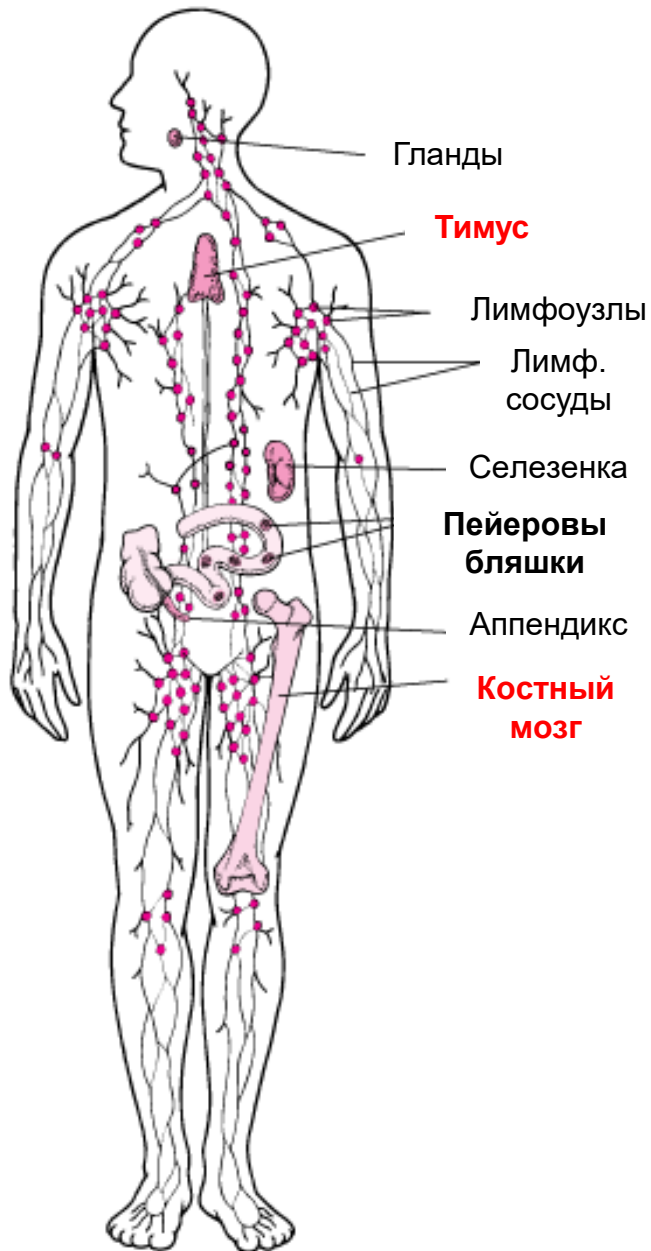


МФК МГУ
Здоровье и тайны иммунитета
vk.com/msu_immunology

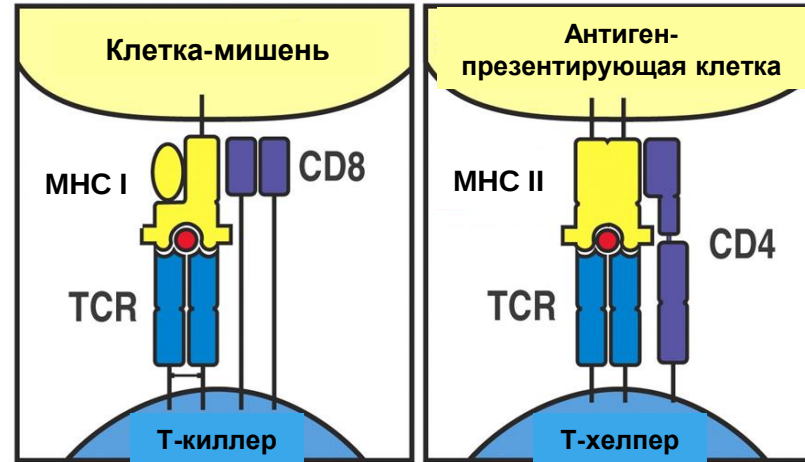
**Развитие лимфоцитов.
Иммунологическая толерантность
и аутоиммунные болезни.
Противоопухолевый иммунитет**

Дмитрий Владимирович Купраш
Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН
Кафедра иммунологии биофака МГУ
kuprash@gmail.com

Т-клетки - "сотрудники сил правопорядка"



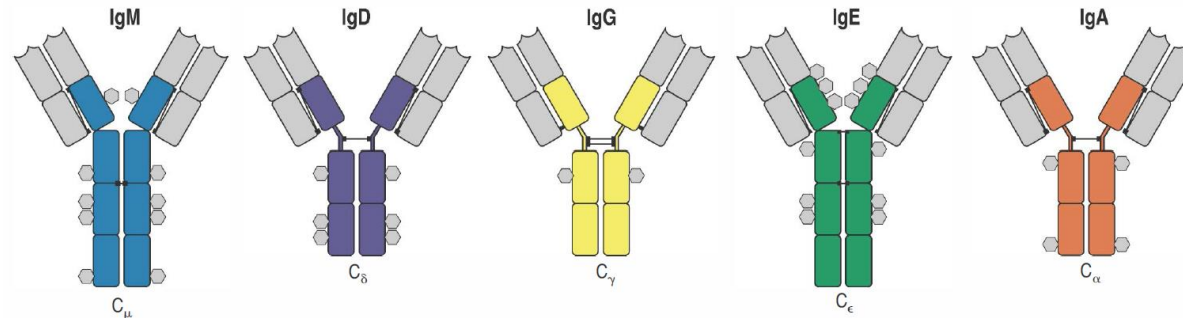
Лимфатическая система



Цитотоксические Т-клетки несут на поверхности ко-рецептор CD8, который обеспечивает узнавание антигенов в комплексе с МНС I на поверхности клеток-мишеней

Т-хелперы, экспрессирующие ко-рецептор CD4, узнают антигены в комплексе с МНС II на поверхности антиген-презентирующих клеток

Антитела - продукты В-клеток



Свойства иммуноглобулинов определяются их константной частью:

IgG - основные иммуноглобулины крови. Долгосрочный иммунитет, нейтрализация токсинов, проникновение через плаценту, активация комплемента, активация фагоцитов.

Имеется 4 подкласса.

IgM - первая линия защиты, эти антитела активированный В-лимфоцит производит первыми

IgA - секретируемое антитело. Защита на слизистых поверхностях.

IgE - нейтрализация паразитов. Аллергические реакции.

IgD - регуляторный иммуноглобулин.

Взаимодействия В-лимфоцитов в герминальных центрах

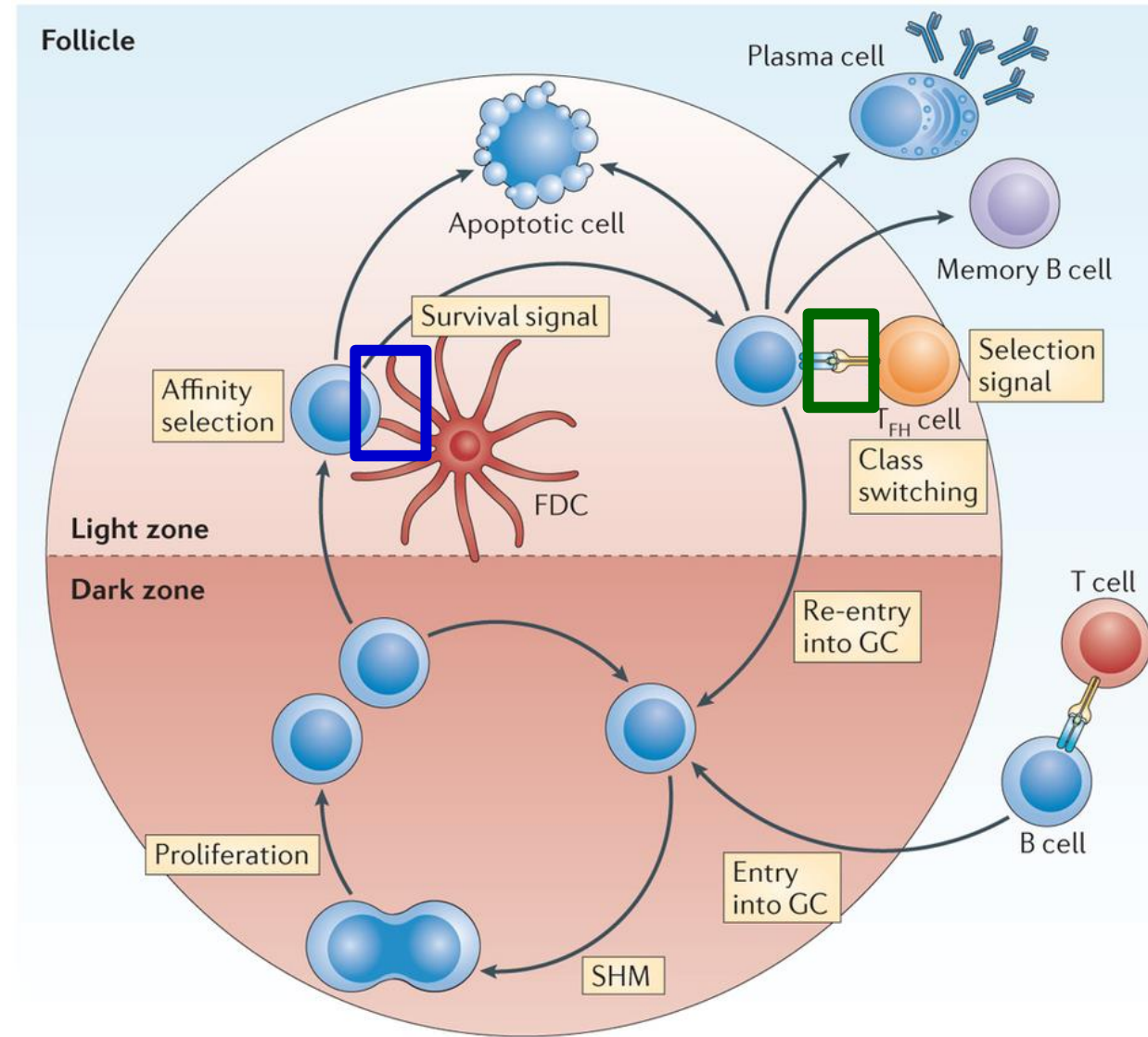
Герминальный центр
(в селезенке или в
лимфоузле)

GC = germinal
center

FDC = follicular
dendritic cell

SHM = somatic
hypermuragenesis

В герминальном
центре делящиеся В-
клетки конкурируют
за антиген на
**фолликулярных
дендритных клетках** и
получают **сигналы
костимуляции от Т-
лимфоцитов**.



Структурная классификация цитокинов и рецепторов

Структура рецепторов



β-трилистник ("beta-trefoil")
IL1 α ,
IL1 β , IL18

TNF-подобный ("jelly roll")
TNF, LT, CD40L,
FasL, TRAIL

4-спиральный пучок ("four-helical bundle")
IL6, G-CSF, GH, LIF, IL12,
GM-CSF, M-CSF, IL3, IL4,
IL5, IL2, IL7, IL9, IL11, IL13,
IL15, IL21, IL23, IL27

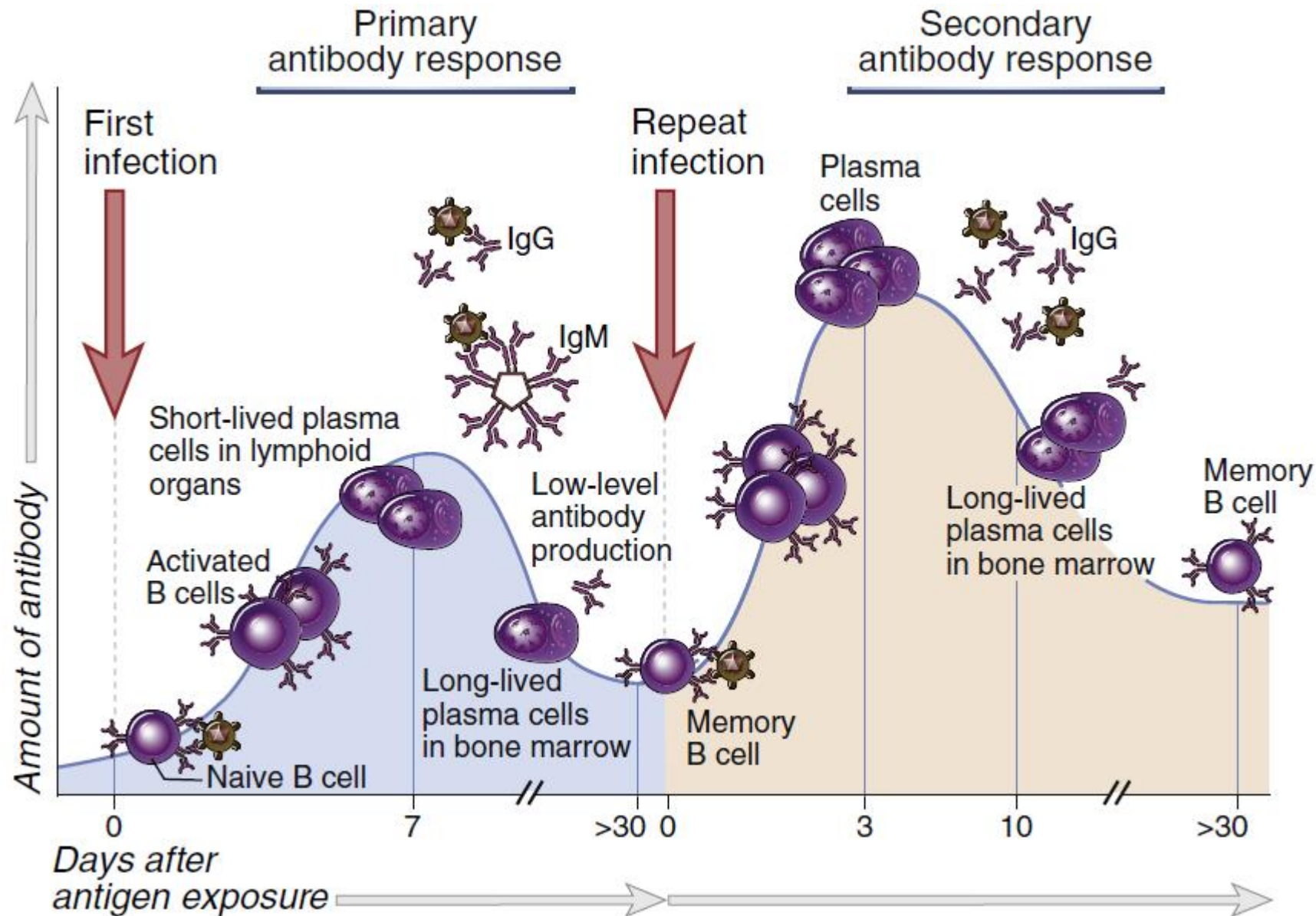
4-спиральный пучок (IFN/IL10)
IL10, IL19, IL20, IL22,
IL24, IL28A, IL28B,
IFN α , IFN β , IFN γ

Хемокины

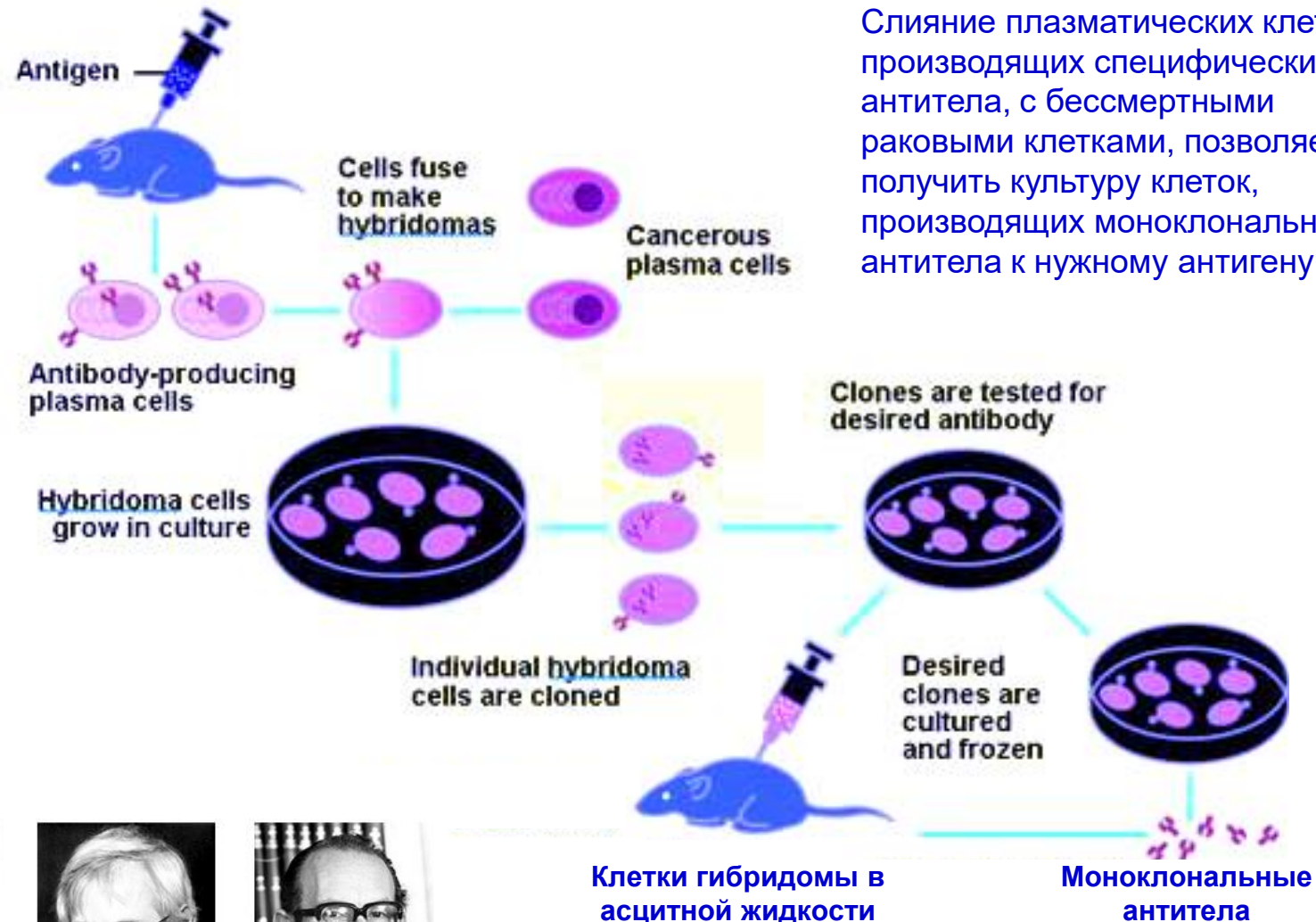
Все известные хемокины

Структура цитокинов

Кинетика типичного В-клеточного ответа



Иммунологические методы: гибридная технология



Слияние плазматических клеток, производящих специфические антитела, с бессмертными раковыми клетками, позволяет получить культуру клеток, производящих моноклональные антитела к нужному антигену



Niels
Jerne



Georges
Köhler

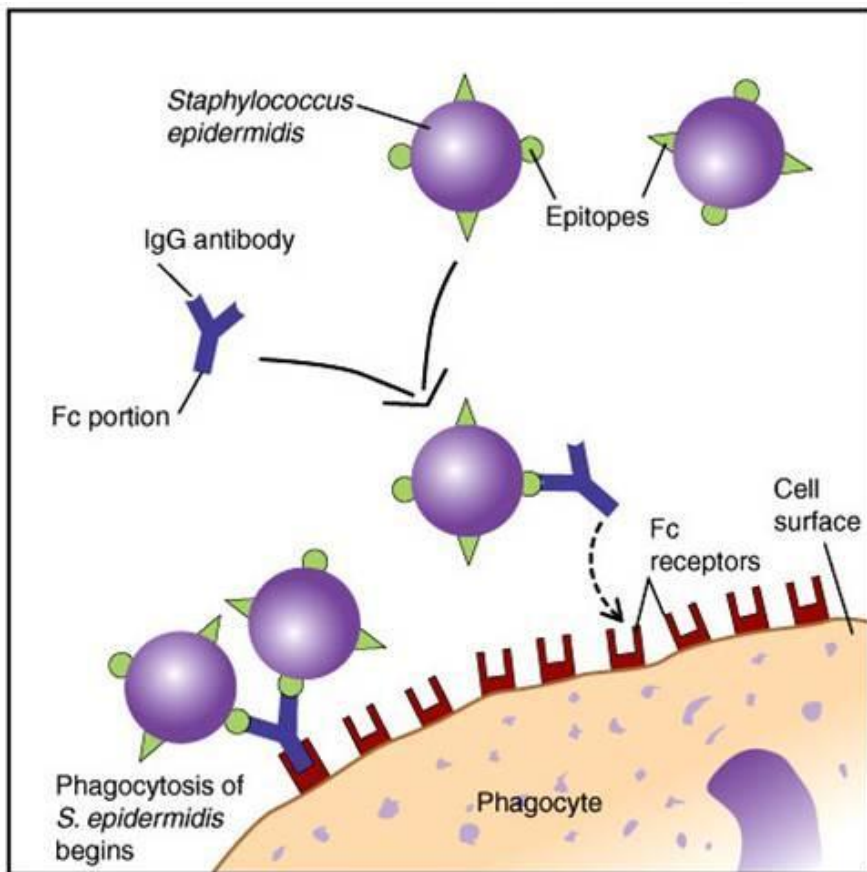


César
Milstein

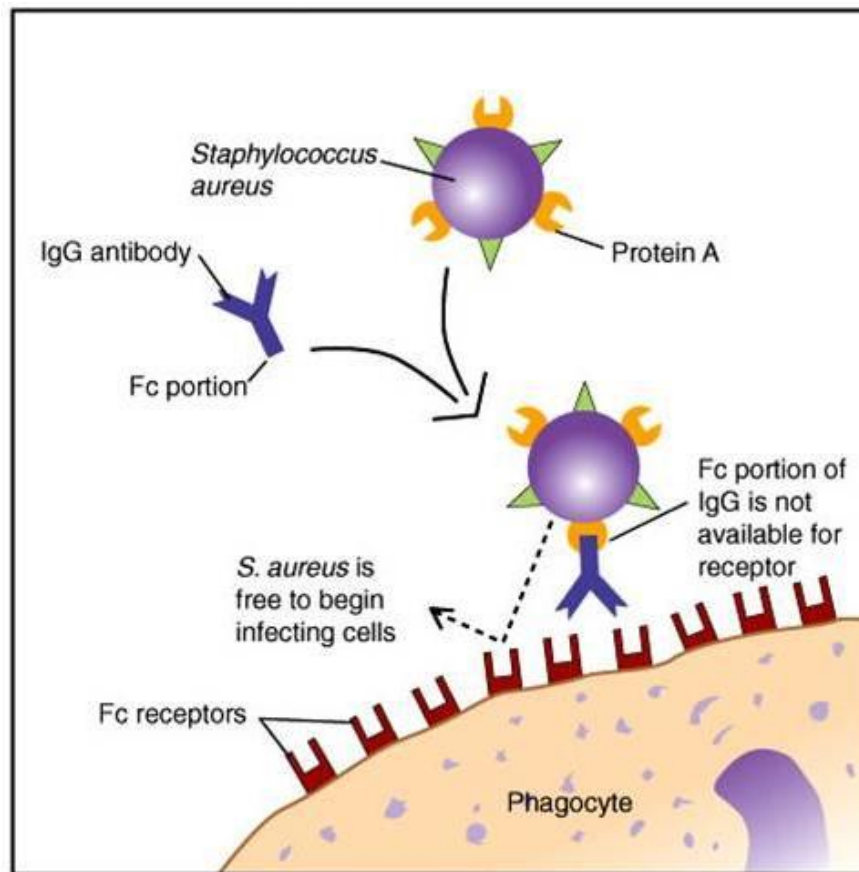
Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984

"for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies".

Иммуноглобулин-связывающие белки, блокирующие нормальную опсонизацию бактерий



При нормальной опсонизации антитела связывают эпитопы на поверхности бактерий и распознаются Fc-рецепторами фагоцитов



Белок А золотистого стафилококка связывает антитела "задом наперед" и препятствует взаимодействию с Fc-рецепторами.

Способность белков А и G взаимодействовать с широким спектром Fc-фрагментов антител делает их ценными реагентами.

Сегодняшние контрольные вопросы

- 4.1. Центральная и периферическая иммунная толерантность.
- 4.2. T-reg - "самые регуляторные Т-хелперы".
- 4.3. Примеры иммунопривилегированных органов.
- 4.4. Примеры аутоиммунных болезней человека.
- 4.5. Иммунная толерантность при беременности и ее нарушения.
- 4.6. Группы крови, резус-фактор и связанные с ними проблемы.
- 4.7. Отторжение трансплантатов и как с ним можно бороться.
- 4.8. Роль вирусов в развитии рака.
- 4.9. Иммуноterapia злокачественных опухолей.

Иммунологическая толерантность

Под иммунологической толерантностью понимают отсутствие специфической продуктивной иммунной реакции на конкретный антиген. Это не обязательно означает, что антиген не распознается.

В дополнение к центральной толерантности к собственным антигенам, существует несколько уровней периферической. На каждом уровне действуют свои молекулярные и клеточные механизмы.

Распознавание своего и чужого требует дополнительных сигналов от физиологического микроокружения (строма первичных лимфоидных органов) и системы врожденного иммунитета (костимуляторные сигналы, цитокины).

Система распознавания не идеальна, поэтому необходим эволюционно приемлемый компромисс между толерантностью к собственным антигенам и эффективной защитой от патогенов.

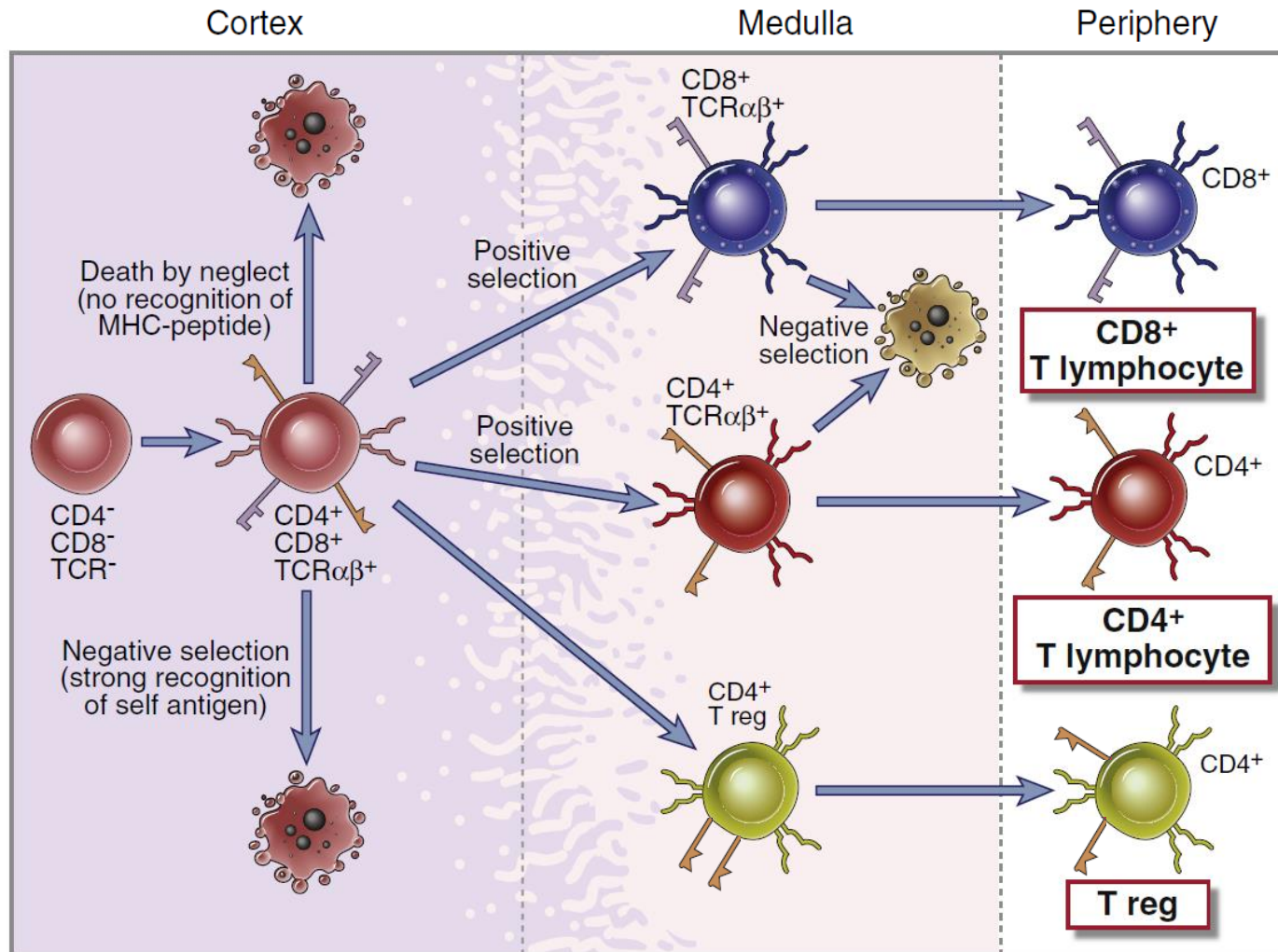
Недостаточная толерантность выражается в аутоиммунных заболеваниях и репродуктивных проблемах. Недостаточная защита - в хронических инфекциях и злокачественных опухолях.

Развитие Т-лимфоцитов в тимусе

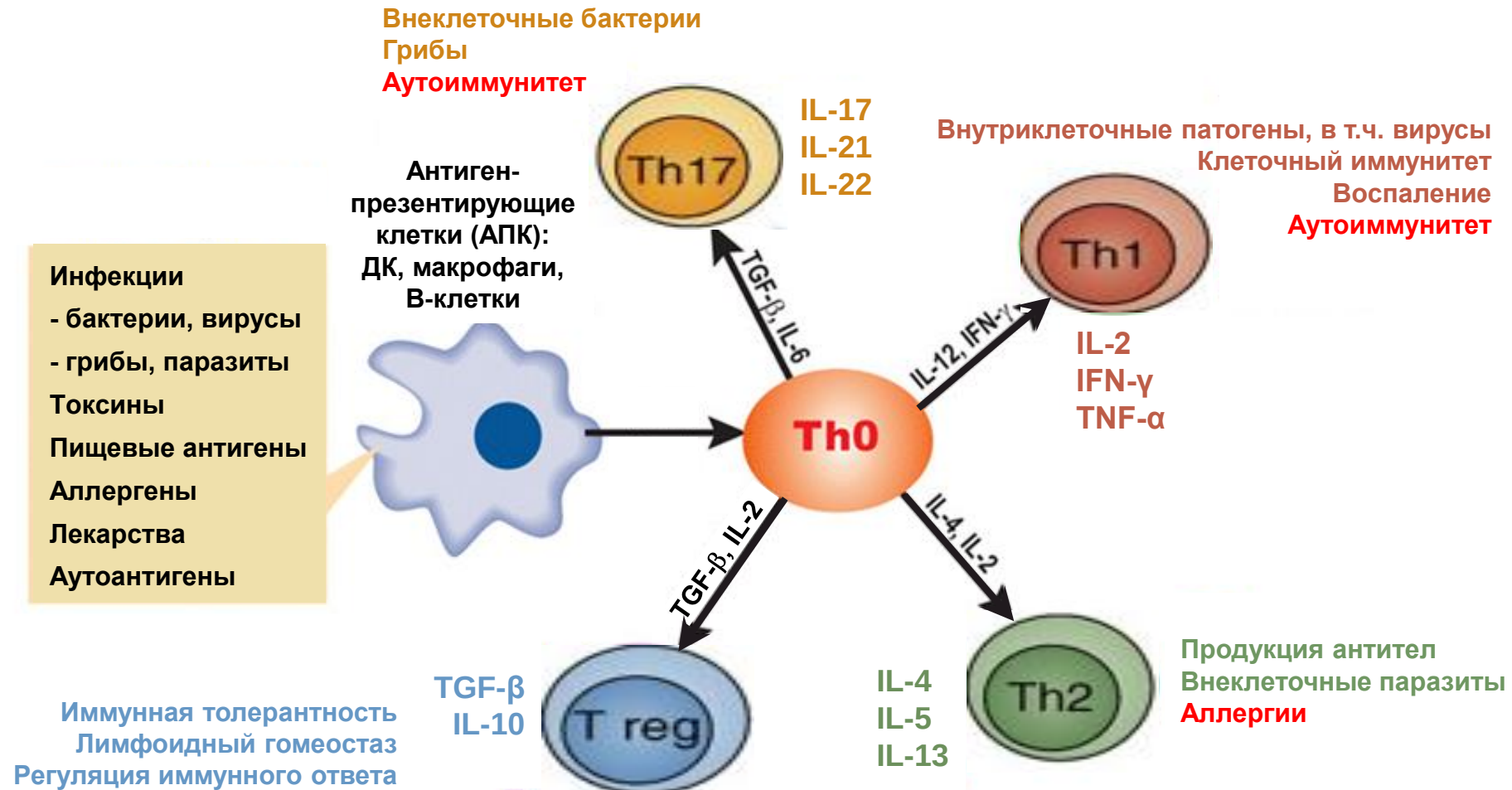
Позитивная селекция



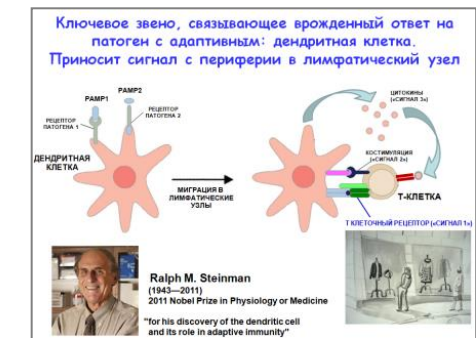
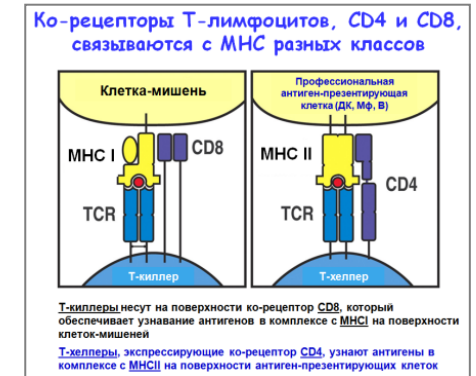
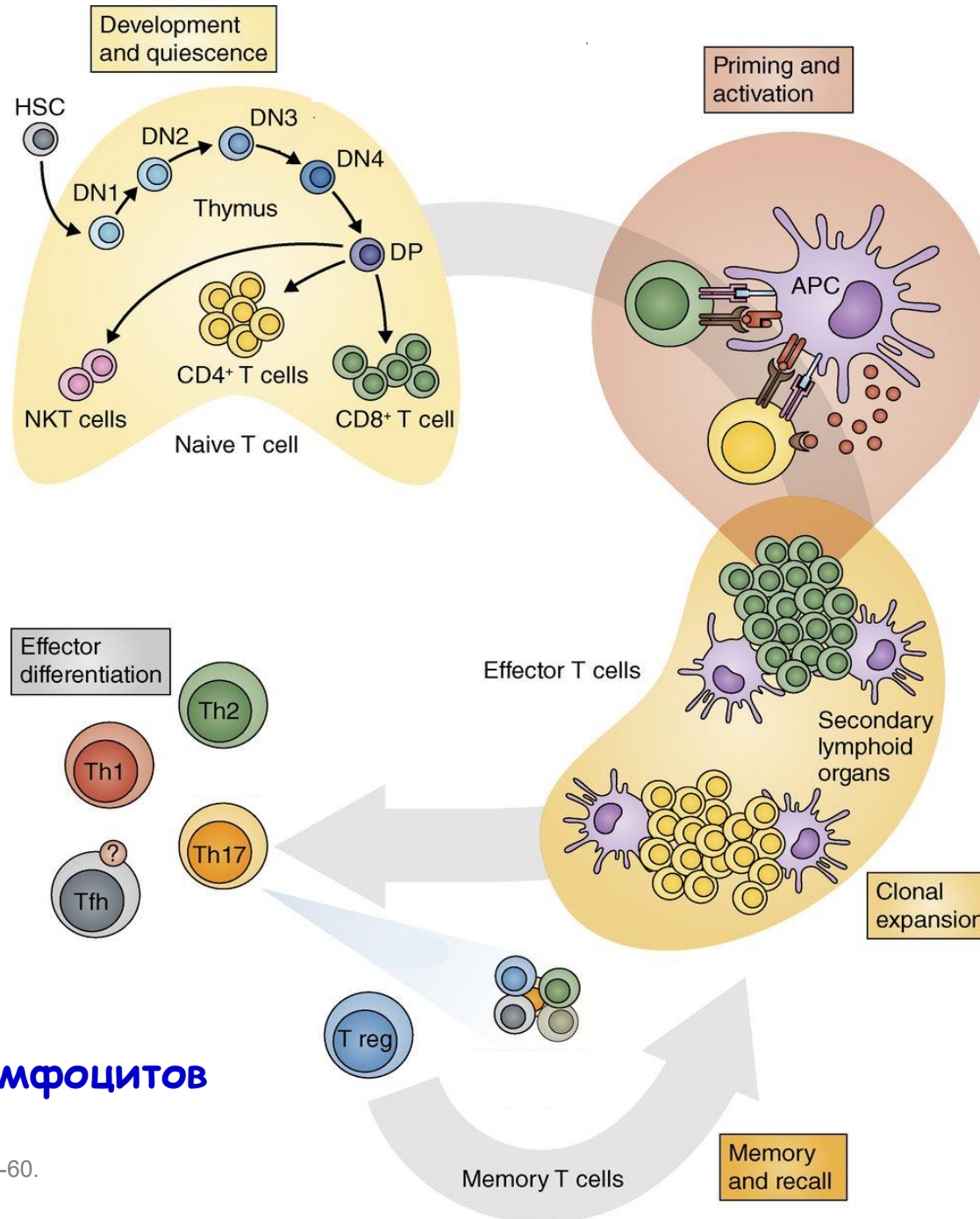
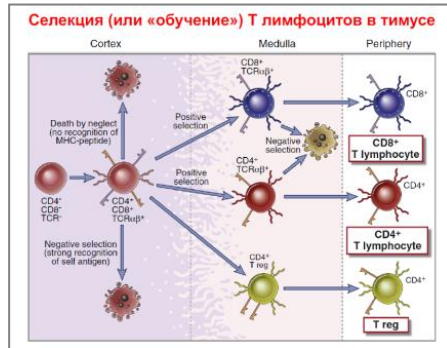
Негативная селекция



Функциональная дифференцировка CD4⁺ Т-хелперов



Цветным текстом обозначены основные защитные и патологические функции каждой субпопуляции Т-хелперов, и цитокины, которые они производят. Черным цветом указаны цитокины, необходимые для дифференцировки в соответствующий тип Т-хелперов. Их производят АПК, активированными соответствующими стимулами.



Жизненный цикл Т-лимфоцитов

Поддержание иммунологической толерантности к микрофлоре кишечника

Immunology in the Gut Mucosa

https://www.youtube.com/watch?v=gnZEge78_78

Механизмы ауто толерантности

Тип толерантности

Центральная (клональная селекция)

Сегрегация антигена

Периферическая анергия (правило «двух сигналов»)

Регуляторные Т-клетки и другие механизмы локальной иммуносупрессии

Механизм

Удаление опасной клетки

Физическая изоляция аутоантигена

Инактивация клетки сигналом в отсутствие костимуляции

Подавление цитокинами и внутриклеточными сигналами

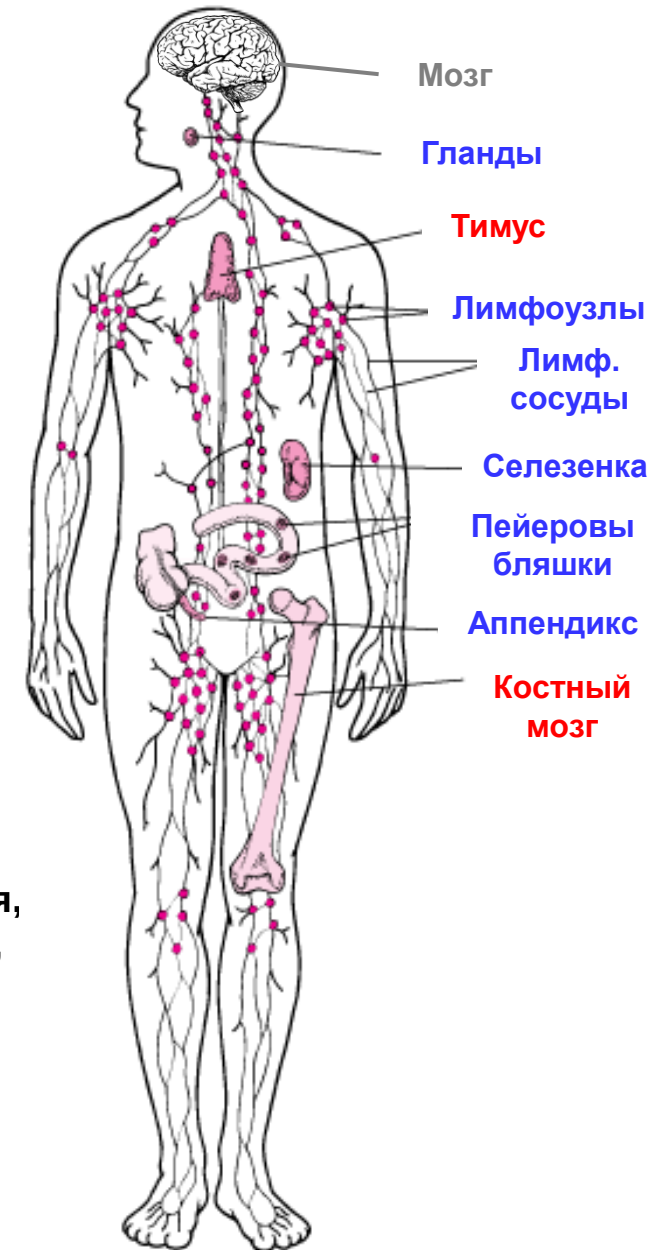
Где действует

Костный мозг, тимус

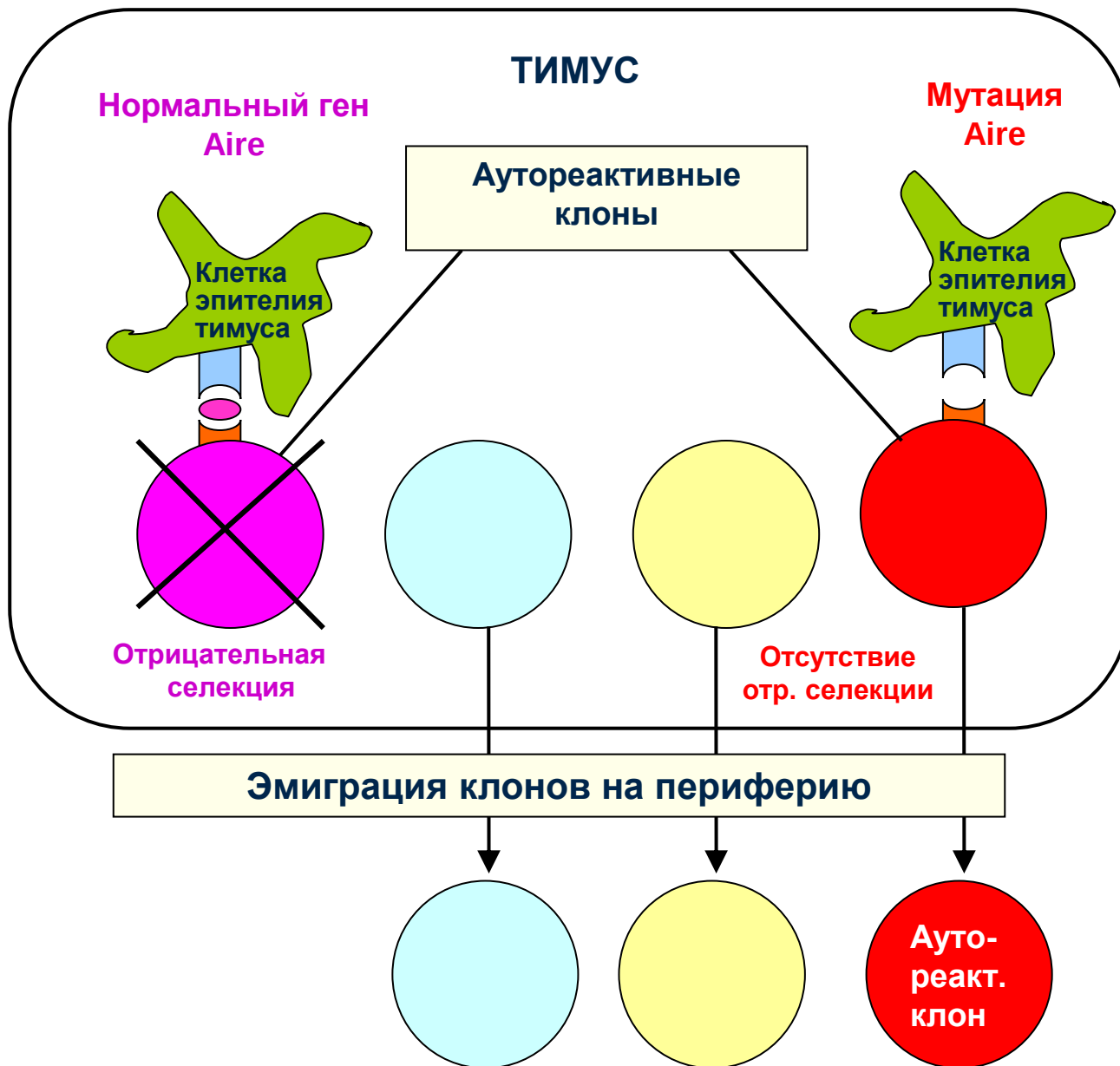
Иммунопривилегированные органы

Вторичные лимфоидные органы

Очаги воспаления, барьерные ткани, злокачественные опухоли



Пример нарушения аутоотолерантности из-за сбоя механизма отрицательной селекции в тимусе



Синдром APECED
(аутоиммунная
полиэндокринопатия
с кандидозом и
эктодермальной
дистрофией)

Группы крови как пример центральной аутоотолерантности

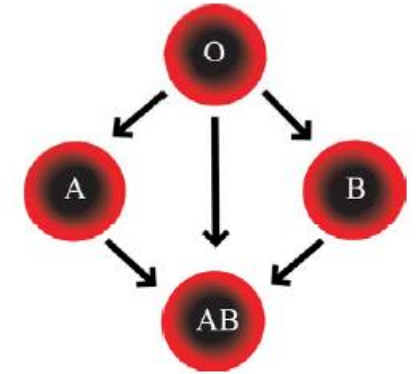
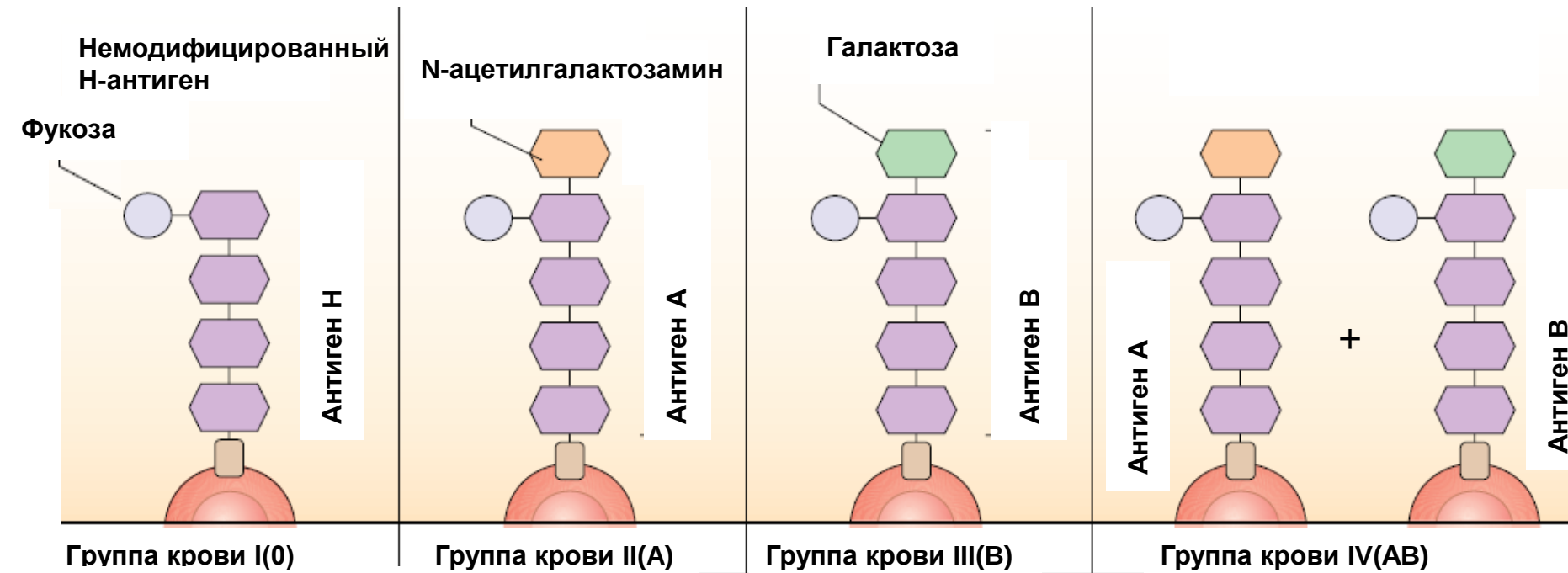


Схема возможного переливания крови в полевых условиях

Агглютинины α и β (естественные антитела к антигенам А и В) производятся В1 клетками (предполагаемая физиологическая роль таких антител - иммунитет к пищевым антигенам).

Появление на периферии В1 клеток, производящих антитела против А или В антигенов у данного индивидуума возможно только при отсутствии у него соответствующего антигена, т.к. иначе такая В клетка не пройдет отрицательную селекцию и не сможет покинуть костный мозг.

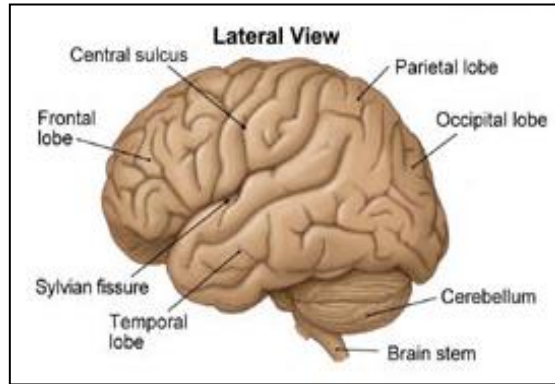
Группы крови:

α и β : первая (0)
А и β : вторая (А)
 α и В: третья (В)
А и В: четвертая (АВ)

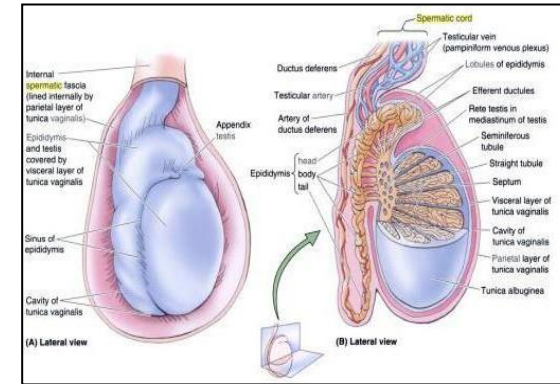
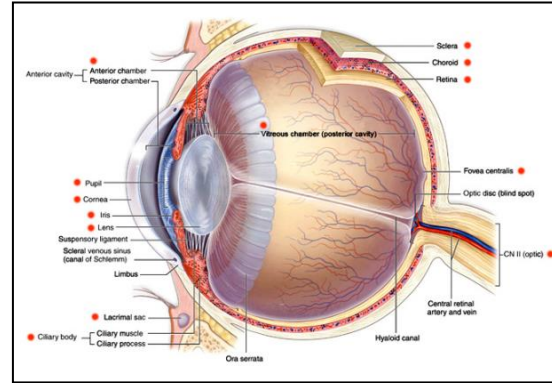
На поверхности эритроцитов отсутствует МНСI, поэтому Т-клеточный ответ при переливании крови не является проблемой. От нападения НК-клеток эритроциты защищены молекулой CD47.

Недавно показано, что по мере старения эритроцита CD47 меняет конформацию и превращается в сигнал "съешь меня" для макрофагов.

Иммунопривилегированные органы



Мозг и глаза (жизненно важные органы с минимальной способностью к регенерации)



Семенники (сперматозоиды появляются, когда периферия уже заполнена зрелыми лимфоцитами)



Защечный мешок грызунов (пища богата аллергенами)

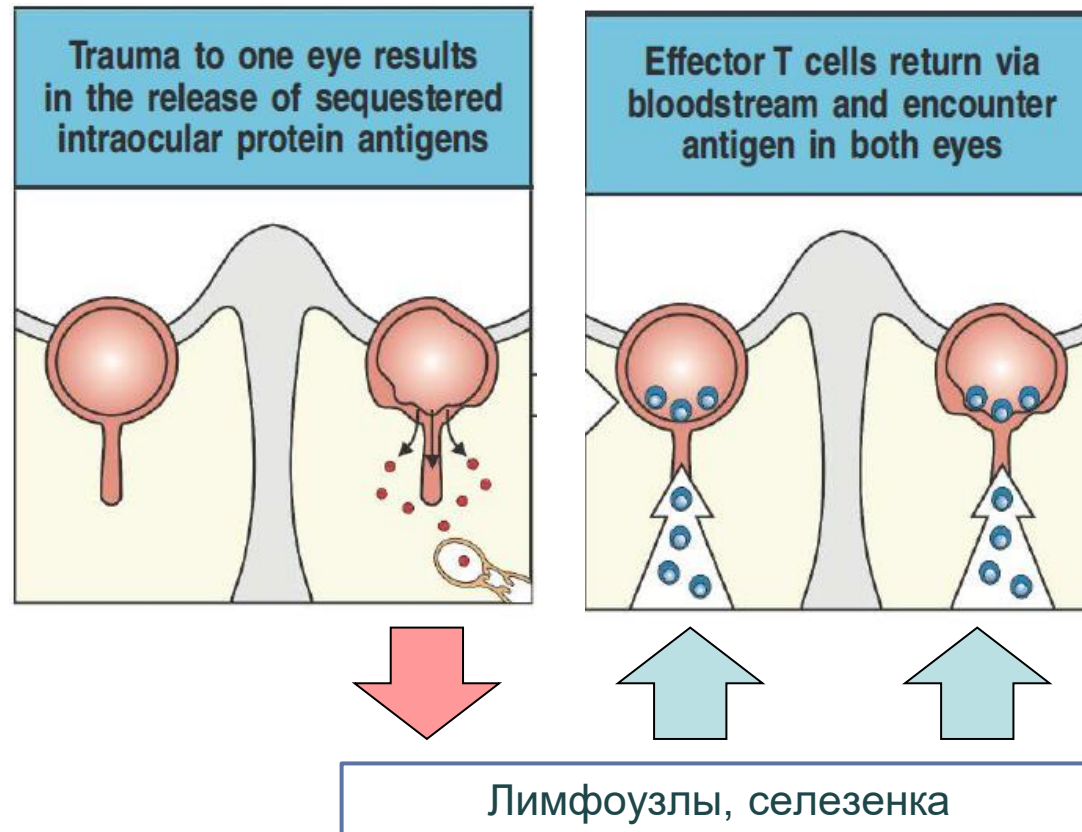


Плацента (полиморфные отцовские белки являются чужеродными)

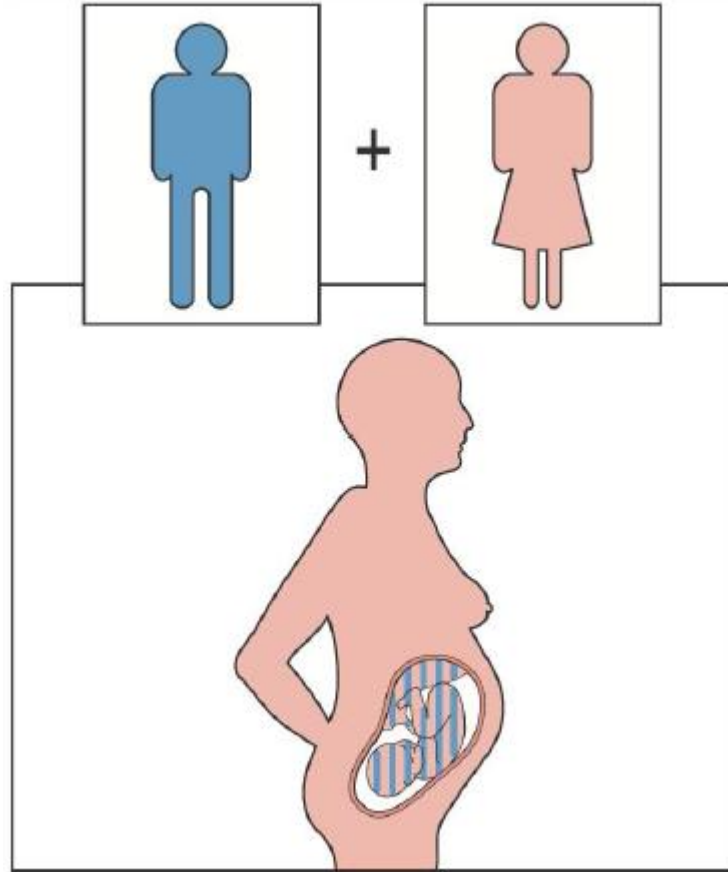
Толерантность к забарьерным антигенам распространяется и на чужеродные антигены - феномен ACAID (anterior chamber associated immune deviation).

Симпатическая офтальмия

Нарушение барьера (травма; прорастание сосудов в трансплантат в передней камере глаза) провоцирует системную иммунную реакцию.

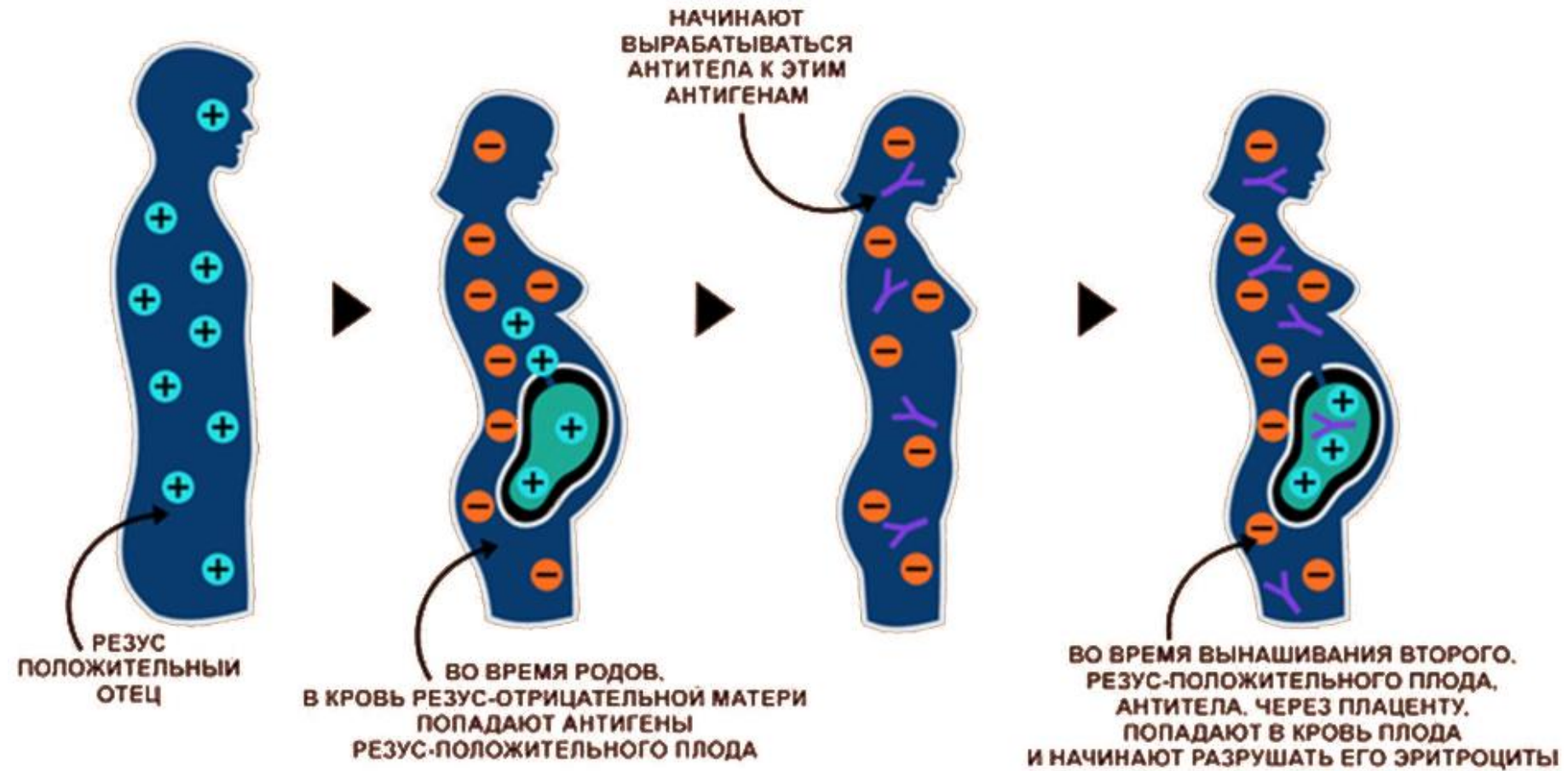


Плод - это аллотрансплантат, который не отторгается

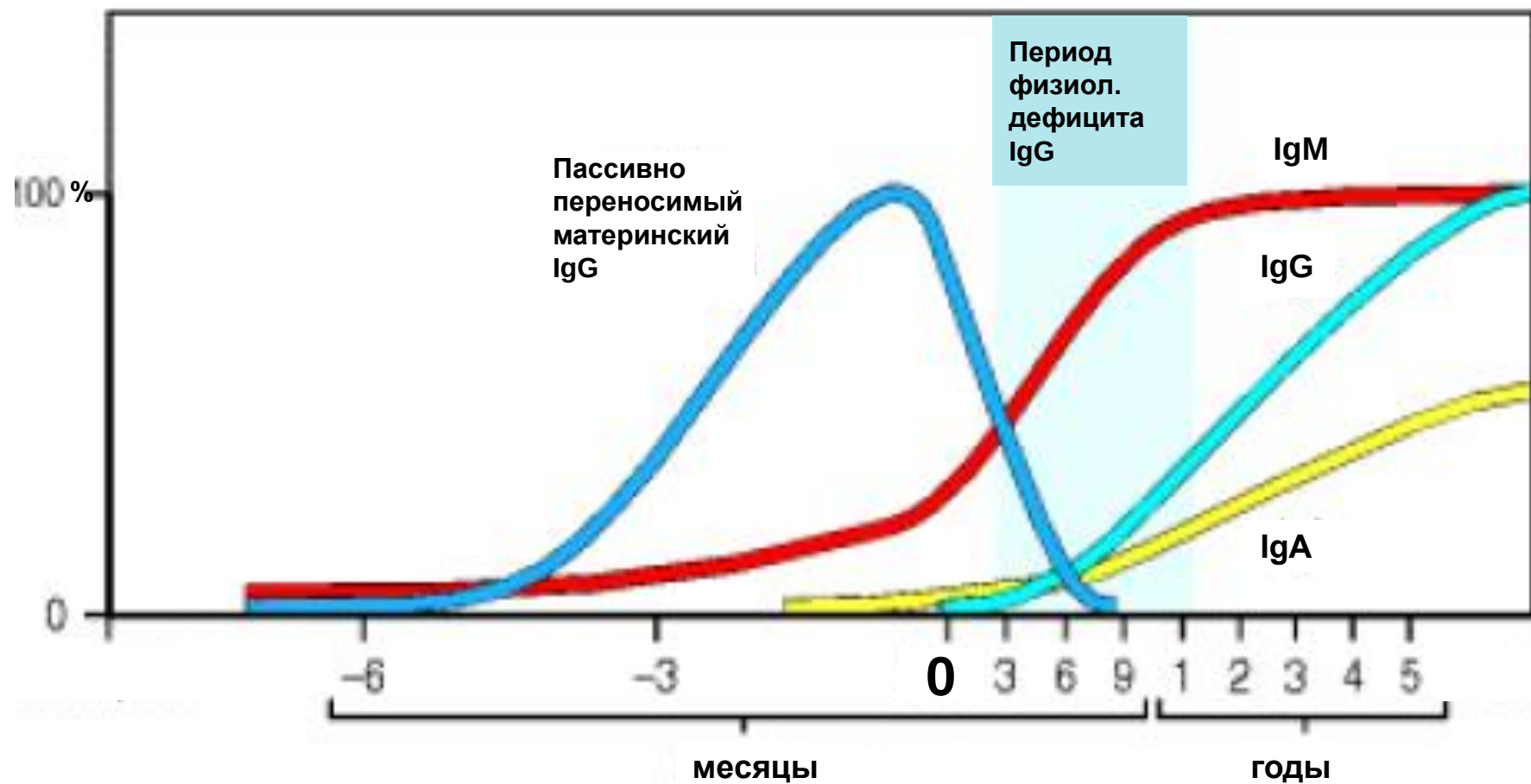


Сбой механизмов толерантности при беременности может выражаться как в первичном иммунном ответе (конфликт по антигенам системы АВО, когда мать имеет первую группу крови, а плод – вторую), так и в иммунизации с эффектом памяти (резус-конфликт)

Резус-конфликт



Плацентарные млекопитающие рождаются с незрелым иммунитетом



Изменение концентраций иммуноглобулинов основных классов в крови детей на ранних этапах онтогенеза

Вход не выполнен.

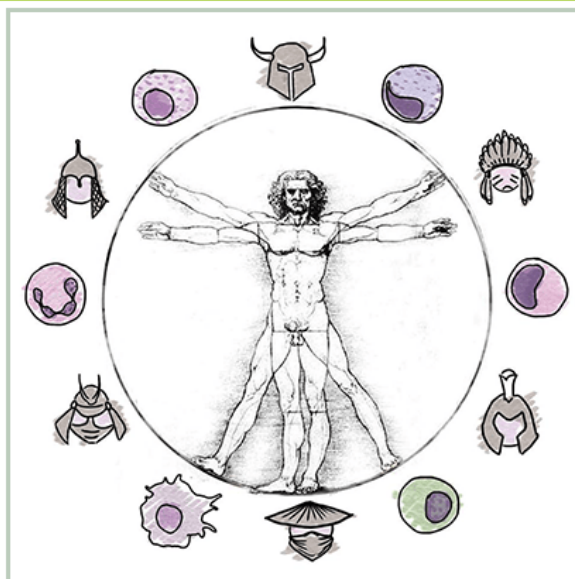
Логин:

Пароль:

Вход

[Регистрация](#)
[Восстановление пароля](#)

- Топ-10
- Лженаука
- Авторы
- Пользователи
- Вопрос к редакции
- Объявления
- Наши друзья



Иммунная система держит круговую оборону организма от бактерий, вирусов и других патогенов. *Рисунок Елены Беловой.*

Иммунитет — система реакций, призванная защитить организм от вторжения бактерий, вирусов, грибов, простейших и других вредоносных агентов — так называемых патогенов. Если представить, что наше тело — это страна, то иммунную систему можно сравнить с ее вооруженными силами. Чем более сложным и адекватным будет их ответ на интервенцию патогенов, тем надежнее окажется защита организма.

В мире существует великое множество патогенов, и для того чтобы эффективно бороться со всеми ними, в результате длительной эволюции сформировалась замысловатая система из иммунных клеток, каждая из которых имеет свою стратегию борьбы. Клетки иммунной системы взаимно дополняют друг друга: применяют разные способы уничтожения патогена, могут усиливать или ослаблять действие других клеток, а также привлекать все новых бойцов на поле битвы, если сами не справляются.

Нападая на организм, патогены оставляют молекулярные «улики», которые «подбирают» иммунные клетки. Такие улики называются **антигенами**.

Антисены — любые вещества, которые организм воспринимает как чужеродные и, соответственно, отвечает на их появление активацией иммунитета. Самыми важными для иммунной системы

Иммунитет: борьба с чужими и... своими

[26 января, 2017 г.]

Около 5% населения Земли страдают **аутоиммунными заболеваниями** — состоянием, при котором собственные клетки иммунной системы организма вместо того, чтобы бороться с патогенами, уничтожают нормальные клетки органов и тканей. В этой статье, предваряющей спецпроект по аутоиммунным заболеваниям, мы рассмотрим основные принципы работы иммунной системы и покажем, почему возможна такая диверсия с ее стороны.

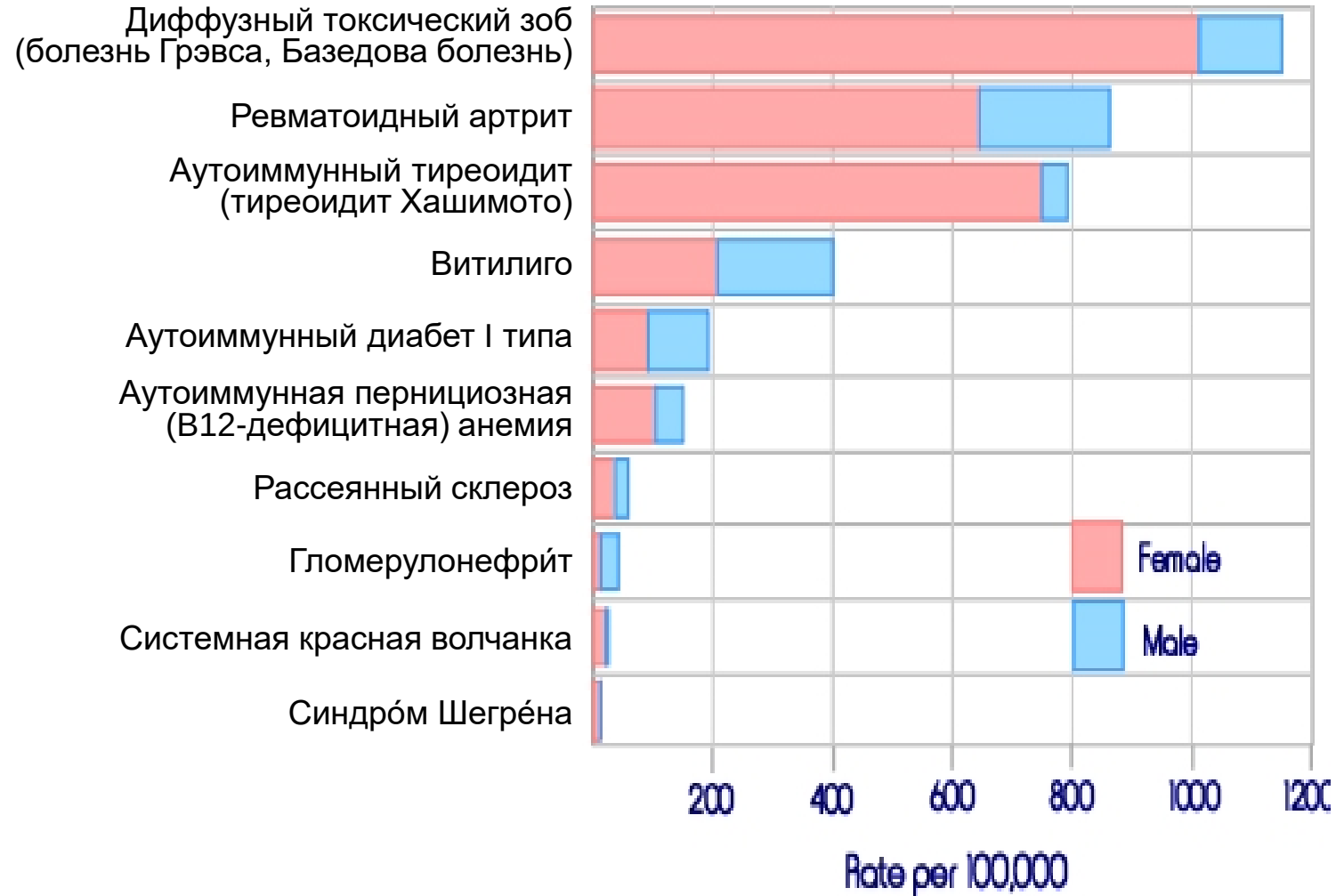
- [версия для печати](#)
- [обсуждение \(0\)](#)
- [\(cc\) BY-NC-SA](#)

Обратите внимание!

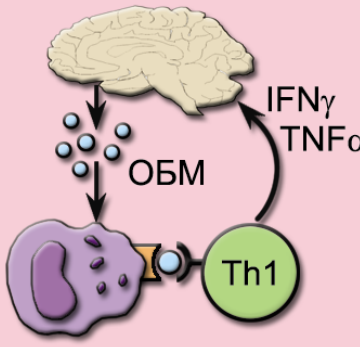
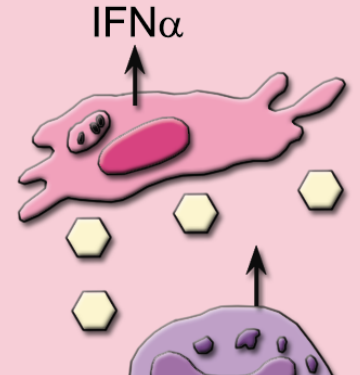
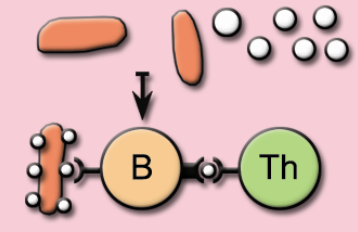
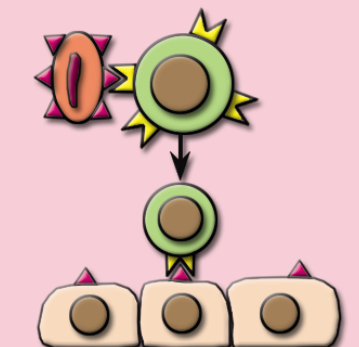
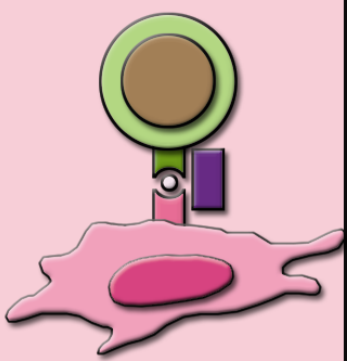
Этой статьей мы начинаем цикл по аутоиммунным заболеваниям — болезням, при которых организм начинает бороться сам с собой, вырабатывая аутоантитела и/или аутоагрессивные клоны лимфоцитов. Мы расскажем о том, как работает иммунитет и почему иногда он начинает «стрелять по своим». Некоторым самым распространенным заболеваниям будут посвящены отдельные публикации. Для соблюдения объективности мы припасили стать куратором спецпроекта доктора биологических наук, чл.-корр. РАН, профессора кафедры иммунологии МГУ [Дмитрия Владимировича Купраша](#). К тому же у каждой статьи есть свой рецензент, более детально вникающий во все нюансы. Рецензентом этой — вводной — статьи стал [Евгений Сергеевич Шилов](#), кандидат биологических наук, научный сотрудник этой же кафедры.

Партнеры проекта — [Михаил Батин](#) и [Алексей Маракулин](#) (Open Longevity / «Объединенные Консультанты Финправо»).

Статистика аутоиммунных заболеваний в США

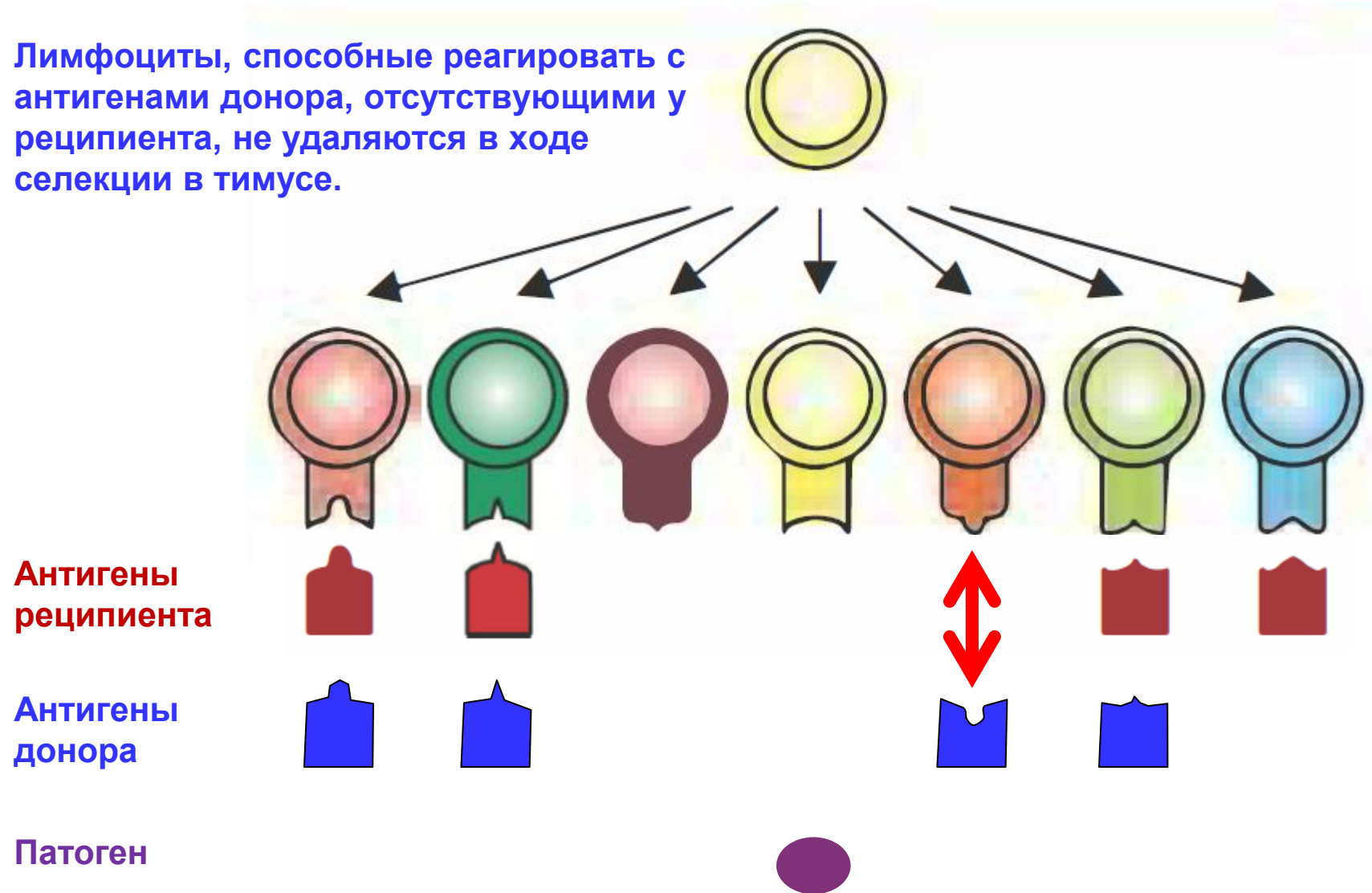


РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ

Нарушение тканевого обмена	Инфекции антиген-презентирующих клеток	Связывание патогена с аутоантигеном	Молекулярная мимикрия	Суперантиген
Освобождение тканевых АГ и их взаимодействия с Т-клетками	Синтез провоспалительных цитокинов, особенно $IFN\alpha$	Патоген действует как носитель, индуцируя аутоиммунный ответ	Образование кросс-реагирующих АТ или Т-клеток	Поликлональная активация аутореактивных Т-клеток
 1	 2	 3	 4	 5
Аутоиммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит	Аутоиммунный сахарный диабет I типа	Системная красная волчанка	Гломерулонефрит, сахарный диабет, рассеянный склероз	Ревматоидный артрит

Происхождение лимфоцитов, отторгающих аллогенный трансплантат

Лимфоциты, способные реагировать с антигенами донора, отсутствующими у реципиента, не удаляются в ходе селекции в тимусе.



Почему МНС-несовместимые трансплантаты отторгаются?

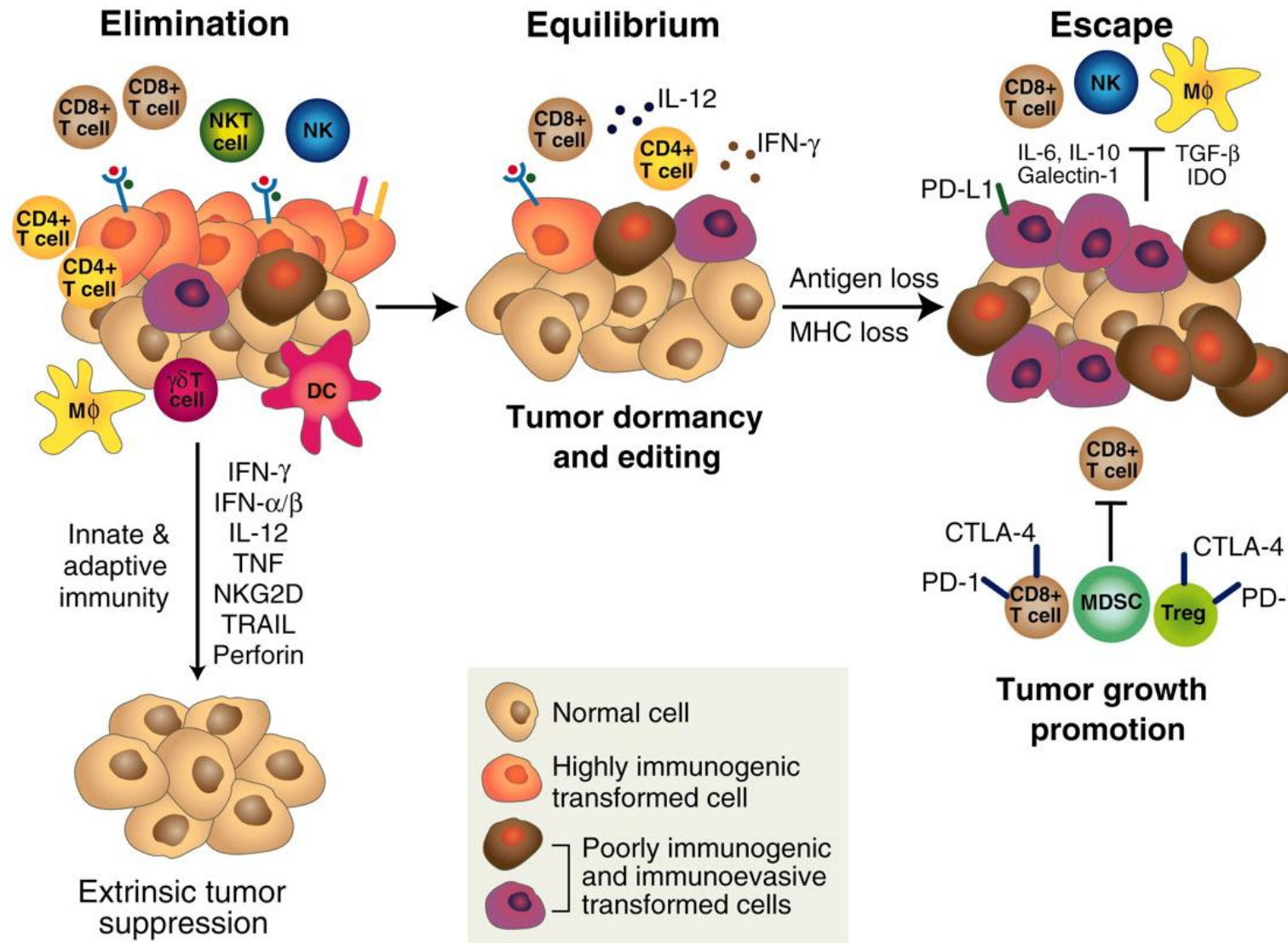
Периферические Т-лимфоциты реципиента прошли селекцию в присутствии определенного набора молекул МНСI (6 штук из сотен возможных). Они распознают антигены в комплексе с этой молекулой с разумным сродством. Клетки, имевшие TCR с высоким сродством к МНСI, удалены в ходе негативной селекции. Однако среди прошедших селекцию Т-клеток осталось много таких, у которых TCR имеет высокое сродство к другим вариантам МНСI, в том числе к тем, что имеются на клетках донорского органа. Эти Т-клетки начинают атаку на донорские клетки - массивную и быструю (послеоперационное воспаление дает достаточную активацию врожденного иммунитета). Чем сильнее отличаются молекулы МНС - тем больше будет таких клеток и тем сильнее реакция.

Хорошее совпадение молекул МНС еще не устраняет проблему отторжения, ведь у донора (если это не однояйцевый близнец) имеется множество белков, отличающихся от белков реципиента. Некоторые из них будут содержать иммуногенные пептиды, которые будут процессироваться и представляться на МНС.

В любом случае, проблему представляет Т-клеточное распознавание. Наиболее эффективным препаратом для его подавления является циклоспорин А и его производные - вещества, прицельно отключающие активацию транскрипционного фактора NFAT, характерного для активированных Т-клеток.

При пересадке иммунных клеток или их предшественников возможно другое иммунологическое осложнение: реакция трансплантата против хозяина (РТПХ). В тяжелых случаях может приводить к смертельному исходу. Однако дозированная РТПХ в некоторых случаях может быть полезна (лечение рака крови, СПИД).

Злокачественные опухоли подвергаются иммуноредактированию



Задача иммунотерапии опухолей - научиться "пробивать" толерантность, переключить иммунный ответ с супрессивного на продуктивный.

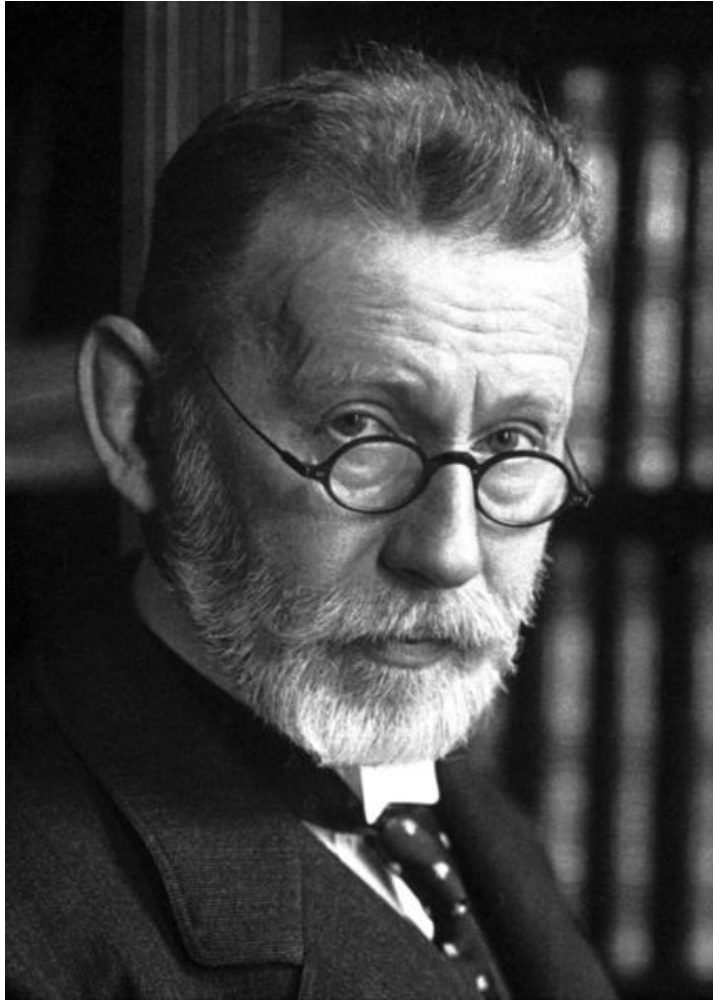
И в большинстве случаев не отторгаются

Некоторые аргументы в пользу существования иммунного надзора у человека

- Повышение частоты опухолей вирусной природы при иммуносупрессии. Иммуносупрессия может быть наследственной ("мальчик в пузыре"), инфекционной (СПИД) или фармацевтической (пересадка органов, лечение аутоиммунных патологий).
- Пересадка опухолевых клеток иммунодефицитным пациентам вместе с трансплантатами. Яркий пример: две почки донора были пересажены двум разным реципиентам, у обоих появилась меланома донорского происхождения. Внимательное изучение медицинской истории донора показало, что 16 лет назад у него была удалена первичная меланома размером 2.6 мм, и после 15 лет послеоперационного наблюдения пациент был признан здоровым. Недавно описан случай пересадки донорской меланомы 4 разным реципиентам.

Злокачественные опухоли вирусного происхождения

В 1909 году Пауль Эрлих выдвинул гипотезу иммунного надзора над опухолями



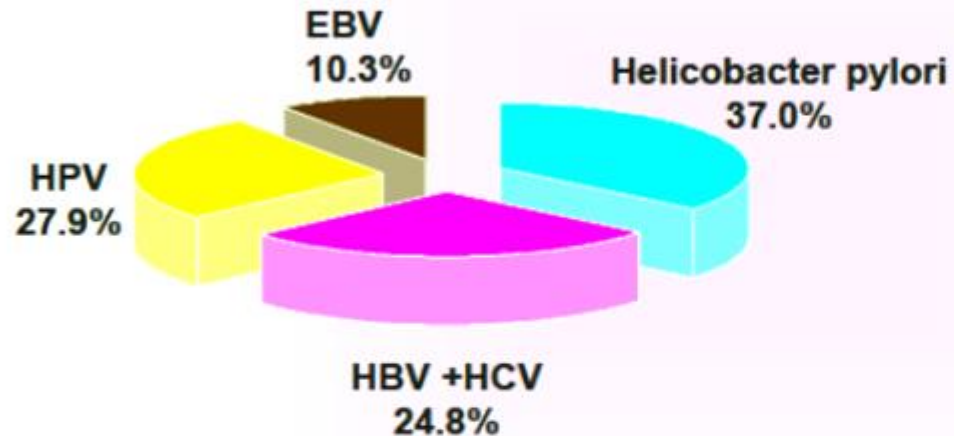
В 1910 году Фрэнсис Пейтон Раус открыл вирус, вызывающий саркому (опухоль соединительной ткани) у кур.

Как выяснилось позже, это был первый надежно охарактеризованный онкогенный вирус, RSV.



Инфекции и рак

Ежегодные глобальные данные
по раковым заболеваниям,
связанным с инфекциями



HPV = Human papillomavirus (вирус папилломы)
HBV, HCV = Human hepatitis B, C virus (вирусы гепатита)
EBV = Epstein-Barr virus (вирус Эпштейна-Барр)

25% случаев рака ротовой полости

68 600 (HPV)

Рак шейки матки

493 000 (HPV)

80% случаев рака печени

500 900 (HBV, HCV)

80% случаев рака желудка

747 000 (Helicobacter pylori)

10% случаев рака желудка

93 400 (EBV)

Рак носоглотки

80 000 (EBV)

10% неходжской лимфомы

30 000 (EBV)

30% ходжской лимфомы

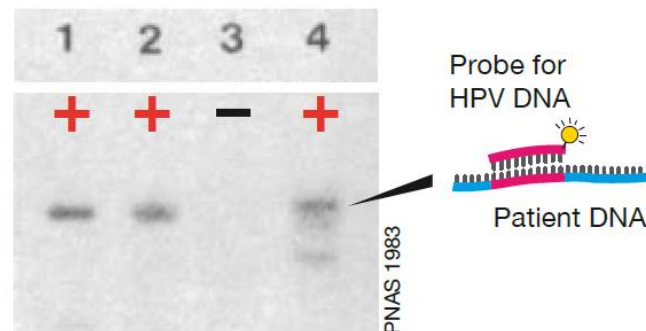
18 700 (EBV)

Всего более 2 млн случаев в год (почти 20% всех онкологических заболеваний)

Вакцинация против ВПЧ для профилактики рака шейки матки

Вирус папилломы человека (ВПЧ, HPV) - ДНК-вирус. Известно более 100 его типов, из них два, HPV16 и HPV18, вызывают более 70% случаев **рака шейки матки**.

Discovery of HPV DNA in cancer cells

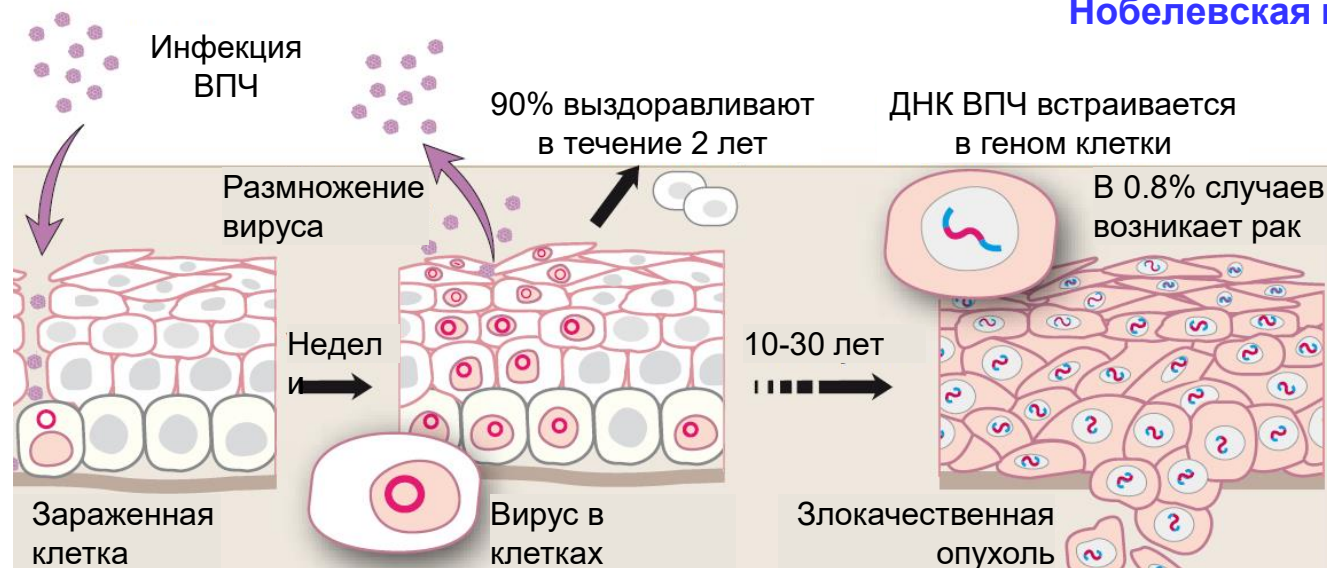


Harald zur Hausen



Нобелевская премия 2008 г.

ВПЧ передается половым путем и заражает клетки эпителия слизистой оболочки. ДНК вируса встраивается в геном клетки, что через много лет может привести к раковой трансформации.



В России применяются две вакцины от ВПЧ - Гардасил и Церварикс. Обе сделаны на основе вирусоподобных частиц, построенных из белков оболочки HPV.

- обе вакцины защищают от самых опасных типов ВПЧ - 16 и 18.
- Гардасил также защищает от вирусов 6 и 11 типов (вызывающих кондиломы)
- Церварикс может формировать иммунитет к типам ВПЧ, которых в вакцине нет - 33 и 45 (так называемый перекрестный иммунитет).
- курс прививок включает в себя три инъекции в течение 6 месяцев.
- прививаться от ВПЧ рекомендуется девушкам в возрасте от 9 до 26 лет.
- **согласно имеющимся на настоящий момент данным, профилактическая вакцинация против HPV двухвалентными вакцинами сокращает риск развития рака шейки матки примерно втрое.**



The Journey from Discoveries in Fundamental Immunology to Cancer Immunotherapy

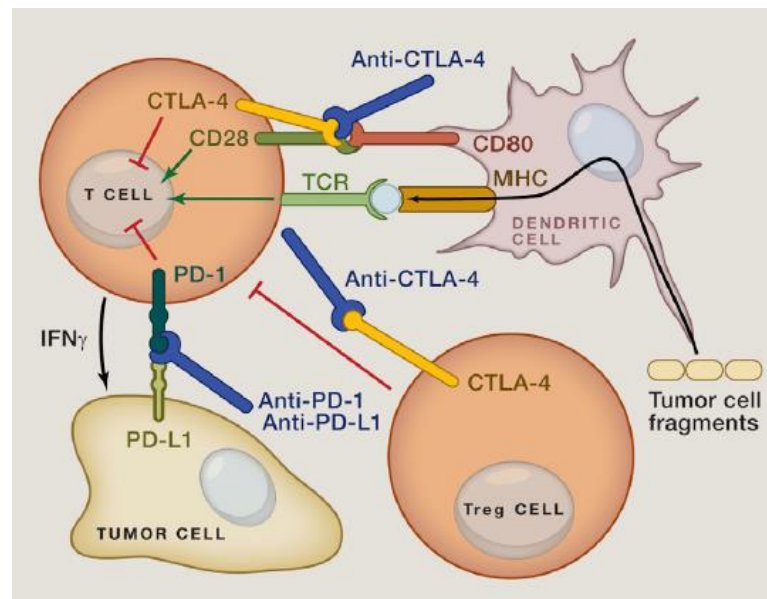
Jacques F.A.P. Miller^{1,*} and Michel Sadelain^{2,*}

¹The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne, VIC 3050, Australia

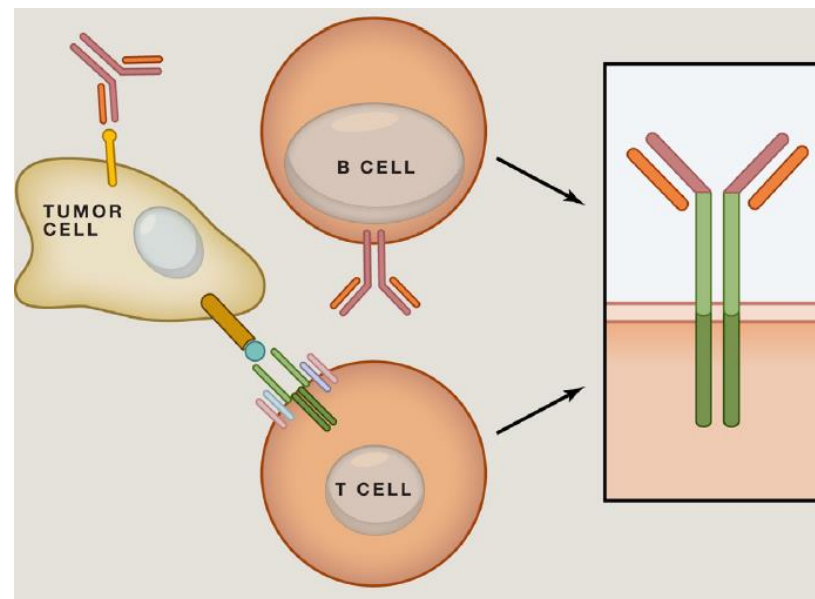
²The Center for Cell Engineering, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY 10065, USA

*Correspondence: miller@wehi.edu.au (J.F.A.P.M.), m-sadelain@ski.mskcc.org (M.S.)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.007>

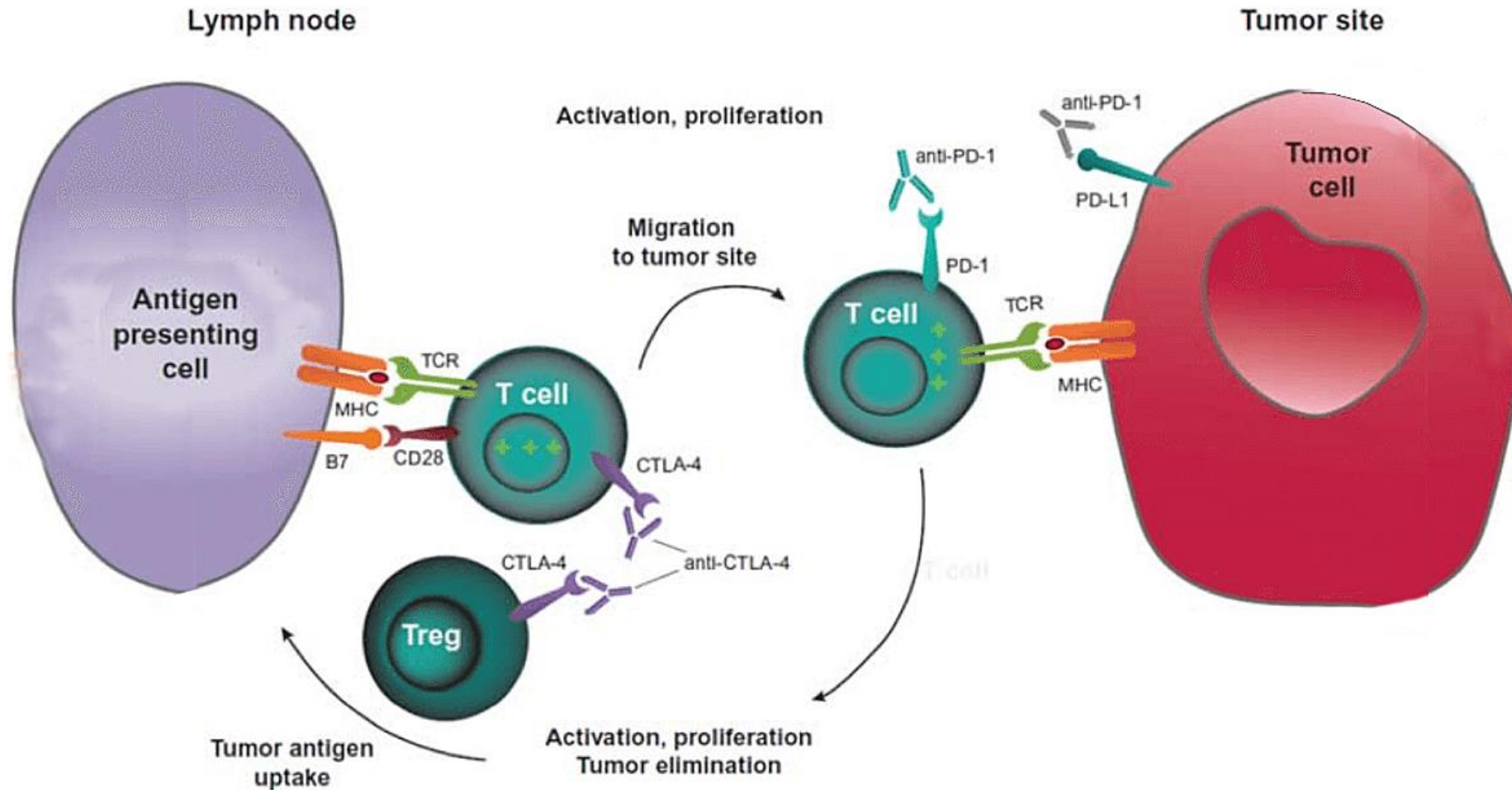


**Блокировка
чекпойнтов**

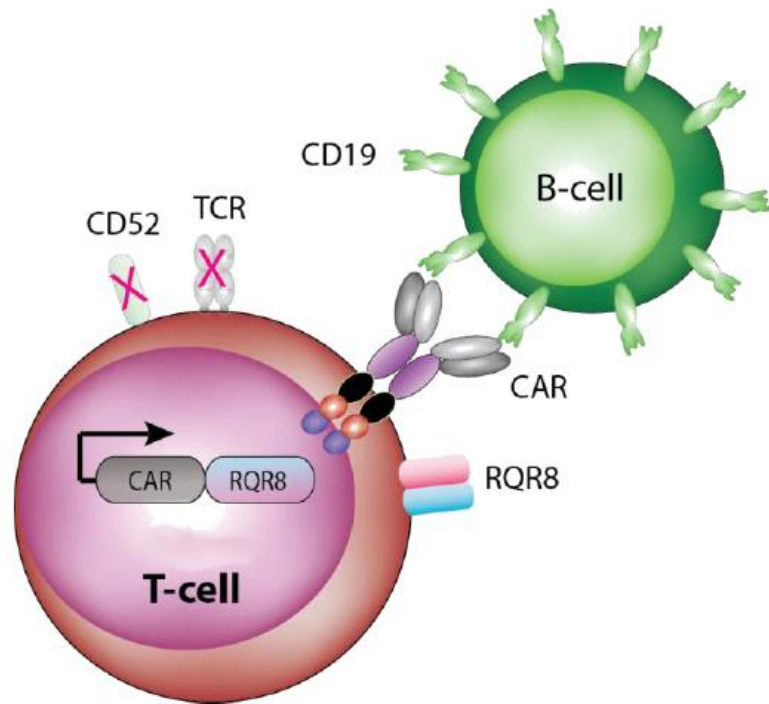


CAR-T

Совместное действие ипилиумаба (anti-CTLA-4) и новолумаба (anti-PD-1) при лечении меланомы



UCART19 - готовые аллогенные Т-лимфоциты для лечения В-клеточных лимфом



DAILY NEWS 5 November 2015

Gene editing saves girl dying from leukaemia in world first

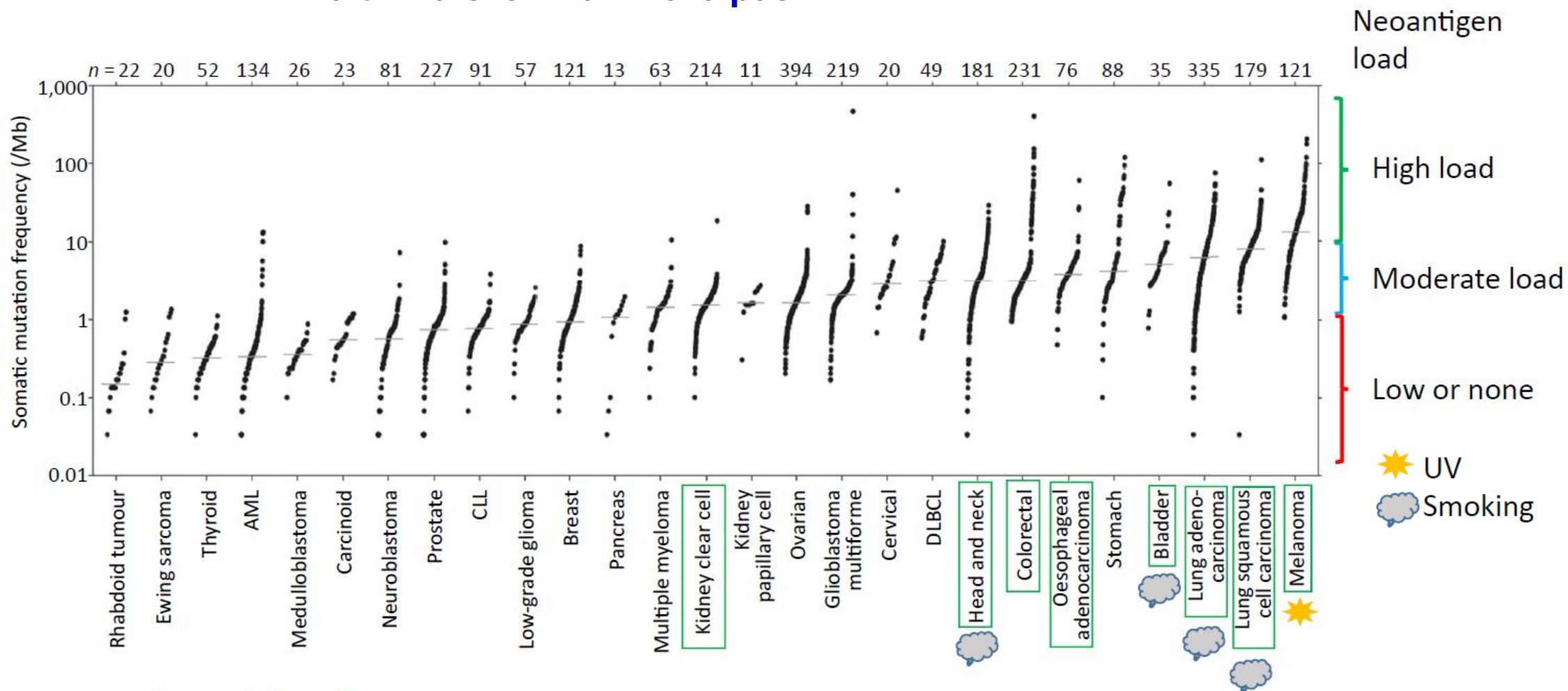


CD19-CAR обеспечивает распознавание и уничтожение В-клеток.

Нокаут TCR и CD52 при помощи TALEN нуклеаз обеспечивает отсутствие аллореактивности и нечувствительность к алемтузумабу (моноклональное антитело к CD52, используемое для лимфодеплеции).

RXR8 - искусственный suicide gene на основе CD8 α , обеспечивающий (если нужно) селекцию на анти-CD34 и чувствительность к ритуксимабу (анти-CD20).

Частоты неоантигенов в разных типах рака отличаются во много раз

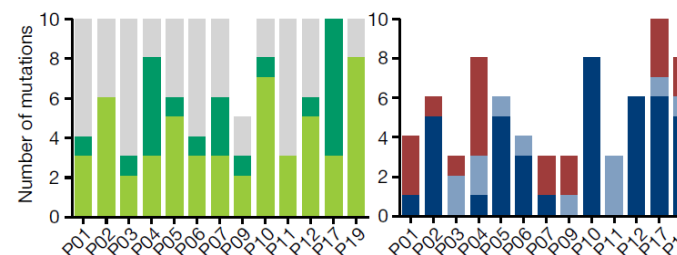
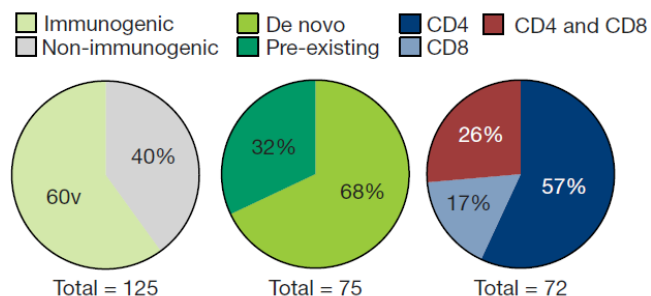
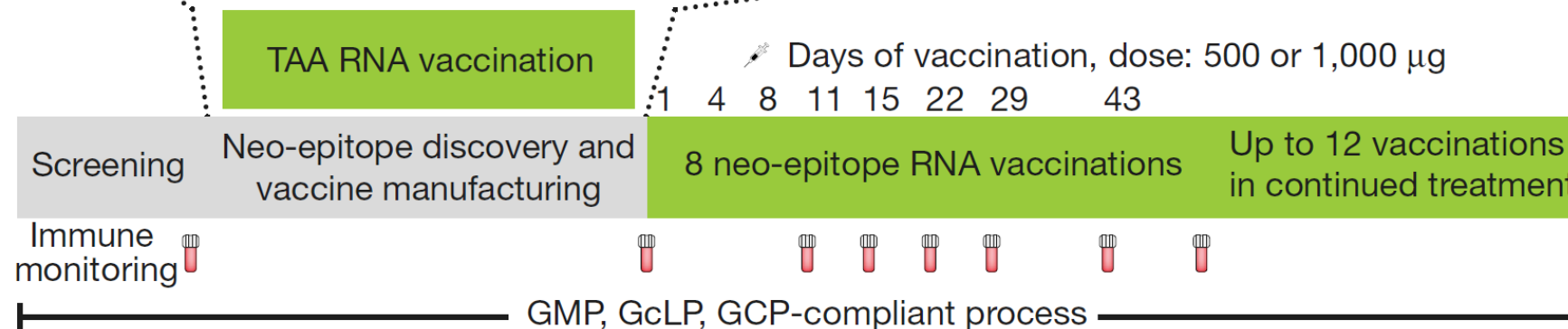
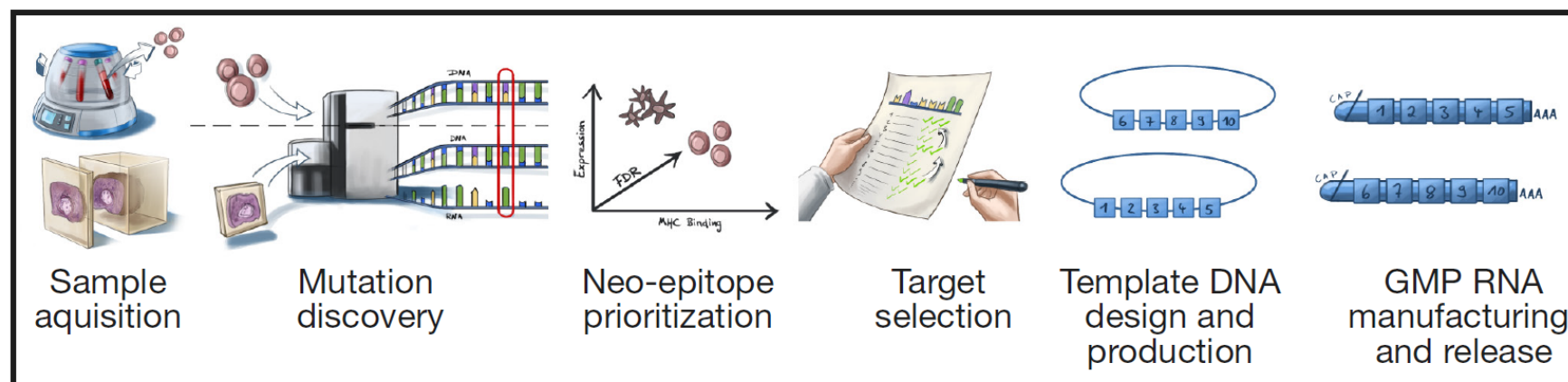


Targeted therapies,
including CAR/engineered T cell therapy
(simple genomes,
target specific
therapeutic vulnerability)

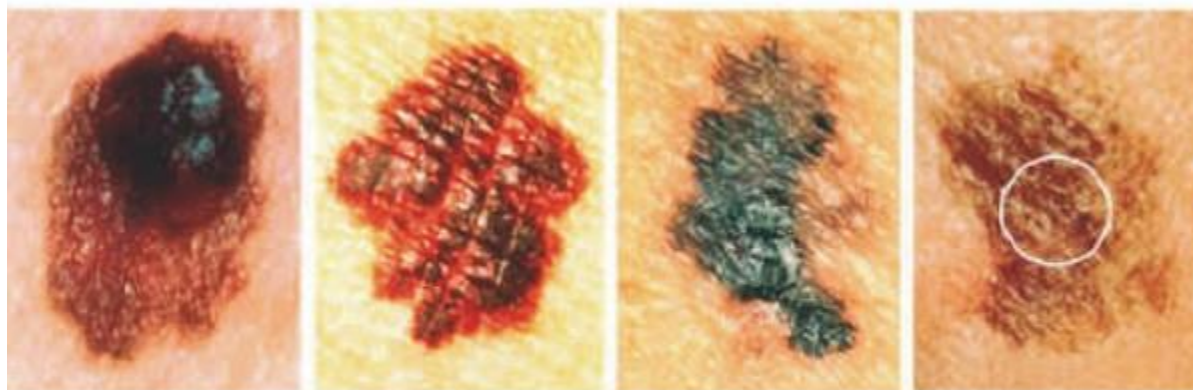


Immunotherapies
(complex genomes,
target genetic diversity)

Персональная неоантигенная РНК вакцина для пациентов с меланомой



“ABCD” контроля за меланомой



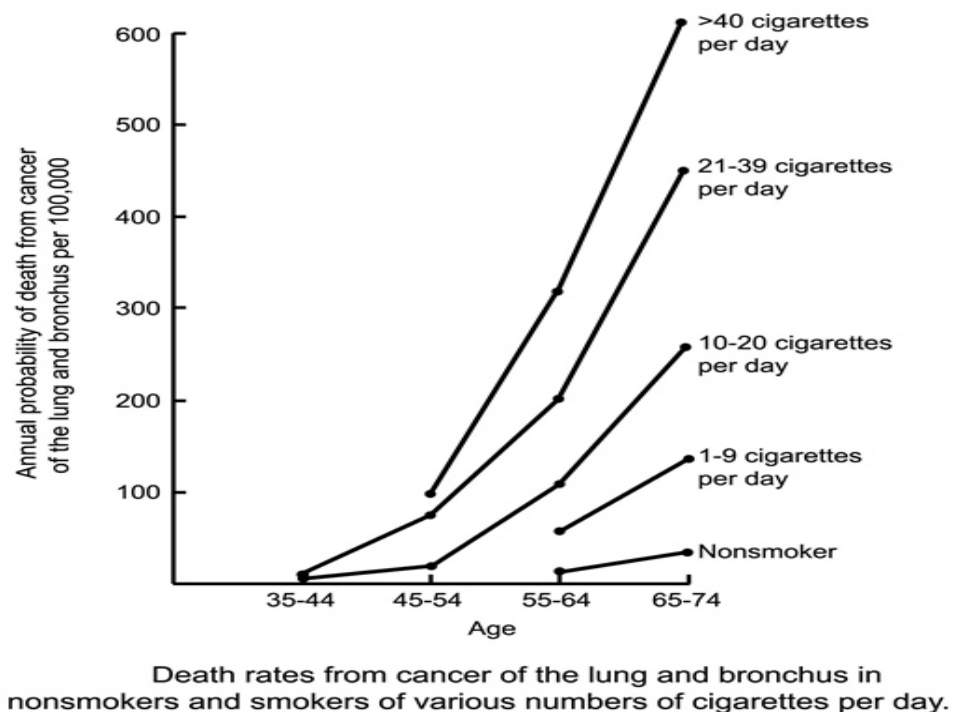
Asymmetry

Border
irregularity

Color

Diameter:
 $\frac{1}{4}$ inch or
6mm

Курение является одной из основных причин рака легких



Если посмотреть на абсолютные цифры, риск умереть от рака легких даже для заядлых курильщиков не так уж и велик: в пределах 5% от общей смертности.

Однако не стоит обольщаться: курение в течение всей жизни отнимет у вас примерно 10 лет. Причем вклад рака легких составит порядка 10%, остальное - сердечно-сосудистые и другие заболевания.

Никогда не поздно бросить: даже в 60 лет это добавит к продолжительности жизни около 3 лет.

