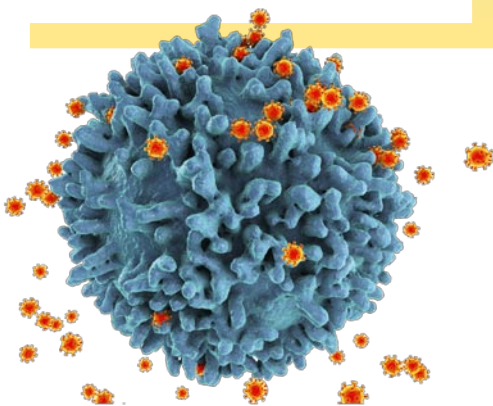


# Как «работают» Т-лимфоциты и что делать, если они не справляются?

При исследовании под микроскопом большинство лимфоцитов в нормальной лимфоидной ткани выглядят одинаково, однако у этих клеток разная судьба. Одна популяция — В-лимфоциты — ответственна за формирование антител и гуморальный иммунитет. Вторая — Т-лимфоциты — обеспечивает клеточный иммунитет, то есть непосредственно взаимодействует с антигенами. Эта популяция тоже неоднородна и представлена несколькими типами клеток с различными функциями. В последние годы упоминание о Т-клетках все чаще появляется в заголовках новостей. Чтобы понять, чем прославились эти труженики, разберемся, какие они бывают и чем занимаются



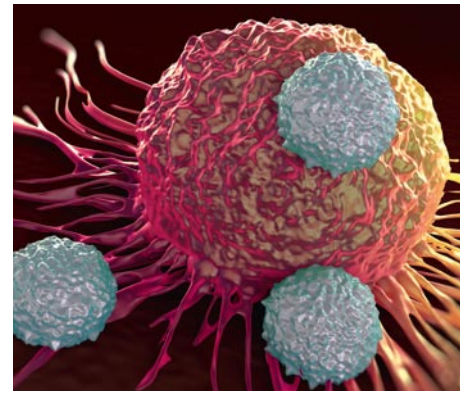
## ДЕТСТВО

Лимфоциты — главные клетки иммунной системы, играющие важную роль в адаптивном (не врожденном) иммунном ответе. Как В-, так и Т-лимфоциты образуются у эмбриона из гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга, после чего проходят дифференцировку: Т-клетки — в тимусе (вилочковой железе), В-клетки — в печени, а затем в костном мозге. В тимусе Т-лимфоциты приобретают Т-клеточные рецепторы и различные поверхностные маркеры (корцепторы).

Т-клеточный рецептор — это белковая молекула, которая при встрече должна распознать нечто чужеродное или свое, ставшее опасным. Так как вариантов «чужеродного» существует несметное количество, то и Т-клеточные рецепторы должны быть созданы в бесчисленном множестве вариантов. То же самое касается и антител, продуцируемых В-клетками. Механизм сборки Т-клеточных рецепторов и антител не имеет аналогов за пределами адаптивной иммунной системы позвоночных. Он основан на генерации в лимфоцитах огромного разнообразия случайных кодирующих последовательностей. В результате каждый клон Т- и В-лимфоцита получает уникальный рецептор, готовый в нужный момент распознать «своего», специфичного к рецептору, врага. Т-клеточный рецептор принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов и структурно схож с антителом.

Помимо рецепторов, каждый зрелый Т-лимфоцит экспрессирует один из так называемых корцепторов — CD4 или CD8, которые взаимодействуют с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ).

Следующий этап в жизни Т-лимфоцита — проверка собранного рецептора на функциональность (положительная селекция), а затем — на отсутствие специфичности к собственным антигенам организма (отрицательная селекция). То есть во избежание иммунной атаки на собственные ткани все специфичные к ним клоны лимфоцитов



элиминируются. Всего в ходе селекции в тимусе погибает более 90% клеток-предшественников. Выжившие попадают в кровотоки. Они еще не встречались с антигеном, поэтому их называют «наивными». Только после встречи с антигеном наивные Т-клетки активируются.

## ЮНОСТЬ

Наивная Т-клетка циркулирует в кровеносной системе — «патрулирует» организм, периодически заходя в лимфатические узлы. Здесь, как на фильтрах, антигены задерживаются и «поджидают» свои лимфоциты. Правда, встреча Т-лимфоцита со своим антигеном должна быть подготовлена: Т-клетка не способна распознавать «чистый» антиген. Последний должен быть «представлен» ей специальными клетками — их называют антигенпрезентирующими. К ним относятся макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты и др. Путем фагоцитоза или эндоцитоза они захватывают антиген, частично разрушают (процессируют) и «выставляют» его напоказ на своей поверхности. Причем выставляют в комплексе с молекулами ГКГ, поскольку только так Т-клетки «видят» врага. Однако взаимодействия Т-клеточного рецептора с антигеном в комплексе с ГКГ недостаточно для активации Т-лимфоцита. Чтобы снизить риск ошибок и аутоиммунных реакций, необходимо еще одно взаимодействие — между молекулами B7 антигенпрезентирующей клетки и CD28



# Еспумізан® позбавляє здуття. Мама спокійна, спокійне дитя.

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Діюча речовина – **СИМЕТИКОН**. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування від 25.11.13 №1009 та проконсультуйтеся з лікарем. **Показання для застосування.** Для симптоматичного лікування порушень з боку травного тракту, що пов'язаних із накопиченням газів, наприклад, при метеоризмі, при коликах у немовлят. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до симетикону або до інших компонентів препарату, повна кишкова непрохідність. **Особливі застереження.** Еспумізан L слід використовувати з обережністю у пацієнтів з обструктивними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. При повторній появі скарг або при триваліших скаргах з боку травного тракту слід звернутися до лікаря.

Цей лікарський засіб містить сорбіт, тому його не слід застосовувати при рідкісній спадковій патології – непереносимості фруктози. Р.П. МОЗ України №UA/0152/01/01. **Виробник** - БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Плінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» - м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.:+38(044)494-33-88, факс +38(044)494-33-89

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

UA\_Esp L-03-2017\_V2\_Visual. Затверджено 09.06.2017

# САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

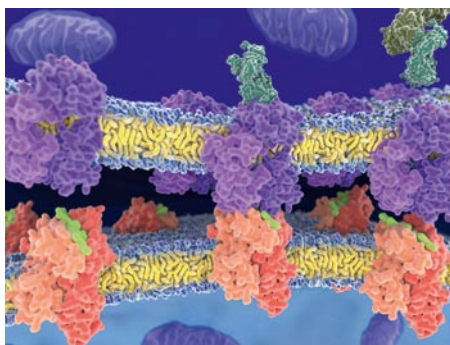
наивного Т-лимфоцита. Только после него от поверхности Т-клетки к геному отправляется сигнал, запускающий деление и дифференцировку наивных Т-лимфоцитов до зрелых форм.

Активированный Т-лимфоцит начинает делиться и образует клон. Часть клеток клона превращается в эффектор-ные Т-лимфоциты и активно участвует в иммунном ответе, а часть — превращается в Т-клетки памяти, которые сохраняются в неактивной форме до повторного взаимодействия с тем же антигеном. В таком случае Т-клетки памяти обеспечивают более быстрый иммунный ответ, чем при первичном контакте с антигеном.

## ЭФФЕКТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ

**Т-хелперы** (англ. *helper* — помощник) усиливают адаптивный иммунный ответ. Они активируют другие клетки иммунной системы при прямом контакте, а также выделяют цитокины. Т-хелперы несут на поверхности корецептор CD4 и распознают антигены при взаимодействии их Т-клеточного рецептора с антигеном, связанным с молекулами ГКГ II класса.

**Т-киллеры** (англ. *killer* — убийца), или цитотоксические Т-лимфоциты, уничтожают путем лизиса поврежденные клетки собственного организма — пораженные вирусами или бактериями, а также опухолевые клетки. Т-киллеры несут на поверхности корецептор CD8 и распознают антигены при взаимодействии их Т-клеточного рецептора с антигеном, связанным с молекулами ГКГ I класса, присутствующими на всех ядерных клетках в организме.



**Т-хелперы** (англ. *helper* — помощник) усиливают адаптивный иммунный ответ. Они активируют другие клетки иммунной системы при прямом контакте, а также выделяют цитокины

Если иммунные реакции вовремя не остановить, могут серьезно пострадать собственные ткани организма. Поэтому «работа» Т-хелперов и Т-киллеров регулируется десятками разных сигналов — стимулирующих и ингибирующих. Изучая эти механизмы, ученые ищут способы помочь иммунной системе в тех случаях, когда она не справляется с уничтожением патогенов.

## Т-КЛЕТКИ ПРОТИВ РАКА

Одна из мишеней Т-киллеров — раковые клетки. Проблема, однако, заключается в том, что лимфоцитам часто не удается подавить развитие опухоли. С чем это связано? Иногда с тем, что антигены опухолей являются сравнительно слабыми, они занимают как бы промежуточное положение между собственными и чужеродными белками, поэтому не мобилизуют в полной мере Т-киллеры. Кроме того, раковые клетки научились ускользать из-под надзора иммунной системы. В частности, они используют механизмы, которые в норме контролируют силу и длительность иммунного ответа. Так, раковые клетки могут воздействовать на «контрольные точки» (check point) — рецепторы на поверхности Т-киллера, активация которых приводит к подавлению его активности и индуцированию апоптоза.

**Технология CAR-T.** Для преодоления низкой иммуногенности раковых антигенов была предложена так называемая Т-клеточная CAR-терапия. CAR — химерный рецептор антигена — рекомбинантный гибридный белок, способный избирательно связываться с антигенами, в данном случае с опухолевыми. Суть технологии состоит в том, что у больного отбирают цитотоксические Т-лимфоциты, встраивают в их геном ген рецептора, который узнает маркер на поверхности злокачественных клеток, активируют их цитокинами, а затем возвращают в организм пациента. Модифицированные Т-лимфоциты, «настроенные» против клеток конкретной опухоли, помогают иммунной системе справиться с заболеванием. В США уже одобрили два препарата на основе технологии CAR-T: для лечения острой лимфобластной лейкемии у пациентов в возрасте до 25 лет и ряда лимфом у взрослых. Теоретически технологию CAR можно применить для лечения любого типа рака. Главное — найти антигены, характерные только для данной разновидности опухолевых клеток, а это дело непростое.

**Ингибиторы «контрольных точек».** На сегодня идентифицированы различные «контрольные точки», однако наибольшую известность приобрел рецептор Т-киллеров PD-1. Было обнаружено, что опухолевые

клетки экспрессируют молекулу PD-L1 — лиганд, способный взаимодействовать с «контрольной точкой» PD-1. Экспрессия PD-L1 происходит при широком спектре онкозаболеваний и коррелирует с неблагоприятным прогнозом, что подтверждает гипотезу о том, что PD-L1 позволяет раковым клеткам ускользать от уничтожения иммунной системой. Установлено, что предотвращение взаимодействия PD-1/PD-L1 способно значительно усилить противоопухолевую активность Т-киллеров. На сегодня зарегистрировано (в Украине в том числе) два иммуноонкологических препарата, препятствующих взаимодействию PD-1/PD-L1. Оба являются моноклональными антителами: один препарат связывается с рецептором PD-1 на Т-клетке, второй — с PD-L1 на раковой клетке. Список показаний к применению этих средств постоянно расширяется и включает, в частности, метастазирующую меланому и немелкоклеточный рак легкого.

## Т-КЛЕТКИ ПРОТИВ АУТОАГРЕССИИ

Аутоиммунные заболевания обычно лечат путем общего подавления иммунитета, что грозит тяжелыми последствиями для организма больного. Более адекватным методом лечения стало бы устранение патологических иммунных факторов и, в частности, В-лимфоцитов, ответственных за синтез аутоагрессивных антител. Достичь этого можно с помощью той же технологии CAR-T, позволяющей задавать мишень для атаки Т-киллеров. Технология была испытана в лечении тяжелого аутоиммунного заболевания пузырчатки, или пемфигуса, при котором особая популяция В-лимфоцитов выделяет антитела, атакующие один из белков клеточного матрикса — десмоглеин. В результате на коже и слизистых оболочках появляются гноящиеся пузыри, которые затем отслаиваются, обнажая подлежащие ткани.

В Т-лимфоциты вводили ген рецептора, содержащего фрагменты десмоглеина. Такие модифицированные Т-клетки могли связываться только с теми В-лимфоцитами, которые вырабатывали антитела к десмоглеину. После связывания трансгенные Т-киллеры уничтожали патологические В-лимфоциты. Так произошло и в клеточной культуре, и в экспериментах на мышах, которым искусственно вводили В-лимфоциты против десмоглеина.

Т-клеточная терапия — сложная и дорогостоящая технология. Однако большая часть пути в ее развитии уже пройдена, и есть надежда, что в недалеком будущем она станет доступна тем многочисленным пациентам, которые в ней нуждаются.

Татьяна Ткаченко, канд. биол. наук