

Е.Г.Алиева
О.Н.Сулаева

Запорожский государственный ме-
дицинский университет

Ключевые слова: кожа, клетки
Лангенганса, дермальные дендрит-
ные клетки.

Надійшла: 21.08.2016

Прийнята: 12.09.2016

УДК 612.79: 571.27:616-002-008.953-092

РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ПОДДЕРЖАНИИ СТРУКТУРНОГО ГОМЕОСТАЗА КОЖИ

Реферат. Глубокое и многогранное изучение механизмов поддержания структурного и иммунологического гомеостаза кожи в норме, при изменении нейрогуморального контроля, метаболических нарушениях и различных вариантах патологии кожи, позволяют утверждать, что дендритные клетки являются важнейшими модераторами состояния кожи. В данном обзоре приведены современные данные о классификации, молекулярных маркерах и механизмах участия дендритных клеток в поддержании структурного гомеостаза кожи. Кроме того авторы рассматривают участие дендритных клеток в реализации реакции иммунной системы на повреждение, поляризации иммунного ответа, толерантности к антигенам, механизмах фотоповреждения и старения кожи.

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 14-18.

© Е.Г.Алиева, О.Н.Сулаева, 2016

✉ oksanahistology@gmail.com

Aliyeva E.G., Sulaieva O.N. Role of dendritic cells in maintenance of the skin structural homeostasis.

ABSTRACT. Investigation of mechanisms that determine structural and immunological homeostasis under physiological conditions, alteration of neurohumoral and metabolic control, allows to pose that dendritic cells are the most important modulators of skin structure. This view is focused on current data about classification, molecular hallmarks, mechanisms and effects of their participation in skin structural homeostasis maintaining. As the most powerful and professional antigen-presenting cells, dendritic cells play a crucial role in innate and adaptive immunity, as well as in switching between immunity and tolerance depending on their activation and maturation states. Cutaneous dendritic cells represent a wide spectrum of phenotypically and functionally different subtypes of cells. They are diverse in terms of origin, structure, expression of receptors and co-stimulatory molecules. According to current data, dendritic cells of the skin are classified into several types, including Langerhans cells that express Langerin, CD1a, E-cadherin, etc. In addition, there are several types of dermal dendritic cells. The most numerous are CD11b⁺ cells that represent about 65% of dermal dendritic cells. In addition there are Langerin⁺ dermal dendritic cells that demonstrate high XCR1 and lack of EpCam and Sirp1a expression. A few number of dermal DC are cells that express neither Langerin, no XCR1. They have low expression of CD11b and Sirp1a, but positive in CX3CR1. In addition to conventional subsets, there is a separate group of plasmacytoid dendritic cells that enter skin under inflammation. This type of cells expresses CD123, CD45RA, CD303 (BDCA2). Authors highlight the functional differences and plasticity of skin dendritic cells populations, and discuss the role of dendritic cells in immune reactions, determination of polarity of immune response, tolerance to antigen and neo-antigens, impact of photoaging and skin aging.

Key words: skin, Langerhans cells, dermal dendritic cells, immunity, tolerance.

Citation:

Aliyeva EG, Sulaieva ON. [Role of dendritic cells in maintenance of the skin structural homeostasis]. *Morphologia*. 2016;10(3):14-8. Russian.

Введение

Поскольку поверхность тела человека колонизирована огромным количеством разнообразных микроорганизмов, кожа вовлечена в комплекс сложных реципрокных взаимоотношений между кожным микробиотомом и иммунной системой организма [1]. Закономерно, что кожа богата иммунными клетками, формирующими сложную сеть, называемую иммунная система

кожи (ИСК) [2]. ИСК представлена клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета. На сегодня к ИСК относят клетки Лангерганса и кератиноциты эпидермиса, обеспечивающие не только формирование механического барьера, но также распознавание патогенов с помощью патоген-распознающих рецепторов (PRRs), а также продукцию антимикробных факторов, цитокинов и хемокинов [1, 3]. Представительство клеток,

способных распознавать патогены с помощью PRRs, в подлежащей дерме более сложное и разнообразное. В дерме ИСК представлена дендритными клетками (ДК), макрофагами, тучными клетками, Т- и В-лимфоцитами, натуральными киллерами (НК), фибробластами, неспецифическими $\gamma\delta$ Т-клетками и инвариантными натуральными киллерами Т-клетками (iNKTcells) [2; 3]. Особую роль в детерминации реактивности кожи, баланса между включением иммунной реакции и толерантностью, а также спецификации иммунного ответа играют дендритные клетки кожи (ДК) [4]. Помимо участия в неспецифической иммунной защите путем фагоцитоза антигенов, и продукции цитокинов, регулирующих воспаление в дерме, ДК регулируют кинетику кератиноцитов, детерминируют поляризацию иммунного ответа на антиген, обеспечивают толерантность к антигенам и пр. [5]. Выявленная роль ДК в реализации иммуновоспалительных заболеваний кожи, механизмах старения и регуляции репарации кожи при повреждении, стимулирует к более детальному обсуждению молекулярных механизмов функционирования ДК кожи и их роли в поддержании структурного и иммунологического гомеостаза.

Общая характеристика и классификация ДК кожи

ДК, как профессиональные антиген презентующие клетки, играют важную роль в реализации как врожденного, так и адаптивного иммунитета [5]. Несмотря на широкое разнообразие фенотипов, все ДК экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II). Большинство ДК развиваются из костномозговых прогениторов, которые дают начало циркулирующим предшественникам ДК, мигрирующим в кожу [6]. Часть ДК кожи образуется из моноцитов периферической крови, в этом случае ДК экспрессируют маркеры моноцитов/макрофагов (CD14⁺) [7]. В процессе развития ДК проходят процесс созревания, в связи с чем выделяют незрелые и зрелые ДК. В периферических органах, включая кожу, расположены незрелые ДК. Их основная функция заключается в захвате антигена и миграции в лимфатические узлы для презентации антигена [8]. Поскольку ДК кожи являются незрелыми, они экспрессируют рецепторы, способные распознавать сигналы патогенов и повреждения, включая toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы и пр., и продуцируют медиаторы воспаления, цитокины и хемокины [7]. По мере дифференцировки ДК утрачивают способность к процессингу новых пептидов и мигрируют в регионарные лимфоидные органы, где они презентуют антиген Т клеткам. Этот процесс сопровождается экспрессией ко-стимулирующих молекул, например, CD40, CD86 и цитокинов. К секретируемым ко-стимулирующим молекулам

относят ИЛ-12, который индуцирует Т-клетки к дифференцировке в антиген специфические эффекторные Т-клетки, включая Th1, Th2, или Th17 клетки, запускающие иммунный ответ [9]. Однако в ряде случаев, ДК могут активировать Т-регуляторные клетки (Treg), преимущественно Tg1 или Th3, что определяет развитие иммунной толерантности [10]. Это открытие легло в основу выделения нового подтипа ДК – регуляторных ДК (DKregs), которые на сегодня привлекают огромное внимание в связи с возможностью их использования в целях иммунокоррекции [11]. DKreg характеризуются высокой экспрессией CD11b при низкой экспрессии МНС-II и ко-стимулирующих молекул, а также высокой продукцией ИЛ-10, трансформирующего фактора роста (TGF- β), и индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO) [11]. Предполагается, что ключевым фактором, детерминирующим образование типичных и регуляторных ДК, является природа триггерного фактора, запускающего созревание ДК [5, 10]. Так, физиологическое созревание ДК (при слабой стимуляции) ведет к формированию регуляторного пула ДК, обеспечивающих толерантность. Тогда как инвазия патогенов в сочетании с провоспалительными сигналами сопровождается полным функциональным созреванием и включением программы иммунного ответа, направленного на уничтожение антигена, инициировавшего созревание ДК [10].

Классификация ДК кожи

На сегодня среди ДК кожи принято выделять типичные (стабильные) ДК, присутствующие в коже в норме, и плазмоцитоидные ДК (пДК), которые появляются в коже только при воспалении [10]. Считается, что пДК стимулируют заживление ран за счет продукции интерферонов I типа. Хотя показано также, что через активацию TLR7, пДК могут запускать провоспалительный каскад, как например при псориазе [4, 7]. По локализации типичные ДК делят на эпидермальные клетки Лангерганса (КЛ) и дермальные ДК (дДК). При этом КЛ могут обнаруживаться не только в эпидермисе, но и в дерме – при миграции в лимфатические узлы. Современная классификация и идентификация ДК базируется на детекции молекулярных маркеров. Все популяции ДК кожи экспрессируют CD11c и МНС-II. Но при этом каждая субпопуляция отличается по спектру секретируемых регуляторов, функциональным эффектам, и экспрессирует свой набор маркеров, которые используются для диагностики [7]. На сегодня выделяют следующие ДК кожи [10]:

1) Клетки Лангерганса эпидермиса и дермы – их можно идентифицировать как Лангерин⁺CD11b⁺EpCam⁺Sirp α ⁺ клетки. Они отличаются от CD11b⁺Sirp α ⁺ дермальных ДК, в которых отсутствует экспрессия Лангерина и EpCam.

2) CD11b⁺ ДК – наиболее многочисленная

субпопуляция, которая составляет около 65% дермальных ДК.

3) Лангерин⁺ дДК. Их «визитной карточкой» является ко-экспрессия Лангерин⁺CD11b⁻. Эти клетки характеризуется выраженной экспрессией хемокиновых рецепторов XCR1, отсутствием экспрессии Epcam и Sirp1a. При этом стоит отметить, что экспрессия XCR1 характерна для всех CD11b⁻ нелимфоидных ДК и CD8a⁺ ДК лимфоидной ткани. Данная группа клеток делится на два подтипа CD103⁺ и CD103⁻.

4) И наконец, в дерме присутствует минорная популяция ДК, не экспрессирующих ни Лангерин, ни XCR1. Эти клетки экспрессируют низкий уровень CD11b и Sirp1a, но позитивные по экспрессии CX3CR1.

Как уже упоминалось, в отдельную группу выделяют пДК, которые появляются в коже при воспалении. Они характеризуются наличием на своей поверхности рецепторов к CD123, CD45RA, CD303 (BDCA2). Эти клетки способны продуцировать большое количество IFN α при вирусных инфекциях [5]. Предполагают, что пДК влияют также на активность плазматических клеток и развитие иммунной толерантности [10].

Клетки Лангерганса

Клетки Лангерганса (КЛ) являются основными специализированными антиген-презентирующими клетками эпидермиса, располагаются на границе базального и шиповатого слоев и составляют 2-4% всех эпидермальных клеток [12]. КЛ относят к клеткам миелоидного ряда. Однако развитие КЛ существенно отличается от такового для остальных ДК. Согласно современным данным, по происхождению выделяют два типа КЛ [12]:

1) Долго живущая популяция КЛ. Их источником развития являются гемопоэтические предшественники, образующиеся в процессе примитивного гемопоза (на этапе печеночного гемопоэза) и имеющих общие признаки с макрофагами желточного мешка. Эти клетки способны к пролиферации и самоподдержанию без привлечения костномозговых предшественников, и способны к экспрессии Csf1 рецептора и хемокинового рецептора CX3CR1, в отличие от миелоидных ДК, экспрессирующих Flt3 [10].

2) Короткоживущая популяция КЛ. Источником их формирования являются CD14⁺ моноциты периферической крови и CD1c дендритные клетки дермы при определенной стимуляции, например, при стимуляции КСФ-ГМ в комбинации с трансформирующим фактором роста (TGF β) или морфогенетическим белком кости (BMP7) [12].

В процессе развития и функционирования КЛ подвержены переходу из мезенхимы в эпидермис (во время заселения) и из эпидермиса в дерму при активации и миграции [13]. Ключе-

вым регулятором мезенхимо-эпителиальной миграции является TGF β , усиливающий миграцию КЛ в эпидермис и экспрессию E-кадгерина, обеспечивающего формирование связей с кератиноцитами [12]. Мигрировавшие в эпидермис КЛ устанавливают сигнальные связи с кератиноцитами и переходят в устойчивое состояние.

Специфическими поверхностными маркерами КЛ являются МНС II класса, Лангерин (CD207). КЛ также экспрессируют E-кадгерин и CD1a. Уникальным структурным маркером элементом являются гранулы Бирбека - уникальные внутриклеточные образования, которые формируются под влиянием Лангерина [13]. Гранулы Бирбека формируются в системе эндосом, имеют форму палочки или теннисной ракетки с поперечной исчерченностью, их образование тесно связано с накоплением Лангерина. После получения сигнала о повреждении КЛ активируются, захватывают антиген, а его процессинг сопровождается миграцией КЛ через систему лимфатических сосудов кожи в регионарные лимфатические узлы [3]. Предполагается, что основным эффектом активации КЛ является развитие толерантности через стимуляцию Treg [14]. Хотя некоторые авторы приводят данные о способности КЛ к крос-презентации и стимуляции ответа CD8⁺ Т-клеток [15]. Кроме того, КЛ могут индуцировать активацию антиген-специфических Th17 клеток [13, 15]. Создается впечатление, что КЛ избирательно реагируют на антигены, в зависимости от стимула и локального микроокружения.

Ярким примером роли КЛ в физиологии кожи является реакция на ультрафиолетовое облучение (УФО). Как известно, УФО индуцирует окислительное повреждение кератиноцитов с образованием активных радикалов кислорода, результатом чего является повреждение ДНК и формирование нео-антигенов. УФО усиливает также повреждение и апоптоз КЛ, что сопровождается ограничением их миграционной активности и накоплением в дерме [12]. Утрата КЛ после УФО рассматривается как один из механизмов повышения чувствительности к контактными антигенам. Однако при этом часть КЛ сохраняет способность к миграции. Ключевую роль при этом играют толерогенные сигналы, поступающие к КЛ при повреждении/апоптозе кератиноцитов (интерлейкины 4 и 10 (ИЛ-4, ИЛ-10), фактор некроза опухолей (ФНО α)) и активации тучных клеток дермы (ИЛ-10). В результате КЛ появляются в регионарных лимфатических узлах уже через 3 суток после фотоповреждения, хотя дермальные ДК достигают лимфатических узлов уже через 48 часов после воздействия [16]. При этом КЛ в некотором смысле являются антагонистами Лангерин⁺ дДК. Если последние стимулируют Т-клеточный ответ, то КЛ угнетают его, инициируя развитие ауто-толерантных Т-

регуляторных клеток (Treg1) [16]. С одной стороны, данный эффект имеет положительные стороны, поскольку ограничивает избыточность ответа иммунной системы на повреждение. С другой стороны, развитие перекрестной толерантности в условиях образования нео-антигенов может быть одним из факторов, способствующих канцерогенезу при УФО.

Дермальные дендритные клетки

Дермальные ДК во многом аналогичны интестинальным ДК, найденным в других органах. дДК располагаются во всех слоях дермы, большая их часть представлена $CD1c^+CD1a^+$ клетками [5]. Наименьший процент формируется ДК с высокой экспрессией CD141 и XCR1 – этот тип аналогичен Лангерин⁺CD103⁺ дДК мышей, экспрессирующих также XCR1 [6, 7]. Среди дДК выделяют клетки моноцитарного происхождения – $CD14^+$ дДК. Их количество резко возрастает при воспалении, когда большое количество моноцитов инфильтрирует кожу и дифференцируется в $CD11b^+LybC^+CD64^+$ ДК, характеризующиеся отсутствием или низкой экспрессией CD11c [10]. В функциональном аспекте стоит отметить, что дДК могут регулировать поляризацию иммунного ответа через активацию Th1, Th2 или Th17 [10, 17]. Предполагается, что разные подтипы дДК способны активировать разные виды иммунного ответа [7]. Лангерин⁺ дДК способны к крос-презентации и стимуляции пролиферации CD8 Т-клеток, через активацию Th1 [15]. В конечном итоге, Лангерин⁺ дДК стимулируют цитотоксичность, и в этом заключается их ключевое отличие от КЛ, которые не способны к крос-презентации антигена, и через стимуляцию Treg детерминируют развитие толерантности [14]. Данный факт стал ключевым в разработке новой стратегии ДК-иммунотерапии рака [17]. В отличие от этого, $CD11b^+$ дДК генерируют Th2-опосредованный иммунный ответ, тогда как для Лангерин⁺ дДК стимулируют в основном Th1 клетки [17]. Особенностью ДК моноцитарного происхождения ($CD14^+$ дДК) является инициация преимущественно реакций гуморального иммунитета [7]. Этот ответ связан с активацией дифференцировки ТН клеток (фолликулярных Т-хелперов, расположенных на периферии лимфоидных узелков периферических лимфоидных органов). Кроме того, показано, что $CD14^+$ дДК поддерживают активацию Т-клеток памяти в коже преимущественно *in situ*, но оказывают слабое влияние на стимуляцию наивных Т-клеток [6, 7, 10].

Важнейшим фактором активации и детерминации фенотипа ДК является микроокружение, в котором находятся ДК. Ярким примером тому является псориаз, развитие которого ассоциировано с Th1- и Th17-типом воспаления [18]. При этом цепочка патогенетических событий включает: продукцию кератиноцитами ИЛ-1β,

ИЛ-6, и ФНО-α при параллельной секреции пДК Интерферона α. Это ведет к активации локальных дДК и секреции ИЛ-23, результатом чего является премирование наивных Т-клеток в Th1 и/или Th17 подтипы в регионарных лимфатических узлах [3, 18]. Признано, что при этом ключевую роль играет регуляторная ось ИЛ-23/ИЛ-17/ИЛ-22. В связи с этим возникает вопрос: какой подтип ДК играет ключевую роль в продукции ИЛ-23, а также активации и поддержании стимуляции Т-клеток, продуцирующих ИЛ-17 и ИЛ-22? Согласно последним данным, этими клетками являются КЛ или Лангерин⁺ дДК. В моделях на мышах именно они, после индукции TLR7 соответствующим агонистом (Imiquimod), инициировали псориазо-подобное повреждение кожи [18].

Вопрос о ДК кожи не менее актуален и в сфере антивозрастной медицины и косметологии. Как оказалось, в основе старения кожи важную роль играет не только снижение количества фибробластов и их секреторной активности, но и Воспаление [19]. Не секрет, что с возрастом увеличивает риск развития аутоиммунной патологии и рака кожи. Поскольку именно ДК являются центральным дирижером иммунного ответа, и именно они определяют включение иммунных реакций и поддержание толерантности к антигенам, вопрос о динамике изменений ДК в коже при старении представляется весьма важным. Как оказалось, с возрастом происходит снижение количества ДК и их функции [20]. Это в первую очередь касается КЛ. С возрастом отмечено не только снижение количества и изменение морфологии КЛ – в них выявлены признаки атрофии с уменьшением количества отростков и уменьшением количества гранул Бирбека [21]. Аналогичные изменения были выявлены в дДК. Изменение их количества и структуры с возрастом сопровождалось снижением способности ДК кожи к захвату антигенов и миграции в лимфатические узлы [20]. Кроме того, показана аберрантная секреция цитокинов различными типами ДК – увеличение базального уровня секреции провоспалительных цитокинов, но в ответ на стимуляцию чужеродными антигенами продукция цитокинов была снижена [21]. Хотя при этом возрастал ответ на собственные антигены, что вероятно связано с нарушением формирования ДКreg подтипа.

Таким образом, ДК кожи представляют собой динамичную систему с высоким уровнем фенотипической и функциональной пластичности. При этом функционирование ДК определяется не только внешними, но и внутренними факторами, предусматривающими роль различных межклеточных коопераций и регуляторных коктейлей, детерминирующих созревание и фенотипическую специализацию ДК. Имеющиеся на сегодня данные стимулируют к дальнейшим

исследованиям, направленным на поиск путей управления дендритными клетками как ключевыми модераторами развития хронического вос-

паления, старения, аутоиммунной патологии и канцера.

Литературные источники References

1. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:679–91
2. Ono S, Kabashima K. Proposal of skin associated lymphoid tissue. *Exp Dermatol.* 2015;24:630–1.
3. Ono S., Kabashima K. Novel insights into the role of immune cells in skin and inducible skin-associated lymphoid tissue. *Allergo J Int.* 2015;24:170-9.
4. Honda T, Kabashima K. Novel concept of iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue) in the elicitation of allergic contact dermatitis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2016;92(1):20-8.
5. Valladeau J, Saeland S. Cutaneous dendritic cells. *Semin Immunol.* 2005;17:273-83.
6. Malissen B, Tamoutounour S, Henri S. The origins and functions of dendritic cells and macrophages in the skin. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(6):417–28.
7. Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol* 2013;31:563–604.
8. Quah B. J. C., O'Neill H. C. Maturation of function in dendritic cells for tolerance and immunity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2005;9(3):643-54
9. Igyarto BZ, Haley K, Ortner D. Skin-resident murine dendritic cell subsets promote distinct and opposing antigen-specific T helper cell responses. *Immunity.* 2011;35:260–72.
10. Clausen BE, Stoitzner P. Functional specialization of skin dendritic cell subsets in regulating T cell responses. *Front Immunol.* 2015;6:534.
11. Gordon JR., Ma Y. Regulatory dendritic cells for immunotherapy in immunologic diseases. *Front Immunol.* 2014;5:7.
12. Collin M, Milne P. Langerhans cell origin and regulation. *Curr Opin Hematol.* 2016 Jan; 23(1): 28–35.
13. Stoitzner P, Pfaller K, Stössel H, Romani N. A close-up view of migrating Langerhans cells in the skin. *J Invest Dermatol.* 2002;118(1):117-25.
14. Mutyambizi K, Berger CL, Edelson RL The balance between immunity and tolerance: The role of Langerhans cells. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(5):831-40.
15. Romani N, Clausen BE. Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin. *Immunol Rev.* 2010;234(1):120–41.
16. Hieronymus T, Zenke M, Baek JH. The clash of Langerhans cell homeostasis in skin: Should I stay or should I go? *Semin Cell Dev Biol.* 2015;41:30-8.
17. Loser K1, Beissert S. Dendritic cells and T cells in the regulation of cutaneous immunity. *Adv Dermatol.* 2007;23:307-33.
18. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1339–50.
19. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI Characteristics of the Aging Skin. *Adv Wound Care.* 2013.2(1):5-10.
20. Grewe M. Chronological ageing and photoageing of dendritic cells. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(7):608-12.
21. Xu YP, Qi RQ, Chen W, Shi Y, Cui ZZ, Gao XH, Chen HD, Zhou L, Mi QS. Aging affects epidermal Langerhans cell development and function. *Aging.* 2012;4(11):742-54.

Алієва О.Г., Сулаєва О.М. Роль дендритних клітин у підтриманні структурного гомеостазу шкіри.

Реферат. Глибоке і багатогранне вивчення механізмів підтримки структурного та імунологічного гомеостазу шкіри в нормі, при зміні нейрогуморального контролю, метаболічних порушеннях і різних варіантах патології шкіри, дозволяють стверджувати, що дендритні клітини є найважливішими модераторами стану шкіри. У даному огляді наведені сучасні дані про класифікацію, молекулярні маркерах і механізми участі дендритних клітин в підтримці структурного гомеостазу шкіри. Крім того, автори розглядають участь дендритних клітин в реалізації реакції імунної системи на пошкодження, поляризації імунної відповіді, толерантності до антигенів, механізмах фото ушкодження та старіння шкіри.

Ключові слова: шкіра, клітини Лангерганса, дермальні дендритні клітини.