Archive of SID

Review Article

# Dendritic cell subsets biology and application in cancer immunotherapy

**Mofazzal-Jahromi MA, Moazzeni SM***

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

Received November 29, 2011; Accepted January 2, 2013

## Abstract:

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

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

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

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

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

* **Corresponding Author.**
**Email:** moazzeni@modares.ac.ir
**Tel:** 0098 21 828 83846
**Fax:** 0098 21 880 06544

Conflict of Interests: ***No***

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

***Please cite this article as:*** Mofazzal-Jahromi MA, Moazzeni SM. Dendritic cell subset biology and application in cancer immunotherapy. ***Feyz*** 2013; 17(1): 100-13.

www.SID.ir

Archive of SID

# بیولوژی زیر رده‌های سلول‌های دندریتیک و کاربرد آنها در ایمنی درمانی سرطان

میرزا علی مفضل جهرمی [۱]، سید محمد موذنی [۲*]

**خلاصه:**

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

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

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

**نتیجه‌گیری:** برخی از زیرده‌های سلول‌های دندریتیک انسانی و موشی شامل سلول‌های دندریتیک میلوئیدی انسانی و سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ رایج موشی نقش حیاتی در القاء سلول‌های TH1 و سلول‌های T سایتوتوکسیک ایفاء می‌نمایند. بنابراین، این زیر رده ها را می‌توان به‌عنوان محرک ایمنی سلولی در ایمنی درمانی سرطان انسان و مدل موشی استفاده نمود.

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

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

## مقدمه

### تاریخچه سلول‌های دندریتیک

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

[۱] دانشجوی دوره دکتری، گروه ایمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

[۲] استاد، گروه ایمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

* **نشانی نویسنده مسئول:**

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

**تلفن:** ۸۲۸۸۳۸۴۶ ۰۲۱ **دورنویس:** ۸۸۰۰۶۵۴۴ ۰۲۱

**پست الکترونیک:** moazzeni@modares.ac.ir

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

این مطالعات نشان دادند که سلول‌های دندریتیک موشی دارای زیررده‌های گوناگونی می‌باشند و سایتوکاین‌ها و پاسخ‌های ایمنی متنوعی ایجاد می‌کنند [۴،۳]. در انسان نیز زیر رده‌های گوناگونی از سلول‌های دندریتیک کشف شده‌اند. این زیررده‌ها شامل سلول‌های دندریتیک میلوئید، سلول‌های دندریتیک تولید شده از مونوسیت و سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید می‌باشند. همانند موش، زیررده‌های متنوعی از سلول‌های دندریتیک در انسان نیز وجود دارند که شاخص‌های سطحی و سایتوکاین‌های متنوعی تولید - نموده و دارای کارکردهای متفاوتی می‌باشند [۶،۵]. به‌طور کلی زیررده‌های متنوع سلول‌های دندریتیک در بیشتر بافت‌های بدن انسان و موش از جمله بافت‌های فاقد میکروب مانند لوزالمعده، قلب، کبد، کلیه و بافت‌های در تماس با بیرون بدن مانند روده، ریه و پوست کشف و گزارش شده‌اند [۷]. سلول‌های دندریتیک قدرتمندترین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به سلول‌های T بکر می‌باشند. این سلول‌ها می‌توانند سبب ایجاد تحمل ایمنی و یا القاء پاسخ‌های ایمنی شوند [۹،۸]. در دهه آخر قرن بیستم میلادی گسترش روش‌های جداسازی و تولید سلول‌های دندریتیک از خون انسان راه را برای تهیه و کاربرد سلول‌های دندریتیک در درمان بیماری‌ها هموار نمود [۱۰،۲]. اهمیت کشف و کاربرد سلول‌های دندریتیک در پژوهش‌های پزشکی تا آنجا پیشرفت که در ابتدا

www.SID.ir

Archive of SID

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

ایمنی‌درمانی سرطان

سرطان یکی از مهمترین علل مرگ و میر کودکان و بزرگسالان در جهان می‌باشد. این بیماری بر اثر تکثیر کنترل نشده و انتشار کلون‌های سلولی تغییر شکل یافته به‌وجود می‌آید. رشد تومور تا حدود زیادی با قدرت تکثیر سلول‌های توموری و نیز توانایی این سلول‌ها در تهاجم به بافت‌های میزبان مرتبط می‌باشد [۱۲]. متاسفانه در بسیاری از موارد بیماری سرطان پس از درمان-های متداول شامل شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی عود می-نماید. احتمالا علت بازگشت بیماری سلول‌های مقاوم به درمان می‌باشد [۱۳]. سلول‌های سرطانی به‌علت داشتن تفاوت های آنتی-ژنی با سلول‌های طبیعی توسط سلول‌های ایمنی شناسایی می شوند، با اینحال ممکن است آنتی‌ژن‌های وابسته به تومور سبب بروز پاسخ‌های خودایمنی نیز گردند [۱٤]. سلول‌های TH1، سلول‌های T سایتوتوکسیک و سلول‌های کشنده طبیعی پاسخ های ایمنی ضد سرطان را ایجاد می نمایند. در این میان سلول‌های T سایتوتوکسیک اصلی‌ترین سلول‌های ایمنی علیه تومورها می‌باشند [۱۵]. سلول‌های دندریتیک بین بافت‌های محیطی و لنفاوی در حال حرکت می‌باشند و دامنه گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌های محیطی جذب و پردازش می‌نمایند. سپس، آنتی‌ژن‌های پردازش شده به همراه مولکول‌های کمک محرک و اینترلوکین۱۲ به سلول-های T عرضه می‌گردند [٤]. در واقع این گروه از سلول‌های دندریتیک یک ادجوانت طبیعی برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی نوع یک می‌باشند [۱۷،۱٦]. سلول‌های T فعال نیز با ترشح اینترفرون-گاما سبب رشد و بلوغ سلول‌های دندریتیک، سلول‌های کشنده طبیعی و ماکروفاژها می‌گردند [۱۸]. به‌همین علت سلول‌های - دندریتیک به‌عنوان اصلی‌ترین محرک سلول‌های T بکر در ایجاد پاسخ‌های ایمنی نوع یک و القاء کننده سلول‌های T سایتوتوکسیک محسوب می‌شوند [۱۹]. بنابراین با توجه به حضور زیر رده‌های متنوعی از سلول‌های دندریتیک در بافت‌های گوناگون و کاربردهای فراوانی که این سلول‌ها در ایمنی درمانی پیدا کرده‌اند، بیولوژی و کاربرد این سلول‌ها در درمان سرطان از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشند.

## مواد و روش‌ها

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

## نتایج

منشاء سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک از پیش‌سازهای مشترک اولیه خون-ساز در مغز استخوان موش طی ۲ تا ٤ هفته تمایز می‌یابند. سلول-های دندریتیک از هر دو نوع پیش‌سازهای مشترک لنفوئیدی (-CLPs) و پیش‌سازهای مشترک میلوئیدی (CMPs)، ساخته می-شوند [۲۲،۲-۱۹]. این پیش‌سازها ظرفیت تکثیر بالایی دارند و شاخص سلول بنیادی یعنی c-Kit (CD117) را بیان می‌کنند. پیش‌سازهای تکامل یافته‌تر سلول‌های دندریتیک، مولکول CD117 را بیان نمی‌کنند اما، $CD11c^{+}$ و $MHC\text{-}II^{+}$ بوده و بر خلاف سلول‌های اولیه تکثیر نمی‌شوند [۲۳،۲]. در انسان سلول‌های شبه دندریتیک در کیسه زرده و لایه جنینی مزانشیمی در هفته ٤ تا ٦ بارداری پیش از تشکیل کبد و مغز استخوان قابل شناسایی می-باشند. این سلول‌ها در بخش میانی و زیر کورتکس تیموس در هفته‌های ۱۱ تا ۱٤، در بافت‌های غیر لنفاوی در هفته ۱۲، در مغز استخوان در هفته‌های ۱٤ تا ۱۷، در ناحیه سلول‌های T طحال در هفته ۱٦ و در پوست جنین در هفته ۲۳ بارداری دیده می‌شوند [۷].

زیررده سلول‌های دندریتیک در انسان

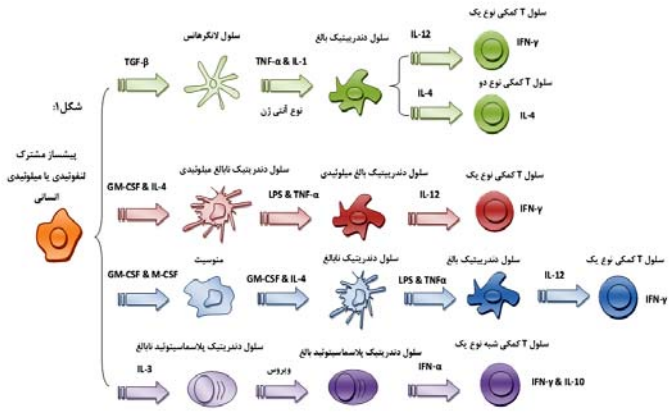
در انسان سلول‌های دندریتیک بر حسب بیان شاخص‌های CD11c، CD123، (Blood Dendritic Cell Antigen) BDCA، سایتوکاین‌های تولیدی و مورفولوژی به دو دسته سلول-های دندریتیک میلوئیدی و سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید تقسیم می‌شوند (شکل شماره ۱). سلول‌های دندریتیک میلوئیدی $CD11b^{+}$، $CD11c^{+}$، $CD123^{low}$، $BDCA\text{-}1^{+}$، BDCA-$2^{-}$، $BDCA\text{-}3^{+}$ و $BDCA4^{-}$ بوده دارای ویژگی‌های شبه



www.SID.ir

Archive of SID

مونوسیتی می‌باشند. سلول‌های دندریتیک میلوئیدی به دو زیر رده شامل سلول‌های دندریتیک میلوئیدی $BDCA-3^{+}$ و سلول‌های دندریتیک میلوئیدی $BDCA-1^{+}$ تقسیم می‌گردند [۲۴]. در انسان مولکول های CD11c ویژه سلول‌های دندریتیک میلوئیدی نبوده بلکه در مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها نیز بیان می‌گردند [۲۷-۲۵]. سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید $CD11b^{-}$، $CD11c^{-}$، $CD123^{high}$، $BDCA-1^{-}$، $BDCA-2^{+}$، $BDCA-3^{-}$ و $BDCA4^{+}$ بوده، مورفولوژی آنها مشابه پلاسماسل می‌باشد [۱۹، ۲۶]. بازوفیل‌ها نیز مانند سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید $CD123^{high}$ می‌باشند [۲۹،۲۸،۵]. در خون انسان، سلول‌های دندریتیک شاخص‌های ویژه دیگر سلول‌های خونی از جمله CD3، CD14، CD19 و CD56 را بیان نمی‌کنند، اما HLA-DR مثبت می‌باشند. لذا، به‌عنوان سلول‌های دارای آنتی‌ژن‌های کلاس ۲ و فاقد آنتی‌ژن‌های دودمانی ($MHC-II^{+}$ , Lineage Marker $^{-}$) شناخته می‌شوند (جدول شماره ۱) [۳]. سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید در خون، مغز استخوان، طحال، تیموس، غدد لنفاوی و کبد یافت می‌شوند [۳۰].




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

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

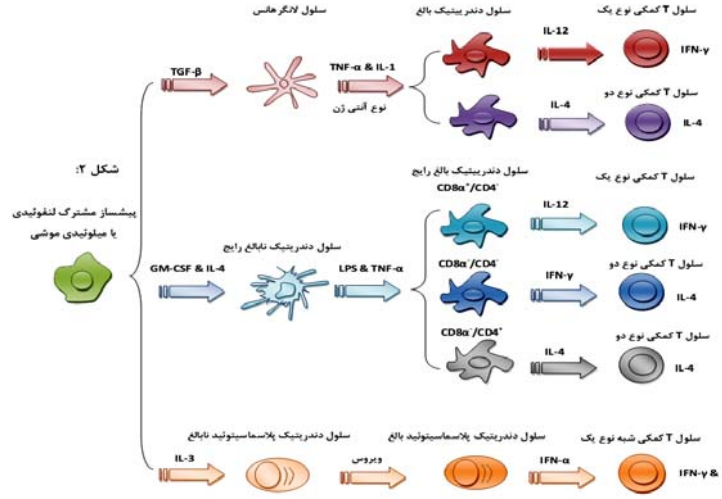
| زیر رده‌ها | سلول‌های دندریتیک انسانی | |
|---|---|---|
| | سلول‌های دندریتیک میلوئیدی (mDCs) | سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید (pDCs) |
| شاخص‌ها | $CD11c^{+}/CD123^{low}/BDCA1^{+}$ or $BDCA3^{+}$ | $CD11c^{-}/CD123^{high}/BDCA2^{+}/BDCA4^{+}$ |
| CD1a | ± | - |
| CD11c | + | - |
| CD11b | + | - |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


www.SID.ir

Archive of SID

**زیررده‌های سلول‌های دندریتیک در موش**

در موش سلول‌های دندریتیک بر پایه شاخص‌های سطحی، مورفولوژی و سایتوکاین‌های تولیدی به دو دسته سلول-های دندریتیک رایج (Conventional DCs: cDCs) و سلول-های دندریتیک تولیدکننده اینترفرون نوع یک (IDCs) یا سلول-های دندریتیک پلاسماسایتوئید (pDCs) تقسیم می‌گردند [۳۱،۷]. سلول‌های دندریتیک رایج و سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید موشی هر دو CD11c را بیان می‌کنند (شکل شماره ۲)، اما سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید علاوه بر CD11c شاخص-های PDCA1،B220، و Ly6c را نیز بیان می‌نمایند [۲۶]. سلول-های‌دندریتیک رایج موش به سه زیر رده $CD4^-$، $CD4^+/CD8^-$ /$CD8^+$ و $CD4^-/CD8^-$ تقسیم می‌شوند (جدول شماره ۲). مولکول CD8 در سلول‌های دندریتیک از دو زنجیره آلفای یکسان تشکیل شده است [۳۲]. سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید نیز دارای چهار زیر رده $CD4^+/CD8^+$، $CD4^-/CD8^-$، $CD4^-/CD8^+$ و $C4^+/CD8^-$ می‌باشند [۳۳].




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

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

| زیر رده‌ها | سلول‌های دندریتیک موشی | | | |
|---|---|---|---|---|
| | سلول‌های دندریتیک رایج (cDCs) | | | سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید (pDCs) |
| شاخص‌ها | $CD4^+/CD8^-$ | $CD4^-/CD8^+$ | $CD4^-/CD8^-$ | $CD4^+/CD8^\pm$ |
| CD11c | ++ | ++ | ++ | + |
| CD11b | + | - | + | - |
| CD4 | + | - | - | ± |
| CD8α | - | + | - | ± |
| PDCA1 | - | - | - | + |
| B220 | - | - | - | + |
| Ly6c | - | - | - | + |
| CD-205 | + | +++ | + | - |
| CD40 | + | + | + | + |
| CD80 | + | + | + | + |
| CD86 | + | + | + | + |
| MHC-II | + | + | + | + |
| TLR1 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| TLR2 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| TLR3 | + | +++ | ++ | Low |
| TLR4 | + | + | + | + |
| TLR5 | ++ | low | + | + |
| TLR6 | +++ | ++ | ++ | ++ |
| TLR7 | ++ | - | + | +++ |
| TLR8 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| TLR9 | ++ | ++ | ++ | +++ |
| سایتوکاین ها | | | | |
| IL-12 | - | +++ | - | + |
| IFN-α/β | - | + | - | ++ |
| IFN-γ | - | ++ | - | - |



www.SID.ir

Archive of SID

**سلول‌های دندریتیک خون محیطی**

در انسان سلول‌های دندریتیک خون به‌طور طبیعی ۰/۱۵ تا ۰/۷ درصد سلول‌های تک هسته‌ای خون یا ۳ تا ۷ میلیون سلول در هر لیتر را شامل می‌شوند. با استفاده از لکوفرز خون و گزینش مثبت یا منفی می‌توان در حدود ۱ تا ۱۰ میلیون از این سلول‌ها را از خون انسان جدا ساخت [۱۹]. بیشتر سلول‌های دندریتیک خون موش سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید می‌باشند [۲]. از خون هر موش می‌توان ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ سلول دندریتیک $CD11c^{high}$ را جدا نمود. به‌علت حجم کم خون موش جداسازی سلول‌های دندریتیک از خون یا تولید آنها از مونوسیت‌های خون موش کار متداولی نمی‌باشد [۳٤].

**سلول‌های دندریتیک طحال**

سلول‌های دندریتیک موش یک روز پس از تولد در طحال قابل شناسایی می‌باشند. تعداد این سلول‌ها پس از ۵ هفته از تولد موش به تعداد آن در موش بالغ می‌رسد. در طحال موش یک‌روزه سلول‌های دندریتیک $CD8^-/CD205^-$ اندک می‌باشند، درحالی‌که سلول‌های دندریتیک دارای شاخص $CD8^-/CD205^+$ فراوانند. پس از گذشت سه هفته از تولد موش، سلول‌های-دندریتیک $CD8^-/CD205^+$ ناپدید شده و بیشتر سلول‌های دندریتیک رایج را سلول‌های دندریتیک $CD8^+/CD205^+$ تشکیل می‌دهند. از هفته ششم پس از تولد، همانند موش بالغ، طحال دارای سلول‌های $CD205^-/CD8^-$ و سلول‌های $CD8^+/CD205^+$ است. این دگرگونی‌های فنوتایپی سبب شده که تصور شود سلول‌های دندریتیک $CD8^+/CD205^+$ از بلوغ سلول‌های دندریتیک $CD8^-/CD205^+$ ایجاد می‌گردند [۷]. سلول‌های دندریتیک ۱ تا ۳ درصد سلول‌های طحال موش را تشکیل می‌دهند. از طحال موش می‌توان تا $10^6$ سلول دندریتیک جدا ساخت [۳٦،۳۵]. ۸۰ درصد سلول‌های دندریتیک طحالی، سلول‌های دندریتیک رایج و ۲۰ درصد سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید می‌باشند. سه زیررده از سلول‌های دندریتیک رایج شامل سلول‌های دندریتیک $CD4^+/CD8^-$، $CD4^-/CD8^+$ و $CD4^-/CD8^-$ در طحال وجود دارند. ۵۰ درصد سلول‌های دندریتیک رایج طحال را سلول‌های دندریتیک $CD4^+/CD8^-$، ۲۵ درصد را سلول‌های-دندریتیک $CD4^-/CD8^+$ و ۲۵ درصد را سلول‌های دندریتیک $CD4^-/CD8^-$ تشکیل می‌دهند. سلول‌های دندریتیک پلاسما-سیتوئید در طحال نیز بر اساس بیان شاخص سطحی CD4 و CD8 به چهار دسته تقسیم می‌شوند. زیر رده سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید شامل ۷ درصد $CD8^+/CD4^-$، ۲۰ درصد $CD8^-$ /$CD4^-$، ۲۷ درصد $CD8^+/CD4^+$ و ٤٦ درصد $CD8^-/CD4^+$ می‌باشند [۳۳]. سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ در منطقه سلول T طحال حضور داشته و سلول‌های دندریتیک $CD4^+$ در خارج منطقه سلول T طحال‌اند [۲۳]. هم‌چنین، سلول‌های دندریتیک $CD8^-$ پس از تحریک با عوامل میکروبی به منطقه سلول‌های T مهاجرت می‌کنند [۳]. نیمه عمر سلول‌های دندریتیک رایج $CD4^-/CD8^+$ در حدود ۱/۵ تا ۳ روز، سلول‌های دندریتیک رایج $CD4^+/CD8^-$ ۳ تا ۵ روز و سلول‌های پلاسماسیتوئید ۳ تا ۷ روز است [۲].

**سلول‌های دندریتیک تیموس**

سلول‌های دندریتیک تیموسی بیشتر، در مدولای تیموس قرار دارند. این سلول‌ها نقش اصلی را در گزینش منفی سلول‌های T ایفاء کرده و سبب ایجاد تحمل مرکزی می‌شوند. برخی از سلول‌های دندریتیک تیموسی نیز سبب القاء سلول‌های T تنظیمی می‌گردند [۲]. در موش، سلول‌های دندریتیک از روز ۱۷ جنینی در تیموس قابل شناسایی می‌باشند و نقش آنها تربیت تیموسیت‌های $CD4^+/CD8^+$ و دخالت در گزینش آنها است. بنابراین، سلول-های دندریتیک به موازات سلول‌های T در تیموس افزایش می‌یابند [۷]. بیشتر سلول‌های دندریتیک رایج در بدو تولد $CD8^-$ می‌باشند، اما به‌تدریج یک هفته بعد از تولد، سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ مشاهده می‌شوند. پس از سپری شدن ۲ هفته از تولد، سلول‌های - دندریتیک $CD8^+$ بیشترین سلول‌های دندریتیک تیموسی را همانند موش بالغ شامل می‌شوند. سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید نیز هم‌زمان با سلول‌های دندریتیک رایج در تیموس مشاهده می‌شوند و به موازات آنها افزایش می‌یابند. سلول‌های دندریتیک تیموس دارای شاخص‌های سطحی سلول‌های لنفوئیدی شامل، CD2، CD4، CD8، CD25 می‌باشند [۷]. نیمه عمر سلول‌های دندریتیک تیموسی در موش ۳ تا ۱۰ روز است [۲]. سلول‌های دندریتیک و سلول‌های اپی‌تلیال تیموس موش و انسان CD205 را پیوسته بیان می‌کنند [۳۷]. در انسان سلول‌های دندریتیک میلوئیدی و سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید در تیموس حضور دارند. سلول‌های دندریتیک میلوئیدی تیموس CD45RO و سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید CD45RA را بیان می نمایند. سلول‌های دندریتیک میلوئیدی تیموس از دو زیررده $CD83^-/CD14^+$ و $CD83^+/CD14^-$ تشکیل شده‌اند [۳۹،۳۸].

**سلول‌های دندریتیک غدد لنفاوی**

غدد لنفاوی موش دارای سه زیر گروه از سلول‌های


www.SID.ir

Archive of SID

دندریتیک می‌باشند که از مسیر رگ‌های لنفاوی وارد این غدد می‌شوند. گروه اول از بلوغ سلول‌های دندریتیک بین بافتی به‌وجود می‌آیند؛ این سلول‌ها، $CD11b^{+}$ و $CD8^{-}/CD4^{-}$ بوده، مقدار متوسطی از CD205 را بیان می‌نماید. گروه دوم از منشاء سلول‌های لانگرهانس پوستی هستند که $CD11b^{+}$ بوده میزان بالایی از مولکول‌های کمک تحریکی (MHC-II، CD40، CD80، CD86) و لانگرین را بیان می‌کنند [۱۱]. در غدد لنفاوی نیز تعداد متوسطی از سلول‌های دندریتیک $CD8^{+}/CD4^{-}$، $CD205^{+}$ و $CD11b^{-}$ وجود دارند [۳]. نیمه عمر سلول‌های دندریتیک غدد لنفاوی در موش ۳ تا ۱۲ روز است [۲]. در انسان سلول‌های دندریتیک غدد لنفاوی شامل سه زیر رده؛ سلول‌های دندریتیک $CD83^{low}/CD83^{+}/CD86^{+}/CD1a^{-}$، سلول‌های دندریتیک $CD86^{low}/CD1a^{+}$ و سلول‌های دندریتیک $CD83^{+}/CD86^{+}/CD1a^{high}$ می‌باشند [۴۰].

سلول‌های دندریتیک پوست

سلول‌های لانگرهانس نوعی از سلول‌های دندریتیک ساکن در پوست می‌باشند. نیمه عمر این سلول‌ها ۲۱ روز است [۲]. سلول‌های لانگرهانس به‌صورت دائمی مولکول‌های MHC-II، لکتین و لانگرین را بیان می‌کنند. لانگرین تنها ویژه سلول‌های لانگرهانس نیست بلکه لانگرین به میزان کم روی سلول‌های دندریتیک $CD8^{+}$ موش و همچنین در گروهی از سلول‌های دندریتیک ریه و پوست بیان می‌شود. سلول‌های دندریتیک بین بافتی و بیان‌کننده لانگرین، میزان کمی از CD11b و CD103 که لیگاند کادهرین E روی سلول‌های اپیتلیال است را بیان می‌کنند. M-CSF یک سایتوکاین کلیدی برای رشد ماکروفاژها و سلول‌های لانگرهانس می باشد. این سایتوکاین بوسیله سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های استرومایی، استئوبلاست و ماکروفاژها تولید می‌شود و مانند لیگاند Flt3 در حالت طبیعی و التهاب در سرم قابل اندازه‌گیری است. [۴۱،۳]. TGF-β برای بقاء سلول‌های لانگرهانس ضروری است، به صورتی‌که در موش‌های فاقد TGF-β سلول‌های لانگرهانس وجود ندارند. کراتینوسایت‌های پوست منبع TGF-β جهت رشد سلول‌های لانگرهانس می‌باشند [۱۱،۲]. ۲ تا ۳ درصد سلول‌های لانگرهانس در برابر پرتودهی مقاومت می‌کنند و ویژگی خود تجدیدشوندگی داشته، به‌طوری‌که احتمال می‌دهند در پوست سلول‌های مادری وجود دارند که سبب ساخت سلول‌های لانگرهانس می‌شوند [۳،۲]. سلول‌های لانگرهانس پذیرنده IgG و هم‌چنین مولکول‌های لازم جهت تحریک سلول‌های T مانند MHC-II و مولکول‌های کمک محرک را به‌میزان زیاد بیان می‌کنند. سه زیررده از سلول‌های دندریتیک‌در پوست انسان کشف شده است. این سه زیررده شامل سلول‌های لانگرهانس، سلول‌های دندریتیک پوستی $CD1a^{+}$ و سلول‌های دندریتیک $CD14^{+}$ می باشند [۲۴]. سلول‌های دندریتیک $CD1a^{+}$ از سلول‌های دندریتیک $CD1a^{-}$اینترلوکین۱۲ بیشتری تولید می‌کنند [۴۱].

سلول‌های دندریتیک روده

در روده موش زیر رده‌های متنوعی از سلول‌های دندریتیک وجود دارند. سلول‌های دندریتیک $CD11c^{high}/CD103^{+}$ و $CD11c^{high}/TLR5^{+}$ دو زیر رده مهم این سلول‌ها در روده موش می‌باشند. سلول‌های دندریتیک $CD103^{+}/CD11c^{high}$ با تولید TGF-β و رتینوئیک اسید (متابولیت ویتامین A) سبب القاء سلول‌های T تنظیمی و تعدیل سیستم ایمنی در روده کوچک می‌گردند [۴۲]. در مقایسه با سلول‌های دندریتیک $CD11c^{high}/CD103^{+}$، سلول‌های دندریتیک $TLR5^{+}/CD11b^{+}/CD11c^{high}$ با فعال نمودن سلول‌های TH17 سبب ایجاد پاسخ‌های ایمنی در روده کوچک می‌شوند [۳۶]. در انسان سلول‌های دندریتیک روده با تولید اینترلوکین ۱۰ و عدم تولید اینترلوکین ۱۲ سبب حفظ تحمل ایمنی در دستگاه گوارش می‌شوند. در انسان نیز سلول‌های دندریتیک $CD103^{+}$ در روده وجود دارند [۴۳].

نقش زیررده سلول‌های دندریتیک در ایجاد پاسخ‌های ایمنی

سلول‌های دندریتیک از مهمترین سلول‌های ایمنی ذاتی می‌باشند. سلول‌های دندریتیک نابالغ پس از جذب آنتی‌ژن در بافت‌های محیطی، در حین پردازش آنتی‌ژن به‌تدریج بالغ شده و به غدد لنفاوی منطقه‌ای مهاجرت نموده، آنتی‌ژن را در غدد لنفاوی به سلول‌های T بکر عرضه می‌نمایند. در واقع سلول‌های دندریتیک بالغ به‌عنوان یک ادجوانت طبیعی عمل نموده، سبب فعال شدن ایمنی اکتسابی می‌گردند [۱۲]. سلول‌های دندریتیک با تولید مقادیر فراوان سایتوکاین‌هایی مانند اینترلوکین ۱۲ و اینترفرون آلفا و هم‌چنین عرضه مولکول‌های کمک محرک به‌عنوان یک واسطه اثرگذار بین سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی ایفای نقش می‌نمایند. از دیگر ویژگی‌های این سلول‌ها می‌توان به عرضه متقاطع آنتی‌ژن به سلول‌های $TCD8^{+}$ اشاره نمود. به‌همین علت است که سلول‌های دندریتیک در مقایسه با دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به‌عنوان قدرتمندترین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به سلول‌های T بکر شناخته می‌شوند [۴۴]. بسته به زیررده سلول‌های دندریتیک،



www.SID.ir

Archive of SID

میزان بلوغ آنها و محیط سایتوکاینی عرضه آنتی‌ژن، این سلول‌ها می‌توانند سبب ایجاد تحمل ایمنی و یا القاء پاسخ‌های ایمنی شوند [۹،۸]. در رابطه با ایجاد پاسخ‌های ایمنی سه دیدگاه مطرح شده است: در دیدگاه نخست سلول‌های دندریتیک ابتدا به سلول‌های تولیدکننده اینترلوکین ۱۲ تبدیل شده، پس از فعال‌سازی سلول‌های TH1 به سلول‌های دندریتیک فعال‌کننده سلول‌های TH2 سوق پیدا می‌کنند. در دیدگاه دوم سلول‌های دندریتیک نابالغ از ابتدا به دو دسته سلول‌های دندریتیک بالغ فعال‌کننده سلول‌های TH1 و سلول‌های دندریتیک بالغ فعال کننده سلول‌های TH2 تبدیل می‌گردند. در دیدگاه سوم سلول‌های دندرتیک بالغ بسته به نوع میکروب، محیط سایتوکاینی و زیرده سلول دندریتیک پاسخ ایمنی نوع ۱ یا ۲ را ایجاد می‌نماید [٤٥،١١]. برای ایجاد پاسخ ایمنی، سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌های محیطی برداشت نموده و ضمن مهاجرت بالغ شده و آنها را در غدد لنفاوی به سلول‌های T بکر عرضه می‌کنند. پذیرنده‌های شبه تول (Toll Like Receptors: TLRs) اصلی‌ترین پذیرنده‌های غشایی سلول‌های دندریتیک می‌باشند که سبب فعال شدن این سلول‌ها می‌گردند. این پذیرنده‌ها انواع متفاوتی دارند و آنتی‌ژن‌های متنوع میکروب‌های درون و برون سلولی را شناسایی می‌نمایند. در موش سلول‌های دندریتیک رایج و پلاسماسیتوئید بیشتر پذیرنده‌های شبه تول را بیان می‌کنند [٦]. در انسان سلول‌های دندریتیک نابالغ میلوئیدی بیشتر پذیرنده‌های شبه تول را به غیر از TLR7 و TLR9 بیان می‌نمایند. همچنین، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید انسانی TLR1، TLR6، TLR7، TLR9 و TLR10 را بیان می‌کنند [٢٦]. سلول‌های دندریتیک بالغ شاخص‌های MHC-II، CD40، CD80، CD83 و CD86 را به میزان زیادی در سطح خود بیان می‌نمایند؛ این مولکول‌ها جهت فعال‌سازی سلول‌های T ضروری می‌باشند [٤٧،٤٦،١]. سلول‌های دندریتیک رایج و سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید سبب ایجاد پاسخ‌های ایمنی متفاوت می‌گردند. از میان سلول‌های دندریتیک رایج، سلول‌های دندریتیک رایج $CD8^+$ پاسخ‌های ایمنی نوع ۱ را القاء می‌کنند [٤٨،٤٦،١]. سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ مقدار زیادی اینترلوکین٦، اینترلوکین ۱۲ و مقدار کمی اینترفرون آلفا و بتا و کموکاین‌ها شامل رانتیس، TNF-α و Mip-1α/β را تولید می‌کنند. این سلول‌ها در عرضه متقاطع آنتی‌ژن به سلول‌های $TCD8^+$ از دیگر سلول‌های دندریتیک توانمندتر می‌باشند [٤٩-٥٣،٦،٤،٣]. جالب آنکه نوع میکروب در تولید سایتوکاین و تعیین نوع پاسخ ایمنی توسط این سلول‌ها موثر است؛ به‌صورتی‌که تحریک سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ با لیپوپلی‌ساکارید باکتری اشرشیاکولی سبب تولید اینترلوکین ۱۲ و ایجاد پاسخ ایمنی نوع ۱ و تحریک با لیپوپلی‌ساکارید باکتری پورفیرومواناس ژنژیوالیس سبب کاهش تولید اینترلوکین ۱۲ و القاء پاسخ ایمنی نوع ۲ می‌شوند. شایان توجه است که سلول‌های دندریتیک میلوئیدی ایجاد شده از کشت مونوسیت انسانی نیز مانند سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ موشی سبب ایجاد پاسخ ایمنی نوع ۱ می‌شوند [٥٤،٤٦،٣٢،٦،٣،١]. دسته دیگری از سلول‌های دندریتیک رایج، سلول‌های دندریتیک $CD4^-$ $CD8^-$/ می‌باشند؛ این سلول‌ها در حضور اینترلوکین٤، اینترلوکین ۱۲ و اینترلوکین ۱۸ مقادیر فراوانی اینترفرون گاما تولید می‌کنند. این سلول‌ها نسبت به سلول‌های دندریتیک $CD8^+$، سبب تولید اینترفرون گاما، GM-CSF، اینترلوکین ۲ و اینترلوکین ۳ بیشتری توسط سلول‌های $TCD4^+$ و $TCD8^+$ می‌شوند. دیگر گروه از سلول‌های دندریتیک رایج، سلول‌های دندریتیک $CD4^+$ می‌باشند؛ این سلول‌ها سایتوکاین‌های التهابی شامل رانتیس، Mip-3α و Mip-3β را تولید می‌کنند، اما قدرت عرضه متقاطع آنتی‌ژن به سلول‌های $TCD8^+$ در آنها محدود می‌باشد. در مقایسه با سلول‌های دندریتیک $CD8^+$، سلول‌های دندریتیک $CD4^+$ سبب ایجاد پاسخ‌های ایمنی نوع دوم می‌گردند [٥٣،٥٢،٦،٤،٣]. گروه دیگری از سلول‌های دندریتیک، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید می‌باشند. این سلول‌ها اینترفرون‌های نوع یک شامل اینترفرون‌های آلفا، بتا، لامبدا و تاو را تولید می‌کنند. سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید با تولید مقادیر فراوان اینترفرون آلفا باعث القاء سلول‌های T تولیدکننده اینترلوکین ۱۰ و اینترفرون گاما می‌گردند و سبب ایجاد پاسخ‌های ایمنی شبیه پاسخ‌های ایمنی نوع ۱ می‌شوند [٢٦،٢٢،١]. سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید پس از برخورد با آنتی‌ژن‌های ویروسی به سرعت شروع به تولید اینترفرون‌های نوع ۱ می‌نمایند؛ به صورتی‌که در عرض ٢٤ ساعت پس از برخورد با آنتی‌ژن، U/Cell ۲-۱ یا pg/ml ۳-۲ اینترفرون نوع ۱ می‌سازند که می‌تواند ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر از دیگر سلول‌های خونی باشد. ٤٨ تا ۷۲ ساعت بعد از تحریک، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید بالغ می شوند [٢٦]. جالب آنکه سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید در حضور CPG باکتریایی سبب تولید اینترلوکین ۱۲ توسط سلول‌های دندریتیک رایج می‌شوند. مولکول CPG سبب القاء بیان اینترلوکین ۱۵ توسط سلول‌های دندریتیک رایج می‌گردد. اینترلوکین ۱۵ سبب افزایش بیان CD40 لیگاند بر روی سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید می‌شود. لیگاند CD40 سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید نیز با اتصال به CD40 سلول‌های دندریتیک رایج سبب القاء اینترلوکین ۱۲ توسط سلول‌های دندریتیک رایج می‌شود [٥٥،٥١]. در موش برخی از


www.SID.ir

Archive of SID

سلول‌های B آنتی‌ژن‌های سطحی ویژه سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید مانند PDCA1 را بیان می‌کنند؛ این سلول‌ها IgM تولید می‌کنند و در پاسخ به CPG، LPS و تحریک با HSV-1 اینترفرون نوع ۱ و IDO می‌سازند [٥٦].

**تولید سلول‌های دندریتیک از مونوسیت در انسان**

رایج‌ترین روش برای به‌دست آوردن سلول‌های دندریتیک در انسان، تولید آن از مونوسیت‌های $CD14^+$ خون محیطی است. کشت مونوسیت‌های $CD14^+$ و سلول‌های تک هسته‌ای چسبنده به پلاستیک به‌مدت ۷ روز در محیط حاوی GM-CSF، اینترلوکین٤، TNF-α یا اینترلوکین۱۳ عمومی‌ترین روش تولید سلول‌های دندریتیک می‌باشد. با این روش می‌توان از مونوسیت‌های محصول لکوفرز خون تعداد زیادی سلول‌های دندریتیک مناسب (تا ۱ میلیارد سلول) برای کاربردهای بالینی به‌دست آورد. مونوسیت‌ها $CD14^+$ در مجاورت اینترلوکین ٤ و GM-CSF به سلول‌های دندریتیک نابالغ تبدیل می‌گردند [٥٨،٥٧،٣٢،١٩،٦]. تحریک سلول‌های دندریتیک نابالغ با TNF-α، لیگاند CD40 و آگونیست‌های TLR مانند dsRNA، CPG و LPS سبب بالغ شدن آنها می‌گردد. سلول‌های دندریتیک بالغ $CD11c^+$، $CD14^-$، $CD209^+$ و $CD83^+$ بوده بیان CD40، CD80، CD86 و MHC-II در آنها افزایش می‌یابد [٥٩]. همچنین، کشت مونوسیت‌های خون انسان با M-CSF سبب ایجاد ماکروفاژ می‌گردد. مونوسیت‌های خون از رگ‌ها به بافت کلاژن زیر رگ رفته در مجاورت GM-CSF تولید شده توسط سلول‌های اندوتلیال عروقی به سلول‌های‌دندریتیک تبدیل گشته، به بافت‌های لنفاوی می‌روند [٣]. سلول‌های دندریتیک ساخته شده از مونوسیت اینترلوکین۱۲، اینترلوکین ٦ و TNF-α را می‌سازند [٢٢،٣]. سلول‌های دندریتیک ساخته شده از مونوسیت‌های خون انسان CD205 را بیان می‌نمایند. این مولکول در برداشت، پردازش و عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیک نقش ایفا می‌کند [٦٠]. با اینکه CD205 به میزان زیاد در سطح سلول‌های دندریتیک نابالغ بیان می‌شود ($CD205^{high}$)، اما از شاخص‌های بلوغ سلول‌های دندریتیک محسوب می‌شود. میزان بیان CD205 پس از بلوغ سلول‌های دندریتیک بسیار زیاد ($CD205^{very\ high}$) می‌شود. در خون انسان لنفوسیت‌های T $CD205^{low}$، لنفوسیت‌های B $CD205^{int}$ و مونوسیت‌ها $CD205^{high}$ می‌باشند. همچنین، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی خون محیطی انسان نیز به میزان کمی CD205 را بیان می‌کنند [٣٧].

**تولید سلول‌های دندریتیک از مغز استخوان در موش**

در آزمایشگاه سلول‌های دندریتیک موشی با استفاده از محیط سایتوکاینی مناسب از پیش‌سازهای مغز استخوان قابل تولید می‌باشند. تولید سلول‌های دندریتیک از مغز استخوان نیاز به مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها شامل عامل سلول بنیادی (SCF)، اینترلوکین ۳، اینترلوکین ٦ و لیگاندFlt3 دارد؛ به این مجموعه اینترلوکین٤ و GM-CSF نیز برای القاء تمایز اضافه می‌گردد. سلول‌های مغز استخوان ظرفیت تولید مونوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک را در حضور GM-CSF دارند [٦٣،١٩-٦١]. سلول‌های دندریتیک تولید شده از پیش‌سازهای $CD34^+$ مغز استخوان $CD14^-$، $CD11c^+$ و $HLA\text{-}DR^+$ می‌باشند. درصد بیشتری از سلول‌های دندریتیک تولید شده از مغز استخوان نسبت به سلول‌های دندریتیک تولید شده از مونوسیت‌های خون $CD1a^+$ را بیان می‌کنند. همچنین، این سلول‌ها نسبت به سلول‌های دندریتیک ایجادشده از مونوسیت‌های خون در فعال‌سازی سلول‌های $TCD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن توانمندتر می‌باشند [١٩]. با به‌کار بردن لیگاند Flt3، ٦٠ تا ١٠٠ میلیون سلول دندریتیک از کشت مغز استخوان یک موش قابل تولید می‌باشد. تعداد سلول‌های دندریتیک رایج $CD8^+$ جدا شده از مغز استخوان موش در محیط کشت با حضور لیگاند Flt3 به $٢٥\times١٠^٦$ می‌رسد [٦٦-٦٤]. اینترلوکین ۳۳ می‌تواند با افزایش بیان CD40، CD80 و OX40 سبب بلوغ سلول‌های دندریتیک ساخته شده از مغز استخوان گردد [٦٧].

## بحث

درمان سرطان به‌عنوان یکی از مهمترین علل مرگ و میر در جهان با مشکلات زیادی روبرو می‌باشد. تومورها را می‌توان با روش‌های رایج درمانی مانند جراحی، شیمی درمانی و پرتو درمانی از بین برد. اما در بیشتر مواقع مدتی پس از درمان، سرطان دوباره عود می‌نماید. احتمالا علت بازگشت بیماری، باقی ماندن تعداد اندکی از سلول‌های سرطانی می‌باشد که در برابر درمان مقاومت نموده‌اند. به این پدیده حداقل بیماری باقی مانده (minimal residual disease) گفته می‌شود. واقعیت آن است که درمان‌های رایج، بیشتر سلول‌های در حال تکثیر را از بین می‌برند و سلول‌های سرطانی با تکثیر کم و یا بدون تکثیر در مقابل این‌گونه درمان‌ها مقاومت می‌نمایند [٦٩،٦٨]. به این سلول‌های مقاوم به درمان سلول‌های بنیادی سرطان (cancer stem cells) گفته می‌شود [٧٠،١٣]. سلول‌های بنیادی سرطان دارای پمپ‌هایی هستند که داروهای ضد سرطانی را به بیرون سلول پمپ می‌کنند. این سلول-


www.SID.ir

Archive of SID

ها تکثیر کمی داشته و از لحاظ فنوتیپی نیز از دیگر سلول‌های توموری قابل تمایز می‌باشند. در نتیجه پس از حذف سلول‌های توموری جهت جلوگیری از بازگشت سرطان می‌بایست سلول‌های بنیادی سرطان به عنوان حداقل بیماری باقی مانده ریشه کن گردند. یکی از روش‌های ریشه‌کن نمودن این سلول‌ها، فعال‌سازی ایمنی سلولی است. سلول‌های T سایتوتوکسیک اصلی‌ترین سلول‌های ایمنی سلولی می‌باشند. این سلول‌ها به‌صورتی تربیت شده‌اند که با شناسایی پپتیدهای توموری بر روی مولکول‌های MHC-I سلول هدف را تخریب می‌نمایند. سلول‌های دندریتیک پس از دریافت و پردازش آنتی‌ژن توموری در حین مهاجرت به غدد لنفاوی بالغ شده و پپتیدهای توموری را به سلول‌های T بکر عرضه می‌نمایند. سلول‌های T بکر فعال شده تکثیر می‌یابند و به سلول‌های T سایتوتوکسیک اختصاصی تومور تبدیل می‌گردند. برای سلول-درمانی تومور با شیوه‌های زیادی می‌توان سلول‌های دندریتیک نابالغ را با آنتی‌ژن توموری بارگذاری نمود و پس از بالغ شدن به-عنوان واکسن سلول دندریتیک به‌کار برد. برای نمونه می‌توان سلول‌های دندریتیک را با عصاره سلول‌های توموری، mRNA تام سلول‌های توموری و یا سلول‌های توموری آپوپتوز شده مجاور ساخت. در برخی موارد سلول‌های دندریتیک با سلول توموری با روش الکتروپوریشن هیبرید می‌گردند. سلول‌های هیبرید دارای ویژگی مشترکی از سلول‌های دندریتیک و سلول‌های توموری بوده آنتی‌ژن توموری و مولکول‌های کمک محرک را هم‌زمان به سلول-های T عرضه می‌کنند [۷۱]. همچنین، ممکن است ناقل‌های ویروسی و یا پلاسمیدی که دارای ژن اختصاصی توموری است را به درون سلول‌های دندریتیک منتقل نمایند. در نهایت سلول‌های دندریتیک بارگذاری شده با آنتی‌ژن توموری به بدن فرد به‌عنوان واکسن سلول دندریتیک تزریق می‌گردد. این سلول‌ها به غدد لنفاوی رفته سلول‌های T سیتوتوکسیک اختصاصی تومور را القاء می‌نمایند [۱۹،۱۲]. قبل از استفاده از واکسن سلول دندریتیک در درمان سرطان انسانی می‌بایست این واکسن در محیط برون‌تنی و درون‌تنی مورد بررسی قرار گیرد. در ابتدا این واکسن‌ها در محیط کشت، مدل موشی، مدل حیوانی نزدیک به انسان مانند میمون مورد آزمون قرار گرفته و در پایان وارد مراحل کارآزمایی بالینی می-شوند. در مدل حیوانی باید زیررده سلول دندریتیک که مورد استفاده قرار می‌گیرد مانند سلول‌های دندریتیک میلوئیدی انسانی سبب القاء ایمنی سلولی گردد. معادل سلول‌های دندریتیک میلوئیدی در موش، سلول‌های دندریتیک رایج $CD8^+$ است. این سلول‌ها از طحال و یا مغز استخوان موش قابل جداسازی و تولید می‌باشند [۶۴،۲۳]. اگرچه اخیرا مطرح شده است که جهت ایجاد پاسخ ایمنی نوع ۱ در موش باید هر دو زیررده سلول‌های دندریتیک شامل سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید و رایج حضور داشته باشند تا با برهمکنش و ایجاد یک شبکه سایتوکاینی پاسخ شبیه‌تری به سلول‌های دندریتیک میلوئید انسانی ایجاد کنند. همان‌طور که گفته شد در طحال و مغز استخوان هر دو رده قابل جداسازی و یا تولید می‌باشند. بیشتر سلول‌های دندریتیک طحال نابالغ می‌باشند. کشت سلول‌های دندریتیک $CD8^+$ با آنتی‌ژن توموری سبب بالغ شدن آن می‌شود. در نتیجه جهت سلول درمانی تومور موشی بهتر است از سلول‌های دندریتیک رایج $CD8^+$ بالغ شده با آنتی‌ژن توموری استفاده شود تا پاسخ‌های ایمنی سلولی ایجاد شود [۴]. در انسان برای تهیه واکسن سلول دندریتیک می-بایست این سلول‌ها به‌صورت اتولوگ از خود فرد دریافت و یا تولید شوند؛ زیرا سلول‌های دندریتیک بیگانه بسرعت توسط سیستم ایمنی تخریب می‌شوند. همان‌طور که گفته شد زیررده‌های سلول-های دندریتیک در مراحل مختلف بلوغ و در محیط‌های متنوع بافتی و با حضور آنتی‌ژن‌های گوناگون پاسخ های ایمنی متفاوتی را القاء می‌نمایند. دو منبع برای جداسازی و تولید سلول دندریتیک در انسان موجود است [۷۲]. نخستین راه تولید سلول‌های دندریتیک از مونوسیت‌های خونی می‌باشد، دومین راه جداسازی سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید و میلوئیدی از خون محیطی است. به‌صورت معمول به‌علت اینکه کمتر از یک درصد سلول‌های خون محیطی را سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید و میلوئیدی شامل می‌شوند، استفاده از آنها رایج نیست [۷۳]. مونوسیت‌ها حدود ۱۰ درصد کل سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسان را شامل می‌شوند. در نتیجه به‌دست آوردن آنها با لکوفرز عملی‌تر می‌باشد. در ضمن به‌علت استفاده از محیط سایتوکاینی غنی عمر این سلول‌ها بیشتر بوده، انجام آزمایشات تکمیلی بهتر قابل انجام می‌باشد. به‌همین علت برای ایمنی درمانی سرطان در انسان با واکسن سلول‌های دندریتیک معمولا از سلول‌های دندریتیک میلوئیدی مشتق شده از مونوسیت استفاده می‌شود [۷۴]. این سلول-ها سبب القاء پاسخ‌های ایمنی سلولی می‌شوند و منبع تولید فراوان اینترلوکین ۱۲ می‌باشند. سلول‌های دندریتیک میلوئیدی می‌بایست در هنگام بارگذاری آنتی‌ژن توموری نابالغ باشند تا بتوانند بیشترین آنتی‌ژن توموری را برداشت نمایند. همچنین، در واکسن سلول دندریتیک می‌بایست از سلول‌های بالغ استفاده نمود؛ زیرا سلول-های دندریتیک بالغ با بیان میزان بالای مولکول‌های MHC و مولکول‌های کمک محرک شامل CD40، CD80 و CD86 در فعال‌سازی سلول‌های T بکر و تولید سلول‌های T سایتوتوکسیک اختصاصی تومور توانمندتر می‌باشند. ضمن آنکه اگر آنتی‌ژن


www.SID.ir

Archive of SID

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

## نتیجه‌گیری

با توجه به تنوع زیرده سلول‌های دندریتیک هنگام استفاده از این سلول‌ها به‌عنوان واکسن سلول دندریتیک در درمان سرطان می‌بایست به منشاء، زیرده، میزان بلوغ، روش تولید و یا جداسازی سلول‌ها و همچنین ریزمحیطی که در آن عرضه آنتی‌ژن صورت می‌گیرد و نوع پاسخ‌های ایمنی که توسط آنها ایجاد می‌شود، توجه ویژه‌ای نمود. به‌همین علت برای ریشه‌کن نمودن سلول‌های باقیمانده توموری که سبب بازگشت سرطان می‌شوند، استفاده از سلول‌های دندریتیک میلوئیدی تولید شده از مونوسیت خونی انسان و سلول‌های دندریتیک رایج $CD8^+$ موشی بارگذاری شده با آنتی‌ژن توموری پیشنهاد می‌گردد.

## تشکر و قدردانی

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

**References:**

[1] Rothenfusser S, Tuma E, Endres S, Hartmann G. Plasmacytoid dendritic cells: the key to CpG. ***Hum Immunol*** 2002; 63(12): 1111-9.

[2] Merad M, Manz MG. Dendritic cell homeostasis. ***Blood*** 2009; 113(15): 3418-27.

[3] Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. ***Nat Rev Immunol*** 2002; 2(3): 151-61.

[4] Hochrein H, Shortman K, Vremec D, Scott B, Hertzog P, O'Keeffe M. Differential production of IL-12, IFN-alpha, and IFN-gamma by mouse dendritic cell subsets. ***J Immunol*** 2001; 166(9): 5448-55.

[5] Mittag D, Proietto AI, Loudovaris T, Mannering SI, Vremec D, Shortman K, et al. Human dendritic cell subsets from spleen and blood are similar in phenotype and function but modified by donor health status. ***J Immunol*** 2011; 186(11): 6207-17.

[6] Hochrein H, O'Keeffe M. Dendritic cell subsets and toll-like receptors. Handb Exp Pharmacol. 2008 (183):153-79.

[7] Wu L, Liu YJ. Development of dendritic-cell lineages. ***Immunity*** 2007; 26(6): 741-50.

[8] Naderi N, Pourfathollah AA, Alimoghaddam K, Moazzeni SM. Cord blood dendritic cells prevent the differentiation of naive T-helper cells towards Th1 irrespective of their subtype. ***Clin Exp Med*** 2009; 9(1): 29-36.

[9] Zarnani AH, Moazzeni SM, Shokri F, Salehnia M, Dokouhaki P, Ghods R, et al. Microenvironment of the feto-maternal interface protects the semiallogenic fetus through its immunomodulatory activity on dendritic cells. ***Fertil Steril*** 2008; 90(3): 781-8.

[10] Nencioni A, Grunebach F, Schmidt SM, Muller MR, Boy D, Patrone F, et al. The use of dendritic cells in cancer immunotherapy. ***Crit Rev Oncol Hematol*** 2008; 65(3): 191-9.

[11] Reis e Sousa C. Dendritic cells in a mature age. ***Nat Rev Immunol*** 2006; 6(6): 476-83.

12. Bergman PJ. Cancer immunotherapy. ***Top Companion Anim Med*** 2009; 24(3): 130-6.

[13] Mannelli G, Gallo O. Cancer stem cells hypothesis and stem cells in head and neck cancers. ***Cancer Treat Rev*** 2012; 38(5): 515-39.

[14] Ma Y, Shurin GV, Gutkin DW, Shurin MR. Tumor associated regulatory dendritic cells. ***Semin Cancer Biol*** 2012; 22(4): 298-306.

[15] Joshi MD, Unger WJ, Storm G, Van Kooyk Y, Mastrobattista E. Targeting tumor antigens to dendritic cells using particulate carriers. ***J Control Release*** 2012; 161(1): 25-37.

[16] Imhof M, Karas I, Gomez I, Eger A, Imhof M. Interaction of tumor cells with the immune system: implications for dendritic cell therapy and cancer progression. ***Drug Discov Today*** 2013; 18(1-2): 35-42.

[17] Kumagai Y, Takeuchi O, Akira S. TLR9 as a key receptor for the recognition of DNA. ***Adv Drug Deliv Rev*** 2008; 60(7): 795-804.

[18] Billiau A, Matthys P. Interferon-gamma: a historical perspective. ***Cytokine Growth Factor Rev*** 2009; 20(2): 97-113.

[19] Osada T, Clay TM, Woo CY, Morse MA, Lyerly HK. Dendritic cell-based immunotherapy. ***Int Rev Immunol*** 2006; 25(5-6): 377-413.

[20] Bogunovic M, Ginhoux F, Helft J, Shang L, Hashimoto D, Greter M, et al. Origin of the lamina propria dendritic cell network. ***Immunity*** 2009; 31(3): 513-25.

[21] Breckpot K, Escors D. Dendritic Cells for Active Anti-cancer Immunotherapy: Targeting Activation Pathways Through Genetic Modification. ***Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*** 2009; 9(4): 328-43.



www.SID.ir

Archive of SID

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


www.SID.ir

Archive of SID



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



www.SID.ir

Archive of SID

autologous, human dendritic cells transfected with carcinoembryonic antigen mRNA. ***Cancer Invest*** 2003; 21(3): 341-9.
[73] Skalova K, Mollova K, Michalek J. Human myeloid dendritic cells for cancer therapy: Does maturation matter? ***Vaccine*** 2010 May 28.
[74] Nencioni A, Brossart P. Cellular immunotherapy with dendritic cells in cancer: current status. ***Stem Cells*** 2004; 22(4): 501-13.
[75] Ballestrero A, Boy D, Moran E, Cirmena G, Brossart P, Nencioni A. Immunotherapy with dendritic cells for cancer. ***Adv Drug Deliv Rev*** 2008; 60(2): 173-83.


www.SID.ir