МИНИСТЕРСТВО ЗДРАООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УО «ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ

УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра клинической лабораторной диагностики и иммунологии

РЕФЕРАТ

«Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (ILC)»

Подготовил: студент 5 курса 18 группы

Лечебного факультета

Гурин Александр Александрович

Гродно, 2020 г.

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) представляют собой недавно обнаруженное семейство врожденных иммунных клеток, полученных из общих лимфоидных предшественников (CLP). В ответ на патогенное повреждение ткани, ILC способствуют иммунитету посредством секреции сигнальных молекул и регуляции как врожденных, так и адаптивных иммунных клеток. ILC - это, главным образом, резидентные клетки тканей, обнаруживаемые как в лимфоидных (связанных с иммунитетом), так и в нелимфоидных тканях и редко в периферической крови. Их особенно много на поверхностях слизистой оболочки, где они играют ключевую роль в иммунитете слизистой оболочки и гомеостазе. Характеристики, позволяющие дифференцировать их от других иммунных клеток, включают отсутствие регулярной морфологии лимфоидных клеток, перестройку рецепторов антигена, встречающихся на Т-клетках и В-клетках (из-за отсутствия гена RAG), и фенотипические маркеры, обычно присутствующие на миелоидных или дендритных клетках.

Несмотря на то , что основную роль в системе врожденного иммунитета играют миелоидные клетки, однако в реализации его функций участвуют также и лимфоцидные клетки — естественные киллеры, или NK-клетки (от Natural killer). Они были открыты позже «классических» популяций лимфоцитов — Т- и В-клеток — в 1974 г. [И. Геллстрём (I. Hellstro .. m), К.Е. Геллстрём (K.E. Hellstro .. m)]. Этим клеткам свойствен особый способ выявления чужеродных молекул, отличный от распознавания как образов патогенности миелоидными клетками, так и антигенов лимфоцитами. Естественные киллеры распознают сигналы опасности в виде эндогенных стрессорных молекул, а основная функция этих клеток — контактный цитолиз несущих сигналы опасности клеток. Таким образом, несмотря на формальную принадлежность естественных киллеров к системе врожденного иммунитета, основная их функция значительно отличается от таковой миелоидных клеток. К клеткам врожденного иммунитета относят также некоторые разновидности лимфоцитов, а именно γδТ-клетки, NKT-клетки и В1-лимфоциты. Однако их роль в естественной защите пока изучена недостаточно. Кроме того, В1-лимфоциты и γδТ-клетки участвуют также в реакциях адаптивного иммунитета. Эти субпопуляции лимфоцитов обычно обозначают как «подобные клеткам врожденного иммунитета» (innate-like cells).

Естественные киллеры — довольно крупные (10–12 мкм в диаметре) лимфоциты с азурофильной зернистостью в цитоплазме. Их характеризуют как большие гранулярные лимфоциты. Главное отличие NK-клеток от других популяций лимфоцитов — отсутствие на естественных киллерах антигенспецифических рецепторов, кодируемых генами, перестраиваемыми в процессе дифференцировки клеток.

Характерная особенность естественных киллеров, имеющая прямое отношение к выполнению ими своей основной функции, — наличие цитоплазматических азурофильных гранул. Как и гранулы гранулоцитов по своему генезу они представляют разновидность лизосом, хотя и имеют некоторые черты секреторных везикул. Перфорин, гранзимы и гранулолизин — основные компоненты гранул NK-клеток, связанные с их цитолитической функцией. Перфорин — структурный аналог терминального компонента комплемента С9. Перфорин способен полимеризироваться в гидрофобном окружении и формировать поры в мембране клетки-мишени. Гранзимы — сериновые протеазы. Выделяют несколько разновидностей гранзимов (А, В, С), из которых гранзим В, проникающий в клетку-мишень через перфориновые поры, индуцирует ее апоптоз. Гранулизины содержатся только в зрелых гранулах в связанной с липидами форме. Помимо перфорина и гранзимов гранулы NK-клеток содержат амины (гистамин, серотонин), протеогликаны (хондроитинсульфат, гепарин), а также катехоламины (адреналин, норадреналин), ферменты (катепсины, химотрипсиноподобные протеазы, кислые фосфатазы) и ряд пептидных гормонов.

Выделяют 2 субпопуляции NK-клеток, различающиеся соотношением мембранных маркеров и функциями CD56hiCD16- и CD56lo CD16+ клетки (значки hi и lo — соответственно, высокий и низкий уровень экспрессии маркера). Субпопуляция NK-клеток, слабо экспресирующая CD56, преобладает в кровотоке (90–95%, против 5–10% CD56hi клеток), однако в печени, эндометрии матки и децидуальной оболочке плода преобладают CD56hi естественные киллеры. CD56hi клетки преобладают также в лимфатических узлах, составляя 75% от числа NK-клеток.

Наиболее важные функции NK-клеток — цитотоксическая активность в отношении измененных (трансформированных, инфицированных вирусами, подвергшихся действию стресса) клеток организма и секреция цитокинов (в первую очередь IFNγ), что играет важную роль в регуляции иммунных процессов. Эти свойства реализуются за счет поликлонального распознавания маркеров клеточного стресса в сочетании с контролем «свой–чужой» (по экспрессии клетками-мишенями молекул MHC-I).

Функционирование NK-клеток регулируется балансом сигналов, поступающих от активирующих рецепторов и ингибирующих рецепторов. Эти рецепторы распознают определённые молекулы на поверхности других клеток и запускают активирующий или ингибирующий сигналы, которые активируют NK-клетки или подавляют их соответственно. Активирующие рецепторы стимулируют протеинкиназы, которые фосфорилируют дальнейших участников активирующего сигнального каскада, а ингибирующие рецепторы, напротив, запускают фосфатазы, противодействующие киназам. Активирующие рецепторы распознают лиганды на инфицированных клетках, которые необходимо уничтожить, а ингибирующие рецепторы распознают лиганды на поверхности нормальных клеток, которые не подлежат уничтожению. Конечный итог взаимодействия NK-клетки с другой клетки определяется тем, какой сигнал перевесит — активирующий или ингибирующий. Активирующие и ингибирующие рецепторы, экспрессируемые NK-клетками, весьма разнообразны даже в пределах одного организма, благодаря чему NK-клетки могут распознавать клетки, инфицированные разными патогенами. Гены, кодирующие рецепторы NK-клеток, демонстрируют выраженный полиморфизм, поэтому репертуар рецепторов в одном организме сильно отличается от такового у другого организма.

NK-клетки являются привлекательными объектами для использования в иммунотерапии рака. Некоторые особенности NK-клеток делают их более перспективными в иммунотерапии онкологических заболеваний по сравнению с T-клетками. При введении NK-клеток почти исключается развитие реакции «трансплантант против хозяина» кроме того, NK-клетки практически не оказывают цитотоксического действия на нормальные клетки, что снижает вероятность побочных эффектов иммунотерапии. Однако получить NK-клетки в достаточном для терапии количестве очень сложно, что значительно затрудняет их применение в медицинских целях.

Литература:

1. Ярилин А. А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
2. Spits, Hergen; Cupedo, Tom (2012). "Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function". Annual Review of Immunology. 30: 647–675.
3. Боробова Е. А., Жеравин А. А. Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний // Сибирский онкологический журнал. — 2018. — Т. 17, № 6. — С. 97—104.