

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ

Темы 9-10

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ



СОДЕРЖАНИЕ

- 1. Значение регуляции для иммунных процессов**
- 2. Внутрисистемная регуляция иммунных процессов**
- 3. Печёночная и нейро-эндокринная**
 - регуляция
- 4. Генетическая регуляция**



Иммунные ответы - хорошо регулируемый процесс.

Регуляция имеет большое значение для:

- 1) обеспечения нужного уровня специфичности и иммунной памяти,
- 2) ограничения эффекторных реакций протективными рамками,
- 3) защиты организма от нежелательных последствий гиперактивации иммунной системы (иммунное воспаление, аллергии и аутоиммунные расстройства).

Уровни регуляции:

1. Собственно иммунологические механизмы (внутрисистемная регуляция)
2. Контроль со стороны печени
3. Нейро-эндокринный контроль
4. Генетическая регуляция



ВНУТРИСИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

1. Механизм отрицательной обратной связи
2. Идиотип-антиидиотипические и эрготип-антиэрготипические взаимодействия
3. Цитокины и костимулирующие молекулы
4. Естественные регуляторные клетки (T_{reg})
5. Адаптивные регуляторные Т-клетки
(парадигма Th1 и Th2)

ПРИНЦИП ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

ПАССИВНЫЙ МЕХАНИЗМ СУПРЕССИИ ИММУННЫХ ОТВЕТОВ

Выработка высокоспецифических эффекторных Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов приводит к *элиминации как нативного антигена, так и антигенпредставляющих клеток*, что *пассивно* останавливает иммунные ответы.

В клинической практике этот феномен используют для *профилактики резус-конфликта*: если резус-отрицательной матери ввести готовые антирезусные антитела до попадания в ее кровь резус-положительных эритроцитов плода, то иммунный ответ матери на резус антиген будет подавлен.



Предупреждение резус-конфликта



- В женской консультации беременную обязательно проверяют на резус-фактор. Если он отрицательный, необходимо определить резусную принадлежность отца. При риске резус-конфликта кровь женщины неоднократно за время беременности исследуется на наличие резус - антител. Если их нет, значит, женщина не сенсibilизирована и в эту беременность резус-конфликта не произойдет.
- Сразу после родов определяют резус-фактор у младенца. Если он положительный, то не позднее 72 часов после родов матери вводят антирезусный иммуноглобулин, который предупредит развитие резус-конфликта в последующую беременность.



ПРИНЦИП ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

АКТИВНЫЙ МЕХАНИЗМ СУПРЕССИИ ИММУННЫХ ОТВЕТОВ

- В эксперименте при одновременном введении животному антигена и IgG гуморальный ответ ослабляется. Если в ходе ответа удалить IgG путём плазмафереза, то ответ пролонгируется. *Активный механизм супрессии* реализуется через *ингибирующий рецептор FcγRIIB (CD32b)*, который появляется *на дифференцированных В-лимфоцитах*, и высокие концентрации IgG подавляют их созревание до плазматических клеток.
- В терминально дифференцированных лимфоцитах снижается экспрессия антиапоптотических генов, экспрессируются молекулы, индуцирующие апоптоз (Fas –CD95), рецепторы для глюкокортикоидов и TNF-α. *В определенное время от начала развития FasL, TNF-α и глюкокортикоиды* супрессируют иммунный ответ.
- *НК-клетки печени (CD56^{hi}CD16^{lo})* экспрессируют FasL и индуцируют *апоптоз излишне активированных в кишечнике Т-лимфоцитов*, приносимых с кровью воротной вены.

ИДИОТИП-АНТИИДИОТИПИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ

Любая антигенспецифическая молекула имеет уникальную конформацию своего антиген-связывающего сайта, который комплементарен структуре антигена. Этот *идиотип* сам может быть объектом иммунного ответа с формированием *анти-идиотипической* молекулы. Её структура будет представлять собой как бы “внутренний образ антигена”.

Имеется два вида анти-идиотипических антител: *гомо-анти-идиотипическое* (направленное против антигенсвязывающего сайта) и *эпи-анти-идиотипическое* (направленное против каркасных структур Fab-фрагмента).



ИДИОТИП- АНТИИДИОТИПИЧЕСКАЯ СЕТЬ

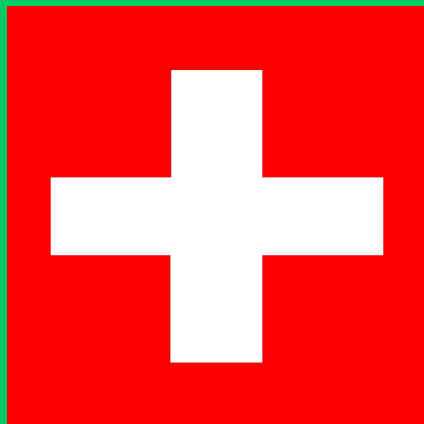
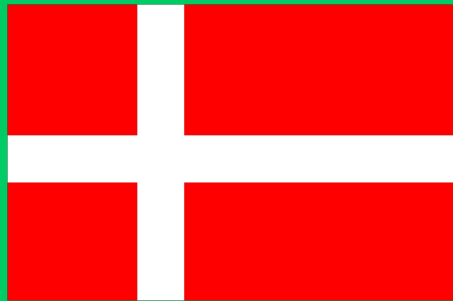
Идиотип-антиидиотипические молекулы как рецепторы могут в свою очередь сами распознавать либо связывающие сайты и их части, либо другие детерминанты снаружи, образуя тем самым *устойчивую сеть взаимодействующих рецепторов*. Когда антиген попадает в эту систему, он индуцирует продукцию сначала идиотипов, а затем антиидиотипов и так далее. В конечном счёте баланс сети восстанавливается, что приводит к окончанию первичного ответа.



Элемент идиотип-анти-идиотипической сети



НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ (1984)



**Теории
иммунитета
(клоны
лимфоцитов,
идиотипические
сети)**

N.K. JERNE



ЭРГОТИП- АНТИЭРГОТИПИЧЕСКИЕ ОТВЕТЫ

По аналогии с идиотип-антиидиотипическими взаимодействиями на другие рецепторные молекулы (**эрготипы**, например CD3, CD4, CD28 и др.) формируются *антиэрготипические антитела*, которые обладают иммуносупрессивными эффектами.

Антиэрготипический ответ является одним из механизмов регуляции Т-клеточного иммунного ответа.

Препараты **Teplizumab** и **Visilizumab** (антитела к CD3-молекуле Т-лимфоцитов) – применяются в лечении сахарного диабета 1-го типа, болезни Крона, для профилактики реакции отторжения трансплантата у больных после пересадки почек в составе комбинированной иммунодепрессивной терапии.

Препарат **Clenoliximab** (анти-CD4) –используют в лечении ревматоидного артрита.

РОЛЬ КОСТИМУЛИРУЮЩИХ МОЛЕКУЛ

Сигнал с TCR является важнейшим, но не единственным для активации Т-лимфоцитов. Концепция о необходимости дополнительного костимулирующего сигнала (*сигнал II*) была сформулирована **Lafferty и Woolnough (1977)**. Позднее были открыты костимулирующие молекулы (CD28, CD80, CD86 и др.).

С учетом особенностей сигналов молекулы были разделены на 2 группы:

- 1) *костимулирующие молекулы* – обеспечивают Т-клеточную пролиферацию;
- 2) *коингибиторные молекулы* – подавляющие Т-клеточные ответы.

Главные функции костимулирующих и коингибиторных молекул: - баланс между иммуногенностью и толерантностью;

Особенности костимулирующих молекул

- Одна из пары молекул представлена на Т-лимфоците, другая – на АПК.
- Чаще сигнал передается от АПК для Т-клетки, реже – в обратном направлении.
- В каждой паре одна из молекул спонтанно (конститутивно) экспрессируется на покоящихся клетках, вторая – индуцируется в процессе активации (либо синтез de novo, либо усиление экспрессии). *Т.е. с помощью костимулирующих молекул клетки могут взаимодействовать не в любой момент, а при наличии других активационных сигналов.*
- Сигналом для усиления экспрессии может служить сигнал, поступающий с PRR, рецептора для цитокинов или взаимодействие другой пары костимулирующих молекул.
- Костимулирующую функцию могут выполнять несколько молекул со сходными, но не полностью идентичными функциями.
- На одной клетке могут экспрессироваться лиганды одних и тех же костимулирующих молекул, включающие противоположные по эффекту сигналы (активирующие и супрессирующие).

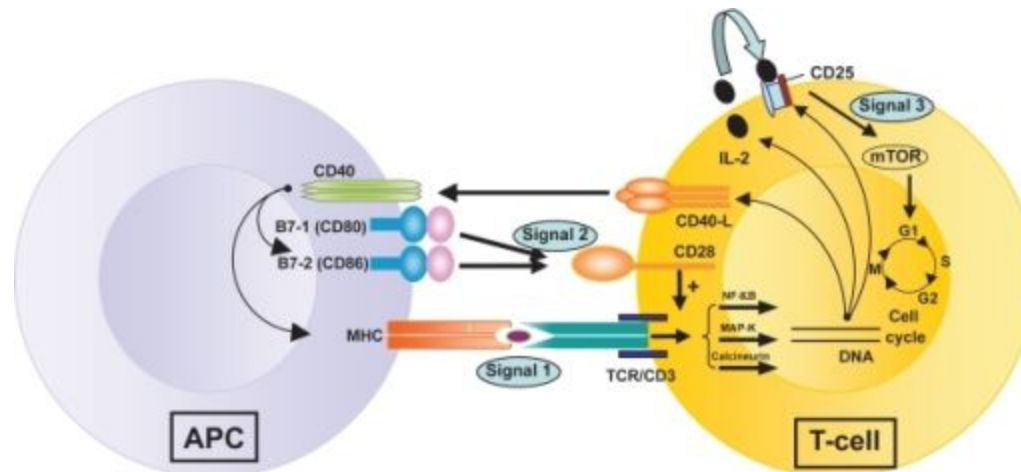
Эффекты костимулирующих молекул

Действие костимулирующих молекул направлено на *усиление сигнала от рецептора/корцептора*.

Содержат в своем цитоплазматическом участке последовательности аминокислот **ITAM** (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activatory Motif* - тирозинсодержащий активационный мотив), что обеспечивает проведение активационного внутриклеточного сигнала.

Связывание соответствующих лигандов приводит к активации цитоплазматических **тирозинкиназ**, которые **фосфорилируют и активируют белки, участвующие в проведении сигналов с активирующих рецепторов**.

NB! Презентация АГ без активирующей костимуляции приводит к развитию *анергии Т-клеток*.



CD28-CD80/CD86

- **CD28** спонтанно экспрессируется на большинстве Т-лимфоцитов (80%).
- **CD80 (B7-1)** не экспрессируется, **CD86 (B7-2)** - слабо экспрессируется на поющих АПК.
- Взаимодействие молекул приводит к Т-клеточной пролиферации, усилению продукции IL-2, увеличению выживаемости Т-лимфоцитов.
- Активация Т-лимфоцита в отсутствие костимулирующего сигнала CD28/CD80/CD86 приводит к Т-клеточной анергии, резкому снижению продукции IL-2 и других цитокинов.

NB! Нокаут гена CD28 проявляется дефектом Т-хелперов (подавляется продукция цитокинов, особенно IL-2, и развитие Th).

Многие опухоли не экспрессируют CD80/CD86, поэтому опухолеинфильтрирующие Т-лимфоциты анергичны.

Один из подходов в создании клеточных противоопухолевых вакцин – индукция экспрессии молекул CD80/CD86 на ДК, нагруженных in vitro опухолевыми АГ.

CD40-CD40L (CD154)

- **CD40** конститутивно экспрессируется на АПК (В-лф, ДК, МФ).
- **CD40L** экспрессируют активированные Т-клетки, а также НК и плазмоцитоидные ДК.
- Взаимодействие костимулирующих молекул способствует развитию *полноценного гуморального ответа* (переключение изотипов АГ и формирование В-клеточной памяти), *а также Т-клеточно-опосредованных реакций*.
- Активирующий сигнал направлен преимущественно в сторону АПК – способствует созреванию и выживанию ДК, стимулирует секрецию IL-12. Блокада CD40/CD40L взаимодействий ведет к ослаблению Тх1-ответов и усилению продукции Тх2-цитокинов.

NB! Нокаут гена CD40 – нарушение ответа на белковые АГ, подавляется развитие Тх1 и продукции IFN- γ .

Мутация гена CD40L приводит к развитию *первичного иммунодефицитного состояния – гипер-IgM-синдром* (отсутствует переключение изотипов иммуноглобулинов).

Антитела-агонисты CD40 усиливают противоопухолевый иммунный ответ.

Антитела, блокирующие CD40 и CD40L, способствуют выживанию аллогенного трансплантата.

ICOSL-ICOS

- **ICOS** (Inducible costimulator- индуцибельный костимулятор) – экспрессируется на Т-клетках, активированных через TCR и CD28.
- **ICOSL**- экспрессируется ДК, В-лимфоцитами.
- Взаимодействие ICOSL-ICOS способствует поляризации иммунных ответов преимущественно в сторону Th2-иммунных ответов.

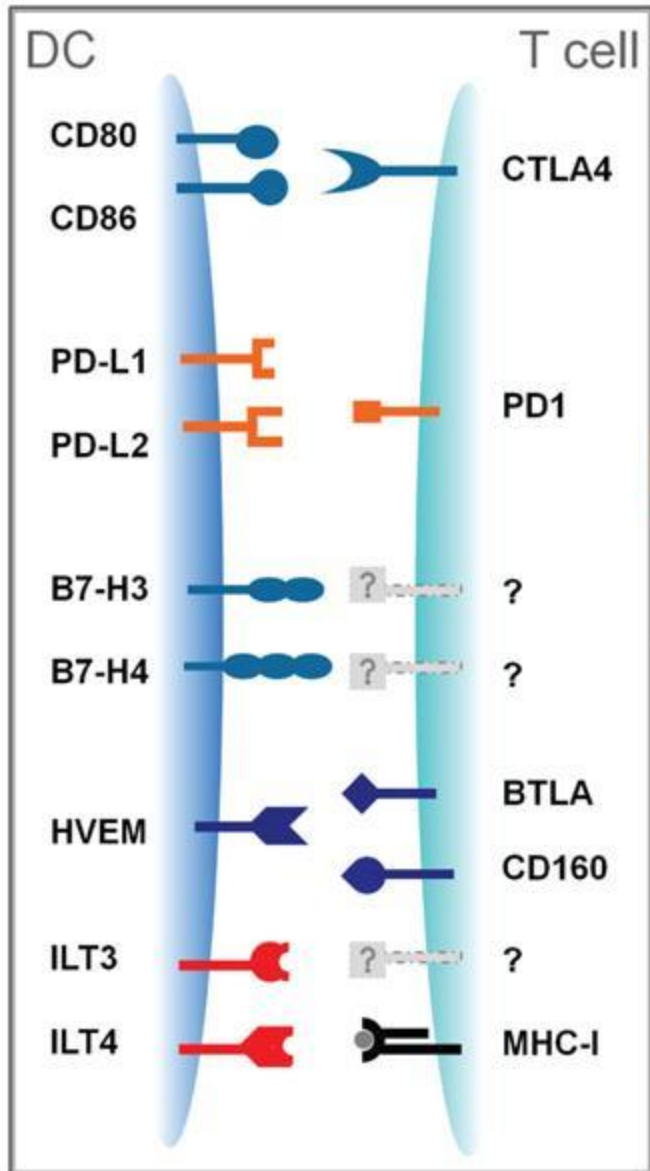
Ox40-Ox40L

- **Ox40 (CD134)** – экспрессируется на активированных Т-клетках.
- **Ox40L (CD252)** – на ДК, МФ.
- Взаимодействие Ox40-Ox40L – поддерживает пролиферацию Th2-лимфоцитов и их жизнеспособность.

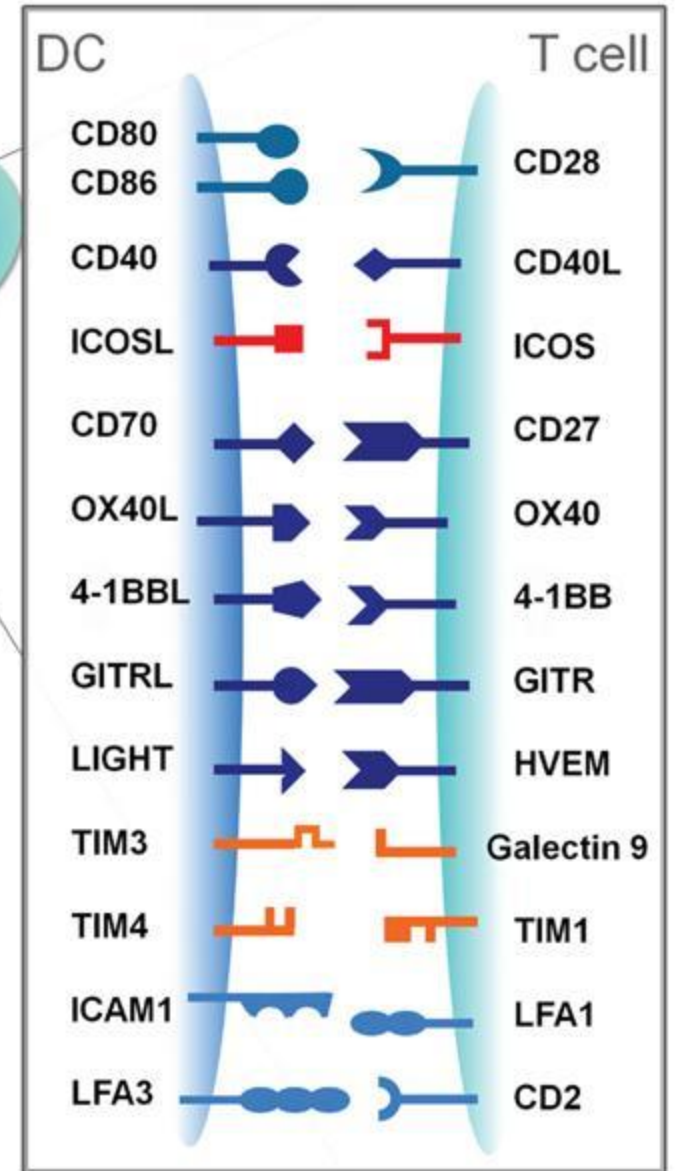
Костимулирующие молекулы, участвующие в презентации антигена

Название	Локализация на клетках	Лиганд (на АПК)	Эффект от передачи в клетку
CD28	Т-клетки	B7-1 (CD80) B7-2 (CD86)	Костимуляция, секреция IL-2
OX40	Т-клетки	OX-40L	Костимуляция
CD40L (CD154)	Активированные Т-клетки, В-клетки	CD40	Костимуляция
ICOS (индуцибельный костимулятор)	Активированные Т-клетки	ICOSL	Костимуляция, секреция цитокинов (Тх2>Тх1)
CTLA-4 (CD152)	Активированные Т-клетки	B7-1 (CD80) B7-2 (CD86)	Подавление активности Т-клеток

Co-inhibition



Co-stimulation



Коингибиторные рецепторы

Известно более 20 мембранных молекул, способных подавлять активацию клеток, вызванную через другие рецепторы.

В цитоплазматической части ингибиторные рецепторы содержат от 1 до 4 тирозинсодержащих аминокислотных ингибирующих последовательностей (**ITIM- *Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif***).

Связывание этими рецепторами соответствующих лигандов приводит к активации цитоплазматических **фосфатаз**, которые *дефосфорилируют и деактивируют белки, участвующие в проведении сигналов с активирующих рецепторов.*

CTLA-4 - CD80/CD86

- **CTLA-4 (CD152)**- гомолог молекулы CD28, связывается с лигандами (**CD80/CD86**) с большей аффинностью.
- Экспрессируется на терминально дифференцированных Т-лф. Высокая степень экспрессии характерна также для Treg.
- Конкурирует с молекулой CD28 и ингибирует пролиферацию лимфоцитов, продукцию IL-2, способствует поляризации иммунного ответа в сторону Th2.
- Treg посредством молекулы CTLA-4 ингибируют функциональную активность ДК, подавляя или ограничивая иммунные ответы.

NB! Молекула CTLA-4 чрезвычайно важна для поддержания толерантности. Лекарственный препарат **Belatacept (CTLA-4-Ig)** рекомендован для профилактики отторжения почечных трансплантатов.

PD1- PD-L1, PD-L2

- **PD1**(Programed cell death-1- запрограммированная смерть клетки) – гомолог молекулы CD28.
- **PD1** экспрессируется на активированных Т- и В-клетках (в т.ч. – на Treg), а также на многих негематопоезических клетках (сосудистый эндотелий, нервные клетки, клетки островков поджелудочной железы).
- **PD-L1, PD-L2** экспрессируются на ДК и МФ в определенных условиях.
- Взаимодействие **PD1- PD-L1, PD-L2** блокирует активацию тирозинкиназ и фосфолипазы C γ 2, что препятствует пролиферации и дифференцировке клеток.

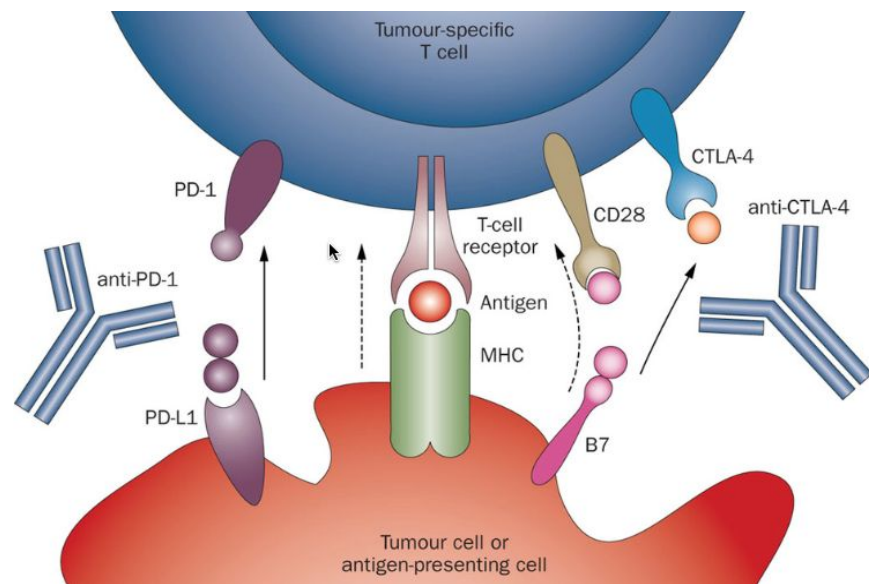
NB! Молекулы важны для формирования аутоотолерантности. Нарушение экспрессии этих ингибиторных молекул отмечается при многих аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, сахарный диабет, рассеянный склероз).

Молекулы рассматриваются как перспективные мишени для лечения аутоиммунных заболеваний и профилактики отторжения трансплантата.

Блокаторы «контрольных иммунных точек» (*immune checkpoint inhibitors*) – новые подходы в иммунотерапии рака

Молекулы **CTLA-4** и **PD1** часто экспрессируются на мембране опухоле-инфильтрирующих Т-лимфоцитов, что приводит к подавлению противоопухолевых иммунных ответов.

Лекарственные препараты на основе моноклональных антител к этим ингибиторным молекулам («*immune checkpoint inhibitors*») используют в настоящее время для лечения некоторых злокачественных новообразований (*Нобелевская премия 2018 г.*).



James P Allison
MD Anderson Cancer Center



Tasuku Honjo
Kyoto University

Th1 и Th2

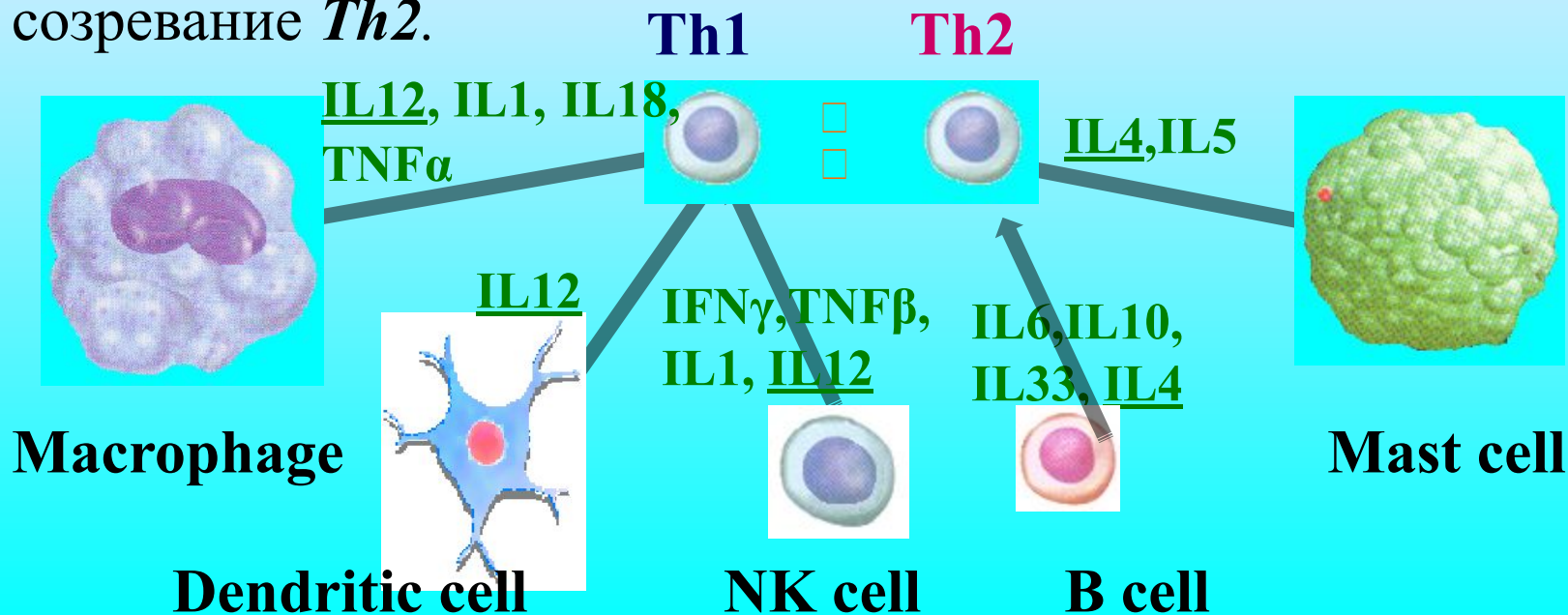
Адаптивные регуляторные клетки, Т-хелпер 1 и Т-хелпер 2, идентифицируются, главным образом, по панели цитокинов, которые они секретируют (группа $IFN\gamma$ или группа IL4), а частично - по поверхностным маркёрам. Обе субпопуляции происходят из общего предшественника, *T-индуктора* или *T-хелпера 0*, который может продуцировать оба цитокиновых профиля. Проблема стабильности отдельных клеток субпопуляций Th1/Th2 и возможности их взаимной конверсии пока не решена.

- | | | |
|-------------------------|---|--|
| Th1 (CD4+) | □ | <u>IFNγ</u>, IL2, TNFβ, IL18 |
| Th2 (CD4+) | □ | <u>IL4</u>, IL5, IL6, IL10, IL13, IL21 |
| Обе субпопуляции | □ | IL3, GM-CSF |



ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Th1 и Th2

Различные клетки вовлечены в дифференцировку Th1 и Th2. Макрофаги, дендритные клетки и NK-клетки стимулируют развитие Th1 путём секреции главным образом **IL12**, а тучные клетки и В-лимфоциты способствуют созреванию Th2 за счёт прежде всего **IL4**. Некоторые костимулирующие и адгезивные молекулы также влияют на этот процесс: ICAM-1 (CD54), B7-1 (CD80), CD28 и хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR3 опосредуют дифференцировку **Th1**; B7-2 (CD86), CD30, CTLA-4 (CD152) и хемокиновые рецепторы CCR3 и CCR4 - созреванию **Th2**.



ПАРАДИГМА Th1/Th2

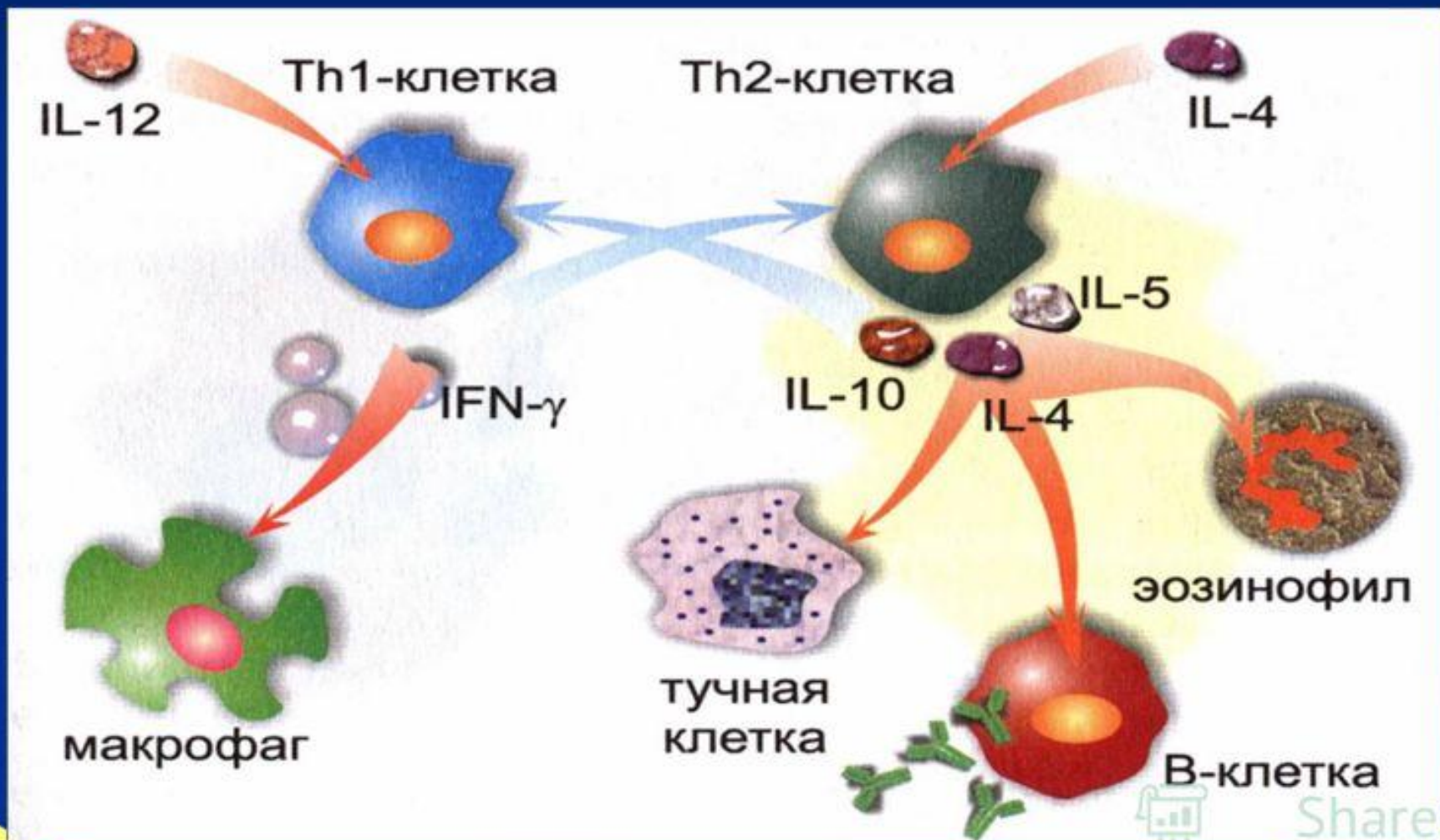
(T.R.Mosmann, and R.L.Coffman, 1989)

На физиологическом уровне, Th1 включают T-клеточный иммунный ответ и участвуют в переключении синтеза антител; наоборот, Th2 стимулируют B-клеточный (гуморальный) ответ. С другой стороны, они могут ингибировать друг друга и перенаправлять течение иммунного ответа.

На иммунопатологическом уровне, поляризация Th1 наблюдается при внутриклеточных инфекциях, одной группе аутоиммунных болезней (инсулинзависимый диабет, рассеянный склероз), повторных спонтанных абортах и др.; поляризация Th2 имеет место при atopических болезнях (IgE-процессах), приживлении несовпадающего по HLA фетального аллотрансплантата, другой группе аутоиммунных болезней (аутоиммунные цитопении крови, тиреоидит Хашимото и др.).



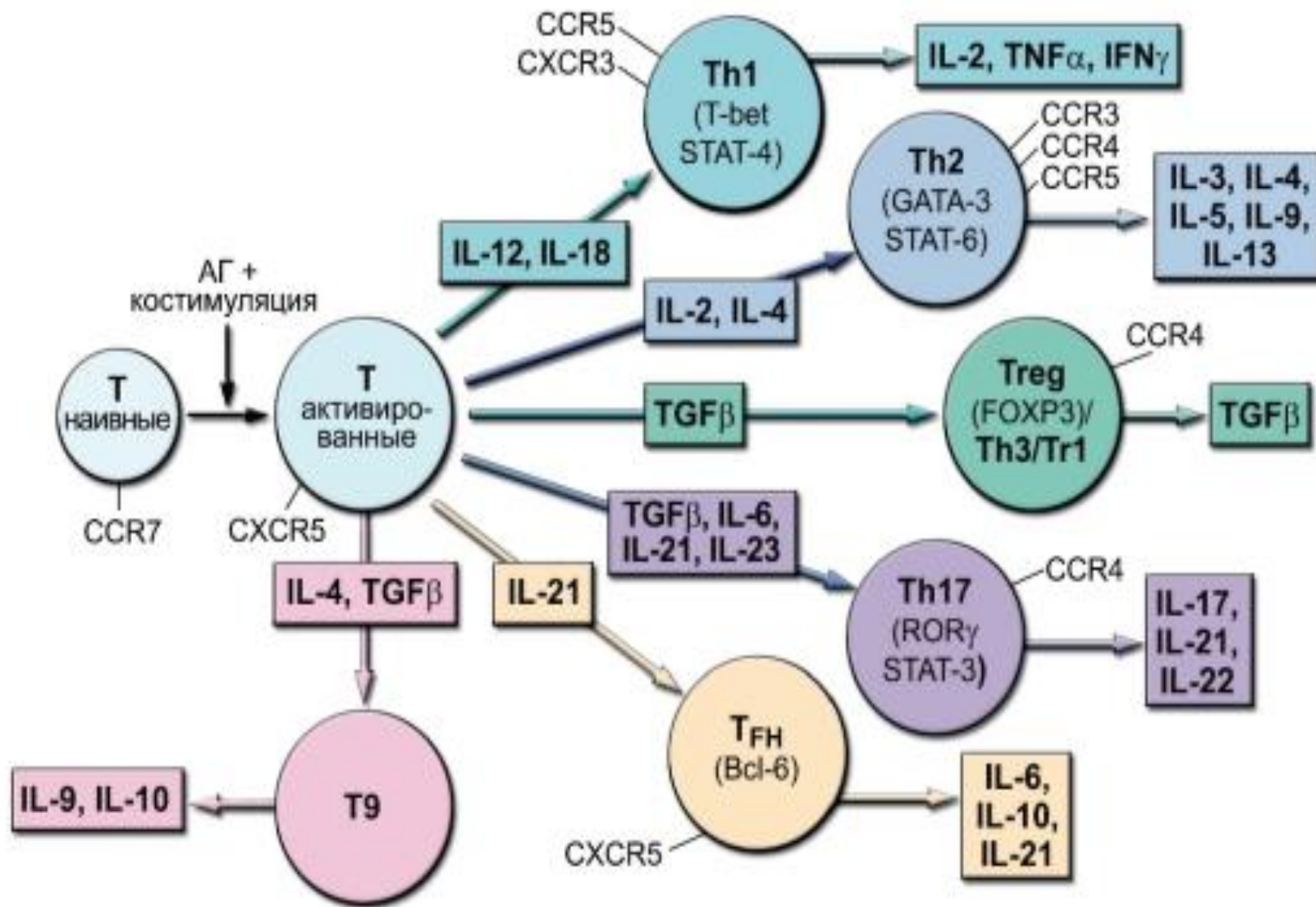
T-хелперы (CD4+)



ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ

	Th1	Th2	Th17	Th22	Treg (группа клеток)	Th3	Tr1
Название	Т-хелпер 1	Т-хелпер 2	Т-хелпер 17	Т-хелпер 22	Натуральные Т-регуляторные клетки	Т-хелпер 3	Т-регулятор 1
Фенотип	CD4+	CD4+	CD4+	CD4+	CD4+CD25 ^{hi} FOXP3 CD8+	CD4+ CD25+	CD4+ CD25-
Цитокиновый профиль (ключевые цитокины)	IFN γ , IL2, TNF β , IL18	IL4, IL13	IL17	IL22	TGF β	TGF β	IL10
Клетки-мишени	Т-эффекторы, В-лимфоциты	В-лимфоциты	Т-эффекторы, В-лимфоциты	Т-эффекторы, В-лимфоциты	Антиген-представляющие клетки, Т-эффекторы	Не известны	Т-эффекторы
Функция	Т-клеточные и гуморальные ответы (переключение классов Ig)	Гуморальные ответы	Воспаление, аутоиммунные ответы	Противовоспалительные эффекты	Естественная иммуносупрессия	Мукозальный иммунитет	Мукозальный иммунитет

Основные субпопуляции CD4+ Т-клеток (пути дифференцировки)



Натуральные и адаптивные регуляторные Т-клетки (Treg)

Натуральные регуляторные Т-клетки (T_{reg}) – это группа клеток с фенотипами $CD25^{hi}CD4+$, $CD4+FoxP3$, $CD8+FoxP3$. Они проявляют супрессорную активность в отношении $CD4+$ и $CD8+$ Т-эффекторов и NK-клеток через выработку $TGF\beta$, $IL-10$ и др.

При стимуляции на периферии из наивных $CD4+$ -лимфоцитов в определенном цитокиновом микроокружении образуются адаптивные iT_{reg} , $Th3$ и $Tr1$, функционирующие на мукозальном уровне.

При опухолевом росте отмечается существенное повышение числа этих клеток.

Натуральные (естественные) регуляторные клетки

<i>Характер</i>	<i>Натуральные (естественные)</i>	
<i>Написание</i>	nBreg	nTreg (группа клеток)
<i>Название</i>	Натуральные В-регуляторные клетки	Натуральные Т-регуляторные клетки
<i>Фенотип</i>	CD19+CD24 ^{hi} CD38 ^{hi}	CD4+/ CD8+ CD25 ^{hi} , FoxP3, CD45RB ^{lo} , CTLA-4
<i>Цитокиновый профиль</i>	IL10 , TGFβ	TGFβ , IL10, IL35
<i>Клетки-мишени</i>	Т-клетки	Антигенпредставляющие клетки, Т-эффекторы
<i>Функция</i>	Естественная иммуносупрессия, толерантность	Естественная иммуносупрессия, толерантность
<i>Кооперация</i>	nTreg	iTreg, nBreg

Адаптивные (индуцибельные) регуляторные Т-клетки

<i>Характер</i>	<i>Индукцибельные</i>		
<i>Написание</i>	iTreg	Th3	Tr1
<i>Название</i>	Индукцибельные Т-регуляторные клетки	Т-хелпер 3	Т-регулятор 1
<i>Фенотип</i>	CD8 ⁺ CD25 ^{hi} CD45RB ^{lo} , FoxP3	CD4 ⁺ , CD25 ⁺	CD4 ⁺ , CD25 ⁻ FoxP3 ^{lo}
<i>Цитокиновый профиль</i>	TGFβ , IL10, IL17, IL35	TGFβ , IL4, IL10	IL10 , IFNγ
<i>Клетки-мишени</i>	Антигенпредставляющие клетки, Т-эффекторы	Th1, Th2	Т-эффекторы, миелоидные клетки
<i>Функция</i>	Иммуносупрессия, толерантность плаценты, на мукозальном уровне	Инактивация Th1 и Th2, толерантность на мукозальном уровне	Толерантность, апоптоз миелоидных клеток
<i>Кооперация</i>	nTreg	nTreg	nTreg

ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Цитокины, небольшие секретлируемые белки с молекулярной массой 15-40 кДа, оказывают в гормональных концентрациях через высокоаффинные рецепторы, которые относятся к разным семействам адгезивных молекул, коротко-дистантное воздействие на клетки иммунной системы, а также стенки сосудов, печень, ЦНС. Цитокины могут инактивироваться при связывании с аутоантителами, при соединении со свободными рецепторами или некоторыми носителями (продуцируемыми, в том числе и патогенами).

Существует пять исторически оформившихся групп цитокинов:

1. **Интерлейкины (ILs)**
2. **Колониестимулирующие факторы (CSFs)**
3. **Интерфероны (IFNs)**
4. **Факторы некроза опухолей (TNFs)**
5. **Хемокины**



ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА ИММУННЫЕ ОТВЕТЫ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Системные (провоспалительные) цитокины:

IL1, IL6, TNF α/β

Проиммуногенный (провоспалительный) профиль:

IL5, IL8, IL12, IL17A-F, IL18, IL19, IL20, IL31, IL32,
IFN γ , TNF α/β , GM-CSF, MIP1 β (CCL4)

**Протолерогенный (противовоспалительный)
профиль:**

IL1ra, IL10, IL11, IL22, TGF β , IFN α/β

Ключевые иммунорегуляторные цитокины:

IL2, IFN γ и TNF α/β



ЦИТОКИНОВЫЕ ПРОФИЛИ регуляторных лимфоцитов

Th1 (CD4+) □ **IFN γ , IL2, TNF β , IL18**

Th2 (CD4+) □ **IL4, IL5, IL6, IL10, IL13, IL21**

Th1 и Th2 □ **IL3, GM-CSF**

Th17 □ **IL17A/F**

Th22 □ **IL22**

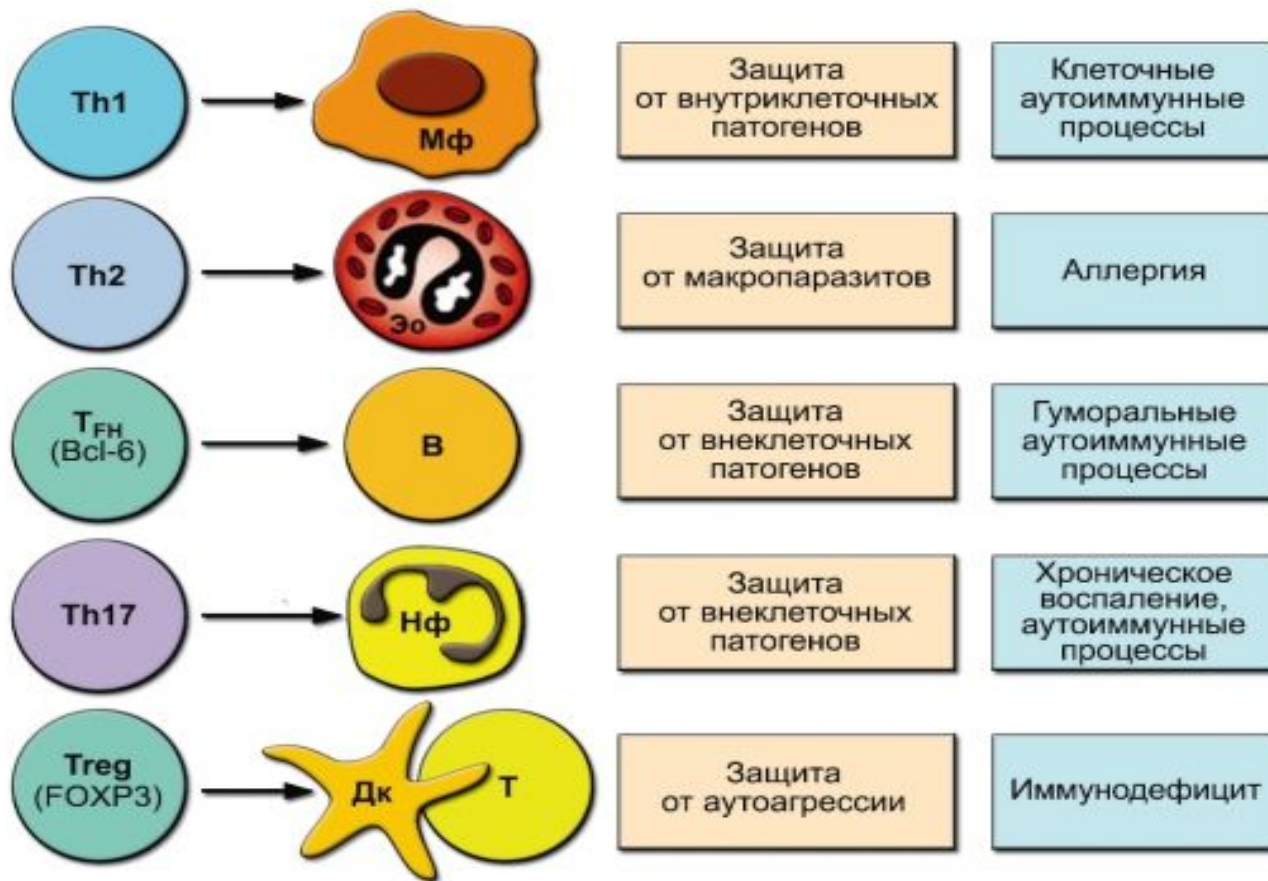
Th3 □ **TGF β**

Tr1 □ **IL10, TGF β , IFN γ**

Tfh □ **IL21**

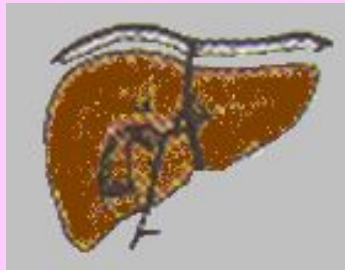


Адаптивные субпопуляции CD4+ Т-клеток (физиологические и патологические эффекты)



ПЕЧЁНОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Печень является главной “биохимической лабораторией”, которая обеспечивает общую метаболическую регуляцию гомеостаза. Почти все клеточные и субклеточные компоненты иммунной системы присутствуют в печени, поэтому печень можно рассматривать также как один из иммуно-регуляторных органов:



- 1. Синтез многих структурных компонентов иммунной системы**
- 2. Окисление низкомолекулярных ксенобиотиков и превращение их в антигены**
- 3. Клиренс иммунных комплексов купферовскими клетками**
- 4. Синтез иммуносупрессивных факторов**
- 5. Участие в поддержании толерантности к некоторым антигенам за счёт $CD16^{lo}/CD56^{hi}$ НК- и НКТ-клеток**
- 6. Участие в В-лимфопоэзе в эмбриональном периоде**



Здоровая печень – иммунологически толерогенный орган

- **Толерогенный режим поддерживают:**
клетки Купфера, печеночные макрофаги, дендритные клетки, миелоидные супрессорные клетки (MDSC), NK и NKT посредством продукции противовоспалительных цитокинов (*IL10, TGFβ, IL35*) и других супрессорных метаболитов (*аргиназы и IDO (индоламин- 2,3-диоксигеназы)*)).
АПК печени способствуют пролиферации Treg и ингибируют пролиферацию и дифференцировку других клеточных субпопуляций.
- При развитии **внепеченочного воспаления** под влиянием цитокинов, поступающих с периферии (*IL1, IL6*), гепатоциты печени продуцируют белки острой фазы воспаления (*CRP, MBP* и др.).
- **NB! Печеночное воспаление и фиброз** развиваются только в случае гепатотропных инфекций и инвазий, травматического и токсического повреждения печени.

ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Гормональная регуляция, в упрощённой интерпретации, включает стимулирующее влияние на иммунные процессы *соматотропина, ТТГ, трийодтиронина, тироксина, инсулина, альдостерона* и ингибирующее воздействие *АКТГ и кортикостероидов. Катехоламины, андрогены, эстрогены и прогестерон* имеют сложные эффекты. В целом, женский организм в репродуктивном возрасте имеет лучшую защиту, чем мужской.

Тимус как эндокринный орган также участвует в эндокринной регуляции. *Тимопоэтин* усиливает продукцию глюкокортикоидов. Тимэктомия приводит к снижению активности щитовидной и половых желез.

Мелатонин - гормон шишковидной железы (эпифиза) регулирует многие иммунные процессы, особенно в связи со стрессовыми ситуациями. Мелатонин как регулятор биоритмов оказывает снотворное действие, имеет антиоксидантный эффект и может снижать концентрацию холестерина в крови. Как иммунорегулятор мелатонин стимулирует Т-клеточный ответ и фагоцитоз.



Эффекты глюкокортикоидов

- **В физиологических концентрациях:**

- регулируют позитивную и негативную селекцию лимфоцитов в ходе лимфопоэза;
- индуцируют апоптоз активированных лимфоцитов на периферии (AICD).

- **В фармакологических концентрациях:**

- ингибируют биосинтез провоспалительных цитокинов (ослабление цитокин-опосредованных воспалительных процессов);
- подавляют NO-синтазу (снижают альтерацию тканей);
- ингибируют синтез простагландинов и лейкотриенов (угнетают воспалительные процессы);
- угнетают экспрессию адгезивных молекул (снижение экстравазации лейкоцитов и миграции в ткани).

Побочные эффекты:

- задержка натрия и воды, увеличение массы тела, потеря минеральных веществ из костей, истончение кожи.

РЕГУЛЯЦИЯ СО СТОРОНЫ ЦНС

Центральная нервная система обеспечивает общую координацию иммунных процессов. Имеется по крайней мере четыре типа рецепторов, которые присутствуют на поверхности иммунных клеток и благодаря которым обеспечивается связь между ЦНС и иммунной системой.

1. **Дофаминэргические**
2. **Серотонинэргические**
3. **ГАМК (γ-аминомасляная кислота) -эргические**
4. **Пептидэргические, включая рецепторы к гормонам и эндорфинам (энкефалинам)**

Нейротрансмиттеры могут высвобождаться из нервных окончаний под влиянием различных медиаторов иммунной системы.

В общем контексте, **дофамин, норадреналин, адреналин и эндорфины** опосредуют стимулирующее влияние на иммунные процессы, **серотонин, ацетилхолин** оказывают тормозное действие, а **ГАМК, пептидные гормоны** вовлечены в сложное взаимодействие между психо-эмоциональной сферой и иммунной системой (иммуномодуляция).

Нейротропины - субстанции, синтезируемые в нервной и иммунной системах.



РОЛЬ НЕЙРОТРОПИНОВ В ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ

Нейротропины — семейство структурно связанных факторов роста, регулирующих выживание и функционирование различных субпопуляций нейронов:

- 1) фактор роста нервов;
- 2) нейротропный мозговой фактор;
- 3) нейротропины - 3, 4.

Нейротропины продуцируют Т- и В-лимфоциты, макрофаги, тучные клетки.

Функции нейротропинов:

- влияют на клетки нервной системы;
- способны оказывать влияние на дифференцировку и функциональную активность клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, тучные клетки и гранулоциты).

Уровень нейротропинов повышается при многих иммунозависимых воспалительных заболеваниях (СКВ, ревматоидный артрит, рассеянный склероз).

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

1. Нужный уровень специфичности по отношению к исходному антигену.
2. Нужный уровень силы иммунных ответов.

Необходимая специфичность достигается:

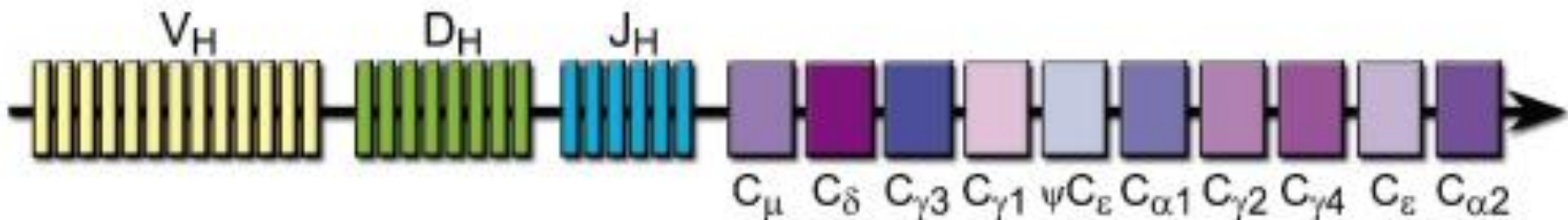
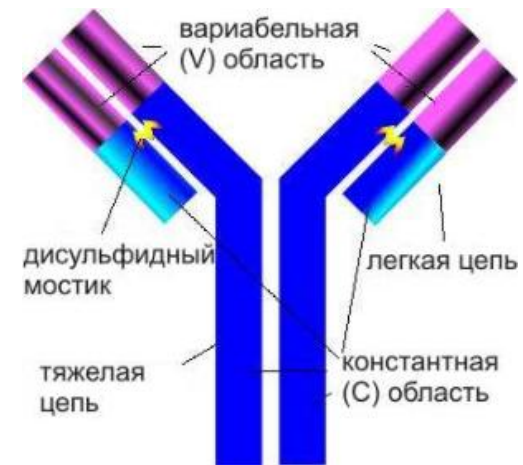
- *реаранжировками генов иммуноглобулинов и TCR;*
 - *посредством соматических гипермутаций (для антител).*

Сила иммунных ответов связана с *продуктами HLA II/III генов* и влиянием *стимулирующих цитокинов.*



Гены иммуноглобулинов

- Количество наследуемого от родителей генетического материала (ДНК), определяющего биосинтез антител - около 120 структурных генов (*зародышевая конфигурация генов в СКК*).
- **Гены V-участков** представлены в виде отдельных сегментов, расположенных друг относительно друга на значительном расстоянии и сгруппированных в несколько кластеров: *V* (*вариабельный*), *J* (*связующий*), у тяжёлых цепей также *D* (*от англ. Diversity - разнообразие*).
- **Гены константных участков (C)** полипептидных цепей иммуноглобулинов расположены в тех же хромосомах, что и V-, D- и J-гены, к 3'-концу от J-сегментов.
- Для лёгких к-цепей существует один C-ген - *Cκ*, для λ-цепей - *Cλ1,2,3,6,7*.
- **Тяжёлая цепь** каждого изотипа иммуноглобулинов также кодируется отдельным C-геном. У человека такие гены расположены в следующем порядке: *Cμ*, *Cδ*, *Cγ3*, *Cγ1*, *ψCε*, *Cα1*, *Cγ2*, *Cγ4*, *Cε*, *Cα2*.

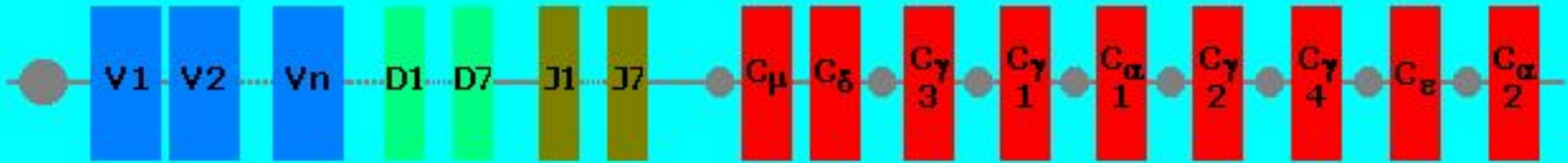


Синтез H-цепей иммуноглобулинов

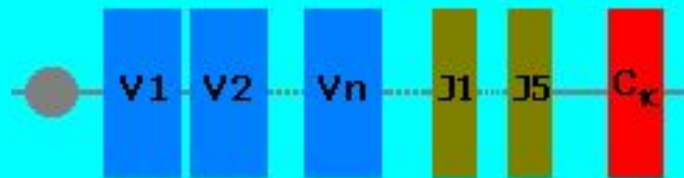
- Рекомбинацию ДНК генов иммуноглобулинов (и генов TCR в Т-лимфоцитах) катализируют специальные ферменты - **рекомбиназы RAG-1 и RAG-2** (*Recombinase Activation Gene* - активирующий рекомбинацию ген).
- Реаранжировка V-генов происходит на ранних этапах дифференцировки и сопровождается сближением генетических сегментов. При рекомбинации в непрерывную последовательность ДНК соединяются **по одному сегменту из каждого блока**: сначала DJ, затем VDJ (***VDJ-рекомбинация*** - формируется последовательность генов для АГ-связывающего участка, т.е. определяется специфичность молекулы), потом **VDJС**.
- Остальная ДНК вырезается и выбрасывается из генома в виде кольцевых последовательностей. В результате образуется ДНК для каждого типа цепей и каждого изотипа антител.
- Завершившие коммитмент В-клетки любого клона по специфичности способны синтезировать только IgM и IgD и представлять их на мембране в составе BCR.
- При поступлении антигена в ходе прайминга (иммунного ответа) первым нарабатывается IgM, а затем под влиянием цитокинов происходит переключение изотипов (с IgM на IgG, A или E).
- «Доводка» специфичности V-сегмента производится за счёт **гипермутаций**.

ГЕНЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

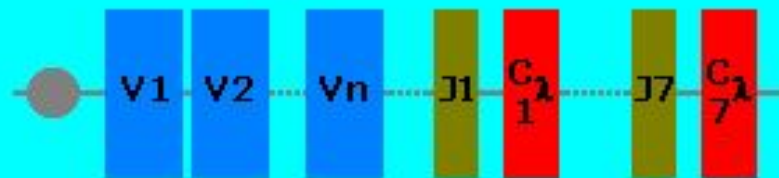
IGH locus (chromosome 14)



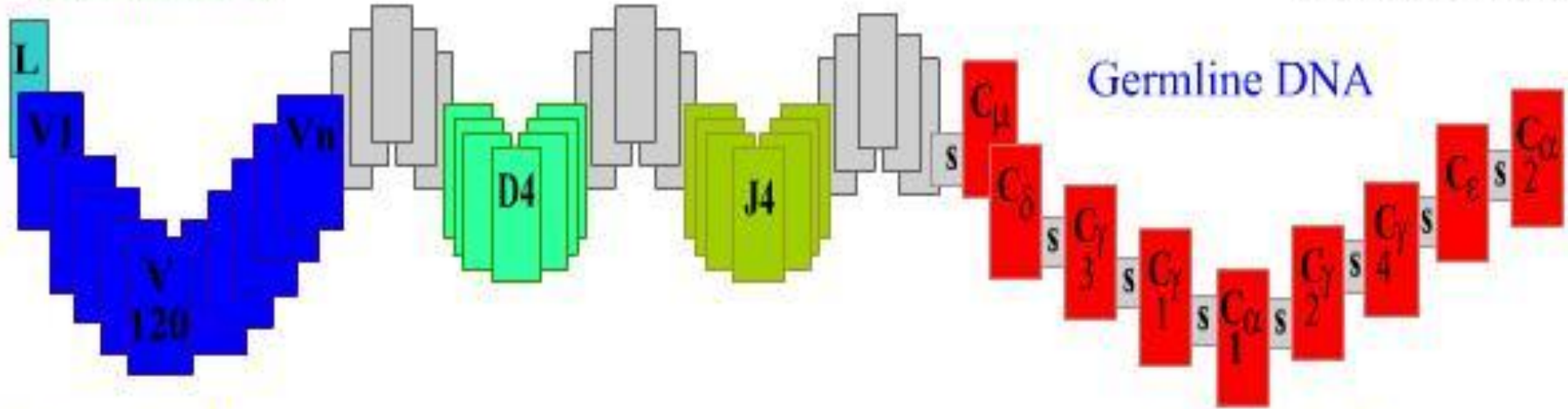
IGK locus (chromosome 2)



IGL locus (chromosome 22)



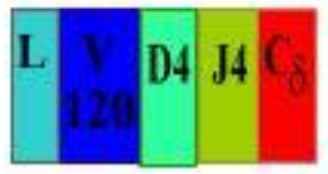
Commitment



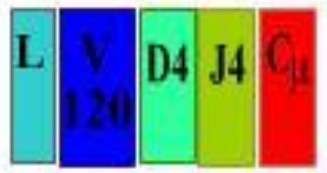
Committed B cell IgM DNA



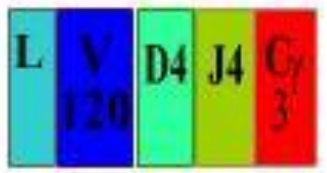
Committed B cell IgD DNA



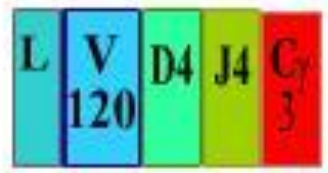
Priming



Primed B cell IgM mRNA



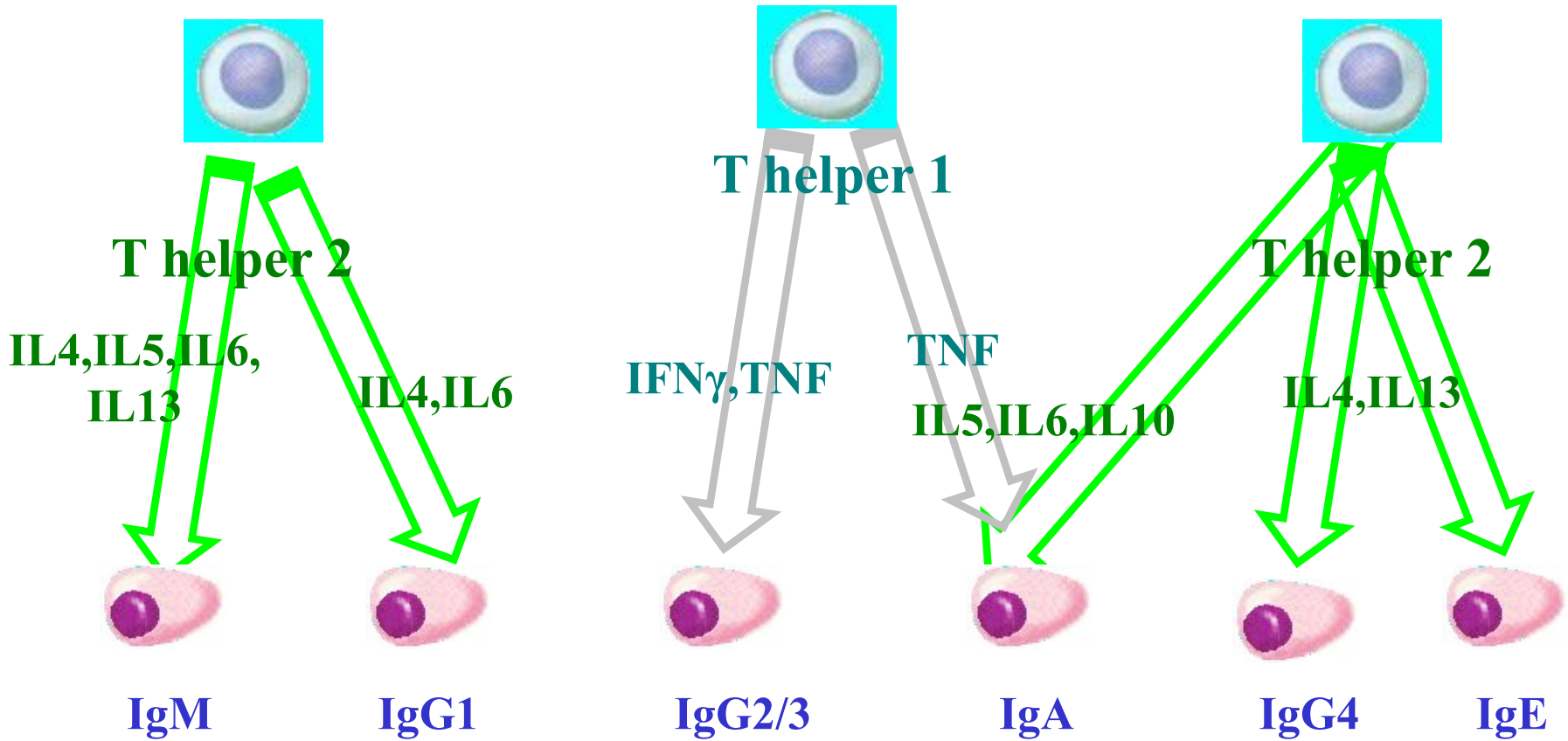
Primed B cell IgG^{lo} mRNA



Primed B cell IgG^{hi} mRNA



ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ ИЗОТИПОВ

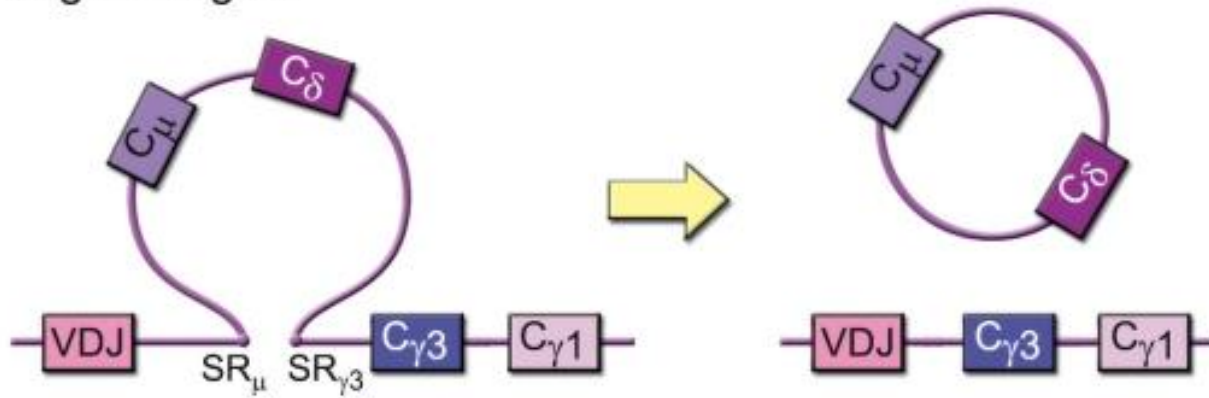


plasma cells

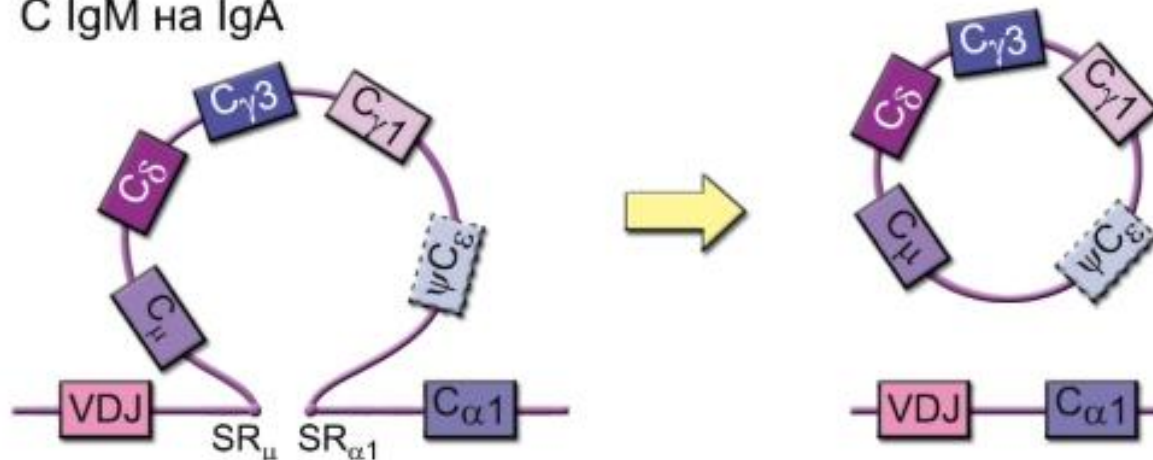


Рекомбинация ДНК при переключении ИЗОТИПОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

С IgM на IgG3



С IgM на IgA



Механизмы формирования разнообразия генов V-участков иммуноглобулинов и TCR

Формирование разнообразия генов для миллионов вариантов V-участков молекул иммуноглобулинов продолжается в течение всей жизни. Оно происходит в процессе дифференцировки В-лимфоцитов и является *запрограммированно случайным*.

Механизмы:

- 1) рекомбинация зародышевых сегментов;
- 2) неточность связей между V-, D- и J-сегментами;
- 3) соматический гипермутагенез (только у В-лимфоцитов);
- 4) комбинаторика тяжёлых и лёгких цепей (в случае В-лимфоцитов) или разных цепей TCR.

ГИПЕРМУТАГЕНЕЗ –

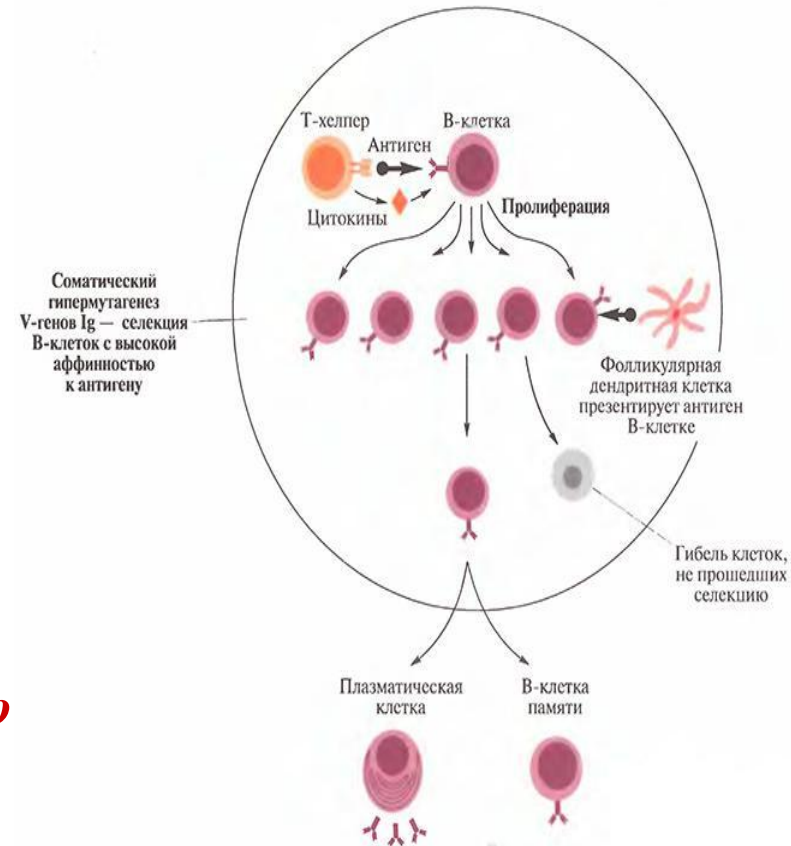
запланированное повышение в ходе

клональной экспансии В-лимфоцитов частоты *точечных мутаций в V-генах*, кодирующих переменную область иммуноглобулинов (замена одного нуклеотида из 1000 на один митоз, каждый второй лимфоцит В-клона приобретает точечную мутацию в V-регионе.)

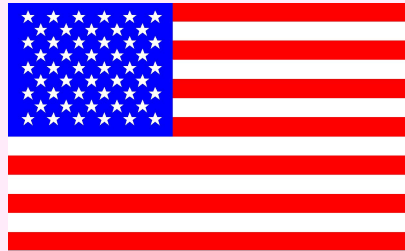
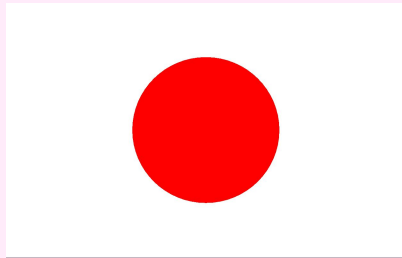
Созревающие клетки клона «пробуются» своими мембранными иммуноглобулинами (BCR) на контакт с антигеном, который представляют им фолликулярные дендритные клетки.

! Сигнал на дальнейшую дифференцировку до плазматических клеток получают только В-клетки с высокоаффинными BCR.

Клетки с низкоаффинными BCR погибают путем апоптоза.



НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ (1987)



**Открытие
генетического
принципа
генерации
разнообразия
антител**

S. TONEGAWA

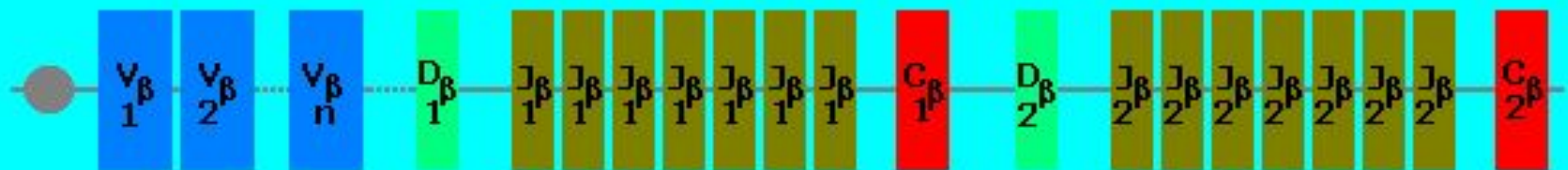


ГЕНЫ TCR

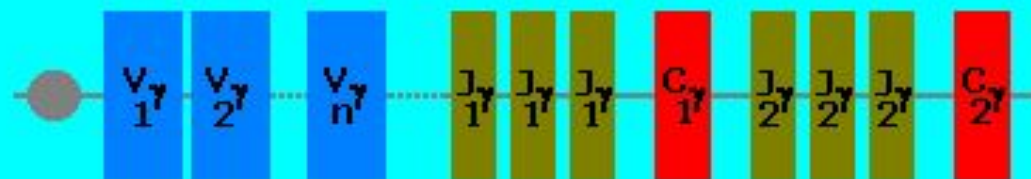
TRAD locus (chromosome 14)



TRB locus (chromosome 7)



TRG locus (chromosome 7)



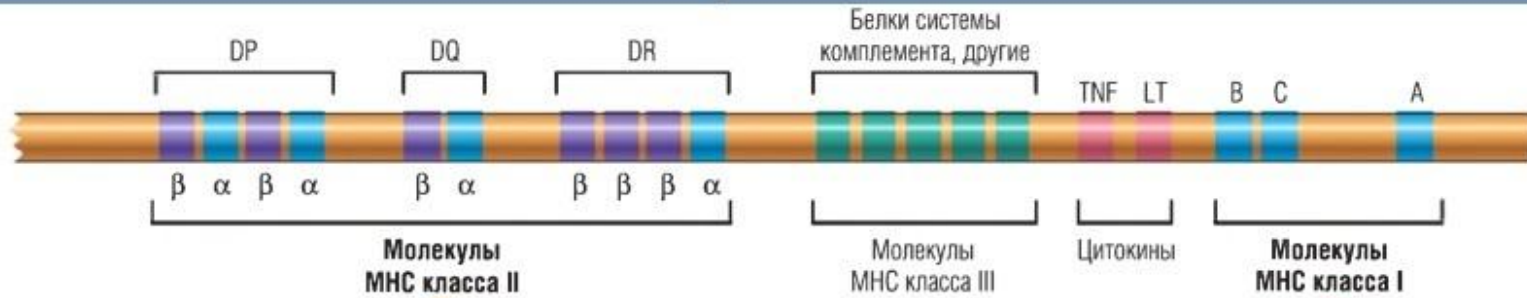
РЕГУЛЯЦИЯ СИЛЫ ИММУННОГО ОТВЕТА



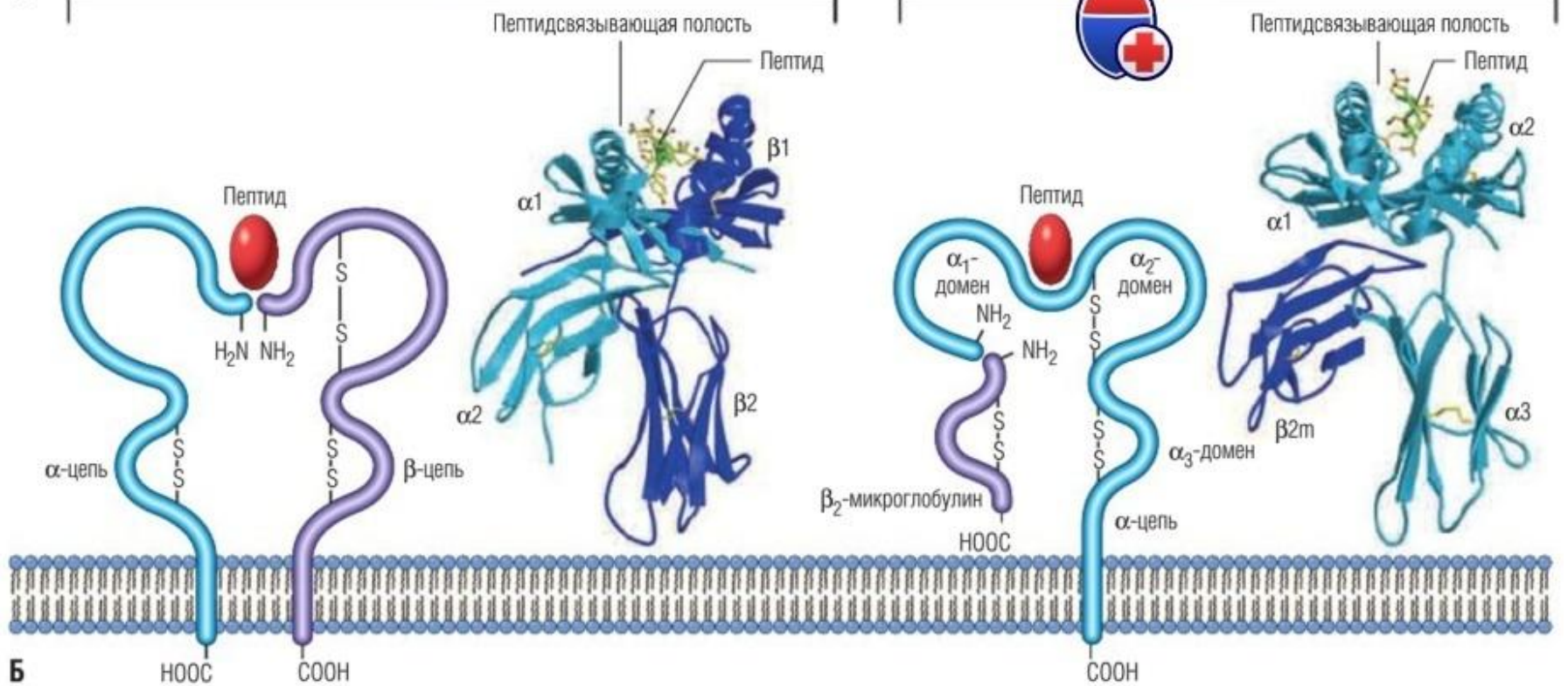
Желобок отдельной молекулы HLA у конкретного индивида может загружать различные антигены с разной эффективностью. Поэтому в отдельном организме возможно развитие сильного ответа к одним антигенам и более слабого к другим. Именно в этом смысле можно говорить о так называемых “генах иммунного ответа”, локализованных в локусах HLA.



Комплекс HLA и молекулы MHC класса I и II



A



Б

Генетический полиморфизм МНС

Каждый человек наследует определенный набор генов МНС (**один на всю жизнь!**)

Гены МНС чрезвычайно полиморфны (существует несколько локусов генов I (A, B, C..) и II (DP,DQ,DR) класса и множество аллельных вариантов внутри каждого локуса – вариантов одноименного гена у разных особей).

Гены МНС кодоминантны (экспрессируются гены от отца и от матери)

Каждый отдельный аллельный вариант молекулы МНС может связывать несколько антигенов с определенной структурой.

Конкретные варианты МНС в популяции закреплены естественным отбором.

Каждый индивид **эволюционно** приспособлен к видам микроорганизмов, на защиту от которых шел отбор МНС у его предков.

Вероятность совпадения наборов генов МНС у неродственников **крайне малы.**

Полиморфизм генов МНС в популяции выгоден для выживания вида -

даже при контакте с вновь возникающими микроорганизмами (новые инфекции)

кто-то имеет шанс выжить!!!

