

Autoimunitní imunopatologické stavy

- Minimálně 70 onemocnění a syndromů
- Historie:

počátek minulého století – první popisy Paul Ehrlich „Horror autotoxicus“

40. – 50. léta: autoprotiátky, indukce autotolerance

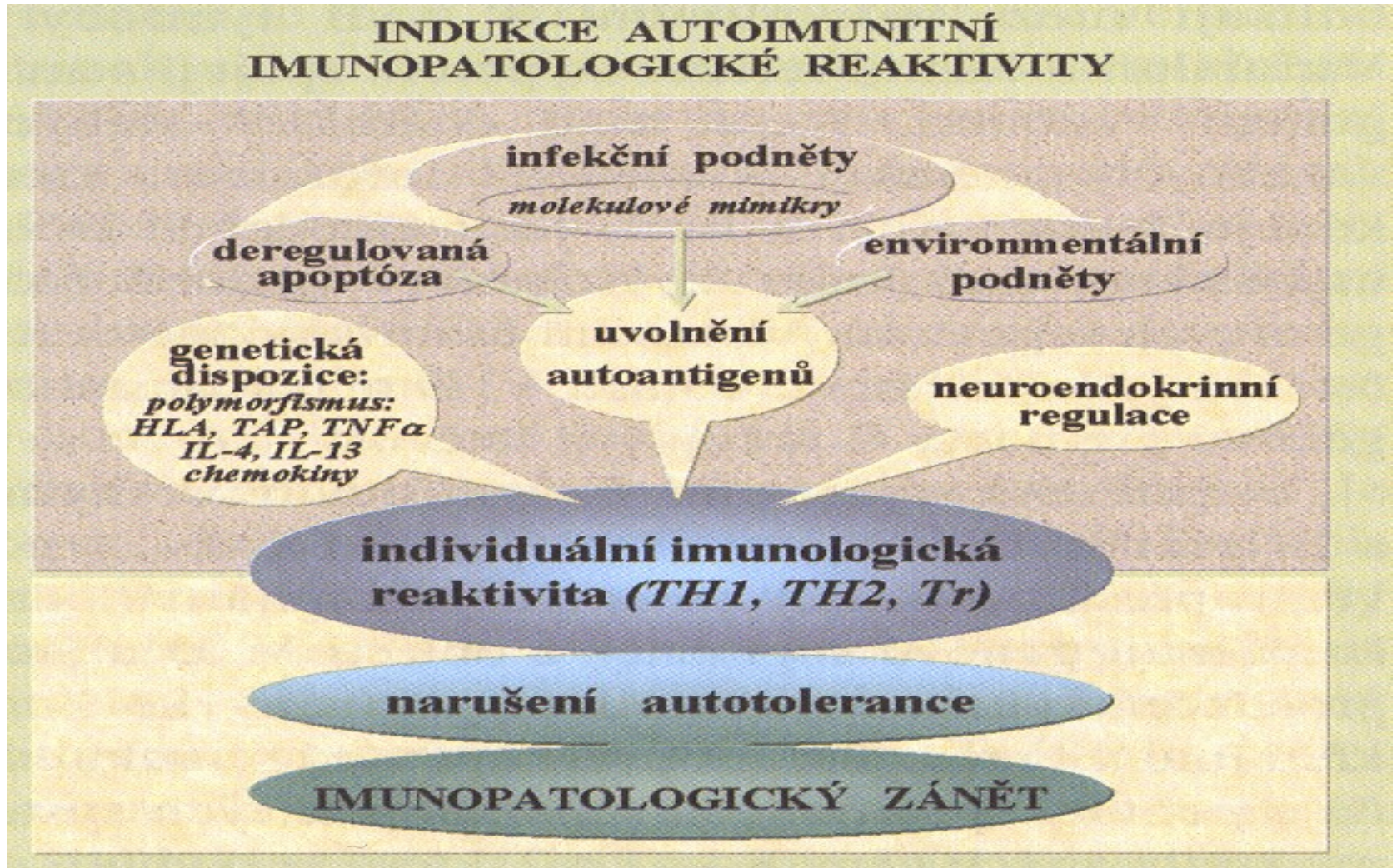
70. léta: HLA systém

80. – 90. léta: síť imunitního systému

90. léta: Th1 x Th2

přelom tisíciletí: podtypy lymfocytů, rozvoj biologické léčby

Autoimunitní imunopatologické stavy



INDUKCE TOLERANCE VLASTNÍHO

ZÁRODEČNÁ DNA

*přeskupení
genů pro
TcR*

*náhodně,
bez přítomnosti
antigenů*

základní imunologický repertoár

*obsahuje
autoreaktivní
T lymfo*

*obsahuje
T lymfo bez
afinity k HLA*

POZITIVNÍ SELEKCE

*apoptóza
bez afinity
pro HLA*

T lymfo s afinitou pro HLA

*obsahuje
autoreaktivní T lymfo*

NEGATIVNÍ SELEKCE

*apoptóza
vysokoafinních
autoreaktivních
T lymfo*

definitivní repertoár T lymfo rozpoznávající „cizí“

**nízkoafinní autoreaktivní
T lymfo**

T LYMFOCYTY ROZPOZNÁVAJÍ V „KONTEXTU“

kognitivní interakce:

TcR, HLA-Ag, CD4 (CD8)

= I. signál

„kontext rozpoznávání“:

poskytuje přirozená imunita

*kostimulační interakce
akcesorní interakce
cytokinové prostředí*

= II. signály

aktivace T lymfocytů

klonální expanze

**efektorové
a regulační funkce**

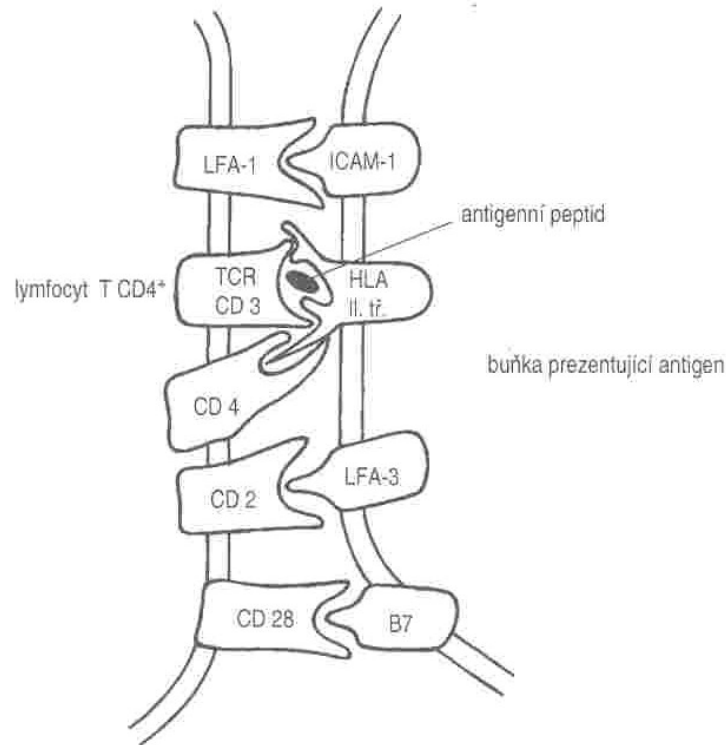
T-lymfo

B-lymfo

*migrace
buněk*

NK

Rozpoznávání pomocí TCR



Obr. 9 Interakce lymfocytu T s buňkou prezentující antigen

Receptorové interakce nutné k plné aktivaci lymfocytu T zahrnují interakci receptoru TCR s antigenním peptidem a příslušnou HLA molekulou na APC, dále vazbu HLA na CD4 nebo CD8 koreceptor, adhezivní interakce (např. LFA1-ICAM-1) a kostimulační signály (CD28 a B7.1).

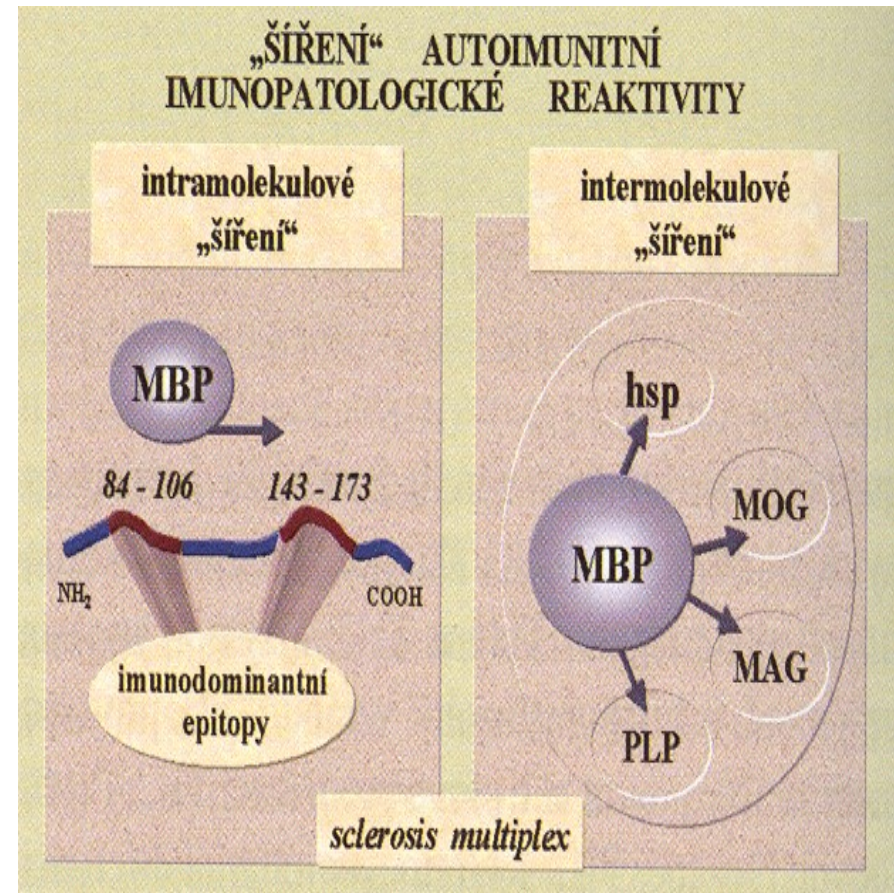
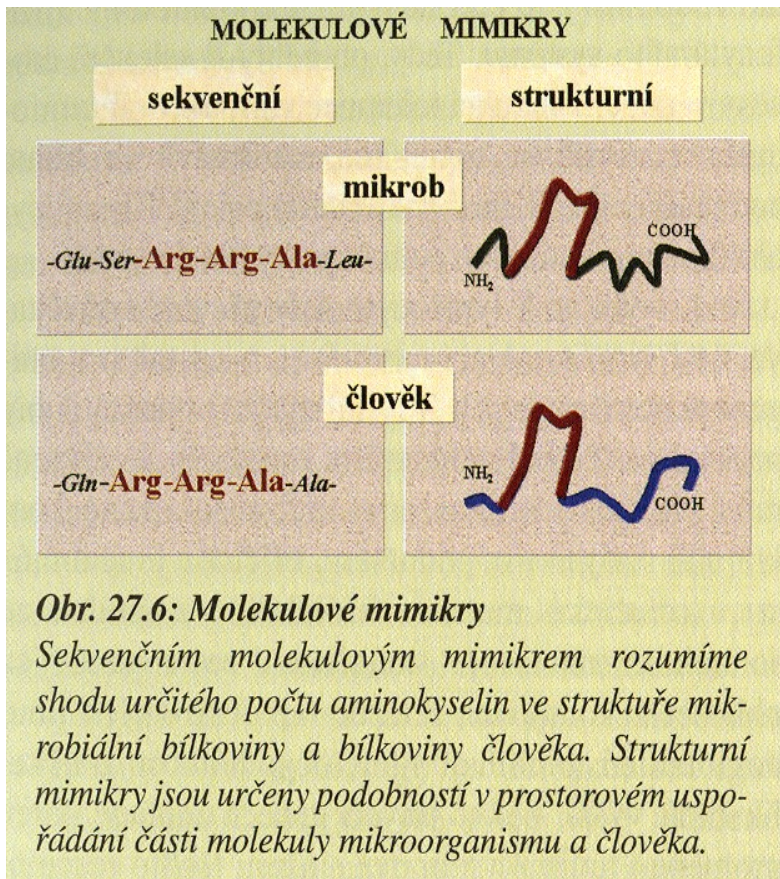
Polymorfismus HLA lokusů:

- HLA-A: 372
- HLA-B: 661
- HLA-C: 3
- HLA-DRB: 1 408

Mechanismy asociace s HLA:

- sousedství genů
- HLA jako receptory patogenů
- nadbytečná exprese HLA
- molekulární mimikry

Mirkobiální mimikry a šíření molekulárních terčů – možné příčiny autoimunitní reaktivity



Apoptóza jako induktor imunopatologické reaktivity

- Apoptóza – fylogeneticky konzervovaný proces
- Kaskádovitá aktivace určitých genů, která vede v konečném důsledku
 - k hydrolytickému štěpení cytoplazmatických molekul
 - porušení integrity membrán
 - zánik buňky cestou formování apoptotických tělísek.

Apoptóza má dvě základní fáze.

1. Signalizační - proapoptické podněty (TNF α , mutace genů)
 - protiapoptické podněty (růstové faktory)
2. Efektorová fáze - aktivace dosud latentních proteináz, které štěpí bílkovinný řetězec strukturních i signálních proteinů - kaspázy

Důležitá role vnější mitochondriální membrány.

DNA je štěpena endonukleasami na úseky cca 200 bazí.

Příčiny apoptózy:

- Genetické poškození
- Infekce
- Nádorové procesy
- Metabolická a informační deprivace buněk a tkání
- Vnější (fyzikální faktory)
- Imunologická reakce – plánovitý zánik určitých typů buněk
- Procesy ontogenetického vývoje jedince

V procesu apoptózy jsou vytvářeny podmínky pro prolomení tolerance vlastních složek a následnou imunopatologickou reakci.

ACAMP – Apoptotic Cell Associated Molecular Pattern – unikátní vzory proteinů, cukrů i lipidů na površích apoptotických buněk, resp. apoptotických tělísek.

ACA – Apoptotic Cell Receptor – receptory na imunitních buňkách, které tyto vzory rozpoznávají

Imunologická reakce na tyto vzory vede k tvorbě **autoprotilátek**, které mohou pronikat do normálních buněk a vyhledat zde příslušné terče. Prokázáno u antinukleárních protilátek. Mohou i indukovat samotnou apoptózu!

PERIFERNÍ KREV - lymfoidní buňky

T lymfocyty (55-80 %)

CD7
CD6
CD5
CD2
CD3
pan T znaky



B lymfocyty (5-15%)

HLA DR
CD79a
CD37
CD19
CD20
pan B znaky




NK buňky (5-20%)

CD16
CD56
(CD3⁻)




TcR $\gamma\delta$ (1-3%)

TcR $\gamma\delta$
CD3
CD8 ($\alpha\alpha$)




TcR $\gamma\delta$
CD3
CD 4 / 8



TcR $\alpha\beta$ (97-99 %)

TcR $\alpha\beta$
CD3



SUBPOPULACE

pomocné, induktorové (30-55%)

TcR $\alpha\beta$ TH
CD3
CD4



thumivé, cytotoxické (15-35%)

TcR $\alpha\beta$ T_{S/C}
CD3
CD8



IMUNOREGULAČNÍ SUBSETY

INF γ
TH1
buněčná cytotoxicita



IL-4
TH2
regulace B lymfocytů



IL-10
TGF β
Tr
protizáněťové



Tc1



Tc2

