

DOI: 10.3724/cbls.2026081

CSTR: 32203.14.cbls.2026081

文章编号: 1004-0374(2026)04-0736-17



王闻雅, 北京清华长庚医院医学研究中心副研究员, 主要从事肿瘤免疫治疗、细胞与基因治疗监管科学及精准治疗监管政策研究。任中国国际科技促进会国际科技产业创新工作委员会副主任委员; 中国药品监管研究会药品研制监管研究专业委员会委员、细胞与基因治疗产品监管研究专业委员会委员; 中国医药生物技术协会临床研究专业委员会委员。主持国家重点研发计划、国家自然科学基金等课题, 作为骨干参与“十四五”“863”“973”等国家级项目十余项, 参与一类生物制品研发及 I 期临床试验。主导 PD-1、口服丙肝药等注册策略, 推动国内首批上市; 牵头起草多项药品监管法规, 开展细胞与基因治疗、药械组合产品监管研究。获中国发明专利 3 项, 发表国内外学术论文十余篇。

耐受性树突状细胞在多发性硬化治疗中的作用: 从机制到临床转化

杜利¹, 刘方方², 王闻雅^{1*}

(1 清华大学北京清华长庚医院临床药械试验中心, 北京 102218; 2 吉林市中心医院神经内科, 吉林 132011)

摘要: 多发性硬化(MS)是一种以中枢神经系统脱髓鞘为特征的慢性自身免疫性疾病, 其核心病理机制为自身反应性T细胞穿越血脑屏障, 攻击髓鞘抗原并引发持续性炎症反应。树突状细胞(DCs)作为最专业的抗原提呈细胞, 在启动、维持和调控自身免疫反应中发挥关键作用。传统DCs活化后可促进辅助性T细胞1型(Th1)/Th17细胞介导的炎症反应, 从而参与MS的发生与进展。近年来, 耐受性树突状细胞(tolDCs)因其能够诱导抗原特异性免疫耐受、抑制自身反应性淋巴细胞活化、促进调节性T细胞生成等特征, 成为MS治疗研究的新兴方向。本文系统综述tolDCs的生物学特征、诱导策略及分子机制, 重点总结其在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型及临床研究中的应用进展, 进一步分析tolDCs在抗原特异性免疫耐受中的关键作用及其临床转化面临的挑战, 并探讨其向精准免疫治疗策略发展的潜在方向。

关键词: 多发性硬化; 耐受性树突状细胞; 免疫耐受; 调节性T细胞; 细胞治疗

中图分类号: Q813; R593.2 **文献标识码:** A

The role of tolerogenic dendritic cells in the treatment of multiple sclerosis: From mechanism to clinical translation

DU Li¹, LIU Fang-Fang², WANG Wen-Ya^{1*}

(1 Clinical Trial Center for Drugs and Medical Devices, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 2 Department of Neurology, Jilin Central General Hospital, Jilin 132011, China)

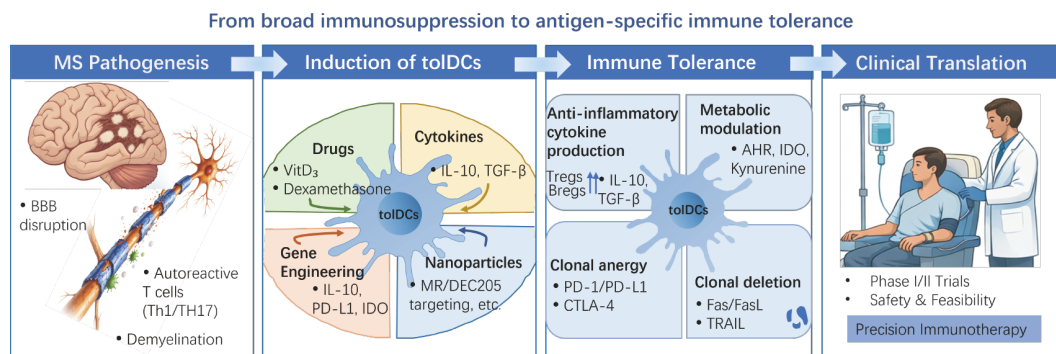
Abstract: Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disorder characterized by inflammatory demyelination and neurodegeneration within the central nervous system. Its pathogenesis is primarily driven by autoreactive T cells that infiltrate

收稿日期: 2025-10-27; 修回日期: 2026-04-21

基金项目: 国家重点研发计划项目(2024YFC3607500)

*通信作者: E-mail: wuya03378@btch.edu.cn

the blood-brain barrier and initiate immune-mediated damage against myelin antigens. Although current disease-modifying therapy can delay disease progression, they largely rely on non-specific immunosuppression and are associated with increased risks of infection and malignancy, while failing to achieve durable immune tolerance or functional cure. Therefore, the development of antigen-specific immunotherapies capable of restoring immune homeostasis has become a critical unmet need. Tolerogenic dendritic cells (tolDCs) have emerged as a promising strategy for inducing antigen-specific immune tolerance in MS. As key regulators bridging innate and adaptive immunity, dendritic cells exhibit functional plasticity, enabling them to either promote inflammatory responses or induce immune tolerance depending on environmental cues. tolDCs are characterized by low expression of co-stimulatory molecules, high expression of inhibitory receptors, and enhanced secretion of anti-inflammatory cytokines such as interleukin-10 and transforming growth factor- β . These cells suppress autoreactive T cell activation, promote regulatory T cells and regulatory B cells differentiation, and reshape immune responses toward a tolerogenic state. This review systematically summarizes the biological features, induction strategies, and molecular mechanisms underlying tolDC-mediated immune tolerance. We highlight multi-layered regulatory pathways, including immunosuppressive signaling (e.g., programmed death-1/programmed death ligand-1 and cytotoxic T lymphocyte antigen-4), metabolic reprogramming, transcriptional and epigenetic networks, and apoptosis-mediated deletion of pathogenic T cells. In addition, we provide an overview of current approaches for generating tolDCs, including pharmacological modulation, cytokine conditioning, genetic engineering, and *in vivo* targeting strategies using nanoparticles or receptor-specific delivery systems. Evidence from experimental autoimmune encephalomyelitis models and early-phase clinical trials demonstrates that tolDC-based therapies are safe, feasible, and capable of inducing antigen-specific immune regulation. Despite these advances, several challenges remain for clinical translation, including the heterogeneity and stability of tolDCs, lack of standardized manufacturing protocols, patient-specific antigen selection, and the need for robust immune monitoring biomarkers. Future directions should focus on integrating multi-omics technologies, precision antigen identification, and bioengineering approaches to enhance the specificity, stability, and scalability of tolDC-based therapies. Ultimately, tolDCs represent a transformative platform shifting from broad immunosuppression toward precise immune reprogramming, offering new therapeutic opportunities for MS and other autoimmune diseases.



(Note: Some elements were AI-generated)

Key words: multiple sclerosis; tolerogenic dendritic cells; immune tolerance; regulatory T cells; cell therapy

多发性硬化(MS)是一种以中枢神经系统(CNS)脱髓鞘、神经炎症和神经退行性病变为主要特征的慢性自身免疫性疾病^[1],其发病机制复杂,涉及遗传、环境及免疫等多重因素^[2]。核心病理过程在于髓鞘相关自身抗原(如髓鞘少突胶质蛋白(MOG)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、蛋白脂质蛋白(PLP))被错误识别,引发自身反应性T细胞跨越血脑屏障(BBB)攻击神经髓鞘,造成神经传导障碍与不可逆损伤。

全球有数百万人受MS影响,且患病率呈持续增长趋势^[2]。目前虽有多种疾病修正治疗(DMT)可延缓病程,然而,这些药物通常需要长期使用,更重要的是,大多数DMT主要通过非特异性抑制免疫系

统活性发挥疗效,试图阻断潜在的致病性自身免疫反应,因此可能增加继发感染及肿瘤等风险^[2,3],且难以实现免疫重建或“功能性治愈”^[4]。其中,免疫重建通常指在治疗干预后恢复免疫稳态,并重塑免疫细胞组成与功能平衡,使免疫系统重新建立耐受与防御的动态稳定状态;而功能性治愈则是指在不依赖持续免疫抑制治疗的情况下,实现疾病长期缓解且无临床或影像学活动。因此,开发能重建免疫耐受并同时保留正常免疫防御功能的新型治疗策略,已成为当前MS研究的重要方向。

树突状细胞(DCs)是连接先天免疫与适应性免疫的重要枢纽,在抗原呈递和免疫耐受诱导中发挥核心作用^[5]。DCs通过限制性表达主要组织相容性

复合体(MHC)-II类分子来呈现自身抗原,这一过程最近被证明有助于维持CNS的免疫耐受^[6]。相反,在由自身免疫、感染和损伤引起的神经炎症背景下,这些位于神经系统交界处的DCs会监测来自CNS的抗原,并能够迁移到颈部淋巴结以启动调节性或效应性T细胞反应^[7]。

近年来研究表明,DCs在MS发病过程中具有双重调控作用:既可促进自身反应性T细胞活化并加剧神经炎症,也可通过诱导免疫耐受抑制自身免疫反应,因此成为MS治疗的重要靶点。此外,现有DMT药物可调控DCs表型与功能^[3,5],进一步凸显了DCs在MS免疫干预中的潜在价值。本文将综述耐受性DCs(tolDCs)的生物学特性、诱导方法及其在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型(MS动物模型)和临床转化中的应用进展。

1 tolDCs的生物学特征

1.1 DCs的分类与基本功能

DCs是最强效的抗原提呈细胞。根据细胞起源与表型特征,DCs可分为常规DCs(cDCs)、浆细胞样DCs(pDCs)和单核细胞衍生DCs(moDCs)^[7]。cDCs进一步细分为不断发展的多个亚群,包括cDC1、cDC2和DC3;其中,cDC2又可细分为cDC2A和cDC2B^[5]。在功能上,DCs分为成熟型(mDCs)和未成熟型(iDCs)。iDCs具强抗原摄取能力但共刺激分子(CD40、CD80/86)和MHC-II表达低,易诱导T细胞无反应性;mDCs则在促炎刺激下上调共刺激分子与细胞因子,促进T细胞活化。此外,一类处于“半成熟”状态的DCs(semi-mDCs),作为tolDCs的一个重要功能状态,在缺乏促炎因子的条件下维持MHC-II高表达,进而诱导调节性T细胞(Tregs)分化并抑制自身免疫反应^[8]。DCs不仅在抗原提呈及免疫应答调控中发挥核心作用,还在免疫系统的稳态调控以及免疫耐受的诱导过程中发挥着不可或缺的作用。研究提示,CNS中脑膜、血管旁及髓周区域的特定DCs亚群除介导炎症外,亦可能通过局部耐受调控限制自身反应性T细胞活化。

1.2 tolDCs的表型与功能特征

尽管传统观点认为iDCs与mDCs分别对应耐受原性表型和免疫原性表型,但DCs的成熟过程与免疫原性表型的获得之间的关联并非始终明确。DCs存在多样化的成熟路径,其可根据特定的刺激信号,向免疫原性表型或具有耐受原性的半成熟表型方向

分化。

通常,具有稳定半成熟表型和耐受原性特征的DCs被定义为tolDCs。tolDCs是一类具成熟抵抗性和免疫调节特性的亚群,其核心作用在于诱导免疫耐受而非启动炎症反应^[9,10]。tolDCs不仅包括iDCs,还包括具有耐受作用的semi-mDCs;其表型特征为低表达MHC与共刺激分子(CD40、CD80、CD86),高表达抑制性分子(程序性死亡配体(PD-Ls)、免疫球蛋白样转录物3(ILT3)、ILT4、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)、Fas配体(FasL)),低分泌促炎因子(白细胞介素(IL)-12、肿瘤坏死因子(TNF)- α),高分泌抗炎因子(IL-10、转化生长因子(TGF)- β)^[11]。

1.3 tolDCs的异质性与稳定性

tolDCs并非固定的细胞亚群,而是在特定微环境与诱导条件下形成的功能性免疫状态。不同诱导策略(如维生素D₃(VitD₃)、地塞米松(Dex)、IL-10或基因工程修饰)可产生在表型分子表达、细胞因子分泌及代谢特征上存在差异的tolDCs亚群,体现出显著的功能异质性^[12,13]。转录组及单细胞分析进一步表明,tolDCs并非单纯iDCs,而是经历特定转录网络重塑形成的稳定耐受程序^[10,14]。然而,其表型稳定性仍面临挑战,在炎症微环境中可能发生表型漂移并削弱免疫耐受功能^[15]。尤其在MS等慢性炎症性疾病中,体内炎症因子环境可能影响tolDCs长期稳定性^[3,16]。因此,tolDCs本质上是一种受多层级调控的动态免疫状态,其异质性与稳定性对临床转化具有关键影响。

2 DCs中的致耐受途径

tolDCs并非一种独立的细胞谱系,而是DCs在特定免疫环境下形成的一种功能状态。tolDCs的形成并非由单一因素决定,而是由外源性微环境信号和代谢重编程共同触发,进一步通过转录调控与表观遗传重塑加以稳定的多层级调控过程。

2.1 免疫微环境信号调控

DCs的免疫功能高度依赖其所处免疫微环境。抗炎细胞因子(如IL-10、IL-27和TGF- β)以及某些免疫调节因子可诱导DCs向耐受性表型转化^[7]。该类信号通过下调共刺激分子(如CD80、CD86)表达并降低炎症细胞因子分泌,使DCs呈现低免疫原性状态,从而获得免疫调节能力。除细胞因子外,组织

来源的稳态信号同样参与调控tolDCs的形成。例如,视黄酸、短链脂肪酸及色氨酸代谢产物等免疫代谢分子,可通过调节DCs的抗原呈递能力及细胞因子分泌模式,从而促进免疫耐受反应的建立。肝脏及肠道等免疫耐受相关组织微环境被认为在维持DCs耐受表型方面发挥重要生理作用,这些组织来源信号共同参与调控DCs的功能重塑。

2.2 免疫代谢调控

微环境及组织特异性信号可通过调控氧化磷酸化(OXPHOS)、糖酵解及脂质代谢等多种代谢途径,影响DCs的存活、分化及功能状态^[7]。代谢状态被认为是决定DCs免疫原性或耐受性命运的重要调控开关。与依赖糖酵解以满足快速能量需求的致炎DCs不同,tolDCs更倾向于通过增强脂肪酸氧化(FAO)及线粒体OXPHOS来维持稳定且持久的免疫抑制表型。代谢重编程不仅影响能量供应,还通过调节信号通路及转录程序参与DCs功能重塑^[9]。在分子层面,雷帕霉素靶蛋白-单磷酸腺苷活化蛋白激酶(mTOR-AMPK)信号轴在维持DCs代谢平衡及免疫功能中发挥关键作用。AMPK激活促进FAO并维持免疫抑制状态,而mTOR过度激活则驱动DCs向免疫原性表型转化^[9,17,18]。TLRs信号是DCs代谢重编程的关键触发器^[9]。多种小分子药物(如Dex、西罗莫司等)可通过调控核因子(NF)- κ B或mTOR通路抑制DCs成熟并诱导耐受表型^[12,19]。此外,VitD₃联合Dex诱导的tolDCs表现出增强的OXPHOS与FAO能力,并具有更高代谢适应性;VitD还可通过调控葡萄糖代谢途径促进耐受表型形成^[9,17]。代谢物信号亦参与tolDCs调控。乳酸通过缺氧诱导因子1 亚基 α (HIF-1 α)通路调节DCs转录程序。色氨酸经吲哚胺2,3-二氧酶1(IDO1)代谢生成犬尿氨酸,进而激活芳香烃受体(AHR)通路,是诱导免疫耐受的重要机制^[20]。AHR作为关键代谢感应转录因子,可调控抗原呈递并促进Tregs分化,从而维持免疫耐受^[21]。免疫代谢重编程通过整合能量代谢、信号转导与转录调控网络,构成决定DCs免疫原性或耐受性命运的关键调控轴。

2.3 转录调控网络

DCs向耐受性表型转化受多种转录因子协同调控。C/EBP β 调控DCs成熟及免疫原性,其缺失可削弱炎症反应并间接促进耐受表型^[22]。此外, β -catenin可诱导DCs呈现抗炎特征^[23],而NCoR1通过

抑制耐受相关基因维持免疫原性,其缺失导致tolDCs程序上调。谱系相关因子(如IRF8、BATF3)及RelB信号亦参与DCs亚群分化与功能调控^[10,22,24]。NF- κ B在DCs中具有双重作用:既促进免疫原性成熟,也在稳态条件下参与免疫耐受维持,其功能依赖微环境信号^[25]。信号转导与转录激活因子3(STAT3)通过介导IL-10信号通路、抑制NF- κ B活性并调控转录程序,是tolDCs形成与免疫稳态维持的关键枢纽,同时与STAT5通路存在交互调控^[26]。上述转录因子通过协同或拮抗作用构建动态调控网络,驱动DCs形成特定的转录程序,从而决定其免疫激活或耐受导向^[27]。

2.4 表观遗传调控

表观遗传调控为tolDCs表型建立与维持提供分子基础。维生素D受体(VDR)激活可诱导DNA去甲基化并促进耐受相关基因表达。10-11易位蛋白2(TET2)介导的DNA去甲基化参与tolDCs转录程序重塑,对维持免疫抑制功能至关重要^[14]。组蛋白修饰同样发挥重要作用。DOT1样组蛋白赖氨酸甲基转移酶(DOT1L)通过调控H3K79甲基化影响DCs基因表达^[28],而组蛋白去乙酰化酶1(HDAC1)缺失可改变DCs分化轨迹,提示了组蛋白去乙酰化在命运决定中的选择性作用^[28,29]。染色质可及性变化进一步影响转录调控。利用转座酶进行染色质可及性测序研究表明,DCs在不同状态下存在特异性开放染色质区域^[30];CCCTC结合因子(CTCF)介导的染色质环结构重塑参与NF- κ B依赖性增强子调控,从而影响炎症因子表达及T细胞分化。此外,代谢-表观遗传耦联机制亦参与tolDCs调控。代谢状态变化可影响表观修饰,从而维持tolDCs表型稳定^[9]。单细胞多组学研究进一步证实,tolDCs通过表观遗传重塑在炎症环境中保持功能稳定性^[9]。表观遗传调控通过重塑染色质结构与基因表达可及性,在复杂微环境中维持tolDCs的功能稳定性,是耐受表型长期固化的重要分子基础^[31]。

3 tolDCs诱导技术策略

tolDCs的诱导与构建策略是其临床转化的关键环节。根据诱导方式的不同,目前主要包括药物诱导、基因工程修饰、纳米递送系统以及体内靶向诱导等多种策略。这些方法在调控DCs表型与功能方面各具优势,并为实现抗原特异性免疫耐受提供了多

样化路径。

随着对tolDCs免疫调节机制认识的不断深入,研究者已发展出多种诱导策略以获得具有稳定耐受表型的DCs,主要包括药物诱导、抗原负载、基因工程改造以及纳米递送系统等方法。不同诱导策略通过调控DCs成熟状态、抗原呈递能力及细胞因子分泌模式,使DCs获得免疫耐受功能,从而为自身免疫疾病的免疫治疗提供新的技术路径。在人体中,研究人员已在体内外周血和脾脏中鉴定出一类具有耐受原性的特异性DCs亚群(如DC-10)。该细胞亚群可诱导CD4⁺ T细胞产生低反应性并分泌IL-10,同时表达CD163、CD141、CD16和CD14等表面标志物^[32]。然而,人源DC-10与部分cDCs亚群及炎症DCs在表面标志物上存在一定重叠,其细胞起源仍未完全明确^[32]。在小鼠模型中,也发现了具有耐受特征的CD49⁺CD200R3⁺ DCs亚群,但其发育来源仍有待进一步研究。

iDCs虽然具有一定耐受原性,但在炎症环境下容易向免疫原性表型转化,因此稳定诱导tolDCs成为免疫治疗研究的重要目标。目前,研究者已开发出多种基于人单核细胞体外诱导生成tolDCs的实验方案,主要包括药物诱导、细胞因子诱导及基因工程改造等策略。

3.1 药物诱导

药物诱导是目前最成熟的tolDCs构建方式之一,其中以VitD₃和Dex应用最为广泛。上述药物可诱导DCs呈现低表达共刺激分子、高表达免疫抑制分子的表型特征,并促进其分泌IL-10等抗炎细胞因子,从而形成稳定的耐受状态^[14,33]。此外,多种小分子药物已被证实能够诱导DCs获得耐受特性,如Dex、西罗莫司/雷帕霉素、乙基丙酮酸、乙酰水杨酸、AHR拮抗剂及米诺环素等^[34,35]。

除小分子药物外,一些免疫调节分子也被用于诱导或维持tolDCs表型。例如,通过调节免疫检查点通路(如PD-1/PD-L1和CTLA-4轴)可增强DCs的免疫抑制功能;研究表明,上调DCs中PD-L1表达能够显著抑制EAE进展^[36]。此外,CTLA4-Ig融合蛋白及可溶性CD83等免疫调节分子也被证实能够降低DCs免疫原性并抑制T细胞活化^[37]。部分细胞因子信号同样参与tolDCs的诱导过程,例如TGF- β 或IFN- γ 在特定条件下可促进DCs向耐受表型转化,从而减轻EAE模型中的炎症反应^[38]。免疫调

节性脂质,例如 ω -3脂肪酸二十二碳六烯酸(DHA)处理的DCs无法有效激活CD4⁺ T细胞,并抑制Th1/Th17的形成。此外,饮食中的DHA可减少EAE脾脏和CNS中的致病性IFN γ ⁺和IL-17⁺ T细胞数量^[39]。同时,DHA下调Th17相关细胞因子(IL-17A、IL-22)水平,并通过PPAR γ /NF- κ B通路抑制Th17分化^[40]。总体而言,这些药物或免疫调节分子主要通过抑制DCs成熟、降低共刺激分子表达并促进抗炎细胞因子产生,从而诱导DCs获得免疫耐受功能。相比其他策略,药物诱导方法操作简便、可重复性强,已被应用于临床前及早期临床研究,但其诱导效果在一定程度上受药物浓度和培养条件影响^[13,31,41]。

3.2 细胞因子诱导

IL-10和TGF- β 是诱导tolDCs的核心细胞因子,低剂量粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)也可诱导骨髓来源的DCs获得Tregs分化能力^[12]。VitD₃与IL-10协同可增强tolDCs免疫调节功能^[11,42]。IFN- γ 对DCs功能的调控具有情境依赖性^[43]。细胞因子诱导方法贴近生理调控过程,安全性高、可逆性好,具有较强临床转化潜力^[12]。

3.3 基因工程策略

通过慢病毒或DNA载体导入免疫抑制基因(如IL-10、TGF- β 、CTLA-4、IDO)或凋亡因子(FasL、TRAIL),并下调促炎分子(CD80/CD86、IL-12),可长期维持tolDCs的耐受表型^[42,44,45]。此外,抑制NF- κ B也是最常用的策略^[46]。基因工程的优势在于诱导稳定、靶向性强,但仍受安全性与成本限制。

3.4 体内诱导策略

另一种更具精确性的策略是利用DCs表面受体进行抗原特异性靶向。通过将抗原与特异性抗体或糖基配体结合,可实现定向递送至DC受体,如DEC205、甘露糖受体(MR)、TRL9、CD207、DCs免疫受体(DCIR)、DCs特异性细胞间黏附分子-3结合非整合素(DC-SIGN)、DCs自然杀伤细胞凝集素家族受体1(DNGR-1)、MHC等,从而在抗原呈递的同时诱导耐受表型^[47-66](见表1)。

细胞感知微环境机械力/物理特性(刚度、硬度、几何、压力),并转化为生化信号调控行为的过程,在自身免疫性疾病中普遍存在。近期研究表明,靶向DCs机械感知可作为免疫调控新策略^[67]。在EAE中,靶向DCs的阳离子脂质辅助聚乙二醇-聚乳酸-羟

表1 体内诱导自身抗原特异性耐受性树突状细胞的策略概述

Table 1 Overview of strategies for *in vivo* induction of autoantigen-specific tolerogenic dendritic cells

靶向的受体	负载的肽	抗原靶向工具	EAE诱导肽	作用机制	参考文献
DEC205	负载有MOG肽段的单链片段变体	针对DEC205的单链片段抗体(scFv)	MOG	- 诱导DCs表达B7H1并分泌IL-10和TGF-β - 分泌IL-10的CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Tregs - 减少Th1/Th17细胞的数量	[49]
DEC205	MOG	靶向DCs的DEC205受体	MOG	- 抑制效应T细胞在CNS中的积累 - 介导外周T细胞的体内无反应性,从而诱导免疫耐受	[50]
DEC205	PLP ₁₃₉₋₁₅₁	抗DEC205抗体(α DEC205/PLP)	PLP	- 减少Th17细胞 - 诱导产生IL-10和FOXP3⁺ Tregs	[51]
DEC205、Langerin和DCIR	MOG ₂₉₋₅₉	α -受体-MOGp融合抗体(靶向DEC、Langerin、DCIR2、Trem14)	MOG	扩增并诱导具有抗原特异性的FOXP3⁺ Tregs	[52]
MR或CD206	PLP	糖基化PLP ₁₃₉₋₁₅₁ (M-PLP ₁₃₉₋₁₅₁)	PLP	- 抑制CNS炎症 - 诱导PLP反应性Th1/Th17细胞无反应性 - 增强抗原特异性耐受	[53-55]
DCIR2	PLP	DCIR2抗体	PLP	诱导并扩大抗原特异性FOXP3⁺ Tregs	[56]
DC-SIGN或CD11c	/	表面修饰CD11c单抗或DC-SIGN单抗,并负载雷帕霉素及OVA ₃₂₃₋₃₃₉ 肽的单抗	/	/	[57]
MICL	/	C型凝集素受体、CLEC12A	MOG ₃₅₋₅₅ /PLP ₁₃₈₋₁₅₁	诱导CNS中DCs的浸润	[58]
Siglec-H	MOG	Siglec-H/BST2单抗-抗原融合蛋白(融合OVA、pHEL、pMOG等抗原)	MOG ₃₅₋₅₅ 或MOG ₁₋₁₁₇	- 抑制CD4⁺ T细胞增殖和Th1/Th17极化,使CD4⁺ T细胞进入低反应性状态 - 无法实现Foxp3⁺ Treg的诱导或扩增	[59]
TLR9	/	富含CpG的寡脱氧核苷酸	MOG ₃₅₋₅₅	- 减少CNS中淋巴细胞的浸润 - 诱导pDCs的耐受表型 - 抑制Th1/Th17的免疫反应 - 诱导Tregs的扩增和调节性因子的产生	[60]
	MOG ₃₅₋₅₅	将MOG ₃₅₋₅₅ 肽与TLR9拮抗剂GpG寡核苷酸整合的免疫聚电解质多层膜纳米递送系统	MOG	- 抑制TLR9通路和DC的活化,抑制MyD88下游炎症信号,降低CD40/CD86共刺激分子表达 - 使T细胞无法向Th1/Th17极化,反而向CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Tregs分化	[61,62]
	含有MBP、PLP、MOG、MAG和IL-4	免疫调节性GpG寡脱氧核苷酸	PLP ₁₃₉₋₁₅₁	- 抑制IκB-α的Ser磷酸化 - 下调MHC-II类分子及CD40/CD80/CD86 - 抑制抗原呈递细胞激活,上调CD1d - 抑制Th1细胞因子产生 - 抑制Th1细胞增殖,促进Th2细胞增殖	[63,64]
	含有MBP、PLP、MOG、MAG和IL-4	髓鞘鸡尾酒/IL-4 +GpG寡核苷酸	MOG ₃₅₋₅₅ /PLP ₁₃₉₋₁₅₁	- 抑制TLR9信号转导和DCs的活化 - 抑制Th1/Th17免疫反应 - 诱导CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Tregs的产生	[64]
MHC-II	MOG	靶向MHC-II类分子的纳米抗体-抗原加合物	MOG ₃₅₋₅₅	- 诱导抗原特异性DC的耐受状态 - MOG特异性CD4⁺ T细胞的减少	[65]
/	MOG和介孔聚多巴胺	/	MOG	诱导外周Tregs生成,从而下调自身反应性CD4⁺ T细胞以及炎症性抗原呈递细胞向中枢神经系统的浸润	[66]

注:CNS,中枢神经系统;DCIR,树突状细胞免疫受体;DC-SIGN,树突状细胞特异性细胞间黏附分子-3结合非整合素;TLR9,Toll样受体9;MHC,主要组织相容性复合体;MOG,髓鞘少突胶质细胞糖蛋白;MBP,髓鞘碱性蛋白;PLP,髓鞘蛋白脂质蛋白;MAG,髓鞘相关糖蛋白;IL,白细胞介素;DCs,树突状细胞;pDCs,浆细胞样树突状细胞;MR,甘露糖受体;Tregs,调节性T细胞。

Note: CNS, central nervous system; DCIR, dendritic cell immunoreceptor; DC-SIGN, dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin; TLR9, Toll-like receptor 9; MHC, major histocompatibility complex; MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein; MBP, myelin basic protein; PLP, proteolipid protein; MAG, myelin-associated glycoprotein; IL, interleukin; DCs, dendritic cells; pDCs, plasmacytoid dendritic cells; MR, mannose receptor; Tregs, regulatory T cells.

基乙酸共聚物(PEG-PLGA)纳米颗粒递送CD40和LKB1双siRNA,通过调控DCs表型显著延迟疾病发作、减轻临床症状并减少CNS炎症,提示结合机械感知特性的递送系统可增强免疫调控效果^[45]。值得注意的是,在CD4⁺ T细胞/Tregs中抑制Piezo1可减轻EAE症状,进一步佐证了机械信号通路在MS中的调控作用^[68]。靶向iDCs、联合免疫调节分子(如IL-10、雷帕霉素)、优化抗原-佐剂递送动力学(如PLGA纳米颗粒)可增强耐受特异性^[42,69]。

靶向DCs的mRNA脂质纳米颗粒(LNP)(如Man-LNP^[70]、LLNP、SitoC7A-LNP^[71]、SAL12-LNPs^[72]等)可激活STING、mTORC2、IFN-I等通路,促进DCs成熟(CD40/CD86上调、IL-12分泌)和淋巴结富集,并诱导强效的CD8⁺ T细胞、Th1型应答或中和抗体反应,在肿瘤或感染模型中显著抑制疾病进展^[73,74]。mRNA-LNP可在特定条件下诱导耐受^[75]。靶向肝脏窦内皮细胞的mRNA-LNP递送花生过敏原表位,可诱导FoxP3⁺ Tregs、IL-10/TGF- β 产生,实现对花生过敏的免疫耐受^[76]。但是,靶向DCs是否诱导耐受尚无明确结论^[77,78]。

在MOG₃₅₋₅₅诱导的EAE模型中,m¹ Ψ mRNA疫苗能在非炎症环境下将MOG肽靶向递送至脾脏CD11c⁺ DCs,诱导特异性免疫耐受,显著缓解脱髓鞘及临床症状^[79]。通过将耐受性分子(如Dex、雷帕霉素、IL-10、VitD₃等)与髓鞘抗原共载入纳米颗粒或脂质体中,可在体内实现同时递送与共信号调控,从而精确诱导tolDCs生成并恢复抗原特异性免疫耐受^[80-84]。近年来,仿生纳米颗粒平台已成为tolDCs诱导的新兴策略^[16,85-87]。此类系统具备可

控释放、高生物相容性与低免疫原性等优势,为MS的安全、高效免疫干预提供了新的技术平台。

多种诱导方式获得的tolDCs在EAE模型中均展现出显著治疗效果,且治疗策略呈现多样化特征。负载AHR激动剂ITE与MOG表位的LNP诱导的tolDCs在预防性和治疗性实验中均显示出优异的疾病控制能力^[88]。基因工程化tolDCs通过转染IL-10、II型胶原及CCR9编码DNA,可有效诱导EAE小鼠的抗原特异性免疫耐受^[44]。负载MOG₃₅₋₅₅肽的tolDCs表现出更强的抗原特异性抑制效应,可提升CD4⁺PD-1⁺ T细胞比例,增强TGF- β 1分泌,从而有效延缓疾病进展^[48]。基于木质素纳米颗粒(负载Dex)的耐受性纳米疫苗能协同诱导tolDCs与Tregs生成,显著改善EAE早、晚期症状,其低成本与高安全性为MS治疗提供了新思路^[89]。

3.5 不同策略的优势与局限

不同的诱导策略在临床转化潜力上各具特色,详细比较见表2。目前优化方向主要集中在联合诱导与递送系统创新,如Dex、辛伐他汀与SC-514联合应用可产生协同效应^[19];负载VitD₃的脂质体纳米系统显著提升tolDCs诱导效率与靶向性^[90]。未来应平衡疗效与安全性,建立标准化tolDCs制备与质量控制体系。

4 tolDCs在MS/EAE中的免疫调控作用

tolDCs通过多层级免疫调控机制在MS及EAE模型中发挥重要抑制作用,其免疫调节效应主要体现在调控T细胞克隆活化状态、诱导Tregs、抑制致病性Th1/Th17以及重塑B细胞功能等方面(图1)。

表2 不同耐受性树突状细胞诱导策略的特征比较

Table 2 Comparison of characteristics of different tolerogenic dendritic cell induction strategies

诱导策略	诱导剂/方法	主要作用机制	优点	局限	代表性研究
药物制剂	VitD ₃ 、Dex、西罗莫司、乙基丙酮酸等	• VitD ₃ 通过维生素D受体调控转录 • Dex结合糖皮质激素受体 • 西罗莫司抑制免疫活化信号通路	• 操作简便 • 成本低 • 诱导效率稳定	• 存在剂量依赖性 • 作用特异性弱	[13,31,41]
细胞因子调节	IL-10、TNF- β 、GM-CSF	模拟生理性耐受环境,直接重塑树突状细胞表型	• 贴近生理调控,安全性高 • 无基因整合风险	• 需精确控制浓度/时间 • 诱导效果个体差异较大	[12]
基因工程改造	慢病毒载体转染(编码抗原肽+ IL-10)、DNA转染(表达IL-10/II型胶原/CCR9)	强制表达抗原肽及免疫抑制分子	• 靶向性强 • 表型稳定持久 • 可个体化定制抗原	• 技术复杂 • 安全性要求严格 • 成本高	[42,44,45]

注:Dex,地塞米松;VitD₃,维生素D₃;IL,白细胞介素;TNF- β ,转化生长因子- β ;GM-CSF,粒细胞巨噬细胞刺激因子。
Note: Dex, dexamethasone; VitD₃, vitamin D₃; IL, interleukin; TNF- β , transforming growth factor- β ; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

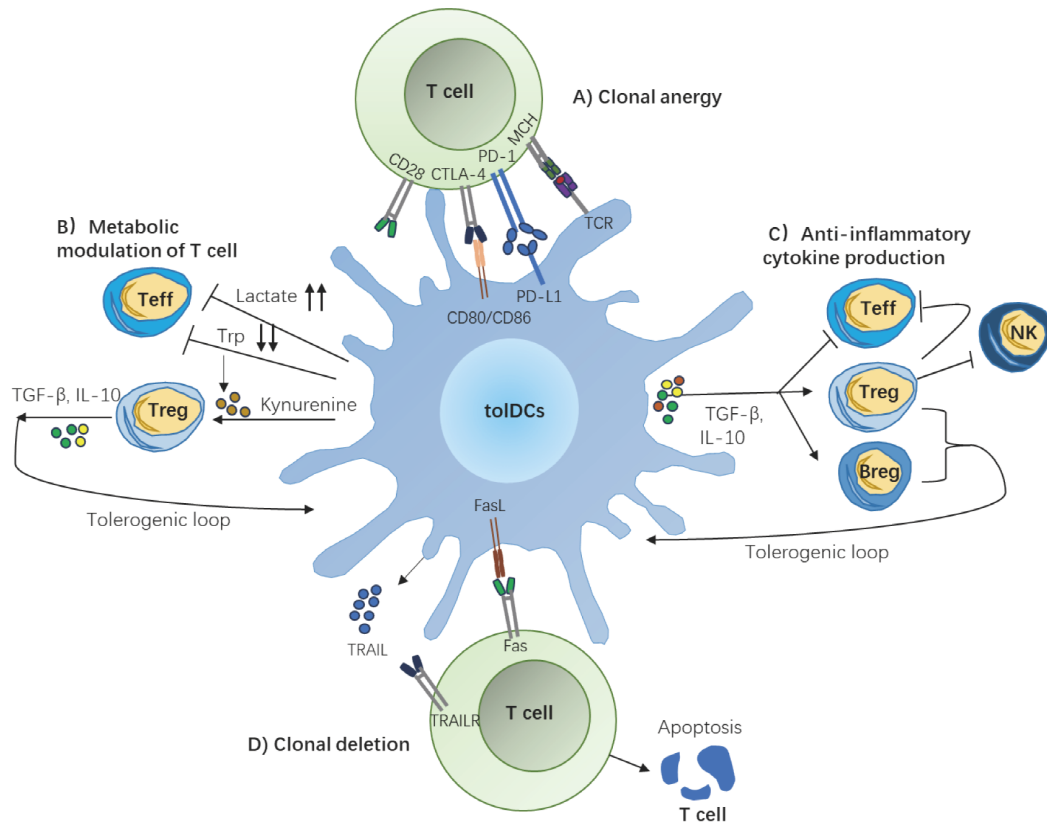


图1 耐受性树突状细胞的耐受形成机制

(A) tolDCs表面低共刺激、高共抑制分子表达,经PD-L1/PD-1、CTLA-4通路阻断T细胞活化信号,诱导T细胞克隆无能,抑制异常增殖与免疫应答。(B) IDO⁺ tolDCs降解色氨酸、富集犬尿氨酸,抑制效应T细胞,促进Tregs分化与抗炎因子释放,正向放大免疫抑制微环境。(C) tolDCs分泌IL-10、TGF-β、视黄酸,抑制效应T细胞并诱导Tregs、Bregs生成;调控性细胞进一步维持DCs耐受表型,稳固免疫耐受。(D) tolDCs高表达Fas-L与TRAIL,激活凋亡通路,诱导自身反应性T细胞凋亡,清除致病T细胞以维持免疫稳态。tolDCs,耐受性树突状细胞;TCR,T细胞受体;MHC,主要组织相容性复合体;PD-L1,程序性细胞死亡蛋白配体1;PD-1,程序性细胞死亡蛋白1;CTLA-4,细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4;Tregs,调节性T细胞;IL,白细胞介素;TGF,转化生长因子;Breg,调节性B细胞;FasL,Fas配体。

Figure 1 Mechanisms underlying the induction of immune tolerance by tolerogenic dendritic cells (tolDCs)

(A) tolDCs exhibit low expression of co-stimulatory molecules and high expression of co-inhibitory molecules. They block T cell activation signals via the PD-L1/PD-1 and CTLA-4 pathways, inducing T cell anergy and inhibiting abnormal proliferation and immune responses. (B) IDO⁺ tolDCs degrade tryptophan and accumulate kynurenine, thereby suppressing effector T cells, promoting Treg differentiation and anti-inflammatory cytokine secretion, and positively amplifying the immunosuppressive microenvironment. (C) tolDCs secrete IL-10, TGF-β and retinoic acid to inhibit effector T cells and induce the generation of Tregs and Bregs. These regulatory cells further maintain the tolerogenic phenotype of DCs and stabilize immune tolerance. (D) tolDCs highly express Fas-L and TRAIL to activate apoptotic pathways, induce apoptosis of autoreactive T cells, and eliminate pathogenic T cells to maintain immune homeostasis. tolDCs, tolerogenic dendritic cells; TCR, T cell receptor; MHC, major histocompatibility complex; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PD-1, programmed cell death protein 1; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; Tregs, regulatory T cells; IL, interleukin; TGF, transforming growth factor; Bregs, regulatory B cells; FasL, Fas ligand.

4.1 免疫调控机制

4.1.1 诱导T细胞克隆无能

tolDCs通过多重机制抑制自身反应性T细胞的活化,具体如下。当T细胞识别tolDCs呈递的抗原时,若缺乏必要的协同刺激信号(即T细胞表面CD28分子与tolDCs表面CD80/CD86的结合),仅通过T细胞受体(TCR)与tolDCs表面MHC分子相互作用,无

法产生IL-2并完成增殖。另一方面,tolDCs通过低表达共刺激分子、高表达PD-L1/PD-L2等抑制性分子,向T细胞传递依赖细胞间接触的抑制信号。该信号可抑制T细胞增殖,同时诱导其产生克隆无能——即一种使细胞保持无应答状态的低反应性表型,阻断T细胞活化并使其进入功能性“无反应”状态;此外,该信号还能促进Tregs细胞分化,最终实现

对免疫耐受的诱导^[12](图1)。同时,CTLA-4是活化的T细胞和Tregs均会表达的一种受体,它能与DCs表面的CD80和CD86分子结合,并介导这两种分子发生转胞吞与降解。因此,CTLA-4可通过调控DCs表面共刺激分子的表达,削弱初始T细胞的活化过程(图1A)。不仅如此,tolDCs还能诱导CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞高表达CTLA-4,并使其获得抗原特异性的抑制活性,进一步参与自身反应性T细胞活化的抑制过程。

基因工程改造的tolDCs可通过共表达IL-10和特异性抗原肽,抑制抗原特异性T细胞反应并诱导耐受^[42]。此外,tolDCs还能诱导致病性T细胞耗竭,减少其对髓鞘蛋白的靶向攻击^[42]。在MS中,这种调控可有效减少自身反应性T细胞介导的神经炎症与脱髓鞘损伤^[3]。此外,tolDCs能显著抑制Th1(IFN- γ ⁺)和Th17(IL-17⁺)细胞向CNS的浸润,减轻神经炎症并恢复免疫平衡^[89]。

4.1.2 促进Tregs扩增与抑制Th1/Th17

促进Tregs的生成与功能活化是tolDCs实现免疫耐受的关键途径。VitD₃或Dex诱导的tolDCs能高效诱导抗原特异性Tregs^[91]。tolDCs可通过分泌多种具有致耐受作用的细胞因子与代谢产物来重塑免疫微环境,发挥耐受作用。它们高表达并分泌IL-10、TGF- β 等抗炎因子,诱导效应性及记忆性CD4⁺ T细胞进入无反应状态,并促进IL-10⁺、IFN- γ ⁺、TGF- β ⁺ Tregs的分化,形成免疫抑制放大环路^[92](图1C)。此外,在EAE模型中,tolDCs分泌的IL-27可促进Tregs生成并上调IL-10表达,同时诱导cDCs产生CD39,从而抑制Th1/Th17细胞的分化;其还可抑制pDCs中PD-L1的表达,从而协同延缓疾病进展^[19,93]。此外,部分DCs分泌的VitA1代谢产物维甲酸可在体外促进TGF- β 介导的Tregs生成,并抑制高炎性的辅助性T17细胞的极化^[19,94]。除此之外,tolDCs可表达IDO,该酶能将色氨酸分解为多种代谢产物,除了消耗色氨酸外,还能在小鼠和人体内阻滞T淋巴细胞的细胞周期并诱导其凋亡。而色氨酸的代谢产物犬尿氨酸是芳香烃受体的天然配体,在这一免疫调控过程中,二者结合可促进小鼠体内Tregs的分化^[95]。IDO⁺ tolDCs通过分泌IL-10、TGF- β 抑制局部炎症^[12](图1B),并通过“旁路抑制”作用调控其他抗原的自身免疫反应^[92]。在非肥胖型糖尿病和EAE模型中,低剂量GM-CSF诱导

的骨髓来源tolDCs同样表现出显著的Tregs诱导效应^[96,97]。DCs与Tregs间的正反馈互作可进一步增强耐受稳态,是tolDCs疗法的重要机制^[1]。MS的核心致病机制与Th1和Th17细胞异常扩增密切相关。tolDCs可通过抑制IL-12、IL-23等促炎细胞因子产生,阻断Th1和Th17分化信号;同时,免疫代谢调控(如AHR信号激活)亦参与调节Th17稳态,从而在外周淋巴器官和CNS中共同发挥抑制作用^[3,98]。

4.1.3 促进T细胞克隆删除

tolDCs通过死亡受体-配体信号通路(Fas/FasL、TRAIL/TRAILR)激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族,直接清除致病性T细胞,进而实现克隆性删除(图1D)。在该过程中,tolDCs存在特征性代谢重编程,具体表现为OXPHOS、糖酵解及FAO的协同上调,且伴随mTOR/AMPK信号平衡改变,这一特性使其在炎症微环境中维持耐受表型的稳定性^[9,18]。在MS患者I b期临床试验(NCT02283671)中,使用负载髓鞘肽的Dex诱导tolDCs进行治疗后,患者脑脊液中TRAIL⁺ DCs比例升高,髓鞘特异性CD8⁺ T细胞(如MOG特异性T细胞)的凋亡率同步增加,且磁共振成像检查显示脑内病灶体积缩小——这是首次在神经系统自身免疫性疾病中证实tolDCs的T细胞删除效应与临床症状改善存在关联^[99]。而对1项肾移植I/II期临床试验(ONE Study)进行汇总分析发现,经GM-CSF诱导的tolDCs治疗后,患者外周血中供体特异性T细胞的凋亡率与移植1年存活率呈正相关($r=0.63$, $P<0.001$),且TRAIL⁺ tolDCs比例是预测长期耐受的关键生物标志物——这是首次在多中心临床试验中证实tolDCs的T细胞删除效应与移植预后密切相关^[100]。此外,单细胞分析表明,tolDCs呈现去分化的免疫表型,该表型与其诱导免疫耐受的功能密切相关^[9]。

4.1.4 调节性B细胞(Bregs)与旁路耐受

近年来研究表明,tolDCs不仅通过调控T细胞反应发挥免疫抑制作用,还可通过影响B细胞功能参与免疫耐受的建立。tolDCs能够诱导一类具有免疫调节功能的B细胞亚群,即Bregs(图1C)。Bregs主要通过分泌IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子抑制效应T细胞活化,并促进Tregs的扩增,巩固tolDCs的耐受功能,形成稳定调节回路^[101]。研究显示,VitD₃诱导的tolDCs可显著上调IL-10⁺ Bregs比例,并通过抑制

Th1/Th17反应减轻EAE进展^[102]。因此,tolDCs与Bregs之间存在紧密的功能性互作关系,该互作可通过诱导T细胞克隆无反应性以及促进Tregs扩增等多种途径,共同参与免疫耐受的建立与维持。这一发现进一步强调了免疫耐受调控网络的多细胞协同特征及其高度复杂性。

4.1.5 CNS微环境与迁移调控

在炎症条件下,cDCs可迁移至脑膜、血管周围空间及脉络丛等CNS边界区域,参与抗原呈递与自身反应性T细胞的再激活过程。该迁移过程高度依赖趋化因子受体CCR7与其配体CCL19/CCL21的信号轴,介导DCs向淋巴结及CNS炎症部位定向归巢。值得注意的是,脑膜及血管周围空间中的抗原呈递细胞(包括部分DCs亚群)被认为参与维持局部免疫稳态,通过限制自身反应性T细胞的持续活化,构成CNS免疫监视的重要环节。关于tolDCs能否直接穿越BBB并在CNS内长期存活,目前研究仍存显著争议。多数研究认为,tolDCs的治疗效应主要通过调节外周免疫反应间接实现,但其在CNS局部免疫调控中的潜在作用仍有待进一步研究。综上所述,tolDCs通过诱导T细胞无反应、促进Tregs生成、抑制Th1/Th17反应以及Bregs功能等多种机制,共同参与MS免疫耐受的建立。

4.2 治疗策略

tolDCs的治疗效果受给药时机及给药方式的显著影响。研究表明,EAE早期给药可有效预防疾病发作,晚期给药也能促进瘫痪症状恢复^[66,89]。静脉给药是目前最常用的途径,可促进tolDCs向淋巴器官迁移并发挥免疫调节作用^[103]。此外,现有研究提示tolDCs具有良好的安全性,其免疫调节作用主要限于自身反应性T细胞,而不影响机体正常免疫防御功能^[16,92]。然而,针对不同疾病分期的个体化治疗策略仍有待进一步研究。

5 临床转化现状与关键挑战

尽管tolDCs在动物模型中显示出良好的免疫调节作用,但其临床转化仍面临多方面挑战,包括细胞制备标准化、表型稳定性、治疗时机及免疫监测体系等。现有基于DCs的免疫干预策略大致可分为两类:一类是通过调节内源性DCs功能间接影响免疫反应;另一类则是通过体外诱导或抗原负载方式构建tolDCs,以恢复抗原特异性免疫耐受。相较而言,

后者更契合MS精准免疫治疗的发展方向。目前大多数的疾病修正疗法药物主要通过第一种方式对DCs产生作用。EAE模型为tolDCs疗法提供了重要理论基础,但跨物种差异仍限制了其临床转化,人类免疫系统复杂性及MHC多样性使其疗效与安全性验证更具挑战。

5.1 临床试验现状

目前tolDCs相关研究多处于I/II期临床阶段,主要聚焦安全性与耐受性评估,涉及MS、RA、1型糖尿病及器官移植等领域^[12]。自体单核细胞来源tolDCs在MS患者中显示出良好的安全性与耐受性,未见严重不良反应或系统性免疫抑制^[3]。在肾移植领域,术前输注tolDCs的受试者亦表现出良好安全性^[104]。临床结果总体证实,tolDCs回输可行、安全,具备进一步开发潜力。各公司正在探索抗原特异性耐受性细胞疗法,如tolDCs,其中一些疗法已进入临床试验阶段(见表3)。然而,基于细胞的疗法成本高昂,且难以生产并应用于临床。

5.2 安全性与疗效评估

现阶段临床研究主要围绕安全性与初步疗效展开。多数试验提示tolDCs治疗耐受性良好,未观察到明显感染或肿瘤发生风险增加。部分研究显示抗原特异性Tregs比例升高及炎症因子水平下降,提示存在免疫调节信号。然而,目前研究样本量有限,随访时间较短,长期疗效及免疫耐受维持机制仍需进一步验证。总体而言,目前tolDCs相关临床研究仍处于早期探索阶段,研究重点主要集中于安全性与耐受性评估。两项I期临床试验(NCT02618902、NCT02903537)已证实自体tolDCs经皮内或淋巴结给药在MS患者中的安全性与生产可行性^[105]。然而,目前临床研究样本量仍然较小,随访时间有限,疗效评价指标尚未统一,因此tolDCs在MS中的长期疗效及免疫耐受维持机制仍需通过更大规模的多中心随机对照研究进一步验证。

5.3 制备标准化与表型稳定性

tolDCs的临床转化仍面临制备与质量控制方面的挑战。不同诱导策略获得的tolDCs在表型特征及免疫调节能力方面存在差异,尚缺乏统一的制备规范与质量评价体系。此外,炎症微环境可能影响tolDCs在体内的功能稳定性,导致耐受表型发生漂移。建立标准化生产流程及稳定性评价指标,是推动tolDCs临床应用的关键环节。

表3 耐受性树突状细胞在多发性硬化中的临床试验概况

Table 3 Overview of clinical trials of tolerogenic dendritic cells in multiple sclerosis

编号	适应证	试验阶段	状态	细胞类型	给药途径	给药方案	给药剂量	参考文献
NCT02283671	MS/NMO	I b期	完成	负载髓鞘肽或水道蛋白4相关肽的Dex处理的tolDCs	静脉	剂量递增:每两周注射一次,共3次	5×10^7 、 1×10^8 、 1.5×10^8 和 3×10^8 个细胞	[99]
NCT07020715	MS	II a期	尚未招募	负载有髓鞘肽的VitD ₃ 处理的tolDCs	皮内	剂量递增:6次注射,其中4次每两周注射一次,2次每月注射一次	1.5×10^7 个细胞	-
NCT02903537 (TOLERVIT-MS)	MS	I 期	-	负载有髓鞘肽混合物的VitD ₃ 处理的tolDCs	淋巴结内	剂量递增:6次注射,其中4次每两周注射一次,2次每月注射一次	5×10^6 、 1×10^7 、 1.5×10^7 个细胞	[105]
NCT02618902	MS	I 期	完成	tolDCs	皮内	-	5×10^6 、 1×10^7 、 1.5×10^7 个细胞	[105]
NCT04530318	MS	II 期	招募中	tolDCs	静脉	每两周注射一次,共3次	-	-
NCT06715605	MS	II 期	撤销	负载有髓鞘肽混合物的VitD ₃ 处理的tolDCs	皮内	-	1.5×10^7 个细胞	-

注:tolDCs,耐受性树突状细胞;MS,多发性硬化;NMO,视神经脊髓炎;VitD₃,维生素D₃。
Note: tolDCs, tolerogenic dendritic cells; MS, multiple sclerosis; NMO, neuromyelitis optica; VitD₃, vitamin D₃.

5.4 联合治疗策略

将tolDCs与Tregs、间充质干细胞(MSCs)或免疫调节药物联合应用可产生协同效应^[106,107]。在类风湿性关节炎(RA)模型中,II型胶原肽与雷帕霉素共递送可诱导皮肤tolDCs并促进Tregs分化^[108]。在肾移植中,tolDCs与标准免疫抑制方案联合使用同样安全有效^[104]。tolDCs较传统免疫抑制药物的优势在于选择性抑制自身反应性淋巴细胞,同时保留免疫防御功能^[86]。此外,三萜类化合物可诱导脾脏DCs向耐受状态转化并促进Tregs扩增^[109],为新型联合方案提供方向。整合益生元的活性氧清除型纳米治疗策略可将炎症性肠道微环境重塑为免疫抑制状态,为炎症性肠病提供了新的治疗策略^[110]。

MSCs可通过调节DCs的功能恢复其免疫抑制能力,从而与tolDCs协同增强免疫耐受^[106]。tolDCs可通过诱导Tregs分化来抑制自身免疫反应,但T细胞介导的自身免疫失衡可能无法单独通过tolDCs或Tregs恢复。而CD8⁺ Tregs(如CD44CD122Ly49亚群)在免疫调节中具有不可替代的作用,提示联合tolDCs可能需考虑Tregs亚群的选择^[111]。此外,MS可能影响单核细胞的特性,进而干扰tolDCs疗法的效果,提示联合治疗需考虑基础免疫状态的影响^[3]。

在肾移植临床试验中,自体tolDCs与常规免疫抑制剂(如糖皮质激素、霉酚酸酯和他克莫司)联用

显示出良好的安全性和协同效应,表明tolDCs有望减少传统免疫抑制剂的用量或增强其疗效^[104]。当与常规免疫抑制剂联用时,tolDCs可能通过增强局部免疫耐受,减少对高剂量免疫抑制剂的需求,从而降低感染或肿瘤等不良反应风险^[112]。tolDCs的免疫调节特性(如诱导Tregs分化和抑制炎症)可能减少传统免疫抑制剂的用量或增强其疗效,从而为降低全身免疫抑制相关风险提供新策略^[104]。目前尚未见tolDCs与DMT的临床研究报道。

5.5 免疫监测与生物标志物构建

建立有效免疫监测体系对疗效评估至关重要。tolDCs可通过调控LAMP3及溶酶体转运、诱导抗原特异性Tregs实现免疫耐受^[42,85]。单细胞组学技术已绘制出炎性与耐受型moDCs的单细胞代谢状态及免疫特征图谱,为个体化治疗提供了依据^[9]。tolDCs与Tregs相互作用的机制及表观遗传调控网络等仍需深入探索。这些问题的解决将直接影响tolDCs疗法的临床转化成功率。此外,目前仍缺乏tolDCs在体作用机制的直接证据,提示需对临床试验开展全面的免疫监测,以筛选与耐受原性相关的潜在生物标志物。

5.6 tolDCs治疗MS的核心优势与当前主要障碍

tolDCs作为近年来自身免疫性疾病免疫干预领域的重要研究方向,在MS治疗中显示出良好的应用

前景。与传统DMT主要依赖广泛抑制免疫反应不同,tolDCs能够诱导抗原特异性免疫耐受,选择性调控致病性自身反应性T细胞,同时保留机体正常免疫防御功能,从而具有更高的治疗特异性和潜在安全优势。此外,tolDCs可通过多种免疫调节途径协同发挥作用,包括诱导T细胞无反应、促进Tregs扩增以及抑制Th1/Th17炎症反应等,从而有助于恢复免疫稳态。现有动物实验及早期临床研究均提示,tolDCs治疗具有良好的安全性与可行性,为MS抗原特异性免疫治疗提供了新的研究方向。

然而,tolDCs疗法目前仍处于临床转化的早期阶段,尚存在多方面挑战。首先,不同诱导策略获得的tolDCs在表型稳定性及免疫调节能力方面存在差异,缺乏统一的制备规范与质量控制体系。其次,炎症微环境可能影响tolDCs在体内的功能稳定性,从而影响治疗效果的持续性。此外,MS本身具有明显的免疫异质性,不同患者的免疫状态及病程阶段差异可能影响治疗反应。再者,现有临床研究多集中于安全性评估,样本量较小且随访时间有限,长期疗效及免疫耐受维持机制仍需进一步研究。因此,未来仍需持续完善标准化制备技术、精准抗原筛选及免疫监测体系等,以推动tolDCs治疗MS的临床应用。

6 tolDCs精准免疫治疗的发展趋势

随着单细胞测序与空间转录组技术的发展,tolDCs治疗逐渐从“细胞回输模式”向“精准免疫调控策略”转型^[12]。未来研究的核心目标在于提升治疗特异性、稳定性及可规模化生产能力,以实现真正意义上的抗原特异性免疫重建。

6.1 个体化抗原筛选

MS具有明显的免疫异质性,不同患者在自身抗原谱、免疫细胞组成及炎症通路活化状态方面存在差异。因此,基于患者个体免疫特征进行抗原筛选,是提升tolDCs疗效的关键方向。近年来,单细胞转录组学与TCR/BCR测序技术的应用,使得自身反应性T细胞克隆的识别成为可能^[10]。通过精准筛选优势致病抗原并构建个体化抗原负载tolDCs,有望提高免疫耐受诱导效率。此外,结合免疫分型(如Th17高表达亚型、B细胞驱动型等)进行分层治疗,也将有助于实现精准干预^[12]。然而,抗原扩展现象及免疫网络动态重构仍可能影响抗原特异性耐受策略的长期稳定性。

6.2 工程化tolDCs优化

为增强tolDCs的稳定性及耐受功能,工程化改造成为重要发展方向。利用基因编辑技术(如CRISPR/Cas系统)调控关键转录因子或免疫抑制分子表达,可增强tolDCs表型稳定性并减少炎症环境影响^[14]。例如,上调IL-10或PD-L1表达,或调控代谢相关通路(如AHR、mTOR轴),均可能提高其耐受诱导能力^[3]。此外,通过工程化手段构建“稳定耐受型DCs”,减少体内表型漂移风险,也是未来研究重点之一^[31]。利用CRISPR-Cas9等基因编辑技术定向敲除共刺激分子或关键促炎信号通路(如NF- κ B),可在基因层面调控DCs的免疫功能状态,从而促进其向耐受性表型转化。该策略有望提高tolDCs在炎症微环境中的表型稳定性,减少其向免疫原性状态逆转的风险;然而,工程化改造亦可能引入潜在的安全性及表型漂移问题,仍需进一步系统评估。

6.3 纳米与无细胞策略

传统tolDCs回输疗法存在制备复杂、成本较高等问题。近年来,无细胞策略逐渐受到关注。来源于tolDCs的外泌体或免疫调节性纳米颗粒,可部分保留其免疫耐受功能,同时降低细胞治疗相关风险。LNP或PLGA等递送系统可负载自身抗原及免疫调节分子,实现体内诱导耐受^[113]。mRNA递送平台的出现进一步拓展了抗原特异性耐受诱导的可能性,为构建“耐受疫苗”提供了新思路。无细胞策略的体内分布特征及长期免疫原性目前仍缺乏充分证据。

6.4 多模式联合免疫调控

单一免疫调控路径可能难以完全逆转复杂的自身免疫网络。未来治疗模式可能向多模式联合方向发展,包括tolDCs与Tregs、MSCs或低剂量免疫调节药物联合应用,以增强免疫稳态重建能力。此外,结合代谢调控与抗炎通路干预,形成多层次协同调控模式,有望提高治疗持久性并降低复发风险。

6.5 从“细胞疗法”走向“标准化药物”

尽管tolDCs在动物模型及早期临床研究中已显示出良好的安全性与免疫调节潜力,其临床应用仍面临抗原选择、细胞制备标准化及免疫监测体系构建等关键挑战。未来研究需要结合系统免疫学、多组学技术及生物工程策略,以推动基于tolDCs的治疗向精准免疫治疗模式转化。

实现tolDCs治疗的规模化生产及标准化质量控

制,是其走向广泛临床应用的关键。未来研究需建立统一的制备流程、功能评价体系及生物标志物标准,推动其从“个体化细胞疗法”逐步向“可控、可复制的免疫治疗产品”转型。随着精准医学理念的不断深化,tolDCs有望成为抗原特异性免疫重建的重要平台,为MS及其他自身免疫性疾病提供更安全、有效的治疗选择。

参考文献

- [1] Li R, Li H, Yang X, et al. Crosstalk between dendritic cells and regulatory T cells: Protective effect and therapeutic potential in multiple sclerosis. *Front Immunol*, 2022, 13: 970508.
- [2] McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: A review. *JAMA*, 2021, 325: 765–79.
- [3] Fondelli F, Willemyns J, Domenech-Garcia R, et al. Targeting aryl hydrocarbon receptor functionally restores tolerogenic dendritic cells derived from patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest*, 2024, 134: e178949.
- [4] Panghal A, Flora SJS. Nano-based approaches for the treatment of neuro-immunological disorders: A special emphasis on multiple sclerosis. *Discov Nano*, 2024, 19: 171.
- [5] Liu C, Zhu J, Mi Y, et al. Impact of disease-modifying therapy on dendritic cells and exploring their immunotherapeutic potential in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*, 2022, 19: 298.
- [6] Kim MW, Gao W, Licht CF, et al. Endogenous self-peptides guard immune privilege of the central nervous system. *Nature*, 2025, 637: 176–83.
- [7] Polonio CM, Qualiotto AN, da Silva LT, et al. Dendritic cells: Orchestrators of immune responsiveness and tolerance. *Immunol Rev*, 2025, 336: e70073.
- [8] Kim J, Lee J, Li X, et al. Multi-omics segregate different transcriptomic impacts of anti-IL-17A blockade on type 17 T-cells and regulatory immune cells in psoriasis skin. *Front Immunol*, 2023, 14: 1250504.
- [9] Adamik J, Munson PV, Hartmann FJ, et al. Distinct metabolic states guide maturation of inflammatory and tolerogenic dendritic cells. *Nat Commun*, 2022, 13: 5184.
- [10] Robertson H, Li J, Kim HJ, et al. Transcriptomic analysis identifies a tolerogenic dendritic cell signature. *Front Immunol*, 2021, 12: 733231.
- [11] Li JSY, Robertson H, Trinh K, et al. Tolerogenic dendritic cells protect against acute kidney injury. *Kidney Int*, 2023, 104: 492–507.
- [12] Morante-Palacios O, Fondelli F, Ballestar E, et al. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and inflammatory diseases. *Trends Immunol*, 2021, 42: 59–75.
- [13] Suuring M, Amodio G, Rouel M, et al. Protocol of generation of tolerogenic dendritic cells affects their transcriptional and metabolic profiles leading to specific tolerogenic functions. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2025, 33: 101605.
- [14] Catala-Moll F, Ferrete-Bonastre AG, Godoy-Tena G, et al. Vitamin D receptor, STAT3, and TET2 cooperate to establish tolerogenesis. *Cell Rep*, 2022, 38: 110244.
- [15] Peter A, Traitteur T, Calitz S, et al. Resilience of human tolerogenic dendritic cells to physiological oxygen supports clinical application: Functional stability amidst glycolytic and differentiation shifts. *Exp Hematol Oncol*, 2026, 15: 8.
- [16] Din C, Xu J, Roest MV, et al. Remote loading of an autoantigen in PLGA nanoparticles for the treatment of multiple sclerosis. *J Control Release*, 2025, 388: 114298.
- [17] Brombacher EC, Patente TA, van der Ham AJ, et al. AMPK activation induces RALDH⁺ tolerogenic dendritic cells by rewiring glucose and lipid metabolism. *J Cell Biol*, 2024, 223: e202401024.
- [18] Wixler V, Boergeling Y, Leite Dantas R, et al. Conversion of dendritic cells into tolerogenic or inflammatory cells depends on the activation threshold and kinetics of the mTOR signaling pathway. *Cell Commun Signal*, 2024, 22: 281.
- [19] Deak P, Knight HR, Esser-Kahn A. Robust tolerogenic dendritic cells via push/pull pairing of Toll-like-receptor agonists and immunomodulators reduces EAE. *Biomaterials*, 2022, 286: 121571.
- [20] Zhang Y, Tu S, Ji X, et al. *Dubosiella newyorkensis* modulates immune tolerance in colitis via the L-lysine-activated AhR-IDO1-Kyn pathway. *Nat Commun*, 2024, 15: 1333.
- [21] Bahman F, Choudhry K, Al-Rashed F, et al. Aryl hydrocarbon receptor: current perspectives on key signaling partners and immunoregulatory role in inflammatory diseases. *Front Immunol*, 2024, 15: 1421346.
- [22] Scholz F, Grau M, Menzel L, et al. The transcription factor C/EBP β orchestrates dendritic cell maturation and functionality under homeostatic and malignant conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117:

- 26328–39.
- [23] Azeem W, Bakke RM, Appel S, et al. Dual pro- and anti-inflammatory features of monocyte-derived dendritic cells. *Front Immunol*, 2020, 11: 438.
 - [24] Murphy TL, Murphy KM. The making of a cDC1: Precision programming of progenitor potential. *Immunol Rev*, 2026, 337: e70081.
 - [25] Zhan Y, Wang Y, Bai M, et al. Immune cells in cerebral small vessel disease: Emerging roles and potential targeting therapies. *Neural Regen Res*, 2026, doi: 10.4103/NRR.NRR-D-25-00858.
 - [26] Zhou J, Tison K, Zhou H, et al. STAT5 and STAT3 balance shapes dendritic cell function and tumour immunity. *Nature*, 2025, 643: 519–28.
 - [27] Henriques-Oliveira L, Altman AR, Kurochkin I, et al. Anchored screening identifies transcription factor blueprints underlying dendritic cell diversity and subset-specific anti-tumor immunity. *Immunity*, 2025, 58: 2419–38.e13.
 - [28] Bouma RG, de Leeuw WJ, Wang AZ, et al. Histone methyltransferase DOT1L differentially affects the development of dendritic cell subsets. *Life Sci Alliance*, 2026, 9: e202603624.
 - [29] De Sá Fernandes C, Novoszel P, Gastaldi T, et al. The histone deacetylase HDAC1 controls dendritic cell development and anti-tumor immunity. *Cell Rep*, 2024, 43: 114308.
 - [30] Leylek R, Alcántara-Hernández M, Granja JM, et al. Chromatin landscape underpinning human dendritic cell heterogeneity. *Cell Rep*, 2020, 32: 108180.
 - [31] Morante-Palacios O, Ciudad L, Micheroli R, et al. Coordinated glucocorticoid receptor and MAFB action induces tolerogenesis and epigenome remodeling in dendritic cells. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: 108–26.
 - [32] Comi M, Avancini D, Santoni de Sio F, et al. Coexpression of CD163 and CD141 identifies human circulating IL-10-producing dendritic cells (DC-10). *Cell Mol Immunol*, 2020, 17: 95–107.
 - [33] Odum AF, Geisler C. Vitamin D in cutaneous T-cell lymphoma. *Cells*, 2024, 13: 503.
 - [34] Stiepel RT, Simpson SR, Lukesh NR, et al. Induction of antigen-specific tolerance in a multiple sclerosis model without broad immunosuppression. *ACS Nano*, 2025, 19: 3764–80.
 - [35] Polonio CM, McHale KA, Sherr DH, et al. The aryl hydrocarbon receptor: A rehabilitated target for therapeutic immune modulation. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24: 610–30.
 - [36] Chang CB, Lee SP, Chen WM, et al. Dendritic cell upregulation of programmed death ligand-1 via DNA demethylation inhibits experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Autoimmun*, 2020, 107: 102362.
 - [37] Mansilla MJ, Hilken CMU, Martínez-Cáceres EM. Challenges in tolerogenic dendritic cell therapy for autoimmune diseases: The route of administration. *Immunother Adv*, 2023, 3: Itad012.
 - [38] Arellano G, Acuña E, Loda E, et al. Therapeutic role of interferon- γ in experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated through a tolerogenic subset of splenic CD11b⁺ myeloid cells. *J Neuroinflammation*, 2024, 21: 144.
 - [39] Feng C, Li L, Li Q, et al. Docosahexaenoic acid ameliorates autoimmune inflammation by activating GPR120 signaling pathway in dendritic cells. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107698.
 - [40] Wu W, Yue S, Wang X, et al. Docosahexaenoic acid mitigates experimental autoimmune prostatitis by inhibiting Th17 cell differentiation via the PPAR γ /NF- κ B/IL-17A pathway. *Clin Exp Immunol*, 2025, 219: uxaf055.
 - [41] Song HY, Kim WS, Han JM, et al. Galangin treatment during dendritic cell differentiation confers tolerogenic properties in response to lipopolysaccharide stimulation. *J Nutr Biochem*, 2021, 87: 108524.
 - [42] Passeri L, Andolfi G, Bassi V, et al. Tolerogenic IL-10-engineered dendritic cell-based therapy to restore antigen-specific tolerance in T cell mediated diseases. *J Autoimmun*, 2023, 138: 103051.
 - [43] Bian Y, Walter DL, Zhang C. Efficiency of interferon- γ in activating dendritic cells and its potential synergy with Toll-like receptor agonists. *Viruses*, 2023, 15: 1198.
 - [44] Fisher MS, Kurilin VV, Bulygin AS, et al. Dendritic cells transfected with DNA constructs encoding CCR9, IL-10, and type II collagen demonstrate induction of immunological tolerance in an arthritis model. *Front Immunol*, 2024, 15: 1447897.
 - [45] Li H, Cong X, Tan H, et al. Cationic lipid-modified PEG-PLGA nanoparticles facilitate effective dendritic cell reprogramming to alleviate T cell-mediated autoimmunity in EAE. *Biomaterials*, 2025, 327: 123784.
 - [46] Giannoukakis N, Bonham CA, Qian S, et al. Prolongation of cardiac allograft survival using dendritic cells treated with NF- κ B decoy oligodeoxyribonucleotides. *Mol Ther*, 2000, 1: 430–7.
 - [47] Castenmiller C, Keumatio-Doungsop BC, van Ree R, et al. Tolerogenic immunotherapy: Targeting DC surface receptors to induce antigen-specific tolerance.

- Front Immunol, 2021, 12: 643240.
- [48] Rodi M, de Lastic AL, Panagoulas I, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein MOG₃₅₋₅₅ mannan conjugate induces human T-cell tolerance and can be used as a personalized therapy for multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 6092.
- [49] Ring S, Maas M, Nettelbeck DM, et al. Targeting of autoantigens to DEC205⁺ dendritic cells *in vivo* suppresses experimental allergic encephalomyelitis in mice. *J Immunol*, 2013, 191: 2938–47.
- [50] Hawiger D, Masilamani RF, Bettelli E, et al. Immunological unresponsiveness characterized by increased expression of CD5 on peripheral T cells induced by dendritic cells *in vivo*. *Immunity*, 2004, 20: 695–705.
- [51] Stern JN, Keskin DB, Kato Z, et al. Promoting tolerance to proteolipid protein-induced experimental autoimmune encephalomyelitis through targeting dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 17280–5.
- [52] Idoyaga J, Fiorese C, Zbytnuik L, et al. Specialized role of migratory dendritic cells in peripheral tolerance induction. *J Clin Invest*, 2013, 123: 844–54.
- [53] Luca ME, Kel JM, van Rijs W, et al. Mannosylated PLP₁₃₉₋₁₅₁ induces peptide-specific tolerance to experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 2005, 160: 178–87.
- [54] Kel J, Oldenampsen J, Luca M, et al. Soluble mannosylated myelin peptide inhibits the encephalitogenicity of autoreactive T cells during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Pathol*, 2007, 170: 272–80.
- [55] Kel JM, Slütter B, Drijfhout JW, et al. Mannosylated self-peptide inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis via expansion of nonencephalitogenic T cells. *J Leukoc Biol*, 2008, 84: 182–90.
- [56] Tabansky I, Keskin DB, Watts D, et al. Targeting DEC-205⁺DCIR2⁺ dendritic cells promotes immunological tolerance in proteolipid protein-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Med*, 2018, 24: 17.
- [57] Stead SO, Kireta S, McInnes SJP, et al. Murine and non-human primate dendritic cell targeting nanoparticles for *in vivo* generation of regulatory T-cells. *ACS Nano*, 2018, 12: 6637–47.
- [58] Sagar D, Singh NP, Ginwala R, et al. Antibody blockade of CLEC12A delays EAE onset and attenuates disease severity by impairing myeloid cell CNS infiltration and restoring positive immunity. *Sci Rep*, 2017, 7: 2707.
- [59] Loschko J, Heink S, Hackl D, et al. Antigen targeting to plasmacytoid dendritic cells via Siglec-H inhibits Th cell-dependent autoimmunity. *J Immunol*, 2011, 187: 6346–56.
- [60] Crooks J, Gargaro M, Vacca C, et al. CpG type A induction of an early protective environment in experimental multiple sclerosis. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 1380615.
- [61] Tostanoski LH, Chiu YC, Andorko JI, et al. Design of polyelectrolyte multilayers to promote immunological tolerance. *ACS Nano*, 2016, 10: 9334–45.
- [62] Hess KL, Andorko JI, Tostanoski LH, et al. Polyplexes assembled from self-peptides and regulatory nucleic acids blunt Toll-like receptor signaling to combat autoimmunity. *Biomaterials*, 2017, 118: 51–62.
- [63] Ho PP, Fontoura P, Ruiz PJ, et al. An immunomodulatory GpG oligonucleotide for the treatment of autoimmunity via the innate and adaptive immune systems. *J Immunol*, 2003, 171: 4920–6.
- [64] Ho PP, Fontoura P, Platten M, et al. A suppressive oligodeoxynucleotide enhances the efficacy of myelin cocktail/IL-4-tolerizing DNA vaccination and treats autoimmune disease. *J Immunol*, 2005, 175: 6226–34.
- [65] Pishesha N, Harmand T, Smeding LY, et al. Induction of antigen-specific tolerance by nanobody-antigen adducts that target class-II major histocompatibility complexes. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 1389–401.
- [66] Phan NM, Nguyen TL, Min DK, et al. Mesoporous polydopamine nanoparticle-based tolerogenic vaccine induces antigen-specific immune tolerance to prevent and treat autoimmune multiple sclerosis. *Biomaterials*, 2025, 316: 122997.
- [67] Calmettes V, Quintanilla MA, Lacerda Mariano L, et al. Mechanosensing in dendritic cells. *Immunol Rev*, 2026, 337: e70086.
- [68] Yang K, He X, Wu Z, et al. The emerging roles of piezo1 channels in animal models of multiple sclerosis. *Front Immunol*, 2022, 13: 976522.
- [69] Yan Y, Huang X, Yuan L, et al. Dictating the spatial-temporal delivery of molecular adjuvant and antigen for the enhanced vaccination. *Biomaterials*, 2024, 311: 122697.
- [70] Gong L, Zhang Y, Wang L, et al. Advancing vaccine development: Evaluation of a mannose-modified lipid nanoparticle-based candidate for African swine fever p30 mRNA vaccine eliciting robust immune response in mice. *Int J Biol Macromol*, 2024, 270: 132432.
- [71] Qiao L, Fan N, Zhang Y, et al. SitoC7A-modified lipid nanoparticles for integrated mRNA delivery and

- targeted STING activation. *J Control Release*, 2025, 387: 114238.
- [72] Zhang Y, Yan J, Hou X, et al. STING agonist-derived LNP-mRNA vaccine enhances protective immunity against SARS-CoV-2. *Nano Lett*, 2023, 23: 2593–600.
- [73] Kim D, Gong N, Alameh MG, et al. Crosslinked ionizable lipids reprogram dendritic cell metabolism for potent mRNA vaccination. *Nat Mater*, 2026, doi: 10.1038/s41563-026-02512-x.
- [74] Kubara K, Yamazaki K, Miyazaki T, et al. Lymph node macrophages drive innate immune responses to enhance the anti-tumor efficacy of mRNA vaccines. *Mol Ther*, 2024, 32: 704–21.
- [75] Igyártó BZ, Jacobsen S, Ndeupen S. Future considerations for the mRNA-lipid nanoparticle vaccine platform. *Curr Opin Virol*, 2021, 48: 65–72.
- [76] Xu X, Wang X, Liao YP, et al. Use of a liver-targeting immune-tolerogenic mRNA lipid nanoparticle platform to treat peanut-induced anaphylaxis by single-and multiple-epitope nucleotide sequence delivery. *ACS Nano*, 2023, 17: 4942–57.
- [77] Zhang H, Han S, Zhang X, et al. Novel lipid nanoparticle (LNP) delivery systems enabling the advancement of RNA therapeutics. *Adv Healthc Mater*, 2026, doi: 10.1002/adhm.202505340.
- [78] Huang X, Ma Y, Ma G, et al. Unlocking the therapeutic applicability of LNP-mRNA: Chemistry, formulation, and clinical strategies. *Research (Wash D C)*, 2024, 7: 0370.
- [79] Krienke C, Kolb L, Diken E, et al. A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science*, 2021, 371: 145–53.
- [80] Maldonado RA, LaMothe RA, Ferrari JD, et al. Polymeric synthetic nanoparticles for the induction of antigen-specific immunological tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: E156–65.
- [81] Cappellano G, Woldetsadik AD, Orilieri E, et al. Subcutaneous inverse vaccination with PLGA particles loaded with a MOG peptide and IL-10 decreases the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Vaccine*, 2014, 32: 5681–9.
- [82] Jung HH, Kim SH, Moon JH, et al. Polymeric nanoparticles containing both antigen and Vitamin D₃ induce antigen-specific immune suppression. *Immune Netw*, 2019, 19: e19.
- [83] LaMothe RA, Kolte PN, Vo T, et al. Tolerogenic nanoparticles induce antigen-specific regulatory T cells and provide therapeutic efficacy and transferrable tolerance against experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Immunol*, 2018, 9: 281.
- [84] Kim SH, Moon JH, Jeong SU, et al. Induction of antigen-specific immune tolerance using biodegradable nanoparticles containing antigen and dexamethasone. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5229–42.
- [85] Park J, Le QV, Wu Y, et al. Tolerogenic nanovaccine for prevention and treatment of autoimmune encephalomyelitis. *Adv Mater*, 2023, 35: e2202670.
- [86] Cifuentes-Rius A, Desai A, Yuen D, et al. Inducing immune tolerance with dendritic cell-targeting nanomedicines. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16: 37–46.
- [87] Greco G, Sarpietro MG. Liposome-assisted drug delivery in the treatment of multiple sclerosis. *Molecules*, 2024, 29: 4689.
- [88] Kenison JE, Jhaveri A, Li Z, et al. Tolerogenic nanoparticles suppress central nervous system inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 32017–28.
- [89] Phan NM, Nguyen TL, Shin H, et al. ROS-scavenging lignin-based tolerogenic nanoparticle vaccine for treatment of multiple sclerosis. *ACS Nano*, 2023, 17: 24696–709.
- [90] Nagy NA, Lozano Vigario F, Sparrius R, et al. Liposomes loaded with vitamin D₃ induce regulatory circuits in human dendritic cells. *Front Immunol*, 2023, 14: 1137538.
- [91] Benne N, Ter Braake D, Porenta D, et al. Autoantigen-dexamethasone conjugate-loaded liposomes halt arthritis development in mice. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13: e2304238.
- [92] Nikolic T, Suwandi JS, Wesselius J, et al. Tolerogenic dendritic cells pulsed with islet antigen induce long-term reduction in T-cell autoreactivity in type 1 diabetes patients. *Front Immunol*, 2022, 13: 1054968.
- [93] Mansilla MJ, Presas-Rodriguez S, Teniente-Serra A, et al. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 1353–74.
- [94] Berry CT, Frazee CS, Herman PJ, et al. Current advancements in cellular immunotherapy for autoimmune disease. *Semin Immunopathol*, 2025, 47: 7.
- [95] Marin E, Bouchet-Delbos L, Renoult O, et al. Human tolerogenic dendritic cells regulate immune responses through lactate synthesis. *Cell Metab*, 2019, 30: 1075–90.e8.
- [96] Guindi C, Khan FU, Cloutier A, et al. Inhibition of PI3K/C/EBP β axis in tolerogenic bone marrow-derived dendritic

- cells of NOD mice promotes Th17 differentiation and diabetes development. *Transl Res*, 2023, 255: 37–49.
- [97] Rhodes KR, Tzeng SY, Iglesias M, et al. Bioengineered particles expand myelin-specific regulatory T cells and reverse autoreactivity in a mouse model of multiple sclerosis. *Sci Adv*, 2023, 9: eadd8693.
- [98] Avancini D, Testori A, Fresolone L, et al. Aryl hydrocarbon receptor activity downstream of IL-10 signaling is required to promote regulatory functions in human dendritic cells. *Cell Rep*, 2023, 42: 112193.
- [99] Zubizarreta I, Florez-Grau G, Vila G, et al. Immune tolerance in multiple sclerosis and neuromyelitis optica with peptide-loaded tolerogenic dendritic cells in a phase 1b trial. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 8463–70.
- [100] Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): A harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet*, 2020, 395: 1627–39.
- [101] Iglesias-Escudero M, Arias-Gonzalez N, Martinez-Caceres E. Regulatory cells and the effect of cancer immunotherapy. *Mol Cancer*, 2023, 22: 26.
- [102] Mansilla MJ, Contreras-Cardone R, Navarro-Barriuso J, et al. Cryopreserved vitamin D₃-tolerogenic dendritic cells pulsed with autoantigens as a potential therapy for multiple sclerosis patients. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 113.
- [103] Casey LM, Hughes KR, Saunders MN, et al. Mechanistic contributions of Kupffer cells and liver sinusoidal endothelial cells in nanoparticle-induced antigen-specific immune tolerance. *Biomaterials*, 2022, 283: 121457.
- [104] Moreau A, Kervella D, Bouchet-Delbos L, et al. A Phase I/IIa study of autologous tolerogenic dendritic cells immunotherapy in kidney transplant recipients. *Kidney Int*, 2023, 103: 627–37.
- [105] Willekens B, Presas-Rodriguez S, Mansilla MJ, et al. Tolerogenic dendritic cell-based treatment for multiple sclerosis (MS): A harmonised study protocol for two phase I clinical trials comparing intradermal and intranodal cell administration. *BMJ Open*, 2019, 9: e030309.
- [106] Shi G, Zhou Y, Liu W, et al. Bone-derived MSCs encapsulated in alginate hydrogel prevent collagen-induced arthritis in mice through the activation of adenosine A2A/2B receptors in tolerogenic dendritic cells. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13: 2778–94.
- [107] Boutitah-Benyaich I, Eixarch H, Villaceros-Alvarez J, et al. Multiple sclerosis: Molecular pathogenesis and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 324.
- [108] Zhao Y, Chen X, He P, et al. Transdermal microneedles alleviated rheumatoid arthritis by inducing immune tolerance via skin-resident antigen presenting cells. *Small*, 2024, 20: e2307366.
- [109] Wu J, Liu M, Mang G, et al. Protosappanin A protects against experimental autoimmune myocarditis, and induces metabolically reprogrammed tolerogenic DCs. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104269.
- [110] Min DK, Mo XW, Kim J. Orally delivered tolerogenic nanotherapeutic for targeted colitis therapy via ROS scavenging and Treg/Th17 modulation. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17: 49335–45.
- [111] París-Muñoz A, Aizpurua G, Barber DF. Helios expression is downregulated on CD8⁺ Treg in two mouse models of lupus during disease progression. *Front Immunol*, 2022, 13: 922958.
- [112] Shuai Z, Zheng S, Wang K, et al. Reestablish immune tolerance in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*, 2022, 13: 1012868.
- [113] Li Q, Park J, Kim JS, et al. Anti-inflammatory macrophage-derived exosomes modified with self-antigen peptides for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12: e2415265.