



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 неотвечаемостью 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:

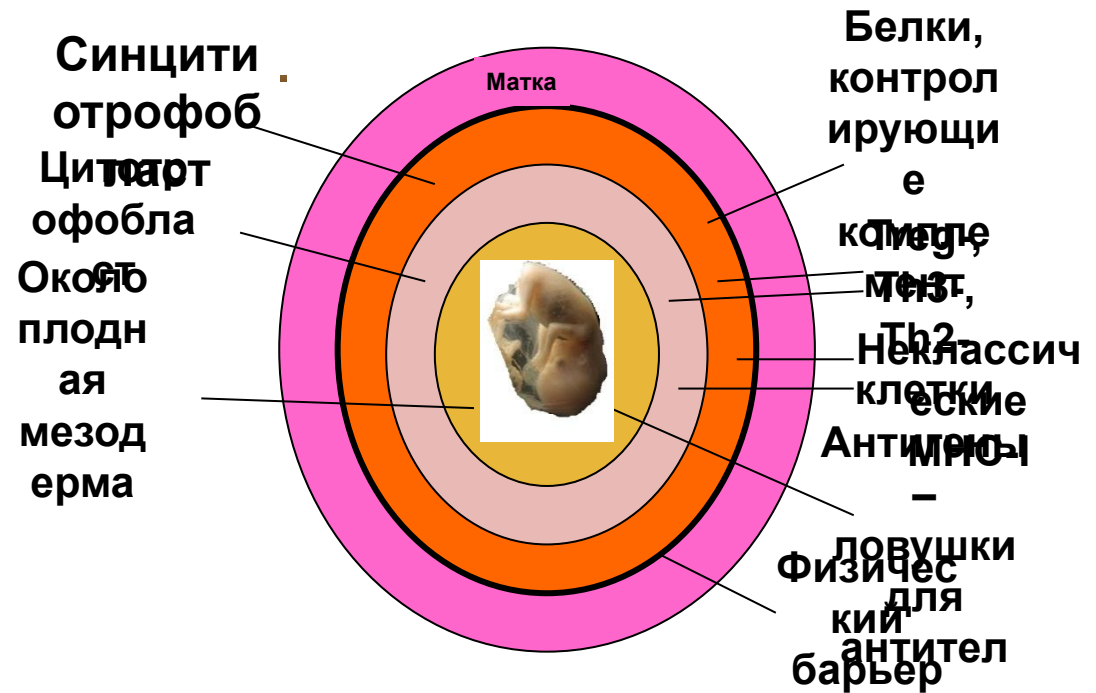
Физиологические:

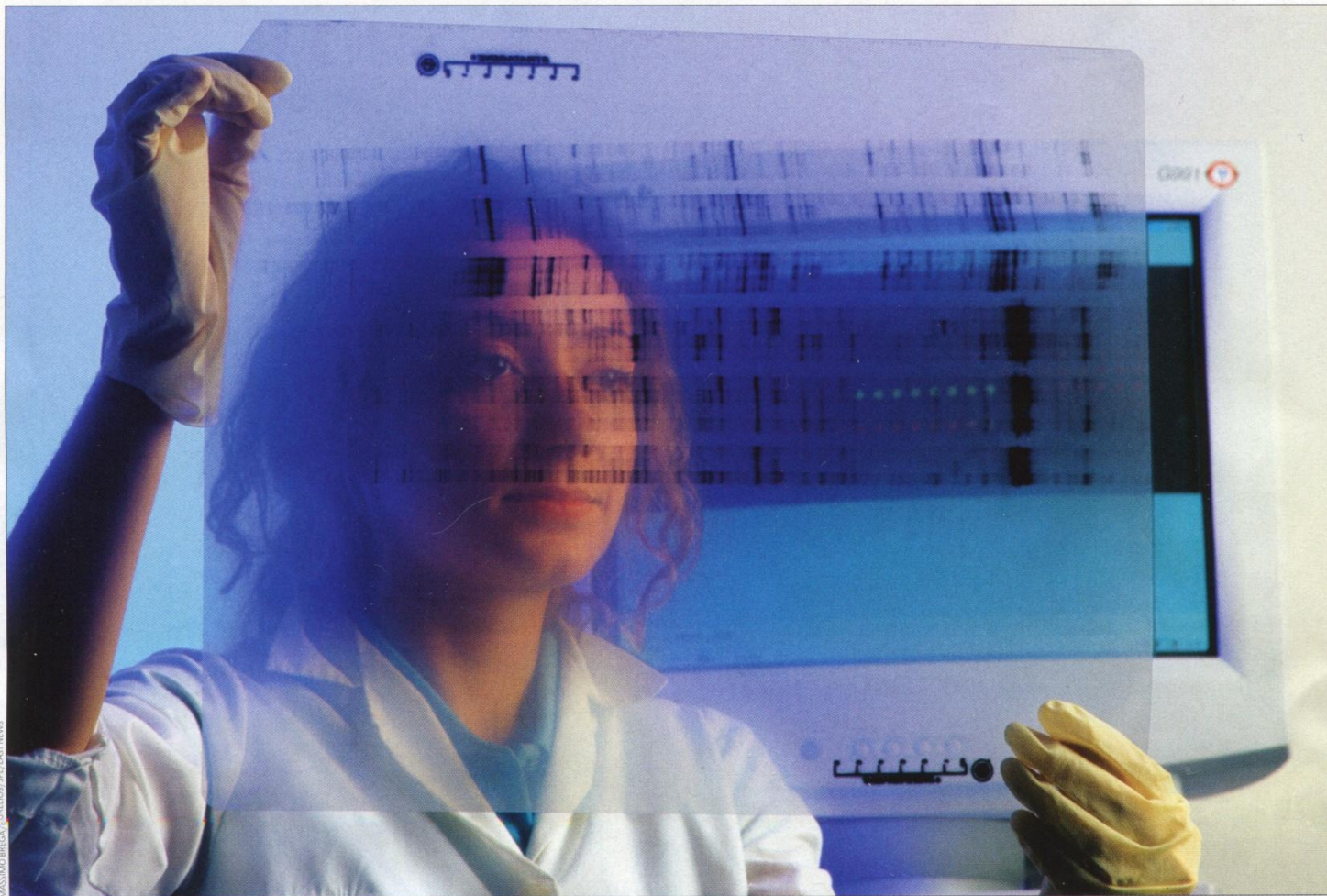
- терпимость к своим молекулам поддерживается в течение всей жизни путем центральной и периферической толерантности
- толерантность иммунной системы матери по отношению к антигенам плода



Пример физиологической  
толерантности.

# Толерантность матери к плоду

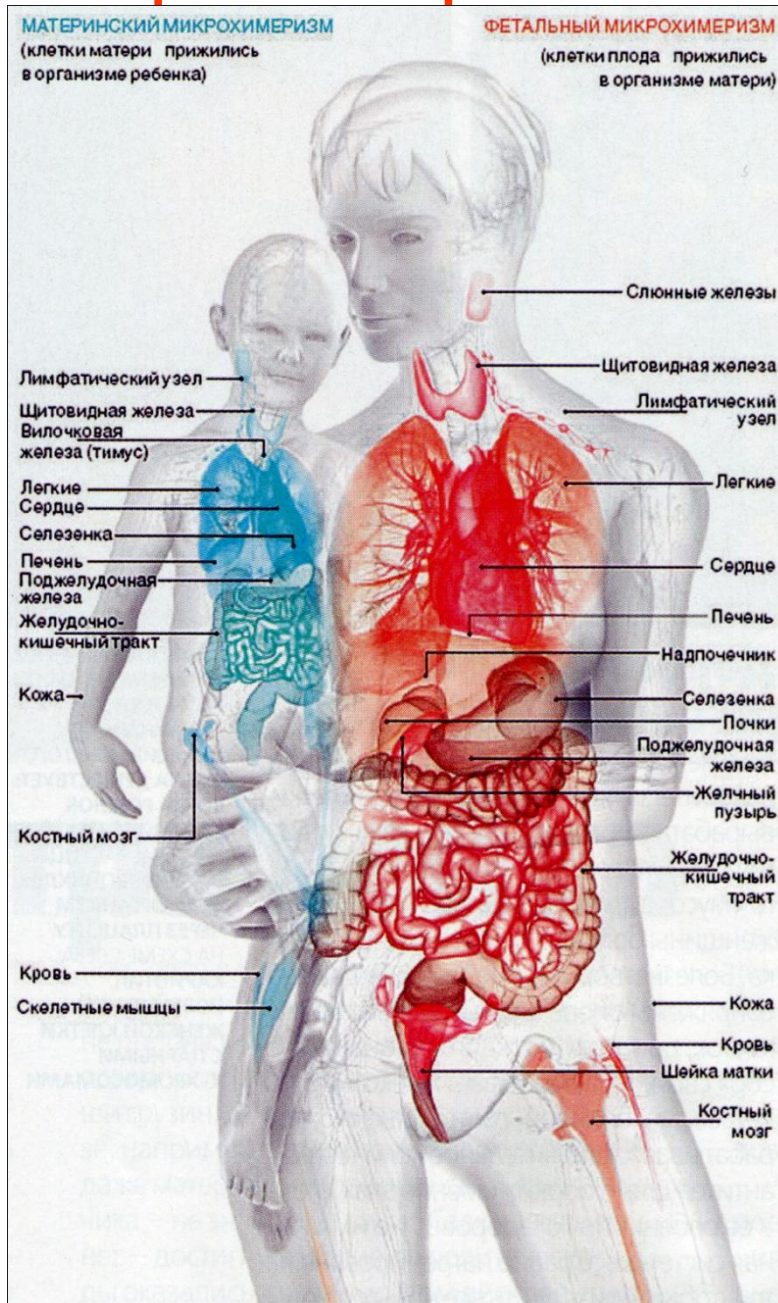




MASSIMO BREGA / L'ESPRESSO / EAST NEWS

**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



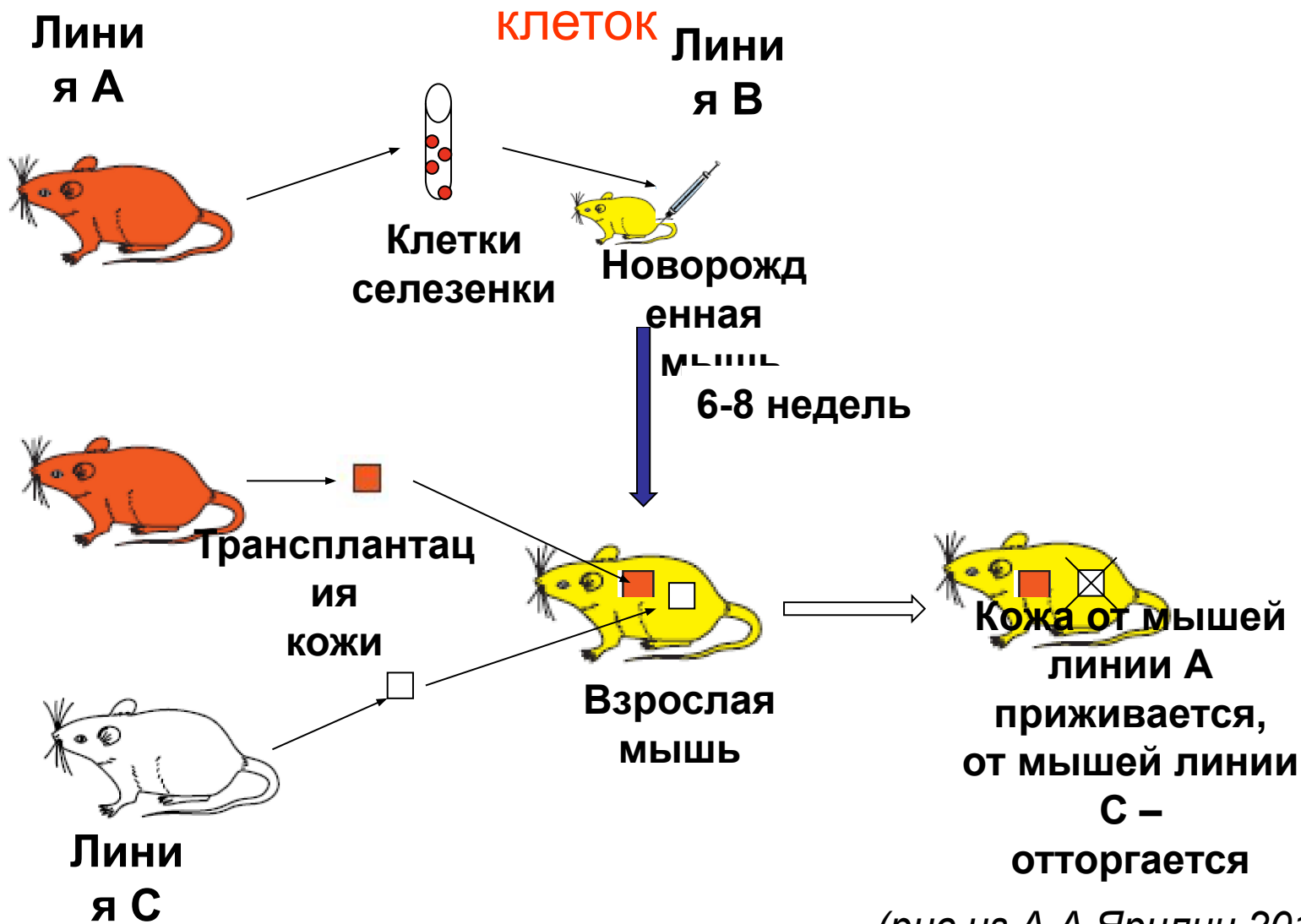
**Figure 9** Sir Peter B. Medawar, Nobel Laureate in Medicine or Physiology for his research on immunologic tolerance

- **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- <b>не</b> 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

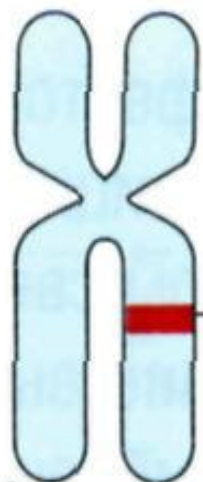
Обусловлена неспособностью к  
иммунному ответу при:

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

## Сбой толерантности при генетических нарушениях

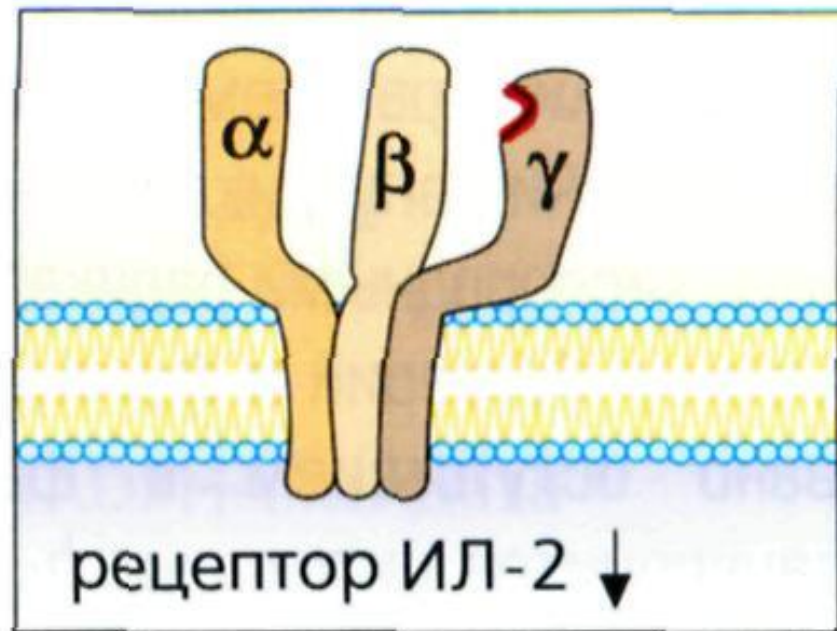
Гены	Фенотип нокаутированных мышей	Механизм срыва толерантности	Болезни человека
<b>AIRE</b>	Деструкция эндокринных органов лимфоцитами	Срыв центральной толерантности	Аутоиммунный полиэндокринный синдром (АПС)
<b>C4</b>	Системная красная волчанка	Нарушение клиренса иммунных комплексов	CLE
<b>CTLA4</b>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

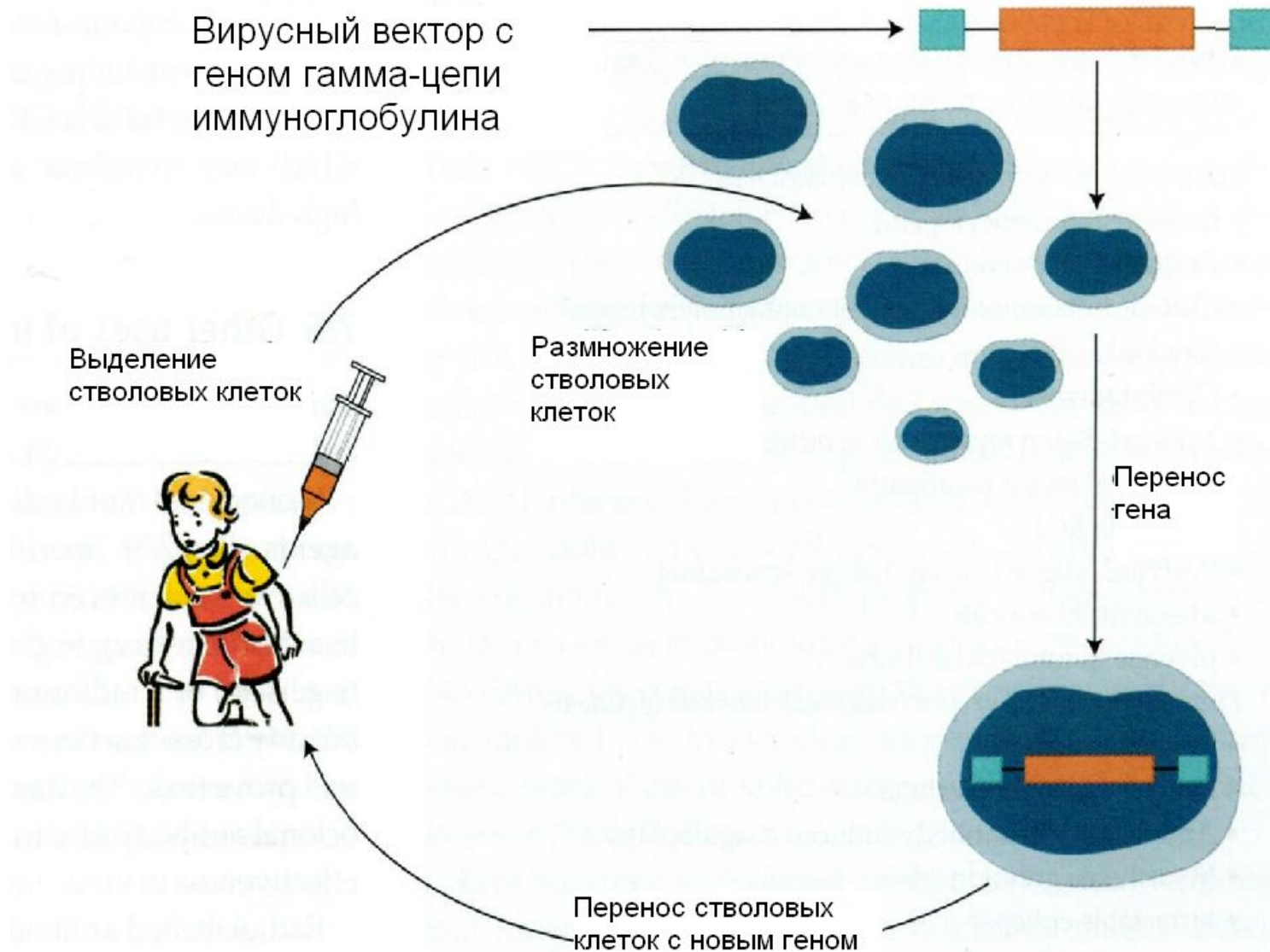


Точечная мутация Xq13

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

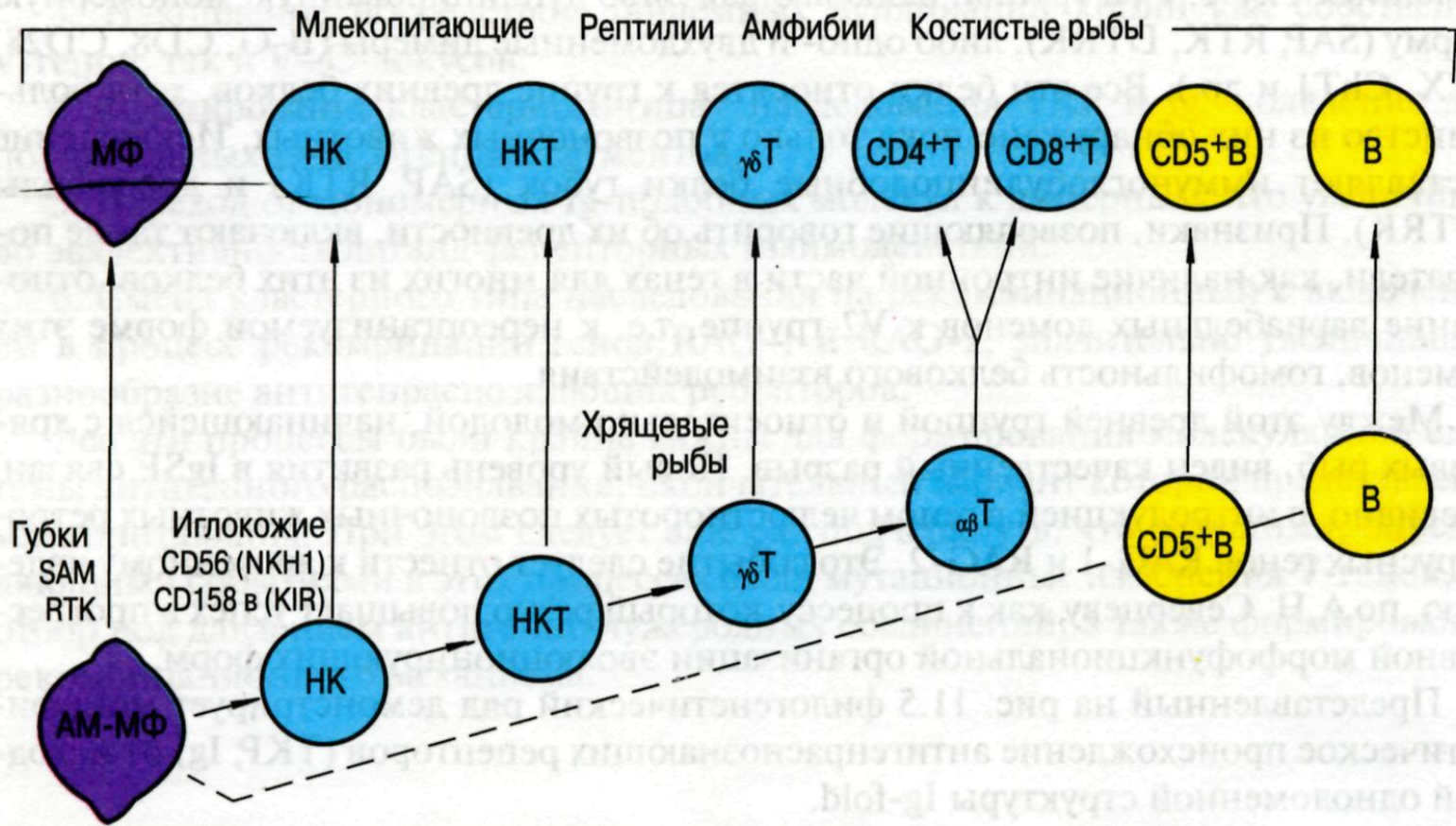
- Супрессивные воздействия на иммунную систему
  1. Инфекционные
  2. Радиационные
  3. Токсические
  4. Лекарственные и др.
  5. Удаление лимфоидных органов (селезенки, лимфатических узлов)

# 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-MΦ – 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

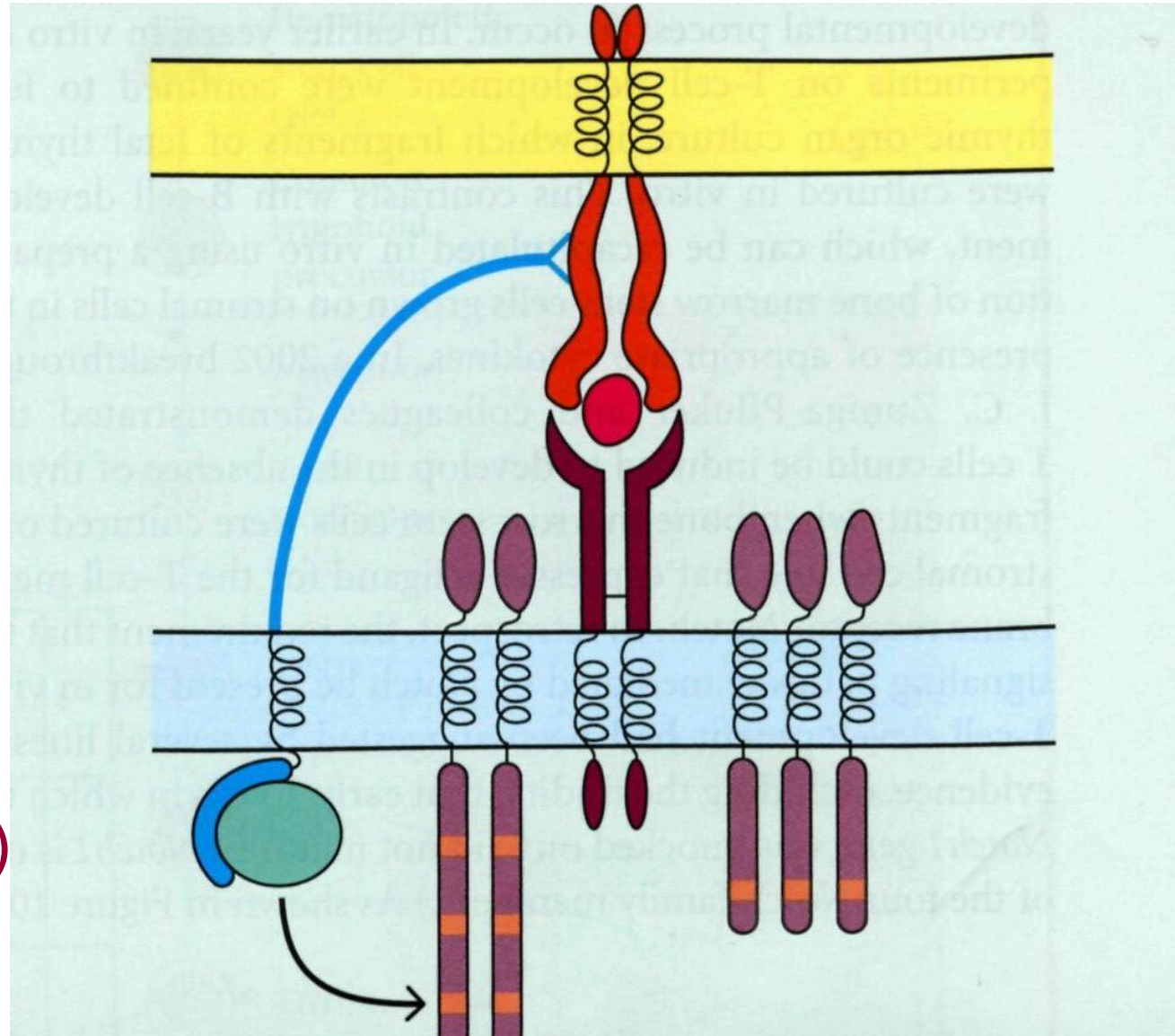
Регуляция (супрессия) гуморального и клеточного ответа

- Центральная аутоперантность

# 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.

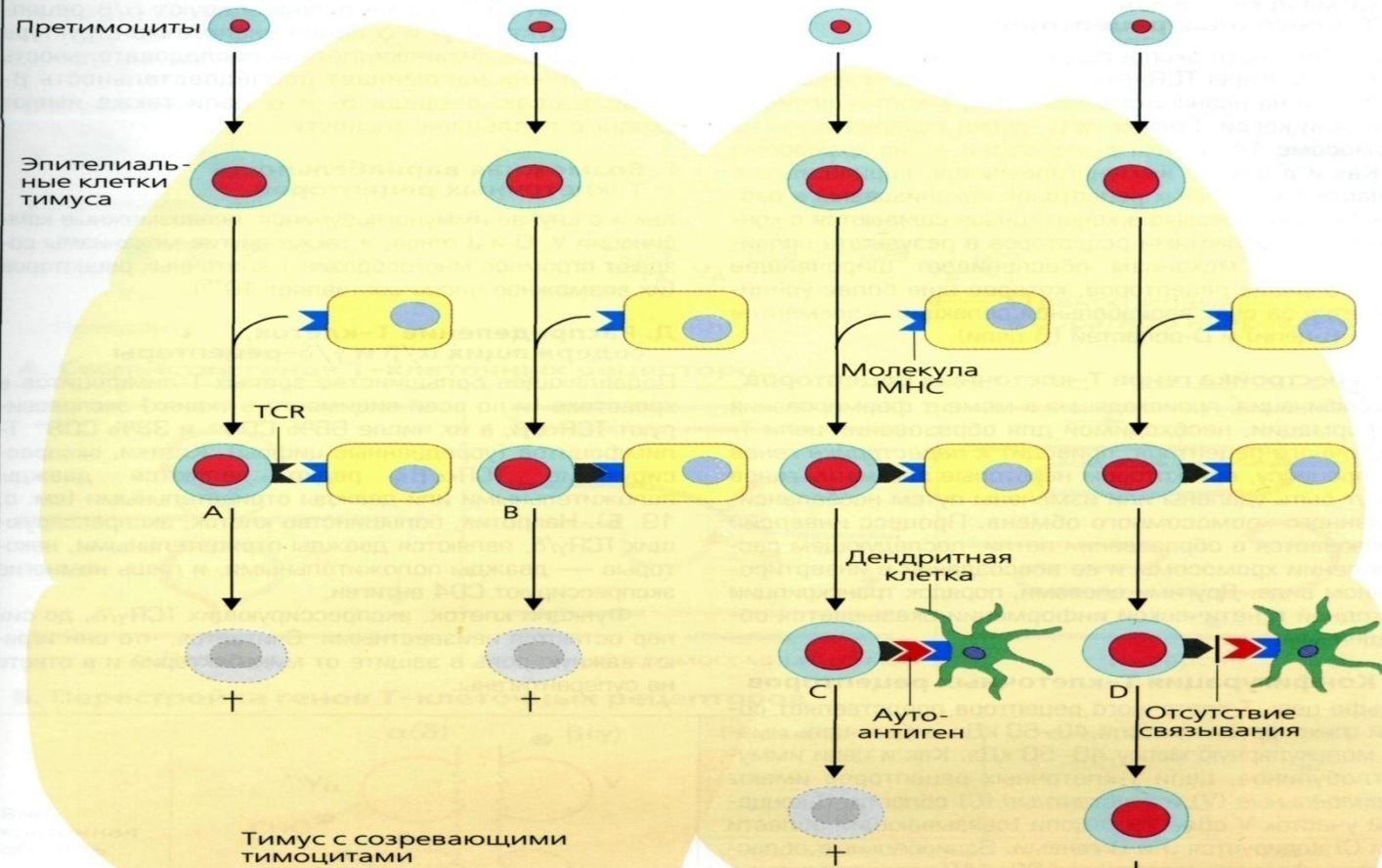
Тимоциты, прошедшие позитивную селекцию, претерпевают негативную селекцию, а остальные - удаляются в тимусе путем апоптоза.

- 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**

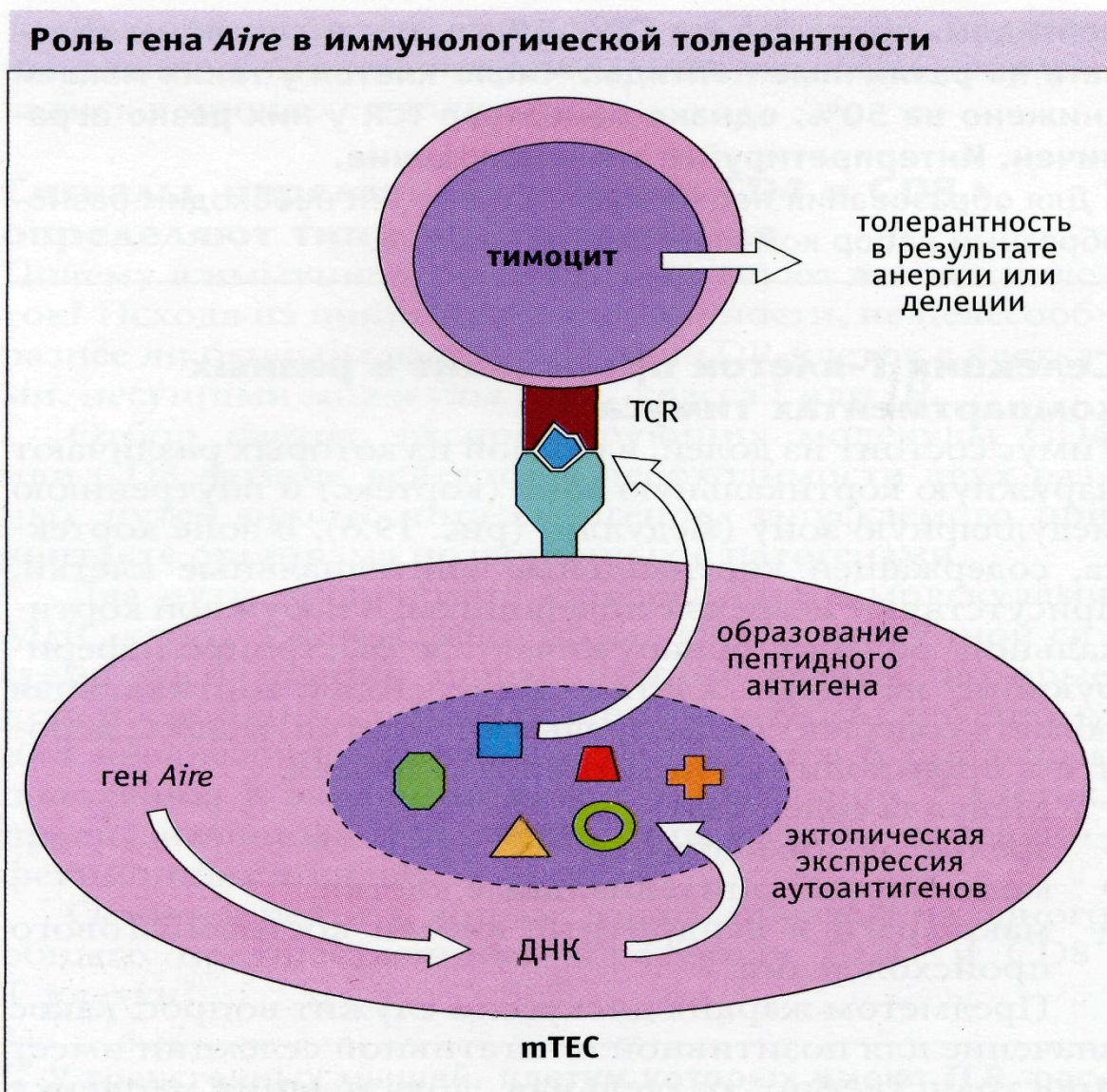
# Механизмы селекции Т-лимфоцитов в тимусе



Тип тимоцита	Связывание собственной молекулы МНС	Распознавание аутоантигена	Судьба клетки
A	Слабое или отсутствует	–	Гибель клетки +
B	Сильное	–	Гибель клетки +
C	Умеренное	Да	Гибель клетки +
D	Умеренное	Нет	Полное созревание

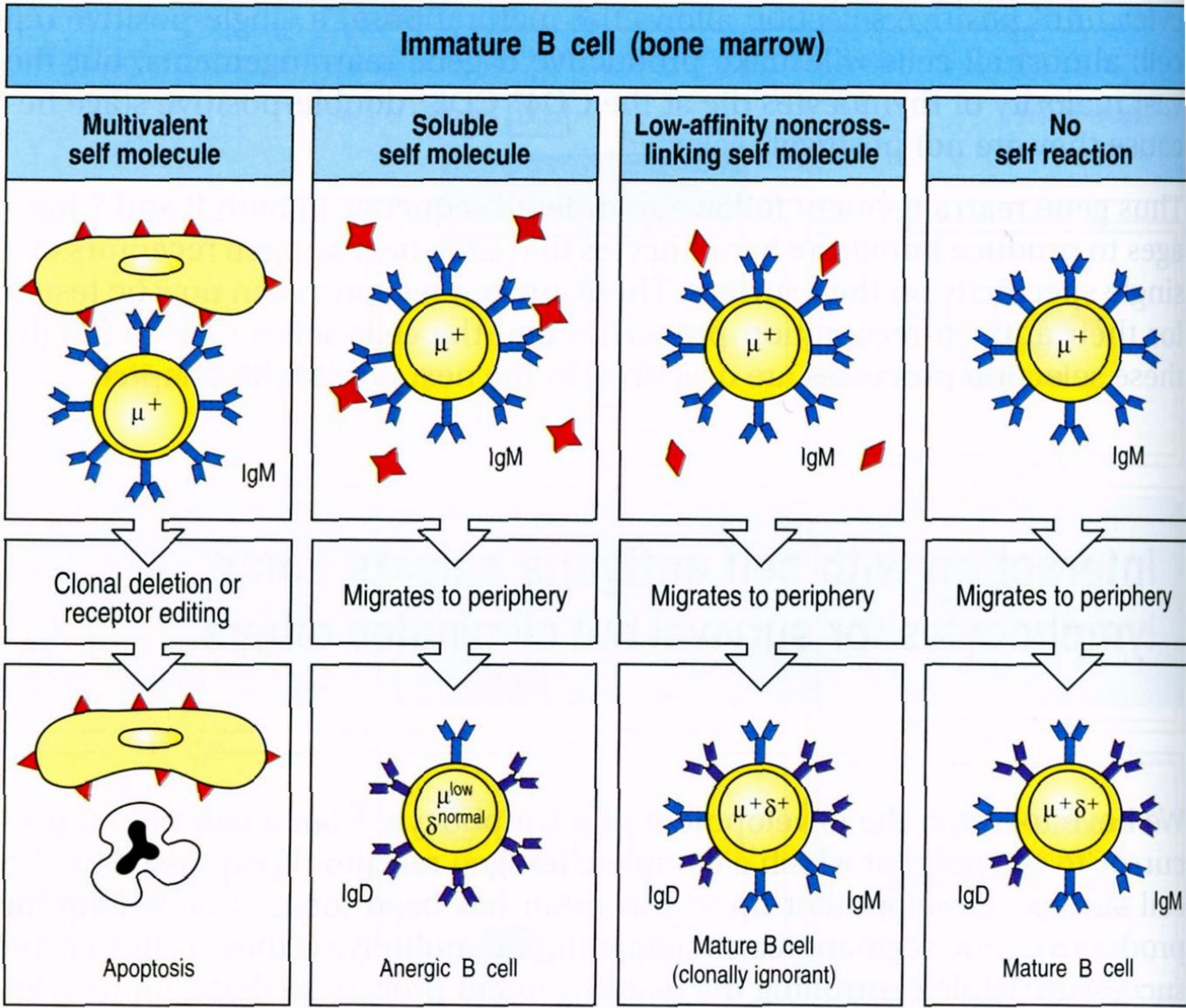
Зрелая иммунокомпетентная Т-клетка

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



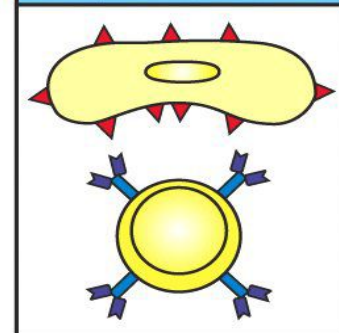
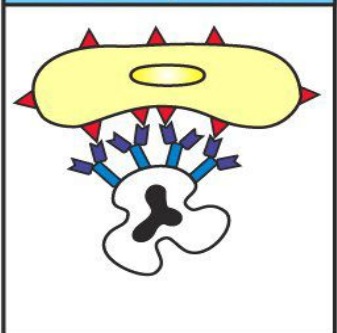
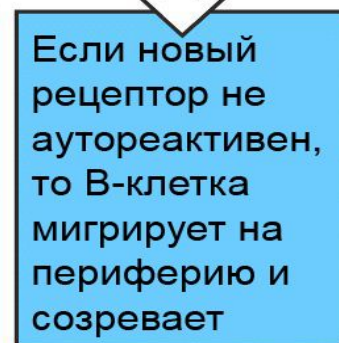
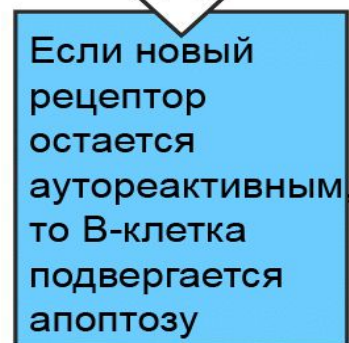
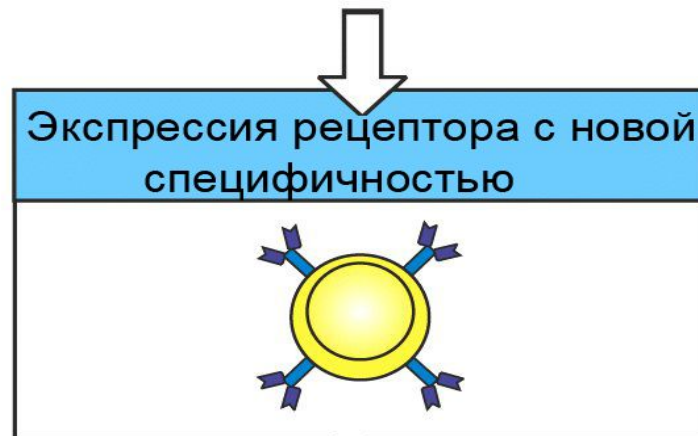
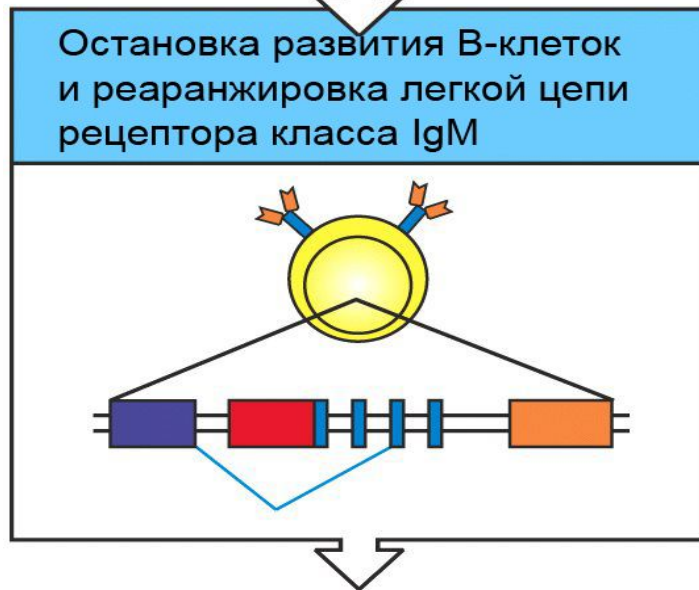
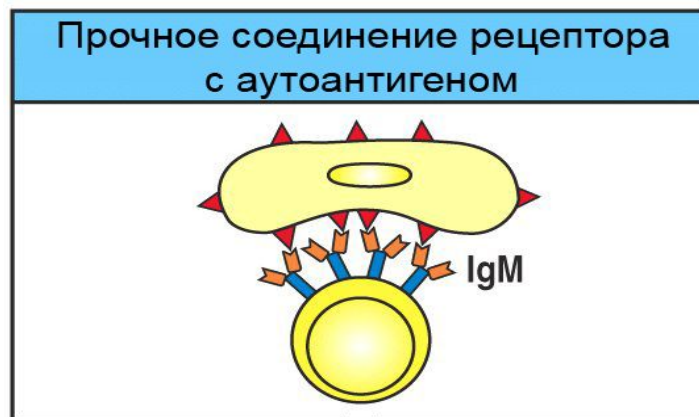
# Селекция В-лимфоцитов в костном мозге

5

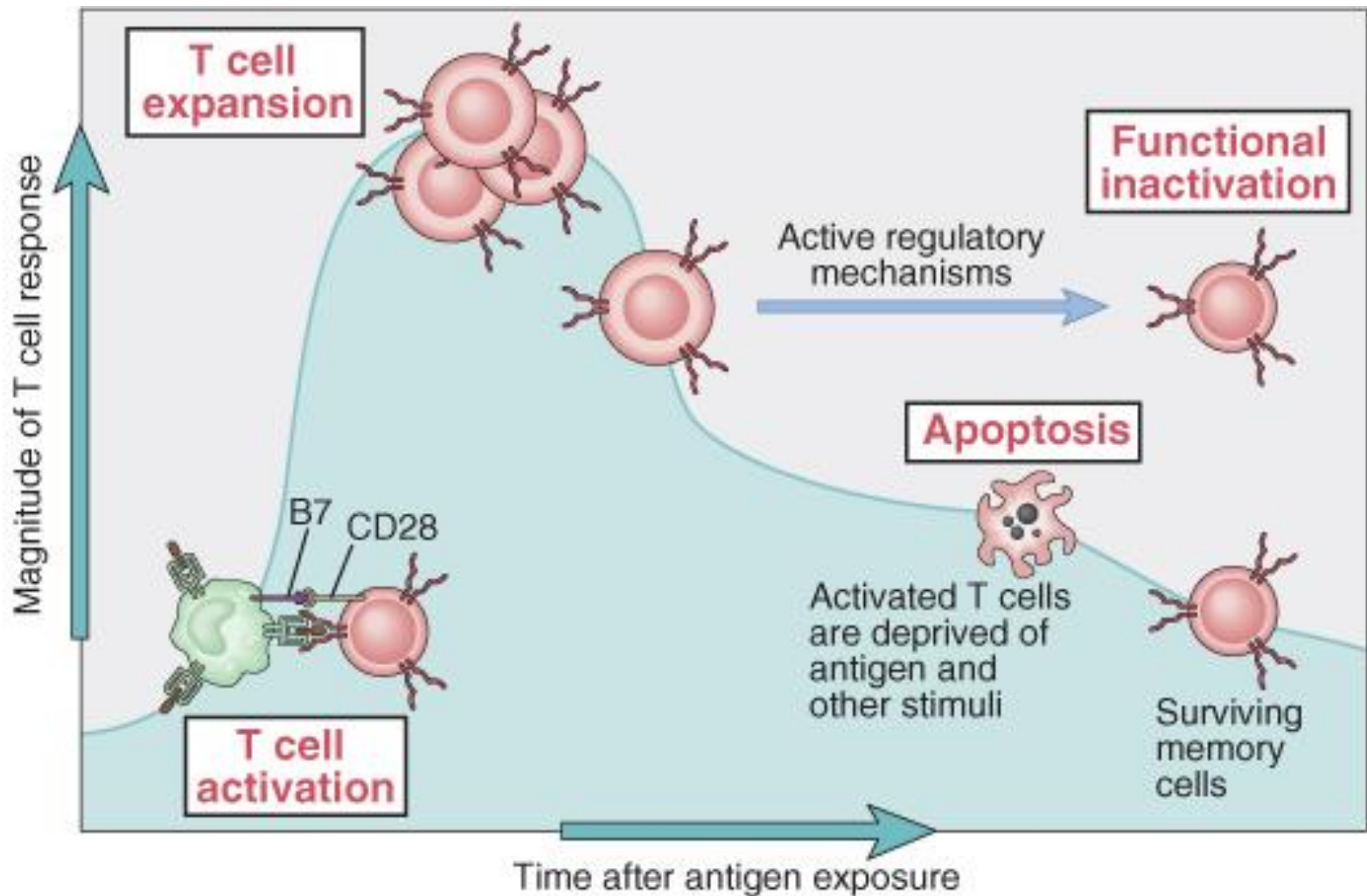




# Редактирование аутореактивного рецептора В-клеток (BCR IgM)

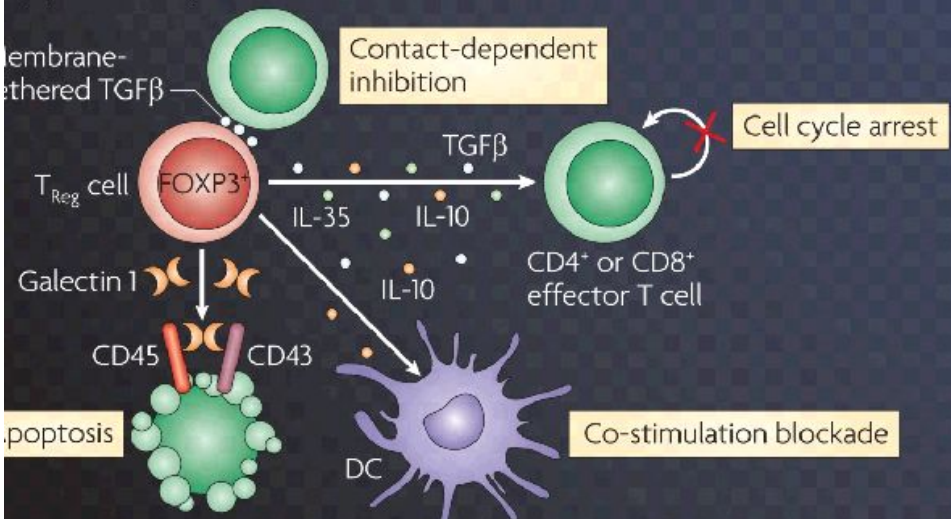


# Гомеостатическая толерантность

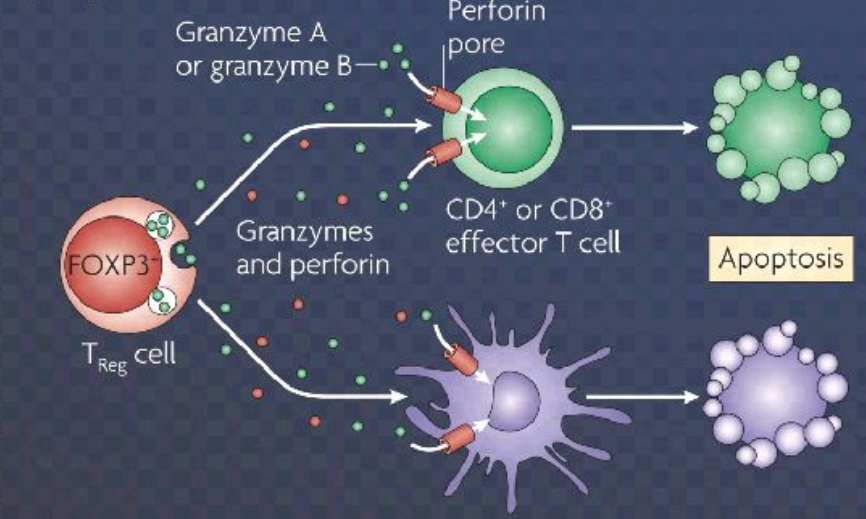


# Mechanisms of action of FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells

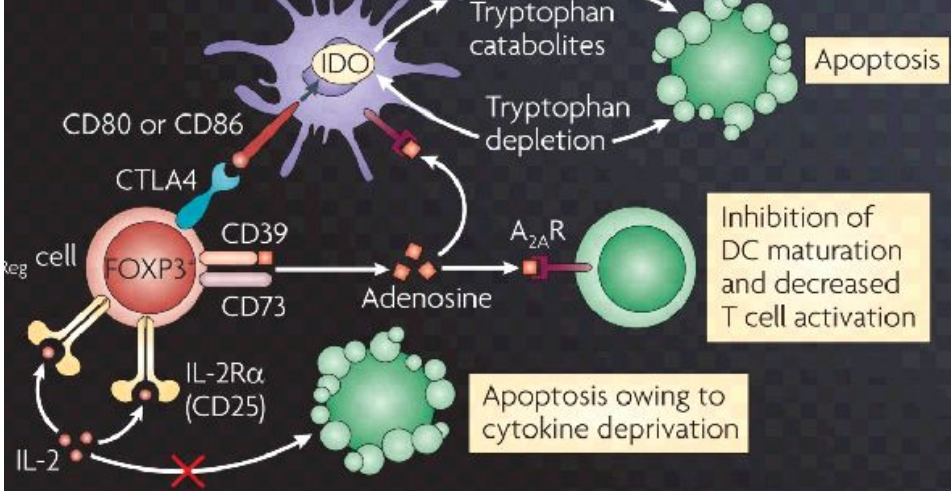
## Suppressive cytokines and secreted molecules



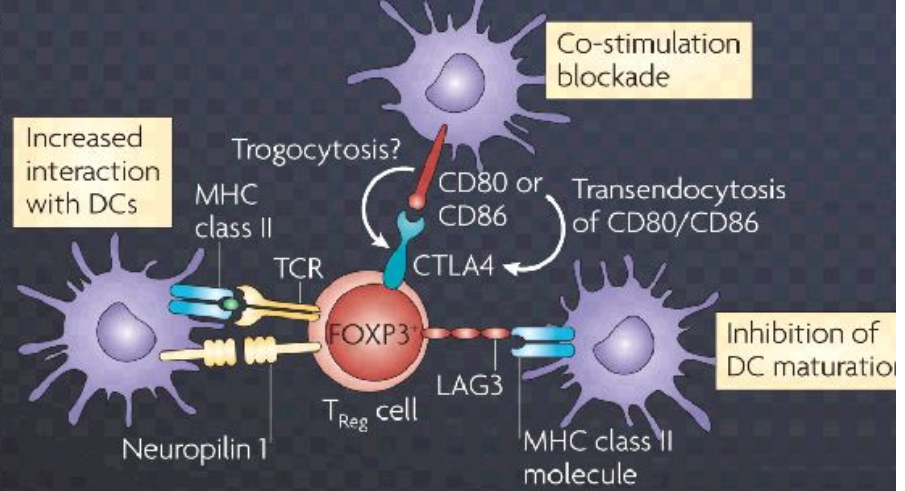
## Cytolysis



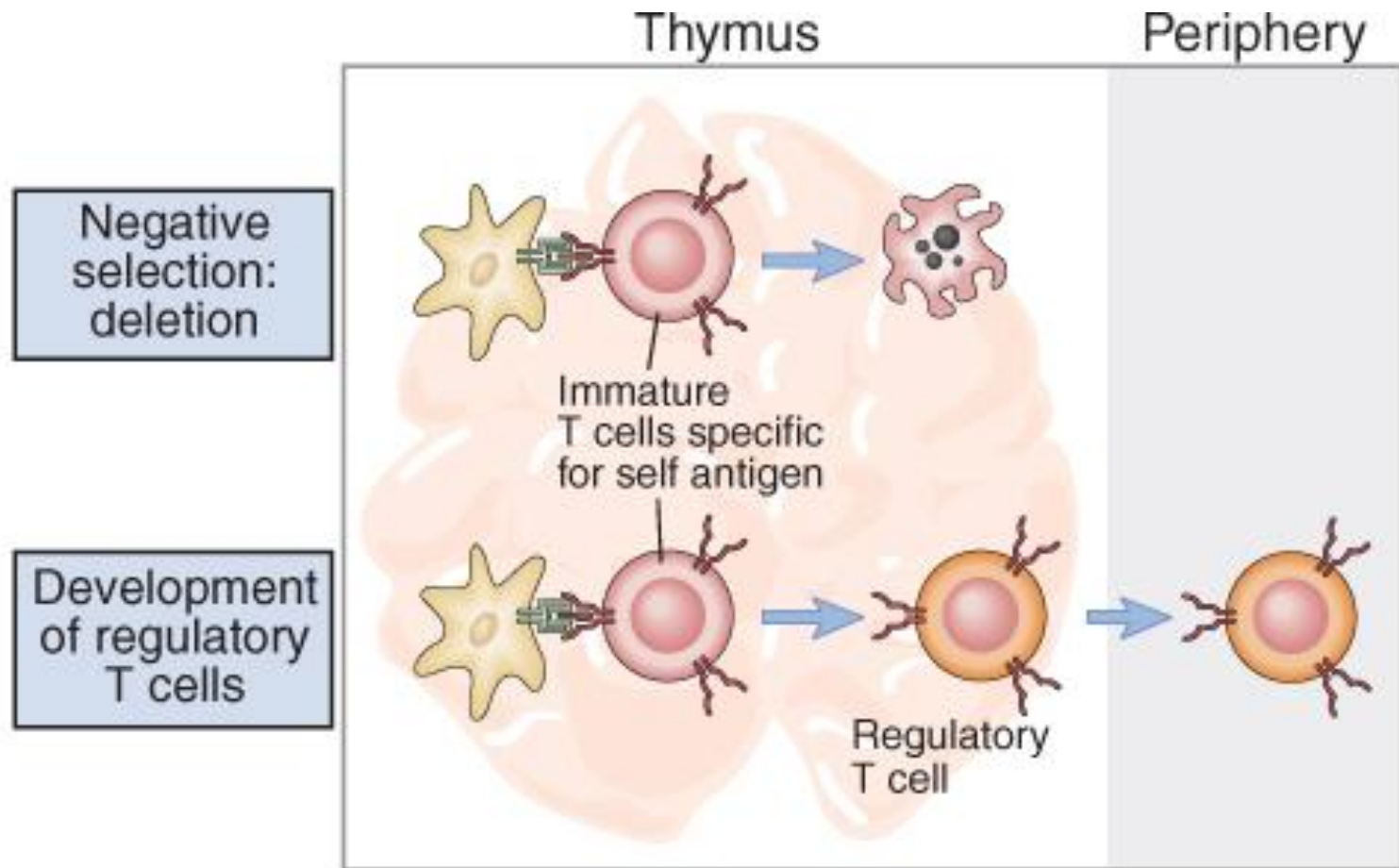
## Metabolic disruption



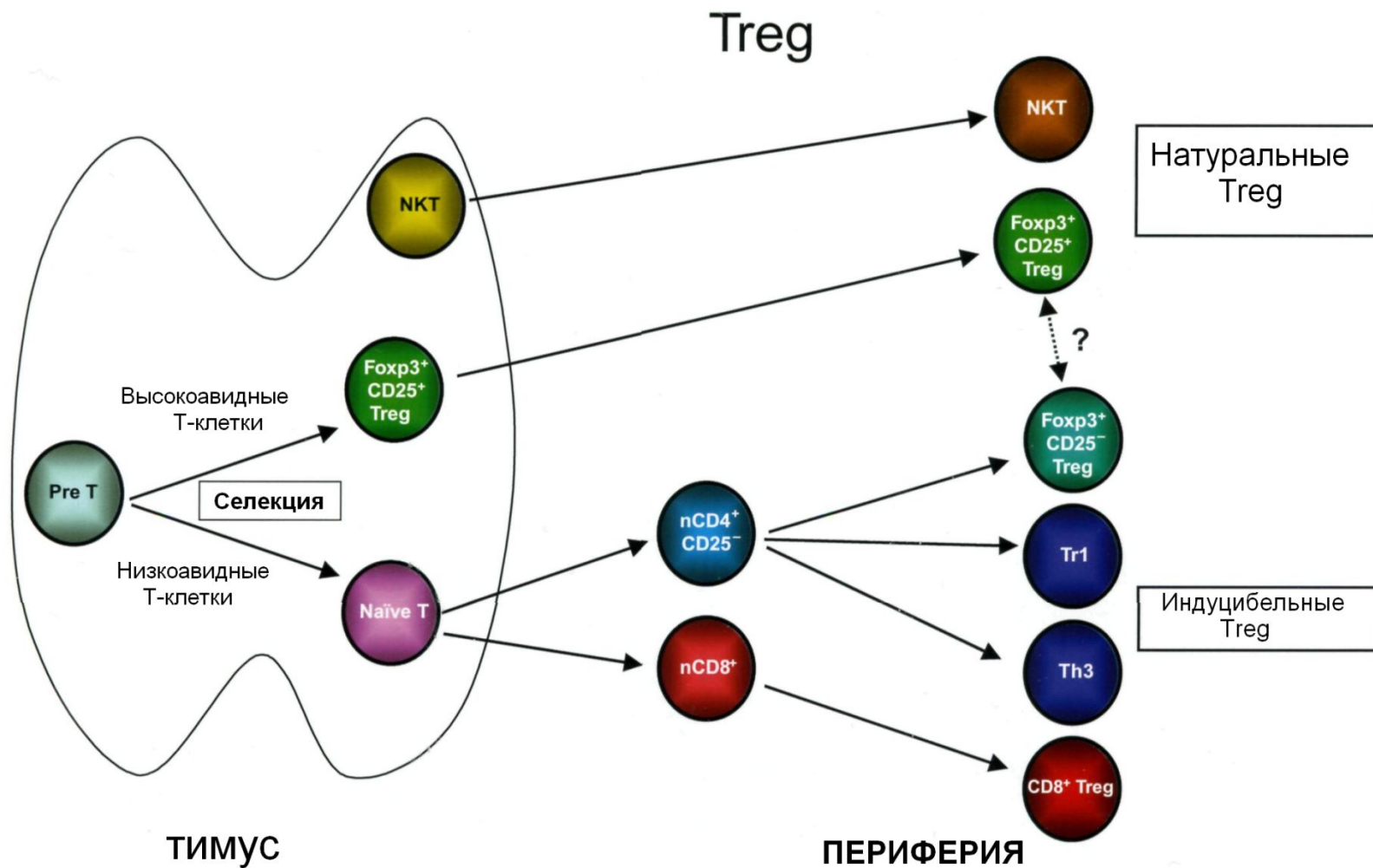
## Targeting DCs by other mechanisms



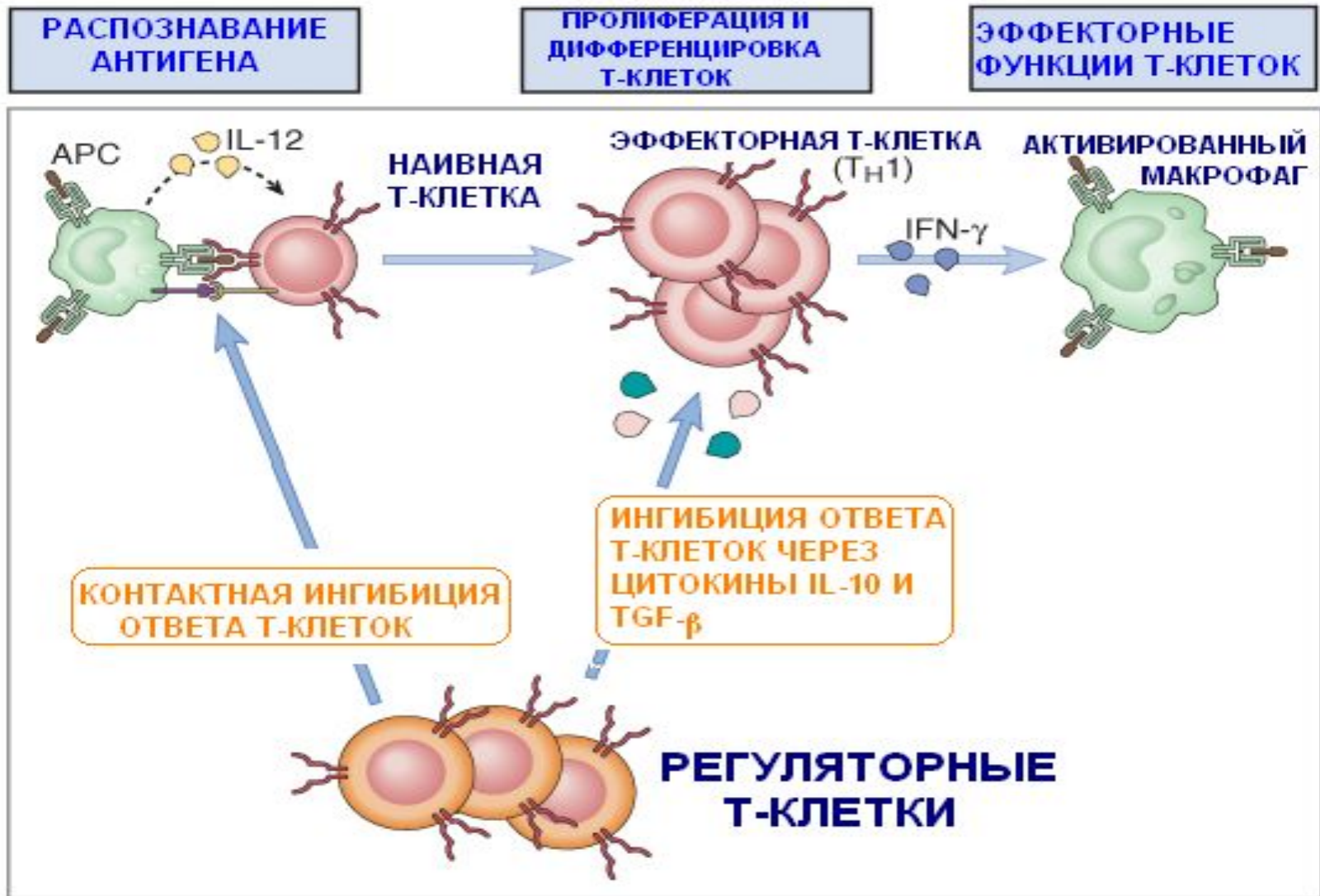
# Естественная регуляторная Т-клетка созревает в тимусе



# 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

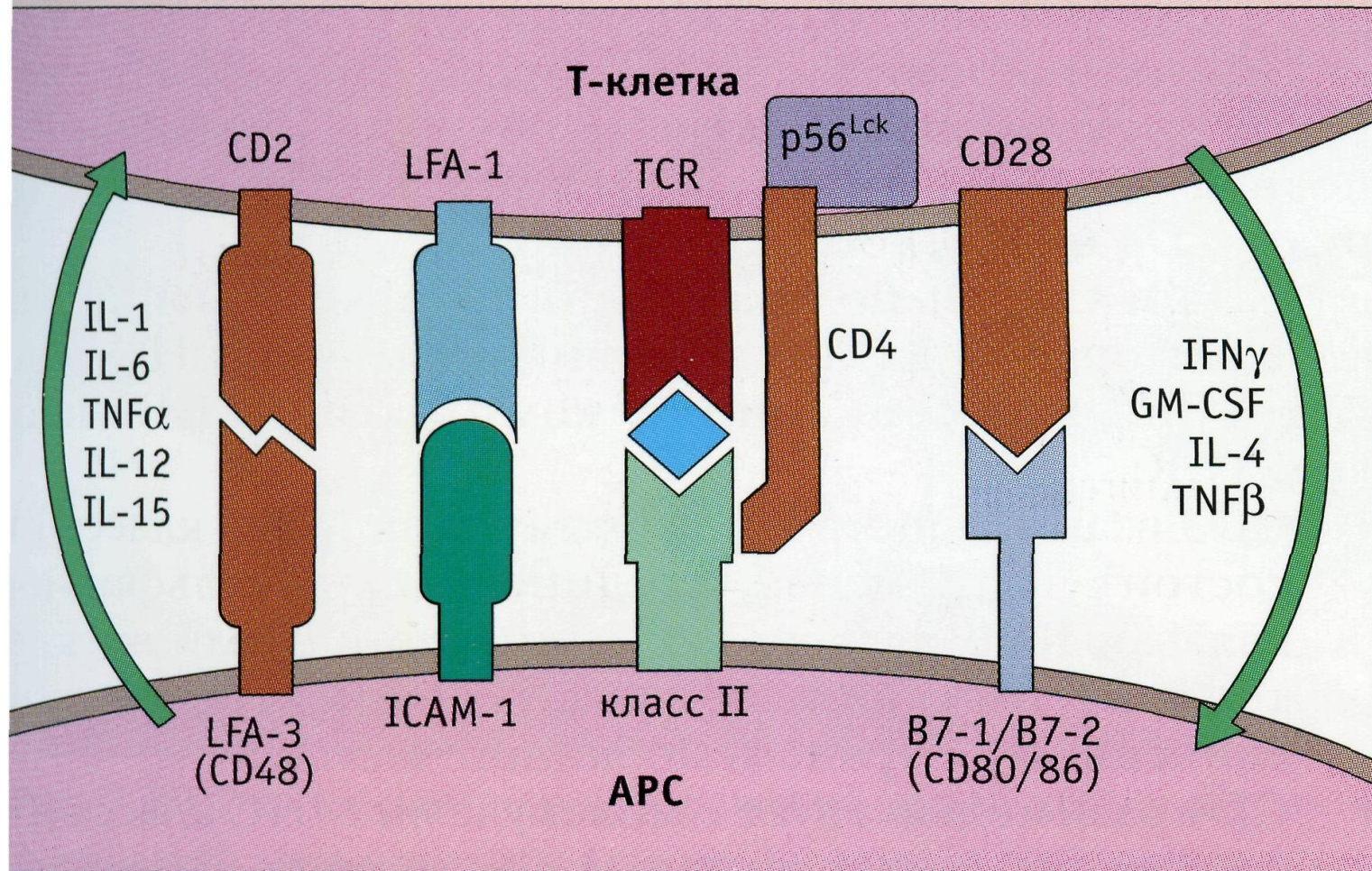
- **Незаметность антигенов для иммунной системы.**

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

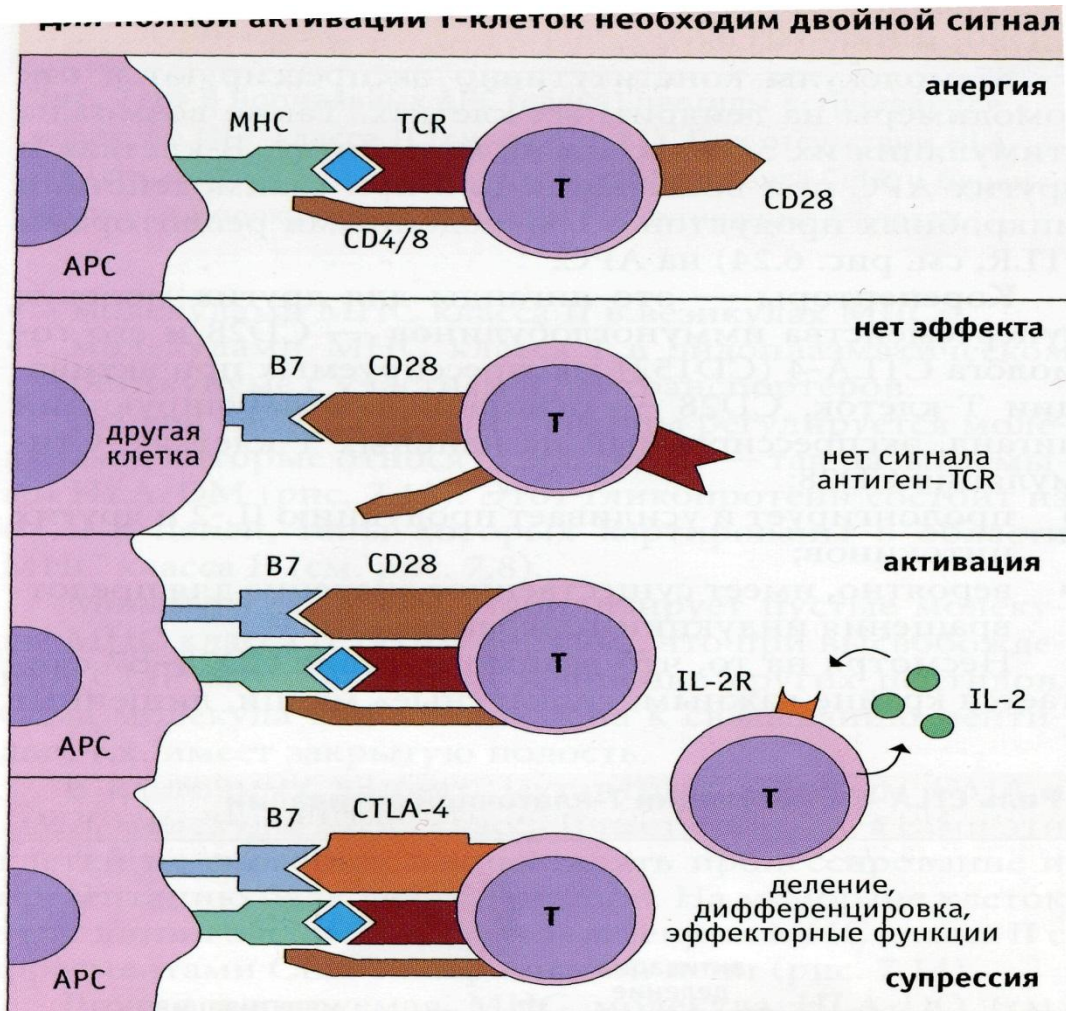
- Для предотвращения доступа антигенпредставляющих клеток к достаточно большим количествам своих антигенов, в тканях происходит **быстрое удаление продуктов распада** ткани под влиянием антител, системы комплемента и фагоцитоза .
- Это также достигается киллингом своих клеток путем апоптоза, что предупреждает 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



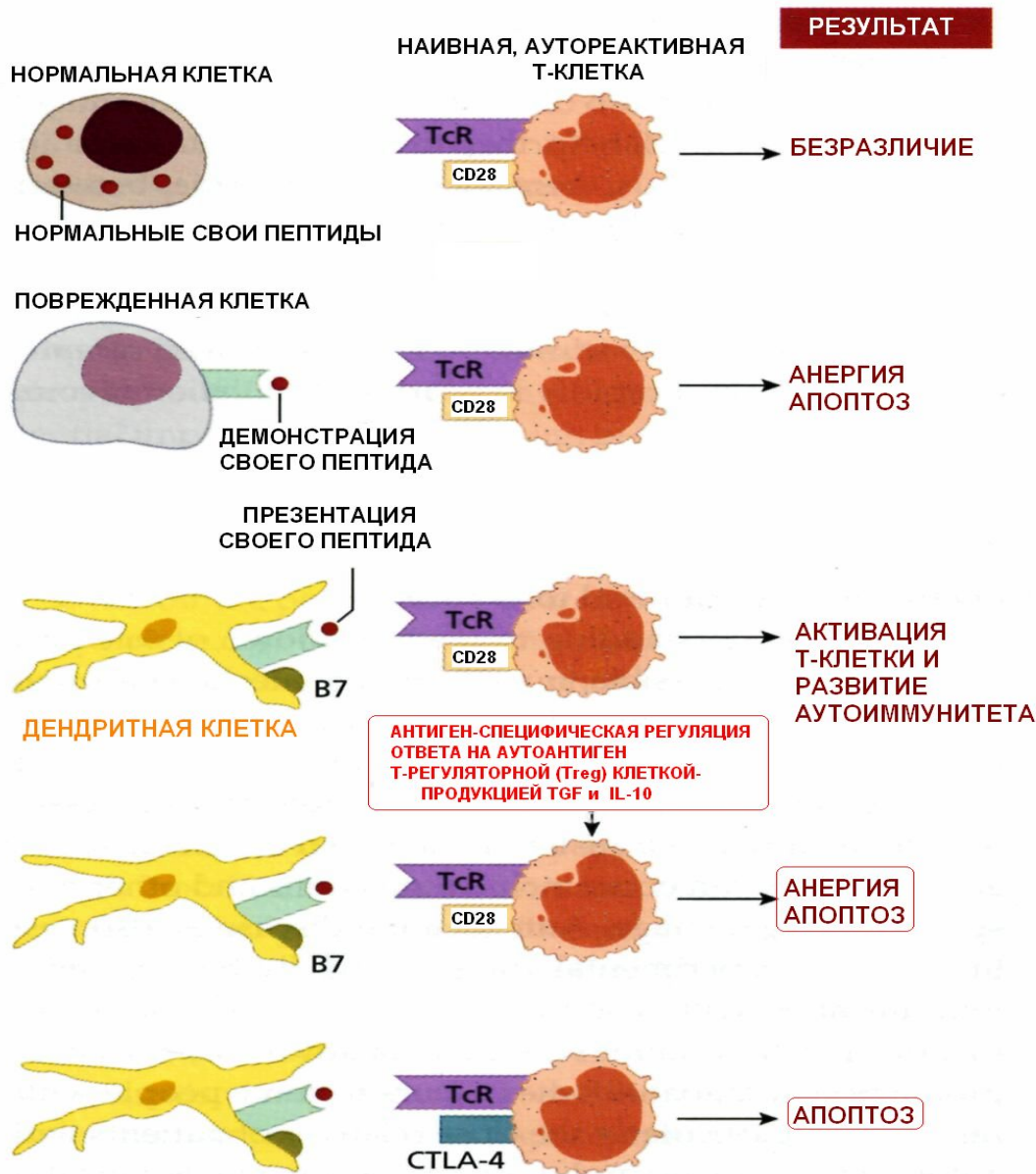
**Рис. 7.16** Показаны молекулы, участвующие во взаимодействии между Т-клетками и APC, а также различные цитокины и направленность их действия. У человека LFA-3 (CD58) действует как лиганд для CD2, а у грызунов эту функцию выполняет CD48.

# 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.

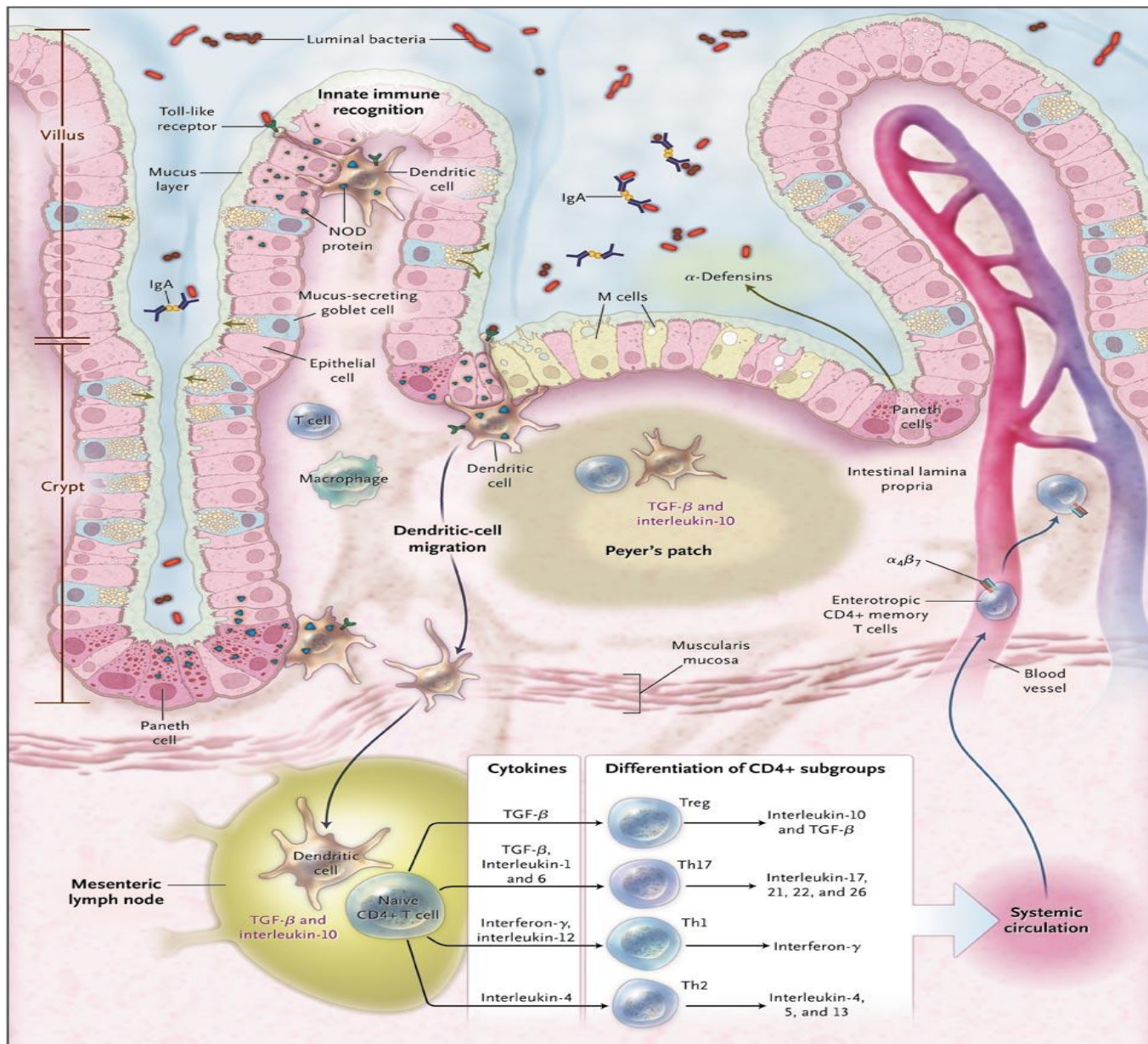
# В-клеточная толерантность

- 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**

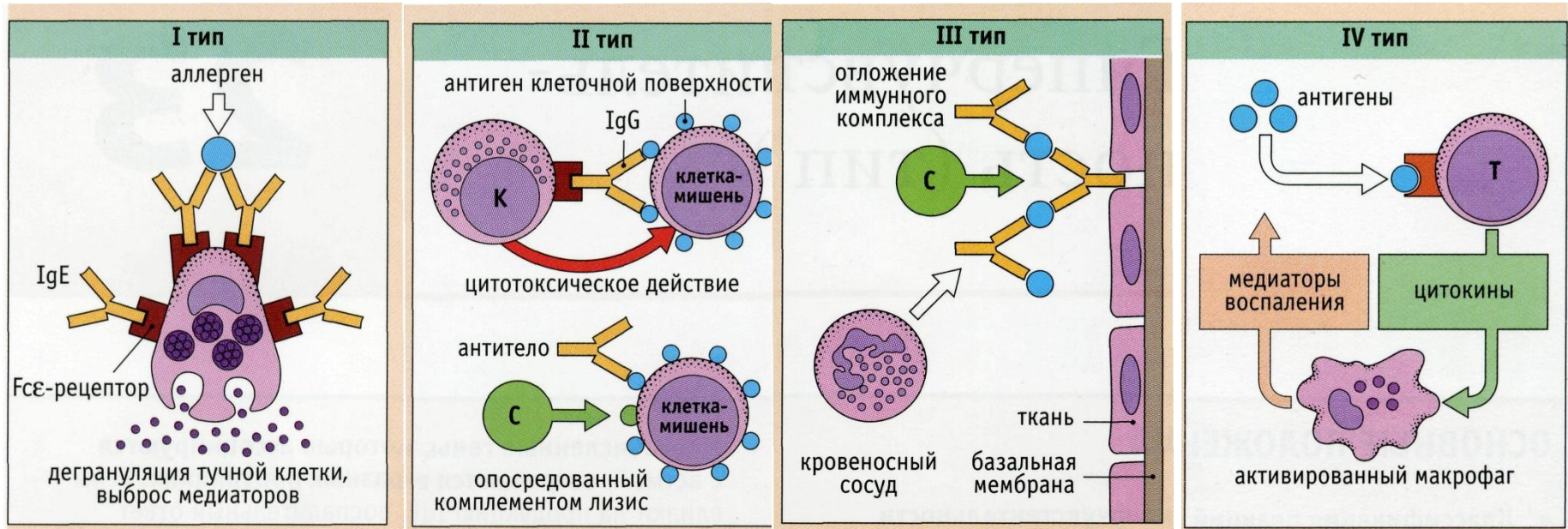
Ссылка	Аллерген	Длительность	Число пациентов	Лекарственная форма	Разновидность аллергии	
Cooper, 1984	Трава	4 месяца	44	Капли на водной основе	Ринит	-
Taudorf, 1985	Трава	6 месяцев	52	Капсулы с КРО	Ринит	-
Bjorksten, 1986	Береза	1 год	24	Капсулы с КРО	Ринит	+
Moller, 1986	Береза	10 месяцев	30	Капсулы 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**



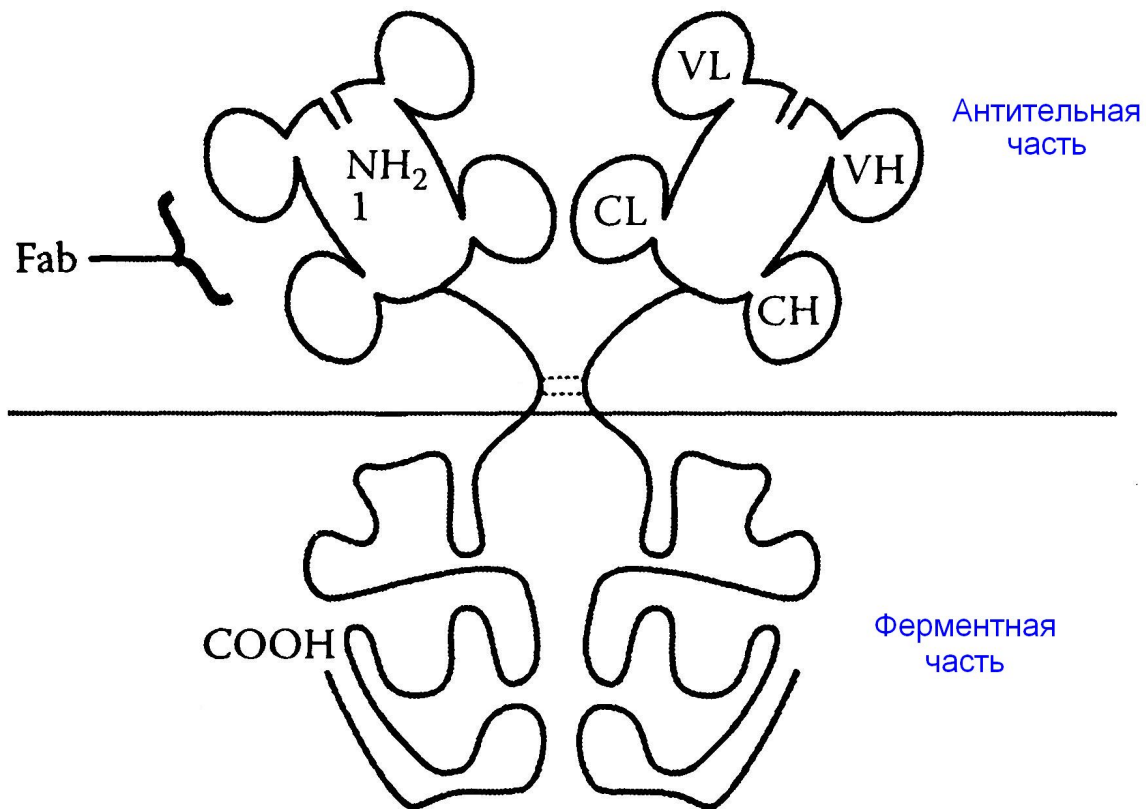
**Анафилактическая гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)**

**Антитело-зависимая цитотоксичность**

**Иммунокомплексная гиперчувствительность**

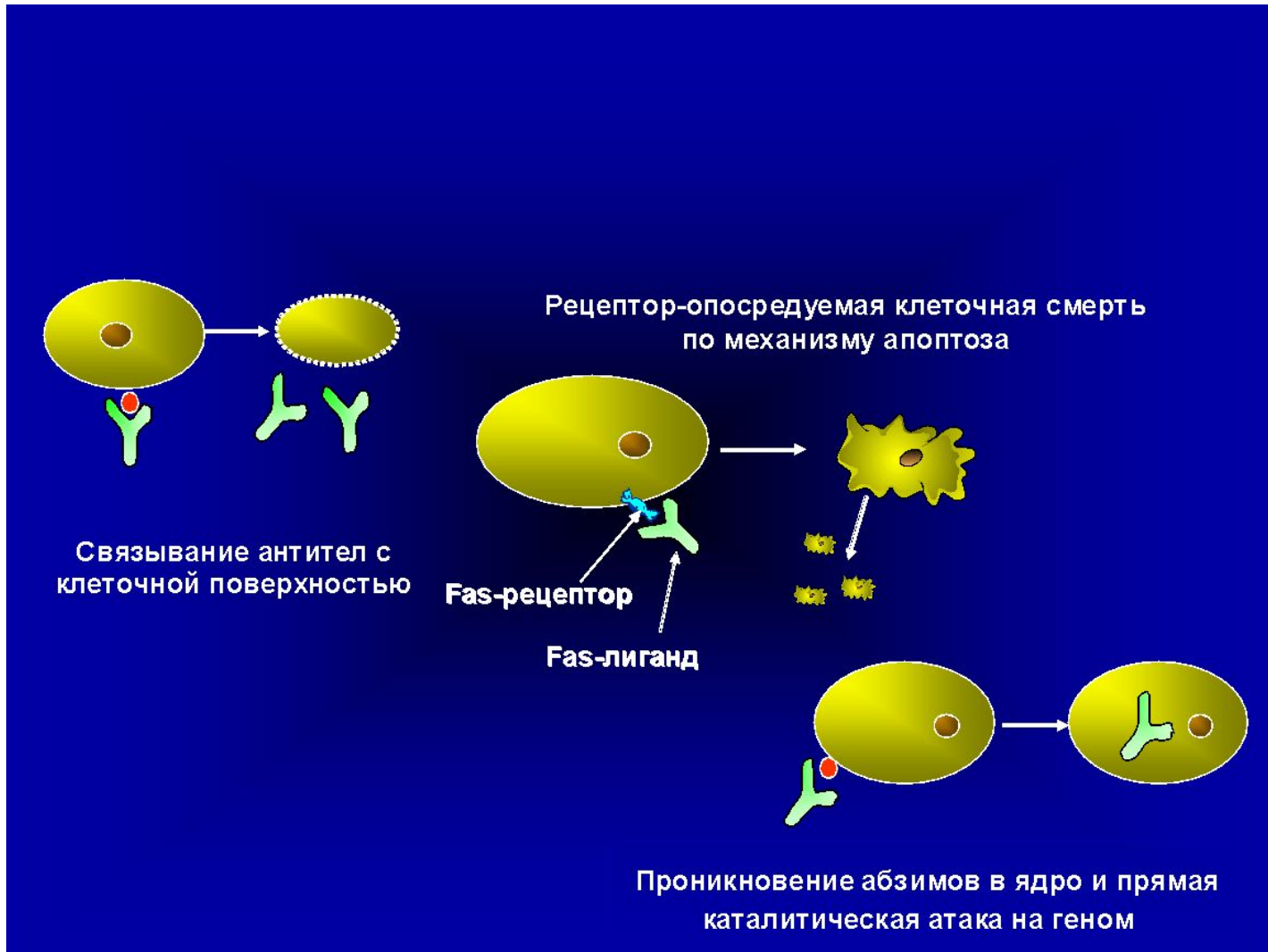
**Клеточная гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)**

# АБЗИМ - АНТИТЕЛО С ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

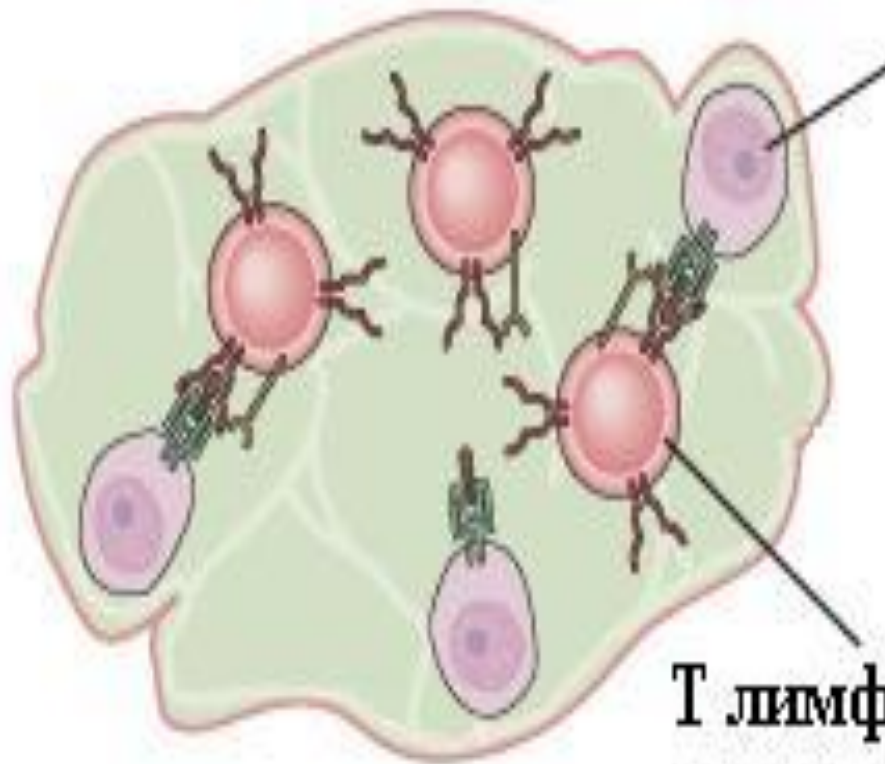


Абзим-природная каталитическая молекула

# МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ДНК-АБЗИМОВ



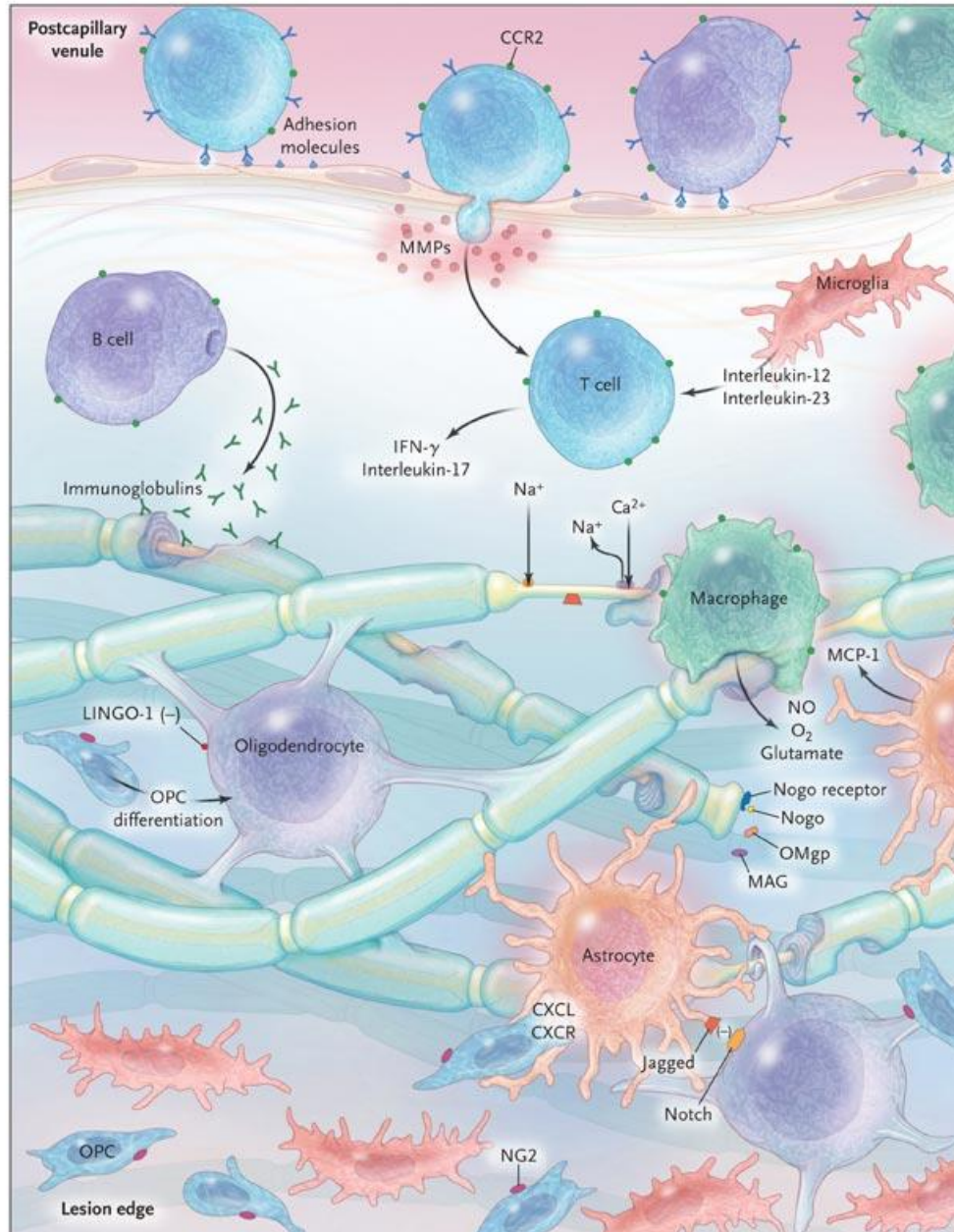
# ИММУНОПАТОЛОГИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



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

# 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

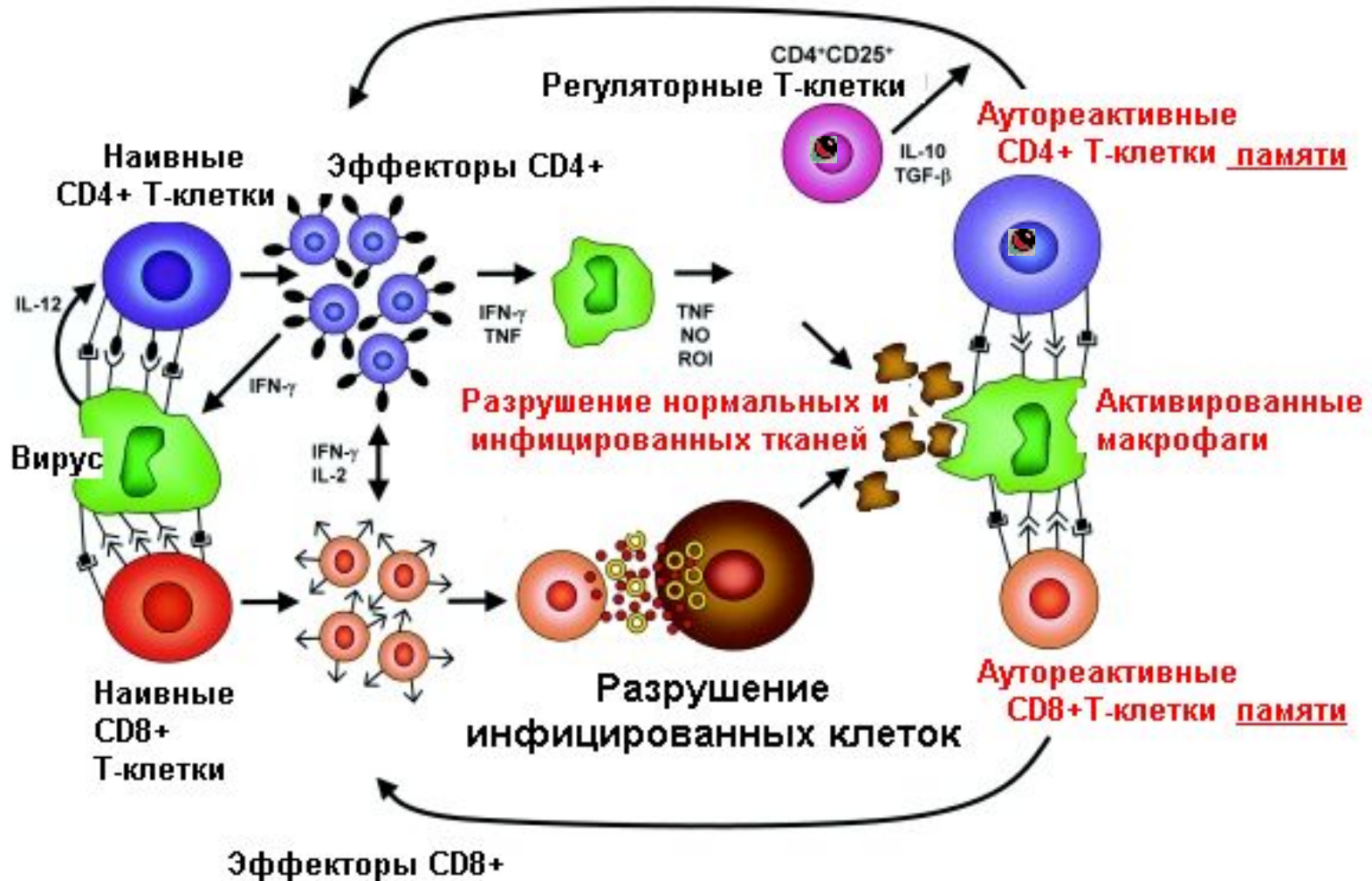
# К механизмам развития иммунопатологических процессов (2/3)

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

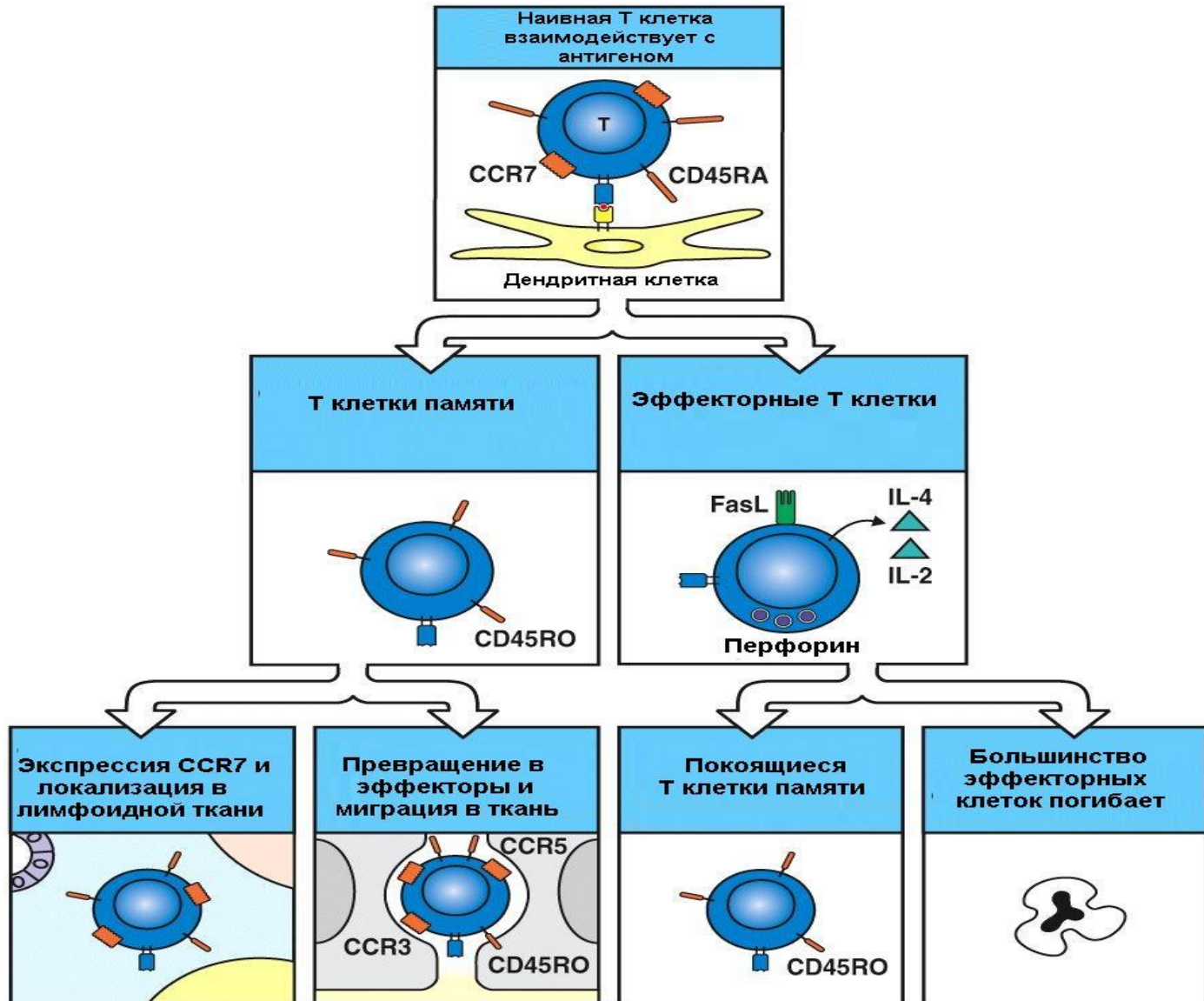
Болезнь	Тип вакцины	Публикации
Системная красная волчанка	HBV, столбняк, сибирская язва	Tudela et al., 1992; Guiserix, 1996; Finierz et al., 1998
Ревматоидный артрит	HBV, столбняк, тиф/паратиф, MMR	Grasland & Vinceneux, 1994; Gross et al., 1995; Pope et al., 1998
Множественный склероз	HBV	Tourbah et 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

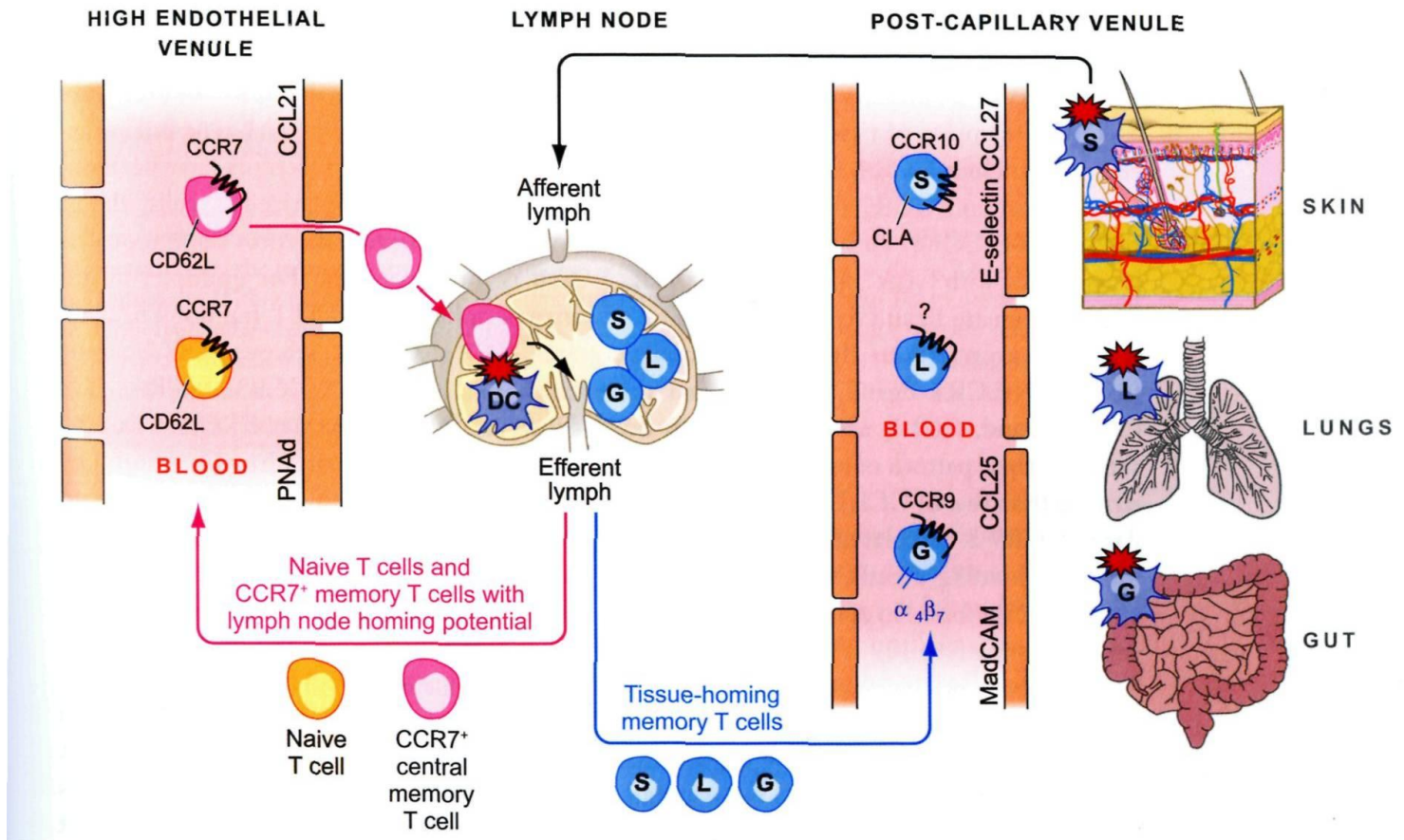
BCG- бактерии *Calmette-Guerin*; DPT- дифтерия/столбняк; HBV-Вирус гепатита В; HiB- *Haemophilus influenza B*; MMR-корь/паратиф/краснуха.

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

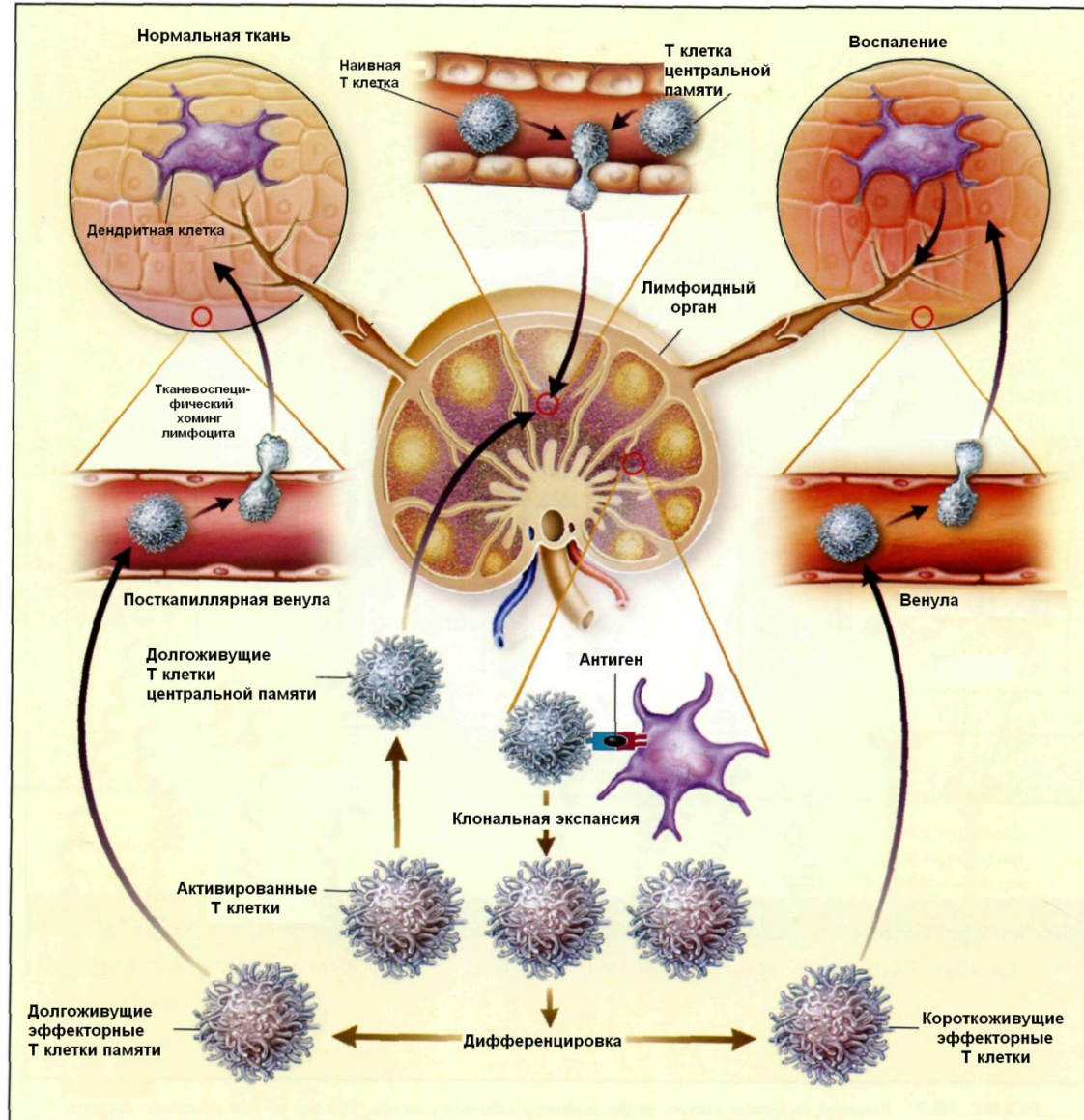


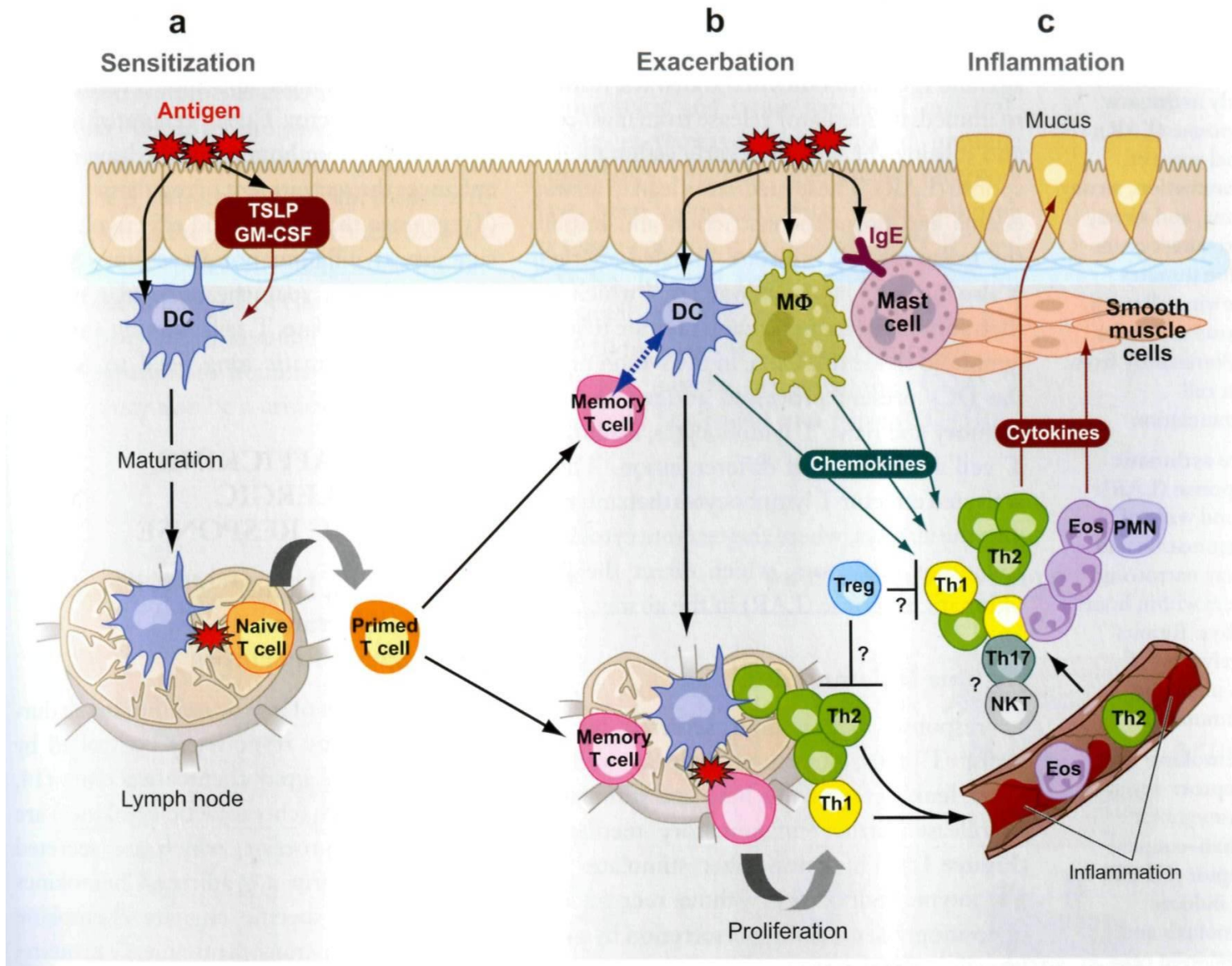
# T-клетки памяти формируются в начале ответа и после его завершения





# 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  $\gamma$ -цепь. Введение антител против  $\gamma$ -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+CD44<sup>high</sup> 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.



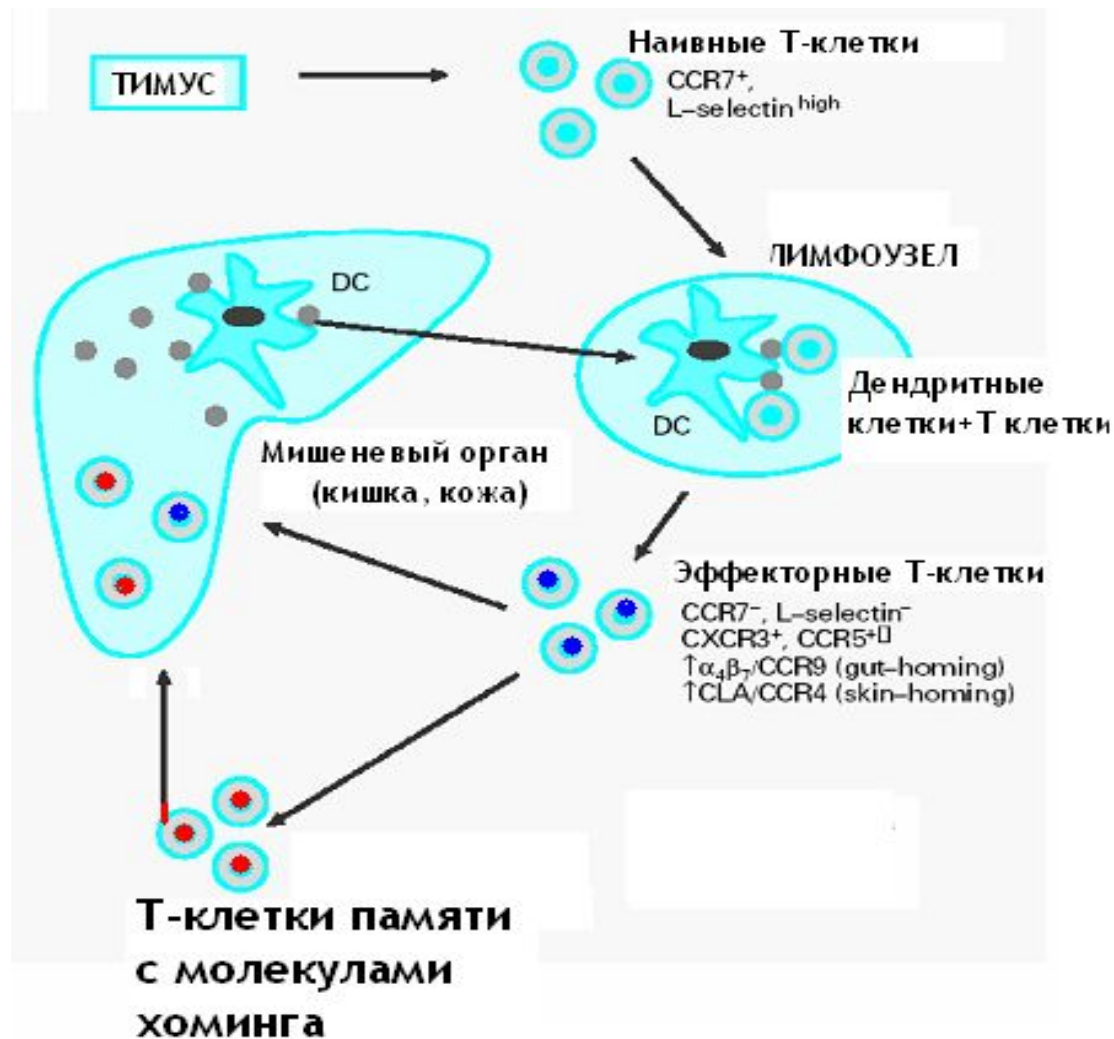
# Фиброз вокруг желчного протока при склерозирующем холангите



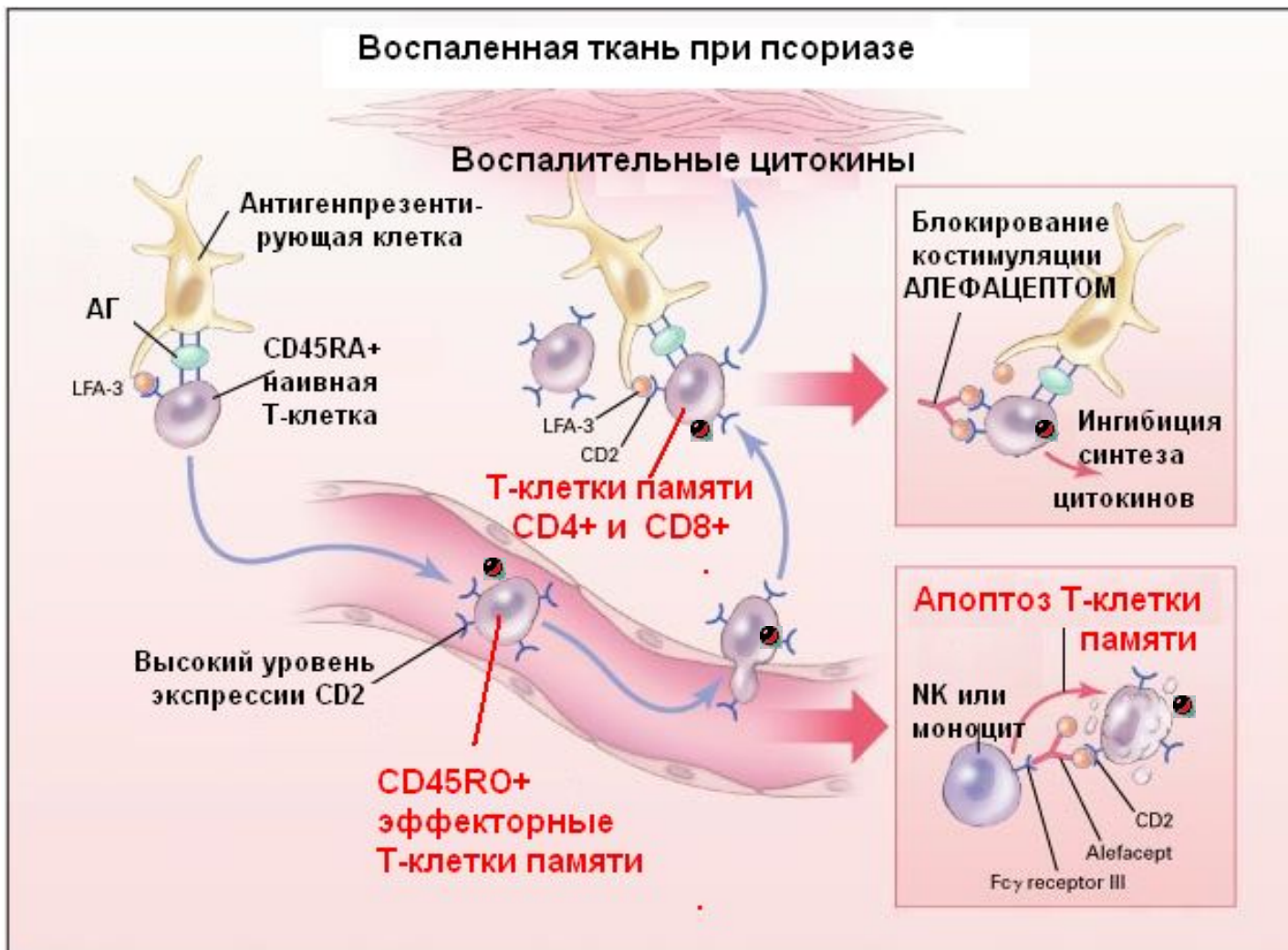
# Интегрины $\alpha_4\beta_7$ Т лимфоцитов соединяются с адгезивными адресинами слизистой MAdCAM-1

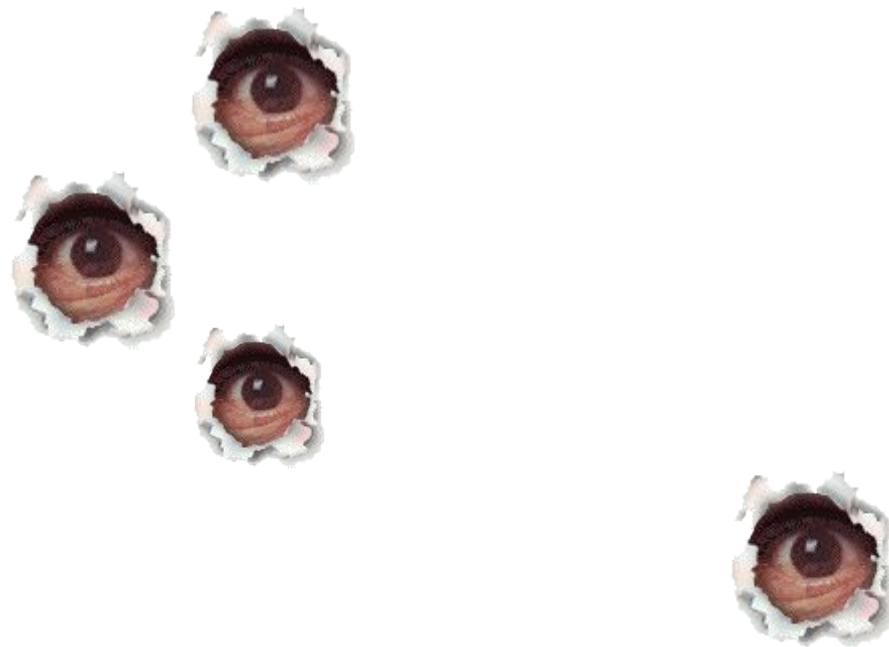


# Формирование провоспалительных Т клеток памяти с молекулами хоминга



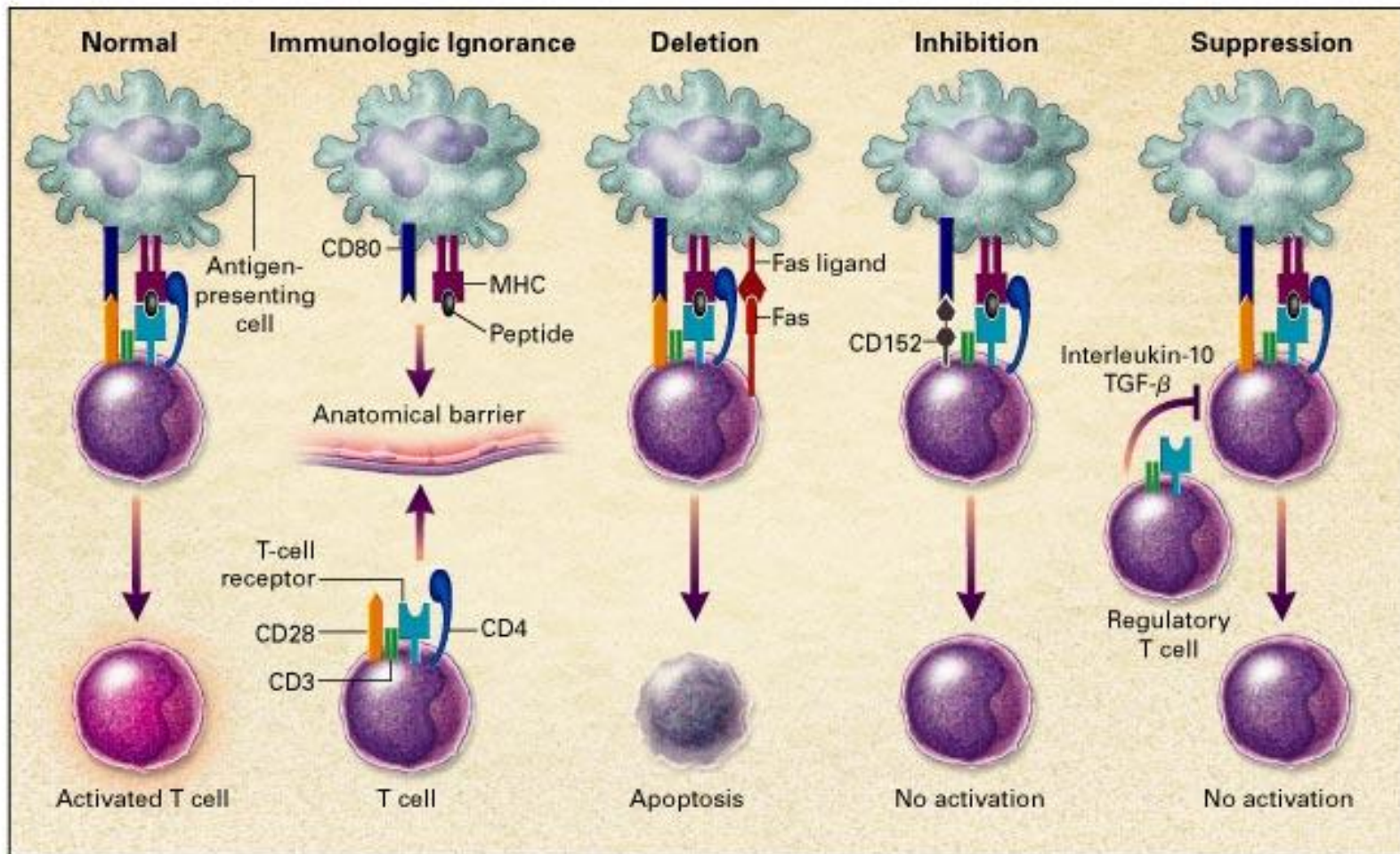
# МЕХАНИЗМ РАЗРУШЕНИЯ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ В БЛЯШКЕ ПРИ ПСОРИАЗЕ АЛЕФАЦЕПТОМ





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 Медавар — 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)