

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 анафилаксии 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 β -цепь, а α -цепь не рекомбинируется. Сначала β -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 α -цепи. При этом у более чем 30% Клеток идет реаранжировка более чем одной α -цепи

3. Спаривание α и β 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 АГ – результат гипермутирования, для чего необходим АГ и Т-х**
- АГ при АИЗ могут быть к разным эпитопам АГ**
- АГ при АИЗ могут быть к разным АГ одного органа (Тиреоидит Хасимото)**
- удаление АГ облегчает течение АИЗ (ДНК-аза при СКВ, хим.разрушение β -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

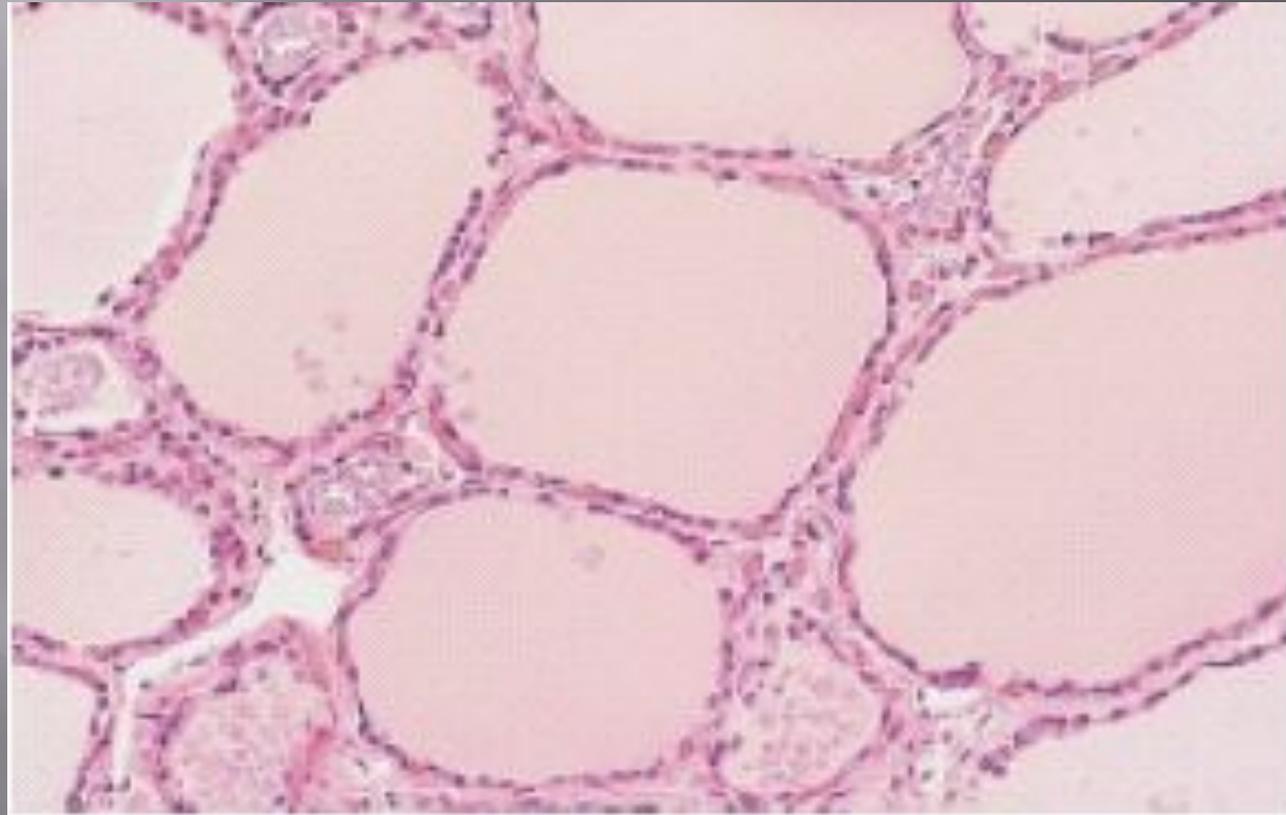
АТ к плазмину (множественные тромбозы)

Table 21.5**Examples of autoimmune diseases**

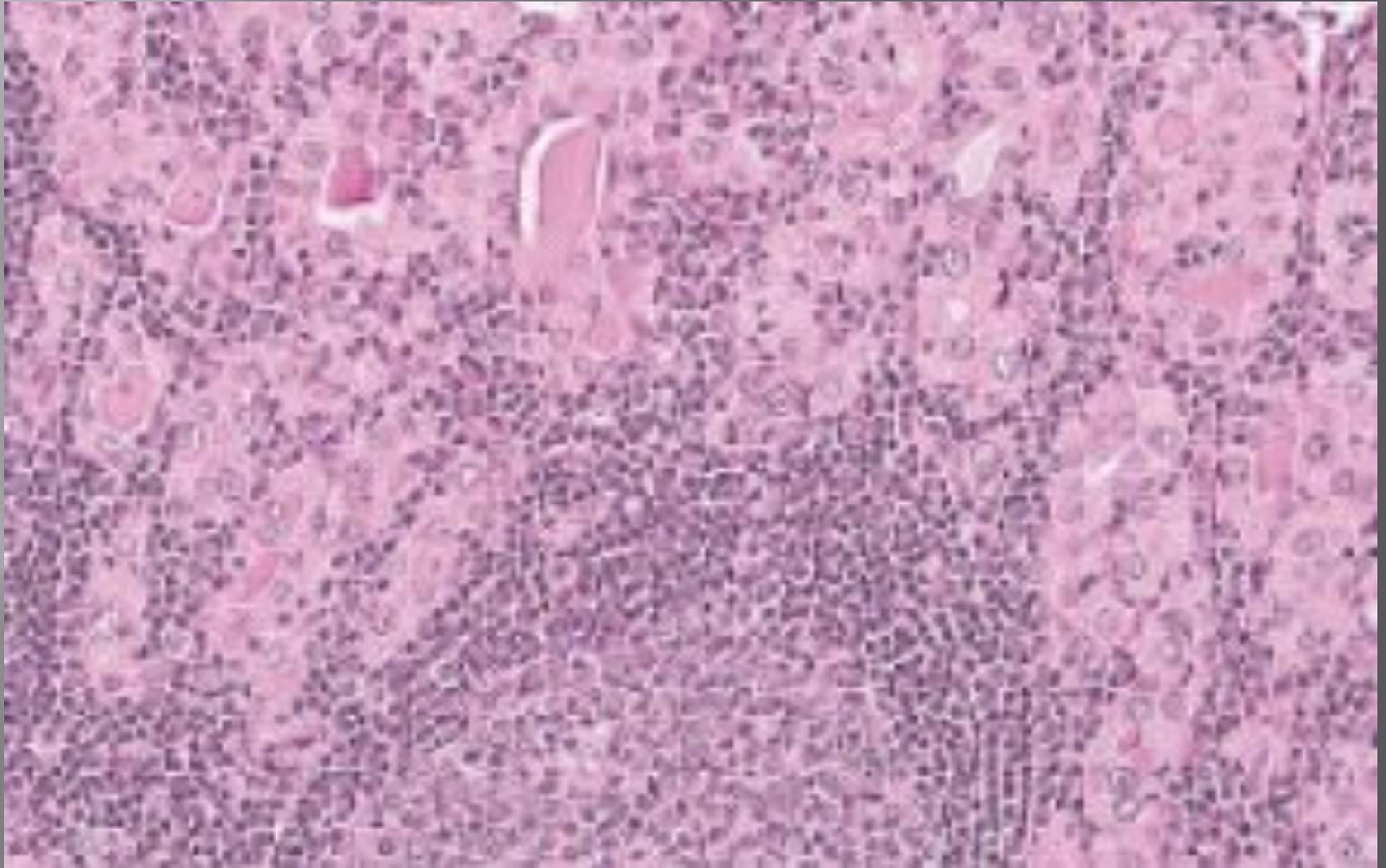
Disease	Tissues Attacked
Graves disease, Hashimoto thyroiditis	Thyroid gland
Rheumatic fever	Heart muscle
Systematic lupus erythematosus	Joints, skin, and other organs
Rheumatoid arthritis	Joints
Insulin-dependent diabetes mellitus	Insulin-producing cells in pancreas
Multiple sclerosis	Myelin sheath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

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

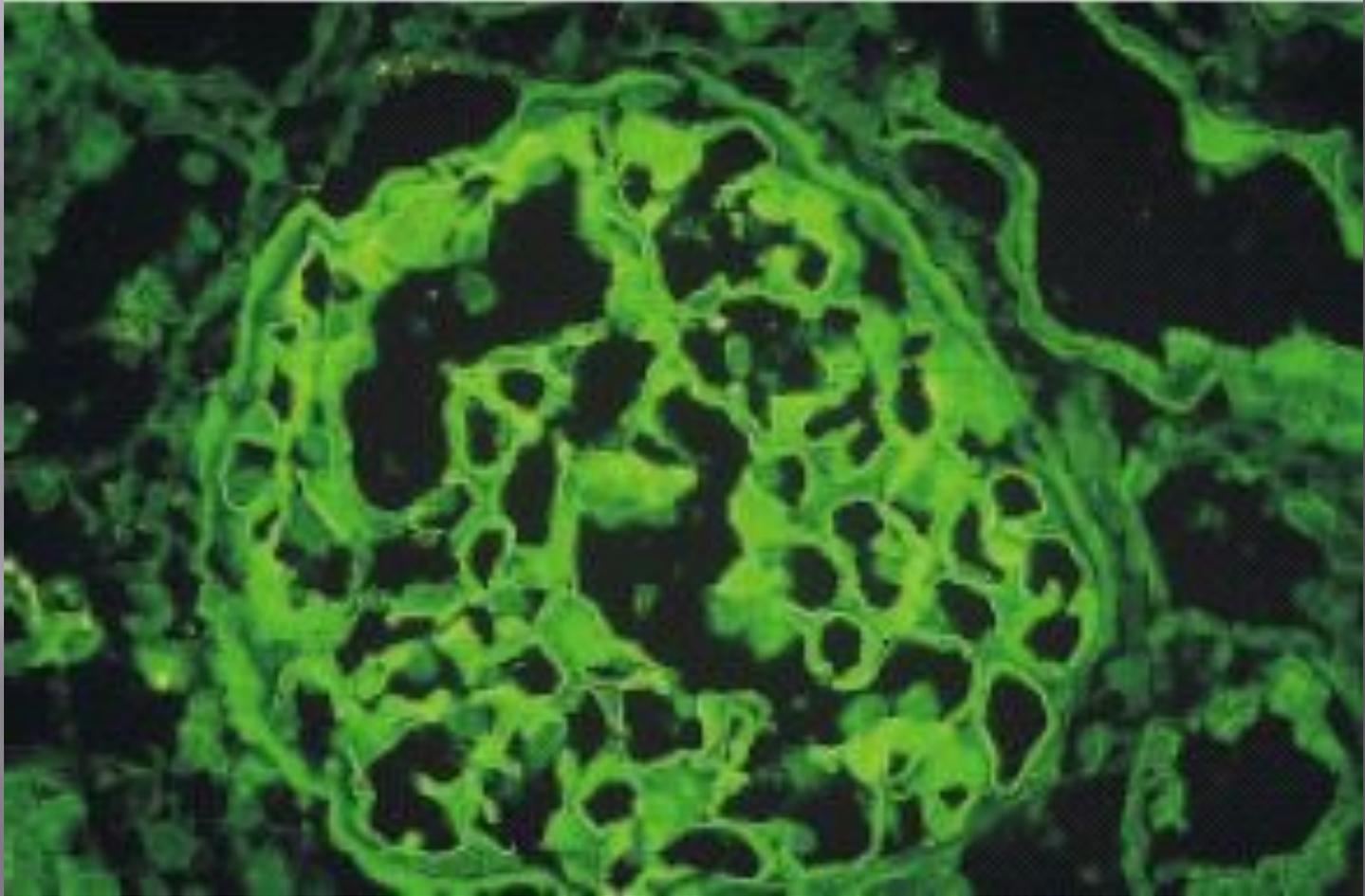
СТРУКТУРА НОРМАЛЬНОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



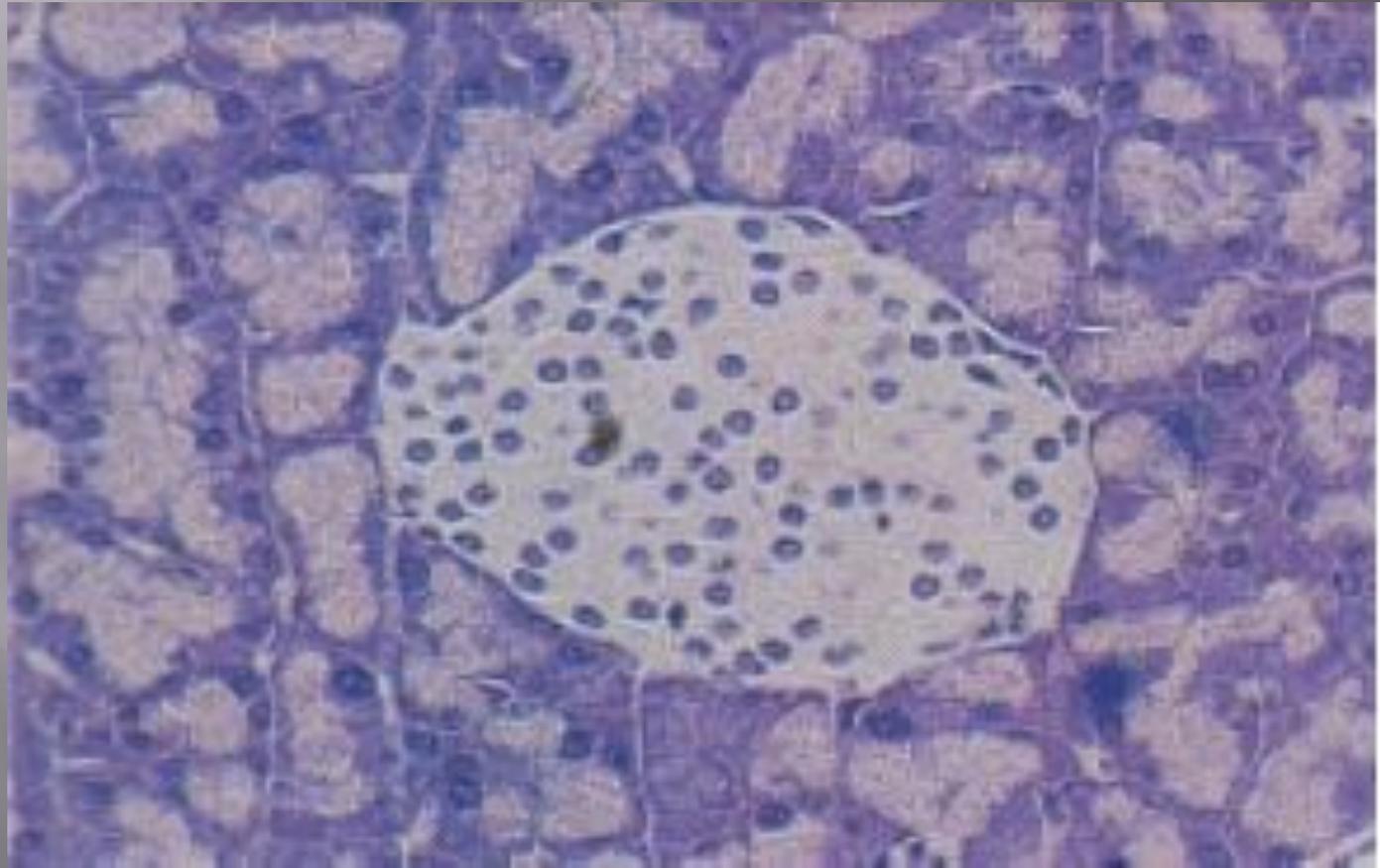
Лимфоидная инфильтрация при тиреоидите Хасимото



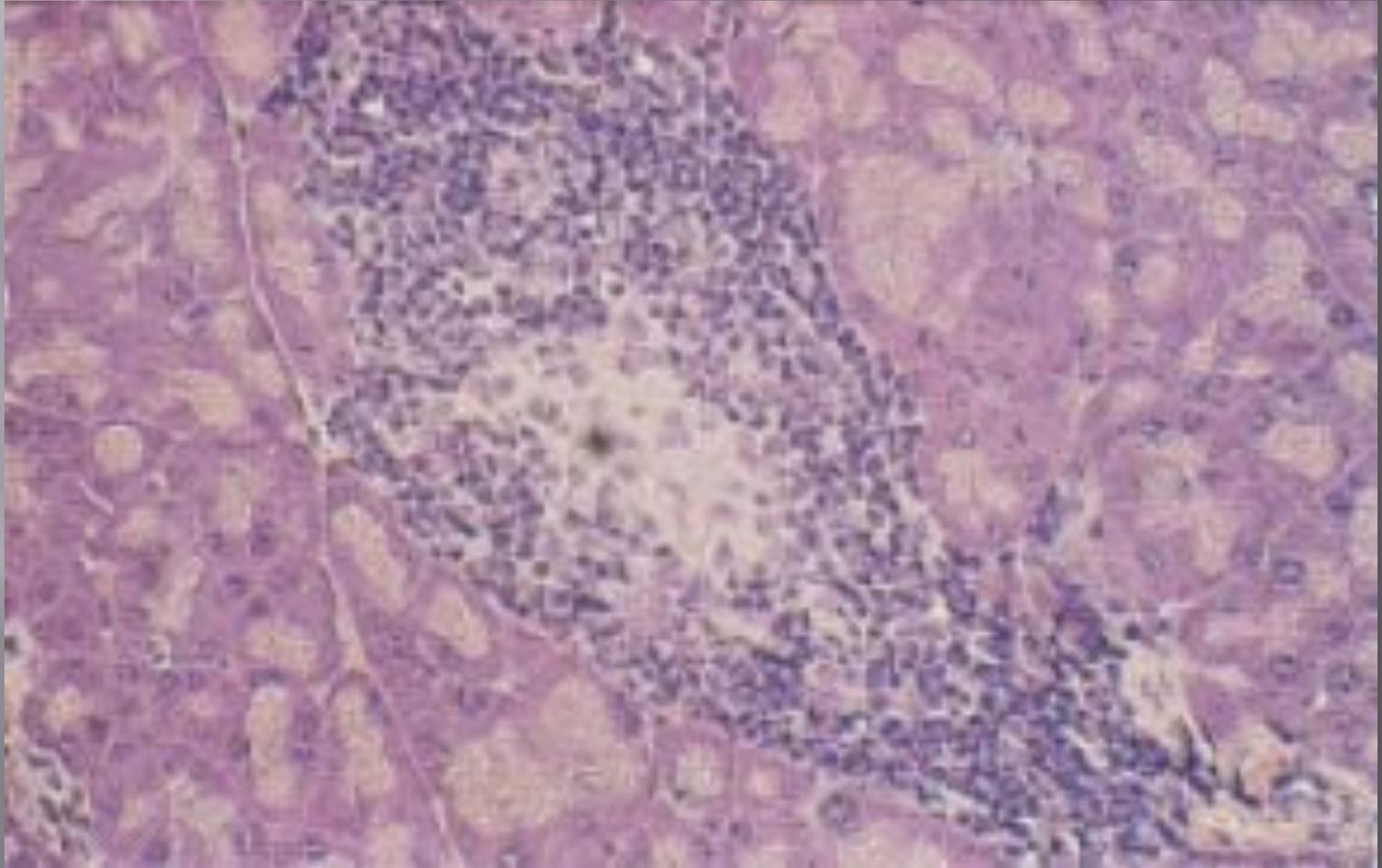
Флуоресценция иммунных комплексов на базальной мембране в почках при синдроме Гудпасчера



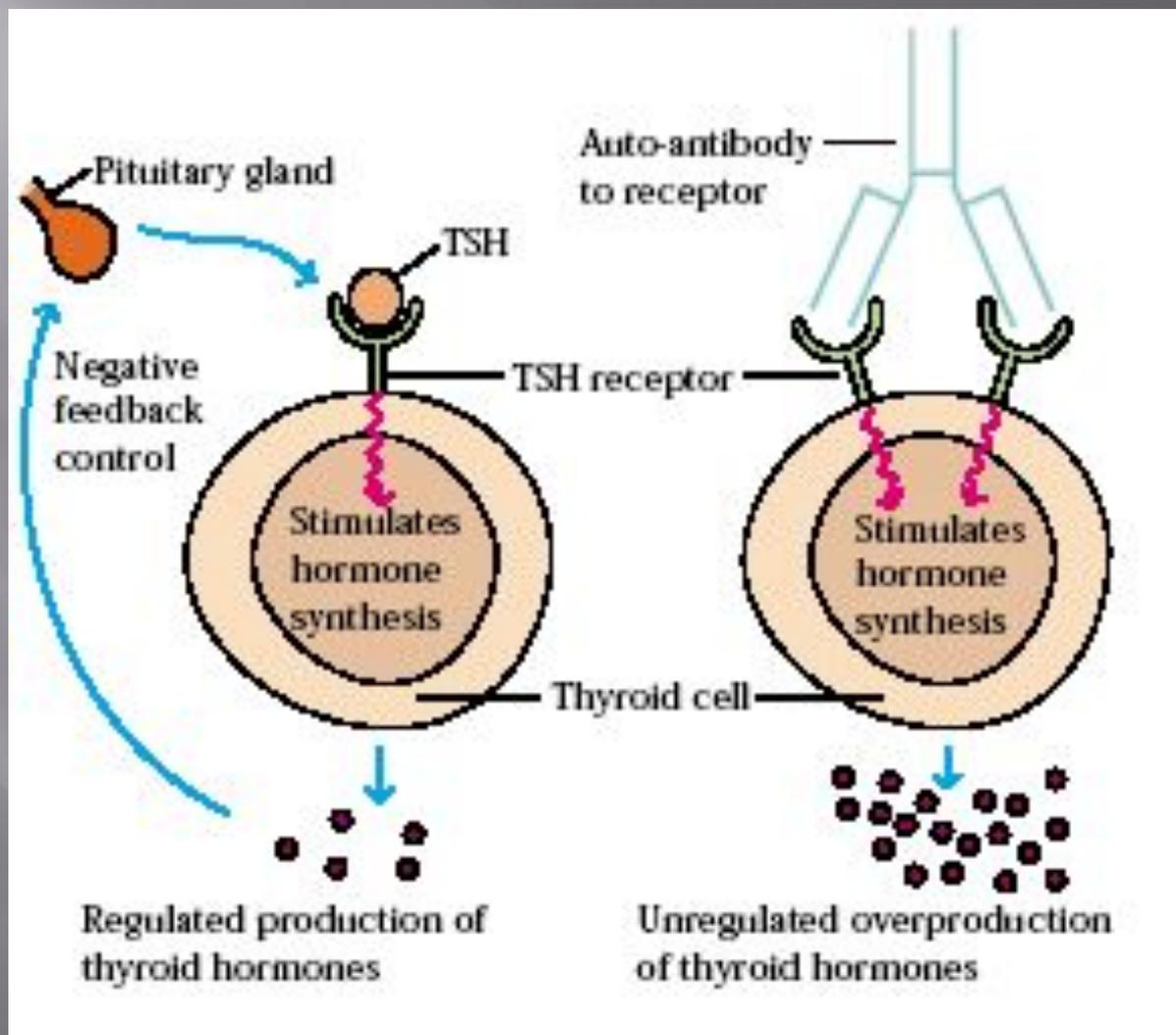
Островок Лангерганса в поджелудочной железе



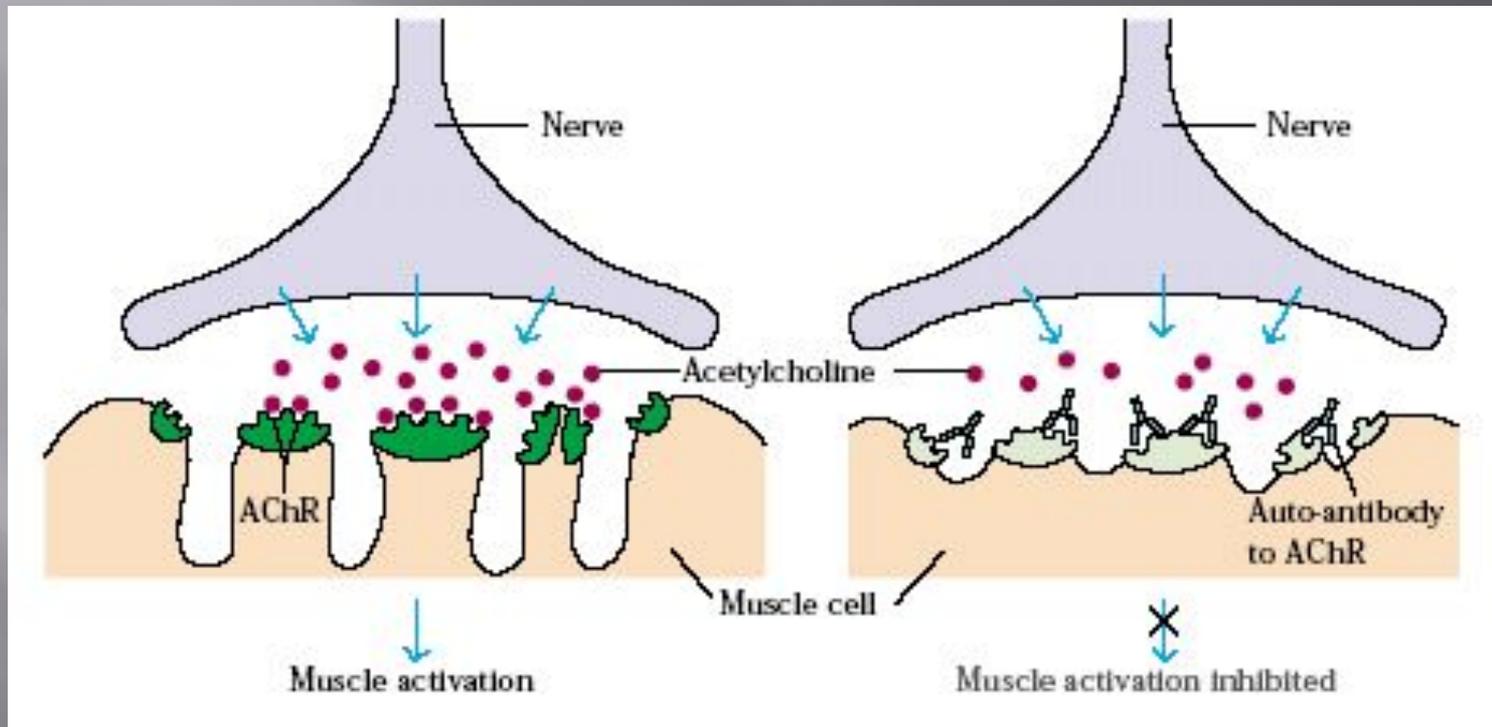
Лимфоцитарная инфильтрация островка Лангерганса при диабете



Стимулирующие антитела при синдроме Грейвса



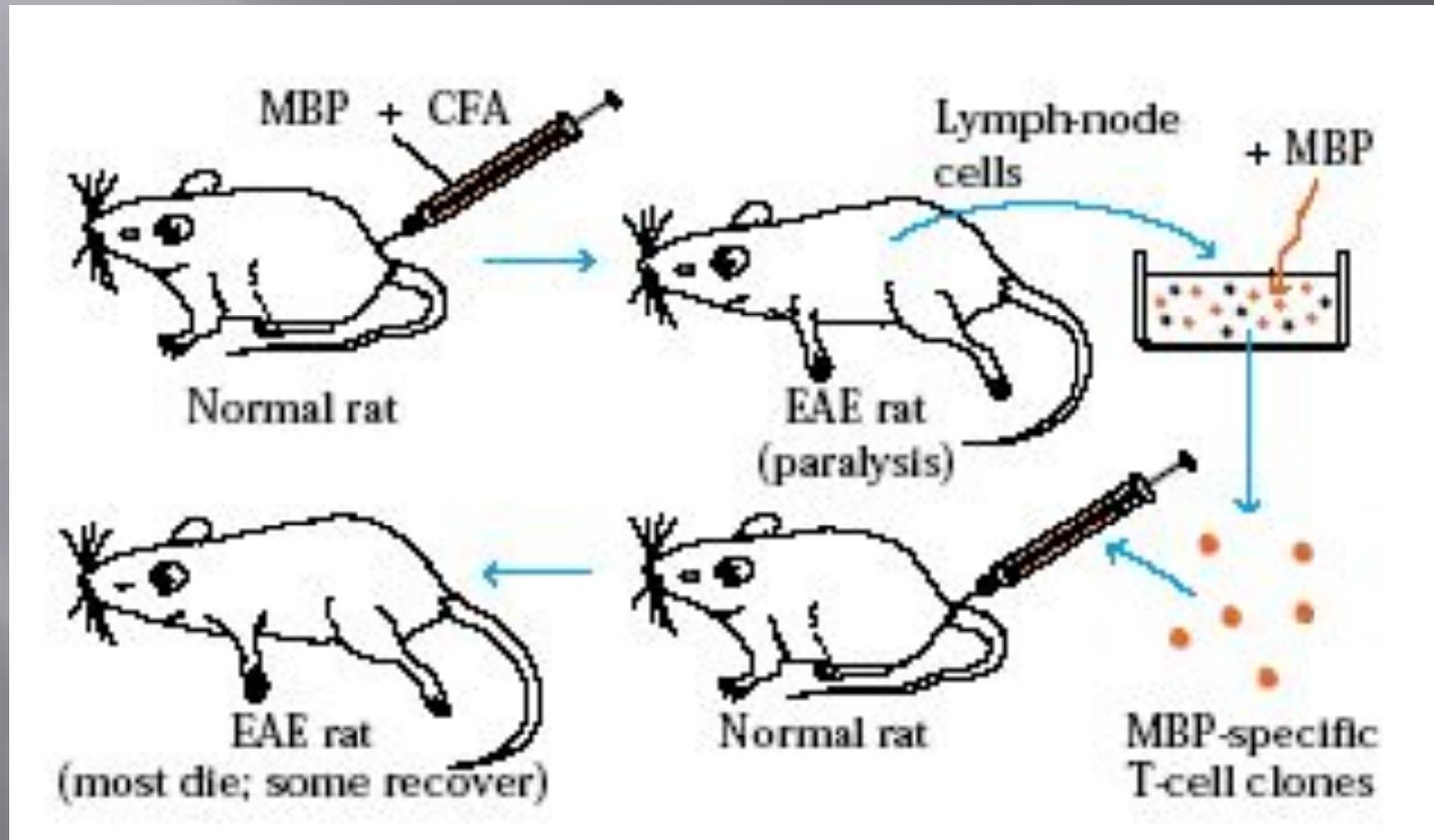
Блокирующие антитела при миастении гравис



Системная красная волчанка



Моделирование аутоиммунного энцефаломиелита



Модели АИЗ

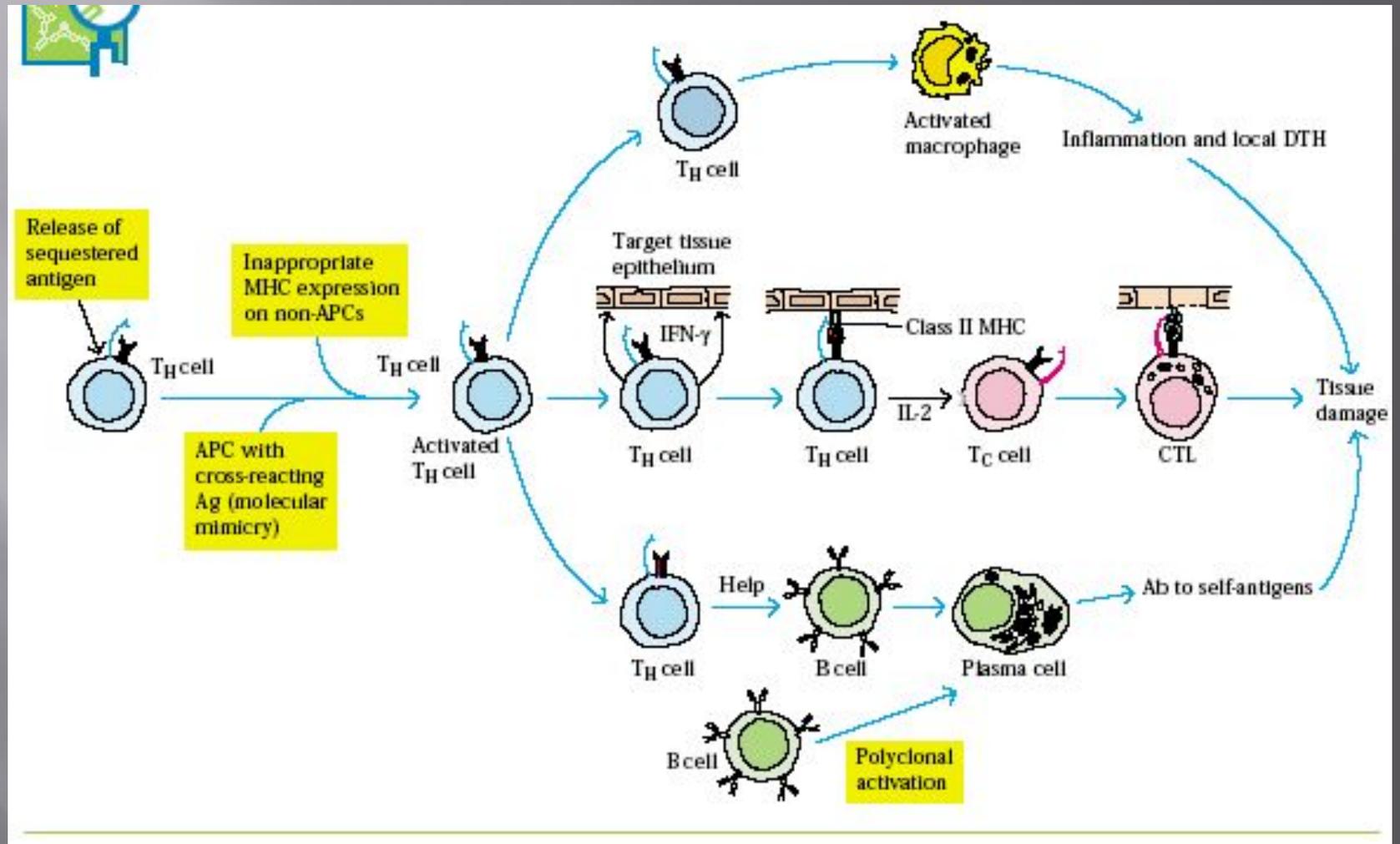
NZB развивают аутоимм гемолитич анемию, однако гломерулонефрит у них развивается только после скрещивания с NZW, т.е. у гибридов F1

Адьювантный артрит – вызывают введением микобактерий туберкулеза в адьюванте Фрейнда

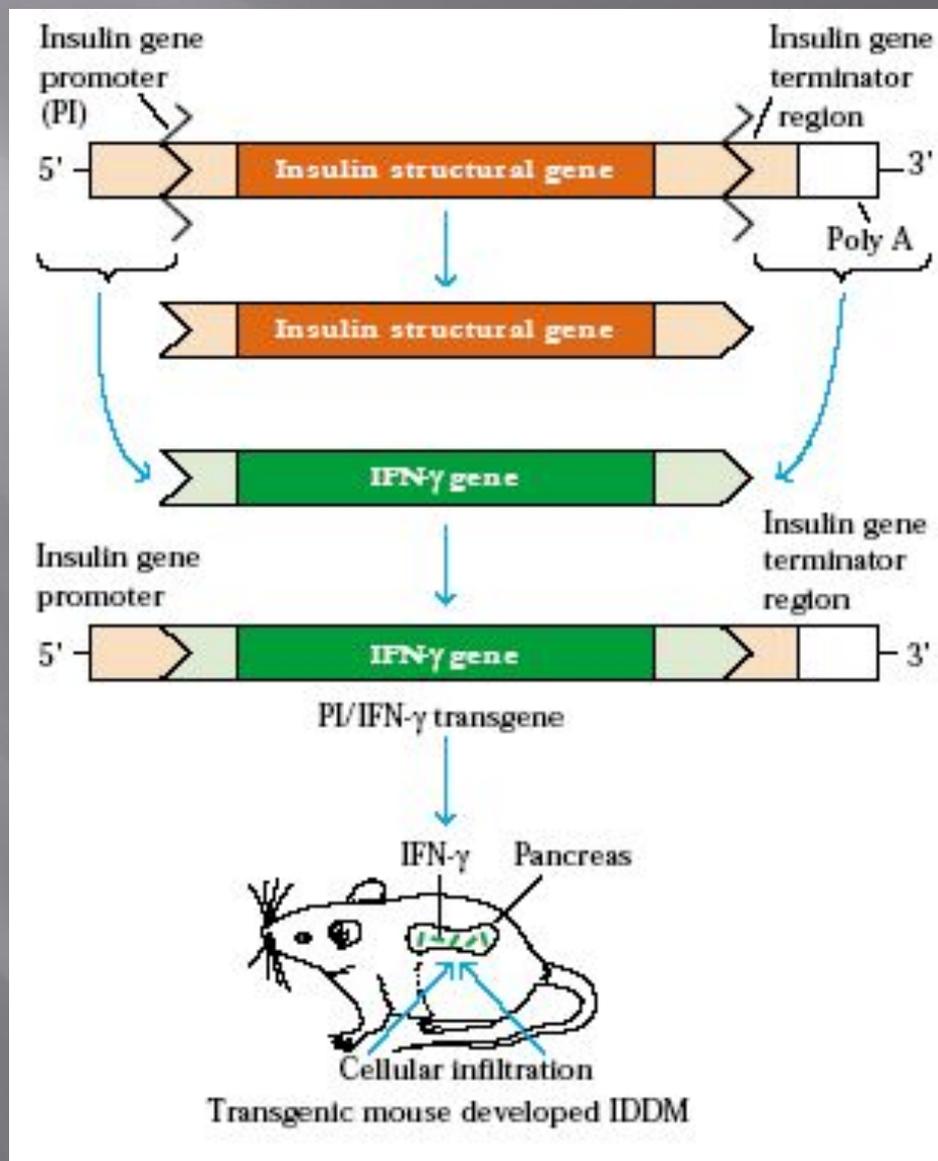
ЭАЭ – иммунизация миелином

РА – иммунизация коллагеном

Схема индукции АИЗ



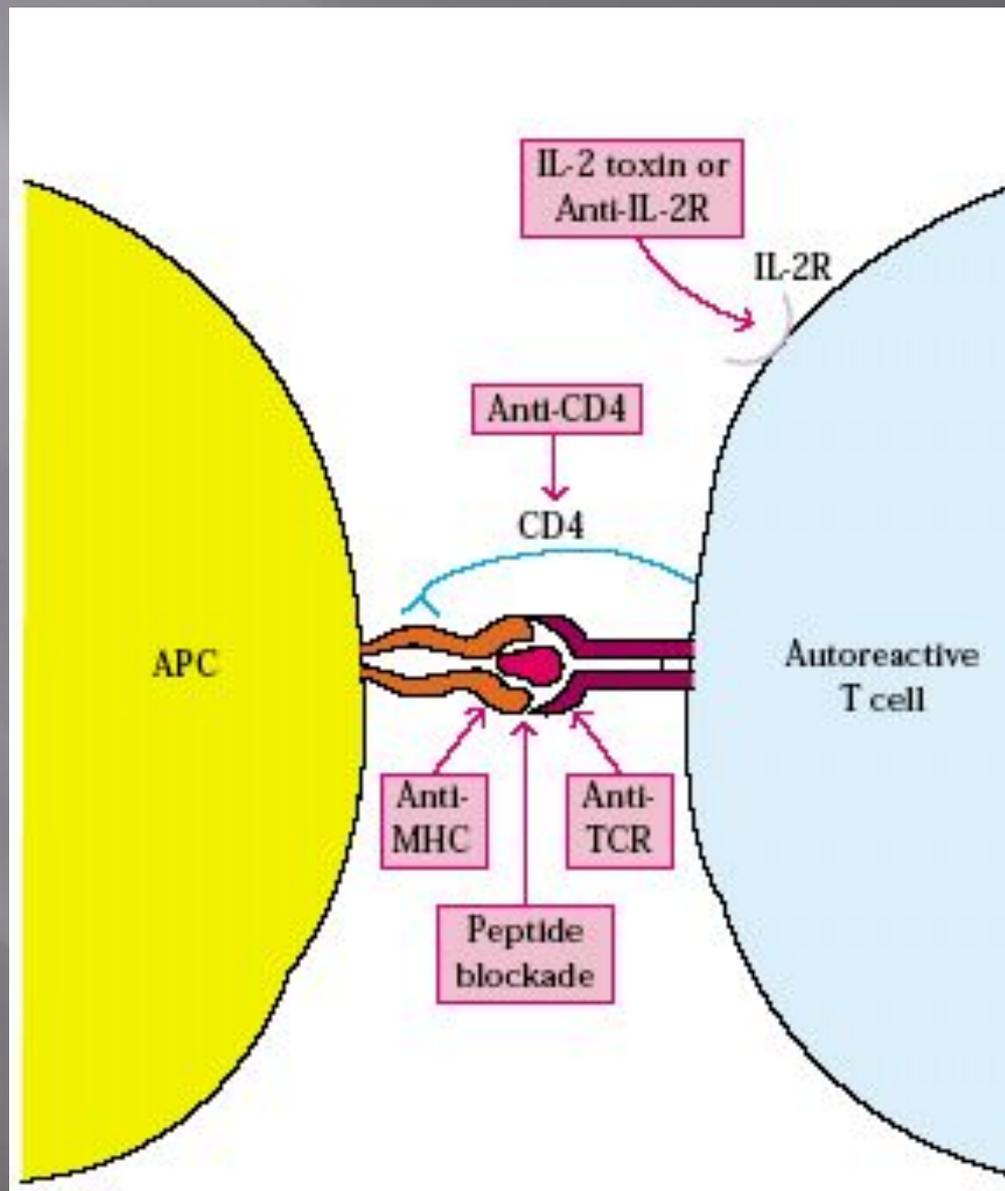
Получение трансгенной мышцы с диабетом



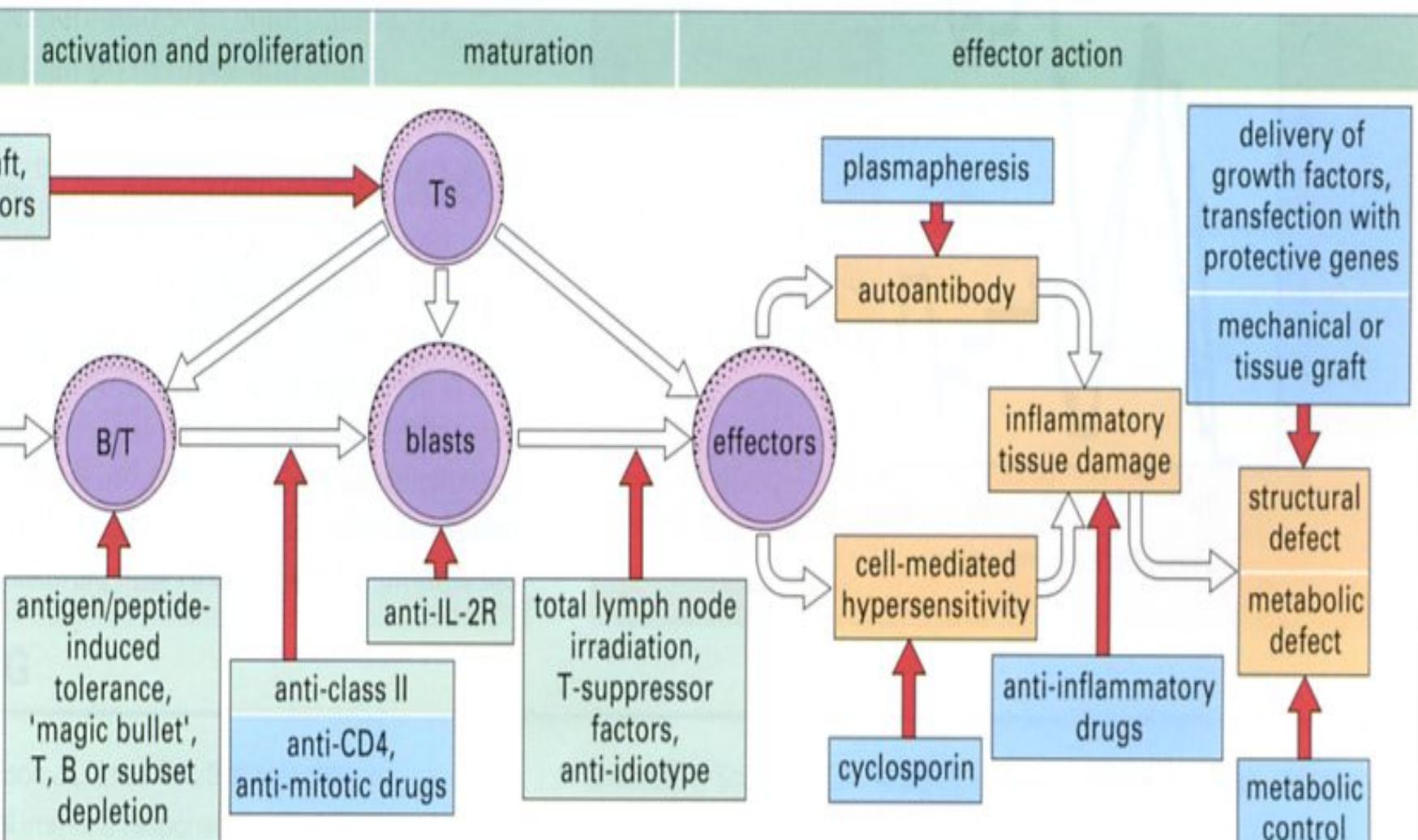
ЛЕЧЕНИЕ АИЗ

- 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)

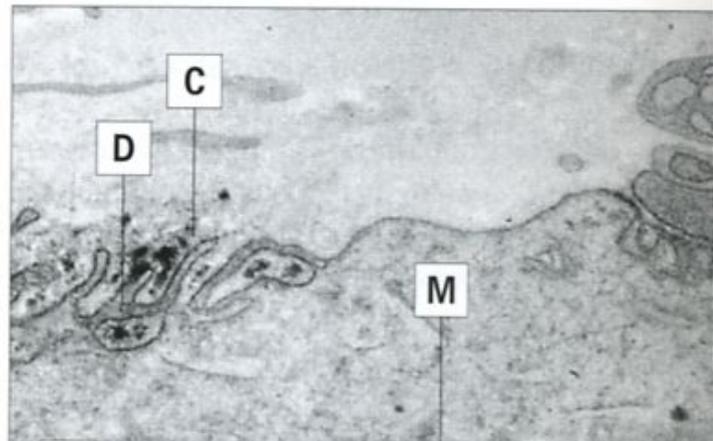
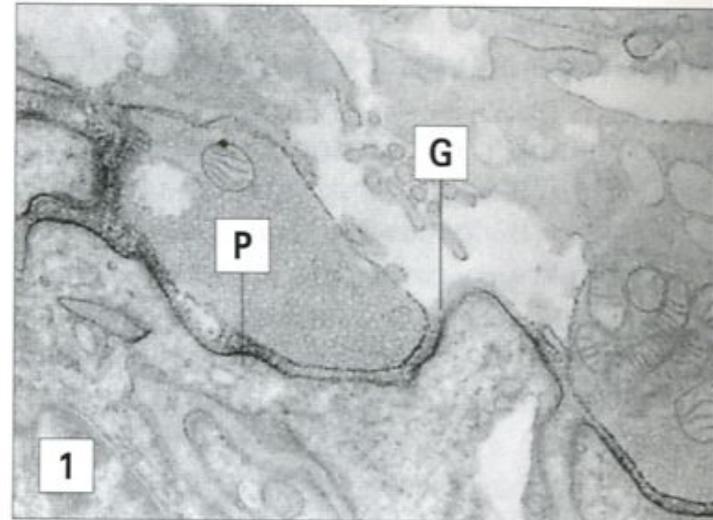
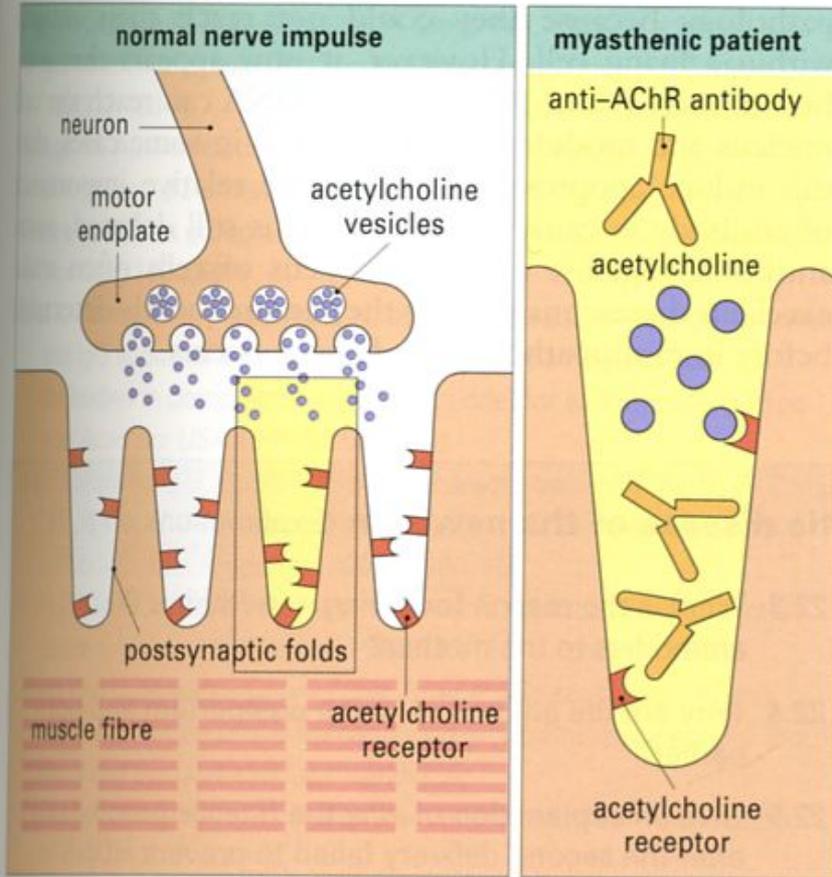
Критические звенья, используемые в стратегии лечения А



Current and potential treatment of autoimmune disease



Myasthenia gravis



Current and potential treatment of autoimmune disease

