

ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
Кафедра фтизиатрии и пульмонологии

ИММУНИТЕТ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ



Подготовила:
ординатор кафедры
фтизиатрии и пульмонологии
Дубосар Екатерина Владиславовна

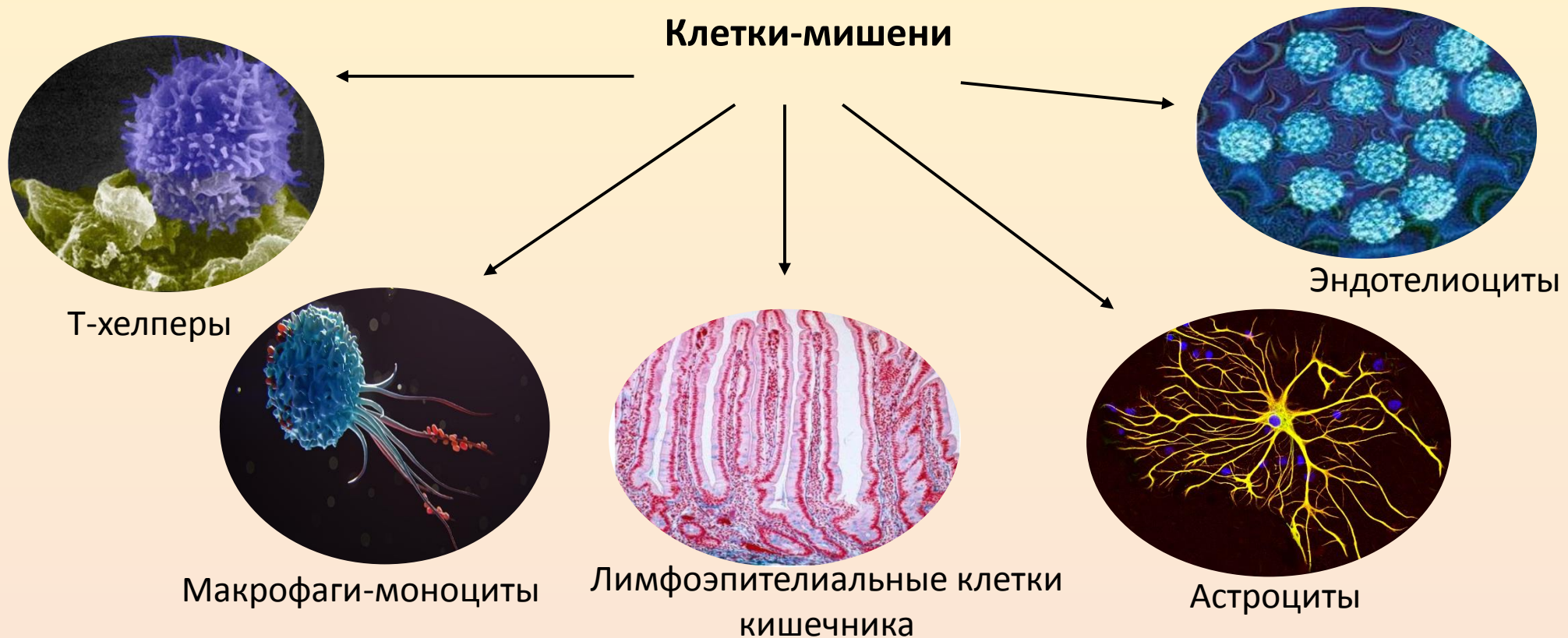
Научный руководитель:
к. мед. н., доцент
Лепшина Светлана Михайловна

План:

- Проникновение вируса в клетки
- Нарушение функций Т-лимфоцитов
- Нарушение функций В-лимфоцитов
- Нарушение функций моноцитов/макрофагов
- Роль дендритных клеток при ВИЧ-инфекции
- Иммунный ответ на ВИЧ
- Роль цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции
- Роль натуральных киллеров в патогенезе ВИЧ-инфекции

Проникновение вируса в клетку

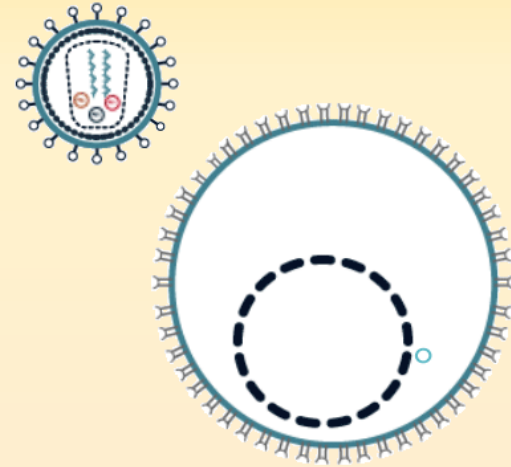
Проникновение ВИЧ в клетки-мишени организма человека осуществляется с помощью поверхностных рецепторов, комплементарных поверхностным участкам мембран клеток-мишеней (белок CD-4)

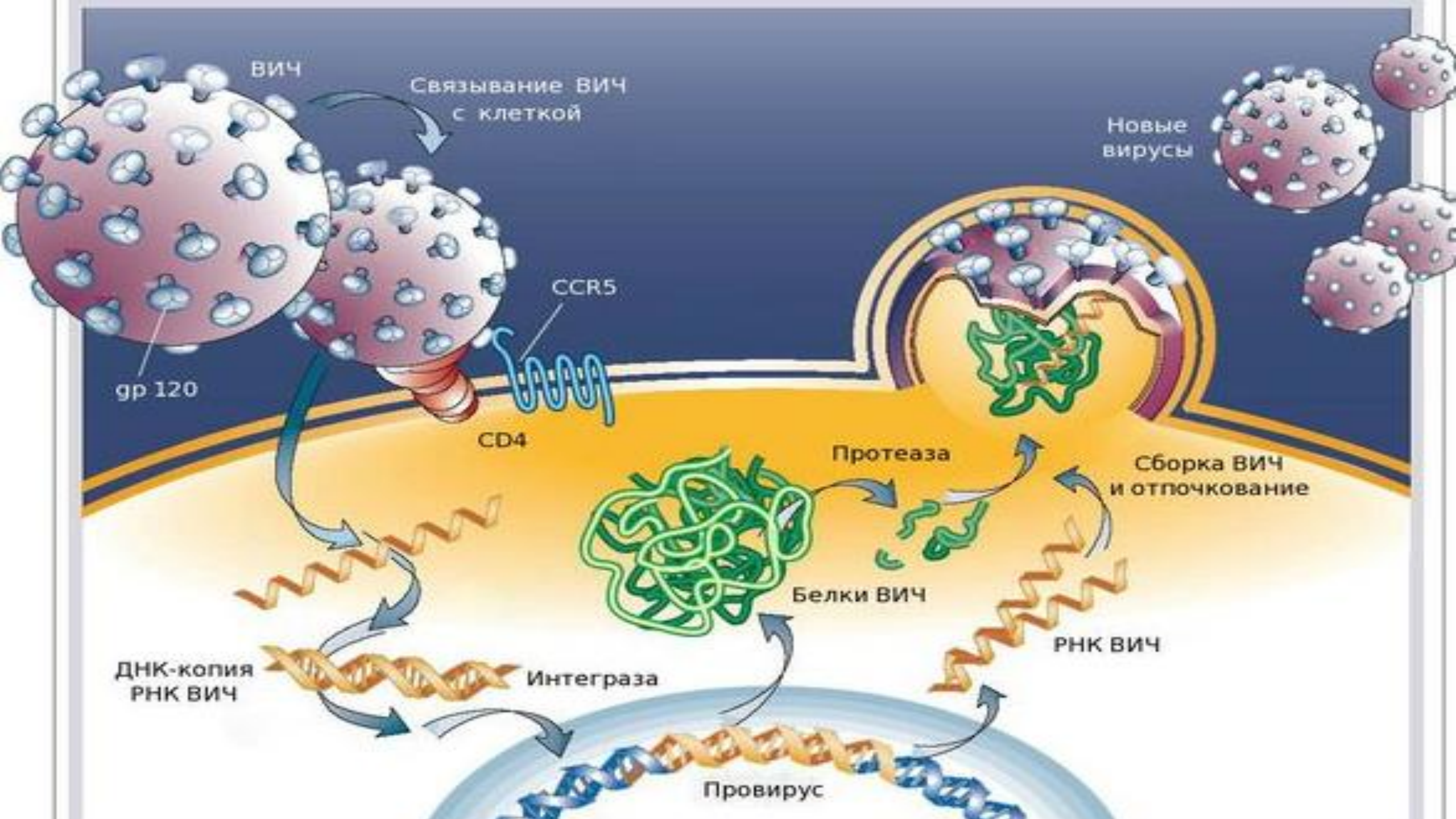


Проникновение вируса в клетку

Этапы проникновения:

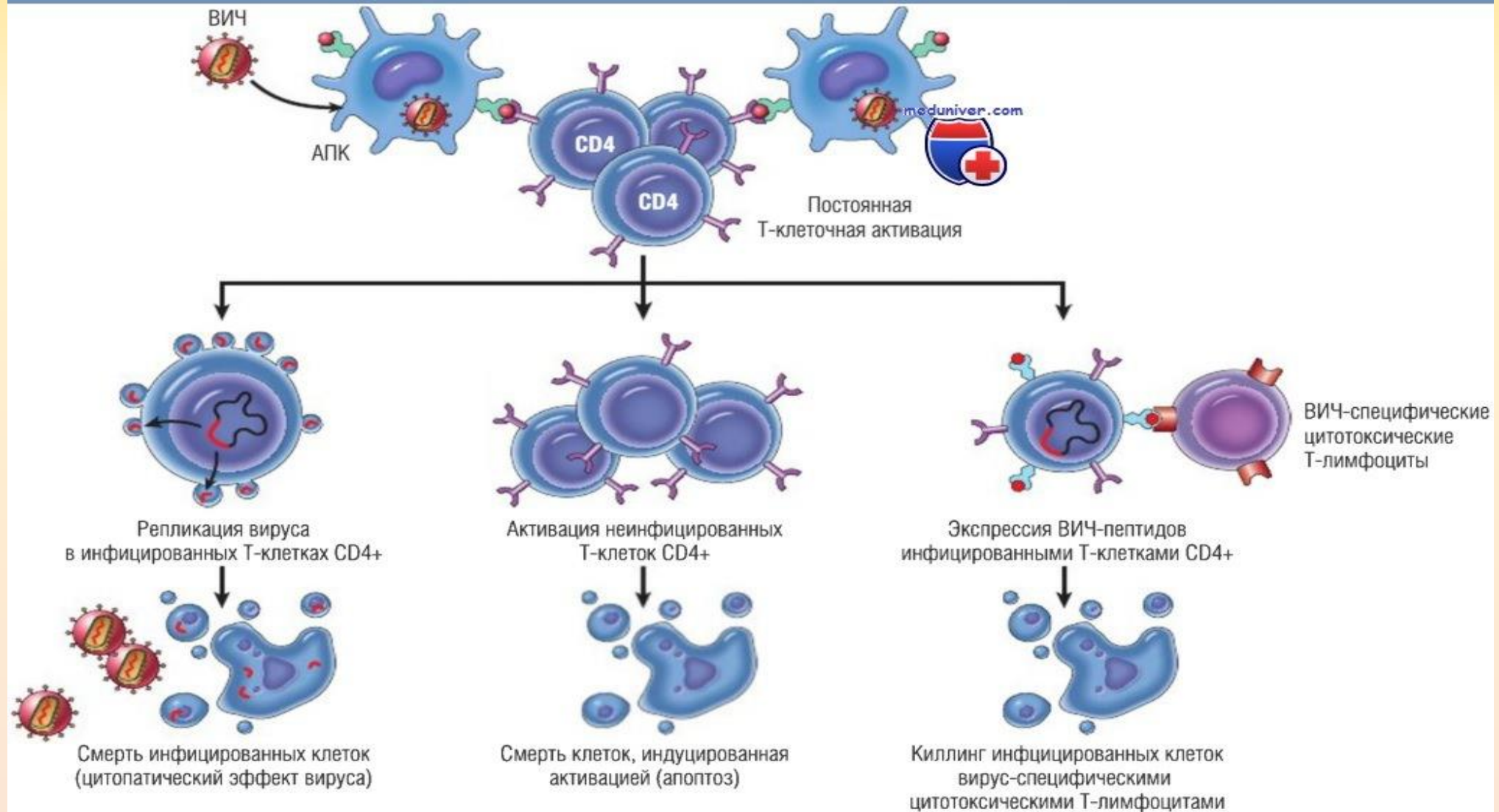
1. Адсорбция (gp120-CD4; хемокиновый рецептор Т-лфц CXCR4, макрофагов CCR5)
2. Проникновение генома ВИЧ
3. Интеграция в ядерную ДНК клетки (интеграза)
4. Провирус-синтез геномной РНК и мРНК, синтез компонентов вируса и их сборка
5. Выход вируса из клетки почкованием и образование оболочки вируса





Нарушение функций Т-лимфоцитов

Механизмы потери Т-клеток при ВИЧ-инфекции



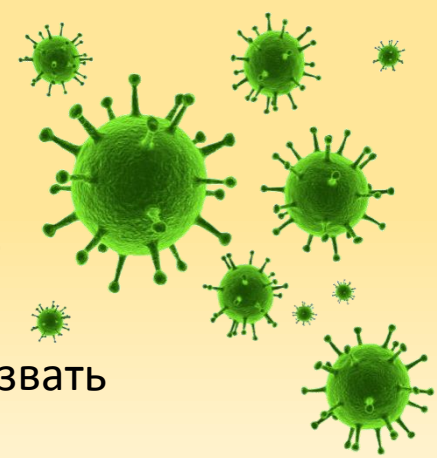
Нарушение функций Т-лимфоцитов

Т-клеткам CD4+ принадлежит ведущая роль в регуляции клеточного и гуморального иммунных ответов, поэтому утрата «главного регулятора» оказывает неблагоприятное влияние практически на любой другой компонент иммунного ответа.

Потеря Т-клеток CD4+ в основном обусловлена инфицированием клеток и прямым цитопатическим эффектом реплицирующегося вируса. Каждый день образуется 10 млрд новых вирусных частиц и погибает 1-2 млрд Т-клеток CD4+.

До определенного момента иммунная система может заменять гибнущие Т-клетки, поэтому скорость их потери обманчиво низка. Однако по мере прогрессирования заболевания обновление Т-клеток CD4+ уже не способно восполнять их потерю. Возможным механизмом прямого фатального действия вируса на инфицированные клетки может быть повышение проницаемости плазматической мембраны, связанное с отпочкованием частиц вируса от инфицированных клеток, и репликация вируса, интерферирующая синтез белков.

Нарушение функций Т-лимфоцитов



В дополнение к прямому киллингу клетки вирусом потере Т-клеток могут способствовать и другие механизмы:

- ВИЧ колонизирует лимфоидные органы (селезенку, лимфоузлы, миндалины) и может вызвать прогрессирующее разрушение структуры и клеточного состава лимфоидной ткани;
- постоянная активация неинфицированных клеток, отвечающих на ВИЧ или инфекции, обычно возникающие при СПИДе, приводит к смерти клеток, индуцированной активацией (апоптозу). Таким образом, количество погибающих Т-клеток CD4+ становится значительно больше количества инфицированных клеток. Молекулярные механизмы смерти клеток этого типа неизвестны;
- потеря незрелых предшественников Т-клеток CD4+ в результате либо прямой инфекции тимусных клеток-предшественников, либо инфекции А-клеток, секретирующих цитокины, имеющие значение для созревания Т-клеток CD4+;
- слияние инфицированных и неинфицированных клеток с образованием синцития (гигантских клеток). В культуре ткани белок gp120, экспрессированный инфицированными клетками, связывается с CD4-молекулами на неинфицированных Т-клетках, затем клетки сливаются, увеличиваются в размерах и обычно погибают в течение нескольких часов. Свойством индуцировать образование синцития обычно обладает лишь Т-тропный тип Х4 ВИЧ-1, поэтому данный тип вируса часто называют индуцирующим синцитий вирусом в отличие от вируса R5;
- апоптоз неинфицированных Т-клеток CD4+ при связывании растворимого gp120 с CD4-молекулами и последующей активации антигенами через TCR.

Нарушение функций В-лимфоцитов

Нарушение функций В-клеток при ВИЧ-инфекции предполагает нарушение гуморального иммунитета.

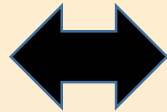
В-клетки, изолированные из крови и лимфатических узлов ВИЧ-инфицированных лиц, несут на своей поверхности вирус, способный к репликации. Это взаимодействие опосредуется прямым контактом с CD21, экспрессированном на поверхности В-клеток.

Другим предполагаемым путем связывания В-клеток с ВИЧ является вирусный суперантиген – гликопротеин gp120 с переменным доменом тяжелой цепи (Vh3) иммуноглобулина.

Нарушение функций В-лимфоцитов

При ВИЧ-инфекции наблюдаются инверсивные взаимоотношения между уровнем антител в сыворотке крови и количеством циркулирующих В-клеток, продуцирующих иммуноглобулины.

При остром течении ВИЧ-инфекции количество клеток, секретирующих антитела, резко увеличивается, в то время как гипергаммаглобулинемия отсутствует.



При хроническом течении можно наблюдать обратную картину-на фоне незначительного количества антителопродуцирующих клеток наблюдается гипергаммаглобулинемия.

Нарушение функций В-лимфоцитов

В период острой и хронической ВИЧ-инфекции имеются нарушения в функциональной активности В-лимфоцитов, характеризующиеся следующими параметрами:

- 1) гипергаммаглобулинемия, вызываемая в основном гиперпродукцией IgG
- 2) нарастание гипергаммаглобулинемии не приводит к увеличению титра ВИЧ-специфических антител
- 3) антитела, выработанные на Env gp120 и gp41, отражают ход ВИЧ-инфекции, достигая максимума в период прогрессии заболевания
- 4) анти-Gag-антитела не отражают стадии прогрессии заболевания и ассоциируются, скорее всего, с репликацией вируса, падением числа CD4 клеток и продукцией TNF α
- 5) в развитии ВИЧ-инфекции наблюдается неспецифическая поликлональная активация В-лимфоцитов, вызываемая прямыми (ВИЧ) и опосредованными (другие микроорганизмы, цитокины, утрата Т-хелперного контроля) путями
- 6) химиотерапия способствует нормализации взаимоотношений между антителопродуцирующими клетками и титром антител

Нарушение функций моноцитов/макрофагов

При ВИЧ-инфекции нарушаются следующие функции макрофагов:



Нарушение функций моноцитов/макрофагов

Макрофаги имеют рецепторы CD-4 и корецепторы хемокинов к ВИЧ, поэтому служат мишенями для вируса.

При заражении этих клеток в них идет активная репликация вируса, поэтому инфицированные моноциты и макрофаги могут служить резервуаром ВИЧ на этапе латентной инфекции и способствуют распространению вируса по всему организму.

ВИЧ способен заражать костномозговые клетки-предшественники моноцитов/макрофагов, что служит одной из причин гематологических нарушений, наблюдаемых при ВИЧ-инфекции.

После деления
некоторые клетки
остаются
стволовыми

Мультипотентная
гематopoэтическая
стволовая клетка

Оставшиеся клетки дифференцируются по
одному из двух путей в соответствии с
получаемыми ими химическими сигналами

Общий миелоидный предшественник

Общий лимфоидный предшественник

Мегакариобласт

Прозритробласт

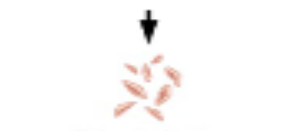
Миелобласт

Монобласт

Лимфобласт



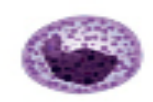
Мегакариоцит



Тромбоцит

Ретикулоцит

Эритроцит



Базофил



Нейтрофил



Эозинофил

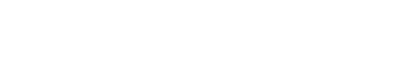


Моноцит



Макрофаг

Натуральный киллер
(NK-клетка)



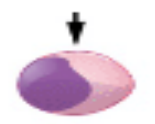
Малый лимфоцит



T-лимфоцит



B-лимфоцит



Плазматическая клетка

Роль дендритных клеток при ВИЧ-инфекции

Главной функцией дендритных клеток является презентация антигенов.

Для этого данные клетки экспрессируют большое количество человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) II класса.

Для выполнения данной функции в различных тканях и органах дендритные клетки захватывают антигены и переносят их в лимфатические ткани. Там они индуцируют Т-клеточный иммунный ответ. Таким образом, они занимают ключевое место в формировании адаптивного иммунитета.

Роль дендритных клеток при ВИЧ-инфекции

Дендритные клетки

Миелоидные - CDC

Плазмацитоидные - pCDs/CD11c



Иммунный ответ на ВИЧ

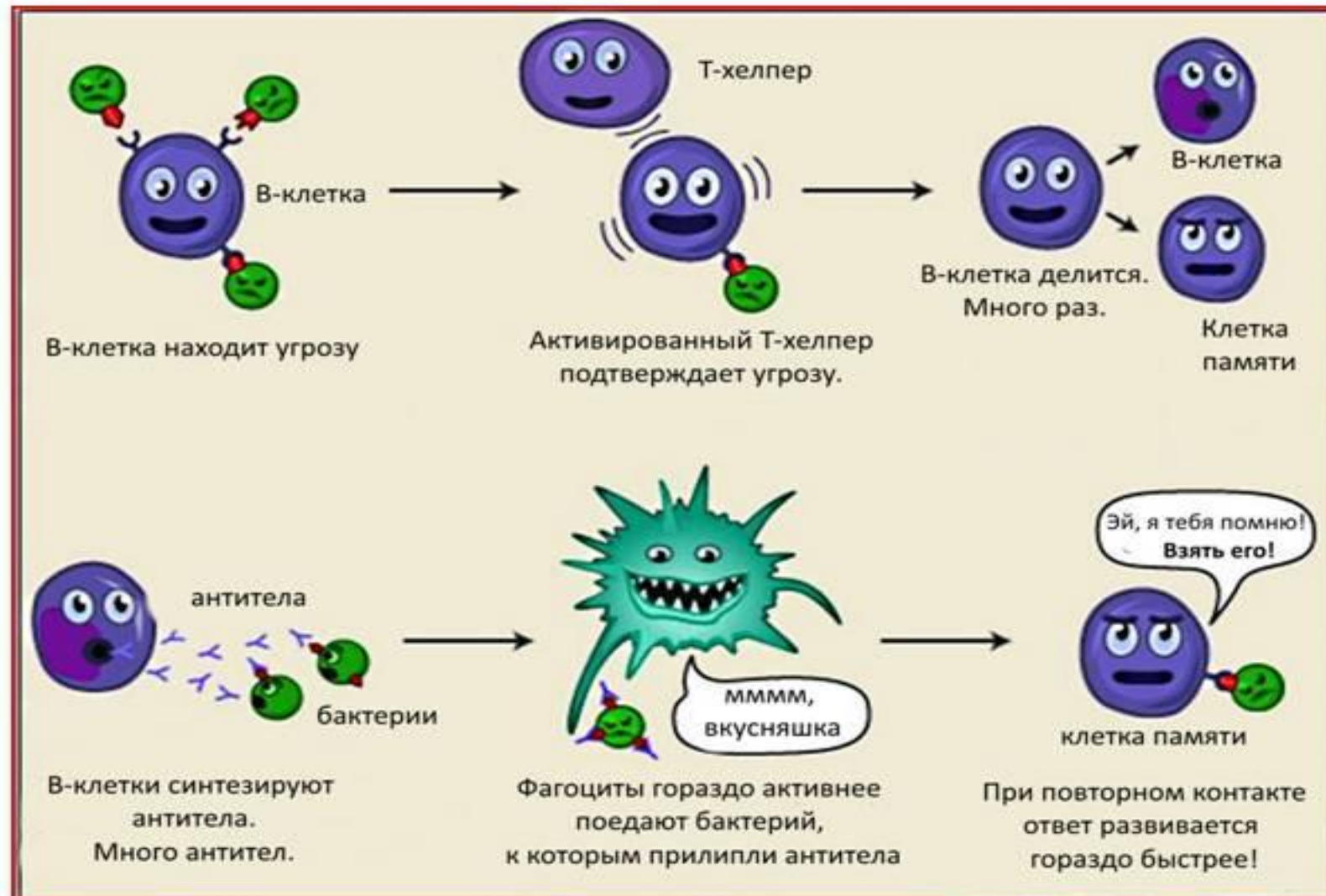
Иммунная система реагирует на вирус и на его антигены путем образования специфических антител и сенсibilизированных лимфоцитов-эффекторов, которые вырабатывают ИЛ.



К специфическим прогностическим маркерам ВИЧ-инфекции относится определение вирусного антигена p24/25, определение антител к p24/25 и в-2-микроглобулину.

Иммунный ответ на ВИЧ

Полная картина битвы



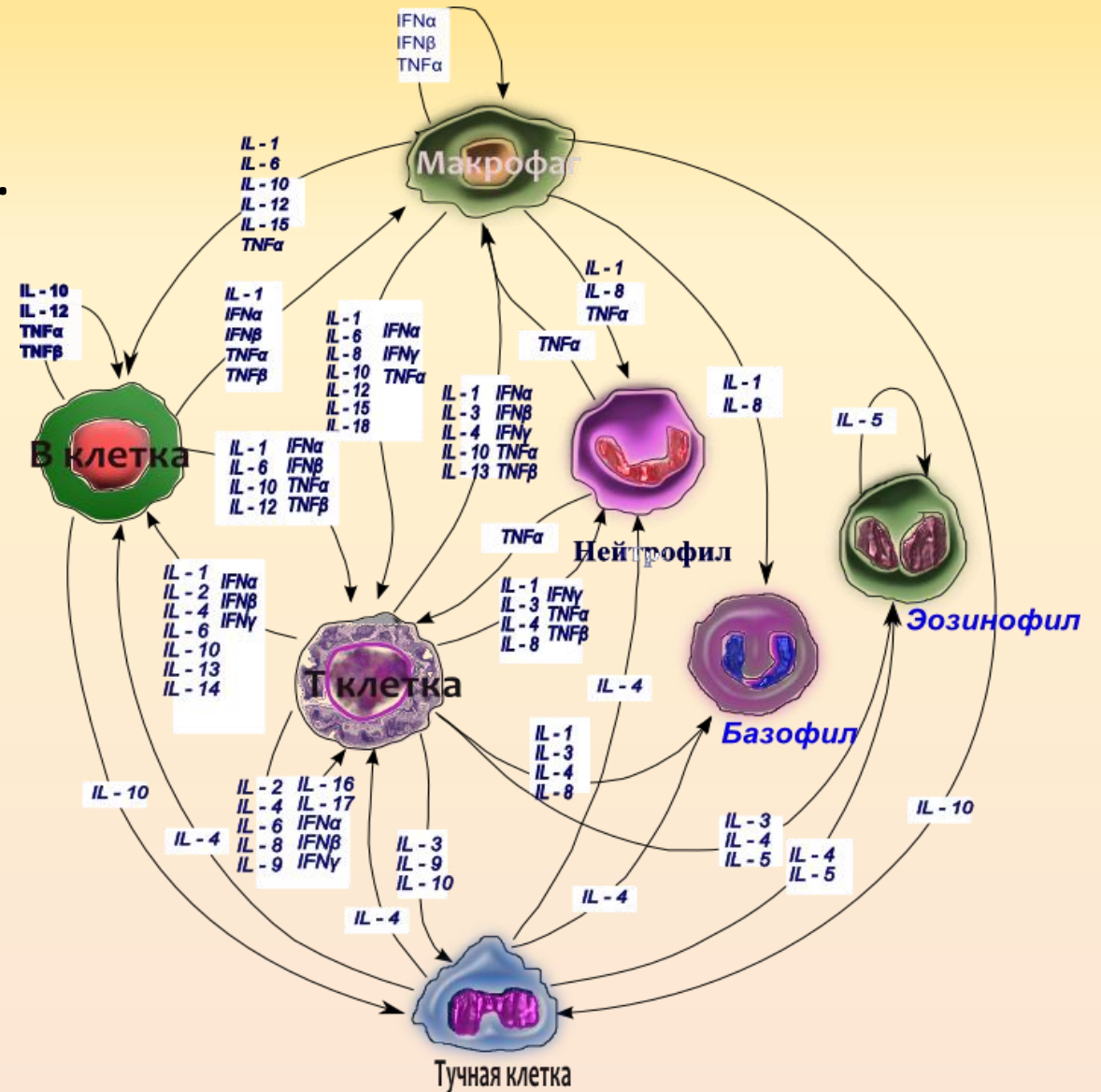
Роль цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции

В патогенезе ВИЧ-инфекции дисбаланс цитокинов, продуцируемых Th1 и Th2 лимфоцитами и моноцитами, занимает центральное место, оказывая влияние на силу ответа иммунной системы на специфические антигены вируса. Цитокиновая сеть задействована практически на всех этапах взаимодействия вирус-клетка, распространения ВИЧ в макроорганизме, формирования иммунодефицита и развития оппортунистических инфекций.

Роль цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции

Свойства цитокинов разнообразны. Одни защищают от ВИЧ-инфекции, другие-способствуют развитию иммунодефицитных заболеваний.

Феномен «цитокиновый шторм»-отражает ответ иммунной системы на внедрение ВИЧ в организм.



Роль цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции

На начальной стадии ВИЧ-инфекции происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов, выступающих в качестве кофакторов активации ВИЧ.

Наиболее однозначно с быстрой прогрессией заболевания ассоциирован высокий уровень циркулирующего TNF- α и растворимый рецептор TNF II типа (sTNFR-75, который считается ранним маркером интенсивности развития ВИЧ-инфекции). Концентрация TNF β и APO-1/Fas в сыворотке крови также коррелирует с интенсивностью антиген-зависимого цитолиза и быстрой скоростью прогрессии ВИЧ .

Противовоспалительные цитокины: IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , рецепторный антагонист IL-1 способны снижать репликацию ВИЧ за счет ингибирования продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α .

Роль цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции

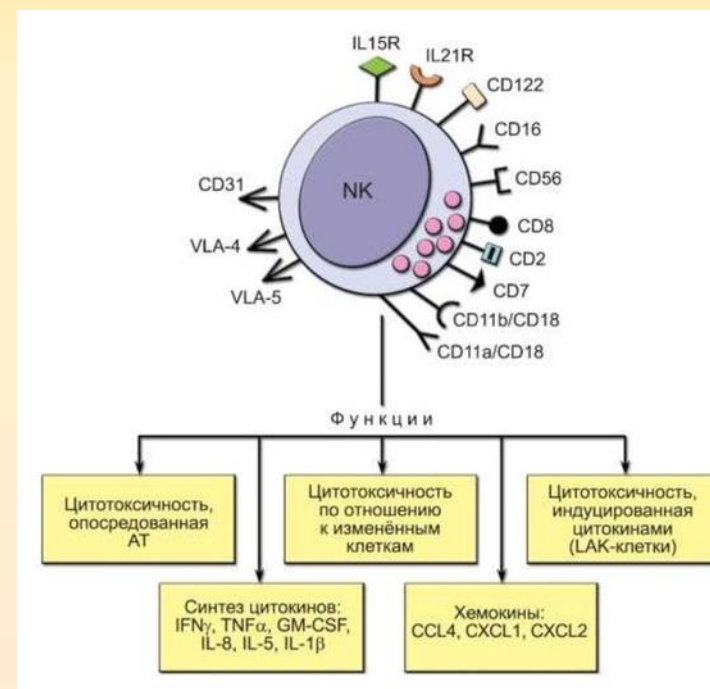
По мере прогрессирования заболевания и перехода его в стадию СПИДа наблюдается сдвиг в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов, продуцируемых Th-2-клетками . Известно, что снижение стимулированной продукции Th1- лимфоцитами IFN- γ и IL-12 ассоциируется с повышением экспрессии ВИЧ .

У ВИЧ - инфицированных пациентов на разных стадиях заболевания происходит изменение уровня цитокина ИФН- γ , отражающего функциональную активность Т-хелперов 1 типа и являющегося регулятором иммунного воспаления, основным активатором НК-клеток и макрофагов.

Так, на начальной и бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции (2А-2В) средняя концентрация IFN- γ была наиболее высокой и составила 597,5 пг/мл; при переходе в стадию генерализованной лимфаденопатии (2В) выявлена тенденция к снижению IFN, а в стадии вторичных заболеваний (3А-3В), сопровождающуюся ростом оппортунистических инфекций уровень IFN- γ был ещё ниже - 425 пг/мл. Минимальное содержание данного цитокина - 248 пг/мл отмечено в завершающую стадию ВИЧ-инфекции и СПИД (3В-4). Приведенные данные свидетельствуют о супрессии системы интерферона, усугубляющейся по мере прогрессирования заболевания и являющейся одним из патогенетических механизмов формирования генерализации персистирующих вирусных инфекций.

Роль натуральных киллеров в патогенезе ВИЧ-инфекции

На самом раннем этапе иммунного ответа дендритные клетки индуцируют интерфероны 1-го типа, а также продуцируют при захвате вирусных частиц и активации ВИЧ значительное количество интерлейкина 15, который способствует активации и пролиферации натуральных киллеров.

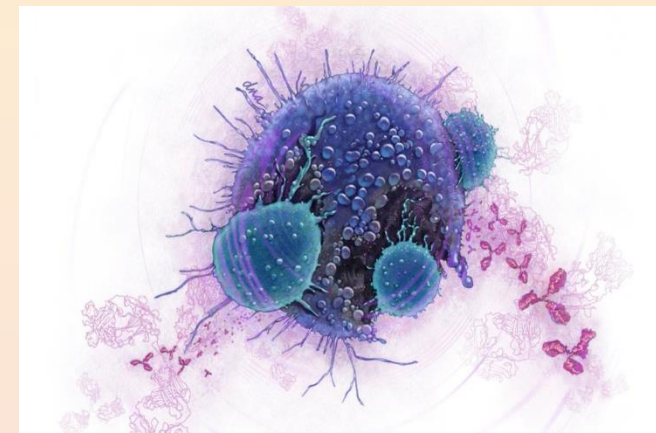


Роль натуральных киллеров в патогенезе ВИЧ-инфекции

НК-клетки различаются по экспрессии поверхностных антигенов и по функции.

В контроле за развитием ВИЧ-инфекции важную роль играют НК-клетки $CD3^{neg} CD56^{dim} CD16^{pos}$

Они могут уничтожать вирус-инфицированные клетки напрямую и с помощью антитело-зависимой и клеточно-зависимой опосредованной цитотоксичности.



ВЫВОД

Таким образом, иммунитет при ВИЧ-инфекции характеризуется хронической иммунологической дисфункцией, следствием которой является гиперпродукция провоспалительных цитокинов.

На течение инфекционного процесса ВИЧ оказывает влияние достаточно большое число факторов: вирулентность возбудителя, особенности генотипа пациента и условий и механизмов реализации иммунного ответа.

Объективная оценка совокупности параметров, характеризующих эффективность противодействия иммунной системы организма и контроля репликации ВИЧ может с определенной степенью достоверности определить индивидуальный прогноз развития заболевания уже на ранних асимптомных стадиях и инициировать проведение интенсивной предупреждающей терапии у лиц с неблагоприятным прогнозом.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

