



# ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## Кафедра внутрішніх хвороб-3

**On-Line курс:**

СУЧАСНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЇ

**Змістовий модуль 2.**

Клінічна імунологія

**Тема заняття № 4:**

**Основи трансплантаційного  
імунітету.**

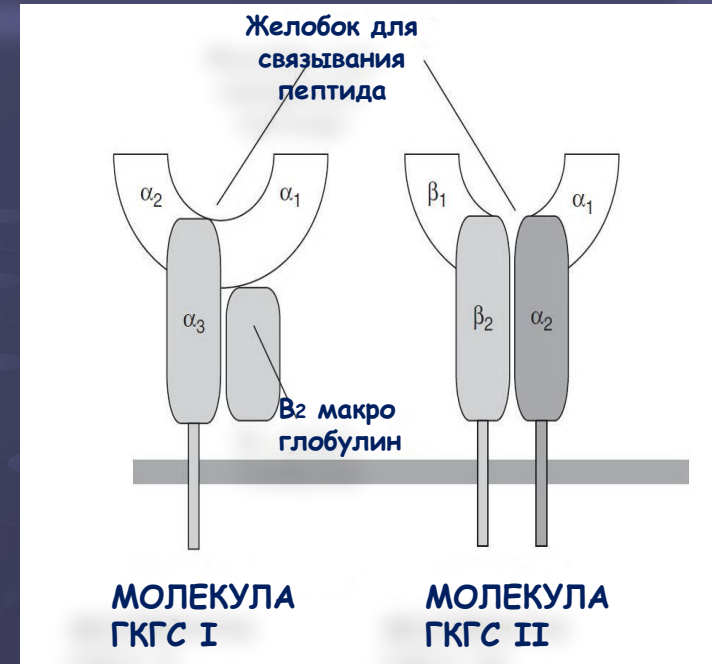
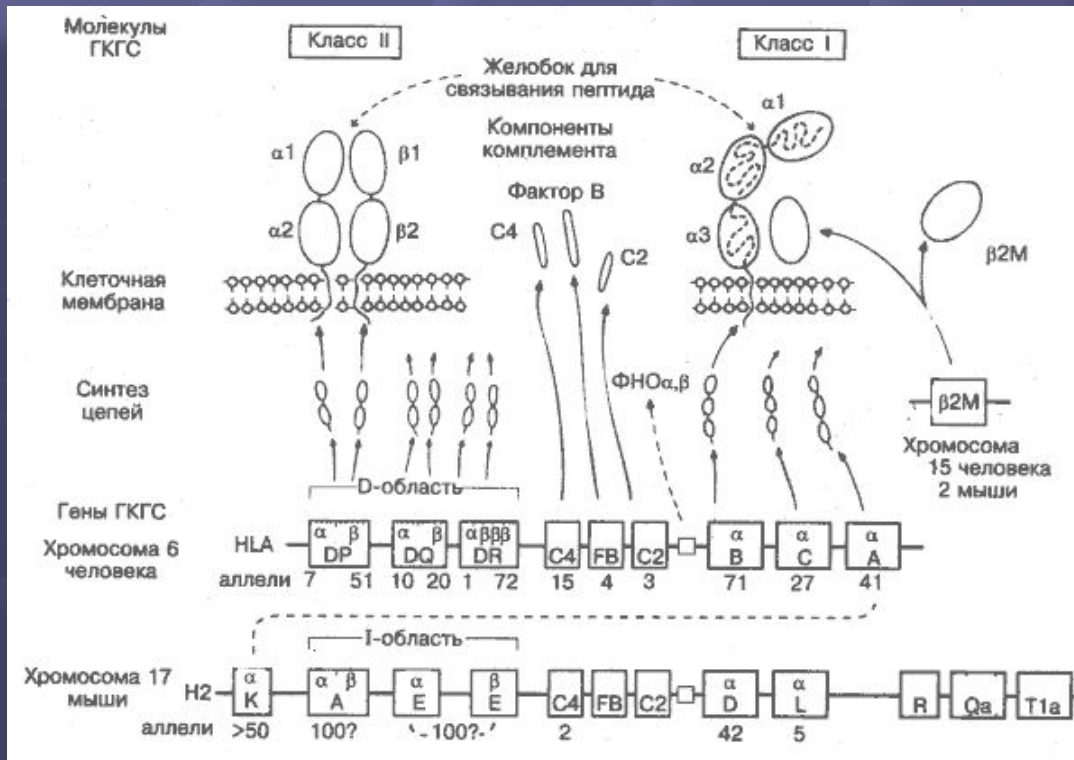
**Автоімунної хвороби та  
імунологія пухлин**

**Иммунная толерантность** -  
естественная толерантность иммунной  
системы к собственным антигенам

**Аутоиммунитет** - форма иммунного  
ответа, индуцированная аутоантигенными  
детерминантами - механизм поддержки  
гомеостаза

# ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ (ГКГС)

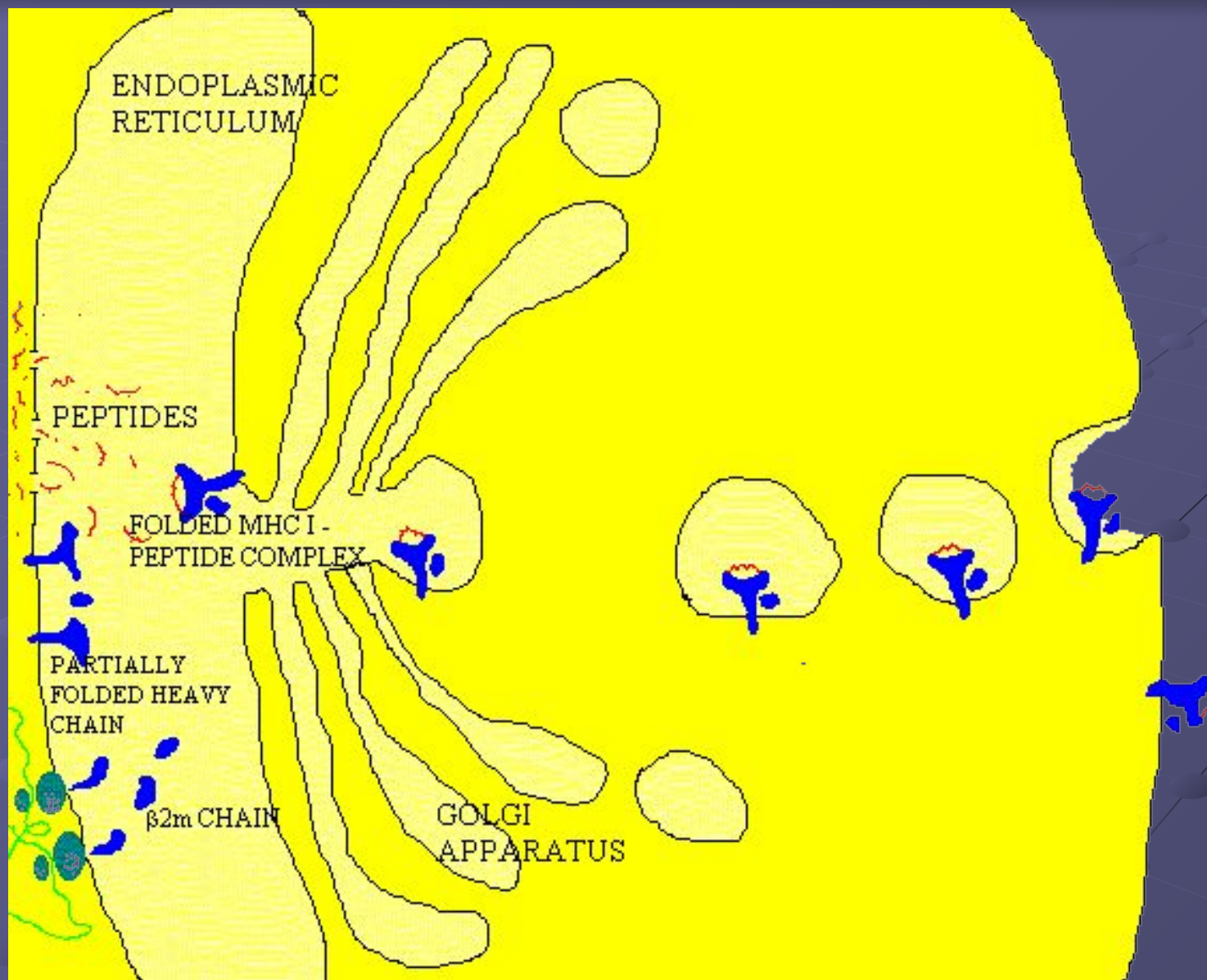
Главный комплекс гистосовместимости (англ. MHC, major histocompatibility complex) — большая область генома или большое семейство генов, играющее важное значение в иммунной системе и развитии иммунитета.



ОСНОВНАЯ ФУНКЦИЯ - презентация процессированных пептидных фрагментов АГ

Рестрикция

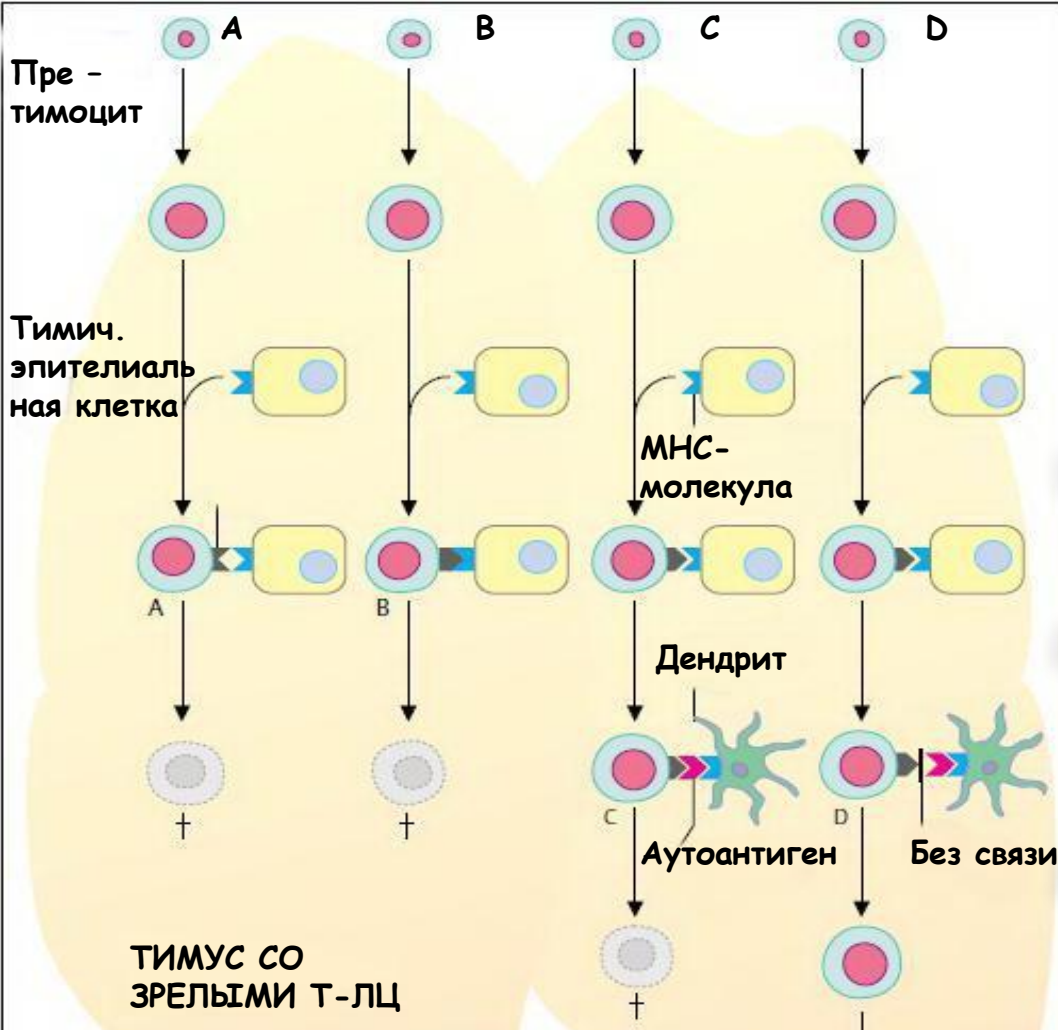
# ПРЕЗЕНТАЦИЯ АНТИГЕНА МОЛЕКУЛОЙ ГКГС I типа



# СЕЛЕКЦИЯ Т-ЛЦ В ТИМУСЕ

3-й этап созревания лимфоцитов

1. Разрушение (делеция) аутореактивных Т- и В-ЛЦ с высокой активностью
2. Индукция аутореактивных Т- и В-ЛЦ в состоянии неактивности (негативная селекция)
3. Позитивная селекция - активация созревания ЛЦ с умеренной реакцией на АГ



Тимоцит	Сцепление с МНС	Распознав. аутоАГ	Прогноз
A	Нет	-	Гибель +
B	Выражено	-	Гибель +
C	Умерен.	Нет	Гибель +
D	Умерен.	Да	Созревание

# ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

- это реактивность иммунокомпетентных клеток, направленная против чужеродных антигенов, находящихся на поверхностных мембранах клеток трансплантата, опухолевых клеток, а также против нормальных собственных клеток, адсорбировавших вирусные и бактериальные антигены.
- обеспечивает элиминацию из организма чужеродных в генетическом отношении клеточных элементов, а также собственных клеток, синтезирующих чужеродные вещества или адсорбировавших чужеродные антигены

# ДЕФИНИЦИИ

**Трансплантационные антигены** - расположены на поверхности любых ядросодержащих клеток, строго контролируются генами гистосовместимости. У человека наибольшее их количество содержится в лимфоидной ткани, селезенке, лимфоузлах, коже.

**Система трансплантационных антигенов (HLA)**, обеспечивает биологическую индивидуальность организма, осуществление иммунологического надзора, приводящего к повреждению, гибели и удалению из организма антигенно чужеродных клеток и тканей.

# ВИДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

**АУТОТРАНСПЛАНТАТ** - собственная ткань донора, пересаженная ему же;

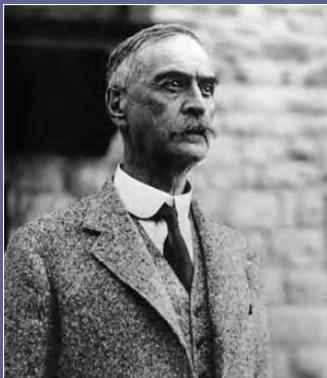
**АЛЛОТРАНСПЛАНТАТ** - (гомотрансплантат) - орган или ткань, пересаженные между представителями одного и того же вида, имеющие разный генотип (трансплантация органа от одного человека - другому);

**КСЕНОТРАНСПЛАНТАТ** - (гетеротрансплантат) - орган или ткань, пересаженные в пределах двух разных видов (пересадка печени от свиньи - человеку).

**ИЗОТРАНСПЛАНТАЦИЯ** — пересадка между идентичными близнецами или между генетически идентичными животными



# РАЗВИТИЕ ИММУНОЛОГИИ ДО СЕРЕДИНЫ XX ВЕКА



**Карл Ландштейнер** 1868 – 1943 г.г.

- открыл основы иммунологических процессов, направленных против чужеродных тканей
- показал наличие генетически детерминированного полиморфизма на примере эритроцитов — он открыл группы крови системы ABO (1930г. Нобелевская премия)

**Сэр Фрэнк М. Бёрнет** 1899–1985 г.г.

- автор клонально-селективной теории иммунитета
- первооткрыватель явления иммунотолерантности



**Питер Б. Медавар** 1915–1987 г.г.

- доказал иммунологическую природу отторжения аллотрансплантатов
- доказал, что главный фактор трансплантационного иммунитета лимфоциты, способные перенести эту форму иммунитета интактным реципиентам



# НОВЕЙШАЯ ИММУНОЛОГИИ



**Барух Бенасерраф 1920 г.г., Жан Доссе 1916-2009 г.г., Джордж Д. Снелл 1903-1996 г.г.**

- открыли генетические факторы, определяющие тканевую совместимость при трансплантации
- открыли и описали строение молекулы главного комплекса гистосовместимости

**Джозеф Мюррей 1909-2003 г.г. и Эдуард Донналл Томас 1920-2012 г.г**

- провели первыми трансплантацию костного мозга, пересадку почки
- исследовании механизма реакции отторжения трансплантата



# ИСТОРИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

**А. Каррель** в 1902 г. выполнил первую трансплантацию почки животному, а в 1905 году - трансплантацию сердца и разработал сосудистый шов.

**Ю.Ю.Воронной** (г. Харьков) в 1933 г., впервые в мире осуществил пересадку трупной почки больной, страдавшей ОПН.

**Лаурел** (США) в 1950 г. и **Шарль Дюбо** (Франция) в 1951 г. успешно пересадили трупные почки. Успех операций был временным, так как не было эффективной супрессивной терапии.

**Б.В.Петровский** (Россия) в 1965 г. выполнил первую трансплантацию почки от живого донора.

**Кристиан Барнард** (ЮАР) в 1967 г. произвел 2 первые пересадки сердца. Первый больной прожил 17 дней, умер от пневмонии и реакции отторжения. Другой пациент прожил после операции два года.

**В.И.Шумаков** (Россия) в 1987 г. в Московском НИИ трансплантации органов и тканей произвел пересадку сердца.

# ПОДБОР ДОНОРА

- Вероятность найти полностью совместимого донора с реципиентом по антигенам HLA составляет от 1:1000 до 1:1000000.
- Вероятность подбора полностью совместимого донора среди родных братьев и сестер составляет 1:4, так как гены HLA наследуются по законам Менделя.
- Гены HLA передаются потомству двумя блоками (гаплотипа HLA) — по одному от каждого родителя.
- Совокупность антигенов HLA, представленных на поверхности клеток, составляет фенотип HLA, например A1, A24, B35, B44, Cw4, Cw5, DR6, DR7, DQ1, DQ2.
- При совместимости донора и реципиента по антигенам HLA отторжение трансплантата можно предотвратить с помощью минимальной иммуносупрессивной терапии, необходимой для подавления иммунного ответа на слабые антигены гистосовместимости, не относящиеся к антигенам HLA.

# ПРЕТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ

1. Подбор (селекция) пары донорреципиент по антигенам гистосовместимости системы HA

- серологическое типирование (локусы A, B, C, DR)
- генное (ДНК) типирование (полиморфные гены локусов , DQ), с помощью ПЦР и специфичных праймеров.

2. Выявление предсуществующих лимфоцитотоксических антител против лимфоцитов донора или против панели клеток от неспецифических доноров (match reaction)

# ПОСТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ

1. Диагностика реакции отторжения
2. Контроль адекватности и эффективности иммуносупрессии
3. Диагностика инфекционных осложнений

## Стадии трансплантационного иммунитета:

- Распознавания чужеродного трансплантата (осуществляется в регионарных лимфоузлах, при контакте Т-лимфоцитов с антигенами трансплантата).
- Иммунизации - размножение клона ЦТТ-лимф (Т-киллеры), попадающих в кровотоки и концентрирующихся в сосудах и тканях трансплантата.
- Разрушения - продукция медиаторов

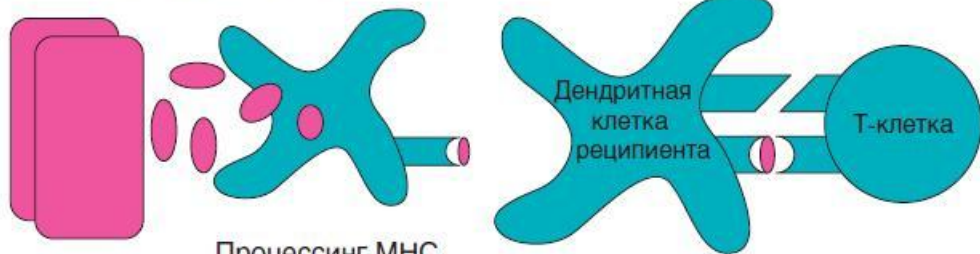
# ПРЯМОЕ И НЕПРЯМОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ МОЛЕКУЛ МНС ПРИ ТРАСПЛАНТАЦИИ ТКАНЕЙ

## I. Прямое распознавание



Распознавание Т-клеткой реципиента МНС донора

## II. Непрямое распознавание



Клетки трансплантата и их фрагменты

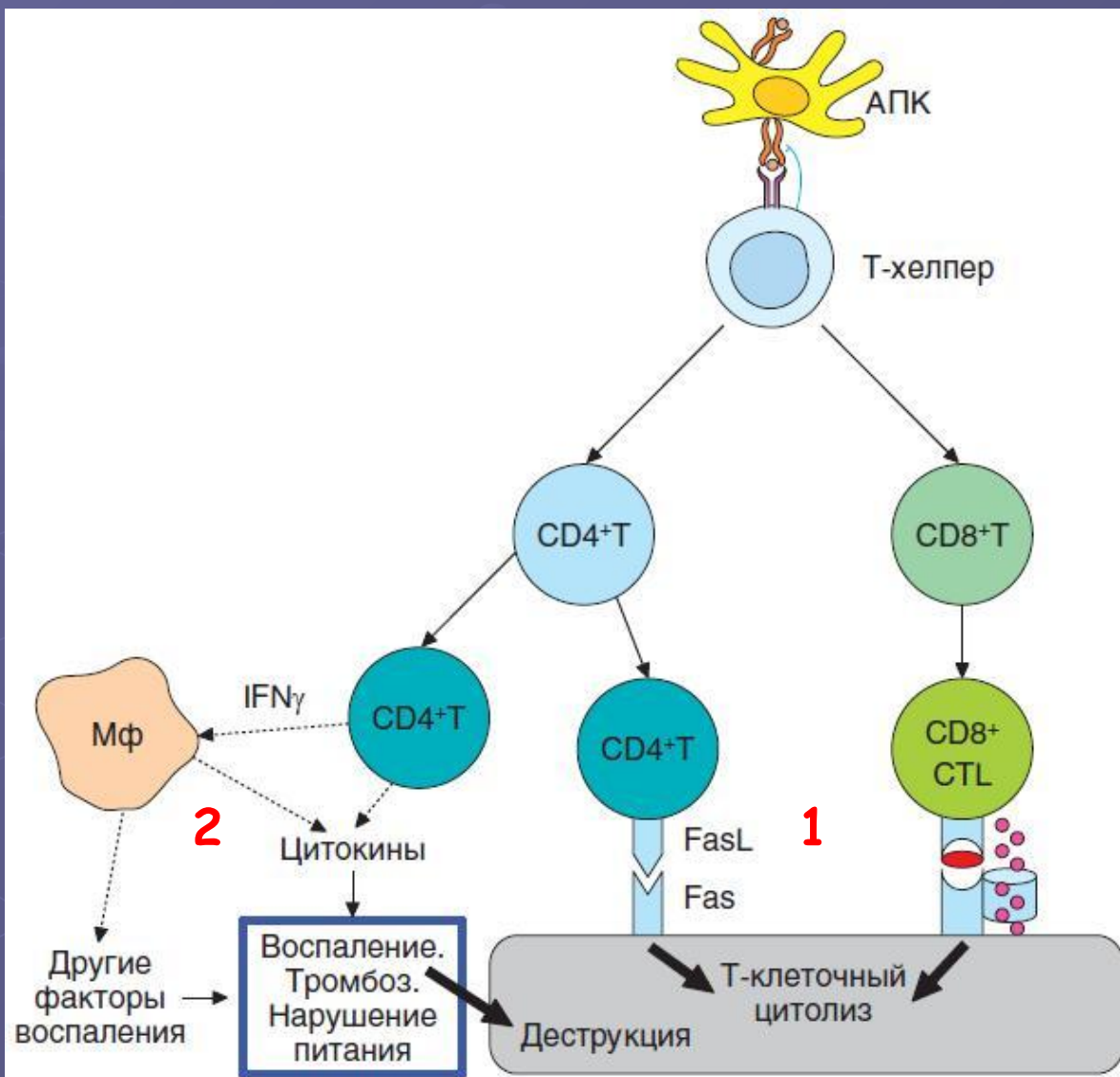
Процессинг МНС донора дендритными клетками реципиента

Презентация пептида из молекулы МНС донора дендритной клеткой реципиента Т-клетке реципиента

Прямое и не прямое распознавание молекул МНС при трансплантации тканей. Клетки и молекулы донора и реципиента обозначены разными цветами. Прямое распознавание предполагает распознавание Т-клеткой реципиента целой молекулы МНС, не прямое — распознавание эпитопов донорской молекулы МНС в составе МНС хозяина



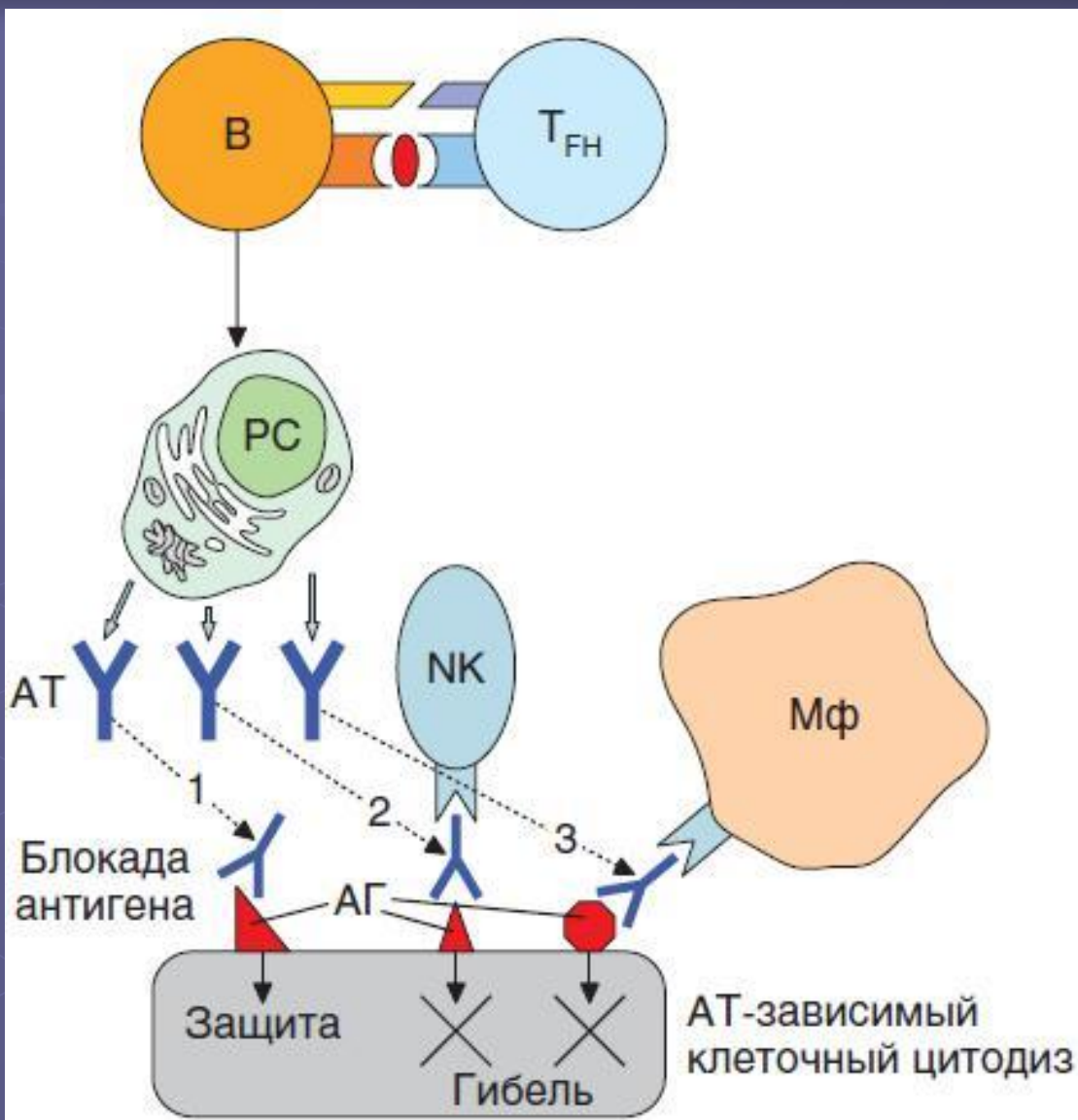
# КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА



1 - цитолиз, осуществляемый преимущественно CD8<sup>+</sup> и в меньшей степени CD4<sup>+</sup> Т-клетками

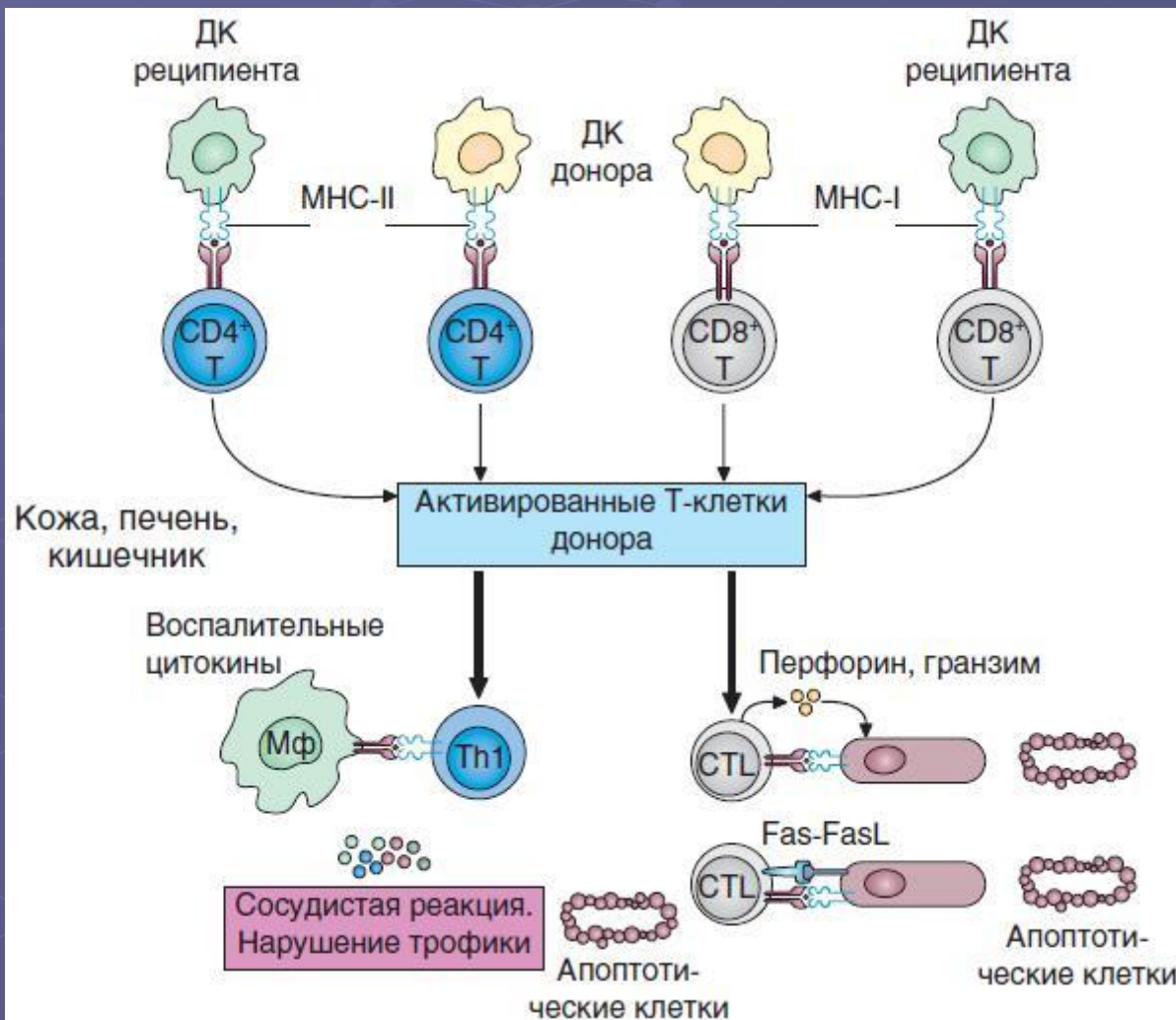
2 - нарушение питания трансплантата вследствие локального воспаления МНС хозяина

# ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА



Антитела могут привлекать макрофаги (3) и естественные киллеры (2) к его разрушению. Более важна конкуренция антител и Т-клеток за клетки-мишени (1), хотя эту конкуренцию едва ли следует понимать буквально, поскольку В- и Т- эпитопы, как правило, не совпадают

# КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»



В основе реакции лежат те же механизмы, которые отвечают за отторжение аллотрансплантата: перфорин- и Fas-зависимый апоптоз клеток-мишеней, нарушение питания пораженных участков вследствие развития воспаления

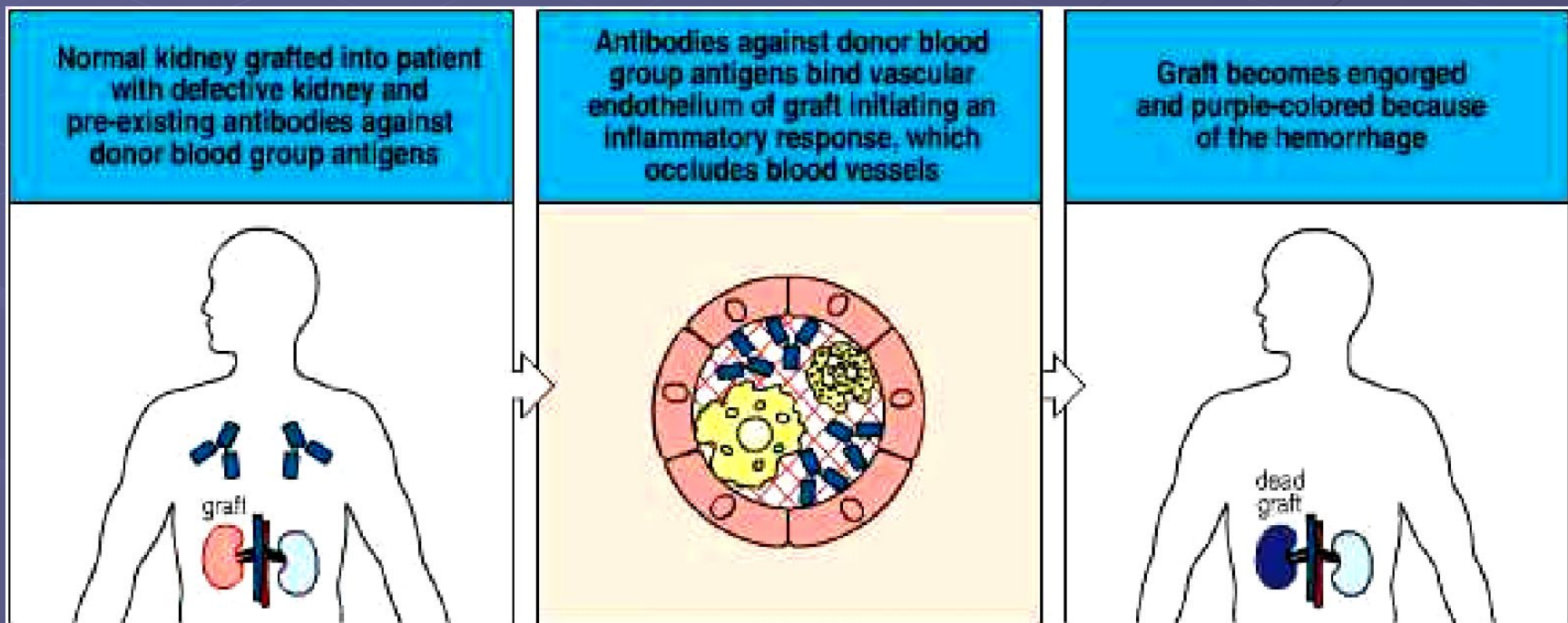
# ВИДЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

1. **СВЕРХОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ** - через несколько часов после пересадки (у реципиентов предварительно сенсibilизированных к антигенам трансплантата: больные с повторной пересадкой, многочисленными гемотрансфузиями или гемодиализом, много рожавшие женщины);
2. **ОСТРОЕ РАННЕЕ ОТТОРЖЕНИЕ** - в первые 10 дней после трансплантации (опосредуется ГЗТ);
3. **ОСТРОЕ ОТСРОЧЕННОЕ ОТТОРЖЕНИЕ** - после 11 суток после трансплантации ( АЗКЦ );
4. **ХРОНИЧЕСКОЕ ОТТОРЖЕНИЕ** - месяцы, годы; развивается если донор и реципиент различаются по слабым локусам HLA (в условиях применения иммунодепрессантов, осуществляется в основном антителами).

# ВИДЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

## СВЕРХОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ -

(минуты-часы) - предсуществующие анти-HLA (или анти-ABO) антитела реципиента приводят к немедленному комплемент-зависимому повреждению микрососудистого ложа аллотрансплантата



# ВИДЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

**ОСТРОЕ РАННЕЕ ОТТОРЖЕНИЕ** - «классическая» клеточно-опосредованная реакция, морфологически характеризующаяся лимфоидно-клеточной инфильтрацией ткани аллотрансплантата. Требуется иммуносупрессия.

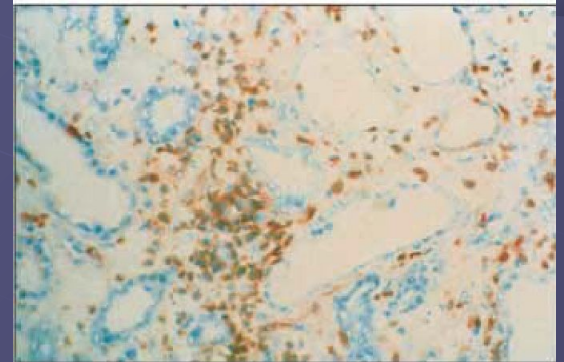
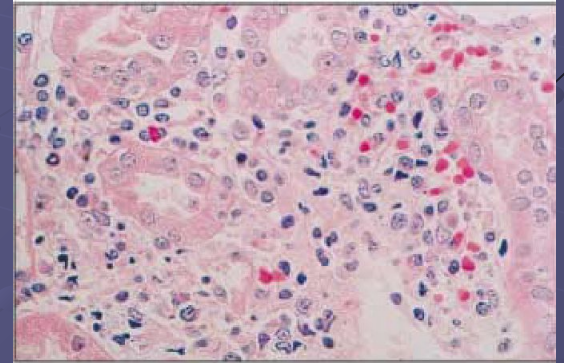
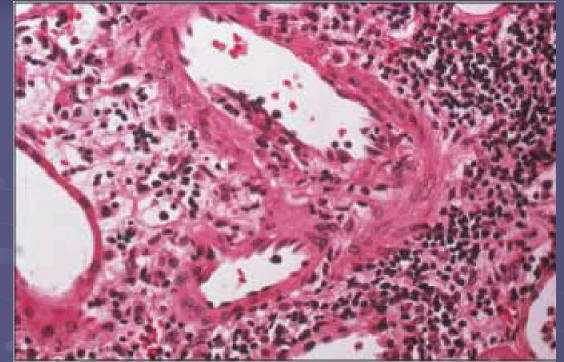


Fig 25.2 © 2001 Garland Science

# ВИДЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

## ОТСРОЧЕННОЕ ГУМОРАЛЬНОЕ ОТТОРЖЕНИЕ -

- Концентрация предсуществующих антител или их аффинитет были низкими
- отторжение развивается через несколько дней после пересадки, необходимых для развития В-клеточного ответа
- можно приостановить немедленной процедурой плазмафереза и введением анти-В антител (анти-CD20 - мабтера)

# ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

1. **Подбор совместимой пары донор-реципиент**  
(типирование тканей по HLA)

- а) серологический тест
- б) смешанная культура лимфоцитов (СКЛ)
- в) типирование цитотоксическими Т-клетками

2. **Подавление трансплантационных реакций**

- а) иммуносупрессоры
- б) антилимфоцитарная сыворотка (АЛС)
- в) облучение.



# Аутоиммунные болезни -

патологический процесс с выработкой аутоантител и активизацией клеточной аутореактивности

# КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

1. Основа - аутоиммунная реакция
2. Клиническая картина зависит от природы и локализации аутоантигена (органоспецифическое или органонеспецифическое заболевания)
3. Проявления заболевания зависят от: цитокинового профиля, образования специфических антител или цитотоксических лимфоцитов
4. Заболевание носит затяжной хронический характер с признаками прогрессирования

# ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## НАИБОЛЕЕ УБЕДИТЕЛЬНЫЕ

### Теория "запретных" клонов

- нарушение элиминации аутоагрессивных Т- и В-ЛЦ

### Теория иммунных дефектов

- ассоциации с молекулами HLA, MHC-II, с генами цитокинов, цепей TCR, супрессорных факторов, инсулина, с полом

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ХРОНИЗАЦИИ

### Теория молекулярной мимикрии

- нарушение элиминации аутоагрессивных Т- и В-ЛЦ

### Теория развития аутоиммунитета под влиянием суперАГ

- суперАГ активирует большое число Тх-ЛЦ минуя процессинг

### Теория поликлональной активации В-лимфоцитов

- стимуляция пролиферации и продукции антител В-ЛЦ

## БЛАГОПРИЯТНЫЙ ФОН ДЛЯ СРЫВА ТОЛЕРАНТНОСТИ

### Теория нарушения идиотип-антиидиотипических взаимодействий

- нарушение равновесие "АТ-аутоАТ"

### Теория расстройства иммунологической регуляции

- нарушение функции Тс-ЛЦ, Тх-ЛЦ и Трег-ЛЦ (регулят. ЦК)

### Теория секвестрированных (забарьерных) антигенов

- нарушении гистогематического барьера и попадании аутоАГ в кровотоки

## ОРГАН-СПЕЦИФИЧНЫЕ

## СИСТЕМНЫЕ

# АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

Множесивенный склероз

Полихондрит

Тиреоидит

Хошимото

Микседема

Тиреотоксикоз

B12-ДА

ПБЦ

АИГ

Ювенильный

панкреатит

БК, НЯК

АИГА, ИТП

Пузырчатка

Хрящ

Щит. ж.

Желудок

Печень

Поджелуд. ж.

Жел.

Кишечник

Костный мозг



Мозг

ЛОР



Легкие



Мышцы

Дерматомиозит



Почки



Суставы

Кожа

СКВ

ГВ

ССД

ГВ

СКВ

ГВ

РА

ССД

СКВ

Системная красная волчанка

Ревматоидный артрит

Склеродермия

Дерматополимиозит

Смешанные болезни соединительной ткани

Синдром Шегрена (сухой синдром)

Псориаз

Витилиго

Дерматит герпетический

Пузырчатка обычная

Буллезный пемфигоид

Болезнь (синдром Рейтера)

Болезнь Бехтерева

Рассеянный множественный склероз

Острый (пост-)инфекционный полиневрит (синдром

Гийена — Барре)

Тяжелая миастения

Тиреоидит Хашимото (аутоиммунный)

Болезнь Грейвса (тиреотоксикоз с диффузным зобом)

Сахарный диабет инсулинзависимый (I типа)

Аутоиммунное поражение надпочечников (болезнь

Аддисона)

Аутоиммунная полиэндокринопатия

Саркоидоз

Идиопатический легочный фиброз

Неспецифический язвенный колит

Болезнь Крона (региональный энтерит)

Аутоиммунный гастрит, тип А

Первичный билиарный цирроз

Хронический активный гепатит

Гломерулонефрит

# РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИМИ И СИСТЕМНЫМИ АИЗ

Характеристика	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Механизмы срыва ауто толерантности	Нарушение периферической ауто толерантности (воспаление, поликлональная стимуляция), дефицит регуляторных Т-клеток	Дефекты отрицательной селекции, стимуляция через рецепторы врожденного иммунитета и т.д.
Доступные концентрации аутоантигенов	Низкие	Обычно высокие
Органоспецифичность аутоантител	Есть	Нет
Преобладающий тип иммунопатологии (по Coombs и Gell)	IV	III
Характерные сочетания клинических синдромов	Аутоиммунное воспаление органов	Волчаночный синдром с гломерулонефритом, полиартрит
Экспериментальное моделирование	Введение аутоантигена в полном адьюванте Фрейнда	Линии животных с соответствующими генетическими дефектами

# МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Преобладающий тип иммунных механизмов	Органоспецифические заболевания	Системные заболевания
Цитотоксический Т-клеточный	Инсулинозависимый сахарный диабет, язвенный колит	Нет
Клеточный (Th17/Th1-зависимый)	Тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, вульгарная пузырчатка, первичный билиарный цирроз	Ревматоидный артрит
Гуморальный (Th2-зависимый), связанный с аутоАТ	Тяжелая миастения, токсический зоб (базедова болезнь), аутоиммунная гемолитическая и пернициозная анемии, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Системная красная волчанка, системная склеродермия
Смешанный или точно не установленный	Микседема, симпатическая офтальмия	Синдром Шегрена, дерматомиозит

# ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ

## Нарушение процессов отрицательной селекции, повышающее выживаемость аутоспецифических клонов

- развивающийся ЛЦ не встречает ДК или ЭК, несущую аутоАГ, при встрече он не получает летальный сигнал в результате дефекта иммунного синапса
- отсутствия конкретного аутоАГ в центральном лимфоидном органе
- генетически детерминированные нарушения процессов отрицательной селекции (мутацией гена AIRE, Fas (CD95), FasL)

## Нарушение периферической ауто толерантности

- нарушение анергии аутоспецифических ЛЦ в периферическом звене ауто толерантности
- органоспецифическая трансфекция генов MHC-II совместно с генами костимулирующих молекул (при сахарном диабете)
- эктопическая индукция экспрессии MHC-II и костимулирующих молекул под действием цитокинов

## Недостаточность регуляторных Т-клеток

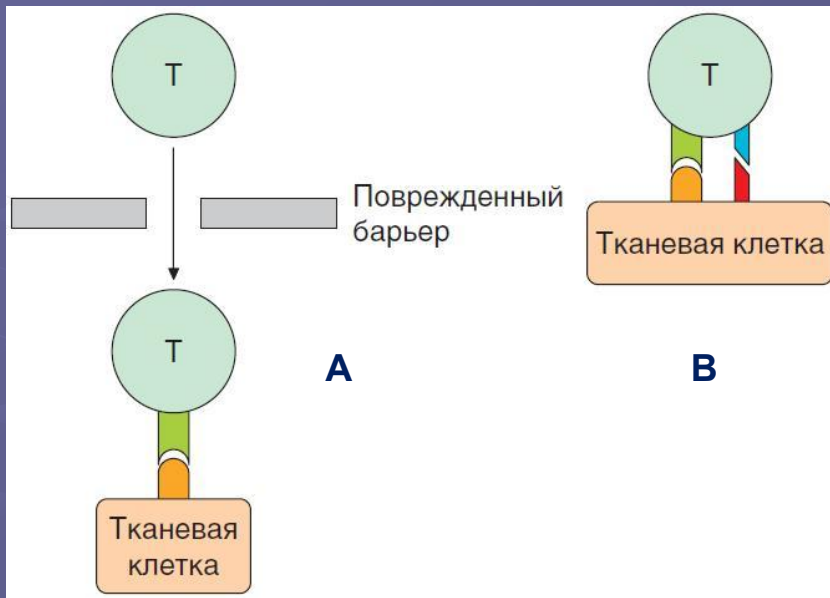
- мутации гена FOXP3, вызывающая сцепленный с X-хромосомой синдром дисрегуляции иммунитета, полиэндокринопатии, энтеропатии

## Преодоление игнорирования антигенов и нарушение их изоляции

- нарушение барьеров, изолирующих иммунологически привилегированные органы от иммунной системы
- выработка большого количества АГ опухолью с индукцией иммунного ответа

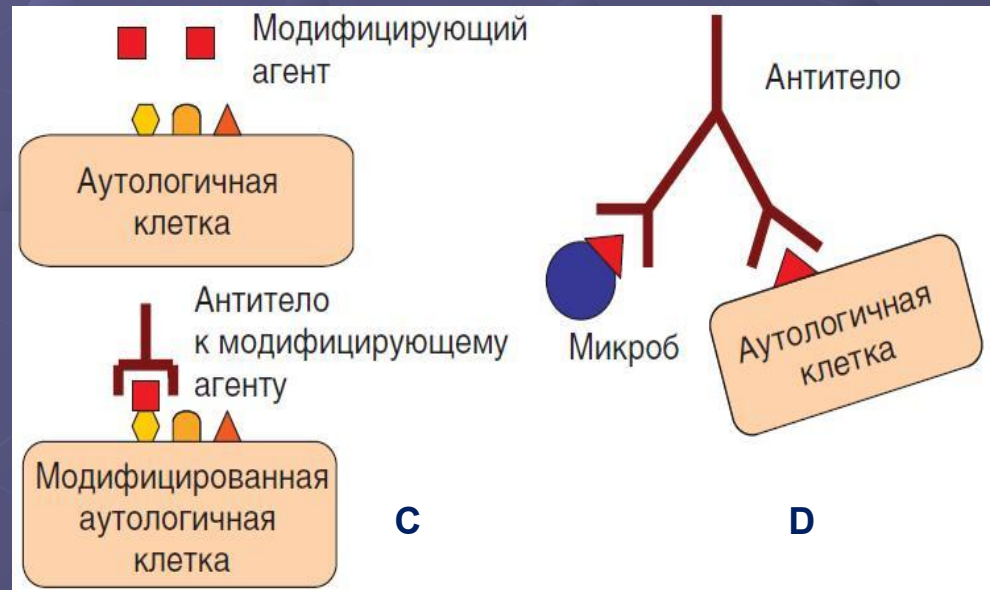
## Аутоиммунные процессы, обусловленные перекрестными реакциями

# МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ



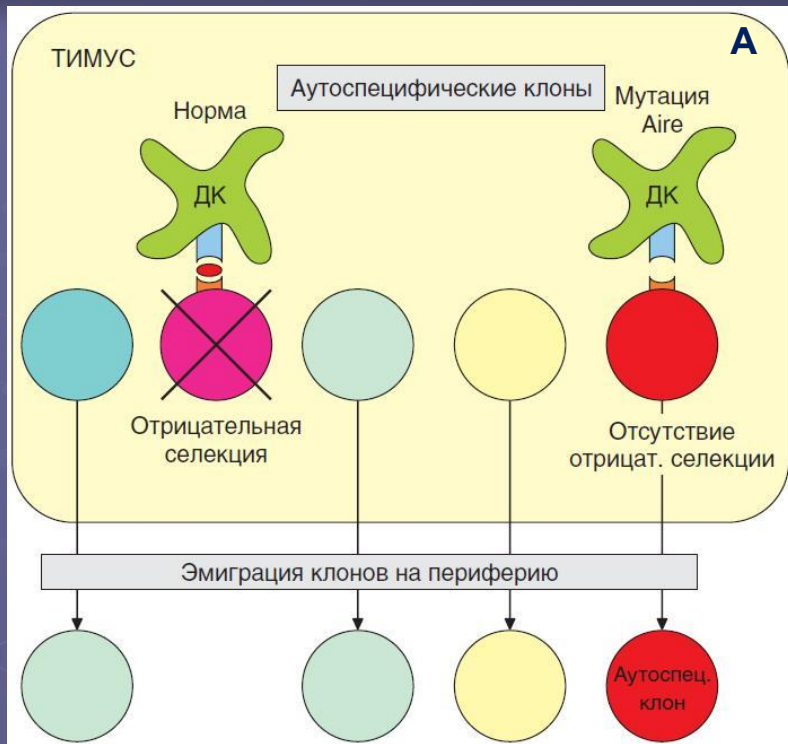
- A. повреждение барьеров
- B. экстраординарная экспрессия костимулирующих молекул

- C. модификация аутоантигена
- D. антигенная мимикрия

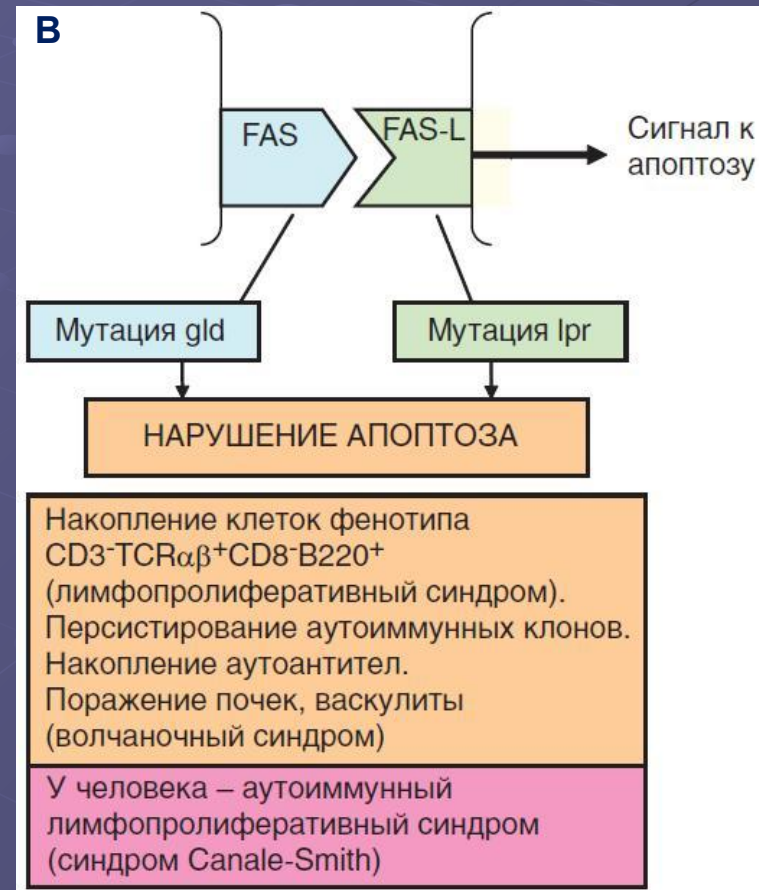




# ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ



А. Аутоиммунные процессы, вызванные мутацией гена AIRE



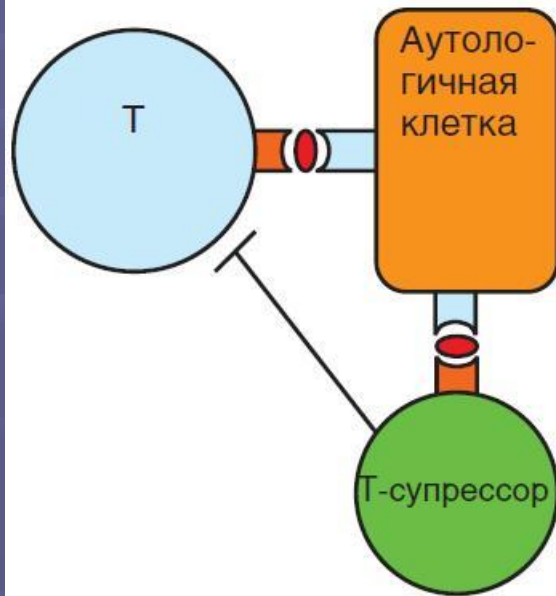
В. Последствия мутации генов, контролирующих факторы рецепторного апоптоза

# АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ АУТОИММУННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ И СИСТЕМОЙ HLA

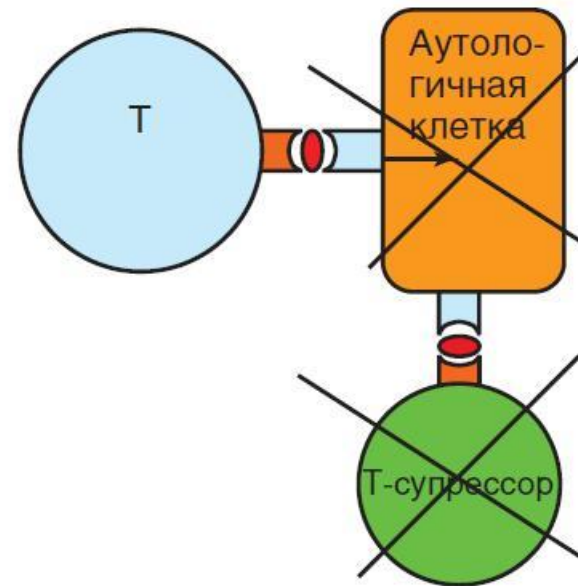
ЗАБОЛЕВАНИЯ	Система HLA	Частота (%)		
		Пациенты	Контроль	Риск
Анкилозирующий спондилоартрит	B27	90	9	87.4
Пузырчатка (Dermatitis herpetiformis)	DR3	56	26	56
Синдром Рейтера	B27	79	9	37.0
СД 1 тип	DR3,DR4	91	57	33
Псориаз	Cw6	87	9	16
Синдром Гудпасчера	DR2	19	6	13
РА	Dw4/ DR4	50	19	10
Целиакия	DR3	79	26	10.7
Болезнь Бехчета	B5	41	10	6.3
СКВ	DR3	70	26	5.8
ССД	DR2	59	25	4,1
Пернициозная анемия	DR5	25	6	5,4
Хронический ювенильный артрит	DRw8	23	8	3,6

# НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК

Норма. Активность аутореактивных Т-клеток подавляется регуляторными  $CD4^+CD25^+$  Foxp3<sup>+</sup> Т-клетками

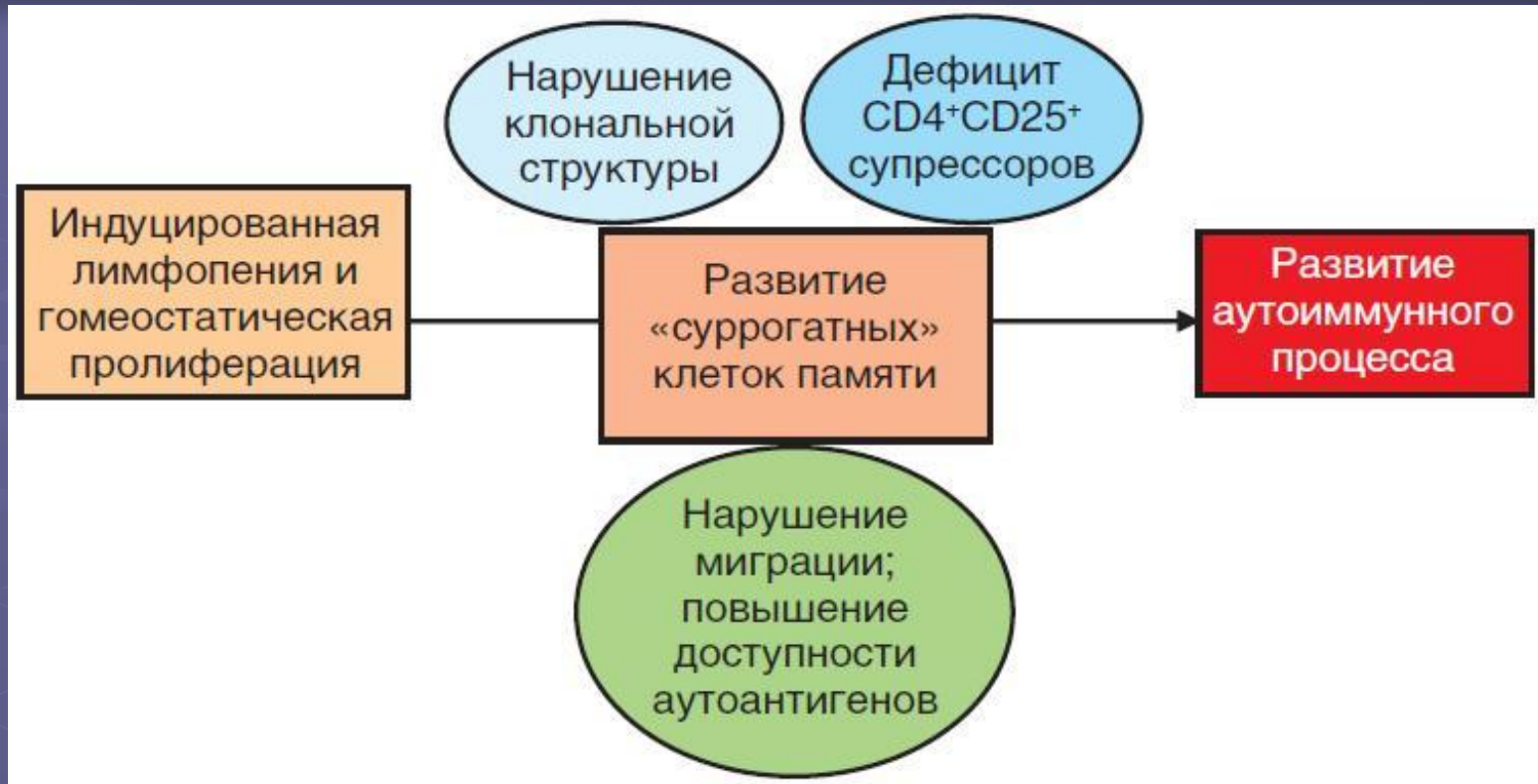


Мутация Scurfy гена *FOXP3* блокирует развитие регуляторных  $CD4^+CD25^+$  Т-клеток, что приводит к развитию X-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX)



Дефицит регуляторных Т-лимфоцитов, вызванный мутацией гена дифференцировочного фактора *FOXP3* приводит к фатальному развитию полиспецифических аутоиммунных процессов

# НАРУШЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ



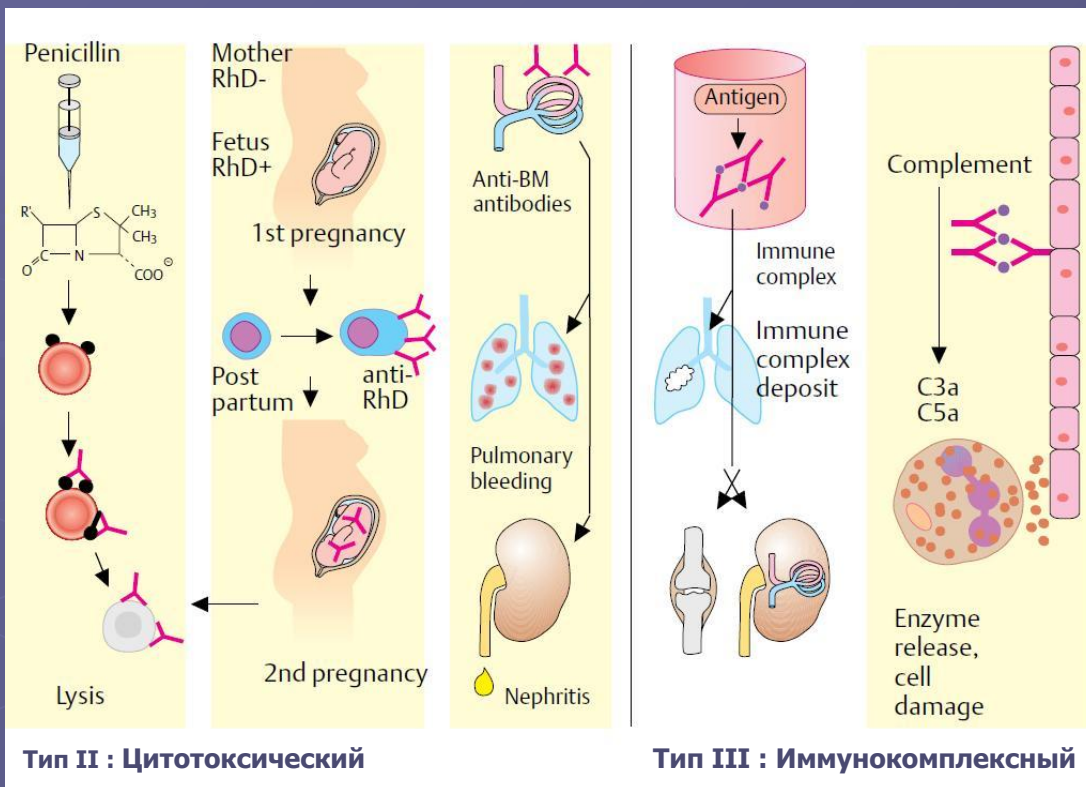
## Гомеостатическая пролиферация Т-лимфоцитов как основа развития аутоиммунных процессов

- основную роль играет изменение путей рециркуляции Т-лимфоцитов, в результате чего аутоспецифические клетки могут контактировать с клетками-мишенями. Важную роль играет нарушение баланса субпопуляций и, возможно, клонов Т-лимфоцитов, приводящее к дефициту регуляторных Т-клеток

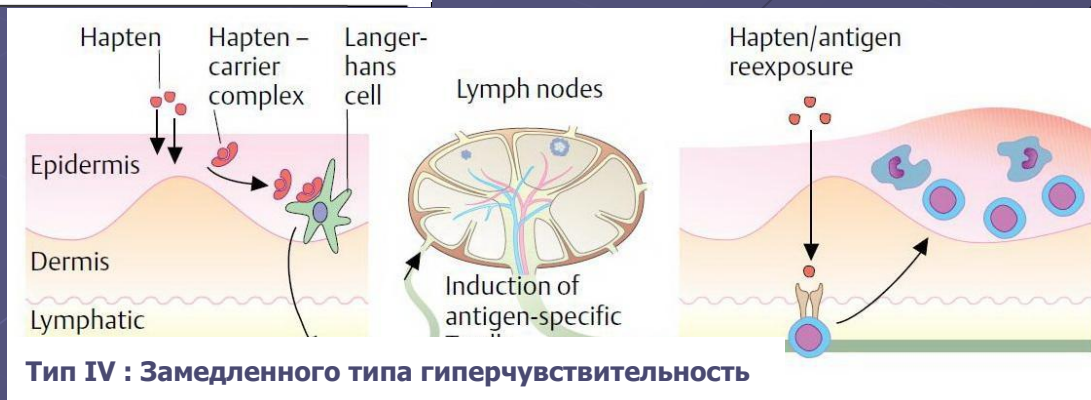
# ТКАНИ-МИШЕНИ ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ АУТОАНТИТЕЛ

Антигены	Ткани-мишени
Клеточная поверхность	Эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, гладкие мышцы, эпителий желез
Клеточные рецепторы	Инсулиновые, тиреотропиновые, андрогеновые, Fc-фрагменту, печеночному мембр. компоненту
Цитоплазматические	Рибосомная РНК, митохондрии, микросомы, центромеры, цитоскелет
Ядерные	ДНК-нативный, ДНК, денатурированный гистамином, РНК
Стромальные внеклеточные АГ	Базальная мембрана, коллаген 2 типа, протеогликан, основной белок миелина
Иммуноглобулины и их поверхность	Fc-фрагменту, Fab2-фрагменту, денатурированному IgG
Растворимые АГ	Белок теплового шока, Т3 и Т4, миозин
Межвидовые	Кардиолипид

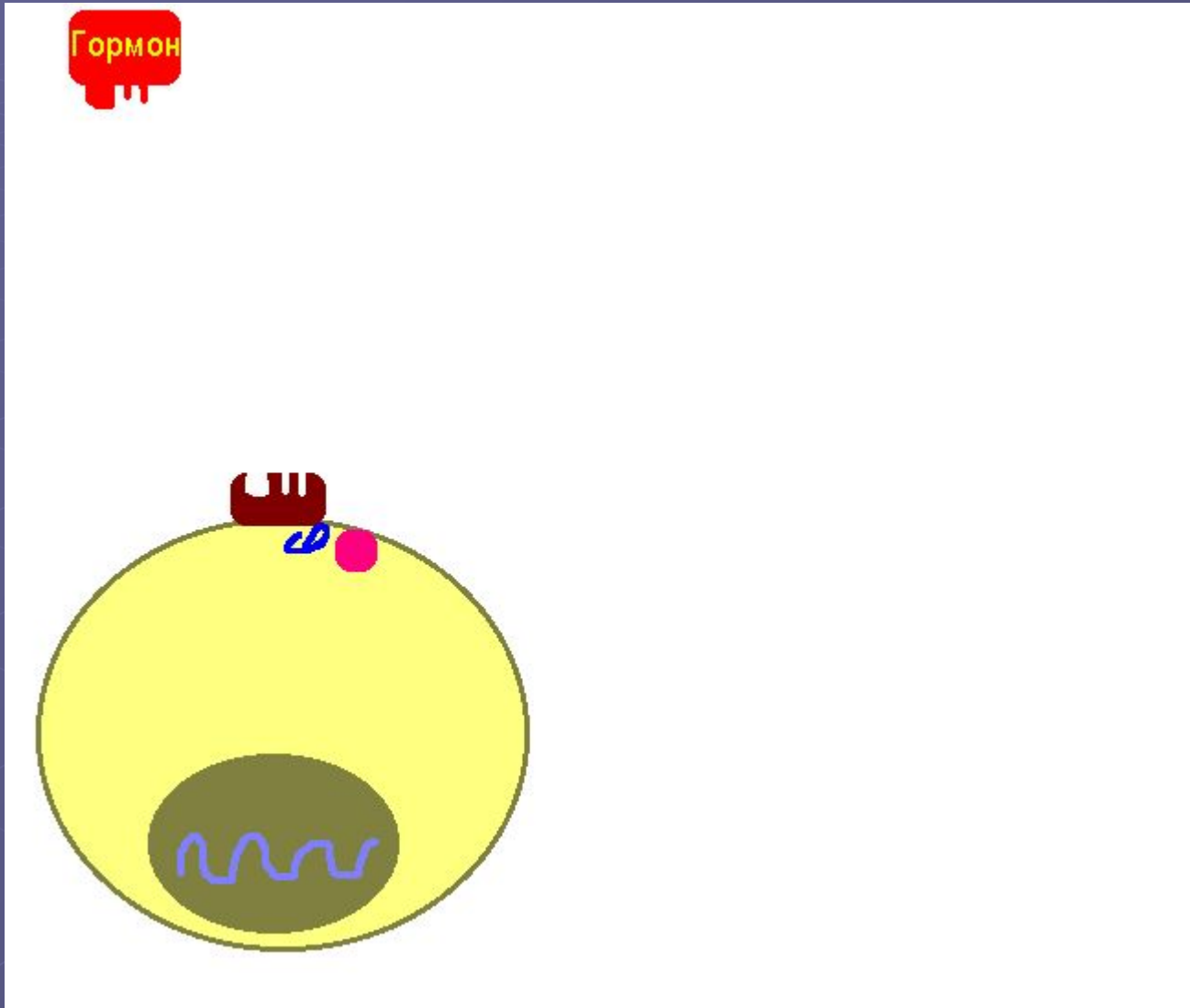
# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ



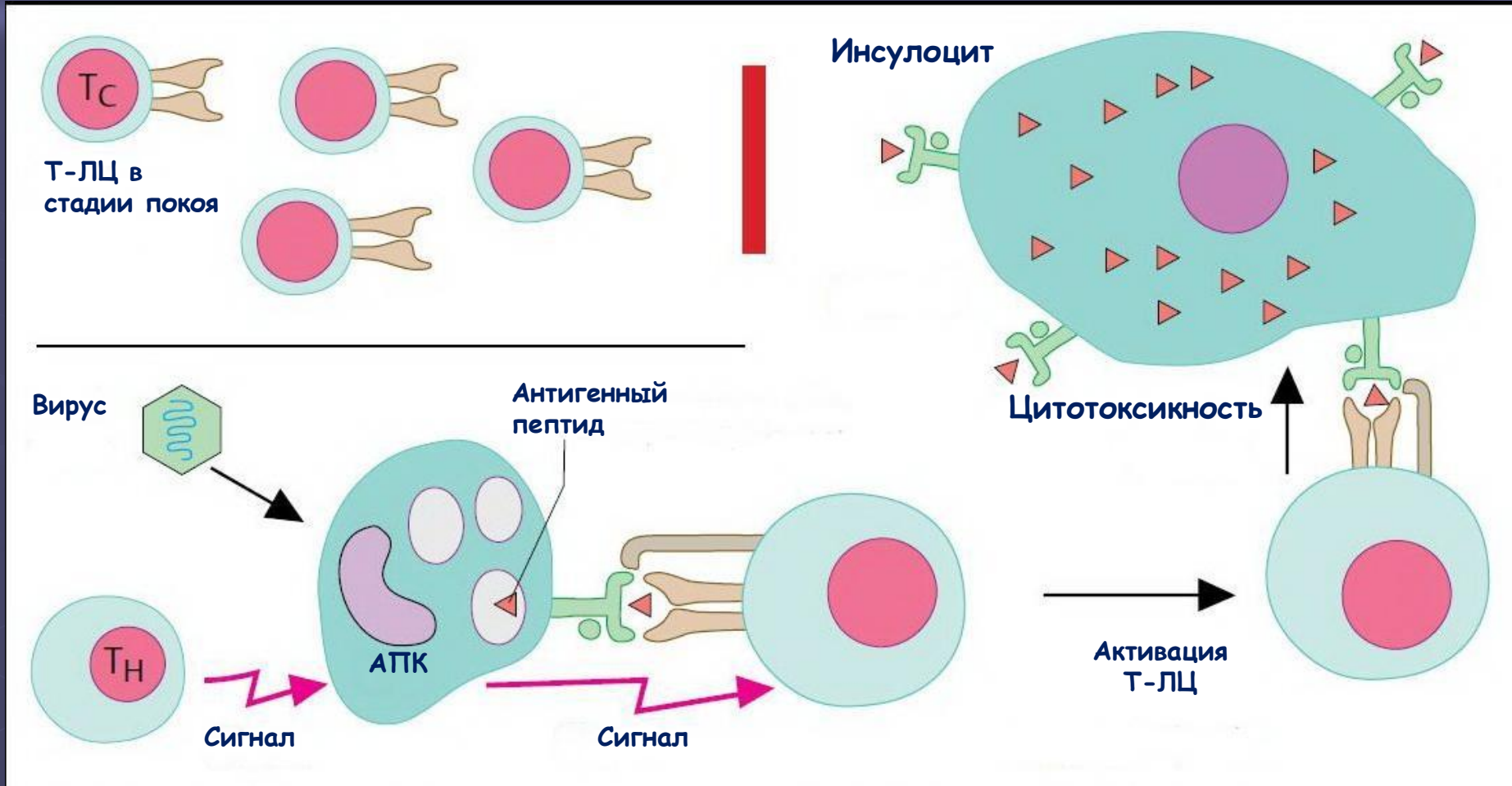
## Типы реакций гиперчувствительности



# РОЛЬ АНТИТЕЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



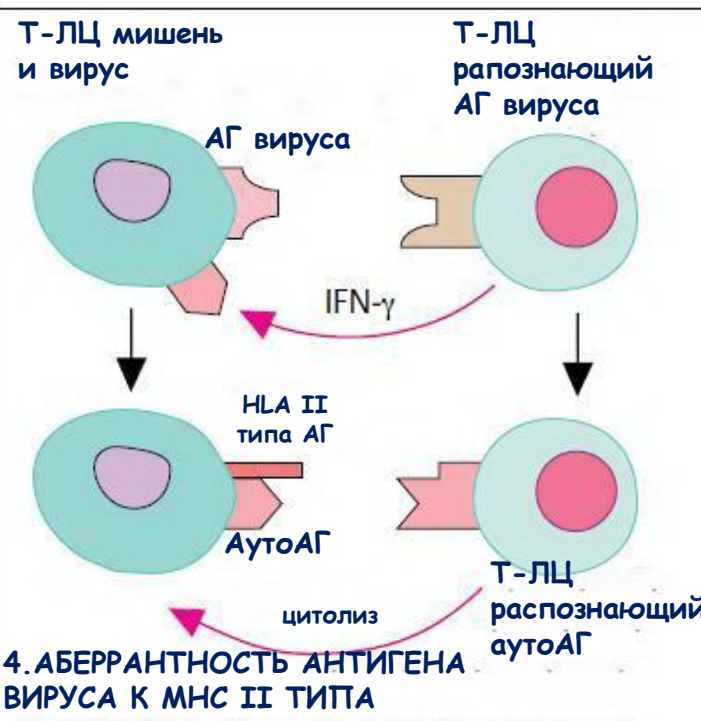
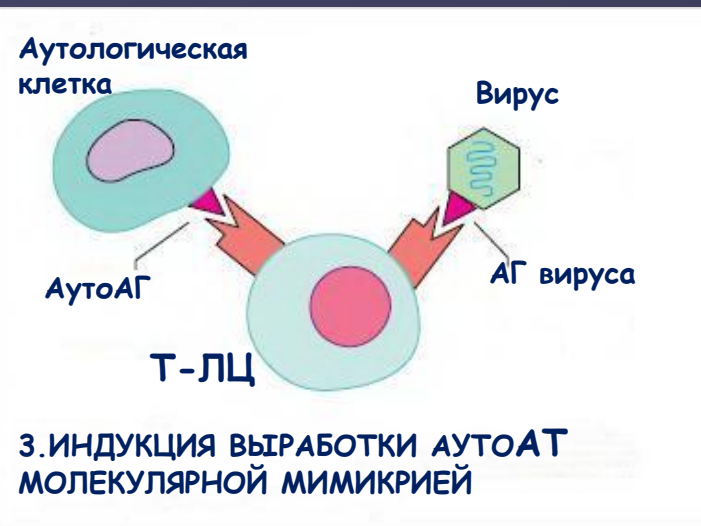
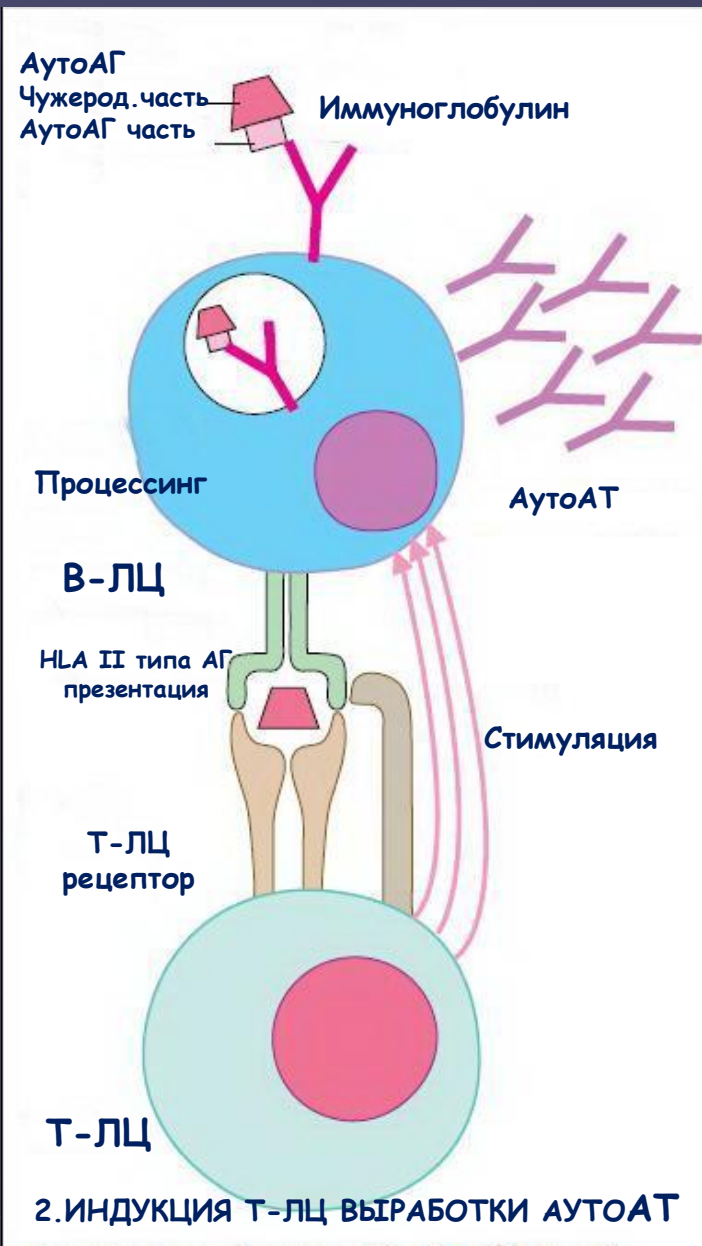
# МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ АУТОИММУННОЙ РЕАКЦИИ



1. ИНДУКЦИИ АУТОИММУННОГО ОТВЕТА ПУТЕМ АКТИВАЦИИ Т-ЛЦ ВИРУСОМ



# МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ АУТОИММУННОЙ РЕАКЦИИ



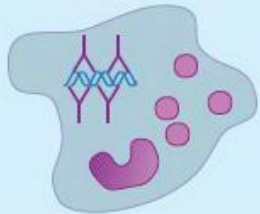
# ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВАСКУЛИТОВ



## ИММУННЫЕ ВАСКУЛИТЫ:

- аутоАТ ассоциированные

АНЦА: ГВ, микроскопический полиангиит  
АЭЦА: болезнь Такаясу



## ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЕ

аутоАГ индуцированные: СКВ

## ИНФЕКЦИЯ- АССОЦИИРОВАННЫЕ

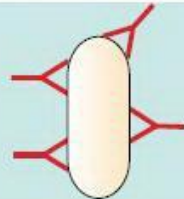
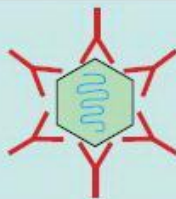
- HBV-гепетит (классический ПТА)  
- HCV-гепетит



## ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

(гигантоклеточные)

- болезнь Хортона  
- болезнь Такаясу



## ИНФЕКЦИЯ- АССОЦИИРОВАННЫЕ

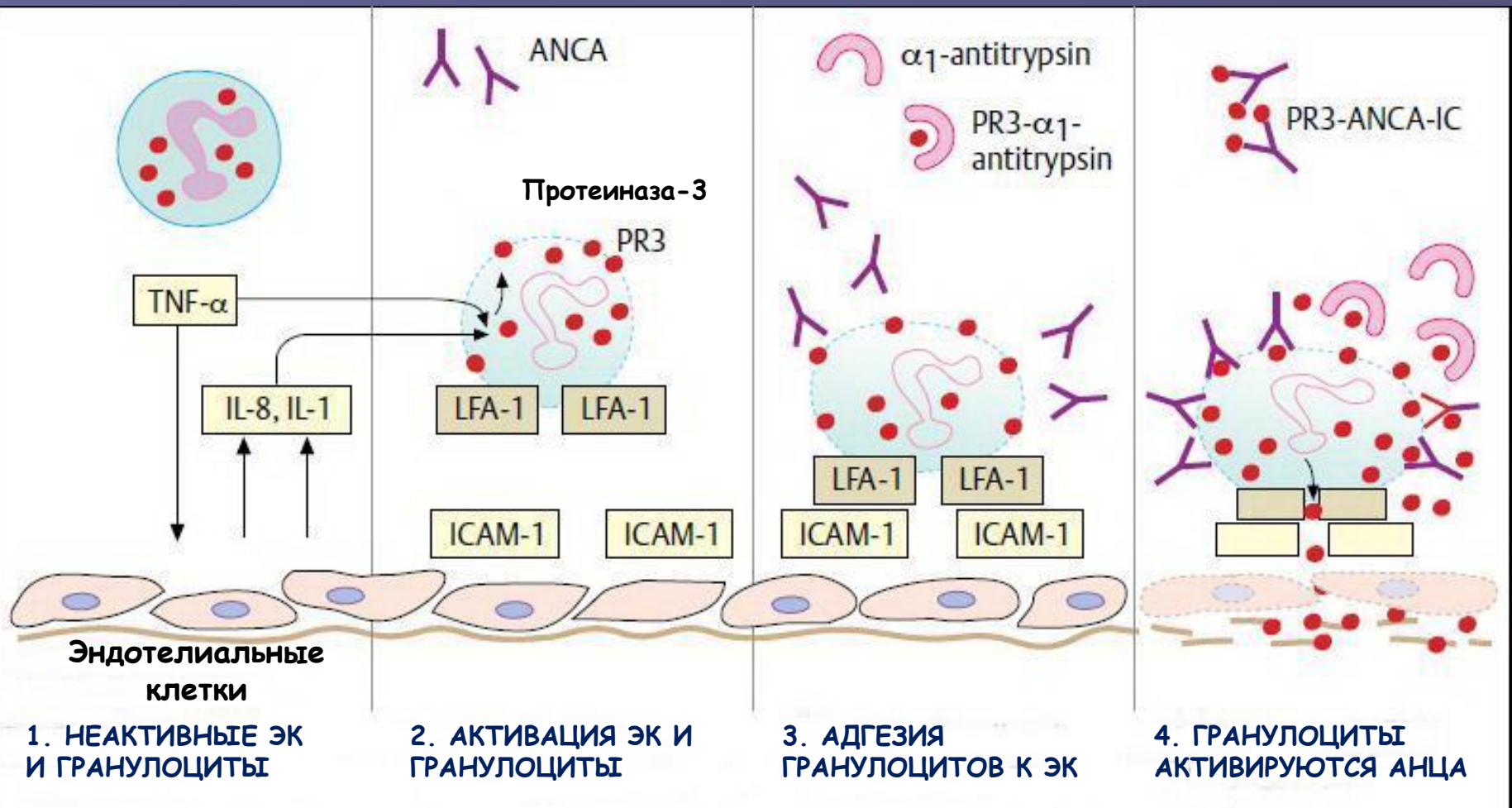
- вирус-ассоциированные: ЦМВ  
- рикетсия  
- спирохета



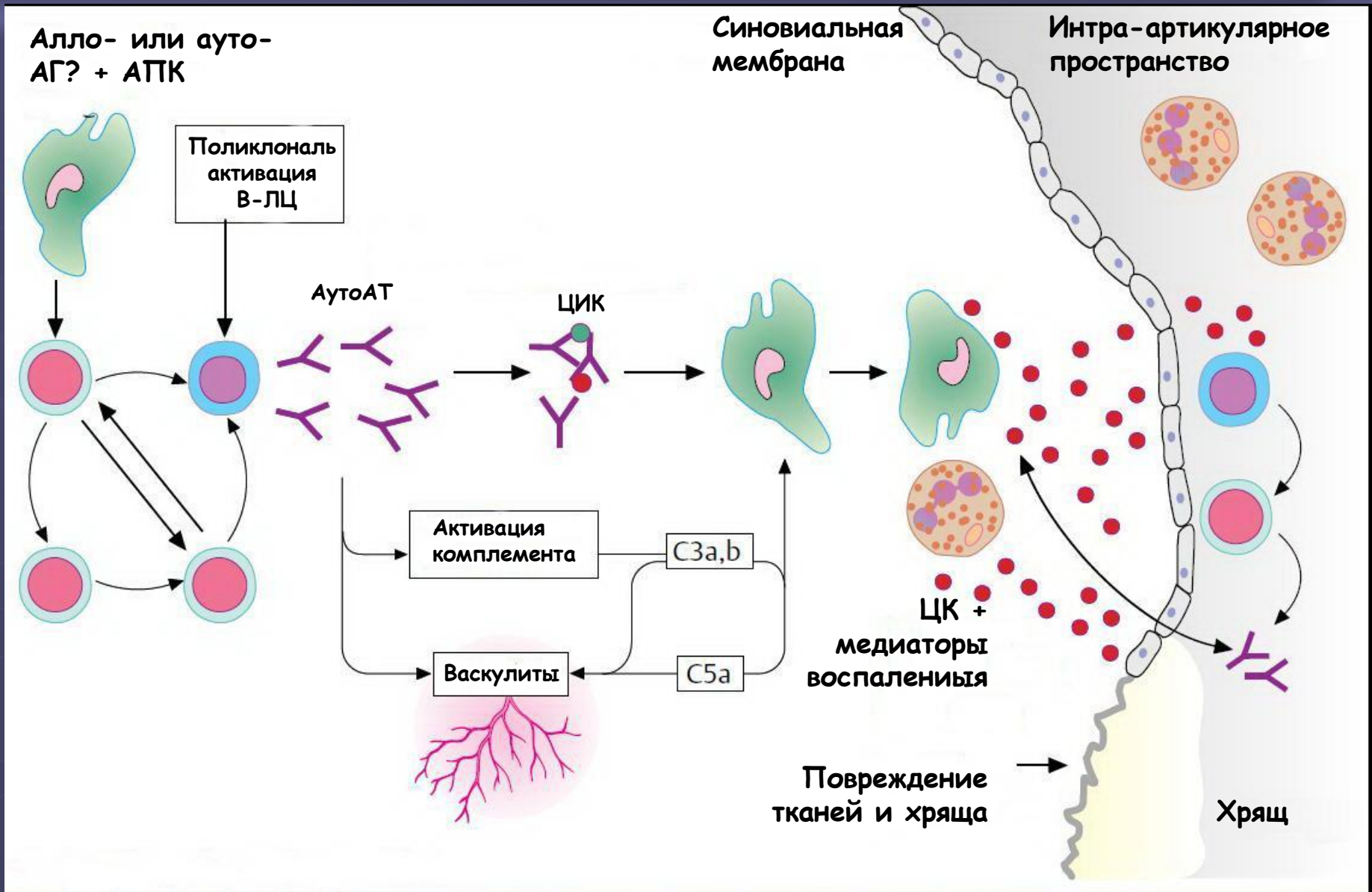
## ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫЕ

- криоглобулинемия  
- лимфогранулематоз  
- волосатоклеточный лейкоз

# ПАТОГЕНЕЗ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА



# ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА



# Принципы иммунной лабораторной диагностики АИЗ

1. Определение специфических аутоантител
2. Наличие специфической клеточной сенсibilизации (РБТ и теста ингибиции миграции лейкоцитов в присутствии соответствующего аутоантигена)
3. Определение уровня ЦИК, гамма-глобулина и/или IgG
4. Подсчет количества Т-хелперов и Т-супрессоров, приводящих к повышению иммунорегуляторного индекса
5. Определение уровня C3 и C4 компонентов комплемента
6. Определение иммунных комплексов в пораженных тканях (IgG, IgM, C3, C4 и фибрина)
7. Определение лимфоидно-клеточной инфильтрации пораженных тканей
8. Определение HLA-фенотипа

# ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

1. ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИММУНИТЕТА И ОПУХОЛИ
2. ОПУХОЛЕВЫЕ АНТИГЕНЫ
3. РАСТПОЗНАВАНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕВЫХ АНТИГЕНОВ
4. ИММУННЫЙ "МЕХАНИЗМ УКЛОНЕНИЯ"
5. СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

# ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИММУНИТЕТА И ОПУХОЛИ



# АНТИБЛАСТОМНЫЕ ИММУННЫЕ ФАКТОРЫ

## Клеточные:

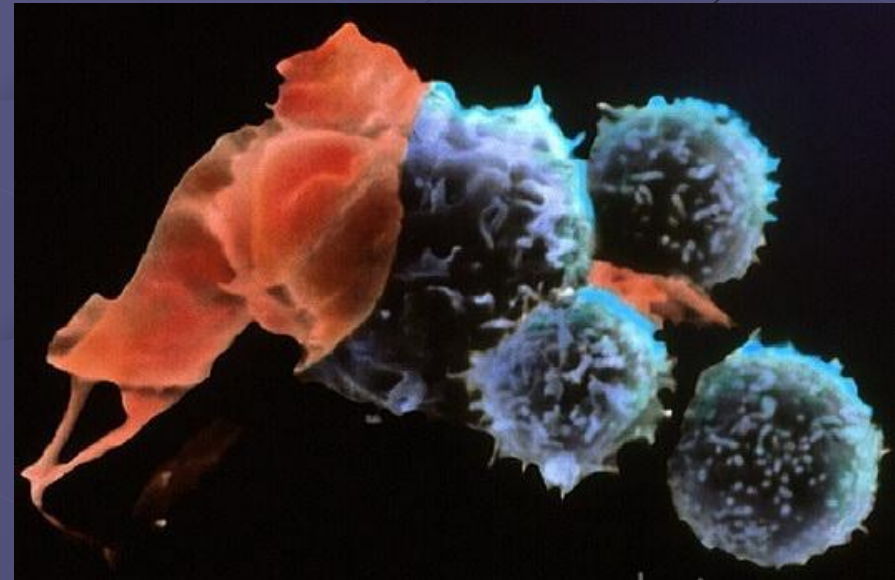
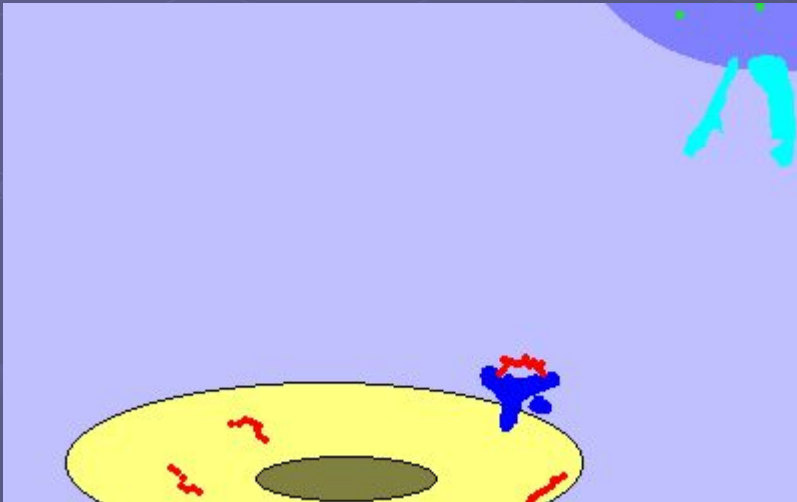
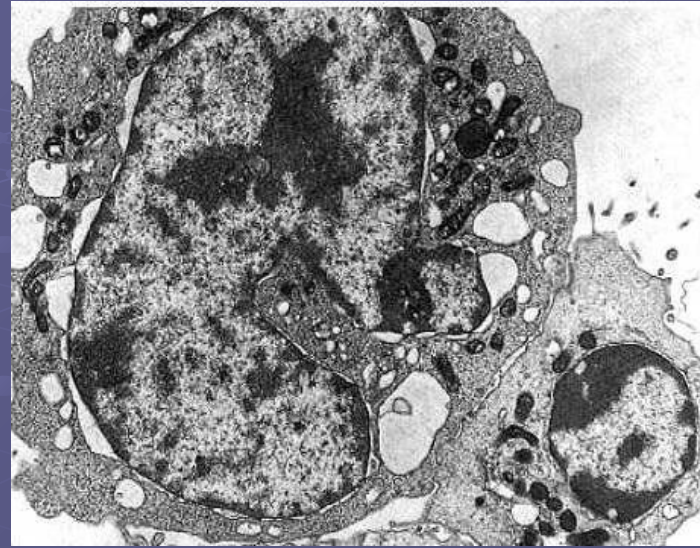
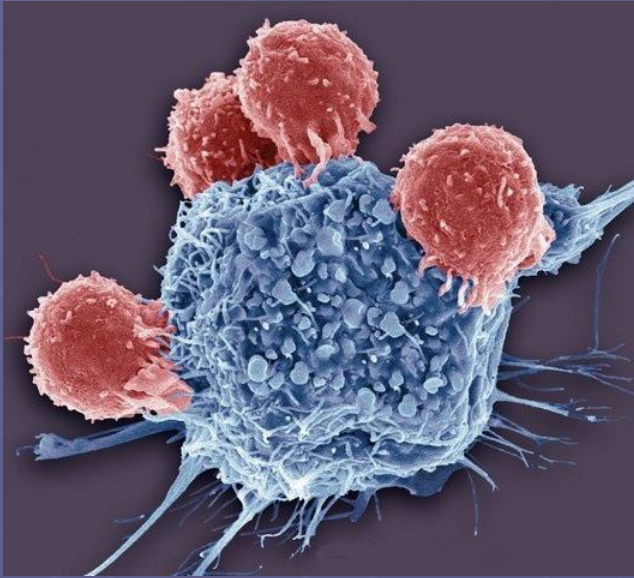
1. Цитотоксические Т-лимфоциты
2. ЕК- и К-клетки
3. Активированные макрофаги

## Гуморальные:

1. Специфические антитела
2. ИЛ-1
3. ИЛ-2
4. ФНО
5. Интерферон



# АТАКУЮЩИЕ НК-КЛЕТКИ И ЦТЛ



# ПРОБЛАСТОМНЫЕ ИММУННЫЕ ФАКТОРЫ

## Подавляют иммунитет:

1. Супрессивные вещества - продукты ЛЦ и МФ
2. Блокирующие антитела
3. ЦИК
4. Простагландины ПГЕ2
5. ИЛ-10
6. ТФР-бетта

## Усиливают рост опухоли:

1. Фактор роста опухоли, продуцируются МФ
2. ИЛ-2
3. ИЛ-6
4. Гамма-интерферон
5. Фактор роста сосудистого эндотелия

# ОПУХОЛЬ АССОЦИИРОВАННЫЕ АНТИГЕНЫ

АНТИГЕН	ПАТОЛОГИЯ
Простатический специфический (PSA)	Рак предстательной железы
Белок Р-53	Опухоль мочевого пузыря
Плоскоклеточного рака (SCC)	Плоскоклеточный рак легкого, пищевода, прямой кишки
СА-19-9	Рак поджелудочной железы
СА-125	Рак яичников
СА-15-3	Рак молочной железы

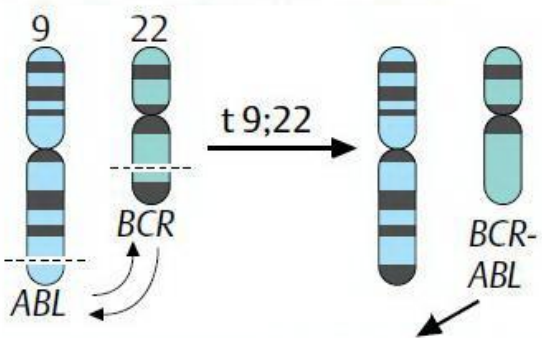
## Опухолеэмбриональные антигены

АНТИГЕН	ПАТОЛОГИЯ
Альфа-фетопроtein	Первичный рак печени, ЦП, опухоли яичника, предстательной железы
Карциноэмбриональный	Рак ТК, ПЖ, реже желудка, молочной железы, легких, матки, яичников
Бетта-хронический гонадотропин	Трофобластические опухоли матки, яичников, яичек

# ПАТОГЕНЕЗ ОБРАЗОВАНИЕ ОНКОАНТИГЕНОВ

## Мутированный или патологический пептид

### Хромосомальные транслокации



Объединенный ген

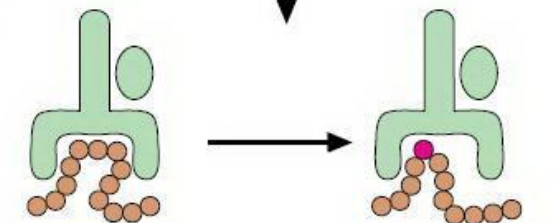
BCR-ABL белок

Объединенный пептид =  
опухольспецифический

### Точки мутаций



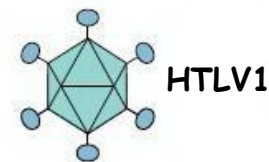
### Точки мутаций



Нормальный пептид

Опухольспецифический пептид

## Вирусный пептид

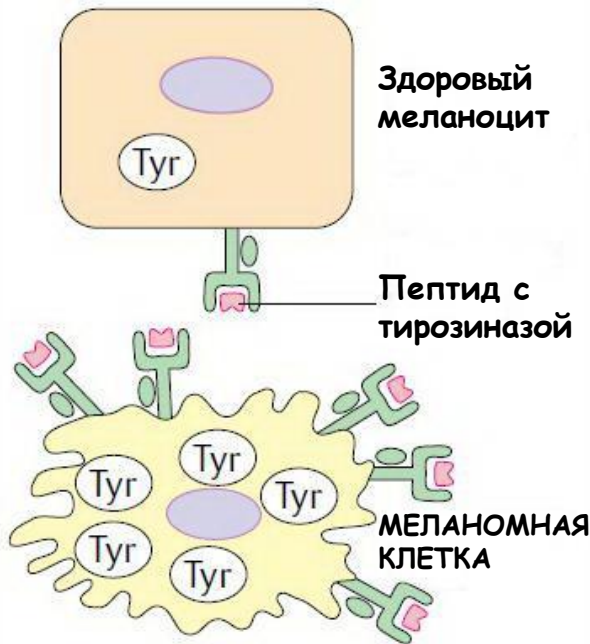


Вирусный пептид

# ПАТОГЕНЕЗ ОБРАЗОВАНИЕ ОНКОАНТИГЕНОВ

## ПРОДУКЦИЯ НОРМАЛЬНОГО ГЕНА

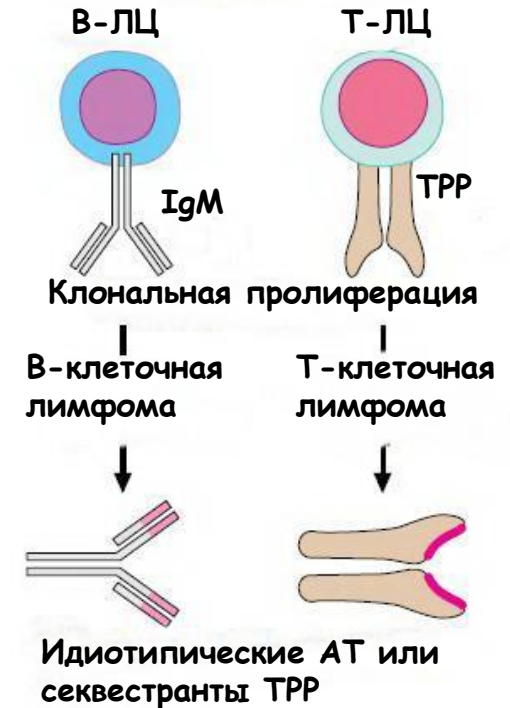
### ГИПЕРПРОДУКЦИЯ АНТИГЕНА ОПУХОЛЬЮ



### ФЕТАЛЬНЫЙ АНТИГЕН



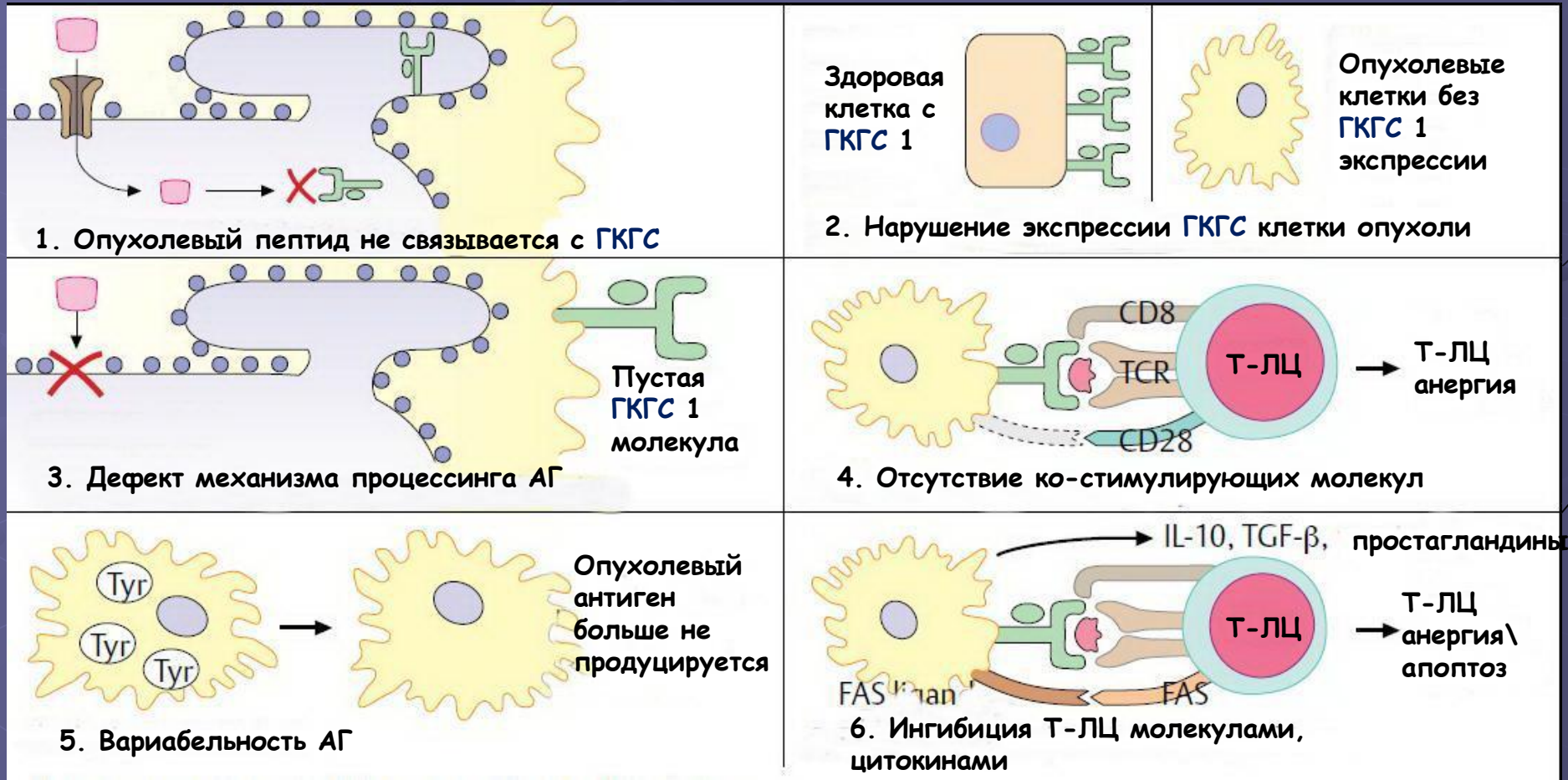
### КЛОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН



# ФАКТОРЫ ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕЙ

1. Низкая иммуногенность онко АГ.
2. Дисбаланс в скорости пролиферации онко и иммунных клеток.
3. Смена АГ при опухолевой прогрессии.
4. Селекция иммунорезистентных онкоклеток.
5. ИЛ-10
6. Прекращение экспрессии молекул ГКГС-1 на поверхности онкоклеток.
7. Появление растворимых онко АГ в крови.
8. Быстрый катаболизм АГ на поверхности.
9. Продукция супрессорных факторов.
10. Появление рецепторов к факторам роста.
11. Индукция апоптоза цитотоксических ЛЦ.
12. Продукция "рецепторов-ловушек"

# МЕХАНИЗМ УСКОЛЬЗАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ОТ РАСТОЗНАВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ



# ПРИНЦИПЫ ИММУНОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

1

• ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2

• ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОПУХОЛЬ



# КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ПО ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИММУННОМУ ОТВЕТУ

## Высоко иммуночувствительные

меланома

рак почки, мочевого пузыря



## Средне иммуночувствительные

лимфомы

рак толстого кишечника



## Низко иммуночувствительные

рак легких

рак молочной железы

# КЛАССИФИКАЦИЯ МЕТОДОВ ИММУНОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

## Активные

### Специфически е

#### Вакцины:

- на основе цельных опухолевых клеток, их АГ + адъюванты, в т.ч. геномодифицированных
  - противовирусные
  - ДНК-вакцины
  - идиотипические
  - на основе ДК
- Ганглиозиды (GM2, CD2, CD3)  
Антиидиотипические антитела  
Иммунная РНК  
Фактор переноса

### Неспецифически е

#### Вакцины:

- векторные
  - на основе неспецифических АГ
  - гено-модифицированные
  - ВСГ
- Аллогенные клетки костного мозга, опред. реакцию "трансплантат против опухоли"  
Аутологические клетки костного мозга  
Цитокины  
Лимфокины  
гормоны тимуса  
Иммуностропные препараты

## Пассивные

### Специфически е

- Моноклональные антитела
- Цитотоксические Т-лимфоциты
- Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты

### Неспецифически е

- Лимфокин-активированные киллеры
- Макрофаги

# СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

Использование цитокинов	Использование иммуноцитов	Иммунотерапия в сочетании с ЦС	Моноклональные антитела
Интерлейкины провоспалительные	Лимфокин-активированные киллеры (ЛАК)	ЦК + цитостатики ЛАК с малыми дозами ЦС	
Интерфероны	ЛАК + ЦК		
Комбинация ЦК и ИФ (ИЛ-2 + гамма ИФ, ИЛ2+ИЛ4+ИЛ12, ФНО+ИЛ2 и др.)	Лимфоциты инфильтрирующие опухоль		
	Аутолимфоцитотерапия		

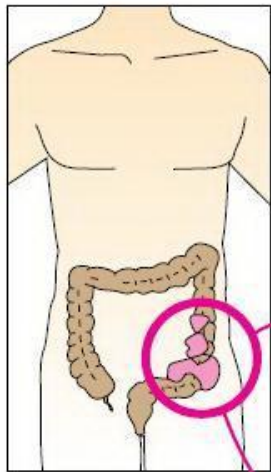
## ОПУХОЛИ С ДОКАЗАННЫМ ЭФФЕКТОМ ИММУНОТЕРАПИИ

- меланома
- рак прямой кишки
- гипернефрома
- рак яичников
- неходжкинские лимфомы
- глиома
- волосатоклеточный лейкоз
- саркома мягких тканей

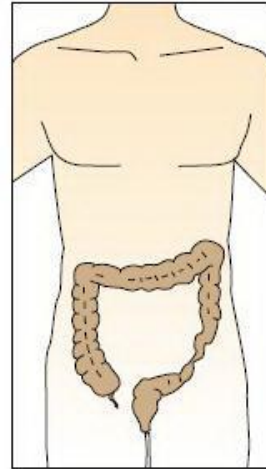
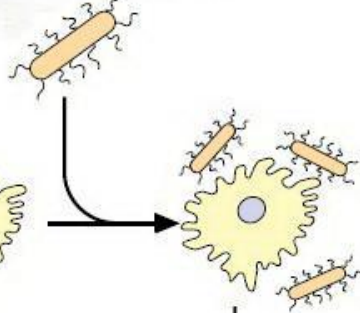
# СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

Вакцины из туморспецифичных антигенов	ДНК - вакцины	Дендритные вакцины	Вакцины против ассоциированных с опухолью инфекций
не дало ожидаемого эффекта (опухолевая периферическая толерантность с подавлением функции антиген- представляющих клеток ИЛ-10 или ИЛ-6, секретируемых злокачественными клетками)		дендритные клетки обработанные тумор- ассоциированными антигенами	Вакцины против гепатита В предупреждают развитие гепатокарциномы (снижают заболеваемость на 50%, смертность - на 79%)
		дендритные клетки слившиеся с опухолевыми клетками	Разрабатываются вакцины против вируса простого герпеса 1, 2 типов), против <i>Helicobacter pylori</i>
		дендритные клетки обработанные тРНК при неизвестной ассоциации с опухолью	

# ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

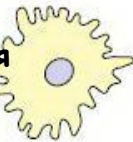


Дополнительно добавляют: БЦЖ и т.п.

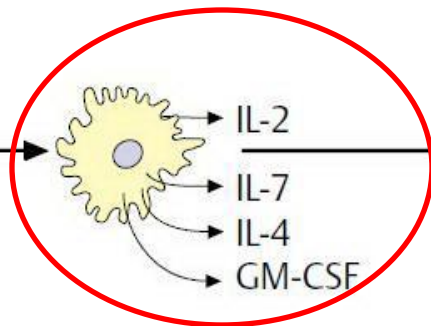


Постоперационная инъекция

Выделение и изоляция опухолевых клеток

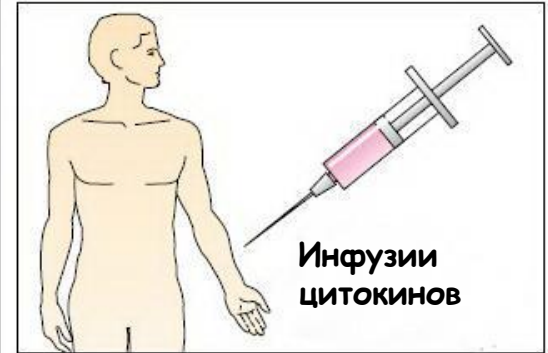


Вставка цитоклин кодирующих генов в опухолевую клетку (ретровирус, парвовирус)



Адьювантная терапия цитоклинпродуцирующими клетками

АКТИВАЦИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА



Инфузии цитокинов

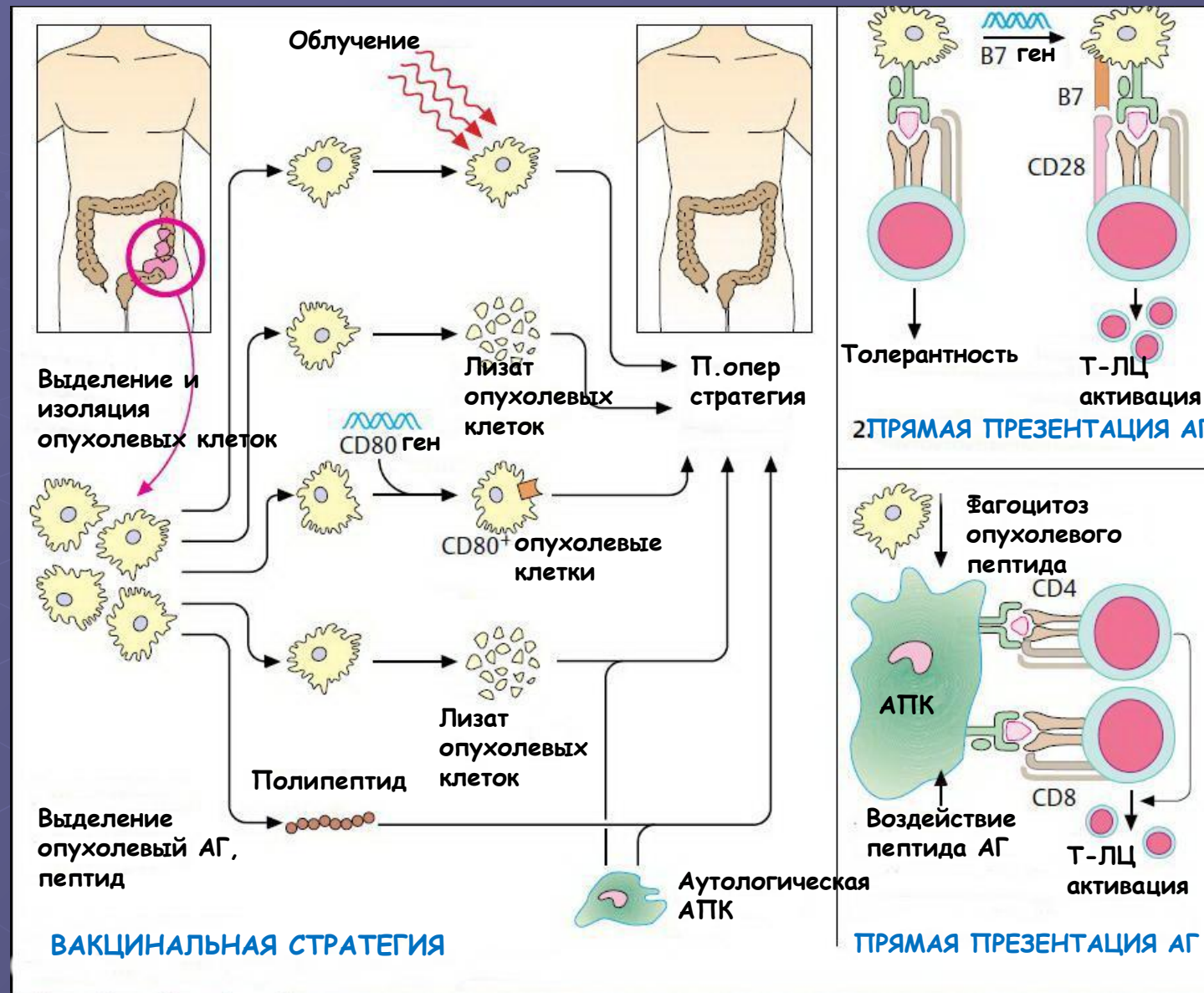
Интерферон-  $\alpha$  ХМЛ  
Плазмоцитома  
Лимфома  
Меланома  
Гипернефрома

Интерлейкин 2 Гипернефрома  
Меланома  
Лейкозы

ФНО -  $\alpha$  Локальное введение при саркомах и меланомах

Цитокиновая терапия

# ИНДУКЦИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА НА ОПУХОЛЬ



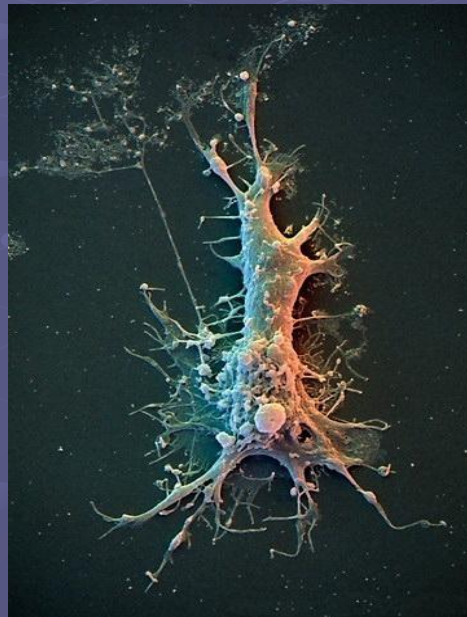
# ВАКЦИНЫ ИЗ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

Дендритная клетка – “профессиональная” антигенпредставляющая клетка

Активация и стимуляция пролиферации NK-клеток, T1-, T2- клеток, ЦТЛ, ВЛЦ

Секреция:  
ИЛ-12, 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ ,  
6, 7, 15, 18,  
ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha/\beta$ ,  
TGF- $\beta$

Экспрессия коstimулирующих молекул: CD40, B7, ICAM, LFA3 и др.



Захват АГ:  
фагоцитоз,  
эндоцитоз,  
пиноцитоз

Миграция в лимфоидную ткань

Процессинг и презентация АГ Т-ЛЦ, В-ЛЦ

# Процедура получения дендритной вакцины

## 1. Генерация незрелых аутологичных ДК

Инкубация предшественников ДК (CD34<sup>+</sup>-клеток, моноцитов) с цитокинами в различных комбинациях

## 2. Нагрузка незрелых ДК опухолевым АГ

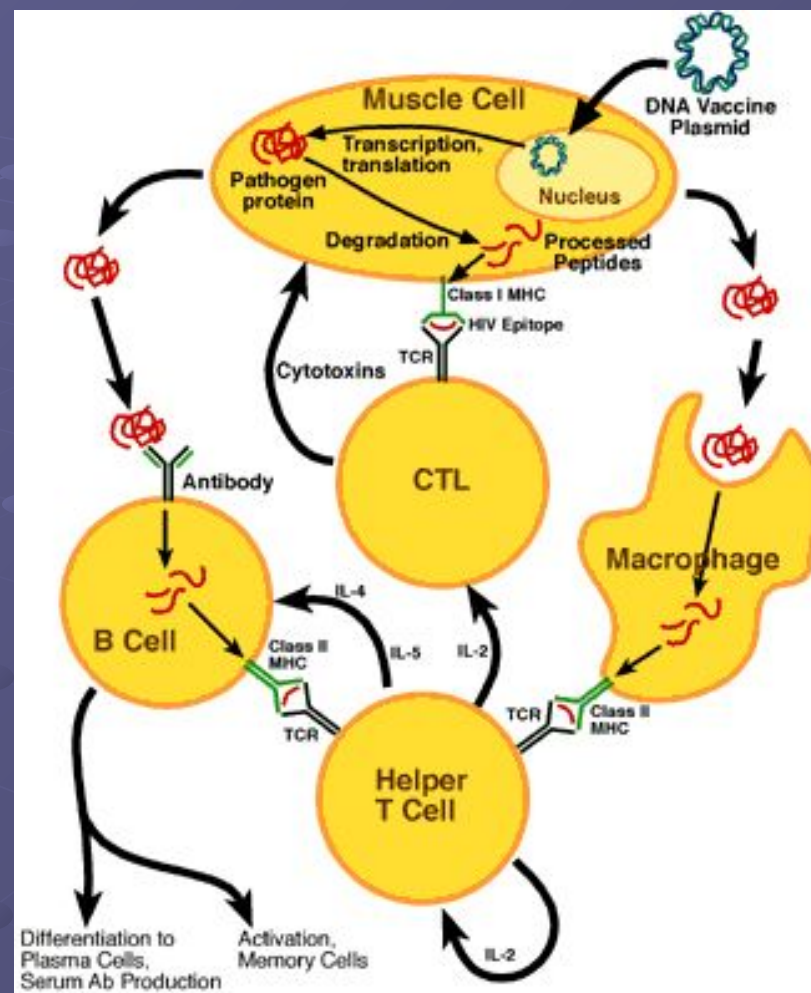
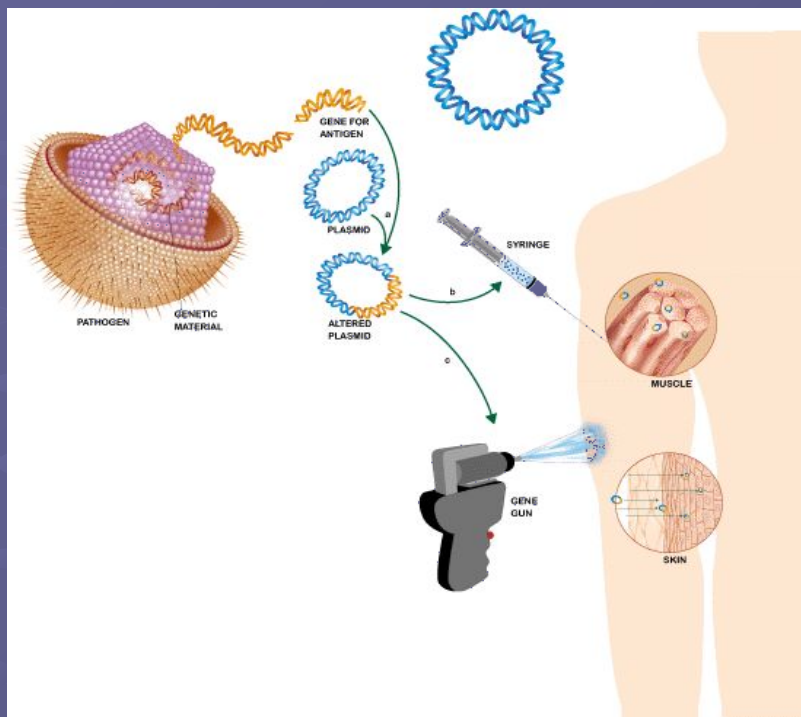
Перспективно использование универсального опухолеассоциированного АГ MUC-1, АГ кодируемого генами MAGE, BAGE, GAGE

## 3. Инкубация с факторами созревания (ЛПС, цитокины ИЛ1, ГМ-КСФ и ФНО-α

## 4. Функционально полноценные ДК реинфузируют пациенту

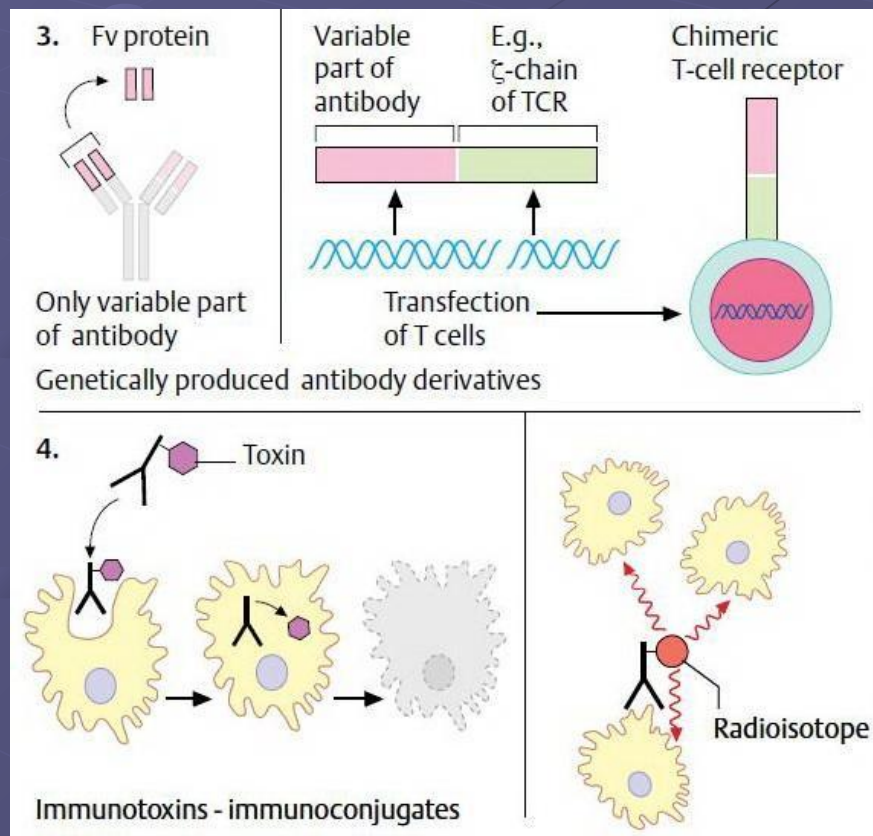
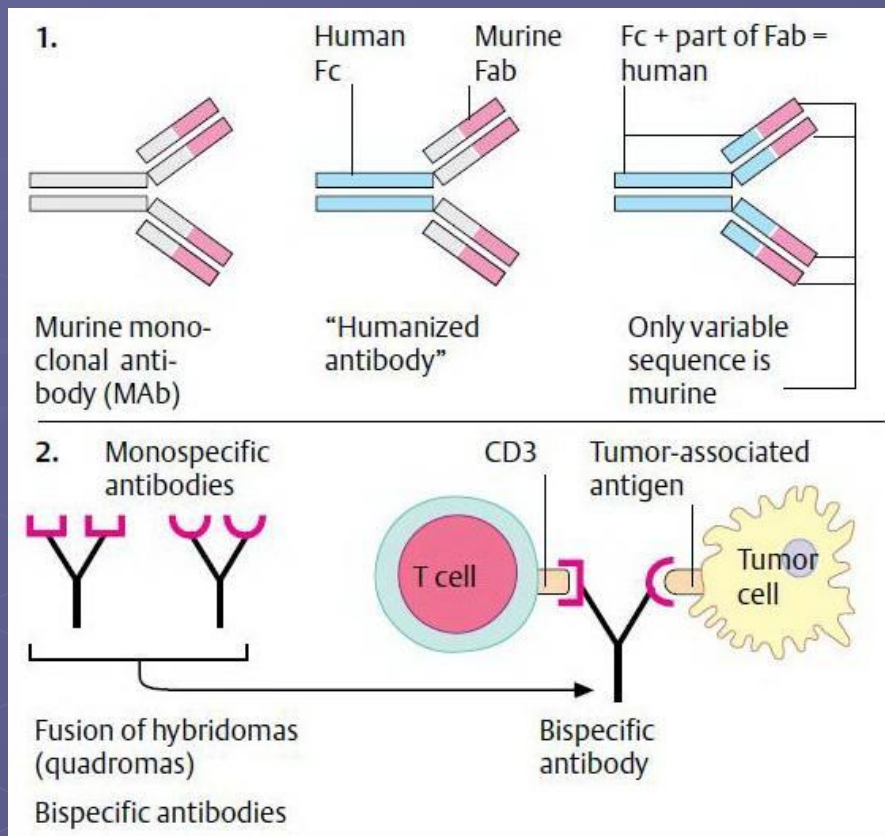


# ДНК-ВАКЦИНЫ



- Не обладает вирулентностью
- Относительно легко и быстро готовится в больших количествах
- Не требуется специальных условий транспортировки или хранения
- Значительно дешевле по сравнению с обычными вакцинами

# ТЕРАПИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

