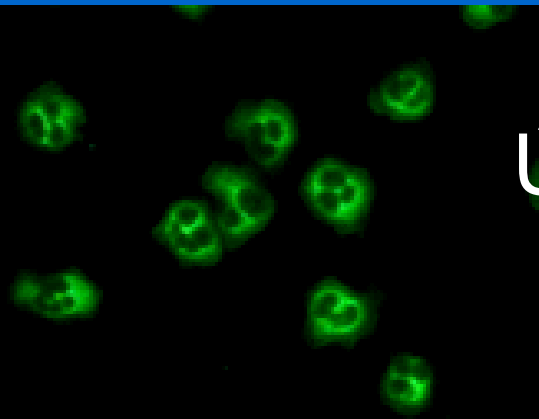




AUTOIMUNITA



Ústav imunologie 2.LF UK a FN Motol,
Praha



Autoimunita - definice

- **Schopnost imunitního systému reagovat s vlastními tkáněmi**

Základní vlastnost imunitního systému:

Schopnost rozpoznat škodlivé/neškodné

→ Autoimunita fyziologická

→ Autoimunita poškozující, autoimunitní choroby.

Selhání schopnosti rozpoznat

***škodlivé/neškodné*, selhání mechanismů**

tolerance

Centrální tolerance

pozitivní selekce - T lymfocyty CD4+CD8+ rozpoznávající HLA/peptid na APC se **střední afinitou** jsou zachováni a diferencují se do CD4/8, eliminovány jsou lymfocyty se **slabou afinitou** k HLA/peptid

negativní selekce - T-lymfocyty rozpoznávající autoantigeny s **vysokou afinitou** jsou eliminovány

Periferní tolerance

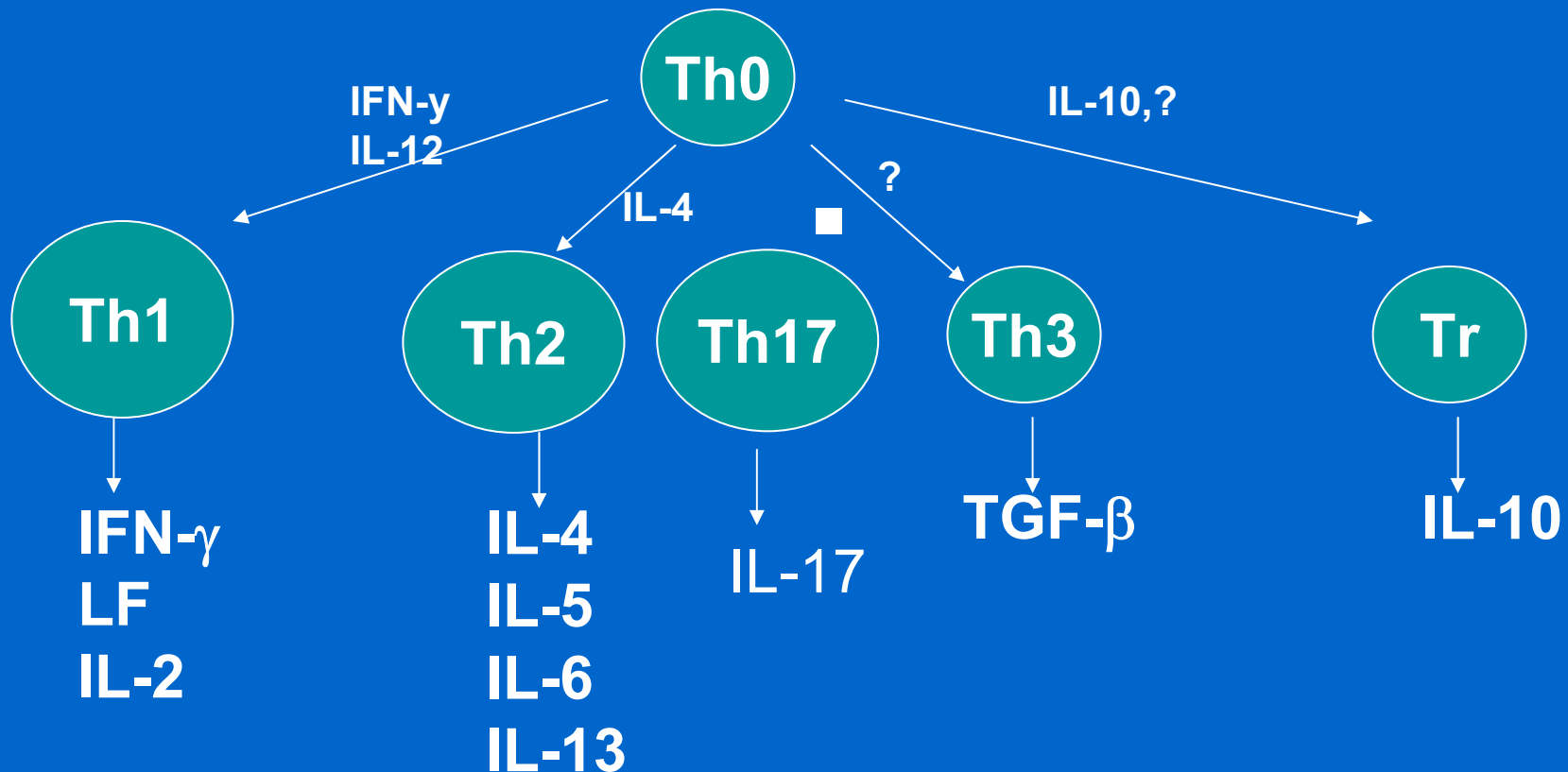
klonální anergie- funkční neodpovídavost lymfocytů indukovaná rozpoznáním antigenu

klonální delece - fyzická eliminace autoreaktivních klonů

klonální ignorance - neschopnost lymfocytů T rozpoznat autoantigen

suprese - regulace autoreaktivních lymfocytů jinými imunokompetentními buňkami

Subpopulace CD4+ T_H



buněčná imunita

humorální imunita

inhibice imunitní reakce, hojení

Mozaika a kaleidoskop autoimunity

redundance mechanismů udržujících toleranci -
selhání jednoho nevede obvykle k onemocnění
- **kombinace faktorů vnitřních a vnějších**



**kombinace různých autoimunitních projevů
v rámci jedince**

Autoimunitní choroby

- **Systemové**

Orgánově nespecifické
autoproti látky

- **Orgánově specifické**

Orgánově specifické
autoproti látky nebo
autoreaktivní T lymfocyty

Orgánově lokalizované
nespecifické autoproti látky

Systemové autoimunity I.

Onemocnění	Klinika – typické znaky	Autoprotilátky proti
Systemový lupus erytematodes	multiorgánové systémové onemocnění, polyartralgie, postižení kůže, ledvin, CNS a	Jaderným antigenům (ANA, anti ds-DNA, anti-Sm); krevním elementům
Revmatoidní artritida	zánětlivé postižení kloubů, bolesti a ranní ztuhlost kloubů	Fc částem imunoglobulinům (revmatoidní faktor, RF)
Dermatopolymyositida	svalová slabost a bolestivost, typický ekzém nad extenzory, nafialovělé otoky víček	Extrahovatelným nukleárním antigenům Jo-1, PM/Scl
Sjögrenova choroba	sicca syndrom sliznic, polyartralgie	Extrahovatelným nukleárním antigenům (SS-A, SS-B)

-
-
-

SLE - motýlový exantém

mladé ženy
kožní příznaky
CNS postižení
glomerulonefritidy
artralgie, únava
poruchy KO- trombo-
cytopenie, AIHA
poruchy menstruace,
sterilita, aborty
ds-DNA, ENA (Sm,SS-A)
snížení C3,C4



Systemové autoimunity II.

Onemocnění	Klinika – typické znaky	Autoprotilátky proti
Systémová sklerodermie	Raynaudův sy, progredující fibróza kůže a orgánů	Extrahovatelným nukleárním antigenům (Scl-70)
Smíšená choroba pojiva	Raynaudův sy, polyartralgie	Extrahovatelným nukleárním antigenům (U1-RNP)
Antifosfolipidový syndrom	opakované trombózy, potraty	Fosfolipidům (kardiolipinu) (ACLA)
Některé vaskulitidy	multiorgánové postižení	Cytoplazmatickým antigenům neutrofilů (ANCA)
Sarkoidóza	tvorba granulomů v různých orgánech, nejčastěji plicní postižení	Autoprotilátky ANA u některých pacientů; granulomatózní T _H 1 reakce vůči neznámému (auto?) antigenu

• • • Dermatomyositis - typické kožní léze

často paraneoplastický
projev - ca prsu, GIT,
plic



Systemová sklerodermie



Klasifikace primárních vaskulitid

AAV

Kalibr	ANCA	granulomy		ANCA
		ano	ne	
malé	+ c	Wegenerova gr.	MPA, Kawasaki	+ p -/+
střední	+/-	Churg-Strauss	PAN,GP H-Schonlein	-/+ -
velké	-	Takayashuova Hortonova art.		-
různé			Behcet Buerger	-
	-/+	překryvný syndrom		-/+

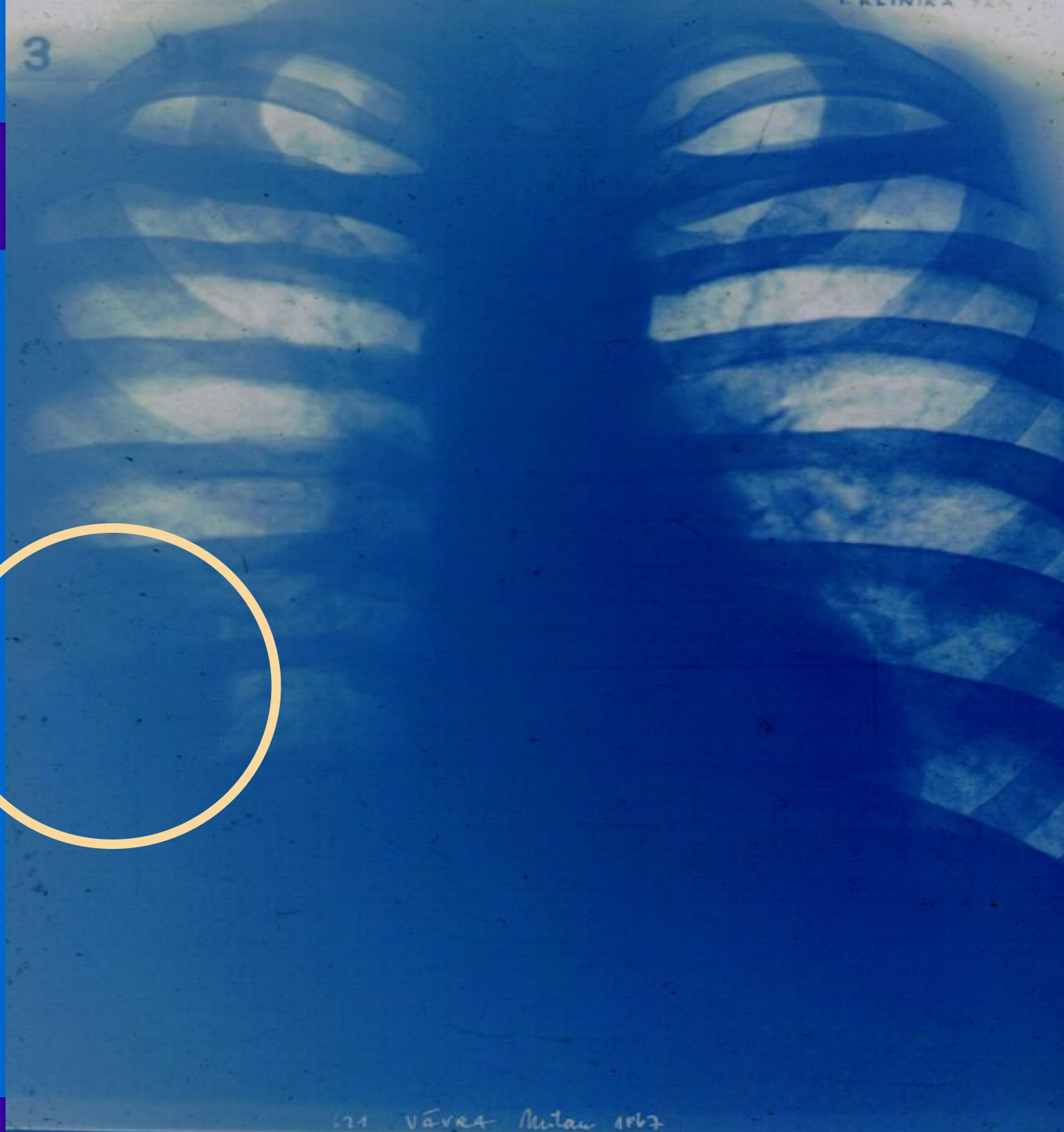
Charakteristika vaskulitických syndromů-1

Wegenerova granulomatóza

- sinusitis
- plicní infiltráty
- nefritis
- C-ANCA, PR3-ANCA

Mikroskopická polyarteritis - MPA

- - systémová
 - ledvinová-I RPGN
 - kožní - LCK vask.
 - P-ANCA, MPO-ANCA
(kožní - ANCA ne)



621 Väves Mitau 1967

Charakteristika vaskulitických syndromů- 5

Takayasuova arteriitis

(bezpulsová choroba)

- mladší pacienti 7:1
- oblouk aorty, odstup renálních arterií
- maligní hypertenze
- ANCA negativní
- vysoké zánětlivé parametry

Hortonova temporální arteriitis

(obrovskobuněčná a)

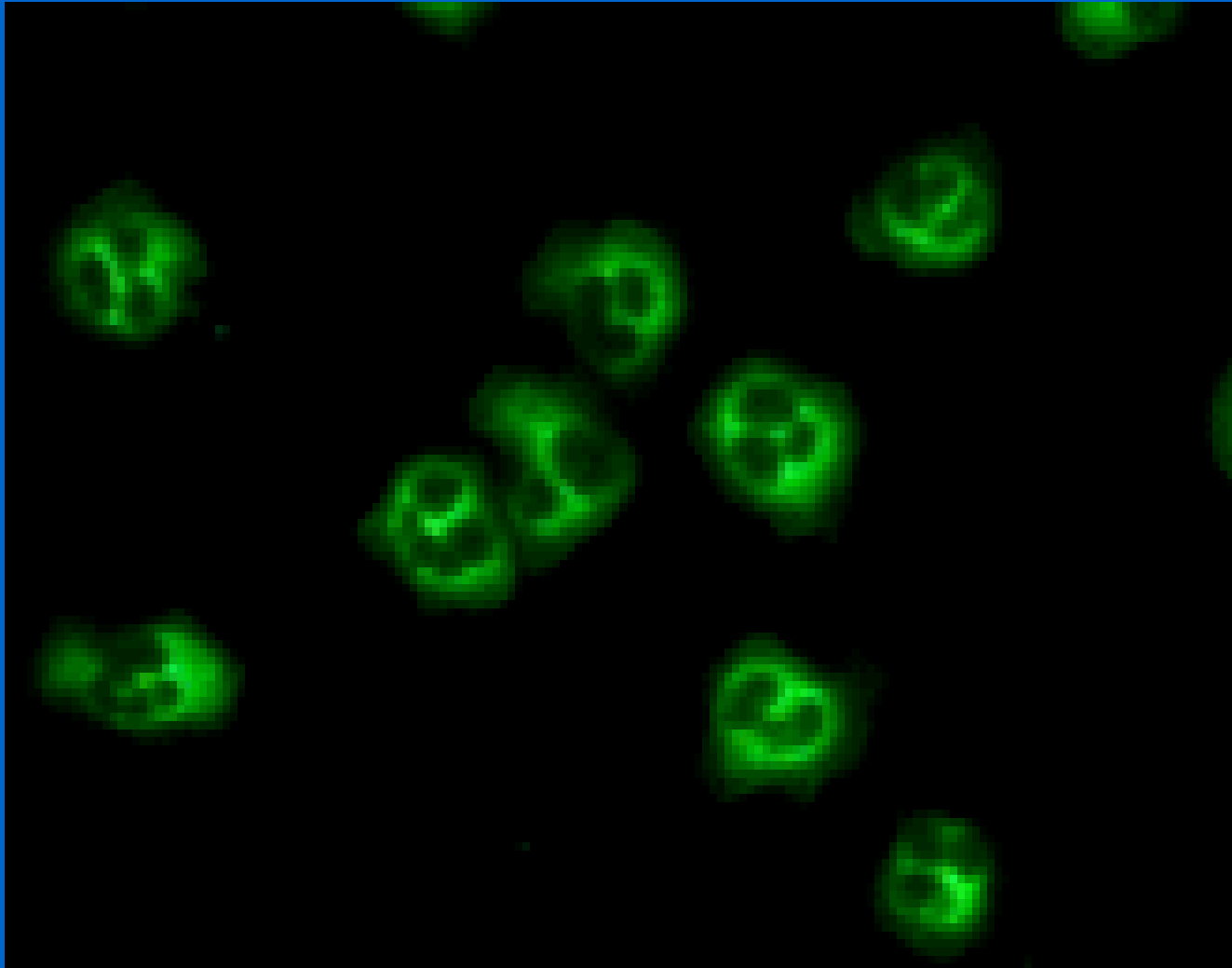
- starší pacienti 3:2
- • polymyalgia rheumatica
- bolesti v obl.hlavy a krku
- větve karotidy-amauróza
- ANCA negativní
- vysoké zánětlivé parametry

Takayasuova a Hortonova arteritida



-
-
-

Laboratorní diagnostika autoantilátok - nepřímá IF



(P-ANCA)

Orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění I.

Onemocnění	Postižení jiných orgánů	Autoprotilátky
Ulcerózní kolitida	uveitidy, pyoderma gangrenosum, erytema nodosum, artritidy, sklerozující cholangitida	Proti různým cytoplazmatickým antigenům neutrofilů (ANCA)
Crohnova choroba	artritidy, granulomatózní záněty v jiných lokalizacích (cheilitis, pankreatitis, erytema nodosum), uveitidy, polyneuropatie aj.	Proti mannanům kvasinky <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA); nejde v užším slova smyslu o autoprotilátky, ale jsou pro tuto chorobu velmi typické
Celiakie	dermatitis herpetiformis Dühring, orgánově specifické autoimunity	Proti antigenům endomysia (hlavně tkáňová transglutamináza)

Orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění II.

Onemocnění	Postižení jiných orgánů	Autoprotilátky
Autoimunitní hepatitida typ I	všechny typy mohou být součástí jiných autoimunitních chorob, např. systémového lupus erytematodes, Sjögrenova syndromu	Proti různým jaderným antigenům (ANA) a rozpustným jaterním antigenům (SLA; soluble liver antigen), proti cytoplasmatickým antigenům neutrofilů (ANCA)
typ II		Proti antigenům mikrozómů (LKM-1; anti-liver-kidney microsomes). Autoantigeny jsou enzymy ze skupiny cytochromu P450) Proti některým jaterním antigenům (např. asialoglykoproteinové receptory, alkohol dehydrogenáza)

Orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění III.

Onemocnění	Postižení jiných orgánů	Autoprotilátky
Primární biliární cirhóza	Sjogrenův syndrom, thyreoiditidy	Proti mitochondriálním antigenům (autoantigen M2, součást vnitřní strany mitochondriální membrány)
Primární sklerozující cholangitida	ulcerózní kolitida	Proti různým cytoplazmatickým antigenům neutrofilů (ANCA)
Plicní fibróza (kryptogenní fibrotizující alveolitida)	může být asociována s jinými systémovými chorobami (RA, vaskulitidy aj.)	Proti různým cytoplazmatickým antigenům neutrofilů (ANCA), proti cytokeratinům, častá pozitivita RF aj.

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění I.

Skupina	Onemocnění	Autoprotilátky s převážně diagnostickým významem	Autoprotilátky diagnostické i patogenetické	Autoreaktivní lymfocyty T
Autoimunitní endokrinopatie	Hashimotova thyreoiditida	Proti thyreoglobulinu a proti mikrozómům thyreocytů		
	Graves- Basedowova choroba, thyreotoxikóza		Proti receptoru pro TSH	
	Juvenilní diabetes mellitus	Proti antigenům β -buněk pankreatu (hlavně dekarboxyláze kyseliny glutamové, GAD65)		Proti GAD65
	Addisonova choroba		Proti antigenům kůry nadledvin (21-OH hydroxyláza)	

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění II.

Skupina	Onemocnění	Autoprotilátky s převážně diagnostickým významem	Autoprotilátky diagnostické i patogenetické	Autoreaktivní lymfocyty T
Autoimunitní endokrino-patie	Atrofická gastritida a perniciózní anémie		■ Proti žaludeční H ⁺ /K ⁺ ATPáze (součásti protonové pumpy a tzv. vnitřního faktoru zodpovědného za transport vitamínu B12)	
	Autoimunitní poruchy reprodukce a syndrom předčasného ovariálního selhání		Proti různým antigenům gonád, zejména proti enzymům účastnících se steroidogeneze	
	Autoimunitní polyglandulární syndromy		kombinace různých předchozích autoprotilátek	

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění III.

Skupina	Onemocnění	Autoprotilátky s převážně diagnostickým významem	Autoprotilátky diagnostické i patogenetické	Autoreaktivní lymfocyty T
Autoimunitní neurologická onemocnění	Myasthenia gravis	■	Proti acetylcholinovému receptoru	
	Periferní demyelinizační neuropatie		Proti gangliosidům (GM1)	
	Roztroušená skleróza	Autoprotilátky nepřítomny		Proti bazickému myelinovému proteinu
Autoimunitní cytopenie	Hemolytická anémie		Proti membránovým erytrocytárním antigenům	
	Trombocytopenie		Proti trombocytárním antigenům (GPIIb/IIIa)	
	Neutropenie		Proti membránovým antigenům neutrofilů	

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění IV.

Skupina	Onemocnění	Autoprotilátky s převážně diagnostickým významem	Autoprotilátky diagnostické i patogenetické	Autoreaktivní lymfocyty T
Autoimunitní kožní onemocnění	Pemphigus	■	Proti bazální vrstvě epidermis (např. desmoglein 1 a 3)	
	Psoriáza	Autoprotilátky nepřítomny		Proti neznámému autoantigenu (cytokeratin 17)
Autoimunitní oční onemocnění	Uveitis	Autoprotilátky nepřítomny		Proti retinálnímu S autoantigenu

Incidence autoimunit

- RA - 1-3%
- Sjogrenův sy
1/20 000
- Vaskulitidy
1/100 000
- Celkově autoimunitní choroby
 - • **5-7% populace**

Faktory ovlivňující vznik autoimunitních chorob

Vnitřní

- genotyp / HLA
- geneticky podmíněné ID (IgA, CID, CVID, WA, C1,2,4), geny kódující cytokiny, geny pro apoptózu
- hormony

Zevní

spouštěcí faktory

- • infekce
- UV
- léky
- jiné chemikálie (včetně potravy)
- stresové faktory-
neuroendokrinní osa

Rodinný výskyt autoimunitních chorob - příklady z ambulance

otec	matka	syn	dcera
DLE			pSS
Bechtěrev			RS
	PBC/AIH	AIHA	
	RA		SLE
	MCTD		RS
	pSS		RS
	AILS		AILS

Mechanismy účasti infekce

- uvolnění sekvistrovaných antigenů
- dostupnost skrytých determinant zvýšenou expresí HLA
- ektopická exprese HLA pod vlivem zánětlivých cytokinů
- molekulární mimikry, analogy/mimotopy
- redistribuce intracelulárních molekul na povrch buňky
- posun ve spektru produkce cytokinů
- aktivace okolních lymfocytů

Mechanismy působení UV záření

- (Modifikace autoantigenů)
- selhání kontroly autoreaktivních T lymfocytů jinými T lymfocyty CD4+
- SLE, SS - anti-SS-A,SS-B

TLI (Vysoké dávky 42,5 Gy a frakcionované 17x2,5) - indukce orgánově specifických autoimunitních onemocnění u myší - prevence adoptivním transferem lymfocytů - CD4+

Mechanismy účasti léků a chemických látek

- **Periferní** - modifikace autoantigenů (isoniazid, hydralaziny)
- hapteny (metyl-dopa)■
- **centrální** účinek na lymfoidní buňky (penicilamin)
- Reakce na cizorodý materiál, aktivace makrofágů, produkce cytokinů (Si)

Složky potravy a autoimunita

- **Gluten - celiakie**
- kravské mléko - diabetes I.typu?
- L-tryptofan, olej - eosinofilní fasciitis
- L-canavanin - SLE
- aromatické aminy - potravinářské barvivo, šampóny - SLE
- nasycené tuky - různé (kyslíkové radikály)

Léky a autoimunitní choroby

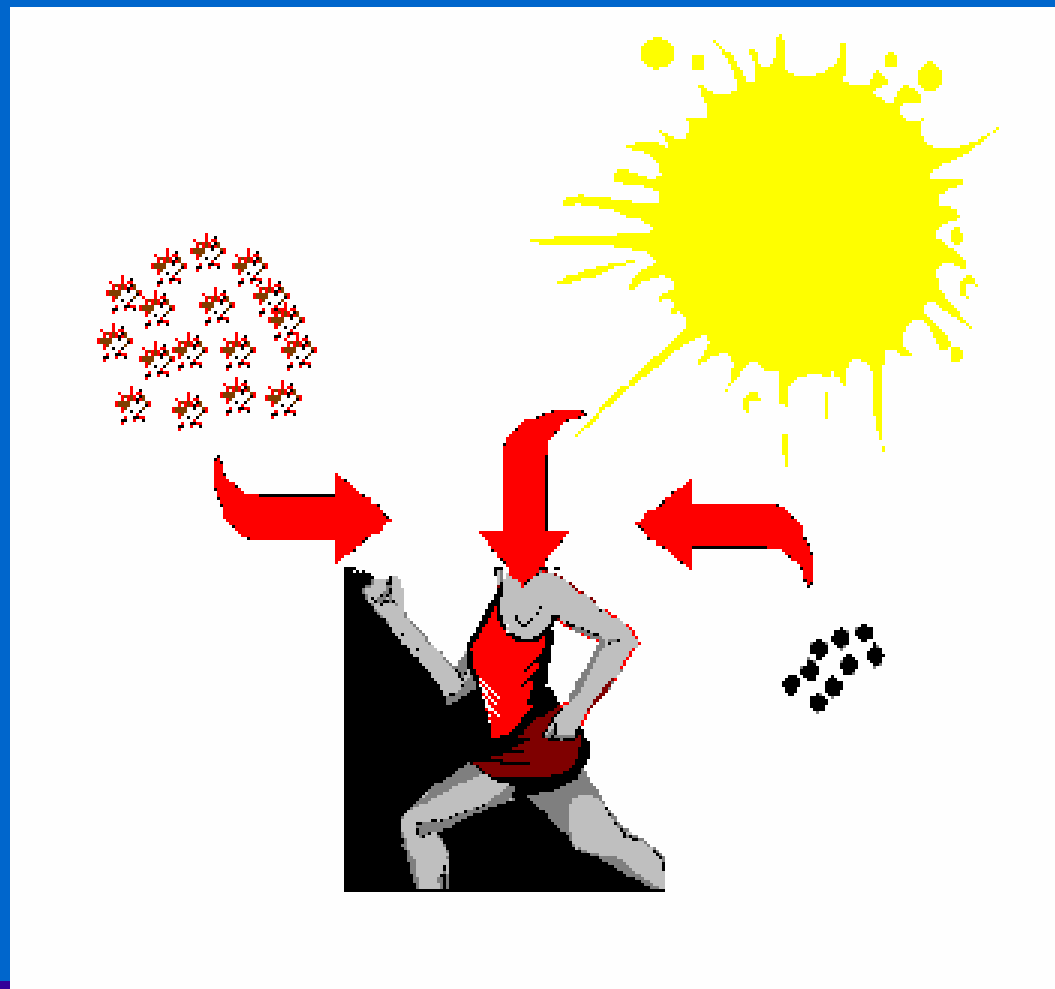
- beta-blokátory, hydantoináty,
- Prokainamid (inhibice DNA metyltransferázy) ■
- D- penicilamin, hydralazin, orální kontraceptiva, isonizaid (acetylace)

indukce autoprotilátek (ds- DNA, histony, kardiolipin), vzácněji klinických příznaků

Chemické sloučeniny a autoimunitní choroby

- N-nitroso-sloučeniny (diabetes I.typu)
- hydraziny (aromatické aminy) - SLE
- SiO₂ (silikóza, vaskulitida, SLE, sklerodermie, RA, D-PM, glomerulonefritida)
- silikonové polymery (sklerodermie, SLE, RA)

Mozaika autoimuniti



Autoimunitní reakce

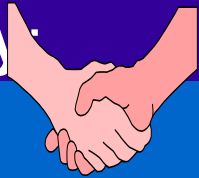
- **Humorální - autoprotilátky**
- Mechanismy poškození - II. typ (cytotoxická reakce, funkční - stimulance, inhibice), III. typ - imunokomplexy.
- Přímá účast v patogenezi/diagnostický marker
- Vysoký titr, vysoká afinita, IgG
- **Buněčná - autoreaktivní T lymfocyty**
- Mechanismy poškození - IV. Typ (granulomatózní zánět, Th1 cytokiny, cytotoxická buněčná reakce)
- Diagnosticky nepoužitelné
- Od fyziol. T ly se nedají odlišit

Klinické příznaky autoimunitních chorob

- Celkové, nespecifické: únava, malátnost, bolesti svalů, bolesti kloubů, zvětšení lymfatické tkáně (uzlinový sy), subfebrilie až febrility, neprospívání/váhový úbytek
- Postižení jednotlivých orgánů

•
•
•

Kožní projevy:



ekzémy
kopřivka
purpura
erytema nodosum

dermatomyositis, SLE
vaskulitidy
vaskulitidy, trombocytopenie
vaskulitidy

ORL:



zduření slinných žláz
porucha polykání
granulace sliznice

Sjögrenův syndrom
systémová sklerodermie,
dermatomyositis
Wegenerova granulomatosa

Oční příznaky

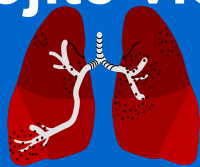


otoky víček, lividní zbarvení
dermatomyositis

uveitidy
dvojité vidění

JCA
myasthenia gr.

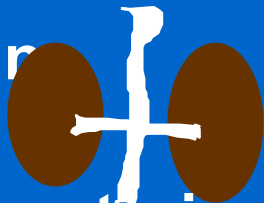
Plicní
postižení:



poruchy funkce
(restrikční)
kašel, hemoptýza

vaskulitidy,
sarkoidosa

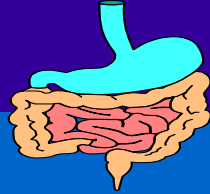
Postižení ledvin



hematurie, proteinurie,
nefrotický syndrom
renální selhání

SLE, vaskulitidy
RPGN, GN

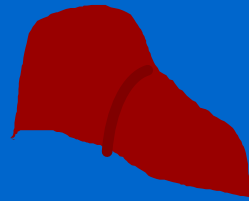
•
•
•
Postižení gastrointestinálního systému:



**průjmy, bolesti břicha,
krvácení**

**Crohnova choroba, UC, celiakie,
Henoch-Schönleinova purpura**

Postižení jater:



**hepatosplenomegalie
choroby**



systemové

porucha funkce jater

**syst. JCA, SLE
autoim. hepatitidy**

**Postižení
kloubů:**



artritidy

JCA, RA, SLE, vaskulitidy





Postižení periferních nervů:

parézy, polyneuropatie

vaskulitidy



Postižení CNS:

epilepsie,
psychotické příznaky,

vaskulitidy, SLE



Diagnóza autoimunitního onemocnění

- NO: klinické příznaky, RA, OA (spouštěcí faktory),
- Laboratorní vyšetření - imunologické (diagnóza autoimunity, specifikace podtypu autoimunity - prognóza, terapie)
- Laboratorní vyšetření biochemické, hematologické a zobrazovací metody - posouzení aktivity choroby, funkční a morfologické poškození orgánů (aktuálnost terapie)

Včasná diagnóza může být prevencí ireverzibilního poškození


Léčba autoimunit -idea - obnovení autotolerance

orální indukce tolerance vůči
známému autoantigenu (kolagen II,
uveální antigen, Copaxone – s.c.)
manipulace Th1/Th2/Th3
(anti/cytokinová terapie, modulace
antigenem)
korekce definovaných imunodeficitů

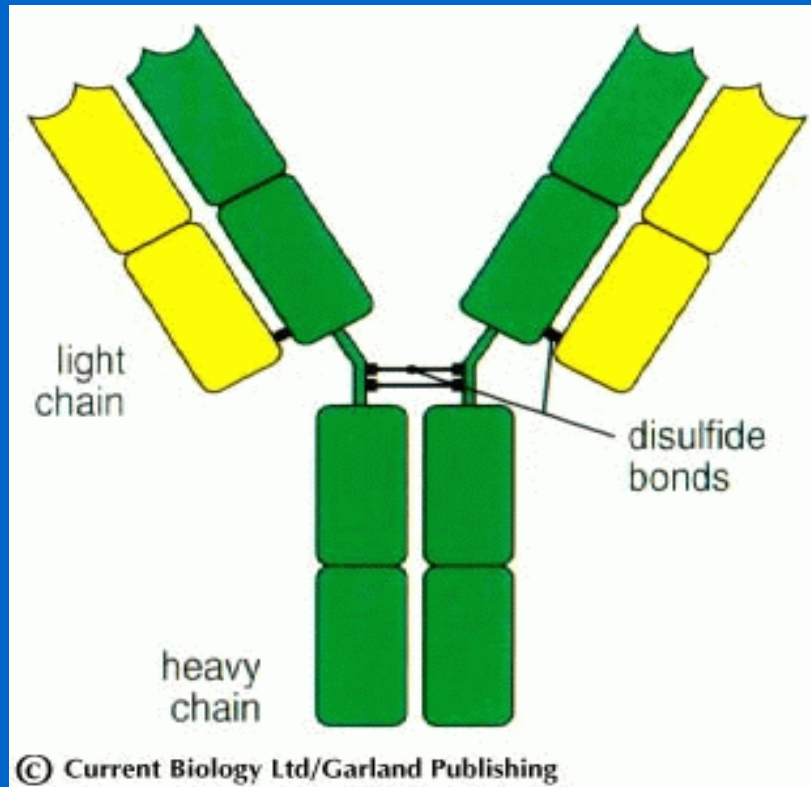
Antigenně nespecifická terapie

Zásah na různých stupních imunitní reakce: všechna dostupná imunosupresiva včetně ivig, SCT

Cílená léčba:

- Protizánětlivé cytokiny ■ 
- Anti TNF - infliximab, etanercept, adalimumab
- IL-1Ra, IFN beta, IL-10
- B-ly – Rituximab, T-ly – CD3, ATG
- DC and Treg – mohou být také specifické
- Ostatní
 - blokování adhesivních molekul,
 - Inhibice přenosu signálu – MAPK inhibitory

Intravenózní imunoglobuliny

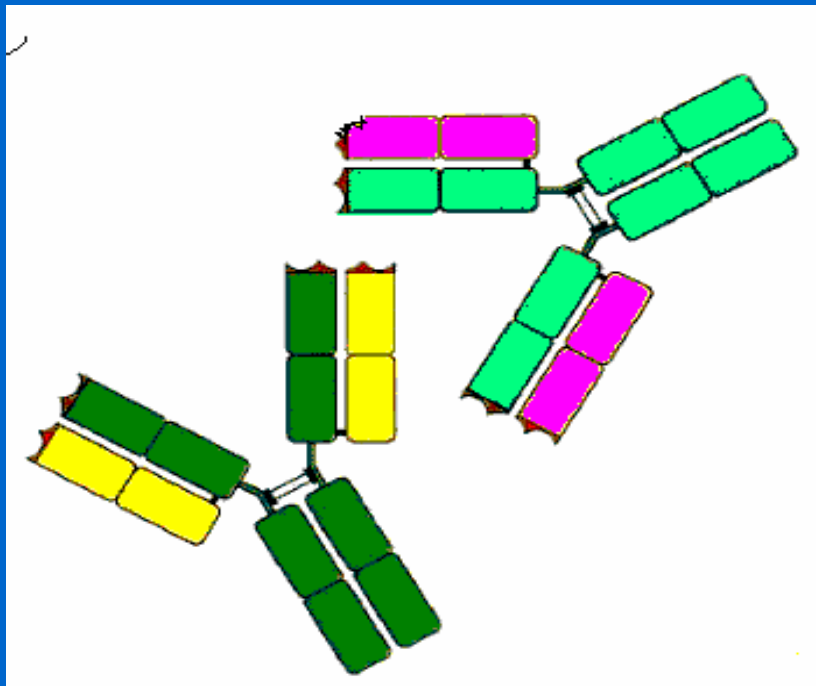


1 g cca 4×10^{18} molekul
IgG, specifita cca 10^7

Komplexní efekt :

- závislý na Fc fragmentu
- závislý na $F(ab)_2$ fragmentech
- jiné

Antiidiotypová aktivita IVIG



Antiidiotypy proti autoAb

- gp IIb/IIIa
- thyreoglobulin
- factor VIII
- ANCA, ds-DNA
- BCR, TCR na lymfocytech
- Anti-Fas, h2GPI.

Ivig u autoimunitních onemocnění

- Výhody:

Komplexní mechanismus
Málo vedlejších účinků

- Nevýhody:

- Anafylaktické reakce
- Selhání ledvin
- Vysoká cena – je to stále pravda?
- Anti-TNF??, Rituximab jsou také drahé!

Budoucnost: antigen-specifické ivig

Toward molecular targeting with specific intravenous immunoglobulin preparation.

Léčba autoimunit - praxe

Systemové - nespecifická imunosuprese (kortikoidy, cytotoxické látky (alkylační látky - cyklofosfamid, analoga purinů - azathioprin, mykofenolát, antimetabolity - metotrexát, antibiotika- cyklosporin A, tacrolimus), ATG, monokl. protilátky

Orgánově specifické - nespecifická imunosuprese

- u endokrinopatií - substituční léčba produktu žlázy zničené autoimunitním procesem

Minimalizace známých spouštěcích faktorů