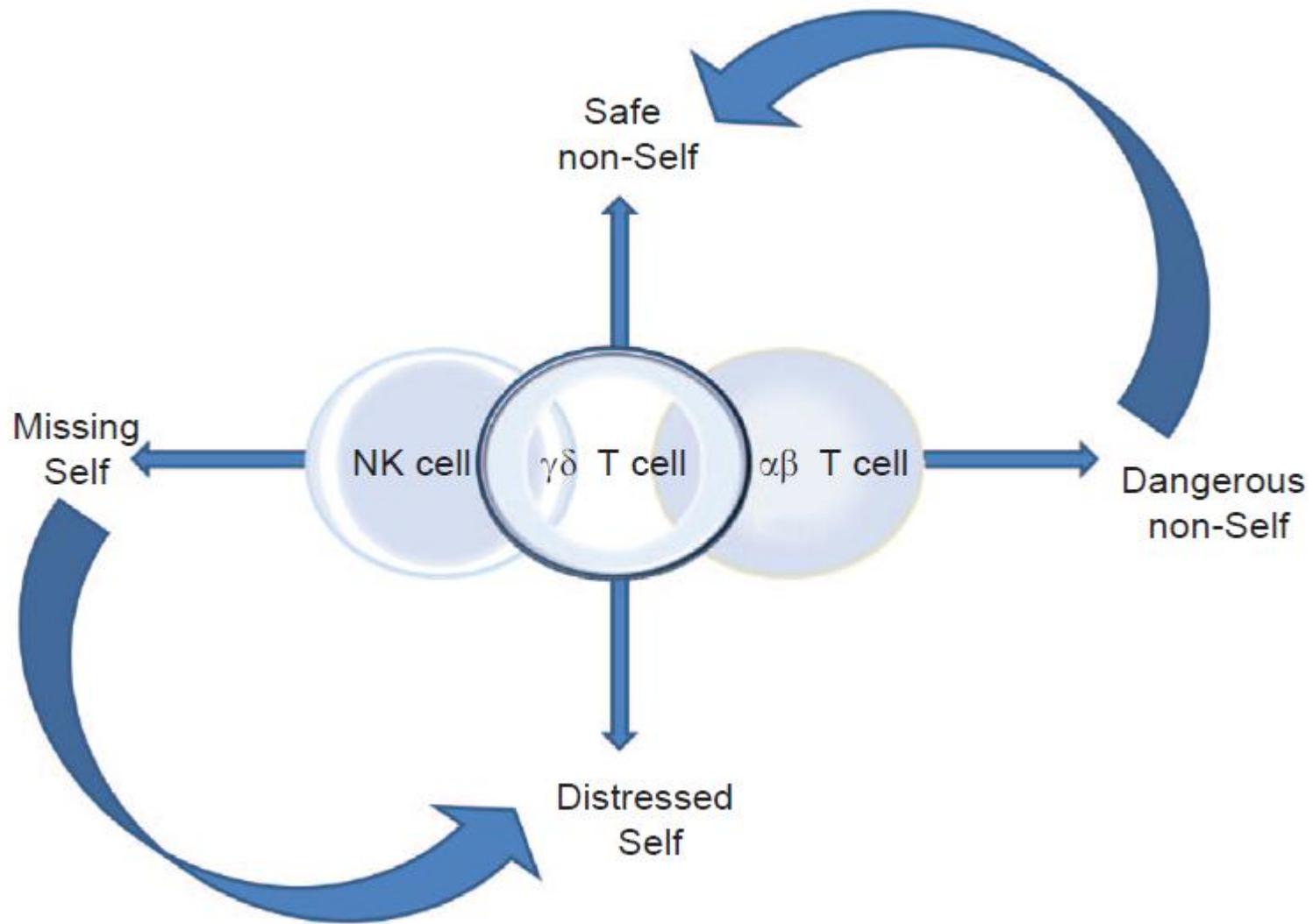


Республиканская школа-семинар  
«Диагностика иммунопатологических состояний»

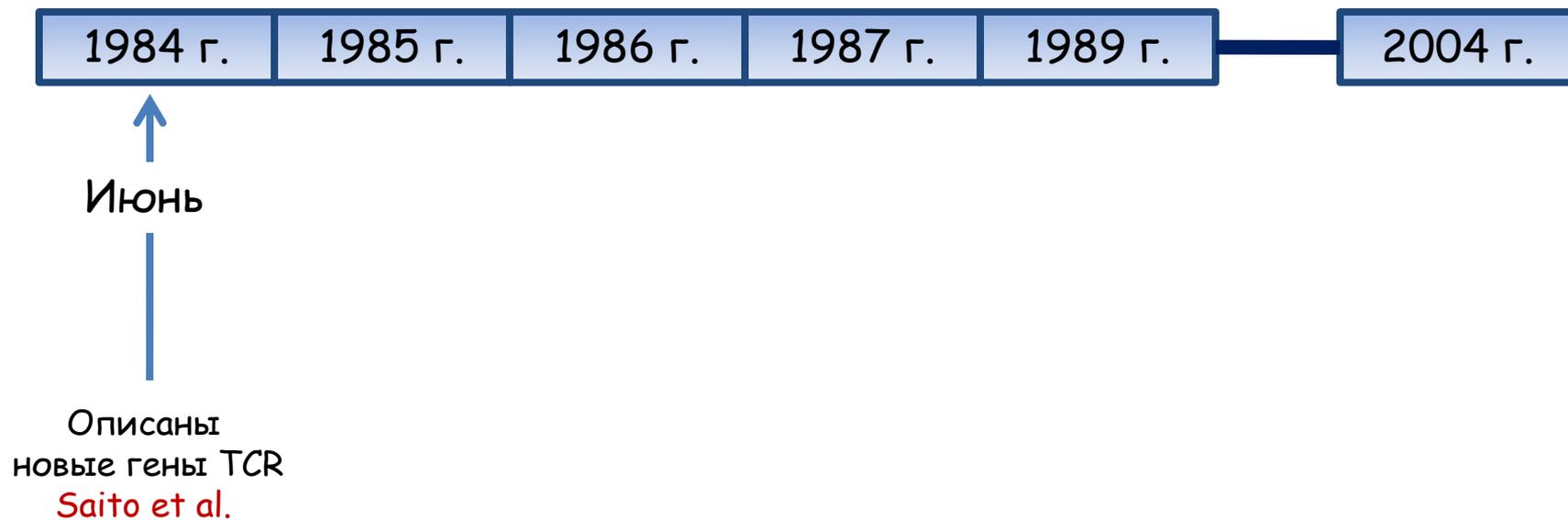
*Роль  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов  
в физиологических иммунных  
реакциях и при формировании  
патологических состояний*



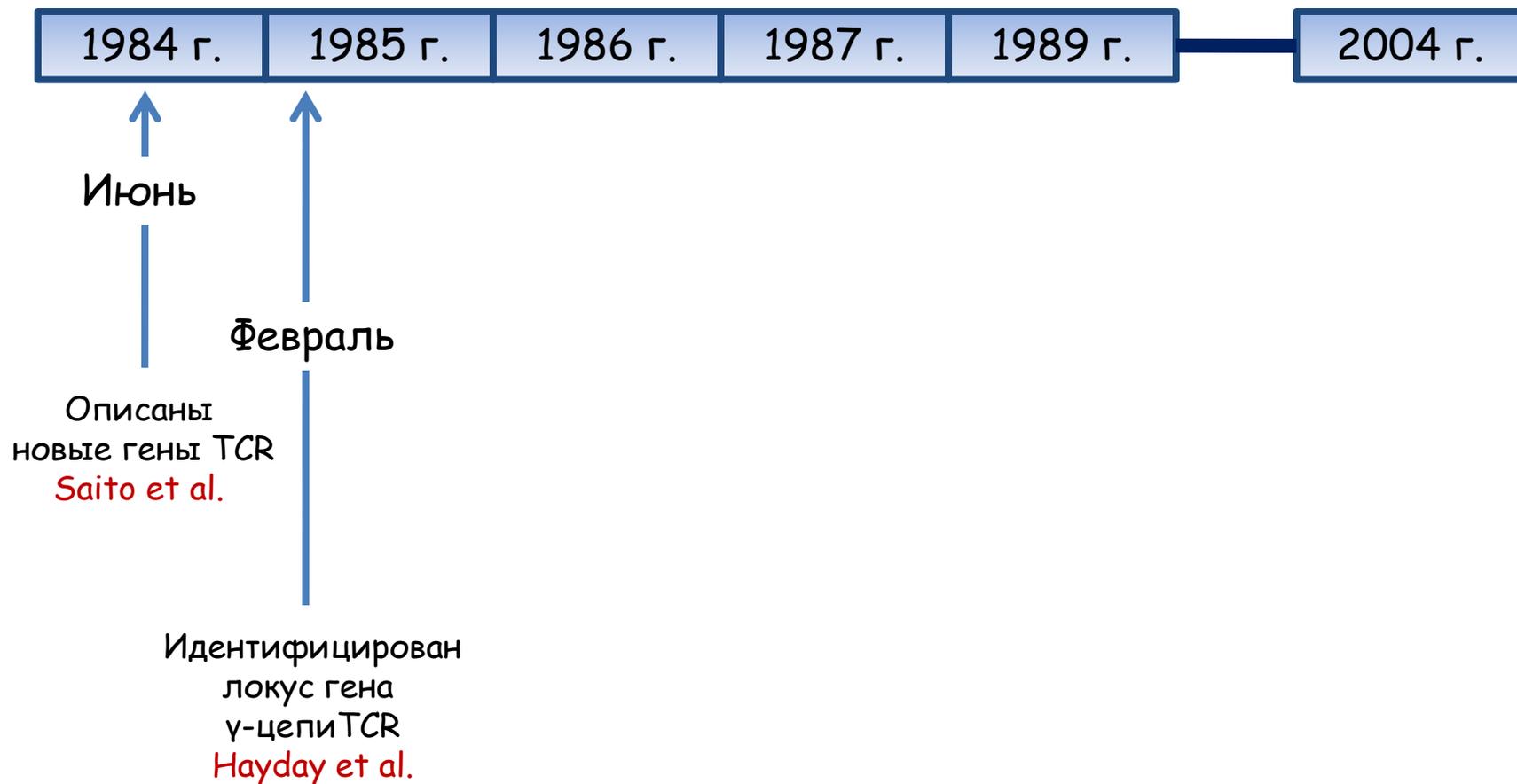
Нижегородова Дарья Борисовна,  
к.б.н., ведущий научный сотрудник  
иммунологической группы  
НИЛ БелМАПО,  
доцент кафедры иммунологии МГЭИ  
им. А.Д. Сахарова БГУ



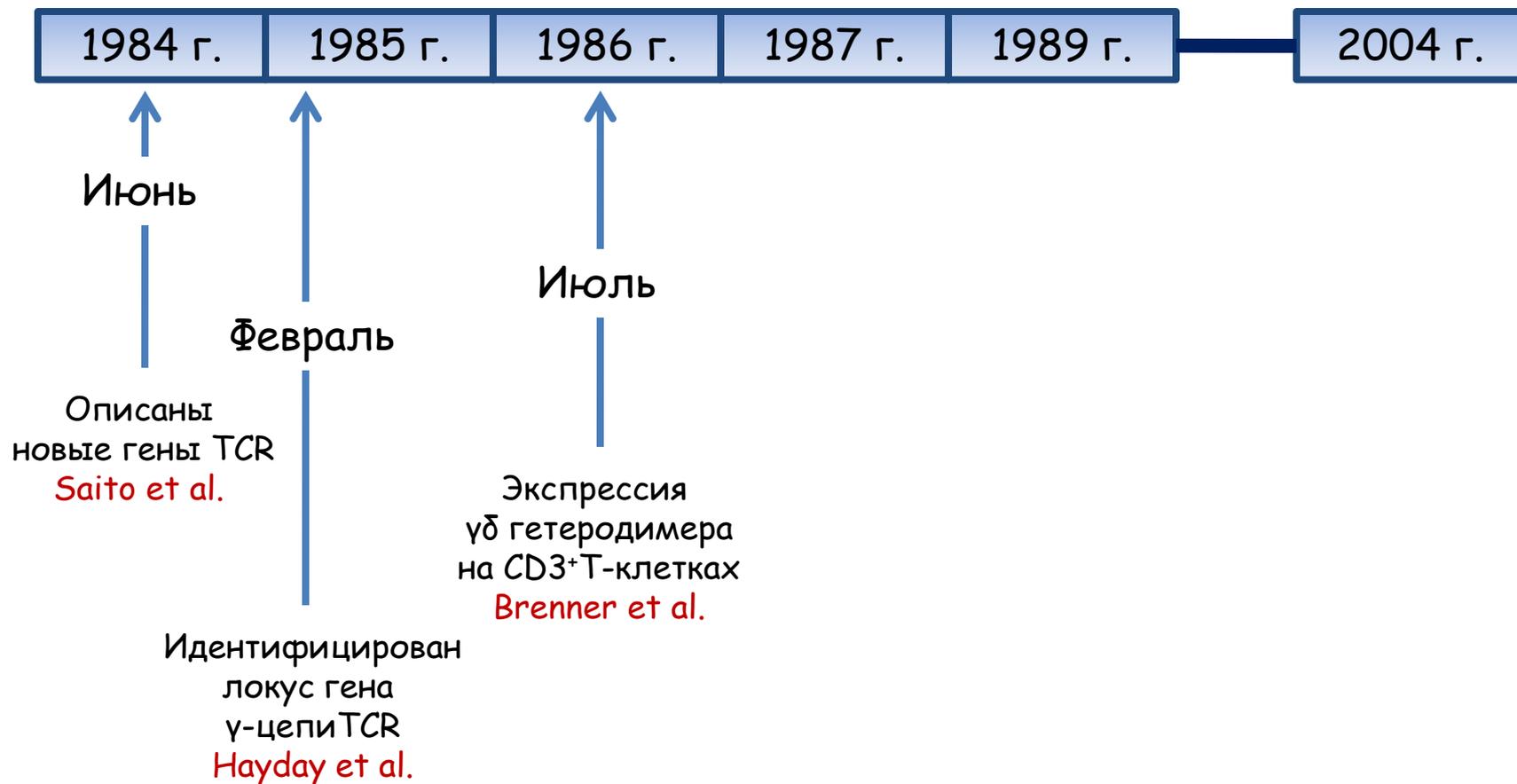
# γδТ-лимфоциты: исторические аспекты



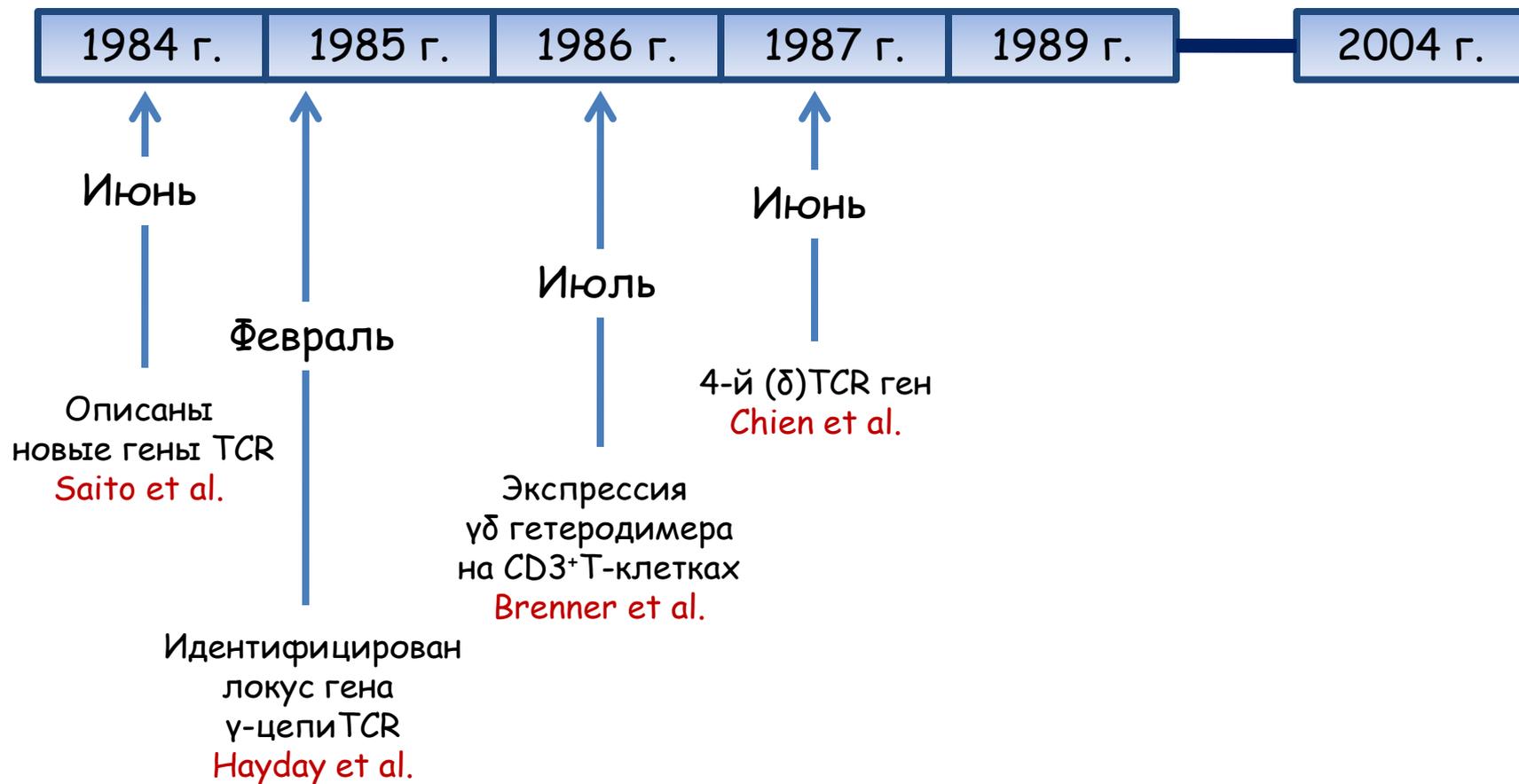
# γδТ-лимфоциты: исторические аспекты



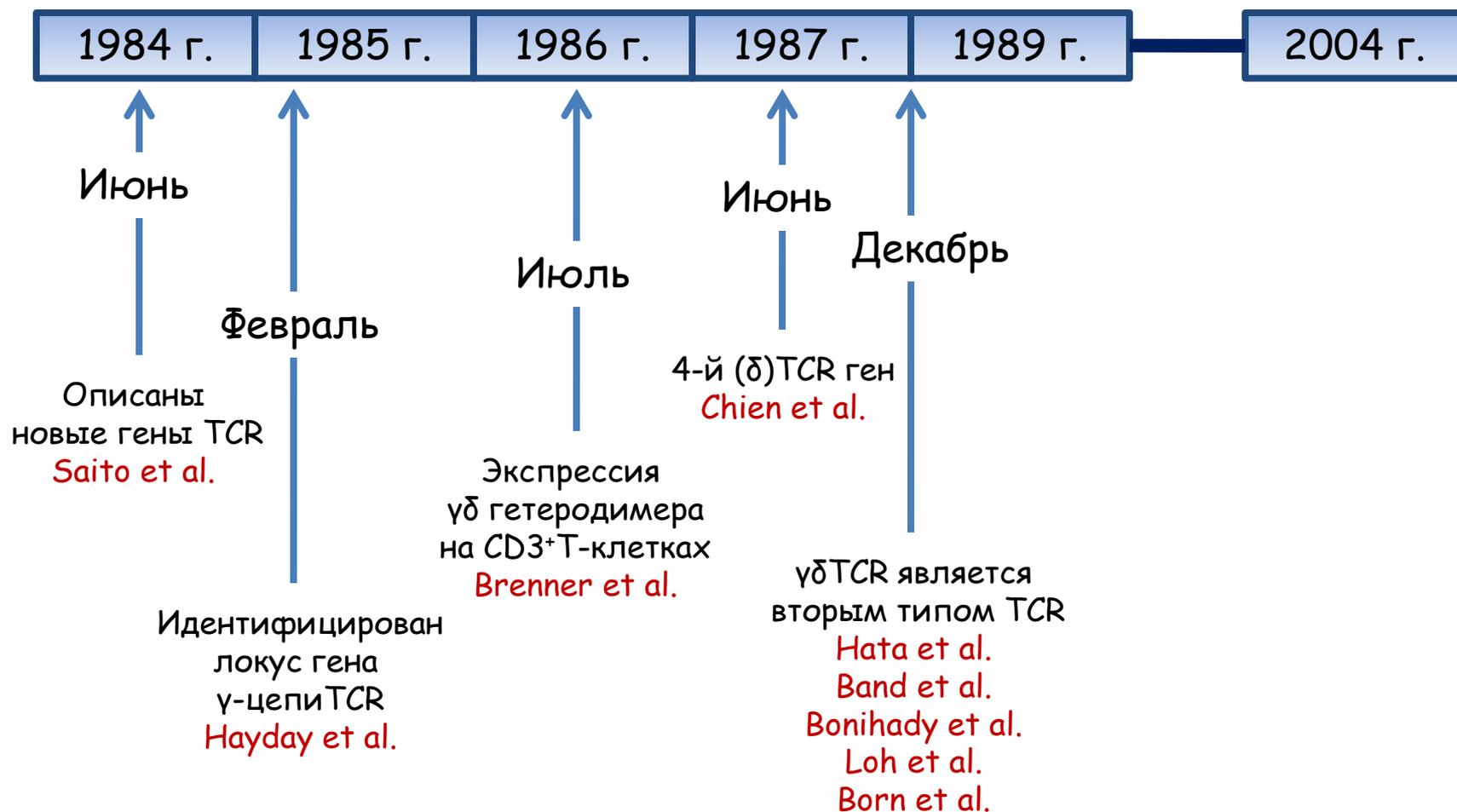
# γδТ-лимфоциты: исторические аспекты



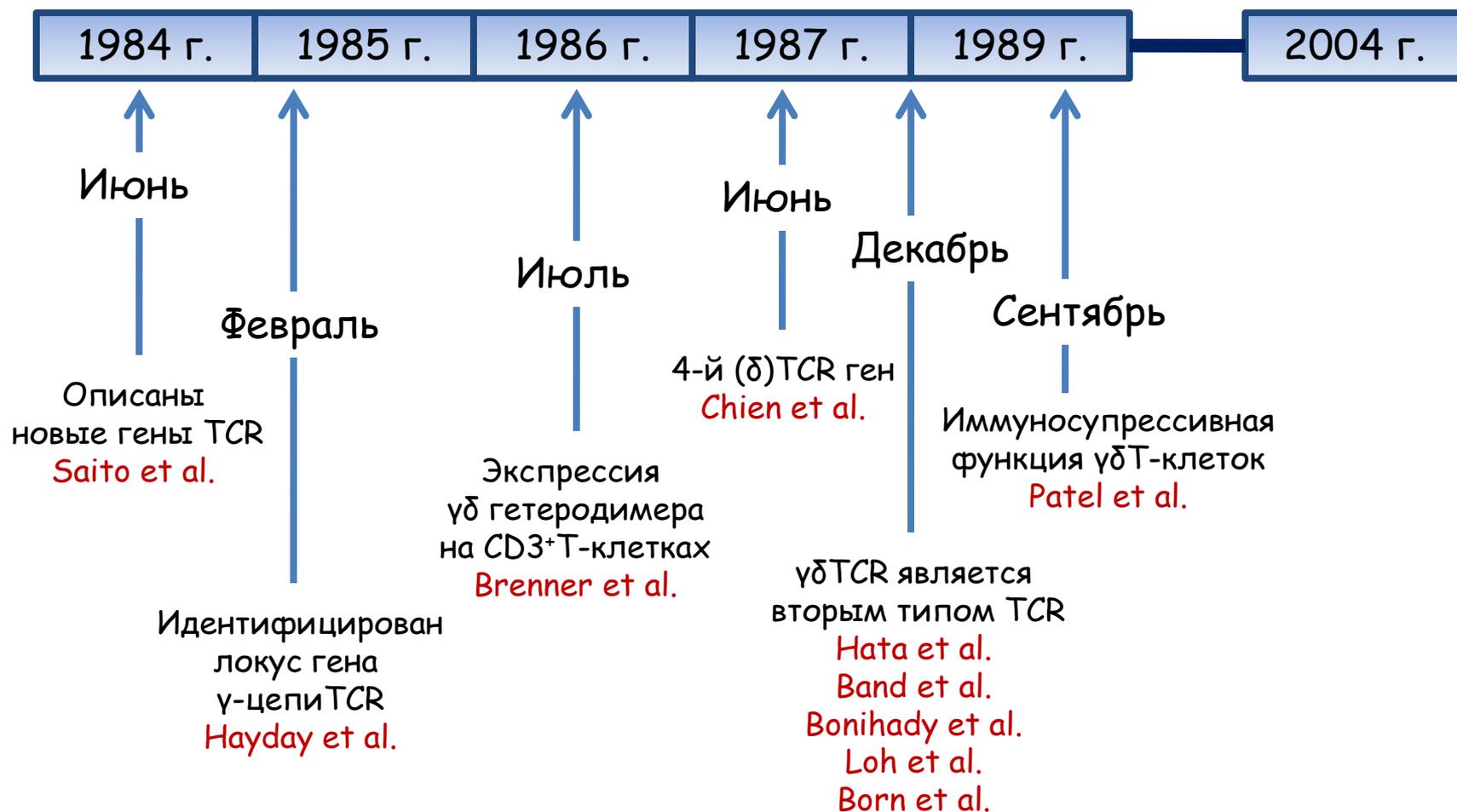
# γδТ-лимфоциты: исторические аспекты



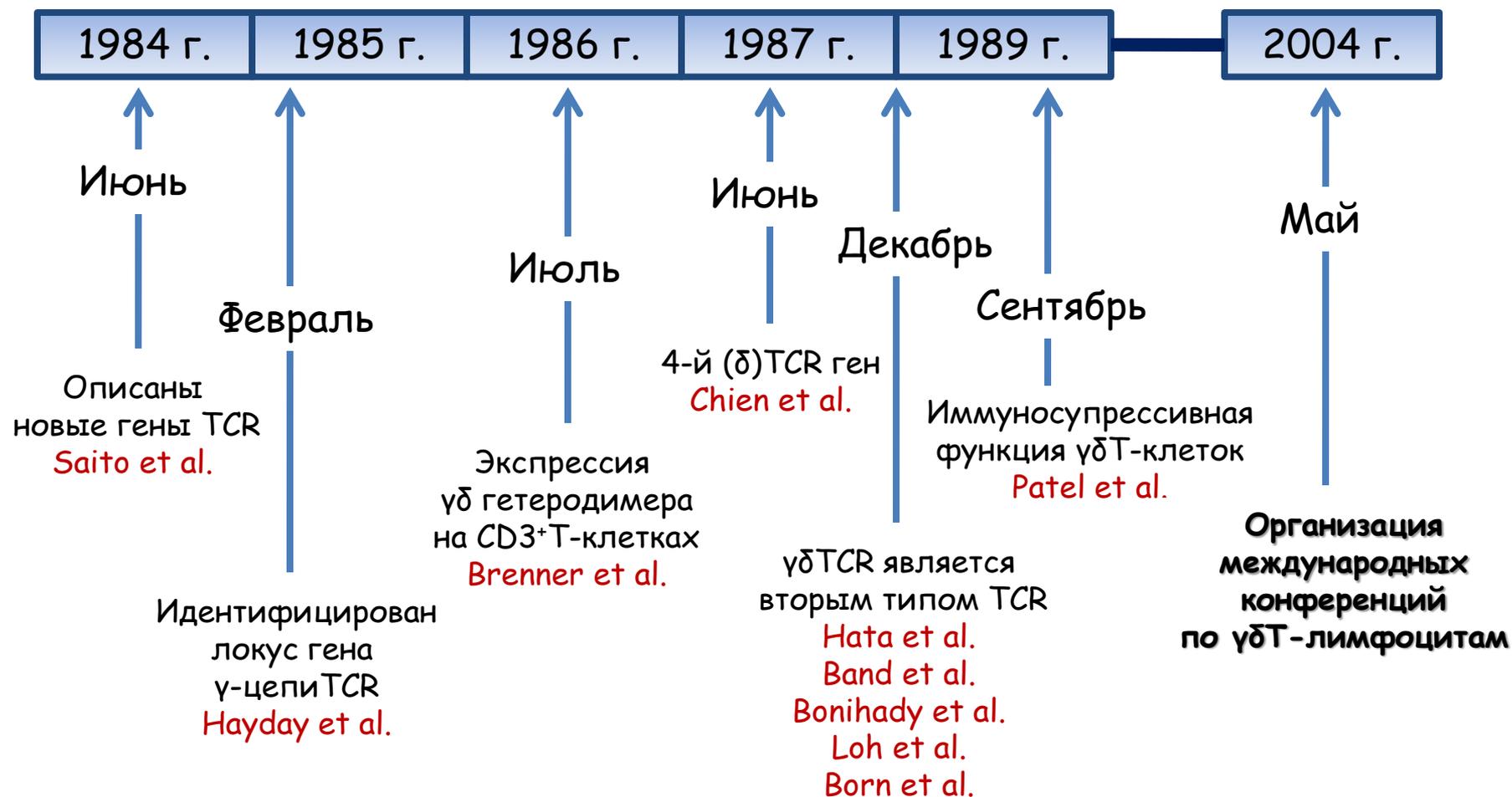
# γδТ-лимфоциты: исторические аспекты



# γδТ-лимфоциты: исторические аспекты

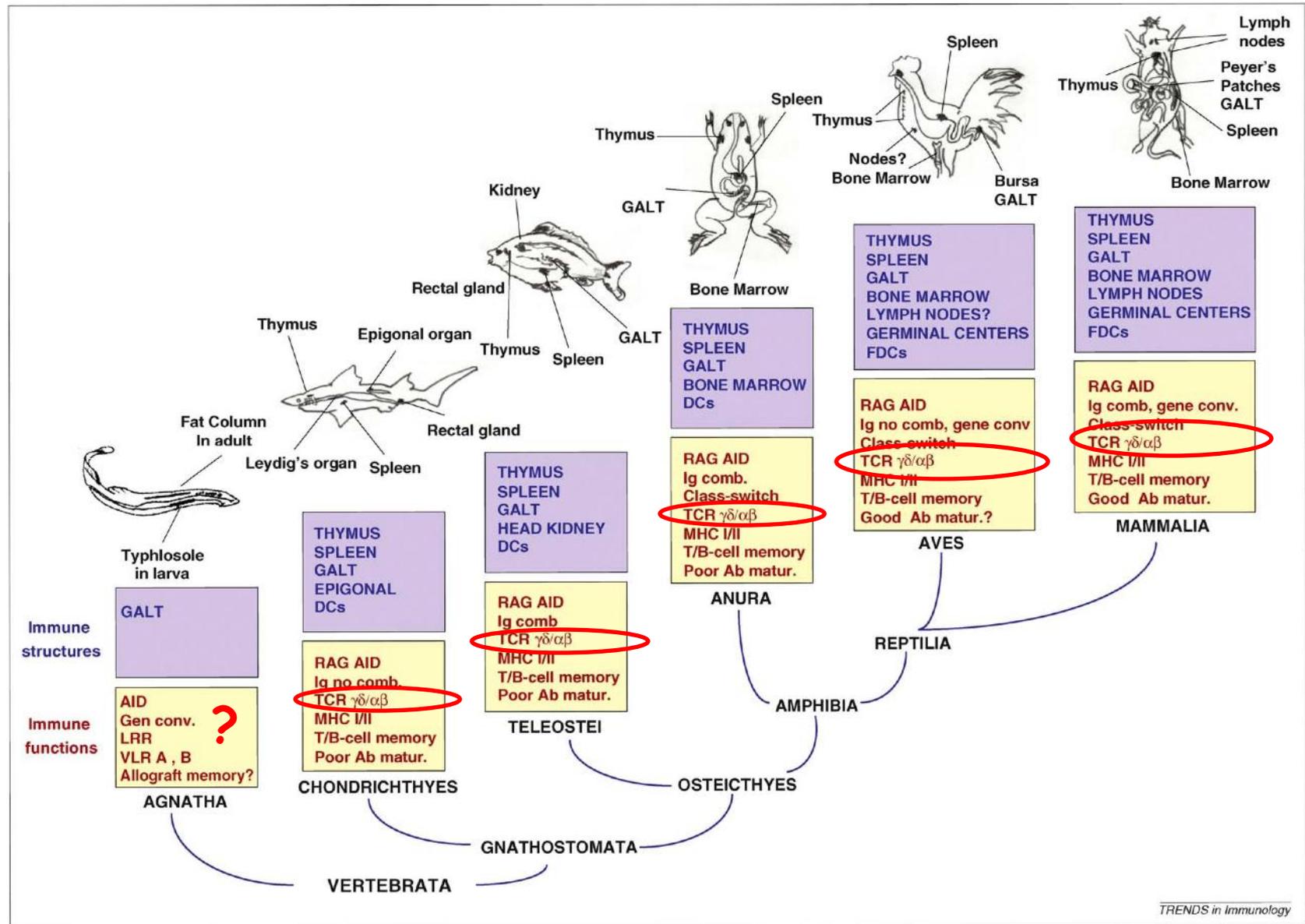


# γδТ-лимфоциты: исторические аспекты



# **γδT-лимфоциты: общая характеристика**

# Эволюция иммунной системы у позвоночных



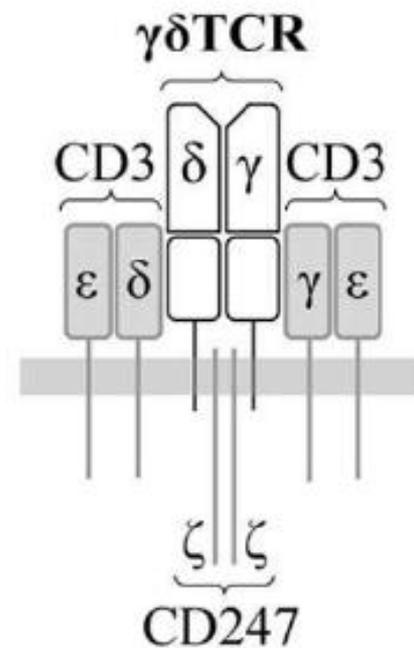
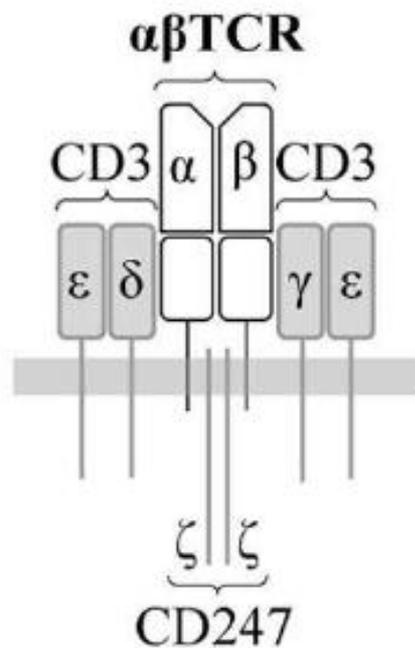
	<b>αβТ-лимфоциты</b>	<b>γδТ-лимфоциты</b>
<b>МПКК (%)</b>	65-75	1-10 / >10



<b>γδТ-лимфоциты менее 10%</b>	<b>γδТ-лимфоциты более 10%</b>
Человек 0,5 - 10%	Теленок 50-60%
Мышь 0,5 - 10%	Крупный рогатый скот 20 - 40%
Крыса 1 - 5%	Свинья 30%
Морская свинка 8,6%	Овца 17%
Собака 2,5%	Цыпленок 15%
	Коза 5 - 20%

	<b>αβТ-лимфоциты</b>	<b>γδТ-лимфоциты</b>
<b>МПКК (%)</b>	65-75	1-10
<b>Локализация</b>	Периферическая кровь, лимфоидные органы	Периферическая кровь, лимфоидные органы, слизистые оболочки, кожа

	<b>αβТ-лимфоциты</b>	<b>γδТ-лимфоциты</b>
МПКК (%)	65-75	1-10
Локализация	Периферическая кровь, лимфоидные органы	Периферическая кровь, лимфоидные органы, слизистые оболочки, кожа
Фенотип	αβTCR+, CD3+, CD4+/CD8+	γδTCR+, CD3+, CD4-CD8-/CD8αα+, NKG2D+



	<b>αβТ-лимфоциты</b>	<b>γδТ-лимфоциты</b>
<b>МПК (%)</b>	65-75	1-10
<b>Локализация</b>	Периферическая кровь, лимфоидные органы	Периферическая кровь, лимфоидные органы, слизистые оболочки, кожа
<b>Фенотип</b>	αβTCR+, CD3+, CD4+/CD8+	γδTCR+, CD3+, CD4-CD8-/CD8αα+, NKG2D+
<b>Антигены</b>	Комплекс МНС+пептид	Непептидные антигены, фосфоантигены

	<b>αβТ-лимфоциты</b>	<b>γδТ-лимфоциты</b>
<b>МПКК (%)</b>	65-75	1-10
<b>Локализация</b>	Периферическая кровь, лимфоидные органы	Периферическая кровь, лимфоидные органы, слизистые оболочки, кожа
<b>Фенотип</b>	αβTCR+, CD3+, CD4+/CD8+	γδTCR+, CD3+, CD4-CD8-/CD8αα+, NKG2D+
<b>Антигены</b>	Комплекс МНС+пептид	Непептидные антигены, фосфоантигены
<b>МНС-рестрикция</b>	Да	Нет

	αβТ-лимфоциты	γδТ-лимфоциты
МПКК (%)	65-75	1-10
Локализация	Периферическая кровь, лимфоидные органы	Периферическая кровь, лимфоидные органы, слизистые оболочки, кожа
Фенотип	αβTCR+, CD3+, CD4+/CD8+	γδTCR+, CD3+, CD4-CD8-/CD8αα+, NKG2D+
Антигены	Комплекс МНС+пептид	Непептидные антигены, фосфоантигены
МНС-рестрикция	Да	Нет
Разнообразие TCR	Большое	Ограниченное

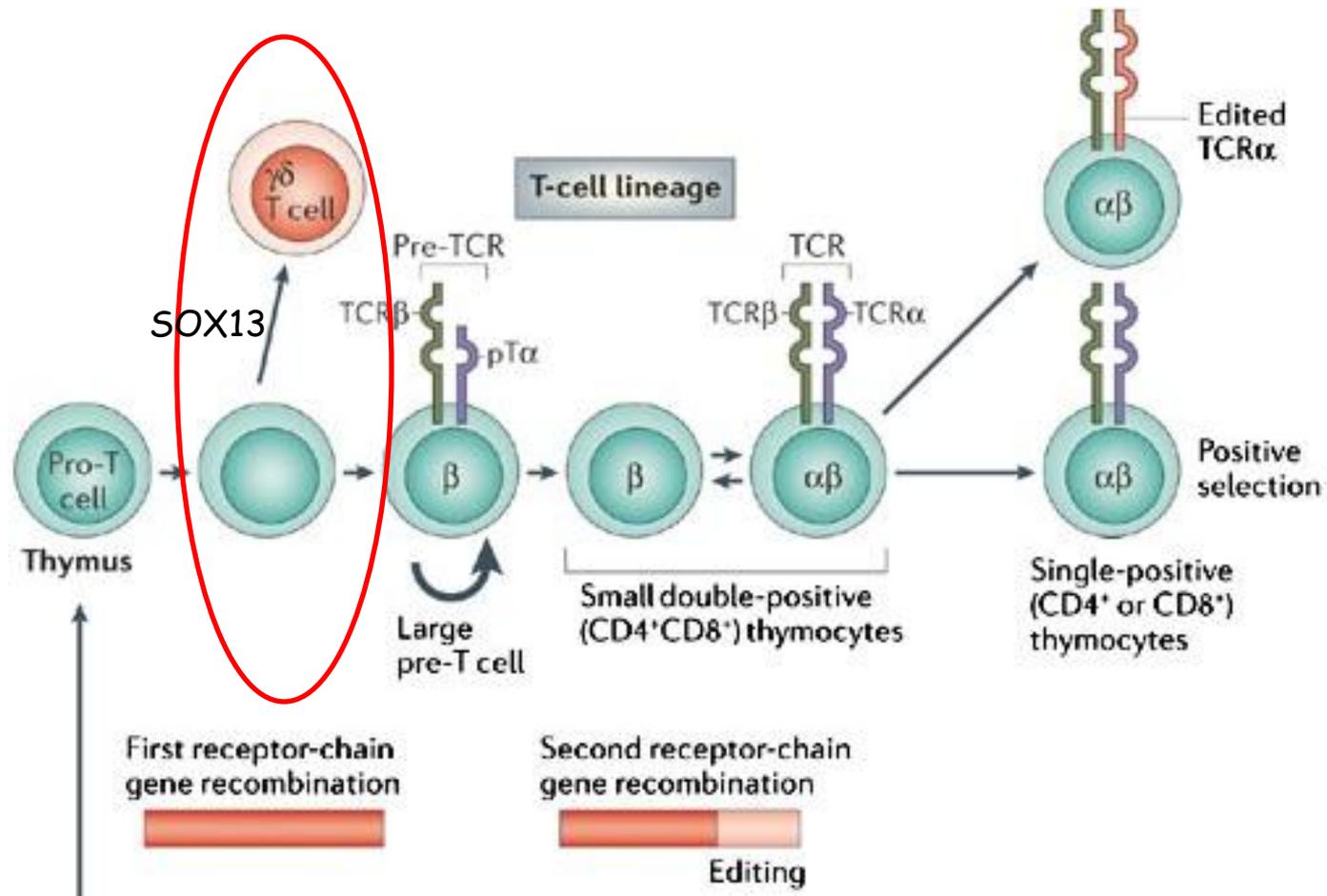
	<b>αβТ-лимфоциты</b>	<b>γδТ-лимфоциты</b>
МПКК (%)	65-75	1-10
Локализация	Периферическая кровь, лимфоидные органы	Периферическая кровь, лимфоидные органы, слизистые оболочки, кожа
Фенотип	αβTCR+, CD3+, CD4+/CD8+	γδTCR+, CD3+, CD4-CD8-/CD8αα+, NKG2D+
Антигены	Комплекс МНС+пептид	Непептидные антигены, фосфоантигены
МНС-рестрикция	Да	Нет
Разнообразие TCR	Большое	Ограниченное
Тканеспецифичность	Нет	Экспрессия вариантов определяется тканевой локализацией

	<b>αβТ-лимфоциты</b>	<b>γδТ-лимфоциты</b>
МПКК (%)	65-75	1-10
Локализация	Периферическая кровь, лимфоидные органы	Периферическая кровь, лимфоидные органы, слизистые оболочки, кожа
Фенотип	αβTCR+, CD3+, CD4+/CD8+	γδTCR+, CD3+, CD4-CD8-/CD8αα+, NKG2D+
Антигены	Комплекс МНС+пептид	Непептидные антигены, фосфоантигены
МНС-рестрикция	Да	Нет
Разнообразие TCR	Большое	Ограниченное
Тканеспецифичность	Нет	Экспрессия вариантов определяется тканевой локализацией
Иммунный ответ	Поздний	Ранний

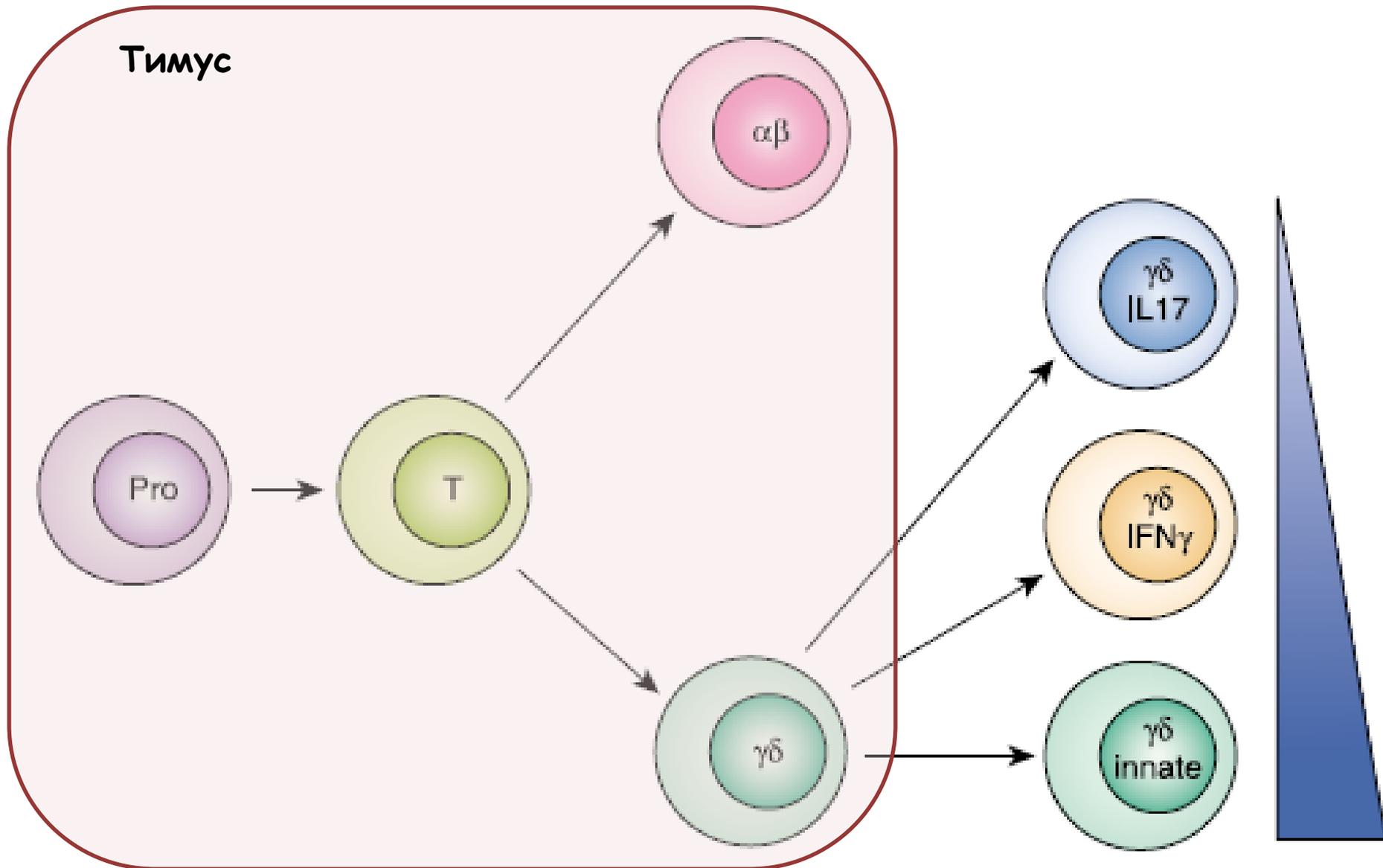
	<b>αβТ-лимфоциты</b>	<b>γδТ-лимфоциты</b>
МПКК (%)	65-75	1-10
Локализация	Периферическая кровь, лимфоидные органы	Периферическая кровь, лимфоидные органы, слизистые оболочки, кожа
Фенотип	αβTCR+, CD3+, CD4+/CD8+	γδTCR+, CD3+, CD4-CD8-/CD8αα+, NKG2D+
Антигены	Комплекс МНС+пептид	Непептидные антигены, фосфоантигены
МНС-рестрикция	Да	Нет
Разнообразие TCR	Большое	Ограниченное
Тканеспецифичность	Нет	Экспрессия вариантов определяется тканевой локализацией
Иммунный ответ	Поздний	Ранний
Цитотоксичность	Да	Да

	αβТ-лимфоциты	γδТ-лимфоциты
МПКК (%)	65-75	1-10
Локализация	Периферическая кровь, лимфоидные органы	Периферическая кровь, лимфоидные органы, слизистые оболочки, кожа
Фенотип	αβTCR+, CD3+, CD4+/CD8+	γδTCR+, CD3+, CD4-CD8-/CD8αα+, NKG2D+
Антигены	Комплекс МНС+пептид	Непептидные антигены, фосфоантигены
МНС-рестрикция	Да	Нет
Разнообразие TCR	Большое	Ограниченное
Тканеспецифичность	Нет	Экспрессия вариантов определяется тканевой локализацией
Иммунный ответ	Поздний	Ранний
Цитотоксичность	Да	Да
Функции	Приобретенный иммунный ответ	Иммунорегуляция, поддержание гомеостаза

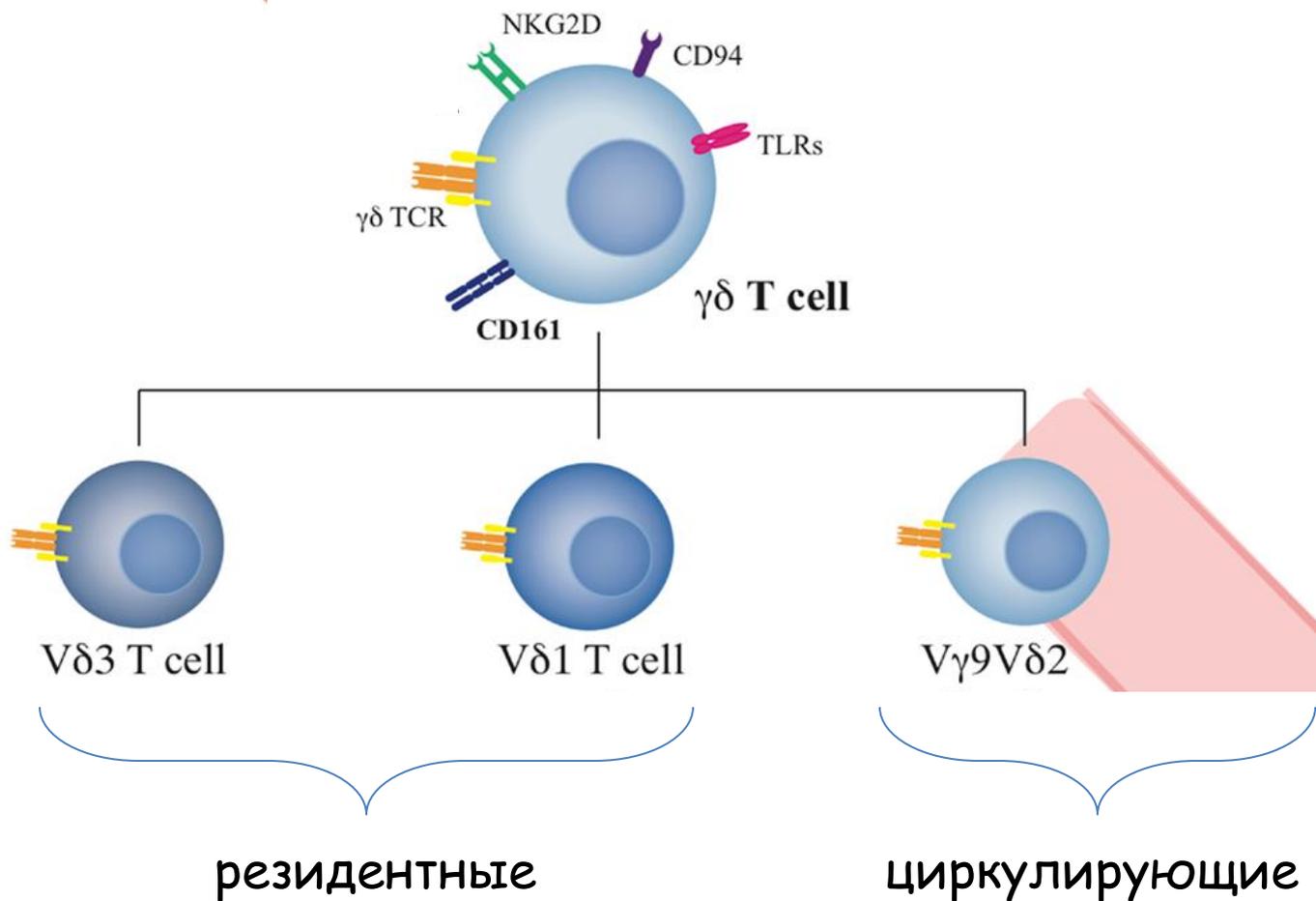
# Онтогенез $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов



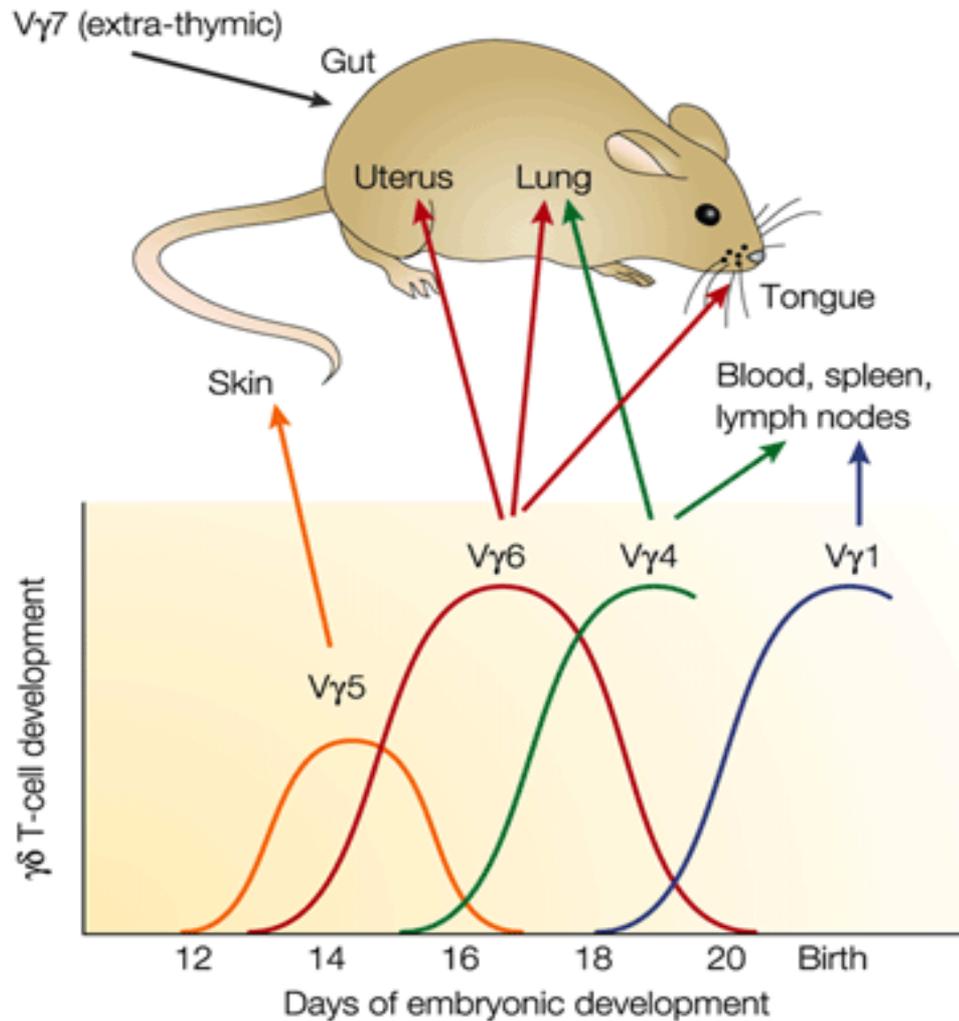
# Степень стимуляции TCR в тимусе определяет профиль эффекторной функции $\gamma\delta$ T-лимфоцитов на периферии



# Классификация $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов по экспрессии $\delta$ -цепи

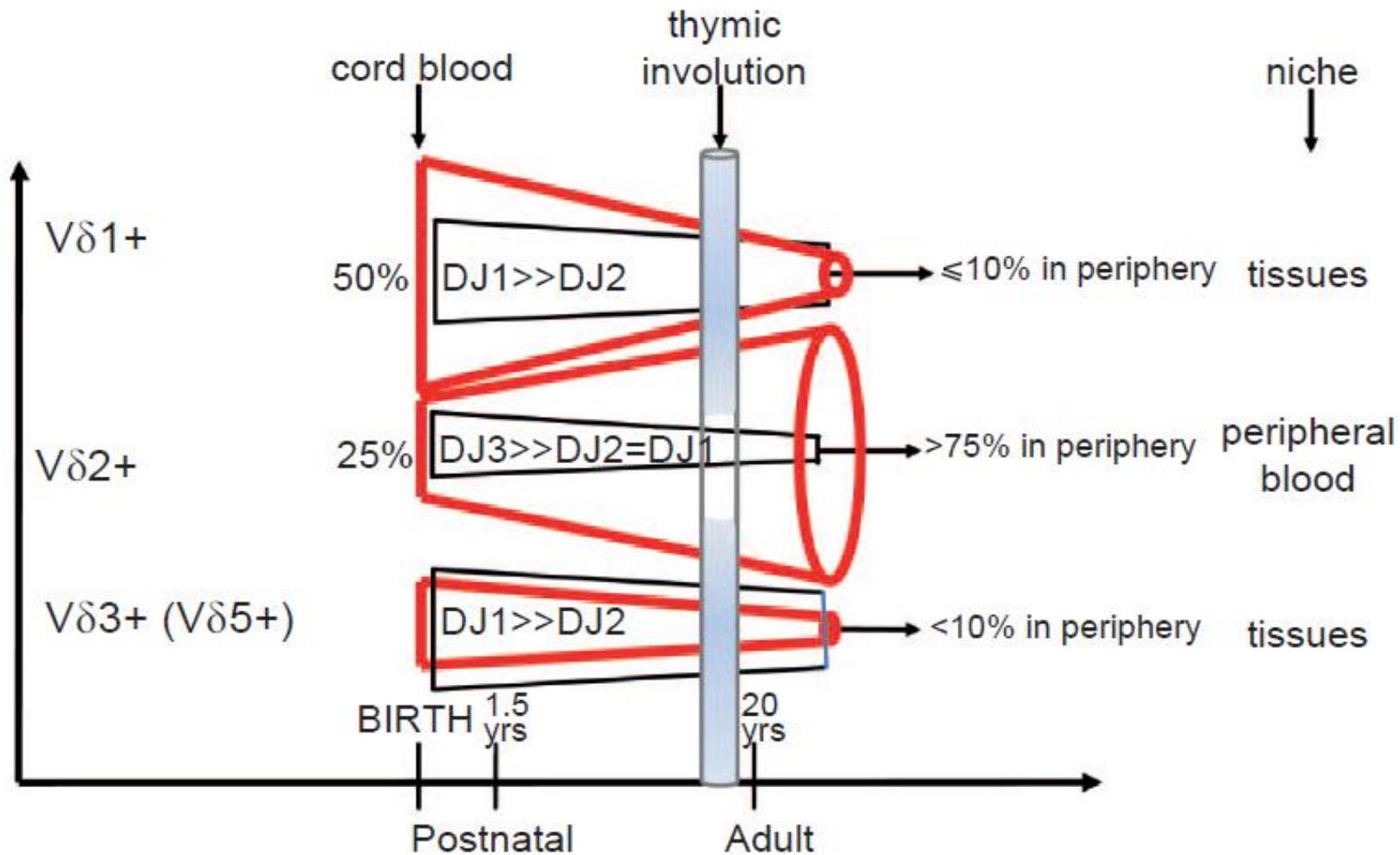


# Классификация $\gamma\delta$ T-лимфоцитов по экспрессии $\gamma$ -цепи

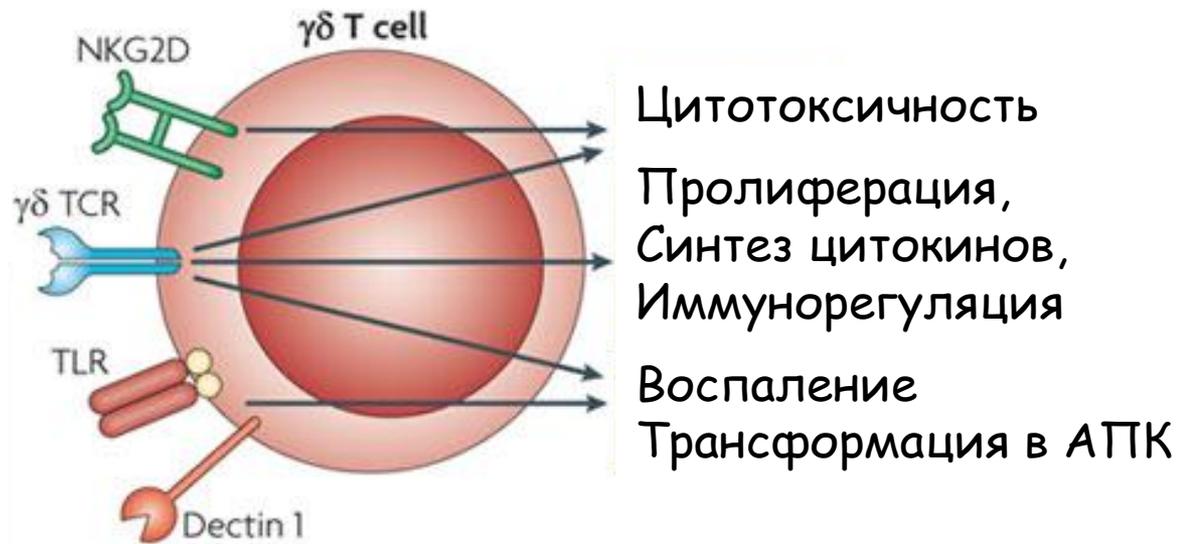


$V\gamma 1 \dots V\gamma 7$   
( $V\gamma 2 = V\gamma 9$ )

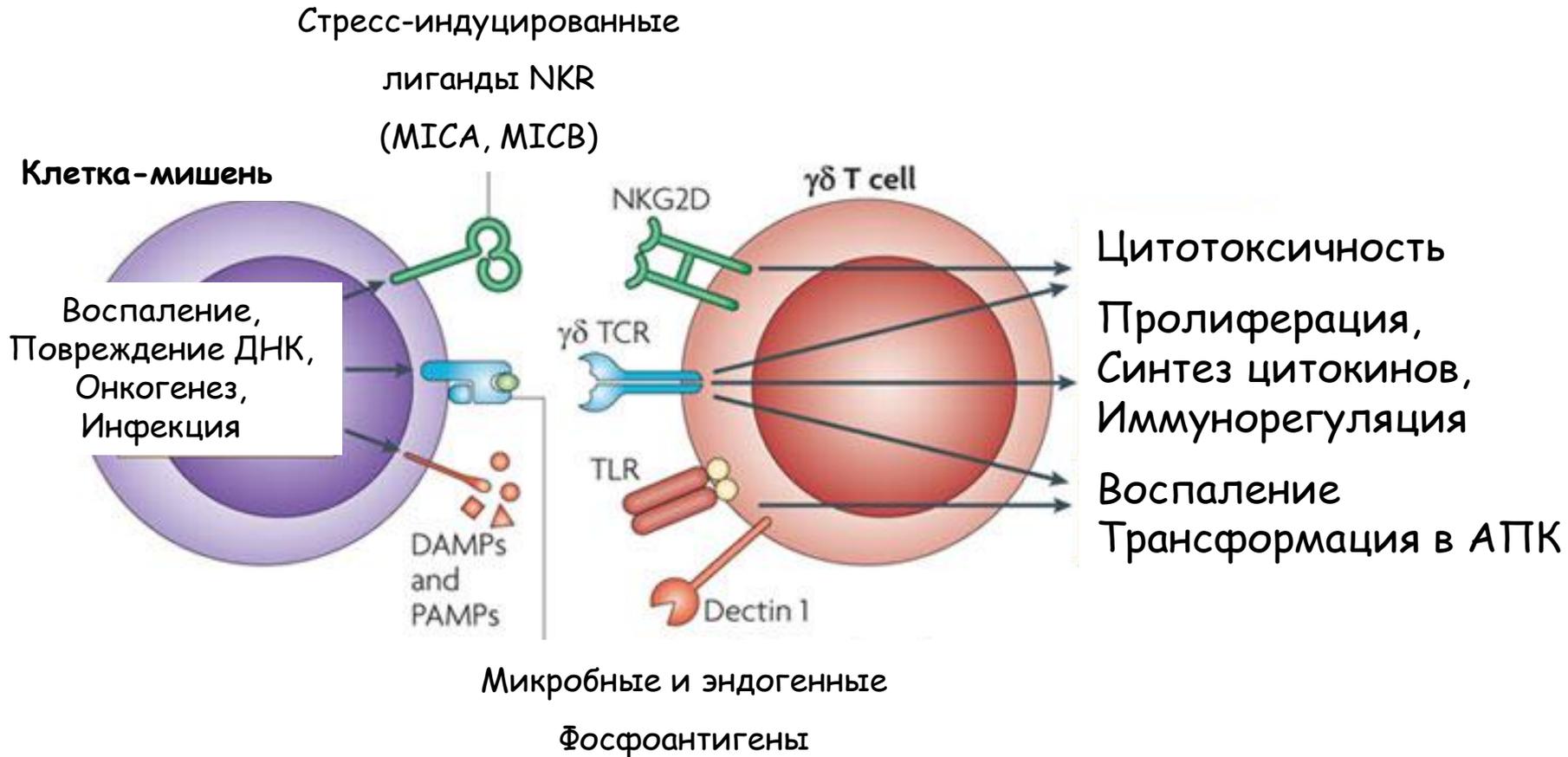
# Физиологический перекрест $\gamma\delta$ T-лимфоцитов



# Фенотип $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов

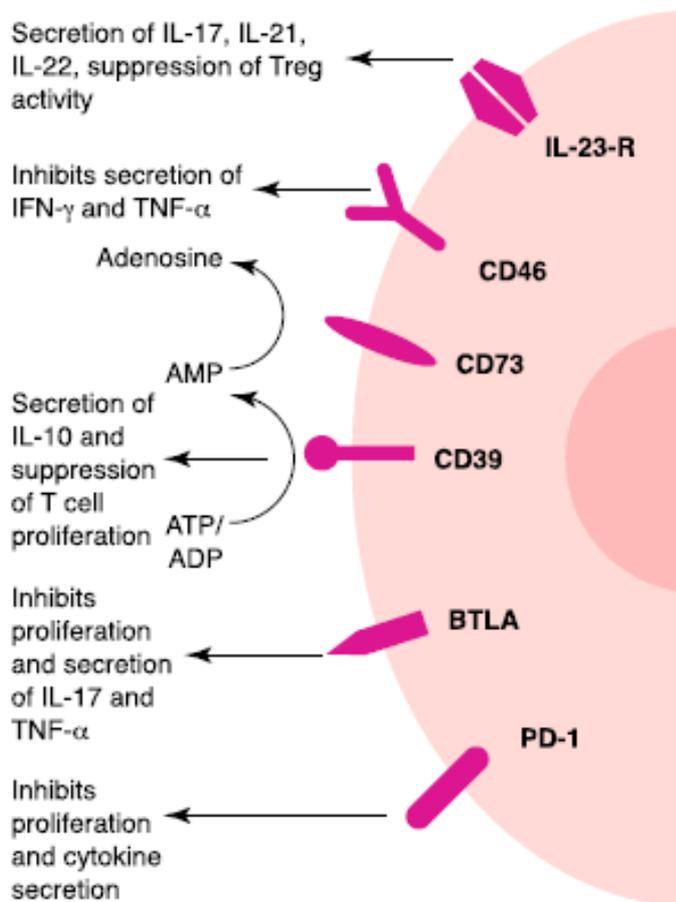


# Фенотип $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов

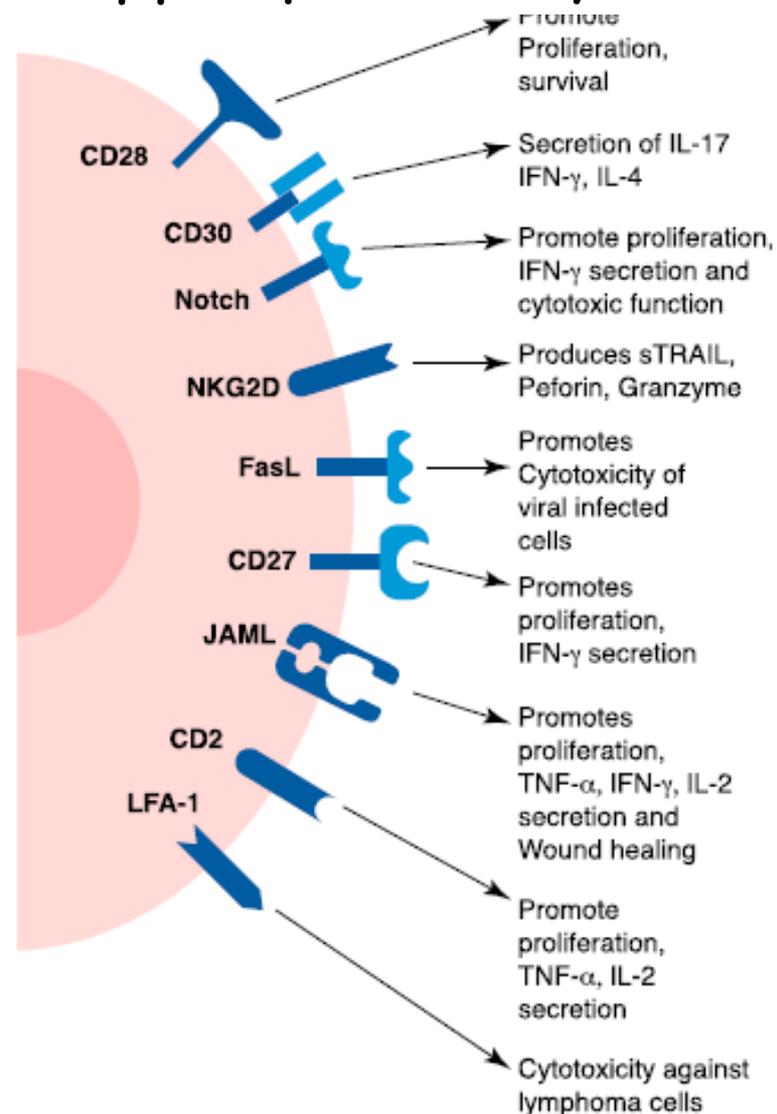


# Фенотип $\gamma\delta$ T-лимфоцитов

## Регуляторные молекулы

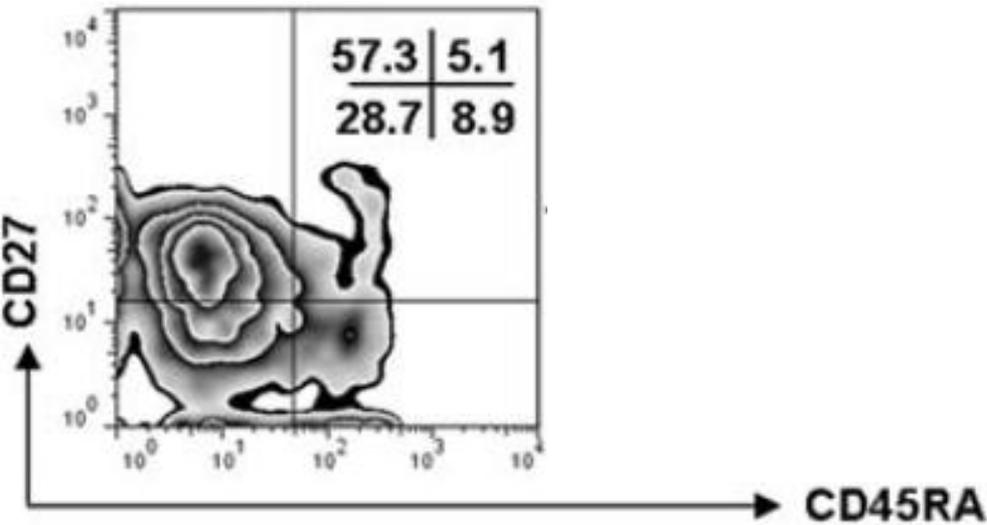


## Эффекторные молекулы



# Функциональная классификация эфректорных $\gamma\delta$ T-лимфоцитов

Покоящиеся  
 $\gamma\delta$ T-клетки



$CD27^+CD45RA^+$  - наивные  $\gamma\delta$ T-лимфоциты

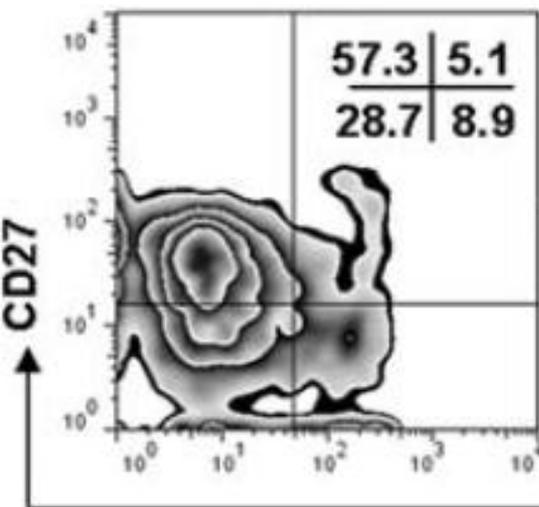
$CD27^-CD45RA^-$  - эфректорные  $\gamma\delta$ T-клетки памяти

$CD27^+CD45RA^-$  - центральные  $\gamma\delta$ T-клетки памяти

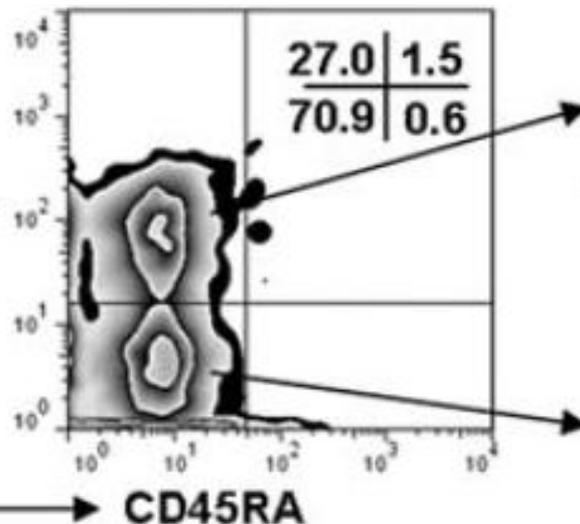
$CD27^-CD45RA^+$  - терминально дифференцированные  $\gamma\delta$ T-лимфоциты

# Функциональная классификация эфректорных $\gamma\delta$ T-лимфоцитов

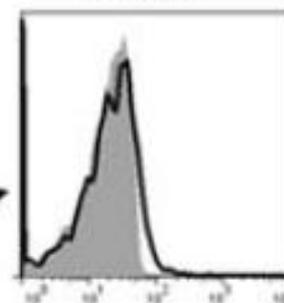
Покоящиеся  $\gamma\delta$ T-клетки



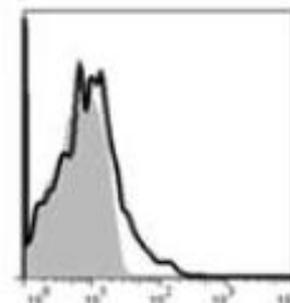
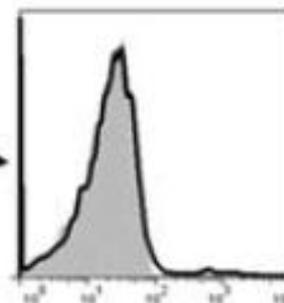
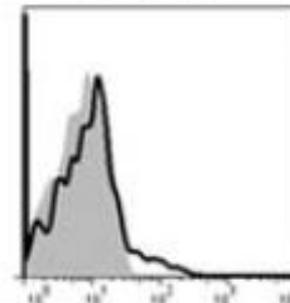
Активированные  $\gamma\delta$ T-клетки



CCR7



CD62L



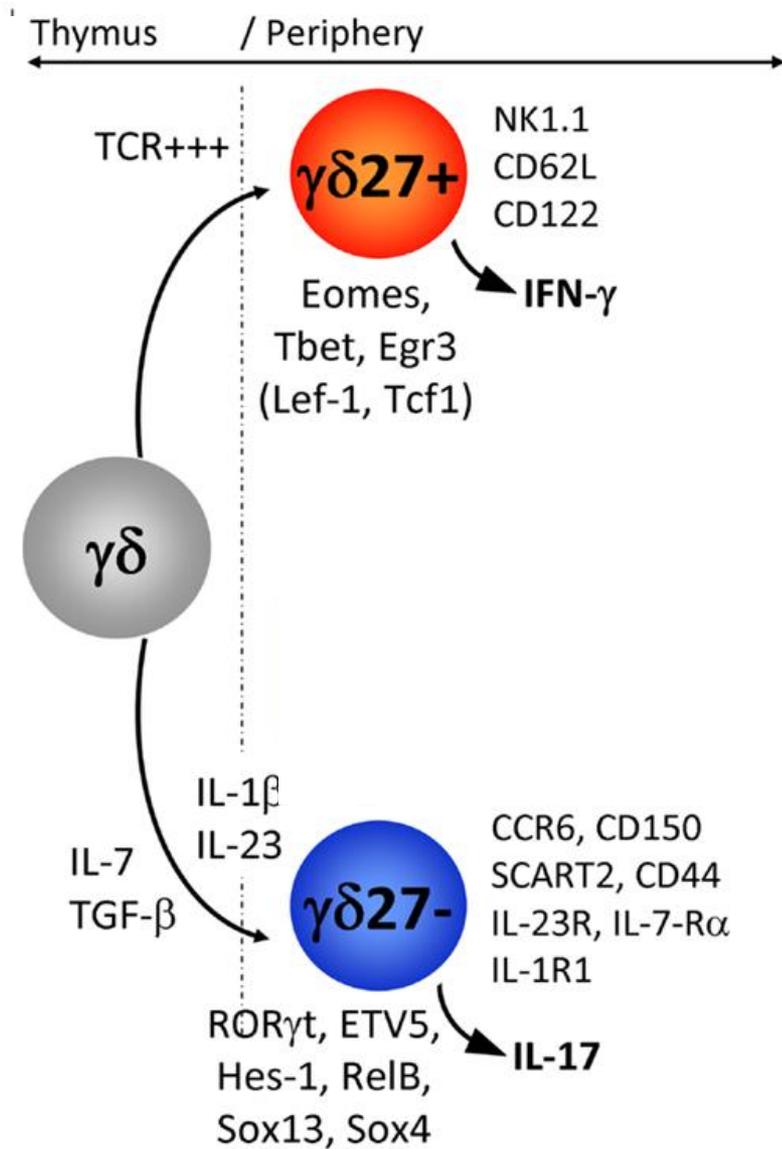
$CD27^+CD45RA^+$  - наивные  $\gamma\delta$ T-лимфоциты

$CD27^-CD45RA^-$  - эфректорные  $\gamma\delta$ T-клетки памяти

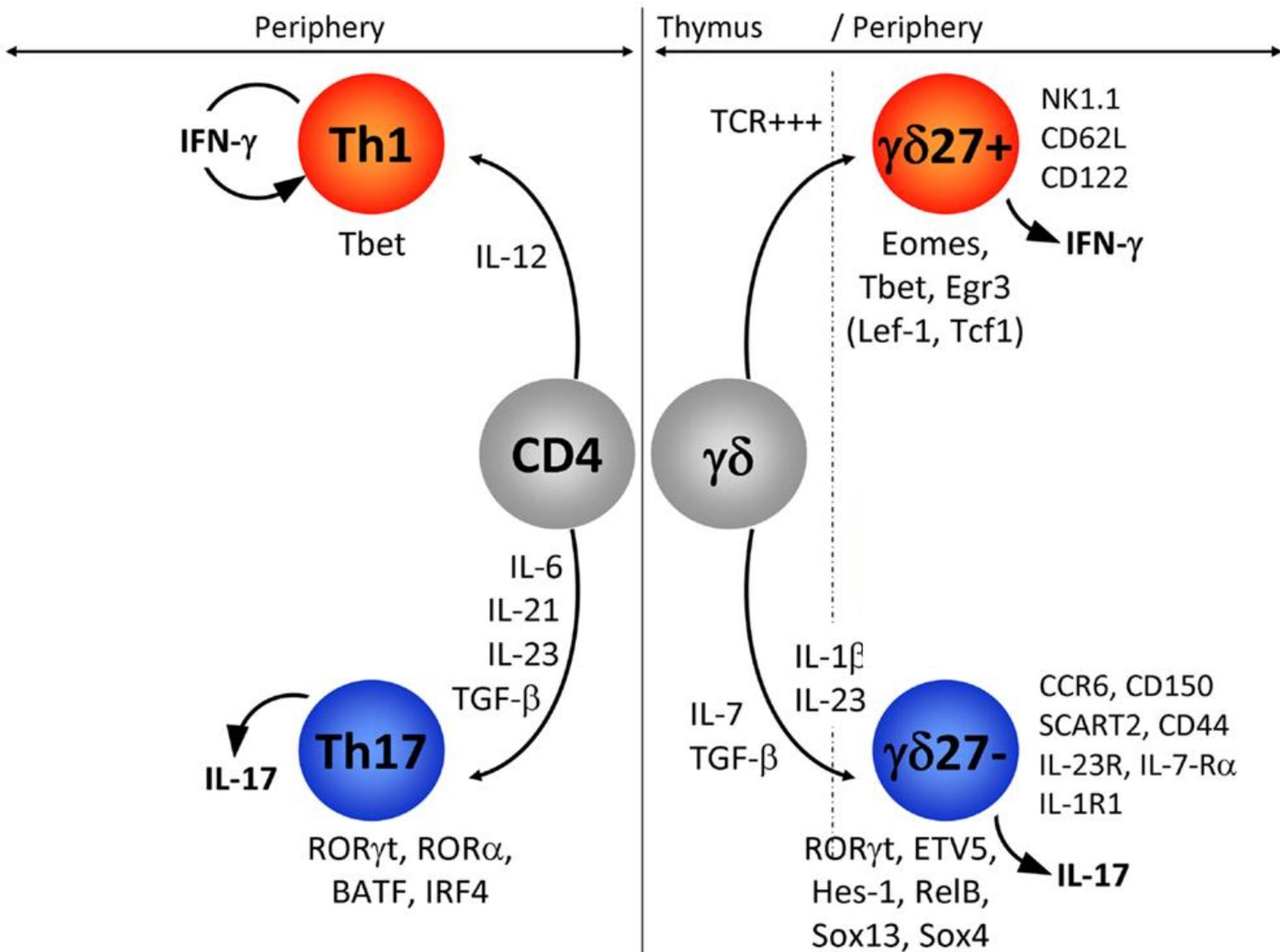
$CD27^+CD45RA^-$  - центральные  $\gamma\delta$ T-клетки памяти

$CD27^-CD45RA^+$  - терминально дифференцированные  $\gamma\delta$ T-лимфоциты

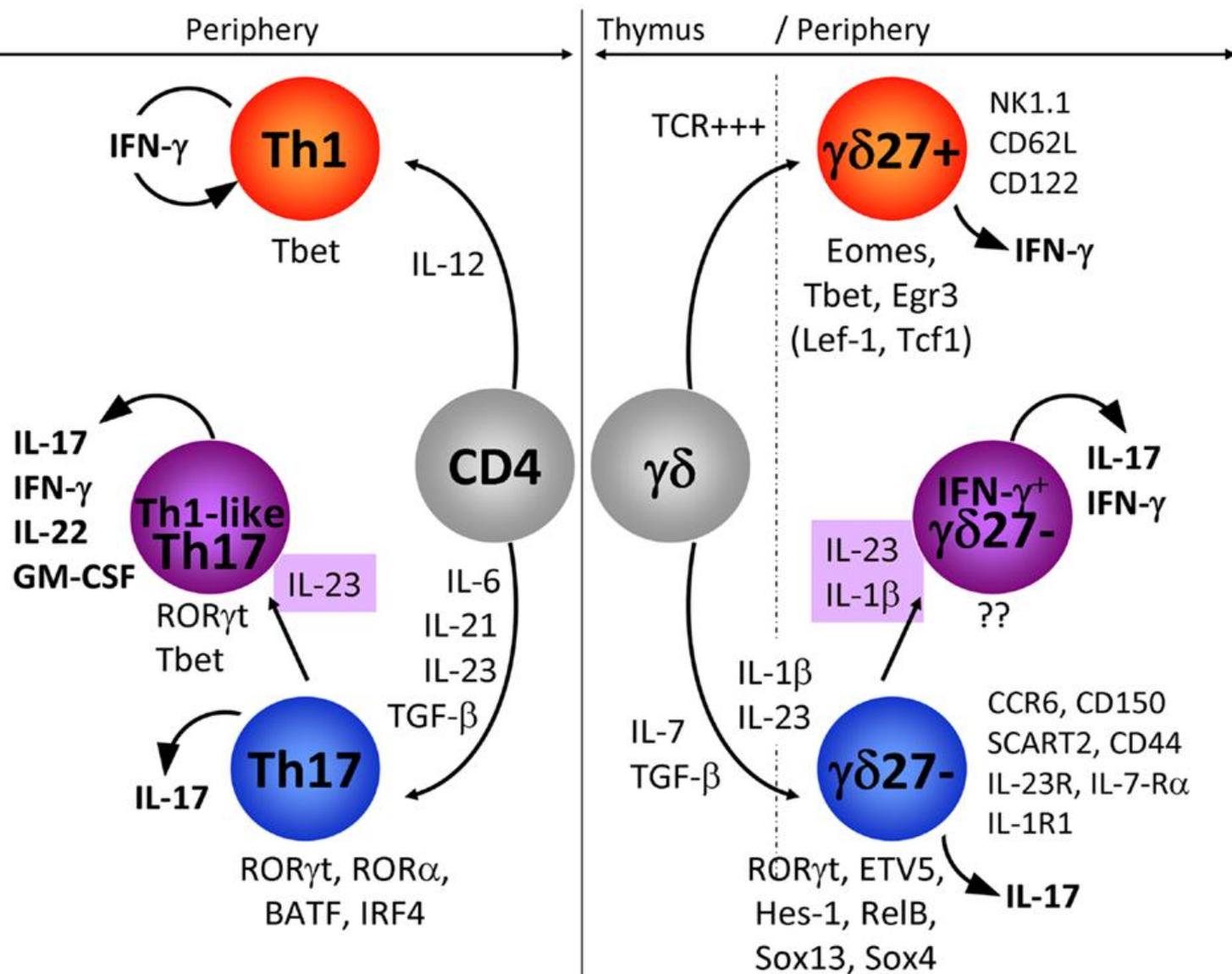
# Эффекторный фенотип $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов



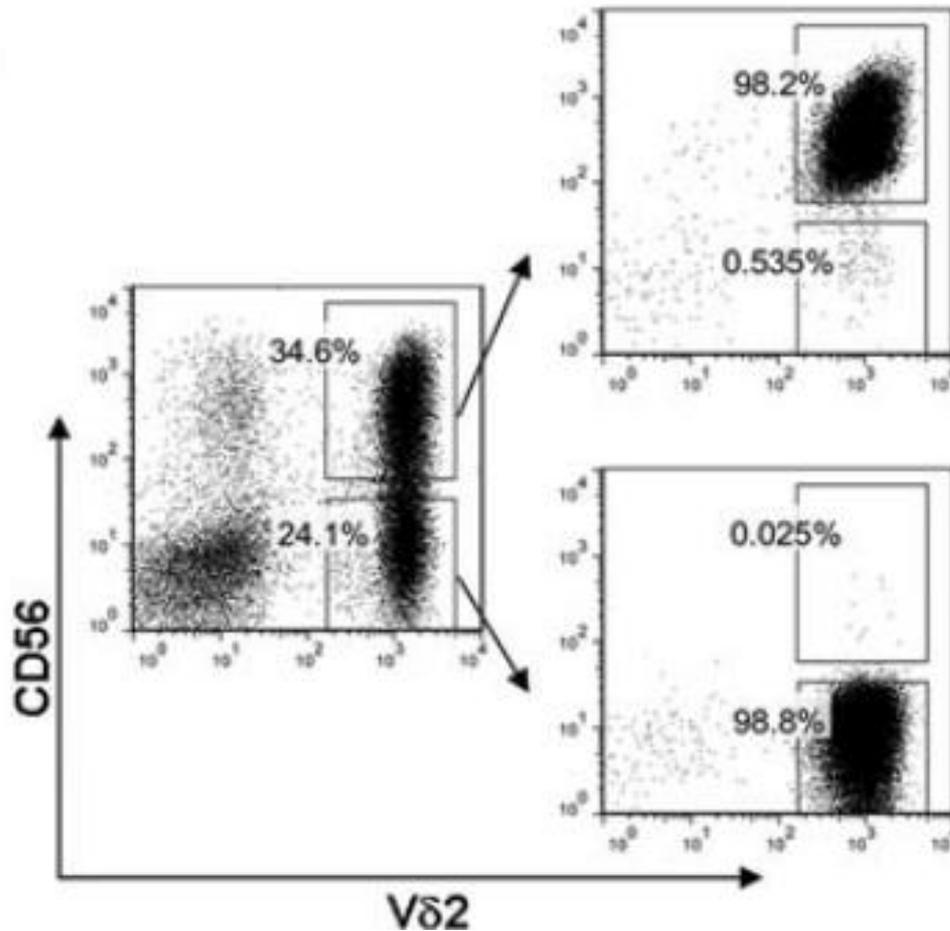
# Эффекторный фенотип $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов



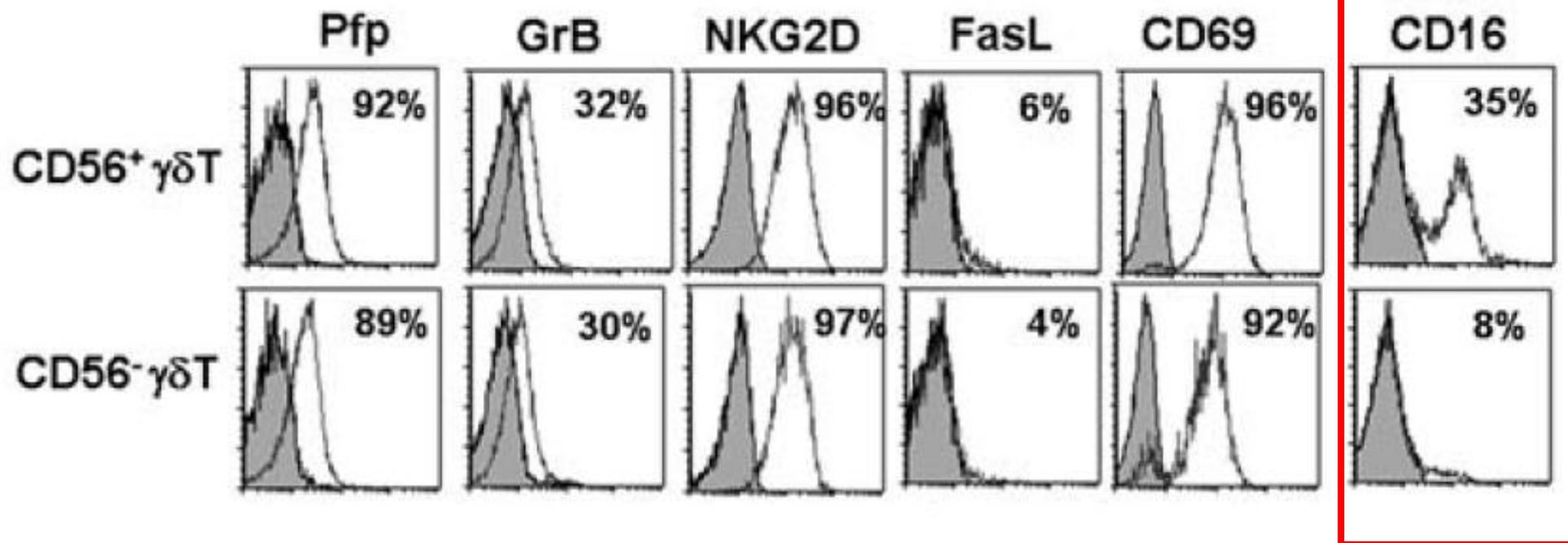
# Эффекторный фенотип $\gamma\delta$ -лимфоцитов



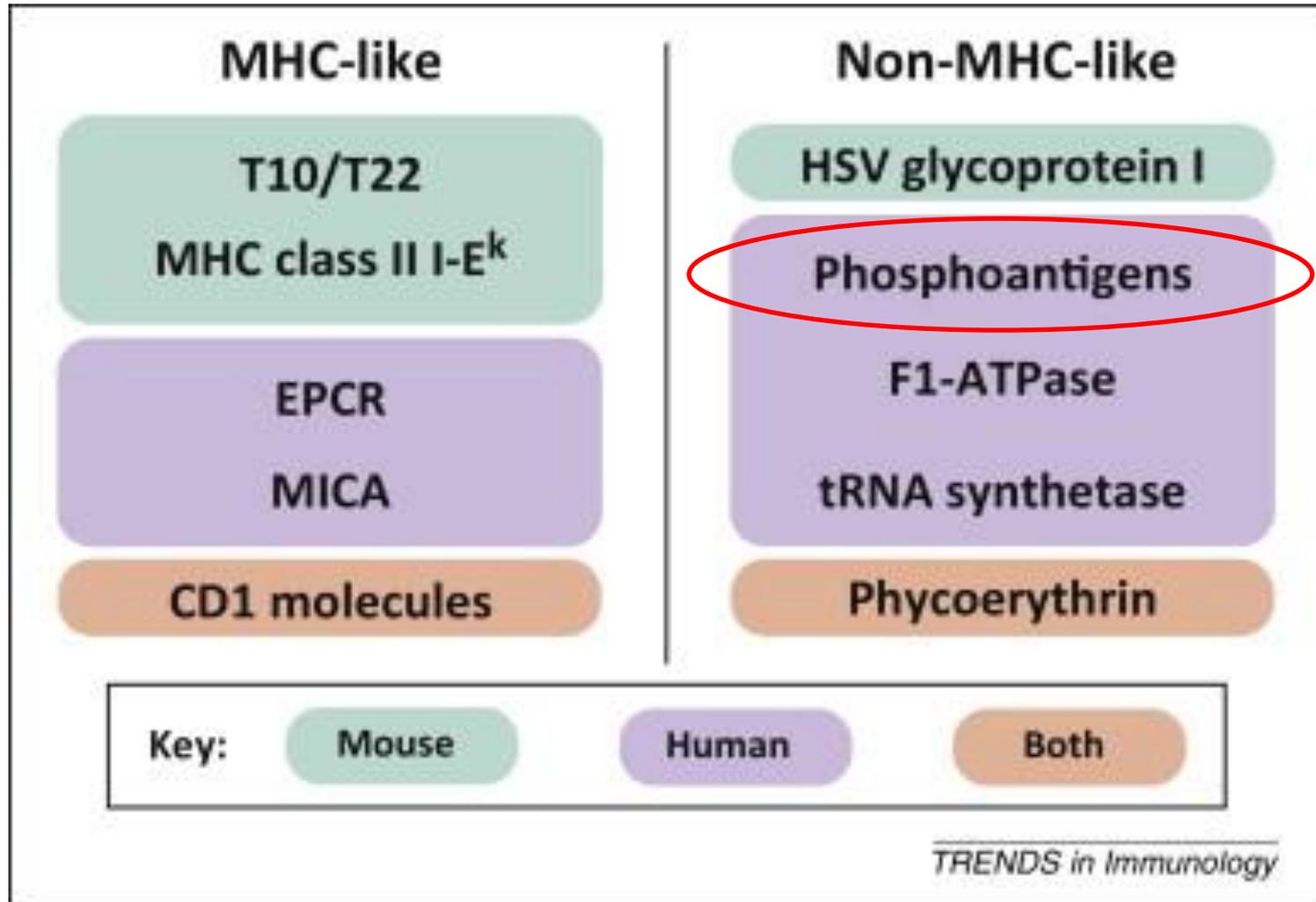
# Функциональная классификация эфректорных $\gamma\delta$ T-лимфоцитов

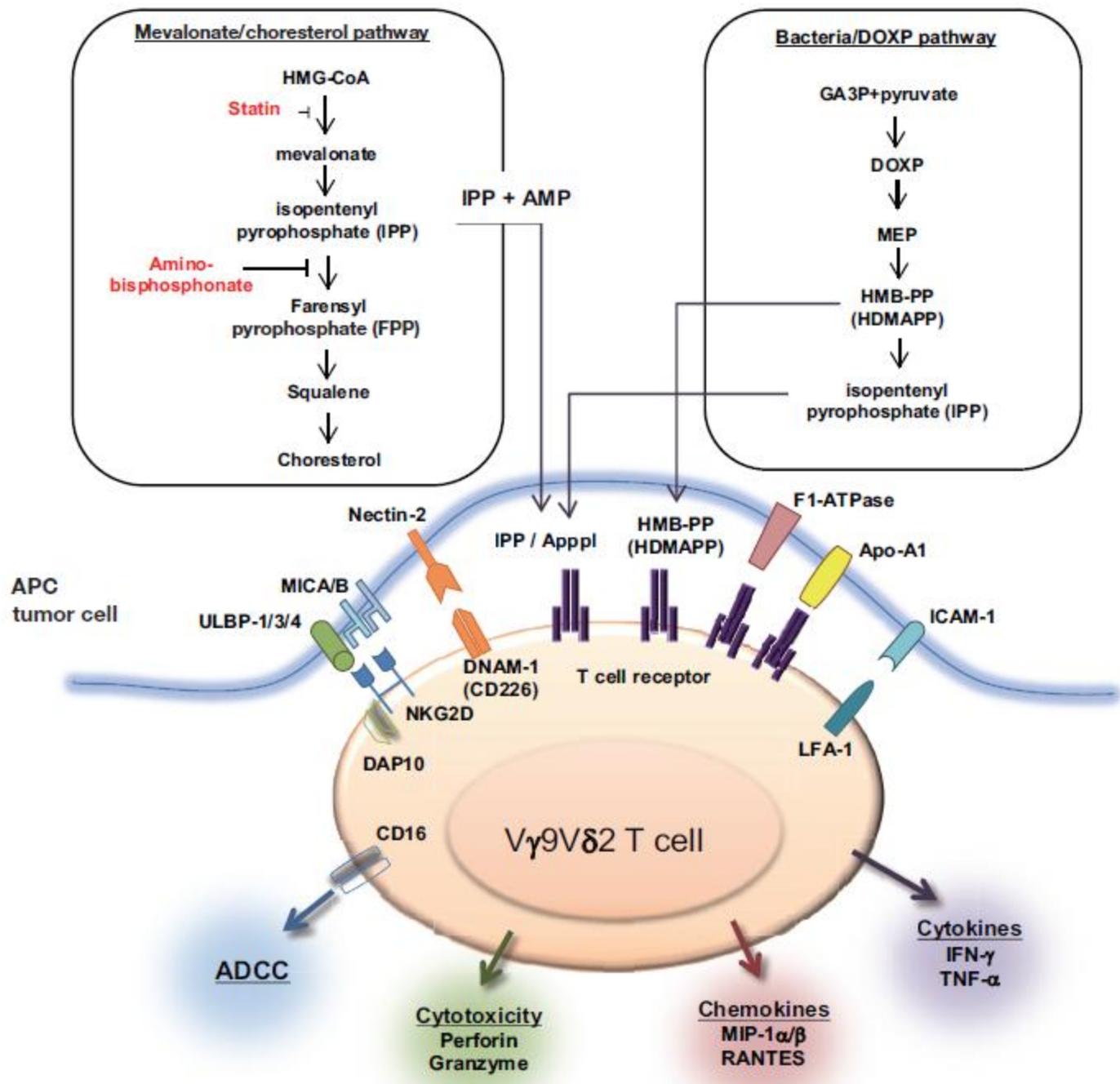


# Эффекторные CD56+ и CD56- γδТ-лимфоциты имеют схожую цитотоксичность

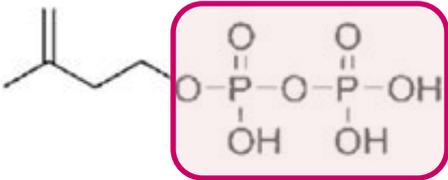
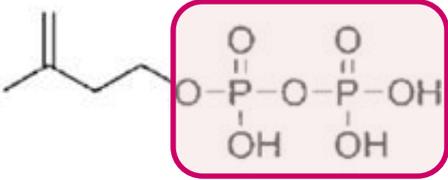
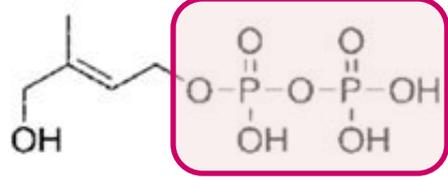
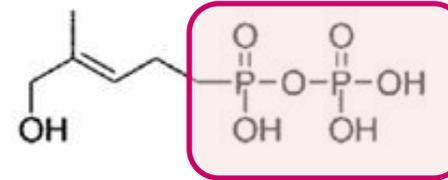
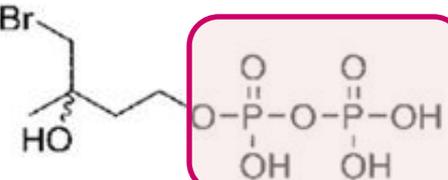


# Антигены, распознаваемые $\gamma\delta$ T-лимфоцитами

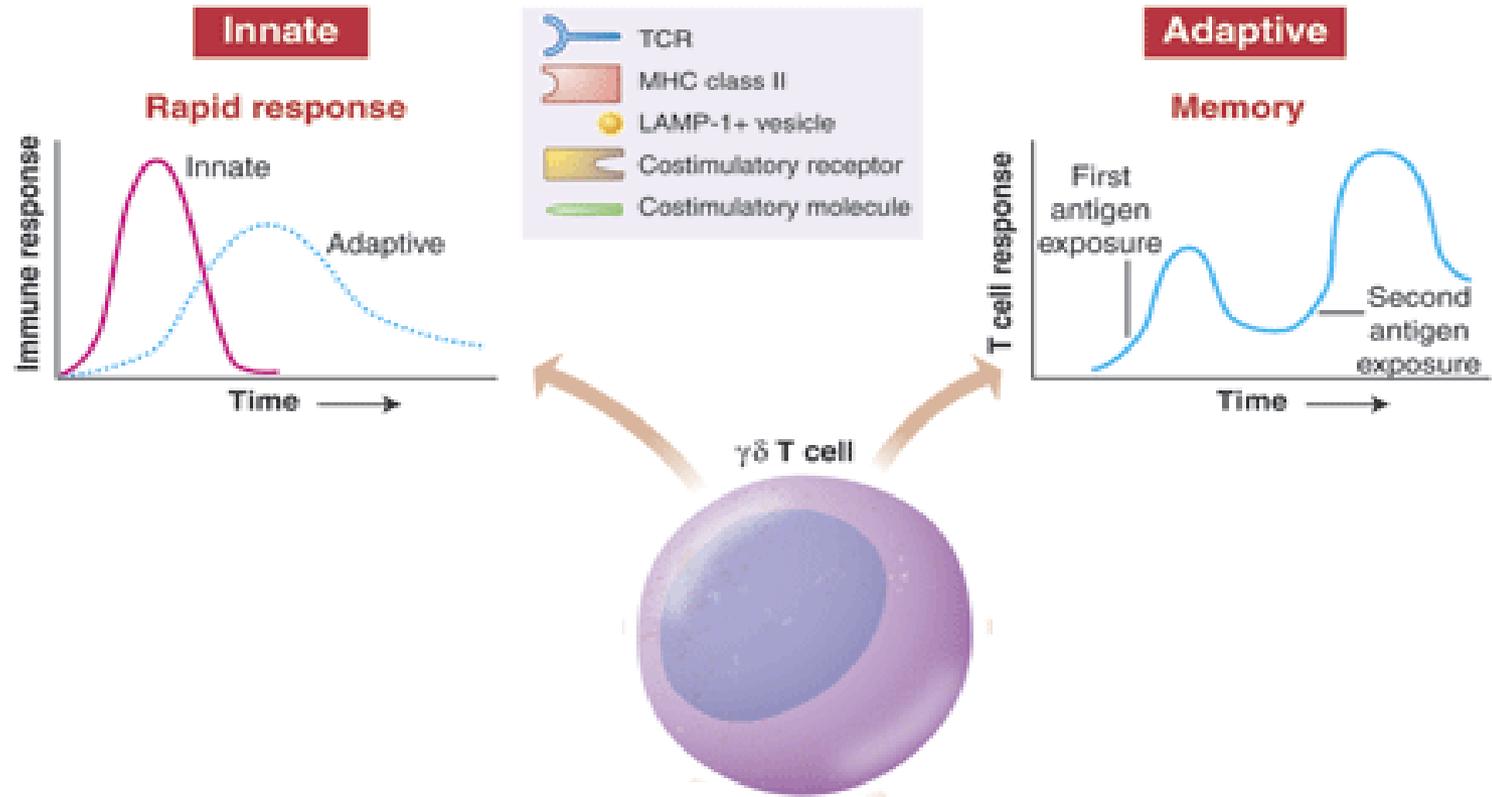




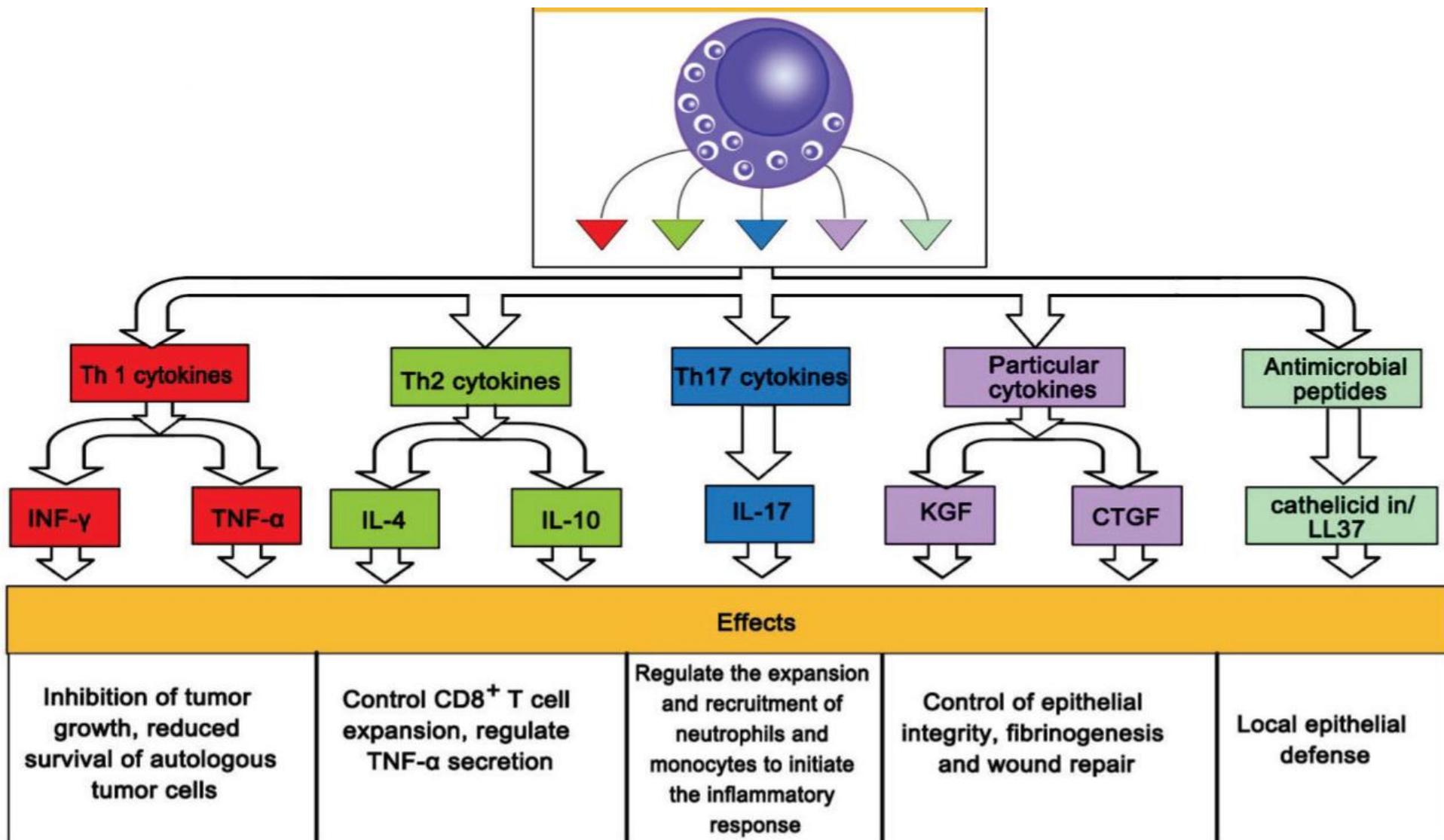
# Фосфоантигены, распознаваемые $\gamma\delta$ T-лимфоцитами

Phosphoantigens	EC50	Molecule	Type
<p>IPP</p> <p>Isopentenyl pyrophosphate</p>	50-500 $\mu$ M		Natural (Vertebrate and microorganism)
<p>DMAPP</p> <p>Dimethylallyl pyrophosphate</p>	0,23 $\mu$ M		Natural (Vertebrate and microorganism)
<p>HDMAPP / HMBPP</p> <p>(2E)-1-hydroxy-2-methyl-but-2-enyl 4-diphosphate / (E)-4-hydroxy-3- methyl-2-butenyl pyrophosphate</p>	39-70pM	 <p style="text-align: right;">HDMAPP</p>	Natural (Microorganism)
<p>C-HDMAPP</p> <p>(2E)-1-hydroxy-2-methylpent-2-enyl- pyrophosphonate</p> <p><b>Picostim</b></p>	91pM		Synthetic
<p>BrHPP</p> <p>Bromohydrin of isopentenyl pyrophosphate</p> <p><b>Phosphostim</b></p>	20-50nM		Synthetic

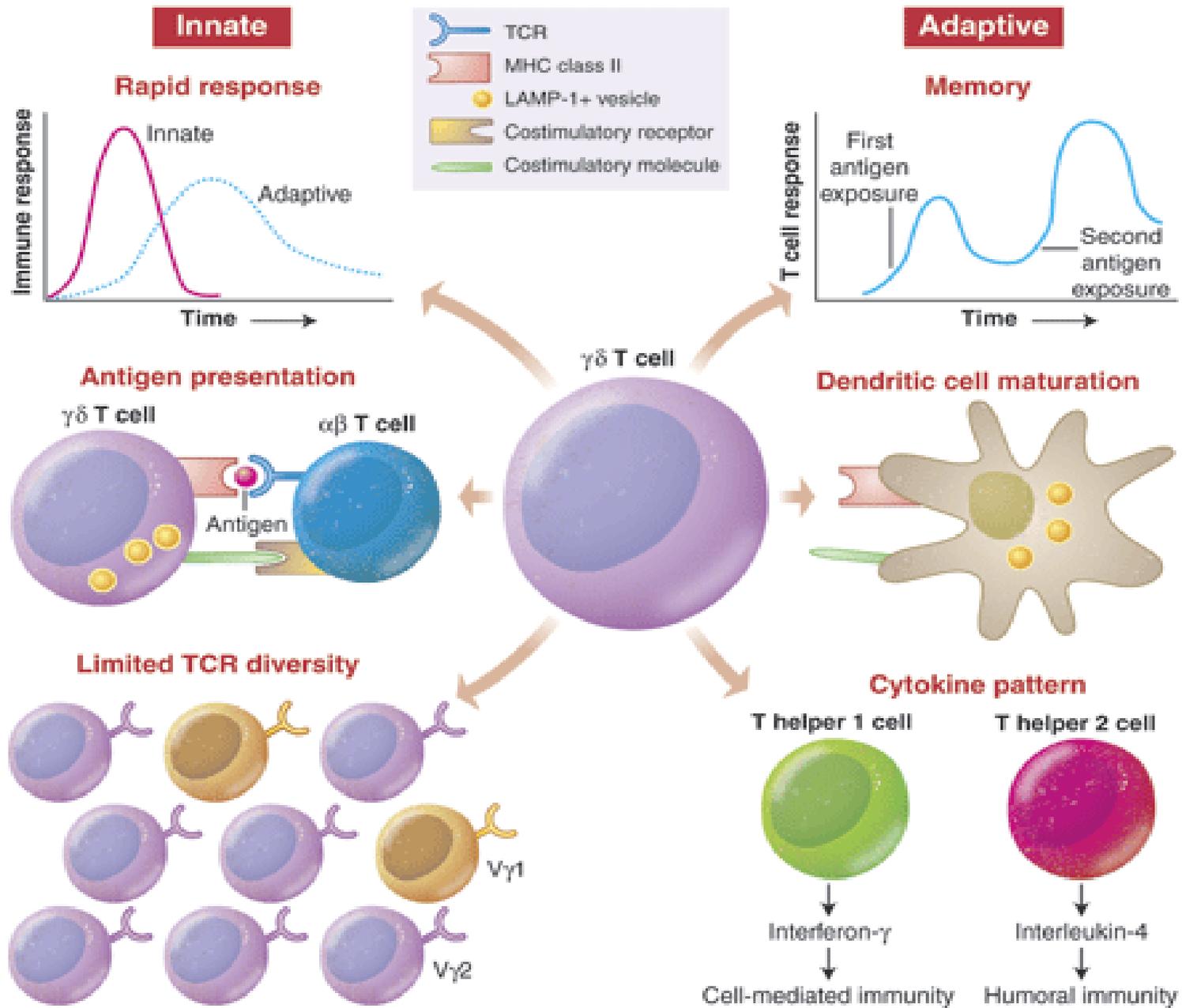
# Биологические функции $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов



# Физиологическая роль цитокинов, секретируемых активированными $\gamma\delta$ T-лимфоцитами



# Биологические функции $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов

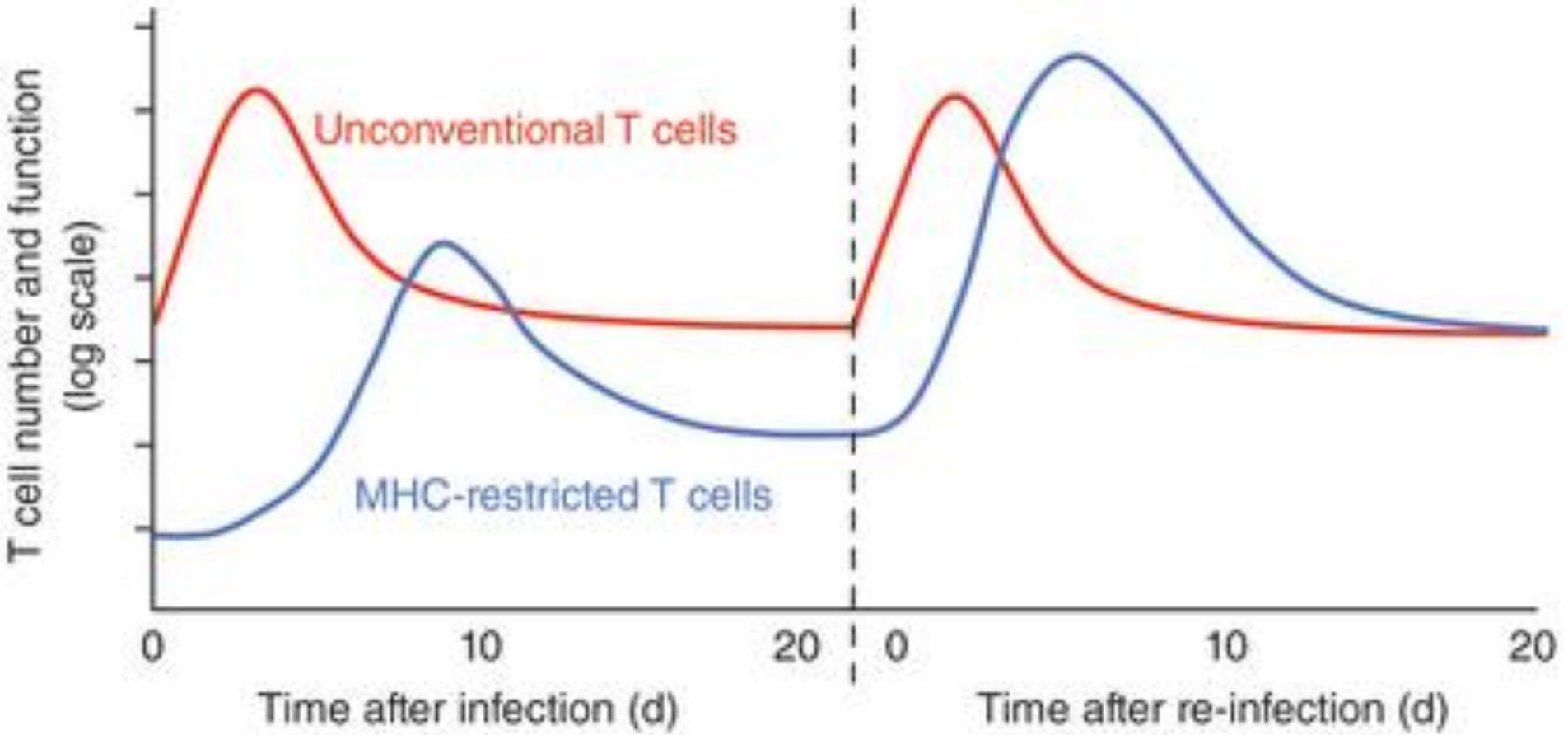


# **γδТ-лимфоциты и инфекционные заболевания**

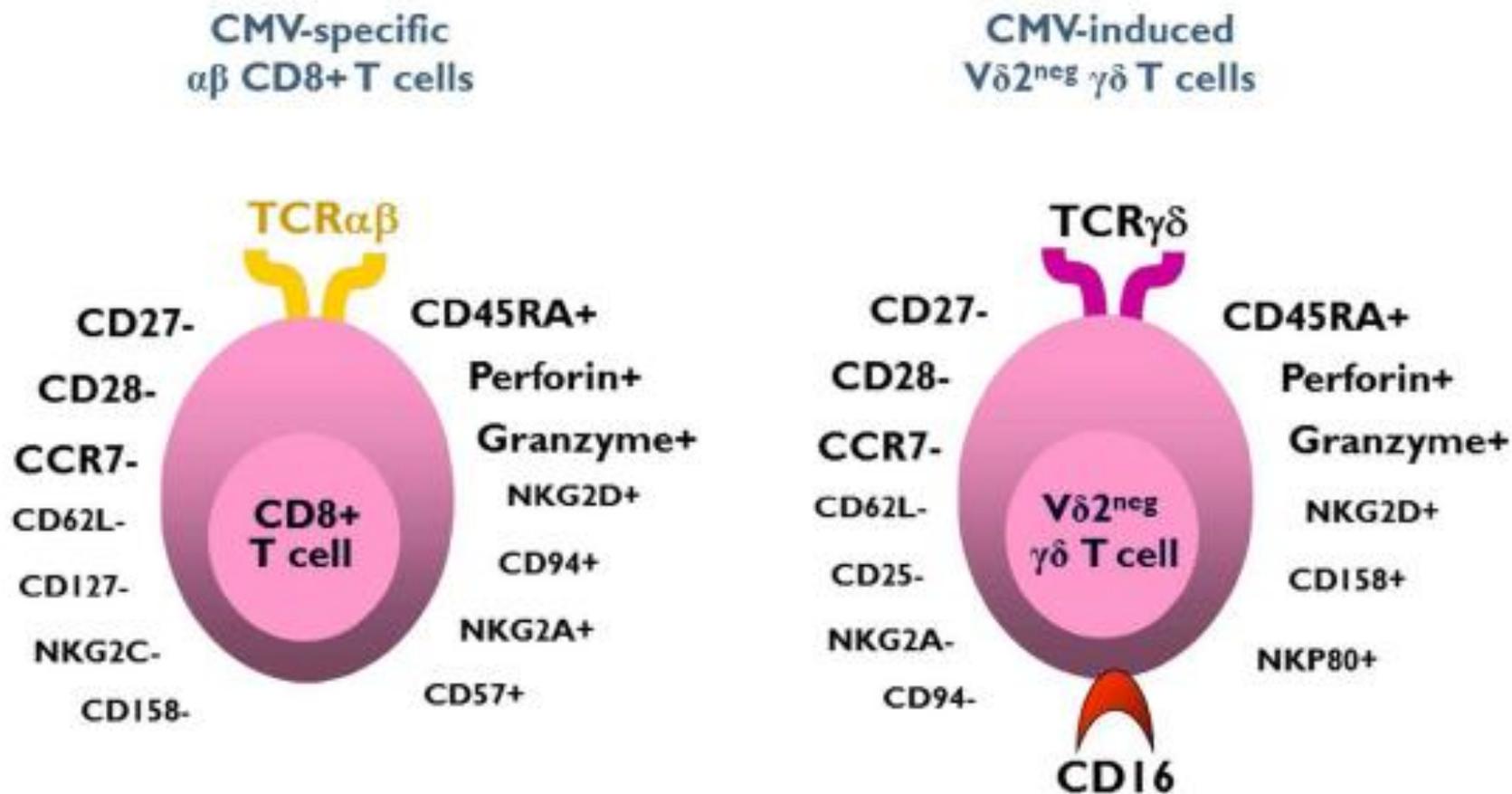
# В экспериментах *in vitro* и *in vivo* доказано участие $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в элиминации:

- Бактерий *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma penetrans*, *Yersenia enterocolitica*, *Francisella tularensis*, *Legionella micdadei*, *Salmonella*, *Brucella*, *Listeria*, *Meningococcus*
- Вирусов *Human immunodeficiency virus*, *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*
- Простейших *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania*, *Babesia*, *Cryptosporidium*, *Schistosoma Mansonii*

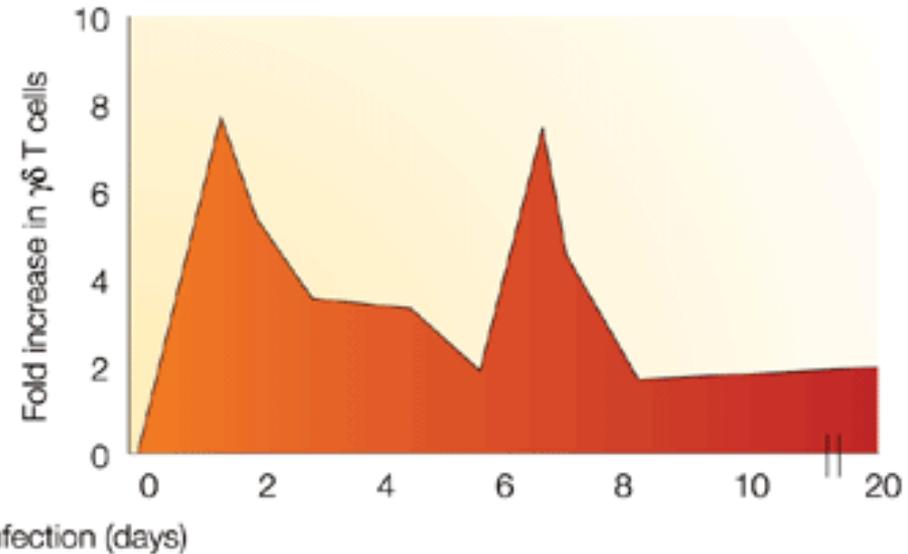
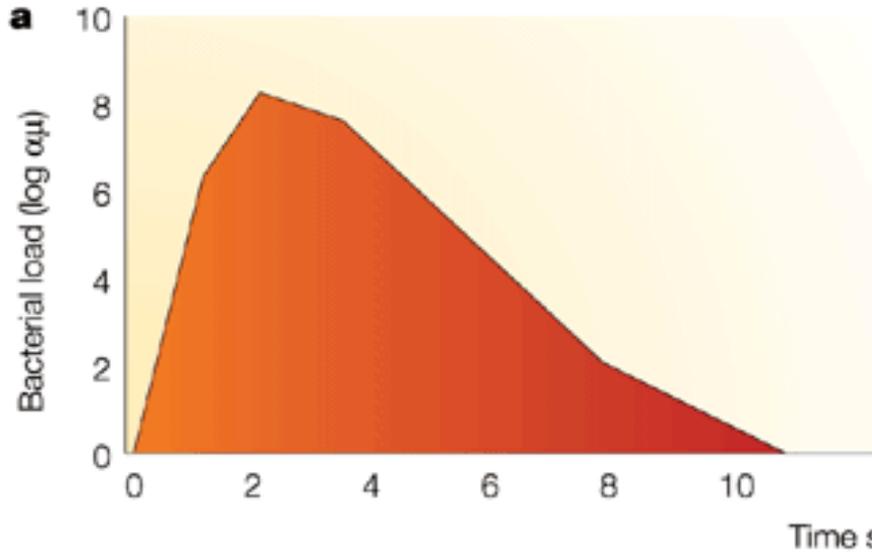
# Динамика иммунного ответа МНС-рестриктированных $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов и $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов



# Фенотип CMV-специфических CD8<sup>+</sup>αβТ-лимфоцитов и CMV-индуцированных Vδ2<sup>neg</sup>γδТ-лимфоцитов



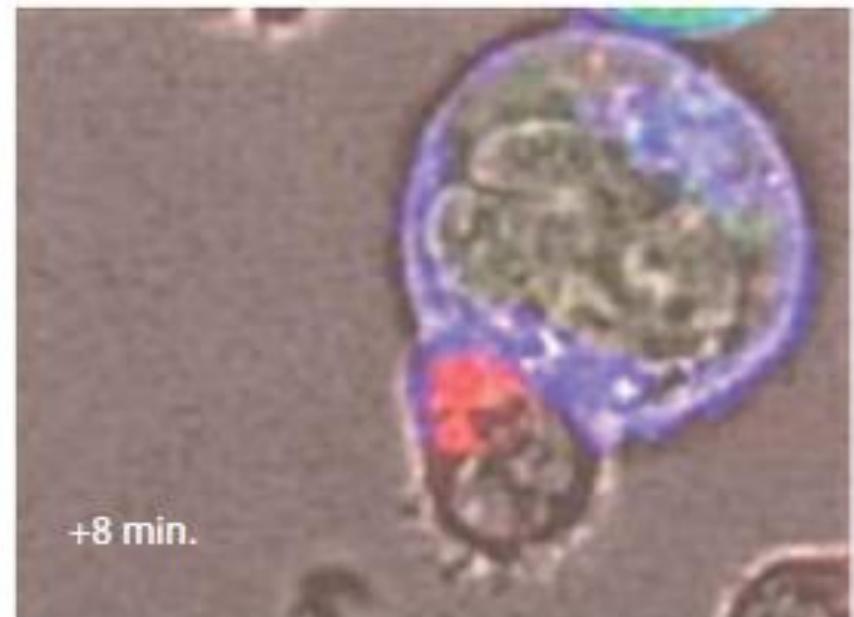
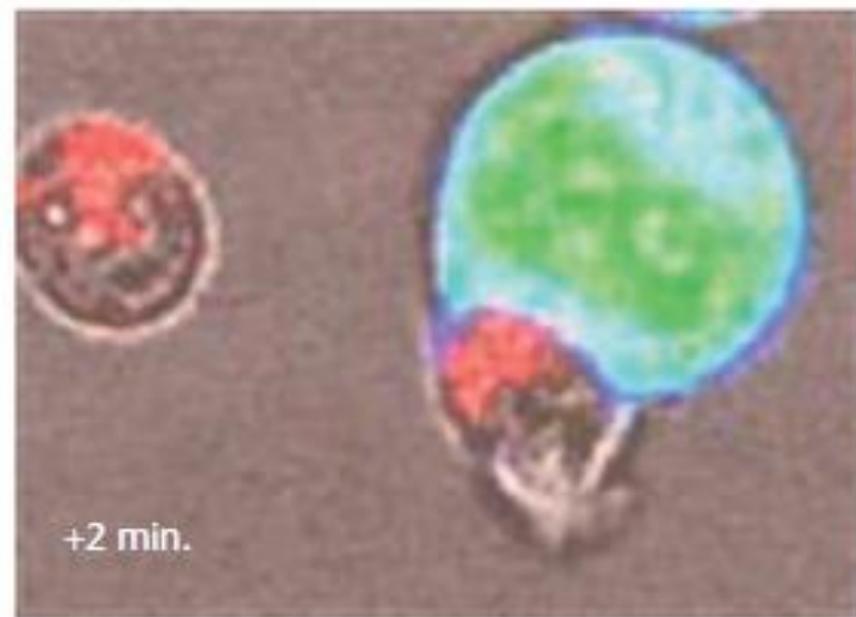
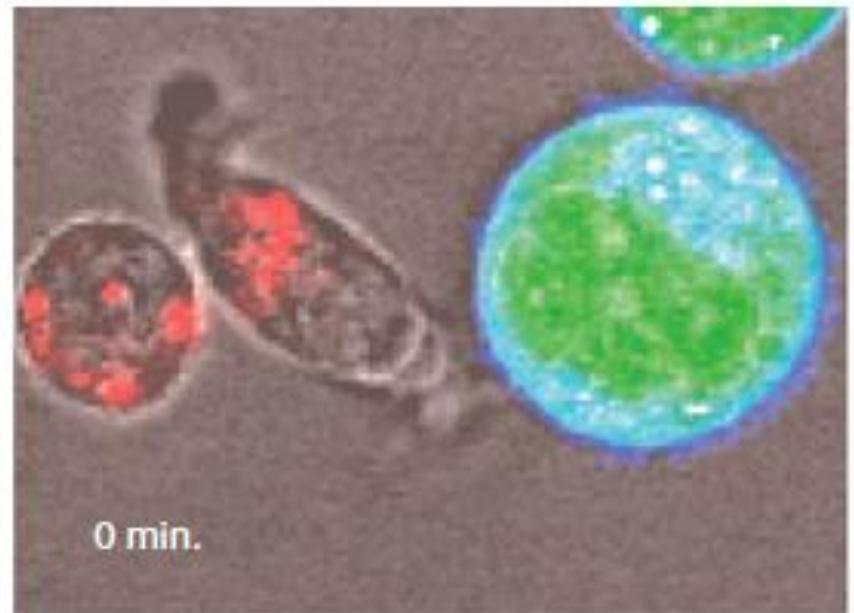
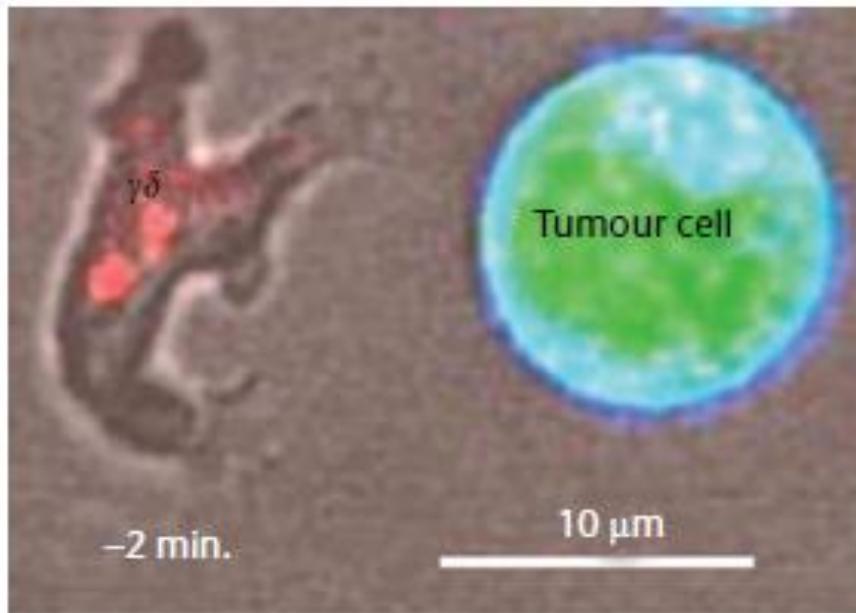
# Функциональная пластичность $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в противои инфекционном иммунитете



# Иммунологические механизмы противовирусной защиты $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов

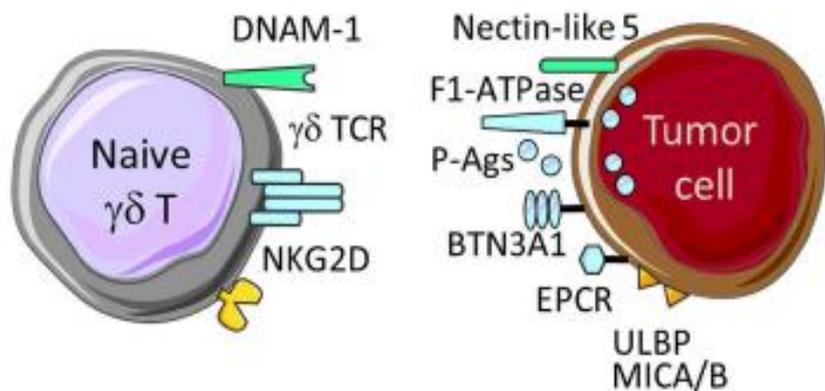
Вирус	Функция $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов
<i>Influenza virus</i>	Цитотоксичность
<i>Simian immunodeficiency virus</i>	Продукция $\beta$ -хемокинов, блокада прикрепления вируса к CCR5
<i>West Nile virus</i>	Индукция созревания дендритных клеток
<i>Human Cytomegalovirus</i>	Вирус-специфическая цитотоксичность
<i>Human immunodeficiency virus</i>	Продукция цитокинов и лизис инфицированных клеток
<i>Hepatitis C virus</i>	Синтез Th1-цитокинов, не МНС-рестриктированное уничтожение гепатоцитов

# **γδТ-лимфоциты и онкопатология**

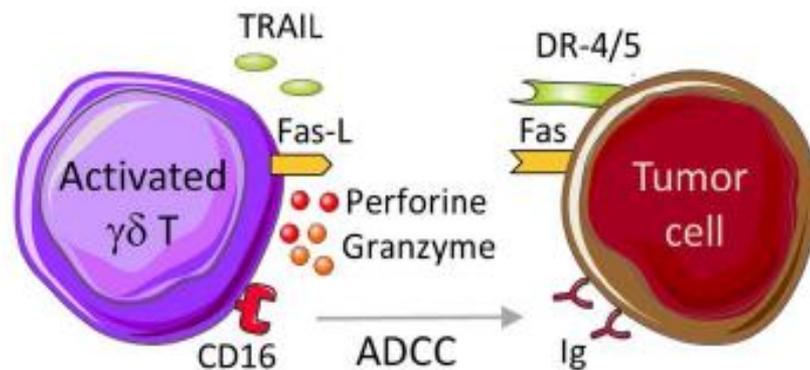


# Механизмы реализации противоопухолевого иммунитета $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами

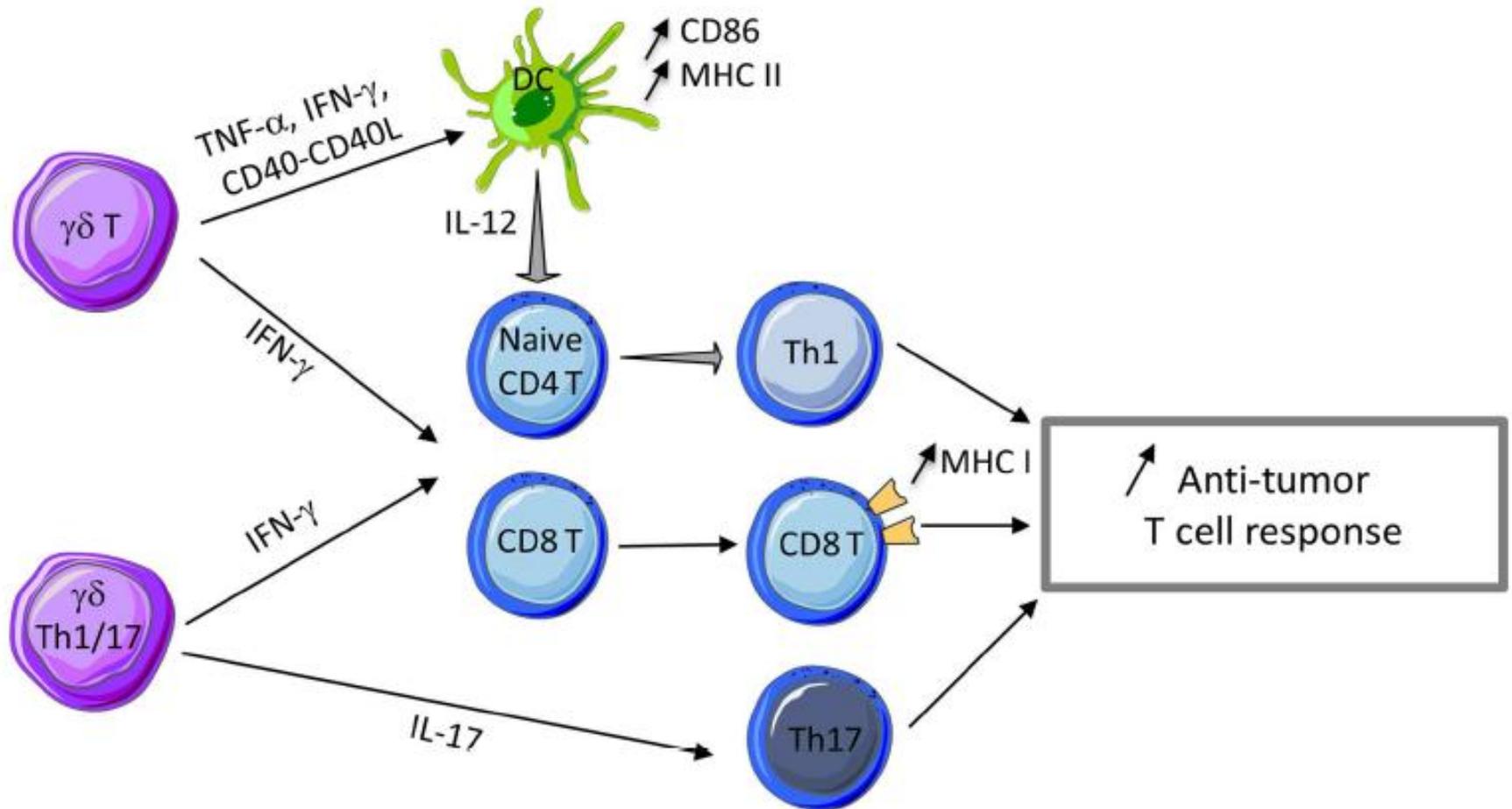
## Распознавание



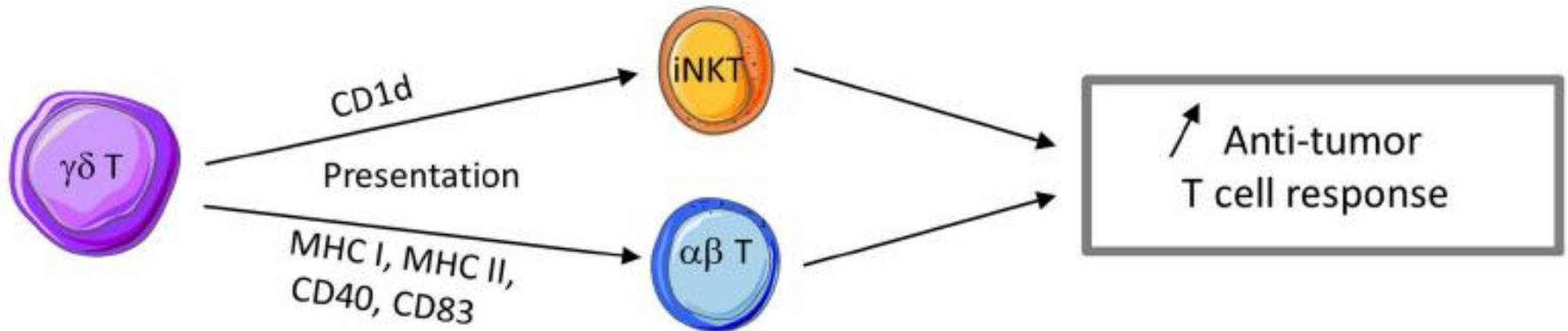
## Цитотоксичность



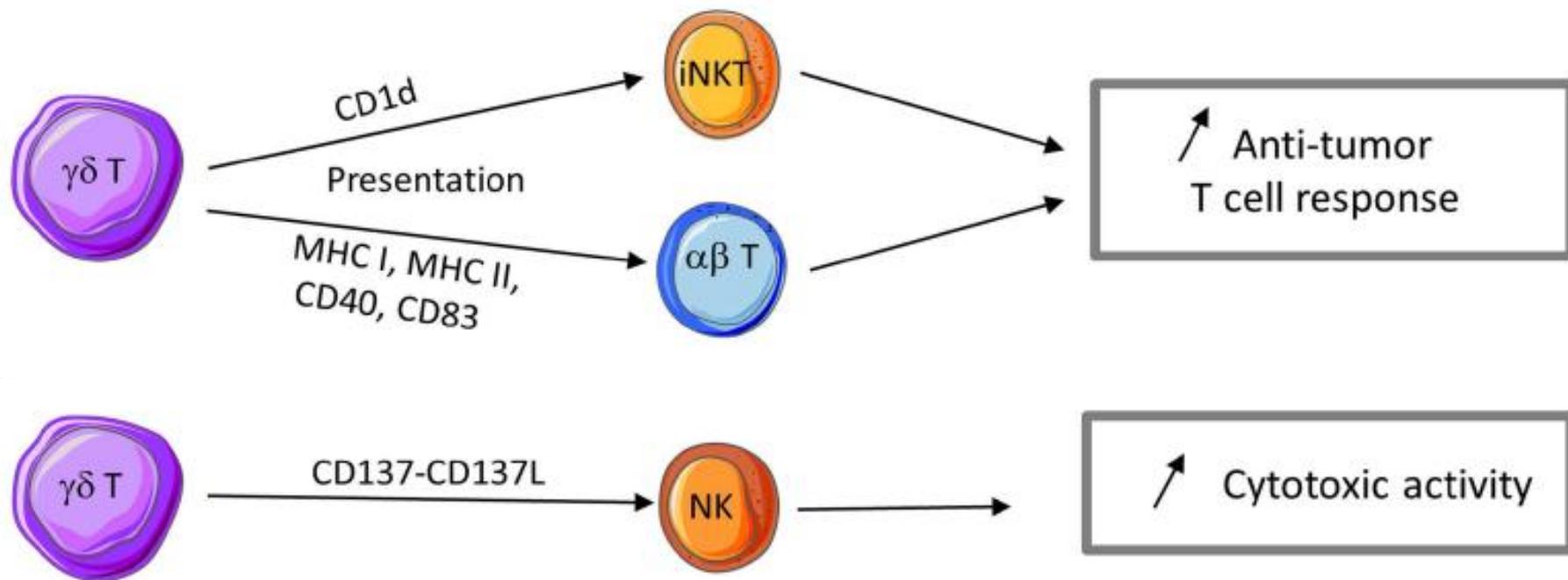
# Механизмы реализации противоопухолевого иммунитета $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами



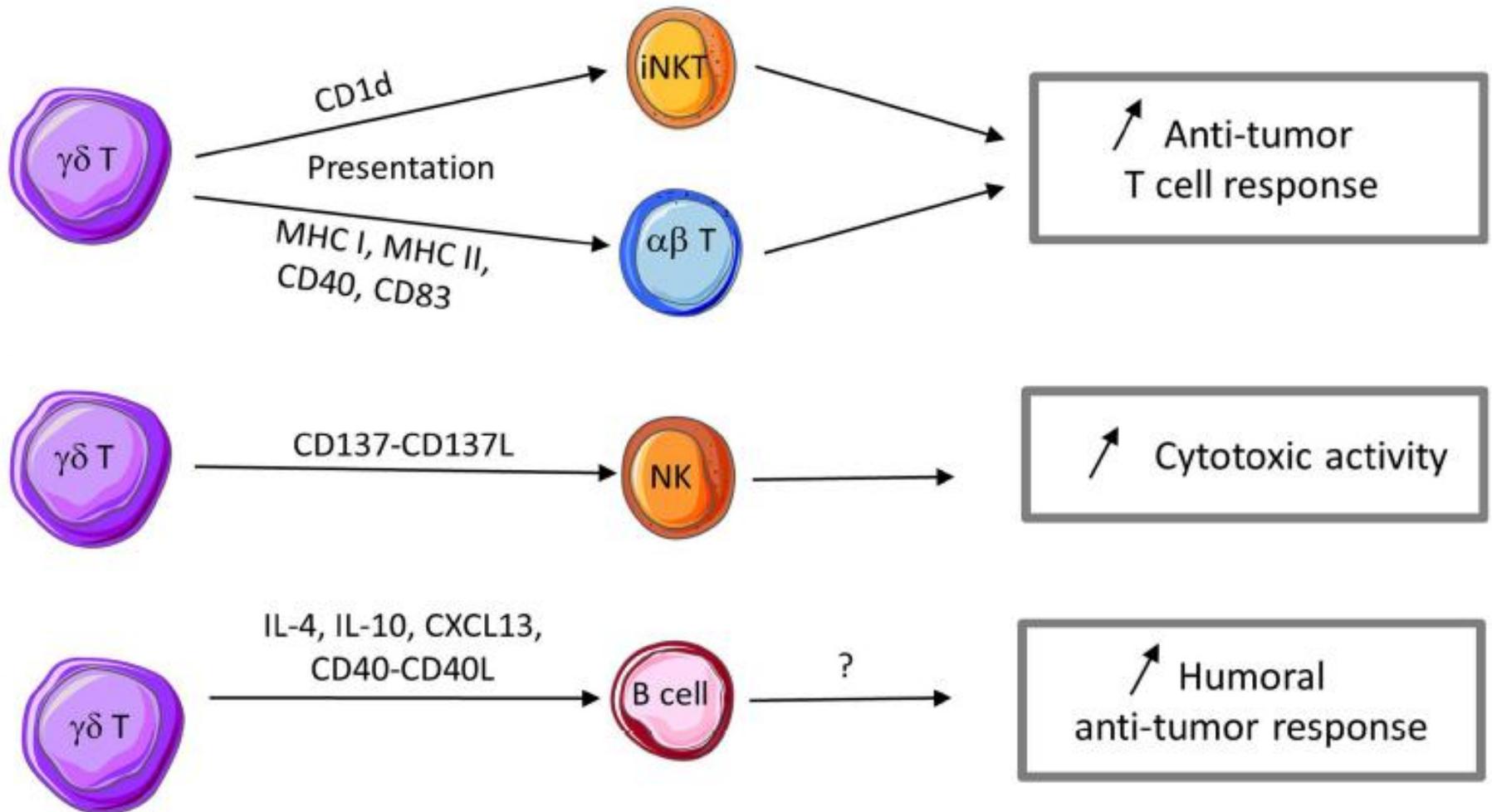
# Механизмы реализации противоопухолевого иммунитета $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами



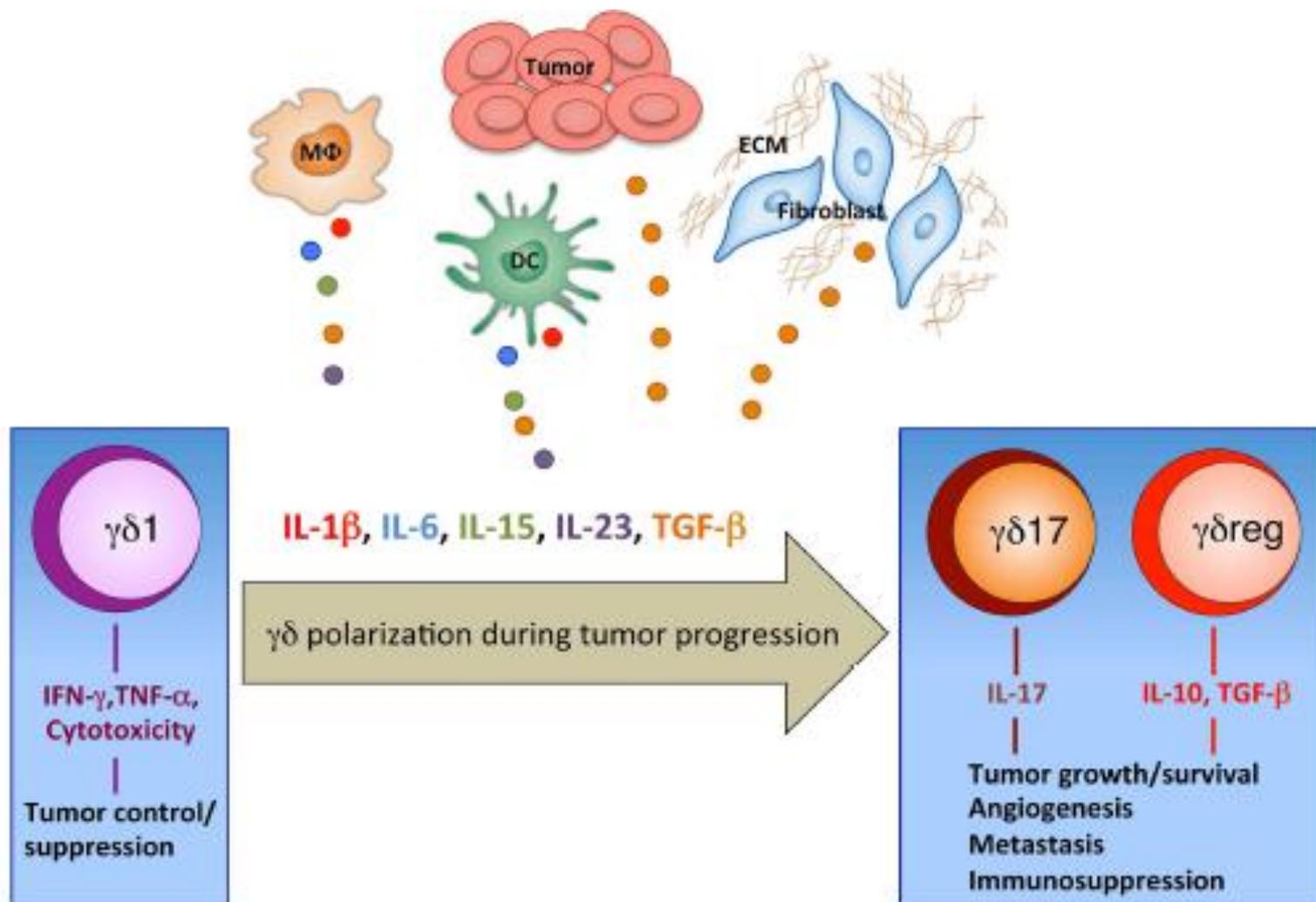
# Механизмы реализации противоопухолевого иммунитета $\gamma\delta$ T-лимфоцитами



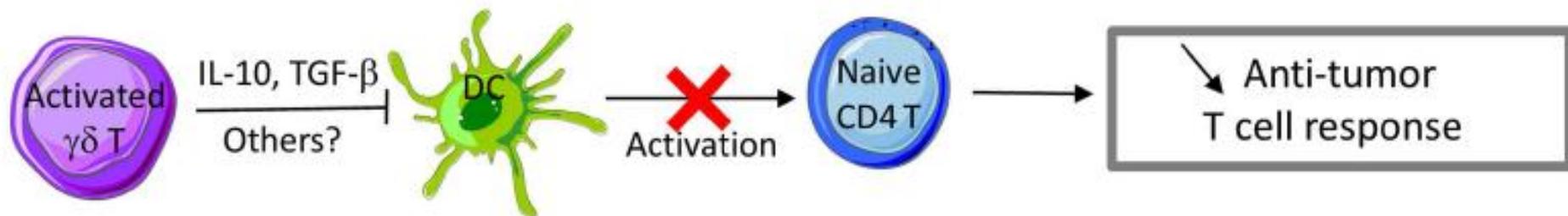
# Механизмы реализации противоопухолевого иммунитета $\gamma\delta$ T-лимфоцитами



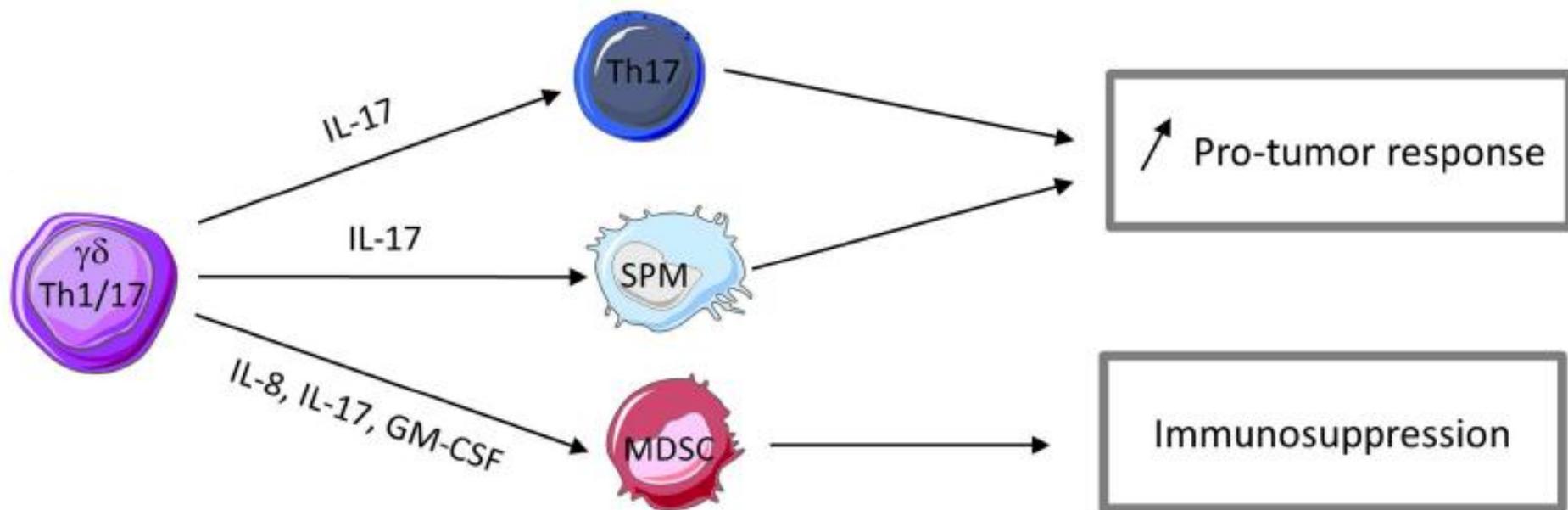
# Функциональная поляризация $\gamma\delta$ T-лимфоцитов при онкопатологии



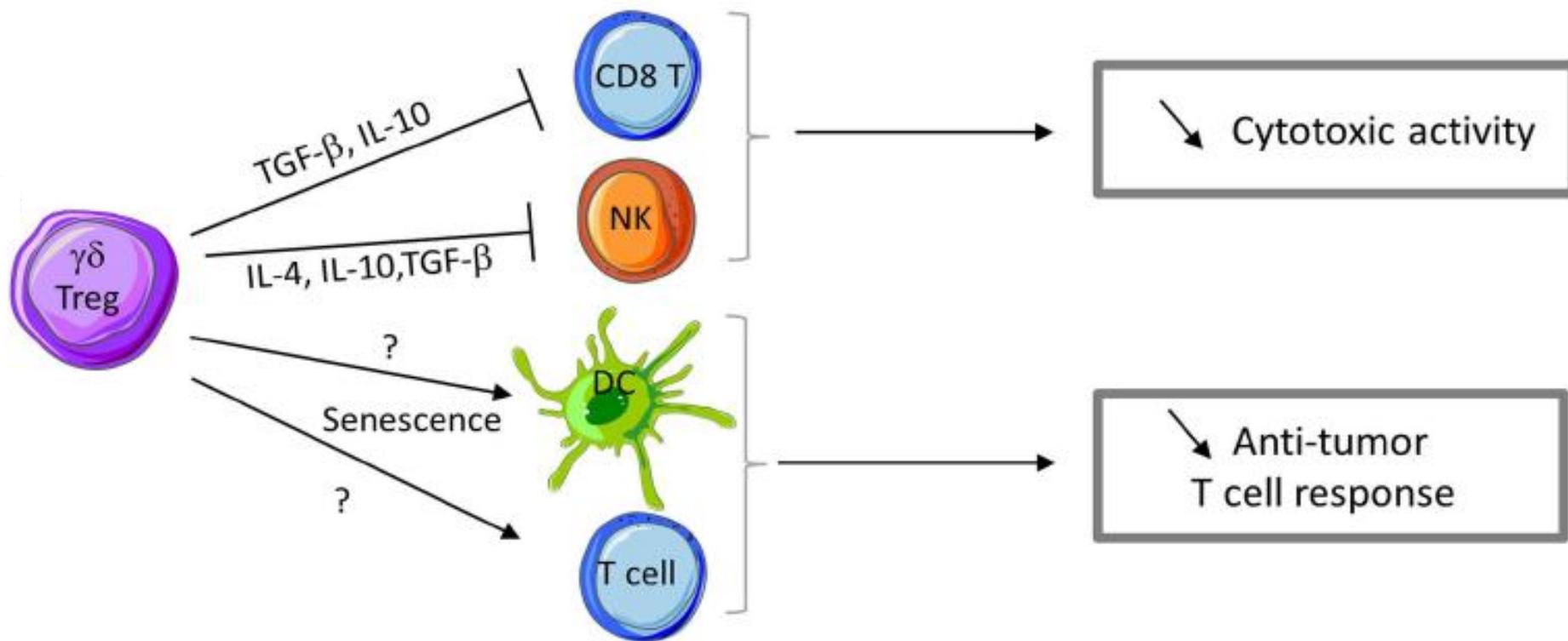
# Функциональная пластичность $\gamma\delta$ T-лимфоцитов при онкопатологии



# Функциональная пластичность $\gamma\delta$ T-лимфоцитов при онкопатологии



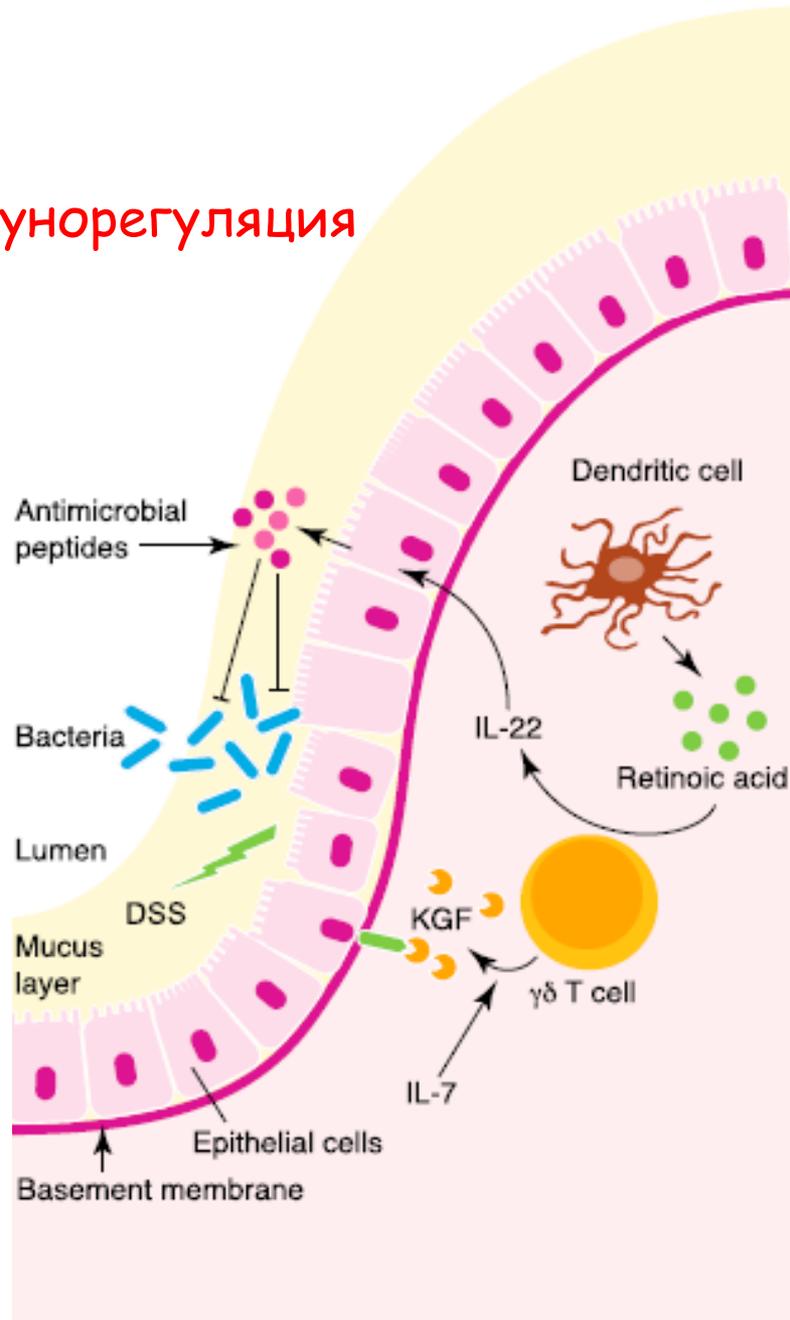
# Функциональная пластичность $\gamma\delta$ T-лимфоцитов при онкопатологии



# **γδT-лимфоциты и аутоиммунная патология**

# Роль $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в аутоиммунных заболеваниях кишечника

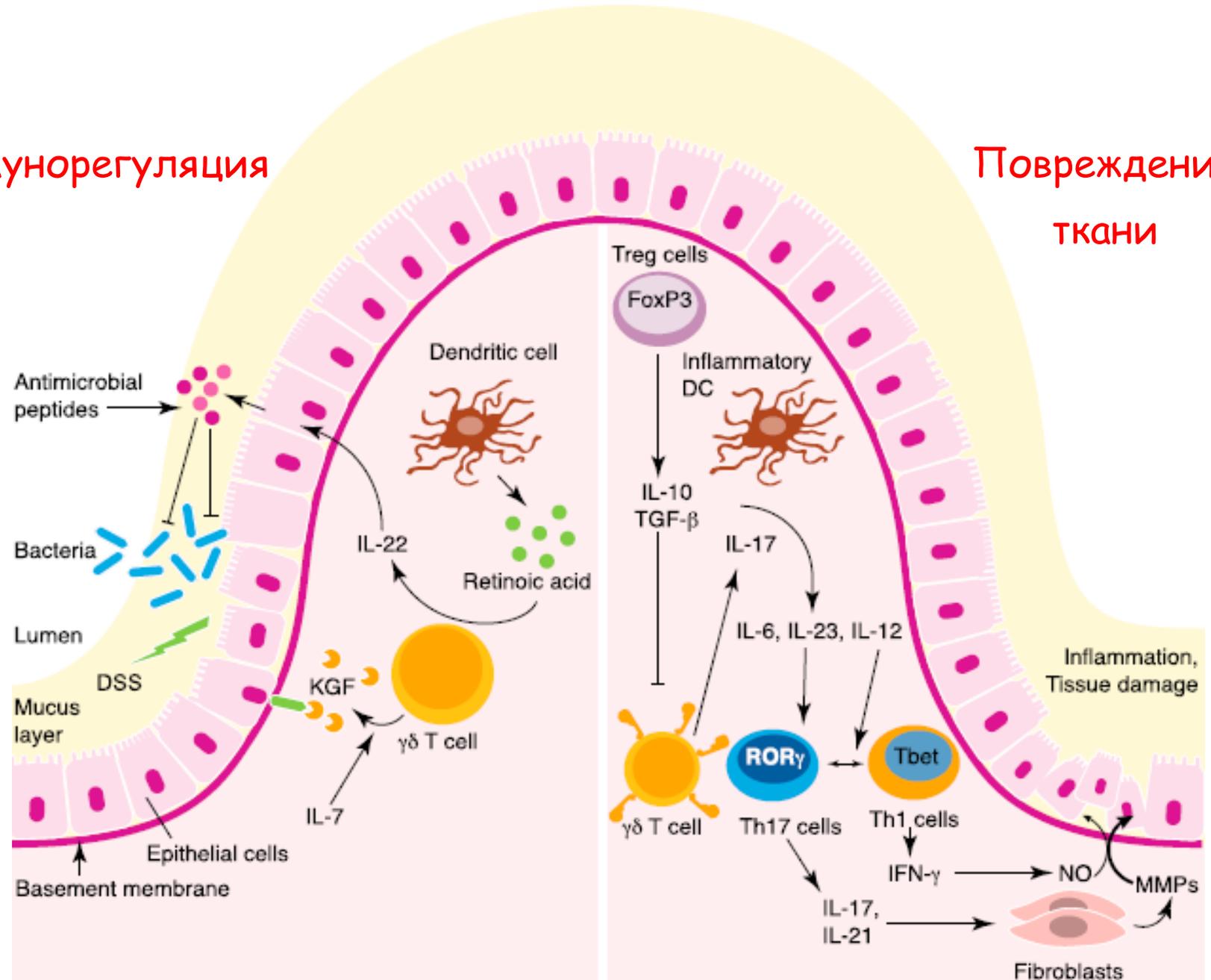
## Иммунорегуляция



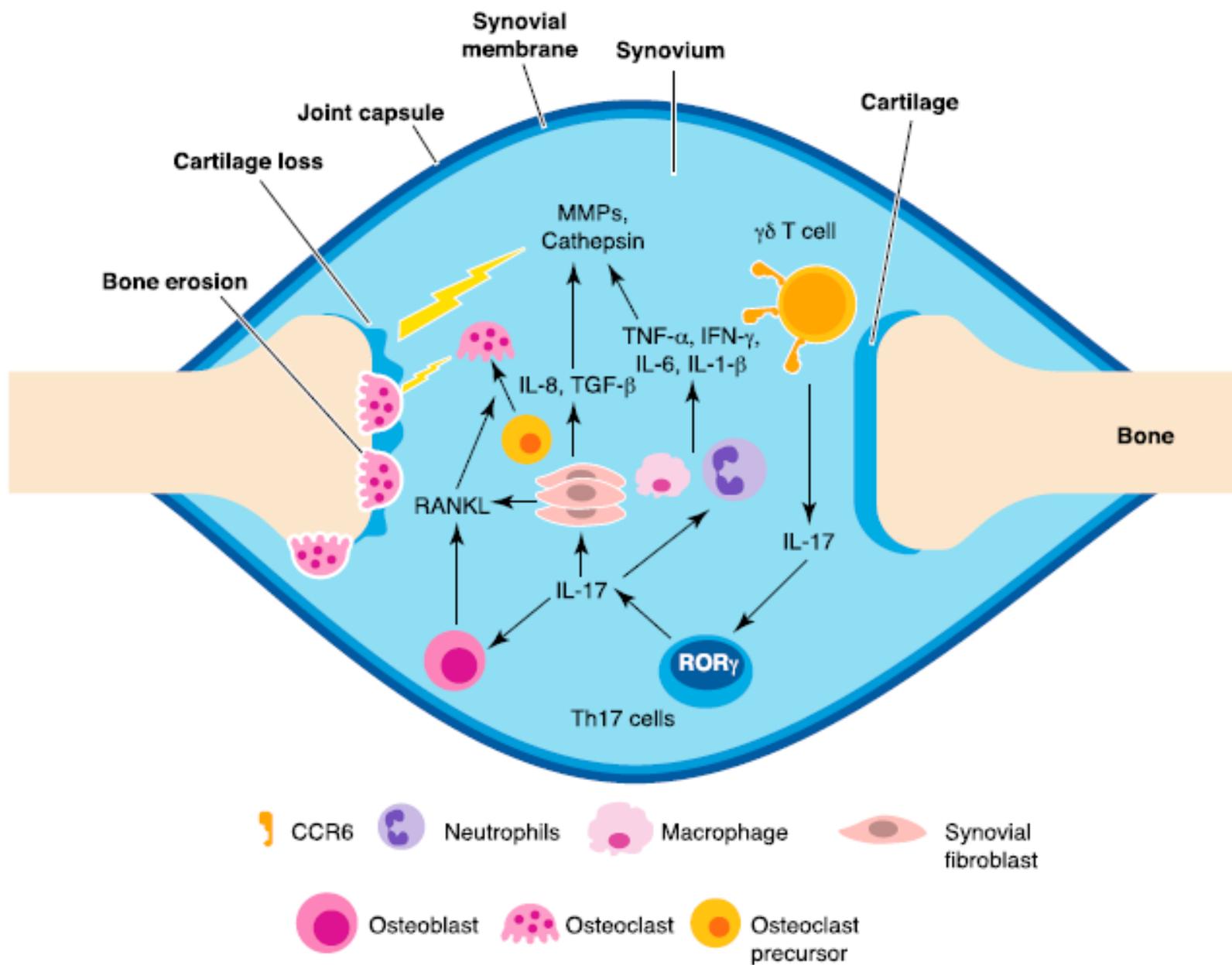
# Роль $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в аутоиммунных воспалительных заболеваниях кишечника

Иммунорегуляция

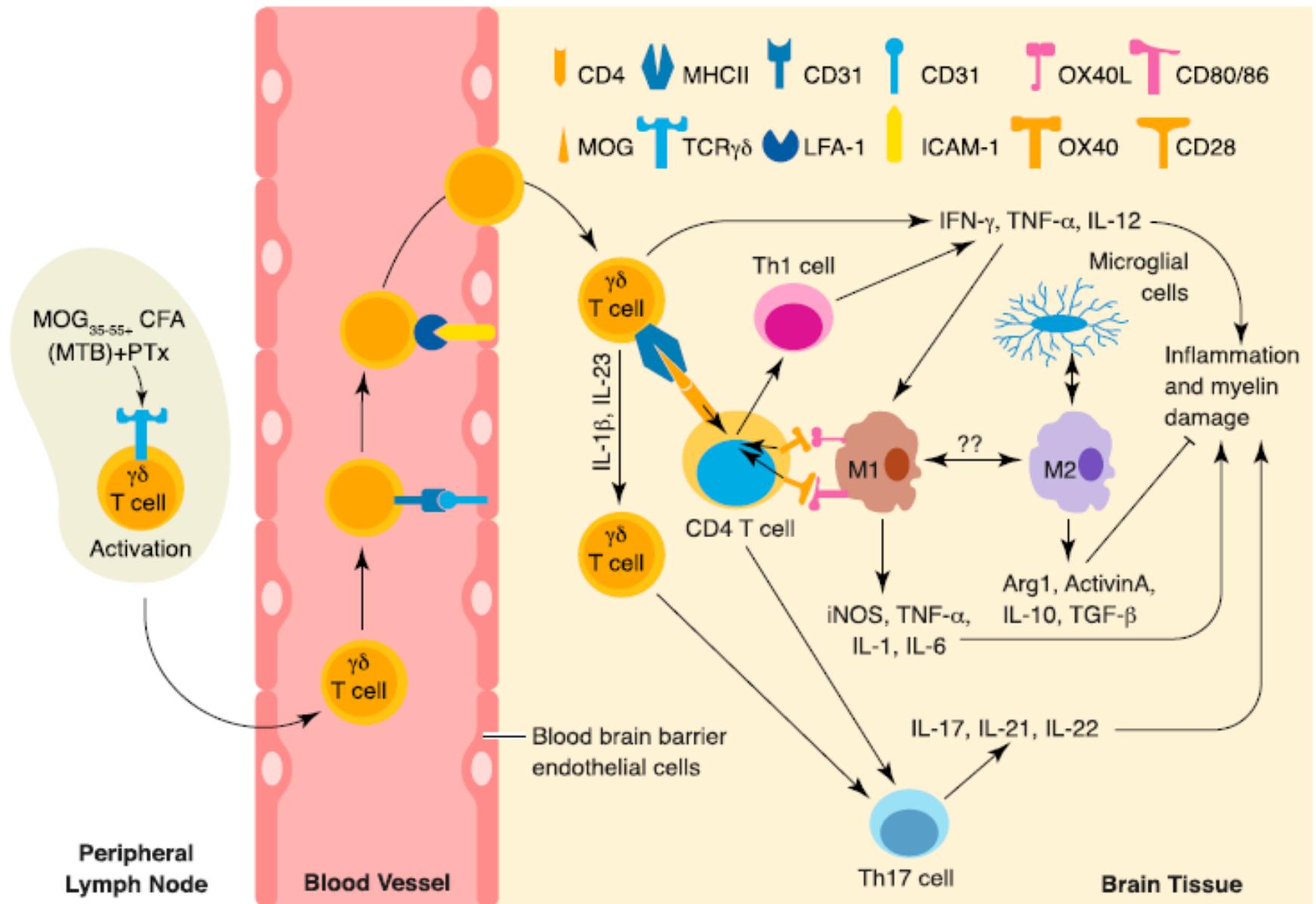
Повреждение  
ткани



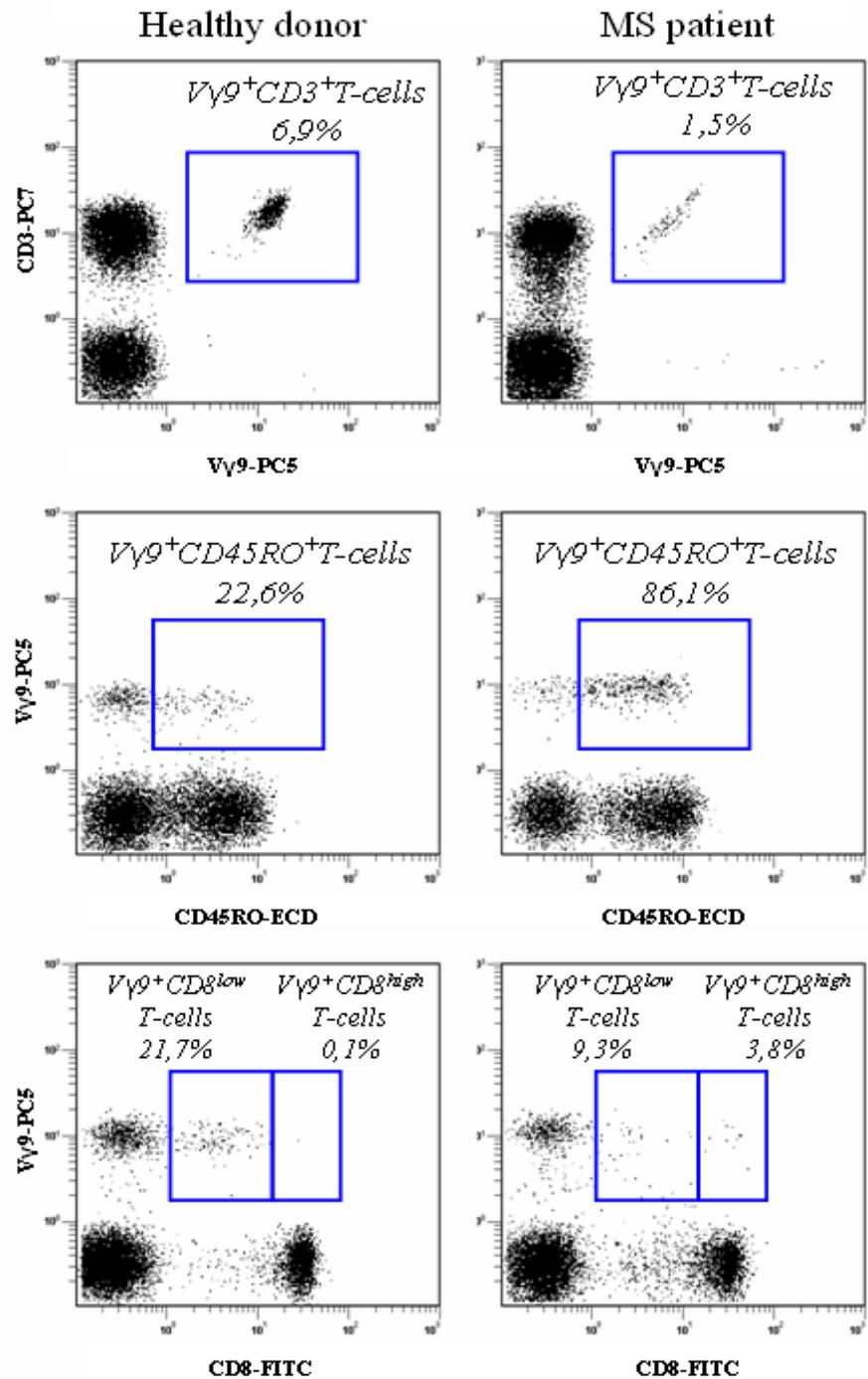
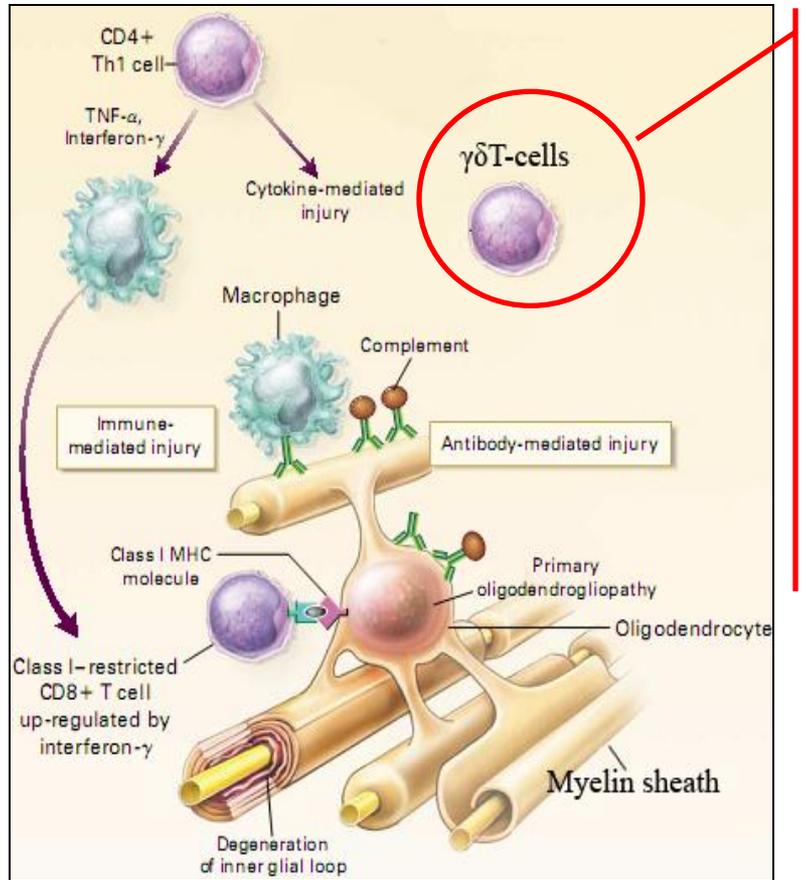
# Роль $\gamma\delta$ T-лимфоцитов при ревматоидном артрите



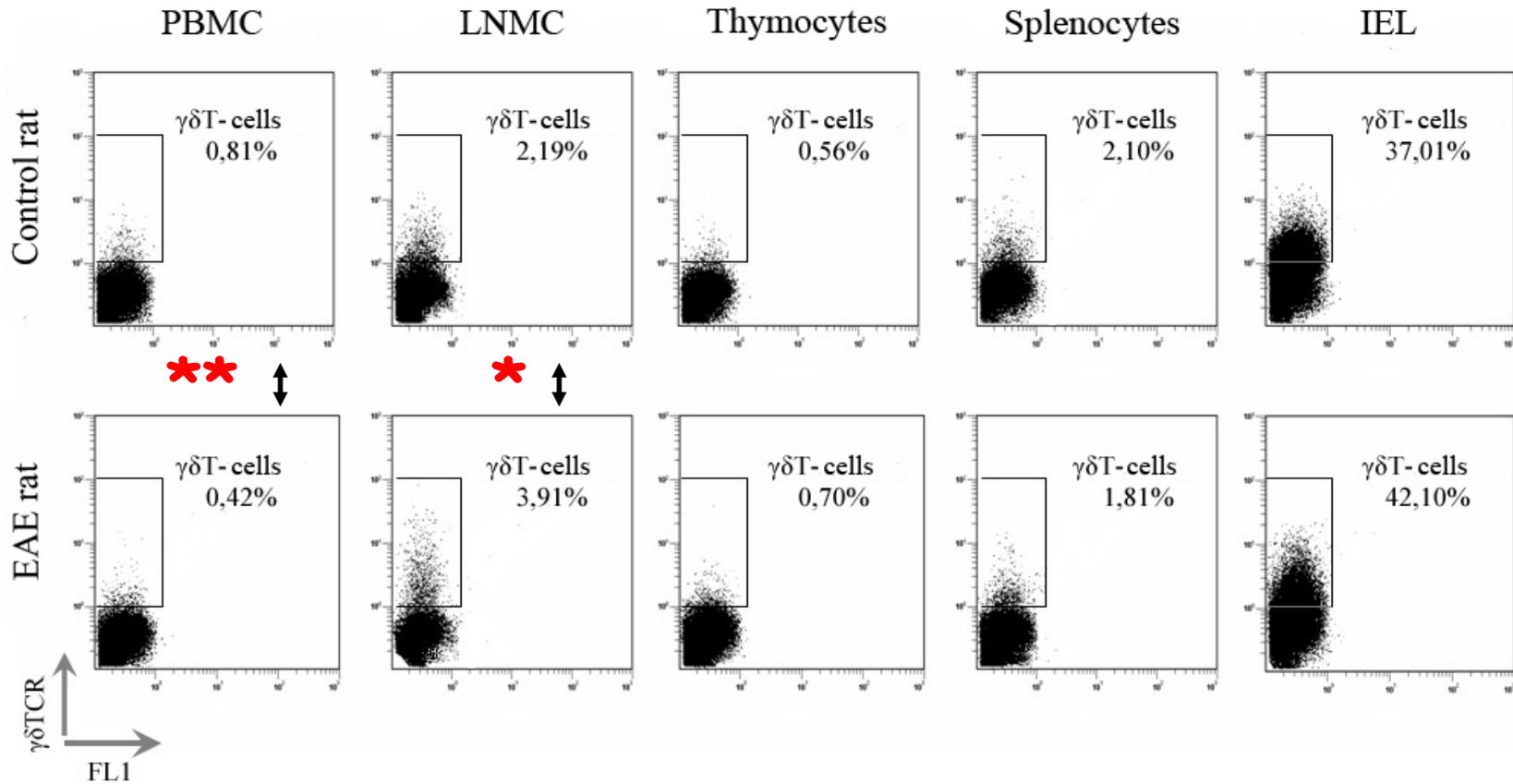
# Роль $\gamma\delta$ T-лимфоцитов при рассеянном склерозе



# γδT-лимфоциты при рассеянном склерозе

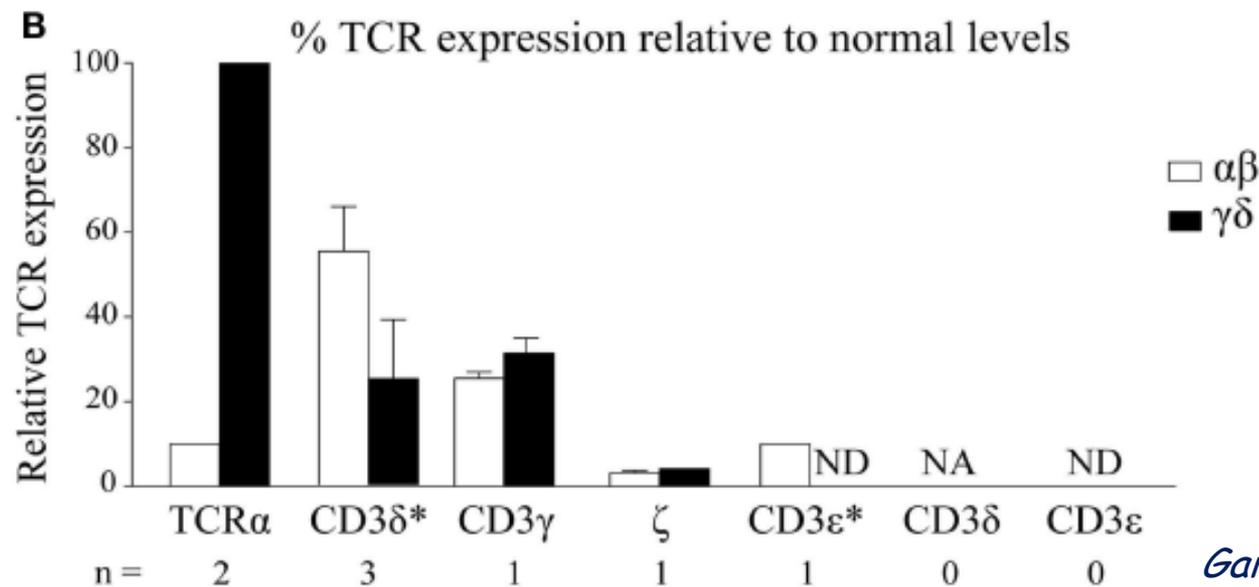
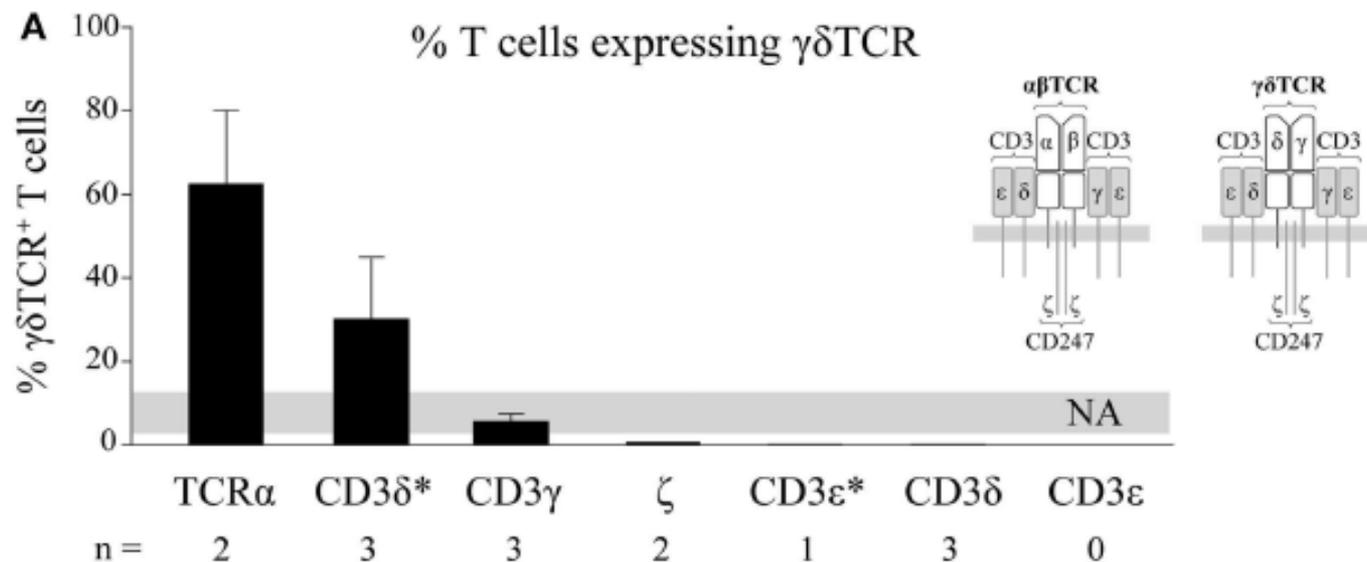


# $\gamma\delta$ T-лимфоциты перераспределяются во вторичные лимфоидные органы

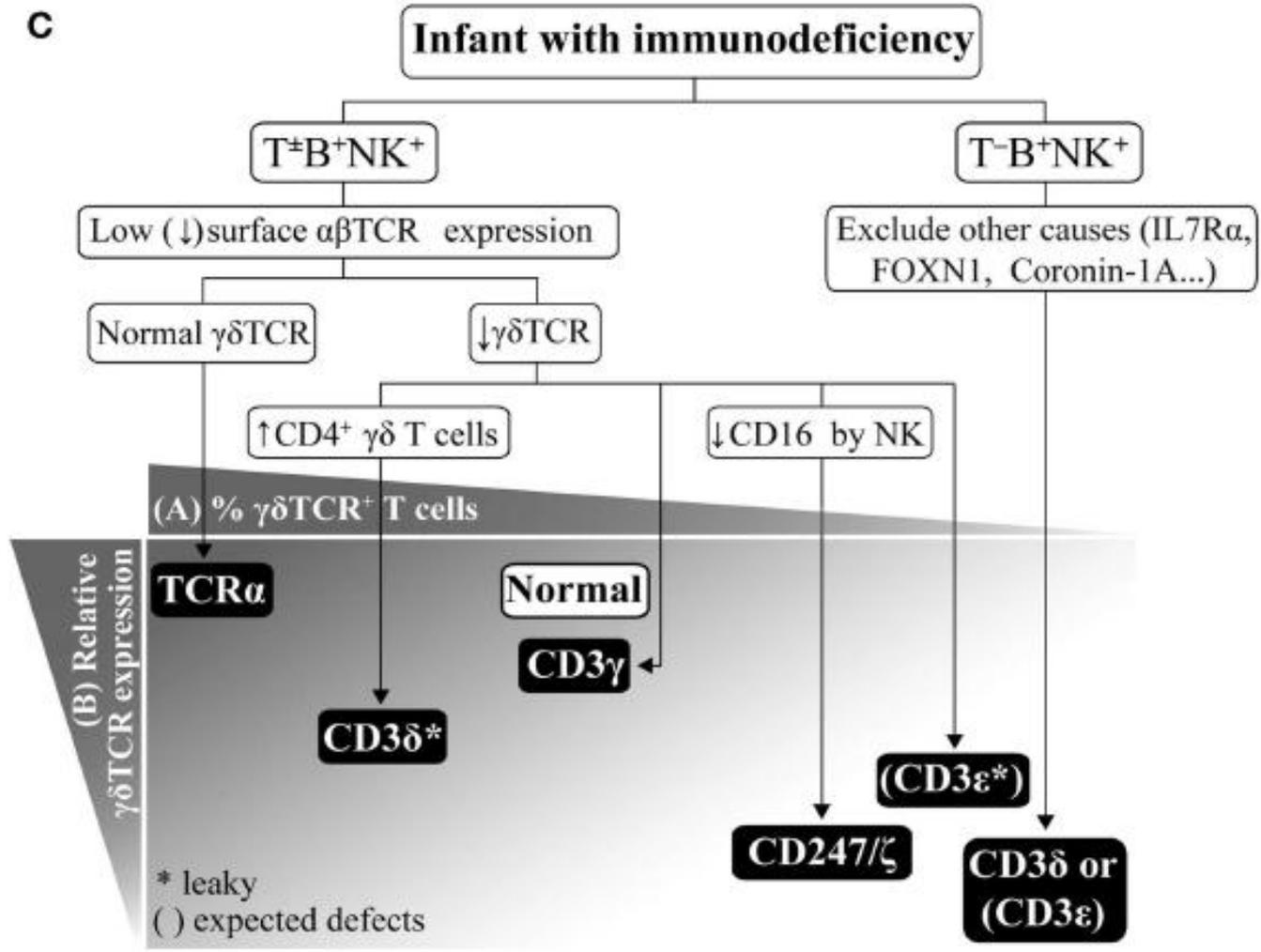


# **γδT-лимфоциты и первичные иммунодефициты**

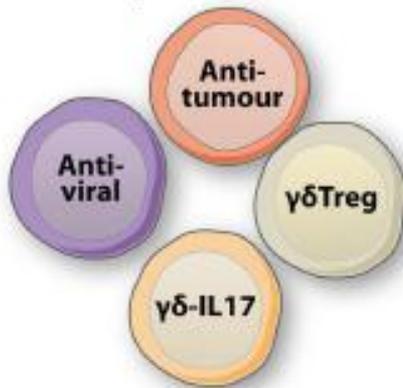
# γδТ-лимфоцитов в диагностике ПИД



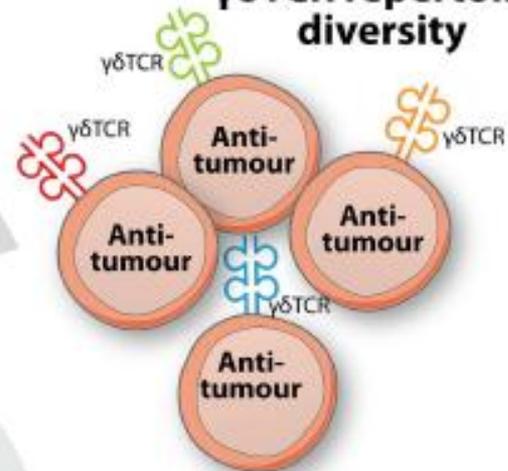
# γδT-лимфоцитов в диагностике ПИД



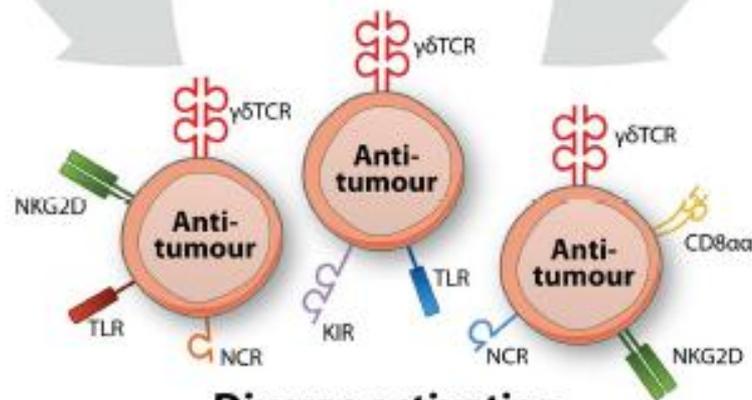
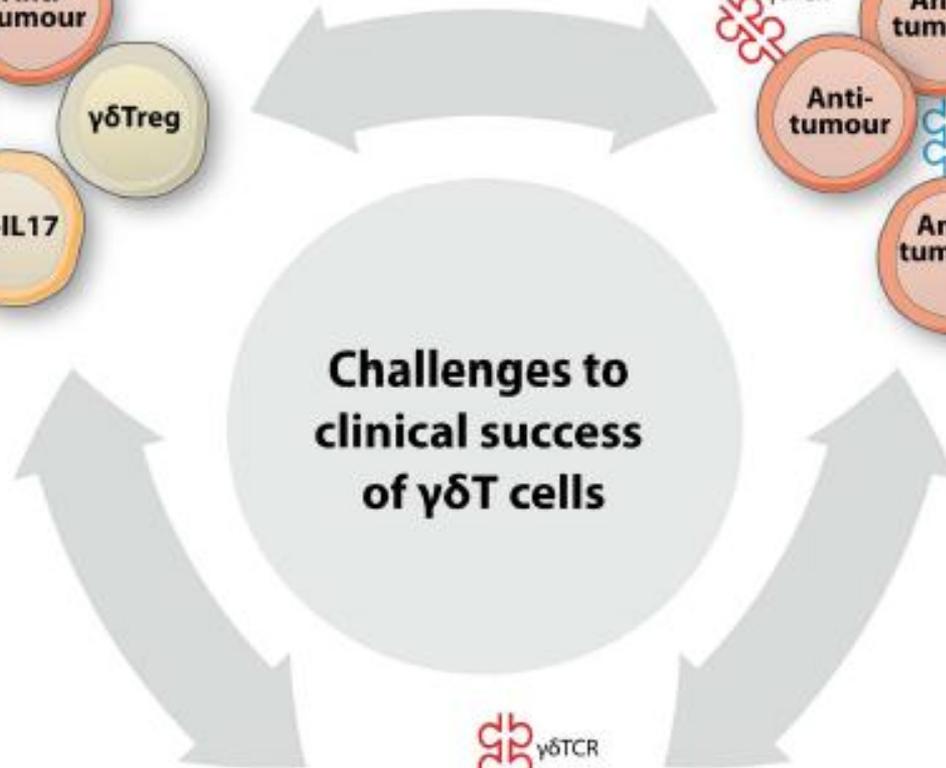
### Functional diversity



### $\gamma\delta$ TCR repertoire diversity

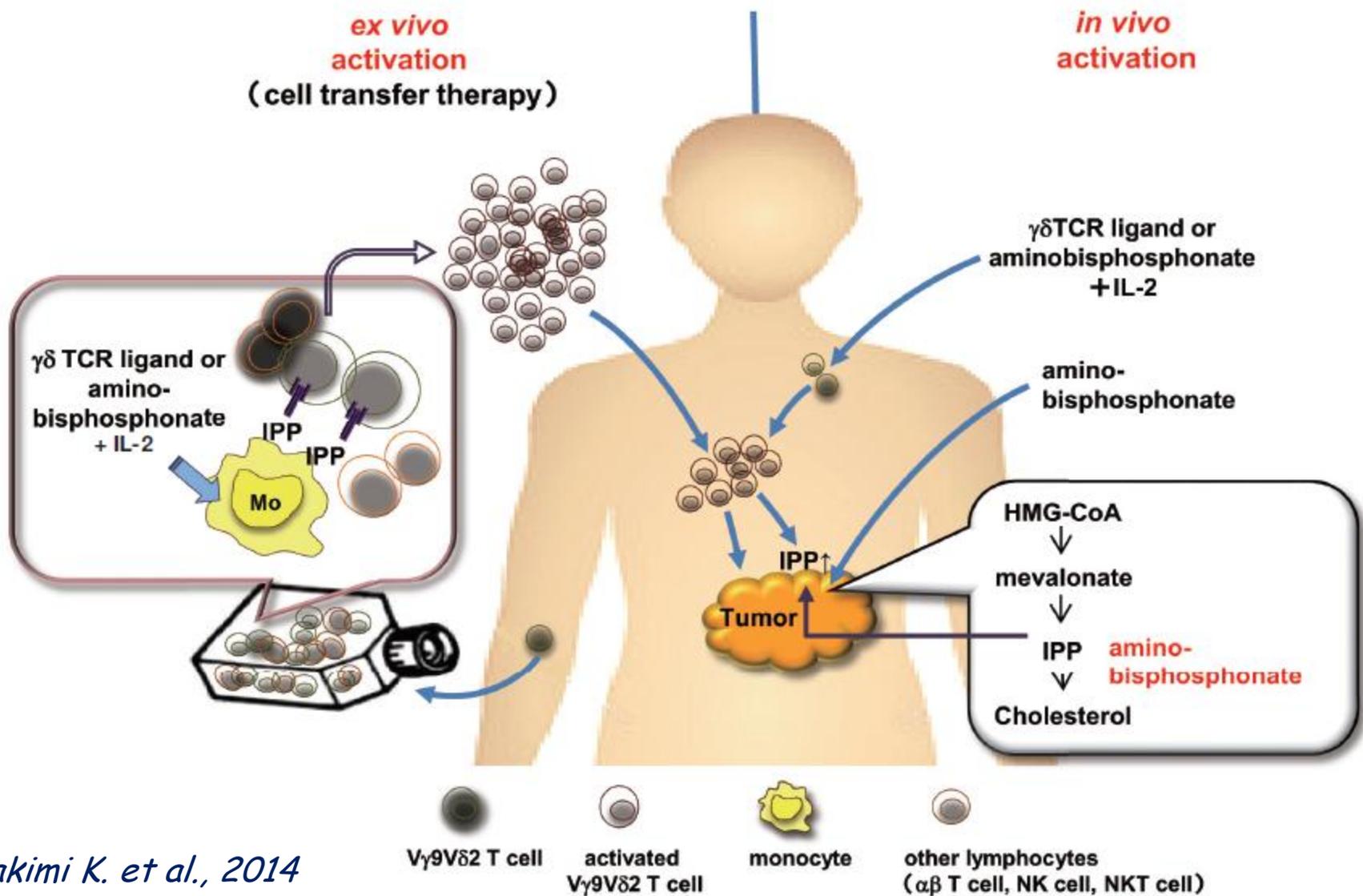


Challenges to clinical success of  $\gamma\delta$ T cells



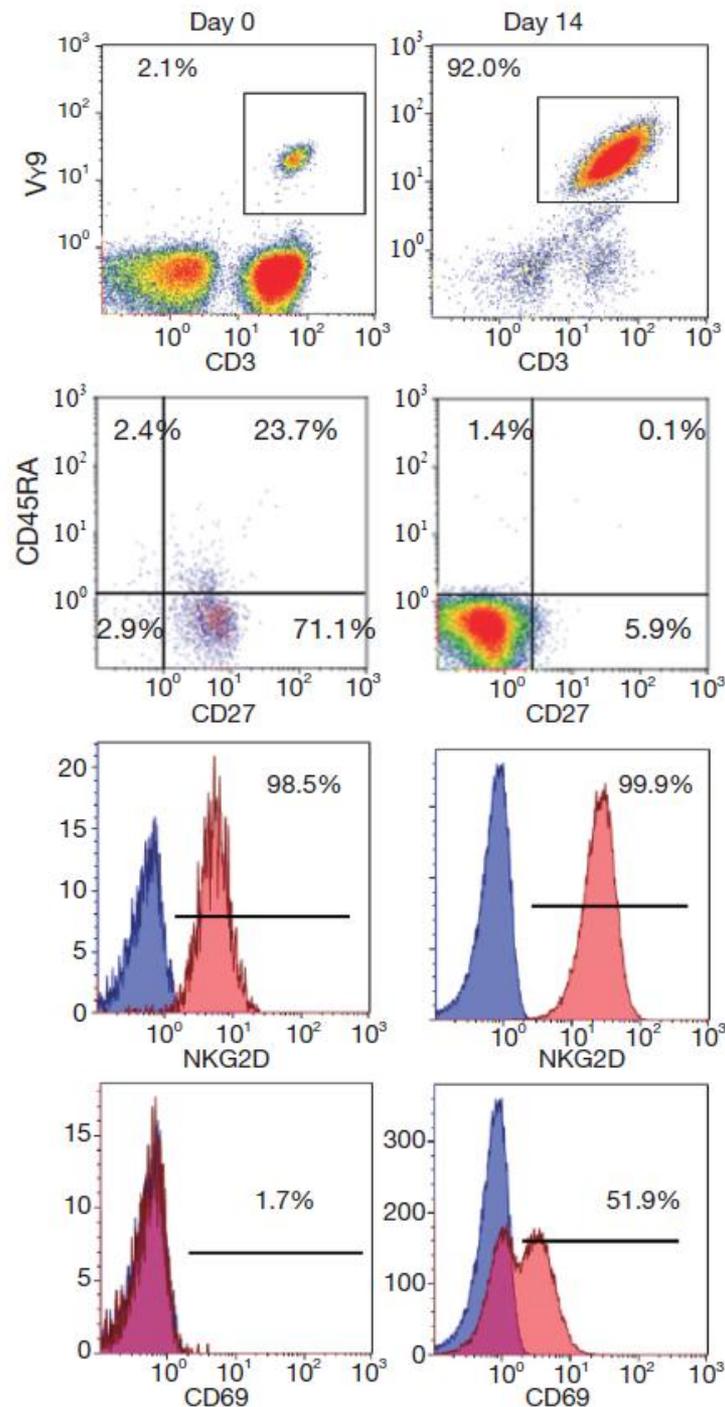
### Diverse activation requirements

# γδT-лимфоциты как перспективная мишень для иммуноterapiи

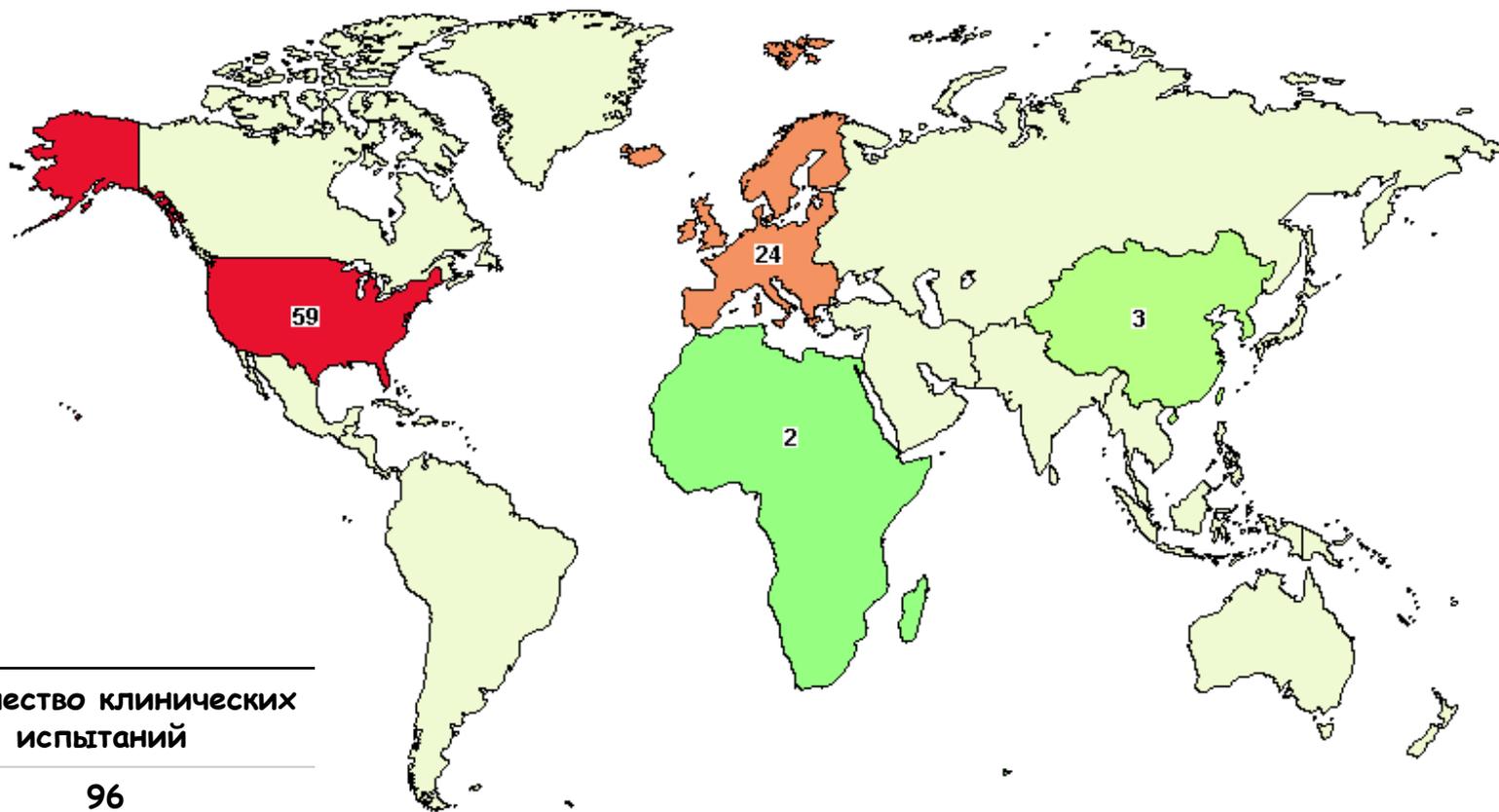


# Принцип активации γδТ-лимфоцитов *ex vivo*

- Культивирование γδТ-лимфоцитов в течение 14 дней с ИЛ-2, фосфоантигенами или аминокислотами
- Инфузия  $1 \times 10^9$  γδТ-лимфоцитов



# Процентное соотношение клинических испытаний $\gamma\delta T$ -лимфоцитов в иммунотерапии (ClinicalTrials.gov)



Регион	Количество клинических испытаний
Во всем мире	96
Африка	2
Азия	3
Европа	24
Северная Америка	59

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**