

Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Bőr,- és Nemikórtani Klinika
 (igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)
OVSZ, Debreceni Regionális Vérellátó Központ (igazgató: Medgyessy Ildikó dr., főorvos)
 közleménye

A daganat kezelés dendritikus sejt-alapú immunterápiájának elmélete*

Basic principles of dendritic cell based cancer immunotherapy

HUNYADI JÁNOS DR., SZABÓ IMRE DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A közlemény összefoglalja a dendritikus sejtek immunreguláló szerepéről jelenleg rendelkezésre álló adatok mellett azokat a törekvéseket is, amelyek célja a szervezet tumor felismerésének fokozása. A daganatos betegek tumor ellenes immunitása tumorantigénnel feltöltött dendritikus sejtekkel történő ismételt immunizálással fokozható, ugyanakkor a klinikai válaszreakció hatékonysága nem minden esetben követi az immunológiai történéseket. A szerzők, az első magyarországi kontrollált klinikai tanulmány kapcsán mutatják be a colorectalis carcinoma miatt kezelt betegek dendritikus sejtalapú vakcinációját kísérő cutan immunreakcióit.

Kulcsszavak:
 dendritikus sejt - tumor vakcina -
 tumor immunitás

SUMMARY

The review summarizes our recent knowledge about the immunoregulatory role of dendritic cells and their application for enhancement of tumor recognition by the host. Cancer patients have been shown to develop anti-cancer immunity following repetitive immunization with tumor antigen loaded dendritic cells resulting in various degrees of clinical responses. The authors show clinical evidences of successful immunization of colorectal carcinoma patients with dendritic cell based vaccines in the first controlled Hungarian clinical trial.

Key words:
 dendritic cells - tumor vaccine - tumor
 immunity

Rövidítések:

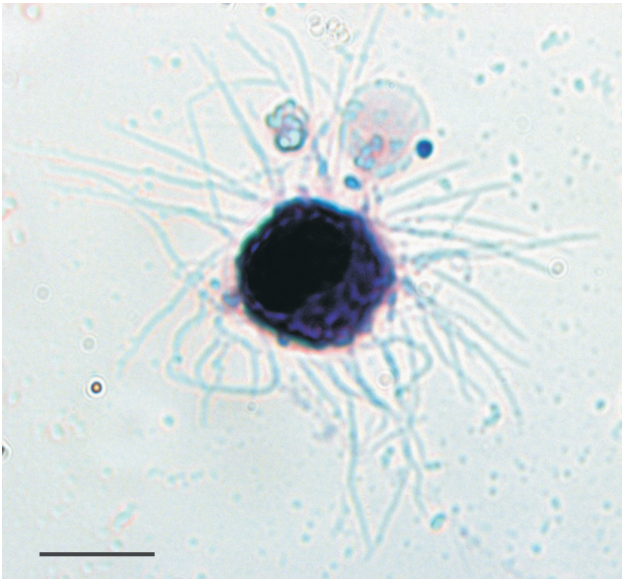
CD	Sejtfelszíni differenciációs marker
CTL	Citotoxikus T limfocita
DC	Dendritikus sejt
GM-CSF	Granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor
IFN	Interferon
Hsp	Hő-shock fehérje
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
MHC	Fő hisztokompatibilitási antigén
MIP-3a	Makrofág gyulladási fehérje-3a
PGE2	Prostaglandin E2
TAA	Tumor asszociált antigén
TAP	Antigén feldolgozással kapcsolatos transzport fehérje
TGFb	Tumor növekedési faktor b
TNFa	Tumor nekrosis faktor a

A dendritikus sejtek (dendritic cells, DCs) központi immunregulációs szerepéről, eredetéről, éréséről, az érés kapcsán bekövetkező sejtfelszíni és intracelluláris változásokról számos külföldi (4, 14) és hazai összefoglaló

(16, 17) jelent meg. Az elmúlt évtized intenzív laboratóriumi és klinikai vizsgálatai lehetővé tették, hogy a dendritikus sejt-alapú immunterápia ma már a klinikai immunológia és onkológia lehetséges (szupportív) terápiás arzenáljához tartozzék (21, 32, 34, 36, 46). A vakcina készítése, terápiás alkalmazása és a betegek onkológiai és immunológiai követése centrumokban történik. Az első ilyen magyarországi centrum Debrecenben létesült az Orvostudományi Egyetem és Omninvest Ltd. közös vállalkozásában.

A dendritikus sejt-alapú vakcina előállításához a sejteket többféle úton nyerhetjük. Az egyik általánosan használt módszer a perifériás vérből származó monocitákból indul ki. Tekintve, hogy normálisan a fehérvérsejteknek alig 1%-a monocita, a leukoferezis előtt a csontvelői mielopoiezist növekedési faktor, pl. GM-CSF (granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor) adásával stimulálni kell. Az így előkezelt betegek perifériás vérből leukoferezissel nyerhetünk fehérvérsejt szuszpenziót, amiből a monocitákat izoláljuk, majd laboratóriumi körülmények között GM-CSF és IL-4 (interleukin 4) jelen-

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény



1. ábra

Tipikus dendritikus sejt morfológia hosszú nyúlványokkal, a GM-CSF/IL-4 jelenlétében történő in vitro tenyésztés 5. napján. Hematoxilin-eosin festés.
Scale bar: 25 mikron

létében egy hétig tenyésztjük (38, 50). A tenyésztési periódus végére a sejtek jellegzetes morfológiai átalakuláson mennek keresztül és nyúlványos, dendritikus sejteké válnak (1. ábra).

A sejtek differenciálódását két lényegesen eltérő funkcionális állapot jellemzi: az un. éretlen dendritikus sejtekre az antigén felvétel, míg az érett sejtekre az antigén bemutatás jellemző. A differenciálódási folyamatot számos változás kíséri a fenotípus és sejtfunkciók vonatkozásában (4, 14).

Az éretlen dendritikus sejtek a környezetből antigént tudnak felvenni és sejten belül feldolgozni. Az antigén felvétel történhet fagocitózis vagy pinocitózis útján, valamint számos receptor-mediált folyamat is ismert pl. lektin-, Fc-, Ig-receptorok részvételével (10, 12, 42, 47). Az antigén felvétel, de feltételezhetően attól független stimulusok is (mint pl. IFN α , β ; IL-1 β ; TNF α ; CD40) beindítják a dendritikus sejtek érési-, differenciálódási folyamatát, amivel párhuzamosan az antigén felvevő receptorok sejt felszíni expressziója fokozatosan csökken (18).

Az érett dendritikus sejtek további antigén felvétellel már nem képesek. Feladatuk az, hogy az előkészített antigént az immunsejtek számára felismerhető módon a felszínükön prezentálják. Ebből a szempontból a szervezet leghatékonyabb antigén prezentáló sejtjei, tekintve, hogy a sejt felszínen expresszált antigén komplexumok száma sokszorososan (10-100-szorosan) felülmúlja a többi antigén bemutató sejtet (B sejtek, monociták) (22). Az antigén bemutatás során aktiválják az antigént felismerő CD8⁺ citotoxikus (30) és CD4⁺ helper T limfocitákat (5, 43), ill. a szervezetben egyedülálló módon képesek naiv CD8⁺ T sejteket is aktiválni (31). Az antigén bemutatása

a fő hisztokompatibilitási antigénekkal (MHC-I és MHC II) kapcsolatosan történik (26). A tumordestrukciónak szempontjából fontos, hogy az éretlen dendritikus sejtek által felvett tumorantigének, az MHC I molekulákhoz kötötten is expresszáldhatnak és így közvetlenül aktiválni tudják az effektor, CD8⁺ citolitikus T limfocitákat (CTL) (19, 40). Ebben a folyamatban többek között a CD91 receptor szerepe fontos, mivel elősegíti a stresszproteinekhez (heat shock protein) kötődést, amúgy gyenge immunogenitású antigének felvételét (52). Hasonló CTL reakció alakulhat ki apoptotikus tumor sejtek CD36 receptoron keresztül történő felvételét követően is (1, 37). Az így felvett antigének intracelluláris feldolgozása a proteoszómaokban kezdődik, ahonnan transzportáló fehérjék (TAP-1, TAP-2) szállítják az endoplazmatikus retikulumba (25). Itt történik az MHC I molekulákhoz való kötődés, amit a komplexum sejt felszíni expressziója követ. Az exogén antigének (baktériumok, gombák, vírusok, protozoonok és toxinok) intracelluláris feldolgozása eltér az endogén antigénekétől. Lényeges különbség, hogy az így felvett antigének intracelluláris fragmentálódása az endoszómaokban történik, majd az antigén epitópok az MHC II molekulákhoz kötötten jutnak a felszínre. Az MHC II molekulához kapcsolatosan expresszáldó antigének a CD4⁺ T sejtek aktiválódásához vezetnek és lehetővé teszik az immunmemória kialakulását (7, 22, 41). A dendritikus sejtek in vivo érését mikrobiális stimulusok is elősegíthetik, amely folyamatban 2 receptorcsalád, a Toll-like receptorok (lipopoliszaharid kötés) és a TNF (Tumor Nekrózis Faktor)-receptorok szerepe ismert (4). Az érett dendritikus sejtek mobilitása megváltozik/fokozódik, ami alapvetően a megváltozott adhéziós és migrációs sajátosságokkal áll kapcsolatban (4). Így pl. a differenciált Langerhans sejtek csökkent adhéziójáért a csökkent E-cadherin termelés felelős (4). Az E-cadherin biztosítja az éretlen dendritikus sejtek szöveti tapadását, ami előnyös az antigén felvétel során, viszont akadályozná a differenciálódó dendritikus sejtek célszervbe jutását. A nyirokszövetbe történő migrációt a CCR7 kemokin receptorok expressziója segíti elő (9, 45), amivel párhuzamosan a többi kemokin receptor felszíni expressziója csökken (CCR1, CCR5, CCR6, CXCR1) (9, 48, 49). Így biztosított az antigént bemutató/hordozó érett dendritikus sejtek célbaérése, vagyis az, hogy a sejtek a másodlagos nyirokszervek parakortikális T sejt zónájába jussanak, és ott szelektíven aktiválják a target T limfocitákat. Az érett dendritikus sejtek olyan további molekulákat juttatnak a felszínre (B7-1/CD80 és B7-2/CD86), amelyek stabilizálják a T sejtekkel létrejövő kapcsolatot (6). A T sejtek aktiválódása az érett dendritikus sejtek által termelt citokinek útján történik, ami egyben kvalitatív kontrollt is biztosít az aktiválandó T sejt típus szelektálásához. Így pl. az IL-12 termelődés inkább a Th1 típusú sejtek differenciálódását segíti, míg az IL-10 szekréció főleg Th2 típusú sejteket aktivál (4). A dendritikus sejtek által termelt citokinek további fontos szerepet játszanak az NK (természetes ölő) sejtek aktiválásában is (4).

A dendritikus sejtekben *in vitro* is végbemenő differenciálódási folyamat lehetőséget ad a sejtek laboratóriumi manipulálására. A prekursorokból átalakult éretlen dendritikus sejtek képesek arra, hogy a tenyésztő oldatba juttatott különféle antigén struktúrákat felvegyék és intracellulárisan feldolgozzák, továbbá, arra is, hogy a felszínre expresszálják az MHC I molekulák antigénkötő helyéhez pontosan illeszkedő antigén epitópopokat. A dendritikus sejt-alapú vakcinálás széleskörű klinikai bevezetésének egyik alapvető akadály az, hogy nem áll rendelkezésre minden beteg számára immunológiailag alkalmas tumor asszociált antigén (TAA). Az ideális TAA tumorspecifikus, jó antigenitással rendelkezik, a megfelelő tumor típusban általánosan előfordul és a beteg HLA típusa nem korlátozza az antigén prezentálást. Ilyen pl. a mutáns p53 colorectalis carcinómában (29). Ideális esetben ezek a tumor antigének nélkülözhetetlenek a tumor növekedéséhez, következésképpen a tumor nem tudja elrejteni azokat az immuntherápia elől (28). Az is fontos szempont, hogy a TAA a sejt felszínén megjelenő molekula legyen, különben a dendritikus sejtek által aktivált T sejtek nem ismerik fel a tumorsejteket. A gyakorlatban azonban ezek száma kevés, és a jelenleg ismert tumor antigének többsége a normál szöveti antigén repertoárból kerül ki (mint pl. a tirozináz, vagy gp100 melanómában). Ez magába rejti a keresztreakció révén kialakuló autoimmun reakció lehetőségét.

A fentiek figyelembevételével a dendritikus sejtek antigén feltöltésére több fajta eljárás alkalmazható. Az egyik módszer az MHC I molekula antigén kötő helyének feltöltésére irányul olyan tumor antigénből származó peptiddekkel (epitópok), amelyek pontosan beleillenek a molekula antigén kötő struktúrájába és a kialakult kötés erős. Ilyen MHC-restríktív peptid pl. a MART-1 (T sejtek által felismert melanoma antigen-1), MAGE-1 (melanoma antigént kódoló gén-1), CEA (karcinoembrionális antigén) vagy a prosztata specifikus membrán antigén (PSMA) (2, 36, 51). Ezek a peptiddek jól illeszkednek az MHC I molekula antigénkötő helyéhez, amely komplexumot a CD8⁺ cytotoxicus T sejtek felismernek és a beindított immunreakció a tumor destruktívához vezet. Hátránya, hogy a kiválasztott peptiddek nem mindig bizonyulnak immunogénnek (nem indukálnak immunreakciót), továbbá, hogy csak meghatározott HLA típusú betegek (főleg a HLA A0201 alléllal rendelkezők) alkalmasak a kezelésre (a populáció 30-45%-a), ami miatt a betegek előzetes szelektálása szükséges. Továbbá hátránya még az is, hogy így kimarad az antigén prezentálás MHC II útja, ami viszont szükséges a T helper sejtek mediálta immunitás kialakulásához.

A dendritikus sejtek antigén feltöltése történhet komplett antigén molekulákkal, amelyek feldolgozása az MHC II mechanizmus útján történik. Az így prezentált antigén epitópok a CD4⁺ T sejtek aktiválódását indítják be, és fontos proinflammatorikus citokinek, mint pl. az IL-2 és IFN γ termelését eredményezik. Hátránya, hogy kikerüli az MHC I antigén prezentálási utat és így nem vezet a CD8⁺ T sejtek által kiváltott citotoxikus reakcióhoz, ami

elsődleges a szolid tumorok eradikálásában. További megoldást jelenthet a heat shock proteinekhez (Hsp) kötött tumor antigének alkalmazása. A Hsp-tumor Ag komplexum felvétele az éretlen dendritikus sejteken kimutatható CD91 receptoron keresztül történik, és az antigén feldolgozás az MHC I útnak megfelelően megy végbe. Más transzport fehérjékkel is történt már sikeres próbálkozás, ilyen pl. a HIV *tat* protein (24).

További lehetőséget jelent a dendritikus sejtekbe juttatott DNS vagy RNS, ill. rekombináns vírus vektorok alkalmazása, ami eredményeképpen a tumor antigéneket maguk a DCs állítják elő, majd prezentálják az MHC I molekulákhoz kapcsolatosan (8, 33).

Az *in vitro* antigénnel feltöltött, monocitából származó dendritikus sejteket a teljes differenciálódáshoz tovább kell aktiválni, ami történhet például citokin koktéllal alkalmazásával (PGE2, IL-1 β , IL-6, TNF α) (23). A kész vakcinát intrakután injekcióval juttatjuk a szervezetbe. A beadás helyéről a sejtek a nyirokutakon keresztül vándorolnak a másodlagos nyirokszervekig (regionális nyirokcsomókba), ahol megtörténik a T sejt aktiváció.

Immunológiai megfontolások alapján a dendritikus sejt alapú vakcinálástól olyan esetekben várható gyors és hatékony tumor ellenes immunitás, amelyekben a tumor specifikus T sejtek kimutathatóak, de az általuk biztosított celluláris védelem gyenge. Vannak adatok arra vonatkozóan, hogy a tumoros betegek rendelkeznek ilyen tumor-antigénnel reagáló T sejtekkel, de ezek működése a tolerancia, vagy anergia irányába eltolódott (27). Így joggal feltételezhető, hogy egy mesterségesen felerősített immunreakcióba olyan T sejtek is képesek bekapcsolódni, amelyek rejtett, vagy gyenge tumor antigéneket ismernek fel, olyan antigéneket, amelyek önmagukban immunválasz beindítására nem alkalmasak (13). A tumor ellenes immunitás hatástalanságának több más oka is ismert, amelyek egyenként vagy kombinációban eredményezik a tumor növekedését (11, 15, 39). Ilyen pl. a tumor antigének elrejtése, amely társulhat a tumor sejtek csökkent MHC I expressziójához, vagy a tumor sejtek által termelt biológiai mediátorok (IL-6, IL-10, TGF- β), amelyek gátolják a lokális immunreakciót. A DC mechanizmus kibontakozását a szolid tumorokban termelt nagy mennyiségű MIP-3a kemokin is gátolhatja azáltal, hogy a tumorokban fogva tartja az éretlen dendritikus sejteket, amelyek intenzíven expresszálják a MIP-3a kötő, CCR6 kemokin receptort. Ezekben az esetekben a tumor specifikus antigénekkal *in vitro* feltöltött dendritikus sejtek, a gátló mechanizmusok megkerülésével képesek beindítani a T sejt immunreakciót, ami a tumor regresszióját és a metasztatikus gátlását eredményezheti.

A korai klinikai vizsgálatokban olyan előrehaladott állapotú daganatos betegeken végezték a dendritikus sejt-alapú vakcinációt, akiknél a hagyományos kezelés eredménytelen volt. Még ezekben a reménytelen esetekben is számos siker született és a több mint 1000 vakcináció mintegy 50%-ban sikerült kedvező klinikai hatást kimutatni (44). Saját tapasztalataink alapján a colorectalis car-



2. ábra

Intracutan végzett DC-alapú tumor vakcináció. Fokozódó bőrreakció 48 órával a vakcinálás után

cinómás betegek DC-alapú tumor antigénnel történő vakcinálása, egyre intenzívebben jelentkező helyi reakciót eredményez, jelöl a sikeres immunizációs folyamatnak (2. ábra).

Az eddigi klinikai vizsgálatokban tapasztalt kifejezett hatékonyság és alacsony toxicitás miatt várhatóan rövidesen bevezetésre kerül a tumorkezelés korai stádiumaiban is (így pl. a magas recidíva rizikójú I. stádiumban lévő melanómás betegek adjuváns kezelésében) (20, 35).

IRODALOM:

1. Albert, M. L., Sauter, B., Bhardwaj, N.: Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I restricted CTLs. *Nature*, (1998) 392, 86-89.
2. Alters, S. E., Gadea, J. R., Sorich, M., és mtsai: Dendritic cells pulsed with CEA peptide induce CEA-specific CTL with restricted TCR repertoire. *J. Immunother.* (1998) 21, 17-26.
3. Arnold-Schild, D., Hanau, D., Spehner, D., és mtsai: Cutting edge: receptor-mediated endocytosis of heat shock proteins by professional antigen-presenting cells. *J. Immunol.* (1999) 162, 3757-60.

4. *Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., és mtsai:* Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* (2000) *18*, 767-811.
5. *Bennett, S.R., Carbone, F. R., Karamalis, F., és mtsai:* Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signaling. *Nature* (1998) *393*, 478-80.
6. *Caux, C., Vanbervliet, B., Massacrier, C., és mtsai:* B70/B7-2 is identical to CD86 and is the major functional ligand for CD28 expressed on human dendritic cells. *J. Exp. Med.* (1994) *180*, 1841-47.
7. *Cella, M., Engering, A., Pinet, V., és mtsai:* Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. *Nature* (1997) *388*, 782-87.
8. *Dietz, A. B., Vuk-Pavlovic, S.:* High efficiency adenovirus-mediated gene transfer to human dendritic cells. *Blood* (1998) *91*, 392-98.
9. *Dieu, M. C., Vanbervliet, B., Vicari, A., és mtsai:* Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J. Exp. Med.*, (1998) *188*, 373-86.
10. *Engering, A. J., Cella, M., Fluïtsma, D., és mtsai:* The mannose receptor functions as a high capacity and broad specificity antigen receptor in human dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* (1997) *27*, 2417-25.
11. *Enk, A. H., Jonuleit, H., Saloga, J., és mtsai:* Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma. *Int. J. Cancer* (1997) *73*, 309-16.
12. *Fanger, N.A., Wardwell, K., Shen, L., és mtsai:* Type I (CD64) and type II (CD32) Fcγ receptor-mediated phagocytosis by human blood dendritic cells. *J. Immunol.* (1996) *157*, 541-48.
13. *Feltkamp, M. C., Vreugdenhil, G. R., Vierboom, M. P., és mtsai:* Cytotoxic T lymphocytes raised against a subdominant epitope offered as a synthetic peptide eradicate human papillomavirus type 16-induced tumors. *Eur. J. Immunol.* (1995) *25*, 2638-42.
14. *Fong, L., Engleman, E. G.:* Dendritic cells in cancer immunotherapy. *Annu. Rev. Immunol.* (2000) *18*, 245-73.
15. *Gabrilovich, D. I., Chen, H. L., Girgis, K. R., és mtsai:* Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat. Med.*, (1996) *2*, 1096-103.
16. *Galamb, O., Molnar, B., Tulassay, Z.:* Immunobiology of dendritic cells and their application in clinical practice. *Orv. Hetil.*, (2003) *144*, 1873-9.
17. *Gogolak, P., Rethi, B., Hajas, G., és mtsai:* Targeting dendritic cells for priming cellular immune responses. *J. Mol. Recognit.*, (2003) *16*, 299-317.
18. *Hart, D. N., McKenzie, J. L.:* Isolation and characterization of human tonsil dendritic cells. *J. Exp. Med.* (1998) *168*, 157-70.
19. *Heath, W. R., Carbone, F. R.:* Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.* (2001) *19*, 47-67.
20. *Hersey, P., Menzies, S. W., Halliday, G. M., és mtsai:* Phase I/II study of treatment with dendritic cell vaccines in patients with disseminated melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.* (2004) *53*, 125-34.
21. *Hsu, F. J., Benike, C., Fagnoni, F., és mtsai:* Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.* (1996) *2*, 52-58.
22. *Inaba, K., Pack, M., Inaba, M., és mtsai:* High levels of a major histocompatibility complex II-self peptide complex on dendritic cells from the T cell areas of lymph nodes. *J. Exp. Med.* (1997) *186*, 665-72.
23. *Jonuleit, H., Kuhn, U., Muller, G., és mtsai:* Pro-inflammatory cytokines and prostaglandins induce maturation of potent immunostimulatory dendritic cells under fetal calf serum-free conditions. *Eur. J. Immunol.* (1997) *27*, 3135-42.
24. *Kim, D. T., Mitchell, D. J., Brockstedt, D. G., és mtsai:* Introduction of soluble proteins into the MHC class I pathway by conjugation to an HIV tat peptide. *J. Immunol.* (1997) *159*, 1666-68.
25. *Kovacsovics-Bankowski, M., Rock, K. L.:* A phagosome-to-cytosol pathway for exogenous antigens presented on MHC class I molecules. *Science* (1995) *267*, 243-46.
26. *Lanzavecchia, A.:* Mechanisms of antigen uptake for presentation. *Curr. Opin. Immunol.* (1996) *8*, 348-54.
27. *Lee, P. P., Yee, C., Savag, P. A., és mtsai:* Characterization of circulating T cells specific for tumor-associated antigens in melanoma patients. *Nat. Med.* (1999) *5*, 677-85.
28. *Maryanski, J. L., Marchand, M., Uyttenhove, C., és mtsai:* Immunogenic variants obtained by mutagenesis of mouse mastocytoma P815. VI. Occasional escape from host rejection due to antigen-loss secondary variants. *Int. J. Cancer.* (1983) *31*, 119-23.
29. *Mayordomo, J. I., Loftus, D. J., Sakamoto, H., és mtsai:* Therapy of murine tumors with p53 wild-type and mutant sequence peptide-based vaccines. *J. Exp. Med.* (1996) *183*, 1357-65.
30. *McCoy, K. D., Hermans, I. F., Fraser, J. H., és mtsai:* Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) can regulate dendritic cell induced activation and cytotoxicity of CD8(+) T cells independently of CD4(+) T cell help. *J. Exp. Med.* (1999) *189*, 1157-62.
31. *Mehta-Damani, A., Markowicz, S., Engleman, E. G.:* Generation of antigen specific CD8+ CTLs from naive precursors. *J. Immunol.* (1994) *153*, 996-1003.
32. *Murphy, G. P., Tjoa, B. A., Simmons, S. J., és mtsai:* Infusion of dendritic cells pulsed with HLA-A2specific prostate-specific membrane antigen peptides: a phase II prostate cancer vaccine trial involving patients with hormone-refractory metastatic disease. *Prostate*, (1999) *38*, 73-78.
33. *Nair, S. K., Boczkowski, D., Morse, M., és mtsai:* Induction of primary carcinoembryonic antigen (CEA)-specific cytotoxic T lymphocytes in vitro using human dendritic cells transfected with RNA. *Nat. Biotechnol.* (1998) *16*, 364-69.
34. *Nair, S. K., Hull, S., Coleman, D., és mtsai:* Induction of carcinoembryonic antigen (CEA)-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in vitro using autologous dendritic cells loaded with CEA peptide or CEA RNA in patients with metastatic malignancies expressing CEA. *Int. J. Cancer*, (1999) *82*, 121-24.
35. *Naylor, M. F.:* Melanoma vaccines. *Dermatol. Online J.* (2000) *6*, 5.
36. *Nestle, F. O., Alijagic, S., Gilliet, M., és mtsai:* Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.* (1998) *4*, 328-32.
37. *Nouri-Shirazi, M., Banchereau, J., Bell, D., és mtsai:* Dendritic cells capture killed tumor cells and present their antigens to elicit tumor-specific immune responses. *J. Immunol.* (2000) *165*, 3797-803.
38. *Palucka, K. A., Taquet, N., Sanchez-Chapuis, F., és mtsai:* Dendritic cells as the terminal stage of monocyte differentiation. *J. Immunol.* (1998) *160*, 4587-95.
39. *Palucka, K., Fay, J., Banchereau, J.:* Dendritic cells and tumor immunity. *Curr. Opin. Oncol.* (1999) *1*, 282-90.
40. *Pamer, E., Cresswell, P.:* Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing. *Annu. Rev. Immunol.* (1998) *16*, 323-58.
41. *Pierre, P., Turley, S. J., Gatti, E., és mtsai:* Developmental regulation of MHC class II transport in mouse dendritic cells. *Nature*, (1997) *388*, 787-92.
42. *Reis e Sousa, C., Stahl, P. D., Austyn, J. M.:* Phagocytosis of antigens by Langerhans cells in vitro. *J. Exp. Med.* (1993) *178*, 509-19.
43. *Ridge, J.P., Di Rosa, F., Matzinger, P.:* A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4+ T helper and a T-killer cell. *Nature*, (1998) *393*, 474-78.
44. *Ridgeway, D.:* The first 1000 dendritic cell vaccines. *Cancer Invest.* (2003) *21*, 873-86.
45. *Saeki, H., Moore, A. M., Brown, M. J., és mtsai:* Cutting edge: secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC) and CC chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes. *J. Immunol.* (1999) *162*, 2472-75.
46. *Salgaller, M. L., Thurnher, M., Bartsch, G., és mtsai:* Report from the International Union Against Cancer (UICC) Tumor Biology Committee: UICC workshop on the use of dendritic cells in cancer clinical trials. *Cancer*, (1999) *86*, 2674-83.

47. Sallusto, F., Cella, M., Danieli, C., *és mtsai*: Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products. *J. Exp. Med.* (1995) *182*, 389-400.
48. Sallusto, F., Schaerli, P., Loetscher, P., *és mtsai*: Rapid and coordinated switch in chemokine receptor expression during dendritic cell maturation. *Eur. J. Immunol.* (1998) *28*, 2760-69.
49. Sozzani, S., Allavena, P., Vecchi, A., *és mtsai*: The role of chemokines in the regulation of dendritic cell trafficking. *J. Leukocyte Biol.* (1999) *66*, 1-9.
50. Sprinzl, G. M., Kacani, L., Schrott-Fischer, A., *és mtsai*: Dendritic cell vaccines for cancer therapy. *Cancer Treat. Rev.* (2001) *4*, 247-55.
51. Tjoa, B. A., Erickson, S. J., Bowes, V. A., *és mtsai*: Follow-up evaluation of prostate cancer patients infused with autologous dendritic cells pulsed with PSMA peptides. *Prostate*, (1997) *32*, 272-78.
52. Todryk, S., Melcher, A. A., Hardwick, N., *és mtsai*: Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake. *J. Immunol.* (1999) *163*, 1398-408.