



Імуносупресивна дія
мезенхімних
стовбурових
(стромальних) клітин.

Студентка 2 курсу

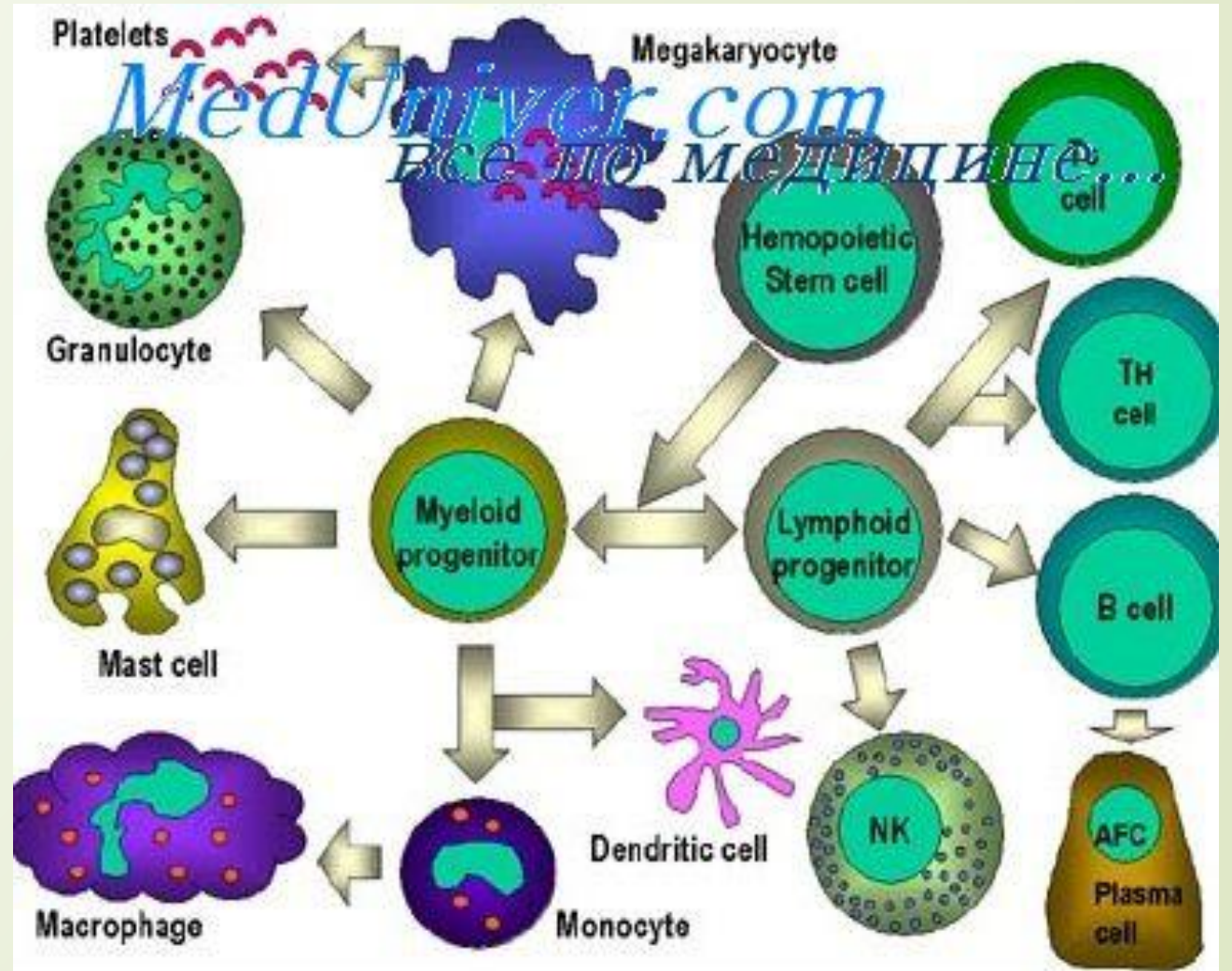
1 медичного факультет


17 групи


Фененко Олександра Євгенівна

План

- Що таке МСК? Їх основні функції.
- Гіпоімунність і праймування МСК.
- МСК і Т-лімфоцити.
- МСК і В-лімфоцити.
- МСК і дендритні клітини.
- МСК і натуральні кілери.
- МСК і макрофаги.
- МСК і нейтрофіли.
- Висновок.




- 
- МСК (мезенхімальні стовбурові клітини) – гетерогенна популяція негемопоетичних стовбурових клітин, які здатні до самовідтворення, мають веретеноподібну форму фібробластів і мають здатність до мультипотентності (перетворюватись в інші клітини мезенхімальної природи: остеобласти, адипоцити, хондроцити, фібробласти, міофібробласти).
 - МСК можуть бути виділені з ділянок сполучної тканини – кісткового мозку, субепідермального шару шкіри, ПЖК, жирової тканини, слизової оболонки, амніотичної рідини, пупкового канатика, плаценти тощо.

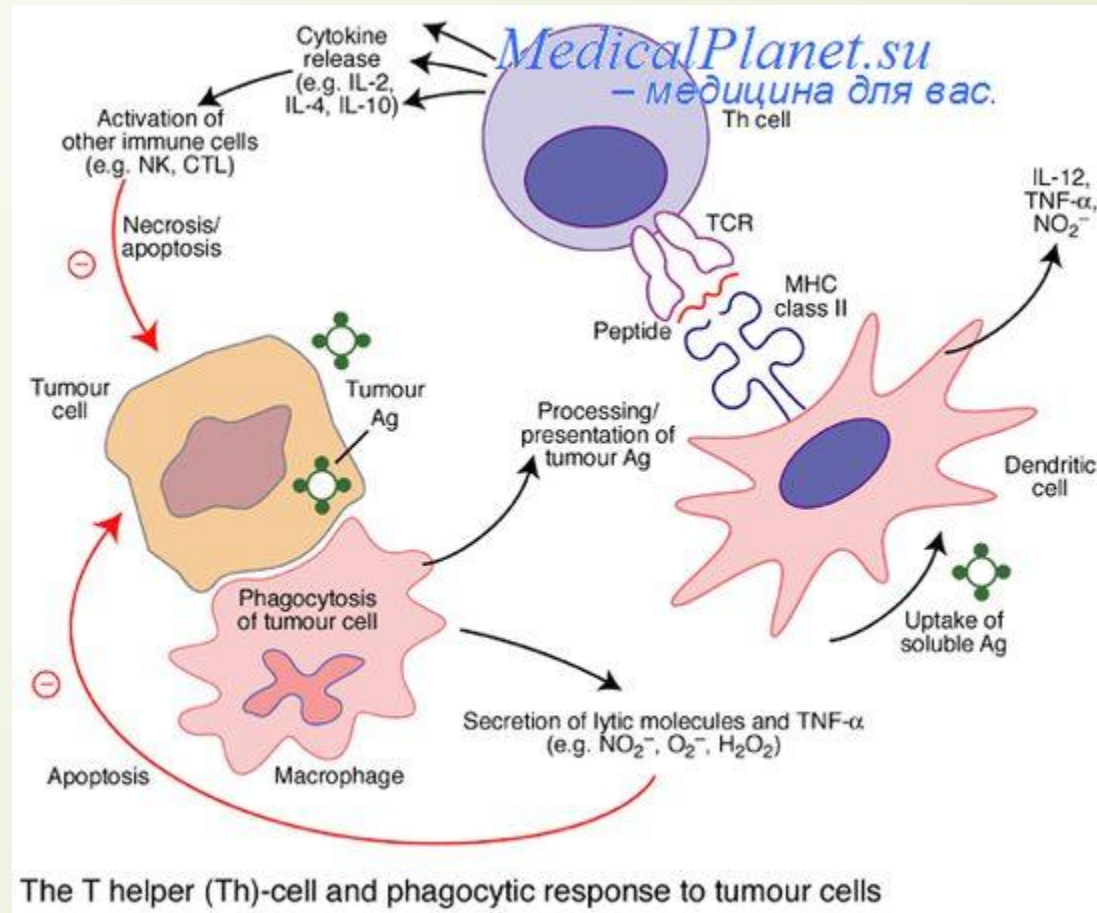
- 
- Регенеративні властивості МСК – це головна причина їх використання в терапевтичних та превентивних цілях.
 - На сьогодні увага зосереджена на такій властивості цих клітин як :

Здатність подавляти імунні та запальні реакції, і при цьому залишатись майже невидимими для вродженого і адаптивного імунітету.

Цей ефект і визначив нове направлення у вивченні МСК і тієї ролі , яку вони грають в цитотерапії.

- 
- Інгібіторні властивості MSC пов'язані з присутністю протизапальних цитокінів, що секретуються при активації імунних клітин, праймуючи (стимулюючи) толерогенні функції MSC.
 - Супресивні ефекти MSC підтримують гомеостаз гемопоетичних клітин ЧКМ, приймають участь в периферичній толерантності до власних антигенів, і визначають контакти в імунологічній системі МАТИ-ПЛІД.

ГІПОІМУНОГЕННІСТЬ І ПРАЙМУВАННЯ МСК



Нещодавно стало відомо про **здатність МСК гальмувати імунні та протизапальні реакції, пов'язані з аллореактивним та протипухлинним імунітетом, а також аутоімунними процесами.**

- Ось чому МСК намагаються використовувати для супресії імунітетної відповіді:
Однією з головних моделей цих р-й стала трансплантна хвороба. (Вона виникає при пересадці аlogenного кісткового мозку або аlogenних кровотворних клітин опроміненному реципієнту.) Основним патогенетичним фактором трансплантантичної хвороби є донорські Т-лімфоцити, які розпізнають не своєрідні антигени і запускають імунологічно залежне запалення. (Звідси назва «Трансплантат проти хазяїна»)



Експерименти на мишах та клінічні спостереження доводять, що в деяких випадках МСК приводять до згладжування запальних процесів . Для успішності даних процесів необхідні повторні внутрішньовенні ін'єкції МСК . Паралельно це може бути причиною негативних результатів деяких вчених.

Внутрішньовенне чи внутрішньоочеревинне введення МСК миши або людини має здатність знизити інтенсивність енцефаломієліту.

Для цього **ін'єкції роблять в період піку або самого початку хвороби.**

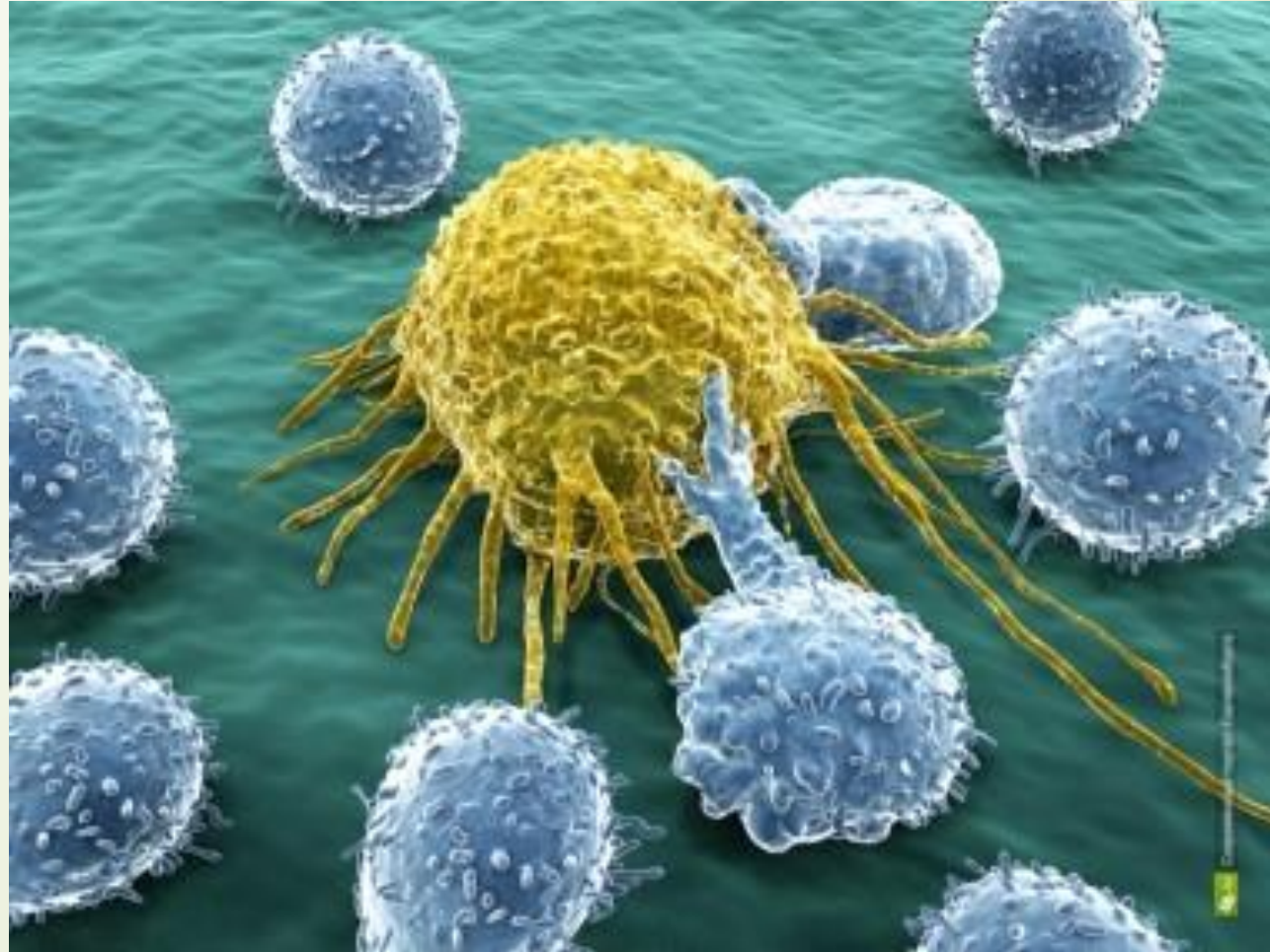
МСК попереджують відторгнення алогенних пухлинних клітин у імунокомпетентних мишей.

Введені внутрішньовенно або поряд із підшкірними імплантатами клітин меланоми МСК підсилюють розвиток пухлини. Це підтверджує, що МСК присутні в пухлинах, не визиваючи р-й алогенних Т-лімфоцитів.

МСК можна рахувати гіпоімуногенними клітинами.

- При деяких умовах вони здатні диференціюватись в антигенпредставляючі клітини , активізуючи алогенні Т-клітини. Для цього МСК повинні бути праймованими протизапальними ЦИТОКІНАМИ, насамперед інтерфероном (ІФН- γ) , котрий стимулює появу деяких хім сполук на поверхні МСК і на деякий час робить їх функціонально активними учасниками імунної відповіді.
- Імуносупресивна активність МСК в значній мірі залежить від оточуючих факторів , таких як цитокіни, інтерлейкіни і особливо інтерферон гамма.

МСК І Т-ЛІМФОЦИТИ



МСК подавляють проліферацію Т-клітин людини і тварин, що стимульовані поліклональними мітогенами. Аллогеними клітинами, розчинними антигенами, анти-CD3 і анти-CD28-антитілами.

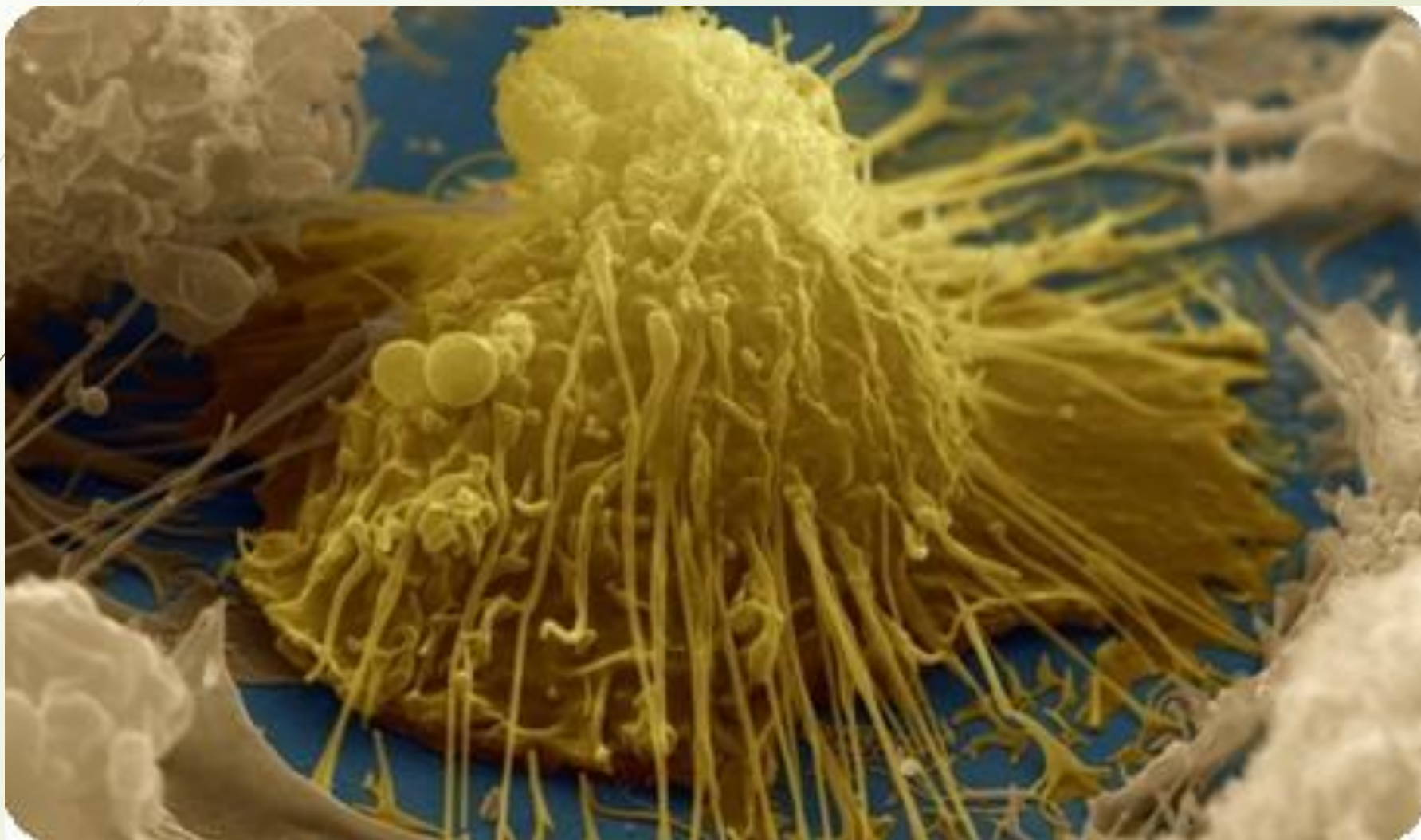
Затримка ділення проявляється на рівні G0/G1-фази клітинного циклу, що веде до довготривалого перебування Т-клітин у стані спокою. Це веде до зниження продукції ІНФ- γ .

Існує гіпотеза, що проголошує: наївні МСК під дією мікробних зв'язуючих факторів, здатні трансформуватися в МСК, котрі присилюють запалення, або послаблюють його.

При суміжному культивуванні з Т-клітинами ЛПС-праймовані МСК посилювали активацію Т-клітин, тоді як ролі І:С-праймовані МСК давали імуносупресивний ефект.

- Все ж є думки, що ставлять під сумнів роль МСК в імуносупресивних реакціях.
- Пояснюючи ці протиріччя слід врахувати особливості експериментів : залежність від мікроекології, а також концентрації введених МСК .
- Високе співвідношення МСК\лімфоцит забезпечує ІНГІБІТОРНИЙ ефект МСК , тоді як низьке значення може лише підвищувати відповідь лімфоцитів на мітогени.
- До того ж при додаванні індометацину (інгібітор синтезу простагландину E2) частково зменшувало інгібіторний ефект МСК на ФГА-стимульовані культури , але не чіпало змішану культуру лімфоцитів.
- Імуносупресія МСК пов'язана з різними механізмами , які дифференційовано впливають на Т-клітини, стимульовані агентами .

МСК І В-ЛІМФОЦИТИ




Існує декілька теорій вчених , щодо взаємодій між МСК і В-клітинами.


- 1. МСК інгібують проліферацію В-клітин , стимульованих антиімуноглобуліновими антитілами. Які розчинні CD40-лігандом або цитокінами ІЛ-2 та ІЛ-4. Активовані В-лімфоцити секретували ІНФ- γ (Він відповідав за продукцію розчинних МСК-факторів ,що блокували дифференціювання В-клітин, значно гальмуючи продукцію імуноглобулінів класів М, G і А, а також знижуючи рівень хемокінових В-клітинних рецепторів .)
- 2. Автори показали ,що додавання МСК подавляє секрецію ІgG, лише при сильній стимуляції В-клітин , а слабкі стимули збільшували продукцію ІgG.
- 3. Автори виявили збільшення проліферації , дифференціювання в плазматичні клітини і перемикання ізотипу імуноглобулінів при контакті В-клітин з МСК.

МСК ТА ДЕНДРИТНІ КЛІТИНИ



- У життєвому циклі ДК розрізняють 2 фази:
1.зрілу 2.незрілу

- 
- Контакт із МСК впливає на дозрівання ДК подавляючи CD14-моноцитів у мієлоїдні ДК.
Присутність МСК подавляє розвиток ДК із кістковомозкових CD3х 4 стовбурових клітин і CD14-моноцитів крові , викликаючи пониження костостимулюючих молекул ДК і притримуючи проліферацію Т-лімфоцитів.
 - Автори вважають,що це пов'язано з порушенням диференціювання ДК , що відображується на їхній міграції до лімфоїдної тканини і здатності активувати Т-лімфоцити.
Блокування дозрівання мієлоїдних ДК пов'язана з розчинними факторами МСК.

- 
- Блокада синтезу ПГЕ2 скасовує більшість негативних впливів МСК на дозрівання і активність ДК (ті, що отримували з CD34 стовбурових клітин пупкового канатику) .
 - Було досліджено, що за диференціювання і дозрівання ДК відповідали розчинні медіатори МСК, отримані з КМ подавляють диференціювання ДК, блокуючи їх здатність презентувати антигени Т-клітинам.
 - Паралельно знижується експресія одного з ключових рецепторів на ДК, але зберігається E-кадхеринзалежна здатність до хомінгу (повернення)




□ Взагалі ,можна сказати ,що МСК гальмує диференціювання ДК , впливаючи на презентацію антигенів Т-клітинам

□ **АЛЕ**

□ При обговоренні ряду протиріч слід враховувати костостимулюючі ліганди і продукцію цитокінів.

МСК І НАТУРАЛЬНІ КІЛЛЕРИ



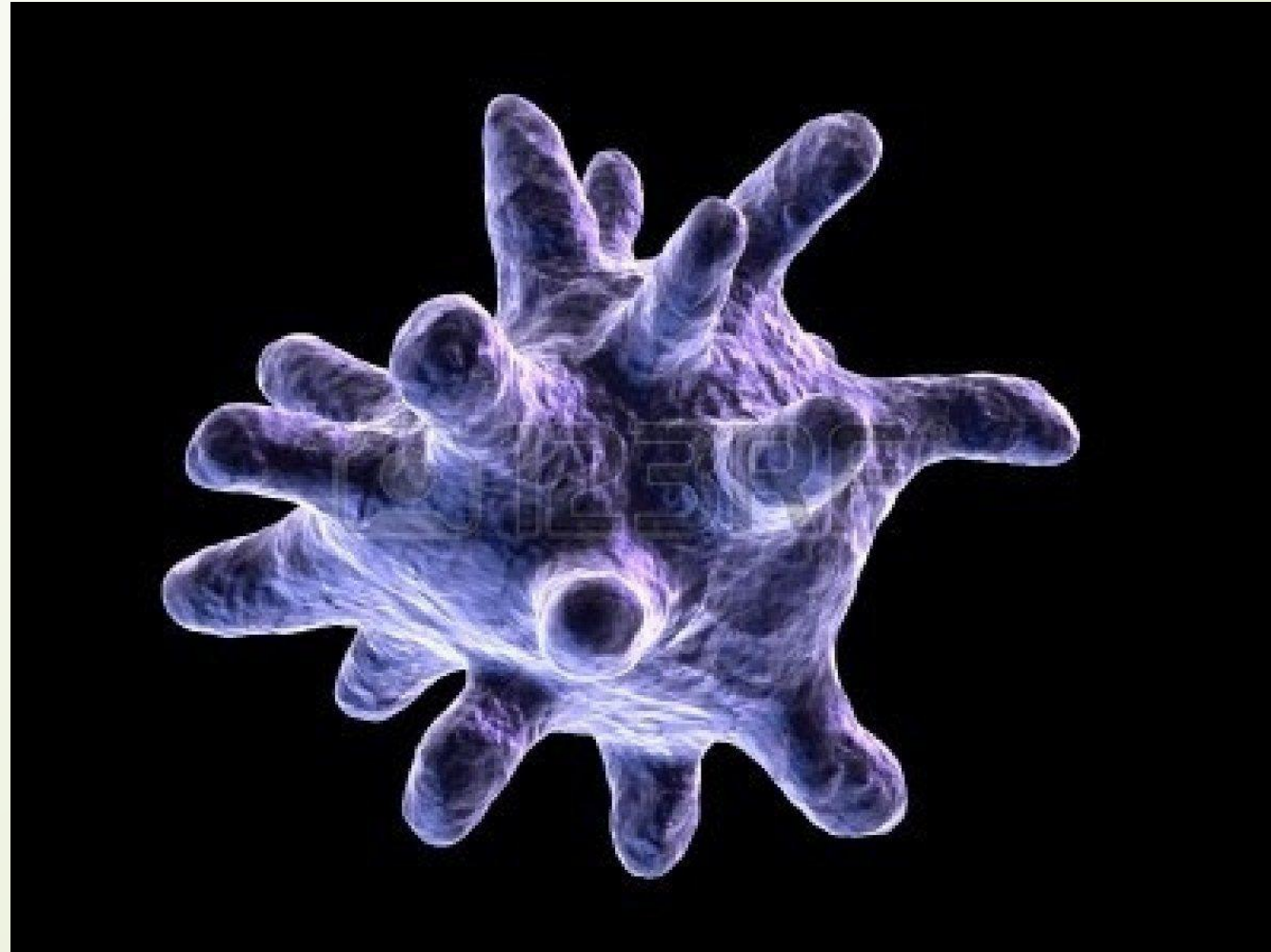
- 
- Nk , через те що є антигеннезалежними ефекторами природженого імунітету діють у 2х напрямках.
 - 1) При контакті з інфікованими вірусами , пухлинному і алогенними клітинами вони активуються , звільнюючи цитотоксичні молекули ,що викликають апоптоз і лізис клітин-мішеней.
 - 2) Це направлення пов'язане з тим, що при активації Nk виділяють багато медіаторів (цитокіни,тощо) , і при цьому діють на сусідні клітини , включаючись до імунорегуляторних процесів.


Контакт із МСК або з їхніми медіаторами подавляють проліферацію активованих Nk , знижує секрецію інтерферону і гальмує цитотоксичний потенціал цих же клітин (потенціал спрямований на позитивні пухлинні клітини)


Доведено, реакція Nk на контакт із МСК пов'язана з подавленням синтезу інтерферона Nk і знаним зниженням продукції активуючих Nk-рецепторів.

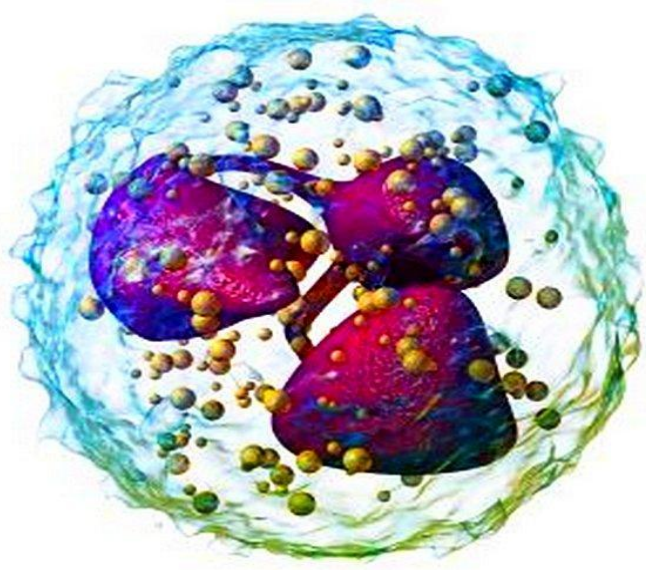
Також варто звернути увагу на те, що МСК здатні блокувати цитотоксичний потенціал нещодавнодобутих і активованих Nk . Самі МСК атакуються активованими Nk , наражаючись на руйнування . Це відбувається не дивлячись на те що МСК мають рецептори, які теоретично повинні захистити їх від Nk-цитолізу. Можливо, МСК експресують додаткові ліганди, що розпізнаються активованими Nk-рецепторами, запускаючи цитотоксичний апарат Nk.

МСК І МАКРОФАГИ



- 
- M2-макрофаги подавляють протизапальну активність , приймають участь в ліквідації цього ж запалення. M2 мають підвищену фагоцитарну активність (бо продукують цитокіни і трофічні фактори)
 - M2-макрофаги можна спостерігати під час фази лікування від гострого запалення, хронічних запальних процесах (наприклад ревматоїдний артрит), псоріазі , загоєнні ран. Отримували M2 шляхом культивування моноцитів крові людини без додавання цитокінів. Саме цей критерій визначає стан їх неактивного стану.

- 
- Макрофаги, що піддаються контакту з МСК мають зміни цитокінового профілю , що дозволяє рахувати їх М2 клітинами, АЛЕ вони відрізняються від типових альтернативно активованих макрофагів.
 - Контакт із МСК змінює функціональний профіль макрофагів , подавляючи протизапальну активність і паралельно присилює репаративні можливості. Це означає, що МСК здатні діяти так , як протизапальні агенти , інгібуючі реакції , пов'язані з запаленням .
 - Такі клітини використовують для лікування хронічних ран ,що не загоюються.




МСК І НЕЙТРОФІЛИ

- Інкубація з МСК веде до змін ефекторного потенціалу нейтрофілів , і при цьому подавляють їх апоптоз і респіраторний вибух. Фагоцитарна активність і хемотаксис нейтрофілів по відношенню до стандартних стимулів не змінюються.
- Існує головна гіпотеза , згідно якій взаємодія з МСК може захистити синусоїди кісткового мозку від активованих нейтрофілів , одночасно перешкоджаючи їх власній загибелі. Такий самий механізм може діяти і в легенях , де знаходиться велика популяція резидентних МСК і значний пул нейтрофілів , адгезованих на стінках синусоїдних судин.




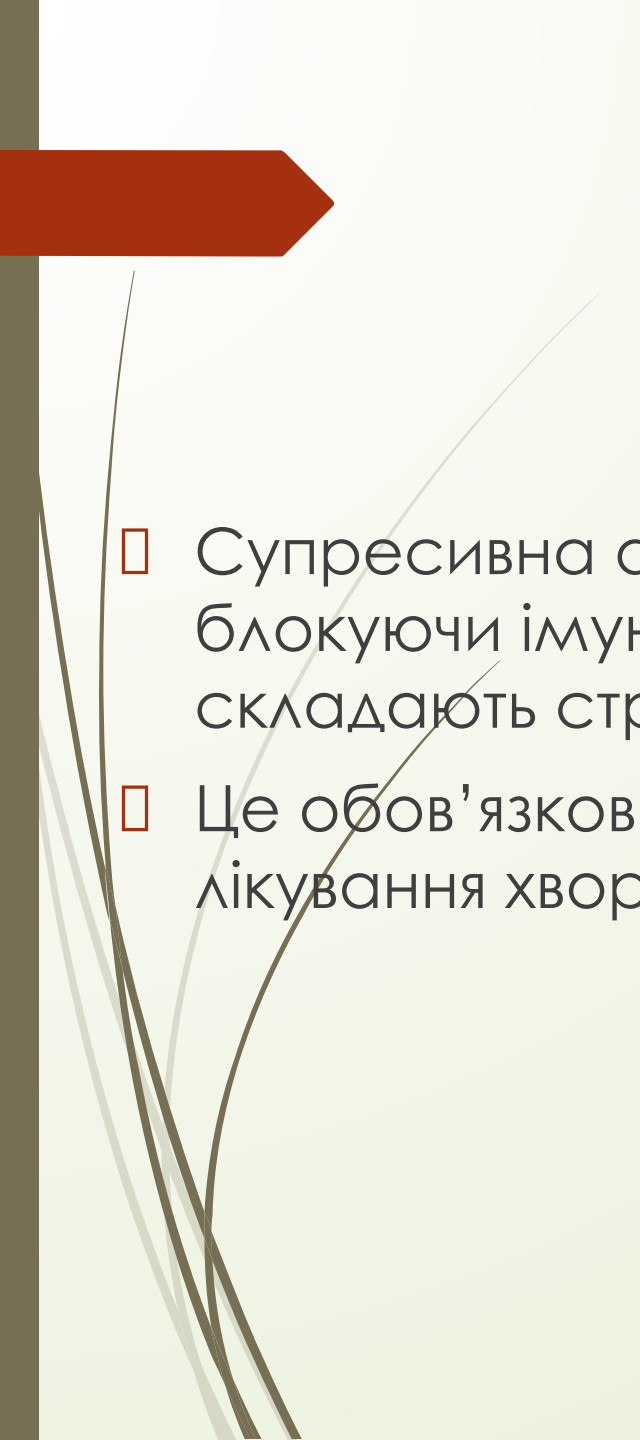
ВИСНОВОК



Стромальні клітини здійснюють толерогенну дію в системі мати-плід, підтримують анергичність до власних антигенів, приймають участь в формуванні ряду гемопоетичних клітин КМ, при цьому утримувати в балансі кількість кровотворних клітин у відповідь на дію ростових факторів й інших цитокінів

- МСК являються гіпоімунними клітинами, що реагуючи на протизапальні цитокіни, можуть свій антигенний профіль і піддаватись повільній атаці алогенних ефektorів адаптивного імунітету.

- 
- Взаємовідносини зі стромальними клітинами ускладнюються при запаленні . В такому випадку в реакцію втягуються MSC .
 - Реакції в такому випадку найбільш інтенсивно проходять у пошкодженій ділянці , з початком запалення. При цьому тут відбувається активна взаємодія клітин, що потребує міжклітинних контактів і присутності розчинних факторів , що так необхідні для проліферації і диференціювання стовбурових клітин

- 
- Супресивна активність МСК також може мати негативні наслідки , блокуючи імунні реакції організму на пухлинні тканини , основу яких складають стромальні клітини .
 - Це обов'язково враховують , коли застосовують МСК – терапію для лікування хворих з аутоімунними захворюваннями.



Дякую за увагу!