

Autoimunitní imunopatologické stavy

- Minimálně 70 onemocnění a syndromů

- Historie:

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

40. – 50. léta: autoprotiilátky, indukce autotolerance

70. léta: HLA systém

80. – 90. léta: síť imunitního systému

90. léta: Th1 x Th2

přelom tisíciletí: podtypy lymfocytů, rozvoj biologické léčby

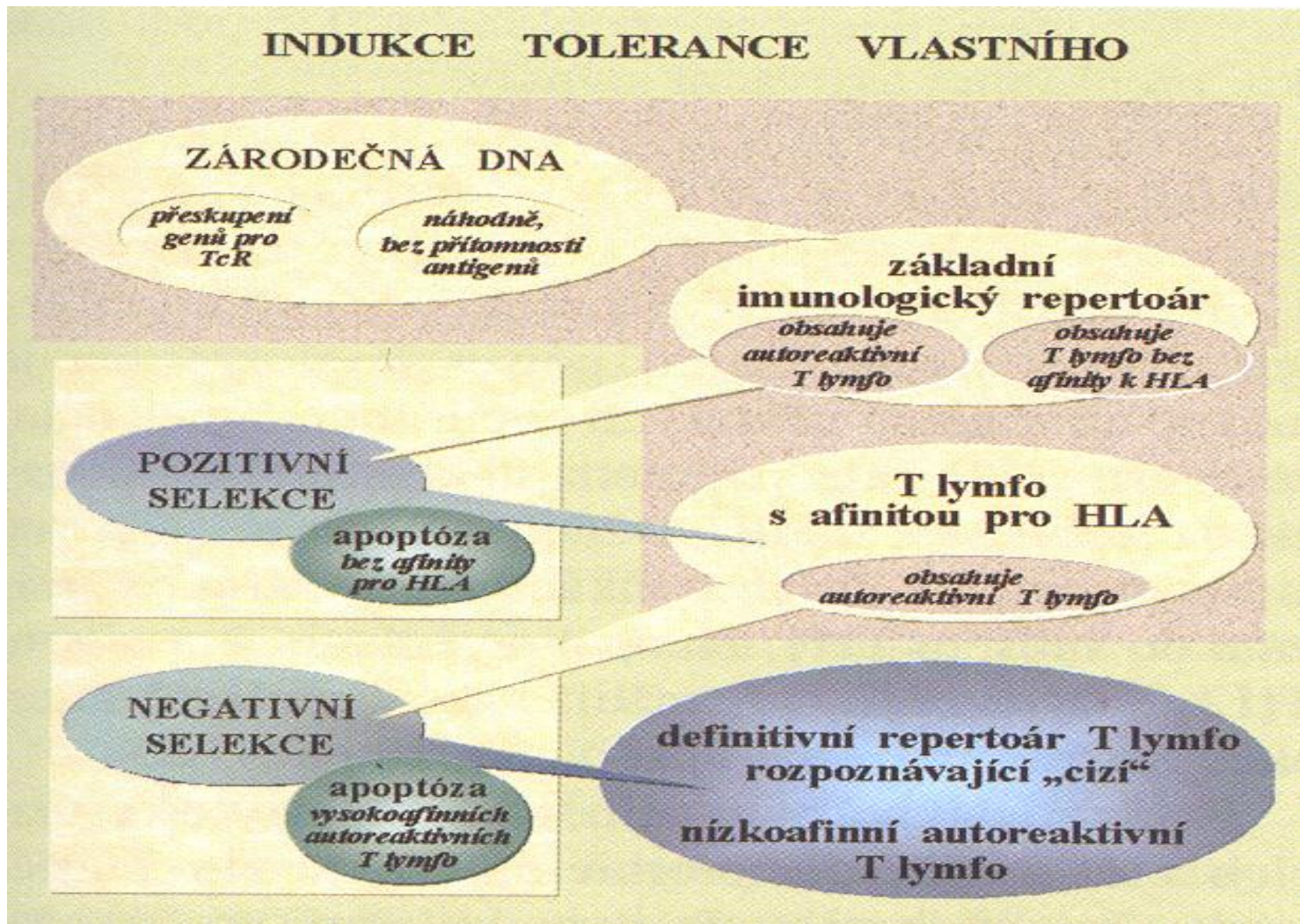
- Kritéria autoimunitních nemocí:

určen autoantigen

průkaz autoprotiilátek nebo klonů T lymfocytů

reprodukovatelnost in vitro, in vivo

INDUKCE TOLERANCE VLASTNÍHO



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**

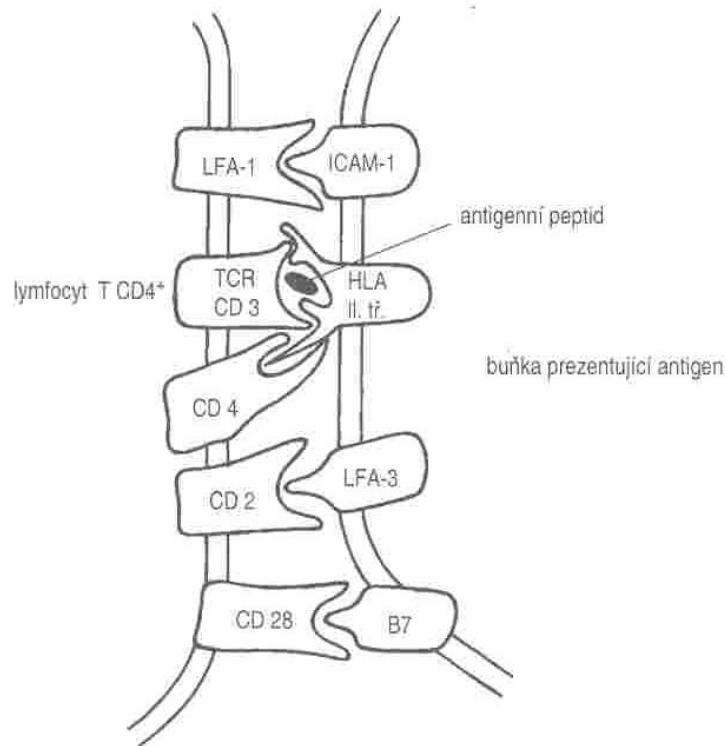
T-lymfo

B-lymfo

*migrace
buněk*

NK

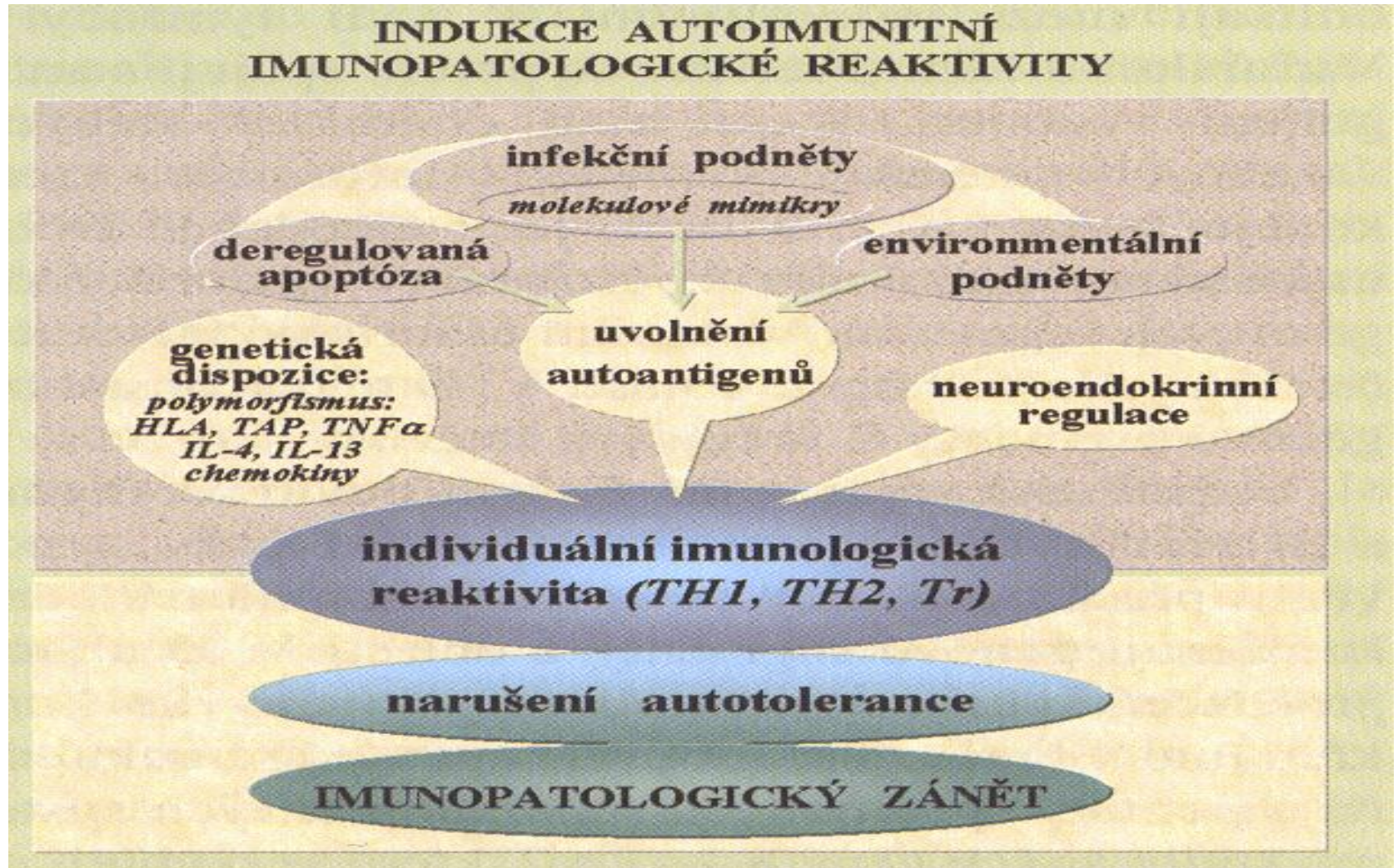
Rozpoznávání pomocí TCR



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).

Autoimunitní imunopatologické stavy



1. Genetické dispozice:

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

- Asociace autoimunitních nemocí s HLA:
- molekula HLA B27 – Bechtěrevova choroba
- molekula HLA DR 2 – roztroušená skleróza
- molekula HLA DR 3 – více různých autoimunitních nemocí
- Molekula HLA DR4 – revmatoidní artritida, diabetes I.

2. Deregulovaná apoptóza

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 fáze:

- proapoptotické 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

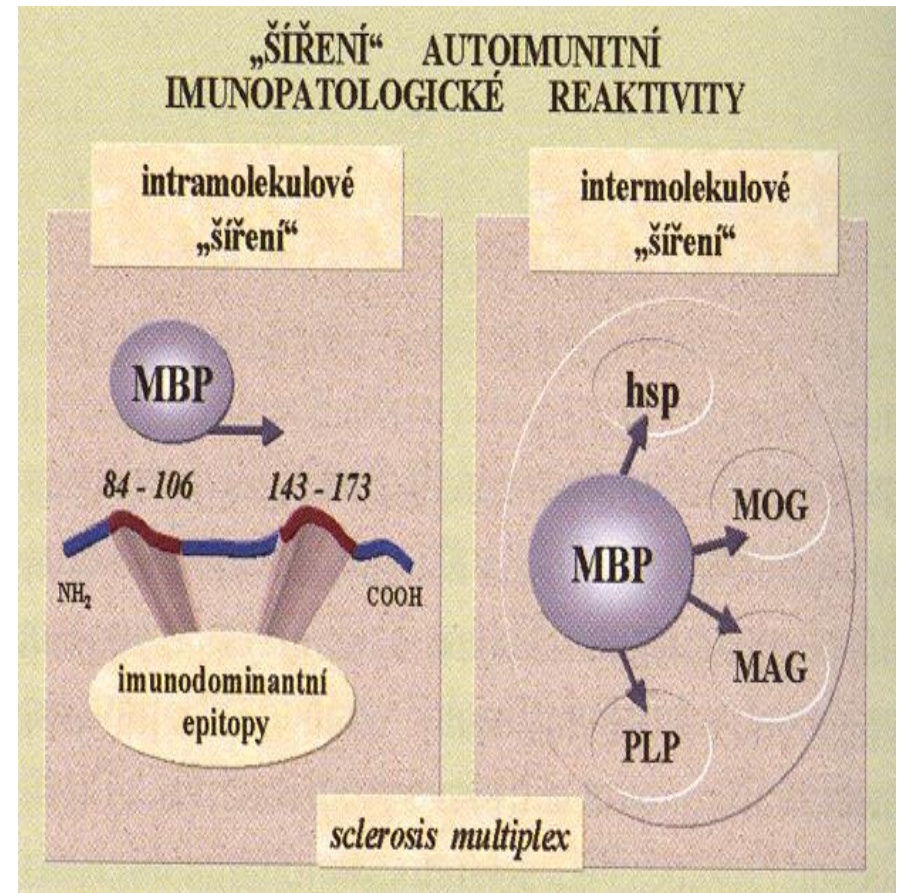
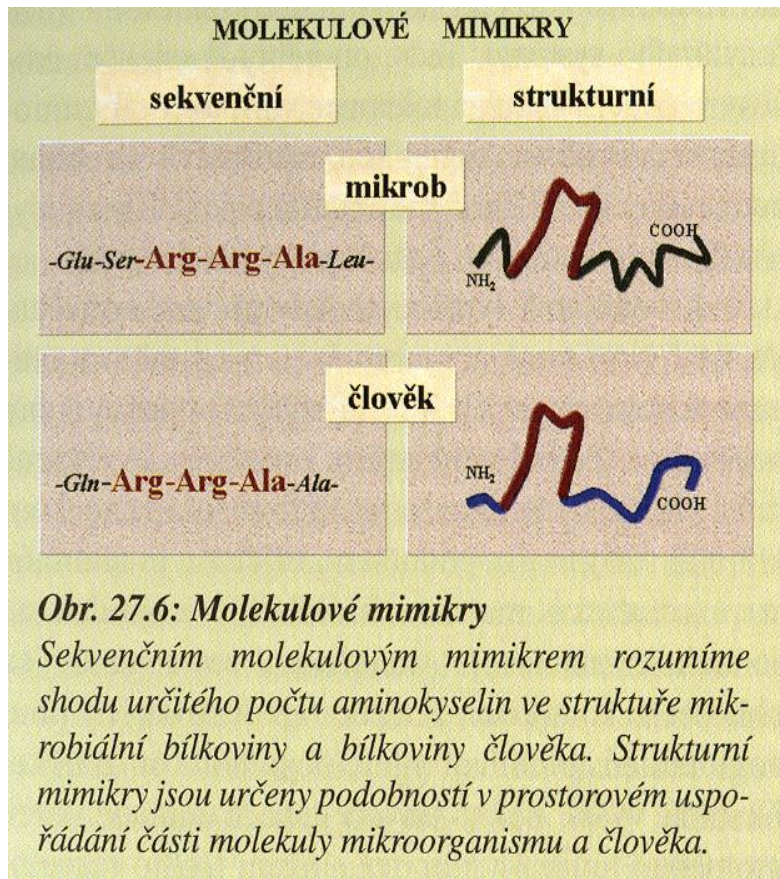
V procesu apoptózy jsou vytvářeny podmínky pro prolomení tolerance vlastních složek a následnou imunopatologickou reakci.

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.

3. Infekční podněty, mikrobiální mimikry a šíření molekulárních terčů



Infekce může:

- ovlivnit migrace buněk IS
- zesílit kontext rozpoznávání
- způsobit polyklonální aktivaci T lymfocytů
- modulovat apoptózu

Kontext rozpoznávání: kostimulační, akcesorní a adhezní interakce, doplněné o optimální cytokinové prostředí.

(Krejsek, Kopecký: *Klinická imunologie, Nucleus, Hradec Králové, 2004*)

Příklady: známé molekulární mimikry

- Myosin srdeční svaloviny a protein M *Streptococcus pyogenes*
- Myelinový bazický protein a hemaglutinin viru chřipky, dřevový protein adenovirů, některé proteiny viru spalniček
- Část molekuly HLA DR4 a hemolysin bakterie *Proteus mirabilis*

4. Neuroendokrinní regulace

Vliv pohlaví: více ženy, vyšší reaktivita T_H 1, většina autoimunitních nemocí T_H 2.