

В.Б. Борисов, Е.П. Бахирева
ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК МОНОЦИТАРНОГО РЯДА
Научный руководитель: ст. преп. С.И. Белевцева
Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V.B Borisov, E.P. Bakhirava
CHARACTERISTICS OF MONOCYTE CELL PROLIFERATION
Tutor: senior lecturer S.I. Belevtseva
Department of Histology, Cytology, Embryology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Биология моноцитов, агранулярных лейкоцитов периферической крови человека, является областью интенсивных исследований. Пополнение их пула связывалось исключительно с процессом моноцитопоэза в красном костном мозге. Регуляции численности и функции мононуклеарных фагоцитов включает интенсивную пролиферацию предшественников в костном мозге и признает потенциальную возможность деления клеток вне его пределов.

Ключевые слова: красный костный мозг, моноцит, моноцитопоэз, пролиферация.

Resume. The biology of monocytes, agranular leukocytes of human peripheral blood, is an area of intensive research. The replenishment of their pool has traditionally been associated exclusively with the process of monocytopoiesis in the red bone marrow. The regulation of the number and function of mononuclear phagocytes involves the active proliferation of precursors in the bone marrow and acknowledges the potential for cell division outside its boundaries.

Keywords: red bone marrow, monocyte, monocytopoiesis, proliferation.

Актуальность. Долгое время господствовало представление о моноцитах как о клетках, которые завершают свою пролиферативную активность в костном мозге и, выйдя в кровоток, служат лишь предшественниками для тканевых макрофагов и дендритных клеток, будучи терминально дифференцированными. Однако совокупность данных, полученных благодаря развитию технологий отслеживания судьбы клеток показала, что пролиферация предшественников возможна вне красного костного мозга, особенно в условиях стресса.

Цель: проведение анализа и систематизация современных научных представлений об особенностях пролиферации клеток моноцитарного ряда человека.

Задачи:

1. Охарактеризовать пролиферацию клеток моноцитарного ряда в ходе моноцитопоэза в костном мозге.
2. Рассмотреть доказательства и условия пролиферации моноцитарных клеток вне костного мозга.
3. Проанализировать ключевые молекулярные регуляторы пролиферации моноцитов.
4. Оценить значение нарушений пролиферации моноцитов при различных заболеваниях.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели работа была выполнена с использованием метода критического обзора и анализа научной

литературы с использованием наукометрических баз данных (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar...).

Результаты и их обсуждение. Современная картина регуляции численности и функции мононуклеарных фагоцитов гораздо сложнее и динамичнее. Она включает не только интенсивную пролиферацию предшественников в красном костном мозге, но и признает потенциальную возможность деления клеток моноцитарного ряда вне его пределов, особенно в условиях стресса или патологии. Этот процесс тесно переплетен с механизмами дифференцировки, выраженной гетерогенностью моноцитов и их способностью адаптироваться к меняющимся потребностям организма.

Красный костный мозг остается неоспоримым центром генерации моноцитов. Здесь, в специфических микроокружениях, именуемых нишами, гемопоэтические стволовые клетки инициируют сложный каскад дифференцировки, приводящий к появлению зрелых моноцитов. Этот путь включает последовательное формирование коммитированных предшественников: общего миелоидного предшественника (CMP), гранулоцитарно-моноцитарного предшественника (GMP), макрофагально-дендритного предшественника (MDP) и, наконец, коммитированного моноцитарного предшественника (сMoP), или промоноцита. Именно на этапах GMP, MDP и особенно сMoP наблюдается наиболее выраженная пролиферативная активность, обеспечивающая необходимое количественное наращивание популяции моноцитов для поддержания гомеостаза. Контроль над этим процессом осуществляется сложной сетью молекулярных сигналов. Ведущую роль играют цитокины, в первую очередь макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF, или CSF1) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). M-CSF, взаимодействуя со своим рецептором CSF1R (CD115), активирует внутриклеточные сигнальные пути, такие как PI3K/Akt, способствующий выживанию и пролиферации, и MAPK/ERK, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку преимущественно по моноцитарно-макрофагальному пути. Недавно идентифицированный второй лиганд CSF1R, интерлейкин-34 (IL-34), также участвует в этой регуляции, проявляя тканеспецифическую экспрессию. GM-CSF, действуя через свой рецептор, также мощно индуцирует пролиферацию и выживание предшественников, активируя схожие сигнальные каскады (JAK/STAT, PI3K/Akt, MAPK/ERK), но часто способствует формированию клеток с более провоспалительным профилем и может поддерживать развитие гранулоцитов и дендритных клеток.

Другие факторы, такие как IL-3, IL-6 и Flt3-лиганд, играют поддерживающую роль, особенно на ранних этапах миелопоэза. На молекулярном уровне решения о судьбе клетки, ее пролиферации и дифференцировке координируются сложной игрой транскрипционных факторов. PU.1 является ключевым регулятором миелопоэза, необходимым для экспрессии CSF1R. IRF8 критичен для развития моноцитов и дендритных клеток [1]. Факторы семейства C/EBP (α и β) регулируют гены, связанные с гранулоцитарной и моноцитарной дифференцировкой, и контролируют клеточный цикл. KLF4 способствует моноцитарной дифференцировке и может ограничивать пролиферацию на поздних стадиях, в то время как MAFB важен для терминальной

дифференцировки макрофагов. Взаимодействие этих факторов определяет баланс между самообновлением, пролиферацией и коммитированием. Нельзя недооценивать и роль костномозговой ниши: стромальные клетки обеспечивают не только ростовые факторы, но и физическую поддержку и контактные сигналы, необходимые для нормального моноцитопоэза.

Несмотря на центральную роль костного мозга, пролиферация клеток моноцитарного ряда возможна и за его пределами. Селезенка была идентифицирована как важный резервуар зрелых моноцитов, готовых к быстрой мобилизации, но также и как потенциальный сайт экстрамедуллярного моноцитопоэза. В селезенке обнаружены клетки, напоминающие костномозговые предшественники (MDP, cMoP), способные к локальной пролиферации, особенно в условиях системного воспаления или инфекции, что обеспечивает быстрый ответ иммунной системы [2]. Пролиферация циркулирующих моноцитов в крови в норме практически не наблюдается и является признаком серьезной патологии, такой как сепсис или лейкоз.

Наиболее активно обсуждается возможность пролиферации в периферических тканях, особенно в очагах хронического воспаления, таких как атеросклеротические бляшки или опухолевое микроокружение [3]. Здесь основной сложностью является разграничение деления недавно мигрировавших моноцитов от пролиферации долгоживущих резидентных макрофагов эмбрионального происхождения, способных к самообновлению. Данные, полученные с помощью современных методов, предполагают, что в условиях сильной и длительной стимуляции локальными ростовыми факторами и цитокинами некоторые клетки моноцитарного происхождения могут проходить ограниченное число делений в ткани, способствуя локальному накоплению эффекторных клеток. Эта периферическая пролиферация, вероятно, тесно связана с процессами дифференцировки.

Углубленные исследования выявили значительную гетерогенность моноцитов, которая выходит далеко за рамки традиционного деления на классические, промежуточные и неклассические субпопуляции [4]. Использование многопараметрической цитометрии и одноклеточного РНК-секвенирования показывает существование множества функционально различных субсетей. Эта гетерогенность неразрывно связана с пролиферацией. Во-первых, сам процесс пролиферации предшественников в костном мозге с его возможными асимметричными делениями и дифференциальными ответами на стимулы может быть источником этой гетерогенности. Во-вторых, условия "стрессового" моноцитопоэза, характеризующиеся усиленной пролиферацией, приводят к появлению в крови моноцитов с измененным, часто "незрелым" фенотипом, что напрямую связывает пролиферативную активность с наблюдаемым разнообразием клеток. В-третьих, остается открытым вопрос, все ли зрелые субпопуляции моноцитов полностью утратили пролиферативный потенциал, или некоторые из них могут активировать деление в специфических условиях. Наконец, исходная гетерогенность моноцитов, поступающих в ткани, вероятно, определяет их дальнейшую судьбу, включая способность к локальной пролиферации и дифференцировку в макрофаги с различными функциями [5].

Нарушения в регуляции пролиферации моноцитов играют критическую роль в патогенезе многих заболеваний. При инфекциях и системном воспалении ответ организма включает индукцию "экстренного" моноцитопоэза с массивной пролиферацией предшественников в костном мозге и селезенке [6]. Однако при хронических инфекциях, таких как туберкулез, эта длительная стимуляция может привести к дисрегуляции и продукции функционально неполноценных клеток. При атеросклерозе накопление макрофагов в стенке сосуда подпитывается как усиленным рекрутированием моноцитов, требующим их адекватной продукции путем пролиферации, так и локальной пролиферацией макрофагов внутри бляшки [3]. Злокачественные новообразования активно эксплуатируют систему моноцитов: опухолевые факторы стимулируют пролиферацию предшественников, вызывая моноцитоз, способствуют рекрутированию моноцитов в опухоль и их дифференцировке в про-туморальные TAM. Локальная пролиферация TAM или их предшественников в опухолевом микроокружении также вносит вклад в их накопление. Кроме того, опухоли индуцируют экспансию миелоидных супрессорных клеток (MDSC), что связано с aberrантной пролиферацией и нарушенной дифференцировкой миелоидных предшественников. При аутоиммунных заболеваниях хроническое воспаление также часто сопряжено с увеличением числа моноцитов и макрофагов, вероятно, за счет усиленной пролиферации. В гематологических малигнантах, таких как ХММЛ, генетические мутации напрямую вызывают неконтролируемую пролиферацию моноцитарных клеток. Важность этих процессов подтверждается разработкой терапевтических стратегий, направленных на ингибирование пролиферации, например, с помощью ингибиторов CSF1R.

На молекулярном уровне пролиферация моноцитов и их предшественников контролируется через регуляцию клеточного цикла, сигналы выживания и метаболические адаптации. Цитокины, такие как M-CSF и GM-CSF, активируют сигнальные каскады, ведущие к экспрессии и активации циклинов и циклин-зависимых киназ, которые способствуют переходу клетки через контрольные точки клеточного цикла. Сигнальный путь PI3K/Akt играет ключевую роль в подавлении апоптоза, обеспечивая выживание пролиферирующих клеток. Активное деление требует значительных метаболических ресурсов, что приводит к переключению на гликолиз и усиленному метаболизму глутамина для синтеза АТФ и биомолекул. Эпигенетические механизмы также участвуют в регуляции, устанавливая программы дифференцировки, которые часто сопряжены с ограничением пролиферативного потенциала [7, 8].

Несмотря на значительный прогресс, многие вопросы остаются открытыми.

1. Каковы специфические молекулярные сигналы и характеристики микроокружения (ниши) в селезенке и периферических тканях, которые разрешают или индуцируют пролиферацию моноцитарных клеток?

2. Как именно координируются сигналы, управляющие пролиферацией и дифференцировкой, на уровне отдельных клеток-предшественников?

3. Каков вклад локальной пролиферации моноцитов/макрофагов (по сравнению с рекрутированием) в прогрессирование различных заболеваний (атеросклероз, рак, фиброз)?

4. Можно ли терапевтически модулировать пролиферацию специфических субпопуляций моноцитов/макрофагов для лечения заболеваний, не затрагивая при этом важные гомеостатические функции?

Выводы:

1. Пролиферация клеток моноцитарного ряда – сложный, динамичный процесс, не ограниченный костным мозгом.

2. Основная продукция моноцитов происходит за счет интенсивной пролиферации предшественников (GMP, MDP, cMoP) в костном мозге под контролем M-CSF, GM-CSF и транскрипционных факторов.

3. Существуют убедительные доказательства возможности ограниченной пролиферации моноцитарных клеток вне костного мозга (селезенка, ткани) в ответ на специфические стимулы, особенно при патологии.

4. Пролиферативные процессы тесно связаны с гетерогенностью моноцитов и их функциональной адаптацией.

5. Нарушения регуляции пролиферации моноцитов играют важную роль в патогенезе инфекций, атеросклероза, рака и других заболеваний, представляя собой перспективную мишень для терапевтического вмешательства.

Литература

1. Kurotaki D., Uede T., Tamura T. Functions and molecular mechanisms of the transcription factor IRF8 in myeloid cells // *International Immunology*. – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 257–264. DOI: 10.1093/intimm/dxv003.

2. Leuschner F., Rauch P. J., Ueno T., Gorbatov R., Marinelli B., Lee W. W., Dutta P., Wei Y., Robbins C., Iwamoto Y., Milstein S., Sena B., Tanabe K., Goto S., Luster A. D., Scadden D. T., Swirski F. K., Weissleder R., Nahrendorf M. Rapid monocyte kinetics in acute myocardial infarction are sustained by extramedullary monocytopoiesis // *Journal of Experimental Medicine*. – 2012. – Vol. 209, № 1. – P. 123–137. DOI: 10.1084/jem.20111009.

3. Robbins C. S., Hilgendorf I., Weber G. F., Theurl I., Iwamoto Y., Figueiredo J. L., Gorbatov R., Sukhova G. K., Gerhardt L. M., Smyth D., Zavitz C. C., Shikatani E. A., Parsons M., van Rooijen N., Lin H. Y., Husain M., Libby P., Nahrendorf M., Weissleder R., Swirski F. K. Local proliferation dominates macrophage accumulation in atherosclerosis // *Nature Medicine*. – 2013. – Vol. 19, № 9. – P. 1166–1172. DOI: 10.1038/nm.3258.

4. Williams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes // *Immunity*. – 2018. – Vol. 49, № 4. – P. 595–613. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.10.005.

5. Hume D. A., Irvine K. M., Pridans C. The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages // *Trends in Immunology*. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 98–112. DOI: 10.1016/j.it.2018.11.007.

6. Shi C., Pamer E. G. Monocyte recruitment during infection and inflammation // *Nature Reviews Immunology*. – 2011. – Vol. 11, № 11. – P. 762–774. DOI: 10.1038/nri3070.

7. Wynn T. A., Chawla A., Pollard J. W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease // *Nature*. – 2013. – Vol. 496, № 7446. – P. 445–455. DOI: 10.1038/nature12034.

8. Lavin Y., Winter D., Blecher-Gonen R., David E., Keren-Shaul H., Harel M., *<y_bin_209>ain I., Chappell-Maor L., Nisemblat S., Zmora N., Arteomov N., Itzkovitz S., Dassa L., Haimovich Y., Merad M., Florentin J., Amit I.* Tissue-resident macrophage enhancer landscapes determine macrophage identity and function // *Cell*. – 2014. – Vol. 159, № 6. – P. 1334–1344. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.018.

9. Jakubzick C. V., Randolph G. J., Henson P. M. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions // *Nature Reviews Immunology*. – 2017. – Vol. 17, № 6. – P. 349–362. DOI: 10.1038/nri.2017.28.