

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА ПРИМЕРЕ ОТВЕТА НА ВИРУСЫ КОРИ И КРАСНУХИ

А.П. Топтыгина

ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

Резюме. Т-фолликулярные хелперы (Tfh) — одна из субпопуляций CD4⁺ Т-хелперов, осуществляющая контроль антигенспецифического В-клеточного иммунитета. При первом контакте с примированной антигеном В-клеткой, Tfh может поддержать либо экстрафолликулярный путь развития В-клетки в короткоживущую плазматическую клетку (PC), либо вхождение В-клетки в лимфоидный фолликул для формирования зародышевого центра (GC). Взаимодействие Signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) между Tfh и активированной В-клеткой необходимо для развития GC. Внутри GC Tfh регулирует направление развития антигенспецифических GC В-клеток, экспрессирующих высокоаффинные В-клеточные рецепторы, либо в сторону В-клеток памяти (Vm), либо долгоживущих PC. Короткоживущие PC продуцируют низкоаффинные IgM и IgG3 ранние антитела. Как Vm, так и долгоживущие PC имеют высокоаффинные IgA и IgG, преимущественно IgG1-антитела. Вирус кори использует SLAM-молекулу в качестве клеточного рецептора. SLAM экспрессируется на дендритных клетках и активированных В- и Т-клетках и является одним из важных регуляторов переключения изотипов и созревания аффинитета, особенно IgG3-IgG1 переключения. Развитие длительного гуморального иммунитета, характеризующегося формированием высокоаффинных, преимущественно IgG1-антител, является необходимым компонентом формирования защитного иммунитета против патогенов, и по существу, главной целью вакцинации. Однако механизмы, вовлеченные в формирование и поддержание длительного гуморального иммунного ответа остаются недостаточно изученными.

Ключевые слова: специфический гуморальный иммунный ответ, Т-фолликулярные хелперы, субклассы IgG, SLAM, корь, краснуха.

Исторически сложилось так, что специфический гуморальный иммунный ответ был открыт намного раньше, чем специфический клеточный ответ. С тех пор как в 1908 г. П. Эрлих был удостоен Нобелевской премии за это открытие, специфический гуморальный иммунитет тщательно изучали. Было показано, что антитела синтезируют плазматические клетки, а последние, в свою очередь, образуются из В-лимфоцитов. Первоначально казалось, что для характеристики В-клеток достаточно их количественного определения в периферической крови. В дальнейшем оказалось, что кровь для иммунной системы — транспортная среда, а все основные взаимодействия между клетками иммунной системы происходят во вторичных лимфоидных

органах — лимфоузлах, селезенке, миндалинах, пейеровых бляшках. Разумеется, не всякий раз можно брать биопсию этих органов для изучения, однако постепенно сформировались представления о том, как развивается иммунный ответ. С тех пор, как удалось разделить лимфоциты на Т- и В-субпопуляции, было показано, что существует Т-зависимый и Т-независимый иммунный ответ. Далее выяснилось, что Т-лимфоциты могут быть CD4⁺ и CD8⁺. CD8⁺ были названы супрессорами, а CD4⁺ — хелперами, то есть помощниками, и именно на них была возложена функция помощи В-клеткам. Затем было обнаружено, что CD4⁺ популяция также неоднородна. Были выделены Th1 и Th2 хелперы. Согласно парадигме Mosmann и Coffman, Th1 хелперы отвечали

Автор:

Топтыгина А.П., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории цитокинов ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.
Тел.: (495) 452-18-01 (служебн.); 8 916 389-66-04 (моб.). Факс: (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

поступила в редакцию 12.10.2013
отправлена на доработку 13.10.2013
принята к печати 16.10.2013

© Топтыгина А.П., 2014

за клеточный иммунный ответ, а Th2 — за гуморальный, и теперь уже они отвечали за помощь В-лимфоцитам. Однако стройная система была нарушена, когда открыли регуляторные (Treg) [43, 44] и Th17 [31] субпопуляции CD4⁺ клеток. Оказалось, что CD8⁺ вовсе не супрессоры, а цитотоксические клетки, тогда как истинными супрессорами являются Treg. В любом случае, количество субпопуляций хелперов оказалось большим, чем было известно типов иммунного ответа, и возникла необходимость разграничить сферы влияния указанных субпопуляций. В результате за Th1-хелперами остались макрофаги, защита от внутриклеточных патогенов в норме и клеточные аутореактивные процессы при патологии. Th2-лимфоцитам достались эозинофилы и тучные клетки, противопаразитарная защита в норме и аллергические реакции. За Th17 закрепили нейтрофилы и эпителиальные клетки, защиту от внеклеточных патогенов в норме, привлечение в зону воспаления нейтрофилов и репарацию эпителия и гуморальную аутоиммунную патологию. Сферой влияния Treg оказалась презентация антигенов дендритными клетками наивным Т-лимфоцитам, защита от аутоиммунных реакций в норме и иммунодефицитные состояния (ИРЕХ-синдром). Получилась довольно стройная система, но в ней был один изъян — ни одна из перечисленных субпопуляций не оказывала поддержки В-клеткам. Ситуацию спасла описанная ранее субпопуляция CD4⁺ лимфоцитов, экспрессирующих хемокиновый рецептор CXCR5 [19]. Никакие другие Т-лимфоциты не экспрессировали этот рецептор, однако он был характерен для В-клеток. Под действием этого рецептора, и соответствующего ему хемокина CXCL13, В-клетки избирательно накапливаются в В-зоне вторичных лимфоидных органов. Эта субпопуляция хелперов была названа фолликулярные хелперы (Tfh), ибо только они, используя указанный рецептор, могли зайти в В-зону и проконтактировать с В-лимфоцитами. Именно эта субпопуляция и заняла почетное место помощников В-клеток [16, 29].

В результате презентации антигенных пептидов дендритными клетками наивным Т-лимфоцитам, находящимся в Т-зонах вторичных лимфоидных органов, происходит пролиферация и дифференцировка Th0 в Т-хелперы различных субпопуляций. Было обнаружено, что именно те хелперы, которые имеют самый высокоафинный Т-клеточный рецептор (TCR), понижают экспрессию CCR7 и CD62L, и, напротив, начинают экспрессировать CXCR5 и превращаются в Tfh [18]. Кроме хорошо известных взаимодействий комплекса МНС II класса — пептид (pMHCII) с TCR и CD28 с CD80/86, для дифференцировки Th0 в сторону Tfh очень важным является сигналинг через ICOS/ICOSL и CD40/CD40L. Если контакт первой пары рецепторов необходим для индукции синтеза избранным Т-хелпером интерлейкина 21 (IL-21) [20], то

вторая пара рецепторов отвечает за индукцию экспрессии этим хелпером рецептора для IL-21 (IL-21R) [52]. В результате аутокринной стимуляции активированного Т-хелпера через IL-21/IL-21R в нем экспрессируется транскрипционный фактор Bcl-6 (B cell leukemia/lymphoma-6), который является главным дифференцировочным фактором для Tfh [28, 37].

Наивные В-клетки способны распознавать свободный или связанный с клеточной поверхностью, например макрофага, антиген с помощью своего В-клеточного рецептора (BCR), интернализировать его, процессировать и представлять на своей поверхности в виде комплекса pMHCII [10]. Эти события приводят к активации В-лимфоцита, экспрессии на его поверхности костимулирующих молекул и перемещению В-клеток к границе с Т-зоной. Такое перемещение оказывается возможным из-за того, что на поверхности примированной антигеном В-клетки экспрессируются хемокиновые рецепторы CCR7 и временно снижается экспрессия CXCR5. В то же время, под действием Bcl-6 в Tfh, напротив, снижается экспрессия CCR7 и повышается экспрессия CXCR5 [13]. В результате этих событий, на границе между Т- и В-зоной происходит встреча и первый контакт примированной В-клетки и формирующегося Tfh [32]. Этот контакт продолжается примерно около часа, во время которого В-клетка «ведет за собой» контактирующий с ней Т-лимфоцит в лимфоидный фолликул. Такое взаимодействие необходимо для выживания и дифференцировки как Т-, так и В-клеток, так как в отсутствие контакта и та, и другая клетка просто уходят в апоптоз [39].

Иммунологический синапс образуется строго между одним Tfh и одной В-клеткой и именуется в англоязычной литературе «моногамным», в отличие от контакта дендритной клетки со многими Т-лимфоцитами. Кроме контакта через TCR—pMHCII, очень важными остаются контакты ICOS/ICOSL и CD40/CD40L. Благодаря первому усиливается продукция IL-21, а благодаря второму — IL-21R экспрессируется не только на Tfh, но и на активированной В-клетке [36]. Теперь Tfh начинает стимулировать избранную В-клетку с помощью IL-21. Также весьма серьезную роль играют молекулы SLAM (Signaling lymphocyte activation molecule), экспрессированные на активированных Т- и В-лимфоцитах [11]. У этих молекул нет специального рецептора, они взаимодействуют своими экстрацеллюлярными доменами. Следует отметить, что на активированных Т-лимфоцитах не экспрессируются CD28, и именно SLAM-молекулы отвечают за стабилизацию и прочность контакта между Tfh и В-клеткой [12]. В то же время, к интрацеллюлярному домену SLAM-молекулы присоединяется адаптерный белок SAP и осуществляет сигналинг внутрь клетки, необходимый как для последующей дифференцировки Т- и В-лимфоцитов.

В зависимости от исходного аффинитета BCR, наличия SLAM и, возможно, каких-то иных параметров T–B-клеточного взаимодействия, происходит выбор пути дальнейшей дифференцировки В-лимфоцита. Если BCR был низкоаффинный, то контакт Tfh–В-клетка весьма непродолжителен, такая пара не достигает лимфоидного фолликула. В В-лимфоците экспрессируется Blimp-1 (B lymphocyte-induced maturation protein 1) — транскрипционный антагонист Bcl-6, и клетка превращается в короткоживущую плазматическую клетку (PC). Такой путь развития называется экстрафолликулярный [34]. В-клетки, пошедшие по экстрафолликулярному пути развития, синтезируют низкоаффинные антитела (нет перестроек в гипервареабельном участке BCR), преимущественно IgM, но также низкоаффинные антитела IgG3-субкласса и IgA [33], то есть частично переключение изотипов происходит, но не полностью. Зато эти антитела появляются самыми первыми как при иммунизации, так и в результате инфекции. Если аффинитет BCR был высокий, то пара Tfh–В-клетка приходит в лимфоидный фолликул и начинает превращать его в зародышевый центр. Теперь уже в В-клетке экспрессируется Bcl-6 и она дифференцируется в В-клетку зародышевого центра (В-GC) [30]. В зародышевом центре происходят процессы пролиферации, соматических гипермутаций, переключения изотипов и отбора наиболее высокоаффинных BCR [50, 51]. В результате начинают появляться В-клетки памяти (Vm) и долгоживущие PC, синтезирующие высокоаффинные антитела преимущественно IgG1-субкласса, но также и другие изотипы высокоаффинных антител [40, 42]. Описанные процессы в зародышевом центре продолжают даже после завершения инфекционного процесса 2–3 и даже более месяцев за счет антигена, запасенного фолликулярными дендритными клетками. Короткоживущие PC уходят в апоптоз, синтезированные ими низкоаффинные антитела тоже постепенно исчезают из кровотока и в крови остаются только высокоаффинные антитела преимущественно IgG1-субкласса, продуцируемые долгоживущими PC [5]. По мере образования новых долгоживущих PC, отвечающих уже на новые, другие антигены, количество PC, синтезирующих антитела к предыдущим антигенам, постепенно снижается. С течением времени может сложиться ситуация, когда в организме не остается PC, синтезирующих антитела к каким-то очень давним антигенам, например у очень пожилого человека могут исчезнуть антитела к инфекции, перенесенной в раннем детстве. При этом такой человек может повторно заболеть этой «детской» инфекцией. Однако не стоит забывать о другой ветви иммунологической памяти — Vm. Они выживают независимо от PC и при повторном инфицировании могут быстро включиться в защиту. Их BCR уже прошел все необходимые перестройки, он уже

высокоаффинный. Vm не нуждаются в формировании зародышевых центров. Им достаточно проконтактировать с Tfh и они превращаются в плазматические клетки, синтезирующие высокоаффинные антитела [17].

Проиллюстрировать описанные закономерности можно на примере формирования и поддержания специфического гуморального иммунного ответа на вирусы кори и краснухи. При попадании вирусов в не иммунный организм, не важно было ли это инфицирование или вакцинация, в первое время, и даже через 7 дней, мы не увидим никаких антител, так как должен пройти период презентации антигена, пролиферации и дифференцировки избранных клонов и первичный T–B-клеточный контакт. И только на 14 день после вакцинации появляются первые IgM-антитела. Они нарастают к 4–5-й неделе и постепенно исчезают после 6–8-й недели [26]. При инфицировании сроки приблизительно такие же. Известно, что существует инкубационный период и продром заболевания. В сумме этот период составляет не менее двух недель. Специфические IgM-антитела появляются у 50% пациентов уже в первый день после появления сыпи и присутствуют у всех, начиная с 4-го дня [25]. Далее они определяются в течение 4 недель после высыпаний, хотя у отдельных пациентов могут определяться до 6 месяцев после появления сыпи [14].

Через 3 недели после вакцинации уже определяются специфические IgG-антитела. Они низкоаффинные и принадлежат к IgG3-субклассу, также появляются IgA-антитела. Это — работа короткоживущих PC, развившихся по экстрафолликулярному пути. На 4-й и 6-й неделе после вакцинации титр IgG растет, их суммарный аффинитет все еще довольно низкий, но в спектре субклассов появляются антитела IgG1- и IgG4-субклассов, а титры IgM-антител начинают снижаться [7]. Это переходный период, когда в крови все еще много антител, продуцируемых короткоживущими, экстрафолликулярными PC, но уже включились в работу и PC, прошедшие зародышевый центр, поэтому меняется спектр субклассов IgG. Также присутствуют специфические IgA-антитела. Интересно, что у взрослых больных острой корью уже на 4–5 день после появления сыпи отмечается высокий IgA-ответ, а через 2 недели, на этапе выздоровления, отмечается значимое снижение специфических IgA. Тем не менее, они полностью не исчезают и определяются в крови даже спустя многие годы после заболевания [6, 14].

Обнаружено, что у привитых детей не определяется специфических антител субкласса IgG2, тогда как у привитых взрослых этот субкласс присутствует, во всяком случае при ответе на корь [48]. Такие различия связаны с неравномерностью созревания иммунной системы у детей. Дело в том, что первичная вакцинация против кори и краснухи проводится в возрасте около

1 года. Показано, что к этому времени ребенок имеет почти 100% от нормы взрослого иммуноглобулинов IgG3-субкласса, около 80% IgG1- и IgG4-субкласса, и только около 30% антител IgG2-субкласса [4]. Прирост иммуноглобулинов IgG2-субкласса идет очень медленно и достигает уровня взрослых после 10–13 лет [21]. Интересно, что если ребенок по каким-либо причинам не был привит вовремя, и вакцинация против кори и краснухи проводилась в возрасте 5–6 лет и старше, то такие дети вырабатывают антитела всех четырех субклассов [2]. Также взрослые, перенесшие корь, имеют в крови антитела четырех субклассов [1]. Это объясняется тем, что переключение изотипов антител идет в зародышевом центре в процессе формирования иммунного ответа, но как только долгоживущие РС сформированы, каждая из них продуцирует антитела строго одной специфичности и одного изотипа, в соответствие с тем, какой был у В-клетки, из которой образовалась данная РС.

На этапе поддержания иммунологической памяти основными антителами становятся IgG, преимущественно IgG1-субкласса и IgA-антитела [2, 7]. Защитные титры антител определяются спустя десятки лет после прививки, но уровень антител после перенесенного заболевания выше [1, 6]. Эти антитела отличает высокая авидность, однако у привитых лиц авидность составляет 70–75% и сохраняется на этом уровне многие годы, а у перенесших в анамнезе корь или краснуху авидность составляет 90% и более [6, 7]. Возможно, такие различия связаны с меньшей дозой антигена, вводимой при прививке, или крайне низкой вирулентностью вакцинных штаммов. Ведь повышение аффинитета антител связано с запасом антигена на поверхности фолликулярных дендритных клеток. С годами титры антител постепенно снижаются [7]. У отдельных детей уровень антител может упасть ниже защитного, поэтому через 5 лет после первичной вакцинации проводят однократную ревакцинацию.

Иммунный ответ, развивающийся на ревакцинацию, является вторичным иммунным ответом. У ревакцинированных детей не выявлялись специфические антитела класса IgM [7]. В то же время, имеются наблюдения о заболевании корью привитых в детстве взрослых. В этом случае реакция иммунной системы также развивается по типу вторичного иммунного ответа. При этом у таких больных обнаруживаются специфические IgM, но в значительно меньшем количестве, чем при первичном иммунном ответе [6]. Никаких противоречий в данном случае не усматривается. При вторичном иммунном ответе возможно (но необязательно) появление IgM-антител в небольшом количестве [8]. Несомненно, что при заболевании корью интенсивность иммунной реакции несопоставимо выше, чем при ревакцинации. С другой стороны, при ревакцинации мы принудительно вводим дозу

антигена, несмотря на то, что у данного индивида могут присутствовать защитные антитела, тогда как заболевание развивается в том случае, если антитела снизились ниже защитного уровня [6]. Специфические IgA-антитела сохраняются после прививки, и при ревакцинации наблюдается бустер-эффект. Обычно IgA-антитела не принимают в расчет, когда говорят о защитных титрах. Под сероконверсией и защищенностью подразумевают наличие специфических IgG-антител. Если человек не имеет специфических IgG-антител в достаточном для защиты количестве, то его расценивают как серонегативного. В то же время, известно, что часть таких серонегативных привитых заболевает при контакте с коревыми больными, а другие — нет. Возможно, что последние оказались защищены за счет специфических IgA-антител. Так, было показано, что после прививки возможна ситуация, когда специфические IgG-антитела оказываются ниже защитного уровня, но присутствуют IgA-антитела в большом количестве. Традиционно такого привитого расценивают как серонегативного, так как специфические IgA даже не определяют. Однако, известно, что специфические IgA — вполне компетентные антитела, способные связать антиген. Кроме того, секреторный вариант IgA-антител — это защита слизистых, которые и являются входными воротами для вирусов [8].

Специфические IgG-антитела при ревакцинации повышаются у детей, имевших исходно более низкий уровень, а у тех индивидов, которые имели высокий уровень антител на момент ревакцинации, происходит лишь транзиторное повышение на 7-й день после введения прививки и в дальнейшем все возвращается к исходному высокому уровню антител [7]. Интересно, что у взрослых больных корью, ранее привитых от этой инфекции, до заболевания либо вовсе не отмечалось специфических IgG, либо их количество было ниже защитного уровня. Однако уже на 7-й день после появления сыпи отмечался высочайший IgG-ответ. Как уже ранее отмечалось, при первичном иммунном ответе в этом сроке IgG только появляются и никогда уровень IgG-антител при первичном иммунном ответе не достигает уровня этих антител при вторичном иммунном ответе, разница буквально в десятки раз [6].

При вторичном иммунном ответе основным субклассом IgG остается IgG1, но другие субклассы также участвуют, хотя их доля в общем IgG-ответе значимо меньше [7]. Такое распределение по субклассам связано с тем, что, как уже говорилось ранее, долгоживущие РС и Вm преимущественно имеют именно этот изотип, другие изотипы антител представлены в меньшем количестве. При этом следует помнить, что и долгоживущие РС и Вm прошли уже в процессе своего развития через зародышевый центр и все необходимые переключения в них уже произошли. Поэтому, если такая зрелая клетка имеет изотип, напри-

мер, IgG3, то она будет синтезировать только такие антитела, переключения изотипов при вторичном иммунном ответе не происходит. Очень показательным выглядит спектр субклассов антител у ранее привитых больных корью. В ответе принимают участие все четыре IgG-субкласса, но IgG1 составляет почти 90% от общего пула IgG. При этом такие пациенты имеют крайне высокий IgG-ответ (десятки международных единиц) и абсолютные значения IgG2, IgG3, IgG4 весьма высоки, каждый субкласс в отдельности выше защитного уровня антител [6].

Удивительно, что при таком высоком уровне антител пациенты все-таки болеют корью. По-видимому, это связано с тем, что на момент заражения защитный уровень антител был утерян, вирусу удалось инфицировать незащищенный организм. Первыми инфицируются макрофаги и дендритные клетки [15]. Дело в том, что вирус кори использует в качестве рецептора для внедрения в клетку SLAM-молекулы. Эти молекулы в покое экспрессированы именно на макрофагах и дендритных клетках [35, 38], их также экспрессируют активированные, но не покоящиеся, Т- и В-лимфоциты [45]. На начальном этапе, когда еще уровень антител ниже защитного, вирусы могут выходить во внутренние среды организма и инфицировать активированные Т- и В-клетки. Позднее, когда подключившиеся Vm быстро синтезируют антитела в большом количестве, такой путь распространения прерывается, но остается еще контактный путь. Для внедрения в клетку у вируса кори имеется два белка — гемагглютинин (H-белок) и белок слияния (F-белок, от англ. fusion — слияние) [24]. До присоединения вируса к клетке F-белок связан. H-белок прикрепляется к SLAM-молекуле, происходит конформационная перестройка, F-белок освобождается и происходит слияние содержимого вируса с клеткой, а пустые оболочки вируса остаются снаружи клеток [27, 47]. За счет наличия на мембране зараженных клеток H- и F-белков, такие клетки могут сливаться с другими клетками и вирус может перемещаться из одной клетки в другую, не выходя во внутренние среды организма. Такой путь значительно более медленный, но именно так можно объяснить наличие заболевания на фоне крайне высоких антител. Для прерывания такого контактного пути размножения вируса должны активироваться специфические CD8⁺ Т-клетки. Именно они способны обнаруживать вирусный антиген на поверхности зараженных клеток и уничтожать такие клетки. Также элиминации зараженных вирусом клеток способствуют Th1 CD4⁺ лимфоциты, активирующие макрофаги, которые, в свою очередь, фагоцитируют разрушенные вирусом клетки. Интересно, что после вакцинации против вируса кори отмечается резкое повышение экспрессии CD150 (SLAM) — около 5% Т-лимфоцитов и 20–30% В-лимфоцитов [3]. Естественно, что такое большое количество лимфоцитов не может быть специфически активиро-

вано, следовательно, можно предположить, что вирус кори каким-то образом способен неспецифически активировать Т- и В-клетки. Возможно это результат контакта с инфицированными макрофагами и дендритными клетками. В любом случае, при коревой инфекции у пациентов также была обнаружена активация 5% Т- и 30% В-клеток [23]. В то же время, эксперименты на клеточных культурах, трансфицированных SLAM, демонстрируют обратную закономерность. Заражение такой клеточной культуры вирусом кори приводит к снижению экспрессии SLAM-молекул [46]. Эти различия вполне понятны, так как в случае клеточной культуры, постоянно экспрессирующей SLAM-молекулы на своей поверхности, вирус кори связывается с последними, содержимое вируса проникает в клетку, а оболочки вируса остаются на поверхности, закрывая собой SLAM-молекулы. В результате мы наблюдаем снижение экспрессии SLAM. Если же мы рассматриваем ситуацию *in vivo*, то в организме имеются как клетки постоянно экспрессирующие SLAM, например дендритные клетки, так и лимфоциты, экспрессирующие SLAM только в ответ на активацию. Следовательно, наблюдаемое авторами повышение экспрессии SLAM на достаточно большом количестве Т- и В-лимфоцитов после контакта с вирусом кори, неважно, диким или вакцинным штаммом, связано именно с неспецифической активацией лимфоцитов.

Сам факт использования вирусом кори различных клеточных структур для прикрепления и внедрения уже весьма интересен, но не стоит забывать, что SLAM-молекула играет важную роль в формировании гуморального иммунного ответа [12]. В частности, эта молекула отвечает за продолжительность контакта Tfh и активированной В-клетки [41]. Как уже говорилось выше, короткий контакт между Tfh и В-клеткой приводит к развитию последней по экстрафолликулярному пути и синтезу низкоаффинных антител преимущественно IgM- и IgG3-изотипов, тогда как продолжительный контакт приводит к развитию зародышевого центра и синтезу высокоаффинных антител, преимущественно IgG1-субкласса. И IgG1-, и IgG3-антитела способны связывать комплемент, однако, из-за особенностей своего строения, IgG3 более подвержены действию протеаз, и наиболее эффективными все-таки считают IgG1-антитела [8]. Показано, что в процессе иммунного ответа на прививку против кори переключение субклассов антител с IgG3 на IgG1 происходит значительно медленнее, чем при ответе на прививку против краснухи [7]. Возможно, что именно связывание молекул SLAM на Т- и В-лимфоцитах вирусом кори, но не вирусом краснухи, приводит к торможению миграции активированных Т- и В-клеток в зародышевый центр. Большое количество клеток развивается по экстрафолликулярному пути и синтезирует низкоаффинные антитела IgG3-субкласса. И только позднее, когда вирусная нагрузка снижается,

IgG1-антитела начинают активно прирастать и выходят на первое место, что свидетельствует о включении в иммунный ответ зародышевых центров. Можно предположить, что использование вирусом кори SLAM-молекулы в качестве рецептора не просто способ внедрения вируса в клетку, но и один из механизмов хорошо известного иммуносупрессивного действия вируса кори [9]. По этой причине снижается эффективность специфического гуморального иммунного ответа, что позволяет вирусу кори ускользать от контроля иммунной системы.

Суммируя все вышеизложенное, следует отметить, что благодаря новым знаниям, относительно тонких механизмов событий, происходящих после попадания антигена в организм, существенно расширилось понимание общих закономерностей формирования и поддержания специфического гуморального иммунного ответа. Более того, на основании этих общих механизмов становятся понятными некоторые частные особенности. Например, известно, что после перенесенной кори развивается длительная иммуносупрессия. По-видимому, связывание SLAM-молекулы вирусом кори можно расценивать не просто как способ прикрепления

вируса к клетке, но и как механизм иммуномодулирующего действия вируса, понижающего эффективность гуморального звена противоинфекционной защиты. Вирус кори способен торжествовать переключение специфических антител с IgG3- на более эффективный IgG1-субкласс. Детальное исследование разницы в спектре и динамике классов и субклассов специфических антител у ранее привитых и не привитых больных корью взрослых показало, что привитые, по-видимому, заболевают корью в случае, если они утратили защитные антитела против кори (исчезли долгоживущие PC, синтезировавшие такие антитела). В такой ситуации при контакте с диким вирусом кори развивается заболевание, несмотря на то, что в организме таких людей остались Bm, которые быстро отвечают синтезом большого количества высокоаффинных антител. Однако для активации Bm и превращения их в PC требуется хоть и не такое продолжительное, как при первичном иммунном ответе, но все-таки время и вирус успевает внедриться и размножиться. На основании этих данных можно ставить вопрос о выборочной ревакцинации против кори взрослых в том случае, если уровень их специфических антител окажется ниже защитного.

Список литературы

1. Топтыгина А.П., Пухальский А.Л., Мамаева Т.А., Алешкин В.А. Спектр субклассов противокоревых иммуноглобулинов G у лиц, перенесших корь // Бюл. эксперим. биологии. — 2004. — Т. 137, № 3. — С. 293–295.
2. Топтыгина А.П., Алешкин В.А. Созревание специфического гуморального ответа у детей, привитых вакциной «Приорикс» // Иммунология. — 2008. — Т. 29, № 6. — С. 353–356.
3. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Алешкин В.А. Экспрессия рецепторов к вирусу кори CD46 и CD150 на лимфоцитах периферической крови детей, привитых Приорикс // Российский иммунол. журн. — 2011. — Т. 5 (14), № 1. — С. 34–38.
4. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Алешкин В.А. Возрастные особенности формирования гуморального звена иммунного ответа у детей // Медицинская иммунология. — 2012. — Т. 14, № 4–5. — С. 289–294.
5. Топтыгина А.П. Лимфоидный фолликул — территория иммунного ответа // Иммунология. — 2012. — Т. 33, № 3. — С. 162–169.
6. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А., Алешкин В.А. Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 3. — С. 243–250.
7. Топтыгина А.П., Алешкин В.А. Сопоставление первичного и вторичного гуморального иммунного ответа на вакцинацию «Приорикс» // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 4. — С. 359–364.
8. Ярилин А.А. Иммунология. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. — С. 752.

Ссылки 9–52 см. в References (с. 13–14). See References for numbers 9–52 at pp. 13–14.

COMMON MECHANISMS OF SPECIFIC HUMORAL IMMUNE RESPONSE' SHAPING AND SUSTAINING BY THE EXAMPLE OF IMMUNE RESPONSE TO MEASLES AND RUBELLA VIRUSES

Toptygina A.P.

G.N. Gabrichevsky Research Institut for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. T follicular helper cells (Tfh) are a CD4⁺ Th cell subset promoted the cognate control of antigen-specific B cell immunity. Upon first contact with antigen-primed B cells, Tfh can support either extrafollicularly differentiation into short-lived plasma cells (PC) or enter follicles to form germinal centers (GC). Signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) interaction between Tfh and activated B-cells is essential for GC development. Within GC, Tfh regulates the fate of antigen-specific GC B cells expressing high-affinity B cell receptors to develop memory B cell (Bm) or long-lived PC.

Short-lived PC produce low-affinity IgM and IgG3 early antibodies. Both Bm and long-lived PC have high-affinity class-switched IgA and IgG, predominantly IgG1 antibodies. Measles virus uses human SLAM-molecule as a cellular receptor. SLAM is expressed on dendritic cells and activated B and T-cells. This is an important regulator of the isotype switching and antibody affinity maturation, especially IgG3-IgG1 switching. Development of long-term humoral immunity, characterized by the formation of high-affinity predominantly IgG1 antibodies, is a critical component of protective immunity to pathogens and the major goal of vaccination. However, the mechanisms involved in the shaping and sustaining of long-term humoral immunity remain poorly understood.

Key words: *specific humoral immune response, T follicular helper, IgG subclasses, SLAM, measles, rubella.*

Author:

Toptygina A.P. ✉, PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cytokine, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology.

125212, Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str., 10.

Phone: (495) 452-18-01 (office); +7 916 389-66-04 (mobile). Fax: (495) 452-18-30.

E-mail: toptyginaanna@rambler.ru.

References

- Toptygina A.P., Pukhal'skiy A.L., Mamaeva T.A., Aleshkin V.A. Spektr subklassov protivokorevykh immunoglobulinov G u lits, perenesshikh kor' [Measles virus specific IgG subclass in early and late infections]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii — Bulletin of Experimental Biology*, 2004, vol. 137, no. 3, pp. 293–295.
- Toptygina A.P., Aleshkin V.A. Sozrevanie spetsificheskogo gumoral'nogo otveta u detey, privitykh vaktsinoy "Prioriks" [Humoral immune response maturation in children vaccinated with Priorix]. *Immunologiya — Immunology*, 2008, vol. 29, no. 6, pp. 353–356.
- Toptygina A.P., Semikina E.L., Aleshkin V.A. Ekspressiya retseptorov k virusu kori CD46 i CD150 na limfotsitakh perifericheskoy krovi detey, privitykh Prioriks [Receptors for measles virus CD46 and CD150 expression on peripheral blood lymphocytes of children vaccinated with Priorix]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal — Russian Journal of Immunology*, 2011, vol. 5 (14), no. 1, pp. 34–38.
- Toptygina A.P., Semikina E.L., Aleshkin V.A. Vozrastnye osobennosti formirovaniya gumoral'nogo zvena immunnogo otveta u detey [Age-dependent features of evolving humoral immunity in children]. *Meditsinskaya immunologiya — Medical Immunology*, 2012, vol. 14, no. 4–5, pp. 289–294.
- Toptygina A.P. Limfoidnyy follikul — territoriya immunnogo otveta [The lymphoid follicle — the immune response zone]. *Immunologiya — Immunology*, vol. 33, no. 3, pp. 162–169.
- Toptygina A.P., Mamaeva T.A., Aleshkin V.A. Osobennosti spetsificheskogo gumoral'nogo immunnogo otveta protiv virusa kori [Peculiarities of specific humoral measles immune response]. *Infektsiya i immunitet — Infection and Immunity*, 2013, vol. 3 no. 3, pp. 243–250.
- Toptygina A.P., Aleshkin V.A. Sopostavlenie pervichnogo i vtorichnogo gumoral'nogo immunnogo otveta na vaktsinatsiyu "Prioriks" [Comparison of the primary and the secondary humoral immune responses to vaccination "Priorix"]. *Infektsiya i immunitet — Infection and Immunity*, 2013, vol. 3 no. 4, pp. 359–364.
- Yarilin A.A. Immunologiya [Immunology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
- Avota E., Gassert E., Schneider-Schaulies S. Measles virus-induced immunosuppression: from effectors to mechanisms. *Med. Microbiol. Immunol.*, 2010, vol. 199 (3), pp. 227–37.
- Batista F.D., Harwood N.E. The who, how and where of antigen presentation to B cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 9, pp. 15–27.
- Cannons J.L., Qi H., Lu K.T., Dutta M., Gomez-Rodriguez J., Cheng J., Wakeland E.K., Germain R.N., Schwartzberg P.L. Optimal germinal center responses require a multistage T cell:B cell adhesion process involving integrins, SLAM-associated protein, and CD84. *Immunity*, 2010, vol. 32, pp. 253–265.
- Crotty S., Kersh E.N., Cannons J., Schwartzberg L., Ahmed R. SAP is required for generating long-term humoral immunity. *Nature*, 2003, vol. 421, pp. 282–287.
- Ebert L.M., Horn M.P., Lang A.B., Moser B. B cells alter the phenotype and function of follicular-homing CXCR5+ T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2004, vol. 34, pp. 3562–3571.
- El Mubarak H.S., Ibrahim S.A., Vos H.W., Mukhtar M.M., Mustafa O.A., Wild T.F., Osterhaus A.D.M.E., de Swart R.L. Measles virus protein-specific IgM, IgA, and IgG subclass responses during the acute and convalescent phase of infection. *J. Med. Virol.*, 2004, vol. 72, pp. 290–298.
- Esolen L.M., Ward B.J., Moench T.R., Griffin D.E. Infection of monocytes during measles. *J. Infect. Dis.*, 1993, vol. 168, pp. 47–52.
- Fazilleau N., McHeyzer-Williams L.J., McHeyzer-Williams M.G. Local development of effector and memory T helper cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007, vol. 19, pp. 259–267.
- Fazilleau N., Eisenbraun M.D., Malherbe L., Ebright J.N., Pogue-Caley R.R., McHeyzer-Williams L.J., McHeyzer-Williams M.G. Lymphoid reservoirs of antigen-specific memory T helper cells. *Nat. Immunol.*, 2007, vol. 8, pp. 753–761.
- Fazilleau N., McHeyzer-Williams L.J., Rosen H., McHeyzer-Williams M.G. The function of follicular helper T cells is regulated by the strength of T cell antigen receptor binding. *Nat. Immunol.*, 2009, vol. 10, pp. 375–384.
- Forster R., Emrich T., Kremmer E., Lipp M. Expression of the G-protein-coupled receptor BLR1 defines mature, recirculating B cells and a subset of T-helper memory cells. *Blood*, 1994, vol. 84, pp. 830–840.
- Gigoux M., Shang J., Pak Y. Xu M., Choe J., Mak T.W., Suh W.K. Inducible costimulator promotes helper T-cells differentiation through phosphoinositide 3-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, pp. 20371–20376.
- Gregorek H., Imielska D., Gornicki J., Mikołajewicz J., Madaliński K. Development of IgG subclasses in healthy Polish children. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1994, vol. 42, pp. 377–382.

22. Griffin D.E. Immunologic abnormalities accompanying acute and chronic viral infections. *Rev. Infect. Dis.*, 1991, vol. 13, pp. 129–133.
23. Griffin D.E. Immune responses during measles virus infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 1995, vol. 191, pp. 117–134.
24. Griffin D.E. Measles virus. *Fields virology*; ed. by D.M. Knipe, P.M. Howley, D.E. Griffin, R.A. Lamb, A.M. Martin, B. Roizman, S.E. Strauss. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001. pp. 1401–1441.
25. Helfand R.F., Heath J.L., Anderson L.J., Maes E.F., Guris D., Bellini W.J. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. *J. Infect. Dis.*, 1997, vol. 175 (1), pp. 195–199.
26. Helfand R.F., Kebede S., Gray Jr H.E., Beyene H., Bellini W.J. Timing of development of measles-specific Immunoglobulin M and G after primary measles vaccination. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1999, vol. 6 (2), pp. 178–180.
27. Iorio R.M., Mahon P.J. Paramyxoviruses: Different receptors — different mechanisms of fusion. *Trends Microbiol.*, 2008, vol. 16, pp. 135–137.
28. Johnston R.J., Poholek A.C., DiToro D., Yusuf I., Eto D., Barnett B., Dent A.L., Craft J., Crotty S. Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation. *Science*, 2009, vol. 325, pp. 1006–1010.
29. King C., Tangye S.G., Mackay C.R. T follicular helper (TFH) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 26, pp. 741–766.
30. Klein U., Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, pp. 22–33.
31. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 27, pp. 485–517.
32. MacLennan I.C. Germinal centers. *Annu. Rev. Immunol.*, 1994, vol. 12, pp. 117–139.
33. McHeyzer-Williams L.J., McHeyzer-Williams M.G. Antigen-specific memory B cell development. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, vol. 23, pp. 487–513.
34. McHeyzer-Williams L.J., Pelletier N., Mark L., Fazilleau N., McHeyzer-Williams M.G. Follicular helper T cells as cognate regulators of cell immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2009, vol. 21, pp. 266–273.
35. Minagawa H., Tanaka K., Ono N., Tatsuo H., Yanagi Y. Induction of the measles virus receptor SLAM (CD150) on monocytes. *J. Gen. Virol.*, 2001, vol. 82, pp. 2913–2917.
36. Nurieva R.I., Chung Y., Hwang D., Yang X.O., Kang H.S., Ma L., Wang Y.H., Watowich S.S., Jetten A.M., Tian Q., Dong C. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. *Immunity*, 2008, vol. 29, pp. 138–149.
37. Nurieva R.I., Chung Y., Martinez G.J., Yang X.O., Tanaka S., Matskevitch T.D., Wang Y.H., Dong C. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells. *Science*, 2009, vol. 325, pp. 1001–1005.
38. Ohgimoto S., Ohgimoto K., Niewiesk S., Klagge I.M., Pfeuffer J., Johnston I.C., Schneider-Schaulies J., Weidmann A., Ter Meulen V., Schneider-Schaulies S. The haemagglutinin protein is an important determinant of measles virus tropism for dendritic cells in vitro. *J. Gen. Virol.*, 2001, vol. 82, pp. 1835–1844.
39. Okada T., Miller M.J., Parker I., Krummel M.F., Neighbors M., Hartley S.B., O'Garra A., Cahalan M.D., Cyster J.G. Antigen-engaged B cells undergo chemotaxis toward the T zone and form motile conjugates with helper T cells. *PLoS Biol.*, 2005, vol. 3, e 150.
40. Pene J., Cauchat J-F., Lecart S., Drouet E., Guglielmi P., Boulay V., Delwail A., Foster D., Lecron J.C., Yssel H. Cutting edge: IL-21 is a switch factor for the production of IgG1 and IgG3 by human B cells. *J. Immunol.*, 2004, vol. 172, pp. 5154–5157.
41. Qi H., Cannons J.L., Klauschen F., Schwartzberg P.L., Germain R.N. SAP-controlled T-B cell interactions underlie germinal center formation. *Nature*, 2008, vol. 455, pp. 764–769.
42. Reinhardt R., Liang H., Locksley R. Cytokine-secreting follicular T cells shape the antibody repertoire. *Nat. Immunol.*, 2009, vol. 10, pp. 385–393.
43. Rudensky A.Y., Campbell D.J. In vivo sites and cellular mechanisms of T reg cell-mediated suppression. *J. Exp. Med.*, 2006, vol. 203, pp. 489–492.
44. Sakaguchi S., Wing K., Miyara M. Regulatory T cells — a brief history and perspective. *Eur. J. Immunol.*, 2007, vol. 37, S116–S123.
45. Sidorenko S.P., Clark E.A. Characterization of a cell surface glycoprotein IPO-3, expressed on activated human B and T lymphocytes. *J. Immunol.*, 1993, vol. 151, pp. 4614–4624.
46. Tanaka K., Minagawa H., Xie M.F., Yanagi Y. The measles virus hemagglutinin downregulates the cellular receptor SLAM (CD150). *Arch. Virol.*, 2002, vol. 147 (1), pp. 195–203.
47. Tatsuo H., Ono N., Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature*, 2000, vol. 406, pp. 893–897.
48. Toptygina A.P., Pukhalskiy A.L., Alioshkin V.A. IgG subclass profile of antimeasles response in vaccinated children and adults with measles history. *Clin. Diag. Lab. Immunol.*, 2005, vol. 12, no. 7, pp. 845–847.
49. Toptygina A.P., Semikina E.L., Alioshkin V.A. Influence of an immunopotentiator Polyoxidonium on cytokine profile and antibody production in children vaccinated with Priorix. *Arch. Physiol. Biochem.*, 2012, vol. 118 (4), pp. 197–203.
50. Toyama H., Okada S., Hatano M., Takahashi Y., Takeda N., Ichii H., Takemori T., Kuroda Y., Tokuhisa T. Memory B cells without somatic hypermutation are generated from Bcl6-deficient B cells. *Immunity*, 2002, vol. 17, pp. 329–339.
51. Tunyaplin C., Shaffer A.L., Angelin-Duclos C.D., Yu X., Staudt L.M., Calame K.L. Direct repression of prdm1 by Bcl-6 inhibits plasmacytic differentiation. *J. Immunol.*, 2004, vol. 173, pp. 1158–1165.
52. Van Essen D., Kikutani H., Gray D. CD40 ligand-transduced co-stimulation of T cells in the development of helper function. *Nature*, 1995, vol. 378, pp. 620–623.