

# Влияние NKT-клеток на состояние иммунной системы

## Содержание

1. <a href="#">Введение</a> .....	1
2. <a href="#">функциональные свойства NKT-клеток</a> .....	1
2.1. <a href="#">Характеристика функциональной активности NKT-клеток</a> .....	1
2.2. <a href="#">Перекрестная регуляция NKT-клеток I и II типа</a> .....	2
3. <a href="#">Роль NKT-клеток в защите от проявлений внешней или внутренней форм биологической агрессии</a> .....	3
3.1. <a href="#">Противобактериальная активность NKT-клеток</a> .....	3
3.2. <a href="#">Противопаразитарная активность NKT-клеток</a> .....	4
3.3. <a href="#">Участие NKT-клеток в защите от микотических инфекций</a> .....	4
3.4. <a href="#">Противовирусная активность NKT-клеток</a> .....	4
3.5. <a href="#">Подавление развития аутоиммунных заболеваний</a> .....	4
3.6. <a href="#">iNKT-клетки против связанных с инсультом инфекций</a> .....	4
4. <a href="#">Заключение</a> .....	5

## 1. Введение

NKT-клетки - субпопуляция Т-лимфоцитов. Эти лимфоциты играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа при поражении организма патогенами, при аутоиммунных реакциях и опухолевых заболеваниях.

Предшественниками NKT-клеток, как и Т-лимфоцитов, являются тимоциты. NKT-клетки экспрессируют Т-клеточный рецептор (TCR), который участвует в распознавании липидных антигенов, связанных с молекулами комплекса гистосовместимости CD-1d, экспрессируемыми антиген-презентирующими клетками (АПК) – макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами. различают NKT-клетки, несущие инвариантные (NKT-клетки I типа, iNKT-клетки) или переменные TCR (NKT-клетки II типа)

## 2. функциональные свойства NKT-клеток

### 2.1. Характеристика функциональной активности NKT-клеток

NKT-клетки играют важную роль в регуляции иммунного ответа, связывая механизмы естественной резистентности и специфической иммунной реактивности. NKT-клетки одними из первых реагируют на проникновение в организм чужеродных агентов, участвуют в распознавании аутоантигенов и чужеродных антигенов. Как показали исследования, наиболее эффективным соединением, активирующим большинство NKT-клеток человека и мыши, является  $\alpha$ -GalCer. Данное соединение связывается с CD-1d-молекулой АПК, затем комплекс CD1d со встроенным гликолипидом связывается с TCR NKT-клеток, что приводит к их активации. Стимулированные NKT-клетки начинают

активно продуцировать цитокины в течение 1–2 часов с момента связывания TCR с презентруемым антигеном. Одни цитокины, продуцируемые NKT-клетками, включающие IFN- $\gamma$  и TNF, способствуют дифференцировке CD4<sup>+</sup>-клеток в Т-хелперы 1 типа (Th1), другие, включающие IL-4 и IL-13, – в Т-хелперы 2 типа (Th2). Данное свойство NKT-клеток на первый взгляд выглядит парадоксально, так как между Th1- и Th2-клетками существуют отношения антагонизма. Представлено несколько гипотез о том, каким образом NKT-клетки «выбирают» направление действия:

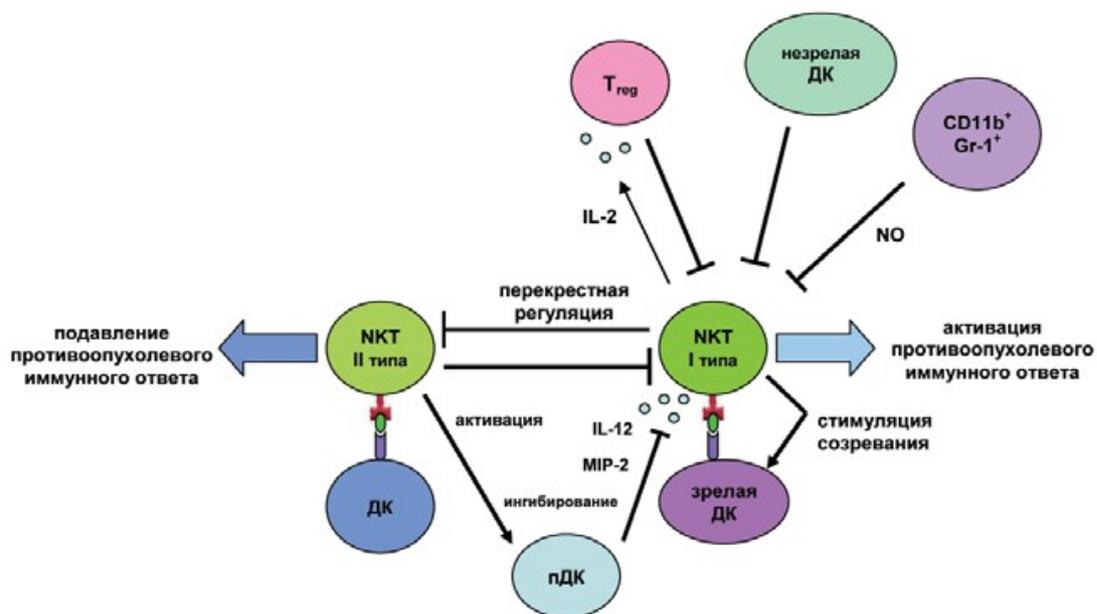
1. NKT-клетки преимущественно продуцируют про- или противовоспалительные цитокины в зависимости от типа сигналов, которые они получают, включая тип АПК. Например, IL-12 индуцирует продукцию NKT-клетками IFN- $\gamma$ , в то время как IL-7 индуцирует продукцию IL-4.

2. Уровень тех или иных цитокинов, продуцируемых NKT-клетками, может изменяться в зависимости от вида презентруемого антигена. В подтверждение данной гипотезы найдены аналоги  $\alpha$ -GalCer, которые стимулируют продукцию NKT-клетками Th2-цитокинов, тогда как С-гликозиды индуцируют продукцию Th1-цитокинов.

3. NKT-клетки при активации продуцируют определенное количество иммунологически активных факторов, однако степень их влияния на тот или иной иммунный ответ организма варьирует в зависимости от времени, прошедшего от начала активации.[1]

## **2.2. Перекрестная регуляция NKT-клеток I и II типа**

NKT-клетки I и II типа влияют на активность друг друга. Как показали исследования, активированные сульфатидом NKT-клетки II типа, стимулируют плазмоцитоидные дендритные клетки (пДК) к продукции IL-12, а также макрофагального воспалительного протеина 2 (MIP-2), подавляющих активность NKT-клеток I типа [47]. Незрелые дендритные клетки и CD11b+Gr-1<sup>+</sup>-миелоидные клетки также способны ингибировать активность iNKT-клеток. Таким образом, отклонение от динамического равновесия между данными субпопуляциями NKT-клеток может во многом определить исход иммунного ответа, включая Th1/Th2-баланс, при наличии в организме опухолевых клеток. Экзогенное воздействие на баланс активности NKT-клеток I и II типа может играть важную роль в успешности иммунотерапии пациентов.[2]



Механизм перекрестной регуляции NKT-клеток I и II типа.

ДК – дендритные клетки, пДК – плазмоцитоподобные дендритные клетки, MIP-2 – макрофагальный провоспалительный протеин 2, NO – оксид азота, Treg – естественный регуляторный T-лимфоцит[2]

### 3. Роль NKT-клеток в защите от проявлений внешней или внутренней форм биологической агрессии

NKT-клетки, продуцирующие цитокины, участвуют в регуляции иммунного ответа, идущего по механизму активации как Th1-, так и Th2-клеток, способствуя защите организма от внутриклеточных инфекций различной природы, от возникновения, роста и метастазирования опухолей, а также от развития аутоиммунных заболеваний.

#### 3.1. Противобактериальная активность NKT-клеток

NKT-клетки I типа участвуют в защите организма от *Mycobacterium tuberculosis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Введение  $\alpha$ -GalCer мышам, предварительно инфицированным *M. tuberculosis*, способствует миграции лимфоцитов в легкие, а также увеличивает продолжительность жизни инфицированных мышей. Также показана протективная роль iNKT-клеток в защите организма человека и животных от патогенов рода *Salmonella*, *Borrelia*, *Leishmania*, *Shistosoma*, *Sphingomonas* и *Ehrlichia*. [1]

### **3.2. Противопаразитарная активность NKT-клеток**

Активированные iNKT-клетки печени защищают организм от *Plasmodium yoelii*, увеличивая продукцию IFN- $\gamma$ . Введение  $\alpha$ -GalCer при вакцинации мышей *P. yoelii* усиливает протективное действие iNKT-клеток, ингибируя паразитемию, вызванную введением вакцины. Также установлено участие iNKT-клеток в защите организма от *Leishmania major* и *Toxoplasma gondii*. [1]

### **3.3. Участие NKT-клеток в защите от микотических инфекций**

*Cryptococcus neoformans* является микотическим патогеном, на первых этапах заболевания поражающим легкие, а на более поздних этапах – центральную нервную систему (ЦНС).

### **3.4. Противовирусная активность NKT-клеток**

Продуцируемый iNKT-клетками IFN- $\gamma$  вызывает повышение цитотоксической активности NK-клеток, запускающих апоптоз в клетках-мишенях, зараженных вирусами. При поражении организма мыши вирусом гепатита В (HBV) печеночные iNKT-клетки вызывают IFN- $\alpha/\beta$ - и IFN- $\gamma$ -зависимое ингибирование транскрипции HBV после внутривенной инъекции  $\alpha$ -GalCer. В течение суток после введения  $\alpha$ -GalCer продолжающаяся транскрипция цитокинов iNKT-клетками печени вызывает подавление вирусной репликации. [1]

### **3.5. Подавление развития аутоиммунных заболеваний**

В большом числе исследований, посвященных данной теме, в качестве аутоиммунного заболевания изучается диабет I типа. Стимуляция iNKT-клеток посредством введения  $\alpha$ -GalCer подавляет прогрессирование заболевания. Предположительно, iNKT-клетки играют регуляторную роль, продуцируя Th2-цитокины при таких органоспецифических и системных аутоиммунных заболеваниях как рассеянный склероз, астма, аутоиммунный энцефалит.

### **3.6. iNKT-клетки против связанных с инсультом инфекций**

Поскольку iNKT-клетки сосредоточены в такой сосудистой органе как печень, где циркулирующие антигены могут быть захвачены, Wong, Craig N. Jenpe предложили, что iNKT-клетки в тканях печени также в состоянии модулировать системный иммунный ответ, как мозг. То есть нервная система

способна общаться с иммунной системой посредством нейромедиаторов - биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрического импульса с нервной клетки через синапс.

(3)]

#### **4. Заключение**

НКТ-клетки, являясь весьма малочисленной субпопуляцией Т-лимфоцитов, тем не менее играют важнейшую роль в регуляции направленности действия иммунного ответа. Исследование путей регуляции НКТ-клетками иммунного ответа при проявлении внешней или внутренней форм биологической агрессии важно как для фундаментального понимания механизмов функционирования иммунорегуляторных клеток, так и для разработки терапевтических препаратов. Развитие исследований совместного применения химио- и иммунотерапии представляет собой одно из перспективных направлений борьбы со злокачественными опухолевыми клетками в организме человека. Изучение различных способов воздействия на активность НКТ-клеток в клинике может иметь решающее значение в лечении злокачественных новообразований.

#### **5. Список литературы**

1. О.В. Акинфиева, Л.Н. Бубнова ССБ. НКТ-КЛЕТКИ: ХАРАКТЕРНЫЕ СВОЙСТВА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА. Онкогематология. 2010;(4):39.
2. Trakhtenberg EF, Goldberg JL. Neuroimmune Communication. Science [Internet]. 2011 Oct 6 [cited 2011 Oct 7];334(6052):47-48. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1213099>
3. Wong CHY, Jenne CN, Lee W-Y, Léger C, Kubes P. Functional Innervation of Hepatic iNKT Cells Is Immunosuppressive Following Stroke. Science (New York, N.Y.) [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2011 Oct 7];101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21921158>