

# A vírusok ellenségei: a humán plazmacitoid dendritikus sejtek

BENCZE DÓRA<sup>1,2</sup>, FEKETE TÜNDE<sup>1</sup>, ÁGICS BEATRIX<sup>1,2</sup>, PÁZMÁNDI KITTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet

<sup>2</sup> Debreceni Egyetem, Molekuláris Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskola

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) minden évben listát készít a legfenyegetőbb globális egészségügyi problémákról. A 2019-es évi lista több mint felét nem meglepő módon a fertőző vírusos megbetegedésekkel kapcsolatos problémák uralják, úgymint a globális influenzajárvány, a veszélyes, virális fertőzések (Ebola, SARS, Zika, Nipah, MERS-CoV, Dengue-láz, HIV-fertőzés) elleni küzdelem, valamint az oltásellenes mozgalom, amely szintén hozzájárulhat a fertőző betegségek terjedéséhez. A 2020-as évi listán pedig minden bizonnyal az első helyre kerülhet a jelenleg is tomboló új koronavírus törzs (SARS-CoV-2) által okozott világgjárvány. Napjainkban a globális éghajlatváltozás, a túlnépesedés, az urbanizáció, a fokozott ipari állattartás és a természetes élőhelyek pusztulása miatt létrejövő új zoonózisok sajnos szintén kedveznek az epidémiák, illetve pandémiák kialakulásának. A helyzetet tovább rontja a vírusok magas mutációs rátája, ami miatt könnyen adódnak át a különböző fajok között, illetve rövid időn belül újabb típusaik jelenhetnek meg eltérő fertőzőképességgel és változatos betegségfolyással.

Szerencsére immunrendszerünk több eleme is képes felvenni a harcot a szervezetünkbe kerülő vírusokkal. A természetes immunitás részeként, az antivirális immunválasz elindításában és szabályozásában kulcsszerepet játszik a dendritikus sejtek egyik ritka alpopulációja, a plazmacitoid dendritikus sejtek (pDS). Professzionális I-es típusú interferon- (IFN-) termelő sejtekként (IPS) egyedi sajátosságuk, hogy vírusfertőzés hatására robusztus mennyiségű I-es típusú IFN termelésre képesek, mely citokin az antivirális válasz legfőbb szolúbilis mediátora. Alacsony sejt számuk ellenére a vírusfertőzés során termelődött I-es típusú IFN-ek 95%-áért a pDS-ek felelősek. Hiányukban az immunrendszer nem képes a vírusfertőzések megfelelő kontrollálására, amik így perzisztenssé válhatnak.

Jelen összefoglaló közleményünkben szeretnénk röviden bemutatni az egyedülálló tulajdonságokkal rendelkező pDS-ek biológiáját, egyedi antivirális kapacitásuk jelenleg ismert mechanizmusait, illetve szeretnénk rávilágítani arra is, hogy a pDS-ek jelentős antivirális hatásuk mellett számos humán kórkép patogenezisében, illetve patomechanizmusában is szerepet játszhatnak. Így például egyes allergiás kórképek esetében protektív szerepük van, míg a különböző daganatos és autoimmun betegségek progresszióját elősegíthetik. Szeretnénk továbbá betekintést nyújtani a pDS-eket célzó klinikai vizsgálatokba is, melyek ígéretes kezelési lehetőségeket kínálhatnak a pDS-asszociált humán kórképek gyógyítása terén.

**Kulcsszavak:** plazmacitoid dendritikus sejt, antivirális immunitás, I-es típusú interferon, autoimmunitás, tumor, terápia

ENEMIES OF VIRUSES: HUMAN PLASMACYTOID DENDRITIC CELLS

The World Health Organization (WHO) releases a list of the major threats to global health every year. It is not surprising that in 2019 more than half of the list is comprised of viral infectious disease challenges, such as global influenza pandemic, high-threat pathogens (Ebola, SARS, Zika, Nipah, MERS-CoV, Dengue fever, HIV) and vaccine hesitancy, which threatens to reverse progress made in tackling infectious diseases. Presumably, the novel coronavirus pandemic (caused by the SARS-CoV-2 strain) that is still raging around the world will rise to first place on the 2020 list. Nowadays, global climate change, overpopulation, urbanization, industrialized livestock production and encroachment of wilderness areas provide favorable grounds for the emergence of new zoonotic agents, which can result in outbreaks of epidemics and pandemics. Worsening the situation, viruses have extremely high mutation rates, which on one hand allows them to easily cross species barriers, on the other hand makes possible the rapid generation of viral variants with different pathogenicity and disease progression.

Fortunately, several components of our immune system can fight against viruses. As part of the innate immunity, plasmacytoid dendritic cells (pDC) – a rare subpopulation of dendritic cells – are essential in inducing and regulating antiviral immune responses. As professional type I interferon (IFN)-producing cells (IPC) their unique feature is to secrete large quantities of type I IFNs, the main soluble mediators of antiviral responses. Although pDCs are rare, they produce 95% of

type I IFNs in viral infection. When pDCs are depleted, our immune system is not able to control viral infections, thus viruses are able to establish persistent infections.

In this review, we would like to briefly overview the unique biology of pDCs and the currently known mechanisms behind their special antiviral capacity. In addition, we would like to highlight that besides their outstanding antiviral effects pDCs also play a key role in the pathogenesis and pathomechanisms of several human diseases. While playing a protective role in certain allergic diseases, pDCs contribute to the progression of various tumors and autoimmune diseases. Finally, we summarize the current clinical trials targeting pDCs that could offer promising treatment strategies in pDC-associated diseases.

**Keywords:** plasmacytoid dendritic cell, antiviral immunity, type I interferon, autoimmunity, tumor, therapy

## Bevezetés

A dendritikus sejtek (DS) hivatásos antigénprezentáló sejttekként (APS) az adaptív T-sejtes válaszok elindításában és polarizálásában is meghatározó szerepet töltenek be, így egyedülálló immunmoduláló tulajdonságaiknak köszönhetően ígéretes terápiás célpontok. Jellegzetességük, hogy igen heterogén sejtpopulációt alkotnak, így változatos funkcionális sajátosságokkal rendelkeznek. Főbb altípusaik közé tartoznak a perifériás vérben és a szövetekben is megtalálható myeloid, klasszikus vagy konvencionális DS-ek – melyek lokalizáció, fenotípus és funkció alapján számos altípusra különíthetők el –, és a korábban lymphoid eredetűnek gondolt plazmacitoid DS-ek (pDS) is [1]. A primer pDS-eket az emberi szervezetből nehéz az *in vitro* vizsgálatokhoz szükséges mennyiségben szeparálni, mivel a perifériás vérben található mononukleáris sejteknek is mindössze ~0,2–0,8%-át teszik ki [2]. Így egyedi biológiájukról, a konvencionális DS-ekkel szemben, jóval kevesebbet tudunk, holott a pDS-ek fenotípusukban, receptormintázatukban, metabolikus profiljukban, illetve funkcióikban is merőben eltérnek klasszikus konvencionális társaiktól.

Szervezetünkben a pDS-ek az egyedüli olyan sejtek, amelyeket professzionális I-es típusú interferon (IFN) termelő sejttekként (IPS) tartanak számon [3]. Így elmondható, hogy kulcsfontosságú szerepük van az antivirális immunitásban, mivel erőteljes I-es típusú IFN termelésük egyaránt nélkülözhetetlen az akut, valamint a krónikus vírushatások legyőzéséhez. Az utóbbi években azonban egyre több adat támasztja alá, hogy a pDS-ek nem csak „vírus-specifikus” immunsejtek, funkciójuk ennél sokkal összetettebb lehet. A vírushatások leküzdése mellett ugyanis a pDS-ek a különböző baktériumok és gombák elleni gyulladási immunválaszokban is részt vehetnek, bár ezen funkcióikról még jóval kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésre [4]. Ugyanakkor a pDS-ek aktiválódása és effektorfunkcióinak hatásai nemcsak a patogénekkal szembeni protektív immunválaszokban nyilvánulnak meg, hanem számos humán kórkép patogenezisében és patomechanizmusában is kitüntetett szerepet játszanak. Patológiai körülmények között a pDS-ek túlműködése hozzájárulhat autoimmun betegségek kialakulásához, illetve

az autoimmun tünetek súlyosbodásához [5, 6]. A tumorok mikrokozonyében tanúsított válaszképtelenségük pedig elősegítheti a tumorprogressziót és metasztázisképződést [5, 7, 8]. Ugyanakkor tolerogén sajátosságaiknak köszönhetően allergiás kórképek esetében a hiperszenzitivitási reakciók negatív regulátorai lehetnek [9], mely rávilágít bonyolult és összetett immunológiai funkciójukra, aminek részletesebb feltárása még jelenleg is zajlik.

## A pDS-ek biológiája dióhéjban

Az immunrendszer többi sejtípusához hasonlóan a pDS-ek is a csontvelőben keletkeznek haematopoietikus őssejtekből. Fejlődési folyamatuk viszont nagy flexibilitást mutat, így a pDS-ek eredetét illetően számos hipotézis született, és kezdetben a lymphoid előalakokból történő differenciálódásukat tartották valószínűbbnek, lymphocytákra jellemző számos tulajdonságuk miatt. Később azonban bizonyítást nyert, hogy a pDS-ek nemcsak lymphoid, hanem myeloid progenitorból is kifejlődhetnek, sőt, a pDS-prekursorok ötször gyakrabban fordultak elő a myeloid progenitorok között [10]. Fejlődési flexibilitásuknak köszönhetően a pDS-ek mind a lymphoid, mind a myeloid sejtekre jellemző tulajdonságokat hordoznak, ami nagyban megnehezítette ezen sejtípus beazonosítását is.

A pDS-eket 1958-ban fedezték fel reaktív/neoplasztikus nyirokcsomók szövettani vizsgálata során, viszont ekkor még ezeket a sejteket a patológusok plazmacitoid T-sejteknek nevezték el plazmasejtszerű morfológiájuk és CD4-pozitivitásuk miatt. Későbbi fenotípusos vizsgálat azonban kiderítette, hogy nem expresszálják a T-sejtekre jellemző CD3 koreceptort, viszont megtalálható rajtuk számos myeloid marker, így átkelesztették őket plazmacitoid monocytákká. Ezt követően 1997-ben Liu és kollégái felfedezték, hogy egy, az általuk jellemzett CD4<sup>+</sup>CD123<sup>+</sup> lineage<sup>-</sup> DS altípus azonos a plazmacitoid monocytákkal, amelyek aktiváció hatására DS-szerű morfológiát vettek fel és képesek voltak a T-sejtek stimulációjára. Ellentétben azonban a monocytarendetű DS-ekkel, nem Th1, hanem főként Th2 irányba polarizálták a naív CD4<sup>+</sup> T-sejteket. Ezen tulajdonságaik alapján az eddig monocytákként leírt sejtek ismét új nevet kaptak, és a DS-ek egyik alpopulációjaként, DS2-ként (DS1-nek a myeloid/konvencionális DS-ek

feleltek meg) kezdtek el hivatkozni rájuk. Végül 1999-ben helyére került a kirakós utolsó darabja is, ugyanis a pDS-eket IPS-ekként azonosították be, melyek virális vagy bakteriális stimulust követően hatalmas mértékű I-es típusú IFN termelésére képesek. Az IPS-eket már a 80-as években leírták, azonban viszonylag kis számuk és sejt kultúrákban gyors apoptózisuk megnehezítette jellemzésüket. Így a legújabb modell szerint az IPS-ek a pDS-ek előalakjai, ezért a pDS-ek IFN-termelő alakjára a plazmacitoid pre-dendritikus sejt elnevezést használjuk. Az IPS-differenciáció végpontját pedig az IFN-termelő képességüket elvesztő, hivatásos APS-ekké váló pDS-ek képviselik, amelyek elnevezésében a „pre” jelzőt már nem szerepeltetjük [11]. A plazmacitoid predendritikus sejtek kicsi, kerek, 8–10 µm átmérőjű sejtek. Kisebbségben, mint a monocyták vagy a konvencionális DS-ek, de nagyobbak, mint az aktiválatlan lymphocyták. Plazmasejtszerű morfológiával rendelkeznek, mivel sejtmagjuk excentrikus, vese alakú, valamint kiterjedt, durva felszínű endoplazmatikus retikulumuk a citoszól nagy részét elfoglalja. APS-ekké differenciálódva viszont nyúlványos, DS-szerű alakot vesznek fel [12].

Lokalizációt tekintve a myeloid/konvencionális DS-ekre jellemző, hogy a csontvelőben történő kialakulásukat követően a vérbe és onnan a perifériás szövetekbe vándorolnak, és csak aktiváció hatására kerülnek a nyirokcsomók T-sejtes zónájába. Ezzel ellentétben a pDS-ek nyugalmi körülmények között főként a csontvelőben, a vérben és a nyirokcsomókban tartózkodnak [4]. Fiziológias körülmények között a periférián, azaz a bőrben, a tüdőben vagy a nyálkahártyában alig található meg. Ugyanakkor fertőzések során a gyulladt szövetekben nagy mennyiségben felszabaduló CXCL12 proinflammatorikus kemokin a pDS-eket a gyulladás helyére vonzza. E kemokiningert követve a pDS-ek vírusfertőzések, úgymint például varicella-zoster, HSV- vagy HPV-fertőzés során infiltrálják a nyálkahártyát vagy a bőrt. Nagyszámú pDS figyelhető meg továbbá a periférián autoimmun kórképekben is. Psoriasisos és cutan szisztémás lupus erythematosus (SLE) betegek bőrlaesióiban, rheumatoid arthritises (RA) betegek gyulladt synoviumában, sclerosis multiplexben szenvedők agyi laesióiban, Sjögren-szindrómás betegek nyálmirigyekben, illetve dermatomyositiszes páciensek gyulladt izomszövetében is leírták már jelenlétüket. Ezenkívül allergiás betegek orrnyálkahártyájában, kontakt dermatitiszes bőrben és tumorokban is nagy számban vannak jelen [11]. Ezek alapján elmondható, hogy a pDS-ek, habár alapállapotban nem a periférián, azaz a patogének legfőbb bejutási helyein lokalizálódnak, aktivációjukat követően mégis aktív résztvevői a gyulladásos válaszoknak, illetve sajátos lokalizációs profiljuknak fontos élettani szerepe van, amelyet a későbbiekben részletesen is tárgyalunk.

A természetes immunitás részeként a pDS-ek számos mintázatfelismerő receptort fejeznek ki, melyek közül szelektíven expresszálják endoszómájukban a virális és bakteriális nukleinsavak felismerésére specializálódott Toll-szerű recep-

tor (TLR) 7-et és TLR9-et [4]. A sejt felszíni TLR-ek közül a humán pDS-ek a TLR1/2, a TLR6 és a TLR10 receptort fejezik ki, melyeken keresztül képesek érzékelni a bakteriális lipoproteineket, és így részt vesznek a Gram-pozitív baktériumok elleni immunválaszban is [2, 13, 14]. A membránkött TLR-eken kívül a pDS-ekben citoszolikus nukleinsavszenzorok is megtalálhatók. Korábban munkacsoportunk írta le elsőként, hogy előzetes TLR-aktivációt követően a pDS-ekben indukálódik a RIG-I-szerű receptorok (RLR) közé tartozó RIG-I és MDA-5, melyek vírusreplikációs intermedierek felismerésére szakosodtak [15]. Aktív bennük továbbá a citoszolikus DNS-t érzékelő cGAS-STING útvonal is, melynek aktiválása szintén I-es típusú IFN termeléshez vezethet [16]. A NOD-szerű receptorok (NLR) mintázata ugyanakkor pDS-ekben még kevésbé feltárt. Munkacsoportunk eddig a regulatórikus NLR-ek közé tartozó NLRX1 és NLRC5 receptorokat azonosította humán pDS-ekben, melyekről kimutattuk, hogy az RLR-mediált antivirális válaszok negatív szabályozói lehetnek, mivel hiányukban fokozódott a pDS-ek RLR-aktiváció-indukált I-es típusú IFN-termelése [17]. Jelenleg munkacsoportunk azon dolgozik, hogy az inflammaszóma-formáló NLR-ek, úgymint az NLRP3 mintázatát és lehetséges funkcionális aktivitását is feltárja a humán pDS-ekben, ugyanis eddig csak az IL-1 $\alpha$  szekrécióját indukáló AIM2 inflammaszóma aktivitást sikerült kimutatni tumorasszociált pDS-ek esetében [18]. A pDS-ek az egyéb sejt felszíni receptorok közül a C-típusú lektinreceptorok (CLR) családjába tartozó mannóz- és dectin-1-, -2-, -3-receptorokat is kifejezik, valamint megtalálható rajtuk a CD32 scavenger receptor, a CLR-ek közé tartozó BDCA2, illetve a szemaforin családba tartozó BDCA4 (neuropilin-1), mely utóbbi két receptor a pDS-ek specifikus markere is egyben, ami segítségével humán vér- vagy szövetmintákból izolálhatóak [4].

Ha a pDS-ek adaptív immunválaszban betöltött szerepét vizsgáljuk, meg kell állapítanunk, hogy antigénprezentáló képesség tekintetében elmaradnak konvencionális társaiktól. Ugyanakkor hatékonyan mutatják be az endogén antigéneket és az őket megfertőző vírusok peptidjeit MHC I és MHC II molekulákon egyaránt, azonban az exogén antigének prezentálására jóval kisebb mértékben képesek csak. Ennek oka, hogy a pDS-ek nem képesek fagocitózis vagy makropinocitózis során felvenni az exogén antigéneket, ellentétben a „falánkabb” konvencionális DS-ekkel. A pDS-ek főként csak receptormediált endocitózis során vesznek fel exogén antigéneket, mely folyamatban fontos szerepe van például a BDCA2, a DEC205 vagy a CD32 receptoroknak [11]. A pDS-ek kevésbé hatékony antigénprezentáló képessége mögött az MHC II molekulák ciklusának eltérő szabályozása is állhat. Konvencionális DS-ekben az aktiváció későbbi szakaszában a CIITA transzkripciós faktor aktivitása csökken, így az MHC II szintézis is csökken, mely a már kihelyezett MHC II – peptid komplexek sejt felszínén történő megtartását eredményezi. Az érett konvencionális DS-ek így nagyon hatékonyan képesek felszínükön a már megszintetizált hosszú életű MHC II

molekulákon bemutatni az aktiváció pillanatában felvett exogén antigéneket. Ezzel szemben a pDS-ekben a CIITA transzkripciós faktor nem csendesítődik az aktiváció során, így a pDS-ekben folyamatosan zajlik a rövid életű MHC II molekulák szintézise és peptidokkal való feltöltése, mely az MHC II-peptid komplexek folyamatos kicserélődését és rövid sejtfelszíni jelenlétét eredményezi, mely nem kedvez a hatékony antigénbemutatásnak. Ez előnyös lehet azonban olyan szempontból, hogy a pDS-ek a fertőzés helyszínére érkező T-sejteket mindig az aktuális szöveti állapotról tudják tájékoztatni [11, 19].

A DS-ek igen lényeges tulajdonsága a keresztprezentáció, mely kiemelkedő szerepet játszik a tumorok, illetve a DS-eket nem fertőző intracelluláris kórokozók elleni immunválaszban. A pDS-ek ugyanolyan hatékonysággal keresztprezentálnak antigéneket, mint a többi DS altípus, ugyanakkor, míg a konvencionális DS-ek aktiválatlan állapotban is képesek erre, addig a pDS-ek ehhez előzetes TLR-aktivációt igényelnek [20]. A pDS-ek keresztprezentáló képességét használja ki több tumorellenes terápia is, amit a későbbiekben ismertetünk.

A T-sejt-aktiváció tekintetében a pDS-ek mind tolerogén, mind immunogén sajátosságokkal is rendelkeznek. Az aktiválatlan pDS-ek alig expresszálnak kostimulációs molekulákat (CD80, CD86), így természetesen nem képesek a naiv T-sejtek proliferációját kiváltani, azonban az éretlen pDS-eknek rendkívül meghatározó szerepe van a perifériás tolerancia fenntartásában. Képesek ugyanis antigénspecifikus anergiát és IL-10-termelést indukálni CD4<sup>+</sup> T-sejtekben. Konstitutívan expresszálják továbbá az ICOSL-t, amely egyes FoxP3<sup>+</sup> regulátor T-sejt (Treg) altípusok túléléséhez, osztódásához és IL-10-termeléséhez elengedhetetlen. Az éretlen pDS-ek tolerogén funkcióját támasztja alá, hogy csökkenthetik a belélegzett allergének által kiváltott gyulladásos választ, orális toleranciát indukálhatnak az allergénekkal szemben, valamint megakadályozhatják az akut graft versus host betegség kialakulását [4, 11]. Aktivált pDS-eken ezzel szemben fokozódik az MHC és kostimulációs molekulák expressziója és képessé válnak a naiv T-sejtek aktivációjára. Az aktivációs szignáloktól függően más-más irányba polarizálhatják a T-sejteket, nagyfokú plaszticitást mutatva ezáltal immunmoduláló képességük terén. TLR7- vagy TLR9-stimuláció hatására IFN- $\alpha$ -t és TNF- $\alpha$ -t szekretáló érett DS-ekké differenciálódnak, majd a naiv CD4<sup>+</sup> T-sejteket IFN- $\gamma$ - és IL-10-termelő T-sejt irányba polarizálják. Alternatív aktivációs stimulusok hatására, úgymint IL-3 vagy IL-3 és CD40L együttes jelenlétében, kevés I-es típusú IFN-t termelnek, de OX40L-expressziójuk nagymértékben fokozódik, amely fenotípus főként az IL-4-et, IL-5-öt és IL-10-et szekretáló Th2 sejtek differenciálódásának kedvez. Az aktivációs szignáltól függetlenül, a pDS-ek mindig létrehozhatnak egy IL-10-termelő Treg populációt is, mely a Th1 és Th2 irányú polarizációkor is generálódik, aminek oka a pDS-ek érése során fokozott mértékben expresszált ICOSL. Így

valószínűsíthető, hogy a pDS-ek rendelkeznek egy intrinszc, negatív szabályozó rendszerrel, mely a túlfokozott immunválasz és ezáltal a nemkívánatos szövetkárosodások elkerülésére hivatott [4, 11].

## A pDS-ek mint professzionális „víruszakértők”

Szervezetünk antivirális válaszában legfőbb szolubilis koordinátorai az I-es típusú IFN-ek, amik autokrin és parakrin módon hatva olyan sejtszintű és sejtek közötti folyamatokat indítanak el, amelyek megakadályozzák a vírusok terjedését és elősegítik a vírusok, valamint a vírussal fertőzött sejtek eliminációját [21].

Vírusinfekció hatására minden magvas sejtünk képes az I-es típusú IFN-ek termelésére, azonban korántsem lényegtelen, hogy milyen kinetikával és mekkora mennyiségben termelődnek ezek a citokinek. Ahhoz, hogy megértsük, miért a pDS-ek szervezetünk „víruszakértői”, kezdjünk pár lenyűgöző számadattal bemutatásával. Vírusexpozíciót követő 6 órán belül a pDS-ek indukált transzkripciós aktivitásának 60%-át az I-es típusú IFN gének átírása teszi ki. A humán pDS-ek expresszálják az I-es típusú IFN-ek majdnem összes altípusát: az IFN- $\alpha$ -t, IFN- $\beta$ -t, IFN- $\lambda$ -t, IFN- $\omega$ -t és IFN- $\tau$ -t. Vírusstimulust követően a mononukleáris sejtek által termelt I-es típusú IFN-ek 95%-a a pDS-ekből származik, mivel 200–1000-szer több I-es típusú IFN-t képesek termelni, mint bármelyik másik fehérvérsejt. Számszerűsítve elmondható, hogy 1 millió pDS több mint 100 000–200 000 IU-nyi IFN- $\alpha$  termelésére képes, ami azt jelenti, hogy egy pDS-ünk körülbelül 10 pg IFN- $\alpha$ -t termel, ugyanakkor egy monocytánk ennek csak tizedét [3, 22]. Ezek alapján felmerül a kérdés, hogy hogyan képesek a pDS-ek erre a csúcsteljesítményre. A konvencionális DS-ekkel ellentétben a pDS-ek szelektíven expresszálják endoszómájukban a vírus-RNS és -DNS felismerésére specializálódott TLR7-et és TLR9-et, melyek aktiválódásához köthető a pDS-ek nagymértékű I-es típusú IFN termelése. Ezen receptorok az endoplazmatikus retikulumban érnek, majd transzlokálódnak az endoszómális kompartmentekbe, így a pDS-ek által endocitózissal felvett vagy az autofágia folyamata során a citoszolból az endoszómába kerülő nukleinsavakat érzékelik. Fontos megjegyezni, hogy a TLR-ek által indukált IFN-termelés kiváltásához a pDS-eknek nem kell élő vírussal fertőződniük, még laboratóriumi körülmények között is elég nagy technikai kihívás vírussal megfertőzni egy pDS-t, mivel nagyfokú rezisztenciát mutatnak a vírussal fertőzésekkel szemben [4]. A TLR7/9-en keresztüli aktiváció nem igényli élő vírusok jelenlétét, ugyanis inaktivált vírusok is képesek aktiválni a pDS-eket, ha a vírus burka intakt. A virionok endocitózisa mellett, vírussal fertőzött sejtrel történő kontaktus is aktiválhatja a pDS-eket, mivel ebben az esetben exoszómákban adódik át a vírus-RNS vagy -DNS [10].

A pDS-ekbe jutó vírusnukleinsavak TLR7/9-en keresztül indukálják a MyD88 adaptor protein aktiválódását, mely az IRF7 transzkripciósi faktor foszforilálódásához és sejtmagba történő transzlokációjához vezet, ami elindítja az I-es típusú IFN gének transzkripcióját [4]. A konvencionális DS-ekkel ellentétben, a pDS-ek egyedülálló tulajdonsága, hogy konstitutívan expresszálják az IRF7 transzkripciósi faktort, mely lehetővé teszi a TLR7/9 aktiválódása során keletkező multiprotein jelátviteli komplex gyors összeszerelődését. A konvencionális DS-ekben az IRF7 indukálható protein, melynek megjelenéséhez előzetes IFN- $\beta$ -stimulus szükséges, melyet a vírus által indukált IRF3-aktiváció vált ki. Továbbá szemben a konvencionális DS-ekkel, a pDS-ekben nem található meg az úgynevezett 4E-BP represszor fehérje sem, melynek hiánya lehetővé teszi a konstitutív IRF7-expressziót [10].

Ugyanakkor a pDS-ek nagy mennyiségű I-es típusú IFN termeléséhez nem lenne elegendő csak a konstitutív IRF7-expresszió. Honda és munkatársai írták le először a TLR9-MyD88 útvonal speciális tér- és időbeli szabályozását, mely kizárólag csak a pDS-ekre jellemző. Megfigyelték, hogy a TLR9 ligand, CpG-A felismerését követően, a pDS-ekben ezen nagy, multimer szerkezetű DNS-szakasz még körülbelül 30 percig visszatartásra kerül a korai endoszómákban, míg konvencionális DS-ekben nagyon gyorsan a lizoszómákba transportálódik. Így a TLR-en keresztüli jelátvitel 30 percig is aktív maradhat, ami lehetővé teszi a hosszan tartó IRF7-indukciót. Ezáltal a CpG-A nagyon jól indukálja az I-es típusú IFN-ek termelődését, azonban az NF- $\kappa$ B útvonal aktivációja és így a pDS-ek érése már kevésbé hatékony. Ugyanakkor a monomer formájú, lineárisabb DNS-struktúrák, mint például a CpG-B, ami szintén TLR9-ligand, már a késői endoszómákban kerül felismerésre, ahol hatékonyan indukálja a gyulladást citokinek, kemokinek és kostimulációs molekulák szintézisét, elősegítve ezáltal a pDS-ek APS-sé történő differenciálódását is [4]. Kinetikáját tekintve a szintetikus CpG vagy vírusstimulus-indukált IFN- $\alpha$ -szekréció 12 óra körül éri el a csúcát, majd a következő 48 órában ennek a mennyiségnek már csak a töredékét képesek szekretálni a pDS-ek restimuláció hatására [22].

Munkacsoportunk írta le először, hogy a pDS-ek I-es típusú IFN szekréciója két hullámban, a pDS-ek eltérő szöveti lokalizációjával összhangban és különböző receptorok által koordinálva zajlik [15]. A vírusfertőzés korai fázisában az endoszómális TLR7/9 receptorok aktivációja során megvalósuló, elsődleges, nagy mennyiségű I-es típusú IFN-szekréció felelős a szisztémás antivirális állapot kialakításáért. A szisztémás hatást segíti elő a pDS-ek klasszikus DS-ektől eltérő egyedi lokalizációs profilja is, mely szerint a pDS-ek alapállapotban nem a perifériás szövetekben, azaz a vírusok bejutási helyén tartózkodnak. Így maguk a pDS-ek nem is fertőződnek meg, hanem a vérben vagy nyirokcsomókban érzékelik a vírussal fertőzött sejttermeléket, ahol az általuk termelt nagy mennyiségű antivirális citokin a vér- és nyirokcsomó útján a

szervezet minden sejtjéhez eljuthat, segítve ezáltal a szisztémás antivirális állapot kialakítását. A vírusfertőzés második, későbbi szakaszában az TLR-aktivált pDS-ek a vírus bejutásának helyére vándorolnak, ahol már maguk is vírusszármazékokká válhatnak. A citoszolban replikálódó vírusok felismerését főként az RLR-ek teszik lehetővé a pDS-ekben, melyek megjelenését kizárólag a TLR-aktiváció indukálja a sejtekben. Az RLR-ek aktivációja a mitokondriumasszociált MAVS adaptorproteinen keresztül az NF- $\kappa$ B, valamint az IRF3/7 útvonal aktivációjához vezet, mely a pDS-ek kisebb mértékű I-es típusú IFN termelődését eredményezi, mely egyben a pDS-ek IFN-termelésének késői, azaz második, lokális hulláma [15].

A pDS-ek ezen egyedi, kétfázisú I-es típusú IFN termelő sajátosságának tér- és időbeli szabályozása, valamint finomhangolása tovább erősíti azt a megfigyelést, miszerint a pDS-ek valóban professzionálisak, ha antivirális válaszról van szó. Ezen kifinomult szabályozásban a pDS-ek mitokondriuma játszik központi szerepet. Fiziológiai körülmények között az oxidatív foszforiláció folyamata során folyamatosan termelődnek mitokondriális reaktív oxigénradikálok (mtROS) a sejtekben, melyek nemcsak a sejtek metabolizmusának melléktermékei, hanem jelátviteli útvonalak szabályozó molekulái is lehetnek [23]. Munkacsoportunk igazolta, hogy a sejtaktiváció következtében fokozott mértékben termelődő mtROS negatívan hat a pDS-ek endoszómális TLR-aktiváció-indukált I-es típusú IFN termelésére, ezzel szemben viszont segíti az RLR-mediált I-es típusú IFN választ [24]. Miért ez az ellentétes szabályozás? A pDS-ek TLR-en keresztüli aktivációja szisztémás, nagymértékű IFN-termelést eredményez, mely a sejtek nemkívánatos túlaktiválódásához, az immunológiai tolerancia áttöréséhez vezethet. Ezért előnyös, ha a pDS-ek IFN-termelésük első hullámát mtROS által finomhangolni képesek. A pDS-ek késői antivirális válaszában azonban, amikor a pDS-ek már megfertőződhetnek a vírussal a periférián, szükséges minden, a fertőzés legyőzését támogató trükköt bevetni. Ilyen trükk az, hogy a pDS-ek kihasználják a replikálódó vírusok által indukált, fokozott mtROS-termelődést, és fokozzák saját RLR-aktiváció-mediált lokális antivirális válaszukat [25–27].

Munkacsoportunk bizonyította azt is, hogy a pDS-ek a TLR-, illetve RLR-aktiváció-indukált metabolikus változásokat is nagymértékben kihasználják a hatékony antivirális válasz érdekében [28]. Ismert jelenség, hogy aktiváció hatására az immunsejtek oxidatív foszforilációról glikolízisre váltanak át, hogy így fedezzék a fokozott fehérjeszintézishez szükséges megnövekedett energiaigényüket. A TLR-aktiváció-indukált glikolitikus tranzíciót a klasszikus DS-ek, illetve a pDS-ek esetén is leírták már [29]. A glikolízis azonban nem csak az immunsejteknek kedvez, sok vírus is igényli replikációjához a gazdasejtekben lezajló glikolitikus tranzíciót [30]. Munkacsoportunk kimutatta, hogy szemben a konvencionális DS-ekkel, a pDS-ek RLR-aktivációja nem glikolízisfüggő. Amíg a pDS-ek TLR-közvetített I-es típusú IFN termelése specifikus glikolízis-

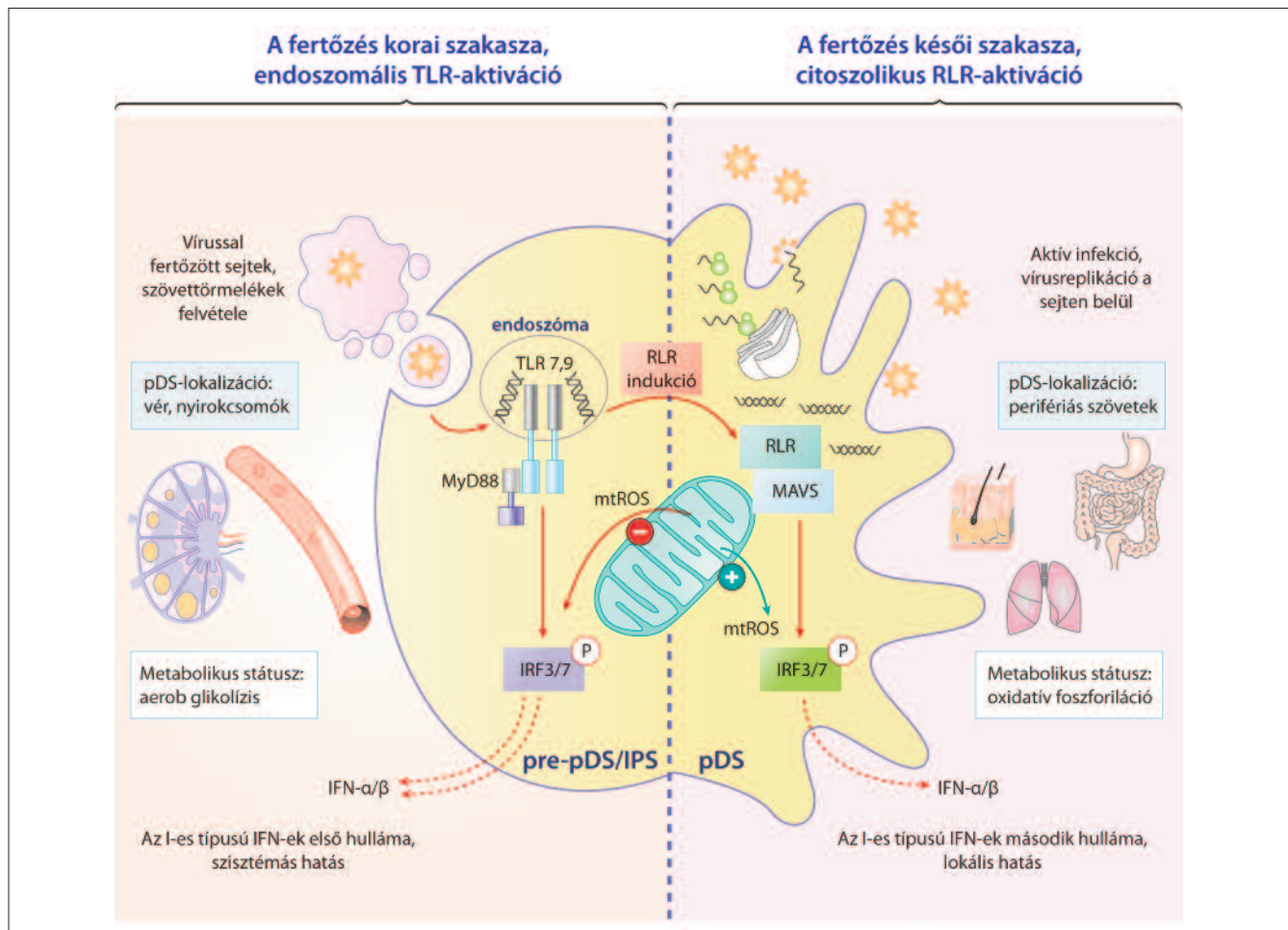
inhibitor jelenlétében felfüggeszthető volt, addig az RLR-mediált válaszok a glikolízis gátlásakor fokozódtak, illetve a pDS-ek mtROS-szintjének emelkedésével jártak együtt. A pDS-ek ezen sajátos metabolikus profilja antivirális válaszuk második fázisában figyelhető tehát meg, amikor is kijutnak a perifériára, ahol megvan az esélye annak, hogy vírussal fertőzödjének meg. Annak érdekében, hogy a vírusfertőzés esélyét minimalizálják, glikolízis helyett az oxidatív foszforilációt részesítik előnyben RLR-aktivációjuk során, mely nem kedvez a vírusok replikációjának, ugyanakkor saját RLR-mediált antivirális válaszukat növeli a fokozott sejtlegzés kapcsán keletkező mtROS révén. A pDS-ek egyedi, két hullámban zajló I-es típusú IFN termelésének jellegzetességeit, illetve szabályozó mechanizmusait az 1. ábrán szemléltetjük.

## A pDS-ek nem csak „víruszakértők”

A pDS-ek úgy élnek a köztudatban, mint csupán „vírusspecifikus” immunsejtek, azonban az utóbbi időben egyre több

irodalmi adat mutat rá arra, hogy a vírusokon kívül a baktériumok és gombák elleni immunválaszban is szerepet játszhatalnak.

A pDS-ek antibakteriális hatásáról jelenleg keveset tudunk, eddig csak pár vizsgálat foglalkozott a humán pDS-ek baktériumokkal szembeni immunválaszával. Egy tanulmány szerint a *Streptococcus pyogenes* baktériumnak kitett pDS-ek érési folyamaton mennek keresztül, mely során fokozódik rajtuk a kostimulációs (CD80, CD40) és az MHC II molekulák expressziója, valamint nő a proinflammatorikus citokin (TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\alpha$ ) és kemokin (CCL3, CXCL8, CXCL10) termelésük. E baktérium hatására képesek továbbá a naiv CD4<sup>+</sup> T-sejteket is aktiválni és Th1 irányba polarizálni [31]. A *Staphylococcus aureus* kapcsán pedig leírták, hogy e baktériumok képesek kiváltani a pDS-ek CD32-mediált aktivációját, mely antigénspecifikus választ is eredményez, ami feltételezhetően fontos szerepet játszik a baktériumok elleni hatékony memóriaválasz kialakításában, így vakcinációs stratégiák alapja is lehet [32].



1. ábra

A pDS-ek I-es típusú IFN-termelésének két hulláma és jellegzetességei

IFN: interferon; IPS: interferontermelő sejt; IRF: interferon regulatórikus faktor; MAVS: mitokondriális antivirális szignalizációs protein; mtROS: mitokondriális reaktív oxigéngyök; MyD88: myeloid differenciációs primer válasz 88; pDS: plazmatocitoid dendritikus sejt; RLR: RIG-I-szerű receptor; TLR: Toll-szerű receptor

Érdekes módon a pDS-ek gombák elleni immunválaszáról és antifungális aktivitásuk mechanizmusairól jóval több adat áll rendelkezésre. Romani és kollégái leírták, hogy *Aspergillus fumigatus* kezelés során a thymosin alpha 1 nevű peptid aktiválódásán keresztül fokozódik a humán pDS-ek receptormediált endocitotikus aktivitása [33]. Később igazolták, hogy a *Cryptococcus neoformans*ból származó mannoproteineket a pDS-ek képesek CLR-eken keresztül felismerni és CpG jelenlétében proinflammatorikus citokinválaszt adni [34], mely egyben bizonyíték volt arra is, hogy pDS-ekben a CLR és TLR9 útvonal szinergizál egymással. Egy másik munkacsoport az *Aspergillus fumigatus* metilátlan CpG-motívumokat tartalmazó DNS-érőlr írta le, hogy TLR9-függő módon válthatja ki a humán és egér-pDS-ek citokintermelését [35].

A pDS-ek direkt antifungális aktivitását először Ramirez-Ortiz és munkatársai bizonyították 2011-ben. Kimutatták ugyanis, hogy a pDS-ek nemcsak felismerni képesek az invazív humán patogén gombát, az *Aspergillus fumigatus*-t, hanem a hifázását is megakadályozhatják. Az *in vitro* körülmények között gombafonalakkal stimulált pDS-ek IFN- $\alpha$ -t és TNF- $\alpha$ -t termeltek, illetve a pDS-ek a hifa felszínéhez tapadtak, és 1 : 10 pDS : gomba aránynál a hifák 40%-os életképesség-csökkenése volt megfigyelhető, a pDS-ek szintén nagymértékű életképesség-csökkenése mellett. Később kiderült, hogy nemcsak az élő pDS-ek, hanem a pDS-ekből készült sejtlizátum is erős antifungális aktivitással rendelkezik. Ezt a kutatók a haldokló pDS-ekből nagy mennyiségben felszabaduló kalprotektin vegyülettel magyarázták, mely gátolja a gombák növekedését [36]. A pDS-ek jelentős antifungális aktivitását *in vivo* is igazolták, ugyanis a pDS-depletált egerek nem voltak képesek leküzdeni az *Aspergillus*-fertőzést, mortalitásuk szignifikánsan magasabbnak bizonyult [36]. Később ugyanez a munkacsoport leírta a pDS-ek antifungális hatásának egy másik mechanizmusát is. Felfedezték, hogy a neutrofil granulocytákhoz hasonlóan a pDS-ek is képesek extracelluláris csapda (ET) kibocsátására, melyet a pDS-ek esetében pET-nek neveztek el és a neutrofil (N) ET-hez hasonlóan a pET is DNS-ből és citrullinált hiszton H3-ból állt [37]. Az *Aspergillus fumigatus* hifákkal inkubált pDS-ek 1%-a bocsátott csak ki pET-et, míg az aktivált neutrofil granulocyták esetében ez az arány körülbelül 5%-ra tehető [37]. Egy másik munkacsoport egy harmadik mechanizmusra is rávilágított, mely szerint az egér- és humán pDS-ek is képesek bekebelezni a *Cryptococcus neoformans* sejteket és ROS-termelésük révén direkt módon gátolni a gomba növekedését [38].

Ezen irodalmi adatok igazolják, hogy a pDS-ek funkciói jóval sokrétűbbek, mint azt korábban feltételezték, és erős antivirális aktivitásuk mellett egyéb patogének elleni immunválaszokban is helytállnak.

## A pDS-ek és az allergia. Barát vagy ellenség?

A pDS-ek több allergiás kórkép patogenezisével és patomechanizmusával is kapcsolatba hozhatók. Jelenlétük jellemző az allergiás betegek ornyálkahártyájában [39, 40], valamint humán kísérletekből ismert, hogy az allergének inhalációja megnöveli a pDS-számot a légutakban [41, 42]. Allergiás bőrlaesiókban azonban a hiperszenzitivitási reakció típusától függően eltérő lehet a számuk. Kontakt dermatitisben, mely betegség Th1- és CD8<sup>+</sup> T-sejt mediált, a bőrlaesiók erősen infiltráltak pDS-ekkel [43]. Ezzel szemben atópiás dermatitisben a gyulladt bőrlaesiókban Th2 citokin túlsúly (IL-4, IL-13) dominál, mely a pDS-ek gyors apoptózisát indukálja, ezért az atópiás laesiókban alacsony pDS-szám figyelhető meg, így ezen betegek fogékonyabbak lehetnek az infekciókra is. Érdekes módon ezzel szemben az atópiás betegek vérében emelkedett a keringő pDS-ek száma, mely kompenzálja a laesiókban elpusztult sejteket [44].

A pDS-ek szerepét allergiás kórképek kapcsán eddig legszéleskörűbben a légutak krónikus gyulladással megbetegedésével járó asthmában tanulmányozták. Alapesetben a pDS-ek tolerogén tulajdonságaiknak köszönhetően segítenek a tünetek mérséklésében, illetve protektív jellegűek a betegség kialakulását tekintve. Ugyanakkor meg kell említenünk, hogy a vírusinfekciók által kiváltott akut asthmás fellángolások egyik fő okozói a pDS-ek lehetnek, így megítélésük asthmás kórképekben egyelőre vitatott.

Az allergiás asthma eredete gyakran a korai gyermekkorra nyúlik vissza. Az allergiás asthma egérmódelijében megfigyelték, hogy ha a pDS-eket újszülött egerekben depletálták, azok sokkal fogékonyabbak voltak a súlyos allergiás légúti gyulladásra. pDS-transzfer vagy IFN- $\alpha$  adása azonban megakadályozta a gyulladás kialakulását. Kifejlett egerek esetében szintén igazolták, hogy a pDS-ek hiánya sokkal súlyosabb allergiás gyulladáshoz vezetett. A pDS-ek ezen protektív szerepüket az epithelsejtek citokinszekréciónak szabályozása révén fejtették ki. Gátolták a CCL20, GM-CSF és IL-33 szekréciónak, így megakadályozták az allergiás gyulladás kialakulásában szerepet játszó konvencionális DS-ek (cDS2) és természetes-innate lymphoid sejtek (ILC2) légúti infiltrációját, illetve aktiválódását [45].

Ugyanezen munkacsoport asthmás gyermekek köpetében is alacsonyabb pDS-számot és IFN- $\alpha$ -szintet detektált [45]. Arról azonban, hogy van-e különbség a keringő pDS-ek számában egészséges és asthmás felnőttek között, eddig eltérő eredmények születtek [46, 47]. Felnőttekkel ellentétben viszont allergiás asthmában szenvedő gyermekekben konzekvensen megfigyelhető a csökkent pDS-szám. Az első életévükben RSV-vel (respiratory syncytial virus) fertőzött, kórházi ellátást igénylő gyermekek vérében, akikben később asthmát diagnosztizáltak, a pDS-ek száma a normál mennyiség

fele volt [48]. Egy másik vizsgálatban pedig leírták, hogy csemezőkorban a relatív keringő pDS-hiány rizikófaktora lehet a később megjelenő súlyosabb légúti fertőzéseknek, az asthmás sípoló légzésnek és a definitív asthma diagnózisának [49].

A pDS-ek protektív szerepét ezen kórkép esetében további egérmockokban végzett megfigyelések is alátámasztják még. Leírták, hogy védőszerepük tolerogén sajátosságaiuknak köszönhető, mely révén egyrészt képesek Treg differenciációt indukálni [50–52], másrészt ellenőrzésük alatt tartják az effektor T-sejteket, ugyanis ha a pDS-eket depletálják, akkor a pDS-ek hiánya az antigénspecifikus CD4<sup>+</sup> T-sejtek proliferációjához vezet [53]. Egy másik kísérletben az Flt3L-kezelés által indukált, megnövekedett pDS-szám az eozinofil gyulladás csökkenését eredményezte, mely hatás megszüntethető volt, ha a pDS-eket depletálták. Ezekben az esetekben a pDS-ek immunuszuppresszív hatása főként PD-L1-függőnek bizonyult, az indolamin-2,3-dioxigenáz- (IDO-) termelés vagy az ICOSL-expresszió nem játszott benne szerepet [54].

Ugyanakkor a vírusfertőzések kapcsán aktiválódott pDS-ek elvesztik protektív tulajdonságukat és tolerogén fenotípusuk háttérbe szorulhat. Ismert, hogy a vírusfertőzések az asthmás fellángolások leggyakoribb okai. Egér pDS-transzfer kísérletekben bizonyították, hogy a Th2-mediált gyulladás ellen csak a naiv egerekből átvitt pDS-ek nyújtanak védelmet, szemben az RSV-vel fertőzött egerekből átvitt pDS-ekkel [55]. Egy másik tanulmány a pDS-eket nevezi meg az asthmás fellángolások okozóiként. Allergiás asthma rhinovirus okozta fellángolásának modelljében megfigyelték, hogy a pDS-ek a tüdőben akkumulálódnak, majd a környező nyirokcsomókban Th2-mediált effektorválaszokat indítanak el. Ha a pDS-eket depletálták, a fellángolás is megszűnt. A pDS-ek gyulladásos fenotípusának kialakításában az IL-25 citokin játszott kulcsszerepet [56]. Az egérmockokban kapott eredményekkel összhangban, asthmás betegekben is magasabb pDS-számot mértek akut fellángolás alatt, a pDS-szám pedig jól korrelált a gyulladás súlyosságával és a további fellángolások kockázatával [56].

A pDS-ek védelmében azonban fontos megemlítenünk, hogy a pDS-ek antivirális válasza Th2-mediált gyulladásos környezetben nem megfelelően működik, mely szintén hozzájárulhat a légúti fertőzések kapcsán tapasztalt asthmás fellángolásokhoz. Érdekes módon ugyanis az allergiás gyulladás során a pDS-ekben a vírusok felismerésében fontos szerepet játszó receptor, azaz a TLR7 expressziójának csökkenése figyelhető meg [57]. TLR7-hiányos egerekben rhinovirusfertőzés kapcsán leírták, hogy a receptor hiányának következtében csökkent IFN- $\alpha$ -szekréció volt detektálható, ami a vírus-replikáció és az eozinofil sejtes beszűrődés növekedésével, továbbá légúti hiperreaktivitással társult. Ez arra enged következtetni, hogy az allergiás gyulladás miatt csökkent TLR7-expresszió pDS-ekben vírusfertőzésekkor a betegség súlyosbodásához vezethet [57]. Ismert továbbá, hogy a Th2 válasz leg-

főbb izotípusa, az IgE is képes a pDS-ek IFN- $\alpha$ -szekrécióját csökkenteni a nagy affinitású IgE-receptor, az Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  kereszt-kötésén keresztül, mely Fc-receptor-aktiváció negatívan befolyásolja az IFN-szignalizációs útvonalat. A csökkent IFN-termelés a vírusok ellenei immunválasz károsodásával jár, így a perzisztáló légúti fertőzések az asthma fellángolásának kedveznek [58]. Az IgE-ellenes monoklonális antitest, az omalizumab is többek között a pDS-eken keresztül fejti ki allergiaellenes terápiás hatását, ugyanis az IgE neutralizációja révén növeli a pDS-ek IFN-szekrécióját és csökkenti a sejtfelszíni Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  receptor szintjét a sejteken [58].

Ezek alapján elmondható, hogy alapesetben a magas pDS-szám protektív faktornak bizonyulhat az allergiás kórképek kialakulása terén, mivel a pDS-ek számos tolerogén tulajdonsága előnyös lehet az egészséges Th1-Th2 egyensúly kialakításához és fenntartásához. Ugyanakkor az allergiás gyulladásos környezet hatására megváltozott pDS-funkciók egyes esetekben akár a tünetek súlyosbodásához is vezethetnek.

## A pDS-ek sötét oldala autoimmun betegségekben

Ismert, hogy az I-es típusú IFN-eknek meghatározó szerepe van az autoimmun betegségek kialakulásában. Klinikailag bizonyított ugyanis, hogy az IFN-kezelés lupuszzerű szindrómát képes előidézni. Az I-es típusú IFN-ek által szabályozott gének megnövekedett expressziójára, azaz túlsúlyára utal továbbá az „interferon gene signature” (IGS) kifejezés is, mely molekuláris ujjlenyomat az autoimmun betegségek jellemzője. Az IGS megfigyelhető többek között SLE-ben, myositisben, RA-ban, sclerodermában szenvedő betegek vérében és/vagy érintett, gyulladt szöveteiben [59]. Így nem meglepő, hogy az IPS-ekként funkcionáló pDS-ek nagy jelentőségűek az autoimmun betegségek patomechanizmusában.

Az IFN-ek pleiotróp hatású vegyületek, amik a szervezet összes immunsejtjére hatnak. A humán monocytákat hatékony APS-sé differenciáltatják, a konvencionális DS-eken fokozzák az antigénprezentációhoz szükséges kostimulációs és MHC molekulák expresszióját. Monocytákat vonzanak a gyulladt szövetekbe, ahol elősegítik makrofágokká történő differenciálódásukat. Az IL-6 citokinnel szinergisztikusan hatva pedig indukálják az érett B-sejtek plazmasejtté történő differenciálódását. Promotálják továbbá a follicularis helper T-sejtek kialakulását, így segítik a B-sejtek izotípusváltását is. A T- és B-sejtek hatékony aktiválásán kívül indukálják a myeloid sejtek BAFF- és APRIL-termelését, amik elengedhetetlenek a B-sejtek és plazmasejtek túléléséhez és a memóriaválasz fenntartásához [60]. Mint látható, az IFN-ek sokrétűen hatnak az immunsejtekre, azonban ezek a hatások mind egy irányba, azaz az immunológiai tolerancia áttörése felé konvergálnak [59].

Az aktivált pDS-eknek, mint az I-es típusú IFN-eknek legfőbb



forrásainak, számos autoimmun kórkép patogenezisében és patomechanizmusában nagy jelentősége van. Fontos szerepet játszanak például az I-es típusú diabetes kialakulásában. Erre utal a NOD egérmódelben a pancreasszigetek pDS-infiltrációja, továbbá a humán diabetes kezdeti stádiumában megfigyelhető emelkedett pDS-szám [61, 62]. Továbbá, ha diabeteses egérmódelben a pDS-eket depletáljuk, csökken az insulitis mértéke és a diabetes kialakulásának gyakorisága [63]. A szisztémás sclerosis szintén IGS-sel jellemezhető betegség, melyben a keringő immunkomplexek váltják ki a pDS-ek IFN- $\alpha$ -termelését [64, 65]. E betegek pDS-eire jellemző még, hogy a gyulladáshoz CXCL4 kemokin termelésük is fokozott, mely a betegség progressziójával korrelál [66]. A betegség állatmodelljében pedig a pDS-ek depléciója megakadályozza vagy visszafordítja a bőr fibrosist [67]. A pDS-ek speciális szerepét egyéb, bőrérzékenységet mutató autoimmun betegség, úgymint a psoriasis kapcsán is igazolták már, ahol a páciensek gyulladt bőrlaesióiban a pDS-ek nagy számban megtalálhatóak [68, 69].

Az RA az egyedüli olyan autoimmun kórkép, ahol a pDS-ek megítélése ambivalens. Régóta ismert, hogy az RA-ban szenvedő betegek vérében alacsony a keringő pDS-ek száma, mivel az aktivált pDS-ek infiltrálják az érintett ízületet és nagy számban megtalálhatóak a synoviumban [70]. Az utóbbi időben azonban egyre több tanulmány támasztja alá ezen pDS-ek tolerogén jellegét RA-ban. A remisszióban lévő betegek perifériás vérből izolált pDS-ek magasIDO-expresszióval jellemezhetők, és képesek a naiv T-sejteket IL-10-termelő Treg sejtekké polarizálni [71]. A keringő pDS-ek transzkriptomikai elemzése is tolerogén funkciójukat erősíti meg [72]. RA egérmódellekben pedig a pDS-ek depletálása súlyosabb ízületi gyulladást eredményezett [73].

A leginkább tanulmányozott pDS-asszociált autoimmun kórkép az SLE, ahol a pDS-ek tolerogén sajátosságainak azonban már nyoma sincs. Ismert, hogy SLE-ben a vérben mért IGS korrelál a betegség aktivitásával és az antinukleáris autoantitestek plazmaszintjével [74, 75]. SLE-ben az I-es típusú IFN-ek fő forrásai a pDS-ek, melyeket a saját nukleinsavakat tartalmazó immunkomplexek aktiválnak, és ezáltal a pDS-ek a vérből a gyulladt szövetekbe (például vese vagy bőr) is kilépnek, ahol tovább súlyosbítják a lokális tüneteket [76, 77]. Lupusos egérmódellek esetében a pDS-ek szerepe a betegség kialakulásában már minden kétséget kizárólag bizonyított. Tcf4-hiányos egerekben, mely gén a pDS-ek fejlődéséhez esszenciális E2-2 transzkripciós faktort kódolja, a pDS-ek nem képesek IFN- $\alpha$  termelésére. Így már a Tcf4 haplodeficienciája esetén is megszűnnek a glomerulonephritis tünetei, illetve eltűnnek a vérben keringő dupla szálú DNS elleni autoantitestek [78]. Egy másik lupusos egérmódelben a tranziens pDS-abláció csökkentette a splenomegáliát, a lymphadenopathiát, a T- és B-sejt-aktivációt, valamint az antinukleáris antitestek szintjét. A tünetek csökkenésével egyidejűleg pedig az IFN-indukált gének expressziója is csökkent [79]. Ezek

alapján nem meglepő, hogy humán lupusos kórképek esetében a pDS-ek és az általuk termelt I-es típusú IFN-ek a kezelések célpontjaivá váltak, melyekről a későbbiekben részletesebben is értekezünk.

Elmondható, hogy a pDS-ek kóros túlműködésének háttere is talán SLE-ben a legjobban feltárt az autoimmun kórképek közül. SLE-ben a saját nukleáris komponensek a legfőbb autoantigének. A virális nukleinsavakhoz hasonlóan, ezeket is az endoszomális TLR7-en és TLR9-en keresztül érzékelik a pDS-ek. Önmagukban a saját nukleinsavak nem képesek a pDS-eket nagymértékben aktiválni, ugyanakkor komplexbe kerülve főként IgG izotípusú autoantitestekkel, illetve egyéb, lupusos betegekben túlermelődött proteinekkal, már erős immunstimuláló hatásuk lehet. Az autoantitestekkel immunkomplexet formáló nukleinsavak felvételére a pDS-ek az Fc $\gamma$ RII $\alpha$  (CD32A) receptorai segítségével képesek [80, 81]. A bekebelezett nukleinsavak az endoszómába kerülnek, ahol a TLR7 és TLR9 aktivációját követően nagy mennyiségű I-es típusú IFN, proinflammatorikus citokin (TNF, IL-6) és kemokin (CXCL8, CXCL10) termelődik [4]. Megfigyelték továbbá, hogy az SLE-s betegekben nemcsak IgG, hanem IgE izotípusú autoantitestek is előfordulhatnak, melyek immunkomplexben ugyanolyan mértékű IFN-választ képesek kiváltani, mint az IgG izotípusúak [82]. A betegek többségében megtalálhatóak, és szintjük korrelál a betegség aktivitásával. Szintjük ugyan alacsonyabb, mint az IgG izotípusú, de azzal együtt szinergisztikusan hatnak, mivel a pDS-eken egyszerre aktiválhatják az Fc $\epsilon$ RI és Fc $\gamma$ RIIIa receptorokat, ami révén még több nukleinsav kerülhet felvételre, mely még erősebb TLR9-aktivációhoz vezethet [82].

Ugyanakkor a toleranciát nem csak a saját nukleinsavból és autoreaktív autoantitestekből álló immunkomplexek törhetik át. A haldokló sejtekből felszabaduló, nukleáris DNS-kötő fehérje, azaz a HMGB1 (high mobility group box 1) is képes komplexeket formálni a saját DNS-molekulákkal, mely a pDS-ek sejt felszíni RAGE (receptor for advanced glycation end-products) receptoraihoz kötődve szintén IFN-szekréciót eredményez [83]. Továbbá SLE-s betegekben a neutrofil granulocyták nagyobb mértékű NET-ózisa is megfigyelhető. Ezen folyamat során a sejtekből felszabaduló, főként DNS-ből álló extracelluláris fonalak az LL37 kationos antimikrobiális peptiddel alkotnak komplexet, mely megvédi a DNS-t az extracelluláris nukleázoktól. Az ily módon csomagolt DNS hosszabb ideig elérhető a sejtek számára, és TLR9-függő I-es típusú IFN választ vált ki a pDS-ekben is, ami nagyban hozzájárulhat az akut SLE-fellángolásokhoz [84, 85].

A betegség aktivitásától függetlenül a betegek vérében konstitutívan jelen vannak keringő mitokondriális DNS (mtDNS) fragmentek is, mely fontos markere az SLE-s páciensek szövétkárosodással járó gyulladáshoz vezető folyamatainak, ami az egészséges egyénekre nem jellemző [86]. Munkacsoportunk korábban bizonyította, hogy a szabad formában lévő mtDNS is immunstimuláló hatású a pDS-ekre nézve, mely

stimuláló hatás az mtDNS oxidatív módosítása során fokozható. Mind a natív, mind az oxidált mtDNS LL37 proteinnel komplexben erős aktivátora továbbá a pDS-ek TLR9 általi IFN-termelésének [87]. Ezek alapján tehát elmondható, hogy a nukleinsavak felismerésére specializálódott pDS-ek patológias körülmények között I-es típusú IFN túltermelésük révén komoly hatással vannak e kórképek tüneteinek kialakulására.

## A pDS-ek gyengesége a tumor-mikrokörnyezet

Számos tumor mikrokörnyezetében megtalálhatóak a pDS-ek. Leírták jelenlétüket például melanoma, ovariumcarcinoma, emlőrák, glioma, fej-nyaki daganatok, colorectalis carcinoma, tüdőrák, hepatocellularis carcinoma stromájában is [5, 7, 8].

Ismert, hogy a tumorsejtek saját osztódásukhoz megfelelő mikrokörnyezet létrehozására törekednek maguk körül. Átprogramozzák a környező sejteket, vagy olyan sejteket vonzanak maguk köré, melyek a tumor növekedésének és terjedésének kedveznek [88]. A pDS-ekkel infiltrált tumorok nagyon magas CXCL12- és CCL20-expresszióval jellemezhetők [89–91], a tumorasszociált pDS-ekről pedig kimutatták, hogy nagymértékben expresszálják ezen kemokinek receptorait, a CCR4-et és a CCR6-ot [89, 91], melyek révén a tumorban akkumulálódnak. A tumort infiltráló pDS-ek elősegítik a betegség progresszióját, ugyanis megfigyelték, hogy a magasabb tumorasszociált pDS-szám rosszabb prognózissal jár [92, 93].

DS-ekként a tumor szigorú belső ellenőrzését, illetve felügyeletét várják el a pDS-ektől, azonban a tumorasszociált pDS-ek „alvó Csipkerózsikák”. Az autoimmun betegségekben megfigyelt hiperaktivált állapottal szemben, a tumorstromában lévő pDS-ek csökkent aktivitással jellemezhetők. Több munkacsoport is leírta már, hogy a tumorasszociált pDS-ek éretlen állapotban vannak, alacsony rajtuk a kostimulációs molekulák (CD86, CD83, CD80) expressziója [90, 94, 95]. A tumorasszociált pDS-ek továbbá csökkent IFN- $\alpha$ -, TNF- $\alpha$ -, IL-6- és IP-10-szekréciónal jellemezhetők. A pDS-ek „éretlenségéért” a tumor- és a stromasejtekből, valamint a tumor mikrokörnyezetében található nekrotikus sejtekből vagy más immunsejtekből felszabaduló különböző immun-suppresszív jellegű faktorok a felelősek, úgymint például az ILT7L, TGF- $\beta$ , PGE2, IL-3, IL-10, TNF- $\alpha$ , VIP és Wnt5a [5]. Ezek a faktorok a pDS-ekre hatva csökkentik az Flt3, TLR9 és IRF7 fehérjék szintjét, így az erős antitumor hatású IFN- $\alpha$  citokin termelődésének defektusát okozzák [5]. Érdekeséggéppen megjegyzendő, hogy, mint korábban leírtuk az autoimmun kórképek esetében, a haldokló sejtekből passzívan felszabaduló HMGB1 saját DNS-sel komplexben pDS-aktivációra képes a RAGE receptorokon keresztül. Ugyanakkor a tumoros környezetben aktívan szekrécióna kerülő HMGB1 a RAGE receptoron keresztül alternatív aktivációt idéz elő, mely a pDS-ek IFN-termelésére

negatívan hat, és segíti a tolerogén fenotípus kialakulását. Ennek oka az aktívan szekretált forma eltérő megjelenésében keresendő, melyre jellemző a hiperacetiláltság, illetve, hogy nincs DNS-sel komplexben, szemben az SLE-ben megjelenő passzívan szekretált formájával [96, 97].

A tumorstromában lévő mikrokörnyezet tehát a pDS-ek tolerogén jellegét erősíti [98]. Leírták, hogy a tumorasszociált pDS-ek gátolják a CD4+ és CD8+ T-sejtek proliferációját, valamint elősegítik a Treg differenciációt, továbbá az érett Treg-ek aktiválására is képesek [99]. A pDS-ek nagy mennyiségűIDO-t is termelnek a tumorban, mely szintén erős Treg-aktivátor, viszont az effektor T-sejtekben anergiát okoz [100, 101]. Továbbá magas OX40L- és ICOSL-expresszió jellemző rájuk, mely szintén hozzájárul a tumor számára előnyös mikrokörnyezet fenntartásához [92, 93]. Tehát a tumorasszociált pDS-ek fenotípusukat, illetve funkcióikat tekintve is támogatják a tumorsejtek tumorelles immunválaszt elkerülő mechanizmusait.

A pDS-ekben ugyanakkor megvan a hatékony tumorelles immunválasz kiváltásának lehetősége, ami a tumorelles terápiák ígéretes célpontjaivá teszi őket. Egyrészt a pDS-ek rendelkeznek direkt citotoxikus hatással, ugyanis aktivációt követően képesek lehetnek a tumorsejtek granzim-, illetve TRAIL-függő apoptózist indukálni [102–104]. Másrészt, indirekt antitumor hatásukat IFN- $\alpha$ -termelés révén fejthetik ki, ami hatékonyan aktiválja a CD8+ T-sejtek és NK-sejtek tumorelles választ [105]. Így pDS-asszociált tumorok esetében fontos terápiás cél a pDS-ek aktiválása, mely felélesztheti értékes direkt, illetve indirekt tumorelles válaszait. Egér melanomamodellben például a szintetikus TLR7 liganddal, azaz imiquimoddal történő kezelés kiváltotta a tumort infiltráló pDS-ek IFN- $\alpha$ -termelését, ami teljes regressziót vagy a tumor méretének szignifikáns csökkenését eredményezte [106, 107]. Szintén egérmelanoma, illetve emlőrák modellben is, a TLR9-agonista, azaz CpG alkalmazása hasonló mechanizmus révén gátolta a tumor növekedését [108].

Továbbá, mint korábban leírtuk, az aktivált pDS-ek nagyon hatékonyan keresztprezentálnak antigéneket, így ezt a tulajdonságukat is ki lehet használni tumorterápia során. Ugyanakkor a tumor mikrokörnyezetében a pDS-ek aktiválatlan állapotban vannak, ezért keresztprezentációs kapacitásuk is alacsony [5]. Intratumorális injekciókban adott TLR-agonisták azonban aktiválják a pDS-ek keresztprezentáló képességét is, kiváltva ezáltal a tumor elleni immunválaszt. Humán *in vitro* kísérleti rendszerben már régebben leírták, hogy ha nanohordozókkal célozzák a pDS-ek specifikus sejt felszíni receptorait, akkor hatékonyan felveszik és prezentálják az antigéneket CD4+ és CD8+ T-sejteknek egyaránt [109, 110]. Ezen kívül a pDS-vakcinák hatásossága is a keresztprezentáción alapul. Ebben az esetben a perifériás vérből izolált pDS-eket aktiválják, tumorantigénekké töltik fel, majd a páciensbe visszajuttatva a pDS-ek hatékonyan tudnak tumorantigén-specifikus CD8+ T-sejtes választ indukálni [111]. A csak mono-

cytaeredetű DS-eket tartalmazó vakcinákkal szemben, a pDS-vakcinák előnye a melanoma terápiájában, hogy szisztémás IFN-választ képesek kiváltani, mely az NK-sejtek aktivációjához vezetve gátolja a tumormetasztázisok kialakulását [105]. Melanoma esetében tehát számos *in vitro* kísérlet igazolta már, hogy a pDS-ek ígéretes terápiás lehetőséget biztosíthatnak, melyek klinikai felhasználhatóságát az alábbi fejezetben részletezzük.

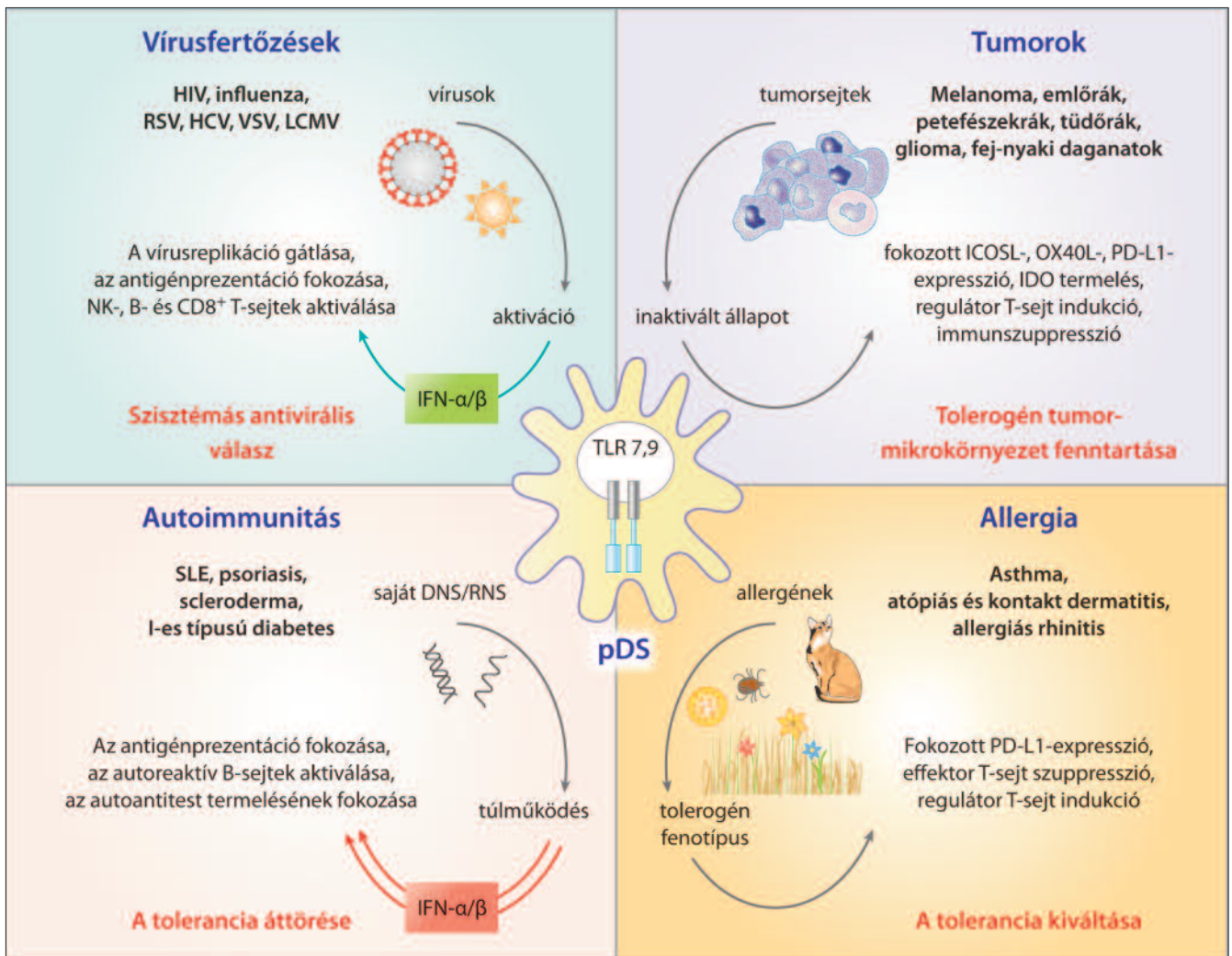
A pDS-ek eddig ismertetett humán kórképekben betöltött patológiás szerepét a 2. ábrán foglaljuk össze.

## A pDS-ek mint a klinikai terápiák célpontjai

A pDS-eket mint terápiás célpontokat célzó klinikai vizsgálatok két nagy betegsékcsoport esetében kecsegtetnek ígé-

retes gyakorlati felhasználhatósággal. Az egyik ilyen a pDS-ek túlműködésével társult szisztémás autoimmun kórkép, az SLE [6], a másik pedig a tumoros elváltozások közé tartozó melanoma, ahol a pDS-ek alulműködése járul hozzá a betegség progressziójához [7].

Az SLE az orvostudomány mai eszközeivel egyelőre nem gyógyítható, kizárólag a betegség aktivitásának szabályozására, a tünetek csökkentésére van lehetőség. A jelenlegi terápiás megoldások többsége nem specifikus immunszuppresszió alapul, hanem főként glükokortikoid készítmények, illetve citosztatikus szerek alkalmazását foglalja magába, ami a krónikus gyógyszerhasználatból származó toxikus mellékhatások révén irreverzibilis szervkárosodást is okozhat. Az SLE kezelésében a specifikusabb immunszuppressziót célzó terápiák egyik célsejtje az autoreaktív B-sejt. A belimumab monoklonális antitesttel például a B-sejt-aktiváló faktort (BAFF) blokkolhatjuk, míg az off-label használatban lévő anti-CD20



2. ábra

A pDS-ek szerepe humán kórképekben

ICOSL: indukálható T-sejt kostimulátor ligand; IDO: indolamin-2,3-dioxigenáz; IFN: interferon; OX40L: OX40 ligand; PD-L1: programozott halál ligand 1; pDS: plazmocitoid dendritikus sejt; SLE: szisztémás lupus erythematosus; TLR: Toll-szerű receptor

monoklonális antitesttel, azaz a rituximabbal a B-sejteket depletálhatjuk, csökkentve ezáltal az autoantitest-termelődést a betegekben [6]. Az utóbbi időben azonban a B-sejtek mellett a pDS-ek is előtérbe kerültek mint terápiás célpontok, mivel, mint korábban tárgyaltuk, kóros hiperaktivitásuk központi szerepet játszik az SLE patomechanizmusában. Jelenleg főleg blokkoló monoklonális antitestekkel folynak klinikai vizsgálatok, melyek magukat a pDS-eket, az általuk termelt IFN- $\alpha$  citokint vagy annak receptorát célozzák. A legígéretesebb ebben a csoportban az IFNAR1 receptort blokkoló anifrolumab [112], de kecsegtetőek a sejtfelszíni pDS-receptorokat (BDCA2, ILT7) célzó BIIB059 és MEDI7734 monoklonális ellenanyagok is [113]. Az endoszomális TLR útvonalakat gátló inhibitorokkal (CPG-52365, PF-06650833) is folyamatban vannak vizsgálatok [114], melyek nemcsak az IFN- $\alpha$ -szekréció gátlására hivatottak, hanem a pDS-ek egyéb funkcióit is gátolhatják, úgymint a proinflammatorikus citokinek (TNF, IL-6), a III-as típusú IFN-ek (IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2, IFN- $\lambda$ 3, IFN- $\lambda$ 4), valamint a kemokinek szekrécióját, illetve a pDS-ek antigénprezentációját. Egy IIb fázisú vizsgálatban továbbá aktív immunizációval szüntették meg az SLE-ben megfigyelhető IFN-túlsúlyt [115]. Ez esetben az IFN- $\alpha$ -Kinoid nevű vakcinát alkalmazták, ami inaktivált, rekombináns humán IFN- $\alpha$ 2b-ből és egy helper T-sejt karrier fehérjéből (keyhole limpet haemocyanin) áll. A vakcina szinte az összes betegben erős poliklonális immunogén választ indukált az IFN- $\alpha$  citokin ellen, valamint az IGS jellemzők is csökkentek [115].

A másik nagy betegségecsoport, ahol a pDS-ek terápiás felhasználást nyerhetnek, illetve már klinikai vizsgálatok is folyamatban vannak, a metasztatikus melanomák csoportja. E kórképek esetében a nemrég bevezetett anti-CTLA-4 és anti-PD-1 immunterápiák szignifikáns mértékben növelték a betegek túlélését, azonban a kezelésre adott válasz jelentős mértékben függ az adott beteg immunrendszerének állapotától, veleszületett immunitásának hatékony működésétől [7]. DS-ekként a pDS-ek a veleszületett és az adaptív immunválaszok összekötői, így hatékony tumorelles választ indukálhatnak. Az átprogramozott, tumorasszociált pDS-ek azonban éretlen fenotípust és tolerogén funkciókat mutatnak, mellyel immunszuppressziót közvetítenek a tumor-mikrokörnyezetben. Tehát ellentétben az SLE-vel, daganatos betegségek esetén a pDS-ek reaktivációjára van szükség a hatékony tumorelles válasz kialakításához.

Az imiquimodot, mint a pDS-ek specifikus TLR7-agonistáját, már régóta használják basalsejtes carcinoma kezelésére, jelenleg pedig folynak a vizsgálatok, hogy alkalmas lehet-e a melanoma terápiájára is. Bizakodásra ad okot, hogy helyi imiquimodkezelést monobenzonnal kombinálva sikerült a betegek felében a cutan metasztázisok lokális regresszióját elérni [116]. Vakcinaadjuvánsként használva pedig leírták, hogy az imiquimod képes az aktivált és tumorantigénnel feltöltött pDS-ek tumorinfiltrációját is segíteni [117]. További lehetőség a TLR9-agonisták alkalmazása monoterápiában vagy

checkpointinhibitorokkal kombinálva [118-120]. Ígéretes például a PF-3512676 nevű oligodeoxinukleotid subcutan vagy cutan melanoma metasztázisába történő injektálása, mely fokozott pDS-aktivációval, azaz a CD86 és MHC II molekulák expressziójának emelkedésével jár a sejtek felszínén [119].

A melanoma terápiájában pDS-alapú vakcinákat is kipróbáltak már, mely során, mint korábban leírtuk, az aktivált pDS-ek hatékony keresztprezentáló képességét használják ki. Egy vizsgálat során a melanomás betegek perifériás véréből izolált autológ pDS-eket *in vitro* körülmények között aktiválták, feltöltötték melanomaasszociált peptidokkal (gp100 és tirozináz), majd a nyirokcsomóba injektálták [111]. A vakcina képes volt szisztémás I-es típusú IFN és tumorantigén-specifikus CD8<sup>+</sup> T-sejt választ kiváltani. Kemoterápiával összehasonlítva, a vakcina alkalmazása megnövelte a páciensek túlélését [111]. Két másik preklinikai vizsgálat is foglalkozik jelenleg pDS vakcinák alkalmazásával [121, 122]. Kimutatták, hogy a melanomaantigénnel feltöltött allogén pDS-ek is képesek a tumorspecifikus T-sejtek aktiválására, így lehetővé téve az adoptív sejtes immunterápiát is [121, 122].

A pDS-eket célzó ígéretes klinikai vizsgálatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

## Összefoglaló megjegyzések

Egy évvel ezelőtt, azaz 2019-ben volt 20 éve, hogy a pDS-eket IPS-ekként azonosították, mellyel a pDS-ek mai napig is használatos elnevezése is megszületett. Az elmúlt évek pDS-ekkel foglalkozó kutatásai révén rendkívül plasztikus, a mikrokörnyezetből érkező jelek hatására gyorsan fenotípust és funkciót váltani képes immunsejtet ismerhettünk meg, mely immunogén és tolerogén tulajdonságokkal is rendelkezik. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy számos feltáratlan terület van még a pDS-kutatás terén. Ugyanis plaszticitásukból eredő egyedi tulajdonságaiknak köszönhetően sok esetben nem úgy viselkednek, mint a jóval átfogóbban tanulmányozott klasszikus, myeloid, konvencionális társaik, így az ezen sejtek esetében feltárt DS-funkciók, illetve mechanizmusok merőben eltérőek lehetnek, és nem terjeszthetők ki a pDS-ekben zajló folyamatokra. Ami bizonyos, hogy a pDS-ek utolérhetetlen profizmussal rendelkeznek az I-es típusú IFN termelésben, és ezáltal az antivirális válaszban. Ugyanakkor megtanultuk azt is, hogy a pDS-ek nemcsak vírusspecifikus immunsejtek, hanem több humán kórkép kialakulásában is alapvető szerepet játszanak. A jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok, melyek a pDS-eket mint terápiás célpontokat célozzák, ígéretes eredményekkel kecsegtetnek, és főként az autoimmun és daganatos betegségek kezelésében számíthatunk áttörésre. Így valószínűleg nem alaptalan feltételezni azt, hogy nemsokára eljuthatunk a pDS-ek transzlációs alkalmazásáig is.

1. táblázat. A pDS-eket, valamint a TLR7/9 és IFN útvonalat célzó klinikai vizsgálatok

Gyógyszerjelölt	Célpont	Hatásmechanizmus	Betegség	Státusz	NCT azonosító	Referencia
Anifrolumab	IFNAR1	Blokkoló antitest	SLE	Fázis III	NCT02446912	[112]
Anifrolumab	IFNAR1	Blokkoló antitest	Lupus nephritis	Fázis II	NCT02547922	-
Sifalimumab	IFN- $\alpha$	Blokkoló antitest	SLE	Fázis II	NCT01283139	[123]
Rontalizumab	IFN- $\alpha$	Blokkoló antitest	SLE	Fázis II	NCT00962832	[124]
BIIB059	BDCA2	Funkcionális antagonistá antitest	SLE, CLE	Fázis II	NCT02847598 NCT02106897	[113]
MEDI7734	ILT7	pDS-depletáló antitest (ADCC)	DM, PM, Sjögren, SLE, SSc	Fázis I	NCT00547014	-
CPG-52365	TLR7/8/9	Inhibitor	SLE	Fázis I	NCT00547014	-
PF-06650833	IRAK4	Inhibitor	SLE	Fázis I	NCT02485769	[114]
IFN- $\alpha$ -Kinoid	IFN- $\alpha$	Vakcina	SLE	Fázis IIb	NCT02665364	[115]
Imiquimod + monobenzon	TLR7	TLR7-agonista	Melanoma	Fázis II	-	[116]
Imiquimod + NY-ESO-1	TLR7	TLR7-agonista + peptidalapú vakcináció	Melanoma	Fázis I	NCT00142454	[117]
PF-3512676	TLR9	TLR9-agonista	Melanoma Basalioma	Fázis I	-	[118]
PF-3512676	TLR9	TLR9-agonista	Melanoma	Fázis II	-	[119]
SD-101 + pembrolizumab	TLR9 PD-1	TLR9-agonista + CPI	Melanoma Fej-nyaki laphámsejtes daganatok	Fázis I/II	NCT02521870	[120]
IMO-2125 + ipilimumab	TLR9 CTLA-4	TLR9-agonista + CPI	Melanoma	Fázis III	NCT03445533	-
PegIFN-2b + pembrolizumab	IFNAR1 PD-1	IFN- $\alpha$ + CPI	Melanoma Vesesejtes carcinoma	Fázis Ib	NCT02089685	[125]
HLA-A2.1 <sup>+</sup> pDS vagy moDS	Tumorspecifikus T-sejt	pDS vakcina	Melanoma	Fázis I	NCT01690377	[111]
HLA-A0201 <sup>+</sup> pDS	Tumorspecifikus T-sejt	pDS vakcina	Melanoma	Preklinikai	-	[121]
HLA-A0201 <sup>+</sup> pDS	Tumorspecifikus T-sejt	pDS vakcina	Melanoma	Preklinikai	-	[122]
HLA-A0201 <sup>+</sup> pDS	Tumorspecifikus T-sejt	pDS vakcina	Kasztráció-rezisztens prostata-daganat	Fázis IIa	NCT02692976	[126]

CLE: cutan lupus erythematosus; CPI: checkpointinhibitor; DM: dermatomyositis; PM: polymyositis; SLE: szisztémás lupus erythematosus; SSc: szisztémás sclerosis

**Köszönetnyilvánítás:** A tudományos munka az NKFIH FK 128294, a GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projektek, az MTA Bolyai János kutatási ösztöndíj és az Innovációs és Tech-

nológiai Minisztérium ÚNKP-19-3 és ÚNKP-19-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság programjának támogatásával készült.

## IRODALOM

- [1] Patente TA, et al.: Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol* 2019; 9(3176).
- [2] Kadowaki N, et al: Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J Exp Med* 2001; 194(6): 863-9.
- [3] Siegal F, et al: The Nature of the Principal Type 1 Interferon-Producing Cells in Human Blood. *Science (New York, N.Y.)* 1999; 284: 1835-7.
- [4] Swiecki M, Colonna M: The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(8): 471-85.
- [5] Li S, et al: Disease-Associated Plasmacytoid Dendritic Cells. *Front Immunol* 2017; 8: 1268.
- [6] Panda SK, Kolbeck R, Sanjuan MA: Plasmacytoid dendritic cells in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2017; 44: 20-25.
- [7] Monti M, et al: Human Plasmacytoid Dendritic Cells and Cutaneous Melanoma. *Cells* 2020; 9(2): 417.
- [8] Mitchell D Chintala S, Dey M: Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer. *Journal of Neuroimmunology* 2018; 322: 63-73.
- [9] Vroman H, Hendriks RW, Kool M: Dendritic Cell Subsets in Asthma: Impaired Tolerance or Exaggerated Inflammation? *Front Immunol* 2017; 8(941).
- [10] Reizis B: Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity* 2019; 50(1): 37-50.
- [11] Lande R, Gilliet M: Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1183: 89-103.
- [12] Liu Y-J, IPC: Professional Type 1 Interferon-Producing Cells and Plasmacytoid Dendritic Cell Precursors. *Annual Review of Immunology* 2005; 23(1): 275-306.
- [13] Hasan U, et al: Human TLR10 is a functional receptor, expressed by B cells and plasmacytoid dendritic cells, which activates gene transcription through MyD88. *J Immunol* 2005; 174(5): 2942-50.
- [14] Raieli S, et al: TLR1/2 orchestrate human plasmacytoid dendritic cell response to gram+ bacteria. *PLOS Biology* 2019; 17(4): e3000209.
- [15] Szabo A, et al: TLR ligands upregulate RIG-I expression in human plasmacytoid dendritic cells in a type I IFN-independent manner. *Immunol Cell Biol* 2014; 92(8): 671-8.
- [16] Bode C, et al: Human plasmacytoid dendritic cells elicit a Type I Interferon response by sensing DNA via the cGAS-STING signaling pathway. *European Journal of Immunology* 2016; 46(7): 1615-1621.
- [17] Fekete T, et al: Regulatory NLRs Control the RLR-Mediated Type I Interferon and Inflammatory Responses in Human Dendritic Cells. *Front Immunol* 2018; 9: 2314.
- [18] Sorrentino R, et al: Human Lung Cancer-Derived Immunosuppressive Plasmacytoid Dendritic Cells Release IL-1 $\alpha$  in an AIM2 Inflammasome-Dependent Manner. *The American Journal of Pathology* 2015; 185(11): 3115-3124.
- [19] Villadangos JA, Young L: Antigen-presentation properties of plasmacytoid dendritic cells. *Immunity* 2008; 29(3): 352-61.
- [20] Oberkampf M, et al: Mitochondrial reactive oxygen species regulate the induction of CD8+ T cells by plasmacytoid dendritic cells. *Nature Communications* 2018; 9(1): 2241.
- [21] Stetson DB, Medzhitov R: Type I Interferons in Host Defense. *Immunity* 2006; 25(3): 373-381.
- [22] Ito T, et al: Specialization, kinetics, and repertoire of type 1 interferon responses by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2006; 107(6): 2423-2431.
- [23] Chen Y, Zhou Z, Min W: Mitochondria, Oxidative Stress and Innate Immunity. *Front Physiol* 2018; 9: 1487.
- [24] Agod Z, et al: Regulation of type I interferon responses by mitochondria-derived reactive oxygen species in plasmacytoid dendritic cells. *Redox Biol* 2017; 13: 633-645.
- [25] Ivanov AV, et al: Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 8910396.
- [26] Lin X, et al: The Influenza Virus H5N1 Infection Can Induce ROS Production for Viral Replication and Host Cell Death in A549 Cells Modulated by Human Cu/Zn Superoxide Dismutase (SOD1) Overexpression. *Viruses* 2016; 8(1).
- [27] Machida K, et al: Hepatitis C virus triggers mitochondrial permeability transition with production of reactive oxygen species, leading to DNA damage and STAT3 activation. *J Virol* 2006; 80(14): 7199-207.
- [28] Fekete T, et al: Human Plasmacytoid and Monocyte-Derived Dendritic Cells Display Distinct Metabolic Profile Upon RIG-I Activation. *Front Immunol* 2018; 9: 3070.
- [29] O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J: A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Reviews Immunology* 2016; 16(9): 553-565.
- [30] Sanchez EL, Lagunoff M: Viral activation of cellular metabolism. *Virology* 2015; 479-480: 609-618.
- [31] Veckman V, Julkunen I: *Streptococcus pyogenes* activates human plasmacytoid and myeloid dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2008; 83(2): 296-304.
- [32] Parcina M, et al: *Staphylococcus aureus*-Induced Plasmacytoid Dendritic Cell Activation Is Based on an IgG-Mediated Memory Response. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2008, 181: 3823-33.
- [33] Romani L, et al: Thymosin alpha 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through toll-like receptor signaling. *Blood* 2004; 103(11): 4232-9.
- [34] Dan JM, et al: Cooperative stimulation of dendritic cells by *Cryptococcus neoformans* mannoproteins and CpG oligodeoxynucleotides. *PLoS One* 2008; 3(4): e2046.
- [35] Ramirez-Ortiz ZG, et al: Toll-like receptor 9-dependent immune activation by unmethylated CpG motifs in *Aspergillus fumigatus* DNA. *Infect Immun* 2008; 76(5): 2123-9.
- [36] Ramirez-Ortiz ZG, et al: A nonredundant role for plasmacytoid dendritic cells in host defense against the human fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Cell Host Microbe* 2011; 9(5): 415-24.
- [37] Loures FV, et al: Recognition of *Aspergillus fumigatus* hyphae by human plasmacytoid dendritic cells is mediated by dectin-2 and results in formation of extracellular traps. *PLoS Pathog* 2015; 11(2): e1004643.
- [38] Hole CR, et al: Antifungal Activity of Plasmacytoid Dendritic Cells against *Cryptococcus neoformans* In Vitro Requires

- Expression of Dectin-3 (CLEC4D) and Reactive Oxygen Species. *Infect Immun* 2016; 84(9): 2493-504.
- [39] Jahnsen FL, et al: Experimentally induced recruitment of plasmacytoid (CD123high) dendritic cells in human nasal allergy. *J Immunol* 2000; 165(7): 4062-8.
- [40] Reinartz SM, et al: Dendritic Cell Subsets in Oral Mucosa of Allergic and Healthy Subjects. *PLoS One* 2016; 11(5): e0154409.
- [41] Bratke K, et al: Dendritic cell subsets in human bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen challenge. *Thorax* 2007; 62(2): 168-75.
- [42] Dua B, et al: Myeloid and plasmacytoid dendritic cells in induced sputum after allergen inhalation in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1): 133-9.
- [43] Bangert C, et al: Immunopathologic features of allergic contact dermatitis in humans: participation of plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis of the disease? *J Invest Dermatol* 2003; 121(6): 1409-18.
- [44] Wollenberg A, et al: Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002; 119(5): 1096-102.
- [45] Wu M, et al: Plasmacytoid dendritic cell deficiency in neonates enhances allergic airway inflammation via reduced production of IFN- $\alpha$ . *Cellular & Molecular Immunology* 2019.
- [46] Wright AKA, et al: Toll-like receptor 9 dependent interferon- $\alpha$  release is impaired in severe asthma but is not associated with exacerbation frequency. *Immunobiology* 2015; 220(7): 859-864.
- [47] Spears M, et al: Peripheral blood dendritic cell subtypes are significantly elevated in subjects with asthma. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(5): 665-72.
- [48] Silver E, et al: Lower levels of plasmacytoid dendritic cells in peripheral blood are associated with a diagnosis of asthma 6 yr after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20(5): 471-6.
- [49] Upham JW, et al: Plasmacytoid dendritic cells during infancy are inversely associated with childhood respiratory tract infections and wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(4): 707-13.e2.
- [50] de Heer HJ, et al: Essential role of lung plasmacytoid dendritic cells in preventing asthmatic reactions to harmless inhaled antigen. *J Exp Med* 2004; 200(1): 89-98.
- [51] Lewkowich IP, et al: CD4+CD25+ T cells protect against experimentally induced asthma and alter pulmonary dendritic cell phenotype and function. *J Exp Med* 2005; 202(11): 1549-61.
- [52] Oriss TB, et al: Dynamics of dendritic cell phenotype and interactions with CD4+ T cells in airway inflammation and tolerance. *J Immunol* 2005; 174(2): 854-63.
- [53] Takagi H, et al: Plasmacytoid dendritic cells are crucial for the initiation of inflammation and T cell immunity in vivo. *Immunity* 2011; 35(6): 958-71.
- [54] Kool M, et al: An anti-inflammatory role for plasmacytoid dendritic cells in allergic airway inflammation. *J Immunol* 2009; 183(2): 1074-82.
- [55] Tsuchida T, et al: Effect of respiratory syncytial virus infection on plasmacytoid dendritic cell regulation of allergic airway inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157(1): 21-30.
- [56] Chairakaki AD, et al: Plasmacytoid dendritic cells drive acute asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(2): 542-556.e12.
- [57] Hatchwell L, et al: Toll-like receptor 7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax* 2015; 70(9): 854-61.
- [58] Gill MA, et al: Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(5): 1735-1743.e9.
- [59] Rönnblom L, Eloranta M-L: The interferon signature in autoimmune diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 2013; 25(2): 248-253.
- [60] Di Domizio J, Cao W: Fueling autoimmunity: type I interferon in autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(3): 201-10.
- [61] Allen JS, et al: Plasmacytoid dendritic cells are proportionally expanded at diagnosis of type 1 diabetes and enhance islet autoantigen presentation to T-cells through immune complex capture. *Diabetes* 2009; 58(1): 138-45.
- [62] Diana J, et al: Crosstalk between neutrophils, B-1a cells and plasmacytoid dendritic cells initiates autoimmune diabetes. *Nat Med* 2013; 19(1): 65-73.
- [63] Hansen L, et al: E2-2 Dependent Plasmacytoid Dendritic Cells Control Autoimmune Diabetes. *PLoS One* 2015; 10(12): e0144090.
- [64] Eloranta ML, et al: Type I interferon system activation and association with disease manifestations in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7): 1396-402.
- [65] Kim D, et al: Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(7): 2163-73.
- [66] van Bon L, et al: Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2014; 370(5): 433-43.
- [67] Ah Kioon MD, et al: Plasmacytoid dendritic cells promote systemic sclerosis with a key role for TLR8. *Sci Transl Med* 2018; 10(423).
- [68] Glitzner E, et al: Specific roles for dendritic cell subsets during initiation and progression of psoriasis. *EMBO Mol Med* 2014; 6(10): 1312-27.
- [69] Albanesi C, et al: Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis. *Autoimmunity* 2010; 43(3): 215-219.
- [70] Nehmar R, et al: Therapeutic Perspectives for Interferons and Plasmacytoid Dendritic Cells in Rheumatoid Arthritis. *Trends Mol Med* 2018; 24(4): 338-347.
- [71] Kavousanaki M, et al: Novel role of plasmacytoid dendritic cells in humans: Induction of interleukin-10-producing treg cells by plasmacytoid dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis responding to therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62(1): 53-63.
- [72] Cooles FAH, et al: Phenotypic and Transcriptomic Analysis of Peripheral Blood Plasmacytoid and Conventional Dendritic Cells in Early Drug Naïve Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology* 2018; 9(755).
- [73] Nehmar R, et al: Therapeutic Modulation of Plasmacytoid Dendritic Cells in Experimental Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2017; 69(11): 2124-2135.

- [74] Baechler EC, et al: Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100(5): 2610-2615.
- [75] Bennett L, et al: Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *Journal of Experimental Medicine* 2003; 197(6): 711-723.
- [76] Tucci M, et al: Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: Role of interleukin-18. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58(1): 251-262.
- [77] Wenzel J, Tüting T: An IFN-associated cytotoxic cellular immune response against viral, self-, or tumor antigens is a common pathogenetic feature in "interface dermatitis". *Journal of Investigative Dermatology* 2008; 128(10): 2392-2402.
- [78] Sisirak V, et al: Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Journal of Experimental Medicine* 2014; 211(10): 1969-1976.
- [79] Rowland SL, et al: Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model. *Journal of Experimental Medicine* 2014; 211(10): 1977-1991.
- [80] Marshak-Rothstein A: Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nature Reviews Immunology* 2006; 6(11): 823-835.
- [81] Lövgren T, et al: Induction of interferon- $\alpha$  production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(6): 1861-1872.
- [82] Henault J, et al: Self-reactive IgE exacerbates interferon responses associated with autoimmunity. *Nature Immunology* 2016; 17(2): 196-203.
- [83] Tian J, et al: Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nature Immunology* 2007; 8(5): 487-496.
- [84] Garcia-Romo GS, et al: Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011; 3(73): 73ra20.
- [85] Lande R, et al: Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007. 449(7162): 564-569.
- [86] Venhoff N, Lebrecht JTD, Foocharoen C, et al: Circulating mitochondrial DNA copy numbers as a highly sensitive diagnostic marker of systemic lupus erythematosus and an independent predictor of SLE activity. *Arthritis Rheum* 2011. 63.
- [87] Pazmandi K, et al: Oxidative modification enhances the immunostimulatory effects of extracellular mitochondrial DNA on plasmacytoid dendritic cells. *Free Radical Biology and Medicine* 2014; 77: 281-290.
- [88] Werb Z, Lu P: The Role of Stroma in Tumor Development. *Cancer J*, 2015. 21(4): p. 250-3.
- [89] Zou, W., et al., Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells. *Nat Med* 2001; 7(12): 1339-46.
- [90] Vermi W, et al: Recruitment of immature plasmacytoid dendritic cells (plasmacytoid monocytes) and myeloid dendritic cells in primary cutaneous melanomas. *J Pathol* 2003; 200(2): 255-68.
- [91] Charles J, et al: Characterization of circulating dendritic cells in melanoma: role of CCR6 in plasmacytoid dendritic cell recruitment to the tumor. *J Invest Dermatol* 2010; 130(6): 1646-56.
- [92] Conrad C, et al: Plasmacytoid dendritic cells promote immunosuppression in ovarian cancer via ICOS costimulation of Foxp3(+) T-regulatory cells. *Cancer Res* 2012; 72(20): 5240-9.
- [93] Aspod C, et al: Plasmacytoid dendritic cells support melanoma progression by promoting Th2 and regulatory immunity through OX40L and ICOSL. *Cancer Immunol Res* 2013; 1(6): 402-15.
- [94] Beckebaum S, et al: Increased levels of interleukin-10 in serum from patients with hepatocellular carcinoma correlate with profound numerical deficiencies and immature phenotype of circulating dendritic cell subsets. *Clin Cancer Res* 2004; 10(21): 7260-9.
- [95] Perrot I, et al: Dendritic cells infiltrating human non-small cell lung cancer are blocked at immature stage. *J Immunol* 2007; 178(5): 2763-9.
- [96] Popovic PJ, et al: High Mobility Group B1 Protein Suppresses the Human Plasmacytoid Dendritic Cell Response to TLR9 Agonists. *The Journal of Immunology* 2006; 177(12): 8701-8707.
- [97] Demoulin S, et al: HMGB1 secretion during cervical carcinogenesis promotes the acquisition of a tolerogenic functionality by plasmacytoid dendritic cells. *International Journal of Cancer* 2015; 137(2): 345-358.
- [98] Hartmann E, et al: Identification and functional analysis of tumor-infiltrating plasmacytoid dendritic cells in head and neck cancer. *Cancer Res* 2003; 63(19): 6478-87.
- [99] Sharma MD, et al: Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Clin Invest* 2007; 117(9): 2570-82.
- [100] Munn DH, et al: Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase by plasmacytoid dendritic cells in tumor-draining lymph nodes. *J Clin Invest* 2004; 114(2): 280-90.
- [101] Watkins SK, et al: FOXO3 programs tumor-associated DCs to become tolerogenic in human and murine prostate cancer. *J Clin Invest* 2011; 121(4): 1361-72.
- [102] Bratke K, et al: Functional expression of granzyme B in human plasmacytoid dendritic cells: a role in allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(7): 1015-24.
- [103] Kalb ML, et al: TRAIL(+) human plasmacytoid dendritic cells kill tumor cells in vitro: mechanisms of imiquimod- and IFN- $\alpha$ -mediated antitumor reactivity. *J Immunol* 2012; 188(4): 1583-91.
- [104] Stary G, et al: Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells. *J Exp Med* 2007; 204(6): 1441-51.
- [105] Kim A, et al: Activated natural killer cell-mediated immunity is required for the inhibition of tumor metastasis by dendritic cell vaccination. *Exp Mol Med* 2004; 36(5): 428-43.
- [106] Palamara F, et al: Identification and characterization of pDC-like cells in normal mouse skin and melanomas treated with imiquimod. *J Immunol* 2004; 173(5): 3051-61.
- [107] Preynat-Seauve O, et al: Tumor-infiltrating dendritic cells are potent antigen-presenting cells able to activate T cells and mediate tumor rejection. *J Immunol* 2006; 176(1): 61-7.
- [108] Wu J, et al: TLR-activated plasmacytoid dendritic cells inhibit breast cancer cell growth in vitro and in vivo. *Oncotarget* 2017; 8(7): 11708-11718.
- [109] Tel J, et al: DEC-205 mediates antigen uptake and presentation



by both resting and activated human plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2011; 41(4): 1014-23.

- [110] Tel J, et al: Targeting uptake receptors on human plasmacytoid dendritic cells triggers antigen cross-presentation and robust type I IFN secretion. *J Immunol* 2013; 191(10): 5005-12.
- [111] Tel J, et al: Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients. *Cancer Res* 2013; 73(3): 1063-75.
- [112] Furie R, et al: Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(2): 376-386.
- [113] Furie R, et al: Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2019; 129(3): 1359-1371.
- [114] Danto SI, et al: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PF-06650833, a selective interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) inhibitor, in single and multiple ascending dose randomized phase 1 studies in healthy subjects. *Arthritis Res Ther* 2019; 21(1): 269.
- [115] Houssiau FA, et al: IFN- $\alpha$  kinoid in systemic lupus erythematosus: results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79(3): 347-355.
- [116] Teulings H-E, et al: Anti-Melanoma immunity and local regression of cutaneous metastases in melanoma patients treated with monobenzone and imiquimod; a phase 2 a trial. *Oncoimmunology*, 2018; 7, e1419113 DOI: 10.1080/2162402X.2017.1419113.
- [117] Adams S, et al: Immunization of malignant melanoma patients with full-length NY-ESO-1 protein using TLR7 agonist imiquimod as vaccine adjuvant. *J Immunol* 2008; 181(1): 776-84.
- [118] Hofmann MA, et al: Phase 1 evaluation of intralesionally injected TLR9-agonist PF-3512676 in patients with basal cell carcinoma or metastatic melanoma. *J Immunother* 2008; 31(5): 520-7.
- [119] Pashenkov M, et al: Phase II trial of a toll-like receptor 9-activating oligonucleotide in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5716-24.
- [120] Ribas A, et al: SD-101 in Combination with Pembrolizumab in Advanced Melanoma: Results of a Phase Ib, Multicenter Study. *Cancer Discov* 2018; 8(10): 1250-1257.
- [121] Asporid C, et al: A novel cancer vaccine strategy based on HLA-A\*0201 matched allogeneic plasmacytoid dendritic cells. *PLoS One* 2010; 5(5): e10458.
- [122] Asporid C, et al: HLA-A(\*)0201(+) plasmacytoid dendritic cells provide a cell-based immunotherapy for melanoma patients. *J Invest Dermatol* 2012; 132(10): 2395-2406.
- [123] Khamashta M, et al: Sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(11): 1909-1916.
- [124] Kalunian KC, et al: A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAB interferon-alpha) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 196-202.
- [125] Atkins MB, et al: Pembrolizumab Plus Pegylated Interferon alfa-2b or Ipilimumab for Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma: Dose-Finding Results from the Phase Ib KEYNOTE-029 Study. *Clin Cancer Res* 2018; 24(8): 1805-1815.
- [126] Westdorp H, et al: Blood-derived dendritic cell vaccinations induce immune responses that correlate with clinical outcome in patients with chemo-naive castration-resistant prostate cancer. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 302.

(Dr. Pázmándi Kitti Linda, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1., e-mail: pazmandi.kitti@med.unideb.hu)