

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ГИСТОЛОГИИ

РЕФЕРАТ

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Выполнили: студентки 1 курса 1 гр.

педиатрического факультета

Белова Я.С., Кузьмина Е.Н.

Проверил: Ромашин Федор Александрович

ИВАНОВО 2020

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ — ЭТО ГЕТЕРОГЕННАЯ ПОПУЛЯЦИЯ АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ КЛЕТОК КОСТНО-МОЗГОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. МОРФОЛОГИЧЕСКИ ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ — КРУПНЫЕ КЛЕТКИ (15-20 мкм) КРУГЛОЙ, ОВАЛЬНОЙ ИЛИ ПОЛИГОНАЛЬНОЙ ФОРМЫ С ЭКСЦЕНТРИЧЕСКИ РАСПОЛОЖЕННЫМ ЯДРОМ, МНОГОЧИСЛЕННЫМИ РАЗВЕТВЛЁННЫМИ ОТРОСТКАМИ МЕМБРАНЫ.

Известно, что они играют важнейшую роль в регуляции как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа. Функциональная активность той или иной субпопуляции дендритных клеток напрямую зависит от того, в каких условиях и под действием каких сигналов микроокружения происходило развитие этой субпопуляции, ее дифференцировка и созревание. Особый интерес представляет собой изучение роли дендритных клеток в патогенезе различных инфекционных заболеваний человека.

Дендритные клетки (ДК) впервые были описаны Паулем Лангергансом в 1868 году как особая популяция отростчатых клеток кожи человека. Спустя столетие, в 1973 году Штайнман и Кон обнаружили клетки с характерной морфологией в селезенке мыши и впервые применили термин «дендритная клетка». В последующие десятилетия большой интерес к изучению ДК был вызван их уникальными способностями к захвату и презентации антигенных структур, контролю активации и пролиферации других иммунокомпетентных клеток, подобно уже известным антигенпрезентирующим клеткам (АПК): моноцитам, макрофагам и В-лимфоцитам. Были получены первые доказательства того, что именно ДК играют важнейшую роль в реакциях отторжения трансплантата и в регуляции как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа.

ДК человека представляют собой гетерогенную популяцию профессиональных АПК. На различных стадиях дифференцировки и созревания, характерные фенотипы ДК могут быть обнаружены: в периферической крови, в эпидермисе (клетки Лангерганса), в дерме (дермальные ДК), в большинстве внутренних органов, например, в интерстициальной ткани печени, почек, сердца (интерстициальные ДК), в слизистых оболочках, выстилающих ротовую полость, кишечный тракт и дыхательные пути, в лимфоидной ткани периферических лимфатических узлов, селезенки, вилочковой железы.

В периферической крови человека выделяют две субпопуляции ДК, имеющих различные фенотипы, функциональные особенности и особенности развития: плаз-мацитоидные и миелоидные ДК. Эти две субпопуляции характеризуются отсутствием поверхностных маркеров других клеточных линий и имеют фенотипы СB11с- СB2- СB13- СB33(В1М) ИЬЛ-БЯ++ и CD11с+ CD2+ CD13+ CD33(Bright) HLA-DR+++, соответственно.

Все ДК человека являются лейкоцитами и имеют костномозговое происхождение из общей гемопоэтической стволовой клетки. Миелоидные ДК имеют миелоидное происхождение и типичную клеточную морфологию с многочисленными, вуалеподобными цитоплазматическими выступами. Плазмацитоидные ДК имеют лимфоидное происхождение и по своей морфологии очень похожи на секреторные лимфоциты и плазматические клетки.

ХАРАКТЕРИСТИКА

Дендритные клетки экспрессируют набор поверхностных молекул, характерный для других антигенпредставляющих клеток: патоген-распознающие рецепторы, в том числе рецепторы для компонентов клеточной стенки и нуклеиновых кислот микроорганизмов, рецепторы к компонентам комплемента (CD205, CD206, CD14), Толл-подобные рецепторы; молекулы II класса гистосовместимости (ГКС); костимуляторные молекулы CD40, B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), ICOS-L; коингибиторные молекулы B7-DC (CD274), B7-H1 (CD274) и др.; молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), CD11b, CD11c; комплекс хемокиновых рецепторов (CD193, CD197 и многие другие).

К молекулам, которые представлены преимущественно на дендритных клетках, относят:

молекулы LAMP-семейства CD208 (DC-LAMP), B2M-LAMP; высокоспецифичный маркер зрелых ДК — молекулу CD83; ГКС-подобные молекулы CD1a, CD1c, участвующие в презентации липидных антигенов; молекулы CD209 (DC-SIGN), CD207 (лангерин). У человека выделяют две основные субпопуляции дендритных клеток миелоидные дендритные клетки (myeloid DC — mDC) — названы так потому, что происходят из общего миелоидного гемопоэтического предшественника. Локализованы в различных органах и тканях, где захватывают чужеродные антигены путём пино- и фагоцитоза, после чего экспрессируют антигенную детерминанту в комплексе с молекулами МНС II класса. Затем дендритные клетки мигрируют в регионарные лимфоузлы, где стимулируют пролиферацию и дифференцировку антигенспецифических Т-лимфоцитов, тем самым иницируя и стимулируя иммунный ответ. Специфическими маркерами миелоидных дендритных клеток крови являются молекулы BDCA-1 (CD1c) и BDCA-3 (CD141).

Миелоидные ДК не экспрессируют популяционные маркеры других клеток иммунной системы, таких как CD14 (моноциты, макрофаги и нейтрофилы), CD3 (Т-лимфоциты), CD19, CD20 (В-лимфоциты), CD56, CD57 (естественные киллеры), CD16, CD66b (гранулоциты). В ответ на стимуляцию индукторами созревания, миелоидные дендритные клетки продуцируют преимущественно цитокины Th1 спектра, включая ИЛ-6, ИЛ-12, фактор некроза опухоли и интерферон-гамма.

Плазмоцитойдные дендритные клетки (plasmacytoid DC — pDC), эти клетки — лимфоидного происхождения и морфологически напоминают плазматические клетки. pDCs экспрессируют TLR-9, лигандами которого являются CpG-олигонуклеотиды бактериальной ДНК. ПДК секретируют в больших количествах интерфероны I типа (α и β), являясь основными интерферон-продуцирующими клетками крови, а также ИЛ-4 и ИЛ-10, которые переключают дифференцировку нулевых Т-хелперов в Т-хелперы 2 типа. К маркерам плазмоцитойдных дендритных клеток относят молекулы BDCA-2 (CD303), BDCA-4 (CD304).

РЕЦЕПТОРЫ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

На мембране дендритных клеток содержатся следующие рецепторы шаблонного распознавания: рецепторы к липополисахаридам, рецепторы к маннозе, компоненты семейства молекул, именуемые TOLL-LIKE. Молекулярными шаблонами, которые способны распознать дендритные клетки, являются манноза клеточных стенок, поверхностные липополисахариды грамотрицательных бактерий, тейхоевые кислоты, находящиеся на поверхности грамположительных бактериальных агентов. Кроме этого, дендритные клетки экспрессируют рецепторы к опсонинам (к Fc-фрагментам антител и СЗв-компоненту комплемента). Таким образом, указанные клетки снабжены достаточно мощным рецепторным арсеналом для осуществления распознавания патогена.

Следует отметить, что активация именно TOLL-LIKE-рецепторов заставляет дендритные клетки увеличивать экспрессию В7-костимулирующих молекул (известных как CD80 и CD86), которые являются дополнительными, но крайне необходимыми сигналами, определяющими активацию Т-лимфоцита при его взаимодействии с антигенпрезентирующей клеткой (АПК). Напомним, что взаимодействия антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцита с комплексом пептид — HLA II АПК является недостаточной для активации Т-лимфоцита, более того, может завершиться его апоптозом.

СОЗРЕВАНИЕ ДК

Созревание дендритных клеток *in vivo* является результатом: 1) контакта с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами; 2) контакта с противовоспалительными цитокинами; 3) CD40/CD40L взаимодействия; 4) активации сигнального пути от Fc-рецепторов; 5) контакта с компонентами разрушенных клеток: нуклеотидами, белками теплового шока (gp96, Hsp90, Hsp70). Процесс созревания ДК сопровождается рядом морфологических, фенотипических и функциональных изменений: 1) происходит потеря адгезивных структур и реорганизация цитоскелета; 2) увеличивается мобильность ДК; 3) повышаются уровни экспрессии CD83, костимуляторных молекул (CD80, CD86, CD40) и МНС 1-2 классов; 4) происходит смена хемокиновых рецепторов с CCR1 и CCR5 на CCR7; 5) ДК теряют способность к эндоцитозу.

Процессы дифференцировки и созревания ДК тесно связаны с конкретной локализацией этих клеток в организме. ДК считаются профессиональными клетками мигрантами, способными к смене локализации в течение жизненного цикла. Так предшественники ДК мигрируют из периферической крови в нелимфоидные ткани, где интенсивно захватывают различные антигены и принимают сигналы опасности от микроокружения. Затем пока еще незрелые ДК по афферентным лимфатическим путям или через кровь мигрируют в регионарные лимфатические узлы или селезенку. В процессе миграции происходит окончательное созревание ДК и формируется их

СПОСОБНОСТЬ ПРЕДСТАВЛЯТЬ АНТИГЕННЫЕ УЧАСТКИ ДРУГИМ ИММУНО-КОМПЕТЕНТНЫМ КЛЕТКАМ.

Для зрелых дендритных клеток характерны 3 фундаментальных свойства, объединяющие все их разновидности: отростчатая, древовидная морфология в тканях и наличие псевдоподий и ворсинок (вуалевые клетки) в циркуляции и культуре клеток; высокая экспрессия зрелыми клетками молекул МНС не только I, но и II класса в сочетании с костимулирующими молекулами (CD80, CD86); способность захватывать (путем пиноцитоза и, в меньшей степени, фагоцитоза) и обрабатывать антиген с последующим его представлением Т-лимфоцитам, что вызывает активацию последних.

Изучение созревания дендритных клеток является важной проблемой в медицине, так как эти клетки оказывают влияние на формирование адаптивного иммунного ответа, причем на несколько порядков большее, чем другие АПК (антиген-представляющие клетки).

По источнику происхождения выделяют миелоидные и плазмацитоидные (лимфоидные) дендритные клетки. Как первые, так и вторые в незрелом виде встречаются в кровотоке. Морфологические миелоидные предшественники выглядят как моноциты. Выходя из кровотока, они поступают в барьерные органы и слизистые оболочки, где дифференцируются в интерстициальные дендритные клетки и макрофаги, что происходит при действии определенных цитокинов. Движение незрелых миелоидных предшественников в ткани обусловлено наличием на их поверхности хемокиновых рецепторов ко многим в-хемокинам. Помимо указанных клеток образуются также клетки Лангерганса, которые локализуются в эпидермисе и эпителии слизистых. Все описанные клетки способны к активному поглощению окружающего чужеродного материала. Дальнейшее их созревание происходит после, так называемой активации, которая индуцируется взаимодействием с чужеродным антигеном или собственными молекулами. Клетки перерабатывают антигены и производят экспрессию продукта этой переработки в совокупности с главным комплексом гистосовместимости (ГКГ). Затем клетки мигрируют в лимфатический узел и инициируют развитие иммунного ответа. Плазмацитоидные предшественники дендритных клеток имеют морфологию плазматической клетки и, кроме того, отличаются от миелоидных маркерами. Они из кровотока сразу направляются в лимфоидные органы, не поступая в другие ткани. Это осуществляется посредством проникновения этих клеток через высокий эндотелий вен, то есть минуя лимфатическую систему.

Зрелые дендритные клетки сосредоточены в основном в лимфоидных органах. Там они приобретают специфическую отростчатую форму, утрачивают способность к эндоцитозу (после активации). Кроме того, характерной и функционально значимой особенностью зрелых дендритных клеток является наличие на их поверхности большого количества молекул ГКГ II-го типа (молекулы I-го типа присутствуют в меньшем количестве) и костимулирующих молекул CD80 и CD86. Именно присутствие на поверхности дендритных клеток указанных молекул делает их антигенпредставляющими

КЛЕТКАМИ, ТО ЕСТЬ ОНИ ПРИОБРЕТАЮТ СПОСОБНОСТЬ ПРЕДСТАВЛЯТЬ АНТИГЕН Т-ЛИМФОЦИТАМ, ТЕМ САМЫМ УЧАСТВУЯ В ФОРМИРОВАНИИ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА.

АНТИГЕНЫ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, СВОЙСТВА И КЛАССИФИКАЦИЯ.

АНТИГЕН - ЭТО БИОПОЛИМЕР ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ, ГЕНЕТИЧЕСКИ ЧУЖЕРОДНЫЙ ДЛЯ МАКРООРГАНИЗМА, КОТОРЫЙ ПРИ ПОПАДАНИИ В ПОСЛЕДНИЙ РАСПОЗНАЕТСЯ ЕГО ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ И ВЫЗЫВАЕТ ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ЕГО УСТРАНЕНИЕ.

ХАРАКТЕРНЫМИ СВОЙСТВАМИ АНТИГЕНОВ ЯВЛЯЮТСЯ АНТИГЕННОСТЬ, ИММУНОГЕННОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ.

АНТИГЕННОСТЬ - ЭТО ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ СПОСОБНОСТЬ МОЛЕКУЛЫ АНТИГЕНА АКТИВИРОВАТЬ КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И СПЕЦИФИЧЕСКИ ВЗАИМОДЕЙСТВОВАТЬ С ФАКТОРАМИ ИММУНИТЕТА (АНТИТЕЛА, КЛОН ЭФФЕКТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ). ПРИ ЭТОМ КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ НЕ СО ВСЕЙ МОЛЕКУЛОЙ АНТИГЕНА, А ТОЛЬКО С ЕЕ НЕБОЛЬШИМ УЧАСТКОМ, КОТОРЫЙ ПОЛУЧИЛ НАЗВАНИЕ АНТИГЕННОЙ ДЕТЕРМИНАНТЫ, ИЛИ ЭПИТОПА.

РАЗЛИЧАЮТ ЛИНЕЙНЫЕ, ИЛИ СЕКВЕНЦИАЛЬНЫЕ, АНТИГЕННЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ, И ПОВЕРХНОСТНЫЕ, ИЛИ КОНФОРМАЦИОННЫЕ. НА КОНЦЕВЫХ УЧАСТКАХ МОЛЕКУЛЫ АНТИГЕНА РАСПОЛОЖЕНЫ КОНЦЕВЫЕ ЭПИТОПЫ, А В ЦЕНТРЕ МОЛЕКУЛЫ - ЦЕНТРАЛЬНЫЕ. СУЩЕСТВУЮТ ТАКЖЕ ГЛУБИННЫЕ, ИЛИ СКРЫТЫЕ, АНТИГЕННЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ, КОТОРЫЕ ПРОЯВЛЯЮТСЯ ПРИ РАЗРУШЕНИИ БИОПОЛИМЕРА.

МОЛЕКУЛЫ БОЛЬШИНСТВА АНТИГЕНОВ ИМЕЮТ ДОВОЛЬНО БОЛЬШИЕ РАЗМЕРЫ. В ИХ СТРУКТУРЕ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ МНОЖЕСТВО АНТИГЕННЫХ ДЕТЕРМИНАНТ, КОТОРЫЕ РАСПОЗНАЮТСЯ РАЗНЫМИ ПО СПЕЦИФИЧНОСТИ АНТИТЕЛАМИ И КЛОНАМИ ЛИМФОЦИТОВ. ПОЭТОМУ АНТИГЕННОСТЬ ВЕЩЕСТВА ЗАВИСИТ ОТ НАЛИЧИЯ И ЧИСЛА АНТИГЕННЫХ ДЕТЕРМИНАНТ В СТРУКТУРЕ ЕГО МОЛЕКУЛЫ.

ИММУНОГЕННОСТЬ

ИММУНОГЕННОСТЬ - ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ СПОСОБНОСТЬ АНТИГЕНА ВЫЗЫВАТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К СЕБЕ В МАКРООРГАНИЗМЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ПРОДУКТИВНЫЙ ОТВЕТ. ИММУНОГЕННОСТЬ ЗАВИСИТ ОТ ТРЕХ ГРУПП ФАКТОРОВ: МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ АНТИГЕНА, КИНЕТИКИ АНТИГЕНА В ОРГАНИЗМЕ, РЕАКТИВНОСТИ МАКРООРГАНИЗМА.

СПЕЦИФИЧНОСТЬ

СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ НАЗЫВАЮТ СПОСОБНОСТЬ АНТИГЕНА ИНДУЦИРОВАТЬ ИММУННЫЙ ОТВЕТ К СТРОГО ОПРЕДЕЛЕННОМУ ЭПИТОПУ. СПЕЦИФИЧНОСТЬ АНТИГЕНА ВО МНОГОМ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ СВОЙСТВАМИ СОСТАВЛЯЮЩИХ ЕГО ЭПИТОПОВ.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

ОСНОВЫВАЯСЬ НА ОТДЕЛЬНЫХ ХАРАКТЕРНЫХ СВОЙСТВАХ, ВСЕ МНОГООБРАЗИЕ АНТИГЕНОВ МОЖНО КЛАССИФИЦИРОВАТЬ ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ, ПРИРОДЕ, МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЕ, СТЕПЕНИ ИММУНОГЕННОСТИ, СТЕПЕНИ ЧУЖЕРОДНОСТИ, НАПРАВЛЕННОСТИ АКТИВАЦИИ И ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ.

По происхождению различают экзогенные (возникшие вне организма) и эндогенные (возникшие внутри организма) антигены. Среди эндогенных особого внимания заслуживают ауто- и неоантигены. Аутогенные антигены (аутоантигены) - это структурно неизмененные антигены собственного организма, синтезируемые в организме в физиологических условиях. В норме аутоантигены неиммуногенны вследствие сформировавшейся иммунологической толерантности (невосприимчивости) либо их недоступности для контакта с факторами иммунитета - это так называемые забарьерные антигены. При срыве толерантности или нарушении целостности биологических барьеров (воспаление, травма) компоненты иммунной системы начинают специфически реагировать на аутоантигены выработкой специфических факторов иммунитета (аутоантитела, клон аутореактивных лимфоцитов). Неоантигены, в отличие от аутоантигенов, возникают в организме в результате генетических мутаций или модификаций и всегда чужеродны.

По природе: биополимеры белковой (протеиды) и небелковой (полисахариды, липиды, липополисахариды, нуклеиновые кислоты и др.) природы.

По молекулярной структуре: глобулярные (молекула имеет шаровидную форму) и фибриллярные (форма нити).

По степени иммуногенности: полноценные и неполноценные. Полноценные антигены обладают выраженной антигенностью и иммуногенностью - иммунная система чувствительного организма реагирует на их введение выработкой факторов иммунитета. Такие вещества, как правило, имеют достаточно большую молекулярную массу (более 10 кД), большой размер молекулы (частицы) в виде глобулы и хорошо взаимодействуют с факторами иммунитета.

Неполноценные антигены, или гаптены (термин предложен К. Ландштейнером), обладают антигенностью - способны специфически взаимодействовать с уже готовыми факторами иммунитета (антителами, лимфоцитами), но не способны при введении в нормальных условиях индуцировать в организме иммунный ответ. Чаще всего гаптенами являются низкомолекулярные соединения (молекулярная масса менее 10 кД).

По степени чужеродности: ксено-, алло- и изоантигены. Ксеногенные антигены (или гетерологичные) - общие для организмов, стоящих на разных ступенях эволюционного развития.

Аллогенные антигены (или групповые) - общие для генетически неродственных организмов, но относящихся к одному виду.

Изогенные антигены (или индивидуальные) - общие только для генетически идентичных организмов.

В пределах отдельного организма в определенных органах или тканях обнаруживаются специфичные для них антигены, которые нигде больше не встречаются. Такие антигены получили название органо- и тканеспецифических.

В зависимости от физико-химических свойств антигена, условий его внедрения, характера реакции и реактивности макроорганизма различают иммуногены, толерогены и аллергены.

По направленности активации и обеспеченности иммунного реагирования, т.е. необходимости вовлечения Т-лимфоцитов в индукцию иммунного ответа, выделяют Т-зависимые и Т-независимые антигены.

От Т-независимых антигенов следует отличать суперантигены. Это группа веществ, в основном микробного происхождения, которые могут неспецифически вызывать поликлональную реакцию.

Клетки Лангерганса (дендритные клетки кожи) постоянно захватывают внеклеточные антигены (рис. 8). Когда рецепторы их шаблонного распознавания взаимодействуют с патогенсвязанными молекулярными шаблонами, эти клетки активируются и ведут себя как антигенпредставляющие. Эндогенные сигналы об опасности (синтез α -интерферона вирус-инфицированными клетками или повышение уровня белков теплового шока в результате некротической гибели клеток) также активируют дендритные клетки. Активированные дендритные клетки мигрируют в ближайший дренирующий лимфатический узел, где они презентируют антиген Т-лимфоцитам. Перед этим антиген расщепляется внутриклеточно до коротких пептидов, которые встраиваются в пептидсвязывающую борозду молекул HLA II класса. Затем образованный комплекс поступает на цитолемму дендритной клетки.

Во время миграции в регионарные лимфоузлы активированные дендритные клетки называют вуалеподобными. Они обнаруживаются в лимфе и в паракортикальной зоне афферентных лимфатических узлов. Именно эти клетки являются переносчиками антигена из кожи в лимфоидные органы.

ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ (ЛИМФОИДНЫЕ) ДК

Преобладающая разновидность циркулирующих в крови незрелых ДК - плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК, относящиеся к лимфоидному ряду. Их

НАЗВАНИЕ ОБУСЛОВЛЕНО ВНЕШНИМ СХОДСТВОМ С ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ - ПОТОМКАМИ В-ЛИМФОЦИТОВ, СЕКРЕТИРУЮЩИМИ АНТИТЕЛА. РАЗВИТИЕ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ (ЛИМФОИДНЫХ) ДК ПРОИСХОДИТ СХОДНЫМ ОБРАЗОМ С МИЕЛОИДНЫМИ - ОНИ ДИФФЕРЕНЦИРУЮТСЯ ИЗ ОБЩЕГО ЛИМФОИДНОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА, А ТАКЖЕ ИЗ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В- И Т-ЛИМФОЦИТОВ. В ПРИСУТСТВИИ ИЛ-3 И ВИРУСНЫХ ПРОДУКТОВ ОНИ ДИФФЕРЕНЦИРУЮТСЯ В ЗРЕЛЫЕ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ (ЛИМФОИДНЫЕ) ДК.

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ (ЛИМФОИДНЫХ) ДК СОСТАВЛЯЮТ ОКОЛО 0,5% МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ. ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ (ЛИМФОИДНЫЕ) ДК МЕНЬШЕ МОНОЦИТОВ (8-10 МКМ), А ИХ ЯДРО ИМЕЕТ МЕНЕЕ ВЫРАЖЕННУЮ ВЫЕМКУ.

ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ (ЛИМФОИДНЫЕ) ДК ЛОКАЛИЗУЮТСЯ В Т-КЛЕТОЧНЫХ ЗОНАХ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ, МИНДАЛИНАХ, ТИМУСЕ, ПЕЧЕНИ, ЛЕГКИХ, КОЖЕ.

НА ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ (ЛИМФОИДНЫХ) ДК ЧЕЛОВЕКА ОТСУТСТВУЮТ МОЛЕКУЛЫ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ МИЕЛОИДНЫХ ДК (CD83, CD11B, CD11C), А ТАКЖЕ СВОЙСТВЕННЫЕ БОЛЬШИНСТВУ МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК (CD13, CD14). ОДНАКО НА НИХ ЭКСПРЕССИРОВАН ГЕН RAG, ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ЗАПУСК ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНОВ АНТИГЕН-РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ. ЕСЛИ ДЛЯ МОНОЦИТОВ ХАРАКТЕРНА ЭКСПРЕССИЯ CD45RA И РЕЦЕПТОРА ДЛЯ ГМ-КСФ, ТО ДЛЯ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ (ЛИМФОИДНЫХ) ДК - CD45R0 И РЕЦЕПТОРА ДЛЯ ИЛ-3 (CD123). МОЛЕКУЛЫ МНС КЛАССА II НА ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ (ЛИМФОИДНЫХ) ДК ЭКСПРЕССИРОВАНЫ СЛАБЕЕ, ЧЕМ НА МИЕЛОИДНЫХ, И ЛОКАЛИЗУЮТСЯ НЕ ТОЛЬКО НА ПОВЕРХНОСТИ, НО И В ЦИТОПЛАЗМЕ. В СПЕКТРЕ TLR, ЭКСПРЕССИРУЕМЫХ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫМИ (ЛИМФОИДНЫМИ) ДК, ПРЕОБЛАДАЮТ РЕЦЕПТОРЫ, ЛОКАЛИЗУЮЩИЕСЯ В ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ ГРАНУЛАХ И РАСПОЗНАЮЩИЕ НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ (TLR7 И TLR9, О ЧЕМ ГОВОРИЛОСЬ РАНЕЕ).

ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ (ЛИМФОИДНЫЕ) ДК - ГЛАВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИНТЕРФЕРОНОВ (ИФН) I ТИПА, СИНТЕЗ КОТОРЫХ ЗАПУСКАЕТСЯ В ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ (РАСПОЗНАВАНИЕ TLR ПАТОГЕНАСОЦИИРОВАННОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ПАТТЕРНА -РАМР). СЧИТАЮТ, ЧТО ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ В КРОВИ ИФН-А - ПРОДУКТ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ (ЛИМФОИДНЫХ) ДК. ЭТО ОПРЕДЕЛИЛО ИХ АЛЬТЕРНАТИВНОЕ НАЗВАНИЕ - КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ ИФН (IPC - INTERFERONE-PRODUCING CELLS). ОНИ СЕКРЕТИРУЮТ БОЛЬШИЕ КОЛИЧЕСТВА ИФН ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В ПЕРВЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ СТИМУЛЯЦИИ ВИРУСНЫМИ НУКЛЕИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ.

ТАКИМ ОБРАЗОМ, ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ (ЛИМФОИДНЫЕ) ДК ИГРАЮТ СУЩЕСТВЕННУЮ РОЛЬ ВО ВРОЖДЕННОМ ПРОТИВОВИРУСНОМ ИММУНИТЕТЕ.

ФОЛИКУЛЬНЫЕ ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ. В ФОЛЛИКУЛАХ СЕЛЕЗЕНКИ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ НАХОДЯТСЯ ДЕНДРИТНЫЕ ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ КЛЕТКИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ АНТИГЕНЫ ИЛИ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ (АНТИГЕН-АНТИТЕЛО-КОМПЛЕМЕНТ) НА СВОЕЙ ПОВЕРХНОСТИ, ОДНАКО НЕ ПОГЛОЩАЮЩИЕ ИХ. ЭТО ЯВЛЕНИЕ ИНИЦИИРУЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ЗАРОДЫШЕВЫХ ЦЕНТРОВ В ФОЛЛИКУЛАХ СЕЛЕЗЕНКИ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ. ЗАРОДЫШЕВЫЕ ЦЕНТРЫ ЯВЛЯЮТСЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМИ ЗОНАМИ ИММУННЫХ ОРГАНОВ, ГДЕ РАЗВОРАЧИВАЮТСЯ В-КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ. ЗДЕСЬ В2-ЛИМФОЦИТЫ, УЖЕ ВСТРЕТИВШИЕСЯ С АНТИГЕНОМ И ПРОСТИМУЛИРОВАННЫЕ Т-ХЕЛПЕРАМИ, ПРОИЗВОДЯТ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ КЛАССА СИНТЕЗИРУЕМЫХ ИМ-

муноглобулинов, начиная продукцию IgG, IgA или IgE. Также именно здесь происходит соматический гипермутагенез антигенраспознающих рецепторов В-клеток. При этом формируется ряд В-лимфоцитов с определенными различиями в структуре антигенсвязывающего сайта, специфического к данному антигену. Путем взаимодействия с фиксированным на поверхности дендритной клетки антигеном отбираются В-лимфоциты с наиболее соответствующими иммуноглобулиновыми рецепторами (а значит, и антителами) к его антигенным детерминантам. Именно таким В-лимфоцитам и будет обеспечена дальнейшая клональная экспансия. Кроме этого, ученые считают, что фолликулярные дендритные клетки, длительно сохраняющие антиген на своей поверхности, принимают участие в формировании иммунной памяти

Известно, что во всех тканях и во всех патологических ситуациях, дендритные клетки представляют только минорную клеточную популяцию, не превышающую одного-двух процентов. Известно также, что одна дендритная клетка способна активировать больше тысячи лимфоцитов, что подчеркивает их необычайную способность эффективно регулировать иммунные процессы, происходящие в организме. Происхождение, пути миграции и гистологическая номенклатура дендритных клеток изложены в ряде недавно опубликованных обзоров. Дендритные клетки являются сенсорами иммунной системы. Они представляют собой профессиональные антиген-представляющие клетки, играющие центральную роль в иницировании врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также в дифференцировке регуляторных Т-клеток (T-REG CELLS), необходимых для обеспечения толерантности к собственным молекулам. Как элемент врожденной иммунной системы, дендритные клетки распознают и отвечают на сигнал тревоги посредством синтеза защитных цитокинов, иницируя первичный иммунный ответ. Дендритные клетки обладают мощной антиген-представляющей способностью стимулировать наивные и эффекторные Т-клетки. Они способны также активировать не только типичные Т-клетки, но также и натуральные Т-клетки-убийцы (NATURAL KILLER T- CELLS).

При развитии адаптивного иммунного ответа Т-клетки вступают в непосредственный контакт с дендритными клетками, отвечая на пептидный антиген, представленный на поверхности I и II классов МНС молекул, находящихся на поверхностной клеточной мембране дендритных клеток. Во взаимодействии между лимфоцитом и дендритной клеткой для активации и дифференциации Т-клеток в эффекторные Т-лимфоциты, помимо представления пептидного антигена, связанного с МНС молекулой, необходимо присутствие так называемых ко-стимуляторных молекул на поверхности дендритной клетки. При отсутствии достаточной ко-стимуляции, Т-клетки, контактирующие с дендритной клеткой, теряют потенции к активации и часто подвергаются процессу клеточной смерти по типу апоптоза. Во взаимодействии между лимфоцитом и дендритной клеткой, секреция или отсутствие секреции ряда цитокинов, в частности, интерлейкина 12 дендритной клеткой, определяет будет ли Т-клетка дифференцироваться в эффекторную Тклетку типа 1 или типа 2.

Из костного мозга предшественники дендритных клеток (ДК) мигрируют в кровеносные сосуды, а из крови поступают в ткани. Предшественники дендритных клеток (ДК) составляют всего 0,5— 1,5 % от всех мононуклеаров периферической крови. Морфологически дендритные клетки (ДК) резко отличаются от других клеток крови. *In situ* в коже, воздушных путях и вторичных лимфоидных органах дендритные клетки (ДК) имеют звездчатую форму. В препаратах на стекле они выглядят как клетки со множеством тонких отростков — дендритов. При исследовании в живом виде в фазово-контрастном микроскопе они представляют собой крупные тельца, простирающие длинные (более 10 мкм), тонкие, подвижные отростки во все стороны. Такая особая форма и подвижность дендритных клеток (ДК) помогают им осуществлять основную функцию — задерживать антигены и взаимодействовать с Т-клетками. В нелимфоидных тканях ДК обычно присутствуют в виде одиночных клеток, составляя менее 1 % их клеточного состава. С функциональной точки зрения это количество не так мало в сравнении с меньшим, по крайней мере в 100 раз, содержанием Т-клеточных предшественников, узнающих один антиген. Другими словами, на один лимфоцит, распознающий данный антиген, приходится около 100 ДК, этот антиген презентующих. В то же время абсолютное количество дендритных клеток (ДК) невелико, их крайне трудно выделять из тканей, поэтому активное исследование функции дендритных клеток (ДК) и понимание их роли в иммунном ответе стало возможно недавно благодаря разработке методов получения дендритных клеток (ДК) в культуре из моноцитов крови или из гемопоэтических предшественников. После контакта с патогенными микроорганизмами в тканях дендритных клеток (ДК) с образцами антигенов поступают в периферические лимфоидные органы по лимфатическим или кровеносным сосудам. В зависимости от места проникновения инфекционного агента в организм (кожа, слизистые оболочки или кровь) дендритных клеток (ДК) перераспределяются в периферические лимфатические узлы, лимфоидную ткань слизистых оболочек и в селезенку. В медуллярной зоне тимуса локализуется особый подкласс тимических дендритных клеток.

Функции ДК

Основной функцией дендритных клеток является презентация антигенов Т-клеткам. Дендритные клетки также выполняют важные иммунорегуляторные функции, такие как контроль за дифференцировкой Т-лимфоцитов, регуляция активации и супрессии иммунного ответа. Важной особенностью дендритных клеток является способность захватывать из окружающей среды различные антигены при помощи пиноцитоза и рецептор-опосредованного эндоцитоза. Больше всего дендритных клеток находится в тканях, которые соприкасаются с внешней средой, например в толще эпителиального слоя слизистой оболочки кишечника, в подслизистой респираторного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов.

Дендритные клетки поглощают антигены, процессируют и представляют на своей поверхности в комплексе с МНС I или МНС II классов. Только в таком виде Т-клетки способны распознать антиген и вслед за этим активироваться и развить иммунный ответ. В зависимости от типа патогена дендритные клетки способны направлять дифференцировку наивных Т-хелперов (Тн0) в сторону Т-хелперов 1 типа, Т-хелперов 2 типа, регуляторных Т-клеток или же Т-хелперов 17.

ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

В последнее десятилетие дендритные клетки вызывают повышенный интерес исследователей благодаря лёгкости их получения из клеток кожи (фибробластов), а также из моноцитов периферической крови или стволовых клеток костного мозга и способности эффективно представлять антиген Т-лимфоцитам. К настоящему времени проведено множество исследований по модуляции иммунного ответа у больных хроническими инфекционными и онкологическими заболеваниями с использованием праймированных антигеном дендритных клеток. Результаты большинства исследований обнадеживающие, показана безопасность применения ДК, активация иммунной системы в ответ на проводимую терапию и неплохой клинический эффект. Так, например, убедительные доказательства безопасности и эффективности лечения рака простаты при помощи ДК, показанные на 512 пациентах, позволило Управлению по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США в 2010 г. одобрить использование ДК для лечения пациентов с данным заболеванием.