

НОВАЯ СУБПОПУЛЯЦИЯ ЭФФЕКТОРНЫХ ХЕЛПЕРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ (Th22) И ЕЕ УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

А.П. Белозоров

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», г.Харьков

Резюме. Охарактеризована новая субпопуляция CD4+ Т-хелперов 22 (Th22), образующих Ил-22, но не Ил-17. Приведены данные об участии Th22 в защите от инфекции, а также об их возможной роли в патогенезе псориаза и атопического дерматита. Отмечено стимулирующее действие Ил-22 на процессы регенерации, защиты от инфекции и повреждения в эпителиальных клетках.

Ключевые слова: Th22, Th17, Ил-22, псориаз, атопический дерматит.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних лет концепция о различных субпопуляциях хелперных Т-лимфоцитов, отличающихся спектром образуемых цитокинов, была дополнена новыми типами клеток. К описанным ранее Т-хелперам первого и второго типов (Th1 и Th2) в 2005-2008 годах были добавлены Th17, образующие провоспалительный Ил-17, а также Ил-21 и Ил-22 [1,2]. Последующее изучение Т-лимфоцитов, образующих Ил-17 и Ил-22, выявило в очаге кожного воспаления при псориазе, атопическом и аллергическом дерматите клетки, синтезирующие значительные количества Ил-22, но не Ил-17. Клонирование этих клеток показало, что они отличаются от Th17 по ряду других свойств и сохраняют фенотип в течение нескольких поколений, что позволило выделить их как самостоятельную субпопуляцию CD4+ эффекторных Т-хелперов Th22, отличающуюся от уже идентифицированных Th1, Th2 и Th17 [3,4].

Основная особенность Th22 – специфический спектр синтезируемых цитокинов. Стимулированные Th22 синтезируют Ил-22 без образования Ил-17, специфического маркера Th17. Большинство Th22, выделенные из очага воспаления, образуют также некоторое количество Ил-10 и ФНО α , что характерно и для других клонированных Т-хелперов. В условиях, стимулирующих дифференцировку в направлении Th1, Th22 продуцируют некоторое количество интерферона- γ (ИФ γ), не теряя своих основных характеристик,

что может быть проявлением пластичности их функций [3].

Th22 характеризуются фенотипической стабильностью в различных поляризующих условиях культивирования. Полученные из кожи клоны Th22 сохраняли способность к секреции Ил-22 в условиях, определяющих дифференцировку в направлении Th1, Th2, Th17 в течение нескольких поколений. Таким образом, Th22 не превращаются в другие Т-хелперы в течение нескольких поколений и представляют собой самостоятельную стабильную клеточную линию [3].

Анализ транскриптома подтверждает отличие Th22 от других Т-хелперов. В активированных Th22 методом микроаррея была выявлена экспрессия Ил-22, Ил-31, а также Ил-2 и Ил-3. В то же время Th1 экспрессировали ИФ γ , Ил-10, Ил-21 и Ил-31, Ил-2, Ил-3. Для Th2 была характерна экспрессия – Ил-2, Ил-3, Ил-4, Ил-5, Ил-9, Ил-10, Ил-21 и Ил-31, а для Th17 – Ил-17F. Ил-22, Ил-26 и ИФ γ . В отличие от других хелперов, Th22 экспрессируют хемокины CCL7 и CCL15, а также большое число факторов роста фибробластов, стимулирующих ангиогенез, процессы фиброза, заживление ран, и активирующих пролиферацию различных клеток соединительной ткани [3].

В связи с отсутствием специфических маркеров клеточной поверхности Th22 идентифицируют как CD4+Т-лимфоциты, синтезирующие Ил-22, но не Ил-17. На Th22 выявляются рецепторы для ФНО α , а также определяющие кожный хоминг рецепторы хемокинов CCR6, CCR4 и CCR10.

Дифференцировка наивных Т-лимфоцитов в направлении Th22 определяется дендритными клетками, наиболее активными среди которых оказались клетки Лангерганса. В краткосрочной клеточной культуре поляризация Т-лимфоцитов в направлении Th22 зависела от присутствия Ил-6 и ФНО α [4].

Транскрипционные факторы (Тф) дифференцировки Th22 в настоящее время недостаточно охарактеризованы, однако показано, спектры транскриптома Th22 и других Th существенно отличаются. В Th22 активируются Тф BNC-2 и FOXO4 при сниженной экспрессии ключевых Тф других субпопуляций RORC2 (Th17), GATA3 (Th2), и Tbet (Th1) [3].

Образуемый Th22 Ил-22 относится к Ил-10 семейству цитокинов и обладает как про- так и противовоспалительной активностью, а также регулирует ряд защитных механизмов тканей и их гомеостаз. В отличие от большинства других интерлейкинов, действие Ил22 не направлено на клетки иммунной системы. Иммуноциты, как покоящиеся, так и активированные, не экспрессируют рецепторы для Ил-22 и не отвечают на его действие. Основной мишенью Ил-22 являются клетки внешних тканевых барьеров – кожи, почек, кишечника и органов дыхания негематологического происхождения, которые обладают рецепторами для Ил-22. На фибробласты, эндотелиальные клетки, меланоциты и адипоциты Ил-22 не действует [5].

Действие Ил-22 на чувствительные к нему клетки стимулирует механизмы антимикробной защиты, регенерации и защиты от повреждения. В эпителиальных клетках Ил-22 индуцирует синтез антимикробных протеинов – β -дефензинов, псориазина (S100A7), кальгранулинов А и В (S100A8, S100A9), компонентов комплемента (C1s, C1r, CFB), а также экспрессию рецепторов распознающих двухцепочечную РНК и бактериальные липопротеиды (TLR3, TLR6) [3,5].

При сочетанном действии Ил-22 и ФНО α , который в небольших количествах также образуется Th22, в кератиноцитах экспрессируются хемокины (CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL5, CCL20 и др.), стимулирующие эмиграцию в эпидермис лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов, образование факторов комплемента C1s и C1r, а также ряда ростовых факторов. Действие Ил-22 в этом случае способствует усилению эффекта ФНО α в 5-15 раз [3].

На культуре кератиноцитов *in vitro* показано, что Ил-22 стимулирует процессы заживления,

под его действием значительно ускорилось устранение дефекта монослоя клеток [3].

Приведенные данные позволяют считать, что Ил-22 обладает двойной активностью: при воспалении он потенцирует провоспалительные сигналы ФНО α , а в стабильном состоянии оказывает защитное действие и стимулирует процессы репарации [3,5].

Для Th22 характерен хоминг в кожу и слизистые оболочки, который определяется наличием на клетках рецепторов для хемокинов CCR4, CCR6 и CCR10. В коже большая часть Т-лимфоцитов, продуцирующих Ил-22, имеет эпидермальную локализацию, значительная часть этих клеток одновременно с Ил-22 образует также ИФ γ , а при atopическом дерматите часть Th22 в очаге воспаления продуцирует также Ил-4 [3].

Данные литературы свидетельствуют о важной роли Th22 в механизмах защиты от грамотрицательных микроорганизмов и грибковых инфекций. Показано, что у лиц с инфекцией, вызванной грибами *Candida albicans*, лейкоциты периферической крови образуют значительные количества Ил22 при стимуляции антигенами этого возбудителя [6].

Вместе с этим, они могут играть важную роль в механизмах повреждения тканей при хронических воспалительных процессах. Описанные свойства Th22 и образуемых ими цитокинов, а также преимущественно кожная локализация данной клеточной популяции позволяет связать ее с воспалительными заболеваниями кожи. Основные исследования, характеризующиеся Th22, были проведены на клетках, полученных из очага воспаления у больных псориазом, atopическим дерматитом и аллергическим дерматитом [3-5].

В периферической крови Th22 составляют около 2% агранулоцитов, однако их значительно больше в очагах хронического кожного воспаления. По данным Eyerich et al. [3] при псориазе они составляют 16% эмигрировавших в ткань Т-лимфоцитов, при atopическом дерматите – 14%, а при аллергическом контактном дерматите – 13%.

Данные литературы свидетельствуют о важной роли Ил-22-продуцирующих клеток в патогенезе псориаза и atopического дерматита, хотя не во всех исследованиях было показано, что эти клетки относятся к Th22. Особенно важными представляются данные о способности Ил-22 подавлять дифференцировку кератиноцитов и стимулировать их гиперплазию, моделируя, таким образом, наиболее типичные гистологические признаки псориаза.

атического поражения. В трехмерной модели эпидермиса человека *in vitro* только Ил-22, в меньшей степени, Ил-20, но не ИФγ и Ил-17, вызывали псориазиформные изменения в структуре эпидермиса [7].

У мышей с трансгенной гиперэкспрессией Ил-22 отмечалась высокая неонатальная смертность при сходных с псориазом изменениях в коже, включающих акантоз и сниженное образование гранул в кератиноцитах [7].

У больных псориазом обнаружено повышение образования Ил-22 очаге псориазического воспаления и периферической крови. Все это позволяет заключить, что Ил-22 играет важную роль в развитии псориаза, определяя многие специфические признаки кожного процесса при этом заболевании [8,9].

При атопическом дерматите количество Th22 в очаге поражения увеличивается, однако наряду с ними обнаруживаются также продуцирующие Ил-22 CD8+ Т-лимфоцитов, количество которых в коже коррелирует с тяжестью патологического процесса [10].

Приведенные данные позволяют заключить, что новая субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов Th22

играет важную роль в реализации механизмов иммунитета, нарушение которых может быть одной из важных причин развития хронических воспалительных заболеваний кожи – псориаза и атопического дерматита. Установление роли Th22 в этих патологических процессах может обеспечить более глубокое понимание их патогенеза и повысить эффективность их лечения.

ВЫВОДЫ

1) Th22 является самостоятельной субпопуляцией CD4+ эффекторных Т-лимфоцитов хелперов.

2) Th22 регулируют связанные с эпителиальными клетками процессы врожденного и адаптивного иммунитета, а также процессы регенерации, ангиогенеза, заживления ран и фиброза.

3) Развитие многих специфических для псориаза изменений эпидермиса может быть связано с повышенным локальным образованием Ил-22, который тормозит дифференцировку кератиноцитов и стимулирует их пролиферацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозоров А.П. Т-хелперы-17 (Th17) – новая субпопуляция эффекторных CD4+ лимфоцитов и их роль в патологии // Дерматология та венерология. – 2008. – 4(42). – С.19-21.
2. Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells // N.Engl.J.Med. – 2009. – Vol.361. – P. 888-898.
3. Eyerich S., Eyerich K., Pennino D., Carbone T., Nasorri F., Pallotta S., Cianfarani F., Odorisio T., Traidl-Hoffmann C., Behrendt H., Durham S.R., Schmidt-Weber C.B., Cavani A. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling // J.Clin.Invest. – 2009. – Vol.119,N.12. – P.3573-3585.
4. Fujita H., Nograles K.E., Kikuchi T., Gonzalez J., Carucci J.A., Krueger J.G. Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4+ T cells lacking IL-17 production // Proc.Natl.Acad. Sci.USA. – 2009. – Vol.106, N.51. – P. 21795-21800.
5. Wolk K., Witte E., Wallace E., Docke W.D., Kunz S., Asadullah K., Volk H.D., Sterry W., Sabat R. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis // Eur.J.Immunol. – 2006. – Vol. 36, N.5. – P. 1309-1323.
6. Liu Y., Yang B., Zhou M., Li L., Zhou H., Zhang J., Chen H., Wu C. Memory IL-22-producing CD4(+) T cells specific for *Candida albicans* are present in humans // Eur J Immunol. – 2009. – Vol.39, N. 6. – P. 1472-1479.
7. Wolk K., Haugen H.S., Xu W., Witte E., Waggie K., Anderson M., Vom Baur E., Witte K., Warszawska K., Philipp S., Johnson-Leger C., Volk H.D., Sterry W., Sabat R. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not // J.Mol.Med. – 2009. – Vol. 87, N.5. – P. 523-536.
8. Boniface K., Guignouard E., Pedretti N., Garcia M., Delwail A., Bernard F-X., Nau F., Guillet G., Dagregorio G., Yssel H., Lecron J-C., and Morel F. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation // Clin.Exp. Immunol. – 2007. – Vol. 150, N. 3. – P. 407-415.
9. Boniface K., Bernard FX, Garcia M., Gurney AL, Lecron JC, Morel F. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes // J.Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 3695-702.
10. Nograles K.E., Zaba L.C., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Kikuchi T., Ramon M., Bergman R., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. IL-22-producing «T22» T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells // J.Allergy Clin.Immunol. – 2009. – Vol. 123, N. 6. – P. 1244-1252.

**НОВА СУБПОПУЛЯЦІЯ ЕФЕКТОРНИХ
ХЕЛПЕРНИХ Т-ЛІМФОЦИТІВ (TH22)
І ЇХ УЧАСТЬ У ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВО-
РЮВАНЬ ШКІРИ****NEW SUBSET OF EFFECTOR HELPER
T-LYMPHOCYTES (TH22) AND THEIR
PARTICIPATION IN PATHOGENESIS
OF SKIN DISEASES****О.П. Білозоров****A.P. Belozorov**

Резюме. Охарактеризовано нову субпопуляцію CD4⁺ Т-хелперів 22 (Th22), що утворюють Іл-22, але не Іл-17. Приведено дані про участь Th22 у регуляції вродженого і адаптивного імунітету, захисті від грибів і грамнегативних мікроорганізмів, а також про їхню можливу роль у патогенезі псоріазу й атопічного дерматиту. Відзначено стимулюючу дію Іл-22 на процеси регенерації, захисту від інфекції й ушкодження в епітеліальних клітинах.

Resume. A new subset of immune cells – CD4⁺ T-helpers 22 (Th22) produce Il-22, but not Il-17, are involved in epidermal immunity, protection from fungi and gram-negative microorganisms, regulation of epidermal differentiation and proliferation, these effects resulting mainly from Il-22 secretion. The data are presented of Th22 participation in pathogenesis of psoriasis and atopic dermatitis.

Ключові слова: Th22, Th17, Іл-22, псоріаз, атопічний дерматит.

Keywords: Th22, Th17, Il-22, psoriasis, atopic dermatitis.