

Резидентные Т-клетки памяти и их роль в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кожи

А. П. Белозоров

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме

В обзоре литературы дается характеристика резидентных Т-клеток памяти (Т_{тм}), которые на протяжении длительного времени находятся в периферических тканях и обеспечивают быструю реакцию на местное действие инфекционных агентов, но при аутоиммунных и аллергических заболеваниях способствуют развитию хронического воспаления. Рассматриваются основные характеристики Т_{тм}, их происхождение, маркеры и особенности функций, а также возможные методы стимулирования роста популяции либо угнетения функции.

Ключевые слова: резидентные Т-клетки памяти, псориаз, витилиго, фиксированные высыпания, вакцинация.

DOI: 10.33743/2308-1066-2020-2-8-12

Резидентные Т-клетки памяти (Tissue-resident memory T-cells, Т_{тм}) – недавно описанная субпопуляция Т-лимфоцитов, характеризующаяся длительным персистируванием в периферических тканях, в которые они эмигрировали в процессе развития воспаления. В течение длительного времени на основании исследований периферической крови считалось, что Т-клетки памяти представлены рециркулирующими Т-лимфоцитами, относящимися к центральным (central memory T-cells, Т_{см}) или эффекторным (effector memory T-cells, Т_{ем}) клеткам памяти, при этом Т_{см} рециркулируют преимущественно через вторичные лимфоидные органы, а Т_{ем} – через периферические ткани [11, 29].

Проведенные в последние 10 лет исследования лимфоцитов периферических тканей выявили третью, наибольшую субпопуляцию клеток памяти, которые не рециркулируют, но после эмиграции остаются в ткани. Она была обозначена как Т_{тм}. У здоровых лиц количество Т_{тм} кожи почти в 50 раз больше, чем находится в рециркуляции, и именно они выполняют роль первой линии защиты от патогенов [4]. В связи с новизной и фундаментальной ценностью этой информации важным представляется компактное изложение различных аспектов данной проблемы, что и послужило целью настоящего обзора.

Формирование популяции Т_{тм} является частью иммунного ответа на антиген, в процессе которого в регионарных лимфатических узлах происходит активация наивных Т-лимфоцитов, которые делятся и превращаются в короткоживущие Т-эффекторы, а также предшественники Т-клеток памяти с маркером KLRG1low. Последние мигрирует в периферические ткани и превращается там в Т_{тм}, возможно также превращение в Т_{см} и Т_{ем} [7]. В экспериментах на мышах показано, что CD8⁺-лимфоциты приобретают фенотип Т_{тм}

в коже и кишечнике через 1–2 нед после действия инфекционного агента [2].

Миграция предшественников Т_{тм} характеризуется тропностью к ткани, связанной с антигенным воздействием. При действии антигена на кожу специфические Т_{тм} формируются преимущественно в коже различных частей тела, в наибольшей степени – в месте действия антигена. В случае инфекции, поражающей кератиноциты, Т_{тм} накапливаются в эпидермисе. Тропность определяется локализацией и свойствами лимфатических узлов, в которых происходит активация лимфоцитов антигеном и формируются клеточные рецепторы, определяющие пути миграции лимфоцитов. Частично ареал расселения Т_{тм} может захватывать и другие барьерные ткани. Это определяется попаданием активированных лимфоцитов в отдаленные лимфатические узлы и приобретением характерных для этих локализаций тропизмов. В связи с систематическим воздействием антигенов на барьерные ткани – кожу и слизистые оболочки – именно в этих тканях обнаруживается наибольшее количество Т_{тм}. У гнотобионтов (животные, с рождения живущие в стерильных условиях) количество Т_{тм} в различных тканях невелико [22].

Маркеры Т_{тм}

Превращение клеток-предшественниц в Т_{тм} сопровождается исчезновением маркеров, связанных со способностью эмигрировать из ткани в лимфатические узлы, наиболее важные из них: Klf2, S1Pr1, CCR7, CD62L. Одновременно экспрессируются специфические маркеры резидентности CD103, CD49a, CD69, CD44, каждый из которых участвует в процессах фиксации Т_{тм} в ткани.

CD103 экспрессируется Т_{тм}, локализующимися в эпителии или вблизи него. Он является αЕ-цепью интегрина

$\alpha\text{E}\beta 7$, лиганда E-кадгерина, одного из основных белков адгезии эпителиальных клеток. Предполагается, что взаимодействие $\alpha\text{E}\beta 7$ с E-кадгерином имеет важное значение для фиксации Tgm в эпителиальной ткани. При повышении подвижности клетки в пределах эпителия экспрессия CD103 может снижаться [29].

CD69 является ранним маркером активации лимфоцитов, однако его конститутивная экспрессия наблюдается только у Tgm, хотя и не во всех тканях. Функциональная роль CD69 состоит в подавлении миграции клеток из ткани в лимфатические узлы в направлении градиента сфингозин-1 фосфата (S1P), которая обеспечивается рецептором для S1P – S1PR. CD69 связывается с S1PR, экспонированным на клеточной поверхности, с последующим его поглощением и разрушением [27].

CD49a – интегрин $\alpha 1$, в нормальных условиях экспрессируется только на CD8+-T-лимфоцитах, локализованных в эпидермисе. Он образует с интегрином $\beta 1$ комплекс VLA-1, который связывается с коллагеном четвертого и, в меньшей степени, первого типов, что обеспечивает возможность миграции Tgm вдоль базальной мембраны. Наряду с этим, связывание CD49a с коллагеном способствует блокированию механизмов апоптоза. В коже человека CD49a+-лимфоциты продуцируют интерферон- γ (INF- γ), а при стимуляции интерлейкином-15 (IL-15) быстро экспрессируют молекулы цитолиза перфорин и гранзим В, в то время как CD49a--лимфоциты синтезируют IL-17 [3].

Четвертым маркером Tgm является C-лектин CD44, экспрессирующийся также на лейкоцитах и эпителиальных клетках и обладающий способностью связываться с экстрацеллюлярным матриксом, а также фибронектином, ламинином и коллагеном, что может быть необходимо для движения Tgm в ткани [3].

Спектр экспрессии описанных маркеров Tgm в различных тканях может существенно отличаться. В коже человека находятся четыре популяции T-лимфоцитов памяти, две из которых относятся к Tgm и экспрессируют CD69. Большая часть этих Tgm характеризуются маркерами CD4+CD103– и локализуется в дерме. Меньше клеток относится к популяциям CD4+CD103+ или CD8+CD103+, они преимущественно локализируются в эпидермисе и обладают более выраженной эффекторной провоспалительной функцией [11].

Морфологические особенности

В исследованиях на мышах показано, что Tgm в эпидермисе имеют уникальную дендритную морфологию, отличающуюся от дендритных клеток и дендритных эпидермальных $\gamma\delta$ T-лимфоцитов (ДЭТЛ). Они локализируются в норме вблизи базального слоя и постоянно перемещаются между кератиноцитами и клетками Лангерганса, что, по-видимому, связано с функцией иммунологического надзора. В течение часа они проходят расстояние в 5 раз больше размера клетки. Увеличение количества Tgm сопровождается уменьшением числа ДЭТЛ, что свидетельствует о конкуренции между этими клеточными популяциями за эпидермальные ниши [16]. Общая емкость эпидермальной ниши для Tgm достаточно велика и составляет до 7×10^3 клеток на 1 см^2 , что позволяет расширять размеры популяции при дополнительных воздействиях различных антигенов. Формирование Tgm не требует участия клеток

Лангерганса, однако при отсутствии последних подвижность Tgm значительно снижается. [16].

В противоположность эпидермису, большая часть T-лимфоцитов дермы имеет маркер CD4 и образует с антиген-презентирующими клетками кластеры, расположенные вблизи волосяных фолликулов.

Интенсивное антигенное воздействие стимулирует пролиферацию Tgm, а также увеличивает их подвижность, при этом они могут покидать место своей резиденции и переходить в другие участки ткани, где образуются вторичные Tgm, это происходит обычно в пределах локальных дренирующих лимфатических узлов. При адаптивном переносе и рестимуляции Tgm могут приобретать свойства циркулирующих CD8+-T-клеток памяти, однако возможность такого перехода активированных Tgm *in situ*, как считает большинство исследователей, пока не доказана [9, 25]. Вместе с тем, Klicznik и соавт. (2019) идентифицировали дермотропную популяцию CD4+CD69–CD103+-Tgm в лимфе и периферической крови здоровых людей. Транскрипционно, функционально и клонально они были подобны популяции Tgm кожи. Указанные данные могут свидетельствовать о том, что постоянная компарментализация Tgm в периферических тканях не имеет абсолютного характера.

Превращение клеток-предшественниц в Tgm определяется воздействием факторов микроокружения ткани, среди которых наиболее важными считаются воздействия INF- γ , IL-12, IL-7, IL-15 и фактора роста опухоли- β (TGF- β), источником которых могут быть кератиноциты, дендритные клетки и фибробласты. Эффект цитокинов реализуется через сигнальные пути Notch, Wnt, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT5 с участием таких специфических транскрипционных факторов, как Runx3, Hobit и Blimp-1 [2].

Формирование фенотипа Tgm связано с реализацией программы тканевой резидентности, которая характеризуется появлением специфических маркеров и позволяет Tgm, в отличие от близких к ним по происхождению короткоживущих эффекторов, длительное время оставаться в ткани, сохраняя жизнеспособность и функциональную активность. В реализации программы тканевой резидентности участвуют ингибиторы апоптоза (например, Bcl-2), рецепторы для цитокинов и молекул адгезии, а также белки, необходимые для активного окислительного метаболизма свободных жирных кислот, которые являются для Tgm многих периферических тканей основным источником энергии.

У мышей Tgm характеризуются относительной стабильностью в течение 300–700 дней, тогда как у человека продолжительность их жизни может измеряться десятилетиями [2].

Роль в инфекционных заболеваниях

Tgm является наибольшей в количественном отношении и наиболее важной с точки зрения защитной функции популяцией T-лимфоцитов памяти. Пул антиген-специфических Tgm в различных тканях отражает историю действия на них различных антигенов. Tgm не участвуют в системном иммунологическом надзоре, но благодаря локализации непосредственно в ткани, подвергшейся ранее действию инфекционного агента, имеют возможность обеспечить быструю и эффективную защиту от его повторного воздействия. Это

реализуется за счет киллинга инфицированных клеток, а также выделения провоспалительных цитокинов INF- γ , IL-2, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), активирующих другие клетки иммунной системы и создающих в ткани «антивирусный статус». Некоторые популяции Tgm конститутивно образуют значительные количества гранзимы В [22].

На экспериментальных моделях показана важная роль клеток Tgm в эффективной защите от вирусной инфекции. При реинфекции оспы участие Tgm обеспечивало полную элиминацию вируса в течение 6 дней, тогда как для циркулирующих клеток памяти для этого требовалось 26 дней [21]. Скарификация кожи вирусом коровьей оспы с инфицированием кератиноцитов приводила к формированию в эпидермисе локальной популяции Tgm, защищающей от повторной дозы вируса в 100 000 эффективнее, чем после подкожной, внутрикожной или внутримышечной вакцинации. Защитный эффект не требовал участия антител или эмигрирующих в кожу лейкоцитов [4, 8, 23].

При генитальном герпесе защитная реакция в значительной степени определяется специфическими для вируса CD8 $\alpha\alpha$ -Tgm, которые в течение длительного времени обнаруживаются в области дермо-эпидермального соединения. В ответ на повторное вирусное воздействие происходит окружение и киллинг инфицированных кератиноцитов Tgm, продуцирующими перфорин. При высоком количестве Tgm вирусная реактивация полностью подавляется, у больных со слабо выраженными клиническими проявлениями вирус-специфические CD8+-T-лимфоциты накапливаются в коже вблизи окончаний сенсорных нервов, связанных с реактивацией вирусов, блокируя их распространение [12].

Одним из механизмов защиты от реактивации вируса HSV в инфицированных сенсорных ганглиях является выделение Tgm гранзима В, который разрушает один из ранних вирусных белков ICP4, необходимый для полной экспрессии вируса [15].

Новый подход к вакцинации

Понимание роли Tgm в защите от инфекции привело к формированию новой стратегии в вакцинации, направленной на создание популяции специфических Tgm в тканях, являющихся входными воротами инфекции. Ее важным элементом является дополнительная бустер-стимуляция местного иммунитета локальным воздействием антигена. Применение такого подхода позволяет получить высокий уровень системного и местного ответа CD8+-T-лимфоцитов, что было продемонстрировано созданием высокого уровня защиты от онкопротеина E7 папилломавируса 16-го типа у мышей [18]. Предполагается, что исследования в данном направлении могут обеспечить создание высокоэффективных вакцин против возбудителей инфекций, передающихся половым путем.

Роль в аутоиммунных и аллергических заболеваниях

При ряде аутоиммунных и аллергических заболеваний активное участие Tgm в локально протекающей иммунной реакции приобретает первостепенное патогенетическое значение. Выделена группа Tgm-опосредованных заболеваний, клинические проявления которых в значительной степени определяются

биологией Tgm [4]. К ним относятся псориаз, витилиго, фиксированные лекарственные высыпания, контактный дерматит. Имеются также данные об участии Tgm в патогенезе целого ряда других заболеваний, среди которых астма, пищевая аллергия, целиакия, болезнь Крона, рассеянный склероз, аутоиммунный гепатит, нефрит. Можно предположить, что этот список будет расширяться, так как практически любое антигенное воздействие способствует формированию локальной популяции Tgm, которая может быть причиной наблюдающихся при многих заболеваниях нарушений реактивности отдельных органов и тканей. Иммунопатологическая реакция с участием Tgm обычно развивается быстро, воспаление имеет четкую границу и тенденцию к рецидивированию и прогрессированию.

Псориаз

В настоящее время получены убедительные доказательства важной роли Tgm в патогенезе псориаза. В серии экспериментов с пересадкой кожи больным псориазом мышам со SCID-синдромом или введением им лимфоцитов, выделенных из кожи больных, была показана связь развития псориазического поражения с находящимися в коже большого Tgm. Блокирование CD8 предотвращало его развитие [24, 29].

Морфология очага псориазического поражения характеризуется накоплением в эпидермисе CD8+CD103+-Tgm, ассоциирующихся с акантозом, при увеличении количества этих клеток прогноз заболевания ухудшается. Выделенные из биоптата CD103+-T-клетки в основном представлены CD8+-Tgm, экспрессирующими CD69 и рецепторы хоминга в кожу. Часть CD8+CD103+-Tgm продуцирует INF- γ , IL-17A или IL-22. Менее активными продуцентами IL-17A являются CD8+CD103--Tgm [26]. При активации T-лимфоцитов эксплантов кожи больных псориазом воздействием пан-T-антител наряду с индукцией образования INF, наблюдаемой также в коже здоровых лиц, отмечалась стимуляция образования IL-17A. Данная особенность кожи больных псориазом сохранялась после наступления ремиссии, при этом интенсивность IL-17A-ответа коррелировала с длительностью ремиссии перед наступлением очередного обострения [20].

Значительным достижением явилась характеристика специфичности иммунного ответа Tgm в очаге псориазического воспаления. При определении первичной структуры антигенных рецепторов T-лимфоцитов у больных псориазом длительное время не удавалось выявить специфические для псориаза последовательности. Как оказалось, это было связано с преобладанием неспецифических клонов T-лимфоцитов, эмигрирующих в ткань на высоте воспаления. Исследование биоптатов, полученных после наступления клинической ремиссии, на фоне значительного снижения количества неспецифических клонов, позволило обнаружить в коже больных псориазом продуцирующие IL-17A резидентные клоны $\alpha\beta$ -T-лимфоцитов со специфическими для псориаза антигенными рецепторами [5]. В последующем было показано, что одним из аутоантигенов для этих клонов является ADAMTS-подобный протеин 5 (ADAMTSL5) меланоцитов [19].

Витилиго

Данные ряда исследований свидетельствуют о важной роли аутоиммунной реакции цитотоксических Тгтм на антигены меланоцитов в патогенезе витилиго. У больных с активным процессом кожа, окружающая депигментированный участок, содержит большое количество CD8+CD69+CD103+-Тгтм, среди которых значительная часть обладает рецепторами, специфичными к антигенам меланоцитов gp100 и MART-1. При этом CD103+-клетки локализуются преимущественно в эпидермисе и экспрессируют рецептор хемокинов CXCR3. В то же время CD8+CD49a+-Тгтм локализуются как в дерме, так и в эпидермисе пораженной кожи больных витилиго и конститутивно экспрессируют перфорин и гранзим В [6, 28].

Фиксированные лекарственные высыпания

При фиксированных лекарственных высыпаниях, характеризующихся развитием воспаления кожи строго определенной локализации после приема препарата, к которому больной сенсибилизирован, сама клиническая картина позволяет предположить важную роль в патогенезе заболевания фиксированных в ткани клеток. В ряде исследований показано, что в эпидермисе пораженного участка больных персистируют CD8+-Т-лимфоциты, продуцирующие INF- γ . К сожалению, в работах, выполненных более 10 лет назад, эти клетки классифицировались как «эффекторные клетки памяти», так как понятие «резидентные клетки памяти» в то время еще не было сформировано [14].

Контактный дерматит

Исследования последних лет показали, что Тгтм участвуют в патогенезе контактного дерматита на динитрохлорбензол. В процессе его развития Т-лимфоциты накапливаются в ткани и превращаются в CD8+-Тгтм, сохраняющиеся в эпидермисе в течение нескольких недель. Это обеспечивает ответную реакцию на повторное воздействие аллергена без участия эмигрирующих из крови в ткань специфических Т-лимфоцитов. Длительное сохранение аллергена в ткани способствует увеличению и длительному сохранению популяции Тгтм.

Список литературы

1. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo / J.M. Richmond, J.P. Strassner, L. Zapata [et al.]. *Sci Transl Med*. 2018. Vol. 10. P. 450. pii: eaam7710. doi: 10.1126/scitranslmed.aam7710.
2. Armed and Ready: Transcriptional Regulation of Tissue-Resident Memory CD8 T Cells / F.M. Behr, A. Chuwonpad, R. Stark [et al.]. *Front. Immunol*. 2018. | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01770>.
3. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8 T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin / S. Cheuk, H. Schlums, I.G. Széczal [et al.]. *Immunity*. 2017. Vol. 46, N. 2. P. 287–300.
4. Clark R.A. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med*. 2015. Vol. 7, P. 269. 269rv1. doi:10.1126/scitranslmed.3010641.
5. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing $\alpha\beta$ T cell clones / T.R. Matos, J.T. O'Malley, E.L. Lowry [et al.]. *J Clin Invest*. 2017. Vol. 127(11). P. 4031–4041. <https://doi.org/10.1172/JCI93396>.
6. Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp100, MelanA/MART-1, and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients / R.L. Mandelcorn-Monson, N.H. Shear, E.R.L. Yau [et al.]. *J Invest Dermatol*. 2003. Vol. 121, N. 3. P. 550–556.e6.
7. Enhanced anti-tumour immunity requires the interplay between resident and circulating memory CD8+ T cells / M. Enamorado, S. Iborra, E. Priego [et al.]. *Nat Commun*. 2017. Vol. 8, P. 16073. doi: 10.1038/ncomms16073.
8. Epidermal injury and infection during poxvirus immunization is crucial for the generation of highly protective T cell-mediated immunity / L. Liu, Q. Zhong, T. Tian [et al.]. *Nature medicine*. 2010. Vol. 16, N. 2. P. 224–227.
9. Hofmann M., Pircher H. E-cadherin promotes accumulation of a unique memory CD8 T-cell population in murine salivary glands. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108, N. 40. P. 16741–16746. doi: 10.1073/pnas.1107200108.
10. Human CD4+CD103+ cutaneous resident memory T cells are found in the circulation of healthy individuals / M.M. Klicznik, P.A. Morawski, B. Höllbacher [et al.]. *Sci Immunol*. 2019. Vol. 4, P. 37. pii: eaav8995. doi: 10.1126/sciimmunol.aav8995.

Обнаружена возможность регулировать активность Тгтм, воздействуя на ингибиторные рецепторы чекпойнта PD-1 и TIM-3. Введение антагонистов этих рецепторов приводило к значительному повышению тяжести аллергического воспаления [13]. Последние результаты представляют значительный интерес для разработки методов активации клеточного иммунитета при опухолевом росте, так как установлено, что значительная часть клеток, инфильтрирующих опухоль, относится к Тгтм.

Регулирование активности Тгтм

В связи с участием Тгтм в патогенезе ряда хронических воспалительных заболеваний значительный интерес представляет разработка методов избирательного блокирующего воздействия на их функции. Данные литературы свидетельствуют о блокирующем воздействии на эти клетки длинноволнового ультрафиолета [17], перспективным также может быть блокирование действия на Тгтм IL-15. У дефицитных по IL-15 мышей формирование Тгтм нарушено, а экзогенный IL-15 способствует восстановлению их функции. *In vivo* это стимулирующее воздействие осуществляется благодаря представлению IL-15 Тгтм кератиноцитами. Тгтм экспрессируют на своей поверхности рецептор к IL-15. Кратковременное воздействие антител на этот рецептор подавляет продукцию Тгтм INF- γ [1].

Можно предположить, что разработка указанных методов расширит возможности лечения многих хронических воспалительных заболеваний кожи.

Выводы

1. Полученные к настоящему времени данные о субпопуляции Тгтм значительно расширяют наши представления о механизмах развития хронических воспалительных заболеваний кожи и свидетельствуют о важности разработки направленных методов регуляции функций данной субпопуляции Т-лимфоцитов для повышения эффективности терапии.
2. Стимуляция образования клеток, относящихся к популяции Тгтм, может позволить значительно повысить эффективность вакцин при многих заболеваниях.

References

1. Richmond JM, Strassner JP, Zapata Ljr, Garg M, Riding RL, Refat MA, Fan X, Azzolino V, Tovar-Garza A, Tsurushita N, Pandya AG, Tso JY, Harris JE. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Sci Transl Med*. 2018;10(450): pii: eaam7710.
2. Behr FM, Chuwonpad A, Stark R, and Klaas P van Gisbergen JM. Armed and Ready: Transcriptional Regulation of Tissue-Resident Memory CD8 T Cells. *Front. Immunol*. 2018;(9):1770. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01770>.
3. Cheuk S, Schlums H, Széczal IG, Martini E, Chiang SC, Marquardt N, Gibbs A, Detlofsson E, Introini A, Forkel M, Höög C, Tjernlund A, et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8 T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin. *Immunity*. 2017;46(2):287–300. doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.009. 10.1016/j.immuni.2017.01.009
4. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(269):269rv1. doi:10.1126/scitranslmed.3010641.
5. Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, Hamm D, Kirsch IR, Robins HS, Kupper TS, Krueger JG, Clark RA. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing $\alpha\beta$ T cell clones. *J Clin Invest*. 2017;127(11):4031–4041. <https://doi.org/10.1172/JCI93396>.
6. Mandelcorn-Monson RL, Shear NH, Yau E, Sambhara S, Barber BH, Spaner D, et al. Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp100, MelanA/ MART-1, and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2003;121(3):550–556.e6.
7. Enamorado M, Iborra S, Priego E, Cueto FJ, Quintana JA, Martínez-Cano S, et al. Enhanced anti-tumour immunity requires the interplay between resident and circulating memory CD8+ T cells. *Nat Commun*. 2017;8:16073. doi: 10.1038/ncomms16073
8. Liu L, Zhong Q, Tian T, Dubin K, Athale SK, Kupper TS. Epidermal injury and infection during poxvirus immunization is crucial for the generation of highly protective T cell-mediated immunity. *Nature medicine*. 2010;16(2):224–227.
9. Hofmann M, Pircher H. E-cadherin promotes accumulation of a unique memory CD8 T-cell population in murine salivary glands. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(40):16741–16746. doi:10.1073/pnas.1107200108
10. Klicznik MM, Morawski PA, Höllbacher B, Varkhane SR, Motley SJ, Kuri-Cervantes L, Goodwin E, Rosenblum MD, Long SA, Brachtl G, Duhon T, Betts MR, Campbell DJ,

11. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells / R. Watanabe, A. Gehad, Chao Yang [et al.]. *Sci Transl Med*. 2015. Vol.7, P. 279, 279ra39. doi:10.1126/scitranslmed.3010302.
12. Immune surveillance by CD8 $\alpha\alpha$ skin-resident T cells in human herpes virus infection / J. Zhu, T. Peng, C. Johnston, [et al.]. *Nature*. 2013. Vol.497, P. 494–497.
13. Inhibitory checkpoint receptors control CD8 α resident memory T cells to prevent skin allergy / P. Gamradt, L. Laoubi, A. Nosbaum [et al.]. *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol.143, N6. P. 2147–2157.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.048.
14. Mizukawa Y., Shiohara T. Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by effector memory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009. Vol.9, N.1. P. 71–7.
15. Noncytotoxic lytic granule-mediated CD8 α T cell inhibition of HSV-1 reactivation from neuronal latency / J.E. Knickelbein, K.M. Khanna, M.B. Yee [et al.]. *Science*. 2008. Vol.322, N.5899. P. 268–71. doi: 10.1126/science.1164164.
16. Persistence of skin-resident memory T cells within an epidermal niche / A. Zaida, L.K. Mackaya, A. Rahimpoura, [et al.]. *PNAS*. 2014. Vol.111, N14. P. 5307–5312.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1322292111.
17. Perspective on the Interplay of Ultraviolet-Radiation, Skin Microbiome and Skin Resident Memory TCR $\alpha\beta$ Cells / V. Patra, L. Laoubi, J.F. Nicolas, [et al.]. *Front Med (Lausanne)*. Vol.2018. P. 166. doi: 10.3389/fmed.2018.00166. eCollection 2018.
18. Prime-Pull-Amplify Vaccination Strategy To Maximize Induction of Circulating and Genital-Resident Intraepithelial CD8 α Memory T Cells / N. Çuburu, R. Kim, G.C. Guittard [et al.]. *J Immunol*. 2019. Vol.202, N.4. P. 1250–1264. doi: 10.4049/jimmunol.1800219. 6.
19. Prinz J.C. Human Leukocyte Antigen-Class I Alleles and the Autoreactive T Cell Response in Psoriasis Pathogenesis. *Front Immunol*. 2018. Vol.30, N.9. P. 954. doi: 10.3389/fimmu.2018.00954. eCollection 2018. PMID: 29760713.
20. Resident T cells in resolved psoriasis steer tissue responses that stratify clinical outcome / I.G. Gallais Serezal, C. Classon, S. Cheuk [et al.]. *J Invest Dermatol*. 2018. V.138, N.8. P. 1754–1763.
21. Rosatoa P.C., Beuraa L.K., Masopust D. Tissue resident memory T cells and viral immunity. *Curr Opin Virol*. 2017. Vol.22, P. 44–50. doi:10.1016/j.coviro.2016.11.011.
22. Schenkel J.M., Masopust D. Tissue-Resident Memory T Cells. *Immunity*. 2014. V.41, N.6. P. 886–897. doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.007.
23. Skin infection generates non-migratory memory CD8 α TRM cells providing global skin immunity. X. Jiang, R.A. Clark, L. Liu [et al.]. *Nature*. Mar 8.2012. Vol. 483. P. 227. [PubMed: 22388819].
24. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development / Di Meglio F., Villanova A.A., Navarini A. [et al.]. *J Allergy Clin. Immunol*. 2016. Vol.138, N.1. P. 274–276.e6) doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.009. doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.009.
25. T cells in nonlymphoid tissues give rise to lymph-node-resident memory T cells /L.K. Beura, S. Wijeyesinghe, E.A. Thompson. [et al.]. *Immunity*.2018. Vol.48, N2. P. 327–38.e5. doi:10.1016/j.immuni.2018.01.015.
26. T cells in psoriasis lesion and their possible relationship to clinical course / K. Kurihara, T. Fujiyama, P. Phadungsaksawasdi [et al.]. *Journal of Dermatological Science*.2019. Vol. 95, N1. P. 21–27. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.06.002).
27. Topham D.J., Reilly E.C. Tissue-Resident Memory CD8 T Cells: From Phenotype to Function. *Front Immunol*. 2018. N9. P. 515. doi: 10.3389/fimmu.2018.00515.
28. Vitiligo Skin Is Imprinted with Resident Memory CD8 T Cells Expressing CXCR3 / K. Boniface, C. Jacquemin, A.S. Darrigade [et al.]. *J Invest Dermatol*. 2018. Vol. 138, N.2. P. 355–364. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.038.
29. Watanabe R. Protective and pathogenic roles of resident memory T cells in human skin disorders. *J Dermatol Sci*. 2019. Vol.95, N.1. P. 2–7. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.06.001.
- Gratz IK. Human CD4+CD103+ cutaneous resident memory T cells are found in the circulation of healthy individuals. *Sci Immunol*. 2019;4(37):pii: eaav8995. doi: 10.1126/sciimmunol.aav8995.
11. Watanabe R, Gehad A, Yang C, Campbell L, Teague JE, Schlaubach C, Elco C, Huang V, Matos TR, Kupper TS, Clark RA. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med*. 2015;7(279):279 ra39. doi:10.1126/scitranslmed.3010302.
12. Zhu J, Peng T, Johnston C, Phasouk K, Kask AS, Klock A, Jin L, Diem K, Koelle DM, Wald A, et al. Immune surveillance by CD8 $\alpha\alpha$ skin-resident T cells in human herpes virus infection. *Nature*. 2013;497(7450):494–497.
13. Gamradt P, Laoubi L, Nosbaum A, Mutez V, Lenief V, Grande S, Redoules D, Schmitt AM, Nicolas JF, Vocanson M. Inhibitory checkpoint receptors control CD8 α resident memory T cells to prevent skin allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2147–2157.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.048.
14. Mizukawa Y, Shiohara T. Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by effector memory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9(1):71–77.
15. Knickelbein JE, Khanna KM, Yee MB, Baty CJ, Kinchington PR, Hendricks RL. Noncytotoxic lytic granule-mediated CD8 α T cell inhibition of HSV-1 reactivation from neuronal latency. *Science*. 2008;322(5899):268–271. doi: 10.1126/science.1164164.
16. Zaida A, Mackaya LK, Rahimpoura A, Brauna A, Veldhoen M, Carbonea FR, Mantonc JH, Heatha WR, Muellera SN. Persistence of skin-resident memory T cells within an epidermal niche. *PNAS*. 2014;111(14):5307–5312. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1322292111.
17. Patra V, Laoubi L, Nicolas JF, et al. Perspective on the Interplay of Ultraviolet-Radiation, Skin Microbiome and Skin Resident Memory TCR $\alpha\beta$ Cells. *Front Med (Lausanne)*. 2018;166. doi: 10.3389/fmed.2018.00166. eCollection 2018.
18. Çuburu N, Kim R, Guittard GC, Thompson CD, Day PM, Hamm DE, Pang YS, Graham BS, Lowy DR, Schiller JT. A Prime-Pull-Amplify Vaccination Strategy To Maximize Induction of Circulating and Genital-Resident Intraepithelial CD8 α Memory T Cells. *J Immunol*. 2019;202(4):1250–1264. doi: 10.4049/jimmunol.1800219.
19. Prinz JC. Human Leukocyte Antigen-Class I Alleles and the Autoreactive T Cell Response in Psoriasis Pathogenesis. *Front Immunol*. 2018;9:954. doi: 10.3389/fimmu.2018.00954. eCollection 2018. PMID: 29760713
20. Gallais Serezal I, Classon C, Cheuk S, Barrientos-Somarribas M, Wadman E, Martini E, Chang D, Xu Londen N, Ehrstrom M, Nylen S, Eidsmo L. Resident t cells in resolved psoriasis steer tissue responses that stratify clinical outcome. *J Invest Dermatol*. 2018;138(8):1754–1763.
21. Rosatoa PC, Beuraa LK, Masopust D. Tissue resident memory T cells and viral immunity. *Curr Opin Virol*. 2017;22:44–50. doi:10.1016/j.coviro.2016.11.011.
22. Schenkel JM, Masopust D. Tissue-Resident Memory T Cells. *Immunity*. 2014;41(6):886–897. doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.007
23. Jiang X, Clark RA, Liu L, Wagers AJ, Fuhlbrigge RC, Kupper TS. Skin infection generates non-migratory memory CD8 α TRM cells providing global skin immunity. *Nature*. 2012;483(7388):227–231.
24. Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin. Immunol*. 2016;138(1):274–276.e6.
25. Beura LK, Wijeyesinghe S, Thompson EA, Macchietto MG, Rosato PC, Pierson MJ, et al. T cells in nonlymphoid tissues give rise to lymph-node-resident memory T cells. *Immunity*. 2018;48(2):327–38.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2018.01.015
26. Kurihara K, Fujiyama T, Phadungsaksawasdi P, Ito T, Tokura Y. Significance of IL-17A-producing CD8, CD103, skin resident memory T cells in psoriasis lesion and their possible relationship to clinical course. *J Dermatol Sci*. 2019;95(1):21–27. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.06.002.
27. Topham DJ, Reilly EC. Tissue-Resident Memory CD8 T Cells: From Phenotype to Function. *Front Immunol*. 2018;9(5):515. doi: 10.3389/fimmu.2018.00515
28. Boniface K, Jacquemin C, Darrigade AS, Dessarthe B, Martins C, Boukhedouni N, Vernisse C, Grasseau A, Thiolat D, Rambert J, Lucchese F, Bertolotti A, Ezzedine K, Taieb A, Seneschal J. Vitiligo Skin Is Imprinted with Resident Memory CD8 T Cells Expressing CXCR3. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):355–364. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.038.
29. Watanabe R. Protective and pathogenic roles of resident memory T cells in human skin disorders. *J Dermatol Sci*. 2019;95(1):2–7. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.06.001.

РЕЗИДЕНТНІ Т-КЛІТИНИ ПАМ'ЯТІ ТА ЇХНЯ РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

О.П. Білозоров

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме

В огляді літератури подано характеристику резидентних Т-клітин пам'яті (Т_{тм}), які впродовж тривалого часу перебувають у паракричних тканинах і забезпечують швидку реакцію на місцеву дію інфекційних агентів, проте при аутоімунних і алергічних захворюваннях сприяють розвитку хронічного запалення. Розглянуто основні властивості Т_{тм}, їх походження, маркери та особливості функцій, а також можливі методи стимулювання утворення їх популяцій або пригнічення функцій.

Ключові слова: резидентні Т-клітини пам'яті, псоріаз, витіліго, фіксовані висипання, вакцинація.

TISSUE-RESIDENT MEMORY T-CELLS AND THEIR ROLE IN PATHOGENESIS OF CHRONIC INFLAMMATORY SKIN DISEASES

A. P. Bielozorov

SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract

A review of the literature characterizes tissue-resident memory T-cells (T_{trm}), which are located in peripheral tissues for a long time and provide a quick response to the local action of infectious agents, but contribute to the development of chronic inflammation in autoimmune and allergic diseases. The main characteristics of T_{trm}, their origin, markers and features of functions, as well as possible methods of stimulating population growth or inhibiting function, are examined.

Key words: tissue-resident memory T-cells, psoriasis, vitiligo, fixed drug eruption, vaccination.

Сведения об авторе:

Білозоров Алексей Павлович – д-р мед. наук, зав. лабораторией иммунологии, патоморфологии и молекулярной генетики ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины». E-mail: abelo@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8721-8111>