

Лекция №1  
курс иммунопатологии

**Иммунитет как механизм  
регуляции и защиты**

# **Иммунная система: Шестой орган чувств**

**Д-р Йохан Гарссен (Johan Garssen)**

**Секция Иммунологии,  
центр Numico Research**

**Утрехтский Институт Фармацевтических Наук, Утрехтский  
Университет**

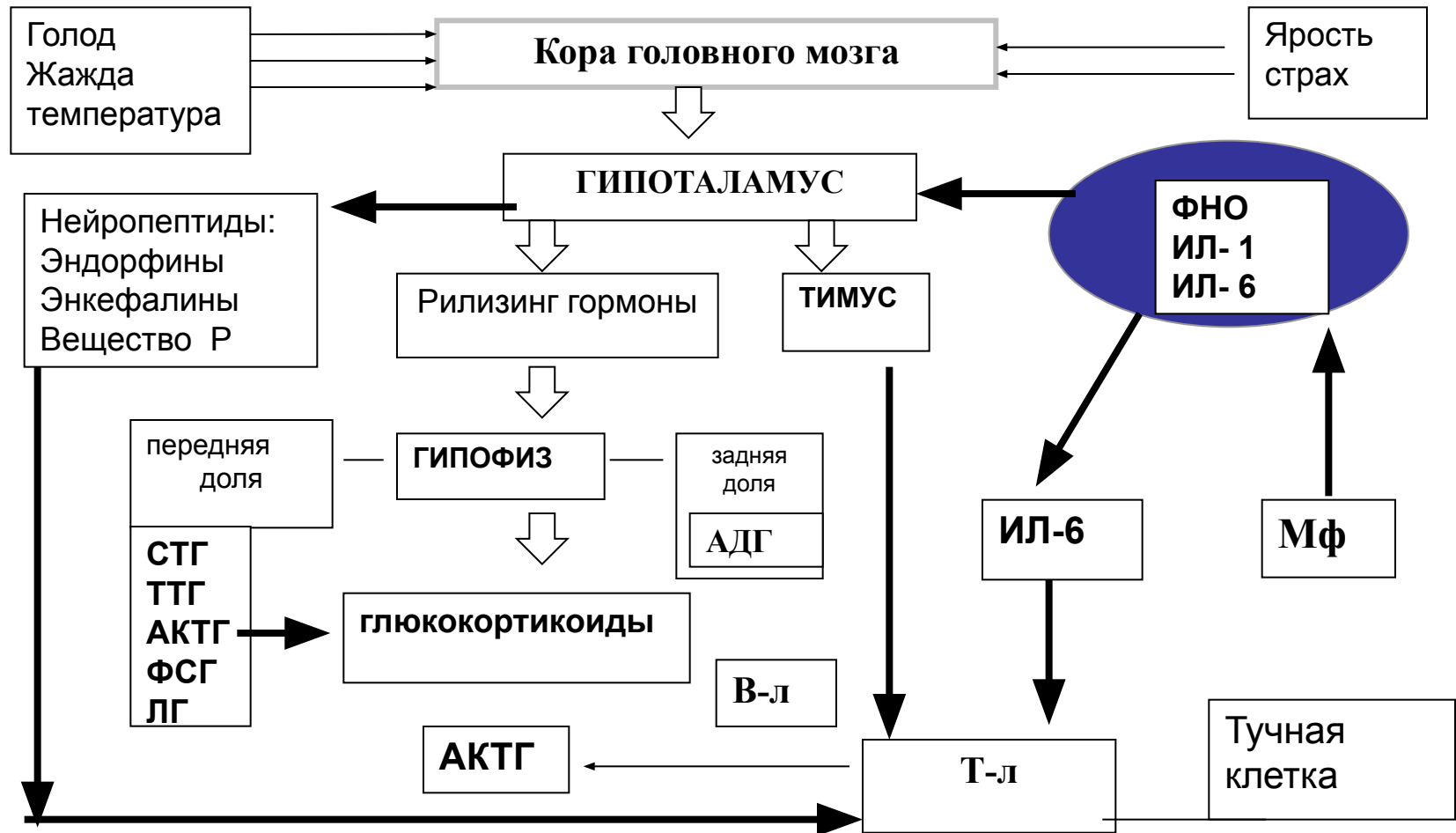


**Всемирная медицинская  
конференция**

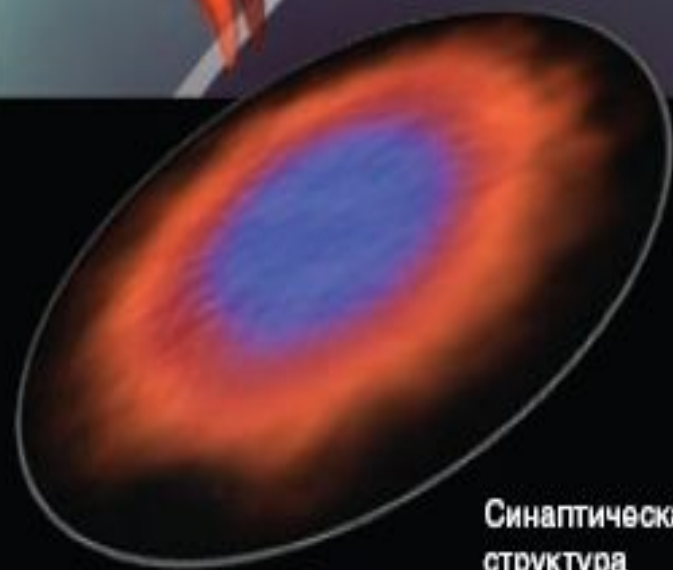
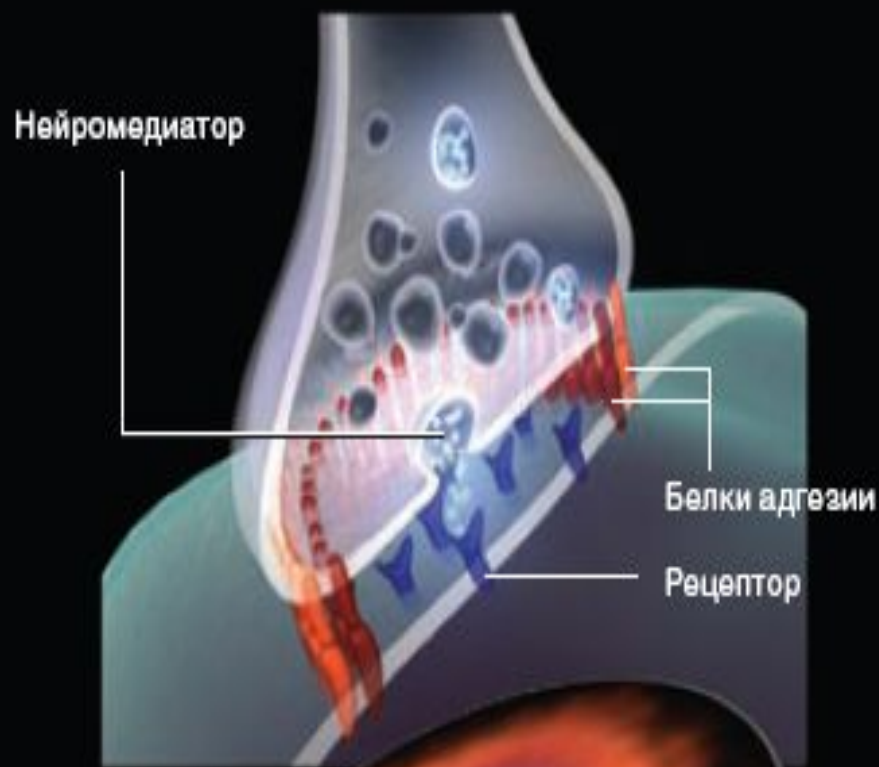
**9-11 января 2007, Фаро, Португалия**

# Иммунитет – гормоны - мозг

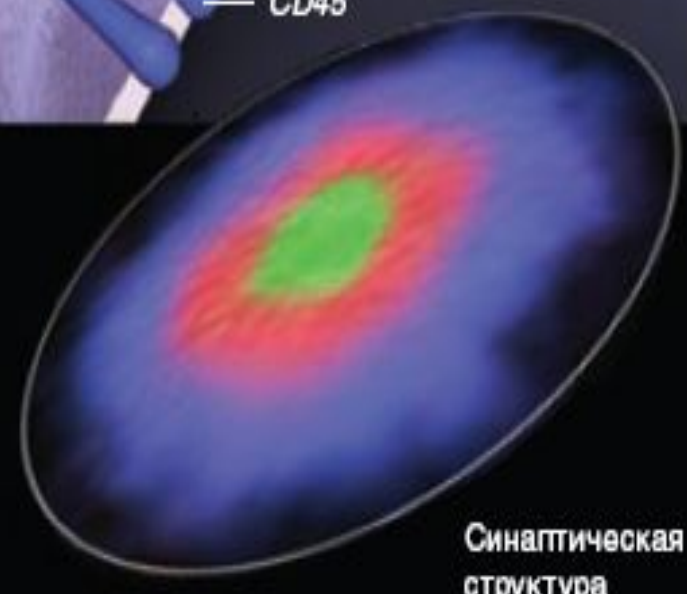
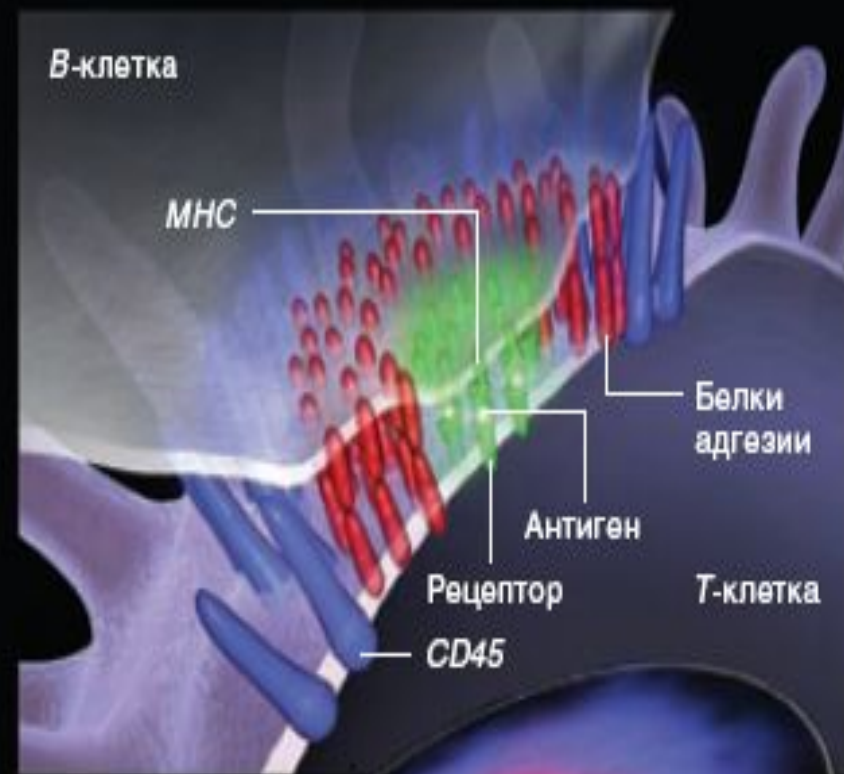
Интегративный уровень регуляции целого (организменный)

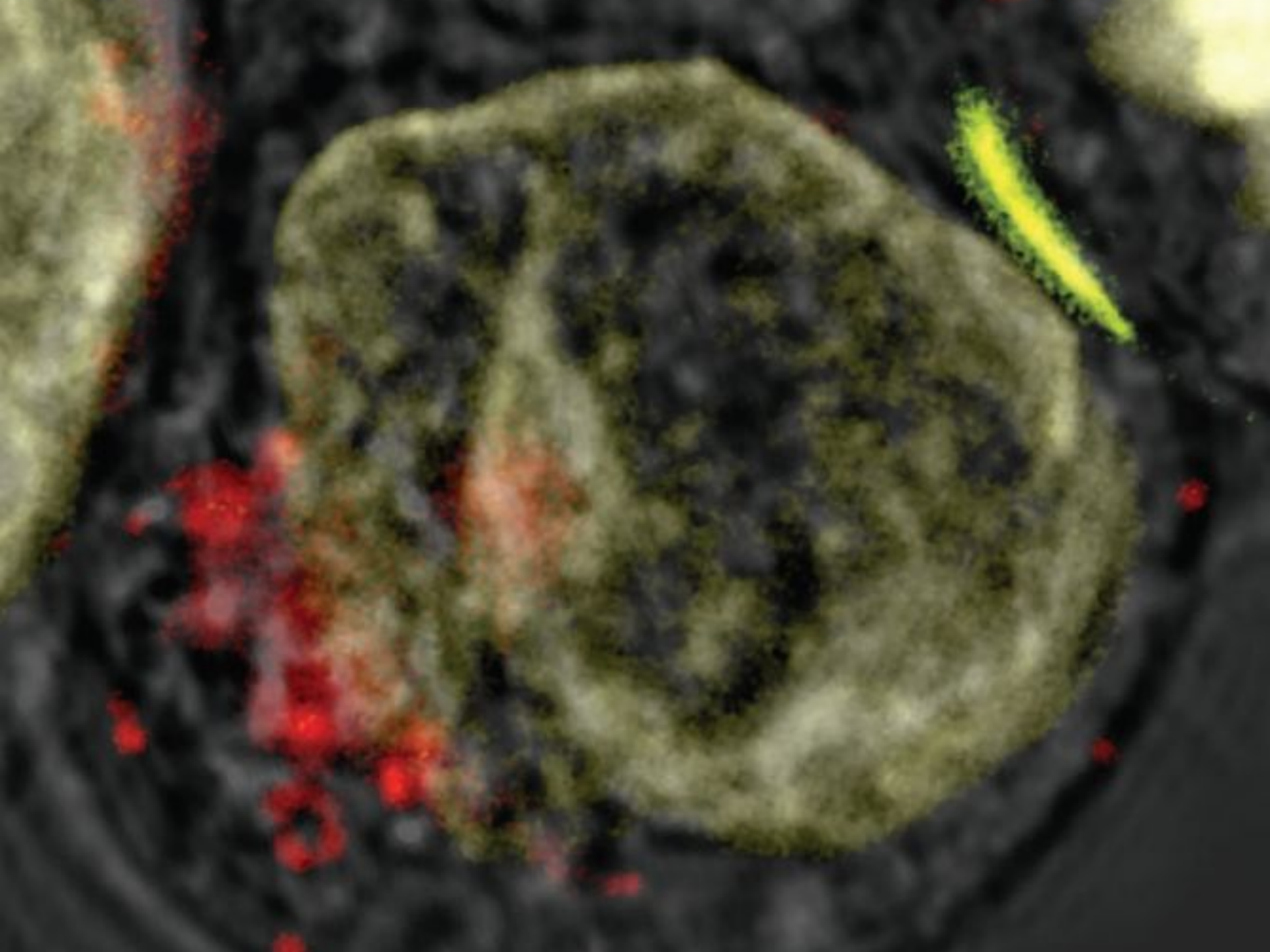


## НЕЙРОННЫЙ СИНАПС

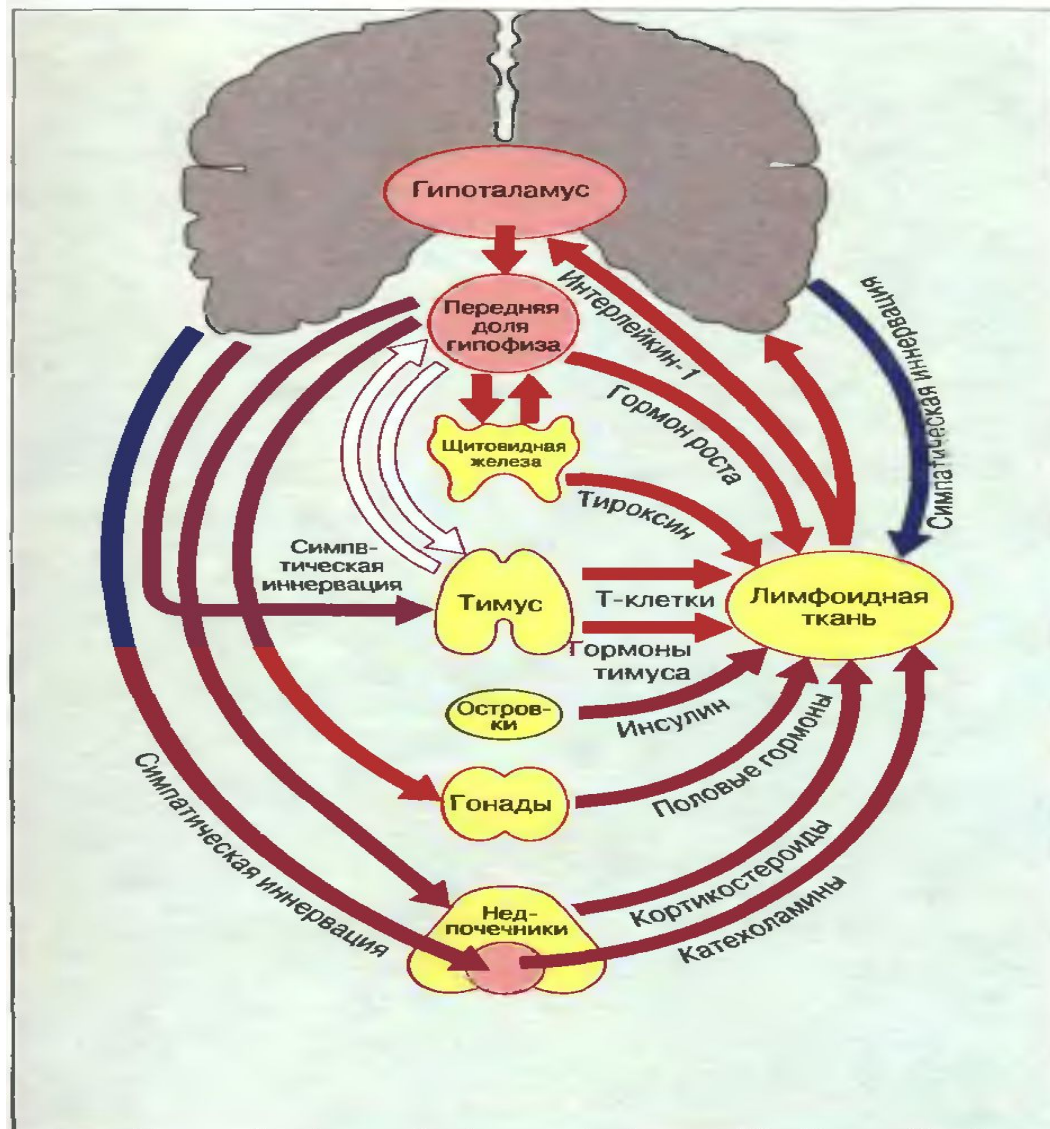


## ИММУННЫЙ СИНАПС





## Взаимодействие между нейроэндокринной и иммунной системами



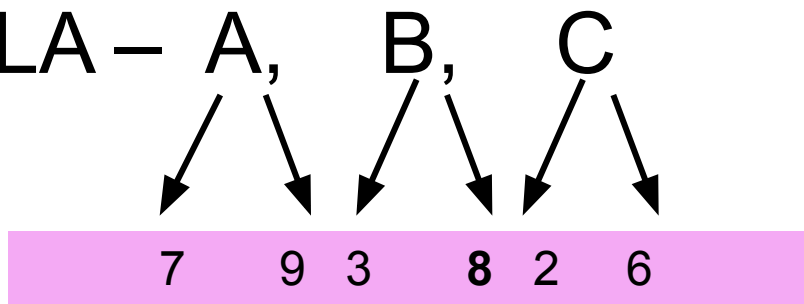
# Функции HLA системы (ГКГС)

**Главная роль - межклеточные взаимодействия, определяющие:**

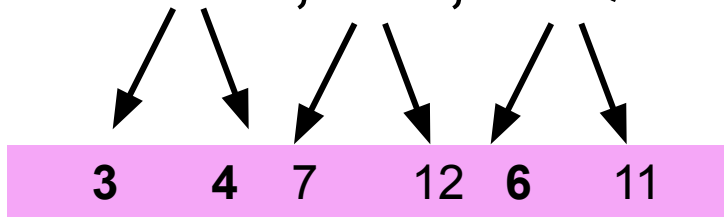
- 1. Способность к распознаванию “своего и чужого”;
- 2. Морфогенез в антенатальном периоде через экспрессию HLA антигенов и продукцию АТ к ним;
- 3. Контроль силы иммунного ответа через Ir-гены (immune respons gene- ген иммунного ответа HLA-II класса);
- 4. Контроль цитотоксичности (противовирусной защиты и т п );
- 5. Контроль ауто толерантности, следовательно предрасположенности к аутоиммунным расстройствам
- 6 .Генетический контроль активности системы комплемента;
- 7. Генетический контроль уровня тестостерона и чувствительности к стероидам;
- 8. Участие в репродукции;
- 9. Участие в клеточной адгезии
- .

# HLA (ГКГ)

- HLA – A, B, C ( I класс )



- HLA – DR, DP, DQ ( II класс )

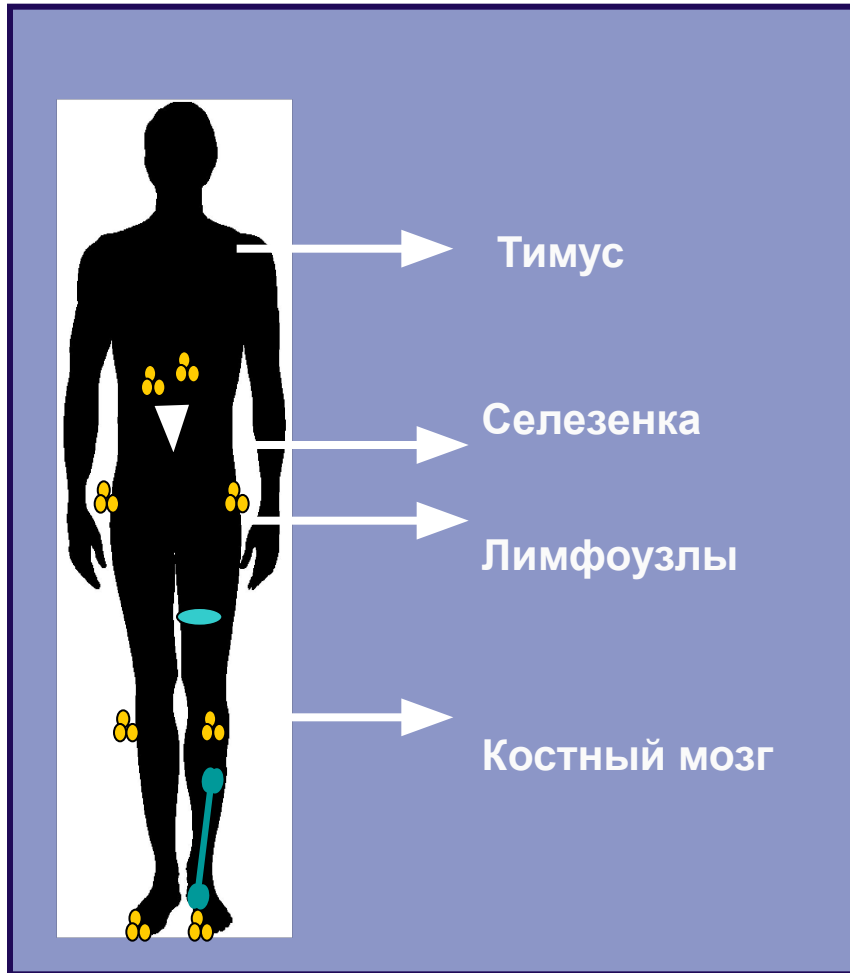


**HLA B8, DR3,4** – характеризуют «слабый» тип первичного иммунного статуса,  
и наследственное предрасположение к срыву аутоотолерантности



# Иммунная система

## Органы



## Клетки



**60 – 70 % иммунных клеток находятся в желудочно-кишечном тракте !!**

# Врожденный иммунитет

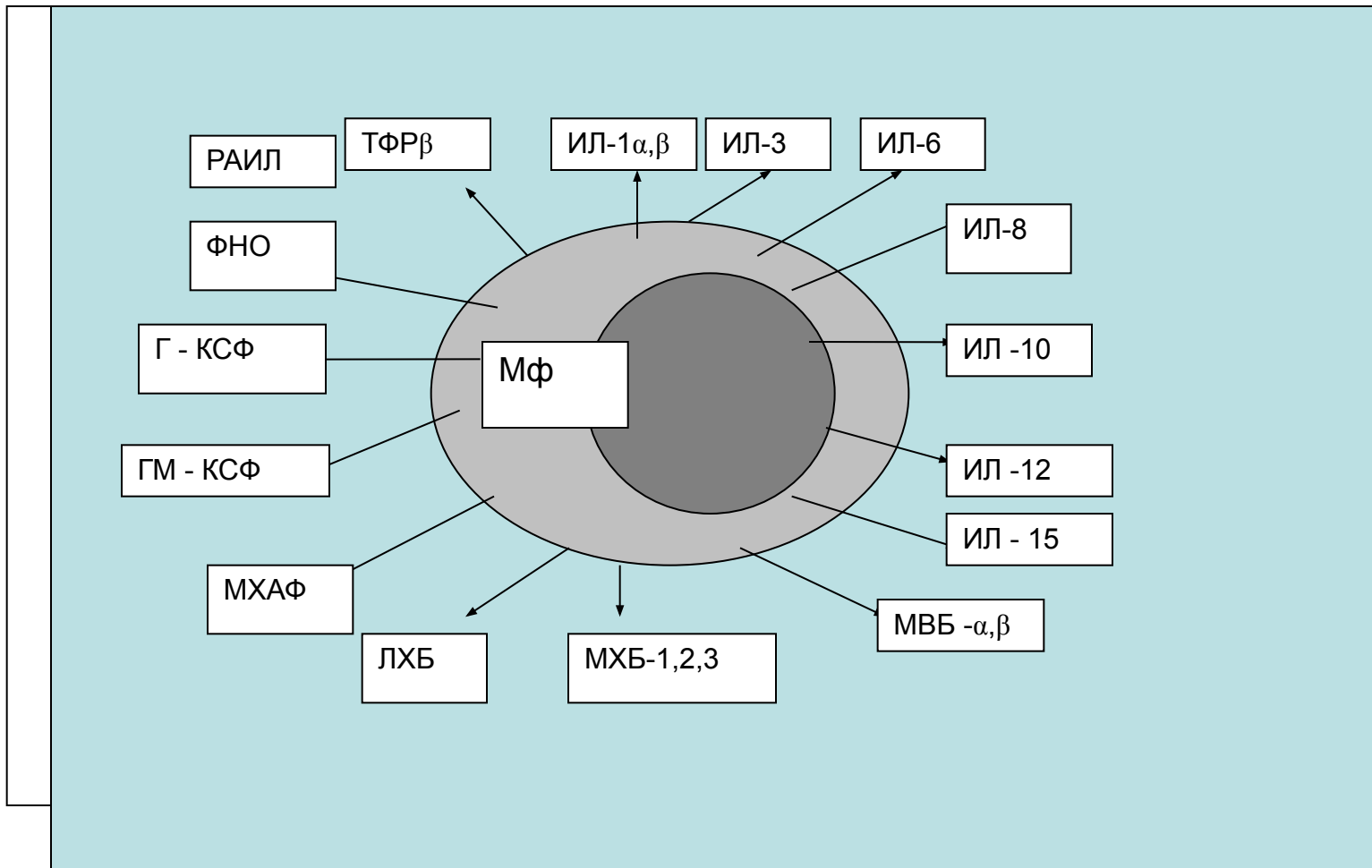
(генетика + условия внутриутробного развития)

- Естественные барьеры (кожа, слизистые)
- Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми
- Естественные (натуральные ) киллеры
- Часть Т $\gamma$  /  $\delta$  цитотоксических лимфоцитов
- Естественные (неиммунные) антитела (B-1 CD5+)
- Альтернативный путь активации комплемента (C3R)
- Фагоциты (ферменты лизосом, лизоцим, катионные белки, лактоферрин, дефензины)
- Интерфероны (ИФ  $\alpha$   $\beta$ ,  $\gamma$  ), факторы некроза опухолей ( $\alpha$   $\beta$ ),
- Клеточные и плазменные медиаторы воспаления

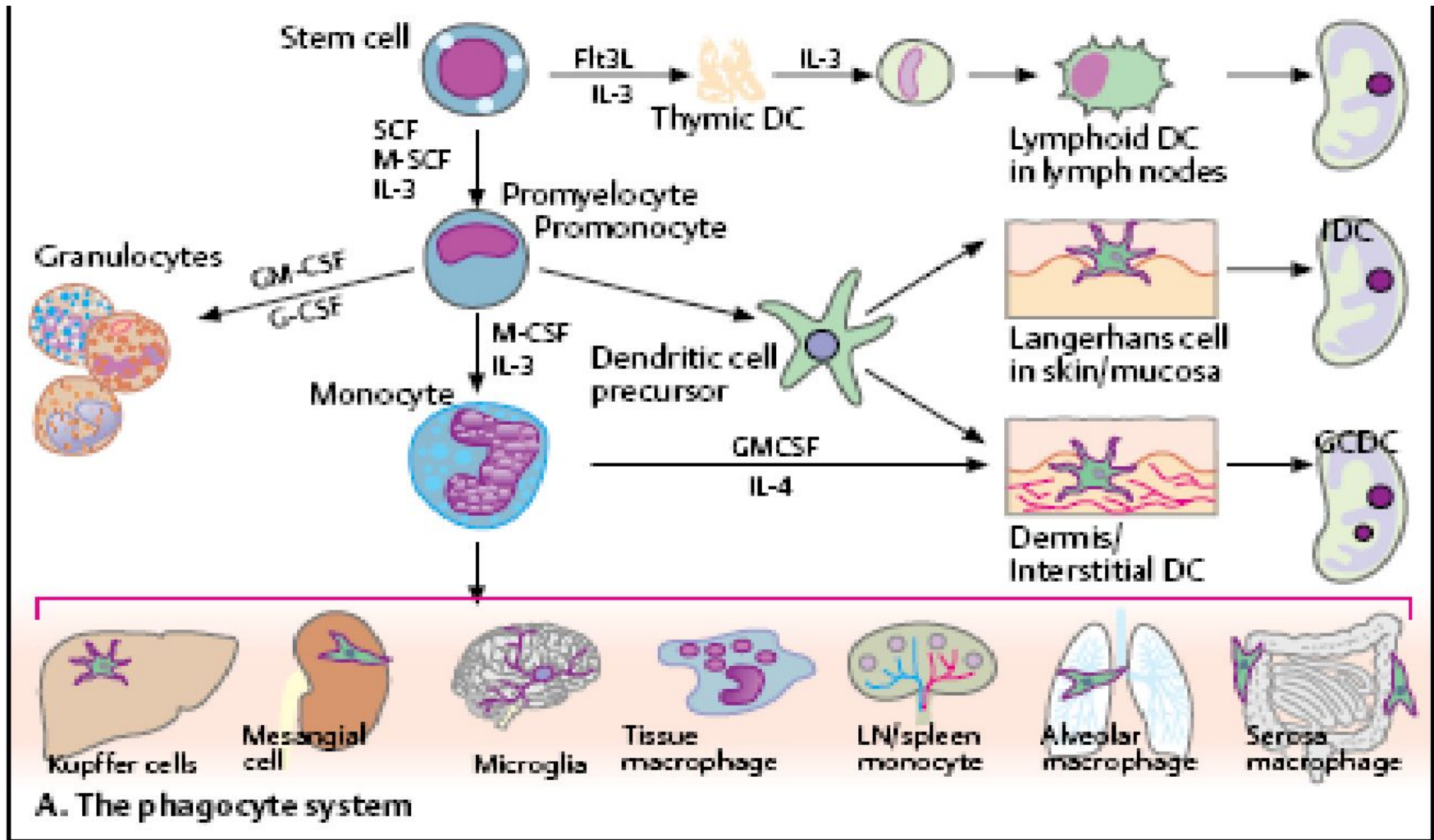
Врожденный иммунитет не обладает **специфичностью** и «**памятью**»

Обеспечивает **неспецифическую** защиту барьеров

# Цитокины, синтезируемые активированными макрофагами



# Система фагоцитов

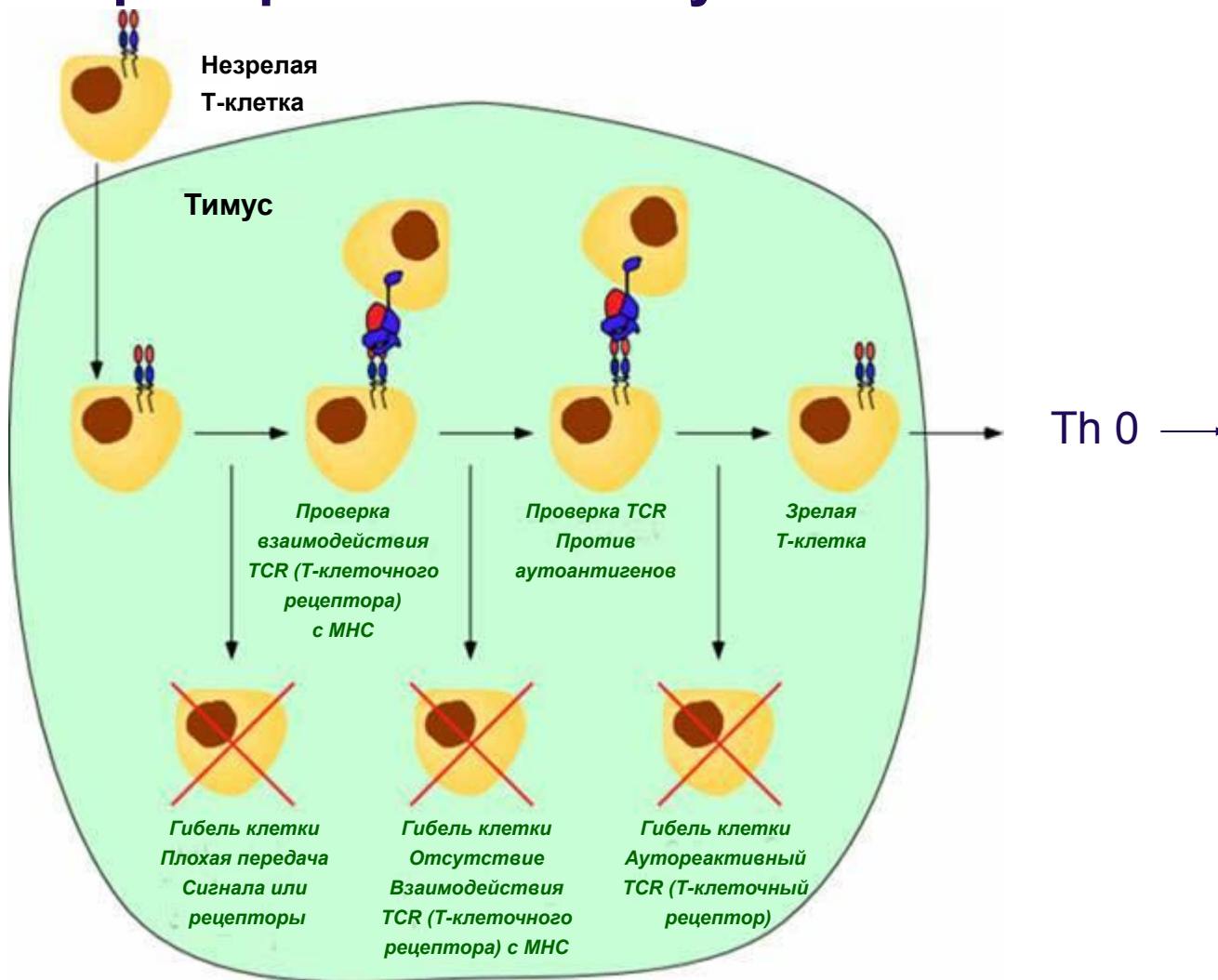


# Иммунная регуляция (3)



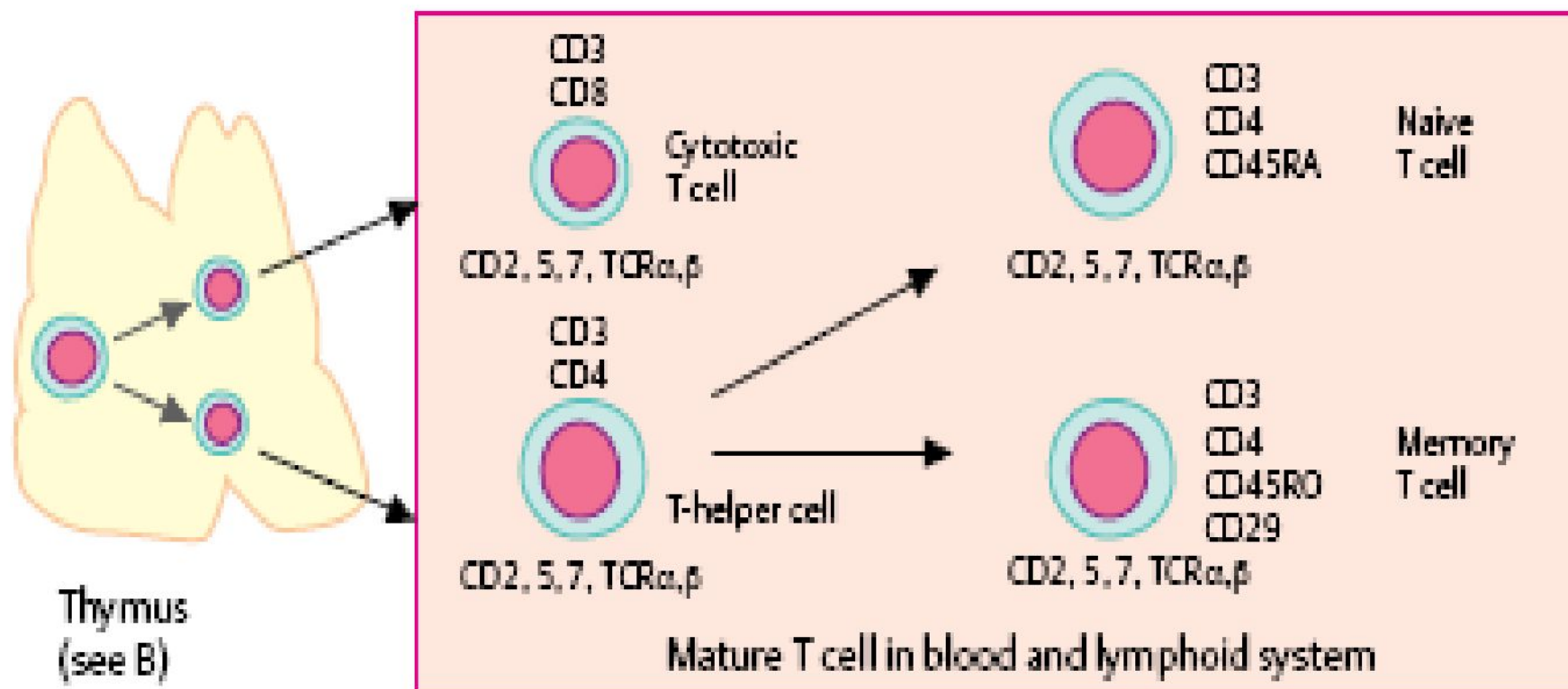
# Иммунная система (5)

## Приобретенный иммунитет: Клеточный иммунитет



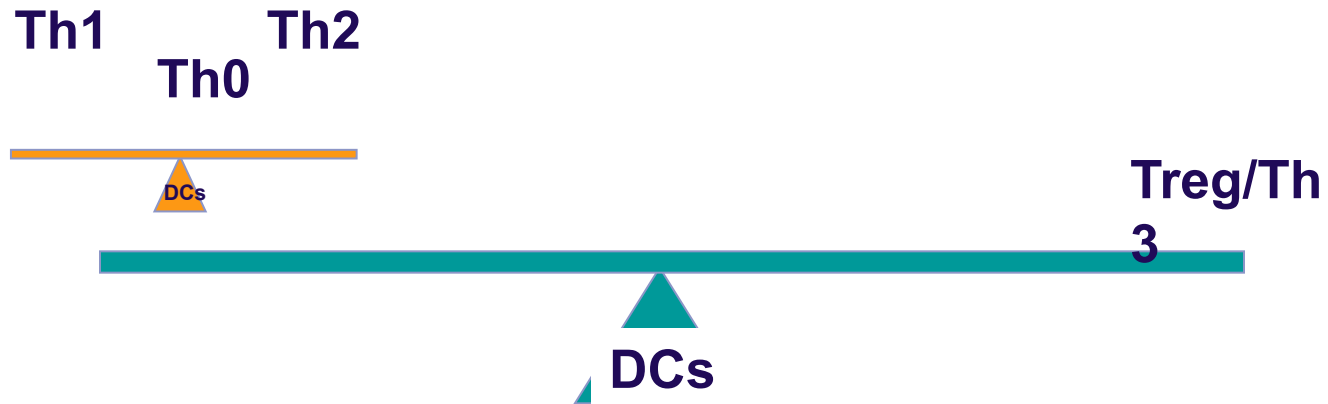
- Th 1
- Th 2
- Th 3
- T reg
- T cyt
- ...

# Развитие Т клеток



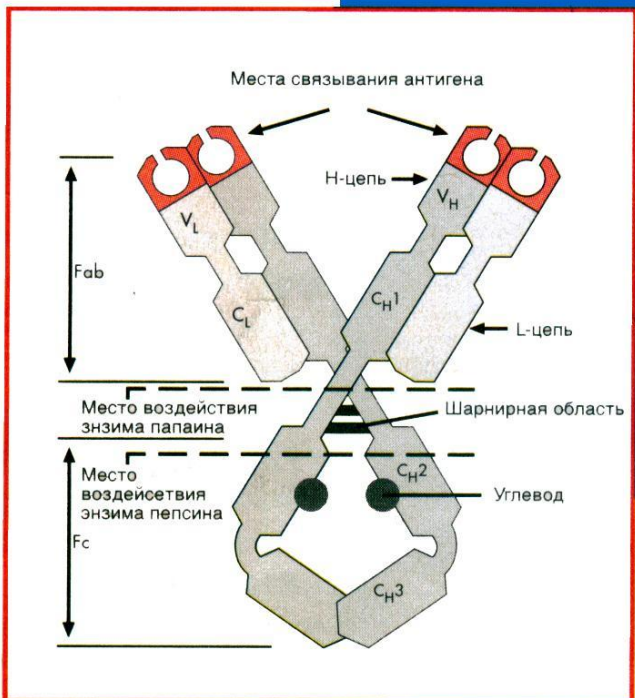
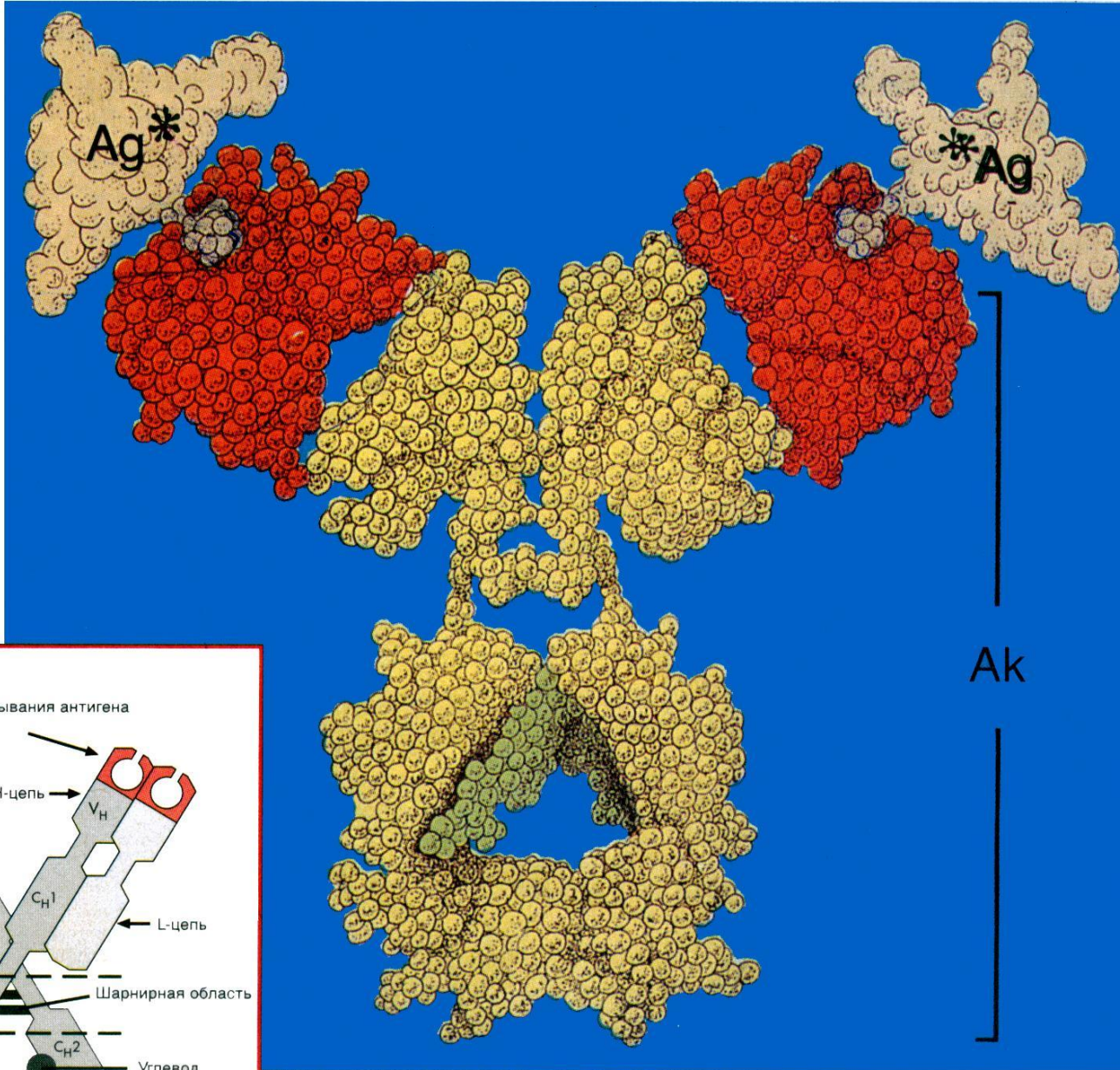
C. Development of mature T cells

# Иммунная регуляция

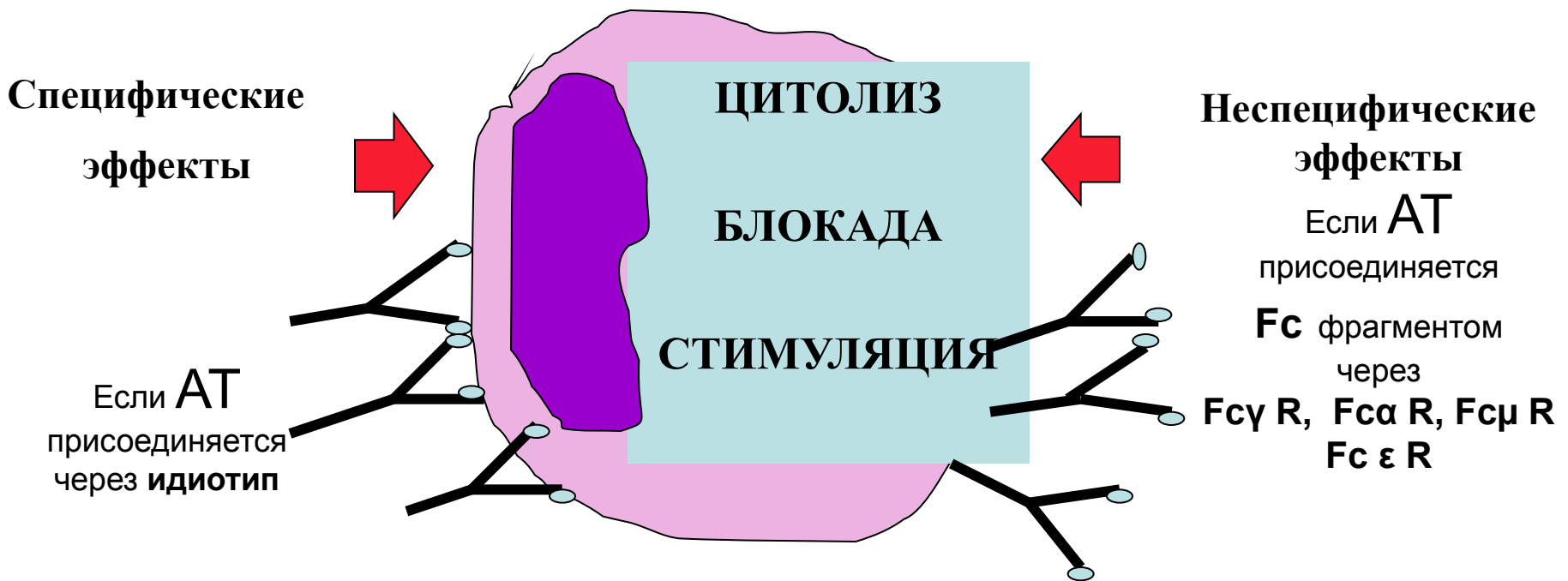


- Th1 IL-2, IL-3, IL-12, IFN- $\gamma$  (IgG1), IgG3, (IgG4)
- Th2 IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IgE, (IgG2)
- Tr/Th3 IL-10, TGF- $\beta$ 1 (ингибиторные цитокины) (IgG4)(CD25++)





# ПОСЛЕДСТВИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АТ с клеткой



Эффекты АТ зависят от класса и subclasses (IgG, IgM, IgA, IgE), т е типа тяжелой цепи.

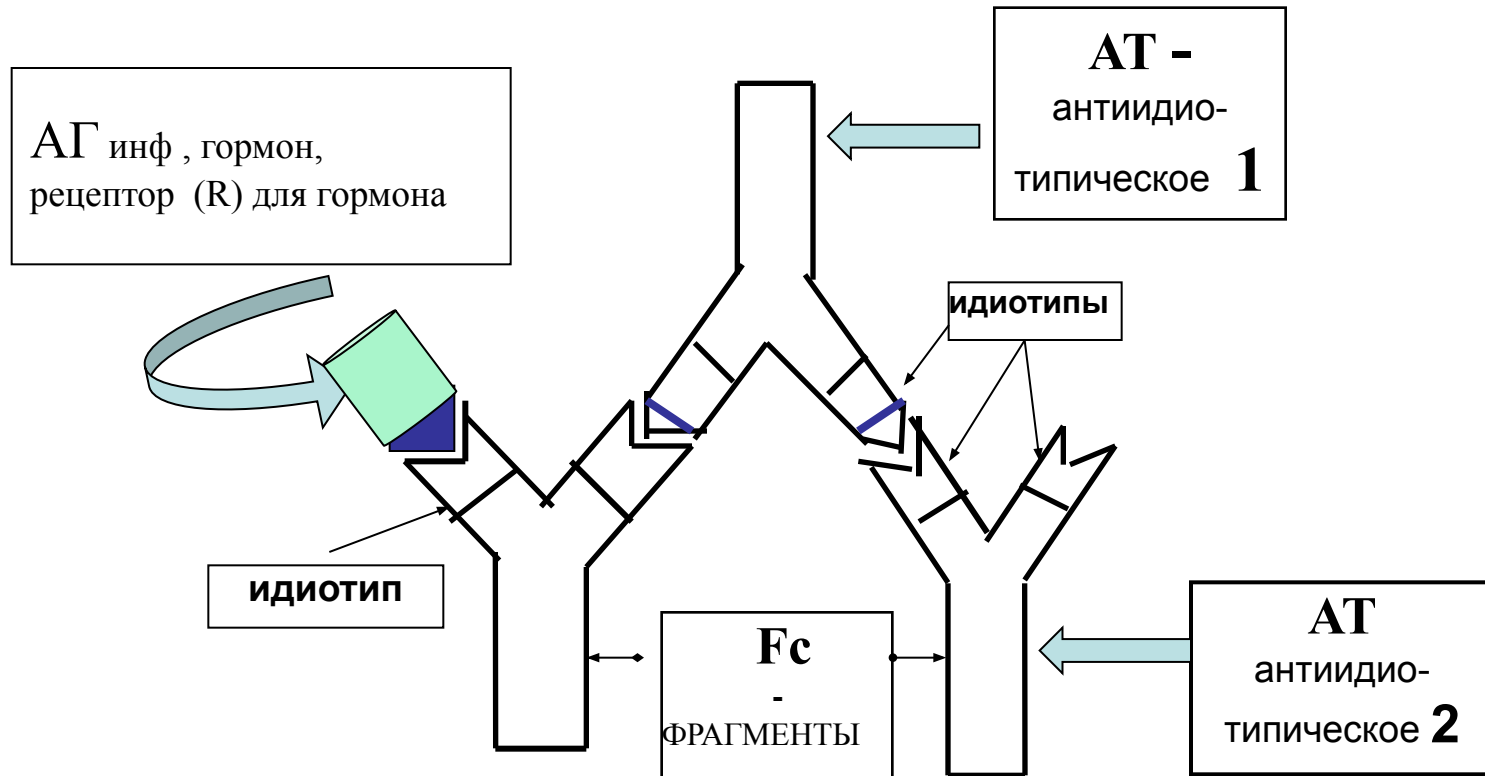
АТ, не связывающие комплемент, не обладают цитолитическим эффектом, но могут регулировать активность клетки (блокировать \ стимулировать)

**ПОСЛЕДСТВИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**  
**АГ или рецептора -Тл**  
**с клеткой**

- Виды АГ
- **1. Чужеродный АГ**  
(инфекционный, опухолевый, лекарственный, иммуноглобулины)
- **2. Ауто - АГ :**
  - а) растворимый белок
  - б) мембранный белок
  - в) БАВ , гормоны
  - г) HLA - молекулы
  - д) молекулы адгезии
- **3. идиотипы и Fc- фрагмент**  
**АНТИТЕЛ**  
:
- **4. Супер АГ** (стафилококк, онковирусы , микоплазма,
- **5. Поликлональный активатор В-л. –(**  
**ЭТ, ВИЧ )**

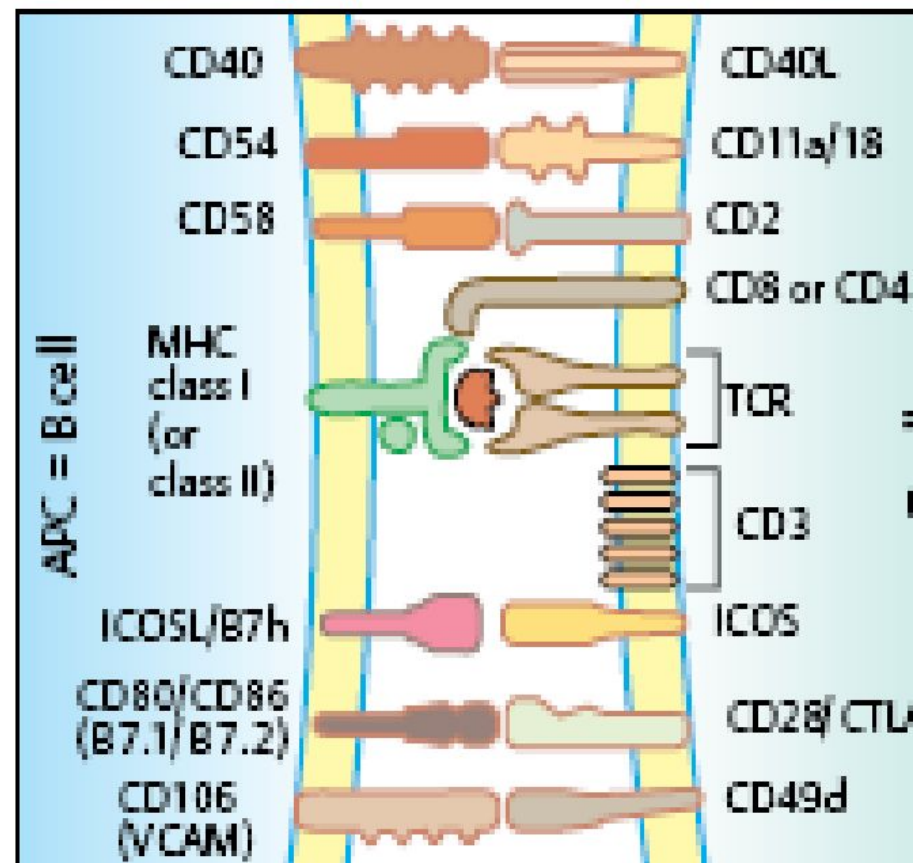
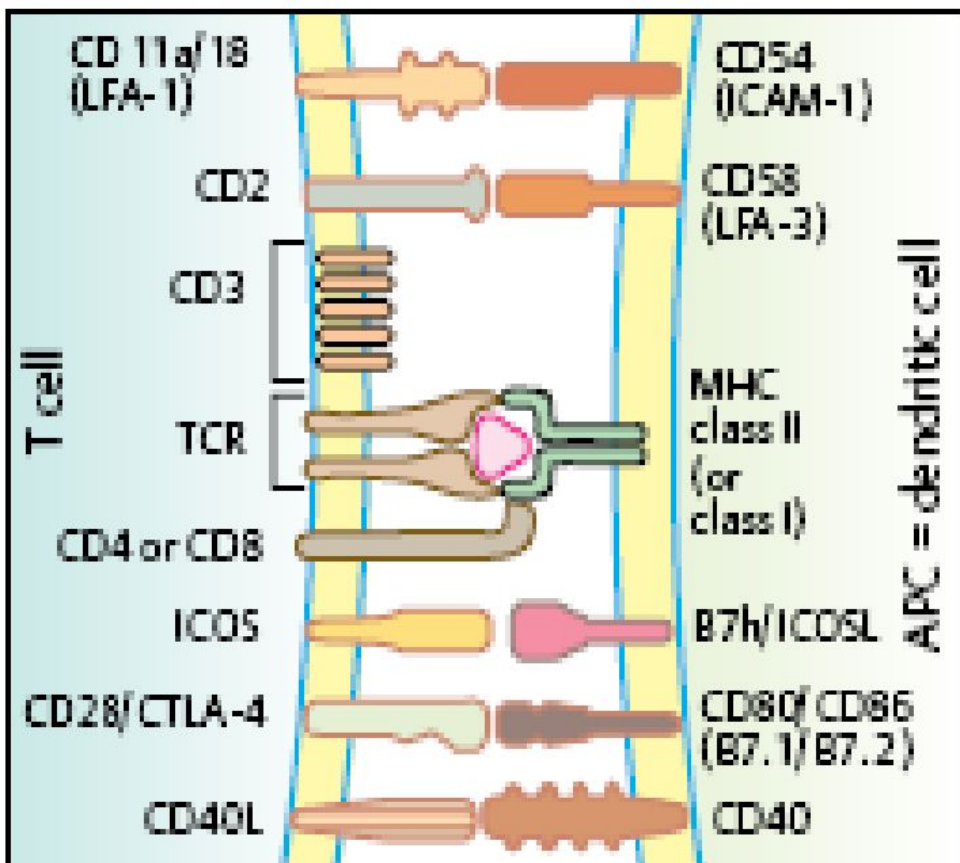
- Эфффекты
- ЦИТОЛИЗ
- БЛОКАДА
- СТИМУЛЯЦИЯ
- **ауторегуляция** иммунного ответа
- **Гиперцитокинемия** ( зависит от типа Тх1, Тх2) острая интоксикация, ШОК, кома)
- Срыв аутоотолерантности и провокация аутоагрессии и иммунодефицита (АИЗ, ИДС)

# Идиотип- антиидиотипическое взаимодействие



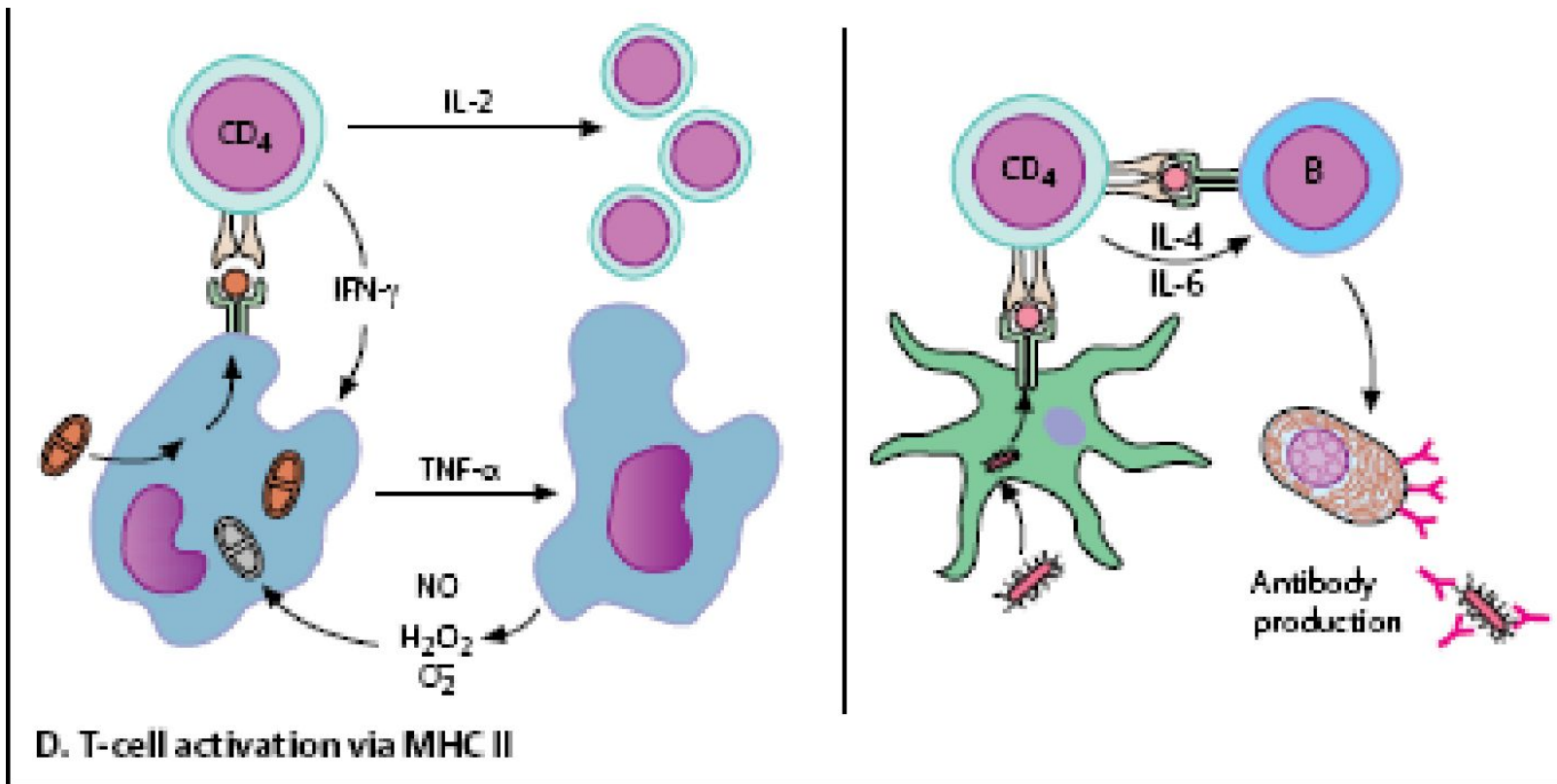
В роли АГ выступают идиотипы АТ

# Молекулы, участвующие во взаимодействии Т клеток с АПК

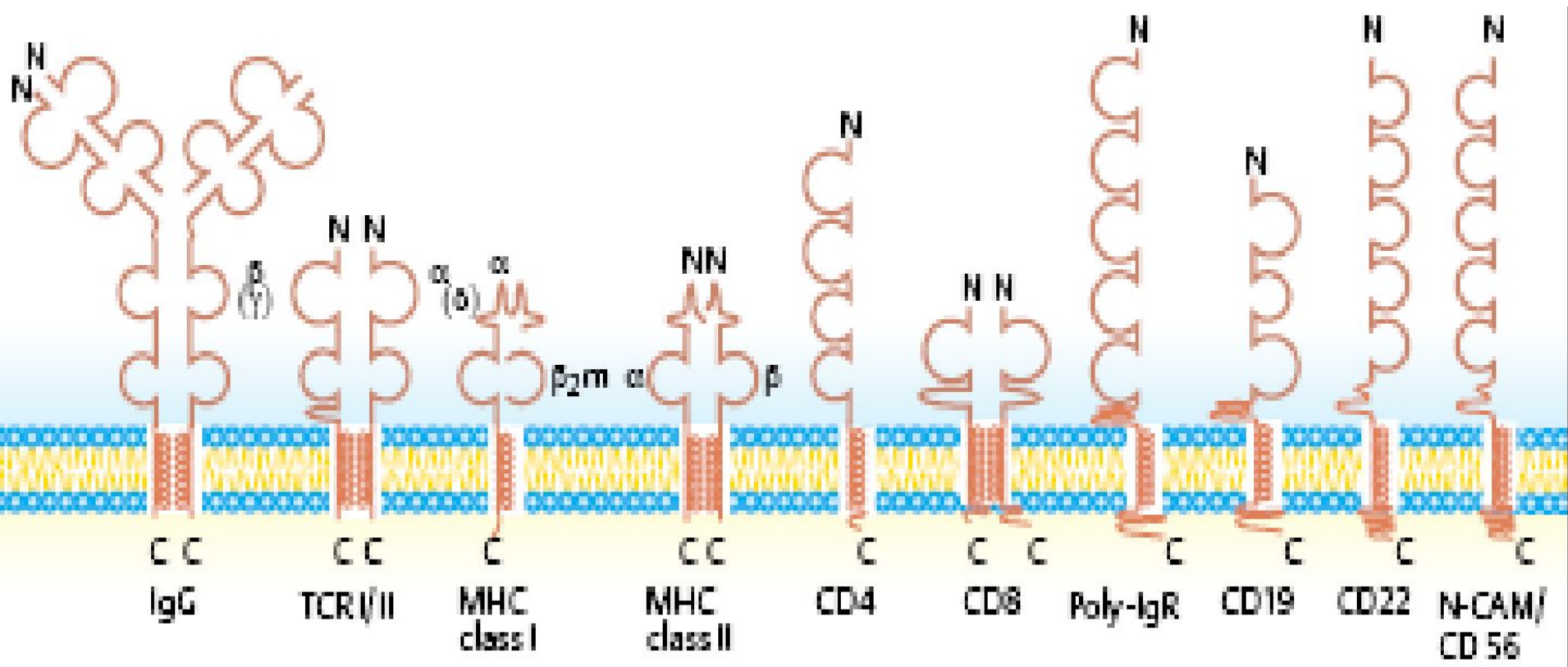


A. Molecules involved in T cell – APC interaction

# Активация Т- хелперов с участием МНС II класса



# Суперсемейство иммуноглобулинов



B. Immunoglobulin-<sup>h</sup>superfamily<sup>m</sup>

# Специфический иммунитет

- **Обеспечивает специфическую регуляцию функций** собственных клеток и обеспечение антигенного гомеостаза
- Специфическую аутосупрессию (**аутоотолерантность**)
  
- **Направленную** защиту от инфекционного агента
- **Направленную** защиту от опухолевых клеток
- **Специфическое** обеспечение репродукции (блокирующие АТ)



# Формы специфического иммунологического реагирования

- 1. Иммунитет (специфическая защита и регуляция)
- 2. Аллергия
- 3. Толерантность
- 4. Иммунологическая память
- 5. Идиотип – антиидиотипическое взаимодействие

# Классификация кластеров дифференцировки (CD)

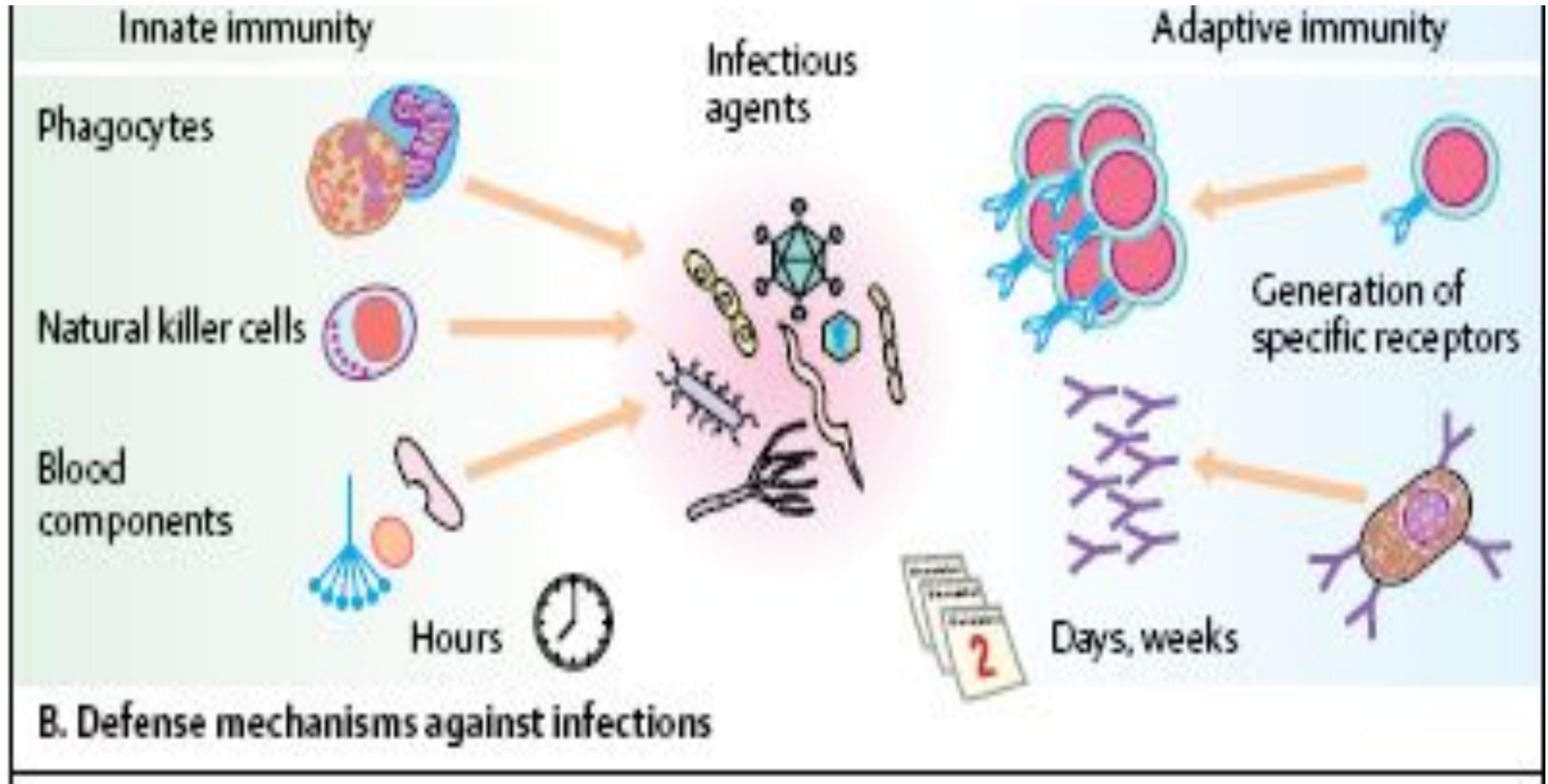
номер CD	локализация	функция
CD 2	T -кл. NK-кл.	Молекула адгезии, лиганд функционального АГ лимфоцитов и CD 58
CD 3	T - кл.	Рецептор к эритроцитам барана в комплексе с TCR участвуют в распознавании АГ
CD 4	T - хелперы	Корецептор МНС –II кл.,рецептор для ВИЧ
CD 5	T - зрелые	Лиганд CD 72 на В -лимфоцитах
CD 8	T -цитотоксические	Корецептор МНС - 1 класса
CD 11 a	большинство лимфоидных и миелоидн. кл. 11b	Молекула адгезии, интегрин, взаимодействует с ICAM- 1 CD 54
CD 19	В- клетки	В комплексе с Ig-рецептором участвует в передаче сигнала
CD 25	активир. Т, В и МФ	IL-2R $\alpha$ цепь , маркер активации лимф.
CD 28	активированные CD4+	Рецептор CD80 B7
CD 34	предшественники гемопоэтич.кл., эндотел.кл.	Лиганд для L-селектина
CD 40	В-клетки	рецептор CD 40L на активированных Т- клетках
CD 41	тромбоциты	Рецептор фибриногена и фибронектина
CD 42	тромбоциты, мегакар.	Рецептор фактора Виллебранда
CD 54	многие активиров. кл.	Молекула адгезии ICAM-1 ,рецептор .риновирусов
CD 80	дендритн. кл. МФ , активированные В - кл.	Костимулятор Т - клеточной активации, Лиганд CD - 28 на Т - лимфоцитах

# Рецепторы клетки

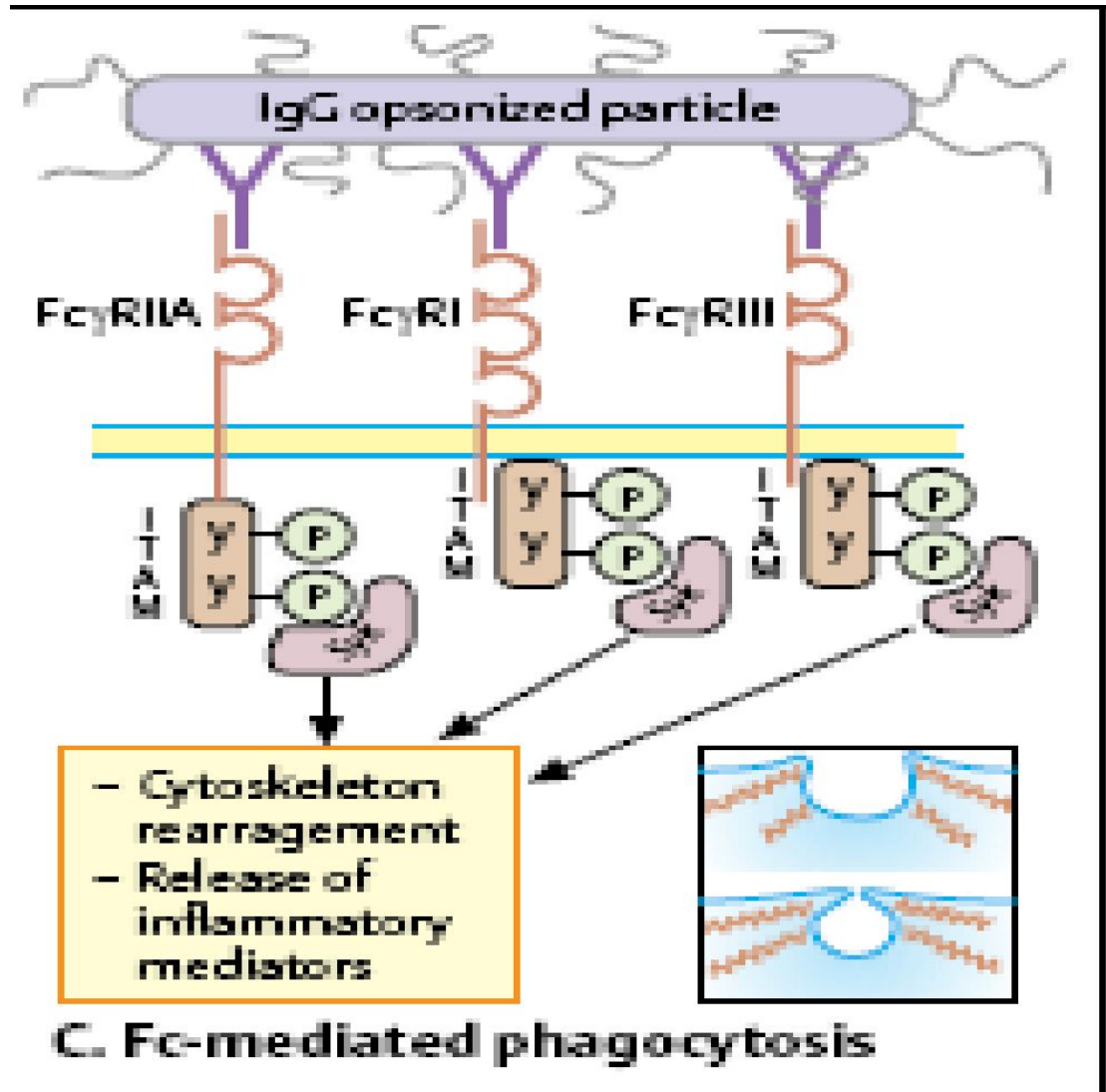
и внутриклеточные белки - регуляторы:

- Более 100 гомологичных **рецепторов, сцепленных с G – белками**
- Рецепторы **нейромедиаторов** в составе ионных каналов - неск. десятков.
- **10 рецепторов факторов роста**, активирующих тирозинкиназы и способные проникать в ядро
- **Рецепторы интегриновые** для связи с матриксом и молекулами адгезии( 3 группы)
- **Рецепторы селектиновые** для связи с углеводными остатками – 3 вида
- **Рецепторы иммуноглобулиновые** ( 11 видов)
- **Рецепторы катгериновые** (Ca<sup>++</sup> зависимые процессы) – адгезия (3 типа)
- **Рецепторы на внутриклеточных структурах**
  
- Белки – **ИНВЕРТОРЫ**- под контролем генома влияют на состояние клетки , влияют на каналы, активность рец
- Белки – **чапероны**- защищают в/к пептиды от протеаз
- Белки – **УБИКВИТИНЫ** – обеспечивают связь и транспорт в лизосомы для разрушения

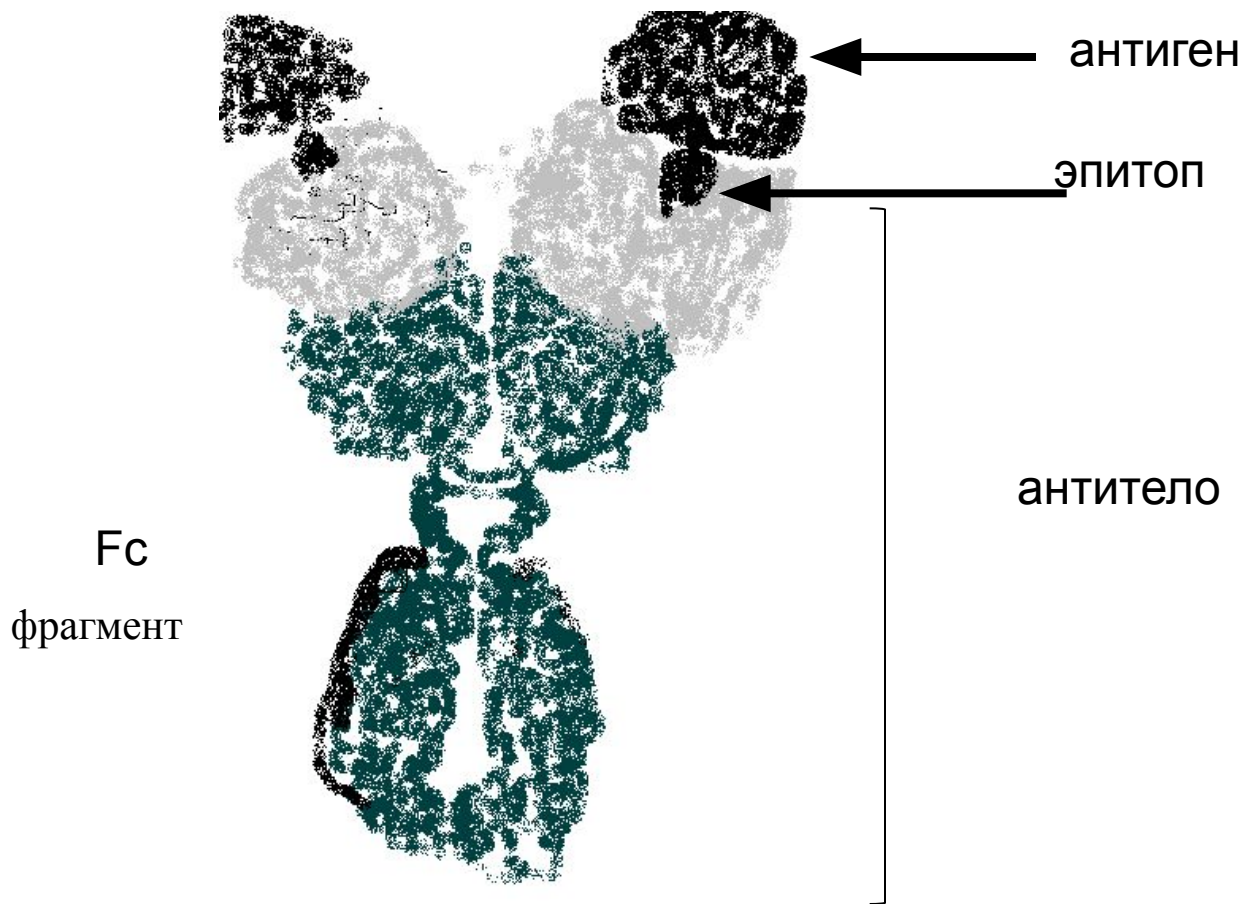
# Защита против инфекции



# Fc опосредованный фагоцитоз



# Взаимодействие антитела с антигеном



# ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУНИТЕТА

## • ФУНКЦИИ

## ЦИТОКИНЫ - эффекторы

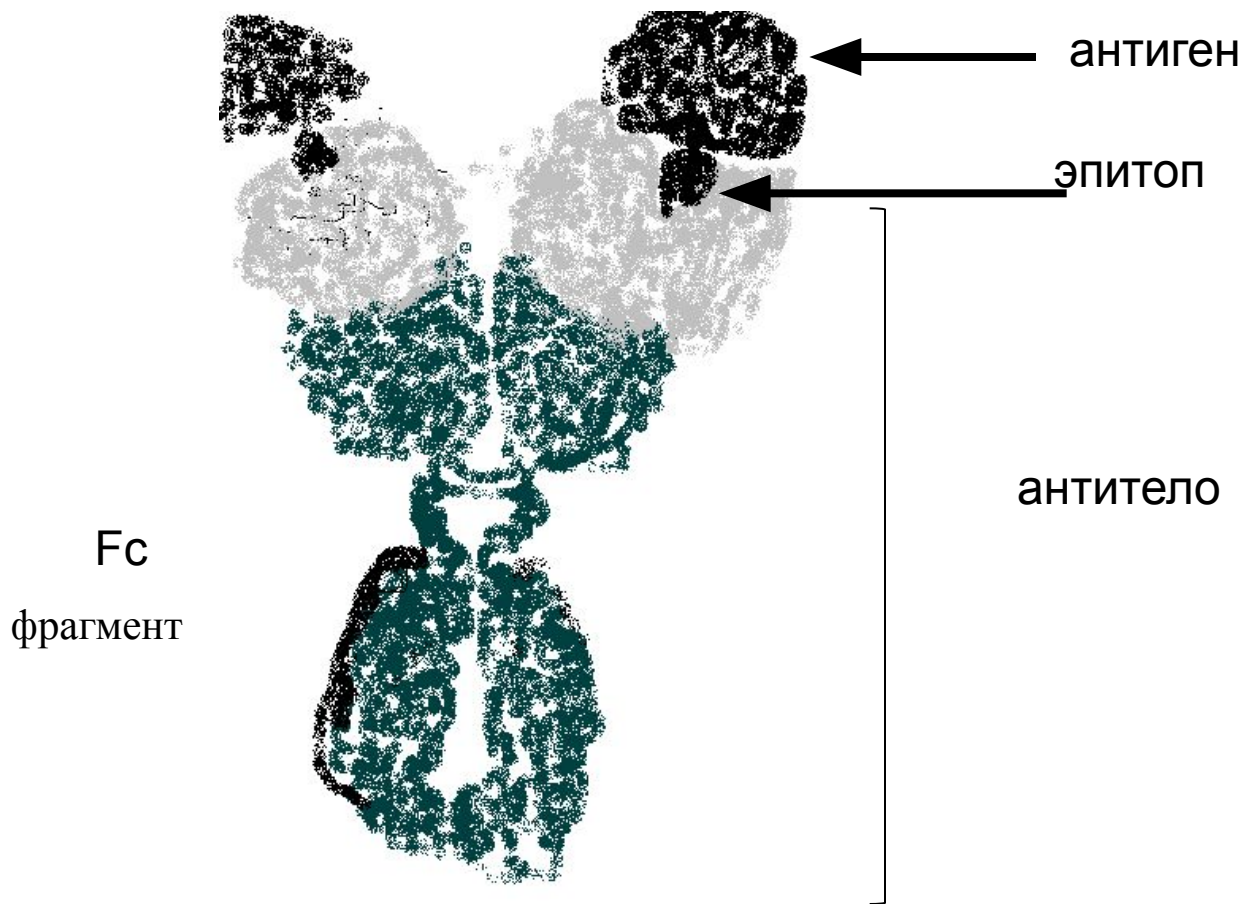
1. Гемопоэтическая : стимулируют: Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО $\alpha$ 
  - ингибирует : МВБ -1 $\alpha$  (макрофагальный белок воспаления)
2. Иммуностимулирующая:
  - а) ПРОЛИФЕРАЦИЯ стволовых клеток, предшественников Т- и В-лимфоцитов,
  - б) ИНДУКЦИЯ иммунного ответа : ИЛ -1, 3, 6
  - в) ДИФФЕРЕНЦИРОВКА в ЦТЛ и в Th1 : ИЛ -12, ИЛ-15
  - г) АКТИВАЦИЯ СИНТЕЗА АНТИТЕЛ : ИЛ -1, ИЛ- 6
3. Иммуносупрессивная :
  - а) БЛОКАДА синтеза ростовых факторов (ИЛ-2) , продукции "ПРОВосПалительных" цитокинов,
  - б) СВЯЗЫВАНИЕ рецепторов ростовых факторов ,
  - в) УСИЛЕНИЕ продукции РАСТВОРИМЫХ рецепторов для факторов роста (эффект блокады) : ИЛ - 10 , РАИЛ ( рецепторный антагонист ИЛ-1 ), ТФР
4. Провоспалительная: ИЛ- 1 , ИЛ- 6, ИЛ-8 , ФНО $\alpha$  ИЛ-16, 18
  - хемоаттрактирующие факторы макрофагов [МХАФ] ,
  - лимфоцитов [ ЛХФ ] , МВБ-1 $\alpha$ ,  $\beta$
5. Противовоспалительная : ИЛ -6, ИЛ -10, РАИЛ , ТФР $\beta$  ( через ингибицию провоспалительных цитокинов и усиление продукции растворимых рецепторов этих цитокинов )

## Иммунитет обеспечивает:

- **1. Защиту от «чужого»** (инфекционных агентов,  
• **клеток, белков**)
- **2. Защиту от аутоагрессии** (аутоотолерантность)
- **3. Защиту от опухолей**
- **4. Обеспечение репродукции**



# Взаимодействие антитела с антигеном



## Взаимодействие между нейроэндокринной и иммунной системами

