

Ахмадиева А.А.,

студент

3 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Гибадатов Б.У.,

студент

3 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Гурьева П.А.,

студент

3 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Друшлякова А.А.,

студент

3 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

РОЛЬ $\gamma\delta$ Т–ЛИМФОЦИТОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Аннотация: $\gamma\delta$ Т–лимфоциты, играющие разнообразные роли в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета, также вовлечены в развитие ранних стадий атеросклероза, однако наше понимание конкретной роли этих клеток в развитии атеросклероза остается ограниченным. Цель данного обзора – пролить свет на функции $\gamma\delta$ Т–клеток при развитии

атеросклероза, что в будущем поможет выявить новую перспективную стратегию эффективного лечения этого заболевания.

Ключевые слова: $\gamma\delta$ T–клетки, атеросклероз, $\alpha\beta$ T–клетки, метаболизм, iPSC.

Abstract: $\gamma\delta$ T – lymphocytes, which play diverse roles in innate and adaptive immune responses, are also implicated in the development of early atherosclerosis, but our understanding of the specific role of these cells in the development of atherosclerosis remains limited. The aim of this review is to shed light on the functions of $\gamma\delta$ T – cells in the development of atherosclerosis, which will help to identify a promising new strategy for effective treatment of this disease in the future.

Keywords: $\gamma\delta$ T – cells, atherosclerosis, $\alpha\beta$ T – cells, metabolism, iPSCs.

Введение

Атеросклероз играет важную роль в развитии ишемической болезни сердца, являющейся одной из основных причин смерти во всем мире. В его основе лежит дисбаланс обмена липидов, приводящий к образованию макрофагов, содержащих холестерин (пенистых клеток), которые представлены в стенках артерий и в значительной степени способствуют формированию и разрушению атеросклеротических бляшек. Широкое множество иммунных клеток, включая макрофаги и T–клетки, инфильтрируют интиму бляшки, играя важную роль в прогрессировании атеросклероза. Во многих случаях наличие липидных аномалий приводит к апоптозу эндотелиальных клеток, вызывая высвобождение воспалительных цитокинов, которые привлекают циркулирующие иммунные клетки, такие как моноциты, к месту воспаления. Кроме того, T–клетки накапливаются в адвентиции, особенно в артериальных сегментах. Эти иммунные клетки, привлеченные в место воспаления пытаются поглотить погибшие клетки, но сталкиваются с высоким содержанием липидов. Следовательно, они поглощают эти липиды, что приводит к образованию пенистых клеток. Эти

пенистые клетки, в свою очередь, продолжают привлекать все больше иммунных клеток, еще больше способствуя формированию атеросклеротической бляшки.

T-клетки обладают собственными поверхностными маркерами, в частности, T – клеточным рецептором (TCR), который играет важнейшую роль в адаптивном иммунитете. Большинство T-клеток в организме человека называются $\alpha\beta$ T-клетками, которые далее их можно разделить на подмножества, такие как CD4 T-клетки и CD8 T-клетки. Было установлено, что эти два подмножества играют определенную роль в прогрессировании и регрессии атеросклероза. Последние данные свидетельствуют о том, что CD4 T-клетки могут распознавать пептиды, полученные из аполипопротеина В в моделях атеросклероза [1]. С другой стороны, T-клетки CD8 чаще встречаются в циркулирующей крови и в очагах атеросклеротического поражения. По сравнению с $\alpha\beta$ T-клетками, $\gamma\delta$ T клетки содержат уникальный TCR, состоящий из γ - и δ -цепей, что наделяет их разнообразными возможностями по вовлечению в реакции как врожденного, так и адаптивного иммунитета. $\gamma\delta$ T-клетки представляют собой подмножество T-лимфоцитов, которые составляют относительно небольшую фракцию клеток периферической крови (1–5 % циркулирующих лимфоцитов). Однако они составляют преобладающее подмножество T-клеток, содержащихся в тканях слизистых оболочек и коже, выполняя уникальную и важнейшую роль в иммунной защите, что отличает их от других лимфоцитов. Последние данные свидетельствуют о патогенной роли $\gamma\delta$ T-клеток на ранних стадиях атерогенеза у ApoE нокаутированных мышей. Эти клетки вырабатывают IL-17 вместо INF- γ , что приводит к повышению уровня циркулирующих нейтрофилов [2]. Однако наше понимание специфических функций $\gamma\delta$ T-клеток, в частности их роли в реакциях наследственного и адаптивного иммунитета при атеросклеротических состояниях, значительно ограничены. В

этом обзоре мы стремились раскрыть роль $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов и изучить потенциальные пути лечения, затрагивающие участие $\gamma\delta$ Т-клеток.

Т-лимфоциты при атеросклерозе

Макрофаги в контексте формирования атеросклероза были в центре внимания исследователей иммунных клеток в течение последних десятилетий. Эти клетки играют важную роль в очистке организма от клеток, подвергшихся апоптозу, путем эффероцитоза и переваривания в нормальной липидной среде. Однако, нарушенный липидный метаболизм клеток врожденного иммунитета (например, макрофаги) может привести к образованию пенистых клеток в стенках артерий, что является ключевым фактором, способствующим развитию атеросклеротических бляшек. Когда клетки врожденного иммунитета не могут эффективно удалить накопленные липиды в очаге поражения, пенистые клетки привлекают дополнительные клетки адаптивного иммунитета. На поздних стадиях атеросклероза наплыв таких клеток, в частности Т-лимфоцитов ($\alpha\beta$ Т и $\gamma\delta$ Т-лимфоциты), играет важную роль в воспалительной реакции в области бляшки.

$\alpha\beta$ Т-клетки являются преобладающим типом лимфоцитов в периферической крови как мыши, так и человека. Их можно разделить на два основных подмножества, основанных на маркерах их клеточной поверхности: CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки. В условиях атеросклероза, эти подмножества $\alpha\beta$ Т-клеток играют важнейшую роль в иммунном ответе, внося различный вклад в обнаружение липидных аномалий в организме и защиту от них. Т-клетки CD4⁺, которые представляют собой основную популяцию $\alpha\beta$ Т-клеток, также были обнаружены в атеросклеротических бляшках. Клетки Th1 и Th17, являющиеся субпопуляциями CD4⁺ Т-клеток, были признаны проатерогенными, в то время как Th2 функционируют как антиатерогенные. В исследованиях на мышах, Th1-клетки в бляшках демонстрируют высокий уровень С-С-хемокинового рецептора 5 (CCR5) и активно продуцируют

провоспалительные цитокины, включая IFN – γ , IL–2, TNF и транскрипционный фактор T–bet. Эти факторы потенциально могут стимулировать продукцию провоспалительных макрофагов, тем самым усиливая воспалительный ответ. По сравнению с клетками Th1, клетки Th2 обычно считаются противовоспалительными в атеросклеротических условиях. Клинические исследования показали, что люди с более высоким числом Th2–клеток из числа мононуклеаров периферической крови (PBMC) имеют меньший риск развития субклинического атеросклероза, о чем свидетельствует меньшая толщина интимы общей сонной артерии, по сравнению с теми, кто имеет меньшее количество Th2–клеток [3]. Кроме того, цитокины, секретируемые Th2–клетками, такие как IL–5 и IL–13, продемонстрировали атеропротективную роль в исследованиях как на людях, так и на мышах [4]. Th17 – еще одна субпопуляция CD4+ T–клеток, являющаяся основным источником секреции IL–17 и проявляющая выраженную пластичность при различных воспалительных состояниях. Большинство исследований показали, что IL–17A является проатерогенным цитокином в исследованиях на ApoE –/– мышах [5]. Однако некоторые результаты указывают на то, что ИЛ–17 может оказывать противоположное действие или не оказывать существенного влияния на развитие атеросклероза вовсе [6]. Таким образом, роль и функции Th17–клеток при атеросклерозе нуждаются в дальнейшем изучении.

Кроме того, существуют расхождения в результатах исследований относительно роли клеток Treg в развитии атеросклероза. Известно, что Treg–клетки выделяют IL–10 и TGF– β , которые имеют протективную функцию при развитии атеросклероза. Они могут снижать скорость развития атеросклероза за счет модуляции метаболизма липопротеинов. С другой стороны, отмечается, что при потере экспрессии FoxP3 Treg–клетками, они могут трансформироваться в T–фолликулярные хелперы (Tfh), что может усиливать прогрессирование атеросклероза. Кроме того, другое подмножество CD4+ T–

клеток – естественные киллеры (NK–клетки), как было установлено, играют проатерогенную роль у мышей [7]. Роль других субпопуляций T–клеток, таких как Th9 и Th22, при атеросклеротических состояниях остается неясной.

CD8+ T–клетки являются активными участниками противовирусных и противоопухолевых реакций. Примечательно, что в контексте атеросклероза как у пациентов, так у мышей было продемонстрировано накопление CD8+ T–клеток. Известно, что CD8+ T–клетки выделяют IFN– γ , который может вызывать воспаление и привлекать моноциты, тем самым ускоряя развитие атеросклероза. Это, в свою очередь, приводит к увеличению числа CD8+ T–клеток как в крови, так и в атеросклеротических бляшках. Кроме того, одноклеточное секвенирование РНК, при развитии атеросклеротических бляшек у человека, выявило два различных кластера $\gamma\delta$ T–клеток, экспрессирующих TRGC1, TRGC2 и TRDC. Интересно, что этот характер экспрессии имеет сходство с характером экспрессии CD8 T–клеток, что позволяет предположить возможное усугубление атеросклероза этими кластерами $\gamma\delta$ T–клеток.

Роль $\gamma\delta$ T–лимфоцитов в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета

$\gamma\delta$ T–клетки – подмножество T–лимфоцитов, характеризующееся наличием рецептора $\gamma\delta$ T–клеток (TCR) на их клеточной поверхности. Несмотря на то что лишь небольшая популяция этих клеток обнаруживается в периферической крови (1%–10% от CD3+ T–клеток), этот тип клеток составляет основное подмножество T–клеток в слизистых оболочках и коже. Эти клетки играют особую роль в иммунной защите по сравнению с другими лимфоцитами. $\gamma\delta$ T–клетками особенно богаты эпителиальные ткани половых путей, эпидермиса кожи и желудочно–кишечного тракта, чем обеспечивается реакция на потенциальную опасность или клеточные сигналы стресса. $\gamma\delta$ T–лимфоциты делятся на несколько групп. У человека и высших приматов $\gamma\delta$ T–

клетки классифицируются на основе строения их рецепторов TCR- δ и обозначаются как V δ 1+, V δ 2+, V δ 3 и т.д. У мышей классификация основана на строении TCR- γ (V γ 1, V γ 4, V γ 5, V γ 6 и V γ 7).

Как и другие T-лимфоциты, $\gamma\delta$ T-клетки также выполняют множество функций. Они участвуют в иммунном ответе, например, в выработке цитокинов, презентации антигенов, регуляции активности киллерных клеток, и регуляции деятельности иммунных клеток [8]. В отличие от $\alpha\beta$ T-клеток, $\gamma\delta$ T-клетки не ограничены влиянием АПК, которые способны распознавать сигналы опасности и затем активировать клетки-мишени. $\gamma\delta$ T-клетки мыши сами могут распознавать антигены МНС IB, такие как T10 и T22. В исследовании, проведенном на человеке, было продемонстрировано, что T-клетки, такие как АПК, также могут непосредственно активировать CD8+ $\gamma\delta$ T-клетки [9]; таким образом, $\gamma\delta$ T-клетки могут запускать иммунный ответ без помощи АПК и привлекать другие иммунные клетки к очагам воспаления. Когда возникает инфекция, $\gamma\delta$ T-клетки выделяют цитокины (IFN- γ , IL-17 и другие), тем самым способствуя привлечению нейтрофилов для участия в ранней стадии воспалительной реакции. Кроме отличия в характере выделяемых цитокинов, $\gamma\delta$ T-клетки участвуют в хоминге и выработке антител, например, мигрируют в лимфатические узлы для помощи B-клеткам, способствуя выработке антител B-клетками фолликулов. Кроме того, различные подмножества $\gamma\delta$ T-клеток продемонстрировали противовоспалительную и иммуномодулирующую активность [8].

Подобно $\alpha\beta$ T-клеткам, $\gamma\delta$ T-клетки могут подвергаться дифференцировке в $\gamma\delta$ 1, $\gamma\delta$ 2, $\gamma\delta$ 17 клетки и другие [8]. Более того, в отличие от других IL-17-продуцирующих клеток, которые требуют активации, $\gamma\delta$ T-клетки могут напрямую секретировать IL-17 при определенных условиях воспаления [10]. Интересно, что ответ IL-17-продуцирующих клеток важен для защиты организма от микроорганизмов, в особенности, от бактерий, обитающих вне клеток. IL-17, продуцируемый $\gamma\delta$ T-клетками, может

запускать круг положительной обратной связи, что еще больше привлекает Th17 и Th1, дендритные клетки и нейтрофилы, усиливая воспалительную реакцию 60. $\gamma\delta$ T–клетки становятся основным пулом клеток, продуцирующих ИЛ–17, быстро вступая в контакт с антигенами в тканях слизистой оболочки в целях укрепления защиты организма от инфекций. Данные результаты исследований позволяют предположить, что $\gamma\delta$ T–клетки обладают большим потенциалом в распознавании антигенов и уничтожении патогенов, играя особую роль в иммунной защите.

Интересно, что $\gamma\delta$ T–клетки могут напрямую распознавать липотейхоевую кислоту (LTA) с помощью рецептора CD36. Таким образом, длинноцепочечные жирные кислоты также могут активировать $\gamma\delta$ T–клетки через лиганды рецептора CD36. Это показало, что $\gamma\delta$ T–клетки могут защищать организм от вторжения патогенов и обеспечивать защиту на ранней стадии инфекции. Также известно, что некоторые бактерии могут способствовать прогрессированию атеросклероза, однако роль $\gamma\delta$ T–клеток в этом процессе остается неизвестной, что открывает новое направление для изучения атеросклероза.

$\gamma\delta$ T–клетки выполняют различные функции в физиологических и патологических процессах во время инфекции. Эти клетки высвобождают цитотоксические эффекторные молекулы, такие как перфорин и гранзим, для уничтожения инфицированных клеток и прямой или косвенной активации иммунных клеток и эпителиальных клеток для участия в уничтожении патогена. $\gamma\delta$ T–клетки также выделяют бактериостатические или литические молекулы для непосредственного уничтожения патогенов в реакциях мукозального иммунитета. Кроме того, ряд патогенов может побуждать $\gamma\delta$ T–клетки к выработке различных цитокинов. Например, TNF– α и IFN– γ секретируются при вирусной или внутриклеточной бактериальной инфекции; ИЛ–17 – при внеклеточной бактериальной или грибковой инфекции; ИЛ–4, ИЛ–5 и ИЛ–13 – основные цитокины, вырабатываемые при внеклеточном наличии

паразитов [8]. Кроме того, $\gamma\delta$ Т-клетки могут продуцировать иммуносупрессивные цитокины, такие как TGF- β или IL-10, для регуляции реакций врожденного и адаптивного иммунитета и способствуют восстановлению тканей и регенерации эпителиальных клеток.

$\gamma\delta$ Т лимфоциты при атеросклерозе

$\alpha\beta$ Т-клетки в основном участвуют в адаптивном иммунном ответе, распознавая пептиды через МНС антигенпрезентирующей клетки. С другой стороны, процесс распознавания $\gamma\delta$ Т-клетками не зависит от МНС и включает в себя определение таких непептидных антигенов, как фосфолипиды и органические молекулы. Кроме того, $\gamma\delta$ Т-клетки демонстрируют способность обрабатывать информацию об окружающей среде быстрее, чем $\alpha\beta$ Т-клетки. Эти результаты позволяют предположить, что в условиях атеросклероза $\gamma\delta$ Т-клетки могут демонстрировать повышенную эффективность в переработке липидов, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

В условиях высокого содержания липидов $\gamma\delta$ Т-клетки способствуют развитию воспаления и инсулинорезистентности. Это достигается за счет повышения выработки цитокинов (таких как IL-6, TNF- α и др.) и рекрутирования воспалительных макрофагов в мышинной модели ожирения [11]. У ДКО мышей по апоЕ/ $\gamma\delta$ Т-клеткам наблюдалось значительное снижение количества циркулирующих нейтрофилов, когда эти ДКО-мыши находились на западной диете. При этом экспансия воспалительных моноцитов и селезеночных Th1 или Th17 лимфоцитов не изменялась [2]. Нейтрофилы более многочисленны в ранних атеросклеротических поражениях по сравнению с более развитыми бляшками. Кроме того, нейтрофилы являются основным источником IL-23, они могут взаимодействовать с IL-23R+ $\gamma\delta$ Т-клетками, совместно способствуя

возникновению воспаления в стенке сосуда. Эти данные свидетельствуют о значительной связи между $\gamma\delta$ T-клетками и нейтрофилами при атеросклерозе, что указывает на потенциальную терапевтическую мишень для лечения.

Клетки врожденного иммунитета играют важнейшую роль на ранних стадиях реагирования на высокое содержание липидов. При избытке липидов клетки врожденного иммунитета и эндотелиальные клетки, выступающие в качестве начальной линии защиты, немедленно высвобождают провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6 и TNF- α в месте воспаления. За этим действием следует привлечение дополнительных лимфоцитов, таких как Th1-клетки, которые ускоряют прогрессирование атеросклероза. И наоборот, на стадиях регрессии атеросклероза клетки врожденного иммунитета могут экспрессировать ACE (ангиотензин-превращающий фермент), IL-4, IL-10 и TGF- β для привлечения репаративных лимфоцитов, таких как Th2-клетки. Следовательно, они могут стать перспективной мишенью для лечения атеросклероза.

Репаративные макрофаги играют ключевую роль в регрессии атеросклероза. Однако их численность часто нарушается из-за повышенного содержания IL-17 в атеросклеротической среде. IL-17 был идентифицирован как ключевой фактор в подавлении поляризации макрофагов M2 и одновременной стимуляции пролиферации макрофагов M1. Исследования, проведенные на мышинных моделях хронической травмы, подчеркнули потенциал IL-17-нейтрализующих антител в увеличении популяции M2-макрофагов [12]. Более того, $\gamma\delta$ 17-клетки становятся значительным источником пула IL-17, особенно во время прогрессирования атеросклероза, по сравнению с другими подмножествами $\gamma\delta$ T-клеток. Такое преобладание $\gamma\delta$ 17 клеток на начальных стадиях атеросклероза связано с препятствованием рекрутированию и активации репаративных макрофагов. Более того, в контексте метаболических нарушений, таких как ожирение, было отмечено, что $\gamma\delta$ 17-клетки усиливают воспаление и инсулинорезистентность за счет

повышенной продукции цитокинов, включая IL-6 и TNF- α , и рекрутирования провоспалительных макрофагов M1 [13]. Также исследования на мышинных моделях псориаза выявили потенциальную связь между моноцитами/макрофагами с высоким содержанием Ly6C и накоплением клеток $\gamma\delta$ 17, опосредованную секрецией IL-23 и IL-1 β [14]. Эти данные в совокупности позволяют предположить наличие механической связи между вырабатываемым $\gamma\delta$ 17 IL-17 и затуханием поляризации макрофагов M2, что способствует прогрессированию атеросклероза.

С другой стороны, заслуживает внимания роль $\gamma\delta$ T-клеток в презентации антигенов. Эти клетки обладают более широким репертуаром распознавания антигенов по сравнению с обычными $\alpha\beta$ T-клетками, что позволяет им реагировать на различные непептидные антигены. Однако при таких состояниях, как сепсис, антигенпрезентирующие функции $\gamma\delta$ T-клеток могут быть нарушены, что приводит к снижению активации CD4⁺ T-клеток. Тем не менее, у здоровых людей $\gamma\delta$ T-клетки обычно сохраняют свою антиген представляющую функциональность [15]. Недавние исследования показали, что инфузия аллогенных V δ 2 T-клеток может увеличить долю как CD4⁺, так и CD8⁺ T-клеток в периферической крови большинства пациентов [15]. Кроме того, молекулы CD1, семейство белков клеточной поверхности, ответственных за передачу липидных антигенов T-клеткам, были вовлечены в процесс презентации антигенов. Примечательно, что белки CD1, включая CD1a, -b, -c и -d, высоко экспрессируются в атеросклеротических бляшках. Липидные антигены, презентруемые CD1, включают в себя широкий спектр липидов, начиная от чужеродных липидов, характерных для конкретных микроорганизмов, и заканчивая обычными липидами млекопитающих. Это позволяет предположить, что $\gamma\delta$ T-клетки могут играть определенную роль в распознавании и презентации чужеродных липидов $\alpha\beta$ T-клеткам в процессе формирования атеросклероза. Эти данные подчеркивают потенциал $\gamma\delta$ T-

клеток как APC, способных стимулировать пролиферацию $\alpha\beta$ T-клеток, намекая на терапевтический путь для смягчения атеросклероза.

В контексте атеросклероза цитокины подразделяются на про- и антиатерогенные. Проатерогенные цитокины, такие как IL-17, IL-1 β и IL-6, оказывают значительное влияние на формирование бляшек, в то время как антиатерогенные цитокины, такие как IL-10, TGF- β , IL-5 и IL-13, ассоциированы с уменьшением образования бляшек. Было отмечено, что на стадии прогрессирования заболевания в среде с высоким содержанием липидов значительно увеличивается количество $\gamma\delta$ T-клеток, которые выделяют провоспалительные цитокины, такие как IL-6, IL-1 β и IL-17, что потенциально усиливает уязвимость бляшек. Данные одноклеточного секвенирования РНК, полученные в ходе исследований на людях и мышах, выявили повышенное количество $\gamma\delta$ T-клеток в адвентициальных третичных лимфоидных органах артерий (АТЛО), демонстрирующих повышенный уровень экспрессии определенных генов, включая *Cxcr6*, *Lgals1*, *Reep5* и *S100a6*. Следовательно, в контексте атеросклероза $\gamma\delta$ T-клетки могут способствовать воспалению, выделяя провоспалительные цитокины и хемокины, тем самым ускоряя прогрессирование заболевания.

Напротив, во время регрессии атеросклероза $\gamma\delta$ T-клетки, являясь частью врожденной иммунной системы, могут распознавать липиды, выделяя цитокины, которые привлекают регуляторные клетки в очаг воспаления, тем самым уменьшая расширение бляшки. В экспериментах с обработкой высоким содержанием холестерина $\gamma\delta$ T-клетки демонстрировали более высокие уровни активации маркеров переваривания липидов (ABCA1 и ACAT1/2) по сравнению с $\alpha\beta$ T-клетками [16]. Примечательно, что IL-10 и TGF- β были определены как основные цитокины, связанные с регрессией атеросклероза. Более того, исследования ожирения показали, что уровни таких цитокинов, как IL-13 и IL-5, значительно ниже у $\gamma\delta$ T-дефицитных мышей с ожирением по сравнению с мышами WT [17]. Эти данные свидетельствуют о

потенциальной репаративной роли $\gamma\delta$ Т-клеток в процессе регрессии атеросклероза, что еще больше подчеркивает их важность для смягчения прогрессирования заболевания и укрепления здоровья сосудов.

Недавно было показано, что $\gamma\delta$ Т-клетки, особенно V δ 2-клетки, активируются, независимо от МНС, небольшими липидными молекулами, фосфоантигенами (pAgs), которые образуются в результате мевалонатного пути. Кроме того, специфические лиганды, связанные с липидами, включая аполипопротеин А1 (Apo-A1) и АТФ-синтазу/F1-АТРаза (распознается как высокоаффинный рецептор Apo A-I), были идентифицированы как лиганды для V γ 9V δ 2 TCR на опухолевых клетках, что указывает на потенциальную роль $\gamma\delta$ Т-клеток в распознавании липидных молекул. Вышеприведенные данные позволяют предположить, что $\gamma\delta$ Т-клетки могут распознавать ApoA, который может положительно коррелировать с ЛПВП и оказывать благоприятное воздействие на отток холестерина, способствуя тем самым регрессии атеросклероза. Изучение связи между $\gamma\delta$ Т-клетками и аполипопротеинами во время регрессии атеросклероза может дать новые идеи для разработки стратегий лечения.

Иммунометаболизм может перепрограммировать клетки в соответствии с их энергетической средой. Было замечено, что $\alpha\beta$ Т-клетки используют различные метаболические пути и метаболиты, которые могут модулировать пролиферацию, выживание, дифференцировку и функцию Т-клеток [18]. В отличие от $\alpha\beta$ Т-клеток, наши знания о метаболизме $\gamma\delta$ Т-клеток остаются ограниченными. В опухолевой среде подмножества $\gamma\delta$ Т-клеток, продуцирующих IFN- γ или IL-17, предъявляют совершенно разные метаболические требования [18]. Лопес и другие обнаружили, что $\gamma\delta$ IFN Т-клетки демонстрируют высокую степень гликолиза, подобно CD8+ Т-клеткам. Напротив, $\gamma\delta$ 17 Т-клетки полагаются на окислительное фосфорилирование (OXPHOS) и демонстрируют увеличенную массу

митохондрий. Исследование также выявило два основных транскрипционных фактора, NRF1 и Мус, которые регулируют OXPHOS и гликолиз [18].

Несмотря на первоначальную идентификацию $\gamma\delta$ Т-клеток в атеросклеротических поражениях человека, их точная роль в прогрессировании и регрессии атеросклероза остается неясной [2]. С момента первой идентификации $\gamma\delta$ Т-клеток в атеросклеротических поражениях человека было проведено лишь несколько исследований на мышах, изучающих их участие в развитии атеросклероза [2]. Примечательно, что на ранних стадиях атерогенеза в проксимальном отделе аорты мышей с дефицитом АпоЕ наблюдалось заметное увеличение количества $\gamma\delta$ Т-клеток по сравнению с аналогами дикого типа. Это увеличение было особенно выражено в корне и дуге аорты, где $\gamma\delta$ Т-клетки составляли преобладающую популяцию Т-клеток, что совпадало с наиболее быстрым прогрессированием поражения. Эти $\gamma\delta$ Т-клетки аорты были идентифицированы как продуценты IL-17, но не IFN- γ [2]. Интересно, что $\gamma\delta$ Т-клетки оказались основным источником IL-17 в мышечных моделях, что потенциально может регулировать выработку IL-17 при атеросклерозе. Выведенные из костного мозга CD27-позитивные $\gamma\delta$ Т-клетки способствуют развитию атеросклероза и влияют на стабильность бляшек. Это происходит благодаря их непосредственному участию в воспалении и гибели клеток, чему способствует высвобождение IFN- γ и перфорины, что в конечном итоге приводит к расширению уязвимых бляшек. Кроме того, IL-23R+ $\gamma\delta$ Т-клетки в основном концентрируются в корне аорты, демонстрируя значительную экспрессию IL-17 и GM-CSF. Это предполагает потенциальный вклад в развитие ранних атеросклеротических поражений и инициацию некроза бляшек путем активации макрофагов через секрецию IL-17A и GM-CSF. Эти наблюдения убедительно свидетельствуют о провоспалительной роли активированных $\gamma\delta$ Т-клеток в развитии атеросклероза. Однако точная роль этих субпопуляций $\gamma\delta$ Т-клеток при атеросклерозе остается неясной, в основном из-за ограниченных

исследовательских ресурсов и отложенного анализа $\gamma\delta$ T-клеток в этом контексте.

Терапия, основанная на применении $\gamma\delta$ T-клеток

$\gamma\delta$ T-клетки обладают уникальной способностью независимой презентации антигена, что позволяет им напрямую проникать в опухолевую среду. Высокий уровень $\gamma\delta$ T-клеток у онкологических больных коррелирует с улучшением клинических исходов при различных злокачественных опухолях. Как уже упоминалось выше, клетки V δ 2 являются доминирующим и наиболее изученным подмножеством в периферической крови человека. Клиническое применение V δ 2-клеток в лечении рака позволило повысить общую выживаемость по сравнению с контрольными группами [19]. $\gamma\delta$ T-клетки демонстрируют быстрое и эффективное уничтожение клеток-мишеней благодаря секреции провоспалительных цитокинов (таких как IL-12) и цитотоксических молекул (гранзимов и перфорины), а также экспрессии NK-клеток, что открывает перспективы для борьбы со злокачественными клетками [19].

На основе их противоопухолевых способностей было разработано множество иммунотерапий для лечения рака. Для V δ 2 T-клеток используются гуманизированные анти-VTN3A антитела для усиления их способности нацеливаться на опухоль или биспецифические антитела к опухолевым $\gamma\delta$ TCR (например, CD40, CD1D) для повышения их цитотоксической эффективности. Кроме того, наблюдается всплеск использования модифицированных $\gamma\delta$ T-клеток, таких как CAR- $\gamma\delta$ T-клетки, которые демонстрируют повышенный цитотоксический потенциал по сравнению с немодифицированными аналогами в опухолевом микроокружении. Интересно, что CAR-T V δ 2-клетки сохраняют антигенпрезентирующий потенциал *in vitro* [19]. В последнее время все больше внимания уделяется T-клеткам V δ 1, поскольку они демонстрируют длительную персистенцию *in vivo* [19]. Исследования

показали, что CAR V δ 1 T-клетки обладают опухолеподавляющими способностями, что подтверждается на ксенотрансплантационных моделях гепатоцеллюлярной карциномы и В-клеточной лимфомы [20]. Более того, исследователи используют ретровирус для имплантации TCR $\gamma\delta$ в $\alpha\beta$ T-клетки, создавая "T-клетки, сконструированные с определенными $\gamma\delta$ TCR" (TEGs), которые продемонстрировали способность подавлять опухоли в различных моделях [21]. Хотя наши представления о репаративных функциях $\gamma\delta$ T-клеток при воспалительных заболеваниях в настоящее время ограничены, мы все же можем использовать противоопухолевые методы для поиска новых подходов.

Несмотря на их многообещающий потенциал, использование $\gamma\delta$ T-клеток в T-клеточной терапии сталкивается с проблемами. Длительная экспансия $\gamma\delta$ T-клеток *ex vivo* может привести к потере противоопухолевой эффективности из-за истощения $\gamma\delta$ T-клеток, вызванного длительной стимуляцией, включая воздействие таких веществ, как ZOL и провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-15). Это явление, известное как истощение T-клеток, представляет собой значительное препятствие для использования всего терапевтического потенциала $\gamma\delta$ T-клеток для лечения рака. Для решения этой проблемы перспективна технология индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSCs), которые обладают способностью к неограниченной пролиферации и разнонаправленной дифференцировке. Человеческие iPSC были успешно использованы для получения $\gamma\delta$ T-клеток. Эти iPSC-произведенные $\gamma\delta$ T-клетки продемонстрировали потенциальную возможность применения при различных видах рака с использованием МНС-неограниченного способа (138). В этих клетках была снижена экспрессия CD2, CD5 и антиген-презентирующих генов. Удивительно, но экспрессия маркеров CD7, Kit и естественных клеток-киллеров была выше. Кроме того, клетки i $\gamma\delta$ T экспрессировали высокие уровни гранзима В и перфорина (138). Было доказано, что клетки $\alpha\beta$ Treg играют репаративную роль в развитии атеросклероза. Treg также могут повышать экспрессию транспортера жирных

кислот CD36 и PPAR- γ , потенциально активируя окисление жиров для замедления прогрессирования атеросклероза. Подобно подмножеству клеток $\alpha\beta$ Tregs, усиление клеток $\gamma\delta$ reg может служить потенциальной мишенью для лечения атеросклероза. Кроме того, свежeweделенные человеческие $\gamma\delta$ T-клетки обычно демонстрируют низкую экспрессию Foxp3 и CD25. Однако после обработки античеловеческим TCR $\gamma\delta$ большинство расширенных $\gamma\delta$ T-клеток коэкспрессируют Foxp3 и CD25 уже на 5-й день [22]. Кроме того, исследования показали, что iTregs могут снижать экспрессию ICAM-1 в поджелудочной железе при диабете, тем самым подавляя выработку провоспалительного цитокина IFN- γ в поджелудочной железе [23]. Таким образом, для будущих исследований, направленных на получение iPSC-индуцированных $\gamma\delta$ reg клеток, можно потенциально обрабатывать клетки специфическими молекулярными добавками, такими как античеловеческий TCR $\gamma\delta$ и другие противовоспалительные цитокины, чтобы вызвать дифференцировку в $\gamma\delta$ reg клетки для лечения атеросклероза.

Заключение

$\gamma\delta$ T-клетки обеспечивают комплексный иммунный ответ в контексте атеросклероза, с потенциальными последствиями для повышения или снижения угрозы, создаваемой атеросклерозом, в зависимости от конкретных субпопуляций и их взаимодействия в среде с высоким содержанием липидов. $\gamma\delta$ T-клетки служат связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунным ответом, потенциально играя ключевую роль в прогрессировании и регрессии атеросклероза, в зависимости от их энергетических потребностей. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить точную роль и значение различных подмножеств $\gamma\delta$ T-клеток в развитии атеросклероза. Такие исследования могут открыть уникальные терапевтические стратегии, включая индукцию репаративных $\gamma\delta$ T-клеток с помощью технологии iPSC.

Использованные источники:

1. Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, Tse K, Miller J, Vassallo M, et al. Regulatory Cd4(+) t cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein b. *Circulation* (2018) 138(11):1130–43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031420
2. Vu DM, Tai A, Tatro JB, Karas RH, Huber BT, Beasley D. Gammadeltat cells are prevalent in the proximal aorta and drive nascent atherosclerotic lesion progression and neutrophilia in hypercholesterolemic mice. *PloS One* (2014) 9(10):e109416. doi: 10.1371/journal.pone.0109416
3. Tracy RP, Doyle MF, Olson NC, Huber SA, Jenny NS, Sallam R, et al. T-helper type 1 bias in healthy people is associated with cytomegalovirus serology and atherosclerosis: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* (2013) 2 (3):e000117. doi: 10.1161/JAHA.113.000117
4. Silveira A, McLeod O, Strawbridge RJ, Gertow K, Sennblad B, Baldassarre D, et al. Plasma il-5 concentration and subclinical carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* (2015) 239(1):125–30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.046
5. Usui F, Kimura H, Ohshiro T, Tatsumi K, Kawashima A, Nishiyama A, et al. Interleukin-17 deficiency reduced vascular inflammation and development of atherosclerosis in western diet-induced apoe-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* (2012) 420(1):72–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.02.117
6. Madhur MS, Funt SA, Li L, Vinh A, Chen W, Lob HE, et al. Role of interleukin17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2011) 31(7):1565–72. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.227629
7. Li Y, To K, Kanellakis P, Hosseini H, Deswaerte V, Tipping P, et al. Cd4+ natural killer t cells potently augment aortic root atherosclerosis by perforin- and granzyme

bdependent cytotoxicity. *Circ Res* (2015) 116(2):245–54. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304734

8. Bonneville M, O'Brien RL, Born WK. Gd t cell effector functions: A blend of innate programming and acquired plasticity. *Nat Rev Immunol* (2010) 10(7):467–78. doi: 10.1038/nri2781

9. Brandes M, Willimann K, Bioley G, Levy N, Eberl M, Luo M, et al. Crosspresenting human Gd t cells induce robust Cd8+ ab t cell responses. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2009) 106(7):2307–12. doi: 10.1073/pnas.0810059106

10. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis Via il-23 and il-17. *Immunity* (2005) 22 (3):285–94. doi: 10.1016/j.immuni.2005.01.011

12. Li Y, Wang Y, Zhou L, Liu M, Liang G, Yan R, et al. Vgamma4 t cells inhibit the pro-healing functions of dendritic epidermal t cells to delay skin wound closure through il-17a. *Front Immunol* (2018) 9:240. doi: 10.3389/fimmu.2018.00240

13. Mehta P, Nuotio-Antar AM, Smith CW. Gammadelta t cells promote inflammation and insulin resistance during high fat diet-induced obesity in mice. *J Leukoc Biol* (2015) 97(1):121–34. doi: 10.1189/jlb.3A0414-211RR

14. Pinget GV, Tan J, Niewold P, Mazur E, Angelatos AS, King NJC, et al. Immune modulation of monocytes dampens the il-17(+) gammadelta t cell response and associated psoriasis pathology in mice. *J Invest Dermatol* (2020) 140(12):2398–407 e1. doi: 10.1016/j.jid.2020.03.973

15. Deseke M, Prinz I. Ligand recognition by the gammadelta tcr and discrimination between homeostasis and stress conditions. *Cell Mol Immunol* (2020) 17(9):914–24. doi: 10.1038/s41423-020-0503-y

16. Cheng HY, Wu R, Gebre AK, Hanna RN, Smith DJ, Parks JS, et al. Increased cholesterol content in gammadelta (Gammadelta) t lymphocytes differentially

regulates their activation. *PloS One* (2013) 8(5):e63746. doi: 10.1371/journal.pone.0063746

17. Mathews JA, Krishnamoorthy N, Kasahara DI, Cho Y, Wurmbrand AP, Ribeiro L, et al. Il-33 drives augmented responses to ozone in obese mice. *Environ Health Perspect* (2017) 125(2):246–53. doi: 10.1289/EHP272

18. Lopes N, Silva-Santos B. Functional and metabolic dichotomy of murine gammadelta t cell subsets in cancer immunity. *Eur J Immunol* (2021) 51(1):17–26. doi: 10.1002/eji.201948402

19. Mensurado S, Blanco-Dominguez R, Silva-Santos B. The emerging roles of gammadelta t cells in cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* (2023) 20(3):178–91. doi: 10.1038/s41571-022-00722-1

20. Nishimoto KP, Barca T, Azameera A, Makkouk A, Romero JM, Bai L, et al. Allogeneic Cd20-targeted gammadelta t cells exhibit innate and adaptive antitumor activities in preclinical b-cell lymphoma models. *Clin Transl Immunol* (2022) 11(2): e1373. doi: 10.1002/cti2.1373

21. Straetemans T, Kierkels GJJ, Doorn R, Jansen K, Heijhuurs S, Dos Santos JM, et al. Gmp-grade manufacturing of t cells engineered to express a defined gammadeltatcr. *Front Immunol* (2018) 9:1062. doi: 10.3389/fimmu.2018.01062

22. Kang N, Tang L, Li X, Wu D, Li W, Chen X, et al. Identification and characterization of Foxp3(+) gammadelta t cells in mouse and human. *Immunol Lett* (2009) 125(2):105–13. doi: 10.1016/j.imlet.2009.06.005

23. Haque M, Lei F, Xiong X, Das JK, Ren X, Fang D, et al. Stem cell-derived tissueassociated regulatory t cells suppress the activity of pathogenic cells in autoimmune diabetes. *JCI Insight* (2019) 4(7). doi: 10.1172/jci.insight.126471