

Пітер ДОЕРТІ  
(Doherty)

Рольф ЦИНКЕРНАГЕЛЬ  
(Zinkernagel)



1940

США

НОБЕЛІВСЬКА АСАМБЛЕЯ  
КАРОЛІНСЬКОГО ІНСТИТУТУ

Прес-реліз, 7 жовтня 1996 р.

**Н**обелівська асамблея Каролінського інституту прийняла сьогодні рішення присудити Нобелівську премію в галузі фізіології та медицини за 1996 рік спільно Пітеру С. Доєрті (Doherty), США та Рольфу М. Цинкернагелю (Zinkernagel), Швейцарія за відкриття, пов'язані із “специфічністю імунного захисту клітин”.

*Основні положення*

Цього року Нобелівська премія в галузі фізіології та медицини присуджена Пітеру Доєрті та Рольфу Цинкернагелю за відкриття механізму розпізнавання імунною системою клітин, заражених вірусом. Їхнє відкриття дало можливість зрозуміти загальні механізми, за допомогою яких імунна система відрізняє чужорідні мікроорганізми від власних молекул. Таким чином, це відкриття має дуже важливе значення для клінічної медицини. Воно водночас стає в пригоді спробам посилити імунну реакцію на вторгнення чужорідних мікроорганізмів і певні форми раку та послабити вплив аутоімунних реакцій на такі запальні захворювання, як ревматизм, розсіяний склероз та діабет.



1944

Швейцарія

ФІЗІОЛОГІЯ  
І МЕДИЦИНА

Дослідження, за які названі вчені удостоєні Нобелівської Премії, проведені у 1973–1975 рр. у Школі медичних досліджень Джона Кертіна (Канберра, Австралія). Пітер Доєрті був співробітником цієї школи, а Рольф Цинкернагель приїхав туди з Швейцарії як стипендіат-дослідник. Досліджуючи реакцію мишей на проникнення до організму вірусів, вчені виявили, що лімфоцити розрізняють вірусні та певні власні молекули — так звані основні антигени гістосумісності — з метою знищення заражених вірусом клітин. Принцип одночасного розпізнавання власних і чужорідних молекул став основою подальшого розуміння специфічності дії клітинної імунної системи.

#### *Підґрунття досліджень лауреатів*

До складу імунної системи входять різні види білих кров'яних тілець, включаючи Т- і В-лімфоцити, основна функція яких полягає у захисті організму від інфекцій за рахунок елімінації чужорідних мікроорганізмів та інфікованих клітин. Водночас вони повинні знищувати ушкоджені елементи власного організму. Саме тому необхідна добре розвинена система розпізнавання, яка дає лімфоцитам можливість відрізнити чужорідні мікроорганізми та інфіковані клітини від нормальних клітин власного організму. Крім того, система розпізнавання повинна бути здатна визначати найкращий час для активації здатних до знищення лімфоцитів. На початку 70-х років, коли Пітер Доєрті та Рольф Цинкернагель розпочали дослідження в галузі імуноло-

гії, вже розрізняли гуморальний та клітинний імунітет. Було відомо, що антитіла, які виробляються В-лімфоцитами, здатні розпізнавати і елімінувати деякі мікроорганізми, здебільшого, бактерії. Значно менше було відомо про механізми розпізнавання в клітинній імунній системі, наприклад, щодо знищення Т-лімфоцитами заражених вірусами клітин. Проте в одній галузі клітинний імунітет був досліджений детально, а саме в трансплантаційній біології. Було відомо, що Т-лімфоцити здатні вбивати клітини чужорідних організмів після розпізнавання у трансплантатах певних молекул — основних антигенів гістосумісності.

#### *Відкриття*

Рольф Цинкернагель та Пітер Доєрті вивчали на прикладі мишей, яким чином імунна система, зокрема Т-лімфоцити, можуть захистити тварин від зараження вірусом, здатним спричинювати менінгіт. В організмах заражених мишей з'являлися Т-лімфоцити (лімфоцити-кілери), які в пробірці були здатні знищувати заражені вірусом клітини. Несподіванкою стало відкриття, що Т-лімфоцити, активовані проти певного вірусу, не здатні вбивати заражені цим вірусом клітини інших видів мишей. Таким чином, передумовою можливості знищення клітин лімфоцитами-кілерами є не лише їхня зараженість вірусом, а й наявність у них “правильного” варіанту антигенів гістосумісності, який би належав певній зараженій миші. Відкриття Цинкернагеля і Доєрті, опубліковані у журналі “Nature” (№ 1–2,

1974) чітко відобразили потребу клітинної імунної системи в одночасному розпізнаванні чужорідних молекул (у даному випадку молекул вірусів) та власних молекул (основних антигенів гістосумісності). Крім того, роботи вчених виявили важливу функцію основних антигенів гістосумісності (вони у людини називаються антигенами HLA) у звичайній імунній відповіді, а не лише за умов трансплантації.

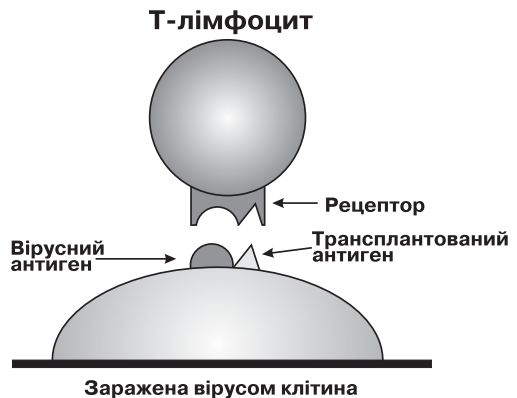
*Відкриття стимулювало подальші дослідження*

Відкриття Цинкернагеля та Доерті мали безпосередній вплив на розвиток імунологічних досліджень. Важливість їхніх спостережень щодо специфічної функції Т-лімфоцитів проявилася в багатьох випадках, пов'язаних із здатністю імунної системи розпізнавати інші мікроорганізми, а не лише тільки віруси, та її здатністю нейтралізувати певні види власних тканин. Для пояснення своїх відкриттів вчені розробили дві моделі, одна з яких базувалася на простому розпізнаванні “власних змін” організму (коли антиген сумісності тканин змінювався під впливом вірусу), а друга — на “подвійному розпізнаванні” чужорідних та власних молекул (див. рис.).

На рисунку зображено, як Т-лімфоцит-кілер розпізнає вірусний антиген та власну молекулу антигена сумісності тканин з метою знищити заражену вірусом клітину. Рисунок є модифікацією рисунку, опублікованого Цинкернагелем та Доерті у 1974 році (Nature, с. 547).

Результати дослідів та теоретичні моделі мали надзвичайно важливе значення для подальших досліджень. Протягом кількох років виявили, що набір Т-лімфоцитів, який дає можливість пересаженому органу прижитися в організмі, визначається здатністю клітини розпізнавати трансплантаційні антигени організму. Таким чином, принцип одночасного розпізнавання є основним для здатності імунної системи відрізнити власні молекули від чужорідних.

Подальші молекулярні дослідження підтвердили правильність моделей Цинкернагеля і Доерті та пояснили структурну основу їхнього відкриття. Виявилось, що невелика частина (пептид), наприклад, вірусу, безпосередньо зв'язується з певною змінною частиною антигену сумісності тканин організму і саме цей комплекс розпізнається специфічними молекулами Т-лімфоцитів (Т-клітинними рецепторами). Загалом пояснення механізмів розпізнавання Т-клітин імунною системою повністю змінило наше уявлення про її розвиток та нормальне функціонування і надало нові можливості вибірково змінювати



імунні реакції щодо чужорідних мікроорганізмів та власних тканин організму.

#### *Значення для клінічної медицини*

Від функціонування клітинної імунної системи, а отже від її механізмів специфічного розпізнавання залежить виникнення і протікання багатьох звичайних та тяжких захворювань. Хоча, в першу чергу, йдеться про інфекційні захворювання проте, це також стосується ряду хронічних запальних процесів наприклад, ревматичної хвороби, діабету та розсіяного склерозу. Щодо інфекційних захворювань нові відкриття надають кращу основу для створення нових вакцин: вони дають можливість легко визначити, які частини мікроорганізму розпізнаються клітинною імунною системою та спрямувати виробництво вакцини проти цих частин. Крім того, заслуговують на увагу основні принципи, сформульовані Доєрті та Цинкернагелем, якими вони керувалися при спробі створити вакцину проти

розвитку метастазів деяких форм раку. У багатьох випадках хронічних запальних захворювань вони своїми дослідженнями вони допомогли зрозуміти значення зв'язку уразливості до хвороби та типу антигена сумісності тканин організму. Подальші дослідження відкрили також вибіркоче послаблення або зміну імунних реакцій, які відіграють основну роль у розвитку запальних процесів.

1. *Zinkernagel R.M., Doherty P.C.* Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngenic and semiallogenic system. *Nature* 248, 701–702, 1974.

2. *Zinkernagel R.M., Doherty P.C.* Immunological surveillance altered self components by sensitized T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature* 251, 547–548, 1974.

3. *Doherty P.C., Zinkernagel R.M.* A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet*, 1406–1409, 1975.

4. *Zinkernagel R.M., Doherty P.C.* MHC restricted cytotoxic T cells: Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T cell restriction specificity. *Advances in Immunology* 27, 51–177, 1979.

