

ГЕТЕРОЛОГИЧНЫЕ ИММУННЫЕ ОТВЕТЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

А.П. Топтыгина^{1,2}

¹ *ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия*

² *ФГБОУ ВО УВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

Резюме. Иммунологическая память и толерантность являются главными достижениями и преимуществами адаптивного иммунитета. Организмы, обладающие адаптивным иммунитетом, имеют серьезные конкурентные преимущества в борьбе с инфекциями. Клетки иммунологической памяти сохраняются десятилетиями и способны отразить повторную атаку инфекционного агента. Однако исследования XXI века показали, что клетки памяти способны быстро и эффективно уничтожать даже неродственные патогены. Такой тип ответа называют гетерологичным. Гетерологичные иммунные ответы наиболее типичны для вирусных инфекций и других внутриклеточных инфекций, где ведущую роль в защите организма играют Т-клетки. В обзоре рассмотрены различные механизмы, вовлеченные в реализацию Т-клеточной кросс-реактивности, описаны молекулярные предпосылки для гетерологичных ответов Т-клеток. Также обсуждаются экспериментальные подтверждения способности Т-клеток памяти к гетерологичным иммунным ответам на мышинных моделях и при инфекциях у человека. Гетерологичные иммунные ответы являются важной составляющей иммунитета у взрослых и пожилых, когда в результате инволюции тимуса снижается выход наивных клеток на периферию. Наряду с очевидными преимуществами, гетерологичные иммунные ответы приводят к перекосам в репертуаре Т-клеток памяти, замене иммунодоминантных эпитопов на минорные, что позволяет вирусам ускользнуть от иммунного ответа, приводя к персистенции вируса, или, напротив, к фульминантным формам инфекции. Другая опасность гетерологичного иммунного ответа — это случайное распознавание аутоэпитопа в результате смены доминантного репертуара распознаваемых эпитопов, что может приводить к развитию аутоиммунной патологии. Также гетерологичный иммунитет может нарушать индуцируемую медикаментозно толерантность при пересадках органов и тканей и приводить к отторжению трансплантата. Следует учитывать особенности гетерологичных иммунных ответов при разработке новых вакцин и применении их, особенно у взрослых и пожилых людей.

Ключевые слова: гетерологичный иммунитет, кросс-реактивность Т-клеток, Т-клетки памяти, вирусные инфекции, иммунопатогенез.

HETEROLOGOUS IMMUNE RESPONSES IN HEALTH AND DISEASE

Toptygina A.P.^{a,b}

^a *G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation*

^b *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation*

Abstract. Immunological memory and tolerance represent major achievements and advantages of adaptive immunity. Organisms bearing adaptive immunity display prominent competitive advantages in the fight against infections. Memory

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.
Тел.: 8 (495) 452-18-01 (служебн.). Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Contacts:

Anna P. Toptygina
125212, Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str., 10,
G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology
and Microbiology.
Phone: +7 (495) 452-18-01 (office). Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Библиографическое описание:

Топтыгина А.П. Гетерологичные иммунные ответы в норме и при патологии // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 269–276. doi: 10.15789/2220-7619-HIR-1292

© Топтыгина А.П., 2020

Citation:

Toptygina A.P. Heterologous immune responses in health and disease // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 269–276. doi: 10.15789/2220-7619-HIR-1292

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-HIR-1292>

immune cells are preserved for decades and are able to repel a second attack of an infectious agent. However, studies performed in the XXI century have shown that even unrelated pathogens may be quickly and effectively destroyed by memory cells. This type of response is called heterologous so that heterologous immune response is mainly typical to viral infections and other intracellular infections, where T-cells play a lead role in protection. This review will discuss various mechanisms involved in implementing T-cell cross-reactivity, describe molecular prerequisites for heterologous T-cell responses. Experimental evidence of memory T-cell potential to heterologous immune response in mouse models and in human infections are also discussed. Heterologous immune response is an important immune arm in adults and the elderly when the yield of naive cells to the periphery declines due to thymus involution. Along with obvious advantages, heterologous immune response leads to imbalanced memory T-cell repertoire, replacement of immunodominant epitopes with minor ones allowing viruses to evade immune response that results in virus persistence, or, conversely, fulminant infection course. Another threat of heterologous immune response due to switch in dominant repertoire of recognizable epitopes is presented by random self-epitope recognition, which can lead to development of autoimmune pathology. Heterologous immunity can also disrupt drug-induced tolerance in organ and tissue transplants and lead to graft rejection. Heterologous immune response should be taken into consideration while developing and using new vaccines, especially in adults and the elderly.

Key words: heterologous immunity, cross-reactive T cell, T-cell memory, viral infections, immunopathogenesis.

Введение

Исторически сложилось так, что иммунологию как науку создали микробиологи в XIX в., когда серьезную проблему составляли тяжелые острые инфекции, разрешавшиеся либо выздоровлением, либо смертью больного. Долгое время иммунология развивалась именно как инфекционная иммунология. Детально исследован первичный иммунный ответ на первую встречу с антигеном и на модельных животных, и у больных людей. Хорошо изучено формирование и поддержание иммунологической памяти и вторичный иммунный ответ на повторную встречу с антигеном. Тем не менее остаются некоторые вопросы. Например, почему взрослые болеют детскими инфекциями тяжелее, чем дети? Почему маленький ребенок идет в детский сад и часто болеет, через год-два болеет намного реже, а взрослые болеют существенно реже? Понятно, что маленький ребенок отвечает на каждую инфекцию первичным иммунным ответом, который развивается медленно, но не может же быть, чтобы за несколько лет он переболел всеми возможными инфекциями и сформировал на них соответствующие клетки памяти. Практические врачи говорят, что ребенок «перерастает», что это значит? Возможным ответом на эти вопросы является так называемый гетерологичный иммунный ответ, когда иммунные клетки, сформированные на один патоген, отвечают на другой, неродственный патоген [9]. Данное явление описано для очень отдаленных таксонометрических единиц. Например, известно, что вакцина БЦЖ защищает мышей также и против осповакцины [22]. Гетерологичная иммунная защита может осуществляться как за счет врожденного иммунитета (хорошо теперь известный эффект тренированного иммунитета), так и за счет адаптивного

иммунитета. Так известно, что вакцина БЦЖ дает краткосрочную защиту от многих инфекций за счет активированных макрофагов (тренированный врожденный иммунитет) и длительную перекрестную защиту (адаптивный иммунитет) от *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Brucella abortus* и др. [5]. Не вполне понятно, часто ли иммунная защита осуществляется за счет гетерологичных ответов, является ли гетерологичный иммунный ответ достаточной защитой от неродственной инфекции и не является ли гетерологичный иммунный ответ причиной аутоиммунной патологии [7, 40]. Также интересно понять, за счет каких механизмов осуществляется эффект гетерологичного иммунного ответа. Рассмотрению этих вопросов будет посвящен настоящий обзор.

Механизмы формирования гетерологичного иммунного ответа

Теоретически, кросс-реактивность Т-клеток может осуществляться за счет 4-х механизмов. Первый вариант: у двух неродственных вирусов может случайно оказаться одинаковый мотив — антигенный пептид, причем даже в неродственных белках, но поскольку Т-клетки распознают не белок, а пептид, такое совпадение может активировать Т-клетки памяти, сформированные на первый патоген, при попадании в организм второго патогена [19]. Другой вариант: наличие в организме хронической персистирующей инфекции, которая постоянно слегка активизирует иммунитет, индуцируя продукцию соответствующих цитокинов, которые могут иметь прямое противовирусное воздействие или активировать врожденный иммунитет, например, макрофаги, на защиту против второй инфекции [3]. Третий механизм: эффект bystander,

Т-клетки памяти могут активироваться без контакта с антигеном в среде провоспалительных цитокинов, индуцированных предыдущей инфекцией [17]. И, наконец, четвертый механизм: распознавание аутоантигенов, выделяющихся из поврежденной ткани в среде провоспалительных цитокинов, особенно интерферонов I и II типов, под действием второго патогена. Тем не менее оказалось, что у кросс-реактивности Т-клеток есть еще одна причина.

Существовавшая ранее парадигма: один пептид — один клонотип Т-клеток оказалась не совсем корректной. Хорошо известно, что Т-клеточный рецептор (TCR) распознает антигенный пептид в 11 аминокислот в главном комплексе тканевой совместимости (МНС) II у CD4⁺ клеток и в 9 аминокислотных остатков в комплексе МНС I у CD8⁺ лимфоцитов. Исследование кристаллических структур таких комплексов показало, что, в основном, TCR расположен по диагонали комплекса МНС-пептид и большая часть взаимодействий направлена на распознавание МНС, а не пептида [46]. Теоретически, из 20 аминокислот можно составить 5×10^{11} антигенных пептидов по 9 аминокислотных остатков для CD8⁺ клеток и 2×10^{14} по 11 остатков для CD4⁺ клеток. Теоретически у мыши может быть 10^{15} вариантов TCR, а у человека и того больше, то есть все сходится. Но в реальности у мыши формируется 10^6 , а у человека 10^8 клонотипов [6, 25]. При этом из этого количества следует еще исключить аутопептиды самого человека, на которые не должно индуцироваться иммунного ответа. Подсчитано, что МНС I человека могут экспрессировать $2,5 \times 10^6$ собственных 9-мерных пептидов, а патогены способны реализовать 10^3 – 10^6 9-мерных пептидов [46]. Такой расклад означает, что каждый клон Т-клеток должен реагировать с более чем одним антигенным пептидом. При этом Т-клетки должны быстро и с высокой специфичностью распознавать пептиды патогенов и практически не реагировать на аутопептиды [44]. По-видимому при положительной и отрицательной селекции в тимусе исключаются аутореактивные клоны, но не ограничивается количество гетерологичных пептидов, распознаваемых одной и той же клеткой. Расчеты показывают, что каждый TCR может распознавать 10^5 – 10^6 вариантов пептидов [44]. Из вышесказанного следует, что на один антигенный пептид может отвечать несколько клонов Т-клеток. В эксперименте показано, что действительно, эпитоп-специфичный иммунный ответ состоит из нескольких сотен клонов Т-клеток [28]. Конечно, распознавание антигенного пептида TCR разных клонов имеет разный аффинитет, но, тем не менее, вероятность того, что Т-клетка, распознавшая один из пептидов

первого патогена, может также распознать один из эпитопов второго патогена резко повышается. Более того, клетки памяти, по ряду своих особенностей, более готовы к активации, чем наивные клетки [34].

На молекулярном уровне существует несколько механизмов, обеспечивающих кросс-реактивность Т-клеток. Так TCR обладает некоторой пластичностью за счет того, что Т-клетка сначала сложным образом связывается с МНС, а затем с более высокой аффинностью взаимодействует с пептидом. CDR3-область TCR, богатая глициновыми остатками, дающими большую подвижность, подвергается конформационным изменениям, что позволяет лучше распознавать разные комплексы МНС-пептид [20, 45]. Второй механизм — нарушение геометрии стыковки TCR–МНС-пептид. Показано, что TCR не всегда точно ориентирован относительно МНС, также возможна частичная дегенерация антигенного пептида (он может иметь не 9, а 8 остатков и лучше укладываться в щели МНС). Описаны также механизмы молекулярной мимикрии и гибкости в связывании пептида МНС [30, 48]. Более того, TCR может использовать комбинации этих молекулярных механизмов, что повышает вероятность вовлечения различных клонов Т-клеток в конкретный иммунный ответ, а следовательно, повышает вероятность гетерологичных ответов [30]. Важно, что TCR взаимодействует преимущественно с МНС и распознает далеко не все 9, или 11 остатков антигенного пептида. Обычно он взаимодействует с 2–4 аминокислотными остатками, тогда как другие участвуют в связывании с МНС [44, 46]. Эксперименты по замене аминокислот в антигенном пептиде на сходные показали, что можно биохимически заменить многие аминокислоты в пептиде без потери связывания с TCR [16]. Из этого следует, что для индукции гетерологичного иммунного ответа нет необходимости двум разным патогенам иметь гомологичные на 100% антигенные пептиды, достаточно, чтобы совпали ключевые аминокислотные остатки, а остальные не мешали распознаванию. Так, например, описан гетерологичный иммунный ответ между вирусом гепатита С и аденовирусом, у которых пептид (133–147) core-белка и Ad5 пептид (770–784) имеют гомологию 53% [2].

Роль гетерологичных иммунных ответов в противoinфекционной защите

На мышинной модели было показано, что иммунизация животных БЦЖ, вирусом гриппа А (IAV), вирусом лимфоцитарного хориоменин-

гита (LCMV), мышинным цитомегаловирусом (MCMV) и Pichinde вирусом (PV) обеспечивало защиту от вируса осповакцины. Иммунизация животных LCMV, PV или MCMV защищает их от заражения двумя другими вирусами из этой тройки с разной степенью эффективности. Заражение IAV, несмотря на защиту от вируса осповакцины, делает мышей более восприимчивыми к LCMV и MCMV. А вирус осповакцины вообще никого ни от чего не защищает, кроме себя самого. Поскольку аналогичные эффекты были зарегистрированы как на мышях линии C57BL/6, имеющих H2b-гаплотип МНС, так и на линии BALB/c, несущих H2d-гаплотип, такой высокий уровень перекрестной защиты от этих очень разных микроорганизмов свидетельствует в пользу того, что гетерологичные иммунные ответы являются нормальной общей особенностью иммунореактивности [42]. Учитывая тот факт, что на каждый антигенный пептид может отвечать несколько клонов Т-клеток, нужно понимать, что не все эпитопы и не все клоны равны между собой по эффективности. Т-клеточные ответы на одни эпитопы высоки, а на другие низки. Такая иерархия обозначается термином «иммунодоминантность эпитопа» [47]. Эта иерархия достигается за счет эффективности процессинга вирусных белков и презентации пептидов в МНС дендритными клетками на начальной стадии иммунного ответа и наличия Т-клеток с высоким сродством их TCR к данному эпитопу. Иммунодоминантная иерархия эпитопов меняется в результате гетерологичного иммунного ответа, когда второй заражающий патоген кодирует эпитоп, перекрестно-реактивный с патогеном, который ранее заразил хозяина. Так, LCMV и PV относятся к ареновирусам и имеют перекрестно-реактивные эпитопы (оба называются NP205–212), имеющие 6 общих аминокислот из 8. При каждой из этих инфекций ответ на NP205 является субдоминантным, составляя 1–3% от всех ответивших CD8⁺ Т-клеток. В то же время при формировании гетерологичного иммунного ответа, ответ на NP205 становится доминирующим и составляет 15–30% от всех иммунных ответов CD8⁺. А те эпитопы, которые были доминантными при первичном иммунном ответе, становятся субдоминантными [4]. При вторичном иммунном ответе на тот же вирус отмечается незначительное сужение репертуара TCR, сформировавшегося после первичного иммунного ответа, но при гетерологичном иммунном ответе наблюдается очень сильное сужение репертуара, что приводит к олигоклональности иммунного ответа [11].

Гетерологичный иммунитет, осуществляемый кросс-реактивными Т-клетками, по-видимому, является очень важным компонентом,

особенно у взрослых и пожилых организмов. У маленьких детей имеется высокий уровень наивных Т-клеток за счет активной работы тимуса и отсутствия большого количества клеток памяти, поэтому ребенок отвечает на инфекции преимущественно первичным иммунным ответом. Такой ответ развивается относительно медленно, а врожденный иммунитет в одиночку не может справиться с серьезной инфекцией. Именно поэтому маленький ребенок болеет часто. Постепенно формируется существенный пул Т-клеток памяти. Одновременно с возрастом развивается физиологическая инволюция тимуса, что ограничивает поступление новых наивных клеток и снижает разнообразие клоно-типов Т-клеток. Эти изменения могли бы привести к ситуации, в которой во взрослом или пожилом организме не нашлось бы ни соответствующих клеток памяти, ни наивных клеток, способных ответить на инфекцию. С другой стороны, борьба с новой инфекцией пулом перекрестно-реактивных Т-клеток была бы очень эффективной и быстрой. По-видимому, именно наличием гетерологичных иммунных ответов, в которые вовлечены клетки памяти, сформированные на другие патогены, и объясняется существенно меньшая заболеваемость инфекциями взрослых по сравнению с маленькими детьми [33]. С другой стороны, показанный на мышях эффект смены доминантных и субдоминантных эпитопов и формирование олигоклональности иммунного ответа могут играть злую шутку. При гетерологичном иммунном ответе могут формироваться не оптимальные в своей эффективности элиминации патогена Т-клеточные ответы, так как доминировать при таких ответах начинают субдоминантные перекрестные антигены. Это может приводить к ускользанию патогена из-под контроля иммунитета, формированию хронических, латентных форм заболевания и вирусоносительству [27]. Возможно, именно этим объясняется известный факт, что взрослые тяжелее болеют детскими инфекциями — быстрый гетерологичный иммунный ответ взрослого дает менее эффективную защиту в смысле клиренса вируса, чем медленный детский первичный иммунный ответ.

Исследования гетерологичных иммунных ответов у человека значительно сложнее, чем на модельных животных. Тем не менее накапливаются факты, свидетельствующие о том, что иммунизация против гриппа штаммом H1N1 обеспечивает некоторый уровень защиты и от штамма H2N2 [14]. Аналогичные данные были получены по гетерологичным иммунным ответам между H1N1 и H3N2 [18], H1N1 и H7N9 [39] и даже H1N1 и H5N1 [21]. Другой пример гетерологичного иммунитета между неродствен-

ными человеческими вирусами описан между вирусом гриппа и гепатита С. Был обнаружен эпитоп NS31073–1081 вируса гепатита С, в котором совпадают 7 аминокислот из 9 с эпитопом NA231–239 вируса гриппа [41]. У большинства пациентов с гепатитом С был выявлен широкий спектр реактивности на пептиды вируса, тогда как у двух пациентов был олигоклональный тип иммунного ответа, причем на перекрестные пептиды вирусов гриппа и гепатита С. И именно у этих пациентов развился фульминантный некроз печени [37]. Еще один пример — вирус Эпштейна–Барр. У маленьких детей инфекция протекает чаще в субклинической форме, а у подростков и молодых взрослых может давать клинику острого инфекционного мононуклеоза. Характерным признаком последнего является наличие в крови большого атипичных мнуклеаров, которые на самом деле представляют собой цитотоксические содержащие гранулы активированные CD8⁺ Т-клетки, отвечающие на EBV-инфицированные В-клетки и эпителиальную ткань. При этом такой ответ не слишком эффективен в смысле элиминации вируса. Нет никаких доказательств, что при мононуклеозе вирусная нагрузка выше, чем при субклинических формах. В то же время было показано, что при остром мононуклеозе доминируют Т-клеточные ответы, перекрестно реагирующие с эпитопами вируса гриппа [10].

В процессе работы над вакциной к вирусу гепатита С, где в качестве носителя использовали оболочку аденовируса был получен очень хороший эффект на одни антигены и почти никакого на другие. Дополнительные исследования выявили значительную гомологию (25–53%) между отдельными пептидами этих двух неродственных вирусов. Более того, иммунизация мышей нереккомбинантным, неспособным к репликации аденовирусом также приводила к формированию Т-клеточных иммунных ответов, специфичных к пептидам вируса гепатита С [2].

Участие гетерологичных иммунных ответов в иммунопатологии

В описанной выше модели мышей, первично инфицированных LCMV, а затем иммунизированных осповакциной, помимо описанного эффекта защиты от осповакцины, у некоторых мышей при низкой вирусной нагрузке развивался тяжелый панникулит в виде воспаления и некроза висцеральной жировой ткани. Такой вид патологии несколько напоминает синдром неизвестной этиологии Вебера–Кристиана, описанный у человека, а также узелковую эритему при волчанке [31]. Важно, что возникно-

вание патологии не связано с уровнем вирусной нагрузки и генетическими факторами, поскольку возникает лишь у некоторых мышей в генетически идентичной группе [24]. Ранее было показано, что защита в такой схеме эксперимента осуществляется за счет вовлечения гетерологичных Т-клеток памяти, отвечающих на субдоминантный пептид для LCMV NP205, поскольку есть перекрестно реагирующий пептид у вируса осповакцины a11r, однако некоторые мыши отвечали на пептиды GP34 или GP118, и это не было связано с H2-гаплотипом, а зависело от типа ответа на первичную инфекцию LCMV [12]. Это означает, что даже у генетически идентичных организмов, перенесших одну и ту же инфекцию, репертуар Т-клеток, помимо общих специфичностей, может различаться за счет частных специфичностей, а те, в свою очередь, могут давать перекресты с аутоантигенами [24]. Как протективный, так и аутоиммунный эффект в описанном эксперименте полностью отменяется при введении анти-IFN γ антител, тогда как панникулит зависел также от TNF [31, 32]. Возможно, вовлечение в патогенез аутоиммунного заболевания гетерологичных Т-клеток памяти, не зависящих от уровня TNF, объясняет случаи неудачи при анти-TNF терапии пациентов с аутопатологией.

При использовании интраназальной схемы введения вируса мышам, инфицирование осповакциной наивных мышей вызывает острое воспаление, некротический бронхиолит и отек легкого. Если мыши были ранее инфицированы LCMV, то в легких отмечается лимфоцитарная инфильтрация, но клинически мыши легко переносят инфекцию осповакцины. Однако у некоторых таких мышей возникает облитерирующий бронхиолит, приводящий к закупорке бронхиол фибрином и воспалительными клетками. У человека также описана подобная патология неизвестной этиологии, приводящая к смерти пациента. Эта патология встречается в случае наслоения вирусной инфекции после трансплантации легких. Считают, что это клеточно-опосредованная иммунопатология. По-видимому, за эту патологию также отвечают гетерологичные клетки памяти [32].

В экспериментах на мышах показано, что гетерологичные иммунные ответы на вирусы могут вызывать такие тяжелые аутоиммунные патологии, как диабет или рассеянный склероз [8, 23]. Некоторые вирусы кодируют полиаргининовый эпитоп, который распознается CD4⁺ лимфоцитами, выделенными у пациентов с рассеянным склерозом [35]. Эти данные свидетельствуют о том, что гетерологичный ответ на вирусы может являться триггером в запуске аутоиммунных патологий. Так, первый вирус может иметь аутоподобный эпитоп и нарушать

толерантность, а последующая вирусная инфекция за счет кросс-реактивности сдвигает иммунный ответ на аутопептид с минорного на доминантный тип и сталкивает иммунитет в аутопатологию.

В свете вышесказанного особое внимание следует уделить процессу вакцинации и календарю прививок. Так известно, что вакцинация БЦЖ, а также вакцинация живой тривалентной вакциной против кори, краснухи и эпидемического паротита каким-то неизвестным способом защищает также от летальных исходов при ротавирусной инфекции и пневмонии. Последующее введение убитой комбинированной вакцины АКДС отменяет этот эффект и увеличивает смертность [15]. Появились описания непонятных реакций при вакцинации молодых женщин широко разрекламированной вакциной против папилломавируса [13, 26]. В свете описанных особенностей гетерологичного иммунного ответа следует, видимо, дополнительно изучить проблему кросс-реактивности Т-клеток на антигенные эпитопы различных вакцин и скорректировать календарь прививок относительно того, когда и в какой последовательности следует проводить те или иные вакцинации, а не добавлять новые вакцины по принципу «как удобнее это сделать».

Гетерологичный тип иммунореактивности может вносить свою лепту в отторжение трансплантатов. Известно, что иммуносупрессивная терапия, необходимая при трансплантации, способствует развитию вирусных инфекций, и это может приводить к отторжению. Одним из подходов, позволяющих избежать иммуносупрессивной терапии при аллотрансплантации является индукция аллоспецифичного иммунного ответа Т-клеток и последующая блокада костимулирующих молекул в процессе активации. Такая тактика выводит аллореактивные клоны в состояние анергии, а затем и в апоптоз, и при последующей трансплантации просто некому осуществлять отторжение [29, 38]. На мышинной модели было показано, что раннее, в течение первых двух недель, инфицирование реципиентов кожного трансплантата LCMV или персистенция этого вируса еще до пересадки приводит к быстрому отторжению кожного лоскута. В то же время заражение мышей LCMV через 50 дней после пересадки не приводило к отторжению трансплантата [36, 43]. Известно, что Т-клетки памяти не столь зависимы от костимулирующих сигналов, как наивные Т-лимфоциты. Присутствие аллоспецифичных Т-клеток памяти, сформированных на вирусную инфекцию, но перекрестно реагирующих на антигены аллотрансплантата,

снижают эффективность индукции толерантности за счет стандартной блокады костимулирующих молекул. Последовательное заражение мышей двумя неродственными вирусами повышало частоту встречаемости аллоспецифичных Т-клеток памяти и более эффективно приводило к отторжению трансплантата [1].

Заключение

Таким образом, гетерологичные иммунные ответы, по-видимому, являются распространенным типом иммунного ответа на инфекцию, особенно у взрослых и пожилых организмов. Способность Т-клеток памяти перекрестно реагировать на неродственные вирусы позволяет взрослым организмам оперативно отражать инфекции и способствует более низкой заболеваемости взрослых, по сравнению с маленькими детьми. Для пожилых организмов гетерологичный иммунный ответ — это еще и способ компенсировать инволюцию тимуса и снижение репертуара наивных Т-клеток. Несмотря на явные преимущества гетерологичных иммунных ответов, этот тип реагирования имеет свою «темную сторону». Наличие этого типа иммунного ответа может объяснить широкую вариабельность в клинической картине некоторых заболеваний от почти бессимптомного течения до летального исхода у разных индивидуумов на один и тот же патоген. Так, например, при Эпштейна–Барр вирусной инфекции такая форма как инфекционный мононуклеоз чаще встречается у молодых взрослых и подростков и очень редко у детей. Также гетерологичные ответы могут быть вовлечены в патологию при заболеваниях с очень вариабельной клинической картиной, как, например, вирусный гепатит С или лихорадка денге, при вирусных заболеваниях, где имеются близкородственные серотипы (энтеровирусы, папилломавирусы) или при персистирующих вирусных инфекциях (герпесвирусных). Гетерологичный иммунный ответ может быть причиной необычной реакции на вакцинацию, особенно при вакцинации взрослых и при вакцинации детей многокомпонентными вакцинами. Также гетерологичный иммунитет может быть триггером в развитии аутоиммунной патологии и причиной отторжения трансплантатов. Несмотря на сложность изучения этого типа иммунного ответа у человека, необходима дальнейшая работа в этой области. Такие исследования позволят использовать особенности гетерологичных иммунных ответов при создании новых безопасных вакцин и подборе адекватной терапии аутоиммунных заболеваний для каждого пациента.

Список литературы/References

1. Adams A.B., Williams M.A., Jones T.R., Shirasugi N., Durham M.M., Kaech S.M., Wherry E.J., Onami T., Lanier J.G., Kokko K.E., Pearson T.C., Ahmed R., Larsen C.P. Heterologous immunity provides a potent barrier to transplantation tolerance. *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 111, pp. 1887–1895. doi: 10.1172/JCI17477
2. Agrawal B., Gupta N., Vedi S., Singh S., Li W., Garg S., Li J., Kumar R. Heterologous immunity between adenoviruses and hepatitis C virus (HCV): recombinant adenovirus vaccine vectors containing antigens from unrelated pathogens induce cross-reactive immunity against HCV antigens. *Cells*, 2019, vol. 8, no. 5, pii: E507. doi: 10.3390/cells8050507
3. Barton E.S., White D.W., Cathelyn J.S., Brett-McClellan K.A., Engle M., Diamond M.S., Miller V.L., Virgin H.W. 4th. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature*, 2007, vol. 447, pp. 326–329. doi: 10.1038/nature05762
4. Brehm M.A., Pinto A.K., Daniels K.A., Schneck J.P., Welsh R.M., Selin L.K. T cell immunodominance and maintenance of memory regulated by unexpectedly cross-reactive pathogens. *Nat. Immunol.*, 2002, vol. 3, pp. 627–634. doi: 10.1038/ni806
5. Butkeviciute E., Jones C.E., Smith S.G. Heterologous effects of infant BCG vaccination: potential mechanisms of immunity. *Future Microbiol.*, 2018, vol. 13, no. 10, pp. 1193–1208. doi: 10.2217/fmb-2018-0026
6. Casrouge A., Beaudoin E., Dalle S., Pannetier C., Kanellopoulos J., Kourilsky P. Size estimate of the alpha beta TCR repertoire of naive mouse splenocytes. *J. Immunol.*, 2000, vol. 164, pp. 5782–5787. doi: 10.4049/jimmunol.164.11.5782
7. Chen H.D., Fraire A.E., Joris I., Welsh R.M., Selin L.K. Specific history of heterologous virus infections determines antiviral immunity and immunopathology in the lung. *Am. J. Pathol.*, 2003, vol. 163, pp. 1341–1355. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63493-1
8. Christen U., Edelmann K.H., McGavern D.B., Wolfe T., Coon B., Teague M.K., Miller S.D., Oldstone M.B., von Herrath M.G. A viral epitope that mimics a self antigen can accelerate but not initiate autoimmune diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2004, vol. 114, pp. 1290–1298. doi: 10.1172/JCI22557
9. Clark I.A. Heterologous immunity revisited. *Parasitology*, 2001, vol. 122 (suppl.), pp. S51–S59.
10. Clute S.C., Watkin L.B., Cornberg M., Naumov Y.N., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Welsh R.M., Selin L.K. Cross-reactive influenza virus-specific CD8⁺ T cells contribute to lymphoproliferation in Epstein–Barr virus-associated infectious mononucleosis. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115, pp. 3602–3612. doi: 10.1172/JCI25078
11. Cornberg M., Chen A.T., Wilkinson L.A., Brehm M.A., Kim S.K., Calcagno C., Ghersi D., Puzone R., Celada F., Welsh R.M., Selin L.K. Narrowed TCR repertoire and viral escape as a consequence of heterologous immunity. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, pp. 1443–1456. doi: 10.1172/JCI27804
12. Cornberg M., Sheridan B.S., Saccoccio F.M., Brehm M.A., Selin L.K. Protection against vaccinia virus challenge by CD8 memory T cells resolved by molecular mimicry. *J. Virol.*, 2007, vol. 81, no. 2, pp. 934–944. doi: 10.1128/JVI.01280-06
13. Debeer P., De M.P., Bruyninckx F., Devlieger R. Brachial plexus neuritis following HPV vaccination. *Vaccine*, 2008, vol. 26, no. 35, pp. 4417–4419. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.074
14. Epstein S.L. Prior H1N1 influenza infection and susceptibility of Cleveland Family Study participants during the H2N2 pandemic of 1957: an experiment of nature. *J. Infect. Dis.*, 2006, vol. 193, pp. 49–53. doi: 10.1086/498980
15. Flanagan K.L., Klein S., Skakkebaek N.E., Marriott I., Marchant A., Selin L.K., Fish E., Prentice A., Whittle H., Benn C., Aaby P. Sex differences in the vaccine-specific and non-targeted effects of vaccines. *Vaccine*, 2011, vol. 29, no. 13, pp. 2349–2354. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.01.071
16. Frankild S., de Boer R.J., Lund O., Nielsen M., Kesmir C. Amino acid similarity accounts for T cell cross-reactivity and for “holes” in the T cell repertoire. *PLoS One*, 2008, vol. 3, e1831. doi: 10.1371/journal.pone.0001831
17. Gilbertson B., Germano S., Steele P., Turner S., Fazekas de St. Groth B., Cheers C. Bystander activation of CD8⁺ T lymphocytes during experimental mycobacterial infection. *Infect. Immun.*, 2004, vol. 72, pp. 6884–6891. doi: 10.1128/IAI.72.12.6884-6891.2004
18. Hillaire M.L., Vogelzang-van Trierum S.E., Kreijtz J.H., de Mutsert G., Fouchier R.A., Osterhaus A.D., Rimmelzwaan G.F. Human T-cells directed to seasonal influenza A virus cross-react with 2009 pandemic influenza A (H1N1) and swine-origin triple-reassortant H3N2 influenza viruses. *J. Gen. Virol.*, 2013, vol. 94, pp. 583–592. doi: 10.1099/vir.0.048652-0
19. Kim S.K., Cornberg M., Wang X.Z., Chen H.D., Selin L.K., Welsh R.M. Private specificities of CD8 T cell responses control patterns of heterologous immunity. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 201, pp. 523–533. doi: 10.1084/jem.20041337
20. Lee J.K., Stewart-Jones G., Dong T., Harlos K., Di Gleria K., Dorrell L., Douek D.C., van der Merwe P.A., Jones E.Y., McMichael A.J. T cell cross-reactivity and conformational changes during TCR engagement. *J. Exp. Med.*, 2004, vol. 200, pp. 1455–1466. doi: 10.1084/jem.20041251
21. Lee L.Y., Ha do L.A., Simmons C., de Jong M.D., Chau N.V., Schumacher R., Peng Y.C., McMichael A.J., Farrar J.J., Smith G.L., Townsend A.R., Askonas B.A., Rowland-Jones S., Dong T. Memory T cells established by seasonal human influenza A infection cross-react with avian influenza A (H5N1) in healthy individuals. *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, pp. 3478–3490. doi: 10.1172/JCI32460
22. Mathurin K.S., Martens G.W., Kornfeld H., Welsh R.M. CD4 T-cell-mediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses. *J. Virol.*, 2009, vol. 83, pp. 3528–3539. doi: 10.1128/JVI.02393-08
23. McCoy L., Tsunoda I., Fujinami R.S. Multiple sclerosis and virus induced immune responses: autoimmunity can be primed by molecular mimicry and augmented by bystander activation. *Autoimmunity*, 2006, vol. 39, no. 1, pp. 9–19. doi: 10.1080/08916930500484799
24. Nie S., Lin S.J., Kim S.K., Welsh R.M., Selin L.K. Pathological Features of Heterologous Immunity Are Regulated by the Private Specificities of the Immune Repertoire. *Am. J. Pathol.*, 2010, vol. 176, no. 5, pp. 2107–2112. doi: 10.2353/ajpath.2010.090656
25. Nikolich-Zugich J., Slifka M.K., Messaoudi I. The many important facets of T-cell repertoire diversity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, vol. 4, pp. 123–132. doi: 10.1038/nri1292
26. Ojaimi S., BATTERY J.P., Korman T.M. Quadrivalent Human Papillomavirus recombinant vaccine associated lipoatrophy. *Vaccine*, 2009, vol. 27, no. 36, pp. 4876–4878. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.026

27. Petrova G., Ferrante A., Gorski J. Cross-reactivity of T cells and its role in the immune system. *Crit. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 32, pp. 349–372. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i4.50
28. Pewe L.L., Netland J.M., Heard S.B., Perlman S. Very diverse CD8 T cell clonotypic responses after virus infections. *J. Immunol.*, 2004, vol. 172, pp. 3151–3156. doi: 10.4049/jimmunol.172.5.3151
29. Schwartz R.H. T cell anergy. *Annu. Rev. Immunol.*, 2003, vol. 21, pp. 305–334. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141110
30. Scott D.R., Borbulevych O.Y., Piepenbrink K.H., Corcelli S.A., Baker B.M. Disparate degrees of hypervariable loop flexibility control T cell receptor cross-reactivity, specificity and binding mechanisms. *J. Mol. Biol.*, 2011, vol. 414, pp. 385–400. doi: 10.1016/j.jmb.2011.10.006
31. Selin L.K., Varga S.M., Wong I.C., Welsh R.M. Protective heterologous antiviral immunity and enhanced immunopathogenesis mediated by memory T cell populations. *J. Exp. Med.*, 1998, vol. 188, pp. 1705–1715. doi: 10.1084/jem.188.9.1705
32. Selin L.K., Wlodarczyk M.F., Kraft A.R., Nie S., Kenney L.L., Puzone R., Celada F. Heterologous immunity: immunopathology, autoimmunity and protection during viral infections. *Autoimmunity*, 2011, vol. 44, no. 4, pp. 328–347. doi: 10.3109/08916934.2011.523277
33. Sewell A.K. Why must T cells be cross-reactive? *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, pp. 669–677. doi: 10.1038/nri3279
34. Slifka M.K., Whitton J.L. Functional avidity maturation of CD8(+) T cells without selection of higher affinity TCR. *Nat. Immunol.*, 2001, vol. 2, pp. 711–717. doi: 10.1038/90650
35. Sospedra M., Zhao Y., Zur H.H., Muraro P.A., Hamashin C., de Villiers E.M., Pinilla C., Martin R. Recognition of conserved amino acid motifs of common viruses and its role in autoimmunity. *PLoS Pathog.*, 2005, vol. 1, no. 4: e41. doi: 10.1371/journal.ppat.0010041
36. Turgeon N.A., Iwakoshi N.N., Phillips N.E., Meyers W.C., Welsh R.M., Greiner D.L., Mordes J.P., Rossini A.A. Viral infection abrogates CD8(+) T-cell deletion induced by costimulation blockade. *J. Surg. Res.*, 2000, vol. 93, pp. 63–69. doi: 10.1006/jsre.2000.5962
37. Urbani S., Amadei B., Fiscaro P., Pilli M., Missale G., Bertoletti A., Ferrari C. Heterologous T cell immunity in severe hepatitis C virus infection. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 201, pp. 675–680. doi: 10.1084/jem.20041058
38. Valujskikh A., Lakkis F.G. In remembrance of things past: memory T cells and transplant rejection. *Immunol. Rev.*, 2003, vol. 196, pp. 65–74.
39. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H., de Mutsert G., Geelhoed-Mieras M.M., Hillaire M.L., Vogelzang-van Trierum S.E., Osterhaus A.D., Fouchier R.A., Rimmelzwaan G.F. Human cytotoxic T lymphocytes directed to seasonal influenza A viruses cross-react with the newly emerging H7N9 virus. *J. Virol.*, 2014, vol. 88, pp. 1684–1693. doi: 10.1128/JVI.02843-13
40. Walz G., Tafuro S., Moss P., Openshaw P.J., Hussell T. Influenza virus lung infection protects from respiratory syncytial virus-induced immunopathology. *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 192, pp. 1317–1326. doi: 10.1084/jem.192.9.1317
41. Wedemeyer H., Mizukoshi E., Davis A.R., Bennink J.R., Rehmann B. Cross-reactivity between hepatitis C virus and influenza A virus determinant-specific cytotoxic T cells. *J. Virol.*, 2001, vol. 75, pp. 11392–11400. doi: 10.1128/JVI.75.23.11392-11400.2001
42. Welsh R.M., Che J., Brehm M. A., Selin L.K. Heterologous immunity between viruses. *Immunol. Rev.*, 2010, vol. 235, no. 1, pp. 244–266. doi: 10.1111/j.0105-2896.2010.00897.x
43. Welsh R.M., Markees T.G., Woda B.A., Daniels K.A., Brehm M.A., Mordes J.P., Greiner D.L., Rossini A.A. Virus-induced abrogation of transplantation tolerance induced by donor-specific transfusion and anti-CD154 antibody. *J. Virol.*, 2000, vol. 74, pp. 2210–2208. doi: 10.1128/jvi.74.5.2210-2218.2000
44. Wilson D.B., Wilson D.H., Schroder K., Pinilla C., Blondelle S., Houghten R.A., Garcia K.C. Specificity and degeneracy of T cells. *Mol. Immunol.*, 2004, vol. 40, pp. 1047–1055. doi: 10.1016/j.molimm.2003.11.022
45. Wu L.C., Tuot D.S., Lyons D.S., Garcia K.C., Davis M.M. Two-step binding mechanism for T-cell receptor recognition of peptide MHC. *Nature*, 2002, vol. 418, pp. 552–556. doi: 10.1038/nature00920
46. Wucherpfennig K.W., Allen P.M., Celada F., Cohen I.R., De Boer R., Garcia K.C., Goldstein B., Greenspan R., Hafler D., Hodgkin P., Huseby E.S., Krakauer D.C., Nemazee D., Perelson A.S., Pinilla C., Strong R.K., Sercarz E.E. Polyspecificity of T cell and B cell receptor recognition. *Semin. Immunol.*, 2007, vol. 19, pp. 216–224. doi: 10.1016/j.smim.2007.02.012
47. Yewdell J.W., Bennink J.R. Immunodominance in major histocompatibility complex class I-restricted T lymphocyte responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 1999, vol. 17, pp. 51–88. doi: 10.1146/annurev.immunol.17.1.51
48. Yin Y., Mariuzza R.A. The multiple mechanisms of T cell cross-reactivity. *Immunity*, 2009, vol. 31, pp. 849–851. doi: 10.1016/j.immuni.2009.12.002

Автор:

Топтыгина А.П., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории цитокинов ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

Author:

Toptygina A.P., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cytokine, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation; Professor, Department of Immunology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 28.11.2019
Отправлена на доработку 18.12.2019
Принята к печати 16.01.2020

Received 28.11.2019
Revision received 18.12.2019
Accepted 16.01.2020