

ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ КАК ОСНОВА НЕИЗБЕЖНОГО ФОРМИРОВАНИЯ ТОТАЛЬНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Козлов В.А.

ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Резюме. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о постепенном, но неуклонном снижении иммунологической реактивности организма, уменьшении его способности формировать специфический иммунный ответ как клеточного, так и гуморального типа. Результатом подобного рода изменений является увеличение частоты различного рода заболеваний, включая онкологические и аутоиммунные. В конце концов, даже в нормальном организме, без явных проявлений патологии, формируется старческий иммунодефицит, механизмы которого остаются до конца не выясненными. Ясно, по-видимому, только одно, что они многокомпонентные. Можно предположить, что одним из этих механизмов, который может стать ведущим, является процесс гомеостатической пролиферации, сопровождающий любые негативные влияния на численность лимфоцитов в организме и проявляющийся уменьшением способности лимфоцитов узнавать чужеродные антигены на фоне увеличения аутореактивных клеток.

Ключевые слова: гомеостатическая пролиферация, иммунодефицит, наивные Т-клетки, Т-клетки памяти, апоптоз

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-403-408>

В процессе онтогенеза иммунная система человека неоднократно претерпевает изменения количественного и качественного состава клеток, формирующих данную гомеостатическую систему. И прежде всего, это касается лимфоцитов, как основной составляющей системы иммунного гомеостаза. Уже через год после рождения начинается возрастная инволюция тимуса у человека, связанная с уменьшением количества лимфоцитов в данном органе. Самые различные факторы эндогенного (стресс, иммунный ответ, травма) и экзогенного (различные физические и химические факторы) обуславливают уменьшение числа лимфоцитов (как Т, так и В) в организме. Размеры этого снижения напрямую зависят от происхождения фактора, от его интенсивности и продолжительности действия и, конечно же, от возраста самого организма. Естественно, в организме существуют механизмы восстановления численности лим-

фоцитов, без которых каждое незначительное воздействие, индуцирующее снижение числа лимфоцитов, заканчивалось бы глубокой лимфопенией и формированием выраженного иммунодефицитного состояния.

Главным механизмом коррекции снижения числа лимфоидных клеток, по всей вероятности, является процесс гомеостатической пролиферации. Принято считать, что гомеостатическая пролиферация (ГПр) (homeostatic proliferation, или homeostatic peripheral expansion) обозначает процесс драматического митотического увеличения зрелых Т-клеток в условиях лимфопении любого генеза, являясь процессом, с помощью которого Т-клетки в лимфопеническом организме делятся в отсутствие чужеродного антигена, чтобы количественно восстановить пул лимфоцитов на периферии. При этом в процессе ГПр Т-клетки приобретают свойства, подобные эффекторным клеткам памяти, и данные свойства

Авторы:

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

Адрес для переписки:

Козлов Владимир Александрович
д.м.н., профессор, академик РАН, директор
ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-66-27.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Поступила 11.03.2014
Отправлена на доработку 28.03.2014
Принята к печати 14.04.2014

© Козлов В.А., 2014

сохраняются в течение достаточно длительного времени [3]. Считается, что для наивных (naive) Т-клеток необходим постоянный подпороговый сигнал от контакта Т-клеточных рецепторов (ТКР) с пептидными лигандами главного комплекса гистосовместимости (ПЛГКГС), чтобы персистировать в состоянии покоя. При отсутствии такого сигнала Т-клетки постепенно погибают через апоптоз. В то же время при индукции лимфопении эти же сигналы становятся сигналами для ГПр на всем протяжении процесса, вплоть до восстановления пула лимфоцитов. Необходимо подчеркнуть, что именно взаимодействие ТКР и ПЛГКГС лежит в основе формирования процесса ГПр для наивных Т-клеток. Важным это представляется потому, что последний протекает без участия чужеродных антигенов и что здесь, по-видимому, мы имеем дело с основополагающим механизмом возникновения аутоиммунных заболеваний. О необходимости постоянного контакта Т-клеток с ПЛГКГС для их выживания и в нормальных условиях свидетельствуют данные о достаточно быстром исчезновении $CD8^+$ и $CD4^+$ Т-клеток в отсутствие такого взаимодействия с молекулами I и II класса ГКГС, соответственно, с более медленной скоростью изменения численности $CD8^+$, по сравнению с $CD4^+$ Т-клетками [9]. При этом интенсивность аффинитета ТКР определяет относительную способность наивных Т-клеток конкурировать за факторы, которые поддерживают ГПр, что было показано в отношении $CD8^+$ клеток [4]. И самым главным здесь является тот факт, что в процессе ГПр, которая при различных хронических заболеваниях протекает на фоне дефективного тимопоэза и возросшей гибели наивных Th-клеток, суживается разнообразие Т-клеточных рецепторов, возрастает степень их олигоклональности, что, естественно, будет сказываться на способности организма отвечать на те или иные антигены эндогенного и экзогенного происхождения, т.к. это прежде всего касается Th-клеток памяти [7]. То есть, по существу, с самой «первой» гомеостатической пролиферации начинает постепенно формироваться иммунодефицитное состояние в организме.

С самого начала функционирования иммунного гомеостаза как системы гомеостатической, последняя постоянно претерпевает количественные и качественные изменения клеточного состава. И прежде всего это выражается в уменьшении количества Т-лимфоцитов, как клеток наиболее чувствительных к различного рода воздействиям.

Описан ряд условий, ряд состояний организма, когда регистрируется процесс ГПр.

Состояния организма, при которых реализуется процесс гомеостатической пролиферации лимфоцитов:

- неонатальная тимэктомия;
- продолжительное лечение циклоспорином;
- облучение;
- ретровирусная инфекция;
- лечение цитостатиками;
- экспозиция к ксенобиотикам;
- финальная стадия иммунного ответа, во время которой громадное большинство специфических клеток-эффекторов погибает через апоптоз;
- уменьшение воспроизводства Т-клеток в тимусе и снижение миграции их из тимуса в процессе старения организма;
- трансплантация Т-лимфоцитов реципиентам с лимфопенией.

Что касается ГПр при иммунном ответе, то подсчитано, например, что цитотоксические лимфоциты претерпевают 15-20 делений после встречи с антигеном, 90-95% эффекторных лимфоцитов «уходят» в апоптоз после ликвидации антигенного материала и незначительный процент клеток дифференцируются в долго живущие клетки памяти [14]. При этом и клетки мишени цитотоксических $CD8^+$ лимфоцитов также погибают через механизм апоптоза. Гибель этих «отслуживших» лимфоцитов является сигналом для начала процесса ГПр. Учитывая постоянную «иммуноотвечаемость» на протяжении всего онтогенеза, начиная с определенного момента постэмбрионального развития, нельзя недооценивать вклад «иммунной» гомеостатической пролиферации в процесс формирования возрастного иммуносупрессивного состояния. Многое начинается с момента гибели более или менее большого числа лимфоцитов, когда перед гомеостазом остро встает вопрос о количественной компенсации численности лимфоцитов.

Получается, что, с одной стороны, иммунная система защищает организм, с другой стороны – эта защита заканчивается каждый раз потерей, хоть и маленькой, но потерей, целостности в ее морфофункциональном состоянии. Дело заключается в том, что гомеостатическая пролиферация проявляется на протяжении всего онтогенеза, обуславливая увеличение олигоклональности Т-клеточных рецепторов и, следовательно, снижение уровня разнообразия этих рецепторов. Кроме того, уменьшение количества Th-клеток будет поддерживать де-

фектную регуляцию адаптивного иммунного ответа к антигенной стимуляции. В организме создаются все возрастающие «удобные» условия для развития аутоиммунной и аллергопатологии в силу протекания гомеостатической пролиферации в окружении аутоантигенов или при наличии в организме в данное время какого-либо аллергена. Кроме того, снижение уровня разнообразия может лежать в основе возникновения опухоли и обуславливать ускорение развития старческого иммунодефицита. Что касается последнего, то показано выраженное снижение репертуара Т-клеточного рецептора между 5-й и 7-й возрастными декадами, когда стареющий организм становится наиболее чувствительным к различного рода патогенам. Подобного рода процесс определяется и при различных патологиях. У больных РА определяется сужение разнообразия Т-клеточных специфичностей, где большинство Т-клеток клонально расширены вплоть до больших размеров отдельных клонов с потерей экспрессии CD28 [6]. Весь процесс гомеостатической пролиферации базируется на миграции из костного мозга в тимус общих лимфоидных предшественников с фенотипом Lin-CD34⁺CD10⁺CD24⁻, на эмиграции из тимуса на периферию недавних тимических эмигрантов с фенотипом CD4⁺CD31⁺CD45RA⁺Т-клеток и TREC позитивных, и на превращении наивных Т-клеток из TREC позитивных в негативные с утратой экспрессии CD31 антигена. Следует подчеркнуть, что в принципе за способность формировать иммунный ответ к новым антигенам отвечают наивные CD4⁺CD8⁺Т-лимфоциты. Они потому и наивные, что они не встречались с чужеродным антигеном, они контактировали только с аутоантигенами. В процессе старения или в процессе какого-либо хронического заболевания в организме все меньше становится TREC позитивных, наивных клеток на периферии, все больше и больше клеток памяти с их относительной потерей способности распознавать все разнообразие чужеродных антигенов. При этом у клеток памяти снижается и «запас» пролиферативной активности, о чем может свидетельствовать уменьшение длины теломера, по сравнению с наивными CD4⁺CD8⁺Т-клетками [14]. Известно, что по мере старения организма активность иммунной системы снижается и, по существу, постепенно формируется «старческий» иммунодефицит на фоне выраженного снижения абсолютного количества как CD4⁺, так и CD8⁺, в основном как раз за счет уменьшения наивных Т-клеток на фоне даже

увеличения CD4⁺ клеток памяти [10]. Имеются сведения о том, что в течение старения пропорция TREC позитивных лимфоцитов среди CD4⁺ Т-клеток снижается в 50-100 раз с параллельным уменьшением наивных CD45RA⁺Т-клеток, содержащих TREC и экспрессирующих CD31 антиген, необходимый для миграции лимфоцитов во вторичные лимфоидные органы [5].

Имеются все основания считать, что IL-7 и IL-15 являются незаменимыми факторами регуляции экспансии наивных CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток, продукция которых не лимфоидными в основном клетками пропорционально возрастает в зависимости от выраженности лимфопении и возвращается к норме при достижении числа лимфоцитов контрольных значений. Из литературы известно, что супрессивная активность Treg снижена в процессе гомеостатической пролиферации. Можно предположить, что одним из механизмов данного события является активность IL-7 и IL-15, которые ингибируют супрессорную активность Treg в отношении пролиферации Т-лимфоцитов [2, 13], одновременно оказывая стимулирующее влияние на пролиферацию Т-клеток эффекторов. Опосредованное, гомеостатическое, иммуносупрессорное проявление данного эффекта IL-7 следует трактовать с точки зрения расширения олигоклональности Т-клеточных рецепторов на фоне подавления активности Treg с последующим повышением возможности того же опухолевого роста.

Показано, что после взаимодействия с апоптотическими клетками (но не с некротическими) макрофаги активно секретируют TGF-β, прямой иммуносупрессивный эффект которого никем не оспаривается [15]. Регистрируется и непрямой иммуносупрессивный эффект данного цитокина. Существуют данные о том, что TGF-β1 индуцирует образование в клетках супрессорах миелоидного происхождения микроРНК-494, которая обуславливает как накопление клеточного материала, так и усиление супрессорной активности каждой клетки в отдельности [8]. Кроме того, он участвует в процессе накопления популяции супрессоров Treg [15].

Принимая во внимание сопровождаемость гомеостатической пролиферацией всех процессов, связанных с апоптотической гибелью лимфоцитов, независимо от ее (гибели) размеров, следует признать, что, несомненно, весомый вклад в процесс формирования гомеостатической иммуносупрессии вносит внеклеточная, свободная ДНК (свДНК), которая определяется в организме практически во всех внекле-

точных жидкостях (кровь, моча и др.), начиная с эмбриональной стадии развития. Считается, что источниками свДНК являются в основном апоптотические клетки и эритроидные клетки, «выпихивающие» ядро в процессе созревания в эритроциты. При различных патологических состояниях источником свДНК могут стать некротизирующие клетки. Остается еще до конца не изученной роль свДНК в норме и патологии. Имеются данные об иммуностимулирующем ее влиянии, о возможном участии в индукции аутоиммунных процессов и в передаче трансформирующей информации от одной клетки другой [1]. Но присутствуют также данные и о том, что свДНК обладает способностью подавлять иммунный ответ. Показано, что свДНК, за счет наличия в ней CpG участков, при длительном воздействии на иммунокомпетентные клетки через TLR9 на плазмацитоидных дендритных клетках обуславливают подавление функций эффекторных лимфоцитов. Следует подчеркнуть, что свДНК характеризуется гипометилированным состоянием, и уровень последней постоянно возрастает в процессе старения и при самых различных заболеваниях. Остается невыясненной возможная непосредственная роль свДНК в самом процессе ГПр. Можно предполагать, что свДНК принимает участие, наравне с тем же IL-7, в стимуляции пролиферативной активности наивных Т-клеток, подключая к этому процессу дендритные клетки с их лимфопоэстимулирующей активностью, индуцированной свДНК [1].

Следовательно, гомеостатическую пролиферацию можно рассматривать как один из ведущих механизмов процесса общего старения

организма, возникающего в недрах раннего постэмбрионального развития, в основе которого лежат механизмы старения иммунной системы с последующим формированием старческого иммунодефицита и развитием старческой системной аутоиммунной реакции и повышением риска развития опухолевого процесса, с нарушением контролирующего влияния на процессы регенерации клеточных элементов, по-видимому, во всех тканях, лежащих в основе появления опухолевого роста.

И если думать о возможной, реальной коррекции возрастных изменений функций иммунной системы, то необходимо разрабатывать методологические и методические подходы к нивелированию негативных последствий гомеостатической пролиферации с самого раннего возраста, что, по-видимому, прежде всего, будет касаться воздействий, направленных на торможение возрастной инволюции функциональной активности тимуса с целью пролонгированного поддержания на периферии оптимального количества ранних Т-клеточных мигрантов из тимуса. Можно думать, участие в процессах гомеостатической пролиферации именно ранних тимических мигрантов будет способствовать замедлению сужения разнообразия Т-клеточных рецепторов и, следовательно, торможению формирования иммунодефицитного состояния в организме. Последняя проблема, по-видимому, может решаться с помощью введения пациентам IL-7, когда было зарегистрировано увеличение циркулирующих наивных CD4⁺CD31⁺Т-клеток после введения цитокина с увеличением репертуара Т-клеточных рецепторов [11].

Список литературы / References

1. Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 5. С. 399-412. [Kozlov V.A. Svobodnaya vnekletchnaya DNK v norme i pri patologii [Free, extracellular dna in norm and pathology]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2013, Vol. 15, no. 5, pp. 399-412].
2. Heninger A.K., Theil A., Petzold C., Huebel N., Kretschmer K., Bonifacio E., Monti P. IL-7 abrogates suppressive activity of human CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells and allows expansion of alloreactive and autoreactive T cells. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 189, no. 12, pp. 5649-5658.
3. Hickman P.S., Turka L.A. Homeostatic T cell proliferation as a barrier to T cell tolerance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 2005, Vol. 360, no. 1461, pp. 1713-1721.
4. Kieper W.C., Burghardt J.T., Surt C.D. A role for TCR affinity in regulating naïve T cell homeostasis. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 1, pp. 40-44.
5. Kimmig S., Przybylski G.K., Schmidt C.A., Laurisch K., Möwes B., Radbruch A., Thiel A. Two subset of naive helper cells with distinct T cell receptor excision circle content in human adult peripheral blood. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 195, no. 6, pp. 789-794.

6. Koetz K., Bryl E., Spickschen K., O'Fallon W.M., Goronzy J.J., Weyand C.M. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, Vol. 97, no. 16, pp. 9203-9208.
7. Lario M., Munoz L., Ubeda M., Borrero M.-J., Martinez J. Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J. Hepatology*, 2013, Vol. 59, pp. 723-730.
8. Liu Y., Lai L., Chen Q., Song Y., Xu S., Ma F., Wang X., Wang J., Yu H., Cao X., Wang Q. MicroRNA-494 is required for the accumulation and function of tumor-expanded myeloid-derived suppressor cells via targeting of PTEN. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, pp. 5500-5510.
9. Nesic D., Vukmanovi S. MHC class I is required for peripheral accumulation of CD8⁺ thymic emigrants. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 160, no. 8, pp. 3705-3712.
10. Provinciali M., Moresi R., Donnini A., Lisa R.M. Reference values for CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes with naive or memory phenotype and their association with mortality in the elderly. *Gerontology*, 2009, Vol. 55, pp. 314-321.
11. Sportès C., Hakim F.T., Memon S.A., Zhang H., Chua K.S., Brown M.R., Fleisher T.A., Krumlauf M.C., Babb R.R., Chow C.K., Fry T.J., Engels J., Buffet R., Morre M., Amato R.J., Venzon D.J., Korngold R., Pecora A., Gress R.E., Mackall C.L. Administration of rhIL-7 in humans increases *in vivo* TCR repertoire diversity by preferential expansion of naïve T cell subsets. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, no. 7, pp. 1701-1714.
12. Takeda S., Rodewald H.R., Arakawa H., Bluethmann H., Shimizu T. MHC class II molecules are not required for survival of newly generated CD4⁺ T cell, but affect their long-term life span. *Immunity*, 1996, Vol. 5, no. 3, pp. 217-228.
13. Van Belle T.L., Doooms H., Boonefaes T., Wei X.Q., Leclercq G., Grooten J. IL-15 augments TCR-induced CD4⁺ T cell expansion *in vitro* by inhibiting the suppressive function of CD25 high CD4⁺ T cells. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 9, e45299. doi:10.1371.
14. Weng N.P. Telomere and adaptive immunity. *Mech Ageing Dev.*, 2008, Vol. 129, pp. 60-66.
15. Wrzesinski S.H., Wan Y.Y., Flavell R.A. Transforming growth factor- β and immune response: implication for anticancer therapy. *Clin Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, no. 18, pp. 5262-5270.

Medical Immunology/Meditsinskaya Immunologiya
2014, Vol. 16, No 5, pp. 403-408

REVIEWS

HOMEOSTATIC PROLIFERATION AS A BASIS FOR THE INEVITABLE FORMATION OF TOTAL IMMUNODEFICIENCY

Kozlov V.A.

Research Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Numerous literature data indicate to gradual, but steady age-dependent decrease of immunological reactivity in human organism, manifesting as a reduced ability to develop specific immune response, both of cellular and humoral type. Such negative trends result into increased proportion and frequency of various diseases, including cancer and autoimmune disorders. Finally, an age-associated immunodeficiency is developed even in normal organism, without clear background of specific disorders. The multicomponent mechanisms of such deficiency are not yet fully clarified. One may assume that, among these potentially leading mechanisms, a homeostatic proliferation may be of sufficient importance. This type of cell growth is shown to accompany any negative effects on the numbers of lymphocytes in the body. It manifests as a reduced ability of lymphocytes to recognize foreign antigens associated with a background increase of self-reactive cells. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 5, pp 403-408)

Keywords: homeostatic proliferation, immunodeficiency, naïve T cells, memory T cells, apoptosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-403-408>

Authors:

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member of Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Head, Department of Clinical Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Address for correspondence:

Kozlov Vladimir A.

PhD, MD, Professor, Full Member of Russian Academy of Medical Sciences, Director, Research

Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences

630090, Russian Federation, Novosibirsk,

Yadrintsevskaya str., 14.

Phone: 7 (383) 222-66-27.

Fax: 7 (383) 222-70-28.

E-mail: vakoz40@yandex.ru

Received 11.03.2014

Revision received 28.03.2014

Accepted 14.04.2014