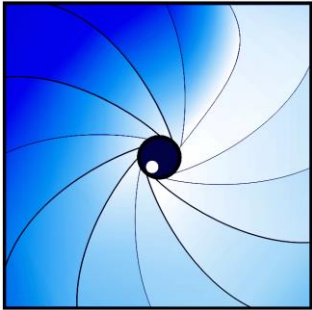


# Immunpatológia 3.

## Az autoimmunitás kialakulásának mechanizmusai



**Prohászka Zoltán**

III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Kutatólaboratórium  
Semmelweis Egyetem, Budapest

[prohoz@kut.sote.hu](mailto:prohoz@kut.sote.hu)

Klinikai Immunológia és Allergológia I. 2017 február

FÜST  
GYÖRGY

Komplement  
Diagnosztikai Laboratórium



# Vázlat

- Epidemiológia
- Csoportosítás, áttekintés
- Patogenezis
- Diagnosztika, klasszifikáció



# Az autoimmunitás definíciója, posztulátumai

- Definiált autoantigén
- Kimutatható autoantitest vagy autoreaktív T-sejt
- Állatmodell igazolja a betegséget
- Passzív transzferrel igazolni lehessen az autoantitestek vagy autoreaktív T-sejtek patogén szerepét
  
- *A diagnosztika fejlődésével, a patogenezis jobb megértésével és az autoimmun betegségek csokrának színesedésével a fenti posztulátumok nem minden esetben igazolhatók (3., 4. pont)*

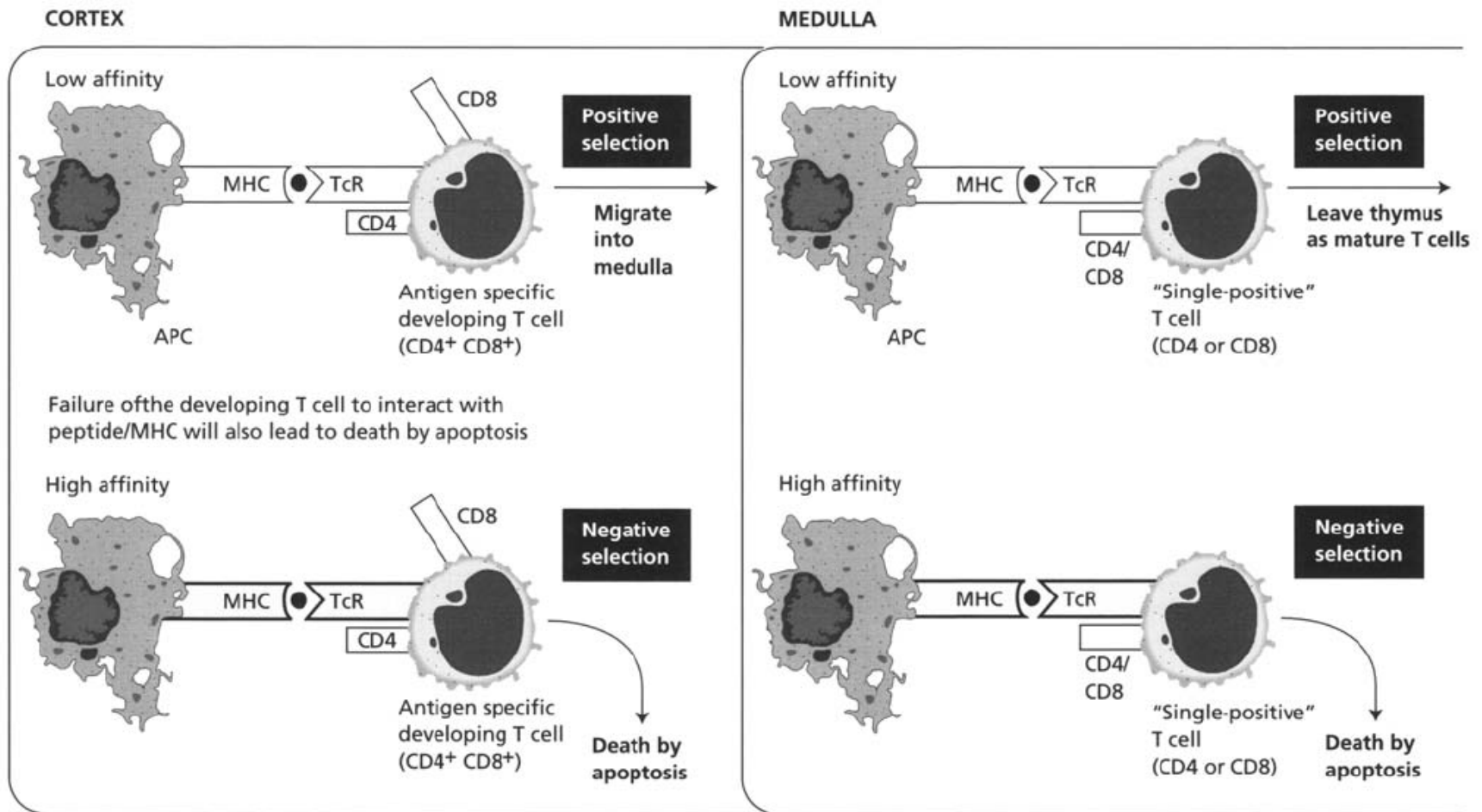
# További fogalom-meghatározások

- Immun-mediált betegségek jellemzői:
  - A betegség patogenezisében gyulladásos, immunológiai tényezők, mechanizmusok részt vesznek
  - Nem érvényesül az autoimmun betegségek összes posztulátuma (pl. nincs definiált autoag, genetikai prediszpozíció)
  - A szervezet nem kellően szabályozott, túlzó gyulladásos- és immunválasza megváltozott saját, perzisztáló idegen struktúrákra.
  - Pl. metabolikus szindróma, gyulladásos bélbetegségek csoportja, egyes neurodegeneratív betegségek, preeclampsia, atherosclerosis...stb.
- Autoinflammatorikus kórképek jellemzői:
  - Autoimmun mechanizmus nem igazolható
  - A veleszületett immunitás kóros aktivációja, szabályozatlansága
  - Pl. köszvény, aHUS, periodikus láz szindrómák, ...stb.

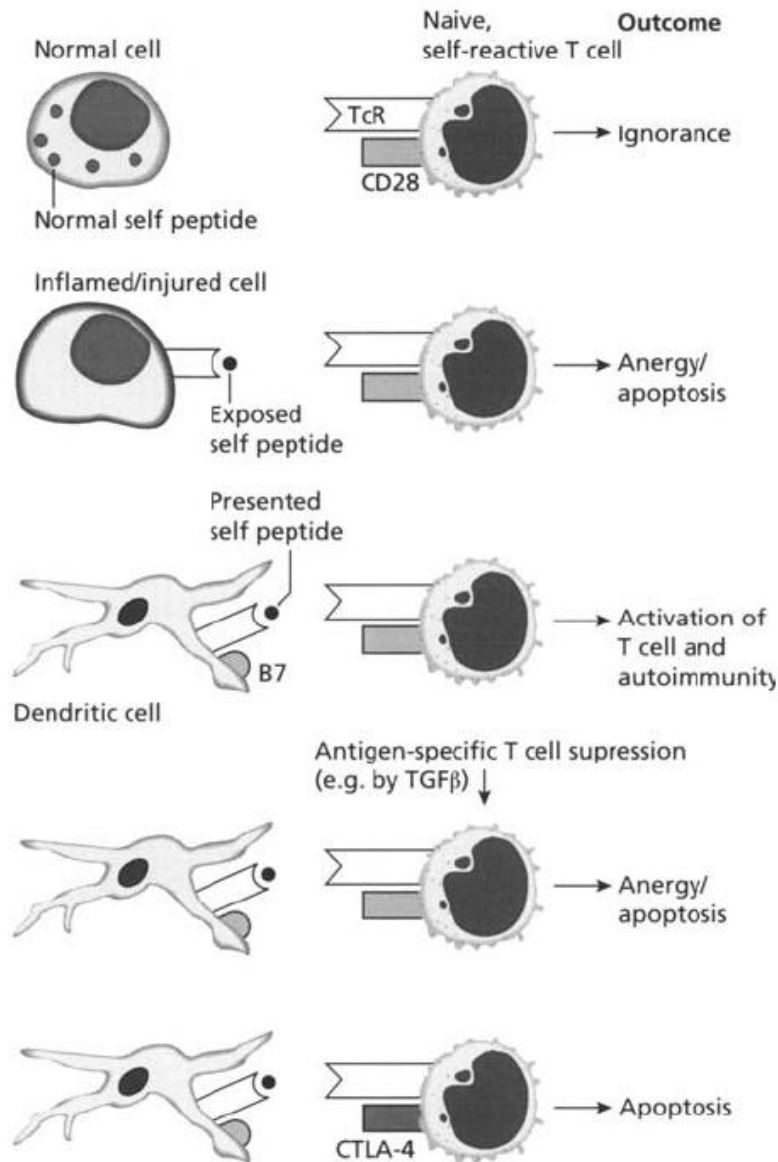
# Az autoimmunitásról alkotott kép változása

- Horror autotoxicus- Ehrlich
- Klónszelekció (saját vs. nem saját)- Burnet
- Immunológiai homunculus (protektív autoimmunitás)- Cohen
- Saját vs. fertőző idegen- Janeway
- Danger-model (veszélyes vs. nem veszélyes)- Matzinger

# Klónszelekció: A centrális tolerancia kialakulása



# A perifériás tolerancia mechanizmusai



- A perifériás tolerancia fenntartásában a FoxP3+ regulatorikus T sejtek és a Th17 sejtek szerepe kulcsfontosságú
- Plasztikus sejtcsoportok
- Működésük, mennyiségük parallel alakul ki és változik az autoimmun válasszal

# Az autoimmunitás kialakulásának fő mechanizmusai

*Fertőzés, gyulladás, trauma*

Elzárt antigén szabadon kerülése  
(szöveti destrukció)

Kriptikus epitóp expresszáldása  
(molekuláris destrukció)

Antigén expresszió fokozódása

Fehérjék, szénhidrátok módosulása  
(megváltozott saját)

*Fertőzés, kolonizáció*

Keresztreakgáló mikrobiális  
antigén

Gátló citokinkörnyezet  
felfüggesztődése  
Anergia visszafordulása/ reguláció  
csökkenése

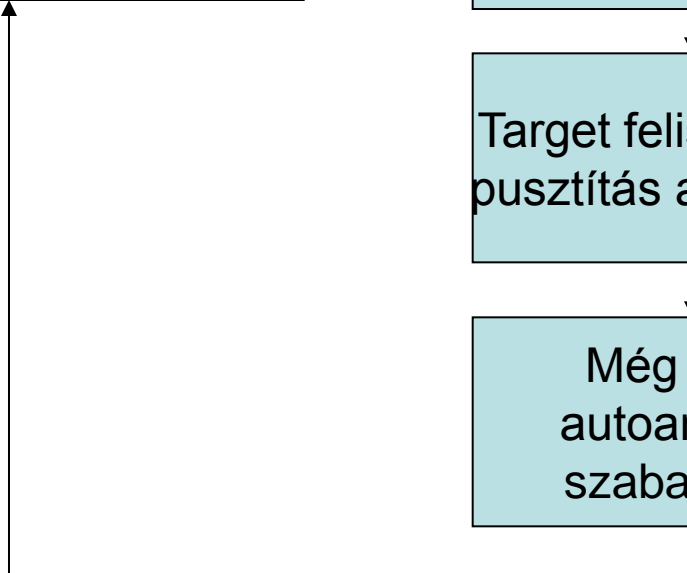
*Fertőzés, gyulladás, trauma*

Antigénprezentáció

Sajátot felismerő  
T-sejtek aktiválása

Target felismerés és  
pusztítás a periférián

Még több  
autoantigén  
szabadul fel





A természetes immunitás és az antigénprezentáló sejtek szerepe döntő a perifériás tolerancia fenntartásában vagy elvesztésében

*„Mi lesz veszélyes”= indul be válasz ellene*

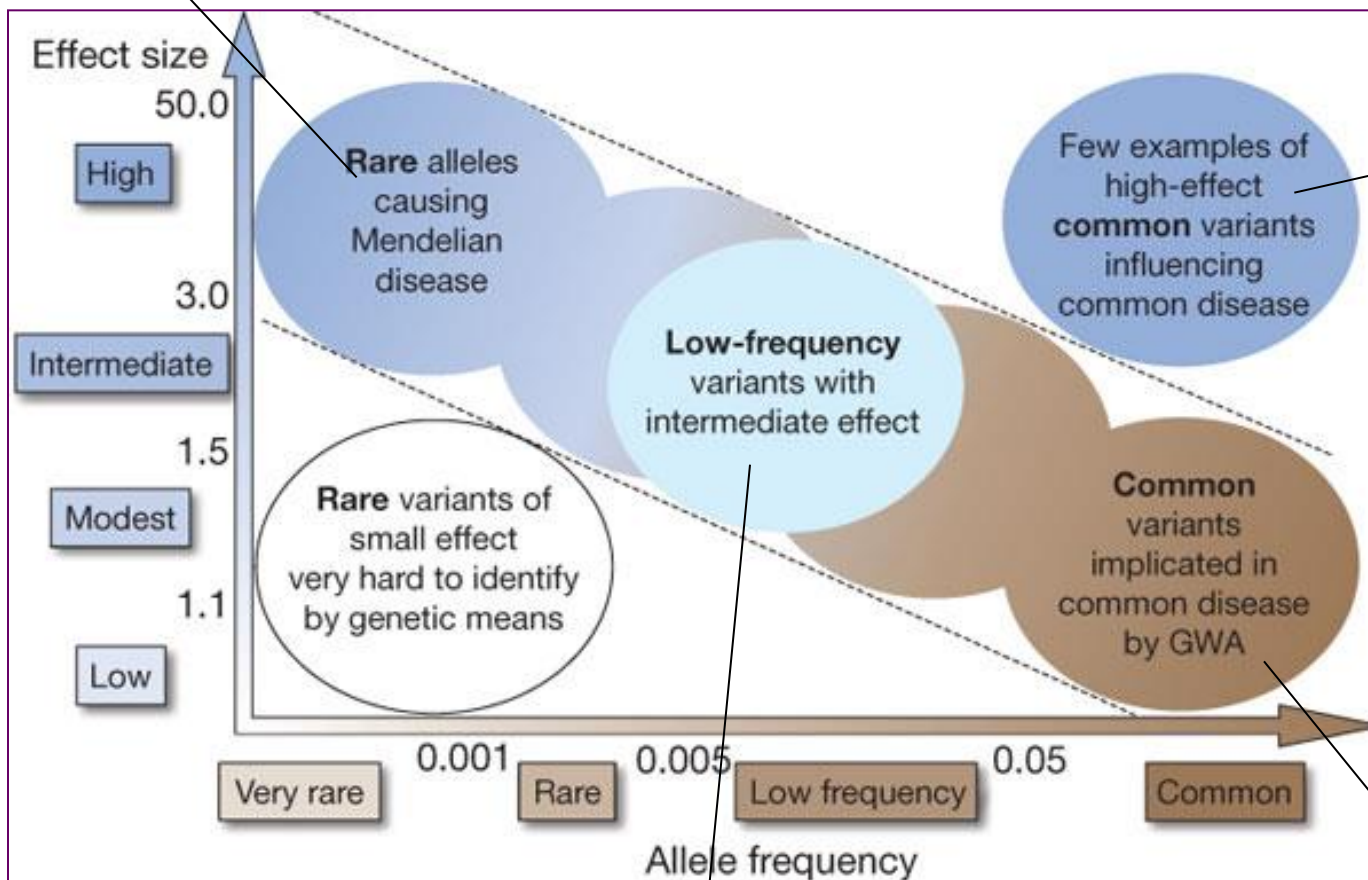
- Mintázatfelismerő receptorok (*Ag prezentáló sejt aktiváltsága*)
  - Sejtfelszíni (pl. Toll receptorcsalád, mannózreceptorok, scavenger receptorok)
  - Intracelluláris (NOD-like és Rig-like receptorok)
  - Extracelluláris (defense lectinek, komplement)
- Jelátviteli események, ko-stimulátorok, citokinek expressziója (*T-sejtek aktiváltsága, proliferációs válasza*)
- Járulékos stimuláció (immunkomplex-Fc receptorok, interferon alfa)

# Az autoimmun betegségek patogenezise 1.

- Monogénes vagy poligénes genetikai rizikó

Ritka mutációk:  
C1q-deficiencia/ SLE  
FoxP3/ IPEX  
AIRE/ APS

Haplotípusok:  
DR3/DR4 T1DM  
DR4/ RA  
DR2/ MS  
DR2/DR3/ SLE  
B27/ AS  
DR4/ PV



C4 kópiaszám/ SLE

Gyakori polimorfizmusok:  
PTPN22 SNP/ sokféle AID  
CTLA-4 SNP/ sokféle AID

A legtöbb autoimmun betegség genetikai rizikója kombinált!

# Rövidítések előző ábráról

- PTPN22: Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)
  - Jelátviteli események szabályozása limfocitákban: erős immunválasz jó fertőzések esetén, rossz autoimmunitás esetén
- T1DM: 1-es tip. DM, MS: multiplex sclerosis, PV: pemphigus vulgaris, AS: ankylosing spondylitis
- FoxP3: forkhead box P3, master regulator of regulatory cells; IPEX: immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome; AIRE: autoimmune regulator; APS: autoimmune polyendocrine syndrome;

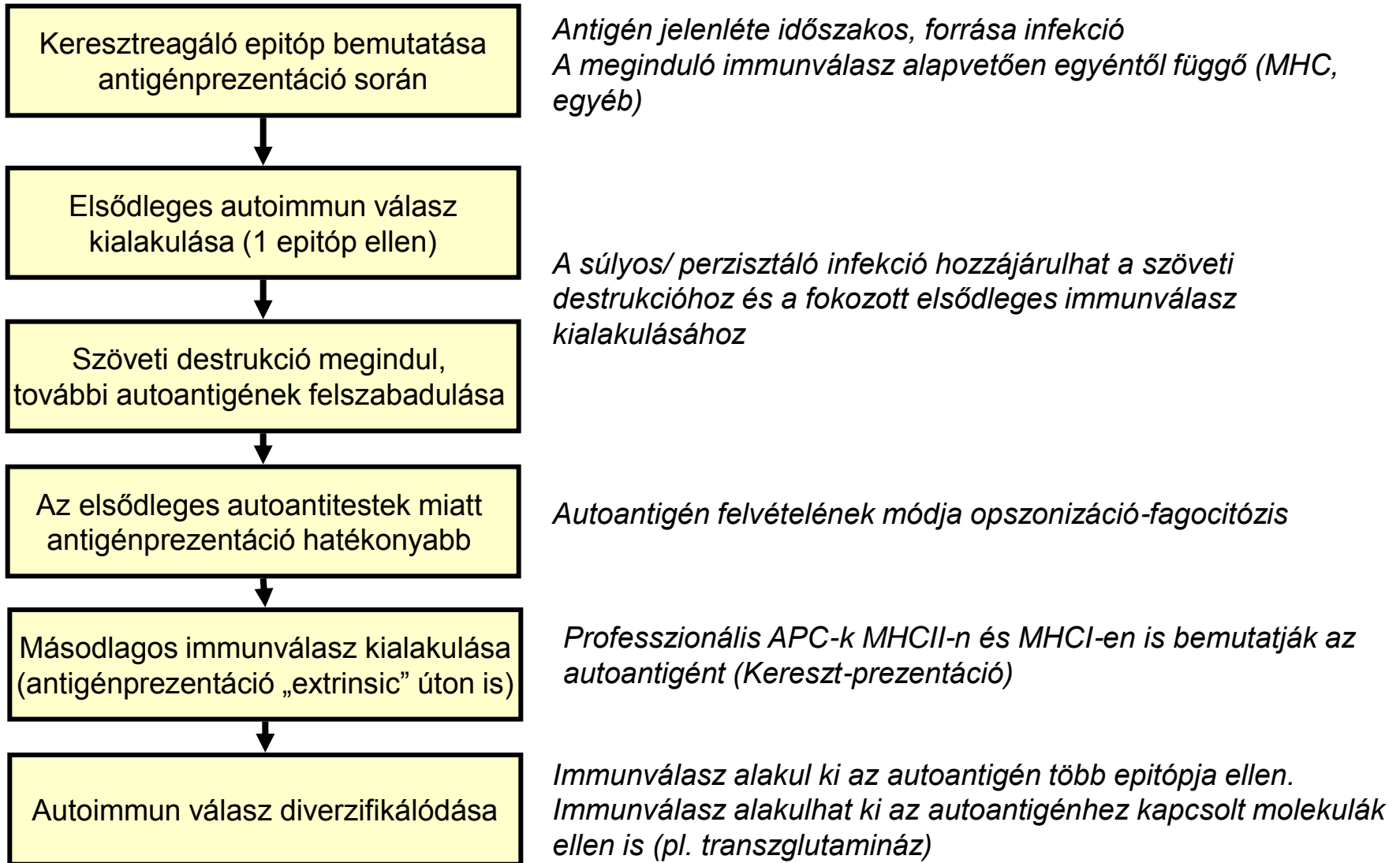
# Az autoimmun betegségek patogenezeise 2.

- Monogénes vagy poligénes genetikai rizikó
- Környezeti triggertényezők
  - Hormonok
  - Fertőzések
  - Gyógyszerek
    - Halothane: hepatitis, methyl-DOPA: HA, D-penicillamine: a-GBM, GN, MG, PV, SLE, Hydralazine és Procainamide: SLE
  - Egyéb fizikai hatások

# Az autoimmun betegségek patogenezeise 3.

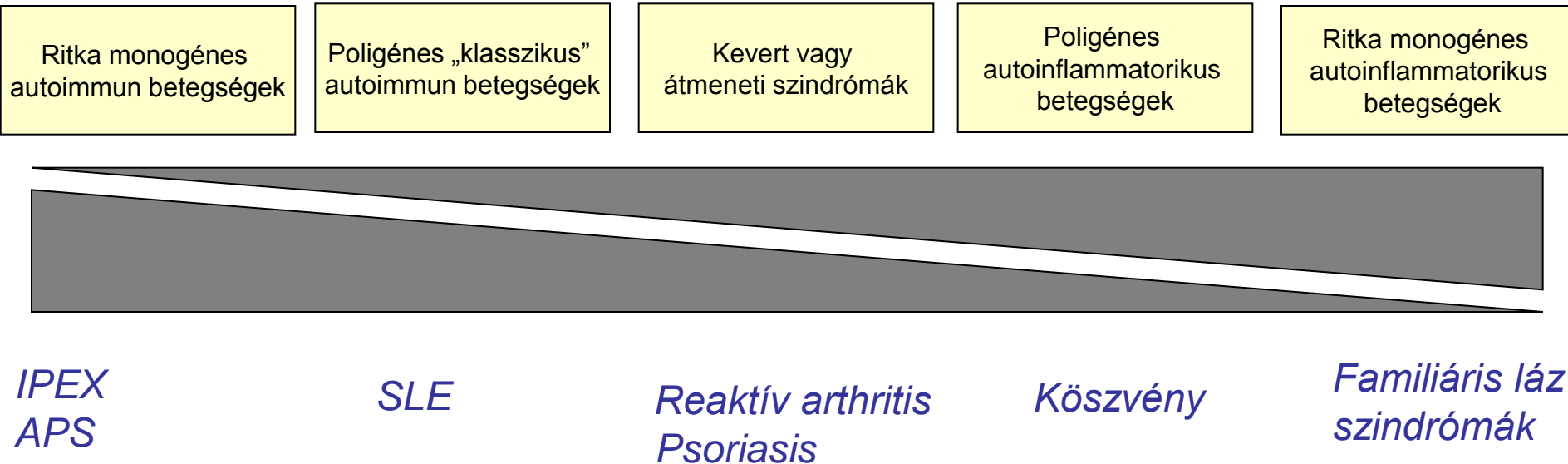
- Monogénes vagy poligénes genetikai rizikó
  - Környezeti triggertényezők
    - Hormonok
    - Fertőzések
    - Gyógyszerek
    - Egyéb fizikai hatások
  - Sejtkárosítás mechanizmusai, következményei
  - Önerősítő immunológiai folyamat alakul ki
    - Tolerancia vesztés fokozódik (autoantigén-boost hatás)
    - Epitóp spreading
- 
- „Autoimmunitás”
- „Immuninflammáció”

# Az epitóp spreading jelensége autoimmunitás esetén



# Az immunológiai patogenezisű betegségek alaptípusai

- Autoimmunitás
  - Jól definiált autoantigén
  - Genetikai (MHC) kapcsoltság
  - Mediátor: Autoreaktív T és B sejtek
  - (Adaptív) regulatorikus válasz hibája
- Auto(immun)-inflammáció
  - Rosszul definiált stimulus (megváltozott saját +/- idegen)
  - Genetikai (innate) kapcsoltság
  - Mediátor: Fagociták és komplement
  - (Innate) regulatorikus válasz hibája





# Az autoimmun betegségek kialakulásának jellemzői

PREKLINIKAI STÁDIUM

Genetikai  
prediszpozíció

*Családvizsgálat indokolt lehet nagy rizikójú, azonosított genetikai tényezők esetén.*

*Általános szűrés haszna közösséges variációkra ma kérdéses.*

Tünetmentes  
autoimmun folyamat

*Az autoimmun folyamat laboratóriumi módszerekkel azonosítható. Betegség nem áll fenn, kezelést nem igényel. **kivételek!***

*Autoantitestek laboratóriumi szűrővizsgálata „átlag” populációban nem alkalmas a valós betegségrizikó/diagnózis megállapítására.*

*(Fals pozitívitás)*

Nem differenciált  
gyulladás, funkció ép

KLINIKAI STÁDIUM

Manifeszt autoimmun  
betegség,  
funkció csökkent

*A terápia célja, módja, várható hatékonysága stádiumonként eltérő.*

*Ez indokolja a homogén betegség-alcsoportok definiálását és a stádiumok pontos megállapítását, kialakítását és a betegek megfelelő besorolását.*

Lefolyás/ fenotípus  
variabilitás

# Az autoantitestek általános jellemzői

- Jelenlétük akár 10 évvel is megelőzheti egy későbbi betegség kialakulását
  - USA katonai szérumbank/SLE (Bizzaro N, Autoimm. Rev, 2008)
- Tulajdonságaik alapján besorolásuk:
  - Patológiás autoantitestek
  - Betegség markerek (pl. epitóp spreading miatt)
  - Természetes autoantitestek
  - Regeneráló autoantitestek
- Patogén autoantitestek tulajdonságai
  - Biológiai hatás: target destrukció
    - Izotípus (FcR és komplement kötés)
    - Specifitás
    - Aviditás
  - Funkcionális hatás
    - Csatorna működés gátlása
    - Receptor gátlás vagy stimulálás
    - Enzimefunkció, kötődés gátlás
  - Immunkomplex hatás

# Az autoimmun betegségek csoportosítása

- Előfázis, nem differenciált kórállapotok
  - Autoreaktív antitest vagy T-sejt igazolható, gyulladás jeleivel
- Tranzitórikus autoimmun állapotok
  - Pl. nem differenciált arthritis, pneumonitis
- Primer autoimmun betegségek
  - Poliszisztémás (pl. SLE)
  - Szerv-specifikus (pl. Hashimoto thyreoiditis)
  - Sejt-specifikus (pl. AIHA, ITP)
  - Molekula-specifikus (pl. szerzett VIII-as faktor hemofília)

# Az autoimmun betegségek diagnosztikája és klasszifikálása

- **Diagnózis felállítása**
  - A szervi tünetek és gyulladás jeleinek megállapítása
  - A zajló autoimmun folyamat laboratóriumi azonosítása
  - A kritériumrendszerek alapján diagnózis lehetőségének korai kimondása, nagy szenzitivitásra való törekvés
  - Célja: egyetlen beteg se „vesszen el”
- **Alcsoport klasszifikálás**
  - A már diagnosztizált betegek diagnózisának revideálása, tüneti-/ labor fejlődés, változás értékelése
  - Homogén alcsoportok kialakítása klinikai (pontrendszerek) és laboratóriumi markerek (genetika, autoantitest, biomarkerek) mentén
  - Nagyobb specificitásra való törekvés
  - Célja: a megfelelő terápia megválasztásának lehetővé tétele
- **Gondozás**
  - Prognosztikai és súlyosság markerek
  - Prediktív markerek (biol th!, pl. psoriasis)
  - Terápia hatékonyságát jelző klinikai- és laboratóriumi markerek
  - Célszervi károsodás felmérése

# Az autoimmun betegségek, jelenségek társulása

- Autoantitest pozitívitás klinikum nélkül: ártalmatlan állapot vagy betegség megelőző állapot.
- Autoantitestek jelenléte „nem elégséges” klinikummal (pl. 1-2-3 SLE kritérium, vagy nem-differenciált kórképek (NDC, UCTD))
- Egy manifeszt autoimmun betegség fennállása során újabb betegség (vagy mechanizmus) jelenik meg (pl. SLE talaján szekunder mikroangiopátia lép fel, de lehetnek következmények nélküli jelenségek is)
- A genetikai meghatározottság (perifériás tolerancia vesztés) miatt több autoantigén ellen indul meg autoimmun válasz, kapcsolt (két) betegségek alakulnak ki (szindróma társulások)

# Autoimmun betegek gondozásának szempontjai

- Diagnózis folyamatos revideálása, csatlakozó szindrómák azonosítása
- A betegség és a terápia szövődményeinek felismerése, ellátása
- Súlyosság, stádium folyamatos monitorozása: terápia vezetés
- Komplex ellátás lehetősége: fizioterápia, diéta, lelki tanácsadás, szociális gondozás, stb.
- A fentiek összességükben vezethetnek csak el a betegek életkilátásainak és életminőségének javulásához
- *Predikció-prevenció-perszonalizáció-participáció (4P)*

# Összefoglalás

- Diagnózis: dinamikus
- Klasszifikálás: terápiás célpontok kijelölése miatt
- Súlyosság, stádium megítélése
  - Terápia megválasztásának/ vezetésének szükségessége miatt
- Beteggondozás: protokoll alapján