

ГБОУ ВПО «Северо-  
Государственная медицинская  
академия»  
Министерства здравоохранения РФ

# Иммунологическая толерантность

Выполнила:  
Джусоева Элла  
Джамбуловна  
201гр, стомат

# Толерантность и аутоиммунитет

в организме существует несколько типов регуляторных механизмов

- Не допустить иммунной реакции на свои структуры
- Остановить ИО
- Вернуть ИС к исходному состоянию

**Толерантность (терпимость) – это специфическая реакция  
неотвечаемости на повторное введение того же самого  
АГ**

**Толерантность – противоположность  
иммунологической  
памяти**

# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ

1911 г. Герберт Уэлс, писатель-фантаст – обнаружил уменьшение анафилактики у морских свинок после введения им больших доз АГ per os. Через много лет иммунологи поняли, что так была открыта оральная толерантность

1938 г Трауб индуцировал у мышей толерантность к вирусу лимфоцитарного хориоменингита, вводя его in utero

1945 г. Оуэн сообщил об эритроцитарном мозаицизме телят – неидентичных близнецов, партнеров по эмбриональному парабиозу

1935 Фелтон –высокодозовая толерантность, доза 5 мкг пневм. Полисахарида иммунизировала, а 5 мг -нет

1946 Бернет и Феннер выдвинули гипотезу о формировании толерантности при встрече иммунокомпетентных клеток с АГ в эмбриональный период

1953 г. П. Медавар экспериментально подтвердил гипотезу –индуцировал у мышей толерантность к аллогенному кожному лоскуту после введения новорожденным лимфоидных клеток от линии-донора трансплантата

1957. П.Бернет – создал клонально-селекционную теорию иммунитета

1960 –1970 гг. открытие роли тимуса в селекции Т-лимфоцитов и др. механизмов толерантности

Естественная Т-

- Иммунологическое молчание
- Делеция клонов
- Анэргия за счет отсутствия костим сигналов, игнорирование своего
- Супрессия
- Периферическая делеция и инактивация клонов

### 3 пути предотвращения иммунных реакций на свое

1. Клональная делеция
2. Клональная анергия
3. супрессия ИО

# ТОЛЕРАНТНОСТЬ

1. В тимусе и костном мозге

В тимус приходят дабл-генативные Т-лимфоциты, в них рекомбинирует  $\beta$ -цепь, а  $\alpha$ -цепь не рекомбинируется. Сначала  $\beta$ -цепь объединяется с суррогатной легкой цепью и CD3 комплексом, чтобы экспрессироваться на поверхности.

2. Экспрессия CD4 и CD8 и превращение в двойные позитивные клетки в них идет реаранжировка  $\alpha$ -цепи. При этом у более чем 30% Клеток идет реаранжировка более чем одной  $\alpha$ -цепи

3. Спаривание  $\alpha$  и  $\beta$  цепей
4. Созревание в CD4+ или CD8+
5. Негативная селекция

Периферическая толерантность- механизмы разные  
Отделение анатомическими барьерами ( привилег. Органы  
Баланс костимулирующих сигналов



1960- открыта ведущая роль тимуса в  
индукции Т

Фелтон индуцировал Т введением очень  
малых и очень больших доз Аг

# МЕХАНИЗМЫ ТОЛЕРАНТНОСТИ

1. Делеция клонов В- и Т-лимфоцитов, реагирующих на свои АГ
2. Анергия клонов В- и Т-лимфоцитов, реагирующих на свои АГ
3. Иммунологическое молчание

Механизм супрессии развившегося иммунного ответа

1. Пассивная гибель лимфоцитов за счет уменьшения АГ и костимулирующих сигналов
2. Гибель лимфоцитов, вызванная активацией, за счет экспрессии CTLA-4, торможения синтеза ИЛ-2, экспрессии рецептора смерти Fas и FasL
3. Синтез цитокинов, супрессирующих воспаление
4. ИЛ-10 и ТФР вызывают перекрестную толерантность, т.е. подавление свидетеля

# Толерантность искусственная (индуцированная)

- 1) живыми персистирующими клетками у новорожденных в адаптивный период
- 2) Низкодозовая
- 3) высокодозовая (иммунный паралич)
- 4) оральная

# Индукция толерантности

1. высоко- и низкодозовая
2. Способ введения АГ Для создания Т – АГ вводят в тимус, в воротную вену, в желудок через зонд
3. Свойства АГ –
  - А) неметаболизируемые АГ
  - Б) Полимеры Д-АМК
  - В) Растворимые белки более толерогенны, чем корпускулярные
4. Возраст
5. Персистенция АГ – к живым клеткам Т легче вызвать, но есть осложнение РТПХ

Причины АИЗ- это условия, при которых имеющиеся в организме аутореактивные клоны становятся аутоагрессивными

- ❖ Срыв толерантности любым способом
- ❖ Нарушение экспрессии Fas и FasL
- ❖ Нокаут гена ИЛ-2 у мышей - причина АИЗ
- ❖ Роль Т $\gamma\delta$ -лимфоцитов
- ❖ Несовершенство делеционных механизмов
- ❖ Нарушение селекции Т-лимфоцитов в тимусе
- ❖ Генетическая предрасположенность (ассоциация с гаплотипом МНС)
- ❖ Роль инфекций ( мимикрия АГ, белки теплового шока, суперантигены, поликлональная активация )
- ❖ Необычайно высокая экспрессия МНС-II
- ❖ Нарушение регуляции цитокинов
- ❖ Нарушение идиотип-антиидиотипических взаимоотношений
- ❖ Антиидиотипы могут осуществлять мимикрию биологических рецепторов

# РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В АИЗ

1. Семейные случаи АИЗ
2. Частота АИЗ у однозиготных и двузиготных близнецов
3. Связь хромосомных aberrаций и тиреоидита Хасимото
4. HLA-гаплотип и АИЗ
  - Т.Хасимото – DR5
  - Диабет – В8, DQ8 DQ2
  - РС – В8,DR4
5. При моделировании АИЗ показано, что индукция АИЗ зависит от генотипа животных
6. В гене фактора транскрипции, регулирующего скорость синтеза инсулина, найден микросателлитный маркер, сцепленный с развитием диабета

## **РОЛЬ АГ В ВОЗНИКНОВЕНИИ АИЗ**

**Присутствующие в норме аутореактивные клоны должны быть стимулированы АГ для проявления АИЗ**

**Доказательства –**

- высокоаффинные ауто АТ – результат гипермутирования, для чего необходим АГ и Т-х**
- АТ при АИЗ могут быть к разным эпитопам АГ**
- АТ при АИЗ могут быть к разным АГ одного органа (Тиреоидит Хасимото)**
- удаление АГ облегчает течение АИЗ ( ДНК-аза при СКВ, хим.разрушение  $\beta$ -клеток у мышей NOD при диабете, удаление щитовидной железы у кур OS)**

# Мимикрия аутоАГ

Стрептококк – клапаны сердца

*Klebsiella* – коллаген (РА)

*Yersinia* – рецептор тиреотропного гормона

LPS- поликлональный активатор

Вирус Эпштейн-Барр, ВИЧ –  
поликлональные активаторы

Вирус бешенства, вирус натуральной оспы –  
клетки мозга

Вирус кори – ДНК человека

Вирус гриппа, полиомиелита – основной  
белок миелина

*Escherichia coli* 014 – слизистая кишечника

Белки теплового шока имеют 50% гомологию  
у бактерий и человека



## РОЛЬ Т-ЛИМФОЦИТОВ В РАЗВИТИИ АИЗ

- ❖ антиCD4 антитела улучшают состояние экспериментальных животных
- ❖ высокая аффинность аутоАТ
- ❖ ассоциация с МНС
- ❖ болезнь идиотипа – аутоАТ в комплексе с АГ презентируются АПК и распознаются Тх. При этом активируются идиотип-специфические Тх. Они осуществляют помощь В-лимфоцитам, синтезирующим аутоАТ с данным идиотипом

# РОЛЬ АУТОАТ В РАЗВИТИИ АИЗ

АТ – базальная мембрана почечных клубочков-  
синдром Гудпасчера

АТ – рецептор тиреотропного гормона – болезнь  
Грейвса

АТ – тиреоглобулин и тиреоидная пероксидаза –  
тиреоидит Хасимото ( пассивно передается от  
матери плоду)

АТ – рецептор ацетилхолина – миастения

АТ – рецептор инсулина – диабет

АТ – В-клетки поджелудочной железы -диабет

АТ – β-адренергические рецепторы – бронхиальная  
астма

АТ – пресинаптические кальциевые каналы –  
Синдром Ламберта-Итона

АТ – натриевые каналы – синдром Гийена-Барре

АТ – ДНК и нуклеосомы – СКВ

АТ – митохондрии – билиарный цирроз печени

**АТ – сперматозоиды – бесплодие**

**АТ – внутренний фактор переноса витамина В12 – пернициозная анемия  
АТ – эритроциты-гемолитическая анемия**

**АТ – тромбоциты – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура**

**АТ – фосфатидилхолин – тромбоз**

**АТ – основной белок миелина – рассеянный склероз**

**АТ – коллаген – ревматоидный артрит**

**АТ к АГ кишечника – НЯК**

**АТ к фосфолипиду – антифосфолипидный синдром**

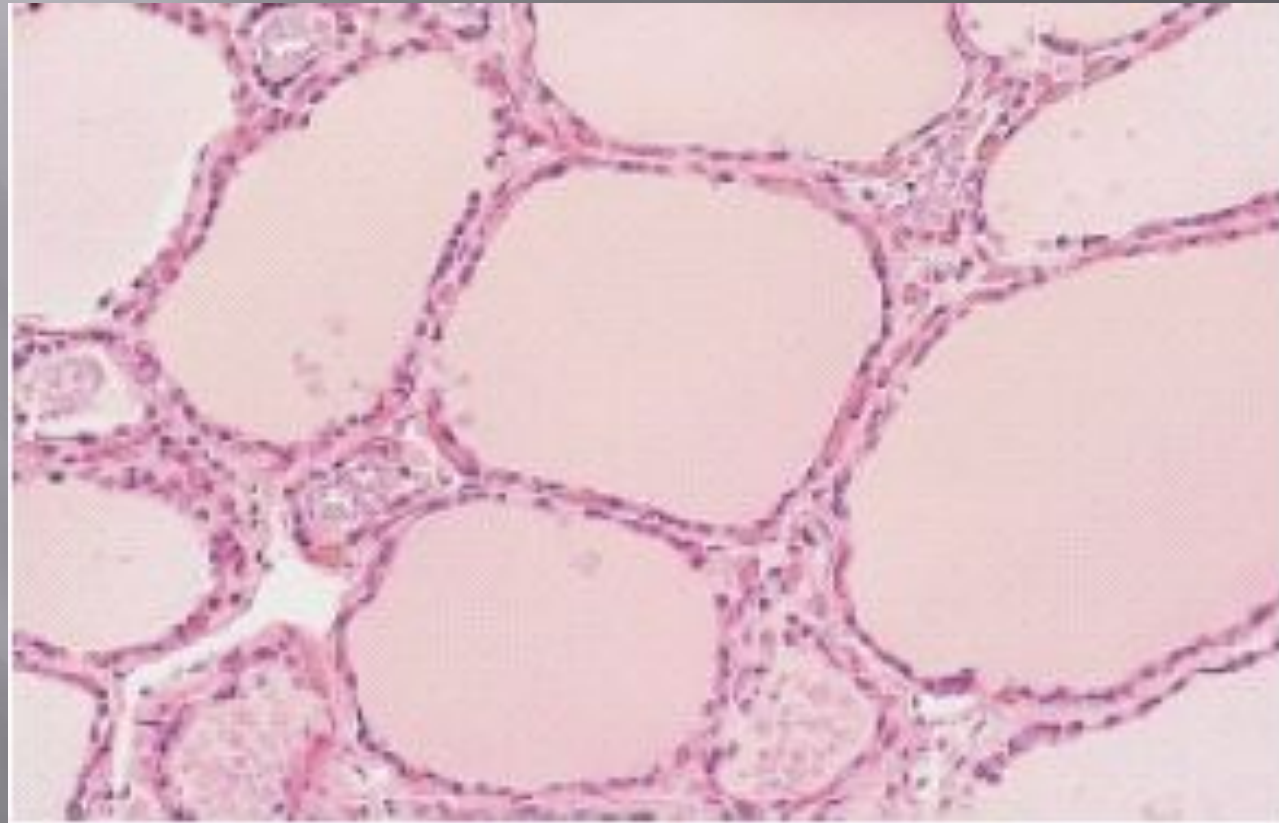
**АТ к плазмину (множественные тромбозы)**

**Table 21.5****Examples of autoimmune diseases**

| <b>Disease</b>                           | <b>Tissues Attacked</b>                |
|------------------------------------------|----------------------------------------|
| Graves disease,<br>Hashimoto thyroiditis | Thyroid gland                          |
| Rheumatic fever                          | Heart muscle                           |
| Systematic lupus<br>erythematosus        | Joints, skin, and other<br>organs      |
| Rheumatoid arthritis                     | Joints                                 |
| Insulin-dependent<br>diabetes mellitus   | Insulin-producing cells in<br>pancreas |
| Multiple sclerosis                       | Myelin sheath around<br>nerve cells    |

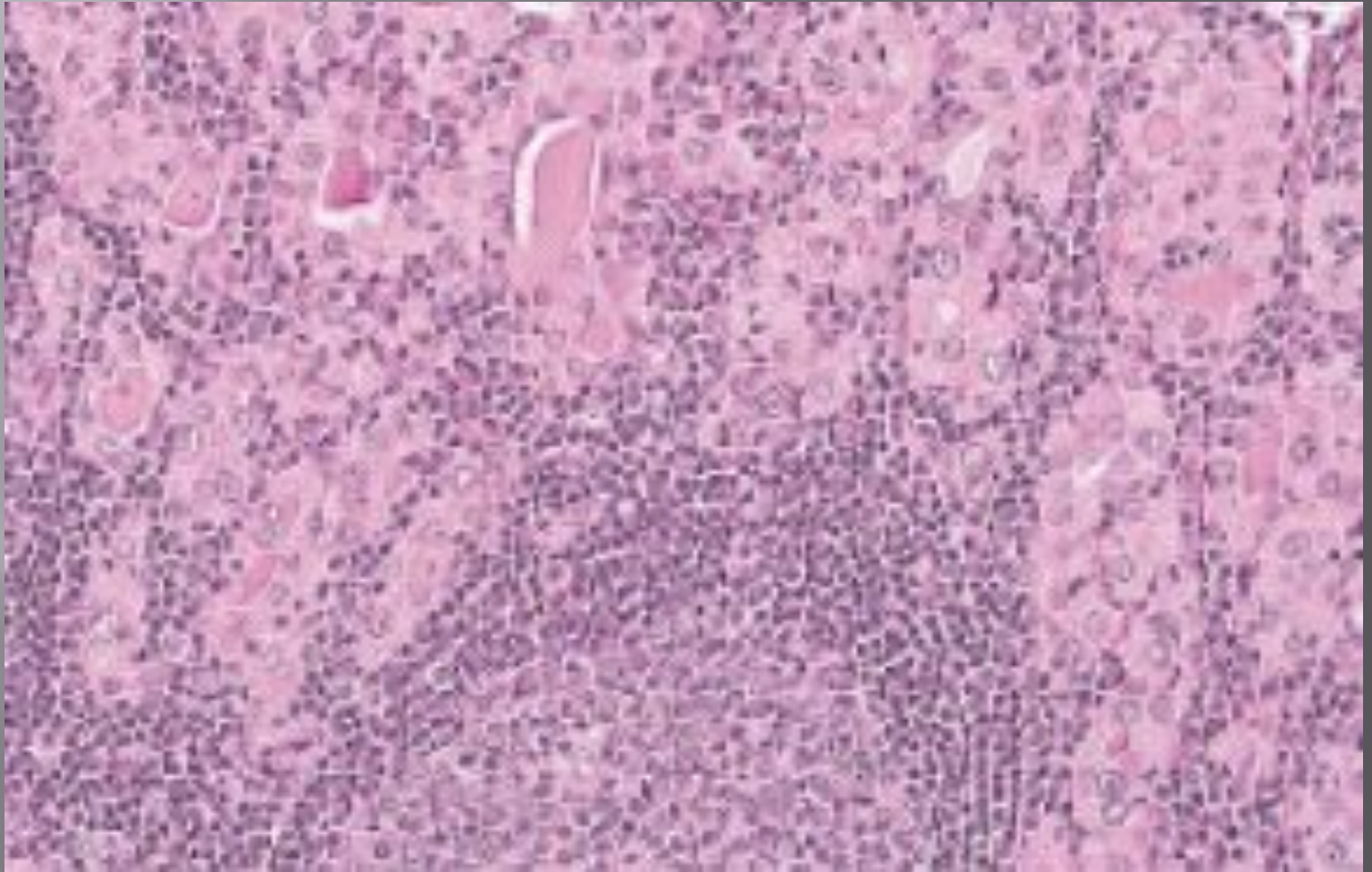
Нокаут трансформирующего фактора роста и тирозинкиназы Lyn без всякой иммунизации приводит к АИЗ. Значит, главное в патогенезе АИЗ – нарушение регуляции ИО

# СТРУКТУРА НОРМАЛЬНОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

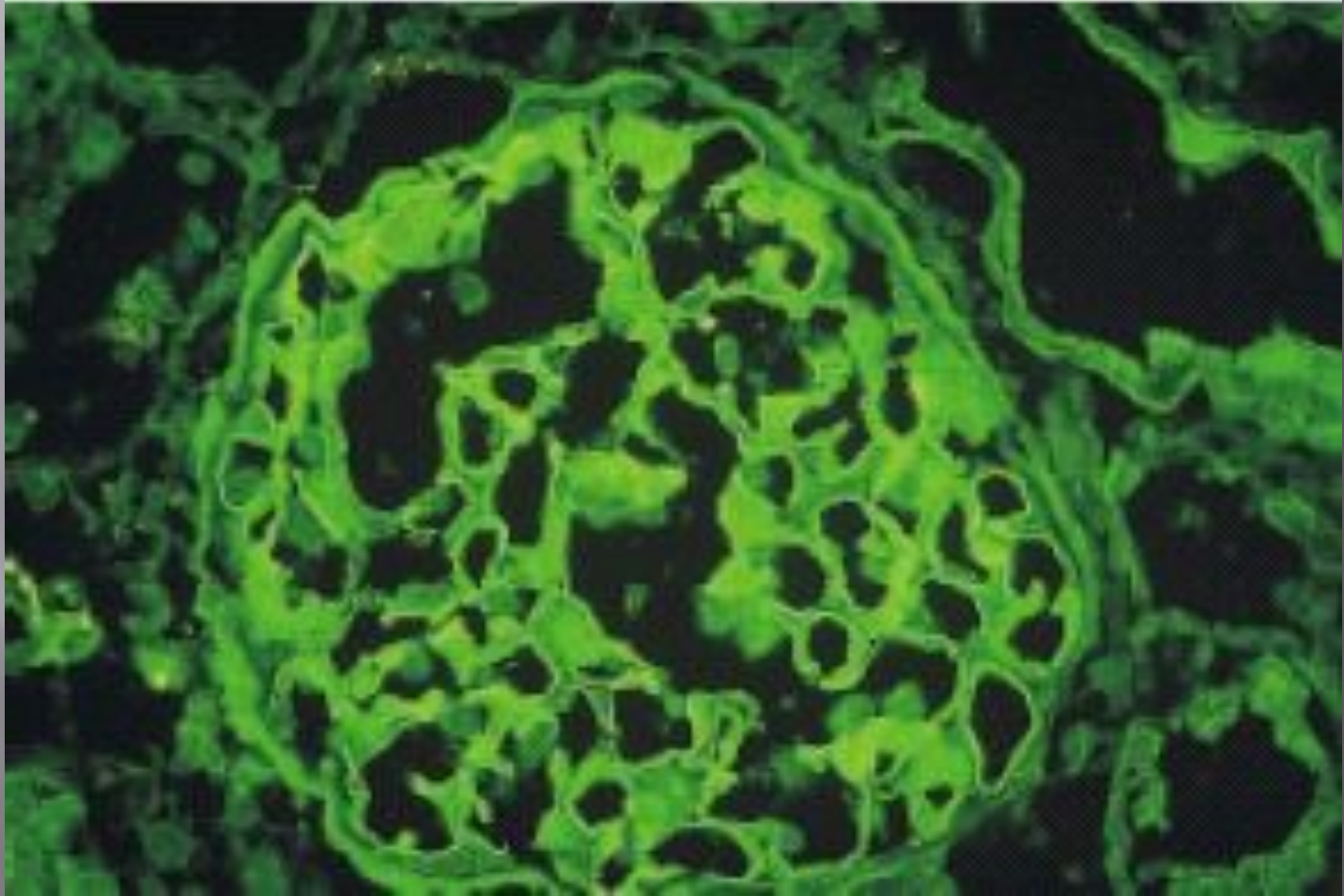




# Лимфоидная инфильтрация при тиреоидите Хасимото

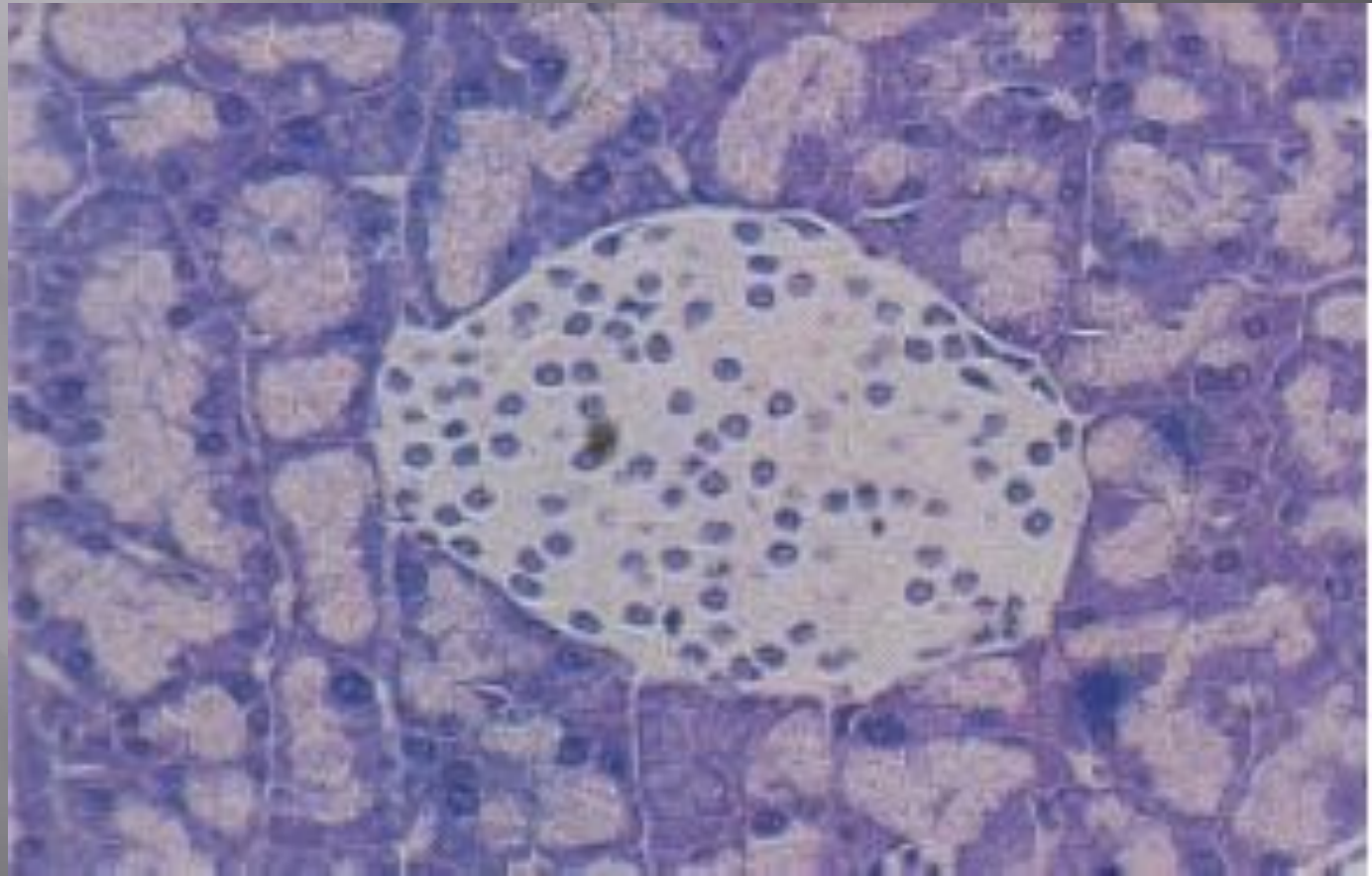


# Флуоресценция иммунных комплексов на базальной мембране в почках при синдроме Гудпасчера

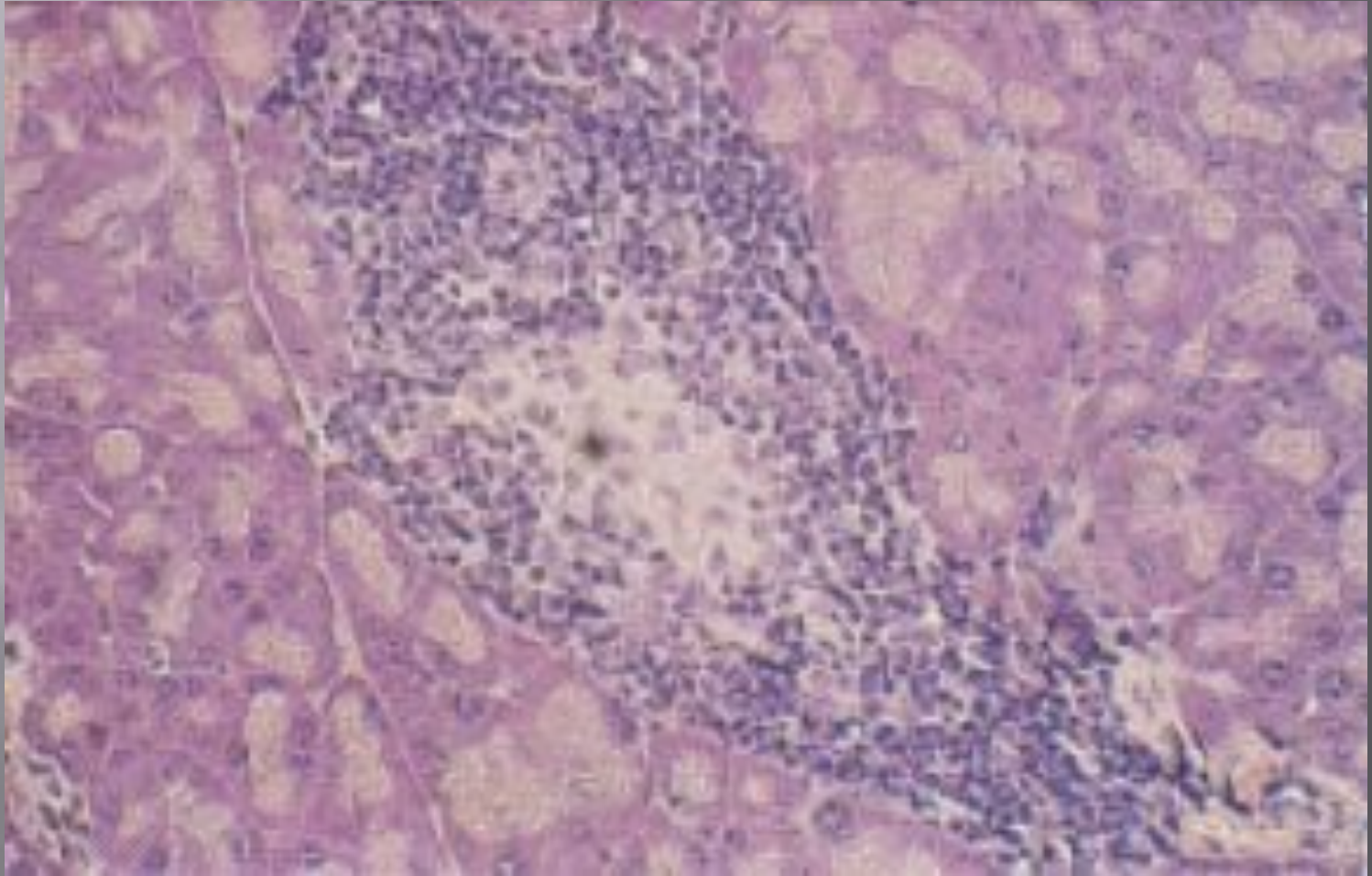




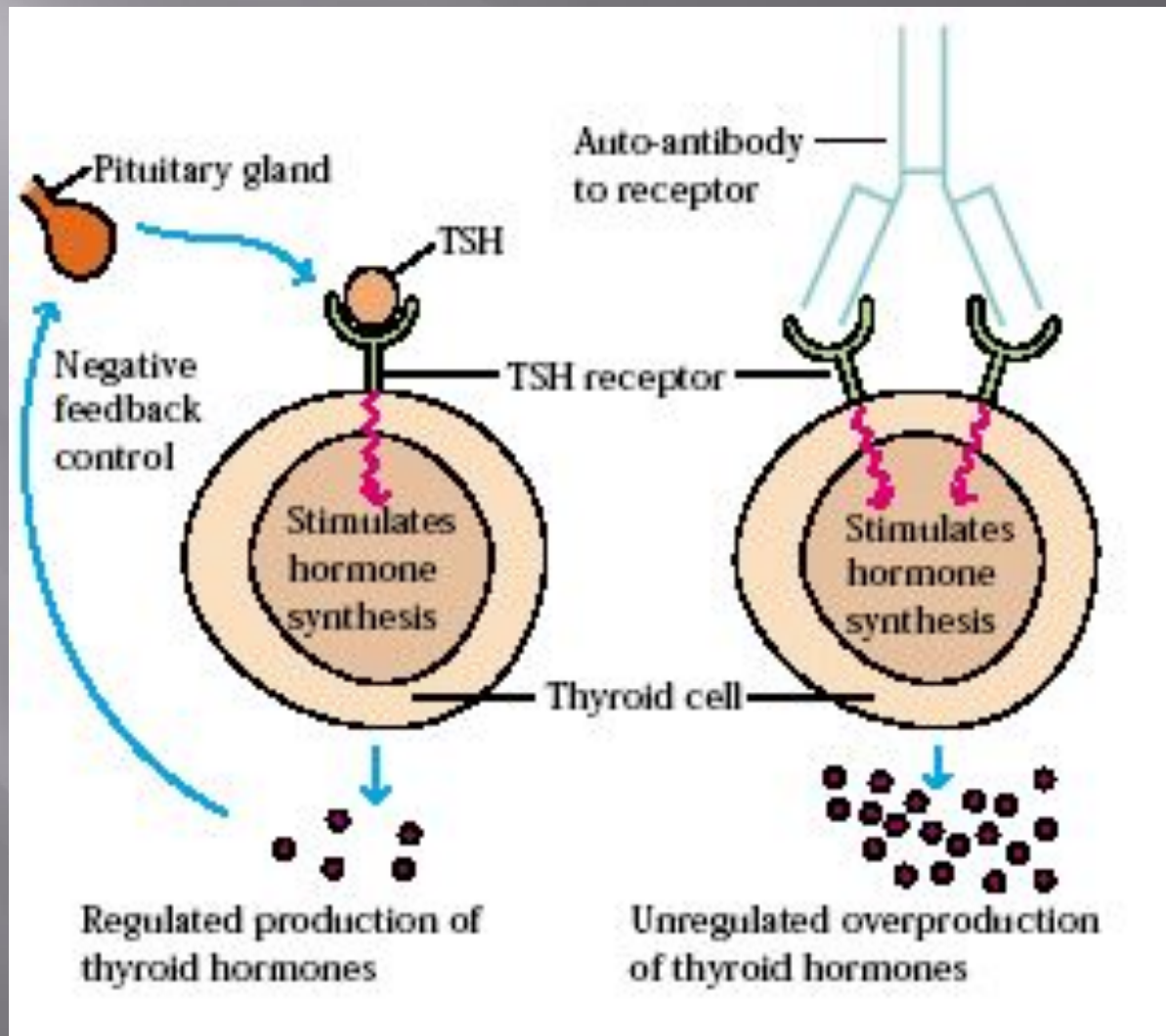
# Островок Лангерганса в поджелудочной железе



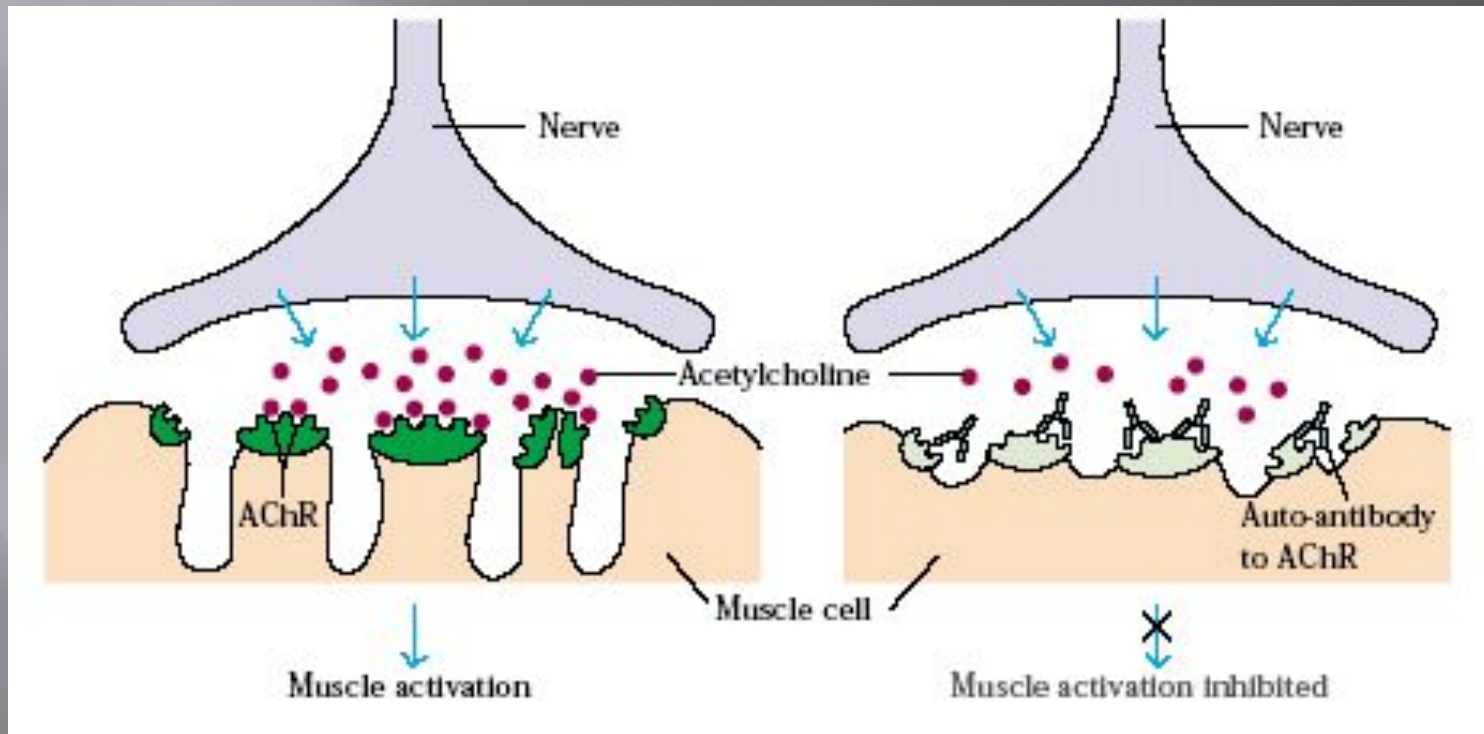
# Лимфоцитарная инфильтрация островка Лангерганса при диабете



# Стимулирующие антитела при синдроме Грейвса



# Блокирующие антитела при миастении гравис

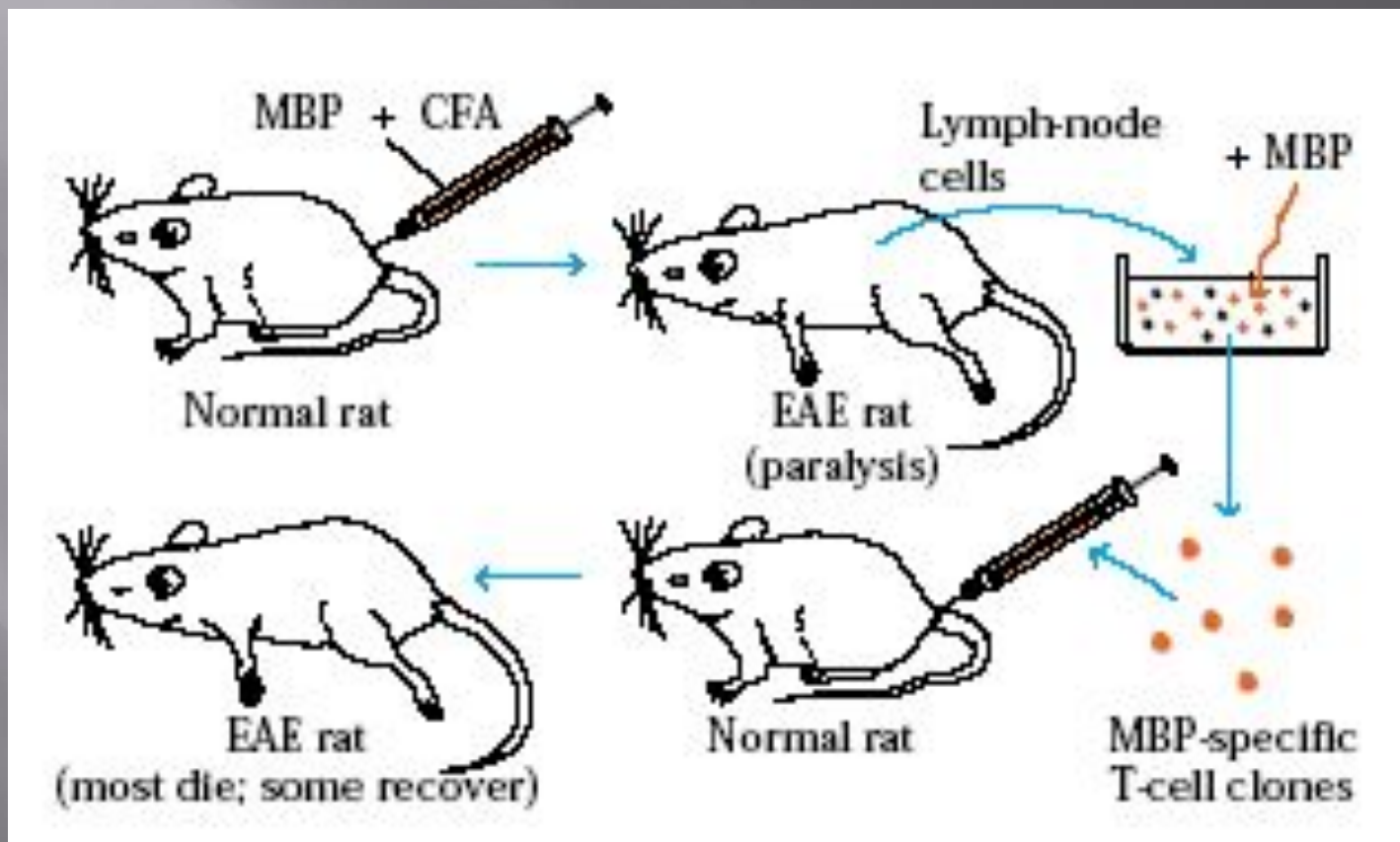




# Системная красная волчанка



# Моделирование аутоиммунного энцефаломиелимита



Модели АИЗ

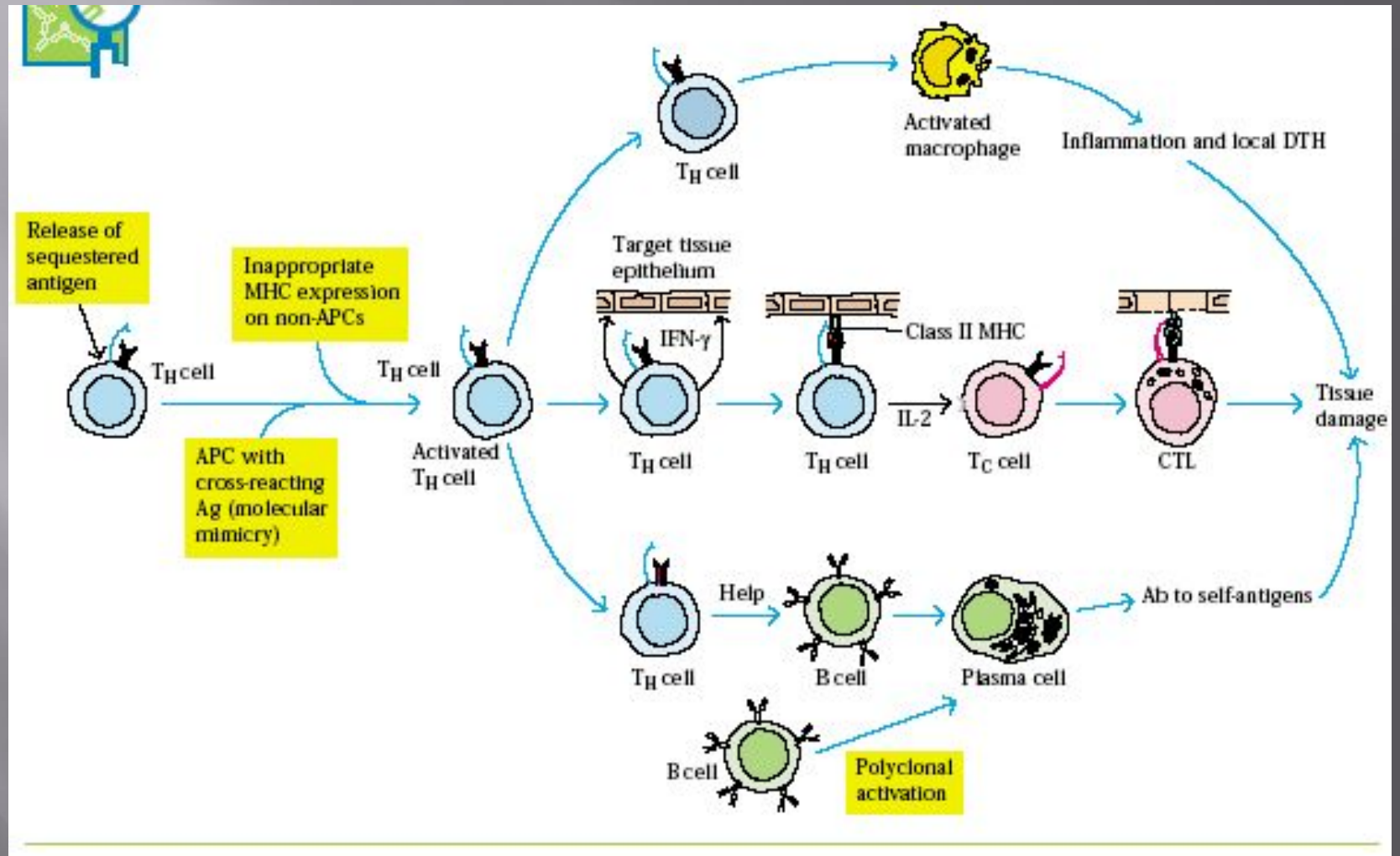
NZB развивают аутоимм гемолитич анемию, однако гломерулонефрит у них развивается только после скрещивания с NZW, т.е. у гибридов F1

Адьювантный артрит – вызывают введением микобактерий туберкулеза в адьюванте Фрейнда

ЭАЭ – иммунизация миелином

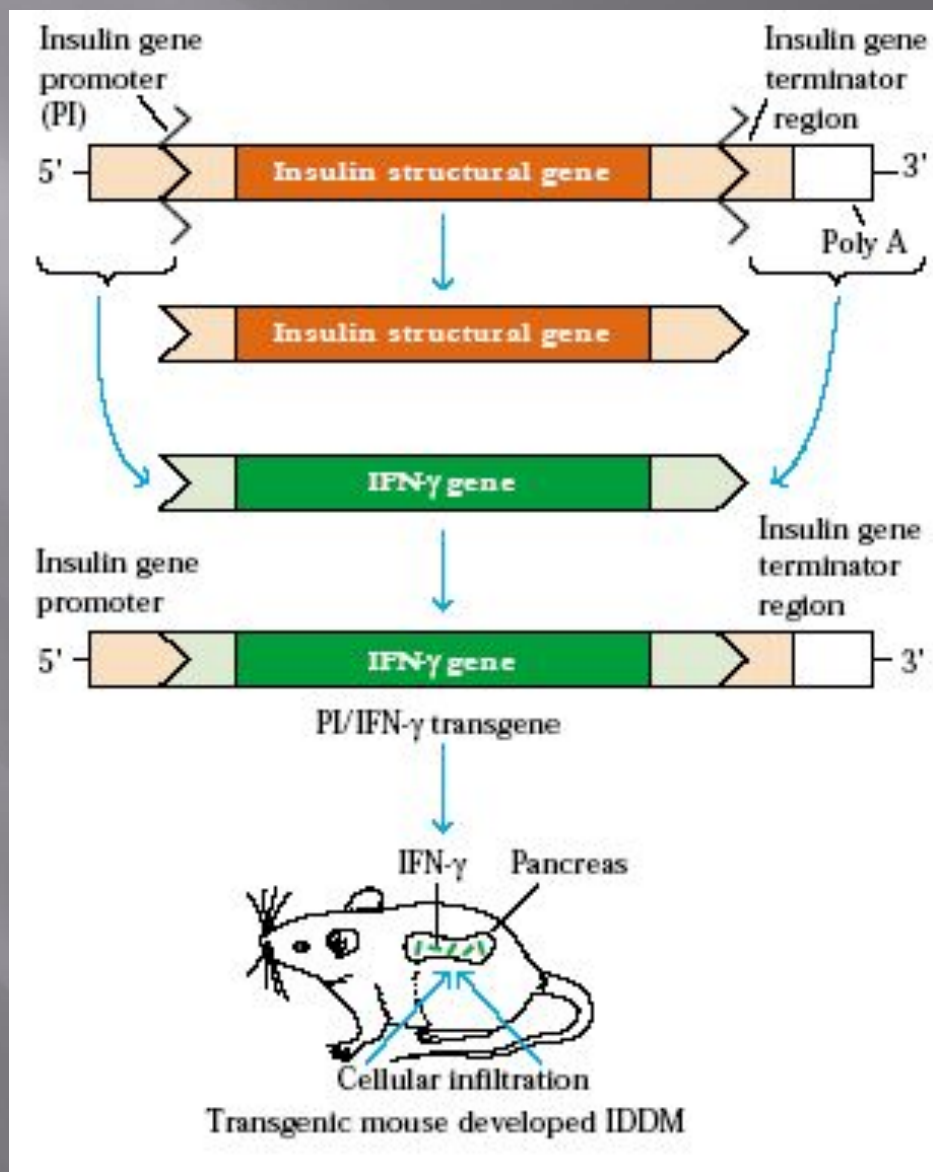
РА – иммунизация коллагеном

# Схема индукции АИЗ





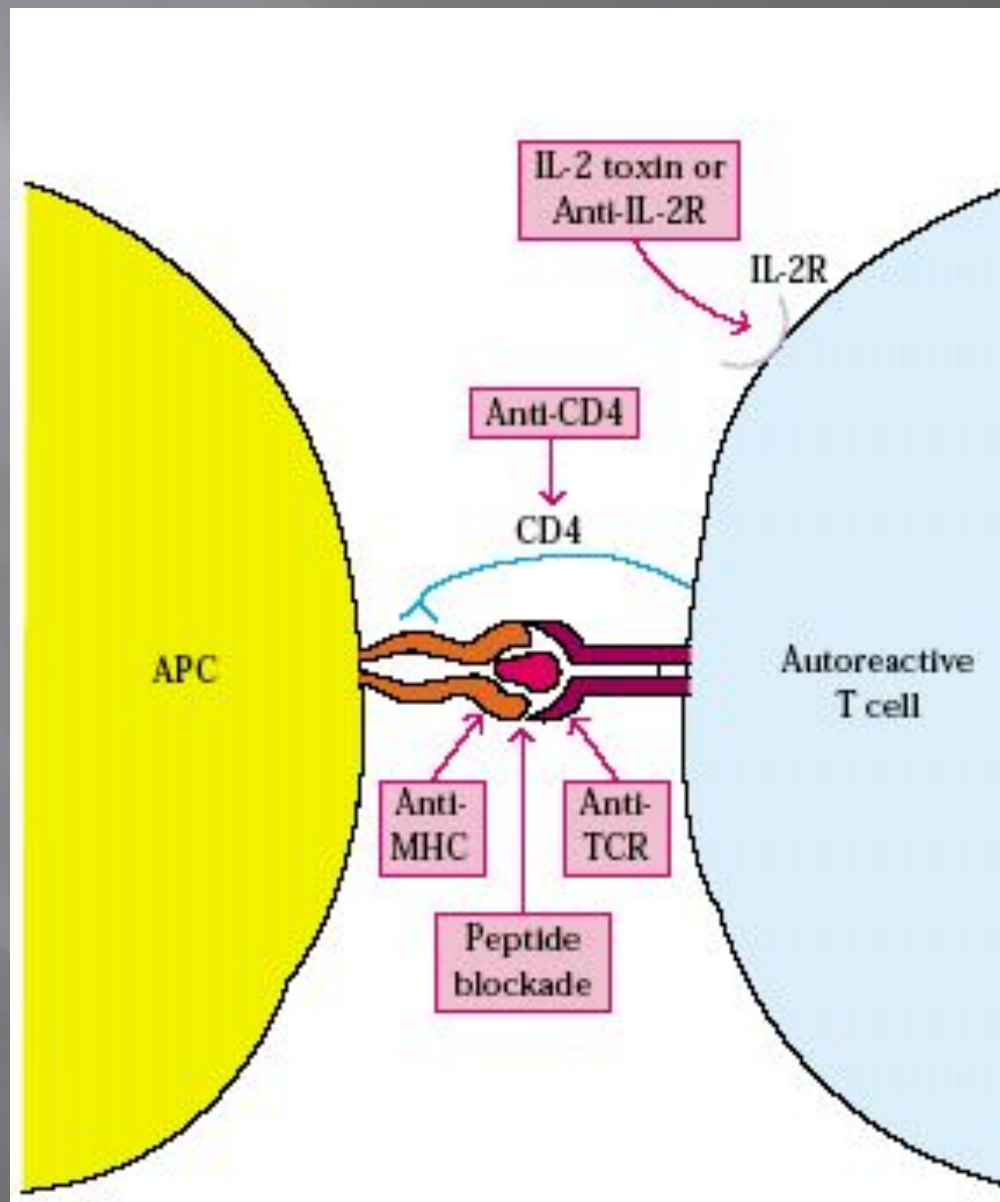
# Получение трансгенной мышцы с диабетом



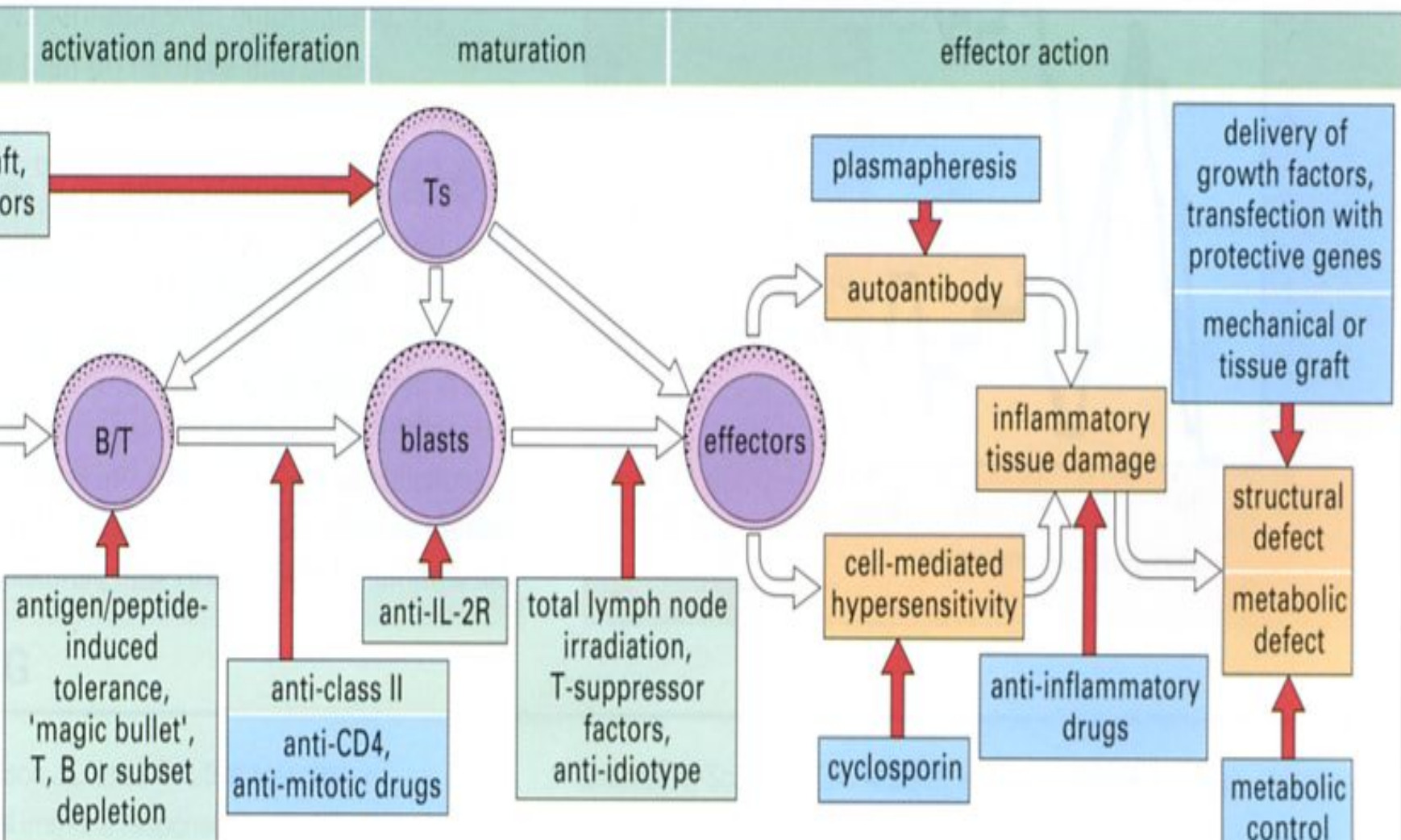
## ЛЕЧЕНИЕ АИЗ

- Блокада пролиферации специфических клонов В- и Т-лимфоцитов
- ❖ Специфическими методами
  - Создание толерантности ( введение АГ per os, введение моноклональных АТ, связывающих рецепторы для костимулирующих сигналов, использование растворимой формы CTLA-4)
  - Антитела к рецептору ИЛ-2
  - ИЛ-2 в комплексе с токсином
  - Введение аналога ИЛ-2
  - Введение растворимого ИЛ-1R
  - Введение аутоАГ в тимус
  - Создание оральной толерантности
  - Подавление иммунного ответа анти CD4 антителами
  - Иммунизация аутоагрессивными Т-лимфоцитами, агрегированными глютаральдегидом
  - Использование трансгенных растений для создания оральной толерантности
- ❖ Неспецифическими методами ( глюкокортикоиды, азидотимидин, циклоспорин, тимэктомия, облучение)

# Критические звенья, используемые в стратегии лечения А

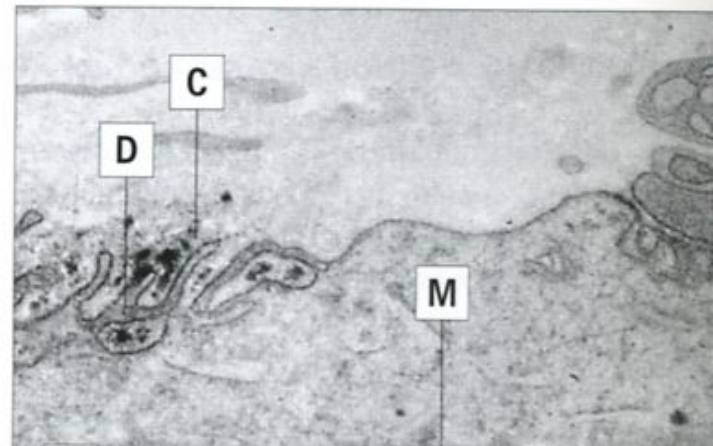
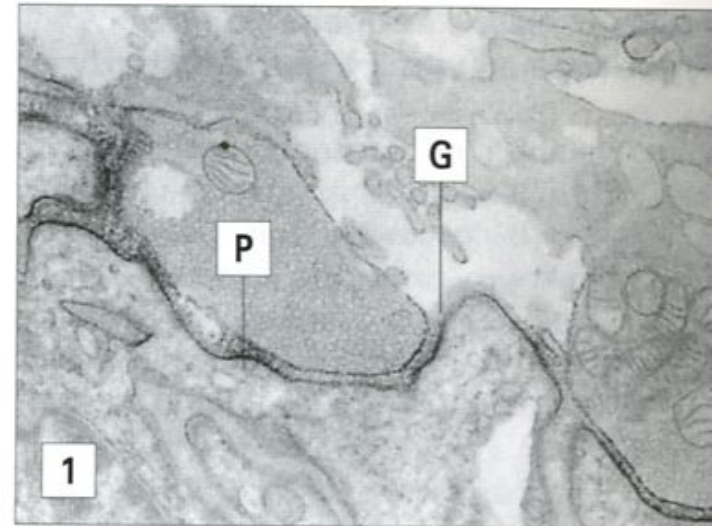
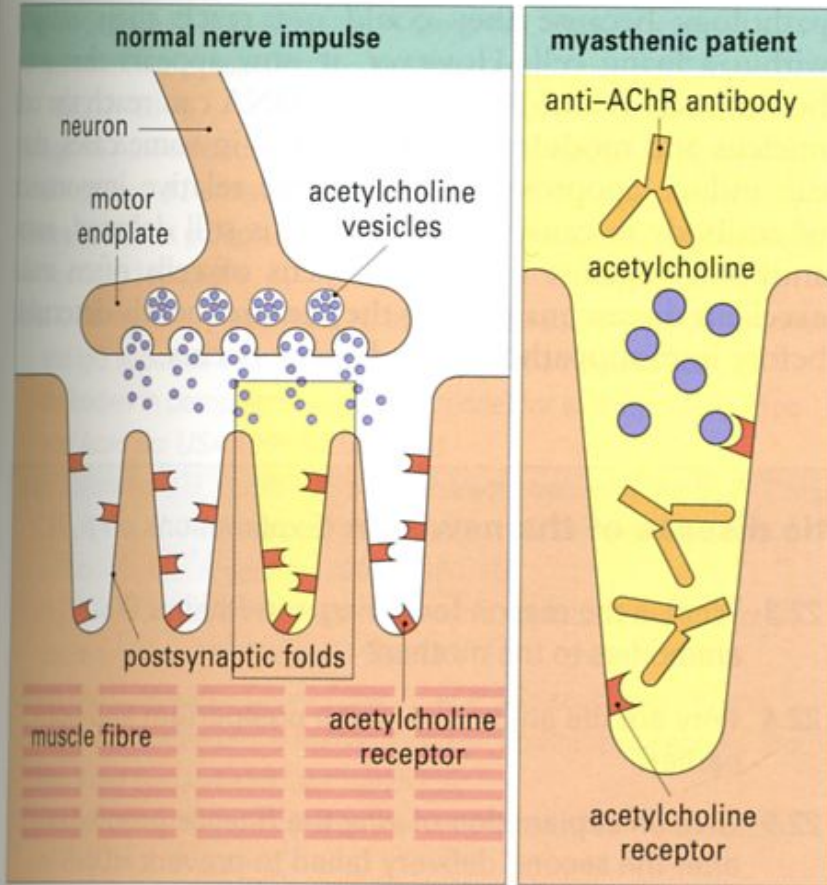


## Current and potential treatment of autoimmune disease





# Myasthenia gravis



## Current and potential treatment of autoimmune disease

