

МЕДИЦИНСКИЙ КОНСУЛЬТАТИВНЫЙ СОВЕТ 4 LIFE – ИНСТРУКЦИЯ

Кому: медицинскому консультативному совету

От : Richard H . Bennett , PHD

Тема: иммунная регуляция и информация

Дата: 05/21/04

Др. HENNEN , MCCAUSLAND , VETERINARIAN GROUP

ПРЕДЫСТОРИЯ

На протяжении пяти лет мы сообщали о свойствах Transfer Factor (TF) и Transfer Factor Plus (TF +) с точки зрения их очевидного иммунного воздействия. В целях упрощения понимания мы использовали такие термины, как усилительная, информационная и подавляющая функции. За последние годы благодаря развитию молекулярной иммунологии появилась возможность предоставить подробную информацию о том, каким образом иммунная система регулирует и управляет данными реакциями. В настоящее время мы обладаем информацией о группе иммунных сигнальных соединений, называемой интерлейкинами. Интерлейкины, насчитывающие более 20 различных типов, представляют собой мембранные сигнальные датчики, которые прикрепляются к специфическим рецепторам на поверхности иммунной клетки. После прикрепления в клетку поступает сигнал, в результате чего активизируется генетически закодированная функция. Процесс подачи сигнала и взаимодействия не является линейным, а скорее представляет собой сложную матрицу или сеть. В этой сети процессы управляются группами интерлейкинов, выделяемых целым рядом эффекторных клеток таких, как макрофаги, дендритные клетки, NK -клетки, TH 1, TH 2 клетки, T регуляторная клетка и другие.

В данной инструкции мы рассмотрим феномен этого иммунного сигнала и ознакомим с терминологией, употребляемой в современной молекулярной иммунологии

Трансфер Фактор: Молекула Иммунной Памяти

Физиологическая и молекулярная основа памяти или информации закодированной в уникальных молекулах имеет давнюю историю. Открытие ДНК Watson и Crick несколько десятилетий назад послужило толчком к пониманию того, как простой набор молекул может дать начало человеческой клетке, которая становится человеческим организмом. Подобные открытия показывают, как в результате химических процессов возникает память, эмоции и сложные процессы мышления, какими бы абстрактными они ни были. Иммунная система является еще одним проявлением этого плана, в основе которого лежит первобытный инстинкт выживания. Функция иммунной памяти чрезвычайно важна для успешной работы иммунной системы, а значит важна для нашего выживания.

В одном из недавно опубликованных обзоров я говорил о биологических, клинических и молекулярных особенностях, указывающих на то, что TF является молекулой иммунной памяти (Bennett 2003). Эти данные достоверны. Часть

маленькой молекулы TF кодирует антигенную структуру организмов, воспринимаемых иммунной системой в качестве угрозы. Довольно небольшое количество аминокислот в определенной последовательности дает информацию о распознавании или запоминании этой угрозы с тем, чтобы в соответствии с этим запрограммировать нейтральные Т-лимфоциты. Этот набор Т-клеток увеличивается и включает цитотоксический лимфоцит (CTL), клетки Т-хелперы (ТН 0, ТН 1, ТН 2), природные клетки-киллеры (НК-клетки) и Т-регуляторные клетки (Т Reg.). Становится очевидным, что молекула TF располагается на вершине "Н" подобного рецептора Главного Комплекса Гистосовместимости или МНС. После того, как молекула закрепилась на вершине, соединение TF и МНС превращается в уникальную антиген специфическую зону распознавания, готовую к контакту со своей реципрокной структурой в среде патогенных угроз.

Таким образом, данные свидетельствуют о том, что TF является памятью иммунной системы и уникальной молекулой, присущей большинству позвоночных животных.

Трансфер Фактор: Усиление путем Обучения

Очевидно, что Трансфер Фактор сам по себе не оказывает непосредственного воздействия на стимуляцию иммунитета. Скорее в результате воздействия TF высвобождаются такие медиаторы, как интерлейкины. APC (антиген процессирующая клетка) должна обработать антигенные структуры микроба и выработать реципрокный (соответствующий) пептид. Такой молекулой является TF. Затем антиген презентуется нейтральной Т-клетке любого типа или класса CD. Данный процесс представляет собой одно из звеньев общей цепи. Вначале МНС должен принять TF. Затем, по сигналу Т-клетка экспрессирует рецепторы интерлейкина-2 (IL-2) и вырабатывает сам IL-2. Благодаря положительной обратной связи, Т-клетка становится очень активной. Проведенные нами исследования НК-клетки *in vitro* показали, что IL-2 обладает значительным усилительным действием. Во время процесса презентации антигена дополнительно образуются другие цитокины.

Все эти события происходят в лимфоидной ткани, где в большом количестве присутствуют НК и другие Т-клетки. Таким образом, окружающие клетки также активизируются и в них увеличивается как количество IL-2, так и других интерлейкинов. Имеются данные о том, что хотя НК-клетки и содержат рецепторы для TF, они используют их не в целях распознавания, а скорее в целях управления ранней иммунной реакцией. НК-клетки более высокоорганизованы, чем предполагалось ранее, и принимают участие в иммунной регуляции.

Еще раз хочу подчеркнуть, что процессы, которые мы вам пытаемся представить в упрощенном виде, гораздо более сложные, с огромным количеством взаимосвязанных событий, в которых участвует TF. Таким образом, вероятно следует рассматривать усилительную функцию как результат процесса обучения, осуществляемого TF. Нам всем известно, что образование играет положительную роль в нашей жизни, и ярким примером этого является иммунная система. Следовательно, можно сказать, что TF осуществляет иммунное «усиление путем обучения». Данная фраза соответствует первой функции молекулы иммунной памяти.

Трансфер Фактор Плюс: Усиление путем Синергии.

Помимо того, что TF обучает иммунную систему усилению иммунной функции, другие компоненты TF Plus оказывают воздействие на раннюю активизацию иммунной системы посредством специальных рецепторов, расположенных на Моноцитах, и в частности на Антиген Процессорирующих Клетках или APC ' s . эти клетки заселяют те ткани, где может происходить порталная инвазия. APC ' s имеют Toll рецепторы (TLR) и различают по крайней мере 10 типов таких рецепторов. У низших животных таких, как насекомые имеются Toll рецепторы, и они служат для распознавания структур патогенного характера. Многие компоненты TF + воздействуют по крайней мере на один ряд TLR ' s на APC ' s . Как только соединение типа Beta 1-3 глюкан начинает воздействовать на соответствующий TLR , активизируется APC . В случае инвазии Макрофаг превращается в «сердитый макрофаг» и активно преследует, а затем перерабатывает микроб или опухолевую клетку. В результате этого процесса активации высвобождаются: IL -2, IL -12, интерфероны и Фактор Некроза Опухоли (TNF). Эти передающие сигнал цитокины оказывают сильное воздействие как на врожденные, так и на адаптивные иммунные реакции. В современной литературе имеются сведения о синергии TF и соединений, стимулирующих TLR опосредованные реакции. Таким образом, определение «Иммунное усиление путем синергии» является вполне уместным.

TF и TF Plus : Иммунный Баланс путем Усиления

Самой сложной областью в молекулярной иммунологии являются механизмы иммунной регуляции. На заре клеточной иммунологии пролиферация Т-клеток достигалась путем добавления различных растительных лектинов типа Concanavlin A к культурам *in vitro* . И наоборот, ученым удалось продемонстрировать, что растворимые продукты Т-клетки могли снижать пролиферацию Т-клеток *in vitro* , и таким образом появился термин «супрессорный фактор». Ученые решили, что этот фактор происходит от Т-супрессорных клеток. Сейчас мы понимаем, что эти ученые вероятнее всего наблюдали действие таких интерлейкинов, как IL -4 и IL -10. Эти интерлейкины являются мощными регуляторами. Все интерлейкины вырабатываются множеством иммунных клеток. Существует некая Т-Регуляторная Клетка, оснащенная уникальными CD маркерами, которая может быть главным винтиком иммунного баланса, обеспечивая как регуляцию по вертикали, так и сдвиг вправо или влево на оси TH 1-2.

На рисунке изображена концепция баланса реакций Т-хелпера. По последним данным модель слишком проста, и что для достижения баланса Т Регуляторной Клетке нужна точка опоры.

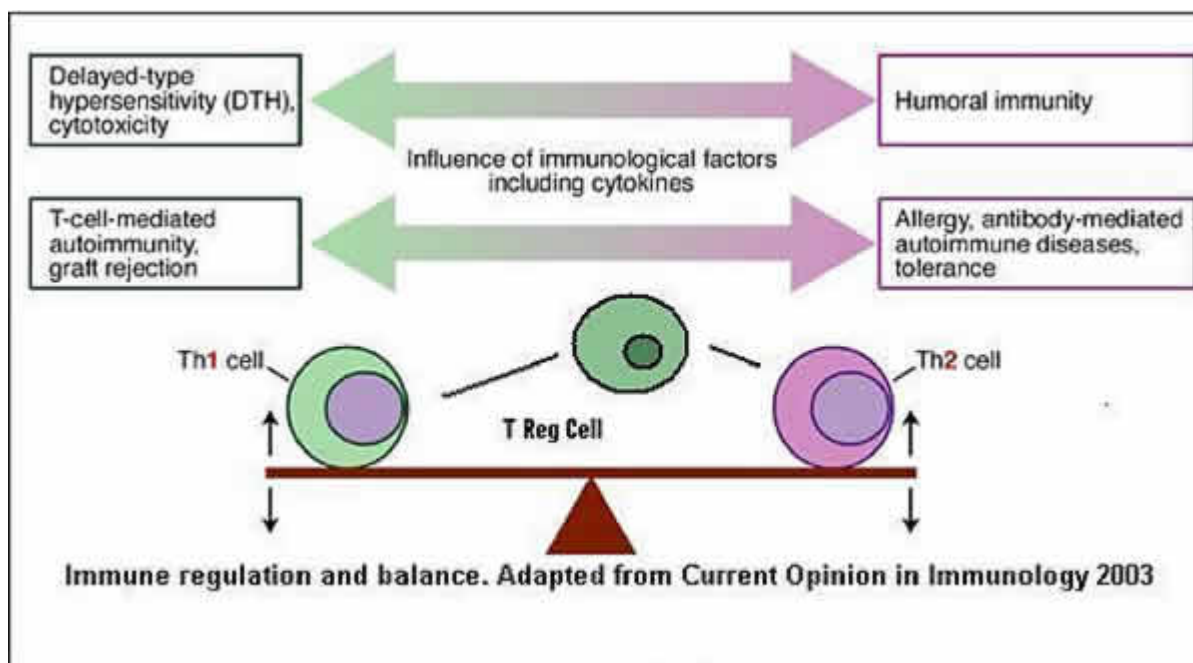


Рис.1. Концепция баланса реакций Т-хелпера.

На рисунке:

В левом верхнем квадрате – гиперчувствительность замедленного типа (DTH), цитотоксичность.

В левом нижнем квадрате- Т-клеточно-опосредованный аутоиммунитет, отторжение трансплантата

В середине- влияние иммунологических факторов, включая цитокины

В правом верхнем квадрате – гуморальный иммунитет

В правом нижнем квадрате – аллергия, антитело-опосредованные аутоиммунные заболевания, толерантность.

Иммунная регуляция и баланс.

Сбалансированная иммунная реакция чрезвычайно важна для организма. Тем не менее, для некоторых патогенов необходима более мощная реакция для успешной борьбы с болезнью. Поэтому идея гуморального и клеточного баланса приобретает огромное клиническое значение. Система, разбалансированная в результате фенотипического проявления генетической предрасположенности, не в состоянии сдерживать вирусную инфекцию или вырабатывать гиперчувствительные к аллергенам антитела.

В настоящее время очевидно, что баланс и регулирование реакции Т по отношению к В клеткам эффективно осуществляется путем стимуляции иммунной системы на самых основных уровнях. В культурах, где дети воспитываются в условиях повышенной гигиены, ограничивающей закалку иммунитета, недостаточно стимулированная иммунная система как правило начинает слишком активно реагировать на обычные домашние аллергены. Эти наблюдения были подтверждены экспериментами на моделях мышей и развитием различных заболеваний от диабета до тяжелых аллергий.

На рисунке показана роль NK -клеток в осуществлении баланса клеток Т-хелперов. В процессе активирования NK -клеток APC презентрует ряд рецепторов, включая MHC с молекулой TF . Очевидно, что в случае NK -клетки TF не обучает, а влияет на последовательность выработки интерлейкинов.

Интерлейкины в свою очередь определяют баланс реакций. До сих пор не выяснено, каким образом регулируются интерлейкины, однако, вероятнее всего в APC поступают какие-то другие сигналы, в результате чего APC воздействует на NK -клетку.

Imbalance of NKT cell functions

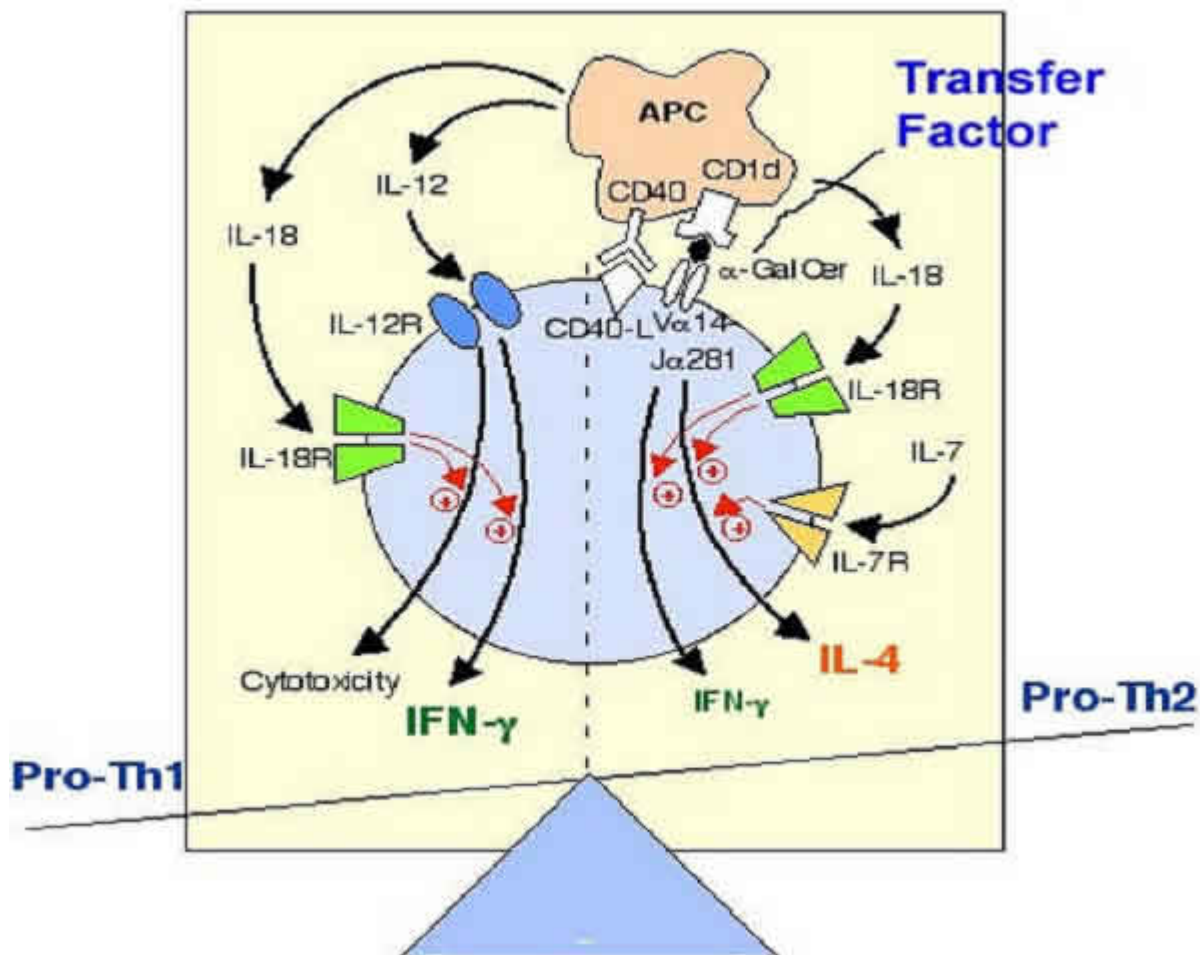


Рис.2. Дисбаланс функций NK -клеток.

По своей супрессивной функции TF и TF + схожи с системными супрессорными препаратами. Гораздо более точным и ярким было бы сравнение стимуляции основной иммунной системы с заменой разрядившихся батареек в термостате. Благодаря энергии стимуляции возникают сигналы, регулирующие температуру. Точно так же функционирует иммунная система. При возбуждении иммунной системы в случае возникновения угрозы, сигналы от IL , активизирующие иммунную защиту, также приводят к смещению баланса и ресурсов от аллергического компонента. Подобным же образом при активации Т-хелперов и Т-регуляторных клеток, клеточные реакции, имеющие тенденцию к клеточному аутоиммунитету, подвергаются понижающей регуляции.

Таким образом, было бы более правильным сказать, что TF и TF + усиливают иммунный баланс. Этот подход может вызвать разногласия, поскольку существует мнение, что TF + не следует использовать при аллергических или

аутоиммунных заболеваниях. Однако, данные говорят в пользу обратного утверждения, и я считаю, что мы должны верить данным.

Целью данной инструкции является развертывание дискуссии в 4 Life и MAB с целью выработки новых и более точных определений, которые бы более эффективно характеризовали функции трансфер фактора и его роль в укреплении здоровья.