

ОПТИМІЗАЦІЯ ДОЗРІВАННЯ ГЕНЕРОВАНИХ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН ЗА ДОПОМОГОЮ БІОАКТИВНИХ МЕДІАТОРІВ

Луцій О. О.^{1,2}, Волошина І. М.¹, Горбач О. І.², Скачкова О. В.², Храновська Н. М.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

²Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Україна
lytsiy2003@gmail.com

Дендритні клітини (ДК) вирізняються високою функціональною гнучкістю та здатністю адаптуватися до умов мікрооточення, що визначає їх дозрівання та набуття імуногенності. Функціональна активність ДК формується під впливом різних регуляторних факторів [1]. Нині «золотим стандартом» для стимуляції дозрівання ДК є цитокиновий комплекс із фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкіну-1- β (IL-1- β), інтерлейкіну-6 (IL-6) і простагландину E2 (PGE2). Однак він має істотний недолік — не сприяє продукції інтерлейкіну-12p70 (IL-12p70), ключового цитокіна для активації протипухлинної відповіді Т-хелперами 1 типу (Th1) і цитотоксичними Т-лімфоцитами (ЦТЛ) [2]. Нині ведуться пошуки альтернативних схем дозрівання ДК із використанням лігандів Toll-подібних рецепторів (TLR), зокрема ліпополісахариду (ЛПС) та PolyI:C, здатних стимулювати секрецію IL-12p70 і підсилювати імуногенний потенціал клітин.

Встановлено, що найбільш виражене підвищення експресії коstimуляторної молекули CD86, маркерів зрілості CD83 та CD38 спостерігалось у дендритних клітин (ДК), дозрілих за участі LPS або комбінації LPS + IFN- α (100 МО/мл). IFN- α , застосований окремо чи разом з LPS, загалом не стимулював експресію мРНК IL-12p35, за винятком варіанта LPS + IFN- α (10 тис. МО/мл), при якому відзначено її зростання. У цих умовах також підвищувався рівень мРНК Th1-прозапальних цитокінів IFN- γ та TNF- α . Оптимізація методу отримання зрілих моноцитарних ДК із використанням екстракту цитоплазматичних мембран *Staphylococcus aureus* Wood 46 показала, що мінімальна концентрація ЕЦМ (0,2 мкг/мл) достовірно підвищує експресію CD86 і HLA-DR ($p=0,038$ та $p=0,037$ відповідно). Крім того, спостерігалось збільшення рівня мРНК IFN- γ порівняно з контролем і LPS-індукованими клітинами, що свідчить про активацію Th1-шляху та стимуляцію НК-клітин.

Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень, де LPS у концентрації 100 нг/мл ефективно індукував дозрівання ДК [3]. Отже, за результатами роботи можемо зробити висновки, що дендритні клітини є ключовими ефекторами протипухлинного імунітету, здатними активувати інші імунні клітини та реагувати на фактори дозрівання. Комбінація LPS + IFN- α (10 тис. МО/мл) сприяє Th1-поляризації ДК, підвищуючи експресію мРНК TNF- α і знижуючи рівень IL-10 без індукції толерогенності. ЕЦМ *Staphylococcus aureus* Wood 46 впливає на фагоцитарну активність ДК у дозозалежний спосіб – вищі концентрації зменшують фагоцитоз. Отримані результати свідчать про можливість підвищення ефективності дозрівання та протипухлинного потенціалу ДК через індукцію Th1-напрявленої відповіді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Jacques Banchereau, Francine Briere, Christophe Caux, Jean Davoust, Serge Lebecque, Yong-Jun Liu, Bali Pulendran & Karolina Palucka. (2000). *Immunobiology of dendritic cells*. Vol. 18:767-811. P. 767–811. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.767>.
2. P. Kalinskia & H. Okada. (2010). *Polarized dendritic cells as cancer vaccines: Directing effector-type T cells to tumors*. Vol. 22. P. 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2010.03.002>.
3. Yanlu Zhang, Xueping Zhou & Baohua Zhou. (2012). *DC-derived TSLP promotes Th2 polarization in LPS-primed allergic airway inflammation*. European Journal of Immunology. Vol. 42. P. 1735-1743. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201142123>.