



评述

抗病毒免疫和自身免疫中的浆细胞样树突状细胞

唐飞^{①②†}, 杜秋妹^{①②†}, 刘勇军^{③*}

① 中国科学院生物物理研究所感染与免疫中心, 北京 100101;

② 中国科学院研究生院, 北京 100049;

③ Department of Immunology and Center for Cancer Immunology Research, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, USA

† 同等贡献

* 联系人, Email: yjliu@mdanderson.org

收稿日期: 2009-12-12; 接受日期: 2010-01-15

摘要 浆细胞样树突状细胞(pDCs)是一类重要的免疫细胞,在病毒感染应答中产生大量的 I 型干扰素. pDCs 通过特异性表达 TLR7 和 TLR9 识别病毒核酸,成为专职的 I 型干扰素产生细胞. pDCs 产生的 I 型干扰素可以直接抑制病毒复制,同时使 pDCs 成为连接先天性免疫和获得性免疫的桥梁. 由 Toll 样受体识别自身核酸导致的 pDCs 的异常活化,以及由此持续产生 I 型干扰素的现象普遍发生在一些自身免疫性疾病中. 在病毒感染性和自身免疫性疾病的治疗过程中, pDCs 可以作为调控免疫系统的重要靶点发挥作用.

关键词浆细胞样树突状细胞
I 型干扰素
TLR7
TLR9
抗病毒免疫
自身免疫性疾病

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是人体免疫系统中的主要抗原递呈细胞,在抗感染的先天性免疫反应和获得性免疫反应及对自身组织维持免疫耐受等方面发挥着重要作用^[1]. 已发现多种树突状细胞,尽管它们有很多相似的特征,但仍具有不同表面标记、迁移模式、存在位置、存活时间和免疫功能^[2]. 浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)是一类重要的树突状细胞. 本实验室于 10 年前确认了 pDCs 是抗病毒免疫反应过程中主要的 I 型干扰素产生细胞^[3,4]. 目前,对 pDCs 的生物学功能研究已取得很大进展.

越来越多的证据表明, pDCs 过度的免疫活化和大量 IFN- α 的产生与自身免疫性疾病的发生有重要关系^[5-8],这引起了免疫学家更多的关注. 经过 20 多

年的研究, pDCs 最终被确认为造血系统中在抗病毒免疫和自身免疫方面发挥重要作用的一类特殊细胞. 本文概括了过去 10 年在 pDCs 生物学功能研究方面取得的重要进展,着重介绍了 pDCs 在抗病毒免疫和自身免疫中发挥功能的分子机制.

1 确认浆细胞样树突状细胞为 I 型干扰素产生细胞

20 世纪 50 年代,病理学家 Lennert 和 Remmele^[9]首次在人淋巴结组织 T 细胞区域发现一种浆细胞样形态的细胞. 由于这类细胞表达 T 细胞的表面分子 CD4 而被命名为“浆细胞样的 T 细胞”^[10,11]. 之后, Facchetti 等人^[12]发现,这些细胞并不表达 B 细胞或 T

细胞相关抗原, 而是表达部分髓系单核细胞(monocytes)的标记分子, 因而建议称其为“浆细胞样的单核细胞”。1997年, Grouard 等人^[13]首次在人扁桃体中分离出这类“浆细胞样T细胞”, 并且证明此类细胞在白介素3(IL-3)或白介素3和CD40配体(CD40L)的共同作用下能够被诱导分化为树突状细胞。“浆细胞样树突状细胞前体”因此得名, 现在称其为“浆细胞样树突状细胞”。

20世纪70年代, 普遍认为在人外周血白细胞中存在一种特异的细胞, 病毒刺激后其产生I型干扰素的能力比其他细胞强很多^[14]。大量研究发现, 这种细胞并不是B细胞、T细胞、NK细胞、单核细胞或巨噬细胞^[15~17]。1999年, Siegal 等人^[3]证明了浆细胞样树突状细胞就是这种I型干扰素产生细胞, 在病毒感染时, 这类细胞产生I型干扰素的能力是其他白细胞的100~1000倍。随后, 在小鼠(*Mus musculus*)、大鼠(*Rattus norvegicus*)、猪(*Sus scrofa*)、羊(*Ovis aries*)和灵长类动物体内相继发现了浆细胞样树突状细胞^[4]。

2 pDCs 的特征描述

2.1 pDCs 的细胞形态

pDCs 数量占外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)总数的0.2%~0.8%, 在吉姆萨染色中显现浆细胞样形态。pDCs 比CD14⁺单核细胞略小, 但比其他淋巴细胞大(图1(A))。与单核细胞的马蹄形细胞核不同, pDCs 的细胞核是偏心的肾型核(图1(B))。单核细胞的胞质内呈现大量的囊泡, 而pDCs 的碱性细胞质内有一片高尔基体带。在透射电子显微镜下, pDCs 的细胞核边缘有异染色质, 而胞质内有发育良好的粗面内质网、小高尔基体和很多线粒体(图1(D))。扫描电子显微镜下, pDCs 呈现光滑、圆润的淋巴样细胞形态, 直径在8~10 μm左右(图1(E))。与CD11c⁺的未成熟髓样树突状细胞(mDCs)呈现树突状不同(图1(C)), 未成熟的pDCs 在体外培养中快速死亡, 但在IL-3和CD40L刺激下, pDCs 分化为成熟的树突状细胞, 并具有了树突状细胞形态^[13](图1(F))。

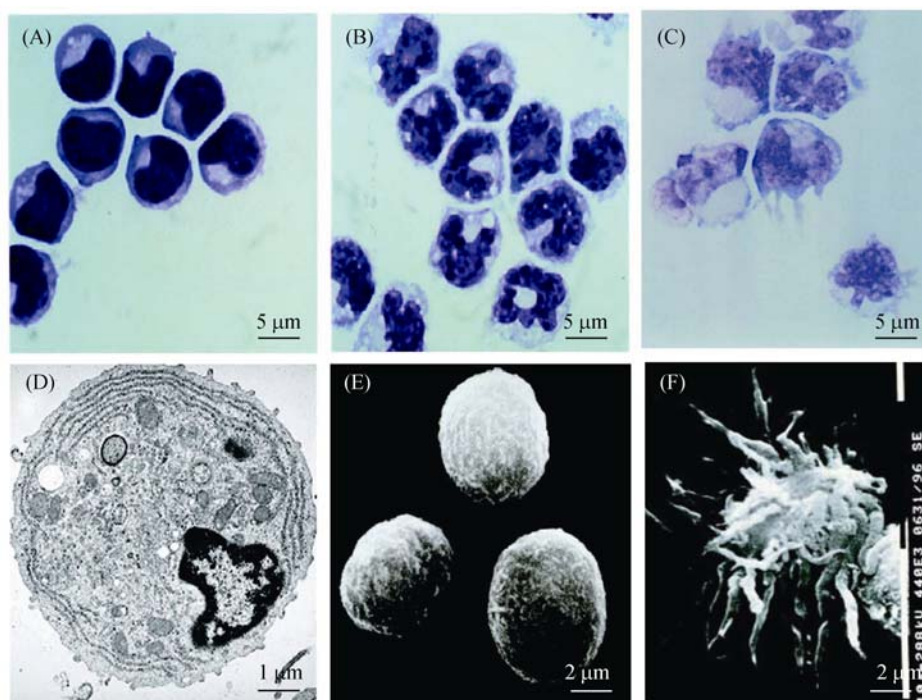


图1 pDCs 细胞形态

(A)~(C) 细胞吉姆萨染色图。(A) 浆细胞样树突状细胞(pDCs); (B) 单核细胞(monocytes); (C) CD11c⁺髓样树突状细胞(mDCs); (D) pDCs 的透射电子显微镜图; (E) 未成熟 pDCs 的扫描电子显微镜图; (F) IL-3 和 CD40L 刺激后成熟 pDCs 的扫描电子显微镜图

2.2 pDCs 的表面分子标记

人的 pDCs 是 $CD4^+CD45RA^+HLA-DR^+CD123^{high}ILT3^+ILT1^-CD11c^-lineage^-$ 的细胞. 它们不表达免疫系统中已知的谱系特异性标记分子, 包括细胞表面和细胞内免疫球蛋白, CD19(B 细胞), TCR, CD3 复合物(T 细胞), CD14(单核细胞), CD16 和 CD56(NK 细胞)及 CD11c(髓样树突状细胞). 虽然 pDCs 因为表达 MHC II 类分子和髓系抗原, 如 CD68, 曾被命名为浆细胞样单核细胞, 但 pDCs 并不表达髓系细胞的大部分髓系抗原, 如 CD11b, CD13, CD14 及 CD33. pDCs 也不表达非特异性的酯酶, 缺少吞噬活性. 这些事实表明, pDCs 是免疫系统中一类独立的细胞群系. 两个细胞表面标志分子, BDCA-2(CD303)和 BDCA-4(CD304), 限制性地表达在人外周血和骨髓来源的 pDCs 表面^[18]. 通过免疫荧光抗体标记细胞表面分子, 利用流式细胞仪进行三色分选 $CD4^+CD11c^-Lin^-(CD3, CD14, CD16, CD19, CD56)$ 的细胞可以从人外周血中得到纯度在 99% 以上的 pDCs^[4].

2.3 pDCs 的发育、定位和迁移

关于 pDCs 的来源一直存在争议, 因为淋巴系前体细胞(common lymphoid progenitors, CLP)和髓系前体细胞(common myeloid progenitors, CMP)均能产生 pDCs^[19,20]. pDCs 是造血细胞中一类独特的免疫细胞, 它们的发育相对于淋巴细胞(B 细胞, T 细胞, NK 细胞)和髓系细胞(单核细胞, 粒细胞)有更大的可塑性^[21]. 在骨髓、某些初级淋巴器官, 如胎儿肝脏和胸腺中, 都发现有 pDCs 的存在, 说明 pDCs 是由造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)发育而来^[22]. FLT3 配体(FLT3L)是目前已知的在人和小鼠的 pDCs 发育过程中起重要作用的细胞因子^[22~25]. pDCs 的发育受到多个转录因子的调控, 如 ETS 家族蛋白 *spi-B*^[26], E-box 家族蛋白 *E2-2*^[27,28]. 在成年人体内, pDCs 不断从骨髓中产生. 粒细胞集落刺激因子(granulocytes colony-stimulating factor, G-CSF), 另一个在 pDCs 发育中起重要作用的细胞因子, 能够促进 pDCs 从骨髓中迁移出来^[29,30], 随后 pDCs 通过毛细血管高内皮微静脉(high endothelial venule, HEV)及脾脏的边缘区进入二级淋巴组织的 T 细胞区^[31,32]. 动力学研究表明, pDCs 在小鼠体内的存活期为 2 周左右^[33].

3 pDCs 在抗病毒免疫中的作用

3.1 pDCs 是抗病毒免疫反应中主要的 I 型干扰素产生细胞

在病毒感染后的 24 h 内, pDCs 产生大量 I 型干扰素(type I IFNs), 而其他的血液白细胞则只产生少量或低至难以检测到的 I 型干扰素^[3]. 病毒刺激之后, pDCs 利用其将近 60% 的转录活力来制造 I 型干扰素, 包括 19 种不同的 I 型干扰素亚型^[34]. 24 h 后, pDCs 仅产生小部分的 I 型干扰素, 用同样的病毒或不同的病毒进行再刺激不会产生二次应答^[34]. 与 B 细胞和 mDCs 类似, pDCs 亦能够产生一定量的白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 但是只产生少量的白介素 12(IL-12), 不产生白介素 10(IL-10)^[34]. 用 Ly6G/C 的抗体去除小鼠体内的 pDCs 能够消除细胞巨化病毒(cytomegalovirus, CMV)感染后产生的 I 型干扰素^[35~37]. 而在 I 型干扰素受体缺陷型的小鼠中, 病毒感染后 pDCs 能够产生与野生型小鼠相当水平的干扰素 α (IFN- α), 证明其快速产生大量的 I 型干扰素并不依赖于干扰素 β (IFN- β)的正向反馈调控^[36]. 这些证据表明, pDCs 是机体在抗病毒免疫反应过程中主要的 I 型干扰素产生细胞.

3.2 pDCs 通过 Toll 样受体 7 和 Toll 样受体 9 识别病毒的核酸序列

Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)是识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的一类膜蛋白分子家族, 从果蝇到人具有高度保守性^[38~40]. $CD11c^+$ 的 mDCs 表达 TLR1, TLR2, TLR3, 低水平的 TLR5, TLR8 和 TLR10, 而单核细胞表达 TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR8 和低水平的 TLR6^[41]. 与 mDCs 和单核细胞不同, pDCs 特异性表达高水平的 TLR7 和 TLR9^[41,42] (图 2). TLR7 识别病毒的单链 RNA(single-strand RNA, ssRNA)^[43~45], TLR7 缺陷型的小鼠在疱疹性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)感染后产生的 I 型干扰素显著降低, 证明 pDCs 产生 I 型干扰素依赖于 TLR7^[45]. 而 pDCs 识别病毒的双链 DNA(double-strand DNA, dsDNA)则通过 TLR9, TLR9 缺陷的 pDCs 在 DNA 病毒感染时不能分泌干扰素^[46~48].

由多个蛋白组成的信号转导复合物介导了 TLR7 和 TLR9 下游的信号传导途径, 其中包括髓系分化主

要反应基因 88(myeloid differentiation primary response gene 88, *MyD88*), TNF 受体相关因子 6(tumor- necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)^[49~51], 白介素 1 受体相关激酶 1/4(interleukin 1-receptor associated kinase 1/4, IRAK1/IRAK4)^[52~54], Bruton 酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK)^[55] (图 2). Toll 样受体通过死亡结构域结合 *MyD88*, 并招募结合细胞质中的 TRAF6, BTK, IRAK1/IRAK4, 引起干扰素调节因子 7(interferon-regulatory factor 7, IRF7), 细胞核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)的活化. pDCs 在病毒感染应答中快速产生大量 I 型干扰素与其组成性表达高水平的 IRF7 密切相关^[56~58]. 据报

道, pDCs 也表达其他的干扰素调节因子(IRFs)^[34], 如 IRF4^[59], IRF5^[60,61]和 IRF8^[62], 它们也参与产生 I 型干扰素的过程. 在细胞受到病毒刺激后, TLR7 和 TLR9 从内质网转移到早期内体. 有报道指出, 一些细胞相关因子参与了 TLRs 介导的 pDCs 活化, 如 UNC93B^[63], 内质网伴侣蛋白 gp96^[64].

3.3 pDCs 是连接先天性免疫和获得性免疫的桥梁

pDCs 产生的 I 型干扰素不仅有直接的抗病毒作用, 而且能够增强 mDCs, NK 细胞, T 细胞和 B 细胞的抗病毒作用, 使 pDCs 成为先天性免疫系统和获得性免疫系统之间的桥梁. 在体外, IFN- α 能够诱导 mDCs 的成熟, 诱导其产生 IL-12^[65]. 在 HIV 感染过

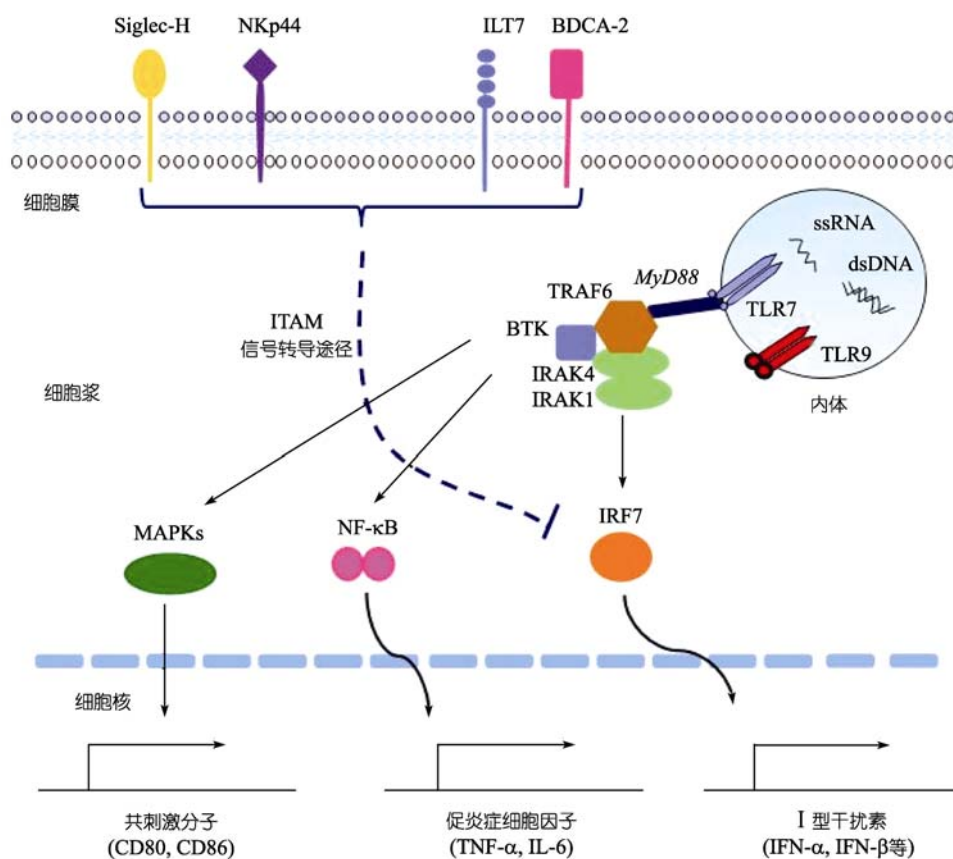


图 2 病毒核酸激活 pDCs 的途径和 pDCs 表面受体介导的功能负向调节

当被病毒感染后, pDCs 细胞内体中的 TLR7 和 TLR9 分别识别并结合病毒的 ssRNA 和 dsDNA, 引起 TLRs 的构象变化, 继而形成多蛋白的信号转导复合物, 其中包括 MyD88, BTK, TRAF6, IRAK4, IRAK1, 从而激活转录因子 IRF7, NF- κ B 和多个 MAPKs. 活化的转录因子从细胞浆转移至细胞核内, 激活 I 型干扰素(IFN- α , IFN- β 等)、促炎症细胞因子(如 IL-6 和 TNF- α)和共刺激分子(如 CD80 和 CD86)的表达. 同时, pDCs 表面表达很多调节性受体, 如 BDCA-2, ILT7, NKp44 和 Siglec-H, 通过 ITAM 信号转导途径来负向调节 pDCs 产生 I 型干扰素的能力

程中, pDCs 能够间接导致 mDCs 的成熟, 这个过程依赖于 IFN- α 和 TNF- α ^[66]. pDCs 能够作用于 CD40 活化的 B 细胞, 首先通过 IFN- α/β 使其变成分泌非免疫球蛋白的前体浆细胞, 继而通过 IL-6 使 B 细胞进一步分化为分泌免疫球蛋白的浆细胞^[67]. 20 世纪 80 年代, NK 细胞的活化和毒理作用被认为是依赖于 PBMCS 中一类 HLA-DR⁺ 的细胞(现在已知是 pDCs)^[68,69]. 利用分离到的高纯度 pDCs 和 NK 细胞, 实验证明了 pDCs 能够直接介导 NK 细胞的活化. Hanabuchi 等人^[70]发现, 糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体配体(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand, GITRL)在 CpG 寡脱氧核苷酸(CpG oligodeoxyribonucleotide, CpG-ODN)活化的 pDCs 促进 NK 细胞毒性的过程中发挥了重要的作用. I 型干扰素在病毒感染时能够诱导抗原的交叉递呈, 促进抗原特异性 CD8⁺T 细胞的增殖, 通过激活信号转导和转录活化子蛋白 1(signal transducer and activator of transcription 1, stat1), stat3 和 T-bet 的表达诱导初始 T 细胞分化成 Th1 细胞^[71~75]. 在被病毒或 IL-3 和 CD40L 激活后, pDCs 分化为成熟的树突状细胞, 分别诱导初始 T 细胞向 Th1 和 Th2 细胞分化. 此外, pDCs 具有诱导 T 细胞产生 IL-10 的能力, 这个过程依赖于可诱导性共刺激分子配体(inducible costimulator ligand, ICOSL)的表达^[76].

3.4 pDCs 和病毒感染性疾病

作为免疫系统在抗病毒过程中主要的 I 型干扰素产生细胞, pDCs 能够对广泛的病毒感染做出应答, 如人的 I 型免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)、流感病毒(influenza virus)、仙台病毒(Sendai virus)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)等.

pDCs 表达 CD4, CCR5 和 CXCR4, 这些均可作为 HIV 感染的协助性受体^[13,77]. 有报道, 在 HIV 感染的病人中, 血液中的 pDCs 数量明显减少, 并且功能活力也明显降低^[78~81]; 而血液中的 pDCs 数量与病毒载量存在负相关性, 这些都表明 pDCs 在 HIV 感染过程中可能扮演重要角色^[81]. 此外有研究表明, HIV-1 能够使 pDCs 表达 TNF 相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL), 而成为具有杀伤功能的细胞, 降低 HIV 协助性受体的表达水平^[82]. 最近关于艾滋病发生机制的研究进展使得

pDCs 在 HIV 感染过程的作用成为关注的焦点^[83~85]. Bosinger 等人^[83]与 Jacquelin 等人^[84]发现, 相对于猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)的致病性宿主短尾猴(*Rhesus macaques*, RMs), SIV 的非致病性天然宿主非洲白眉猴(*Sooty mangabeys*, SMs)中的 pDCs 产生少得多的 IFN- α . 对 SIV 感染的 RMs 和 SMs 进行基因组整体分析发现, 在两物种中 SIV 均能够引起很强的 IFN- α 产生, 但是在 SMs 中免疫活化能够得到有效的控制, 而在 RMs 中却不能. 这样的区别很可能与 SIV 在两物种中不同的疾病进程有很大的相关性^[85~87]. 因此, 抑制持续的免疫活化可能成为控制 HIV 感染的病人病程的重要因素, 而 pDCs 将成为其中一类重要的靶点细胞.

在感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的病人中, pDCs 的数量减少, 而其产生 I 型干扰素的能力同样受损, 这可能与 HBV 的持续存在有关^[88~90]. 临床上, 对 IFN- α 治疗产生应答的 HBV 慢性感染病人的特征是 pDCs 数量和功能的恢复^[91]. 一种可能的解释是 pDCs 比例的下降是由 HBV 感染造成的. 然而, 对高病毒滴度 HBV 携带者的 pDCs 用 PCR 的方法检测共价闭环环状 DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)及电子显微镜观察, 未发现 pDCs 被 HBV 感染^[92]. 但仍然不能排除 pDCs 能吞噬 HBV 并因此导致 pDCs 的功能缺陷. 因此, 在对 TLRs 配体应答时, HBV 能否影响 pDCs 产生细胞因子的能力, 而导致对 pDCs 功能的损害, 以及其中的分子机制仍需进一步探讨.

自从 1997 年中国香港确诊第一例人感染 H5N1 型禽流感病毒(avian influenza A)的致死病例以来, H5N1 病毒即在全球范围引起广泛重视, 因为它的致死率在 50%以上. 对死亡病例的血液和组织进行病理学分析, 发现了病毒 RNA 及活病毒^[93,94], 表明病毒能逃逸宿主的免疫系统. H5N1 病毒能感染 mDCs, 却不能感染 pDCs, 且与低致病性的流感病毒(H1N1, H3N2)相比, 它能诱导 pDCs 产生更多的 IFN- α ^[95,96]. 用 IFN- α (10000 U/mL)治疗能够完全阻断 H5N1 病毒引起的对细胞的杀伤作用, 并且有效地降低病毒 RNA 量.

2009 年 3 月, 猪来源的 H1N1 型流感病毒感染人的病例在墨西哥首次被报道, 并很快引起全球 H1N1 病毒的流行性爆发. 对于 H1N1 病毒感染后的发病机理和免疫应答方面的研究还很少, 最近有报道对单

核细胞来源的树突状细胞(monocyte-derived DCs)和巨噬细胞(macrophages)在H1N1病毒感染后产生I型干扰素的能力进行探讨^[97],但pDCs在H1N1病毒感染后产生I型干扰素的能力还需进一步研究。

4 pDCs在自身免疫中的作用

4.1 对自身DNA和RNA的免疫耐受机制

对免疫系统而言,在识别外来病原体核酸的同时避免对自身DNA和RNA的识别非常重要。先天性免疫系统已经进化出几种不同的机制来区别外来病原体的核酸和宿主自身的核酸。

首先,TLR7和TLR9定位在细胞的内体中而非细胞表面,这使得pDCs限制性地识别通过内吞作用进入细胞内的病原体,而宿主自身核酸并不能够自发地进入内体^[98];其次,在细胞外环境中存在大量DNA酶和RNA酶,从而能快速降解从死亡细胞或受损细胞释放出的自身核酸,但并不能够降解细菌或病毒的核酸。此外,在病毒感染或微生物入侵时,它们的基因组能够在pDCs的内体中达到激活TLRs所需的浓度,而宿主自身的核酸在没有其他因素参与的情况下很难达到有效激活浓度^[99];最后,病毒或细菌的DNA包含多种未甲基化的CpG基序,能结合并激活TLR9,而宿主自身核酸含有极少的这种基序并被甲基化修饰,因而不能被TLR9识别^[100]。另外,脊椎动物特异的RNA修饰,包括polyA尾、核苷酸甲基化,都与宿主自身RNA的低免疫性有关^[101]。

4.2 pDCs识别自身的DNA/RNA引起自身免疫性疾病

尽管机体进化出多种机制避免对自身核酸的识别,但越来越多的证据表明,在某些情况下自身的核酸仍能被TLRs识别。由此导致的pDCs持续活化和大量I型干扰素的产生是一些自身免疫性疾病发病过程中的重要作用因子,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)和银屑病(psoriasis)。

在SLE病人中,pDCs被自身核酸和针对自身核酸及微小核蛋白(small nuclear ribonucleoprotein, snRNP)的抗体组成的免疫复合物持续激活^[102,103](图3)。很多研究表明,在SLE病人血浆中升高的IFN- α 水平与疾病病程和疾病的标志物,如抗DNA抗体有相关

性^[104,105]。从SLE病人体内分离到的免疫复合物能够通过结合低亲和力的IgG受体(Fc γ RIIA)激活pDCs。HMGB1(high-mobility group box 1),从坏死细胞中释放的DNA结合蛋白,通过作用于TLR9-MyD88信号途径,其中包括多共价受体RAGE^[106](receptor for advanced glycation and end-products)增强pDCs产生I型干扰素的能力。而过多产生的I型干扰素诱导mDCs的异常活化和成熟,并激活自身反应性T细胞^[107]。此外,pDCs产生的IFN- α 与IL-6协同作用,激活B细胞成为自身抗体分泌型的浆细胞,使之表达B细胞存活因子BAFF(B cell-activating factor of the TNF family)^[108,109]。这样会产生一个正向反馈的放大调控环(图3)。在该调控环中,自身反应性B细胞不断产生针对自身核酸的抗体,激活pDCs产生更多的I型干扰素,从而反过来进一步促进B细胞的生存、激活和分化^[110]。

银屑病是最普遍的皮肤疾病之一,其特征是角化细胞的过度增殖和分化^[111]。在银屑病病人中,识别自身DNA/RNA导致pDCs活化同样会引发自身免疫性疾病(图3)。通常pDCs并不存在于健康皮肤组织中,但在银屑病病人皮肤中有pDCs浸润,而pDCs产生的I型干扰素经证明能够引起mDCs、自身反应性T细胞的活化^[112],从而诱导银屑病的发生。研究发现,pDCs能够识别自身DNA与抗菌肽LL37^[113]形成的复合物而产生I型干扰素。由角化细胞和中性粒细胞产生的LL37能够通过 α -螺旋结构结合自身DNA片段,形成聚集的致密结构,不易被核酸酶降解,继而通过脂筏介导的内吞作用转移至pDCs内体中^[114],通过TLR9/MyD88/IRF7信号途径激活持续的I型干扰素的产生(图3)。最近研究发现,在银屑病病人皮肤组织中同样存在自身RNA-LL37复合物,其同样能激活pDCs产生过量的IFN- α ^[115]。

由pDCs识别自身DNA/RNA而激发高水平的I型干扰素可能是造成自身免疫性疾病的一个普遍和未被充分认识的重要因素。在风湿性关节炎、牛皮癣病人的滑液中,pDCs的比例有所增高,说明由趋化因子驱使的pDCs从血液向组织的迁移可能在类似风湿炎症的疾病病理学中起重要调节作用^[116]。干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)是与风湿性关节炎、系统性红斑狼疮相关的一种典型的自身免疫性疾病,其特征是因外分泌腺损伤导致的眼睛、口腔干涩^[117]。在干燥综合征病人血液产生过量的抗核酸自身抗

体, 并且唾液腺中存在过多的 pDCs^[118], 这些表明 pDCs 通过 TLR7 和 TLR9 对自身核酸抗体复合物的识别可能是导致干燥综合征病人的整体炎症反应的一个重要因素.

4.3 pDCs 作为免疫调控的潜在靶标治疗自身免疫性疾病

越来越多的证据表明, 过量 I 型干扰素的产生与自身免疫性疾病存在因果关系. 自身免疫性疾病病人血浆、外周淋巴组织及炎症部位中升高的 I 型干扰素水平和疾病的进程有着相关性. 最近研究表明, I 型干扰素基因及干扰素诱导基因的表达是 SLE 病人外周血细胞的一个重要分子标志^[119,120]. 现阶段在

SLE 人中, 以降低 IFN- α 水平^[121,122]和清除产生自身抗体的 B 细胞^[123]为目的的治疗方案正在进行中, 而早期临床实验表明, 这种治疗手段很有前景. 然而, 结合其他治疗方案, 以 pDCs 作为治疗靶点从而达到调控免疫系统的目的, 将会是很好的选择.

在 SLE 病人中, 使用 BDCA-2 的单克隆抗体能够有效地降低外周血中 IFN- α 的水平^[124], 表明偶联表达在 pDCs 表面的特异分子, 如 BDCA-2^[125], ILT7^[126]等可以作为抑制病人体内持续产生 IFN- α 的重要手段(图 2). 在体内和体外实验中, 用抗体偶联 pDCs 表面受体分子 NKp44^[127]或 Siglec-H^[128], 可以降低 TLR7 和 TLR9 介导的 I 型干扰素的产生(图 2), 因为它们能够通过含有基于免疫受体的酪氨酸活化

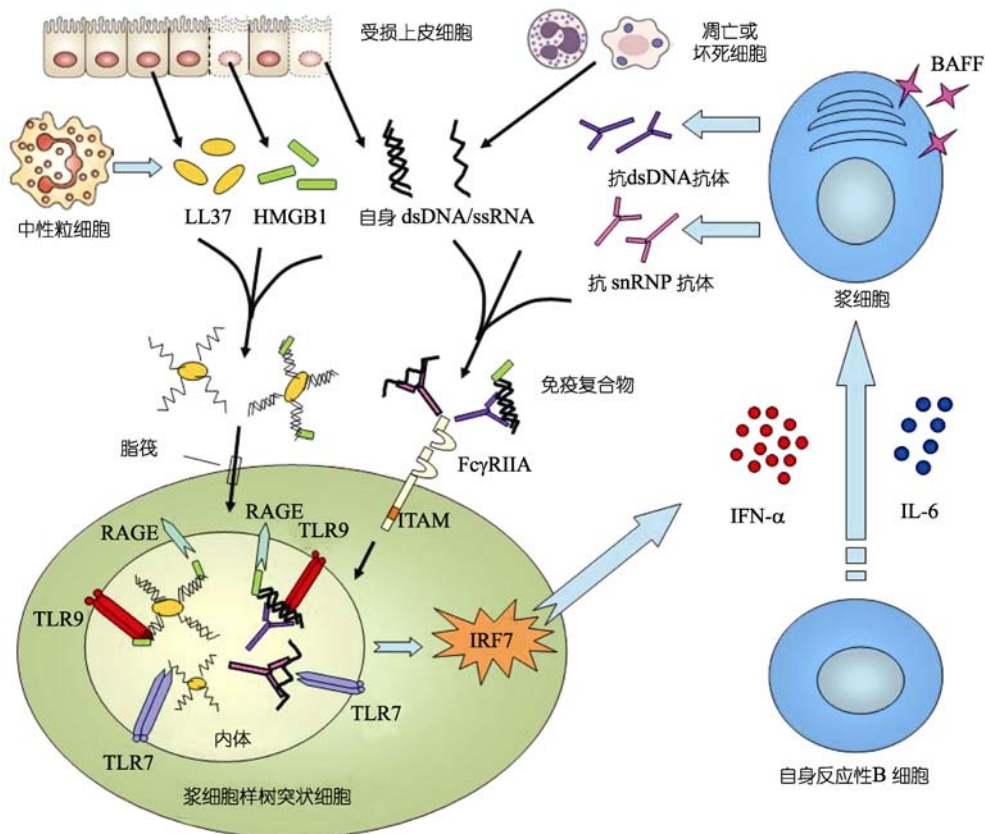


图 3 pDCs 识别自身 DNA 和 RNA 的模型

抗菌肽 LL37 结合从死亡细胞中释放的自身 DNA 和 RNA 形成聚集的致密结构而不受胞外核酸酶的降解. 来源于死亡细胞的 HMGB1 结合聚集的自身 DNA-LL37 复合物或双链 DNA-自身抗体免疫复合物, 通过与 RAGE 相互作用而促进对 TLR9 的活化. 在系统性红斑狼疮 (SLE) 病人中, pDCs 过量表达的 IFN- α 和 IL-6 激活自身反应性 B 细胞分化成浆细胞, 并表达存活因子 BAFF, 分泌更多的自身抗体进一步活化 pDCs, 从而形成正向反馈环加速 SLE 病人的疾病进程

基序(immunoreceptor-based tyrosine activation motif, ITAM)结构域的接头蛋白 DAP12 来传递信号. IgE 和 IgG 可以分别通过结合 FcεRIγ^[129]和 FcγRIIA^[130]来降低 pDCs 产生的 I 型干扰素水平, 提示可以利用 ITAM 介导的信号途径来调节 pDCs 的功能. 事实上, pDCs 能够利用强大的 ITAM 介导的、BCR 样的信号转导途径来有效地对抗占主导地位的 TLR 信号转导途径, 从而起到调节 pDCs 功能的作用^[131,132]. 同样, TLR 下游的信号分子, 如 MyD88, TRAF6, IRAK-1, IRAK-4 和 IRF-7(图 2)也能够作为治疗中的靶点分子.

另外, 还有其他旨在减少自身 DNA/RNA 免疫复合物和自身抗体的治疗方法, 如在治疗 SLE 时使用 DNA/RNA 酶. 从 20 世纪 50 年代开始, 科研人员就已经开始尝试将 DNase I 应用于 SLE 的治疗中^[133]. 然而并没有明显的治疗效果, 部分原因是由于包含 RNA 的免疫复合物仍然存在; 另外由 DNase I 引起的 Fas 蛋白表达上调从而使更多凋亡细胞释放自身的 DNA/RNA, 一定程度上造成了 DNase I 治疗的低效性^[134]. 自身免疫复合物对 pDCs 的抗原性作用, 还可以通过使用 FcγRIIA 的特异抗体或 TLR 的拮抗剂来阻断. 在小鼠模型中, 免疫调节序列 IRS954, 一种对 TLR7 和 TLR9 同时具有拮抗活性的双功能拮抗剂, 能够抑制 pDCs 产生 I 型干扰素, 并减轻小鼠的狼疮症状^[135,136]. 这也表明有效的免疫调节序列可以作为人类自身免疫性疾病的一种新颖的治疗手段.

5 结论与展望

从骨髓造血干细胞中产生后, pDCs 被持续地释放到外周血液中. 这些细胞呈现浆细胞样, 特异性地高表达 TLR7 和 TLR9, 是病毒感染免疫反应过程中 I 型干扰素的主要产生细胞. pDCs 产生的 I 型干扰素不仅能够直接抑制病毒复制, 还能够促进 NK 细胞、B 细胞、T 细胞和 mDCs 的活化. 在病毒感染后期, pDCs 分化成特异的成熟树突状细胞, 调节 T 细胞的功能, 从而成为连接先天性免疫和获得性免疫的桥梁. 通过 TLR 信号转导途径识别自身核酸而导致 pDCs 被持续活化而产生过量的 I 型干扰素在自身免疫性疾病的发生发展过程中起着重要的作用.

尽管近年来的研究大大加深了人们对 pDCs 在抗病毒免疫反应和自身免疫性疾病中发挥作用的认知, 但仍有很多问题值得进一步探讨. pDCs 发育的特异性、详细的分子机制是什么? 在病毒感染过程中, TLR7 和 TLR9 依赖的途径是否和参与核酸识别的非 TLR 途径, 如 RIG-I/MDA^[137]、细胞质 DNA 感受体 DAI^[138]协同作用? pDCs 识别由宿主自身核酸与宿主因子 HMGB1、自身抗体和 LL37 偶联的复合物而导致其不正常活化并产生大量 I 型干扰素, 这与广泛的自身免疫性疾病和炎症性疾病有关. 然而, 是否有其他的宿主因子也参与了打破对自身核酸的耐受过程? 如何利用 pDCs 的生物学功能来研发针对病毒感染性疾病和自身免疫性疾病的安全而有效的免疫治疗方法? 这些问题都有待进一步探讨.

参考文献

- 1 Banachereau J, Steinman R M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 1998, 392: 245—252
- 2 Shortman K, Liu Y J. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2: 151—161
- 3 Siegal F P, Kadowaki N, Shodell M, et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science*, 1999, 284: 1835—1837
- 4 Liu Y J. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 275—306
- 5 Finke D, Eloranta M L, Ronnblom L. Endogenous type I interferon inducers in autoimmune diseases. *Autoimmunity*, 2009, 42: 349—352
- 6 Ronnblom L, Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells. *Lupus*, 2008, 17: 394—399
- 7 Gilliet M, Cao W, Liu Y J. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 594—606
- 8 Charles J, Chaperot L, Salameire D, et al. Plasmacytoid dendritic cells and dermatological disorders: focus on their role in autoimmunity and cancer. *Eur J Dermatol*, 2010, 20: 16—23
- 9 Lennert K, Remmele W. Karyometric research on lymph node cells in man I. Germinalblasts, lymphoblasts & lymphocytes. *Acta Haematol*, 1958, 19: 99—113

- 10 Feller A C, Lennert K, Stein H, et al. Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis: report of three instructive cases. *Histopathology*, 1983, 7: 825—839
- 11 Facchetti F, Vermi W, Mason D, et al. The plasmacytoid monocyte/interferon producing cells. *Virchows Arch*, 2003, 443: 703—717
- 12 Facchetti F, de Wolf-Peeters C, Mason D Y, et al. Plasmacytoid T cells: immunohistochemical evidence for their monocyte/macrophage origin. *Am J Pathol*, 1988, 133: 15—21
- 13 Grouard G, Rissoan M C, Filgueira L, et al. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *J Exp Med*, 1997, 185: 1101—1111
- 14 Trinchieri G, Santoli D. Anti-viral activity induced by culturing lymphocytes with tumor-derived or virus-transformed cells: enhancement of human natural killer cell activity by interferon and antagonistic inhibition of susceptibility of target cells to lysis. *J Exp Med*, 1978, 147: 1314—1333
- 15 Ronnblom L, Ramstedt U, Alm G V. Properties of human natural interferon-producing cells stimulated by tumor cell lines. *Eur J Immunol*, 1983, 13: 471—476
- 16 Perussia B, Fanning V, Trinchieri G. A leukocyte subset bearing HLA-DR antigens is responsible for *in vitro* alpha interferon production in response to viruses. *Nat Immun Cell Growth Regul*, 1985, 4: 120—137
- 17 Abb J, Abb H, Deinhardt F. Phenotype of human alpha-interferon producing leucocytes identified by monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol*, 1983, 52: 179—184
- 18 Dzionek A, Fuchs A, Schmidt P, et al. 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
- 19 D'Amico A, Wu L. The early progenitors of mouse dendritic cells and plasmacytoid predendritic cells are within the bone marrow hemopoietic precursors expressing Flt3. *J Exp Med*, 2003, 198: 293—303
- 20 Shigematsu H, Reizis B, Iwasaki H, et al. Plasmacytoid dendritic cells activate lymphoid-specific genetic programs irrespective of their cellular origin. *Immunity*, 2004, 21: 43—53
- 21 Wang Y H, Liu Y J. Mysterious origin of plasmacytoid dendritic cell precursors. *Immunity*, 2004, 21: 1—2
- 22 Blom B, Ho S, Antonenko S, et al. Generation of interferon alpha-producing predendritic cell (Pre-DC)2 from human CD34(+) hematopoietic stem cells. *J Exp Med*, 2000, 192: 1785—1796
- 23 Brawand P, Fitzpatrick D R, Greenfield B W, et al. Murine plasmacytoid pre-dendritic cells generated from Flt3 ligand-supplemented bone marrow cultures are immature APCs. *J Immunol*, 2002, 169: 6711—6719
- 24 Chen W, Antonenko S, Sederstrom J M, et al. Thrombopoietin cooperates with FLT3-ligand in the generation of plasmacytoid dendritic cell precursors from human hematopoietic progenitors. *Blood*, 2004, 103: 2547—2553
- 25 Gilliet M, Boonstra A, Paturel C, et al. The development of murine plasmacytoid dendritic cell precursors is differentially regulated by FLT3-ligand and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med*, 2002, 195: 953—958
- 26 Schotte R, Nagasawa M, Weijer K, et al. The ETS transcription factor Spi-B is required for human plasmacytoid dendritic cell development. *J Exp Med*, 2004, 200: 1503—1509
- 27 Esashi E, Liu Y J. E-box protein E2-2 is a crucial regulator of plasmacytoid DC development. *Eur J Immunol*, 2008, 38: 2386—2388
- 28 Nagasawa M, Schmidlin H, Hazekamp M G, et al. Development of human plasmacytoid dendritic cells depends on the combined action of the basic helix-loop-helix factor E2-2 and the Ets factor Spi-B. *Eur J Immunol*, 2008, 38: 2389—2400
- 29 Arpinati M, Green C L, Heimfeld S, et al. Granulocyte-colony stimulating factor mobilizes T helper 2-inducing dendritic cells. *Blood*, 2000, 95: 2484—2490
- 30 Pulendran B, Banchereau J, Burkeholder S, et al. Flt3-ligand and granulocyte colony-stimulating factor mobilize distinct human dendritic cell subsets *in vivo*. *J Immunol*, 2000, 165: 566—572
- 31 Penna G, Vulcano M, Sozzani S, et al. Differential migration behavior and chemokine production by myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Hum Immunol*, 2002, 63: 1164—1171
- 32 Yoneyama H, Matsuno K, Zhang Y, et al. Evidence for recruitment of plasmacytoid dendritic cell precursors to inflamed lymph nodes through high endothelial venules. *Int Immunol*, 2004, 16: 915—928
- 33 O'Keeffe M, Hochrein H, Vremec D, et al. Mouse plasmacytoid cells: long-lived cells, heterogeneous in surface phenotype and function, that differentiate into CD8(+) dendritic cells only after microbial stimulus. *J Exp Med*, 2002, 196: 1307—1319
- 34 Ito T, Kanzler H, Duramad O, et al. Specialization, kinetics, and repertoire of type 1 interferon responses by human plasmacytoid predendritic cells. *Blood*, 2006, 107: 2423—2431
- 35 Asselin-Paturel C, Boonstra A, Dalod M, et al. Mouse type I IFN-producing cells are immature APCs with plasmacytoid morphology. *Nat*

- Immunol, 2001, 2: 1144—1150
- 36 Barchet W, Cella M, Odermatt B, et al. Virus-induced interferon alpha production by a dendritic cell subset in the absence of feedback signaling *in vivo*. J Exp Med, 2002, 195: 507—516
- 37 Dalod M, Salazar-Mather T P, Malmgaard L, et al. Interferon alpha/beta and interleukin 12 responses to viral infections: pathways regulating dendritic cell cytokine expression *in vivo*. J Exp Med, 2002, 195: 517—528
- 38 Aderem A, Ulevitch R J. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. Nature, 2000, 406: 782—787
- 39 Janeway C A Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol, 2002, 20: 197—216
- 40 Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. Annu Rev Immunol, 2003, 21: 335—376
- 41 Kadowaki N, Ho S, Antonenko S, et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. J Exp Med, 2001, 194: 863—869
- 42 Jarrossay D, Napolitani G, Colonna M, et al. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells. Eur J Immunol, 2001, 31: 3388—3393
- 43 Diebold S S, Kaisho T, Hemmi H, et al. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. Science, 2004, 303: 1529—1531
- 44 Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. Science, 2004, 303: 1526—1529
- 45 Lund J M, Alexopoulou L, Sato A, et al. Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 5598—5603
- 46 Krug A, French A R, Barchet W, et al. TLR9-dependent recognition of MCMV by IPC and DC generates coordinated cytokine responses that activate antiviral NK cell function. Immunity, 2004, 21: 107—119
- 47 Lund J, Sato A, Akira S, et al. Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. J Exp Med, 2003, 198: 513—520
- 48 Tabeta K, Georgel P, Janssen E, et al. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 3516—3521
- 49 Gohda J, Matsumura T, Inoue J. Cutting edge: TNFR-associated factor (TRAF) 6 is essential for MyD88-dependent pathway but not toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor-inducing IFN-beta (TRIF)-dependent pathway in TLR signaling. J Immunol, 2004, 173: 2913—2917
- 50 Hacker H, Redecke V, Blagojev B, et al. Specificity in Toll-like receptor signalling through distinct effector functions of TRAF3 and TRAF6. Nature, 2006, 439: 204—207
- 51 Kawai T, Sato S, Ishii K J, et al. Interferon-alpha induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6. Nat Immunol, 2004, 5: 1061—1068
- 52 Kim T W, Staschke K, Bulek K, et al. A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity. J Exp Med, 2007, 204: 1025—1036
- 53 Suzuki N, Suzuki S, Yeh W C. IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity. Trends Immunol, 2002, 23: 503—506
- 54 Yang K, Puel A, Zhang S, et al. Human TLR-7-, -8-, and -9-mediated induction of IFN-alpha/beta and -lambda is IRAK-4 dependent and redundant for protective immunity to viruses. Immunity, 2005, 23: 465—478
- 55 Doyle S L, Jefferies C A, Feighery C, et al. Signaling by Toll-like receptors 8 and 9 requires Bruton's tyrosine kinase. J Biol Chem, 2007, 282: 36953—36960
- 56 Coccia E M, Severa M, Giacomini E, et al. Viral infection and Toll-like receptor agonists induce a differential expression of type I and lambda interferons in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. Eur J Immunol, 2004, 34: 796—805
- 57 Izaguirre A, Barnes B J, Amrute S, et al. Comparative analysis of IRF and IFN-alpha expression in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. J Leukoc Biol, 2003, 74: 1125—1138
- 58 Kerkmann M, Rothenfusser S, Hornung V, et al. Activation with CpG-A and CpG-B oligonucleotides reveals two distinct regulatory pathways of type I IFN synthesis in human plasmacytoid dendritic cells. J Immunol, 2003, 170: 4465—4474
- 59 Honda K, Ohba Y, Yanai H, et al. Spatiotemporal regulation of MyD88-IRF-7 signalling for robust type-I interferon induction. Nature, 2005, 434: 1035—1040
- 60 Yanai H, Chen H M, Inuzuka T, et al. Role of IFN regulatory factor 5 transcription factor in antiviral immunity and tumor suppression. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 3402—3407
- 61 Yasuda K, Richez C, Maciaszek J W, et al. Murine dendritic cell type I IFN production induced by human IgG-RNA immune complexes is

- IFN regulatory factor (IRF)5 and IRF7 dependent and is required for IL-6 production. *J Immunol*, 2007, 178: 6876—6885
- 62 Tsujimura H, Tamura T, Ozato K. Cutting edge: IFN consensus sequence binding protein/IFN regulatory factor 8 drives the development of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*, 2003, 170: 1131—1135
- 63 Brinkmann M M, Spooner E, Hoebe K, et al. The interaction between the ER membrane protein UNC93B and TLR3, 7, and 9 is crucial for TLR signaling. *J Cell Biol*, 2007, 177: 265—275
- 64 Yang Y, Liu B, Dai J, et al. Heat shock protein gp96 is a master chaperone for toll-like receptors and is important in the innate function of macrophages. *Immunity*, 2007, 26: 215—226
- 65 Ito T, Amakawa R, Inaba M, et al. Differential regulation of human blood dendritic cell subsets by IFNs. *J Immunol*, 2001, 166: 2961—2969
- 66 Fonteneau J F, Larsson M, Beignon A S, et al. Human immunodeficiency virus type 1 activates plasmacytoid dendritic cells and concomitantly induces the bystander maturation of myeloid dendritic cells. *J Virol*, 2004, 78: 5223—5232
- 67 Jegu G, Palucka A K, Blanck J P, et al. Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6. *Immunity*, 2003, 19: 225—234
- 68 Bandyopadhyay S, Perussia B, Trinchieri G, et al. Requirement for HLA-DR⁺ accessory cells in natural killing of cytomegalovirus-infected fibroblasts. *J Exp Med*, 1986, 164: 180—195
- 69 Oh S H, Bandyopadhyay S, Miller D S, et al. Cooperation between CD16(Leu-11b)⁺ NK cells and HLA-DR⁺ cells in natural killing of herpesvirus-infected fibroblasts. *J Immunol*, 1987, 139: 2799—2802
- 70 Hanabuchi S, Watanabe N, Wang Y H, et al. Human plasmacytoid predendritic cells activate NK cells through glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-ligand (GITRL). *Blood*, 2006, 107: 3617—3623
- 71 Hibbert L, Pflanz S, De Waal Malefyt R, et al. IL-27 and IFN- α signal via Stat1 and Stat3 and induce T-Bet and IL-12R β 2 in naive T cells. *J Interferon Cytokine Res*, 2003, 23: 513—522
- 72 Kolumam G A, Thomas S, Thompson L J, et al. Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection. *J Exp Med*, 2005, 202: 637—650
- 73 Le Bon A, Etchart N, Rossmann C, et al. Cross-priming of CD8⁺ T cells stimulated by virus-induced type I interferon. *Nat Immunol*, 2003, 4: 1009—1015
- 74 Kadowaki N, Antonenko S, Lau J Y, et al. Natural interferon α/β -producing cells link innate and adaptive immunity. *J Exp Med*, 2000, 192: 219—226
- 75 Rissoan M C, Soumelis V, Kadowaki N, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science*, 1999, 283: 1183—1186
- 76 Ito T, Yang M, Wang Y H, et al. Plasmacytoid dendritic cells prime IL-10-producing T regulatory cells by inducible costimulator ligand. *J Exp Med*, 2007, 204: 105—115
- 77 Penna G, Sozzani S, Adorini L. Cutting edge: selective usage of chemokine receptors by plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*, 2001, 167: 1862—1866
- 78 Chehimi J, Campbell D E, Azzoni L, et al. Persistent decreases in blood plasmacytoid dendritic cell number and function despite effective highly active antiretroviral therapy and increased blood myeloid dendritic cells in HIV-infected individuals. *J Immunol*, 2002, 168: 4796—4801
- 79 Feldman S, Stein D, Amrute S, et al. Decreased interferon- α production in HIV-infected patients correlates with numerical and functional deficiencies in circulating type 2 dendritic cell precursors. *Clin Immunol*, 2001, 101: 201—210
- 80 Pacanowski J, Kahi S, Baillet M, et al. Reduced blood CD123⁺ (lymphoid) and CD11c⁺ (myeloid) dendritic cell numbers in primary HIV-1 infection. *Blood*, 2001, 98: 3016—3021
- 81 Soumelis V, Scott I, Gheyas F, et al. Depletion of circulating natural type 1 interferon-producing cells in HIV-infected AIDS patients. *Blood*, 2001, 98: 906—912
- 82 Hardy A W, Graham D R, Shearer G M, et al. HIV turns plasmacytoid dendritic cells (pDC) into TRAIL-expressing killer pDC and down-regulates HIV coreceptors by Toll-like receptor 7-induced IFN- α . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 17453—17458
- 83 Bosinger S E, Li Q, Gordon S N, et al. Global genomic analysis reveals rapid control of a robust innate response in SIV-infected sooty mangabeys. *J Clin Invest*, 2009, 119: 3556—3572
- 84 Jacquelin B, Mayau V, Targat B, et al. Nonpathogenic SIV infection of African green monkeys induces a strong but rapidly controlled type I IFN response. *J Clin Invest*, 2009, 119: 3544—3555
- 85 Mandl J N, Barry A P, Vanderford T H, et al. Divergent TLR7 and TLR9 signaling and type I interferon production distinguish pathogenic and nonpathogenic AIDS virus infections. *Nat Med*, 2008, 14: 1077—1087

- 86 Manches O, Bhardwaj N. Resolution of immune activation defines nonpathogenic SIV infection. *J Clin Invest*, 2009, 119: 3512—3515
- 87 O'Connell K, Siliciano R F. Immune alteration fends off AIDS. *Nat Med*, 2008, 14: 1016—1018
- 88 Duan X Z, Wang M, Li H W, et al. Decreased frequency and function of circulating plasmacytoid dendritic cells (pDC) in hepatitis B virus infected humans. *J Clin Immunol*, 2004, 24: 637—646
- 89 Duan X Z, Zhuang H, Wang M, et al. Decreased numbers and impaired function of circulating dendritic cell subsets in patients with chronic hepatitis B infection (R2). *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20: 234—242
- 90 van der Molen R G, Sprengers D, Binda R S, et al. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2004, 40: 738—746
- 91 Zhang Z, Zhang H, Chen D, et al. Response to interferon-alpha treatment correlates with recovery of blood plasmacytoid dendritic cells in children with chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2007, 47: 751—759
- 92 Untergasser A, Zedler U, Langenkamp A, et al. Dendritic cells take up viral antigens but do not support the early steps of hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2006, 43: 539—547
- 93 Chutinimitkul S, Bhattacharjya P, Srisuratanon S, et al. H5N1 influenza A virus and infected human plasma. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12: 1041—1043
- 94 Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsiriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11: 1036—1041
- 95 Sandbulte M R, Boon A C, Webby R J, et al. Analysis of cytokine secretion from human plasmacytoid dendritic cells infected with H5N1 or low-pathogenicity influenza viruses. *Virology*, 2008, 381: 22—28
- 96 Thitithanyanont A, Engering A, Ekchariyawat P, et al. High susceptibility of human dendritic cells to avian influenza H5N1 virus infection and protection by IFN-alpha and TLR ligands. *J Immunol*, 2007, 179: 5220—5227
- 97 Osterlund P, Pirhonen J, Ikonen N, et al. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J Virol*, 2010, 84: 1414—1422
- 98 Yasuda K, Yu P, Kirschning C J, et al. Endosomal translocation of vertebrate DNA activates dendritic cells via TLR9-dependent and -independent pathways. *J Immunol*, 2005, 174: 6129—6136
- 99 Barton G M, Kagan J C, Medzhitov R. Intracellular localization of Toll-like receptor 9 prevents recognition of self DNA but facilitates access to viral DNA. *Nat Immunol*, 2005, 7: 49—56
- 100 Stacey K J, Young G R, Clark F, et al. The molecular basis for the lack of immunostimulatory activity of vertebrate DNA. *J Immunol*, 2003, 170: 3614—3620
- 101 Kariko K, Buckstein M, Ni H, et al. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 2005, 23: 165—175
- 102 Barrat F J, Meeker T, Gregorio J, et al. Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*, 2005, 202: 1131—1139
- 103 Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6: 823—835
- 104 Bengtsson A A, Sturfelt G, Truedsson L, et al. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus*, 2000, 9: 664—671
- 105 Ronnblom L, Alm G V. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon system. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5: 68—75
- 106 Tian J, Avalos A M, Mao S Y, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol*, 2007, 8: 487—496
- 107 Blanco P, Palucka A K, Gill M, et al. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*, 2001, 294: 1540—1543
- 108 Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 1134—1144
- 109 Ittah M, Miceli-Richard C, Eric G J, et al. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8: R51
- 110 Barrat F J, Coffman R L. Development of TLR inhibitors for the treatment of autoimmune diseases. *Immunol Rev*, 2008, 223: 271—283
- 111 Lowes M A, Bowcock A M, Krueger J G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 2007, 445: 866—873
- 112 Nestle F O, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*, 2005, 202: 135—143
- 113 Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*, 2007,

449: 564—569

- 114 Sandgren S, Wittrup A, Cheng F, et al. The human antimicrobial peptide LL-37 transfers extracellular DNA plasmid to the nuclear compartment of mammalian cells via lipid rafts and proteoglycan-dependent endocytosis. *J Biol Chem*, 2004, 279: 17951—17956
- 115 Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med*, 2009, 206: 1983—1994
- 116 Lande R, Giacomini E, Serafini B, et al. Characterization and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in synovial fluid and tissue of patients with chronic inflammatory arthritis. *J Immunol*, 2004, 173: 2815—2824
- 117 Kruska P, O'Brian R J. Diagnosis and management of Sjogren syndrome. *Am Fam Physician*, 2009, 79: 465—470
- 118 Gottenberg J E, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 2770—2775
- 119 Bennett L, Palucka A K, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*, 2003, 197: 711—723
- 120 Baechler E C, Batliwalla F M, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 2610—2615
- 121 Wallace D J, Petri M, Olsen N, et al. MEDI-545, an anti-interferon alpha monoclonal antibody, shows evidence of clinical activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatoid*, 2007: S526—S527
- 122 Zagury D, Le Buanec H, Mathian A, et al. IFNalpha kinoid vaccine-induced neutralizing antibodies prevent clinical manifestations in a lupus flare murine model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 5294—5299
- 123 Eisenberg R, Albert D. B-cell targeted therapies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2: 20—27
- 124 Blomberg S, Eloranta M L, Magnusson M, et al. Expression of the markers BDCA-2 and BDCA-4 and production of interferon-alpha by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 2524—2532
- 125 Dzionek A, Sohma Y, Nagafune J, et al. BDCA-2, a novel plasmacytoid dendritic cell-specific type II C-type lectin, mediates antigen capture and is a potent inhibitor of interferon alpha/beta induction. *J Exp Med*, 2001, 194: 1823—1834
- 126 Cao W, Rosen D B, Ito T, et al. Plasmacytoid dendritic cell-specific receptor ILT7-Fc epsilonRI gamma inhibits Toll-like receptor-induced interferon production. *J Exp Med*, 2006, 203: 1399—1405
- 127 Fuchs A, Cella M, Kondo T, et al. Paradoxical inhibition of human natural interferon-producing cells by the activating receptor NKp44. *Blood*, 2005, 106: 2076—2082
- 128 Blasius A L, Cella M, Maldonado J, et al. Siglec-H is an IPC-specific receptor that modulates type I IFN secretion through DAP12. *Blood*, 2006, 107: 2474—2476
- 129 Schroeder J T, Bieneman A P, Xiao H, et al. TLR9- and Fc epsilonRI-mediated responses oppose one another in plasmacytoid dendritic cells by down-regulating receptor expression. *J Immunol*, 2005, 175: 5724—5731
- 130 Bave U, Magnusson M, Eloranta M L, et al. Fc gamma RIIa is expressed on natural IFN-alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is required for the IFN-alpha production induced by apoptotic cells combined with lupus IgG. *J Immunol*, 2003, 171: 3296—3302
- 131 Cao W, Zhang L, Rosen D B, et al. BDCA2/Fc epsilonRI gamma complex signals through a novel BCR-like pathway in human plasmacytoid dendritic cells. *PLoS Biol*, 2007, 5: e248
- 132 Rock J, Schneider E, Grun J R, et al. CD303 (BDCA-2) signals in plasmacytoid dendritic cells via a BCR-like signalosome involving Syk, Slp65 and PLCgamma2. *Eur J Immunol*, 2007, 37: 3564—3575
- 133 Martinez Valle F, Balada E, Ordi-Ros J, et al. DNase I and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 2008, 7: 359—363
- 134 Tinazzi E, Puccetti A, Gerli R, et al. Serum DNase I, soluble Fas/FasL levels and cell surface Fas expression in patients with SLE: a possible explanation for the lack of efficacy of hrDNase I treatment. *Int Immunol*, 2009, 21: 237—243
- 135 Barrat F J, Meeker T, Chan J H, et al. Treatment of lupus-prone mice with a dual inhibitor of TLR7 and TLR9 leads to reduction of autoantibody production and amelioration of disease symptoms. *Eur J Immunol*, 2007, 37: 3582—3586
- 136 Pawar R D, Ramanjaneyulu A, Kulkarni O P, et al. Inhibition of Toll-like receptor-7 (TLR-7) or TLR-7 plus TLR-9 attenuates glomerulonephritis and lung injury in experimental lupus. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 1721—1731
- 137 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, 124: 783—801
- 138 Takaoka A, Wang Z, Choi M K, et al. DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. *Nature*, 2007, 448: 501—505