

ВЛИЯНИЕ НЕУНАСЛЕДОВАННЫХ РОДИТЕЛЬСКИХ HLA НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ПОТОМСТВА

Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н.

Институт экологии человека СО РАН, Кемерово

Резюме. Во время беременности происходит взаимный обмен клетками между матерью и плодом. В связи с этим научный интерес представляет феномен влияния неунаследованных родительских HLA на разнообразные иммунные реакции у потомства. В статье рассмотрены возможные механизмы влияния неунаследованных родительских HLA на формирование иммунной компетентности у плода и ребенка на примерах трансплантации, аутоиммунной патологии и парциальных иммунодефицитов.

Ключевые слова: неунаследованные HLA, иммунный ответ, трансплантация, аутоиммунитет, вакцинация.

Gordeeva L.A., Shabal'din A.V., Glushkov A.N.

EFFECTS OF NON-INHERITED PARENTAL HLA-ANTIGENS UPON IMMUNE RESPONSE IN PROGENY

Abstract. In pregnancy, mutual cell exchange proceeds between mother and foetus. Therefore, a great research interest is connected with phenomenon of specific influence of non-inherited parental HLA upon various immune reactions in the offspring. This article deals with possible mechanisms of influence of non-inherited parental HLA upon development of immunocompetence in foetus and child, including examples from transplantation, autoimmune pathology, and partial immunodeficiencies. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 5-6, pp 587-596)

Иммунная реакция организма на антигенную (АГ) стимуляцию генетически детерминирована. Аллельные продукты генов главного комплекса гистосовместимости (МНС, у человека - HLA) определяют силу иммунного ответа на АГ экзогенного и эндогенного происхождения [11, 12, 14, 16]. Установлены ассоциации аллельных вариантов HLA, а также их гаплотипов с разными заболеваниями у человека [4, 7, 8, 9, 77]. В то же время научный интерес представляет вопрос о влиянии неунаследованных родительских HLA на становлении иммунных ответов у потомства. Одним из таких последствий может быть изменение спектра иммунных ответов будущего ребенка вплоть до аутоиммунной агрессии. Для ответа на этот вопрос рассмотрим возможные механизмы влияния неунаследованных родительских HLA на формирование иммунной компетентно-

сти у плода и ребенка на примерах трансплантации, аутоиммунной патологии и парциальных иммунодефицитов.

Применение современных молекулярных методов при изучении человеческой беременности показало, что существует двунаправленное движение клеток между матерью и плодом. Несмотря на то, что плод отделен от матери плацентарным барьером, этот барьер является полупроницаемым и небольшое количество плодовых клеток и растворимых АГ может проникать от плода к матери и сохраняться у нее продолжительный период времени [26, 56]. Обнаружено наличие перехода материнских клеток через плаценту к плоду [38]. Циркулирующие материнские клетки, содержащие поверхностные маркеры CD34⁺, CD38⁺, CD3⁺, CD19⁺, CD14⁺, найдены у детей спустя 20 лет после рождения [37, 45]. S.M. Berry с коллегами (2004 г.) показали, что материнский микрохимеризм присутствовал в кровеносной системе ребенка в том случае, если мать и плод совместимы, преимущественно, по HLA II класса (DQB1 и DRB1, причем, с HLA DQB1*0301), но не с HLA I класса [25]. Взаимный обмен клеток между матерью и плодом во время беременности, по мнению большинства исследователей, может приводить к длительному состоянию

Адрес для переписки:

Гордеева Людмила Александровна
650099, г. Кемерово, пр-т Советский, 18
Институт экологии человека СО РАН
Отдел молекулярной экологии человека
Тел.: (3842) 54-59-52
Факс: (3842) 54-59-52
E-mail: ihe@kemtel.ru

микрохимеризма у матери и ребенка [37, 44, 55]. В настоящее время существование клеточного микрохимеризма обнаружено не только в крови матери и плода, но и в тимусе новорожденного мыши и человека [62, 66]. Этот факт говорит о возможности влияния неупомянутых материнских HLA на формирование центральной толерантности, открытой Р.В. Медавар в конце 50-х годов прошлого столетия. Его исследования продемонстрировали отсутствие отторжения аллотрансплантатов в постнатальном периоде у куриц, имевших контакт с этими АГ в эмбриональном периоде [5].

Высказана гипотеза, что во время беременности клетки и растворимые молекулы аллоАГ МНС матери могут модулировать АГ специфическую реактивность иммунной системы плода и, таким образом, стимулировать длительную форму постнатальной толерантности к этим АГ. R.D. Owen с коллегами (1954 г.) обнаружили, что Rh⁻-женщины, вынашивающие Rh⁺-плод, не формировали Rh-антитела (Rh-АТ), если их матери были Rh⁺ [71, 74]. Подобный феномен гуморального иммунного ответа был выявлен относительно системы HLA при переливании крови. Высоко чувствительные пациенты с АТ к широкой HLA панели более чем в 85 % случаев не формировали антител против неупомянутых материнских HLA локусов А и В, причем их гуморальный ответ к таковым неупомянутым отцовским HLA не был ограничен [73]. Исследования клеточного иммунного ответа на неупомянутые родительские HLA показали, что у детей нет различий в ответе цитотоксических Т лимфоцитов на неупомянутые материнские и отцовские HLA [35, 63, 75].

Имеется предположение, что во время грудного вскармливания материнские клетки и HLA белки могут продолжать попадать к новорожденному и, возможно, таким образом, стимулировать толерантность [20]. Как оказалось, существует положительный момент грудного вскармливания на приживление материнского почечного трансплантата у ребенка [31].

Таким образом, представленные результаты исследований свидетельствуют о возможном влиянии неупомянутых аллелей HLA материнского происхождения на формирование центральной пренатальной толерантности к этим АГ у детей. Этот факт вызвал огромный интерес, прежде всего, в трансплантационной иммунологии, так как по предварительным соображениям, открывалась возможность пересадок органов от матерей к детям. Большой вклад в понимание этого феномена внесли работы W. J. Burlingham с коллегами (1998, 2003 гг.) [20, 28, 29] и J.J. Van Rood с коллегами (1998- 2005 гг.) [35, 70, 71, 73, 74, 75].

Исследования особенностей приживления пересадок и механизмов воздействия неупомянутых

материнских АГ МНС в модельных экспериментах на мышах линии C57BL/6 и B6D2F1 показали следующее. C57BL/6 (H2b/b) самцы были скрещены с B6D2F1 (H2b/d) самками. Половина потомства были - H2b/b мыши, которым был представлен материнский H2d гаплотип в течение беременности. Полностью аллогенные H2d/d васкуляризованные трансплантаты сердца были приняты только 50 % H2b/b мышами, а у другой половины мышей трансплантаты сердца были отторгнуты замедленным способом. Приживление пересадки кожи было только продлено, если донор был полуаллогенным (H2b/d), а отторжение наблюдалось при полной аллогенности трансплантата (H2d/d) [20]. Представленное экспериментальное исследование на мышах показало, что неупомянутые материнские МНС не создают на себя стойкой пренатальной толерантности.

Анализ особенностей отторжения пересадки почки у человека с учетом неупомянутых МНС показал неоднозначное влияние МНС матери и отца на формирование пренатальной толерантности. На примере трансплантации почки было обнаружено различие между приживлением аллотрансплантата, пожертвованного матерями и отцами [24, 28, 72]. Оказалось, что пересадка отцовской почки в некоторых случаях имела краткосрочное преимущество в выживании [28, 70]. В то же время в исследованиях по трансплантации почки от гаплоидентичных родственных доноров (родные братья или сестры, отличающиеся HLA гаплотипом матери или отца) была обнаружена следующая ситуация. Приживление пересадки почки от гаплоидентичных доноров сибсов, несовместимых с реципиентом по неупомянутому материнскому HLA гаплотипу, было гораздо лучше, чем приживление пересадки почки от гаплоидентичных сибсов, несовместимых по неупомянутому отцовскому HLA гаплотипу (72 и 36% соответственно). В первом случае приживление почки было подобно пересадкам от гаплоидентичных доноров, в то время как во втором случае – пересадкам почки, пожертвованной отцом или матерью [28]. Результаты исследования 10-летнего выживания пересадок от доноров-сбсов, различающихся с реципиентом по одному HLA гаплотипу и экспрессирующих материнские неупомянутые АГ, незначительно отличались от параллельных результатов, полученных при трансплантации почек от HLA идентичных сибсов. Напротив, пересадка почки от донора, несовпадающего по одному HLA гаплотипу и экспрессирующего неупомянутые отцовские HLA, значительно вероятнее терпела неудачу, чем пересадка почки от HLA-идентичного сбса [28]. Исследования J.M. Smits с коллегами (1998 г.) показали, что несовместимость донора с реципиентом даже по двум HLA А АГ, но их идентичность по неупомянутым ма-

теринским HLA А имела благоприятный эффект результата пересадки, даже если донор не связан родством с реципиентом [65]. Подобное не наблюдалось для HLA-B и -DR не сочетаемых пересадок [70]. Наконец, объединенные данные исследования девяти трансплантационных центров США и Нидерландов позволили сделать ясные клинические выводы для трансплантации почек от гаплоидентичных членов семьи. Если выбор возможен, HLA-несовпадаемые по неунаследованным материнским АГ гаплоидентичные родственники предпочтительны тем, которые являются HLA-несовпадаемыми по неунаследованным отцовским АГ [28, 71, 74].

По мнению J.J. van Rood и F. Claas (2000 г.), объяснением высокой частоты отторжения материнских трансплантатов может быть равновесие между иммунным ответом на HLA и минорные АГ МНС (mHA). По-видимому, толерантность, индуцированная неунаследованными материнскими HLA, может быть противодействием сенсibiliзирующего эффекта mHA. Пациенты, представляя унаследованные материнские HLA, могут быть чувствительными к mHA матери. Если гаплоидентичные сибсы являются донорами, участвующими будут унаследованные отцовские HLA. Подготовленные анти-mHA Т-клетки не должны быть реактивными на mHA в трансплантируемой почке. Выдвинутое авторами предположение, возможно, объясняет, почему пересадка материнской почки не лучше пересадки отцовской [71].

Другие исследователи указывают на то, что для реципиента трансплантация органа от матери - вторая конфронтация (после первой в течение беременности) иммунной системы ребенка со всеми несочетаемыми и минорными трансплантационными АГ. В случае гаплоидентичных доноров сибсов, несовместимых с реципиентом по неунаследованному материнскому HLA гаплотипу, иммунный ответ против большинства из АГ должен быть первичным [52].

Таким образом, эти данные указывают на то, что неунаследованные материнские МНС формируют пренатальную толерантность на себя, путем перехода в тимус эмбриона в критический период беременности (8-9 недель). Особое значение в этом процессе имеют МНС I класса (в частности, HLA А), поскольку они являются классическими молекулами тканевой совместимости и обладают главными АГ свойствами, по которым различаются индивидуумы [6, 41]. Роль неунаследованных материнских МНС II класса становится понятной при исследовании пересадок костного мозга и анализе острых отторжений почек, экспрессирующих материнские МНС.

Как показали японские национальные исследования по трансплантации стволовых клеток, полное выживание пересаженной гемопоэтической

стволовой клетки у взрослых реципиентов наблюдалось в том случае, если донором была мать, а не отец [58]. В то же время другие исследователи указывают на то, что трансплантация стволовых клеток костного мозга от гаплоидентичных доноров сибсов, не сочетаемых с реципиентом по неунаследованным материнским HLA, ассоциирована с меньшим развитием реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), чем подобная трансплантация от доноров сибсов, не сочетаемых по неунаследованным отцовским HLA. Это также было связано и с меньшим количеством РТПХ и смертностью после лечения, чем при трансплантации от матери или отца [40, 70]. Если принять во внимание тот факт, что РТПХ связана с различиями донора и реципиента, прежде всего по МНС II класса, то на первом этапе роль этих АГ, как и АГ МНС I класса сводится к сформированной пренатально тканевой совместимости [30]. Однако данные о том, что РТПХ чаще бывает при пересадке материнских кроветворных клеток, чем при трансплантации этих же клеток от гаплоидентичных доноров, различающихся с реципиентом по неунаследованным материнским МНС, говорят об особой роли этих молекул.

Есть мнение, что мать может быть иммунологически агрессивной по отношению к своим детям. Как результат - лимфоциты материнской пересадки могут способствовать РТПХ, ограниченной по МНС II класса, и прерывать механизм толерантности у взрослых реципиентов [71, 72]. Исследования С.А. van Kampen, M.F. Versteeg-van der Voort Maarschalk с коллегами (2001 г.) показали, что беременность может праймировать материнский клеточный иммунный ответ, направленный против отцовских HLA [69].

Существование случаев острого отторжения почек у реципиентов от доноров сибсов, экспрессирующих материнские HLA, неунаследованные реципиентом, W. J. Burlingham с коллегами (1998 г.) объясняют тем, что во время беременности клеточный иммунный ответ будущего ребенка, рестриктированный по МНС II класса, мог быть праймирован представлением плоду материнских неунаследованных HLA. Это предположение является последовательным с расхождением феномена естественной толерантности к неунаследованным материнским HLA в гуморальном иммунном ответе по сравнению с цитотоксическим Т-клеточным [28].

Следовательно, во время беременности происходит, как минимум, три возможных иммунных процесса, связанных с переходом иммунокомпетентных клеток или растворимых МНС от матери к плоду, и наоборот. Первый механизм связан с поступлением в тимус плода неунаследованных МНС I и II класса матери, что ведет к формированию пренатальной толерантности к этим АГ. Другой процесс