

Наш друг иммунитет

Изнуренный мраком и холодом организм к концу зимы начинает сдавать, позволяя хворям одолевая себя. Его верный друг и страж — иммунитет — ослабевает, перестает справляться со своими обязанностями в должной мере. Что нового мы узнали об иммунной системе в последнее время и как можно ей помочь?

Самая известная помощь иммунитету — прививки, в частности против гриппа. Вспышка этой болезни в 2009 году стала началом очередной «охоты» за универсальной вакциной. В отличие от обычных сезонных всплесков инфлюэнцы, тот вирус вызывал к жизни значительно больше антител весьма широкого спектра действия. У одного из пациентов представитель этого «воинства» — F16 — был способен инактивировать все 16 подтипов вируса гриппа А (наиболее распространенная разновидность вирусов, без которой не обходится ни одна эпидемия). Столь ценная находка была не случайной — специалисты из Института биомедицинских исследований в Беллинзоне (Швейцария) исследовали 104 000 белых кровяных клеток (В-лимфоцитов), взятых у восьми доноров, и в результате обнаружили ту единственную, что вырабатывала F16. Теоретически это дает надежду на создание универсальной вакцины против гриппа.

Вирус гриппа обладает необходимым арсеналом, чтобы играть с иммунной системой в интеллектуальные игры. На его поверхности есть два типа белков — нейраминидаза и гемагглютинин. Подбирая антитела против этих белков, организм не поспевает за быстрыми их мутациями, а потому антитела зачастую оказываются действенными лишь против единственной разновидности (штамма) вируса.

Поскольку существующие вакцины подражают природному вирусу, они оказываются в той же ловушке: если организму и удастся выработать антитела довольно широкого «радиуса действия», их поражающие способности все равно ограничены одним штаммом, и для подкрепления иммунитета большинству из нас приходится каждый год снова и снова болеть гриппом. Чтобы обойти эту проблему, следует посмотреть в буквальном смысле в корень — на ту часть гемагглютинина, что остается неизменной, даже когда вирус меняется. Именно туда направлено действие F16 и других схожих с ним антител. Использовать их можно и для пассивной иммунизации тяжелобольных пациентов, которым не помогают привычные противовирусные препараты, и в качестве образца для создания универсальной вакцины.

Впрочем, возможны и другие пути ее разработки. На макушке гемагглютинина есть крошечная выемка, за которую цепляются рецепторы клеток организма хозяина (именно так вирус распознает клетку и проникает в нее). Она имеется у всех 16 подтипов гемагглютинина, отличаясь лишь малыми модификациями. Углубление столь мало, что его никогда не рассматривали в качестве цели для вакцины. И кажется, напрасно.

Исследователи из университета Дарема в Северной Каролине (США) анализировали антитела, взятые у добровольцев в разное время после вакцинации. Одно из них — CN65 — оказалось им чуть более эффективным, чем другие, и они отправили его для дальнейшего изучения коллегам в Бостон. «Воспитателем» иммунной системы считается тимус, или вилочковая железа. Здесь происходит обучение Т-клеток, призванных реагировать на патогены. Но где они получают



уроки толерантности по отношению к тем, кто заведомо не может причинить вреда, как, например, бактерии-симбионты? Поскольку такие бактерии обычно населяют кишечник и в этот же орган мигрируют Т-клетки, можно предположить, что там им и преподаются навыки терпимости.

В тимусе потенциально аутореактивные Т-клетки (распознающие антигены собственного организма) уничтожаются либо трансформируются в регуляторные Т-клетки. Этот процесс называют центральной толерантностью. В результате Т-клетки обучаются реагировать исключительно на недружественные антигены. Но такого переобучения оказывается недостаточно, и иммунная система использует для контроля за появлением потенциально аутореактивных клеток механизмы, происходящие на периферии (периферийная толерантность).

В кишечнике же, кроме собственных антигенов организма, есть немалое количество чужаков, в частности бактерий-симбионтов, которые вызывают активацию наивных Т-клеток. Одно из возможных последствий — воспаление кишечника. Поэтому для иммунной системы важно именно здесь установить еще один «пропускной пункт», где наивные Т-клетки обучаются толерантности, дабы избежать подобных «недоразумений». Данные исследований, проведенных в Йельском университете, Медицинском институте Говарда Хьюза и клинике Гамбургского университета, подтверждают: кишечник — оплот периферической толерантности и его роль в воспитании иммунной системы весьма важна. Это объясняет многие известные факты. Например, у младенцев, появившихся на свет путем кесарева сечения, заселение бактериями кишечника происходит иначе, нежели у родившихся естественным путем. Известно также, что первые более склонны к аллергическим заболеваниям — уж не потому ли, что их Т-лимфоциты пропустили несколько важных уроков?

Nicola Gagliani, Samuel Huber and Richard A. Flavell. The Intestine: where amazing things happen. Cell Research. Онлайн-публикация на сайте журнала «Nature» 20 декабря 2011 года, doi: 10.1038/cr.2011.204.

Долгое время ученые использовали для доставки вакцин в организм ослабленные версии аденовирусов человека («дикие» аденовирусы вызывают, в частности, простудные заболевания). Специалисты из Оксфордского университета под руководством Пола Кленермана и их коллеги из Швейцарии выяснили, что аденовирусы шимпанзе тоже прекрасно справляются с этим. Ученые использовали их в качестве транспортного средства для вакцины против гепатита С.

Исследователи из Швейцарии выделили более двух десятков аденовирусов из тысяч образцов испражнений животных и выявили среди них тот, что вызывал самый бурный ответ Т-клеток иммунной системы мышей и низших (не челове-



кообразных) обезьян. Его можно рассматривать в качестве потенциального средства доставки вакцины против гепатита С. Британские ученые провели клинические испытания вирусного вектора и обнаружили у здоровых людей иммунный ответ, сравнимый с тем, что вызывала вакцина на основе аденовируса человека.

Вирусологи полагают, что аденовирусы шимпанзе можно использовать для доставки всевозможных вакцин — от противомаларийных до противораковых, а возможно, и для вакцины против ВИЧ. Они обладают важным преимуществом перед человеческими вирусами: у нас есть врожденный иммунитет против собственных аденовирусов, из-за этого действие вакцины на их основе ослабляется. Впрочем, ученые пока не решаются однозначно высказаться в пользу обезьяньих аденовирусов: получены предварительные данные, второй этап исследования только начался.

Michael Houghton. Chimp Virus Makes a Savvy Vaccine Vector. «Science Translational Medicine» (4 January 2012), vol. 4, no 115, c. 115fs1, doi: 10.1126/scitranslmed.3003526

Novel Adenovirus-Based Vaccines Induce Broad and Sustained T Cell Responses to HCV in Man. Eleanor Barnes et al. «Science Translational Medicine» (4 January 2012), vol. 4, no 115, c. 115ra1, doi: 10.1126/scitranslmed.3003155

Не исключено, что иммунный ответ организма на бактериальные инфекции зависит от обнаруженных иммунных клеток нового типа. До сих пор авангардом защитных сил организма считались нейтрофилы — атакующие и уничтожающие захватчиков, а организатором дальнейшего иммунного ответа, когда вырабатываются антитела к определенным патогенам, полагали В-клетки. Данные, полученные исследователями из Центра системной биологии в Бостоне, заставляют пересмотреть такую иерархию. Ключевую роль на начальном этапе формирования иммунного ответа они отводят В-клеткам.

Ученые выяснили это, пытаясь обнаружить источник фактора роста GM-CSF, активирующего иммунные клетки разных типов, в том числе нейтрофилы и макрофаги. Они вводили мышам бактерии, чтобы вызвать иммунный ответ, и использовали флуоресцентные антитела, которые связываются с GM-CSF. И неожиданно обнаружили искомым источник — необычные IRA-B-клетки, вырабатываемые в селезенке. (Название происходит от английского innate response activator — «активатор врожденного ответа».)

В эксперименте на мышах, лишенных этих клеток, зверьки, у которых начался сепсис — одна из форм иммунной реакции на инфекцию, — оказались не в состоянии бороться с инфекцией и чаще, чем в контроле, умирали от септического шока. Эти исследования углубили наше понимание механизмов врожденного иммунитета — модная тема после Нобелевских премий прошлого года.

Innate Response Activator B Cells Protect Against Microbial Sepsis. Philipp J. Rauch et al. «Science», онлайн-публикация 12 января 2012 года, doi: 10.1126/science.1215173

Иммунная система вовсе не обязательно защищает организм от внешних врагов, она, например, может участвовать в остановке женских «биологических часов». Специалисты из Нидерландов, Великобритании, США и еще 12 стран мира, ознакомившись с данными 43 геномных исследований менопаузы, выявили 13 участков, предположительно связанных с ее началом. Три из них «приютились» в генах, связанных с иммунной системой.

Пока нельзя утверждать, является ли иммунная система движущей силой этого процесса или она на подхвате у других биологических факторов. Ученые надеются найти точный ответ после серии новых экспериментов. Как бы то ни было, связь между овуляцией и иммунной системой нельзя считать неожиданной: женщины, у которых слишком рано наступает менопауза, часто страдают аутоиммунным заболеванием яичников.

Lisette Stolk et al. Meta-analyses identify 13 loci associated with age at menopause and highlight DNA repair and immune pathways. «Nature Genetics», онлайн-публикация 22 января 2012 года, doi: 10.1038/ng.1051

Вновь вернемся к прививкам — им посвящена недавняя публикация в «Journal of the American Medical Association» (2012, т. 307, с. 391—397). Ее авторы утверждают, что присутствие в крови ребенка перфторполимеров снижает эффективность вакцин против столбняка и дифтерии. Эти органические химические соединения, содержащие фтор, используют для упаковки пищевых продуктов и в промышленном производстве. Они присутствуют в организме многих животных и человека. Снижение эффективности вакцинации означает, что они воздействуют на иммунную систему. Ранее проведенные опыты на мышах уже продемонстрировали эту их способность. Теперь аналогичные данные получены при обследовании детей.

Это не первое химическое соединение, чье присутствие в организме сказывается на работе иммунной системы. Несколько лет назад та же группа ученых из Гарвардской школы здравоохранения в Бостоне (США) выяснила, что такое же действие, хотя и значительно более слабое, оказывают широко распространенные полихлорированные бифенилы. Каким образом они попадают в организм человека, до конца не ясно. Но это явление не столь уже редкое.

Daniel Cressey. Manufacturing chemicals may damage the immune system. «Nature», онлайн-публикация 24 января 2012 года, doi: 10.1038/nature.2012.9877