

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ

Тема 5

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ



СОДЕРЖАНИЕ

1. Значение регуляции для иммунных процессов
2. Парадигма Th1/Th2 и цитокиновый контроль
3. Печёночная и нервно-эндокринная
 - регуляция
4. Генетическая регуляция
5. Иммунологическая толерантность



Иммунный ответ - хорошо регулируемый процесс. Регуляция имеет большое значение для обеспечения нужного уровня специфичности и иммунной памяти, ограничения эффекторных реакций протективными рамками, защиты организма от нежелательных последствий гиперактивации иммунной системы (иммунное воспаление, аллергии и аутоиммунные расстройства). Имеется, по крайней мере, несколько уровней такой регуляции:

- 1. Собственно иммунологические механизмы**
- 2. Контроль со стороны печени**
- 3. Нейро-эндокринный контроль**
- 4. Генетическая регуляция**



ИДИОТИП-АНТИ-ИДИОТИПИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ

Любая антигенспецифическая молекула имеет уникальную конформацию своего антиген-связывающего сайта, который комплементарен структуре антигена. Этот идиотип сам может быть объектом иммунного ответа с формированием анти-идиотипической молекулы; её структура будет представлять собой как бы “внутренний образ антигена”. Имеется два вида анти-идиотипических антител: *гомо-анти-идиотипическое* (направленное против антигенсвязывающего сайта) и *эпи-анти-идиотипическое* (направленное против каркасных структур Fab-фрагмента).



ИДИОТИП-АНТИ-ИДИОТИПИЧЕСКАЯ СЕТЬ

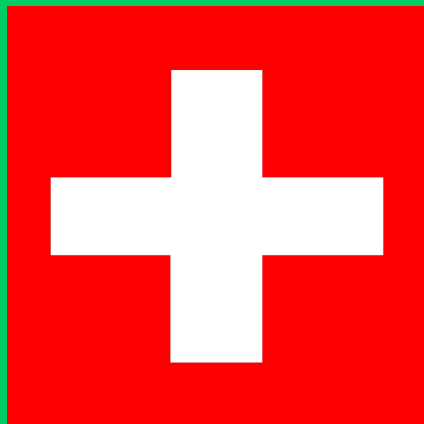
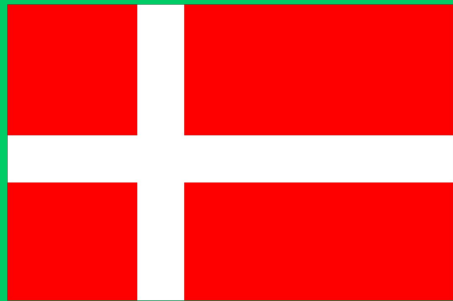
Идиотип-анти-идиотипические молекулы как рецепторы могут в свою очередь сами распознавать либо связывающие сайты и их части, либо другие детерминанты снаружи, образуя тем самым *устойчивую сеть взаимодействующих рецепторов*. Когда антиген попадает в эту систему, он индуцирует продукцию сначала идиотипов, а затем анти-идиотипов и так далее. В конечном счёте баланс сети восстанавливается, что приводит к окончанию первичного ответа. Эта концепция имеет много как сторонников, так и оппонентов. Существует идея создания на её основе идиотипических вакцин.



Элемент идиотип-анти-идиотипической сети



НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ (1984)



**Теории
иммунитета
(клоны
лимфоцитов,
идиотипические
сети)**

N.K. JERNE



Th1 и Th2

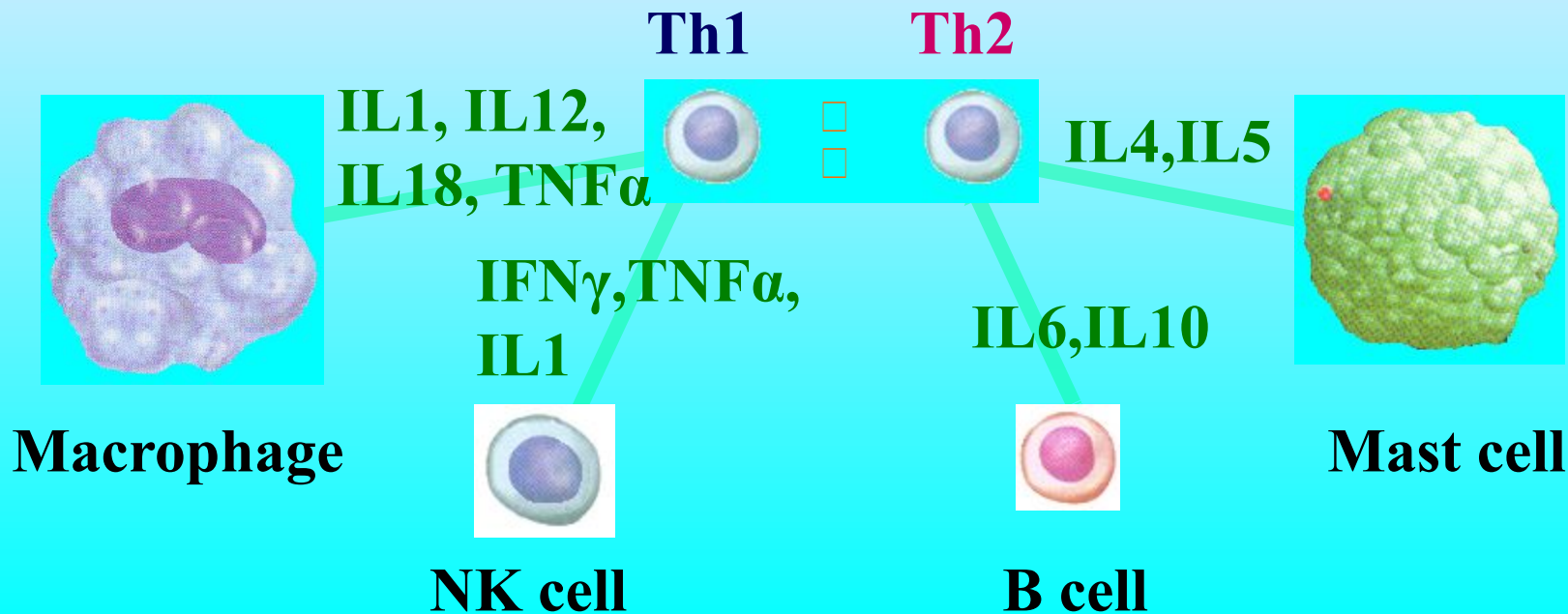
T-хелпер 1 и T-хелпер 2 идентифицируются, главным образом, по панели цитокинов, которые они секретируют (группа $IFN\gamma$ или группа IL4), а частично - по поверхностным маркёрам. По-видимому, обе субпопуляции происходят из общего предшественника, *T-индуктора* или *T-хелпера 0*, который может продуцировать оба цитокиновых профиля, однако проблема стабильности отдельных клеток субпопуляций Th1/Th2 и возможности их взаимной конверсии пока не решена.

Th1 (CD4+)	□	IL2, $IFN\gamma$, TNFβ
Th2 (CD4+)	□	IL4, IL5, IL6, IL10, IL13
Обе субпопуляции	□	IL3, GM-CSF



ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Th1 и Th2

Различные клетки вовлечены в дифференцировку Th1 и Th2. Например, макрофаги и NK-клетки стимулируют развитие Th1 путём секреции IL1, IL12, IL18, TNF α , IFN γ , тогда как тучные клетки и В-лимфоциты способствуют созреванию Th2 за счёт IL4. Некоторые костимулирующие и адгезивные молекулы также влияют на этот процесс: ICAM-1 (CD54), B7-1 (CD80) и хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR3 опосредуют дифференцировку Th1; B7-2 (CD86), CD30, CTLA-4 (CD152) и хемокиновые рецепторы CCR3 и CCR4 - созревание Th2.



ПАРАДИГМА Th1/Th2

На основном уровне, Th1 включают Т-клеточный иммунный ответ и участвуют в переключении синтеза антител; наоборот, Th2 стимулируют В-клеточный (гуморальный) ответ. С другой стороны, они могут ингибировать друг друга и перенаправлять течение иммунного ответа.

На иммунопатологическом уровне, поляризация Th1 наблюдается при внутриклеточных инфекциях, аутоиммунных болезнях, повторных спонтанных абортах и др.; поляризация Th2 имеет место при атопических болезнях, приживлении несовпадающего по HLA фетального аллотрансплантата и др.

Однако, парадигма Th1/Th2, взятая в её упрощённой форме, склонна к большому числу *парадоксов и исключений*. Следует иметь в виду, что существуют и другие регуляторные клетки (например, Th3, Tr1).



ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Цитокины, небольшие секретируемые белки с молекулярной массой 15-40 кДа, оказывают в гормональных концентрациях через высокоаффинные рецепторы, которые относятся к разным семействам адгезивных молекул, воздействие на клетки иммунной системы, а также стенки сосудов, печень, ЦНС. Цитокины могут также связываться с аутоантителами, инактивироваться при соединении со свободными рецепторами или носителями (продуцируемыми, в том числе и патогенами).

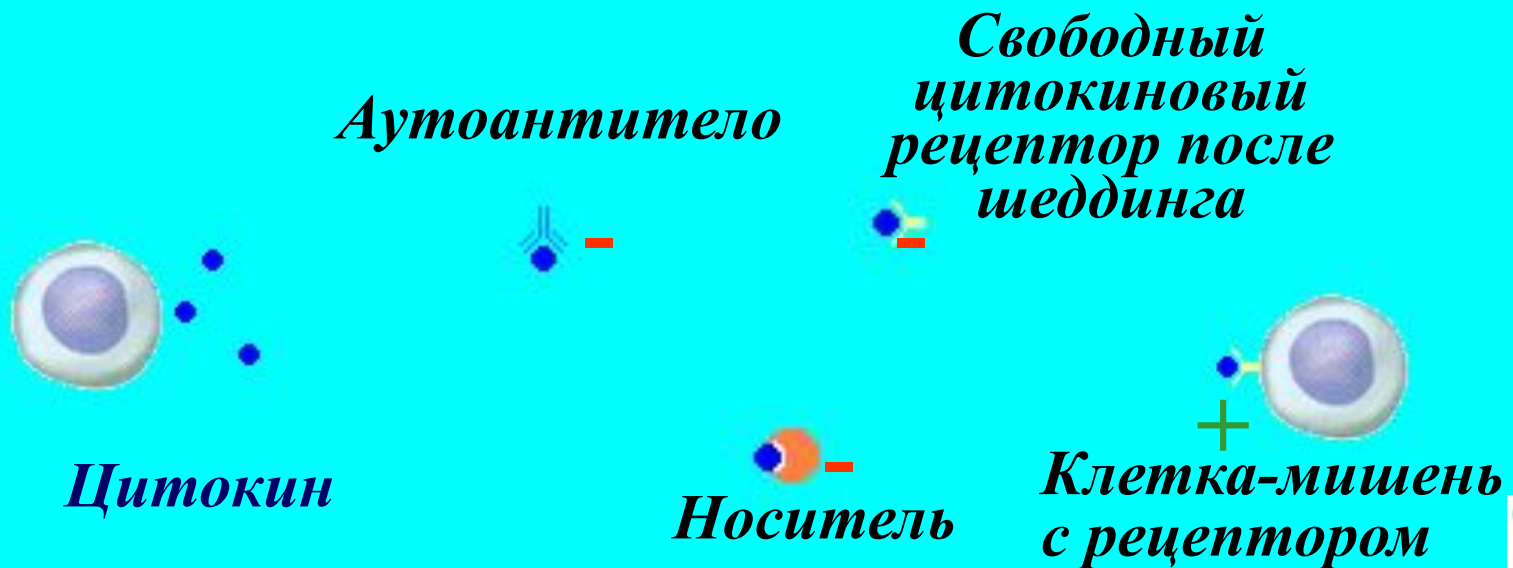
Существует пять исторически оформившихся групп цитокинов:

1. **Интерлейкины (ILs)**
2. **Колониестимулирующие факторы (CSFs)**
3. **Интерфероны (IFNs)**
4. **Факторы некроза опухолей (TNFs)**
5. **Хемокины**



ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВ

1. Плейотропность и многофункциональность
2. Аутокринный и паракринный (более часто) или эндокринный (реже) способы действия в общей цитокиновой сети
3. Синергизм или антагонизм (некоторые из них вовлечены в профили Th1 и Th2)
4. Провоспалительный или противовоспалительный эффекты
5. Наличие изоформ, которые имеют различную функциональную активность



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОФИЛИ ЦИТОКИНОВ

Провоспалительный профиль:

IL1 α/β , IL6, IL8, IL12, IL17, IL18, IFN γ ,
TNF α/β , GM-CSF

Противовоспалительный профиль:

IL1ra, IL10, TGF β , IFN α/β

Ростовые факторы:

IL3, IL7, IL11, GM-CSF, G-CSF, M-CSF (гемопоез);
IL2, IL7, IL9, IL12, IL15, IFN γ , TNF α/β (Т-прайминг);
IL2, IL5, IL6, IL10, IL13, IL14, IFN γ , TNF α/β
(В-прайминг)

Хемоаттрактанты (хемокины):

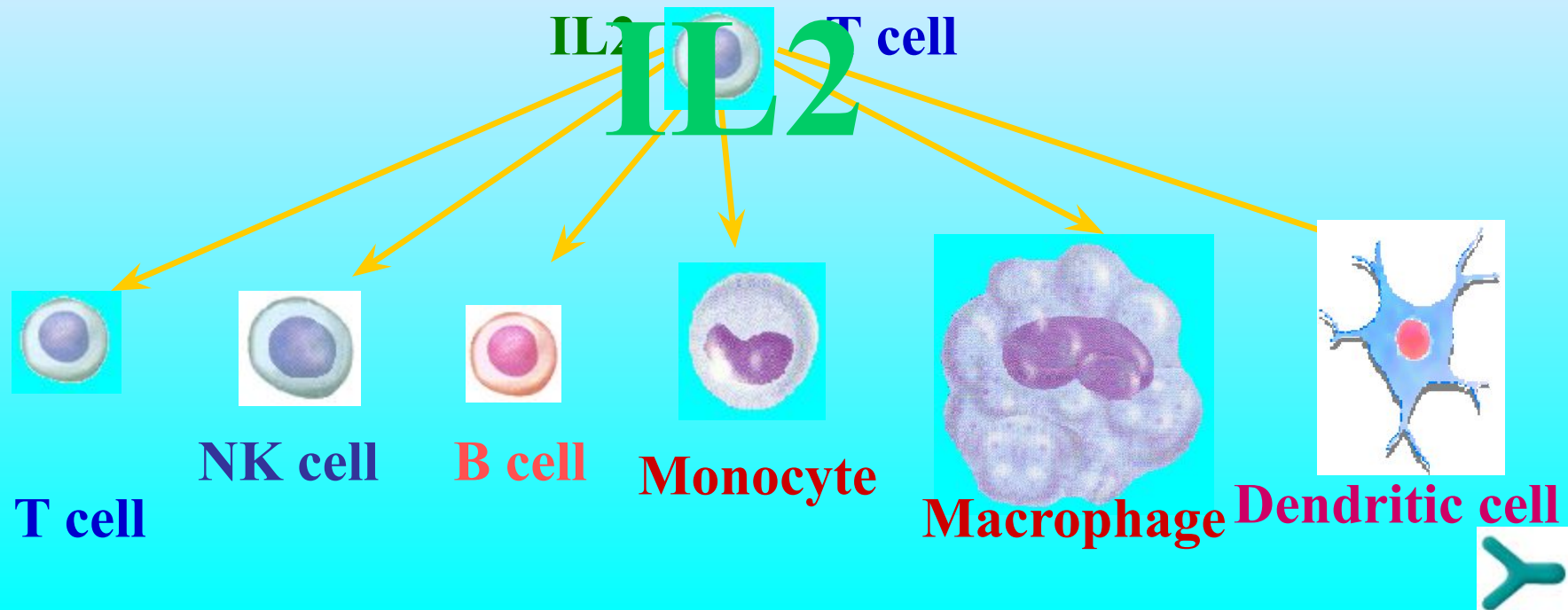
IL8, IL16, MCP-1 - MCP-5, MIP-1 - MIP-3, RANTES,
Eotaxin-1/2 и др.

Такие цитокины как IL2, IFN γ и TNF α/β играют ключевую роль в иммунном ответе и активации клеток.



ИНТЕРЛЕЙКИН-2 (IL2)

Этот цитокин, открытый в 1976 г., является одним из главных факторов, ответственных за активацию, рост и дифференцировку Т-клеток, В-клеток, НК-клеток, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. IL2, мономер из 133 аминокислот, продуцируется только Т-лимфоцитами и действует на клетки-мишени через рецептор, состоящий из трёх цепей: α (CD25) и β (CD122)- γ (CD132). α -цепь связывает IL2 с низкой аффинностью по сравнению с β - γ -цепями, поэтому она является как бы «ловушкой» для него, что может приводить к снижению IL2-опосредованной активации клеток.



КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ (CSFs)

GM (granulocyte/monocyte) -CSF и **G (granu-locyte) -CSF** секретируются CD4+Т-клетками, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками как факторы, стимулирующие лейкопоз моноцитов-гранулоцитов или гранулоцитов соответственно. GM-CSF имеет также провоспалительную активность.

M (monocyte) -CSF, высвобождаемый моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками, является лейкопоэтическим фактором для моноцитов.

Как лейкопоэтины CSFs действуют в синергизме с IL3, IL7, IL11.



ИНТЕРФЕРОН- γ (IFN γ)

Интерферон типа II или IFN γ , *гомодимер из 143 аминокислот*, высвобождается CD4+ Т-клетками (Th0 и Th1), CD8+Т-клетками и активированными NK-клетками. IFN γ играет роль почти на всех стадиях иммунного ответа и воспаления:

1. Экспрессия HLA I/II
2. Дифференцировка Th1
3. Дифференцировка В- клеток (продукция антител)
4. Активация цитотоксических CD8+Т-клеток, NK-клеток, макрофагов и нейтрофилов
5. Противовирусная, антипролиферативная активность (слабее, чем у IFNs типа I)

IFN γ



ФАКТОРЫ НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ- α и β (TNF α/β)

Имеется две структурно и функционально сходных формы: TNFs: α и β .

TNF α (кахектин), *тример из 157 аминокислот*, секретируется моноцитами, макрофагами и другими клетками, а TNF β (лимфотоксин), *тример из 177 аминокислот*, высвобождается T- и В-лимфоцитами.

Хотя название этих цитокинов происходит из ранней экспериментальной работы по лизису опухолевых клеток, TNF α/β способны регулировать многие иммунные процессы и опосредовать апоптоз.

Локальное высвобождение TNFs стимулирует клеточную миграцию, фагоцитоз, продукцию провоспалительных цитокинов, экспрессию HLA I/II, дифференцировку Th1.

Системное высвобождение TNFs, аналогично IL1, приводит к лихорадке, тяжёлой потере веса, гипотонии и шоку. Это происходит при избыточной активации toll-рецепторов.



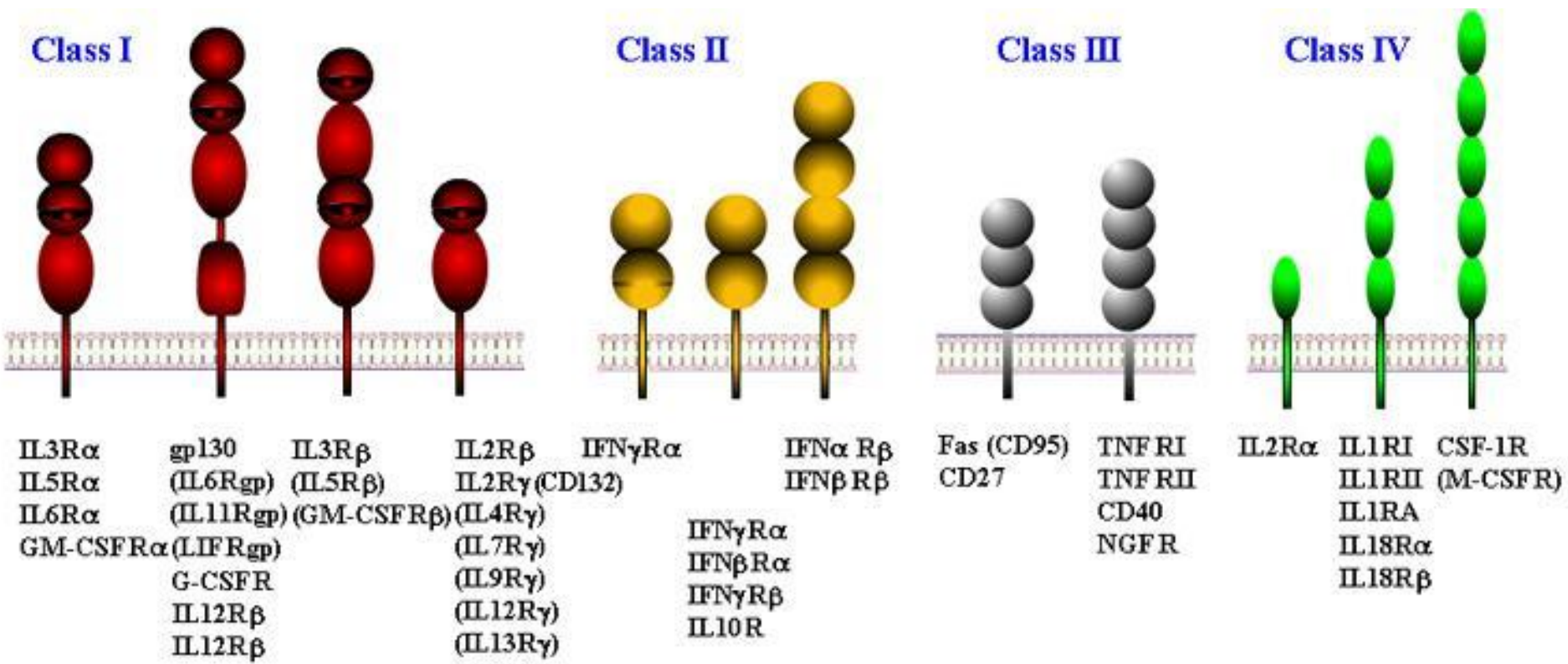
ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА-β (TGFBβ)

TGFBβ является многофункциональным цитокином, который секретируется лимфоцитами и моноцитами и оказывает влияние на клетки иммунной системы как **ключевой ингибирующий фактор**. Он подавляет пролиферацию Т- и В-клеток и функционирование моноцитов и гранулоцитов.

Интересно, что недавно описанные **субпопуляции Th3 и Tr1** характеризуются **высоким уровнем секреции TGFBβ**. Наконец, TGFBβ представляет большой интерес как потенциальный иммуносупрессивный фактор в терапии.



ЦИТОКИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ



- | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|------------|---------|---------------|-----------------|--------|
| IL3R α | gp130 | IL3R β | IL2R β | IFN γ R α | IFN α R β | Fas (CD95) | TNFR I | IL2R α | IL1RI | CSF-1R |
| IL5R α | (IL6Rgp) | (IL5R β) | IL2R γ (CD132) | | IFN β R β | CD27 | TNFR II | | IL1RII (M-CSFR) | |
| IL6R α | (IL11Rgp) | (GM-CSFR β) | (IL4R γ) | IFN γ R α | | | CD40 | | IL1RA | |
| GM-CSFR α (LIFRgp) | G-CSFR | | (IL7R γ) | IFN β R α | | | NGFR | | IL18R α | |
| | IL12R β | | (IL9R γ) | IFN γ R β | | | | | IL18R β | |
| | IL12R β | | (IL12R γ) | IL10R | | | | | | |
| | | | (IL13R γ) | | | | | | | |
| | | | (IL15R γ) | | | | | | | |
| | | | IL3R α | | | | | | | |
| | | | IL4R α | | | | | | | |
| | | | IL7R α | | | | | | | |
| | | | IL9R α | | | | | | | |

В скобках указано повторение субъединицы в другом рецепторе



ХЕМОКИНЫ

Хемокины играют важную роль в координации движения Т-, В-дендритных и других клеток при их дифференцировке, участии в иммунном ответе и реализации эффекторного потенциала. Существует 4 семейства хемокинов (на основе гомологии цепей):

1. **C** или **XCL: lymphotactin**;

2. **CC** или **CCL**:

MCP-1- MCP-5 (macrophage chemotactic proteins), MIP-1-MIP-3 (macrophage inflammatory proteins), RANTES, Eotaxin1-Eotaxin-2, etc;

3. **CXC** или **CXCL: IL8, IP10 (IFN γ inducible protein), SDF-1 (stromal cell-derived factor-1), etc**;

4. **CX3C** или **CX3CL: (fractalkine)**.

В настоящее время не существует разделения хемокинов в зависимости от клеток-мишеней. В целом, в современной иммунологии исследованиям хемокинов и их рецепторов уделяется большое внимание.



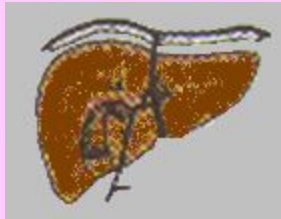
РОЛЬ ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ Th1 и Th2

Субпопуляция	Рецепторы	Хемокины
Th1	CCR5	MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES
	CXCR3	IP-10, MIG, I-TAC
Th2	CCR3	MCP-3, MCP-4, Eotaxin-1, Eotaxin-2, RANTES
	CCR4	TARC, MDC



ПЕЧЁНОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Печень является главной “биохимической лабораторией”, которая обеспечивает общую метаболическую регуляцию гомеостаза. Почти все клеточные и субклеточные компоненты иммунной системы присутствуют в печени, поэтому печень можно рассматривать также как один из иммуно-регуляторных органов:



1. Синтез многих структурных компонентов иммунной системы
2. Окисление низкомолекулярных ксенобиотиков и превращение их в антигены
3. Клиренс иммунных комплексов купферовскими клетками
4. Синтез некоторых иммуносупрессивных факторов типа α -фетопротейна
5. Участие в поддержании толерантности к некоторым антигенам за счёт $CD16^{lo}/CD56^{hi}$ НК- и НКТ-клеток
6. Участие в В-лимфопоэзе в эмбриональном периоде



ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Гормональная регуляция, взятая в упрощённой интерпретации, включает стимулирующее влияние на иммунные процессы *соматотропина, ТТГ, трийодтиронина, тироксина, инсулина, альдостерона* и ингибирующее воздействие *АКТГ, кортикостероидов и катехоламинов. Андрогены, эстрогены и прогестерон* имеют сложные эффекты. В целом, женский организм в репродуктивном возрасте имеет лучшую защиту, чем мужской. Тимус как эндокринный орган также участвует в эндокринной регуляции.

Мелатонин, гормон шишковидной железы (эпифиза), в последние годы оказался в фокусе исследований как фактор, который регулирует многие иммунные процессы, особенно в связи со стрессовыми ситуациями. Интересно, что мелатонин как регулятор биоритмов оказывает снотворное действие, также имеет антиоксидантный эффект и может снижать концентрацию холестерина в крови. Как иммунорегулятор мелатонин стимулирует Т-клеточный ответ и фагоцитоз.



РЕГУЛЯЦИЯ СО СТОРОНЫ ЦНС

Центральная нервная система обеспечивает общую координацию иммунных процессов. Имеется по крайней мере четыре типа рецепторов, которые присутствуют на поверхности нейронов и благодаря которым обеспечивается связь между ЦНС и иммунной системой.

1. **Допаминэргические**
2. **Серотонинэргические**
3. **ГАМК (γ-аминомасляная кислота) -эргические**
4. **Пептидэргические, включая рецепторы к гормонам и эндорфинам (энкефалинам)**

Особые субстанции (**нейротрансмиттеры**) могут высвобождаться из нервных окончаний под влиянием различных медиаторов иммунной системы. В общем контексте, **допамин** опосредует стимулирующее влияние на иммунные процессы, **серотонин** оказывает тормозное действие, а **ГАМК, пептидные гормоны, эндорфины и энкефалины** вовлечены в сложное взаимодействие между психо-эмоциональной сферой и иммунной системой. **Нейротропины** - новый класс субстанций, синтезируемых в нервной и иммунной системах.



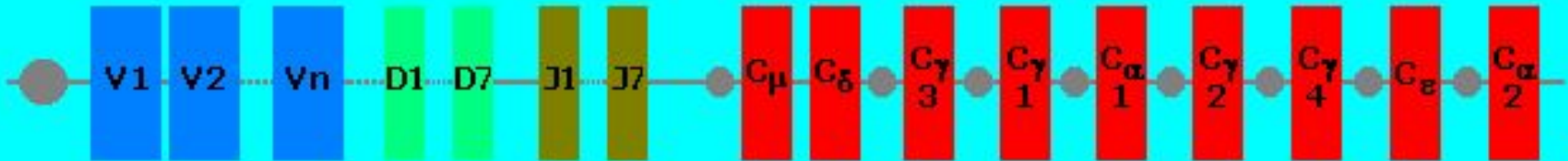
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

По ходу иммунного ответа **необходимая специфичность** достигается *реаранжировками генов иммуноглобулинов и TCR* и посредством *соматических гипермутаций*, по крайней мере, при гуморальном ответе. **Сила иммунного ответа** связана с *продуктами HLA II/I генов* и влиянием *стимулирующих цитокинов*.

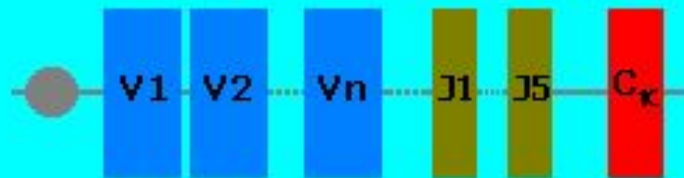


ГЕНЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

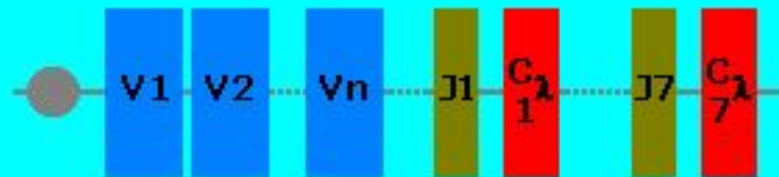
IGH locus (chromosome 14)

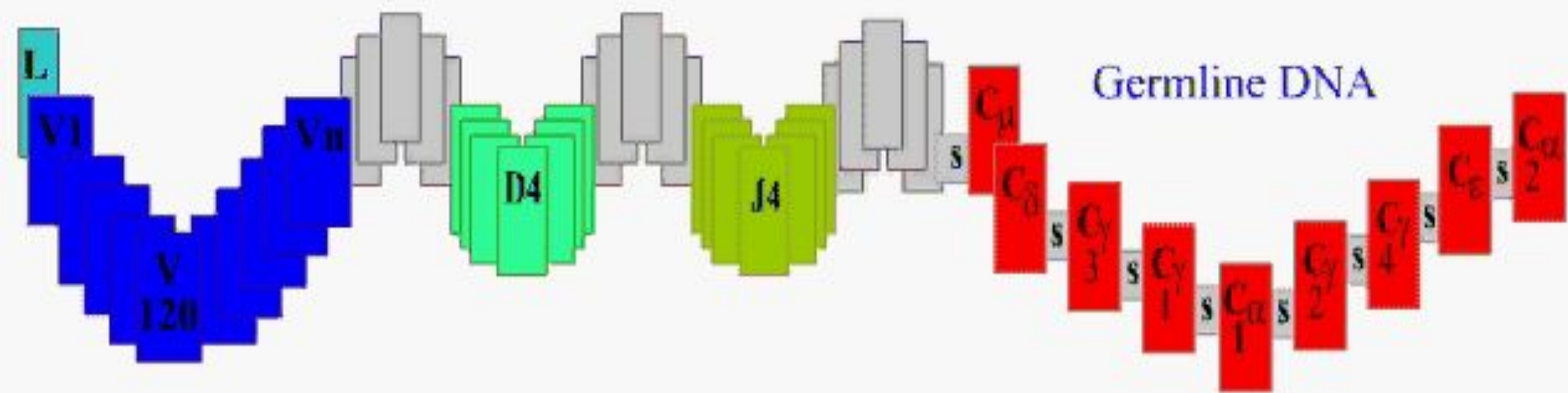


IGK locus (chromosome 2)

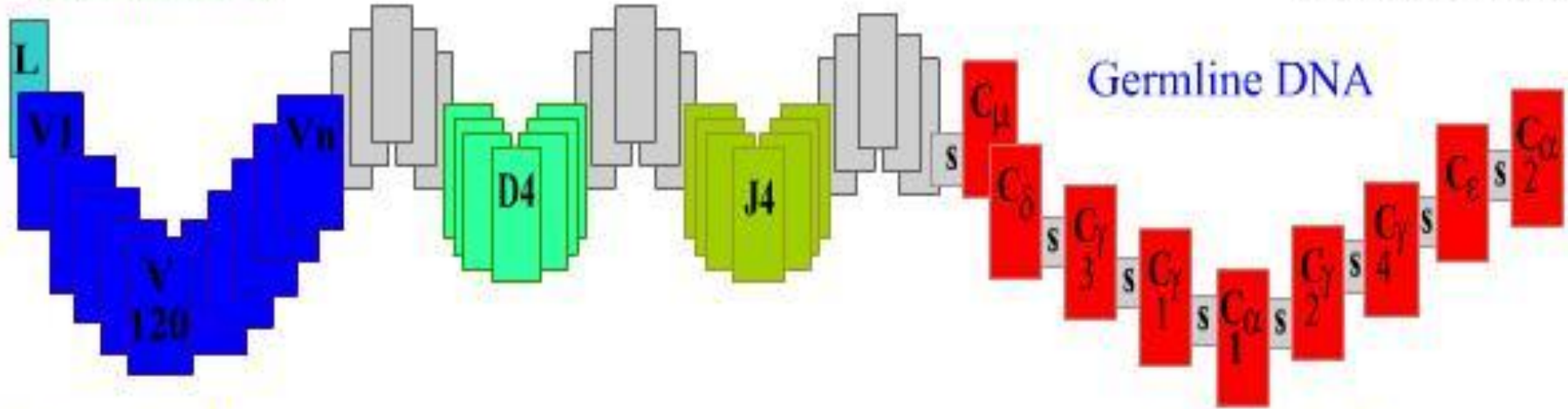


IGL locus (chromosome 22)





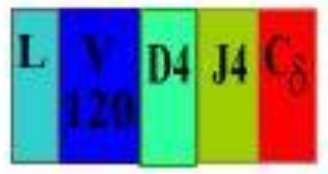
Commitment



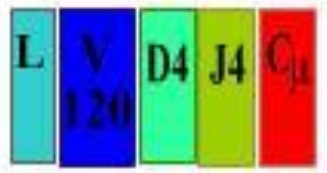
Committed B cell IgM DNA



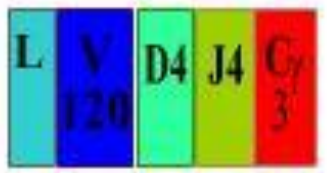
Committed B cell IgD DNA



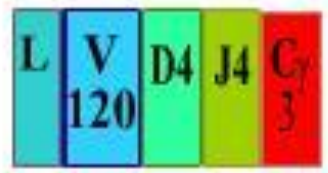
Priming



Primed B cell IgM mRNA



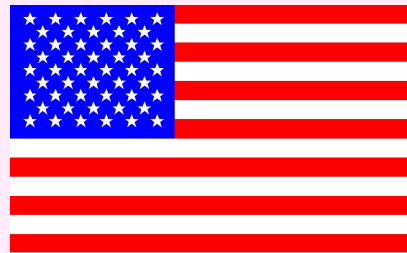
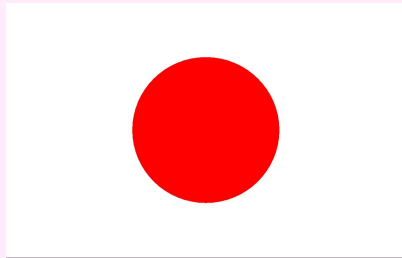
Primed B cell IgG^{lo} mRNA



Primed B cell IgG^{hi} mRNA



НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ (1987)



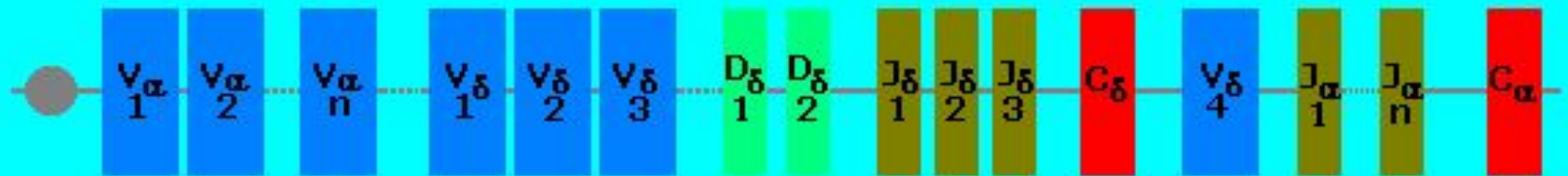
**Открытие
генетического
принципа
генерации
разнообразия
антител**

S. TONEGAWA

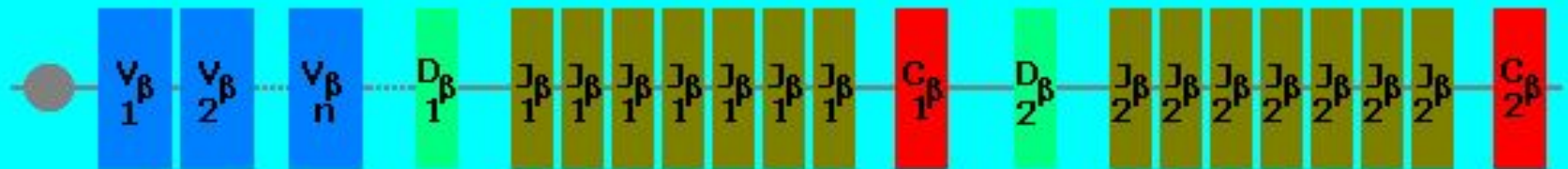


ГЕНЫ TCR

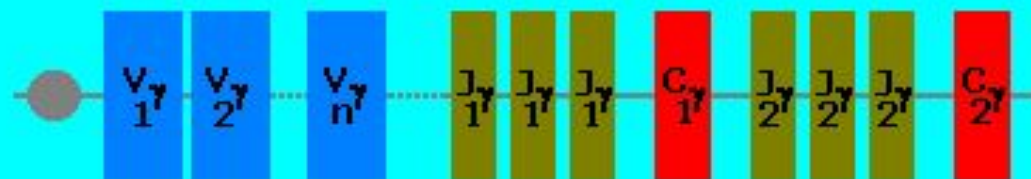
TRAD locus (chromosome 14)



TRB locus (chromosome 7)



TRG locus (chromosome 7)



РЕГУЛЯЦИЯ СИЛЫ ИММУННОГО ОТВЕТА



Желобок отдельной молекулы HLA может загружать различные антигены, но он не может связывать все эпитопы для запуска и достижения высокоаффинного иммунного ответа. Поэтому в отдельном организме возможно развитие сильного ответа к одним антигенам и более слабого к другим. Именно в этом смысле можно говорить о так называемых “генах иммунного ответа”, локализованных в локусах HLA.



ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммунологическая толерантность - это специфическая неотвечаемость на собственные антигены. Толерантность к некоторым экзогенным антигенам (аллергены, возбудители инфекционных болезней животных, антигены плода) также является нормальным состоянием. Однако толерантность при некоторых инфекциях, определённых формах метастатического рака и так называемая лекарственно-индуцированная толерантность у человека представляют собой нежелательное явление с клинической точки зрения. Срыв иммунологической толерантности к аутоантигенам приводит к аутоиммунным расстройствам, включая аутоиммунные болезни. С другой стороны, индукция толерантности к чужеродной ткани является терапевтической задачей в трансплантационной хирургии. Имеется несколько механизмов для поддержания долгосрочной иммунологической толерантности:

- 1. Клональная делеция**
- 2. Клональная анергия**
- 3. Т-опосредованная иммуносупрессия**

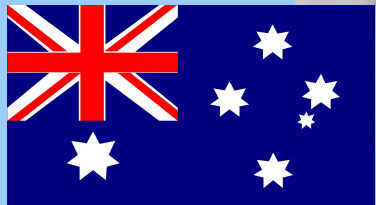


МЕХАНИЗМЫ ТОЛЕРАНТНОСТИ

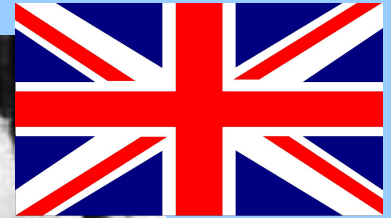
Клональная делеция - это форма *центральной толерантности*, которая достигается апоптозом высокоаффинных Т-клонов, направленных против аутоантигенов, и аналогичных В-клонов при негативной селекции в тимусе и костном мозге. **Клональная анергия** также является формой центральной толерантности, которая связана главным образом с В-клетками, направленными против растворимых аутоантигенов в низких концентрациях. Однако некоторые Т- и В-клетки нередко могут избежать негативной селекции в центральных лимфоидных органах и при наличии дополнительных внешних условий (например, при некоторых инфекциях) активироваться. При этом, если произойдёт включение механизмов *периферической толерантности*, т. е. **Т-опосредованной супрессии**, то аутоиммунные расстройства будут предотвращены. Периферические аутореагирующие Т-клоны могут стать анергичными под влиянием цитокинов Th2-профиля или подвергнуться апоптозу.



НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ (1960)



**Sir F. McFarlane
BURNET**



Sir P. B. MEDAWAR

Работы по толерантности



ТОЛЕРАНТНОСТЬ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность является состоянием, при котором наблюдается двусторонняя толерантность между матерью и плодом. Некоторые регуляторные факторы:

1. Клетки синцитиотрофобласта показывают уменьшенную экспрессию молекул *HLA* класса *I*; они экспрессируют только непалиморфные молекулы *HLA-E* и *HLA-G*, а также *HLA-C*.

2. Цитокины, синтезируемые в плаценте и материанской децидуа, относятся к **Th2-профилю: *IL4*, *IL10*, *LIF* (*Leukemia Inhibitory Factor*) и *TGFβ***. Благоприятным эффектом этих цитокинов является ингибирование цитолиза клеток синцитиотрофобласта.

3. **Хорионический гонадотропин**, присущий беременности, обладает локальной иммуносупрессивной активностью, а **прогестерон** стимулирует рост Th2.

4. Синцитиотрофобласт способен экспрессировать ***FasL*** и включать апоптоз активированных Т-клеток матери.





Скульптура «Купид»
Мрамор, 1870 г.
Музей-заповедник «Спас-Купальня»
Спас-Купальня