

ОБЗОР

УДК 571.27

Нейтрофилы — атипичные антигенпрезентирующие клетки

Н.В. Воробьева 

Кафедра иммунологии, биологический факультет,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
e-mail: nvvorobjeva@mail.ru

Нейтрофилы представляют собой наиболее многочисленные лейкоциты крови и являются «первой линией» защиты от патогенов в очаге воспаления, где осуществляют такие эффекторные функции, как фагоцитоз, дегрануляция, генерация активных форм кислорода и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек. Долгое время считалось, что нейтрофилы являются короткоживущими терминально дифференцированными фагоцитами. Однако эта точка зрения изменилась после того, как было обнаружено, что нейтрофилы способны взаимодействовать с другими популяциями лейкоцитов, а также отвечать за связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. В последние годы накопилось много данных, указывающих на способность нейтрофилов приобретать функцию антигенпрезентирующих клеток при патологических и воспалительных состояниях. Кроме того, нейтрофилы могут экспрессировать молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II и костимулирующие молекулы при воздействии специфических цитокинов в системе *in vitro* и активировать Т-лимфоциты. В обзоре обобщены сведения последних лет об антигенпрезентирующей функции нейтрофилов, предполагаемых механизмах регуляции этого процесса и его значении в норме и патологии.

Ключевые слова: нейтрофил, антигенпрезентирующая клетка, презентация антигена, главный комплекс гистосовместимости, цитокины, хемокины

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-2-8

СОКРАЩЕНИЯ:

АПК — антигенпрезентирующая клетка;
АФК — активные формы кислорода;
БЦЖ — противотуберкулезная вакцина (сокр. от Бацилла Кальмёта-Герёна);
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор;
ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор;
ДК — дендритная клетка;
дЛУ — дренирующий лимфатический узел;
ИЛ-1 — интерлейкин-1;
ИФН- γ — интерферон γ ;
ПАМП — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны;
ФМА — форбол-12-миристат-13-ацетат;
фМЛФ — N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин;

ФНО- α — фактор некроза опухоли α ;
CD80/86 — костимулирующие молекулы CD80/86 (clusters of differentiation 80/86);
CXCL — хемокиновый лиганд (C-X-C motif chemokine ligand);
CXCR4 — рецептор хемокинов 4-го типа (C-X-C chemokine receptor type 4);
Ii — инвариантная цепь (Invariant chain);
МНС — главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex);
NET — нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps);
NETоз — форма клеточной гибели нейтрофилов, сопровождаемая выбросом NET;
TCR — Т-клеточный рецептор (T-cell receptor);
TLR — толл-подобный рецептор (Toll-like receptor)

1. Введение

Нейтрофилы представляют собой короткоживущие терминально дифференцированные клетки врожденного иммунитета, обеспечивающие «первую линию» защиты от патогенов в очаге воспаления. Нейтрофилы, являясь «профессиональными» фагоцитами, содержат в своих гранулах огромный антимикробный арсенал, позволяющий им вместе с активными формами кислорода (АФК) уничтожать патогены внутри фагосомы (фагоцитоз). Антимикробные ферменты также могут выделяться клетками в процессе дегрануляции. Третий защитный механизм заключается в высвобождении нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET, от Neutrophil Extracellular Trap) [1]. Вместе с макрофагами, тучными клетками, эозинофилами, дендритными клетками (ДК) и естественными киллерами нейтрофилы составляют клеточное звено врожденного иммунитета.

Нейтрофилы относятся к гранулоцитам и содержат в цитозоле огромное количество гранул, различающихся по составу, структуре и функциям, и которые традиционно подразделяют на четыре типа: азурофильные (или первичные), специфические (или вторичные), желатиновые (или третичные) и секреторные везикулы [2]. Гранулы формируются во время пролиферации и дифференцировки нейтрофилов в костном мозге, этот процесс контролируется гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и занимает около 6 сут [3].

Другой характерной особенностью нейтрофилов является наличие сегментированного ядра. А поскольку количество ядерных сегментов варьирует от 3 до 5, то нейтрофилы иногда называют полиморфноядерными лейкоцитами.

Наличие гранул и сегментированного ядра свидетельствует о зрелости нейтрофила. Зрелые нейтрофилы ежедневно выходят из костного мозга в количестве 10^9 клеток на 1 кг массы тела человека [4] и мигрируют в кровоток, где обеспечивают гомеостаз организма. Продолжительность жизни нейтрофилов в кровотоке по некоторым данным [5] не превышает 8 ч. По мере старения нейтрофилов на их поверхности начинает экспрессироваться гораздо больше молекул рецептора хемокинов 4-го типа (CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4), что способствует их возвращению в костный мозг и последующему разрушению и уничтожению макрофагами [6]. Однако время жизни нейтрофилов увеличивается, если они перемещаются из кровотока в ткани, привлекаемые таким хемокинами, цитокинами или хемоаттрактантами, как ИЛ-1 (интерлейкин-1), ИЛ-2, ИЛ-15, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , Г-КСФ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), липополисахариды и интерфероны (ИФН) I типа [7, 8]. Интересно,

что в системе *in vitro* продолжительность жизни нейтрофилов также варьирует в зависимости от состава и концентрации добавленных цитокинов. Было показано, что инкубация нейтрофилов в присутствии ГМ-КСФ, ИФН- γ и ИЛ-3 продлевает жизнь до 72 ч у 30% клеток [9]. В другой работе было установлено, что нейтрофилы, стимулированные ГМ-КСФ, ФНО- α и ИЛ-4, выживали в течение 9 сут в системе *in vitro* [10].

Поскольку основной функциональной задачей нейтрофилов является обнаружение и устранение инфекции, в этом процессе принимают участие рецепторы, распознающие микробные мишени непосредственно или при помощи опсоинов. Такие чужеродные мишени, как бактерии, грибы и простейшие обладают множественными молекулами, которые были названы патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (ПАМП). ПАМП распознаются рядом сенсоров, включающих толл-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptor). Хотя нейтрофилы экспрессируют практически все типы TLR кроме TLR3, наиболее распространенными среди них являются TLR2 и TLR4 [11].

Кроме того, четыре биохимически различные семейства хемоаттрактантов привлекают нейтрофилы человека из кровотока в ткани: хемотаксические липиды (например, лейкотриен B_4), хемокины (CXCL1-CXCL3 и CXCL5-CXCL8), формилированные пептиды (например, N-формилметионил-лейцил-фенилаланин) и анафилотоксины (ферменты системы комплемента, C3a и C5a) [12]. Процесс привлечения нейтрофилов был назван экстравазацией и включает ряд последовательных стадий, таких как опосредованный селектинами роллинг, прочную адгезию, внутрисосудистую и затем трансэндотелиальную миграцию, отделение от стенки сосуда и миграцию внутрь ткани [12]. В очаге воспаления нейтрофилы осуществляют такие эффекторные функции, как фагоцитоз и/или дегрануляцию (рис. 1). Кроме того, после сборки и активации ферментного комплекса НАДФН-оксидазы на плазматической и гранулярной мембранах нейтрофилы генерируют АФК ($O_2^{\cdot-}$, HO^{\cdot} , H_2O_2) [13, 14]. H_2O_2 далее конвертируется в гипохлорную кислоту (HClO) при участии миелопероксидазы.

В 2004 г. в лаборатории Артуро Циклински [1] было обнаружено, что нейтрофилы могут убивать патогены вне клеток, выбрасывая так называемые NET. А поскольку в процессе образования NET нейтрофилы утрачивают свою жизнеспособность, то в 2007 г. Стейнберг и Гринштейн [15] назвали такую форму клеточной гибели нейтрофилов NETозом. Было показано, что бактерицидность ловушек связана с их уникальным составом, включающим деконденсированный хроматин, «декорированный» бактерицидными белками гранул, ядра и цитоплазмы.

Образование NET может быть индуцировано большим количеством разнообразных физиологических стимулов, таких как бактерии, грибы, простейшие, вирусы и компоненты бактериальной клеточной стенки (липополисахариды). NET могут индуцировать антитела и иммунные комплексы, цитокины и хемокины (ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-1 β), микрокристаллы, кальциевые и калиевые ионофоры, а также такие фармакологические стимулы, как форбол-12-миристан-13-ацетат (ФМА) [16–18]. Однако впоследствии было обнаружено, что, помимо защитной функции, NET играют важную роль в патогенезе аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваний [16, 17, 19].

Кроме осуществления основных эффекторных функций, нейтрофилы способны синтезировать ряд против- и провоспалительных цитокинов [20] (рис. 1). Помимо этого, апоптоз нейтрофилов и их последующее поглощение макрофагами (эффероцитоз) инициируют продукцию цитокинов и факторов роста, способствующих репарации ткани [21].

Нейтрофилы обладают способностью взаимодействовать с другими клетками врожденного иммунитета. Было показано, что активированные нейтрофилы выделяют ферменты и цитотоксиче-

ские вещества, а также хемокины и цитокины, способные привлекать незрелые ДК, моноциты и макрофаги [22] (рис. 1).

Нейтрофилы могут взаимодействовать с компонентами адаптивной иммунной системы, связывая иммуноглобулины IgG- и IgA-классов на поверхности опсонизированных микроорганизмов [23]. Нейтрофилы также обладают способностью осуществлять функцию хелперов для В-лимфоцитов. Это происходит, когда они получают сигналы репрограммирования от синусоидальных эндотелиальных клеток в маргинальной зоне селезенки, стимулирующих их к образованию NET-подобных структур и к синтезу цитокинов, активирующих В-лимфоциты. Эти цитокины способствуют переключению синтеза иммуноглобулинов на IgG-класса, соматическим гипермутациям и продукции антител [24]. Кроме того, было установлено прямое взаимодействие нейтрофилов с Т-лимфоцитами [25]. Наконец, было обнаружено, что при определенных условиях нейтрофилы выступают как антигенпрезентирующие клетки (АПК) [26], хотя механизм презентации антигенов нейтрофилами изучен недостаточно. В настоящем обзоре суммированы результаты исследований, посвященных действию нейтрофилов как АПК.

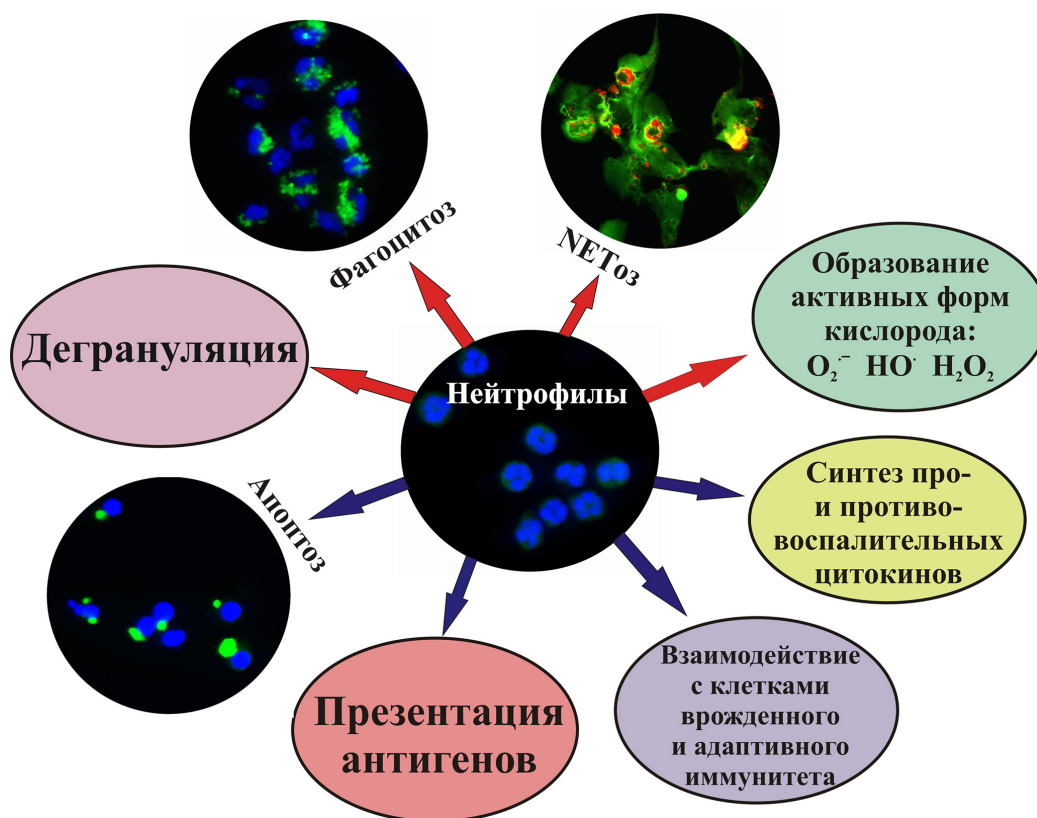


Рис. 1. Эффекторные и другие функции нейтрофилов

В очаге воспаления нейтрофилы осуществляют такие эффекторные функции как фагоцитоз, дегрануляция, образование активных форм кислорода и выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек – NETоз (указано красными стрелками).

Нейтрофилы способны синтезировать ряд против- и провоспалительных цитокинов, взаимодействовать с другими клетками врожденного и адаптивного иммунитета, а также при определенных условиях выполнять функции антигенпрезентирующих клеток (указано синими стрелками).

2. Свойства профессиональных АПК

Три типа клеток иммунной системы относятся к профессиональным АПК: ДК, В-лимфоциты и моноциты/макрофаги, которые характеризуются конститутивной экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) класса I и II. Все остальные клетки экспрессируют на своей поверхности только МНС-I и представляют антигены CD8⁺-Т-лимфоцитам.

Для презентации антигена АПК должны обладать способностью захватывать и процессировать (осуществлять фрагментацию и другие превращения антигена с целью его последующего представления Т-лимфоцитам) его до пептидов, а также иметь вспомогательные молекулы, позволяющие им взаимодействовать с Т-лимфоцитами. Так называемая «трехсигнальная модель» [27] была предложена для описания антигенпрезентирующей функции, необходимой для активации Т-лимфоцитов. В соответствии с этой моделью, взаимодействие комплекса МНС-пептид с Т-клеточным рецептором (TCR, T-cell receptor) обеспечивает сигнал 1. Однако этого сигнала недостаточно и требуется сигнал 2, который инициируется в результате взаимодействия костимулирующих молекул (например, CD80/86) с комплементарными молекулами (CD28) на Т-лимфоцитах. И, наконец, активированные АПК могут секретировать различные цитокины в качестве сигнала 3, который определяет дифференцировку CD4⁺-Т-лимфоцитов в те или иные эффекторные клетки (например, Т-хелперы 1, Т-хелперы 2 или Т-хелперы 17). Чтобы стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов, типичные или профессиональные АПК должны обладать как минимум сигналами 1 и 2.

3. Нейтрофилы как АПК

Предположение, что нейтрофилы могут выполнять функцию АПК, базируется на их способности интернализировать антигены и экспрессировать при определенных условиях основной молекулярный аппарат для их презентации [28]. Однако существуют значительные различия в антигенпрезентирующих функциях нейтрофилов и типичных АПК. Так, было показано, что покоящиеся нейтрофилы не экспрессируют или проявляют очень низкую экспрессию МНС-II и не способны стимулировать пролиферацию наивных CD4⁺-Т-лимфоцитов при совместном культивировании [29] в отличие от типичных АПК. Следует отметить, что около 210–340 молекул МНС-II необходимы для осуществления антигенпрезентирующей функции профессиональными АПК [30].

Вместе с тем было установлено, что МНС-II и костимулирующие молекулы, тем не менее, могут быть индуцированы на поверхности нейтро-

филов при воздействии специфических цитокинов, например, ИФН-γ или ГМ-КСФ [31]. Более того, было показано, что нейтрофилы, инкубированные в присутствии цитокинов, приобретают способность стимулировать Т-лимфоциты при участии молекул МНС-II [32]. Интересно, что как мышинные, так и человеческие нейтрофилы костного мозга, подвергшиеся воздействию ГМ-КСФ, дифференцировались в гибридные нейтрофил-дендритные клетки. Такие гибриды обладали фенотипом ДК и антигенпрезентирующей функцией, сохраняя при этом некоторые свойства нейтрофилов [33]. При этом как незрелые, так и зрелые нейтрофилы мыши и человека могли трансформироваться в ДК-подобные клетки после воздействия на них таких цитокинов, как ГМ-КСФ, ИФН-γ, ИЛ-4 и ФНО [34, 35]. Из этого следовало, что способность нейтрофилов трансформироваться в АПК не ограничена определенной стадией дифференцировки. Помимо способности нейтрофилов дифференцироваться в АПК при воздействии цитокинов в культурах, нейтрофилы пациентов, получающих терапию в виде ГМ-КСФ или ИФН-γ, также обладали способностью экспрессировать МНС-II [36]. Кроме того, у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, ассоциированными с высоким уровнем цитокинов, такими как ревматоидный артрит и гранулематоз Вегенера, также наблюдалась повышенная экспрессия МНС-II на нейтрофилах [37–39].

4. Антигенпрезентирующая функция нейтрофилов, индуцированная Т-лимфоцитами

Недавно было показано, что Т-лимфоциты могут индуцировать трансформацию нейтрофилов в АПК [40]. Так, свежeweделенные нейтрофилы человека, культивированные с Т-лимфоцитами, начинали экспрессировать маркеры АПК CD80 и CD86 [32]. Кроме того, нестимулированные нейтрофилы индуцировали пролиферацию антиген-специфических Т-лимфоцитов при совместном культивировании с Т-клетками и антигенами [32].

5. Регуляция индукции антигенпрезентирующей функции нейтрофилов

Несмотря на то, что классические молекулы, участвующие в презентации антигена, отсутствуют на поверхности покоящихся нейтрофилов, Сандилендс и соавт. [37] обнаружили молекулы CD80 и CD86 в секреторных везикулах и гранулах нормальных нейтрофилов человека (рис. 2). Молекулы МНС-II также были выявлены в цитозоле нейтрофилов, но только у 10% здоровых доноров [41]. Было показано, что МНС-II, CD80 и CD86 могут в течение нескольких минут перемещаться на клеточную поверхность после стимуляции нейтрофилов [37, 42].

Помимо внутриклеточного хранения маркеров АПК, был также показан синтез *de novo* моле-

кул МНС-II при воздействии такого цитокина, как ИФН- γ [43] (рис. 2).

Как было сказано выше, нейтрофилы начинают функционировать как АПК после совместного культивирования с антигенами и Т-клетками памяти. Было показано, что подавление МНС-II на нейтрофилах отменяло их антигенпрезентирующую функцию [29, 32]. Однако каким образом Т-клетки памяти стимулируют экспрессию МНС-II на поверхности нейтрофилов, до сих пор не выяснено.

Недавно было установлено, что свежeweделенные нейтрофилы человека могли представлять белковые антигены (pp65-специфический гемагглютинин цитомегаловируса) аутологичным антиген-специфическим Т-лимфоцитам CD4⁺ [29]. Для экспрессии МНС-II и костимулирующих молекул на нейтрофилах в этой системе требовалось присутствие как антиген-специфических Т-клеток памяти, так и специфических антигенов. Хотя можно было бы предположить, что антигены сами по себе индуцируют трансформацию нейтрофилов в АПК, это представляется маловероятным, поскольку совместное культивирование нейтрофилов с антигенами или агонистами TLR не приводило к повышению экспрессии МНС-II на их поверхности [29]. Было высказано предположение, что индукция антигенпрезентирующей функции нейтрофилов в присутствии Т-лимфоцитов происходит в результате образования межклеточных

контактов или секреции специфических медиаторов. Потенциальным цитокином, синтезируемым Т-лимфоцитами и способным вызвать подобную дифференцировку нейтрофилов, мог бы быть ИФН- γ [40]. Как уже упоминалось, антигенпрезентирующая функция нейтрофилов индуцируется исключительно антиген-специфическими Т-клетками памяти, а не наивными Т-клетками. Возможно, это связано с тем, что Т-клетки памяти продуцируют ИФН- γ значительно быстрее и в больших количествах. Кроме того, у Т-клеток памяти существуют менее строгие требования к активации, чем у наивных Т-клеток. Например, известно, что для них требуется гораздо меньше костимулирующих сигналов [44]. Кроме того, Т-клетки памяти не являются полностью покоевыми клетками, особенно в очагах воспаления или в присутствии постоянных стимулов в их микроокружении.

Интересно, что в покоевых нейтрофилах человека была обнаружена мРНК для ИФН- γ [41], а также постоянный запас белков ИФН- γ , который мог спонтанно высвобождаться в процессе стимуляции [45]. Таким образом, вероятно, нейтрофилы могут сами себя активировать аутокринным способом с помощью ИФН- γ (рис. 2).

Вместе с тем, было высказано предположение, что прямого межклеточного контакта между Т-лимфоцитами и нейтрофилами достаточно для индукции антигенпрезентирующей функции ней-

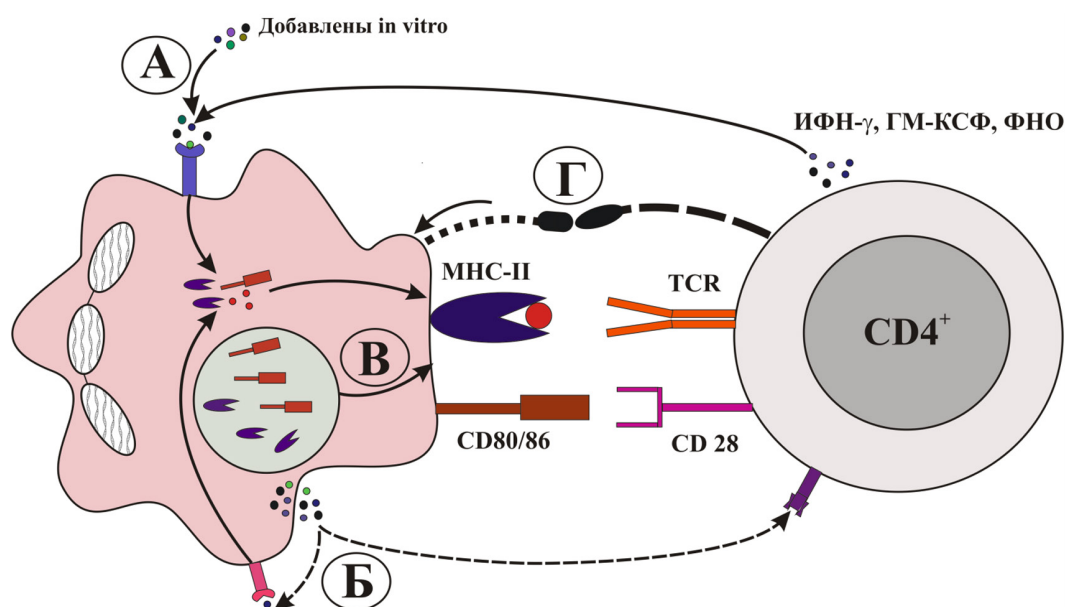


Рис. 2. Возможные механизмы активации антигенпрезентирующей функции нейтрофилов

Нейтрофилы могут синтезировать МНС-II и костимулирующие молекулы *de novo* при стимуляции экзогенными цитокинами (ИФН- γ , ГМ-КСФ, ФНО), синтезированными Т-лимфоцитами или добавленными *in vitro* (А). Цитокины, синтезированные в самих нейтрофилах, могут аутокринным способом активировать клетки и индуцировать механизм презентации антигена (Б). Нейтрофилы содержат внутриклеточные запасы МНС-II и костимулирующих молекул, которые могут перемещаться на поверхность клетки после стимуляции (В). Специфические рецепторы, экспрессируемые на мембранах нейтрофилов и Т-лимфоцитов, могут обеспечивать межклеточный контакт и усиливать дифференцировку нейтрофилов в АПК (Г).

Сокращения: МНС, главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex); CD80/86, костимулирующие молекулы на поверхности нейтрофила; TCR, Т-клеточный рецептор (T-cell receptor); ИФН- γ , интерферон гамма; ГМ-КСФ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ФНО, фактор некроза опухоли.

трофилов. Как недавно было показано на модели мышиных нейтрофилов, экспрессия МНС-II подавлялась, если нейтрофилы и Т-лимфоциты разделяли в «Системе Transwell» [46]. Однако молекулы, участвующие в межклеточных контактах Т-лимфоцитов с нейтрофилами, в настоящее время не определены. Предполагают, что ими могут быть классические костимулирующие молекулы, способствующие образованию иммунологического синапса (рис. 2). Как и в случае с синтезом ИФН- γ , Т-клетки памяти экспрессируют более высокие уровни ряда рецепторов, сравнительно с наивными Т-лимфоцитами, чем можно было бы объяснить неспособность наивных Т-клеток индуцировать трансформацию нейтрофилов в АПК. Например, Т-клетки памяти экспрессируют более высокие уровни молекул межклеточной адгезии I (ICAM-1) по сравнению с наивными Т-клетками. Кроме того, маркер CD66b, конститутивно экспрессируемый исключительно в нейтрофилах, может функционировать как рецептор галектина-3, который также конститутивно экспрессируется человеческими CD4⁺-Т-клетками и только на низком уровне – наивными Т-клетками [47]. Таким образом, вышеупомянутые взаимодействия между Т-клетками памяти и нейтрофилами могут обеспечивать необходимые сигналы для инициации экспрессии МНС-II на поверхности фагоцитов.

Сигнальный путь, обеспечивающий процессинг антигенов в нейтрофилах, до конца не изучен, и могут быть существенные различия этого процесса у классических и атипичных АПК. Инвариантная цепь Ii (Invariant chain), ассоциированная с МНС-II и являющаяся одним из ключевых компонентов, необходимых для регуляции связывания пептидов с МНС-II во время процессинга антигена, не была обнаружена в нейтрофилах [48]. Однако было показано, что катепсин S, лизосомальный фермент, участвующий в расщеплении Ii, все же экспрессируется в нейтрофилах [49]. Следует также отметить, что созревание фагосом в нейтрофилах и классических АПК (например, макрофагах) во многих отношениях сильно различается [50, 51]. Помимо молекулярных механизмов, типы антигенов, которые способны представлять нейтрофилы и классические АПК, также различаются. Было показано, что нейтрофилы могут представлять растворимые белковые или пептидные антигены CD4⁺-Т-клеткам [29]. Однако крайне мало данных о презентации нейтрофилами корпускулярных антигенов или иммунных комплексов, например, целых микроорганизмов, вирусом или антигенов, конъюгированных с наночастицами при участии МНС-II.

Кроме представления нейтрофилами классических антигенов в составе МНС-II, были получены данные об их способности к перекрестной презентации [52]. Перекрестная презентация представляет собой способность профессиональ-

ных АПК представлять экзогенные антигены CD8⁺-Т-лимфоцитам. Так, было установлено, что как мышиные, так и человеческие нейтрофилы перекрестно представляют экзогенные антигены CD8⁺-Т-лимфоцитам в системах *in vivo* и *in vitro* [53, 54]. Кроме того, нейтрофилы, выделенные из крови пациентов с сепсисом в острой форме, были способны перекрестно представлять антигены CD8⁺-Т-лимфоцитам [55]. Недавно было также показано, что инфильтрующие опухоль нейтрофилы, выделенные от пациентов с раком легкого, перекрестно представляли опухолевые антигены и стимулировали противоопухолевые Т-клеточные ответы [56]. Таким образом, способность к перекрестной презентации антигенов также может индуцироваться в нейтрофилах при определенных условиях и способствовать поддержанию Т-клеточного ответа.

6. Физиологическое значение антигенпрезентирующей функции нейтрофилов

Хотя антигенпрезентирующая функция нейтрофилов была установлена экспериментально, ее роль в естественных условиях до конца неизвестна. Вполне очевидно, что при определенных обстоятельствах, например, в присутствии высоких концентраций цитокинов или при воспалении, в нейтрофилах могут экспрессироваться молекулы, необходимые для презентации антигенов. Например, было показано, что МНС-II экспрессируются на поверхности нейтрофилов пациентов с гранулематозом Вегенера и ревматоидным артритом [35, 38]. А поскольку aberrантная экспрессия МНС-II была ассоциирована с прогрессом этих аутоиммунных заболеваний, есть вероятность, что нейтрофилы играют важную роль в их патогенезе благодаря презентации аутоантигенов [52].

Была также описана инфильтрация нейтрофилов в очаг воспаления и их последующая быстрая миграция во вторичные лимфоидные органы (дренирующие лимфатические узлы, дЛУ) [57]. Интересно, что у мышей, иммунизированных вакциной БЦЖ (сокращение от Бациллы Кальметта-Герена), преимущественно нейтрофилы фагоцитировали вакцину в местах инъекции и затем транспортировали ее в Т-клеточные зоны в дЛУ [58]. Миграция нейтрофилов, несущих антиген, из периферических участков в дЛУ, может вносить существенный вклад в стимуляцию Т-лимфоцитов. Это предположение было подтверждено результатами вакцинации приматов, у которых нейтрофилы представляли наибольшую популяцию клеток, интернализовавших вакцинные антигены как в месте инъекции, так и в дЛУ [29, 59]. Таким образом, вакцина-положительные нейтрофилы могли представлять антиген CD4⁺-Т-клеткам памяти в дЛУ, и в целом вклад нейтрофилов может быть существенным благодаря их огромному количеству.

7. Заключение

Таким образом, нейтрофилы – не просто короткоживущие терминально дифференцированные клетки, обеспечивающие первую линию защиты от патогенов. Эти клетки могут представлять антигены при определенных условиях и активировать адаптивный иммунитет. Однако молекулярный механизм презентации антигенов нейтрофилами изучен недостаточно. Понимание вклада нейтрофилов в активацию адаптивного иммунитета через презентацию антигенов может способствовать переоценке их роли в патогенезе аутоиммунных и воспалительных заболеваний,

а также разработке новых вакцин и терапевтических средств для профилактики ряда инфекционных болезней.

Работа выполнена в рамках проекта «Молекулярные и клеточные основы иммунитета» (проект 21-1-21, номер ЦИТИС 121042600047-9) и Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология». Работа проведена без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fau-ler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlin-sky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–1535.
2. Borregaard N., Sørensen O.E., Theilgaard-Mönch K. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins. *Trends Immunol.* 2007;28(8):340–345.
3. Price T.H., Chatta G.S., Dale D.C. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil kinetics in normal young and elderly humans. *Blood*. 1996;88(1):335–340.
4. Galli S.J., Borregaard N., Wynn T.A. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat. Immunol.* 2011;12(11):1035–1044.
5. Dancy J.T., Deubelbeiss K.A., Harker L.A., Finch C.A. Neutrophil kinetics in man. *J. Clin. Invest.* 1976;58(3):705–715.
6. Martin C., Burdon P.C., Bridger G., Gutierrez-Ramos J.C., Williams T.J., Rankin S.M. Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence. *Immunity*. 2003;19(4):583–593.
7. Westman J., Grinstein S., Marques P.E. Phagocytosis of necrotic debris at sites of injury and inflammation. *Front. Immunol.* 2020;10:3030.
8. Dalli J., Montero-Melendez T., Norling L.V., Yin X., Hinds C., Haskard D., Mayr M., Perretti M. Heterogeneity in neutrophil microparticles reveals distinct proteome and functional properties. *Mol. Cell. Proteomics*. 2013;12(8):2205–2219.
9. Polak D., Hafner C., Briza P., Kitzmüller C., Elbe-Bürger A., Samadi N., Gschwandtnner M., Pfützner W., Zlabinger G.J., Jahn-Schmid B., Bohle B. A novel role for neutrophils in IgE-mediated allergy: Evidence for antigen presentation in late-phase reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143(3):1143–1152.e4.
10. Oehler L., Majdic O., Pickl W.F., Stöckl J., Riedl E., Drach J., Rappersberger K., Geissler K., Knapp W. Neutrophil granulocyte-committed cells can be driven to acquire dendritic cell characteristics. *J. Exp. Med.* 1998;187(7):1019–1028.
11. Hayashi F., Means T.K., Luster A.D. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. *Blood*. 2003;102(7):2660–2669.
12. Metzmaekers M., Gouwy M., Proost P. Neutrophil chemoattractant receptors in health and disease: double-edged swords. *Cell. Mol. Immunol.* 2020;17(5):433–450.
13. Nauseef W.M. How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view. *Immunol. Rev.* 2007;219(1):88–102.
14. Liew P.X., Kubes P. The neutrophil's role during health and disease. *Physiol. Rev.* 2019;99(2):1223–1248.
15. Steinberg B.E., Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death. *Sci. STKE*. 2007;2007(379):pe11.
16. Vorobjeva N.V., Chernyak B.V. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Mosc.)*. 2020;85(10):1178–1190.
17. Vorobjeva N.V. Neutrophil extracellular traps: New aspects. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2020;75(4):173–188.
18. Vorobjeva N., Dagil Y., Pashenkov M., Pinegin B., Chernyak B. Protein kinase C isoforms mediate the formation of neutrophil extracellular traps. *Int. Immunopharmacol.* 2023;114: 109448.
19. Pinegin B., Vorobjeva N., Pinegin V. Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2015;14(7):633–640.
20. Tecchio C., Micheletti A., Cassatella M.A. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. *Front. Immunol.* 2014;5:508.
21. Robertson A.L., Holmes G.R., Bojarczuk A.N., et al. A zebrafish compound screen reveals modulation of neutrophil reverse migration as an anti-inflammatory mechanism. *Sci. Transl. Med.* 2014;6(225):225ra29.
22. Scapini P., Cassatella M.A. Social networking of human neutrophils within the immune system. *Blood*. 2014;124(5):710–719.
23. Tsuboi N., Asano K., Lauterbach M., Mayadas T.N. Human neutrophil Fcγ receptors initiate and play specialized nonredundant roles in antibody-mediated inflammatory diseases. *Immunity*. 2008;28(6):833–846.
24. Puga I., Cols M., Barra C.M., et al. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen. *Nat. Immunol.* 2011;13(2):170–180.
25. Pelletier M., Maggi L., Micheletti A., Lazzeri E., Tamassia N., Costantini C., Cosmi L., Lunardi C., Annunziato F., Romagnani S., Cassatella M.A. Evidence for

- a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood*. 2010;115(2):335–343.
26. Kambayashi T., Laufer T.M. Atypical MHC class II-expressing antigen-presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(11):719–730.
 27. Reis e Sousa C. Dendritic cells in a mature age. *Nat. Rev. Immunol.* 2006;6(6):476–483.
 28. Takashima A., Yao Y. Neutrophil plasticity: acquisition of phenotype and functionality of antigen-presenting cell. *J. Leukoc. Biol.* 2015;98(4):489–496.
 29. Vono M., Lin A., Norrby-Teglund A., Koup R.A., Liang F., Loré K. Neutrophils acquire the capacity for antigen presentation to memory CD4⁺ T cells *in vitro* and *ex vivo*. *Blood*. 2017;129(14):1991–2001.
 30. Harding C.V., Unanue E.R. Quantitation of antigen-presenting cell MHC class II/peptide complexes necessary for T-cell stimulation. *Nature*. 1990;346(6284):574–576.
 31. Gosselin E.J., Wardwell K., Rigby W.F., Guyre P.M. Induction of MHC class II on human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, IFN- γ , and IL-3. *J. Immunol.* 1993;151(3):1482–1490.
 32. Radsak M., Iking-Konert C., Stegmaier S., Andrassy K., Hänsch G.M. Polymorphonuclear neutrophils as accessory cells for T-cell activation: major histocompatibility complex class II restricted antigen-dependent induction of T-cell proliferation. *Immunology*. 2000;101(4):521–530.
 33. Matsushima H., Geng S., Lu R., Okamoto T., Yao Y., Mayuzumi N., Kotol P.F., Chojnacki B.J., Miyazaki T., Gallo R.L., Takashima A. Neutrophil differentiation into a unique hybrid population exhibiting dual phenotype and functionality of neutrophils and dendritic cells. *Blood*. 2013;121(10):1677–1689.
 34. Oehler L., Majdic O., Pickl W.F., Stöckl J., Riedl E., Drach J., Rappersberger K., Geissler K., Knapp W. Neutrophil granulocyte-committed cells can be driven to acquire dendritic cell characteristics. *J. Exp. Med.* 1998;187(7):1019–1028.
 35. Iking-Konert C., Csekö C., Wagner C., Stegmaier S., Andrassy K., Hänsch G.M. Transdifferentiation of polymorphonuclear neutrophils: acquisition of CD83 and other functional characteristics of dendritic cells. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2001;79(8):464–474.
 36. Spagnoli G.C., Juretic A., Rosso R., Van Bree J., Harder F., Heberer M. Expression of HLA-DR in granulocytes of polytraumatized patients treated with recombinant human granulocyte macrophage-colony-stimulating factor. *Hum. Immunol.* 1995;43(1):45–50.
 37. Sandilands G.P., McCrae J., Hill K., Perry M., Baxter D. Major histocompatibility complex class II (DR) antigen and costimulatory molecules on *in vitro* and *in vivo* activated human polymorphonuclear neutrophils. *Immunology*. 2006;119(4):562–571.
 38. Cross A., Bucknall R.C., Cassatella M.A., Edwards S.W., Moots R.J. Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2796–2806.
 39. Iking-Konert C., Vogt S., Radsak M., Wagner C., Hänsch G.M., Andrassy K. Polymorphonuclear neutrophils in Wegener's granulomatosis acquire characteristics of antigen presenting cells. *Kidney Int.* 2001;60(6):2247–2262.
 40. Müller I., Munder M., Kropf P., Hänsch G.M. Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? *Trends Immunol.* 2009;30(11):522–530.
 41. Sandilands G.P., Hauffe B., Loudon E., Marsh A.G., Gondowidjojo A., Campbell C., Ferrier R.K., Rodie M.E. Detection of cytoplasmic CD antigens within normal human peripheral blood leucocytes. *Immunology*. 2003;108(3):329–337.
 42. Sandilands G.P., Ahmed Z., Perry N., Davison M., Lupton A., Young B. Cross-linking of neutrophil CD11b results in rapid cell surface expression of molecules required for antigen presentation and T-cell activation. *Immunology*. 2005;114(3):354–368.
 43. van den Elsen P.J. Expression regulation of major histocompatibility complex class I and class II encoding genes. *Front. Immunol.* 2011;2:48.
 44. Berard M., Tough D.F. Qualitative differences between naïve and memory T cells. *Immunology*. 2002;106(2):127–138.
 45. Ethuin F., Gérard B., Benna J.E., Boutten A., Gougereot-Pocidal M.A., Jacob L., Chollet-Martin S. Human neutrophils produce interferon gamma upon stimulation by interleukin-12. *Lab. Invest.* 2004;84(10):1363–1371.
 46. Abi Abdallah D.S., Egan C.E., Butcher B.A., Denkers E.Y. Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation. *Int. Immunol.* 2011;23(5):317–326.
 47. Feuk-Lagerstedt E., Jordan E.T., Leffler H., Dahlgren C., Karlsson A. Identification of CD66a and CD66b as the major galectin-3 receptor candidates in human neutrophils. *J. Immunol.* 1999;163(10):5592–5598.
 48. Pantouris G., Syed M.A., Fan C., Rajasekaran D., Cho T.Y., Rosenberg E.M. Jr., Bucala R., Bhandari V., Lolis E.J. An analysis of MIF structural features that control functional activation of CD74. *Chem. Biol.* 2015;22(9):1197–1205.
 49. Tato M., Kumar S.V., Liu Y., Mulay S.R., Moll S., Popper B., Eberhard J.N., Thomasova D., Rufer A.C., Gruner S., Haap W., Hartmann G., Anders H.J. Cathepsin S inhibition combines control of systemic and peripheral pathomechanisms of autoimmune tissue injury. *Sci. Rep.* 2017;7(1):2775.
 50. Nordenfelt P., Tapper H. Phagosome dynamics during phagocytosis by neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 2011;90(2):271–284.
 51. Воробьева H.B. Молекулярные механизмы фагоцитоза. Часть I. *Рос. иммунол. журн.* 2014;8(2):107–120.
 52. Fernando M.M., Stevens C.R., Walsh E.C., De Jager P.L., Goyette P., Plenge R.M., Vyse T.J., Rioux J.D. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet.* 2008;4(4):e1000024.
 53. Potter N.S., Harding C.V. Neutrophils process exogenous bacteria via an alternate class I MHC processing pathway for presentation of peptides to T lymphocytes. *J. Immunol.* 2001;167(5):2538–2546.
 54. Beauvillain C., Delneste Y., Scotet M., Peres A., Gascan H., Guernonprez P., Barnaba V., Jeannin P. Neutrophils efficiently cross-prime naïve T cells *in vivo*. *Blood*. 2007;110(8):2965–2973.
 55. Davey M.S., Morgan M.P., Liuzzi A.R., Tyler C.J., Khan M.W.A., Szakmany T., Hall J.E., Moser B., Eberl M. Microbe-specific unconventional T cells induce human neutrophil differentiation into antigen cross-presenting cells. *J. Immunol.* 2014;193(7):3704–3716.

56. Singhal S., Bhojnagarwala P.S., O'Brien S., Moon E.K., Garfall A.L., Rao A.S., Quatromoni J.G., Stephen T.L., Litzky L., Deshpande C., Feldman M.D., Hancock W.W., Conejo-Garcia J.R., Albelda S.M., Eruslanov E.B. Origin and role of a subset of tumor-associated neutrophils with antigen-presenting cell features in early-stage human lung cancer. *Cancer Cell*. 2016;30(1):120–135.
57. Hampton H.R., Chtanova T. The lymph node neutrophil. *Semin. Immunol.* 2016;28(2):129–136.
58. Abadie V., Badell E., Douillard P., Ensergueix D., Leenen P.J., Tanguy M., Fiette L., Saeland S., Gicquel B., Winter N. Neutrophils rapidly migrate *via* lymphatics after *Mycobacterium bovis* BCG intradermal vaccination and shuttle live bacilli to the draining lymph nodes. *Blood*. 2005;106(5):1843–1850.
59. Liang F., Lindgren G., Sandgren K.J., Thompson E.A., Francica J.R., Seubert A., De Gregorio E., Barnett S., O'Hagan D.T., Sullivan N.J., Koup R.A., Seder R.A., Loré K. Vaccine priming is restricted to draining lymph nodes and controlled by adjuvant-mediated antigen uptake. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(393):eaal2094.
- Поступила в редакцию 05.04.2023
После доработки 22.05.2023
Принята в печать 29.05.2023

REVIEW

Neutrophils are atypical antigen-presenting cells

N.V. Vorobjeva 

*Department of Immunology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University,
1–12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia
e-mail: nvvorobjeva@mail.ru*

Neutrophils are the most abundant leukocytes in the blood and the “first line” of defense against pathogens in the inflammation foci, where they perform effector functions such as phagocytosis, degranulation, generation of reactive oxygen species, and the formation of neutrophil extracellular traps. For a long time, it was believed that neutrophils are short-lived terminally differentiated phagocytes. However, this point of view has been changed after it was found that these cells are able to interact with other populations of leukocytes, as well as mediate the relationship between innate and adaptive immunity. In recent years, a lot of data has accumulated indicating the ability of neutrophils to acquire the function of antigen-presenting cells in a number of pathological and inflammatory conditions. In addition, neutrophils can express major histocompatibility complex class II and costimulatory molecules under the influence of specific cytokines in the *in vitro* system and activate T lymphocytes. This review summarizes current data on the antigen-presenting function of neutrophils, the proposed mechanisms of regulation of this process and its significance in normal and pathological conditions.

Keywords: *neutrophil, antigen-presenting cell, antigen presentation, major histocompatibility complex, cytokines, chemokines*

Funding: The research was carried out within the framework of the project “Molecular and cellular bases of immunity” (number 21-1-21, CITIS number 121042600047-9) and Interdisciplinary Scientific and Educational School of Moscow University “Molecular Technologies of the Living Systems and Synthetic Biology.”

Сведения об авторе

Воробьева Нина Викторовна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. кафедры иммунологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-46-46; e-mail: nvvorobjeva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5233-9338>