۵۳، ۵۲، ۶۴، ۳]. گروه دیگری از سلول‌های دندریتیک، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید می‌باشند. این سلول‌ها ایترفرون‌های نوع یک شامل ایترفرون‌های آلفا، بتا، لامبدا و تاو را تولید می‌کنند. سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید با تولید مقادیر فراوان ایترفرون آلفا باعث القاء سلول‌های T تولید کننده ایترلوکین ۱۰ و ایترفرون گاما می‌گردند و سبب ایجاد پاسخ‌های ایمنی شبیه پاسخ‌های ایمنی نوع ۱ می‌شوند [۲۶، ۲۲، ۱]. سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید پس از برخورد با آنتی‌ژن‌های ویروسی به سرعت شروع به تولید ایترفرون‌های نوع ۱ می‌نمایند؛ به صورتی که در عرض ۲۴ ساعت پس از برخورد با آنتی‌ژن، $1-2 \text{ pg/ml}$ ایترفرون نوع ۱ می‌سازند که می‌تواند ۱۰۰۰ تا 10000 برابر بیشتر از دیگر سلول‌های خونی باشد. ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از تحریک، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید بالغ می‌شوند [۲۶]. جالب آنکه سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید در حضور CPG باکتریایی سبب تولید ایترلوکین ۱۲ توسط سلول‌های دندریتیک رایج می‌شوند. مولکول CPG سبب القاء بیان ایترلوکین ۱۵ توسط سلول‌های CD40 دندریتیک رایج می‌گردد. ایترلوکین ۱۵ سبب افزایش بیان CD40 لیگاند بر روی سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید می‌شود. لیگاند CD40 سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید نیز با اتصال به CD40 سلول‌های دندریتیک رایج سبب القاء ایترلوکین ۱۲ توسط سلول‌های دندریتیک رایج می‌شود [۵۵، ۵۱]. در موش برخی از

میزان بلوغ آنها و محیط سایتوکاینی عرضه آنتی‌ژن، این سلول‌ها می‌توانند سبب ایجاد تحمل ایمنی و یا القاء پاسخ‌های ایمنی شوند [۹۸]. در رابطه با ایجاد پاسخ‌های ایمنی سه دیدگاه مطرح شده است: در دیدگاه نخست سلول‌های دندریتیک ابتدا به سلول‌های تولید کننده ایترلوکین ۱۲ تبدیل شده، پس از فعال‌سازی سلول‌های TH1 به سلول‌های دندریتیک فعال کننده سلول‌های TH2 سوق پیدا می‌کنند. در دیدگاه دوم سلول‌های دندریتیک نبالغ از ابتدا به دو دسته سلول‌های دندریتیک بالغ فعال کننده سلول‌های TH1 و سلول‌های دندریتیک بالغ فعال کننده سلول‌های TH2 تبدیل می‌گردند. در دیدگاه سوم سلول‌های دندریتیک بالغ بسته به نوع میکروب، محیط سایتوکاینی و زیرپرده سلول‌های دندریتیک پاسخ ایمنی نوع ۱ یا ۲ را ایجاد می‌نماید [۴۵، ۱۱]. برای ایجاد پاسخ ایمنی، سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌های محیطی برداشت نموده و ضمن مهاجرت بالغ شده و آنها را در غدد لنفاوی به سلول‌های T بکر عرضه می‌کنند. پذیرنده‌های شبه تول (Toll Like Receptors: TLRs) اصلی‌ترین پذیرنده‌های غشایی سلول‌های دندریتیک می‌باشند که سبب فعال شدن این سلول‌ها می‌گردند. این پذیرنده‌ها انواع متفاوتی دارند و آنتی‌ژن‌های متنوع میکروب‌های درون و برون سلولی را شناسایی می‌نمایند. در موش سلول‌های دندریتیک رایج و پلاسماسیتوئید بیشتر پذیرنده‌های شبه تول را بیان می‌کنند [۶]. در انسان سلول‌های دندریتیک نبالغ میلوبیتی بیشتر پذیرنده‌های شبه تول را به غیر از TLR7 و TLR9 بیان می‌نمایند. همچنین، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید انسانی TLR6، TLR7، TLR8، TLR9 و TLR10 را بیان می‌کنند [۲۶]. سلول‌های دندریتیک بالغ شاخص-های CD83، CD80، CD40، MHC-II، CD86 و CD40L را به میزان زیادی در سطح خود بیان می‌نمایند؛ این مولکول‌ها جهت فعال-سازی سلول‌های T ضروری می‌باشند [۴۷، ۴۶، ۱]. سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید سبب ایجاد ایترلوکین ۶، ایترلوکین ۱۲ و مقدار کمی ایترفرون آلفا و بتا و کموکاین‌ها شامل راتنیس، TNF- α و Mip-1 α/β را تولید می-کنند. این سلول‌ها در عرضه متقاطع آنتی‌ژن به سلول‌های CD8⁺ سلول‌های دندریتیک رایج پاسخ‌های ایمنی نوع ۱ را القاء می‌کنند [۴۸، ۴۶، ۱]. سلول‌های دندریتیک زیادی CD8⁺ مقدار زیادی ایترلوکین ۶، ایترلوکین ۱۲ و مقدار کمی ایترفرون آلفا و بتا و کموکاین‌ها شامل راتنیس، TNF- α و Mip-1 α/β را تولید می-کنند. این سلول‌ها در عرضه متقاطع آنتی‌ژن به سلول‌های TCD8⁺ از دیگر سلول‌های دندریتیک توانمندتر می‌باشند [۴۹-۵۳، ۶۴، ۳]. جالب آنکه نوع میکروب در تولید سایتوکاین و تعیین نوع پاسخ ایمنی توسط این سلول‌ها موثر است؛ به صورتی که تحریک سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ با لیپوپلی‌ساکارید باکتری اشرشیاکولی

تولید سلول‌های دندربیتیک از مغز استخوان در موش در آزمایشگاه سلول‌های دندربیتیک موشی با استفاده از محیط سایتوکاینی مناسب از پیش‌سازهای مغز استخوان قابل تولید می‌باشد. تولید سلول‌های دندربیتیک از مغز استخوان نیاز به مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها شامل سلول بینیادی (SCF)، ایترلوکین ۳، ایترلوکین ۶ و لیگاند FcR⁺ دارد؛ به این مجموعه ایترلوکین ۴ و GM-CSF نیز برای القاء تمایز اضافه می‌گردد. سلول‌های مغز استخوان ظرفیت تولید مونوپلیت‌ها، گرانولوسیت‌ها و سلول‌های دندربیتیک را در حضور GM-CSF دارند [۱۹-۶۳]. سلول‌های دندربیتیک تولید شده از پیش‌سازهای CD34⁺ مغز استخوان CD11c⁺, CD14⁺, HLA-DR⁺ می‌باشند. در صد بیشتری از سلول‌های دندربیتیک تولید شده از مغز استخوان نسبت به سلول‌های دندربیتیک تولید شده از مونوپلیت‌های خون CD1a⁺ را بیان می‌کنند. همچنین، این سلول‌ها نسبت به سلول‌های دندربیتیک ایجاد شده از مونوپلیت‌های خون در فعال‌سازی سلول‌های TCD8⁺ اختصاصی آنتی‌ژن توانمندتر می‌باشند [۱۹]. با به کار بردن لیگاند FcR⁺، ۶۰ تا ۱۰۰ میلیون سلول دندربیتیک از کشت مغز استخوان یک موش قابل تولید می‌باشد. تعداد سلول‌های دندربیتیک رایج کشت با حضور CD8⁺ جدا شده از مغز استخوان موش در محیط ایترلوکین ۳۳ می‌تواند با افزایش بیان CD40، CD80 و OX40 سبب بلوغ سلول‌های دندربیتیک ساخته شده از مغز استخوان گردد [۶۴-۶۶].

بحث

درمان سرطان به عنوان یکی از مهمترین علل مرگ و میر در جهان با مشکلات زیادی روبرو می‌باشد. تومورها را می‌توان با روش‌های رایج درمانی مانند جراحی، شیمی درمانی و پرتو درمانی از بین برد. اما در بیشتر مواقع مدتی پس از درمان، سرطان دوباره عود می‌نماید. احتمالاً علت بازگشت بیماری، باقی ماندن تعداد اندکی از سلول‌های سرطانی می‌باشد که در برابر درمان مقاومت نموده‌اند. به این پدیده حداقل بیماری باقی مانده (minimal residual disease) گفته می‌شود. واقعیت آن است که درمان‌های رایج، بیشتر سلول‌های در حال تکثیر را از بین می‌برند و سلول‌های سرطانی با تکثیر کم و یا بدون تکثیر در مقابل این گونه درمان‌ها مقاومت می‌نمایند [۶۷، ۶۹]. به این سلول‌های مقاوم به درمان سلول‌های بنیادی سرطان (cancer stem cells) گفته می‌شود [۱۳، ۷۰]. سلول‌های بنیادی سرطان دارای پمپ‌هایی هستند که داروهای ضد سرطانی را به بیرون سلول پمپ می‌کنند. این سلول-

سلول‌های B آنتی‌ژن‌های سطحی ویژه سلول‌های دندربیتیک پلاسماسایتوئید مانند PDCA1 را بیان می‌کنند؛ این سلول‌ها HSV-1 LPS و تحریک با CPG، IDO می‌سازند [۵۶].

تولید سلول‌های دندربیتیک از مونوپلیت در انسان رایج ترین روش برای بدست آوردن سلول‌های دندربیتیک در انسان، تولید آن از مونوپلیت‌های CD14⁺ خون محیطی است. کشت مونوپلیت‌های CD14⁺ و سلول‌های تک هسته‌ای چسبنده، GM-CSF به پلاستیک به مدت ۷ روز در محیط حاوی ایترلوکین ۴، TNF-α، ایترلوکین ۱۳ عمومی ترین روش تولید سلول‌های دندربیتیک می‌باشد. با این روش می‌توان از مونوپلیت‌های محصول لکوفرخ خون تعداد زیادی سلول‌های دندربیتیک مناسب (تا ۱ میلیارد سلول) برای کاربردهای بالینی به دست آورد. مونوپلیت‌ها CD14⁺ در مجاورت ایترلوکین ۴ و GM-CSF به سلول‌های دندربیتیک نابالغ تبدیل می‌گردند [۵۶، ۳۲، ۱۹]. تحریک سلول‌های دندربیتیک نابالغ با TNF-α، لیگاند CD40 و آگوپلیت‌های TLR مانند dsRNA، CPG و سبب بالغ شدن آنها می‌گردد. سلول‌های دندربیتیک بالغ CD14⁺, CD11c⁺, CD86, CD80, CD40 و CD83⁺ CD209⁺ MHC-II در آنها افزایش می‌یابد [۵۹]. همچنین، کشت مونوپلیت‌های خون انسان با M-CSF سبب ایجاد ماکروفاکس می‌گردد. مونوپلیت‌های خون از رگ‌ها به بافت کلائزن زیر رگ رفته در مجاورت GM-CSF تولید شده توسط سلول‌های اندوتیال عروقی به سلول‌های دندربیتیک تبدیل گشته، به بافت‌های لنفاوی می‌روند [۳]. سلول‌های دندربیتیک ساخته شده از مونوپلیت ایترلوکین ۱۲، ایترلوکین ۶ و TNF-α را می‌سازند [۲۲]. سلول‌های دندربیتیک ساخته شده از مونوپلیت‌های خون انسان CD205 را بیان می‌نمایند. این مولکول در برداشت، پردازش و عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندربیتیک نقش ایفا می‌کند [۶۰]. با اینکه CD205 به میزان زیاد در سطح سلول‌های دندربیتیک نابالغ بیان می‌شود (CD205^{high})، اما از شاخص‌های بلوغ سلول‌های دندربیتیک محسوب می‌شود. میزان بیان CD205 پس از بلوغ سلول‌های دندربیتیک بسیار زیاد (CD205^{very high}) می‌شود. در خون انسان لنفوپلیت‌های CD205^{low} T، لنفوپلیت‌های B CD205^{int} و مونوپلیت‌ها CD205^{high} می‌باشند. همچنین، نوتروفیل‌ها، انوزنوفیل‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی خون محیطی انسان نیز به میزان کمی CD205 را بیان می‌کنند [۳۷].

پاسخ ایمنی نوع ۱ در موش باید هر دو زیررده سلول‌های دندربیتیک شامل سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید و رایج حضور داشته باشدند تا با برهمنکنش و ایجاد یک شبکه سایتوکاینی پاسخ شبیه‌تری به سلول‌های دندربیتیک میلوئید انسانی ایجاد کنند. همان‌طور که گفته شد در طحال و مغز استخوان هر دو رده قابل جداسازی و یا تولید می‌باشند. بیشتر سلول‌های دندربیتیک طحال نابالغ می‌باشند. کشت سلول‌های دندربیتیک $CD8^+$ با آنتی‌ژن توموری سبب بالغ شدن آن می‌شود. در نتیجه جهت سلول درمانی تومور موشی بهتر است از سلول‌های دندربیتیک رایج $CD8^+$ بالغ شده با آنتی‌ژن توموری استفاده شود تا پاسخ‌های ایمنی سلولی ایجاد شود [۴]. در انسان برای تهیه واکسن سلول دندربیتیک می‌باشد این سلول‌ها به صورت اتولوگ از خود فرد دریافت و یا تولید شوند؛ زیرا سلول‌های دندربیتیک بیگانه بسرعت توسعه سیستم ایمنی تخریب می‌شوند. همان‌طور که گفته شد زیررده‌های سلول‌های دندربیتیک در مراحل مختلف بلوغ و در محیط‌های متنوع باقی و با حضور آنتی‌ژن‌های گوناگون پاسخ‌های ایمنی متفاوتی را القاء می‌نمایند. دو منبع برای جداسازی و تولید سلول دندربیتیک در انسان موجود است [۷۲]. نخستین راه تولید سلول‌های دندربیتیک از مونوپویتیک پلاسماسیتوئید و میلوئیدی از خون محیطی سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید و میلوئیدی از خون محیطی است. به صورت معمول به علت اینکه کمتر از یک درصد سلول‌های خون محیطی را سلول‌های دندربیتیک پلاسماسیتوئید و میلوئیدی شامل می‌شوند، استفاده از آنها رایج نیست [۷۳]. مونوپویتیک‌ها حدود ۱۰ درصد کل سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسان را شامل می‌شوند. در نتیجه بدست آوردن آنها با لکوفرز عملی تر می‌باشد. در ضمن به علت استفاده از محیط سایتوکاینی غنی عمر این سلول‌ها بیشتر بوده، انجام آزمایشات تکمیلی بهتر قابل انجام می‌باشد. به همین علت برای ایمنی درمانی سرطان در انسان با واکسن سلول‌های دندربیتیک معمولاً از سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی مشتق شده از مونوپویتیک می‌شود [۷۴]. این سلول‌ها سبب القاء پاسخ‌های ایمنی سلولی می‌شوند و منبع تولید فراوان ایترولوکین ۱۲ می‌باشند. سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی می‌باشد در هنگام بارگذاری آنتی‌ژن توموری نابالغ باشدند تا بتوانند بیشترین آنتی‌ژن توموری را برداشت نمایند. همچنین، در واکسن سلول دندربیتیک می‌باشد از سلول‌های بالغ استفاده نمود؛ زیرا سلول‌های دندربیتیک بالغ با بیان میزان بالای مولکول‌های MHC و MOLKOL‌های کمک محرک شامل CD40، CD80، CD40L و CD86 در فعال‌سازی سلول‌های T بکر و تولید سلول‌های T سایتوکسیک اختصاصی تومور توانمندتر می‌باشند. ضمن آنکه اگر آنتی‌ژن

ها تکثیر کمی داشته و از لحاظ فنوتیپی نیز از دیگر سلول‌های توموری قابل تمایز می‌باشند. در نتیجه پس از حذف سلول‌های توموری جهت جلوگیری از بازگشت سرطان می‌باشد سلول‌های بنیادی سرطان به عنوان حداقل بیماری باقی مانده ریشه کن گرددند. یکی از روش‌های ریشه کن نمودن این سلول‌ها، فعال‌سازی ایمنی سلولی است. سلول‌های T سایتوکسیک اصلی ترین سلول‌های ایمنی سلولی می‌باشند. این سلول‌ها به صورتی تربیت شده‌اند که با شناسایی پیتیدهای توموری بر روی مولکول‌های MHC-I سلول هدف را تخریب می‌نمایند. سلول‌های دندربیتیک پس از دریافت و پردازش آنتی‌ژن توموری در حین مهاجرت به غدد لنفاوی بالغ شده و پیتیدهای توموری را به سلول‌های T بکر عرضه می‌نمایند. سلول‌های T بکر فعال شده تکثیر می‌باشد و به سلول‌های سایتوکسیک اختصاصی تومور تبدیل می‌گردد. برای سلول درمانی تومور با شیوه‌های زیادی می‌توان سلول‌های دندربیتیک نابالغ را با آنتی‌ژن توموری بارگذاری نمود و پس از بالغ شدن به عنوان واکسن سلول دندربیتیک به کار برد. برای نمونه می‌توان سلول‌های دندربیتیک را با عصاره سلول‌های توموری، mRNA تام سلول‌های توموری و یا سلول‌های توموری آپوپتوز شده مجاور ساخت. در برخی موارد سلول‌های دندربیتیک با سلول توموری با روش الکتروپوریشن هیبرید می‌گرددند. سلول‌های هیبرید دارای ویژگی مشترکی از سلول‌های دندربیتیک و سلول‌های توموری بوده آنتی‌ژن توموری و مولکول‌های کمک محرک را هم‌زمان به سلول‌های T عرضه می‌کنند [۷۱]. همچنین، ممکن است ناقلل‌های ویروسی و یا پلاسمیدی که دارای ژن اختصاصی توموری است را به درون سلول‌های دندربیتیک منتقل نمایند. در نهایت سلول‌های دندربیتیک بارگذاری شده با آنتی‌ژن توموری به بدن فرد به عنوان واکسن سلول دندربیتیک تزریق می‌گردد. این سلول‌ها به غدد لنفاوی رفته سلول‌های T سایتوکسیک اختصاصی تومور را القاء می‌نمایند [۱۹، ۱۲]. قبل از استفاده از واکسن سلول دندربیتیک در درمان سرطان انسانی می‌باشد این واکسن در محیط برون‌تنی و درون‌تنی مورد بررسی قرار گیرد. در ابتدا این واکسن‌ها در محیط کشت، مدل موشی، مدل حیوانی نزدیک به انسان مانند میمون مورد آزمون قرار گرفته و در پایان وارد مراحل کارآزمایی بالینی می‌شوند. در مدل حیوانی باید زیررده سلول دندربیتیک که مورد استفاده قرار می‌گیرد مانند سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی انسانی سبب القاء ایمنی سلولی گردد. معادل سلول‌های دندربیتیک میلوئیدی در موش، سلول‌های دندربیتیک رایج $CD8^+$ است. این سلول‌ها از طحال و یا مغز استخوان موش قابل جداسازی و تولید می‌باشند [۶۴، ۲۲]. اگرچه اخیرا مطرح شده است که جهت ایجاد

شود، توجه ویژه‌ای نمود. بهمین علت برای ریشه‌کن نمودن سلول‌های باقیمانده توموری که سبب بازگشت سرطان می‌شوند، استفاده از سلول‌های دندریتیک میلوئیدی تولید شده از مونوپلی خونی انسان و سلول‌های دندریتیک رایج $CD8^+$ موشی بارگذاری شده با آنتی‌ژن توموری پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسنده‌گان این مقاله از جناب آفای دکتر محمود بزرگمهر جهت همکاری در نگارش این مقاله صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند. شایان توجه می‌باشد این مقاله برگرفته از سمینار دوره دانشجویی می‌باشد.

توسط سلول‌های دندریتیک نابالغ عرضه شود، ممکن است سبب ایجاد تحمل در سلول T یا القاء سلول T تنظیمی اختصاصی تومور و در نتیجه سرکوب پاسخ‌های ایمنی شود [۱۹، ۷۵]. بهمین دلیل ابتدا این سلول‌ها با آنتی‌ژن توموری بالغ شده به عنوان واکسن سلول دندریتیک در سلول درمانی تومور به کار می‌روند.

نتیجه‌گیری

با توجه به تنوع زیرده سلول‌های دندریتیک هنگام استفاده از این سلول‌ها به عنوان واکسن سلول دندریتیک در درمان سرطان می‌باشد منشاء، زیرده، میزان بلوغ، روش تولید و یا جداسازی سلول‌ها و همچنین ریزمحیطی که در آن عرضه آنتی‌ژن صورت می‌گیرد و نوع پاسخ‌های ایمنی که توسط آنها ایجاد می-

References:

- [1] Rothenfusser S, Tuma E, Endres S, Hartmann G. Plasmacytoid dendritic cells: the key to CpG. *Hum Immunol* 2002; 63(12): 1111-9.
- [2] Merad M, Manz MG. Dendritic cell homeostasis. *Blood* 2009; 113(15): 3418-27.
- [3] Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(3): 151-61.
- [4] Hochrein H, Shortman K, Vremec D, Scott B, Hertzog P, O'Keeffe M. Differential production of IL-12, IFN-alpha, and IFN-gamma by mouse dendritic cell subsets. *J Immunol* 2001; 166(9): 5448-55.
- [5] Mittag D, Proietto AI, Loudovaris T, Mannering SI, Vremec D, Shortman K, et al. Human dendritic cell subsets from spleen and blood are similar in phenotype and function but modified by donor health status. *J Immunol* 2011; 186(11): 6207-17.
- [6] Hochrein H, O'Keeffe M. Dendritic cell subsets and toll-like receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2008 (183):153-79.
- [7] Wu L, Liu YJ. Development of dendritic-cell lineages. *Immunity* 2007; 26(6): 741-50.
- [8] Naderi N, Pourfathollah AA, Alimoghaddam K, Moazzeni SM. Cord blood dendritic cells prevent the differentiation of naive T-helper cells towards Th1 irrespective of their subtype. *Clin Exp Med* 2009; 9(1): 29-36.
- [9] Zarnani AH, Moazzeni SM, Shokri F, Salehnia M, Dokouhaki P, Ghods R, et al. Microenvironment of the feto-maternal interface protects the semiallogenic fetus through its immunomodulatory activity on dendritic cells. *Fertil Steril* 2008; 90(3): 781-8.
- [10] Nencioni A, Grunebach F, Schmidt SM, Muller MR, Boy D, Patrone F, et al. The use of dendritic cells in cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65(3): 191-9.
- [11] Reis e Sousa C. Dendritic cells in a mature age. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(6): 476-83.
12. Bergman PJ. Cancer immunotherapy. *Top Companion Anim Med* 2009; 24(3): 130-6.
- [13] Mannelli G, Gallo O. Cancer stem cells hypothesis and stem cells in head and neck cancers. *Cancer Treat Rev* 2012; 38(5): 515-39.
- [14] Ma Y, Shurin GV, Gutkin DW, Shurin MR. Tumor associated regulatory dendritic cells. *Semin Cancer Biol* 2012; 22(4): 298-306.
- [15] Joshi MD, Unger WJ, Storm G, Van Kooyk Y, Mastrobattista E. Targeting tumor antigens to dendritic cells using particulate carriers. *J Control Release* 2012; 161(1): 25-37.
- [16] Imhof M, Karas I, Gomez I, Eger A, Imhof M. Interaction of tumor cells with the immune system: implications for dendritic cell therapy and cancer progression. *Drug Discov Today* 2013; 18(1-2): 35-42.
- [17] Kumagai Y, Takeuchi O, Akira S. TLR9 as a key receptor for the recognition of DNA. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60(7): 795-804.
- [18] Billiau A, Matthys P. Interferon-gamma: a historical perspective. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20(2): 97-113.
- [19] Osada T, Clay TM, Woo CY, Morse MA, Lyerly HK. Dendritic cell-based immunotherapy. *Int Rev Immunol* 2006; 25(5-6): 377-413.
- [20] Bogunovic M, Ginhoux F, Helft J, Shang L, Hashimoto D, Greter M, et al. Origin of the lamina propria dendritic cell network. *Immunity* 2009; 31(3): 513-25.
- [21] Breckpot K, Escors D. Dendritic Cells for Active Anti-cancer Immunotherapy: Targeting Activation Pathways Through Genetic Modification. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2009; 9(4): 328-43.

- [22] Yang GX, Lian ZX, Kikuchi K, Moritoki Y, Ansari AA, Liu YJ, et al. Plasmacytoid dendritic cells of different origins have distinct characteristics and function: studies of lymphoid progenitors versus myeloid progenitors. *J Immunol* 2005; 175(11): 7281-7.
- [23] Naik S, Vremec D, Wu L, O'Keeffe M, Shortman K. CD8alpha⁺ mouse spleen dendritic cells do not originate from the CD8alpha- dendritic cell subset. *Blood*. 2003; 102(2): 601-4.
- [24] Segura E, Valladeau-Guilemond J, Donnadieu MH, Sastre-Garau X, Soumelis V, Amigorena S. Characterization of resident and migratory dendritic cells in human lymph nodes. *J Exp Med* 2012; 209(4): 653-60.
- [25] Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J Leukoc Biol* 2007; 82(2): 244-52.
- [26] Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 275-306.
- [27] Duncan C, Roddie H. Dendritic cell vaccines in acute leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21(3): 521-41.
- [28] Agis H, Beil WJ, Bankl HC, Fureder W, Sperr WR, Ghannadan M, et al. Mast cell-lineage versus basophil lineage involvement in myeloproliferative and myelodysplastic syndromes: diagnostic role of cell-immunophenotyping. *Leuk Lymphoma* 1996; 22(3-4): 187-204.
- [29] Han X, Jorgensen JL, Brahmandam A, Schlette E, Huh YO, Shi Y, et al. Immunophenotypic study of basophils by multiparameter flow cytometry. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(5): 813-9.
- [30] Fujimoto K, Karuppuchamy T, Takemura N, Shimohigoshi M, Machida T, Haseda Y, et al. A New Subset of CD103+CD8{alpha}+ Dendritic Cells in the Small Intestine Expresses TLR3, TLR7, and TLR9 and Induces Th1 Response and CTL Activity. *J Immunol* 2011; 186(11): 6287-95.
- [31] Zarnani AH, Moazzeni SM, Shokri F, Salehnia M, Jeddi-Tehrani M. Kinetics of murine decidual dendritic cells. *Reproduction* 2007; 133(1): 275-83.
- [32] Jacobs B, Wuttke M, Papewalis C, Seissler J, Schott M. Dendritic cell subtypes and in vitro generation of dendritic cells. *Horm Metab Res* 2008; 40(2): 99-107.
- [33] Naik SH, Corcoran LM, Wu L. Development of murine plasmacytoid dendritic cell subsets. *Immunol Cell Biol* 2005; 83(5): 563-70.
- [34] Bonasio R, von Andrian UH. Generation, migration and function of circulating dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(4): 503-11.
- [35] Shojaeian J, Jeddi-Tehrani M, Dokouhaki P, Mahmoudi AR, Ghods R, Bozorgmehr M, et al. Mutual helper effect in copulsing of dendritic cells with 2 antigens: a novel approach for improvement of dendritic-based vaccine efficacy against tumors and infectious diseases simultaneously. *J Immunother* 2009; 32(4): 325-32.
- [36] Rescigno M, Di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest* 2009; 119(9): 2441-50.
- [37] Butler M, Morel AS, Jordan WJ, Eren E, Hue S, Shrimpton RE, et al. Altered expression and endocytic function of CD205 in human dendritic cells, and detection of a CD205-DCL-1 fusion protein upon dendritic cell maturation. *Immunology* 2007; 120(3): 362-71.
- [38] Schmitt N, Cumont MC, Nugeyre MT, Hurtrel B, Barre-Sinoussi F, Scott-Algara D, et al. Ex vivo characterization of human thymic dendritic cell subsets. *Immunobiology*. 2007; 212(3): 167-77.
- [39] Vandebaele S, Hochrein H, Mavaddat N, Winkel K, Shortman K. Human thymus contains 2 distinct dendritic cell populations. *Blood* 2001; 97(6): 1733-41.
- [40] Takahashi K, Asagoe K, Zaishun J, Yanai H, Yoshino T, Hayashi K, et al. Heterogeneity of dendritic cells in human superficial lymph node: in vitro maturation of immature dendritic cells into mature or activated interdigitating reticulum cells. *Am J Pathol* 1998; 153(3): 745-55.
- [41] Cernadas M, Lu J, Watts G, Brenner MB. CD1a expression defines an interleukin-12 producing population of human dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 2009; 155(3): 523-33.
- [42] Jaansson E, Uronen-Hansson H, Pabst O, Eksteen B, Tian J, Coombes JL, et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med* 2008; 205(9): 2139-49.
- [43] Ng SC, Plamondon S, Kamm MA, Hart AL, Al-Hassi HO, Guenther T, et al. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(8): 1286-98.
- [44] Moll H. Antigen delivery by dendritic cells. *Int J Med Microbiol* 2004; 294(5): 337-44.
- [45] Wurzenberger C, Koelzer VH, Schreiber S, Anz D, Vollmar AM, Schnurr M, et al. Short-term activation induces multifunctional dendritic cells that generate potent antitumor T-cell responses in vivo. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(6): 901-13.
- [46] Krug A, Towarowski A, Britsch S, Rothenfusser S, Hornung V, Bals R, et al. Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12. *Eur J Immunol* 2001; 31(10): 3026-37.
- [47] Ahmadabad HN, Hassan ZM, Safari E, Bozorgmehr M, Ghazansari T, Moazzeni SM. Evaluation of the immunomodulatory effect of the 14kDa protein isolated from aged garlic extract on

- dendritic cells. *Cellular immunology* 2011; 269(2): 90-5.
- [48] Amirghofran Z, Bahmani M, Azadmehr A, Javidnia K, Miri R. Immunomodulatory activities of various medicinal plant extracts: effects on human lymphocytes apoptosis. *Immunol Invest* 2009; 38(2): 181-92.
- [49] Ohteki T, Fukao T, Suzue K, Maki C, Ito M, Nakamura M, et al. Interleukin 12-dependent interferon gamma production by CD8alpha+ lymphoid dendritic cells. *J Exp Med* 1999; 189(12): 1981-6.
- [50] Balkow S, Loser K, Krummen M, Higuchi T, Rothoeft T, Apelt J, et al. Dendritic cell activation by combined exposure to anti-CD40 plus interleukin (IL)-12 and IL-18 efficiently stimulates anti-tumor immunity. *Exp Dermatol* 2009; 18(1): 78-87.
- [51] Ma DY, Clark EA. The role of CD40 and CD154/CD40L in dendritic cells. *Semin Immunol* 2009; 21(5): 265-72.
- [52] Vremec D, O'Keeffe M, Hochrein H, Fuchsberger M, Caminschi I, Lahoud M, et al. Production of interferons by dendritic cells, plasmacytoid cells, natural killer cells, and interferon-producing killer dendritic cells. *Blood* 2007; 109(3): 1165-73.
- [53] Fukao T, Matsuda S, Koyasu S. Synergistic effects of IL-4 and IL-18 on IL-12-dependent IFN-gamma production by dendritic cells. *J Immunol* 2000; 164(1): 64-71..
- [54] Bagheri K, Alimoghadam K, Pourfathollah AA, Hassan ZM, Hajati J, Moazzeni SM. The efficient generation of immunocompetent dendritic cells from leukemic blasts in acute myeloid leukemia: a local experience. *Pathol Oncol Res* 2009; 15(2): 257-67.
- [55] Kuwajima S, Sato T, Ishida K, Tada H, Tezuka H, Ohteki T. Interleukin 15-dependent crosstalk between conventional and plasmacytoid dendritic cells is essential for CpG-induced immune activation. *Nat Immunol* 2006; 7(7): 740-6.
- [56] Vinay DS, Kim CH, Chang KH, Kwon BS. PDCA expression by B lymphocytes reveals important functional attributes. *J Immunol* 2010; 184(2): 807-15.
- [57] Anguille S, Smits EL, Cools N, Goossens H, Berneman ZN, Van Tendeloo VF. Short-term cultured, interleukin-15 differentiated dendritic cells have potent immunostimulatory properties. *J Transl Med* 2009; 7:109.
- [58] Kucera A, Pycha K, Pajer P, Spisek R, Skaba R. Dendritic cell-based immunotherapy induces transient clinical response in advanced rat fibrosarcoma-comparison with preventive anti-tumour vaccination. *Folia Biol (Praha)* 2009; 55(4): 119-25.
- [59] Gunther PS, Mikeler E, Hamprecht K, Schneider-Schaulies J, Jahn G, Dennehy KM. CD209/DC-SIGN mediates efficient infection of monocyte-derived dendritic cells by clinical adenovirus 2C isolates in the presence of bovine lactoferrin. *J Gen Virol* 2011; 92(Pt 8): 1754-9.
- [60] Shrimpton RE, Butler M, Morel AS, Eren E, Hue SS, Ritter MA. CD205 (DEC-205): a recognition receptor for apoptotic and necrotic self. *Mol Immunol* 2009; 46(6): 1229-39.
- [61] Motamedi M, Arab S, Moazzeni SM, Khamis Abadi M, Hadjati J. Improvement of a dendritic cell-based therapeutic cancer vaccine with components of Toxoplasma gondii. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(10): 1393-8.
- [62] Ebrahimi M, Hassan ZM, Hadjati J, Hayat P, Moazzeni SM. Immediate exposure to TNF-alpha activate dendritic cells derived from non-purified cord blood mononuclear cells. *Iran J Immunol* 2009; 6(3): 107-18.
- [63] Khamisabadi M, Arab S, Motamedi M, Khansari N, Moazzeni SM, Gheflati Z, et al. Listeria monocytogenes activated dendritic cell based vaccine for prevention of experimental tumor in mice. *Iran J Immunol* 2008; 5(1): 36-44.
- [64] Brasel K, De Smedt T, Smith JL, Maliszewski CR. Generation of murine dendritic cells from flt3-ligand-supplemented bone marrow cultures. *Blood* 2000; 96(9): 3029-39.
- [65] Brawand P, Fitzpatrick DR, Greenfield BW, Brasel K, Maliszewski CR, De Smedt T. Murine plasmacytoid pre-dendritic cells generated from Flt3 ligand-supplemented bone marrow cultures are immature APCs. *J Immunol* 2002; 169(12): 6711-9.
- [66] Naik SH, O'Keeffe M, Proietto A, Shortman HH, Wu L. CD8+, CD8-, and plasmacytoid dendritic cell generation in vitro using flt3 ligand. *Methods Mol Biol* 2010; 595: 167-76.
- [67] Eiwegger T, Akdis CA. IL-33 links tissue cells, dendritic cells and Th2 cell development in a mouse model of asthma. *Eur J Immunol* 2011; 41(6): 1535-8.
- [68] Aarntzen EH, Figgdr CG, Adema GJ, Punt CJ, de Vries IJ. Dendritic cell vaccination and immune monitoring. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57(10): 1559-68.
- [69] Schmitz N, Nickelsen M, Glass B. Autologous or allogeneic transplantation in B- and T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25(1): 61-73.
- [70] Castellanos A, Vicente-Duenas C, Campos-Sanchez E, Cruz JJ, Garcia-Criado FJ, Garcia-Cenador MB, et al. Cancer as a reprogramming-like disease: implications in tumor development and treatment. *Semin Cancer Biol* 2010; 20(2): 93-7.
- [71] Ogawa F, Inuma H, Okinaga K. Dendritic cell vaccine therapy by immunization with fusion cells of interleukin-2 gene-transduced, spleen-derived dendritic cells and tumour cells. *Scand J Immunol* 2004; 59(5): 432-9.
- [72] Morse MA, Nair SK, Mosca PJ, Hobeika AC, Clay TM, Deng Y, et al. Immunotherapy with

- autologous, human dendritic cells transfected with carcinoembryonic antigen mRNA. *Cancer Invest* 2003; 21(3): 341-9.
- [73] Skalova K, Mollova K, Michalek J. Human myeloid dendritic cells for cancer therapy: Does maturation matter? *Vaccine* 2010 May 28.
- [74] Nencioni A, Brossart P. Cellular

immunotherapy with dendritic cells in cancer: current status. *Stem Cells* 2004; 22(4): 501-13.

- [75] Ballestrero A, Boy D, Moran E, Cirmena G, Brossart P, Nencioni A. Immunotherapy with dendritic cells for cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60(2): 173-83.