



IV всероссийская школа
по клинической иммунологии
«ИММУНОЛОГИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ»
27 января – 2 февраля 2013 года
Пушкинские Горы, Псковская область

ГАРИБ Ф.Ю.

Кафедра иммунологии
Российской
медицинской
академии
последипломного
образования

Механизмы иммунологической толерантности и иммунопатологии

- Благодарю за внимание!

Иммунологическая толерантность (терпимость)

1- активное состояние иммунной системы, которое характеризуется неответчаемостью на антигены

(требуется предварительный контакт с антигеном - это форма проявления иммунного ответа, антиген-специфично)

2- неспособность иммунной системы отвечать на антигены

(возникает в результате врожденных или приобретенных грубых дефектов в системе иммунитета, антиген-неспецифична)

Иммунологическая толерантность

формируется

естественными и искусственными путями.

Естественные пути:

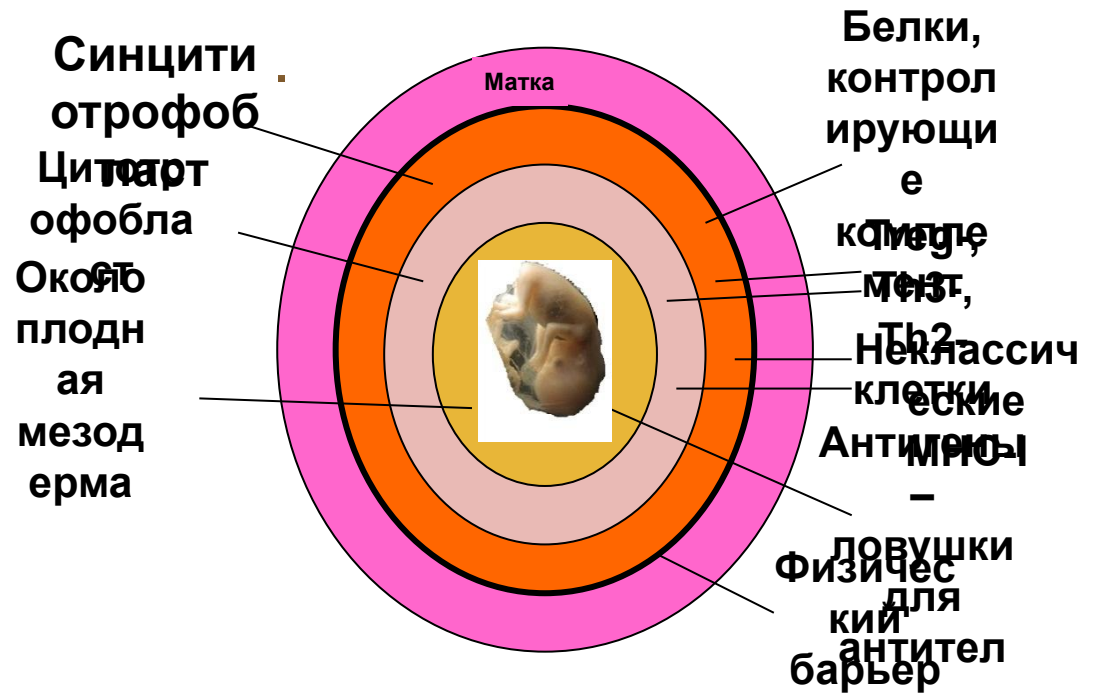
Физиологические:

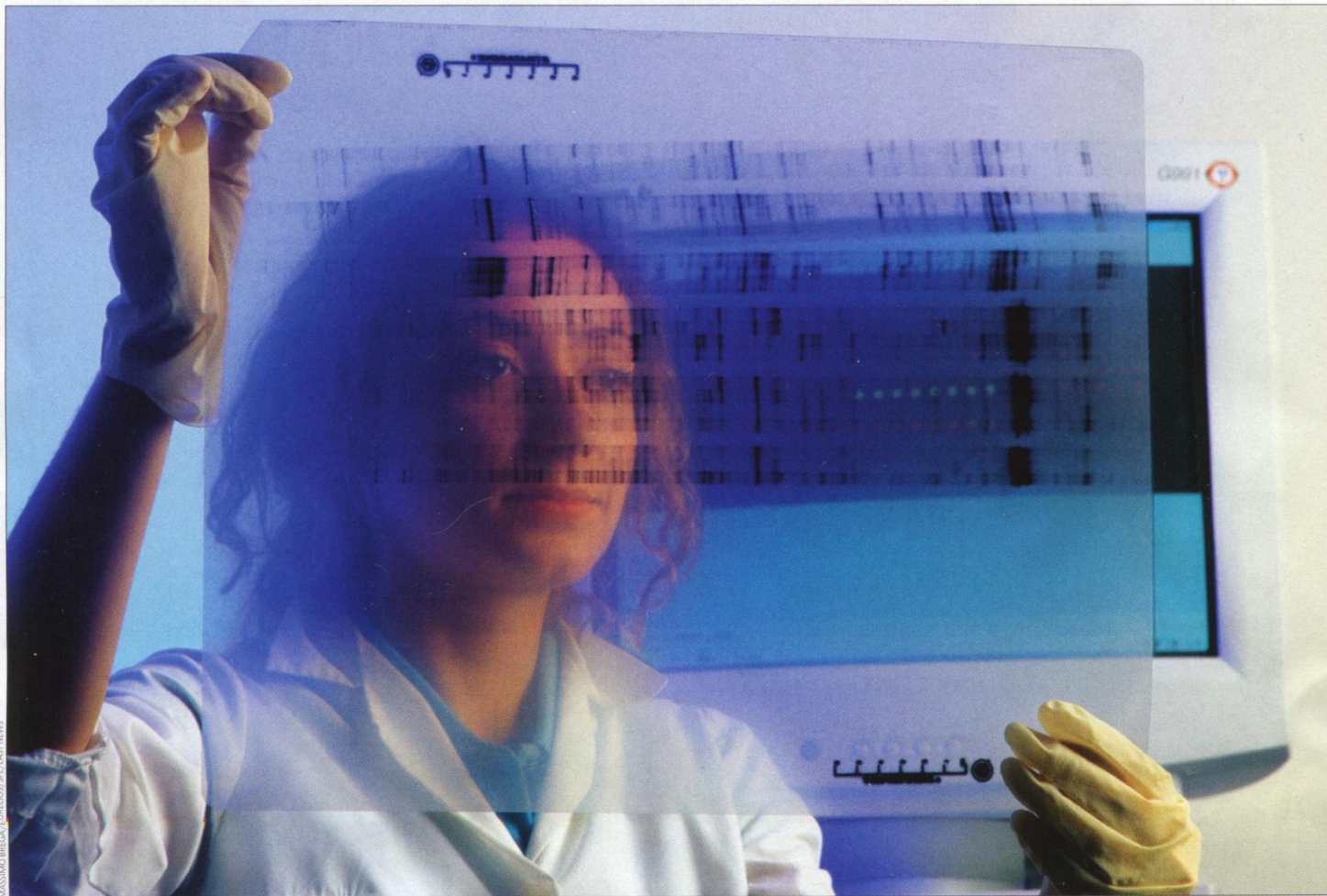
- терпимость к своим молекулам поддерживается в течение всей жизни путем центральной и периферической толерантности
- толерантность иммунной системы матери по отношению к антигенам плода



Пример физиологической толерантности.

Толерантность матери к плоду

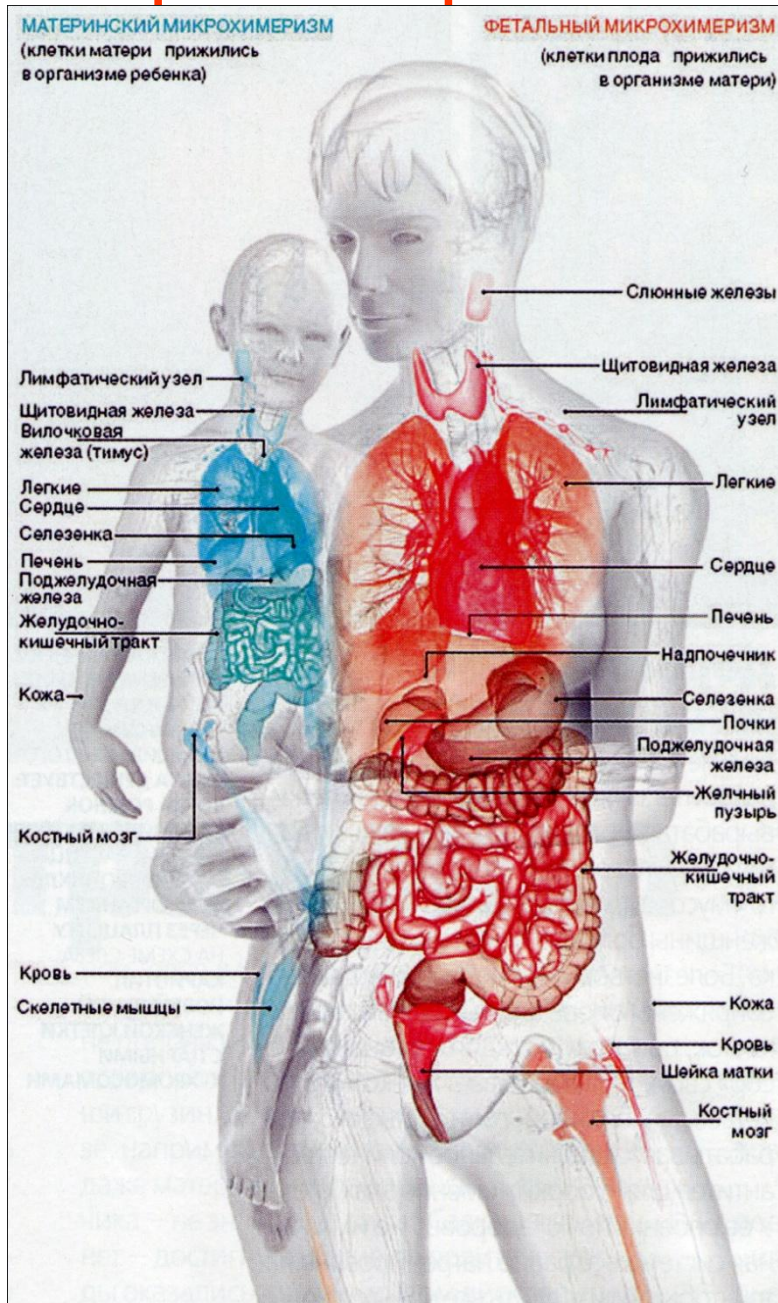




MASSIMO BREGA / L'ESPRESSO / EAST NEWS

В организме каждого из нас содержатся клетки, несущие чужеродную ДНК. Они способны и калечить, и лечить

Клеточный микрохимеризм мать-ребенок



- История идей
в изучении толерантности



Figure 12 A second view of Dr Owen at work

Американский генетик R.OWEN, впервые описавший в 1945 году эритроцитарный мозаицизм у дизиготных телят-двоен (химеризм)



1960



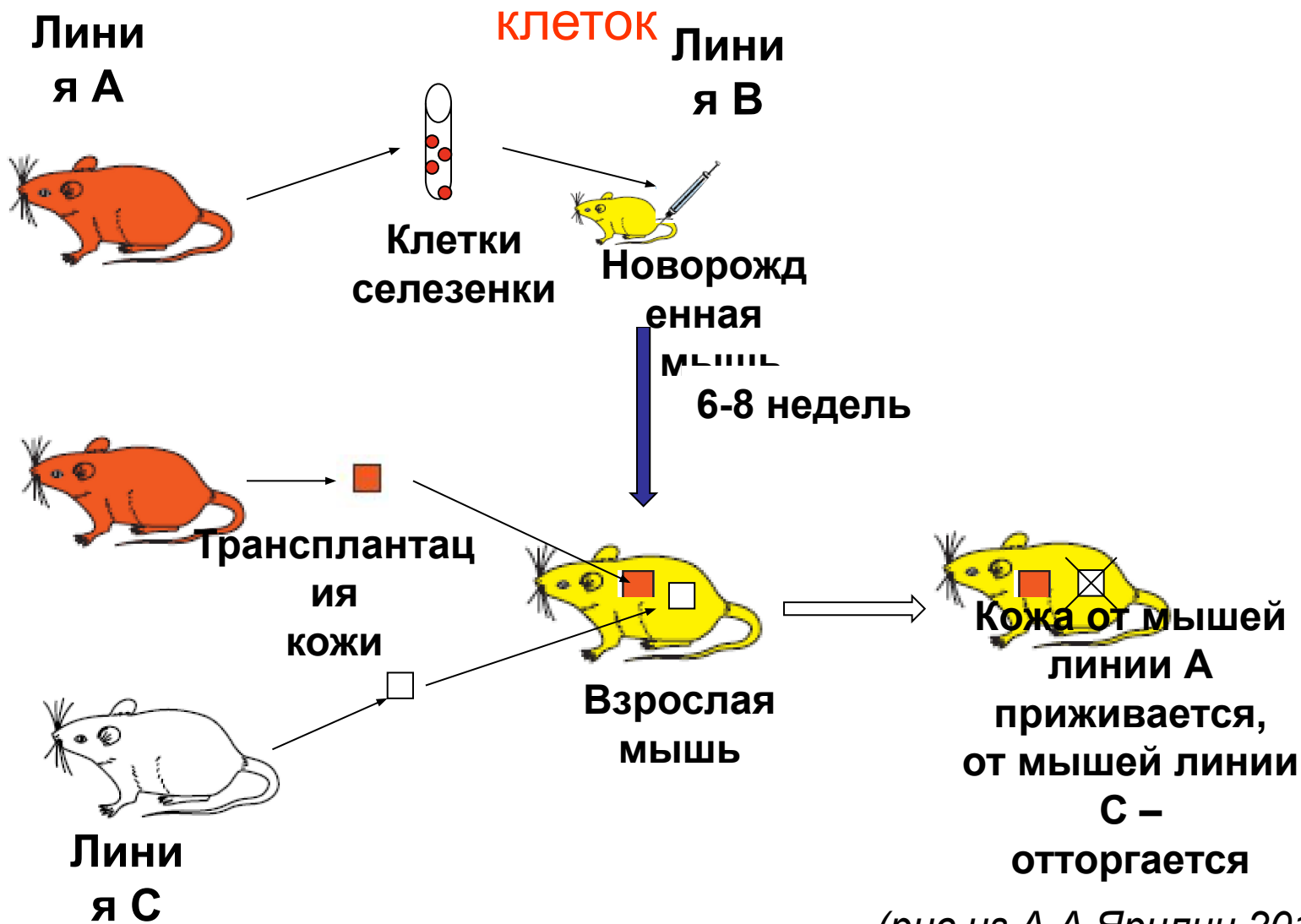
Figure 9 Sir Peter B. Medawar, Nobel Laureate in Medicine or Physiology for his research on immunologic tolerance

- **Активно приобретенная толерантность**

Billingham RE, Brent L, Medawar P. Nature, 1953;172:603-6

- Взята самка СВА на 15—16-й день беременности. Под наркозом у мыши по средней линии был вскрыт живот. Тонкой иглой прокололи стенку матки и каждому эмбриону ввели по 10 миллиграммов клеточной взвеси, приготовленной из селезенки и почек мыши линии А. Эти клетки были жизнеспособными и теоретически должны были прижиться в эмбрионе. Через четыре дня, в нормальный срок, мышь родила пять мышат. Выглядели они совершенно нормально.
- Через восемь недель мыши, как им положено, стали взрослыми и весили по 21 грамму. Каждой из них пересадили лоскуты кожи от мышей линии А, т.е. **ткань той же природы, той же антигенной структуры, что и клетки, введенные эмбрионам.** У двух подопытных мышат трансплантаты погибли. У трех других пересаженная кожа чувствовала себя прекрасно. Кожа приросла, будто собственная ткань. Ее чуждое происхождение выдавал только цвет: на сером фоне шерсти мышей СВА ярко выделялся белый лоскут. Типичная для мышей А белая шерсть была нормальной густоты и жесткости.
- Через 50 дней одной из этих трех мышей снова пересадили кожу той же линии А. С этого дня она стала носителем двух чужеродных лоскутов кожи.
- ...Открыто нечто новое, ранее не известное науке.
- **Открыто явление, противоположное иммунитету-толерантность**

Активно приобретенная толерантность к чужим клеткам при неонатальном введении живых



(рис из А.А.Ярилин, 2010)

Виды толерантности

Антиген- специфическая		Антиген- не специфическая
Естественная	Индукцированная	
<p>1. толерантность к своим молекулам в процессе эмбриогенеза и в последующем путем</p> <p>2. толерантность матери к плоду при беременности</p>	<p>1. введение антигена в эмбрион или в первые сутки после рождения</p> <p>2. опухолевый рост</p> <p>3. персистенция инфекции (герпес, цитомегаловирус)</p> <p>4. введение высокой или низкой дозы антигена</p> <p>5. оральное введение антигена</p> <p>6. введение антигена в слабо- васкуляризированные и иммунопривилегированные ткани (яичко, мозг, глаз и др.)</p> <p>7. пересадка трансплантата, близкого к реципиенту по антигенам гистосовместимости</p> <p>8. Мимикричные антигены патогенов</p>	<p>1. неонатальная тимэктомия</p> <p>2. нокаут генов</p> <p>3. врожденные грубые дефекты иммунной системы</p> <p>4. приобретенные поражения иммунной системы (инфекционные, радиационные, токсические, лекарственные и др.)</p> <p>5. удаление лимфоидных органов</p>

Виды иммунологической толерантности

Антигеспецифическая

Естественная
Индукцированная

Антиген-Неспецифическая

Врожденная

Индукцированная

Антигеспецифическая Естественная

1. **Толерантность к молекулам своего организма (ауто толерантность)**
2. **Формирование толерантности к своим молекулам в процессе эмбриогенеза (ауто толерантность)**
3. **Толерантность матери к антигенам плода при беременности**
4. **Изоляция антигена в слабоваскуляризированных тканях (хрящи)**
 - **Изоляция антигена в иммунопривилегированных тканях (яичко, мозг, глаз)**

Антиген-специфическая индуцированная толерантность

1. Введение антигена в эмбрион или в первые сутки после рождения (эксперименты, врожденные и внутригоспитальные инфекции)
2. Опухолевый рост
3. Персистенция инфекции (герпес, цитомегаловирус)
4. Введение высокой или низкой доз антигена
5. Оральное введение антигена
6. Введение антигена в слабо-васкуляризованные и иммунопривилегированные ткани (яичко, мозг, глаз, хрящ , влагалище прямых мышц живота и др.)
7. Пересадка трансплантата, близкого к реципиенту по антигенам гистосовместимости
8. Антигенная мимикрия

АнтигенНеспецифическая иммунологическая врожденная толерантность

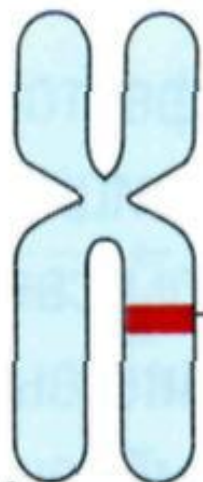
Обусловлена неспособностью к
иммунному ответу при:

1. Грубых генетических дефектах в
иммунной системе (аплазия тимуса,
тяжелый комбинированный
иммунодефицит, мутации в гене *AIRE*)

Сбой толерантности при генетических нарушениях

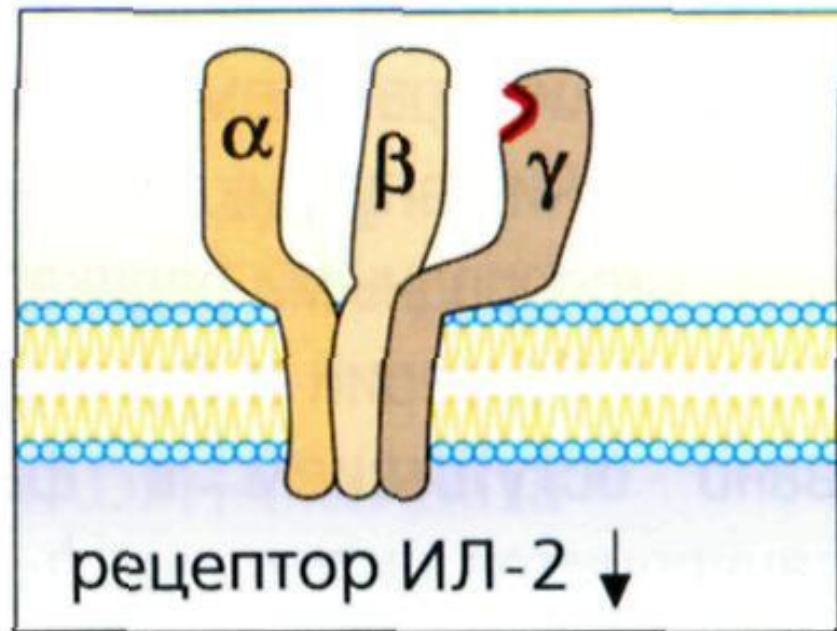
Гены	Фенотип нокаутированных мышей	Механизм срыва толерантности	Болезни человека
AIRE	Деструкция эндокринных органов лимфоцитами	Срыв центральной толерантности	Аутоиммунный полиэндокринный синдром (АПС)
C4	Системная красная волчанка	Нарушение клиренса иммунных комплексов	CLE
CTLA4	Лимфопролиферация, Т-инфильтрация множества органов, в основном, сердца, и летальность через 3-4 недели		CTLA4 полиморфизм, ассоциированный с тяжелым аутоиммунным заболеванием
FasR/ FasL	Анти-ДНК и другие аутоантитела, иммунокомплексный нефрит, артрит, лимфопролиферация	Срыв В-клеточной толерантности	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (HLPS)
Foxp3	Множественная органная лимфоцитарная инфильтрация, истощение, воспаление кишечника, антиэритроцитарные и анти-ДНК аутоантитела	Срыв анергии CD4+ Т-клеток	IPEX
ИЛ2	Множественные аутоантитела	Дефективные AICD в CD4+ Т-клетках и удаление анергичных аутореактивных В-клеток	Неизвестно
ИЛ2R		Дефицит регуляторных Т-клеток	ТКИД
SHP1		Дефективное развитие или функции регуляторных Т-клеток, дефекты CD4+ Т-клеток	AICD - активация индукции клеточной смерти AIRE - аутоиммунный регулятор

Мутация в гамма-цепи гена рецептора ИЛ-2 приводит к тяжелому комбинированному иммунодефициту

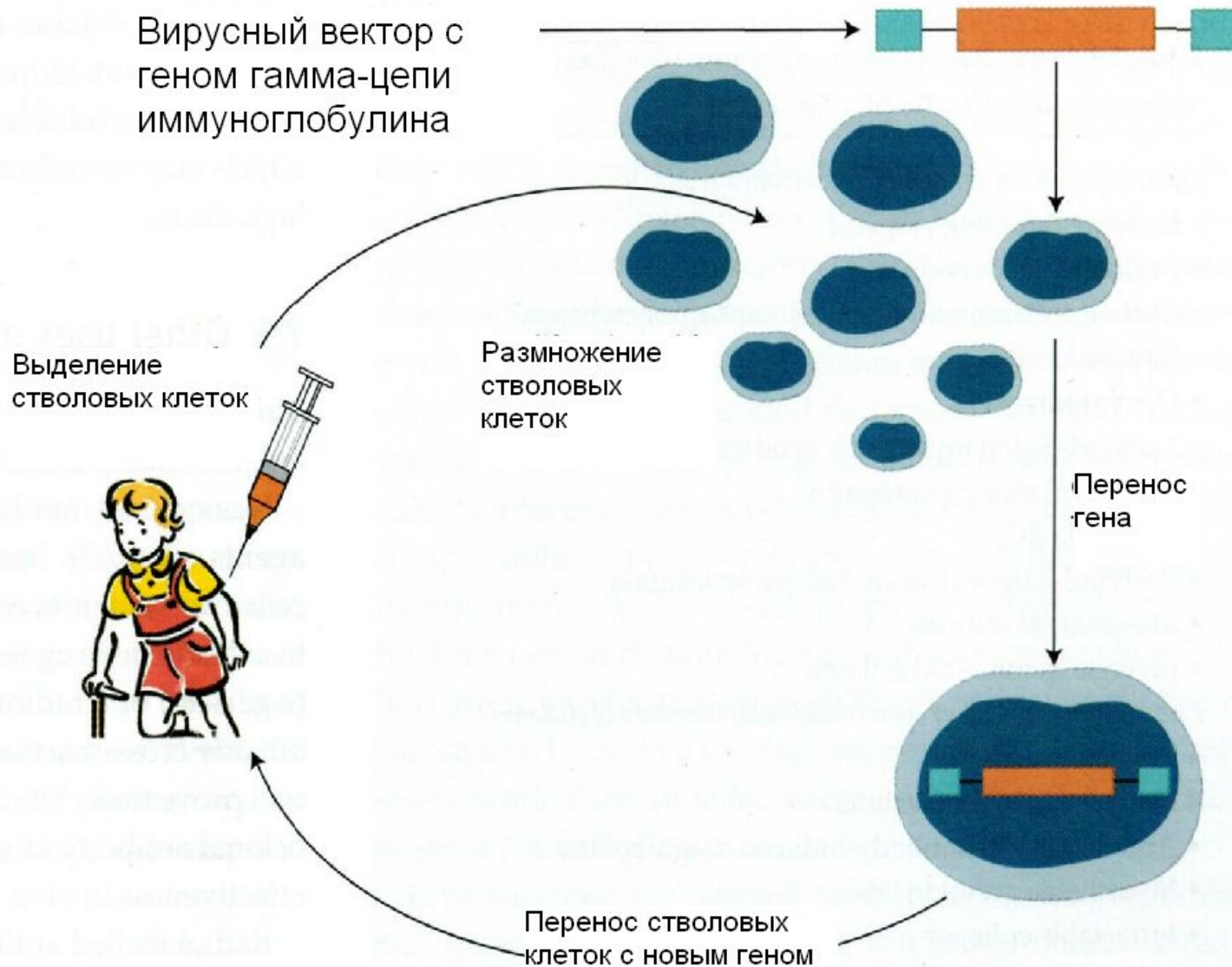


Точечная мутация Xq13

X-сцепленный рецессивный признак



Генная терапия тяжелого комбинированного иммунодефицита, ассоциированного с мутацией в гене гамма цепи, путем введения нужного гена в свои стволовые клетки



Антиген**не**специфическая индуцированная толерантность

- Супрессивные воздействия на иммунную систему
 1. Инфекционные
 2. Радиационные
 3. Токсические
 4. Лекарственные и др.
 5. Удаление лимфоидных органов (селезенки, лимфатических узлов)

Индукции

специфической ауто толерантности предшествует контакт с антигеном

1. Запоминание «своих» молекул в эмбриональном периоде
2. Центральная толерантность – удаление аутореактивных Тимоцитов в тимусе и В- клеток в костном мозге путем отрицательной селекции
3. Периферическая толерантность - удаление или подавление аутореактивных Т- и В- клеток в тканях и во вторичных лимфоидных органах путем анергии при неполной презентации антигена, супрессии регуляторными Т-клетками, толерогенной активности дендритных клеток
4. Толерантность к антигенами патогенов, сходными с молекулами хозяина (антигенная мимикрия)

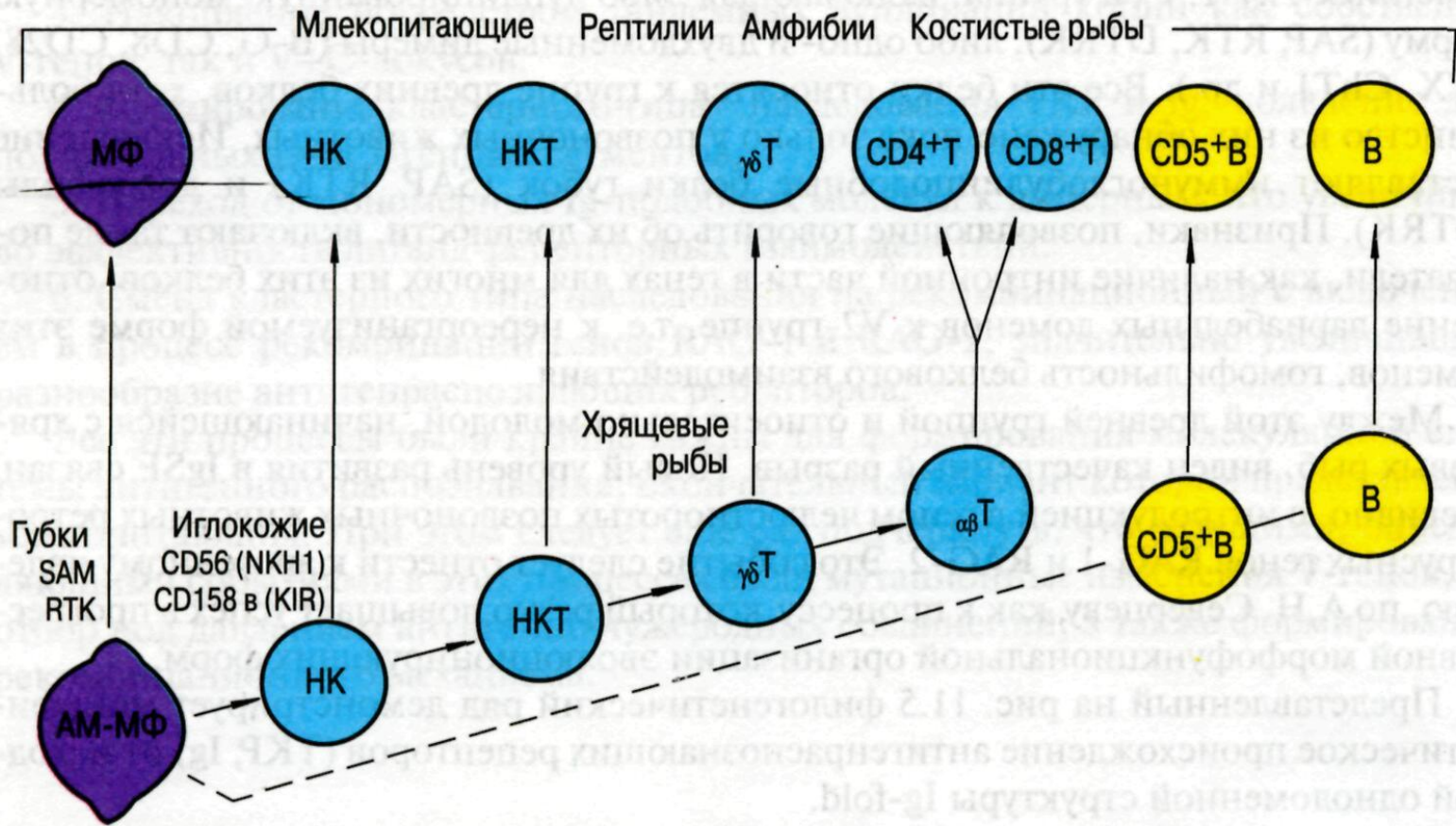


Рис. 12.1. Филогенез клеток иммунной системы

AM-МΦ – амебоцит-макрофаг; НК – натуральные киллеры; НК Т – НК Т-клетки; Т – Т-клетки; В – В-клетки. Объяснение см. в тексте

Клеточный ответ

Толерантность

Гуморальный ответ



Механизмы аутоотолерантности Т-клеток

- Центральный

Удаление аутореактивных клонов (гены *AIRE* – аутоиммунные регуляторы)

- Периферический

«Иммунологическая привилегия» органов

Анергия Т-клеток

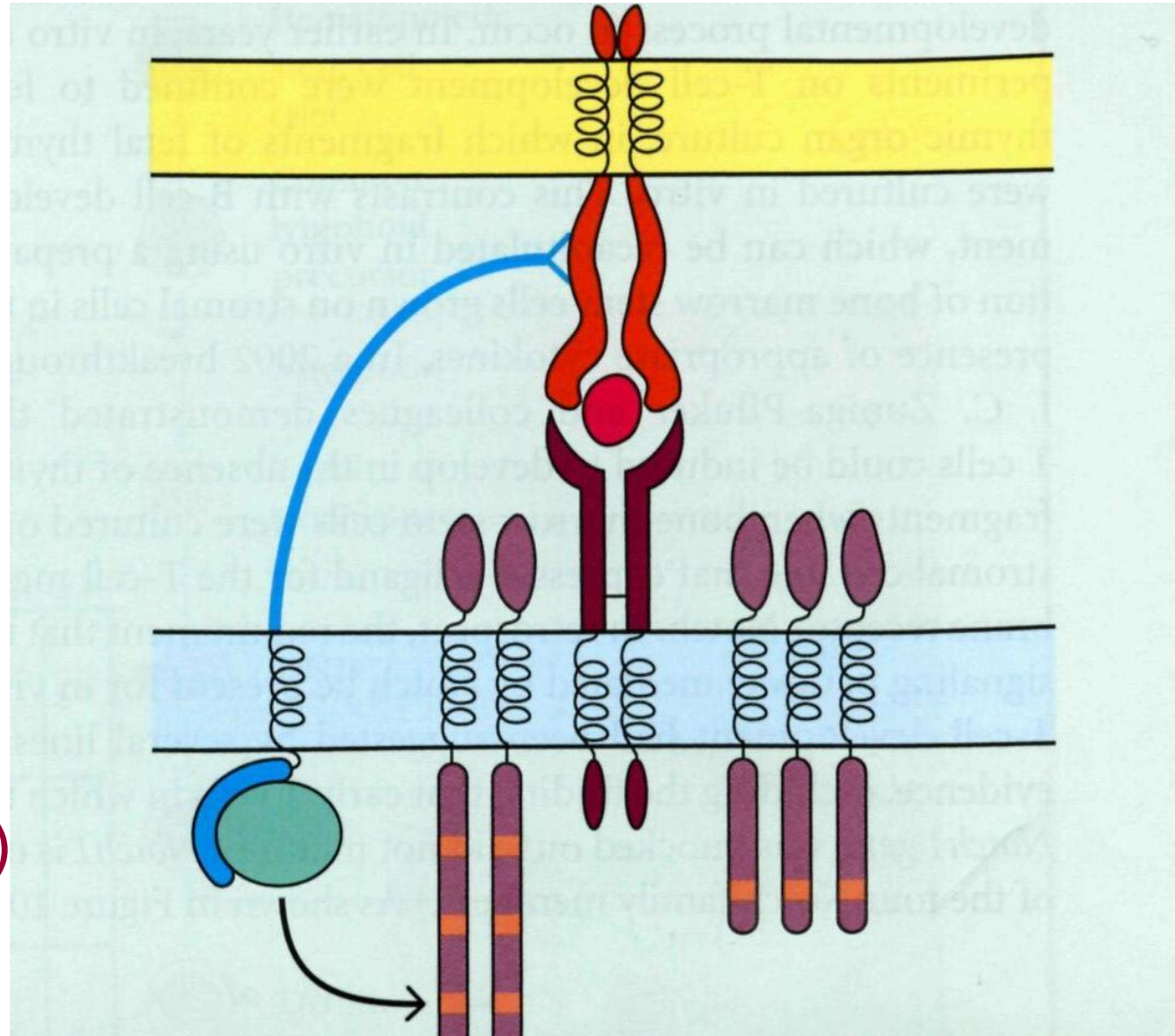
Регуляция (супрессия) гуморального и клеточного ответа

- Центральная аутоотолерантность

Двойное распознавание антигена

Антиген-
презентирующая
клетка
(МНС)

Антиген-
специфичный
рецептор
Т клетки (TCR)



Селекционные процессы в тимусе

- 1. Позитивная селекция** для тимоцитов, несущих рецепторы, способные к связыванию собственных молекул гистосовместимости (молекул МНС), которая обозначается как ограничение по МНС.

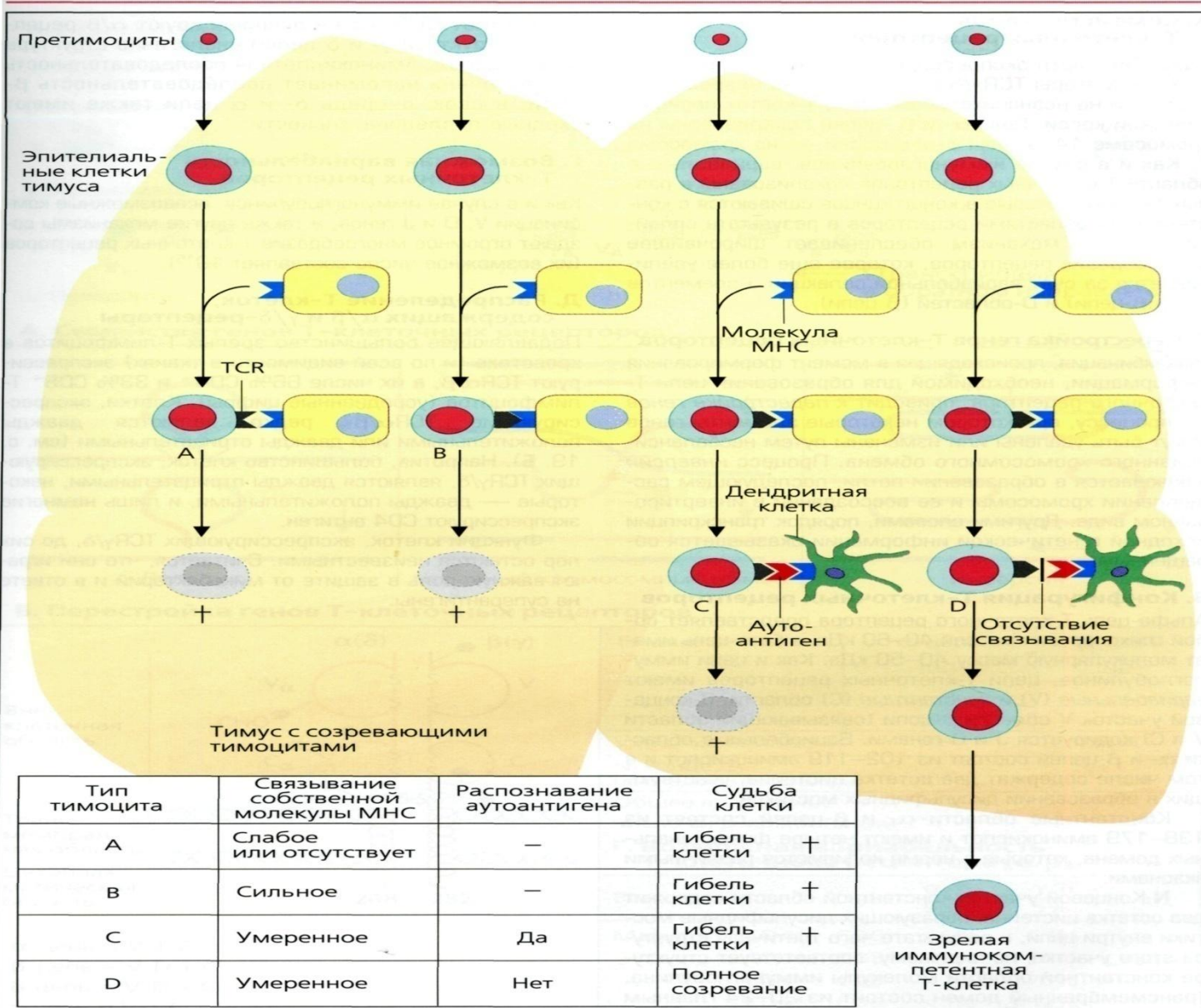
Тимоциты, прошедшие позитивную селекцию, претерпевают негативную селекцию, а остальные - удаляются в тимусе путем апоптоза.

- 2. Негативная селекция** элиминирует тимоциты, несущие высокоаффинный рецептор только к собственным молекулам МНС или к собственным антигенам организма, презентруемых своими молекулами МНС. В результате удаляются потенциально опасные Т клетки.

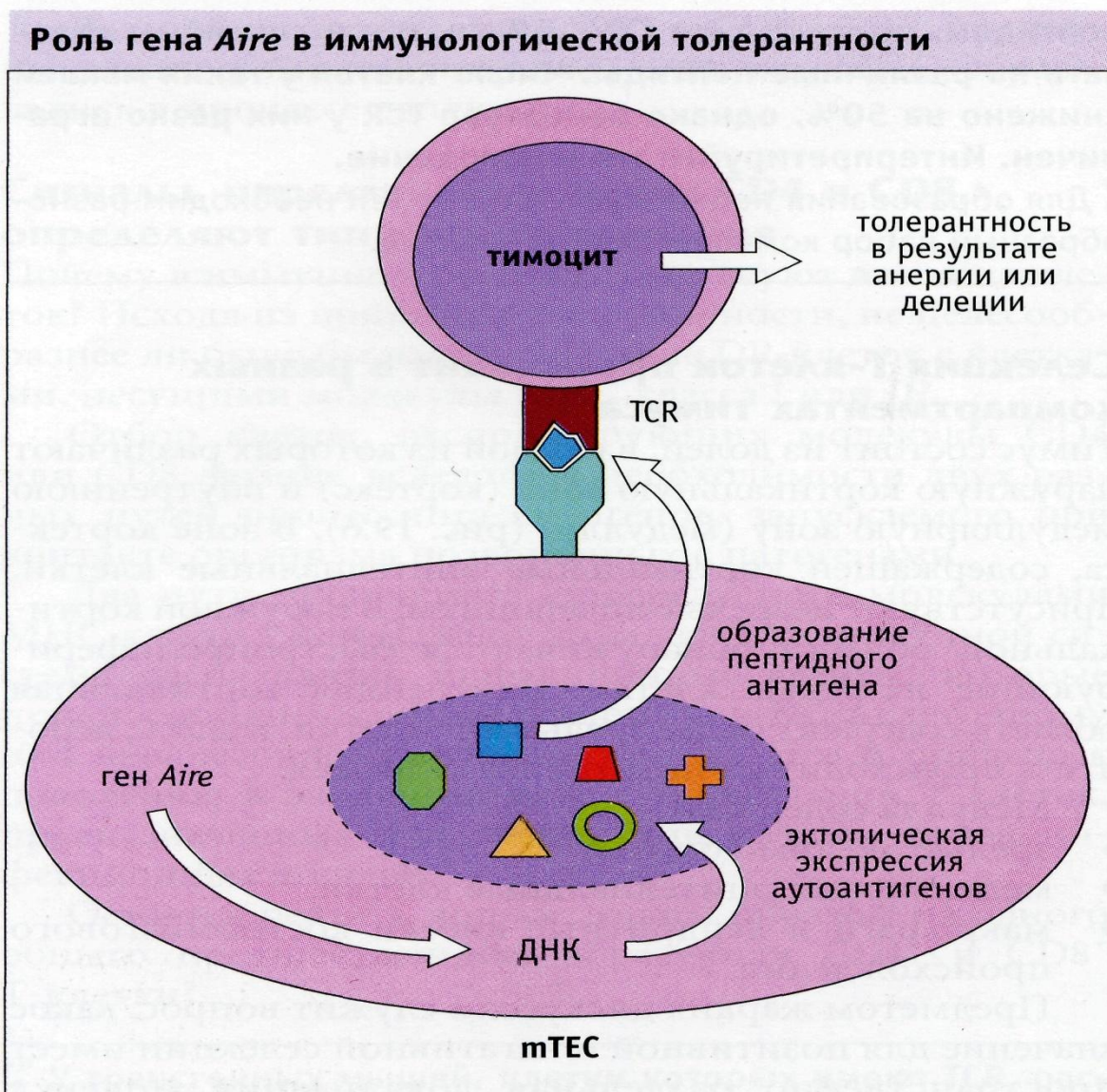
Тимоциты, прошедшие обе селекции (2% !):

- 1. Распознают молекулы МНС**
- 2. Толерантны к аутоантигенам**
- 3. Активны по отношению к чужеродным иммуногенам**

Механизмы селекции Т-лимфоцитов в тимусе

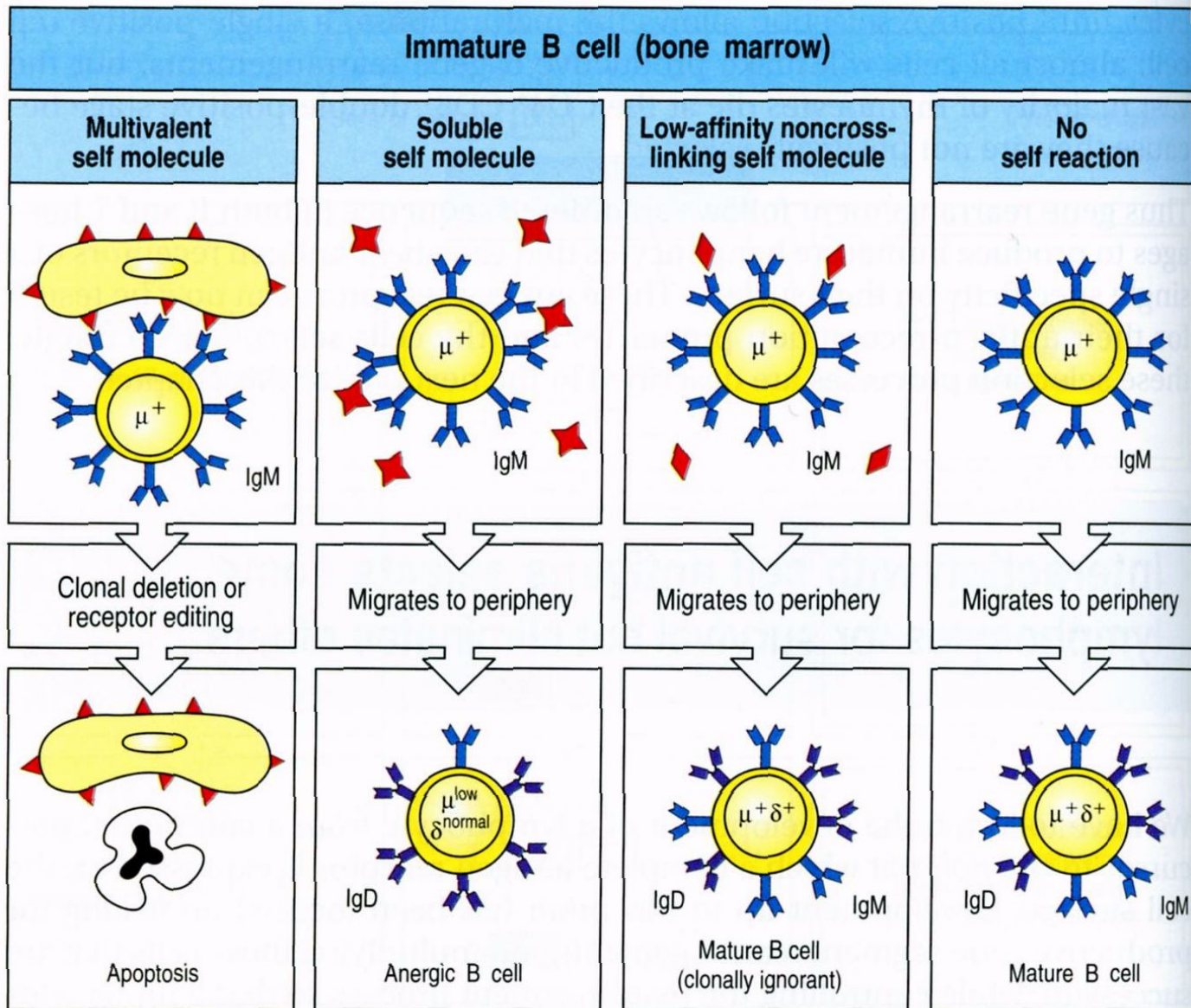


Роль гена *Aire* (АутоИммунного РЕгулятора) в продукции аутоантигенов для негативной селекции, создающей центральную толерантность

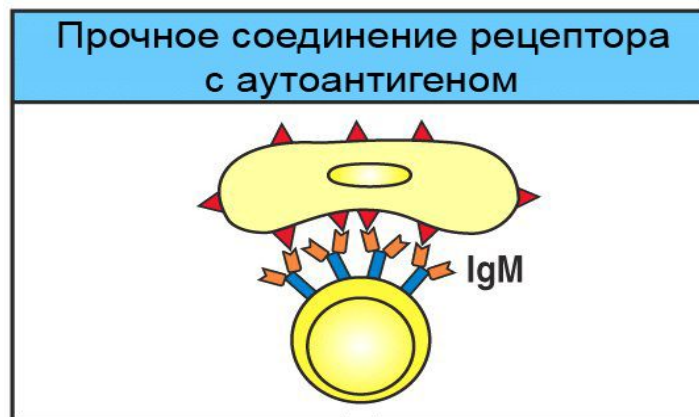


Селекция В-лимфоцитов в костном мозге

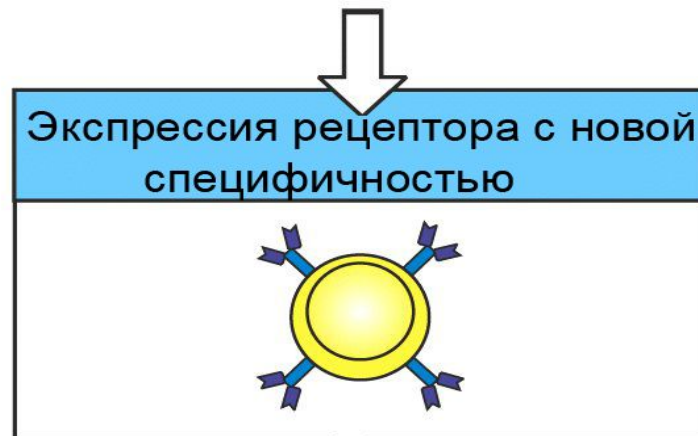
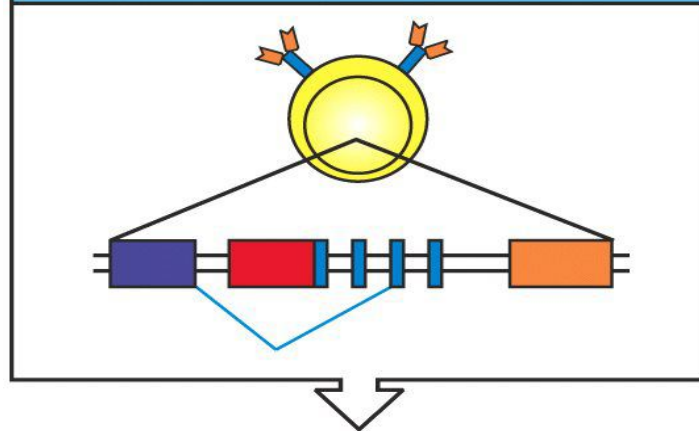
5



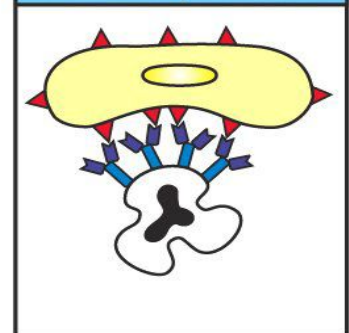
Редактирование аутореактивного рецептора В-клеток (BCR IgM)



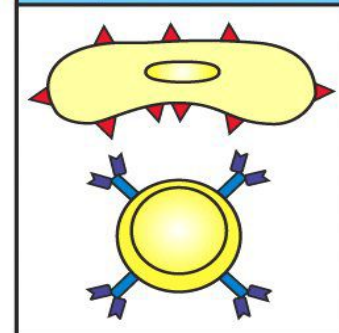
Остановка развития В-клеток и реаранжировка легкой цепи рецептора класса IgM



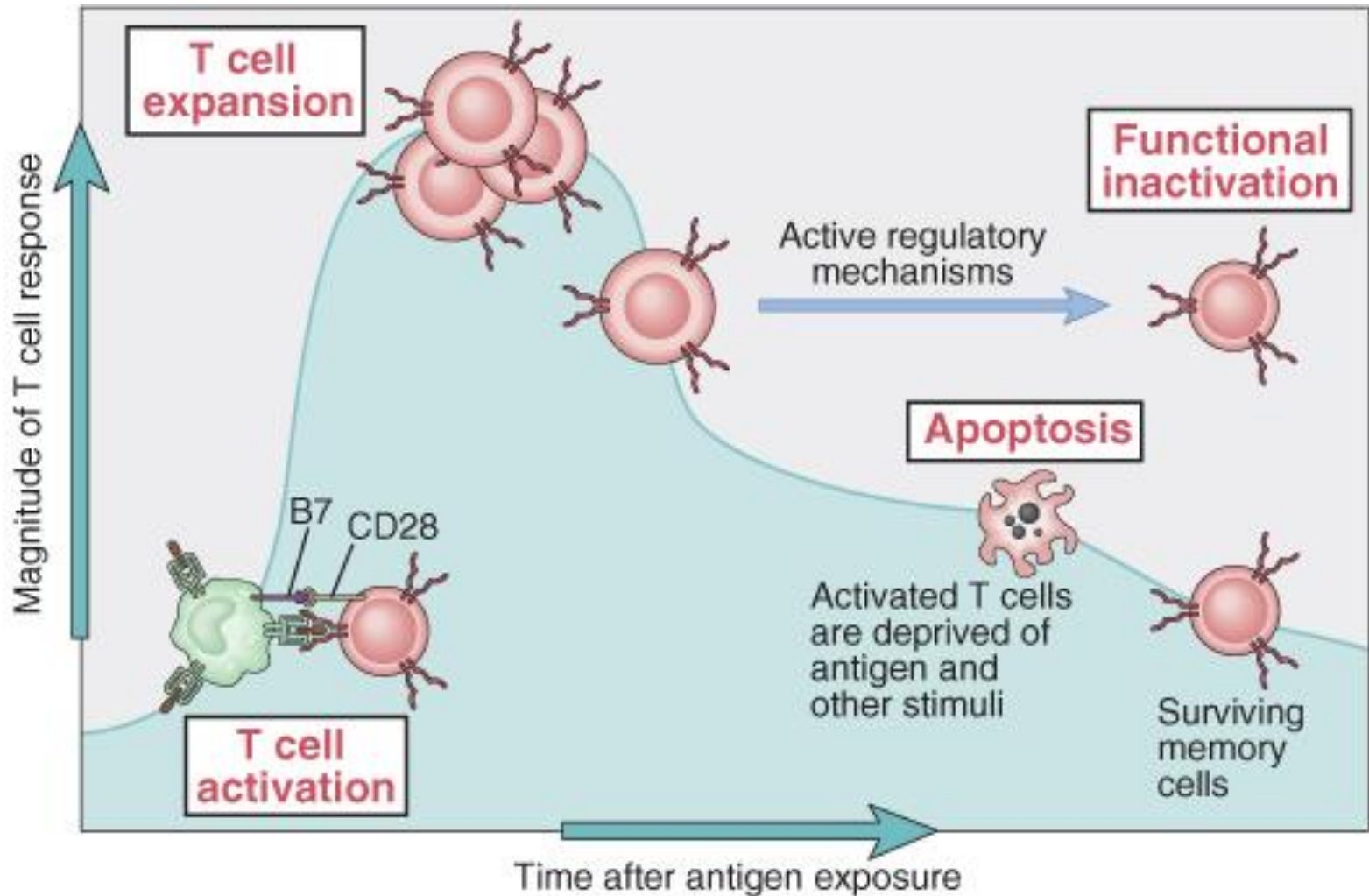
Если новый рецептор остается аутореактивным, то В-клетка подвергается апоптозу



Если новый рецептор не аутореактивен, то В-клетка мигрирует на периферию и созревает

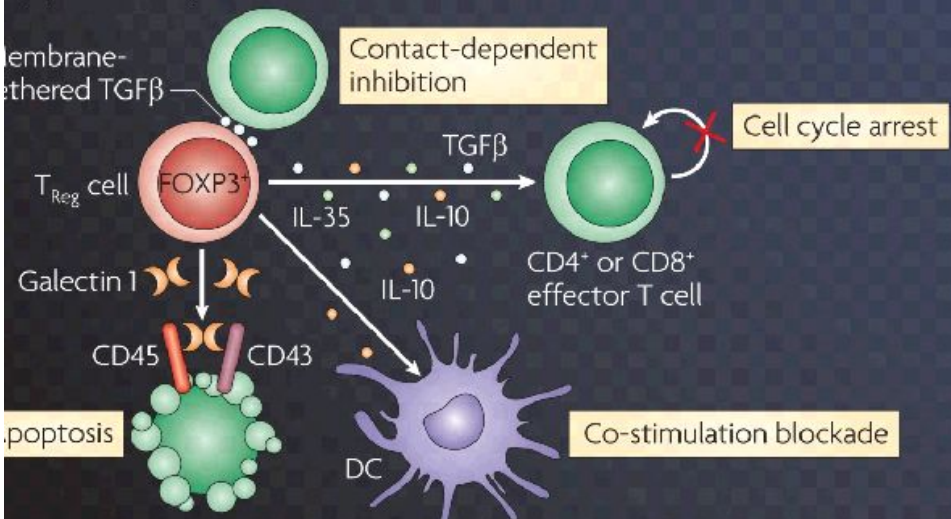


Гомеостатическая толерантность

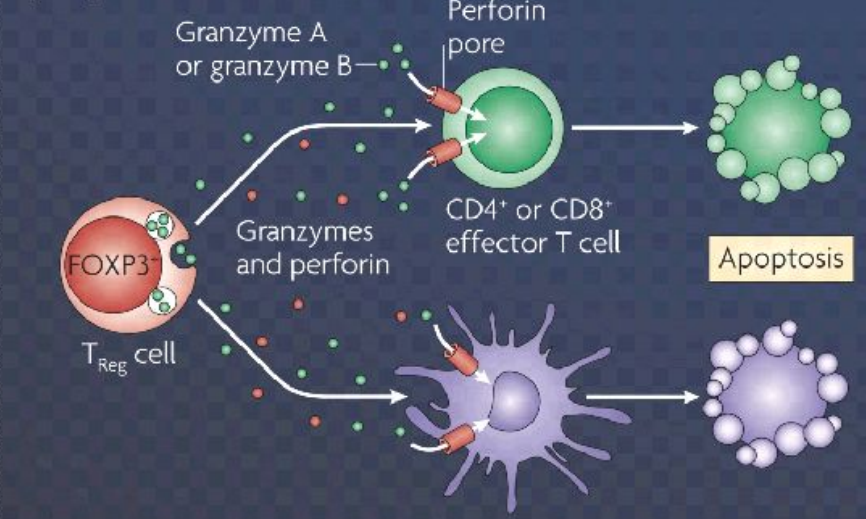


Mechanisms of action of FOXP3⁺ regulatory T cells

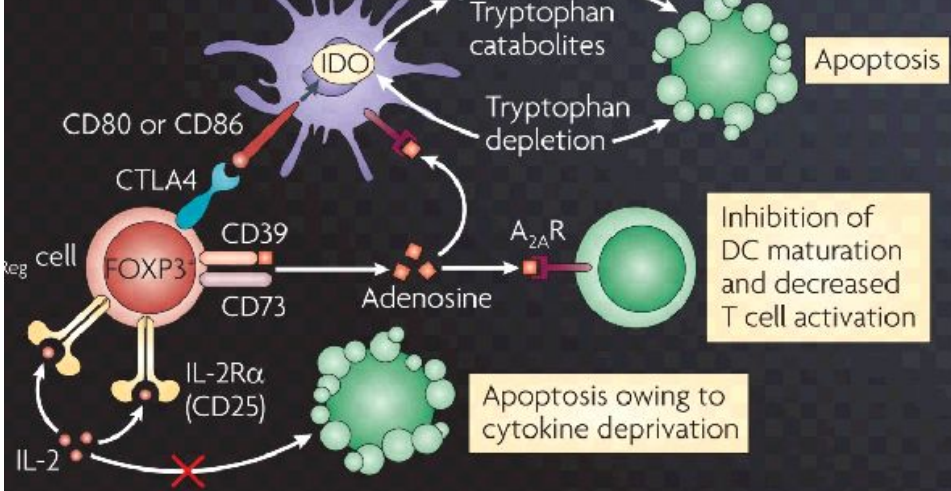
Suppressive cytokines and secreted molecules



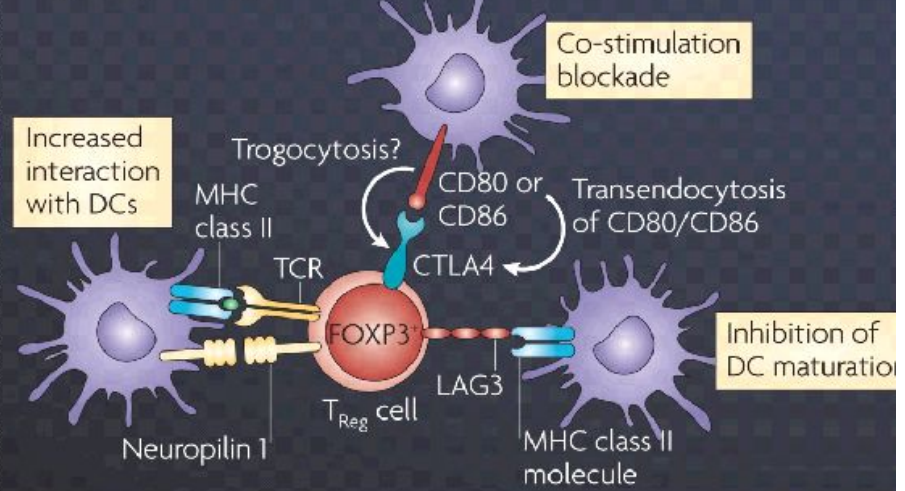
Cytolysis



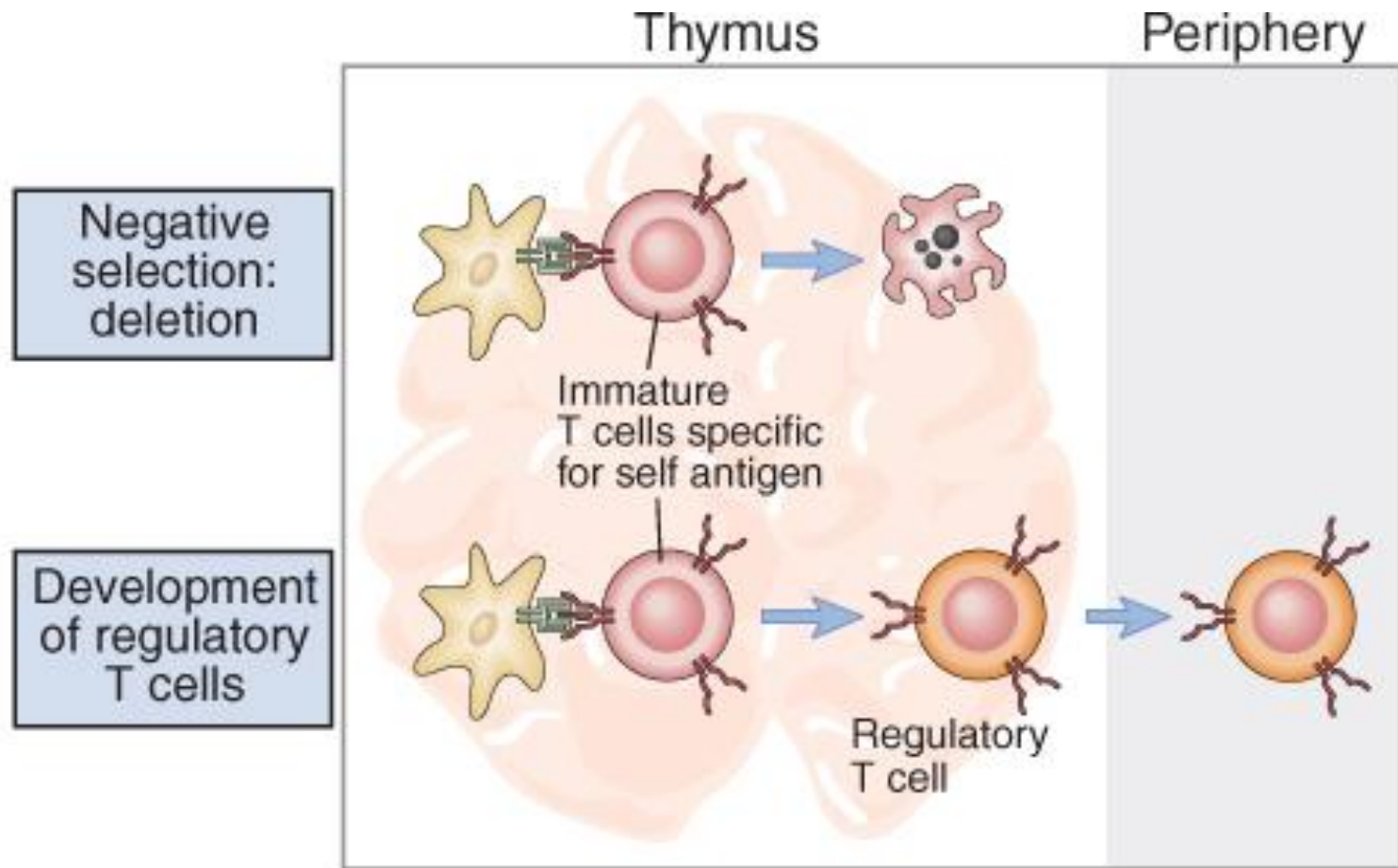
Metabolic disruption



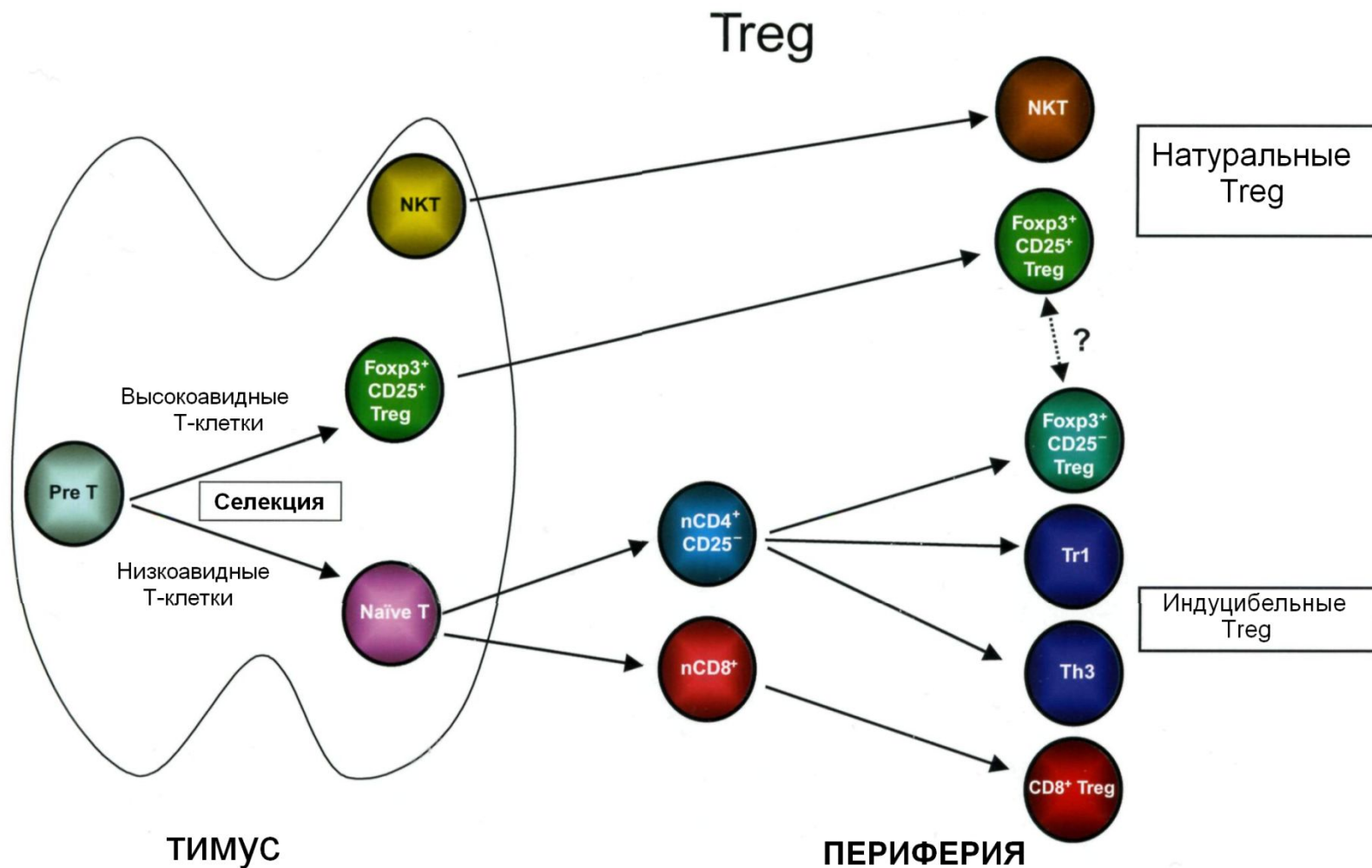
Targeting DCs by other mechanisms



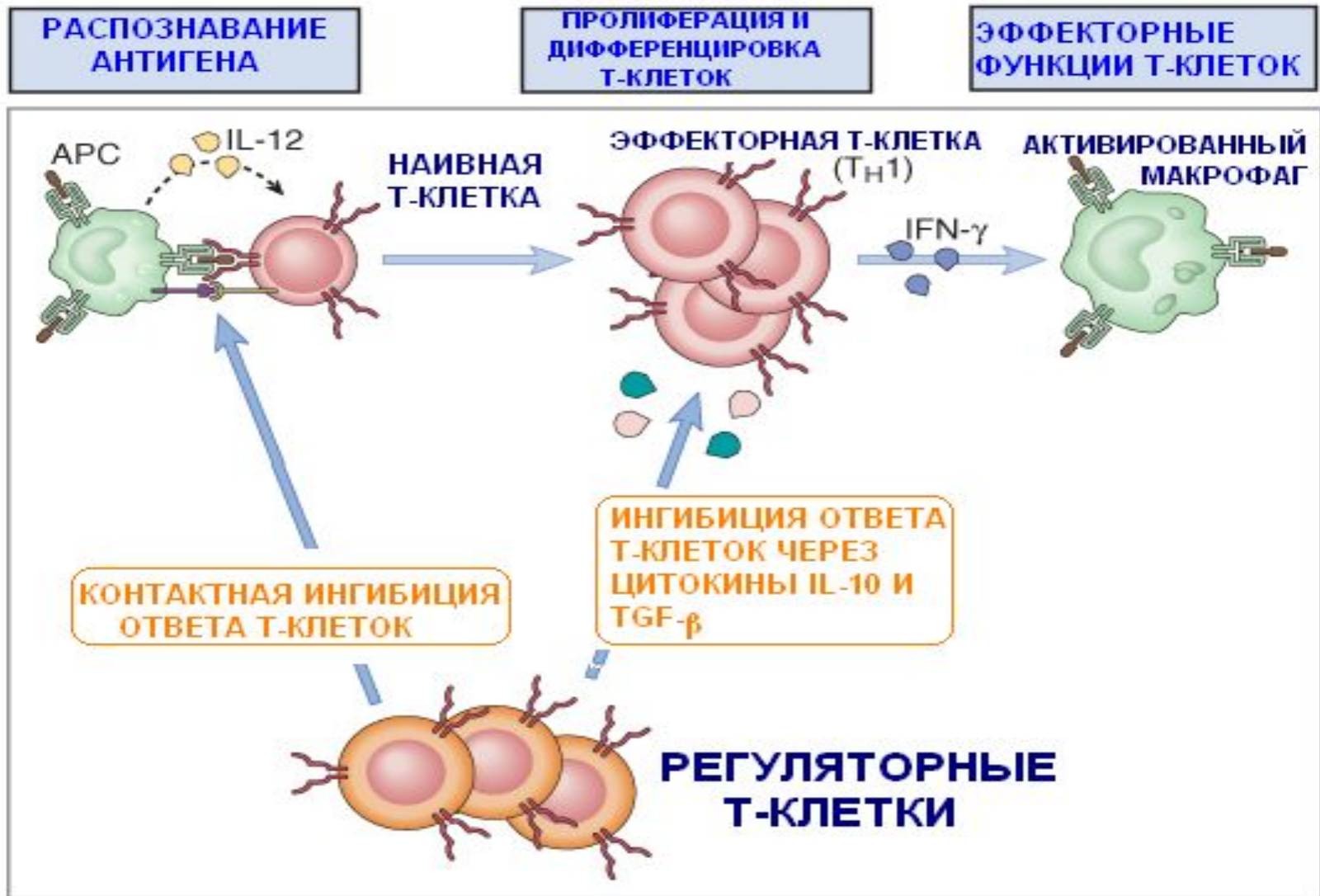
Естественная регуляторная Т-клетка созревает в тимусе



Центральное и периферическое происхождение регуляторных Т-клеток



Регуляторные Т-клетки подавляют иммунный ответ на разных стадиях



Сокращение числа эффекторных Т-клеток на 90-95% после удаления патогена

происходит по следующим причинам:

- Большое число оставшихся эффекторов мешает развитию первичного иммунного ответа на новые антигены.
- Персистенция активированных эффекторных клеток в большом количестве имеет отрицательный эффект, поскольку они способны секретировать токсические цитокины и повреждать нормальные ткани.
- Оставшиеся Т-клетки эффекторы могут активироваться антигеннезависимым путем (сопутствующая активация)

- Периферическая аутоотолерантность

К периферической толерантности

- **Незаметность антигенов для иммунной системы.**

Она проявляется по отношению к некоторым антигенам, расположенным в слабо кровоснабжающихся тканях, например, в хрящах, суставных поверхностях, хрусталике. Еще более существенно, что в этих тканях почти не встречаются антигенпредставляющие клетки, необходимые для процессирования пептидов и их презентации CD4+ Т клеткам при наличии молекул МНС II класса и потому не создается необходимых условий для возникновения аутореактивных Т клеток.

Разделение аутореактивных циркулирующих Т-лимфоцитов и аутоантигенов

- Для предотвращения доступа антигенпредставляющих клеток к достаточно большим количествам своих антигенов, в тканях происходит **быстрое удаление продуктов распада** ткани под влиянием антител, системы комплемента и фагоцитоза .
- Это также достигается киллингом своих клеток путем апоптоза, что предупреждает высвобождение антигена из погибших клеток.
- Поэтому дефекты комплемента и/или фагоцитоза ассоциируются с развитием аутоиммунных реакций против внутриклеточных компонентов .
- Интересно, что аутоантитела класса IgM при невысоких титрах участвуют в удалении клеточных осколков

Наиболее важные молекулы для презентации антигена

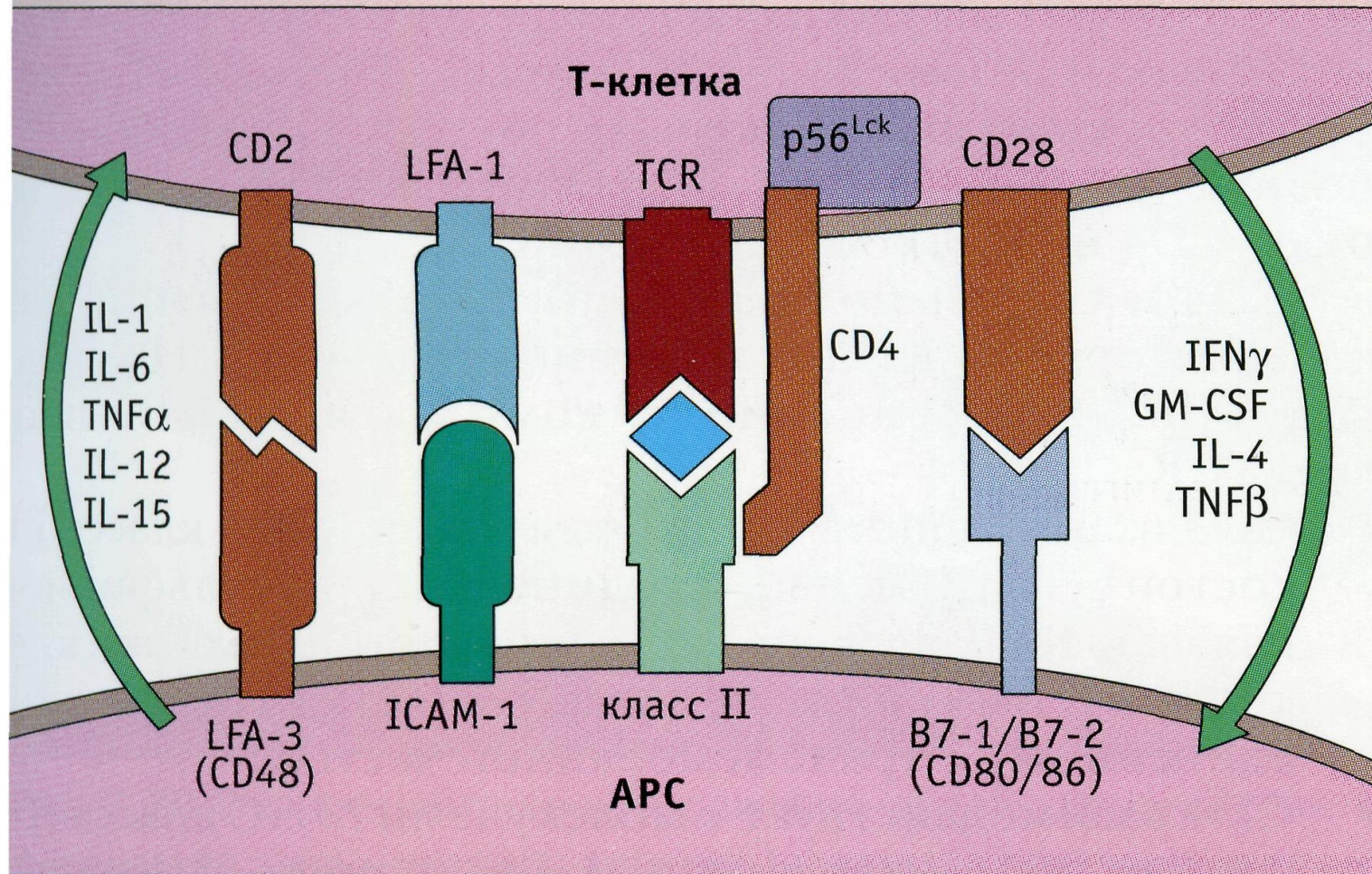


Рис. 7.16 Показаны молекулы, участвующие во взаимодействии между Т-клетками и APC, а также различные цитокины и направленность их действия. У человека LFA-3 (CD58) действует как лиганд для CD2, а у грызунов эту функцию выполняет CD48.

Для активации Т-клеток нужен двойной сигнал

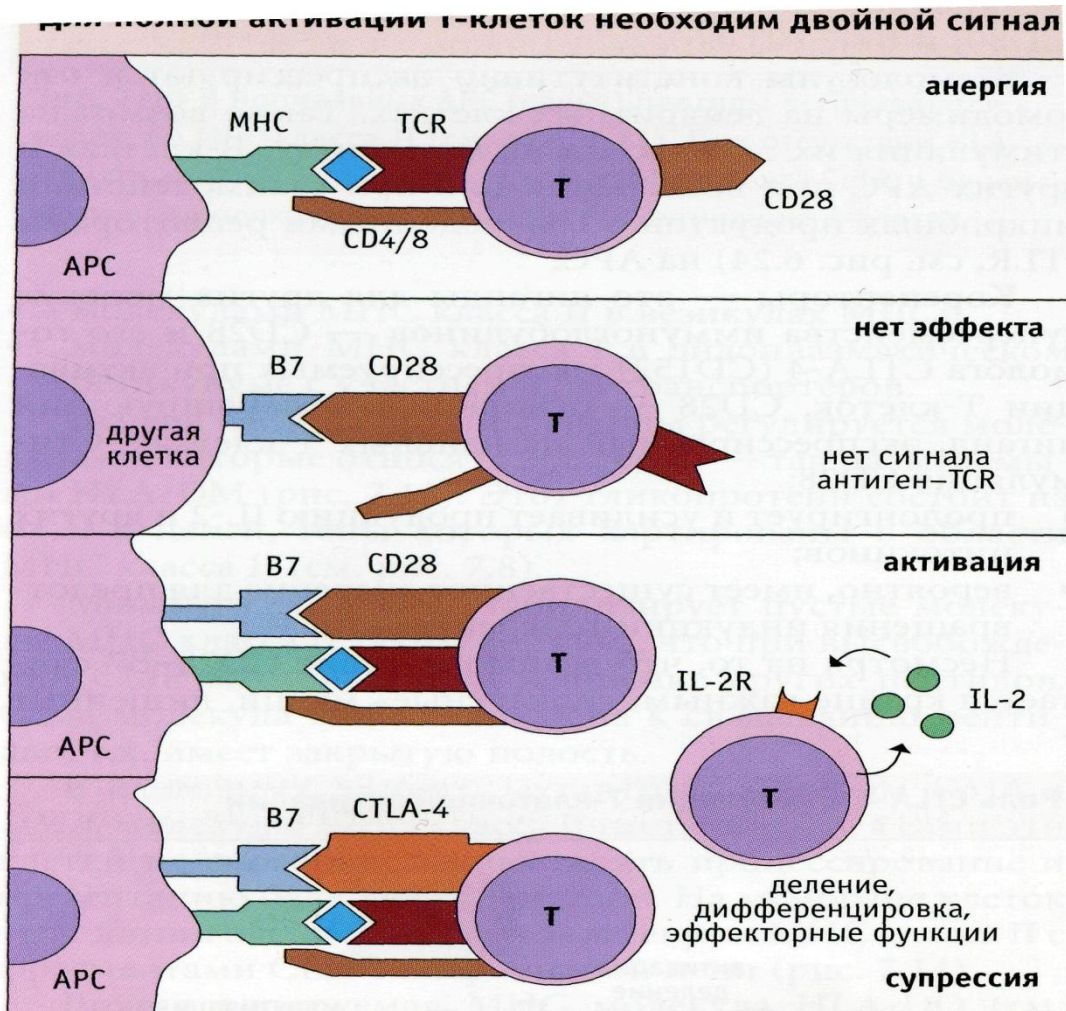
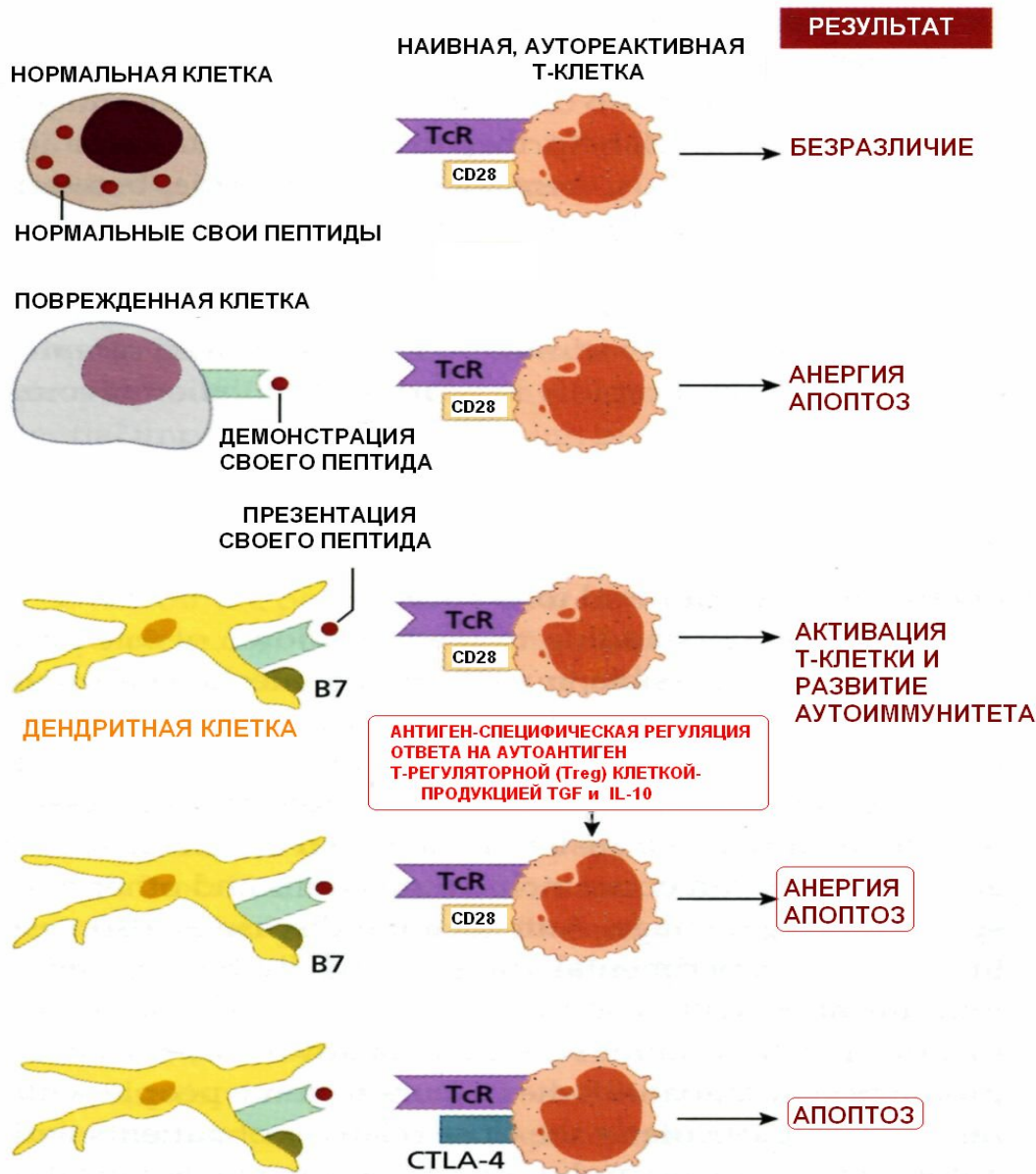


Рис. 7.18 Для активации Т-клетки требуются сигналы как с TCR, так и с молекулы CD28. Анергия Т-клеток развивается при отсутствии костимулирующих молекул. Эта ситуация возникает при развитии периферической толерантности Т-клеток к соб-

Поддержание толерантности к аутоантигенам на периферии



Толерантность в привилегированных зонах- яичке и глазном яблоке

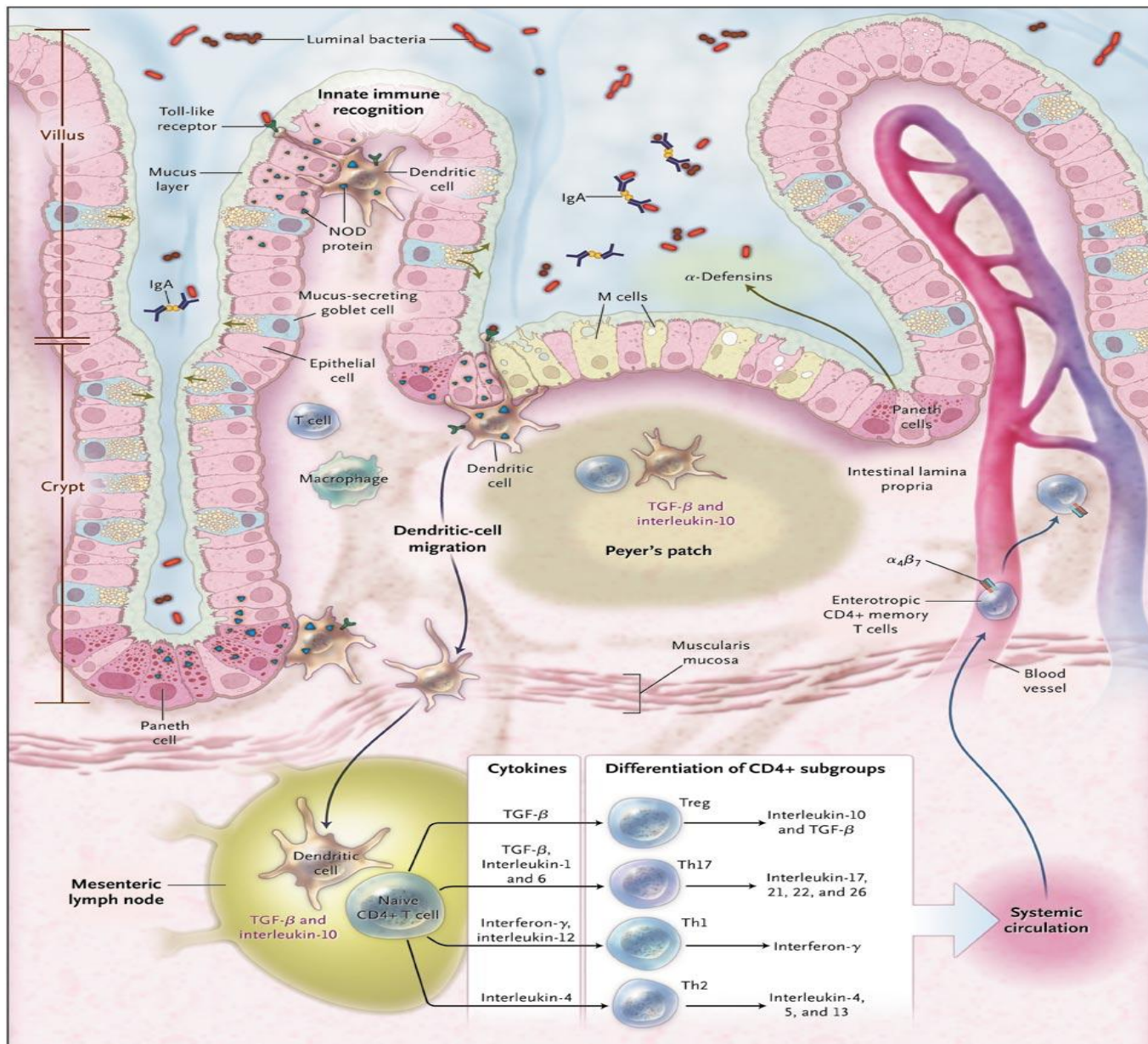
- Для предотвращения воспаления и последующей аутоиммунной реакции в яичке и глазном яблоке на клетках экспрессируются лиганды для рецепторов к апоптозу TNF.
- Если активированные- провоспалительные лимфоциты проникают через гистогематический барьер, то они погибают путем апоптоза, провзаимодействовав с лигандом.

В-клеточная толерантность

- В-клеточная толерантность выражена в меньшей степени, чем толерантность Т-клеток в связи с отсутствием эквивалента тимуса при развитии В-лимфоцитов. В-клеточная толерантность в основном проявляется на периферийном, а не на центральном уровне, а продукция аутоантител ограничивается, главным образом, из-за **недостатка помощи со стороны Т-лимфоцитов**, не реагирующих с собственным антигеном. Образование В-клеток происходит постоянно в костном мозге из предшественников, причем многие из В-клеток исходно являются аутореактивными.
- Одним из регуляторных механизмов, сдерживающих аутоиммунитет, заключается в том, что недавно возникшие В-клетки при взаимодействии с собственными антигенами, но в отсутствие помощи со стороны Т-хелперов, подвергается апоптозу или, оставаясь живой, она становится анергичной по отношению к этому антигену.
- Другим механизмом является активная супрессия Т-клетками, которая заставляет аутореактивные В-лимфоциты оставаться толерантными.

- Оральная толерантность

Иммунная система кишечника



Оральная толерантность при лечении аллергии

ТАБЛИЦА 1

**ДВОЙНЫЕ СЛЕПЫЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

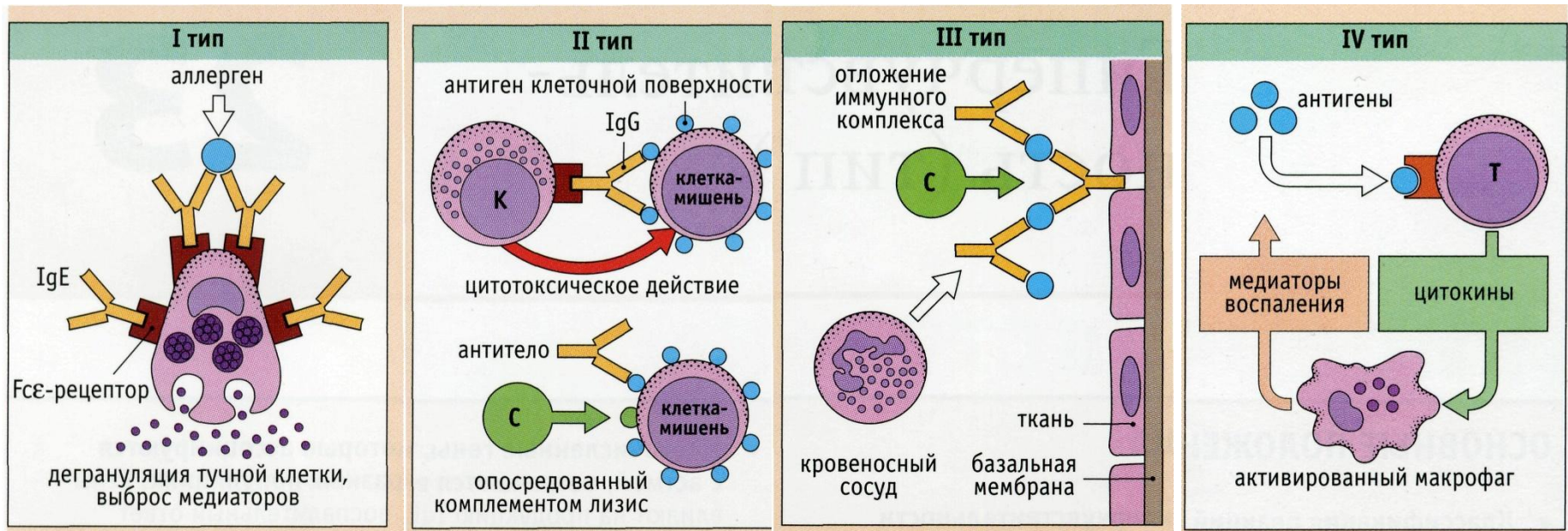
Ссылка	Аллерген	Длительность	Число пациентов	Лекарственная форма	Разновидность аллергии	
Cooper, 1984	Трава	4 месяца	44	Капли на водной основе	Ринит	-
Taudorf, 1985	Трава	6 месяцев	52	Капсулы с КРО	Ринит	-
Bjorksten, 1986	Береза	1 год	24	Капсулы с КРО	Ринит	+
Moller, 1986	Береза	10 месяцев	30	Капсулы с КРО	Ринит	+
Mosbech, 1987	Трава	1 год	42	Таблетки с КРО	Ринит	-
Taudorf, 1987	Береза	18 месяцев	39	Таблетки с КРО	Ринит/Астма	+
Urbanek, 1990	Трава	2 года	60	Капсулы с КРО	Ринит	-
Oppenheimer, 1994	Кошка	3 месяца	53	Капли на водной основе	Ринит	-
Giovane, 1994	Клещи домашней пыли	3 года	18	Капли на водной основе	Ринит	+
Van Deusen, 1997	Амброзия	14 недель	23	Капсулы с КРО	Ринит	+
Litwin, 1997	Амброзия	4 месяца	41	Капсулы с КРО	Ринит	+
Терас, 2004	Трава	4 месяца	24	Акриловые микрочастицы	Ринит	+

Примечание: КРО –кишечнорастворимая оболочка/

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ



В 1963 г. Кумбс и Джелл предложили классификацию гиперчувствительности, согласно которой иммунные механизмы развития патологических процессов укладывались в 4 типа



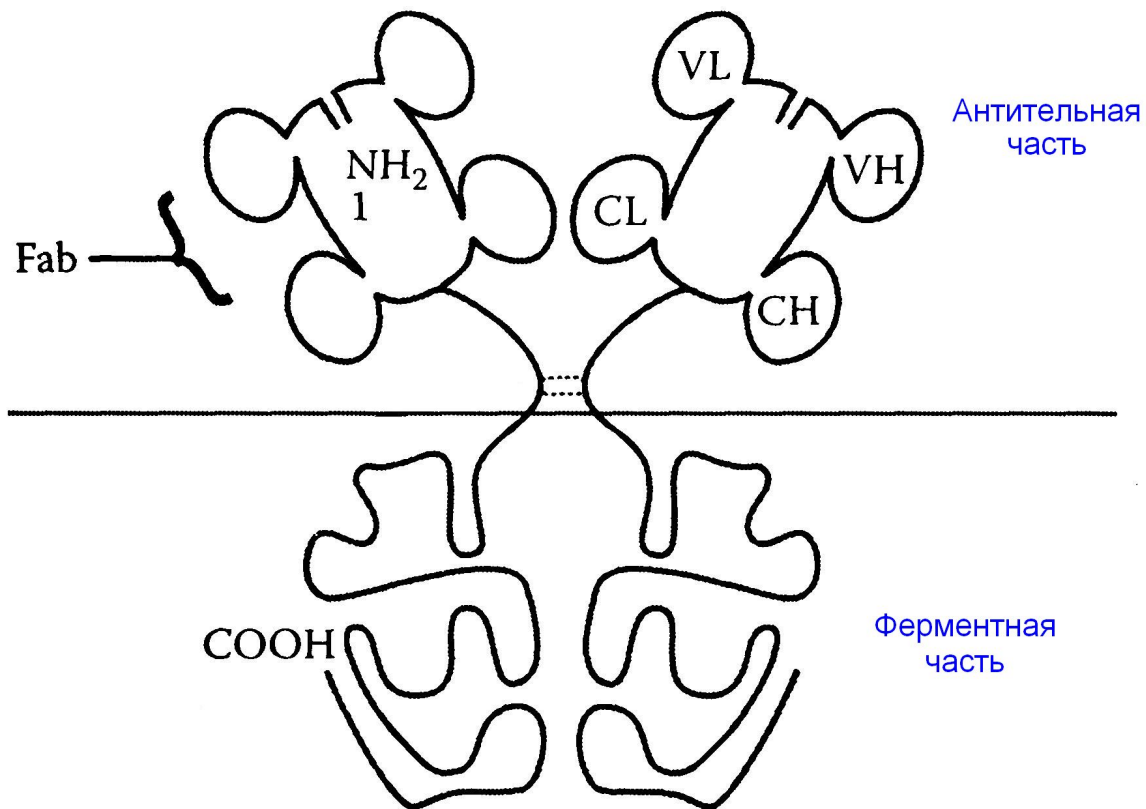
Анафилактическая гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)

Антитело-зависимая цитотоксичность

Иммунокомплексная гиперчувствительность

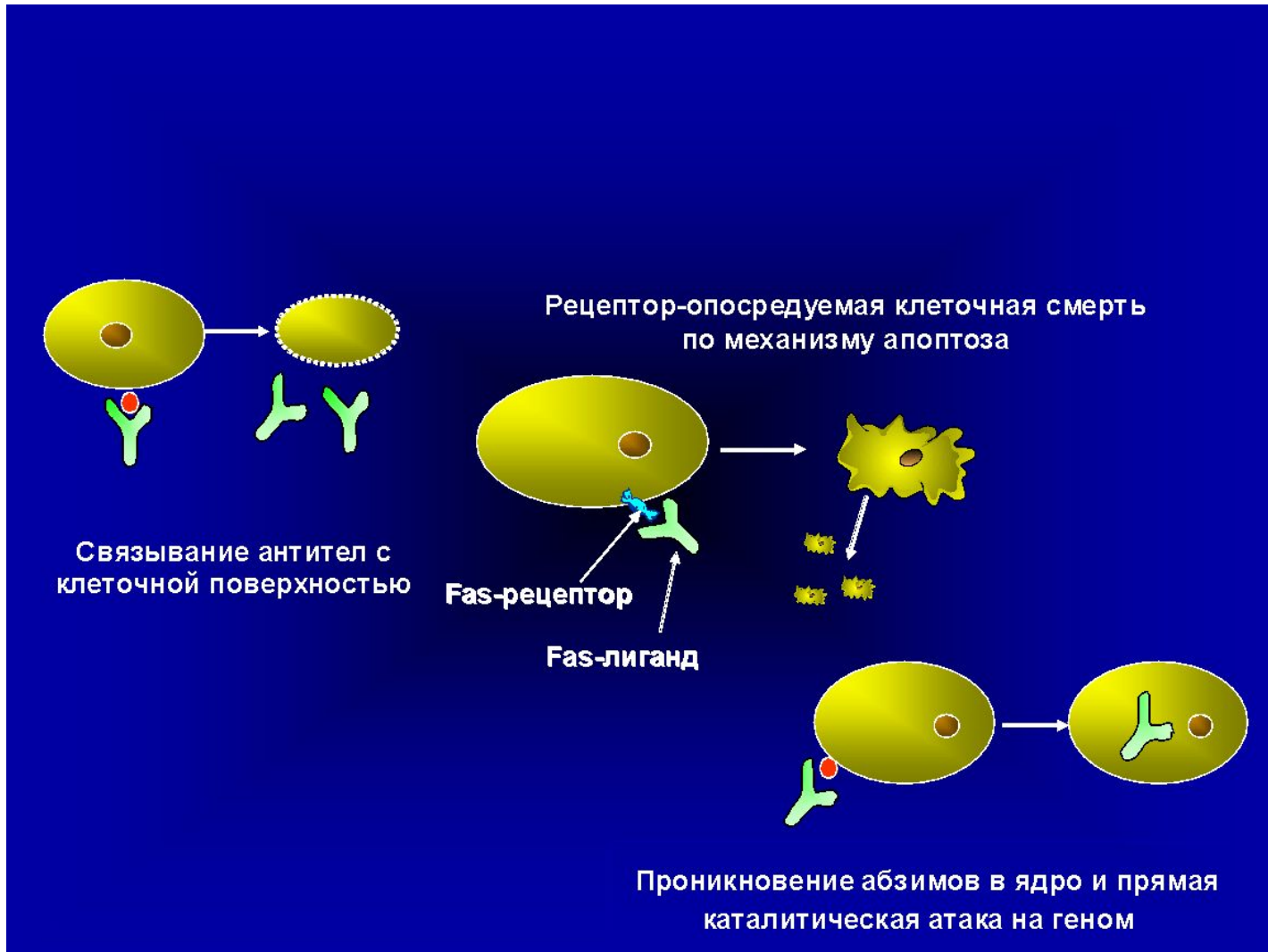
Клеточная гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)

АБЗИМ - АНТИТЕЛО С ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

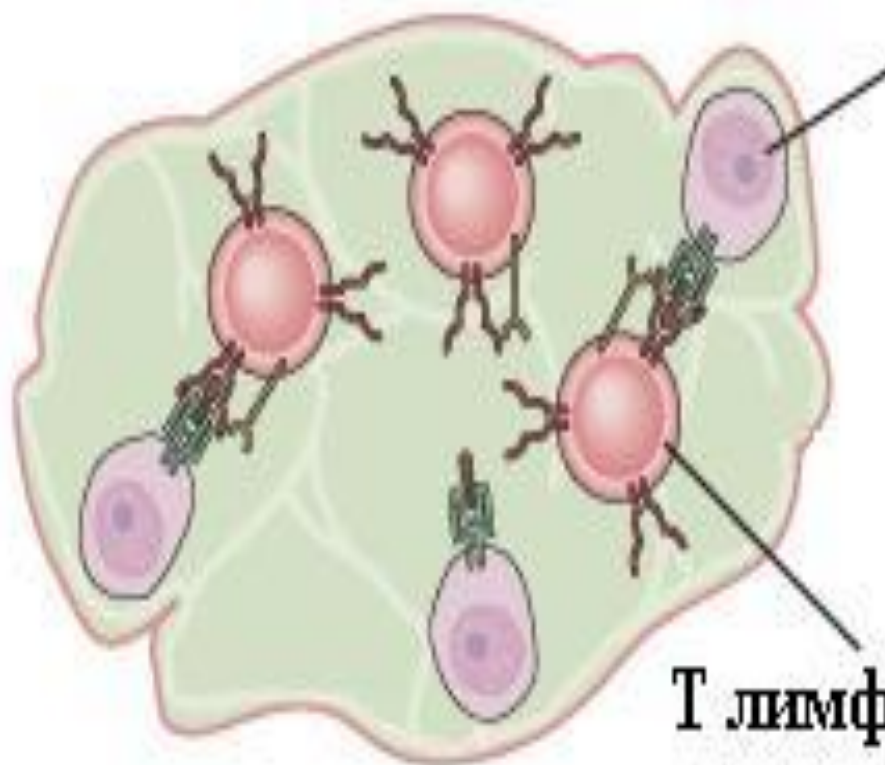


Абзим-природная каталитическая молекула

МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ДНК-АБЗИМОВ



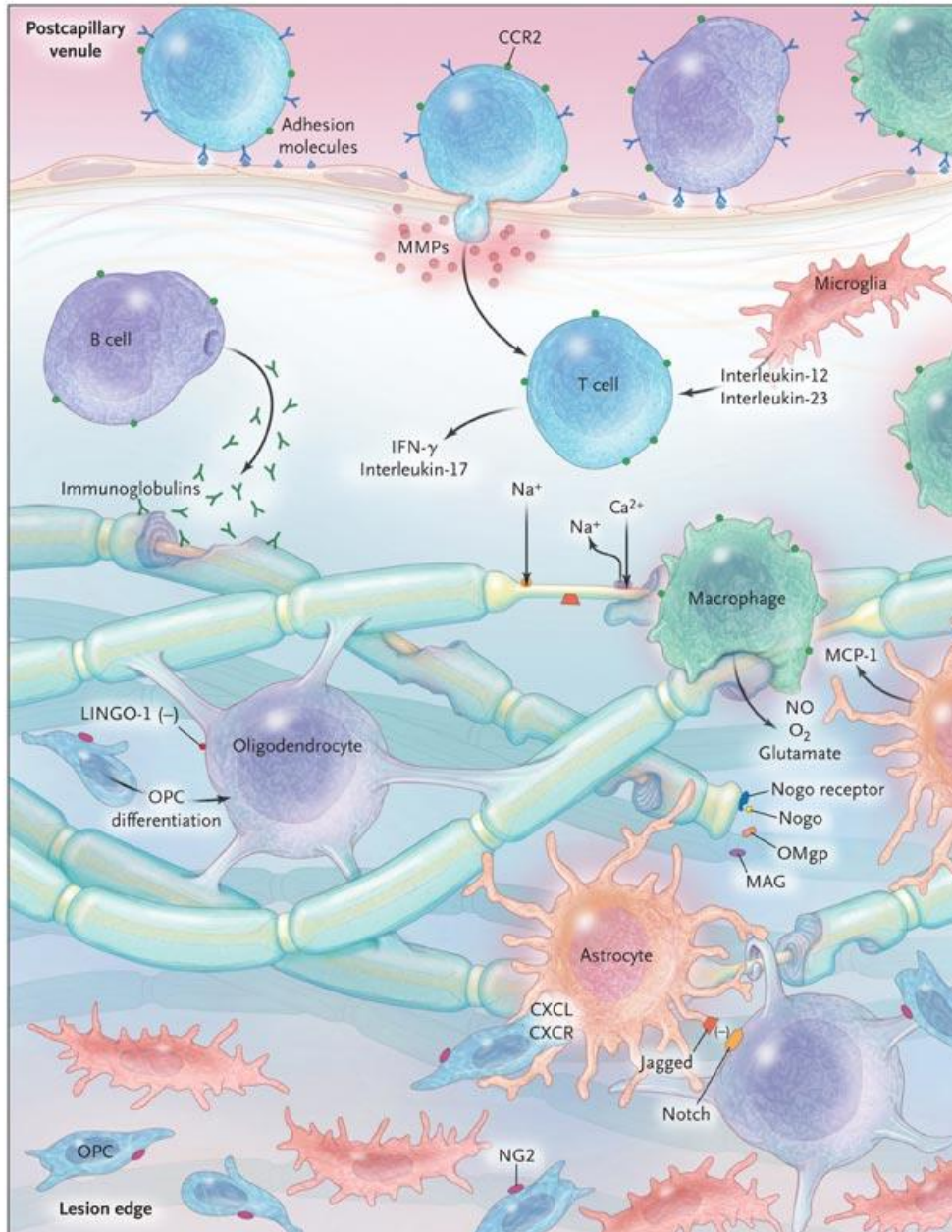
ИММУНОПАТОЛОГИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



Островковые β клетки,
экспрессирующие МНС
в ассоциации с
вирусным антигеном

Т лимфоциты, специфичные к
антигенам вируса

К механизму развития рассеянного склероза



Эктопическая лимфоидная ткань

- У части пациентов с аутоиммунными болезнями в мишеневом органе эктопически развивается организованная лимфоидная структура.
- В них находят сеть из фолликулярных дендритных клеток, а также Т-хелперов, которые вовлекают В-клетки в хронический аутоиммунный ответ.

Инфекция и аутоиммунитет

Аутоиммунные болезни связаны с вирусными инфекциями, которые часто предшествуют возникновению воспаления в мишеневом органе. Для объяснения механизмов ассоциации аутоиммунитета и вирусной инфекции используют несколько гипотез:

- Молекулярной мимикрии,
- Сопутствующая (bystander) активация
- Вирусная персистенция

Молекулярная мимикрия между белками патогенных микробов и хозяина.

Патоген/Белок	Последовательность аминокислот
<i>Human cytomegalovirus</i> IE2 HLA-DR молекула	PDP- LGRPD -ED VTE- LGRPD -AE
<i>Poliovirus</i> VP2 Ацетилхолиновый рецептор	STT- KESRGT -T TVI- KESRGT -K
<i>Papilloma virus</i> E2 Инсулиновый рецептор	SLH- LESLKD -S VYG- LESLKD -L
<i>Rabies virus</i> glycoprotein Инсулиновый рецептор	T- KESLVI -IS N- KESLVI -SE
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase HLA-B27	SR- QTDRED -E KA- QTDRED -L
<i>Human immunodeficiency virus</i> p24 Константный регион IgG человека	GVETTTPS GVETTTPS
<i>Measles virus</i> P3 Кортикотропин	LECIRA-L-K LECIRA-C-K
<i>Measles virus</i> P3 Основной белок миелина	EIS-DN-LGQE EIS-FK-LGQE

К механизмам развития иммунопатологических процессов (1/3)

*К настоящему времени открыты новые механизмы
индукции и развития иммунопатологических процессов*

1. Цитотоксическое действие Т-клеток
2. Провоспалительная активность Th1 и Th17
3. Сопутствующая (Bystander) активация
4. Программируемая клеточная смерть (апоптоз и аутофагия)
5. Срыв центральной и периферической толерантности к аутоантигенам
6. Участие Т- и В-клеток памяти
7. Ослабление супрессорной роли Т-регуляторных клеток
8. Дефекты генов, контролирующих презентацию аутоантигенов в тимусе и костном мозге
9. Участие молекул адгезии в процессах миграции клеток и развитии воспаления
10. Презентация аутоантигенов антигенпрезентирующими клетками

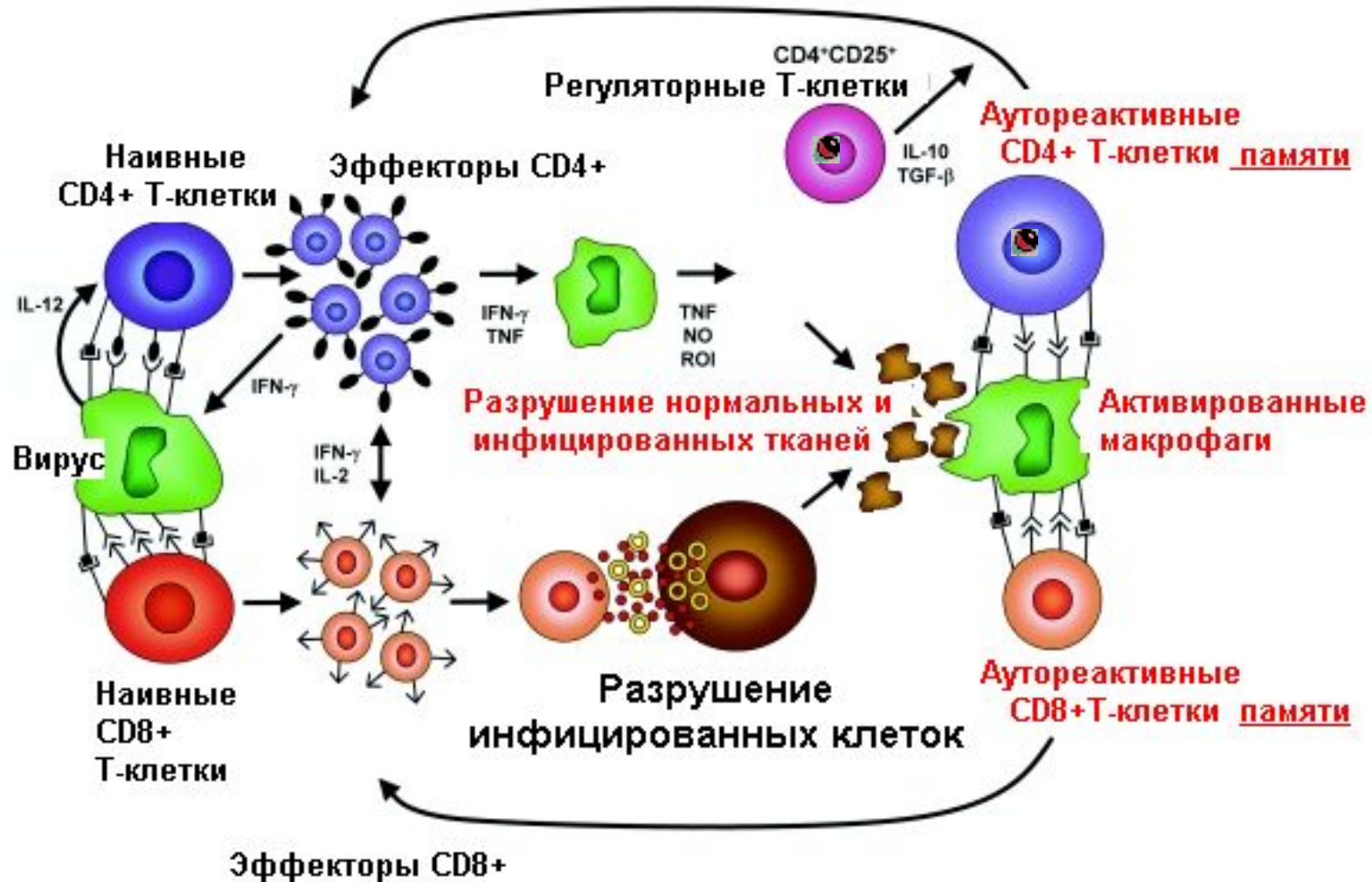
К механизмам развития иммунопатологических процессов (2/3)

11. Антигенная мимикрия между молекулами патогенов и хозяина
12. Индукция «цитокинового шторма»
13. Роль патогенов в индукции аутоиммунизации
14. Участие цитокинов, рецепторов к ним и антагонистов
15. Сбой в сигнальных путях
16. Роль паттерн–распознающих рецепторов
17. Гормональные влияния
18. Снижение активности тимических эпителиальных клеток с возрастом
19. Формирование эктопической лимфоидной ткани в пораженном органе
20. Иммунотоксическое действие лекарственных средств (цитокины, цитокиновые антагонисты, моноклональные антитела и др.)

К механизмам развития иммунопатологических процессов (3/3)

21. Лимфопролиферативные заболевания
22. Злокачественные новообразования
23. Антиммунные воздействия патогенов
24. Локальная продукция токсичных радикалов кислорода и оксида азота
25. Недостаточность регуляторных белков, подавляющих активацию комплемента на поверхности собственных клеток: MCP (мембранный кофакторный белок) и DAF (фактор, ускоряющий распад комплемента)
26. Нарушения контроля над Т-регуляторными клетками ($CD4^+ CD25^+$ Treg) со стороны Толл-подобных рецепторов (TLR)

Формирование аутореактивных Т-клеток памяти при вирусной инфекции. Срыв толерантности к аутоантигенам при ослаблении Т-регуляторных клеток



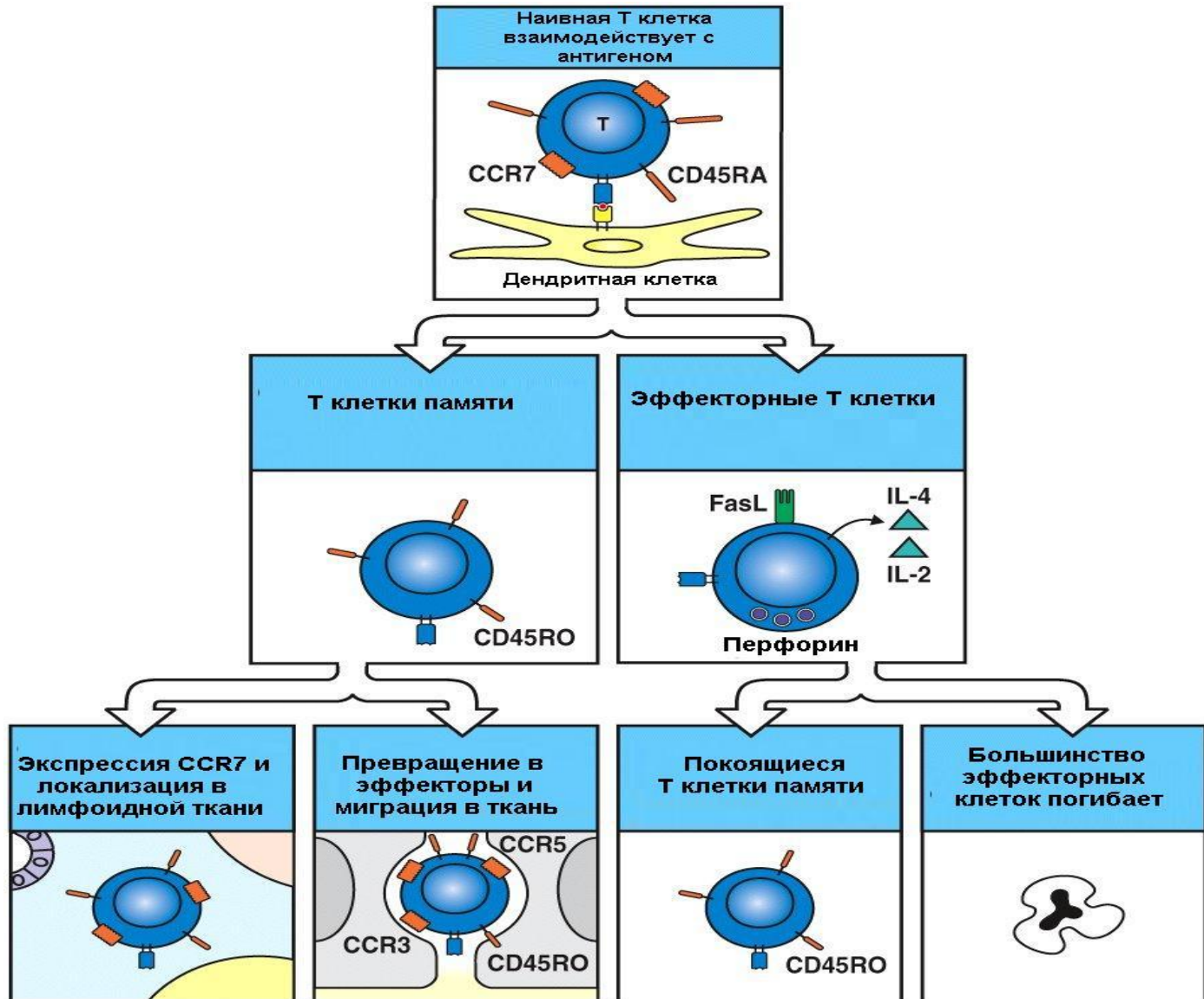
Аутоиммунные болезни как следствие вакцинации

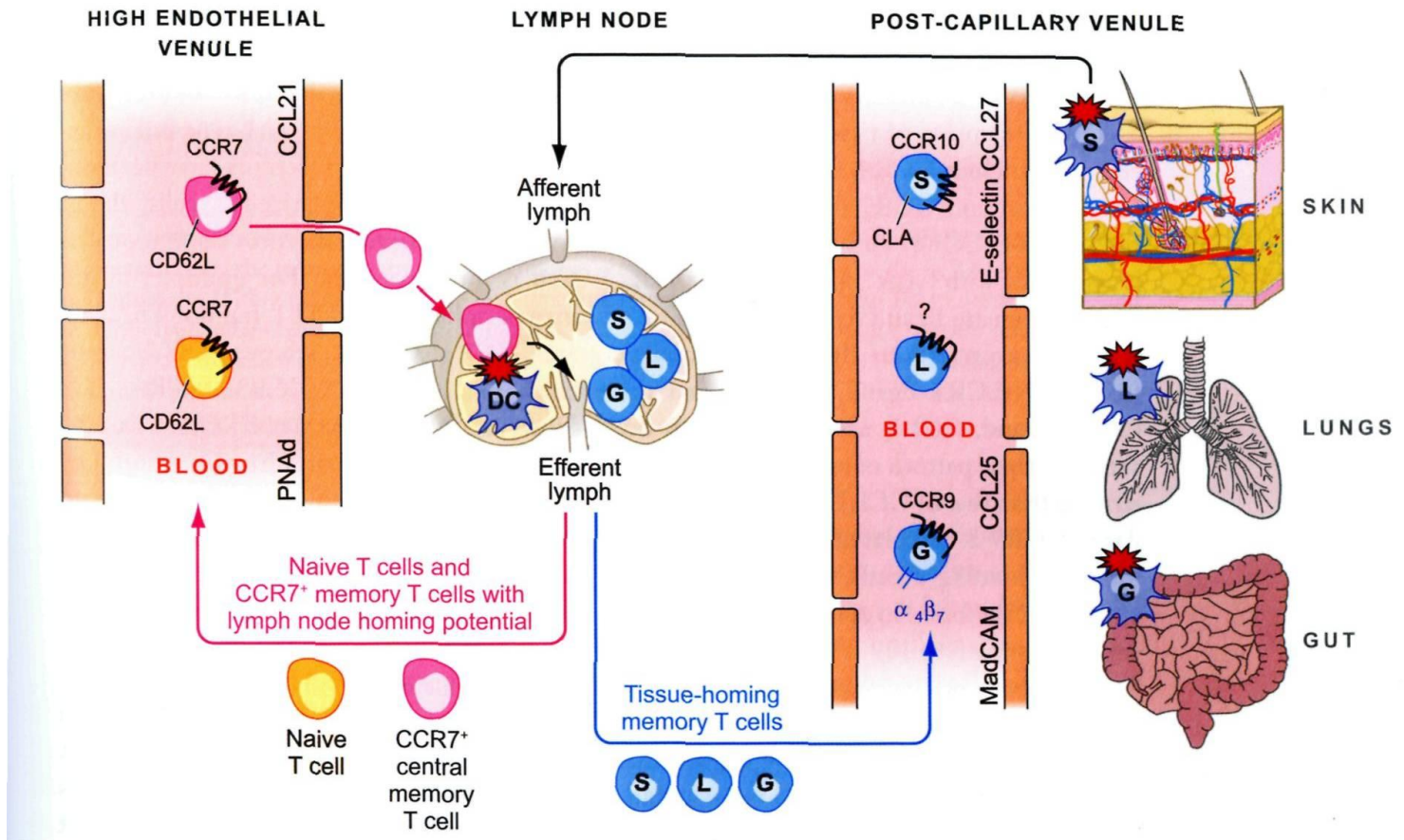
Болезнь	Тип вакцины	Публикации
Системная красная волчанка	HBV, столбняк, сибирская язва	Tudela et al., 1992; Guiserix, 1996; Finierz et al., 1998
Ревматоидный артрит	HBV, столбняк, тиф/паратиф, MMR	Grasland & Vinceneux, 1994; Gross et al., 1995; Pope et al., 1998
Множественный склероз	HBV	Tourbah et al., 1999; Ascherio et al., 2001; Confavreux et al., 2001
Реактивный артрит	BCG, тифоид, DPT, MMR, HBV, грипп	Benjamin et al., 1992; Grasland & Vinceneux, 1994; Gross et al., 1995; Mitchell et al., 1998; Aharon-Maor & Shoenfeld, 2000; Tishler, 2004
Полимиозит/дерматомиозит	BCG, оспа, дифтерия, DPT	Aharon-Maor & Shoenfeld, 2000; Yanai-Berar et al., 2002
Полиартериит	Грипп, коклюш, HBV	Bishop et al., 1966; LeHello et al., 1999; De Keyser et al., 2000; Yanai-Berar et al., 2002
Синдром Guillain-Barre	Грипп, полиомиелит, столбняк	Hugges et al., 1996; Shonberger et al., 1979; Lasky et al., 1998
Сахарный диабет I типа	HiB	Classen & Classen, 1999b; Karvonen et al., 1999; Sipetic et al., 2003
Аутоиммунная тромбоцитопения	MMR, HBV, грипп	Casoli et al., 1989; Miller et al., 2001

BCG- бактерии *Calmette-Guerin*; DPT- дифтерия/столбняк; HBV-Вирус гепатита В; HiB- *Haemophilus influenza B*; MMR-корь/паратиф/краснуха.

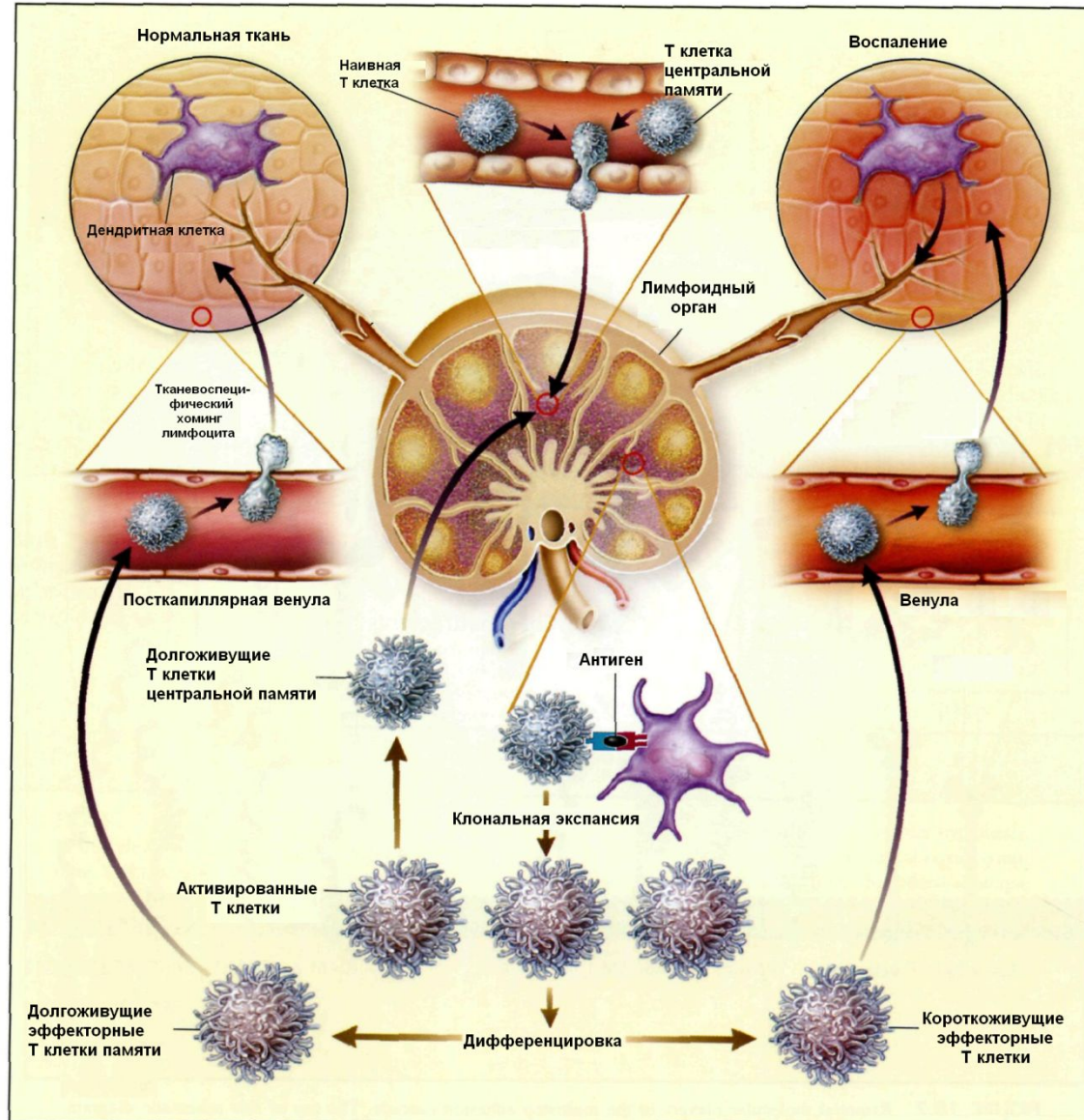
(цит. по N.R.Rose, I.Mackay. The autoimmune diseases. A.P.2006. p.311)

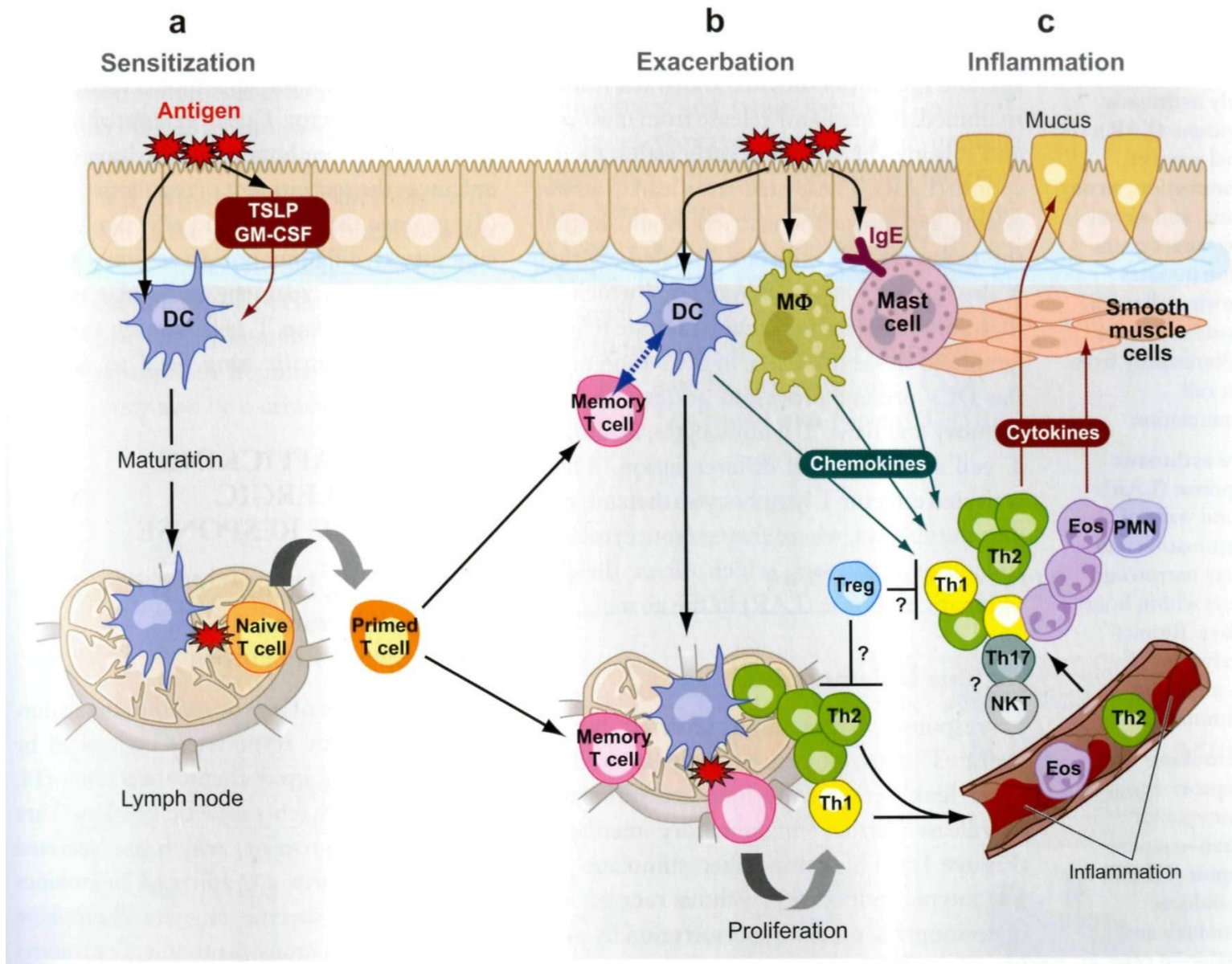
Т-клетки памяти формируются в начале ответа и после его завершения





Миграция Т-клеток памяти: центральной и эффекторов





Роль Т-клеток памяти в прогрессии или рецидиве аутоиммунных болезней

- Несколько работ свидетельствует о роли Т-клеток памяти в прогрессии или рецидиве аутоиммунных болезней. В селезенке мышей, больных T1D или EAE содержатся аутореактивные Т-клетки памяти, поскольку перенос от них клеток селезенки генетически чувствительным животным вызывал у них патологию (Santamaria, 2001; Rossini et al., 2004).
- Известно, что для гомеостатической экспансии Т-клеток памяти вовлечены цитокины, такие как IL-7 и IL-15, рецепторы к которым имеют общую γ -цепь. Введение антител против γ -цепи мышам NOD эффективно уменьшала размеры популяции Т-клеток памяти и подавляла перенос болезни, что свидетельствует о вкладе размножения Т-клеток памяти в прогрессирование T1D (Demirci et al., 2003).

Роль Т-клеток памяти в прогрессии или рецидиве аутоиммунных болезней (продолжение)

- Изолированные Т-клетки памяти с фенотипом CD4+CCR4+CD44high могут переносить инсулит NOD.scid мышам в течение недели после инъекции, что подтверждает их патогенный потенциал . В то же время, блокада макрофаг-зависимого хемокина (MDC) - лиганда для хемокинового рецептора на Т-клетках памяти CCR4, подавляет развитие инсулинзависимого сахарного диабета у NOD мышей (Kim et al., 2002).
- В модели с множественным склерозом также получены данные о вероятном участии аутореактивных Т-клеток в прогрессировании аутоиммунной болезни (Muraro et al., 2005).

Роль Т-клеток памяти в прогрессии или рецидиве аутоиммунных болезней (продолжение)

- Т-клетки памяти имеют повышенную функциональную avidность для лигандов, по сравнению с их наивными предшественниками потому, что антигенсвязывающий участок TCR конформационно гибок и потенциально неоднороден. Поэтому развивается большая популяция Т-клеток памяти в ответ на инфекционные агенты, что теоретически несет риск индукции аутоиммунитета.

- Имеются экспериментальные доказательства, поддерживающие гипотезу о чрезпеченочной циркуляции кишечных лимфоцитов памяти, возникших при воспалении в слизистой кишечника (Grant et al., 2002).
- Активированные интестинальные лимфоциты экспрессируют специфичный для кишки хоминг-рецептор интегрин $\alpha 4\beta 7$, который связывается с адгезионной молекулой MAdCAM-1 (coreceptor mucosal addressin cell adhesion molecule-1), специфичной для кишки. Но, эндотелиальные клетки печени при склерозирующем холангите экспрессируют aberrantный MAdCAM-1, к которому присоединяются лимфоциты, специфичные для кишечника.
- Итак, не микроорганизмы или их продукты запускают иммунное воспаление в печени при склерозирующем холангите, а Т-клетки памяти, активированные в кишке и способные к перекрестной реактивности микроб/свое. Этот процесс возникает в толстой кишке и потому склерозирующий холангит ассоциируется с язвенным колитом и болезнью Крона.
- По-видимому, наличием долгоживущих Т-клеток памяти можно объяснить, почему болезнь может возникнуть через долгий период после колонэктомии и почему колонэктомия не влияет на течение склерозирующего холангита.

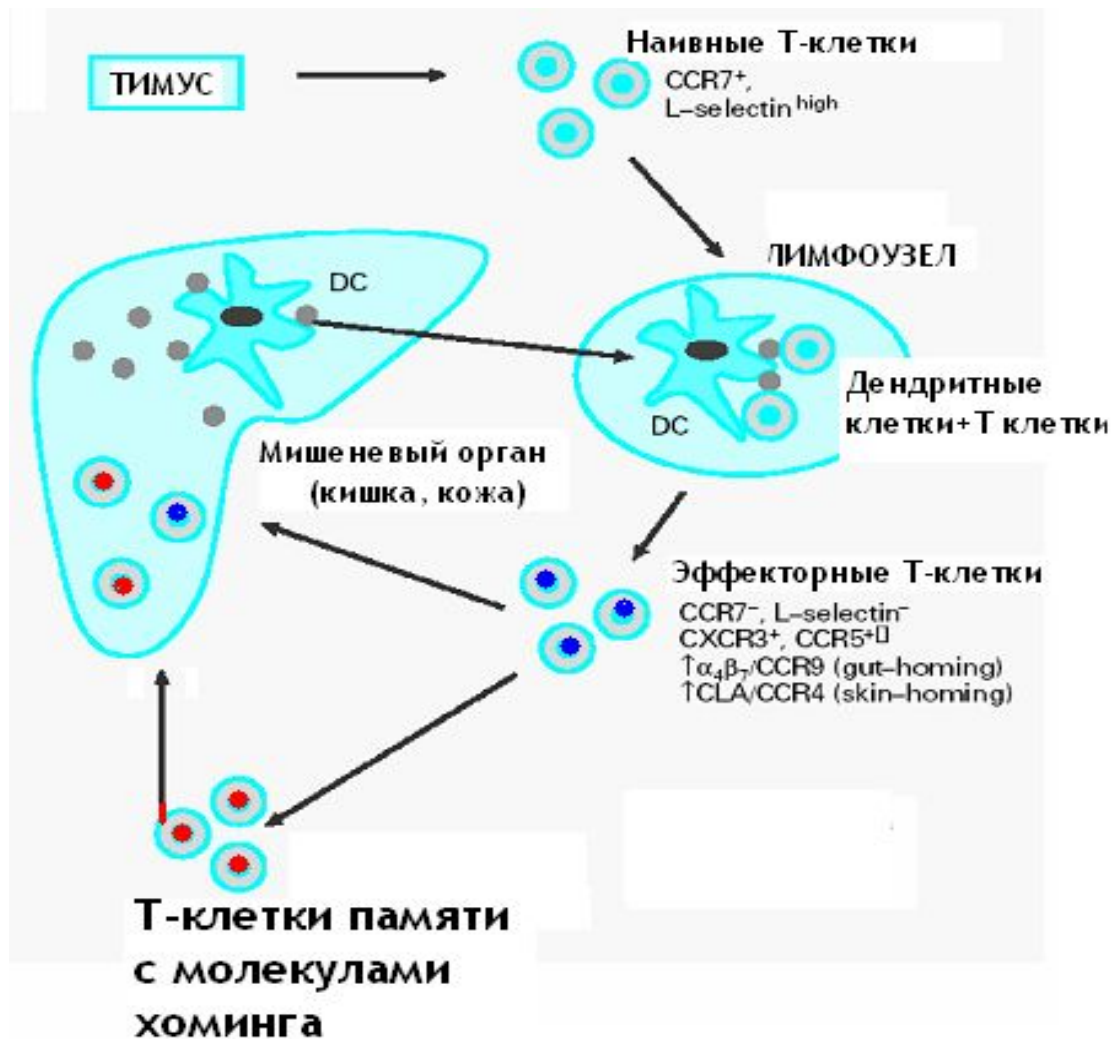
Фиброз вокруг желчного протока при склерозирующем холангите



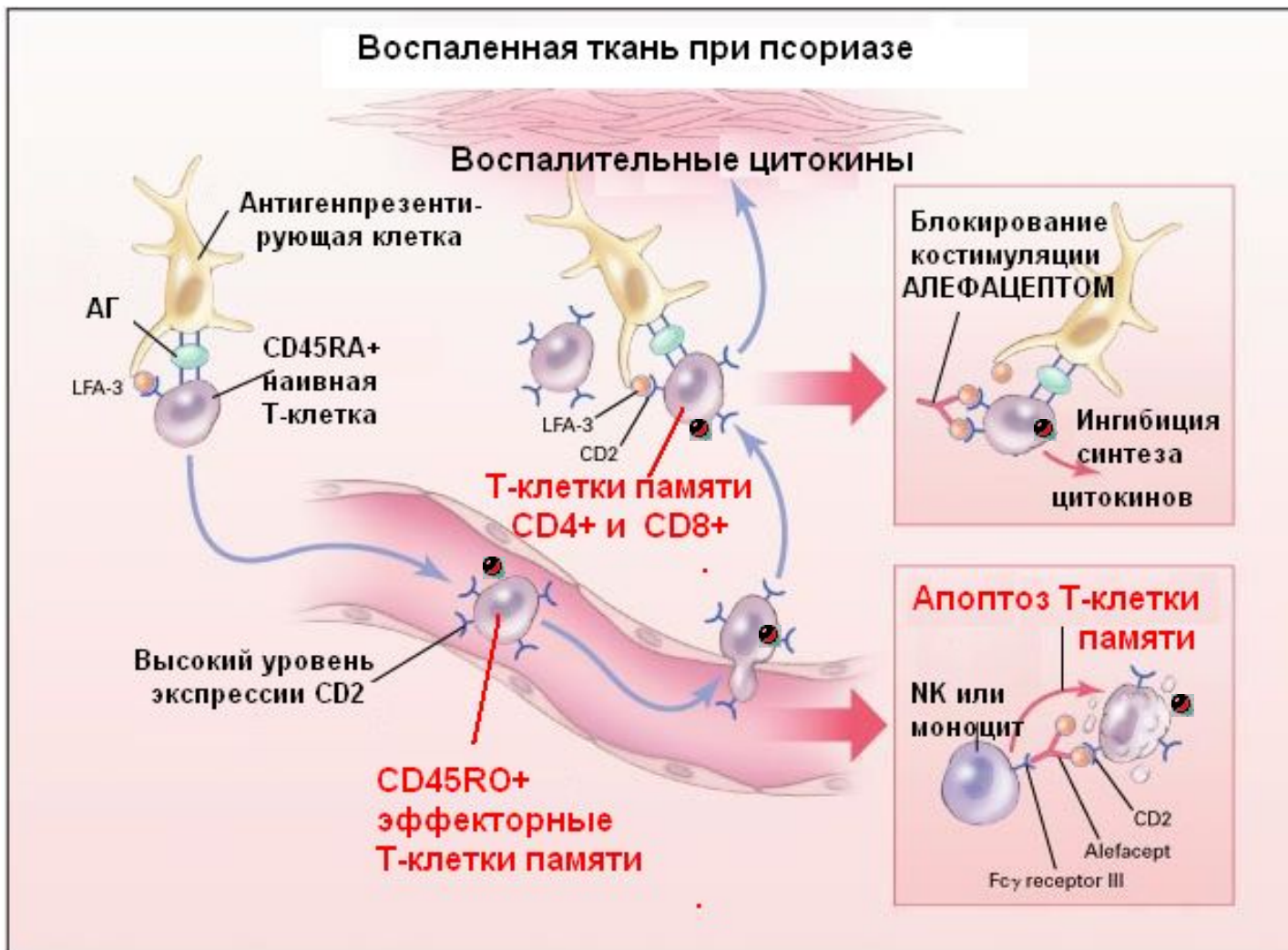
Интегрины $\alpha_4\beta_7$ Т лимфоцитов соединяются с адгезивными адресинами слизистой MAdCAM-1



Формирование провоспалительных Т клеток памяти с молекулами хоминга



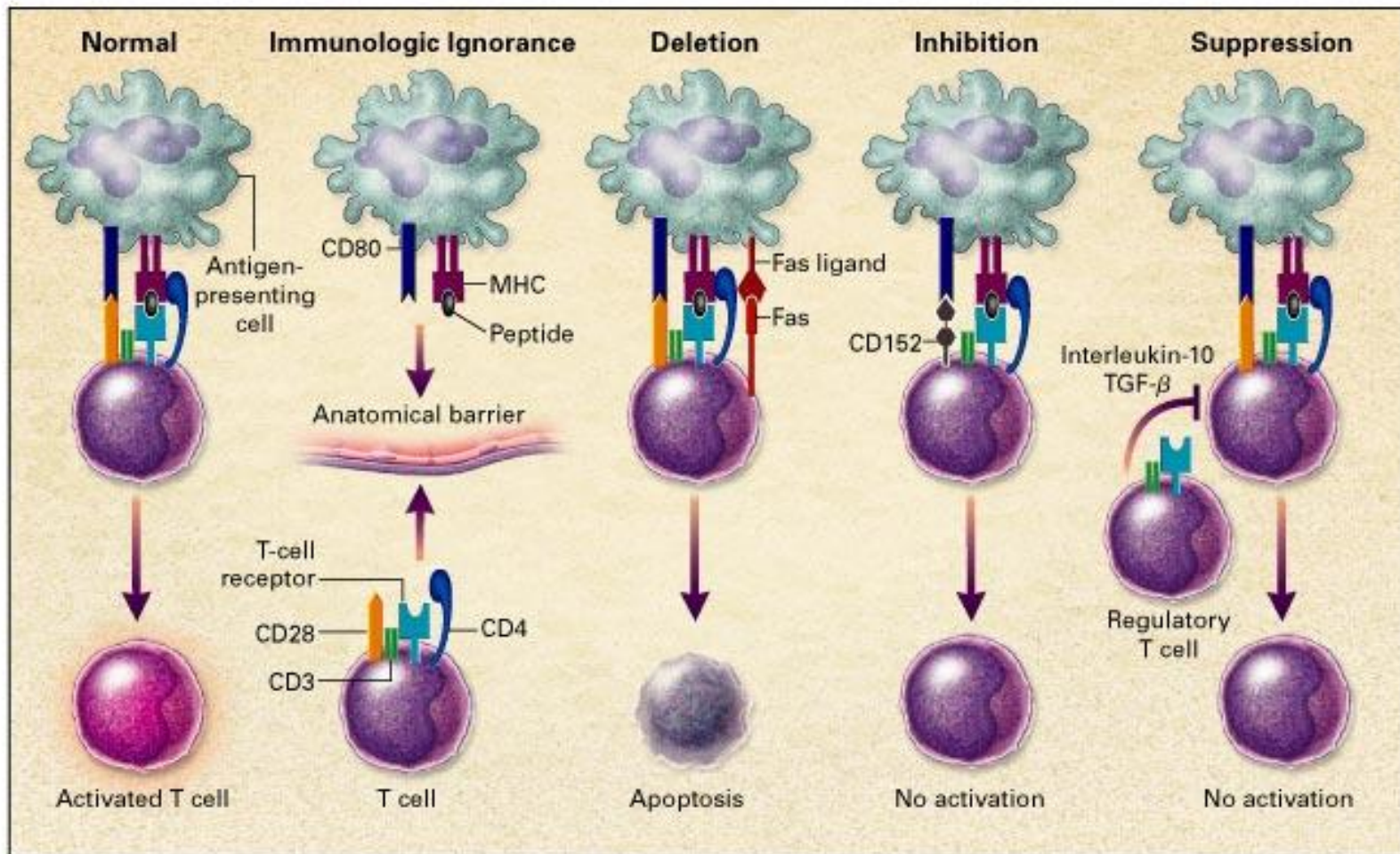
МЕХАНИЗМ РАЗРУШЕНИЯ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ В БЛЯШКЕ ПРИ ПСОРИАЗЕ АЛЕФАЦЕПТОМ





Увидел – расскажи другу!

Периферические механизмы индукции толерантности



Медицинский Уотергейт-1974

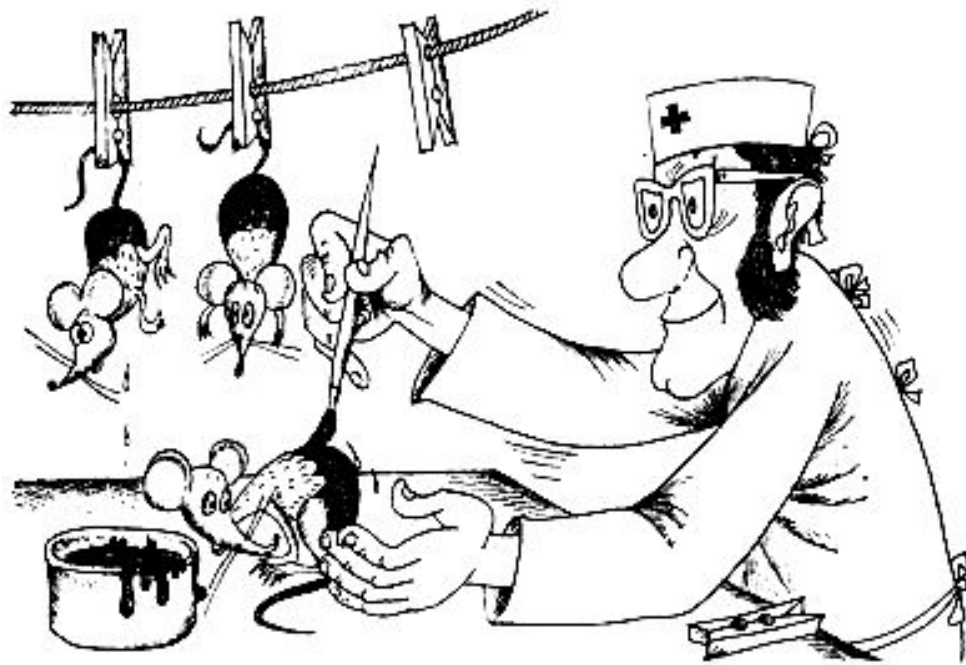
Доктор Вильям Саммерлин был руководителем клиники кожных болезней в Стэнфордском университете в Калифорнии.

Результаты его опытов были потрясающими.

У белых мышей приживались, лоскуты кожи от черных. На лоскутах росла черная шерсть.

Профессор Гуд поручает двум аспирантам проверить опыты Саммерлина. Приживления нет. Черные лоскуты кожи отторгаются.

Сэр Питер Медавэр — английский ученый, получивший Нобелевскую премию за работы по трансплантации тканей, тоже попытался воспроизвести опыты Саммерлина. Он заявил: «Я бросил эту работу, разочаровавшись, в ней».



Работник вивария застал Саммерлина у клеток с животными. Черным фломастером Саммерлин красил шерсть у белых мышей.

В этот же день профессор Гуд создал специальную комиссию. Тридцатипятилетний профессор был снят с работы. Он оказался несовместимым с наукой. Это событие названо «медицинский Уотергейт».

(по Р.В.Петрову)