

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.25>

Современные представления о роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов в механизме развития реакции «трансплантат против хозяина»

А.А. Жерносеченко^{1,2}, М.А. Новикова¹, Я.И. Исайкина¹

¹РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 25-33.

Modern ideas about the role of various T-lymphocytes subpopulations in the development of graft-versus-host disease

H.A. Zhernasechanka^{1,2}, M.A. Novikova¹, Y.I. Isaikina¹

¹Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):25-33.

Резюме.

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является тяжелым осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которое выступает главной причиной смертности более чем у 10 % пациентов. В рамках данной работы мы проанализировали литературу о полученных на сегодняшний день представлениях об иммунологических механизмах развития острой и хронической форм РТПХ. Анализ показал, что благодаря проведенным научным исследованиям накоплена большая теоретическая база знаний о роли различных субпопуляций Т-клеток в процессе развития РТПХ. Растущее понимание механизмов, лежащих в основе РТПХ будет способствовать расширению возможностей использования новых терапевтических подходов к профилактике и терапии данного осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: реакция «трансплантат против хозяина», Т-лимфоциты, Т-регуляторы.

Abstract.

Graft-versus-host disease (GVHD) is a serious complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which is the main cause of death in more than 10% of patients. This review summarises the information about the immunological mechanisms of the development of acute and chronic GVHD. The analysis has shown that we have a large theoretical knowledge base about the developmental process and the role of various subpopulations of T-cells in GVHD. Growing understanding of the mechanisms of GVHD will expand the possibilities of using new therapeutic approaches for the prevention and treatment of this complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: graft-versus-host disease, T-lymphocytes, T-regulators.

Введение

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является тяжелым осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), трансплантации солидных органов, богатых лимфоидными клетками;

трансфузии необлученных компонентов крови. РТПХ является одной из основных причин смерти после ТГСК [1].

В 1966 году установили, что РТПХ развивается при следующих условиях: трансплантат/дonor должен содержать иммунологически компетентные клетки; реципиент/хозяин должен иметь

тканевые антигены, не экспрессированные в донорских клетках; реципиент не должен вырабатывать эффективный иммунный ответ на устранение донорских клеток [2].

Иммунная система «обучена» распознавать «свои» и «чужеродные» клетки, за что отвечает группа генов, известных как гены гистосовместимости, которые кодируют одноименные белки МНС (от англ. major histocompatibility complex) или HLA (от англ. human leukocyte antigens). Главный комплекс гистосовместимости включает гены, кодирующие белки МНС I класса, которые присутствуют на всех ядродержащих клетках организма, и МНС II класса, которые экспрессируются только на антигенпрезентирующих клетках (АПК). После трансплантации Т-лимфоциты аллогенной ткани донора благодаря своим высоковариабельным $\alpha\beta$ Т-клеточным рецепторам (TCR, от англ. T-cell receptor) связываются с МНС, широко экспрессируемым на клетках реципиента [1]. Когда TCR распознает МНС как «чужеродный», донорские Т-клетки инициируют иммунный ответ и атакуют клетки реципиента, вызывая РТПХ [3].

Таким образом, наиболее важным фактором риска развития РТПХ является несовместимость по HLA «донор-реципиент». К другим факторам относят интенсивность режима кондиционирования, неэффективная профилактика РТПХ, источник получения ГСК (мобилизованные G-CSF (от англ. granulocyte colony-stimulating factor) гемопоэтические стволовые клетки периферической крови увеличивают частоту РТПХ), количество Т-лимфоцитов в трансплантате, пожилой возраст, повторнородящие женщины-доноры, серопозитивность к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна-Барр. Кримоконсервация костного мозга перед инфузией и использование пуповинной крови снижают частоту развития РТПХ [1, 2].

Классическая острая (oРТПХ) проявляется в течение 100 дней после трансплантации, в то время как хроническая (хРТПХ) – через 100 дней после трансплантации [1].

Острая РТПХ развивается более чем у 50% пациентов, перенесших ТГСК от HLA-совместимого донора, при ТГСК от несовместимого донора эта цифра выше. Диапазон встречаемости хронической РТПХ находится в пределах 30-50% случаев. И более 10% пациентов умирает от данного осложнения [1, 4].

Целью данного литературного обзора было суммировать имеющиеся литературные данные

о механизмах развития РТПХ и роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов в патогенезе данного осложнения ТГСК. Понимание патогенеза РТПХ важно для определения новых терапевтических подходов к профилактике и терапии РТПХ.

Механизмы развития острой и хронической форм РТПХ. Патогенез острой формы РТПХ

Согласно современным представлениям, процесс развития oРТПХ после проведения аллогенной ТГСК можно описать тремя последовательными фазами.

Фаза 1 (афферентная) представляет собой активацию антигенпрезентирующих клеток (АПК). Высокодозная химиотерапия и облучение перед ТГСК приводят к локальному повреждению тканей, что вызывает потерю целостности защитных барьеров и, как следствие, высвобождение различных DAMP (от англ. damage-associated molecular patterns) / PAMP (от англ. pathogen-associated molecular patterns) и провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α (от англ. tumor necrosis factor α), IL-33) [1, 2, 5-7]. DAMP вызывают и поддерживают неинфекционную воспалительную реакцию; являются ядерными или цитозольными белками, которые указывают иммунной системе на то, что произошло повреждение. Другим триггером РТПХ являются PAMP, которые образуются при разрушении инфекционных патогенов, инициируют и закрепляют воспалительную реакцию [5].

DAMP, PAMP и цитокины активируют АПК (дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты) реципиента и увеличивают экспрессию МНС для дальнейшего представления аллоантигенов донорским Т-клеткам [1, 2, 6, 7]. Кроме того, активированные АПК секретируют IL-12, побуждая врожденные лимфоидные клетки 1 типа (ILC1, от англ. Innate lymphoid cell 1) хозяина и Т-клетки донора высвобождать IFN- γ , который активирует МНС-II на непрофессиональных АПК (эпителиальных и стромальных клетках) [8].

Первую реакцию на повреждение тканей инициируют иммунные клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги и моноциты). Макрофаги фагоцитируют вторгшиеся бактерии и представляют антигены Т-клеткам донора [5]. Нейтрофилы непосредственно способствуют повреждению тканей за счет высвобождения ак-

тивных форм кислорода (ROS, от англ. reactive oxygen species), которые повреждают желудочно-кишечный тракт [9], а также могут мигрировать из воспаленной подвздошной кишки в мезентериальные лимфатические узлы, где они участвуют в презентации антигена [10].

Важную роль в патогенезе ОРТПХ играют цитокины и хемокины, такие как IL-1, IFN- γ (от англ. interferon γ), IL-2, TNF, IL-6, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21 и IL-33 [5]. Массивная секреция воспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) может стать причиной цитокинового шторма [1]. Кроме того, они могут оказывать непосредственное цитотоксическое действие, подобно TNF- α , который индуцирует апоптоз в эпителиальных клетках, находящихся в непосредственной близости [5].

Фаза 2 (эфферентная) – взаимодействие АПК реципиента с донорскими Т-клетками, приводящее к пролиферации, активации и дифференцировке Т-лимфоцитов, которые секретируют воспалительные цитокины IL-2, INF- γ . Наивные Т-клетки (CD45RA⁺CD62L⁺) стимулируются АПК и приобретают специализированные фенотипы эффекторных клеток (Т-хелперы 1 типа (Th1), Т-хелперы 2 типа (Th2), Т-хелперы 17 типа (Th17), Т-хелперы 9 типа (Th9) и т.д.). Эти субпопуляции Т-лимфоцитов характеризуются продукцией сигнальных цитокинов и экспрессией специфических факторов транскрипции, которые регулируют дифференцировку Т-клеток [1, 2, 7].

Кроме того, донорские CD103⁺ дендритные клетки (ДК), происходящие из толстой кишки, мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, где они дополнительно праймируют донорские Т-лимфоциты [5, 8].

Фаза 3 (эффекторная) представляет миграцию Т-лимфоцитов в целевые органы. Донорские CD8⁺ Т-лимфоциты распознают ткани реципиента как чужеродные и атакуют их, что ведет к мультиорганным повреждениям [1, 2]. Цитокины IFN- γ , TNF, IL-2, IL-17, секретируемые дифференцированными эффекторными Т-клетками и фагоцитами (включая моноциты и макрофаги), способствуют апоптозу тканей-мишеней [6].

Кроме индукционных механизмов развития РТПХ на данном этапе включаются и защитные. Так, ILC3, которые секретируют IL-22, поддерживают регенерацию стволовых клеток кишечника. Супрессорные клетки миелоидного происхождения подавляют эффекторные функции Т-клеток посредством аргиназо-1-зависимого механизма.

Также Т-эффекторные клетки контролируются регуляторными Т-лимфоцитами (Treg) [8].

Патогенез хронической формы РТПХ

хРТПХ имеет сложный механизм развития. Начальная фаза инициируется повреждением тканей хозяина и воспалением с высвобождением воспалительных цитокинов [4]. Повреждение кишечных тканей и высвобождение микробного содержимого приводят к активации АПК, а воспалительные цитокины стимулируют активацию донорских аллореактивных Т-клеток, что вызывает дальнейшую цитотоксичность к клеткам-мишеням [4]. Зрелые Т-лимфоциты донорского трансплантата атакуют ткани тимуса, приводя к его дисфункции, что выражается в нарушении образования донорских Treg и отбора аутореактивных Т-клеток, которые попадают на периферию. Фолликулярные хелперные клетки донора (Tfh, от англ. follicular helper) размножаются во вторичных лимфоидных органах и способствуют выживанию, размножению и дифференцировке донорских В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антихозяин-иммуноглобулины. Дифференцированные плазматические клетки секретируют антихозяин-реактивный иммуноглобулин с созревшей аффинностью. Хроническое воспаление, как полагают, поддерживается клетками Th17, которые избежали иммунной регуляции [4, 8]. Конечный этап развития хРТПХ отмечен aberrантным восстановлением тканей. Иммуноглобулин, секретируемый плазматическими клетками, откладывается в тканях хозяина и активирует макрофаги донора, которые, в свою очередь, продуцируют TGF β (от англ. transforming growth factor β) и PDGF α (от англ. platelet-derived growth factor alpha) [4, 8]. TGF- β стимулирует пролиферацию фибробластов и продукцию внеклеточного матрикса через тирозинкиназный рецептор TGF- β R [8].

Таким образом на сегодняшний день известно, что патогенные процессы, критичные для развития хРТПХ, начинаются задолго до того, как конкретные клинические проявления станут очевидными [4].

хРТПХ поражает не только эпителиальные ткани-мишени, что характерно для классической острой формы РТПХ (желудочно-кишечный тракт, печень, кожа и легкие), но и любые другие органы, включая ротовую, пищевую, костно-мышечную, суставную, фасциальную, глазную

и лимфогематопозитическую системы; волосы и ногти; и ткани половых органов [11].

Субпопуляции Т-лимфоцитов, участвующие в РТПХ

Т хелперы 1 типа. Ранняя фаза патогенеза оРТПХ преимущественно обусловлена клетками Th1. После стимуляции АПК CD4⁺ наивные Т-клетки праймируются к дифференцировке, а IL-12, вырабатываемый макрофагами и ДК, является критическим компонентом, способствующим их превращению в Th1 [7, 8]. Первичными продуктами активированных Th1 является IFN γ , IL-2, TNF α . IFN γ – основной медиатор воспаления и повреждения тканей, который стимулирует дальнейшую экспансию и дифференцировку Th1 и непосредственно повреждает слизистую оболочку кишечника. IL-2 обуславливает пролиферацию и активацию Th1. Рост уровня Th1-производных цитокинов, включая TNF α , IFN γ , которые вызывают апоптоз клеток в органах-мишенях, один из основных вкладов Th1 в развитии РТПХ. Так, у пациентов с оРТПХ цитокины, продуцируемые Th1, были обнаружены в патологических очагах [7, 8]. DAMP/PAMP и сильная аллоантиген-управляемая стимуляция TCR способствуют преобладанию субпопуляций Th1, а не Th17 [8].

Цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты (Tc). Цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие гликопротеин CD8⁺ в качестве маркера идентификации, являются наряду с Th1 основными индукторами РТПХ [7]. Наивные CD8⁺ Т-клетки стимулируются к дифференцировке за счет взаимодействия TCR на их поверхности с МНС I класса, костимуляции и под влиянием цитокинов IL-2 и IL-12 [7]. Праймированные Tc под влиянием IL-2 пролиферируют и проходят терминальную дифференцировку. Периваскулярные инфильтрированные CD8⁺ Т-клетки обнаруживаются у пациентов с оРТПХ кожи [12].

CD8⁺ Т-лимфоциты – одна из основных субпопуляций, которая наряду с естественными киллерными клетками в эффекторную фазу РТПХ поражают ткани реципиента и элиминируют эпителиальные клетки за счет экспрессии Fas-лиганда или за счет высвобождения цитотоксических молекул, включая перфорин и гранзим В [3, 5, 13].

Т хелперы 17 типа. Наивные Т-клетки под воздействием цитокинов TGF- β 1, IL-6 и IL-23 дифференцируются в Th17 [7]. IL-6 представля-

ет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый эндотелиальными клетками, фибробластами, кератиноцитами, ДК, макрофагами и Т-клетками. Уровень IL-6 повышается на ранних стадиях после аллогенной ТГСК и способствует генерированию и дифференцировке донорских Th17/Tc17 и Th22 [6].

Для субпопуляции Th17 характерен синтез IL-17 и отсутствие IL-4 и IFN γ . У пациентов, страдающих оРТПХ, количество Th17 в периферической крови коррелирует с увеличением IL-17. С течением времени после трансплантации клетки Th17 и Tc17 могут стать основной движущей силой РТПХ, секретирова провоспалительные цитокины и поддерживая управляемый Tfh иммунный ответ. Провоспалительные цитокины опосредуют патологию тканей как непосредственно, так и путем привлечения вторичных эффекторов (нейтрофилов) [8].

При оРТПХ донорские Th17 также являются источником гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора GM-CSF (от англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), который способствует экспансии миелоидных клеток, включая донорские ДК, что существенно усиливает развитие оРТПХ в желудочно-кишечном тракте [6].

Таким образом, клетки Th17 и Tc17 продуцируют большое количество медиаторов воспаления, которые могут усиливать острую форму РТПХ и отличаются от медиаторов Th1 и Tc1 [8]. Th17 в большей степени вовлечены в развитие хРТПХ, и их количество повышено в крови и в гистологических образцах кожи пациентов с хРТПХ [7].

Т-фолликулярные хелперные клетки (Tfh), характеризуются экспрессией фактора транскрипции BCL6 (от англ. B-cell lymphoma 6), высоким уровнем экспрессии поверхностных маркеров CXCR5 (от англ. C-X-C chemokine receptor type 5), CD40L и PD-1 (от англ. programmed cell death protein 1) [5]. Tfh индуцируют хРТПХ посредством секреции IL-21, необходимого для функционирования В-клеток. Этот цитокин обеспечивает дифференцировку плазматических клеток и выработку аутоантител. Пациенты с хРТПХ имеют значительно более низкую частоту встречаемости циркулирующих Tfh, что связано с повышенным хоумингом Tfh во вторичные лимфоидные органы [7, 11].

Кроме того, пациенты с РТПХ могут страдать от повреждения сосудов, вызванного иммунным

ответом между эндотелиальными клетками реципиента и циркулирующими аллореактивными донорскими Т-клетками. Т-хелперные клетки, включая клетки Th17 и Tfh, секретируют цитокины IL-17 и IL-21 и усиливают данный иммунный ответ и развитие фиброза [12].

Т-клетки памяти, находящиеся в периферических тканях человека (кожа, кишечник, печень, легкие), считаются участниками патогенеза РТПХ. Данные клетки могут быть непосредственно активированы донорскими моноцитами, обладают высокой пролиферативностью и продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ , IL-17). Кроме того, они поддерживают свою численную популяцию в течение длительного периода времени. Активированные Т-клетки способны секретировать различные провоспалительные цитокины, включая IFN γ , IL-17, IL-22. Это приводит к цитолизу клеток в тканях-мишенях, в основном в кишечнике, печени и коже, что может быть облегчено противовоспалительными цитокинами (продуцируются клетками Th2, Th9 и Treg) [7].

Резидентные Т-клетки памяти можно идентифицировать по специфическим маркерам CD103⁺ и/или CD69⁺ [7, 14]. Экспрессия CD69⁺ на Т-клетках памяти не связана с активацией, так как для данных клеток характерны низкая экспрессия CD25, CD38 и HLA-DR (аналогичная уровням экспрессии на покоещихся наивных Т-клетках) и сохранение экспрессии CD28 и CD127, что указывает на состояние покоя [15].

Резидентные CD8⁺ Т-клетки памяти можно идентифицировать по фенотипу CD103⁺CD69⁺CD62L^{lo} [16].

Различные субпопуляции Т-клеток памяти обладают различной способностью опосредовать РТПХ. Например, CD44⁺CD62L⁺ Т-клетки центральной памяти способны индуцировать РТПХ из-за их высокой аллореактивности [3].

Согласно исследованиям CD4⁺ Т-клетки памяти являются доминирующим рециркулирующим типом Т-клеток памяти по сравнению с CD8⁺ Т-клетками памяти у пациентов с РТПХ и у здоровых доноров [15, 17].

Т хелперы 2 типа (Th2). Клетки Th2 в основном продуцируют IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 и участвуют в патогенезе РТПХ на более поздних стадиях. Субпопуляция Th2, продуцирующая IL-10, была связана со снижением РТПХ при исследованиях на моделях животных. Кроме того, естественный защитный эффект Th2-клеток спо-

собствует предотвращению тяжелой кишечной формы РТПХ, наиболее опасной локализации заболевания. Кроме того, Th2 и Tc2 вызывают значительно менее тяжелую РТПХ по сравнению с Th1 и Tc1 после адоптивного переноса клеток [7].

При оРТПХ в каждом инфильтрате преобладают Th2-клетки [15]. Повреждение кератиноцитов, опосредованное цитокин-продуцирующими Т-клетками в коже, является отличительной чертой РТПХ. Кератиноциты при оРТПХ демонстрируют повышенные уровни цитокина TSLP (от англ. thymic stromal lymphopoietin), который способствует ответу Th2 [18].

Т хелперы 9 типа (Th9). Клетки Th9 представляют собой субпопуляцию CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих IL-9 и минимально – IL-4, IL-10, IL-21. Индуктором синтеза IL-9 является транскрипционный фактор PU.1 [19]. CD8⁺ Т-лимфоциты могут дифференцироваться в субпопуляцию Tc9, продуцирующую IL-9. Функция клеток Th9 и Tc9 в контексте иммуномодуляции сложна, поскольку они участвуют как в провоспалительном, так и в противовоспалительном действии. Клетки Th9 могут предотвращать РТПХ, что было продемонстрировано в эксперименте на аллогенной модели мышей, у которых после котрансплантации Th9 наблюдалось снижение приживления донорских CD8⁺ Т-лимфоцитов и продукции IFN- γ [7]. Tc9 продуцируют IL-9 и проявляют меньшую цитолитическую активность *in vitro*, чем Tc1 [20].

Роль Т-регуляторов в развитии РТПХ

В последние годы активно изучаются механизмы участия Treg в развитии РТПХ. Для Treg свойственна миграция в очаг воспаления и подавление его. Поэтому ожидается, что Treg будут выполнять защитную функцию при РТПХ [21].

CD4⁺Treg. Наиболее хорошо изучена популяция CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg, которые формируются в тимусе путем опосредованного взаимодействия TCR с соответствующим лигандом. Скорость образования Treg постоянна в течение жизни. Функции естественных Treg разнообразны: они принимают участие в системном гомеостазе, контролируют толерантность к собственным антигенам (так как подавляют аутореактивные Т-лимфоциты), ограничивают количество активированных Т-клеток памяти, предотвращают отторжение аллотрансплантата. CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg не пролиферируют *in*

vitro, но способны подавлять экспансию и активацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. На мембране CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg экспрессированы рецепторы, ингибирующие сигналы к костимуляции CTLA-4 (от англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) и паттерн-распознающие Toll-like рецепторы (TLR-4, TLR-5, TLR-7 и TLR-8) [22].

Популяции CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg могут регулировать и супрессировать иммунные ответы и минимизировать РТПХ через контактные и неконтактные механизмы. К ним относятся цитолитическое уничтожение Т-эффекторных клеток и АПК гранзимом В, перфорином и FasL; модификация ДК, чтобы они были менее благоприятными для аллореактивного праймирования Т-клеток; высвобождение иммуносупрессивных цитокинов и ингибирование функции Т-эффекторных клеток за счет экспрессии поверхностной молекулы Treg CTLA-4, что вызывает трансэндоцитоз лиганда B7 [3, 8, 23].

Взаимоотношения между Treg и ДК выполняют жизненно важную и сложную функцию в контроле РТПХ. В дополнение к уничтожению реактивных Т-клеток через межклеточный контакт Treg могут действовать на несколько клеток-мишеней, особенно на ДК. Более того, Treg имеют более стабильную связь с ДК, чем с CD4⁺ Т-хелперными клетками, что предотвращает последующее взаимодействие между ДК и Th. Treg конститутивно экспрессируют CTLA-4, аффинность которого к CD80/86, экспрессируемому на ДК, выше, чем к CD28, что препятствует полной активации Т-клеток за счет блокирования связывания CD28 и CD80/86. Иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-10, высвобождаемые Treg, могут препятствовать активации ДК и презентации антигена. Treg могут препятствовать созреванию ДК, делая их недостаточно активными в активации Т-клеток [23]. Treg оказывают супрессивную функцию не только на Т-лимфоциты, но и на практически все клетки-участники иммунного ответа, в частности ДК, макрофаги, естественные киллеры, γδТ-клетки, В-лимфоциты, что обеспечивает поддержание периферической толерантности [22].

Популяции Treg сокращаются при РТПХ, что позволяет аллореактивным Т-клеткам проявлять свой эффект [7]. Проведя анализ 94 пациентов, M. Delia и соавт. в проспективном многоцентровом исследовании подтвердили значимость (ценность) Treg в предотвращении оРТПХ при сохра-

нении эффекта «трансплантат против опухоли» [21].

На сегодняшний день Treg-зависимые механизмы иммуносупрессии недостаточно изучены. Тем не менее, согласно современным представлениям Treg подавляют продукцию провоспалительных цитокинов и функционирование антигенпрезентирующих ДК и макрофагов, индуцируя апоптоз; снижают генерации популяций Th1 и Th2, а также продукцию ими цитокинов; подавляют цитотоксическую активность и продукцию INFγ естественными киллерами и CD8⁺Т-клетками [22].

Регуляторные Т-клетки 1 типа (Tr1) – это субпопуляция CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg, которые при некоторых условиях коэкспрессируют CD49b и Lag3, имеют общие поверхностные антигены с CD4⁺ Treg, а именно PD-1, GITR, TIGIT, CD39/73, Tim-3, OX40, ICOS, но не экспрессируют FoxP3 [8, 24].

Клетки Tr1 продуцируют IL-10, IL-5, GM-CSF, TGF-β, IFN-γ и гранзим В [8, 25]. Охарактеризовать эти клетки было сложно, но недавние исследования на моделях мышей и человека показали, что они генерируются в ответ на мощную аллоантигенную стимуляцию ДК в присутствии IL-27 [25]. При аллогенной ТГСК источником IL-27 в основном являются донорские макрофаги. Было установлено, что ингибирование IL-6 увеличивает пролиферацию Tr1 за счет повышения чувствительности Т-клеток к IL-27 [8, 25]. Известно, что Tr1 способны супрессировать Th1 и Th17 в кишечнике [26].

На моделях мышей было установлено, что дефицит Tr1 усугубляет оРТПХ, что подтверждает ингибирующую роль Treg в патогенезе оРТПХ [7]. Кроме того, при оРТПХ Tr1 становится доминирующей популяцией Treg [8, 25].

CD8⁺ Treg. По сравнению с CD4⁺ Treg, CD8⁺ Т-клетки экспрессируют низкий или незначительный уровень FoxP3 [8]. Было показано, что АПК могут инициировать индукцию этой субпопуляции клеток с помощью цитокинов. Так, CD8⁺FoxP3⁻ Т-клетки могут превращаться в CD8⁺FoxP3⁺ Treg с помощью ДК и TGF-β в брыжеечных лимфатических узлах после аллогенной ТГСК, эта субпопуляция клеток мигрирует и пролиферирует в желудочно-кишечном тракте и селезенке. При РТПХ CD8⁺FoxP3⁺ Treg оказывают защитное действие главным образом за счет ингибирования CD4⁺ Т-клеток и В-клеток. CD8⁺ Treg индуцируют как CD8⁺, так и CD4⁺ Treg в

модели РТПХ. Механизмы, с помощью которых CD8⁺ Treg элементируют РТПХ, не совсем ясны. Известно, что CD8⁺FoxP3⁺ Treg взаимодействуют с ДК, снижая экспрессию CD40 и CD80/CD86 на АПК, что снижает активацию и пролиферацию Tc и Th донора после ТГСК, следовательно, развитие оРТПХ [27].

J. Heinrichs и соавт. на модели мышей показали, что аллореактивные CD8⁺ Treg умеренно ослабляли РТПХ, сохраняя при этом эффект «трансплантат против лейкемии», причем комбинированная терапия CD4⁺ Treg и CD8⁺ Treg превосходила монотерапию [28].

Заключение

Анализ научных первоисточников показал, что на сегодняшний день существует множество экспериментальных и клинических данных о вкладе различных субпопуляций Т-лимфоцитов в процесс развития острой и хронической форм РТПХ, что может послужить основой для разработки новых терапевтических подходов к профилактике и терапии этого тяжелого осложнения ТГСК.

Литература

- Justiz Vaillant, A. A. Graft-Versus-Host Disease / A. A. Justiz Vaillant, P. Modi, O. Mohammadi // StatPearls [Electronic resource]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855823/>. Date of access: 27.02.2024.
- Aladağ, E. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review / E. Aladağ, E. Kelkitli, H. Göker // Turk. J. Haematol. 2020 Feb. Vol. 37, N 1. P. 1–4. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0157
- Graft-versus-Host Disease Modulation by Innate T Cells / Y. Fang [et al.] // Int. J. Mol. Sci. 2023 Feb. Vol. 24, N 4. Art. 4084. doi: 10.3390/ijms24044084
- Hamilton, B. K. Updates in chronic graft-versus-host disease / B. K. Hamilton // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2021 Dec. Vol. 2021, N 1. P. 648–654. doi: 10.1182/hematology.2021000301
- Zeiser, R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease / R. Zeiser // Br. J. Haematol. 2019 Dec. Vol. 187, N 5. P. 563–572. doi: 10.1111/bjh.16190
- Hill, G. R. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease / G. R. Hill, M. Koyama // Blood. 2020 Jul. Vol. 136, N 4. P. 418–428. doi: 10.1182/blood.2019000952
- T-Cell Subsets in Graft Versus Host Disease and Graft Versus Tumor / H. Jiang [et al.] // Front Immunol. 2021 Oct. Vol. 12. Art. 761448. doi: 10.3389/fimmu.2021.761448
- Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology / G. R. Hill [et al.] // Annu. Rev. Immunol. 2021 Apr. Vol. 39. P. 19–49. doi:10.1146/annurev-immunol-102119-073227
- Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance GvHD via tissue damage / L. Schwab [et al.] // Nat. Med. 2014 Jun. Vol. 20, N 6. P. 648–654. doi:10.1038/nm.3517
- Neutrophils provide cellular communication between ileum and mesenteric lymph nodes at graft-versus-host disease onset / J. Hülsdünker [et al.] // Blood. 2018 Apr. Vol. 131, N 16. P. 1858–1869. doi: 10.1182/blood-2017-10-812891
- Zeiser, R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets / R. Zeiser, B. R. Blazar // N. Engl. J. Med. 2017 Dec. Vol. 377, N 26. P. 2565–2579. doi: 10.1056/NEJMra1703472
- Zhang, M. T Cells in Fibrosis and Fibrotic Diseases / M. Zhang, S. Zhang // Front Immunol. 2020 Jun. Vol. 11. Art. 1142. doi: 10.3389/fimmu.2020.01142
- Blazar, B. R. CD4⁺ and CD8⁺ T cells each can utilize a perforin-dependent pathway to mediate lethal graft-versus-host disease in major histocompatibility complex-disparate recipients / B. R. Blazar, P. A. Taylor, D. A. Vallera // Transplantation. 1997 Aug. Vol. 64, N 4. P. 571–576. doi: 10.1097/00007890-199708270-00004
- Human CD4⁺CD103⁺ cutaneous resident memory T cells are found in the circulation of healthy subjects / M. M. Klicznik [et al.] // Sci. Immunol. 2019 Jul. Vol. 4, N 37. Art. eaav8995. doi: 10.1126/sciimmunol.aav8995
- Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal Sites / B. V. Kumar [et al.] // Cell. Rep. 2017 Sep. Vol. 20, N 12. P. 2921–2934. doi:10.1016/j.celrep.2017.08.078
- The evolving role of tissue-resident memory T cells in infections and cancer / S. Yenyuwadee [et al.] // Sci. Adv. 2022 Aug. Vol. 8, N 33. Art. eabo5871. doi: 10.1126/sciadv.aabo5871
- Human resident memory T cells exit the skin and mediate systemic Th2-driven inflammation / J. Strobl [et al.] // J. Exp. Med. 2021 Nov. Vol. 218, N 11. Art. e20210417. doi: 10.1084/jem.20210417
- Diverse T-cell responses characterize the different manifestations of cutaneous graft-versus-host disease / M. C. Brügggen [et al.] // Blood. 2014 Jan. Vol. 123, N 2. P. 290–299. doi: 10.1182/blood-2013-07-514372
- The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation / H. Ch. Chang [et al.] // Nat. Immunol. 2010 Jun. Vol. 11, N 6. P. 527–534. doi: 10.1038/ni.1867
- Tumor-Specific IL-9-Producing CD8⁺ Tc9 Cells are Superior Effector Than Type-I Cytotoxic Tc1 Cells for Adoptive Immunotherapy of Cancers / Y. Lu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2014 Feb. Vol. 111, N 6. P. 2265–2270. doi: 10.1073/pnas.1317431111
- The Impact of Graft CD3 Cell/Regulatory T Cell Ratio on Acute Graft-versus-Host Disease and Post-Transplantation Outcome: A Prospective Multicenter Study of Patients with Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation / M. Delia [et al.] // Transplant. Cell. Ther. 2021 Nov. Vol. 27, N 11. P. 918.e1–918.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2021.08.008
- Железникова, Г. Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию / Г. Ф. Железникова // Журн. инфектологии. 2011. Т. 3, № 1. С. 6–13.

23. Regulatory T Cells in GVHD Therapy / W. W. Guo [et al.] // *Front. Immunol.* 2021 Jun. Vol. 12. Art. 697854. doi: 10.3389/fimmu.2021.697854
24. Gregori, S. Engineered T regulatory type 1 cells for clinical application / S. Gregori, M. G. Roncarolo // *Front. Immunol.* 2018 Feb. Vol. 9. P. 233. doi: 10.3389/fimmu.2018.00233
25. Blazar, B. R. Immune regulatory cell infusion for graft-versus-host disease prevention and therapy / B. R. Blazar, K. P. A. MacDonald, G. R. Hill // *Blood.* 2018 Jun. Vol. 131, N 24. P. 2651–2660. doi: 10.1182/blood-2017-11-785865
26. Tr1 Cells Emerge and Suppress Effector Th17 Cells in Glomerulonephritis / S. Soukou-Wargalla [et al.] // *J. Immunol.* 2023 Dec. Vol. 211, N 11. P. 1669–1679. doi: 10.4049/jimmunol.2300305
27. Newly Found Peacekeeper: Potential of CD8+ Tregs for Graft-Versus-Host Disease / W. Wang [et al.] // *Front. Immunol.* 2021 Nov. Vol. 24. Art. 764786. doi: 10.3389/fimmu.2021.764786
28. CD8+Tregs promote GVHD prevention and overcome the impaired GVL effect mediated by CD4+Tregs in mice / J. Heinrichs [et al.] // *Oncoimmunology.* 2016 Mar. Vol. 5, N 6. Art. e1146842. doi: 10.1080/2162402X.2016.1146842

*Поступила 17.01.2024 г.
Принята в печать 26.02.2024 г.*

References

1. Justiz Vaillant AA, Modi P, Mohammadi O. Graft-Versus-Host Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855823/>. [Accessed 27th February 2024].
2. Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. *Turk J Haematol.* 2020 Feb;37(1):1-4. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0157
3. Fang Y, Zhu Y, Kramer A, Chen Y, Li YR, Yang L. Graft-versus-Host Disease Modulation by Innate T Cells. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb;24(4):4084. doi: 10.3390/ijms24044084
4. Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021 Dec;2021(1):648-54. doi: 10.1182/hematology.2021000301
5. Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2019 Dec;187(5):563-72. doi: 10.1111/bjh.16190
6. Hill GR, Koyama M. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2020 Jul;136(4):418-28. doi: 10.1182/blood.2019000952
7. Jiang H, Fu D, Bidgoli A, Paczesny S. T-CellSubsets in Graft Versus Host Diseaseand Graft Versus Tumor. *Front Immunol.* 2021 Oct;12:761448. doi: 10.3389/fimmu.2021.761448
8. Hill GR, Betts BC, Tkachev V, Kean LS, Blazar BR. Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology. *Annu Rev Immunol.* 2021 Apr;39:19-49. doi: 10.1146/annurev-immunol-102119-073227
9. Schwab L, Goroncy L, Palaniyandi S, Gautam S, Triantafyllopoulou A, Mocsai A, et al. Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance GvHD via tissue damage. *Nat Med.* 2014 Jun;20(6):648-54. doi: 10.1038/nm.3517
10. Hülsdünker J, Ottmüller KJ, Neeff HP, Koyama M, Gao Z, Thomas OS, et al. Neutrophils provide cellular communication between ileum and mesenteric lymph nodes at graft-versus-host disease onset. *Blood.* 2018 Apr;131(16):1858-69. doi: 10.1182/blood-2017-10-812891
11. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med.* 2017 Dec;377(26):2565-79. doi: 10.1056/NEJMra1703472
12. Zhang M, Zhang S. T Cells in Fibrosis and Fibrotic Diseases. *Front Immunol.* 2020 Jun;11:1142. doi: 10.3389/fimmu.2020.01142
13. Blazar BR, Taylor PA, Vallera DA. CD4+ and CD8+ T cells each can utilize a perforin-dependent pathway to mediate lethal graft-versus-host disease in major histocompatibility complex-disparate recipients. *Transplantation.* 1997 Aug;64(4):571-6. doi: 10.1097/00007890-199708270-00004
14. Klicznik MM, Morawski PA, Höllbacher B, Varkhande SR, Motley SJ, Kuri-Cervantes L, et al. Human CD4+CD103+ cutaneous resident memory T cells are found in the circulation of healthy subjects. *Sci Immunol.* 2019 Jul;4(37):eaav8995. doi: 10.1126/sciimmunol.aav8995
15. Kumar BV, Ma W, Miron M, Granot T, Guyer RS, Carpenter DJ, et al. Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal Sites. *Cell Rep.* 2017 Sep;20(12):2921-34. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.078
16. Yenyuwadee S, Sanchez-Trincado Lopez JL, Shah R, Rosato PC, Boussiotis VA. The evolving role of tissue-resident memory T cells in infections and cancer. *Sci Adv.* 2022 Aug;8(33):eabo5871. doi: 10.1126/sciadv.abo5871
17. Strobl J, Gail LM, Kleissl L, Pandey RV, Smejkal V, Huber J, et al. Human resident memory T cells exit the skin and mediate systemic Th2-driven inflammation. *J Exp Med.* 2021 Nov;218(11):e20210417. doi: 10.1084/jem.20210417
18. Brügggen MC, Klein I, Greinix H, Bauer W, Kuzmina Z, Rabitsch W, Kalhs P, et al. Diverse T-cell responses characterize the different manifestations of cutaneous graft-versus-host disease. *Blood.* 2014 Jan;123(2):290-9. doi: 10.1182/blood-2013-07-514372
19. Chang HCh, Sehra S, Goswami R, Yao W, Yu Q, Stritesky GL, Jabeen R, et al. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat Immunol.* 2010 Jun;11(6):527-34. doi: 10.1038/ni.1867
20. Lu Y, Hong B, Li H, Zheng Y, Zhang M, Wang S, et al. Tumor-Specific IL-9-Producing CD8+ Tc9 Cells are Superior Effector Than Type-I Cytotoxic Tc1 Cells for Adoptive Immunotherapy of Cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb;111(6):2265-70. doi: 10.1073/pnas.1317431111
21. Delia M, Carluccio P, Mestice A, Chiusolo P, Metafuni E, Bellesi S, et al. The Impact of Graft CD3 Cell/Regulatory T Cell Ratio on Acute Graft-versus-Host Disease and Post-Transplantation Outcome: A Prospective Multicenter Study of Patients with Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Transplant*

- Cell Ther. 2021 Nov;27(11):918.e1-918.e9. doi: 10.1016/j.jctc.2021.08.008
22. Zheleznikova GF. Regulatory T lymphocytes in the immune response to infection. Zhurn Infektologii. 2011;3(1):6-13. (In Russ.)
23. Guo WW, Su XH, Wang MY, Han MZ, Feng XM, Jiang EL. Regulatory T Cells in GVHD Therapy. Front Immunol. 2021 Jun;12:697854. doi: 10.3389/fimmu.2021.697854
24. Gregori S, Roncarolo MG. Engineered T regulatory type 1 cells for clinical application. Front Immunol. 2018 Feb;9:233. doi: 10.3389/fimmu.2018.00233
25. Blazar BR, MacDonald KPA, Hill GR. Immune regulatory cell infusion for graft-versus-host disease prevention and therapy. Blood. 2018 Jun;131(24):2651-60. doi: 10.1182/blood-2017-11-785865
26. Soukou-Wargalla S, Kilian C, Velasquez LN, Machicote A, Letz P, Tran HB, et al. Tr1 Cells Emerge and Suppress Effector Th17 Cells in Glomerulonephritis. J Immunol. 2023 Dec;211(11):1669-79. doi: 10.4049/jimmunol.2300305
27. Wang W, Hong T, Wang X, Wang R, Du Y, Gao Q, et al. Newly Found Peacekeeper: Potential of CD8+ Tregs for Graft-Versus-Host Disease. Front Immunol. 2021 Nov;12:764786. doi: 10.3389/fimmu.2021.764786
28. Heinrichs J, Li J, Nguyen H, Wu Y, Bastian D, Daethanasanmak A, et al. CD8+Tregs promote GVHD prevention and overcome the impaired GVL effect mediated by CD4+Tregs in mice. Oncoimmunology. 2016 Mar;5(6):e1146842. doi: 10.1080/2162402X.2016.1146842

Submitted 17.01.2024

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

А.А. Жерносеченко – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий и цитотерапии, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии; доцент кафедры детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии, Белорусский государственный медицинский университет,

e-mail: sapphire.anna@gmail.com – Жерносеченко Анна Александровна;

М.А. Новикова – научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий и цитотерапии, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии;

Я.И. Исайкина – к.б.н., зав. лабораторией клеточных биотехнологий и цитотерапии, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Information about authors:

H.A. Zhernasechanka – Candidate of Biological Sciences, leading research officer of the Laboratory of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; associate professor of the Chair of Pediatric Endocrinology, Clinical Genetics and Immunology, Belarusian State Medical University,

e-mail: sapphire.anna@gmail.com – Hanna A. Zhernasechanka;

M.A. Novikova – research officer of the Laboratory of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology;

Y.I. Isaikina – Candidate of Biological Sciences, head of the Laboratory of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology.