

УДК 615.858:616-092:615.03:612.112.94

Для цитирования: Идова Г.В., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я. Роль Т-клеточных субпопуляций в патогенезе и терапии болезни Паркинсона (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 96-103. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-96-103](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-96-103)

Роль Т-клеточных субпопуляций в патогенезе и терапии болезни Паркинсона (обзор литературы)

Идова Г.В., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»
Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 4

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен ключевой роли Т-лимфоцитов в патогенезе болезни Паркинсона (БП), изменение количества и функции которых на периферии и в головном мозге приводит к глубокому дисбалансу иммунной системы при развитии заболевания. Рассматриваются экспериментальные и клинические данные об участии провоспалительных (Th1 и Th17) и противовоспалительных (Th2 и T-reg) иммунных клеток в процессе нейровоспаления и дегенерации дофаминовых нейронов. Приводятся данные о возможности использования оценки периферических Т-клеток в качестве диагностических и терапевтических биомаркеров. Обсуждаются способы модуляции Т-клеточного ответа как эффективной стратегии нейропротекции.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейровоспаление, нейродегенерация, субпопуляции Т-клеток, инфильтрация мозга, терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является мультисистемным прогрессирующим с возрастом нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется агрегацией и отложением в цитоплазме нейрональных и глиальных клеток белка α -синуклеина (тельца Леви и нейриты) и гибелью дофаминовых (ДА) нейронов компактной зоны черной субстанции, что приводит к серьезным нарушениям двигательных функций [1, 2, 3, 4]. Хотя этиология заболевания до сих пор окончательно не выяснена, в последние годы устанавливается ключевая роль в патофизиологии заболевания нейровоспаления и иммунной дисфункции [5, 6, 7, 8, 9]. Многочисленные исследования, накопленные к настоящему времени, продемонстрировали вклад в развитие БП периферических Т-клеток, основных субпопуляций клеток, участвующих в адаптивном иммунном ответе [7, 8, 9, 10, 11, 12]. В отличие от В-клеток, Т-лимфоциты при нарушении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) проникают в ЦНС и накапливаются в черной субстанции, где впоследствии секретируют провоспалительные цитокины, активируют микроглию и вовлекаются в нейрональное повреждение ДА нейронов [12, 13]. В связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения прогнозируется значительный рост числа пациентов с БП, что требует разработки новых подходов для эффективного лечения заболевания [1, 8, 9, 10]. В настоящее время самой востребованной является терапия ДА веществами, которая носит лишь симптоматический характер.

Учитывая фундаментальную роль Т-клеток в патогенезе БП, лечение, нацеленное на механизмы включения отдельных субпопуляций Т-клеток в этот процесс, представляется многообещающим.

ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

На сегодняшний день пристальное внимание в развитии нейродегенеративных заболеваний, в частности БП, уделяется Т-клеткам, что обусловлено рядом причин. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что абсолютное и относительное содержание Т-клеток и соотношение их субпопуляций при БП меняется на периферии [10, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29]. Вместе с тем, хотя уровень клеток варьирует и зависит от многих факторов (пол, возраст пациента, стадия и тяжесть БП, способ лечения), у пациентов и экспериментальных животных он отличается от контрольных значений [10, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29].

При нарушении проницаемости ГЭБ Т-клетки проникают в структуры головного мозга, высвобождают большое количество воспалительных и регуляторных факторов и участвуют в процессах нейровоспаления и нейродегенерации [13, 14, 15, 16, 17, 30, 31]. Наличие Т-клеток выявлено в черной субстанции, полосатом теле и других структурах головного мозга пациентов или у животных в экспериментальных моделях БП [13, 18].

Активация и функция Т-клеток тесно связаны с микроглией. Взаимодействуя друг с другом посредством секреции цитокинов и хемокинов, они оказывают значительное влияние на развитие БП.

Микроглия может поляризоваться в провоспалительном или противовоспалительном направлении. Активируя миелиоидные клетки ЦНС с фенотипом M1 или M2, Т-клетки играют ключевую роль в повышении количества агрегатов α -синуклеина [14]. В присутствии Т-лимфоцитов в мозге преобладают клетки с фенотипом M1, что приводит к усилению прогрессирования синуклеинопатии. В то же время блокада активации M1 или инфильтрации Т-лимфоцитов замедляет течение заболевания, так же как и отсутствие Т-клеток у нокаутных мышей, у которых повышается экспрессия генов, связанных с фенотипом M2 миелиоидных клеток. В результате этого в ЦНС уменьшается количество агрегатов α -синуклеина, что может служить одним из потенциальных способов терапевтической защиты [14].

Ключевая роль Т-клеток в развитии БП выявлена и в многочисленных исследованиях, показывающих, что в экспериментальных моделях мыши с дефицитом Т-клеток устойчивы к нейродегенерации DA нейронов [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Важная роль Т-клеток в развитии БП подтверждается результатами исследований, обнаруживших, что α -синуклеин, действуя через специфичные антигенные эпитопы, способен активировать Т-клетки, участвующие в иммунных процессах, приводящих к гибели DA нейронов. Установлено, что α -синуклеин специфичные Т-клетки присутствуют у большинства пациентов с БП и опосредуют последующие аутоиммунные реакции [12, 19, 20, 21]. По мере накопления поврежденных нейронов Т-клетки, связанные с патологией α -синуклеина, могут быть обнаружены до проявления моторных нарушений и постановки диагноза [19, 20]. Факт наличия этих клеток в течение ряда лет до постановки диагноза болезни Паркинсона открывает пути возможной потенциальной ранней диагностики БП.

CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки

Т-клетки принято классифицировать на две основные популяции, одна из них – с маркером CD4⁺ (Т клетки хелперы, Th), а другая – CD8⁺ (цитотоксические клетки), которые подразделяются на субпопуляции [25, 32].

CD4⁺ Т-клетки – это гетерогенная клеточная субпопуляция, в состав которой входят провоспалительные CD4⁺ Th1- и Th17-клетки и противовоспалительные Th2 и CD4⁺CD25⁺ T-reg клетки, каждая из которых имеет множество подгрупп, продуцирующих свой набор цитокинов, экспрессирующих различные транскрипционные факторы и играющих самостоятельную роль в механизмах нейровоспаления и нейродегенерации БП [25, 27, 32]. Ранее считали, что только один вид Т-клеток способен проникать в мозг – CD4⁺ [12, 17, 27, 32], или CD8⁺ [22, 33], однако в работах последних

лет установлено, что при нарушении ГЭБ обе популяции клеток проходят в мозг, инфильтрируют черную субстанцию и, взаимодействуя с микроглией, вызывают нейровоспаление и гибель DA нейронов [9]. Одновременно с этим некоторые авторы придерживаются мнения, что CD8⁺ Т-клетки и Th17 включены непосредственно в гибель DA нейронов, а CD4⁺ Т-клетки активируют микроглию [9] и в итоге способствуют гибели нейронов [12]. Вместе с тем опубликованные данные далеко не однозначны. Так, в одной из работ показано, что дефицит CD4⁺ Т-клеток приводит к сильному ослаблению нейродегенерации в экспериментальной модели БП, индуцированной нейротоксином MPTP. Это позволяет предположить, что воспалительные CD4⁺ Т-клеточные реакции играют фундаментальную роль, способствуя гибели нейронов [12].

CD4⁺ Т-клетки вырабатывают высокие локальные уровни IFN γ и TNF α , которые вызывают воспалительную активацию клеток микроглии (M1), что приводит к повышению уровня глутамата, TNF α и активных форм кислорода и азота (RO/RNS), а также к дегенерации нейронов и образованию окисленных и нитрованных белков, в частности нитрованного α -синуклеина.

CD4⁺ Т-клетки играют первостепенную роль в начале и при дальнейшем прогрессировании заболевания [6, 34]. Обнаружено, что более выраженная двигательная дисфункция у пациентов с БП связана с увеличением количества эффекторных клеток памяти с фенотипом CD4⁺ [25]. Кроме того, установлено, что CD4⁺ Т-клетки усугубляют течение БП за счет возможного увеличения секреции провоспалительных факторов, что и способствует DA нейрональной токсичности [35].

Выявлено, что при БП значительно увеличивается число Th1-клеток, которые высоко экспрессируют маркер CD4 и гены, выполняющие цитотоксическую функцию, такие как гранзим А, гранзим В, перфорин [32]. Инфильтрация CD4⁺ Т-клеток была определена в посмертных срезах головного мозга, особенно в периваскулярном пространстве и стенках сосудов, непосредственно контактирующих с астроцитами, которые экспрессировали МНС-II и, вероятно, факторы, необходимые для инфильтрации и активации Т-клеток во время прогрессирования БП [36].

Существенным результатом при БП является изменение количества не одной популяции клеток, а соотношения провоспалительных и противовоспалительных CD4⁺ Т-клеток, при котором происходит уменьшение циркулирующих Th2, Th17, Th1/Th17 и T-regs, что приводит к увеличению соотношения Th1/Th2 и Th1/T-regs [25, 37].

Примечательно, что во всех случаях дисбаланс субпопуляций CD4⁺ Т-клеток и дисрегуляция T-regs клеточного звена были связаны с тяжестью клинических проявлений заболевания [25, 27]. Содержание клеток может определяться динамическим характером и касаться подмножеств CD4⁺ клеток. Так, у пациентов с ранней стадией БП отмечается значительное снижение наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток при одновременном повышении центральных CD4⁺ Т-клеток памяти, а также CD4⁺ Th17, обладающих провоспалительным фенотипом, CD4⁺ с противовоспалительным фенотипом Th2, продуцирующих IL-4, без существенных изменений в содержании Th1- и T-reg-клеток [27].

Цитотоксические Т-клетки с фенотипом CD8⁺ играют важную роль в патогенезе многочисленных нарушений ЦНС [19, 22, 27, 33]. Продемонстрировано значительное увеличение их числа в черной субстанции головного мозга у пациентов с БП по сравнению с таковыми в контрольной группе, вместе с тем их плотность коррелировала с гибелью нейронов и зависела от стадии заболевания. Авторы недавнего исследования полагают, что проникновение цитотоксических CD8⁺ Т-клеток, способных контактировать с DA нейронами, в структуры мозга является более ранним патогенным событием, чем агрегация α -синуклеина и дегенерация нейронов [33].

Следует отметить, что наличие CD8⁺ Т-клеток, содержащих различные наборы цитолитических ферментов (гранзим А, В и К) и/или провоспалительных цитокинов, характеризует ранние и поздние стадии заболевания [33].

При БП обнаружено значительное увеличение CD8⁺ Т-клеток, распознающих α -синуклеин и продуцирующих IFN γ , как известно, усиливающих цитотоксические свойства клеток, что потенциально способствует иммунным нарушениям при БП [19, 22, 27]. В то же время показано, что повышенная экспрессия IFN γ связана с активацией микроглии, гибелью DA нейронов в черной субстанции и двигательными нарушениями [37]. В ответ на IFN γ DA нейроны могут экспрессировать гены МНС класса I, что обуславливает их восприимчивость к воздействию цитотоксических CD8⁺ Т-клеток [38]. Таким образом, увеличение IFN γ -продуцирующих цитотоксических CD8⁺ Т-клеток может способствовать не только нейровоспалению, но и повреждению нейронов при БП.

В настоящее время установлено, что CD8⁺ Т-клетки, имеющие маркер CD8⁺CD25⁺ и продуцирующие IL-10, выполняют регуляторную функцию. Функциональная активность этой субпопуляций у пациентов с БП, не принимающих DA препараты, снижена по сравнению со здоровыми лицами [39]. Как известно, БП ассоциируется

с хроническим воспалением, связанным с недостаточным противовоспалительным ответом, в котором участвуют и T-regs. Предполагается, что дисбаланс между этими процессами может, по крайней мере частично, лежать в основе патогенеза БП.

Методом одноклеточного секвенирования РНК (scRNA-Seq) у пациентов с БП в периферической крови и СМЖ было выявлено увеличение CD8⁺ Т-клеток, снижение количества CD4⁺ Т-клеток и соотношения CD4/CD8, что может свидетельствовать о наличии иммунодефицита или об аутоиммунных процессах [3]. В других исследованиях показано увеличение уровня CD3⁺ Т-клеток и CD4⁺ Т-клеток при остающемся неизменном количестве CD8⁺ Т-клеток, что приводило к значительному повышению отношения CD4⁺/CD8⁺ Т-клеток, при этом отмечена отрицательная корреляция содержания CD4⁺ Т-клеток со стадиями заболевания [40]. Таким образом, обе популяции Т-клеток (CD4⁺ и CD8⁺) и их соотношение на периферии и в мозге вносят весомый вклад в механизмы нейровоспаления и нейродегенерации при БП.

Th17-клетки

Th17 выполняют важные физиологические функции и участвуют в развитии аутоиммунных и неврологических заболеваний. Дифференцировка наивных CD4⁺ Т-клеток в Th17 происходит с участием IL-1 β , IL-6, IL-12 и IL-23, последний из которых важен для стабилизации фенотипа Th17 и индукции синтеза цитокинов семейства IL-17. Активированные Th17 синтезируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, в первую очередь цитокины семейства IL-17, а также IL-21, IL-22, IL-6, IFN γ . Именно со способностью к длительной активации и продукции провоспалительных цитокинов связывают участие Th17 в развитии и поддержании их функции.

В последнее время появились данные об участии Th17 и его основного цитокина IL-17A в патогенезе нейродегенеративных заболеваний ЦНС, в том числе в развитии БП [20, 41, 42]. На экспериментальных моделях БП у животных показано дегенеративное влияние цитокинов семейства IL-17 и активированных Th17 на DA нейроны [20]. Перенос провоспалительных Th17 интактным мышам усиливает, а блокада функций Th17, напротив, снижает процессы DA нейродегенерации [42]. Механизмы влияния Th17 клеток и ассоциированных с ними цитокинов на процессы нейродегенерации в настоящее время окончательно не установлены. Известно, что они обусловлены влиянием на резидентные клетки мозга с усилением активации микроглии, рекрутированием других типов иммунных клеток в ЦНС, активацией NF- κ B каскада через IL-17 сигнальный путь [41, 42].

Показано также, что клетки Th17 могут вызывать апоптоз ДА нейронов при прямом контакте с нейронами с участием IL-17A [41, 42]. Одним из иммуногенных факторов, усиливающих дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в Th17, является α -синуклеин, что подтверждает роль этих клеток в патогенезе БП и других заболеваний с α -синуклеинопатией [43]. У пациентов с БП обнаружена взаимосвязь между моторными нарушениями, уровнем α -синуклеина, увеличением циркулирующих Th17 и снижением клеток T-reg [43].

Данные клинических исследований о содержании Th17-клеток и ассоциированных с ними цитокинов у пациентов с БП довольно противоречивы [44]. Показано как увеличение в периферической крови уровней Th17 и IL-17 [20], так и снижение по сравнению со здоровой популяцией [25]. Исследования взаимодействий уровня IL-17 с показателями клинических проявлений БП выявили наличие взаимосвязей с моторными и немоторными проявлениями БП, в частности с выраженностью когнитивных нарушений и деменции [44].

CD4⁺CD25⁺ T-regs

Количество работ о существенной роли T-regs в ряде нейропатологий, включая БП, в последние годы неуклонно растет [39, 45–46]. Вместе с тем вопрос о их вкладе в патогенез БП до настоящего времени остается дискуссионным. Как уже отмечалось выше, особое значение для развития заболевания имеет не столько сам уровень T-regs, сколько их соотношение с другими Т-клетками. У экспериментальных животных в модели БП обнаружено снижение T-regs на фоне увеличения Th1 и Th17 [39, 45, 46]. При этом перенос T-regs животным снижал тяжесть заболевания, обеспечивая более чем 90% защиту nigrostriатной системы, ограничивая нейродегенерацию ДА нейронов, в то время как перенос Th1 или Th17, напротив, увеличивал нейродегенерацию [45].

С другой стороны, авторами других исследований было выявлено увеличение экспрессии CD4⁺CD25⁺ T-regs в периферической крови, селезенке и лимфатических узлах у мышей с оверэкспрессией человеческого α -синуклеина и на модели БП, вызванной введением МРТР [28, 47]. Модулирующую роль T-regs в процессах нейродегенерации связывают с их участием в поддержании противовоспалительного фенотипа микроглии и ограничении хронических воспалительных реакций, что, как предполагается, в конечном итоге тормозит гибель нейронов в черной субстанции [48].

Вышесказанное позволяет констатировать, что T-regs являются ключевой субпопуляцией клеток, ограничивающей процессы нейровоспаления и нейродегенерации, и играют важную роль в патогенетических механизмах БП.

Иммунотерапия, направленная на Т-клетки

Как уже отмечалось, клиническое лечение БП ДА препаратами, которое широко применяется в настоящее время, в основном является симптоматическим, поскольку не касается патогенеза заболевания, а лишь замедляет его прогрессирование. Поэтому ведется активный поиск новых стратегий, направленных на отдельные механизмы развития заболевания.

Значительное число экспериментальных работ и результаты первых клинических разработок преимущественно касаются подавления процесса нейровоспаления и проводятся с использованием большого числа известных в практике препаратов, однако в них представлены неоднозначные данные в отношении БП. Другой путь направлен на снижение агрегации α -синуклина и усиление его клиренса [10]. И наконец, поскольку дисфункция иммунной системы, в которую вовлечены различные популяции Т-клеток, играет важную роль в возникновении и развитии заболевания, таргетная иммунотерапия, воздействующая на Т-клетки, может оказаться более перспективной и успешной в снижении риска развития БП.

Кроме того, привлекательным аспектом использования Т-клеточного ответа в качестве терапевтического подхода является условие, что терапия может проводиться периферически для воздействия на Т-клетки, которые мигрируют в головной мозг. Это, во-первых, должна быть иммуносупрессивная терапия, цель которой ориентирована на снижение количества Т-клеток и CD4⁺ клеток на периферии, чтобы уменьшить проникновение в мозг этих клеток, вызывающих нейровоспаление и нейродегенерацию. Другой путь заключается в повышении численности популяции CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T-regs, который предполагает либо перенос самих этих клеток, либо введение гранулоцит макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Данный фактор, как показано в клинических испытаниях, хорошо переносился пациентами и сопровождался у них улучшением двигательной функции [10, 22, 49]. Анти-CD3 моноклональные антитела (CD3mAb) и нейропептидный гормон вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) так же способны индуцировать дифференцировку T-regs и снижать нейровоспаление. Оба препарата показали положительные эффекты в исследованиях на животных, однако до настоящего времени нет протоколов их клинических испытаний. Кроме того, не всё так однозначно, так как T-regs могут быть повышенными при БП [28] и подвергаться трансдифференцировке в Th типа 17, которые включены в аутоиммунные механизмы патофизиологии БП, что обсуждалось выше.

Представляется возможным воздействовать на Th17, увеличение количества которых обнаружено в циркуляции, в основном на ранних стадиях заболевания [20]. Блокируя развитие этих клеток, а также взаимодействие LFA-1 рецепторов на Th17 и ICAM-1 рецепторов на ДА нейронах или IL-17 с рецепторами к IL-17, можно получить положительный терапевтический эффект при БП [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение Т-клеточного иммунитета с изменением количества и функции отдельных Т-субпопуляций клеток (Th, Th1, Th17, T-regs) является ключевым звеном в патофизиологии БП, а именно в развитии процессов нейровоспаления и нейродегенерации, что требует дальнейшего изучения. Продолжение данного направления может стать основной многообещающей трансляционной терапевтической мишенью лечения БП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддержано бюджетным финансированием фундаментальных научных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» (тема № 122042700001-9 (2021-2025)).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015; 386:896–912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Jan;46 Suppl 1(Suppl 1):S30-S33. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.033. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28780180; PMCID: PMC5718208.
- Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020 Jan;27(1):27-42. doi: 10.1111/ene.14108. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31631455.
- Ugrumov M. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: Illusion or reality? *CNS Neurosci Ther*. 2020 Oct;26(10):997-1009. doi: 10.1111/cns.13429. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32597012; PMCID: PMC7539842.
- Tan EK, Chao YX, West A, Chan LL, Poewe W, Jankovic J. Parkinson disease and the immune system – associations, mechanisms and therapeutics. *Nat Rev Neurol*. 2020 Jun;16(6):303-318. doi: 10.1038/s41582-020-0344-4. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32332985.
- Williams GP, Schonhoff AM, Jurkuvenaite A, Gallups NJ, Standaert DG, Harms AS. CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain*. 2021 Aug 17;144(7):2047-2059. doi: 10.1093/brain/awab103. PMID:33704423; PMCID: PMC8370411.
- Weiss F, Labrador-Garrido A, Dzamko N, Halliday G. Immune responses in the Parkinson's disease brain. *Neurobiol Dis*. 2022 Jun 15;168:105700. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105700. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35314321.
- Wang T, Shi C, Luo H, Zheng H, Fan L, Tang M, Su Y, Yang J, Mao C, Xu Y. Neuroinflammation in Parkinson's Disease: Triggers, Mechanisms, and Immunotherapies. *Neuroscientist*. 2022 Aug; 28(4):364-381. doi: 10.1177/1073858421991066. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576313.
- Xu Y, Li Y, Wang C, Han T, Liu H, Sun L, Hong J, Hashimoto M, Wei J. The reciprocal interactions between microglia and T cells in Parkinson's disease: a double-edged sword. *J Neuroinflammation*. 2023 Feb 12;20(1):33. doi: 10.1186/s12974-023-02723-y. PMID: 36774485; PMCID: PMC9922470.
- Baird JK, Bourdette D, Meshul CK, Quinn JF. The key role of T cells in Parkinson's disease pathogenesis and therapy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Mar;60:25-31. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.029. Epub 2018 Oct 28. PMID: 30404763.
- Chen Z, Chen S, Liu J. The role of T cells in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2018 Oct;169:1-23. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.08.002. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30114440.
- MacMahon Copas AN, McComish SF, Fletcher JM, Caldwell MA. The pathogenesis of Parkinson's disease: a complex interplay between astrocytes, microglia, and t lymphocytes? *Front Neurol*. 2021 May 26;12:666737. doi: 10.3389/fneur.2021.666737. PMID: 34122308; PMCID: PMC8189423.
- Brochard V, Combadière B, Prigent A, Laouar Y, Perrin A, Beray-Berthaut V, Bonduelle O, Alvarez-Fischer D, Callebert J, Launay JM, Duyckaerts C, Flavell RA, Hirsch EC, Hunot S. Infiltration of CD4⁺ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J Clin Invest*. 2009 Jan;119(1):182-92. doi: 10.1172/JCI36470. Epub 2008 Dec 22. PMID: 19104149; PMCID: PMC2613467.
- Sommer A, Fadler T, Dorfmeister E, Hoffmann AC, Xiang W, Winner B, Prots I. Infiltrating T lymphocytes reduce myeloid phagocytosis activity in synucleinopathy model. *J Neuroinflammation*. 2016 Jun 30;13(1):174. doi: 10.1186/s12974-016-0632-5. PMID: 27364890; PMCID: PMC4929755.
- Contaldi E, Magistrelli L, Comi C. T Lymphocytes in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(s1):S65-S74. doi: 10.3233/JPD-223152. PMID: 35253782; PMCID: PMC9535550.
- González H, Contreras F, Prado C, Elgueta D, Franz D, Bernaldes S, Pacheco R. Dopamine receptor D3 expressed on CD4⁺ T cells favors neurodegeneration of dopaminergic neurons during Parkinson's disease. *J Immunol*. 2013 May 15;190(10):5048-56. doi: 10.4049/jimmunol.1203121. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23589621.

17. González H, Contreras F, Pacheco R. Regulation of the Neurodegenerative Process Associated to Parkinson's Disease by CD4+ T-cells. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Dec;10(4):561-75. doi: 10.1007/s11481-015-9618-9. Epub 2015 May 28. PMID: 26018603.
18. Harms AS, Ferreira SA, Romero-Ramos M. Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2021 Apr;141(4):527-545. doi: 10.1007/s00401-021-02268-5. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33555429; PMCID: PMC7952334.
19. Sulzer D, Alcalay RN, Garrett F, Cote L, Kanter E, Agin-Lieb J, Liang C, McMurtrey C, Hildebrand WH, Mao X, Dawson VL, Dawson TM, Oseroff C, Pham J, Sidney J, Dillon MB, Carpenter C, Weiskopf D, Phillips E, Mallal S, Peters B, Frazier A, Lindestam Arlehamn CS, Sette A. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides. *Nature.* 2017 Jun 29;546(7660):656-661. doi: 10.1038/nature22815. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: *Nature.* 2017 Sep 13;549(7671):292. PMID: 28636593; PMCID: PMC5626019.
20. Sommer A, Marxreiter F, Krach F, Fadler T, Grosch J, Maroni M, Graef D, Eberhardt E, Riemenschneider MJ, Yeo GW, Kohl Z, Xiang W, Gage FH, Winkler J, Prots I, Winner B. Th17 lymphocytes induce neuronal cell death in a human ipsc-based model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell.* 2018 Jul 5;23(1):123-131.e6. doi: 10.1016/j.stem.2018.06.015. Erratum in: *Cell Stem Cell.* 2019 Jun 6;24(6):1006. PMID: 29979986.
21. Garrett F, Monahan C, Sette A, Agalliu D, Sulzer D. T cells, α -synuclein and Parkinson disease. *Handb Clin Neurol.* 2022;184:439-455. doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00023-0. PMID: 35034753.
22. Lindestam Arlehamn CS, Dhanwani R, Pham J, Kuan R, Frazier A, Rezende Dutra J, Phillips E, Mallal S, Roederer M, Marder KS, Amara AW, Standaert DG, Goldman JG, Litvan I, Peters B, Sulzer D, Sette A. α -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2020 Apr 20;11(1):1875. doi: 10.1038/s41467-020-15626-w. PMID: 32313102; PMCID: PMC7171193.
23. Subbarayan MS, Hudson C, Moss LD, Nash KR, Bickford PC. T cell infiltration and upregulation of MHCII in microglia leads to accelerated neuronal loss in an α -synuclein rat model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation.* 2020 Aug 15;17(1):242. doi: 10.1186/s12974-020-01911-4. PMID: 32799878; PMCID: PMC7429710.
24. Cen L, Yang C, Huang S, Zhou M, Tang X, Li K, Guo W, Wu Z, Mo M, Xiao Y, Chen X, Yang X, Huang Q, Chen C, Qu S, Xu P. Peripheral lymphocyte subsets as a marker of Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci Bull.* 2017 Oct;33(5):493-500. doi: 10.1007/s12264-017-0163-9. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791571; PMCID: PMC5636734.
25. Kustrimovic N, Comi C, Magistrelli L, Rasini E, Legnaro M, Bombelli R, Aleksic I, Blandini F, Minfra B, Riboldazzi G, Sturchio A, Mauri M, Bono G, Marino F, Cosentino M. Parkinson's disease patients have a complex phenotypic and functional Th1 bias: cross-sectional studies of CD4+ Th1/Th2/T17 and Treg in drug-naïve and drug-treated patients. *J Neuroinflammation.* 2018 Jul 12;15(1):205. doi: 10.1186/s12974-018-1248-8. PMID: 30001736; PMCID: PMC6044047.
26. Sun C, Zhao Z, Yu W, Mo M, Song C, Si Y, Liu Y. Abnormal subpopulations of peripheral blood lymphocytes are involved in Parkinson's disease. *Ann Transl Med.* 2019 Nov;7(22):637. doi: 10.21037/atm.2019.10.105. PMID: 31930038; PMCID: PMC6944630.
27. Yan Z, Yang W, Wei H, Dean MN, Standaert DG, Cutter GR, Benveniste EN, Qin H. Dysregulation of the adaptive immune system in patients with early-stage Parkinson disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Jul 22;8(5):e1036. doi: 10.1212/NXI.0000000000001036. PMID: 34301818; PMCID: PMC8299515.
28. Idova GV, Al'perina EL, Gevorgyan MM, Tikhonova MA, Zhanaeva SY. Content of peripheral blood T- and B-cell subpopulations in transgenic A53T mice of different age (a model of Parkinson's disease). *Bull Exp Biol Med.* 2021 Feb;170(4):401-404. doi: 10.1007/s10517-021-05075-w. PMID: 33725243.
29. Garfias S, Tamaya Domínguez B, Toledo Rojas A, Arroyo M, Rodríguez U, Boll C, Sosa AL, Scitutto E, Adalid-Peralta L, Martínez López Y, Fragoso G, Fleury A. Peripheral blood lymphocyte phenotypes in Alzheimer and Parkinson's diseases. *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Mar;37(2):110-121. doi: 10.1016/j.nrleng.2018.10.022. PMID: 35279225.
30. Iba M, Kim C, Sallin M, Kwon S, Verma A, Overk C, Rissman RA, Sen R, Sen JM, Masliah E. Neuroinflammation is associated with infiltration of T cells in Lewy body disease and α -synuclein transgenic models. *J Neuroinflammation.* 2020 Jul 17;17(1):214. doi: 10.1186/s12974-020-01888-0. PMID: 32680537; PMCID: PMC7368752.
31. Lai TT, Kim YJ, Ma HI, Kim YE. Evidence of Inflammation in Parkinson's Disease and Its Contribution to Synucleinopathy. *J Mov Disord.* 2022 Jan;15(1):1-14. doi: 10.14802/jmd.21078. PMID: 35124957; PMCID: PMC8820875.
32. Wang P, Yao L, Luo M, Zhou W, Jin X, Xu Z, Yan S, Li Y, Xu C, Cheng R, Huang Y, Lin X, Ma K, Cao H, Liu H, Xue G, Han F, Nie H, Jiang Q. Single-cell transcriptome and TCR profiling reveal activated and expanded T cell populations in Parkinson's disease. *Cell Discov.* 2021 Jul 20;7(1):52. doi: 10.1038/s41421-021-00280-3. PMID: 34282123; PMCID: PMC8289849.
33. Galiano-Landeira J, Torra A, Vila M, Bové J. CD8 T cell nigral infiltration precedes synucleinopathy in early stages of Parkinson's disease. *Brain.* 2020 Dec

- 1;143(12):3717-3733. doi: 10.1093/brain/awaa269. PMID: 33118032.
34. Williams GP, Schonhoff AM, Jurkuvenaite A, Thome AD, Standaert DG, Harms AS. Targeting of the class II transactivator attenuates inflammation and neurodegeneration in an alpha-synuclein model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2018 Aug 30;15(1):244. doi: 10.1186/s12974-018-1286-2. PMID: 30165873; PMCID: PMC6117927.
 35. Appel SH. CD4+ T cells mediate cytotoxicity in neurodegenerative diseases. *J Clin Invest*. 2009 Jan;119(1):13-5. doi: 10.1172/JCI38096. PMID: 19104142; PMCID: PMC2613473.
 36. Rostami J, Fotaki G, Sirois J, Mzezewa R, Bergström J, Essand M, Healy L, Erlandsson A. Astrocytes have the capacity to act as antigen-presenting cells in the Parkinson's disease brain. *J Neuroinflammation*. 2020 Apr 16;17(1):119. doi: 10.1186/s12974-020-01776-7. PMID: 32299492; PMCID: PMC7164247.
 37. Chakrabarty P, Ceballos-Diaz C, Lin WL, Beccard A, Jansen-West K, McFarland NR, Janus C, Dickson D, Das P, Golde TE. Interferon- γ induces progressive nigrostriatal degeneration and basal ganglia calcification. *Nat Neurosci*. 2011 Jun;14(6):694-6. doi: 10.1038/nn.2829. Epub 2011 May 15. PMID: 21572432; PMCID: PMC3780582.
 38. Cebrián C, Zucca FA, Mauri P, Steinbeck JA, Studer L, Scherzer CR, Kanter E, Budhu S, Mandelbaum J, Vonsattel JP, Zecca L, Loike JD, Sulzer D. MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. *Nat Commun*. 2014 Apr 16;5:3633. doi: 10.1038/ncomms4633. PMID: 24736453; PMCID: PMC4024461.
 39. Álvarez-Luquín DD, Arce-Sillas A, Leyva-Hernández J, Sevilla-Reyes E, Boll MC, Montes-Moratilla E, Vivas-Almazán V, Pérez-Correa C, Rodríguez-Ortiz U, Espinoza-Cárdenas R, Frago G, Sciotto E, Adalid-Peralta L. Regulatory impairment in untreated Parkinson's disease is not restricted to Tregs: other regulatory populations are also involved. *J Neuroinflammation*. 2019 Nov 11;16(1):212. doi: 10.1186/s12974-019-1606-1. PMID: 31711508; PMCID: PMC6849192.
 40. Chen X, Feng W, Ou R, Liu J, Yang J, Fu J, Cao B, Chen Y, Wei Q, Shang H. Evidence for Peripheral Immune Activation in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2021 Apr 30;13:617370. doi: 10.3389/fnagi.2021.617370. PMID: 33994989; PMCID: PMC8119625.
 41. Chen J, Liu X, Zhong Y. Interleukin-17A: The Key Cytokine in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2020 Sep 29;12:566922. doi: 10.3389/fnagi.2020.566922. PMID: 33132897; PMCID: PMC7550684.
 42. Shi Y, Wei B, Li L, Wang B, Sun M. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: Possible mechanisms of action. *Front Immunol*. 2022 Jul 22;13:932152. doi: 10.3389/fimmu.2022.932152. PMID: 35935951; PMCID: PMC9353135.
 43. Li J, Zhao J, Chen L, Gao H, Zhang J, Wang D, Zou Y, Qin Q, Qu Y, Li J, Xiong Y, Min Z, Yan M, Mao Z, Xue Z. α -Synuclein induces Th17 differentiation and impairs the function and stability of Tregs by promoting RORC transcription in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2023 Feb;108:32-44. doi: 10.1016/j.bbi.2022.10.023. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36343753.
 44. Joo J, Jeong J, Park HJ. Blood Biomarkers in Patients with Parkinson's Disease: A Review in Context of Anesthetic Care. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 12;13(4):693. doi: 10.3390/diagnostics13040693. PMID: 36832181; PMCID: PMC9955162.
 45. Reynolds AD, Banerjee R, Liu J, Gendelman HE, Mosley RL. Neuroprotective activities of CD4+CD25+ regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease. *J Leukoc Biol*. 2007 Nov;82(5):1083-94. doi: 10.1189/jlb.0507296. Epub 2007 Aug 3. PMID: 17675560.
 46. Fuzzati-Armentero MT, Cerri S, Blandini F. Peripheral-Central Neuroimmune Crosstalk in Parkinson's Disease: What Do Patients and Animal Models Tell Us? *Front Neurol*. 2019 Mar 19;10:232. doi: 10.3389/fneur.2019.00232. PMID: 30941089; PMCID: PMC6433876.
 47. Huang Y, Liu Z, Wang XQ, Qiu YH, Peng YP. A dysfunction of CD4+ T lymphocytes in peripheral immune system of Parkinson's disease model mice. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2014 Nov;30(6):567-76. PMID: 26016368.
 48. Schetters STT, Gomez-Nicola D, Garcia-Vallejo JJ, Van Kooyk Y. Neuroinflammation: Microglia and T Cells Get Ready to Tango. *Front Immunol*. 2018 Jan 25;8:1905. doi: 10.3389/fimmu.2017.01905. PMID: 29422891; PMCID: PMC5788906.
 49. Magistrelli L, Contaldi E, Comi C. The Immune System as a Therapeutic Target for Old and New Drugs in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2023;22(1):66-70. doi: 10.2174/1871527321666220310122415. PMID: 35272601.
 50. Prots I, Winner B. Th17 cells: a promising therapeutic target for Parkinson's disease? *Expert Opin Ther Targets*. 2019 Apr;23(4):309-314. doi: 10.1080/14728222.2019.1590336. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30871383.

Поступила в редакцию 29.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Идова Галина Вениаминовна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник сектора психонейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». Author ID Scopus 7004826629. ORCID iD 0000-0002-9090-514X.

Альперина Елизавета Лазаревна, д.м.н., главный научный сотрудник сектора психонейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». Author ID Scopus 6603664286.

Жанаева Светлана Яковлевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник сектора психонейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». Author ID Scopus 6602352836. ORCID iD 0000-0002-4798-054X.

✉ Идова Галина Вениаминовна, galina-idova@mail.ru

UDK 615.858:616-092:615.03:612.112.94

For citation: Idova G.V., Alperina E.L., Zhanaeva S.Ya. The role of T-cell subpopulations in the pathogenesis and therapy of Parkinson's disease (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2023; 1 (118): 96-103. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-96-103](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-96-103)

The role of T-cell subpopulations in the pathogenesis and therapy of Parkinson's disease (literature review)

Idova G.V., Alperina E.L., Zhanaeva S.Ya.

*Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine"
Timakov Street 4, 630117, Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The review of the literature is devoted to the key role of T-lymphocytes in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD), a change in the number and function of which in the periphery and brain leads to a deep imbalance of the immune system during the development of the disease. Experimental and clinical data on the participation of pro-inflammatory (Th1 and Th17) and anti-inflammatory (Th2 and T-reg) immune cells in the process of neuroinflammation and degeneration of dopamine neurons are considered. Data are presented on the possibility of using the evaluation of peripheral T-cells as diagnostic and therapeutic biomarkers. Methods for modulating the T-cell response as an effective strategy for neuroprotection are discussed.

Keywords: Parkinson's disease, neuroinflammation, non-degeneration, T-cell subpopulations, brain infiltration, therapy.

Received December 29.2022

Accepted February 24.2023

Idova Galina V., D.Sc. (Biology), professor, chief researcher of the Sector of Psychoneuroimmunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine", Novosibirsk, Russian Federation. Author ID Scopus 7004826629. ORCID iD 0000-0002-9090-514X.

Alperina Elizaveta L., D.Sc. (Medicine), chief researcher of the Sector of Psychoneuroimmunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine", Novosibirsk, Russian Federation. Author ID Scopus 6603664286.

Zhanaeva Svetlana Ya., Cand.Sc. (Biology), lead researcher of the Sector of Psychoneuroimmunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine", Novosibirsk, Russian Federation. Author ID Scopus 6602352836. ORCID iD 0000-0002-4798-054X.

✉ Idova Galina V., galina-idova@mail.ru