

# 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

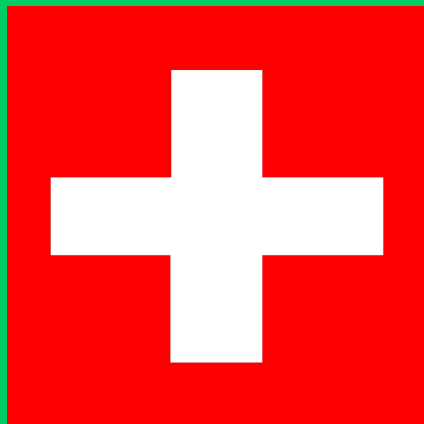
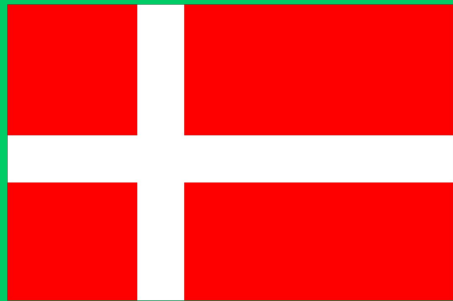
Идиотип-анти-идиотипические молекулы как рецепторы могут в свою очередь сами распознавать либо связывающие сайты и их части, либо другие детерминанты снаружи, образуя тем самым *устойчивую сеть взаимодействующих рецепторов*. Когда антиген попадает в эту систему, он индуцирует продукцию сначала идиотипов, 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.

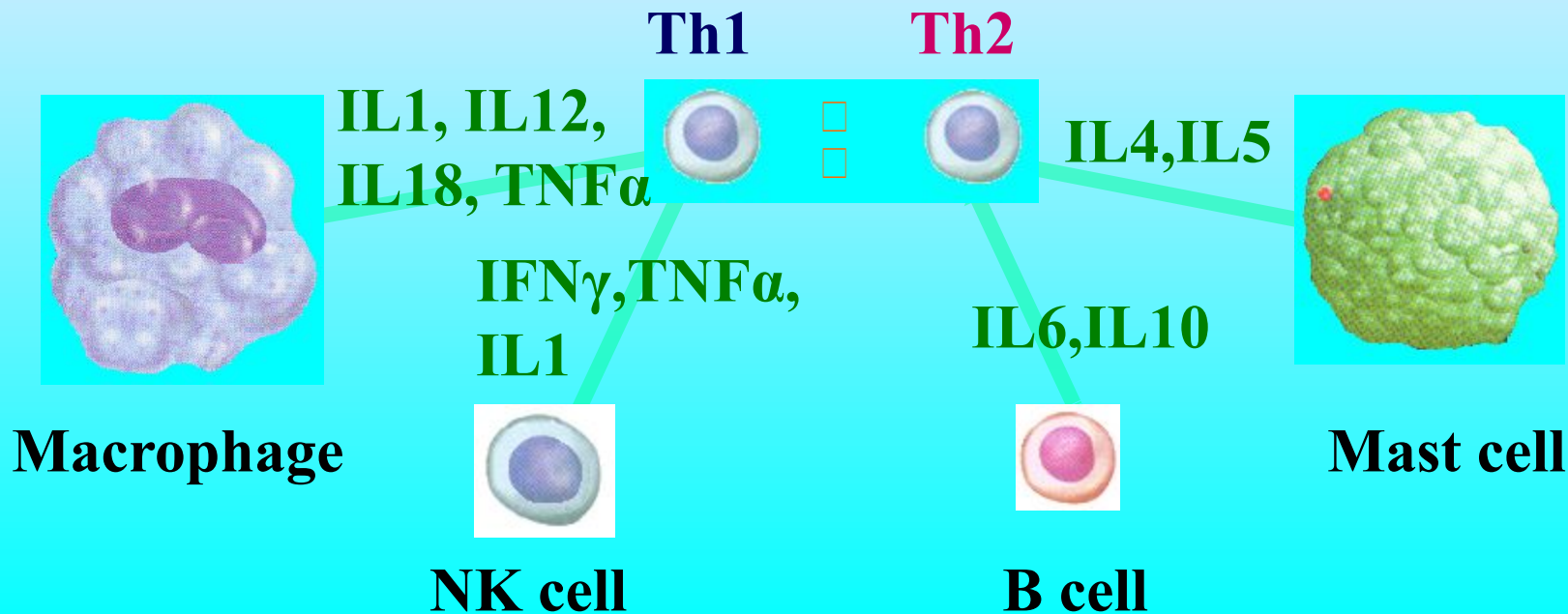
<b>Th1 (CD4+)</b>	□	<b>IL2, <math>IFN\gamma</math>, TNF<math>\beta</math></b>
<b>Th2 (CD4+)</b>	□	<b>IL4, IL5, IL6, IL10, IL13</b>
<b>Обе субпопуляции</b>	□	<b>IL3, GM-CSF</b>





# 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 $\alpha$ , IFN $\gamma$ , 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).

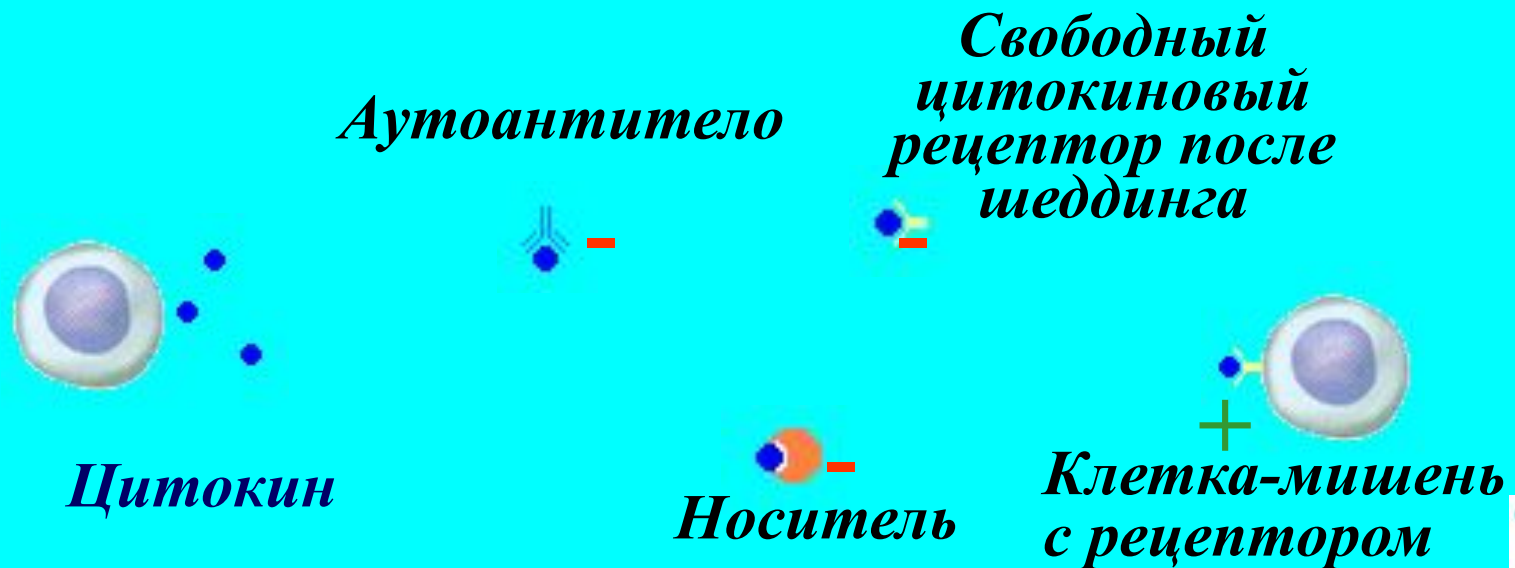
Существует пять исторически оформившихся групп цитокинов:

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 $\alpha/\beta$ , IL6, IL8, IL12, IL17, IL18, IFN $\gamma$ ,  
TNF $\alpha/\beta$ , GM-CSF

## Противовоспалительный профиль:

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

## Ростовые факторы:

IL3, IL7, IL11, GM-CSF, G-CSF, M-CSF (гемопоез);  
IL2, IL7, IL9, IL12, IL15, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha/\beta$  (Т-прайминг);  
IL2, IL5, IL6, IL10, IL13, IL14, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha/\beta$   
(В-прайминг)

## Хемоаттрактанты (хемокины):

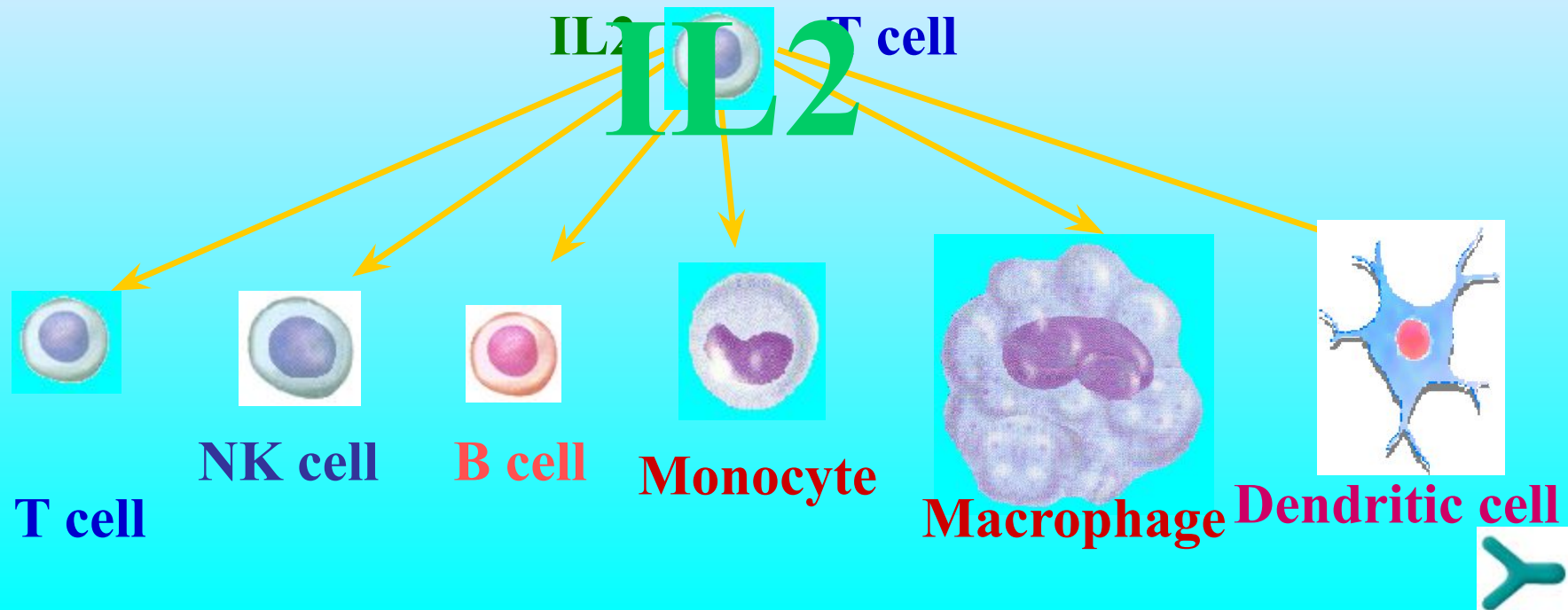
IL8, IL16, MCP-1 - MCP-5, MIP-1 - MIP-3, RANTES,  
Eotaxin-1/2 и др.

Такие цитокины как IL2, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha/\beta$  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:  $\alpha$ (CD25) и  $\beta$ (CD122)- $\gamma$ (CD132).  $\alpha$ -цепь связывает IL2 с низкой аффинностью по сравнению с  $\beta$ - $\gamma$ -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- $\gamma$ (IFN $\gamma$ )

Интерферон типа II или IFN $\gamma$ , *гомодимер из 143 аминокислот*, высвобождается CD4+ Т-клетками (Th0 и Th1), CD8+Т-клетками и активированными NK-клетками. IFN $\gamma$  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 $\gamma$





# ФАКТОРЫ НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ- $\alpha$ и $\beta$ (TNF $\alpha/\beta$ )

Имеется две структурно и функционально сходных формы: TNFs:  $\alpha$  и  $\beta$ .

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

Хотя название этих цитокинов происходит из ранней экспериментальной работы по лизису опухолевых клеток, TNF $\alpha/\beta$  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.



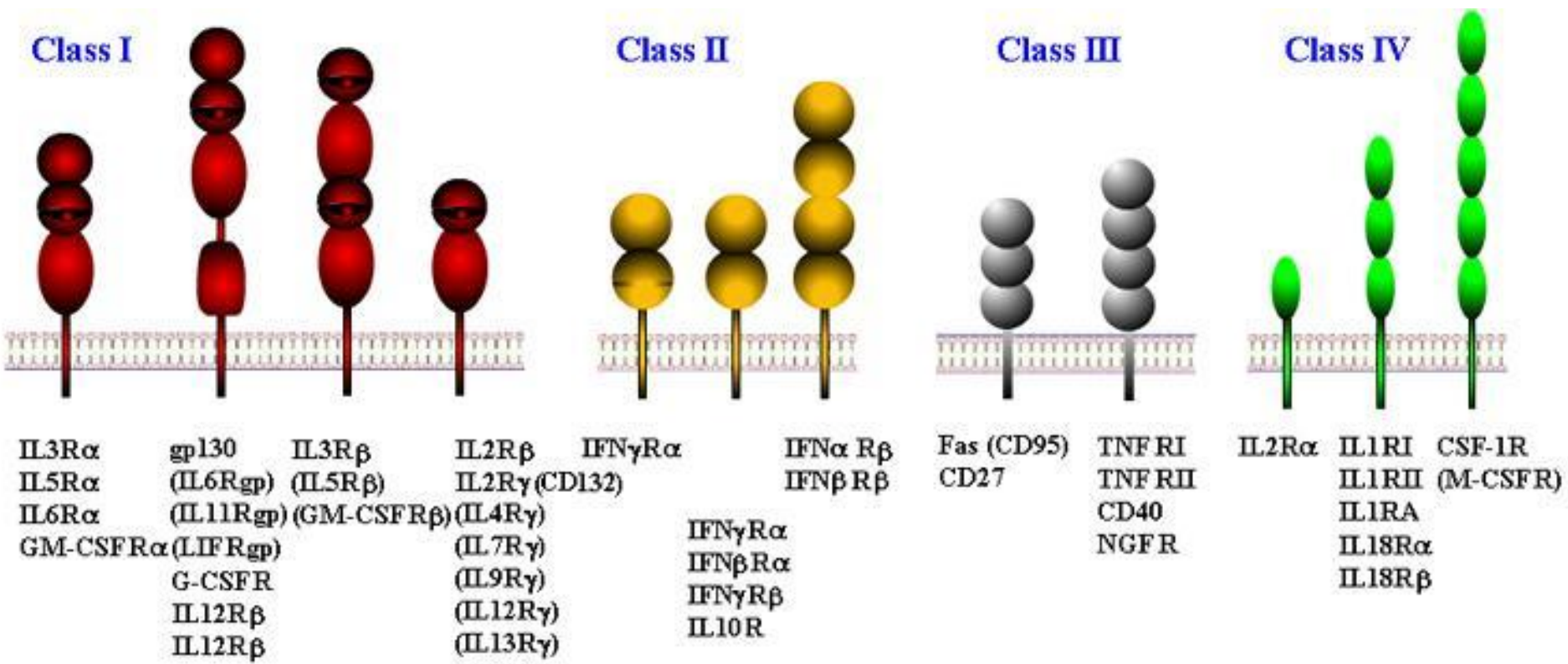
# ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА- $\beta$ (TGFB $\beta$ )

TGFB $\beta$  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 TGFB $\beta$** . Наконец, TGFB $\beta$  представляет большой интерес как потенциальный иммуносупрессивный фактор в терапии.



# ЦИТОКИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ



- |                  |           |            |              |         |         |            |         |       |                 |        |
|------------------|-----------|------------|--------------|---------|---------|------------|---------|-------|-----------------|--------|
| IL3Rα            | gp130     | IL3Rβ      | IL2Rβ        | IFNγRα  | IFNα Rβ | Fas (CD95) | TNFR I  | IL2Rα | IL1RI           | CSF-1R |
| IL5Rα            | (IL6Rgp)  | (IL5Rβ)    | IL2Rγ(CD132) |         | IFNβ Rβ | CD27       | TNFR II |       | IL1RII (M-CSFR) |        |
| IL6Rα            | (IL11Rgp) | (GM-CSFRβ) | (IL4Rγ)      | IFNγRα  |         |            | CD40    |       | IL1RA           |        |
| GM-CSFRα(LIFRgp) |           |            | (IL7Rγ)      | IFNβ Rα |         |            | NGFR    |       | IL18Rα          |        |
|                  | G-CSFR    |            | (IL9Rγ)      | IFNγRβ  |         |            |         |       | IL18Rβ          |        |
|                  | IL12Rβ    |            | (IL12Rγ)     | IL10R   |         |            |         |       |                 |        |
|                  | IL12Rβ    |            | (IL13Rγ)     |         |         |            |         |       |                 |        |
|                  |           |            | (IL15Rγ)     |         |         |            |         |       |                 |        |
|                  |           |            | IL3Rα        |         |         |            |         |       |                 |        |
|                  |           |            | IL4Rα        |         |         |            |         |       |                 |        |
|                  |           |            | IL7Rα        |         |         |            |         |       |                 |        |
|                  |           |            | IL9Rα        |         |         |            |         |       |                 |        |

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 $\gamma$  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.



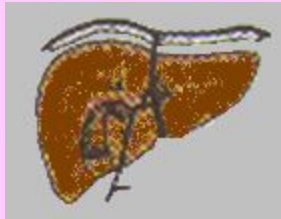
# РОЛЬ ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ Th1 и Th2

Субпопуляция	Рецепторы	Хемокины
<b>Th1</b>	CCR5	MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES
	CXCR3	IP-10, MIG, I-TAC
<b>Th2</b>	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  $\alpha$ -фетопротеина
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.



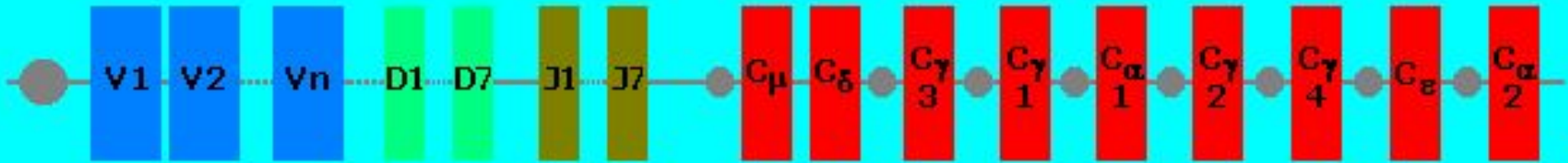
# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

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*.

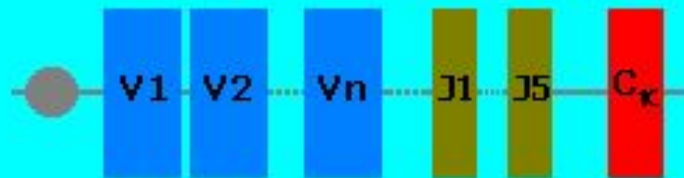


# ГЕНЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

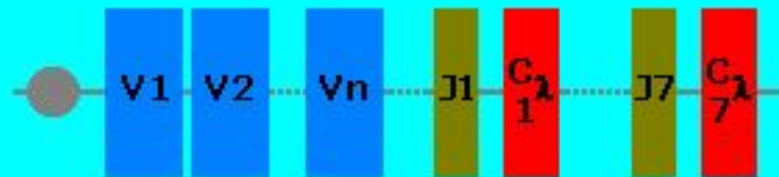
## IGH locus (chromosome 14)

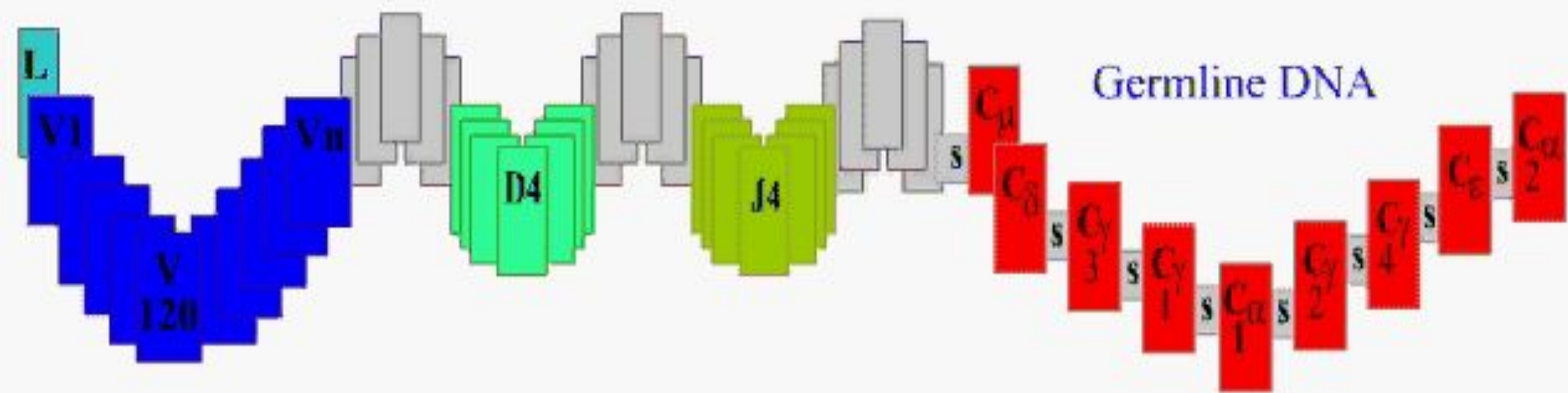


## IGK locus (chromosome 2)

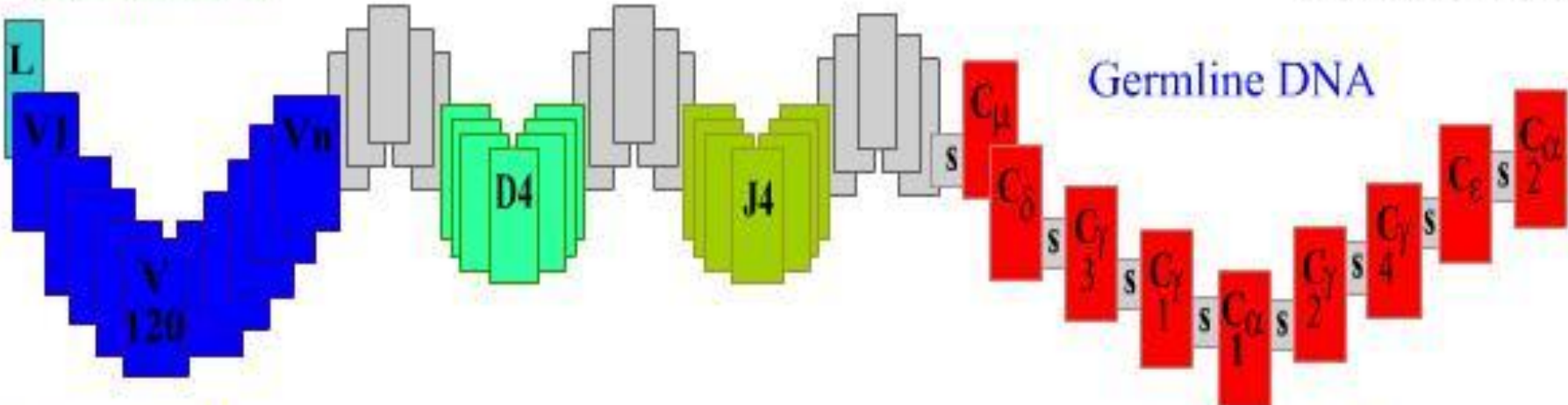


## IGL locus (chromosome 22)





### Commitment



Committed B cell IgM DNA



Committed B cell IgD DNA



### Priming



Primed B cell IgM mRNA



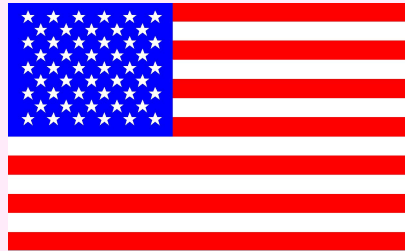
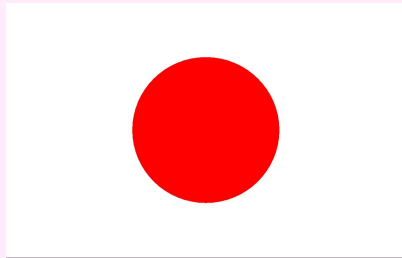
Primed B cell IgG<sup>lo</sup> mRNA



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



# НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ (1987)



**Открытие  
генетического  
принципа  
генерации  
разнообразия  
антител**

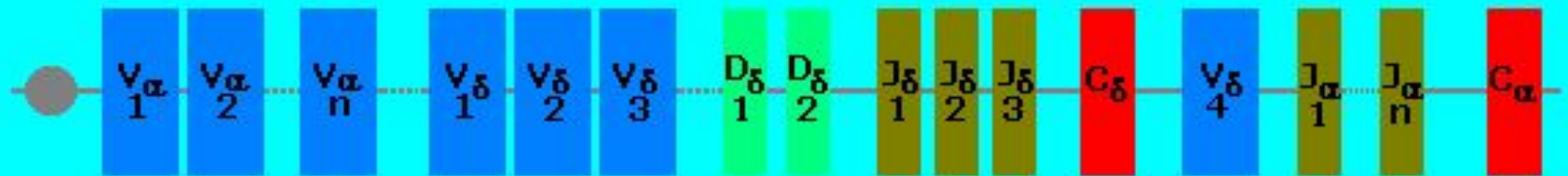
**S. TONEGAWA**



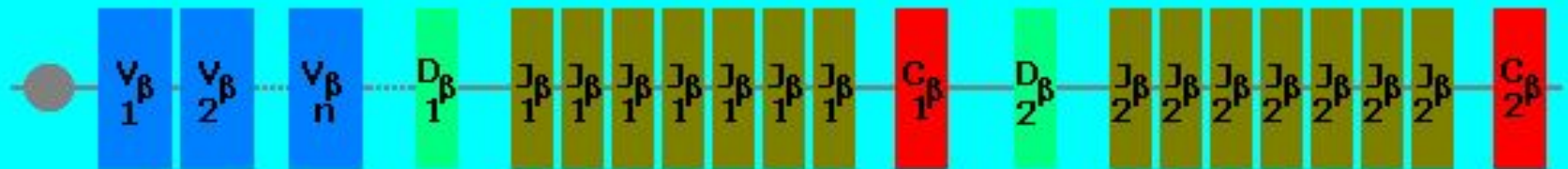


# ГЕНЫ TCR

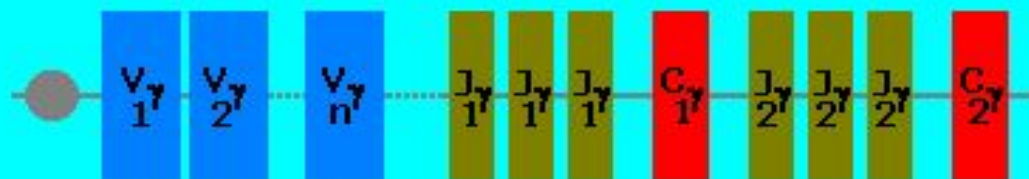
## TRAD locus (chromosome 14)



## 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

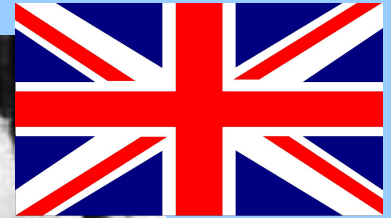
**Клональная делеция** - это форма *центральной толерантности*, которая достигается апоптозом высокоаффинных Т-клонов, направленных против аутоантигенов, и аналогичных В-клонов при негативной селекции в тимусе и костном мозге. **Клональная анергия** также является формой центральной толерантности, которая 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.







Музей истории искусства  
Санкт-Петербургского государственного  
университета  
Спаско