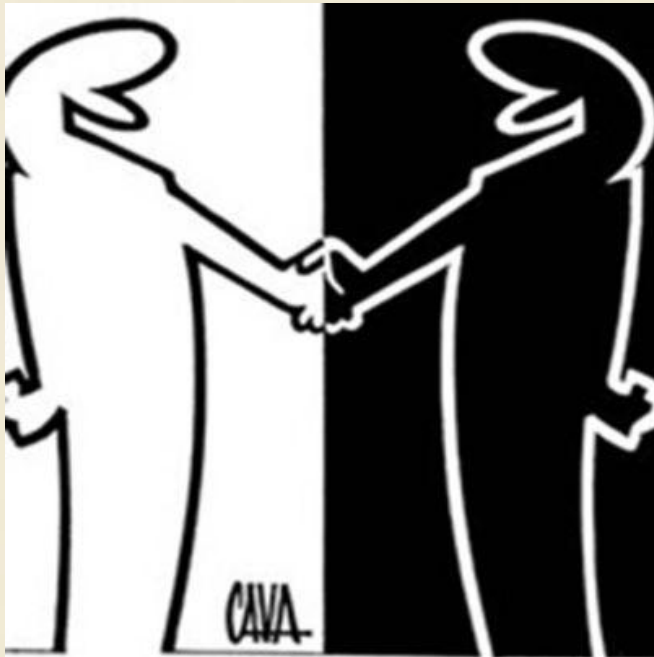


Tolerancja immunologiczna

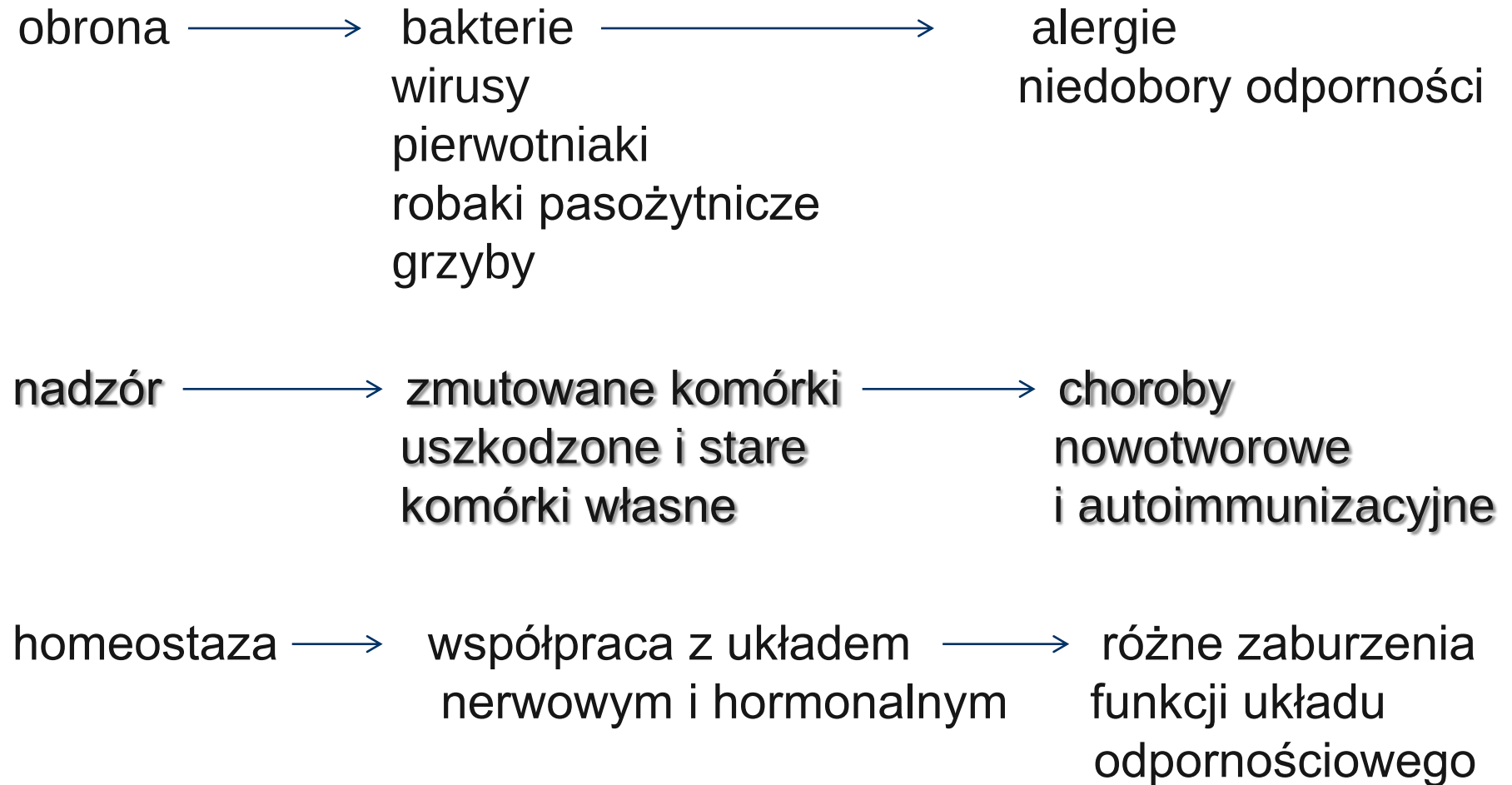
autotolerancja,

tolerancja na alloantygeny i alergen



dr Katarzyna Bocian
Zakład Immunologii
kbocian@biol.uw.edu.pl

Funkcje układu odpornościowego



Tolerancja immunologiczna



układ odpornościowy
nie rozwija odpowiedzi
przeciwko specyficznym antygenom (Ag),

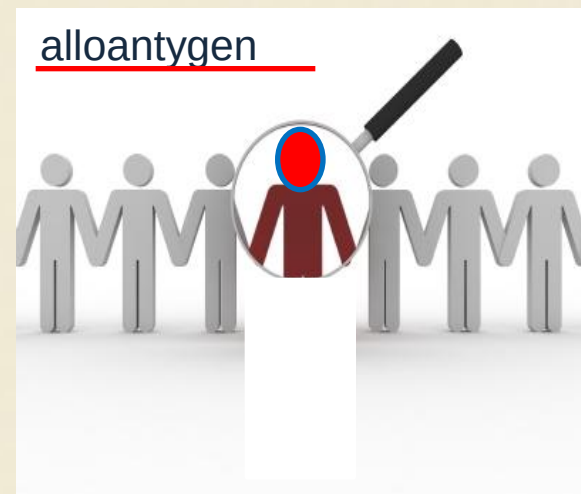
a odpowiedź przeciwko innym jest
utrzymana.

Autotolerancja
proces tolerancji własnych antygenów.

SYGNAŁ NIEBEZPIECZEŃSTWA

Matzinger P.

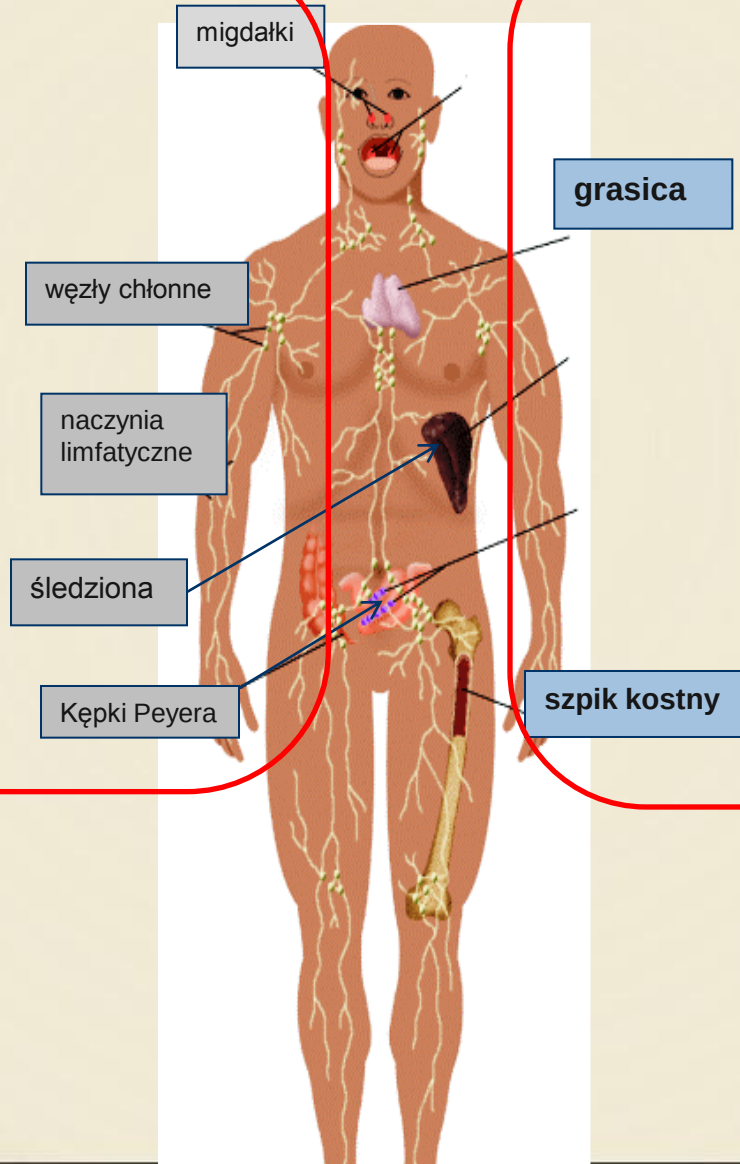
decyzja o podjęciu odpowiedzi immunologicznej
zależy nie tyle od tego
czy Ag jest własny czy obcy
ile czy jest zagrożeniem dla organizmu.



Tolerancja

Obwodowa

dojrzałe limfocyty T i B
w
obwodowych narządach
limfatycznych i tkankach



Centralna

limfocyty T i B
w trakcie dojrzewania
w
centralnych
narządach limfatycznych

Tolerancja centralna

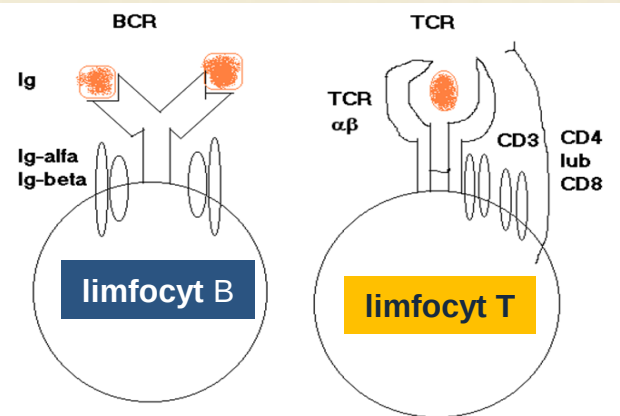
AUTOTOLERANCJA

narządy centralne
autoantygeny (auto-Ag)

GRASICA

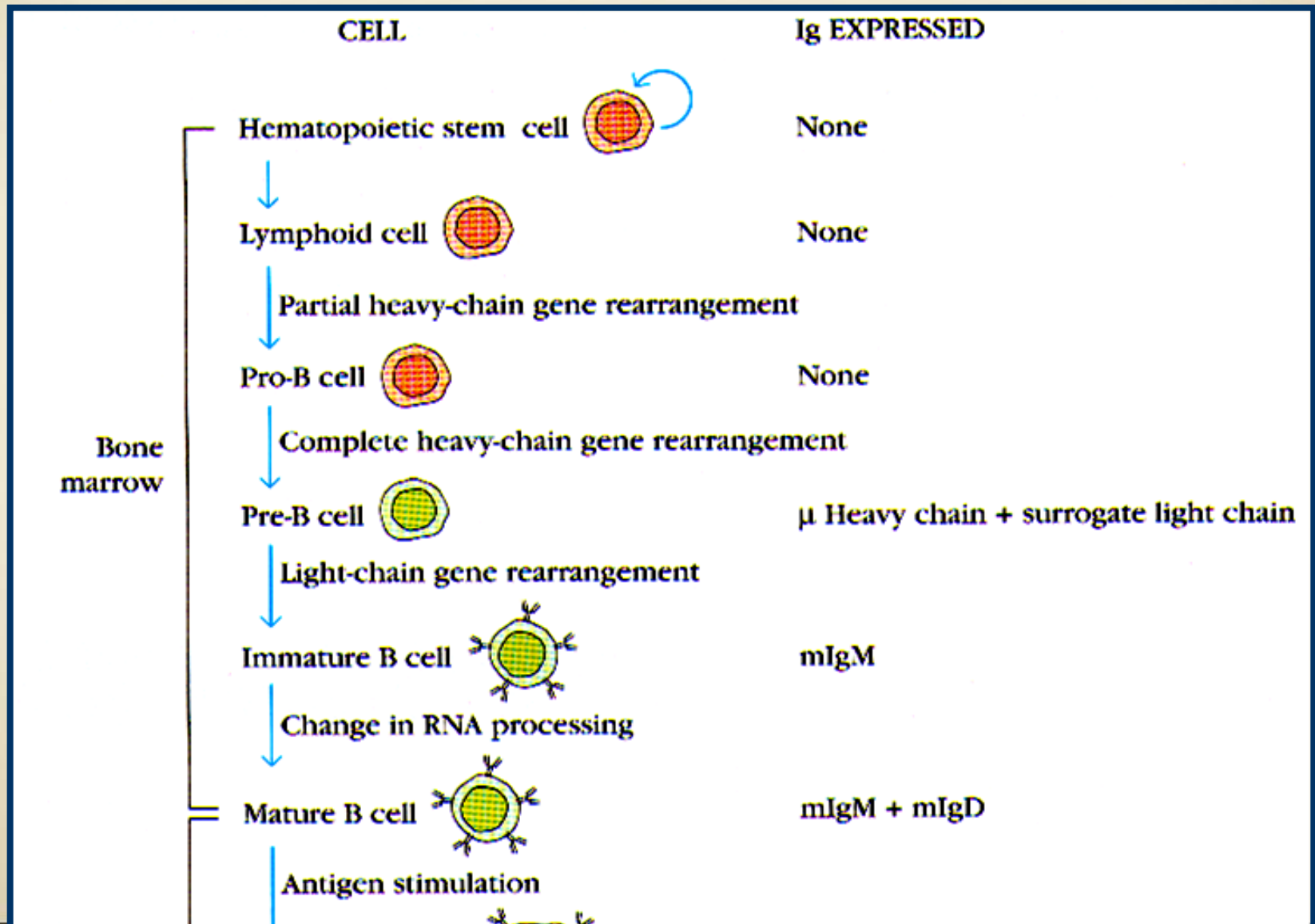
SZPIK KOSTNY

- Wiąże się z nabyciem tolerancji na własne Ag przez niedojrzałe limfocyty T i B
- Eliminacja autoreaktywnych limfocytów w centralnych narządach
- Eliminacja fizyczna lub funkcjonalna



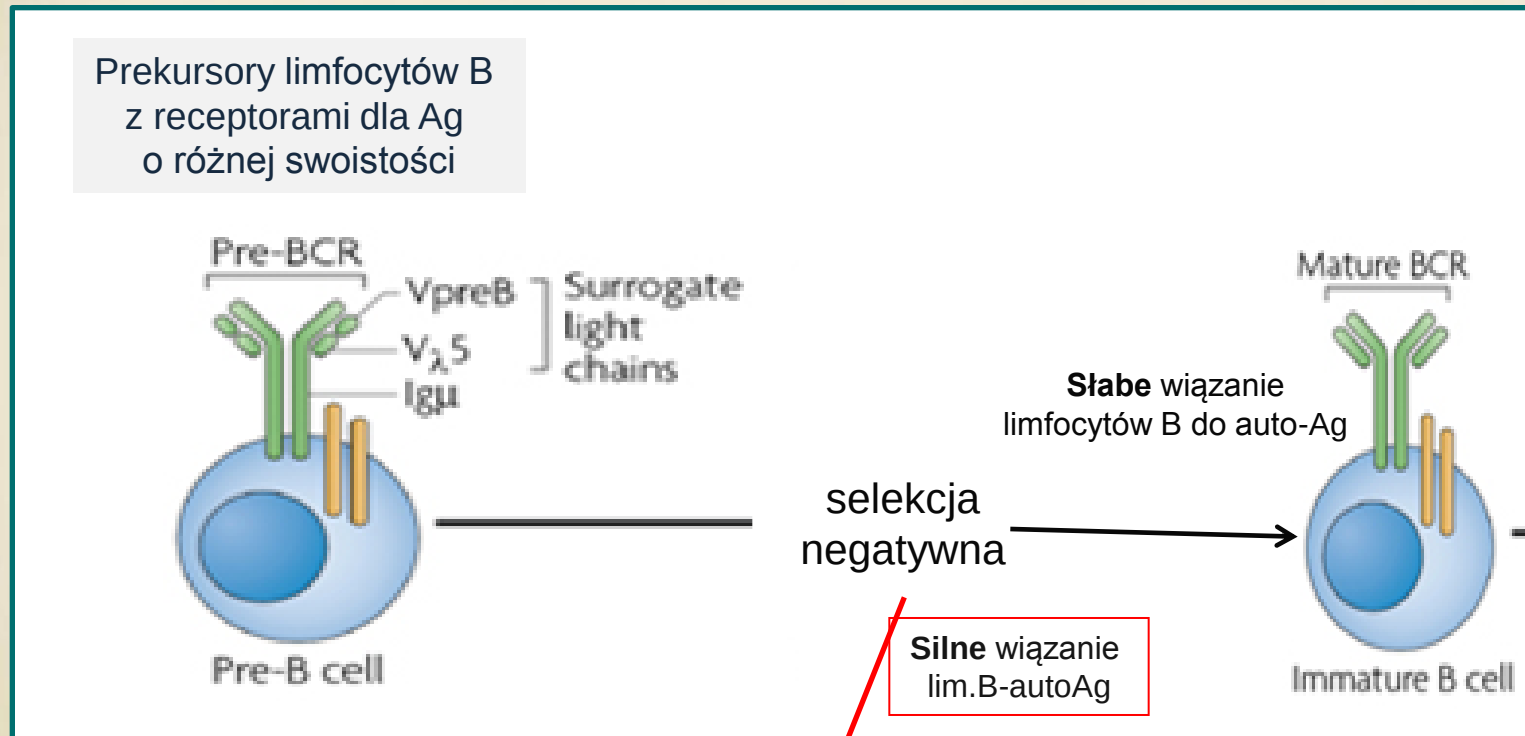
Limfocyty T i B mają specjalne receptory służące do rozpoznawania i wiązania antygeny

SZPIK KOSTNY - powstawanie limfocytów B

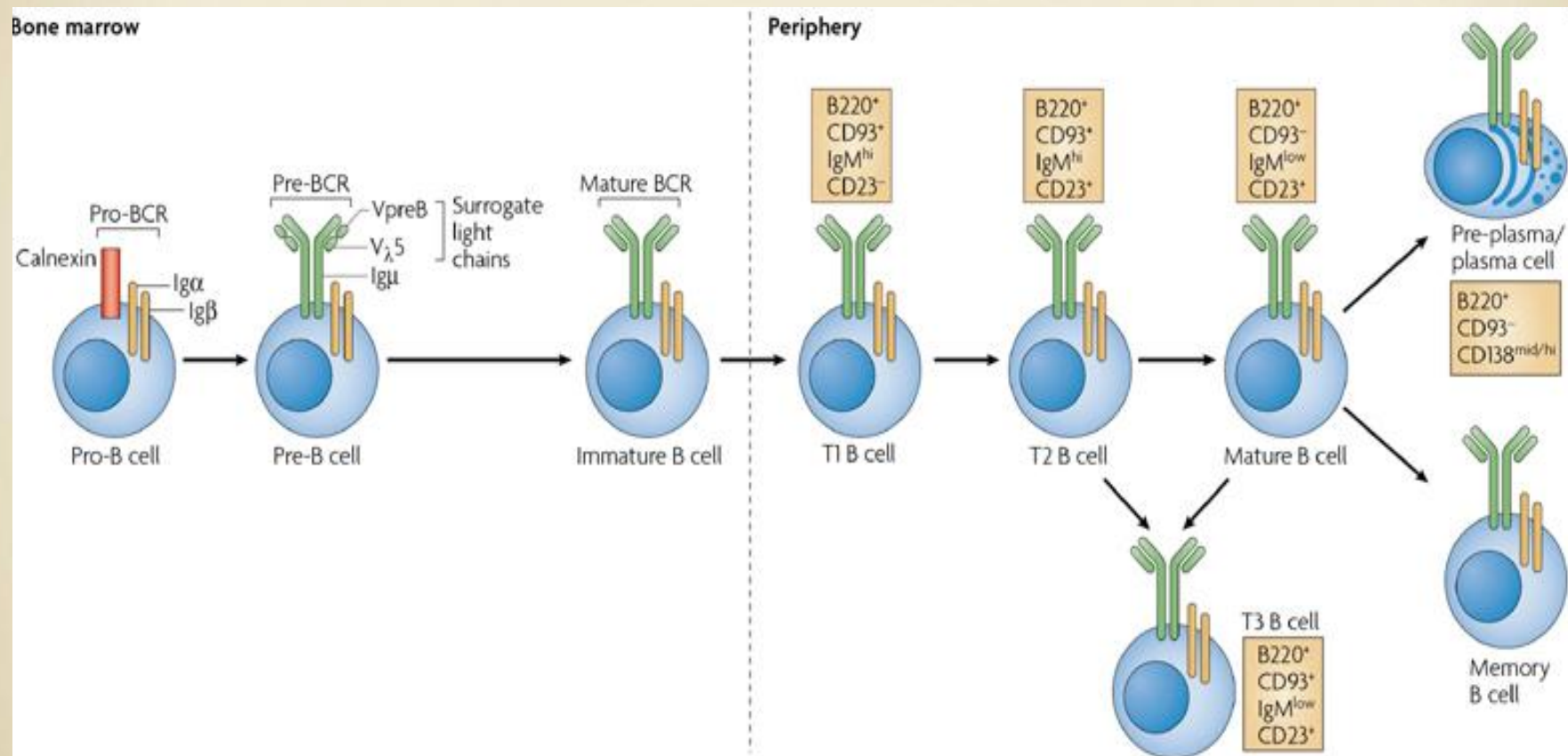


Tolerancja limfocytów B

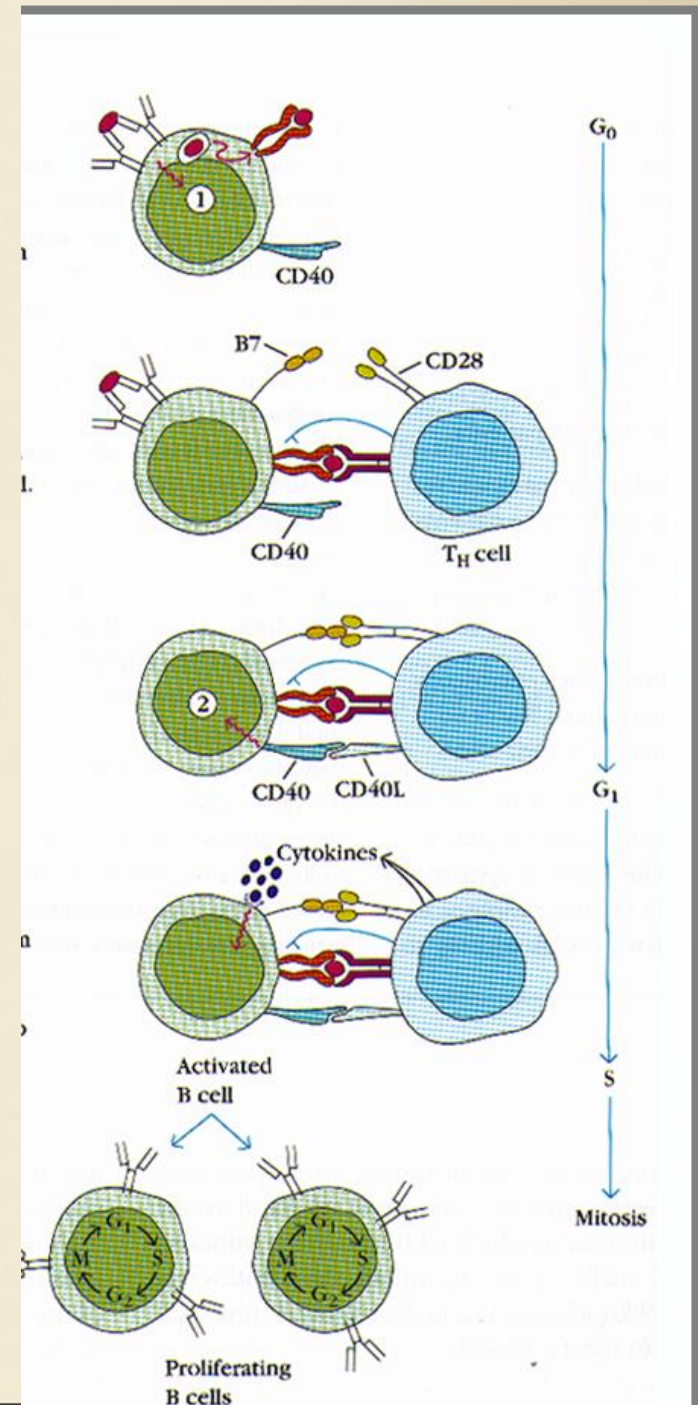
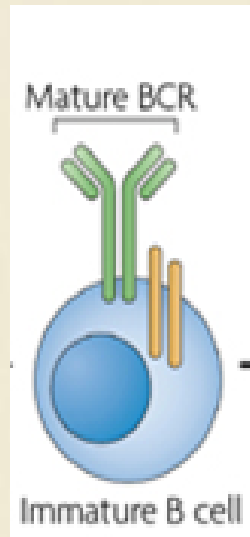
W trakcie rozwoju limfocytów B dochodzi do losowej rearanżacji genów dla łańcucha ciężkiego i lekkich przyszłych funkcjonalnych immunoglobulin. W wyniku tego powstają limfocyty B rozpoznające autoantygeny. Dostając sygnał od IgM ale nie od receptorów kostymulacyjnych APOPTOZA



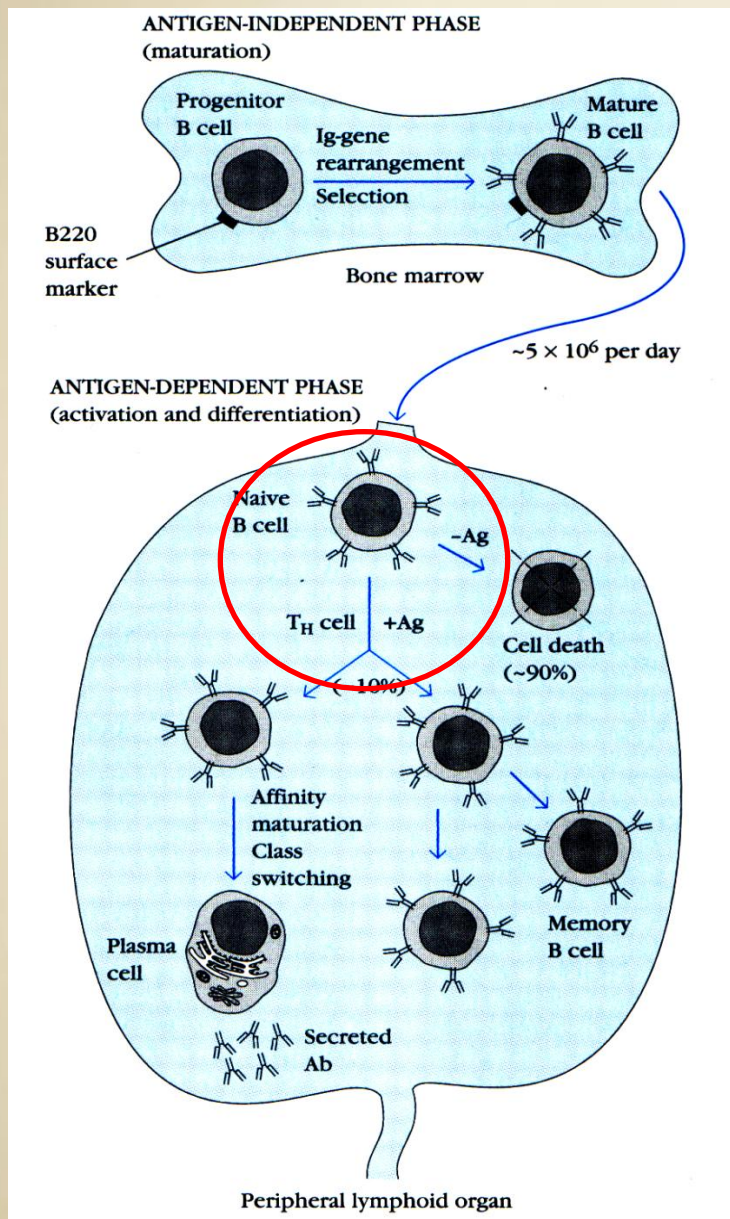
Rozwój limfocytów B – receptor BCR



Limfocyty B – sygnał aktywujący na obwodzie

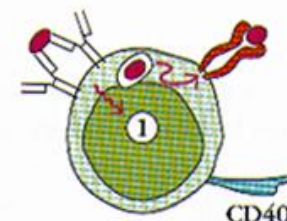


Limfocyty B na obwodzie



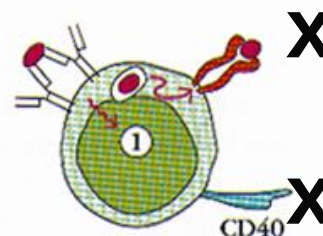
sygnał 1

autoantygen



~~sygnał 2~~

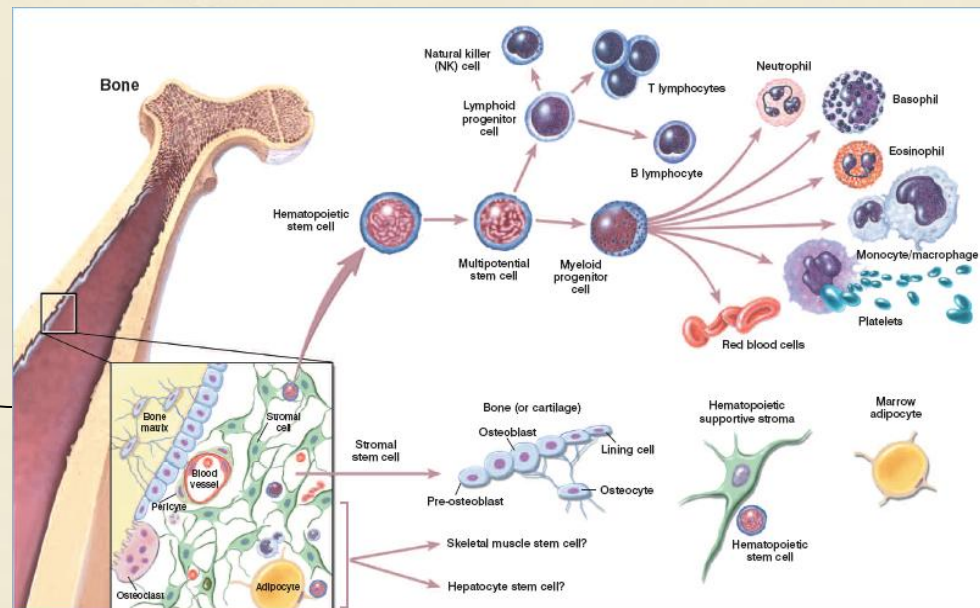
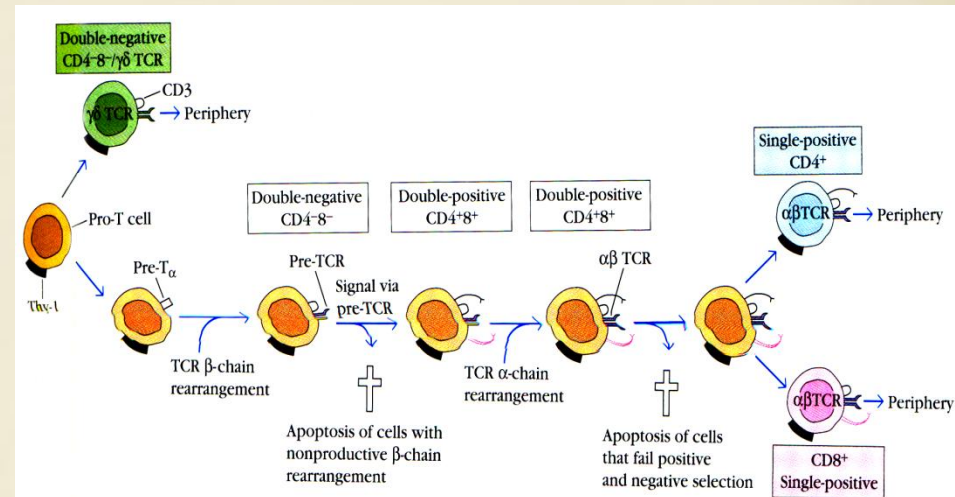
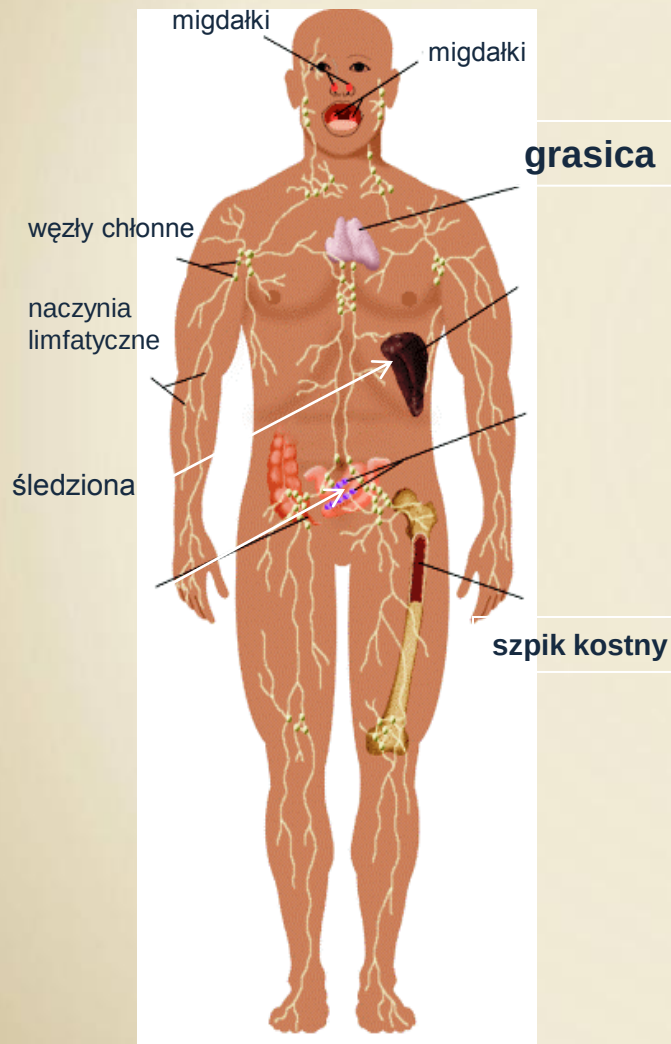
Brak pomocy
ze strony limfocytu T



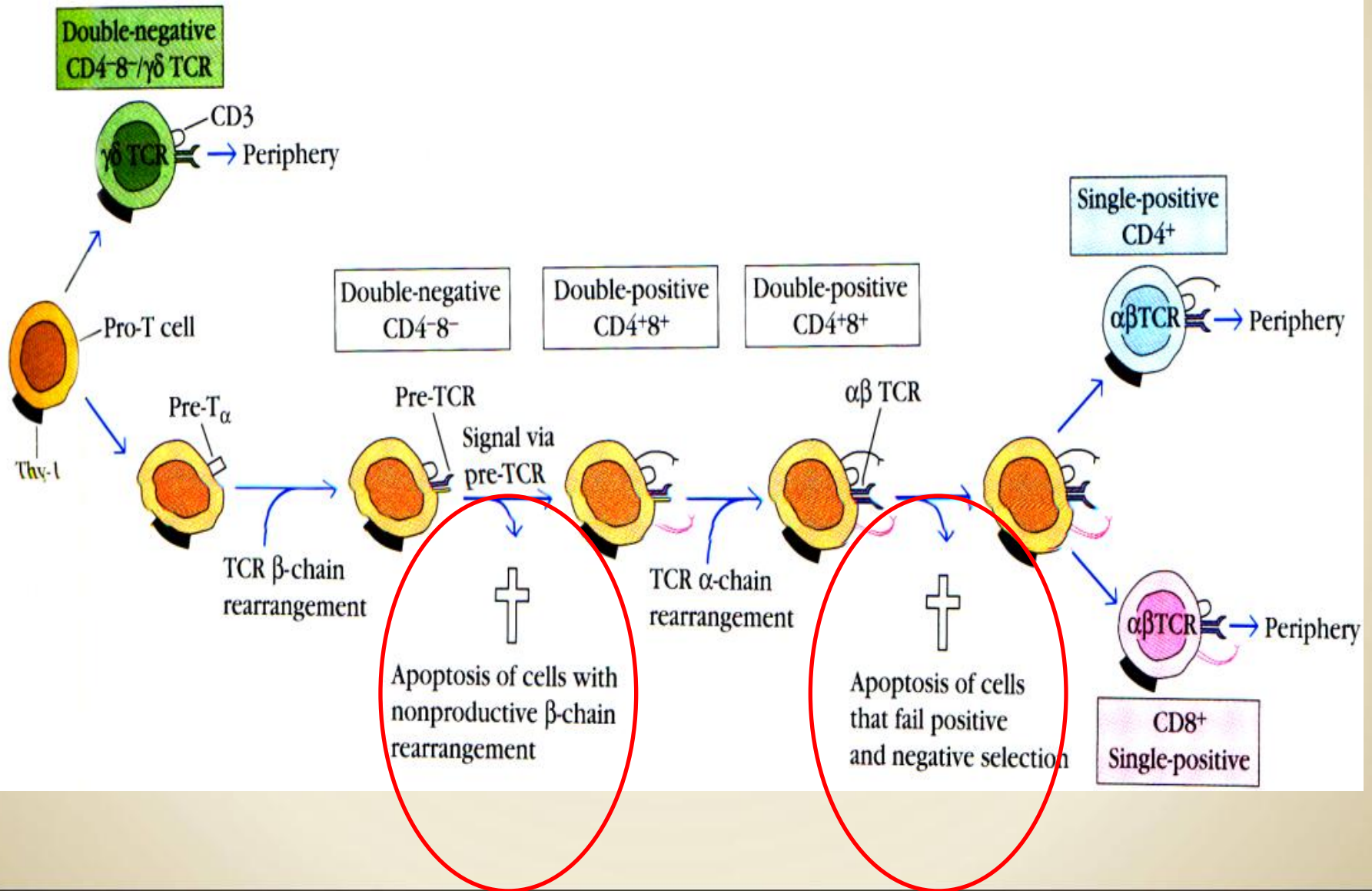
anergia → apoptoza

Eliminacja autoreaktywnych klonów komórek B

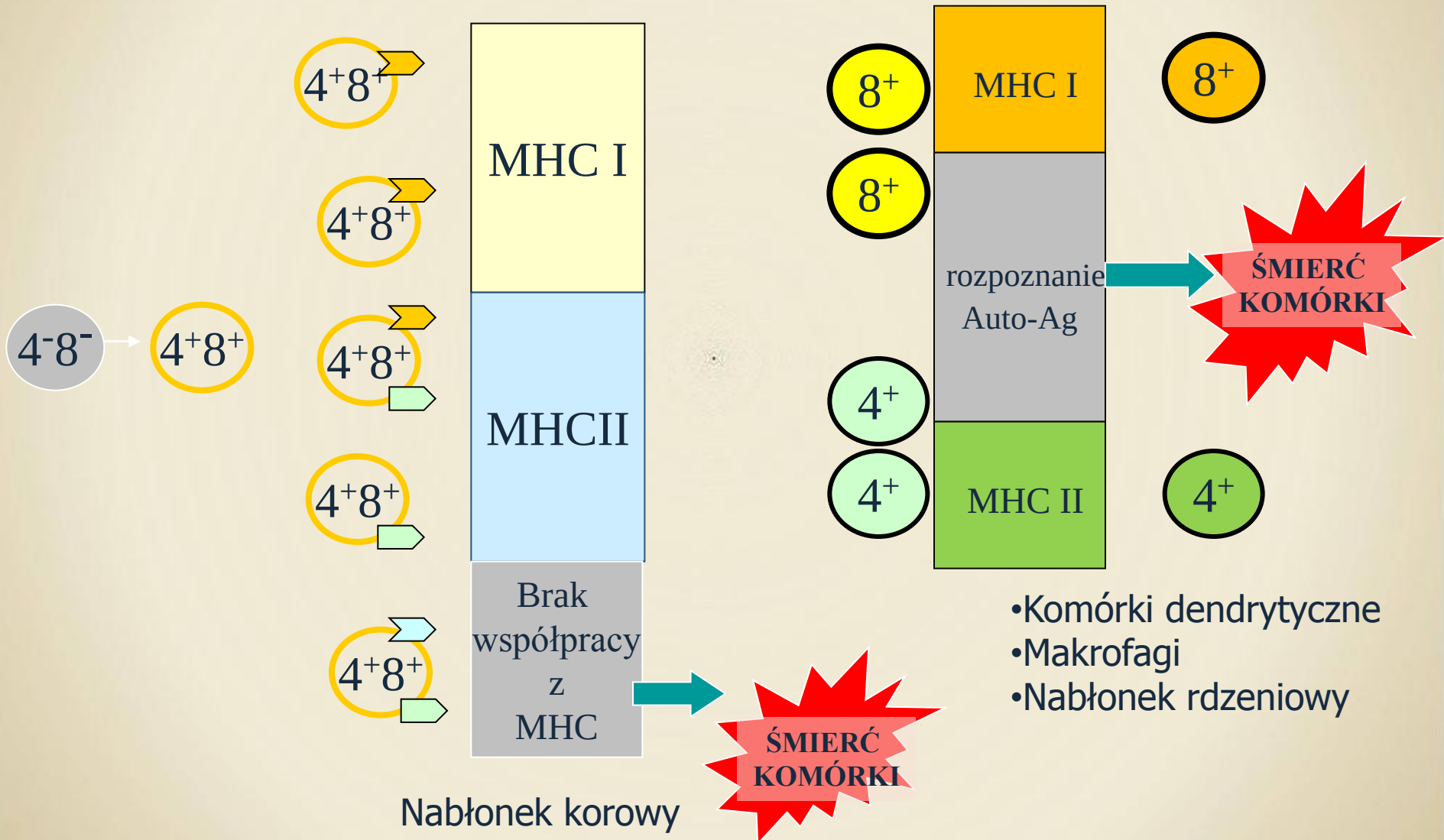
Tolerancja centralna



GRASICA - rozwój limfocytów T



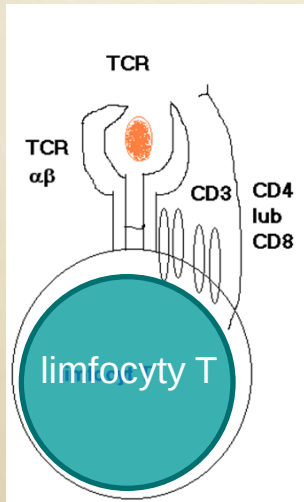
Selekcja pozytywna negatywna



Tolerancja immunologiczna

narządy obwodowe

- autoantygeny (auto-Ag)
- alloantygeny (allo-Ag)
- alergeny



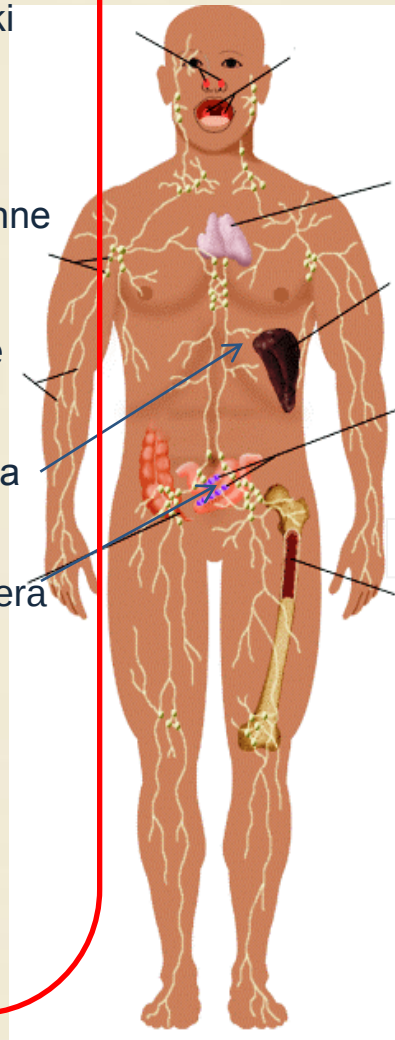
migdałki

węzły chłonne

naczynia
limfatyczne

śledziona

kępkę Peyera



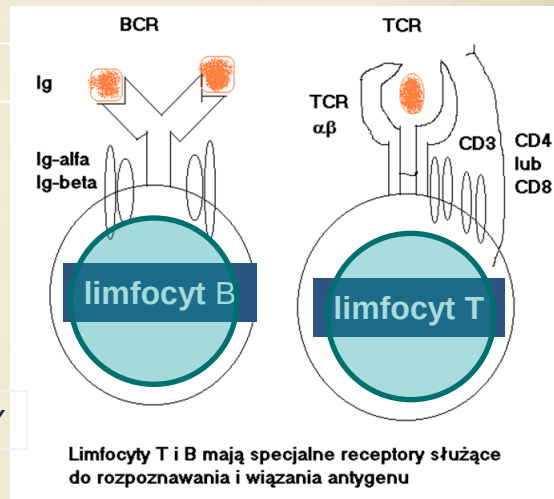
narządy centralne

autoantygeny (auto-Ag)

AUTOTOLERANCJA

GRASICA

SZPIK KOSTNY



Znaczenie tolerancji obwodowej

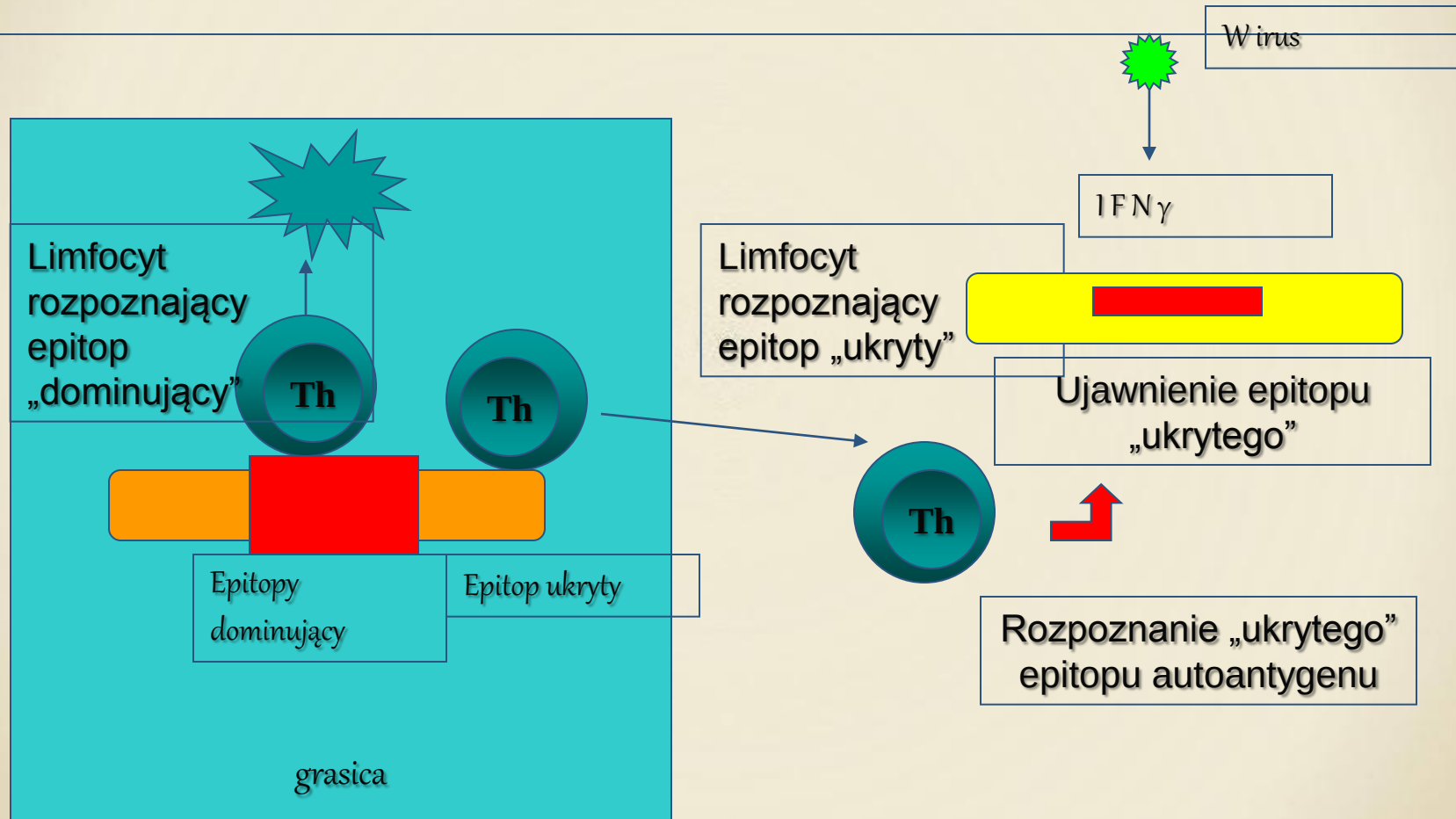
Brak autoantygenów w grasicy

- sekwestracja anatomiczna
- Ag powstające
w trakcie różnicowania narządów

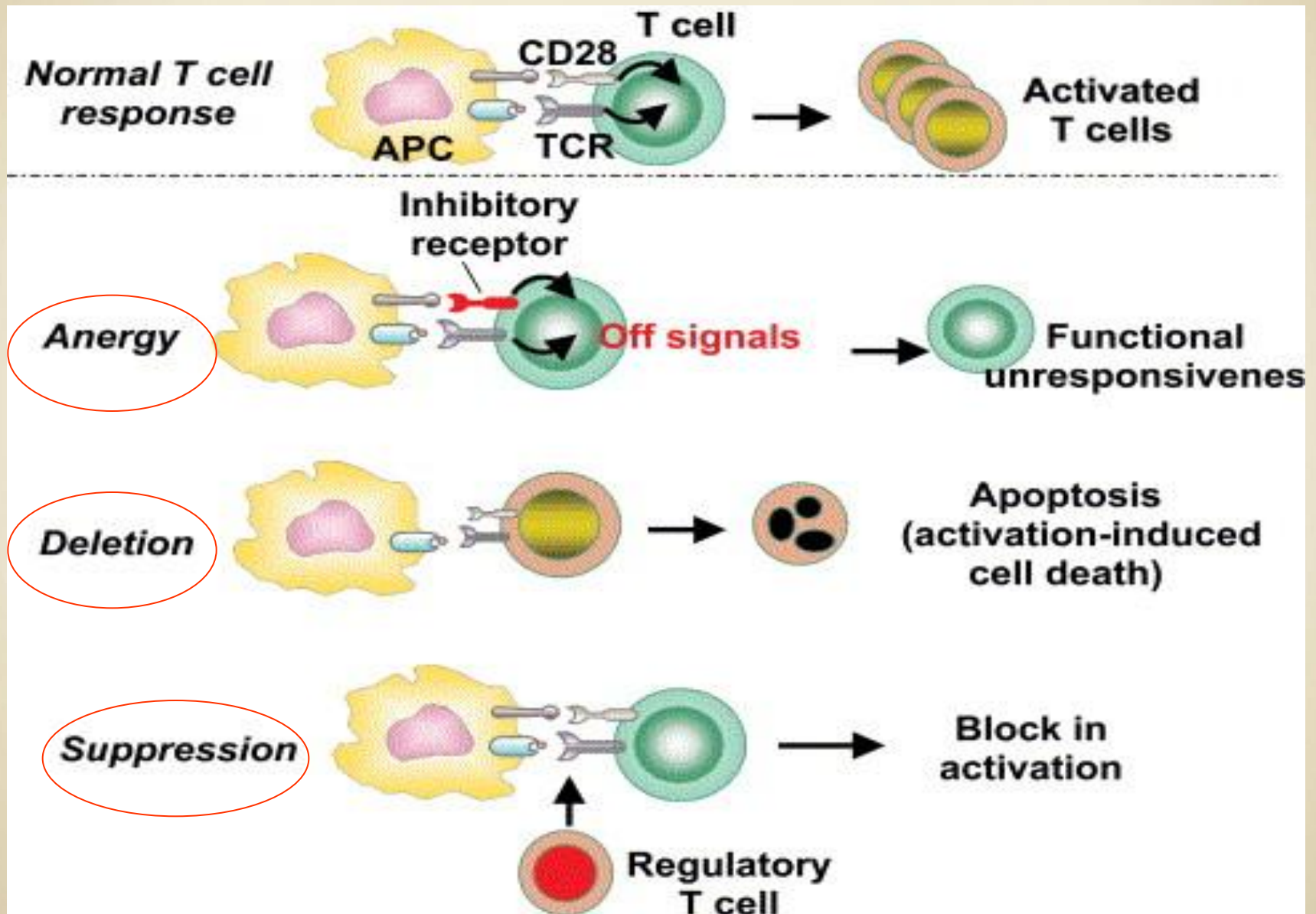
Powstawanie nowych specyficzności Ag

- mutacje somatyczne

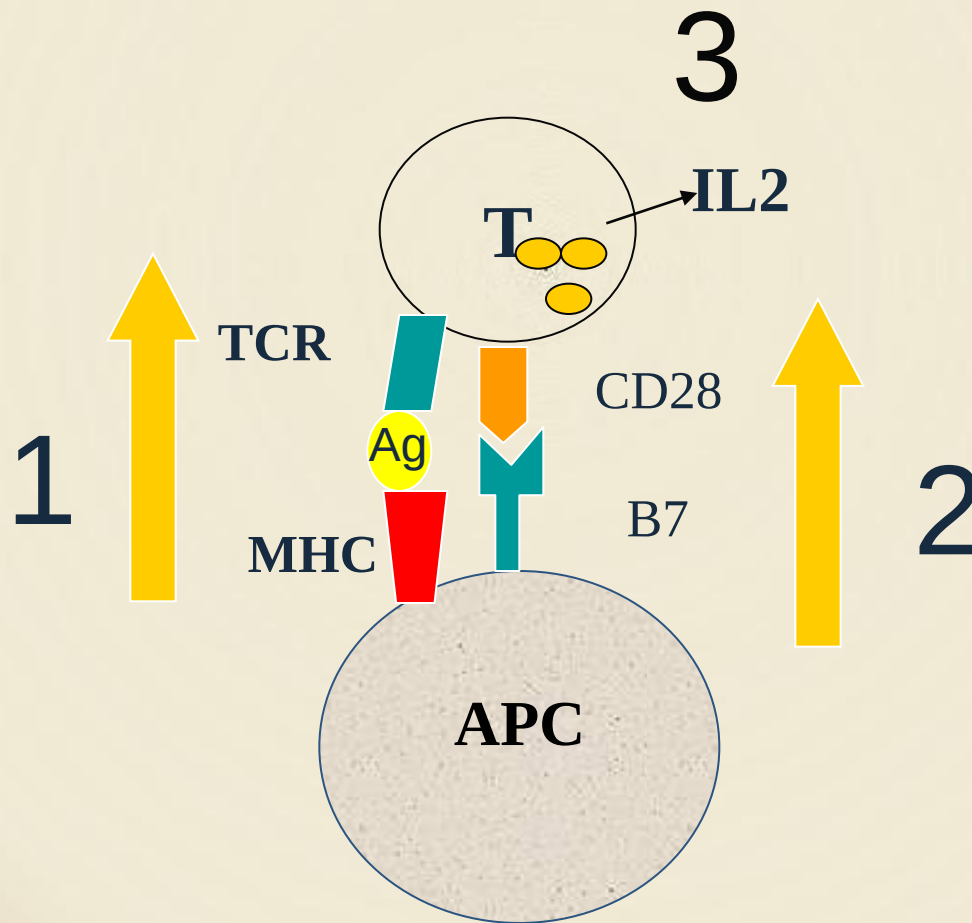
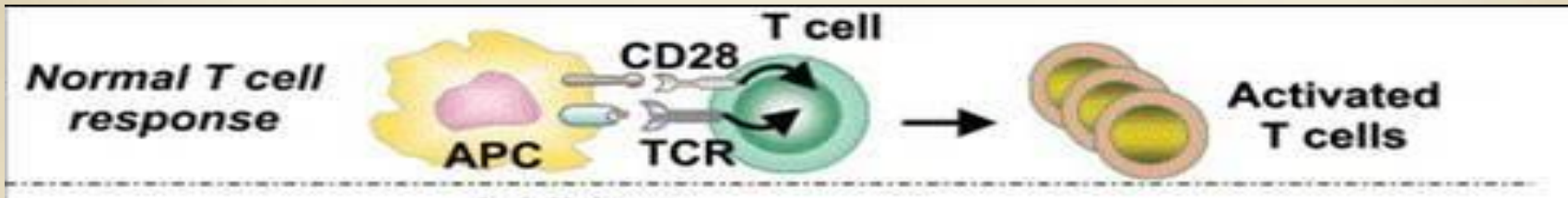
Model sekwestracji molekularnej

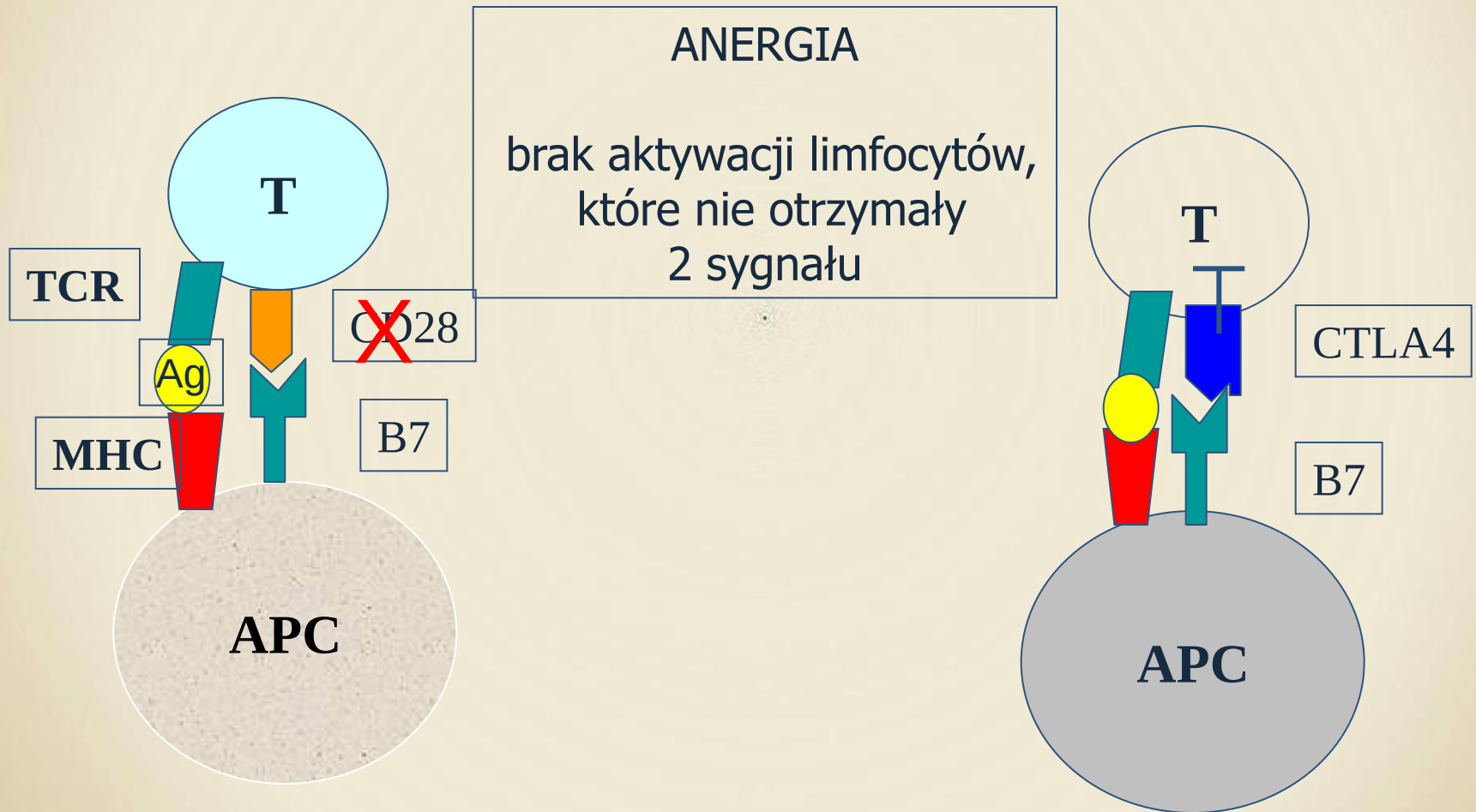


Mechanizmy tolerancja obwodowej



Sygnały konieczne do aktywacji limfocytów T „dziewiczych” i przekształcenia ich w komórki efektorowe





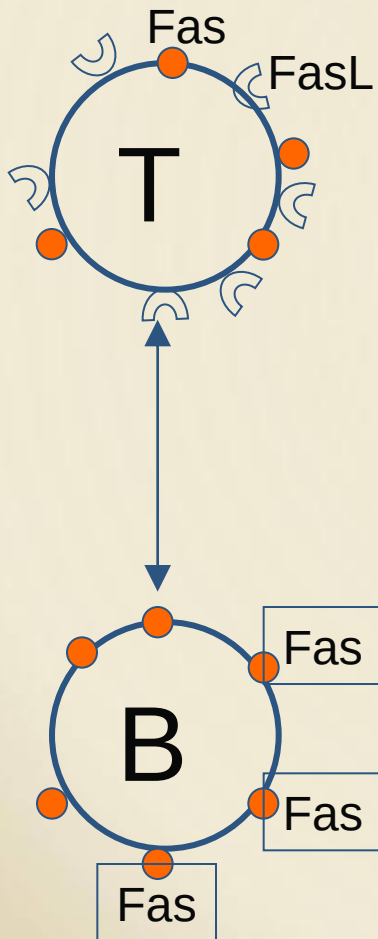
Deletion



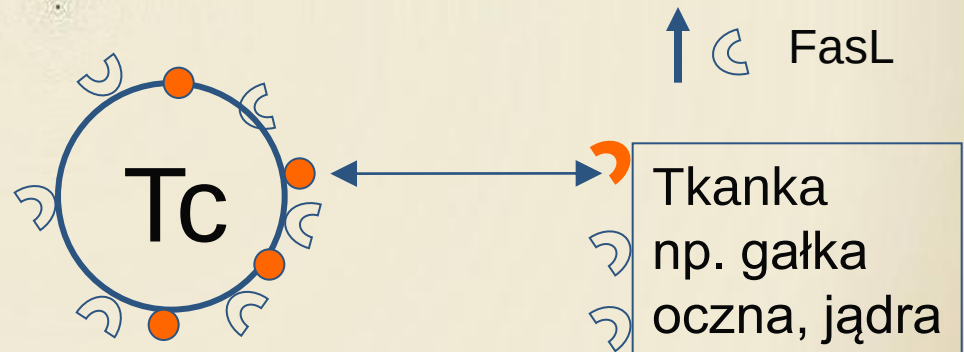
Apoptosis
(activation-induced
cell death)

Śmierć komórki indukowana (AICD)

1



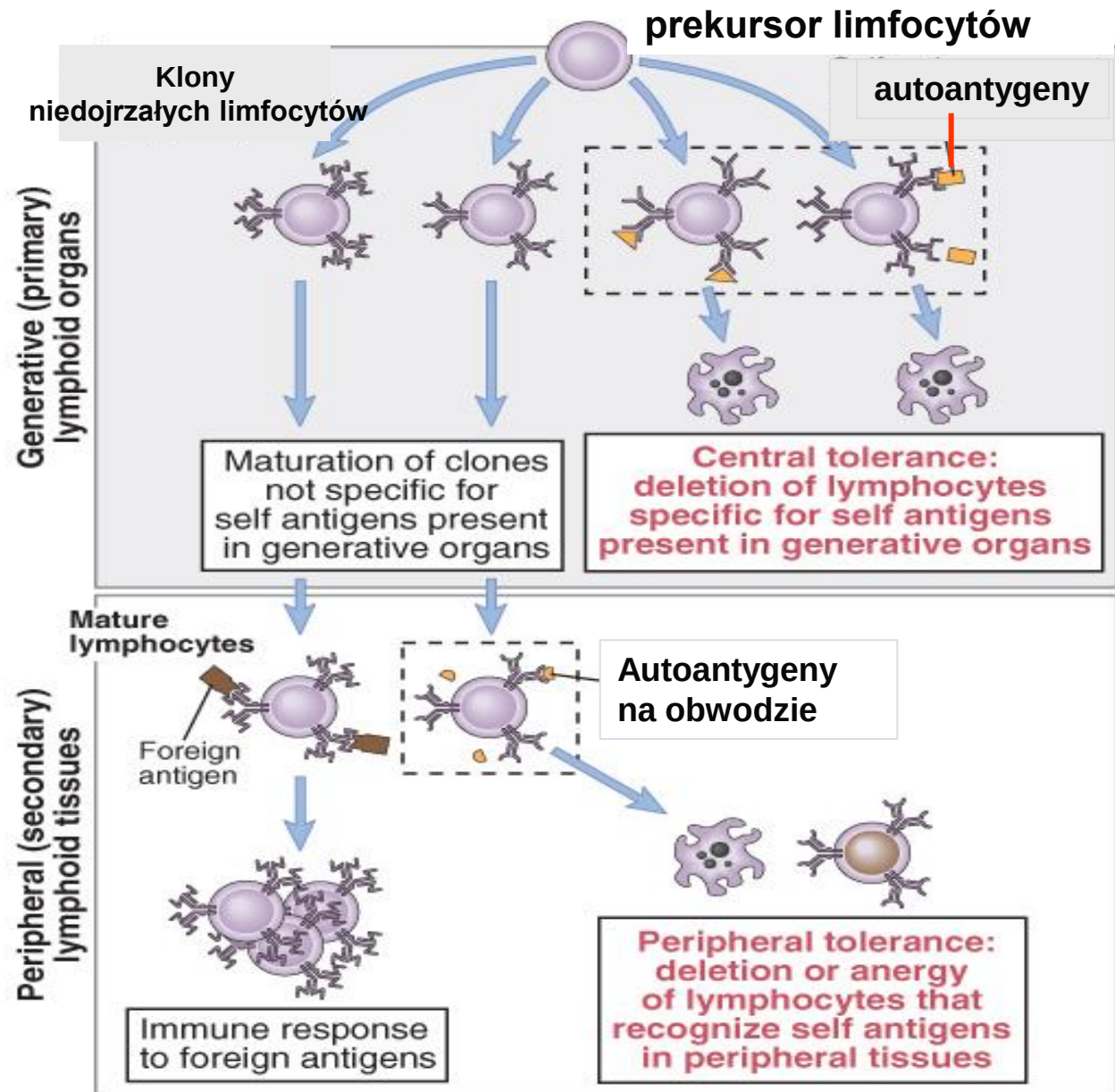
2



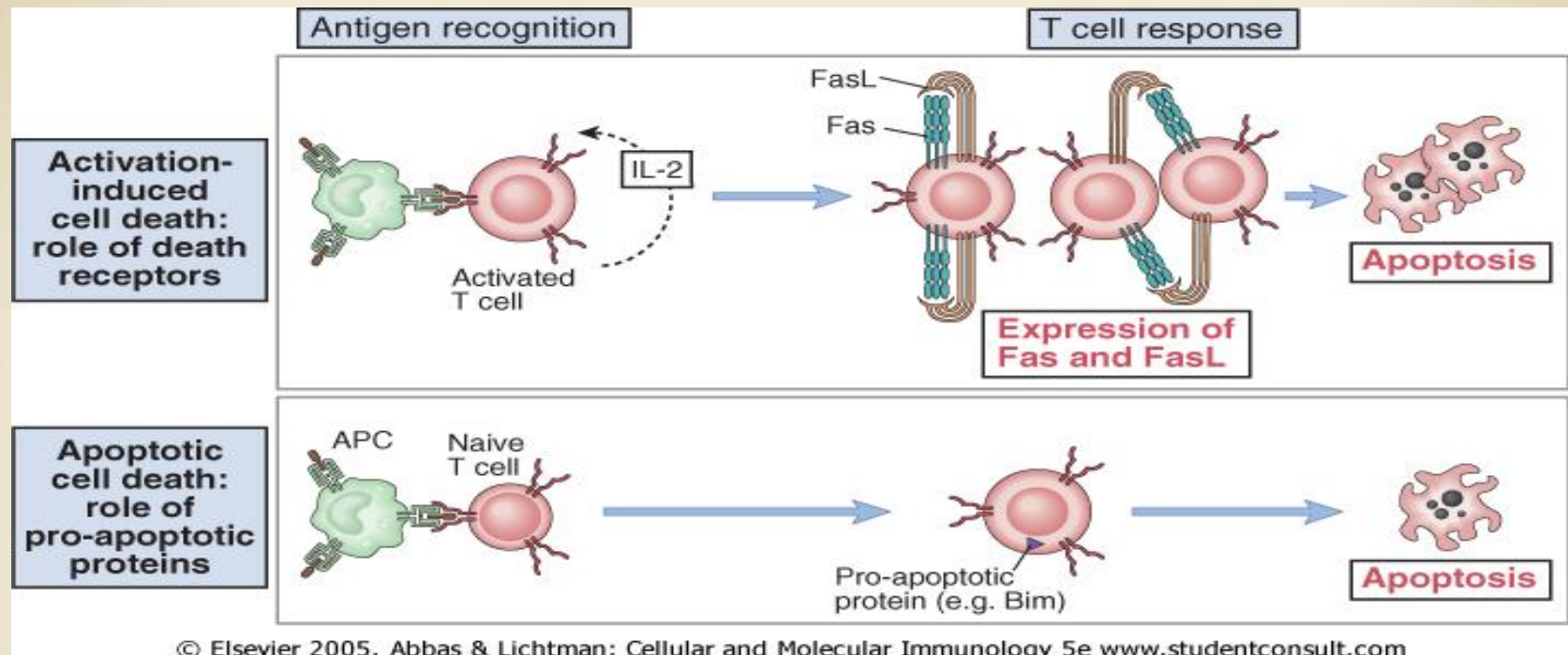
Delecja klonalna lim.T

Centralna

Obwodowa

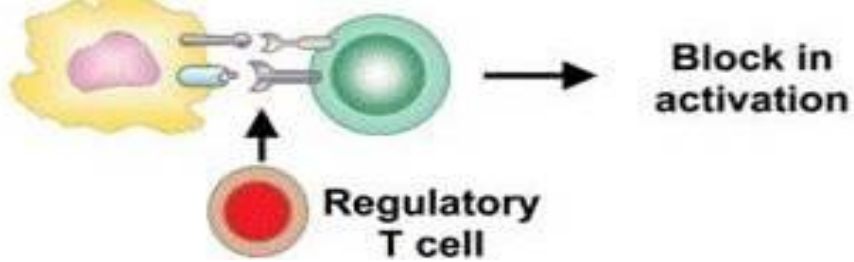


DELECJA cd.

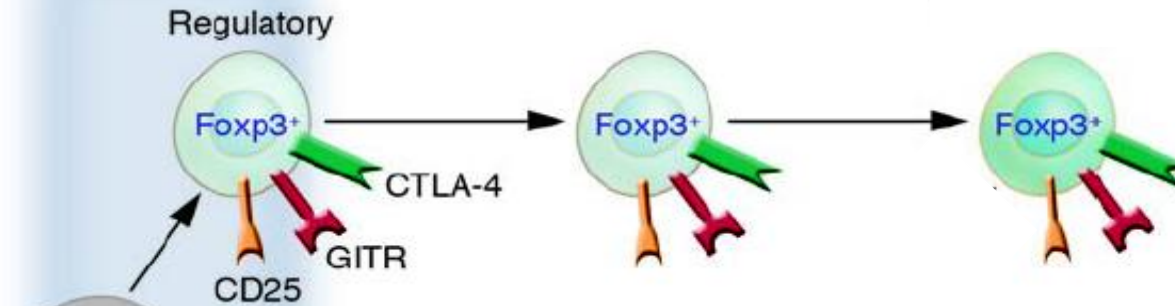


- Powtarzana stymulacja limfocytów T prowadzi do ekspresji FasL na limfocytach i indukcji apoptozy, wysokie stężenia IL-2 zwiększają podatność limf T na apoptozę zależną od Fas
- Brak czynników stymulujących prowadzi również do apoptozy „passive cell death”- „Smierci z zaniechania”

Suppression



nTreg

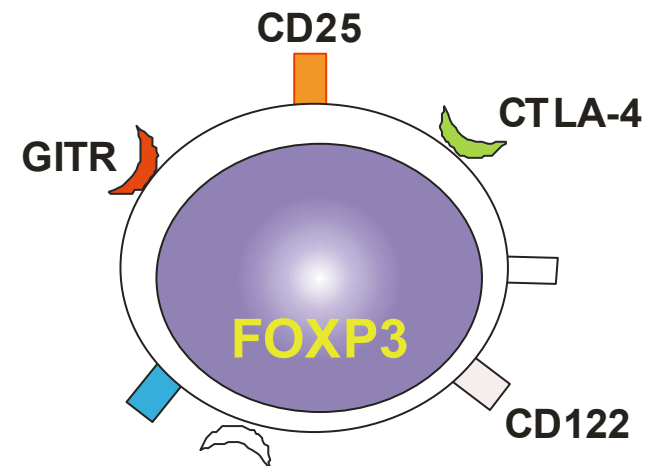


Treg CD4⁺CD25⁺

Conventional
T cell

Naive
T cell

Ag, IL2,
TGF- β , IL10



Thymus

Periphery

Fehervari Z., *J Clin Invest*, 2004. **114**(9): p. 1209-17.

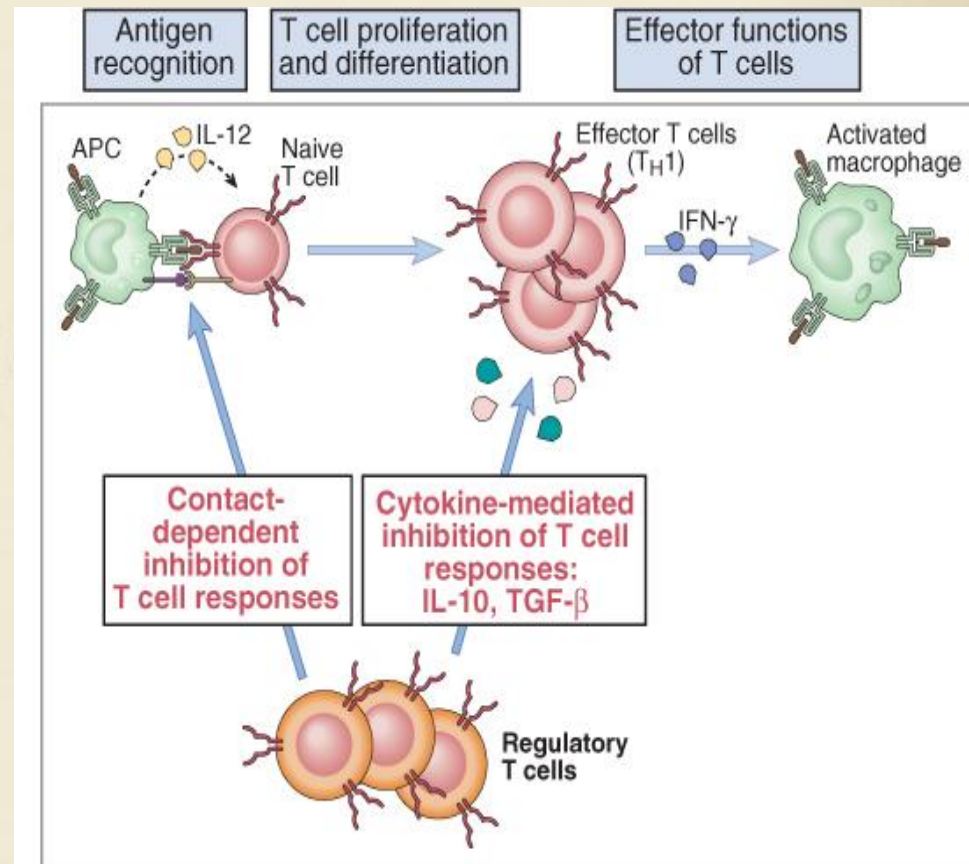
Aktywna supresja- Treg

W większości CD4+, wykazujące wysoką ekspresję rec dla IL2 (CD25) CD4+CD25+

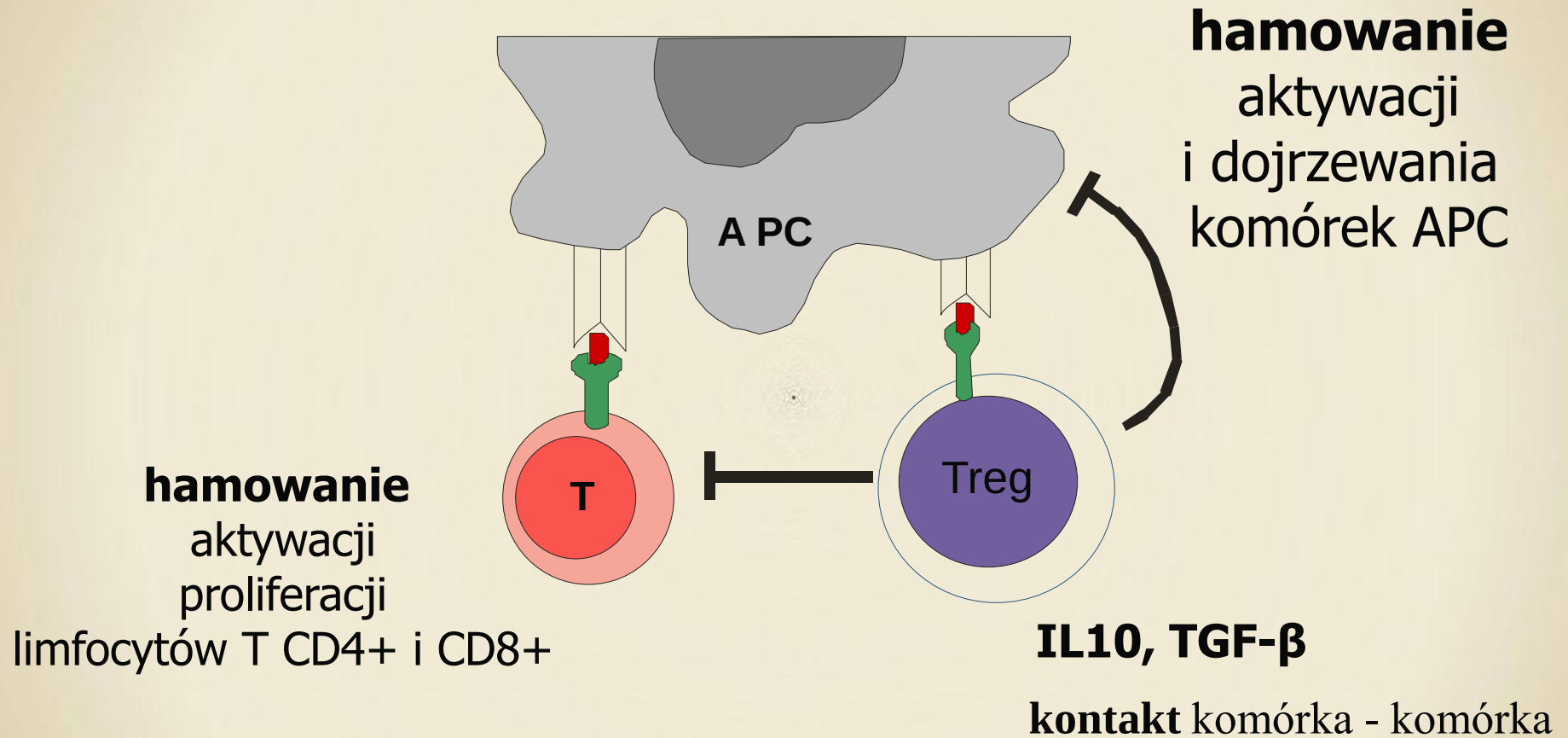
Powstają w grasicy pod wpływem kontaktu z autoantygenami

Produkują cytokiny

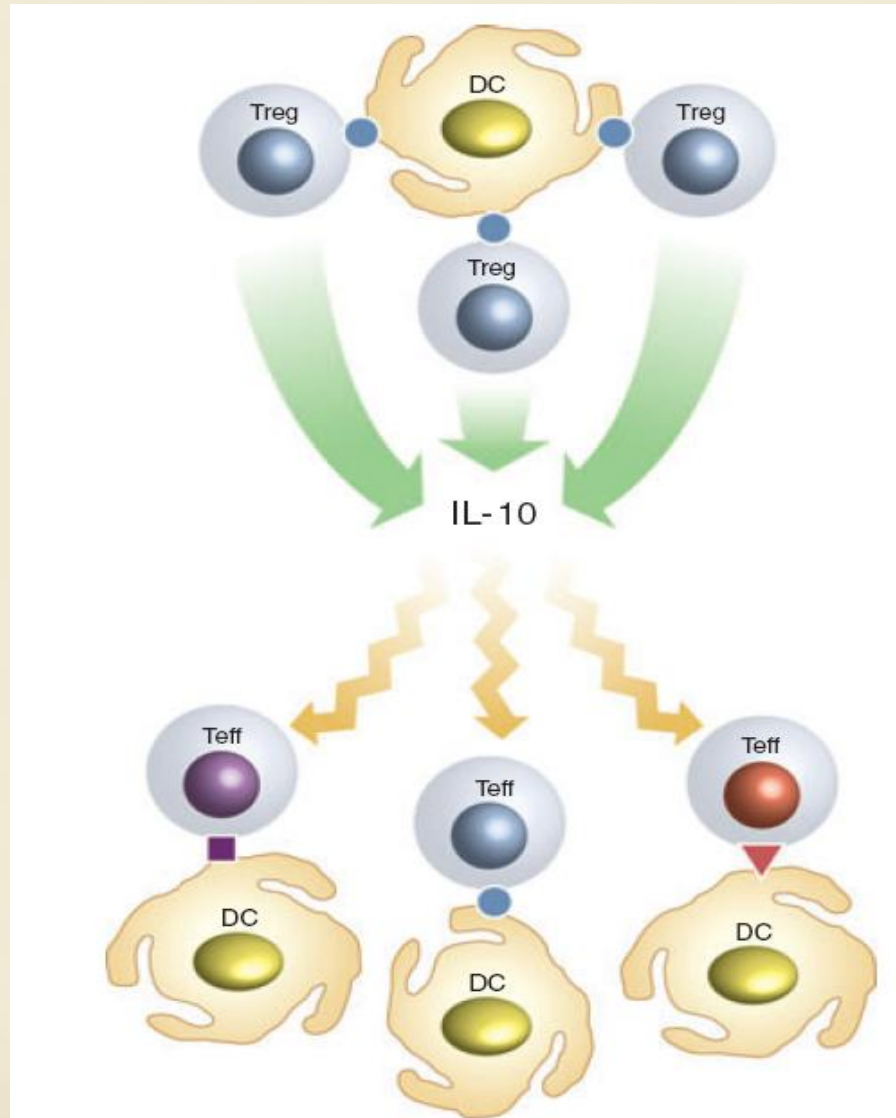
- TGFbeta- hamuje proliferację limf T i B
- IL10-hamuje aktywację makrofagów

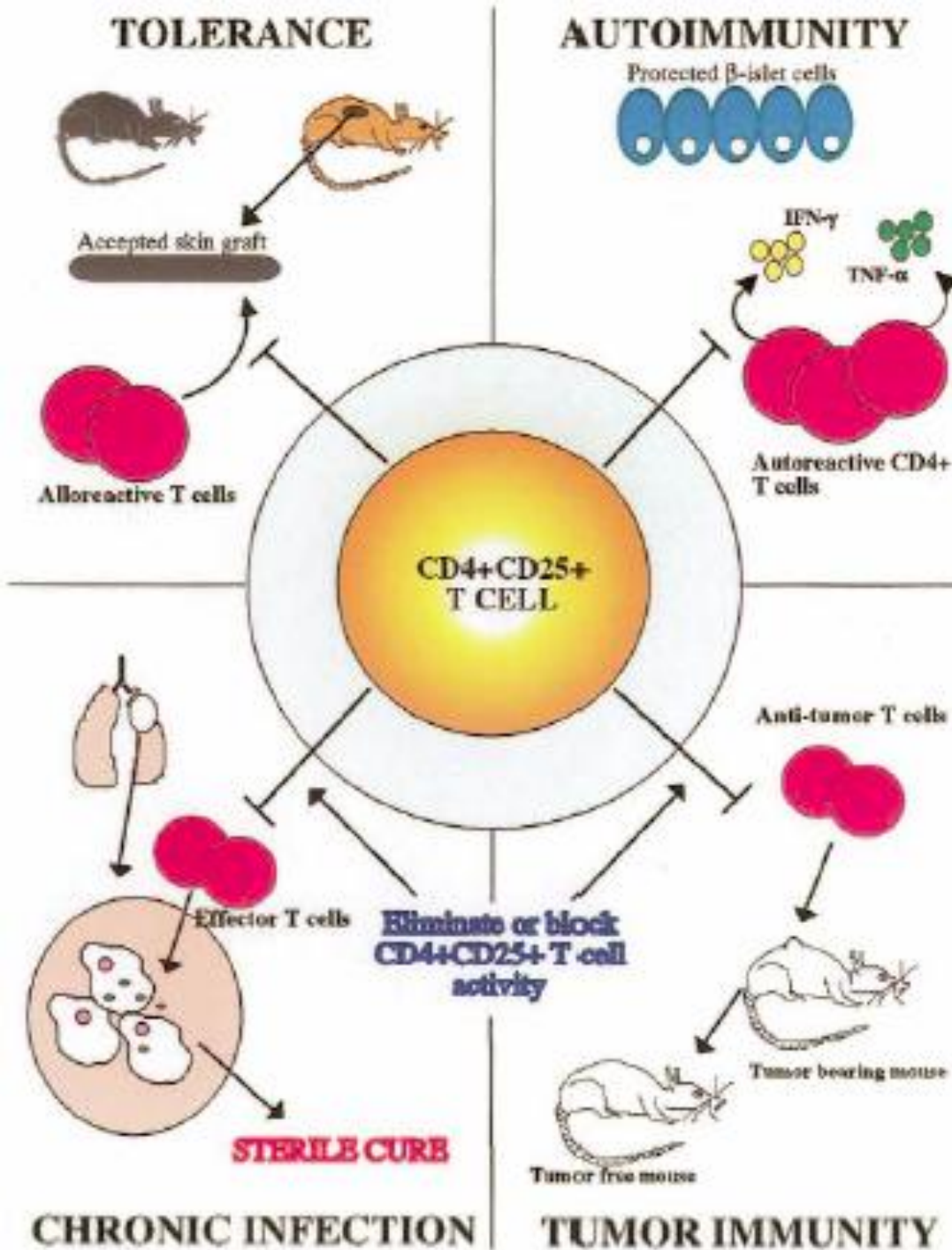


Mechanizm działania limfocytów Treg CD4⁺CD25⁺



Mechanizm supresji typu „bystander” odpowiada za brak specyficzności działania Treg



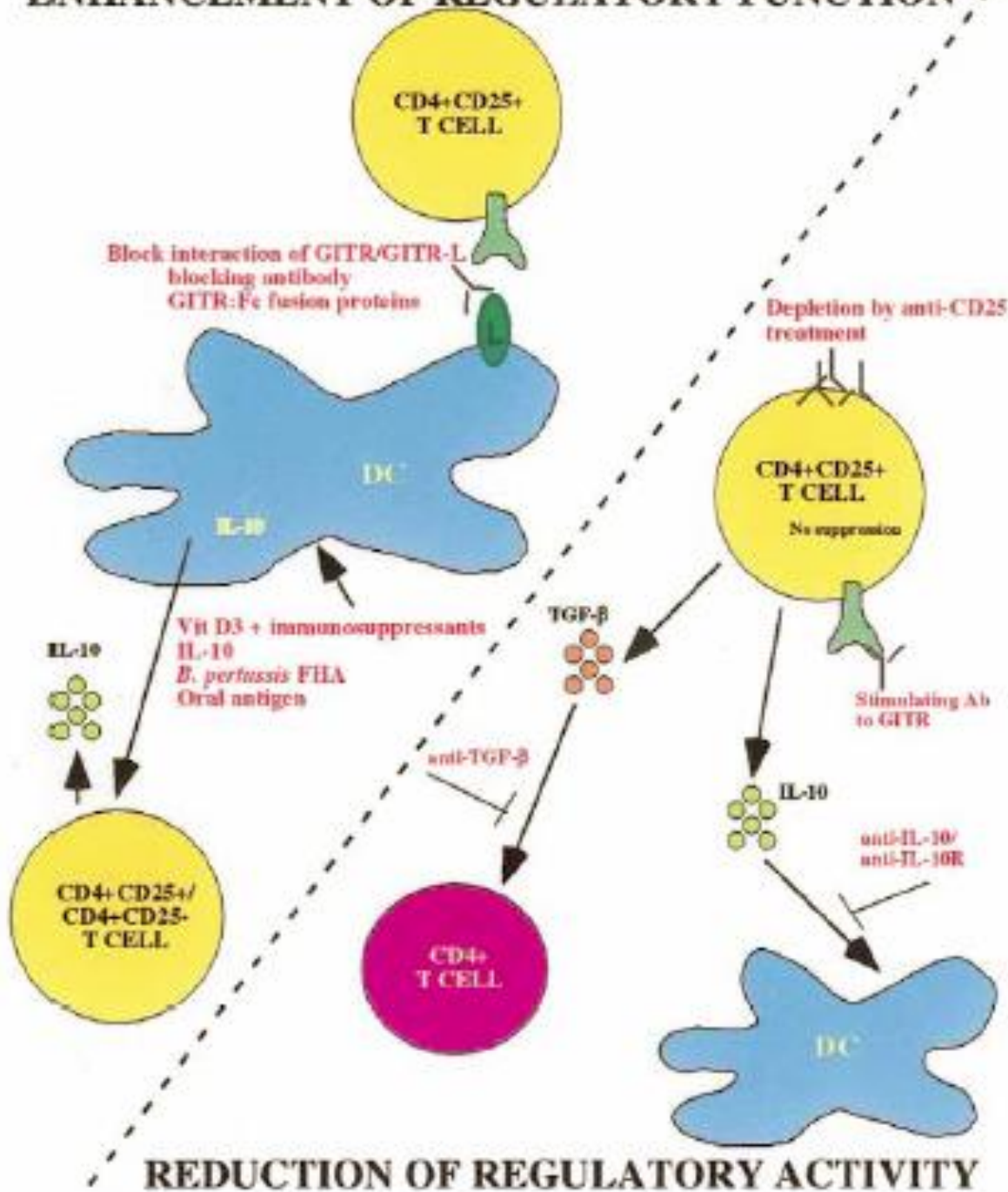


Supresorowe
właściwości komórek
CD4+CD25+

korzystne:
transplantologia,
choroby autoimmunizacyjne
ciąża

niekorzystne:
przewlekłe infekcje,
nowotwory

ENHANCEMENT OF REGULATORY FUNCTION



Próby wzmocnienia
bądź zahamowania
funkcji komórek
regulatorowych

Główne czynniki decydujące aktywacja czy tolerancja

- Stadium różnicowania limfocytu
- Typ komórki prezentującej antygen
- Dostępność sygnałów kostymulacyjnych
- Środowisko – obecność cytokin prozapalnych lub przeciwzapalnych
- Liczba limfocytów rozpoznających antygen
- Powinowactwo receptora do antygeny
- Stężenie antygeny

Główne czynniki decydujące aktywacja czy tolerancja

- Stadium różnicowania limfocytu

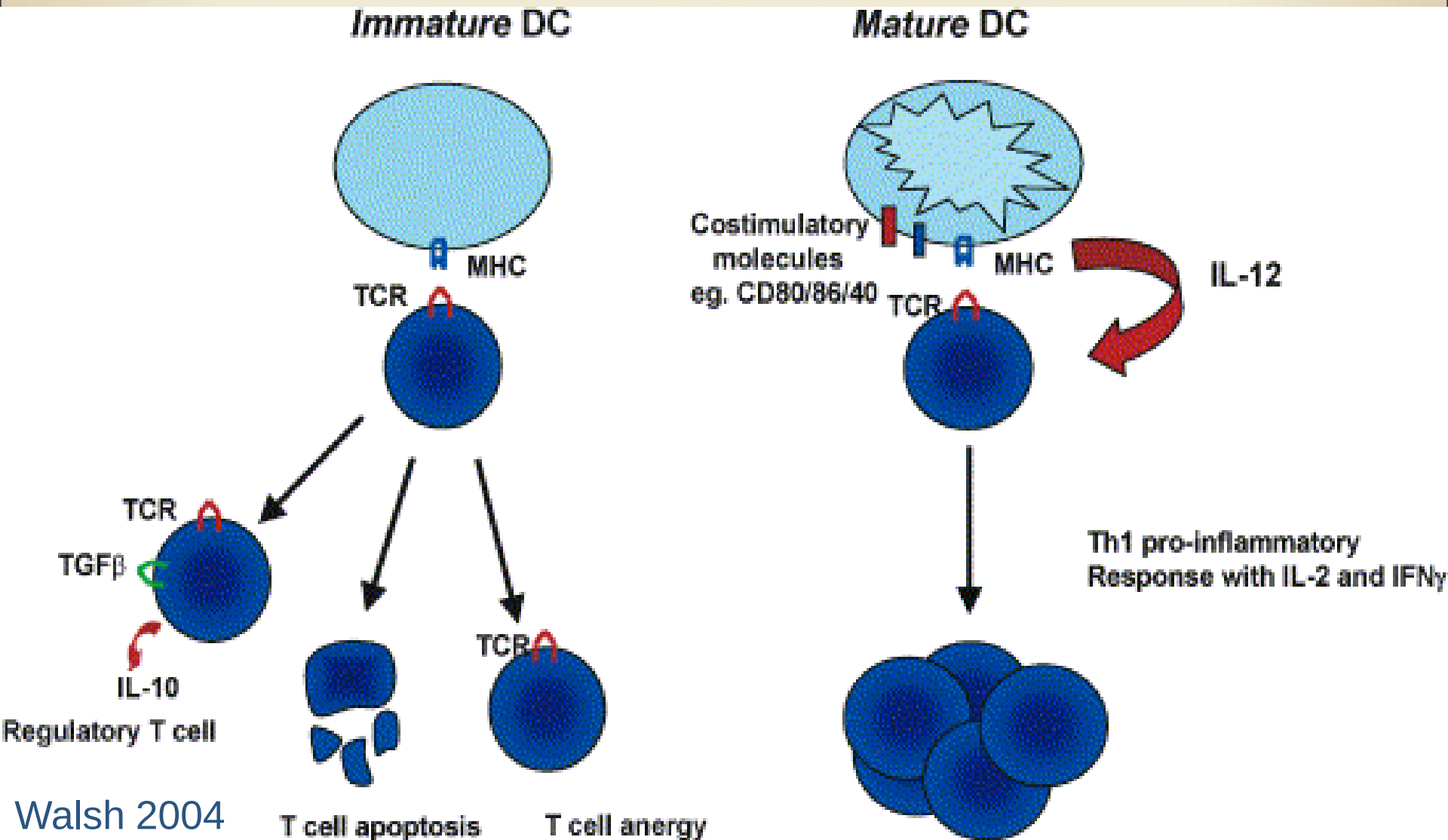
Niedojrzałość układu odpornościowego.
Niedojrzałe limfocyty T i B oraz APC

Główne czynniki decydujące aktywacja czy tolerancja

- Stadium różnicowania limfocytu
- Typ komórki prezentującej antygen

- niedojrzałe APC
- brak receptorów kostymulacyjnych

Stan dojrzałości komórek DC determinuje los aktywowanych CD4



Główne czynniki decydujące aktywacja czy tolerancja

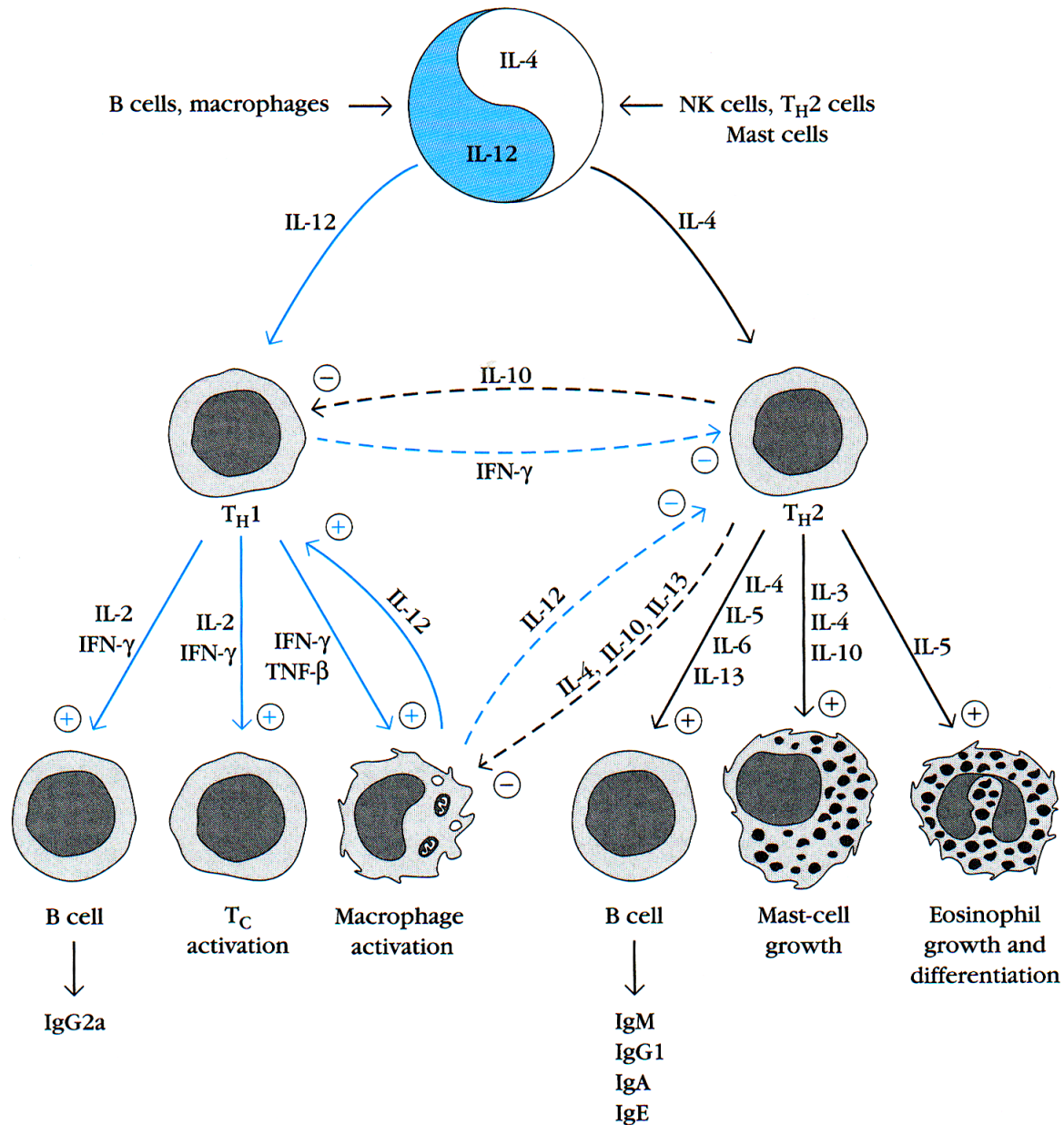
- Stadium różnicowania limfocytu
- Typ komórki prezentującej antygen
- Dostępność sygnałów kostymulacyjnych
- Środowisko – obecność cytokin prozapalnych lub przeciwzapalnych

IL2, IFN-gamma

IL4, IL10, TGF-beta

TOLERANCJA

Regulacja różnicowania limfocytów Th przez cytokiny



Główne czynniki decydujące aktywacja czy tolerancja

- Stadium różnicowania limfocytu
- Typ komórki prezentującej antygen
- Dostępność sygnałów kostymulacyjnych
- Środowisko – obecność cytokin prozapalnych lub przeciwzapalnych
- Liczba limfocytów rozpoznających antygen
- Powinowactwo receptora do antygen

Podobieństwo i mało złożone rozpuszczalne Ag

Główne czynniki decydujące aktywacja czy tolerancja

- Stadium różnicowania limfocytu
- Typ komórki prezentującej antygen
- Dostępność sygnałów kostymulacyjnych
- Środowisko – obecność cytokin prozapalnych lub przeciwzapalnych
- Liczba limfocytów rozpoznających antygen
- Powinowactwo receptora do antygeny
- Stężenie antygeny

Stężenie antygeny

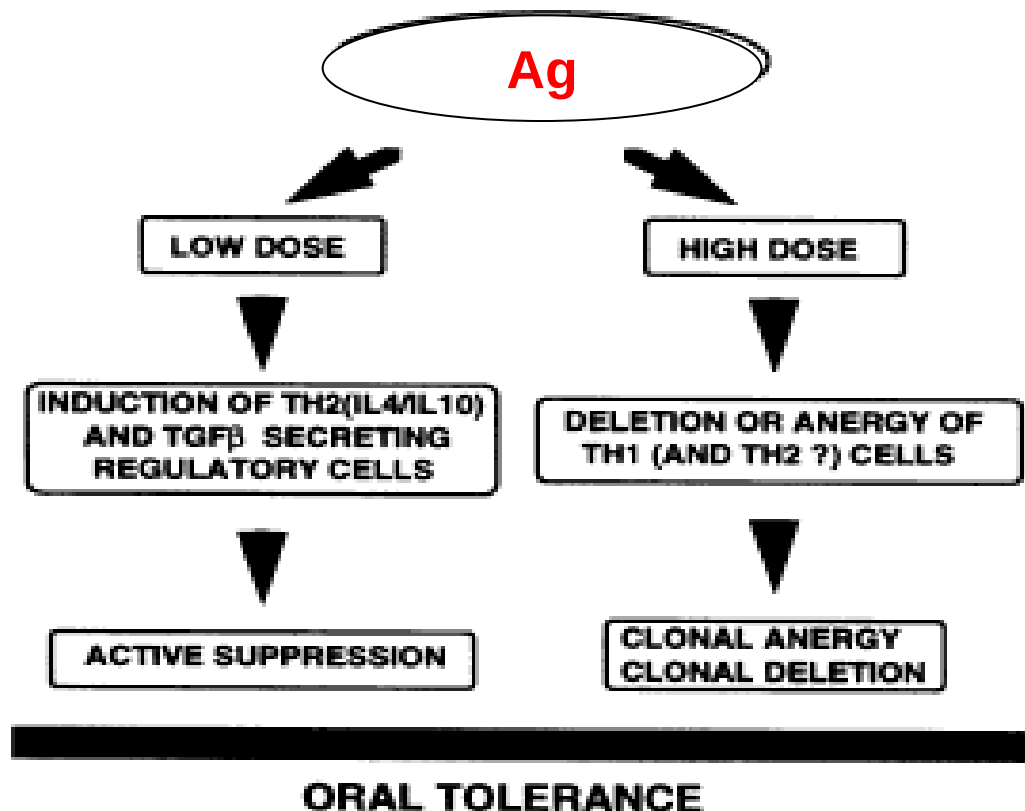
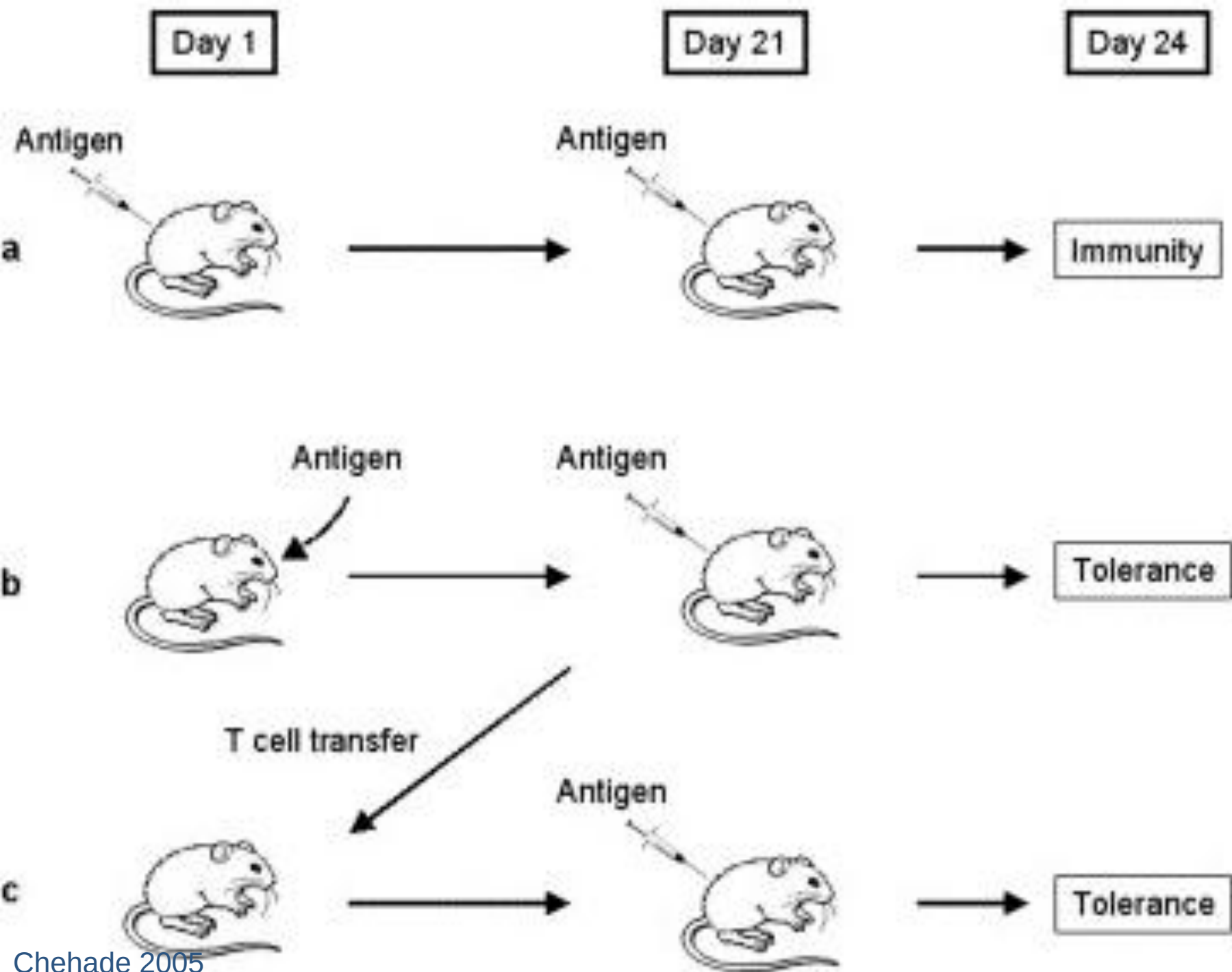
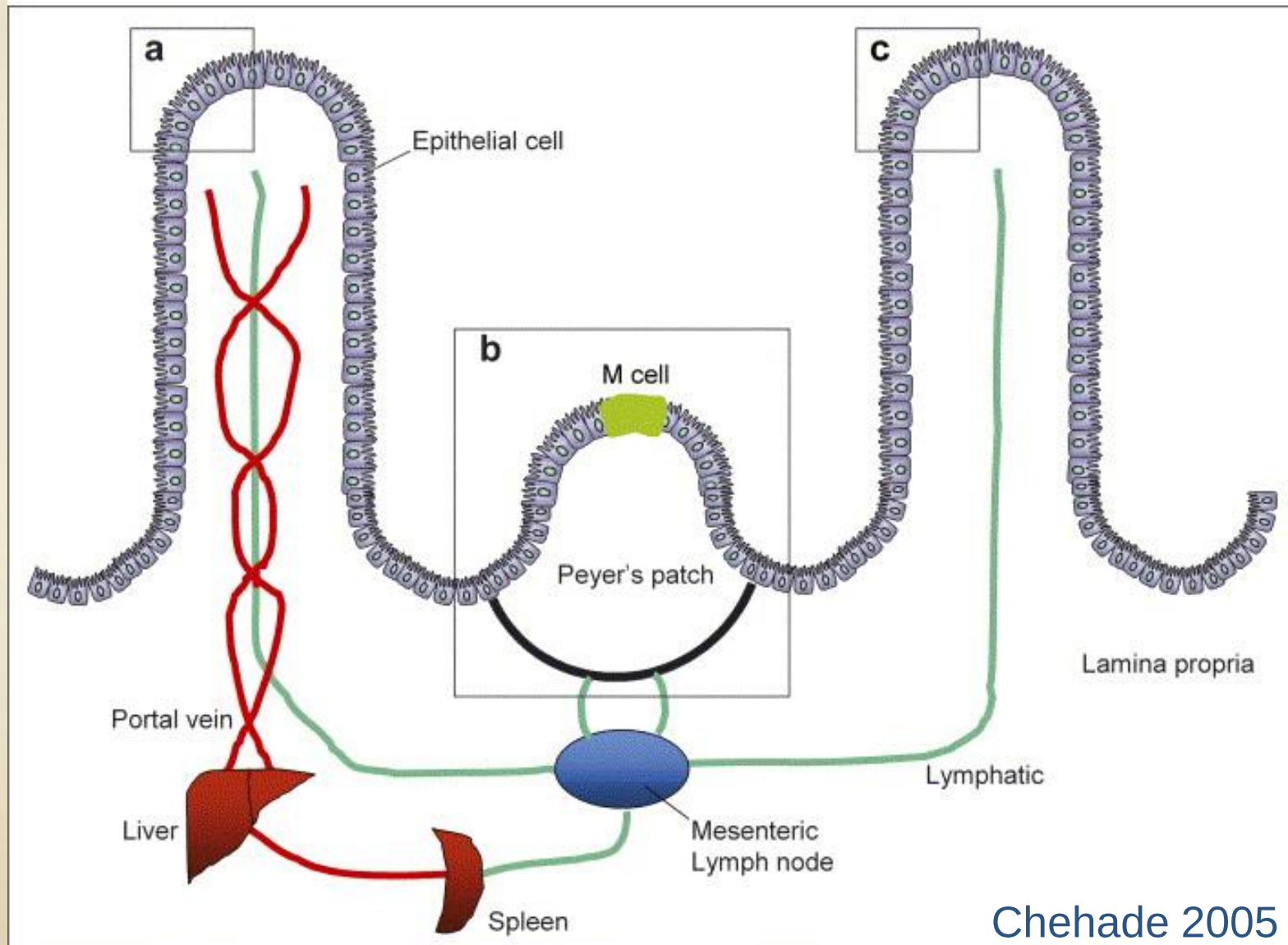


FIG. 1. Mechanisms of oral tolerance.

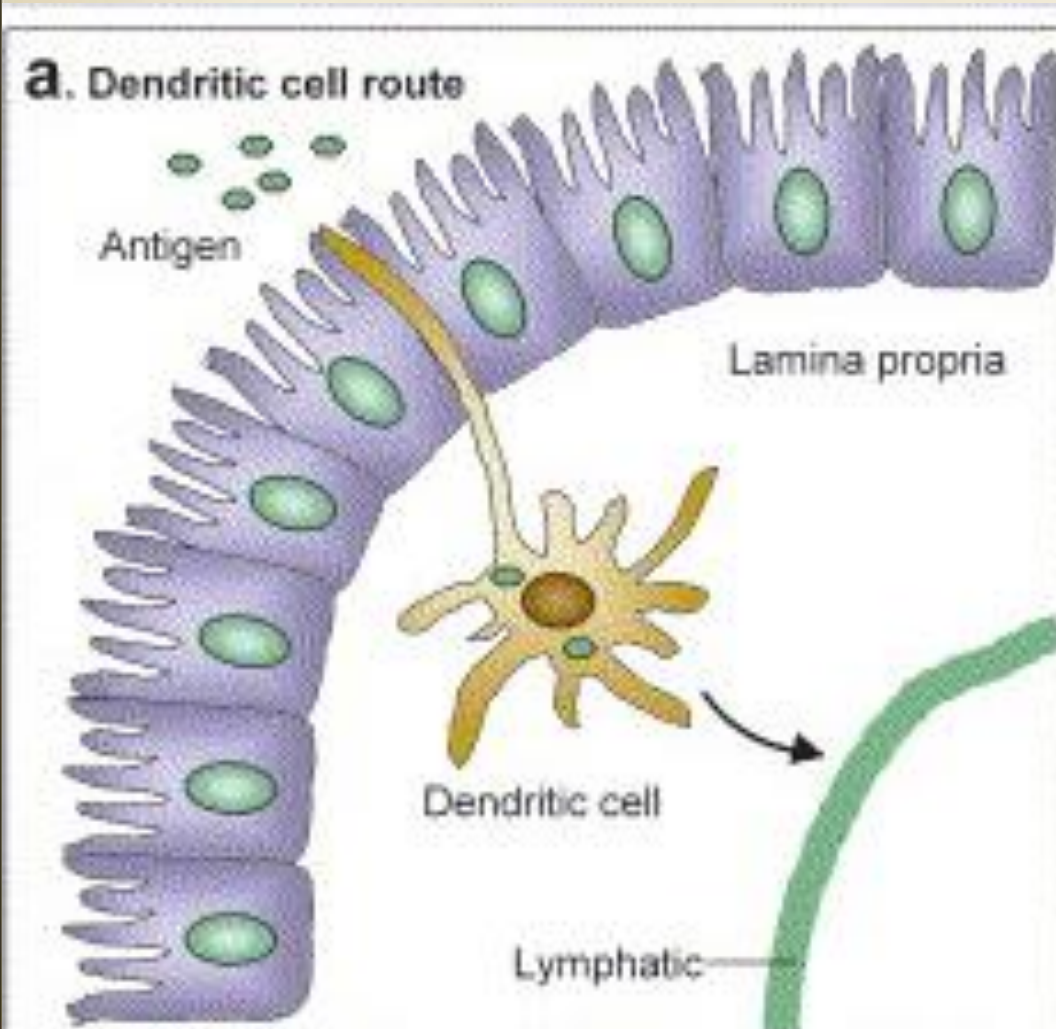
TOLERANCJA POKARMOWA



Miejsca pobierania antygenów z przewodu pokarmowego



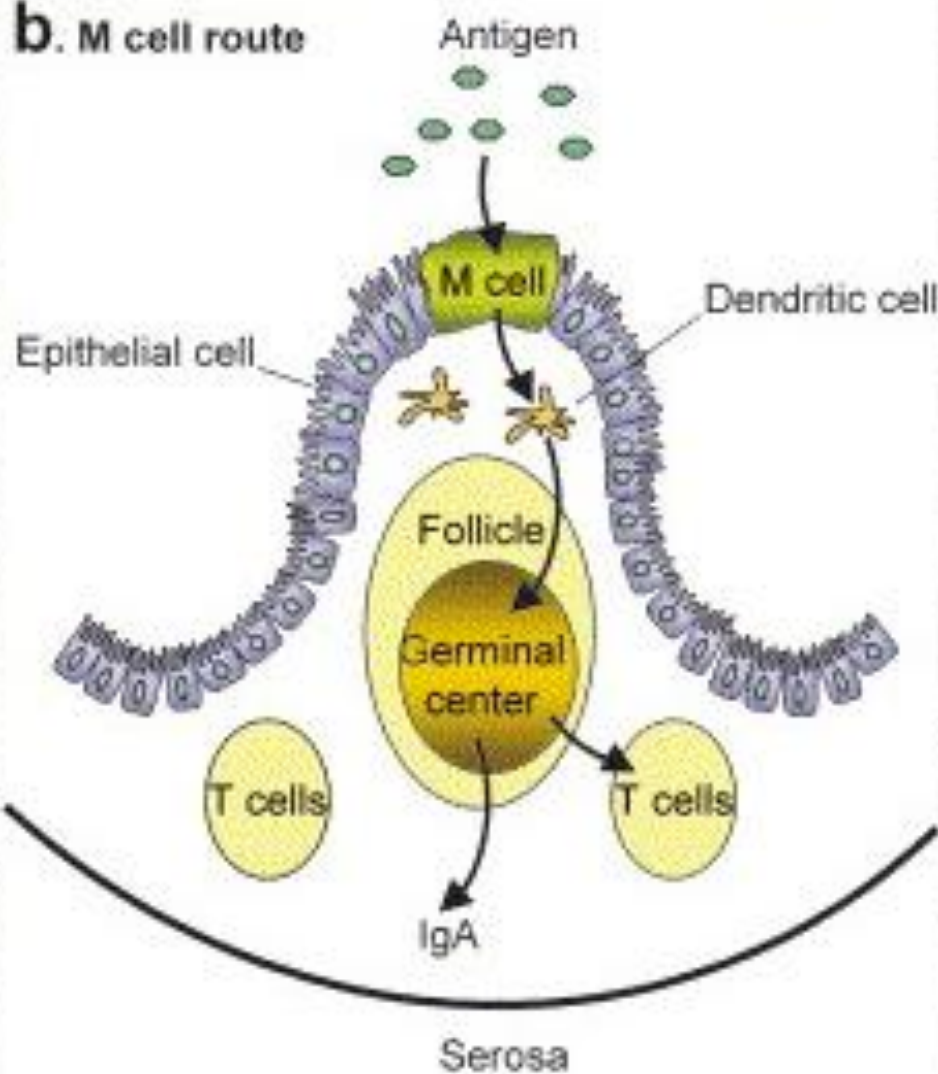
Pobieranie Ag przez komórki DC



- Antygen może być pobrany przez DC ze światła przewodu pokarmowego

Pobieranie Ag przez komórki M

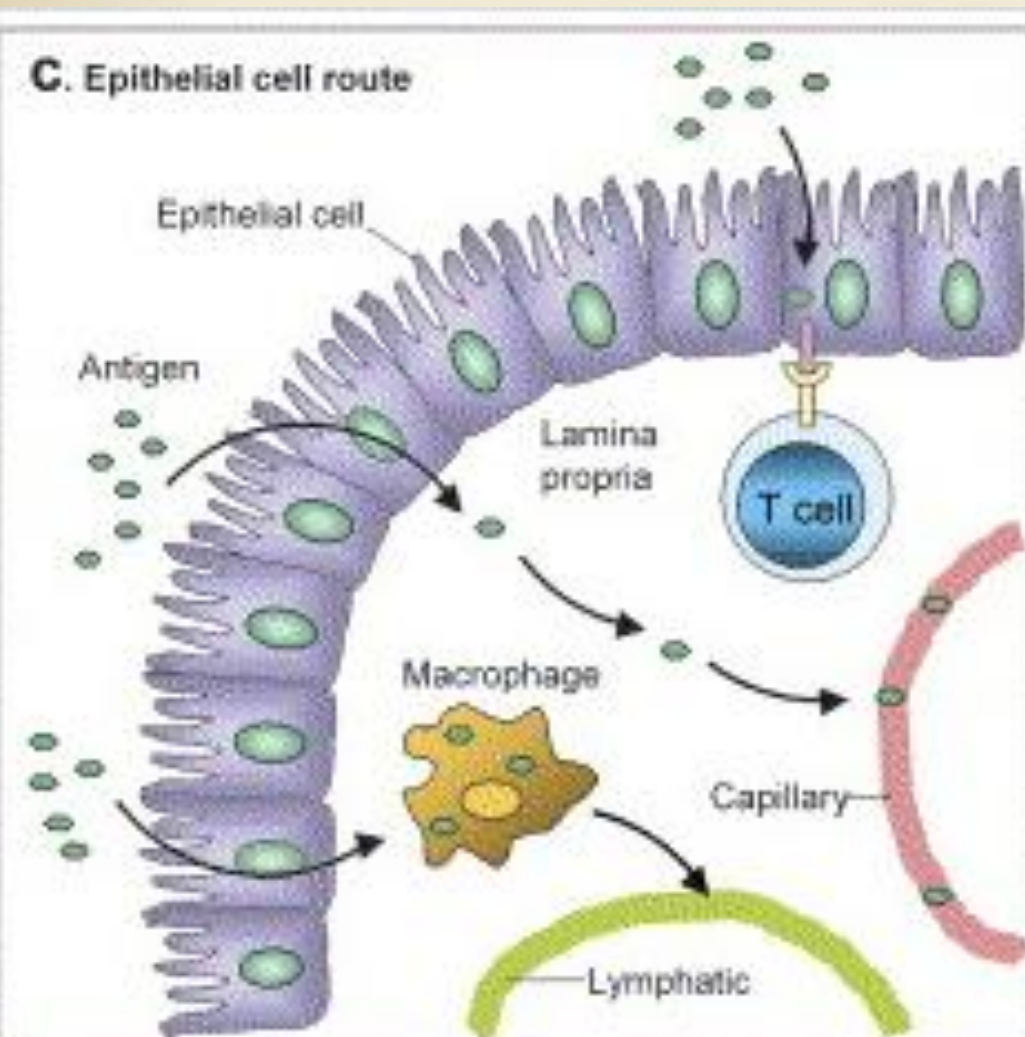
b. M cell route



Antygen pobrany przez komórki M pokrywające kępki Peyer'a przekazany DC, a następnie do grudek limfatycznych, gdzie limfocyty B produkują IgA

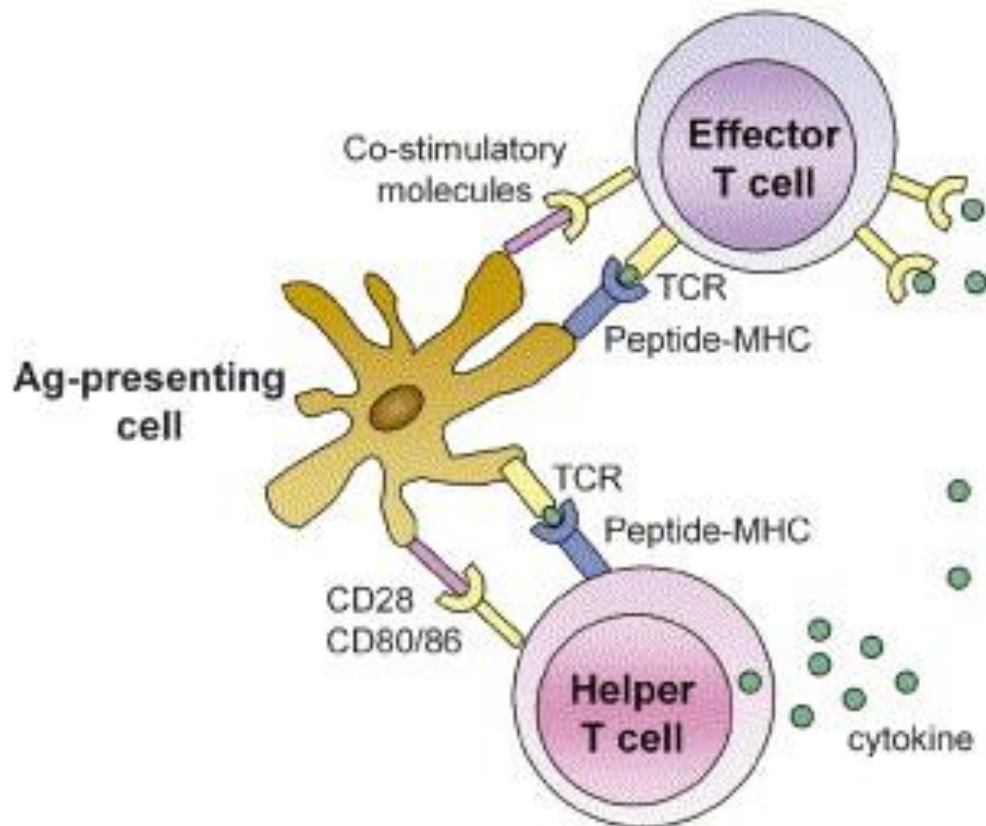
Pobieranie Ag przez komórki nabłonka

- Antygen pobrany przez komórki nabłonka jelita na drodze endocytozy



Odpowiedź immunologiczna

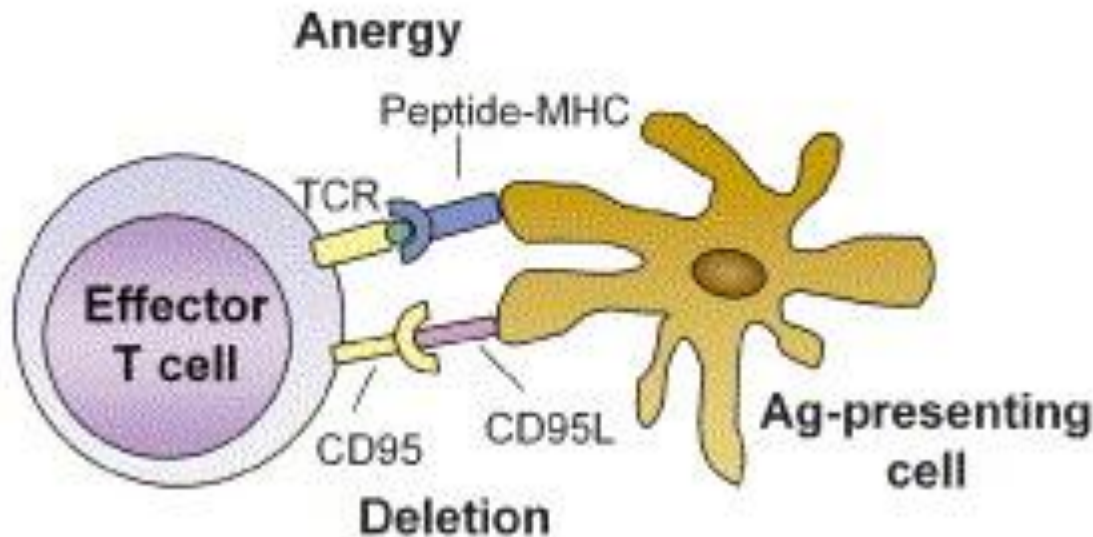
a. Immunity



Związanie przez
receptor TCR
antygeny w
kontekście MHC
+ kostymulacja
+ cytokiny

Tolerancja związana z dużą dawką antygeny

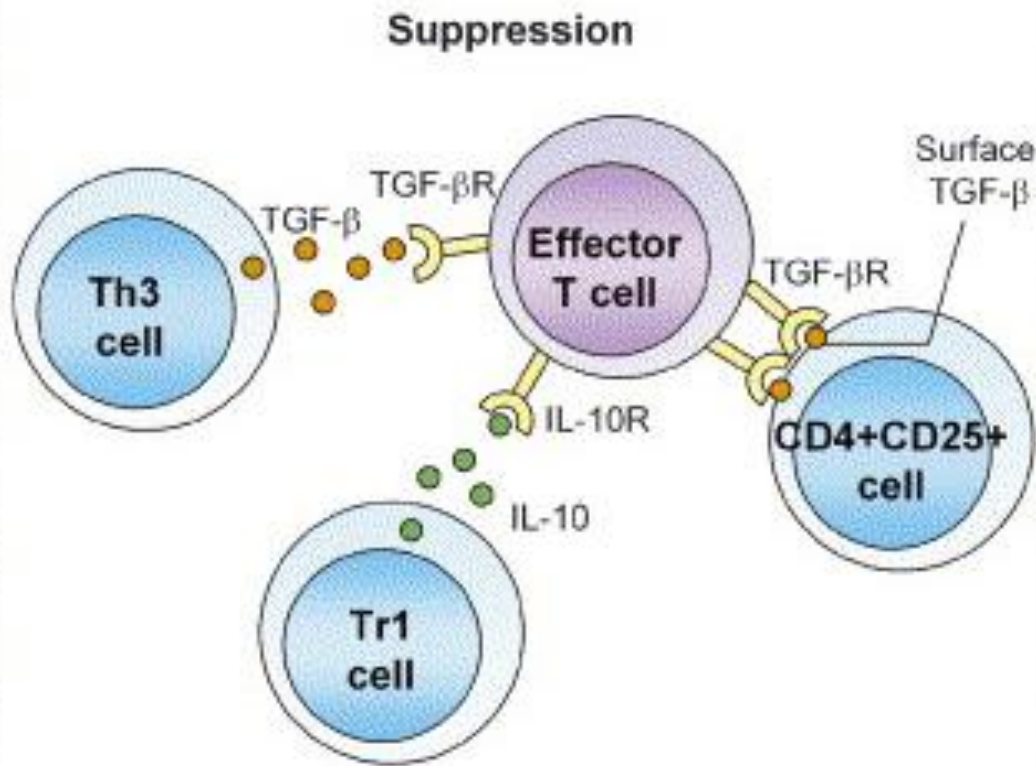
b. High-dose Tolerance



Wiązanie
TCR/peptyd-MHC
bez udziału
kostymulacji lub
w obecności
interakcji
Fas/FasL

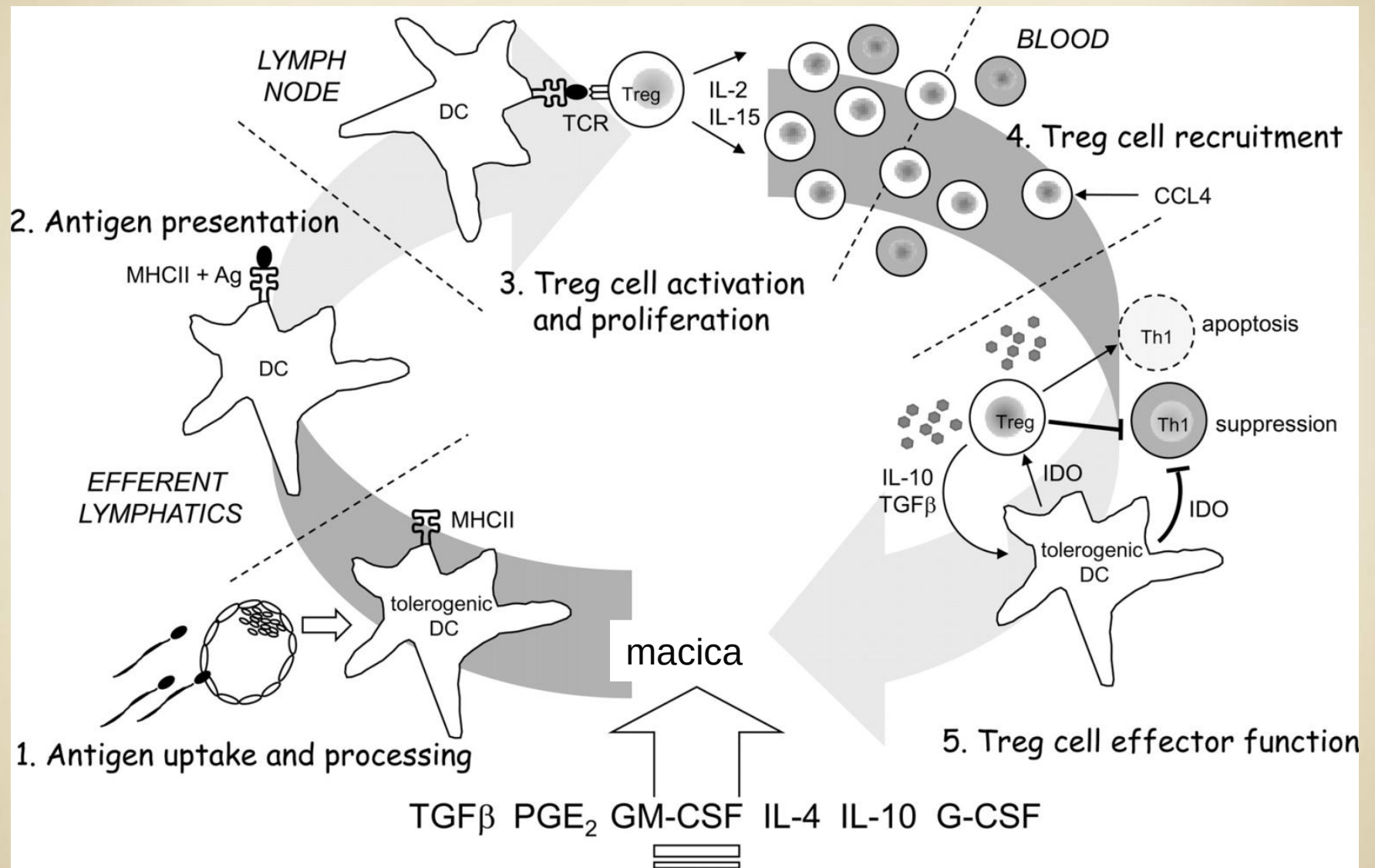
Tolerancja związana z niską dawką antygeny

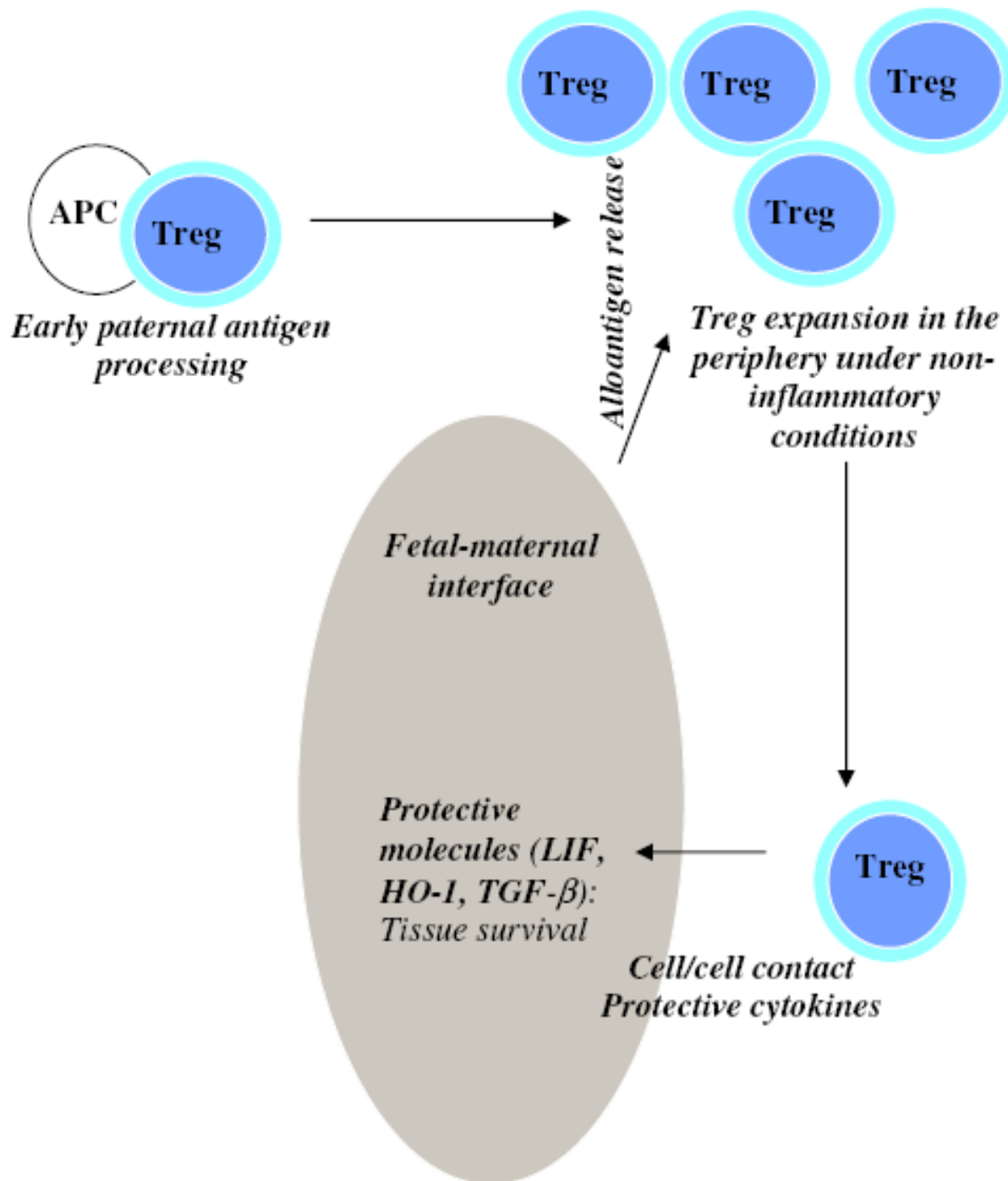
c. Low-dose Tolerance



Aktywacja komórek regulatorowych, które hamują odpowiedź skierowaną przeciw antygenowi

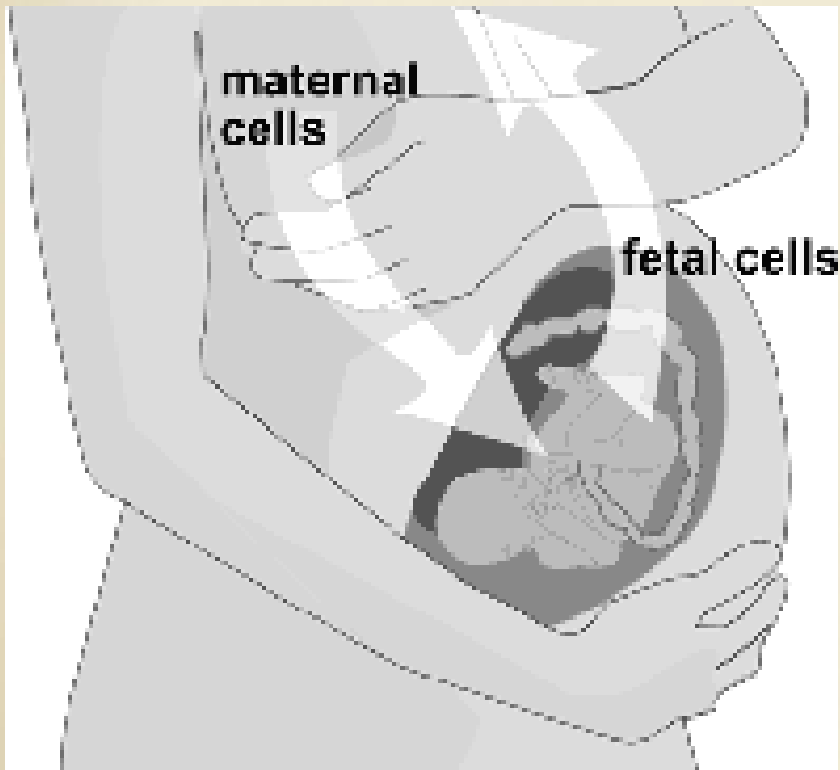
TOLERANCJA PŁODU





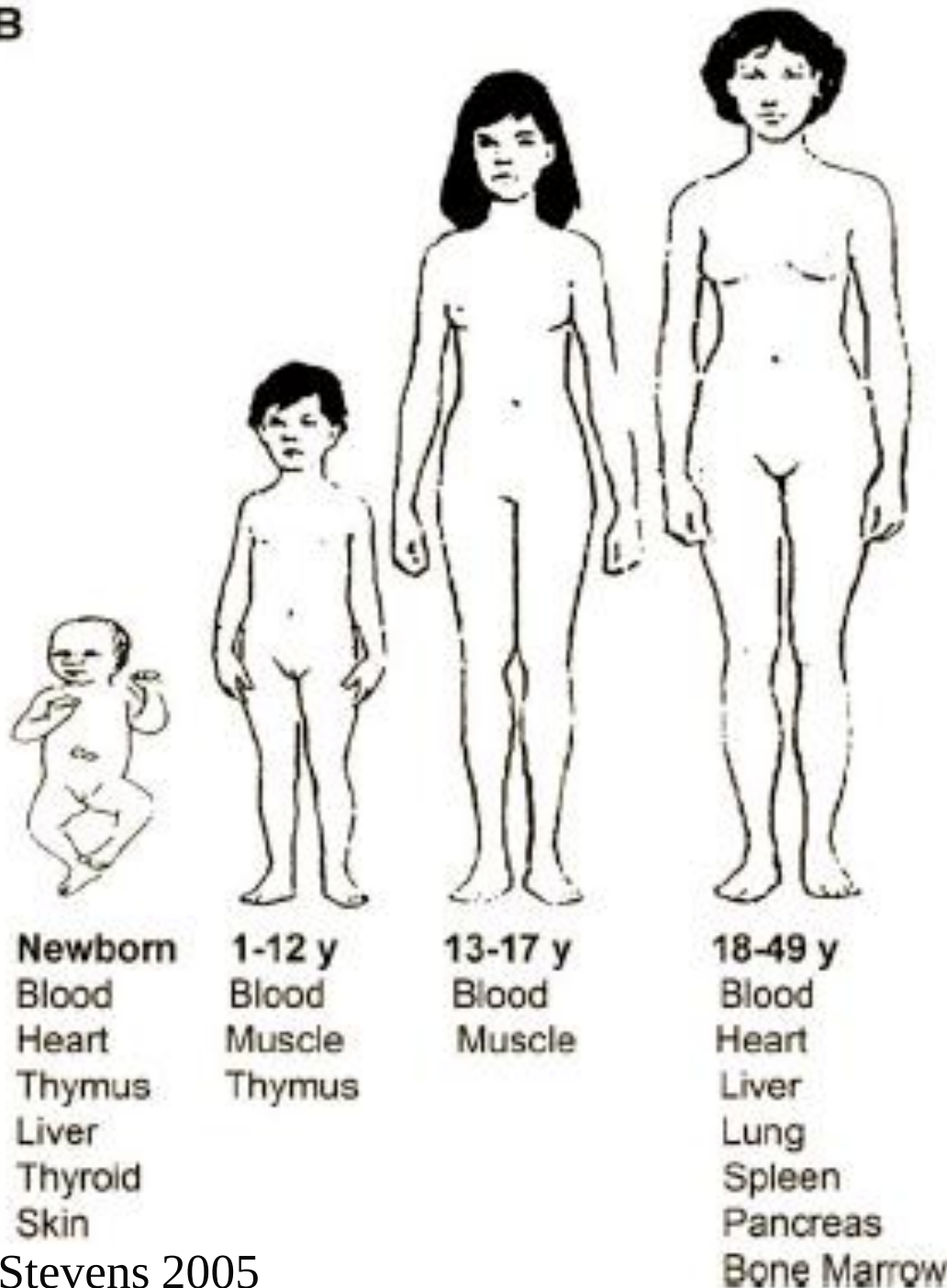
Po napotkaniu
męskich
antygenów
generowane
są komórki
regulatorowe

Mikrochimeryzm płodowy i matczyny

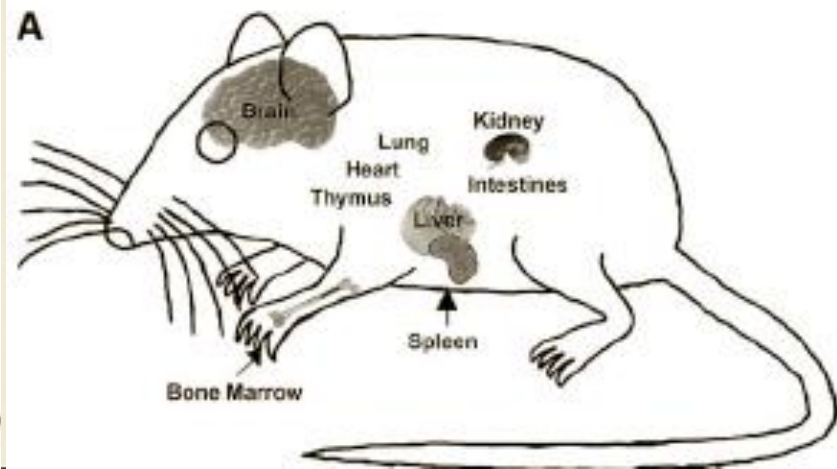


<http://www.fhcrc.org/science/labs/Inelson/science.html>

Komórki płodu w czasie ciąży przechodzą do matki, komórki matki przechodzą do płodu. Odpowiedź przeciwko tym komórkom może być przyczyną chorób autoimmunizacyjnych

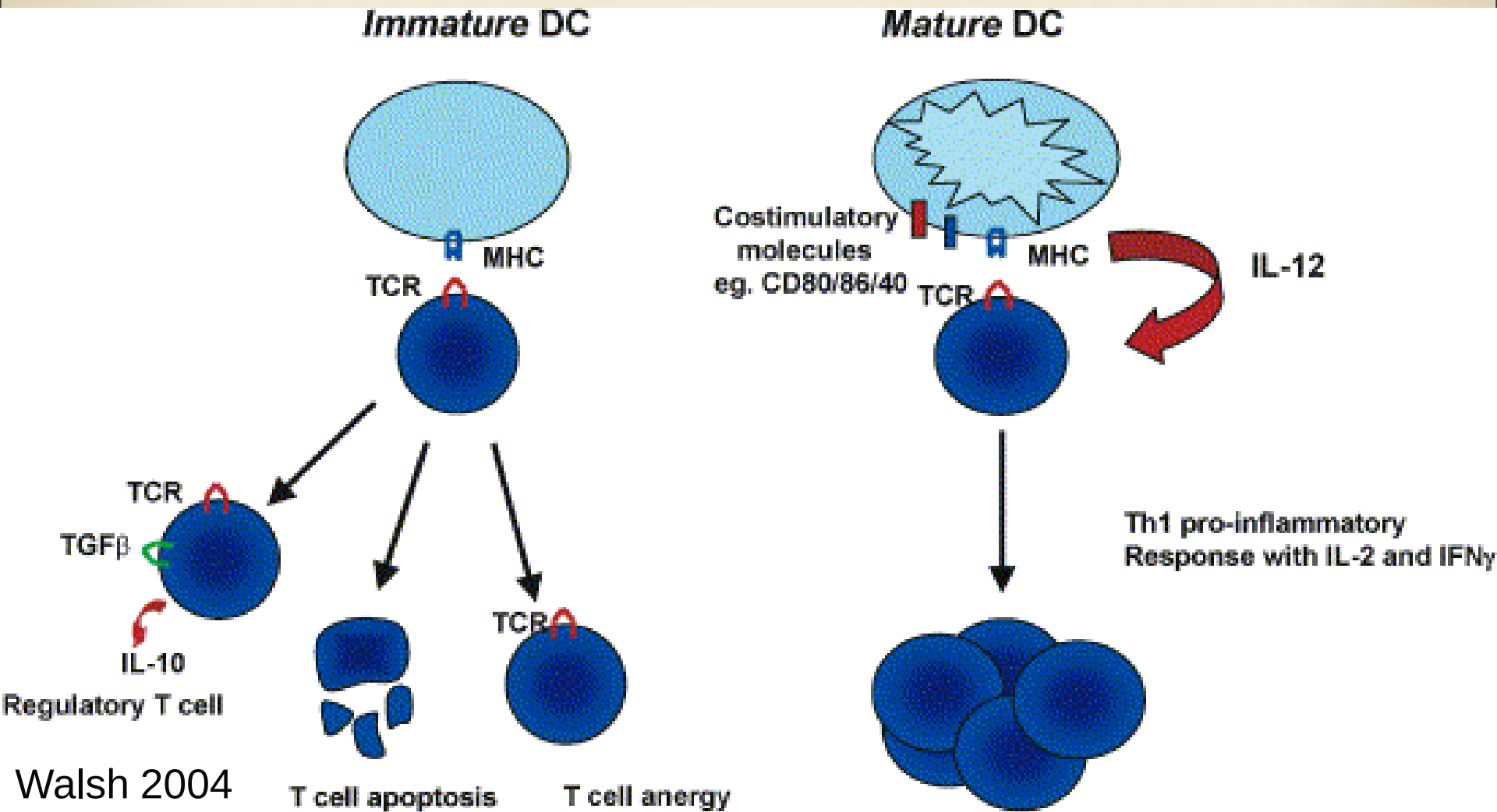
B

W modelach mysich matczyne DNA i komórki wykryto w wielu narządach, u ludzi również wykazano je w wielu tkankach.

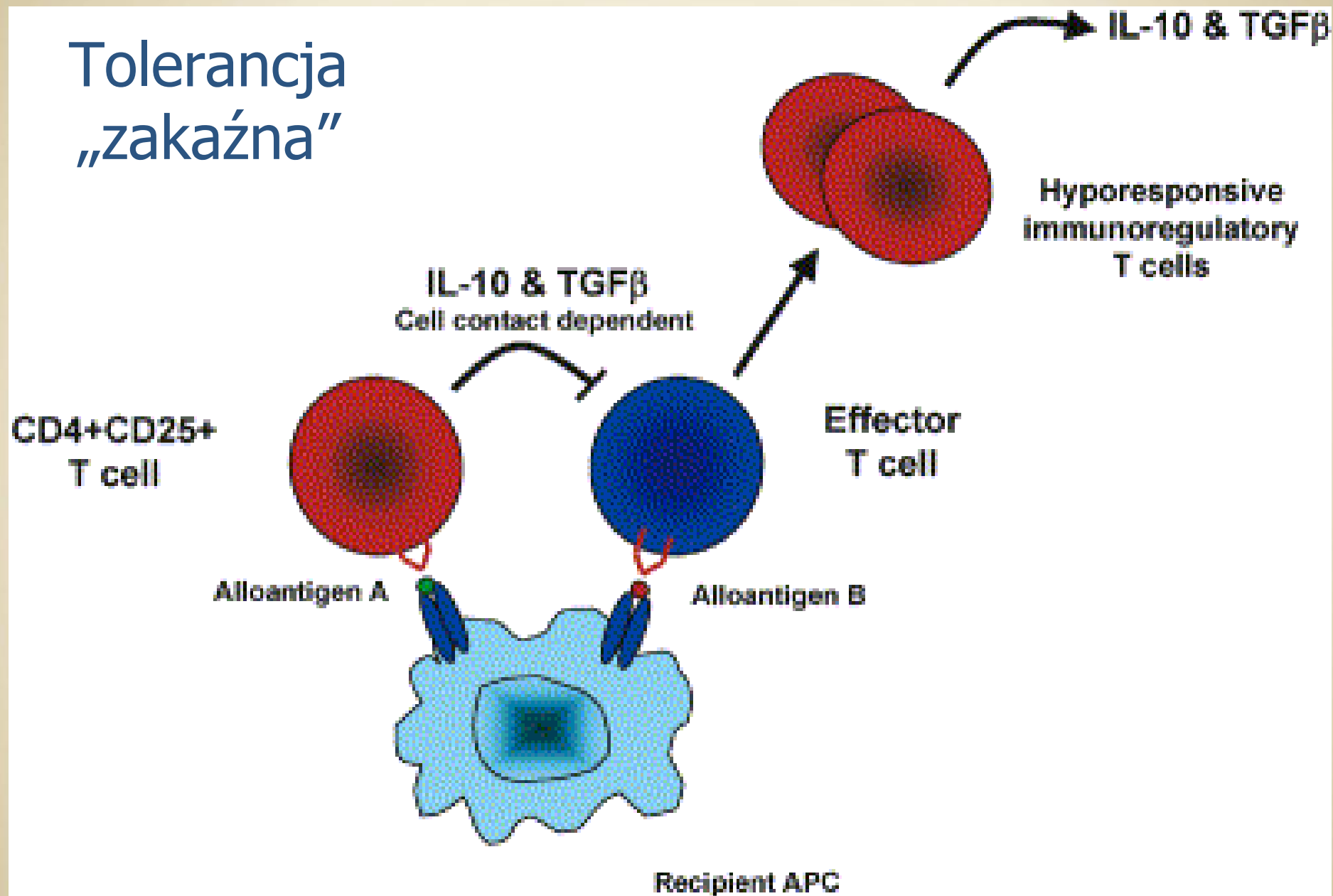


TRANSPLANTOLOGIA

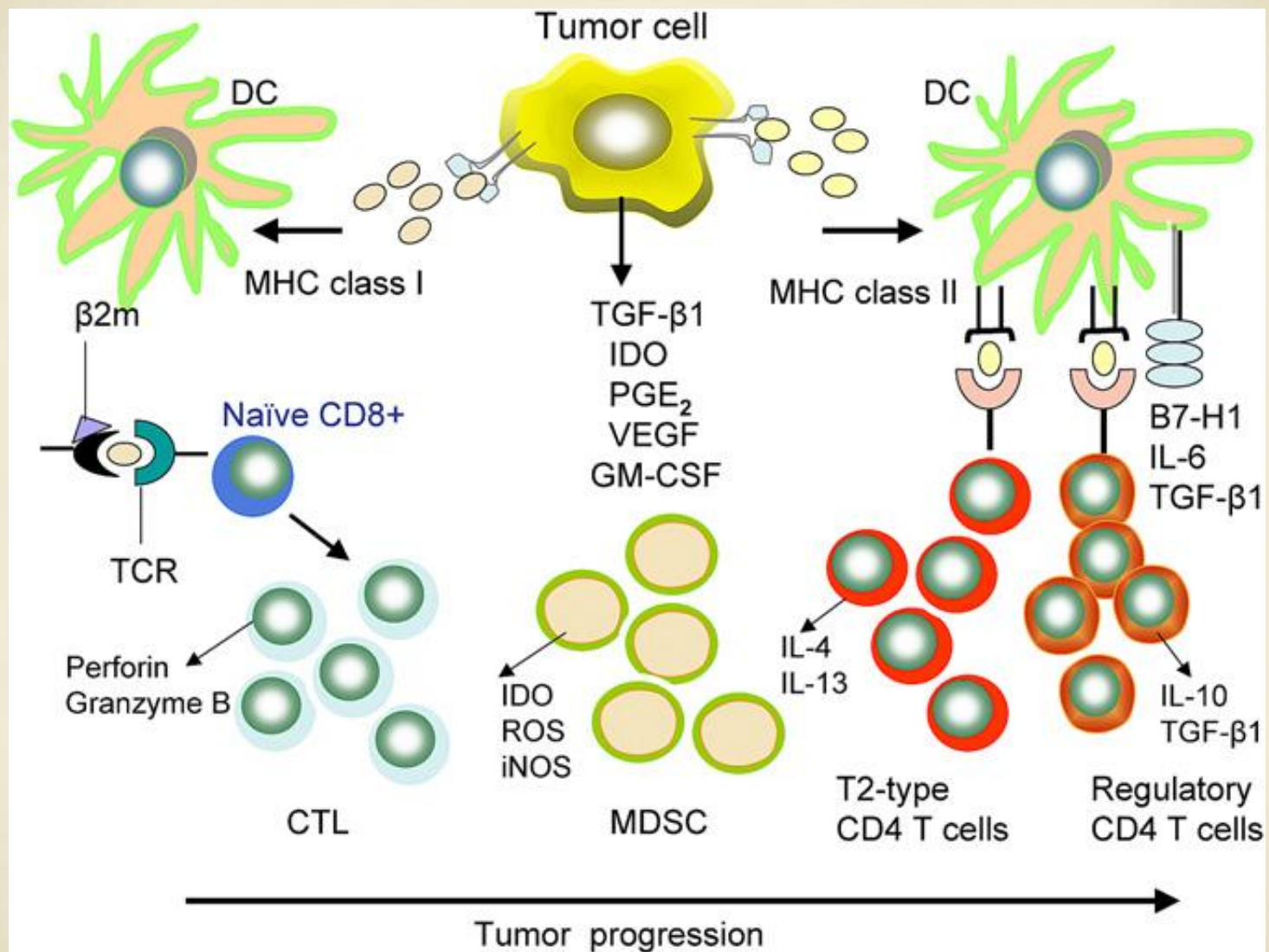
Stan dojrzałości komórek DC determinuje los aktywowanych CD4



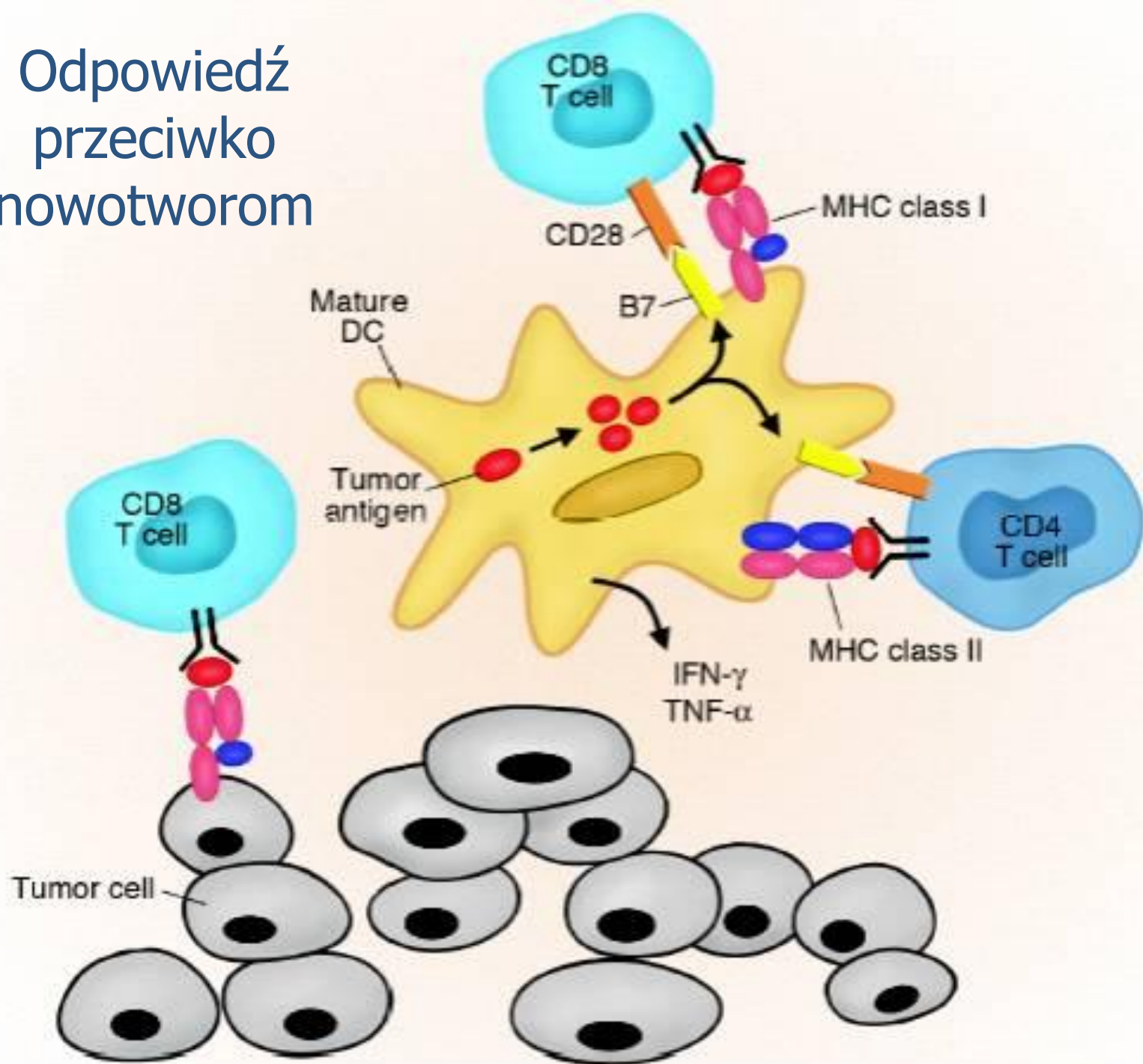
Tolerancja „zakaźna”



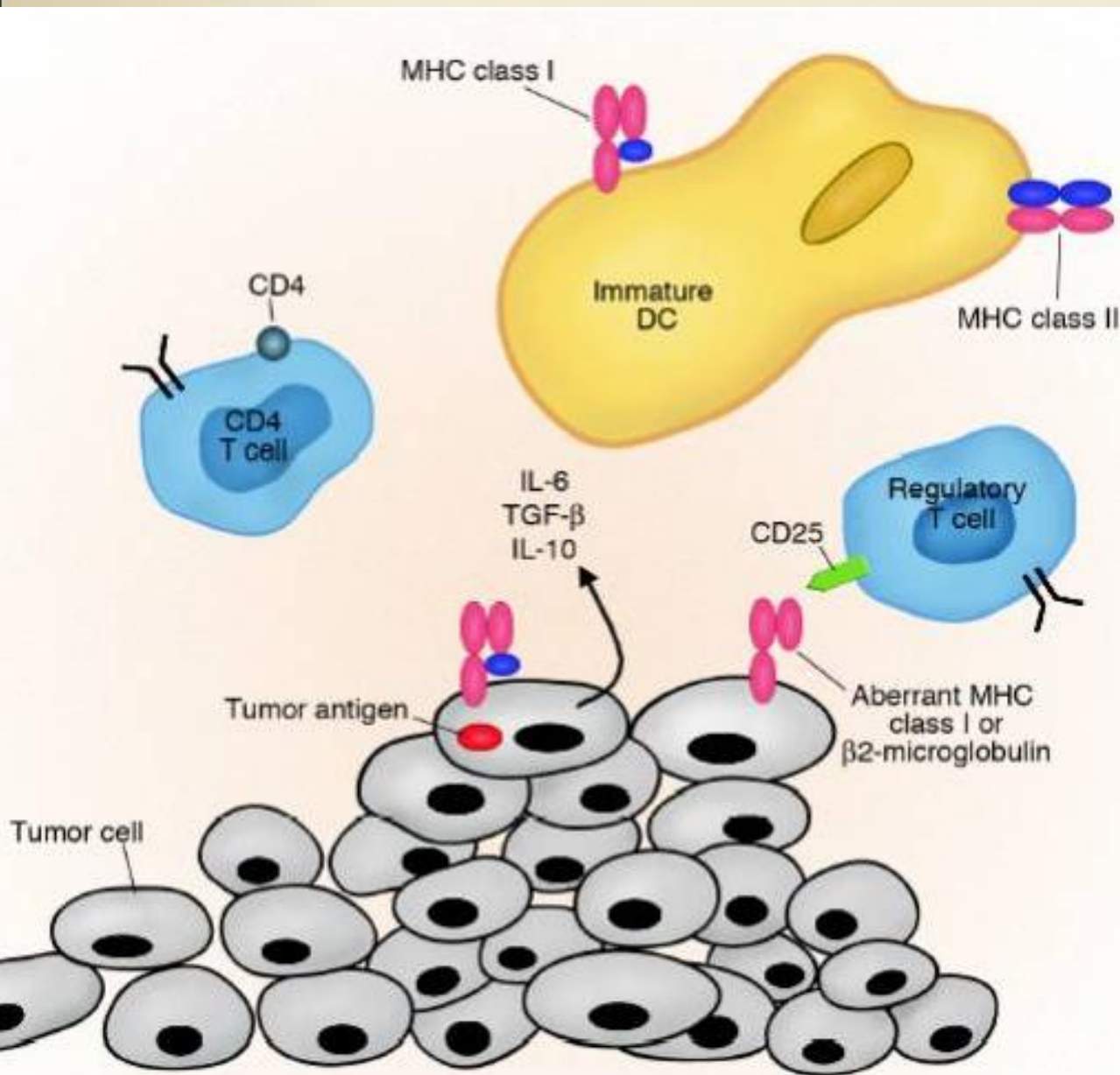
NOWOTWORY a mechanizmy tolerancji



Odpowiedź przeciwko nowotworom



Tolerancja nowotworów



Kaufman 2004

- wytwarzanie cytokin przeciwzapalnych przez komórki nowotworowe
- oddziaływania z komórkami regulatorowymi

- Jakie komórki związane są z utrzymaniem tolerancji
- Gdzie i kiedy komórki „uczą się” autotolerancji
- Komórki i czynniki związane z allotolerancją
- Mechanizmy procesu tolerancji

KONIEC