



**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**

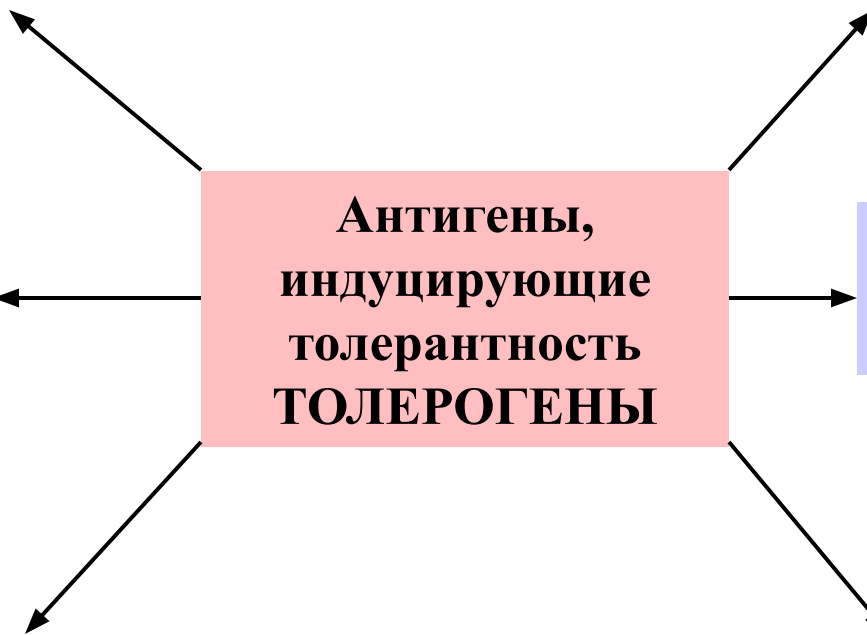
**полисахариды**

**Антигены,  
индуцирующие  
толерантность  
ТОЛЕРОГЕНЫ**

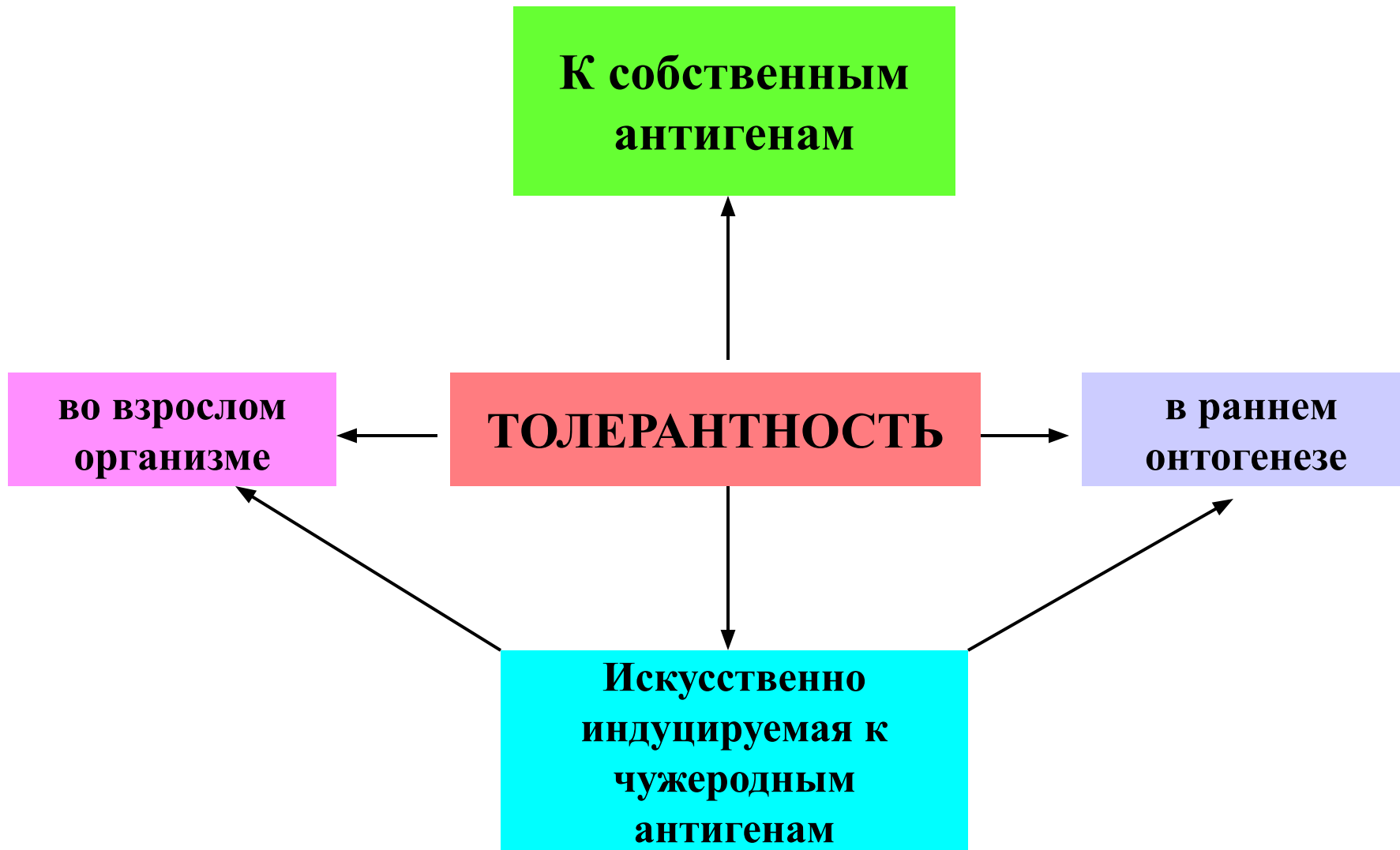
**Синтетические  
полипептиды**

**гаптены**

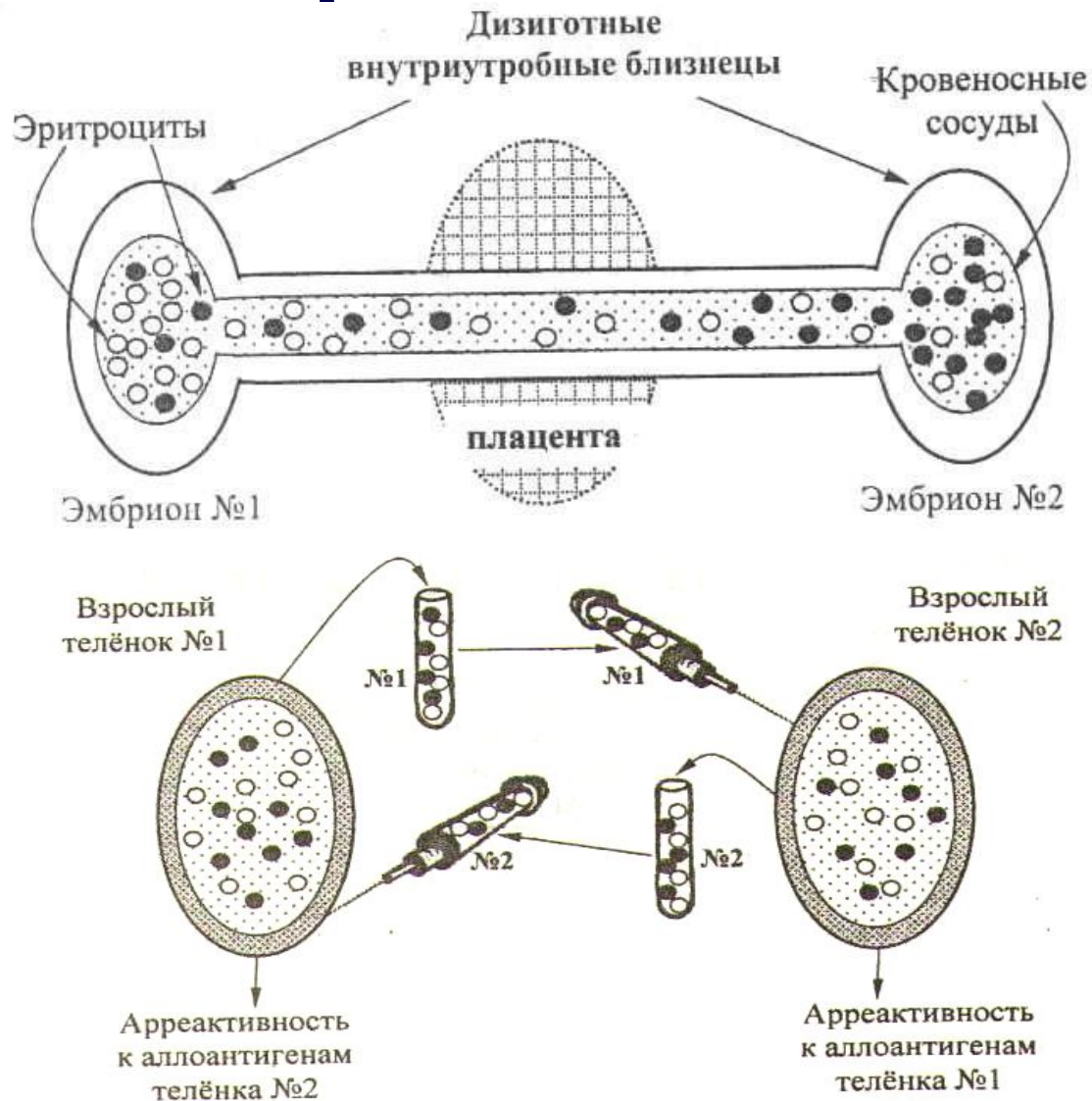
**белки**



# Формирование ИТ

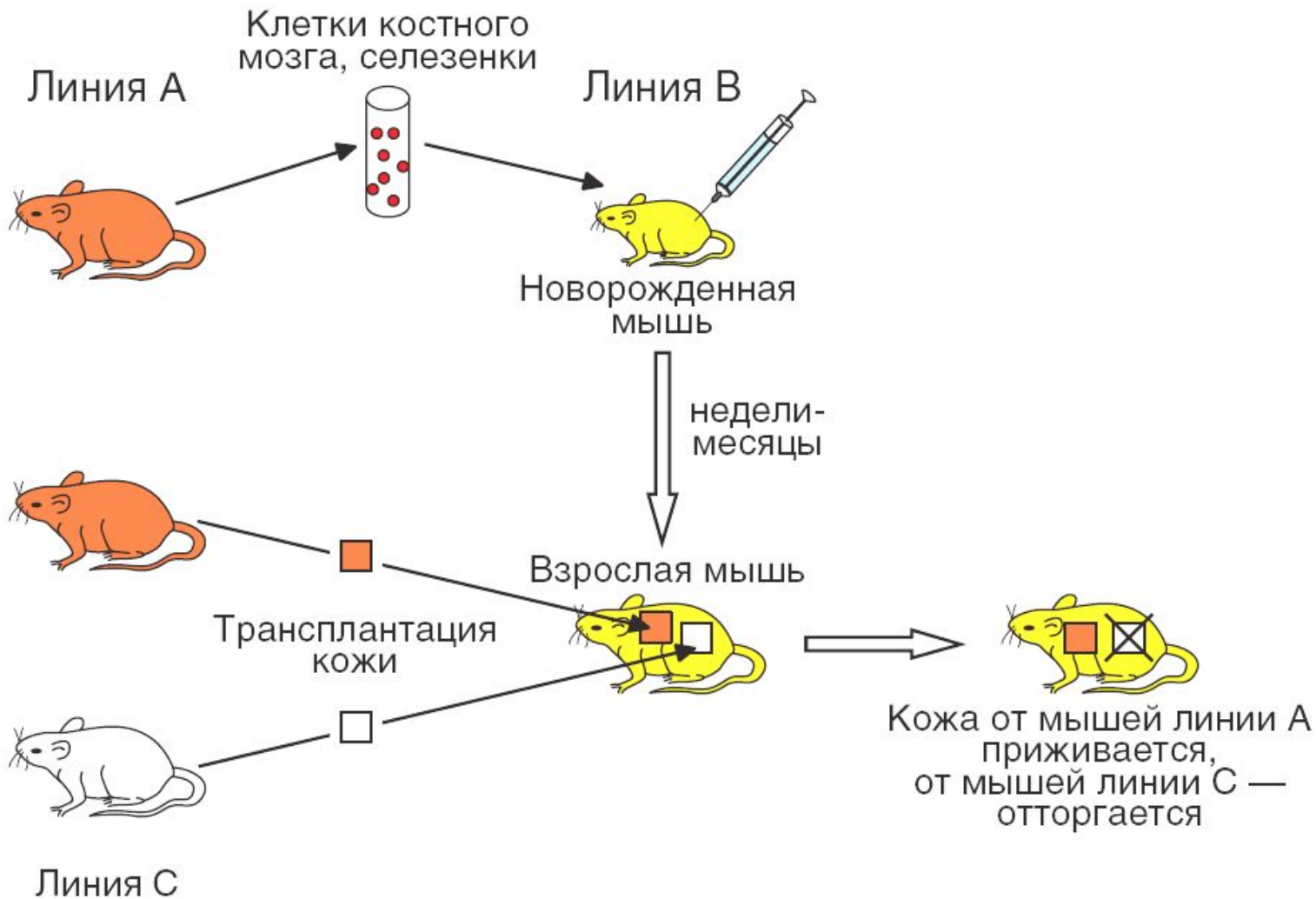


# История открытия



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

# История открытия



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

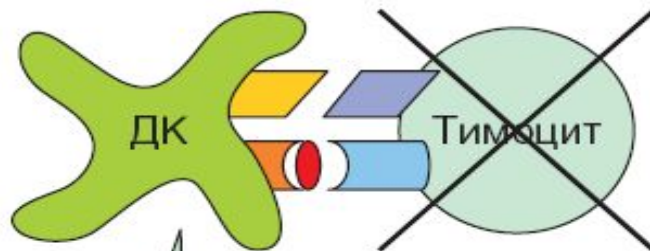
# Типы иммунологической толерантности

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

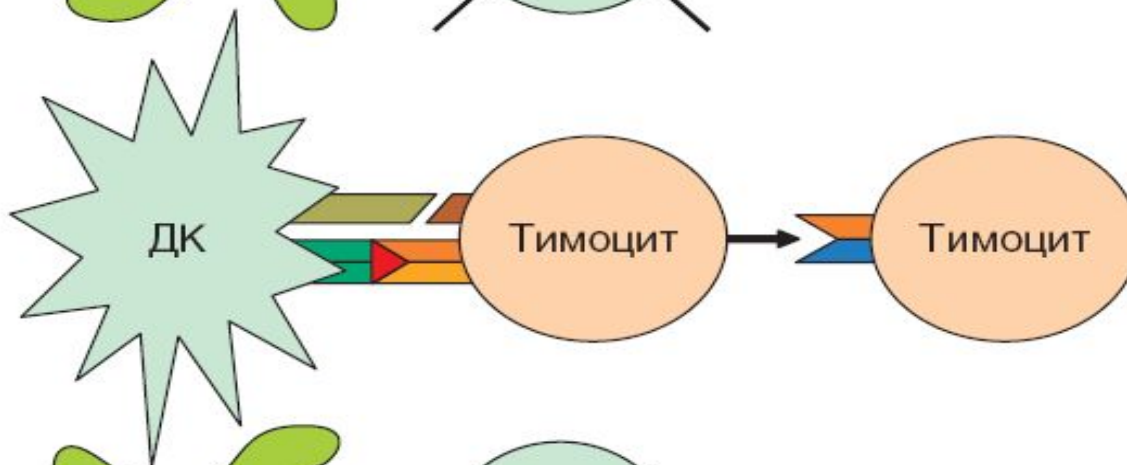


# Механизмы формирования клеточной толерантности

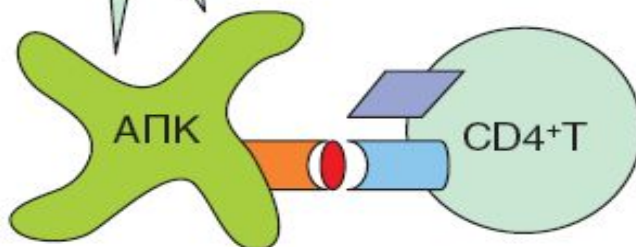
Центральная толерантность (элиминация клона)



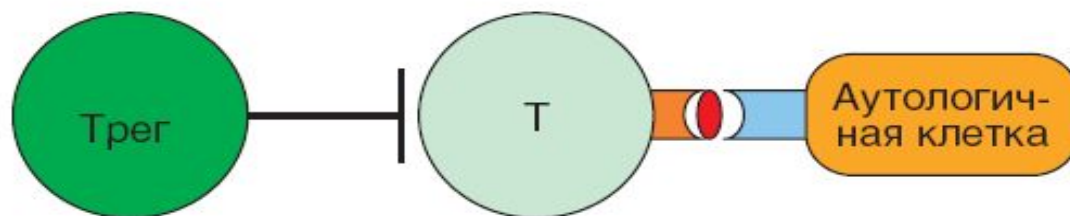
Редактирование  $V\alpha$ -гена



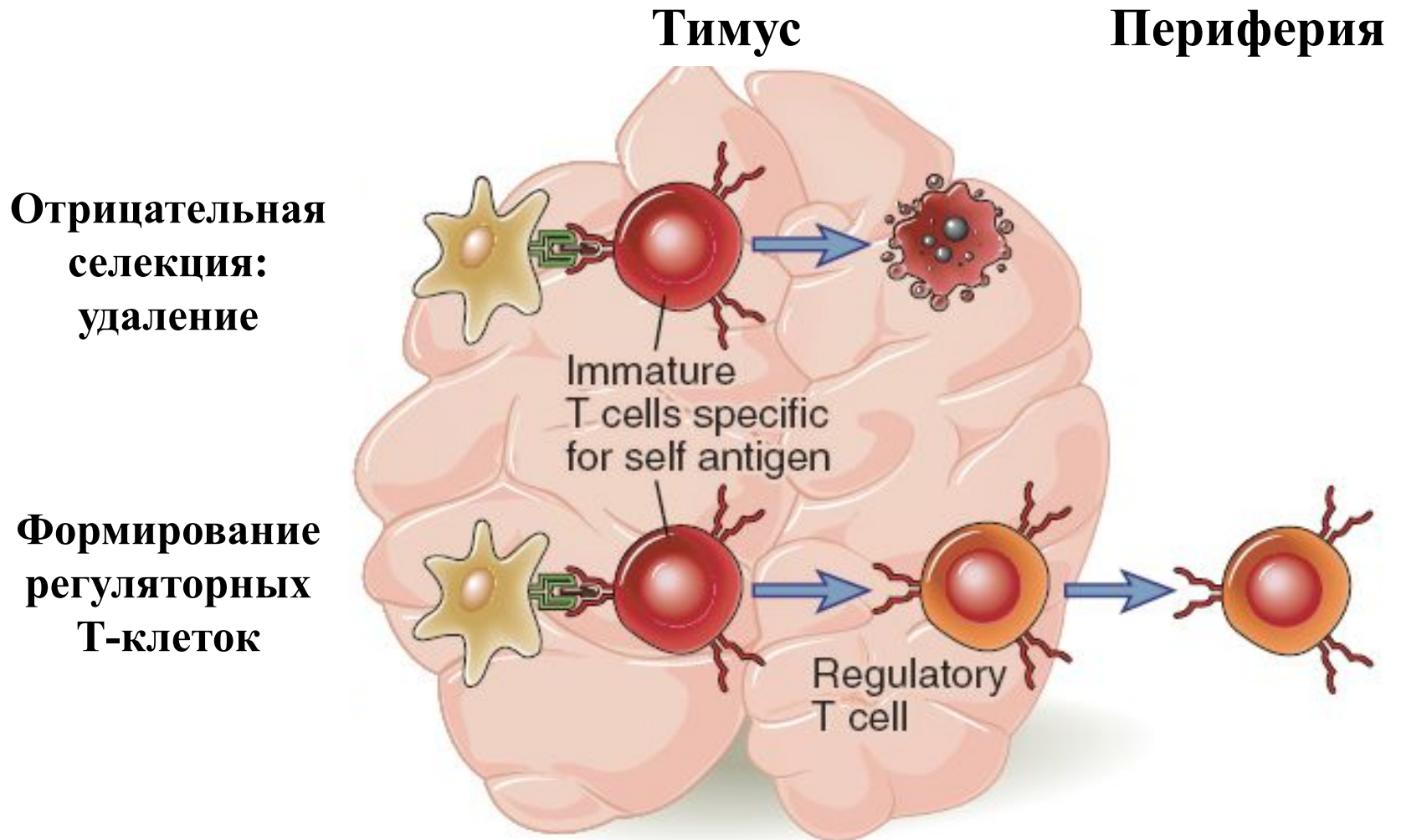
Периферическая анергия (отсутствие костимуляции)



Неотвечаемость, вызванная регуляторными клетками

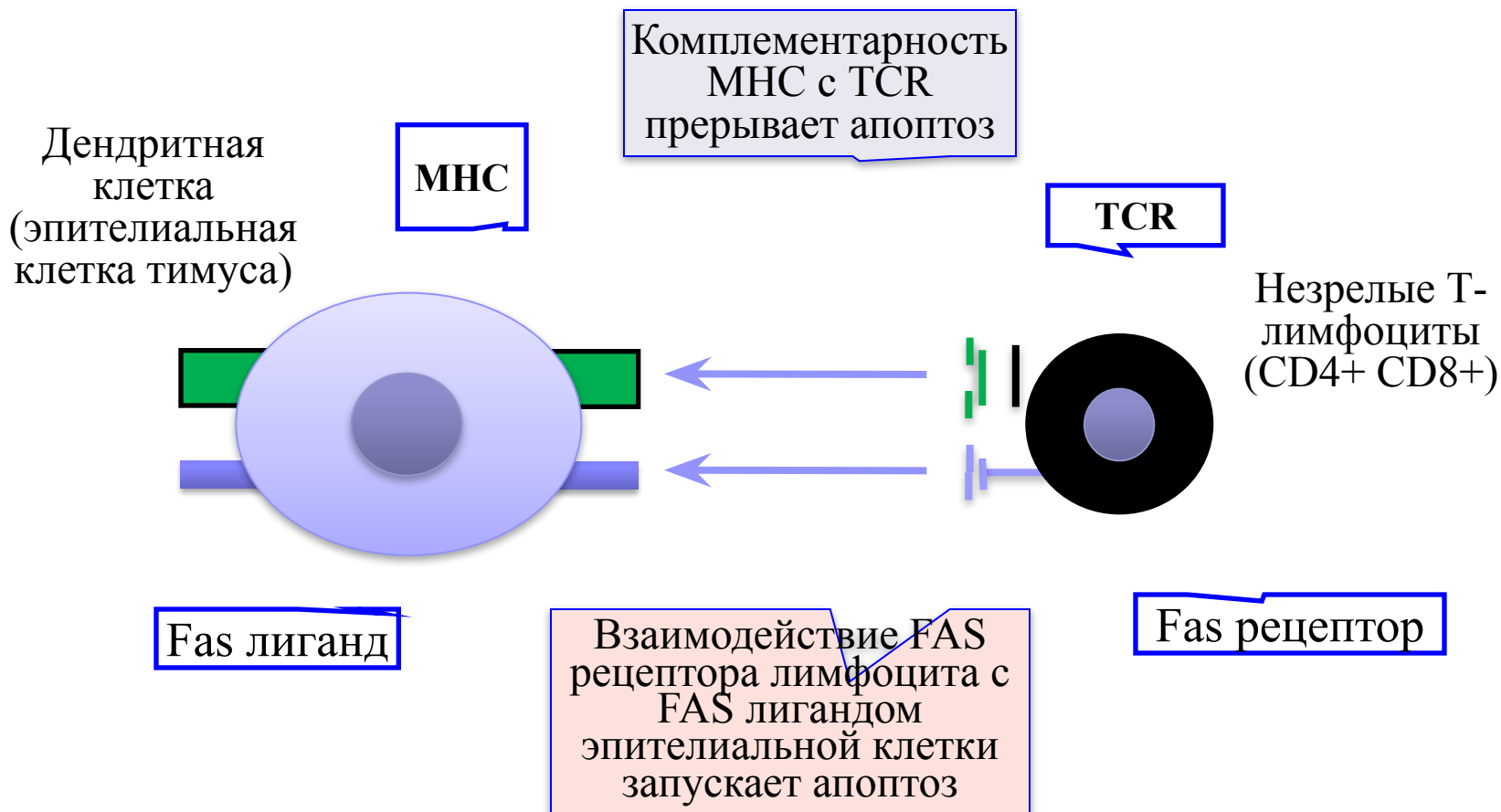


# Центральная толерантность Т-клеток



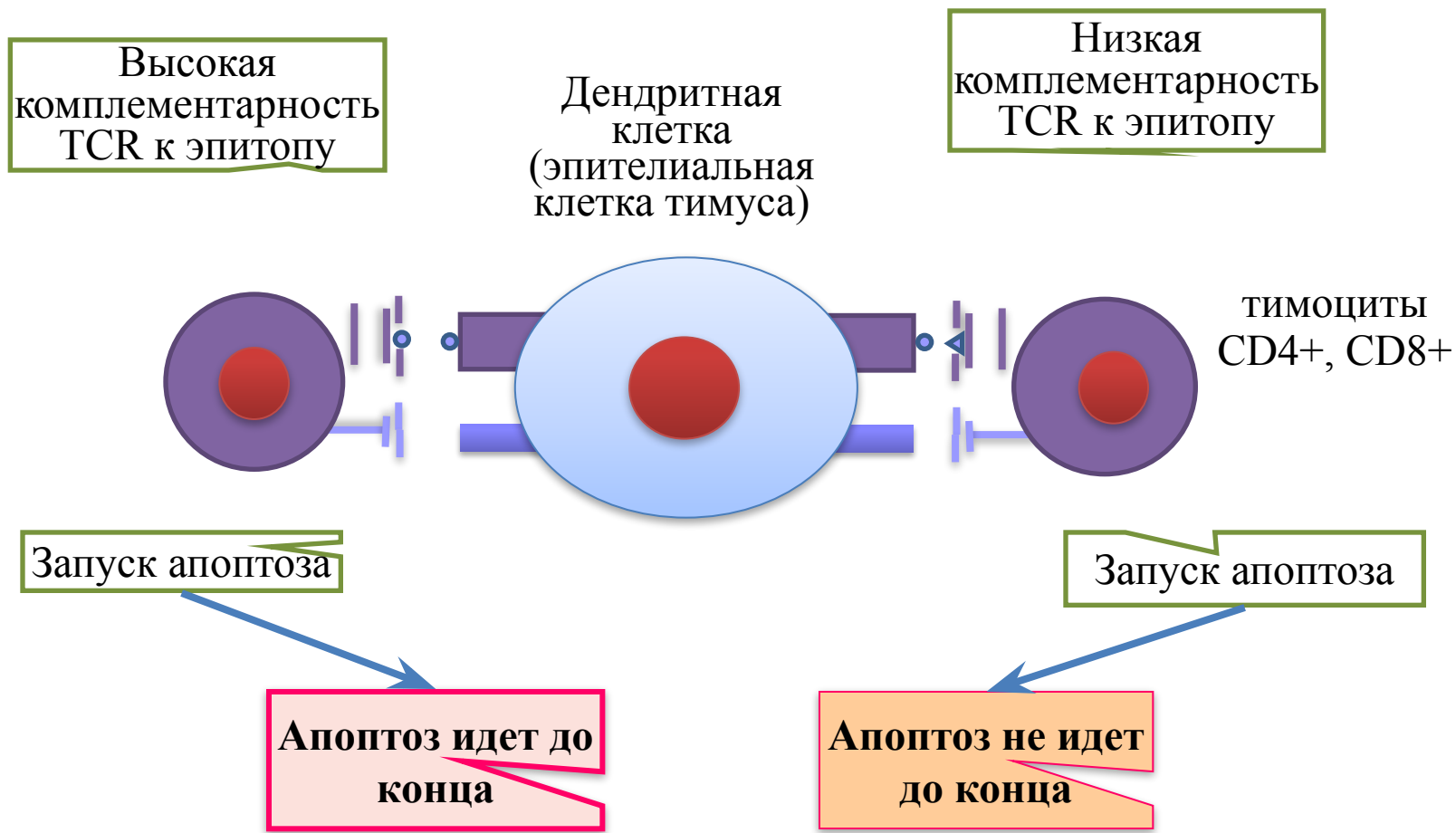
# Положительная селекция лимфоцитов

внутренняя зона коркового слоя тимуса, эпителиальные клетки

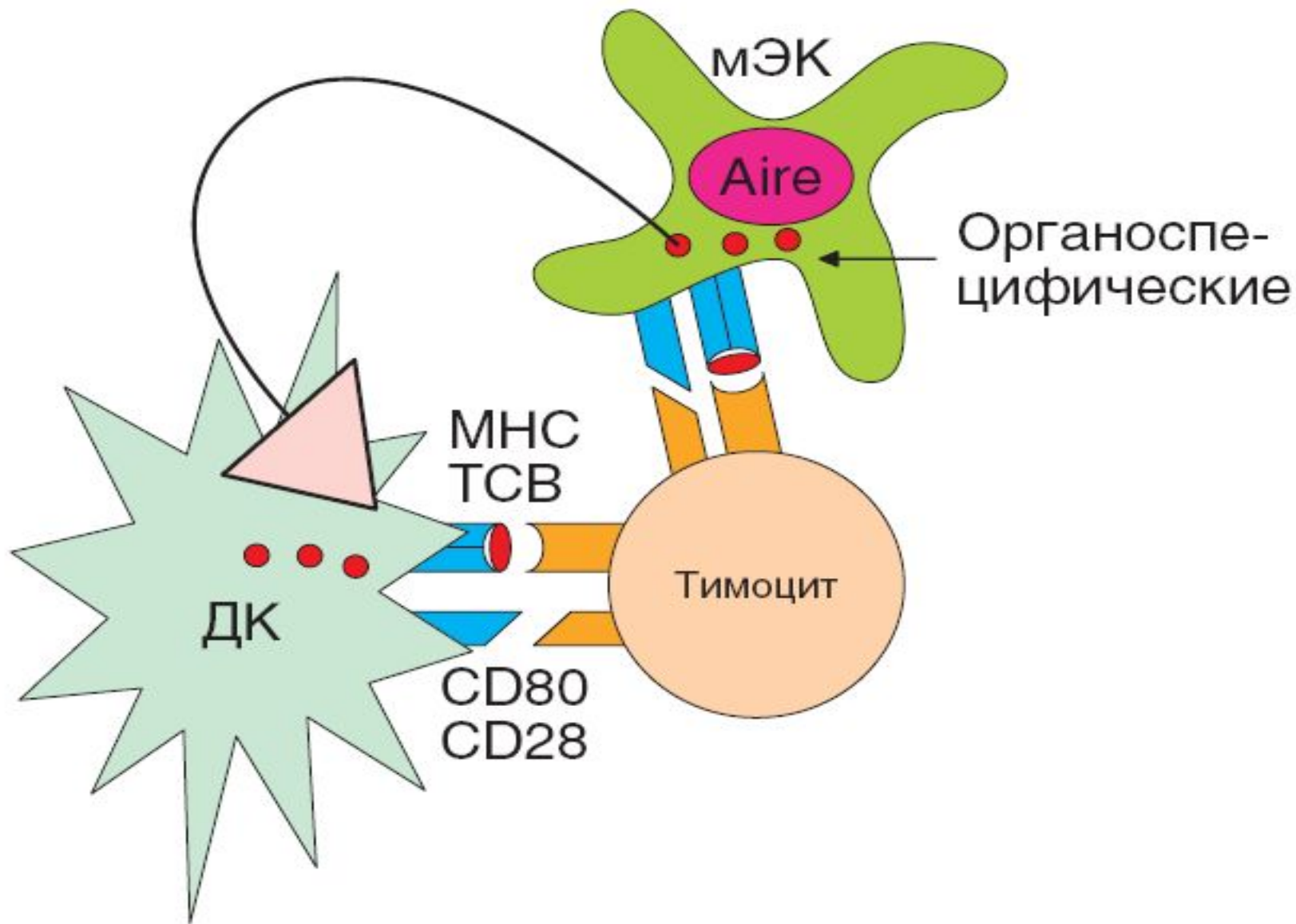


# Отрицательная селекция лимфоцитов

кортикомедулярный слой тимуса



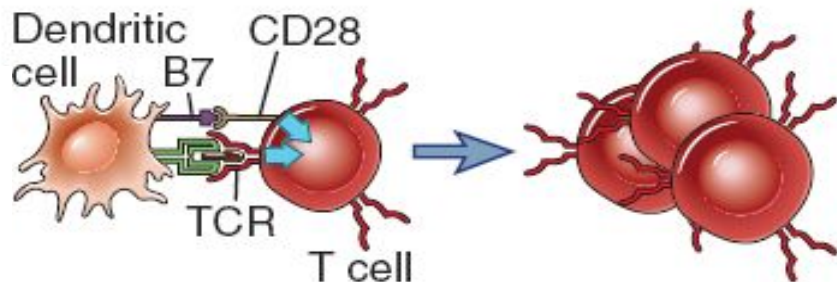
# Роль гена *AIRE* в индукции толерантности



# Механизмы периферической толерантности Т-клеток

A

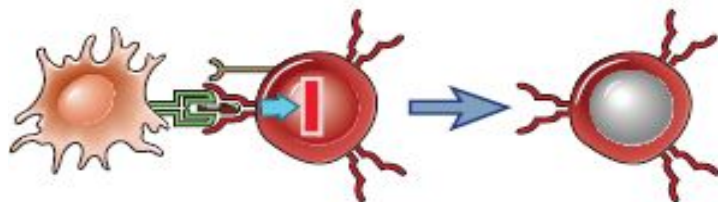
Нормальный  
ответ  
Т-клеток



Эффекторные и  
Т-клетки памяти

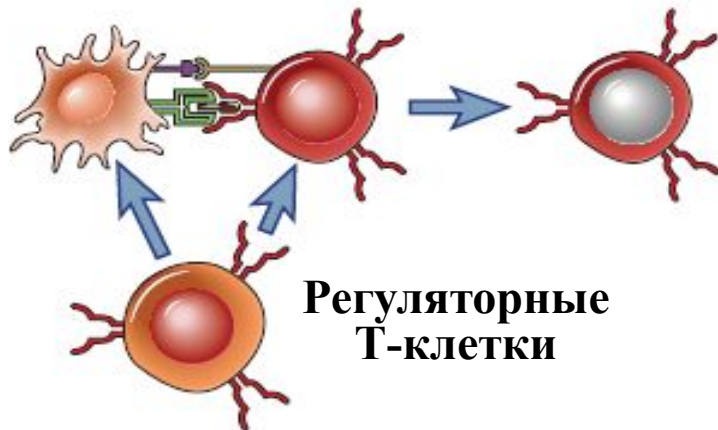
B

Анергия



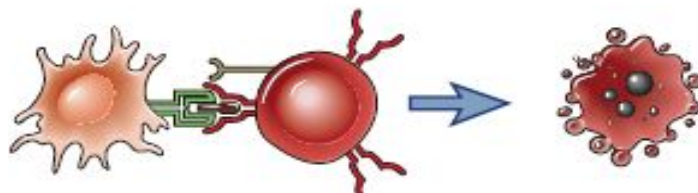
Функциональная  
невосприимчивость

Супрессия



Блок в  
активации

Делеция

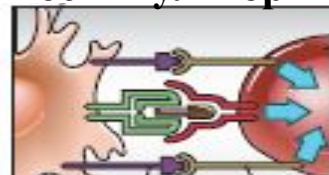


Апоптоз  
(активация  
индуцированной  
клеточной гибели)

# Механизмы анергии Т-клеток

Нормальный  
ответ

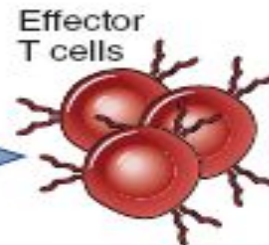
Антигенное  
распознавание  
ДК выделяющие  
костимуляторы



Распознавание  
чужеродного  
антигена  
с  
костимуляцией

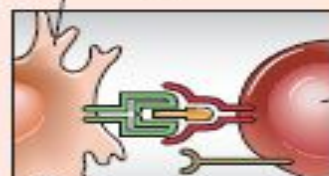
Naive  
T cell  
Сигналы  
активации

Т-клеточный  
ответ

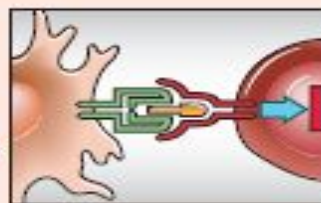


Т-клеточная  
пролиферация и  
дифференцировка

ДК презентирющие  
собственные  
антигены



Распознавание  
собственных  
антигенов



Signaling block



Невосприимчивые  
(анергия)  
Т-клетки

Т-клеточная  
анергия

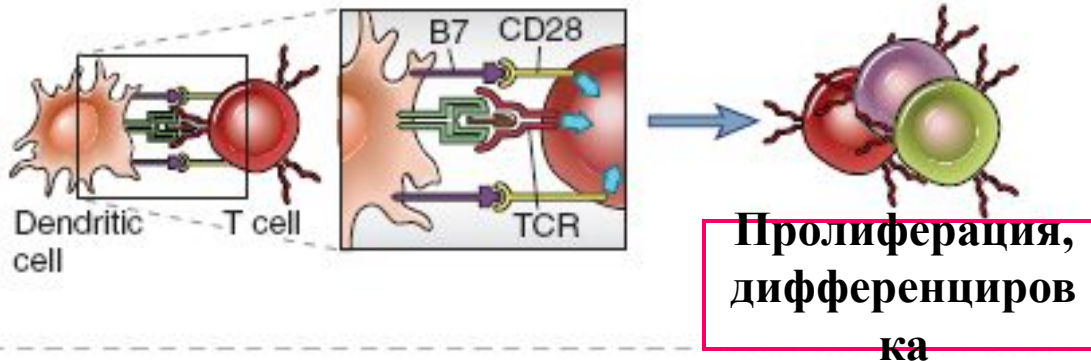


Сцепление с  
ингибиторными  
рецепторами  
например CTLA-4

# Механизмы активации CTLA-4

A

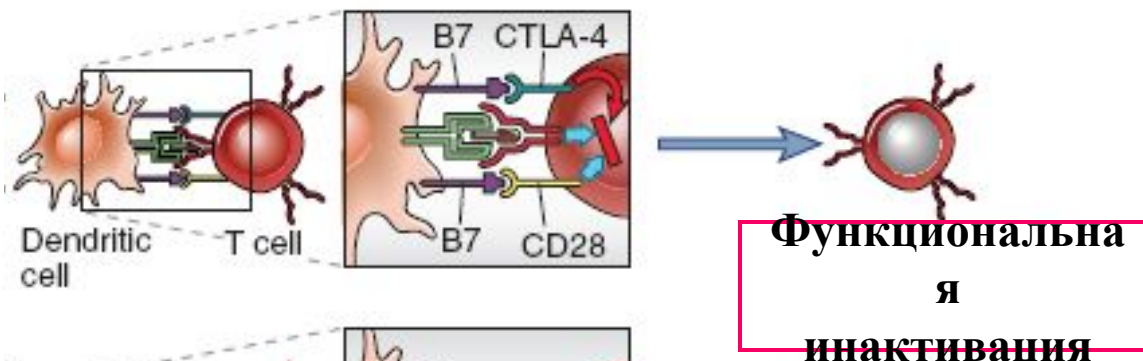
**B7-CD28**  
взаимодействи  
я



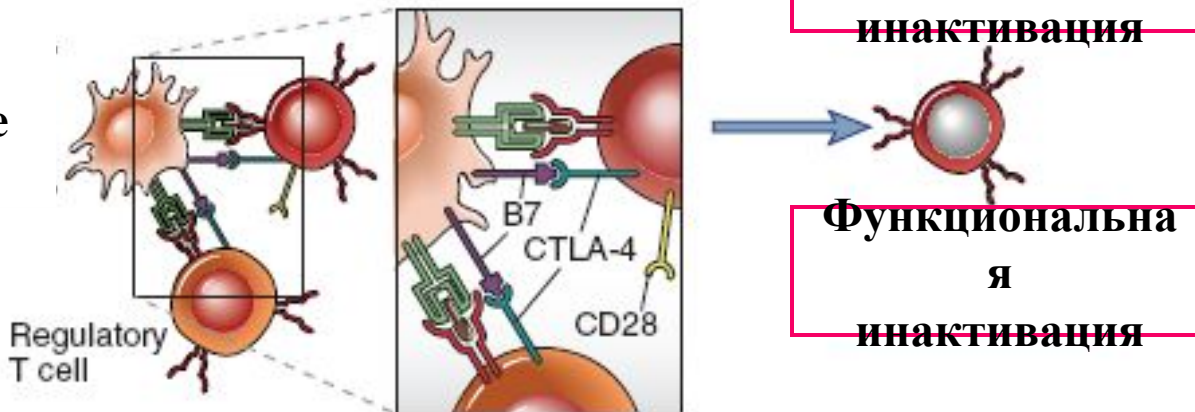
B

**B7-CTLA-4**  
Взаимодействи  
я

Блокада  
сигнала



Блокада и  
сокращение  
B7 на DCs

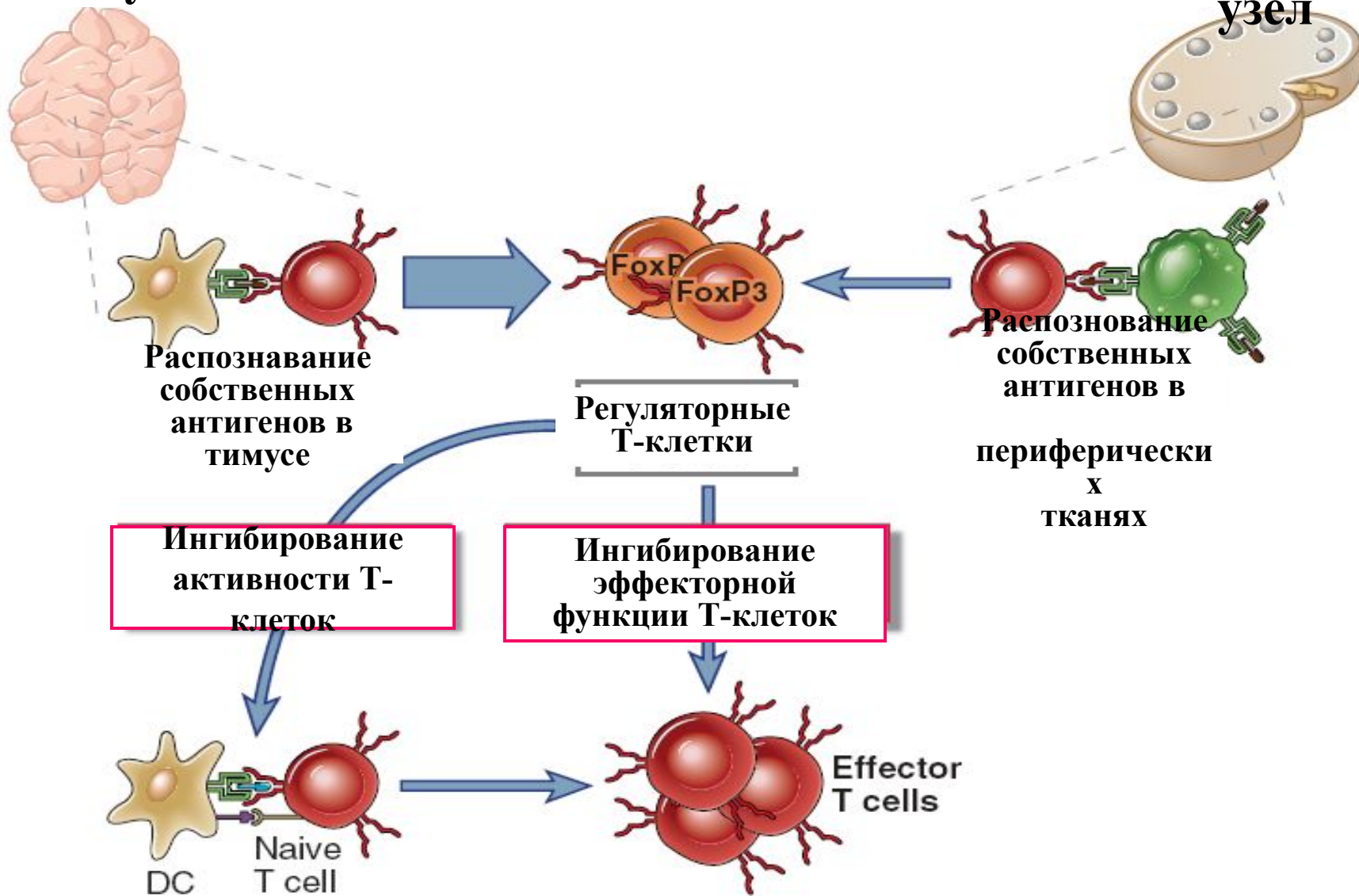




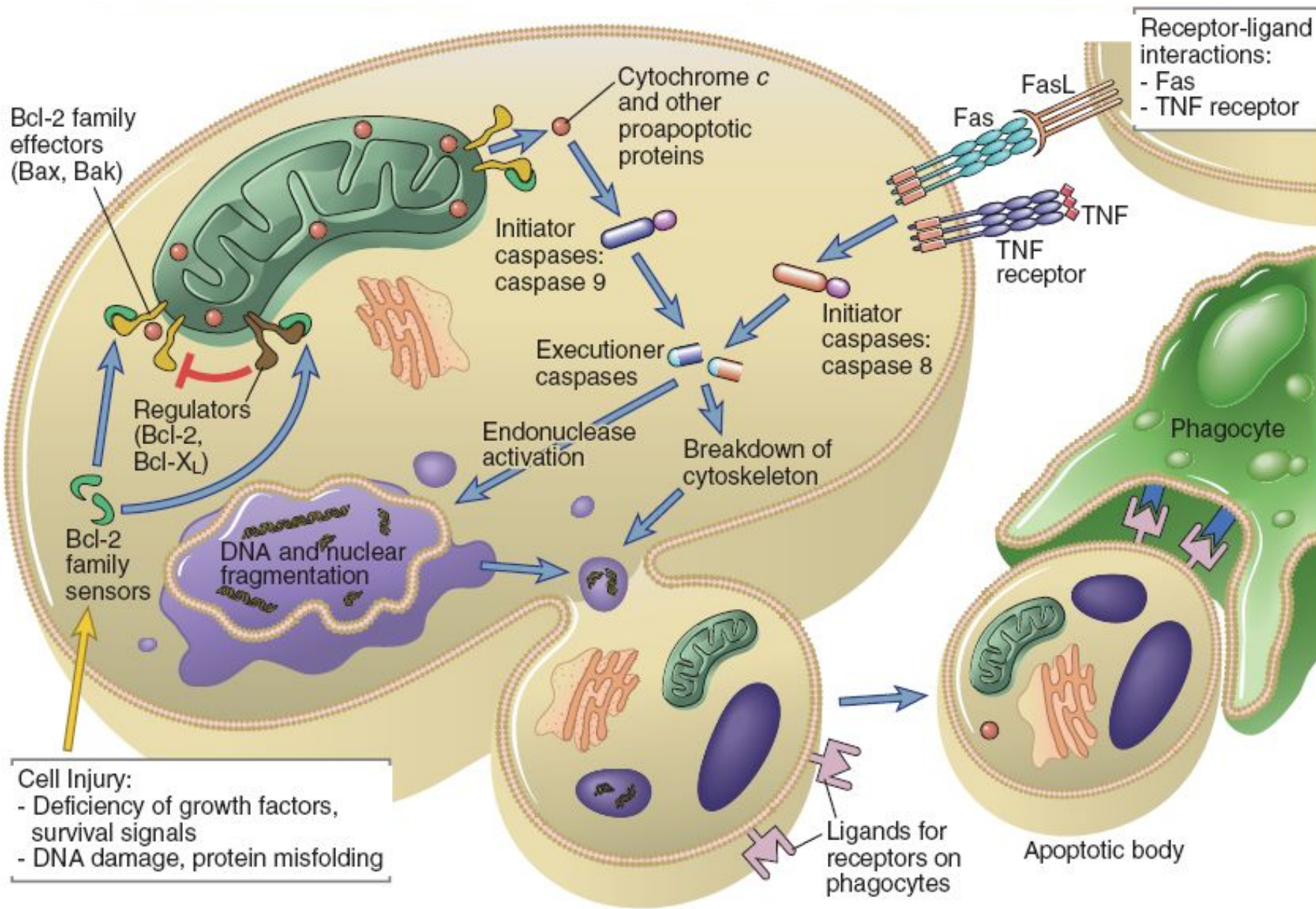
# Регуляторные Т-клетки

Тимус

Лимф. узел



# Индукция апоптоза



# Центральная толерантность В-клеток

Распознавание высокоавидных собственных антигенов

Распознавание низкоавидных собственных антигенов

Собственный антиген

Костный мозг

Собственный антиген

Распознающее свое В-клетки

Экспрессия новых генных регионов

Апоптоз

Снижение экспрессии рецепторов, сигнальный блок → анергия



Редактирование рецепторов

Дефекция (удаление)

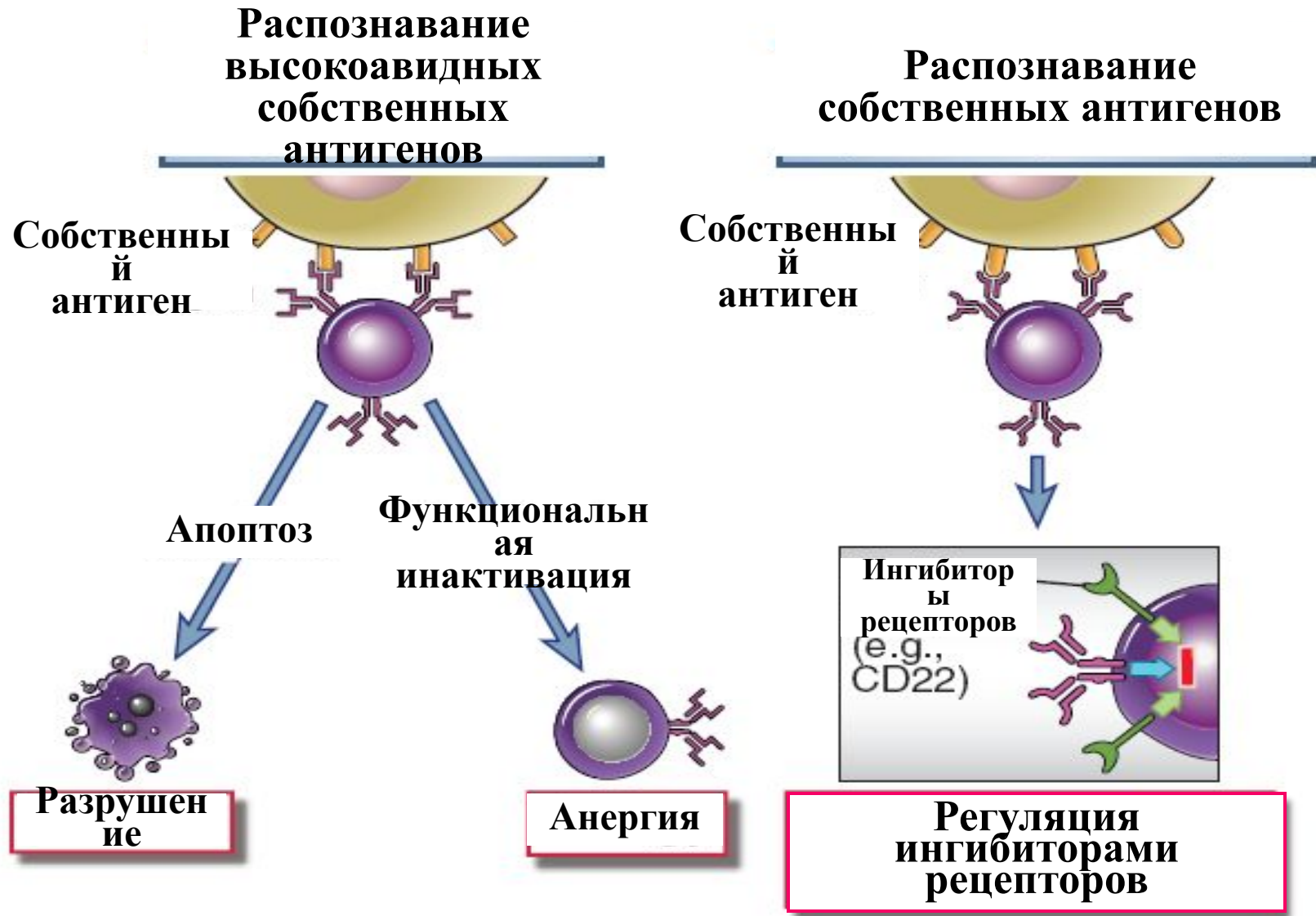


Периферические ткани

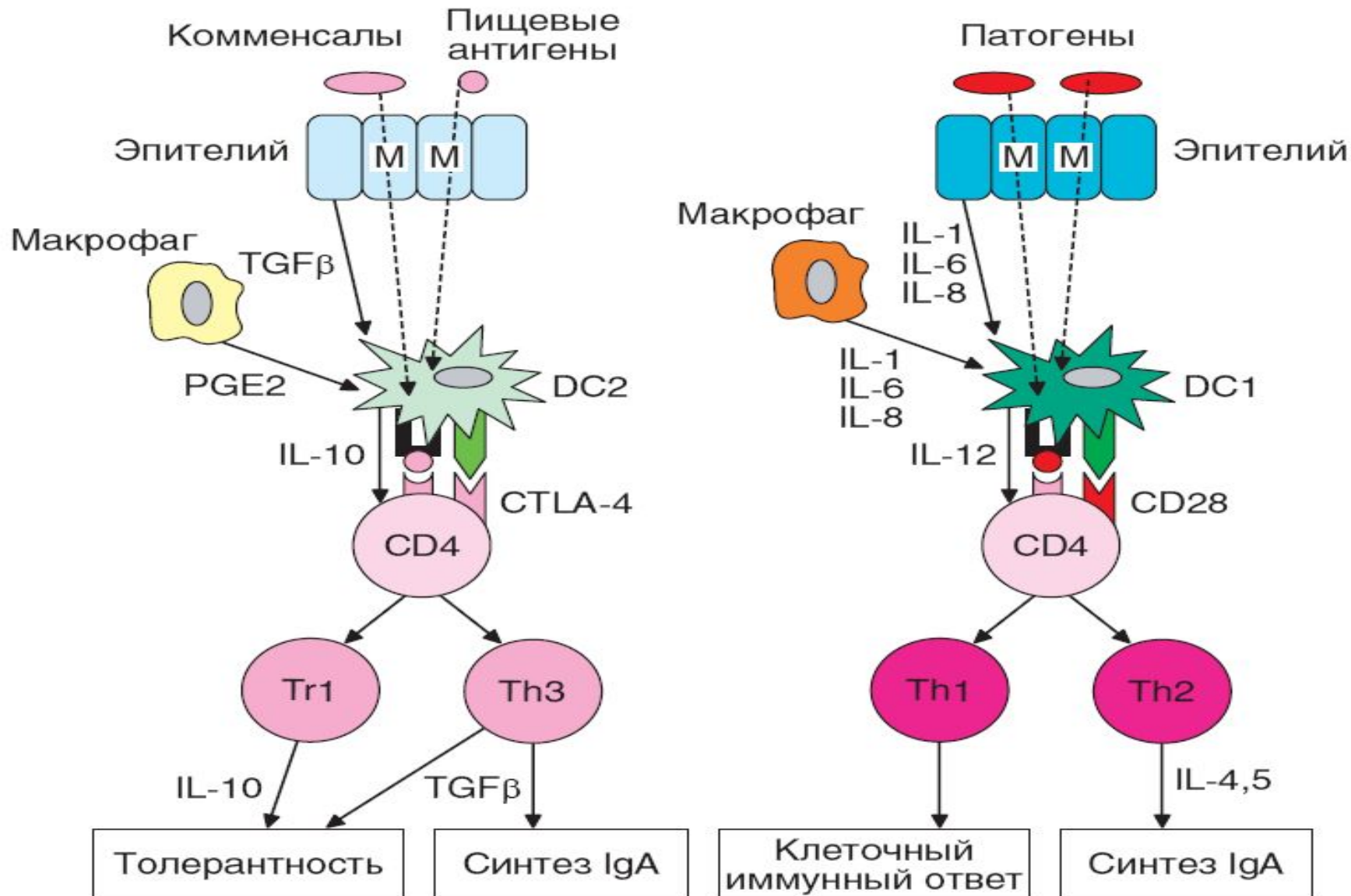
Нераспознающиеся В-клетки

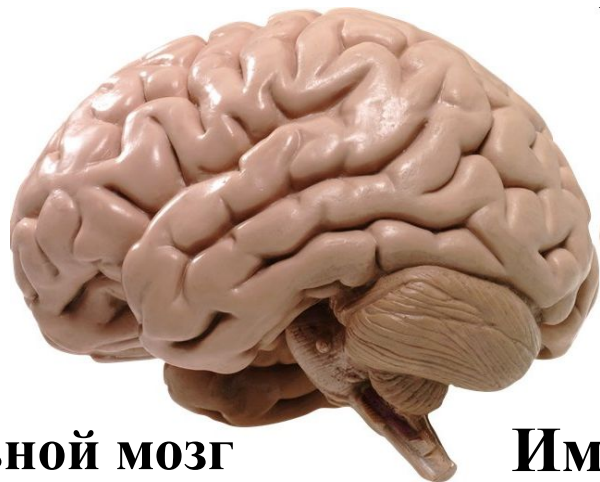
Анергия В-клеток

# Периферическая толерантность В-клеток

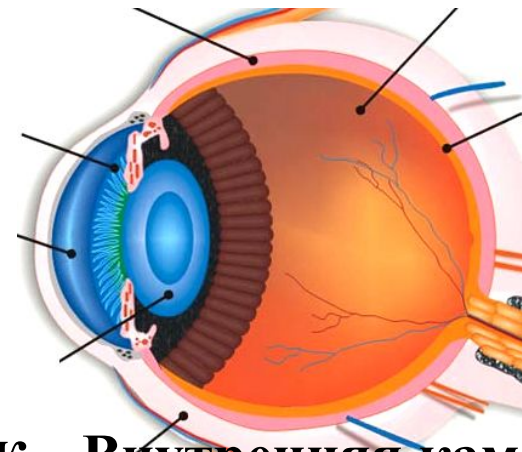


# Толерантность к антигенам пищи и симбионтным микроорганизмам





**Головной мозг**



**Внутренняя камера  
глаза,  
хрусталик**

**Иммунологическ**

**и**

**привилегирован  
ные**

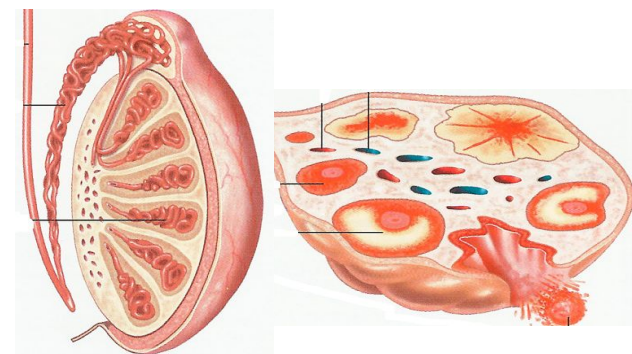
**органы**



**Волосяные  
фолликулы**



**плод**

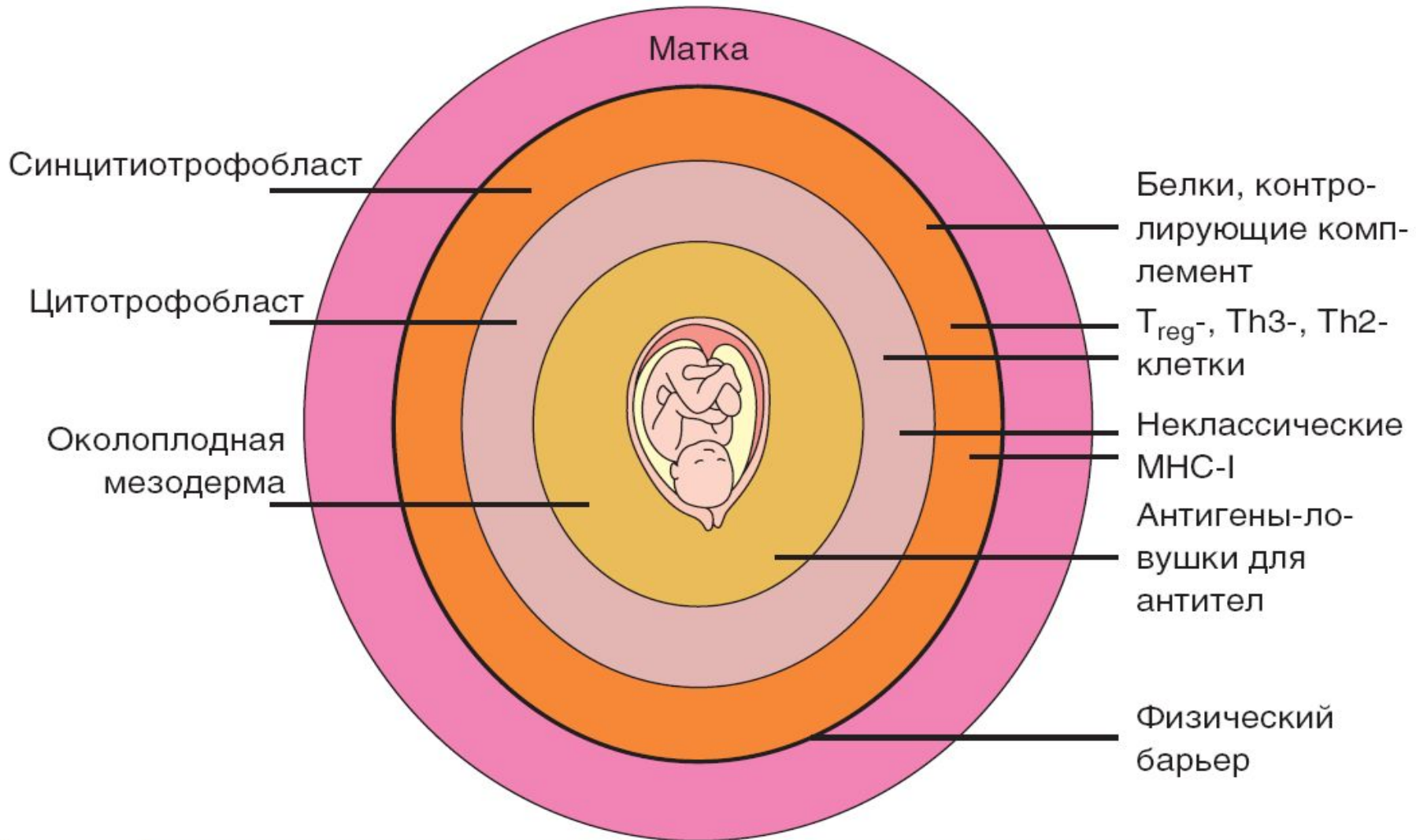


**Семенники,  
яичники**

# Иммунологические привилегии

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

# 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 ауто толерантности

Генетическая предрасположенность

Экспрессия HLA-DR на неантигенпрезентирующих клетках

Модификация аутоантигенов химическими веществами и вирусами

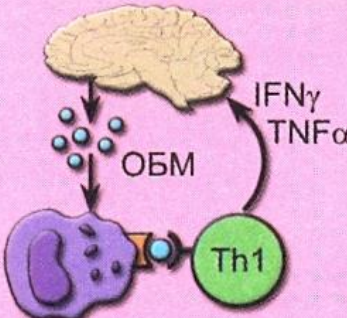
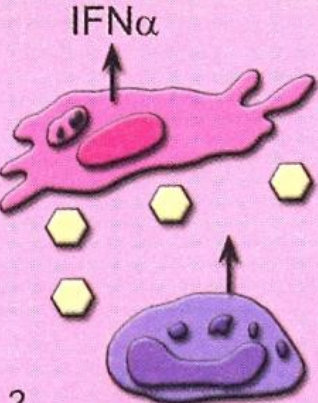
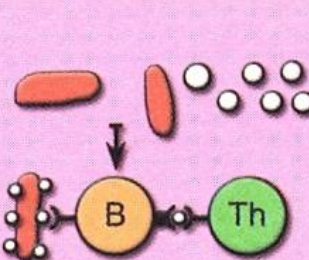
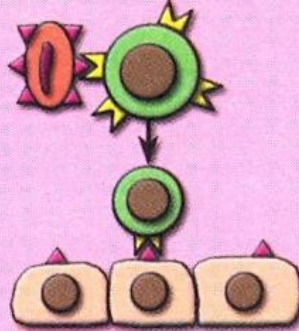

Повреждение тканевых барьеров, изолирующих некоторые ткани от контакта с иммунными клетками

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

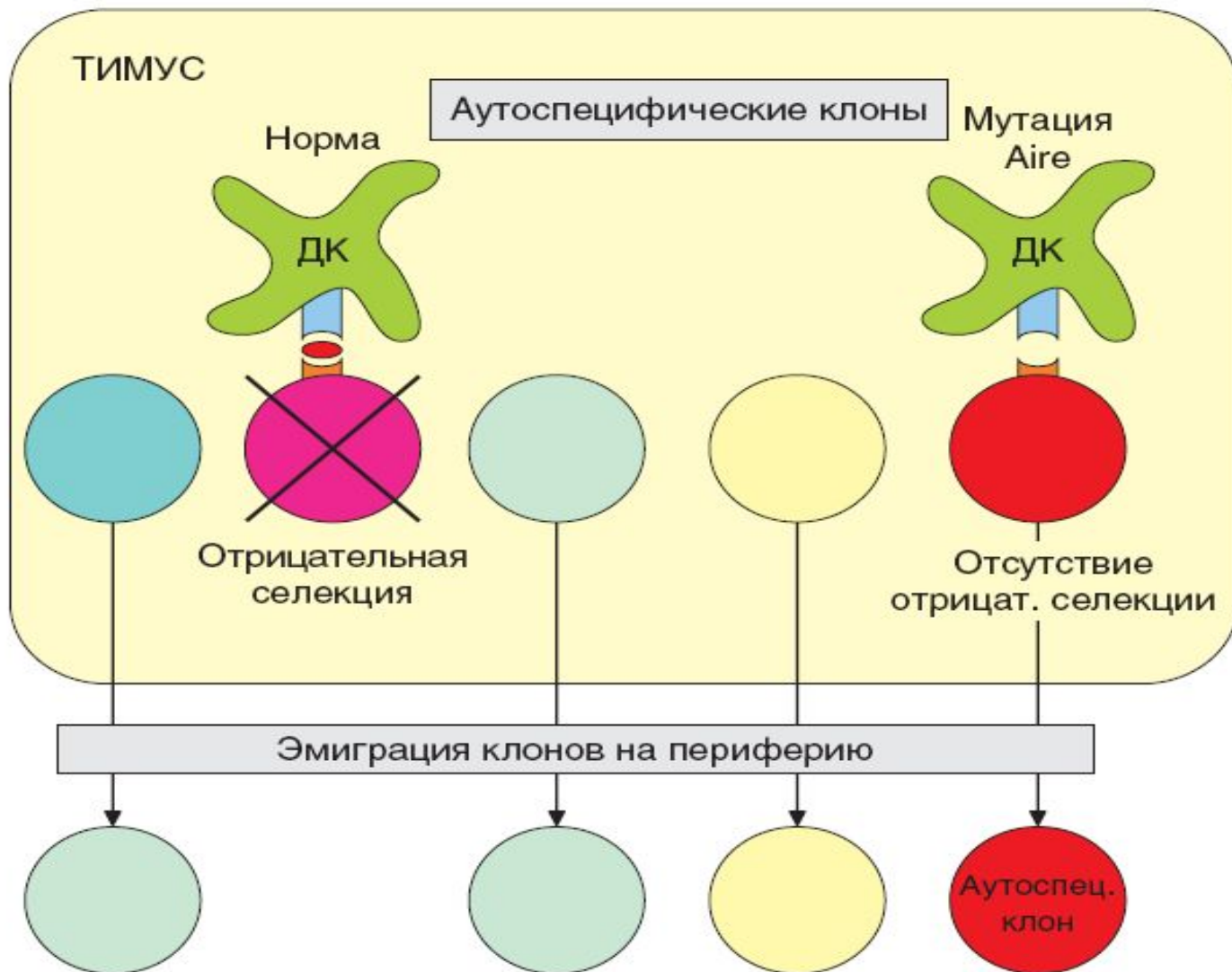
# Роль инфекции в развитии аутоиммунных процессов

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**

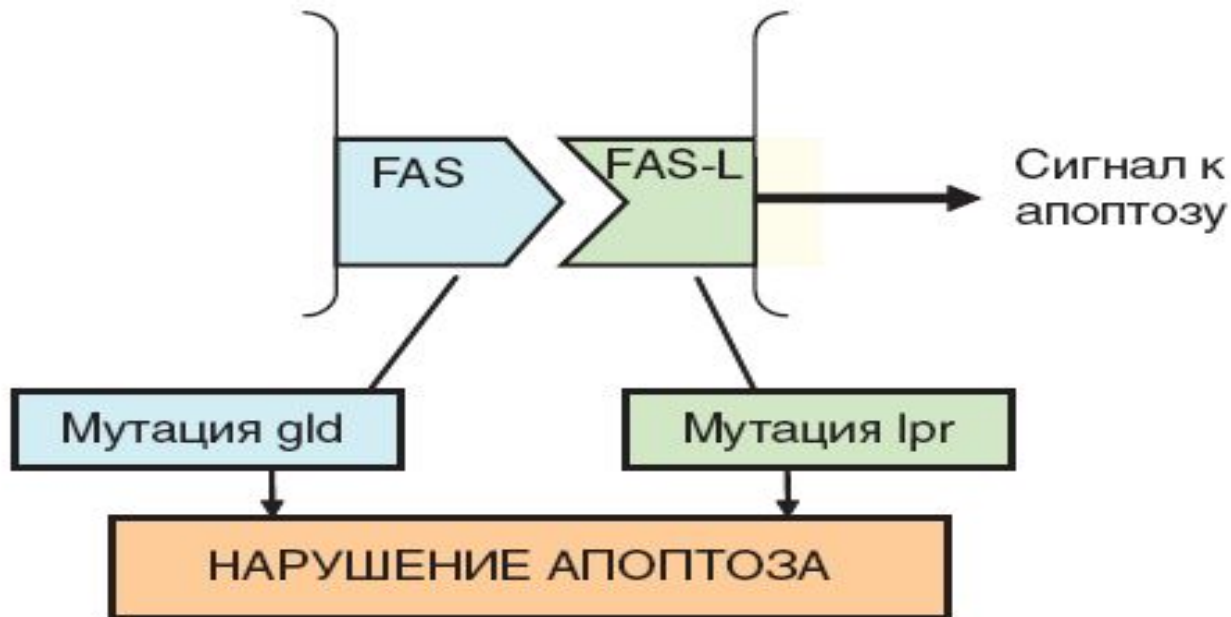
- Нарушение элиминации клонов аутоспецифических лимфоцитов в процессе их развития,**
- Нарушение периферической анергии выживших аутоспецифических клонов,**
- Снижение активности регуляторных Т-клеток,**
- Возрастание уровня антигенов, концентрация которых исходно была ниже уровня, необходимого для распознавания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

# Аутоиммунные процессы связанные с мутациями гена AIRE





# Аутоиммунные процессы связанные с мутациями генов Fas и FasL

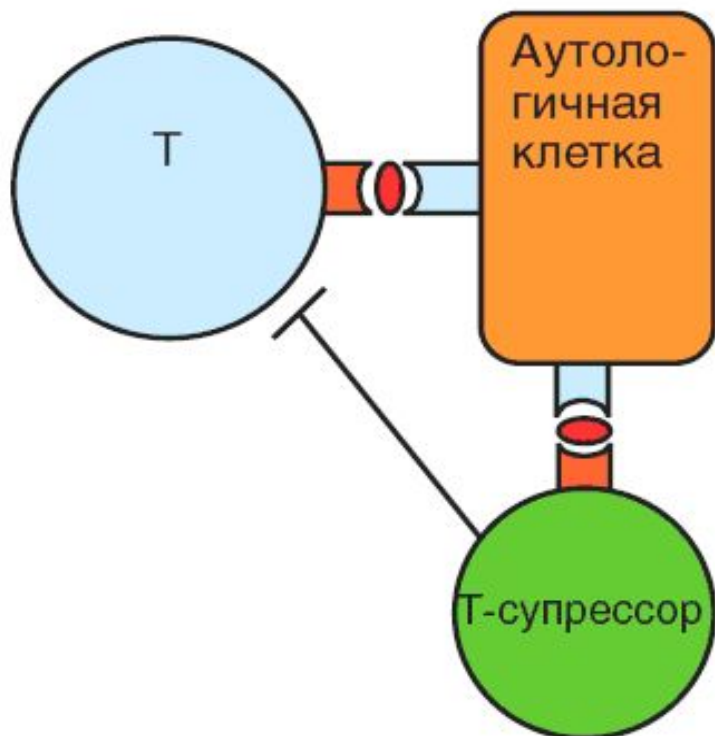


Накопление клеток фенотипа  $CD3^+TCR_{\alpha\beta}^+CD8^-B220^+$  (лимфопролиферативный синдром).  
Персистенция аутоиммунных клонов.  
Накопление аутоантител.  
Поражение почек, васкулиты (волчаночный синдром)

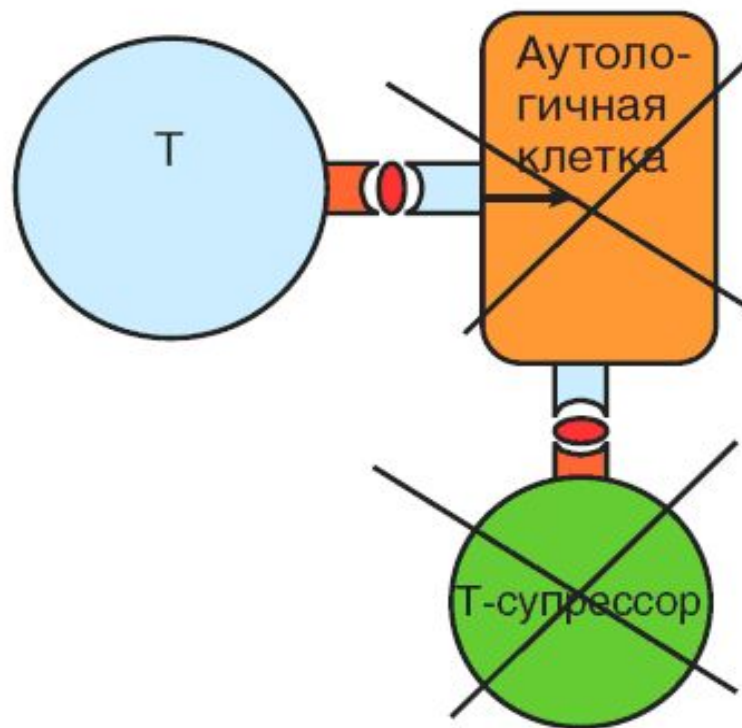
У человека – аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (синдром Canale-Smith)

# Аутоиммунные процессы связанные с недостаточностью регуляторных Т-клеток

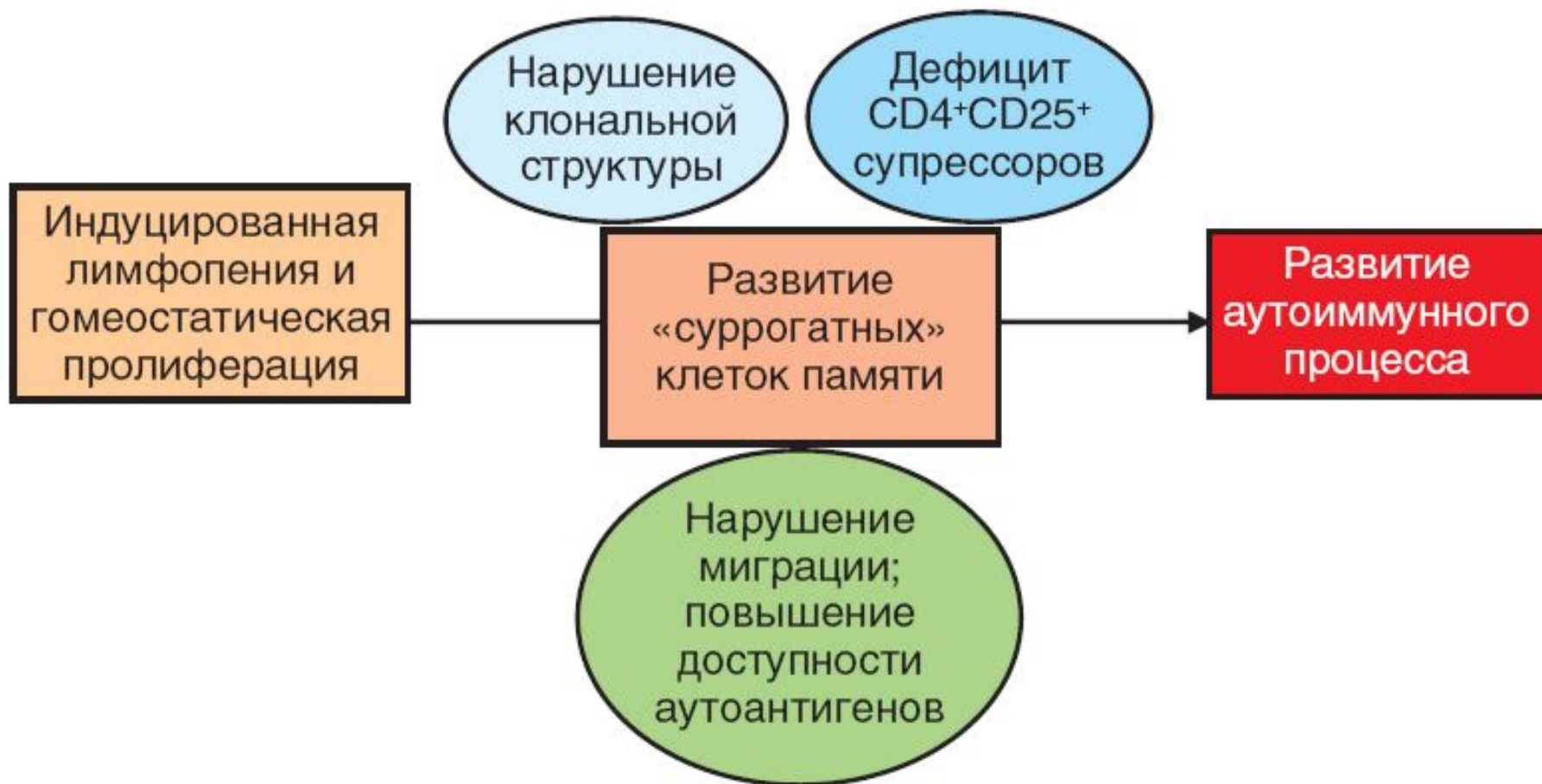
Норма. Активность аутореактивных Т-клеток подавляется регуляторными  $CD4^+CD25^+$  Foxp3<sup>+</sup> Т-клетками



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

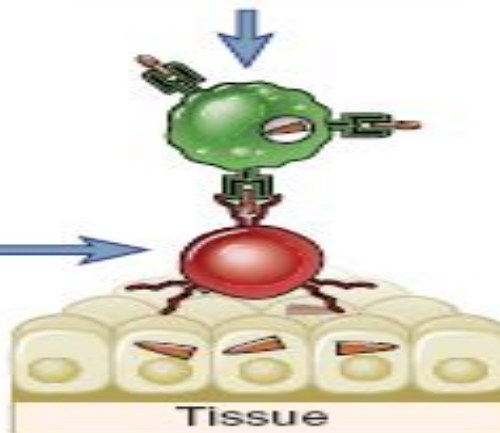


Аутореактивные  
лимфоциты

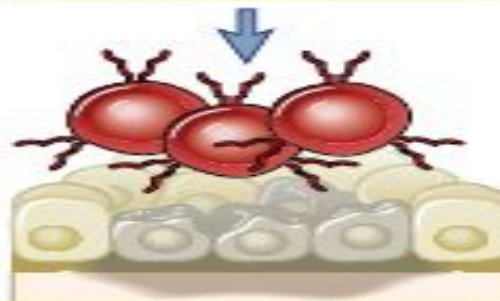
## Инфекции, повреждения



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.

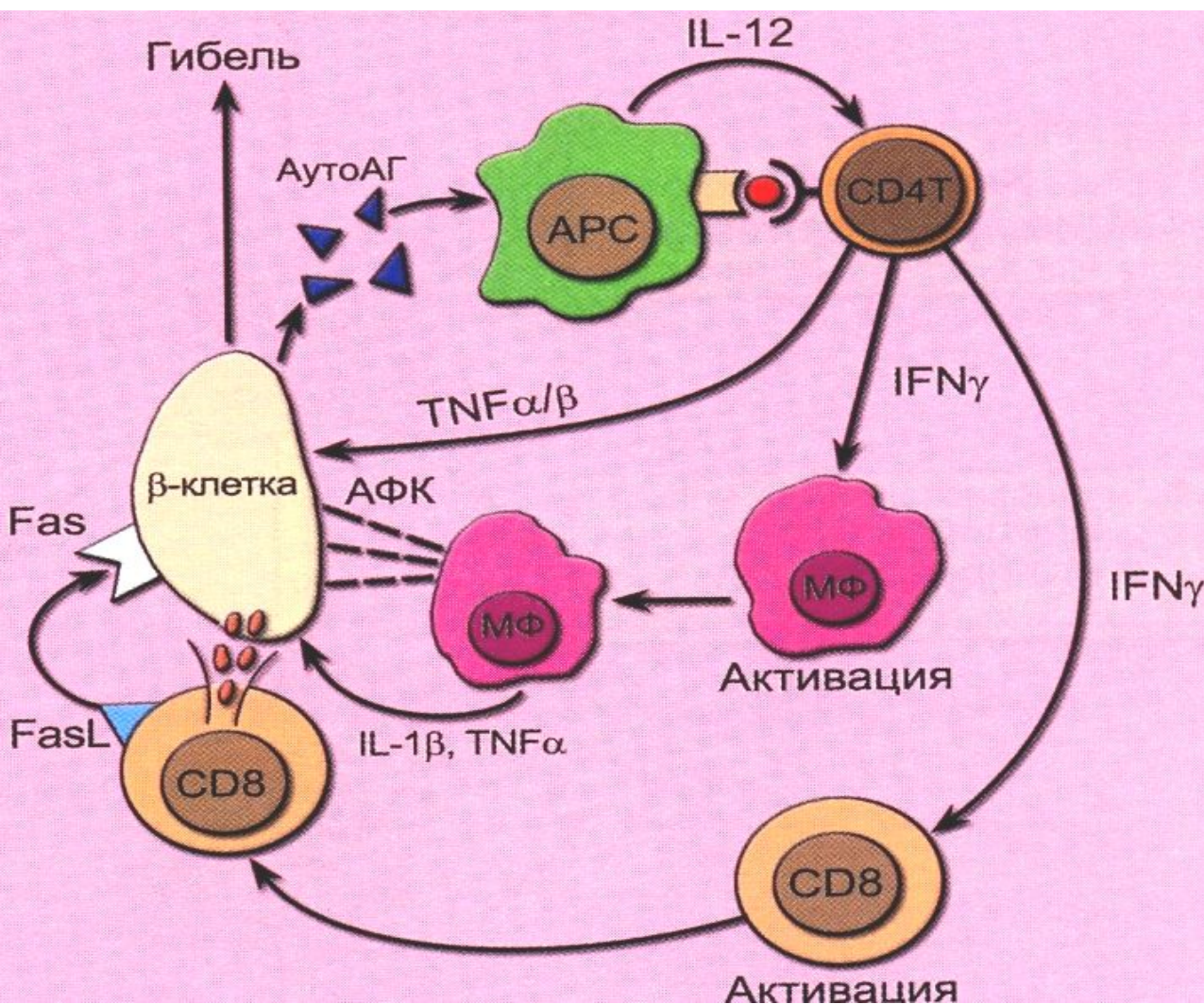
# Степень распространенности заболеваний и связь с различными механизмами иммунного поражения

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

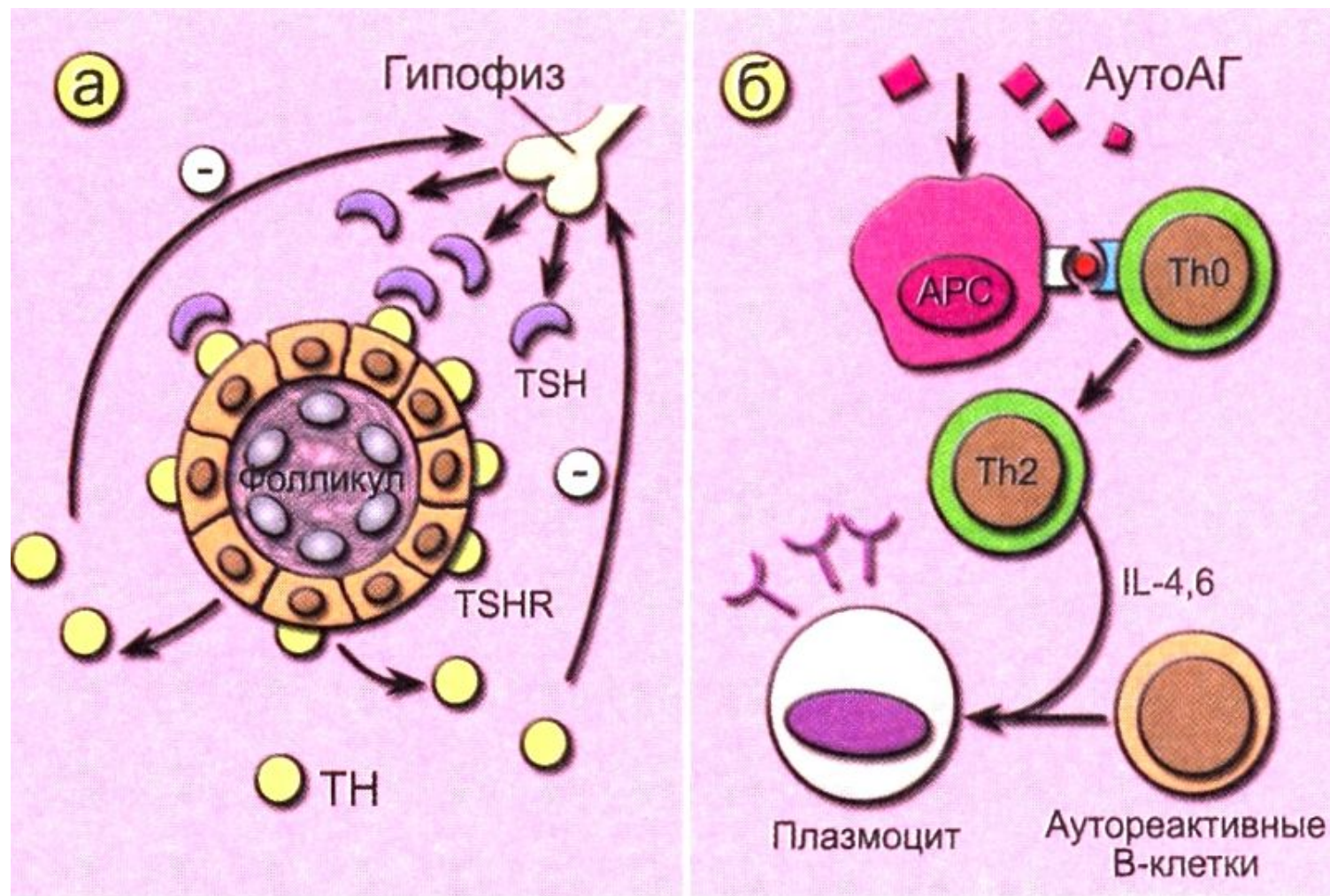


## Аутоантигены $\beta$ -клеток

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

# Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

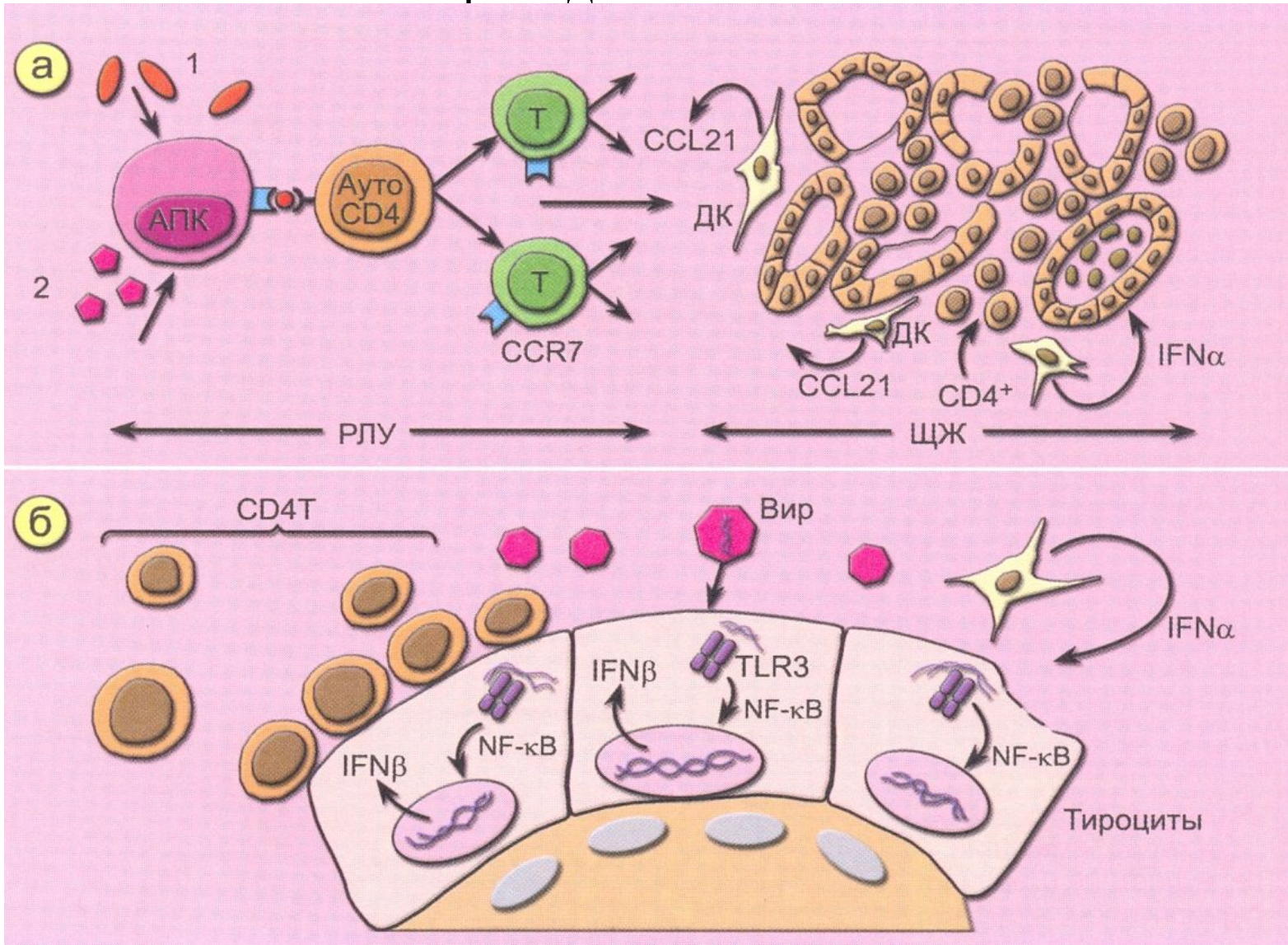
Болезнь Гревса ассоциированная с аллелями DR B1, DQ B1 DQ A1





# Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

## Тиреоидит Хашимото



# Системная красная волчанка

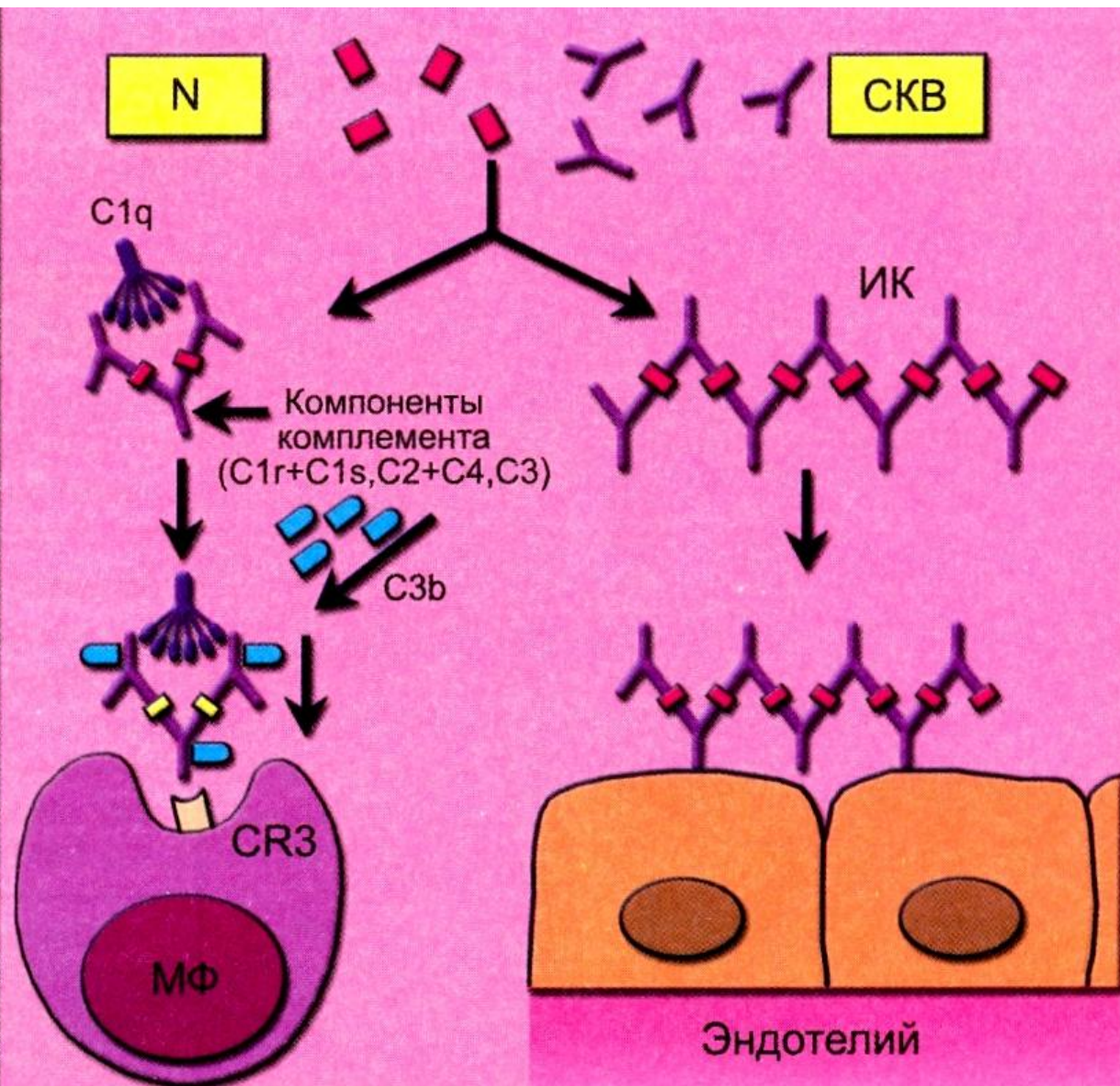


## Факторы риска

- 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**