
С.І. РОМАНЮК, С.В. КОМІСАРЕНКО

ІМУНІТЕТ: ЩО ЗМУШУЄ ЙОГО ПРАЦЮВАТИ?

Нобелівська асамблея при Каролінському медичному інституті вирішила присудити найпрестижнішу в науковому світі премію з фізіології та медицини за 2011 рік трьом ученим-імунологам. Однієї половини премії удостоїлися спільно Брюс Бойтлер і Жюль Хоффман за відкриття, що стосуються активації вродженого імунітету, а друга половина дісталася Ральфу Стейнману за відкриття дендритних клітин та їхньої ролі в набутому імунітеті. На жаль, професор Стейнман не дожив до цієї радісної події: він помер за три дні до оголошення лауреатів.

Що ж нового змогли знайти ці вчені в імунітеті, про який кожен з нас чув з самого дитинства і вивченням якого займаються тисячі провідних лабораторій світу? Якщо спрощено, то імунітет — це властивість імунної системи організму людини або тварин розпізнавати різницю між власними і чужими складовими (макромолекулами, клітинами, тканинами, органами, а також вірусами, бактеріями тощо), які штучно чи природно потрапляють в організм, або з'являються за рахунок перетворення «свого» в організмі, і протидіяти поширенню «чужого», бо останнє часто пов'язане із захворюваннями. Найчастіше (але не виключно) імунітет спрямований проти патогенів — чинників, які викликають інфекційні захворювання; до них відносять віруси, бактерії, патогенні грибові мікроорганізми, паразити.

В біології майже 100 років панувало традиційне уявлення, сформоване ще під впливом робіт П. Ерліха та І. Мечнікова про існування двох ланок імунітету: клітинної та гуморальної, які взаємодіють між собою. У 1883 р. І. Мечніков дійшов висновку, що несприйнятливості організму до деяких інфекційних захворювань (імунітет) забезпечується фагоцитарною активністю лейкоцитів. Майже в цей же час П. Ерліх встановив, що захисні властивості крові зумовлені здатністю

деяких видів лейкоцитів у відповідь на проникнення в організм збудників захворювання утворювати протеїни (імуноглобуліни чи антитіла), що спрямовані проти цих збудників і знешкоджують їх. Отже, за своєю природою імунітет може бути клітинним (фагоцитоз) і гуморальним (антитіла). У 1908 р. П. Ерліх та І. Мечніков одержали Нобелівську премію з медицини та фізіології за створення клітинно-гуморальної теорії імунітету.

Слід зауважити, що цю найпрестижнішу наукову нагороду не раз отримували вчені, що працювали в галузі імунології: в 1901 р. першу Нобелівську премію отримав Еміль Адольф фон Берінг «за роботу із сироваткової терапії, головним чином за її вживання для лікування дифтерії, що відкрило нові дороги в медичній науці і дало в руки лікарів звитязну зброю проти хвороби і смерті»; в 1913 р. — Ш. Ріше «на знак визнання його робіт з анафілаксії»; в 1919 р. — Ж. Борде «за відкриття, пов'язані з імунітетом» (роль комплекта, механізми преципітації, аглютинації та ін.); в 1960 р. — М. Бернет, П. Медавар «за відкриття штучної імунної толерантності (переносимості)»; в 1972 р. — Дж. Едельман, Р. Портер «за відкриття, що стосуються хімічної структури антитіл»; в 1980 р. — Б. Бенасерраф, Ж. Доссе, Дж. Снелл «за відкриття, що стосуються генетично визначених структур (антигенів гістосумісності) на клітинній поверхні, які регулюють імунні реакції»; в 1984 р. —

© С.І. Романюк, С.В. Комісаренко, 2012



Жюль ХОФФМАН



Брюс БОЙТЛЕР



Ральф СТЕЙНМАН

Н. Єрне, Г. Кьолер, С. Мільштейн «за відкриття і розробку принципів одержання моноклональних антитіл за допомогою гібридом»; в 1987 р. — Судзумі Тонегава «за відкриття генетичного принципу для генерації різновиду антитіл»; в 1996 р. — П. Доєрті, Р. Цинкернагель «за відкриття в галузі імунної системи людини, зокрема її здатності виявляти клітини, уражені вірусом». Як бачимо, досягнення вчених-імунологів часто визнавалися найвагомішими в галузі медицини та фізіології, оскільки імунна система дуже важлива для організму, а вивчення принципів її функціонування має фундаментальне значення для профілактики (вакцинація), діагностики і терапії багатьох захворювань. Причому існують захворювання самої імунної системи; захворювання інших органів і тканин, викликані порушеннями в імунній системі; захворювання інших органів і тканин, які викликають зміни в імунній системі. Практично немає захворювань, які б тим чи іншим чином, прямо або опосередковано не були пов'язані з імунною системою.

Водночас дослідження імунної системи та її компонентів у край важливе для експериментальної біології різних рівнів (молекулярної, клітинної, органної тощо), тому що вже багато років імунна система — її організація та функціонування, її компоненти — вико-

ристовується як унікальна модель для вивчення структури протеїнів, організації генів, що кодують компоненти імунітету, внутрішньоклітинного і міжклітинного «сигналіngu», структури і ролі рецепторів на поверхні імуннокомпетентних клітин тощо. Часто відкриття в галузі імунології змінювали напрям розвитку інших галузей науки. Так, у 1945 р. Дж. Бідл і Е. Татум сформулювали гіпотезу, яку можна виразити формулою «один ген — один фермент». Згідно з цією гіпотезою, кожна стадія метаболічного процесу, що приводить до утворення в організмі (клітині) якогось продукту, каталізується протеїном-ферментом, за синтез якого відповідає один ген. Пізніше, коли було показано, що багато білків мають четвертинну структуру, в утворенні якої беруть участь різні пептидні ланцюги, формулу, що відображає зв'язок між геном і ознакою, було дещо перетворено: «один ген — один поліпептид», а ще пізніше, для кожного з ланцюгів імуноглобулінів — «два гени — один поліпептид». Однак відкриття С. Тонегавою організації структурних генів імуноглобулінів, відзначене Нобелівською премією у 1987 р., остаточно змінило класичне уявлення про те, що кожний поліпептид кодується одним геном. Виявилось, що для кодування поліпептидних ланцюгів імуноглобулінів існують досить складні гене-

тичні механізми, що приводять до утворення величезного різноманіття активних центрів антитіл. Гени, що кодують поліпептидні ланцюги імуноглобулінів, розташовані на різних хромосомах. У людини, наприклад, локус генів для всіх класів важких ланцюгів імуноглобулінів розташований на хромосомі 14, для легкого ланцюга κ — на хромосомі 2, для ланцюга λ — на хромосомі 22. Кожна група генів для важких ланцюгів імуноглобулінів містить інформацію про різні VH домени для утворення величезного різноманіття антитіл, а також про структури константних ділянок імуноглобулінів — для різних класів імуноглобулінів. В свою чергу, група генів для легких ланцюгів імуноглобулінів має інформацію для різних VL доменів і одного з CL. Різноманіття VH доменів важких ланцюгів імуноглобулінів формується здебільшого за рахунок ймовірнісної соматичної рекомбінації V (варіабельних), D (різноманітних) та J (об'єднуючих) сегментів генів, які тандемно розташовані на хромосомі, та їхнього об'єднання у VH ген. Цей VH ген кодує однакові VH домени усіх антитіл, що синтезуються однією В-клітиною або її нащадками, зокрема плазматичною клітиною, незалежно від класу синтезованого важкого ланцюга імуноглобулінів. При переключенні синтезу одного класу імуноглобулінів на інший за рахунок об'єднання того ж VH гену з іншим C_H геном (наприклад, при переключенні з IgM на IgG клас) відбуваються зміни у VH гені за рахунок соматичних гіпермутацій. Комбінація обох: і VH, і VL доменів робить внесок у походження величезної різноманітності специфічностей антитіл, але, на відміну від VH гену, VL ген формується тільки за рахунок соматичної рекомбінації V і J сегментів. Протягом XX ст. імунологія переживала бурхливий розвиток, унаслідок якого нібито встановилося розуміння того, як функціонує адаптивний імунітет (викликаний «чужими» антигенами, які розпізнаються антиген-специфічними рецепторами В- чи Т-лімфоцитів імунної системи), що В-лімфоцити відповідають за синтез антитіл, а Т-лімфоцити — за клітинний (цитотоксичний) імунітет, що потрібна кооперація

імунокомпетентних клітин для реалізації обох типів імунітету. Та залишалося незрозумілим, як функціонує система природного імунітету, який «не використовує» систему антиген-розпізнавальних рецепторів тонкої специфічності В- і Т-лімфоцитів, а також чому адаптивний імунітет може суттєво відрізнятися по силі імунної відповіді на однакові антигени. Відзначені Нобелівською премією дослідження були присвячені вивченню саме цих «незрозумілих» проблем.

Природний імунітет — еволюційно значно старший і притаманний багатьом живим організмам, зокрема рослинам, комахам і навіть бактеріям, які мають захисні механізми проти вірусів-бактеріофагів. Специфічний (адаптивний) імунітет притаманний лише вищим тваринам — хордовим, і досягає найскладнішої організації у теплокровних тварин (птахів і ссавців).

У людини і тварин природний імунітет, який діє в першу чергу проти патогенів, забезпечується декількома рівнями захисту. Перший — це шкіра і слизові оболонки. Останні не тільки виконують бар'єрну функцію на шляху проникнення багатьох патогенів, але й здатні до активного знищення більшості з них, наприклад, під дією низьких рН або завдяки існуванню нормальної мікрофлори, яка асоційована зі всіма покриттями організму. Другий рівень природного захисту — це існування в біологічних рідинах організму макромолекул (в першу чергу — ензимів або їх інгібіторів), що руйнують «чужі» макромолекули, віруси або бактерії (як, наприклад, лізоцим шкіри, слини чи сліз, що розщеплює оболонки бактерій, трансферин, що позбавляє бактерії необхідного для росту заліза, інтерферони, які гальмують розмноження вірусів, фосфоліпаза A2, протимікробні пептиди, комплемент тощо). Патогени, що уникали перших двох рівнів захисту і починають розмножуватися, можуть знешкоджуватися клітинами природного імунітету, до яких відносяться клітини-фагоцити (макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли), дендритні клітини, базофіли, тучні клітини та природні клітинні кілери, які входять до третього рівня захисту.

Реакція системи природного імунітету на потрапляння чужого до внутрішнього середовища організму проявляється як реакція запалення. Головною функцією запалення є обмеження поширення по організму чужорідних антигенів, що необхідно, в ряді випадків, для первинної локалізації інфекційного процесу. Головним механізмом знешкодження антигенів (патогенів) у вогнищі запалення є фагоцитоз, обумовлений переважно нейтрофілами (у гострій стадії запалення) або макрофагами (у хронічній стадії запалення). Фагоцити здатні впізнавати, поглинати та руйнувати патогени навіть без участі системи адаптивного імунітету. Вони розпізнають на поверхні патогенів притаманні останнім повторювальні мотиви (так звані «regular patterns»), наприклад, пептидоглікани, хітин, тейхоєві кислоти, ліпополісахариди тощо, за допомогою рецепторів, які називають рецепторами, що розпізнають за зразком («pattern recognition receptors»). Природний імунітет діє швидко, тому що не залежить від клонального розмноження антиген-специфічних клітин, притаманних адаптивному імунітету, і, як правило, ефективно. Тому інфекційні захворювання трапляються відносно рідко, враховуючи постійне оточення організмів різними патогенами з навколишнього середовища. Клітини природного імунітету відіграють також важливу роль у адаптивному імунітеті — деякі з них (дендритні клітини) є антиген-презентувальними клітинами, здатними до стимуляції антиген-специфічних клітин адаптивного імунітету (Т- і В-лімфоцитів). Наявні на поверхні антиген-презентувальних клітин коstimуляторні молекули необхідні для ефективної ініціації специфічної імунної відповіді. З іншого боку, фактори специфічної імунної відповіді — антитіла підсилюють фагоцитоз та інші прояви неспецифічного імунітету. На жаль, природний імунітет не завжди може знешкодити патогени, або клітини організму, що стали злоякісними. На відміну від адаптивного імунітету, він не має структур (рецепторів) з множинною і тонкою специфічністю та позбавлений імунологічної пам'яті.

Специфічний (адаптивний або набутий) імунітет називається так тому, що розвивається специфічно у відповідь на потрапляння до організму чужорідних структур і зберігається довгий час як «пам'ять» про попередній контакт організму з антигеном. В основі специфічності імунітету лежить унікальна властивість імунної системи — однієї з найскладніших і найважливіших систем організму: можливість специфічного молекулярного розпізнавання чужорідних структур за допомогою специфічних рецепторів клітин імунної системи (В- і Т-лімфоцитів), а також розчинних факторів імунітету — антитіл, які являють собою розчинну форму В-клітинного рецептора. Антитіла і рецептори В- і Т-лімфоцитів мають унікальну будову активних центрів, які забезпечують їм вибіркочу специфічність відносно епітопів — певних хімічних угруповань у структурі чужорідних антигенів. В основі теорії специфічного імунітету лежить клонально-селекційна теорія Ф. Бернета, за якою антиген є селективним чинником, що приводить до проліферації клонів специфічних до нього лімфоцитів. Специфічний імунітет може бути набутий активно, після контакту з антигеном (внаслідок контакту зі збудником або штучної імунізації) або пасивно (після перенесення клітин пам'яті, або антитіл, від одного організму до іншого). Як правило, активний імунітет зберігається протягом багатьох років, а пасивний — декілька тижнів. Отже, специфічний і неспецифічний імунітет — це взаємопов'язані ланки імунного захисту організму, які можуть активувати одна одну та взаємодіяти під час звільнення організму від патогену.

У прес-релізі Нобелівської асамблеї при Каролінському медичному інституті вказано, що лауреати 2011 р. кардинально змінили наші уявлення про імунну систему, виявивши ключові принципи її активації. Впродовж ХХ ст. ученим удалося крок за кроком прояснити багато деталей імунних механізмів. Але до робіт, виконаних нинішніми лауреатами, було неясно, як активується вроджений імунітет і як він взаємодіє з набутим імунітетом.

Найперше з відмічених премією відкриттів зробив у 1996 р. Жюль Хоффман, вивчаючи, як бореться з інфекцією фруктова муха дрозофіла. Дослідник ставив експерименти на мухах-мутантах і виявив зокрема, що особини з мутацією гена, що кодує особливий білок, так званий толл-подібний рецептор (TLR), не здатні опиратися інфекції. TLR незадовго до цього відкрила німецька дослідниця Крістіані Нюсслайн-Фольхард, але вона виявила його роль в ембріональному розвитку комахи. Хоффман же показав, що цей білок виконує важливу функцію і в процесі ідентифікації та знешкодження патогенних мікроорганізмів. Француз Ж. Хоффман — найстарший з лауреатів. Він народився 2 серпня 1941 р. в Люксембурзі. Там же закінчив школу і університет, а в 1963 р. перебрався до Франції та продовжив освіту в Страсбурзькому університеті. Тоді ж він почав роботу в Національному центрі наукових досліджень Франції — провідній установі країни у сфері науки. У 1969 р. Хоффман захистив дисертацію, після чого два роки пропрацював в Німеччині в Марбурзькому університеті. У 1978 р. став професором зоології та загальної біології та очолив наукову робочу групу «Імунна відповідь і розвиток у комах». Учений керував цими дослідженнями до 2005 р. Паралельно, з 1993 по 2005 рр. він також очолював Інститут молекулярної та клітинної біології Національного центру наукових досліджень Франції в Страсбурзі. У 2005–2006 і 2007–2008 рр. Хоффман був президентом французької Академії наук.

Другий лауреат — американець Брюс Бойтлер — наймолодший з трійки лауреатів. Він народився 29 грудня 1957 р. в Чикаго, штат Іллінойс, але незабаром сім'я переїхала на південь Каліфорнії. Брюс закінчив школу в Пасадіні і коледж Каліфорнійського університету в Сан-Дієго, потім повернувся в рідне місто і в 1981 р. у віці 23 років захистив дисертацію на медичному факультеті університету Чикаго. Після цього він два роки пропрацював в Південно-західному медичному центрі Техаського університету в Далласі, а потім на три роки виїхав до Нью-Йорка, в Рокфеллерівський університет, де став

професором. У 1986 р. він повернувся на попереднє місце роботи, де пропрацював 14 років і провів ті дослідження, за які удостоївся Нобелівської премії. З 2000 р. і по теперішній час Бойтлер працює в Інституті біомедичних досліджень в Ла-Хойя, штат Каліфорнія — спочатку у відділі імунології, а згодом очолив відділ генетики. Брюс Бойтлер шукав рецептор, здатний зв'язувати ліпополісахариди (LPS). Ці сполуки синтезуються бактеріями та можуть викликати вкрай гостру реакцію імунної системи аж до септичного шоку. У 1998 р. учений виявив, що у мишей, резистентних до LPS, є мутація в гені, дуже схожому на той, що кодує толл-подібний рецептор в мухи дрозофіли. Виявилось, що саме TLR і є рецепторами, що реагують на LPS. Зв'язуючись з ними, TLR активують імунну відповідь, що виявляється в запаленні або — в особливо важких випадках — в септичному шокові. Так було відкрито сенсори активації вродженого імунітету.

Як це часто буває після присудження Нобелівської премії, відразу з'явилися критичні статті щодо нагородження Бойтлера. Він справді показав першим, що толл-подібні рецептори (TLR4) зв'язуються з ліпополісахаридами, але ще до нього участь TLR4 в активації природного імунітету показали Чарлз Джейнвей та його учень Руслан Меджитов. Чарлз Джейнвей у 1989 р. висловив ідею про існування рецепторів для розпізнавання паттернів (пізніше названих толл-подібними рецепторами або TLR). Руслан Меджитов, який закінчив Ташкентський держуніверситет і аспірантуру Московського держуніверситету, відкрив у людини молекулярний каскад, спрямований на захист від патогенів, тоді як Хоффман відкрив подібний каскад у плодової мушки дрозофіли, а Бойтлер — у миші. До речі, вагомий внесок в роботи лабораторії Бойтлера зробив російський вчений Олександр Полторак. Слід зазначити, що за тиждень до оголошення рішення Нобелівського комітету Меджитов, Хоффман і Бойтлер в Гонконгу були нагороджені за внесок в пояснення механізмів роботи імунної системи премією Шоу (Shaw prize), яку ще називають азіатською Нобелівською премією.

Третім лауреатом став Ральф Стейнман. У 1973 р. він відкрив так звані дендритні клітини. Учений висловив гіпотезу, що ці клітини здатні активувати Т-лімфоцити, що відіграють ключову роль у формуванні набутого (адаптивного) імунітету та імунологічної пам'яті. Цю гіпотезу дослідник підтвердив у дослідках на культурах клітин. Спочатку наукова спільнота не сприйняла цих результатів, але вчений продемонстрував скептикам, що саме дендритні клітини володіють унікальною здатністю активувати Т-лімфоцити. Більше того, згодом він показав, що дендритні клітини отримують сигнали від вродженої імунної системи і на їхній основі здійснюють регуляцію набутої імунної системи, визначаючи інтенсивність імунної відповіді. Р. Стейнман народився 14 січня 1943 р. в Канаді, в Монреалі. Там же закінчив школу й Університет МакГілла, а в 1963 р. переїхав у США і продовжив освіту на медичному факультеті Гарвардського університету в Бостоні. Через два роки після захисту в 1968 р. дисертації молодий учений пішов працювати в Рокфеллерівський університет в Нью-Йорку. З цієї всесвітньо відомою науковою установою, що спеціалізується на фундаментальних дослідженнях з біології та медицини, пов'язана вся подальша діяльність Стейнмана — тут він виконав роботи, удостоєні Нобелівської премії, тут у 1988 р. став професором, тут у 1998 р. очолив Центр імунології й імунних хвороб. На жаль, вчений помер 30 вересня 2011 р. від раку підшлункової залози за три дні до оголошення про присудження премії.

Відкриття, що зробили відзначені Нобелівською премією вчені, важливі не лише для подальшого розвитку науки, а й для розробки нових підходів до лікування та профілактики різноманітних захворювань. Оскільки вроджений імунітет відіграє важливу роль в патогенезі атеросклерозу та інших судинних захворювань, то не стало несподіванкою, що толл-подібні рецептори здатні впливати на процеси, що відбуваються при атеросклерозі. Попередні дослідження показали, що рецептори TLR1, TLR2, TLR4 експресуються в атеросклеротичних бляшках мишей і людини, а

також беруть участь у патогенезі атеросклерозу в мишей. Подальше дослідження ролі TLR в розвитку атеросклерозу дозволить розробити нові препарати для протистояння цьому захворюванню.

Сьогодні активно розвивається напрямок створення вакцин для внутрішньошкірної або епікутанеозної (поверхневої шкірної) імунізації, спрямованих на активацію певних субпопуляцій дендритних клітин. Відомості про те, що клітини Лангерганса здатні ініціювати Т-клітинну імунну відповідь, відкривають можливості для підсилення цієї відповіді у випадку спрямування антигенів до рецепторів ендцитозу на поверхні цих клітин. Такий підхід може дати неабиякі результати в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань різної етіології. Антигени пухлин чи інфекційних агентів можуть бути спрямовані до рецепторів-мішеней на дендритних клітинах, наприклад, CD14 або CD36, здатних підсилювати імунну відповідь. На сьогоднішній день більшість досліджень ефективності застосування цих підходів проводять на мишачих експериментальних моделях, але поступово починають залучати і людські. Першим важливим кроком подібних досліджень є детальна характеристика субпопуляцій дендритних клітин шкіри, які активуються антитілами проти DEC-205, лангерину або інших антигенів, а кінцевою метою є впровадження отриманих результатів у клінічну практику та проведення клінічних випробувань нового покоління вакцин.

В Україні подібні дослідження також проводяться, наприклад, в Інституті онкології НАМН України. Вони спрямовані на розробку вакцин на основі антиген-презентуючих дендритних клітин в імунотерапії хворих зі злоякісними пухлинами.

Наостанок хочеться відзначити, що світ чекає від науки нових досягнень, і здобуті на сьогоднішній день знання невдовзі стануть основою майбутніх відкриттів. Ймовірно, що саме дослідження в галузі імунології відіграють вирішальну роль у перемозі людства над інфекційними, алергічними, автоімунними, онкологічними захворюваннями.