

Францев А.П.

Францева И.А.

«Значение взаимодействий между идиотипическими и антиидиотипическими антителами, клетками Т- и В-лимфоцитов в терапии заболеваний»

Слайдовая презентация концепции избирательного применения экзогенных идиотипических и антиидиотипических антител для коррекции иммунных процессов в ходе терапии заболеваний.

ИММУНИТЕТ

Что мы о нем знаем.....

Иммунитет – комплекс проявлений клеточных и гуморальных свойств организма, направленных на сохранение «своего» в борьбе с «чужим».

Иммунитет бывает врожденным, индуцированным, наведенным

В любом случае, иммунитет – это **единственная система** защиты организма от наружных и внутренних патологических факторов.

Система иммунитета абсолютно самостоятельна и настолько автономна, что действие ее, никак не подчиняется организму. Иногда, реакции иммунной системы наносят серьезный вред здоровью (аутоиммунные заболевания) и могут быть причиной летальных исходов.

Остановить функции иммунной системы можно только после полного уничтожения всех клеток иммунной системы организма, а также их предшественников, что часто применяется при пересадках костного мозга.

Существует, однако, возможность управлять активностью иммунной системы и направленностью ее действия, изменяя численность только тех иммунных клеток, которые связаны с проявлением нежелательных, или, наоборот, необходимых реакций.

Как и чем реализуется иммунитет?

Все проявления иммунитета реализуются иммунокомпетентными клетками и гуморальными факторами сыворотки крови.

1. Иммунокомпетентные клетки:

- × а) **Макрофаги;**
- × б) **T- лейкоциты;**
- × в) **B- лейкоциты;**

2. Гуморальные факторы:

- × а) **Антитела** – иммуноглобулины (Ig) классов IgA, IgD, IgE, IgG и IgM;
- × б) **Комплемент** – основной фактор иммунной защиты организма (естественный компонент сыворотки крови).

Причиной возникновения и главным участником иммунных реакций является – антиген.

Антигеном называют любое вещество, биологической или техногенной природы, способное вызвать иммунные реакции. В зависимости от сложности строения, антиген может иметь один или несколько иммуногенных участков (детерминант).

Макрофаги могут отличать иммуногенные участки антигена от собственных структур организма и способствовать как образованию специфичных к антигену рецепторов у T-лимфоцитов, так и стимулировать синтез антител B-лимфоцитами.

ИММУНИТЕТ

ЧТО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ

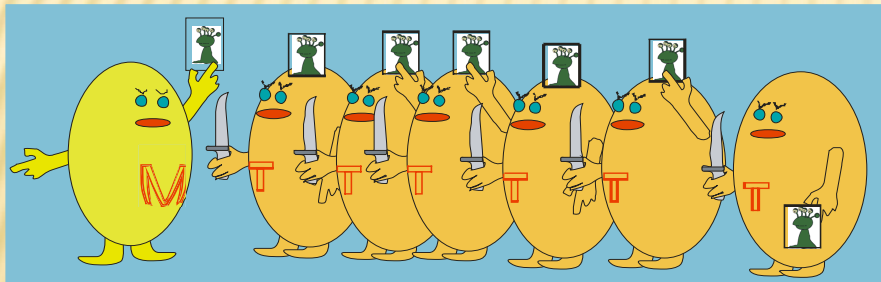
АКТИВАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ:

1. РАСПОЗНАВАНИЕ «СВОЕГО» И «ЧУЖОГО»

СЧИТАЕТСЯ, ЧТО МАКРОФАГ «РАСПОЗНАЕТ» АНТИГЕН И «ИНФОРМИРУЕТ» О НЕМ КЛЕТКИ ПРЕДШЕСТВЕННИЦЫ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ.



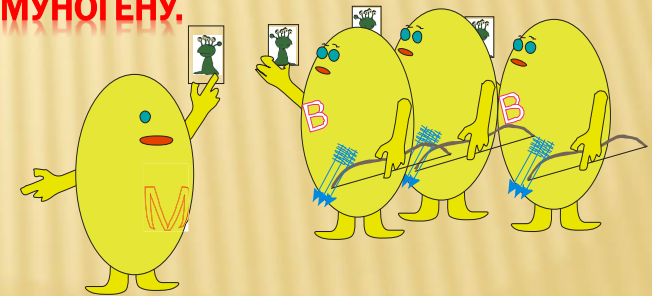
2. ОБРАЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА Т – ЛЕЙКОЦИТА



ПОЛУЧИВ «ИНФОРМАЦИЮ» ОТ МАКРОФАГА, Т- КЛЕТКА ПРОЛИФЕРИРУЕТ, ОБРАЗУЯ КЛОН Т-ЛИМФОЦИТОВ С РЕЦЕПТОРАМИ ТОЛЬКО К ОДНОМУ ИММУНОГЕНУ.

3. СИНТЕЗ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К АНТИГЕНУ

«ИНФОРМАЦИЮ» ОТ МАКРОФАГА, В- КЛЕТКА ИСПОЛЬЗУЕТ ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ КЛОНА В-ЛИМФОЦИТОВ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ АНТИТЕЛА ОДНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ, НАПРАВЛЕННЫЕ ПРОТИВ ТОЛЬКО ОДНОГО ИММУНОГЕННОГО УЧАСТКА АНТИГЕНА.

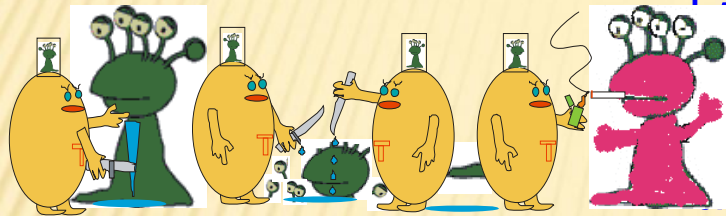


ИММУНИТЕТ

ЧТО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ

Разновидности специфических иммунных реакций

1. Клеточные взаимодействия:



Т-лимфоциты способны к непосредственному контакту и взаимодействию только с теми клетками (антигенами), к которым они имеют специфические рецепторы

2. Гуморальные реакции:

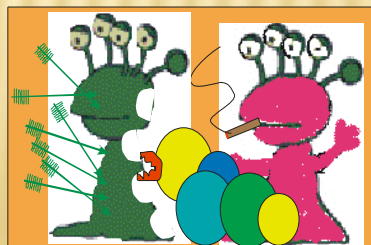
а) с участием антител;



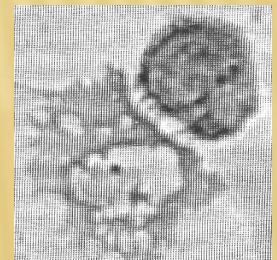
Гуморальные реакции происходят с участием специфических к антигену антител, которые нарушают функции антигена. Обычно это происходит дистанционно, на большом расстоянии от В-лимфоцитов, продуцирующих специфические иммуноглобулины.

б) с участием антител и комплемента;

Комплемент разрушает стенки любых клеток, «меченных» антителами любой специфичности



Графика клетки, поврежденной антителами и комплементом, зависящая от лизисом



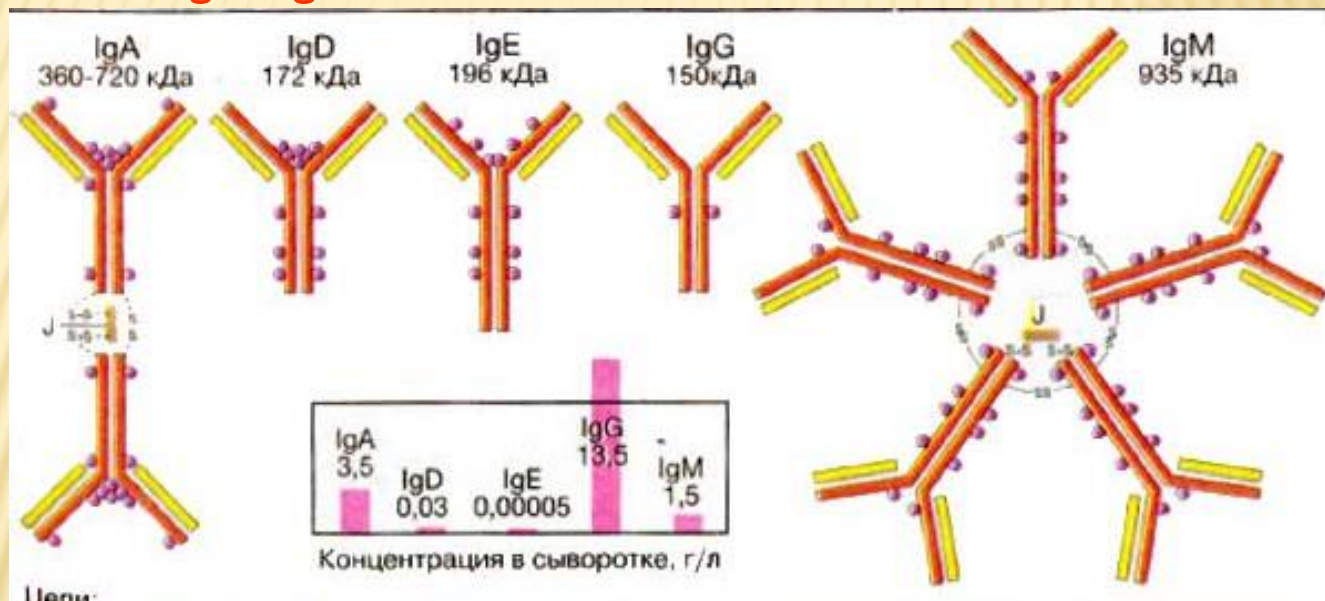
ИММУНИТЕТ

ЧТО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ

Антитела (иммуноглобулины), их свойства....

1. Типы (классы) иммуноглобулинов;

У человека, как и у других млекопитающих, имеется 5 классов иммуноглобулинов – IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, У других видов животных найдено от 3 до 6 типов антител. Наиболее изученными антителами являются IgG и IgM.



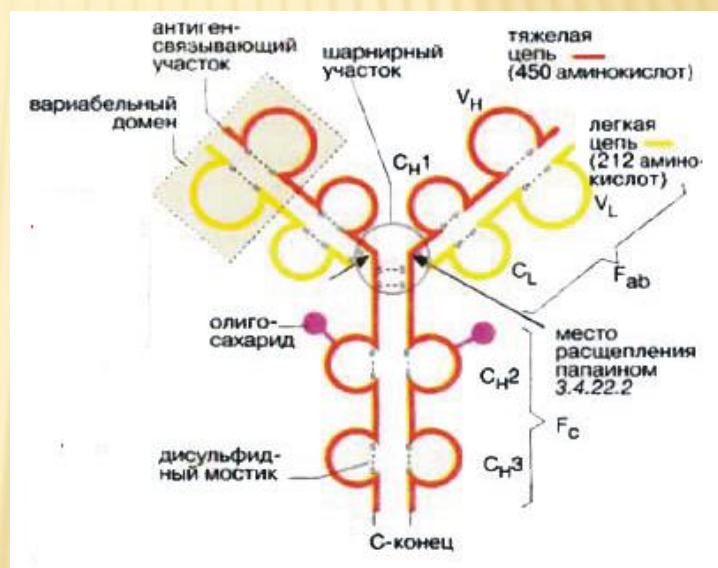
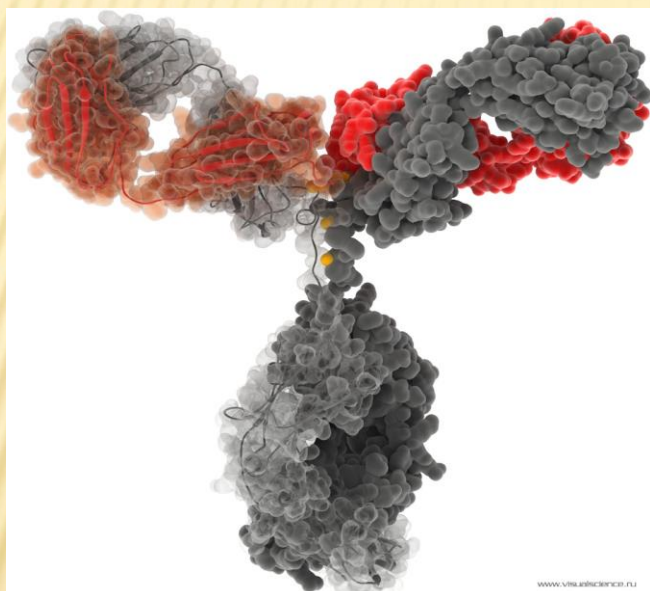
Только иммуноглобулины класса IgG и IgM могут взаимодействовать с комплементом
IgG – единственный класс иммуноглобулинов, способный преодолевать гематоэнцефалический барьер и проходить через плаценту.

ИММУНИТЕТ

ЧТО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ

Строение молекул иммуноглобулинов

Молекулы всех иммуноглобулинов класса IgG имеют примерно одинаковую пространственную организацию, за исключением IgA (димер) и IgM (пентамер).



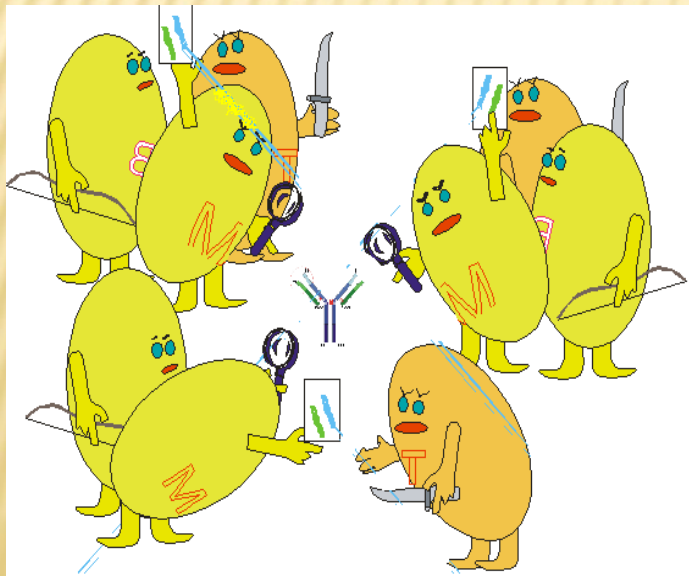
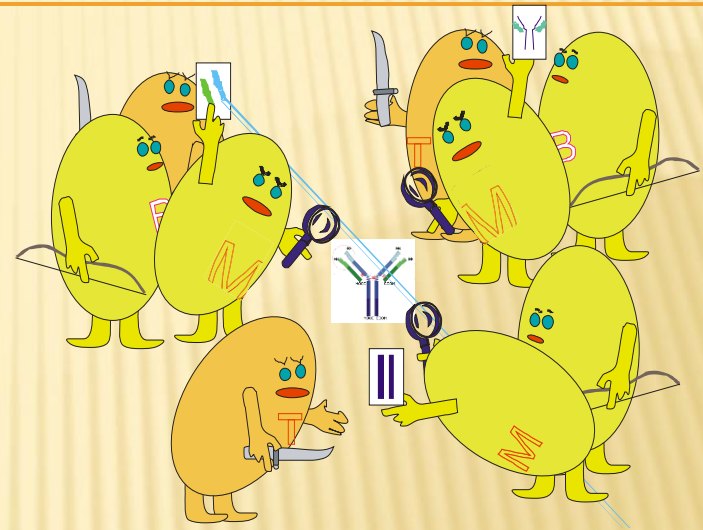
Аминокислотный состав легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов генетически детерминирован, для них существуют специальные гены. Варибельные участки легких и тяжелых цепей генетически не детерминированы и аминокислотный состав их меняется, в зависимости от структурных особенностей иммуногенных участков антигена.

ИММУНИТЕТ

ЧЕГО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ МАЛО

Иммуногенность антител ;

При введении ксеногенных иммуноглобулинов в организм реципиента, клетки его иммунной системы начинают синтезировать антитела и T- рецепторы против тяжелых и легких цепей молекулы (Fc- , Fab1 и Fab2 фрагменты) и ее антиген-связывающих участков.



Собственные антитела так же иммуногенны для организма, но своя иммунная система, распознает только те участки Fab1 и Fab2 фрагментов, которые связывают антиген, так как они генетически не детерминированы (в отличие от Fc-фрагментов) и, в силу этого – чужеродны. На этом участке антител вырабатываются анти-идиотипические анти-антитела и антиидиотипические клеточные рецепторы T-лимфоцитов.

ИММУНИТЕТ

ЧЕГО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ МАЛО

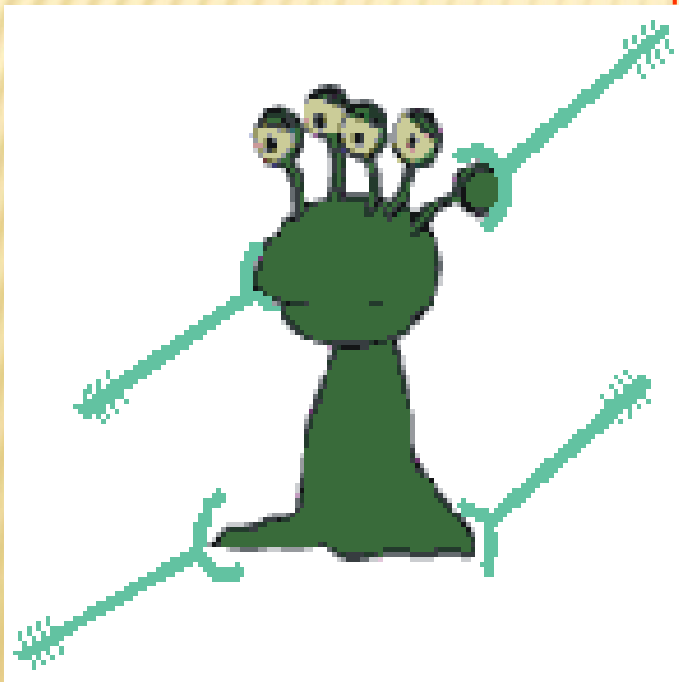
Специфичность (избирательность) антител к антигену

Избирательность антител настолько велика, что они способны различать белковые молекулы, отличающиеся по составу в одну аминокислоту (антитела человека к инсулину свиньи) и, даже, изомеры химических соединений.

Специфичность иммуноглобулинов обусловлена как аминокислотным составом, так и пространственной организацией антиген-связывающих центров Fab-фрагментов антител, которые значительно меняются в зависимости от свойств иммуногенных участков антигена.

Считается, что антиген-связывающие участки Fab-фрагментов, представляют собой полость, которая по форме соответствует форме антигенного участка иммуногена (антигенной детерминанте).

В этой связи становится непонятным - как могут взаимодействовать между собой антиген-связывающие участки молекул антител и специфичных к ним анти-антител? Как полость с полостью?



ИММУНИТЕТ

ЧЕГО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ МАЛО

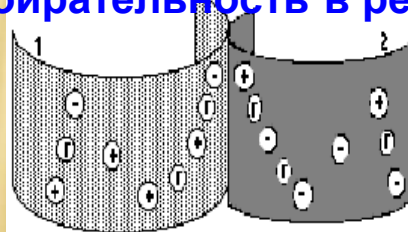
Антиген-антительные взаимодействия

Физико-химические основы избирательности.

Известно, что любая белковая молекула может быть охарактеризована физико-химическим параметром – изоэлектрической точкой (pI). Изоэлектрическая точка отражает величину pH окружающей среды, при которой белковая молекула становится электро-нейтральной.

Величина pI зависит от аминокислотного состава белковой молекулы. Белки, имеющие в своем составе большее число кислых радикалов аминокислот, характеризуются кислыми значениями pI, тогда как щелочные белки, имеют значения pI в зоне повышенных величин pH.

Установлено, что на кислые, по величине pI антигены, синтезируются, в большей части, антитела со щелочными значениями pI, обратная зависимость прослеживается для щелочных антигенов. Известно, что величину pI иммуноглобулинов, определяют аминокислотные радикалы центров, связывающих антиген. Таким образом, движущей силой, к взаимодействию антитела с антигеном, является разность потенциалов заряженных радикалов со стороны обеих молекул. А специфичность, избирательность антител, по сути, является процессом нейтрализации заряженных радикалов антигена противоположными, комплементарно расположенными в пространстве зарядами антитела. Чем больше комплементарны между собой заряды молекул, тем выше специфичность, избирательность в реакции антиген – антитело.



1. Антиген

2. Специфичное антитело

«+», «-» и «Г» заряженные и гидрофобные радикалы аминокислот

ИММУНИТЕТ ЧЕГО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ МАЛО

Значение электростатических взаимодействий в иммунных реакциях

Обоснование представления о электростатических взаимодействиях

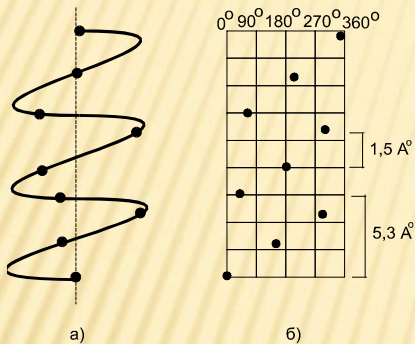


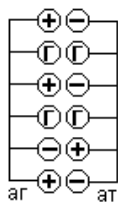
Схема расположения остатков аминокислот () на поверхности белковой молекулы (α - спираль):

а) остатки аминокислот

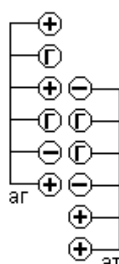
б) развертка цилиндрической диаграммы

Варианты электростатического белок-белкового взаимодействия

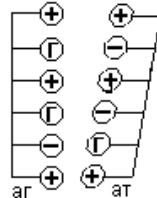
Схема взаимодействия комплементарных белков



а)
Полная
комплементарность



б)
Частичная
комплементарность



в)
Отсутствие
комплементарности

Примечания: аг - антиген, ат - антитело; Характер R-группы: + - положительный заряд; - - отрицательный заряд; Г - гидрофобный радикал.

Как видно из данных рисунка :

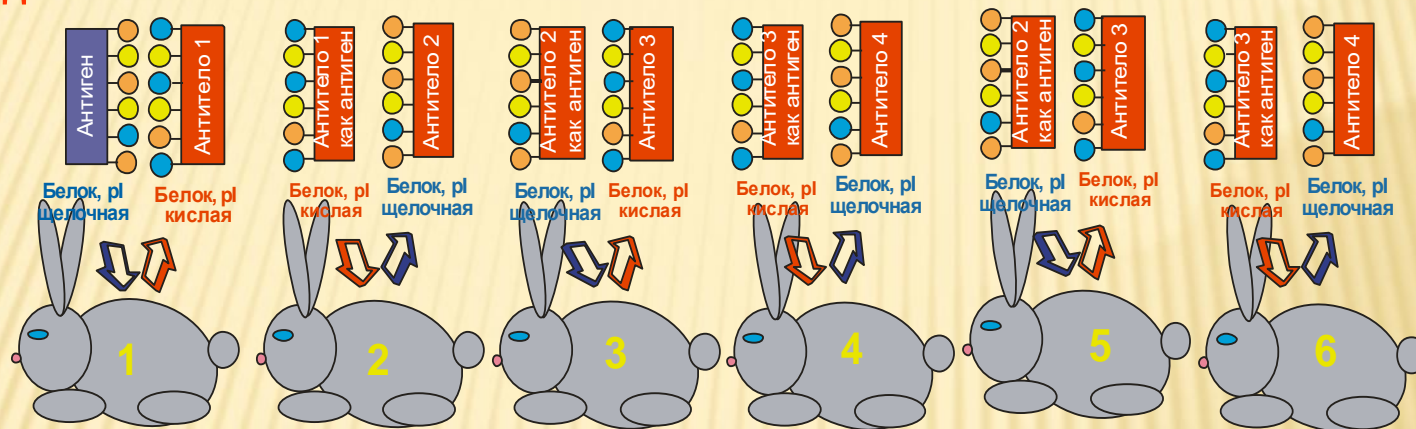
специфичное к антигену антитело, является полным антиподом, по знакам зарядов аминокислотных радикалов, за исключением гидрофобных остатков, которые взаимодействуют между собой вандерваальсовыми силами.

в) – разная степень проявления специфичности

ИММУНИТЕТ

ЧЕГО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ МАЛО

Куда могут привести представления об электростатических белок-белковых взаимодействиях



Как видно из рисунка, иммунизация **кролика 1** антигеном – ведет к образованию комплементарного антитела 1. Иммунизация **кролика 2** антителом 1 приводит к образованию анти-антитела (антиидиотипического) 2. Использование антитела 2, для иммунизации **кролика 3**, вызывает образование анти-антитела 3, к антителу 2. Иммунизация **кролика 4** антителом 3, вызывает синтез анти-антитела 4. И, так далее.....

Анализ специфичностей антител при последовательной иммунизации ими **кролов** показал, что все нечетные (1, 3, 5), по порядку, антитела проявляют сродство к антигену, а четные (2, 4, 6), антиидиотипические иммуноглобулины способны нейтрализовать нечетные (1, 3, 5) антитела и, соответственно, участвовать в уничтожении клонов клеток Т- и В- лимфоцитов, продуцирующих рецепторы и антитела против антигена.

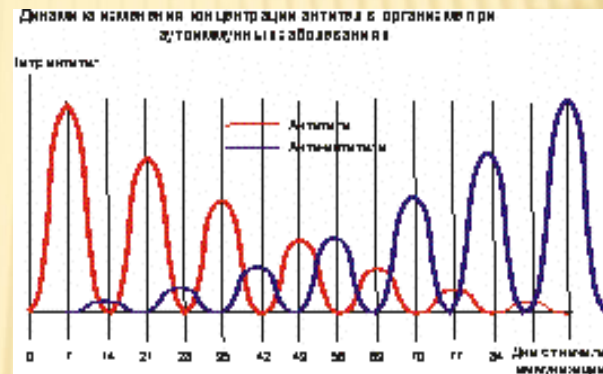
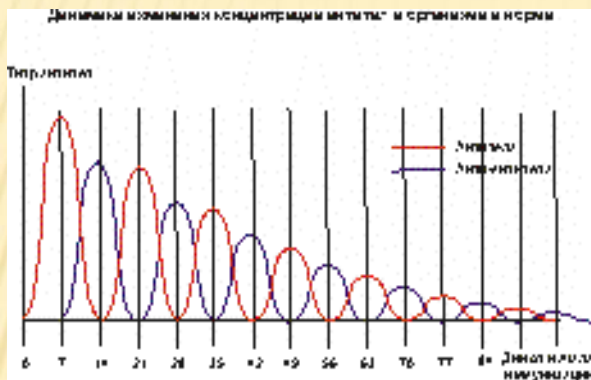
В свою очередь, нечетные (1, 3, 5) антитела борются как против антигена, так и против четных антител и клонов клеток Т- и В- лейкоцита, продуцирующих эти антитела и рецепторы.

ИММУНИТЕТ

ЧЕГО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ МАЛО

Динамика развития антитело – анти-антительных взаимодействий

Известно, что максимальная концентрация антител (нечетные антитела) к антигену, достигается к седьмому дню от попадания антигена в организм.



Максимальная концентрация анти-антиантител (четных) наступает к четырнадцатому дню. Известно, что нечетные антитела и рецепторы клонов клеток Т- и В- лейкоцитов стремятся элиминировать антиген и, тем самым, прекратить течение патологического процесса.

Четные антитела и рецепторы клонов клеток Т- и В- лейкоцитов их продуцирующих, «стоят на страже» антигена и усугубляют ход патологии. Этим можно объяснить отторжение пересаженных органов, ухудшение состояния больных – отмечаемое в клинической практике на 14, 28 и т.д. дни

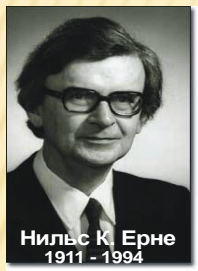
В клинической иммунологии Т- лимфоциты, борющиеся против антигена и против развития патологии, называются «хелперы» и обозначаются как CD4.

Лимфоциты «стоящие на стороне» антигена и усиливающие патологию называют – «супрессорами» и обозначают как CD8. Соотношение CD4/CD8 позволяет судить о направленности течения патологического процесса – к затуханию или его развитию (правый рисунок - аллергия).

ИММУНИТЕТ

ЧЕГО МЫ О НЕМ ЗНАЕМ МАЛО

Теоретическое обоснование и практическая значимость идиотипических - анти - идиотипических взаимодействий



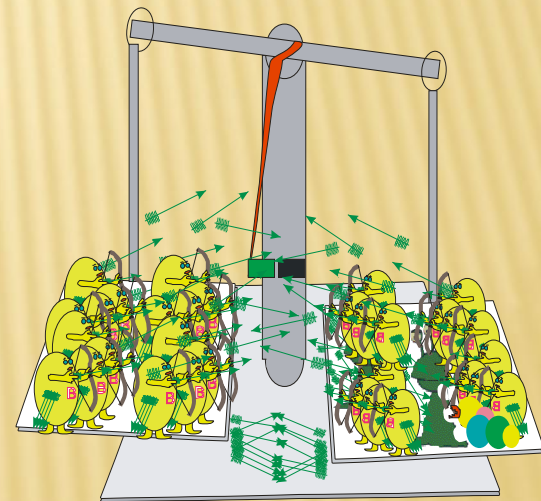
Основоположником понимания того, что собственные антитела могут быть иммуногенными для организма, был выдающийся иммунолог Н.К. Эрне. Свои представления о одновременном присутствии в организме клонов клеток и антител, борющихся друг с другом, он опубликовал в 1976 г. в виде «Теории сетей», за которую в 1983 г. был удостоен Нобелевской премии.

Любой иммунный процесс происходит с участием идиотипических антител и клонов T_1 - и B_1 -лимфоцитов с одной стороны, и антиидиотипических антител и антагонистических, продуцирующих антиидиотипичные рецепторы и антитела клонов T_2 - и B_2 - лимфоцитов, с другой.

«Равновесие» в иммунном процессе может быть нарушено, если на «чашу весов» добавить или убрать участников иммунной реакции.

Этим приемом медицина пользуется более 100 лет, применяя сыворотки, которые сдвигают течение патологического процесса, в нужную сторону. В составе сывороток содержатся идиотипические антитела против патогена (антигена).

Использование антиидиотипических антител для практических целей медицины – пока, крайне ограничено (антиидиотипические вакцины).



ИММУНИТЕТ

О ЧЕМ МЫ ТОЛЬКО ДОГАДЫВАЕМСЯ

Роль антиидиотипических антител в иммунном статусе организма

Нормальное соотношение CD4/CD8 обычно близко к единице, небольшой «плюс» или небольшой «минус» к этой величине отражает циклический процесс нарушения и восстановления баланса между антителами и клонами Т- и В- клеток, борющихся между собой.

Важное диагностическое значение имеет обнаружение в сыворотке крови больных антител к тканям различных органов – легких, печени, кишечника, сердца и т.д. Это говорит о том, что в организме нарушен баланс между антителами и антиантителами, в пользу противо-тканевых антител. Из этого следует, что к данной ткани – снижено содержание тканевых антиидиотипических антител и, что данная ткань, данный орган подвергается серьезному риску аутоиммунной агрессии.

Снять такой риск , или заметно уменьшить его, можно введением в организм больного тканевых антиидиотипических антител.

Однако такой подход, пока, даже не обсуждается иммунологами. Использование тканевых антиидиотипических антител, в качестве иммунокорректора, на наш взгляд, могло быть терапевтическим приемом при лечении иммунозависимых заболеваний – диабета II, аллергий, ревматизма, артритов, поражений миокарда, неврологических заболеваний и др.

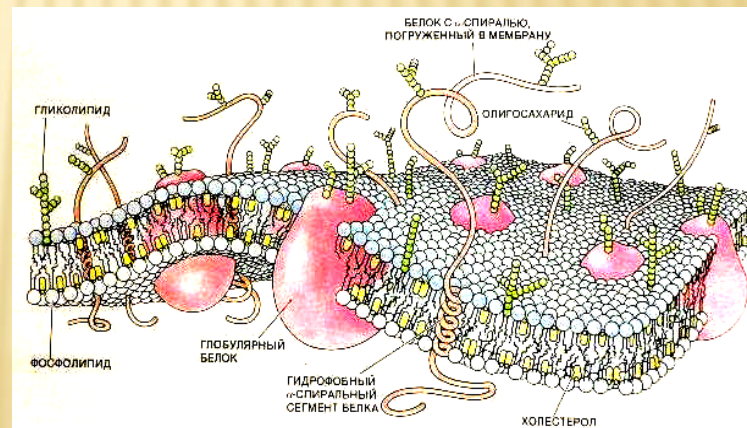
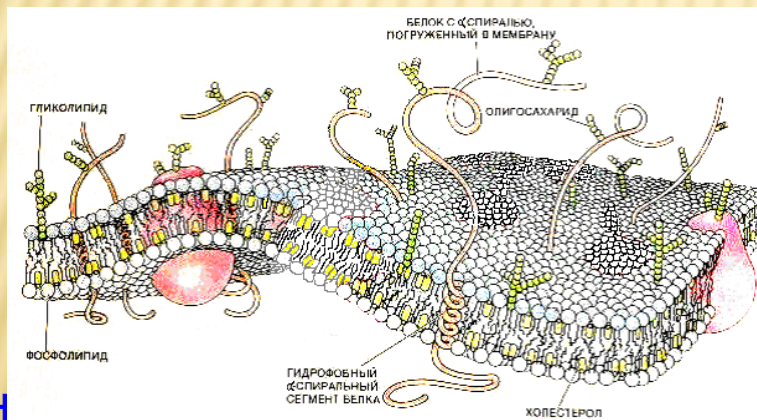
Приведение к норме общего пула нормальных иммуноглобулинов, как идиотипических, так и антиидиотипических , в том числе тканевых, может восстановить утраченную с течением патологии, или с возрастом, реактивность иммунной системы.

ИММУНИТЕТ

О ЧЕМ МЫ ТОЛЬКО ДОГАДЫВАЕМСЯ

Использование антиидиотипических антител, для восстановления противоопухолевого иммунитета.

Известно, что общим признаком всех опухолевых клеток, как доброкачественных, так и злокачественных, является высокая скорость деления, по сравнению с обычными клетками организма. Любая клетка, в том числе и опухолевая не может начать деление, пока ей не будет накоплено нужное количество полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), необходимых для построения стенок дочерней клетки. Транспорт ПНЖК к клеткам осуществляет альфа-фетопrotein (АФП). На поверхности клеток имеются специальные рецепторы (РеАФП), для связывания АФП, нагруженного ПНЖК. Нормальные клетки, редко вступающие в фазу деления, имеют малое число таких рецепторов, или не имеют их вовсе. Опухолевые, интенсивно делящиеся клетки имеют на своей поверхности на порядки большее число рецепторов, так как они остро нуждаются в ПНЖК.



Нормальные клетки имеют на своей поверхности на порядки меньшее число рецепторов

Опухолевые клетки имеют на своей поверхности на порядки большее число рецепторов

АФП, показаны в виде трансмембранных структур розового цвета.

ИММУНИТЕТ

О ЧЕМ МЫ ТОЛЬКО ДОГАДЫВАЕМСЯ

Взаимодействие РеАФП клетки с АФП и Ат₂АФП

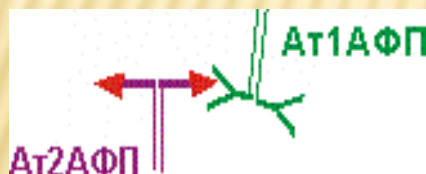
Схема получения антиидиотипических антител Ат₂АФП



Схематическое изображение АФП, нагруженного ПНЖК



Получение антител (Ат₁АФП) к альфа-фетопротеину



Получение Ат₂АФП (анти-антитела к Ат₁АФП) – антиидиотипических антител к АФП.



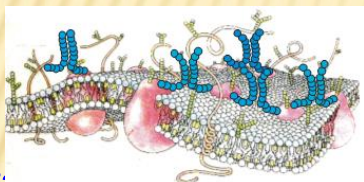
Схема, демонстрирующая взаимодействия АФП, антиидиотипических антител к альфа-фетопротеину (Ат₂АФП) с клеточными рецепторами для связывания АФП (РеАФП) и комплементом

ИММУНИТЕТ

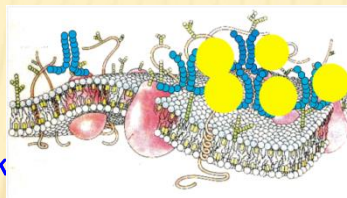
О ЧЕМ МЫ ТОЛЬКО ДОГАДЫВАЕМСЯ

Использование феномена антитело-комплемент зависимой цитотоксичности

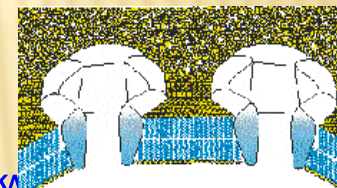
Феномен антитело-комплемент зависимой цитотоксичности является универсальным механизмом, позволяющим управлять течением иммунных процессов в организме. Механизм избирательного лизиса, что ранее был показан для опухолевых клеток, может быть применен и для клеток любых Т- и В- лимфоцитов, определяющих течение тех, или иных иммунных реакций.



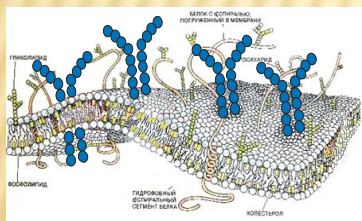
Взаимодействие антител с антигенами



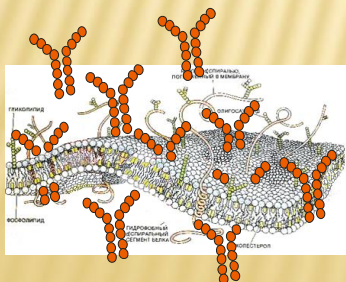
Сборка и ак



Перфорация к...



Клеточные рецепторы Т- лимфоцитов, представляют собой молекулы иммуноглобулинов (предположительно класса IgD), постоянно закрепленные на клеточной стенке. Применяя антиидиотипические антитела к таким рецепторам, можно уничтожить клон патогенных Т- лимфоцитов.



Синтез молекулы иммуноглобулина в клетке В- лимфоцита занимает несколько минут, а выход из клетки – несколько часов. Таким образом, на клеточной поверхности В- лимфоцита присутствуют антитела в разной степени вышедшие на поверхность клетки. Они, при необходимости, также могут быть мишенью для избирательного лизиса В- клеток.

ИММУНИТЕТ

О ЧЕМ МЫ ТОЛЬКО ДОГАДЫВАЕМСЯ

Критерием истины является практика В.И. Ленин

Практическое применение концепции

Антиидиотипические антитела к альфа-фетопротеину использовались как действующая субстанция противоопухолевого препарата «Нормоген», который проходит II-ю фазу клинических испытаний в Казахском республиканском НИИ онкологии и радиологии МЗ РК (Каз. НИИ О и Р).

Препарат взаимодействует с любыми видами опухолевых клеток, независимо от их локализации, видовых или индивидуальных особенностей организма (из материалов Отчета по доклиническим исследованиям Каз. НИИ О и Р), что говорит об эволюционной общности процессов деления клетки.

1. Контроль:

Легкие крыс с индуцированными опухолями (100% поражение);



2. Действие препарата «Нормоген» (около 60% легких крыс свободны от опухолей);



3. Действие препарата «Нормоген» в сочетании с экзогенным компонентом – около 95% легких крыс свободны от индуцированных опухолей.

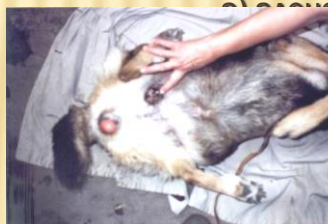


1. Собака, по имени «Верна»,

12 лет.



и обнаружены два вида
инных опухолей:



а) аденокарцинома молочной железы
б) опухоль стенки влагалища;



После 10 дней лечения собаки, опухоль
влагалища исчезла полностью,
опухоль молочной железы
уменьшилась на 50%.

ИММУНИТЕТ

О ЧЕМ МЫ ТОЛЬКО ДОГАДЫВАЕМСЯ

Заключение:

Если условно, образно - иммунную систему организма представить в виде апельсина с его независимыми друг от друга дольками, то в «апельсине» иммунной системы таких долек – миллионы и в каждой из них происходят собственные иммунные процессы – распознавание «своего» и «чужого», возникновение клонов Т- и В- лимфоцитов, борющихся с антигенами и между собой. Необходимо помнить и об общих для всех долек - клетках макрофагов и о комплементе. Если такой «апельсин» поместить в блендер и превратить его в апельсиновое пюре, с мельчайшими крупинками долек и апельсиновым соком, а затем, равномерно распределить это «пюре» по всему объему организма, то такая, механистическая модель иммунной системы, очень приближенно отразит структурную организацию и функционирование реальной иммунной системы, с ее клеточными и гуморальными факторами. Нарушение функций одной дольки, не сказывается на функциях других долек, если не затронуты общие компоненты – клетки макрофагов и комплемент.

Концепция использования антител или антиидиотипических антител для коррекции реактивности иммунной системы и управления направлением течения иммунных реакций, позволяет создавать иммунобиологические препараты против любых видов заболеваний, имеющих в патологии иммунную составляющую.

Надеемся, что изложенные представления о структуре и функциях иммунной системы, смогут быть полезными для пытливых исследователей в их повседневной работе.

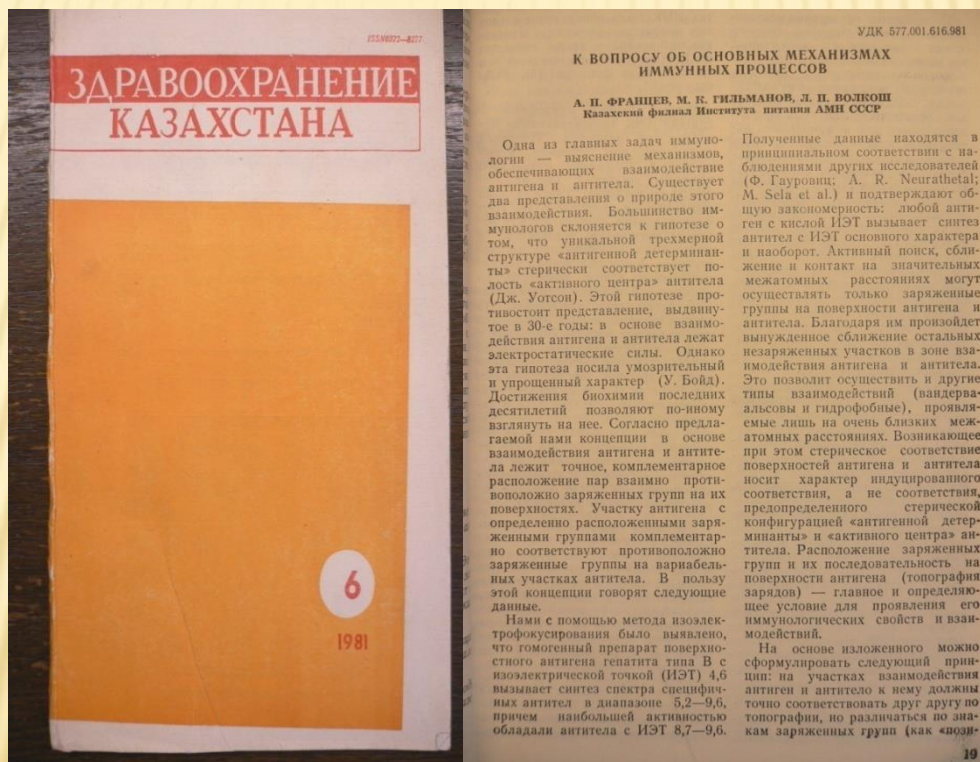
Благодарим за внимание

P. S. ИММУНИТЕТ

КАК ОН ВИДЕЛСЯ 30 ЛЕТ ТОМУ НАЗАД

Ностальгическое отступление

Принципиальные положения, изложенные в данной презентации, были опубликованы в журнале «Здравоохранение Казахстана» № 6 за 1981 год.



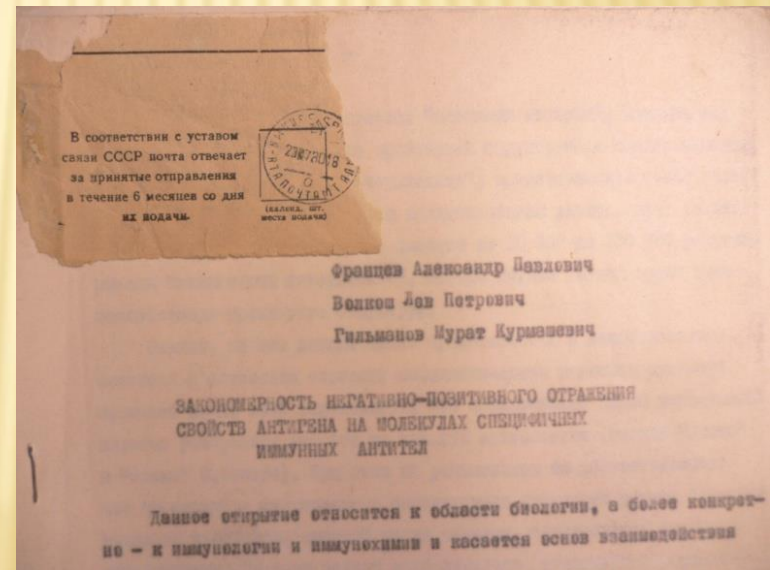
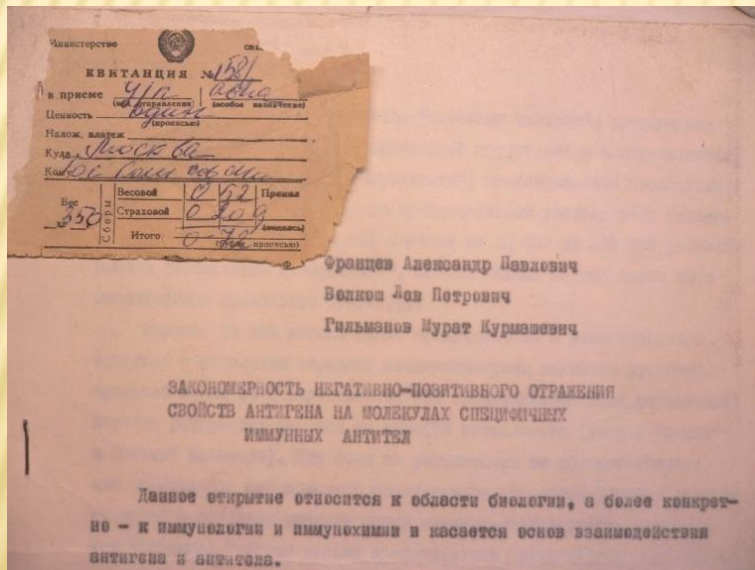
Однако, с момента публикации и по сей день, авторы статьи не получили ни одного вопроса или критического замечания, то ли не читали, то ли не понимали

ИММУНИТЕТ

КАК ОН ВИДЕЛСЯ 30 ЛЕТ ТОМУ НАЗАД

О пророках и об отечестве

На базе представления о электростатических взаимодействиях между антигеном и антителом было обосновано положение о негативно-позитивном соответствии антитела к антигену и экспериментально показана возможность использования антиидиотипических антител для специфической иммунизации вместо особо опасных антигенов. Сейчас, это называют - антиидиотипическими вакцинами. Эти представления были оформлены в виде заявки на открытие и отправлены 23.07. 80 г. в Государственный Комитет по делам изобретений и открытий при Совете министров СССР.



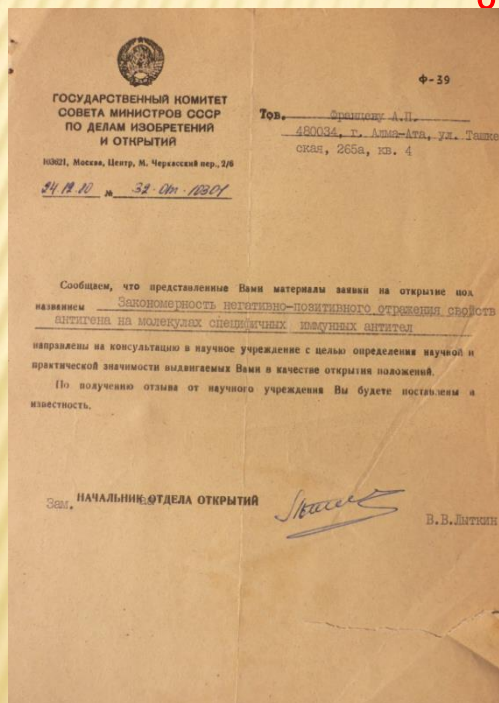
На фотографиях фрагмента первого листа заявки видны: - название заявки, ее авторы и почтовая квитанция (лицевая и обратная стороны) с датой отправления.

ИММУНИТЕТ

КАК ОН ВИДЕЛСЯ 30 ЛЕТ ТОМУ НАЗАД ...

Бюрократия в действии....

Заявка на открытие была зарегистрирована Госкомитетом 24. 12. 80 г и отправлена на экспертизу в ленинградский НИИ вакцин и сывороток, где получила негативный отзыв, за то, что в работе были использованы традиционные иммунологические, а не молекулярно-биологические методы исследования. Обсуждения результатов исследования анонимные эксперт(ы) показали. Был выслан официальный отказ от регистрации.



В 1983 году, Н.К. Эрне, получает Нобелевскую премию за свою «Теорию сетей», которая даже не была доказана экспериментально. Разумеется, что столь высокая оценка была дана этому ученому за цикл работ, за большой вклад в развитие иммунологии, а не только за «Теорию сетей»

Приводим эти сведения только для того, чтобы показать, что правильные теоретические представления могут быть основой для получения корректных экспериментальных данных.

А про Н.К. Эрне, авторы заявки тогда ничего не знали.

И, хоть и нет уже того отечества, а осадок остался.....