

Иммунная толерантность

Иммунная толерантность-

Способность иммунной системы «распознать» присутствие собственных антигенов или чужеродных антигенов без проявления реакции иммунной защиты. ПРОЦЕС может быть полным или частичным.

- Нарушение толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам,) вызывает аутоиммунные заболевания.
- Иммунная толерантность к чужеродным антигенам (бактериям, вирусам, аллогенным клеткам и др.) приводит к отсутствию или очень слабому иммунному ответу против патогенов, против трансплантатов.

- Иммунная толерантность может быть врожденной и адаптивной. Врожденная иммунная толерантность – толерантность к Ag (толерогенная) возникает, когда иммунная система контактирует с Ag в эмбриональном периоде.

После рождения этот антиген будет распознаваться как собственный антиген, не вызывая иммунного ответа. Клоны-предшественники Т-лимфоцитов, способные распознавать этот антиген как чужеродный антиген, будут элиминированы путем апоптоза.

Самопереносимость Ag относится к врожденной толерантности. Особая закономерность – толерантность матери к антигенам плода во время гестации.

Адаптивная иммунная толерантность:

Возникает при попадании Ag в организм в больших или очень больших дозах и ассоциируется с апоптозом реактивных лимфоцитов (иммунологический паралич).

Происходит клональная делеция (элиминация) клона антиген-реактивных клеток или возникает анергия – блокирование рецепторов специфических клонов В- и Т-лимфоцитов.

Классическую анергию рассматривают как вариант толерантности, индуцированной высокими дозами АГ на фоне угнетения иммунного ответа.

Адаптивная иммунная толерантность:

◆ При проникновении очень малых доз АГ происходит угнетение иммунной системы за счет активации супрессорных Т- и В-лимфоцитов.

положительные эффекты

1. Избегание разрушения собственных структур.
2. Предотвращение развития аутоиммунных состояний.
3. Предотвращение отторжения аллотрансплантата.

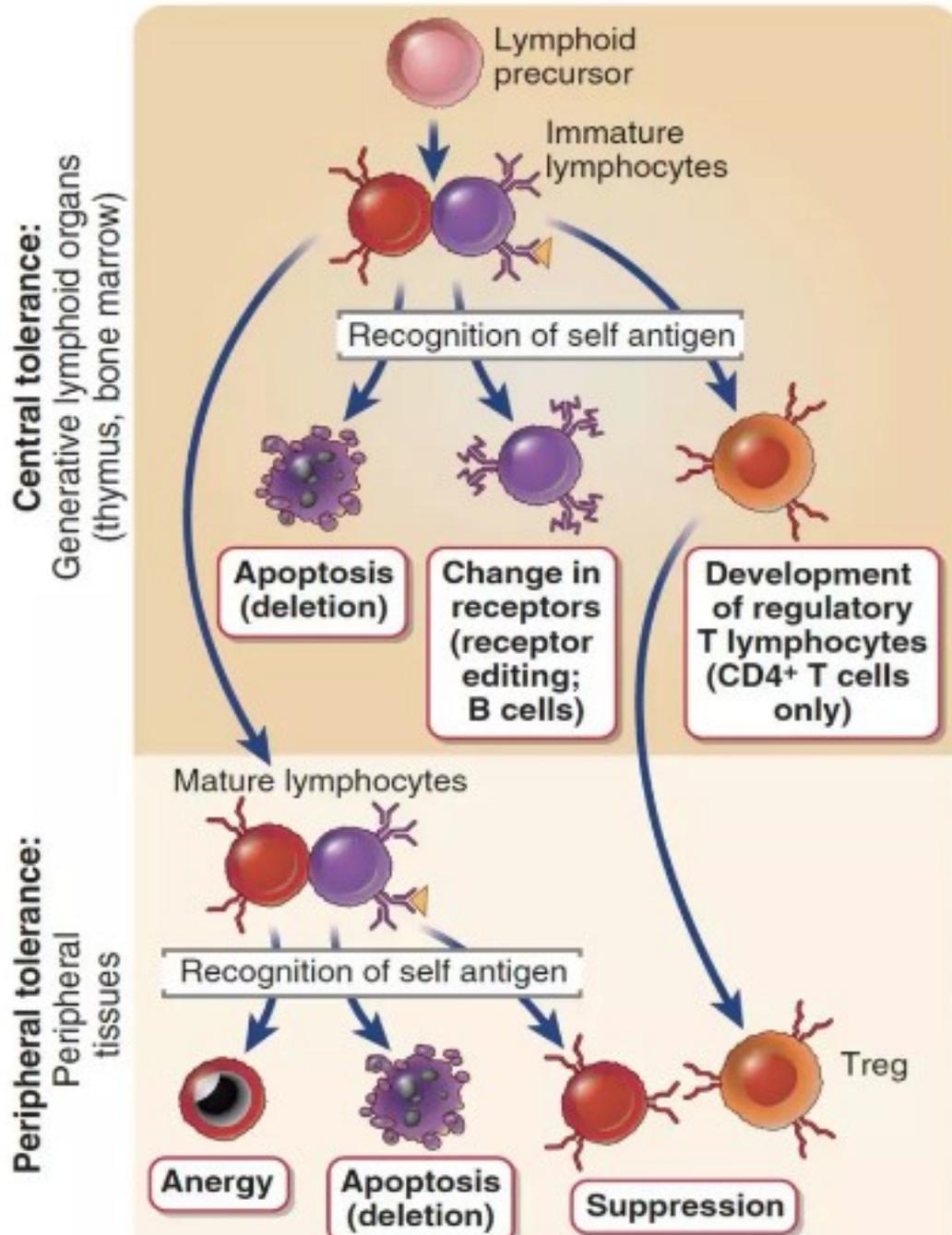
Побочные эффекты иммунной толерантности

1. не обеспечивается элиминация патогенного антигена.
2. Риск септицемии неизбежен.

Элиминация и инактивация Т- и В-лимфоцитов, экспрессирующих высокоаффинные аутоантигенные рецепторы, является основой иммунной толерантности или иммунной ауто толерантности.

Центральная – развивается во время созревания наивных Т- и В-клеток в тимусе и соответственно в костном мозге, так что при контакте с auto Ag- LT и LB погибают путем апоптоза или приобретают рецептор, не реагирующий с Ag-self.

Периферическая –Т- и В-лимфоциты, которые созревают на периферии, теряют способность взаимодействовать с АГ через 3 процесса: анегию, апоптоз и влияние супрессорных или регуляторных лимфоцитов, CD3.



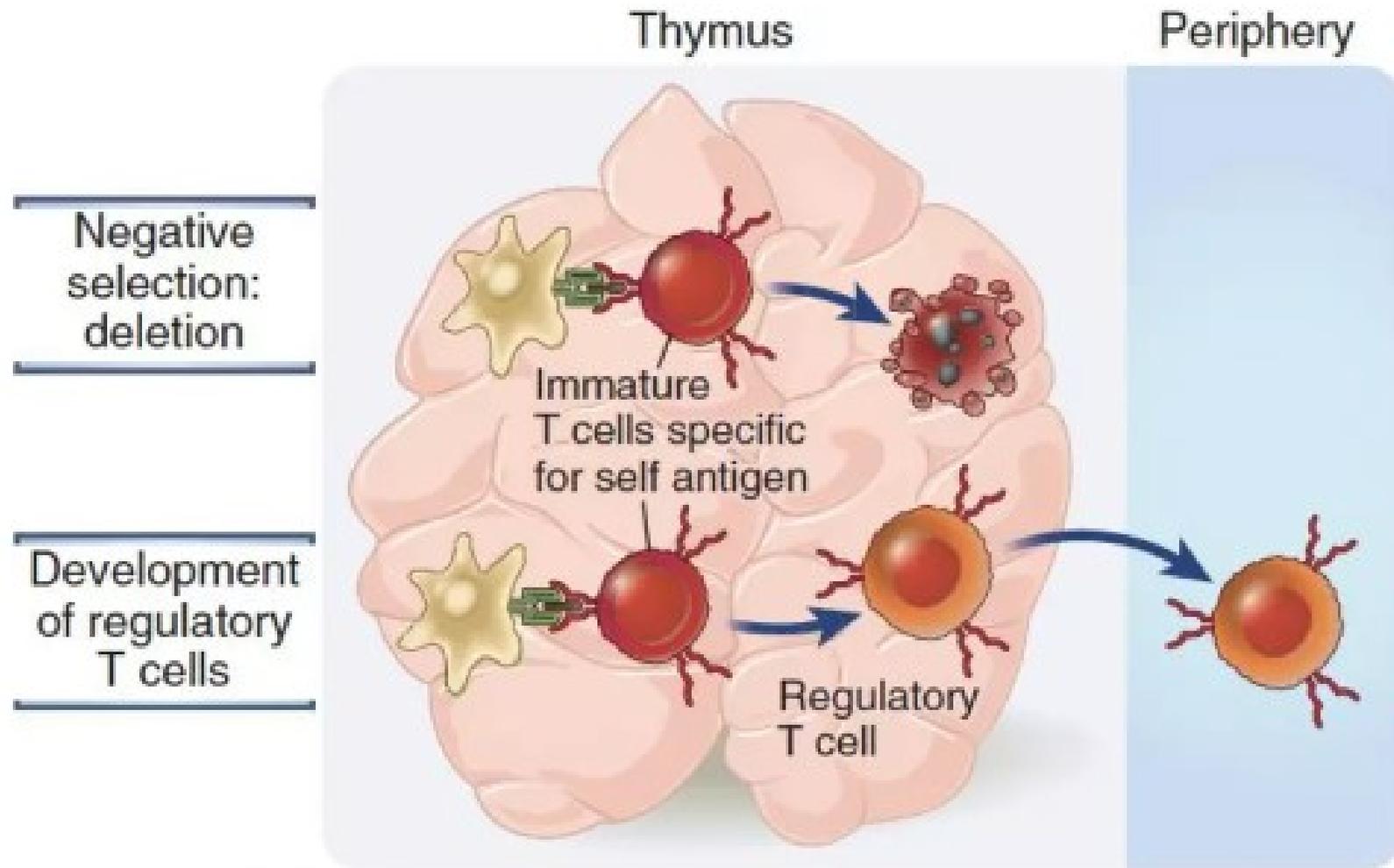
Механизмы

**центральная иммунная
толерантность (тимус и
костный мозг)**

периферическая

Толерантность Т-лимфоцитов:

Центральная
Периферическая

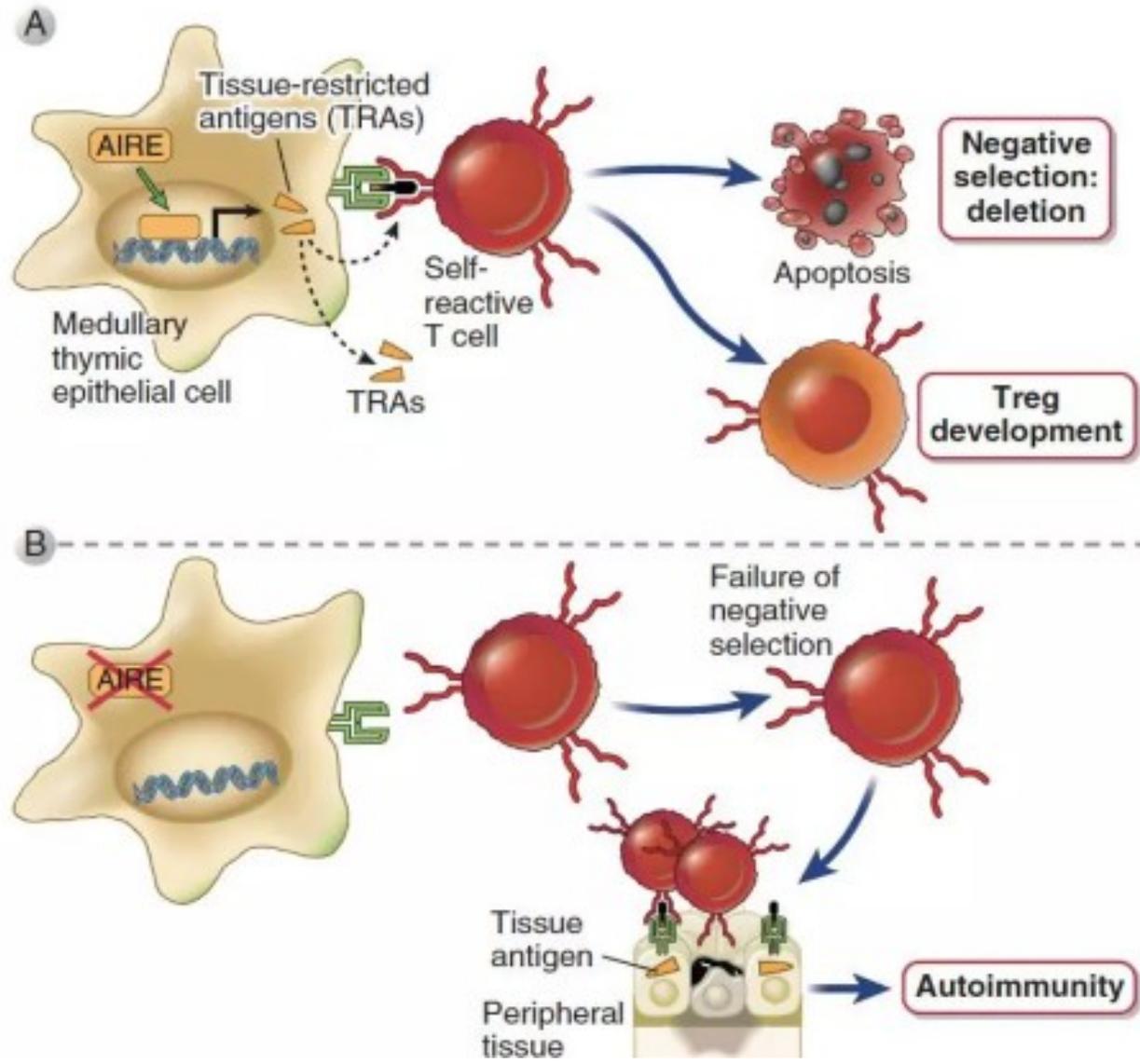


Существует 2 важных механизма толерантности : Т с высоким сродством к аутоАг погибают в результате апоптоза (отрицательный отбор). CD4 может превращаться в регуляторные (супрессорные) Т-лимфоциты.

- Эпителиальные клетки мозгового вещества тимуса способны экспрессировать весь спектр антигенов, соответствующим периферическим тканям. Эта экспрессия контролируется специальным белком, определяемым как аутоиммунный регуляторный белок (РАR).

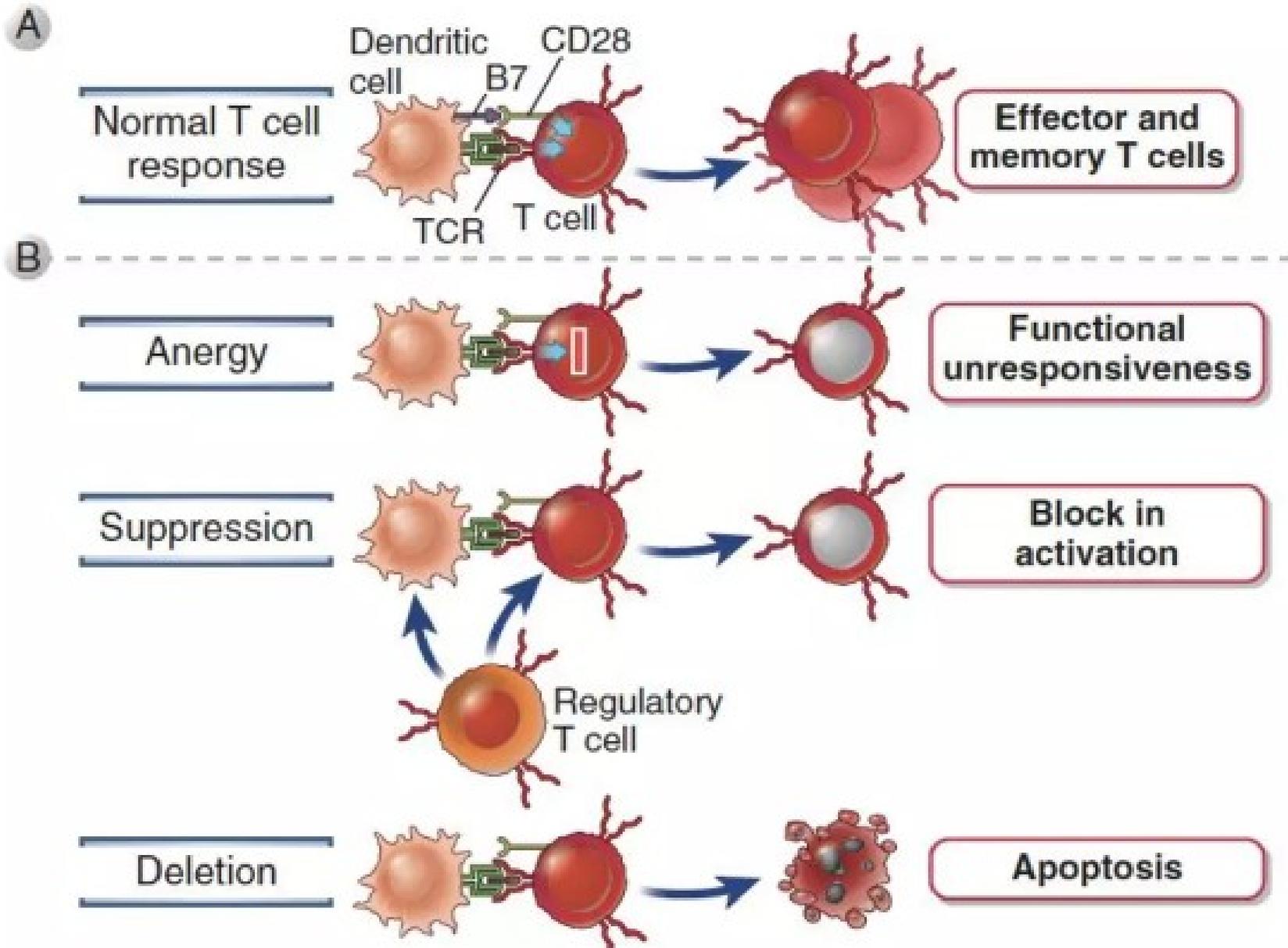
Незрелые Т-лимфоциты, распознающие экспрессированные антигены, погибают в результате апоптоза.

- Мутации в гене PАР будут приводить к различным аутоиммунным заболеваниям, особенно к полиэндокринному аутоиммунному синдрому, характеризующемуся поражением ЛТ надпочечников, паращитовидных желез, поджелудочной железы.



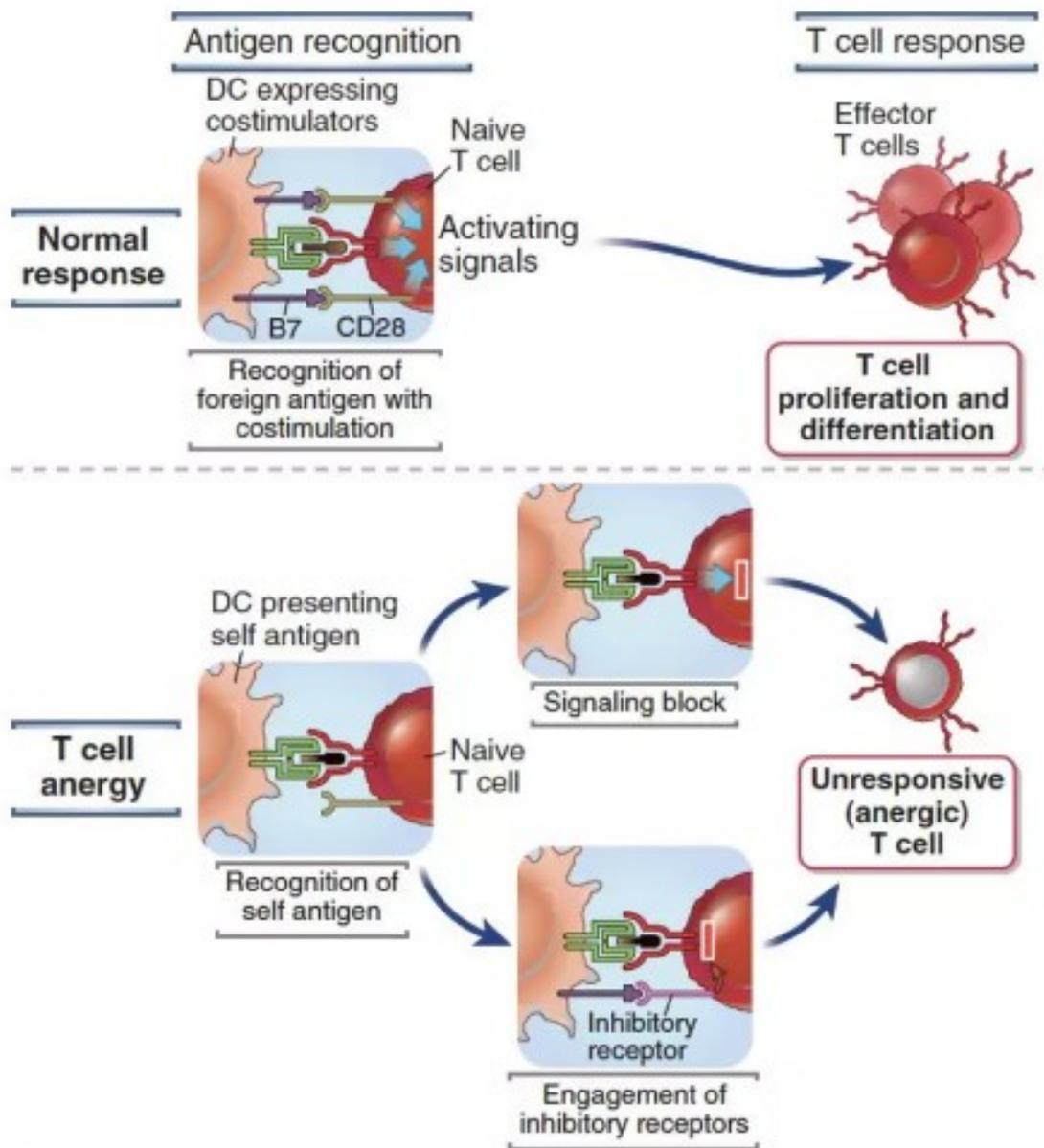
Толерантность Т-лимфоцитов – центральная А- нормальная эволюция В- дефектная эволюция: Мутации в гене аутоиммунного регуляторного белка не обеспечивают апоптоз ЛТ, распознающих ауто-Аг, и не способствуют отрицательному отбору.

На периферии ЛТ, избежавшие негативного отбора, будут вызывать повреждение периферических тканей - аутоиммунные процессы.



Толерантность Т-лимфоцитов – периферическая

- Б:
- ◆ Анергия;
 - ◆ LT-регуляторные;
 - ◆ Апоптоз.



Анергия: Функциональная невосприимчивость.

Если LT-CD4 подвергаются воздействию Ag в отсутствие костимуляции (CD28-B7), то эти CD-4 не будут реагировать на Ag:

- сигнальный блок;
- тормозной рецептор.

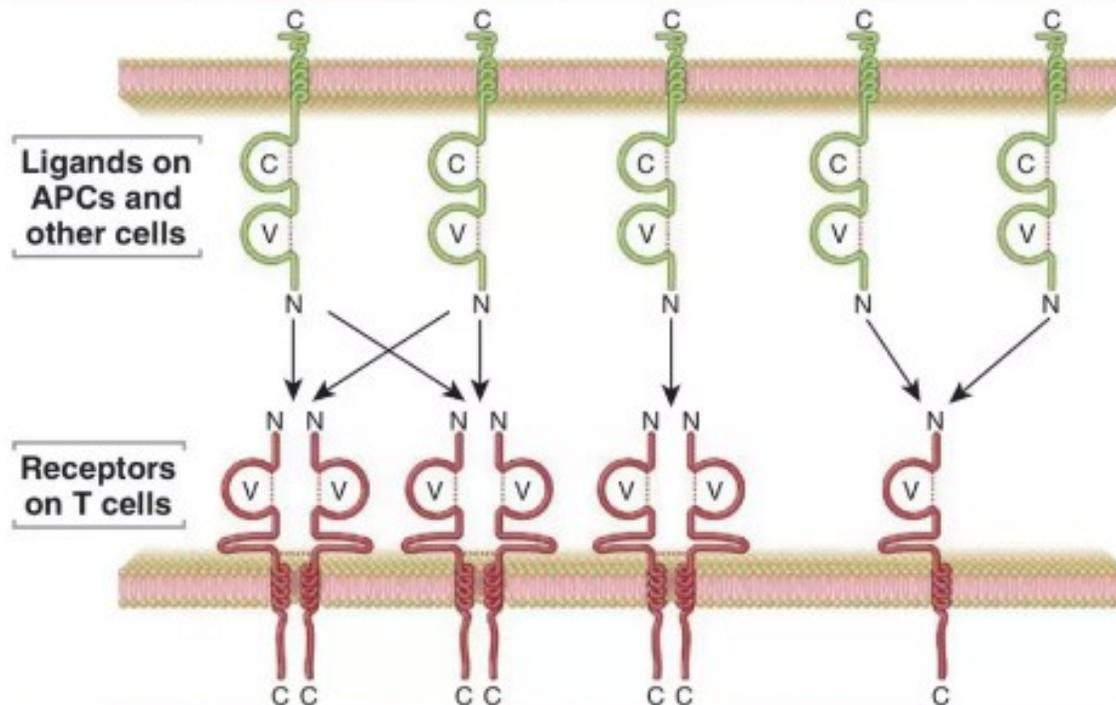
Периферическая толерантность ЛТ может быть результатом ингибирующей экспрессии рецепторов:

CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen -4) – рецептор из семейства CD28, но который ингибирует рецептор В7, экспрессируемый на антигенпрезентирующей клетке.

Генетический полиморфизм и генетические мутации CTLA-4 могут привести к аутоиммунным состояниям, таким как диабет 1 типа и болезнь Грейвса.

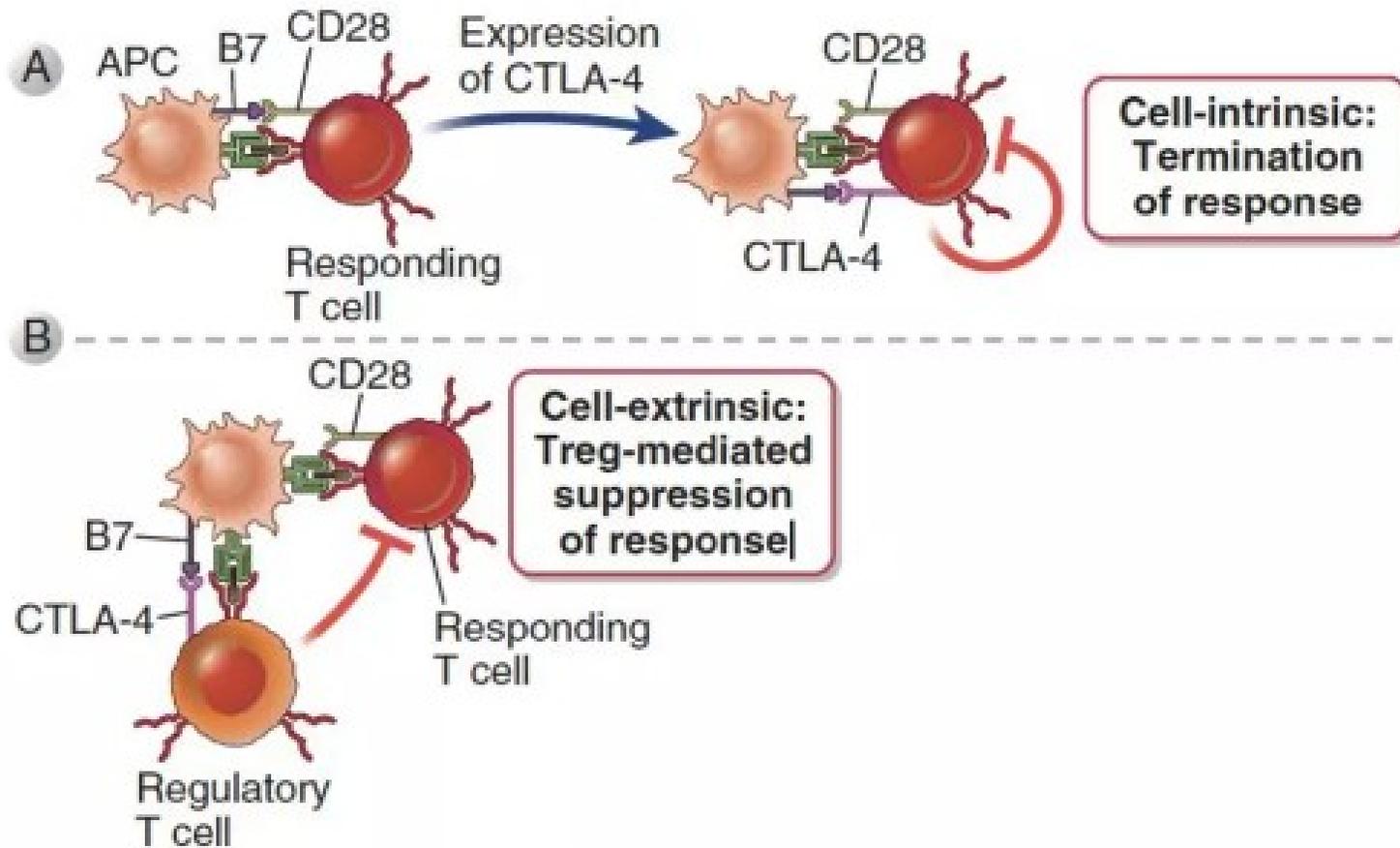
PD-1 (белок запрограммированной клеточной смерти).

Expression	DCs; macrophages, B cells		DCs; macrophages, B cells, other cells	DCs; macrophages, B cells; endothelial, epithelial, and tumor cells	
Name	B7-1 (CD80)	B7-2 (CD86)	ICOS-L (CD275)	PD-L1 (B7-H1, CD274)	PD-L2 (B7-DC, CD273)



Name	CD28	CTLA-4	ICOS	PD-1
Expression on T cells	Regulatory T cells; activated T cells	Naive T cells	Activated T cells; T follicular helper (Tfh) cells	Activated T cells
Major function	Activation of naive T cells; induction of immune	Inhibition of T cell activation	Generation of T follicular helper cells	Inhibition of T cell activation (mainly of effector T cells)

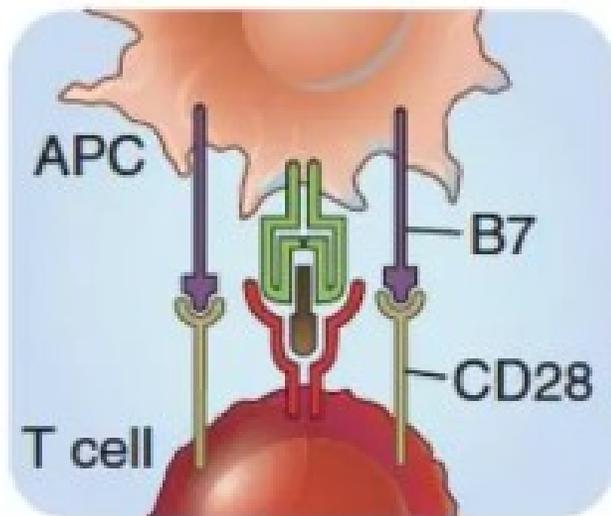
Если Т-лимфоциты избегают ингибирующего действия CTLA-4 и PD-1, то появляются такие клоны LT, способные индуцировать изменения аутоиммунного геноза.



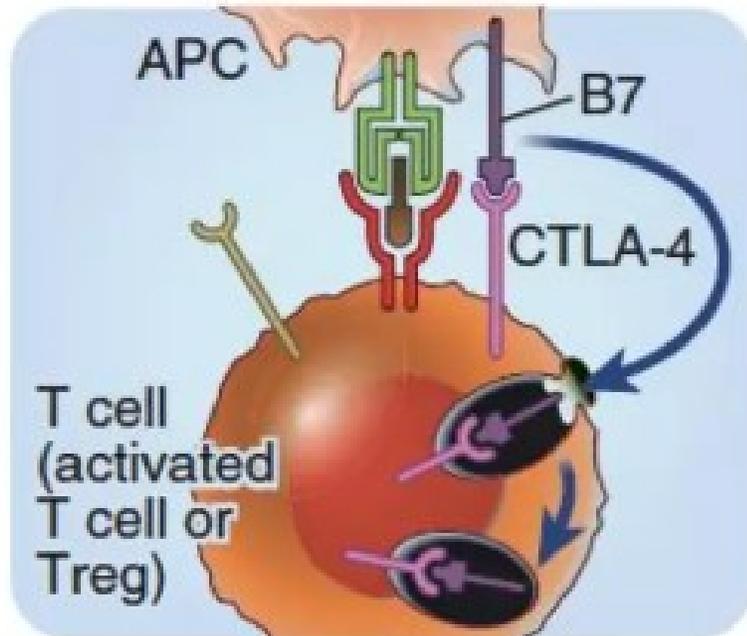
Периферическая Т-толерантность

CTLA-4 ингибирует LT через 2 механизма:

- 1- за счет экспрессии собственного ингибирующего рецептора CTLA-4
- 2- за счет CTLA-4, экспрессируемого регуляторными лимфоцитами.



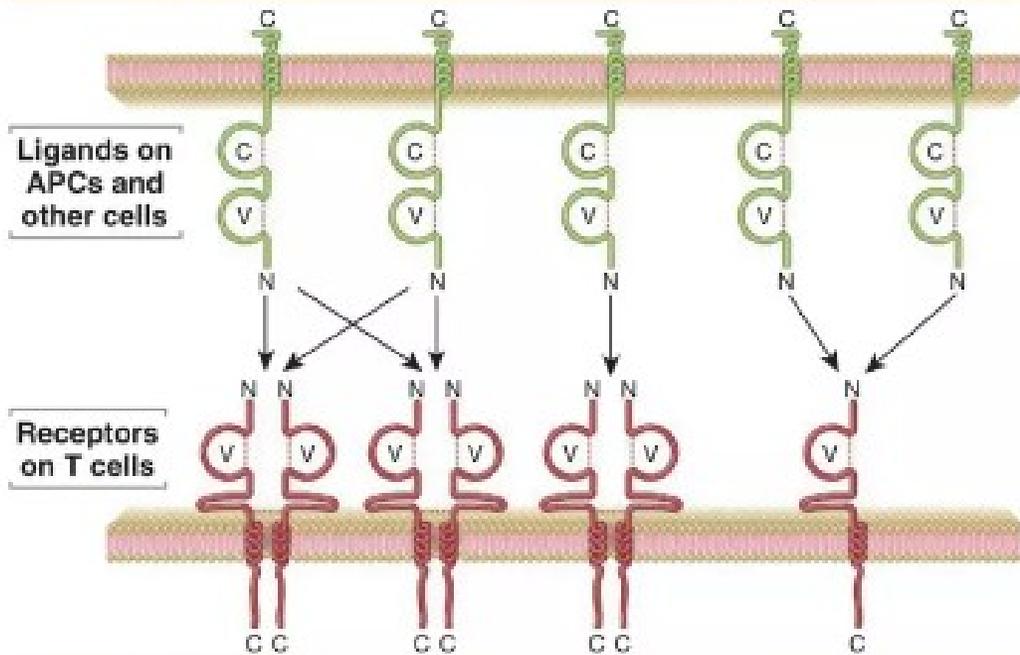
Costimulation ⇒
T cell activation



CTLA-4 blocks and
removes B7 ⇒
lack of costimulation ⇒
T cell unresponsiveness

CTLA-4 также может ингибировать активацию LT за счет своего конкурентного действия против B7, комплиментарному CD28. По сравнению с CD28 сродство CTLA-4 в 10-20 раз выше, поэтому он легко перекрывает костимуляторный эффект B7-CD28.

Expression	DCs; macrophages, B cells	DCs; macrophages, B cells, other cells	DCs; macrophages, B cells; endothelial, epithelial, and tumor cells	
Name	B7-1 (CD80)	B7-2 (CD86)	PD-L1 (B7-H1, CD274)	PD-L2 (B7-DC, CD273)



Name	CD28	CTLA-4	ICOS	PD-1
Expression on T cells	Regulatory T cells; activated T cells	Naive T cells	Activated T cells; T follicular helper (Tfh) cells	Activated T cells
Major function	Activation of naive T cells; induction of immune responses	Inhibition of T cell activation	Generation of T follicular helper cells	Inhibition of T cell activation (mainly of effector T cells)

Ингибирующий рецептор PD-1 распознает 2 типа лигандов:

- ◆ PD-L1 экспрессируется на CPA и многих других клетках.
- ◆ PD-L2 преимущественно экспрессируется на CPA.

CTLA-4 действует в лимфоидной ткани.

CTLA-4 обеспечивает одинаковое ингибирование CD4 и CD8.

CTLA-4 также может экспрессироваться регуляторными Т.

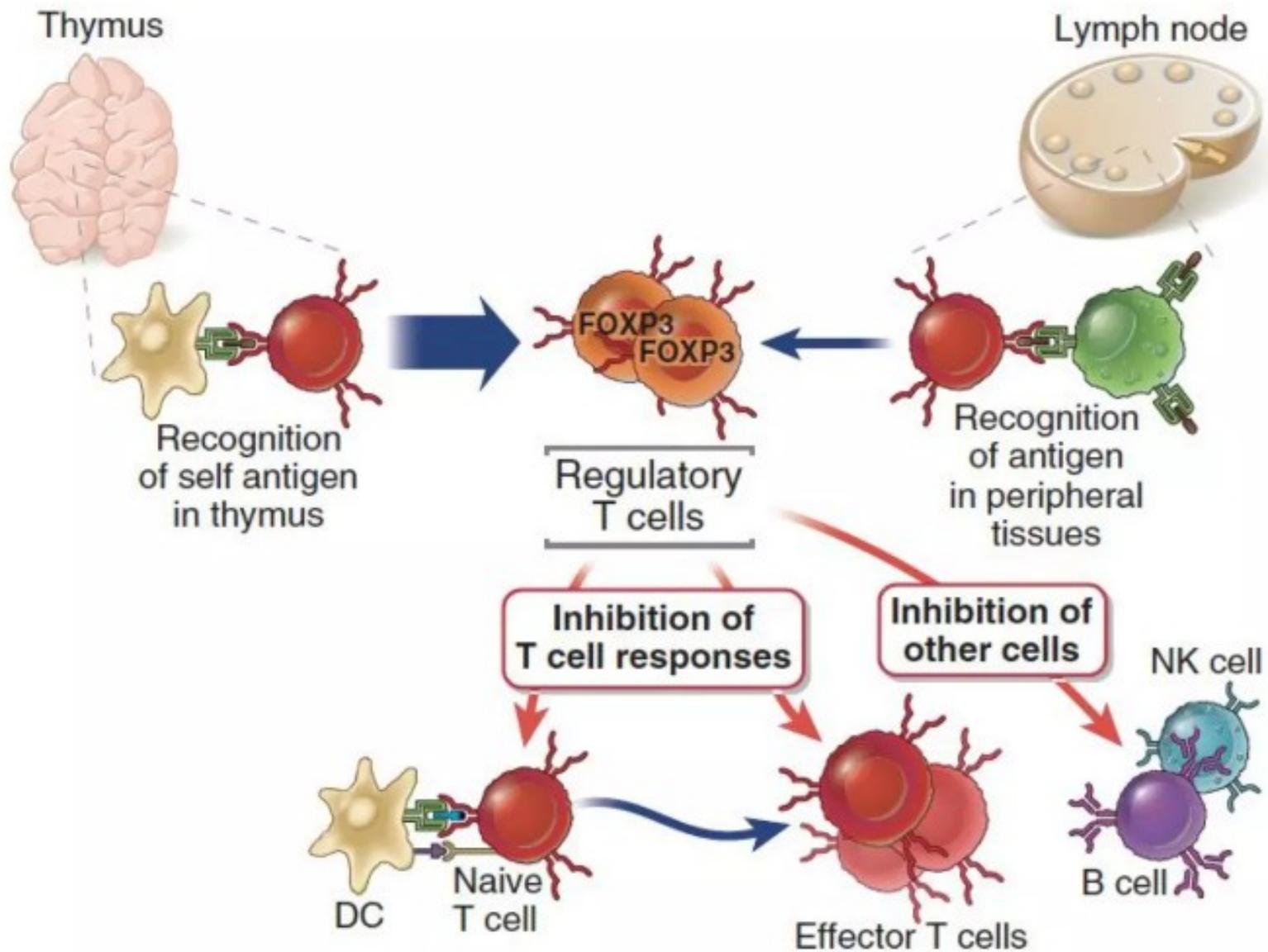
PD-1 действует в периферических тканях.

PD-1 обеспечивает большее ингибирование CD8.

PD-1 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах.

T-регуляторные клетки представляют собой субпопуляцию, происходящую от CD4 T-лимфоцитов. Они поддерживают иммунную аутоотолерантность через 2 основных механизма:

- 1. Экспрессируют рецептор ИЛ-2 (CD25), который представляет собой интерлейкин, стимулирующий активацию и пролиферацию как В-, так и Т-лимфоцитов.**
- 2. Экспрессирует **FoxP3**, член семейства транскрипционных факторов, активно участвующего в развитии и функционировании Т-регуляторных лимфоцитов.**

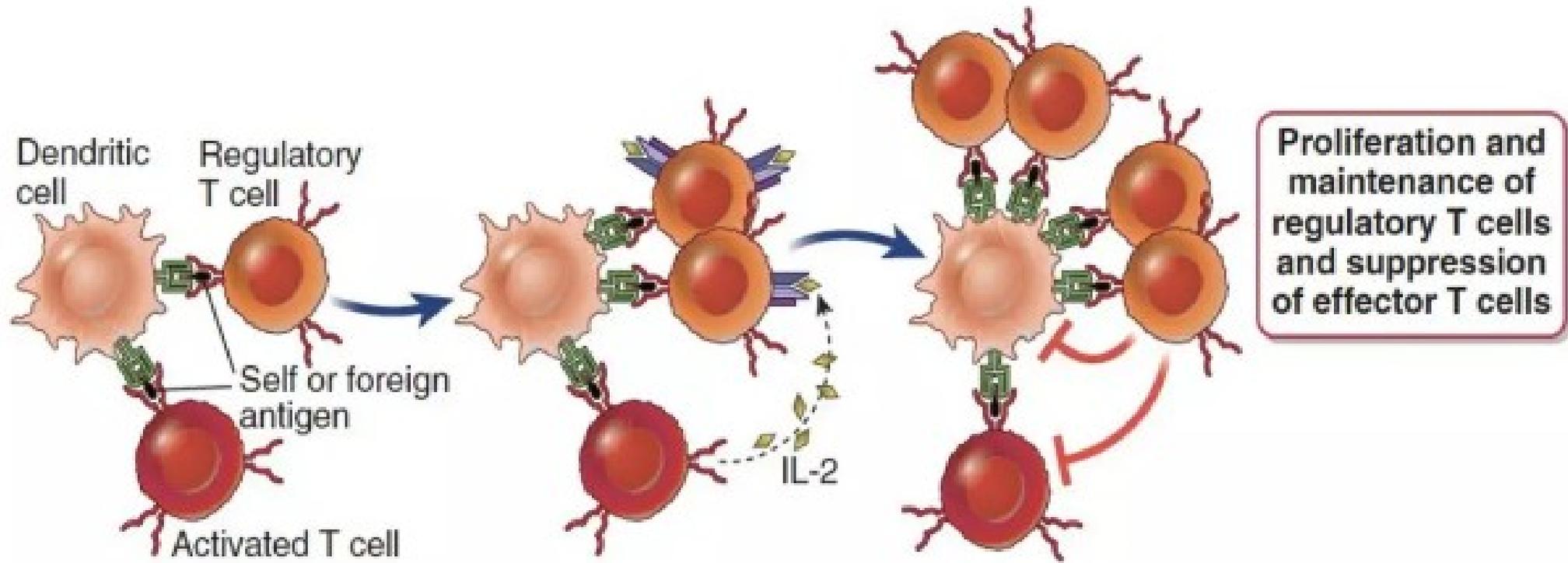


**Мутации гена
FoxP3 вызывают
различные
эндокрино и
энтеропатии,
обусловленные
нефункциониру
ющими Т-
регуляторами**

Т-регуляторные лимфоциты образуются при :
Распознавание собственного антигена в тимусе (регуляторные Т-клетки в тимусе)
Распознавание ауто-АГ и чужеродных АГ в периферической лимфоидной ткани (природные регуляторные Т-клетки).

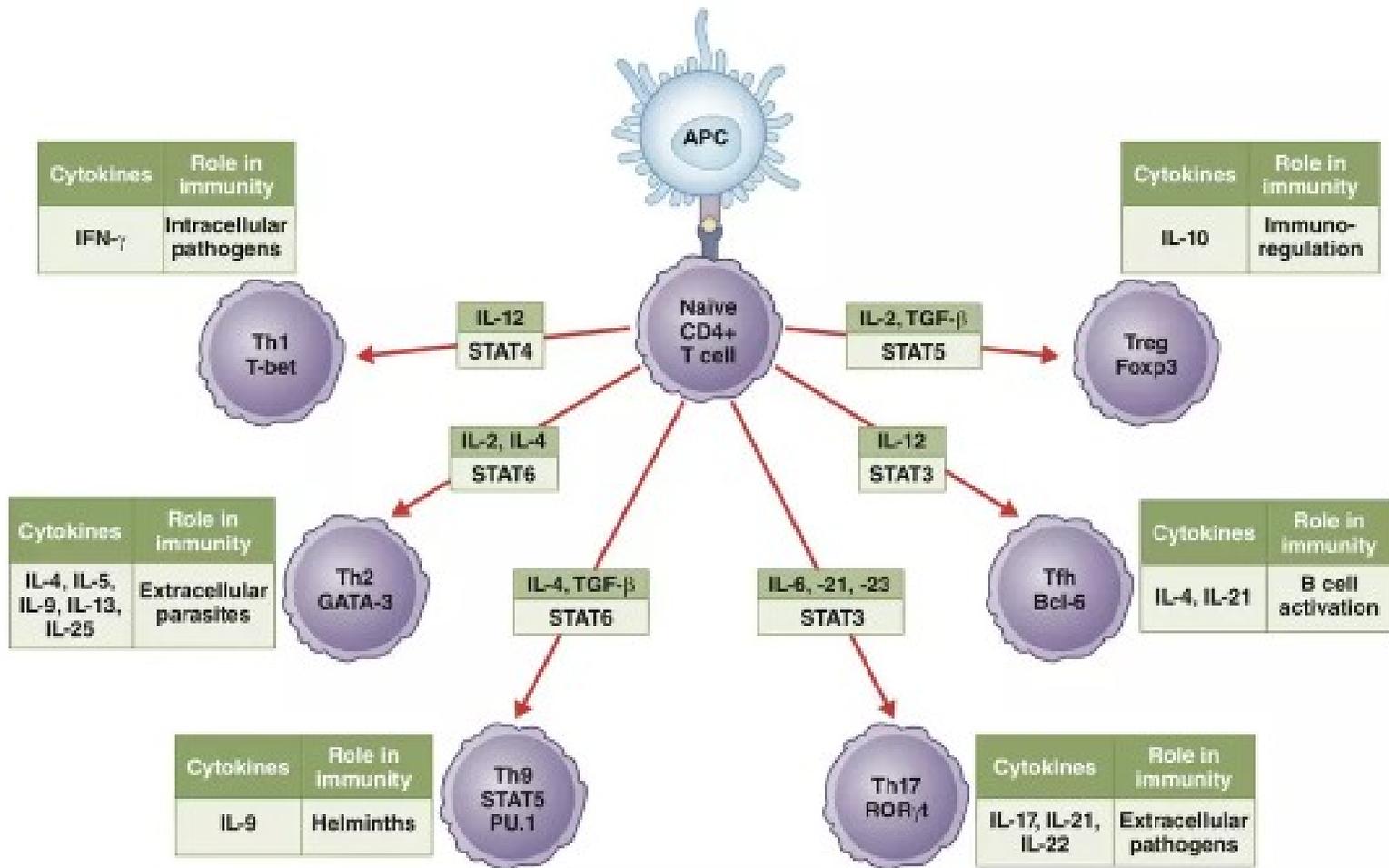
При действии TGF-бета (трансформирующий фактор роста), который необходим для нормального процесса экспрессии фактора транскрипции FoxP3.

Важно: Выживаемость и функциональность регуляторов LT зависят от IL-2.

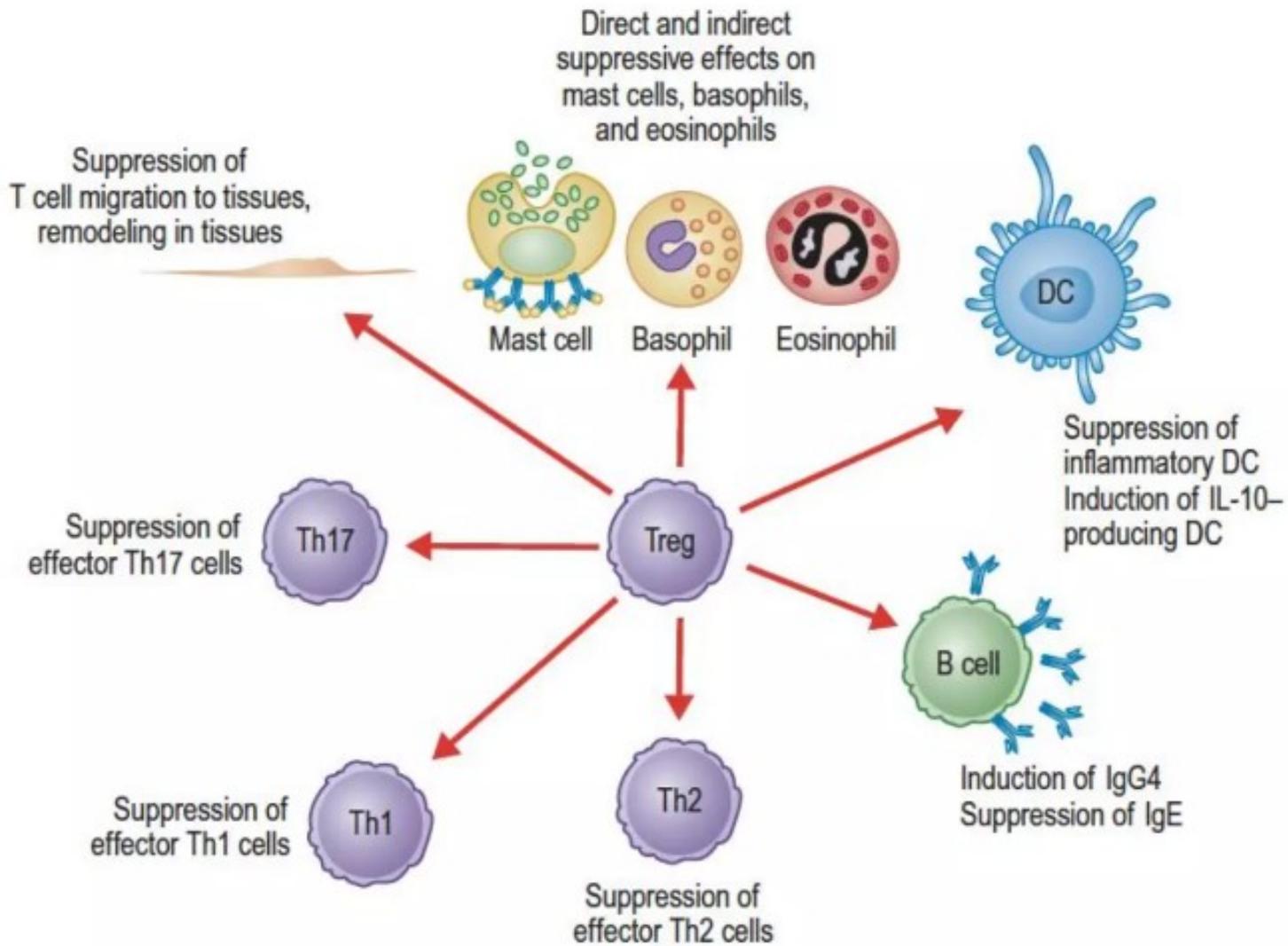


ИЛ-2 важен для дифференцировки Т-лимфоцитов в LT-регуляторные и обеспечивает их функциональность.

ИЛ-2 экспрессируется Т-лимфоцитами, которые контактируют с Ag-self или Ag-non-self, и не высвобождается LT-регуляторами.



IL-2 активировывает фактор транскрипции STAT-5 для активации генов FoxP3. Активация этого гена приводит к высвобождению IL-10. Активация этого гена стимулируется геном, активированным ретиноевой кислотой (аналог витамина А).



Общие эффекты лимфоцитов Т-регуляторов

Факторы, определяющие снижение иммуносупрессивной способности Т-регуляторных лимфоцитов и нарушающие иммунную аутоотолерантность:

- 1. Избыток Ил-6.**
- 2. Избыток ФНО-альфа.**
- 3. Избыток Ил-7 и Ил-15.**
- 4. Гиперергическая воспалительная реакция.**
- 5. Активация дендритных клеток в зоне инфекционного очага и воспалительной реакции.**

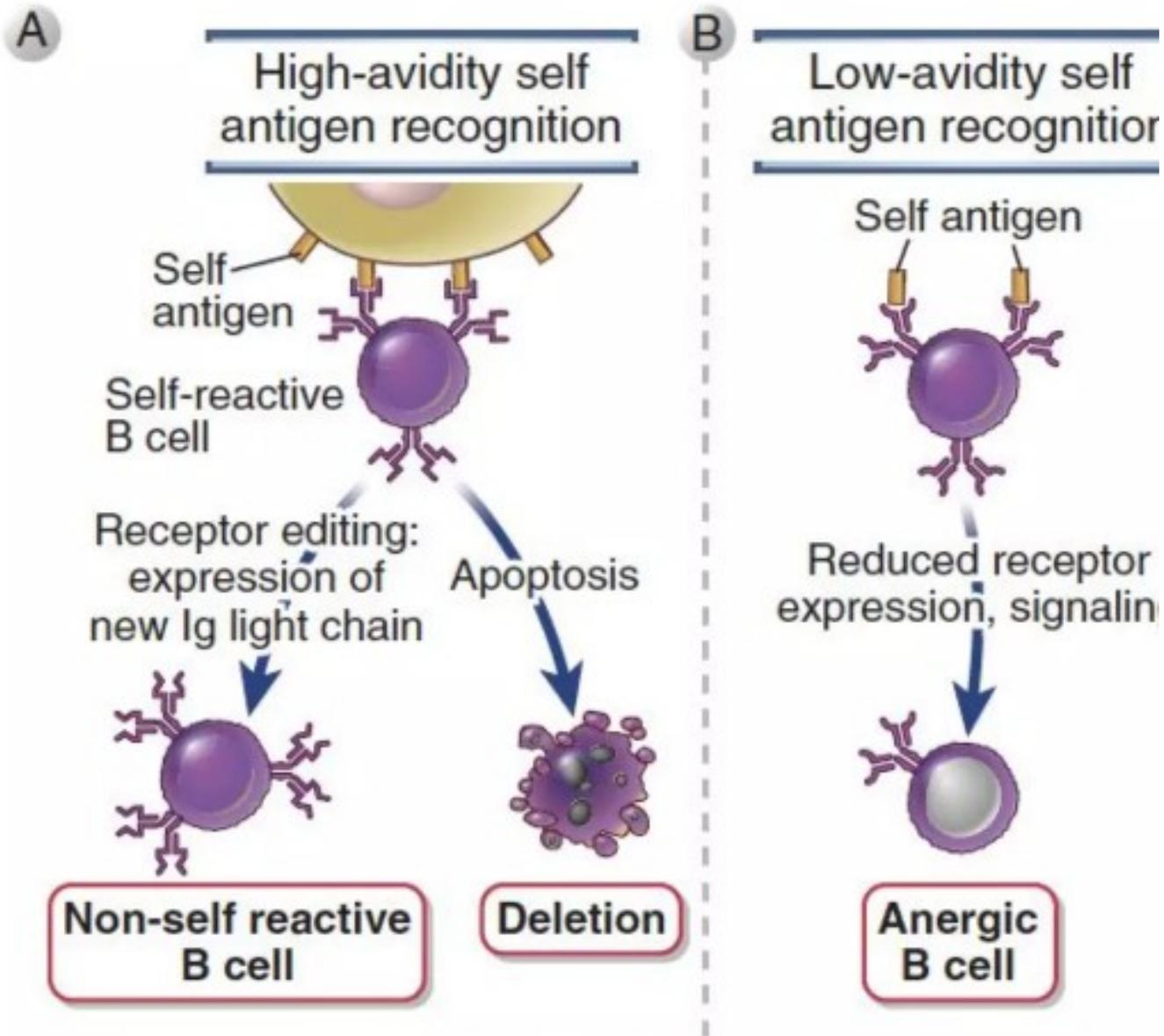
Толерантность В-лимфоцитов

- 1. Отсутствие ответа на Ag-T-независимое действие (липополисахариды, липиды и др.).**
- 2. Предотвращение ответа Ат на действие белкового Ag.**

Центральная толерантность В-лимфоцитов:

◆ Незрелые В-лимфоциты, которые в костном мозге имеют преувеличенное сродство к аутоантигенам, удаляются путем апоптоза.

■ Другой клон LB - который был активирован при начальном действии Ag-self, вызывая, активацию другого гена, экспрессирующего другую цепь Ig, таким образом, новый рецептор LB.



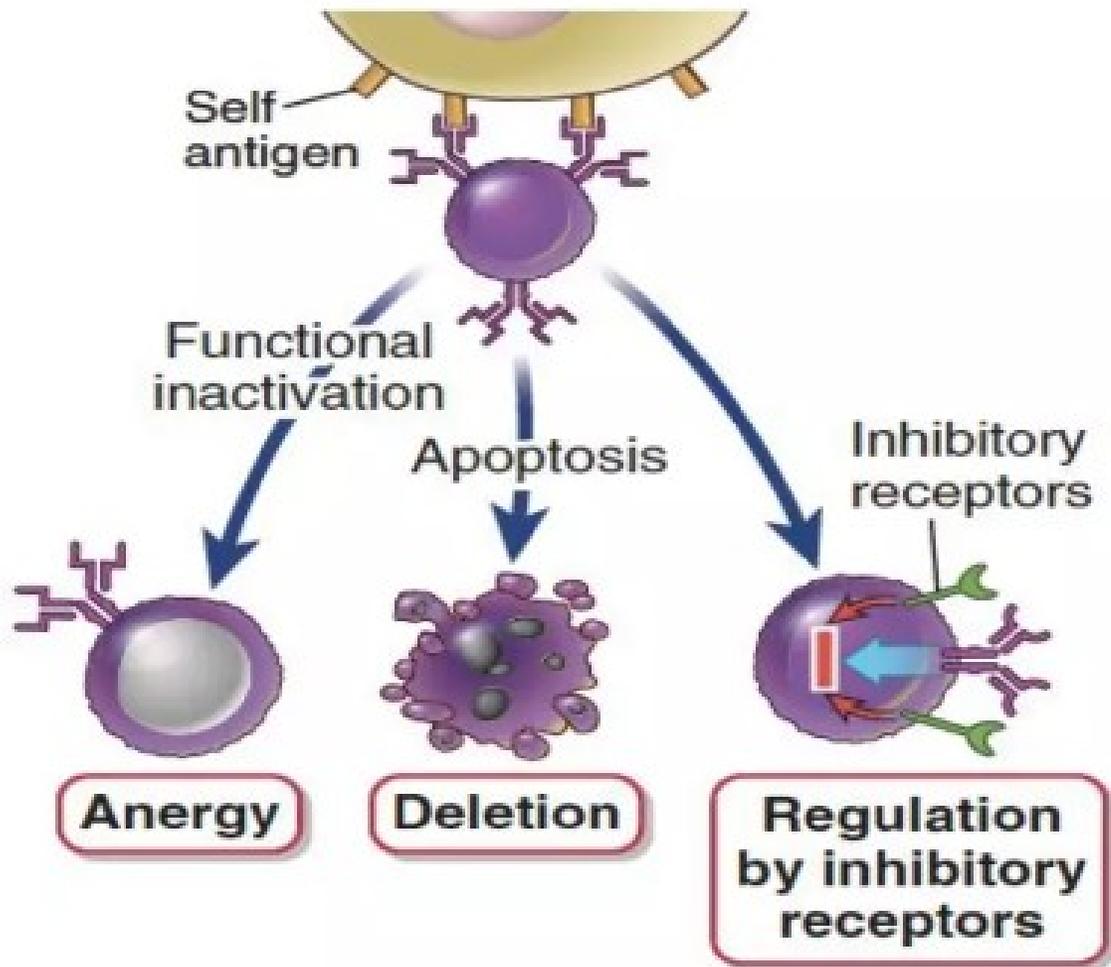
3 механизма центральной иммунной толерантности В-лимфоцитов.

Если LB слабо распознают Ag-self, развивается

анергия, и они покидают костный мозг в статусе очень слабого функционального LB.

Анергия определяется снижением экспрессии рецепторов и блокированием передачи сигналов Ag.

Периферическая иммунная толерантность В-лимфоцитов



Если зрелый В-лимфоцит распознал Аг в периферической ткани без сотрудничества с Т-CD4-лимфоцитами, то LB может потерять способность к функциональному ответу за счет экспрессии **ингибирующего рецептора** или подвергнуться **апоптозу** или войти в состояние **анергии**.

Периферическая иммунная толерантность В-лимфоцитов

- **Сигналы Т-лимфоцитов CD4 слабы для активации LB, если ауто-АГ являются небелковыми (Т-независимыми) антигенами.**
- **Зрелые В-лимфоциты, обладающие чрезмерно высоким сродством к собственным Аг, могут погибнуть в результате апоптоза, запускаемого митохондриальным (внутренним) путем.**
- **В-лимфоциты, которые часто стимулируются собственными антигенами, переходят в неактивное функциональное состояние (они больше не реагируют).**
- **Если активация LB не происходит в сочетании с костимулирующим действием, они демонстрируют иммунную толерантность.**

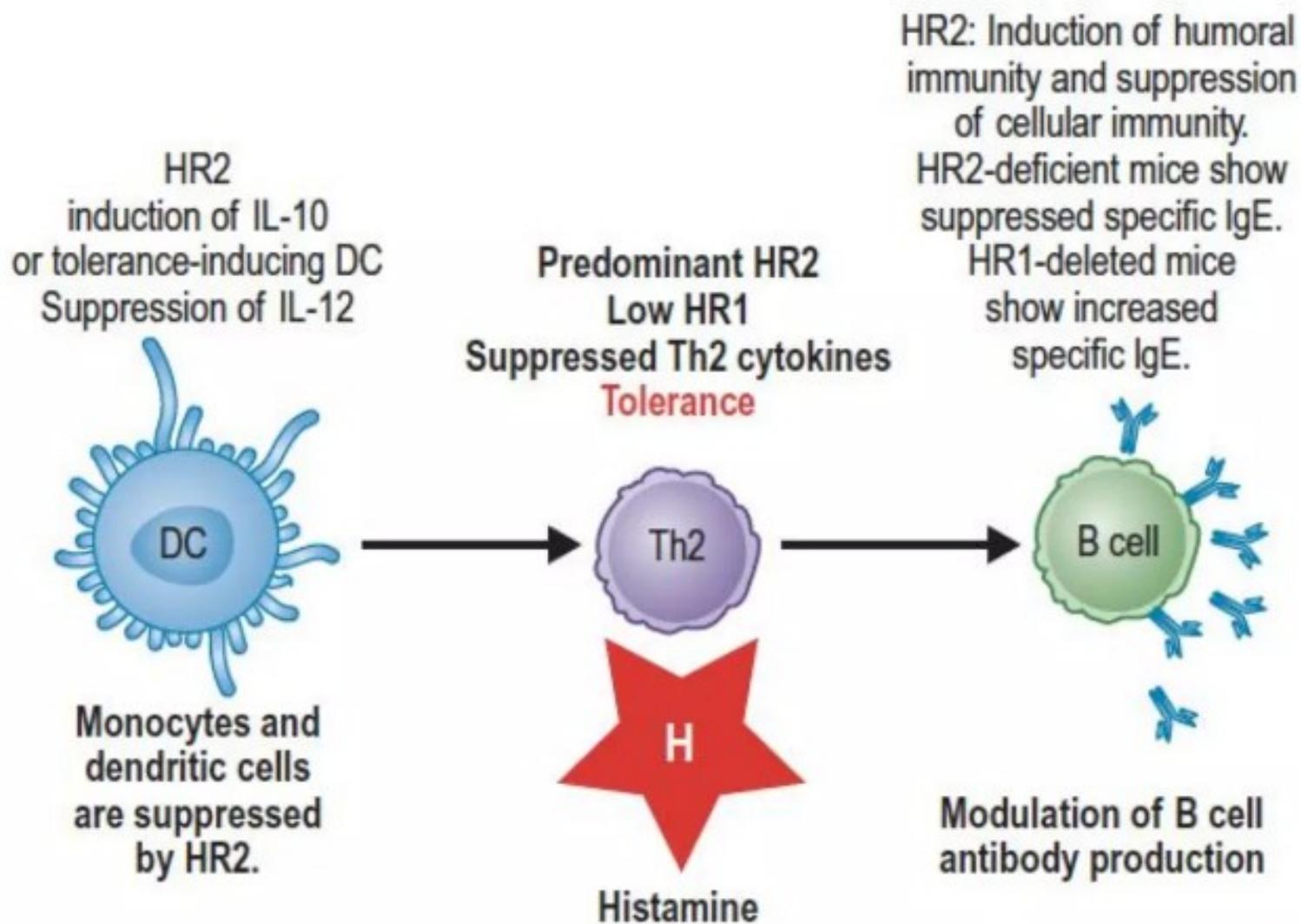
Периферическая иммунная толерантность В-лимфоцитов

Комменсальные микроорганизмы (микроорганизмы, которые живут и приносят пользу человеческому организму, не вызывая повреждений - кожи, кишечника) не индуцируют костимулирующие сигналы и не активируют регуляторные Т-лимфоциты.

Повторное введение белкового Ag без адъюванта будет блокировать костимулирующие сигналы.

Пероральное введение белкового Ag приводит к подавлению гуморального (даже клеточного) иммунного ответа – оральной толерантности.

Гистамин через H2-рецепторы оказывает подавляющее действие на иммунный ответ.



Механизмы

- Экспрессия IL-10 моноцитами и CD.
- Снижение ответа Th1.
- Потенцирует супрессивную активность TGF-бета.
- Снижает пролиферацию ЛТ под действием ИЛ-4 и ИЛ-13.
- Увеличение производства Ил-10 Th2.

Прием антигистаминных препаратов увеличивает экспрессию H2-рецепторов!

