

Микробиота, иммунитет кишечника и мышьяная возня

А. А. Круглов^{1,3}, С. А. Недоспасов^{1,2,3*}

¹Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского и кафедра иммунологии биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32

³Немецкий центр по исследованию ревматизма, 10117, Берлин, Германия

*E-mail: sergei@nedos.net

Состав микробиоты кишечника регулируется иммунной системой. В этой работе обсуждается роль цитокинов и лимфоидных клеток врожденного иммунитета в иммунорегуляции кишечника с помощью IgA.

Наш кишечник наполнен квадриллионами симбионтов – комменсальных бактерий, которые выполняют, как показали Honda и Littman [1], и полезные для организма функции. Открытие механизмов врожденного иммунитета высветило одну удивительную загадку – каким образом иммунная система обеспечивает баланс в кишечнике и в норме не позволяет развиваться воспалительной реакции. Ведь паттернраспознающие рецепторы на клетках врожденной ветви иммунитета – макрофагах и дендритных клетках – узнают комменсальные бактерии точно так же, как и условно-патогенные и патогенные бактерии. В результате этого распознавания запускаются защитные реакции, которые в случае своей избыточности опасны для организма.

С другим аспектом этой проблемы тесно связан вопрос о практическом применении антибиотиков, ведь «полезные» бактерии реагируют на них примерно так же, как и болезнетворные. Недавно Ubeda и др. [2] было убедительно показано, что при системной тера-

пии антибиотиками у модельных организмов могут развиваться нежелательные патофизиологические реакции, вплоть до возникновения неоплазий. Сформировано новое представление о том, что комменсальные бактерии «настраивают» иммунную систему в кишечнике, обеспечивая ей некий «тонирующий» сигнал.

Проведенный за последние годы с использованием новых технологий анализ многообразия комменсальных организмов в кишечнике человека и экспериментальных животных (микробиоты) привел к пониманию того, что от состава микробиоты зависит не только предрасположенность к различным заболеваниям, но и ответ на проводимую терапию.

Иммунитет кишечника обеспечивают те же инструменты, которые есть и у иммунной системы в целом, – это лимфоидные органы (Шейеровы бляшки и лимфатические узлы, специализирующиеся на обслуживании кишечника), арсенал клеток врожденного иммунитета (часть которых выполняет регуляторные функции), лимфоциты, в частно-

сти, продуцирующие защитные антитела (рис. 1).

В защите кишечника и регуляции состава микробиоты участвуют антитела, основной из которых – IgA. Для их продукции В-лимфоциты, исходно экспрессирующие мембранно-связанные антитела типа IgM, должны, во-первых, попасть в отделы кишечника, связанные с иммунитетом, а, во-вторых, под воздействием микроокружения и растворимых факторов «переключиться» на выработку IgA и стать плазматическими клетками (рис. 1). Известны несколько механизмов, ответственных за то, чтобы В-лимфоциты рекрутировались в собственную пластинку кишечника и переключились на продукцию IgA.

Ранее в нашей лаборатории были созданы уникальные мыши, которые были недавно использованы для изучения механизмов контроля синтеза антител класса IgA в кишечнике [3]. Чтобы объяснить, что и как было сделано, надо напомнить о методах «обратной генетики», в частности, так называемого «кондиционного нокаута» в мышах. Эта технология основана на манипуляциях с эмбриональными стволовыми клетками, и из млекопитающих разработана только для грызунов – мышей и (совсем недавно) крыс, что объясняет, почему большая часть све-

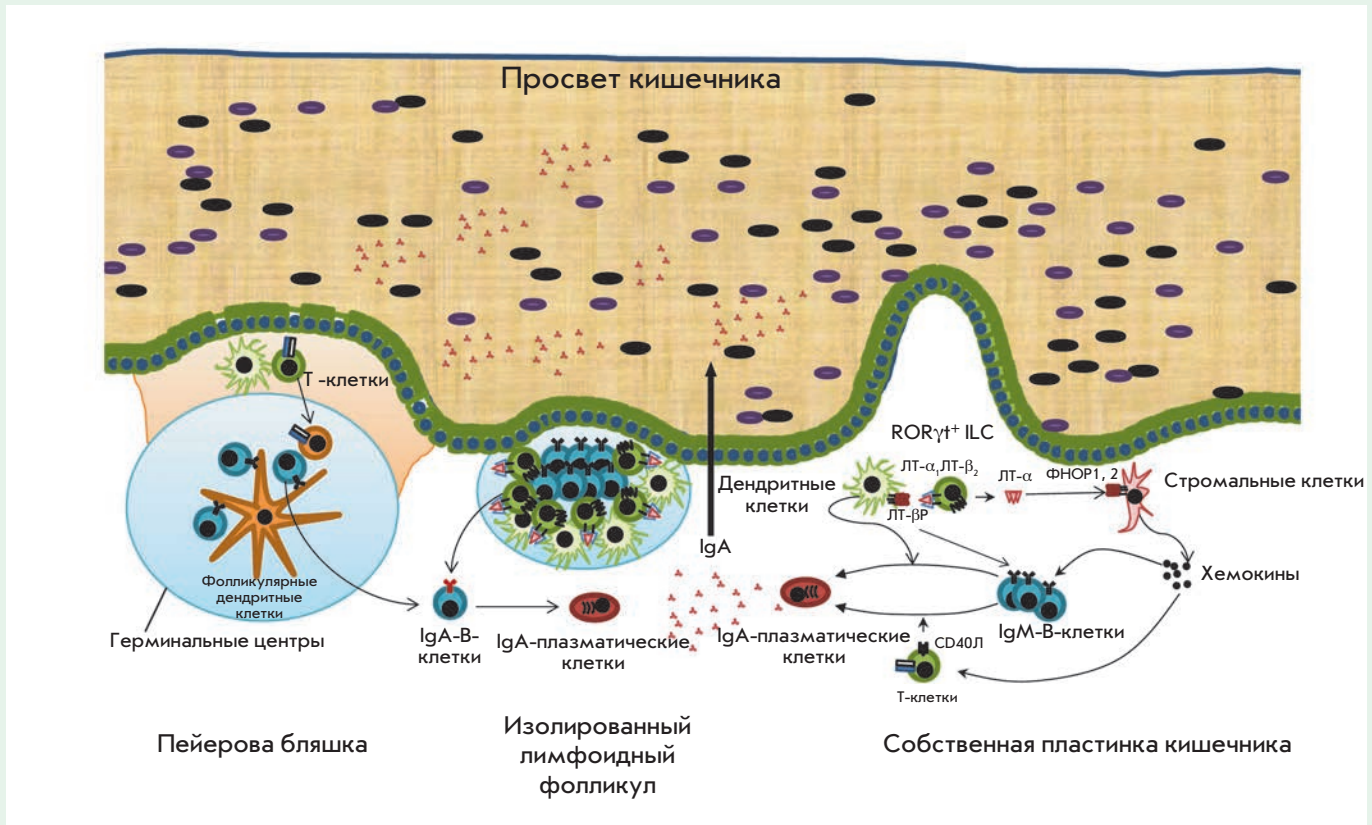


Рис. 1. Лимфоидная система и схема продукции IgA в тонком кишечнике. Переключение на IgA может индуцироваться в Пейеровых бляшках, изолированных лимфоидных фолликулах и собственной пластинке кишечника. В собственной пластинке кишечника индукция IgA контролируется ЛТ-α и ЛТ-β, производимыми лимфоидными клетками врожденного иммунитета третьего типа

дений о механизмах иммунитета получена именно на мышцах.

С помощью технологии кондиционного нокаута нами были созданы уникальные мыши, которые отличались от обычных дефектами экспрессии цитокинов в разных видах клеток – как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Если у таких мышей обнаруживались изменения фенотипа, например, функциональные дефекты в иммунной системе кишечника, то методом дедукции их можно было связать с функцией определенного цитокина, продуцируемого конкретным видом клеток.

Одна из областей наших научных интересов – цитокины семейства фактора некроза опу-

холей (ФНО, TNF), в частности лимфотоксины (ЛТ) α и β. Эти две молекулы образуют единый мембранный комплекс, поэтому считалось, что большая часть физиологических функций у них совпадает, так как сигнал передается через один рецептор – рецептор ЛТ-β (TNFRSF3). В то же время лимфотоксин-α может существовать в растворимой тримерной форме. В этом случае он очень похож на классический ФНО и использует его рецепторы (p55 и p75). До сих пор отдельные, уникальные (невыврожденные) функции растворимого ЛТ-α *in vivo* не были известны, так что ФНО-подобные свойства этого цитокина *in vitro* воспринимались как курьез.

Однако, когда мы «отключили» гены ЛТ-α и ЛТ-β в лимфоидных клетках врожденного иммунитета третьего типа (ILC3), которые характеризуются экспрессией транскрипционного фактора RORγt, то обнаружили различия, которые позволили нам охарактеризовать новый механизм регуляции иммунитета в кишечнике.

Оказалось, что, с одной стороны, мембранный комплекс ЛТ-α/ЛТ-β, передающий сигнал от ILC к стромальным и дендритным клеткам, регулирует рекрутирование В-лимфоцитов типа В1 и В2 в область собственной пластинки и переключение изотипа антител по особому механизму, в котором важную роль играют активные формы азота (рис. 1). С другой

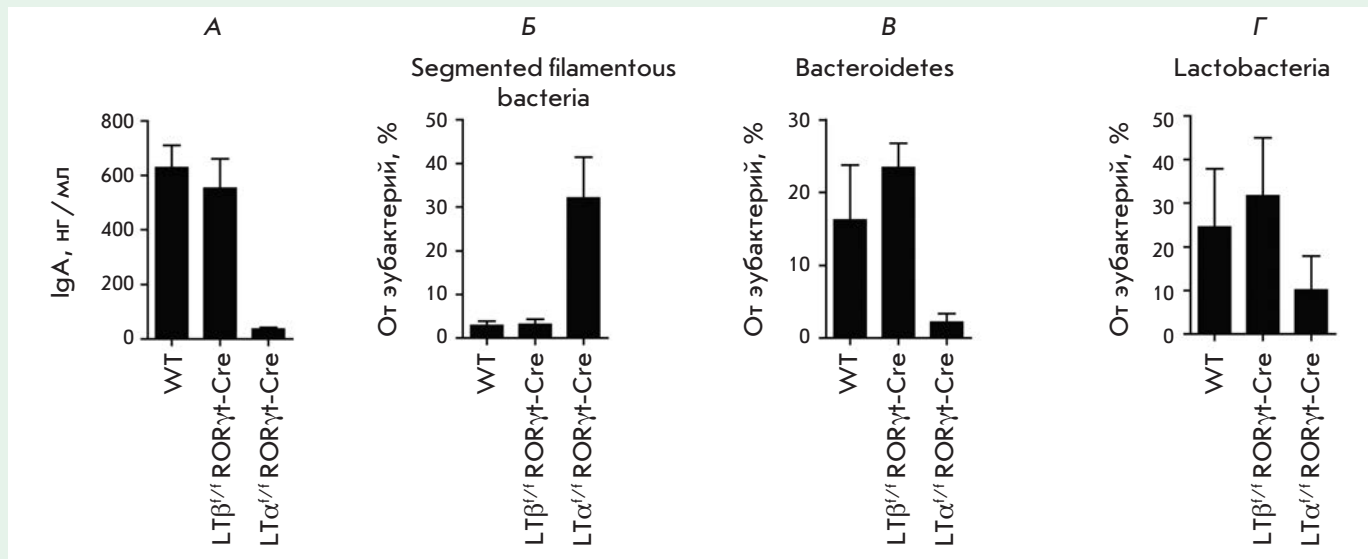


Рис. 2. Роль ЛТ- α и ЛТ- β , продуцируемых лимфоидными клетками врожденного иммунитета третьего типа, в контроле IgA и регуляции состава микробиоты. А – содержание IgA в фекалиях мышей дикого типа (WT) и мышей с делецией гена ЛТ- α ($LT\alpha^{fl/fl}ROR\gamma t-Cre$) и ЛТ- β ($LT\beta^{fl/fl}ROR\gamma t-Cre$) в лимфоидных клетках врожденного иммунитета третьего типа. Б – содержание сегментированных нитевидных бактерий, В – Bacteroidetes и Г – Lactobacteria в содержимом терминального отдела подвздошной кишки мышей WT, $LT\alpha^{fl/fl}ROR\gamma t-Cre$ и $LT\beta^{fl/fl}ROR\gamma t-Cre$

стороны, растворимый тримерный ЛТ- α , действуя через рецепторы ФНО, рекрутирует не только В-, но и Т-лимфоциты, и именно Т-лимфоциты регулируют переключение с IgM на IgA, экспрессируют лиганд для CD40 рецептора В-лимфоцитов (рис. 1, 2).

Таким образом, мы впервые обнаружили функцию ЛТ- α (отличную от ЛТ- β) *in vivo*, и эта парадоксальная ФНО-подобная функция растворимого тримерно-

го ЛТ- α связана с регуляцией продукции IgA в кишечнике и с контролем микробиоты (рис. 2).

Важный клинический аспект нашего исследования, который нуждается в дополнительной проверке, состоит в том, что один из самых популярных терапевтических блокаторов ФНО – этанерсепт (Enbrel), который уже принимают миллионы больных ревматоидным артритом, блокирует растворимый ЛТ- α . До нашего исследования считалось,

что этот цитокин не имеет никаких отдельных функций, так что его попутная блокировка не рассматривалась как потенциальный источник побочных эффектов.

Интересно, что единственный известный вид аутоиммунных заболеваний, при которых эффективны все блокаторы ФНО, кроме этанерсепта, это как раз воспалительные патологии кишечника [4]. Объяснения этому парадоксу до сих пор нет... ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Honda K., Littman D.R. // Annu. Rev. Immunol. 2012. V. 30. P. 759–795.
2. Ubeda C., Taur Y., Jenq R.R., Equinda M.J., Son T., Samstein M., Viale A., Succi N.D., van den Brink M.R., Kamboj M., Pamer E.G. // J. Clin. Invest. 2010. V. 120. P. 4332–4341.
3. Kruglov A.A., Grivennikov S.I., Kuprash D.V., Winsauer C., Prepens S., Seleznik G.M., Eberl G., Littman D., Tumanov A.V., Nedospasov S.A. // Science. 2013. V. 342. № 6163. P. 1243–1246.
4. Sandborn W.J., Hanauer S.B., Katz S., Safdi M., Wolf D.G., Baerg R.D., Tremaine W.J., Johnson T., Diehl N.N., Zinsmeister A.R. // Gastroenterology. 2001. V. 121. P. 1088–1094.