

# **Развитие и функции клеток Th17 в норме и патологии**

**С.А. Кетлинский**

# ИСТОРИЯ ИММУНОТЕРАПИИ

1796 – Дженнер создает вакцину против оспы

1886 – Пастер создал вакцину против холеры и оспы на основе ослабленного инфекционного объекта

1890 – использован дифтерийный анатоксин в пассивной иммунизации человека

1900 – Эрлих предсказывает антитело-зависимую пассивную иммунотерапию опухоли

1954-1955 – Солк и Сэбин создают убитую и аттенуированную живую вакцину против полиомиелита

1975 – Кохлер и Мильштейн развивают технологию получения моноклональных антител

1986 – первое сообщение об использовании моноклональных антител в лечении В-клеточной лимфомы человека

1986 – моноклональные антитела к CD3 одобрены FDA и использованы в снижении реакции отторжения трансплантата

1986 – первые гуманизированные антитела Fab / Fc

1986-2000 ИЛ-2, ИФН-альфа, ИФН-бета и ИФН-гамма одобрены FDA и использованы в лечении неоплазм, гепатита и РС

1997 – разрешен к применению в медицине препарат «Беталейкин», действующим началом которого является ИЛ-1 бета

1998 – использованы антитела против ФНО (Infliximab, Remicade) и растворимый рецептор ФНО p75/Fc

2000– одобрен FDA препарат Анакинра и рекомендован для лечения ревматоидного артрита

2000 – 2002 - моноклональные антитела, несущие радиоактивную метку или токсин (400 Моат стоит в очереди)

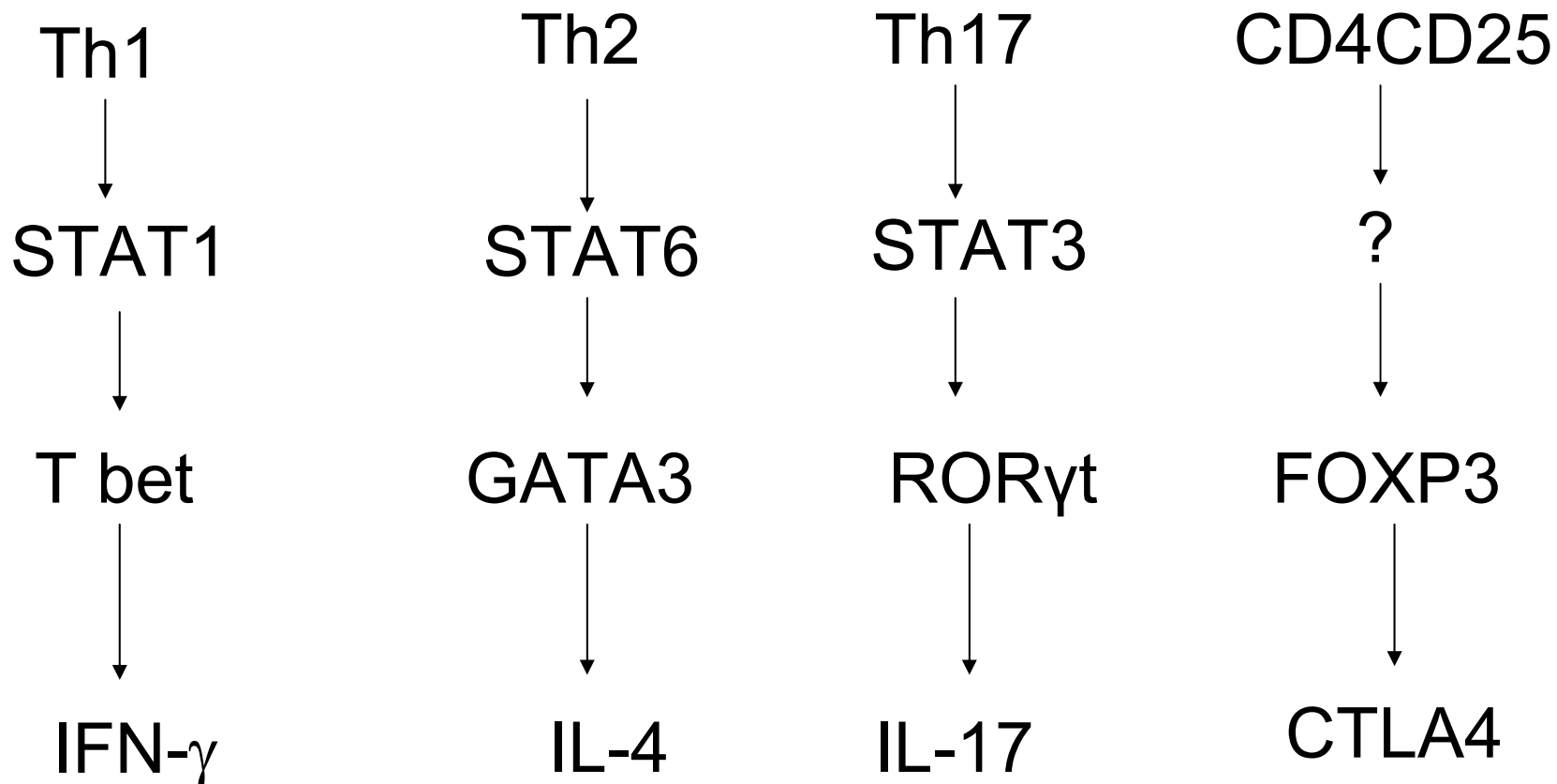


	Модель эксперимента	Функциональный эффект
<b>IL-17A</b>	Бронхиальные клетки мыши Фибробласты мыши	Увеличенная продукция IL-6, IL-8, G- и GM-CSF, GCP-2, Активация муцинового гена, продукции IL-11
<b>IL-17A</b>	Бронхиальная астма	Увеличенная экспрессия IL-17A отражает гиперчувствительность бронхов
<b>IL-17A</b>	ХОБ	Уровень IL-17A экспрессии связан со степенью осложнения заболевания
<b>IL-17A<sup>-/-</sup></b>	КО мыши	Снижена гиперчувствительность бронхов и продукция IL-4, IL-5, IgE
<b>IL-17E</b>	Трансгенные мыши Аденовирусный транспорт плазмиды, содержащей ген IL-17E	Индукция гиперчувствительности бронхов, высокий уровень Th2 цитокинов, эотаксина, IgE, эозинофилии, секреции слизи Увеличенная экспрессия IL-4, IL-13, эотаксина и CCR3
<b>IL-17F</b>	Эпителиальные клетки легких	Увеличенная экспрессия IL-6, IL-8, GRO $\alpha$ , ENA-78, GM- CSF, ICAM
<b>IL-17F</b>	Эндотелиоциты (UVEC)	Увеличенная экспрессия IL-6, IL-8, GRO $\alpha$ , ENA-78
<b>IL-17F</b>	Аденовирусный транспорт плазмиды, содержащей этот ген	Увеличенная экспрессия IL-6, IFN- $\gamma$ , IP-10; нейтрофилия
<b>IL-17D</b>	Миелоидные предшественники Эндотелиальные клетки	Снижает гемопоэз (CFU) Увеличивает продукцию IL-6, IL-8, GM-CSF
<b>IL-17B</b> <b>IL-17C</b>	Линия Mf подобных клеток TNP-1	Увеличивает выброс ФНО и IL-1 $\beta$ . Не действуют на продукцию IL-1 $\alpha$ , IL-6 и IFN- $\gamma$

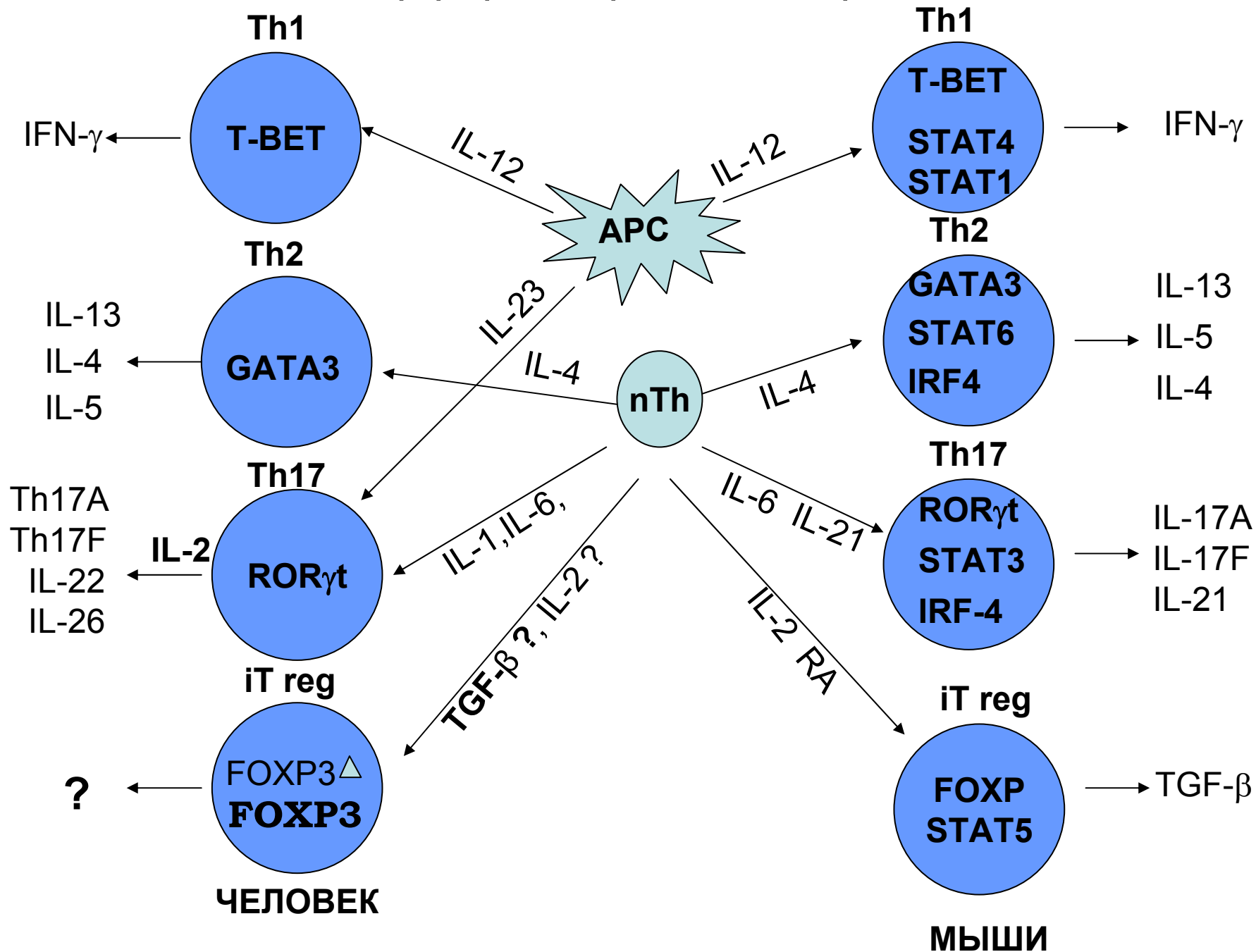
# Характеристика различных линий Т хелперов

ЧЕРТЫ	Th1	Th2	Th17	i T reg
Продукция цитокинов	IFN $\gamma$	IL-4,-5,-13	IL-17A/F IFN $\gamma$ IL-21, IL-22	TGF $\beta$ ?
Праймирующие цитокины	IL-12	IL-25 ( IL-17E)	TGF $\beta$ и IL-6?	TGF $\beta$ и IL-2 ?
Аутокринные цитокины	IFN $\gamma$	IL-4	IL-21	TGF $\beta$ ?
STAT регуляторы	STAT1/4	STAT6	STAT3	STAT5
Регуляторы транскрипции	T-BET	GATA3	ROR $\gamma$ t	FOXP3
Рецепторы цитокинов	IL-12 $\beta$ 2	IL-17RB	IL-23R и IL-1R1	не определяли

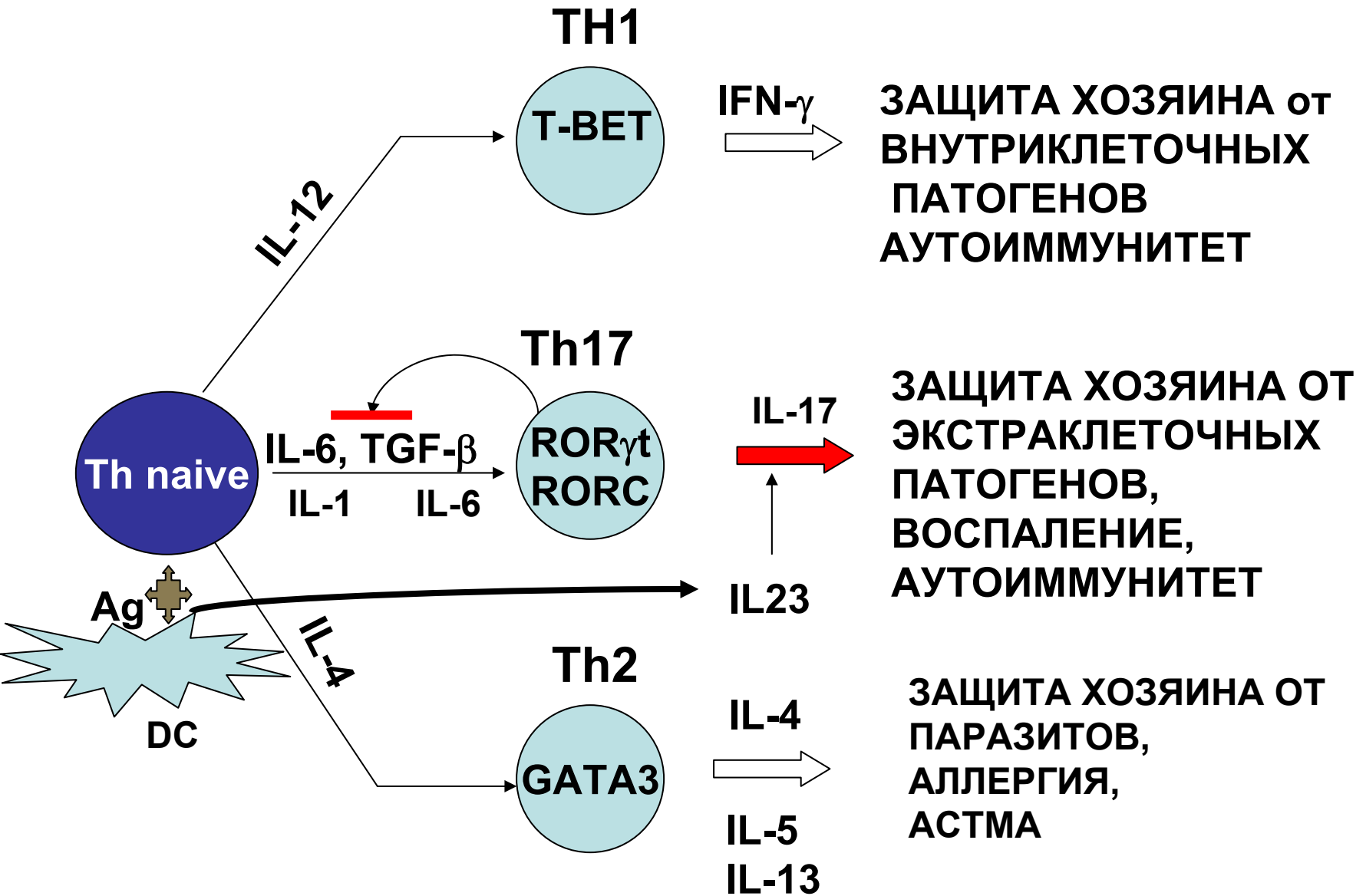
# Активационные и линейные транскрипционные факторы для различных типов T helpers



# Дифференцировка T helpers



# Дифференцировка CD4 клеток и их функции

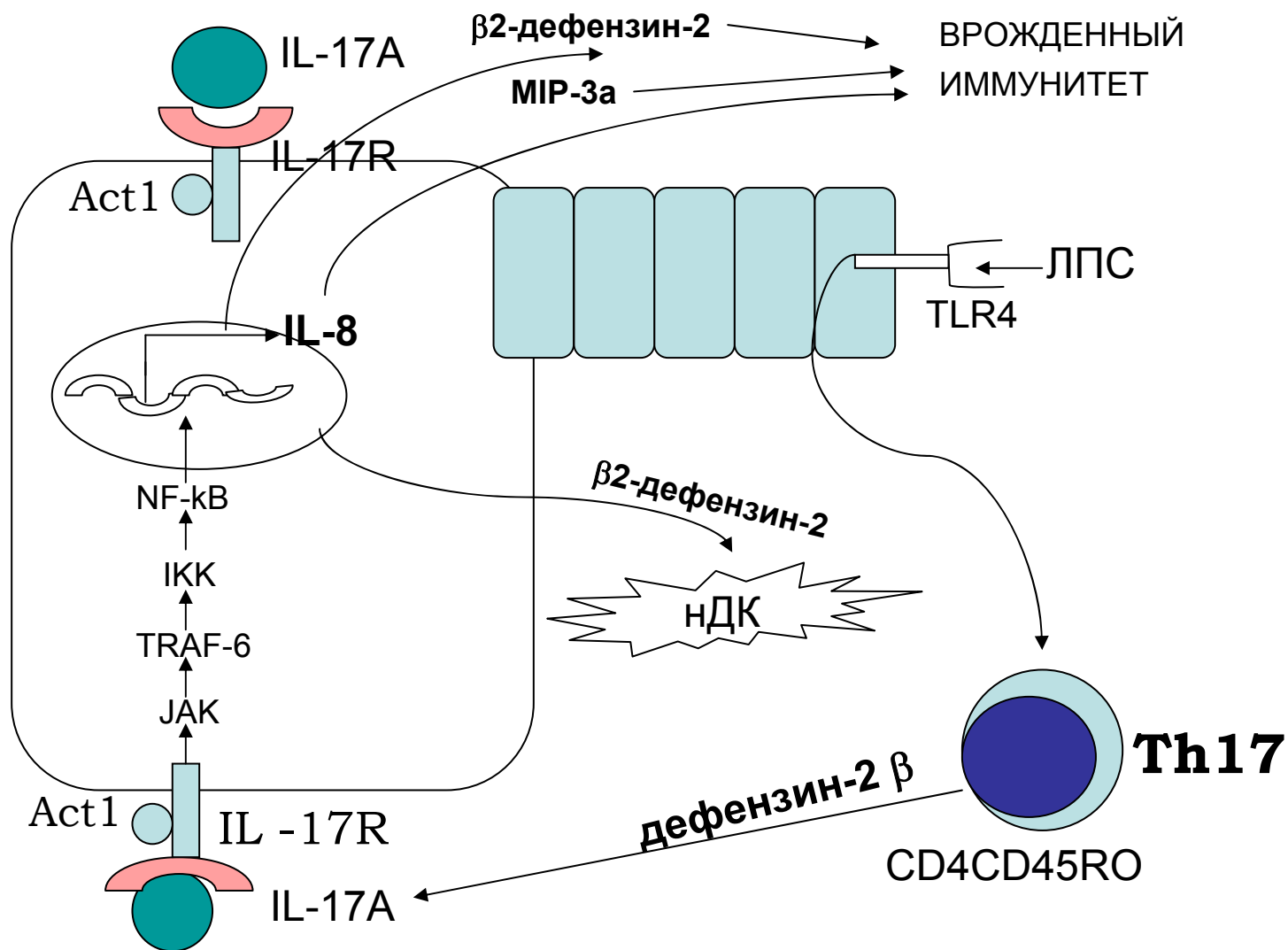


# ***T хелперы памяти человека продуцируют IL-17***

1. Th17 клетки обнаружены в популяциях T хелперов центральной CCR7<sup>+</sup> и эффекторной памяти CCR7<sup>-</sup>
2. CCR6<sup>+</sup> T хелперы продуцируют IL-17 и IFN $\gamma$
3. Среди CCR6<sup>+</sup> клеток имеется клон CCR4, который продуцирует только IL-17
4. Среди этих же CCR6<sup>+</sup> имеется популяция клеток, опосредующая привлечение T клеток в кожу и слизистые ткани, продуцирует только IL-17
5. Все клетки продуценты IL-17 экспрессируют RORC (ортолог мышинового ROR $\gamma$ t),
6. Th17 клетки имеют маркеры CCR6<sup>+</sup> CCR4<sup>+</sup>, тогда как Th1 обозначены CCR6<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup> маркерами



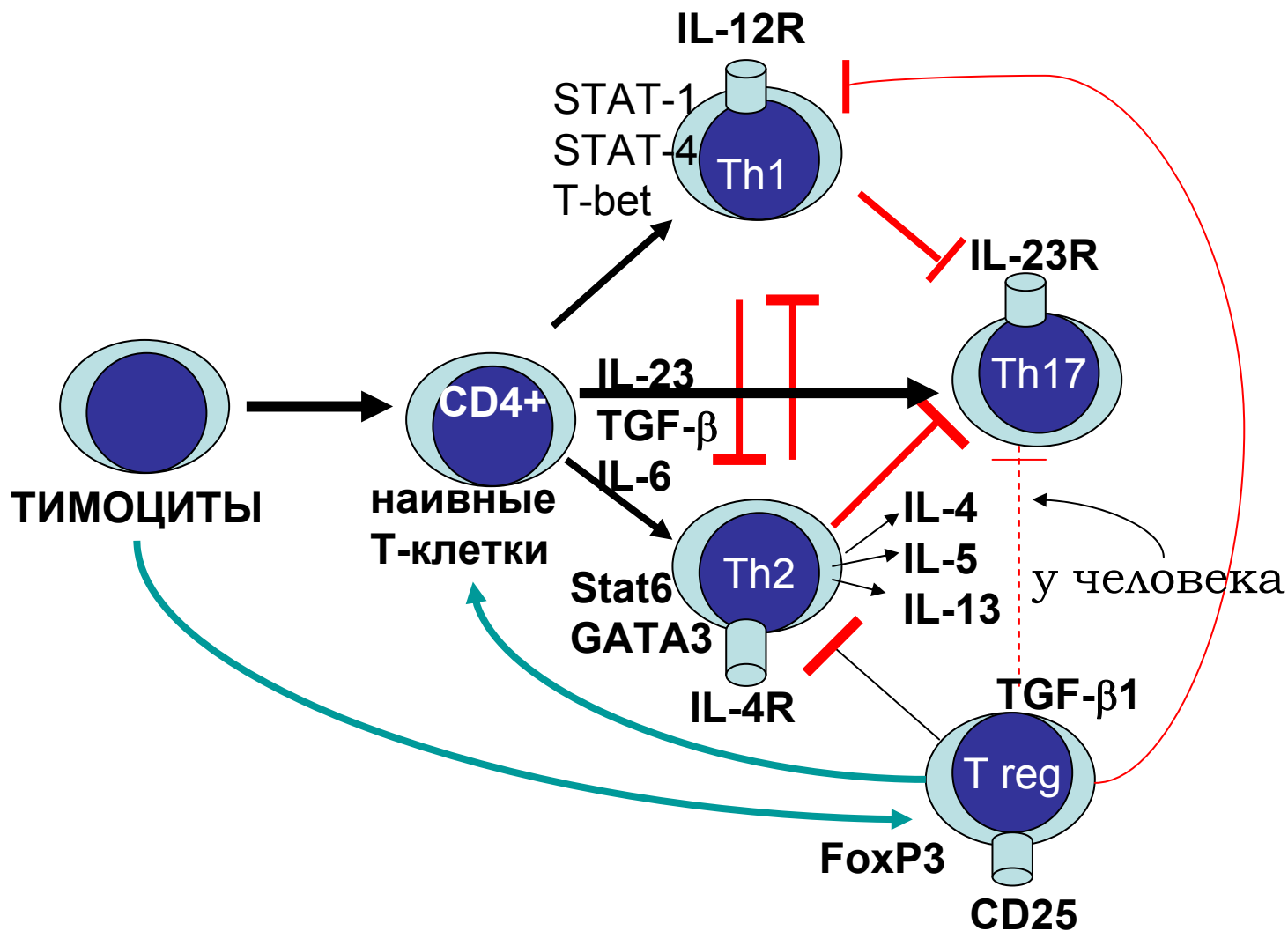
# СИГНАЛИНГ IL-17



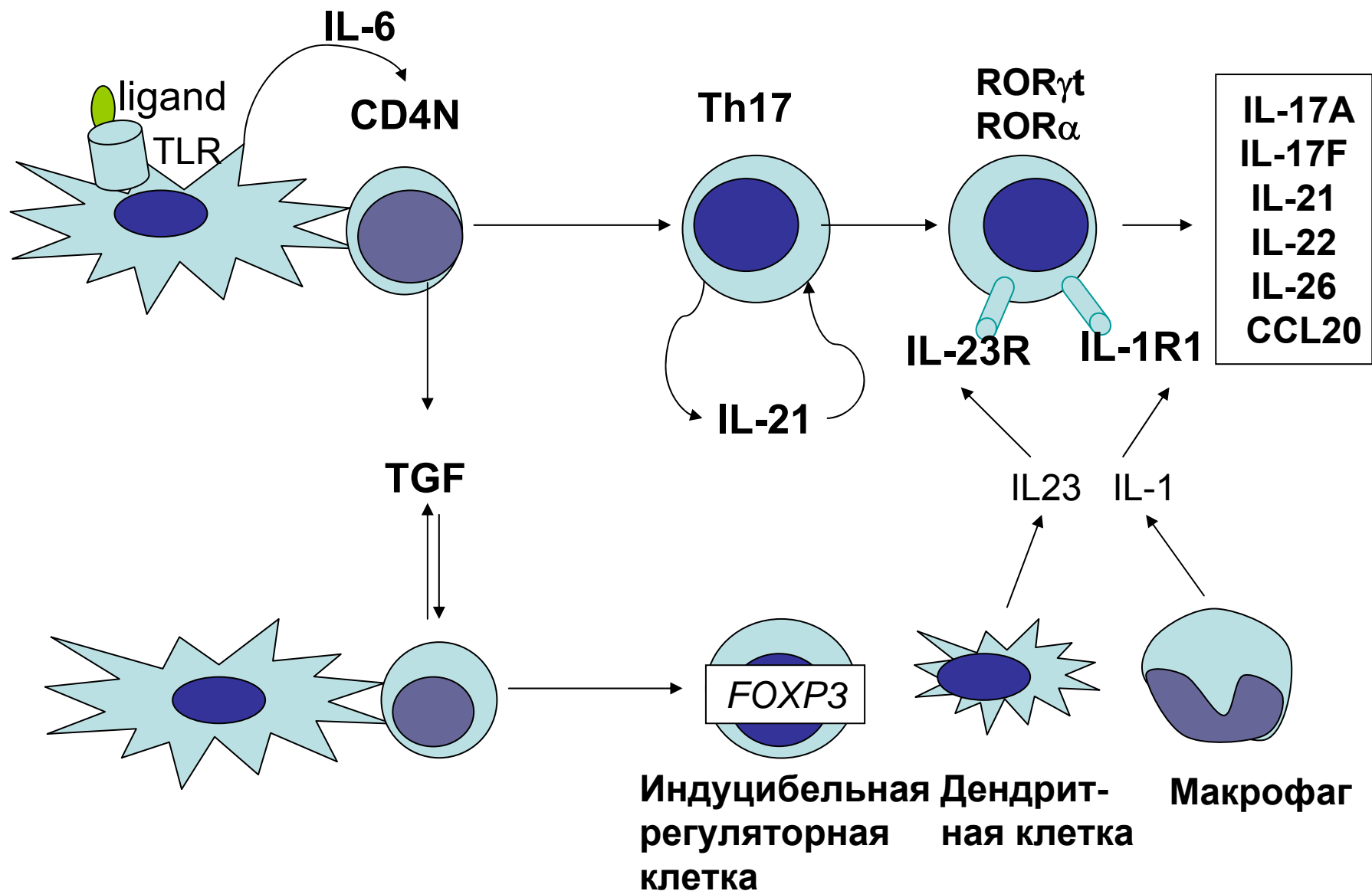
# IL-1 и IL-6, но не TGF $\beta$ , стимулируют дифференцировку Th17 человека

1. IL-1 $\beta$  и IL-6 способствуют дифференцировке CD4<sup>+</sup> Т клеток в Th17
2. IL-1 $\beta$  активирует ROR $\gamma$ t и продукцию IL-17 и IFN- $\gamma$  CD4 Т клетками. IL-6 увеличивает продукцию IL-17, но не IFN- $\gamma$ .
3. **У мышей** TGF- $\beta$  вызывает дифференцировку Th17, а **у человека** супрессирует дифференцировку CD4<sup>+</sup> в Th17
4. IL-2 и IL-23 модулируют дифференцировку Th17 одинаково у мышей и человека

# IL-23 индуцируют продукцию IL-17



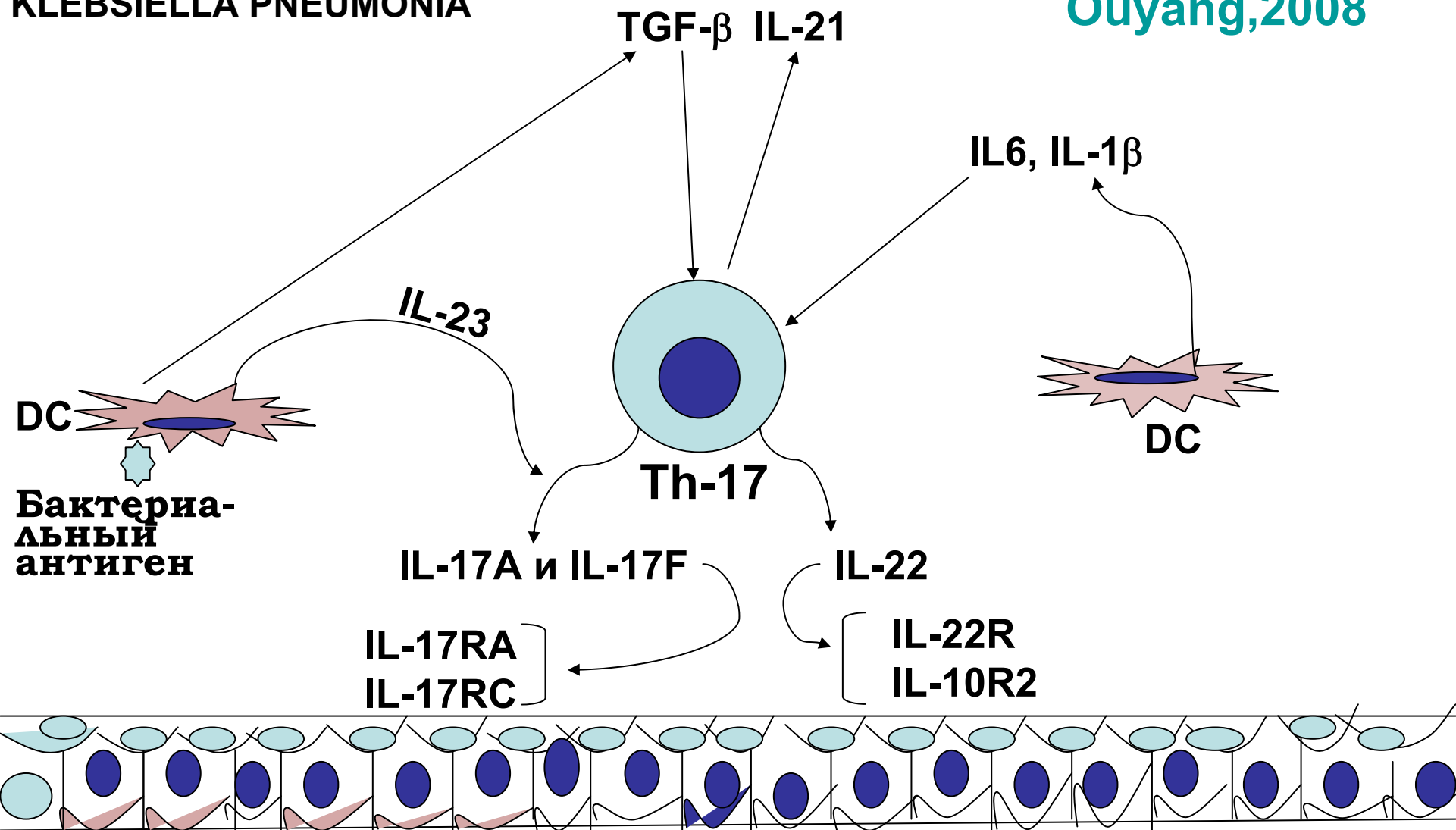
# Цитокины в регуляции дифференцировки Th 17



# ФУНКЦИЯ Th17 В ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ ЛЕГКИХ

KLEBSIELLA PNEUMONIA

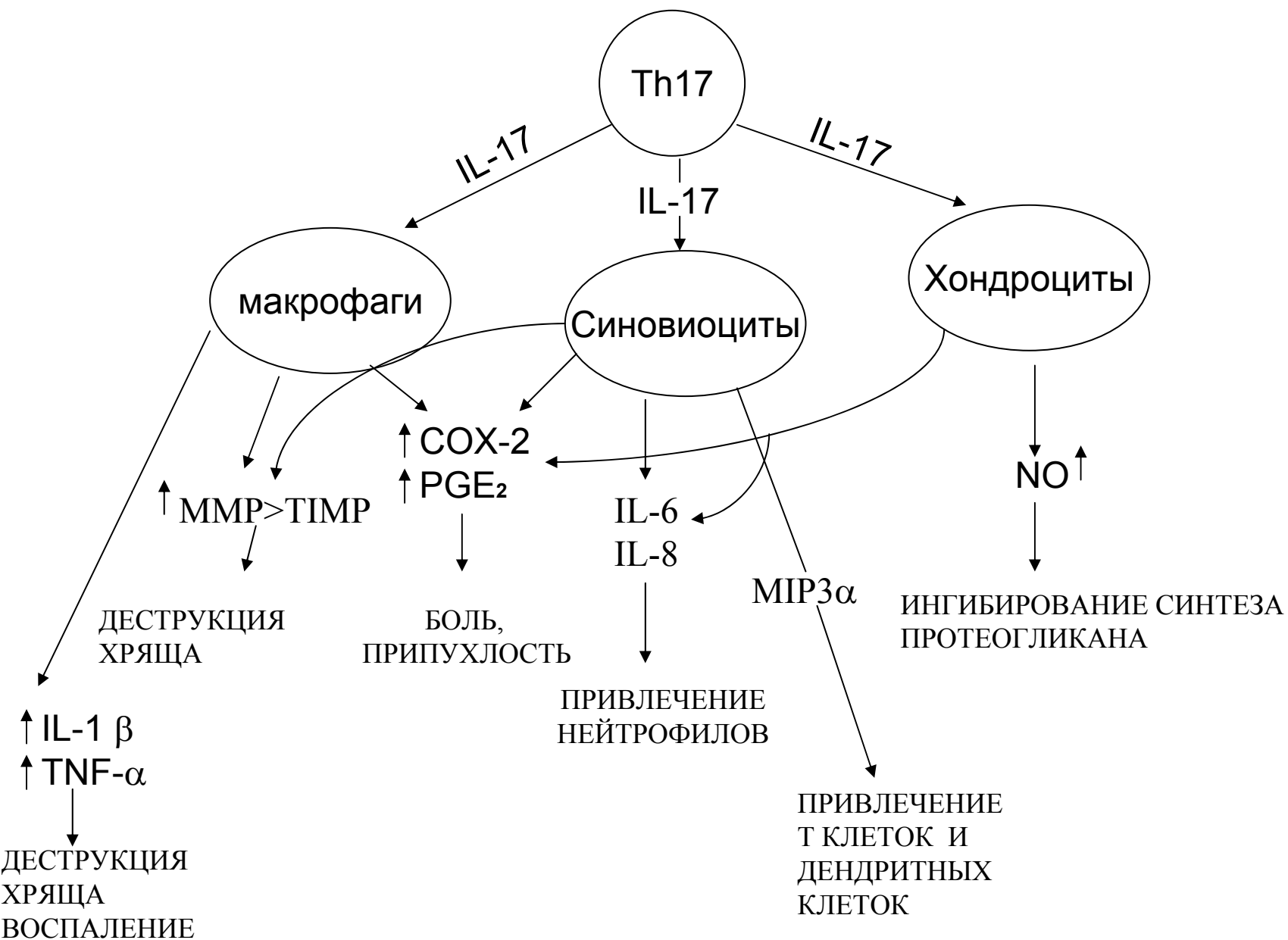
Ouyang, 2008



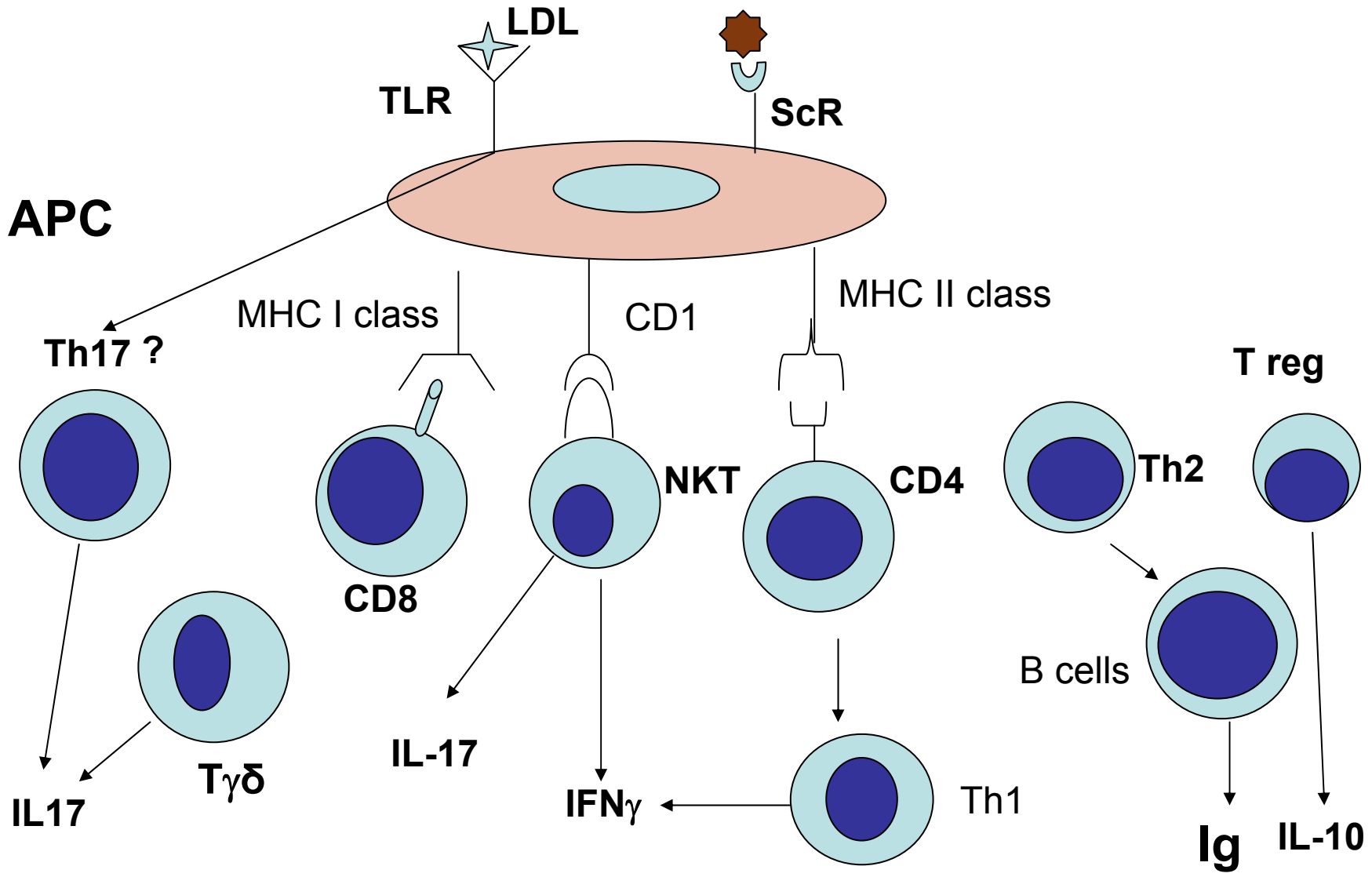
CXCL1,2,5,8; CCL-20  
G-CSF, SCF

Антимикробные пептиды,  
барьерные функции, регенерация

# РОЛЬ Th IL-17 В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА



# LDL и другие проатерогенные антигены связываются с скэвенджер рецепторами и TLRs



# IL-21 является продуктом Th17 клеток

1. IL-21 был известен как **продукт активированных CD4<sup>+</sup> клеток**, участвующий в **дифференцировке В клеток** и в **росте CD8 клеток**
2. IL-21 член семейства гетеродимерных цитокинов, **имеющих общую гамма цепь** и собственную - IL-21R
3. Выявлено, что IL-21 передает сигналы **через STAT3**, вызывая дифференцировку Th17. Дефицит STAT3 прерывает развитие Th17
4. Показано, что IL-21 способен активировать Th17 в **аутокринной манере** в ответ на антигенную стимуляцию
5. IL-21 ингибирует дифференцировку Th1 и синтез IFN, что **может указывать на собственную линию развития**

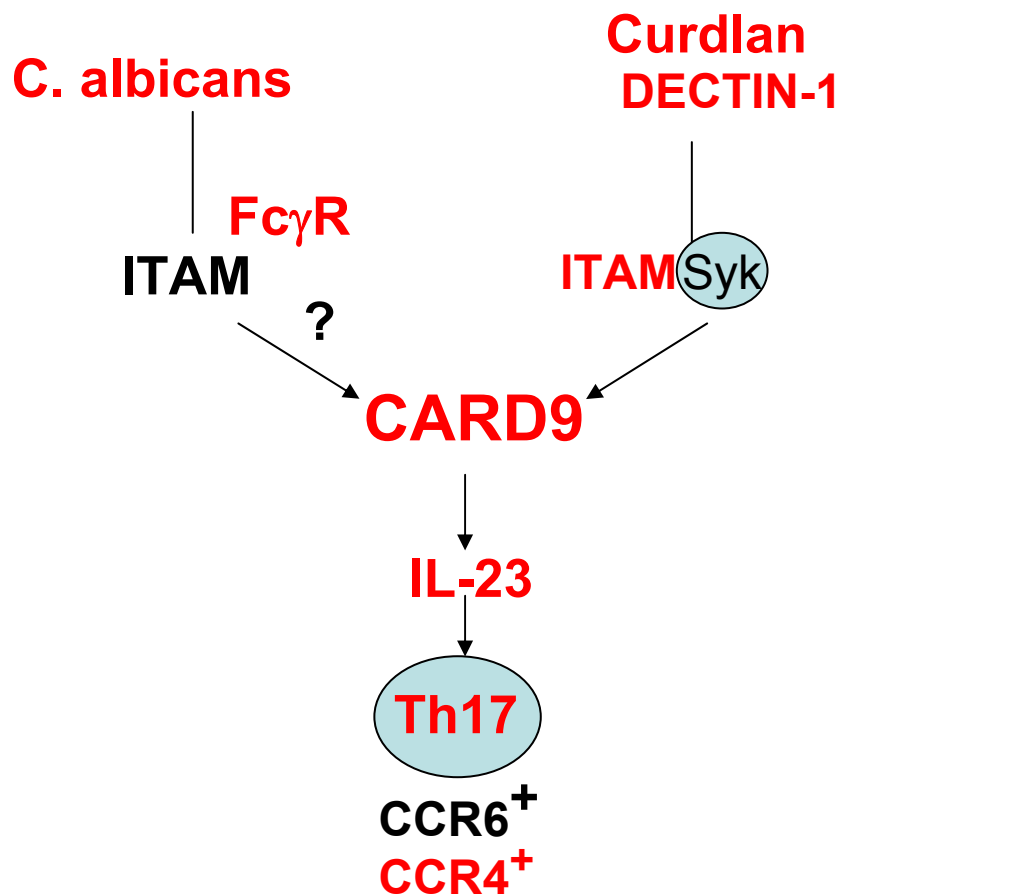


# **T клетки памяти специфичные к *C.albicans* являются Th17**

- T клетки памяти специфичные к Tetanus toxoid и Cytomegalovirus присутствовали в CCR6<sup>+</sup> и CCR6<sup>-</sup> Th клетках
- T клетки памяти специфичные к *Candida albicans* и *M. tuberculosis* были представлены только CCR6<sup>+</sup> клеткам
- T клетки памяти CCR6<sup>+</sup> CCR4<sup>+</sup>, маркеры для Th17, были специфичны к *Candida albicans*, тогда как CCR6<sup>+</sup> CXCR3<sup>+</sup> для *M. tuberculosis*
- *C.albicans* имеет две морфологических формы : сферическую и серповидную. Th17 иммунный ответ специфический к серповидной форме, тогда как Th1 – к сферической форме *C. albicans*

*E.V.Acosta-Rodrigues, 2007*

# Дектины и TLRs активируют ответы Th клеток



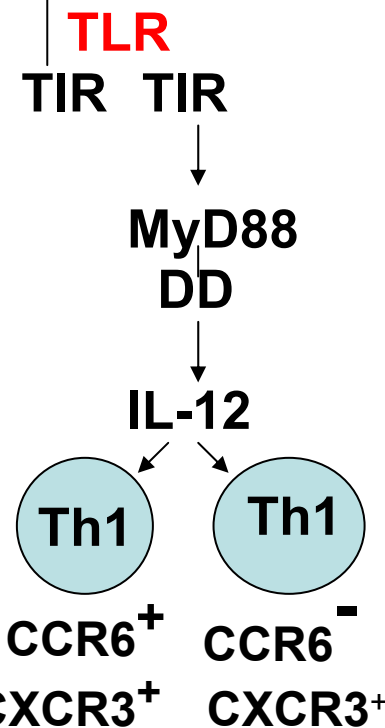
Эффект  
функция

**Активация эпителиальных клеток**  
**Привлечение нейтрофилов**

Защита  
против

**Экстрацеллюлярные бактерии,**  
**грибы**

**Бактерии Вирусы**  
**LPS, CpG**

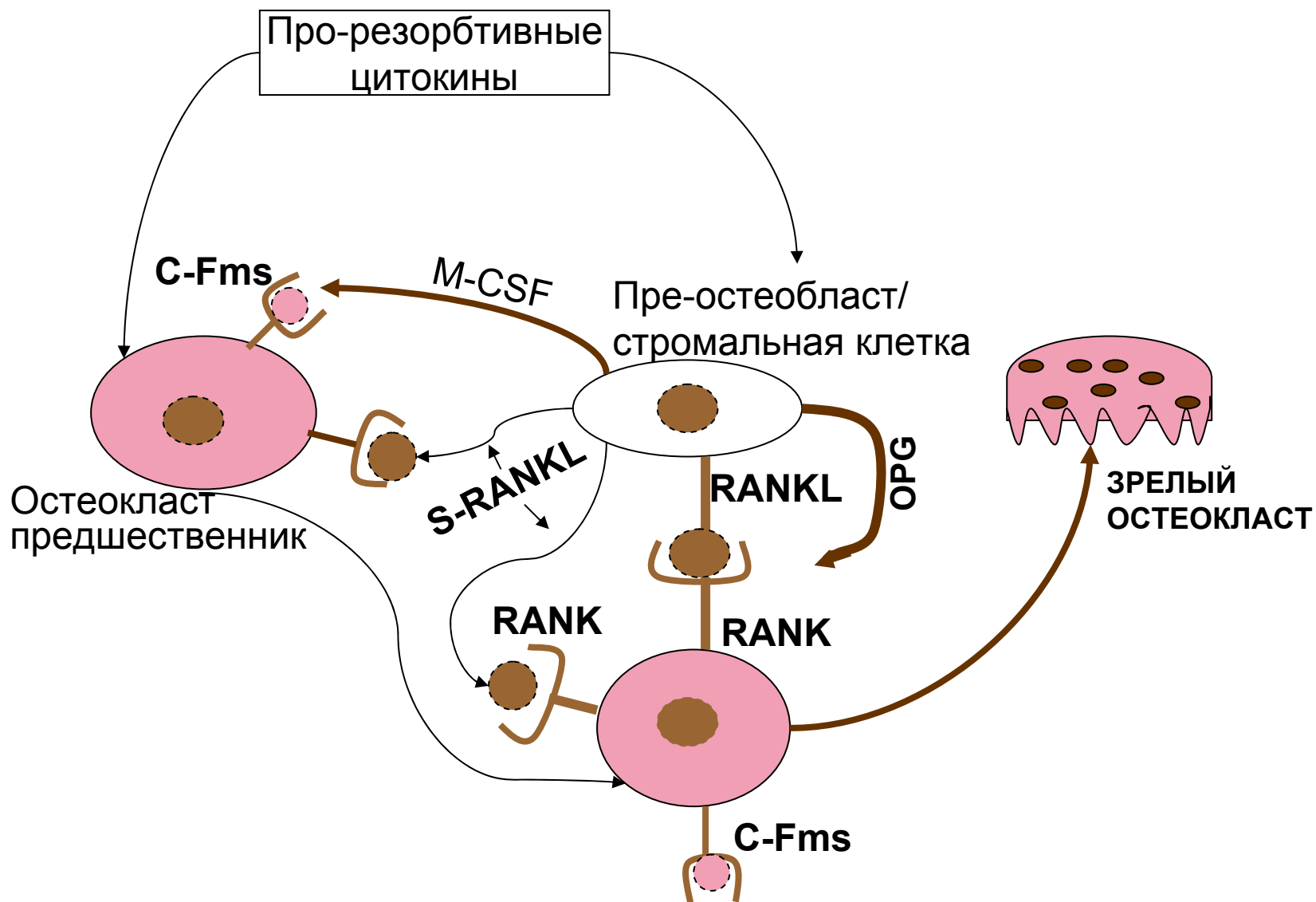


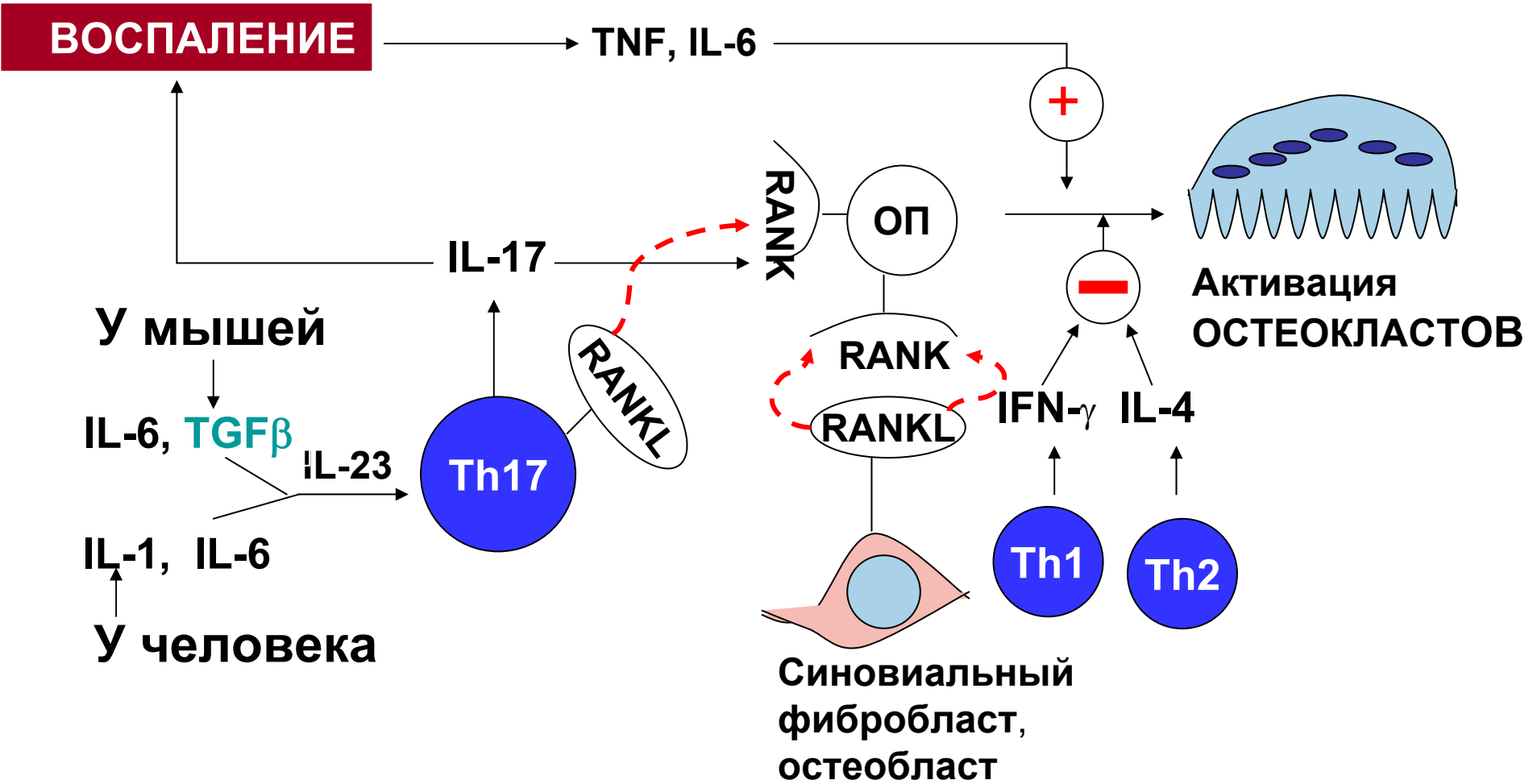
**Активация макрофагов**

**Внутриклеточные бактерии,**  
**вирусы**

# ПРО-ОСТЕБЛАСТЫ РЕГУЛИРУЮТ ОСТЕКЛАСТОГЕНЕЗ

по S. KHOSLA (2001)





**РОЛЬ IL-17 В УСИЛЕНИИ АКТИВАЦИИ ОСТЕОКЛАСТОВ ПРИ РА**

## **РОЛЬ IL-23 и IL-17 в иммунопатологии туберкулеза**

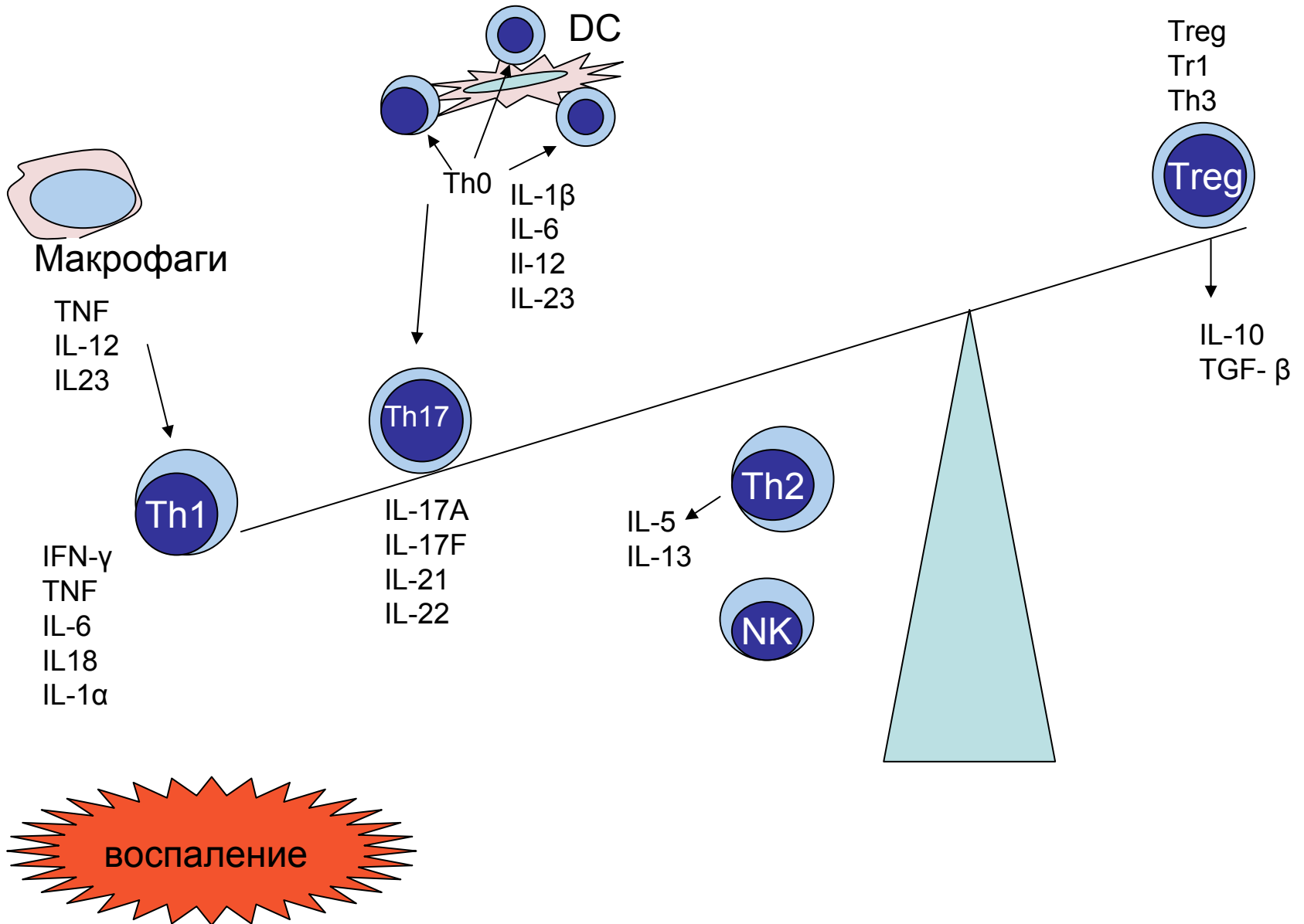
- 1. IL-17 известен как провоспалительный цитокин способный индуцировать экспрессию хемокинов и инициировать воспаление, особенно в легких**
- 2. IL-23 отвечает за персистенцию и функцию Th17 клеток. Тем не менее в отсутствии IL-23 уровень воспаления превышает обычный.**
- 3. Специфическая оценка степени консолидации легкого является одинаковой при сравнении мышей дикого типа и IL-23p19 ген-дефицитных мышей**
- 4. Отсутствие IL-17 приводит к уменьшению инфильтрации легкого мононуклеарами и полиморфноядерными лейкоцитами в BCG модели**
- 5. Предполагается, что IL-23 и IL-17 действуют в комплексной манере, контролируя воспаление индуцированное микобактериями**
- 6. Функций этих цитокинов - поддерживать структуру гранулемы путем ограничения гибели нейтрофилов**
- 7. Относительные уровни IL-12 и IL-23, индуцированные инфицированные микобактериями, являются критическими в балансе Th1 и Th17**

# Эффекты молекул связанных с Th17

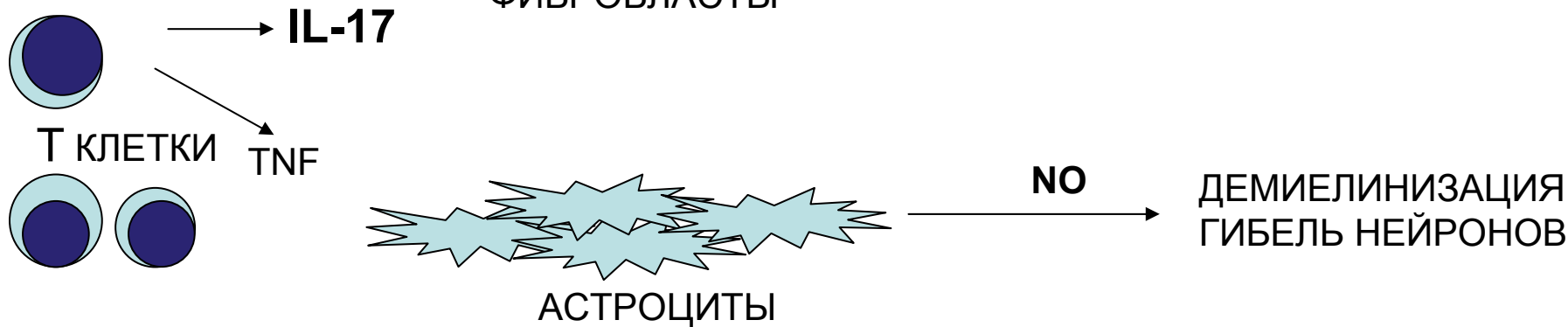
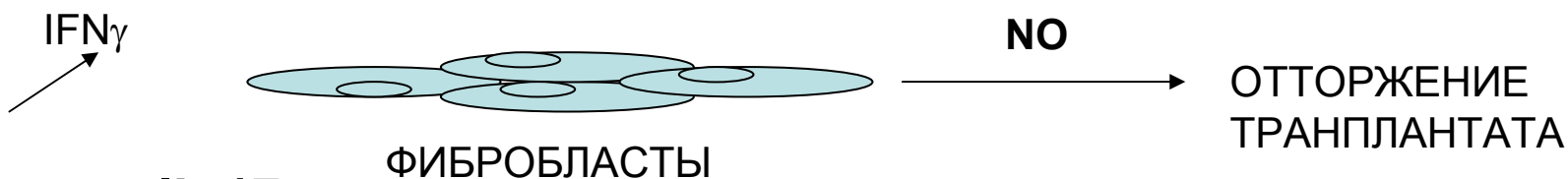
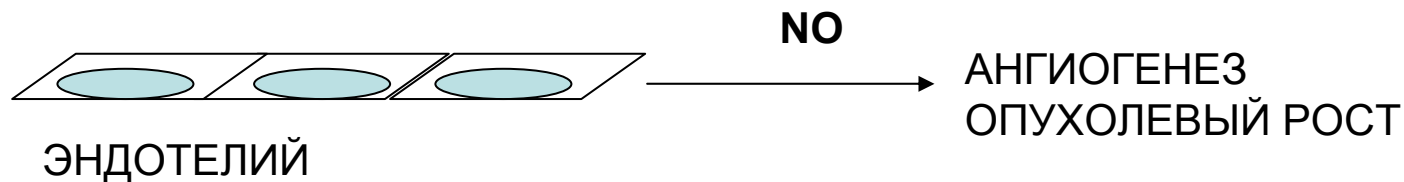
<b>IL-6</b>	<b>Участвует в дифференцировке Th17</b>
<b>IL-17 A, F</b>	<b>Индукцируют продукцию цитокинов и хемокинов, приводят к нейтрофильной инфильтрации</b>
<b>IL-21</b>	<b>Образует аутокринную петлю для развития Th17, приводит к увеличению продукции IL-17</b>
<b>IL-22</b>	<b>Пролиферация кератиноцитов и экспрессия анти-микробных пептидов семейства S-100,</b>
<b>GM-CSF</b>	<b>Стимуляция миелоидных предшественников, активация фагоцитов</b>
<b>IL-26</b>	<b>Индукцирует продукцию воспалительных цитокинов, модулирует ИЕС пролиферацию</b>
<b>IL-23</b>	<b>Участвует в дифференцировке Th17</b>
<b>Интегрин α3</b>	<b>Адгезия клеток</b>
<b>Хемокины: CXCL1,7,17,20</b>	<b>Рекрутирование нейтрофилов, Т и В клеток, базофилов</b>
<b>PDGF</b>	<b>Рост и восстановление кровяных сосудов</b>

**Ghilardi and Ouyang, 2007**

# Роль цитокинов и клеточных линий в воспалительном процессе при IBD



# IL-17 ИНДУЦИРУЕТ ГЕН NO СИНТАЗЫ В РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТКАХ





# Роль IL-17A в патогенезе артритов человека

<b>Экспрессия IL-17</b>	<b>Спонтанно обнаруживается в синовиальной жидкости</b>
<b>IL-17 при воспалении</b>	<b>IL-17 стимулирует IL-6 и IL-8 в фибробластах, эндотелиальных и эпителиальных клетках. Стимулирует IL1 и TNF в макрофагах; GM-CSF, PGE2 в синовиоцитах</b>
<b>IL-17 в раннем артрите</b>	<b>Цитокиновый профиль синовиальной жидкости включает IL-17</b>
<b>IL-17 в установленном артрите</b>	<b>IL-17 в синовиальной жидкости, синергично взаимодействует с IL-1 и TNF, удлинняя продолжительность заболевания</b>
<b>IL-17 в повреждении кости и хряща</b>	<b>IL-17 стимулирует RANKL в остеобластах IL-17 индуцирует NO, металлопротеиназы в синовиоцитах и хондроцитах</b>