

Sejthalálfolyamatok immunológiai kimenetelei

MUSZKA ZSUZSA, MÁZLÓ ANETT, HOMOKI ESZTER, KARDOS BALÁZS, KONCZ GÁBOR, JENEI VIKTÓRIA

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, Debrecen

A sejthalál módja közvetlen hatással van mind a veleszületett, mind az adaptív immunválaszra, elsősorban a pusztuló sejtekből felszabaduló faktorokon, a sérülés asszociált DAMP-okon és a szövet rezolúció-asszociált RAMP-okon keresztül. Az elmúlt években különböző nem apoptotikus, de szabályozott sejthalál útvonalakat írtak le, amelyek immunmoduláló hatásai is eltérőek. Cikkünkben összefoglaljuk jelenlegi tudásunkat a legjobban ismert sejthalál formák, az apoptózis, nekroptózis, piroptózis és ferroptózis egyedi immunológiai kimeneteléről, ezek pro- vagy anti-inflammatórikus, immunogén vagy tolerogén hatásáról. A sejthalál programok diszregulációja állhat a steril gyulladás hátterében is, így a szabályozott nekrotikus sejthalál folyamatok számos gyulladásos, autoimmun és degeneratív rendellenességért lehetnek felelősek. Az egyes sejthalál formák immunológiai kimentének pontosabb megismerése, a szekretált DAMP/RAMP mintázat azonosítása új célzott gyógymódok kidolgozását tenné lehetővé a steril gyulladás szabályozására, a tüneti terápiák helyett oki kezelést ajánlva.

Kulcsszavak: sejthalál, nekrosis, steril gyulladás, szövet regeneráció

THE IMMUNOLOGICAL OUTCOME OF CELL DEATH PROCESSES

The modality of cell death has a direct effect on both innate and adaptive immune responses, primarily through factors released from dying cells, by damage associated molecules DAMP, and their suppressors, resolution associated molecules, RAMPs. In recent decades, new, apoptosis independent regulated cell death pathways have been described, which have different immunomodulatory effects. In our article, we summarize our knowledge about the immunological outcome of various regulated cell death processes, presenting their pro- or anti-inflammatory, as well as tolerogenic or immunogenic effects. In most cases, regulated necrotic cell death underlies sterile inflammation and thus has a critical effect on the evolution of inflammatory, degenerative and autoimmune disorders. Understanding the immunological outcome of different forms of cell death and identifying the pattern of secreted DAMP/RAMP would enable the development of new targeted therapies to control sterile inflammation, recommending causative treatments.

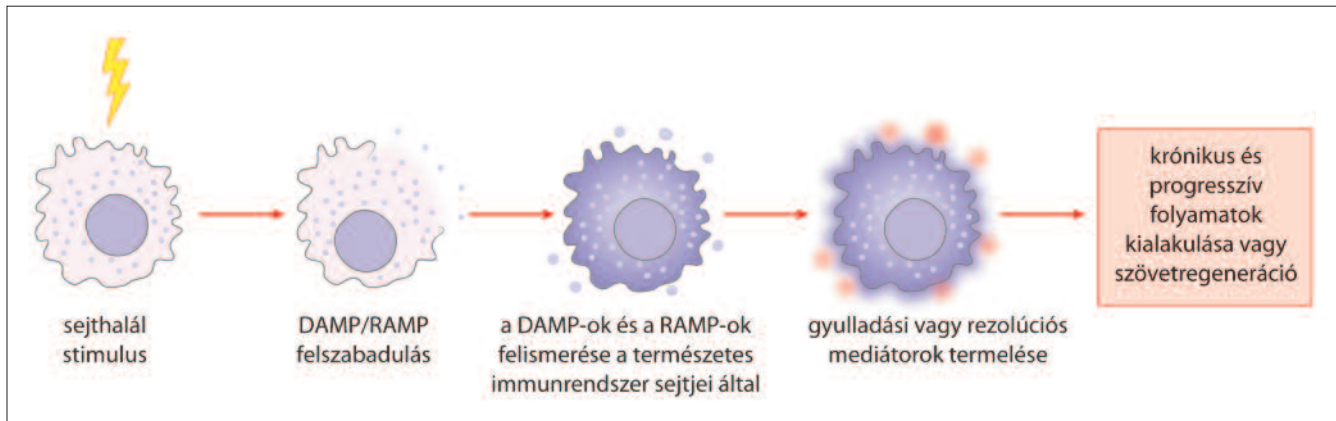
Keywords: cell death, necrosis, sterile inflammation, tissue regeneration

Bevezetés

A gyulladás elsősorban a természetes immunrendszer aktivációját követő folyamat, amit kórokozók vagy szöveti sérülések egyaránt kiválthatnak. A gyulladás első lépéseként általában az immunrendszer iniciátor sejtjeinek mintázatfelismerő receptorai (pattern recognition receptor – PRR) aktiválódnak. Ezeket indukálhatja a kórokozókra jellemző molekuláris mintázatokra (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), de ugyanígy a szöveti sérülésre jellemző molekulák (damage-associated molecular pattern, DAMP) érzékelése is. Ennek megfelelően a steril gyulladás, mely kórokozók – így PAMP-ok – hiányában alakul ki, DAMP-ok által aktivált folyamat.

A DAMP-képződés legfőbb forrásai az elpusztult nekrotikus sejtekből felszabaduló mediátorok, így a steril gyulladás során leggyakrabban sejthalálfolyamatok vezetnek az immunrendszer aktiválódásához. Ennek megfelelően a steril

gyulladás többlépcsős folyamat: (1) különböző, gyakran ismeretlen ingerek sejthalált okoznak. (2) A sejtmembrán integritásának elvesztésével járó sejthalálformák különböző DAMP-ok felszabaduláshoz vezetnek, (3) melyeket többek között a veleszületett immunrendszer sejtjei érzékelnek. (4) Az aktivált iniciátor sejtek gyulladásos mediátorokat termelnek. (5) Ezen mediátorok egy része (Tumour Necrosis Factor – TNF, interferonok – IFN) szintén képes gyulladásos sejthalált kiváltani, amely pozitív visszacsatolást és krónikus reakciókat generál. (6) Ezzel egyidejűleg a neutrofil granulociták infiltrációja a folyamat során sejt és szövet károsodáshoz, további DAMP felszabaduláshoz vezethet (1. ábra). Amennyiben a steril gyulladás krónikussá válik, számos patológiás kórkép kialakulásához, súlyosbodásához járulhat hozzá; többek közt ilyenek lehetnek a tumoros megbetegedések, autoimmun és neurodegeneratív kórképek, az elhízás, érelmeszesedés és számos szöveti gyulladásos betegség [1].



1. ábra

A nekrotikus sejthalál steril gyulladáshoz vezet

DAMP-ok, illetve rezolúcióasszociált mintázatok RAMP-ok, aktiválják a szöveti sejteket, elsősorban a természetes immunrendszer szöveti, rezidens sejtjeit, ami gyulladást vált ki, vagy szövetrezolúciót indukáló mediátorok termelődéséhez vezet. A DAMP-ok és RAMP-ok aránya, az ezeket érzékelő sejtek típusa határozza meg a gyulladás/szövetregeneráció egyensúlyát

A gyulladás gátlását célzó, ma használatban lévő terápiák a folyamatok során termelődő mediátorok hatásaira összpontosítanak, nem a gyulladást kiváltó okot, hanem a következményeket célozzák. A steril gyulladással asszociált sejthalál-folyamatok szabályozott mechanizmusainak megértésével lehetővé válna, hogy a sejthalál-folyamatok, vagy a DAMP-felszabadulás célzott módosításaival befolyásoljuk ezek következményes hatásait.

A sejthalál immunológiai kimenetele

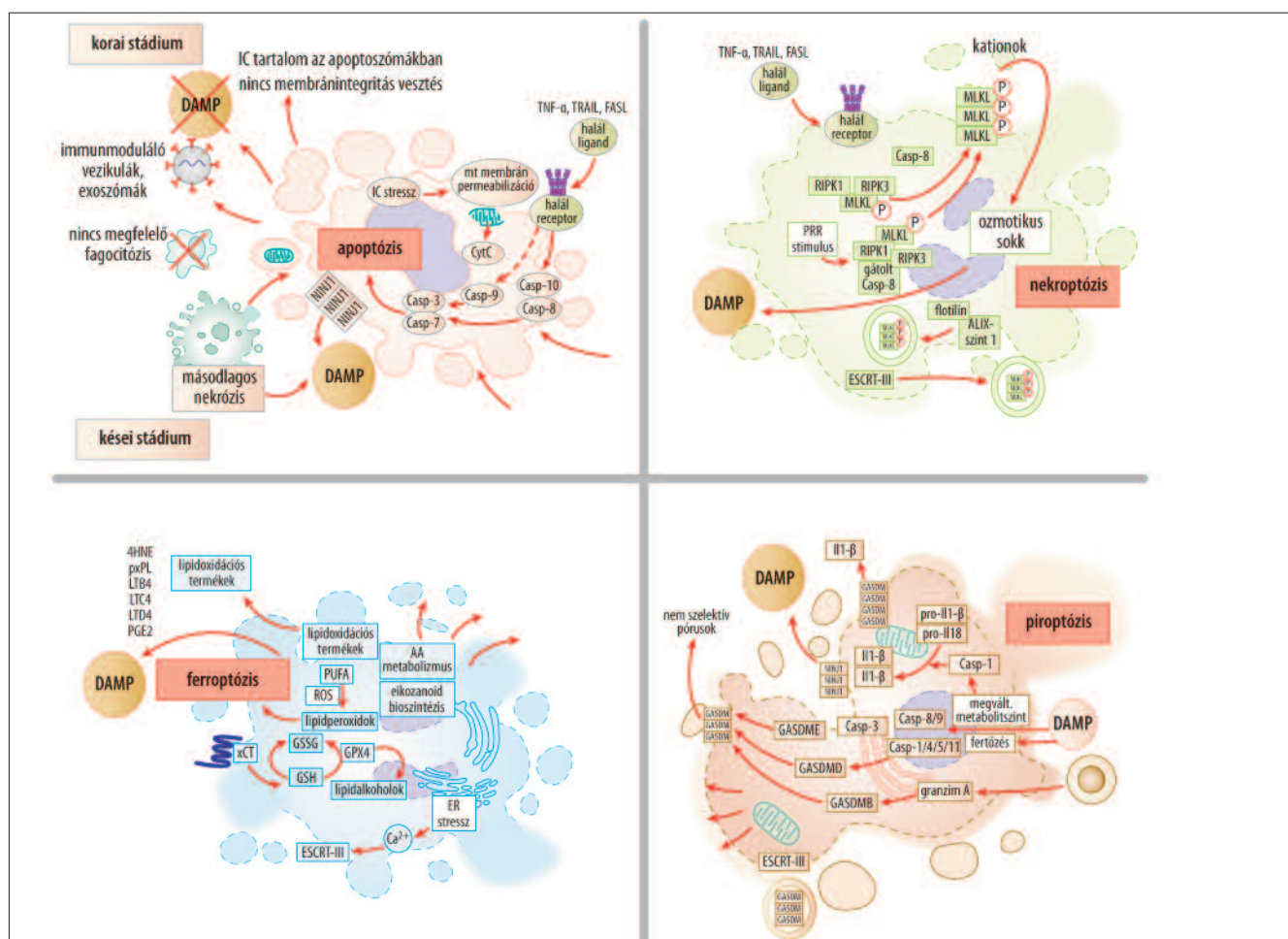
Hagyományosan a nekrozist szabályozatlan – nem kontrollálható, klinikai szempontból kevésbé jelentős – sejthalál-folyamatként tartották számon. Az elmúlt évtizedekben azonban több új, szabályozott nekrotikus sejthalál útvonalat írtak le, amelyek különböznek az őket kiváltó ingerekben és jelátviteli útvonalaikban [2]. A nekrozissal ellentétben, ezekben a sejthalál-folyamatokban a plazmamembrán felszakadása nem passzív, hanem finoman szabályozott esemény. A különböző regulált sejthalálformák esetében eltérő lehet a sejtmembrán károsodásának módja, mértéke és kinetikája is. Ennek következtében a sejtekből felszabaduló szekrétaum minőségi és mennyiségi összetétele is eltérő az egyes nekrotikus sejthalál útvonalak esetében. Az elhaló sejtekből felszabaduló molekuláris mintázat szabályozza az immunválasz kimenetelét; befolyásolja a természetes immunrendszer sejtjeinek működését pro- vagy antiinflammatorikus folyamatokat támogatva, de immunogén vagy tolerogén reakciók kiváltása révén az adaptív immunválasz alakulását is meghatározza.

Az immunogén sejthalál (Immunogenic Cell Death – ICD) fogalma olyan eseményt jelöl, mely során a dendritikus sejtek (DC) érése és a keresztprezentáció mechanizmusainak kedvező feltételek teljesülnek, lehetővé téve ezáltal a naiv CD8⁺ T-sejtek aktivációját [3]. A folyamat során a DC-k

fagocitózissal felveszik az immunogén sejthalállal elpusztult sejteket, majd az azokból származó endogén antigéneket egyaránt prezentálva, MHCI és MHCII molekulákon keresztül hozzájárulnak a citotoxikus, illetve segítő T-limfociták stimulációjához. A DC-k érése és másodlagos immunszervekbe történő migrációjához, az adjuváns hatás eléréséhez, az elhaló sejtekből származó DAMP-ok felszabadulása is szükséges, ezen túlmenően az elhaló sejtek és a szekretált faktorok a fagocitózisra és az azt követő prezentációs lépésekre is hatással vannak. A naiv T-sejtek aktivációja mellett az elpusztult sejt-ből, illetve a prezentáló immunsejt-ből származó mediátorok a T-sejt-válasz polarizációját is meghatározhatják [4].

Ebben a fejezetben röviden áttekintjük a négy legjobban ismert sejthalálformát, az apoptózist, a nekroptózist, a piroptózist és a ferroptózist, valamint ezek természetes immunrendszerre kifejtett hatását. Az egyes sejthalál-folyamatok jelátvitelének kulcslépéseit a 2. ábrán ismertetjük, míg az adaptív immunrendszert moduláló hatásait a 3. ábrán foglaljuk össze.

Az **apoptózis** folyamata során kaspázok és endonukleázok szigorúan meghatározott sorrendben történő aktivációja olyan morfológiai és strukturális változások megjelenéséhez vezet, mint a sejtzsugorodás, membránhólyagosodás, kromatinkondenzáció és DNS-fragmentáció. Az apoptózis a sejtmembrán integritásának elvesztése nélkül megy végbe, így annak korai stádiumában nem jellemző a sejt intracelluláris tartalmának direkt kiszabadulása. Megfigyelhető azonban a sejtalkotók membránnal körülvett apoptotikus testekbe történő becsomagolódása, majd fagocitasejtek által történő bekebelezése és feldolgozása, ami befolyásolhatja a szövetben zajló immunfolyamatokat is. Az apoptózison áteső sejtek direkt és indirekt módon is hatnak az immunválasz kimenetelére – döntően antiinflammatorikus és tolerogén mechanizmusok erősítése révén, így például IL-10 és TGF- β immun-



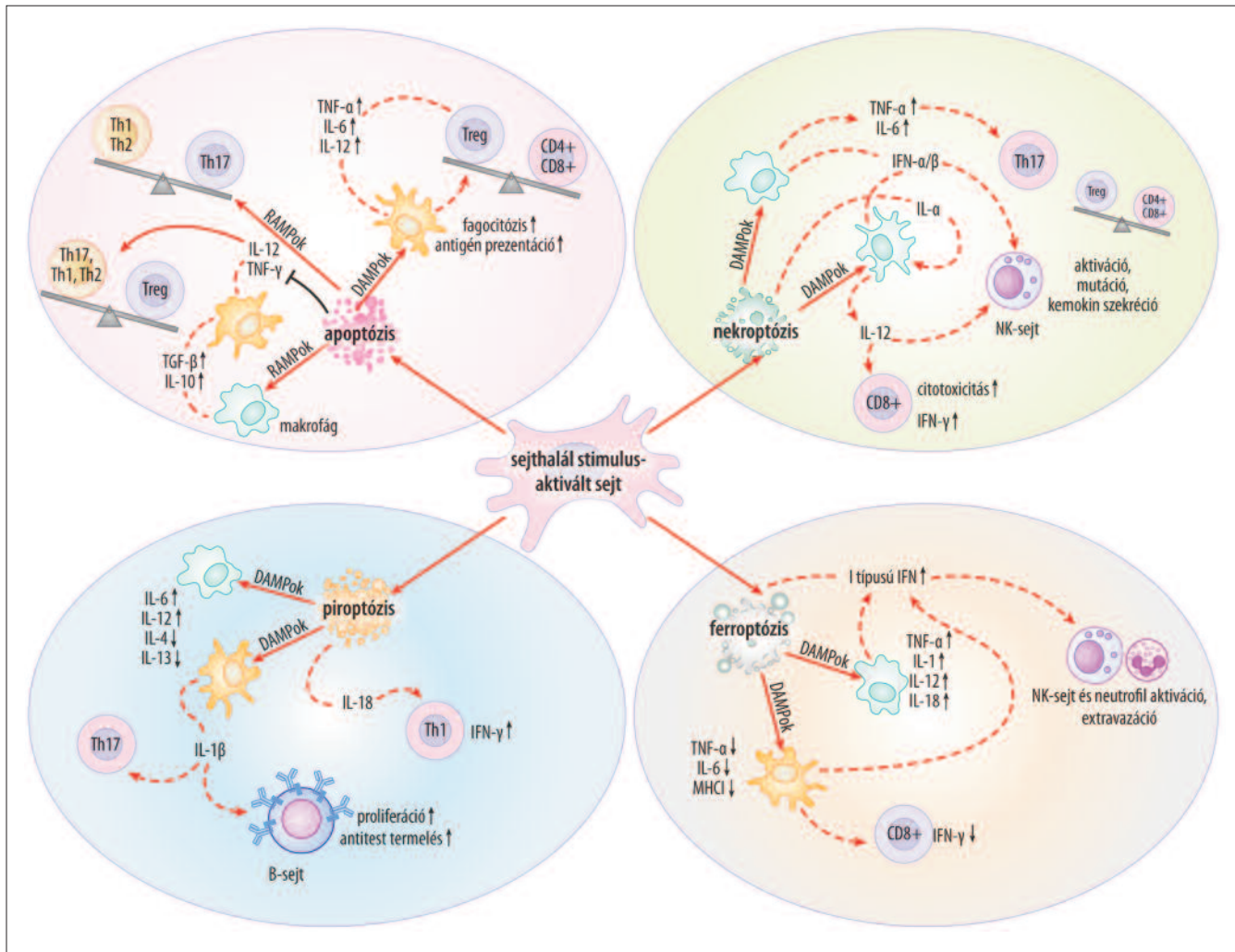
2. ábra

Sejthalál folyamatok jelátviteli útvonalainak összefoglalása

A szabályozott apoptotikus sejthalál a membrán integritásának elvesztése nélkül megy végbe. Az intrinzik útvonalon a sejtet ért különböző stressz-szignálok vagy a sejt életidejének programja a mitokondrium külső membránjának permeabilizációját indukálja. Ezt követően a mitokondriális membránközi térből felszabaduló citokróm c (CytC) kölcsönhatásba lép az első apoptotikus proteázaktiváló faktorttal, amely kaszpáz-9-et toboroz, és aktiválja azokat. Az extrinzik útvonalat a sejthalálreceptorok (Death Receptor -DR) indukálják, amelyek kölcsönhatásba lépnek specifikus ligandumaikkal, mint a $TNF\alpha$, a Fas ligandum és a TRAIL-molekulákkal. Ezek az interakciók aktiválják a kaszpáz-8/10, esetenként a kaszpáz-9, apoptózisindukátor enzimeket, ami az effektor kaszpázok (kaspáz-3/6/7) hatásához vezet. Az effektor kaszpázok a sejt rendezett szétesésének legfőbb koordinátorai. A folyamat során a sejt-komponensek membránnal körülvett apoptotikus testekbe kerülnek, amelyeket a környező fagocitasejtek bekebeleznek. Mikrovezikulák és exoszómák felszabadulhatnak az apoptotikus sejtekből is, így az apoptózis is immunmoduláló hatással jellemezhető. A túlzott intenzitású apoptózis során a fagocitotikus kapacitás is eléri felső határát. Ezt a kritikus pontot elérve, bekebelezés hiányában az apoptotikus testek idővel szétesnek, ami úgynevezett másodlagos nekrozist eredményez, aminek következtében az apoptózis kimenete szabályozatlanná válik és DAMP szekréciót okoz [2]. A **nekroptózis** mint szabályozott nekrozisformát, elsősorban sejthalál és mintázatfelismerő receptorok indukálják. A Receptor Interacting Kinase 1 és 3 (RIPK1/RIPK3) által összerakott nekroszóma képződése a Mixed Lineage Kinase Domain Like Pseudokinase (MLKL) molekulák foszforilációjához és aktiválásához vezet kaszpázkomprimált körülmények közt. A kaszpáz-8 elhasítva a RIPK1 és RIPK3 molekulákat gátolja a nekroptózist, biztosítva az immunológiailag csendes apoptotikus sejthalál dominanciáját. Az aktiválódó MLKL-molekulák oligomerizálódnak, és a sejtmembránba lokalizálódnak, ahol kisméretű pórusokat képeznek, és ionszűrőként aktiválódnak, ezáltal kationbeáramlást tesznek lehetővé [2]. Idővel a sejt ozmotikus sokk következtében szétesik, a DAMP-ok az extraelluláris térbe kerülnek. A **piroptózis** a sejt megnagyobbodása, lízise, valamint DAMP-ok és számos gyulladásos tényező felszabadulása jellemzi. A piroptózist celluláris stressz és fertőzések is aktiválhatják: (a) a gyulladásos kaszpázok-1/4/5/11 közvetítik a gasdermin D (GSDMD), (b) a kaszpáz 3 a GSDME- és (c) a granzim A a GSDMB-függő indukciót. A specifikus proteázok aktiválása a GSDM szupercsalád tagjainak hasításához vezet, amelyek ezután polimerizálódnak és pórusokat képeznek a plazmamembránban, DAMP szekrécióhoz vezetve [25]. A piroptózis során a pórusok nem ionszelektívek, ozmotikus sokk nem alakul ki. A kaszpáz-1 által közvetített hatás kialakítja az IL-1 családjú citokineinek IL-1 β és IL-18) aktív formáit és lehetővé válik ezek szekréciója a GSDM pórusokon keresztül [2]. A **ferroptózis**, a nekrotikus sejthalál vasfüggő formáját a sejt redox-rendszerének működéséptelensége okozza. A ciszteinebeáramlás hibái vagy a glutation-peroxidáz (GPX) redukáló fehérjék hiánya reaktív oxigéngyökök és lipidperoxidáció felhalmozódásához vezet. A többszörösen telítetlen zsírsavak (polyunsaturated fatty acids - PUFA) tartalmazó foszfolipidek oxidációja módosítja a membrán szerkezetét, és növeli a membrán permeabilitását, ami végül a plazmamembrán megrepedését eredményezheti, például lipid-hidroperoxidok felhalmozódása miatt. A ferroptózis morfológiai elváltozásai: sejtmegnagyobbodás, organelumok duzzanata, membránszakadás. A ferroptózis közvetlenül aktiválja az arachidonsav-metabolizmust és az eikozanoid-bioszintézist is, ami lipidoxidációs termékek (4HNE, oxPLs, LTB4, LTC4, LTD4 és PGE2) felszabadulását eredményezi [2].

A legújabb eredmények szerint a plazmamembrán felszakadása meglepő módon a nekrozis során sem passzív, hanem szabályozott esemény. A Ninjurin-1 (NIN1) fehérje oligomerizációja szabályozza a membrán permeabilitását és a DAMP-ok felszabadulását. A NIN1 pórusok a késői apoptotikus és piroptotikus sejteken is kialakulnak, bizonyos DAMP-ok szekrécióját szabályozva [26].

A sérült plazmamembránszakaszok az Endosomal Sorting Complexes Required for Transport III machinery (ESCRT-III) aktivitásának köszönhetően leválhatnak a sejtről, megakadályozva a sejt elhalását nekroptózissal, piroptózissal és ferroptózissal is [27]. A flotillin által közvetített endocitózis és az ALIX-szinténin-1 által közvetített exocitózis is a membránhoz kötött aktivált MLKL molekulák végzi. Ezek a folyamatok a szekretált DAMP-ok mintázatát is módosítják [3].



3. ábra

Sejthalál-folyamatok hatása az adaptív immunrendszerre

A különböző sejthalálútvonalak eredményeképp felszabaduló szolubilis mediátorok a természetes és az adaptív immunrendszerre egyaránt hatnak. Az **apoptózis** során mind az apoptotikus sejtek, mind az azokat fagocitáló antigén-prezentáló sejtek (APC-k) a környezetükbe immunmoduláló mediátorokat, gyulladáságtoló citokineket, például IL-10-et és TGF- β -t, valamint rezolúcióasszociált molekulákat (RAMP) szekretálnak. Az apoptotikus sejtek fagociták általi felvétele nemcsak a szabályozó T-sejtek differenciálódását indukálja, hanem blokkolja más CD4⁺ T-sejt-altípusok polarizációját az IL-12, IFN γ , IL-17 és IL-23 termelésének gátlásával. A termelődő prosztaglandin E2 (PGE2) további rezolváló faktorok produkcióját indukálja (rezolvinok, lipoxinek, maresinek), ami kedvez a Th17-iránynak, viszont gátolja a Th1/Th2-differenciációt [10]. Az apoptózis késői szakaszában felszabaduló DAMP-ok elsősorban az APC-k kemotaxisának indukálásán, a fagocitózis hatékonyságának növelésén keresztül stimulálhatják a T-sejt-aktivációt. A **nekroptózis** során az intracelluláris térből kiszabaduló DAMP-ok, valamint a sejteket bekebelező efferociták proinflammatorikus jelátviteli útvonalakat aktiválnak [28]. A nekroptotikus sejtekből származó faktorok a DC-k és NK-sejtek érést, aktivációját indukálják és fokozzák a DC-k keresztprezentáló működését. Fokozódik a T-limfociták proliferációja, citotoxicitása, IFN- γ termelése [3]. A nekroptotikus sejt-törmelék makrofágok általi efferocitózisa robusztus IL-6- és TNF α -termelést vált ki. A felszabaduló IL-6 serkenti a B-limfociták antitestprodukciját. A nekroptózis fokozza a veleszületett immunsejtek IL-1 β , IL-7, IL-17 szekrécióját is, ami kedvez a Th17 differenciációnak. A nekroptikus sejtekből egyes szövetekben IL-33 is felszabadulhat, ami az eddigiektől eltérően a Th2-es irányba billentheti a T-sejt-polarizáció egyensúlyát [10]. A piroptózisra jellemző gyulladásos környezet elsősorban az inflammaszómák aktiválódásának, az IL-1 β és IL-18 extracelluláris térbe kerülésének köszönhető. A felszabaduló IL-1 β a T-sejt-differenciációt Th17-irányba polarizálja, míg az IL-18 a Th1 felé. Fokozódik az IL-6-termelődés, míg az IL-4-, IL-13-koncentráció csökken [29]. Az inflammatórikus jelleg ellenére, piroptózisban antiinflammatorikus molekulák is felszabadulnak: a kaspáz-1 általi hasítás a szuppresszív hatású IL-37-citokin aktivitását is fokozza; az extracelluláris térbe kerülő IL-37 elnyomja az IL-1 β -, IL-6- és TNF α -termelést M1-makrofágokban, tolerogén DC-k differenciációját segíti, és gátolja a Th2/Th17-sejtek aktiválódását [9]. A piroptózt elsősorban erős adjuváns tulajdonságai miatt immunogén sejthalálformaként tartják számon [30]. Az immunogén **ferroptózis** során felszabaduló I. típusú interferonok mozgósítják a neutrofil granulocitákat, és serkentik az NK-sejt-differenciációt. A ferroptotikus sejtek fagocitózisa a makrofágok polarizációját M1 irányba tolja el, serkentve a fenotípusra jellemző IL-1-, IL-12- és TNF α -szekréciót. A ferroptózisra reagáló DC-k hatására szignifikánsan csökken a CD8⁺ T-limfociták és NK-sejtek által szekretált IFN γ koncentrációja [4]. A ferroptózis a szakirodalom szerint több különböző útvonal aktivációjával is kiváltható, melyek eltérő immunológiai következményekhez vezethetnek. Emellett azt is tudjuk, hogy a ferroptózis időben eltérő fázisai más-más immunfolyamatokat aktiválhatnak. A ferroptózis altípusainak immunológiai kimenete kevésbé ismert, ezek pontos meghatározása további tanulmányokat igényel [10].

szuppresszív hatású citokinek termeltetésén, illetve az immunsejtek differenciációjának módosításán keresztül [5]. Az apoptotikus sejtekkel kölcsönhatásba lépő makrofágok antiinflammatorikus M2-sejttekké, a DC-k pedig tolerogén irányba

differenciálódnak. Csökken a gyulladású citokinek, miközben fokozódik a prorezolváló mediátorok (resolution-associated molecular pattern, RAMP) termelődése, melyek nélkülözhetetlenek a szöveti regeneráció folyamata során [6].

Efferocitózis, vagyis az elhalt sejtek bekebelezésének hiányában az apoptotikus testek idővel széteshetnek, másodlagos nekrozist eredményezve, aminek következtében az apoptózis a késői fázisában DAMP szekréciót okozhat. A sejthalál intenzitása, az apoptotikus sejtek mennyisége és a szöveti efferocita kapacitás aránya így együttesen befolyásolja az apoptózis immunológiai kimenetelét [7].

Nekroptózist elsősorban sejthalál- vagy mintázatfelismerő receptorok stimulációja válthat ki. A folyamatot az apoptózis tartalék mechanizmusaként tartják számon, mely elsősorban olyan patológiás folyamatokban aktiválódik, melyekben az apoptózis gátolt. A nekroptózis jelpályái aktiválják a mixed lineage kinase domain like pseudokinase (MLKL) molekulákat, amelyek oligomerizálódva a sejtmembránban kisméretű, kationszelektív pórusokat képeznek, majd ozmotikus sokkot okozva a sejt szétesését és DAMP-ok felszabadulását váltják ki [8].

Bár részleteiben nem vizsgált, de bizonyos, hogy a nekroptózis alapvetően eltérő mennyiségű és minőségű DAMP-felszabadulást okoz, mint a szabályozatlan nekrozis. A nekroptózis jelátvittele során a sejthalál-folyamatok aktivációjával párhuzamosan nukleáris faktor- κ B (NF- κ B) aktivációfüggő citokin- és kemokintermelés is zajlik, ami a szekretálódó DAMP-okkal együttműködve határozza meg az immunválasz polarizációját. A nekroptózissal összefüggésben kimutatták az M1-makrofágok arányának növekedését. A nekroptózis szabályozó szerepét igazolja, hogy knock out egérmodellekben a nekroptózis gátlóinak hiánya túlzott gyulladásos reakciókat indukálva embrionális letalitást okozhat. A nekroptotikus sejthalál erősen inflammatórikus folyamatokhoz vezethet olyan patológiás állapotok esetén, mint a neurodegeneratív betegségek, a bőr- és bélgyulladással járó kórképek, a hepatitisz vagy a pankreatitisz [5].

Különböző PRR-stimulusok **piroptózist** is eredményezhetnek, ami a gyulladásos kaszpázok működésén keresztül inflammaszóma-aktivációt és erősen gyulladásos sejthalált okoz. A specifikus kaszpázok aktiválása a gasdermin (GSDM) szupercsalád tagjainak hasításához vezet, amelyek ezután polimerizálódnak, és pórusokat képeznek a plazmamembránban. A GSDM-indukált pórusok nem ionszelektívek, következésképpen a sejthalál a piroptózisban a sejt lízisétől függetlenül is bekövetkezhet [2]. A GSDM-formált pórusok elég nagyok, belső átmérőjük 10 és 18 nm között mozog, ami lehetővé teszi kis molekulatömegű sejtartalom felszabadulását. A kialakult pórusokon keresztül a sejt elhalása közben irányított molekulaszekréció zajlik [8]. További különbség a többi nekrotikus formához képest, hogy specifikusan a kaszpáz-1 felelős a pro-IL1 β és az interleukin-18 hasításáért és ezáltal az aktiválódásáért. A GSDM-pórusok pedig lehetővé teszik az aktív IL-1 β és IL-18 szekrécióját. A PRR-stimuláció miatt a sejthalál kialakulásával párhuzamosan más jelpályák is aktiválódnak, amelyek a sejt széteséséig további gyulladásos citokinszekréciót indukálhatnak.

Bár a piroptózist nem kíséri ozmotikus sokk és a sejt gyors

szétesése, elsősorban az IL-1 β gyulladásos citokin terelődése miatt a piroptózist neutrofil inflammáció és M1 makrofág polarizáció jellemzi [9]. A piroptotikus makrofágokból felszabaduló IL-18-ról kimutatták, hogy fokozza az NK-sejtek citolitikus aktivitását. In vivo kísérletek igazolták, hogy a GSDMD-gén kiütése után jelentősen csökkent az IL-1 β szintje, mellyel párhuzamosan enyhültek a szervspecifikus gyulladásos reakciók például hepatitis, glomerulonephritis és colitis modellekben [10]. Emberi kórképekben piroptózisfüggő gyulladás alakul ki többek közt neurodegeneratív betegségekben, diabéteszben, psoriasisban, illetve több meddőséget okozó kórképben is.

A **ferroptózist**, a nekrotikus sejthalál vasfüggő formáját lipidperoxidáció felhalmozódása közvetíti. A ferroptózison átesett sejtek nekrozisszerű morfológiai elváltozásokat mutatnak, mint a sejtnagyobbodás, az organellumok duzzanata vagy a membránintegritás elvesztése. Bár a ferroptózis immunológiai kimenete még nem teljesen tisztázott, ismert, hogy bizonyos DAMP-ok ferroptózis során is szekretálódnak. A DAMP-felszabadulás mellett a ferroptózis során aktiválódik a RAS/MAPK/ERK-út vonal, ami a piroptózissal tapasztaltaktól eltérő citokinmintázat termelődéséhez vezet. A ferroptózis közvetlenül aktiválja az arachidonsav-metabolizmust és az eikozanoid-bioszintézist is, így lipidoxidációs termékek (4HNE, oxPLs, LTB₄, LTC₄, LTD₄ és PGE₂) felszabadulását eredményezi, melyek révén a ferroptózisban szekretált faktorok is közvetlenül befolyásolhatják a gyulladást [10].

A ferroptotikus sejthalál során high mobility group box 1 (HMGB1) szabadul fel, ami fokozza TNF α termelődését. Emellett a ferroptotikus szövetekben HMGB1-felszabadulást követően leukocitainfiltráció volt megfigyelhető egy kísérleti pancreatitis egérmodellben, valamint ferroptózisasszociált nekrotizáló gyulladást figyeltek meg akut veseelégtelenség modellekben és GPX4-deléciós egerekben [10]. A ferroptózis számos szív- és érrendszeri betegségben szerepet játszik, például érelmeszesedésben, sztrókban, ischaemiás-reperfúziós károsodásokban és szívelégtelenség esetén. Ferroptózis során azonban lipidmediátorok termelődésén keresztül anti-inflammatórikus hatású RAMP-ok szekréciója is fokozódhat, így a ferroptózis gyulladásra kifejtett hatásának tisztázása további vizsgálatokat igényel [4].

Különböző DAMP-ok hatása az immunválasz kimenetelére

Amint azt bemutattuk, az eltérő sejthalál-folyamatokat különféle szekréciós útvonalak és eltérő DAMP-felszabadulás jellemzi. Az immunológiai kimenetet befolyásolja, hogy mekkora méretű membránpórusok képződnek, történik-e ozmotikus sokk, milyen jelpályák aktiválódnak a sejthalálútvonalakkal együtt. Az egyes sejthalál-folyamatokban a sejt-komponensek eltérően lehetnek érintettek. A membránintegritás sérülése mellett a nukleáris, mitokondriális, endoplazmatikus retikulum és a lizoszomális membránok permeabilizációjának

1. táblázat. Az egyes intracelluláris komponensek, sérülésasszociált mintázatok (DAMP-ok) szekréciójának hatása a természetes és az adaptív immunválaszra

Intracelluláris lokalizáció	DAMP	Hatása a veleszületett immunrendszerre	Hatása az adaptív immunrendszerre
Sejtmag	High mobility group box 1 (HMGB1)	Az M2 makrofágok M1 makrofágokká történő differenciálódása fokozott citokin-termelés makrofágokban, neutrofilekben és plazmacitoid dendritikus sejtekben (IL-6, VEGF, TNF- α és IL-8) Antigenprezentáció fokozása makrofágokban és dendritikus sejtekben [12]	Citotoxikus T-sejt-aktiváció T-helper-sejt és B-limfocita-aktiválás Th-sejtek Th2- és Th17-sejteké történő differenciálódása [12]
	IL-1 α	Makrofág, NK-sejt és neutrofil aktiváció [13]	Citotoxikus T-sejt-aktiváció fokozott felszabadulása regulátor T-sejtek differenciálódását eredményezi [13]
	IL-33	M2 makrofágpolarizáció fokozott eozinofil és neutrofil infiltráció [14]	Th2-citokin-szekréció [14]
Citoszol	ATP	Neutrofilek, makrofágok és dendritikus sejtek toborzása, fokozott fagocitaaktivitás [15]	Citotoxikus T-sejt-aktiváció [15]
	Hősokkfehérjék	Makrofágtoborzás, dendritikus sejtérés [16]	Citotoxikus T-sejt-aktiváció [16]
	Húgysav	M1 makrofágpolarizáció makrofág és neutrofil toborzás, fokozott fagocitaaktivitás dendritikus sejtérés [17]	Th2-, Th17-, és Treg-differenciálódás B-sejt-gátlás [17]
	S100	M2 makrofágpolarizáció monocita és neutrofil toborzás [18]	Citotoxikus T-sejt aktiváció [18]
Mitokondrium	Mitokondriális DNS	Makrofág, neutrofil és plazmacitoid dendritikus sejtaktiválás [19]	B-sejt-aktiváció [19]
ER	Kalretikulin	Makrofág és dendritikus aktiváció, fokozott fagocitaaktivitás [20]	Citotoxikus T-sejt-aktiváció [20]

változásai is meghatározhatják, hogy mely DAMP-ok szabadulnak fel (1. táblázat). A sejtmagmembrán permeabilitása az apoptotikus folyamat korai szakaszában növekszik, míg piroptózis és nekroptózis esetén sértetlen maradhat. Az MLKL és a gasderminnek egyaránt képezhetnek pórusokat a sejtmembrán mellett a mitokondrium vagy a lizoszómák membránjában is. Bár az egyes sejthalálútvonalak eltérő DAMP-ok termelődését indukálhatják, a jellemző szekréciós DAMP-mintázatokat szisztematikusan még nem vizsgálták, és az egyes DAMP-ok gyulladásban játszott szerepe sem ismert pontosan [10].

Mivel a DAMP-ok többnyire a PAMP-okkal átfedő receptorkészletet stimulálnak feltételezhetjük, hogy a DAMP-ok túlnyomórészt klasszikus/proinflammatorikus M1-differenciációt indukálnak. Ennek megfelelően a HMGB1 elősegíti a makrofágok átprogramozását egy M1-szerű fenotípus irányába, amely a TLR4 által közvetített útvonalaktól függ. Az extra-

celluláris vezikulákban kifejeződő rekombináns HSP90 az inaktív, nem polarizált M0 makrofágok differenciálódását az M1 fenotípus felé tolja el [11]. A húgysav jelenléte a monociták gyulladásos makrofágokká differenciálódásához vezet az NLRP3 aktiváción keresztül. A különböző szövetekből felszabaduló extracelluláris RNS indukálja az M0 makrofágok differenciálódását az M1 fenotípus felé. Az extracelluláris cold-inducible RNA binding protein (eCIRP) stresszválasz fehérje extracelluláris felhalmozódása gátolja az antiinflammatorikus makrofágok polarizációját, ezáltal a makrofágok altípusainak egyensúlya gyulladásos fenotípus felé tolódik el [10].

Néhány DAMP kiemelten fontos szereplő lehet az ICD-ben, ilyen például a HMGB1, ATP, kalretikulin, ANXA1, HSP és az aktin. Ezen DAMP-ok némelyike (pl. ATP) elősegíti az APC-k toborzását a haldokló sejtek környezetébe, mások elősegítik a haldokló/elhalt sejtek és az APC-k közötti kölcsönhatást (pl. ANXA1), növelik a haldokló sejtek felvételének ha-

tékonyágát (pl. kalretikulin, HSP, F-aktin), segítik az APC-t a keresztprezentációban (pl. ATP, HMGB1 és HSP-k) [21]. Az ICD során felszabaduló DAMP-ok jelzik a fagocitált antigén forrását is, mutatva, hogy az elhalt sejtekből származik. Ilyen DAMP az extracelluláris F-aktin (a DC-ken expresszálandó Clec9A-n [DNGR1] liganduma), amely fokozza a fagocitált sejtől származó antigének keresztprezentációját a CD8⁺ T-sejtek számára [4].

A DAMP-ok általában a veleszületett immunválaszt aktíválják, így közülük csak néhány szerepe tűnik kritikusnak a Th-sejtek polarizációjának meghatározásában. Az aktin és a HMGB1 extracelluláris megjelenése kulcsfontosságú a Th1 [22], az IL-1 termelés a Th17 differenciálódáshoz, az IL-33 pedig meghatározó citokinként ismert a Th2-válasz elősegítésében [10]. Megjegyzendő, hogy néhány DAMP erősíti a Th0-profil, például a HSP60, az IL-10- és az INF- γ -termelés egyidejű indukciójával [22]. Több, az elhalt sejtekből felszabaduló molekula elősegíti a Treg-sejtek polarizációját, amelyek szerepét a következő fejezetben részletezzük.

A sejthalál szerepe a szövet regenerációjában

A gyulladást szöveti regeneráció vagy „rezolúció” követi a kórokozók, illetve immunreakciók következtében fellépő szöveti károsodások helyreállítása érdekében. Míg a patogénindukált gyulladás során a kórokozó elpusztítása cél, addig steril gyulladást követően a szöveti regeneráción lehet a hangsúly. Ismert, hogy az elhalt sejtekből rezolúciót indukáló faktorok is szekretálódhatnak, RAMP-ok és speciális rezolúciós mediátorok (specialized pro-resolving mediators SPM-ek), mint protektinek, rezolvinok, lipoxinok és marezinek. Továbbá, az elhalt sejtek bekebelezését követően az immunsejtek is – például a makrofágok – aktiválják az immun-suppresszív és szövetregeneratív funkciókat, gyulladás-gátló citokinek és további SPM-ek termelését indukálva [4].

Jelenleg az apoptotikus sejthalált, különösen a neutrofil granulociták apoptotózist tartják a szövetrezolúció legmeghatározóbb lépésének. A gyulladás helyére vándorló nagyszámú neutrofil granulocita apoptotikus sejthalála a fokozott foszfatidil-szerin (PS) expresszió keresztül efferocitózist indukál. A pusztult sejtek fagocitózisa a Mer tirozin-kinázokat (MerTK) aktiválva a makrofágok M2 irányú differenciációját és fokozott SPM-termelődést okoz. Idővel a szöveti regenerációt támogató folyamatok válnak dominánssá, mivel intenzív pozitív visszacsatolási lépések erősítik ezt a folyamatot. Így az SPM-ek jelenléte felgyorsítja az efferocitózist, és kedvez az M2 irányú polarizációnak, valamint az M2-sejtek magasabb MerTK expresszióval, nagyobb SPM-termelő és efferocitaképességgel rendelkeznek [4].

A fordulópon, hogy a gyulladásos válasz mikor és hogyan kapcsol át regeneráció súlypontú folyamattá azonban még kevésbé ismert. Bizonyos DAMP-ok, melyek eredetileg proin-

flammatorikus reakciót váltanak ki, poszttranszlációs módosításokat követően – például a HMGB1 oxidációjával, vagy az ATP adenzinná történő átalakításával – gyulladás-gátló folyamatokat támogató mediátorokká alakulhatnak át. A haldokló sejtek bizonyos receptorai (például a „ne egyél meg” szignálok: CD24, CD31 és CD47), vagy oldható molekulák (C1q, CD52), képesek kötődni a DAMP-okhoz, stimulálva az efferociták gátló receptorait (SIRP α , LAIR) átalakítják a DAMP-közvetített jeleket rezolúciót támogató faktorokká. Immunkomplexek jelenlétében még az erősen gyulladásos LPS vagy IL-1 β -jelek is modulálódnak, ami M2 makrofágaltípus differenciálódásához vezet [4]. További, az elhalt sejtekből felszabaduló DAMP-ok, például az IL-33, az Annexin A1 (ANXA1) és bizonyos gyulladásos mediátorok (PGE2) hatásai az ezeket érzékelő sejtektől és/vagy receptoroktól függenek. Így a szöveti környezet ezek hatását antiinflammatorikussá konvertálhatja [23]. A DAMP-ok hatása így erősen függ a sejthalált érzékelő sejtektől és a szöveti környezettől is. Összességében a DAMP-ok/RAMP-ok, valamint az ezeket érzékelő sejtek által termelt gyulladásos mediátorok/SPM-ek relatív összetétele és a mikrokörnyezet polarizáló hatása határozza meg a rezolúció/gyulladás arányát, az egyensúly rezolúció irányú eltolódását követően pedig a pozitív visszacsatolási lépések biztosítják a regeneratív folyamatok dominanciáját [4].

Bár az apoptotikus sejtek szerepét a rezolúció folyamatában számos tanulmány igazolta, nem zárhatjuk ki, hogy a sejthalál egyéb formái is szabályozhatják a szövetregeneráció folyamatát. A szabályozott nekrotikus sejthalálformák szerepéről a rezolúcióban csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. A PS expresszióját kimutatták piroptotikus és nekroptotikus sejtek felszínén is, ami így nem tekinthető az apoptózisra jellemző molekulának. Következésképpen a szabályozott nekrozis során is aktiválódhat az efferocitózis által kiváltott MerTK-hoz kapcsolódó SPM-termelés [4]. A nekrotikus sejthalál-folyamatokra is jellemző az ANXA1 vagy a PGE2 termelődése is [24]. Az IL-33 az apoptózis során kaspázmédiált módon hasítódik és inaktíválódik, így aktív formájának szekréciója inkább a nekrotikus sejthalállokra jellemző. A „ne egyél meg” jelek szintén kaspázfüggő módon hasítódnak, így feltételezhetően ezek DAMP módosító hatása is jobban érvényesül nekrotikus folyamatokban. Néhány rendelkezésre álló adat arra utal, hogy a sejthalál nekrotikus formái immun-toleranciát is kiválthatnak, még aktív DAMP-felszabadulás mellett is. Ennek oka feltehetően az egyidejű RAMP-SPM-termelés dominanciája [4].

Mivel a másodlagos nekrozis során a sejtelhalás apoptotikusan, így kaspázfüggő módon történik, a haldokló sejtekben a jelátviteli útvonalak inaktíválódnak, a citokin- és kemokintermelés gátolt. Egyidejűleg, ha nem is kellő intenzitással, az apoptotikus sejtek efferocitózisa megtörténik, és ezáltal az aktivált szövetregeneráció is aktív. Mivel a folyamat a sejtek egy részének szétesésével is jár, ez egyedülálló szöveti környezetet eredményezhet, amely kedvez a krónikus gyulladásnak, ahol az efferocitózis által kiváltott rezolúció és a nek-

rózis által kiváltott DAMP-termelés egyidejűleg van jelen [24]. Érdemes megjegyezni, hogy a másodlagos nekrozis és a klaszszikus nekrozis között molekuláris különbségeket mutattak ki, amik a másodlagos nekrozist proinflammatorikusból antiinflammatorikus hatásúvá alakíthatják. Így például másodlagos nekrozisban az IL-33 inaktíválódik, alacsonyabb az ATP, de magasabb PGE2- és ANXA1-szint, mint nekrozis esetében [24]. Ezek a hatások a másodlagos nekrozist proinflammatorikusból antiinflammatorikussá alakíthatják.

Összeségében feltételezhető, hogy a nekrotikus sejthalál során, ahogyan több DAMP, úgy több RAMP is szabadul fel. Ezek együttesen finomhangolt szabályozás révén meghatározzák a veleszületett és adaptív immunsejtek aktivációját, polarizációját, ezáltal pedig szabályozzák a gyulladás és rezolúció egyensúlyát.

Konklúzió

A steril gyulladás leggyakoribb mechanizmusa a nekroinflammáció, amelynek a diszregulált sejthalálhoz társuló DAMP-termelés az oka. Az egyes sejthalál-folyamatok különböző minőségű és mennyiségű DAMP/RAMP felszabadulásához vezethetnek. A sejthalál intenzitása, az efferocitózis hatékonysága, a DAMP-ok és RAMP-ok termelése, valamint a szöveti környezet egyaránt befolyásolja a gyulladás/feloldódás egyensúlyát. Úgy tűnik, hogy a nekrotikus sejthalál-formák folyamatai szerepet játszhatnak a RAMP- és SPM-felszabadulás szabályozásában is, bár pontos szerepük jelenleg még nem határozható meg [23].

Cikkünkkel arra törekedtünk, hogy rávilágítsunk a szabályozott sejthalál egyes típusainak különböző mechanizmusaira, és arra, hogy ezek hogyan indukálhatják a DAMP- és RAMP-felszabadulás különböző mintázatait. Mivel a jelenlegi gyulladáscsökkentő terápiák nem képesek megakadályozni ennek a többlépcsős folyamatnak az okait, gátolni a nekrotikus sejthalálutakat, gátolni a nekrotikus sejthalálutakat, vagy a DAMP-ok/RAMP-ok szekrécióját, feltétlen szükséges lenne a nekroinflammatorikus és nekrorezolúciós folyamatok jobb megértése, ami a jövőben lehetővé teheti ezen egymást követő lépések célzott terápiáját.

Támogatások:

NKFIH PD-OTKA (PD142930), Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00952/23/5), Bolyai+ Felsőoktatási Fiatal Oktatói, Kutatói Ösztöndíj Pályázat (ÚNKP-23-5-DE-500), Új Nemzeti Kiválóság Program-ÚNKP-23-3-I-DE-338, Gróf Tisza István Debreceni Egyetemért Alapítvány Kuratórium-Kiválósági PhD Ösztöndíj.

IRODALOM

- [1] H. Shen, D. Kreisel, D. R. Goldstein: Processes of sterile inflammation. *J Immunol*, vol. 191, no. 6, 2857-63. Sep 15. 2013. 10.4049/jimmunol.1301539

- [2] L. Galluzzi, I. Vitale, S. A. Aaronson, J. M. Abrams, D. Adam, P. Agostinis, et al: Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, vol. 25, no. 3, 486-541. Mar, 2018. 10.1038/s41418-017-0012-4
- [3] N. Yatim, H. Jusforgues-Saklani, S. Orozco, O. Schulz, R. Barreira da Silva, C. Reis e Sousa, et al: RIPK1 and NF-kappaB signaling in dying cells determines cross-priming of CD8(+) T cells. *Science*, vol. 350, no. 6258, 328-34. Oct 16, 2015. 10.1126/science.aad0395
- [4] A. Mazlo, Y. Tang, V. Jenei, J. Brauman, H. Yousef, A. Bacsí, G. Koncz: Resolution Potential of Necrotic Cell Death Pathways. *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 1, Dec 20, 2022. 10.3390/ijms24010016
- [5] M. E. Choi, D. R. Price, S. W. Ryter, and A. M. K. Choi: Necroptosis: a crucial pathogenic mediator of human disease. *JCI Insight*, vol. 4, no. 15, Aug 8, 2019. 10.1172/jci.insight.128834
- [6] G. Leoni, and A. Nusrat: Annexin A1: shifting the balance towards resolution and repair. *Biol Chem*, vol. 397, no. 10, 971-9. Oct 1, 2016. 10.1515/hsz-2016-0180
- [7] U. Fischer, R. U. Janicke, K. Schulze-Osthoff: Many cuts to ruin: a comprehensive update of caspase substrates. *Cell Death Differ*, vol. 10, no. 1, 76-100. Jan, 2003. 10.1038/sj.cdd.4401160
- [8] B. Kolbrink, T. Riebeling, U. Kunzendorf, S. Krautwald: Plasma Membrane Pores Drive Inflammatory Cell Death. *Front Cell Dev Biol*, vol. 8, 817, 2020. 10.3389/fcell.2020.00817
- [9] M. Y. Hachim, B. A. Khalil, N. M. Elemam, A. A. Maghazachi: Pyroptosis: The missing puzzle among innate and adaptive immunity crosstalk. *J Leukoc Biol*, vol. 108, no. 1, 323-338. Jul, 2020. 10.1002/JLB.3MIR0120-625R.
- [10] A. Mazlo, V. Jenei, S. Burai, T. Molnar, A. Bacsí, G. Koncz: Types of necroinflammation, the effect of cell death modalities on sterile inflammation. *Cell Death Dis*, vol. 13, no. 5, 423, May 2, 2022. 10.1038/s41419-022-04883-w
- [11] B. Saha, F. Momen-Heravi, I. Furi, K. Kodys, D. Catalano, A. Gangopadhyay, et al: Extracellular vesicles from mice with alcoholic liver disease carry a distinct protein cargo and induce macrophage activation through heat shock protein 90. *Hepatology*, vol. 67, no. 5, 1986-2000. May, 2018. 10.1002/hep.29732
- [12] Y. Ge, M. Huang, and Y. M. Yao: The Effect and Regulatory Mechanism of High Mobility Group Box-1 Protein on Immune Cells in Inflammatory Diseases. *Cells*, vol. 10, no. 5, Apr 28, 2021. 10.3390/cells10051044
- [13] A. Malik, and T. D. Kanneganti: Function and regulation of IL-1alpha in inflammatory diseases and cancer. *Immunol Rev*, vol. 281, no. 1, 124-137. Jan, 2018. 10.1111/imr.12615
- [14] S. Furukawa, M. Moriyama, K. Miyake, H. Nakashima, A. Tanaka, T. Maehara, et al: Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. *Sci Rep*, vol. 7, 42413, Feb 13, 2017. 10.1038/srep42413
- [15] M. R. Elliott, F. B. Chekeni, P. C. Trampont, E. R. Lazarowski, A. Kadl, S. F. Walk, et al: Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature*, vol. 461, no. 7261, 282-6. Sep 10, 2009. 10.1038/nature08296
- [16] M. F. Tsan, and B. Gao: Heat shock proteins and immune system. *J Leukoc Biol*, vol. 85, no. 6, 905-10. Jun, 2009. 10.1189/jlb.0109005
- [17] D. Li, S. Yuan, Y. Deng, X. Wang, S. Wu, X. Chen, et al: The dysregulation of immune cells induced by uric acid: mechanisms of inflammation associated with hyperuricemia and its complications. *Front Immunol*, vol. 14, 1282890, 2023. 10.3389/fimmu.2023.1282890
- [18] M. M. McCormick, F. Rahimi, Y. V. Bobryshev, K. Gaus, H.

- Zreiqat, H. Cai, et al: S100A8 and S100A9 in human arterial wall. Implications for atherogenesis. *J Biol Chem*, vol. 280, no. 50, 41521-9. Dec 16, 2005. 10.1074/jbc.M509442200
- [19] J. S. Riley, S. W. Tait: Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *EMBO Rep*, vol. 21, no. 4, e49799, Apr 3, 2020. 10.15252/embr.201949799
- [20] X. Chen, D. Fosco, D. E. Kline, J. Kline: Calreticulin promotes immunity and type I interferon-dependent survival in mice with acute myeloid leukemia. *Oncoimmunology*, vol. 6, no. 4, e1278332, 2017. 10.1080/2162402X.2016.1278332
- [21] L. Galluzzi, I. Vitale, S. Warren, S. Adjemian, P. Agostinis, A. B. Martinez, et al: Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death. *J Immunother Cancer*, vol. 8, no. 1, Mar, 2020. 10.1136/jitc-2019-000337corr1
- [22] E. W. Brenu, D. R. Staines, L. Tajouri, T. Huth, K. J. Ashton, and S. M. Marshall-Gradisnik: Heat shock proteins and regulatory T cells. *Autoimmune Dis*, vol. 2013, 813256, 2013. 10.1155/2013/813256
- [23] W. G. Land: Use of DAMPs and SAMPs as Therapeutic Targets or Therapeutics: A Note of Caution. *Mol Diagn Ther*, vol. 24, no. 3, 251-262. Jun, 2020. 10.1007/s40291-020-00460-z
- [24] M. Sachet, Y. Y. Liang, R. Oehler: The immune response to secondary necrotic cells. *Apoptosis*, vol. 22, no. 10, 1189-1204, Oct, 2017. 10.1007/s10495-017-1413-z
- [25] X. Chen, W. T. He, L. Hu, J. Li, Y. Fang, X. Wang, X. Xu, Z. Wang, K. Huang, and J. Han: Pyroptosis is driven by non-selective gasdermin-D pore and its morphology is different from MLKL channel-mediated necroptosis. *Cell Res*, vol. 26, no. 9, 1007-20. Sep, 2016. 10.1038/cr.2016.100
- [26] N. Kayagaki, O. S. Kornfeld, B. L. Lee, I. B. Stowe, K. O'Rourke, Q. Li, W. Sandoval, et al: NINJ1 mediates plasma membrane rupture during lytic cell death. *Nature*, vol. 591, no. 7848, 131-136. Mar, 2021. 10.1038/s41586-021-03218-7.
- [27] Y. N. Gong, C. Guy, H. Olauson, J. U. Becker, M. Yang, P. Fitzgerald, A. Linkermann, and D. R. Green: ESCRT-III Acts Downstream of MLKL to Regulate Necroptotic Cell Death and Its Consequences. *Cell*, vol. 169, no. 2, 286-300. e16, Apr 6, 2017. 10.1016/j.cell.2017.03.020
- [28] M. B. Meng, H. H. Wang, Y. L. Cui, Z. Q. Wu, Y. Y. Shi, N. G. Zaorsky, et al: Necroptosis in tumorigenesis, activation of anti-tumor immunity, and cancer therapy. *Oncotarget*, vol. 7, no. 35, 57391-57413. Aug 30, 2016. 10.18632/oncotarget.10548
- [29] F. F. Almeida, G. T. Belz: Innate lymphoid cells: models of plasticity for immune homeostasis and rapid responsiveness in protection. *Mucosal Immunol*, vol. 9, no. 5, 1103-12, Sep, 2016. 10.1038/mi.2016.64
- [30] Y. Tan, Q. Chen, X. Li, Z. Zeng, W. Xiong, G. Li, et al: Pyroptosis: a new paradigm of cell death for fighting against cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, vol. 40, no. 1, 153, May 3, 2021. 10.1186/s13046-021-01959-x
- (Dr. Jenei Viktória, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. E-mail: jenei.viktoria@med.unideb.hu)