



Роль резидентных Т-клеток памяти в памяти о заболевании

CP-427046

Дата подготовки: декабрь 2023г.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников
TOO «Johnson & Johnson Kazakhstan»

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42,
пав. 23А

Тел.: +7 (727) 356-88-11

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **JOHNSON & JOHNSON**

Общие сведения: резидентные Т-клетки памяти

T_{RM} — резидентная Т-клетка памяти.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

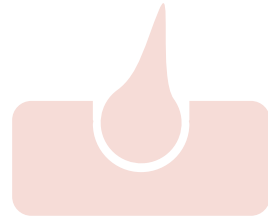


Резидентные Т-клетки памяти (T_{RM})

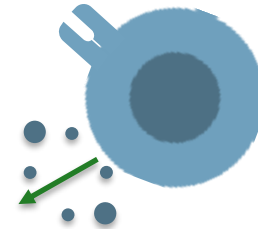
Резидентные Т-клетки памяти - это долгоживущие иммунные клетки, находящиеся в тканях и обеспечивающие усиленный местный иммунитет против вторичной инфекции¹⁻⁶



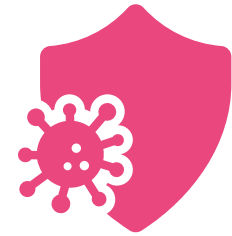
Эти клетки, как правило, не рециркулируют (являются резидентными) и отличаются от других Т-клеток на генетическом уровне^{2,5}



На всей поверхности кожи насчитывается около 20 миллиардов резидентных клеток Т-клеток памяти - почти в два раза больше, чем в кровотоке¹



Они экспрессируют низкий уровень белков, необходимых для выхода из тканей, и более высокий уровень белков эпителиальной локализации (CD69 и CD103, соответственно)^{1,6}



Резидентные Т-клетки памяти поддерживают долгосрочный иммунитет², сохраняются в отсутствие антигенов³ и обеспечивают быструю защиту in situ от рецидивирующих инфекций^{3,4}

CD - кластер дифференцировки; T_{RM} - резидентная Т-клетка памяти

.1. Clark RA, et al. *J Immunol* 2006;176:4431-4439; 2. Mackay LK, et al. *Nat Immunol* 2013;14:1294-1301; 3. Matos TR, et al. *J Clin Invest* 2017;127:4031-4041; 4. Cheuk S, et al. *Immunity* 2017;46:287-300; 5. Mueller SN and Mackay LK. *Nat Rev Immunol* 2016;16:79-89; 6. Steinbach K, et al. *Front Immunol* 2018;9:2827.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



Резидентные Т-клетки памяти (T_{RM})

Развитие:

Резидентные Т-клетки памяти развиваются из эффекторных Т-клеток памяти в физиологических условиях¹



Резидентные Т-клетки памяти мигрируют в **одну сторону** из кровотока в нелимфоидную ткань²

Резидентные Т-клетки памяти присутствуют во многих, если не во всех, органах и тканях организма.⁵ Их развитие зависит от местоположения и требует действия тканеспецифических цитокинов, например, для развития резидентных Т-клеток памяти кожи необходима миграция эпителия²

Выживание:

Данные клетки являются долгоживущими. Их выживание зависит от ткани¹

В коже они сохраняются от **нескольких месяцев** до более года²

Экспрессия CD103 может способствовать их сохранению в тканях (например, в коже или кишечнике)³



Популяции резидентных Т-клеток памяти в некоторых других тканях (например, в легких) требуют постоянного пополнения²⁻⁶

CD - кластер дифференцировки; T_{RM} - резидентная Т-клетка памяти .1.

1. Clark RA, et al. *J Immunol* 2006;176:4431–4439; 2. Mackay LK, et al. *Nat Immunol* 2013;14:1294–1301; 3. Matos TR, et al. *J Clin Invest* 2017;127:4031–4041; 4. Cheuk S, et al. *Immunity* 2017;46:287–300; 5. Mueller SN and Mackay LK. *Nat Rev Immunol* 2016;16:79–89; 6. Steinbach K, et al. *Front Immunol* 2018;9:2827.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников



Резидентные Т-клетки памяти имеют различные, зависящие от местоположения фенотипы

- Резидентные Т-клетки памяти присутствуют во многих, если не во всех, органах и тканях организма¹
- Большинство резидентных Т-клеток памяти в нелимфоидной ткани экспрессируют **CD69** и **CD103**¹
 - CD69** блокирует резидентные Т-клетки памяти, чувствительные к C1Ф, который обычно служит для направления Т-клеток из тканей в лимфатические узлы и кровь
 - CD103** связывает Е-кадгерин для удержания в эпителиальных тканях.² CD8⁺ резидентные Т-клетки памяти активируют CD103 при попадании в эпидермис в ответ на ТФР-β и другие цитокины³

CD69 ⁺ резидентные Т-клетки памяти		
Ткань	Расположение	Экспрессия CD103
Кишечник	Эпителий (CD8 ⁺) Собственная пластинка (CD4 ⁺ и CD8 ⁺)	+/-
Кожа	Эпидермис (CD8 ⁺) Дерма (CD4 ⁺)	+/-
Мозг	Паренхима (CD8 ⁺)	+/-
Лёгкие	Эпителий (CD8 ⁺) Паренхима (CD4 ⁺ и CD8 ⁺)	+/-
Женские половые пути	Эпителий (CD8 ⁺) Паренхима в лимфоидных кластерах (CD4 ⁺ и немного CD8 ⁺)	+/-
Околоушные железы	Паренхима (CD8 ⁺)	+
Тимус	Паренхима, больше в мозговом веществе, чем в коре (CD8 ⁺)	+/-
Селезенка и лимфатические узлы	Субкапсулярный синус лимфатических узлов и краевой зоны селезенки (CD8 ⁺)	-
Печень	Кровообращение	-
Почки	Паренхима	+/-
Поджелудочная железа	Не определено	+/-
Сердце	Не определена	+/-
Дорсальные корешковые ганглии	Паренхима	+/-

CD - кластер дифференцировки; C1Ф - сфингозин-1-фосфат; ТФР - трансформирующий фактор роста; T_{RM} - резидентная Т-клетка памяти.

1. Mueller SN and Mackay LK. *Nat Rev Immunol* 2016;16:79–89; 2. Khalil S, et al. *Inflamm Res* 2020;69:245–254; 3. Steinbach K, et al. *Front Immunol* 2018;9:2827.



Подмножества резидентных Т-клеток памяти

Резидентные Т-клетки памяти можно определить по их маркерам клеточной поверхности, которые различаются в зависимости от ткани, в которой они находятся^{1,2}

Маркер	Тип	Маркер клеточной поверхности ¹	Роль ¹
CD45	Иммунная клетка		
CD3	Т-клетка	CD3	CD3, в сочетании с TCR, опосредует сигнальные пути, которые могут активировать как CD4 ⁺ , так и CD8 ⁺ клетки
CD4	Т-клетка		
CD8	Т-клетка	CD4	Экспрессируется на поверхности Т-хелперов. Служит корецептором для TCR и связывает антиген-ГКГС II
CD103	T _{RM}		
CD49a	Подмножество T _{RM}	CD8	Экспрессируется на поверхности цитотоксических Т-клеток. Служит корецептором для TCR и связывает молекулу ГКГС I
CD25	Маркер T _{reg}		
FOXP3	Маркер T _{reg}	CD49a	Участвует в связывании с коллагеном и ламинином, специализируется на эффекторной функции
Ki-67	Пролиферация/выживание		
ИЛ-17А	Цитокин	CD69	блокирует резидентные Т-клетки памяти, чувствительные к С1Ф, который обычно служит для направления Т-клеток из тканей в лимфатические узлы и кровь
ИЛ-17F	Цитокин		
ИЛ-22	Цитокин	CD103	CD8 ⁺ резидентные Т-клетки памяти активируют CD103 при попадании в эпидермис в ответ на ТФР-β и другие цитокины ¹ CD103 связывает Е-кадгерин для удержания в эпителиальных тканях ³
ФНО	Цитокин		
ИНФ-γ	Цитокин		

CD - кластер дифференцировки; FOXP3 - транскрипционный фактор FOXP3; ИНФ - интерферон; ИЛ - интерлейкин; ГКГС - главный комплекс гистосовместимости; С1Ф - сфингозин-1-фосфат; TCR - Т-клеточный рецептор; ТФР - трансформирующий фактор роста; ФНО - фактор некроза опухоли; T_{reg} - регуляторная Т-клетка; T_{RM} - резидентная Т-клетка памяти.

1. Steinbach K, et al. *Front Immunol* 2018;9:2827; 2. Watanabe R, et al. *Sci Transl Med* 2015;7:279ra39; 3. Khalil S, et al. *Inflamm Res* 2020;69:245–254.

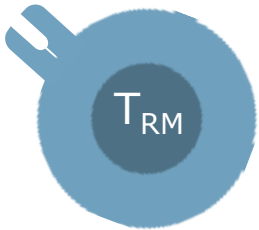
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Резидентные Т-клетки памяти при псориазе

T_{RM} — резидентная Т-клетка памяти.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Патологическая роль резидентных Т-клеток памяти в заболевании



Резидентные Т-клетки памяти участвуют в развитии множества воспалительных заболеваний²



Очаги могут возникать в трансплантированной коже, что указывает на роль нерециркулирующих клеток^{3,4}

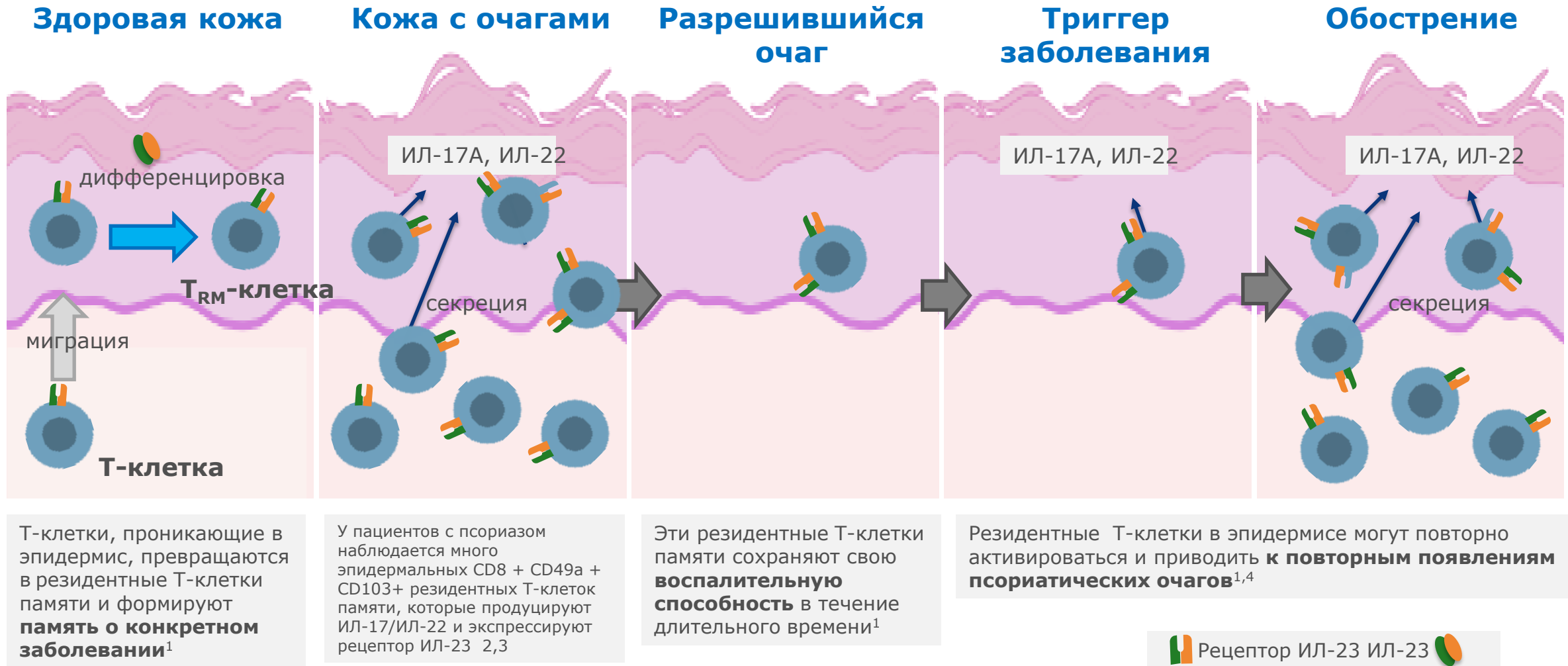
Основные характеристики резидентных Т-клеток памяти при кожных заболеваниях ¹	
Заболевание	Роль резидентных Т-клеток памяти
Псориаз	CD103 + CD69 + резидентные Т-клетки памяти в разрешившихся поражениях и не пораженной ранее коже экспрессируют псориаз-специфический TCR и секретируют ИЛ-17 и ИЛ-22 при антигенной стимуляции
Витилиго	CD103 + CD69 + CD49a + резидентные Т-клетки памяти экспрессируют меланоцит-специфический TCR и в присутствии ИЛ-15 секретируют ИНФ-γ, перфорин и гранзим В.
Атопический дерматит	CD4 + CD8 + CD69 + резидентные Т-клетки памяти накапливаются и могут продуцировать значительные уровни ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-17 и ИЛ-22
Меланома	CD8 + CD103 + резидентные Т-клетки памяти, экспрессирующие антиген-специфический TCR меланомы, продуцирует ИНФ-γ и ФНО

Было показано, что клетки резидентные Т-клетки памяти, продуцирующие ИЛ-17А и ИЛ-22, сохраняются в разрешенных псориатических очагах^{5,6}

CD - кластер дифференцировки; ИНФ - интерферон; ИЛ - интерлейкин; TCR - Т-клеточный рецептор; ФНО - фактор некроза опухоли.
1. Khalil S, et al. *Inflamm Res* 2020;69:245–254; 2. Steinbach K, et al. *Front Immunol* 2018;9:2827; 3. Smolders J, et al. *Nat Commun* 2018;9:4593; 4. Wu H, et al. *Autoimmunity Rev* 2018;17:906–911; 5. Cheuk S, et al. *J Immunol* 2014;192:3111–3120; 6. Matos TR, et al. *J Clin Invest* 2017;127:4031–4041.



Роль резидентных Т-клеток памяти при псориазе



CD - кластер дифференцировки; ИЛ - интерлейкин; TRM - резидентная Т-клетка памяти

1. Cheuk S, et al. *J Immunol* 2014;192:3111-3120; 2. Mueller SN and Mackay LK. *Nat Rev Immunol* 2016;16:79-89; 3. Cheuk S, et al *Immunity* 2017;42:287-300. 4. Matos TR, et al. *J Clin Invest* 2017;127:4031-4041;

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Влияние лечения на резидентные Т-клетки памяти при псориазе

T_{RM} — резидентная Т-клетка памяти.

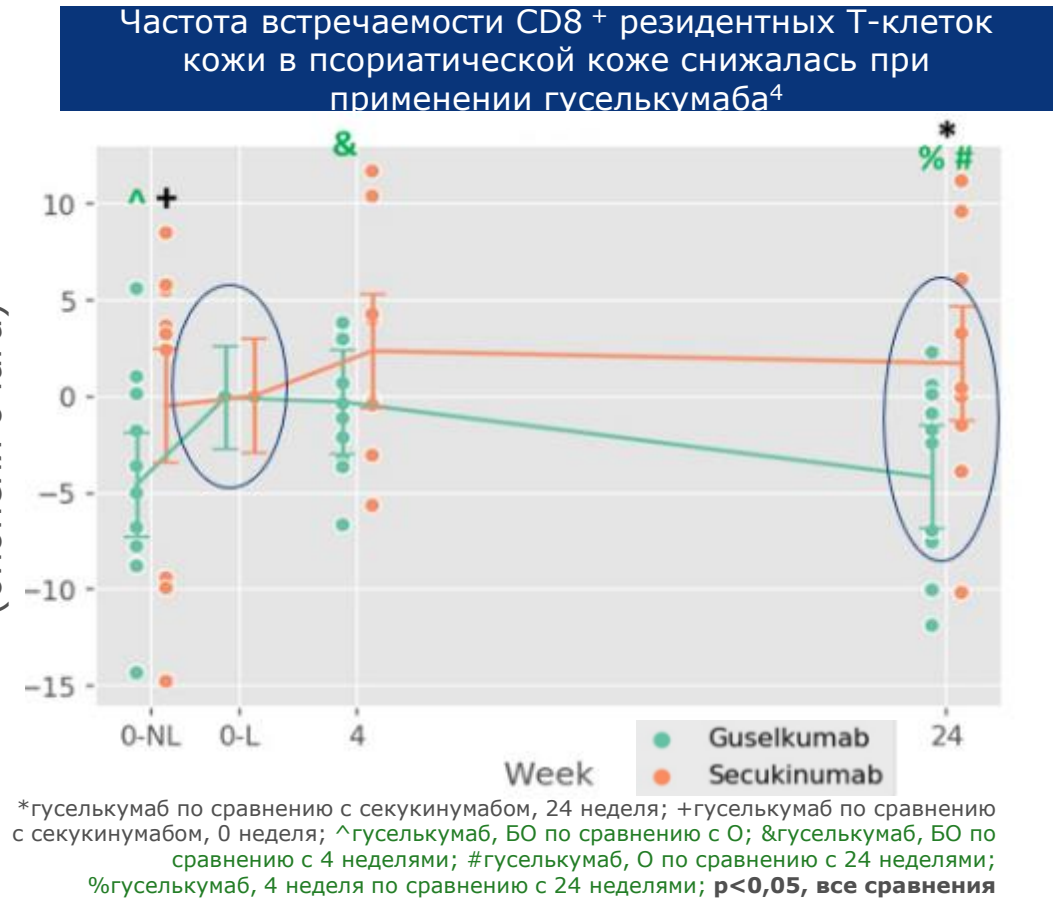
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Влияние лечения на популяцию резидентных Т-клеток памяти при псориазе



- Считается, что стандартная терапия и лекарственные средства, направленные на ИЛ-17 и ФНО, подавляют активность патогенных Т-клеток, но **не уничтожают эти клетки**¹⁻³
- Исследования показывают, что в псориатической коже с разрешившимися очагами и коже без очагов содержится популяция резидентных Т-клеток памяти, продуцирующих ИЛ-17, которые способствуют рецидиву заболевания после прекращения терапии⁴
- Прямое сравнительное исследование гуселькумаба и секукинумаба (ECLIPSE) **продемонстрировало отсутствие изменений в популяции резидентных Т-клеток памяти после ингибирования ИЛ-17 по сравнению со значительным изменением после ингибирования ИЛ-23**^{5,6}

Изменение частоты клеток с 0 недели (биопсия очага)



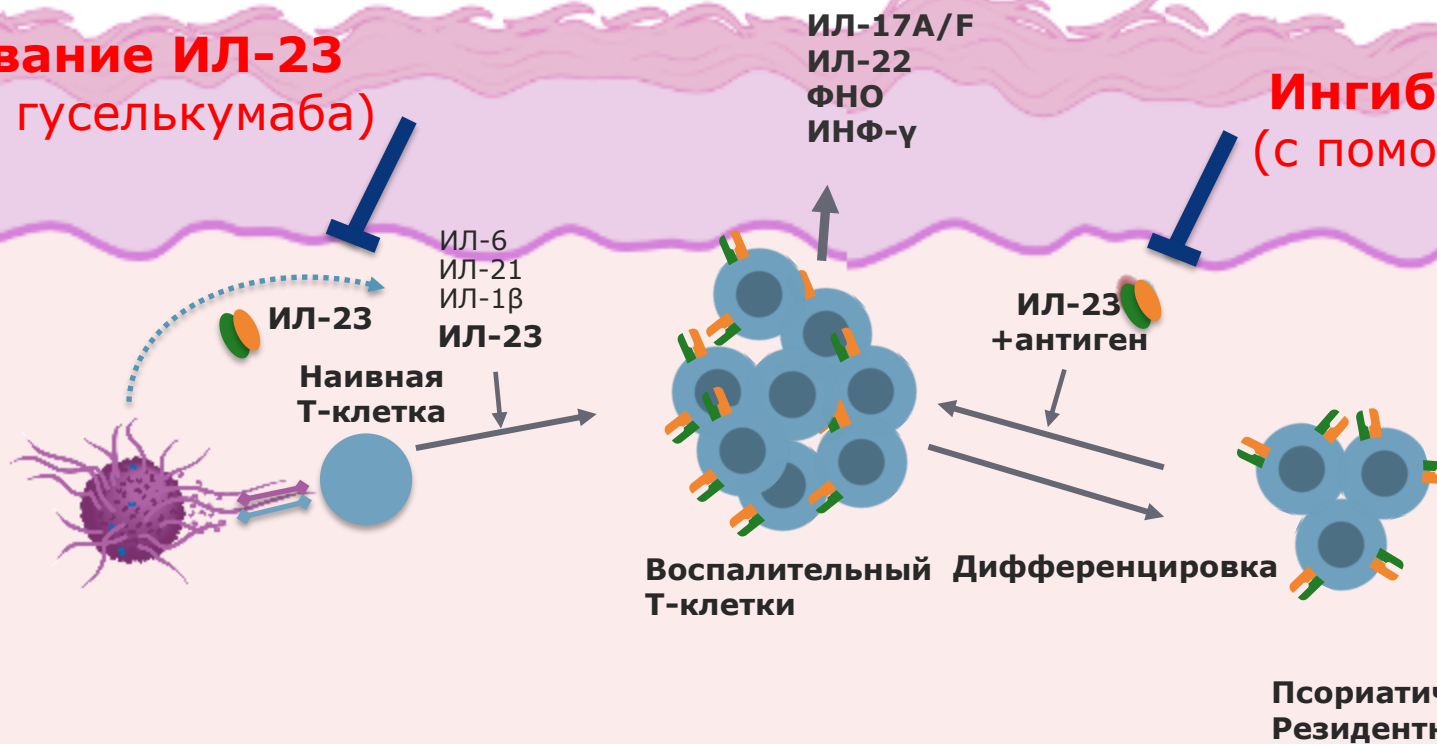
Предполагается, что подавление резидентных Т-клеток памяти необходимо для устойчивого контроля над заболеванием у пациентов с псориазом¹

Статистический анализ проводился с помощью программы SAS 9.4 с использованием продольной регрессионной модели.
CD - кластер дифференцировки; ИЛ - интерлейкин; О - кожа с очагами; БО - кожа без очагов; ФНО - фактор некроза опухоли; T_{RM} - резидентная Т-клетка памяти
.1. Matos TR, et al. *J Clin Invest* 2017;127:4031-4041; 2. Masson Regnault M, et al. *Masson Regnault M, et al J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1491-1496; 3. Iversen L, et al. *Journal of the European Academy of Dermatol and Venereol* 2018;32:1930-1939; 4. Khalil S, et al. *Inflamm Res* 2020;69:245-254; 5. Angsana J, et al. Представлено на собрании Европейской академии дерматовенерологии (EADV), Мадрид, Испания, 9-13 октября 2019 г.; 6. Reich K. et al, *Lancet*. 2019;10201:831-839.

Таргетирование Т-клеток памяти возвращает заболевание в предхроническую форму на длительный период времени.



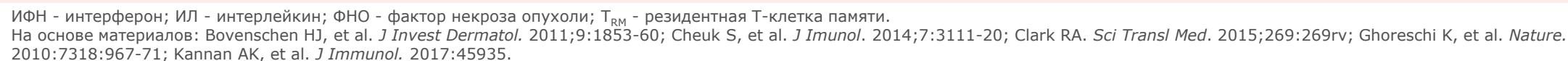
Ингибирование ИЛ-23
(с помощью гуселькумаба)



ИФН - интерферон; ИЛ - интерлейкин; ФНО - фактор некроза опухоли; T_{RM} - резидентная Т-клетка памяти.

На основе материалов: Bovenschen HJ, et al. *J Invest Dermatol.* 2011;9:1853-60; Cheuk S, et al. *J Immunol.* 2014;7:3111-20; Clark RA. *Sci Transl Med.* 2015;269:269rv; Ghoreschi K, et al. *Nature.* 2010;7318:967-71; Kannan AK, et al. *J Immunol.* 2017:45935.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

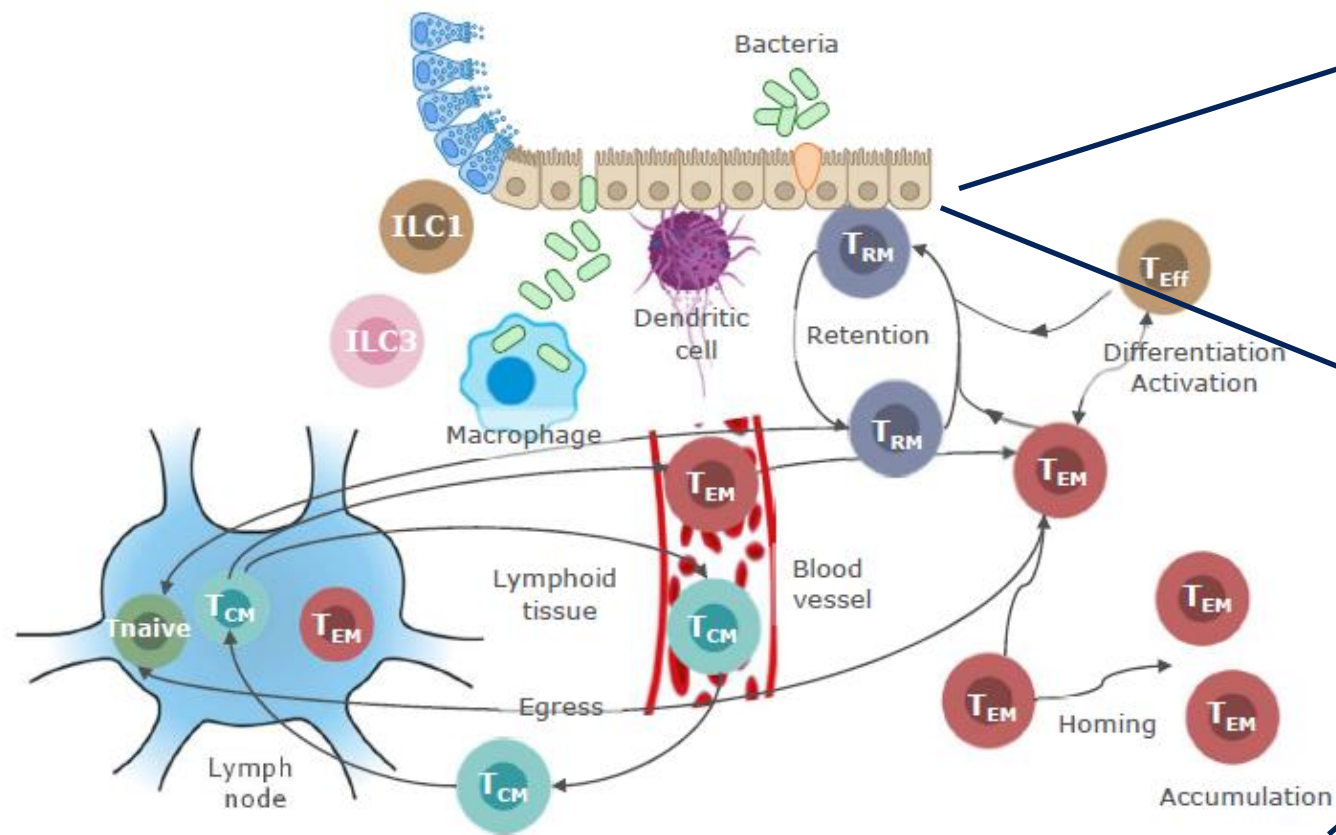


Резидентные Т-клетки памяти при других IMiD

IMiD - иммуно-опосредованное воспалительное заболевание; T_{RM} - резидентная Т-клетка памяти

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Резидентные Т-клетки памяти накапливаются при ВЗК и могут способствовать воспалению кишечника



У пациентов с ВЗК резидентные Т-клетки памяти накапливаются в воспаленной слизистой оболочке на протяжении всего течения заболевания

В эпителии кишечника ТЕМ-клетки могут дифференцироваться в резидентные Т-клетки памяти, где они могут вызывать воспаление вместе с ТЕМ-клетками, ТЕФФ-клетками и местными иммунными клетками, такими как макрофаги, ДК и ILC

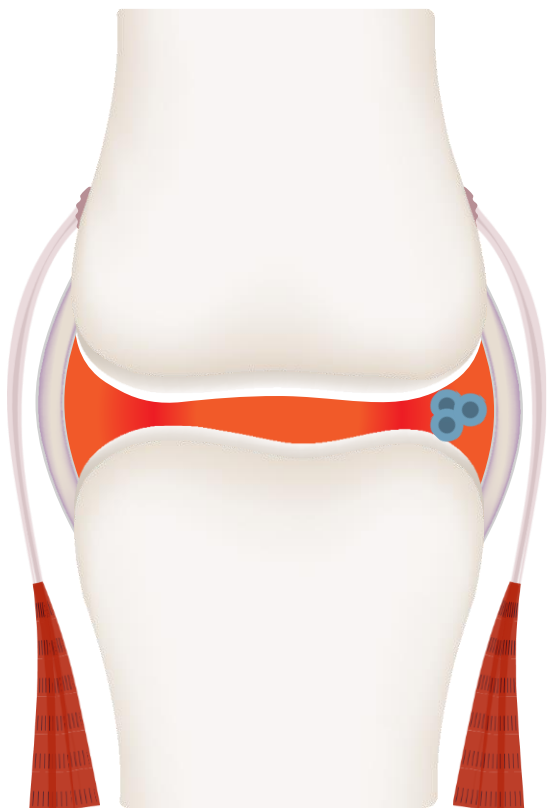
ТЕМ-клетки повторно попадают в ткань кишечника с помощью специальных механизмов самонаведения

На основе материалов: Neurath MF. *Nat Immunol* 2019.

ДК - дендритные клетки; ВЗК - воспалительное заболевание кишечника; ILC - лимфоидные клетки врождённого иммунитета; Т_{CM} - центральные Т-клетки памяти; Т_{EFF} - эффекторные Т-клетки; Т_{EM} - эффекторные Т-клетки памяти; Т_{RM} - резидентные Т-клетки памяти.
Neurath MF. *Nat Immunol* 2019;20:970-979.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

При ПсА подмножества резидентных Т-клеток памяти сохраняются в синовиальных оболочках и могут поддерживать или повторно инициировать воспаление



Хотя необходимы дальнейшие исследования, **уже сегодня резидентные Т-клетки памяти** признаются **важным типом воспалительных клеток**, которые могут стимулировать патогенез ПсА^{1,2}

- При ПсА Тс17-клетки синовиальных оболочек имеют признаки резидентных Т-клеток памяти и экспрессируют высокие уровни маркеров, препятствующих выходу, что может усилить удержание этих клеток в воспаленном суставе²
- Высокая доля синовиальных Тс17-клеток также экспрессирует маркеры, обычно связанные с самонаведением к коже или кишечнику²
- Синовиальные Тс17-клетки имеют много функций, включая выработку цитокинов, таких как ФНО и ИЛ-22, которые синергетически взаимодействуют с ИЛ-17А, что, как показано, способствует воспалению²



Основные выводы

Резидентные Т-клетки памяти поддерживают долгосрочный иммунитет, сохраняются в отсутствие антигенов и обеспечивают быструю защиту in situ от рецидивирующих инфекций^{2,3}

Резидентные Т-клетки памяти участвуют в развитии **множества хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний**⁴

Т-клетки, проникающие в эпидермис, превращаются в **резидентные Т-клетки** памяти и **формируют память о конкретном** заболевании^{5,6}

Резидентные Т-клетки в эпидермисе могут повторно активироваться и **приводить к повторным** появлениям **псориатических очагов**^{2,6}

Прямое сравнительное исследование гуселькумаба и секукинумаба (ECLIPSE)¹ продемонстрировало **отсутствие снижения популяции резидентных Т-клеток памяти после ингибирования ИЛ-17** по сравнению со **значительным изменением** после **ингибирования ИЛ-23**,^{7,8}

Резидентные Т-клетки памяти накапливаются при ВЗК и могут способствовать воспалению кишечника⁹

При ПсА подмножества резидентных Т-клеток памяти сохраняются в синовиальных оболочках и могут поддерживать или повторно инициировать воспаление¹⁰

ВЗК - воспалительное заболевание кишечника; ИЛ - интерлейкин; ПсА- псориатический артрит; T_{RM} - резидентная Т-клетка памяти.

1. Mackay LK, et al. *Nat Immunol* 2013;14:1294–1301; 2. Matos TR, et al. *J Clin Invest* 2017;127:4031–4041; 3. Cheuk S, et al. *Immunity* 2017;46:287–300; 4. Steinbach K, et al. *Front Immunol* 2018;9:2827; 5. Khalil S, et al. *Inflamm Res* 2020;69:245–254; 6. Cheuk S, et al. *J Immunol* 2014;192:3111–3120; 7. Angsana J, et al. Представлено на собрании Европейской академии дерматовенерологии (EADV), Мадрид, Испания, 9–13 октября 2019 г.; 8. Reich K. et al, *Lancet*. 2019;10201:831–839. Neurath MF. *Nat Immunol* 2019;20:970–979; 10. Steel KJA, et al. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:435–447.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников