

# Autoimunitní imunopatologické stavy

Minimálně 70 onemocnění a syndromů, orgánově specifické nebo systémové

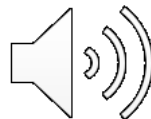
## Historie:

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

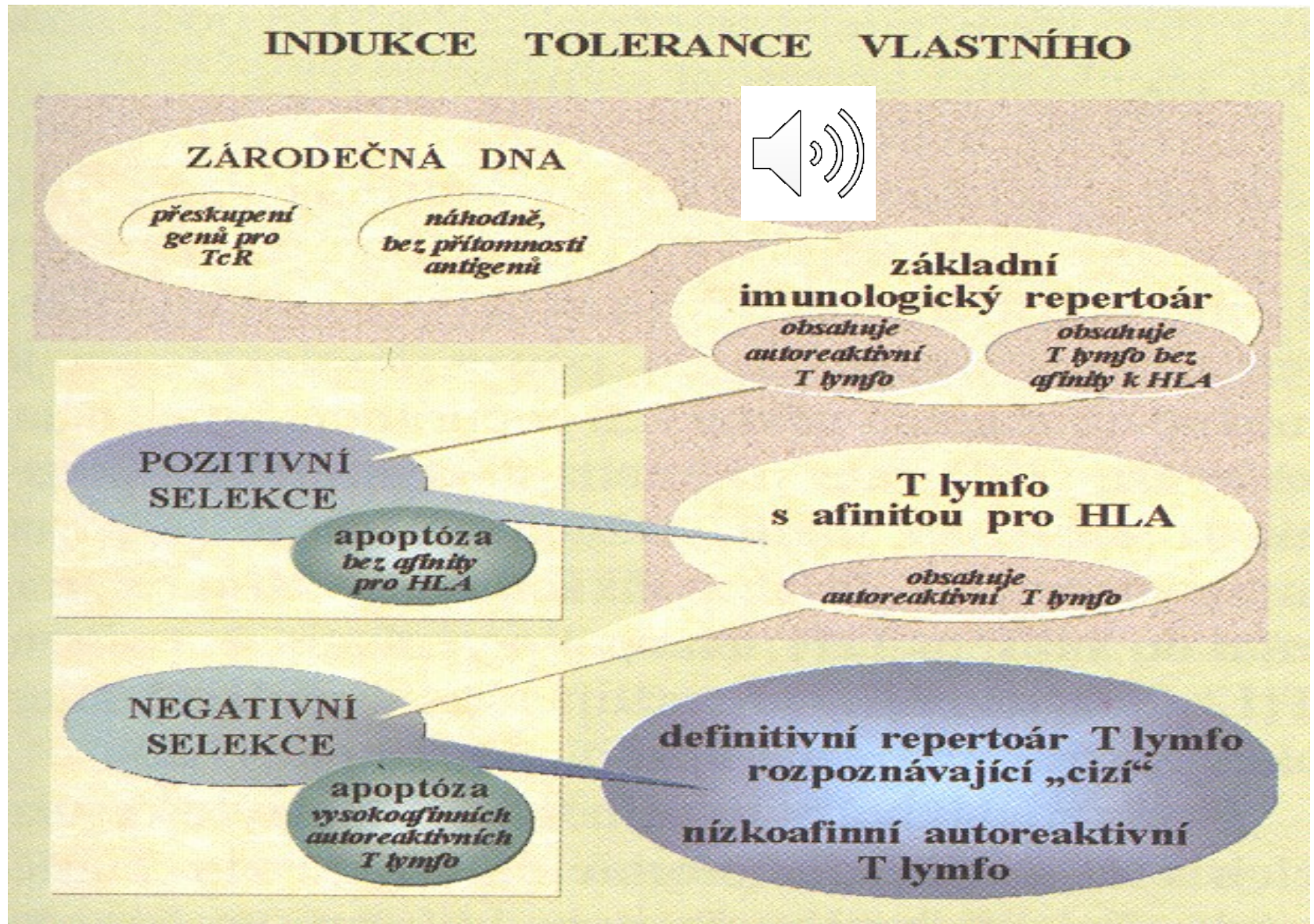
## Kritéria autoimunitních nemocí:

určen autoantigen

průkaz autoprotiátek nebo specifických klonů T lymfocytů

reprodukovatelnost in vitro, in vivo

# Základní mechanismy navozování tolerance T lymfocytů v brzlíku

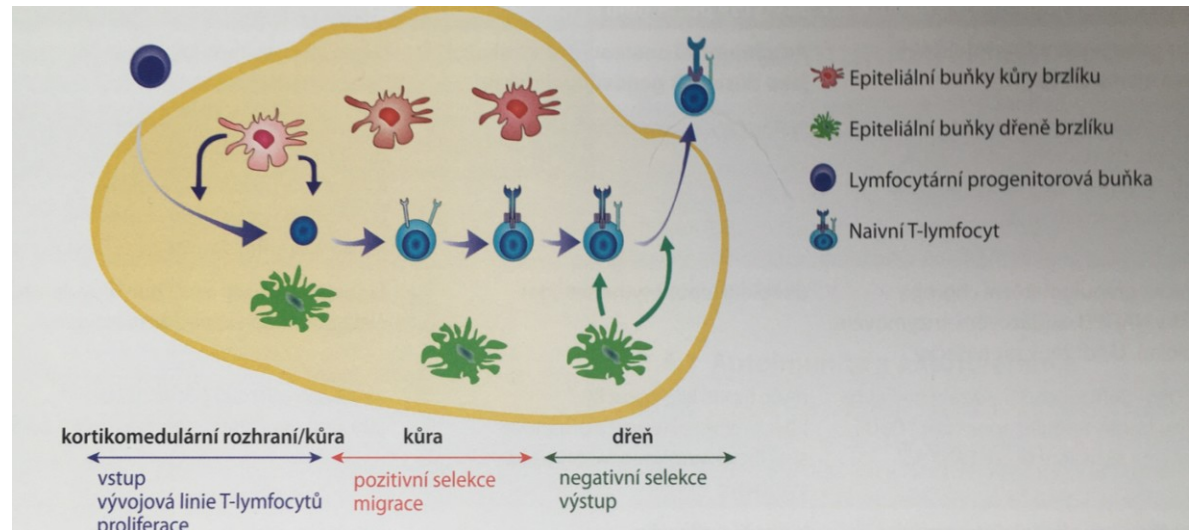
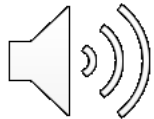


# Navozování a udržování tolerance T lymfocytů

Centrální mechanismy tolerance – brzlík, důležité epiteliální buňky thymu

Pozitivní selekce (kůra thymu, rozpoznávání vlastních MHC, nízká afinita - apoptóza)

negativní selekce (dřeň thymu, rozpoznání MHC s Ag peptidem, vysoká afinita –apoptóza)



Periferní tolerance:

ignorance (imunoprivilegované tkáně a nízká exprese MHC v zdravých tkáních)

anergie (kontinuální nízká stimulace TCR vede k anergii, vysoká a rostoucí naopak)

apoptóza (absence kostimulačních signálů, TNF, FAS ligand na T lymfocytech)

regulační a supresorové mechanismy (CTLA-4 podobné CD28, ale nevede k aktivaci)



# T LYMFOCYTY ROZPOZNÁVAJÍ V „KONTEXTU“

**kognitivní interakce:**

*TcR, HLA-Ag, CD4 (CD8)*

**= I. signál**

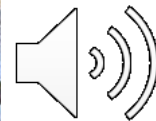
**„kontext rozpoznávání“:**

*poskytuje přirozená imunita*

*kostimulační interakce  
akcesorní interakce  
cytokinové prostředí*

**= II. signály**

**aktivace lymfocytů**



**klonální expanze**

**efektorové  
a regulační funkce**

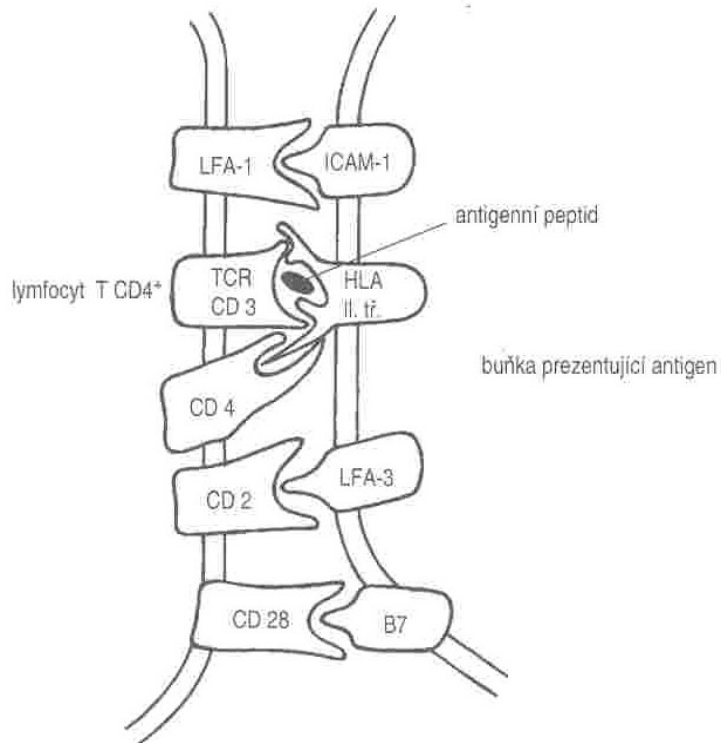
*T-lymfo*

*B-lymfo*

*migrace  
buněk*

*NK*

# Rozpoznávání pomocí TCR a kostimulační signály



Interakce mezi Th lymfocytem – APC buňkou

Specifická:

TCR - Ag fragment na HLA

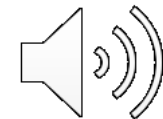
CD4 - HLA II.třídy

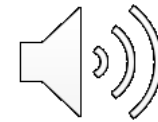
Kostimulační signály:

CD28 - B7.1 (CD86)

CD2 - LFA 3

LFA 1 – ICAM 1





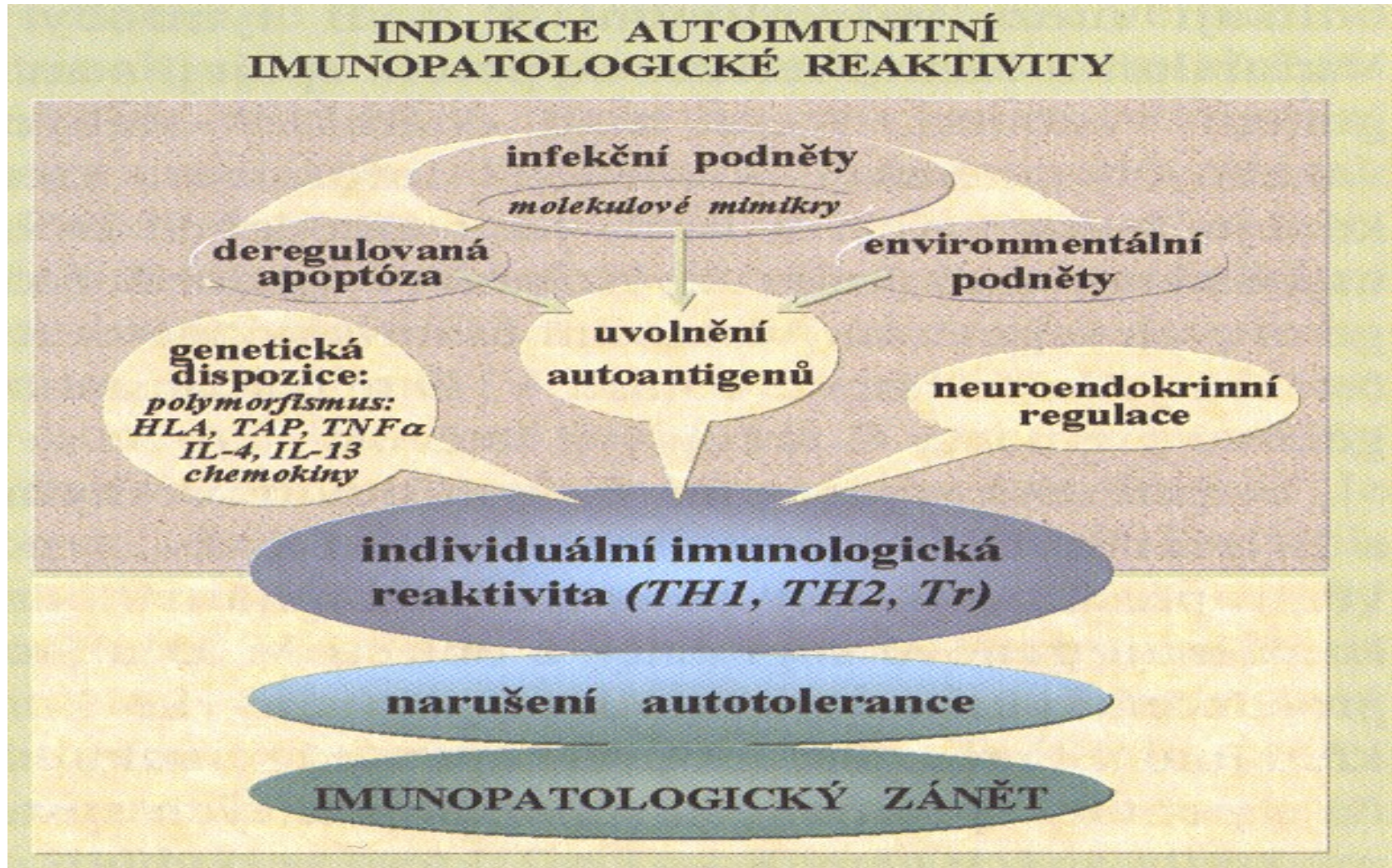
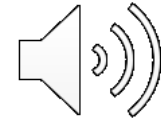
## Možné příčiny prolomení tolerance:

- zvýší se exprese MHC II produkce cytokinů IL<sub>2</sub>, IFN alfa (infekce)
- pokles regulačních cytokinů a T reg lymfocytů (vliv cytotoxických léků)
- odkrytí dosud skrytých epitopů a šíření molekulárních terčů (infekce)

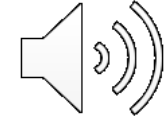
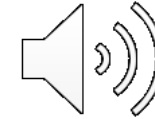




# Spouštěče autoimunitní reaktivity



# Genetické dispozice



## Asociace autoimunitních nemocí s HLA, příklady:

molekula HLA B27 – Bechtěrevova choroba

molekula HLA DR2 – roztroušená skleróza

molekula HLA DR3 – více různých autoimunitních nemocí

Molekula HLA DR4 – revmatoidní artritida, diabetes I.

## Polymorfismus HLA lokusů:

HLA-A: 372

HLA-B: 661

HLA-C: 3

HLA-DR: 1 408

## Mechanismy asociace s HLA:

sousedství genů

HLA jako receptoty patogenů

nadbytečná exprese HLA

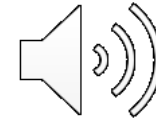
molekulární mimikry

**Relativní riziko:** kolikrát se daná choroba vyskytuje častěji u lidí, kteří mají konkrétní alelu HLA oproti osobám, které tuto alelu nemají

**Využití asociace s HLA:** nasměrování nebo zpřesnění diagnostiky, prognóza, volba léčby a genetické poradenství



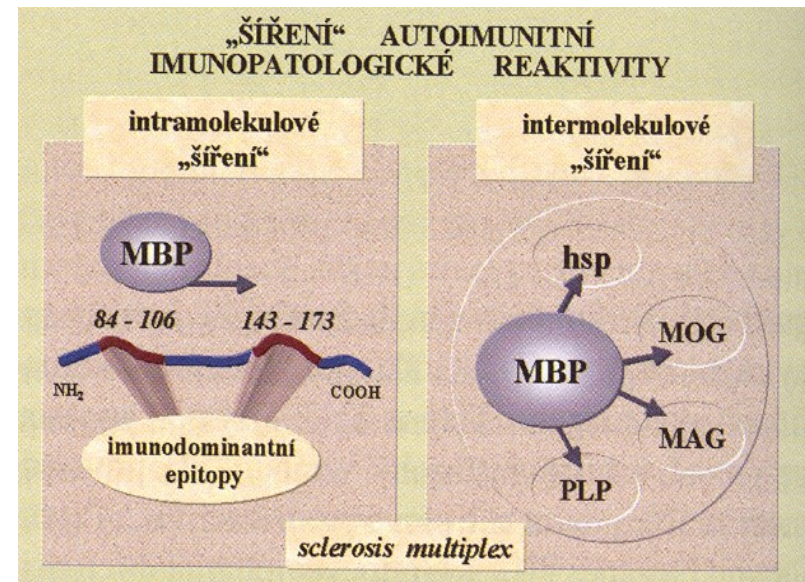
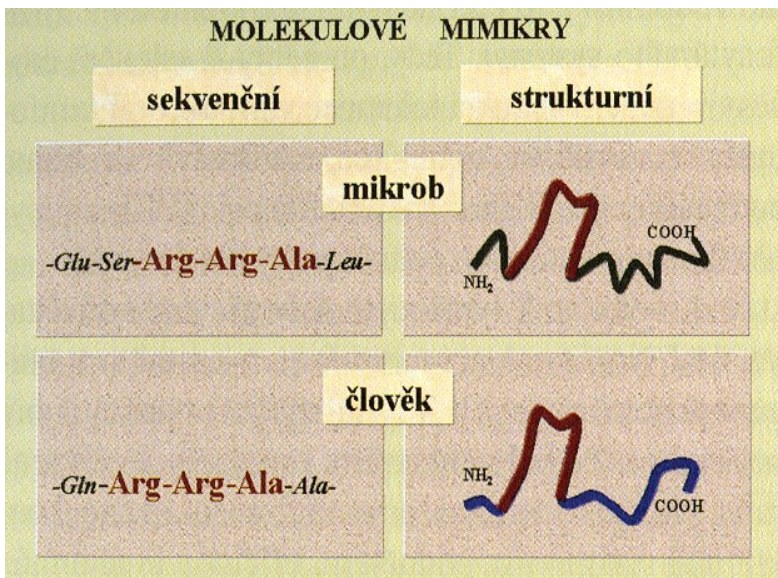
# Infekce

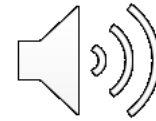


- poškození buněk a odkrytí autoantigenů
- ovlivňuje migrace buněk IS
- zesiluje expresi kostimulačních signálů a cytokinové působení
- způsobuje polyklonální aktivaci T lymfocytů
- moduluje apoptózu

**Molekulární mimikry:** shoda v sekvenci AK nebo prostorové struktuře mezi bílkovinou mikroba a člověka

**Šíření molekulárních terčů:** díky zvýšené míře rozpoznávání se autoimunitní reaktivita Rozšiřuje na jiné části proteinů nebo jiné proteiny





Příklady: známé molekulární mimikry

Myelinový bazický protein (v obalech axonů) a hemaglutinin viru chřipky, dřevňový protein adenovirů, některé proteiny viru spalniček u roztroušené sklerózy

<b>Mikrobiální antigen</b>	<b>Vlastní antigen s podobnou strukturou</b>	<b>Nemoc, ve které následné molekulární mimikry mohou hrát roli*</b>
M protein streptokoka skupiny A	antigen nacházející se v srdečním svalu	revmatická horečka
Bakteriální proteiny tepelného šoku	vlastní proteiny tepelného šoku	spojení navrhována u některých autoimunitních onemocnění, dosud neprokázané
Coxsackie B4 nukleární protein	glutamát dekarboxyláza buněk pankreatických ostrůvků (GAD)	inzulin-dependentní diabetes mellitus
Glykoproteidy <i>Campylobacter jejuni</i>	s myelinem asociované gangliosidy a glykolipidy	Guillainův-Barrého syndrom



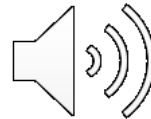
# Deregulovaná apoptóza

## 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 apoptických tělísek

## Apoptóza má dvě základní fáze



### 1. Signalizační fáze:

- proapoptotické podněty (TNF  $\alpha$ , mutace genů)
- protiapoptotické podněty (růstové faktory)

### 2. Efektorová fáze:

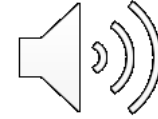
aktivace dosud latentních proteináz, které štěpí bílkovinný řetězec strukturních i signálních proteinů - kaspázy

Důležitá role vnější mitochondriální membrány.

DNA je štěpena endonukleasami na úseky cca 200 bazí.



# Příčiny apoptózy:



Procesy ontogenetického vývoje jedince

Genetické poškození

Infekce

Nádorové procesy

Metabolická a informační deprivace buněk a tkání

Vnější (fyzikální faktory)

Imunologická reakce – plánovitý zánik určitých typů buněk

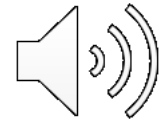
**V procesu apoptózy jsou vytvářeny podmínky pro prolomení tolerance vlastních složek a následnou imunopatologickou reakci.**

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

# Neuroendokrinní regulace



Vliv pohlaví: více ženy, počátek v reprodukčním věku, stimulační vliv estrogenů a prolaktinu na autoimunitní reaktivitu ve zvířecích modelech

## Faktory zevního prostředí

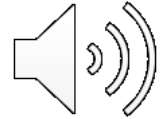
Léky: i hypersenzitivní reakce, autoimunitní reakce – léky nebo jejich metabolity se mohou vázat na MHC molekuly a jsou rozpoznávány T lymfocyty.

UV záření: apoptóza buněk v kůži

Poškození buněk RKM

Syndrom	Léčivo
Chronická aktivní hepatitida	halotan ( <i>celkové anestetikum</i> )
Hemolytická anémie	metyl-dopa ( <i>antihypertenzivum</i> )
Anti-GBM syndrom (Goodpastureův syndrom)	D-penicilamin ( <i>revmatoidní artritida</i> )
Myasthenia gravis	D-penicilamin
Pemphigus	D-penicilamin
Systémový lupus erythematosus	hydralazin ( <i>antihypertenzivum</i> )
	prokainamid ( <i>antiarytmikum</i> )
	D-penicilamin
Glomerulonefritida	D-penicilamin
Scleroderma-like syndrom	tryptofan ( <i>antidepresivum</i> )

# Vznik tkáňového a orgánového poškození u autoimunitních chorob



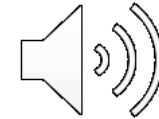
Podobnost s hypersenzivitami (II, III, IV typu): protilátky, fagocyty, NK buňky, Tc lymfocyty ničí buňky cílové tkáně

Změna funkční kapacity orgánů (inhibice nebo stimulace) vazbou autoprotilátek na receptory

Fibrotizace tkání jako důsledek chronického zánětu nebo jen prosté ukládání proteinům extracelulární matrix



# Autoprotilátky



mohou být přítomny i ve zdravém organismu v nízkých titrech  
zvýšený titer doprovází imunitní reakce proti patogenům, většinou přechodné  
zvýšení dlouhodobé je známkou patologického procesu  
někdy může jejich přítomnost mít i prediktivní funkci pro rozvoj onemocnění

Revmatoidní faktor– u revmatoidní artritidy, protilátka (IgM) proti Fc části IgG.

**Orgánově nespecifické:** antinukleární autoprottilátky (ANA)– proti složkám jaderného komplexu, autoprottilátky proti centromerám, proti cytoplasmě neutrofilů (ANCA), granulím neutrofilů, antifosfolipidové protilátky a další.

**Orgánově specifické:** proti parietálním buňkám žaludku, proti beta buňkám pankreatu

## Stanovení:

Imunofluorescence

RIA, ELISA

v séru nebo bioptických vzorcích tkáně.

