

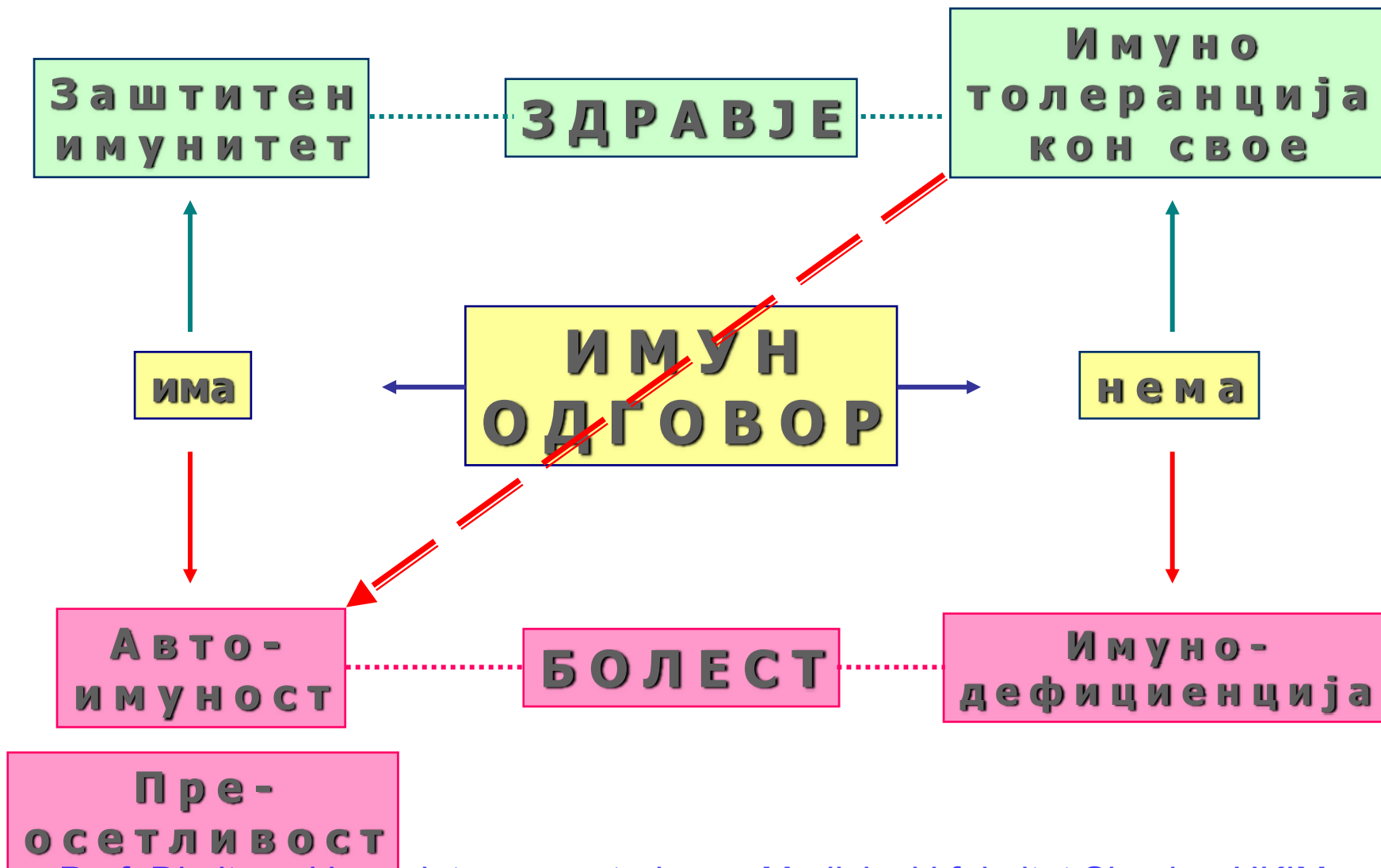
АВТОИМУНИ ЗАБОЛУВАЊА

Проф. д-р Кочо Димитровски



www.itm.org.mk

Спектар на имун одговор





АВТОИМУНОСТ - дефиниција

Несоодветен одговор на имуниот систем кон сопствените антигени = автоимуност

Автоимуноста
е проблем на
разликување на
своето од туѓото





АВТОИМУНОСТ

Причина:

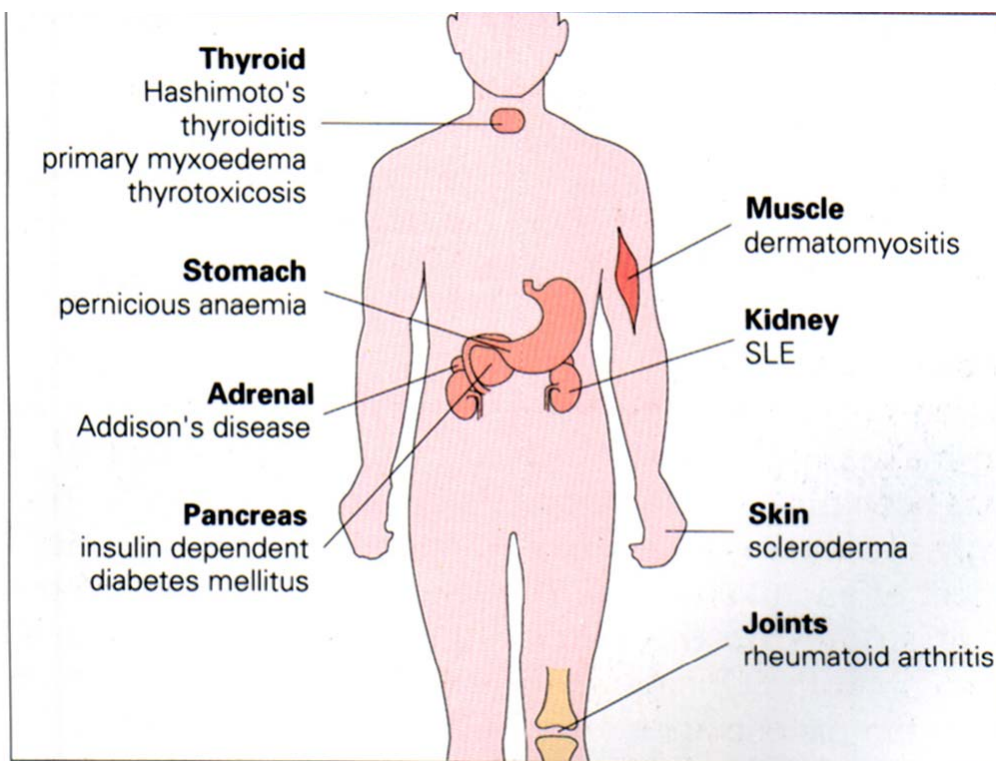
лимфоцити кои реагираат кон сопствени АГ:

- дефект во елиминацијата на овие лимфоцити за време на нивното созревање ВО ТИМУС (NB. централна толеранција).
- присутни се и кај здрави индивидуи, но нивната активност се регулира со клонска анергија или супресија (NB. периферна толеранција).
↳ нарушена регулација = автоимуност.

Спектар на автоимуни болести

Орган
специфични
автоимуни
заболувања

Системски
автоимуни
заболувања



Спектар на автоимуни болести

Орган специфични

зависи дали целниот АГ е локализиран во едно ткиво или е широко распространет

Системски (орган неспецифични)

Хашимотов тироидит
Примарен микседем
Тиротоксикоза
Пернициозна анемија
Автоимун атрофичен гастрит
Адисонова болест
Предвремена менопауза
Инсулин зависна шеќерна болест
Гудпастеров синдром
Машка неплодност
Мијастенија гравис
Пемфигус фулгарис
Пемфигоид
Симпатетична офталмија
Факоген увеит
Мултипла склероза
Автоимуна хемолитичка анемија
Идиопатска тромбоцитопенична пурпура
Идиопатска леукопенија
Примарна билијарна цироза
Активен хроничен хепатит (HBsAg негативен)
Криптогена цироза
Улцеративен колит
Сјегренов синдром
Ревматоиден артрит
Дерматомиозит
Склеродермија
Мешано сврзоткивно заболување
Дискоиден лупус еритематодес
Системски лупус еритематодес (СЛЕ)



Патогенеза - мултифакториелна

- Генетска предиспозиција
 - кодирање на различни МНС молекули
- Дополнителни инфекции
 - при миграција на население, средба со нови инф.
- Демографски
 - најчесто меѓу средновежни жени
- Специфични фактори од околината
- Стареење, стрес, хормони, бременост

АВТОИМУНОСТ - Генетски фактори

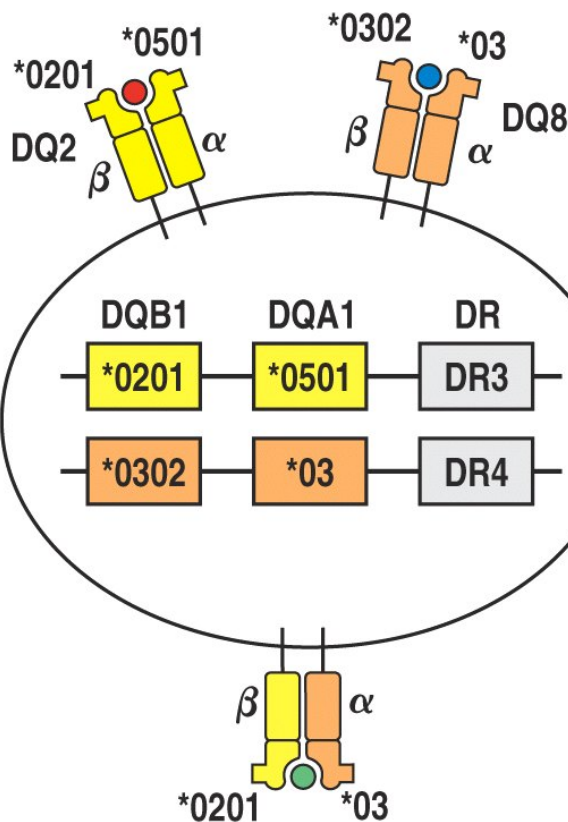
вовлечени се повеќе гени
најсилна асоцијација со МНС-II антигените (RR)

Болест	HLA алел	Relative Risk	Пол (Ж/М)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	1
Multiplex Sclerosis	DR2	4.8	10
Grave's Disease	DR3	3.7	5
Myasthenia gravis	DR3	2.5	1
SLE	DR2/DR3	5.8	10-20
Type I IDDM (T1D)	DR3/DR4 hetzygote	25	1
Rheumatoid Arthritis	DR4	4.2	3
Pemphigus Vulgaris	DR4	14.4	1
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3.2	4-5

АВТОИМУНОСТ - Генетски фактори

IDDM

People heterozygous for DQ2 and DQ8 are most susceptible to IDDM



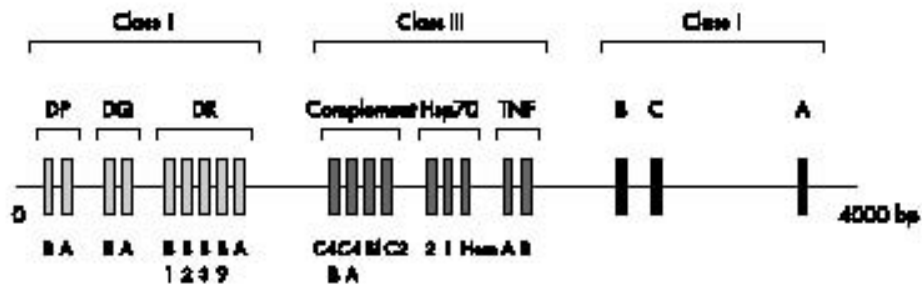
Heterozygote-specific heterodimer is strongly associated with susceptibility to diabetes

АВТОИМУНОСТ - Генетски фактори

IDDM

Risk	HLA locus			Amino-acid position in DR β chain			
	DQB1	DQA1	DRB1	67	71	74	86
High	*0302 *0201	*03 *0501	*0401 *03	L	K	A	G
High	*0302 *0201	*03 *0501	*0405 *03	L	R	A	G
Moderate	*0302 *0201	*03 *0501	*0404 *03	L	R	A	V
Protective	*0302 *0201	*03 *0501	*0403 *03	L	R	E	V

АВТОИМУНОСТ - Генетски фактори



T1D
(тип 1 Дијабетес
мелитус – инсулин
зависен)

HLA-DR	DQA1	DQB1	DRB1	Susceptibility
DR2	0102	0602	1501	Protective
DR2	0102	0502(AZH)	1601	Predisposing
DR2	0103	0601	1502	Neutral
DR3	0501	0201	0301	High Risk
DR4	0301	0302	0401	High Risk
DR4	0301	0302	0402	Predisposing
DR4	0301	0302	0403	Neutral
DR4	0301	0302	0404	Predisposing
DR4	0301	0302	0405	High Risk
DR4	0301	0301	0401	Neutral
DR4	0301	0303	0401	Neutral
DR6	0201	0303	0701	Protective
DR7	0101	0503	0401	Protective

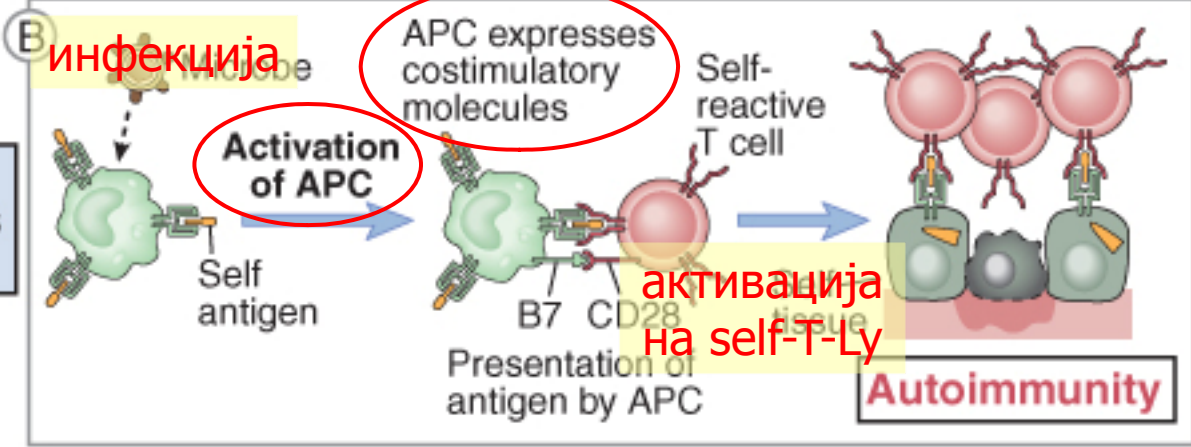
АВТОИМУНОСТ - ИНФЕКЦИИ

Self-tolerance



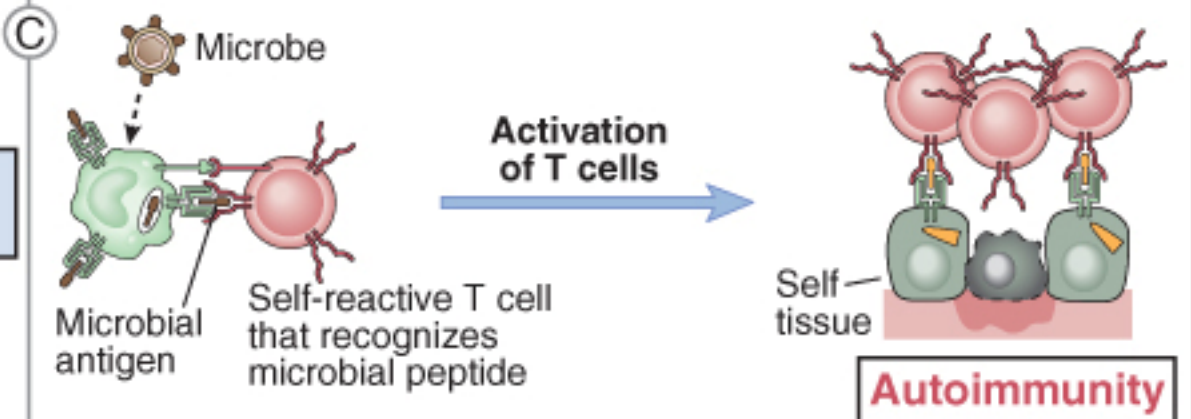
нормална состојба

Induction of costimulators on APCs



Ly не се специфични за инфектот – **bystander activation**.

Molecular mimicry



инфектот содржи AG кој вкрстено реагираат со сопствените AG – **молекуларна мимикрија**



молекуларна мимикрија

протеин	резидуа	секвенца
human CMV	79	P D P L G R P D E D
HLA-DR	60	V T E L G R P D A E
Polio virus	70	S T T K E S R G T T
Acetil holin receptor	176	T V I K E S R G T K
Klebsiela pneumoniae	186	S R Q T D R E D E
HLA-B27	70	K A Q T D R E D L
HIV p24	160	G V E T T T P S
human IgG constant	466	G V E T T T P S



Автоимуност – други фактори

- анатомски алтерации на ткивото:
 - пост трауматски UVEITIS (око)
 - пост васектомија ORCHITIS (сперма)
- ХОРМОНСКИ:
 - жени vs. мажи:
 - SLE 10-20 x >
 - Multiplex Sclerosis 10x >
 - Hashimoto's thyroiditis 4-5x >
- timing



Автоимуност – примери

орган специфични

директно клеточно оштетување:

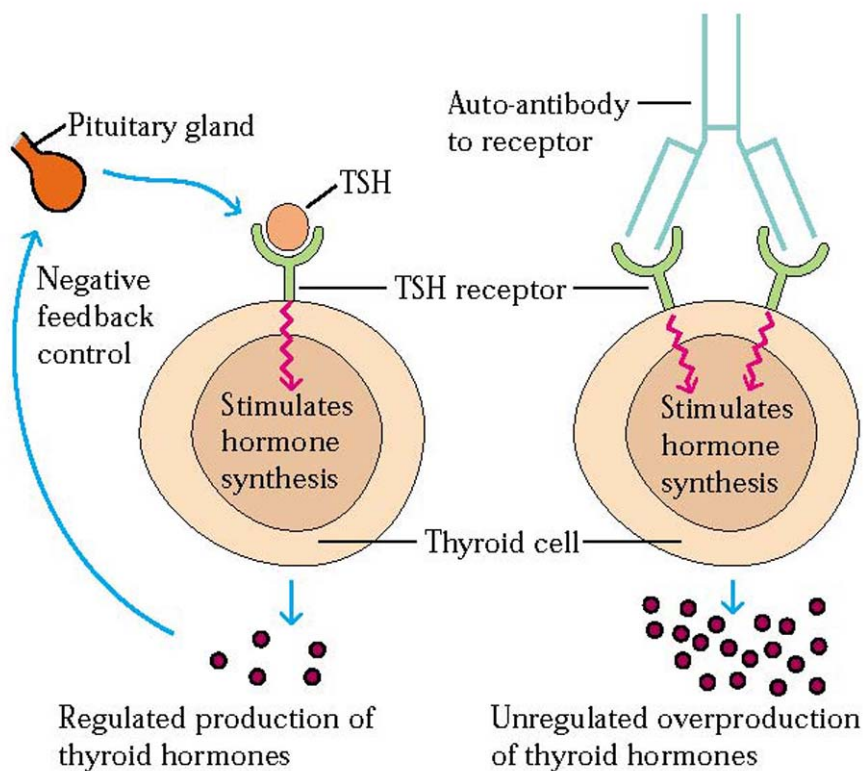
Lu и/или At кон мембрански AG на клетката = цитолиза или воспаление. Оштетените клетки се заменуваат со сврзо ткиво = ↓ функција

- **Хашимото тироидитис** (T_{DTH} , авто-АТ)
- **Автоимуна анемија** (авто-АТ: кон IF-B12 = пернициозна; кон клеточни Аг = хемолитичка; предизвикана со лекови – пеницилин, метилдопа)
- **Гудпастер синдром** (авто-АТ кон базална м-на на бубрежни гломерули и алвеоли од плуката)
- **Инсулин зависен Диабетес мелитус (T1D)** (CTL, авто-АТ.

АВТОИМУНОСТ – примери

орган специфични

STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)



СТИМУЛИРАЧКИ АНТИТЕЛА:

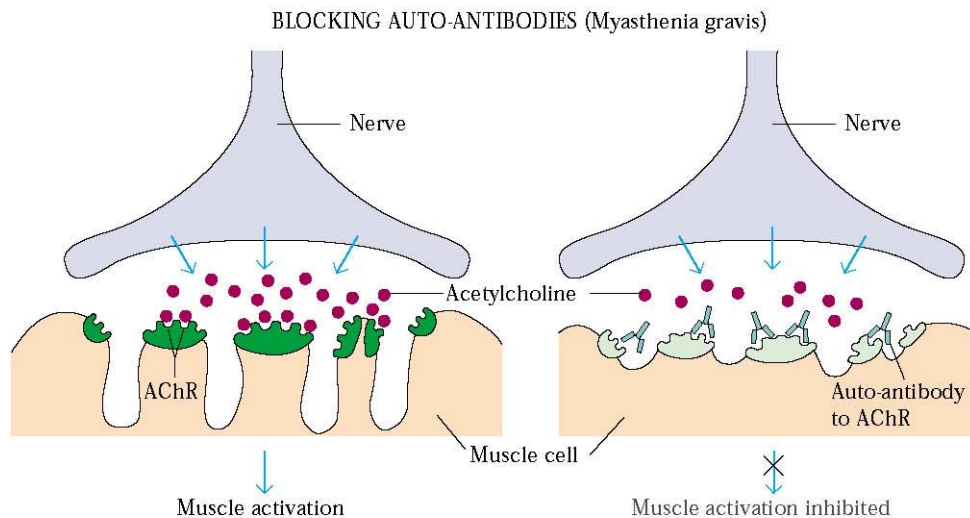
Ат може да реагираат како **АГОНИСТИ** и со врзување за хормонскиот рецептор го **СТИМУЛИРААТ** (стимулацијта не е регулирана со feed back!!!)

пр. **Тиреотоксикоza**
(Graves-ова болест)

(авто-Ат за TSH рецептор на тироидната жлезда)

АВТОИМУНОСТ – примери

орган специфични



блокирачки антитела:

АТ кои реагираат како **АНТАГОНОСТИ** и со врзување за хормонскиот рецептор го **БЛОКИРААТ**

пр. **Мијастенија гравис** (авто-АТ кон

ацетилхолински рецептор на неуромускулната плоча)

Prof. Dimitrovski - za interna upotreba na Medicinski fakultet Skopje - UKIM

Аутоимуност – примери

орган неспецифични

Имуниот одговор е насочен кон широк спектар на АГ кои се распространети во ткивата

пр. **SLE** (авто-АТ кон ДНК, Ерс, Трс, Лкс, фактори на коагулација)



пр. **Мултипла склероза** (авто-реактивни Т лимфоцити кои ја оштетуваат миелинската обвивка на нервните влакна)

пр. **Реуматоиден артритис** (група на авто-АТ (IgM) кон Fc фрагментот на IgG, а потоа комплексот At-Ag (IgM-IgG) се таложи во зглобовите.



Автоимуност – третман

Идеален третман е оној кој го редуцира само автоимуниот одговор, додека останатиот имун одговор е интактен – до денес таков третман НЕМА!

ИМУНОСУПРЕСИВНИ ЛЕКОВИ:

corticosteroidi, azathyoprin, cyclophosphanide

= општа редукција на имун одговор = ↑ ризик од инфекции и малигни болести

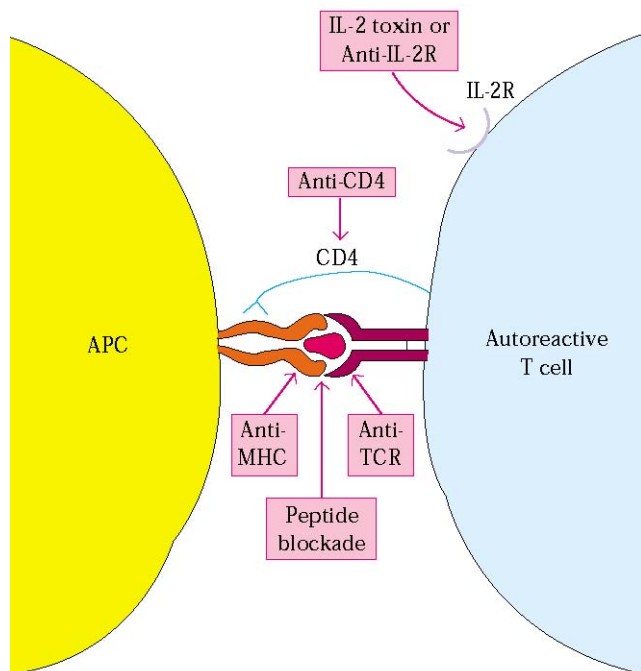
cyclosporin A, FK 506

= блокираат пренос на сигнал низ TCR = инхибираат само активирани Т лимфоцити

ПЛАЗМАФЕРЕЗИ:

= отстранување на големи количини на Ат од плазмата = ефект кај автоимуни болести кои се базираат само на авто-Ат со висок титар.

Аутоимуност – третман



ИМУНОМОДУЛАЦИЈА:

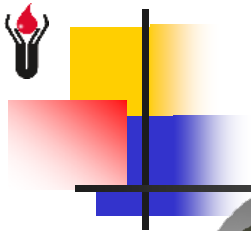
- синтетски пептиди (се разликуваат од само една аминокиселина од оригиналниот пептид, што е доволно за БЛОКАДА)
- моноклонски антитела (кон молекули кои учествуваат во активацијата на имуниот с-м: anti-MHC, anti-TCR, anti-CD4, anti-IL2R)

ОРАЛНИ АНТИГЕНИ:

= се дават преку уста со тенденција да предизвикаат ИМУНА НЕРЕАКТИВНОСТ - толеранција

ВАКЦИНА:

= во развој



That's All Folks!





ПРАШАЊА ??????????????