

Komórka dendrytyczna – ważny element alergicznego zapalenia

Dr n. med.
Małgorzata Bartkowiak-Emeryk¹

Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk²

Prof. dr hab. n. med.
Jacek Roliński¹

¹Katedra i Zakład Immunologii
Klinicznej AM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Jacek
Roliński

²Klinika Chorób Płuc
i Reumatologii AM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Ewa
Tuszkiewicz-Misztal

I M M U N O L O G I A

Dendritic cell – the crucial component of the allergic inflammation

S U M M A R Y

Allergic respiratory diseases are inflammatory airway diseases characterized by airway eosinophilia, increased mucus production and bronchial hyperresponsiveness, which are under Th2 lymphocytes control and produced variety of proinflammatory cytokines. Many recent data revealed a critical role of airway dendritic cells (DCs) in the induction of Th2 sensitization to inhaled allergens and also in established inflammation. In this article we summarized the current understanding of allergen presentation and mechanisms underlying DCs trafficking from the airways to the lymph nodes as well as different immune responses induced by dendritic cells – immunity and tolerance.

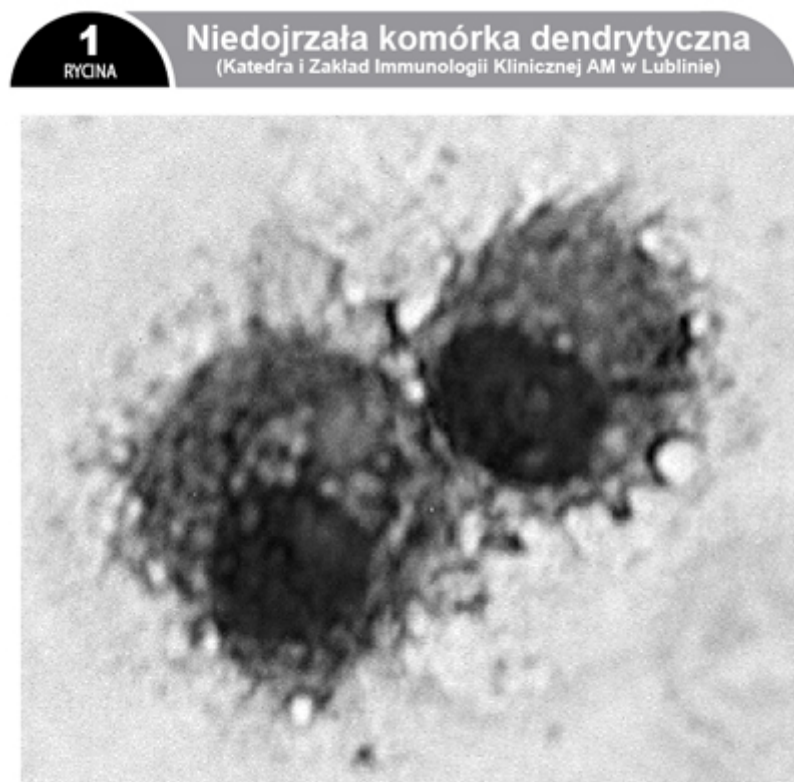
Alergiczne choroby dróg oddechowych charakteryzuje miejscowa eozynofilia, zwiększone wydzielanie śluzu w drogach oddechowych oraz nadreaktywność oskrzeli, które to zjawiska pozostają pod immunologiczną kontrolą limfocytów o typie Th2 produkowanych cytokin. Wiele ostatnich danych wskazuje na kluczową rolę komórek dendrytycznych (DCs- dendritic cells) w zapoczątkowaniu Th-2 zależnego uczulenia na alergeny wziewne, a także w podtrzymywaniu rozwiniętego stanu zapalnego. W artykule przedstawiliśmy aktualne poglądy na mechanizmy zjawisk prezentacji antygeny przez DCs, migracji DCs z dróg oddechowych do okolicznych węzłów chłonnych, a także zróżnicowanej odpowiedzi immunologicznej indukowanej przez komórki dendrytyczne – immunogenność i tolerancja.

Bartkowiak-Emeryk M.: Komórka dendrytyczna – ważny element alergicznego zapalenia. *Alergia*, 2007, 3: 35-39

Alergiczne choroby dróg oddechowych postrzegane są współcześnie za schorzenia wynikające z zaburzeń regulacji odpowiedzi immunologicznej limfocytów T na powszechnie występujące antygeny (1). Rozumiana w ten sposób zmieniona odpowiedź immunologiczna u osób genetycznie predysponowanych warunkuje rozwój eozynofilowego zapalenia pozostającego pod kontrolą limfocytów Th2 i produkowanych cytokin takich jak: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 i GM-CSF wpływających na tak zróżnicowane procesy jak synteza IgE przez limfocyty B, wzrost i zróżnicowanie eozynofilów i komórek tłuszczowych oraz rozwój nadreaktywności oskrzeli i hyperplazji gruczołów śluzowych. Proces odmiennej reaktywności limfocytów T i odpowiedzi typu Th2 na alergeny wziewne rozpoczyna się bardzo wcześnie w rozwoju osobniczym, a czynnikami decydującymi są zarówno uwarunkowania genetyczne, jak i ekspozycja na czynniki środowiska i antygeny mikroorganizmów (2, 3, 4). Mechanizmy wieloczynnikowego oddziaływania na generację limfocytów typu Th2 czy Th1 z naiwnych limfocytów T oraz na proces ich aktywacji nadal nie są dokładnie poznane, a sposoby interwencji farmakologicznej lub immunologicznej w tych zjawiskach wydają się być decydujące dla rozwoju przyszłych kierunków terapii chorób alergicznych (1, 5, 6).

Komórki dendrytyczne niezbędne dla aktywacji limfocytów T

Naiwne limfocyty T wymagają dojrzałych komórek prezentujących antygen (antigen presenting cells – APC) takich jak komórki dendrytyczne (DCs-dendritic cells) dla proliferacji i nabywania funkcji efektorowych w odpowiedzi na antygen (7). Począwszy od badań poczynionych w końcu lat 90-tych ubiegłego wieku podkreśla się kluczową rolę DCs w rozpoznaniu i prezentacji antygeny, a także w ukierunkowaniu odpowiedzi immunologicznej na antygen - właśnie te komórki integrują sygnały dostarczane przez sam antygen oraz sygnały z otaczającego mikrośrodowiska w informację, która następnie może zostać odczytana przez naiwne limfocyty T w tkance limfatycznej (1, 5, 6).



Komórki dendrytyczne pochodzą z prekursorowych komórek szpiku kostnego, skąd drogą naczyń krwionośnych wędrują do tkanki limfatycznej, nabłonków i błon śluzowych skóry, przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, gdzie stanowią rodzaj sieci zakończeń układu immunologicznego (8, 9).

DCs rozproszone w miejscach największego kontaktu z antygenami wykazują wyspecjalizowaną zdolność rozpoznawania, wychwytywania i przetwarzania antygeny do krótkich peptydów immunogennych, odpowiednich dla ich prezentacji w połączeniu z cząsteczkami MHC (9, 10, 11). Są to niedojrzałe komórki dendrytyczne, charakteryzujące się ekspresją różnych receptorów takich jak: receptory lektynowe typu C

(receptor mannozowy, receptor dla langeryny, dektyny, DEC-205, receptory dla immunoglobulin i składników dopełniacza, które wykorzystywane są w procesie pochłaniania antygeny na drodze endocytozy, makropinocytozy lub fagocytozy (11, 12) (Ryc. 1).

Zdolność pochłaniania antygeny zostaje w znacznej mierze utracona w trakcie krótkotrwałego kontaktu z limfocytami T pamięci osiadłymi w tkankach oraz podczas migracji DCs z tkanek obwodowych do regionalnych węzłów chłonnych, gdzie już jako komórki dojrzałe dokonują prezentacji przetworzonego antygeny i połączonego z cząsteczkami MHC klasy I lub II naiwnym limfocytom T (1).

Dojrzałe komórki dendrytyczne cechują się morfologicznie: nieregularnym kształtem oraz licznymi wypustkami błony komórkowej, które przyjmują postać długich, rozgałęzionych dendrytów, bulwiastych pseudopodii lub wypustek blaszkowatych przypominających welony (lamelopodii) (Ryc.2) Komórki te są zdolne do indukowania pierwotnej odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T (8, 13, 14, 15). Interakcja między DC a naiwnymi limfocytami T w węzłach chłonnych jest procesem wieloetapowym i wymaga co najmniej 2 sygnałów aktywacji:

1. rozpoznanie kompleksu antygen-MHC przez receptor limfocyta T (TCR- T cell receptor), oraz
2. dostarczenie sygnału kostymulującego poprzez oddziaływanie między receptorami DCs a ligandami na limfocytach T takich jak: CD40 a CD40L, CD80/CD86 a CD28, DC-SIGN a ICAM-3, ICAM-1 a LFA-1.

Po rozpoznaniu kompleksu antygen-MHC przez receptor TCR, limfocyt T rozpoczyna produkcję IL-2 indukującą proliferację komórek i zwiększoną ekspresję molekuly CD40L (należącej do rodziny receptora TNF). Interakcja CD40L z cząsteczką CD40 na DCs dostarcza komórkom dendrytycznym sygnału produkcji cytokin (między innymi IL-12) i ekspresji cząsteczek CD80 i CD86. Niezbędny w tym procesie jest również udział kostymulujący tzw. synapsy immunologicznej, na którą składają się uwalniane cytokiny: IL-1 β , IL-6 oraz TNF- α (16)

Pojedyncza komórka dendrytyczna może jednocześnie aktywować od 100 do 3000 limfocytów T i w porównaniu do innych komórek APC (makrofagi, limfocyty B) jest ponad 100 razy skuteczniejsza w procesie aktywacji limfocytów T (16).

Warto wspomnieć, że w chorobach alergicznych efektywność przetwarzania i prezentacji alergenu naiwnym limfocytom T przez DCs jest zwiększona poprzez obecność receptorów o wysokiej powinowatości wiązania z IgE (Fc ϵ RI) na powierzchni błony komórkowej komórek dendrytycznych (17). Limfocyty, które rozpoznają prezentowane antygeny środowiskowe, różnicują się w kierunku komórek T - regulatorowych, pomocniczych lub efektorowych - gotowych do zasiedlenia tkanek obwodowych i uczestniczenia w nabytej, swoistej odpowiedzi immunologicznej.

Komórki dendrytyczne w błonach śluzowych dróg oddechowych

Badania doświadczalne zarówno in vitro jak i in vivo ostatnich 25 lat wskazują, że komórki dendrytyczne stanowią najważniejszą i najbardziej efektywną populację komórek prezentujących antygen w skórze i błonach śluzowych (13, 14).

Rola DCs wydaje się szczególnie ważna w obrębie dróg oddechowych i płuc – organu, który dziennie filtruje ok. 10 000 litrów powietrza i narażony jest

na kontakt z wieloma mikroorganizmami i cząsteczkami środowiska (18).

Poza komórkami dendrytycznymi błon śluzowych oskrzeli, populacje DCs znaleziono ponadto w nabłonku i błonie śluzowej nosa (19), w małżowinach nosowych (20), obwodowej tkance płucnej z włączeniem opłucnej i tkance łącznej otaczającej naczynia krwionośne płuc (21, 22), a także w popłuczynach nosowych (23, 24), oskrzelowo-pęcherzykowych (25, 26, 27)) i indukowanej płwocinie (28).

Gęsta sieć DCs w drogach oddechowych, porównywalna do epidermalnej populacji

komórek Langerhansa w skórze (w drogach oddechowych wykazano tylko niewielką populację DCs z ziarnami Birbecka - typowymi dla komórek Langerhansa skóry (22, 29), znajdująca się pomiędzy i poniżej komórek nabłonka oddechowego oraz w błonach śluzowych to około 500-750 komórek/mm² tkanki (29). W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że DCs warstwy nabłonkowej wykazują typową morfologię z wieloma wypustkami cytoplazmatycznymi, ekspresję cząsteczek MHC klasy II oraz zmienną obecność cząsteczek CD1a i/lub CDc (1).



2

RYCINA

Dojrzała komórka dendrytyczna

(Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej AM w Lublinie)

Z kolei poniżej błony podstawnej nabłonka istnieje znacznie 2-3-krotnie większa populacja DCs, morfologicznie heterogenna: od klasycznych wielowypustkowych DCs do małych, kulistych komórek przypominających monocyty.

Populacja ta jest mieszanką napływających prekursorowych (niedojrzałych) DCs z krwi obwodowej, spośród których wiele komórek pozostaje na drodze migracji do nabłonka, oraz dojrzałych lub niecałkowicie dojrzałych DCs obciążonych wychwyconym antygenem na drodze od nabłonka do okolicznych węzłów chłonnych (1).

Zróżnicowanie fenotypowe i funkcjonalne komórek dendrytycznych

Komórki dendrytyczne nie są populacją jednolitą fenotypowo, wykazują ponadto znaczną zmienność zróżnicowania oraz zdolności do aktywacji limfocytów T w kierunku populacji Th1, Th2 lub Treg (30). Fenotypowo (w zależności od pochodzenia tj. szpikowej lub limfoidalnej komórki progenitorowej) można wyróżnić dwie populacje DCs (13, 14, 30, 31, 32).

Pierwsza to mieloidalne komórki dendrytyczne (mDCs) wykazujące ekspresję markerów wspólnych z monocytami i makrofagami takich jak CD13 i CD33, antygeny CD11c oraz charakterystycznych antygenów BDCA-1 lub BDCA-3 (29, 30, 33).

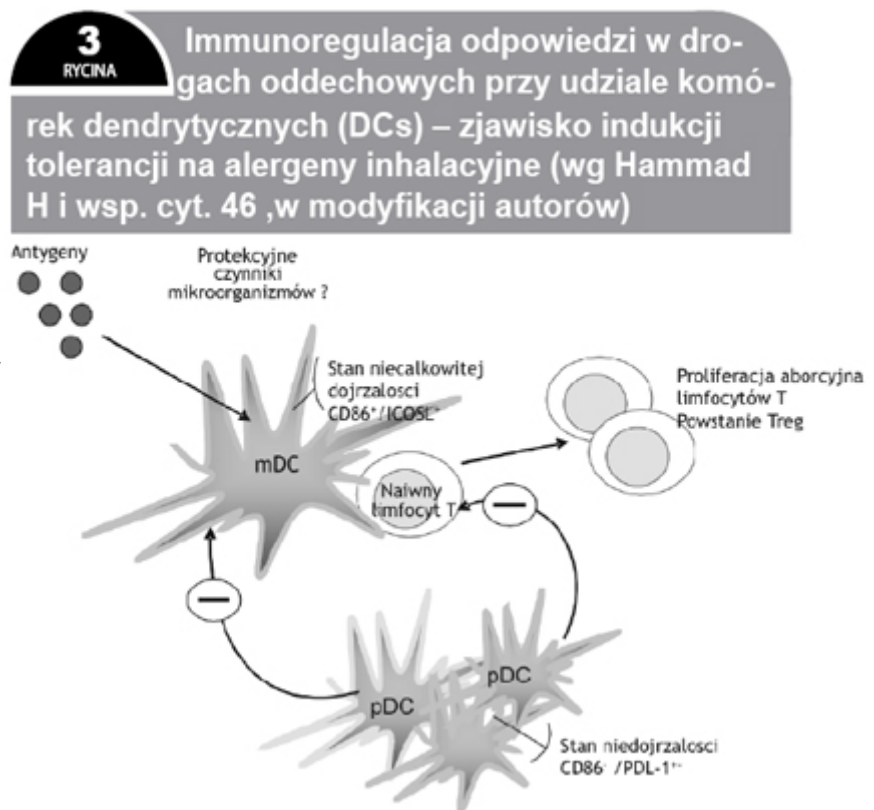
Druga linia to limfoidalne/plazmacytoidalne komórki dendrytyczne (pDCs): komórki CD11c- o morfologii limfoidalnej i wykazujące ekspresję antygenów powierzchniowych typowych dla limfocytów np.: CD4, CD10, łańcuch α receptora dla IL-3 (CD123), CD45RA oraz antygen BDCA-2 (30, 33), a jednocześnie nie posiadające markerów mieloidalnych. Komórki te wykazują także niższą ekspresję antygenów MHC klasy II HLA-D i HLA-DQ. Mieloidalne i limfoidalne komórki dendrytyczne prawdopodobnie w różny sposób wpływają na odpowiedź immunologiczną (31). Początkowo wykazano, że ludzkie

aktywowane mDCs komórki dendrytyczne stymulują odpowiedź immunologiczną typu Th1, natomiast komórki linii limfoidalnej (pDCs) stymulują odpowiedź typu Th2 (34). Jednak obecnie przyjmuje się, że zróżnicowanie fenotypowe i funkcjonalne komórek dendrytycznych pozostaje pod wpływem czynników mikrośrodowiska (13, 16, 35), przy czym podkreśla się rolę znajdujących się tam cytokin, jak również rodzaju i dawki antygeny (antygen bakteryjny, swoisty alergen).

Wykazano, że silnym stymulatorem polaryzacji DCs w kierunku komórek stymulujących rozwój limfocytów typu Th1 są między innymi oligonukleotydy bakteryjne (cząstki CpG) oraz lipopolisacharydy ścian bakterii Gram(+) (13), natomiast przewlekła stymulacja niską dawką antygeny prowadzi do preferencyjnego rozwoju komórek o profilu typu Th2 (36).

Innymi proponowanymi czynnikami, które mogą wpływać na typ odpowiedzi immunologicznej indukowanej przez DCs są ponadto: droga przekazywania sygnału kostymulującego przez cząsteczki CD28 i ligandy CD80 i CD86 na komórkach dendrytycznych i czas kontaktu między komórką APC i limfocytym T (31). W drogach oddechowych obecne są obie subpopulacje DCs – pDCs i mDCs znaleziono w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (37), popłuczynach nosowych (23, 24) i w błonie śluzowej nosa (38) oraz w tkance płucnej (29). Demedts i wsp. wykazali, że mDCs – populacja liczniejsza i bardziej dojrzała - funkcjonuje jako komórki inicjujące swoistą odpowiedź immunologiczną na antygen (29). Z kolei obecność pDCs w płucach i drogach oddechowych jest istotna w zjawiskach odporności przeciwwirusowej (poprzez produkcję interferonów α/β (IFN α/β) (39), ale równie ważna wydaje się ich rola w tolerancji na uszkodzające antygeny wziewne (40). W badaniach de Heer i wsp. plazmacytoidalne DCs płuc, znakowane jako Gr-1+ B220+ , wychwytywały antygen i migrowały do okolicznych węzłów chłonnych, gdzie oddziaływały silnie regulacyjnie na odpowiedź indukowaną przez mDCs (40). Podobnie Lambrecht dowodził silnej roli tolerogenicznej pDCs na podstawie wyników uzyskanych na modelu zwierzęcym.

Mianowicie myszy uczulone na owoalbuminę (OVA) i pozbawione pDCs przez zastosowanie swoistych przeciwciał anti-Ly6C/G lub anti-120G8, po podaniu wziewnym OVA rozwijały typowe objawy astmy: eozynofilia w drogach obwodowych, hiperplazja gruczołów śluzowych, sekrecja cytokin typu Th2 i produkcja IgE. Natomiast, gdy do oskrzeli transferowano mDCs załadowane alergenem przed uczuleniem na OVA, inhalacja alergenu nie indukowała rozwoju objawów zapalenia alergicznego w drogach oddechowych (6).



Poznanie mechanizmu na postawie którego pDCs indukują tolerancję wymaga dalszych badań, ale postulowane jest między innymi: zahamowanie generacji komórek efektorowych z proliferujących naiwnych limfocytów T przez bezpośrednie dostarczenie negatywnego sygnału np. poprzez ligand programowanej śmierci-1 (PDL-1) lub poprzez współzawodnictwo z mDCs, a także indukcję powstania subpopulacji Treg.

Komórki dendrytyczne – rola w tolerancji i w alergicznym zapaleniu

Wiele danych wskazuje, że w stanie zdrowia dla zachowania immunologicznej homeostazy w układzie oddechowym odpowiedź na napotkane antygeny jest w pewnym sensie „upośledzona”.

Jest to rodzaj tolerancji, na którą składa się: niski poziom odpowiedzi typu Th2, efektywna supresja zarówno Th2-zależnej produkcji IgE, jak i Th1-zależnej odpowiedzi komórkowej oraz miarkowana produkcja przeciwciał klasy IgG (1).

Ważnym elementem tego podstawowego „upośledzenia” odpowiedzi immunologicznej jest tolerancyjna rola niedojrzałych DCs rozmieszczonych w układzie oddechowym: komórek o silnych właściwościach endocytarnych, lecz funkcjonujących słabo jako komórki APC. Wykazano, że niedojrzałe (lub niecałkowicie dojrzałe) DCs indukowały proliferację aborcyjną rozpoznających antygen limfocytów T i proliferację limfocytów T regulatorowych (41), (Ryc.3). Sugeruje się wręcz, że zjawisko tolerancji w odpowiedzi na antygen w drogach oddechowych zależy właśnie od supresyjnego wpływu CD4+CD25+Treg na aktywację i funkcję DCs (42).

Cząsteczki środowiska, które nie przekraczają bariery ścisłych połączeń komórek nabłonka są wychwytywane przez DCs dróg oddechowych (43), które już w ciągu 12 godz. obciążone antygenem migrują do okolicznych węzłów chłonnych (44, 45).

Sygnal do migracji do węzłów chłonnych dostarczany jest komórkom dendrytycznym przez układ chemokin (CCL 19 i CCL21) działających na receptor CCR7 na powierzchni błony komórkowej DCs (46), a także, jak ostatnio wykazano, prostaglandyny (PGD2) i leukotrieny.

Udział tych ostatnich w procesach migracji i prezentacji antygeny przez DCs oraz wpływ na wzrost produkcji IL-12 przez DCs może tłumaczyć dobroczynny wpływ antagonistów receptorów leukotrienów cysteinylowych na zapalenie alergiczne.

W węzłach chłonnych dróg oddechowych dojrzałe mieloidalne DCs preferencyjne indukują odpowiedź typu Th2 (47). W procesie tym aktywnie uczestniczą cytokiny wydzielane przez komórki nabłonka oddechowego i inne komórki zapalne oddziaływujące na DCs podczas ich wędrówki do węzłów chłonnych, a zwłaszcza limfopoetyna zrębu grasicy (TSLP-thymic stromal lymphopoietin) oraz GM-CSF i TNF- α (48).

Mechanizm rozwoju zapalenia na powszechnie występujące alergeny wziewne nie jest jednak do końca poznany. Czynnikiem niezbędnym wydaje się sygnał „zagrożenia”, którym może być sam alergen lub towarzysząca komponenta pochodząca z mikroorganizmu (bakteryjnego, wirusowego). Takim alergenem ważnym klinicznie jest alergen główny roztoczy kurzu domowego Der p 1, o właściwościach proteolitycznych, który bezpośrednio może aktywować DCs i komórki nabłonka oddechowego (49). W przypadku innych antygenów (w tym większości alergenów) podobne znaczenie torujące zapoczątkowanie przez DCs silnej odpowiedzi typu Th2 mają ekspozycja na cząsteczki zanieczyszczeń środowiskowych, makromolekuły pochodzenia bakteryjnego i wirusowego (46), (Ryc.4).

Dowodem takiego mechanizmu mogą być wyniki pracy Piggot i wsp., w której wykazano, że podanie agonisty receptora Toll-podobnego razem z OVA indukuje pełną dojrzałość DCs oraz odpowiedź immunologiczną typu Th2 (50).

Podsumowując, na podstawie dobrze udokumentowanych badań przeprowadzonych zarówno na modelu zwierzęcym jak i u ludzi, można przyjąć twierdzenie, że kluczowym zjawiskiem w patogenezie astmy alergicznej jest przełamanie tolerancji spełnianej przez DCs dróg oddechowych, a komórki dendrytyczne układu oddechowego to podstawowe komórki uczestniczące w procesie uczulenia na alergeny wziewne i podtrzymywania alergicznego zapalenia.

Piśmiennictwo: 1. Holt PG. Pulmonary dendritic cells in local immunity to inert and pathogenic antigens in the respiratory tract. *Proc A. Thorac Soc* 2005; 2: 116-120. 2. Illi S, von Milius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C i wsp. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 709-714. 3. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 567-574. 4. Umetsu DT, Mslntire JJ, Akbari O, Macaubas C, DeKruyff RH. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol* 2002; 3: 715-720. 5. van Rijk LS, Lambrecht BN. Dendritic cells in asthma: a function beyond sensitization. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1125-1134. 6. Lambrecht BN. Dendritic cells and the regulation of the allergic immune response. *Allergy* 2005; 60: 271-282. 7. Holt PG, Stumbles PA. Regulation of immunologic homeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 421-429. 8. Hart DN. Dendritic cells: unique leukocyte populations, which control primary immune response. *Blood* 1997; 90: 3245-87. 9. Keller R. Dendritic cells: their significance in health and disease. *Immunol Lett* 2001; 78: 113-122. 10. Kahlert H, Grage-Griebenow E, Stuve H-T, Cromwell O, Fiebig H. T cell reactivity with allergoids: influence of the type of APC. *J Immunol* 2000; 165: 1807-1815. 11. Kahlert H, Stuve H-T, Cromwell O, Fiebig H. Reactivity of T cells with grass pollen allergen extract and allergoid. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 146-157. 12. Noirey N, Rougier N, Andre C et al. Langerhans-like dendritic cells generated from cord blood progenitors internalise pollen allergens by macropinocytosis and part of the molecules are processed and can activate autologous naive T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1194-1201. 13. Lambrecht BN. Allergen uptake and presentation by dendritic cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 51-59. 14. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000, 18: 767-811. 15. Banchereau J, Steinmann RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-252. 16. Saloga J, Enk AH, Ross R i wsp. Dendritic cells in the allergic immune response- from a key player in the pathological process to a potential therapeutic tool. *ACI International* 2001; 13: 107-112. 17. Maurer D, Fiebinger S, Ebner C, Reininger B, Fischer GF, Wichlas S, Jouvin MH, Schmitt-Egenolf M, Kraft D, Kinet JP, Stingl G. Peripheral blood DC express FcεRI α- and FcεRI γ-chains and can use this receptor for IgE-mediated allergen presentation. *J Immunol* 1996; 157: 607-616. 18. Cook DN, Bottomly K. Innate immune control of pulmonary dendritic cells. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 234-239. 19. Fokkens WJ, Vroom TM, Rijntjes E, Mulder PG. CD-1+ (T6) HLA-DR-expressing cells, presumably Langerhans cells, in nasal mucosa. *Allergy* 1998; 44: 167-172. 20. Nelson DJ, McManamin C, McWilliam AS, Brenaam M, Holt PG. Development of the airway intraepithelial Dendritic Cell network in the rat from class MHC (Ia) negative precursors: differential regulation of Ia expression at different levels of the respiratory tract. *J Exp Med* 1994; 179: 203-212. 21. Holt PG, Schon Hegrad MA. Localization of T cells, macrophages and dendritic cells in rat respiratory tract tissue: implications for immune function studies. *Immunology* 1987; 62: 349-356. 22. Sertl K, Takemuda T, Tschachler E, Ferrans VJ, Kaliner MA, Shevach EM. Dendritic cells with antigen-presenting capability reside in airway epithelium, lung parenchyma, and visceral pleura. *J Exp Med* 1986; 163: 436-451. 23. Bartkowiak-Emeryk M, Surdacka A., Lipczyńska D, Emeryk A, Klatka J, Roliński J. Nasal washing as a tool for dendritic cells collection and identification by cytometric analysis. *Pol J Environ Stud.* 2006; 15(5A): 23-28. 24. Bartkowiak-Emeryk M, Wolak-Sobiczewska L, Emeryk A, Surdacka A, Klatka J, Roliński J. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells in nasal lavage in allergic rhinitis patients. *Pol J Environ Stud* 2005; 14 (suppl. II, part II): 433-438. 25. van Haarst JMW, Hoogsteden HC, de Wit HJ, Verhoeven FT, Hevenith CE, Drexhage HA. Dendritic cells and their precursors isolated from human bronchoalveolar lavage: immunocytolytic and functional properties. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 344-350. 26. Casalaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, Ferrans VJ, Crystal RG. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelium surface of the lower respiratory tract in normal subjects in associations with cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 406-411. 27. Suda T, McCarthy K, Vu Q, McCormack J, Schneeberger EE. Dendritic cell precursors are enriched in the vascular compartment of the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 139: 1112-1117. 28. McCarthy NE, Jones HA, Marks NA, Shiner RJ, Ind PW, Al-Hassi HO, English NR, Murray CM, Lambert JR, Knight SC, Stagg AJ. Inhaled allergen-driven CD1c up-regulation and enhanced antigen uptake by activated human respiratory-tract dendritic cells in atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 72-82. 29. Demedts IK, Brusselle GC, Vermaelen KY, Pauwels R. Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 177-184. 30. Vieira PL, de Jong EC, Wierenga EA, Kapsenberg ML, Kalinski P. Development of Th1-inducing capacity in myeloid dendritic cell differentiation. *J Immunol* 2000; 164: 4507-4512. 31. Grabbe S, Kampgen E, Schuler G. Dendritic cells: multi-lineal and multi-functional. *Immunology Today* 2000; 9: 431-433. 32. Robinson SP, Patterson S, English N, Davies D, Knight SC, Reid CD. Human peripheral blood contains two distinct lineages of dendritic cells. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2769-2778. 33. Dzionek A, Fuchs A, Schmidt P, Cremer S, Zysk M, Miltenyi S, Buck DW, Schmitz J. BDCA-2, BDCA-3, and BDCA-4: Three markers for distinct subsets of dendritic cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2000, 165: 6037-6046. 34. Risoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, Grouard G, Briere F, de Waal Malefyt R, Liu YJ. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 1999; 1183-1186. 35. Lambrecht BN. The dendritic cell in allergic airway diseases: a new player to the game. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 206-218. 36. Tanaka H, Demeure C, Rubio M, Delespesse G, Sarfati M. Human monocyte-derived dendritic cells induce naive T cell differentiation into T helper cell type 2 (Th2) or Th1/Th2 effectors: role of stimulator/responder ratio. *J Exp Med* 2000; 192: 405-411. 37. Donnenberg VS, Donnenberg AD. Identification, rare-event detection and analysis of dendritic cell subsets in broncho-alveolar lavage fluid and peripheral blood by flow cytometry. *Front Biosci* 2003; 1: 1175-80. 38. Jahnsen FL, Farstad IN, Aanesen JP, Brandtzaeg P. Phenotyping distribution of T cells in human nasal mucosa differs from that in the gut. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 392-401. 39. Jahnsen FL, Farkas L, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P. Involvement of plasmacytoid dendritic cells in human diseases. *Human Immunol* 2002; 63: 1201-1205. 40. de Heer HJ, Hammad H, Soullie T, Hijdra D, Vos N, Willart MA, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Essential role of lung plasmacytoid dendritic cells in preventing asthmatic reactions to harmless inhaled antigen. *J Exp. Med* 2004; 200: 89-98. 41. Akbari O, De Kruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol* 2001; 2: 725-231. 42. Lewkowich IP, Herman NS, Schleifer KW, Dance MP, Chen BL, Diender KM i wsp. CD4+CD25+ T cells protect against experimentally induced asthma and alter pulmonary dendritic cell phenotype and function. *J Exp Med* 2005; 202: 1549-1561. 43. Takano K, Kojima T, Go M, Murata M, Ichimiya S, Himi T i wsp. HLA-DR- and CD11c-positive dendritic cells penetrate beyond well-developed epithelial tight junctions in human nasal mucosa of allergic rhinitis. *J Histochem Cytochem* 2005; 53: 611-619. 44. Vermaelen KY, Carrio-Muino I, Lambrecht BN, Pauwels RA. Specific migratory dendritic cells rapidly transport antigen from the airways to the thoracic lymph nodes. *J Exp Med* 2001; 193: 51-60. 45. Hammad H, de Heer HJ, Soullie T, Hoodsteden HC, Trottein F, Lambrecht BN. Prostaglandin D2 modifies airway dendritic cell migration and function in steady state conditions by selective activation of the DP-receptor. *J Immunol* 2003; 171: 3936-3949. 46. Masland BJ, Battig P, Baurer M, Ruedl C, Lassing U, Beerli RR i wsp. CCL19 and CCL21 induce a potent proinflammatory differentiation program in licensed dendritic cells. *Immunity* 2005; 22: 493-505. 47. Hammad H, Lambrecht BN. Recent progress in the biology of airway dendritic cells and implications for understanding the regulation of asthmatic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 331-336. 48. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D i wsp. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 2005; 174: 8183-8190. 49. Hammad H, Charbonnier AS, Duez C, Jacquet A, Stewart GA, Tonnel AB i wsp. Th2 polarization by Der p 1-pulsed monocyte-derived dendritic cells is due to the allergic status of the donors. *Blood* 2001; 98: 1135-141. 50. Piggot DA, Eisenbarth SC, Xu L, Constant SL, Huleatt JW, Herrick CA i wsp. MyD88-dependent induction of allergic Th2 responses to intranasal antigen. *J Clin Invest* 2005; 115: 459-467.

Zamknij

Drukuj