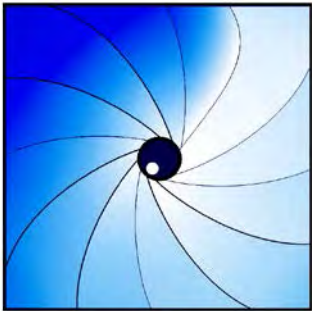


Immunpatológia 3.

Az autoimmunitás kialakulásának mechanizmusai



Prohászka Zoltán

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

prohoz@kut.sote.hu

Klinikai Immunológia és Allergológia I. 2018 március

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)*

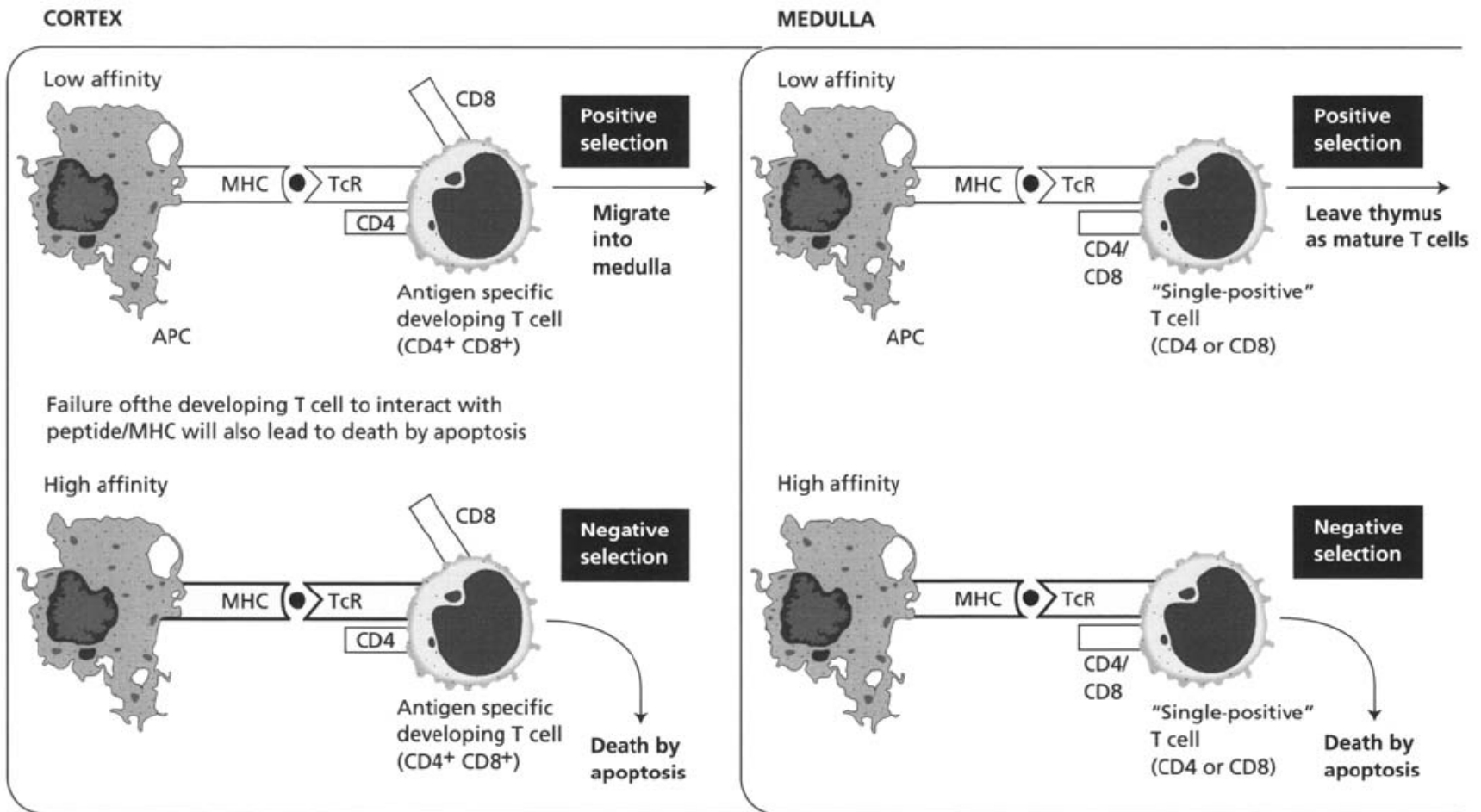
További fogalom-meghatározások

- 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.

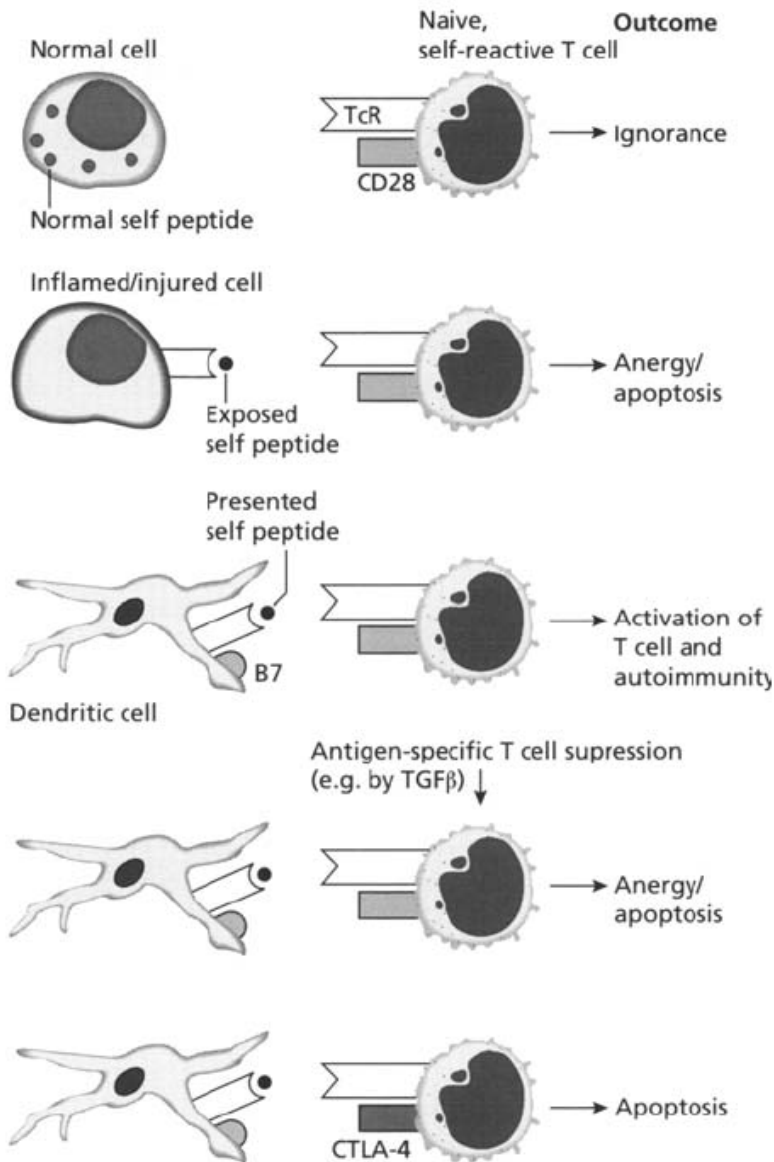
Az autoimmunitásról alkotott kép változása

- 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

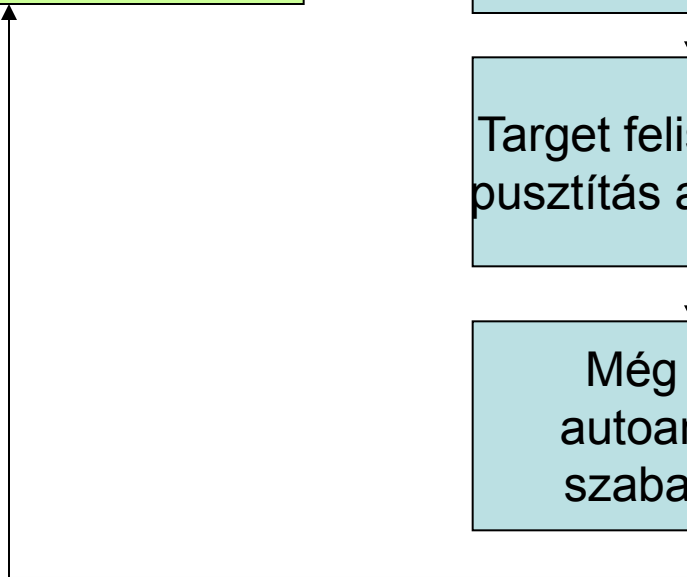
Fertőzés, gyulladás, trauma

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

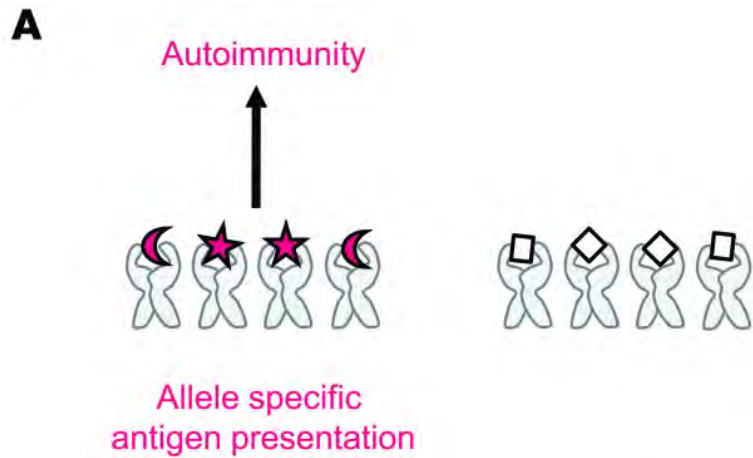
- Mintázatfelismerő receptorok (*Ag prezentáló sejt aktiváltsága*)
 - Sejtfelszíni (pl. Toll receptorcsalád, mannózreceptorok, scavenger receptorok)
 - Intracelluláris (NOD-like és Rig-like receptorok)
 - Extracelluláris (defense lectinek, komplement)
- Jelátviteli események, ko-stimulátorok, citokinek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

Cell-surface MHC density profiling reveals instability of autoimmunity-associated HLA.

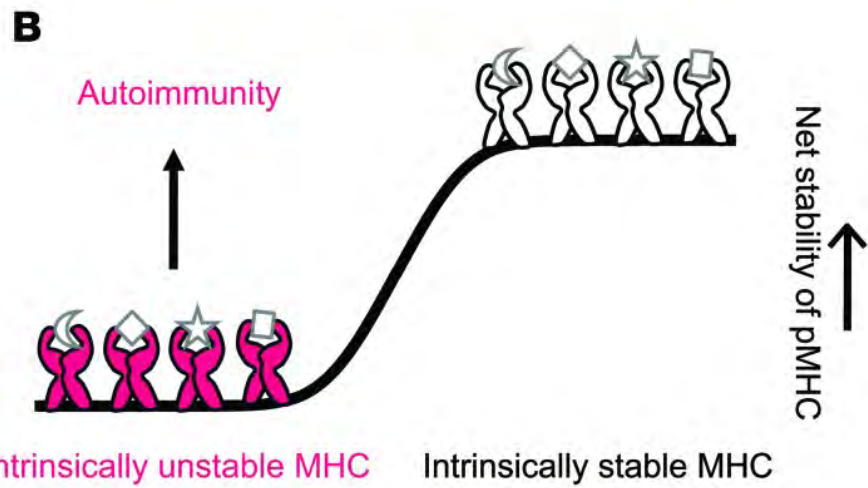
[Miyadera H](#), [Ohashi J](#), [Lernmark Å](#), [Kitamura T](#), [Tokunaga K](#).

Abstract

Polymorphisms within HLA gene loci are strongly associated with susceptibility to autoimmune disorders; however, it is not clear how genetic variations in these loci confer a disease risk. Here, we devised a cell-surface MHC expression assay to detect allelic differences in the intrinsic stability of HLA-DQ proteins. We found extreme variation in cell-surface MHC density among HLA-DQ alleles, indicating a dynamic allelic hierarchy in the intrinsic stability of HLA-DQ proteins. Using the case-control data for type 1 diabetes (T1D) for the Swedish and Japanese populations, we determined that T1D risk-associated HLA-DQ haplotypes, which also increase risk for autoimmune endocrinopathies and other autoimmune disorders, encode unstable proteins, whereas the T1D-protective haplotypes encode the most stable HLA-DQ proteins. Among the amino acid variants of HLA-DQ, alterations in 47 α , the residue that is located on the outside of the peptide-binding groove and acts as a key stability regulator, showed strong association with T1D. Evolutionary analysis suggested that 47 α variants have been the target of positive diversifying selection. Our study demonstrates a steep allelic hierarchy in the intrinsic stability of HLA-DQ that is associated with T1D risk and protection, suggesting that HLA instability mediates the development of autoimmune disorders.



Peptide-Specificity Model



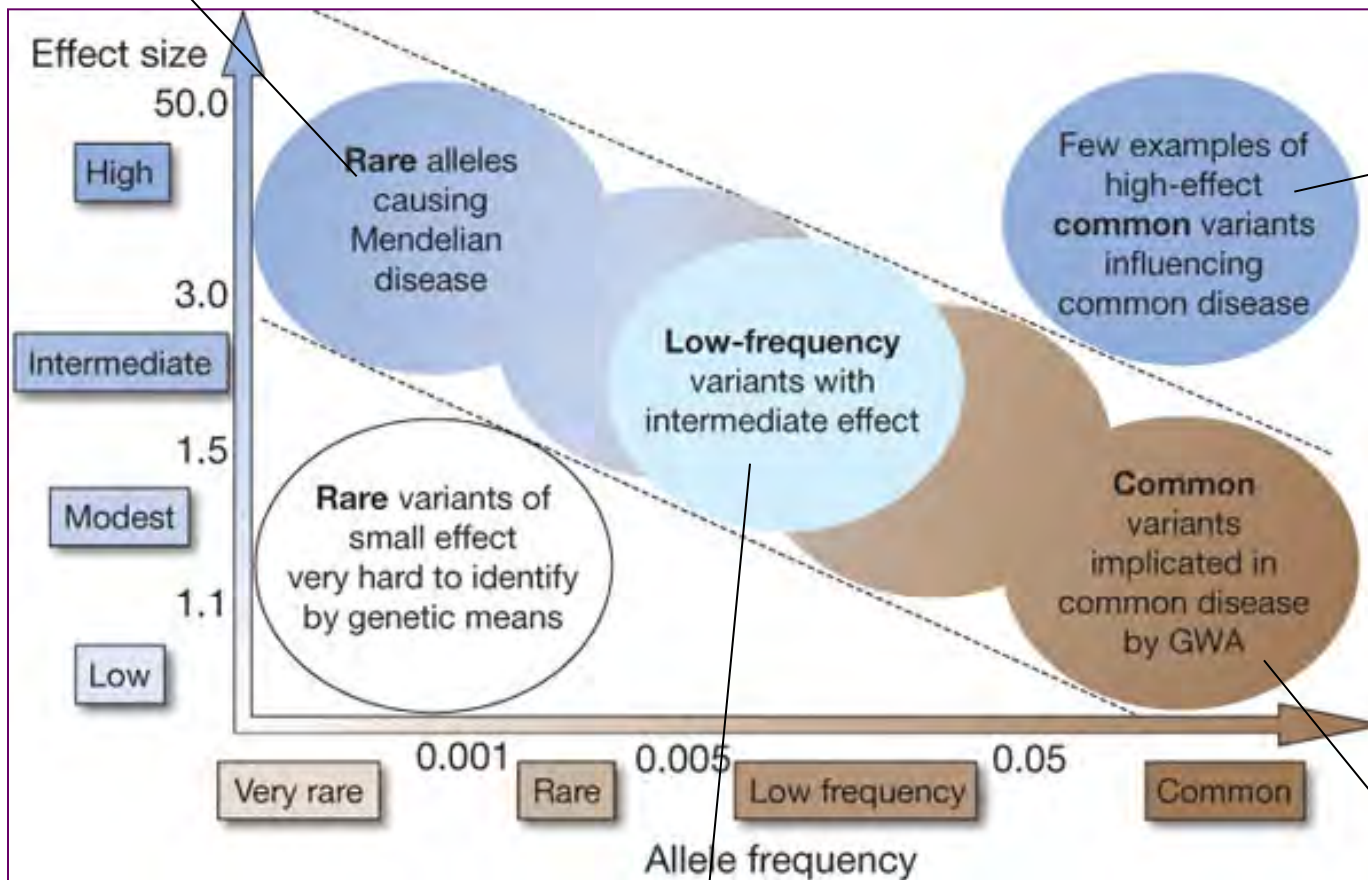
MHC-Stability Model

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;

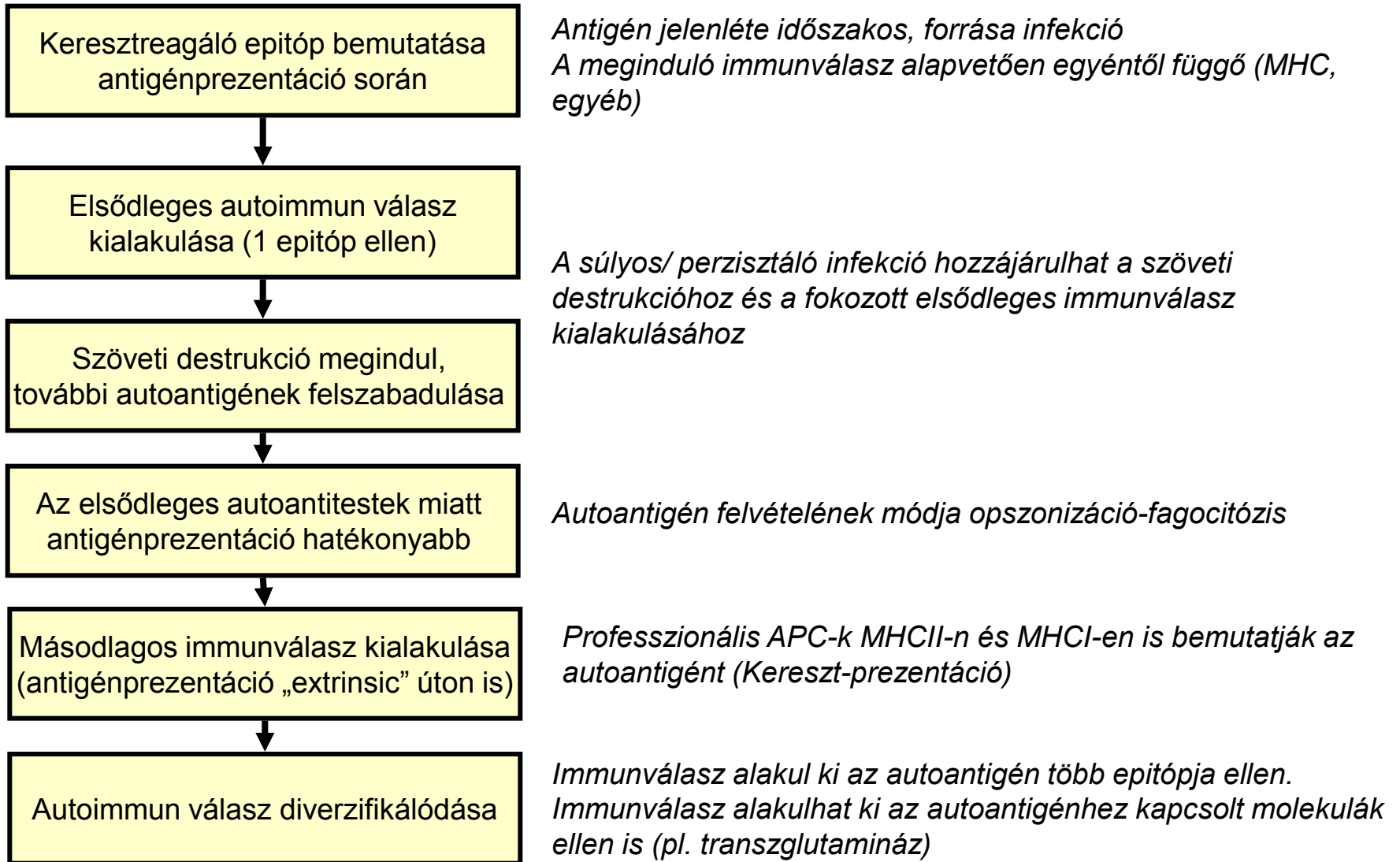
Az autoimmun betegségek patogenezeise 2.

- 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.

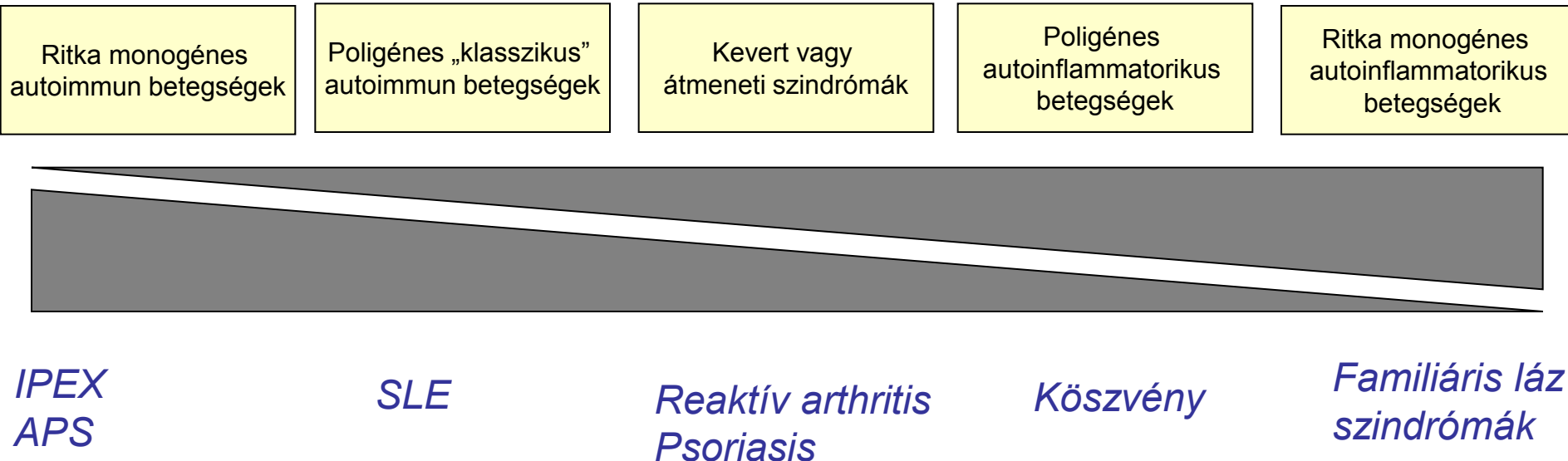
- Monogénes vagy poligénes genetikai rizikó
 - Környezeti triggertényezők
 - Hormonok
 - Fertőzések
 - Gyógyszerek
 - Egyéb fizikai hatások
 - Sejtkárosítás mechanizmusai, következményei
 - Önerősítő immunológiai folyamat alakul ki
 - Tolerancia vesztés fokozódik (autoantigén-boost hatás)
 - Epitóp spreading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

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 pozitívítás 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