ИММУНИТЕТ И АУТОИММУНИТЕТ: ОТ ЗАЩИТЫ — ДО ПОВРЕЖДЕНИЯ

IV. КАК ЛИМФОЦИТЫ ПОДАВЛЯЮТ ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ПОМОГАЮТ ТКАНЯМ ЗАЖИВАТЬ

Л. П. Чурилов, зав. кафедрой патологии, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета, действительный член Международной академии наук (здоровье и экология)

Все, кто интересуется иммунитетом, знают, что лимфоциты — основные клетки, осуществляющие иммунные ответы. Но, оказывается, есть и такие лимфоциты, задача которых — не развивать, а наоборот — подавлять иммунный ответ на тот или иной антиген. История их изучения и открытия драматична, их то находили, то «отменяли», то переименовывали. И, наконец, убедились в их существовании и важнейшей роли избирательных «тормозов» иммунной реактивности.

В 1970 г. американец Ричард Кив Гершон (1932—1983) постулировал существование специальной субпопуляции лимфоцитов, занятых подавлением иммунных ответов и привел вместе с японцем Казунаги Кондо первые свидетельства их эффектов (1974). Немедленно американский врач-терапевт и клинический иммунолог Герман Хью Фьюденберг (1928—2014) выступил с новаторской идеей, что аллергия и аутоиммунные поражения могут происходить из-за дефицита таких клеток, названных **Т-супрессорами** (1977).

Г. Х. Фьюденберг в 70-х—80-х годах прошлого века стал и соавтором аутоиммунной теории шизофрении. Параллельно с новозеландским биологом Джоном Дж. Найтом он предположил, что это заболевание является результатом спровоцированного внешними факторами вмешательства иммунной системы в работу головного мозга: ~~действие аутоантител стимулируют~~ дофаминовые рецепторы, по аналогии с тем, как при тиреотоксическом зобе аутоантитела вместо тиреотропного гормона стимулируют его рецепторы на клетках щитовидной железы, заставляя их усиленно расти и гиперфункционировать в ущерб здоровью человека. Затем Г. Х. Фьюденберг пошел дальше и постулировал, что из-за близости в устройстве и работе нервной и иммунной систем в каждой из них должны существовать клетки-супрессоры, подавляющие гиперактивные элементы — возможно, общие по применяемым ими механизмам подавления, а дефицит таких супрессоров и ведет к психозам как аутоиммунным болезням. Позже Фьюденберг вступил в острый конфликт с производителями вакцин, настаивая, что некоторые из них (в частности, поливакцина MMR против кори-краснухи-паротита) провоцируют детский аутизм, и даже начал, вразрез с рецептурными справочниками, лечить аутичных пациентов иммуносупрессивной терапией. Конфликт стоил Г. Х. Фьюденбергу врачебной лицензии. Однако изучение возможной связи аутизма и других психических нарушений с нарушениями аутоиммунитета развернулись и продолжаются поныне. Несомненно, в ближайшие годы острота научной полемики здесь будет нарастать, и вероятны как новые открытия, так и разочарования.

Пример тому — возрождение начатой Г. Х. Фьюденбергом линии исследований о связи вакцинации MMR и аутоиммунных заболеваний. Британский гастроэнтеролог Эндрю Джереми Уэйкфилд (род. 1957) с соавторами в 1998—2010 гг. опубликовал исследования с выводами о связи между этой вакцинацией и повышением риска воспалительных заболеваний кишечника и аутизма. Статья 2010 г. в журнале «Lancet», вызвавшая огромный общественный резонанс, была, однако, отозвана под давлением оппонентов, доказывавших, что при выборке и обработке данных была допущена научная неточность, а то и недобросовестность. Впрочем, автор не изменил свою точку зрения, хотя это и стоило ему (как много лет назад Г. Х. Фьюденбергу) лицензии специалиста. Кто окажется в героях, а кто — в мошенниках лет через 30 — неизвестно…

Более того, Г. Х. Фьюденберг и соавторы уже в XXI веке предположили, что и в головном мозге, и в лимфоцитах-супрессорах должны действовать единые механизмы подавления, связанные с метаболитами индола[1] — и это позже подтвердилось и для Т-лимфоцитов, и при исследованиях нарушений индолового

Слева направо: Ричард Кив Гершон, Герман Хью Фьюденберг, ~~Ш.~~ Сакагучи, Джон Дж. Найт

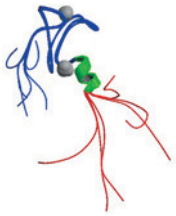
[1] Индо́л (бензопирро́л, 2,3-бензпиррол) — гетероциклическое конденсированное ароматическое соединение. https://ru.wikipedia.org/wiki/

обмена у больных шизофренией. Так врач, отвергнутый сообществом практиков, внес значительный вклад в фундаментальную биомедицину.

После первых работ Р. К. Гершона о Т-супрессорах их долго не могли идентифицировать. Самому автору гипотезы продолжать поиски помешала безвременная смерть от рака легких. Первые 10—12 лет гипотеза была так популярна, что, развивая ее, классик британской иммунологии Айвен Морис Ройтт (род. 1927) даже постулировал существование «контрасупрессоров», т. е. «подавителей подавителей» (1984). Но в дальнейшем укрепилась точка зрения, что супрессия как явление есть, а супрессоров как отдельной лимфоидной субпопуляции, целиком за нее ответственной, — будто бы не существует. Супрессорные эффекты распределяли между несколькими их носителями. Супрессию иммунных ответов объясняли взаимно подавляющим конкурентным эффектом альтернативных Т-хелперов 1-го и 2-го типов, открытых в 1986 г. южноафриканским ученым, эмигрировавшим в Канаду, Тимоти Р. Мосманном (род. 1949) и американцем Робертом Л. Коффманом (род. 1948). Ее увязывали с функцией аутореактивных Т-киллеров, устраняющих собственные клоны лимфоцитов.

Наконец, вслед за автором идиотип-антиидиотипической теории регуляции иммунитета Нильсом Каем Ерне («Диабет. Образ жизни», № 4—2018), функцию избирательного подавления отводили антиидиотипическим В-супрессорным клонам. Уделялось внимание и неспецифическими по отношению к антигену и идиотипу антител супрессорным факторам — таким, как кортикостероидные гормоны или противовоспалительные цитокины — интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста-бета (Рут Арнон и Двора Тейтельбаум, 1993). Отрицали даже саму роль супрессорных лимфоцитов в аутотолерантности (Родней Э. Лэнгмен, 1987).

Но когда уже казалось, что догадка Р. К. Гершона похоронена навсегда, в 1995 г. японские авторы под руководством Шимона Сакагучи (род. 1951) обнаружили, что подавлением эффекторных клеток всех лимфоидных линий занимаются особые CD4 + CD25 + Т-лимфоциты, экспрессирующие альфа-цепь рецептора интерлейкина-2 (см. ниже), с высоким сродством к этому цитокину. Он является для них жизненно важным, хотя сами они его не производят. Вылавливая этот фактор роста лимфоидных клонов, они не дают клону, который ими распознается, возможности расти. Более того, в 2003 г. усилиями той же японской группы было обнаружено, что развитие этих лимфоцитов с супрессорными функциями в тимусе происходит из «недобитых» аутореактивных Т-клонов, в которых срабатывает особый мастер-ген — регулятор FOXP3, запускающий работу целого генетического ансамбля. Именно таким клеткам стали придавать решающее значение в поддержании периферической аутотолерантности, а их дефектам или нехватке отвели ключевую роль при системных ранних аутоиммунных заболеваниях, тяжело поражающих множество органов пациента. В частности, это происходит при IPEX-синдроме, когда Х-хромосома, где находится ген FOXP3, утрачивает его полноценные копии. Наступает дефицит зависимых от этого гена Т-лимфоцитов с супрессорными функциями, другие лимфоидные клоны эффекторов и хелперов активно размножаются и проявляют аутоагрессию. Поскольку у мужчин только одна Х-хромосома, они болеют этой сцепленной с нею болезнью гораздо чаще женщин.



Белок AIRE

Ученые-медики учатся у природы, наблюдая ошибки развития — последствия дефектов тех или иных генов при наследственных заболеваниях, жертвам которых наука многим обязана. Иммунология — не исключение. Для понимания механизмов образования Т-регуляторов и путей достижения центральной толерантности к своим антигенам большое значение имело открытие финскими педиатрами и генетиками Йоханной Аалтонен и соавторами у больных аутоиммунным полиэндокринным синдромом I типа (APS-I или APECED) нового гена, мутация которого обусловливает эту болезнь (1997). Данный ген, получивший название AIRE (ген аутоиммунного регулятора), как оказалось, экспрессируется в эпителиальных клетках мозгового вещества тимуса, где идет негативная селекция и перепрограммирование аутореактивных Т-лимфоцитов, а его продукт — белок-аутоиммунный регулятор — вызывает ограниченную экспрессию в тимусе антигенов других органов и тканей, что и используется в механизмах тимической селекции и обучения Т-лимфоцитов для достижения центральной толерантности (2002).

Благодаря этому Т-лимфоциты при созревании контактируют не только с антигенами самой вилочкой железы, а также универсальными антигенами различных клеток и растворимыми антигенами, приносимыми кровью. AIRE последовательно включает ненадолго экспрессию генов, которые в тимусе, как правило, себя не проявляют — например, кодирующих инсулин, белки других эндокринных желез и нейроэндокриноцитов. Ведь гены одинаковы во всех клетках любого органа, просто в разных органах и тканях и на разных этапах развития неодинаков набор «молчащих» и «говорящих» — т. е. экспрессируемых генов. Поэтому клетки разных органов и различаются. Этот же механизм оказался вовлечен и в формирование Т-регуляторов. В них в норме превращаются аутореактивные клоны, проконтактировавшие с продуктами минимальной экспрессии тимических и нетимических аутоантигенов, что было выяснено в нынешнем столетии благодаря работам американского иммунолога Марка С. Андерсона и соавторов.

Формированию Т-регуляторов через действие гена FOXP3, как оказалось, способствуют трансформирующий фактор-бета (который и ранее связывали с ограничением иммунных ответов и воспаления), а также кальцитриол, в который клетки иммунной системы превращают «солнечный витамин» D. Стало понятно, почему при широком круге аутоиммунных болезней выявляется его дефицит, а применение витамина D в комплексной терапии аутоиммунных заболеваний зачастую ведет к улучшению.

Узаконенные после «величия, падения и восстановления в правах» специализированные Т-супрессоры получили иное имя — «Т-регуляторы» — видимо, чтобы не бередить чьи-то старые раны. В XXI веке раскрыли

и метаболические, и сигнальные механизмы явления Т-супрессии. Они оказались разнообразными, вероятно, ради того, чтобы дублировать пути достижения супрессорного эффекта и, избыточно обеспечивая подавление, достигать его наверняка. Основной механизм функций Т-регуляторов оказался связан с молекулярными тормозами иммунокомпетентных клеток — реле, переключающими клональные взаимодействия, на которых строится жизнь иммунной системы, с пути активации клеток на путь их торможения.

Таких основных реле два. Антиген цитотоксических лимфоцитов-4 (CTLA-4) и его ген были описаны в лимфоцитах еще в 1987 г. французским иммунологом Пьером Голстайном и соавторами. Затем, в 1995 г. благодаря работам под руководством китайского ученого, живущего в Канаде, Так Вах Мака (род. 1946) и сравнительного патолога Эрлин Х. Шарпе из США, выяснилось, что CTLA-4 в обязательном порядке постоянно экспрессируется Т-регуляторами, и способен работать иммунологическим тормозом. Для активации лимфоцита при контакте с антиген-представляющей клеткой (АПК) должна замкнуться пара узнающих друг друга белков — CD28 на лимфоците и B7 — на клетке, представляющей антиген. Это и включает пролиферацию и функцию лимфоидного клона, распознавшего антиген. Но CTLA-4 имеет много большее сродство к B7, снимает его с поверхности АПК и отправляет внутрь лимфоцита, «на слом». Активация клона обрывается. Этим тормозом и орудуют Т-регуляторы, а также Т-эффекторы, когда выключаются. Интересно, что механизм, «выбирающий» активный ответ через CD28, либо торможение через CTLA-4, очень прост: если B7 мало (в отсутствие инфекции и дезинтеграции тканей) — автоматически экспрессируется рецептор высокого сродства, тормозящий аутоиммунный ответ, а если воспаление добавляет B7 — принцип Ле Шателье срабатывает в пользу низкоаффинного CD28, запускающего активную экспансию клона. Вот и пришел конец мифологеме о всевидящей иммунной системе, знающей всех своих и всех чужих в лицо… («Диабет. Образ жизни», № 4—2018).

Более того, можно индуцировать экспрессию CTLA-4 или заблокировать ее. Открытия в этой области позволили создать лекарства на основе антител к тормозным молекулам и их рецепторам и эффективно усиливать работу иммунной системы против некоторых опухолевых клеток, искусно нажимающих эти тормоза и эксплуатирующих Т-регуляторы в целях ускользания от иммунного ответа. Сейчас уже внедрены (2010—2016) первые три класса моноклональных антител-блокаторов этого реле для лечения онкологических заболеваний, в частности — меланом. Но выяснилось, что их побочное действие связано с очень выраженными аутоиммунными осложнениями (например, воспалением гипофиза), а также безудержной продукцией провоспалительных цитокинов, вплоть до вызванного ими шока. В 2018 г. именно за эти работы была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине. Хотя выше были упомянуты многие ученые, без исследований которых это направление не стало бы возможным, получили премию лишь двое: американский ученый Джеймс Эллисон (род. 1948), чья лаборатория в 1995—1996 гг. первой показала, что антитела к тормозному рецептору Т-лимфоцитов CTLA-4 способны препятствовать развитию экспериментальных опухолей у мышей, и японец Тасуку Хондзе (род. 1942).

Дж. Эллисон (слева) и Т. Хондзе

Последний, ранее клонировавший интерлейкин-4 и -5 и открывший фермент AID, обеспечивающий в В-лимфоцитах переключение синтеза разных классов антител и частично — соматическое мутирование, удостоился премии не за эти большие открытия, а за то, что идентифицировал в лимфоцитах ген PD-1 и кодируемый им одноименный тормозной белок, выключающий активацию лимфоидных клонов. Данный тормоз — фосфатаза, препятствующая работе протеинкиназы, необходимой для передачи активационного сигнала от антигенного рецептора внутрь лимфоцитов. Он сильнее действует на Т-эффекторы, в частности — киллеры, а его собрат CTLA-4 — на Т-хелперы. Первый давит иммунный ответ на эффекторной стадии, а второй — на этапе индукции, при работе Т-регуляторов.

Оба молекулярных тормоза (CTLA-4 и PD-I) служат ключевыми участниками сдерживания аутоиммунных ответов при регуляторно-супрессорной функции лимфоцитов, их мутации ведут к тяжелой аутоиммунной патологии, но в то же время они используются опухолевыми клетками и возбудителями хронических вирусных инфекций (гепатит С, ВИЧ), чтобы затормозить направленный на эти мишени иммунный ответ.

У Т-регуляторов есть и некоторые механизмы подавления иммунных ответов, причем они давно предсказывались. Так, Т-регуляторы окисляют аминокислоту триптофан с помощью фермента индолоксидазы, нарушая ее использование в растущих клонах лимфоцитов. Этот механизм напоминает вариации индолового обмена в центральной нервной системе при возбуждении и торможении нейронов, чему сейчас, в духе предвидений Г. Х. Фьюденберга, стали уделять большое внимание при изучении патогенеза психозов. Поистине, нервная и иммунная части коммуникативно-регуляторного аппарата организма и тут показывают свое родство (о нейроиммунологии — «Диабет. Образ жизни» № 5—2018)!

Т-регуляторы обладают апоптогенными эффектами, т. е. способны вызывать из архива лимфоидных клеток, на которые они воздействуют, программы гибели последних по типу их саморазборки «без скандала» — т. е. *апоптоза*. Частично их супрессорное действие связано со способностью производить интерлейкин-10 (ИЛ-10) — противовоспалительный и подавляющий образование иммуносинапсов, экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости 2-го класса, а также нарушающий секрецию провоспалительных цитокинов, способствующими аутоиммунным процессам Т-хелперами 1-го типа биорегулятор.

ИЛ-10 был открыт в 1991 г. калифорнийскими иммунологами Кевином У. Муром и соавторами. Т-регуляторы — отнюдь не монополисты по производству этого

цитокина. Так, в 2002 г. заметным событием в иммунологии стало описание других продуцентов противовоспалительного ИЛ-10 — В-супрессоров — группой японского иммунолога Ацуси Мидзогути.

Слева направо: Г. К. Хрущев, Л. Д. Лиознер, Д. С. Саркисов, А. Г. Бабаева, А. М. Зайчик

Позже оказалось, что подобных ему цитокинов целое семейство, а функции самого ИЛ-10 не так однозначны, как представлялось: например, он усиливает образование антител и, косвенным образом, улучшает противоопухолевый иммунитет, так как блокирует образование цитокинов, с помощью которых опухолевые клетки дезавуируют иммунную систему.

На рубеже столетий (2000) бельгийские иммунологи Лаура Дюмутье и ее соавторы открыли новый цитокин из семейства ИЛ-10, что казалось рядовой работой — ведь различных пептидных биорегуляторов ближнего, тканевого действия обнаружены сотни. Но затем (2012—2014) выяснилось, благодаря исследованиям индийско-канадской группы ученых Инэйята Никупура и соавторов, что данный биорегулятор — это и есть загадочное связующее звено между иммунной системой и регенерацией тканей, которое искали более столетия. Он получил название интерлейкин-22 (ИЛ-22).

А. А. Максимов (справа) и А. Каррель

Еще в начале прошлого века выдающийся русский гистолог Александр Александрович Максимов (1874—1928) предположил, что лимфоцит (функции которого тогда не были ясны) служит трофоцитом, подпитывающим регенерацию тканей путем «фагоцитоза наоборот». Его, почти лишенного цитоплазмы и располагающего обилием нуклеиновых кислот, по мысли А. А. Максимова, «едят» клетки, чтобы обеспечить удвоение ДНК и свой рост.

Самый молодой Нобелевский лауреат своей эпохи, французский хирург, евгеник и патофизиолог, работавший в США, Алексис Каррель (1873—1944), открыл трефоны — медиаторы лейкоцитов, стимулирующие в культурах пролиферацию клеток (1921) и связал именно с ними репаративные процессы при воспалении и заживлении повреждений. На плечах этих гигантов стояли советские исследователи, в середине XX века (1955—1985) получившие первые экспериментальные данные о лимфоцитарной регуляции размножения соматических клеток.

Так, гистолог Григорий Константинович Хрущев (1897—1962) первым доказал в культурах клеток, что наиболее мощные среди всех лейкоцитов стимулы, побуждающие соматические клетки вступать в митоз (как и противоположные, антимитогенные), исходят именно от лимфоцитов, а не других белых клеток крови, причем ростовой сигнал генерируют только живые лимфоидные клетки — т. е. дело не в их «поедании» регенерирующей тканью, как думал родоначальник учения о регенеративной роли лимфоцитов А. А. Максимов. Школой отечественного патолога Льва Давыдовича Лиознера (1909—1979), в частности — Донатом Семеновичем Саркисовым (1924—1991) и Анной Георгиевной Бабаевой (род. 1929), была продемонстрирована возможность передавать органоспецифический митогенный сигнал путем переноса живых лимфоцитов от доноров с резецированными и регенерирующими органами к реципиентам без органных повреждений. Школой Альберта Михайловича Зайчика (1938—2014) при участии автора этих строк были получены стимулирующие и тормозящие рост клеток-мишеней антитела к ядерным антигенам различных эндокринных клеток. Однако все эти приоритетные для своего времени работы не получили продолжения и поддержки в тот самый период, когда в мире происходил переход к новым методам биомедицинских исследований — а именно в конце XX века, когда финансирование всей отечественной науки упало до небывало низкого уровня. И решающие открытия на этом пути, начатом отечественными учеными, были совершены уже вне пределов нашего Отечества.

ИЛ-22 продуцируется Т-клетками, особенно — Т-хелперами 17-го типа, естественными киллерами, а также врожденными лимфоидными ни-Т-ни-В клетками слизистых оболочек и клетками-лимфоидными индукторами, от которых зависит эмбриональное развитие и формирование лимфоидных органов у плода. Знаменитый витамин роста А в форме ретиноевой кислоты способствует его образованию. ИЛ-22 действует на эпителиоциты желудочно-кишечного тракта, печени, бронхолегочного аппарата, эпидермиса, многослойного плоского эпителия полости рта и половых органов. Он заставляет эпителиоциты пролиферировать и вырабатывать естественные пептидные антибиотики. Это сигнал, сопрягающий противоинфекционную защиту, аутоиммунитет и регенерацию, его дефицит обнаружен при язвах и эрозиях полости рта (афтозный стоматит), пищевода (эзофагит), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифических язвенных колитах, а избыток — сопровождает формирование бляшек при псориазе.

В ближайшие годы модуляция его эффектов принесет, по всей вероятности, революцию в регенеративной медицине, его стимуляция или блокада связана с новыми путями лечения вышеперечисленных трудноизлечимых в настоящее время недугов. Вероятно, как и в случае с вышеописанными «иммунологическими тормозными реле» терапевтические антитела к этому цитокину и/или его рецептору будут применяться в будущем.

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых (договор 14.W03.31.0009 от 13.02.2017, регистрационный шифр проекта НИР 15.34.3.2017).