

# РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ

Темы 9-10

*ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ*



# СОДЕРЖАНИЕ

1. Значение регуляции для иммунных процессов
2. Внутрисистемная регуляция иммунных процессов
3. Печёночная и нейро-эндокринная
  - регуляция
4. Генетическая регуляция



Иммунные ответы - хорошо регулируемый процесс.

**Регуляция имеет большое значение для:**

1) обеспечения нужного уровня специфичности и иммунной памяти,

2) ограничения эффекторных реакций протективными рамками,

3) защиты организма от нежелательных последствий гиперактивации иммунной системы (иммунное воспаление, аллергии и аутоиммунные расстройства).

**Уровни регуляции:**

**1. Собственно иммунологические механизмы (внутрисистемная регуляция)**

**2. Контроль со стороны печени**

**3. Нейро-эндокринный контроль**

**4. Генетическая регуляция**



# ВНУТРИСИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

1. Механизм отрицательной обратной связи
2. Идиотип-антиидиотипические и эрготип-антиэрготипические взаимодействия
3. Цитокины и костимулирующие молекулы
4. Естественные регуляторные клетки ( $T_{reg}$ )
5. Адаптивные регуляторные Т-клетки  
(парадигма Th1 и Th2)

# ПРИНЦИП ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

## ПАССИВНЫЙ МЕХАНИЗМ СУПРЕССИИ ИММУННЫХ ОТВЕТОВ

Выработка высокоспецифических эффекторных Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов приводит к *элиминации как нативного антигена, так и антигенпредставляющих клеток*, что *пассивно* останавливает иммунные ответы.

В клинической практике этот феномен используют для *профилактики резус-конфликта*: если резус-отрицательной матери ввести готовые антирезусные антитела до попадания в ее кровь резус-положительных эритроцитов плода, то иммунный ответ матери на резус антиген будет подавлен.



# Предупреждение резус-конфликта



- В женской консультации беременную обязательно проверяют на резус-фактор. Если он отрицательный, необходимо определить резусную принадлежность отца. При риске резус-конфликта кровь женщины неоднократно за время беременности исследуется на наличие резус - антител. Если их нет, значит, женщина не сенсibilизирована и в эту беременность резус-конфликта не произойдет.
- Сразу после родов определяют резус-фактор у младенца. Если он положительный, то не позднее 72 часов после родов матери вводят антирезусный иммуноглобулин, который предупредит развитие резус-конфликта в последующую беременность.



# ПРИНЦИП ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

## АКТИВНЫЙ МЕХАНИЗМ СУПРЕССИИ ИММУННЫХ ОТВЕТОВ

- В эксперименте при одновременном введении животному антигена и IgG гуморальный ответ ослабляется. Если в ходе ответа удалить IgG путём плазмафереза, то ответ пролонгируется. *Активный механизм супрессии* реализуется через *ингибирующий рецептор FcγRIIB (CD32b)*, который появляется *на дифференцированных В-лимфоцитах*, и высокие концентрации IgG подавляют их созревание до плазматических клеток.
- В терминально дифференцированных лимфоцитах снижается экспрессия антиапоптотических генов, экспрессируются молекулы, индуцирующие апоптоз (Fas –CD95), рецепторы для глюкокортикоидов и TNF-α. *В определенное время от начала развития FasL, TNF-α и глюкокортикоиды* супрессируют иммунный ответ.
- *НК-клетки печени (CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>lo</sup>)* экспрессируют FasL и индуцируют *апоптоз излишне активированных в кишечнике Т-лимфоцитов*, приносимых с кровью воротной вены.

# ИДИОТИП-АНТИИДИОТИПИЧЕСКИЕ 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- АНТИИДИОТИПИЧЕСКАЯ СЕТЬ

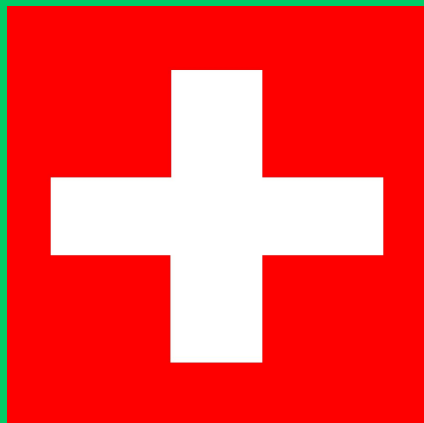
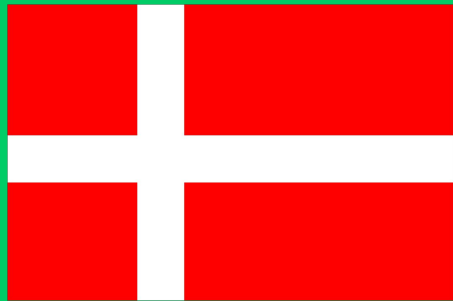
Идиотип-антиидиотипические молекулы как рецепторы могут в свою очередь сами распознавать либо связывающие сайты и их части, либо другие детерминанты снаружи, образуя тем самым *устойчивую сеть взаимодействующих рецепторов*. Когда антиген попадает в эту систему, он индуцирует продукцию сначала идиотипов, а затем антиидиотипов и так далее. В конечном счёте баланс сети восстанавливается, что приводит к окончанию первичного ответа.



Элемент идиотип-анти-идиотипической сети



# НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ (1984)



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

**N.K. JERNE**



# ЭРГОТИП- АНТИЭРГОТИПИЧЕСКИЕ ОТВЕТЫ

По аналогии с идиотип-антиидиотипическими взаимодействиями на другие рецепторные молекулы (**эрготипы**, например CD3, CD4, CD28 и др.) формируются *антиэрготипические антитела*, которые обладают иммуносупрессивными эффектами.

Антиэрготипический ответ является одним из механизмов регуляции Т-клеточного иммунного ответа.

Препараты **Teplizumab** и **Visilizumab** (антитела к CD3-молекуле Т-лимфоцитов) – применяются в лечении сахарного диабета 1-го типа, болезни Крона, для профилактики реакции отторжения трансплантата у больных после пересадки почек в составе комбинированной иммунодепрессивной терапии.

Препарат **Clenoliximab** (анти-CD4) –используют в лечении ревматоидного артрита.

# РОЛЬ КОСТИМУЛИРУЮЩИХ МОЛЕКУЛ

Сигнал с TCR является важнейшим, но не единственным для активации Т-лимфоцитов. Концепция о необходимости дополнительного костимулирующего сигнала (*сигнал II*) была сформулирована **Lafferty и Woolnough (1977)**. Позднее были открыты костимулирующие молекулы (CD28, CD80, CD86 и др.).

С учетом особенностей сигналов молекулы были разделены на 2 группы:

- 1) *костимулирующие молекулы* – обеспечивают Т-клеточную пролиферацию;
- 2) *коингибиторные молекулы* – подавляющие Т-клеточные ответы.

**Главные функции** костимулирующих и коингибиторных молекул: - баланс между иммуногенностью и толерантностью;

# Особенности костимулирующих молекул

- Одна из пары молекул представлена на Т-лимфоците, другая – на АПК.
- Чаще сигнал передается от АПК для Т-клетки, реже – в обратном направлении.
- В каждой паре одна из молекул спонтанно (конститутивно) экспрессируется на покоящихся клетках, вторая – индуцируется в процессе активации (либо синтез de novo, либо усиление экспрессии). *Т.е. с помощью костимулирующих молекул клетки могут взаимодействовать не в любой момент, а при наличии других активационных сигналов.*
- Сигналом для усиления экспрессии может служить сигнал, поступающий с PRR, рецептора для цитокинов или взаимодействие другой пары костимулирующих молекул.
- Костимулирующую функцию могут выполнять несколько молекул со сходными, но не полностью идентичными функциями.
- На одной клетке могут экспрессироваться лиганды одних и тех же костимулирующих молекул, включающие противоположные по эффекту сигналы (активирующие и супрессирующие).

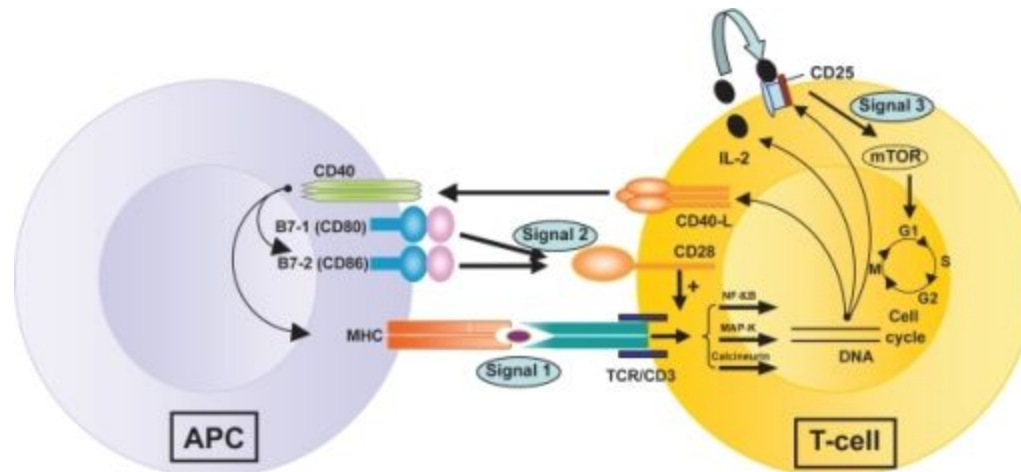
# Эффекты костимулирующих молекул

Действие костимулирующих молекул направлено на *усиление сигнала от рецептора/корцептора*.

Содержат в своем цитоплазматическом участке последовательности аминокислот **ITAM** (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activatory Motif* - тирозинсодержащий активационный мотив), что обеспечивает проведение активационного внутриклеточного сигнала.

Связывание соответствующих лигандов приводит к активации цитоплазматических **тирозинкиназ**, которые **фосфорилируют и активируют белки, участвующие в проведении сигналов с активирующих рецепторов**.

**NB!** Презентация АГ без активирующей костимуляции приводит к развитию *анергии T-клеток*.



# CD28-CD80/CD86

- **CD28** спонтанно экспрессируется на большинстве Т-лимфоцитов (80%).
- **CD80 (B7-1)** не экспрессируется, **CD86 (B7-2)** - слабо экспрессируется на поющих АПК.
- Взаимодействие молекул приводит к Т-клеточной пролиферации, усилению продукции IL-2, увеличению выживаемости Т-лимфоцитов.
- Активация Т-лимфоцита в отсутствие костимулирующего сигнала CD28/CD80/CD86 приводит к Т-клеточной анергии, резкому снижению продукции IL-2 и других цитокинов.

**NB!** Нокаут гена CD28 проявляется дефектом Т-хелперов (подавляется продукция цитокинов, особенно IL-2, и развитие Th).

Многие опухоли не экспрессируют CD80/CD86, поэтому опухолеинфильтрирующие Т-лимфоциты анергичны.

*Один из подходов в создании клеточных противоопухолевых вакцин – индукция экспрессии молекул CD80/CD86 на ДК, нагруженных in vitro опухолевыми АГ.*

# CD40-CD40L (CD154)

- **CD40** конститутивно экспрессируется на АПК (В-лф, ДК, МФ).
- **CD40L** экспрессируют активированные Т-клетки, а также НК и плазмоцитоидные ДК.
- Взаимодействие костимулирующих молекул способствует развитию *полноценного гуморального ответа* (переключение изотипов АГ и формирование В-клеточной памяти), *а также Т-клеточно-опосредованных реакций*.
- Активирующий сигнал направлен преимущественно в сторону АПК – способствует созреванию и выживанию ДК, стимулирует секрецию IL-12. Блокада CD40/CD40L взаимодействий ведет к ослаблению Тх1-ответов и усилению продукции Тх2-цитокинов.

**NB!** Нокаут гена CD40 – нарушение ответа на белковые АГ, подавляется развитие Тх1 и продукции IFN- $\gamma$ .

Мутация гена CD40L приводит к развитию *первичного иммунодефицитного состояния – гипер-IgM-синдром* (отсутствует переключение изотипов иммуноглобулинов).

Антитела-агонисты CD40 усиливают противоопухолевый иммунный ответ.

Антитела, блокирующие CD40 и CD40L, способствуют выживанию аллогенного трансплантата.



## ICOSL-ICOS

- **ICOS** (Inducible costimulator- индуцибельный костимулятор) – экспрессируется на Т-клетках, активированных через TCR и CD28.
- **ICOSL**- экспрессируется ДК, В-лимфоцитами.
- Взаимодействие ICOSL-ICOS способствует поляризации иммунных ответов преимущественно в сторону Th2-иммунных ответов.

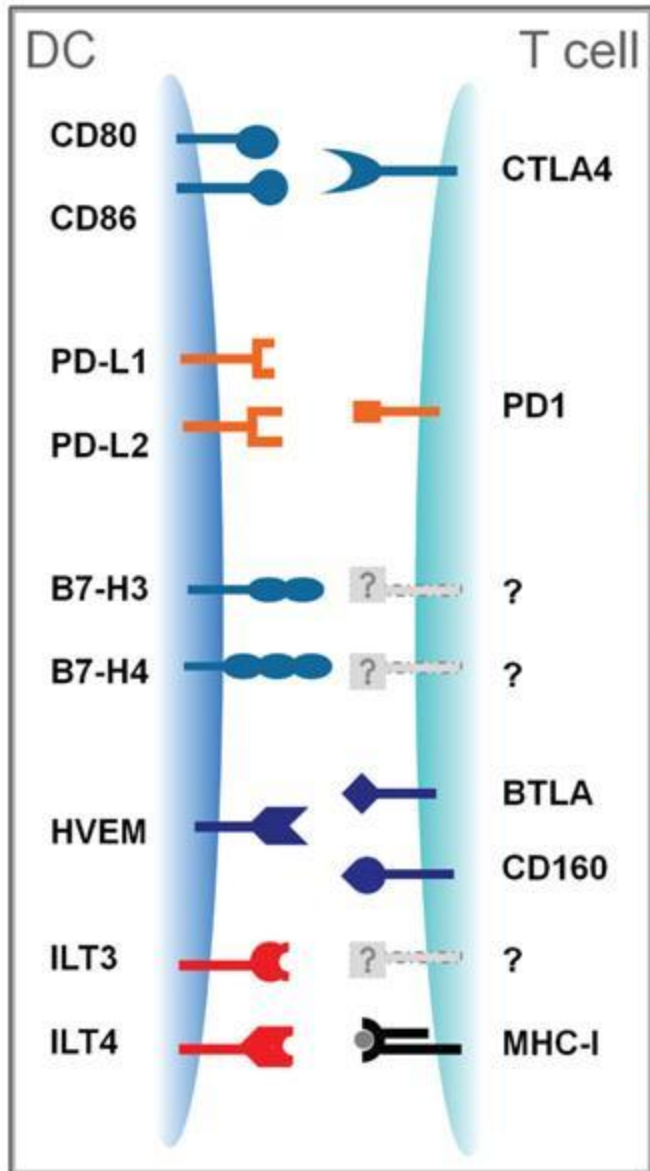
## Ox40-Ox40L

- **Ox40 (CD134)** – экспрессируется на активированных Т-клетках.
- **Ox40L (CD252)** – на ДК, МФ.
- Взаимодействие Ox40-Ox40L – поддерживает пролиферацию Th2-лимфоцитов и их жизнеспособность.

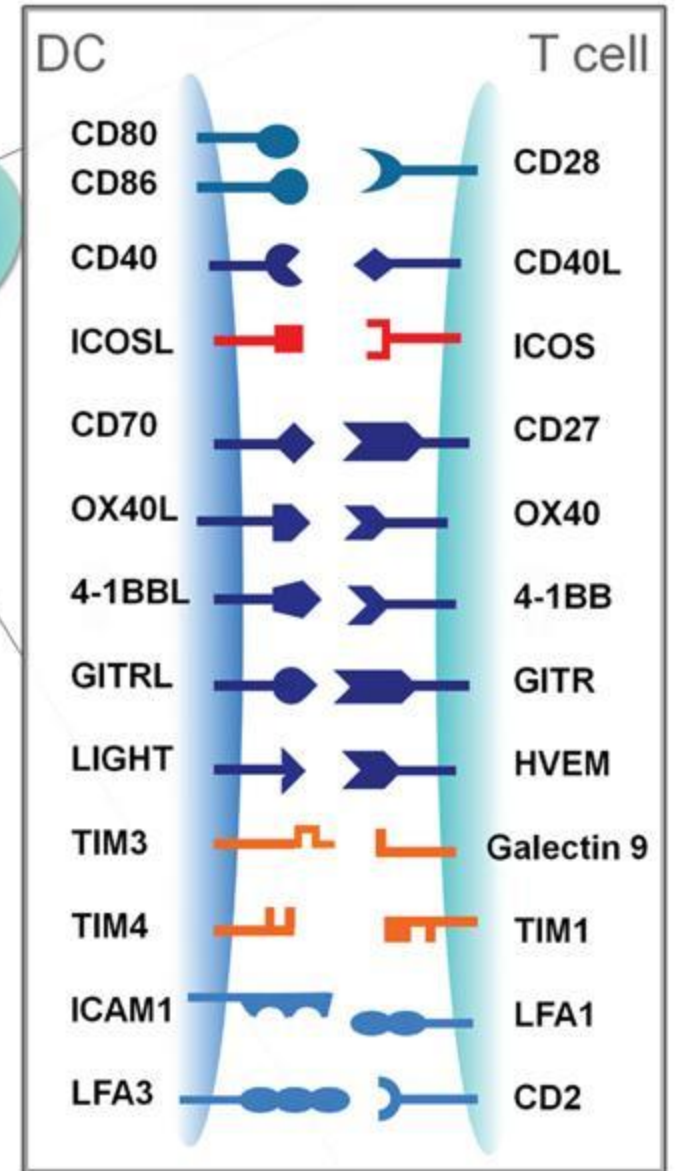
# Костимулирующие молекулы, участвующие в презентации антигена

<b>Название</b>	<b>Локализация на клетках</b>	<b>Лиганд (на АПК)</b>	<b>Эффект от передачи в клетку</b>
<b>CD28</b>	<b>Т-клетки</b>	<b>B7-1 (CD80) B7-2 (CD86)</b>	<b>Костимуляция, секреция IL-2</b>
<b>OX40</b>	<b>Т-клетки</b>	<b>OX-40L</b>	<b>Костимуляция</b>
<b>CD40L (CD154)</b>	<b>Активированные Т-клетки, В-клетки</b>	<b>CD40</b>	<b>Костимуляция</b>
<b>ICOS (индуцибельный костимулятор)</b>	<b>Активированные Т-клетки</b>	<b>ICOSL</b>	<b>Костимуляция, секреция цитокинов (Тх2&gt;Тх1)</b>
<b>CTLA-4 (CD152)</b>	<b>Активированные Т-клетки</b>	<b>B7-1 (CD80) B7-2 (CD86)</b>	<b>Подавление активности Т-клеток</b>

## Co-inhibition



## Co-stimulation



# Коингибиторные рецепторы

Известно более 20 мембранных молекул, способных подавлять активацию клеток, вызванную через другие рецепторы.

В цитоплазматической части ингибиторные рецепторы содержат от 1 до 4 тирозинсодержащих аминокислотных ингибирующих последовательностей (**ITIM- *Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif***).

Связывание этими рецепторами соответствующих лигандов приводит к активации цитоплазматических **фосфатаз**, которые **дефосфорилируют и деактивируют белки, участвующие в проведении сигналов с активирующих рецепторов.**

# CTLA-4 - CD80/CD86

- **CTLA-4 (CD152)**- гомолог молекулы CD28, связывается с лигандами (**CD80/CD86**) с большей аффинностью.
- Экспрессируется на терминально дифференцированных Т-лф. Высокая степень экспрессии характерна также для Treg.
- Конкурирует с молекулой CD28 и ингибирует пролиферацию лимфоцитов, продукцию IL-2, способствует поляризации иммунного ответа в сторону T<sub>H</sub>2.
- Treg посредством молекулы CTLA-4 ингибируют функциональную активность ДК, подавляя или ограничивая иммунные ответы.

**NB!** Молекула CTLA-4 чрезвычайно важна для поддержания толерантности. Лекарственный препарат **Belatacept (CTLA-4-Ig)** рекомендован для профилактики отторжения почечных трансплантатов.

# PD1- PD-L1, PD-L2

- **PD1**(Programed cell death-1- запрограммированная смерть клетки) – гомолог молекулы CD28.
- **PD1** экспрессируется на активированных Т- и В-клетках (в т.ч. – на Treg), а также на многих негематопоетических клетках (сосудистый эндотелий, нервные клетки, клетки островков поджелудочной железы).
- **PD-L1, PD-L2** экспрессируются на ДК и МФ в определенных условиях.
- Взаимодействие **PD1- PD-L1, PD-L2** блокирует активацию тирозинкиназ и фосфолипазы C $\gamma$ 2, что препятствует пролиферации и дифференцировке клеток.

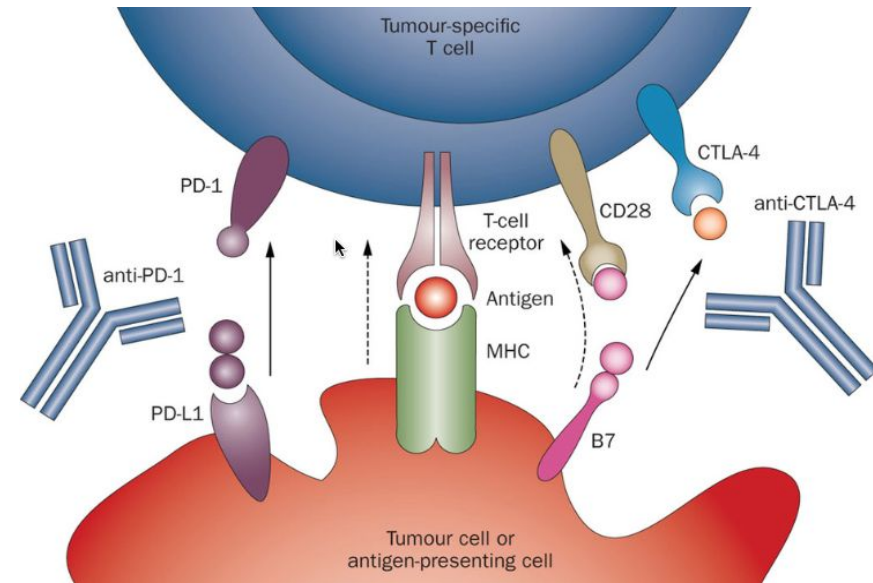
**NB!** Молекулы важны для формирования аутоотолерантности. Нарушение экспрессии этих ингибиторных молекул отмечается при многих аутоиммунных заболеваниях ( системная красная волчанка, сахарный диабет, рассеянный склероз).

Молекулы рассматриваются как перспективные мишени для лечения аутоиммунных заболеваний и профилактики отторжения трансплантата.

# Блокаторы «контрольных иммунных точек» (*immune checkpoint inhibitors*) – новые подходы в иммунотерапии рака

Молекулы **CTLA-4** и **PD1** часто экспрессируются на мембране опухолеинфильтрирующих Т-лимфоцитов, что приводит к подавлению противоопухолевых иммунных ответов.

Лекарственные препараты на основе моноклональных антител к этим ингибиторным молекулам («*immune checkpoint inhibitors*») используют в настоящее время для лечения некоторых злокачественных новообразований (*Нобелевская премия 2018 г.*).



# Th1 и Th2

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

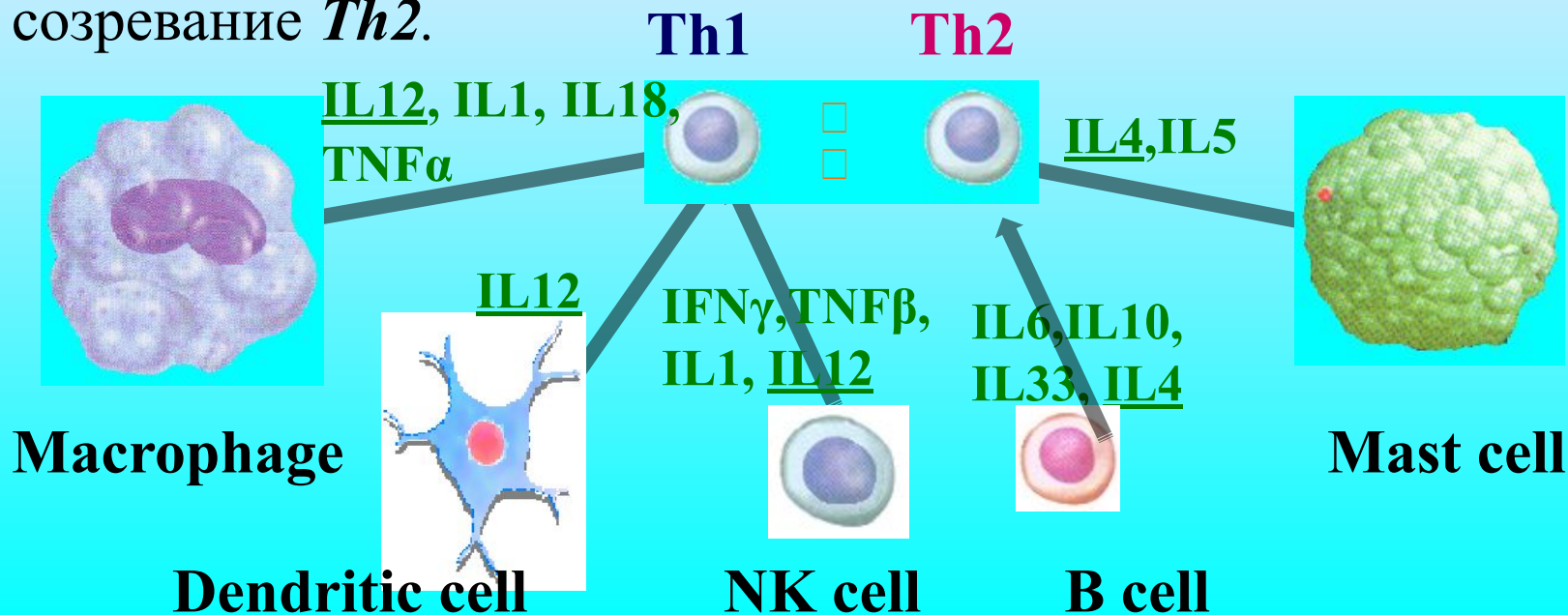
- |                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
| <b>Th1 (CD4+)</b>       | □ | <b><u>IFN<math>\gamma</math></u>, IL2, TNF<math>\beta</math>, IL18</b> |
| <b>Th2 (CD4+)</b>       | □ | <b><u>IL4</u>, IL5, IL6, IL10, IL13, IL21</b>                          |
| <b>Обе субпопуляции</b> | □ | <b>IL3, GM-CSF</b>   |





# ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Th1 и Th2

Различные клетки вовлечены в дифференцировку Th1 и Th2. Макрофаги, дендритные клетки и NK-клетки стимулируют развитие Th1 путём секреции главным образом **IL12**, а тучные клетки и В-лимфоциты способствуют созреванию Th2 за счёт прежде всего **IL4**. Некоторые костимулирующие и адгезивные молекулы также влияют на этот процесс: ICAM-1 (CD54), B7-1 (CD80), CD28 и хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR3 опосредуют дифференцировку **Th1**; B7-2 (CD86), CD30, CTLA-4 (CD152) и хемокиновые рецепторы CCR3 и CCR4 - созреванию **Th2**.



# ПАРАДИГМА Th1/Th2

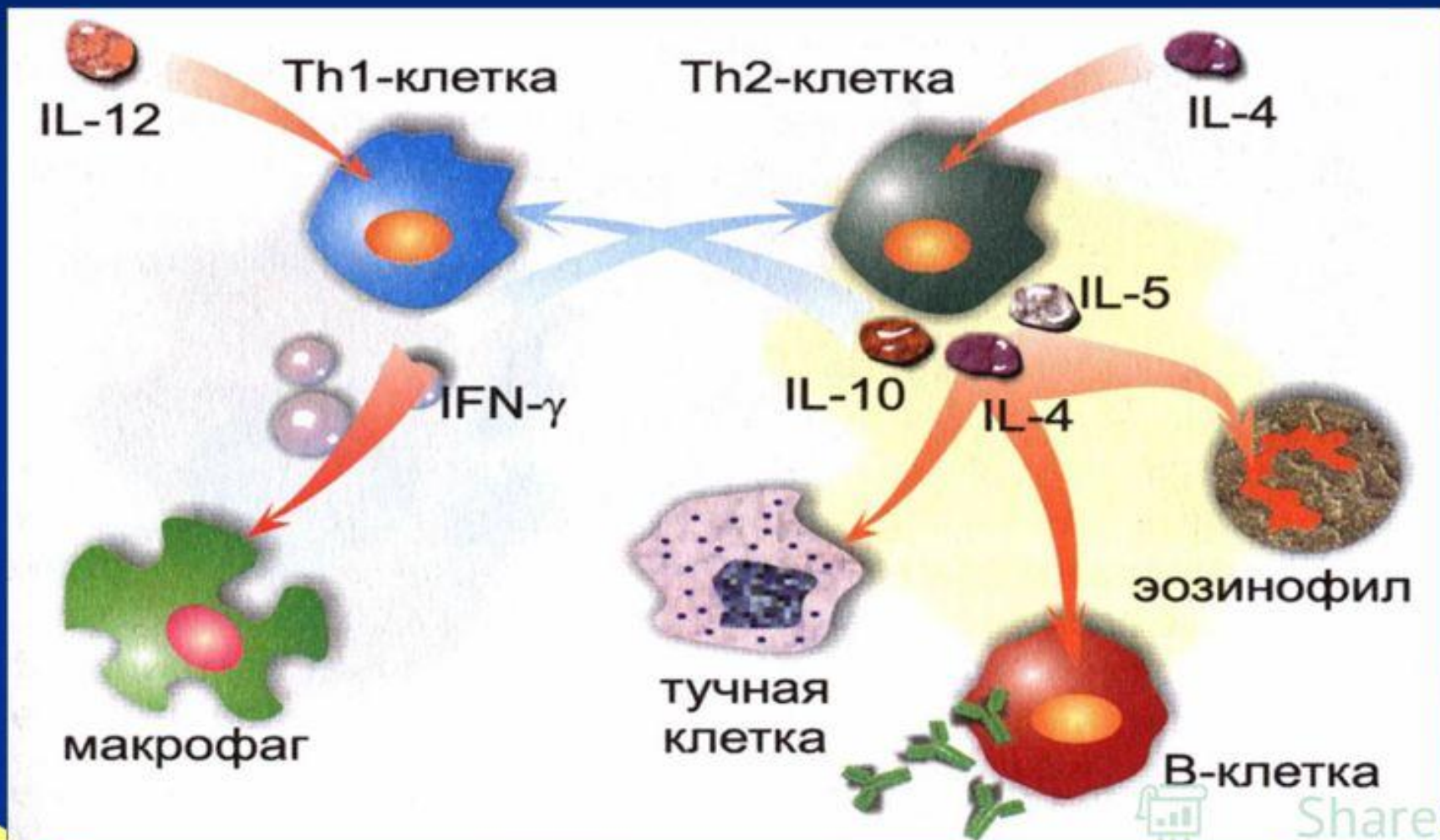
(T.R.Mosmann, and R.L.Coffman, 1989)

*На физиологическом уровне,* Th1 включают T-клеточный иммунный ответ и участвуют в переключении синтеза антител; наоборот, Th2 стимулируют B-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, одной группе аутоиммунных болезней (инсулинзависимый диабет, рассеянный склероз), повторных спонтанных абортах и др.; поляризация Th2 имеет место при atopических болезнях (IgE-процессах), приживлении несовпадающего по HLA фетального аллотрансплантата, другой группе аутоиммунных болезней (аутоиммунные цитопении крови, тиреоидит Хашимото и др.).



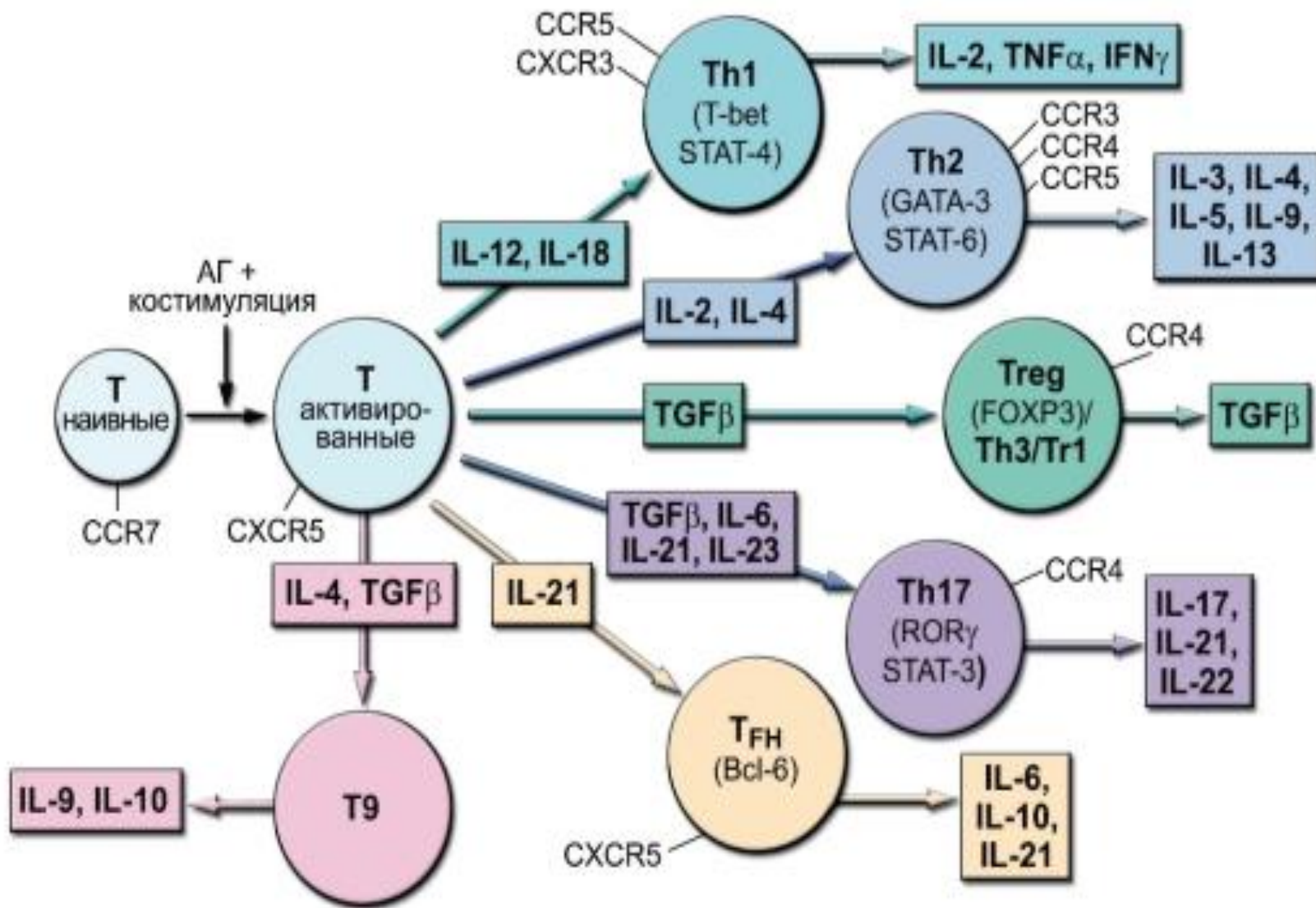
# T-хелперы (CD4+)



# ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ

	Th1	Th2	Th17	Th22	Treg (группа клеток)	Th3	Tr1
<b>Название</b>	Т-хелпер 1	Т-хелпер 2	Т-хелпер 17	Т-хелпер 22	Натуральные Т-регуляторные клетки	Т-хелпер 3	Т-регулятор 1
<b>Фенотип</b>	CD4+	CD4+	CD4+	CD4+	CD4+CD25 <sup>hi</sup> FOXP3 CD8+	CD4+ CD25+	CD4+ CD25-
<b>Цитокиновый профиль (ключевые цитокины)</b>	IFN $\gamma$ , IL2, TNF $\beta$ , IL18	IL4, IL13	IL17	IL22	TGF $\beta$	TGF $\beta$	IL10
<b>Клетки-мишени</b>	Т-эффекторы, В-лимфоциты	В-лимфоциты	Т-эффекторы, В-лимфоциты	Т-эффекторы, В-лимфоциты	Антиген-представляющие клетки, Т-эффекторы	Не известны	Т-эффекторы
<b>Функция</b>	Т-клеточные и гуморальные ответы (переключение классов Ig)	Гуморальные ответы	Воспаление, аутоиммунные ответы	Противовоспалительные эффекты	Естественная иммуносупрессия	Мукозальный иммунитет	Мукозальный иммунитет

# Основные субпопуляции CD4+ Т-клеток (пути дифференцировки)



# Натуральные и адаптивные регуляторные Т-клетки (Treg)

Натуральные регуляторные Т-клетки ( $T_{reg}$ ) – это группа клеток с фенотипами  $CD25^{hi}CD4+$ ,  $CD4+FoxP3$ ,  $CD8+FoxP3$ . Они проявляют супрессорную активность в отношении  $CD4+$  и  $CD8+$  Т-эффекторов и NK-клеток через выработку TGF $\beta$ , IL-10 и др.

При стимуляции на периферии из наивных  $CD4+$ -лимфоцитов в определенном цитокиновом микроокружении образуются адаптивные  $iT_{reg}$ , Th3 и Tr1, функционирующие на мукозальном уровне.

При опухолевом росте отмечается существенное повышение числа этих клеток.

# Натуральные (естественные) регуляторные клетки

<i>Характер</i>	<i>Натуральные (естественные)</i>	
<i>Написание</i>	<b>nBreg</b>	<b>nTreg (группа клеток)</b>
<i>Название</i>	Натуральные В-регуляторные клетки	Натуральные Т-регуляторные клетки
<i>Фенотип</i>	CD19+CD24 <sup>hi</sup> CD38 <sup>hi</sup>	CD4+/ CD8+ CD25 <sup>hi</sup> , FoxP3, CD45RB <sup>lo</sup> , CTLA-4
<i>Цитокиновый профиль</i>	<b>IL10</b> , TGFβ	<b>TGFβ</b> , IL10, IL35
<i>Клетки-мишени</i>	Т-клетки	Антигенпредставляющие клетки, Т-эффекторы
<i>Функция</i>	Естественная иммуносупрессия, толерантность	Естественная иммуносупрессия, толерантность
<i>Кооперация</i>	nTreg	iTreg, nBreg

# Адаптивные (индуцибельные) регуляторные Т-клетки

<i>Характер</i>	<i>Индукцибельные</i>		
<i>Написание</i>	<b>iTreg</b>	<b>Th3</b>	<b>Tr1</b>
<i>Название</i>	Индукцибельные Т-регуляторные клетки	Т-хелпер 3	Т-регулятор 1
<i>Фенотип</i>	CD8 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> CD45RB <sup>lo</sup> , FoxP3	CD4 <sup>+</sup> , CD25 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> , CD25 <sup>-</sup> FoxP3 <sup>lo</sup>
<i>Цитокиновый профиль</i>	<b>TGFβ</b> , IL10, IL17, IL35	<b>TGFβ</b> , IL4, IL10	<b>IL10</b> , IFNγ
<i>Клетки-мишени</i>	Антигенпредставляющие клетки, Т-эффекторы	Th1, Th2	Т-эффекторы, миелоидные клетки
<i>Функция</i>	Иммуносупрессия, толерантность плаценты, на мукозальном уровне	Инактивация Th1 и Th2, толерантность на мукозальном уровне	Толерантность, апоптоз миелоидных клеток
<i>Кооперация</i>	nTreg	nTreg	nTreg



# ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

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

Существует пять исторически оформившихся групп цитокинов:

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



# ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА ИММУННЫЕ ОТВЕТЫ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ

**Системные (провоспалительные) цитокины:**

IL1, IL6, TNF $\alpha/\beta$

**Проиммуногенный (провоспалительный) профиль:**

IL5, IL8, IL12, IL17A-F, IL18, IL19, IL20, IL31, IL32,  
IFN $\gamma$ , TNF $\alpha/\beta$ , GM-CSF, MIP1 $\beta$  (CCL4)

**Протолерогенный (противовоспалительный)  
профиль:**

IL1ra, IL10, IL11, IL22, TGF $\beta$ , IFN $\alpha/\beta$

**Ключевые иммунорегуляторные цитокины:**

IL2, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha/\beta$



# ЦИТОКИНОВЫЕ ПРОФИЛИ регуляторных лимфоцитов

**Th1 (CD4+)** □ **IFN $\gamma$ , IL2, TNF $\beta$ , IL18**

**Th2 (CD4+)** □ **IL4, IL5, IL6, IL10, IL13, IL21**

**Th1 и Th2** □ **IL3, GM-CSF**

**Th17** □ **IL17A/F**

**Th22** □ **IL22**

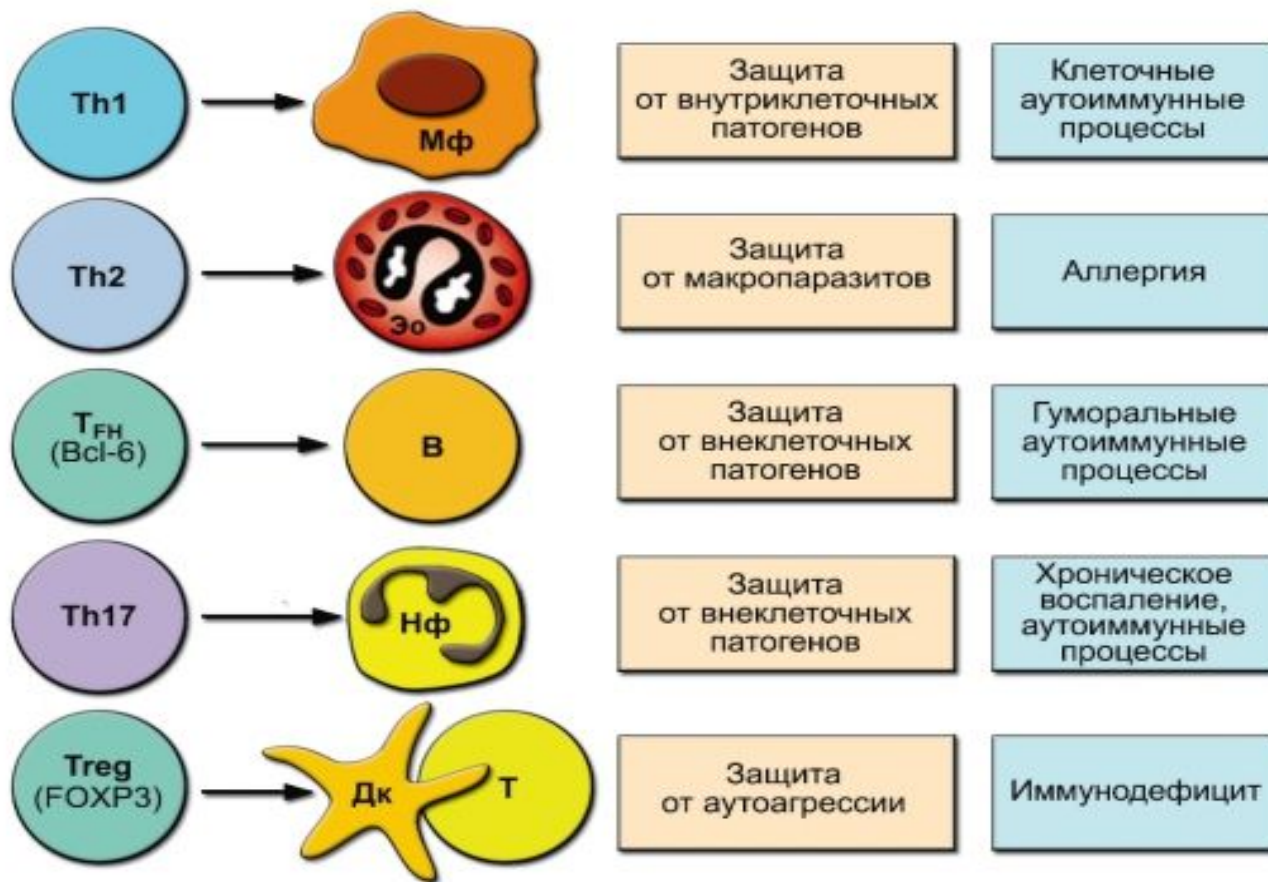
**Th3** □ **TGF $\beta$**

**Tr1** □ **IL10, TGF $\beta$ , IFN $\gamma$**

**Tfh** □ **IL21**

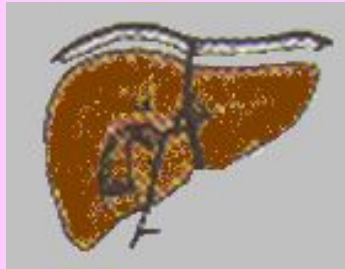


# Адаптивные субпопуляции CD4+ Т-клеток (физиологические и патологические эффекты)



# 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 иммуносупрессивных факторов
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



# Здоровая печень – иммунологически толерогенный орган

- **Толерогенный режим поддерживают:**  
клетки Купфера, печеночные макрофаги, дендритные клетки, миелоидные супрессорные клетки (MDSC), NK и NKT посредством продукции противовоспалительных цитокинов (*IL10, TGFβ, IL35*) и других супрессорных метаболитов (*аргиназы и IDO (индоламин- 2,3-диоксигеназы)*)).  
АПК печени способствуют пролиферации Treg и ингибируют пролиферацию и дифференцировку других клеточных субпопуляций.
- При развитии **внепеченочного воспаления** под влиянием цитокинов, поступающих с периферии (*IL1, IL6*), гепатоциты печени продуцируют белки острой фазы воспаления (*CRP, MBP* и др.).
- **NB! Печеночное воспаление и фиброз** развиваются только в случае гепатотропных инфекций и инвазий, травматического и токсического повреждения печени.

# ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Гормональная регуляция, в упрощённой интерпретации, включает стимулирующее влияние на иммунные процессы *соматотропина, ТТГ, трийодтиронина, тироксина, инсулина, альдостерона* и ингибирующее воздействие *АКТГ и кортикостероидов. Катехоламины, 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. *Тимопоэтин* усиливает продукцию глюкокортикоидов. Тимэктомия приводит к снижению активности щитовидной и половых желез.

**Мелатонин** - гормон шишковидной железы (эпифиза) регулирует многие иммунные процессы, особенно в связи со стрессовыми ситуациями. Мелатонин как регулятор биоритмов оказывает снотворное действие, имеет антиоксидантный эффект и может снижать концентрацию холестерина в крови. Как иммунорегулятор мелатонин стимулирует Т-клеточный ответ и фагоцитоз.



# Эффекты глюкокортикоидов

- **В физиологических концентрациях:**

- регулируют позитивную и негативную селекцию лимфоцитов в ходе лимфопоэза;
- индуцируют апоптоз активированных лимфоцитов на периферии (AICD).

- **В фармакологических концентрациях:**

- ингибируют биосинтез провоспалительных цитокинов (ослабление цитокин-опосредованных воспалительных процессов);
- подавляют NO-синтазу (снижают альтерацию тканей);
- ингибируют синтез простагландинов и лейкотриенов (угнетают воспалительные процессы);
- угнетают экспрессию адгезивных молекул (снижение экстравазации лейкоцитов и миграции в ткани).

## **Побочные эффекты:**

- задержка натрия и воды, увеличение массы тела, потеря минеральных веществ из костей, истончение кожи.



# РЕГУЛЯЦИЯ СО СТОРОНЫ ЦНС

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

1. **Дофаминэргические**
2. **Серотонинэргические**
3. **ГАМК ( $\gamma$ -аминомасляная кислота) -эргические**
4. **Пептидэргические, включая рецепторы к гормонам и эндорфинам (энкефалинам)**

*Нейротрансмиттеры* могут высвобождаться из нервных окончаний под влиянием различных медиаторов иммунной системы.

В общем контексте, **дофамин, норадреналин, адреналин и эндорфины** опосредуют стимулирующее влияние на иммунные процессы, **серотонин, ацетилхолин** оказывают тормозное действие, а **ГАМК, пептидные гормоны** вовлечены в сложное взаимодействие между психо-эмоциональной сферой и иммунной системой (иммуномодуляция).

**Нейротропины** - субстанции, синтезируемые в нервной и иммунной системах.



# РОЛЬ НЕЙРОТРОПИНОВ В ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ

**Нейротропины** — семейство структурно связанных факторов роста, регулирующих выживание и функционирование различных субпопуляций нейронов:

- 1) фактор роста нервов;
- 2) нейротропный мозговой фактор;
- 3) нейротропины - 3, 4.

Нейротропины продуцируют Т- и В-лимфоциты, макрофаги, тучные клетки.

## **Функции нейротропинов:**

- влияют на клетки нервной системы;
- способны оказывать влияние на дифференцировку и функциональную активность клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, тучные клетки и гранулоциты).

Уровень нейротропинов повышается при многих иммунозависимых воспалительных заболеваниях (СКВ, ревматоидный артрит, рассеянный склероз).

# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

1. Нужный уровень специфичности по отношению к исходному антигену.
2. Нужный уровень силы иммунных ответов.

**Необходимая специфичность** достигается:

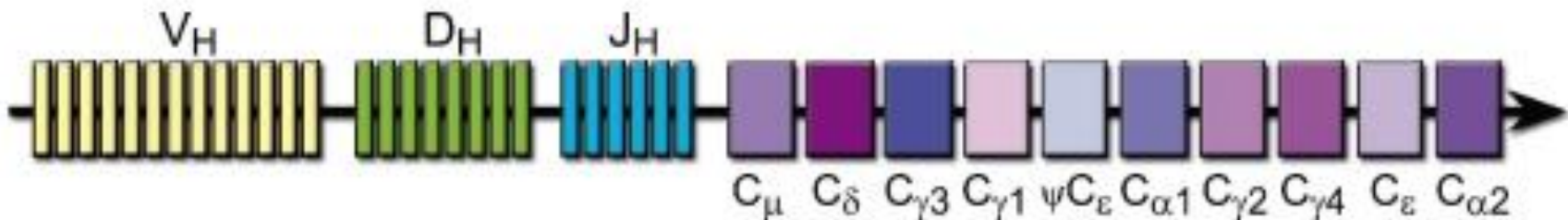
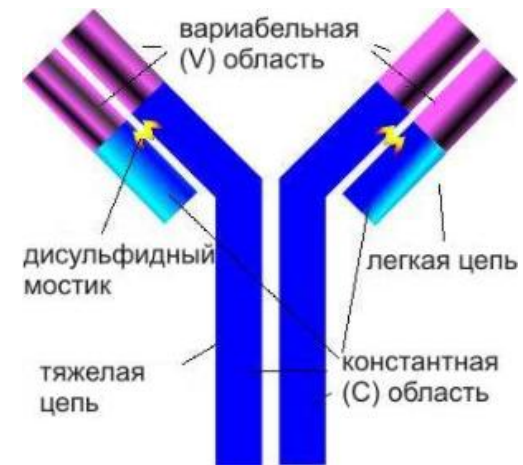
- *реаранжировками генов иммуноглобулинов и TCR;*
  - *посредством соматических гипермутаций (для антител).*

**Сила иммунных ответов** связана с *продуктами HLA II/III генов* и влиянием *стимулирующих цитокинов.*



# Гены иммуноглобулинов

- Количество наследуемого от родителей генетического материала (ДНК), определяющего биосинтез антител - около 120 структурных генов (*зародышевая конфигурация генов в СКК*).
- **Гены V-участков** представлены в виде отдельных сегментов, расположенных друг относительно друга на значительном расстоянии и сгруппированных в несколько кластеров: *V* (*вариабельный*), *J* (*связующий*), у тяжёлых цепей также *D* (*от англ. Diversity - разнообразие*).
- **Гены константных участков (C)** полипептидных цепей иммуноглобулинов расположены в тех же хромосомах, что и V-, D- и J-гены, к 3'-концу от J-сегментов.
- Для лёгких к-цепей существует один C-ген - *Cκ*, для λ-цепей - *Cλ1,2,3,6,7*.
- **Тяжёлая цепь** каждого изотипа иммуноглобулинов также кодируется отдельным C-геном. У человека такие гены расположены в следующем порядке: *Cμ*, *Cδ*, *Cγ3*, *Cγ1*, *ψCε*, *Cα1*, *Cγ2*, *Cγ4*, *Cε*, *Cα2*.

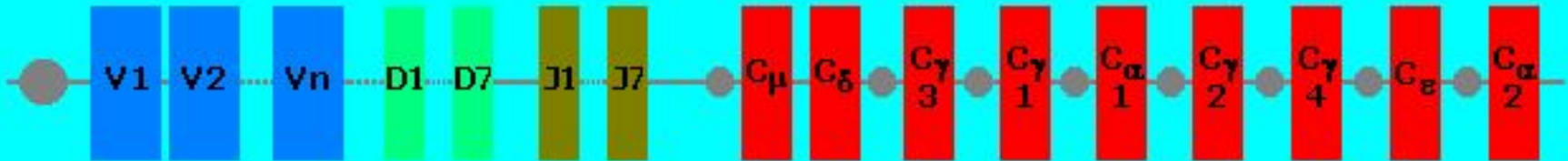


# Синтез H-цепей иммуноглобулинов

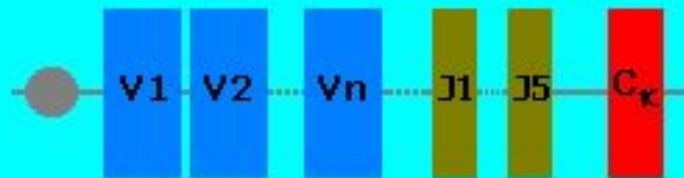
- Рекомбинацию ДНК генов иммуноглобулинов (и генов TCR в Т-лимфоцитах) катализируют специальные ферменты - **рекомбиназы RAG-1 и RAG-2** (*Recombinase Activation Gene* - активирующий рекомбинацию ген).
- Реаранжировка V-генов происходит на ранних этапах дифференцировки и сопровождается сближением генетических сегментов. При рекомбинации в непрерывную последовательность ДНК соединяются **по одному сегменту из каждого блока**: сначала DJ, затем VDJ (***VDJ-рекомбинация*** - формируется последовательность генов для АГ-связывающего участка, т.е. определяется специфичность молекулы), потом **VDJС**.
- Остальная ДНК вырезается и выбрасывается из генома в виде кольцевых последовательностей. В результате образуется ДНК для каждого типа цепей и каждого изотипа антител.
- Завершившие коммитмент В-клетки любого клона по специфичности способны синтезировать только IgM и IgD и представлять их на мембране в составе BCR.
- При поступлении антигена в ходе прайминга (иммунного ответа) первым нарабатывается IgM, а затем под влиянием цитокинов происходит переключение изотипов (с IgM на IgG, A или E).
- «Доводка» специфичности V-сегмента производится за счёт **гипермутаций**.

# ГЕНЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

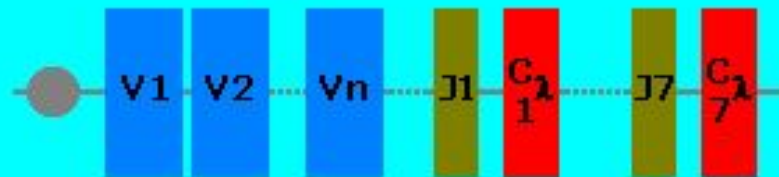
## IGH locus (chromosome 14)



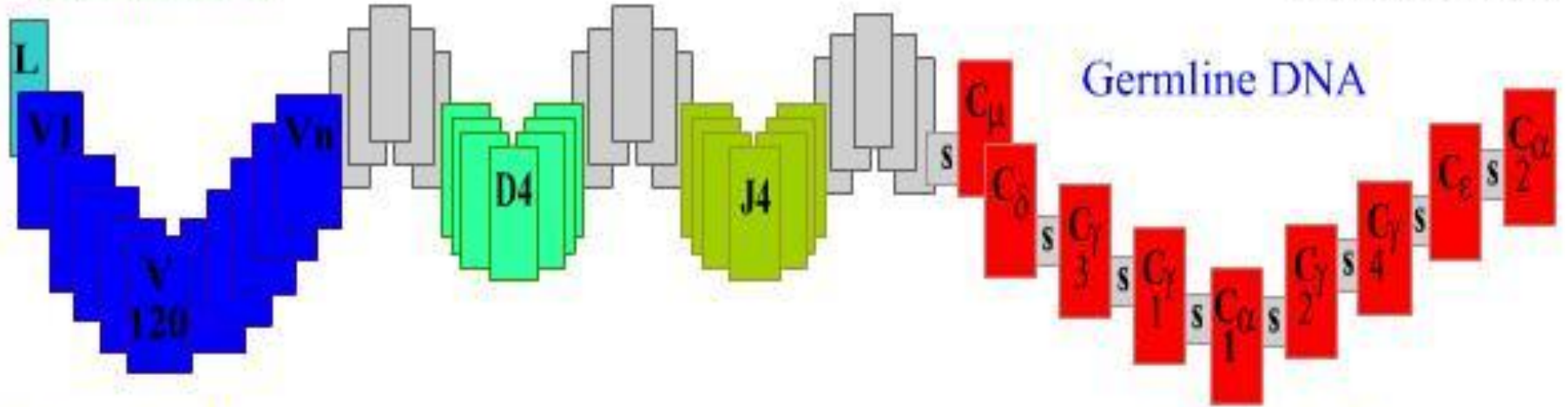
## IGK locus (chromosome 2)



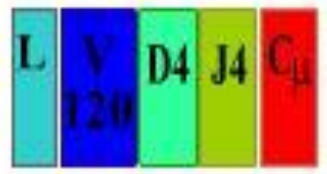
## IGL locus (chromosome 22)



### Commitment



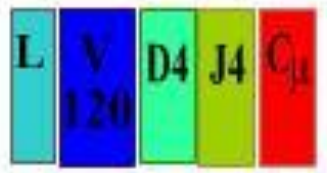
Committed B cell IgM DNA



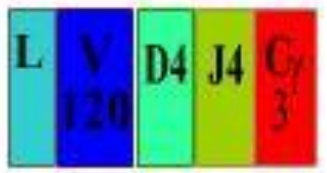
Committed B cell IgD DNA



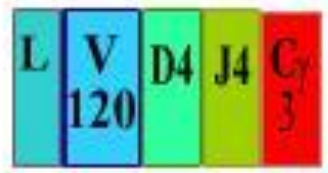
### Priming



Primed B cell IgM mRNA



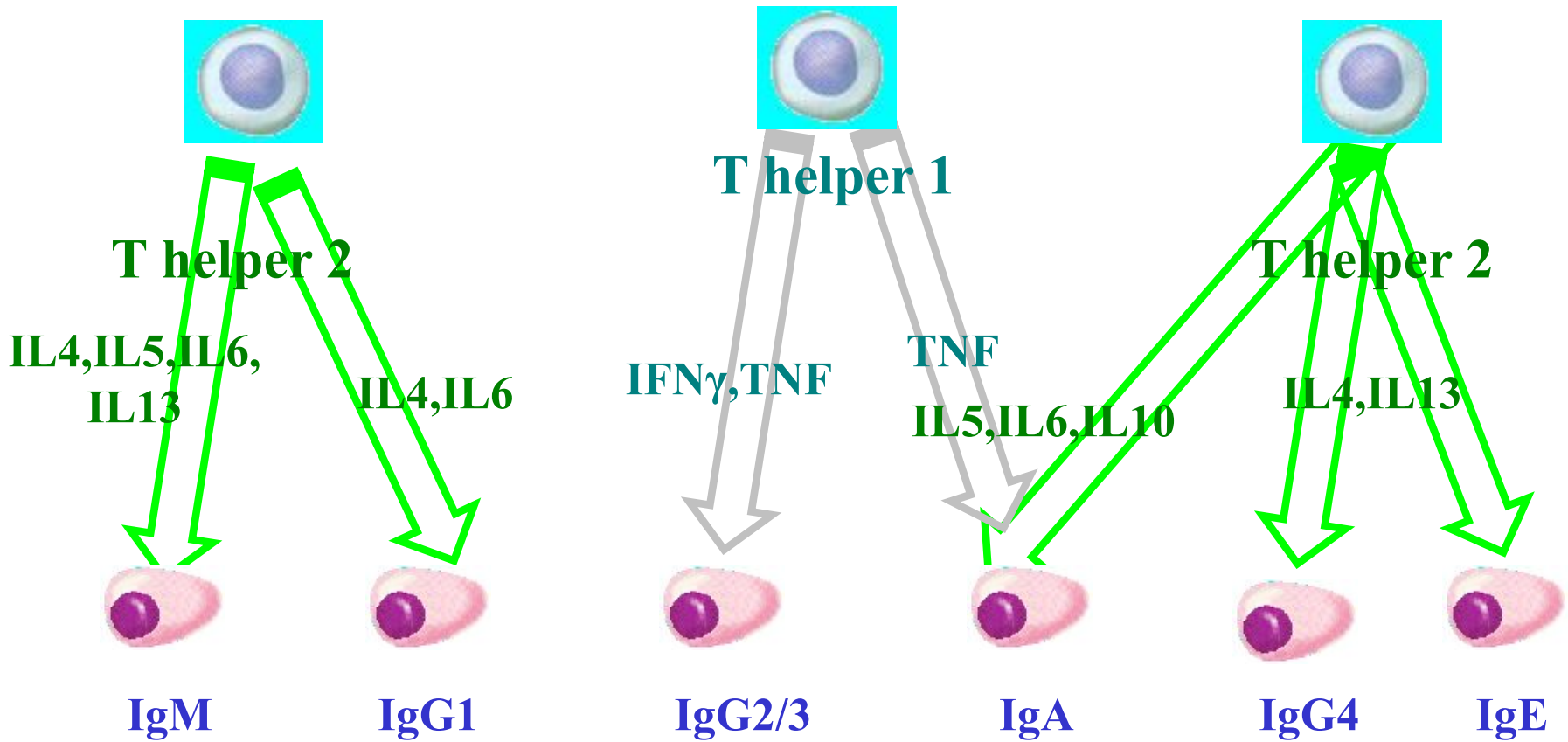
Primed B cell IgG<sup>lo</sup> mRNA



Primed B cell IgG<sup>hi</sup> mRNA



# ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ ИЗОТИПОВ



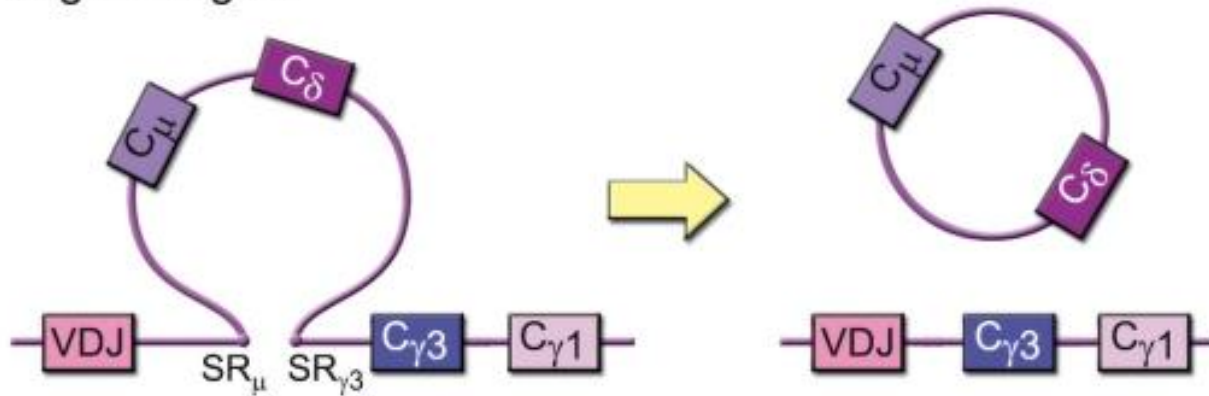
plasma cells



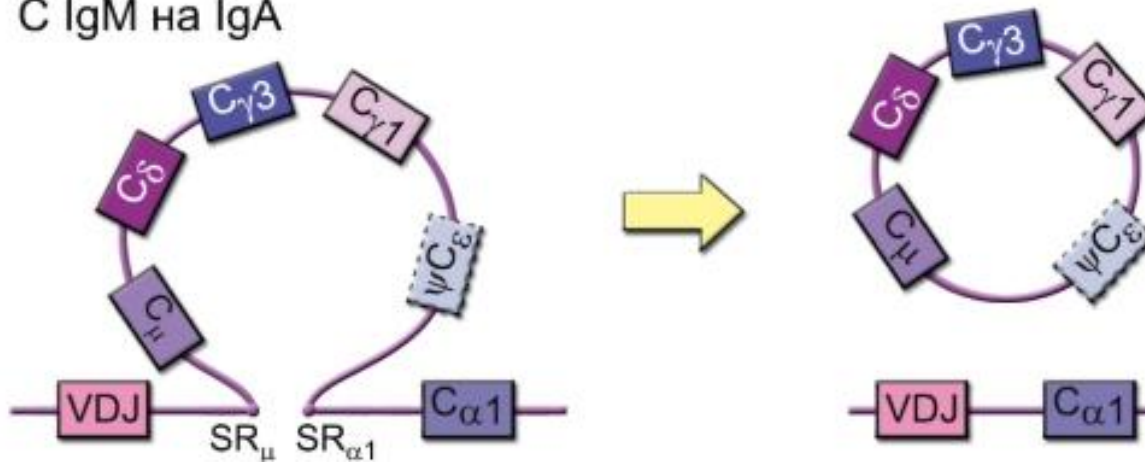


# Рекомбинация ДНК при переключении ИЗОТИПОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

С IgM на IgG3



С IgM на IgA



# Механизмы формирования разнообразия генов V-участков иммуноглобулинов и TCR

Формирование разнообразия генов для миллионов вариантов V-участков молекул иммуноглобулинов продолжается в течение всей жизни. Оно происходит в процессе дифференцировки В-лимфоцитов и является *запрограммированно случайным*.

## *Механизмы:*

- 1) рекомбинация зародышевых сегментов;
- 2) неточность связей между V-, D- и J-сегментами;
- 3) соматический гипермутагенез (только у В-лимфоцитов);
- 4) комбинаторика тяжёлых и лёгких цепей (в случае В-лимфоцитов) или разных цепей TCR.

# ГИПЕРМУТАГЕНЕЗ –

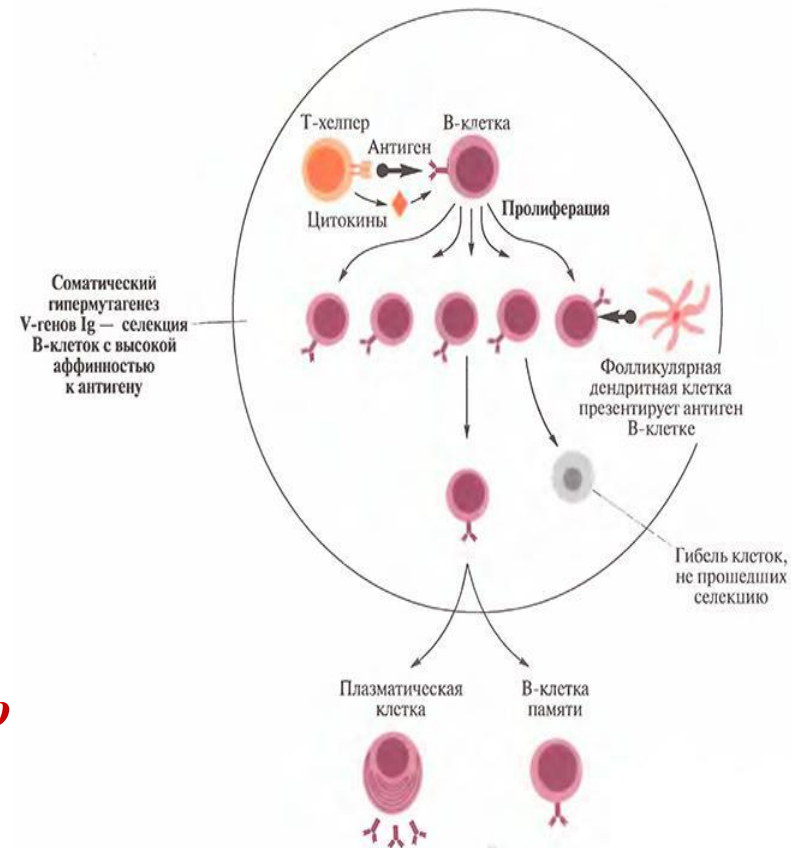
запланированное повышение в ходе

клональной экспансии В-лимфоцитов частоты *точечных мутаций в V-генах*, кодирующих переменную область иммуноглобулинов (замена одного нуклеотида из 1000 на один митоз, каждый второй лимфоцит В-клона приобретает точечную мутацию в V-регионе.)

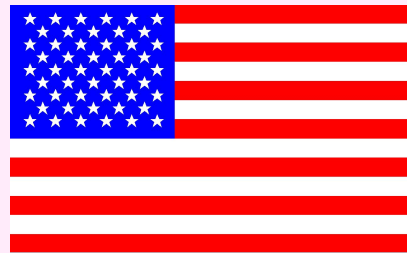
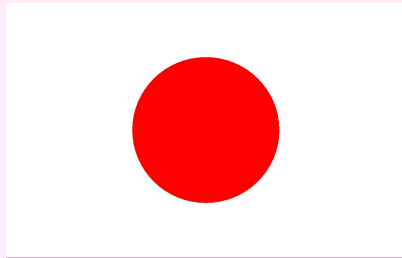
Созревающие клетки клона «пробуются» своими мембранными иммуноглобулинами (BCR) на контакт с антигеном, который представляют им фолликулярные дендритные клетки.

***! Сигнал на дальнейшую дифференцировку до плазматических клеток получают только В-клетки с высокоаффинными BCR.***

Клетки с низкоаффинными BCR погибают путем апоптоза.



# НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ (1987)



**Открытие  
генетического  
принципа  
генерации  
разнообразия  
антител**

**S. TONEGAWA**

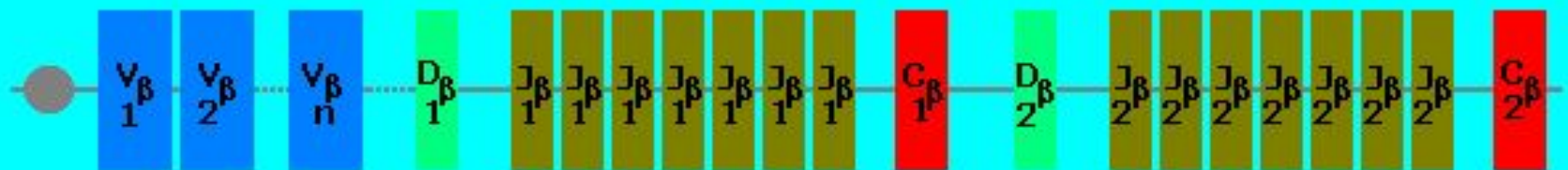


# ГЕНЫ TCR

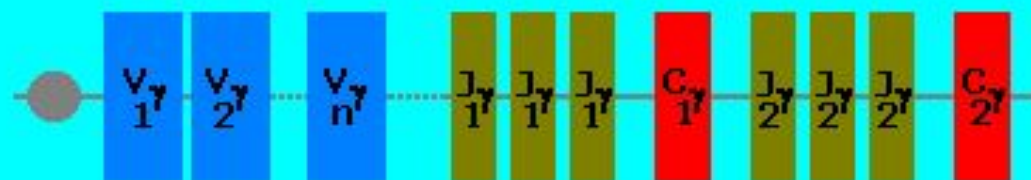
## TRAD locus (chromosome 14)



## TRB locus (chromosome 7)



## TRG locus (chromosome 7)



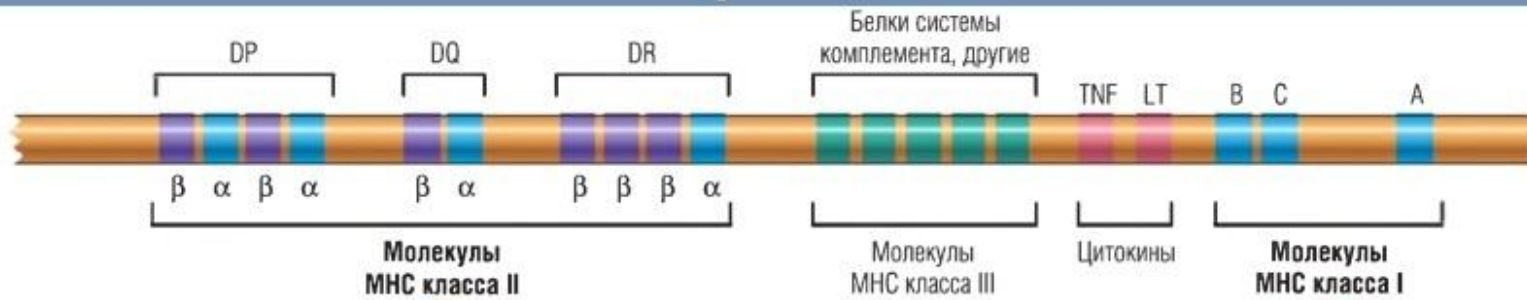
# РЕГУЛЯЦИЯ СИЛЫ ИММУННОГО ОТВЕТА



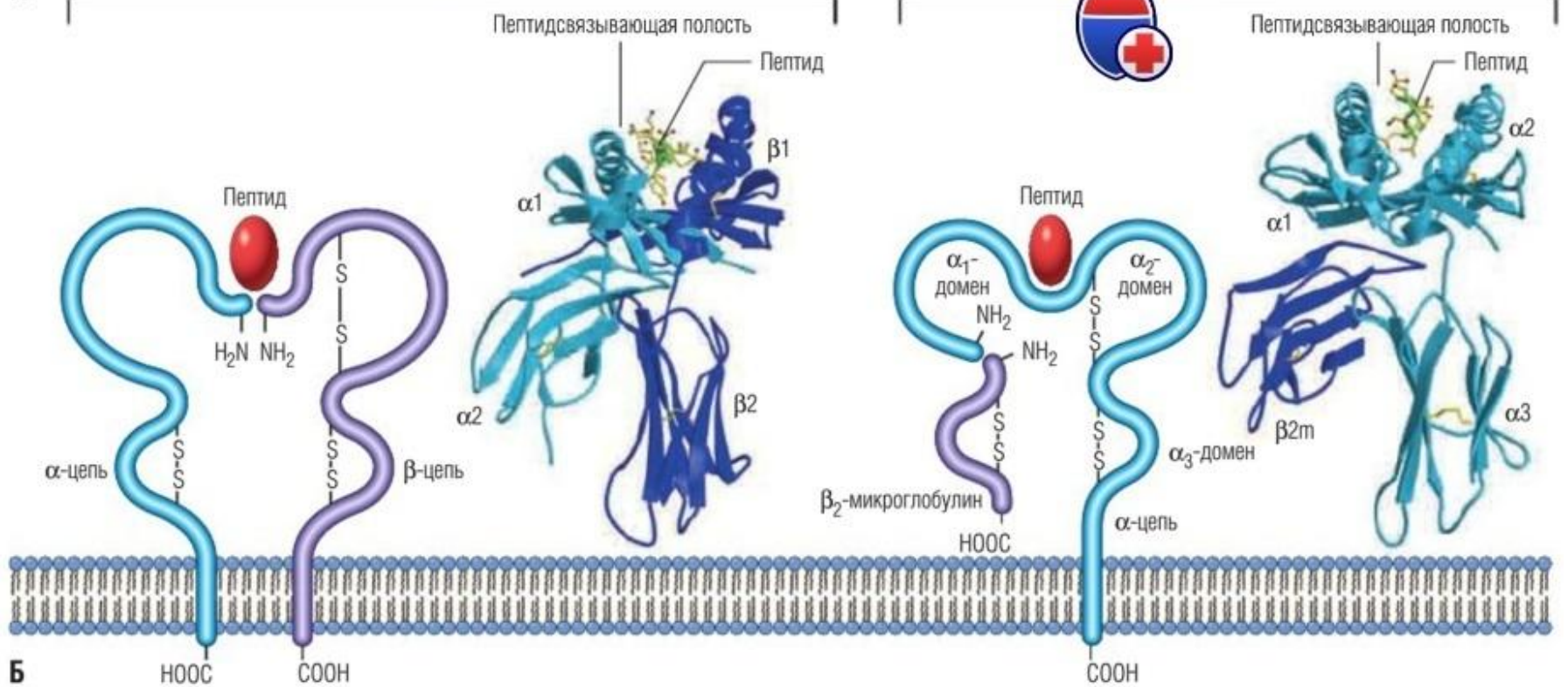
Желобок отдельной молекулы HLA у конкретного индивида может загружать различные антигены с разной эффективностью. Поэтому в отдельном организме возможно развитие сильного ответа к одним антигенам и более слабого к другим. Именно в этом смысле можно говорить о так называемых “генах иммунного ответа”, локализованных в локусах HLA.



# Комплекс HLA и молекулы MHC класса I и II



A



# Генетический полиморфизм МНС

Каждый человек наследует определенный набор генов МНС (**один на всю жизнь!**)

**Гены МНС чрезвычайно полиморфны** (существует несколько локусов генов I (A, B, C..) и II (DP,DQ,DR) класса и множество аллельных вариантов внутри каждого локуса – вариантов одноименного гена у разных особей).

**Гены МНС кодоминантны** (экспрессируются гены от отца и от матери)

**Каждый отдельный аллельный вариант молекулы МНС может связывать несколько антигенов с определенной структурой.**

**Конкретные варианты МНС в популяции закреплены естественным отбором.**

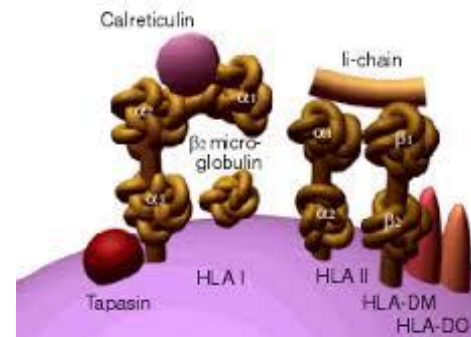
Каждый индивид **эволюционно** приспособлен к видам микроорганизмов, на защиту от которых шел отбор МНС у его предков.

Вероятность совпадения наборов генов МНС у неродственников **крайне малы.**

**Полиморфизм генов МНС в популяции выгоден для выживания вида -**

**даже при контакте с вновь возникающими микроорганизмами (новые инфекции)**

**кто-то имеет шанс выжить!!!**







Музей-заповідник  
Київського національного університету  
імені Шевченка  
Київ