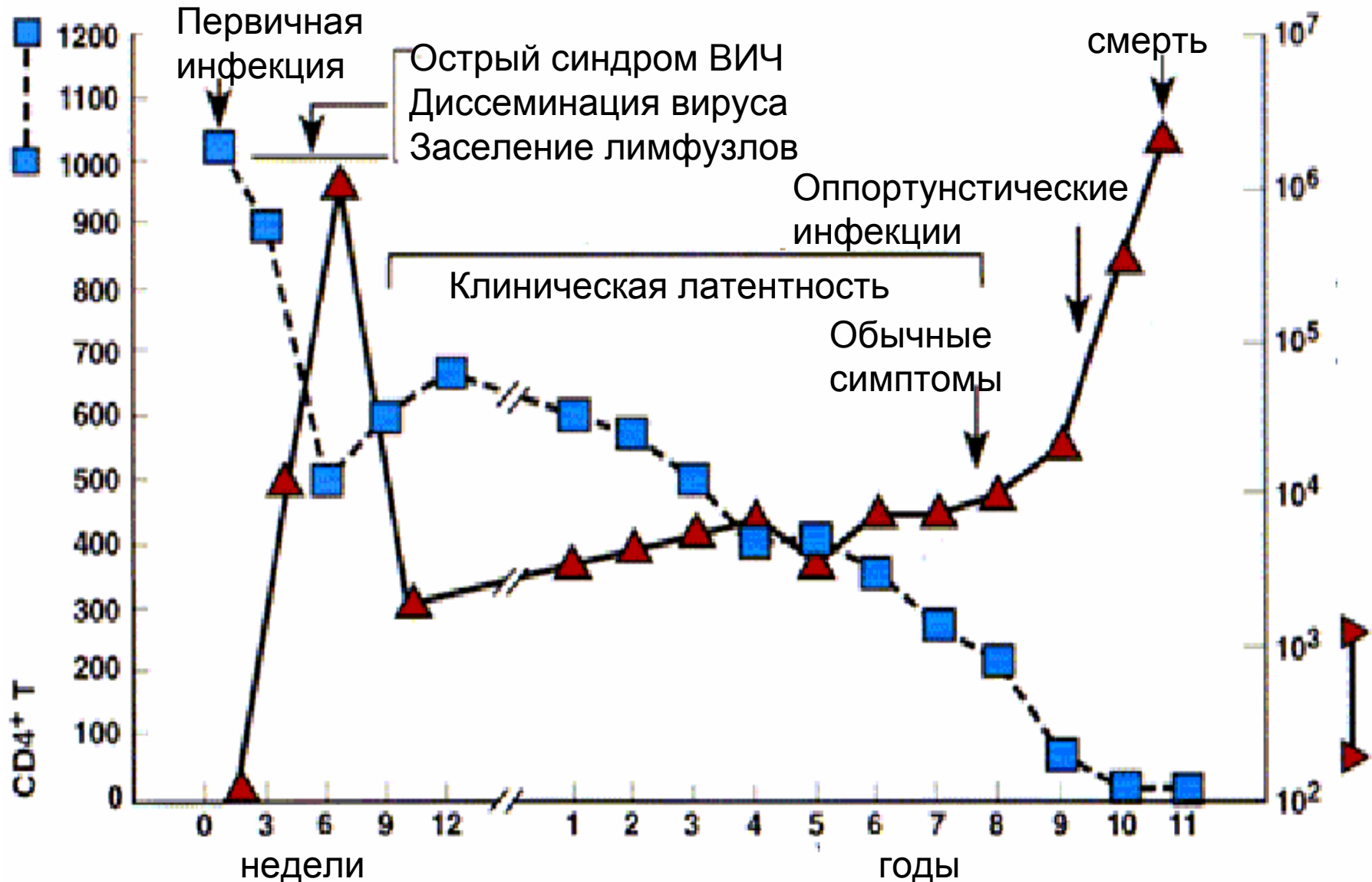


ФГУП ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России

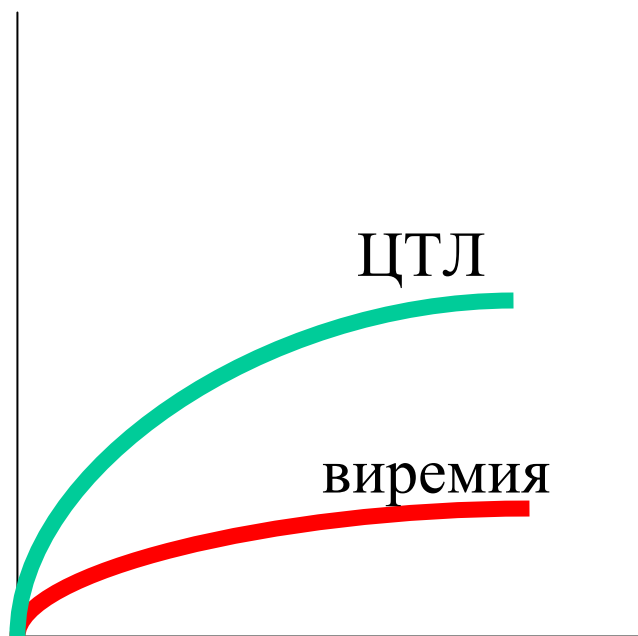
чл. корр. РАМН, профессор С.А. Кетлинский

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ
СПИДа

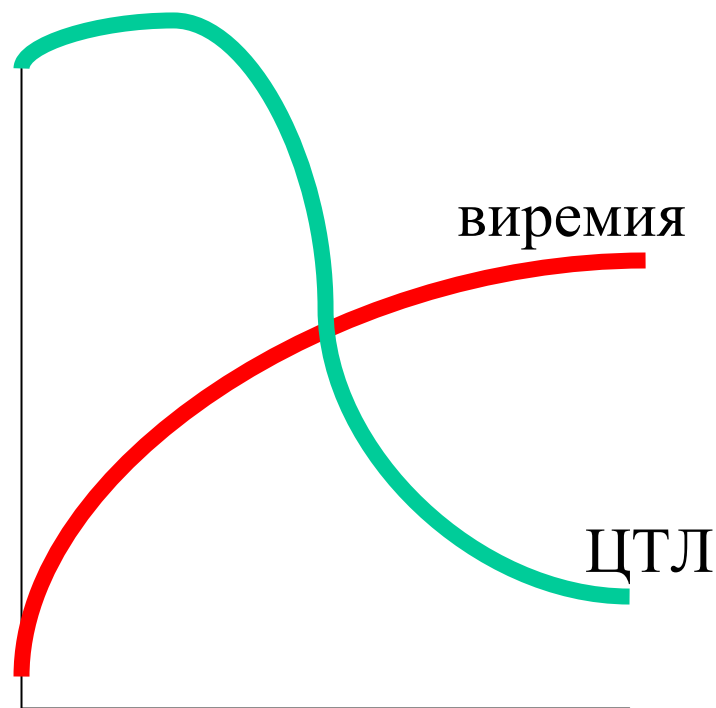
Динамика иммунологических и вирусологических показателей при ВИЧ инфекции



Динамика вирус специфических клеток CTL и вирусемии



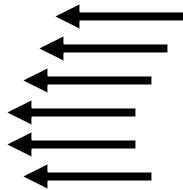
Th присутствуют



Th отсутствуют

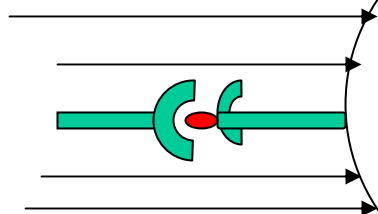
Ингибирование репликации ВИЧ с помощью ЦТЛ

Секреция цитокинов



ЦТЛ

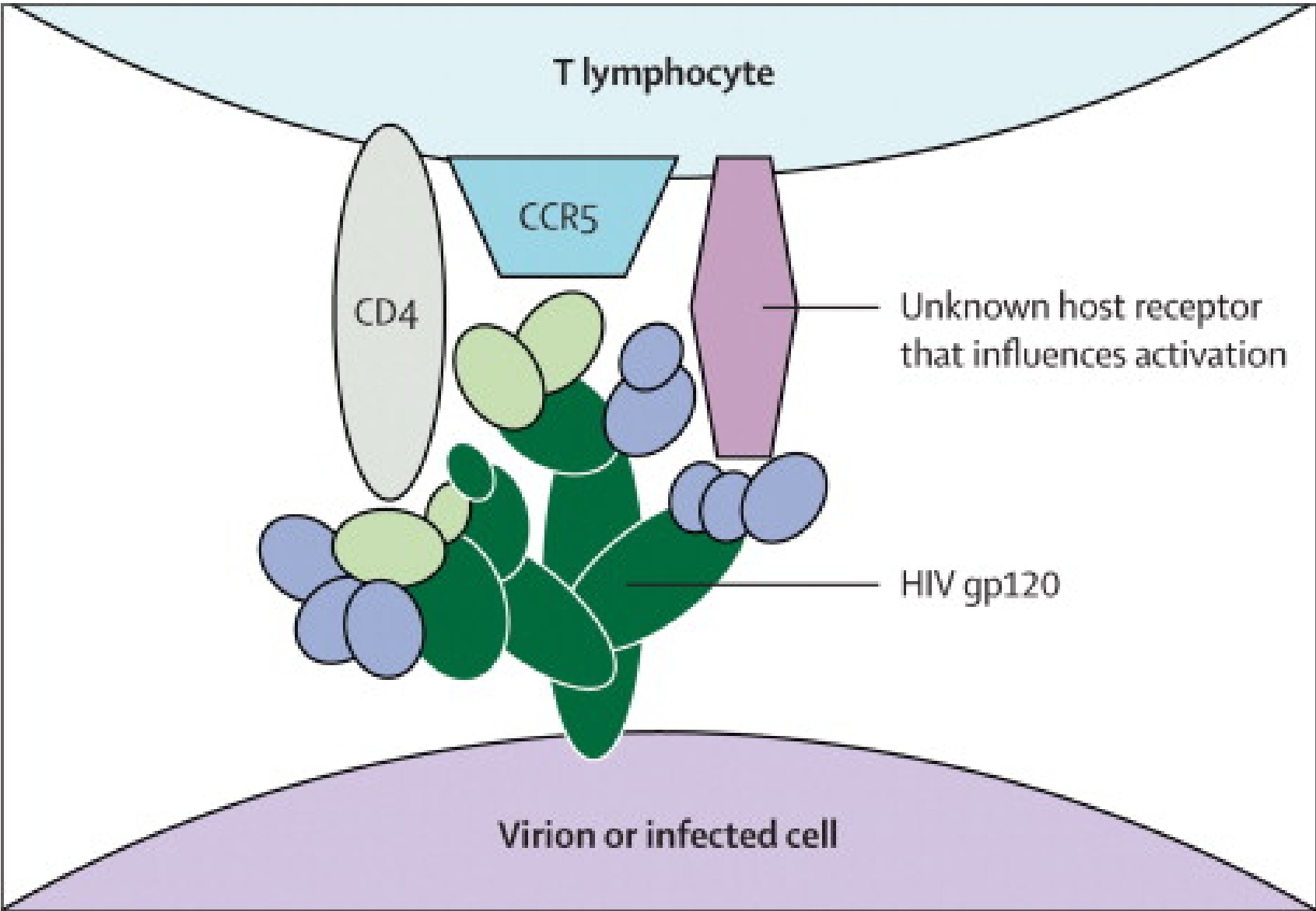
Прямой киллинг



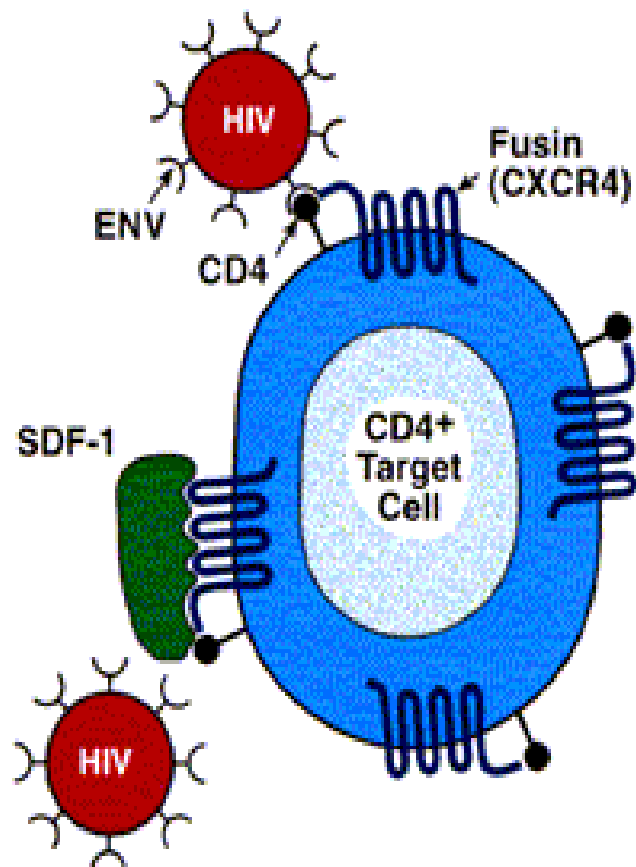
АПК

Генерализация
иммунного
ответа

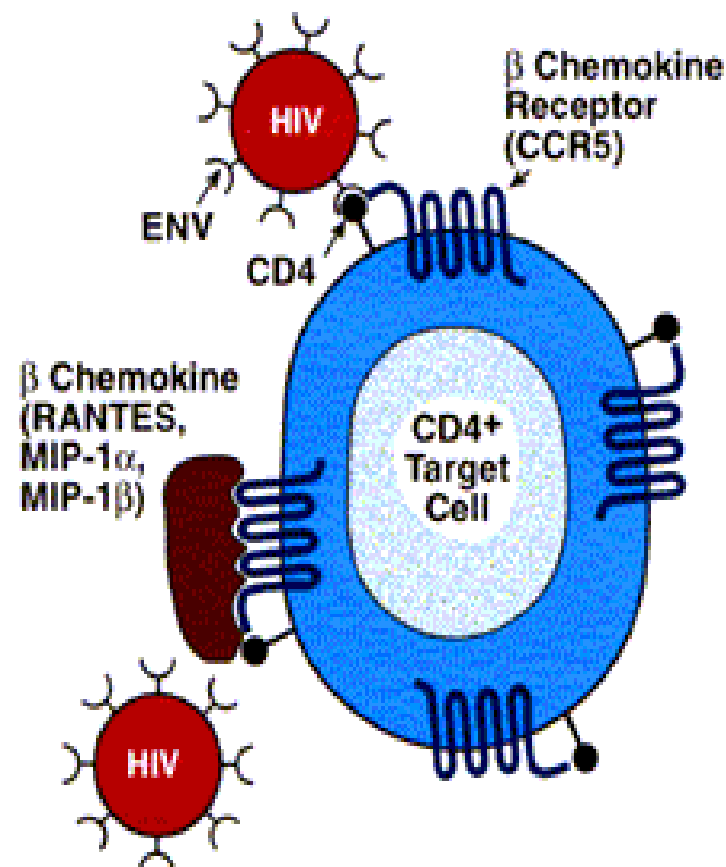
Специфический
иммунный ответ



Роль ко-рецепторов в проникновении ВИЧ в клетки хозяина

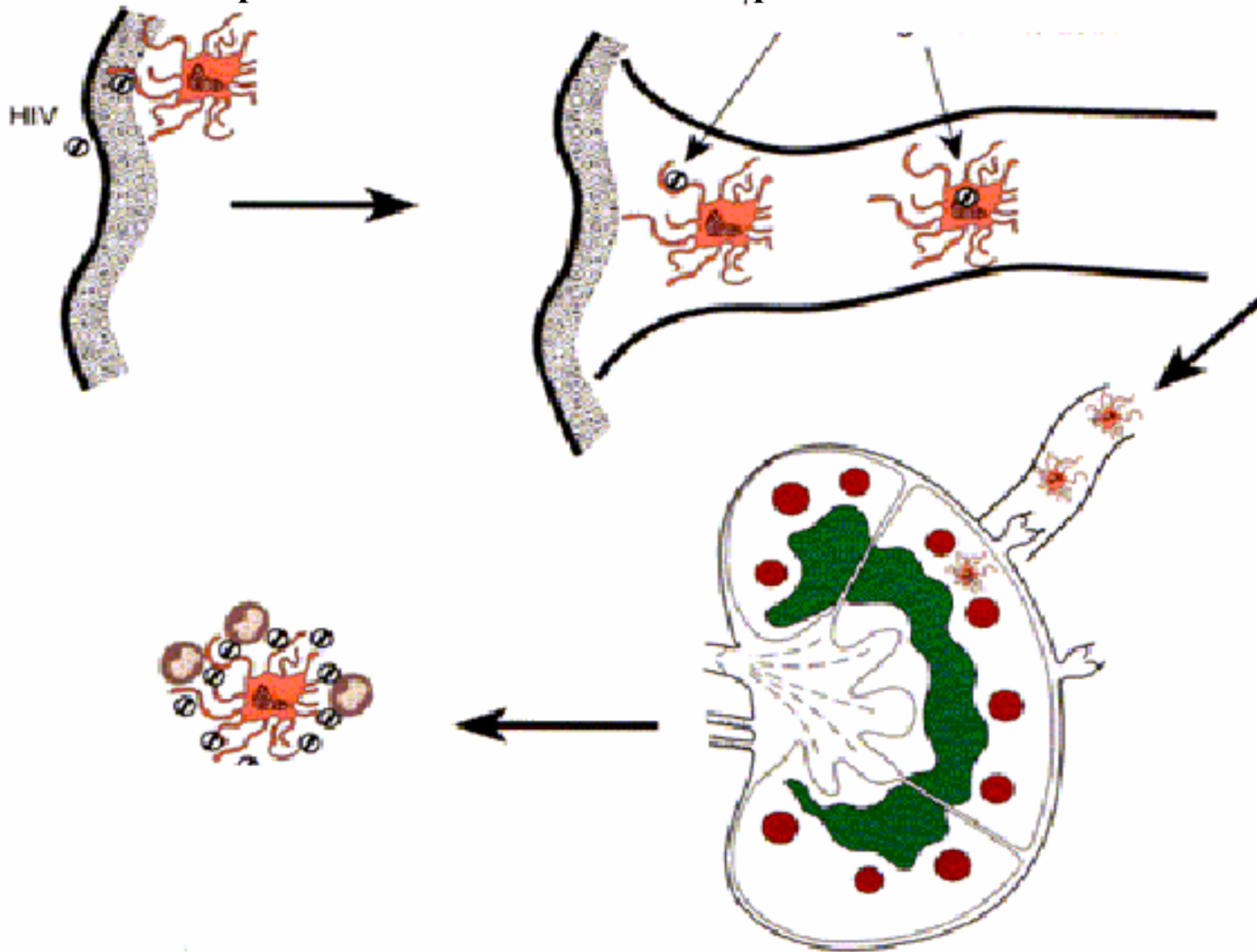


T Cell Line-Tropic Strain of HIV-1



Macrophage-Tropic Strain of HIV-1

Роль дендритных клеток в инициации репликации ВИЧ



ВИЧ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Супрессивные факторы CD8+

RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β

(вирусы тропные к макрофагам)

SDF-1 (при T-клеточном тропизме)

Ингибиторные цитокины
(IL-10, TGF- β)

ВИЧ

РЕПИКАЦИЯ

Клеточная активация

Провоспалительные
Цитокины (TNF, IL-1,
IL-6)



Цитокины с регуляторными эффектами на репликацию ВИЧ

Т клетки

Макрофаги

IL-1 β	ув	ув
IL-2	ув	нд
IL-3	нд	ув
IL4	ув	+/-
IL-6	нд	ув
IL-10	сн	+/-
IL-12	ув	+/-
IL-13	нд	сн
IL-15	ув	+/-
INF α	сн	сн
INF γ	+/-	+/-
GM-CSF	нд	ув
М-CSF	нд	ув
TNF α, β	ув	ув

Нарушение В-клеточных популяций связанных с HIV инфекцией

(по S. Moir и A.S. Fauci, 2009)

Субпопуляции В клеток	Фенотип	Свойства	При HIV инфекции
Незрелые	CD10 ⁺ /27 ⁻	<p>Высокая чувствительность к апоптозу.</p> <p>Низкий пролиферативный ответ.</p>	<p>Экспансия связанная с лимфопенией и увеличением IL-7</p>
Активные/зрелые	CD21 ^{lo} /CD10 ⁻	<p>Высокая чувствительность к апоптозу.</p> <p>Плазмацитоидные черты.</p> <p>Спонтанная секреция иммуноглобулинов.</p> <p>Увеличенная экспрессия Ki-67</p>	<p>Экспансия связанная с активацией иммунитета</p>
Покоящиеся/памяти	CD21 ^{hi} /27 ⁺	<p>Длительно живущие В клетки памяти.</p> <p>Индукцированный ответ на антиген</p>	<p>Уменьшение числа клеток памяти</p>

Лабораторные маркеры ВИЧ-инфекции

Маркеры нарушения и дисрегуляции иммунной системы

Число CD4+ клеток

Уровень β 2-микроглобулина

Уровень неоптерина

Уровень ФНО рецептора

Анти-CD3 ответ Т клеток

ГЗТ на антиген

Экспрессия CD38 на Т клетках

Маркеры вирусной нагрузки

P24

Виремия

ВИЧ РНК сплайсинг

Вирус ассоциированный с клеткой

Количество клеток позитивных по наличию ДНК+

Механизм снижения числа Т клеток и их дисфункция при ВИЧ-инфекции

Прямой механизм

Накопление неинтегрированной РНК вируса

Интерференция процессинга РНК в клетке хозяина

Утрата интегративности мембраны клетки в связи с почкованием вируса

Иммунный механизм (NK, CTL, ADCC) удаления инфицированных Т клеток

Непрямой механизм

Формирование синцития

Аутоиммунитет (биологическая мимикрия)

Стимуляция Т клеток вирусными суперантигенами

Апоптоз

Инфекция стволовых клеток

Механизмы низкой прогрессии ВИЧ-инфекции

Генетические факторы хозяина

- HLA профиль
- гетерозигота по рецептору хемокинов CCR5
- аллели лектинов, связывающих маннозу
- аллели микросателлитов в промоторном регионе ФНО
- аллели Gc фактора, связывающего аллели витамина Д

Факторы иммунного ответа хозяина

- эффективные ЦТЛ
- секреция CD8 клетками антивирусного фактора
- секреция хемокинов, блокирующие корецепторы ВИЧ
- эффективный гуморальный иммунный ответ
- поддержание архитектуры лимфоидной ткани

Вирусные факторы

- инфекция аттенуированными штаммами ВИЧ

RNA ВИРУСОВ И ЦИТОКИНОВ

-10 -5 0 5 10 15 20

Дни после инфицирования ВИЧ

CXCL10

IL-10

ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА

IL-18

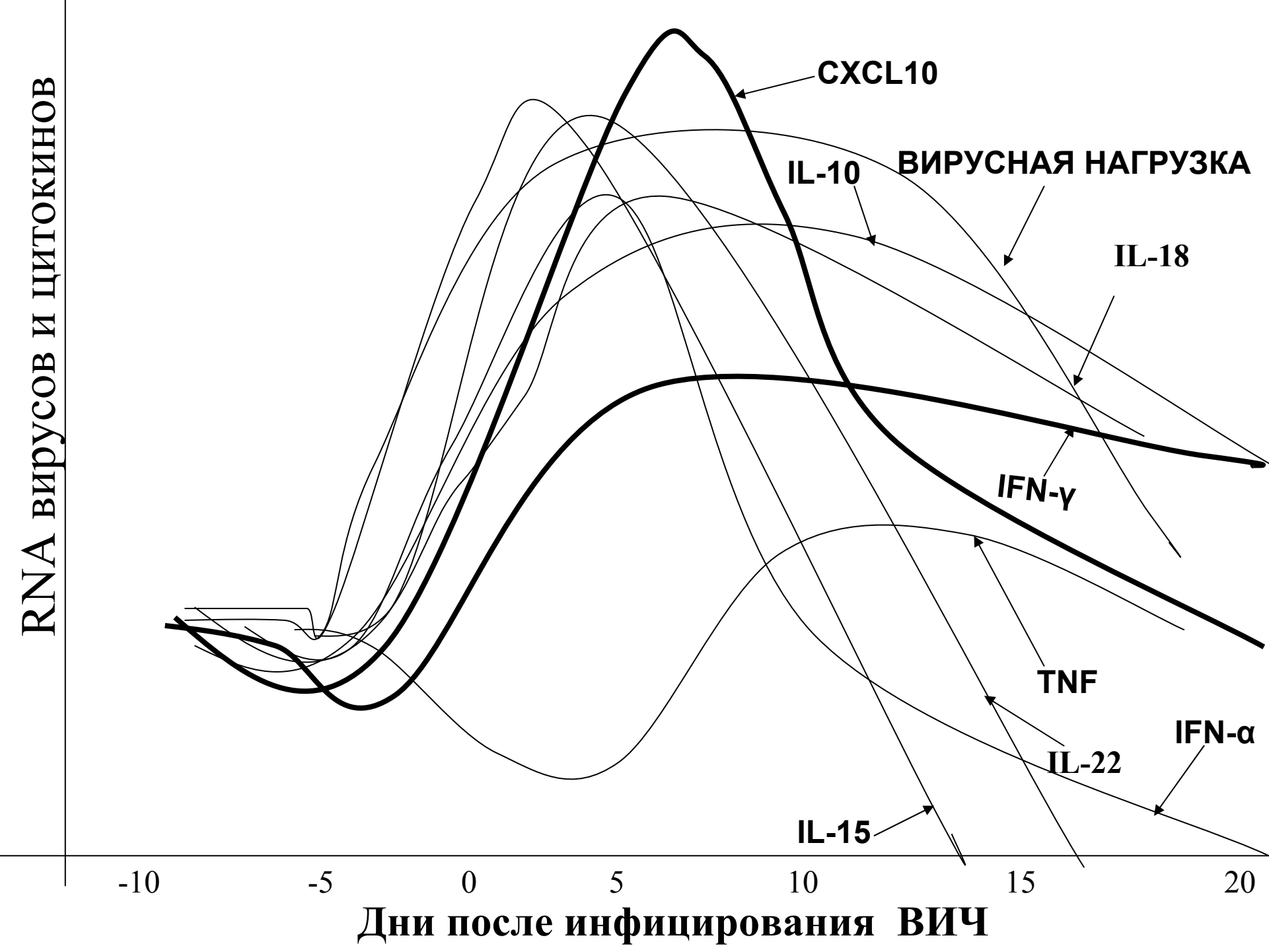
IFN- γ

TNF

IL-22

IFN- α

IL-15



В лимфоциты в патогенезе ВИЧ инфекции

Охарактеризован
В-клеточная
гиперактивность

ВИЧ
изолирован
у пациента
со СПИД

Лимфаденопатия
привлекающая
В клетки

В-клеточный
фенотип
нарушен

Vh3 IG
связывают
gp120

Роль ИЛ-10
в гипер гамма-
глобулинемии

АРТ снижает
В-клеточную
активацию

Ассоциация
ИЛ-7 с CD4+ Т
клеток

CD21low
В клетки в
гамма-
глобулинемии

ВИЧ
мимикрия.
толерант-
ность В
клеток

IFN 1 типа -
патогенный
фактор

Истощение
В клеток
памяти

1983 1984 1985 1986 1987 1992 1993 1995 1996 1997 1998 2000 2001 2003 2005 2006 2007 2008

Ретровирус
вызывает
СПИД

Дефицит
В-клеточного
ответа

ВИЧ прямо
взаимо-
действует с
В клетками

Увеличение
поликлональ-
ных Ab против
В клеток

Начало
АРТ для
лечения
ВИЧ

Увеличение,
активация,
ассоциация
апоптоза
В клеток

Нарушение
экспрессии
рецептора
В клетками

Роль
комплемента
в захватывании
вируса клетками
иммунной системы

Nef источник
В-клеточной
активации

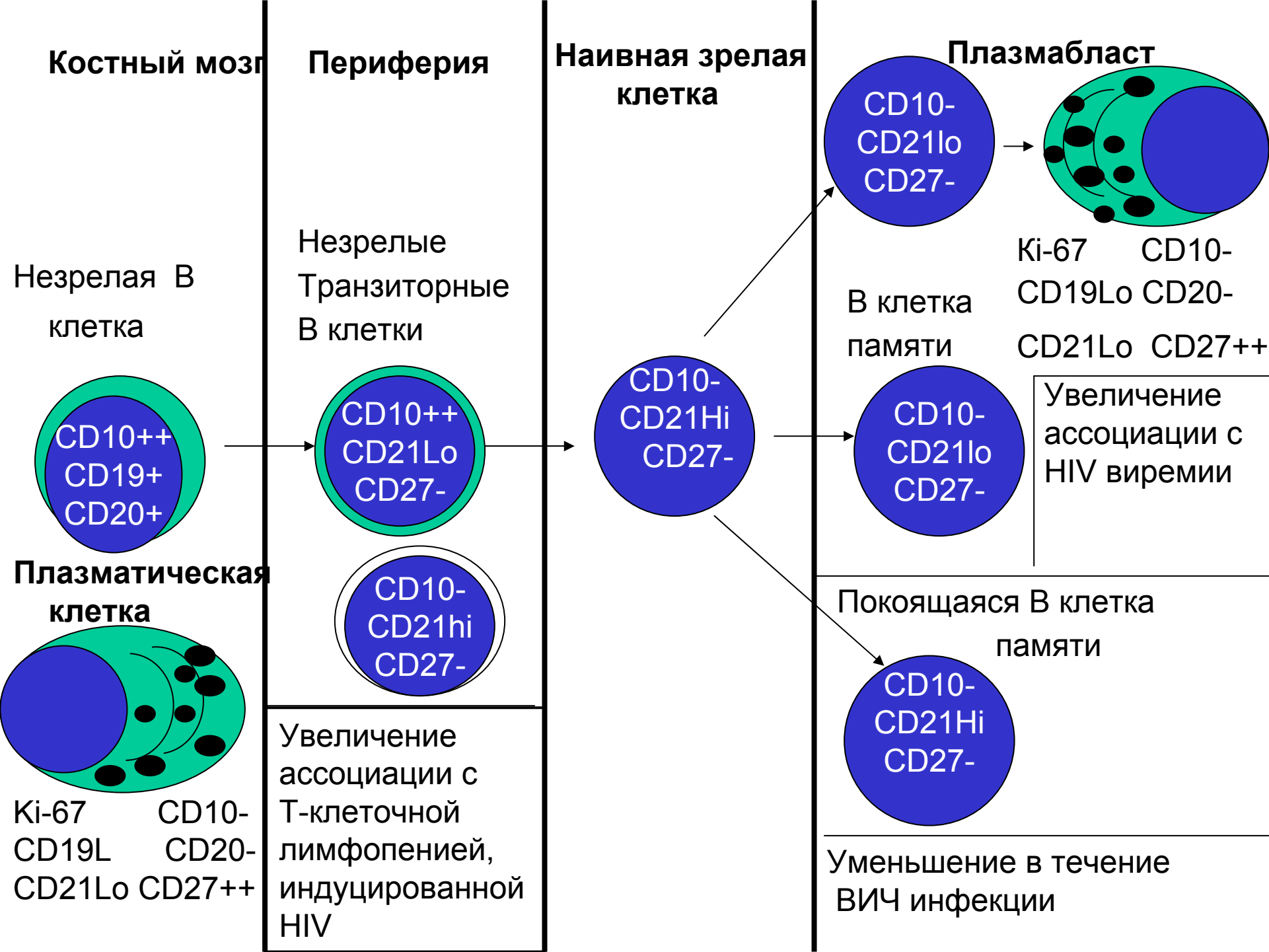
Утрата
В клеток
памяти

Нарушение
продукции
IgM В-
клетками
памяти



**Нарушение В-клеточных популяций связанных с HIV инфекцией
(по S. Moir и A.S. Fauci, 2009)**

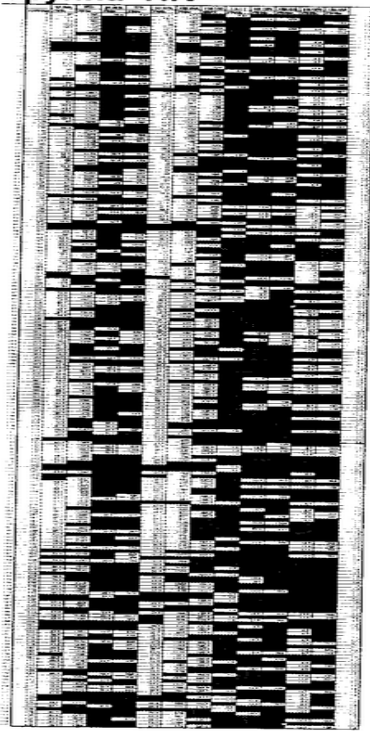
Субпопуляции В клеток	Фенотип	Свойства	При HIV инфекции
Незрелые	CD10⁺/CD27⁻	Высокая чувствительность к апоптозу. Низкий пролиферативный ответ.	Экспансия связанная с лимфопенией и увеличением IL-7
Активные/зрелые	CD21^{lo}/CD10⁻	Высокая чувствительность к апоптозу. Плазмацитоидные черты. Спонтанная секреция иммуноглобулинов. Увеличенная экспрессия Ki-67	Экспансия связанная с активацией иммунитета
Покоящиеся / В клетки памяти	CD21^{hi}/CD27⁺	Длительно живущие В клетки памяти. Индукцированный ответ на антиген	Уменьшение числа клеток памяти



Показатели иммунного статуса когорты

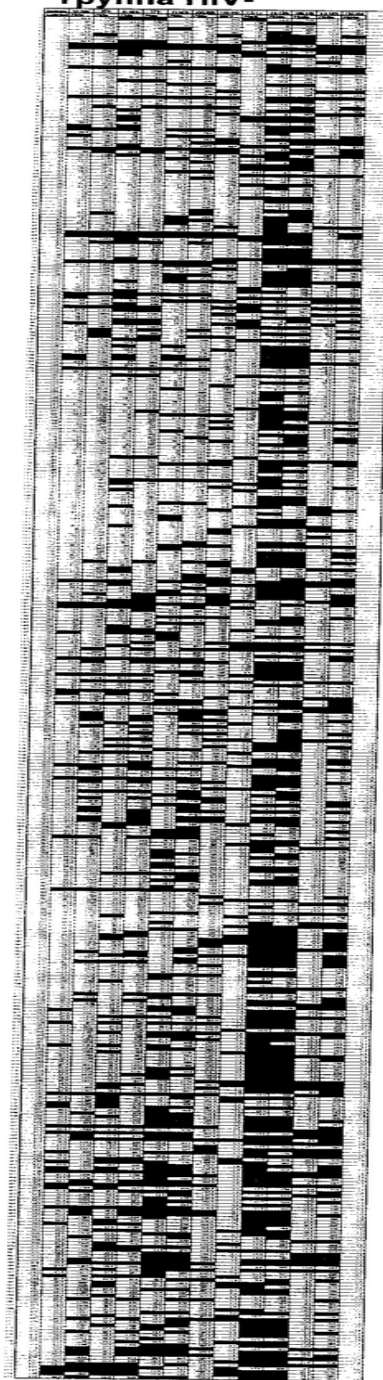
	ВИЧ+	ВИЧ-
Количество человек в группе	220	419
	%	%
Снижение всех показателей	6	2
Сниж. CD3	35	19
Сниж. CD4	67	25
Сниж. CD8	23	35
Сниж. CD16	77	61
Сниж. CD19	65	35
Сниж. CD4/CD8	80	20
Сниж. CD4 и CD8	11	15
Сниж. CD4 и CD8 и CD16	12	12
HSV-2	57%	58%
HBs	93%	83%
HCv	100%	98%

група HIV+



230

група HIV-



230