

Иммуноцитокины - цитокины

Пептидные\гликопептидные молекулы, продуцируются различными клетками и участвуют в межклеточных и межсистемных взаимодействиях.

- Универсальные регуляторы жизненного цикла клеток, дифференцировки и пролиферации клеток, функциональной активности клеток, апоптоза.

Общие свойства цитокинов

- Гликолизированные полипептиды (ММ≤30кДа)
- Вырабатываются в ответ на стимулирующий сигнал, некоторые синтезируются постоянно, находятся в сыворотке крови в небольшой концентрации
- Действуют кратковременно

Основные особенности действия цитокинов

- **Избыточность** – каждый тип клеток способен продуцировать несколько цитокинов, к примеру, макрофаг – синтезирует более 60 цитокинов.
- **Плейотропность** – полифункциональность действия
- **Действие цитокинов** на клетки-мишени опосредуется мембранными рецепторами (концентрация регулируется растворимыми рецепторами)

Классификация

- **Интерлейкины (ИЛ \ IL)**
- **Интерфероны (ИНФ\ IFN)**
- **Факторы некроза опухоли (ФНО\TNF)**
- **Факторы роста**

Интерлейкины (ИЛ, IL)

- ИЛ-1 – ИЛ-38
- Секреторные регуляторные белки
- Выделяют следующие группы по функциональной активности:

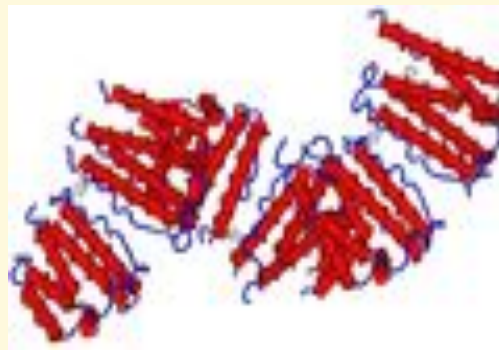
Провоспалительные ИЛ-1,6,8,12

Противовоспалительные ИЛ-4,10

**Ростовые факторы лимфоцитов
ИЛ-3,5**

Интерфероны (ИНФ, IFN)

- **Противовирусные цитокины**
- **Провоспалительные цитокины**
- **Интерфероны I типа: α , β (δ , κ , ω , τ)**
- **Интерфероны II типа: γ**



Механизмы противовирусной активности интерферонов

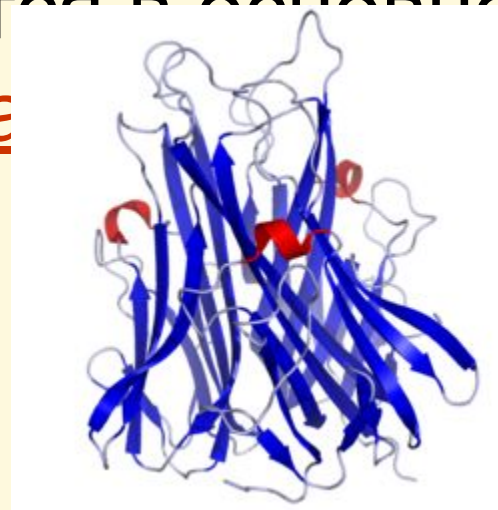
- Подавляет синтез вирусных белков Подавляет синтез вирусных белков и в некоторых случаях сборку и выхода вирусных частиц.
- В ответ на воздействие интерферона клетки вырабатывают большое количество протеинкиназы R В ответ на воздействие интерферона клетки вырабатывают большое количество

Механизмы противовирусной активности интерферонов

- Интерферон повышает синтез молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов.
- стимулируют клетки иммунной системы, такие как макрофаги стимулируют клетки иммунной системы, такие как макрофаги и натуральные киллеры.
- Кроме того, интерферон лимитирует распространение вирусных частиц путём активации белка p53 Кроме того, интерферон лимитирует распространение вирусных частиц путём активации белка p53, что ведёт к апоптотической смерти

Факторы некроза опухоли (ФНО, TNF)

- Провоспалительные цитокины
- ФНО α , ФНО β
- Продуцируется в основном моноцитами Продуцируется в основном моноцитами и макрофагами



Эффекты ФНО α

- Активация клеток, участвующих в воспалении
- Повышает синтез молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов на поверхности инфицированных и опухолевых клеток
- Увеличивает количество молекул адгезии, что способствует привлечению лейкоцитов в очаг воспаления

Ростовые факторы

- Факторы роста гемопоэтических клеток (эритропоэтин, тромбопоэтин, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ)
- Фактор роста фибробластов
- Фактор роста эндотелиальных клеток
- Фактор роста эпидермиса
- Трансформирующий фактор роста (ТФР)

ПОЧЕМУ ЦИТОКИНЫ МОГУТ БЫТЬ МАРКЕРАМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- **Синтез цитокинов сопровождает главные процессы развития защитных реакций**
- **Многие цитокины и их рецепторы индуцибельны, по их появлению в клетках можно оценить активацию иммунитета**
- **Большинство цитокинов являются растворимыми циркулирующими медиаторами, и их концентрацию легко оценить в плазме крови и других биологических жидкостях**

РЕЦЕПТОРЫ И МЕМБРАННЫЕ ФОРМЫ ЦИТОКИНОВ, ВКЛЮЧЕННЫЕ В СД КЛАССИФИКАЦИЮ ПОВЕРХНОСТНЫХ МОЛЕКУЛ ЛЕЙКОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Цитокины и рецепторы	CD антигены	Экспрессирующие клетки
<i>Рецепторы цитокинов, регулирующих созревние и функции Т-лимфоцитов</i>		
ИЛ-2 R α	CD25	Активированные лимфоциты
ИЛ-2 R β	CD122	Т-лимфоциты, НК клетки
ИЛ-2 R γ	CD132	Т-, В-лимфоциты, НК клетки
ИЛ-4/ИЛ-13 R α	CD124	Т-, В-лимфоциты, другие типы клеток
ИЛ-13 R α 1	CD213a1	В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, эндотелий
ИЛ-13 R α 2	CD213a2	В-лимфоциты, моноциты
ИЛ-5 R α	CD125	Эозинофилы, базофилы
ИЛ-7 R α	CD127	Предшественники Т- и В-лимфоцитов
ИЛ-6 R α	CD126	В-лимфоциты, плазматические клетки
LIF R	CD118	Эпителиальные клетки
gp130	CD130	Многие типы клеток
ИЛ-10 R	CDw210	Т-, В-лимфоциты, НК клетки, моноциты
ИЛ-12 R β 1	CD212	Активированные Т-лимфоциты и НК клетки
ИЛ-17 R	CD217	Многие типы клеток
<i>Рецепторы цитокинов, стимулирующих кроветворение</i>		
Г-КСФ R	CD114	Гранулоциты, моноциты и их предшественники
М-КСФ R	CD115	Моноциты, тканевые макрофаги
ГМ-КСФ R α	CD116	Моноциты, нейтрофилы, эозинофилы
ФСК R (c-kit)	CD117	Предшественники гемопоэза
Flt3	CD135	Предшественники гемопоэза
ИЛ-3 R α	CD123	Предш. гемопоэза, гранулоциты, моноциты
ИЛ-3,5, ГМ-КСФ R β	CD131	Миелоидные клетки

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ

- 1. Фенотипическая характеристика клеток.**
- 2. Определение функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток.**
- 3. Оценка тяжести воспалительного процесса, его перехода на системный уровень и прогноза (уровень некоторых цитокинов коррелирует с летальностью при сепсисе).**
- 4. Соотношение процессов активации Т-хелперов 1, 2, 17 и др. (дифференциальная диагностика ряда аллергических, инфекционных и иммунопатологических процессов).**
- 5. Оценка развития ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний (повышение уровня цитокинов в плазме крови опережает клинические проявления при ревматоидном артрите и системной красной волчанке).**

ЦИТОКИНЫ В КЛИНИКЕ

1. Лечение препаратами цитокинов

Усиление действия эндогенных цитокинов (ИЛ, КСФ, ИФНа), заместительная терапия (ЭПО), иммуномодулирующее действие (ИФН бета)

2. Цитокиновая генотерапия рака, Генетическая коррекция иммунодефицитов

3. Антицитокиновая терапия

Удаление или блокирование действия
эндогенных цитокинов

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВ

СТИМУЛЯЦИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ

- Эритропоэз – эритропоэтин
- Лейкопоэз – Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-1 бета
- Тромбопоэз – тромбопоэтин, ИЛ-11
- Лимфопоэз – ИЛ-7

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВ

ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ИФН альфа – вирусные инфекции (гепатиты, папилломавирусные и др.)
- ИФН гамма - гранулематозная болезнь, туберкулез, хламидиоз, вирусные инфекции
- ИЛ-1 бета, ИЛ-2 – вирусные инфекции (гепатиты, герпес), бактериальные инфекции (туберкулез, гнойные синуситы, абсцессы, флегмоны, панкреатит, остеомиелит и др.)
- Г-КСФ, ИЛ-2 – иммуностимуляция и лечение оппортунистических инфекций при СПИДе.

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВ

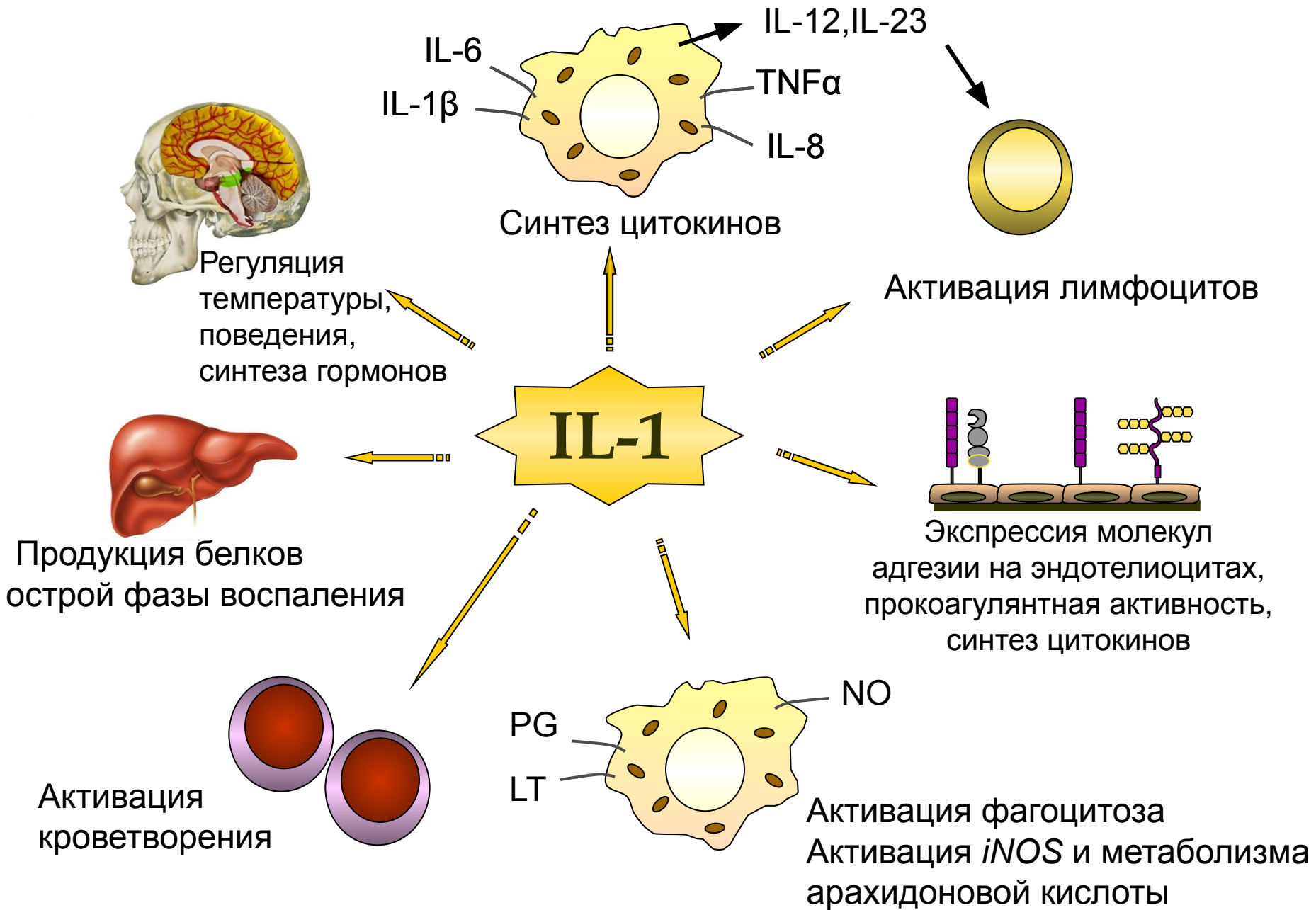
ТЕРАПИЯ РАКА

Цитокины могут оказывать 4 основных вида биологических эффектов, связанных с противоопухолевой активностью:

- Антипролиферативное действие**
- Иммуномодулирующее действие**
- Индукция апоптоза**
- Антиангиогенное действие**

ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ

- Побочные эффекты, связанные со степенью чистоты рекомбинантных препаратов либо с плеiotропным механизмом биологического действия**
- Фармакокинетика – короткий период циркуляции**
- Инъекционные формы**



ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ

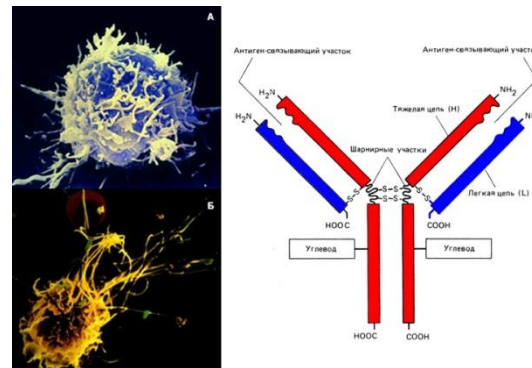
- **Новые лекарственные формы**
- **Местное использование цитокинов**
- **Индивидуализированная цитокиновая терапия**

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ЦИТОКИНОВ

- Пролонгированные формы
- Пероральные таблетированные формы
- Аэрозоли для местного применения либо для системного введения препаратов цитокинов
- Местное применение с использованием фонофореза
- Мазевые формы
- Биodeградируемые губки

ИММУНИТЕТ

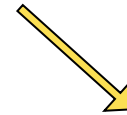
- Особое биологическое свойство макроорганизма, предназначенное для защиты от генетически чужеродных факторов



Иммунитет

Классификация

ПО ПРИРОДЕ



**Врожденный
Видовой
Наследственный
(неспецифические факторы
защиты)**

**Приобретенный,
адаптивный**

Иммунитет

Классификация

По способу формирования

Пассивный

Активный

В зависимости от
механизма

Гуморальный

Клеточный

По происхождению

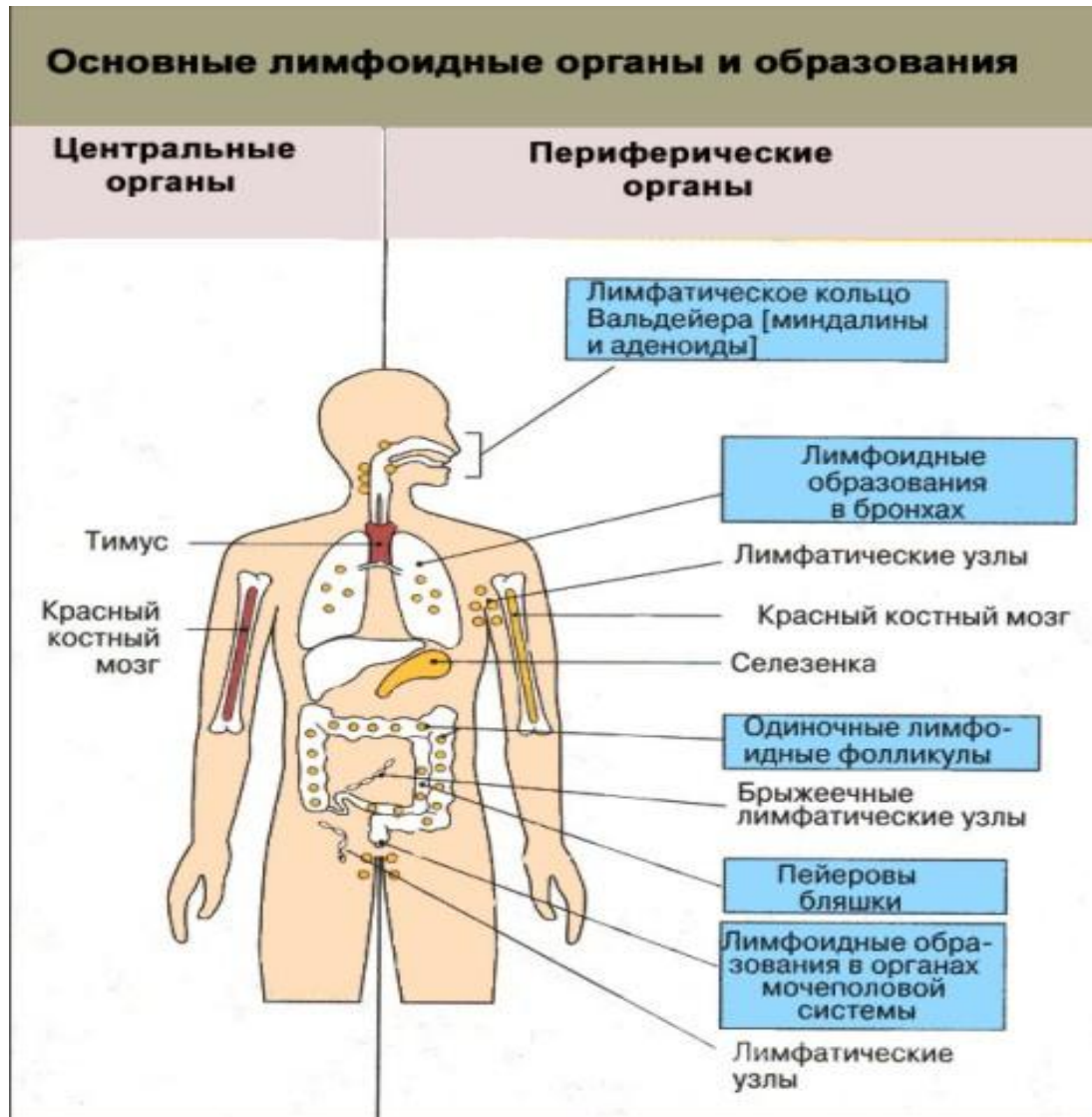
Естественный

Искусственный

Органы иммунитета

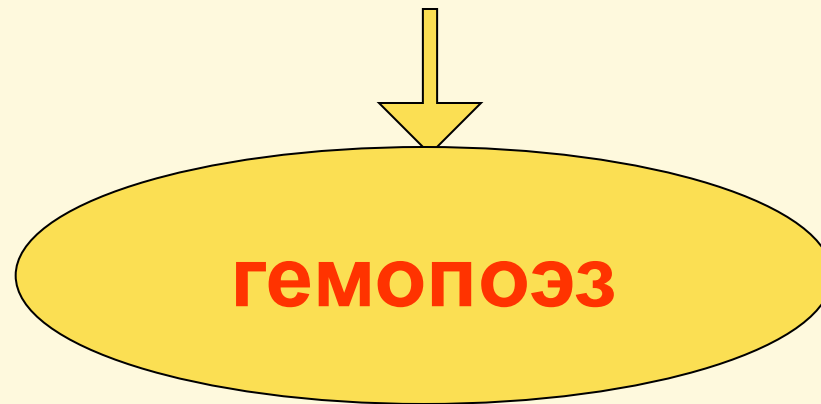
- Не являются анатомические единой обособленной структурой, состоят из совокупности лимфатических образований

Органы иммунитета



Центральные органы иммунной системы Костный мозг

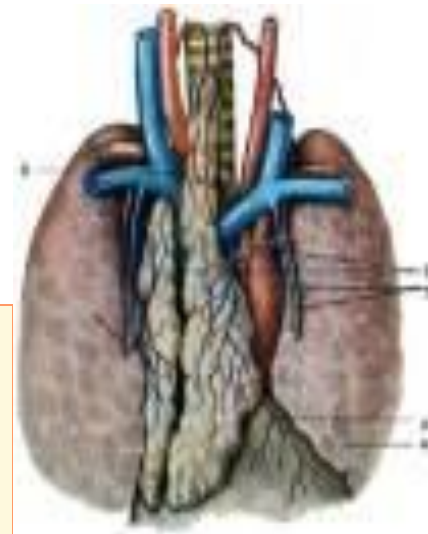
- В костном мозге образуются и непрерывно поддерживаются популяции предшественников кроветворных клеток и клеток иммунной системы



Центральные органы иммунной системы

Тимус

- 2 доли (корковое и мозговое вещество)
- Роль тимуса была установлена в 1961г. Дж.Миллером
- Wasting-синдром («опустошение») –при искусственном удалении тимуса: истощение, выпадение шерсти у мышей, диарея, дерматиты, снижение иммунитета



ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ ТИМУСОМ

- Функция – участие в дифференцировке timoцитов, благодаря факторам:
- Тимозины
- Тиопоэтины
- СТФ (сывороточный тимический фактор)
- Тимус гуморальный фактор γ_2 (ТГФ)
- Тимусный гормон

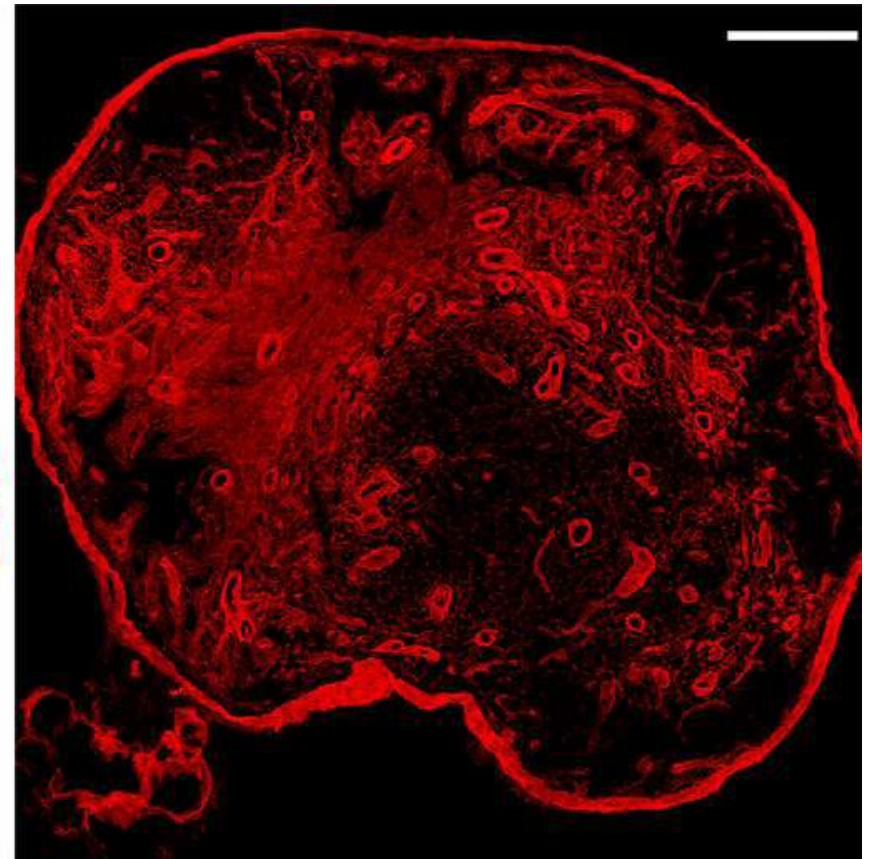
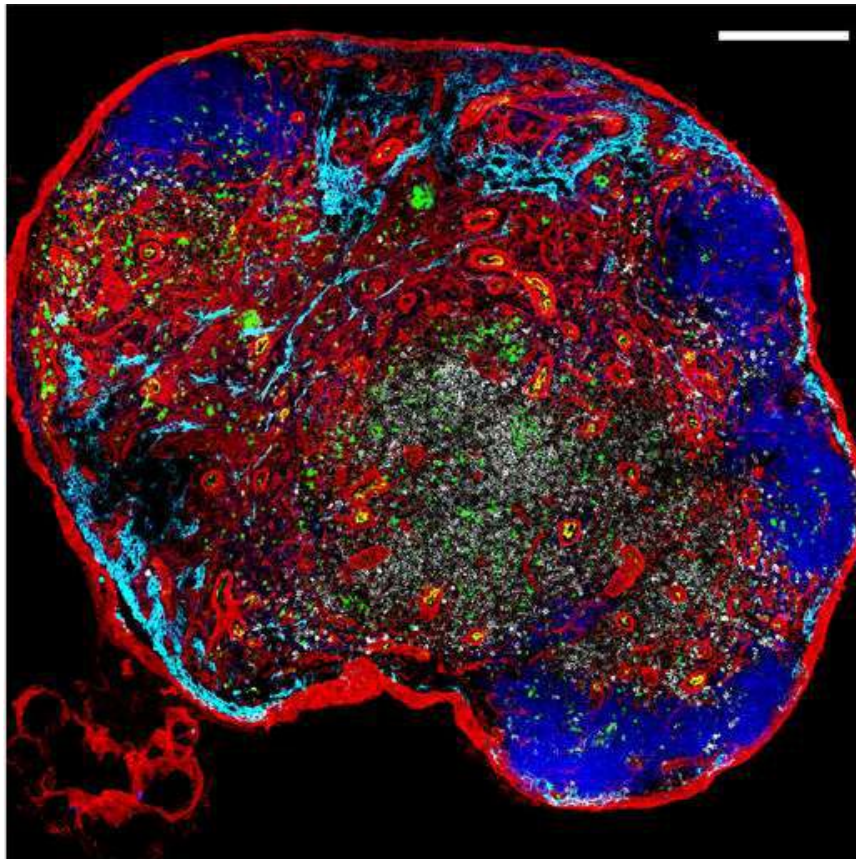
Центральные органы иммунной системы

- Сумка Фабрициуса (у птиц), аналог у человека – эмбриональная печень, хирургическое удаление приводит к нарушению образования АТ
- Эмбриональная печень (ответственна за образование АТ?)

Периферические органы иммунитета

- Селезенка
- Все лимфоидные образования
- Основная функция – ИММУНОГЕНЕЗ,
то есть участие в окончательной
дифференцировке
иммунокомпетентных клеток

АРХИТЕКТУРА ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА



T cells

B cells

Dendritic cells

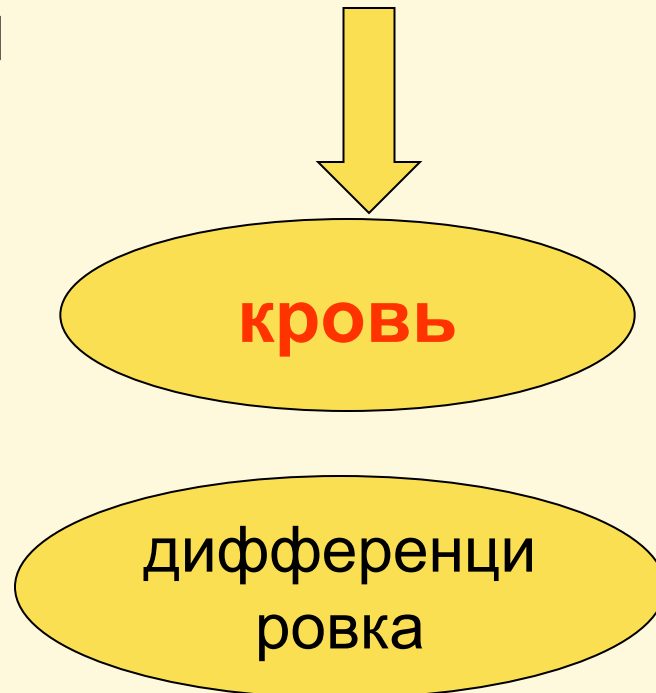
Lymphatics

HEV

Stroma

Клетки иммунной системы

- Стволовые кроветворные клетки полипотентные, регуляция поступления в кровь гипоталамо-гипофизарной системой



Т-лимфоциты

- **CD3 (cluster differentiation)**
- **Рецепторы Т-клеток не распознают свободно циркулирующие аг**
- **АГ должны быть представлены макрофагами совместно с АГ гистосовместимости (HLA, MHC)**
- **Каждый Т-лимфоцит имеет только один TCR и может взаимодействовать только с одним АГ.**

Т-клеточный рецептор

- TCR – T-cell receptor

2 типа TCR

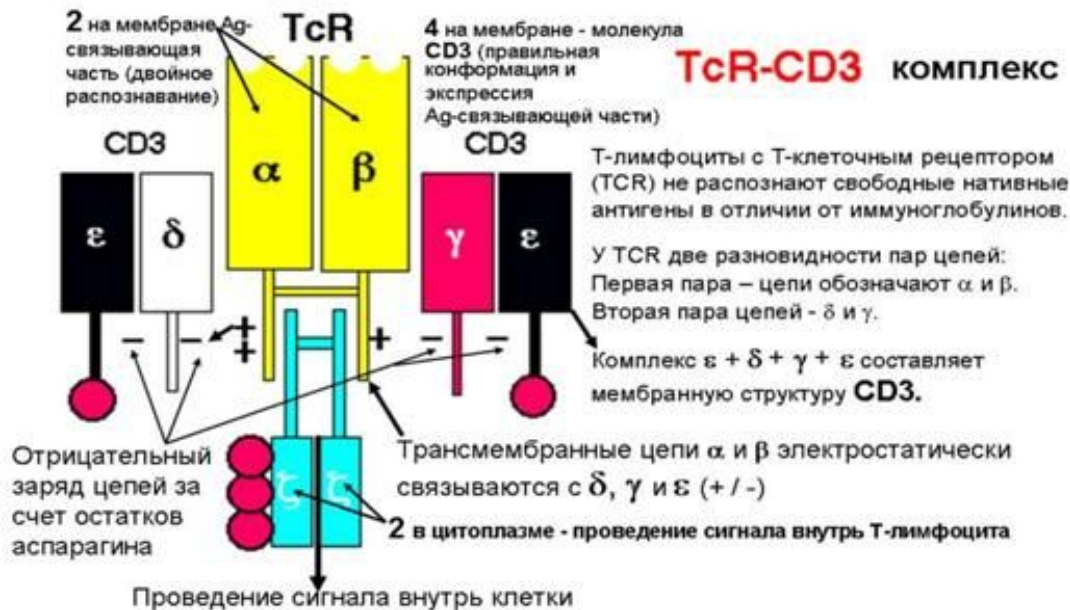
(Различаются составом пептидных цепей)

$\alpha\beta$ TCR – экспрессированы на 95% Т-лимфоцитов

$\gamma\delta$ TCR – экспрессированы на 5% Т-лимфоцитов

T-клеточный рецептор

- $\alpha\beta$ – полипептидные цепи, соединенные дисульфидной связью, имеют доменное строение

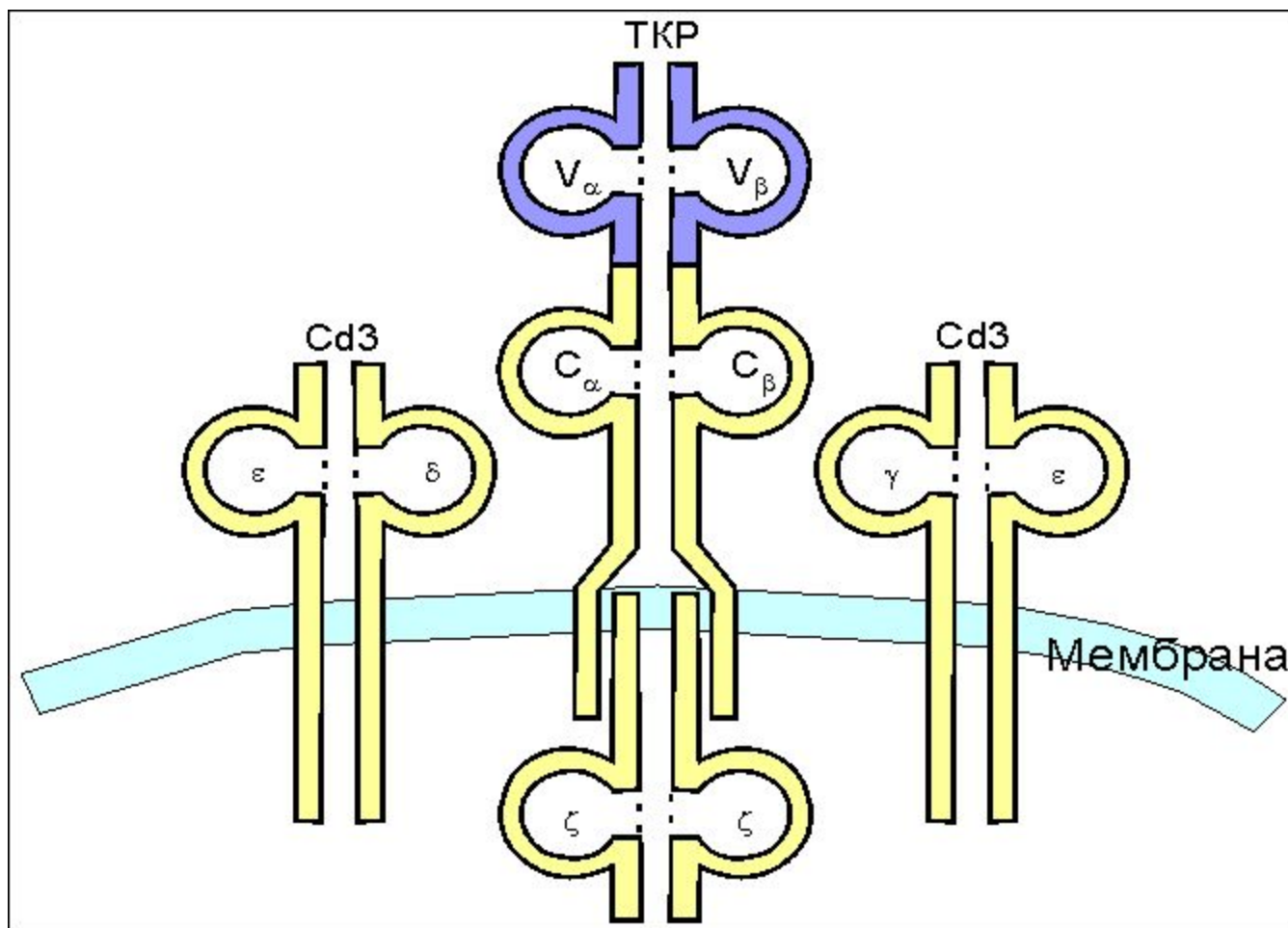


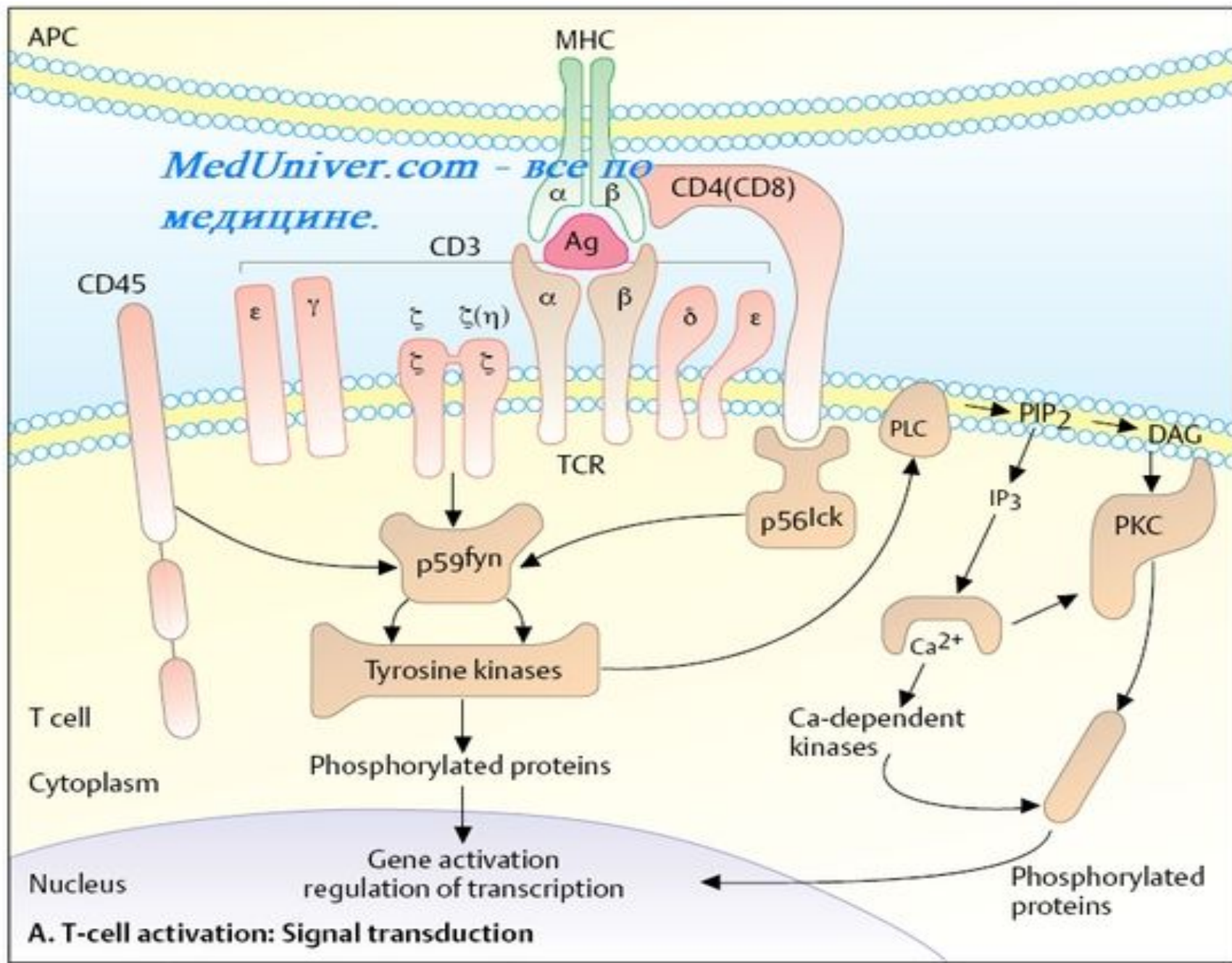
по Хаитову Р.М., 2000

Ко-рецептор – CD3

- CD3 – состоит из 3 полипептидных цепей в двух вариантах $\epsilon\gamma$ и $\delta\gamma$ (+ ξ цитоплазмальный димер)

Основная функция CD3 – трансдукция сигнала после взаимодействия TCR с антигеном





ОСНОВНЫЕ КОМПАРТМЕНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ

«НАИВНЫЕ» ПОКОЯЩИЕСЯ Т-КЛЕТКИ

Гомеостаз Т-клеток поддерживается за счет сбалансированности Т-лимфопоэза и гибели клеток, а также гомеостатической пролиферации

АКТИВИРОВАННЫЕ И ЭФФЕКТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ

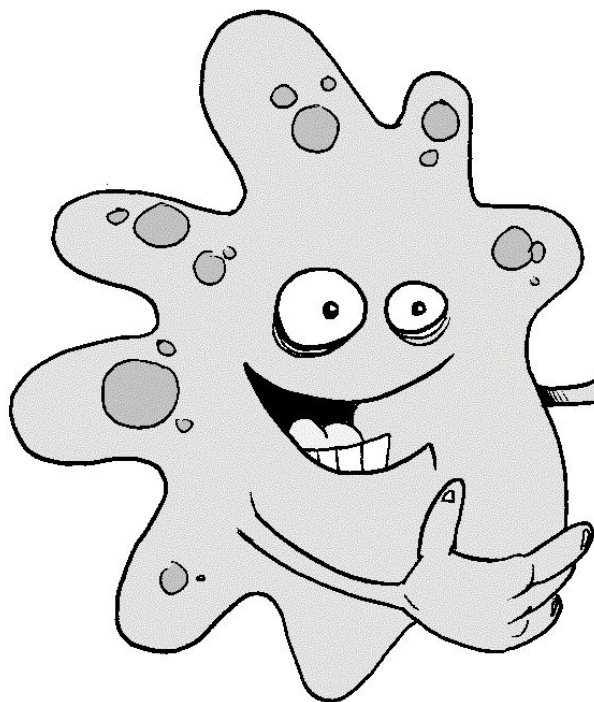
Появляются в ответ на антигенные стимулы и исчезают после завершения иммунного ответа. Механизмы, обеспечивающие постоянство их числа, отсутствуют

Т-КЛЕТКИ ПАМЯТИ

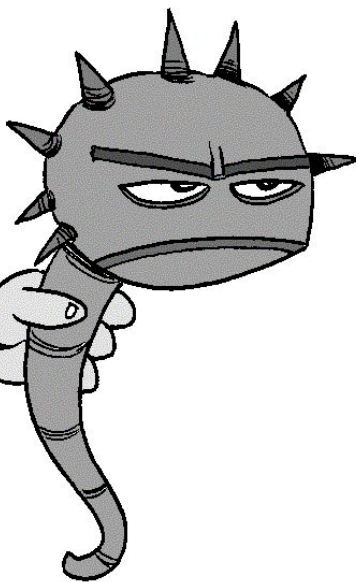
Формируются при иммунном ответе и регенерации лимфоидной ткани. Их численность подвержена гомеостатическому контролю

Th-лимфоциты

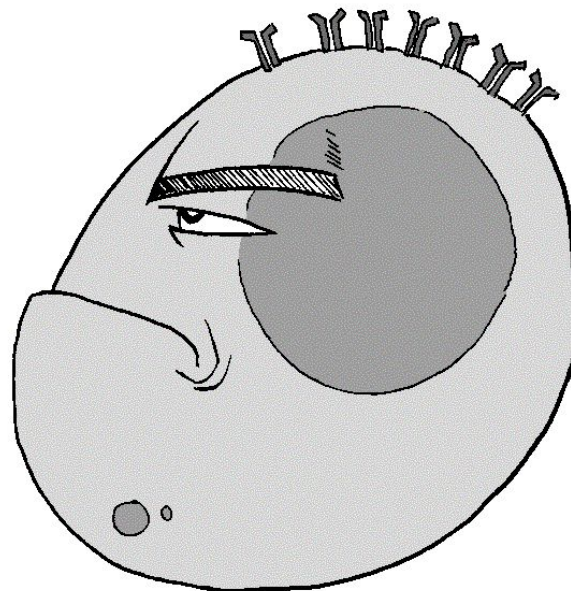
- T-h (Th0, Th1, Th2, Th3)
- CD3 CD4
- Взаимодействуют с макрофагами, представляющими АГ
- Продуцируют цитокины, усиливающие клеточный и гуморальный иммунный ответ



**Célula Apresentadora
de Antígeno**



Antígeno



Linfócito T

Robson Lima
14/4/2005

Субпопуляции Т-лимфоцитов

- Клетки –хелперы: Th0, Th1, Th2, (Th3), Th-17, Tfh
- Регуляторные Т-клетки: Treg, Tr1, Th3
- Тк (ЦТЛ)
- Т-клетки памяти (Th1,2; Тк)

Th0 (CD45RA)

- «наивные» или недифференцированные Th (до встречи с АГ)
- Могут в дальнейшем дифференцироваться в **Th1, Th2, Th3** или **Treg (Th памяти)**
- Продуцируют ИЛ-2,4

Th1

- Th0 дифференцируется в Th1 при контакте с крупнокорпускулярным АГ, представленным макрофагом
- Индуцирует клеточный иммунный ответ
- Посредством цитокинов стимулируют врожденный клеточный иммунитет
- Продуцирует ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО, ИНФ

Th2

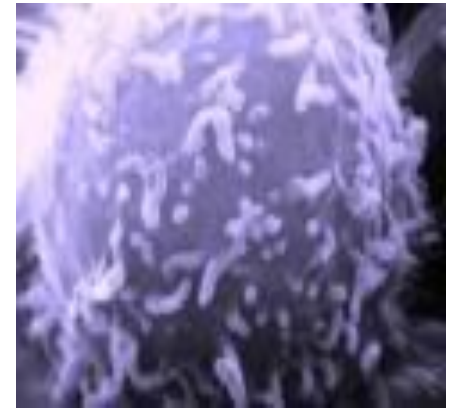
- Th0 дифференцируется в Th2 при контакте с низкомолекулярным АГ, представленным макрофагом
- Индуцирует гуморальный иммунный ответ
- Стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лф
- Продуцирует ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6

Tfh-клетки

- Tfh-клетки (T-follicular helper) выполняют хелперную функцию в отношении **В-клеток**
- служат одной из наиболее многочисленных и важных субпопуляций эффекторных Т-клеток во **вторичных** лимфоидных тканях.

Th-17 лимфоциты (T-17)

- Лимфоциты T-17 секретируют интерлейкин-17
- Основной элемент противогрибковой и антибактериальной барьерной функции слизистых оболочек.
- Лимфоциты T-17 играют важную роль в активации нейтрофилов, переключении классов иммуноглобулинов.
- Значительно снижены при ВИЧ

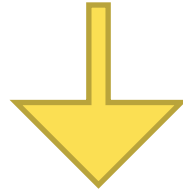


Регуляторные Т-лимфоциты

- Основная функция регуляторных Т-клеток направлена:
- **на контроль** иммунного ответа и, преимущественное,
- **на подавление** избыточной активности иммунных процессов

Два варианта регуляторных Т-клеток

- 1 ТИП - Естественные (natural), спонтанно развивающиеся в тимусе



T_{REG}

Два варианта регуляторных Т-клеток

- 2 ТИП – адаптивные или Th3
- Th3 продуцируют интерлейкин-4, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста β .
- Ингибируют процессы воспаления и аллергии

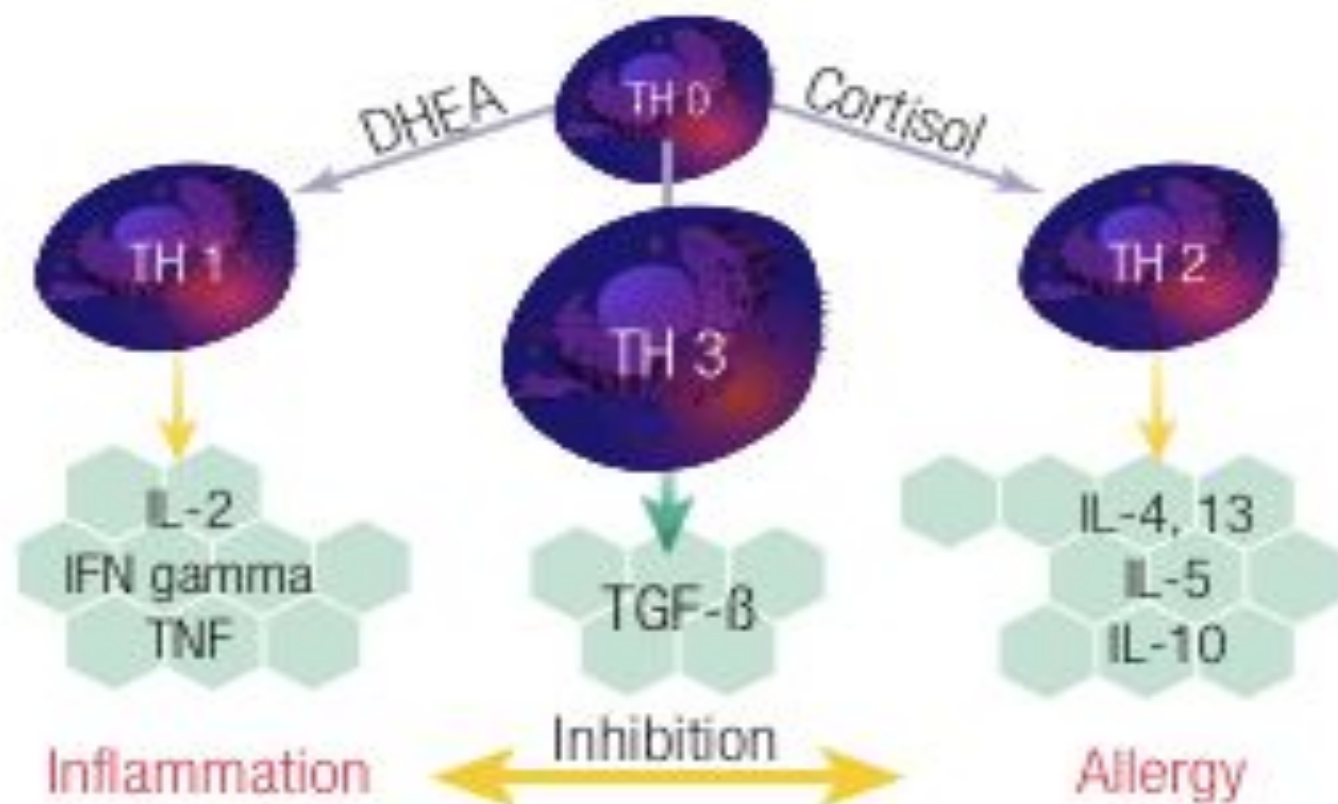


Fig. 2: TH1/TH2 balance.

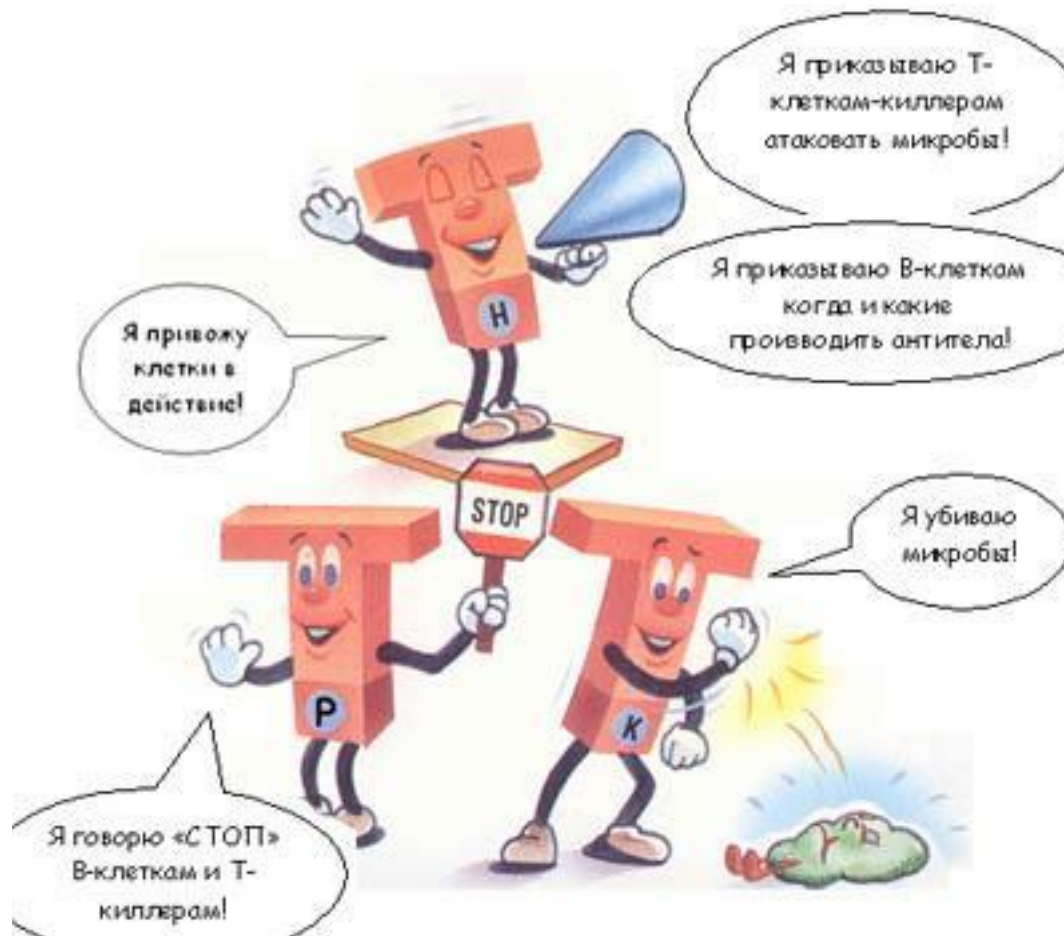
Тк (CD8)

- Цитотоксические Т-лимфоциты
- Обладают прямым разрушающим действием в отношении корпускулярных АГ (инфицированных клеток, бактерий, клеток опухолей, трансплантата)
- Механизм – гранзим-перфориновый

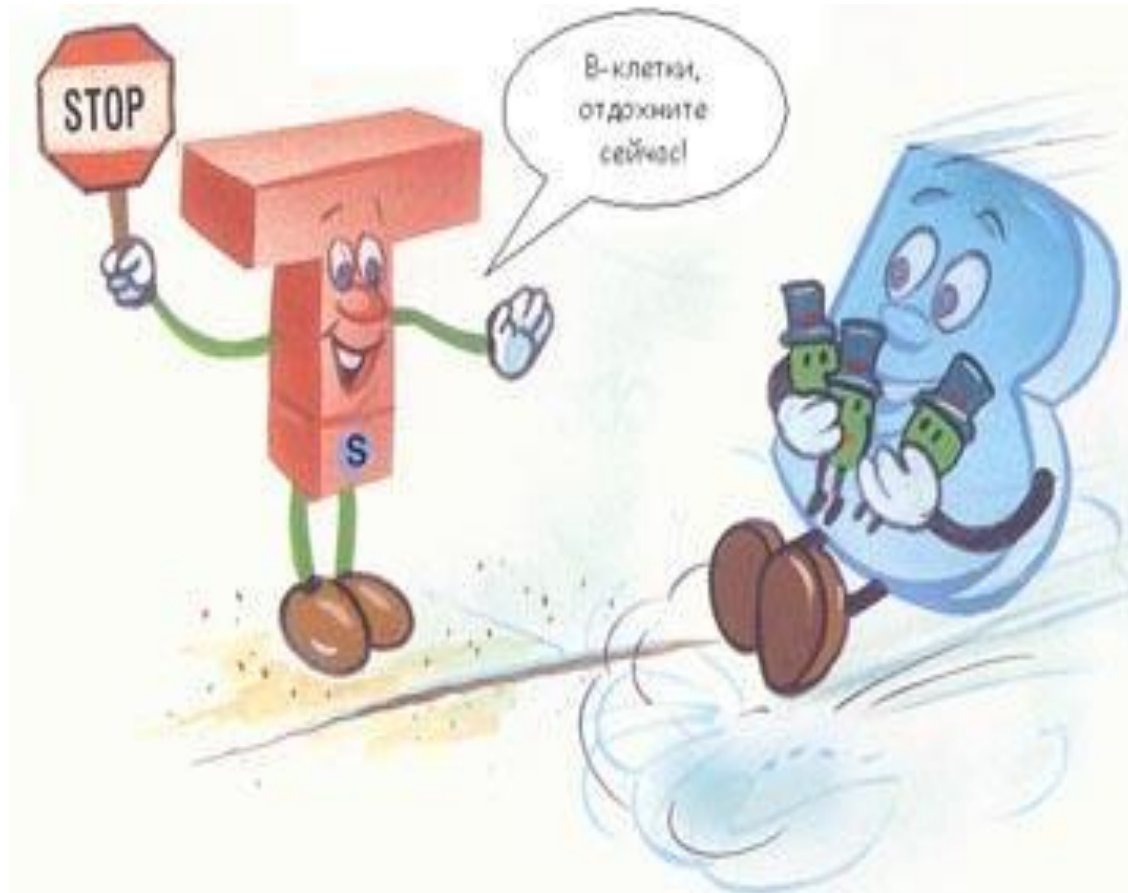
T-клетки памяти (CD45RO)

- Долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты, при повторном попадании АГ приводят к развитию быстрого клеточного ответа

T-лимфоциты



T-лимфоциты



В-лимфоциты (CD19, CD20)

2 стадии в созревании:

- **1) АГ-независимая – в центральных органах**
- **2) АГ-зависимая – наступает после контакта с антигеном**

В-лимфоциты (название от Bursa)

- Отвечают за гуморальный иммунитет, направленный на элиминации внеклеточных аг или чужеродных белков
- Имеют стадийный характер дифференцировки
- Проходят стадию селекции: распознающие собственный аг В-лимфоциты погибают.
- Способность отвечать или не отвечать на собственный АГ зависит от BCR/

В-лимфоциты

- **Пре-В-лимфоцит**
- **В-лимфоцит (G_0)**
- **АОК (плазмоцит)**
- **В-клетки памяти (1% от всего количества В-лимфоцитов)**

Антиген

- Любое вещество, несущее **генетически чужеродную информацию** и при введении в организм вызывающее **развитие иммунных реакций**

2 основных свойства АГ

```
graph TD; A[2 основных свойства АГ] --> B(иммуногенность); A --> C(антигенность);
```

иммуногенность

антигенность

Антиген (классификация)

- Полноценные и неполноценные

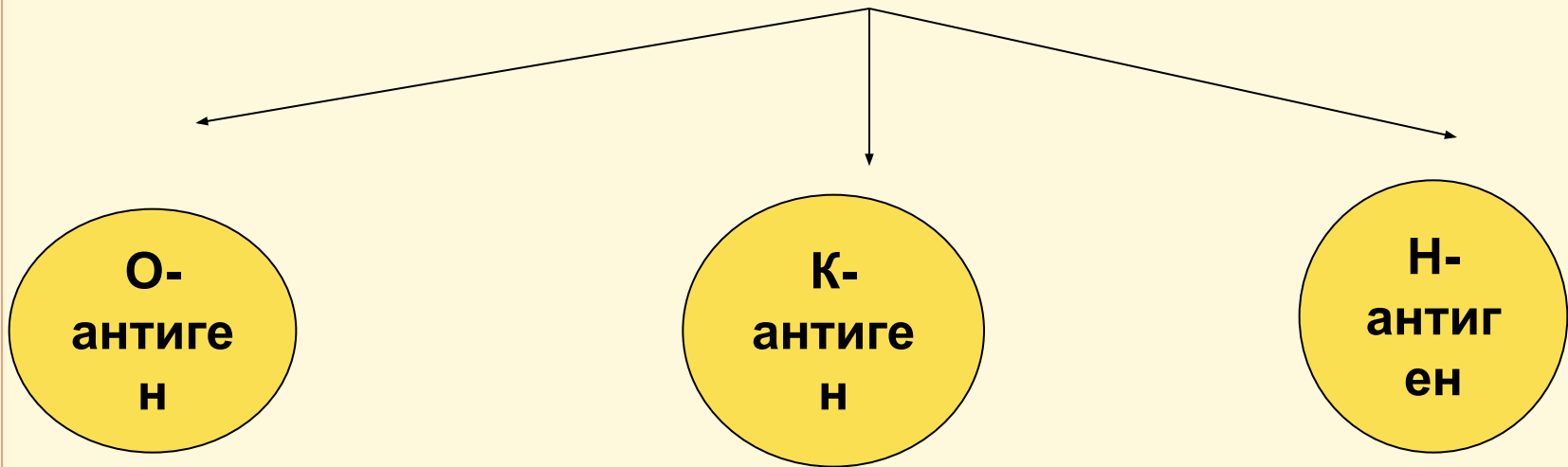
Гаптен

(альбумины, глобулины, синтетические полипептиды)

Антиген (классификация)

- Экзогенные и эндогенные
- Корпускулярные и растворимые
- Суперантиген

Антигены бактерий

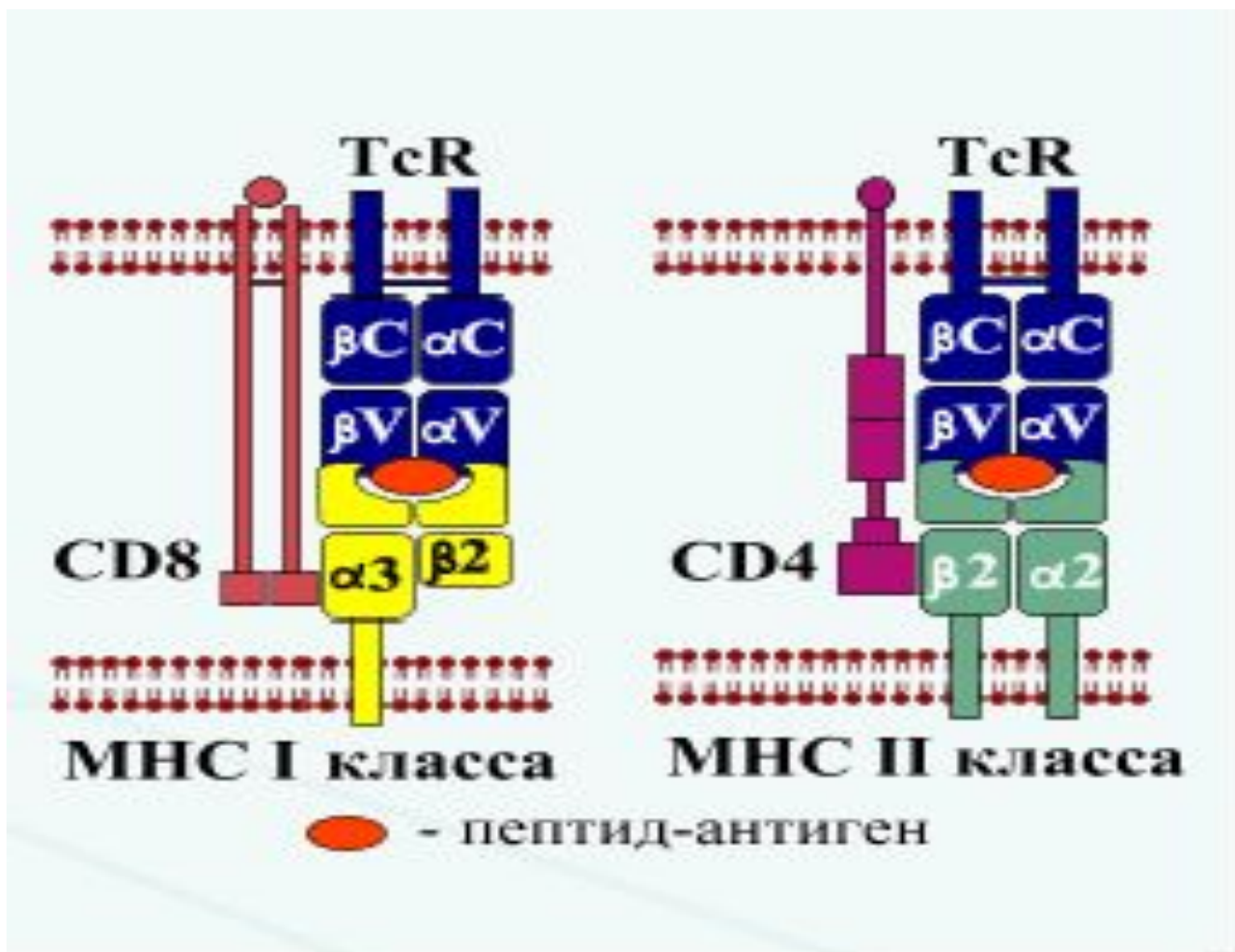


Антигены ГКГС (HLA –системы, MHC)

1 класс – на поверхности всех клеток, в разной концентрации на разных тканях
(АГ I класса ГКГС)

2 класс – представлены на поверхности макрофагов, Т и В лимфоцитов
(АГ II класса ГКГС)

Антигены ГКГС (HLA –системы, MHC)



Антитела (иммуноглобулины, Ig)

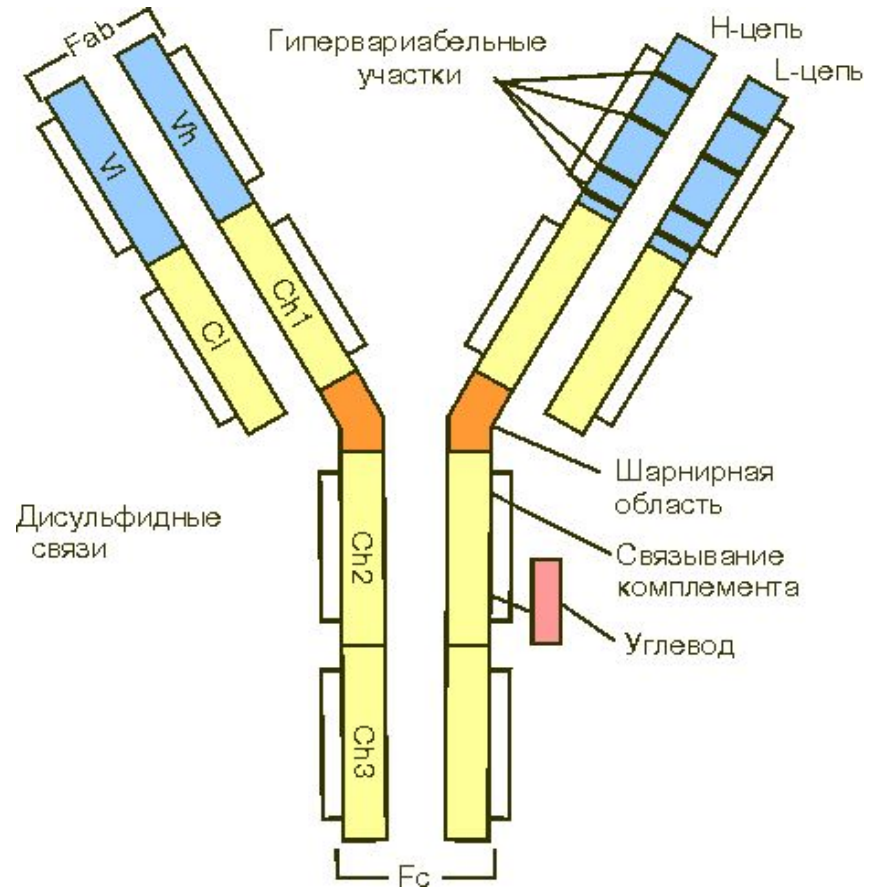
Мономерное Ат состоит:

2 Н цепи (5 типов: α γ μ ϵ δ)

2 L-цепи (2 типа: κ λ)

Fc –конец образован двумя Н-цепями

Fab –концы
вариабельные, АГ
специфичные,
образованы Н и L
цепями



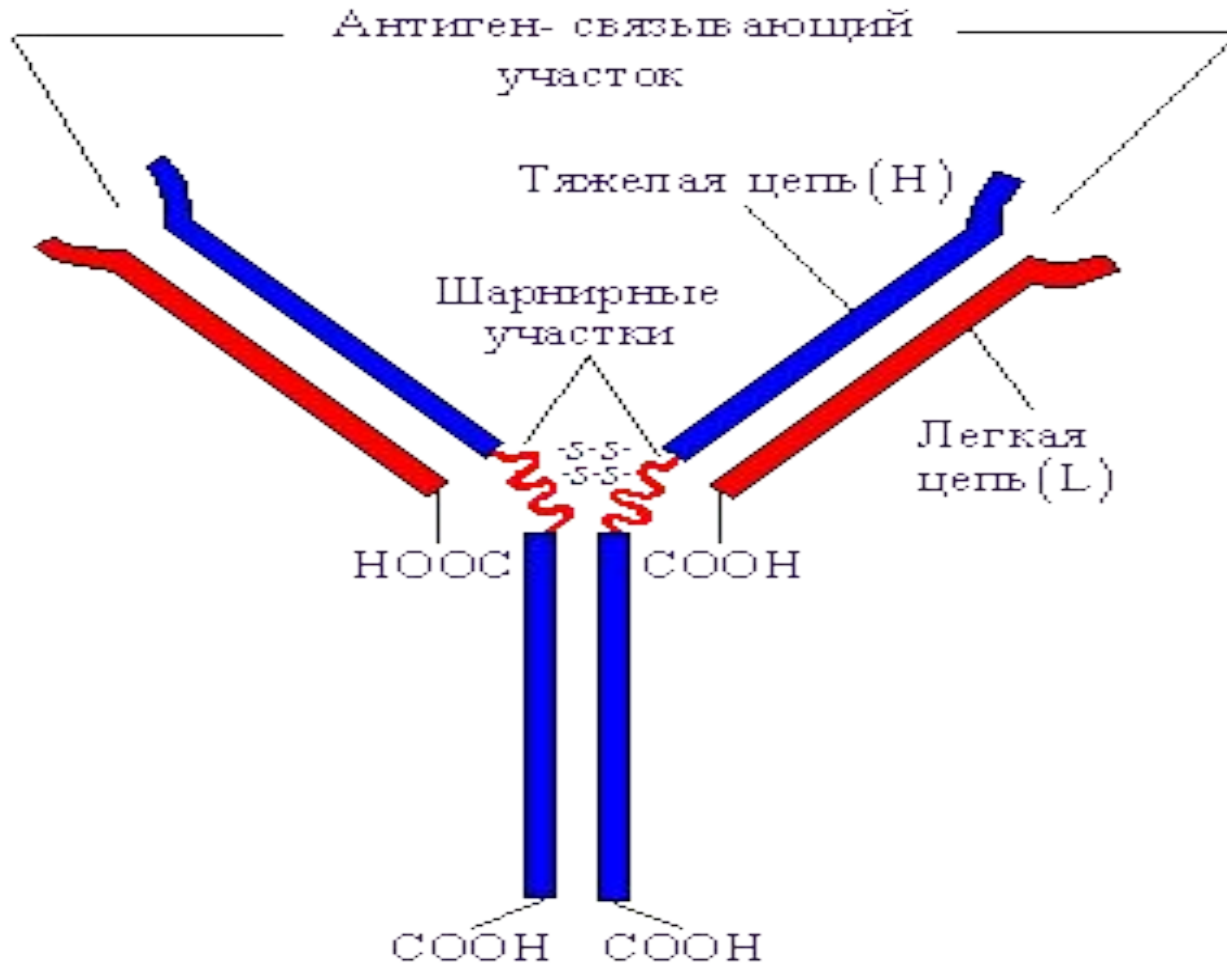
Иммуноглобулины присутствуют в ТРЕХ формах:

РАСТВОРИМАЯ – в крови и других
биологических жидкостях

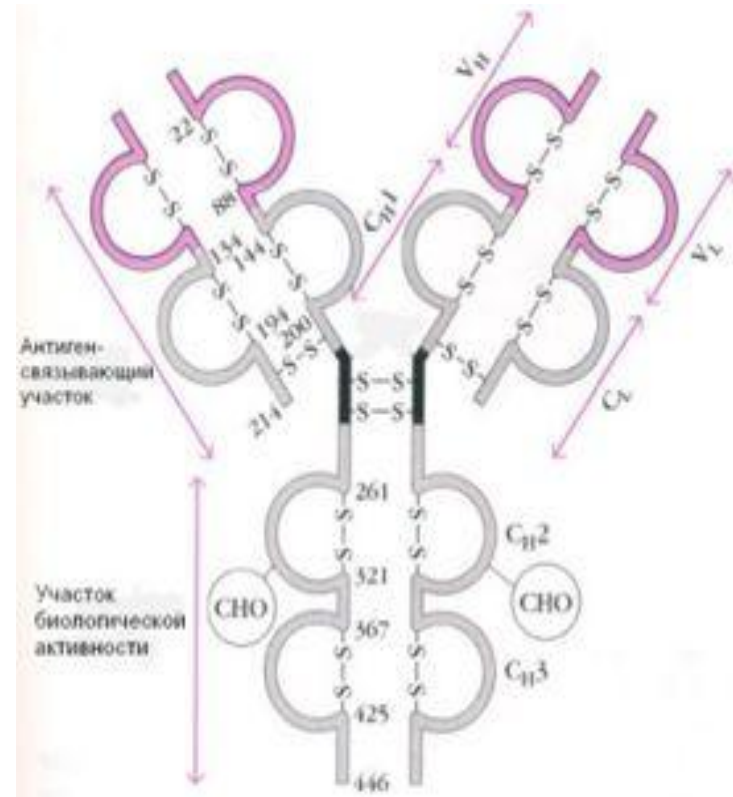
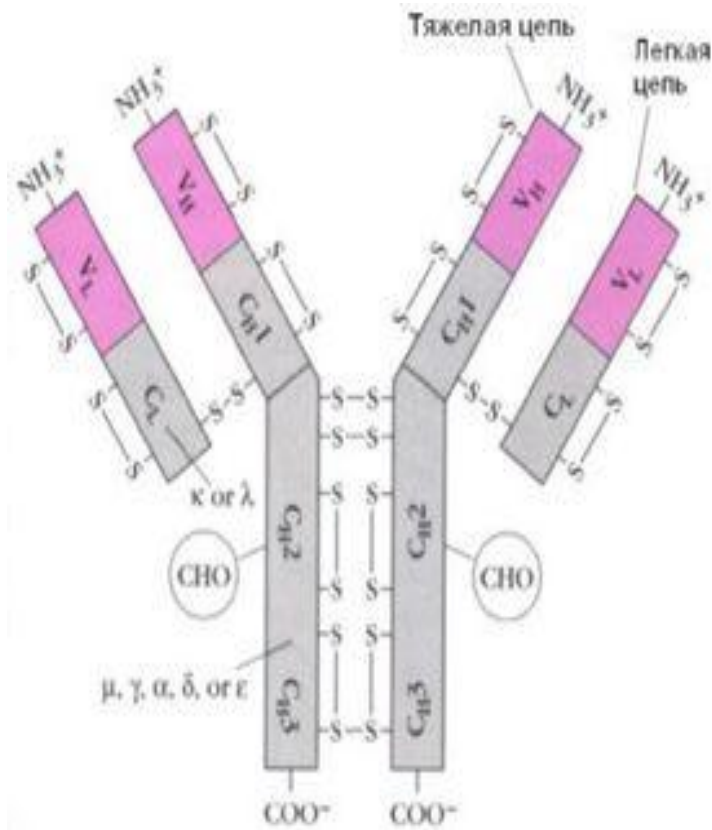
ТРАНСМЕМБРАННАЯ – на мембране В-
лимфоцита

СВЯЗАННАЯ - с клетками через Fab
фрагмент

Антитела (иммуноглобулины)



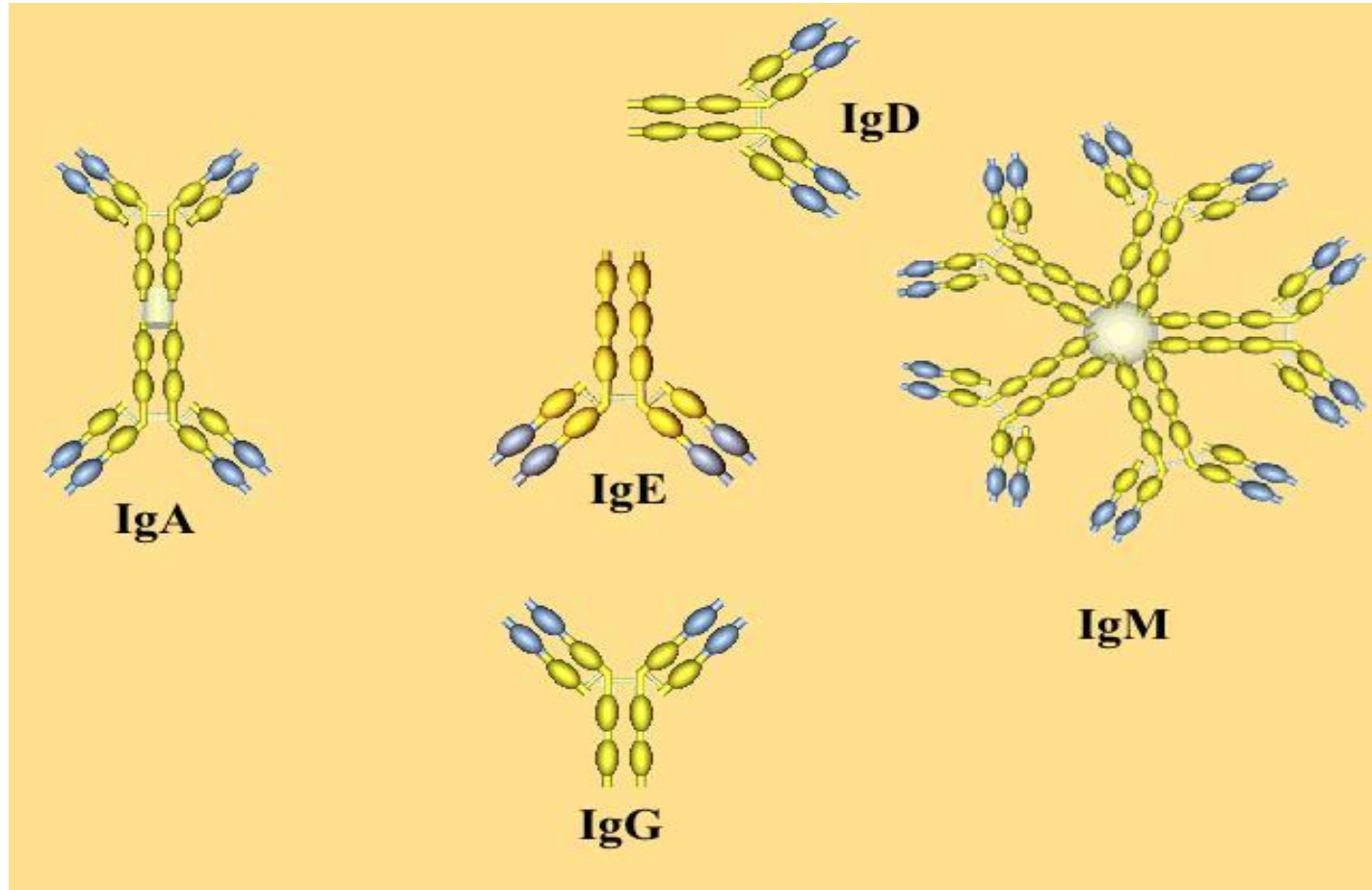
Антитела (иммуноглобулины)



Основную массу сывороточных Ig составляет:

- IgG (70-80%)
- на долю IgA приходится 10-15%,
- IgM - 5-10%,
- IgE и IgD - около 0,2%.

Классы иммуноглобулинов

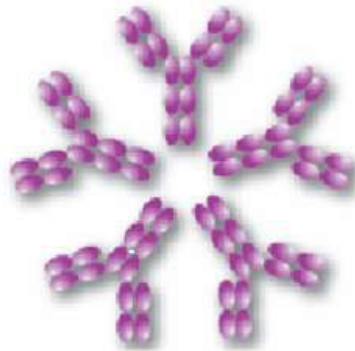


IgG 1-4

- Мономер
- Способен преодолевать транспланцентарный барьер
- Образует комплексы с бактериями
- Активирует систему комплемента по клас. пути (+АГ)

Иммуноглобулин М

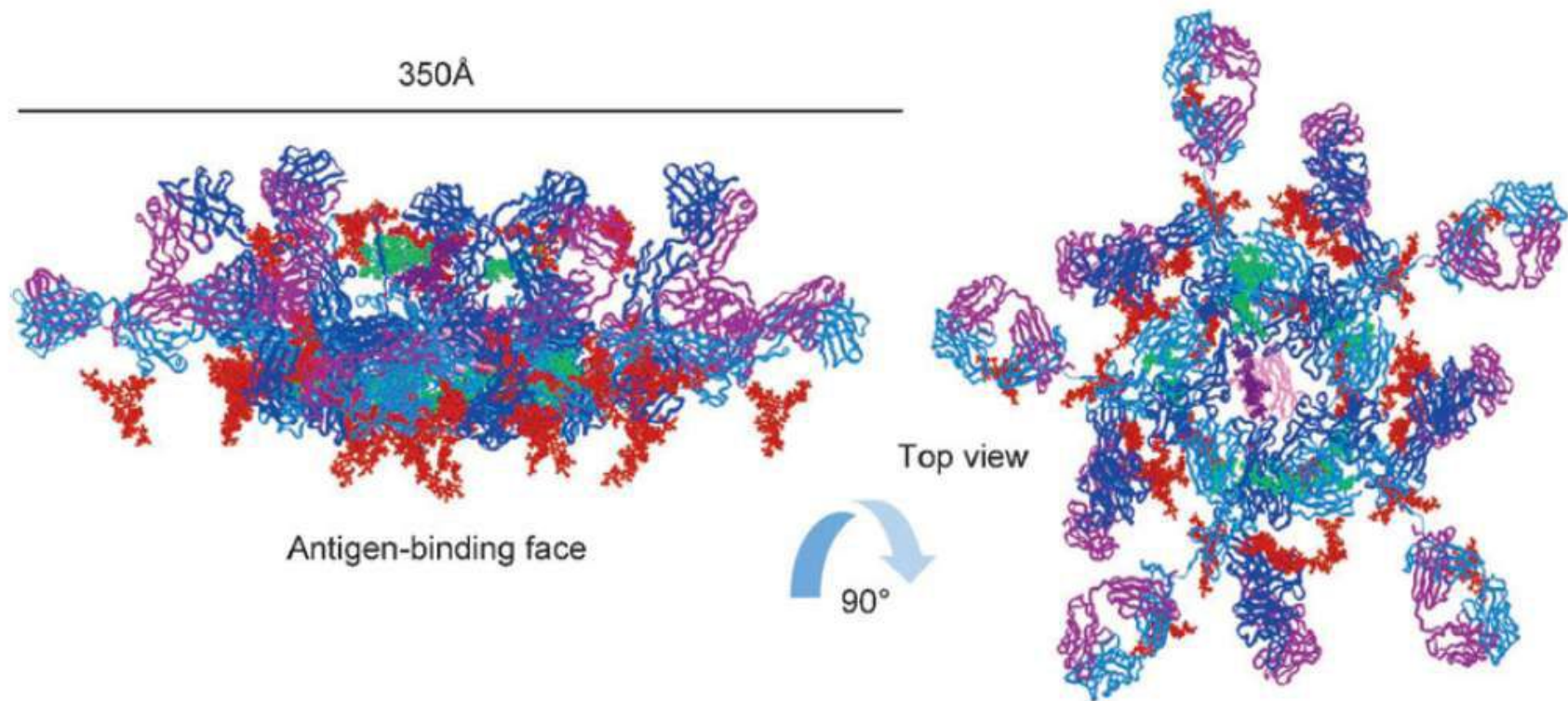
**10 Fab –
участков
для связывания
антигена
Сила
агглютинации
увеличивается в
100 раз**



**5 Fc – участков для
выполнения
биологических
функций
Активация
комплемента
усиливается в 400
раз
Фагоцитоз
возрастает в 100
раз**

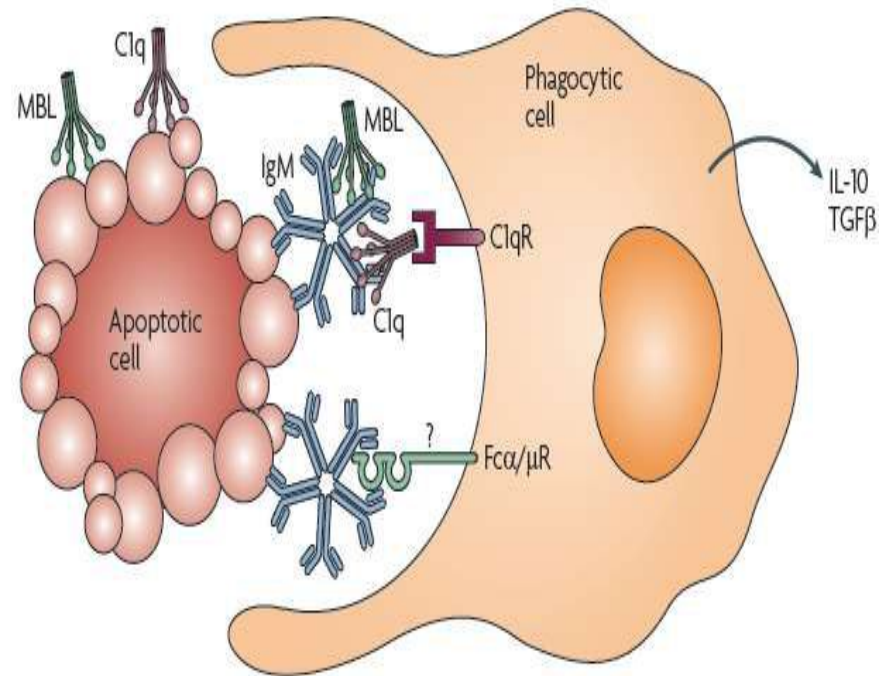
**УЛУЧШЕННАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ БАКТЕРИЙ
ЭФФЕКТИВНАЯ НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ ТОКСИНОВ**

Модель пространственной структуры IgM



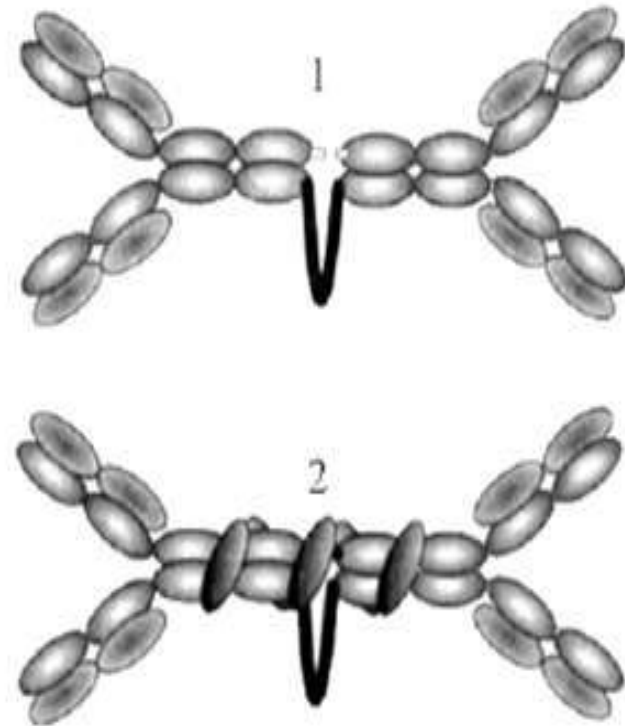
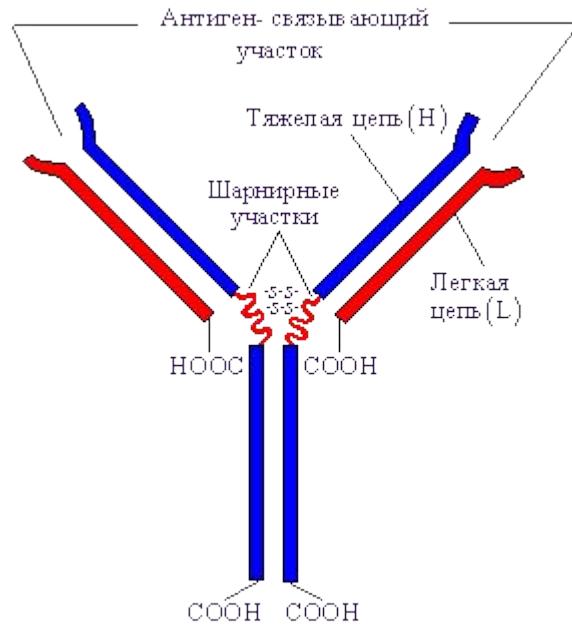
Функции IgM

- Защитная (лизис и фагоцитоз бактерий)
- Регуляторная (усиление иммунного ответа)
- Поддержание толерантности
- Гомеостатическая (клиренс апоптотических клеток)
- первичный ответ

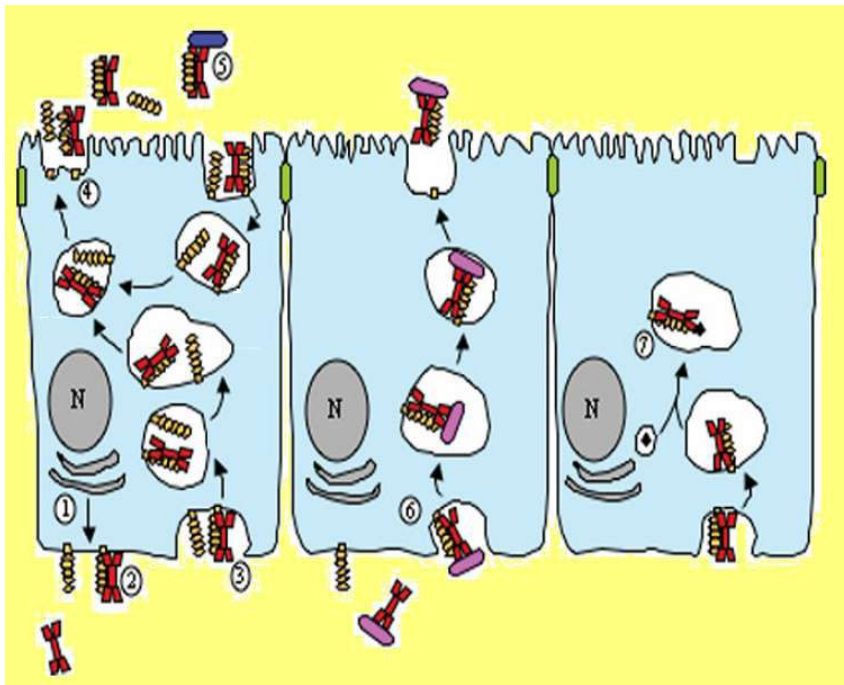


IgA – мономер

sIgA -димер



ФУНКЦИИ sIgA



- Нейтрализация вирусов и токсинов вне клетки
- Иммунная экскреция АГ
- Внутриклеточная локализация вирусов
- Защита слизистых

IgE1,2

- **Мономер**
- **Участвует в защите слизистых**
- **Играет патологическую роль при аллергических реакциях немедленного типа**

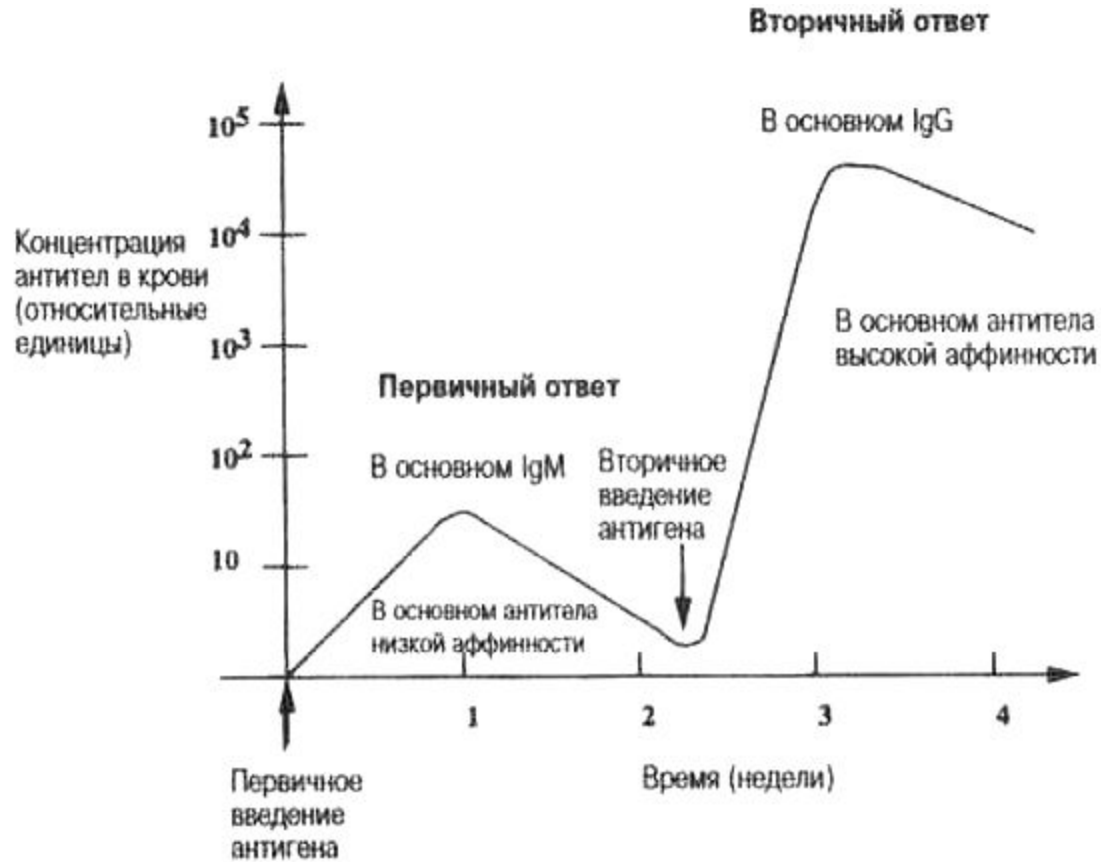
Иммуноглобулин D

- существует в виде мономерного антитела
- Концентрация его в сыворотке крови 0,03—0,04 г/л.
- IgD в качестве рецептора присутствует на поверхности В-лимфоцитов.
- Участвует в противовирусной и противобактериальной защите

Абзимы

- Antibody (АВ)+enzyme=abzyme
- Антитела с ферментативной функцией на Fab участках
- Формы активности: фосфатазная, протеазная, ДНК-азная
- Роль при патологии (нейродегенеративные расстройства, миопатии)

Первичный и вторичный ИММУННЫЙ ОТВЕТ



Первичный и вторичный иммунный ответ (найдите ошибку)

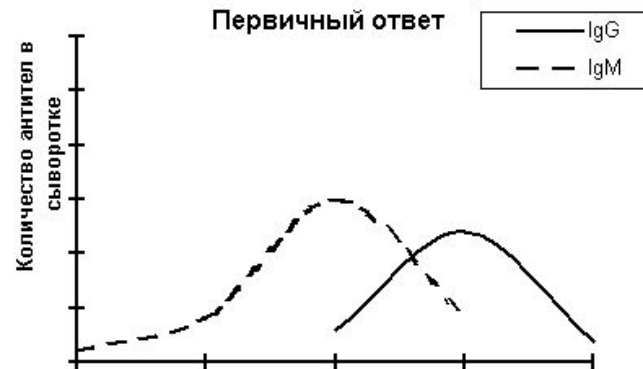
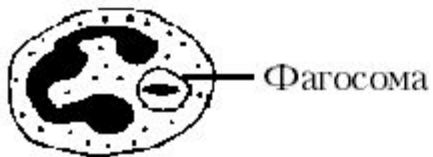
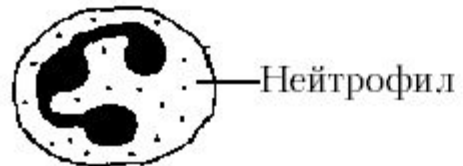


Рис. 4. Динамика образования антител

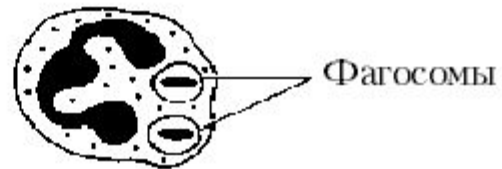
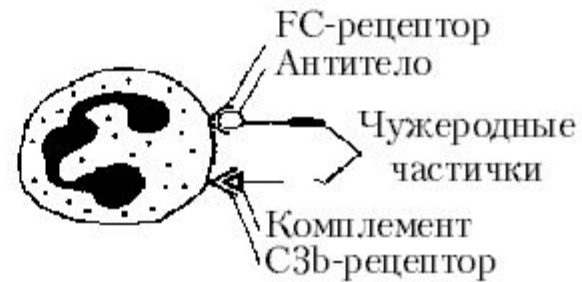
Влияние АТ на активность неспецифических факторов резистентности

- Участие в активации комплемента (классический путь)
- Опсоно-фагоцитарная реакция
- Участие в реакциях лизиса К-клеток

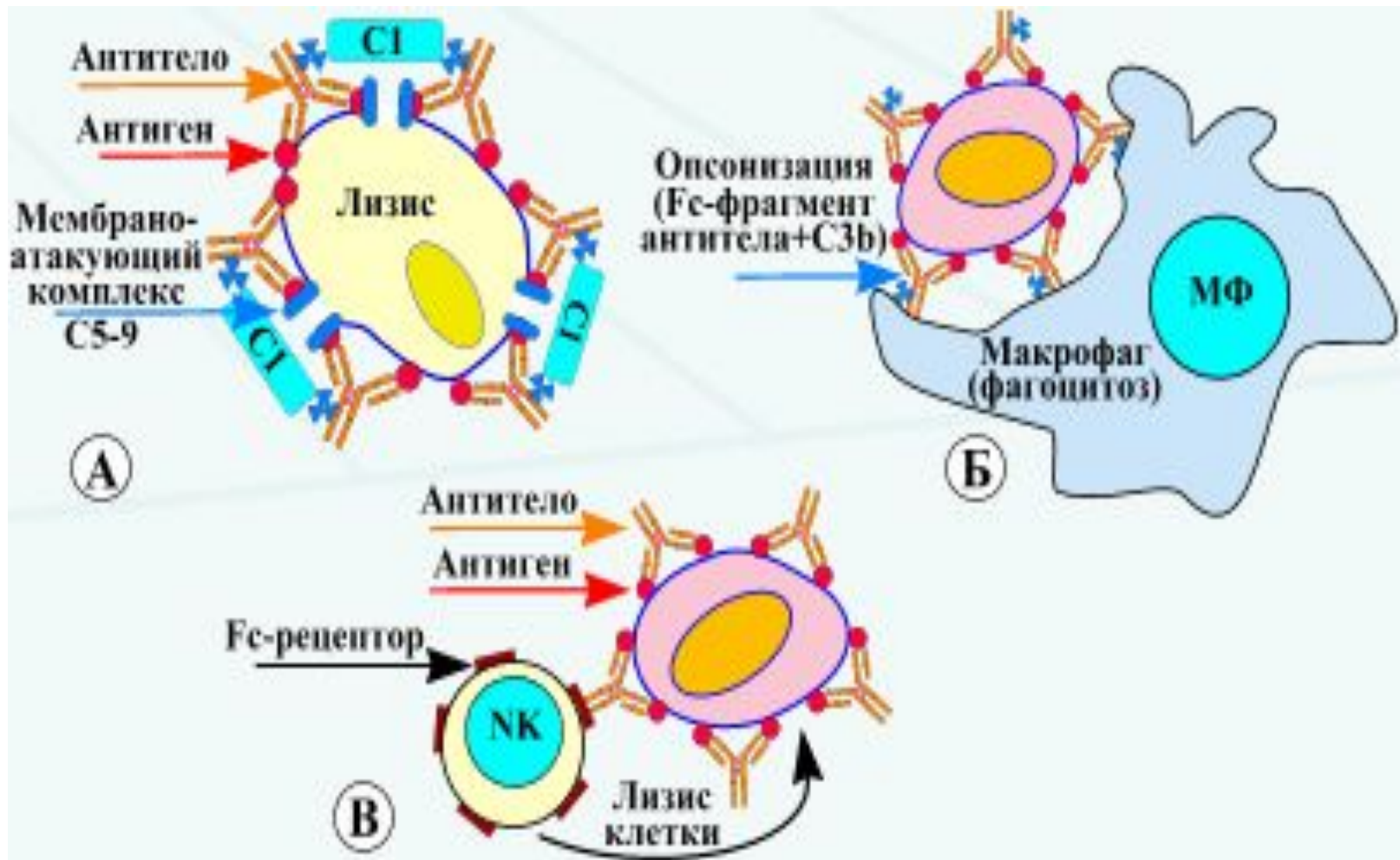
А. Неспецифический фагоцитоз



Б. Иммунный фагоцитоз

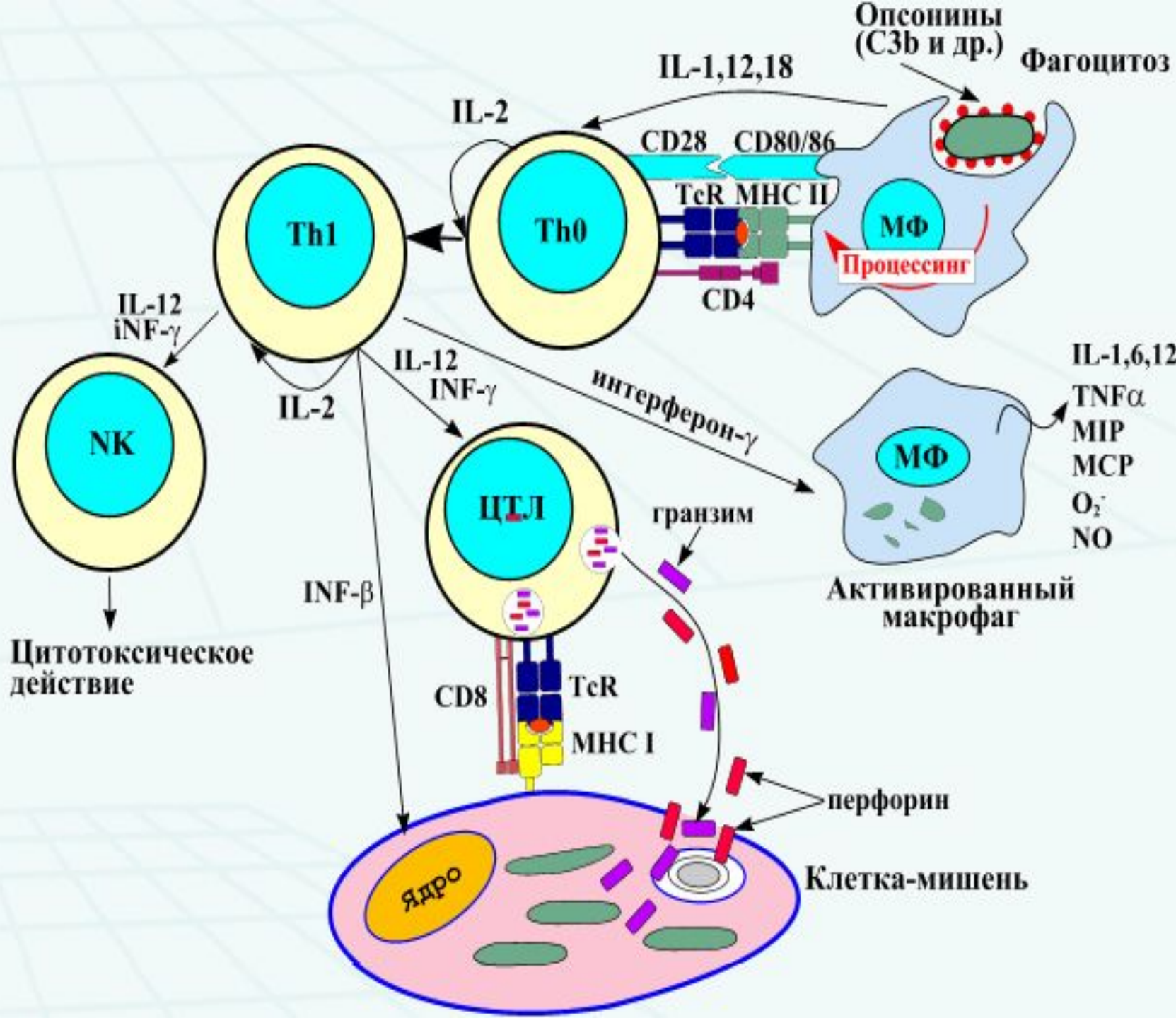


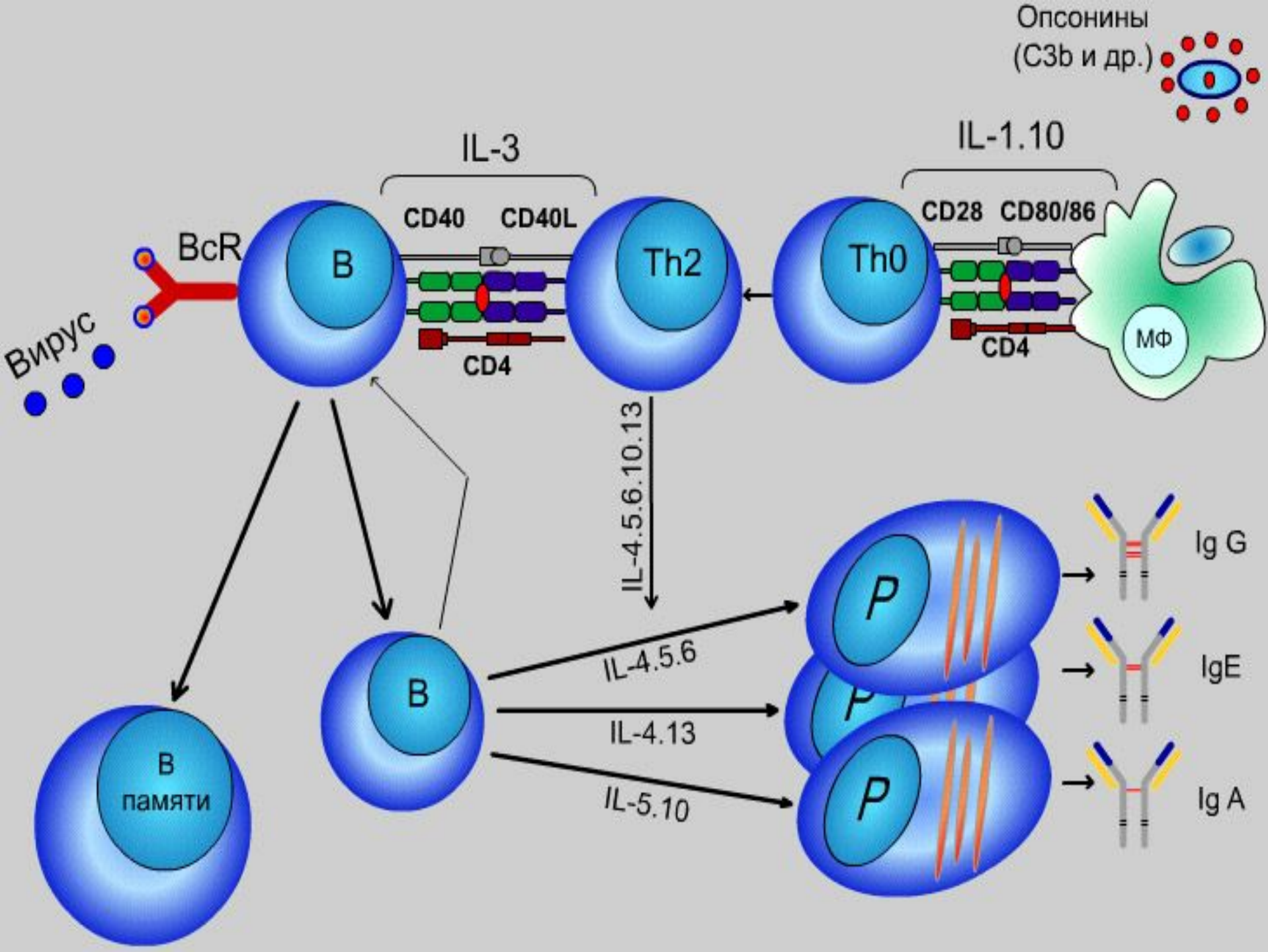
Найдите ошибку



Взаимодействие клеток в ИММУННОМ ОТВЕТЕ

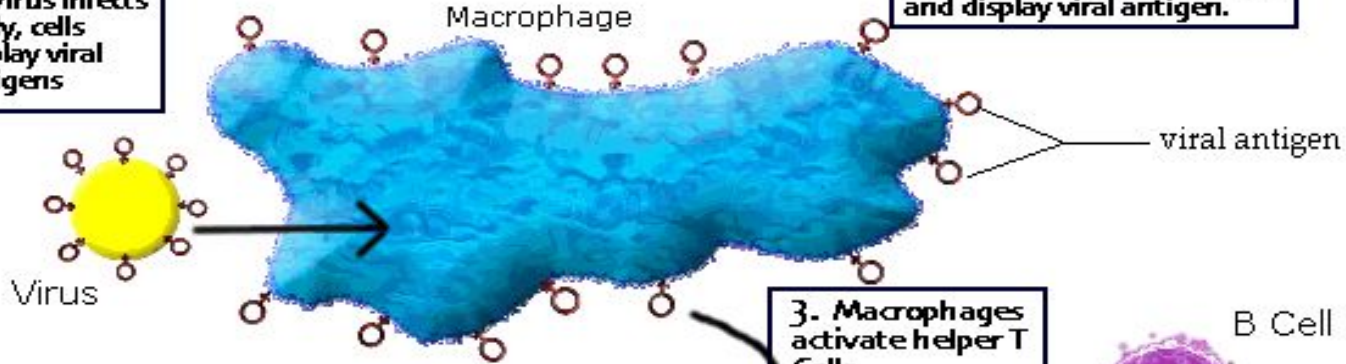
1. Представление АГ макрофагом
2. Связывание с Th0
3. Дифференцировка Th0 в зависимости от вида АГ в Th1 или Th2
4. Активация клеточного (через Th1) или гуморального (через Th2) иммунитета





1. Virus infects body, cells display viral antigens

2. Macrophages engulf virus and display viral antigen.



3. Macrophages activate helper T Cells

Cytotoxic T Cell

Helper T Cell

B Cell

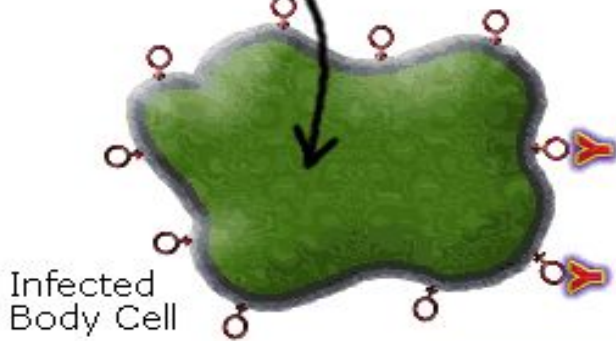
5. B Cells form plasma cells

Plasma Cell

4. Helper T Cells active Cytotoxic T and B Cells

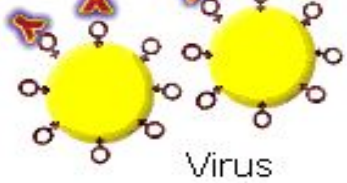
6. Plasma cells make antibodies which bind to viral antigen

8. Cytotoxic T Cells destroy infected body cells



7. Antibodies attach to the virus and infected body cells, signals for their destruction.

Antibodies



Virus