

Ответы на аллоантигены и отторжение трансплантата. Отторжение кожи является результатом ответа Т-клеток на трансплантат.

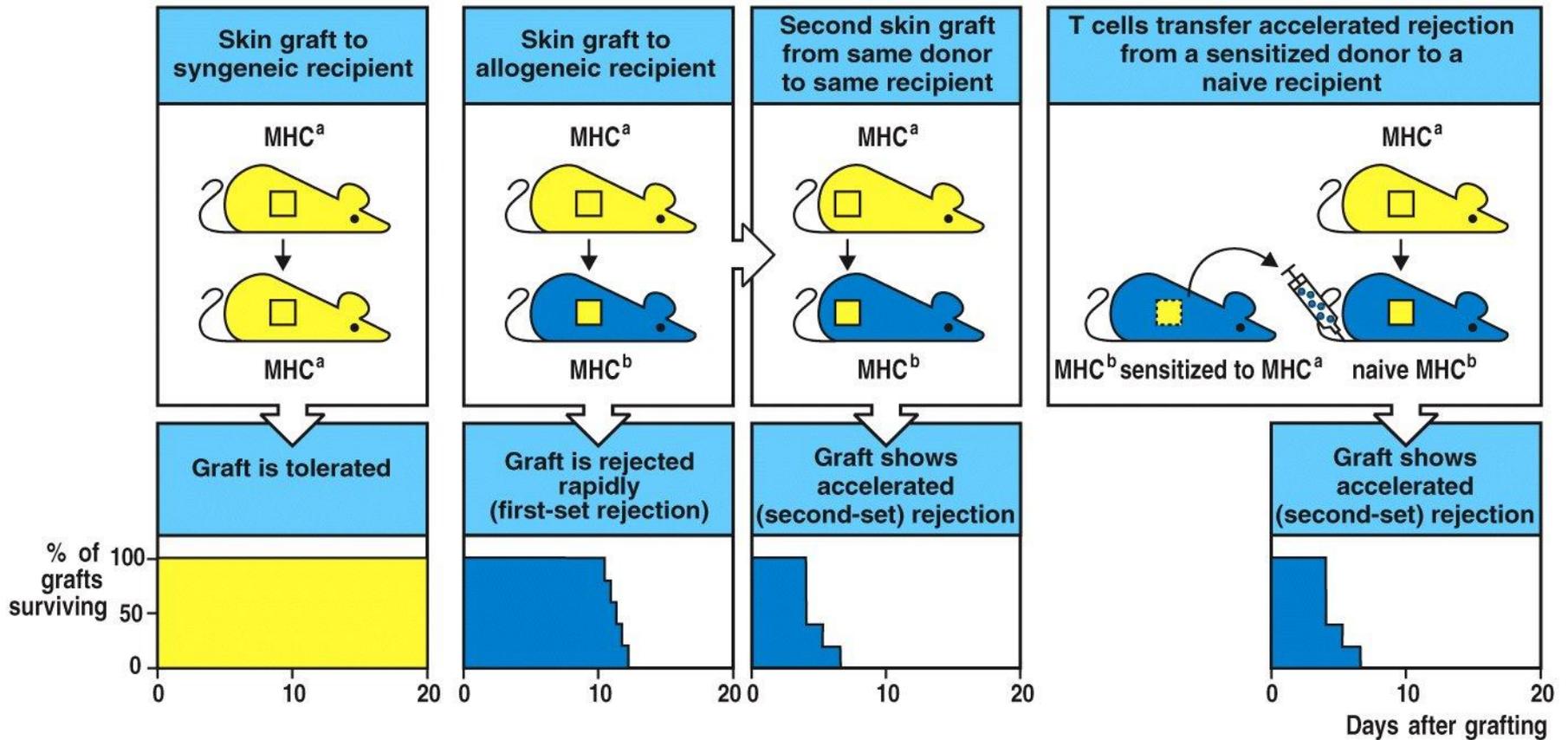


Figure 13-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Даже полная совместимость по МНС не гарантирует выживания трансплантата, т.к. развивается ответ на минорные антигены гистосовместимости.

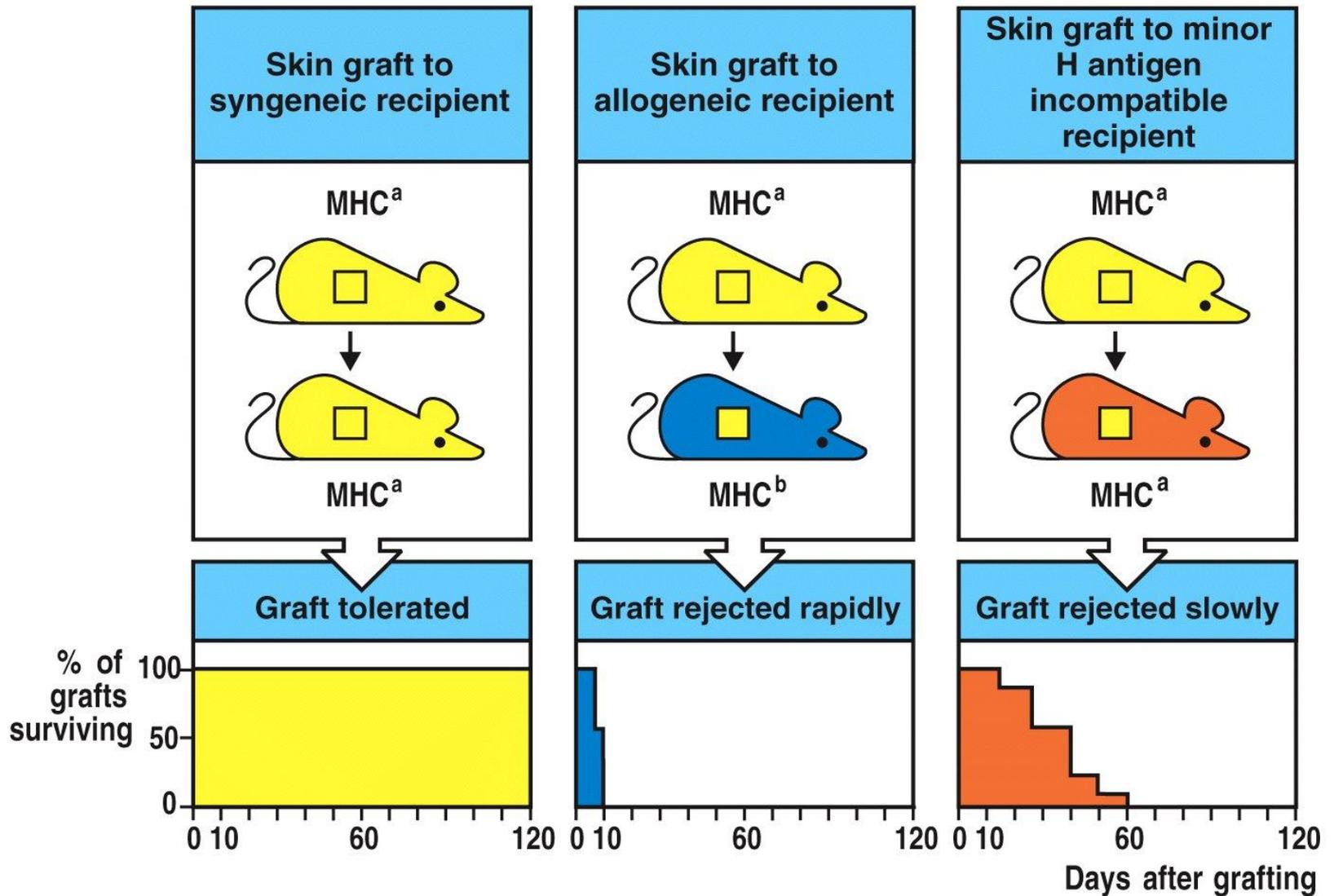


Figure 13-36 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Минорные антигены гистосовместимости происходят из полиморфных клеточных белков, пептиды которых связываются с молекулами МНС класса I

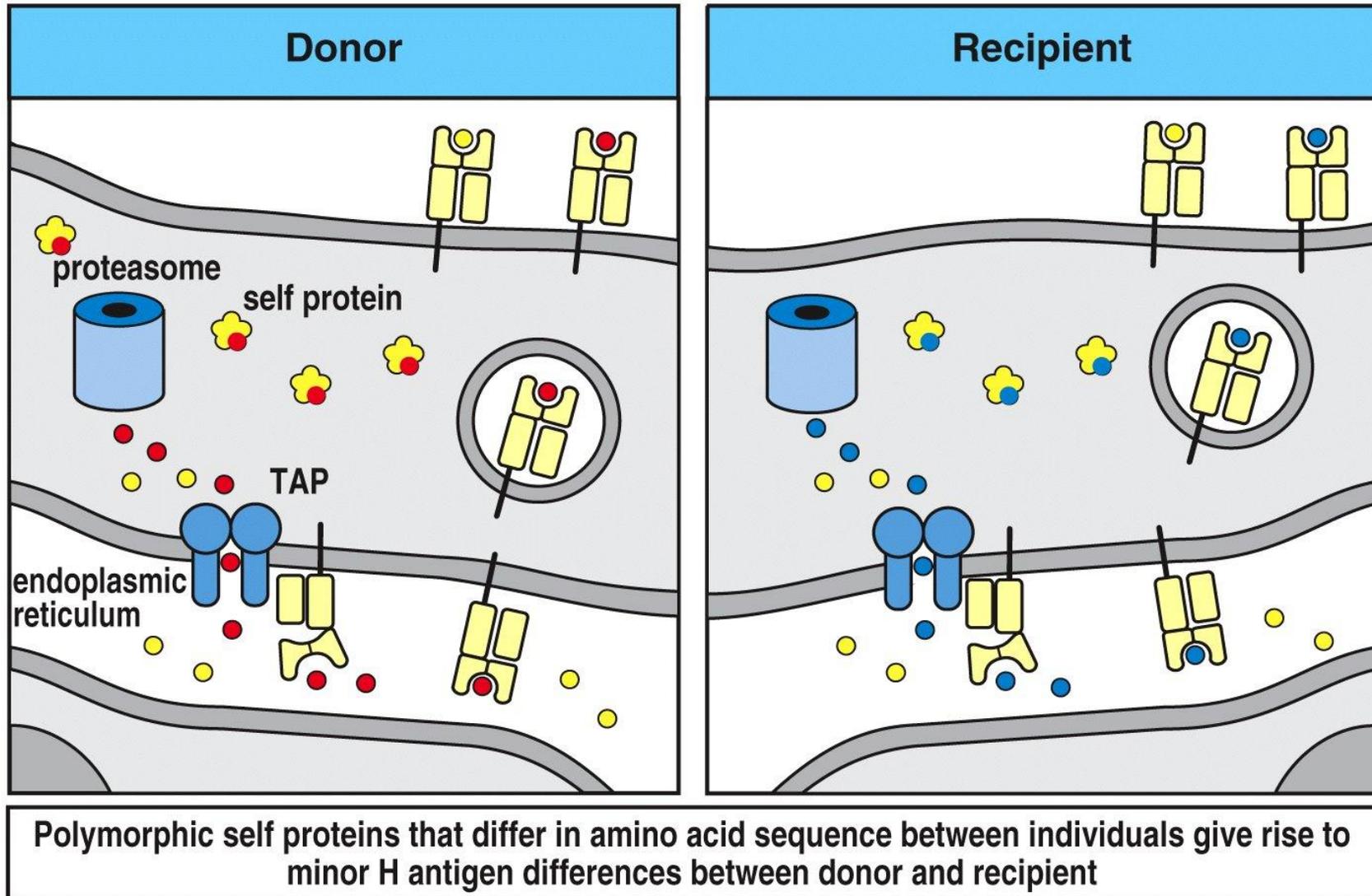


Figure 13-37 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Два пути презентации аллоантигенов
Т-лимфоцитам реципиента. Прямое и
непрямое аллогенное распознавание

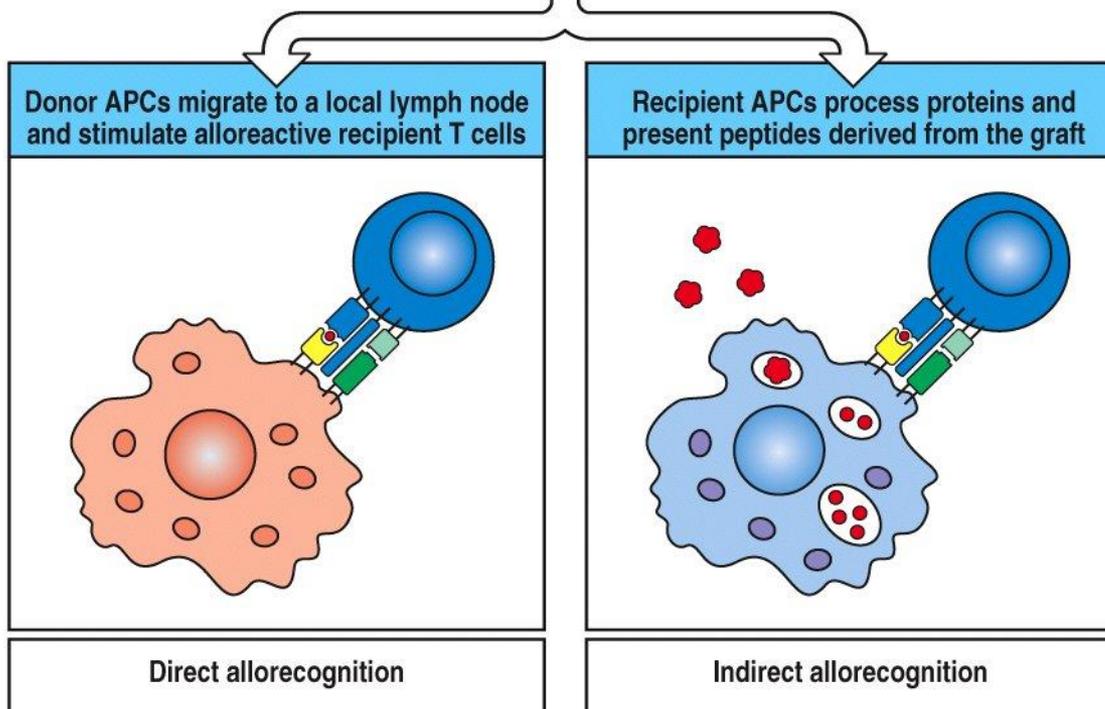
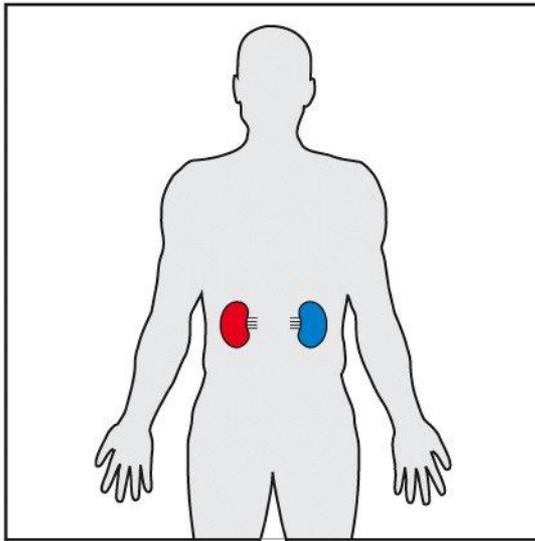


Figure 13-38 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

При инициации отторжения трансплантата в норме антигенпрезентирующие клетки мигрируют из трансплантата в регионарные лимфатические узлы донора

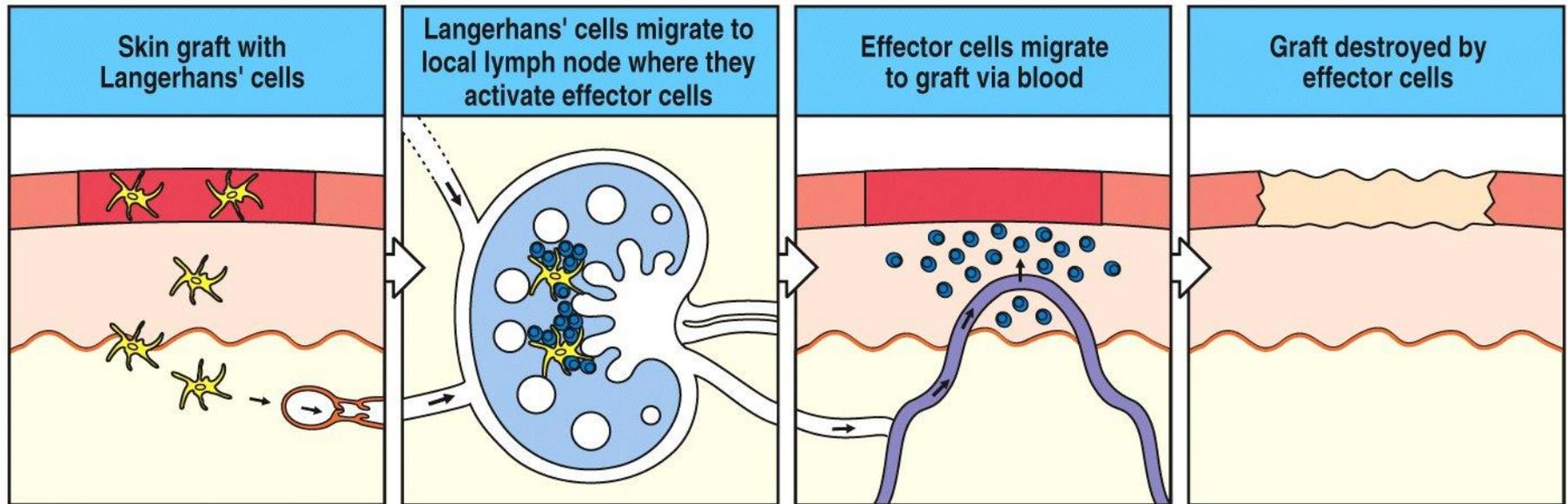
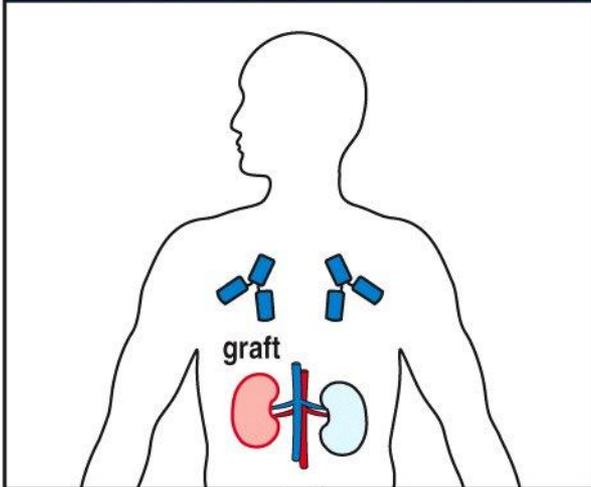
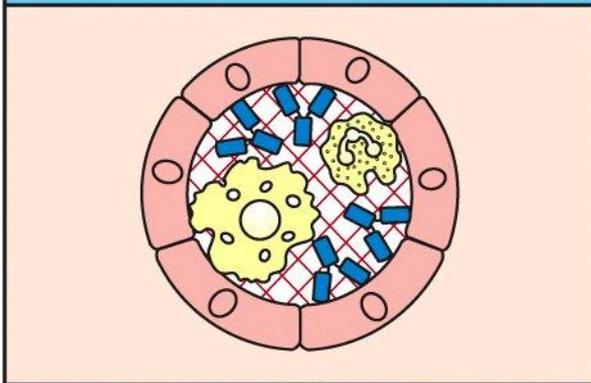


Figure 13-39 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Normal kidney grafted into patient with defective kidney and preexisting antibodies against donor antigens



Antibodies against donor antigens bind vascular endothelium of graft initiating an inflammatory response, which occludes blood vessels



Предсуществующие антитела к антигенам донора могут вызвать сверхострое отторжение трансплантата



Graft becomes engorged and purple-colored because of the hemorrhage

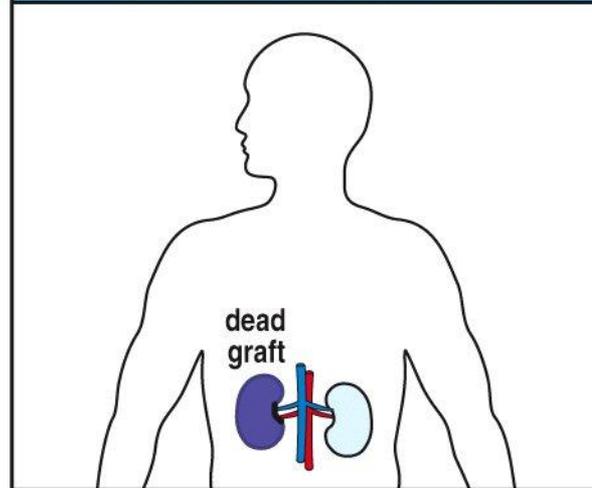


Figure 13-40 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Смешанная культура лимфоцитов (MLR, MLC) может быть использована для обнаружения и оценки гистонесовместимости по пролиферации и возникновению CTL.

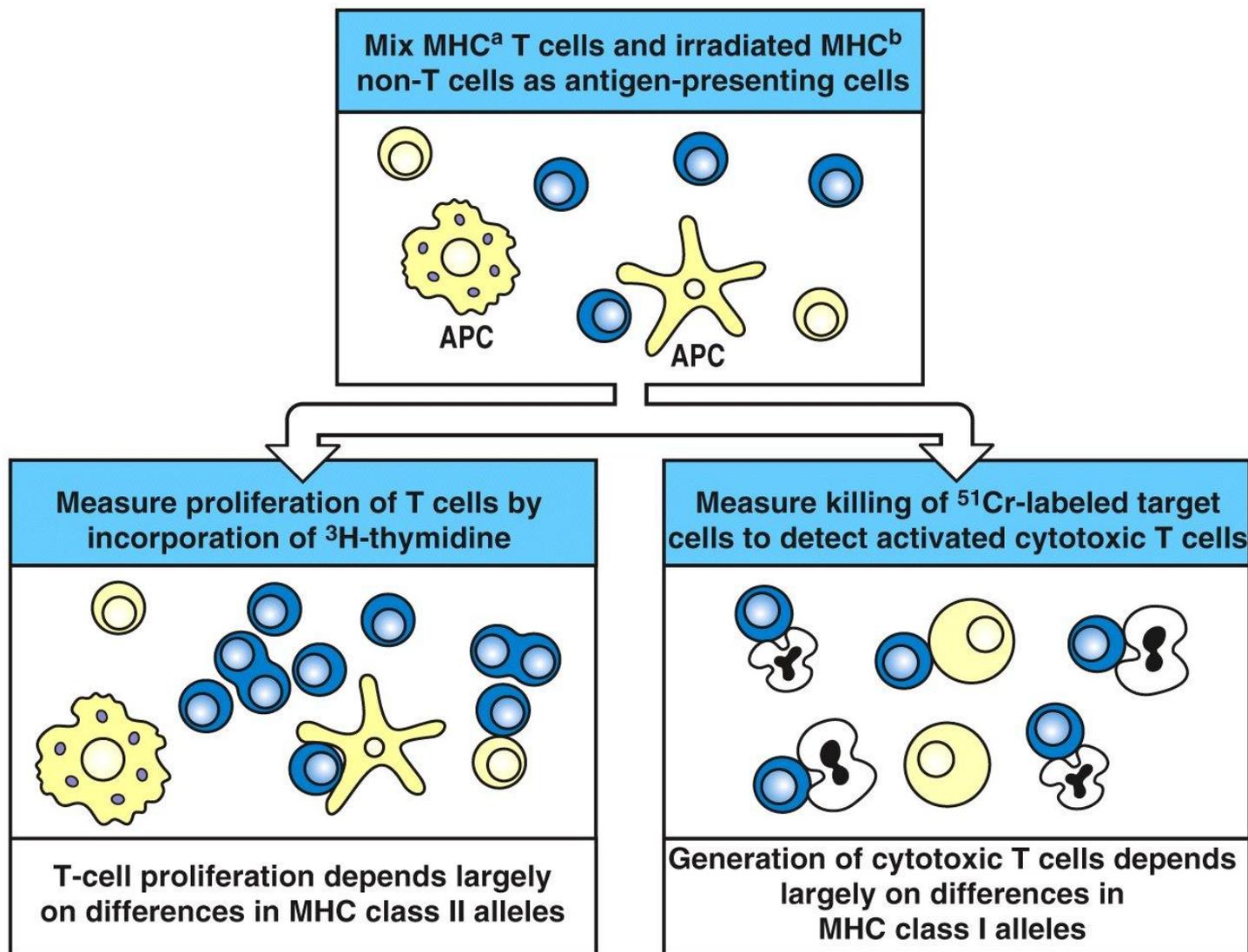


Figure 13-42 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Антигенпрезентирующие клетки реципиента нужны для эффективной инициации реакции трансплантат против хозяина (graft-versus host disease) - GVHD

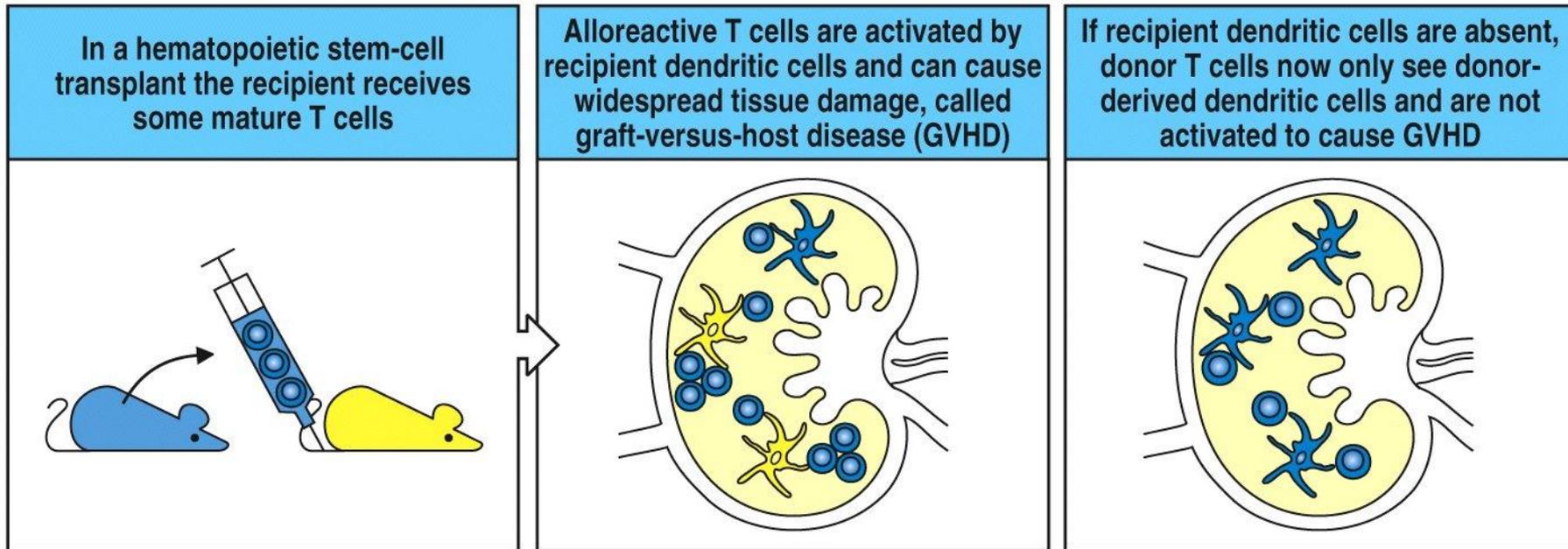


Figure 13-43 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Плод является аллотрансплантатом, который не отторгается

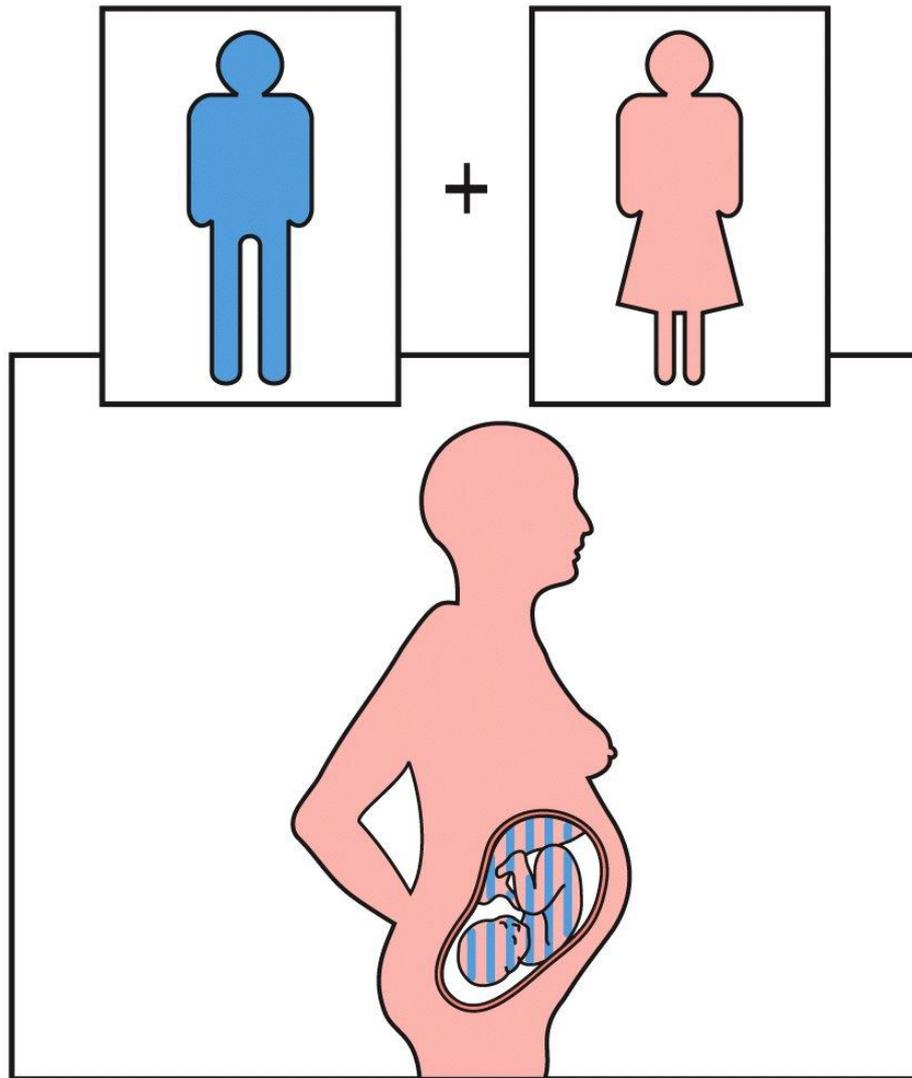


Figure 13-44 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Исчерпывающее объяснение феномена толерантности матери к плоду до сих пор не получено.

Есть свидетельства, подтверждающие существование активного иммунного ответа и вместе с тем толерантности к трансплантационным антигенам отца:

- 1) Появление антител к антигенам отца у многократно рожавших матерей. Появление этих антител играет положительную роль в исходе беременности.
- 2) Клетки плода могут преодолевать плаценту и обнаруживаются в организме матери в небольших количествах – они могут вызывать иммунный ответ.
- 3) У мышей с трансгенным TCR, специфичным к аллоантигену MHC самца во время беременности экспрессия этого TCR снижается и иммунная система самки перестает отторгать аллогенные опухоли, несущие антигены MHC самца. После рождения потомства уровень экспрессии трансгенного TCR возрастает и опухоль отторгается. Этот эксперимент показывает, что толерантность имеет системный характер, что иммунная система матери «видит» антигены самца, но ответ на них временно подавлен.

Факторы, вовлеченные в поддержание толерантности матери к плоду:

1. Трофобласты плодов человека не экспрессируют полиморфных молекул МНС классов I и II за исключением HLA-C
2. Экспрессия клетками плаценты неклассической молекулы МНС HLA-G, которая является лигандом для ингибиторных рецепторов CTL и NK-клеток
3. Отсутствие в плаценте дендритных клеток, экспрессирующих молекулы МНС класса II
4. Экспрессия в плаценте Fas-лиганда, убивающего активированные Т-клетки
5. Плацентарный прогестерон вызывает иммунную девиацию в сторону предпочтения развития Th2-ответов. IL-4, IL-10 и TGF β 2 предотвращают развитие воспалительных Т-клеточных ответов. Эпителий матки и трофобласт продуцируют IL-10 и TGF β . Индукция воспалительных ответов или введение воспалительных цитокинов (IFN γ , IL-12) провоцируют резорбцию плода, эквивалентную спонтанным абортам у человека
6. Молекулы DAF (decay accelerating factor) и мембранный кофакторный протеин (MCP) разрушают или блокируют связывание комплемента антителами
7. Индоламин-2,3-диоксигеназа подавляет активацию Т-лимфоцитов, катаболизируя триптофан, в отсутствие которого активация Т-клеток подавляется (подавление активности этого фермента приводит к быстрому отторжению аллогенного плода)
8. Возможно, Treg.

Иммунологические причины невынашивания:

1. Сниженная продукция антител к молекулам гистосовместимости отца устраняет важный фактор поддержания толерантности - экранирование тканей эмбриона антителами
2. Высокий уровень антифосфолипидных антител ведет к блокированию клеточной адгезии, нарушению процесса имплантации, формирования синцитиотрофобласта. На более поздних сроках - к тромбозам сосудов матки и плаценты. Фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия.
3. Антитела к клеточным ядрам. При СКВ риск невынашивания поднимается до 50%
4. Несовместимость по резус-фактору. У Rh⁻ матерей во время первой беременности возникает иммунный IgG-ответ к резус-фактору эритроцитов плода. Антитела играют патогенную роль при последующих беременностях, т.к. могут преодолевать плацентарный барьер. (В отличие от антител к Rh антитела к групповым антигенам ABO относятся к классу IgM и поэтому не могут проникать через плаценту).

Современные подходы к терапии: ростовые факторы, GM-CSF, супрессоры воспалительного ответа (включая агенты, вызывающие образование Treg), хорионический гонадотропин, M-CSF/IL-10.

Иммунологические причины бесплодия:

У женщин:

Продукция антител к сперме мужчины.

Избыток ИЛ-12 и маточных NK (CD16+) клеток.

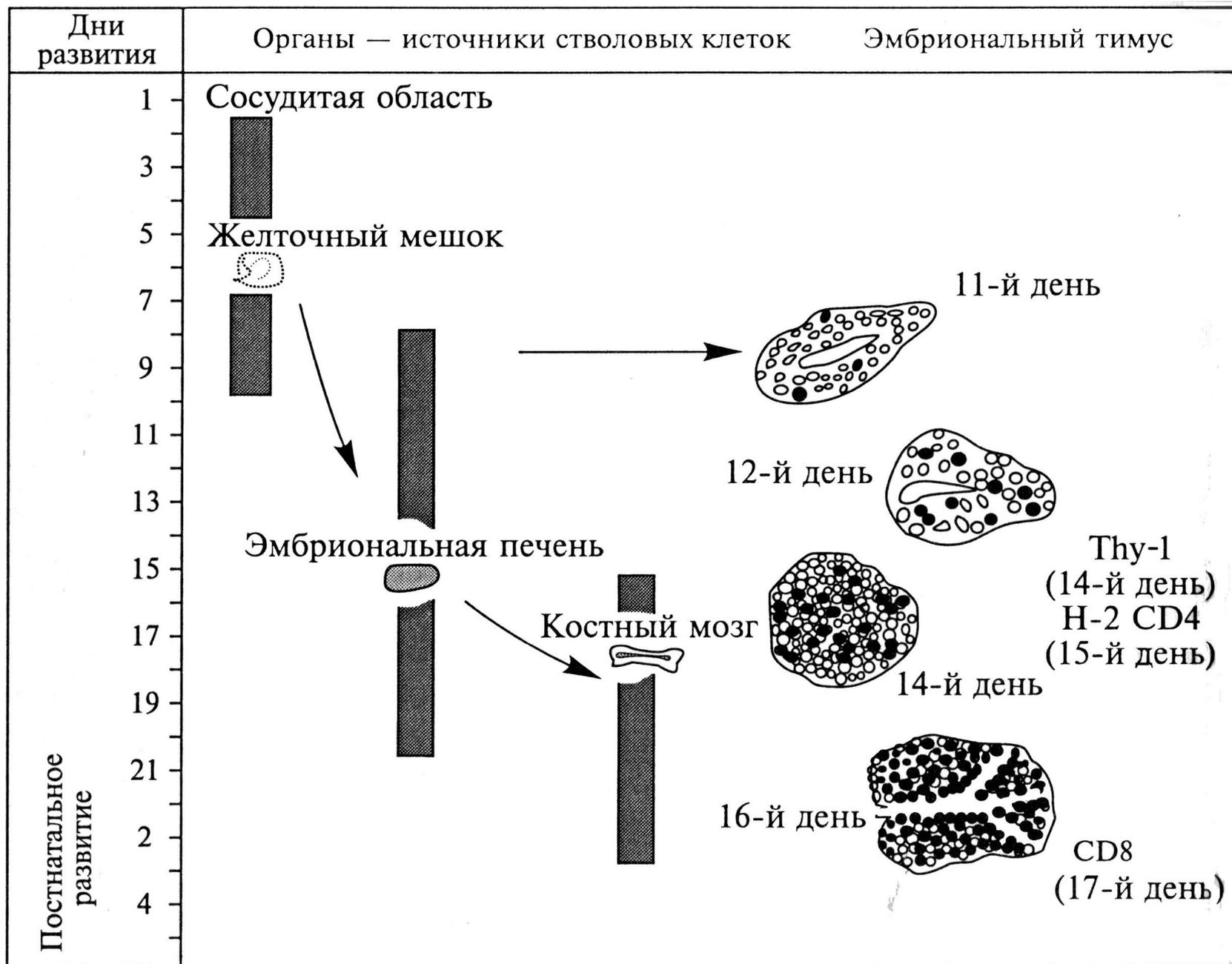
Избыток цитотоксических NK-клеток.

Недостаточность цитокинов, необходимых для имплантации и развития эмбриона.

У мужчин:

Аутоантитела к тестикулярным антигенам, появившиеся в результате травмы семенников, урогенитальных инфекций и др. причин.

Недостаточное количество толерогенных элементов в семенной плазме (TGF β и GM-CSF)



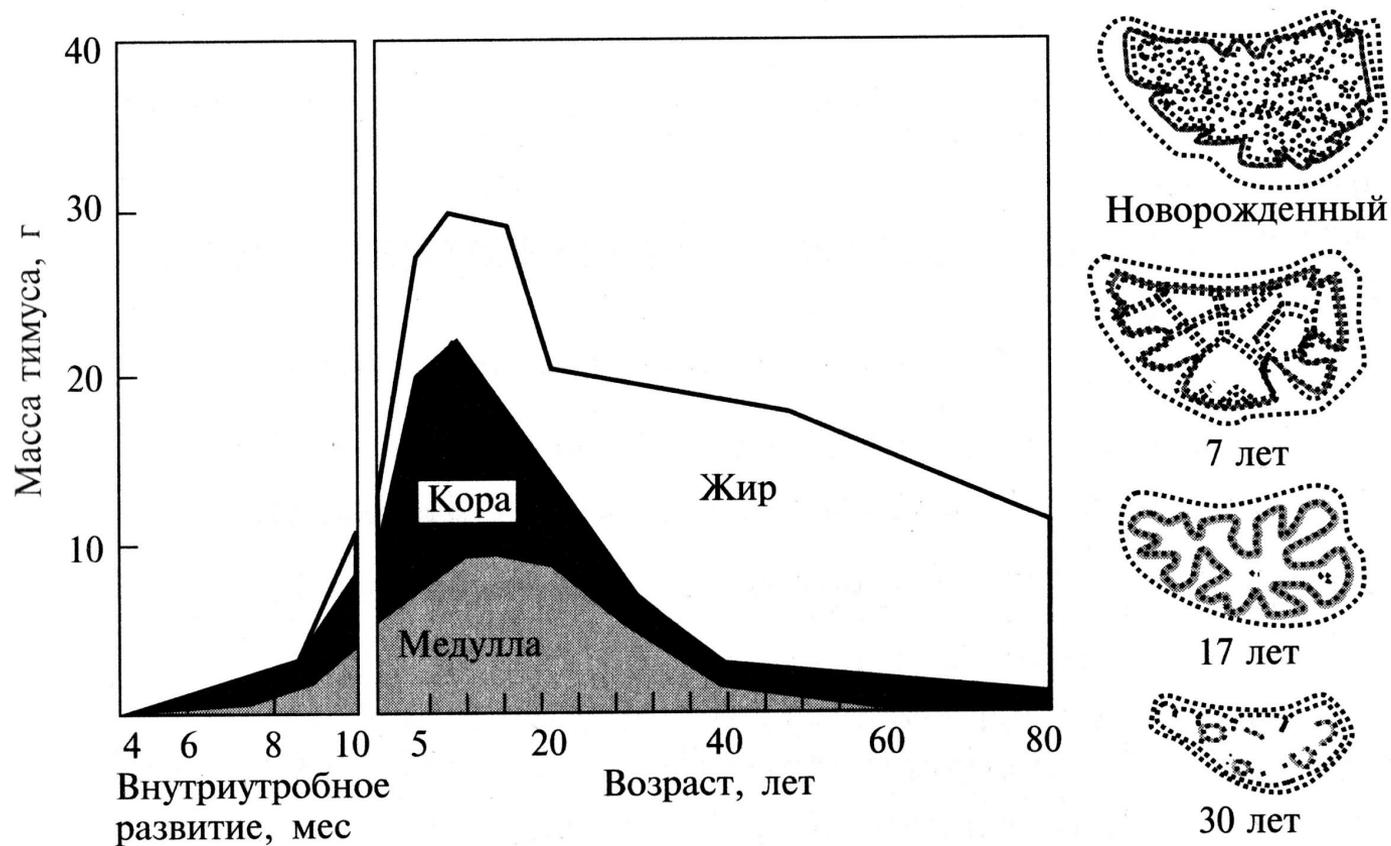
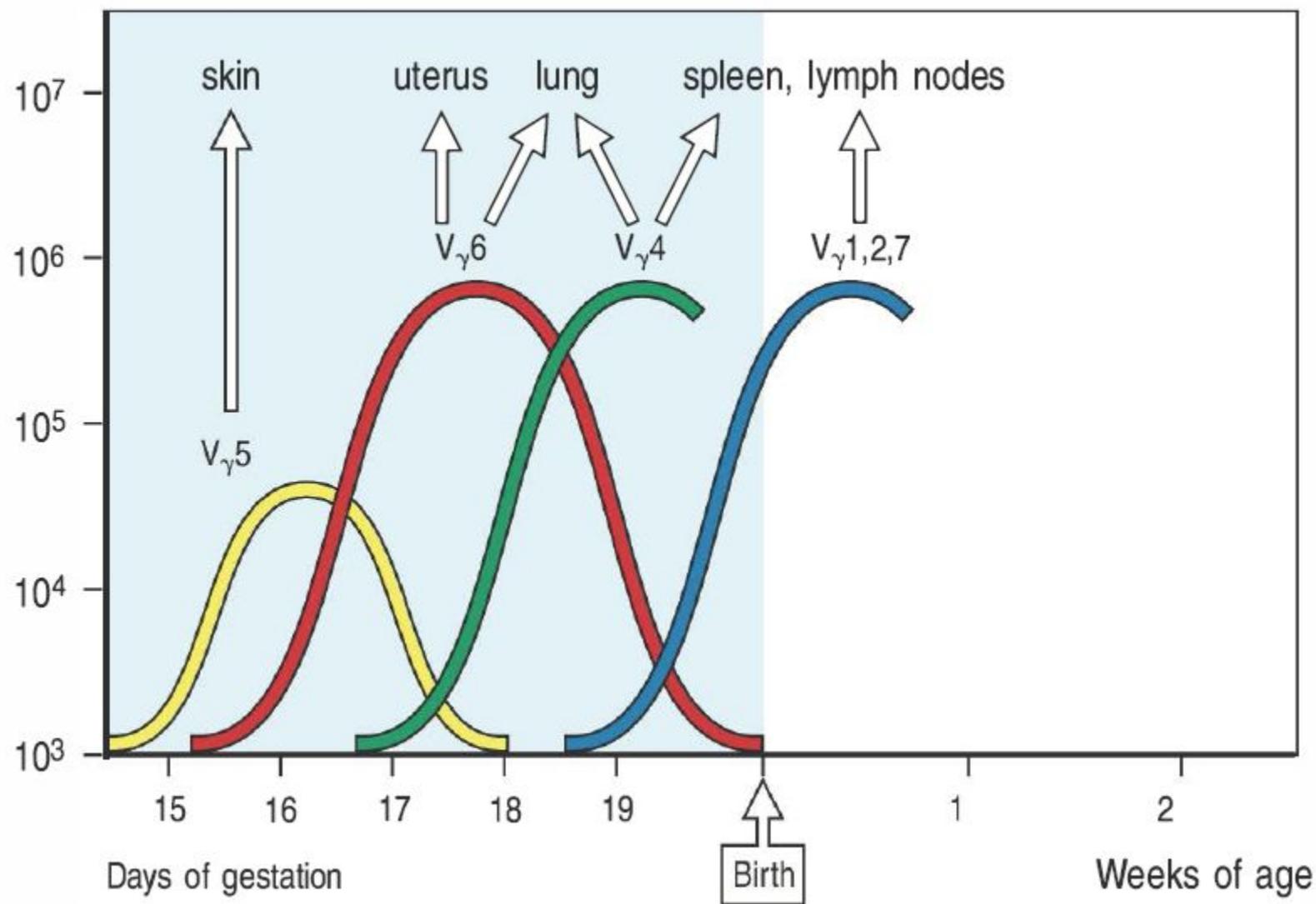


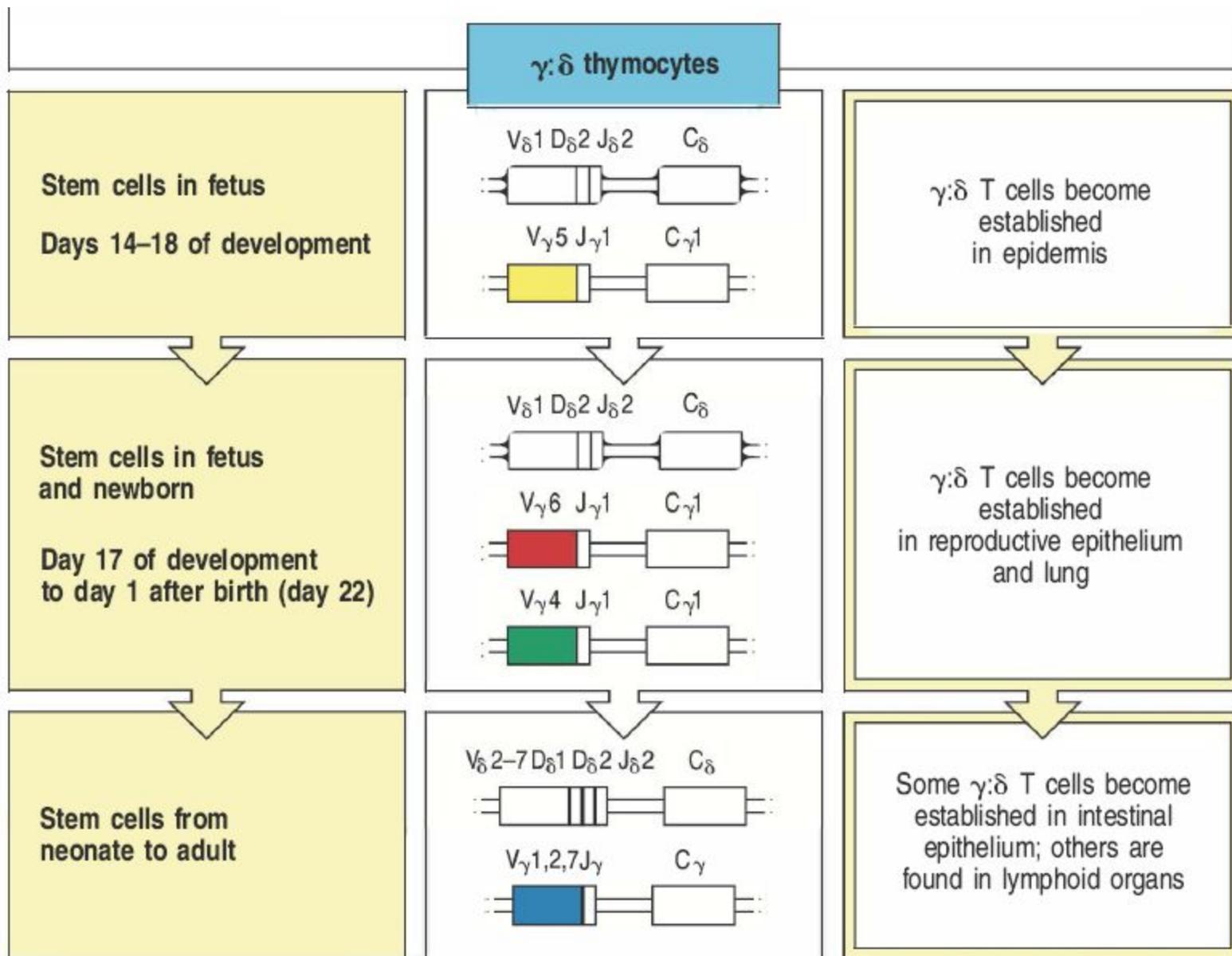
Рис. 20.3. Возрастные изменения абсолютной массы и клеточного состава тимуса.

У новорожденных отношение коркового слоя к медуллярному смещено в сторону коры. В этот период тимус находится в наиболее активной фазе как источник периферических Т-клеток. К 15—20 годам относительные размеры коры снижаются, а медуллярной зоны увеличиваются. Количество лимфоцитов снижается как в коре, так и в медуллярной зоне. Паренхима замещается жировой тканью.

После 30 лет количество лимфоцитов в органе резко снижается.

Numbers of thymocytes





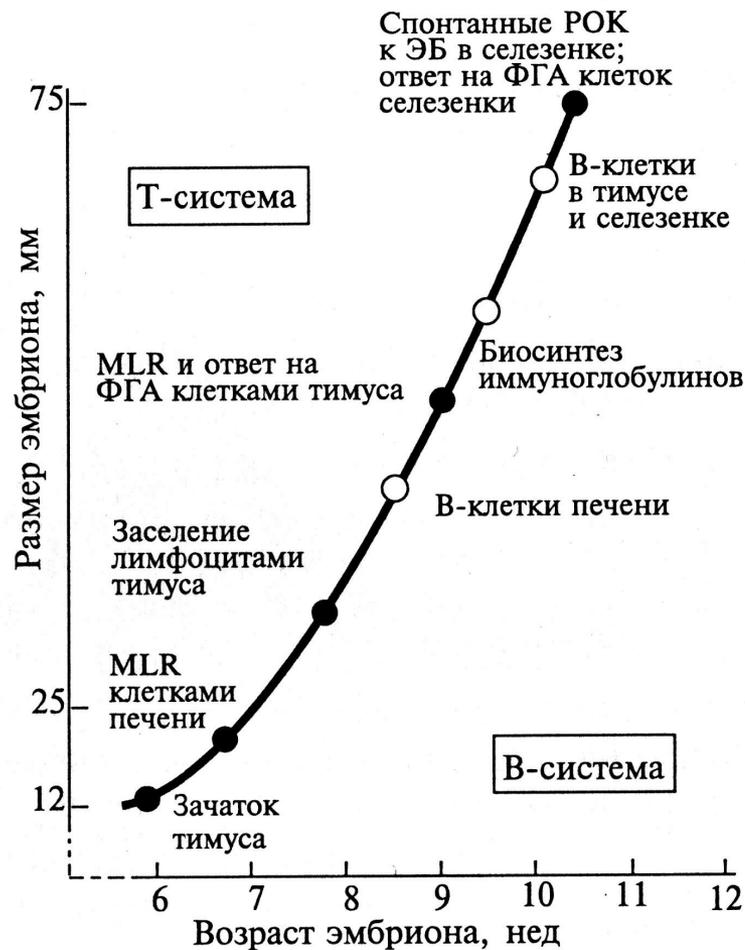


Рис. 20.2. Этапы становления Т- и В-систем иммунитета у зародышей человека.

На самых ранних этапах развития (6 недель), когда размер плода не превышает 12 мм, происходит закладка тимуса. Большие лимфоциты в органе появляются через 8 недель внутриутробного развития. У 7-недельного эмбриона имеются лимфоциты в печени, способные к распознаванию аллоантигенов (реакция в СКЛ). В это же время в цитоплазме лимфобластов обнаруживается IgM. В дальнейшем идет постепенное совершенствование Т- и В-систем иммунитета

Иммунологические изменения у человека при старении

Показатели иммунитета	Характеристика показателя иммунитета у людей возраста	
	20—39 лет	80—90 лет
Т-система иммунитета		
Реакция на фитогемагглютинин	Нормальная	Снижена
Реакция на конканавалин А	То же	То же
Реакция на аллоантигены в СКЛ	»	»
Супрессорное действие лимфоцитов, стимулированных конканавалином А	»	»
Доля периферических Т-клеток	»	Нормальная
В-система иммунитета		
Образование антител к гетерологичным антигенам	»	Снижено
Образование аутоантител	»	Повышено
Содержание IgG и IgA в сыворотке	»	То же
Доля периферических В-клеток	»	»

Антимикробные дефензины растений, насекомых и млекопитающих имеют сходную структуру

AFP-1

drosomycin

β_2 -defensin

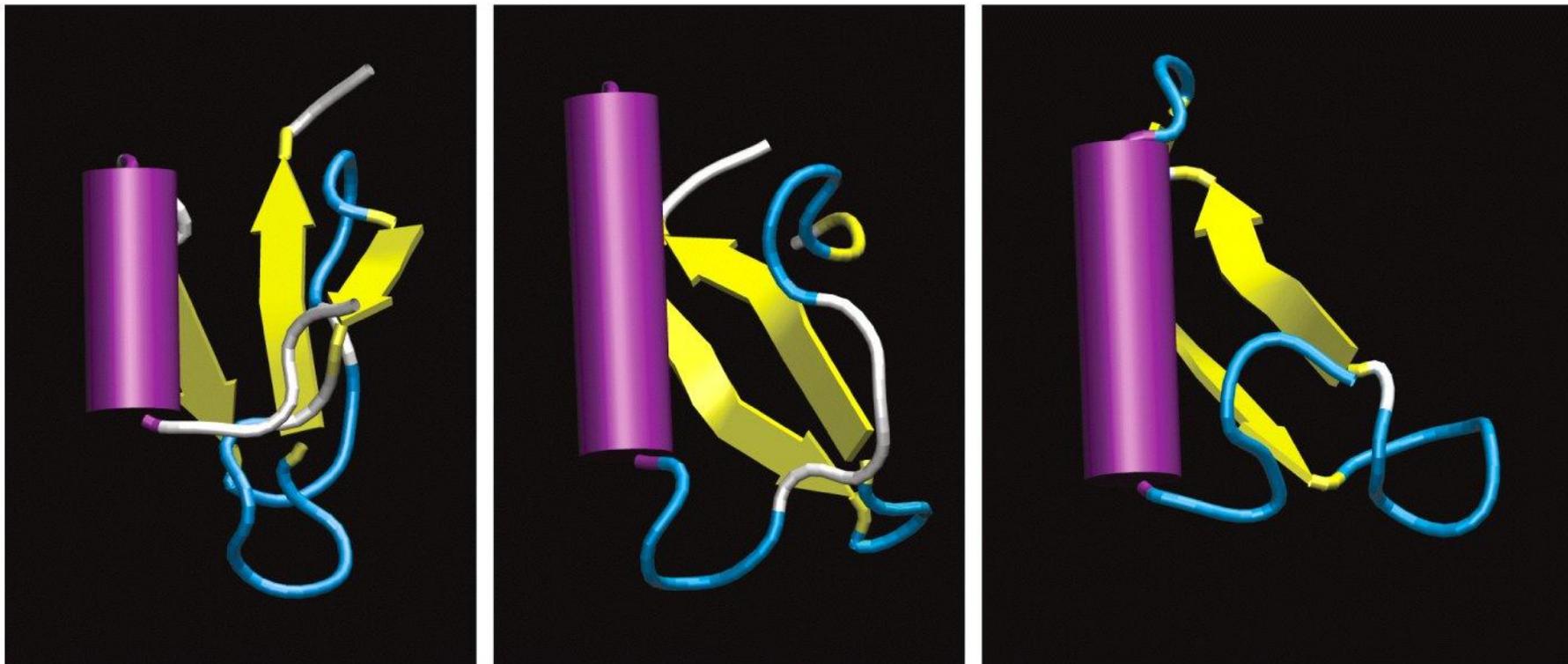
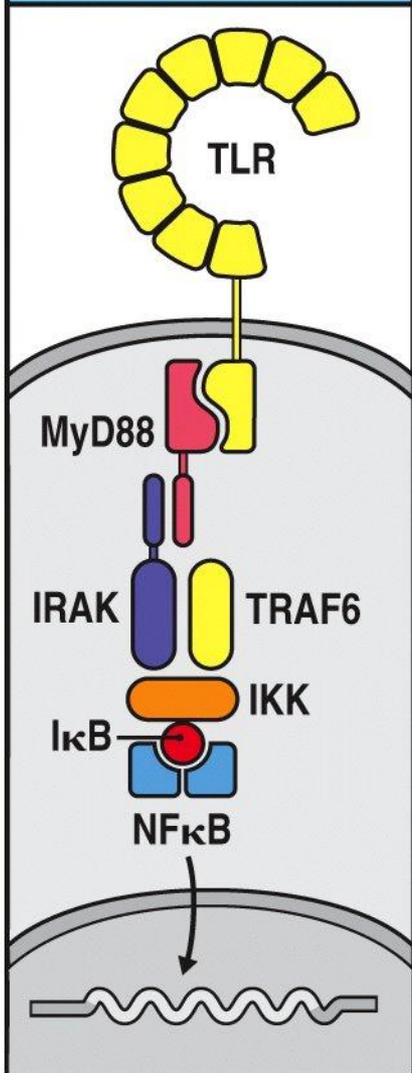


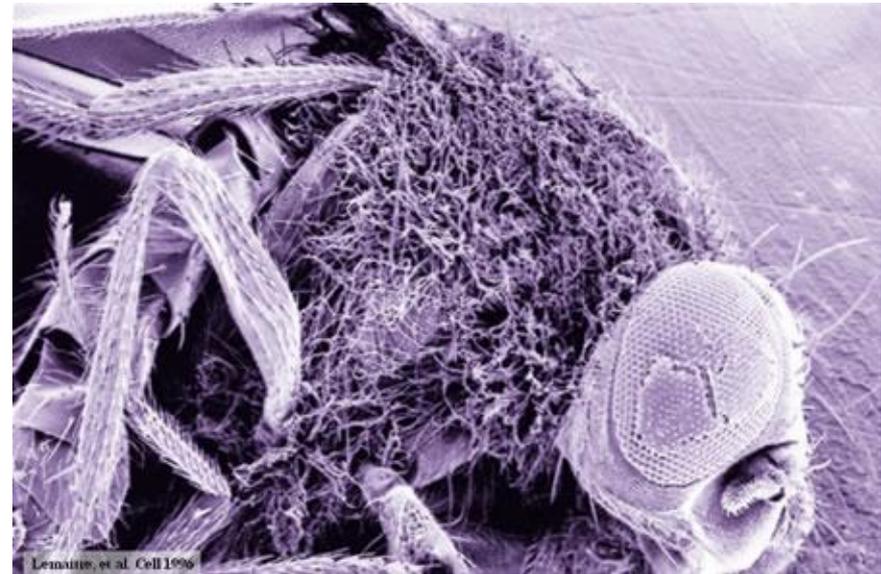
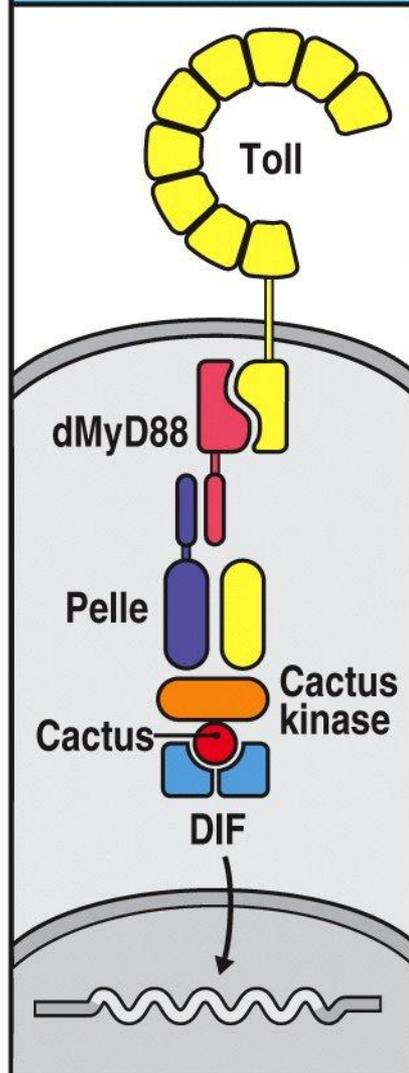
Figure 15-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Отсутствие θ -дефензинов у человека могло сделать его восприимчивым к вирусам ВИЧ, герпеса и гриппа. «Исправление» псевдогенов, их кодирующих, позволило получить *ретроциклины* - пептиды с противовирусной активностью.

The mammalian Toll-like receptor signaling pathway



The *Drosophila* Toll signaling pathway



Toll-подобные рецепторы могут представлять собой самую примитивную систему распознавания патогенов

Figure 15-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

The *Drosophila* Imd pathway detects Gram-negative bacteria through a pathway analogous to mammalian TNF receptor pathway

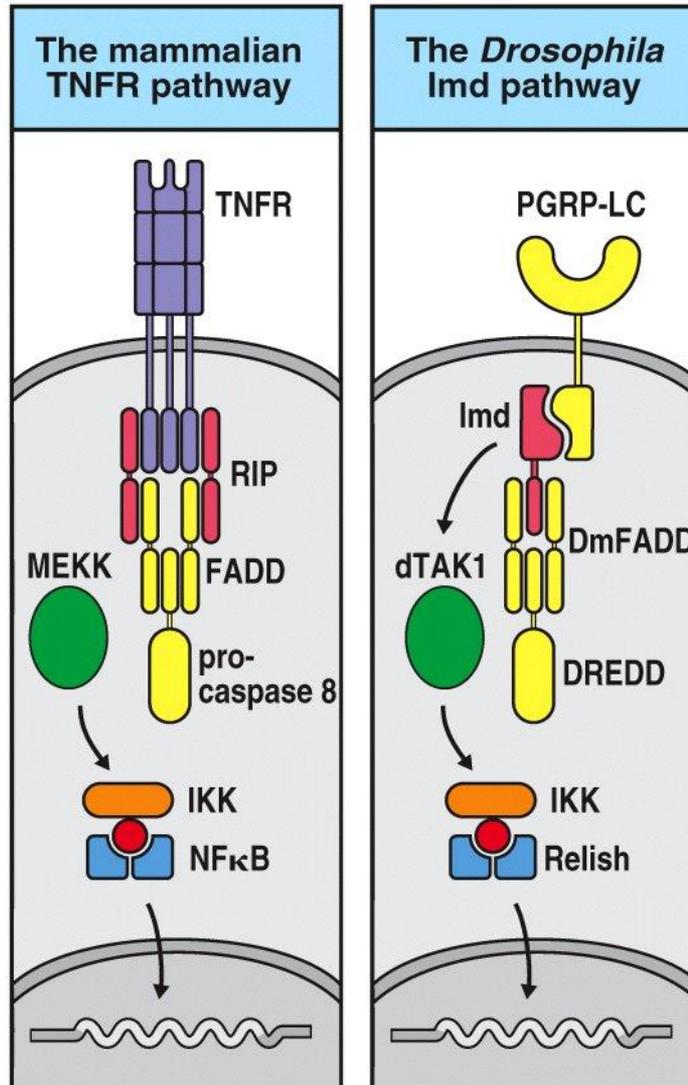


Figure 15-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

The components of a primitive complement system in echinoderms

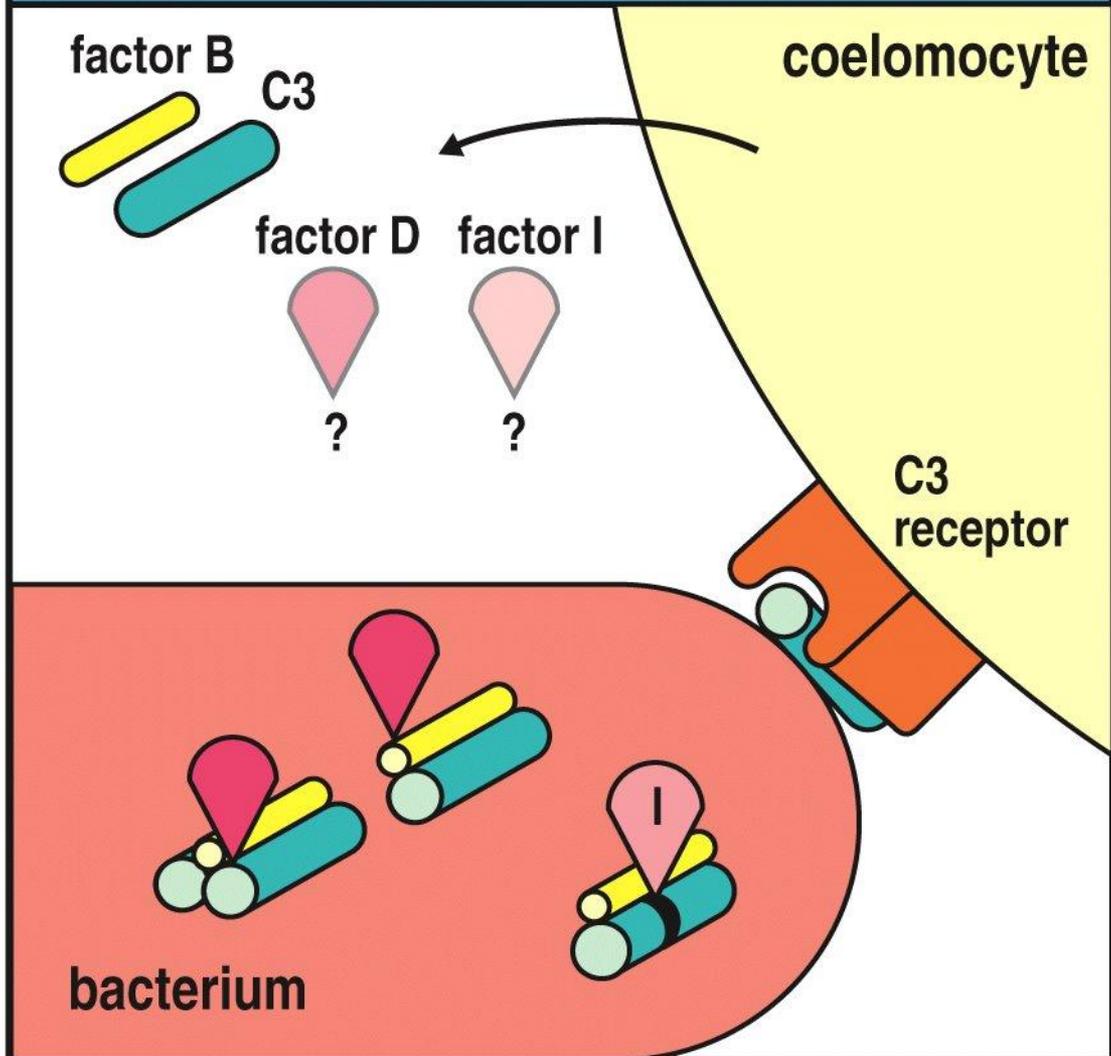


Figure 15-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

The lectin pathway of complement activation is present in the invertebrate chordates

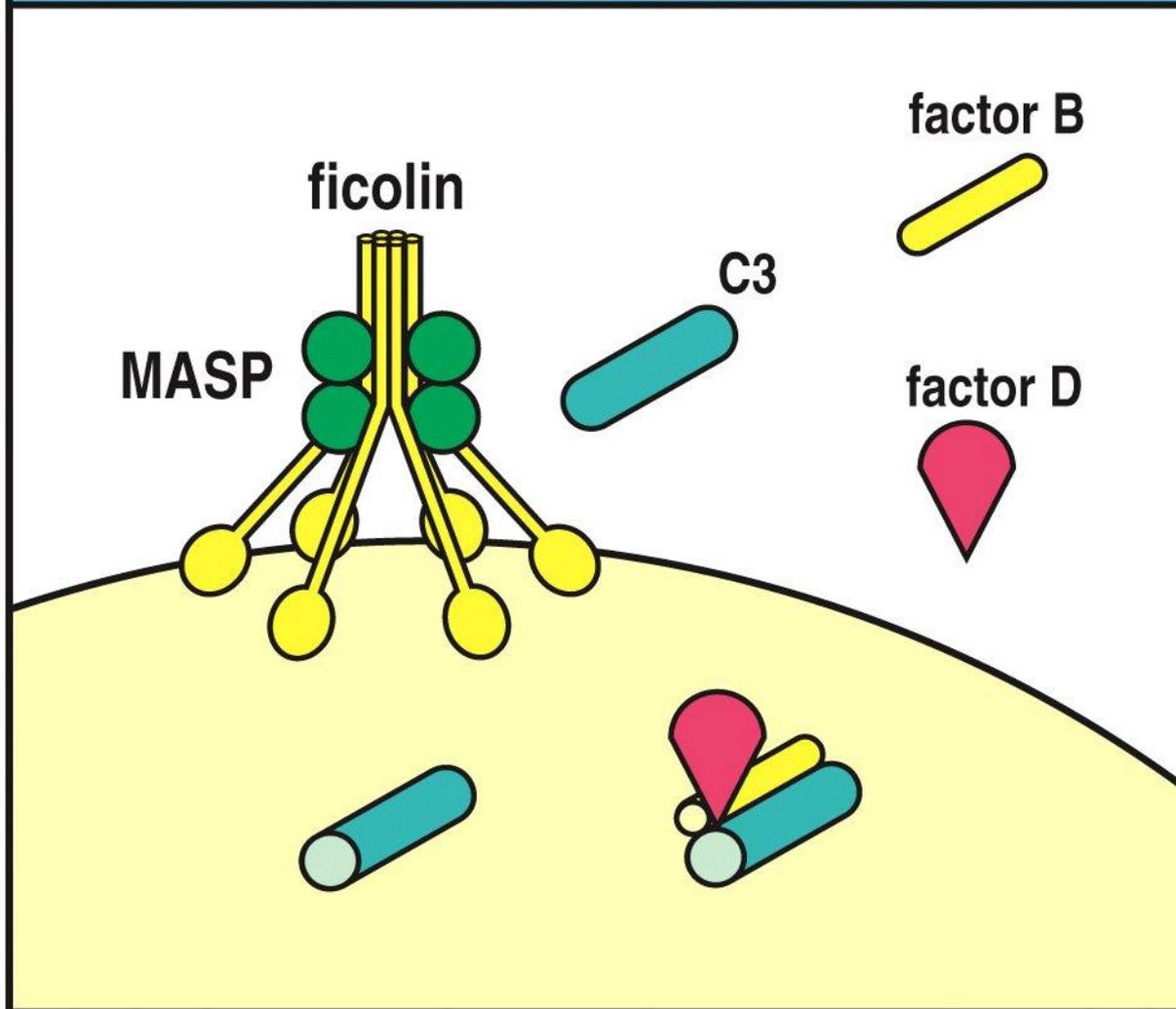
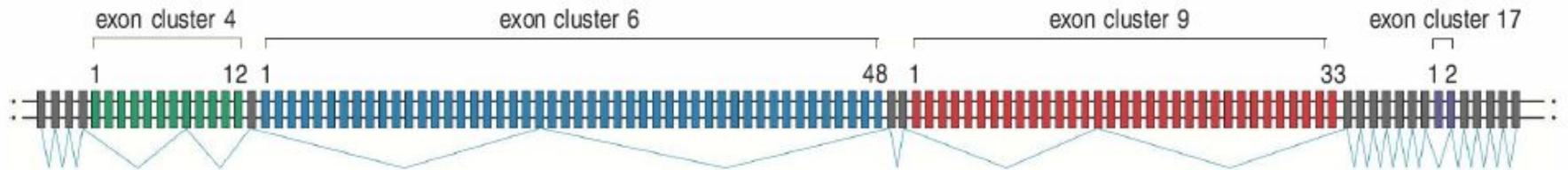


Figure 15-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

DSCAM – белок системы врожденного иммунитета у дрозофилы может образовывать до 38000 изоформ альтернативным сплайсингом продуктов иммуноглобулиноподобных генов

The *Drosophila Dscam* gene contains several large clusters of alternative exons that undergo exclusive splicing



Thus, the Dscam protein can be produced in approximately 38,000 isoforms

$$38,000 = 12 \times 48 \times 33 \times 2$$

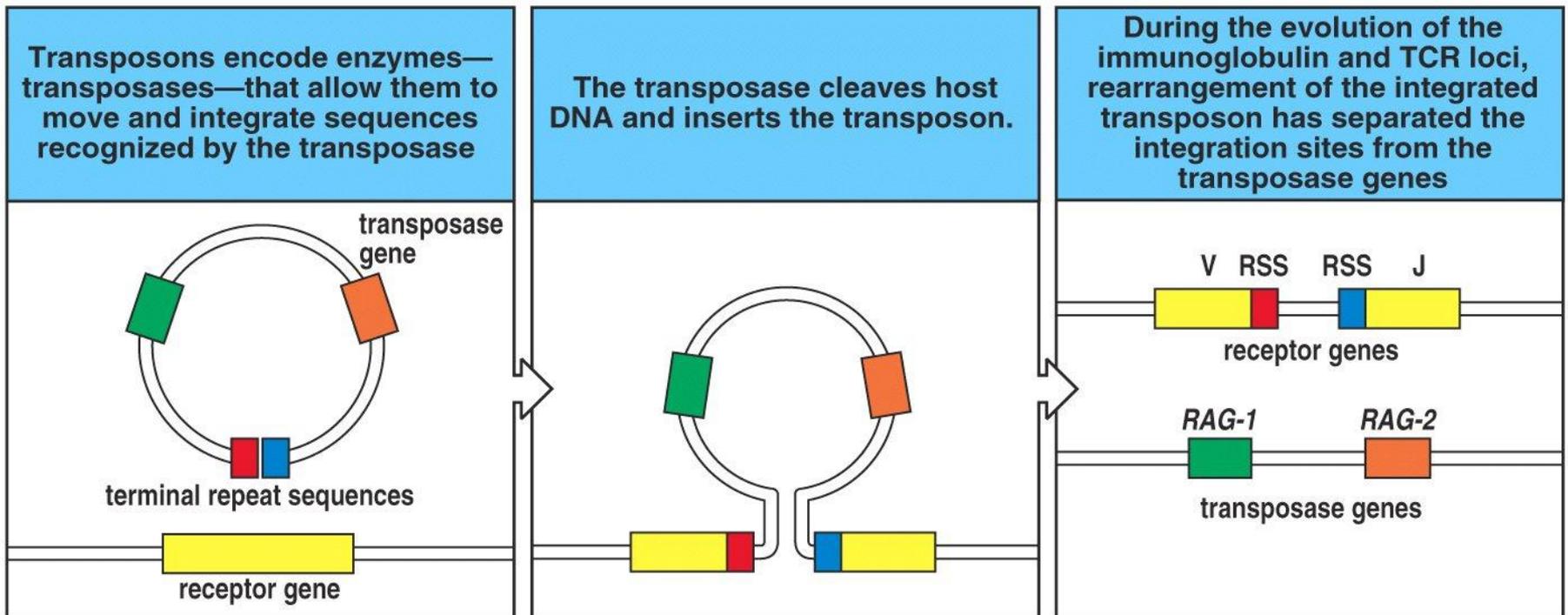


Figure 15-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

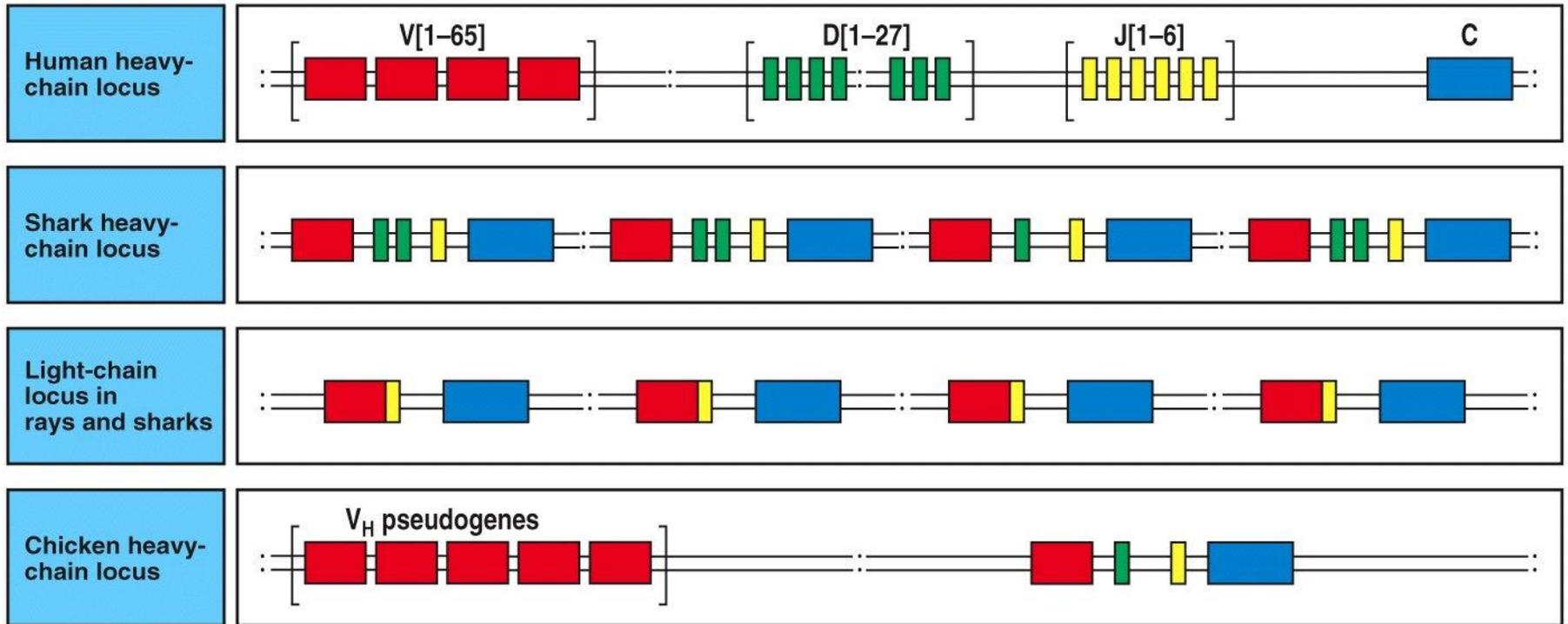
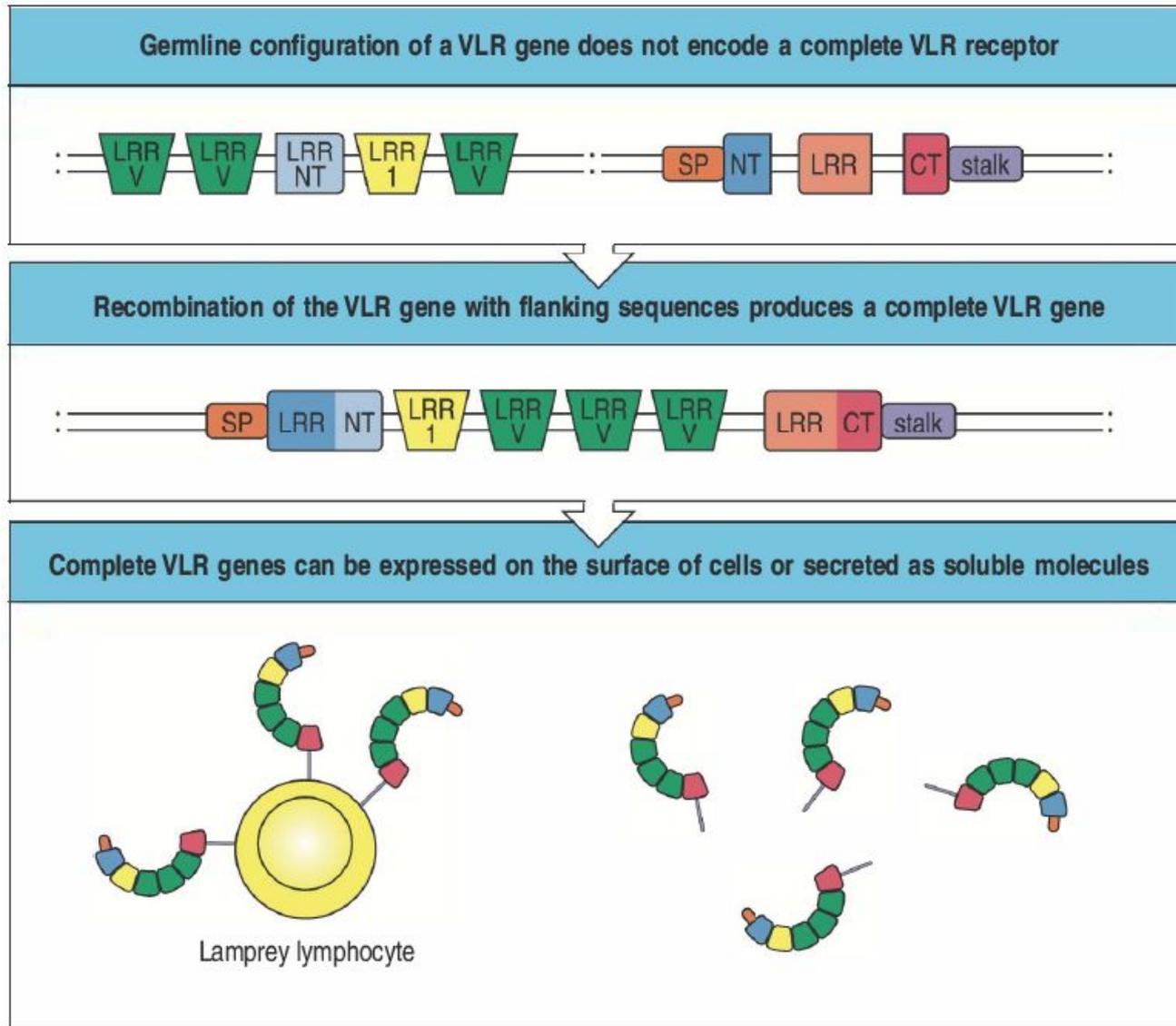


Figure 15-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

	<i>Drosophila</i> (insect)	Sea urchin (echinoderm)	Sea squirts (ascidian)	Lamprey (agnathan)	Shark (chondrichthyes)	Carp (teleost)	Frog (amphibian)	Snake (reptile)	Chicken (bird)	Human (mammal)
Acquired immunity	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Immunoglobulin rearrangement	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Combinatorial T-cell receptor rearrangement	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Polymorphic MHC molecules	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Classical complement pathway	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
C3 and factor B	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Mannose-binding lectin	No	?	Yes	Inferred	Inferred	Yes	Inferred	Inferred	Yes	Yes
Ficolins	No	?	Yes	Inferred	Inferred	Inferred	Inferred	Inferred	Inferred	Yes
MASPs	No	?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Toll-like receptors	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Antibacterial peptides	Yes	Inferred	Inferred	Inferred	Inferred	Inferred	Yes	Yes	Yes	Yes

Figure 15-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Пример конвергентной эволюции адаптивного иммунного ответа у миног и миксин (VLR – variable lymphocyte receptors). Рекомбинация не зависит от RAGs

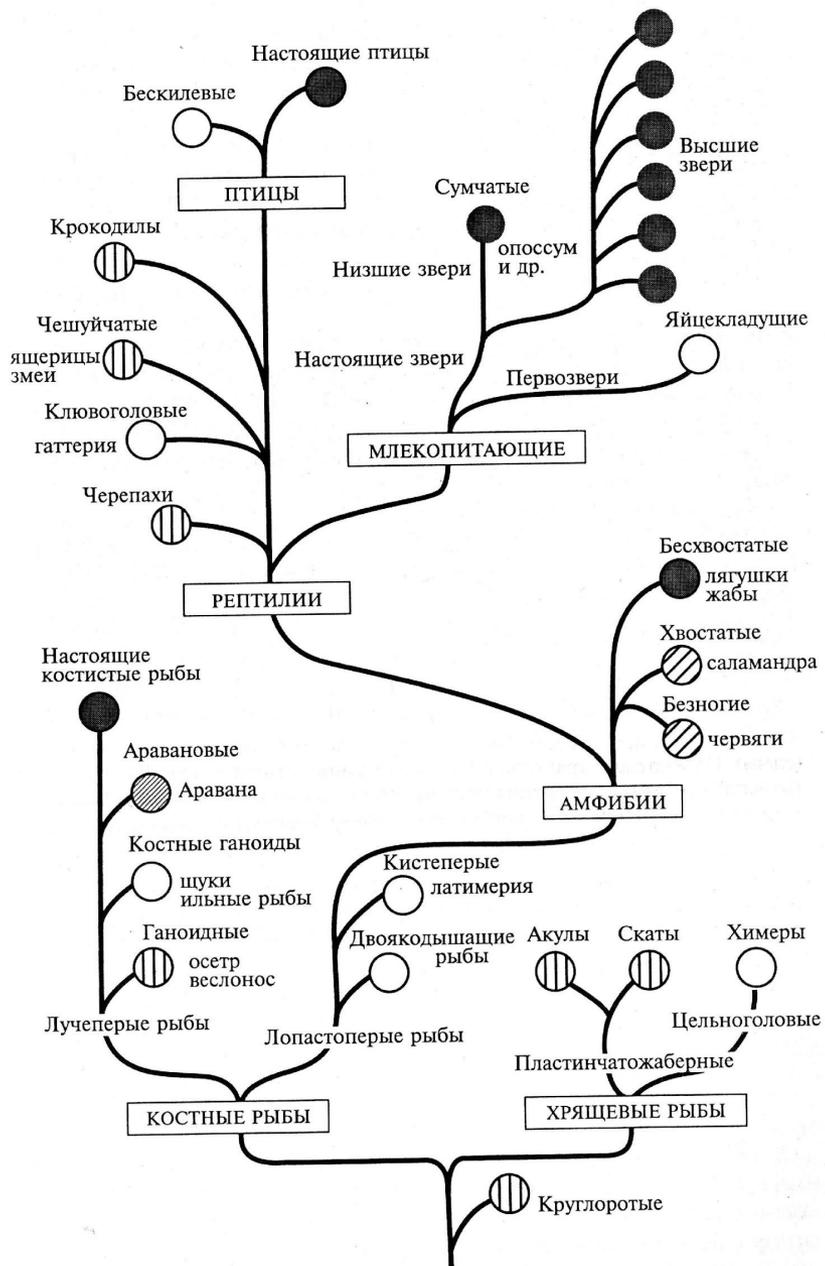


**Лимфоцитоподобные, макрофагоподобные клетки и очаги гемопоэза
у беспозвоночных животных**

Тип	Макрофагоподобные клетки	Лимфоцитоподобные клетки	Очаги гемопоэза
Губки	Блуждающие амебоциты (археоциты)	—	—
Кишечнополостные	Блуждающие амебоциты	—	—
Немертины	Гиалиновые амебоциты	Лимфоцитоподобные амебоциты	—
Кольчатые черви	Гиалиновые амебоциты (нейтрофилы)	Лимфоцитоподобные клетки двух типов (базофилы)	Парные узелки в целоме, гемопоэтическая ткань в алиментарном кровяном синусе
Моллюски	Гиалиновые амебоциты	Лимфоцитоподобные клетки	Гемопоэтическая ткань целома, белое тело головоногих моллюсков
Членистоногие	Плазматоциты	Прогемоциты	Гемопоэтические участки в различных частях тела
Иглокожие	Фагоцитирующие амебоциты	Лимфоциты	Аксиальный орган
Оболочники	Макрофаги	Лимфоциты	Лимфатические узелки в глоточной стенке, вокруг пищеварительного тракта

Лимфомиелоидные органы и ткани у позвоночных животных

Таксономическая группа	Органы, ткани
Круглоротые: миксины миноги	Слизистая, подслизистая кишечника, пронефрос Зачаток тимуса, примитивный костный мозг, селезенка
Хрящевые рыбы: акулы	Тимус, селезенка, лимфоидная ткань кишечника, почек, гонад
скаты	То же
химеровые	Тимус, селезенка и др.
Костные рыбы: костно-хрящевые	Тимус, селезенка, околосоудная лимфо- миелоидная ткань, лимфоидная ткань кишечника
костистые	Тимус, селезенка, пронефрос и др. (?)
двоякодышащие	Тимус (?), селезенка, лимфоидная ткань кишечника и др.
Амфибии: безногие	Тимус, селезенка, лимфоидная ткань печени, почек
хвостатые	Тимус, костный мозг, селезенка, лимфоидная ткань кишечника, печени, почек
бесхвостые	Тимус, костный мозг, югулярные, прокорактоидные, проперикардальные, эпителиальные тела, селезенка, миндалины, почки
Рептилии: чешуйчатые	Тимус, селезенка, миндалины, лимфоидная ткань кишечника
черепахи	Тимус, костный мозг, селезенка, миндалины, бурса, лимфоидная ткань кишечника
крокодилы	Тимус, селезенка, бурса, глоточные узлы, лимфоидная ткань кишечника и др.
Птицы	Тимус, костный мозг, сумка Фабрициуса, подкожные и кишечные узелки, железа Гардера, селезенка
Млекопитающие	Тимус, костный мозг, селезенка, лимфатические узлы, миндалины, лимфоидная ткань кишечника



Интенсивность отторжения первичного аллотрансплантата у представителей различных классов позвоночных животных:

- — острая форма отторжения (около 14 дней);
- ◐ — форма отторжения средней силы;
- ◑ — хроническая форма отторжения (более 30 дней);
- ◒ — подострая форма отторжения (около 20 дней);
- — анализ не проводился