



ИМУНОТОЛЕРАНЦИЈА И ИМУНОМОДУЛАЦИЈА

Проф. д-р Кочо Димитровски



химера

етрурска скулптура во бронза,

Арецо (Arezzo), Италија,

5-4 век п.н.е.

*Што химера ли е човекот?
(Pascal, 1670)*

Преглед на денешното предавање

- ✓ Општи особини и механизми на имунотолеранција
- ✓ T-Љу толеранција
 - ✓ Централна толеранција на T-Љу
 - ✓ Периферна толеранција на T-Љу
- ✓ B-Љу толеранција
 - ✓ Централна толеранција на B-Љу
 - ✓ Периферна толеранција на B-Љу
- ✓ Толеранција индуцирана со туѓи протеински антигени
- ✓ Хомеостаза во имуниот систем
- ✓ Против-воспалителни лекови
- ✓ Имуносупресивни лекови



Преглед на денешното предавање

- ✓ Општи особини и механизми на имунотолеранција
- ✓ T-Љу толеранција
 - ✓ Централна толеранција на T-Љу
 - ✓ Периферна толеранција на T-Љу
- ✓ B-Љу толеранција
 - ✓ Централна толеранција на B-Љу
 - ✓ Периферна толеранција на B-Љу
- ✓ Толеранција индуцирана со туѓи протеински антигени
- ✓ Хомеостаза во имуниот систем
- ✓ Против-воспалителни лекови
- ✓ Имуносупресивни лекови



Дефиниција

Имунотолеранција е специфична нереактивност на имуниот систем (Т и В лимфоцити) кон одредени антигени.

Оваа нереактивност не значи отсуство на реакција, туку нереагирање после активен процес на препознавање на антигенот, додека кон сите други антигени имуниот одговор не е променет.

Општи особини и механизми на толеранција

- Толеранцијата е имунолошки специфична и се случува после имунолошкото препознавање
- Толеранцијата може да се случува на:
 - централно ниво (примарни лимфоидни органи)
незрели Ly + сопствени антигени
 - периферно ниво (секундарни лимфоидни органи)
зрели Ly + сопствени антигени
- Главни механизми:
 - **аптоза** (клеточна делеција),
 - **функционална инактивација** (анергија)
 - **супресија на Ly** со регулаторни Ly

Однесување на Γ по нивната средба со антигенот

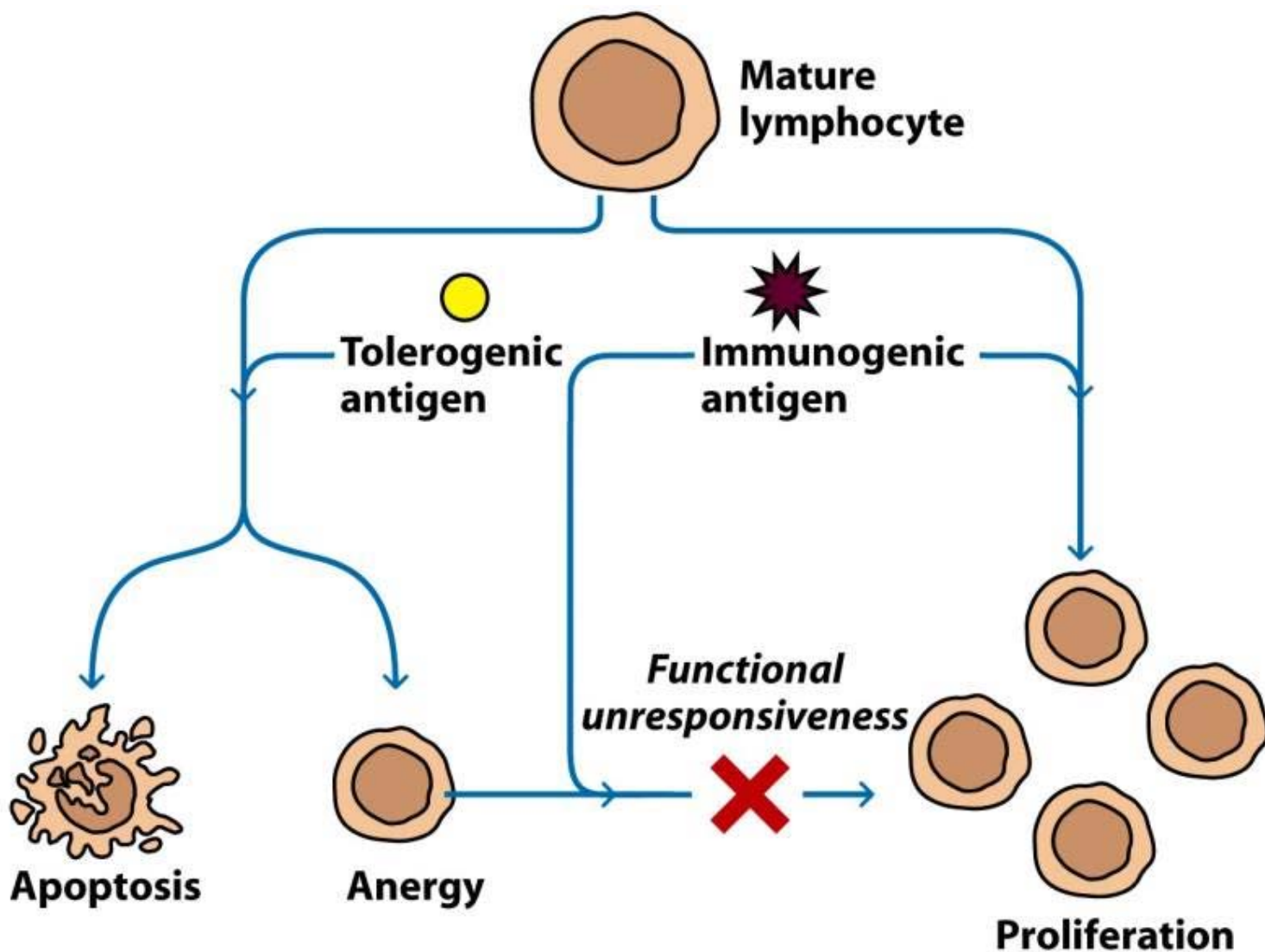


Figure 16-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Преглед на денешното предавање

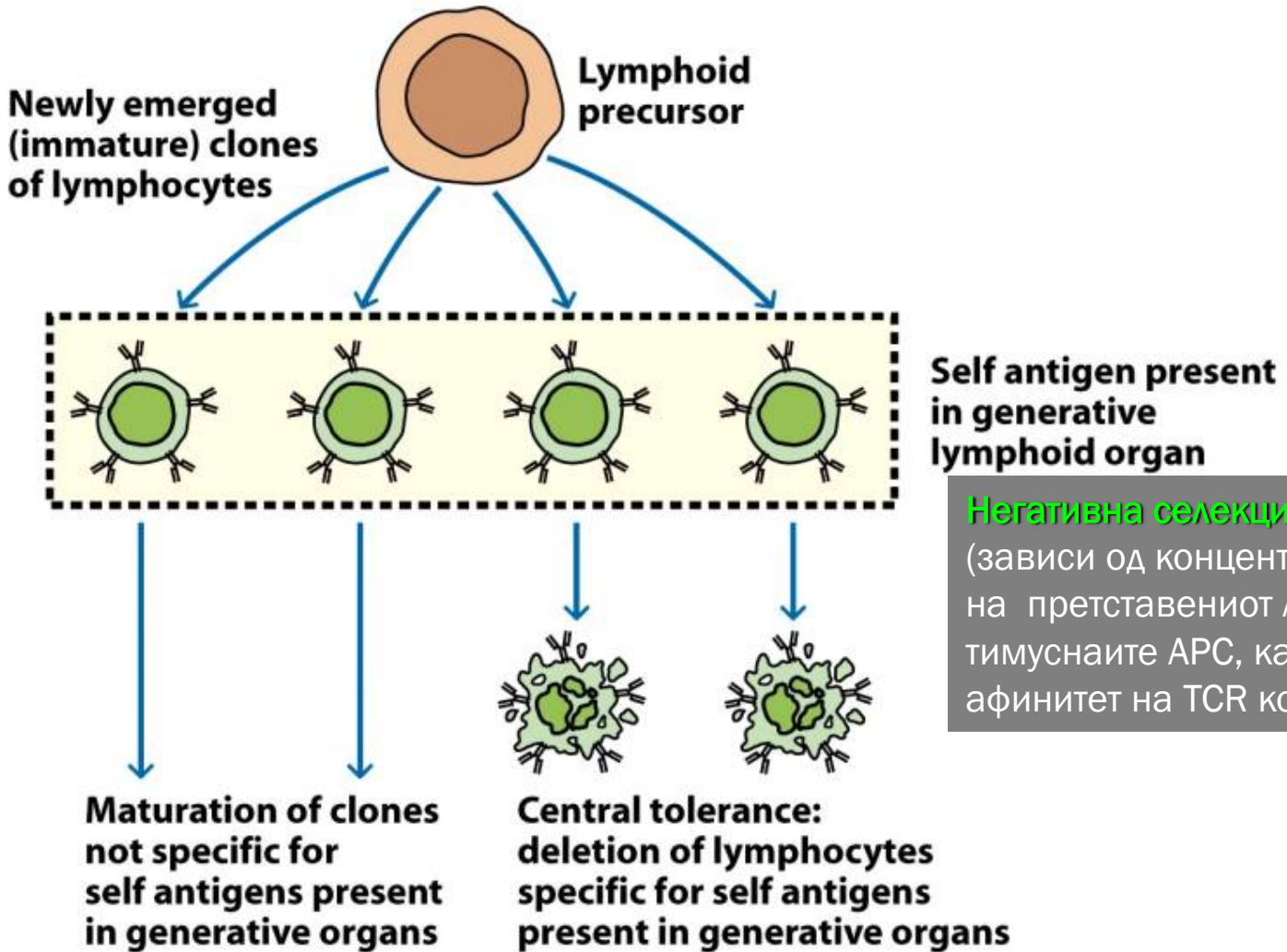
- ✓ Општи особини и механизми на имунотолеранција
- ✓ **T-Ly толеранција**
 - ✓ Централна толеранција на T-Ly
 - ✓ Периферна толеранција на T-Ly
- ✓ B-Ly толеранција
 - ✓ Централна толеранција на B-Ly
 - ✓ Периферна толеранција на B-Ly
- ✓ Толеранција индуцирана со туѓи протеински антигени
- ✓ Хомеостаза во имуниот систем
- ✓ Против-воспалителни лекови
- ✓ Имуносупресивни лекови



T-Ly толеранција - централна

се одвива во т... !!!

Central tolerance

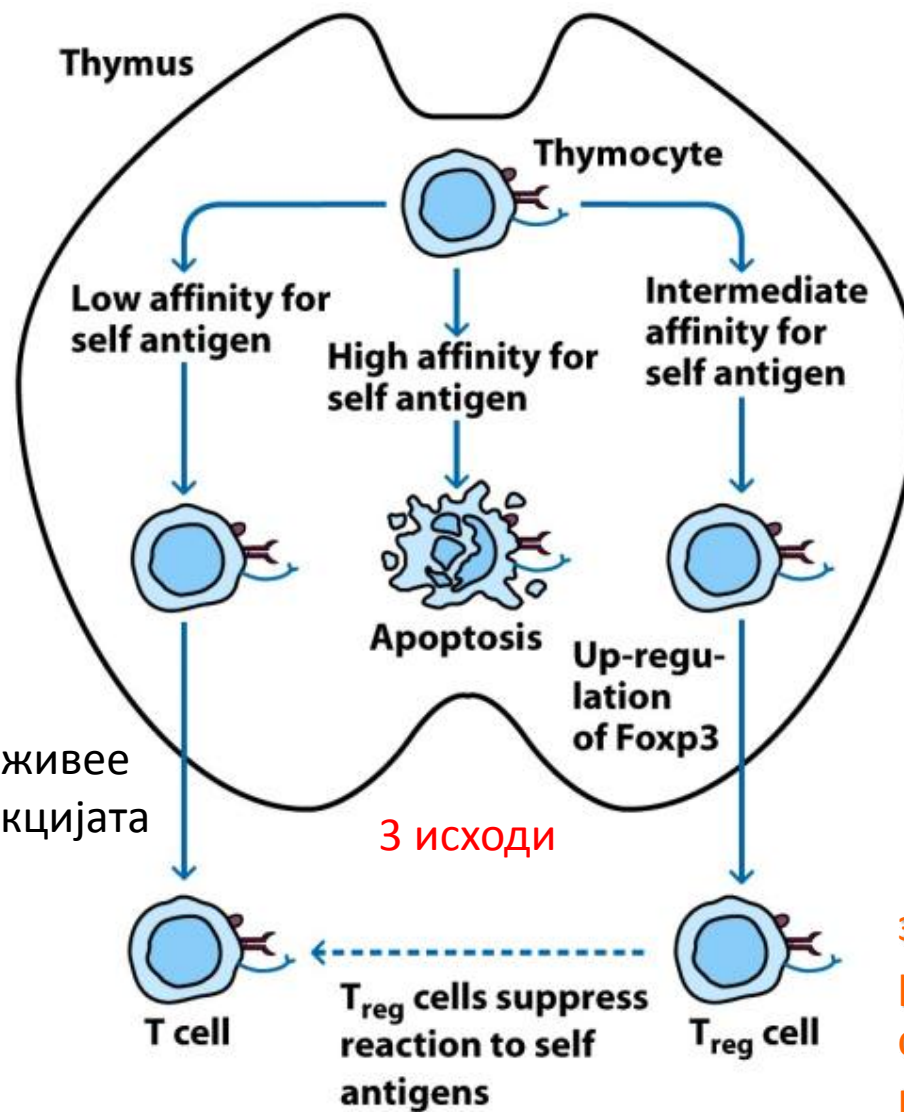


Негативна селекција
(зависи од концентрацијата на претставениот Аг во тимусните APC, како и од афинитет на TCR кон self-Ag.)

Figure 16-1a
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

ОСНОВЕН МЕХАНИЗМ – ДЕЛЕЦИЈА НА КЛОНОТ

T-Ly толеранција - централна



1. селекција кој ќе преживее
2. се предоредува функцијата

зрели Ly кои се реактивни кон сопствени AG, но со регулаторна улога

Figure 16-4
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

T-Ly толеранција - периферна

Peripheral tolerance основни механизми – анергија, делеција или супресија

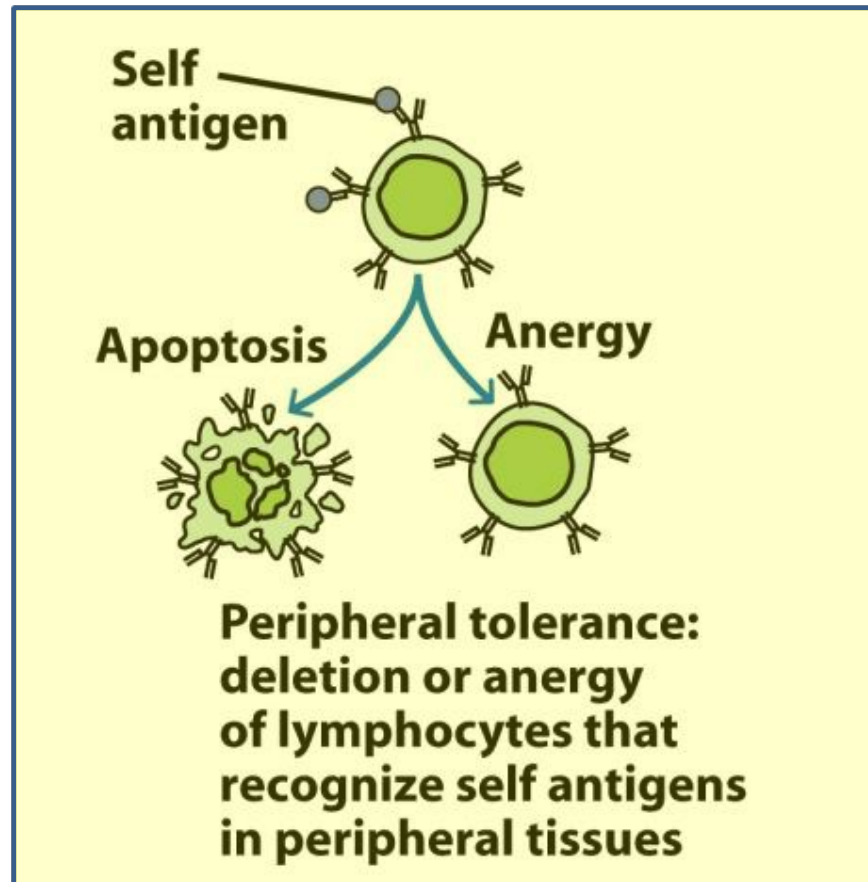
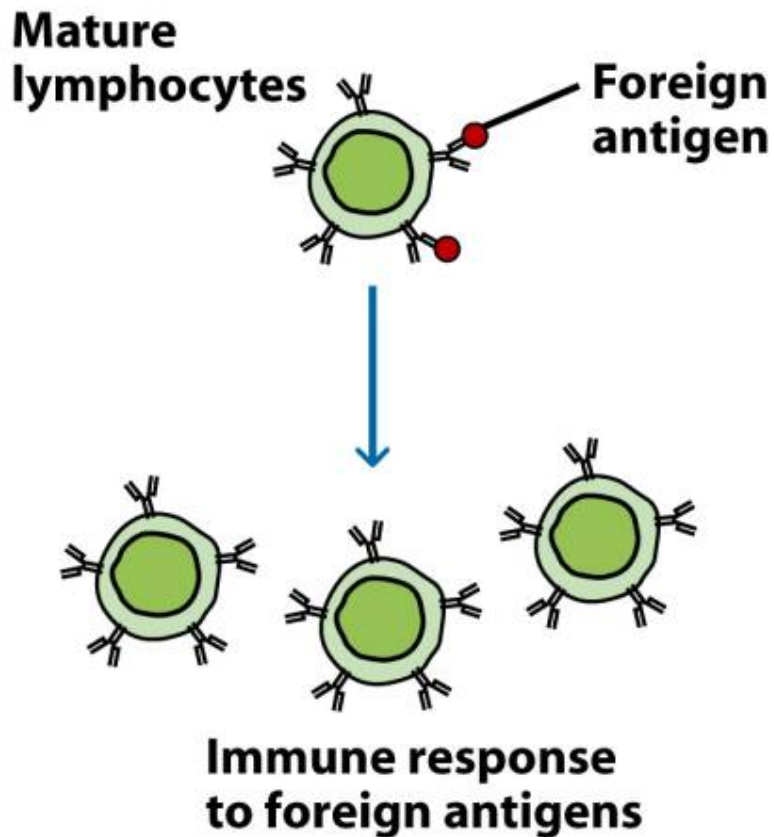


Figure 16-1b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

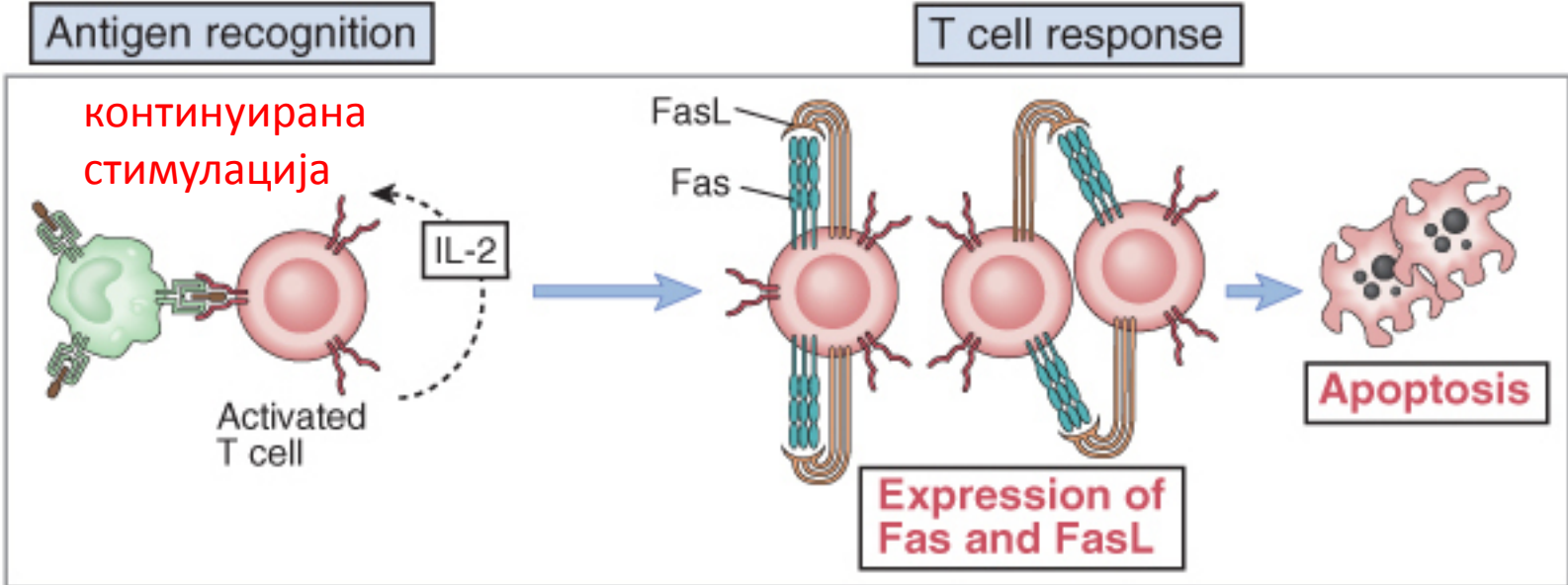
наменета за сопствени Аг кои се застапени во голема концентрација во периферија, но слаба во тимус и коскена срцевина заради што ја „поминале“ централната толеранција.

Механизми на толеранција

1. механизам – делеција на клонот

(централна и периферна)

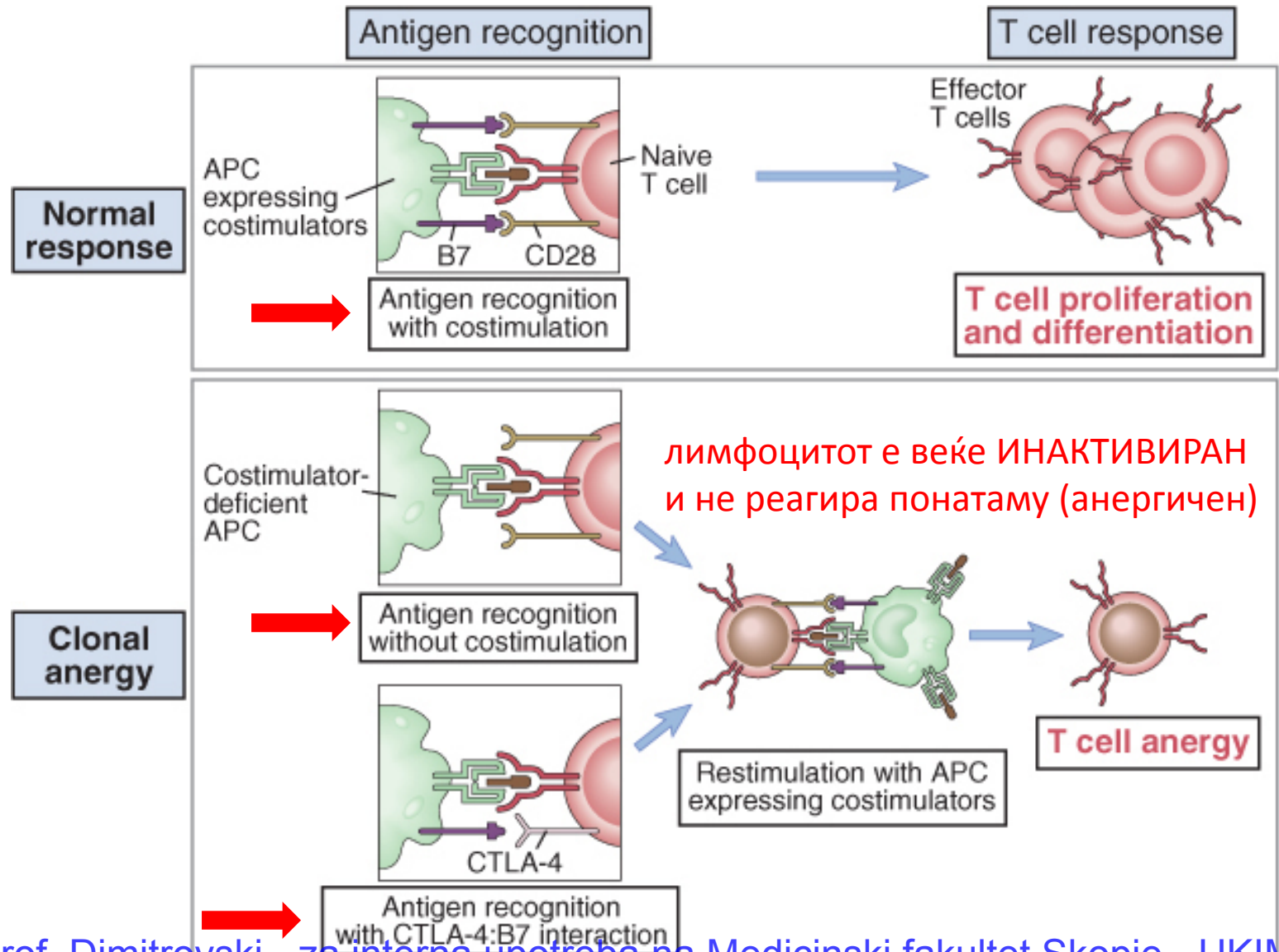
Activation-induced cell death: role of death receptors



активирање на гени за „рецепторот на смртта“ и неговиот лиганд , при што се врши коекспресија на иста или соседни клетка

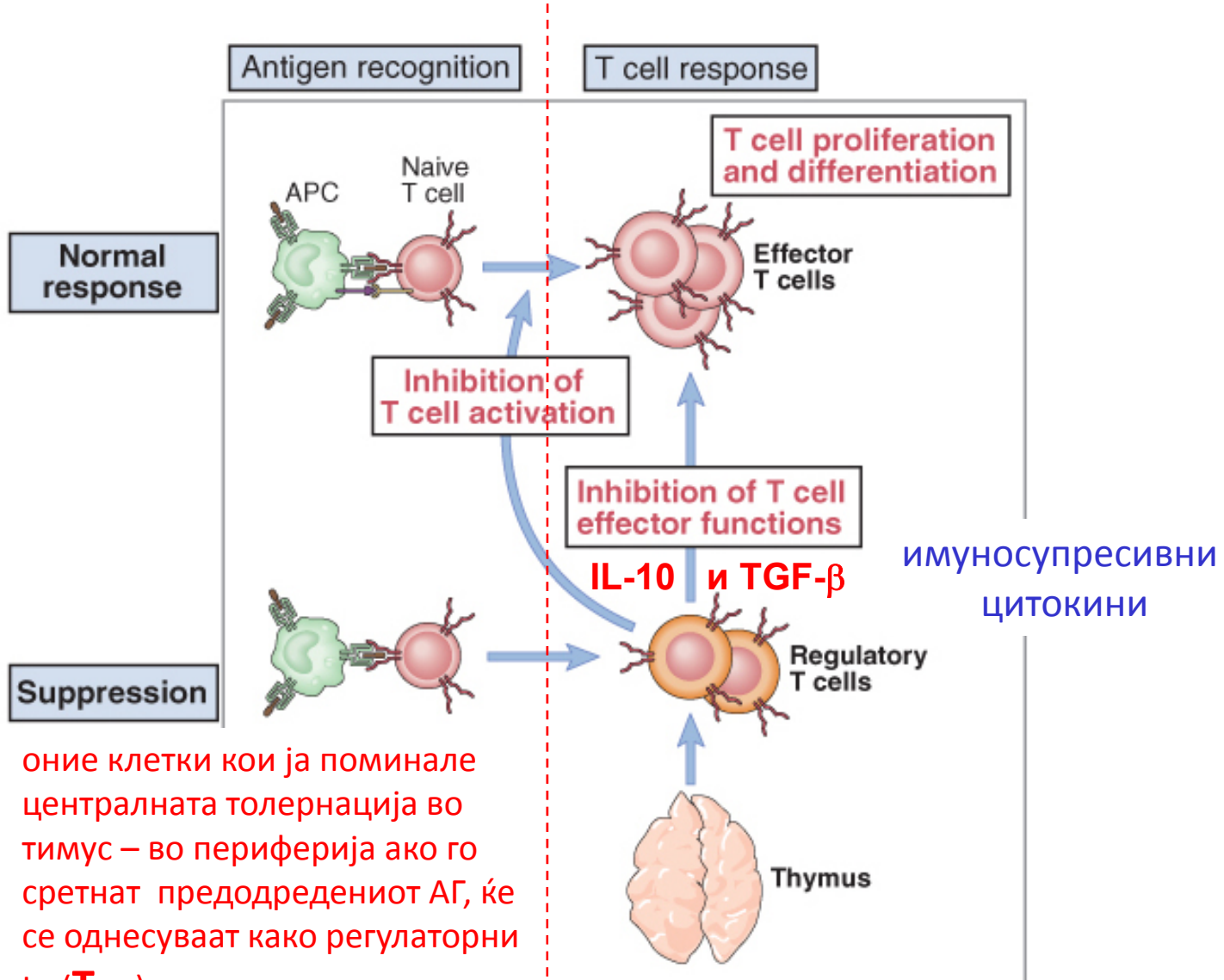
Механизми на толеранција

2. механизам - клонална анергија



Механизми на толеранција

3. механизам - клонална супресија

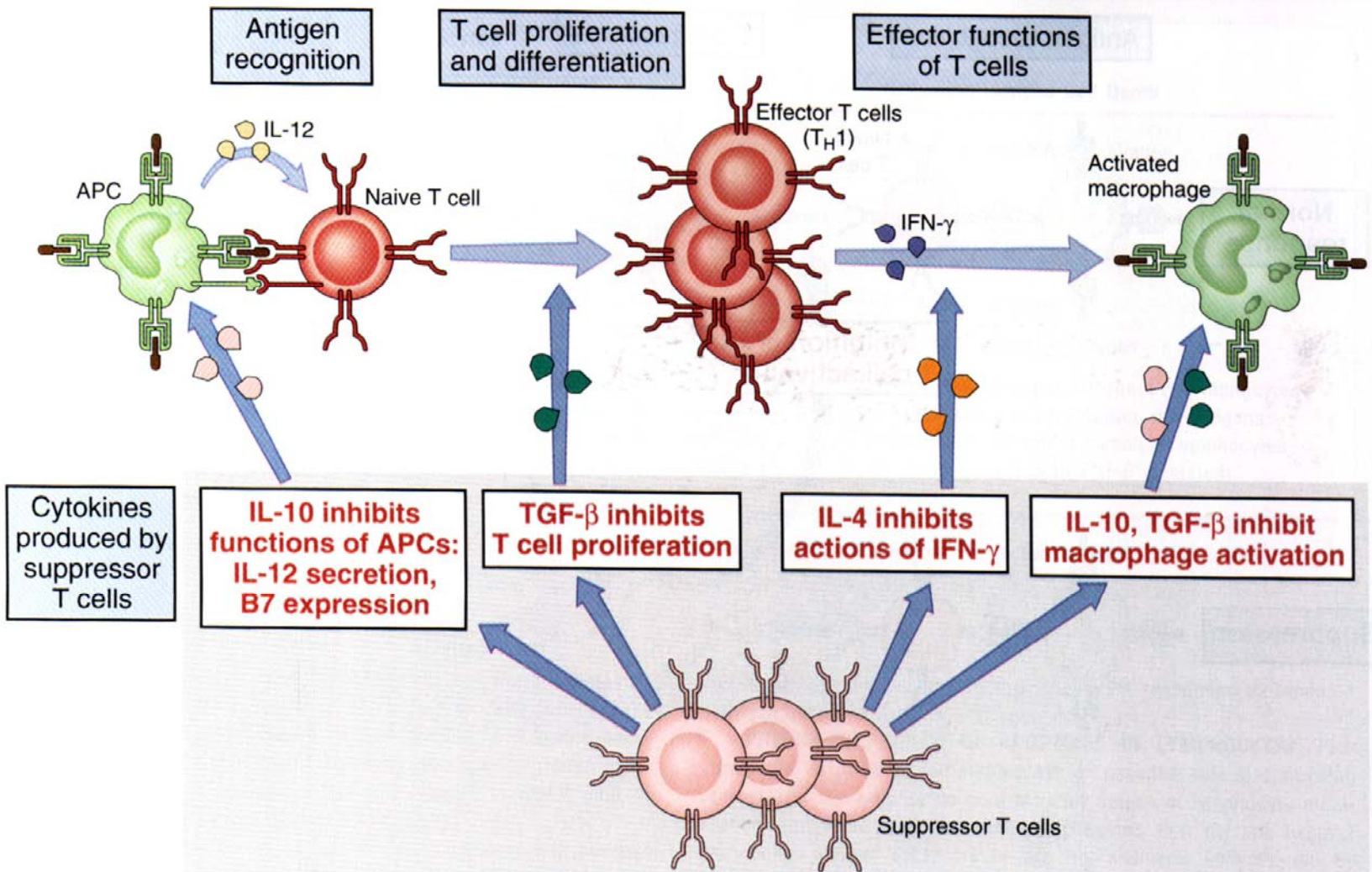


оние клетки кои ја поминале централната толеранција во тимус – во периферија ако го сретнат предодредениот АГ, ќе се однесуваат како регулаторни

CD4⁺ T_{reg}

Механизми на толеранција

3. механизам - клонална супресија



ИМУНОМОДУЛАЦИЈА



ИМУНОСТИМУЛАЦИЈА **ИЛИ** ИМУНОТОЛЕРАНЦИЈА

Фактори кои определуваат ИМУНОМОДУЛАЦЈАТА

(СТИМУЛАЦИЈА или ТОЛЕРАНЦИЈА) на протеинскиот антиген од страна на Т-Ли

Еден ист АНТИГЕН може да биде имуноген или толероген , во зависност како се презенира на имуниот систем.

фактор	за стимулација	за толеранција
количина	оптимална доза за антигенот	висока доза
перистенција на Аг	Аг кои кратко живеат (елиминирани од имуниот систем)	Аг кои долго живеат (повторена континуирана стимулација)
влез	поткожно - sc , интрадермално – id ,	интравенски - iv , орално - o
присуство на адјуванс	да	не
особини на APC	висок ниво на костимулатори	ниско ниво на костимулатори

Преглед на денешното предавање

- ✓ Општи особини и механизми на имунотолеранција
- ✓ T-Љу толеранција
 - ✓ Централна толеранција на T-Љу
 - ✓ Периферна толеранција на T-Љу
- ✓ **B-Љу толеранција**
 - ✓ Централна толеранција на B-Љу
 - ✓ Периферна толеранција на B-Љу
- ✓ Толеранција индуцирана со туѓи протеински антигени
- ✓ Хомеостаза во имуниот систем
- ✓ Против-воспалителни лекови
- ✓ Имуносупресивни лекови



V-Ly толеранција

V-Ly толеранција е потребна за одржување на нереактивноста на V-Ly кон сопствените тимус-независни Аг (полисахариди и липиди).

Што значи ова?

Исто така V-Ly толеранција може да игра улога во превенирањето на појавата на Ат кон протеински Аг (кои ги стимулирале T-Ly).

V-Ly толеранција - централна

се одвива во к..... с..... !!!

Дефинирана е од:

- природата и концентрацијана на сопствените Ag во коскената срцевна
- афинитетот на B клетичниот рецептор (BCR) за сопствениот антиген

незрелите V-Ly во коскената срцевина ги препознаваат сопствените Ag со висок афинитет:

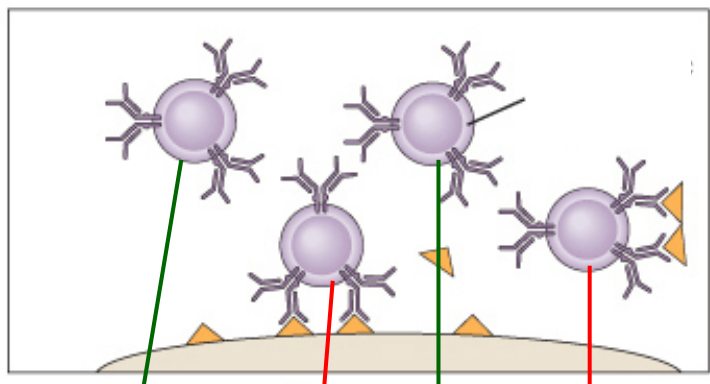
⇒ делеција на клонот клетки кои ги препознале сопствените антигени (со апоптоза).

аналогно на централна T-Ly толеранција

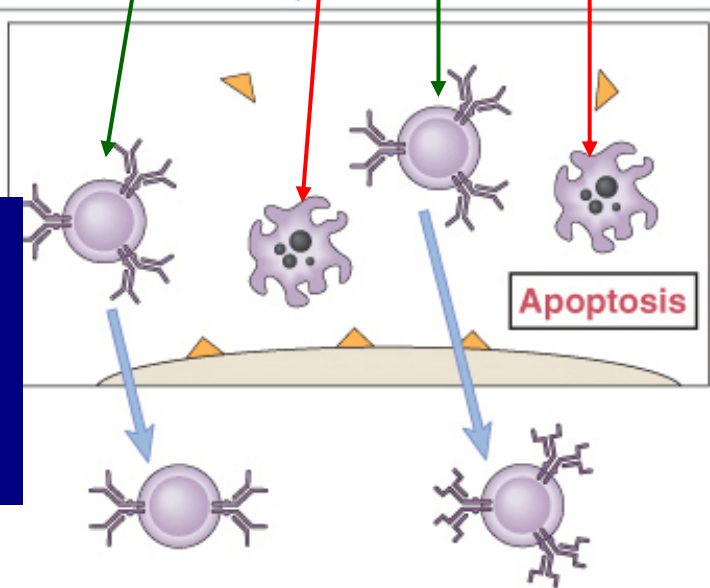
* најчесто се однесува на мултивалентни сопствени Ag кои врзуваат и премостуваат повеќе BCR = јак активирачки сигнал.
(пр. антигени од клеточна м-на и полимерни молекули како ДНК).

B-Ly толеранција - централна

незрели B-Ly
препознаваат
или не
сопствен Ag во
коскена
срцевина



консеквенци од
препознавањето
на сопствен Ag
во коскена
срцевина



B-Ly толеранција - периферна

се одвива во п..... л..... о..... !!!

зрели B-Ly кои ги препознаваат сопствените Ag во периферните ткива, во отсуство на специфична помош од Th-Ly, ⇒ стануваат нереактивни (**анергија**) или се исклучени од лимфните фоликули.

аналогно на периферна T-Ly толеранција

Кога овие анергични B-Ly ќе сретнат Th-Ly ќе бидат уништени: (B-Ly)-Fas ⇔ FasL (T-Ly).

Многу автоимуни болести се појавуваат ако затаи B-Ly толеранција (пр. мутации во Fas или FasL).

Споредба во имунотолеранција кај Т и В Ly

улога	T-Ly	B-Ly
главни места на толеранција	Тимус и периферија (сло)	Коскена срцевина и периферија (сло)
стадиум на зреење	незрели (двојно позитивни CD4+ CD8+) T-Ly	незрели (IgM+ IgD-) B-Ly
стимулација за толеранција	централна: високо афинитетно препознавање периферна: презентација без костимулација; перзистентна стимулација	централна: високо афинитетно препознавање периферна: препознавање без Th-Ly помош
главни механизми за толеранција	централна: апоптоза (делеција) периферна: апоптоза, анергија, супресија	централна: апоптоза (делеција) периферна: анергија

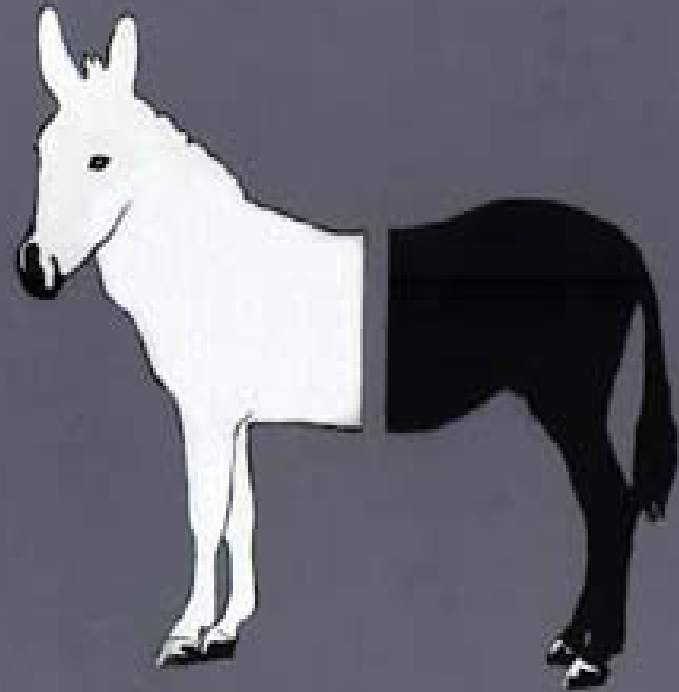
TOLERANCE



сега знаете зошто е зебрата шарена?

LUTTE CONTRE LE RACISME

INTOLERANCE



LUTTE CONTRE LE RACISME

Преглед на денешното предавање

- ✓ Општи особини и механизми на имунотолеранција
- ✓ T-Ly толеранција
 - ✓ Централна толеранција на T-Ly
 - ✓ Периферна толеранција на T-Ly
- ✓ B-Ly толеранција
 - ✓ Централна толеранција на B-Ly
 - ✓ Периферна толеранција на B-Ly
- ✓ Толеранција индуцирана со туѓи протеински антигени
- ✓ Хомеостаза во имуниот систем
- ✓ Против-воспалителни лекови
- ✓ Имуносупресивни лекови



Толеранција индуцирана со туѓи протеински антигени

Туѓите Аг можат да бидат внесени (ова се исклучоци!) на таков начин, што повеќе ќе предизвикаат толеранција отколку стимулација:

- туѓ Аг + адјуванс = имун одговор
туѓ Аг – адјуванс = толеранција
(адјувансот стимулира експресија на костимулаторни молекули на APC)
пр. вакцини
- туѓ Аг ⇒ стимулира регулаторни (супресивни) T-Ly = супресија на други Ly – ефект = имунотолеранција
- протеински туѓ Аг + орално внесување = т.н. орална толеранција на системски хуморален и клеточен имун одговор

Физиолошка улога = Спречува имун одговор кон храната!

↪ Оралната толеранција е надеж за некоја идна терапија на автоимуните болести!

Prof. Dimitrovski - za interna upotreba na Medicinski fakultet Skopje - UKIM

Преглед на денешното предавање

- ✓ Општи особини и механизми на имунотолеранција
- ✓ Т-Љу толеранција
 - ✓ Централна толеранција на Т-Љу
 - ✓ Периферна толеранција на Т-Љу
- ✓ В-Љу толеранција
 - ✓ Централна толеранција на В-Љу
 - ✓ Периферна толеранција на В-Љу
- ✓ Толеранција индуцирана со туѓи протеински антигени
- ✓ **Хомеостаза во имуниот систем**
- ✓ Против-воспалителни лекови
- ✓ Имуносупресивни лекови



Хомеостаза во имуниот систем – физиолошка имуномодулација

Одржувањето на постојаниот број на имуни клетки (и покрај сите дразби) се нарекува имуна хомеостаза.

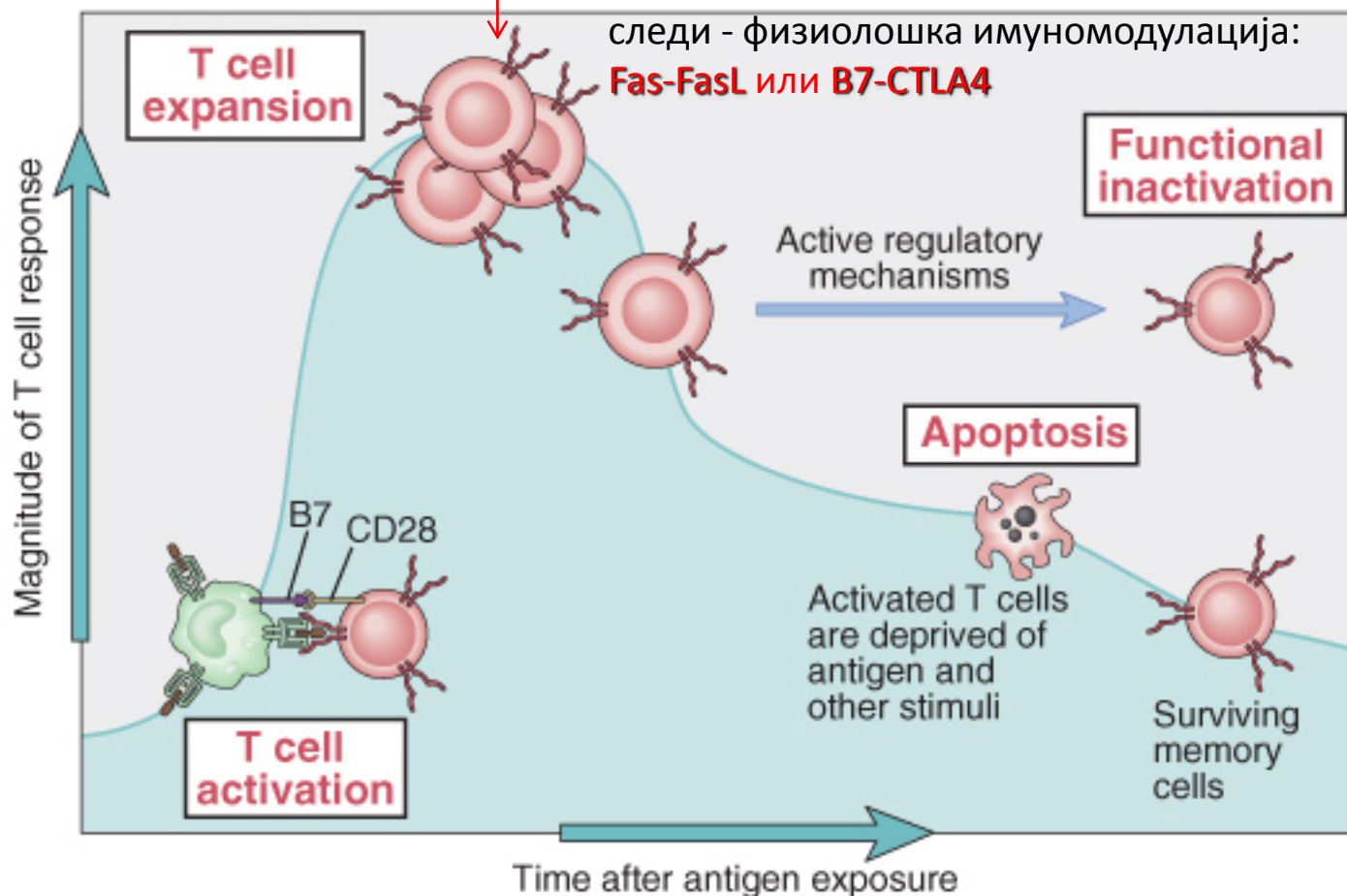
- T_H кои нема да го сретнат „својот“ Ag ќе бидат уништени како „запоставени“, бидејќи нема да прејдат во ефекторни клетки. (со апоптоза) **работи или умри!** (спасот е = анти-апоптотичен протеин Bcl)
- Имуниот одговор кон туѓите Ag е самоограничувачки и се случува кога Ag ќе биде елиминиран од страна на ефекторните клетки.
- Ефекторните клетки имаат краток век, не се самообновуваат (освен меморија клетките – долгоживеачки и функционално мирни).

Хомеостазата на T-Ly се регулира со:

- апоптоза (кај неактивирани T_H)
- регулаторни механизми (кај активирани T_H = ефекторни клетки):
 - Fas-FasL (при подолго перзистирање на Ag – за да се спречи хроничитет).
 - B7-CTLA4 (3-4 дена по стимулацијата – физиолошка регулација, терминатор на имуниот одговор)

Хомеостаза во имуниот систем – физиолошка имуномодулација

со елиминирање на АГ = вишок на работна сила

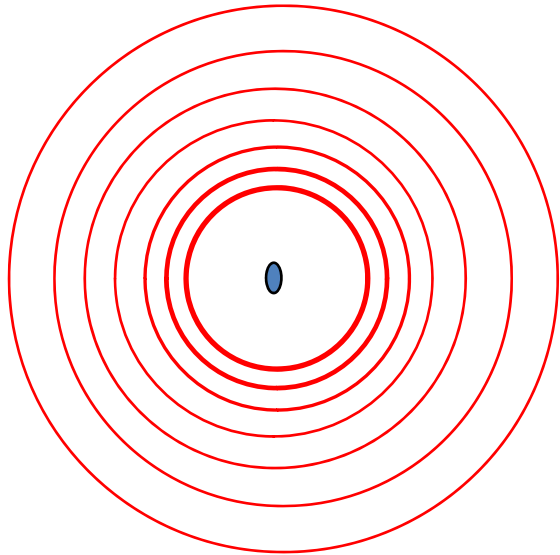


Хомеостаза во имуниот систем – физиолошка имуномодулација

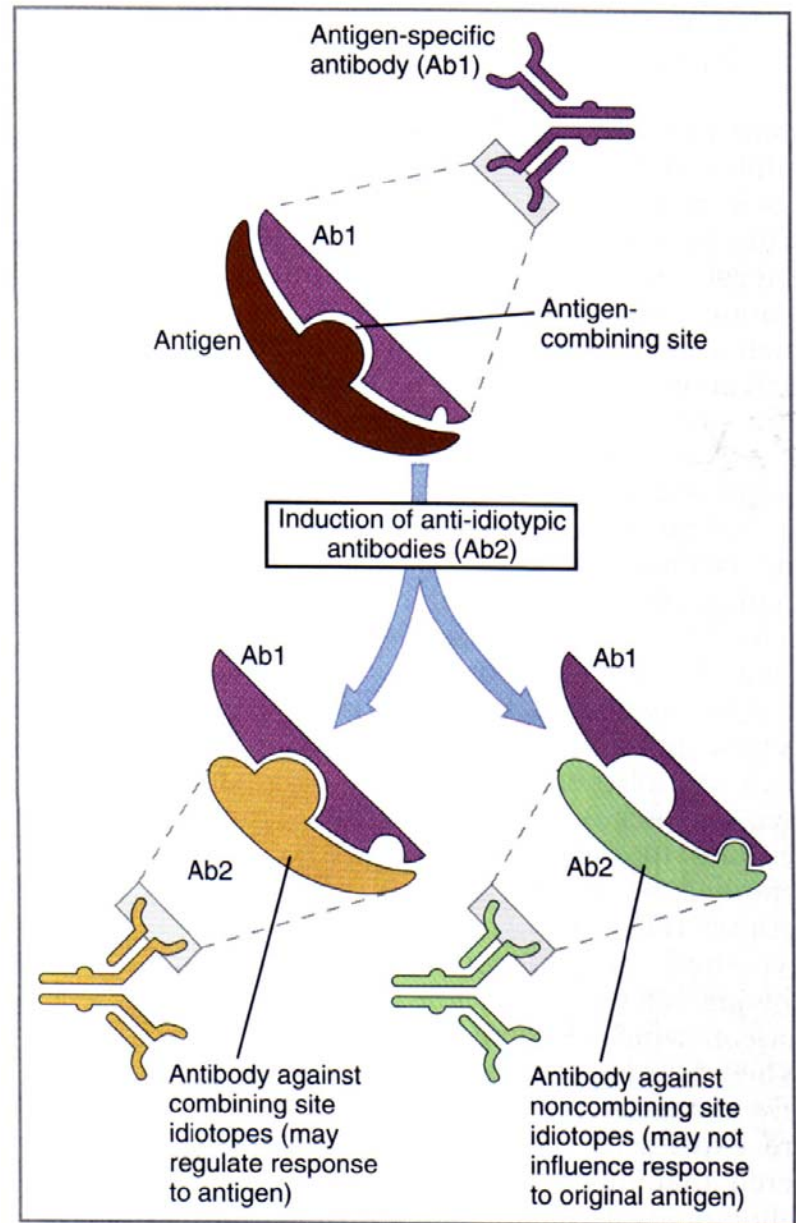
хомеостазата на B-Ly е исто така активно контролирана:

1. комплексите IgG + Ag кои се врзуваат за Fc γ рецепторот на B-Ly и ги инхибираат.
(feedback од Ат)
2. Нилс Јерне (Niels Jerne) 1970 – теорија на мрежа

ИДИОТИПСКИ И АНТИ-ИДИОТИПСКИ АНТИТЕЛА



Niels Jerne, Nobel price winner 1970



мал одмор за кратко резиме

- Имонотолеранцијата е нереактивност кон одреден антиген на специфичниот имун одговор.
- Толеранцијата е елемент на нормалниот имун с-м.
- Дефект во толеранцијата води кон автоимуност.
- Централната толеренција се одвива во примарните лимфоидни органи и се однесува на незрели лимфоцити.
- Периферната толеранција ја надополнува централната. Се одвива во секундарни лимфоидни органи, се однесува на зрели лимфоцити, кои го препознаваат Аг во посебни околности.
- Главни механизми за реализација на толеранцијата се: клонална делеција – апоптоза, нереактивност – анергија и супресија со регулаторни лимфоцити.

Дали е јасно досега изнесеното?

Скоро ќе завршиме ...

Што уште ќе донаучиме?

- ✓ Општи особини и механизми на имунотолеранција
- ✓ T-Ly толеранција
 - ✓ Централна толеранција на T-Ly
 - ✓ Периферна толеранција на T-Ly
- ✓ B-Ly толеранција
 - ✓ Централна толеранција на B-Ly
 - ✓ Периферна толеранција на B-Ly
- ✓ Толеранција индуцирана со туѓи протеински антигени
- ✓ Хомеостаза во имуниот систем
- ✓ **Против-воспалителни лекови**
- ✓ **Имуносупресивни лекови**

терапевски пристап на
имунолошките заболувања



Тераписки пристап на имунолошките заболувања

Болестите на преосетливост – хиперсензитивност (несоодветно силна реакција кон одреден Аг)

Автоимуните заболувања (имун одговор кон сопствени Аг) или

Трансплантациите (имун одговор кон туѓи Аг внесени со трансплантатот) се третираат на ист принцип, со цел да се модулира и ослаби имуниот одговор.

Против воспалителни лекови

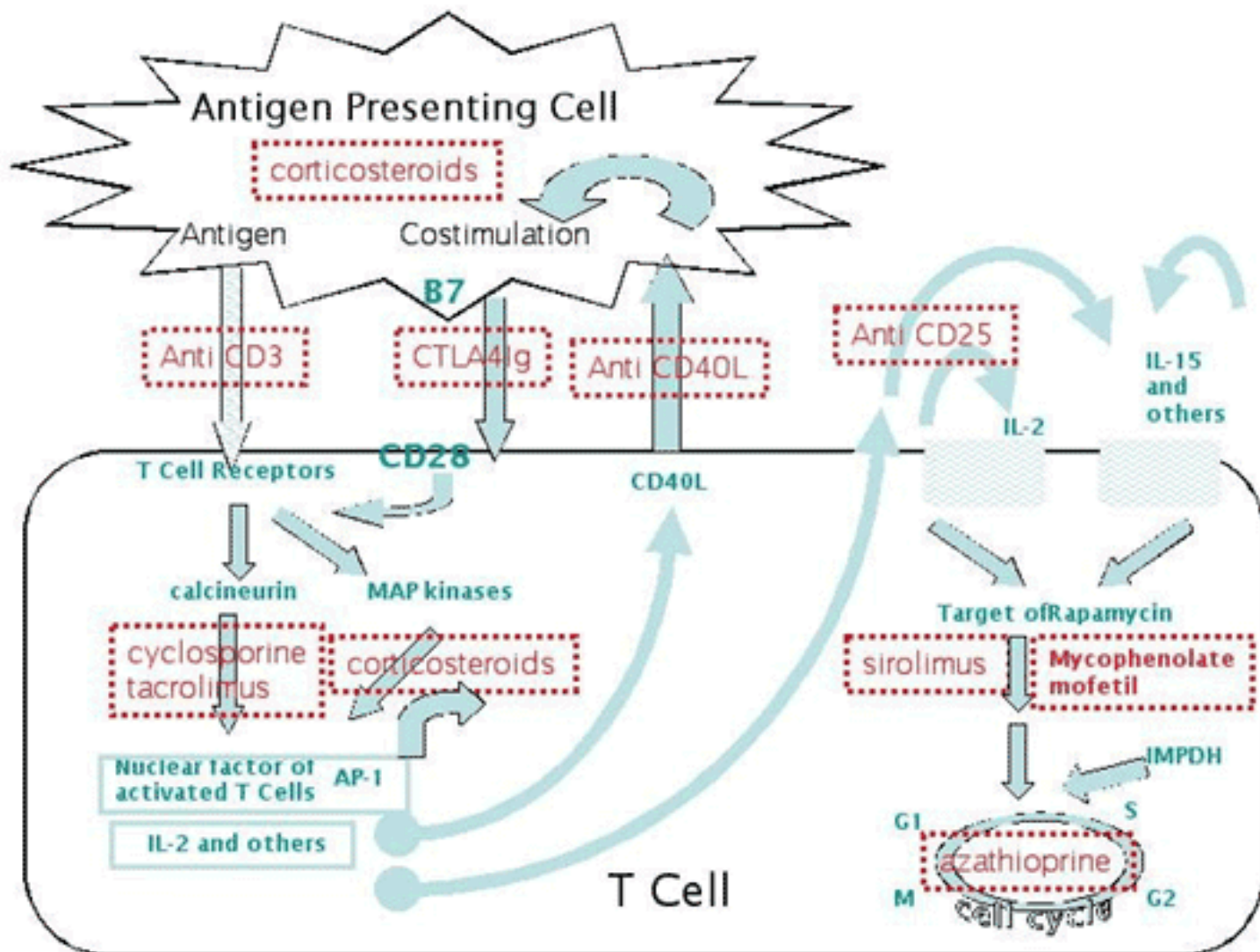
Целта на терапијата е да се спречи оштетувањето на здравото ткивото од страна на имуниот систем, а во поново време и да се инхибира имуниот одговор.

Највообичаени против воспалителни лекови се **кортикостеродитите**. Тие имаат инхибиторен ефект на широк спектар на специфични имуни реакции на Т и В - Лу, но исто така имаат јак имунусупресивен ефект на ефекторните функции на моноцитите и неутрофилите.

Против воспалителни и имуносупресивни лекови

лек	механизам на дејство
Cyclosporine и FK506	Блокира продукција на цитокини на Т-Ли
Azathioprine	Блокира пролиферација на Ли прекурзори
MMF – mycophenolate mofetil	Блокира Ли пролиферација
Rapamicyn	Блокира IL2 сигнали
Corticosteroids	Редуцира воспаление
Anti-CD3	Деплетира Т-Ли (↓ број, преку ↑ елиминација)
Anti-IL2R	Инхибира Т-Ли пролиферација
CTLA4 Ig	Инхибира Т-Ли пролиферација
Anti CD40 L	Инхибира макрофаги и ендотелна активација

Против воспалителни и имunosupresivни лекови



ПРАШАЊА

- ??????
- ?????
- ???
- ??
-

That's All Folks!

