

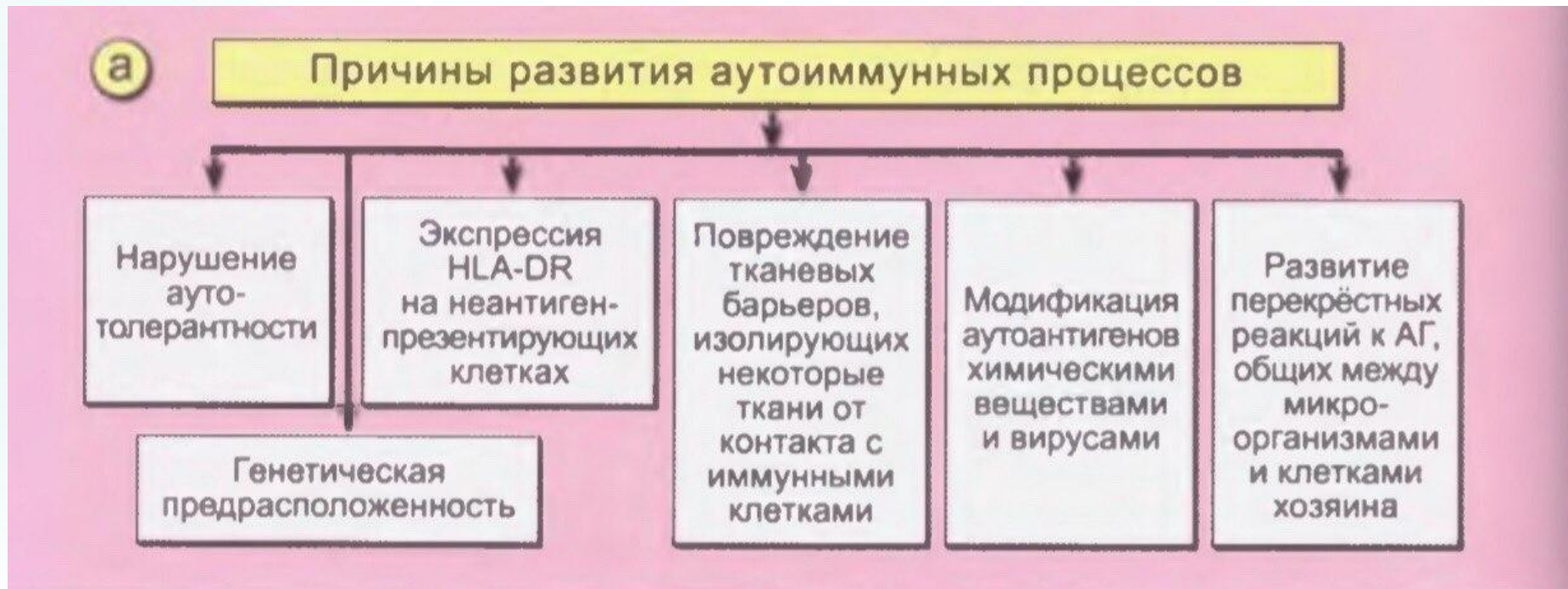
# Механизмы лежащие в основе запуска аутоиммунной патологии

СТУДЕНТ: ЮРОВСКИХ К.С. 339 ГРУППА

Вероятность развития патогенной аутоиммунной агрессии в процессе, сенсибилизации зависит от свойств Аг, характера иммунной реакции, механизмов иммунной регуляции

Генные перестройки, протекающие в процессе развития лимфоцитов в центральных лимфоидных органах, являются случайными и неизбежно приводят к генерации лимфоцитов со сходными аутоантигенами.

Такие лимфоциты как правило, лишаются своих функций или сдерживаются целым рядом механизмов.





- ▶ Таким образом аутоиммунные процессы являются «зеркальным» отражением, естественной аутоотолерантности, демонстрируя утрату организмом толерантности к «своим» Аг, и развиваются при нарушении механизмов:
  - ▶ 1) развития аутоотолерантности;
  - ▶ 2) поддержания аутоотолерантности.



- ❖ В первом случае условно можно говорить о так называемых иммунобиологических надзорных (ИБН-зависимых) болезнях иммунной аутоагрессии- образование системой ИБН-запретных клонов Т и В-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов, действующих против собственных интактных структур. При них, как правило, выявляются признаки наследственной предрасположенности.
- ❖ Во втором случае патогенез Ag-зависимых, независимых от системы иммунобиологического надзора болезней иммунной аутоагрессии не отличается от естественного хода нормальных реакций иммунитета, но иммунной атаке подвергаются генетически неизмененные аутологичные структуры собственного организма.

В норме в организме системная иммунологическая толерантность к Аг иммунопривилегированных органов отсутствует.

С этим связана опасность развития аутоиммунных процессов. После травмы, тяжелых воспалительных процессов Аг иммунологически привилегированных органов начинают свободно циркулировать в крови и впервые контактировать с лимфоцитами.

Для развития аутоиммунных процессов необходимо сочетание нарушений тканевого барьера с развитием локального иммунного ответа по Th1- и Th17- путям.



# 1. НАРУШЕНИЕ БАЗОВОГО МЕХАНИЗМА ИНДУКЦИИ АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ-КЛОНАЛЬНОЙ ДЕЛЕЦИИ

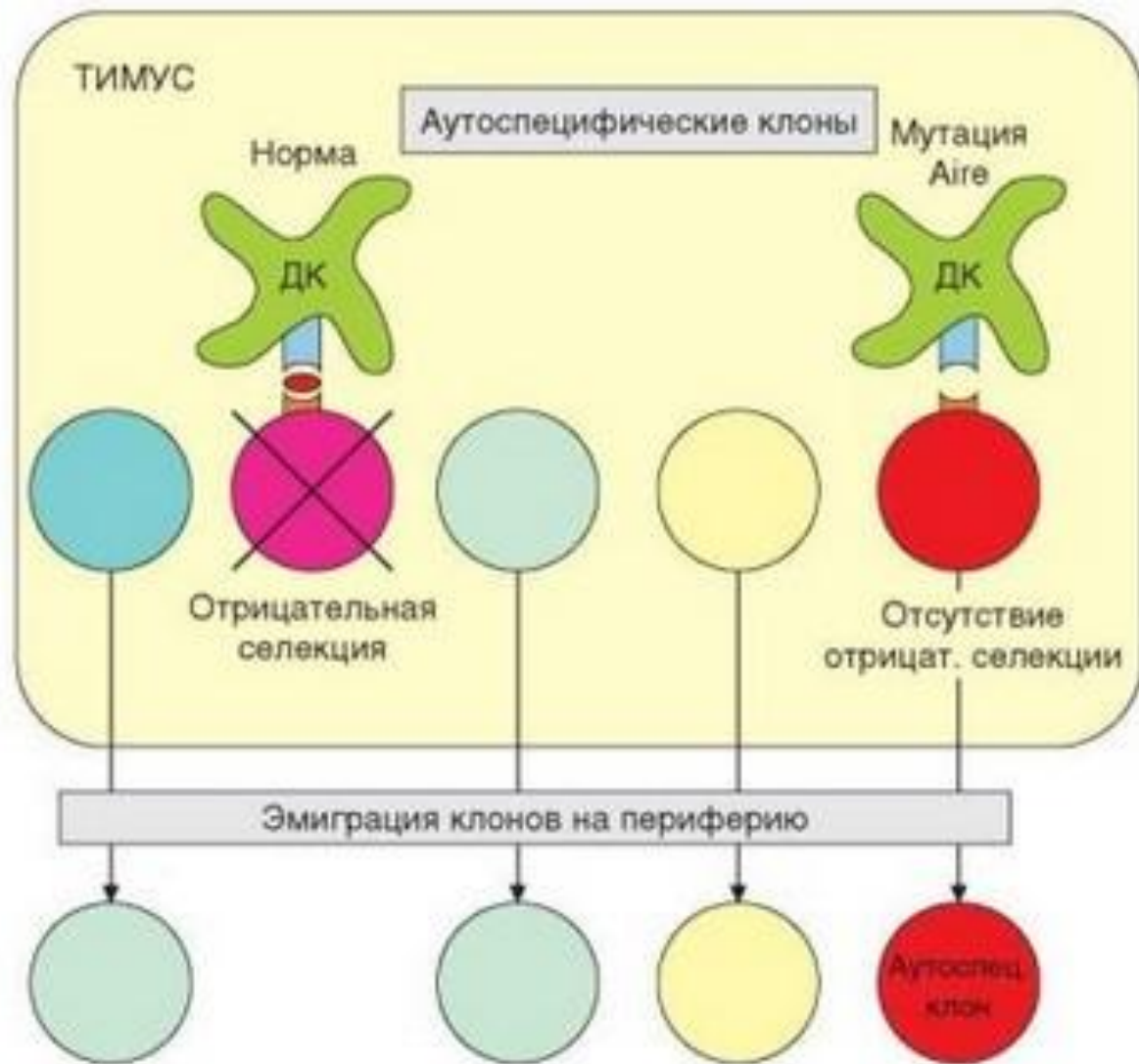
Клональная делеция (clonal deletion) – уничтожение клона Т- или В-лимфоцитов под действием специфического антигена, лежащая в основе ряда форм иммунологической толерантности.

- ▶ Примером клональной делеции является – мутации в гене AIRE, ответственного за эктопическую экспрессию в тимус ткань- специфических белков-антигенов.

При дефиците гена AIRE в тимусе нет ткань-специфичных белков,

По этому не происходит элиминация аутоотолерантных Т-клеток-клонов тимоцитов несущих TCR. Так как они специфичны к периферическим ткань специфичным Ag.

▶ Возникает АИЗ- АПС1 (аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа) или APESCED-синдром.



## 2. Нарушение механизма редактирования гена аутоспецифических рецепторов

А. Два Т-клеточных рецептора на одном лимфоците.

- ❖ Реаранжировка генов TCR происходит при участии генов RAG1 и RAG2. в основном при переходе тимоцитов от стадии DN2 (CD44+ CD25+) к стадии DN3 (CD44- CD25+).
- ❖ Примерно 30% периферических Т- лимфоцитов несут 2 разных по специфичности TCR.
- ❖ Предположительно один ТКР может иметь специфичность к патогену, а второй –к аутоантигену.
- ❖ Активация иммуногенеза патогеном приведет к созданию клона лимфоцитов, которые будут работать в качестве эффекторов против обоих Аг-чужеродного и своего.

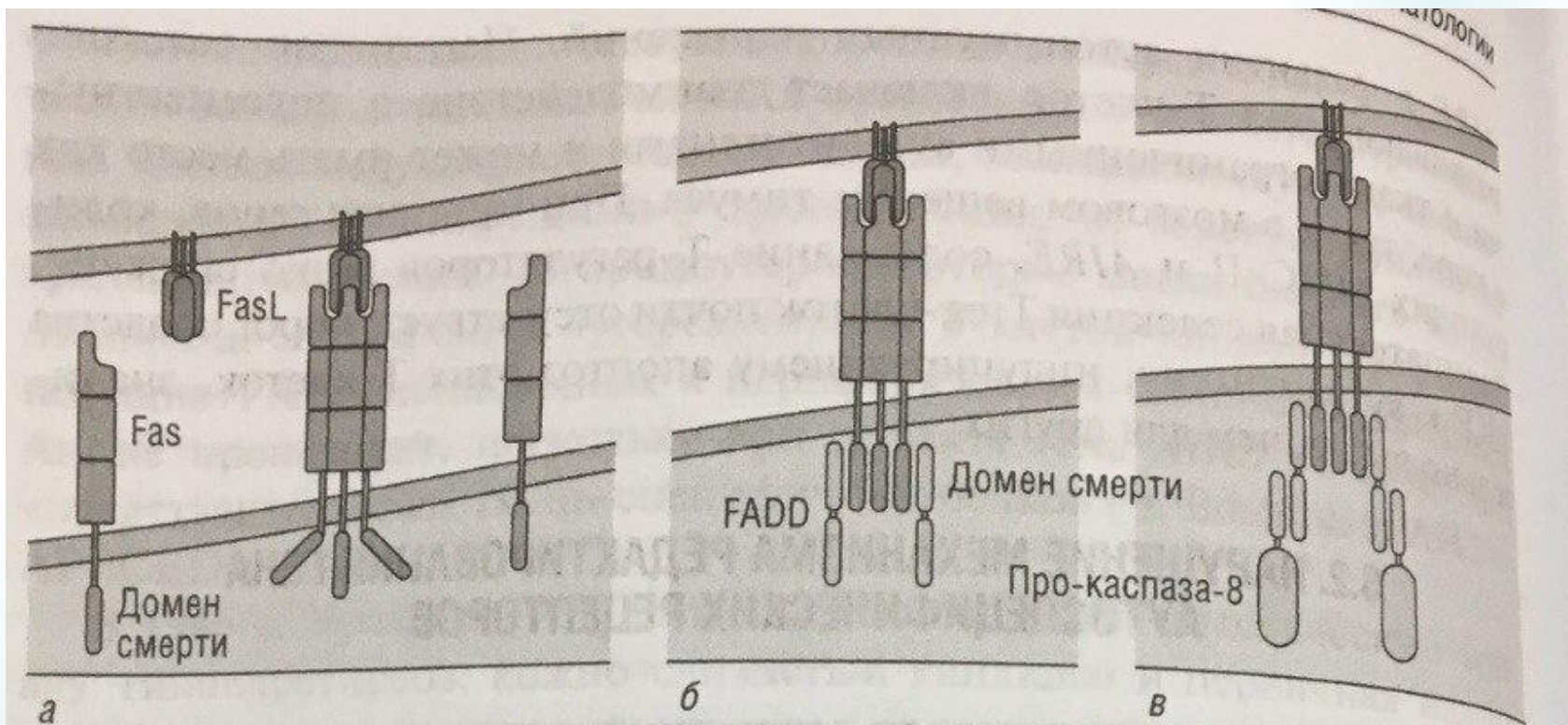


## В. Нарушение периферической анергии клонов

Нарушение баланса между пролиферацией и апоптозом лимфоцитов.

Причины последствия различных мутаций, приводящих к выпадению элементов сигнальных путей, ответственных за индукцию апоптоза.

- ▶ Ген Fas (CD95);
- ▶ Ген FasL;
- ▶ Гены внутриклеточных молекул, передающие сигналы от Fas;
- ▶ Гены каспазы-8 и каспазы-10.



**Рис. 3.1.** Последствия различных мутаций, приводящих к выпадению элементов сигнальных путей, ответственных за индукцию апоптоза (Kenneth M., 2012): а — тримерный (трехзвенный) Fas-лиганд (fas ligand FasL) связывает и тримеризует (trimerizes) Fas; б — кластеризация доменов смерти (death domains, DD) в Fas цитоплазматических доменах позволяет Fas укомплектовать и сформировать FADD [Fas-associated via death domain (Fas-ассоциированные домены смерти)], через DD; в — кластеризации эффекторных доменов смерти (death effector domains, DED) из FADD, рекрутированных про-каспазой-8 через подобные (схожие) DEDs в про-каспазах

# Фенотипические проявления.

В основе лежат усиление лимфопролиферации и активации аутоспецифических клонов лимфоцитов:

- Накопление клеток фенотипа CD3:TCR $\alpha$ V+ CD8: B220+ Т-клеток, лишенных ко-рецепторов, но несущих маркер В-лимфоцитов B220 (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром);
- персистенция аутоиммунных клонов;
- Накопление аутоантител;
- Поражение почек, васкулиты (волчаночный синдром);
- Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром Канале-Смита (Canale-Smith).

# 3. Нарушение периферической аутоотолерантности

- ▶ Естественные мутации, обуславливающие развитие аутоиммунной патологии на основе нарушения энергии аутоспецифических лимфоцитов в периферическом звене аутоотолерантности описаны на мышах.
- ▶ При нарушении аутоотолерантности Клетки приобретают свойства АПК и презентируют собственные АГ аутоспецифическим клонам CD8+ Т-лимфоцитам с разрушением клеток.
- ▶ Эктопическая экспрессии МНС-II и ко-стимулирующих индукция молекул воспалительных процессов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, особенно IFN $\gamma$ , на фоне которых, не исключено, воспроизводится вышеописанная ситуация.
- ▶ Это самый распространенный механизм среди органоспецифических АИЗ.

- Примером нарушений может служить активация Т-клеток В-клетками.
- Наряду с продукцией аутоантител В-клетки играют в регуляции Т-клеточного иммунного ответа. Выполняя функцию АПК, В-лимфоциты обладают способностью посредством ВСР интернализировать, эффективно процессировать и представлять на своей поверхности аутоантиген в комплексе с молекулами МНС II класса, распознающиеся ТКР, а также экспрессировать ко-стимуляторные молекулы.



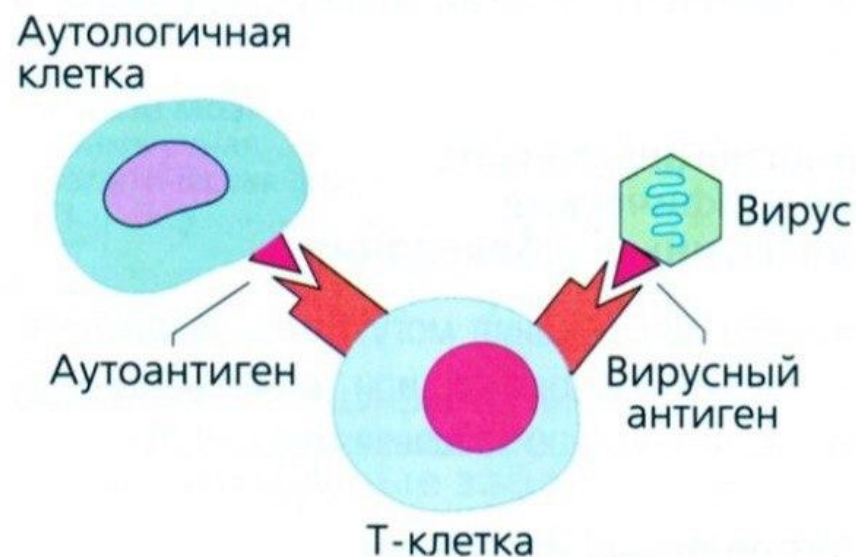
Это обеспечивает оптимальные условия для активации, пролиферации и выживаемости аутореактивных CD4 T-клеток и увеличения секреции ими противовосполительных цитокинов.

При этом ключевой путь ко-стимуляции CD28- CD80/CD86 обеспечивающей передачу регуляторного сигнала, усиливающего активацию T-клеток, заключается в связывании рецептора CD28 который экспрессируется на мембране наивных CD4 T-лимфоцитов, с ко-стимуляторными молекулами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на активированных В-клетках.

# А. Аутоиммунные процессы обусловленные перекрёстными реакциями

- Феномен антигенной мимикрии патогенов (внедрение в организм Ag-детерминант, сходных с Ag его тканей, - эволюционно достигаемое уподобление микробных продуктов тканевым компонентам макроорганизма) индуцирует выработку IgG с перекрестной реактивностью с собственными антигенными структурами.

- Запускаемый механизм перекрестной иммунной аутоагрессии не выходит в режим полноценной иммуносупрессии, поскольку собственные Ag не могут быть элиминированы и продолжают активировать аутореактивные лимфоциты.



## **В. Индукция аутоиммунного ответа посредством молекулярной мимикрии**

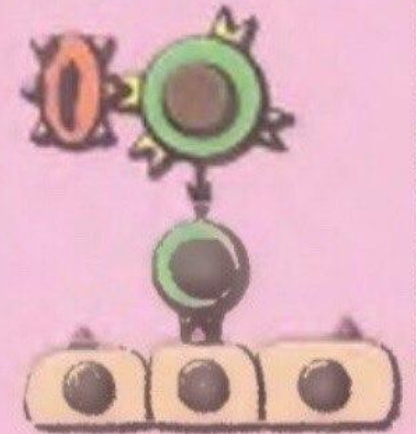
Это является характерной чертой вирусных и/или ряда бактериальных инфекций.

При лейшманиозе, такому механизму развиваются анемия;

Миокардит после перенесенной стрептококковой инфекции (ангины, пневмонии, гайморита). В последнем Ag случае детерминанта M-протеина стрептококка сходна с Ag M-протеина кле точной мембраны кардиомиоцитов.

Молекулярная мимикрия

Образование кросс-реагирующих АТ или Т-клеток



4

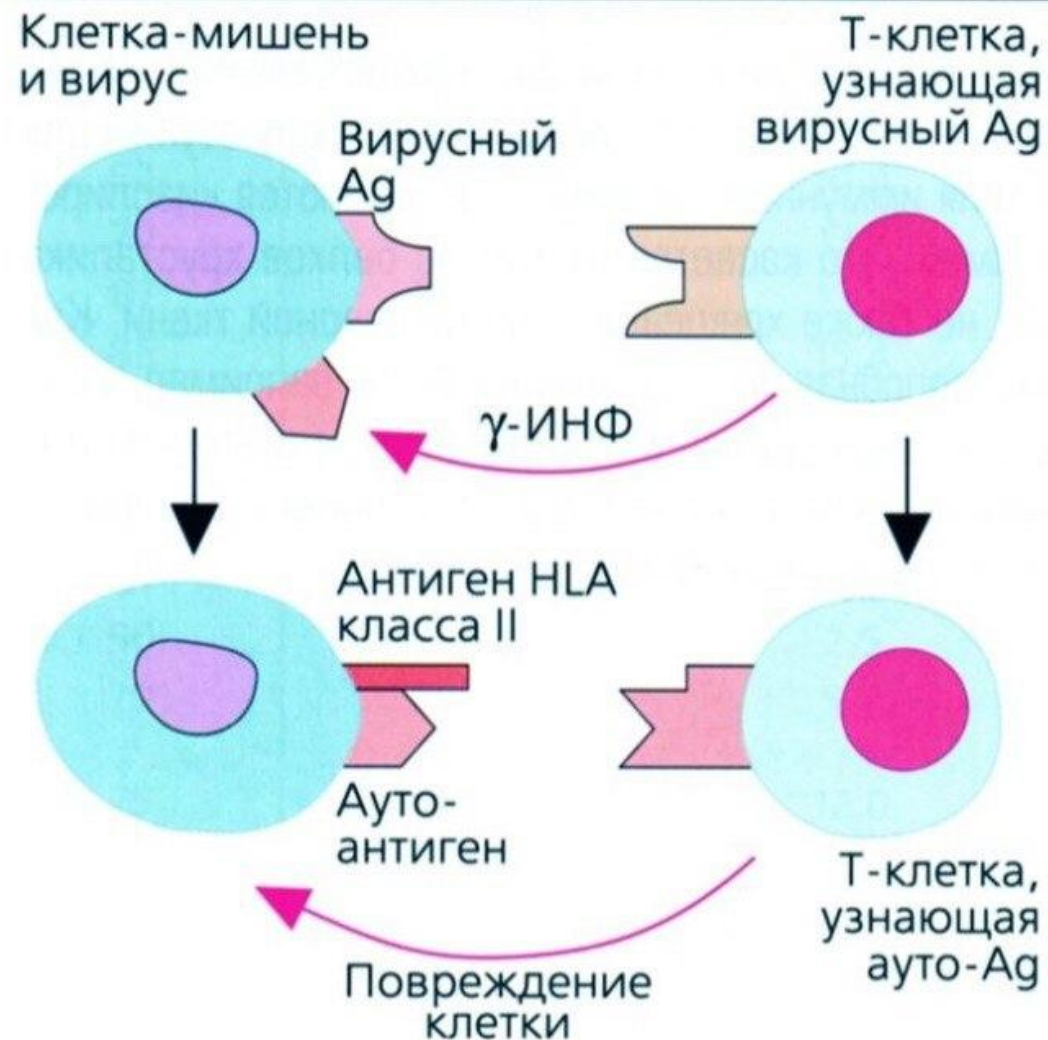
Ревматизм, сахарный диабет (?), рассеянный склероз (?)



# Химическая модификация собственных АГ.

Собственных компоненты разрушенных микроорганизмов, грибов, паразитов и/или их метаболитов либо изменяют структуру белковых молекул организма, либо присоединяются к ним в качестве гаптена, либо образуют новый комплексный Аг.

Фиксация такого в какой-либо ткани организма вызывает реакцию иммунной аутоагрессии к ней.



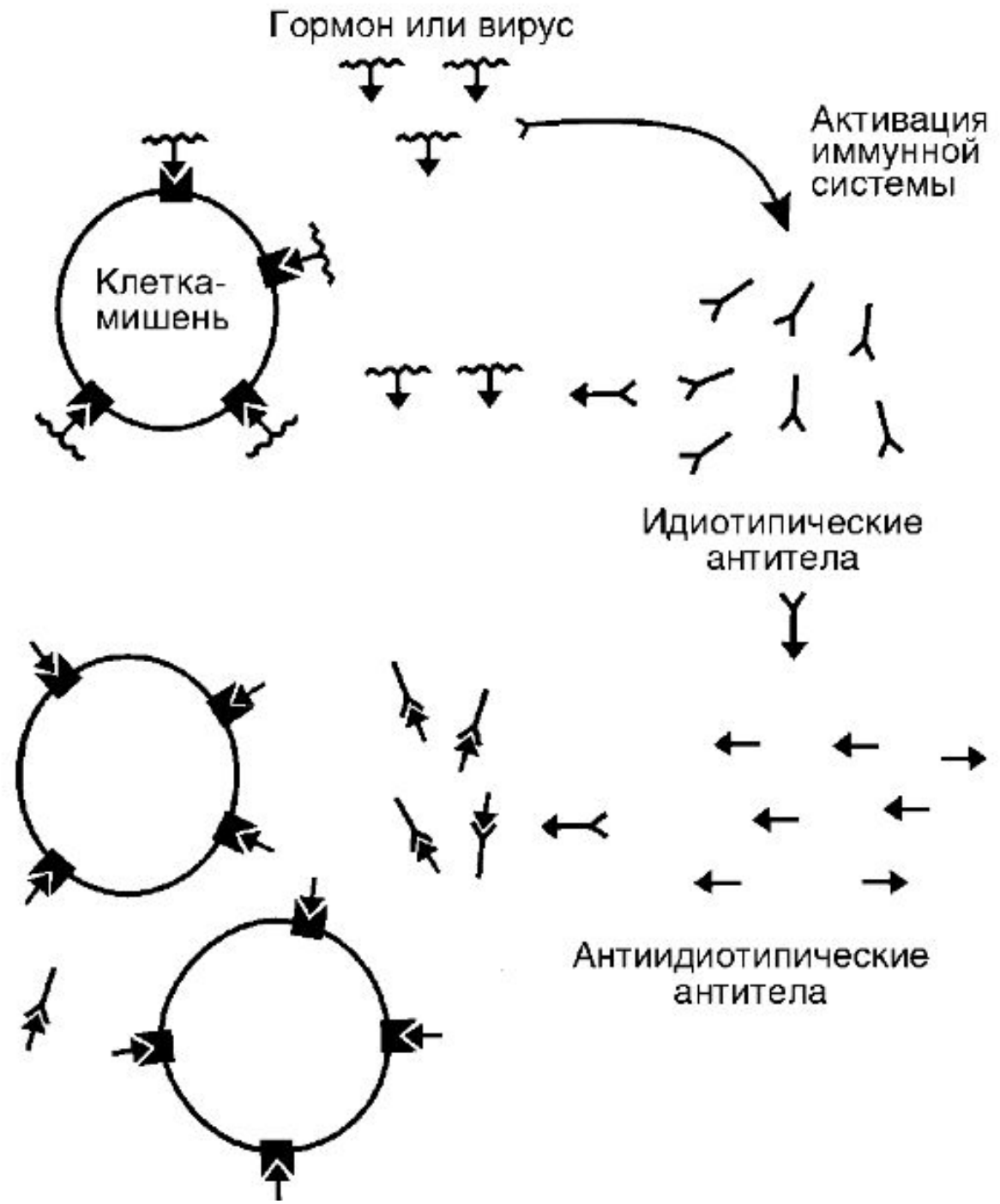
**Г. Индукция аутоиммунного ответа в результате вирусной инфекции посредством аномальных антигенов МНС класса II**

# Нарушение оптимального соотношения в системе идиотип-антиидиотип

- ▶ Сопровождается деструкцией тканей патогеном. Перекрестная реактивность развивается при аутоиммунных процессах может вовлекать идиотипическую сеть: АТ и Аг микроорганизмов могут нести идиотоп который перекрестно реагирующий антитканевыми АТ и лимфоцитарными рецепторами.
- ▶ Идиотип -индивидуальные особенности Аг, набор уникальных антигенных детерминант (идиотипов) связывающего центра переменного домена Аг (антиген или Ig), образуемых одним клоном В-лимфоцитов. молекулы рецептора Т-лимфоцитов.
- ▶ Норме ИС контролирует численность и биохимическую специфику идиотипов организма.

Причинами нарушения оптимального соотношения в системе идиотип-антиидиотип могут быть:

- Дефицит Т-супрессоров (например, при наследственных приобретенных Т- и В-клеточных иммунодефицитах);
- Избыточная пролиферация Т-хелперов;
- Неспецифическая полигенная стимуляция В-лимфоцитов (например, вирусом Эпштейна-Барра, микоплазмами или липополисахаридами грамположительных бактерий).



## 4. Нарушение функций регуляторных Т-лимфоцитов

Нарушение супрессорной активности Treg-клеток от экспрессии транскрипционного фактора Foxp3, связанного с X- хромосомой

Рецессивная мутация гена приводит к глубокому дефициту Treg-клеток (CD3+CD4+CD25+ Foxp3+).

Мутации и/или искусственное выключение генов, кодирующие факторы иммунорегуляции Treg-клеток различной природы:

- ▶ генов IL-2 (необходим на для развития и выживания Treg-клеток на периферии)
- ▶ TGFB (индирует образование Treg-клеток на периферии; выделяется адаптивными Treg-клетками),
- ▶ мембранных молекул Treg-клеток CTLA-4 и PD-1 и др.

# ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ

- Функциональные отклонения и поликлональная Ag-неспецифическая активация Т- и В-лимфоцитов с неадаптивным формированием клеток памяти имеют существенное значение. При действии неспецифических мутагенов микробного происхождения, а также суперантигенов происходит активация пролиферация клеток, принадлежащих к различным клонам.
- Среди стимулированных могут оказаться клоны, специфичные к аутоантигенам, часть которых дифференцируется в клетки памяти (Закономерность любой пролиферации).
- Среди отвечающих клонов могут быть клоны «молчащие» аутоспецифических клеток, приобретшие способность входить в режим эффекторного иммунного ответа и оказывать литическое действие с повреждением собственных тканей.

# Регенерация лимфоидной ткани

- Регенерация лимфоидной ткани (опосредованная гомеостатической рацией Т-лимфоцитов). Вновь формирующиеся клетки отличающиеся наивных Т-лимфоцитов, они приобретают свойства клеток памяти без их активации и способность мигрировать в не лимфоидные органы.
- ▶ Механизм сходен с предыдущим, когда среди таких «суррогатных» Т-клеток памяти могут оказаться аутоспецифическим клетки, инициирующие АИЗ
- ▶ Развитию аутоиммунных процессов в данной ситуации способствует отставание регенерации Treg-клеток от предшественников эффекторных.

# Нарушение баланса Th1 и Th2

Th1 и Th2 недостаточность регуляции хотя наглядна, но трудно доказуема.

При СКВ ослаблена супрессорная функция Т-клеток. В норме оптимальное динамическое соотношение количества и функционально активности Th1 и Th2 обеспечивает поддержание необходимой численности Т-киллеров, осуществляющих контроль однородного, и индивидуального антигенного состава организма.

▶ Нарушение данного баланса приводит к интенсивной пролиферации эффекторных лимфоцитов что обуславливает цитолиз и разрушение Ag-несущих клеток-мишеней организма.