

# Pategeneze autoimunitních onemocnění

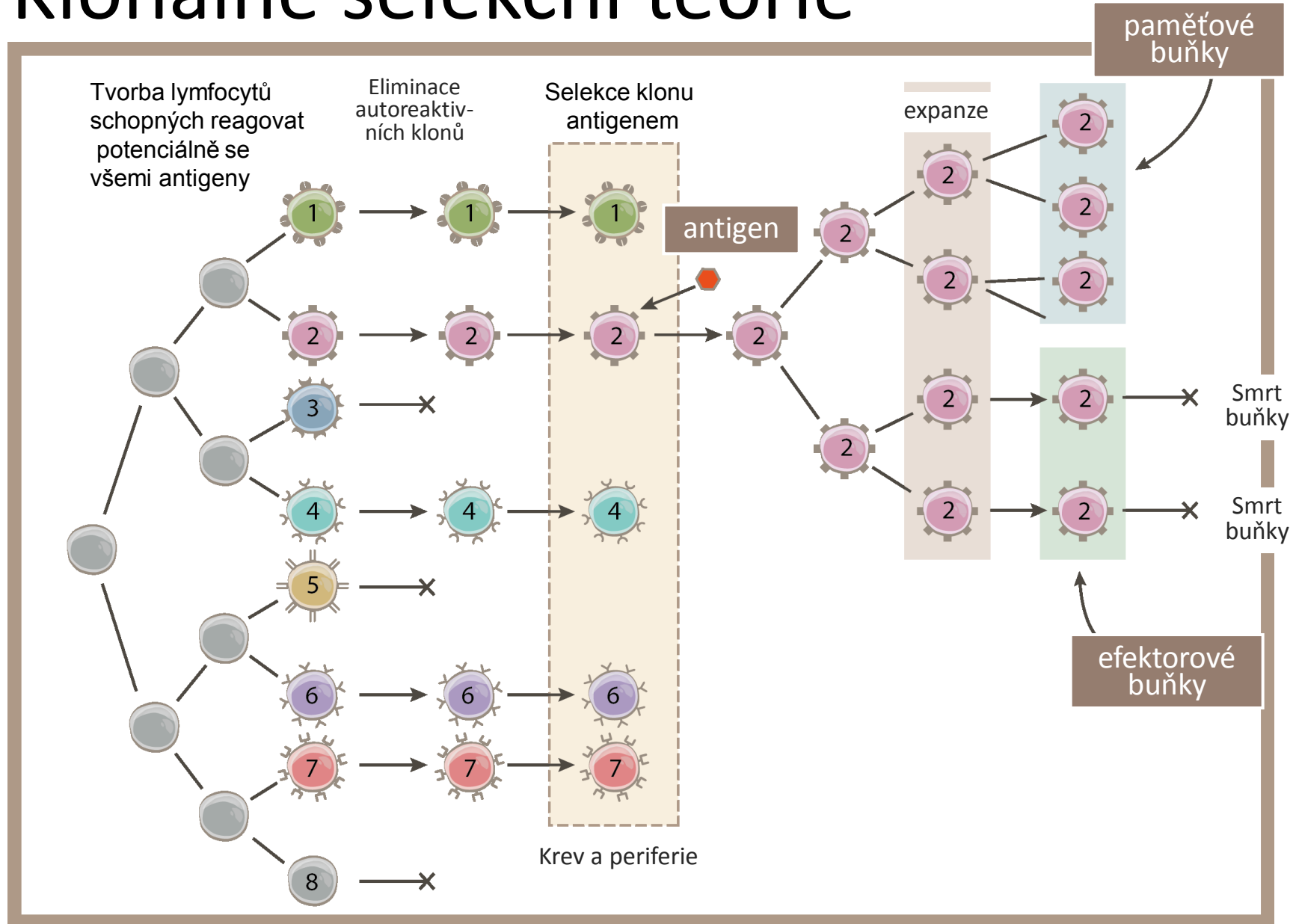
Imunitní tolerance

# „Forbidden clones“

- V průběhu vývoje každého jedince dochází k vývoji buněk se specifickými vazebnými místy pro různé epitopy, přičemž každá buňka reaguje pouze s jedním epitopem.
- Během vývoje (zejména intrauterinního) dochází k eliminaci autoreaktivních lymfocytů (zakázané klony, „forbidden clones“), čímž vzniká pool buněk schopných reagovat na cizorodé antigeny.

Klonálně selekční teorie  
F.M. Burnet, 1957

# Klonálně selekční teorie



# Imunitní tolerance

- Centrální
- Periferní

# Centrální imunitní tolerance = klonální delece

- negativní selekce během thymové výchovy
- delece autoreaktivních B-lymfocytů v kostní dřeni

# Negativní selekce během thymové výchovy

- Negativní selekce – Probíhá zejména v subkortikální a medulární oblasti thymu.
- Thymové epiteliální buňky v subkortikální a medulární oblasti thymu na svých HLA antigenech exprimují řadu tělových antigenů.
- Tato exprese je řízena genem AIRE.
- Apoptózou hynou thymocyty reagující s vysokou afinitou s komplexy HLA-autoantigeny.
- Odhaduje se, že procesy pozitivní a negativní selekce je odstraněno až 98% thymocytů.

# Deficit genu AIRE

- Následkem je vzácné onemocnění APECED (Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy)
- Autoimunitní manifestace: autoimunitní polyedokrinopatie (nejdůležitější je hypoparatyreóza, Addisonova choroba), autoimunitní hepatitis, vitiligo, alopecie....
- Mukokutánní kandidiáza je způsobena autoproti látkami proti IL-17.



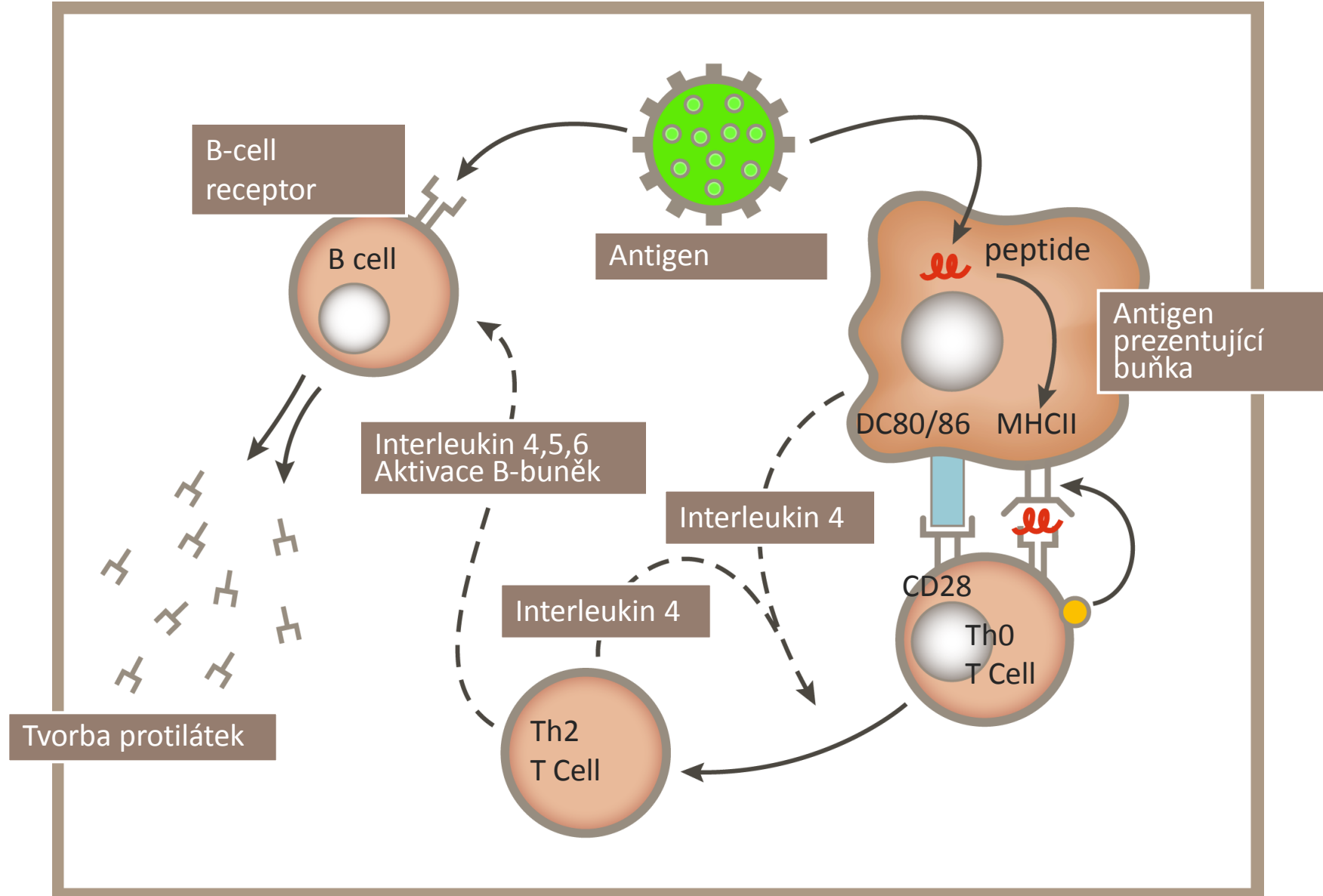
# Vrozené poruchy apoptózy

- Postižena může být řada genů
- Onemocnění – autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALPS)
- Uzlinový syndrom, hepatosplenomegalie, autoimunitní anémie, trombocytopenie, další autoimunitní postižení.
- V krvi výrazný nárůst CD4-CD8-T-lymfocytů

# Periferní imunitní tolerance

- Klonální anergie - chybí kostimulační signály
- Klonální delece
- Klonální ignorance - koncentrace autoantigenu je podprahová, autoantigeny jsou skryty.
- Suprese - autoreaktivita potlačena regulačními buňkami.

# Aktivace imunitního systému antigenem



# T<sub>reg</sub> lymfocyty

- Samostatná subpopulace přirozeně regulačních buněk.
- Vývoj v thymu, za určitých okolností je možný vývoj i v periférii.
- Transkripčním faktorem je FOXP3 (možné terapeutické využití, využití při diagnostice)
- Jsou CD4+CD25+.
- Přímo působí na jiné T-lymfocyty prostřednictvím molekuly CTLA-4 a snad i membránovou formou TGF- $\beta$ .
- Tvoří asi 5-10% CD4+ lymfocytů.
- Zajišťují autoleranci, brání rozvoji autoimunitních chorob.
- Zajišťují ale také „autotoleranci“ nádorových buněk.

# Deficit transkripčního faktoru FOXP3

- Následkem je závažné, řídké onemocnění označované jako IPEX syndrom (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked)
- Těžká autoimunitní enteritida, diabetes mellitus-I, ekzém, hypothyreóza...
- Vázáno na X-chromozom
- Bez včasné transplantace hematopetických buněk probíhá letálně

# Genetické aspekty autoimunitních onemocnění

- Nahromadění autoimunitních onemocnění v rodinách.
- Inbrední kmeny zvířat u nichž se vyvíjejí definovaná autoimunitní onemocnění.
- Vazba na HLA antigeny.
- Význam polymorfismu cytokinů/ cytokinových receptorů a dalších regulačních genů.
- Poruchy apoptózy vedou k autoimunitním syndromům.
- Většina autoimunitních onemocnění je častějších u žen.

# Vnější vlivy účastníci se rozvoje autoimunitních chorob

- Infekce
  - „Bystander“ efekt při probíhajícím zánětu
  - Molekulární mimikry
  - Polyklonální stimulace
  - Může se uplatňovat i abnormální reakce na fyziologickou flóru (IBD)
- Vliv UV světla na rozvoj a exacerbace SLE
- Je podezříván vliv stresu
- Některá autoimunitní onemocnění jsou vázána na geografické oblasti (severojižní gradient u roztroušené mozkomíšní sklerózy)
- Zvýšený příjem jodu je asociován s častějším výskytem Hashimotovy thyroiditidy.

# Rozvoj autoimunitních chorob po porodu

- Podezřívány jsou hormonální změny po porodu a odeznění „imunosuprese“ přítomné během těhotenství



# Výskyt autoimunitních chorob

(Mackay IR, BMJ 2000; 321: 93-96)

- Odhaduje se, že asi 5% populace trpí některou autoimunitní chorobou.
- Autoimunitní postižení štítné žlázy: asi 3% žen.
- Revmatoidní artritida: 1% populace.
- Primární Sjögrenův syndrom: 0.6-3% žen.
- SLE: 0,12% populace.
- Roztroušená mozkomíšní skleróza: 0,1% populace.

# Autorektivita a autoimunita

- **Autorektivita** je fyziologický proces v němž imunitní systém poznává vlastní struktury a může s nimi reagovat. Uplatňuje se během růstu, diferenciaci, odstraňování starých buněk.
- **Autoimunita** je stav patologický, pokud se objevují klinické příznaky vzniká **autoimunitní onemocnění**.

# Patogeneze autoimunitních chorob

- Autoprotilátky působí opsonizačně, aktivují komplementový systém, blokují/stimulují receptory, může se uplatnit i fenomén ADCC. Komplexy s autoantigeny mohou vytvářet imunokomplexová onemocnění.
- Autoreaktivní T-lymfocyty: uplatňují se cytotoxické ale i Th lymfocyty. Nejznámějším příkladem je roztroušená mozkomíšní skleróza, DM-I.
- Nespecifické mechanismy: chemotaxe leukocytů do místa zánětu.

# Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních chorob

- Přítomnost řady autoproti látek v nízkých titrech nacházíme poměrně běžně u sob, netrpících autoimunitním postižením. Tento výskyt se zvyšuje se zvyšujícím se věkem.
- Poměrně často se setkáváme se stavem, kdy diagnosticky využívané autoproti látky jsou odlišné od autoproti látek patogenetických, resp. místo proti látek hraje hlavní roli buněčná imunita.
- Nález některých autoproti látek může předcházet autoimunitní onemocnění o mnoho let ( antimitochondriální, proti cyklickým citrulinovaným peptidům..)
- Autoimunitní choroba musí mít klinické příznaky, samotná přítomnost autoproti látek nikdy nestanoví diagnózu!

# Mechanismy vedoucí ke vzniku autoimunitních chorob

- Vizualizace skrytých antigenů
- Zkřížená reaktivita exo- a endoantigenů (molekulární mimikry)
- „Bystander“ activation
- Abnormální exprese HLA-II antigenů
- Polyklonální stimulace T-a B- lymfocytů
- Porucha funkce regulačních T-lymfocytů
- Vznik neoantigenů (např. vliv léků, infekcí)

# Hashimotova thyroiditida

- Autoimunitní thyroiditida
- Lymfocytární infiltrace žlázy
- Přítomnost protilátek proti thyreoglobulinu (TG) a mikrosomální peroxidáze (MPO).

# Hashimotova thyroiditida

- Na počátku onemocnění mohou být příznaky hypertyreózy – snad následkem uvolnění hormonů z koloidu při smrti folikulárních buněk.
- Někdy je možno prokázat i protilátky proti TSH, ty ale mají spíše blokační efekt.
- Naopak, u části nemocných s Graves- Basedowovou chorobou lze prokázat protilátky proti TG a MPO.

# Autoimunita u Hashimotovy thyroditidy

- Protilátky proti thyreoglobulinu a mikrosomální peroxidáze - některé fixují komplement, tj mohou působit cytolyticky, u jiných pacientů nelze fixaci komplementu prokázat.
- Někteří pacient mají i protilátky pro TSHR – mají spíše blokační efekt.
- Patogeneticky nejvýznamnější jsou zřejmě T lymfocyty :
  - Cytotoxické CD8+ lymfocyty
  - Th1 lymfocyty stimulují jak CD8+ lymfocyty ( IL-2, IFN-gamma), tak makrofágy
  - Th2 lymfocyty stimulují tvorbu protilátek



# Zvažované mechanismy vzniku Hashimotovy thyroditidy

- Molekulární mimikry. Není ale znám vyvolávající antigen. Nyní zvažována možnost zkřížené reaktivity HSP proteinů.
- Bystander efekt
- Abnormální exprese HLA-II na buňkách štítné žlázy
- Indukce apoptózy – zvažuje se zejména zvýšená exprese FAS na thyreocytech pod vlivem IL-1beta (produkt Th1 buněk)

# Možné spouštěcí faktory Hashimotovy thyroditidy

- Infekce – jednoznačná vazba na některou infekci nebyla prokázána
- Stres – lze vystopovat u některých pacientů
- Pohlaví – poměr ženy: muži - 25:1
- Období po porodu
- Velký příjem jodu
- Radiace (hlavně studie po Černobylské katastrofě)