

Современное состояние и перспективы развития международных исследований в области изучения иммуногенетики и иммунологии сахарного диабета 1 типа

(по материалам 11 международного конгресса по иммунологии, Стокгольм, 2001)

Л.П. Алексеев

Государственный научный центр – Институт иммунологии
(дир. – акад. РАМН Р.М. Хаитов) МЗ РФ, Москва

С 22 по 27 июля 2001 г. в Стокгольме прошёл 11 Международный конгресс по иммунологии, в работе которого приняли участие более 5000 учёных с 5 континентов. Программа конгресса состояла из 64 симпозиумов и 127 рабочих совещаний, на которых были освещены вопросы физиологии и патологии иммунной системы, а также фундаментальные и клинические аспекты аутоиммунных заболеваний, аллергии, инфекционной и онкологической патологии. Среди основных направлений развития иммунологии, рассмотренных на конгрессе, значительно место принадлежало освещению современного состояния и перспектив борьбы с аутоиммунными заболеваниями. Были рассмотрены следующие основные аспекты проблемы: генетика и эффекторные механизмы СД1, судьба трансплантированных β -клеток, восстановление толерантности при аутоиммунных заболеваниях, иммунологическая манипуляция при аутоиммунных заболеваниях, относительно ограниченная роль экспериментальных моделей при аутоиммунных заболеваниях человека. Эти вопросы освещались в работе 12 симпозиумов (аутоиммунитет в эндокринных органах, иммуногенетика аутоиммунных заболеваний, апоптоз и иммунотерапия при аутоиммунных болезнях, генетические механизмы и препараты в лечении иммунопатологии), на 4 дискуссиях, 5 рабочих совещаниях. Большинство представленных на этих симпозиумах и совещаниях работ касалось вопросов, связанных с молекулярной генетикой, механизмами развития и перспективами лечения сахарного диабета (СД) 1 типа. Это связано не только с интересом к СД 1 как социально значимому заболеванию, но и с тем, что СД 1 является заболеванием, иммуногенетическая основа которого наиболее хорошо изучена, а также имеется современная биологическая модель – мышинные линии NOD. Именно на примере СД 1 в лекции «Общие аспекты аутоиммунитета и аутоиммунных заболеваний» проф. J.F. Bach выдвинул концепцию о необходимости включения в перечень признаков, характеризующих любое заболевание как аутоиммунное, установленной для

него ассоциации с генами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA). Это предложение получило поддержку и развитие в ряде других докладов, в частности, в докладах «Аутоиммунитет в эндокринных органах» (Eric Gershwin, Susan Wong) и «Генетика аутоиммунных заболеваний» (Marie Griffiths). Следует отметить, что характерной чертой большинства сообщений явились данные о возможности практического использования в клинической практике уже в настоящее время или в ближайшем будущем достижений фундаментальной иммунологии и иммуногенетики.

Одним из примеров этого является имеющее фундаментальное значение и перспективу для практики исследование, выполненное венгерскими исследователями (Lazlo Cervenak и соавт.), где было установлено патогенетическое значение и перспективность использования в диагностических целях антител к белкам теплового шока, также кодируемым генами системы HLA. Среди антител, реагирующих с различными эпитопами данного белка, выявлены перекрестно реагирующие с глутаматдекарбоксилазой. Авторы обоснованно считают, что использование этих антител повысит эффективность диагностики СД. Целесообразно также поставить вопрос о возможности применения при лечении СД1 блокировки данного эпитопа с целью предотвращения развития аутоиммунного процесса. Такой подход, относящийся к области иммунологического манипулирования, является одним из наиболее перспективных путей решения проблемы аутоиммунных заболеваний и, в частности, СД 1. Эти данные были представлены в докладах Peter Lipsky «Манипуляция при аутоиммунных заболеваниях» и Anne Cooke «Лечение диабета». Объектом иммунологического манипулирования или направленной регуляции являются патологически значимые эпитопы различных белков, рецепторы интерлейкинов, дифференцировочные маркеры, молекулы, участвующие в процессинге и презентации HLA-антигенов, и др. Наиболее полно эти вопросы были рассмотрены в докладах «Манипулирование иммунитетом»

(Walter Knapp) и «Регуляция при аутоиммунных заболеваниях» (Nora Sarvetnick). Средствами же воздействия могут быть моноклональные антитела, специфичные для указанных объектов, пептиды, в том числе HLA-пептиды, и различные иммунорегуляторные белки (доклад «Основанная на антителах стратегия лечения аутоиммунных заболеваний» Lucienne Chatenoud). Общая точка зрения на значение развития данного направления отражена в докладе Mario Sanceschi «Поиск генов-мишеней иммунной системы в XXI веке». Анализ перспектив развития данного направления по результатам конгресса свидетельствует о том, что именно это направление станет основным средством направленной регуляции иммунитета взамен химически синтезированных иммуномодуляторов.

Другим примером являются принципиально новые данные, позволяющие конкретизировать механизмы взаимосвязи иммуногенетической предрасположенности к СД I и факторами, лежащими в основе реализации аутоиммунного процесса. Данная работа была представлена Timothy Tree и соавт. (Медицинская школа, Лондон)

Несмотря на большое количество исследований (включая данные специальных международных программ, выполненных ранее), был установлен сам феномен взаимодействия этих факторов, однако неясно, как реализуется это взаимодействие. Авторы исследования, представленного на конгрессе, идентифицировали пептид (NPPES) GAD 65, презентуемый именно молекулой, кодируемой классическим генетическим маркером СД I — HLA DR4 (аллельный вариант HLA DRB1*0401). Установлено, что этот пептид играет ключевую роль в «запуске» активности аутореактивных клеток.

Таким образом, пептид (NPPES) GAD 65, являющийся иммунодоминантным сайтом молекулы, реагирующей с анти-GAD-антителами, одновременно с этим участвует в самом запуске аутоиммунного процесса на Т-клеточном уровне, но для этого он должен быть представлен HLA-молекулой, гены которой (HLA DRB1*0401) являются маркерами предрасположенности к СД I. Эти данные показывают, что HLA-молекулы, кодирующие конкретные HLA аллели, представляют аутогенный комплекс HLA+пептид для запуска и последующего развития аутоиммунного процесса, включая и появление антител к GAD65 в крови больных СД I.

Эти данные представляют особый интерес в связи с работой, представленной Л. Алексеевым и И. Дедовым с соавт., показавшими, что степень аллельного полиморфизма DRB1*0401, являющегося маркером предрасположенности, имеет выраженное различие не только на межэтническом, но и внутриэтническом уровне, что коррелирует с уровнем заболевания СД I.

Что же касается представленных на конгрессе работ, посвященных изучению патогенеза СД I, необходимо упомянуть работу A. Sugi и соавт. из Университета Сент-Луиса, США. Авторам удалось показать, что разви-

тие диабета у мышей зависит от аргининсериновой замены в 9-м кармане антигенсвязывающей бороздки молекул, контролируемых аллелем данной молекулы H2 IA⁹⁷ (мышинный аналог HLA класса-II). Именно в этом сайте H2 происходят селекция и последующее представление аутопептидов, происходящих из β-клеток, и именно здесь осуществляется «запуск» СД I.

Интересным является исследование сотрудников Института изучения HLA из Вермонта. А. Alami и соавт. на этой модели удалось показать, что появление аутореактивных Т-клеток индуцирует уровень экспрессии тимического инсулина, и он не зависит от экспрессии инсулина поджелудочной железы. В результате этого аутореактивные Т-клеточные клоны формируются в тимусе.

Следует остановиться на работах, представленных на секциях конгресса, в которых содержатся принципиально новые данные о роли молекул HLA класса-II, и, в частности, о молекулах локуса HLA DO. Ранее считалось, что эти молекулы участвуют лишь в одном из этапов формирования презентации пептидов HLA молекулами. Теперь установлено, что они сами способны презентовать пептиды и в основном это собственные пептиды HLA. Особо следует отметить сообщение Harald Kropshofer «Участие MHC класса II пептид комплекса с HLA DM HLA и DO в белковых кластерах». Автор работы рассматривает HLA DO-молекулы, экспрессирующие аутопептиды, как возможные кандидаты на роль инициаторов аутоиммунного процесса и считает, что именно поэтому целесообразно создание иммунологических систем, позволяющих осуществлять их раннюю детекцию с целью доклинической диагностики аутоиммунного заболевания. Это полностью касается и СД I. Данный иммунологический маркер может регистрироваться до появления «классических» антител (ICA, anti-GAD и др.). Одновременно с этим именно иммуномодулирующее воздействие на экспрессию этих клеток методами иммунологического манипулирования может блокировать развитие заболевания. Именно с иммунологическим манипулированием, а конкретно, с использованием антител к рецептору ИЛ-2, связаны успехи пересадки островков β-клеток, представленные в докладах James Shapiro и Gordon Weir. Выступавшие с лекциями на сессии «Диабет, СД I» Ake Lernmark и Susan Wong констатировали, что на сегодняшний день СД I не только является аутоиммунным заболеванием с наиболее хорошо изученной генетической и иммунологической основой, но и является основным претендентом на то, чтобы именно это заболевание стало первым аутоиммунным заболеванием, при котором медицине удастся восстановить утраченную аутоотолерантность. Иными словами, благодаря дальнейшему развитию молекулярной генетики, иммунологии и биотехнологии СД I может стать первым примером полного излечения аутоиммунного заболевания.