DOI: 10.22122/jims.v35i464.8867 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و پنجم/شماره‌ی ٤٦٤/هفته‌ی چهارم اسفند ماه ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۲۶

نقش سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا در درمان بیماری‌های خودایمن

مریم شهیدی[۱]، سید محمود هاشمی[۲]، داور امانی[۳]، کاوه بقایی[۴]

مقاله مروری

چکیده

سلول دندریتیک، سلول ویژه‌ی عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن می‌باشد که نقش مهمی در فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی و القای تحمل دارد. این سلول‌ها، دارای دو زیر گروه اصلی سلول‌های دندریتیک معمولی و سلول‌های دندریتیک پلاسموسایتوئید می‌باشند. بیماری‌های خودایمن به علت شکست تحمل پاسخ‌های ایمنی بدن رخ می‌دهد. دیدگاه‌های درمانی متداول جهت درمان بیماری‌های خودایمن بر مبنای عوامل و داروهای غیر اختصاصی استوار است. مصرف این عوامل، اغلب اثرات جانبی شدیدی به دنبال دارد. فهم بهتر از فنوتیپ و عملکرد سلول‌های دندریتیک، موجب ایجاد شیوه‌های متعدد برای ساخت سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا (tolerogenic dendritic cells یا tolDCs) در محیط آزمایشگاهی شد. سلول دندریتیک تحمل‌زا، نقش مهمی در حفظ تحمل ایمنی از طریق ایجاد آنرژی، القای جمعیت لنفوسیت‌های T تنظیمی و یا حذف سلول‌های T اتوراکتیو دارد. مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی و آزمایشگاهی، موجب استفاده از این سلول‌ها در درمان بیماری‌های خودایمن شد. در این مقاله، عوامل و مکانسیم‌های مختلف تولید کننده‌ی سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا، کاربرد آن‌ها در القای تحمل و سرکوب پاسخ‌های خودایمن در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی را شرح داده می‌شود. در انتها، در مورد نکات مهم پیش رو در استفاده از این سلول‌ها در درمان بیماری‌های خودایمن بحث خواهد شد.

واژگان کلیدی: سلول‌های دندریتیک، بیماری‌های خودایمن، مدل‌های حیوانی، کارآزمایی بالینی

ارجاع: شهیدی مریم، هاشمی سید محمود، امانی داور، بقایی کاوه. **نقش سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا در درمان بیماری‌های خودایمن.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۴): ۱۹۹۲-۱۹۸۰

پاتوژنز بیماری‌های خودایمن

بیماری‌های خودایمن، بسیار پیچیده هستند و از عوامل ژنتیکی، محیطی و عوامل ناشناخته منشأ می‌گیرند. ژن‌های موجود در لوکوس Major histocompatibility complex (MHC)، ژن‌هایی با خطر بالا برای ابتلا به بیماری‌های خودایمن می‌باشند (۱). اختلال در فرایند اپی‌ژنتیک مانند متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و بیان Non-coding RNAها با پاتوژنز بیماری‌های خودایمن مرتبط است (۲).

تعدادی از بیماری‌های خودایمن به دنبال آلودگی با یک عامل عفونی دارای پروتئین‌هایی مشابه با پروتئین‌های میزبان ایجاد می‌شوند. بنابراین، آنتی‌بادی تولید شده در برابر عامل عفونی ممکن است با پروتئین‌های خودی واکنش دهد و به عنوان اتوآنتی‌بادی موجب تحریک و ایجاد بیماری خودایمن گردد. همچنین، سیستم ایمنی نسبت به پروتئین‌های طبیعی و خودی بدن تحمل دارد که در صورت تغییر این پروتئین‌ها (مانند جهش، تغییرات پس از ترجمه یا تغییر در بیان) و پاسخ‌های خودایمن تحریک می‌شوند. تغییر در بیان پروتئین‌های تنظیم کننده‌ی سیستم ایمنی نظیر Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) و Forkhead box P3 (FOXP3) نیز از علل ابتلا به بیماری‌های خودایمن می‌باشد (۳).

درمان‌های متداول بیماری‌های خودایمن

درمان‌های زیستی مانند آنتی‌بادی ضد CD40L یا آنتی‌بادی‌های مهار کننده‌ی فعالیت سلول T مانند Anti-interleukin (Anti-IL)-2R و

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد،گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و گروه علوم سلولی کاربردی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳- دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- استادیار، مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمولوژی بیماری‌های دستگاه گوارش، پژوهشکده‌ی بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: سید محمود هاشمی
Email: smmhashemi@sbmu.ac.ir

α Anti-tumor necrosis factor (AntiTNF-α)، از جمله درمان‌های رایج این بیماری‌ها هستند (۴). ژن‌درمانی، ژن معیوب در بافت‌هایی را که در خودایمنی مورد تهاجم قرارگرفتند، هدف قرار می‌دهد و در نتیجه، می‌تواند با فرایند پاتوژنز بیماری مقابله کند و عملکرد بافت را بهبود ببخشد (۵). روش درمانی دیگر، استفاده از داروهای سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی مانند کورتیکو استروئیدها، سیکلوسپورین، آزاتیوپرین و ... می‌باشد که سبب مهار سیستم ایمنی بدن می‌شوند (۴). پیوند سلول‌های بنیادی می‌تواند یک روش درمانی مؤثر برای بیماری‌های خودایمن باشد. مطالعه در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که انتقال سلول‌های بنیادی خونی (هماتوپوئتیک استم‌سل)، می‌تواند روند پیشرفت بیماری‌های خودایمن را معکوس کند (۶).

لنفوسیت T تنظیمی ($TCD4^+$ Treg) مسؤول مقابله با بیماری‌های خودایمن و التهابی می‌باشد. محققان نشان دادند که سلول‌های $CD4^+$ Treg جوان و پیر به طور یکسان در القای مهار تکثیر سلول‌های T در In vitro و کنترل علایم بالینی و پاتولوژیکی کولیت خودایمن مؤثر هستند (۷).

سلول بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal stem cell یا MSC)، توانایی تمایز به انواع مختلفی از سلول‌ها را دارند. همچنین، موجب تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی می‌شوند. این سلول‌ها، وظایف خود را از طریق مدیاتورهای محلول و یا ارتباط سلول به سلول انجام می‌دهند (۸). در تعداد زیادی از مطالعات، اثرات درمانی MSCهای جدا شده از چربی بر روی مدل‌های حیوانی (Experimental autoimmune encephalomyelitis یا EAE) و دیابت ارزیابی شده است. کاهش ترشح سیتوکاین‌های التهابی، افزایش جمعیت سلول‌های Treg و کاهش شدت بیماری، از جمله اثرات مفید استفاده از این سلول‌ها در درمان مدل‌های حیوانی مبتلا به EAE بوده‌است (۱۰-۹). استفاده از این سلول‌ها در مدل‌های موشی مبتلا به دیابت، موجب بهبود وزن، کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی و افزایش تعداد و توانایی سلول‌های پانکراس جهت ترشح انسولین می‌شود (۱۲-۱۱). به تازگی، مشخص شده است که در طی عفونت لیشمانیا، MSCها موجب القای فنوتیپ ضد التهابی در ماکروفاژهای حاضر در محل و در نتیجه، القای سلول‌های تنظیم کننده‌ی ایمنی و پاک‌سازی سلول‌های آپوپتوز شده می‌گردند (۱۳).

سلول دندریتیک پلاسموسایتوئید (Plasmacytoid dendritic cell یا PDC) در مسیر ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارد. در مطالعه‌ای با تزریق سلول‌های دندریتیک پلاسموسایتوئید بیان کننده‌ی پپتید میلین، لنفوسیت‌های T دخیل در پاتوژنز بیماری مهار شده‌اند (۱۴).

سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا (tolerogenic dendritic cells یا tolDCs)، به علت ویژگی‌های تعدیل کننده‌ی ایمنی به عنوان کاندیدای درمانی در پژوهش‌ها مطرح شده‌اند که در بخش‌های بعدی مقاله، به تفصیل شرح داده می‌شوند.

زیر گروه‌های سلول دندریتیک

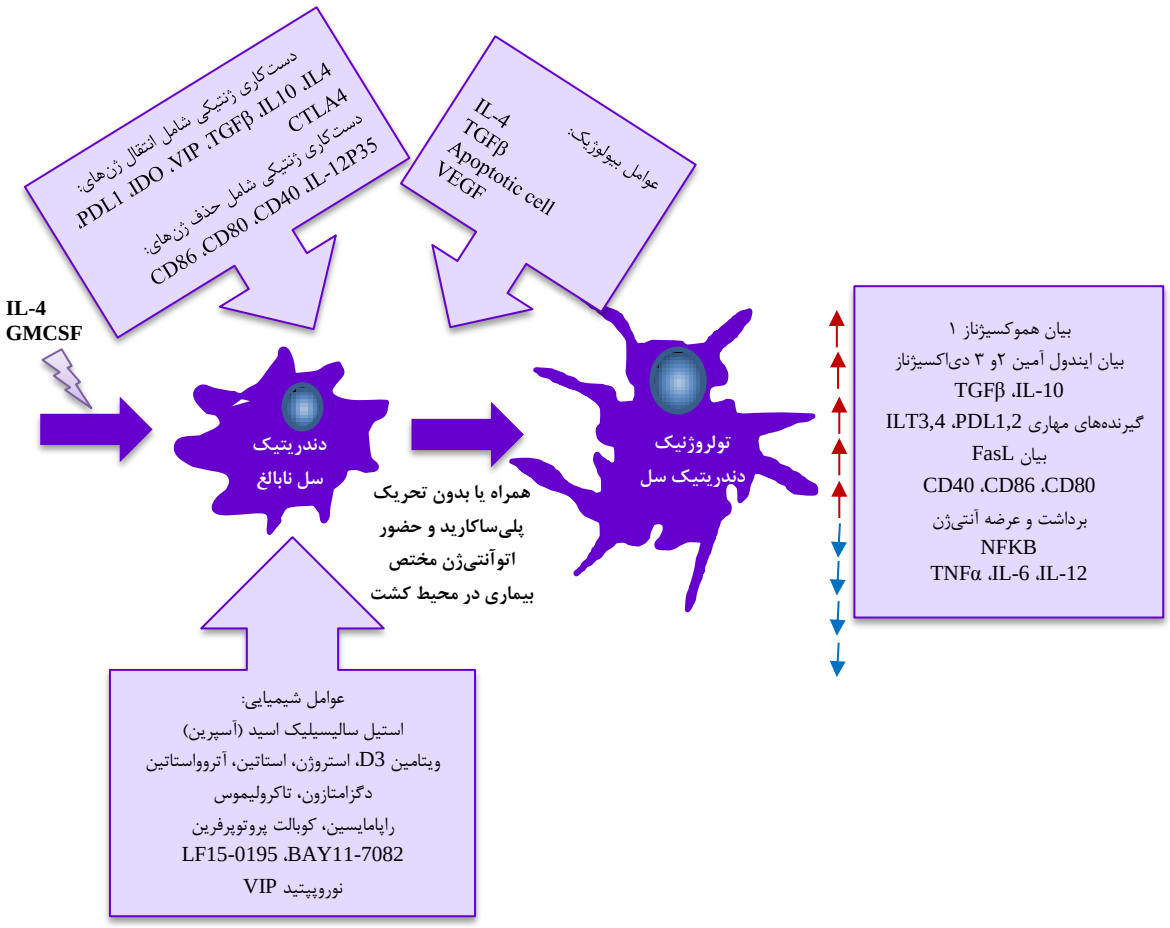
سلول دندریتیک پلاسموسایتوئید: این سلول تولید کننده‌ی اصلی اینترفرون نوع یک می‌باشد که نقش مهمی در دفاع ضد ویروسی دارد. PDCها، ۰/۸-۰/۲ درصد سلول‌های تک هسته‌ای در گردش خون را شامل می‌شوند و دارای منشأ مشترک با سلول‌های دندریتیکی معمولی هستند (۱۵). این سلول، در انسان دارای نشانگرهای سطحی B220، BST2، CD303 و CD304 می‌باشد و مولکول‌های Pathogen-associated molecular patterns (PAMP) و Damage-associated molecular patterns (DAMP) را توسط toll-like receptor 7 (TLR7) و TLR9 شناسایی می‌کند (۱۶).

سلول دندریتیک معمولی (Conventional dendritic cell): این سلول زیر گروه کوچکی از سلول‌های هماتوپوئتیک است که در بافت‌های لنفاوی و غیر لنفاوی حضور دارد. این سلول، به دلیل توانایی بالا جهت تحریک سلول‌های T بکر، امکان دستیابی به آنتی‌ژن‌های موجود در خون و بافت و ارایه‌ی آنتی‌ژن، اهمیت بسیاری دارد (۱۷).

سلول دندریتیک تحمل‌زا: فنوتیپ و عملکرد: در سطح این سلول، بیان مولکول‌های کمک تحریکی مانند CD40، CD80، CD86، CD54، CD58، TNF receptor 1 (TNF-R1)، Immunoglobulin-like transcript 1 (ILT1) و OX40 ligand (OX-40L) کاهش می‌یابد. در این سلول‌ها، مقادیر بالایی، مهار کننده‌ی Nuclear factor kappa B (NF-Kβ)، ژن ضد آپوپتوز Inhibitors of apoptosis proteins (IAP-1)، پروتئین محلول First apoptosis signal (FAS)، آنتاگونیست گیرنده‌ی IL-1 و گیرنده‌های مهاری شبه ایمونوگلوبولین‌ها (ILT-2، ILT-3 و ILT-4) بیان می‌شود.

بیان ILT-3 و ILT-4 در سطح Antigen-presenting cells (APCs)، آن‌ها را به سلول‌های مهار کننده‌ی تکثیر سلول T، سلول‌های $TCD4^+$ را به سلول Treg و سلول‌های $TCD8^+$ را به Suppressor T تبدیل می‌کنند (۱۹-۱۸). در سطح این سلول‌ها، میزان بیان عوامل مهار کننده‌ی کمک محرک‌ها مانند Programmed death-ligand 1 (PDL1)، PDL2، B7-H3 و B7-H4 افزایش می‌یابد (۱۶).

روش‌های القای سلول دندریتیک تحمل‌زا: tolDC فرم نابالغی از سلول دندریتیک است که مطابق شکل ۱ تحت تأثیر عوامل بیولوژیک، شیمیایی و یا ژن درمانی القا می‌شود. این عوامل، مانع بلوغ DC می‌شوند.



شکل ۱. روش تولید و عوامل مؤثر در القای سلول دندریتیک تحمل‌زا در محیط کشت و ویژگی‌های سلول القا شده

IL: Interleukin; TGF-β: Transforming growth factor beta; VIP: Vasoactive intestinal peptide; IDO: Indoleamine 2,3 dioxygenase; PDL: Programmed death-ligand; CTLA: Cytotoxic T-lymphocyte antigen; VEGF: Vascular endothelial growth factor; ILT: Immunoglobulin-like transcript; FasL: First apoptosis signal ligand; CD: Cluster of differentiation; NFKB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; TNFα: Tumor necrotizing factor-α; GMCSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

عوامل زیستی: IL-10 موجب مهار بلوغ سلول دندریتیک و القای سلول دندریتیک تحمل‌زا می‌گردد. سلول القا شده، موجب ایجاد آنرژی، مهار تکثیر سلول‌های T و تولید سیتوکاین‌های التهابی می‌شود (۲۰).

به هنگام قرار گرفتن سلول دندریتیک در معرض Transforming growth factor beta (TGF-β)، بیان CD80، CD86 و IL-12 در آن‌ها مهار می‌گردد. سلول القا شده در حفظ پیوند و بهبود بیماری خودایمن نقش دارد (۲۱).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) از طریق مهار فعالیت NF-KB در سلول‌های پیش‌ساز هماتوپوئتیک، سبب مهار بلوغ DC می‌شود (۲۲). در سال ۲۰۱۳، پژوهشگران نشان دادند که به دنبال تزریق سلول‌های دندریتیکی (که تحت تأثیر سلول‌های آپاپتوتیک قرار گرفته بودند) به موش‌های مدل EAE، تولید سیتوکاین‌های التهابی مانند IL-17A و IL-17F توسط T helper 17 (Th17) کاهش می‌یابد و پیشرفت EAE مهار می‌شود (۲۳).

دست‌کاری ژنتیکی: دست‌کاری ژنتیکی به دو صورت انجام می‌شود (۲۴). در شکل اول، می‌توان ژن‌های مورد نظر مانند IL-4، IL-10، TGF-β، CTLA-4 (CD152) و PDL-1 را از طریق وکتورهای ویروسی و یا غیر ویروسی مانند الکتروپوریشن و لیپوزوم به DC انتقال داد (۲۵).

در شکل دوم، ژن‌هایی که در فعال شدن DC دخیل هستند، نظیر IL-12P35، CD40 و یا CD86 را حذف می‌کنند. این عمل با کمک گرفتن از Anti-sense oligodeoxynucleotides (ODNs) و یا Small interfering RNA (siRNA) انجام می‌شود (۲۶).

عوامل شیمیایی: عوامل ضد التهابی مانند آسپیرین (استیل سالیسیلیک اسید)، سبب مهار بیان CD40، CD80، CD86 و MHCII بر روی DC و کاهش انتقال NF-KB به هسته می‌شوند (۲۷).

سلول DC که تحت تأثیر Vitamin D3 (VitD3) قرار می‌گیرد، به بلوغ تحت تأثیر کمک محرک (فیبروبلاست‌های بیان کننده‌ی

CD40L) مقاوم می‌شود و موجب القای Treg تولید کننده‌ی IL-10 و مهار تکثیر سلول‌های T اجرایی می‌شود (۲۸).

دگزامتازون (Dex) که عملکردی شبیه VitD3 دارد، مسیر NF-KB را تنظیم می‌کند و در تنظیم سیتوکاین‌های التهابی، کموکاین‌ها و سلول‌های ارایه کننده‌ی آنتی‌ژن نقش دارد (۲۹). دگزامتازون موجب کاهش بیان مولکول‌های کمک تحریکی، افزایش ترشح IL-10، کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی مانند TNFα، IL-12 و IL-6، القای سلول‌های Treg1 و آنرژی در سلول‌های T اتوراکتیو (Autoreactive T cells) می‌شود (۳۰، ۲۸).

راپامایسین، موجب افزایش بیان مولکول‌های کمک تحریکی و مهاری، افزایش بیان C-C motif chemokine receptor 7 (CCR7) و کاهش بیان سیتوکاین‌های التهابی می‌شود. سلول دندریتیک تحمل‌زای تولید شده توسط راپامایسین، موجب القای سلول Treg $FOXP3^+$ و آنرژی در سلول T اتوراکتیو می‌گردد (۳۱). کوبالت پروتوپورفرین (Cobalt protoporphyrin یا COPP)، سبب مهار بلوغ DC می‌شود و بیان هموکسیژناز ۱ را افزایش می‌دهد (۳۲). BAY11-7082، سبب مهار سیگنالینگ NF-KB می‌شود. در نتیجه،tolDC تولید شده، CD40 کمتری بیان می‌کند، دارای ظرفیت تحریک کمی برای سلول T است و قابلیت القای سلول Treg را دارد (۳۳).

داکسی اسپرگوالین آنتی‌بیوتیک (Deoxyspergualin antibiotic)، دارای فعالیت ضد توموری و مهار کننده‌ی سیستم ایمنی می‌باشد. LF15-0195 آنالوگ شیمیایی سنتز شده از ترکیب داکسی اسپرگوالین است که توانایی زیادی در سرکوب سیستم ایمنی دارد. قسمتی از این توانایی، به علت فعال شدن کاسپاز ۸ و ۱۰ در سلول‌های T فعال شده می‌باشد (۳۵-۳۴).

اگر DC، در حین تمایز در معرض نوروپپتید وازواکتیو روده‌ای (Vasoactive intestinal peptide یا VIP) قرارگیرد، سلول تولید شده، توان القای سلول $TCD4^+$ آنرژیک تولید کننده‌ی IL-10، TGF-β و سلول $CD8^+CD28^-$ Treg را خواهد داشت (۳۶).

پاتوژن‌های القا کننده‌ی tolDC: پاتوژن‌هایی مانند Candida albicans، Vibrio cholerae و Bordetella pertussis، سبب ایجاد تحمل در DC و القای سلول Treg می‌شوند. مبنای مولکولی ایجاد تحمل توسط این پاتوژن‌ها، القا و افزایش $FOXP3^+$Treg است (۳۹-۳۷).

استفاده از سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا در مدل‌های حیوانی بیماری‌های خودایمن و کارآزمایی‌های بالینی

دیابت نوع ۱ (Type 1 diabetes): در سال ۲۰۱۲، اولین کارآزمایی بالینی و استفاده از سلول دندریتیک تحمل‌زا بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ انجام شد. tolDC در حضور IL-4/Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (IL-4/GM-CSF) و Anti-sense oligonucleotide ضد مولکول‌های کمک محرک CD40، CD80 و CD86 از مونوسیت بیماران تولید شد. درمان با این سلول‌ها، موجب افزایش اتوآنتی‌بادی‌ها نگردید. با وجود افزایش سطح سرمی IL-10 و IL-4، بیمار توانایی خود برای مقابله با پپتیدهای ویروسی و یا سلول‌های آلوژنیک را از دست نداد و این امر، نشان دهنده‌ی این بود که درمان با سلول دندریتیک تحمل‌زا، سبب مهار سیستمیک سیستم ایمنی نمی‌شود. در بررسی این بیماران بعد از یک سال، هیچ گونه عوارض جانبی مشاهده نشد (۴۰). مطالعه بر روی دیابت غیر چاقی (موش‌های Non-obese diabetic یا NOD) نشان داد که سلول‌های دندریتیک تحمل‌زای ایجاد شده توسط IL-10 یا اجسام آپوپتوتیک، از شروع بیماری دیابت نوع ۱ از طریق القای بی‌پاسخی در سلول T و تولید Treg جلوگیری می‌کنند (۴۲-۴۱).

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis یا RA): در مرحله‌ی یک کارآزمایی بالینی، tolDC توسط BAY11-7082، ایجاد گردید. بر روی سلول‌های tolDC تولیدشده، پپتید سیترولین قرار دادند وآن را Rheumavax نامیدند. در این روش tolDC، بیان پایینی از CD40 داشت و از لحاظ فنوتیپی، به دلیل حضور پپتید آنتی‌ژنی در سطح خود، از tolDC تولید شده در کارآزمایی بالینی دیابت نوع ۱ متفاوت بود (۴۳).

مطالعه‌ی دیگری در مرحله‌ی یک کارآزمایی بالینی انجام شده است. در این مطالعه، به منظور تولید tolDC، مونوسیت‌های $CD14^+$ خون بیمار را در معرض IL-4، GM-CSF و بعد دگزامتازون و ویتامین D3 همراه با آگونیست TLR4 و مایع سینوویال فرد قرار دادند. سلول تولید شده در این روش، دارای ویژگی‌هایی از قبیل بیان بالای MHCII (مشابه DC بالغ)، بیان متوسطی از مولکول‌های کمک تحریکی CD80 و CD86، بیان پایین CD40 و CD83، تولید بالای سیتوکاین‌های ضد التهابی IL-10 و TGF-β و سطح غیر قابل تشخیصی از IL-23، IL-12 و TNF بود. با وجود این که tolDC مانند DC بالغ توانایی پردازش و عرضه‌ی آنتی‌ژن دارد، اما به علت سطح پایین مولکول‌های کمک تحریکی و کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی، ظرفیت پایینی برای تحریک سلول T دارد و سبب القای آنرژی در این سلول و تولید سیتوکاین‌های ضد التهابی می‌شود (۴۴).

در پژوهش دیگری با استفاده از دست‌کاری ژنتیکی، Small hairpain RNA ویژه‌ی زیر واحد ۳۵ کیلودالتونی سیتوکاین IL-12 را به دندریتیک سل جدا شده از مغز استخوان موش‌های نژاد

DBA/1 (این نژاد به عنوان مدلی برای آرتریت روماتوئید به‌کار برده می‌شود. ایمونیزاسیون با کلاژن نوع ۲، موجب پیشرفت وسیع Polyarthritis با واسطه‌ی پاسخ‌های ایمنی می‌گردد.) انتقال دادند و از سلول دندریتیک تحمل‌زای تولید شده، جهت درمان مدل‌های موشی collagen-induced arthritis (CIA) استفاده کردند. در این موش‌ها، به دنبال درمان، علایم بالینی بیماری کاهش یافت و پیشرفت بیماری مهار شد. همچنین، تکثیر سلول T و ارتشاح سلول‌های التهابی به مفصل کاهش یافت (۴۵). درمان مدل CIA با سلول دندریتیک تحمل‌زای القا شده توسط VitD3/Dex، موجب کاهش شدت بیماری و افزایش تعداد سلول‌های Tr1 تولید کننده‌ی IL-10 شد؛ در حالی که تعداد سلول‌های Th17 پاتوژنیک کاهش نشان می‌داد (۴۶).

پژوهش‌های مختلفی بر روی مدل‌های موشی آرتریت روماتوئید (CIA) انجام شده‌است. مطابق جدول‌های ۱ و ۲، برای درمان و کاهش شدت بیماری در این موش‌ها، از سلول دندریتیک تحمل‌زای تولید شده توسط عوامل مهار کننده‌ی سیستم ایمنی شامل VitD3، VIP، IL-10، TNFα، LF15-0195، BAY11-7082، تحریک کوتاه مدت با LPS و تحریک با DNA استفاده شده است. همچنین، بدین منظور، از روش دست‌کاری ژنتیکی مانند انتقال ژن IL-4، CTLA-4، TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)، 2,3-dioxygenase (IDO) Indoleamine و IL-12 short hairpin RNA (IL-12 shRNA) به سلول دندریتیک نیز استفاده کرده‌اند.

Myasthenia gravis: در سال ۲۰۱۳ در مدل موشی Experimental autoimmune myasthenia gravis) Myasthenia gravis یا EAMG)، سلول DC استخراج شده از طحال (SPDC) را در معرض آتورواستاتین قرار دادند و آن را به tolDC تبدیل کردند. با تجویز درون صفاقی tolDC، علایم بیماری در موش بهبود یافت که این بهبود، به علت توانایی DC در تنظیم فعالیت سلول B و T بود. سلول دندریتیک تحمل‌زای تجویز شده به موش، موجب افزایش تعداد سلول‌های Treg و مهار تکثیر لنفوسیت‌ها گردید. همچنین، tolDC سبب تغییر پروفایل سیتوکاینی از Th1/Th17 به Th2 گردید. پس از تزریق tolDC، سطح سرمی Immunoglobulin G (IgG) ضد پپتیدی R97-116 (منطقه‌ی R97-116 از زیر واحد α استیل‌کولین) کاهش یافت (۴۷). این تیم تحقیقاتی در سال ۲۰۱۵، این آزمایش را بار دیگر انجام دادند. آن‌ها این بار، از DC جدا شده از مغز استخوان (Bone marrow DC یا BMDC) به جای DC جدا شده از طحال استفاده کردند. نتایج نشان داد که BMDC بسیار کاراتر از SPDC است. سلول‌های BMDC که در معرض استاتین قرار گرفته بودند، بالغ نشده و به tolDC تبدیل شدند. درمان با این سلول‌ها، علاوه بر تأیید نتایج تحقیق سال ۲۰۱۳، نتایج دیگری نیز در جهت تنظیم پاسخ ایمنی هومورال مانند کاهش میزان آنتی‌بادی و میل ترکیبی آن، مهار پاسخ مراکز زایا، کاهش تعداد سلول‌های Follicular helper T (TFH)، کاهش ترشح IL-21 و افزایش فعالیت Breg را در پی داشت (۴۸).

Multiple sclerosis (MS): در سال ۲۰۱۲، مونوسیت‌های خون بیماران مبتلا به MS و افراد سالم را در معرض IL-4 و GM-CSF و سپس، به مدت ۴۸ ساعت در معرض مخلوط سیتوکاین‌های التهابی (TNFα، PGE2 و IL-1β) به منظور القای بلوغ، قرار دادند.

VitD3 در روزهای صفر و چهارم، به محیط کشت اضافه شده بود و به این ترتیب، tolDC تولید شد. میزان بیان مولکول‌های کمک تحریکی مانند CD40، CD80 و CD86 در سطح tolDC کاهش یافت، میزان تولید IL-12 پایین و در عوض، ترشح IL-10 از این سلول‌ها افزایش نشان داد. آن گاه، پپتید 139-154 Proteolipid protein (PLP-139-154) را در سطح tolDC قرار دادند و سلول‌های T اختصاصی پپتیدهای میلین افراد بیمار را به مدت ۶ روز در معرض این tolDC قرار دادند. نتایج نمایانگر این بود که سلول‌های T افراد بیمار، تحریک و تکثیر کمتری را نشان می‌دهند و همچنین، میزان کمتری از سیتوکاین‌های التهابی را ترشح می‌کنند (۴۹).

در تحقیق دیگری که بر روی مدل موشی EAE انجام شد، tolDCهای تولیدی توسط VitD3 سبب افزایش القای CD4+ Treg، CD25+ و FOXP3+ در غده‌ی لنفاوی و کاهش شدت بیماری در موش شد (۵۰).

در مطالعه‌ی دیگری بر روی مدل موشی EAE، محققان پلاسمید بیان کننده‌ی IL-10 را با کمک الکتروپوریشن (Electroporation) به DC جدا شده از مغز استخوان وارد کردند. سلول دندریتیک تحمل‌زای تولید شده را به شکل داخل وریدی به موش تزریق نمودند. به دنبال این کار، اعمال بیولوژیک سلول تغییر کرد، سطح MHCII و مولکول‌های کمک تحریکی کاهش یافت و سلول‌های Treg در طحال و غده‌ی لنفاوی افزایش یافتند (۵۱).

مطابق جدول‌های ۱ و ۲، از تیمار سلول دندریتیک با مهار کننده‌های سیستم ایمنی مانند TNFα، استروژن، Interferon gamma (IFNγ) و یا از دست‌کاری ژنتیکی مانند انتقال ژن TRAIL و VIP برای تولید سلول دندریتیک تحمل‌زا به منظور درمان و پیش‌گیری در مدل‌های موشی EAE استفاده شده‌است.

بیماری التهابی روده (Inflammatory bowel disease):

جهت مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی مبتلا به IBD، اثر درمانی tolDC بر روی موش‌های مبتلا به کولیت بررسی شده است.

جدول ۱. القای سلول دندریتیک تحمل‌زا توسط تیمار با عوامل مهار کننده‌ی سیستم ایمنی و استفاده از آن در مدل‌های حیوانی

رفرنس	عوامل	مدل موشی	نژاد موش و Rat	اتوآنتی‌ژن	مسیر تجویز	زمان تجویز	مکانیسم عمل
van Duivenvoorde و همکاران (۵۳-۵۲)	TNF-α	CIA	DBA/1J BALB/CBY	کلاژن نوع دو	داخل وریدی	قبل از القای بیماری	مهار عملکرد Th1/ تغییر به سمت Th2/ تأخیر شروع بیماری و کاهش علایم بالینی
Lim و همکاران (۵۴)		CIA	DBA/1	کلاژن نوع دو	زیر پوستی	بعد از القای بیماری	القای $FOXP3^+$ Treg/ تولید سیتوکاین‌های Th2 مانند IL-13 و IL-5
Menges و همکاران (۵۵)		EAE	C57BL/6	میلوالیگو دندروسیت	داخل وریدی	قبل از القای بیماری	القای Treg تولید کننده‌ی IL-10، محافظت در برابر شروع بیماری
van Duivenvoorde و همکاران (۵۲)	IL-10	CIA	DBA/1J BALB/CBYJico	کلاژن نوع دو	داخل وریدی	قبل از القای بیماری	مهار عملکرد Th1/ تغییر به سمت Th2/ تأخیر شروع بیماری و کاهش علایم بالینی
Pedersen و همکاران (۵۶)		IBD	BALB/c SCID	انتروباکتریال استخراج شده	داخل صفاقی	قبل از القای بیماری	افزایش ساخت سیتوکاین‌های ضد التهابی/ مهار پیشرفت کولیت در موش SCID
Tai و همکاران (۴۲)		مدل دیابت نوع ۱	NOD SJL BALB/c		داخل صفاقی، داخل وریدی	قبل از القای بیماری	جلوگیری از پیشرفت بیماری و کاهش انسولین در مدل‌های موشی، افزایش سلول‌های +T CD4، +CD25، +FOXP3، مهار تکثیر سلول‌های T دیابتوژنیک
Delgado و Gonzalez-Rey (۵۷)	پپتید وازواکتیو روده‌ای (VIP)	IBD	BALB/c		داخل وریدی	بعد از القای بیماری	کاهش تولید سیتوکاین التهابی/ افزایش بیان سیتوکاین ضد التهابی/ شیفت به سمت Th2/ القای Treg
Stoop و همکاران (۴۶)	دگزامتازون- ویتامین D3	CIA	BALB/c DBA/1	کلاژن نوع دو	داخل وریدی	بعد از القای بیماری	القای سلول T تولید کننده‌ی IL-10/ مهار Th 17/ کاهش شدت و پیشرفت بیماری
Zhou و همکاران (۲۳)	آپاپتوتیک سل	EAE	C57 BL/6J	میلوالیگو دندروسیت	داخل وریدی	بعد از القای بیماری	جلوگیری از پیشرفت EAE، مهار تولید سیتوکاین‌های التهابی توسط $TCD4^+$
Marin-Gallen و همکاران (۴۱)		مدل دیابت نوع ۱	NOD ،NOD transgenic mice		داخل صفاقی	قبل از القای بیماری	کاهش بیان مولکول‌های کمک محرک و تولید سیتوکاین‌های التهابی IL-6 و TNFα، کاهش وقوع بیماری
Farias و همکاران (۵۰)	ویتامین D3	EAE	Lewis rat		دهانی، داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	افزایش Treg در غده‌ی لنفاوی Rat، کاهش سلول T اتوراکتیو در سیستم اعصاب مرکزی، تولید IL-10 و TGFβ
Mansilla و همکاران (۵۸)		EAE	C57BL/6J	میلوالیگو دندروسیت از اسید آمینه‌ی ۴۰ تا ۵۵	داخل وریدی	بعد از القای بیماری	کاهش شدت علایم بالینی بیماری، القای Treg
Li و همکاران (۴۷)	آتوراستاتین	EAMG	Lewis rat		داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	افزایش سلول‌های Treg، مهار تکثیر لنفوسیت‌ها، تغییر پروفایل سیتوکاینی از Th1/Th17 به Th2، کاهش سطح آنتی‌بادی IgG
Li و همکاران (۴۸)	استاتین	EAMG	Lewis rat		داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	کاهش میزان آنتی‌بادی و میل ترکیبی مهار پاسخ مراکز زایا، کاهش THF و IL-21، افزایش فعالیت Breg

جدول ۱. القای سلول دندریتیک تحمل‌زا توسط تیمار با عوامل مهار کننده‌ی سیستم ایمنی و استفاده از آن در مدل‌های حیوانی (ادامه)

رفرنس	عوامل	مدل موشی	نژاد موش و Rat	اتوآنتی‌ژن	مسیر تجویز	زمان تجویز	مکانیسم عمل
Papenfuss و همکاران (۵۹)	استروژن	EAE	C57BL/6	میلوالیگو دندروسیت	داخل وریدی	قبل از القای بیماری	کاهش تولید سیتوکاین التهابی/ افزایش بیان سیتوکاین ضد التهابی/ تغییر به سمت Th2/ محافظت در برابر شروع بیماری
Xiao و همکاران (۶۰)	IFN-γ	EAE	Lewis rat، موش B6 موش J/SJL		زیر پوستی	قبل از القای بیماری	القای IDO/ کاهش انفیلتراسیون ماکروفاژ و سلول T به طناب نخاعی
Marin-Gallen و همکاران (۴۱)	LF15-0195	CIA	BALB/c DBA/1	کلاژن نوع دو	داخل صفاقی	بعد از ایمونیزاسیون	مهار پاسخ سلول T اختصاصی کلاژن نوع دو/ مهار آنتی‌بادی ضد کلاژن نوع دو/ کاهش مولکول‌های کمک محرک/ ظرفیت پایین تحریک در واکنش MLR
Martin و همکاران (۳۳)	BAY11-7082	AIA	C57BL/6	آلبومین سرم گاوی متیله (mBSA)	زیر پوستی	بعد از القای بیماری	القای سلول Treg تولید کننده‌ی IL-10، مهار واکنش DTH و تغییر به سمت تولید IgA و IgG1
Salazar و همکاران (۶۱)	تحریک با لیپوپلی‌ساکارید	CIA	C57BL/6 DBA/1	کلاژن نوع دو	داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	مهار ساخت IFN-γ
Jaen و همکاران (۶۲)	DNA (Naked plasmid)	CIA	C57BL/6 DBA/1		داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	القای FOXP3 Treg، کاهش بیان مولکول‌های کمک محرک و MHCII در سطح سلول دندریتیک، کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی
Kalergis و همکاران (۶۳)	Andrographolide یا Rosiglitazone	مدل موشی لوپوس	C57BL/6		داخل صفاقی	قبل از القای بیماری	کاهش ابتلا به لوپوس، از ایجاد علائم مانند آسیب به کلیه جلوگیری می کند
Kang و همکاران (۶۴)	Low-dose peptide $H4_{71-94}$	مدل موشی لوپوس	موش نیوزلندی SWR mice		زیر پوستی	بعد از القای بیماری	القای Treg تولید کننده‌ی TGFβ، سرکوب التهاب کلیه، کاهش سیتوکاین‌های التهابی

TNFα: Tumor necrosis factor alpha; CIA: Collagen-induced arthritis; EAE: Experimental autoimmune encephalomyelitis; FOXP3: Forkhead box P3; Th: T helper; IL: Interleukin; IBD: Inflammatory bowel disease; VIP: Vasoactive intestinal peptide; CD: Cluster of Differentiation; SCID: severe combined immunodeficient; TGFβ: Transforming growth factor beta; IgG: Immunoglobulin G; EMGA: Experimental autoimmune myasthenia gravis; THF: Tetrahydrofuran; IFNY: Interferon-gamma; IDO: Indoleamine 2,3 dioxygenase; MLR: Mixed lymphocyte reaction; DTH: Delayed hypersensitivity reactions; IgA: Immunoglobulin A; MHC II: Major histocompatibility complex II; NOD: Non-obese diabetic

جدول ۲. القای سلول دندریتیک تحمل‌زا به روش دست‌کاری ژنتیکی و استفاده از آن در مدل‌های حیوانی

رفرنس	عوامل	مدل موشی	نژاد موش و Rat	اتوآنتی‌ژن	مسیر تجویز	زمان تجویز	مکانیسم عمل
Stoop و همکاران (۴۶)	IL-12 shRNA	CIA	BALB/c DBA/1	کلاژن نوع دو	داخل صفاقی	درمانی/ قبل از القای بیماری	مهار انفیلتراسیون سلول التهابی به مفصل/ مهار پیشرفت CIA/ تغییر به سمت Th2
Matsuda و همکاران (۵۱)	IL-10	EAE	C57BL/6 Transgenic C57BL/6		داخل وریدی	بعد از القای بیماری	القای FOXP3 Treg/ کاهش بیان MHC و مولکول‌های کمک محرک در سطح/ مهار ازدیاد حساسیت تأخیری
Cai و همکاران (۶۵)	TGF-β	IBD	C57BL/6		داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	القای Treg/ به تأخیر افتادن پیشرفت IBD
Morita و همکاران (۶۶)	IL-4	CIA	DBA/1		زیر پوستی، داخل وریدی، داخل صفاقی	بعد از ایمونیزاسیون	مهار عملکرد Th1/ تغییر به سمت Th2/ کاهش شدت بیماری
Bianco و همکاران (۶۷)	CTLA-4	CIA	C57BL/6 DBA/1		داخل وریدی	بعد از القای بیماری	فعال شدن Treg/ کاهش شدت آرتریت ایجاد شده در موش
Bianco و همکاران (۶۷)	IDO	CIA	C57BL/6 DBA/1		داخل وریدی	بعد از القای بیماری	فعال کردن Treg/ افزایش بیان IDO و کاهش التهاب
Toscano و همکاران (۶۸)	VIP	EAE	C57BL/6 BALB/c J/SJL	پروتئین پروتئولیپید (PLP)	داخل وریدی	بعد از القای بیماری	کاهش بیان سیتوکاین‌های التهابی و افزایش القای IL-10/ فقدان مولکول‌های کمک محرک/ تحریک ضعیف T آلوژنیک
Liu و همکاران (۶۹)	TRAIL	CIA	DBA/1J	کلاژن نوع دو	داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	القای آپوپتوز T اتوراکتیو و تخلیه‌ی این سلول‌ها/ کاهش تکثیر سلول T و القای IFN-γ

TNFα: Tumor necrosis factor alpha; ShRNA: Small hairpin RNA; CIA: Collagen-induced arthritis; EAE: Experimental autoimmune encephalomyelitis; FOXP3: Forkhead box P3; Th: T helper; IL: Interleukin; IBD: Inflammatory bowel disease; VIP: Vasoactive intestinal peptide; PLP: Myelin proteolipid protein; IFNY: Interferon-gamma; MHC: Major histocompatibility complex; IDO: Indoleamine 2,3 dioxygenase; TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand

در این بررسی، tolDC توسط VIP تولید شد. موش‌ها به شکل داخل وریدی تحت درمان با دز ۱۰۶–۱۰^{5} از tolDC قرار گرفتند. این روش درمانی، موجب افزایش بقا، بازیابی وزن از دست رفته، بهبودی نشانه‌های التهابی، کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی نظیر IL-6 و IL-12 و القای Treg تولید کننده‌ی IL-10 گردید (۵۷).

در پژوهش دیگر، نشان دادند که تزریق داخل صفاقی ۳۰۰ هزار تا یک میلیون سلول دندریتیک تحمل‌زای تولید شده توسط IL-10 به مدل موشی IBD، موجب جلوگیری از کاهش وزن و بهبود نشانه‌های التهابی در دیواره‌ی روده‌ی موش می‌شود. همچنین، سطح سرمی IL-10 در این موش‌ها به شدت افزایش می‌یابد (۵۶).

در مطالعه‌ای متفاوت، با انتقال ژن TGFβ1 به DC نابالغ، سلول دندریتیک تحمل‌زا تولید کردند. تزریق داخل صفاقی دو میلیون سلول به موش‌های مدل IBD، موجب جلوگیری از کاهش وزن، خونریزی روده و پیشرفت بیماری شد. همچنین، مشاهده گردید که تعداد سلول‌های Treg در غدد لنفاوی مزانتریک افزایش یافت و مهاجرت tolDC به محل التهاب موجب افزایش سطح TGFβ در کولون شد (۶۵).

لوپوس اریتروماتوز سیستمیک (Systemic lupus erythematosus): در یک مطالعه دانشمندان، سلول‌های دندریتیک تحمل‌زایی تولید کردند که بر روی آن‌ها پپتیدهای هیستونی عرضه می‌شد. به دنبال تزریق این سلول‌ها به موش مستعد لوپوس، علایم و نشانه‌های بیماری، سطح Antinuclear antibody و تولید IL-17 توسط سلول T کاهش و میزان تولید TGF-β و فعالیت Treg افزایش نشان داد. این نتایج، مشخص‌کرد که استفاده از tolDCهای ارایه کننده‌ی آنتی‌ژن‌های خودی، سبب بازیابی تحمل سیستم ایمنی می‌شود (۶۴).

فقدان معرفی آنتی‌ژن خودی مناسب، مهم‌ترین مانع در استفاده از tolDC برای درمان تمامی بیماری‌های خود ایمن نظیر لوپوس می‌باشد. محققان، از طریق حذف ژنتیکی FCγRII در موش، مدل SLE ایجاد کردند. سپس، DC جداشده از موش را در معرض مهار کننده‌های NF-KB مانند Andrographolide و Rosiglitazone قرار دادند و آن‌ها را به سلول دندریتیک تحمل‌زا تبدیل کردند. پس از تزریق سلول‌های تحمل‌زا به موش، شدت بیماری و رسوب کمپلکس ایمنی در گلومرول کلیه کاهش یافت و از ایجاد التهاب درکلیه و دفع پروتئین از ادرار جلوگیری شد. همچنین، سطح اتوآنتی‌بادی در گردش به شکل چشم‌گیری کاهش یافت (۶۳) (جدول‌های ۳–۱).

نتیجه‌گیری

سلول دندریتیک، پل ارتباطی مهم بین ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشد. به دنبال درک بهتر مکانیسم‌های درگیر در بیماری‌های خودایمن، امروزه بهبود روش‌های درمان این بیماری‌ها از اهداف بزرگ پیش رو می‌باشد. اثرات تنظیمی سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا نظیر القای آنرژی در سلول T، مهار پاسخ سلول B و القای سلول Treg، موجب حفظ تحمل محیطی و توسعه‌ی کاربرد این سلول‌ها در مداخلات بالینی گردیده است. اثرات درمانی tolDCs بر روی مدل‌های حیوانی مبتلا به بیماری‌های خودایمن ثابت شده است. مطالعات مقدماتی بر روی ایمن بودن تجویز این سلول‌ها، نتایج امیدبخشی را به دنبال داشته است که منجر به انجام کارآزمایی‌های بالینی در مراحل یک و دو گردیده است.

از جمله مواردی که در درمان با tolDC باید در نظر گرفته شود عبارتند از:

۱) انتخاب صحیح شیوه‌نامه‌ی تولید tolDC: سلول دندریتیک تحمل‌زای تولیدی باید به طور کامل پایدار باشد و زمانی که در بدن در معرض واسطه‌های التهابی قرار می‌گیرد، نبایست به شکل ایمونوژنیک خود برگردد. نکته‌ی قابل توجه این است که در داخل بدن، مکانیسم عمل tolDC وابسته به نحوه‌ی تولید این سلول است؛ برای مثال، First apoptosis signal ligand (FasL)-transduced DC باعث تخلیه‌ی سلول T اتوراکتیو و IDO or CTLA4 Ig-transduced DC سبب القای Treg می‌شود.

۲) زمان تجویز: در بیماران پیوندی، تجویز سلول دندریتیک تحمل‌زا قبل از پیوند انجام می‌شود. در بیماری‌های خودایمن، این مورد اهمیت ندارد و tolDC برای بیماری که دچار خودایمنی پیشرفته شده است نیز تجویز می‌شود، اما شانس موفقیت درمان در بیمارانی که در مراحل اولیه‌ی پیشرفت بیماری هستند، بیشتر است.

۳) نحوه‌ی بررسی کارایی روش: هدف استفاده از tolDC، القای تحمل است و این فرایند، ممکن است زمان‌بر باشد و به سرعت

جدول ۳. کارآزمایی‌های بالینی انجام شده بر روی بیماری‌های خودایمن با استفاده از سلول دندریتیک تحمل‌زا

بیماری	مداخله از طریق	فاز	National Clinical Trial
دیابت نوع ۱	سلول دندریتیک تنظیم کننده‌ی سیستم ایمنی	فاز ۲	NCT02354911
دیابت نوع ۱	سلول دندریتیک سرکوب کننده‌ی دیابت	فاز ۱	NCT00445913
آرتریت روماتوئید	سلول دندریتیک تحمل‌زا	فاز ۱	NCT01352858
Multiple sclerosis	سلول دندریتیک تحمل‌زا	فاز ۱	NCT02618902
Multiple sclerosis neuromielitis óptica	سلول دندریتیک تحمل‌زای عرضه کننده‌ی پپتید میلین	فاز ۱	NCT02283671

موجب کاهش التهاب و یا سایر نشانه‌های بیماری نشود. بنابراین، انتخاب زمان پایان آزمایش باید به دقت بررسی شود (۴۴).

۴) انتخاب نوع اتوآنتی‌ژن جهت عرضه بر روی سلول دندریتیک تحمل‌زا: در بیماری‌هایی مانند RA و یا Atherosclerosis خیل عظیمی از اتوآنتی‌ژن‌ها وجود دارد. بنابراین، بررسی کامل بافت التهابی، جهت انتخاب اتوآنتی‌ژن مؤثر همراه با بیماری ضروری است (۷۰).

۵) مسیر، دز و تعداد تکرارهای مناسب تزریق:

✓ دز: Lim و همکاران، نشان دادند که با تزریق دز پایینی (۲۰۰ هزار سلول) از DC نیمه بالغ در مدل CIA، فعالیت ضد آرتریت عالی مشاهده می‌شود، اما با افزایش دز (۲ میلیون سلول)، نشانه‌های بیماری تشدید می‌گردد. بنابراین، لازم است یک دز مناسب برای درمان هر بیماری مشخص‌گردد (۵۹). لازم به ذکر است بر خلاف سلول دندریتیک بالغ، سلول‌های نابالغ بیان پایینی از مولکول‌های کمک تحریکی مانند CD80، CD86 و CD40 را نشان می‌دهند و توانایی تولید سیتوکاین‌های Th2 را دارند.

✓ مسیر: Morita و همکاران، tolDC تولید شده را به هر سه روش پوستی، داخل وریدی و داخل صفاقی به موش مدل CIA تزریق کردند. اگر چه مهار شروع بیماری وکاهش شدت CIA در همه‌ی موش‌ها مشاهده‌شد، اما در موش‌هایی که تزریق داخل صفاقی داشتند، بهترین پاسخ به درمان مشاهده گردید (۶۶).

✓ تکرار: درمان با tolDC، موجب ایجاد تحمل به شکل دایمی و یا برای چندین سال می‌شود؛ به این منظور، تزریقات متوالی به بیمار لازم است. تعداد تجویز و فاصله‌ی بین تجویزها باید به دقت بررسی و سپس، درمان آغاز شود (۷۰).

با توجه به موارد بالا، به نظر می‌رسد که مطالعات بیشتری در شرایط In vitro بر روی شیوه‌نامه‌های مختلف، مسیر، زمان و دفعات تجویزها مورد نیاز است تا نکات مبهم و مشکلات این روش درمانی برطرف گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بدون هیچ‌گونه حمایت مالی و با هزینه‌ی نویسندگان انجام شده است.

References

1. Seldin MF. The genetics of human autoimmune disease: A perspective on progress in the field and future directions. J Autoimmun 2015; 64: 1-12.
2. Zhang Z, Zhang R. Epigenetics in autoimmune diseases: Pathogenesis and prospects for therapy. Autoimmun Rev 2015; 14(10): 854-63.
3. Atassi MZ, Casali P. Molecular mechanisms of autoimmunity. Autoimmunity 2008; 41(2): 123-32.
4. Sun L, He C, Nair L, Yeung J, Egwuagu CE. Interleukin 12 (IL-12) family cytokines: Role in immune pathogenesis and treatment of CNS autoimmune disease. Cytokine 2015; 75(2): 249-55.
5. Furlan R, Butti E, Pluchino S, Martino G. Gene therapy for autoimmune diseases. Curr Opin Mol Ther 2004; 6(5): 525-36.
6. Sykes M, Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. Nature 2005; 435(7042): 620-7.
7. Sun L, Hurez VJ, Thibodeaux SR, Kious MJ, Liu A, Lin P, et al. Aged regulatory T cells protect from autoimmune inflammation despite reduced STAT3 activation and decreased constraint of IL-17 producing T cells. Aging Cell 2012; 11(3): 509-19.
8. Hashemi SM, Hassan ZM, Pourfathollah AA, Soudi S, Shafiee A, Soleimani M. Comparative immunomodulatory properties of adipose-derived mesenchymal stem cells conditioned media from BALB/c, C57BL/6, and DBA mouse strains. J Cell Biochem 2013; 114(4): 955-65.
9. Yousefi F, Ebtekar M, Soleimani M, Soudi S, Hashemi SM. Comparison of in vivo immunomodulatory effects of intravenous and intraperitoneal administration of adipose-tissue mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). Int Immunopharmacol 2013; 17(3): 608-16.
10. Yousefi F, Ebtekar M, Soudi S, Soleimani M, Hashemi SM. In vivo immunomodulatory effects of adipose-derived mesenchymal stem cells conditioned medium in experimental autoimmune encephalomyelitis. Immunol Lett 2016; 172: 94-105.
11. Rahavi H, Hashemi SM, Soleimani M, Mohammadi J, Tajik N. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells exert in vitro immunomodulatory and beta cell protective functions in streptozotocin-induced diabetic mice model. J Diabetes Res 2015; 2015: 878535.
12. Dinarvand P, Hashemi SM, Soleimani M. Effect of transplantation of mesenchymal stem cells induced into early hepatic cells in streptozotocin-induced diabetic mice. Biol Pharm Bull 2010; 33(7): 1212-7.
13. Khosrowpour Z, Hashemi SM, Mohammadi-Yeganeh S, Soudi S. Pretreatment of Mesenchymal Stem Cells With Leishmania major Soluble Antigens Induce Anti-Inflammatory Properties in Mouse Peritoneal Macrophages. J Cell Biochem 2017; 118(9): 2764-79.
14. Duraes FV, Lippens C, Steinbach K, Dubrot J, Brighouse D, Bendriss-Vermare N, et al. pDC therapy induces recovery from EAE by recruiting endogenous pDC to sites of CNS inflammation. J Autoimmun 2016; 67: 8-18.
15. Maazi H, Lam J, Lombardi V, Akbari O. Role of plasmacytoid dendritic cell subsets in allergic asthma. Allergy 2013; 68(6): 695-701.
16. Mackern-Oberti JP, Llanos C, Vega F, Salazar-Onfray F, Riedel CA, Bueno SM, et al. Role of dendritic cells in the initiation, progress and modulation of systemic autoimmune diseases.

Autoimmun Rev 2015; 14(2): 127-39.
17. Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. Annu Rev Immunol 2013; 31: 563-604.
18. Suciu-Foca N, Manavalan JS, Scotto L, Kim-Schulze S, Galluzzo S, Naiyer AJ, et al. Molecular characterization of allospecific T suppressor and tolerogenic dendritic cells: review. Int Immunopharmacol 2005; 5(1): 7-11.
19. Manavalan JS, Rossi PC, Vlad G, Piazza F, Yarilina A, Cortesini R, et al. High expression of ILT3 and ILT4 is a general feature of tolerogenic dendritic cells. Transpl Immunol 2003; 11(3-4): 245-58.
20. Kubsch S, Graulich E, Knop J, Steinbrink K. Suppressor activity of anergic T cells induced by IL-10-treated human dendritic cells: association with IL-2- and CTLA-4-dependent G1 arrest of the cell cycle regulated by p27Kip1. Eur J Immunol 2003; 33(7): 1988-97.
21. Thomas DC, Wong FS, Zaccone P, Green EA, Wallberg M. Protection of islet grafts through transforming growth factor-beta-induced tolerogenic dendritic cells. Diabetes 2013; 62(9): 3132-42.
22. Oyama T, Ran S, Ishida T, Nadaf S, Kerr L, Carbone DP, et al. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells. J Immunol 1998; 160(3): 1224-32.
23. Zhou F, Lauretti E, di MA, Ciric B, Gonnella P, Zhang GX, et al. Intravenous transfer of apoptotic cell-treated dendritic cells leads to immune tolerance by blocking Th17 cell activity. Immunobiology 2013; 218(8): 1069-76.
24. Raich-Regue D, Glancy M, Thomson AW. Regulatory dendritic cell therapy: from rodents to clinical application. Immunol Lett 2014; 161(2): 216-21.
25. Humbert JM, Halary F. Viral and non-viral methods to genetically modify dendritic cells. Curr Gene Ther 2012; 12(2): 127-36.
26. Fjose A, Ellingsen S, Wargelius A, Seo HC. RNA interference: mechanisms and applications. Biotechnol Annu Rev 2001; 7: 31-57.
27. Javeed A, Zhang B, Qu Y, Zhang A, Sun C, Zhang L, et al. The significantly enhanced frequency of functional CD4+CD25+Foxp3+ T regulatory cells in therapeutic dose aspirin-treated mice. Transpl Immunol 2009; 20(4): 253-60.
28. Unger WW, Laban S, Kleijwegt FS, van der Slik AR, Roep BO. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD-L1. Eur J Immunol 2009; 39(11): 3147-59.
29. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(3): 522-43.
30. Bosma BM, Metselaar HJ, Nagtzaam NM, de HR, Mancham S, van der Laan LJ, et al. Dexamethasone transforms lipopolysaccharide-stimulated human blood myeloid dendritic cells into myeloid dendritic cells that prime interleukin-10 production in T cells. Immunology 2008; 125(1): 91-100.
31. Fedoric B, Krishnan R. Rapamycin downregulates the inhibitory receptors ILT2, ILT3, ILT4 on human dendritic cells and yet induces T cell hyporesponsiveness independent of FoxP3 induction. Immunol Lett 2008; 120(1-2): 49-56.
32. Chauveau C, Remy S, Royer PJ, Hill M, Tanguy-Royer S, Hubert FX, et al. Heme oxygenase-1 expression inhibits dendritic cell maturation and proinflammatory function but conserves IL-10 expression. Blood 2005; 106(5): 1694-702.
33. Martin E, Capini C, Duggan E, Lutzky VP, Stumbles P, Pettit AR, et al. Antigen-specific suppression of established arthritis in mice by dendritic cells deficient in NF-kappaB. Arthritis Rheum 2007; 56(7): 2255-66.
34. Popov I, Li M, Zheng X, San H, Zhang X, Ichim TE, et al. Preventing autoimmune arthritis using antigen-specific immature dendritic cells: a novel tolerogenic vaccine. Arthritis Res Ther 2006; 8(5): R141.
35. Ducoroy P, Micheau O, Perruche S, Dubrez-Daloz L, de FD, Dutartre P, et al. LF 15-0195 immunosuppressive agent enhances activation-induced T-cell death by facilitating caspase-8 and caspase-10 activation at the DISC level. Blood 2003; 101(1): 194-201.
36. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Fernandez-Martin A, Ganea D, Delgado M. Vasoactive intestinal peptide generates human tolerogenic dendritic cells that induce CD4 and CD8 regulatory T cells. Blood 2006; 107(9): 3632-8.
37. Bonifazi P, Zelante T, D'Angelo C, De LA, Moretti S, Bozza S, et al. Balancing inflammation and tolerance in vivo through dendritic cells by the commensal Candida albicans. Mucosal Immunol 2009; 2(4): 362-74.
38. D'Ambrosio A, Colucci M, Pugliese O, Quintieri F, Boirivant M. Cholera toxin B subunit promotes the induction of regulatory T cells by preventing human dendritic cell maturation. J Leukoc Biol 2008; 84(3): 661-8.
39. McGuirk P, McCann C, Mills KH. Pathogen-specific T regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates interleukin 10 production by dendritic cells: a novel strategy for evasion of protective T helper type 1 responses by Bordetella pertussis. J Exp Med 2002; 195(2): 221-31.
40. Giannoukakis N, Phillips B, Finegold D, Harnaha J, Trucco M. Phase I (safety) study of autologous tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2011; 34(9): 2026-32.
41. Marin-Gallen S, Clemente-Casares X, Planas R, Pujol-Autonell I, Carrascal J, Carrillo J, et al. Dendritic cells pulsed with antigen-specific apoptotic bodies prevent experimental type 1 diabetes. Clin Exp Immunol 2010; 160(2): 207-14.
42. Tai N, Yasuda H, Xiang Y, Zhang L, Rodriguez-Pinto D, Yokono K, et al. IL-10-conditioned dendritic cells prevent autoimmune diabetes in NOD and humanized HLA-DQ8/RIP-B7.1 mice. Clin Immunol 2011; 139(3): 336-49.
43. ACR Meeting. Arthritis & Rheumatism 2011; 63(S10): 1.
44. Hilkens CM, Isaacs JD. Tolerogenic dendritic cell therapy for rheumatoid arthritis: where are we now? Clin Exp Immunol 2013; 172(2): 148-57.
45. Li R, Zheng X, Popov I, Zhang X, Wang H, Suzuki M,

et al. Gene silencing of IL-12 in dendritic cells inhibits autoimmune arthritis. J Transl Med 2012; 10: 19.
46. Stoop JN, Harry RA, von DA, Isaacs JD, Robinson JH, Hilkens CM. Therapeutic effect of tolerogenic dendritic cells in established collagen-induced arthritis is associated with a reduction in Th17 responses. Arthritis Rheum 2010; 62(12): 3656-65.
47. Li XL, Liu Y, Cao LL, Li H, Yue LT, Wang S, et al. Atorvastatin-modified dendritic cells in vitro ameliorate experimental autoimmune myasthenia gravis by up-regulated Treg cells and shifted Th1/Th17 to Th2 cytokines. Mol Cell Neurosci 2013; 56: 85-95.
48. Li H, Wang CC, Zhang M, Li XL, Zhang P, Yue LT, et al. Statin-modified dendritic cells regulate humoral immunity in experimental autoimmune myasthenia gravis. Mol Cell Neurosci 2015; 68: 284-92.
49. Raiotach-Regue D, Grau-Lopez L, Naranjo-Gomez M, Ramo-Tello C, Pujol-Borrell R, Martinez-Caceres E, et al. Stable antigen-specific T-cell hyporesponsiveness induced by tolerogenic dendritic cells from multiple sclerosis patients. Eur J Immunol 2012; 42(3): 771-82.
50. Farias AS, Spagnol GS, Bordeaux-Rego P, Oliveira CO, Fontana AG, de Paula RF, et al. Vitamin D3 induces IDO+ tolerogenic DCs and enhances Treg, reducing the severity of EAE. CNS Neurosci Ther 2013; 19(4): 269-77.
51. Matsuda R, Kezuka T, Nishiyama C, Usui Y, Matsunaga Y, Okunuki Y, et al. Interleukin-10 gene-transfected mature dendritic cells suppress murine experimental autoimmune optic neuritis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53(11): 7235-45.
52. van Duivenvoorde LM, Han WG, Bakker AM, Louis-Plence P, Charbonnier LM, Apparailly F, et al. Immunomodulatory dendritic cells inhibit Th1 responses and arthritis via different mechanisms. J Immunol 2007; 179(3): 1506-15.
53. van Duivenvoorde LM, Louis-Plence P, Apparailly F, van der Voort EI, Huizinga TW, Jorgensen C, et al. Antigen-specific immunomodulation of collagen-induced arthritis with tumor necrosis factor-stimulated dendritic cells. Arthritis Rheum 2004; 50(10): 3354-64.
54. Lim DS, Kang MS, Jeong JA, Bae YS. Semi-mature DC are immunogenic and not tolerogenic when inoculated at a high dose in collagen-induced arthritis mice. Eur J Immunol 2009; 39(5): 1334-43.
55. Menges M, Rossner S, Voigtlander C, Schindler H, Kukutsch NA, Bogdan C, et al. Repetitive injections of dendritic cells matured with tumor necrosis factor alpha induce antigen-specific protection of mice from autoimmunity. J Exp Med 2002; 195(1): 15-21.
56. Pedersen AE, Gad M, Kristensen NN, Haase C, Nielsen CH, Claesson MH. Tolerogenic dendritic cells pulsed with enterobacterial extract suppress development of colitis in the severe combined immunodeficiency transfer model. Immunology 2007; 121(4): 526-32.
57. Gonzalez-Rey E, Delgado M. Therapeutic treatment of experimental colitis with regulatory dendritic cells generated with vasoactive intestinal peptide. Gastroenterology 2006; 131(6): 1799-811.
58. Mansilla MJ, Selles-Moreno C, Fabregas-Puig S, Amoedo J, Navarro-Barriuso J, Teniente-Serra A, et al. Beneficial effect of tolerogenic dendritic cells pulsed with MOG autoantigen in experimental autoimmune encephalomyelitis. CNS Neurosci Ther 2015; 21(3): 222-30.
59. Papenfuss TL, Powell ND, McClain MA, Bedarf A, Singh A, Gienapp IE, et al. Estriol generates tolerogenic dendritic cells in vivo that protect against autoimmunity. J Immunol 2011; 186(6): 3346-55.
60. Xiao BG, Wu XC, Yang JS, Xu LY, Liu X, Huang YM, et al. Therapeutic potential of IFN-gamma-modified dendritic cells in acute and chronic experimental allergic encephalomyelitis. Int Immunol 2004; 16(1): 13-22.
61. Salazar L, Aravena O, Abello P, Escobar A, Contreras-Levicoy J, Rojas-Colonelli N, et al. Modulation of established murine collagen-induced arthritis by a single inoculation of short-term lipopolysaccharide-stimulated dendritic cells. Ann Rheum Dis 2008; 67(9): 1235-41.
62. Jaen O, Rulle S, Bessis N, Zago A, Boissier MC, Falgarone G. Dendritic cells modulated by innate immunity improve collagen-induced arthritis and induce regulatory T cells in vivo. Immunology 2009; 126(1): 35-44.
63. Kalergis AM, Iruretagoyena MI, Barrientos MJ, Gonzalez PA, Herrada AA, Leiva ED, et al. Modulation of nuclear factor-kappaB activity can influence the susceptibility to systemic lupus erythematosus. Immunology 2009; 128(1 Suppl): e306-e314.
64. Kang HK, Liu M, Datta SK. Low-dose peptide tolerance therapy of lupus generates plasmacytoid dendritic cells that cause expansion of autoantigen-specific regulatory T cells and contraction of inflammatory Th17 cells. J Immunol 2007; 178(12): 7849-58.
65. Cai Z, Zhang W, Li M, Yue Y, Yang F, Yu L, et al. TGF-beta1 gene-modified, immature dendritic cells delay the development of inflammatory bowel disease by inducing CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells. Cell Mol Immunol 2010; 7(1): 35-43.
66. Morita Y, Yang J, Gupta R, Shimizu K, Shelden EA, Endres J, et al. Dendritic cells genetically engineered to express IL-4 inhibit murine collagen-induced arthritis. J Clin Invest 2001; 107(10): 1275-84.
67. Bianco NR, Kim SH, Ruffner MA, Robbins PD. Therapeutic effect of exosomes from indoleamine 2,3-dioxygenase-positive dendritic cells in collagen-induced arthritis and delayed-type hypersensitivity disease models. Arthritis Rheum 2009; 60(2): 380-9.
68. Toscano MG, Delgado M, Kong W, Martin F, Skarica M, Ganea D. Dendritic cells transduced with lentiviral vectors expressing VIP differentiate into VIP-secreting tolerogenic-like DCs. Mol Ther 2010; 18(5): 1035-45.
69. Liu Z, Xu X, Hsu HC, Tousson A, Yang PA, Wu Q, et al. CII-DC-AdTRAIL cell gene therapy inhibits infiltration of CII-reactive T cells and CII-induced arthritis. J Clin Invest 2003; 112(9): 1332-41.
70. Van Brussel I, Lee WP, Rombouts M, Nuyts AH, Heylen M, De Winter BY, et al. Tolerogenic dendritic cell vaccines to treat autoimmune diseases: can the unattainable dream turn into reality? Autoimmun Rev 2014; 13(2): 138-50.

DOI: 10.22122/jims.v35i464.8867 Published by Vesnu Publications

Journal of Isfahan Medical School Received: 25.09.2017

Vol. 35, No. 464, 4th Week, March 2018 Accepted: 16.01.2018

The Role of Tolerogenic Dendritic Cell Therapy in Autoimmune Diseases

Maryam Shahidi[1], Seyed Mahmoud Hashemi[2], Davar Amani[3], Kaveh Baghaei[4]

Review Article

Abstract

Dendritic cells (DCs) are special antigen-presenting cells that are important for activation of immune response and tolerance. Dendritic cells have been divided in two subtypes of conventional and plasmacytoid dendritic cells. Autoimmune diseases are characterized by break down in immune tolerance. Current therapeutic approaches for treatment of autoimmune diseases are based on nonspecific agents. These agents often cause serious side effects. By advances in understanding phenotype and function of dendritic cells, several protocols have been described for in-vitro generation of tolerogenic dendritic cells (tolDCs). Tolerogenic dendritic cells play an important role in maintenance of immunological tolerance via anergy, generation of regulatory T lymphocyte population, or deletion of autoreactive T cells. Important insight gain from in-vitro studies and animal models have led to the development of clinical use of tolerogenic dendritic cells for treating autoimmune diseases. In this review, we describe the different agents and mechanisms for generating tolerogenic dendritic cells, and applying them for induction of specific tolerance and suppressing autoimmune response in animal models and clinical trials. At the end of this review, we discuss the challenge faced in further developing of tolerogenic dendritic cell therapy in autoimmunity.

Keywords: Dendritic cells, Autoimmune diseases, Experimental animal models, Clinical trial

Citation: Shahidi M, Hashemi SM, Amani D, Baghaei K. **The Role of Tolerogenic Dendritic Cell Therapy in Autoimmune Diseases.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(464): 1980-92.

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine AND Department of Applied Cell Sciences, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Associate Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- Assistant Professor, Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Seyed Mahmoud Hashemi, Email: smmhashemi@sbmu.ac.ir