

**РЕГУЛАЦИЯ НА ИМУННИЯ  
ОТГОВОР.  
ИМУННА ТОЛЕРАНТНОСТ**

Доц. Милена Атанасова, д.б.  
Ръководител сектор “Биология”  
МУ-Плевен

# Регулация на имунния отговор

- Всяка реакция, включително и **ИО** трябва да има подходяща сила и продължителност, за да не бъде вредата от него повече от ползата
- Това изисква точна регулация с обратна връзка
- факторите, които контролират имунният отговор?

# Роля на антигена

- Най-важният фактор,
- Неговата поява индуцира образуване на специфични за него Ат и Т Ly. По-голямо количество антиген предизвиква по-силен имунен отговор. Щом дозата му се понижи, намалява производството на антитела и броят активни Т-лимфоцити, разпознаващи този антиген. С пълното изчезване на антигена имунният отговор отзвучава, защото губи биологичния си смисъл.
- Механизмът – свързване със специфичните рецептори на В- и Т-лимфоцитите. Това свързване е необходимо, за да се активира лимфоцитът, а по-късно – за да се поддържа активен. От всички имунокомпетентни клетки – участници в имунния отговор само една не подлежи на такава регулация: плазмоцитът, който е загубил мембранните си рецептори за антигена. Но плазмоцитите живеят кратко.

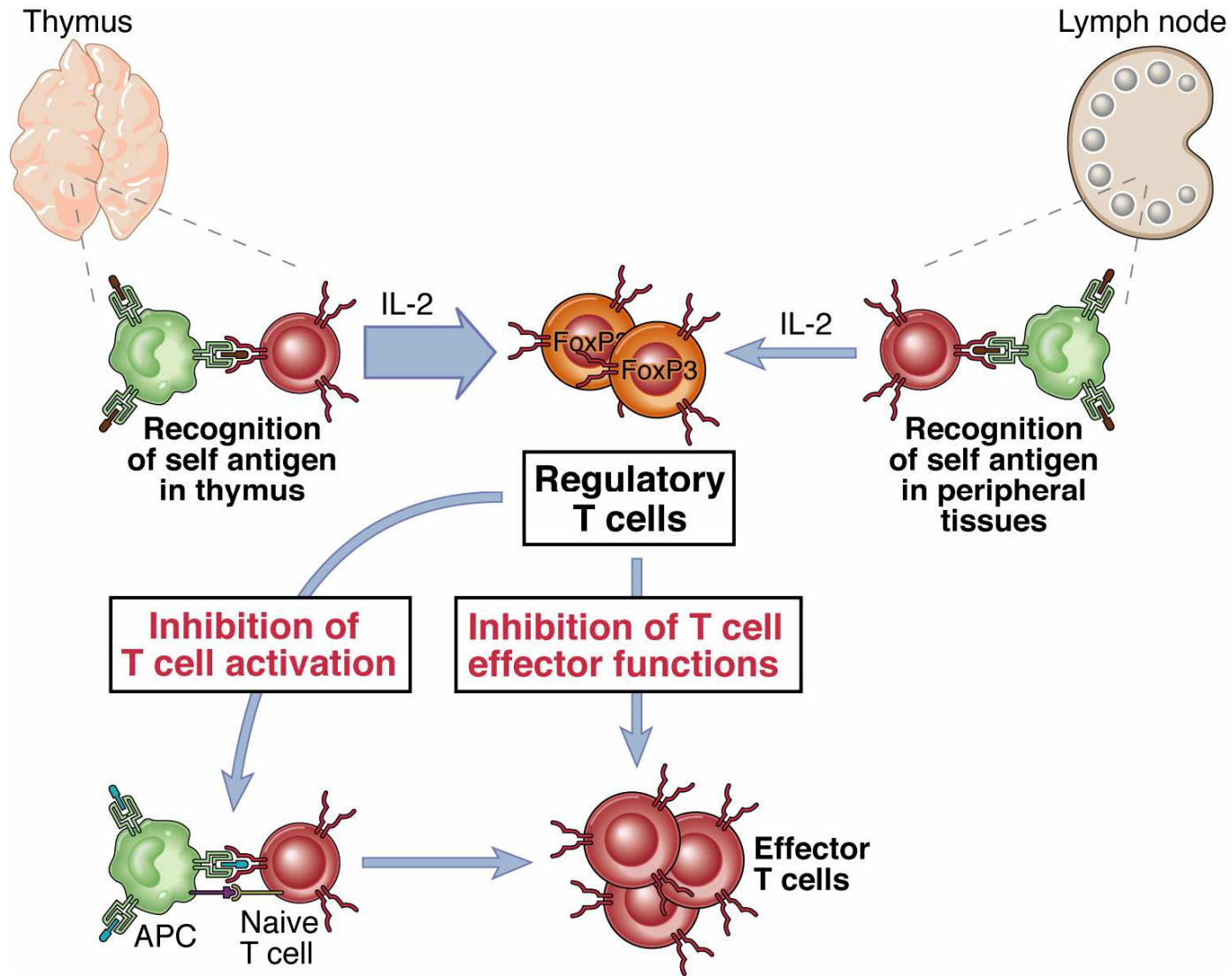
# Роля на Ат и другите ефектори

- Хуморалният имунен отговор се потиска от вкарани отвън антитела от клас IgG, особено ако те разпознават същия антиген, срещу който имунната система реагира в момента. Това не е резултат от просто неутрализиране на антигена, защото не се получава при инжектиране на F(ab')<sub>2</sub> или IgM.
- Регулация чрез обратна връзка – осъществява се чрез Fc-рецептори за IgG на повърхността на В-лимфоцитите. Насищането на тези рецептори пречи на активацията на лимфоцита.

# Роля на Т-лимфоцитите

- Субпопулации Т<sub>H</sub> контролират ИО
- Т-помощниците участват и регулират и хуморалния, и клетъчния ИО
- ИО понякога е по-силен или/и по-продължителен - реакция на свръхчувствителност.
- Контролни механизми за нейното предотвратяване или смекчаване:
- Спонтанното затихване на имунния отговор след изчезването на антигена
- Но често Аг персистира и за подтискането на ИО роля играят **регулаторни Т<sub>H</sub> (Treg)** - старото име Т-супресори

# Регулаторни Т Лу



From Abbas, Lichtman and Pillai. Cellular and Molecular Immunology 6th ed, 2007

# Свойства на регулаторните T<sub>Ly</sub>

- **Фенотип:** CD4, висока експресия на IL-2 рецептор (CD25), ниска експресия IL-7 рецептор, Foxp3 транскрипционен фактор. Вероятно рецепторът за IL-2 върху T-супресорите им служи, за да ги ориентира къде има активирани Th, които евентуално да супресират.
- **Механизъм на действие:** разнообразни
  - Секреция на имуносупресорни цитокини (TGFβ, IL-10, IL-35),
  - инактивация на дендритни клетки или отговарящи активни лимфоцити

## Тимусни (“естествени”) регулаторни T<sub>L</sub>y (Treg)

- Развитието им изисква **разпознаване на собствени Ag** през периода на узряването им
- Населват периферните тъкани, за да предотвратяват вредни реакции срещу “свое”



# Периферни (адаптивни, индуцирани) регулаторни T<sub>h</sub>17

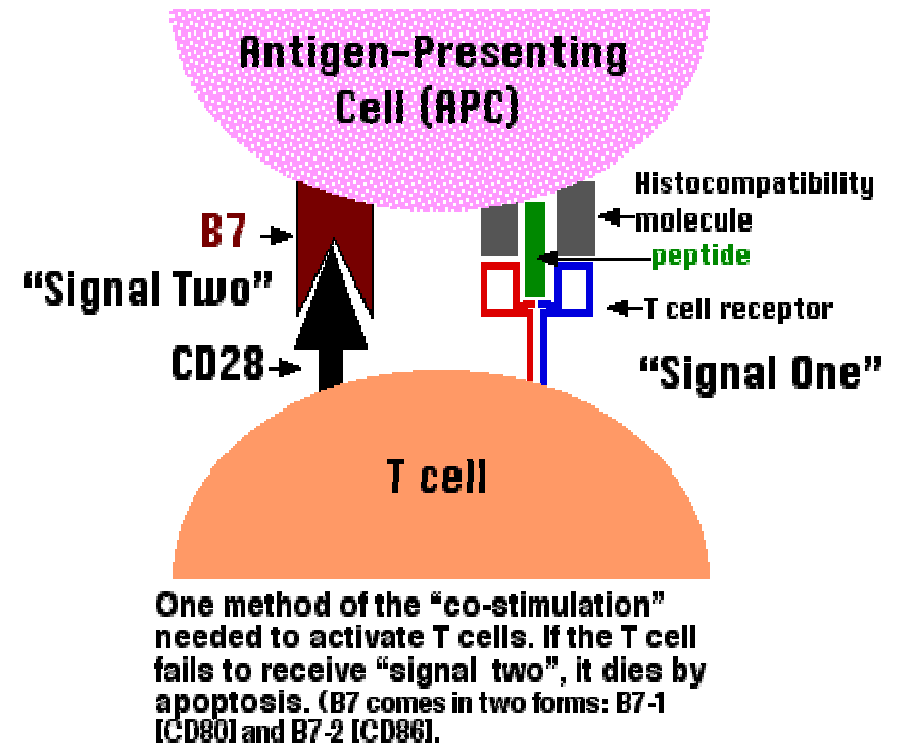
- Произхождат от зрели CD4 T<sub>h</sub>17, които са изложени на персистиращ Аг в периферията; нямат роля за тимуса
- Могат да се произвеждат при всички ИО, за да ограничат увреждане след елиминиране на Аг
- Могат да се индуцират *in vitro* (стимулиране на CD4 T<sub>h</sub>17 в присъствие на TGF $\beta$  + IL-2)
- Фактори, определящи баланса между ефекторни клетки и Treg?

# Сигнали за генериране и поддръжка на Treg

- Аг разпознаване с или без възпаление,?
- TGF- $\beta$  (източник?) Ткл.
- Интерлевкин-2 (първоначално идентифициран като Т-кл. растежен фактор; основна функция – да контролира ИО чрез поддържане на функционални Treg; въздейства чрез сигнален път Stat5
- Транскрипционен фактор Foxp3
  - Много активирани клетки T cells (не само **Treg**) могат временно да експресират Foxp3

# Сигнали за генериране и поддръжка на Treg

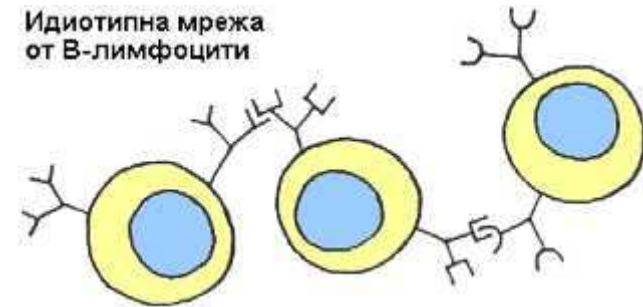
- Ниски нива на B7: костимулация чрез CD28
- **B7** мембранен рецептор върху активирани АПК – свързва се със CD28 или CD152 върху Т кл. T cell, може да продуцира костимулаторен сигнал за да увеличи или намали активността на МНС-TCR. Освен върху АПК, B7 може да се открие и върху самите Ткл.



# Роля на идиотипната мрежа

- Имуноглобулините са Ат, но като всички белтъци те могат да бъдат и Аг.
- Аг детерминанти на имуноглобулините биват различни видове според това къде са разположени и как са образувани.
  - **Изотипни** - детерминантите, които отличават един изотип от друг - те са върху константните части на веригите.
  - **Идиотипни** - върху вариабилните части на веригите и са различни при Ат с различна Аг специфичност.
- **Идиотип** - съвкупността от антитела с еднакви идиотипни детерминанти. Всеки идиотип е продукт на отделен клон В-лимфоцити, макар че понякога различни клонове случайно имат обща идиотипна детерминанта

# Роля на идиотипната мрежа



- Т-клетъчните рецептори също имат идиотипни детерминанти по вариабилните части на своите вериги.
- **Теория на Йерне** - лимфоцитите образуват идиотипни мрежи с регулаторна функция. Според тази теория имунокомпетентните клетки, още преди да са срещнали антигена, се поддържат една друга в активно състояние благодарение на това, че антиген-специфичните рецептори на някои лимфоцити случайно разпознават идиотипни детерминанти по рецепторите на други лимфоцити. Така идиотиповете служат като заместители на антигените преди срещата с действителните антигени.
- При проникване Аг и индуциран ИО, анти-идиотипни антитела срещу Аг-специфичните антитела (и Т-клетъчни рецептори) участват в регулацията на ИО

# Идиотипна мрежа при В Ly

- В Ly, реагиращи срещу тимус-независими антигени.
- В онтогенезата възникват по-рано от останалите, живеят дълго и запазват способността си да се делят. Те произвеждат IgM-антитела със сравнително ограничено разнообразие, защото само рекомбинират V, D и J-фрагментите. Тези антитела разпознават (с не особено висок афинитет) редица полизахариди и липополизахариди, които са съставки на бактериалните стени и капсули.
- Могат да се образуват без какъвто и да е предварителен контакт с бактерии. Откриват се в серума както на новородени, които не са претърпели вътрематочна инфекция, така и на възрастни "безмикробни" животни, извадени от матката малко преди раждането и отгледани в стерилна среда.
- Такива антитела, синтезирани без видима антигенна стимулация, често се наричат **естествени**. Подобни на тях антитела се съдържат и в нормалния възрастен организъм, живеещ в нестерилна среда, но се откриват по-трудно, понеже се засенчват от много по-голямото количество антитела срещу външни антигени.

# Идиотипна мрежа при В Ly

- Ако се изследва антигенната специфичност на естествените антитела, оказва се, че освен с гореспоменатите небелтъчни антигени те реагират и с други антигени, макар и с още по-ниско сродство.
- Те често реагират помежду си - двойки **идиотип – анти-идиотип**. Вероятно произвеждащите ги В-лимфоцити са приспособени, вместо да бъдат стимулирани от Т-помощници, да се разпознават един друг със своите рецептори и да се стимулират взаимно. Ако впоследствие се появи външен тимус-независим антиген, той кара разпознаващите го В-лимфоцити да усилят производството на съответното антитяло.
- Взаимодействията идиотип – анти-идиотип обаче поддържат системата във форма през дългите периоди преди появата на външния антиген и след изчезването му.

# Роля на МНС-гените на имунния отговор

- Когато на различни линии мишки се инжектира един и същ антиген и се сравни титърът на получените антитела, оказва се, че една линия произвежда голямо количество антитела, а друга – малко.
- От значение е само видът на антигена и генотипът на мишката - има конкретни гени, определящи добрия или лош ИО срещу даден антиген, и ги наричат гени на имунния отговор, съкратено Ir-гени от англ. immune response.
- Гените на имунния отговор са скачени с МНС-локуса. По-точно гените на ИО всъщност са идентични с определени гени от МНС - II клас на МНС.



# Роля на МНС-гените на имунния отговор

- Два предполагаеми механизма:
  1. Основава се на допускането, че няма МНС-молекула, която да представя добре всички Аг пептиди. Всеки вариант на МНС-II има конкретна структура на своя жлеб, в която някои пептиди прилягат добре, а други – лошо. Ако организмът не притежава МНС-вариант, подходящ за дадения антигенен пептид, имунният отговор срещу този пептид ще бъде слаб.
  2. Дори Аг пептид да се закрепя добре в жлеба на МНС-II, възможно е така полученият комплекс да наподобява някакъв собствен антиген на организма. Тогава спрямо него ще се изгради имунна толерантност и съответно имунният отговор ще е слаб. Изглежда, в различните случаи могат да действат и двата механизма, така че някои примери за неефективен имунен отговор се дължат на дефект в антигенното представяне, а други – на имунна толерантност.

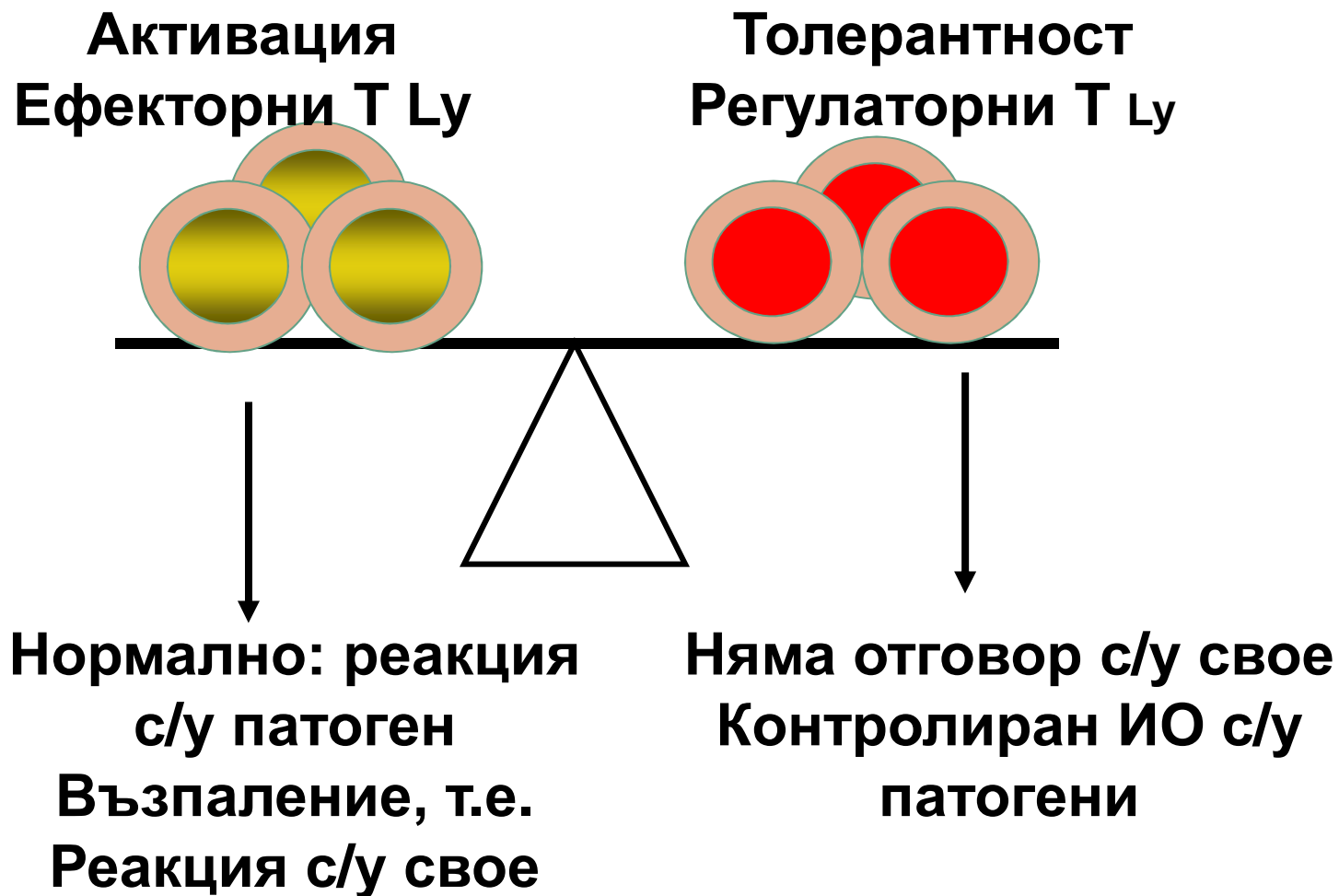
# Роля на МНС-гените на имунния отговор

- Ето защо МНС-гените включват десетки алели:
  - Поради този полиморфизъм индивидът най-често е хетерозиготен по всички МНС-гени и това повишава шанса му да има подходящ вариант на МНС за дадения антигенен пептид
  - Когато в генофонда на популацията има десетки МНС-варианти, малко вероятно е да се появи патоген, срещу чиито антигени всички индивиди от тази популация да реагират лошо. Разнообразието в МНС-локуса отразява разнообразието от патогени, атакували вида през дългата му еволюционна история.

# Роля на невро-ендокринната регулация

- Като другите системи и имунната се регулира невро-ендокринно.
- Най-общо глюкокортикоидите и андрогените **потискат** имунния отговор, а естрогените, растежният хормон, тироксинът и инсулинът го **усилват**. Имуносупресивното действие на глюкокортикоидите е толкова силно, че те се използват за потискане на нежелан имунен отговор. Стресът засилва секрецията на глюкокортикоиди и други имуносупресивни хуморални фактори, затова стресираните организми са уязвими за инфекции.

# Активиране на лимфоцитите и контрол



# Значение на регулацията на ИО

- Избягва се активирането на твърде много  $L_y$  и увреждане на тъканите при нормален ИО с/у инфекции
- Предотвратяват се неадекватни реакции с/у собствени Аг (“толерантост към свое”)
- Пропуск или дефект в контролните механизми е причина за имунно-медиирани възпалителни заболявания

# Основни принципи при контрол на ИО

- Отговорът с/у патогена намалява при елиминиране на инфекцията
  - Апоптоза на  $L_y$ , които загубват сигналите си за оцелване (повърхностни Аг/молекули и др.)
  - Оцеляват само паметовите  $L_y$
- Възможни са мехатнизми на активен контрол за ограничаване на отговора към персистиращ Аг (собствени Аг, тумори и някои хронични инфекции)
  - Често се групират под общото име “**толерантност**”

# Имунна толерантност

- Дефиниция: липсата на имунен отговор срещу съединение, което е достъпно за имунната система и има молекулните характеристики на Аг.
- Правее разлика между норма и патология - липсата на имунен отговор при болни от SCID или СПИН се нарича **имунна недостатъчност**.
- Имунната толерантност по определение се отнася до **специфичния, придобития имунитет**. Отделните имунокомпетентни лимфоцити обаче не могат да различават свое от чуждо по простата причина, че разпознават само един антиген – този, който се свързва от техния Ig- или TCR-рецептор.

# Имунна толерантност

- В действителност, разбира се, няма механизъм, чрез който имунната система да чете генома.
- Способността да се различава свое от чуждо е присъща на вродения имунитет, а не на придобития. Макрофагите и неутрофилите със своите доста примитивни рецептори могат да различат микробните клетки от собствените и да ги фагоцитират.
- Например вроденият имунитет не може да ни защити от бактериалните и змийските токсини, защото те са белтъци, достатъчно подобни по строеж на нашите собствени секреторни белтъци.



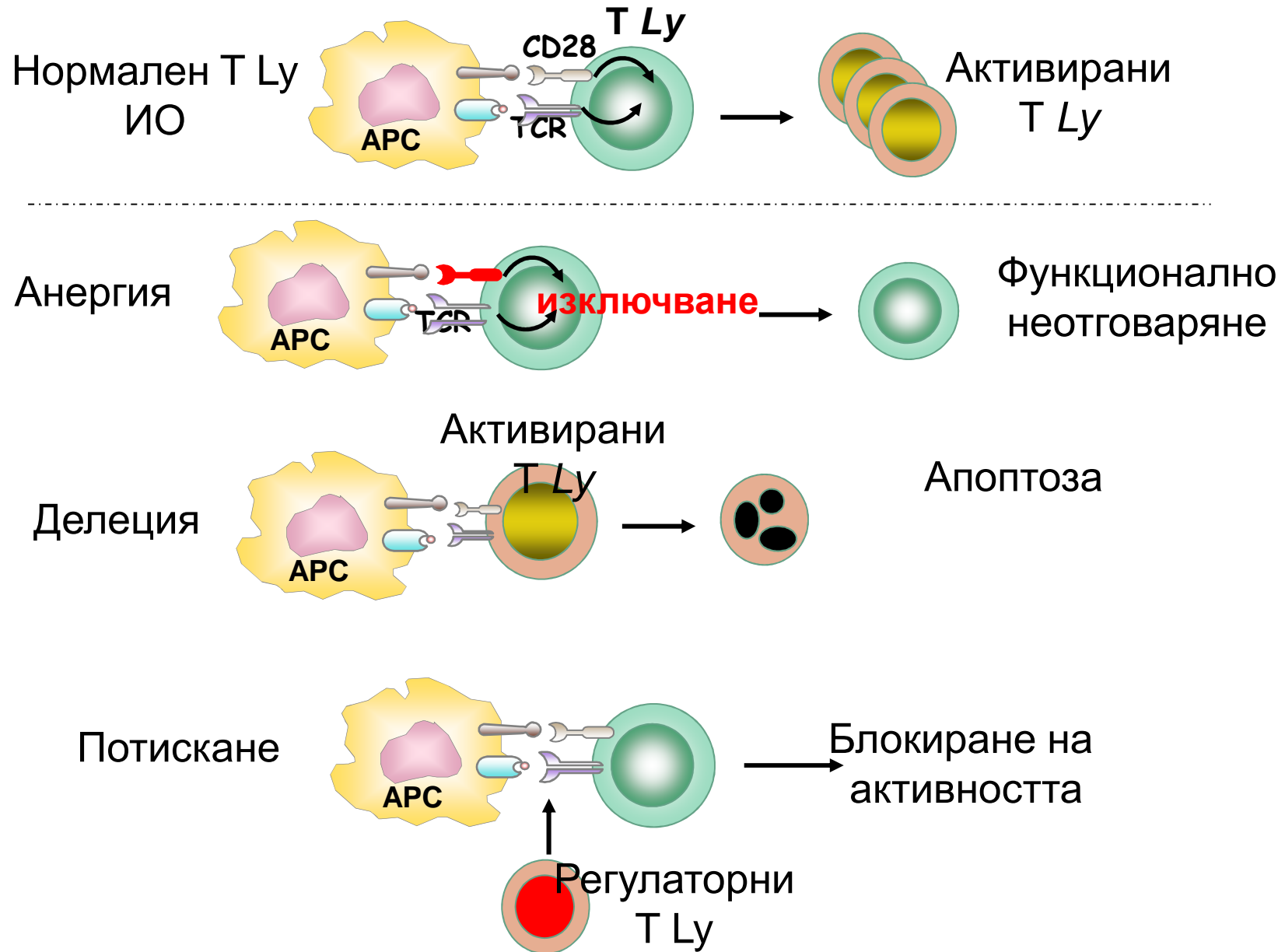
# Имунна толерантност

- ИС се запознава с даден Аг, за да го приеме като собствен още през зародишното развитие, а чуждите антигени нормално се появяват едва след раждането. ИС приема за свои Аг, с които се е запознала през **ембриогенезата**, и атакува като чужди тези, които за пръв път са се появили в организма след раждането.
- 1950 – 1960 за пръв път изследвания имунната толерантност
- Опит на Р. Оуен (Owen) - изследва кръвногруповите фенотипове на телета и възрастни говеда – двуйайчни близнаци. Оказва се, че много от тях дори и във възрастно състояние съдържат кръвни клетки, носещи антигените на другия близнак. През пренаталното си развитие близнаците са обменили стволови клетки, които са се настанили трайно в кръвотворната тъкан на приемателя и са го превърнали в химера за цял живот. При това Оуен отбелязва, че говедата-химери приемат чуждите кръвни клетки като собствени и не развиват ИО срещу тях.

# Централна толерантност

- Лимфоцити разпознали собствени Аг преди узряване или биват елиминирани или се обезвреждат
- 
- Но вероятно ги има на определени етапи от живота (като новопроизведени от костномозъчните стволови клетки)

# Периферна толерантност



# Механизми за създаване на имунна толерантност

- Три основни механизма за изграждане на имунна толерантност спрямо даден антиген:
  - **Клонална делеция** – предизвикване на апоптоза у всички лимфоцити, разпознаващи антигена, още докато те се диференцират в централните лимфоидни органи.
- Както В Ly в костния мозък, така и Т Ly в тимуса преминават през **негативна селекция**. При нея автореактивните лимфоцити се елиминират и само тези, които не реагират силно срещу собствени антигени, се оставят да завършат диференцирането си. Чрез **клонална делеция** се създава толерантност към всички антигени, които се синтезират в централните лимфоидни органи или могат да стигнат дотам с кръвта и лимфата.



# Механизми за създаване на имунна толерантност

- **Клонална анергия** – трайно потискане на функцията на лимфоцитите, разпознаващи антигена, при първата им среща с него. Има данни, че ако на зрял нестимулиран Т-лимфоцит антигенът за пръв път се представи без важния допълнителен сигнал В7, лимфоцитът не само не се активира, а и става завинаги неспособен да се активира, независимо как ще бъде стимулиран в бъдеще. Такива неподатливи на активация клетки се наричат **анергични**. Смята се, че чрез клонална анергия се създава Т-клетъчна толерантност към периферните собствени антигени, които се синтезират в различни тъкани извън тимуса и нормално не проникват в него. Все още се спори дали клоналната анергия действа и при В-лимфоцитите, но това всъщност не е толкова важно. Повечето антигени са **тимус-зависими**, така че ако Т-помощниците са толерантни, В-лимфоцитите също няма да реагират.

# Механизми за създаване на имунна толерантност

- 3) **T-супресия** – потискане на функцията на зрели лимфоцити, разпознаващи антигена, от страна на Treg (регулаторни T-клетки). Толерантността, постигната по този начин, не е толкова пълна и надеждна, колкото създадената по първите два начина. T-супресията е от най-голям практически интерес - може да потисне **зрели активирани лимфоцити**. Затова създаването на толерантност у *възрастен* организъм е преди всичко въпрос на T-супресия. Ако знаехме достатъчно за процеса, за да можем го контролираме, пациентите с присадени органи и болните от автоимунни болести щяха да имат много по-добра прогноза.
- Естественото приложение на T-супресивната толерантност *in vivo* е да спре евентуално развил се ИО срещу собствени Ag, а също и срещу някои чужди Ag, към които толерантността е по-уместна (например обичайните съставки на храната).

# Имунна толерантност

- Към част от собствените Аг ИС не изгражда толерантност, защото поради разположението им не може да се запознае с тях. Някои органи (мозъкът, окото и семенникът) са отделени от кръвообращението с бариери, трудно пропускливи за макромолекули и още повече за цели клетки. Нямайки достъп до тези т. нар. привилегировани места, ИС не развива толерантност към антигените им.
- Ако бариерата бъде нарушена, например при нараняване, възниква опасност от **автоимунна реакция** срещу засегнатия орган. Нормално обаче този нежелан имунен отговор се поставя под контрол от регулаторните T<sub>Lu</sub>, преди да е нанесъл съществена вреда. Дълголетни организми като бозайниците неизбежно търпят травми през живота си и ИС е приспособена в такива случаи да реагира подходящо, а не да доразрушава пострадалия орган.

# ИЗТОЧНИК

- <http://mayamarkov.com/biology/I10Control/I10Control.htm>