

Д. О. Черноокій

ИММУНОСУПРЕССИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В СОВРЕМЕННОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Д. А. Черношей

*Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

D. O. Chernooky

IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECT OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN CURRENT TRANSPLANTOLOGY

Tutors: PhD, associate professor D. A. Chernoshey

*Department of Microbiology, Virology, immunology,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В данной статье были рассмотрены проблемы отторжения в трансплантологии и возможные пути их решения при помощи использования МСК.

Ключевые слова: МСК, трансплантология, иммуносупрессия, отторжение.

Resume. This article discusses the problems of rejection in Transplantology and possible ways to solve them using MSC.

Keywords: mesenchymal stem cells, transplantation, immunosuppression, rejection.

Актуальность. Одним из наиболее острых вопросов в современной трансплантологии остаётся вопрос отторжения пересаженных органов и тканей. Даже при блестяще проведённой операции у реципиентов существует риск отторжения, т.к. иммунная система реципиента распознает трансплантат и пытается уничтожить его. Одним из возможных решений данной проблемы может стать использование иммуносупрессивного действия мезенхимальных стволовых клеток. Мезенхимальные стволовые (стромальные) клетки (МСК) обладают способностью подавлять пролиферацию и активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, оказывая толерогенное и противовоспалительное действие.

Цель: изучение возможностей использования иммуносупрессивного действия мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в трансплантологии.

Задачи:

1. Изучить механизмы иммуносупрессорной активности МСК человека: межклеточные контактные взаимодействия, синтез и секрецию иммуносупрессорных биоактивных веществ и цитокинов, индукцию анергии и апоптоза иммунокомпетентных клеток.

2. Обобщить опыт применения МСК для предотвращения развития реакций отторжения трансплантата в эксперименте.

Материал и методы. Материалом исследования являются МСК и их иммуносупрессивное действие. В ходе исследования были использованы следующие методы: анализ литературы по теме исследования, обобщение изученного материала.

Результаты и их обсуждение. МСК несут на своей поверхности Toll-подобные рецепторы 3 и 4 типа (TLR3 и TLR4). Эти рецепторы отвечают за узнавание молекул, образующихся в тканях при повреждении клеток (PAMP и DAMP). Активация этих рецепторов ведет к миграции МСК в очаг повреждения и секреции

ими провоспалительных цитокинов, таких как IL1, IL6, IL8, TNF α и INF γ , и хемокинов, например, CCL2, CXCL9, CXCL10 и CXCL11. За счет этого МСК способны регулировать первые стадии воспалительной реакции: поддерживая необходимый уровень провоспалительных цитокинов, они создают провоспалительное микроокружение и привлекают в очаг воспаления как иммунные клетки, так и последующих участников процесса.

Под действием высоких концентраций этих факторов МСК начинают вырабатывать противовоспалительные молекулы, подавляющие развитие воспалительной реакции. В работе Waterman с соавторами была показана принципиальная возможность поляризации МСК в сторону провоспалительного фенотипа при стимуляции TLR4, при этом в МСК повышалась секреция провоспалительных факторов, а при сокультивировании с Т-лимфоцитами МСК вызывали их активацию. Однако стимуляция TLR3 у МСК приводила к развитию противоположного – противовоспалительного фенотипа (MSC2). Такие клетки секретировали противовоспалительные интерлейкины (IL-4) и подавляли активацию Т-лимфоцитов. Иммуносупрессивное действие МСК было показано на многих моделях как *in vitro*, так и *in vivo*. На животных моделях была обнаружена способность экзогенных МСК подавлять реакцию отторжения трансплантата (GVHD), в связи с чем уже проводятся клинические испытания (Fang, et al. 2007).

МСК способны напрямую подавлять пролиферацию периферических Т-лимфоцитов, стимулированных аллоантигенами, митогенами или антителами к Т-клеточному рецептору. Причем этот эффект является дозозависимым, усиливается при увеличении доли МСК в системе сокультивирования с активированными лимфоцитами. Опосредовано на созревание Т-лимфоцитов МСК могут действовать через подавление дифференцировки и созревания дендритных клеток и их способности к хемотаксису. При созревании последних на их поверхности появляются костимуляторные молекулы CD80 и CD86, необходимые для активации Т-лимфоцитов. Незрелые же антигенпрезентирующие клетки имеют ингибиторный фенотип, кроме того, при сокультивировании с МСК продукция провоспалительных цитокинов снижается, а противовоспалительных – растет.

МСК также способны подавлять превращение В-клеток в плазматические клетки *in vitro*, при этом снижается как пролиферация этих клеток, так и секреция ими иммуноглобулинов IgM и IgG1.

Значительная роль в регуляции воспаления принадлежит регуляторным Т-клеткам и альтернативно активированным макрофагам, которые контролируют воспаление и предотвращают избыточное повреждение ткани цитотоксическими факторами. МСК способны активировать Т-регуляторные клетки, которые в свою очередь подавляют активированные Т- и В-клетки (English, et al. 2009; Maccario, et al. 2005).

Супрессорный механизм МСК основан на паракринных эффектах, однако усиливается при прямом клеточном контакте между МСК и иммунными клетками. Основными факторами, обуславливающими иммуносупрессивный эффект МСК, считают индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), HLA-G, оксид азота, который образуется под действием индуцируемой NO синтазы (iNOS), IL10 и гемоксигеназу-1. Кроме того, есть данные о важности прямого межклеточного взаимодействия МСК с

иммунными клетками через молекулы адгезии ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии) и VCAM-1 (молекула адгезии клеток сосудов). Спектр секретируемых МСК факторов не постоянен и зависит от взаимной регуляции МСК, клеток иммунной системы, медиаторов иммунного ответа, т.е. от локального микроокружения, в том числе воспалительного.

К настоящему времени, основываясь на вышеизложенных данных, завершено несколько исследований по применению МСК КМ у пациентов, перенесших аллотрансплантацию почки.

Еще несколько исследований использования МСК проводятся с целью выработки толерантности в организме реципиента и улучшения выживаемости трансплантата, минимизировав иммуносупрессивную терапию.

Выводы:

1. Отторжение – это одна из основных проблем трансплантологии, в основе которой лежат процессы иммунного ответа.

2. Иммуносупрессия необходима даже при условии совпадения антигенов донора и реципиента по всем шести антигенам МНС, но имеет массу побочных эффектов.

3. МСК могут использоваться для иммуносупрессии, т.к. обладают рядом механизмов, воздействующих на процессы иммунного ответа.

4. Иммуносупрессия, которую осуществляют МСК, зависит от целого ряда факторов: соотношения МСК и иммунных клеток, расстояния между клетками, активации Toll-подобных рецепторов, стимуляции воспалительными цитокинами.

5. На сегодняшний день в мире уже накоплен некоторый опыт применения МСК, который демонстрирует способность этих клеток не только ингибировать процесс отторжения и увеличивать срок жизни трансплантата, но и при определенных обстоятельствах индуцировать негативные последствия.

Литература

1. http://www.bio.msu.ru/res/Dissertation/805/DISSERTATION_FILENAME/Makarevich_disser.pdf
2. <http://www.imbp.ru/webpages/win1251/Science/DisserSov/Bobyleva2016/Bobyleva-dis.pdf>
3. Casiraghi F., Perico N., Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells to promote solid organ transplantation tolerance // Current opinion in organ transplantation. 2013, 18 (1), 51–58. DOI: 10.1097/MOT.0 b013 e32835 c5016.
4. Bartholomew A. et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo // Experimental hematology. 2002. Т. 30. № 1. С. 42–48.
5. Zhou H. P. et al. Administration of donor-derived mesenchymal stem cells can prolong the survival of rat cardiac allograft // Transplantation proceedings. Elsevier, 2006. Т. 38. № 9. С. 3046–3051.
6. Casiraghi F. et al. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regulatory T cells // The Journal of Immunology. 2008. Т. 181. № 6. С. 3933–3946.
7. Zhang W., Qin C., Zhou Z. M. Mesenchymal stem cells modulate immune responses combined with cyclosporine in a rat renal transplantation model // Transplantation proceedings. Elsevier, 2007. Т. 39. № 10. С. 3404–3408.
8. De Martino M. et al. Mesenchymal stem cells infusion prevents acute cellular rejection in rat kidney transplantation // Transplantation proceedings. Elsevier, 2010. Т. 42. № 4. С. 1331–1335.
9. Verstockt B. et al. New treatment options for inflammatory bowel diseases // Journal of gastroenterology. 2018. С. 1–6