

ФГБУ «ГНЦ ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ ФМБА РОССИИ»



**Молекулярная физиология
иммунной системы
и точки ее прикладного
приложения**

Р.М. Хаитов

Иммунитет

Элиминация живых тел и веществ, несущих признаки генетической чужеродности (антигены)

**Экзогенные
антигены**

Микроорганизмы:
бактерии, грибы,
простейшие, вирусы

**Эндогенные
антигены**

Клетки,
модифицированные вирусами,
ксенобиотиками, старением,
опухолевые клетки и др.



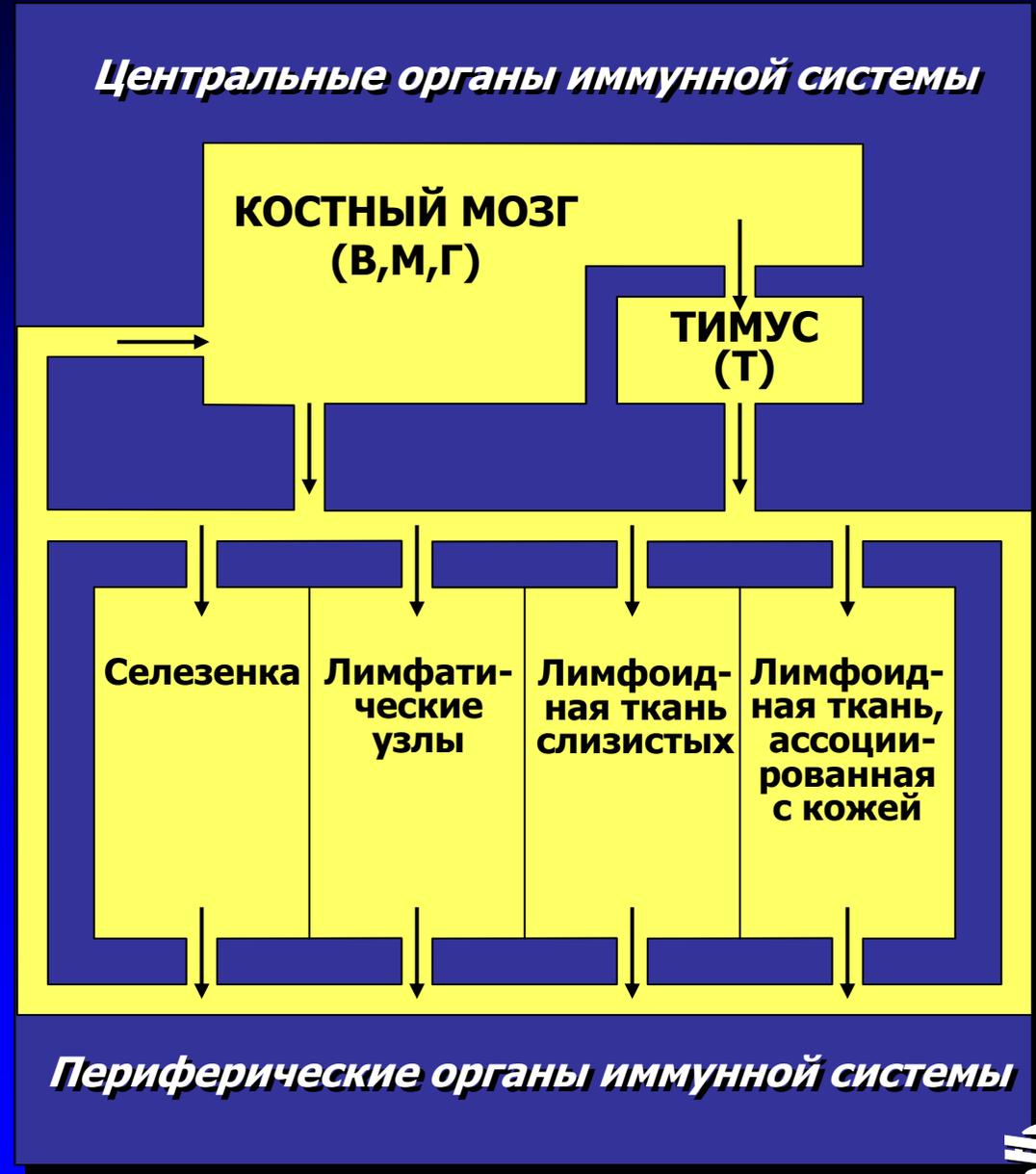
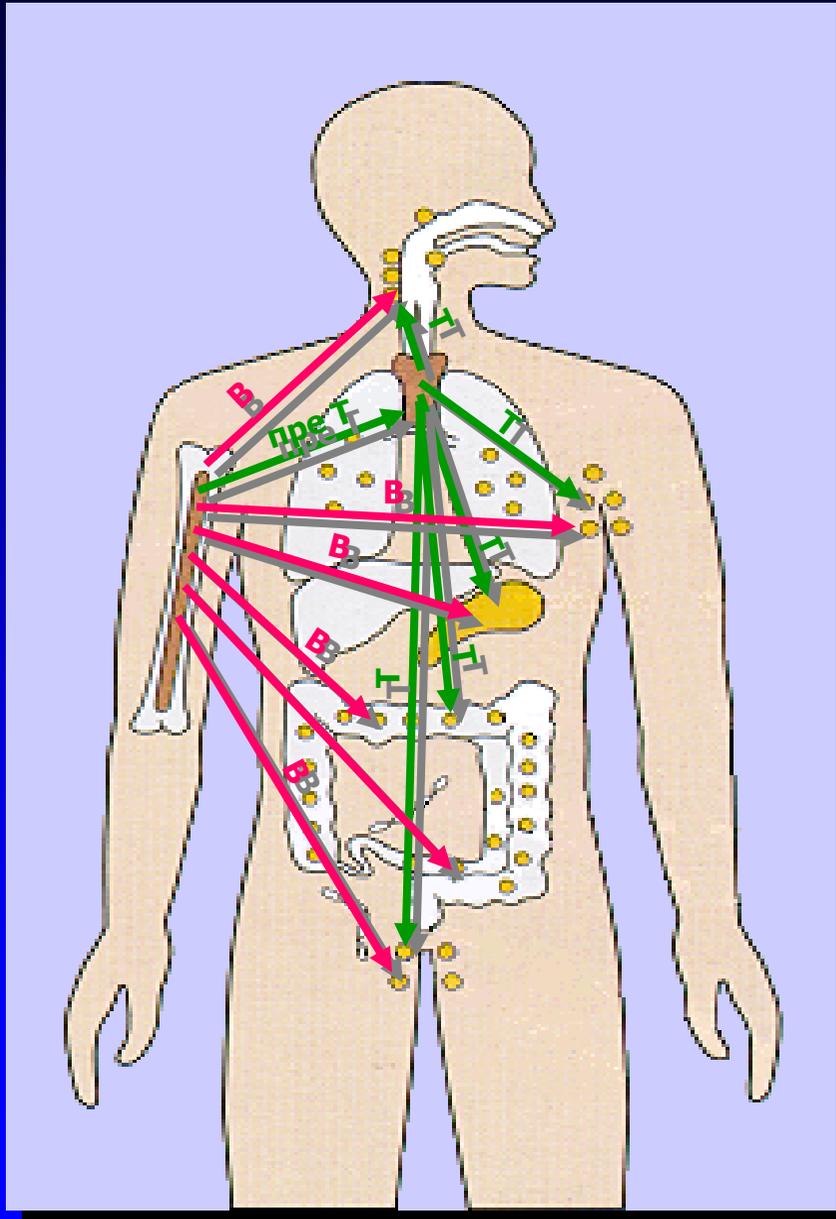
1 Распознавание чужеродного антигена

2 Элиминация антигена из организма

3 Запоминание контакта организма
с антигеном



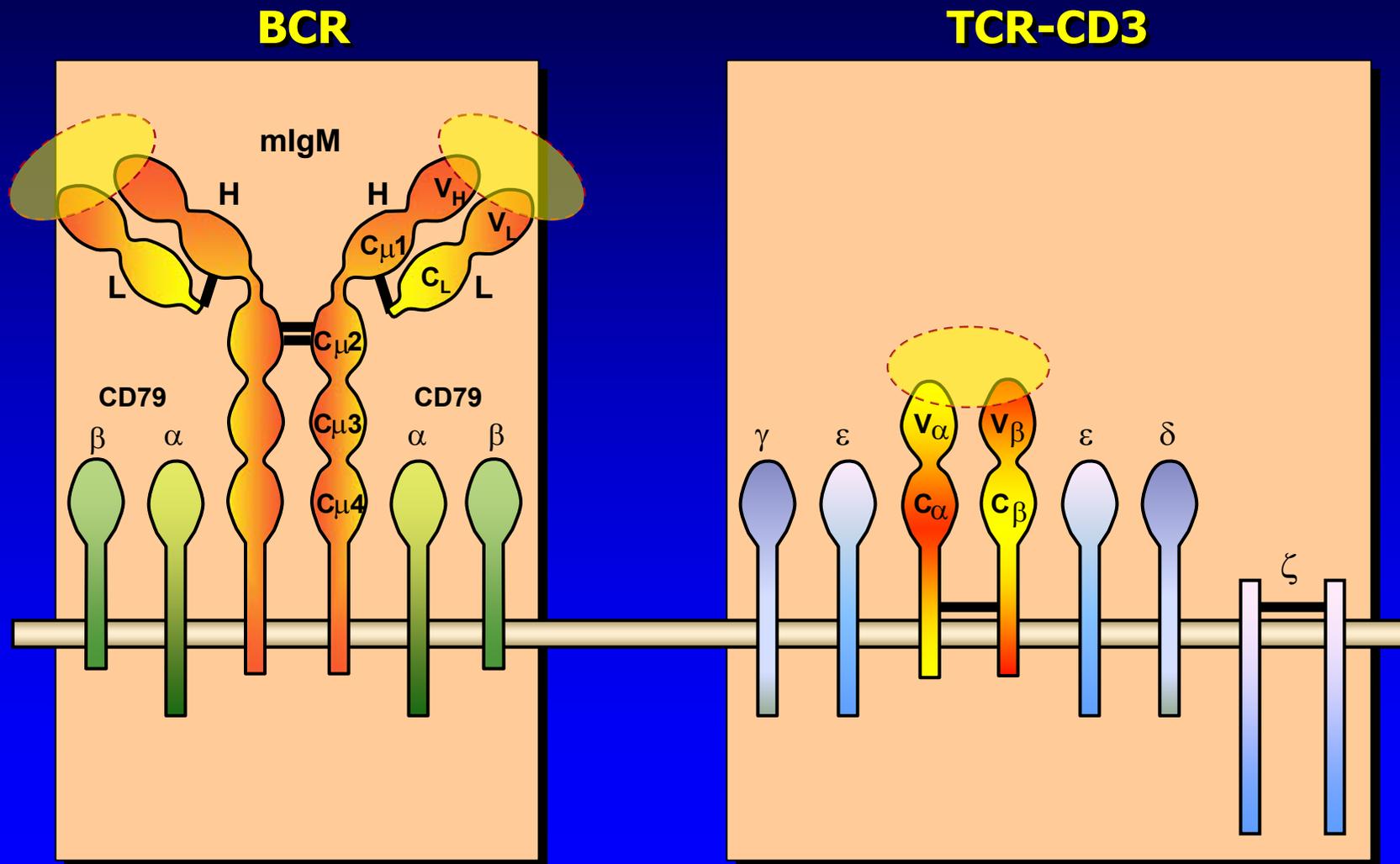
Органы и ткани иммунной системы



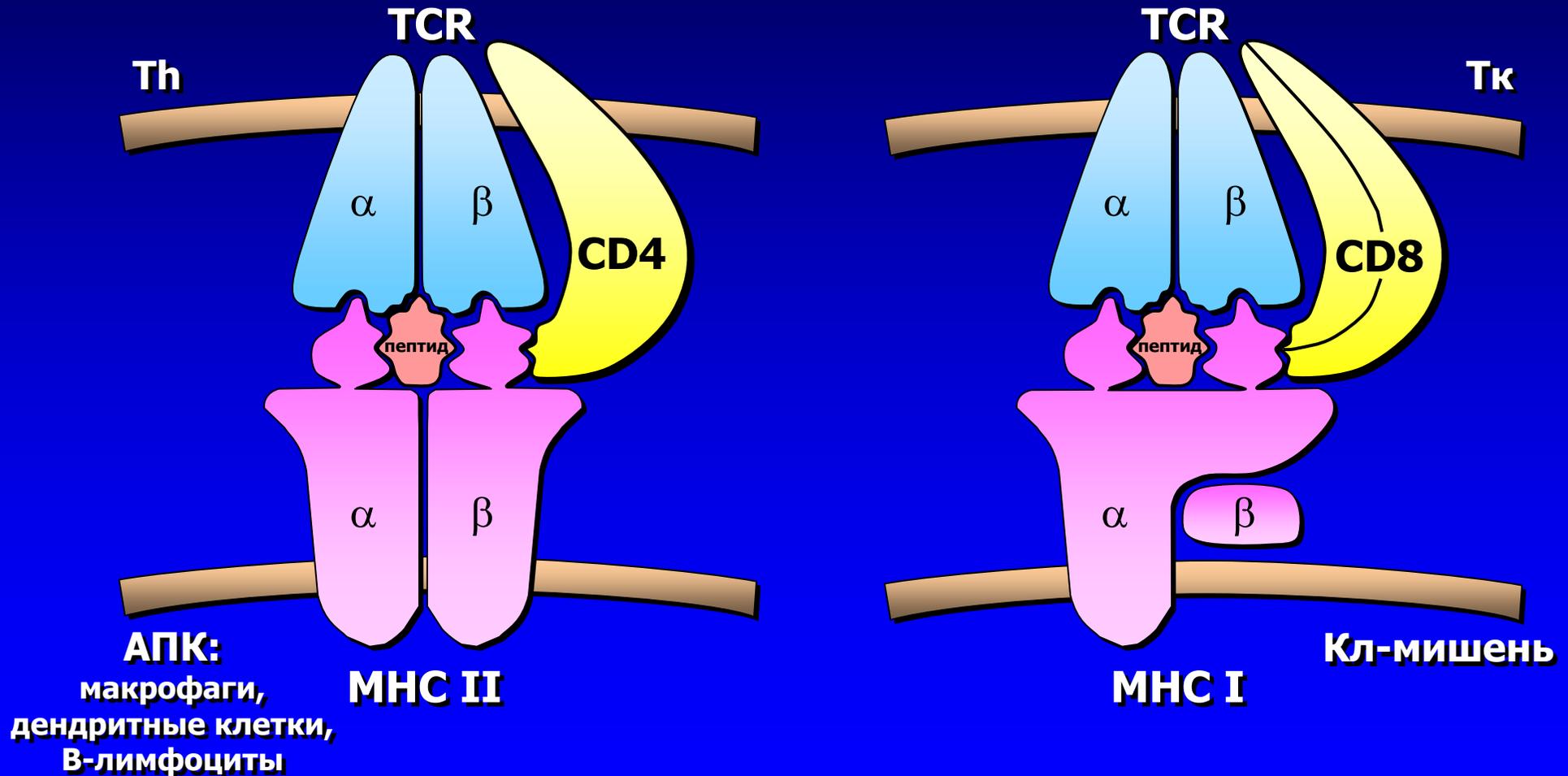
Дифференцировка лимфоцитов



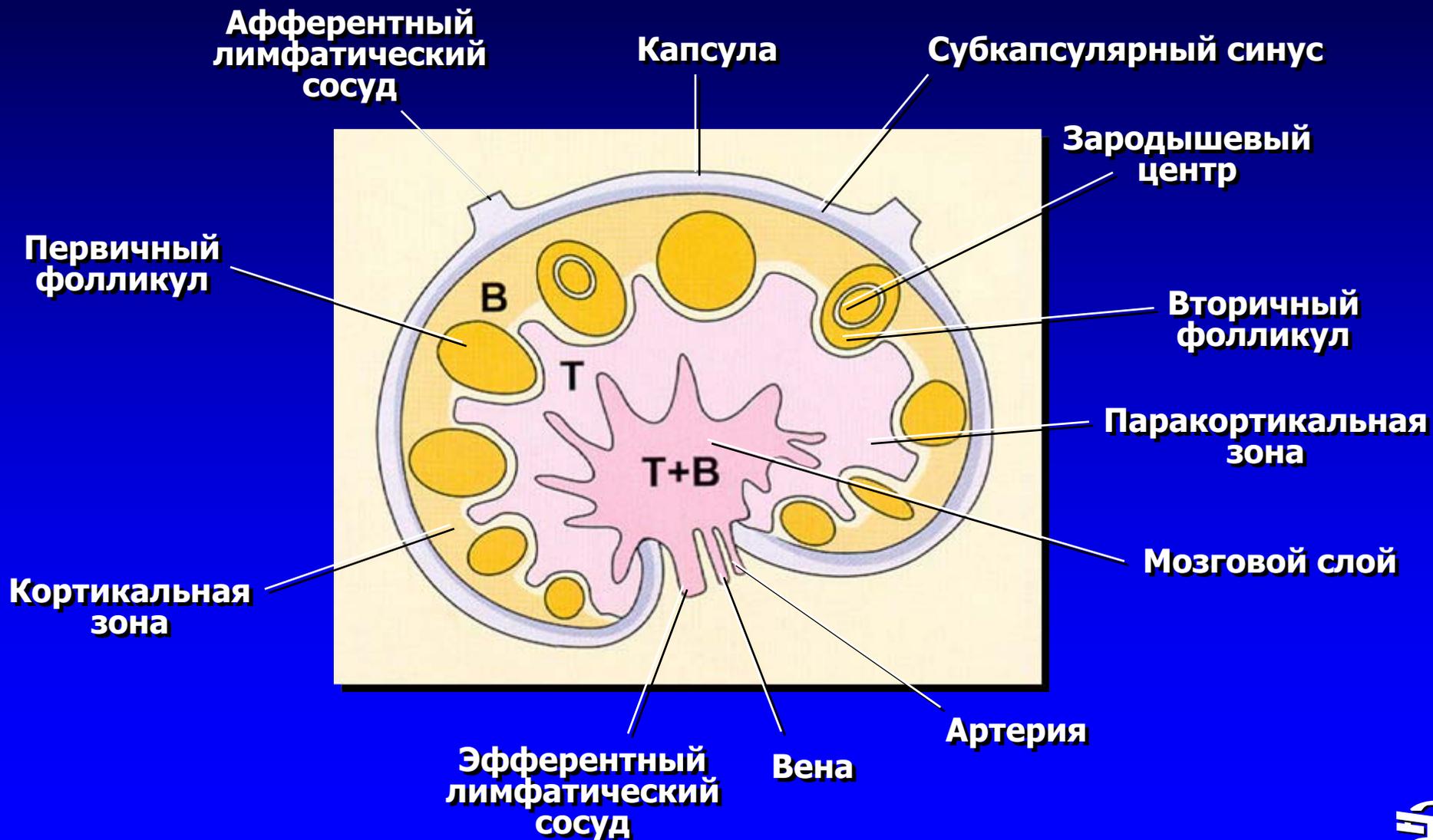
Структура рецепторов для распознавания антигена на В-(BCR) и Т-(TCR) лимфоцитах



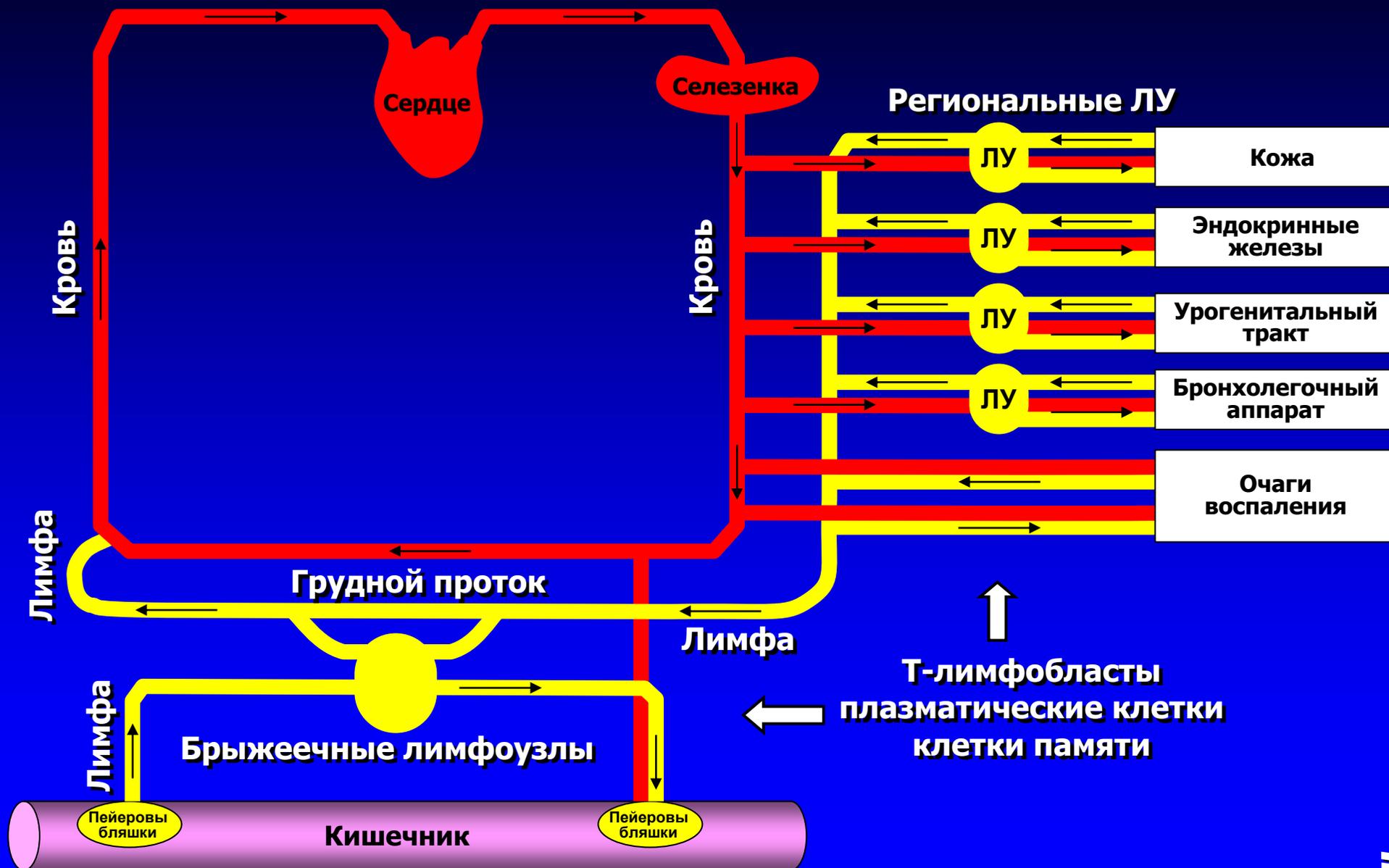
Распознавание комплекса антигенного пептида с молекулами МНС I и II класса рецептором и корецептором Т-лимфоцита



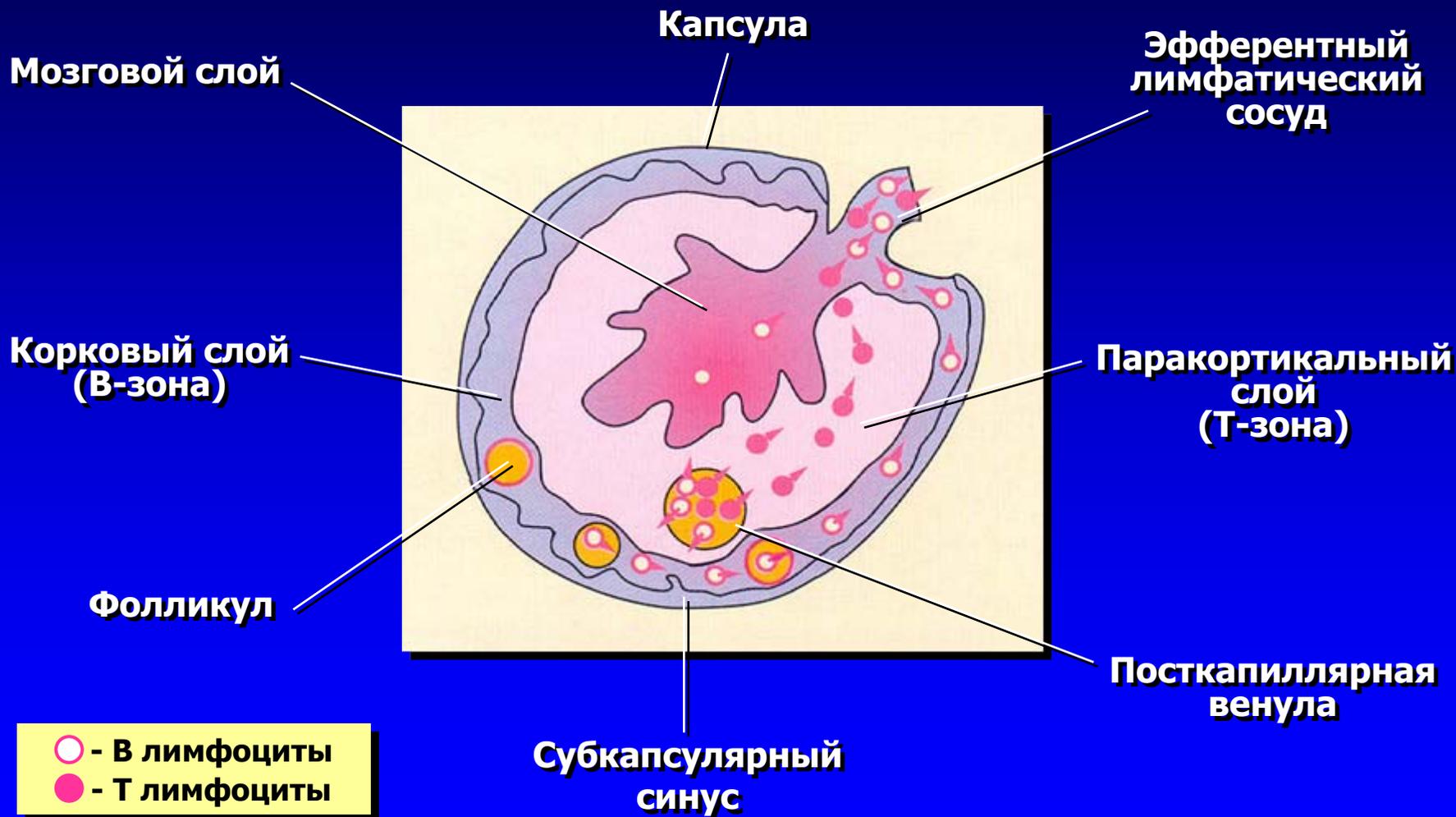
Распределение Т- и В-лимфоцитов в лимфатических узлах



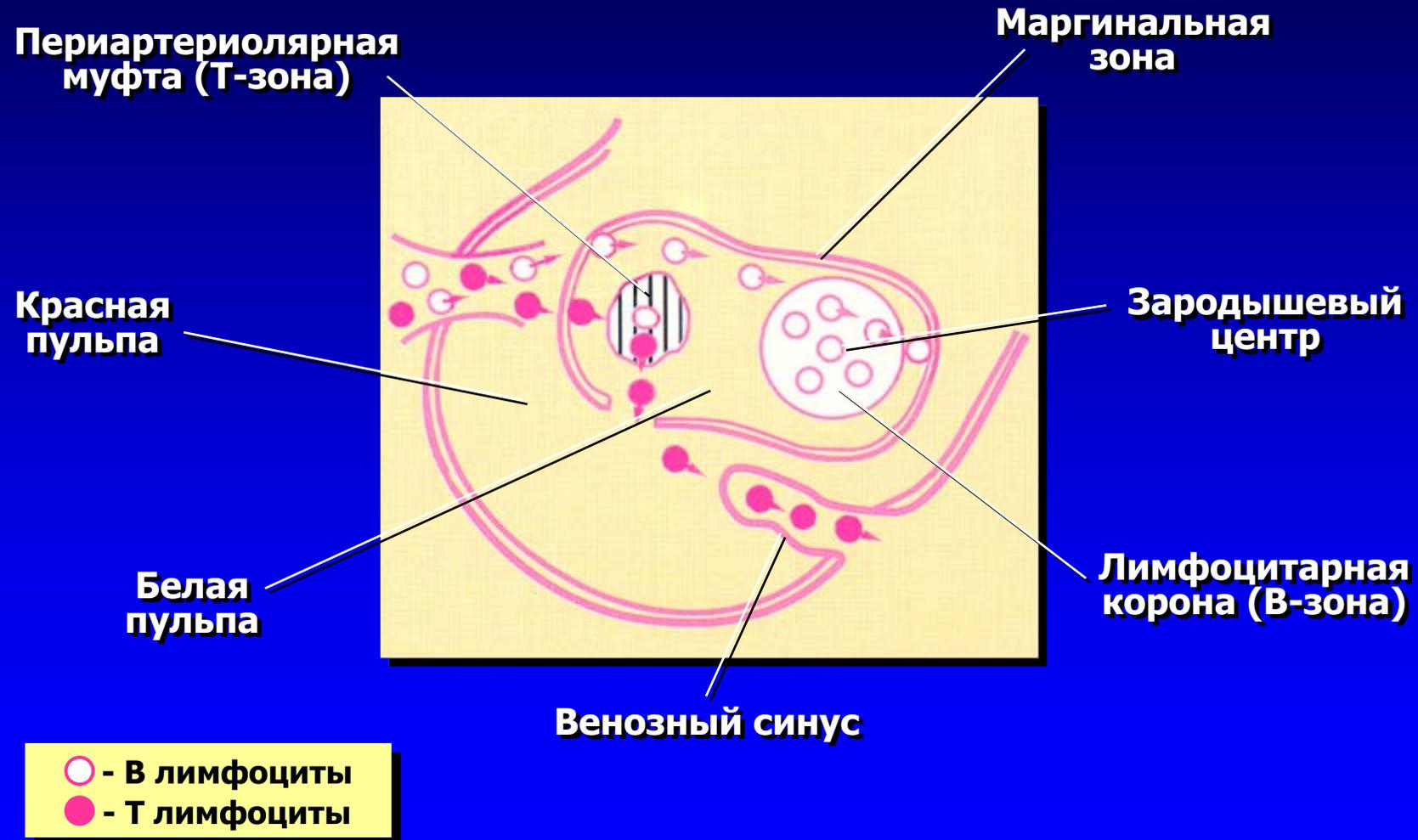
Пути рециркуляции лимфоцитов



Миграция Т- и В-лимфоцитов в лимфатическом узле



Миграция Т- и В-лимфоцитов в селезенке



Активация эндотелиальных клеток

Плоский эндотелий

Высокий (кубический) эндотелий



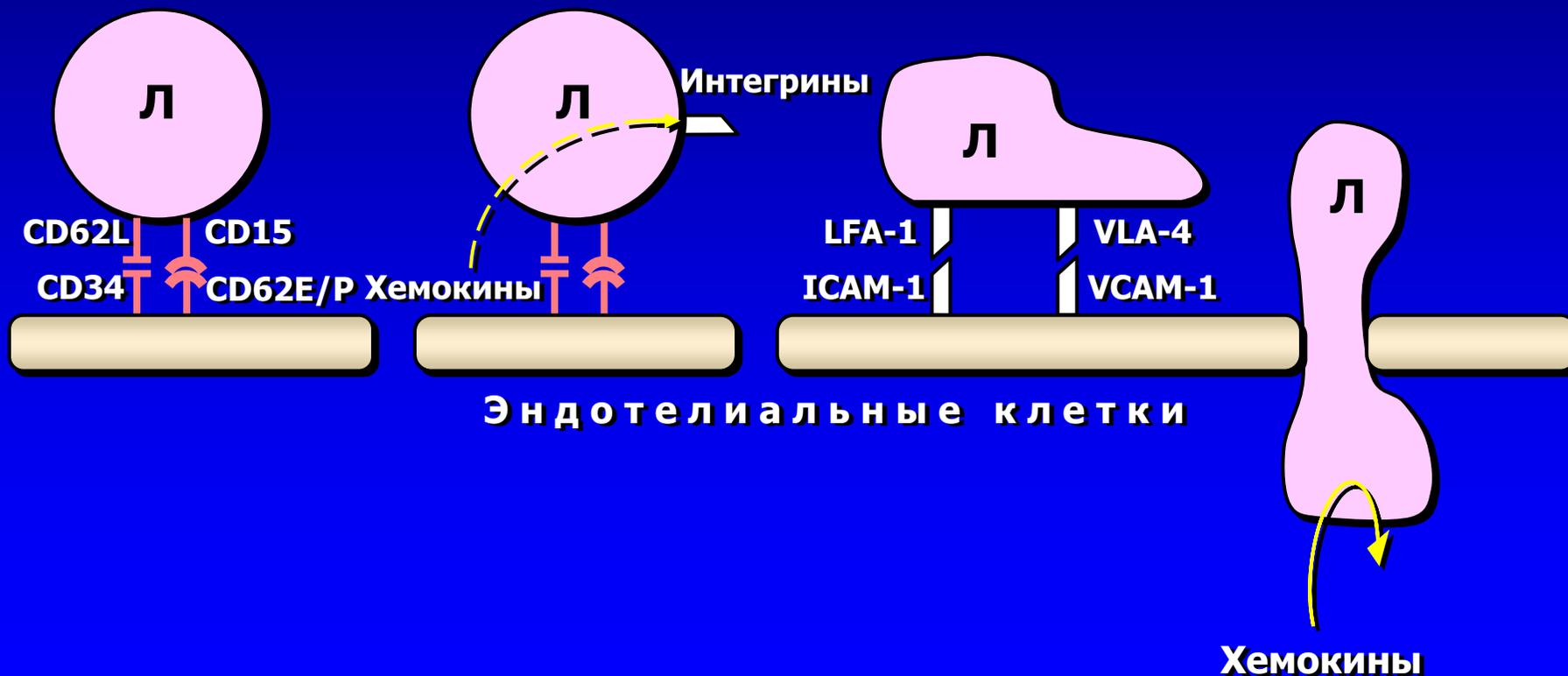
Стадии миграции лейкоцитов (Л) из сосудистого русла в ткань

1. Качение (1-3 с)

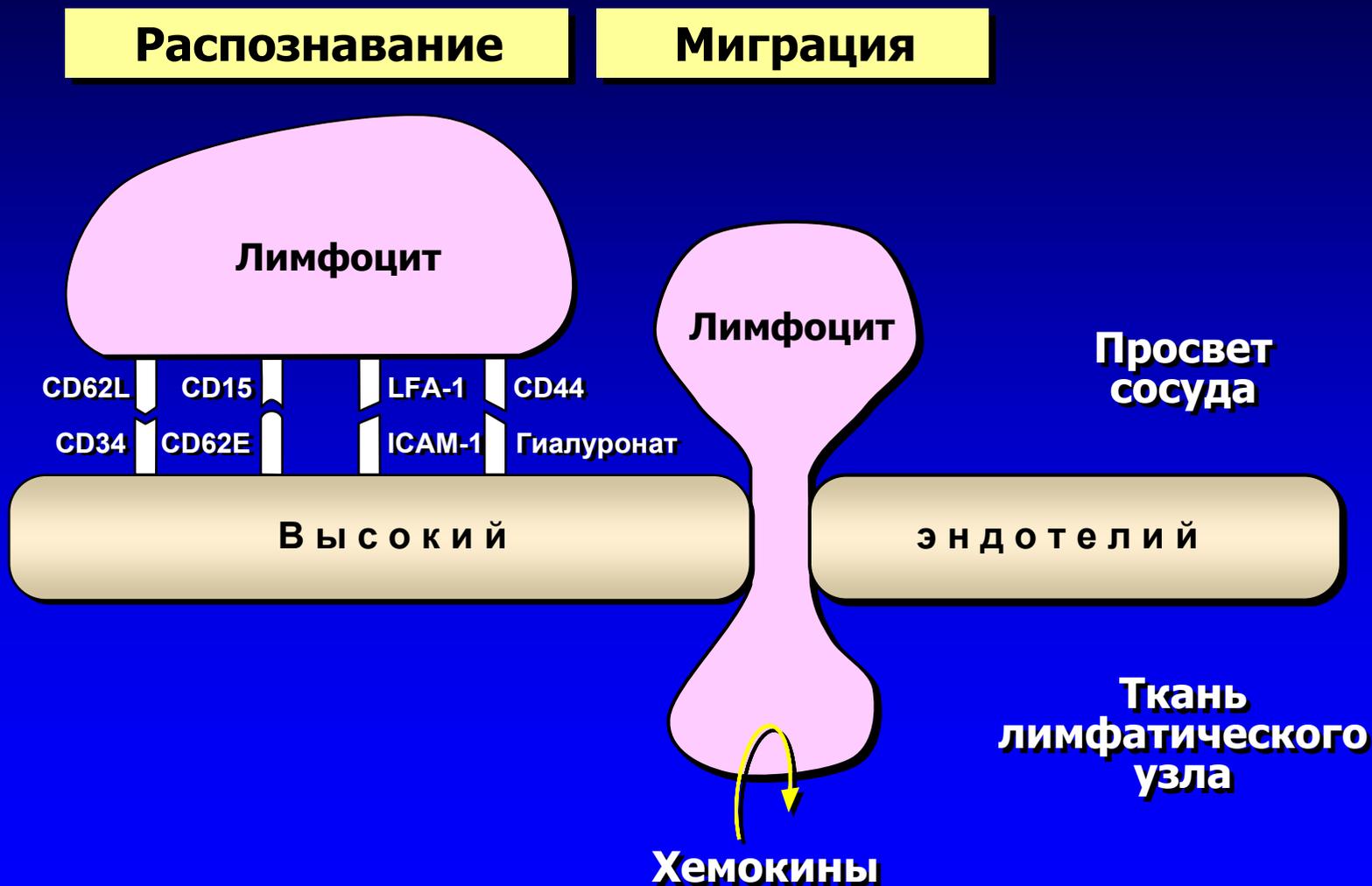
2. Активация (до 20 с)

3. Прочная адгезия (2-5 мин)

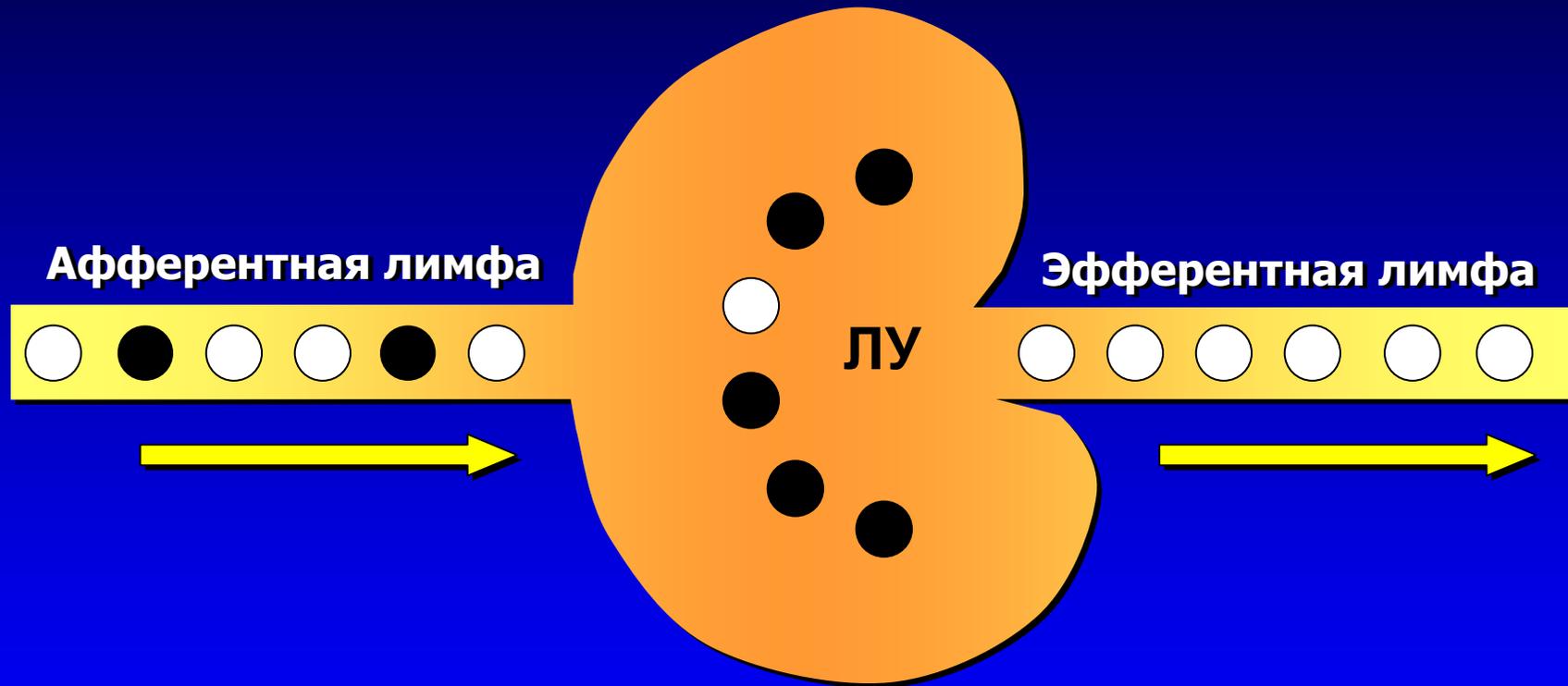
4. Миграция в ткань (10 мин)



Хоминг лимфоцитов

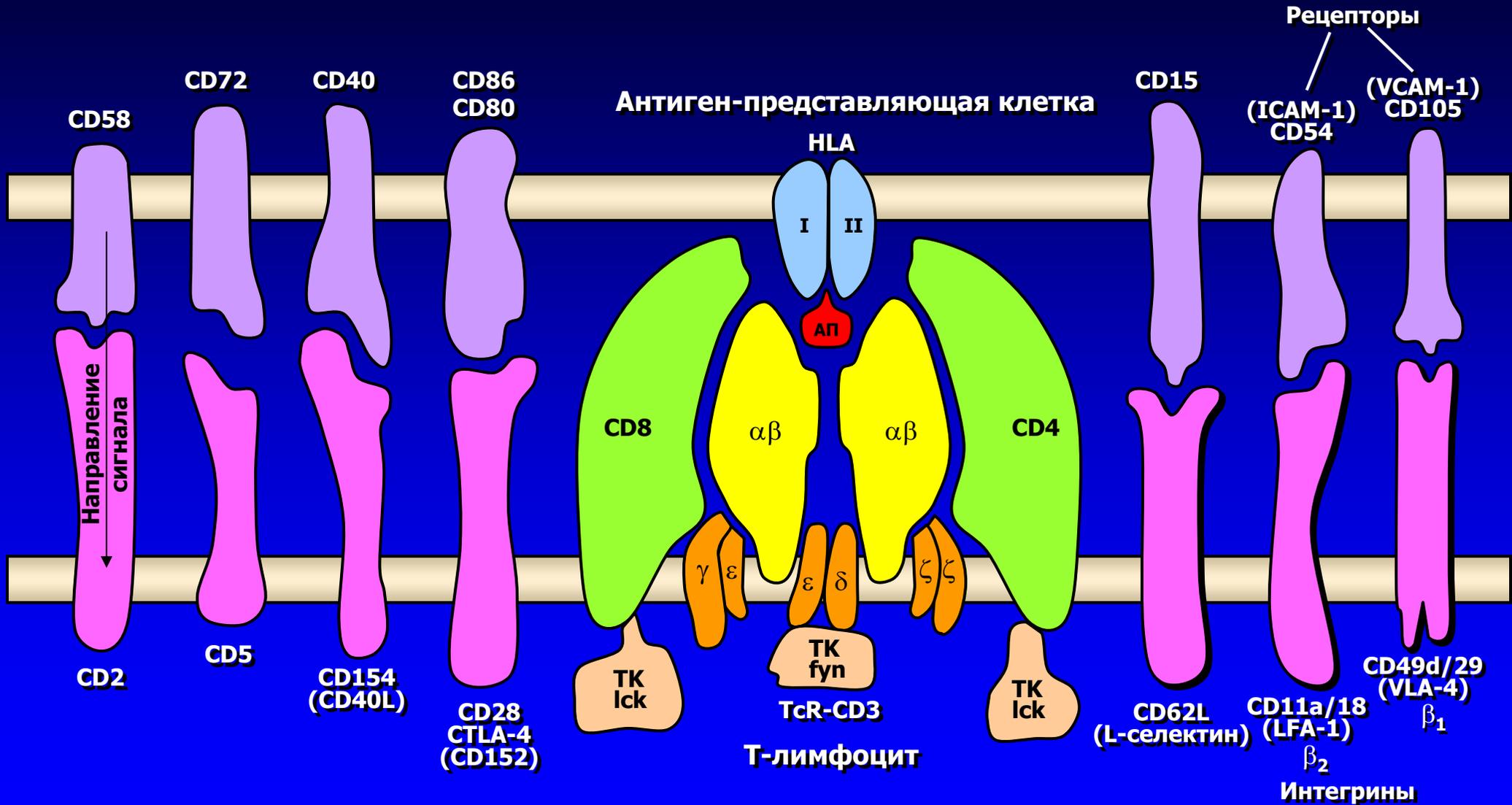


Улавливание специфических клонов лимфоцитов в региональном лимфатическом узле (ЛУ)

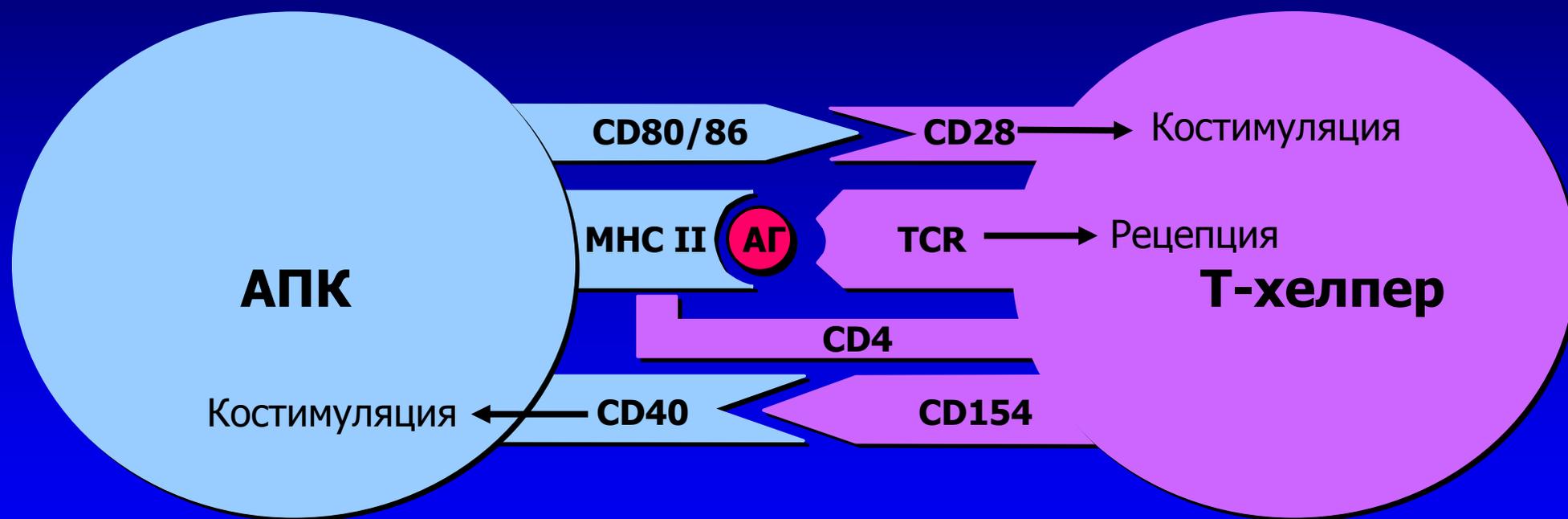


Темные кружки - лимфоциты, способные распознать антиген

Молекулярные основы межклеточной адгезии



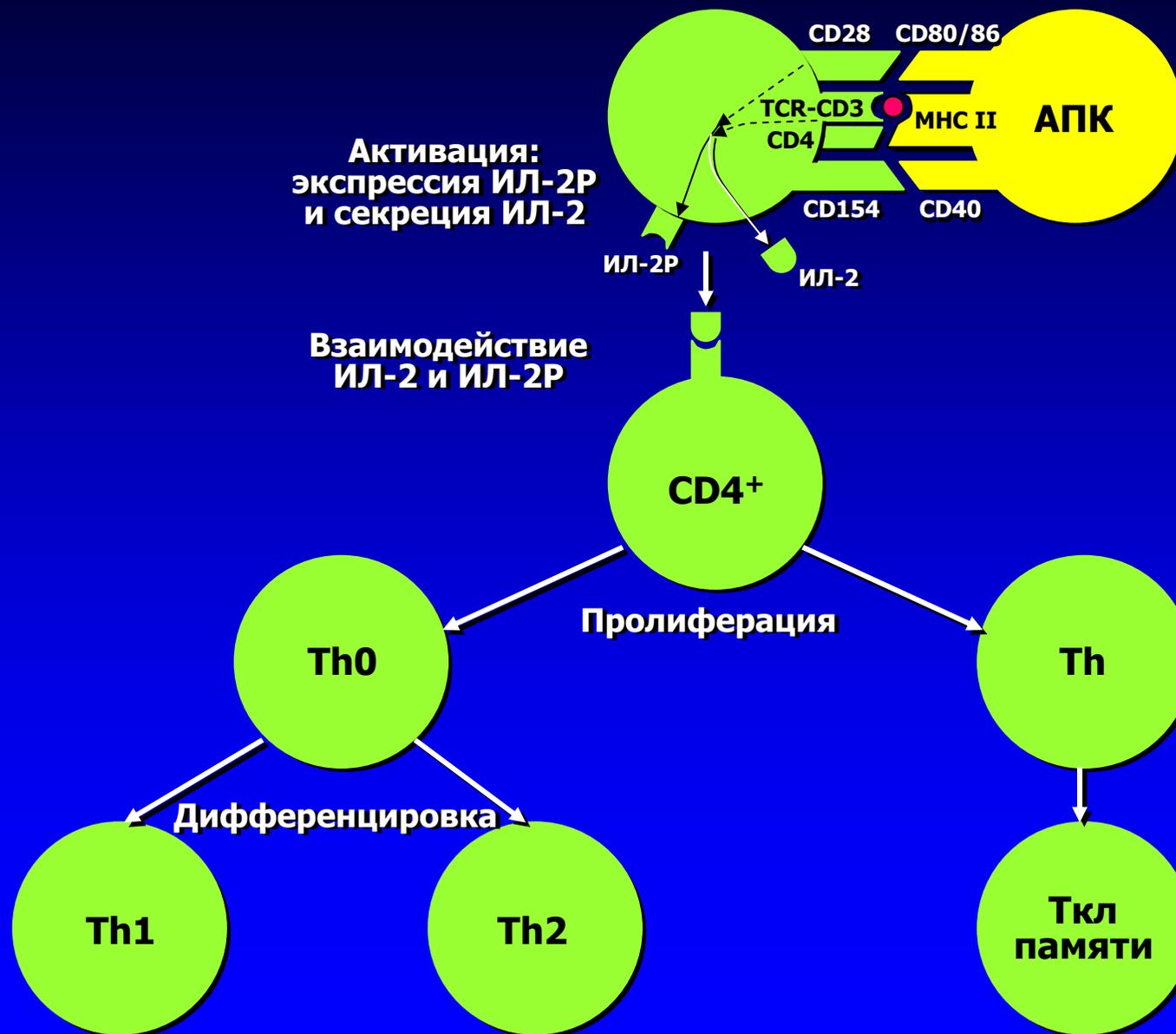
Взаимодействие Т-хелперов и антиген-презентирующих клеток (АПК). Роль костимулирующих молекул.



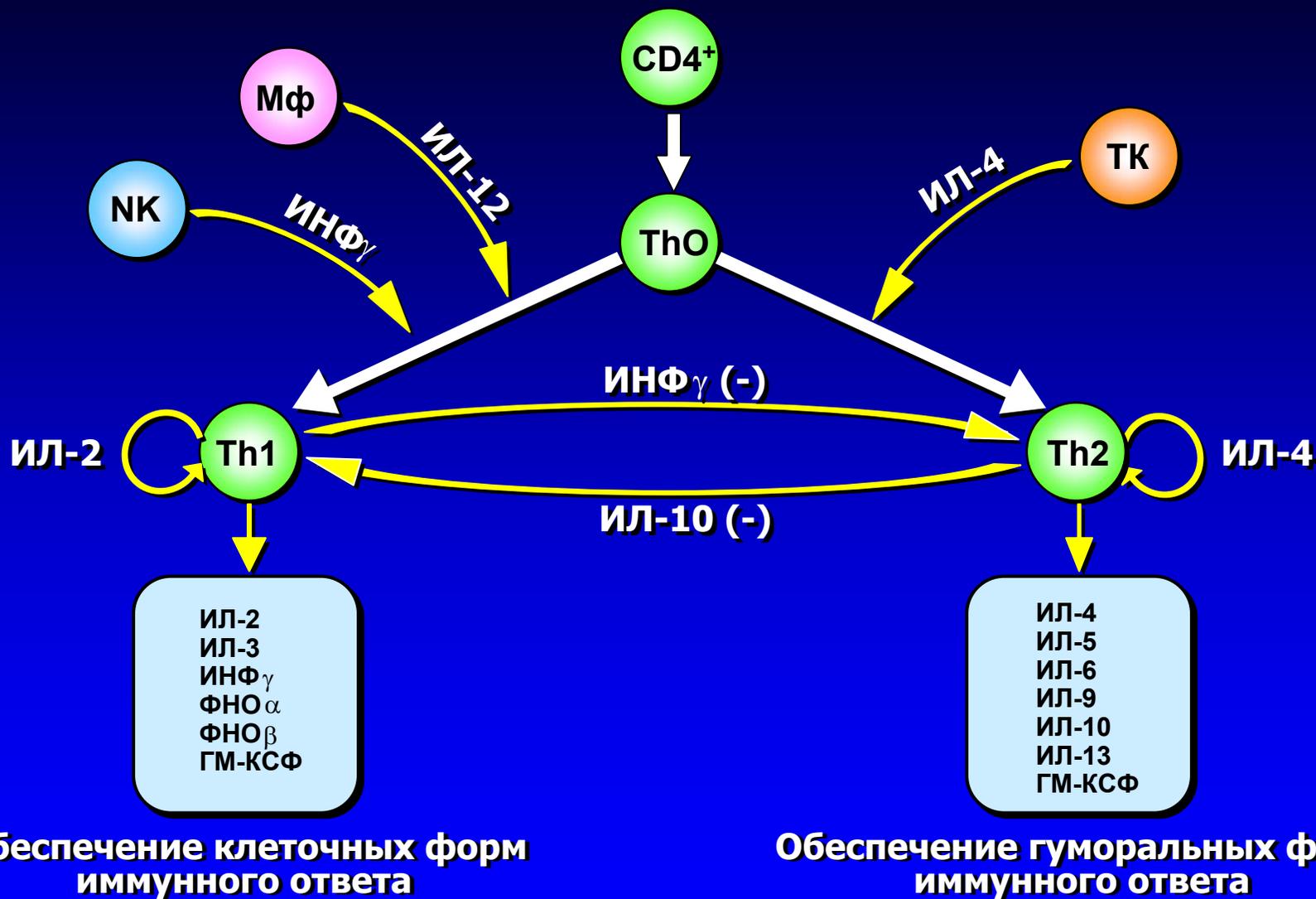
Стрелками отмечены основные направления сигнализации



Последствия взаимодействия Т-клеток и АПК



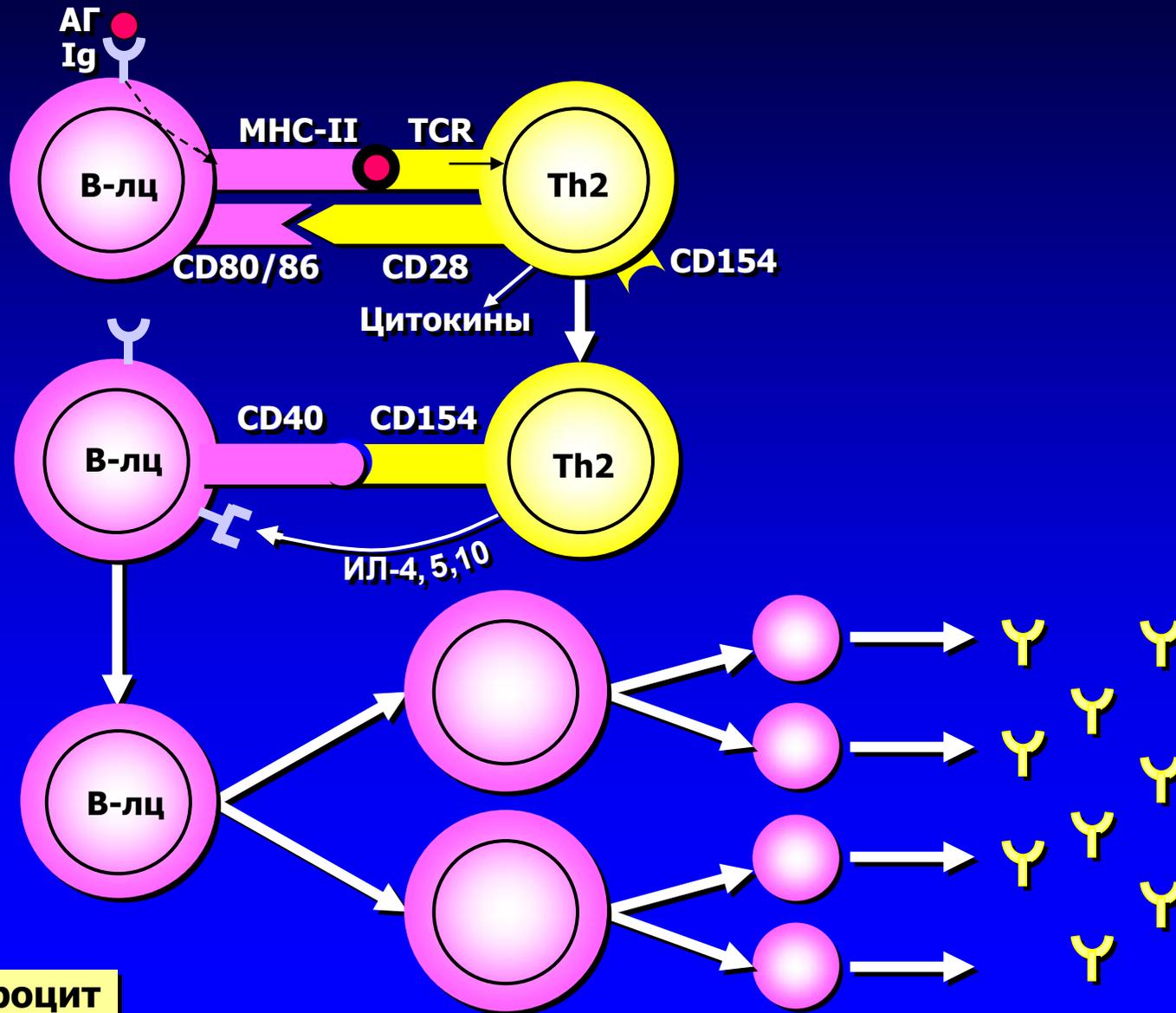
Развитие, взаимодействие и функции Т-хелперов типов Th1 и Th2



Мф – макрофаг; НК – нормальный (естественный) киллер; ИНФ - интерферон; ТК – тучная клетка; ФНО – фактор некроза опухолей; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор



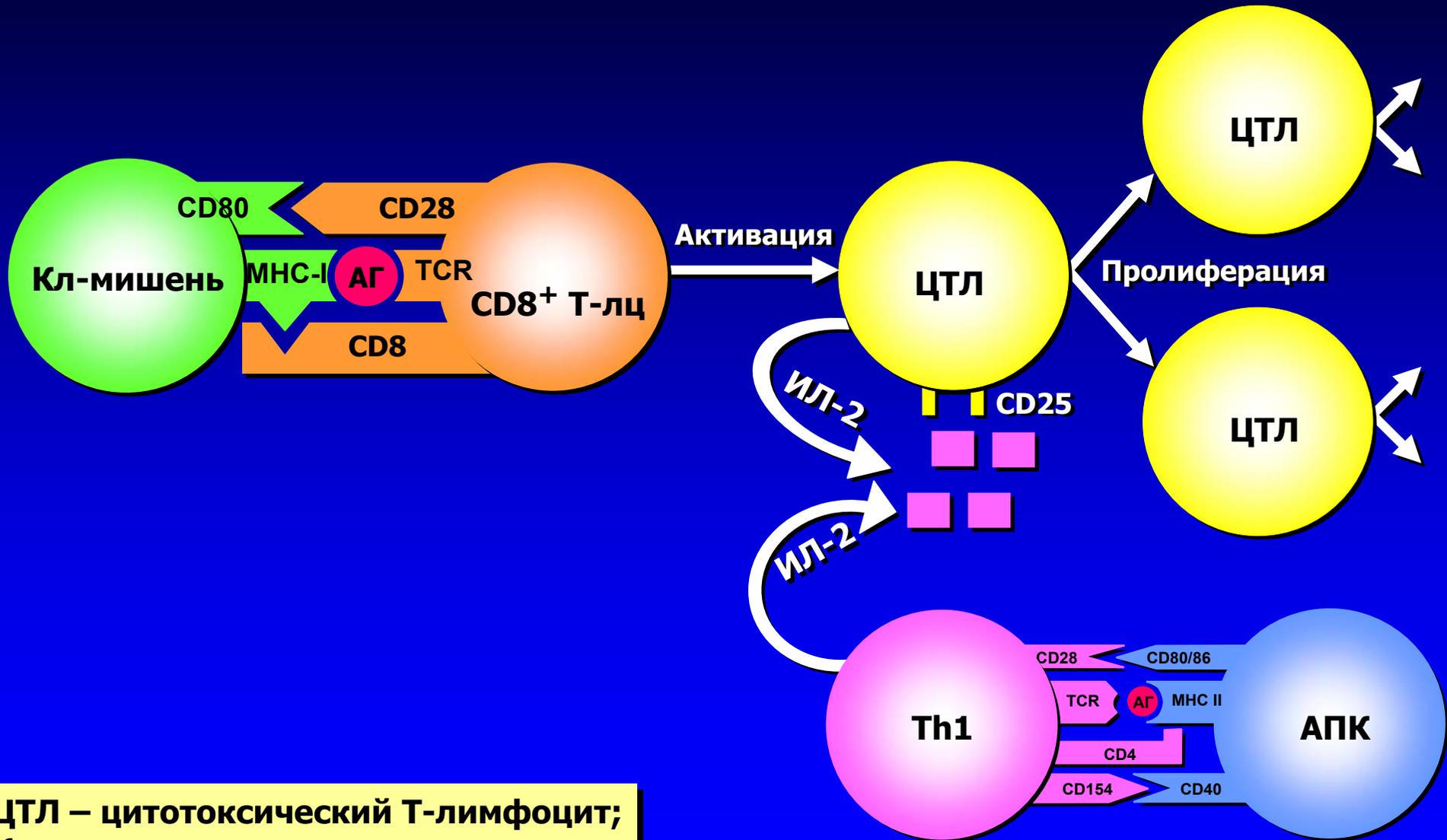
Развитие гуморального (антительного) иммунного ответа



В-лц – В-лимфоцит



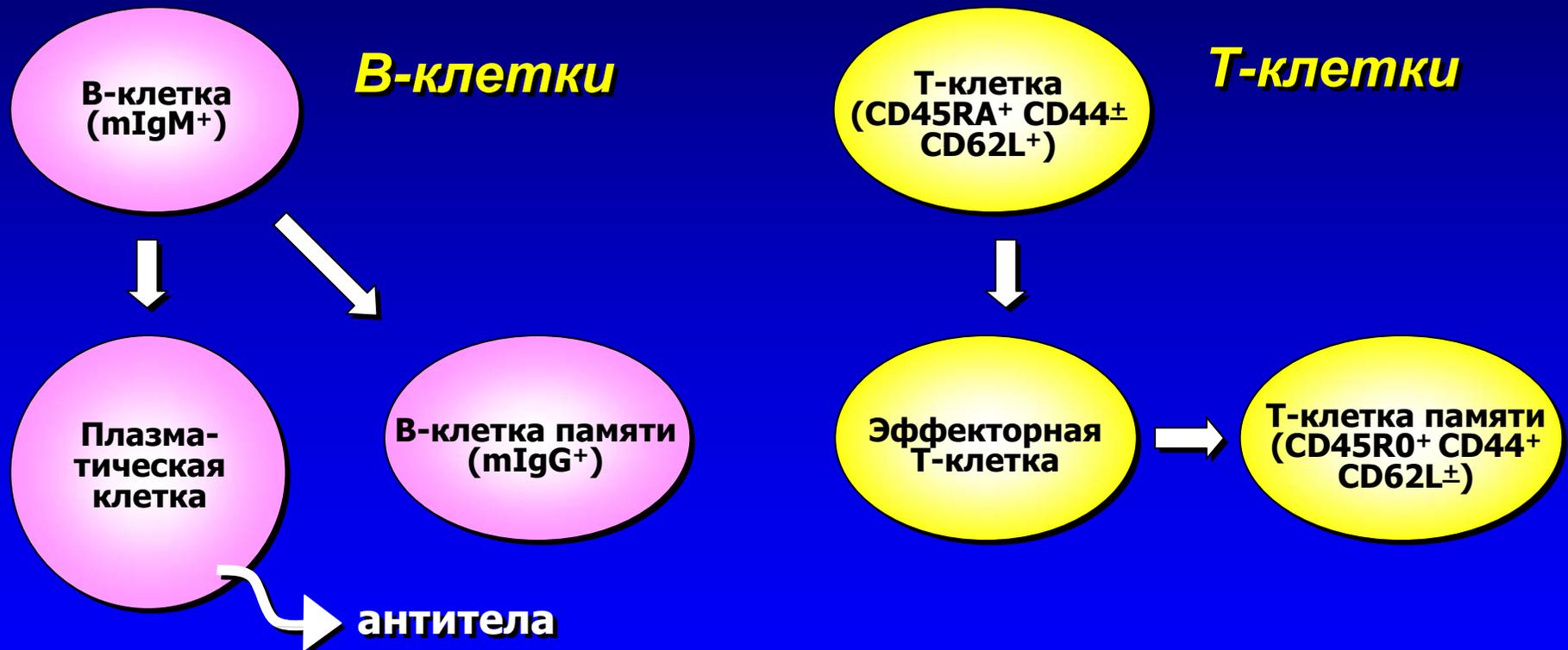
Формирование и активация цитотоксических Т-лимфоцитов



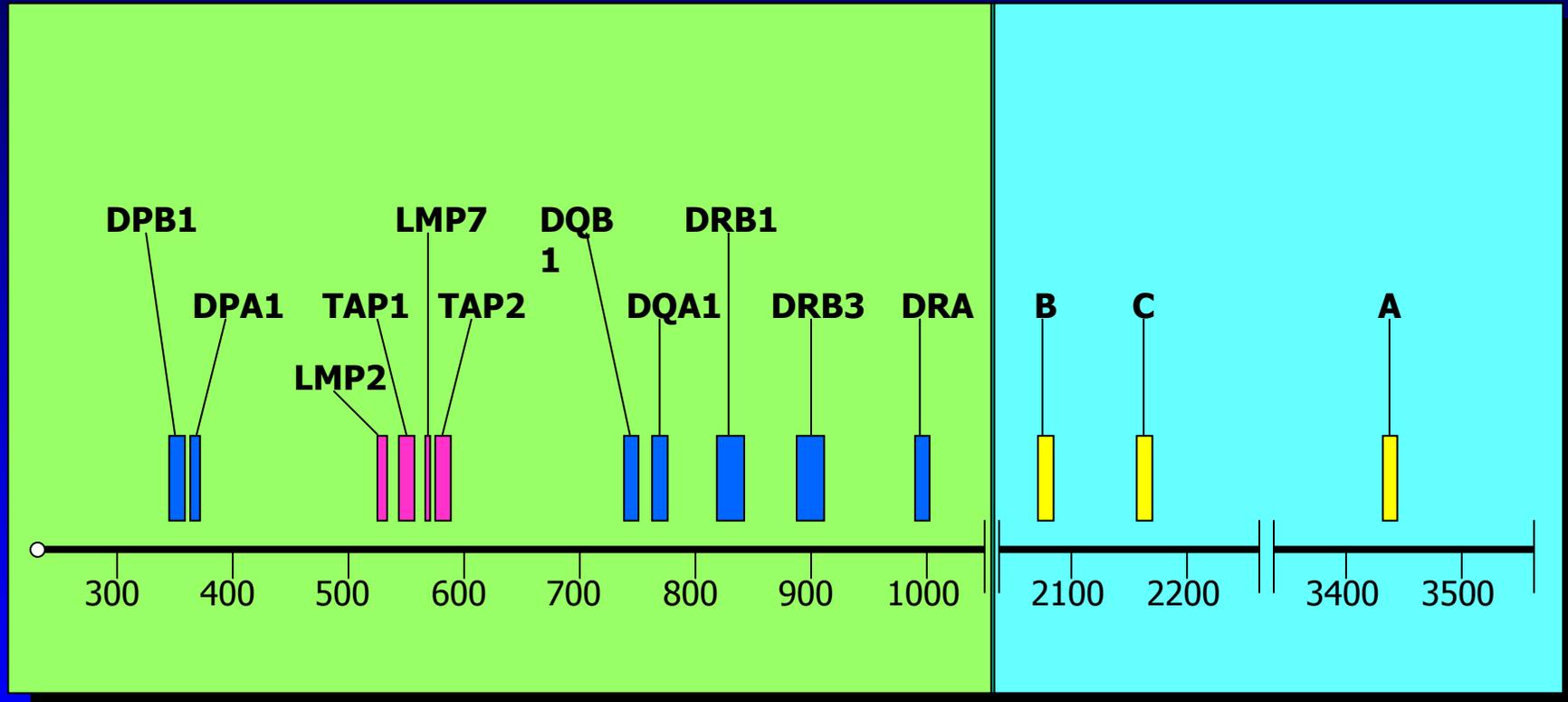
ЦТЛ – цитотоксический Т-лимфоцит;
Кл - клетка



Образование В- и Т-клеток памяти



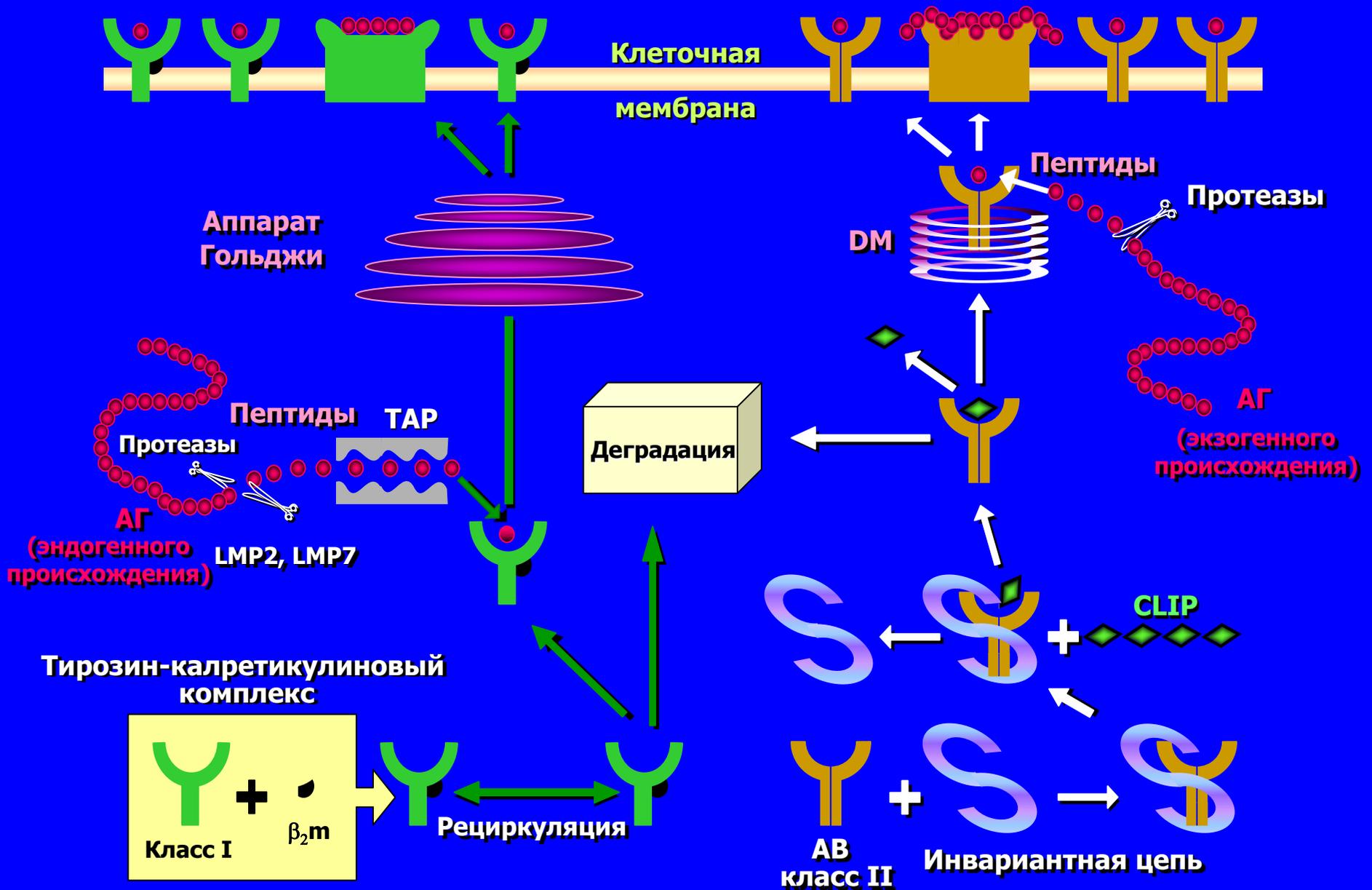
Система HLA



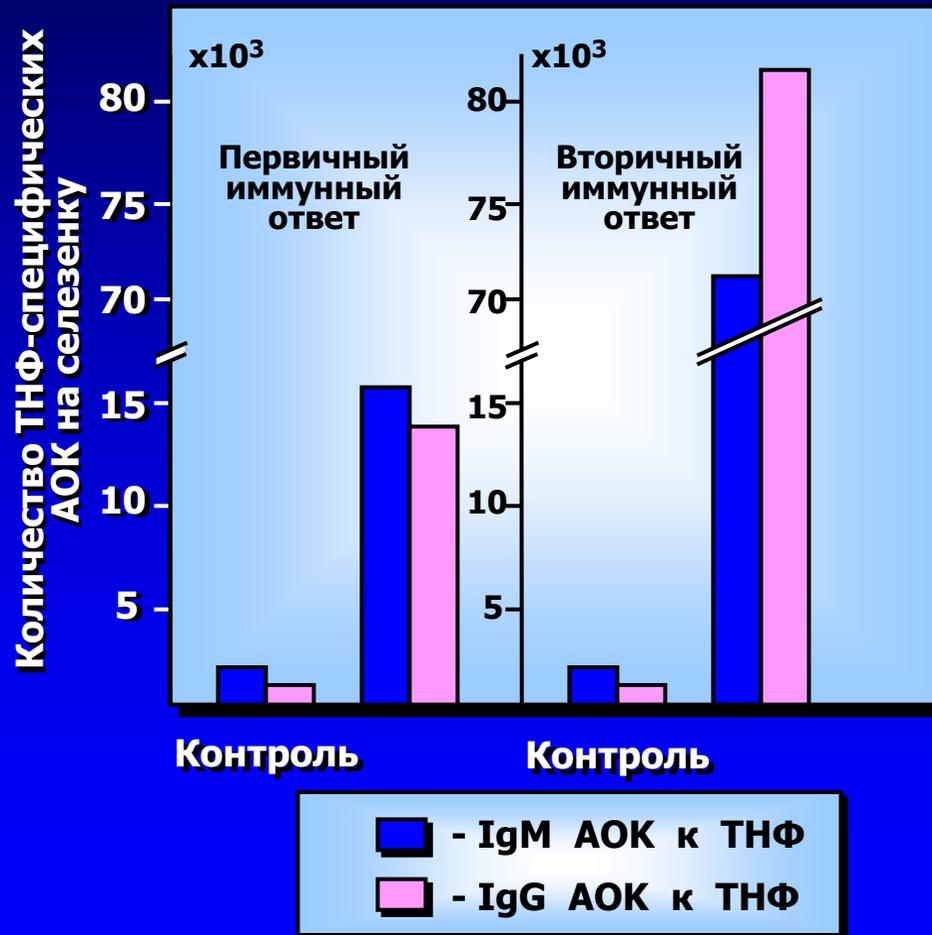
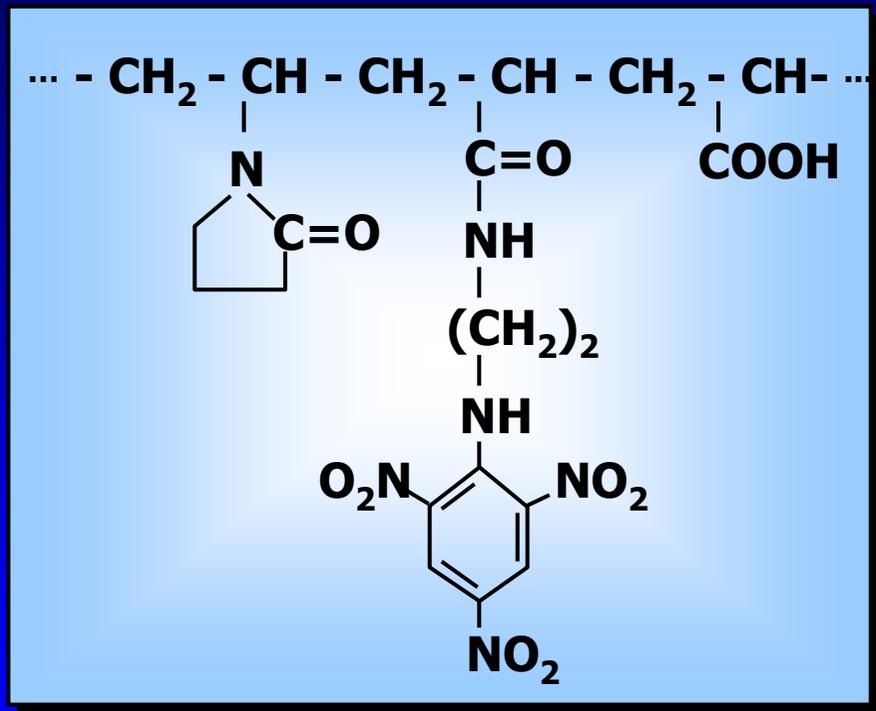
* Может отсутствовать, либо заменен на DRB5, DRB6



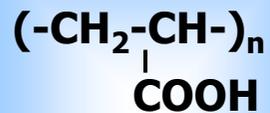
Процессинг и экспрессия комплекса HLA/пептид



Конъюгат гаптен-полиэлектролит как сильный специфический иммуноген



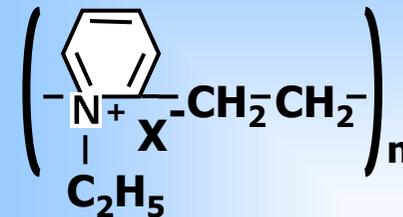
Синтетические полиэлектролиты - иммуномодуляторы



Полиакриловая кислота (ПАК)



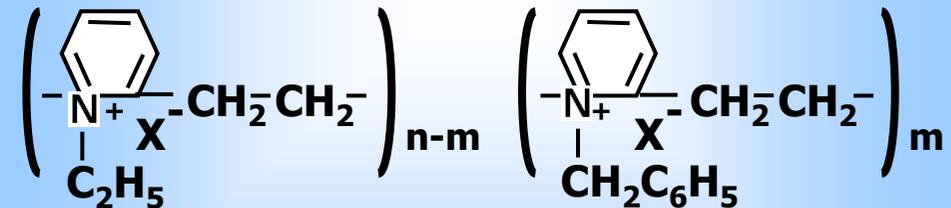
Поли-4-винилпиридин (ПВП)



Поли-5-метил-2-винилпиридин



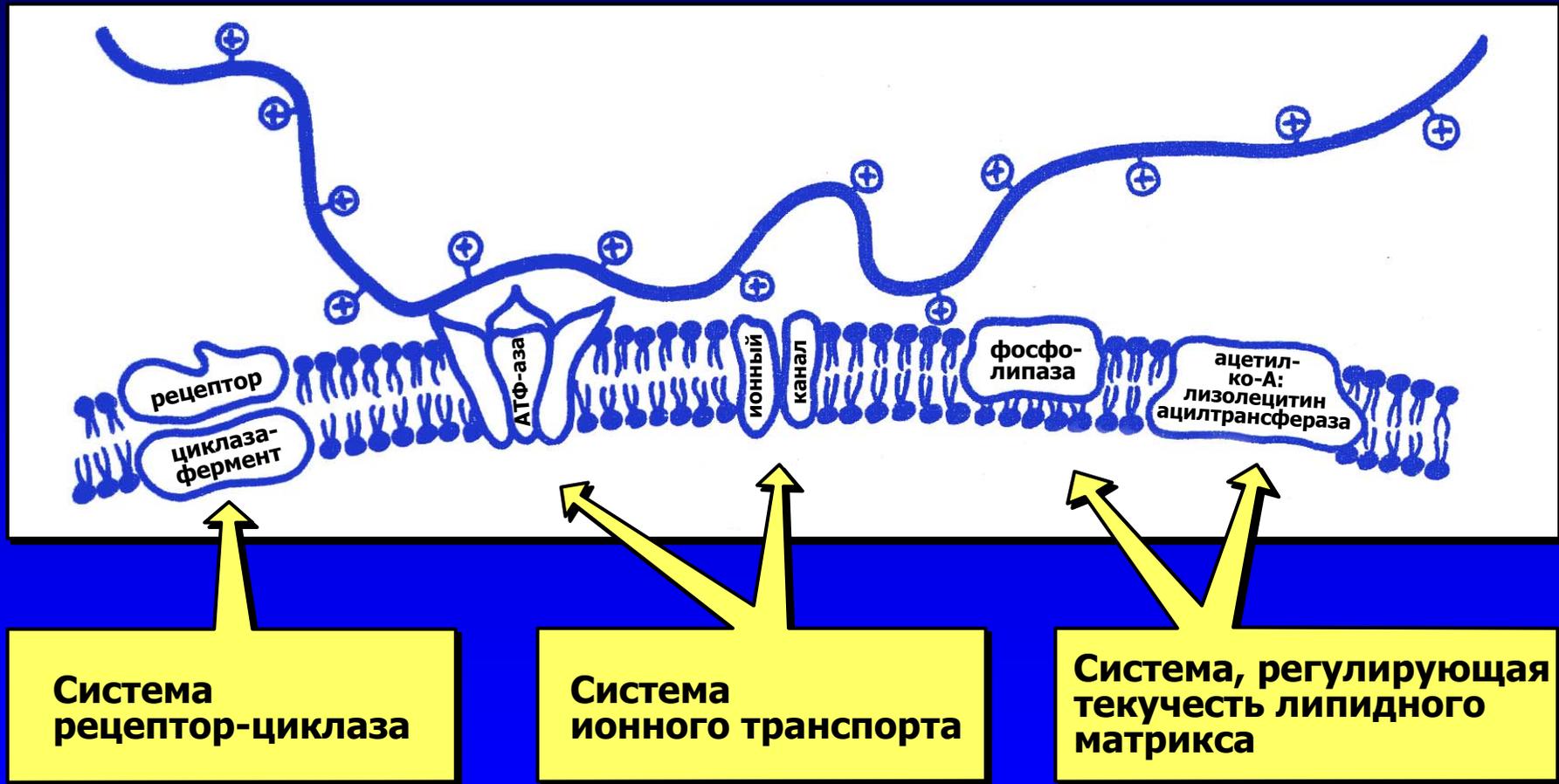
Соль кватернизованного поли-4-винилпиридина



Кватернизованные соли поликонидина



Поиски системы клеточной мембраны, которая может участвовать в реакции на полиион

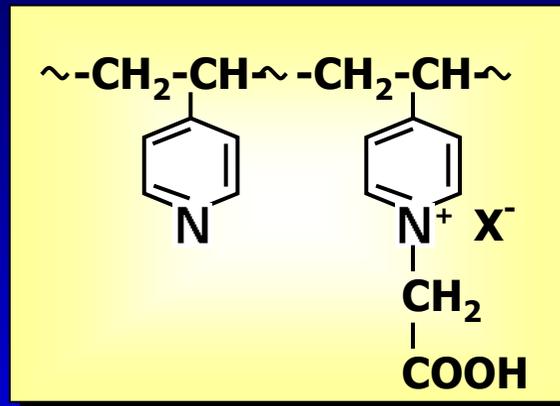
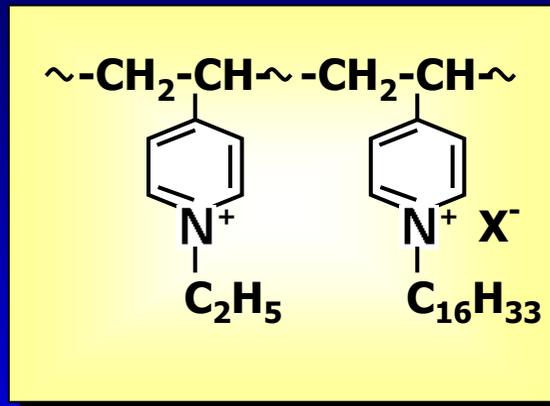


В результате были: открыты механизмы иммуно-стимулирующего действия полиэлектролитов, состоящие в активации Т- и В-клеточной миграции, клеточной кооперации, компенсации функции Т-помощников, кластеризации мембранных белков, сопровождающейся повышением проницаемости клеточной мембраны для ионов Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} и активацией Ca^{2+} - и $(\text{Na}^{+}, \text{K}^{+})$ -АТФаз.



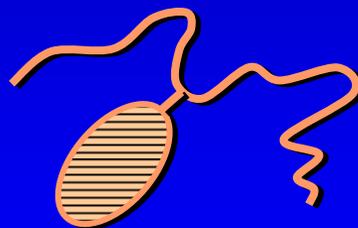
Модельные искусственные антигены

Комплексы БСА с производными поли-4-винилпиридина



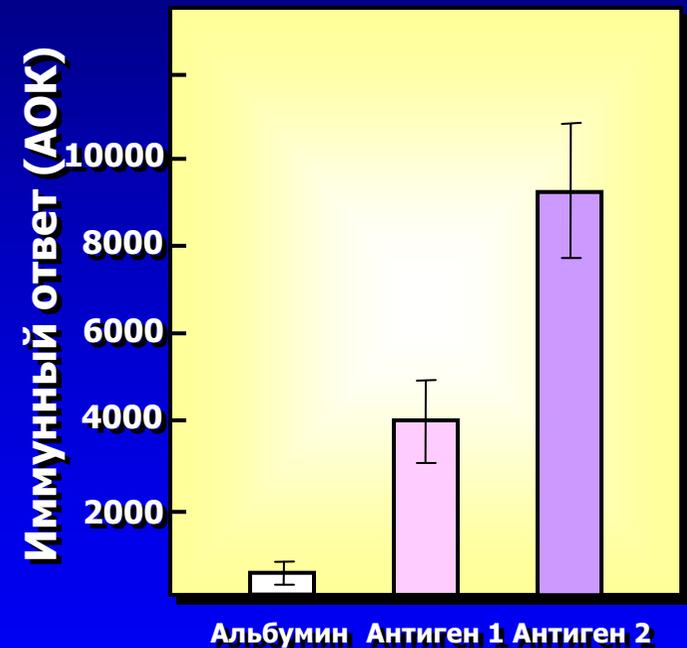
Антиген 1

(полимер связан с белком солевыми и гидрофобными контактами)

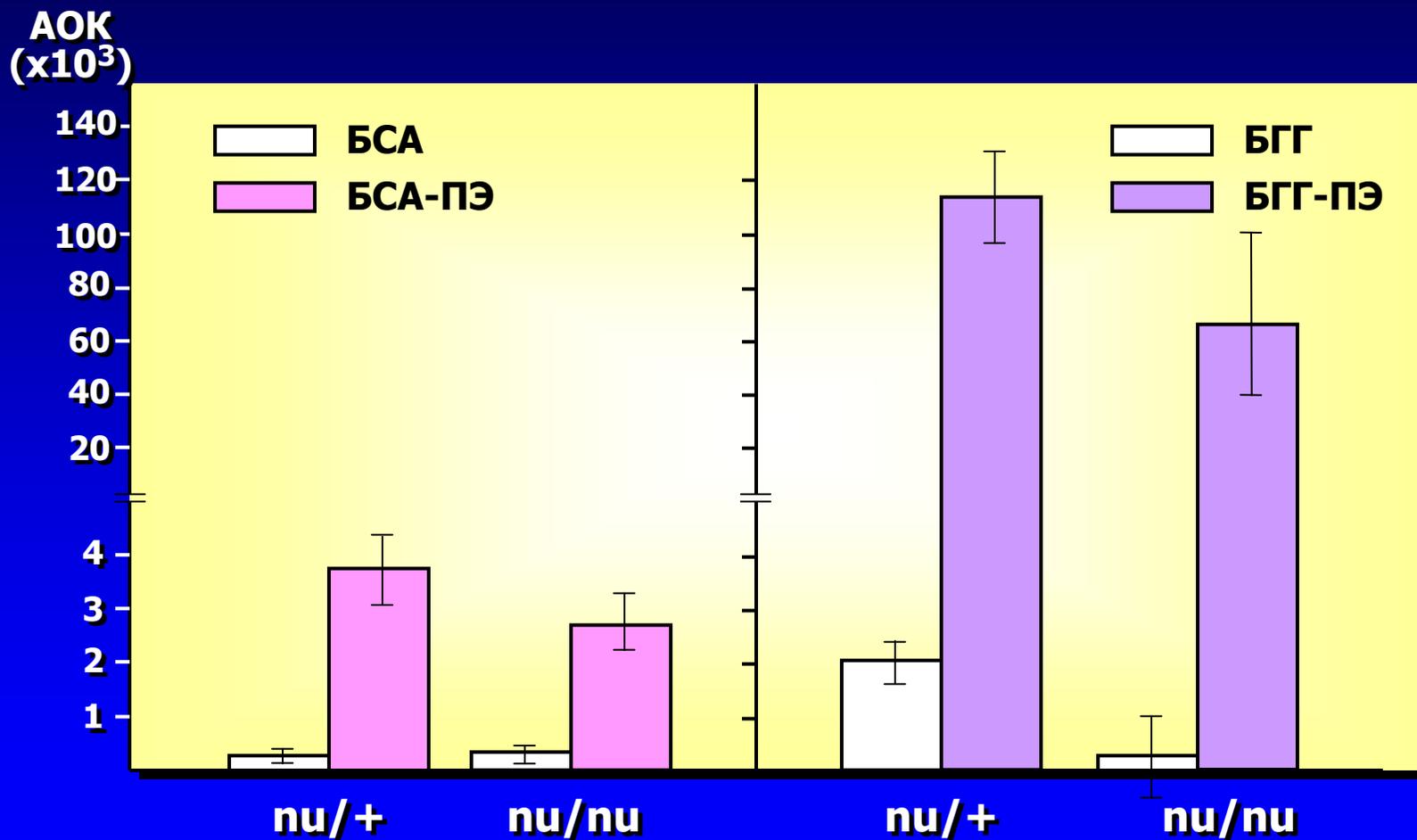


Антиген 2

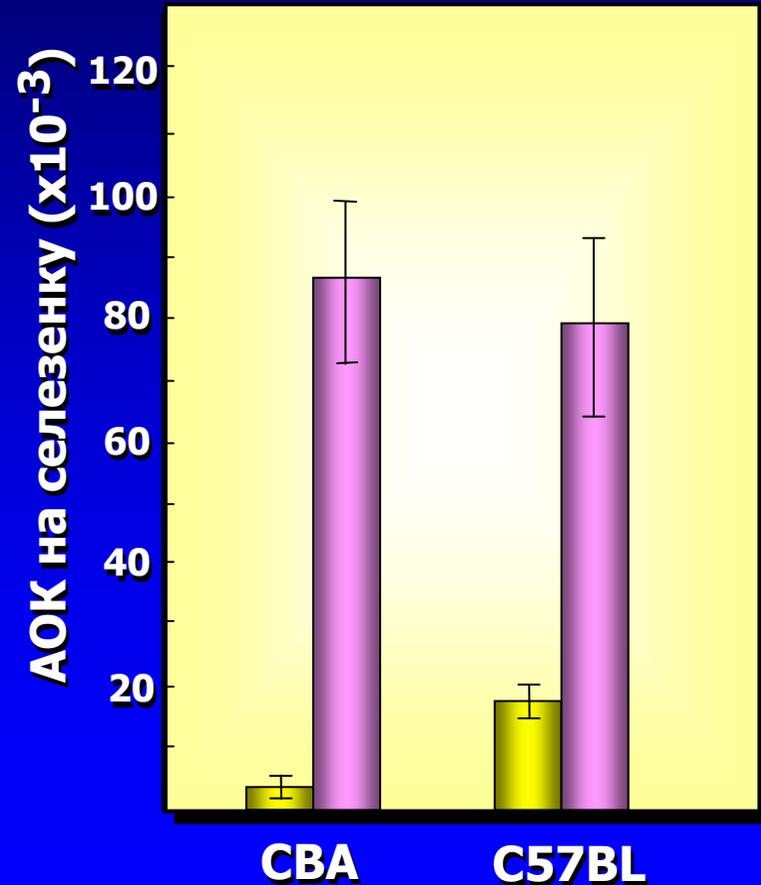
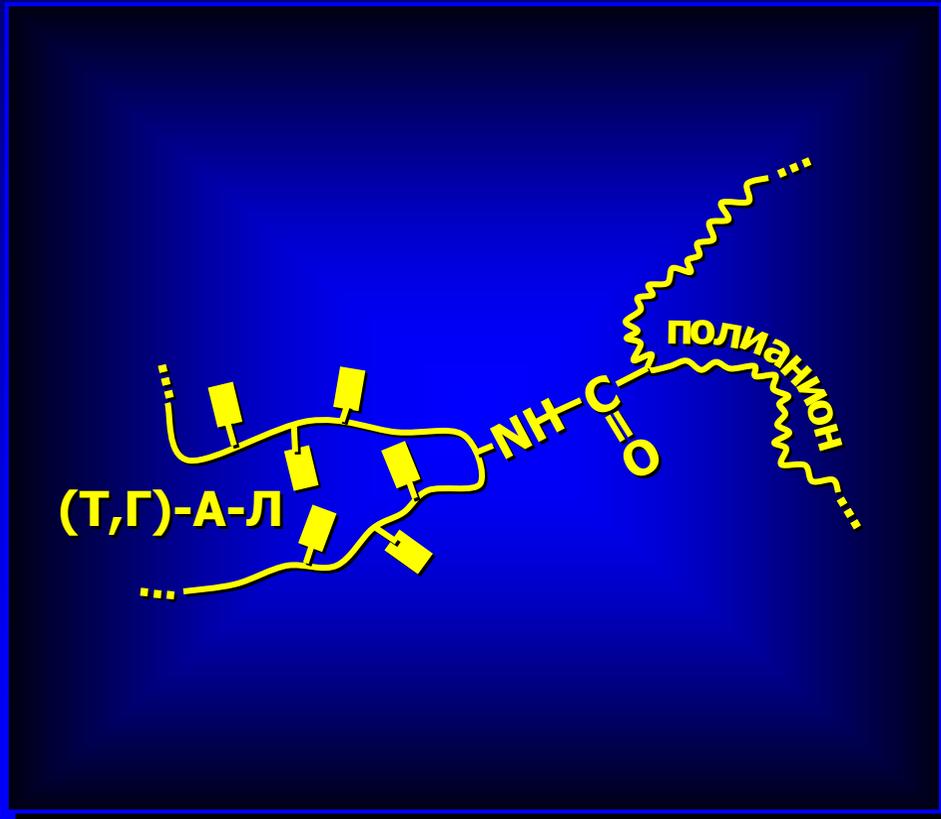
(полимер связан с белком ковалентно)



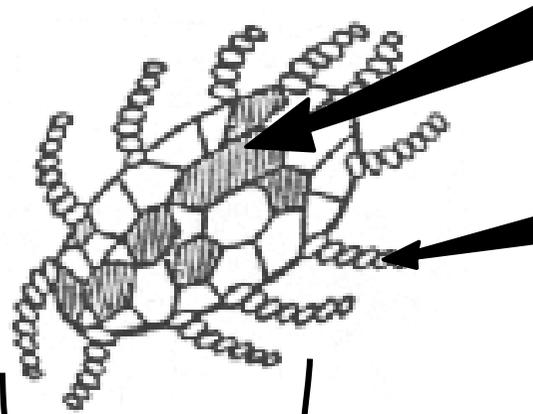
T-независимость иммунного ответа на конъюгат АГ-ПЭ



Фенотипическая коррекция иммунного ответа при иммунизации конъюгатом (Т,Г)-А-Л-полиэлектролит



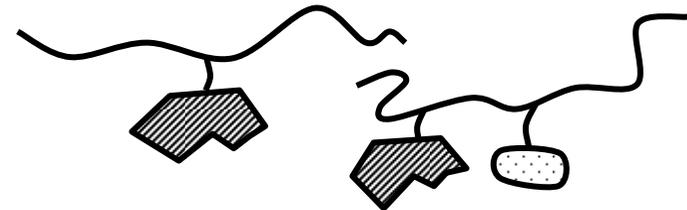
Конъюгированная противосальмонеллезная вакцина



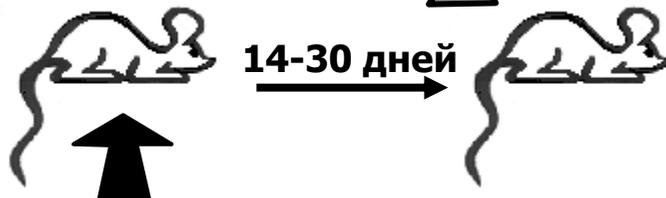
Полисахаридный антиген бактериального тела

Белковый антиген жгутика

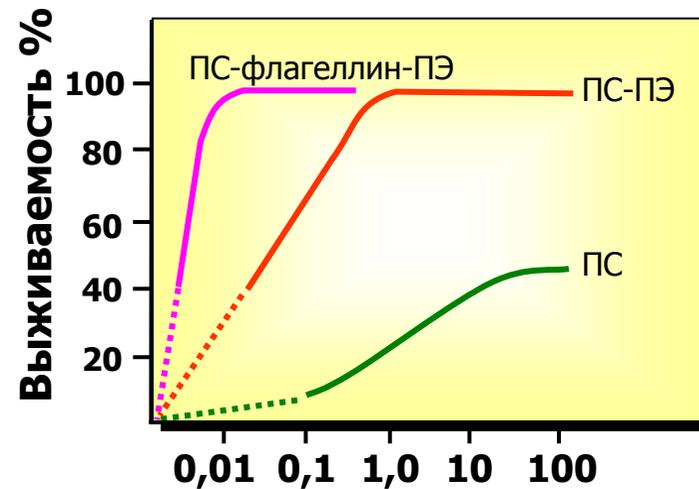
Антиген-полимерные конъюгаты



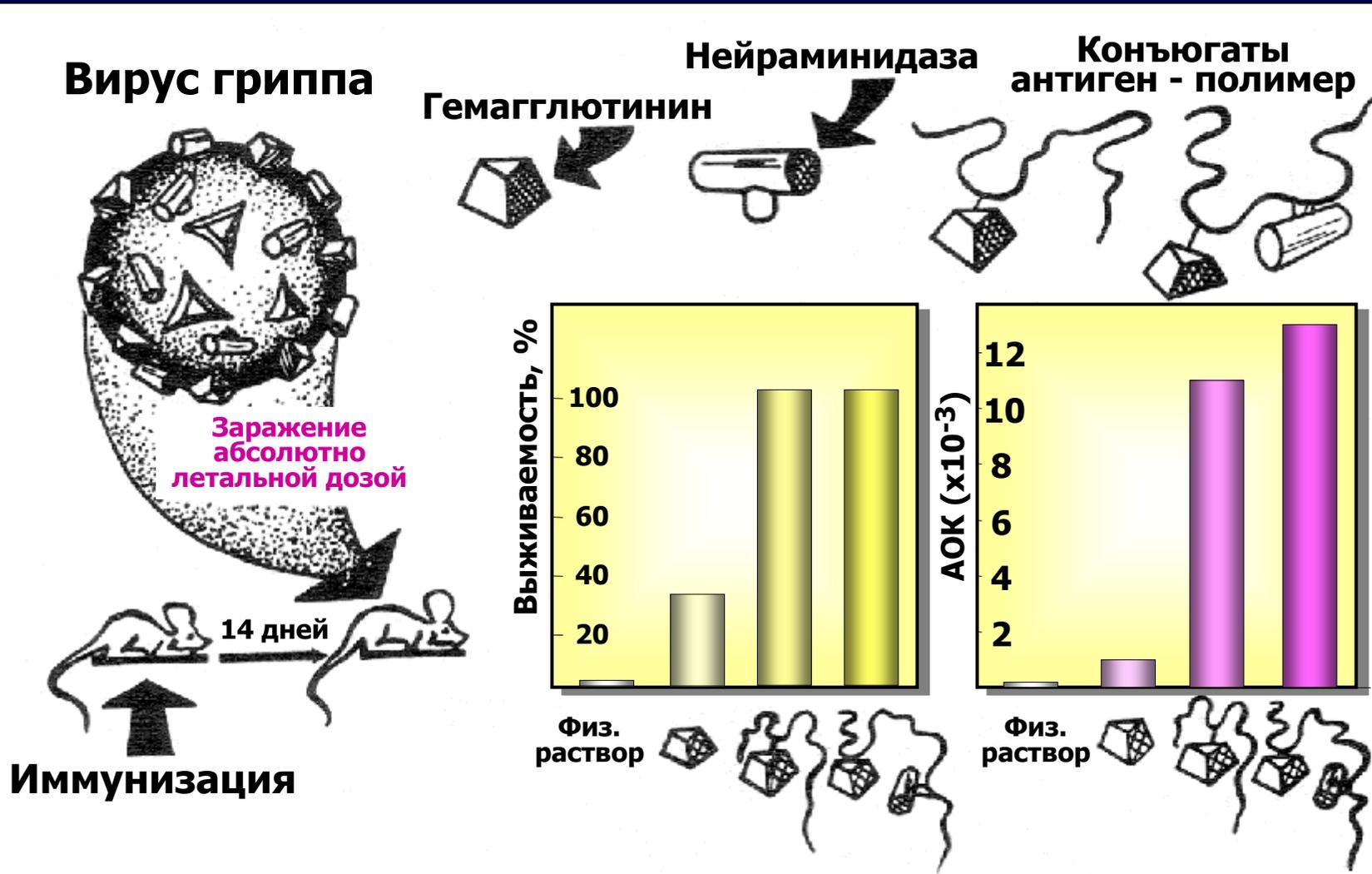
Заражение абсолютно летальной дозой



Иммунизация



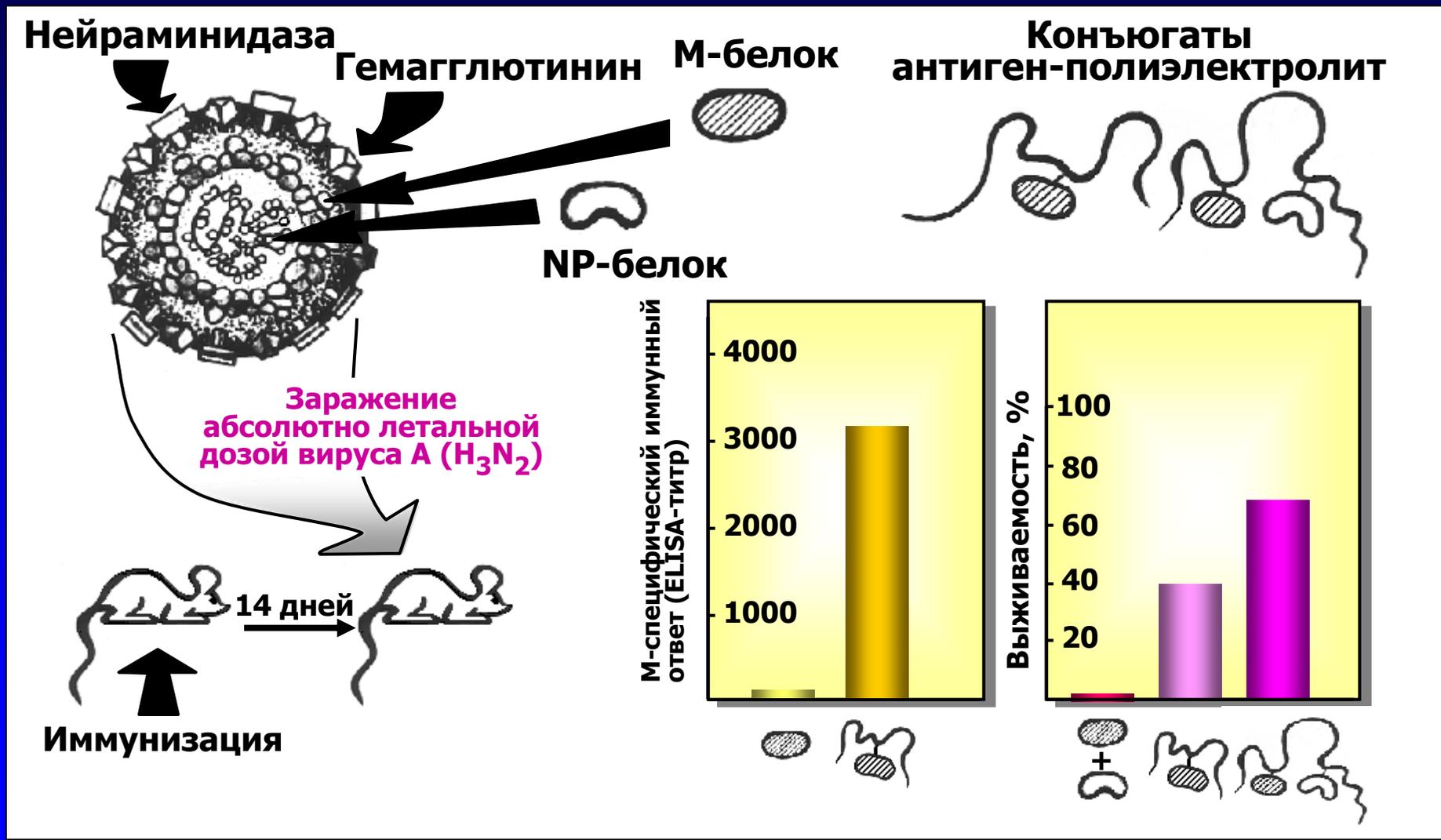
Конъюгированная противогриппозная вакцина



Разработанный принцип создания конъюгированных иммуногенов был использован для повышения иммуногенности консервативных антигенов и эпитопов вирусов, отличающихся слабой иммуногенностью, в частности, типоспецифических белков и додекапептидного фрагмента легкой цепи гемагглютинаина вируса гриппа.



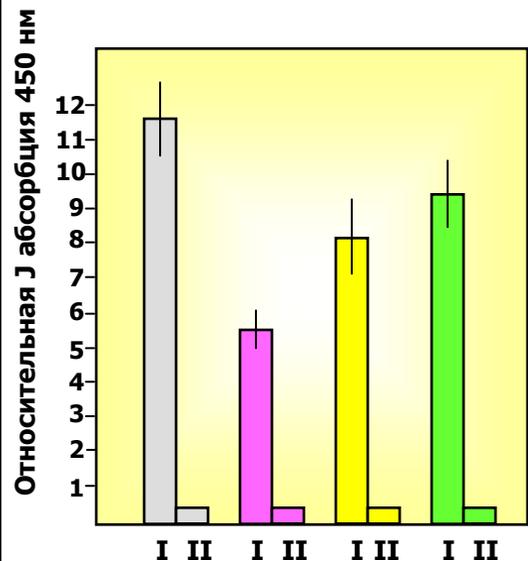
Конъюгированная антиген-полимерная гриппозная вакцина на основе консервативных типоспецифических белков вируса А (H₁N₁)



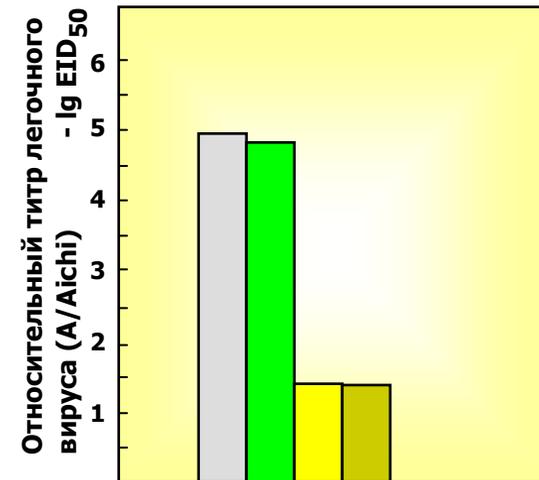
Сополимер полиакриловой кислоты



NH-GLY-LEU-PHE-GLY-ALA-
-ILE-ALA-GLY-PHE-ILE-GLU-GLY



Антителообразование против конъюгированного антигена, тестируемое твердофазным иммуоферментным методом с конъюгатом F/A-BSA (□) и интактными вирусами A/Aichi (■), A/Texas (■), A/PR/8 (■).
 I - иммунизация F/A пептидным сополимерным комплексом (2,5 γ F/A /мышь СВА)
 II - иммунизация F/A - BSA в физиологическом растворе (2,5 γ F/A /мышь СВА)



Защита мышей от инфекционного заражения (A/Aichi) через 21 день после иммунизации.

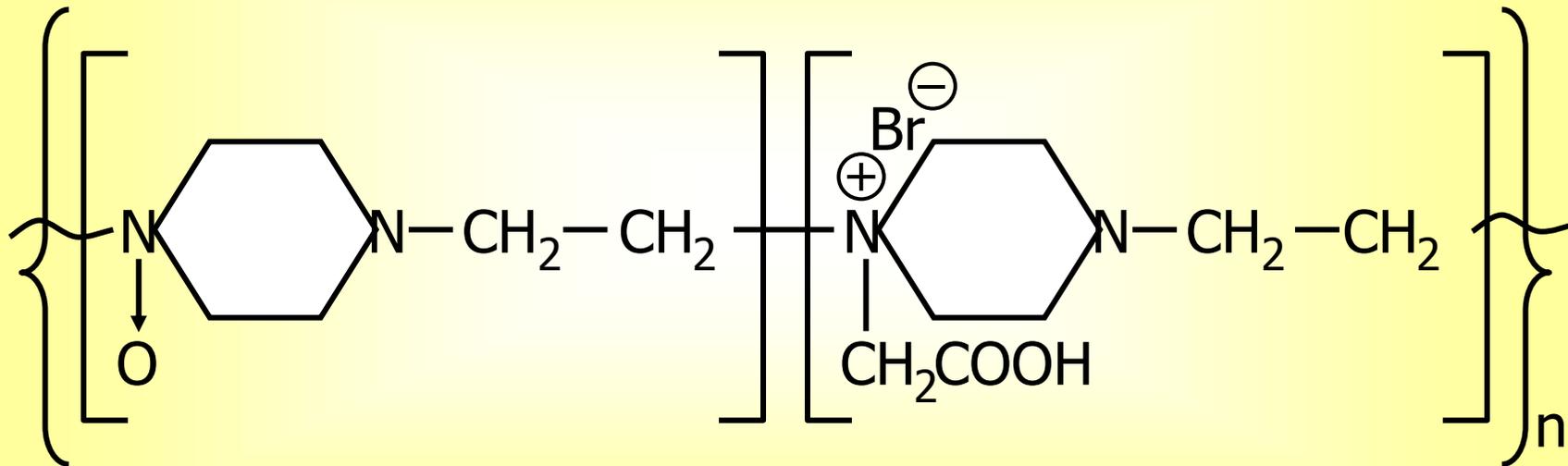
- - неиммунизированные контрольные мыши
- (зеленый) - F/A-BSA (2,5 γ F/A/мышь)
- (желтый) - F/A пептидный сополимерный комплекс (2,5 γ F/A/мышь)
- (коричневый) - F/A пептидный сополимерный комплекс (10 γ F/A/мышь)



ПОЛИОКСИДОНИЙ

Первый оригинальный препарат нового класса гетероцепных алифатических полиаминов

Сополимер N-окиси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромид



ММ 60000 - 100000D

Механизмы действия полиоксидоний на клетки иммунной системы человека

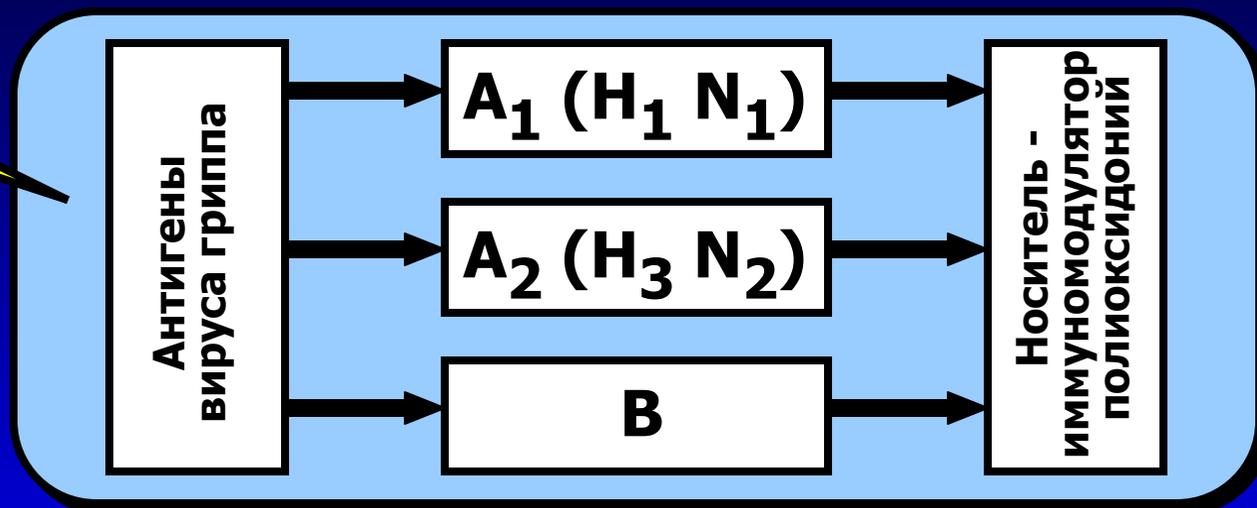


Характеристика вакцины ГРИППОЛ

Вакцина ГРИППОЛ - первый вакцинирующий препарат, сконструированный на принципиально новой основе, не имеет аналогов в мировой практике

Состав

Доза	
ГА	(5+5+5) мкг
ПО	500 мкг



Свойства

Снижение в 3 раза прививочной дозы ГА

Высокая степень безопасности

Высокая профилактическая эффективность

Формирование длительной иммунной памяти

Снижение заболеваний верхних дыхательных путей



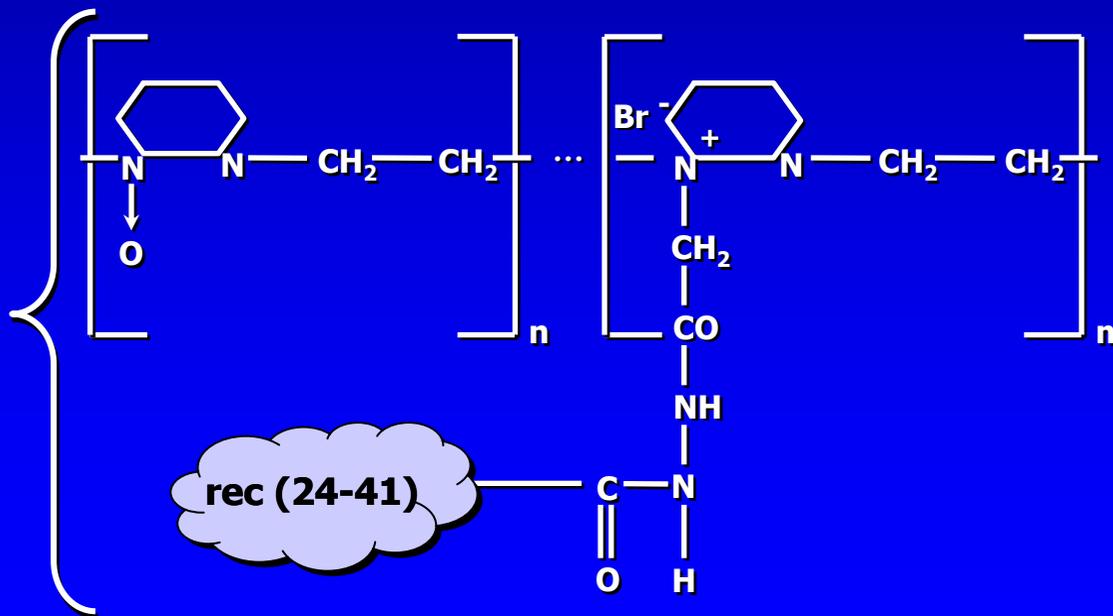
ВИЧРЕПОЛ

Химерный
рекомбинантный белок
rec(24-41)

Иммуномодулятор
ПОЛИОКСИДОНИЙ

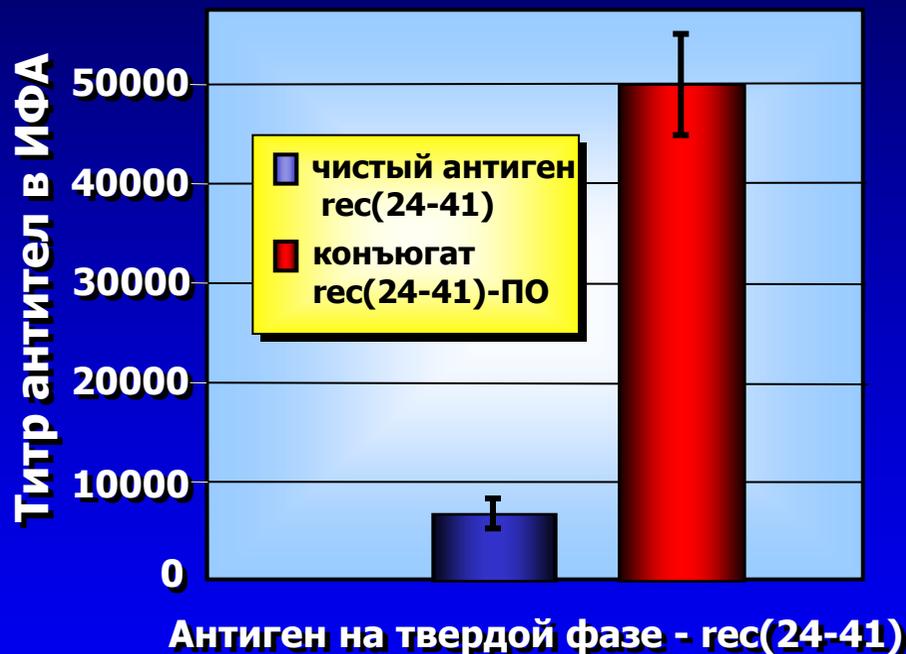


Химическая
структура
ВИЧРЕПОЛА



Иммунный ответ, индуцируемый химерным рекомбинантным белком гес(24-41) и его конъюгатом с полиоксидонием

Иммунизация гес(24-41) и его конъюгатом с полиоксидонием
(10 мкг антигена на мыш, вторичный ответ)



ВИЧРЕПОЛ вызывает образование антител, нейтрализующих ВИЧ-1 *in vitro*



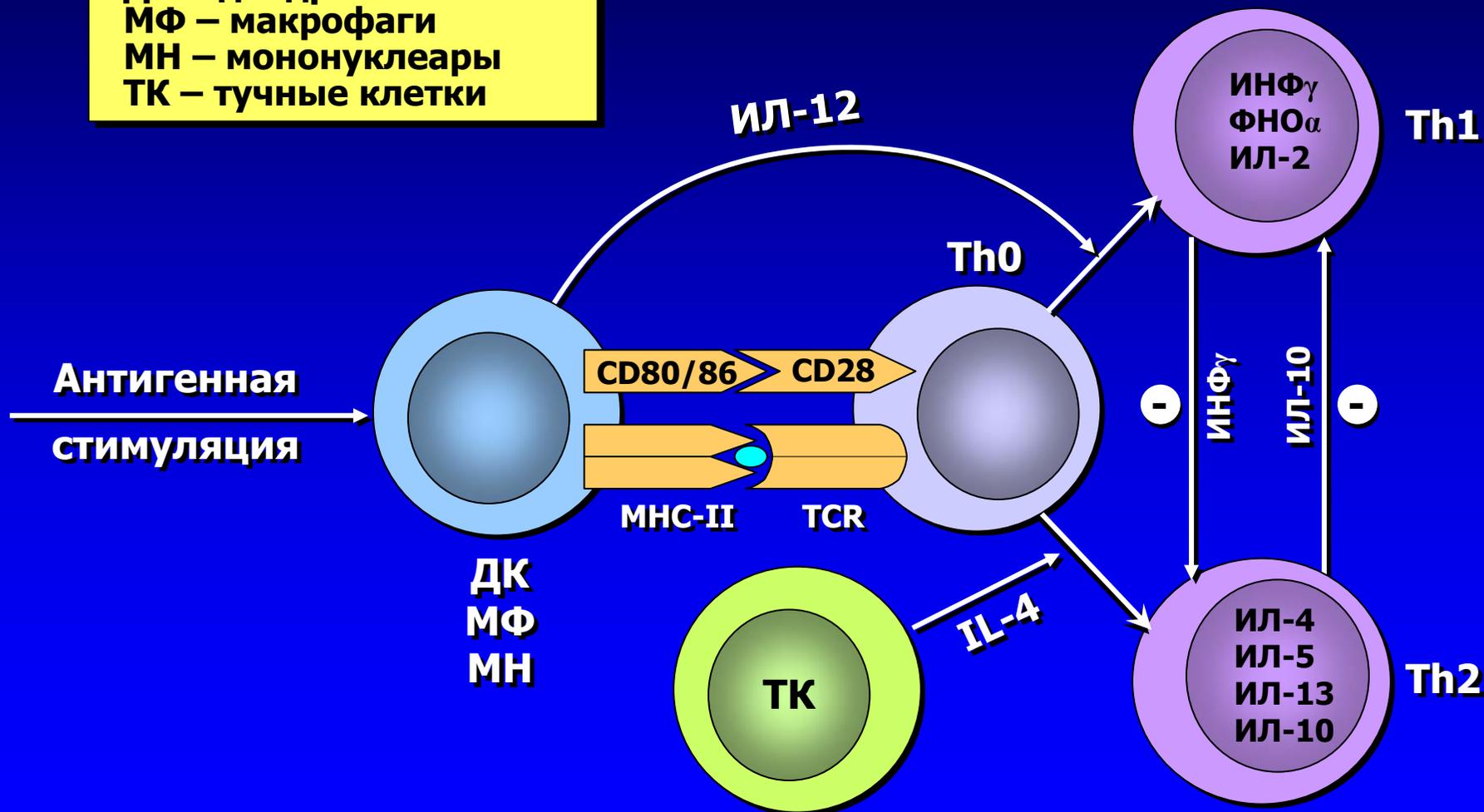
Пролиферация клеток в ответ на ВИЧРЕПОЛ

	Спонтанная пролиферация	РБТЛ на гес(24-41)	Индекс пролиферации
Селезенка	1000±50 (срм/10 ⁶ кл)	10000±300 (срм/10 ⁶ кл)	10.0
Лимф. узлы	600±100 (срм/10 ⁶ кл)	5000±100 (срм/10 ⁶ кл)	8.3

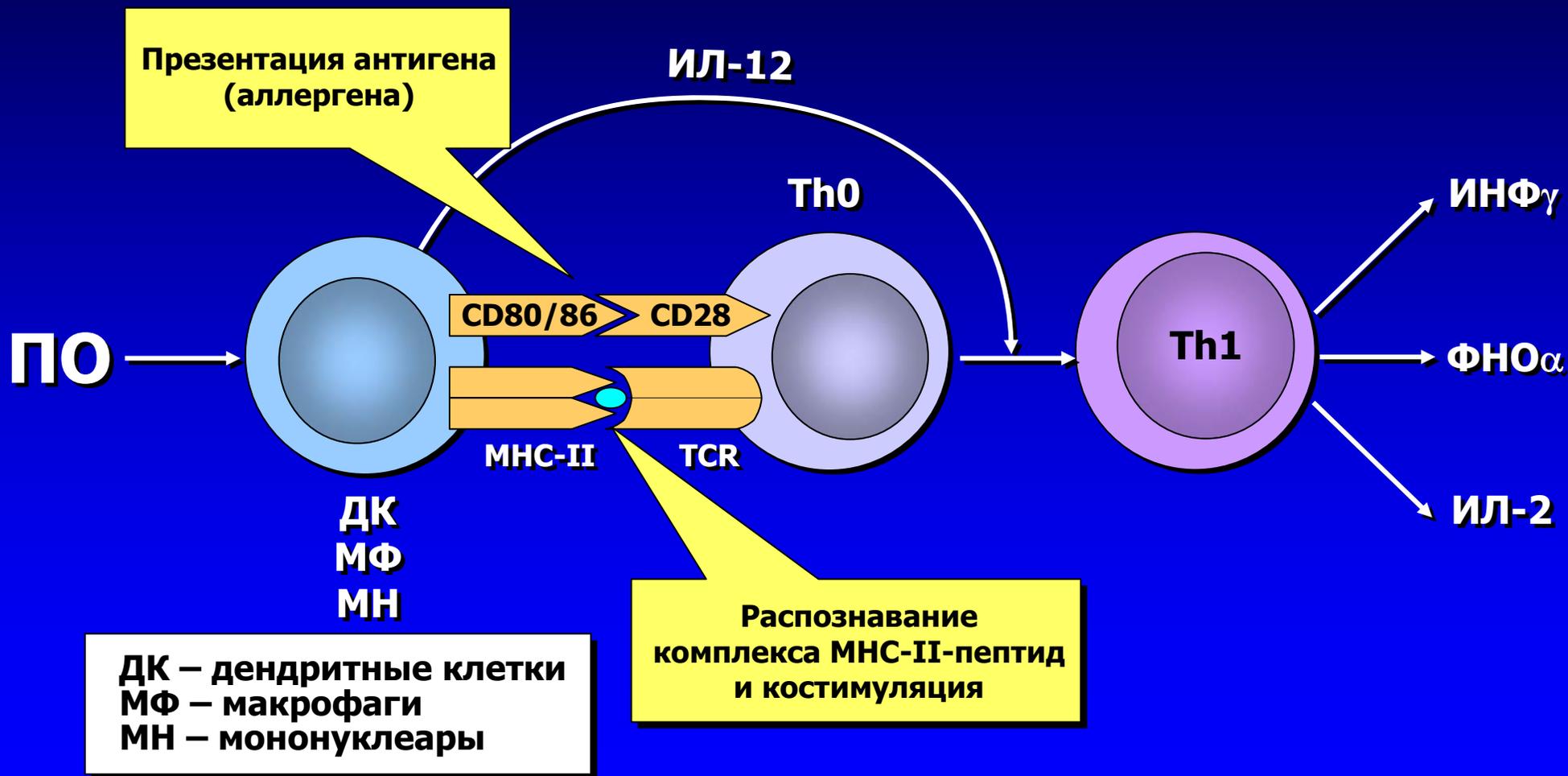


Процесс дифференцировки Th1 и Th2-клеток

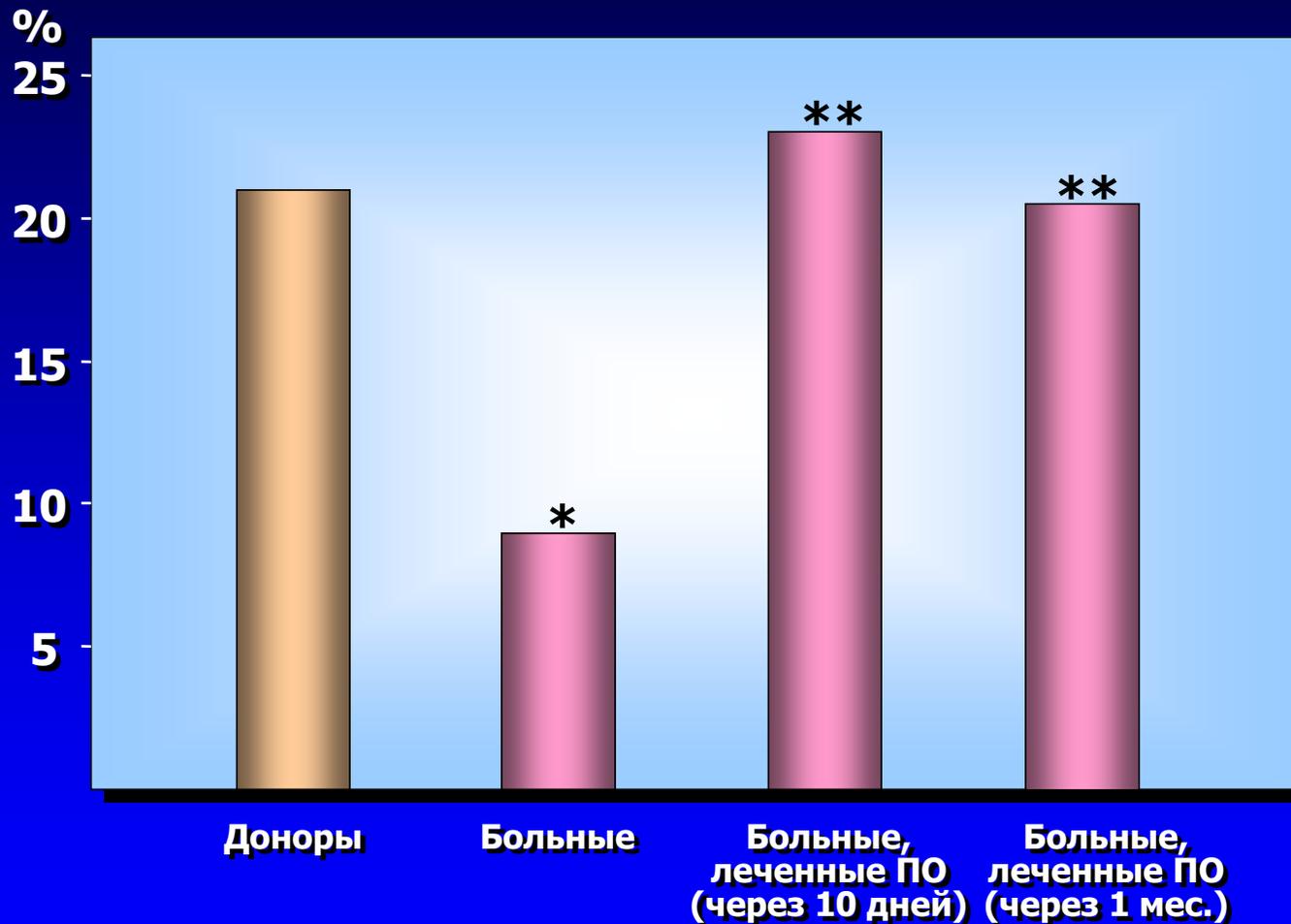
ДК – дендритные клетки
МФ – макрофаги
МН – мононуклеары
ТК – тучные клетки



Стимуляция Th1-клеток с помощью ПОЛИОКСИДОНИЯ (ПО)



Количество $CD4^+IFN\gamma^+$ (Th1)-клеток у больных туберкулезом до и после введения ПОЛИОКСИДОНИЯ

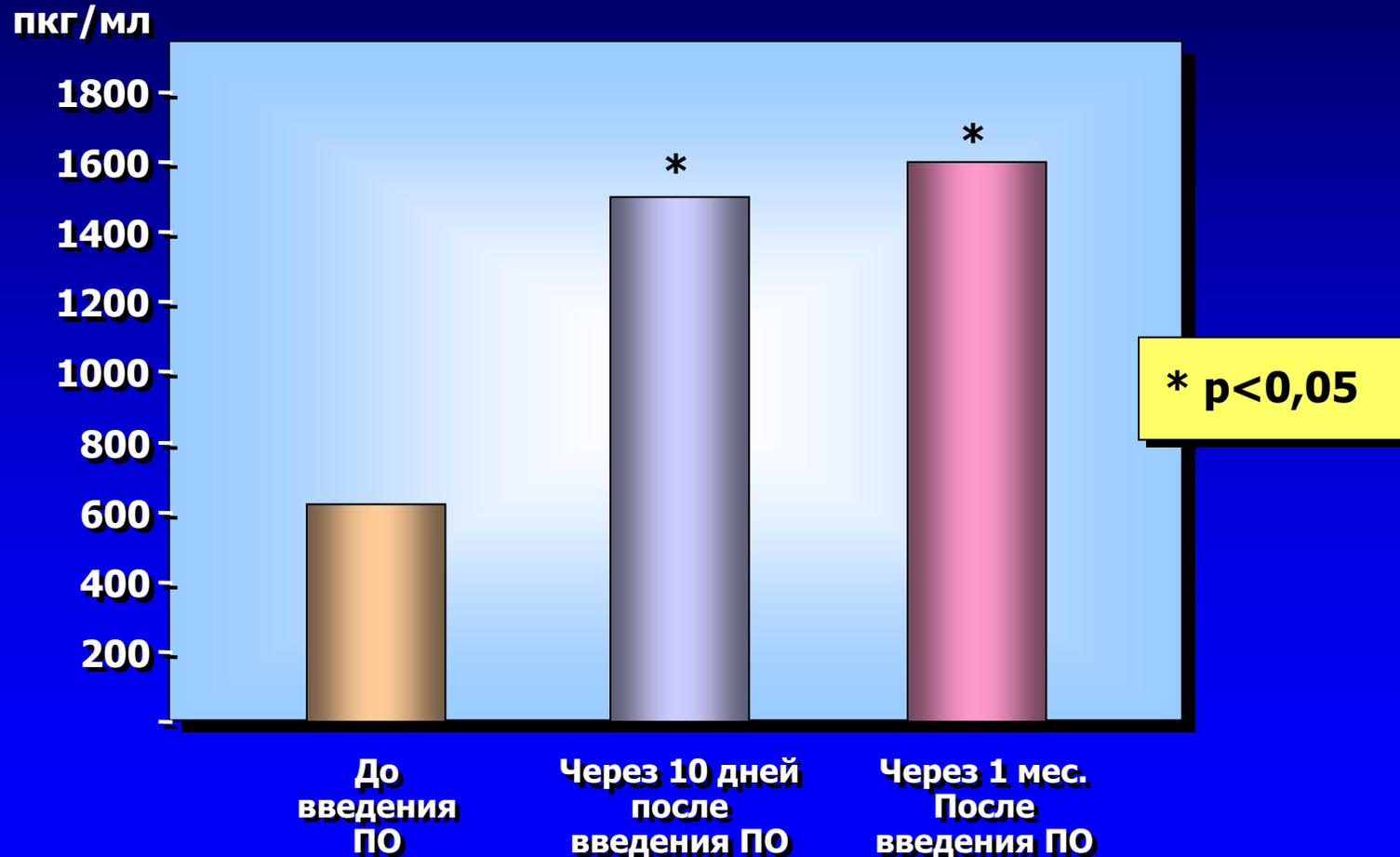


* $p < 0,05$ по сравнению с донорами

** $p < 0,05$ по сравнению с больными (лечение без ПО)

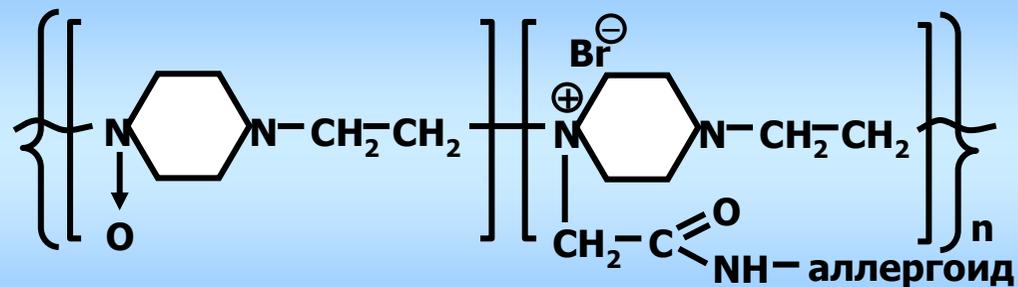
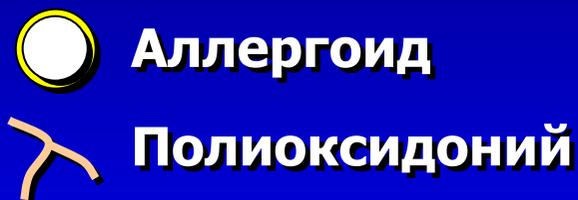
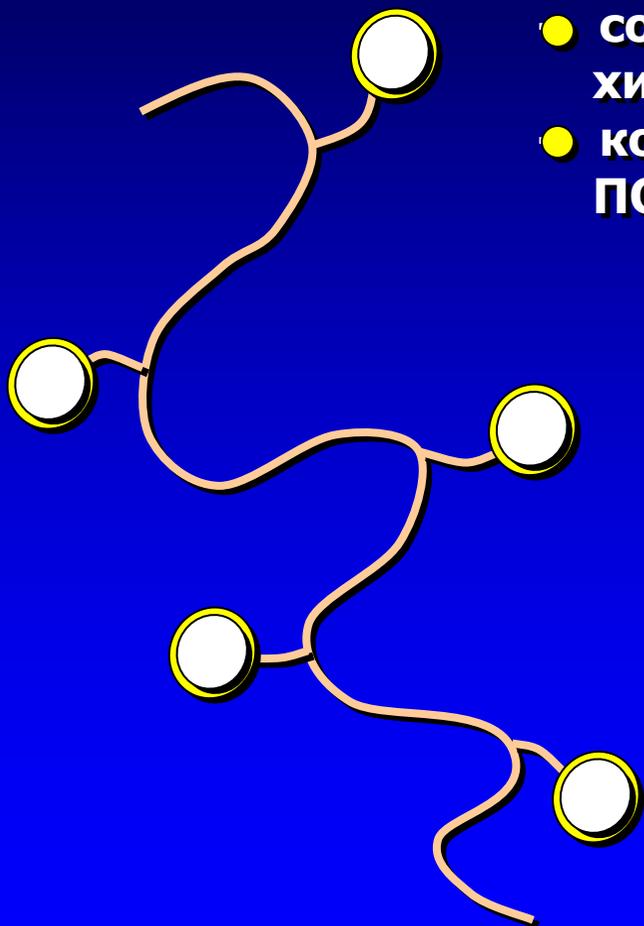


Синтез интерферона- γ лимфоцитами (Th1) больных туберкулезом до и после введения ПОЛИОКСИДОНИЯ

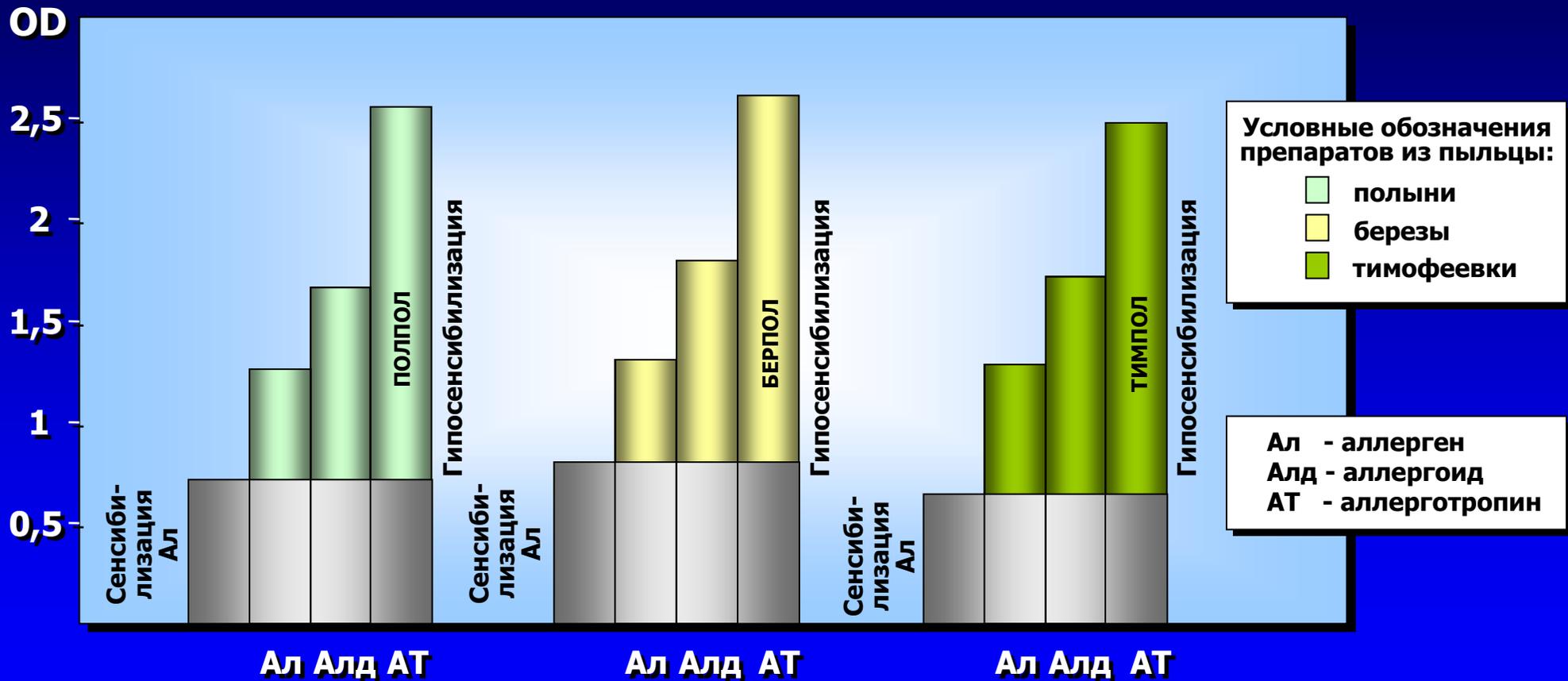


Основные этапы получения аллерготропина

- выделение нативной формы аллергена
- создание его аллергоидной формы с помощью химической модификации
- конъюгация аллергоида с иммуномодулятором **ПОЛИОКСИДОНИЕМ**



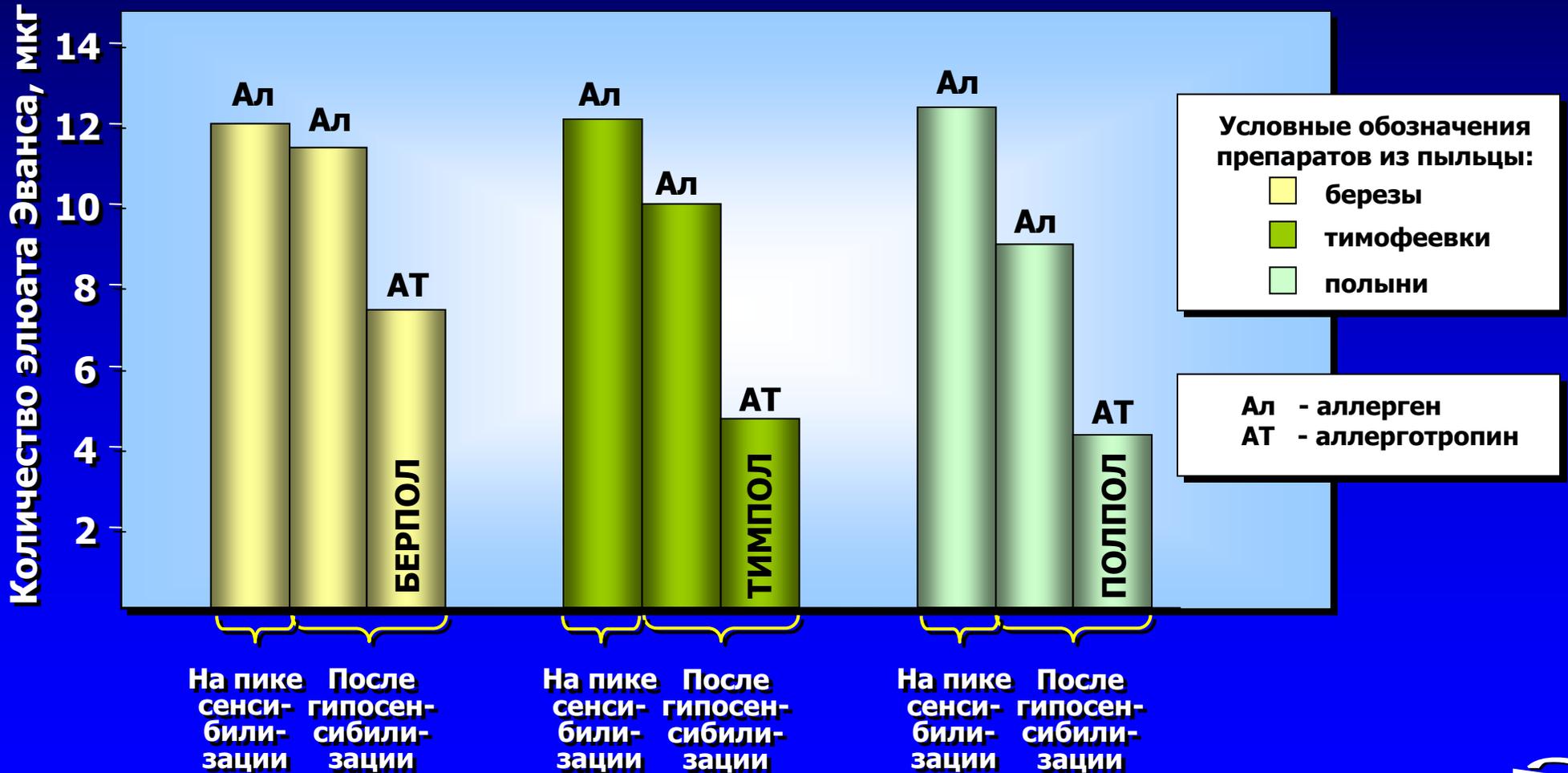
Уровни специфических IgG-«блок»-антител у мышей CBAxС57В1(F1), сенсibilизированных нативными аллергенами пыльцы растений, после гипосенсибилизации аллерготропинами



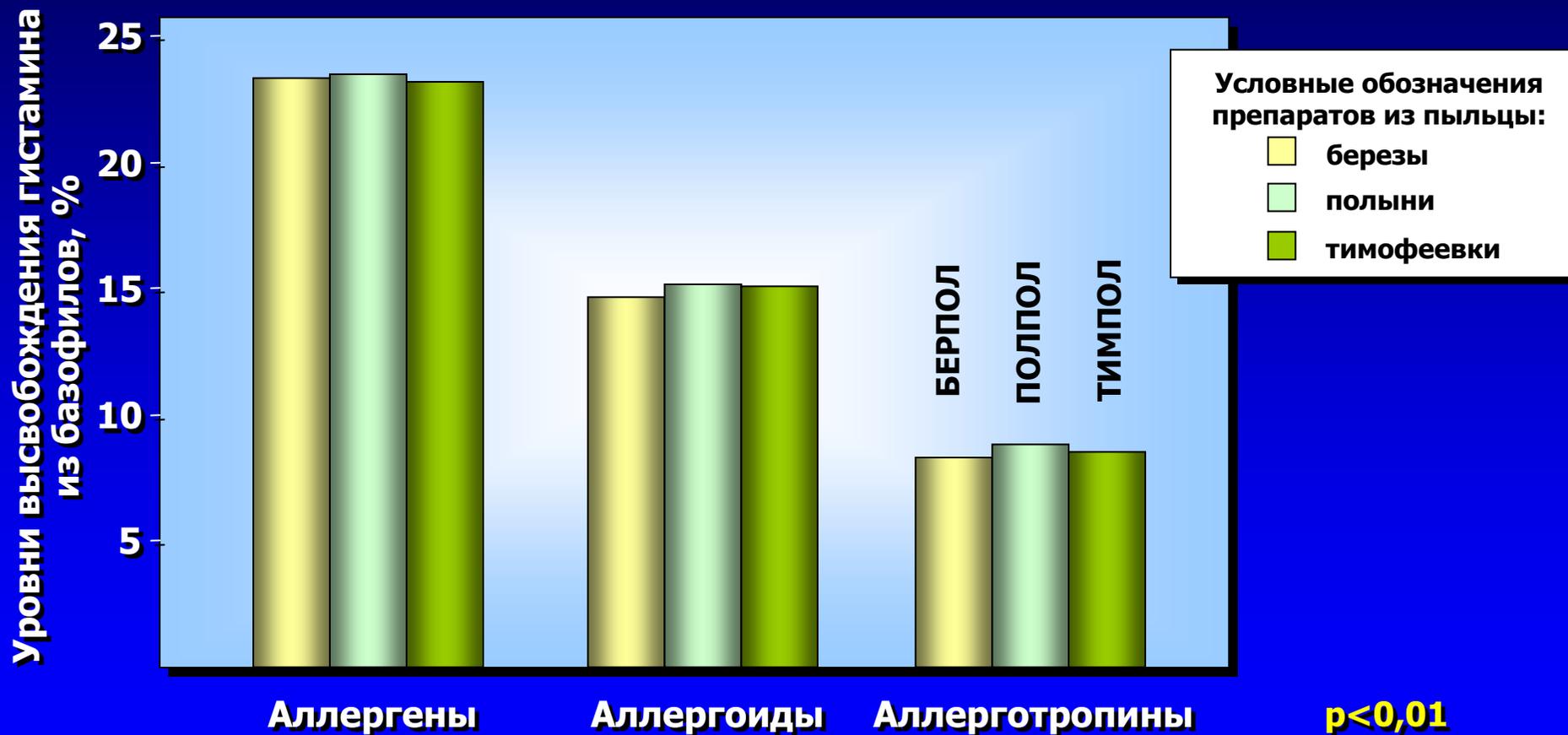
$p < 0,01$



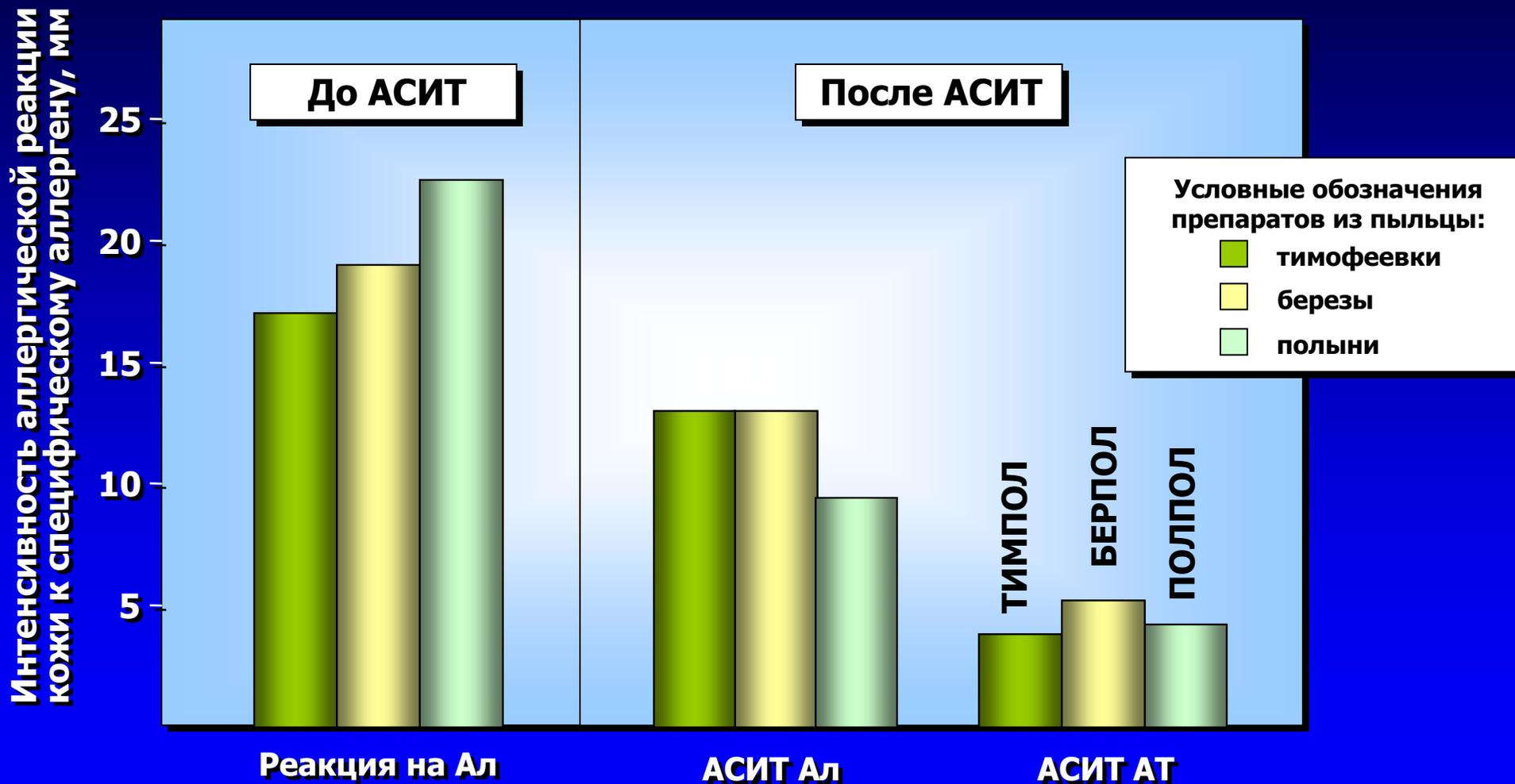
Уровни гомоцитотропных (специфических IgE)-антител у мышей до и после гипосенсибилизации аллергеном, алергоидом и алерготропином (реакция пассивной кожной анафилаксии по Ovary)



Результаты сравнительного анализа активности пыльцевых аллергенов, алергоидов и алерготропинов в реакции алергенспецифического высвобождения гистамина из базофилов периферической крови больных поллинозом



Кожная чувствительность пациентов к специфическому аллергену до и после АСИТ



$p < 0,001$



Графики интенсивности клинических симптомов поллиноза и количества пыльцевых зерен злаковых трав в 1 м³ после 1 курса АСИТ ТИМПОЛОМ и Placebo

