



**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
ТОЛЕРАНТНОСТЬ**

**АУТОИММУННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

к.м.н. Азнабаева Лилия Мидехатовна

Определение

организменный уровень:

Иммунологическая толерантность – это состояние ареактивности в отношении того или иного антигена, индуцированное предшествующим контактом с этим антигеном.

клеточный уровень:

Иммунологическая толерантность – это отсутствие активации лимфоцитов (и соответственно продукции ими эффекторных молекул) при наличии в доступном им пространстве специфического антигена.



Роль иммунологической толерантности

- **Предупреждение воспалительных реакций в ответ на безвредные антигены**
- **Толерантность к собственным антигенам организма**

Индукторы иммунологической толерантности

**Аллоантигены
гистосовместимости**

**Живые
микрорганизмы**

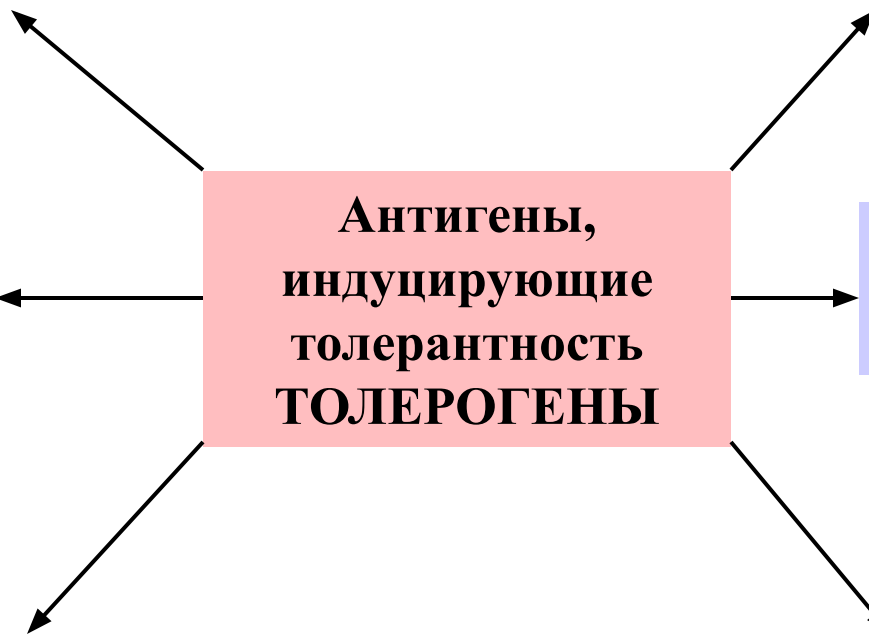
полисахариды

**Антигены,
индуцирующие
толерантность
ТОЛЕРОГЕНЫ**

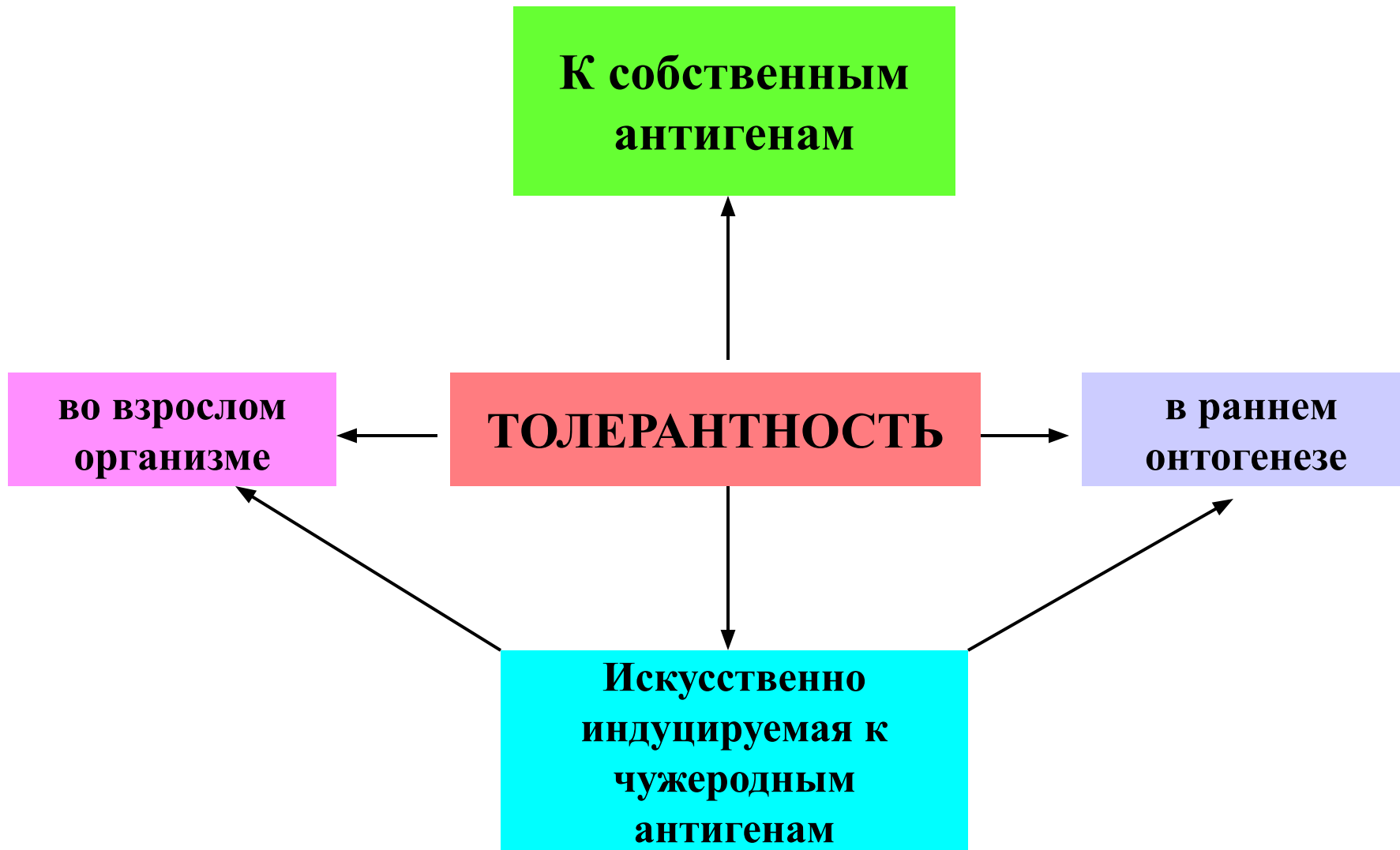
**Синтетические
полипептиды**

гаптены

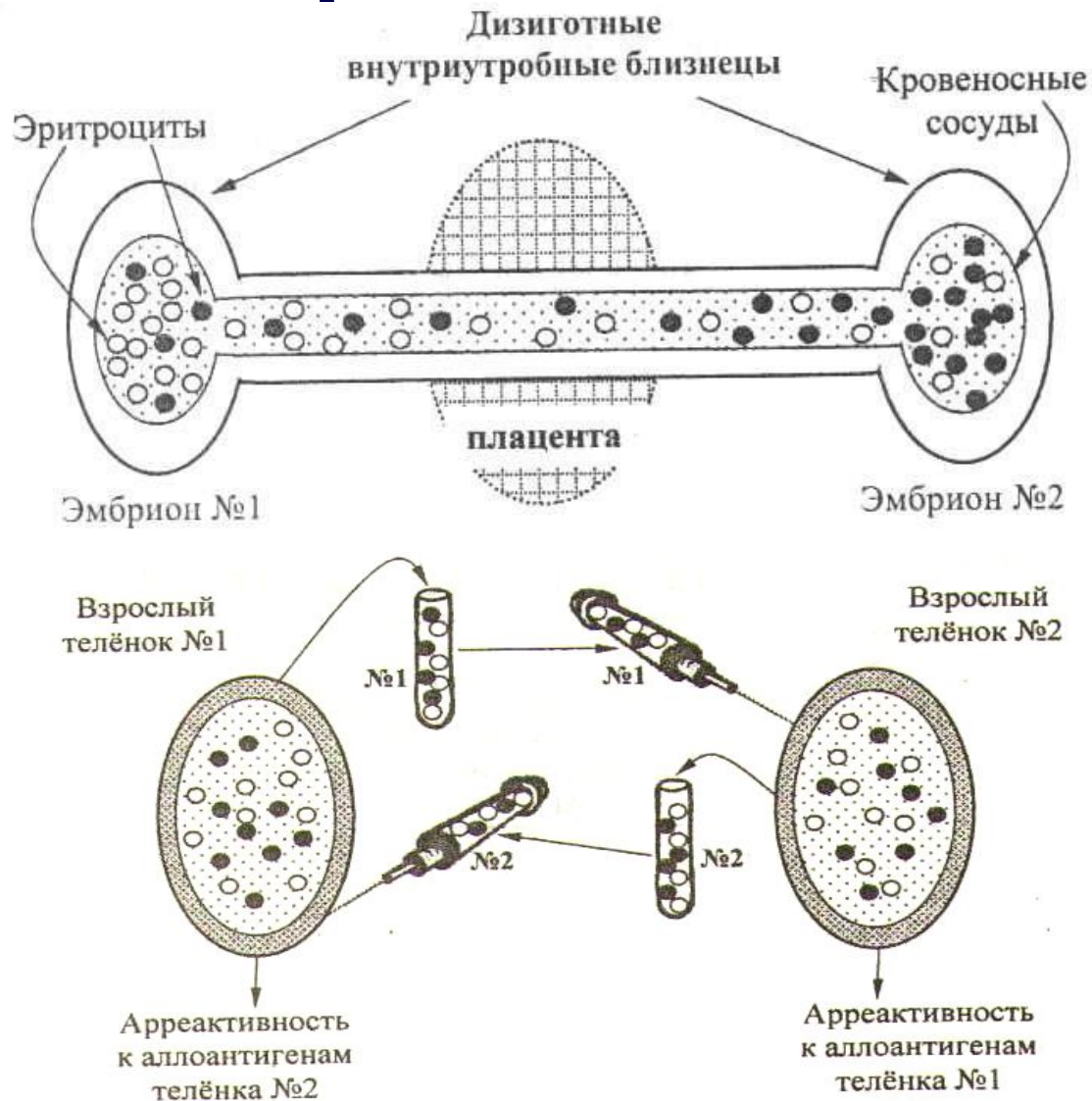
белки



Формирование ИТ

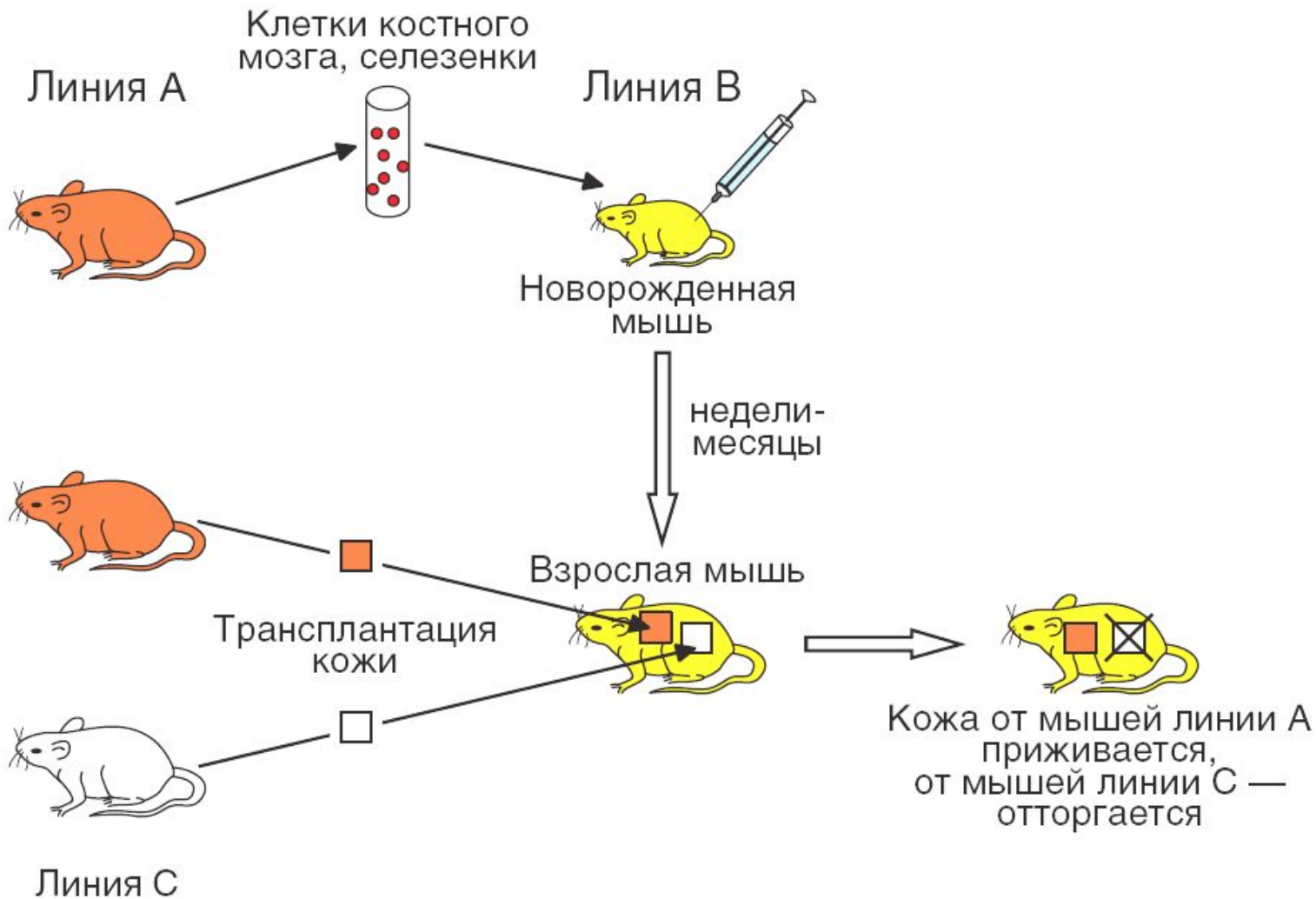


История открытия



1945 г. химеризм у неидентичных телят-близнецов. Дж. Оуен

История открытия



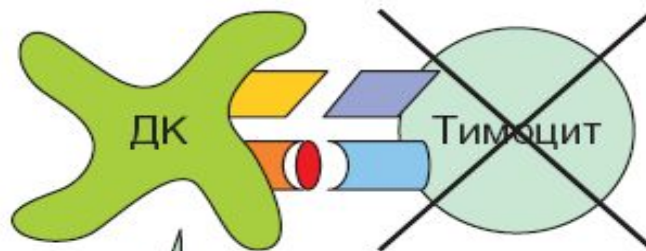
1953 г. эксперименты по индукции ИТ
Р. Биллингем, Л. Брент, П. Медавар

Типы иммунологической толерантности

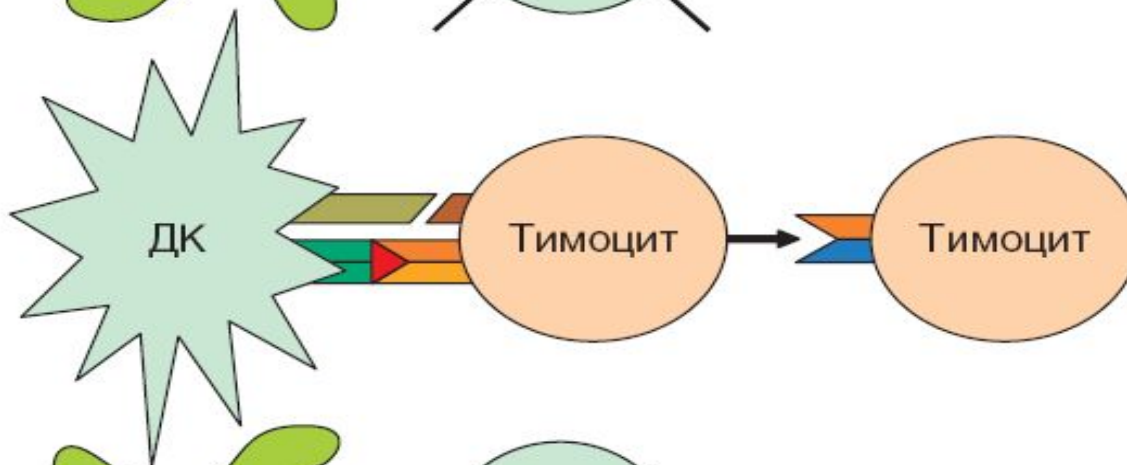
Тип толерантности	Механизм	Место действия
Центральная толерантность	Делеция обучение	Тимус Костный мозг
Периферическая анергия	Отсутствие ответа вследствие слабого сигнала и отсутствия костимуляции	Периферические лимфоидные органы
Регуляторные Т-клетки CD3+, CD4+, CD25hi (FOXP3+)	Супрессия	Очаги воспаления, периферические лимфоидные органы
Регуляция цитокинами	Преобладание противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGFβ)	Очаги воспаления, периферические лимфоидные органы
Клональное истощение	Повышенный апоптоз	Очаги воспаления, периферические лимфоидные органы
Сегрегация антигенов	Физические барьеры	Иммунологически привилегированные органы

Механизмы формирования клеточной толерантности

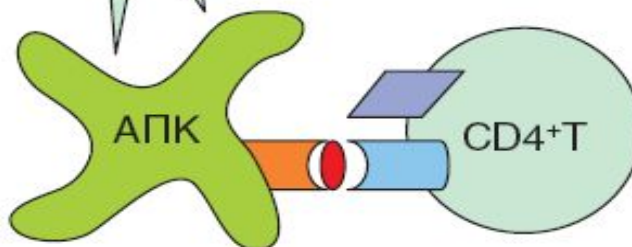
Центральная толерантность (элиминация клона)



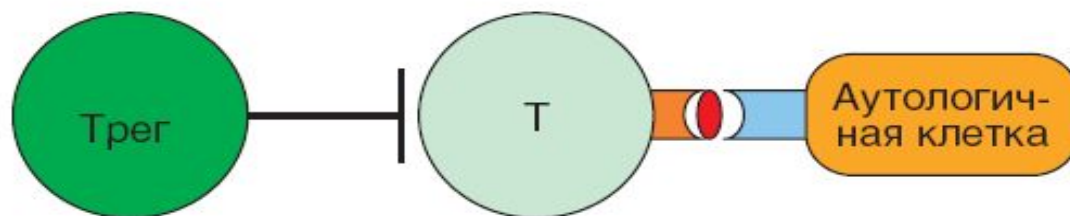
Редактирование $V\alpha$ -гена



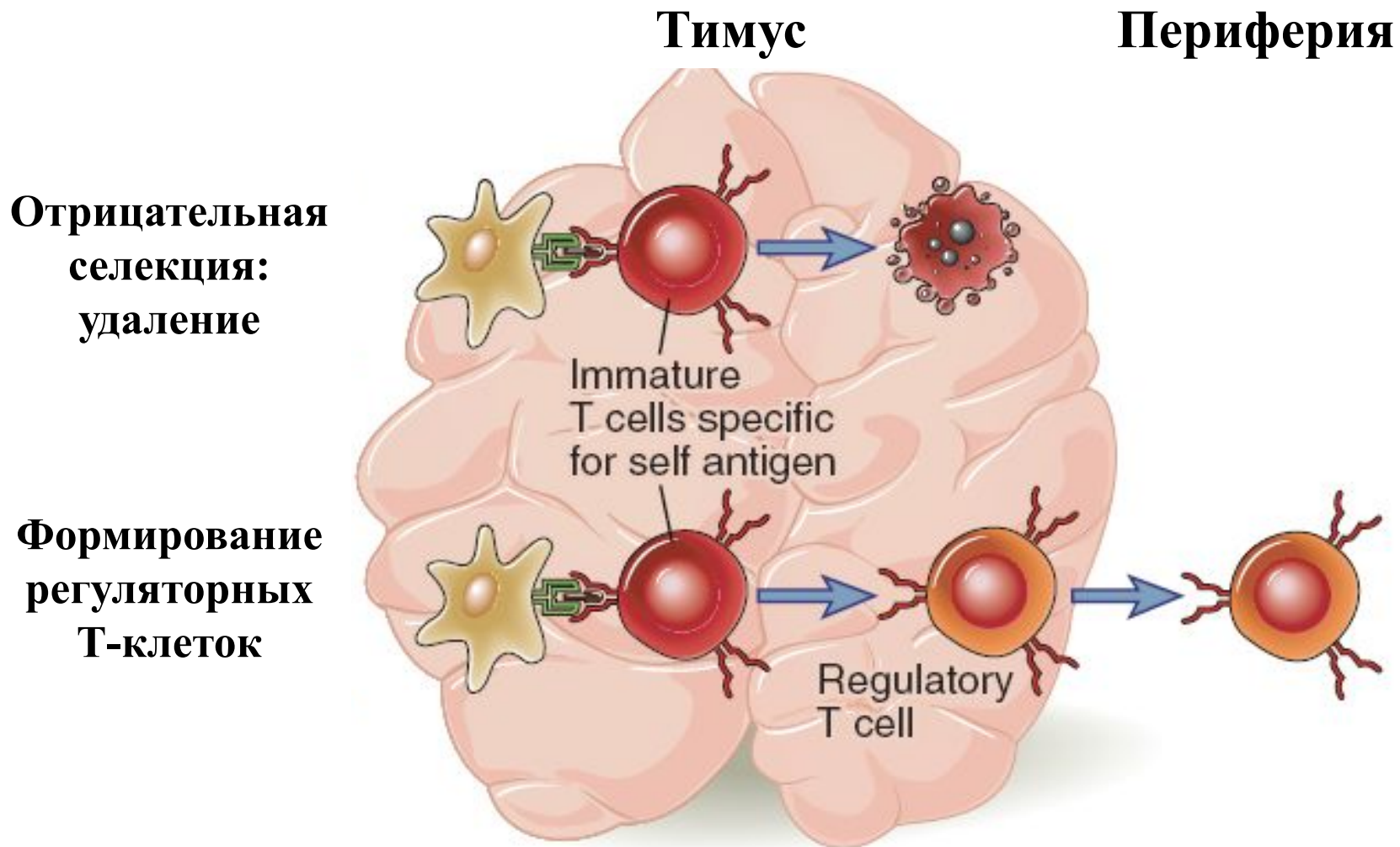
Периферическая анергия (отсутствие костимуляции)



Неотвечаемость, вызванная регуляторными клетками

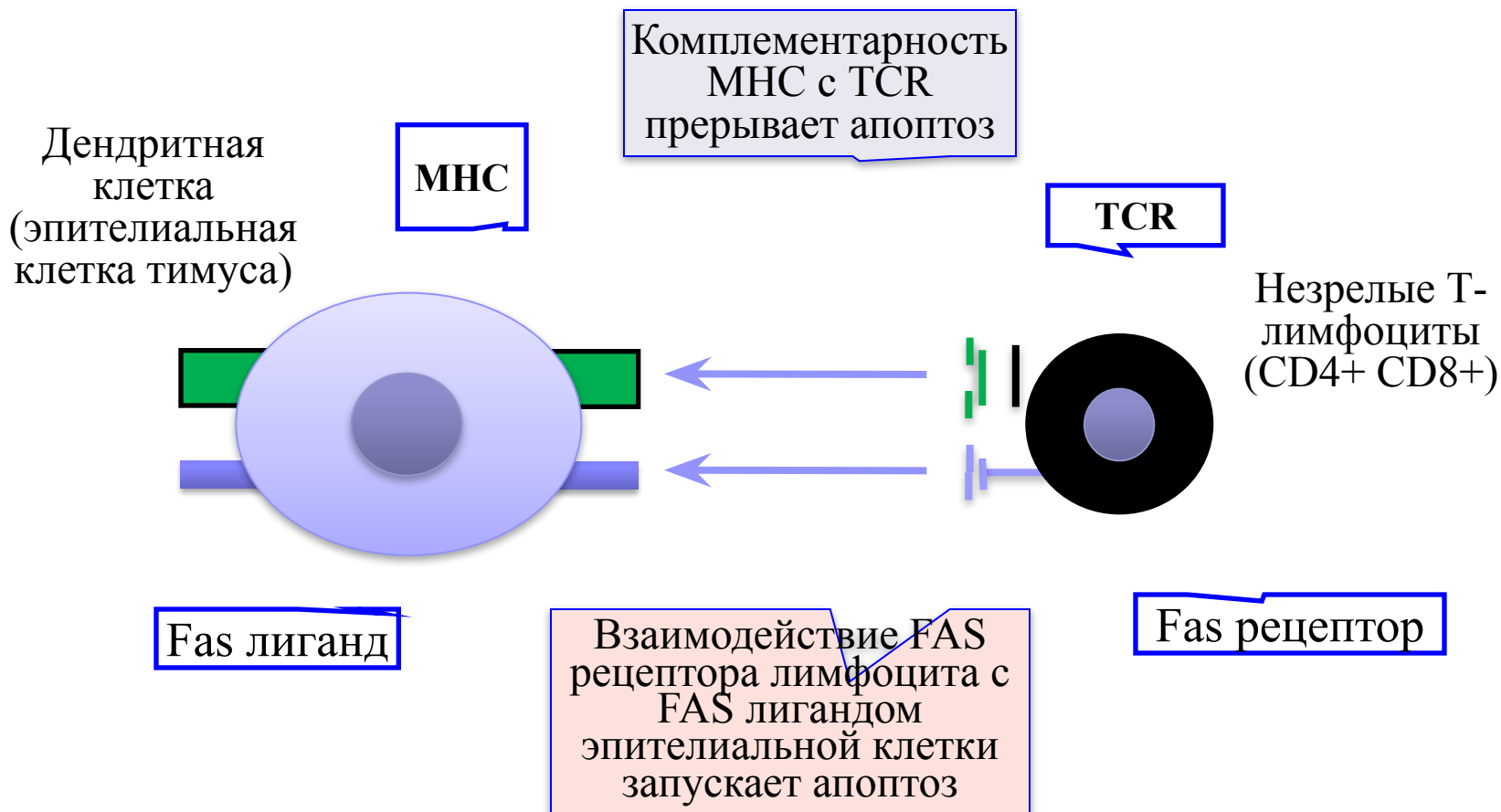


Центральная толерантность Т-клеток



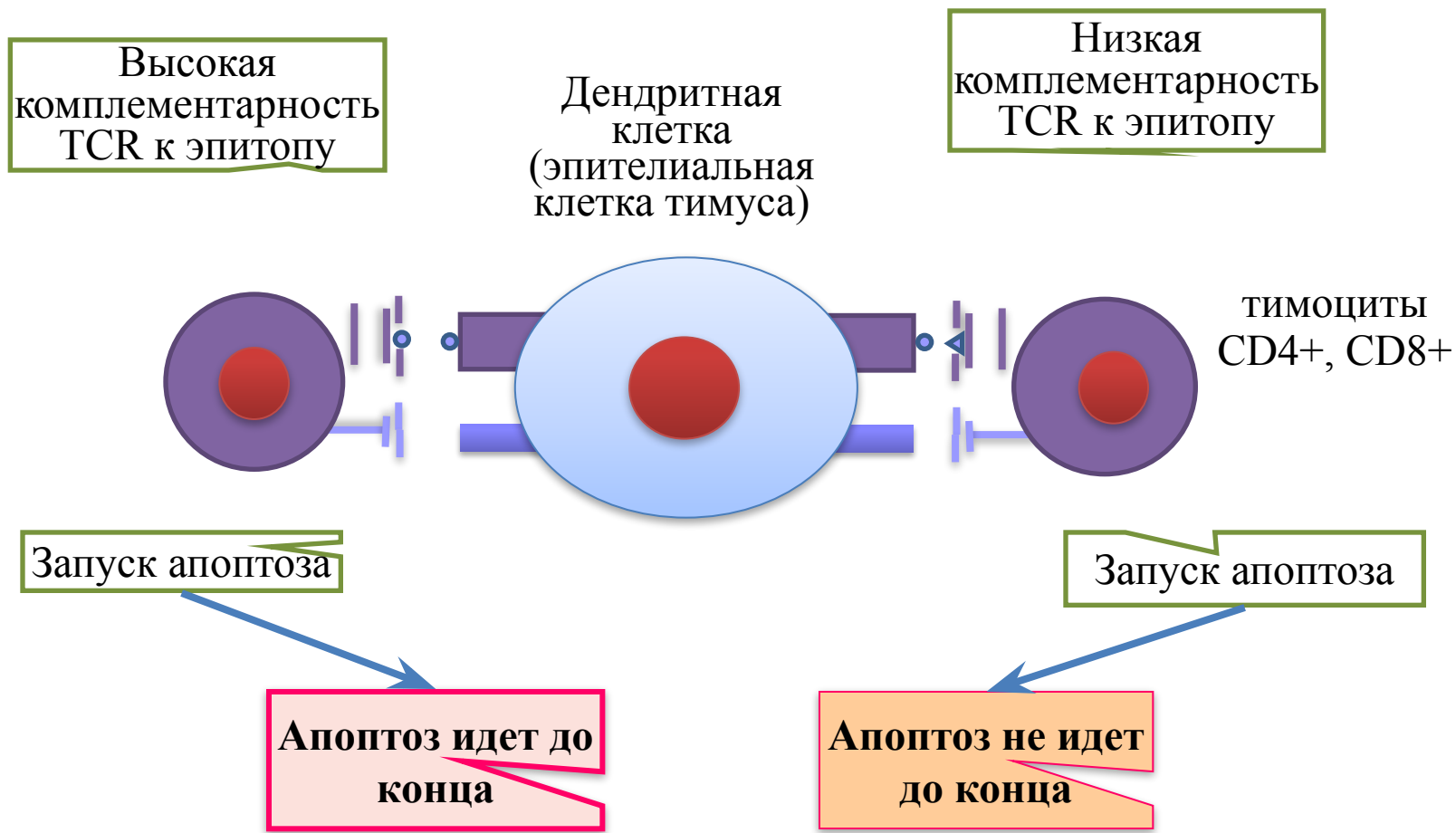
Положительная селекция лимфоцитов

внутренняя зона коркового слоя тимуса, эпителиальные клетки

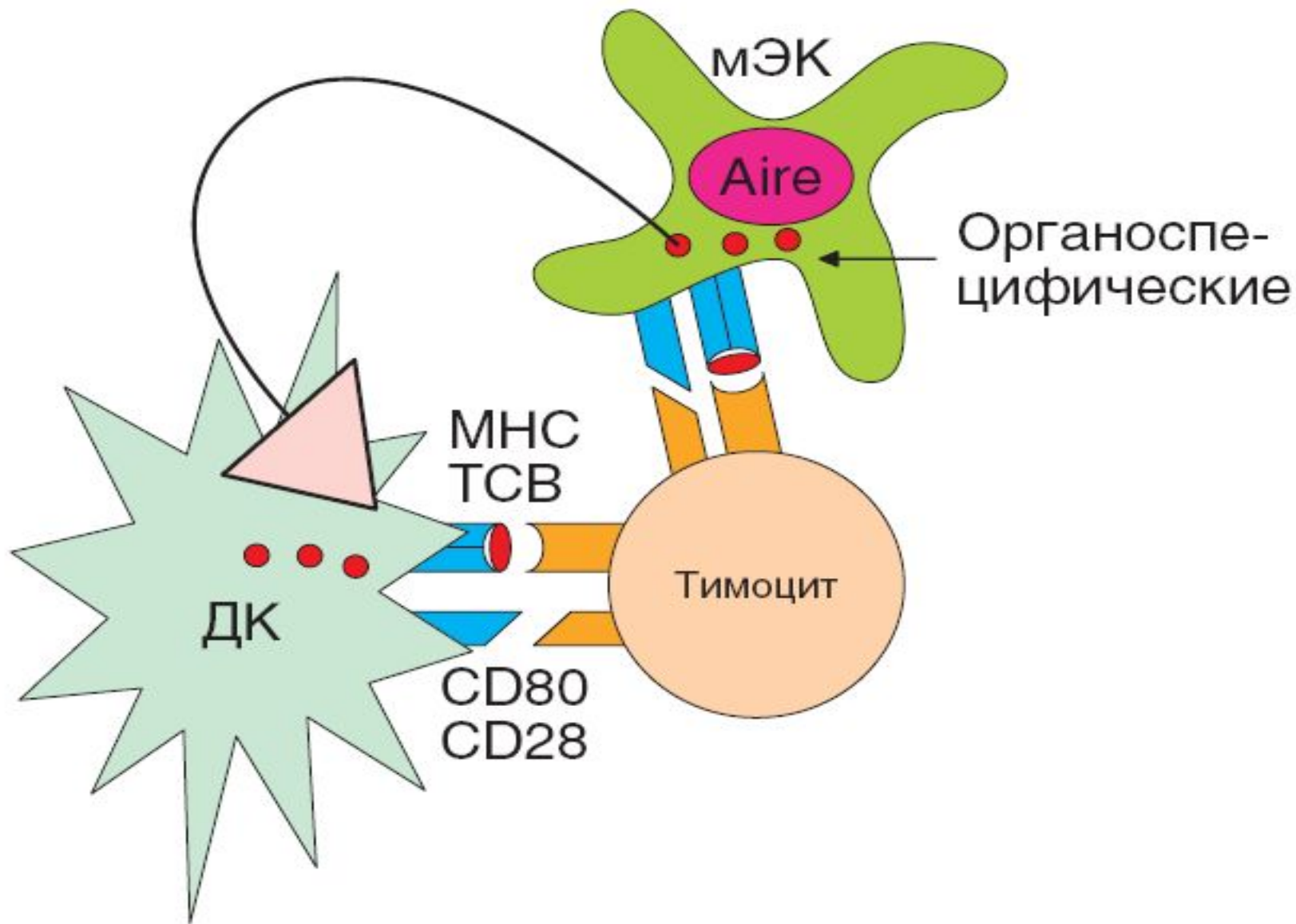


Отрицательная селекция лимфоцитов

кортикомедулярный слой тимуса



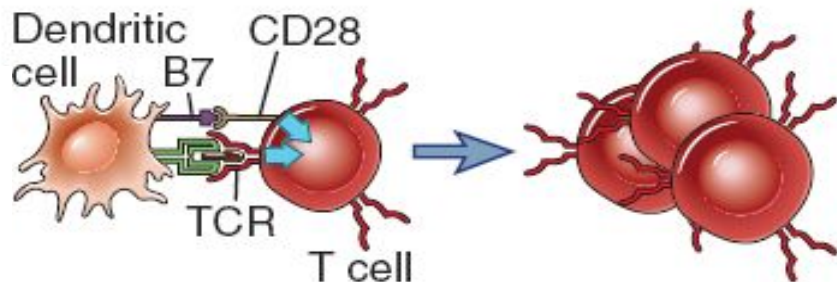
Роль гена *AIRE* в индукции толерантности



Механизмы периферической толерантности Т-клеток

A

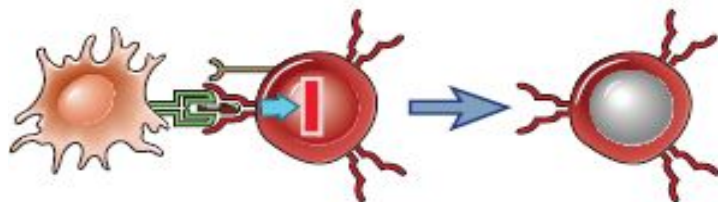
Нормальный
ответ
Т-клеток



Эффекторные и
Т-клетки памяти

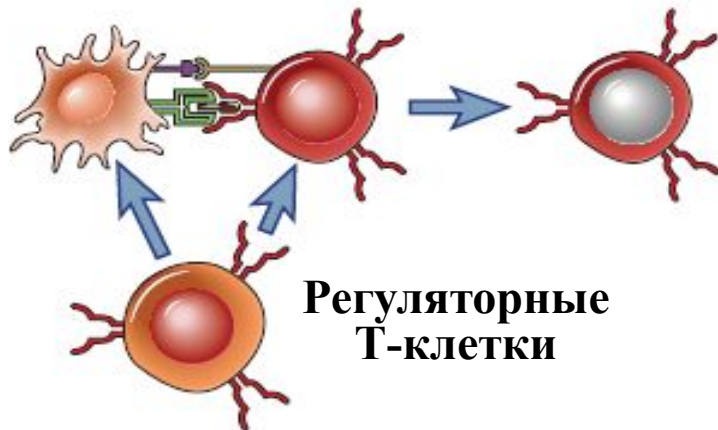
B

Анергия



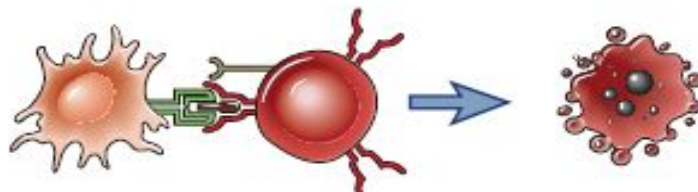
Функциональная
невосприимчивость

Супрессия



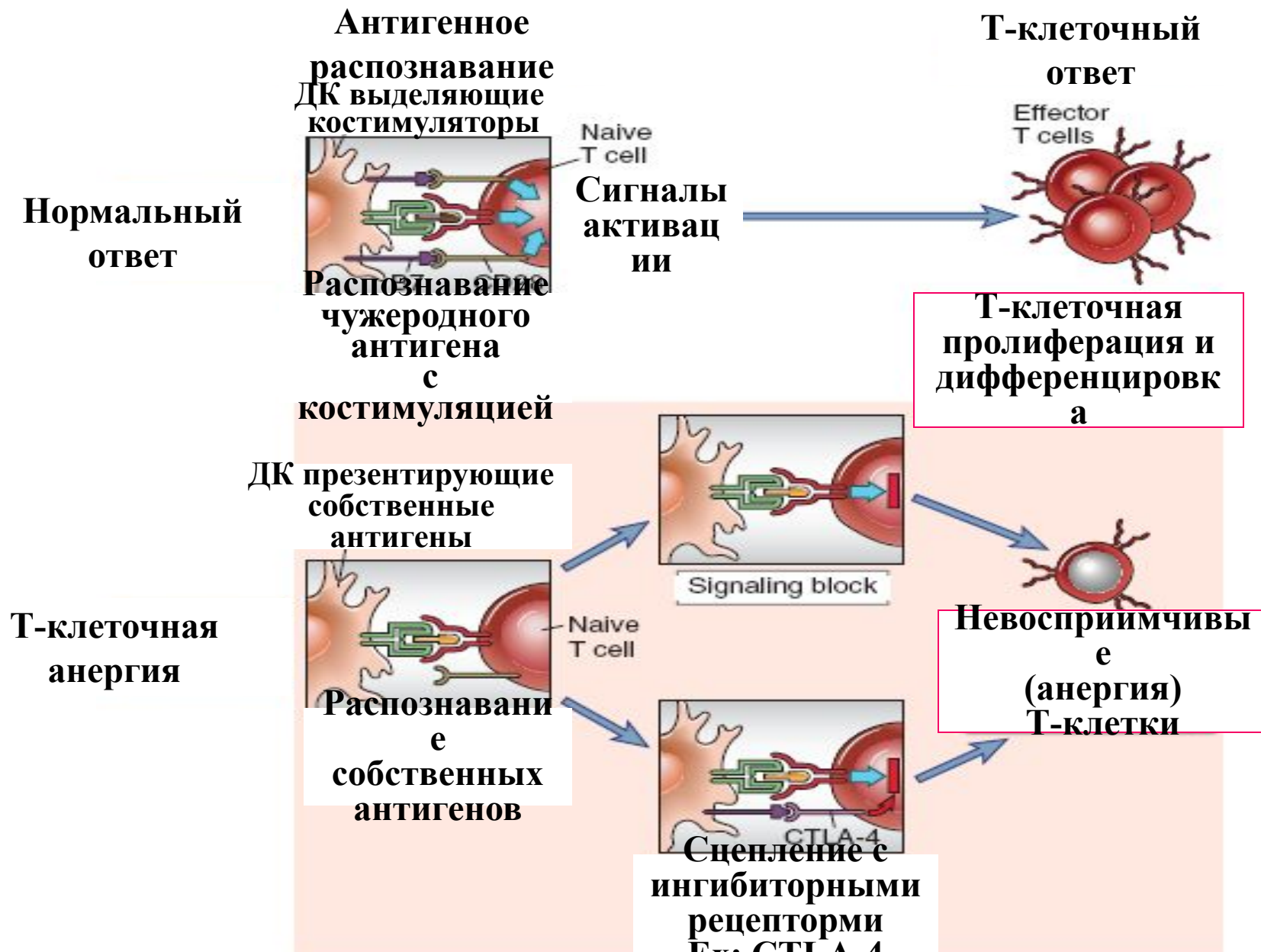
Блок в
активации

Делеция



Апоптоз
(активация
индуцированной
клеточной гибели)

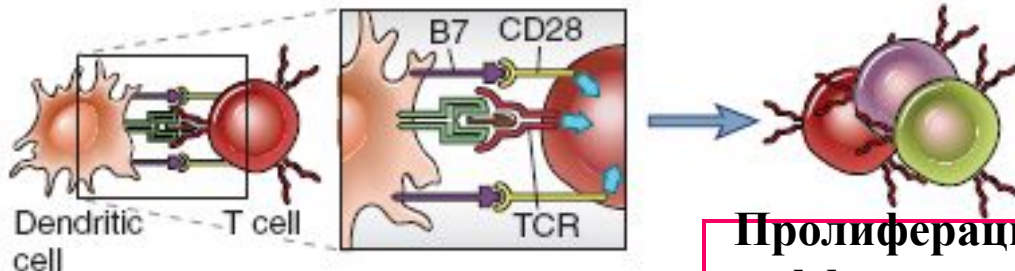
Механизмы анергии Т-клеток



Механизмы активации CTLA-4

A

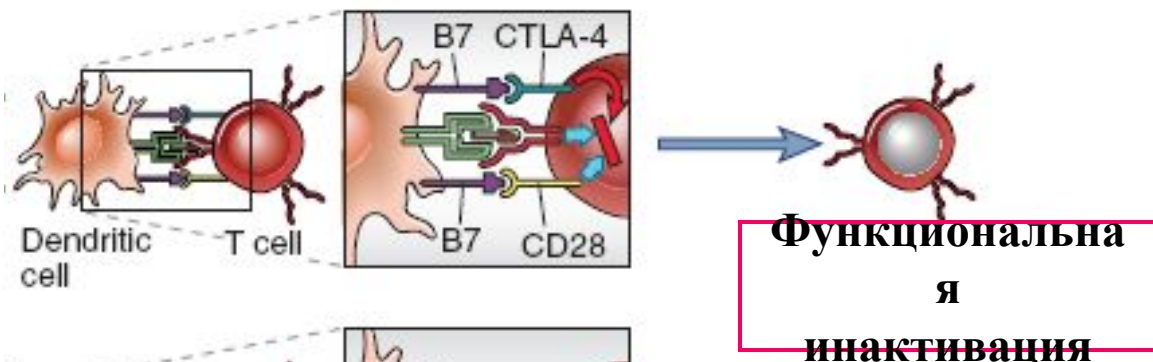
B7-CD28
взаимодействи
я



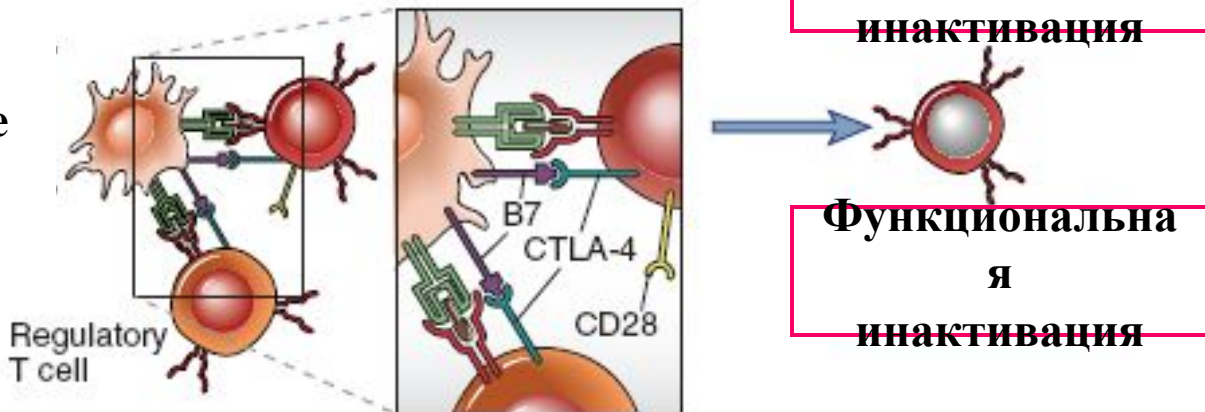
B

B7-CTLA-4
Взаимодействи
я

Блокада
сигнала



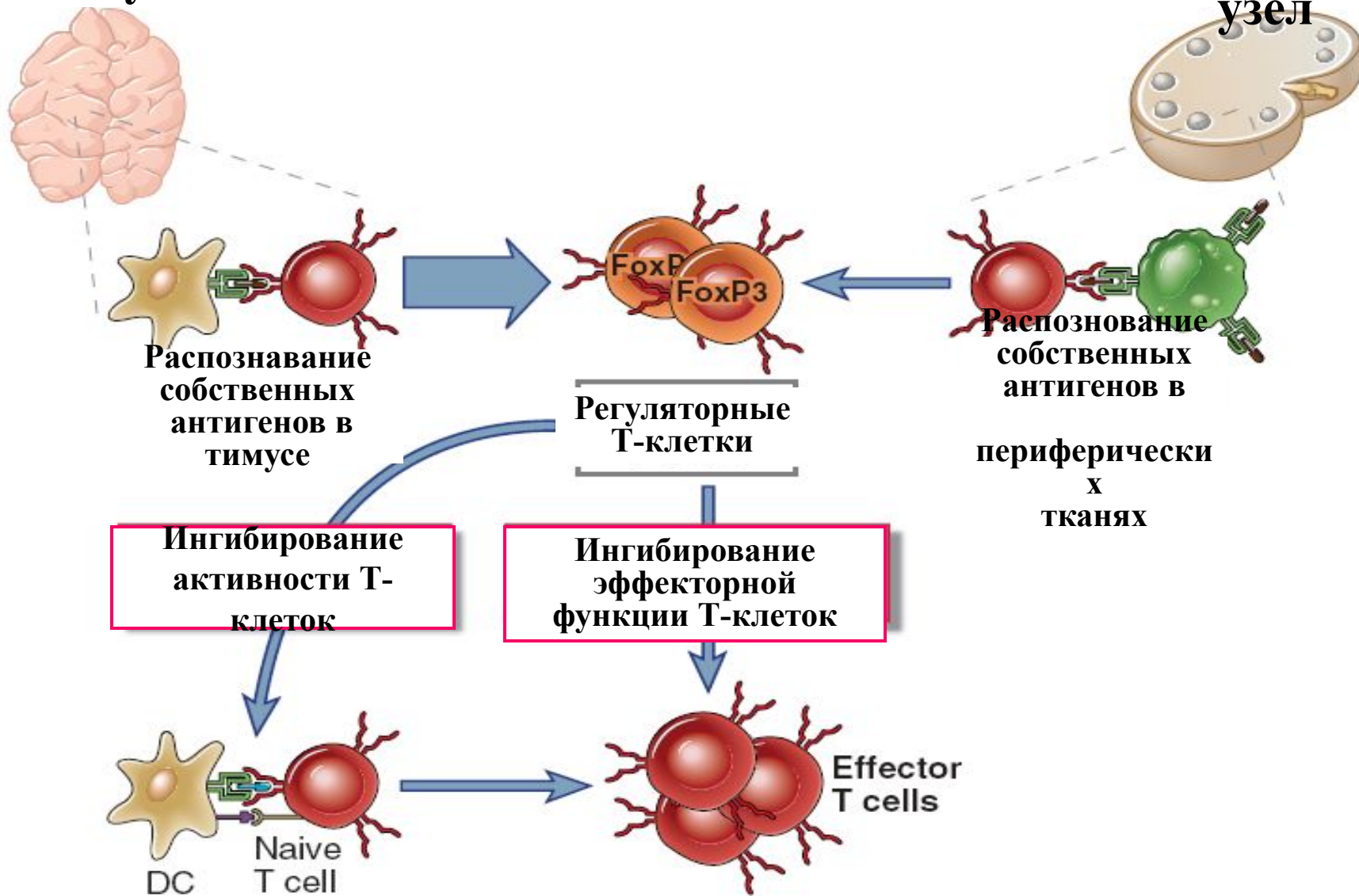
Блокада и
сокращение
B7 на DCs



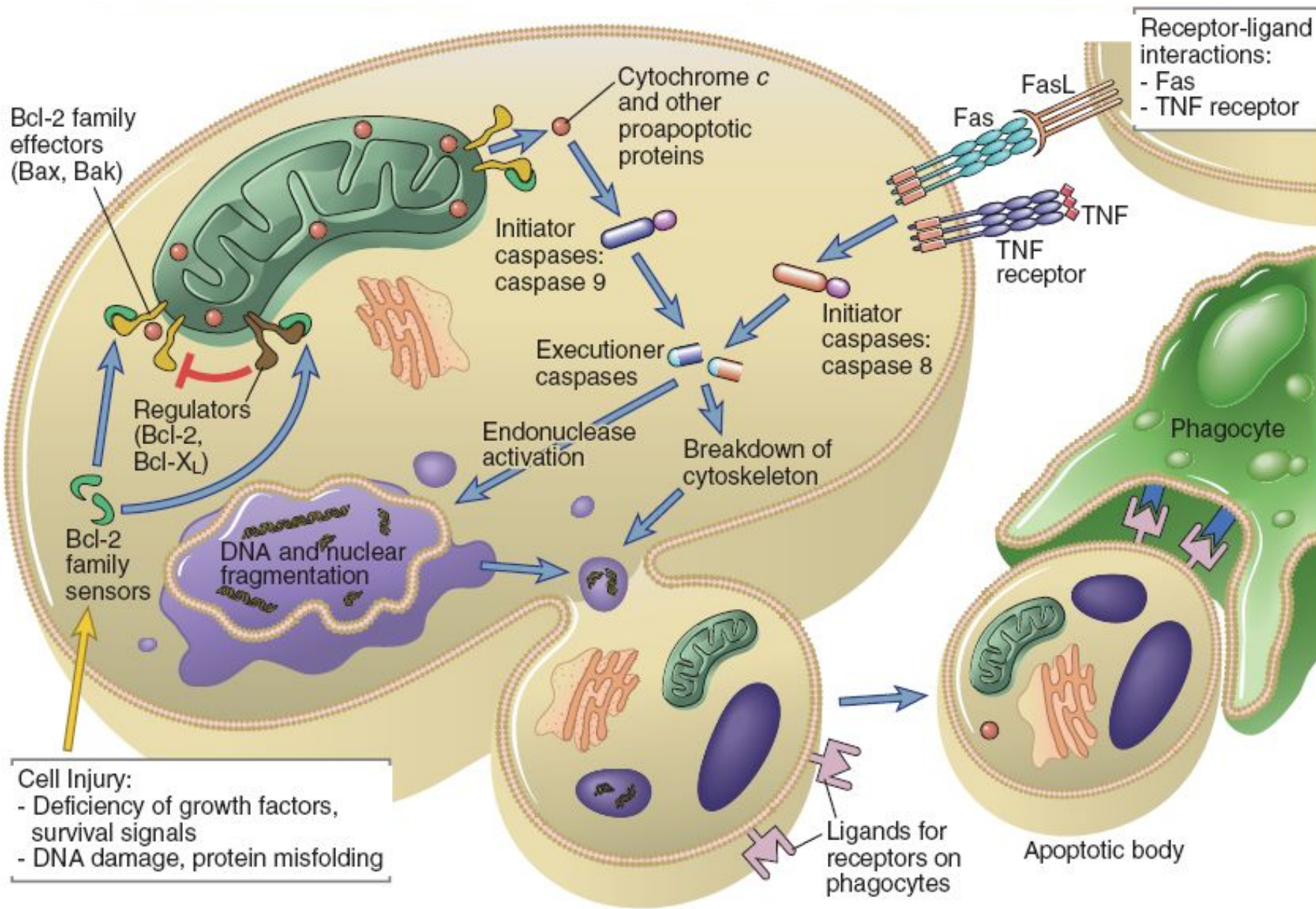
Регуляторные Т-клетки

Тимус

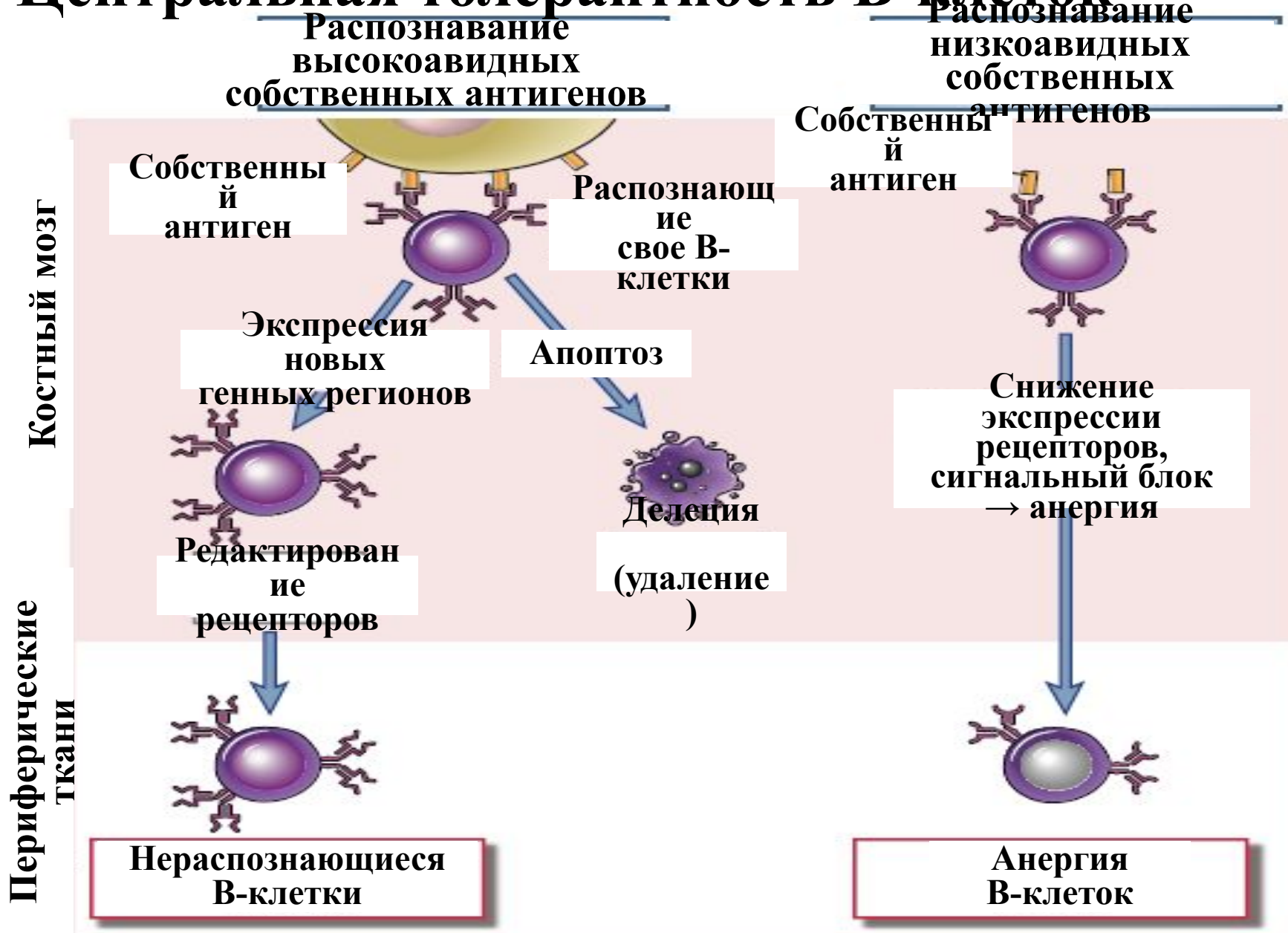
Лимф. узел



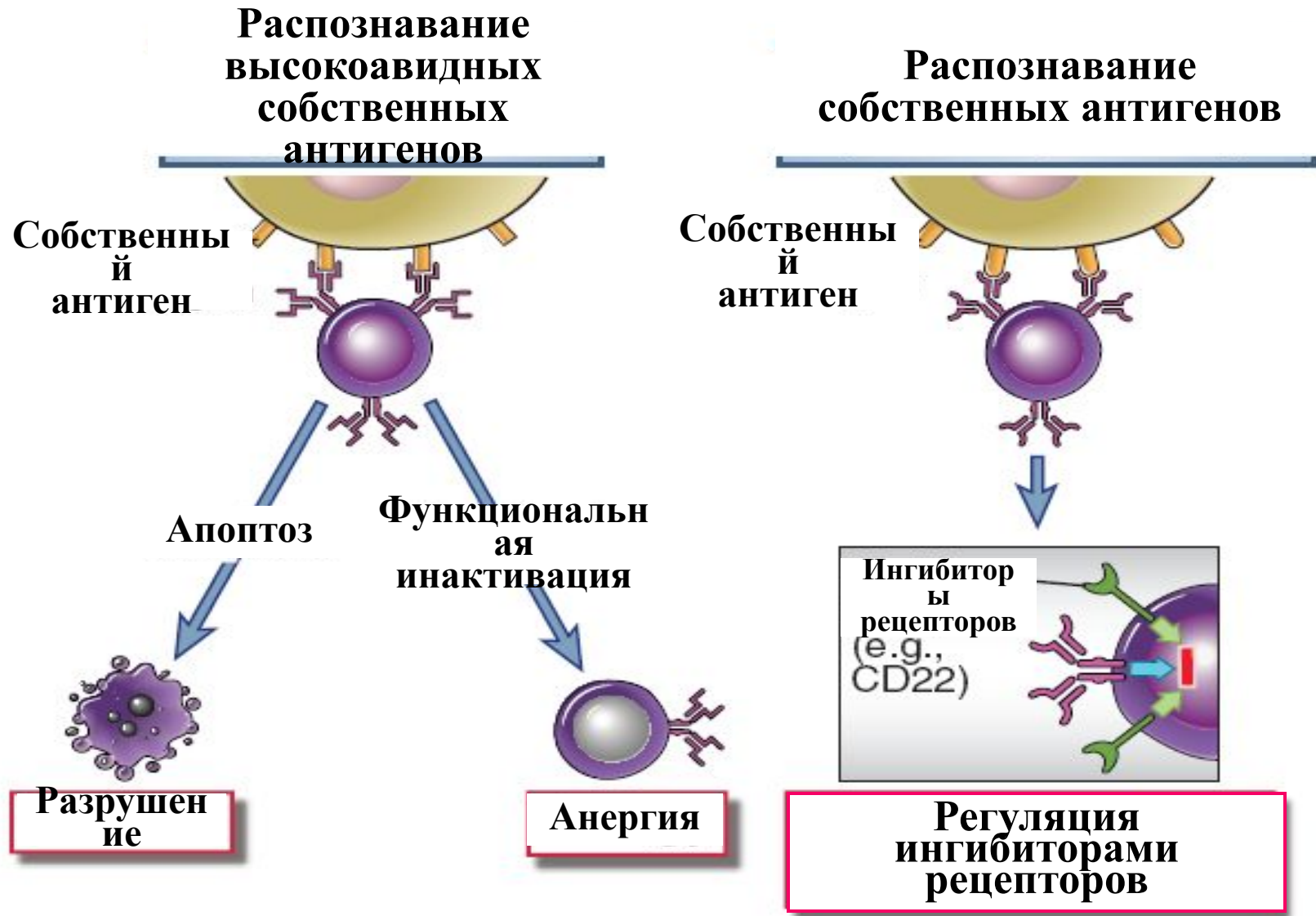
Индукция апоптоза



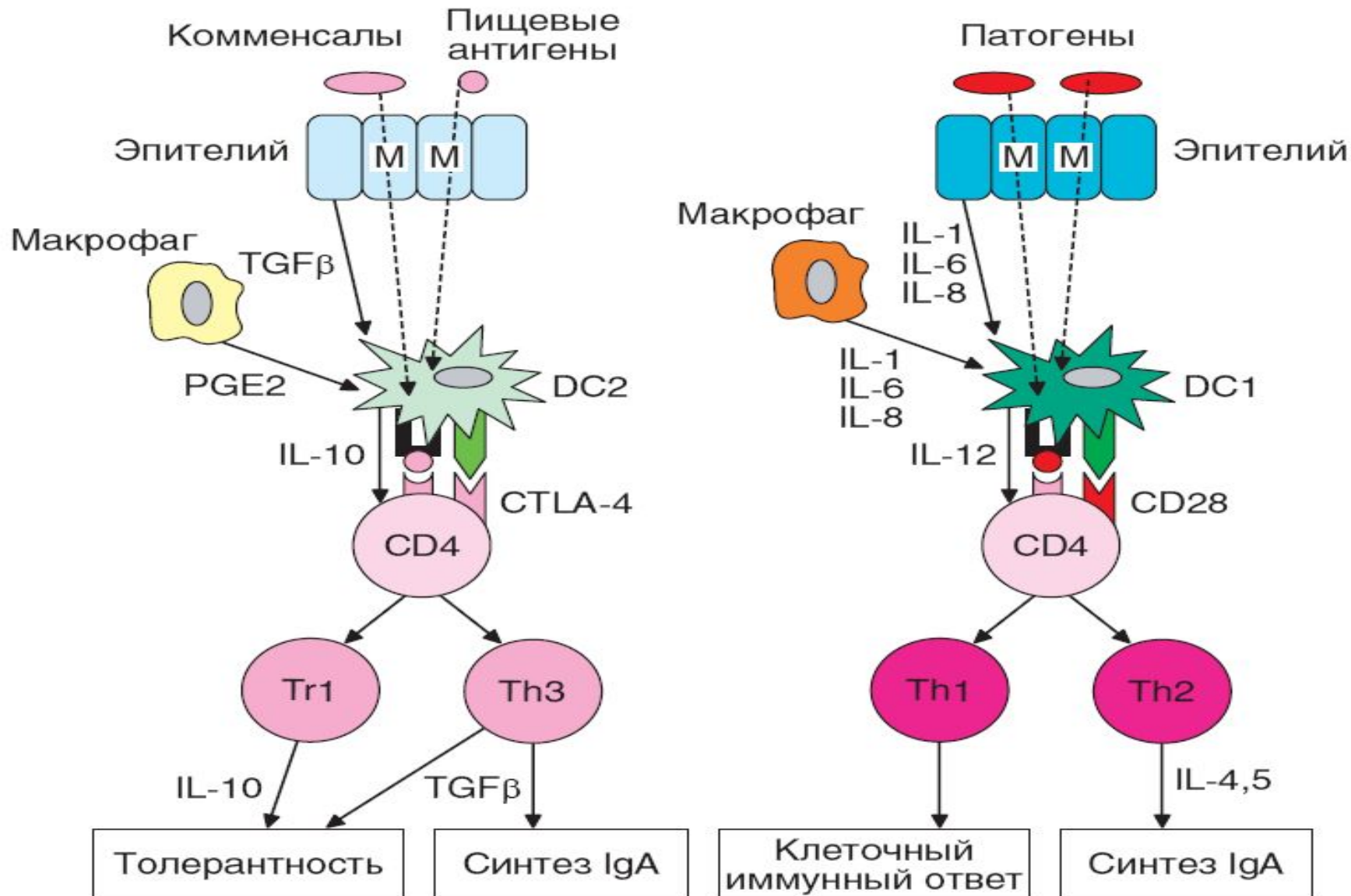
Центральная толерантность В-клеток

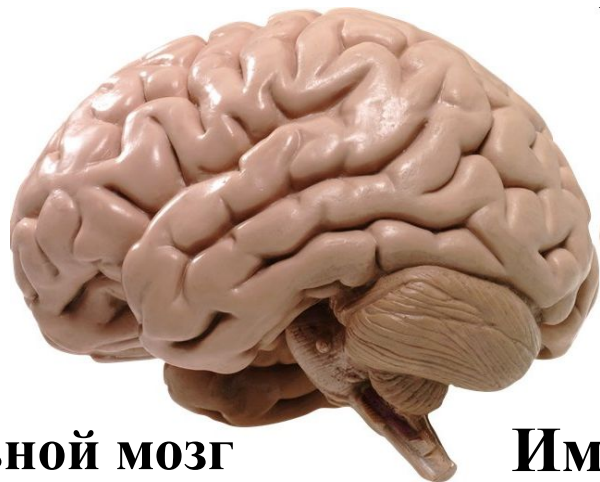


Периферическая толерантность В-клеток

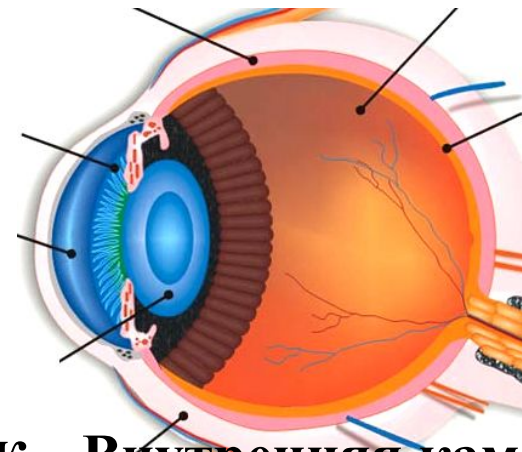


Толерантность к антигенам пищи и симбионтным микроорганизмам





Головной мозг



**Внутренняя камера
глаза,
хрусталик**

Иммунологическ

и

**привилегирован
ные**

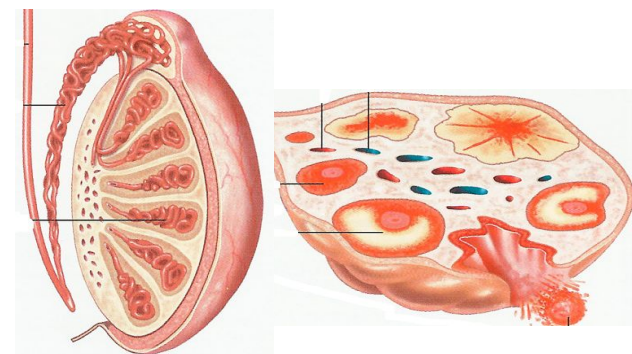
органы



**Волосяные
фолликулы**



плод

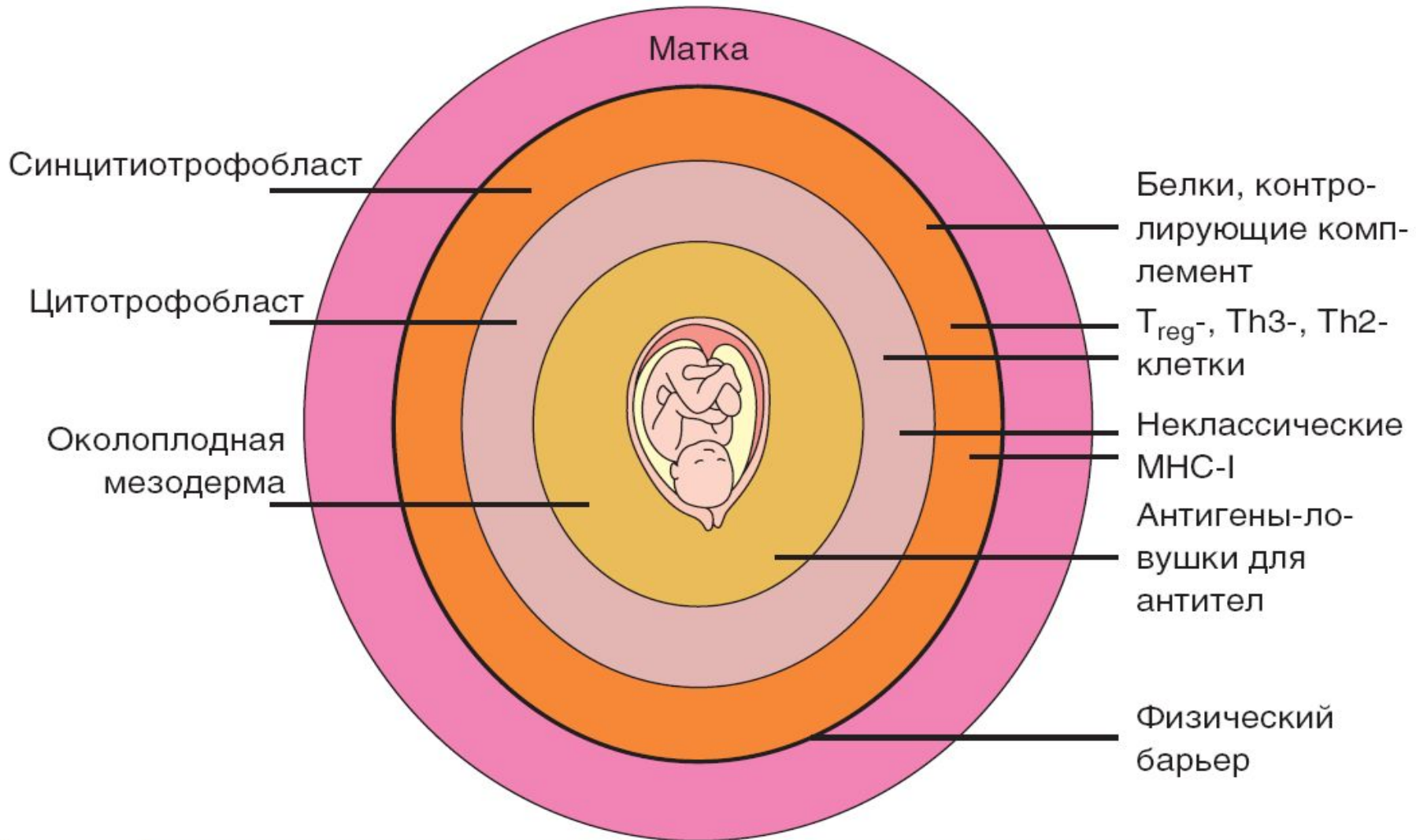


**Семенники,
яичники**

Иммунологические привилегии

Эффекты	Место действия	Природа	Механизмы
Изоляция	местное	пассивная	Тканевой барьер Отсутствие лимфотока
Иммуно- супрессия	местное	активная	Дефицит АПК Наличие растворимых и клеточных супрессорных факторов
Иммуно- регуляция	системное	активная	Системная толерантность Регуляторные Т-клетки

Факторы, противостоящие отторжению плода, в оболочках плаценты





Аутоиммунные заболевания -

патологические процессы, основой которых служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены.

Общие черты аутоиммунных процессов

- **в основе - иммунные процессы**
- **проявление зависит от локализации аутоантигена в организме**
- **проявление зависит от характера иммунных механизмов, преобладающих при ответе на аутоантиген**
- **имеют затяжной характер - персистенция аутоантигена**

Формы аутоиммунных заболеваний

Механизм	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Цитотоксический Т-клеточный	инсулинозависимый сахарный диабет, язвенный колит	Нет
Клеточный (Th 17/Th1- зависимый)	тиреодит Хашимото, рассеянный склероз, вульгарная пузырчатка, первичный билиарный цирроз	ревматоидный артрит
Гуморальный (Th2- зависимый), связанный с аутоантителами	тяжёлая миастения, токсический зоб, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура	системная красная волчанка, системная склеродермия
Смешанный или точно не установленный	микседема	синдром Шегрена, дерматомиозит

Причины развития аутоиммунных процессов

Нарушение аутоотолерантности

Генетическая предрасположенность

Экспрессия HLA-DR на
неантигенпрезентирующих клетках

Модификация аутоантигенов химическими
веществами и вирусами

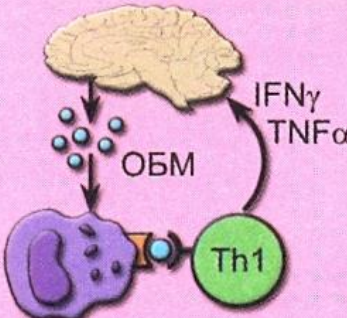
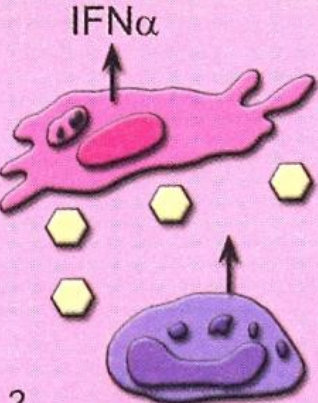
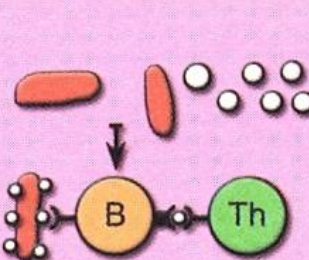
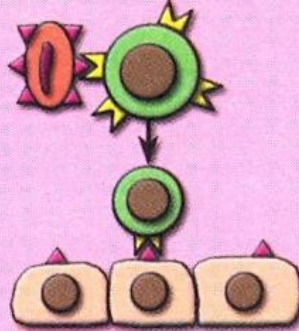

Повреждение тканевых барьеров, изолирующих
некоторые ткани от контакта с иммунными клетками

Развитие перекрестных реакций к АГ, общих между
микроорганизмами и клетками хозяина

HLA и аутоиммунные заболевания

Заболевание	HLA-аллель	Относительный риск	Соотношение жен./муж.
Анкилозирующий спондилит	B27	87,4	0,3
Синдром Гудпасчура	DR2	15,9	~1
Рассеянный склероз	DR2	4,8	10
Системная красная волчанка	DR3	5,8	10–20
Диабет 1-го типа	Гетерозиготы DR3/DR4	25	~1
Ревматоидный артрит	DR4	4,2	3
Пемфигус вульгарис	DR4	14,4	~1

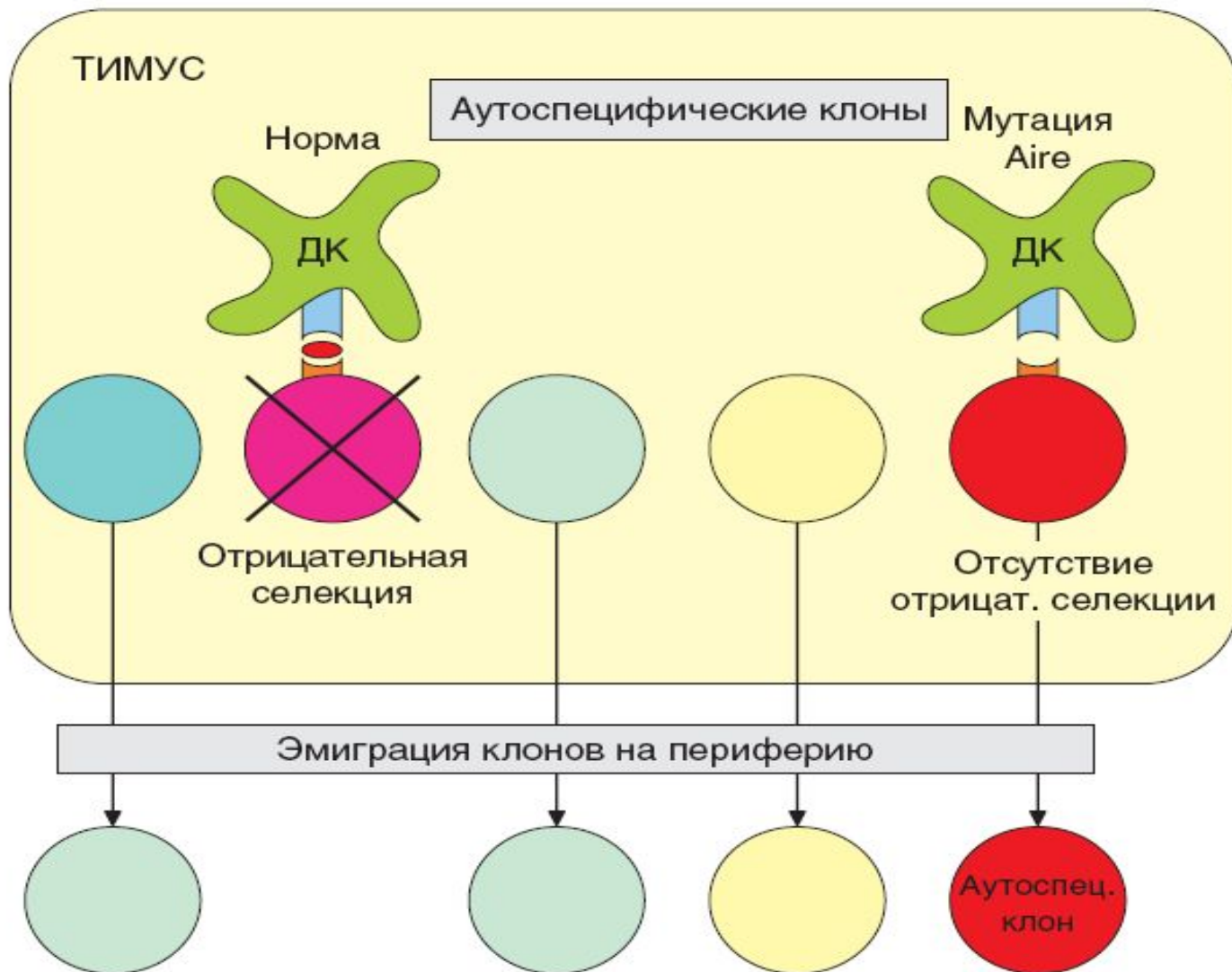
Роль инфекции в развитии аутоиммунных процессов

Нарушение тканевого обмена	Инфекции антигенпрезентирующих клеток	Связывание патогена с аутоантигеном	Молекулярная мимикрия	Суперантиген
Освобождение тканевых АГ и их взаимодействия с Т-клетками	Синтез провоспалительных цитокинов, особенно $IFN\alpha$	Патоген действует как носитель, индуцируя аутоиммунный ответ	Образование кросс-реагирующих АТ или Т-клеток	Поликлональная активация аутореактивных Т-клеток
 <p>1</p>	 <p>2</p>	 <p>3</p>	 <p>4</p>	 <p>5</p>
Аутоиммунные процессы мозга и периферической нервной системы	СКВ (?)	СКВ (?)	Ревматизм, сахарный диабет (?), рассеянный склероз (?)	Ревматоидный артрит (?)

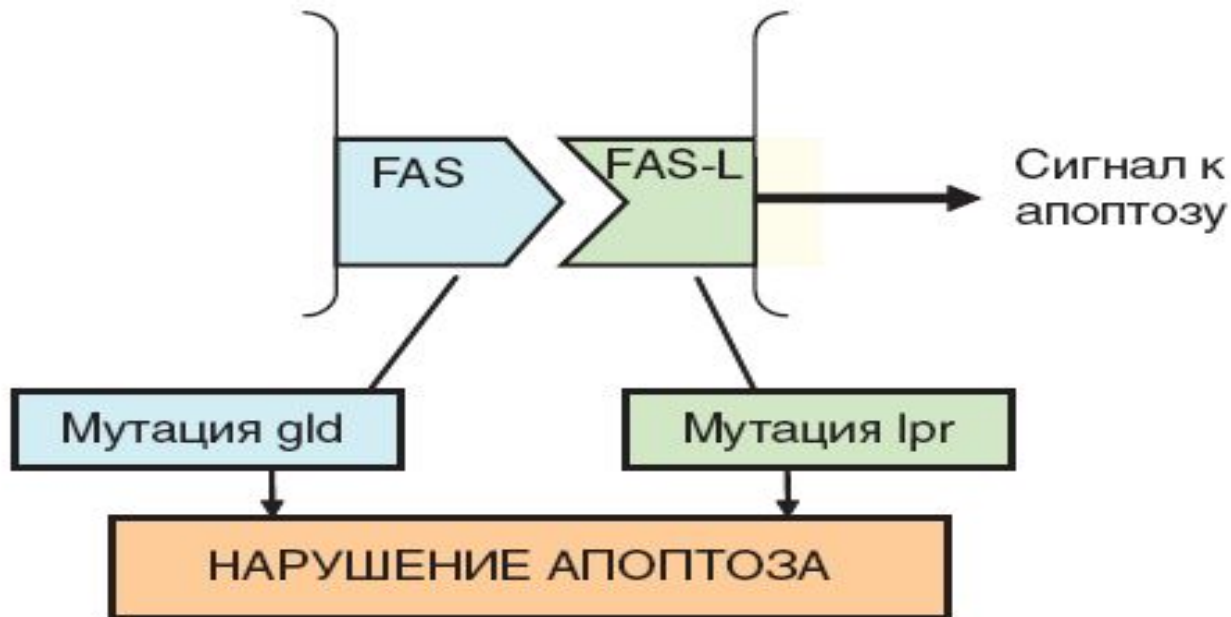
Иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний

- Нарушение элиминации клонов аутоспецифических лимфоцитов в процессе их развития,**
- Нарушение периферической анергии выживших аутоспецифических клонов,**
- Снижение активности регуляторных Т-клеток,**
- Возрастание уровня антигенов, концентрация которых исходно была ниже уровня, необходимого для распознавания иммунной системой.**

Аутоиммунные процессы связанные с мутациями гена AIRE



Аутоиммунные процессы связанные с мутациями генов Fas и FasL

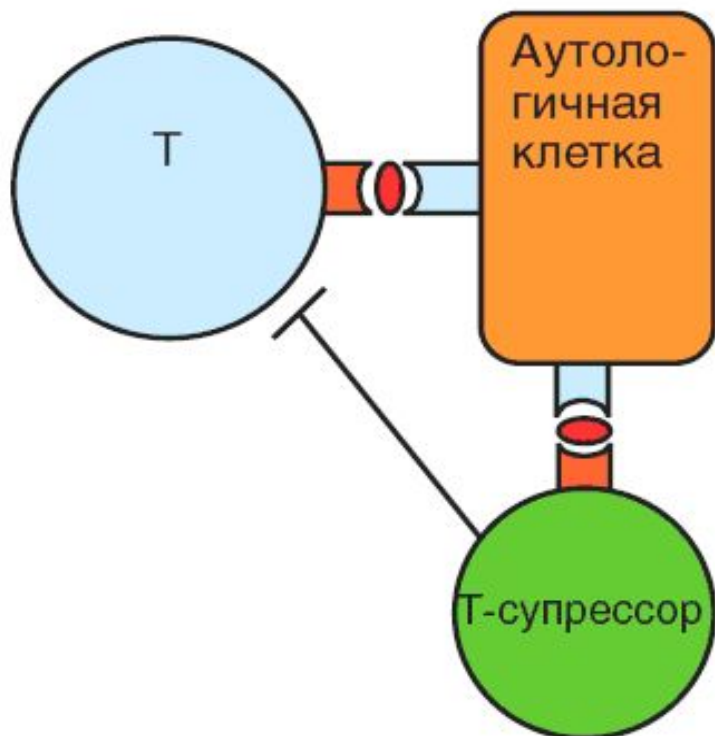


Накопление клеток фенотипа $CD3\text{-}TCR_{\alpha\beta}^+CD8\text{-}B220^+$ (лимфопролиферативный синдром).
Персистенция аутоиммунных клонов.
Накопление аутоантител.
Поражение почек, васкулиты (волчаночный синдром)

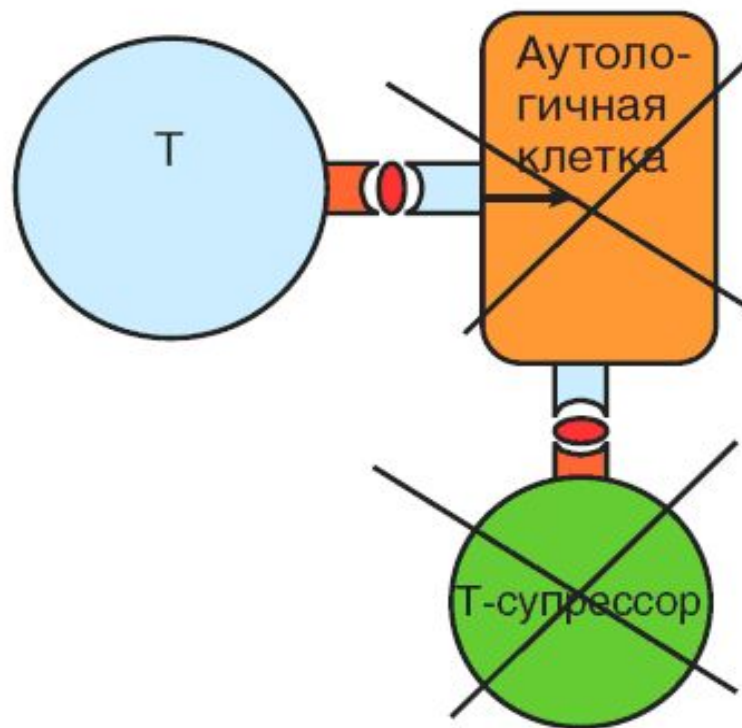
У человека – аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (синдром Canale-Smith)

Аутоиммунные процессы связанные с недостаточностью регуляторных Т-клеток

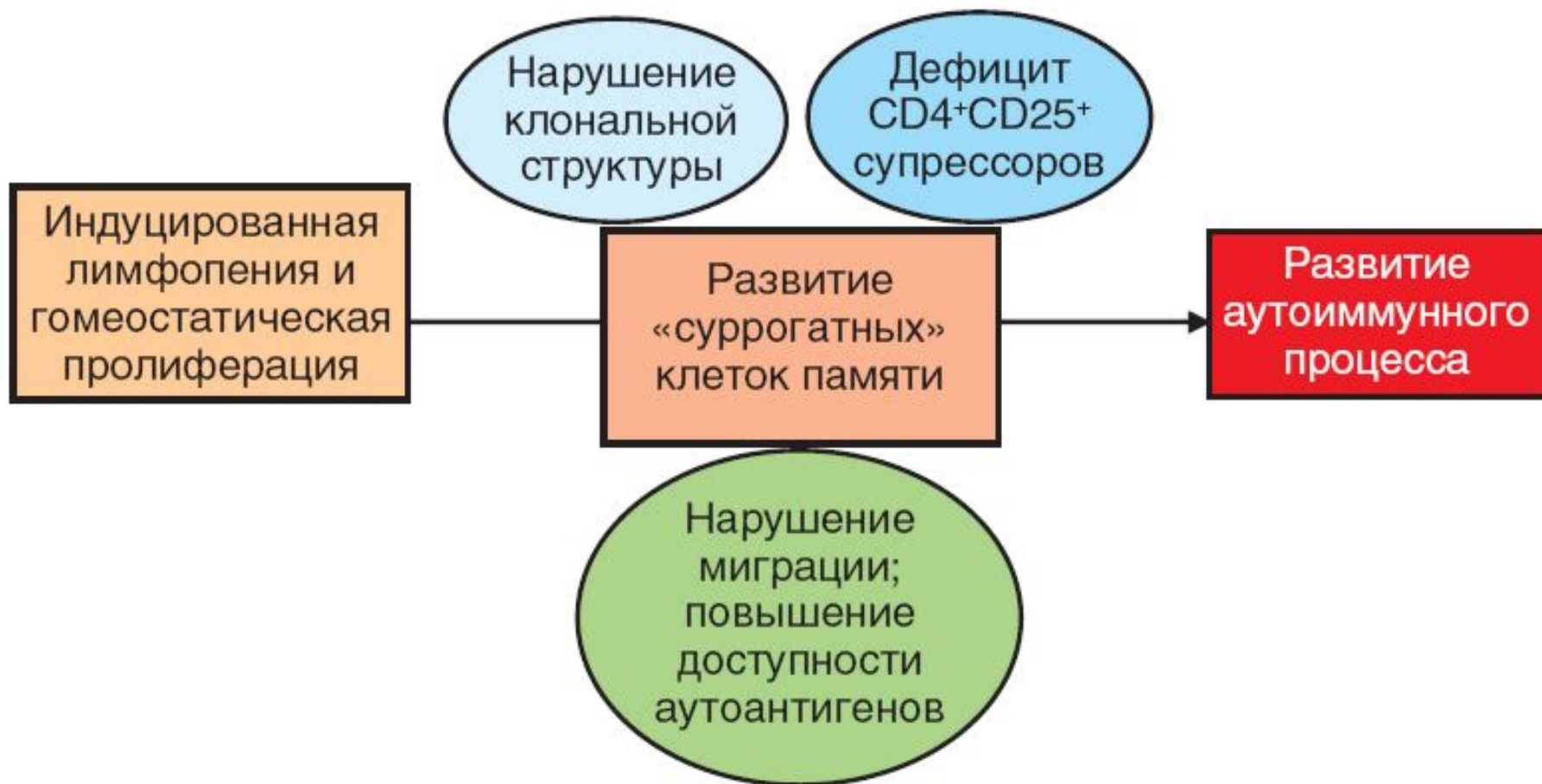
Норма. Активность аутореактивных Т-клеток подавляется регуляторными $CD4^+CD25^+$ Foxp3⁺ Т-клетками



Мутация Scurfy гена *FOXP3* блокирует развитие регуляторных $CD4^+CD25^+$ Т-клеток, что приводит к развитию Х-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX)



Аутоиммунные процессы связанные с неадаптивным формированием клеток памяти



Механизмы аутоиммунных процессов

Генетическая предрасположенность

Генетическая
восприимчивость



Нарушение
иммунологической
толерантности

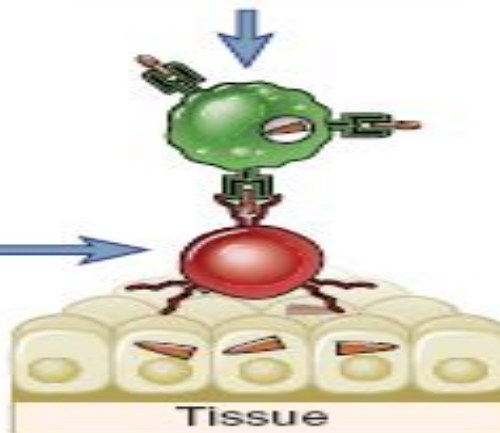


Аутореактивные
лимфоциты

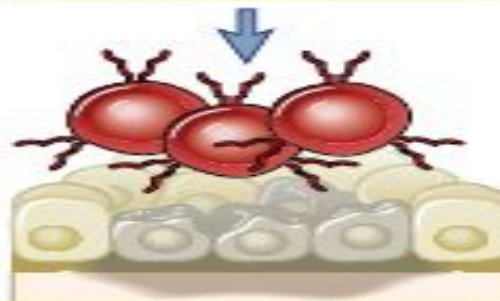
Инфекции, повреждения



Инфекции
повреждения
тканей



Внедрение
аутореактивных
лимфоцитов в
ткани



Активация
аутореактивных
лимфоцитов

Повреждение ткани:
аутоиммунное
заболевание

Иммунологические механизмы повреждения при аутоиммунных процессах

Цитотоксический механизм.

Обусловлен активностью цитотоксических CD8+ Т-клеток, сопряжен с активацией макрофагов, выработкой ими активных форм кислорода, оксида азота, а также других субстанций, обладающих цитотоксической активностью в отношении клеток организма.

Формирование свободных иммунных комплексов.

Взаимодействию антитела с клеткой-мишенью.

Аутоантитела, реагирующие с молекулами поверхности клеток, могут оказывать как блокирующее, так и стимулирующее действие.

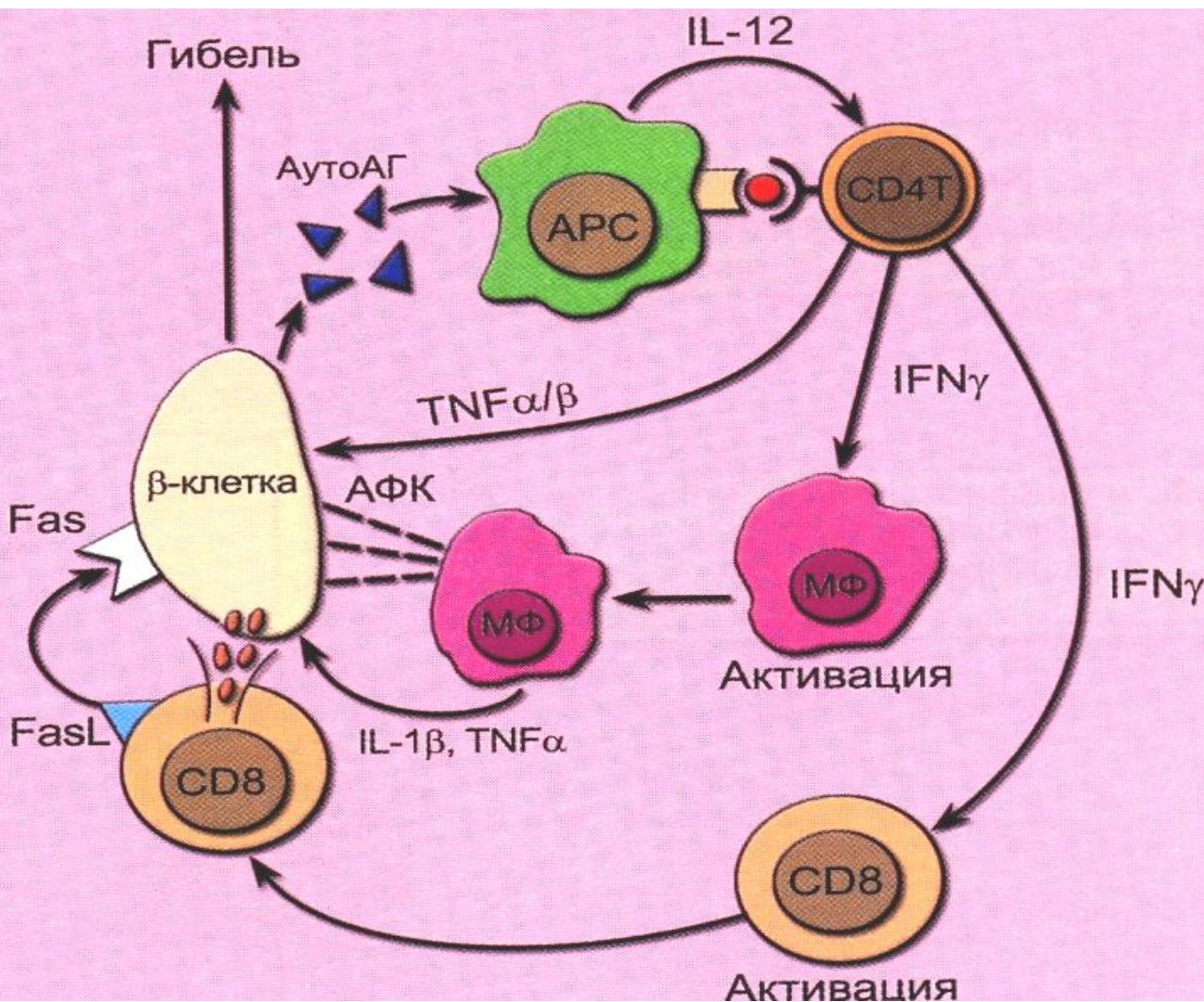
Степень распространенности заболеваний и связь с различными механизмами иммунного поражения

Характеристика	Механизм срыва ИТ	Концентрации аутоантигенов	Преобладающий тип иммунопатологии	Сочетания клинических синдромов
Органо-специфические заболевания	Нарушение периферической ИТ (воспаление, поликлональная стимуляция), дефицит регуляторных Т-клеток	Низкие	IV	Аутоиммунное воспаление
Системные заболевания	Дефект отрицательной селекции, стимуляция через рецепторы врожденного иммунитета	высокие	III	Волчаночный синдром с гломеруло-нефритом, полиартритом

Сахарный диабет

Генетическая предрасположенность

Гетерозиготы DQ2/DQ8 в ассоциации с гетерозиготами по аллелям DR3/DR4

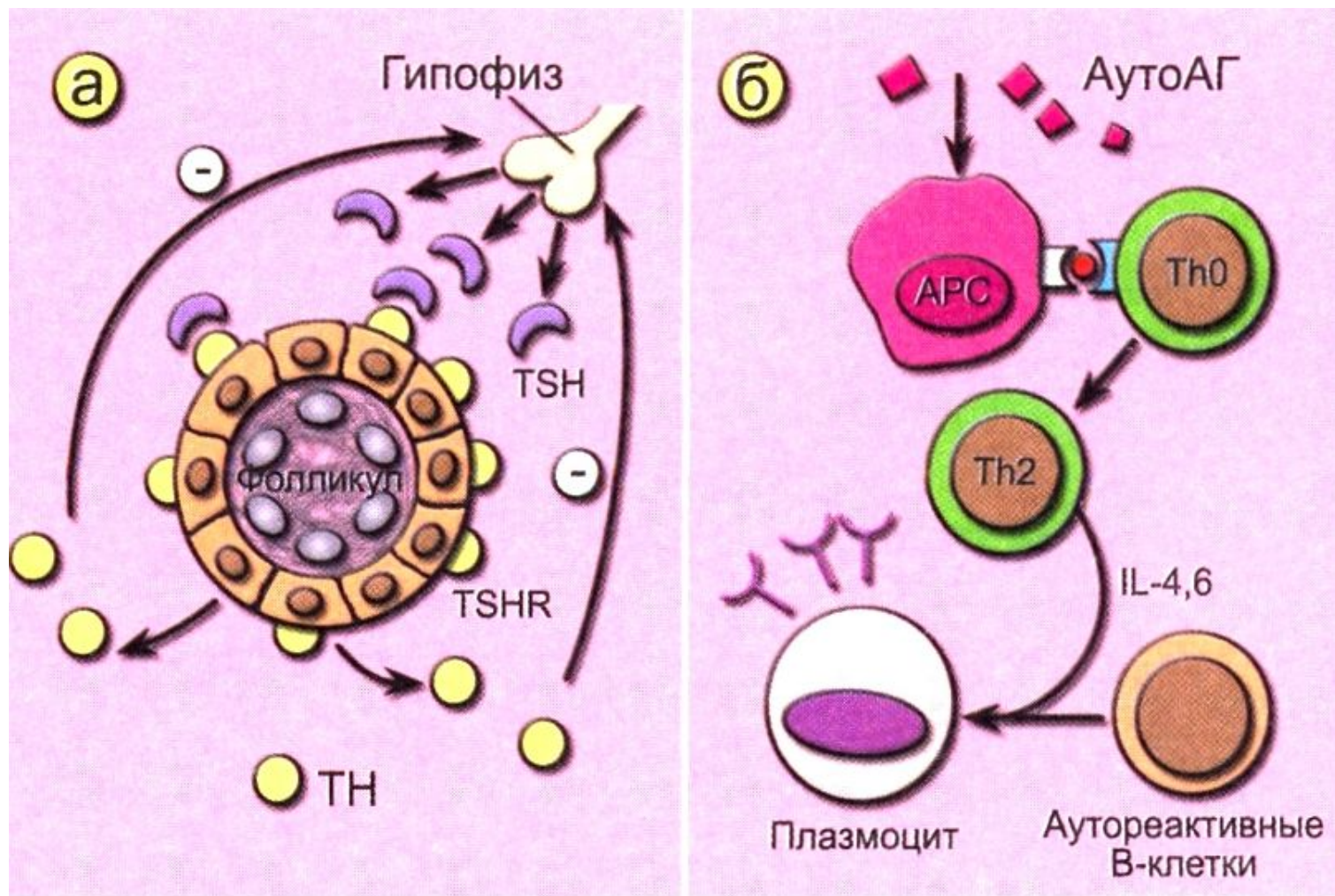


Аутоантигены β -клеток

- Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD) (АТ к GAD у 70-75% больных)
- Инсулин (АТ к инсулину у 50-70% больных)
- Тирозинфосфатаза IA-2 IA-2 β (АТ к IA-2 у 70-80% больных)

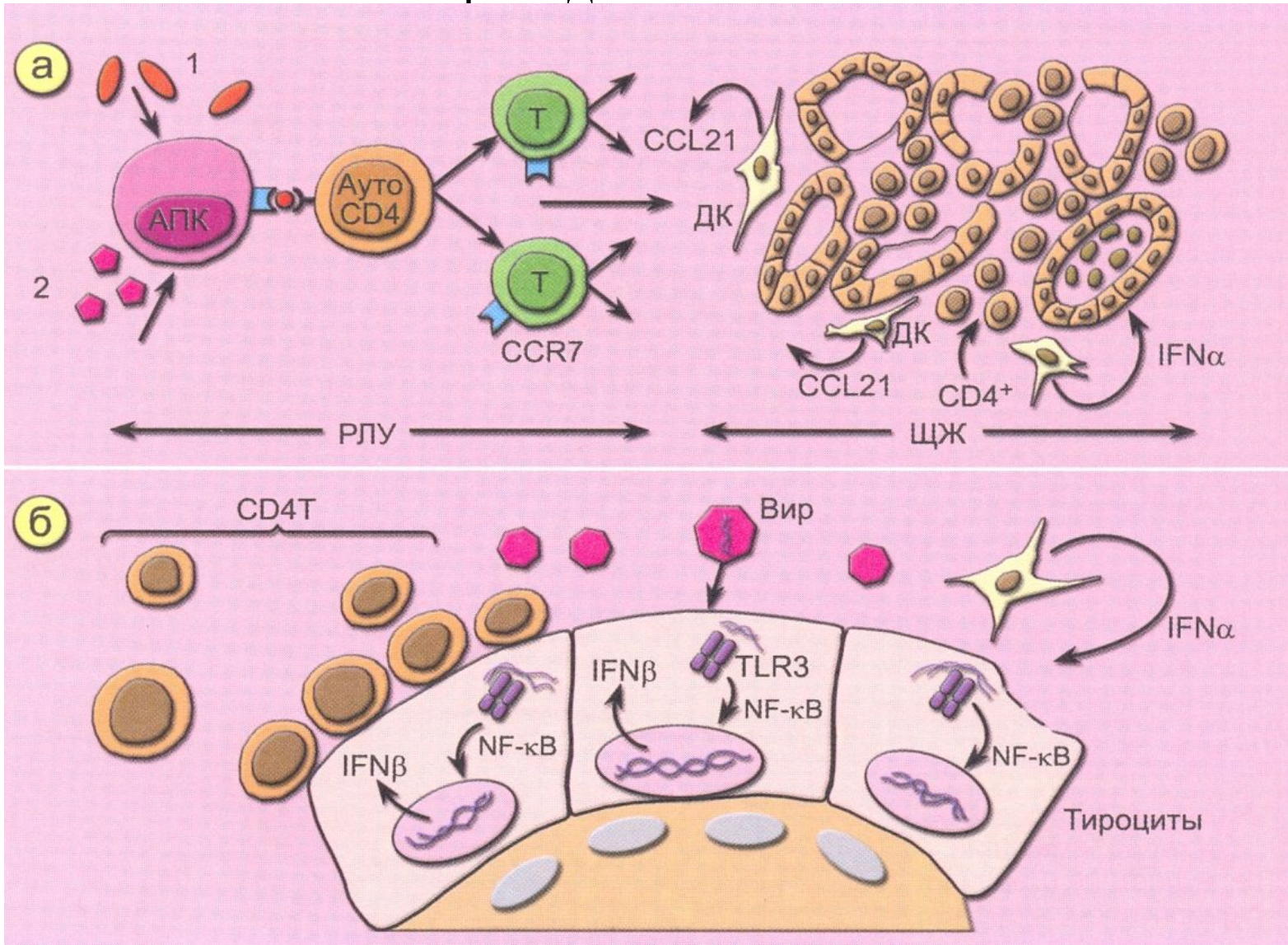
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Болезнь Гревса ассоциированная с аллелями DR B1, DQ B1 DQ A1



Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Тиреоидит Хашимото



Системная красная волчанка

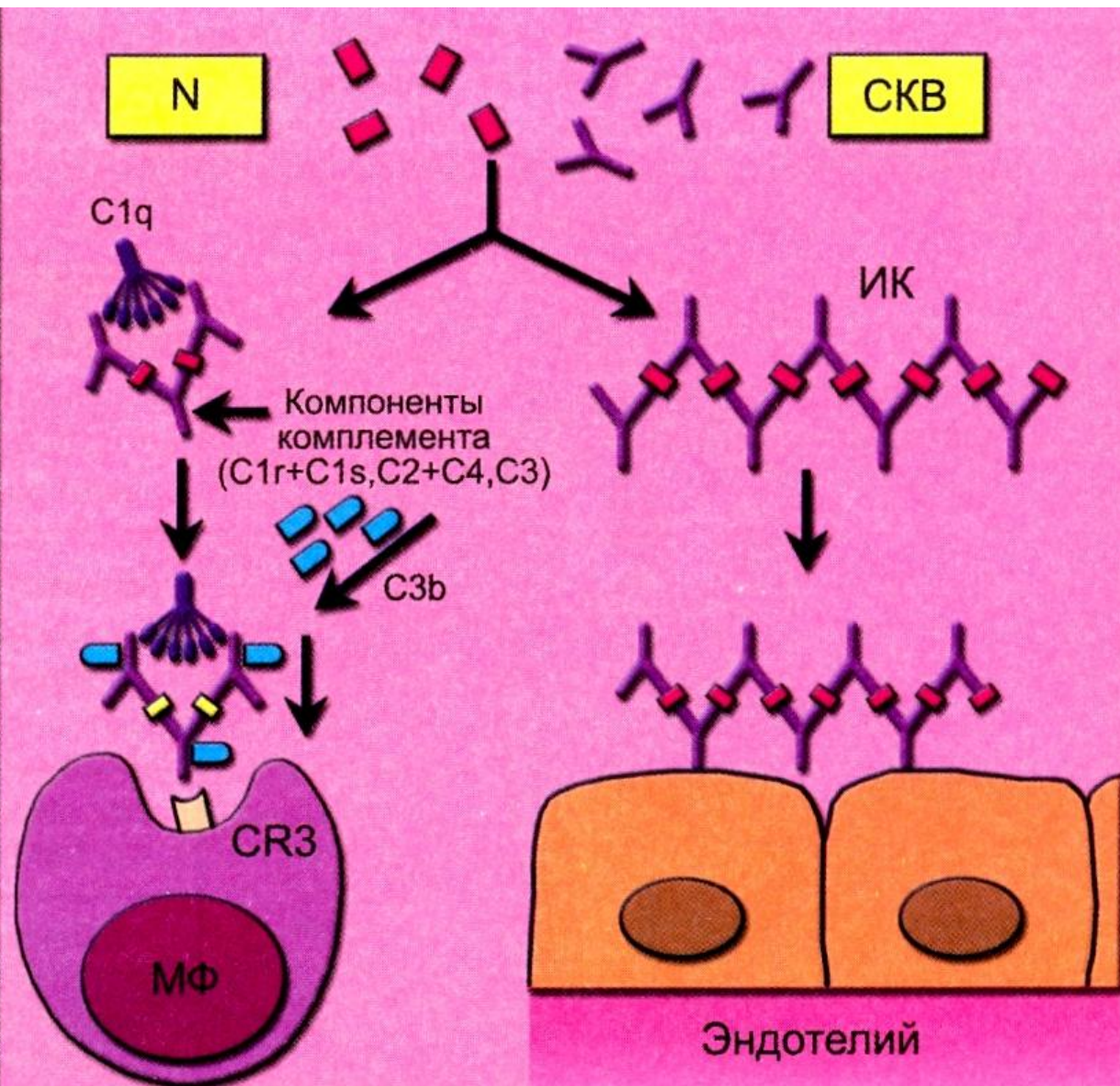


Факторы риска

- Гормональные факторы (женщины 20-40 лет в 10 раз чаще мужчин)
- Аллели HLA-DR3, HLA-DR2
- Интенсивное солнечное облучение
- Вирусные инфекции, бактериальные токсины
- Лекарственные средства
- Наследственное снижение C1q-компонента, а также C2 и C4
- Эмоциональный стресс
- Гиперкалорийная диета

Аутоиммунный гуморальный ответ при СКВ

Аутоантитела при СКВ к:
целому ядру двухцепочечной (ds) ДНК одноцепочечной (ss) ДНК РНК (ds, ss) полинуклеотидам, нуклеотидам гистонам
цитоплазматическим компонентам
нейронам лимфоцитам эритроцитам тромбоцитам
иммуноглобулинам (РФ) фосфолипидам факторам свертываемости тироглобулину микросомам



Терапия

В идеале - **специфическое блокирование начальных этапов аутоиммунного процесса**, при этом не затрагивая общей иммунореактивности организма.

Методы современной терапии включают:

1. Регуляцию метаболических процессов в тканях.
2. Подавление воспалительной и иммунной реакции в тканях и органах (нестероидные и стероидные противовоспалительные средства, иммунодепрессанты (циклоsporин-А, FK-506)).
3. Замена плазмы (плазмоферез).

Разработка новых методов лечения аутоиммунных заболеваний:

1. Создание Т-клеточной вакцины.
2. Создание антительной вакцины для индукции в организме антиидиотипических антител, способных блокировать биологические эффекты аутоантител.
3. Применение моноклональных антител, специфичных к аутореактивным Т- и В-лимфоцитам, способных подавлять активность этих клеток или элиминировать их из организма.
4. Создание толерантности путем введения антигена per os.



Спасибо за внимание