

Immunológia alapjai

28. Előadás

Tolerancia és Autoimmunitás

Immunrendszer

FELISMERÉS

SAJÁT

NEM-SAJÁT

normál immun-homeosztázis

TOLERANCIA

ELIMINÁLÁS



AUTOIMMUNITÁS

TUMOROK

IMMUN
DEFICIENCIÁK

HYPERSZENZITÍV
REAKCIÓK

MEGVÁLTOZOTT immun-homeosztázis= IMMUNOPATHOLÓGI

TOLERANCIA

- **AKTIV**
- **PASSZIV**

AUTOIMMUNITÁS

- **FIZIOLÓGIÁS AUTOIMMUNITÁS**
- **AUTOIMMUN BETEGSÉGEK**

TOLERANCIA JELLEMZŐI

Az immunológiai tolerancia azt jelent, hogy kialakul egy válaszképtelenség egy molekulával szemben, amit az immunrendszer felismert

Ugyanazon molekuláris és celluláris alkotóelemek hozzák létre, mint a támadó jellegű immunválaszt, a különbség csak az effektor fázisban van.

Csak az adaptív immunválaszban jön létre

Genetikailag nem meghatározott

Tolarancia mechanizmusok hozzák létre

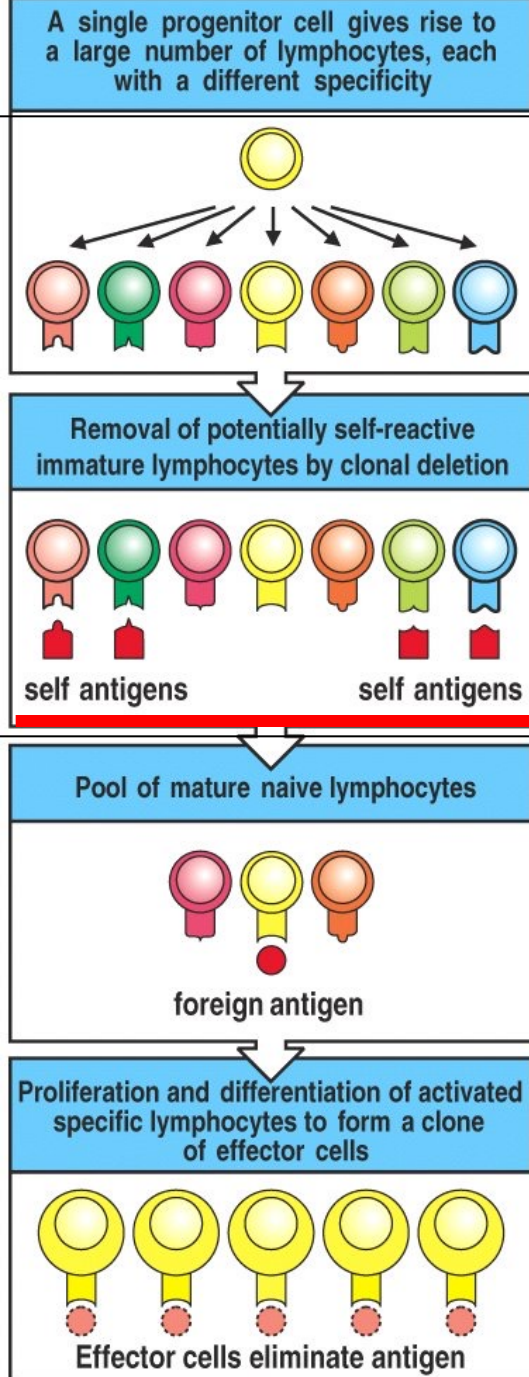
Tolerancia típusok

1. Centrális Tolerancia: a T és B sejt érés során alakul ki

2. Perifériás Tolerancia: érett sejteken alakul ki

- A tolerancia kialakulásához és folyamatos fenntartásához az antigén (**tolerogén**) folyamatos jelenléte szükséges

Tolerancia típusok



Proliferáció

Ig vagy TcR génátrendeződés
→ Antigénreceptor expresszió

Elsődleges nyirokszervek

Szelekció → **Centrális tolerancia**

Antigénfelismerés

Perifériás nyirokszervek

Proliferáció – vagy
Deléció és Anergia → **Perifériás tolerancia**

„Sajáttal szembeni”-Tolerancia

az újszülöttkortól alakul ki a sejtek klonális deléciójával

- Nagyon stabil
- Éretlen sejtek sokkal érzékenyebbek a tolerancia indukcióra.
- Alacsony dózisú antigén kialakítja

Centrális T-sejt Tolerancia → tímusz szelekció

Pozitiv Szelekció:

Epithelsejtek – Kettőspozitív (DP) Thymociták

Thymus Kortex

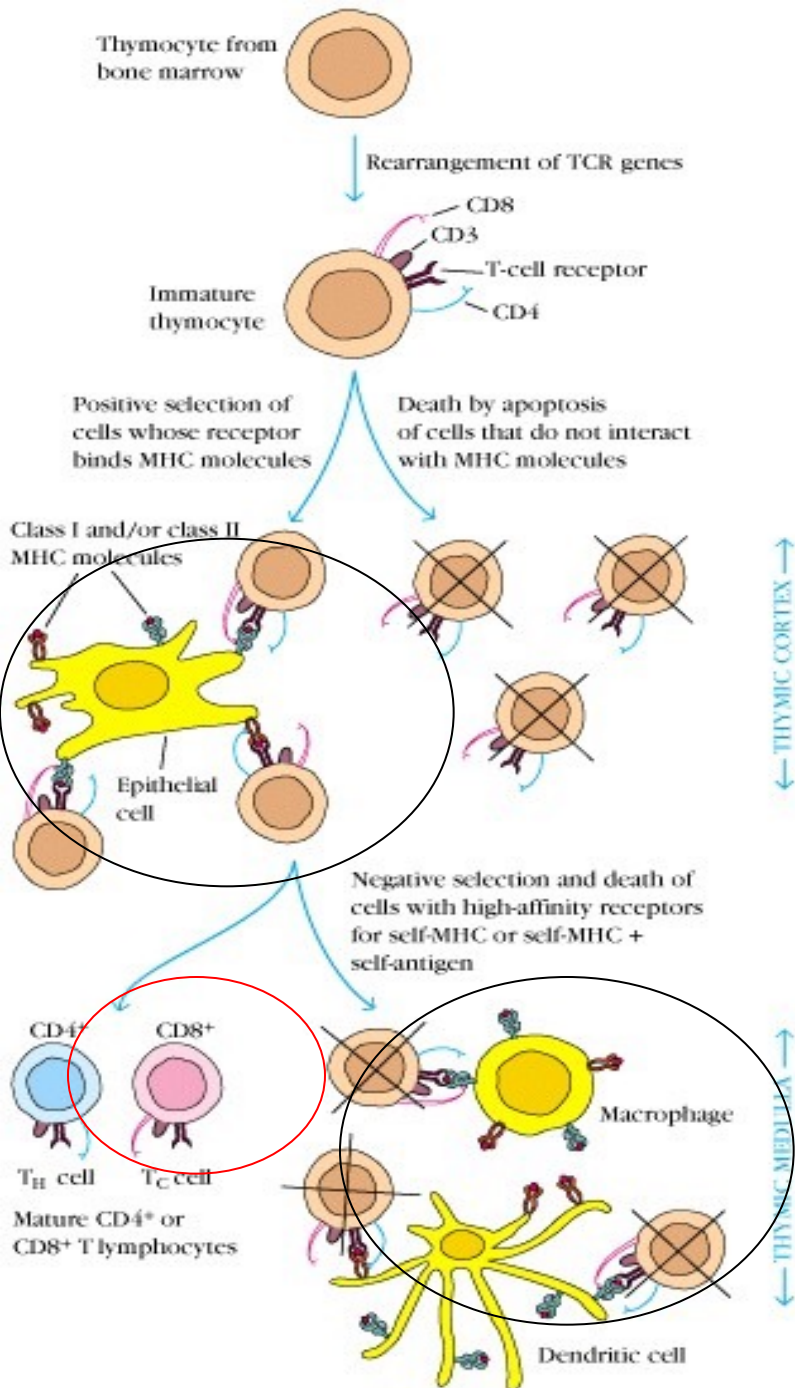
DP sejtek, melyek saját MHC-t képesek
Felismerni túlélnek

→ **MHC RESTRIKCIÓ**

Negativ Szelekció

APC (Makrofág vagy DC) – Timocita
Kölcsönhatás a tímusz medullában

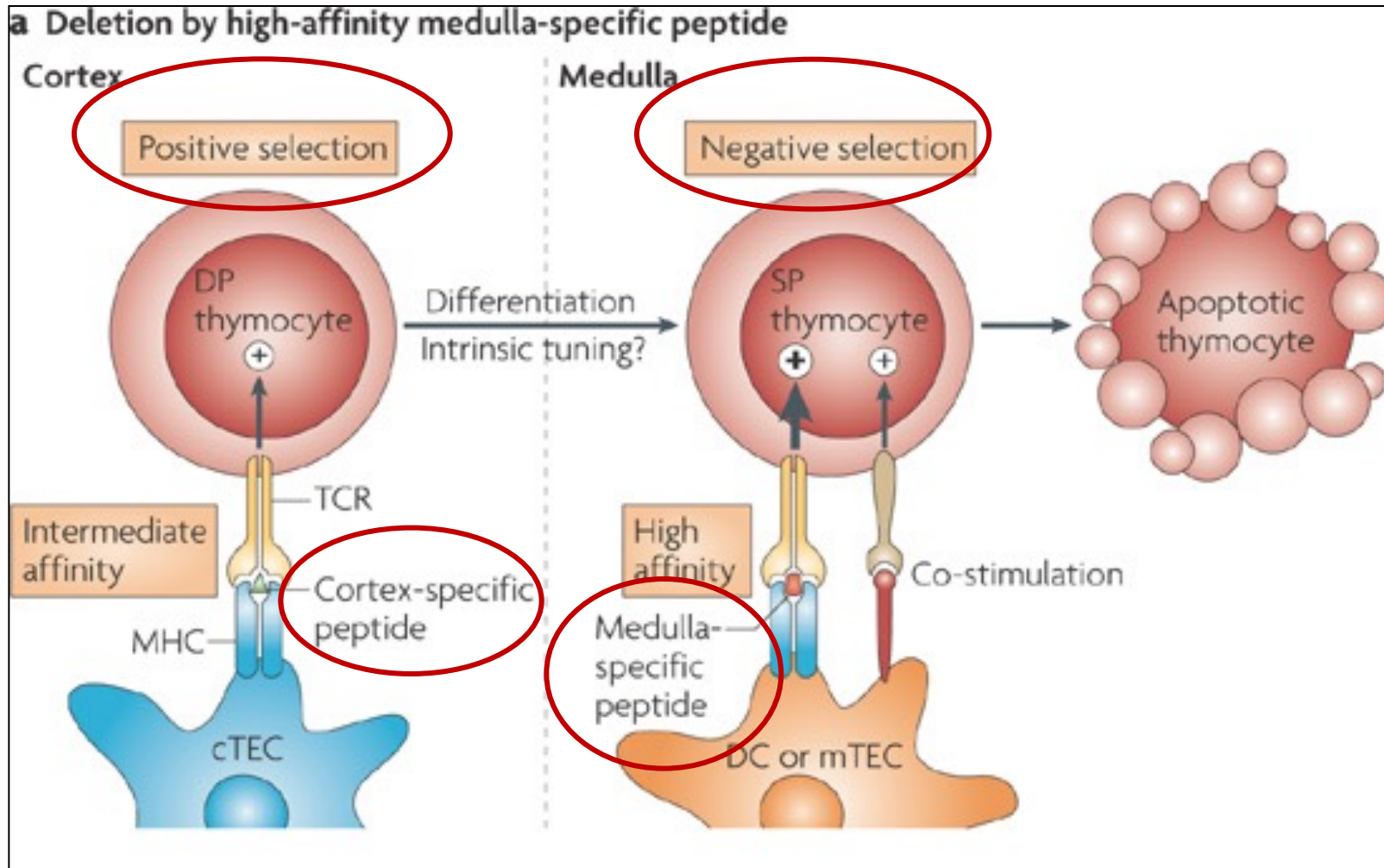
Saját struktúrákra nagy affinitású sejtek
Apoptózisa → **TOLERANCIA**



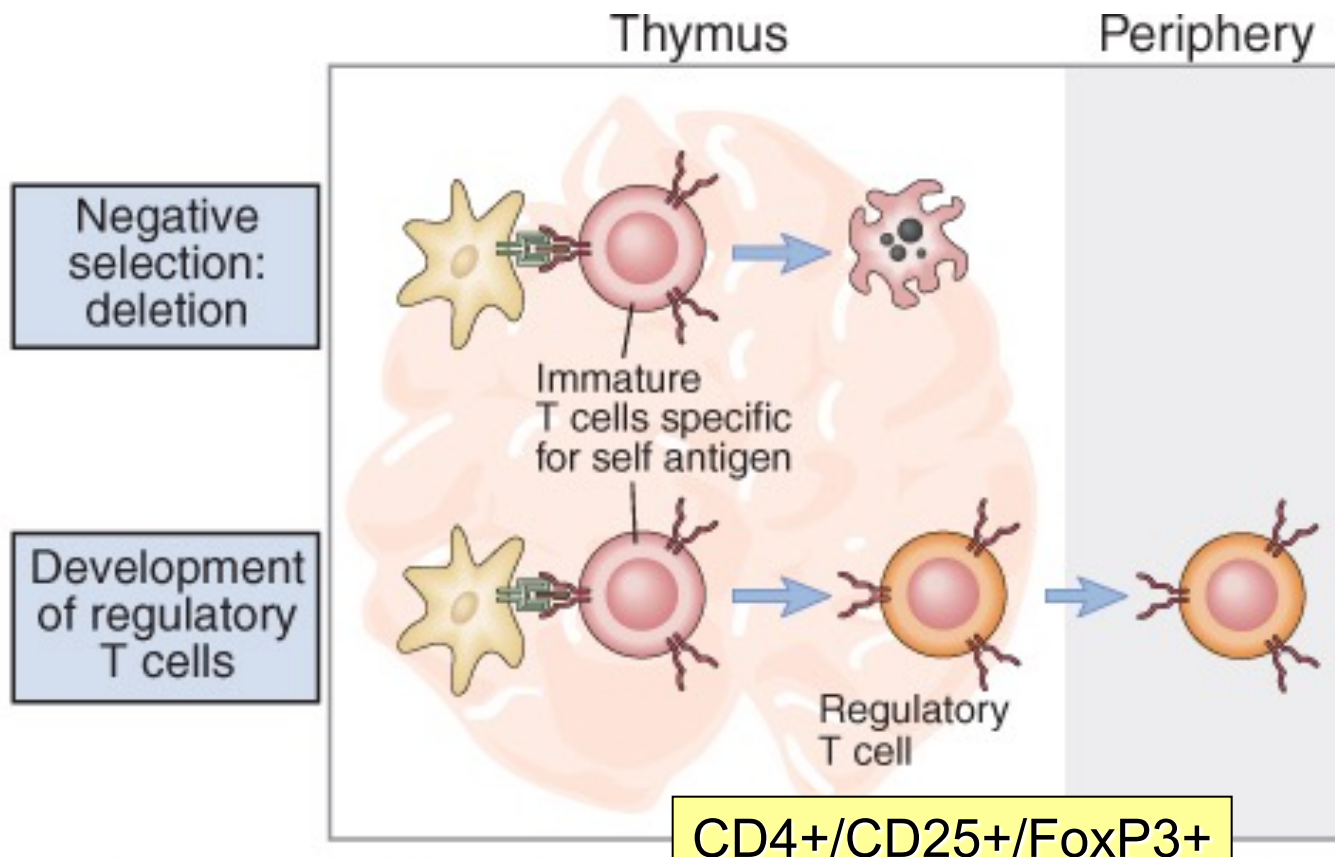
A tímuszban prezentálódó antigének

- Thymusepithel, DC, Makrofágok saját antigénjei
- Általános sejtantigének
- Extracelluláris antigének
- Szöveti antigének a medulláris epithelsejtekkel bemutatva (AIRE transzkripció faktor)
- Fertőzésekkel a mikrobiális antigének is

A timocita szelekció affinitás modellje



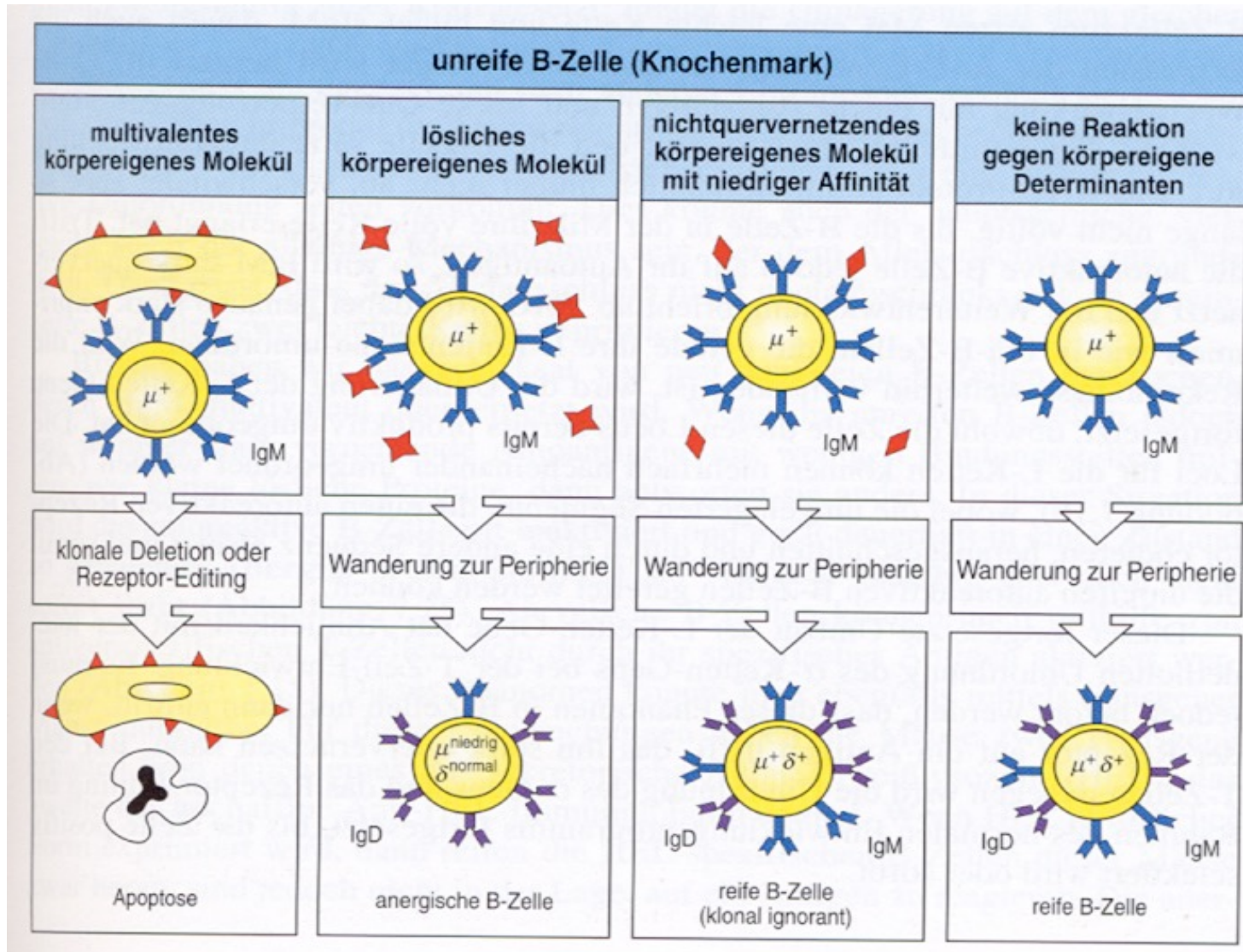
Természetes Treg sejtek fejlődése



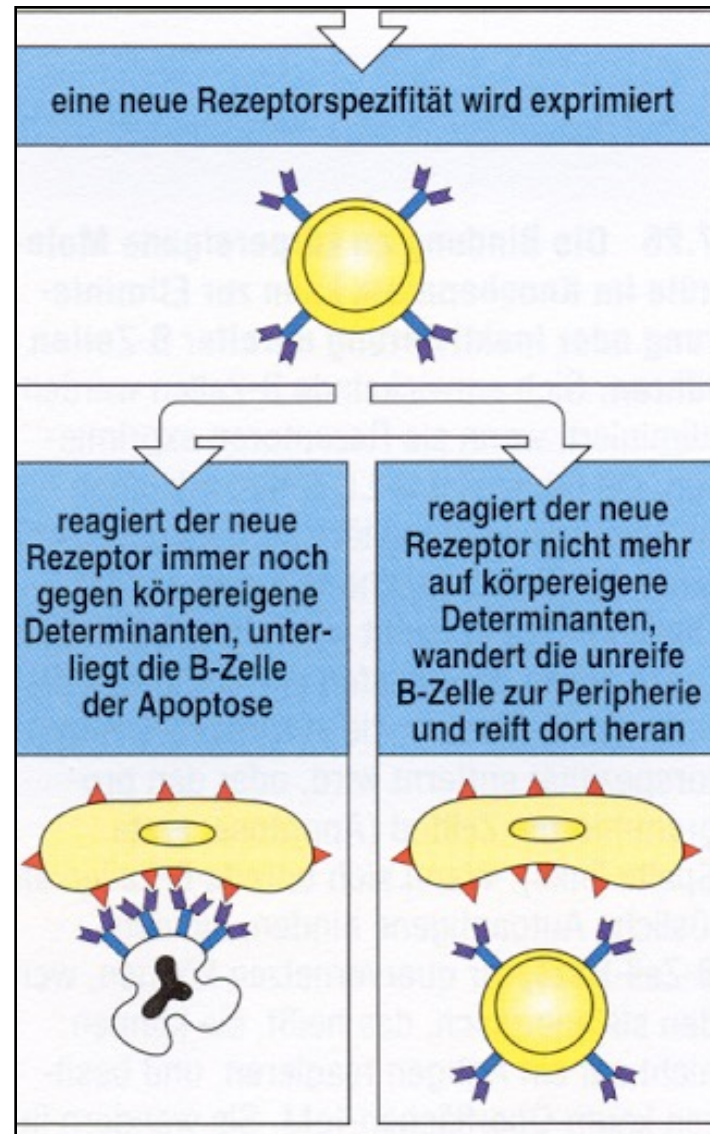
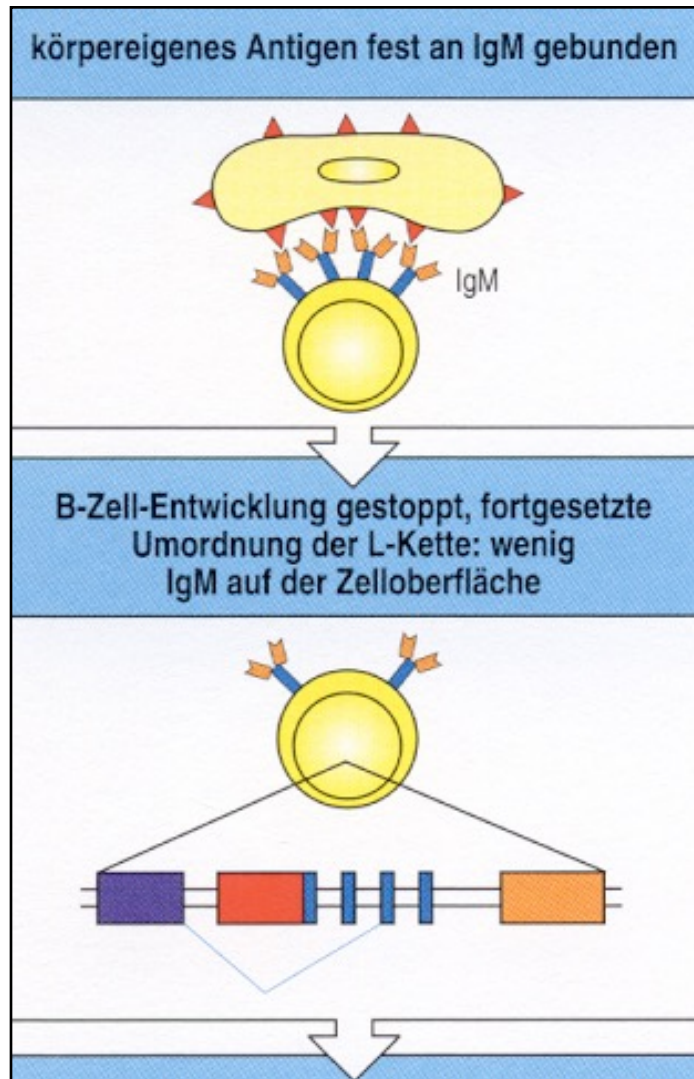
Centrális B-sejt tolerancia a csontvelőben

- Nagyaffinitású autoreaktív B sejtek szelekciója
- Antigének: Strómasejt antigének, oldható molekulák
- Mechanizmusok:
 1. **B sejt receptor átalakítás (editing)**
 2. **Deléció – apoptózissal**
 3. **Receptor moduláció: IgM → IgD → Anergia**

Éretlen B sejtek szelekciója a csontvelőben



„Receptor editing“



Perifériás tolerancia:

Olyan antigének ellen, amik az elsődleges limfocita differenciálódás során nem voltak jelen

Passzív Toleranciamechanizmusok:

- **Ignorálás** – kis antigén mennyiség az APC-ken, immunprivilegizált helyeken (pl. szem, here) található antigének
- **Deléció** – nagyon erős antigén inger apoptózishoz vezet a lymphocytákban
- **Anergia** – a kostimulációs jel hiánya blokkolja a naiv T sejteket

Aktiv Toleranciamechanizmusok:

- **Szuppresszió**

Passzív tolerancia

Válaszképtelenség: nincs MHC felismerés vagy gátolt sejtdifferenciálódás

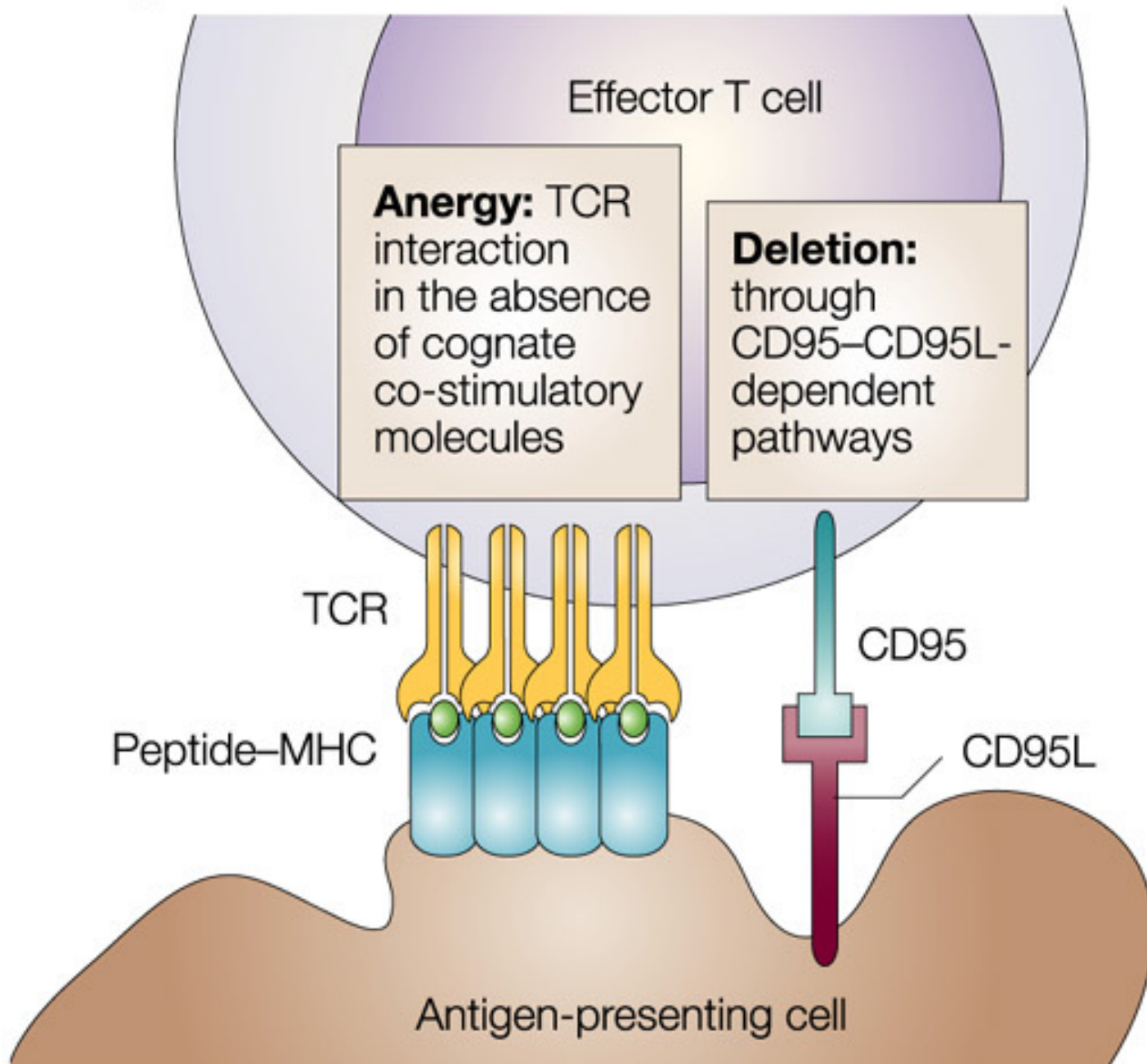
Antigén által okozott tolerancia

A szervezet okozta tolerancia

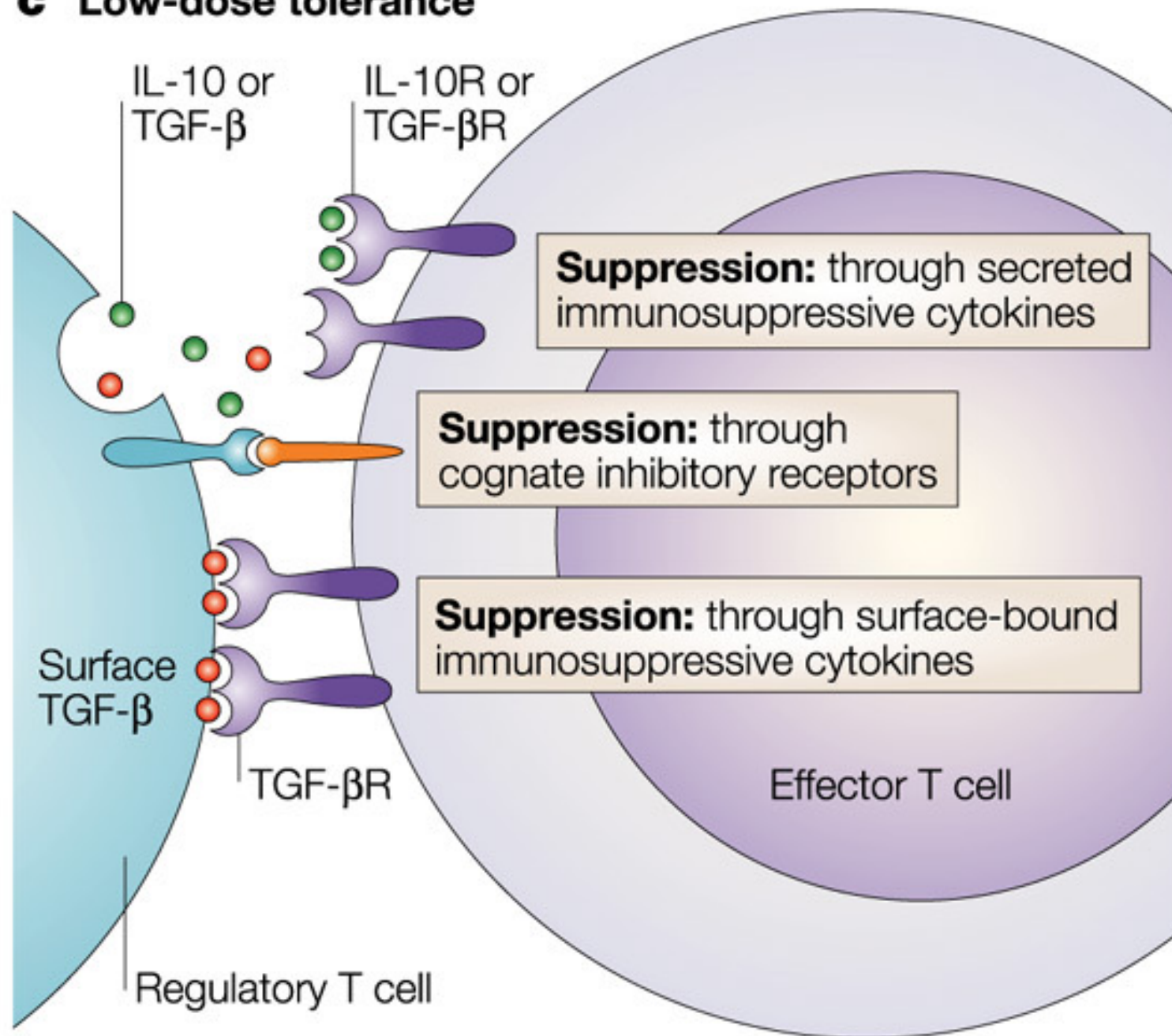
Antigén miatti passzív tolerancia

- **Antigén kémiai tulajdonságai**
- **Antigén mennyisége:**
 - **kisdózis tolerancia (T sejt közvetített, hosszú távú)**
 - **nagydózis tolerancia (B sejt közvetített, rövid távú)**
- **Antigén bejutás helye**

b High-dose tolerance



c Low-dose tolerance

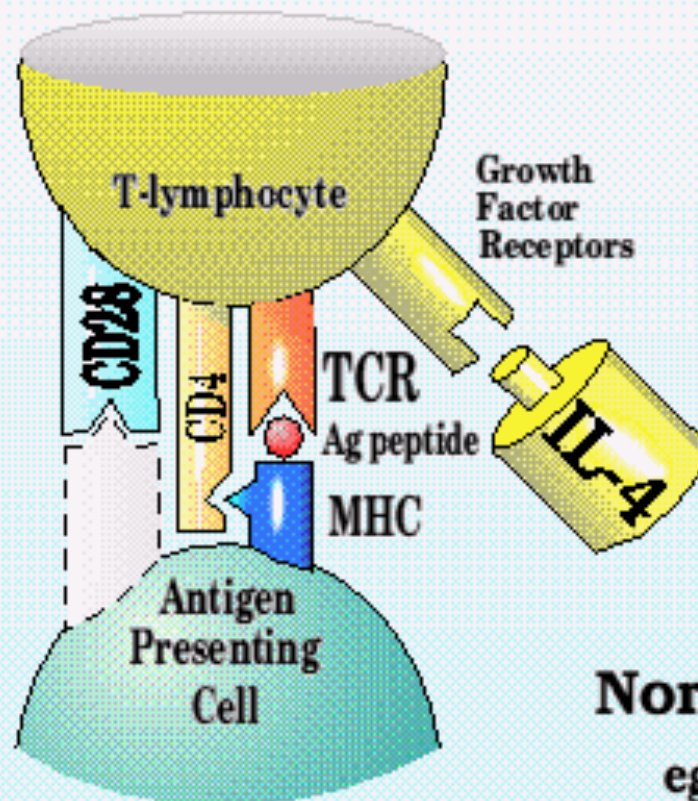


Ko-stimuláció hiány okozta tolerancia

"Self" : tolerance

**Non-professional
Antigen
Presentation**

eg. No B7 present



**Non-inflammatory
Environment**

eg. IL-4, 10, TGF- β etc

Normal self tissues
eg. pancreatic islets

A szervezet miatti tolerancia

- Szekvesztrált antigén (eldugott helyen: szem, here stb)
 - nincs MHC kapcsolódás
 - nincs antigén prezentáció
 - nincs szisztémás válasz
- Veleszületett vagy szerzett immunodeficiencia
- Klonális anergia

AKTÍV TOLERANCIA

“Immunologiai homunculus”

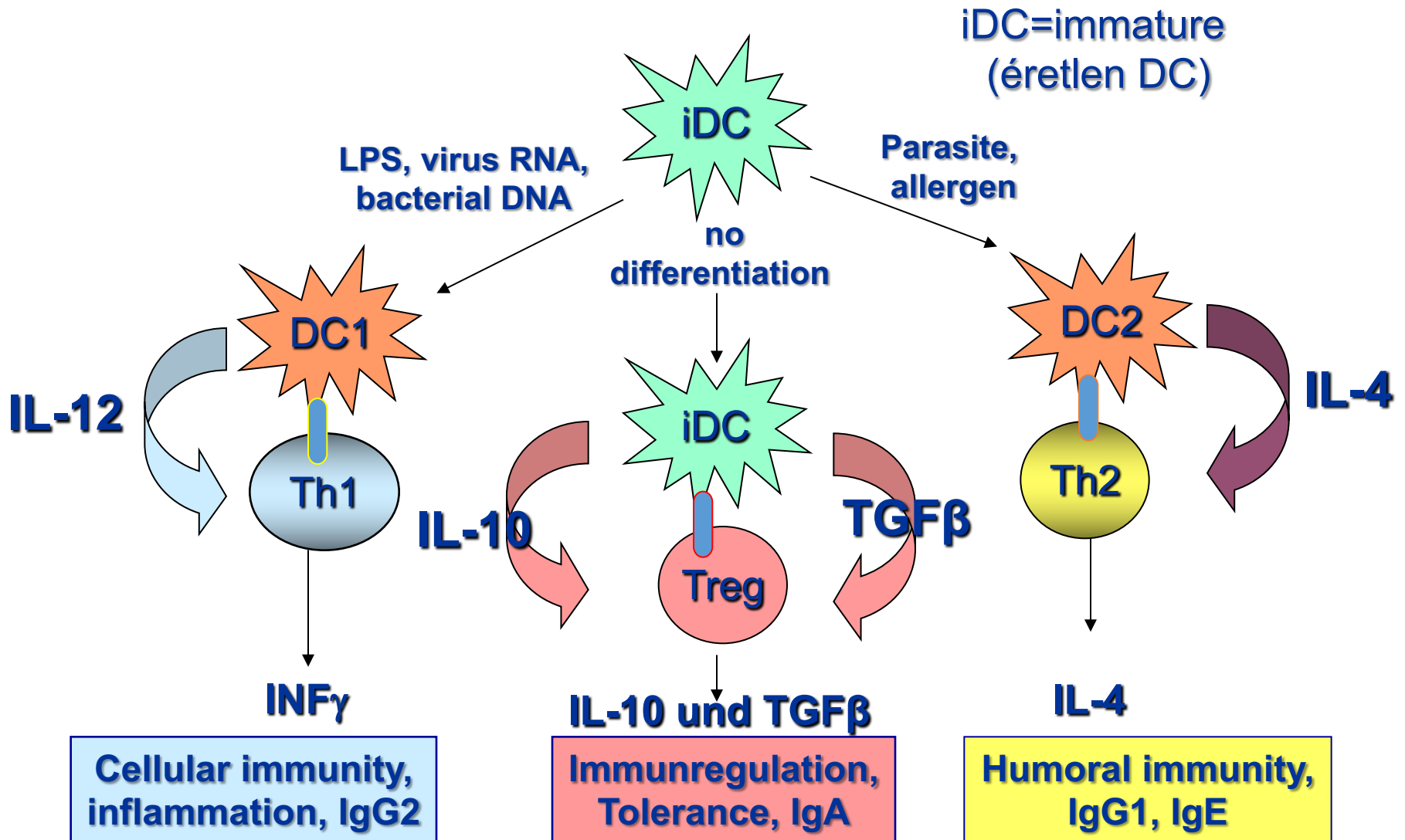
- Alacsony affinitású IgM természetes autoantest hálózat, a CD5+ B1 sejtek termelik
- γ/δ T sejtek
- Velezületett-szerű funkciók

Indukált Treg sejtek

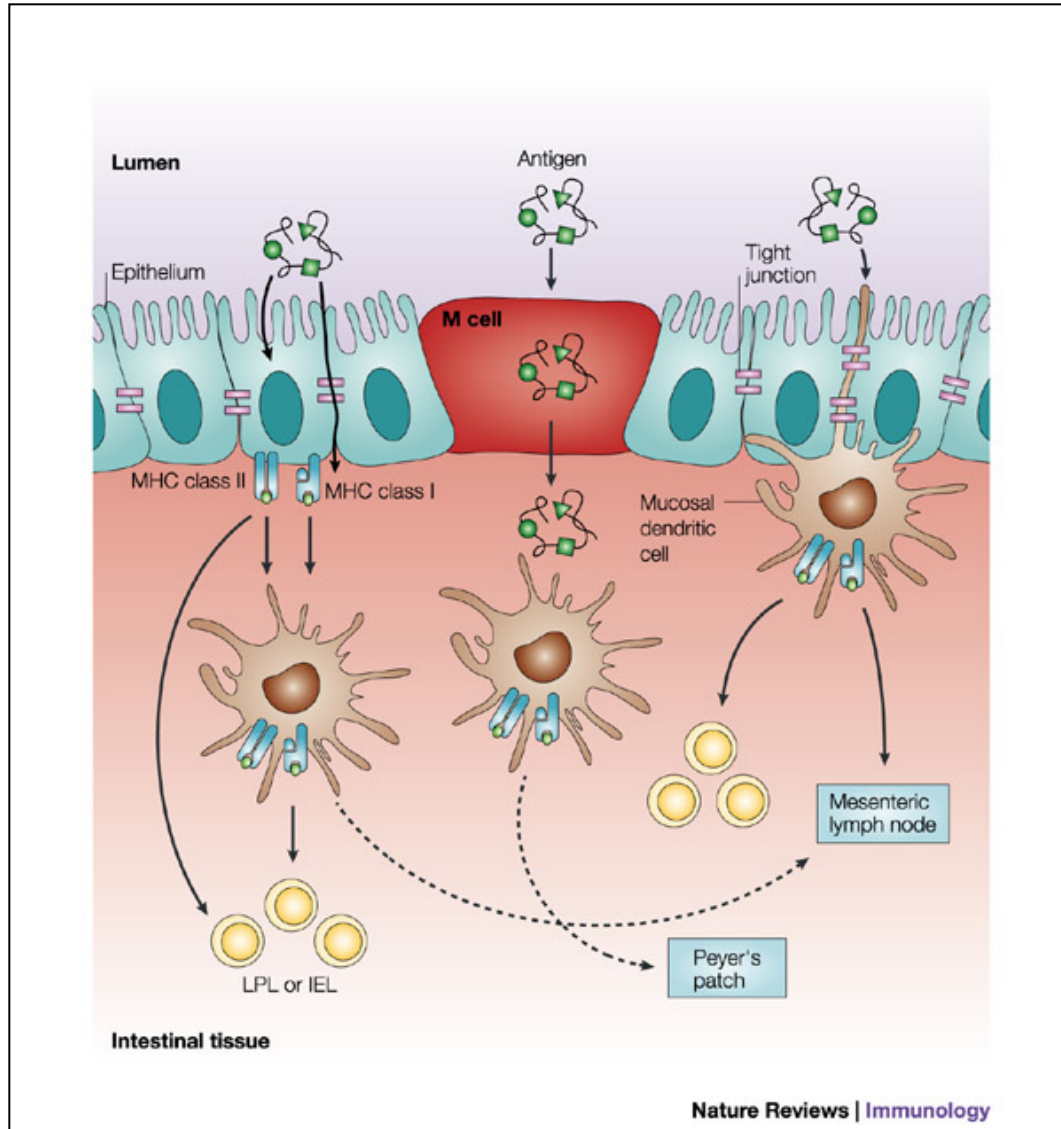
Filogenetikailag konzervatív antigének

Heatshock proteins	hsp65, hsp70, hsp90, ubiquitin
Enzymes	aldolase, citockrom c, SOD, NAPDH, citrate synthase, topoisomerase I.
Cell membrane components	β2-microglobulin, spectrin, acetylcholin receptor
Cytoplasmic components	actin, myosin, tubulin, myoglobin, myelin basic protein
Nuclear components	DNS, histones
Plasma proteins	albumin, IgG, transferrin
Cytokines, hormones	IL-1, TNF, IFN, insulin, thyreoglobulin

Indukált Treg sejtek kialakulása



Orális tolerancia



M-Cells - Endocytosis

Epithelial cells –
Transcytosis

DC

Through Tight Junctions

**Bone Marrow
Transplants**

**Solid Organ
Transplants**

**Autoimmune
Diseases**



Immunologic Tolerance



**Infectious Diseases/
Vaccine Development**

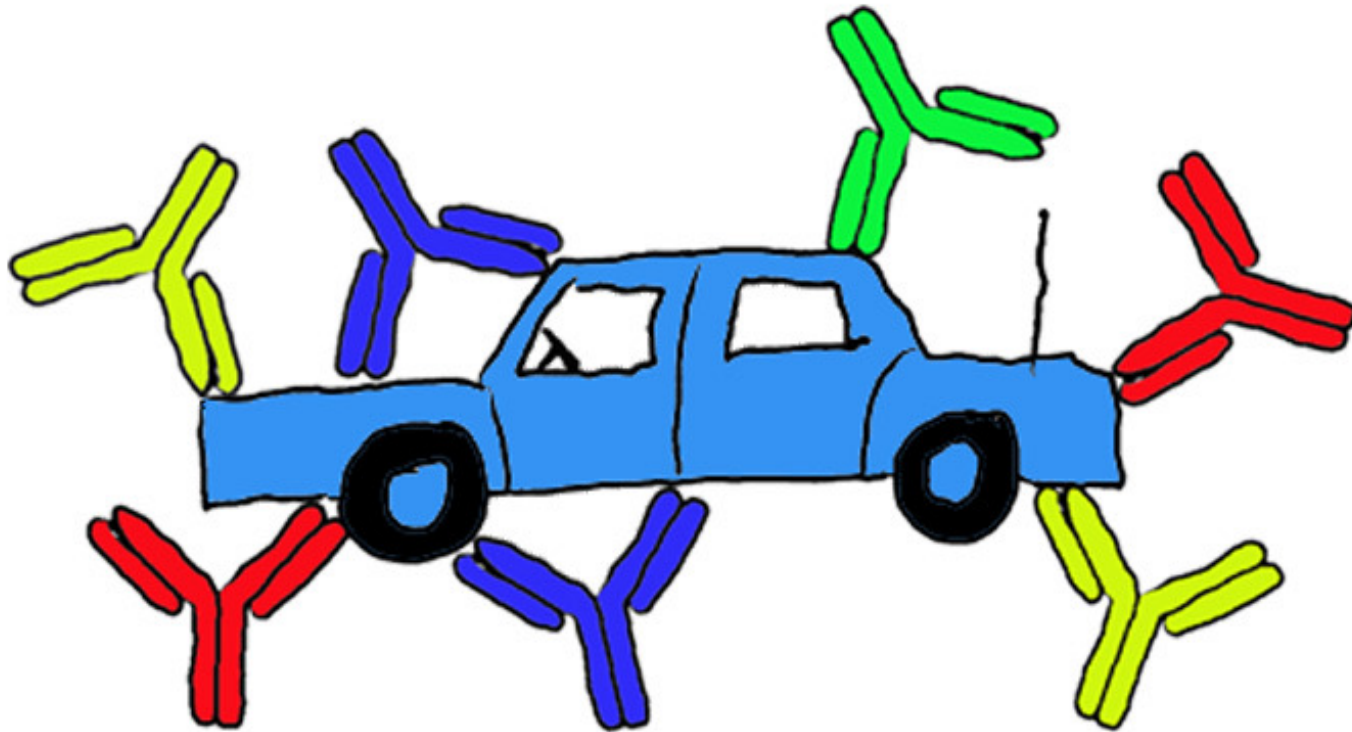
**Allergic
Diseases**

AUTOIMMUNITÁS

- **Fiziológiás autoimmunitás:** a normál immunreguláció része
természetes autoantitestek: alacsony afinitású IgM – B1 sejtek termelik
- **Pathológiás autoimmunitás:** sajáttal szembeni tolerancia felbomlása amely immunreakció gyulladást és később szövetkárosodást és betegséget okoz – krónikus, progresszív
Nagy affinitású IgG/A autoantitestek melyeket a B2 sejtek teremelik (Th dependens)

Természetes és patológiás autoantitestek összehasonlítása

Jellemző	Természetes AAT	Patológiás AAT
Izotípus	Legtöbbször IgM	IgG, IgA vagy IgM
Koncentráció	pg/ml	ng/ml, mg/ml
Affinitás	Alacsony	Nagyobb
Reaktivitás	Polireaktív	Monoreaktív
Termelő sejt	B1-sejt	Konvencionális B sejt
T-sejt függés	T-independens	T-dependens



Autoimmunity

© copyright 2000 gary caviness/BioGrafix for more go to biogeek.com

Autoimmune diseases affect 5-7% of the population !

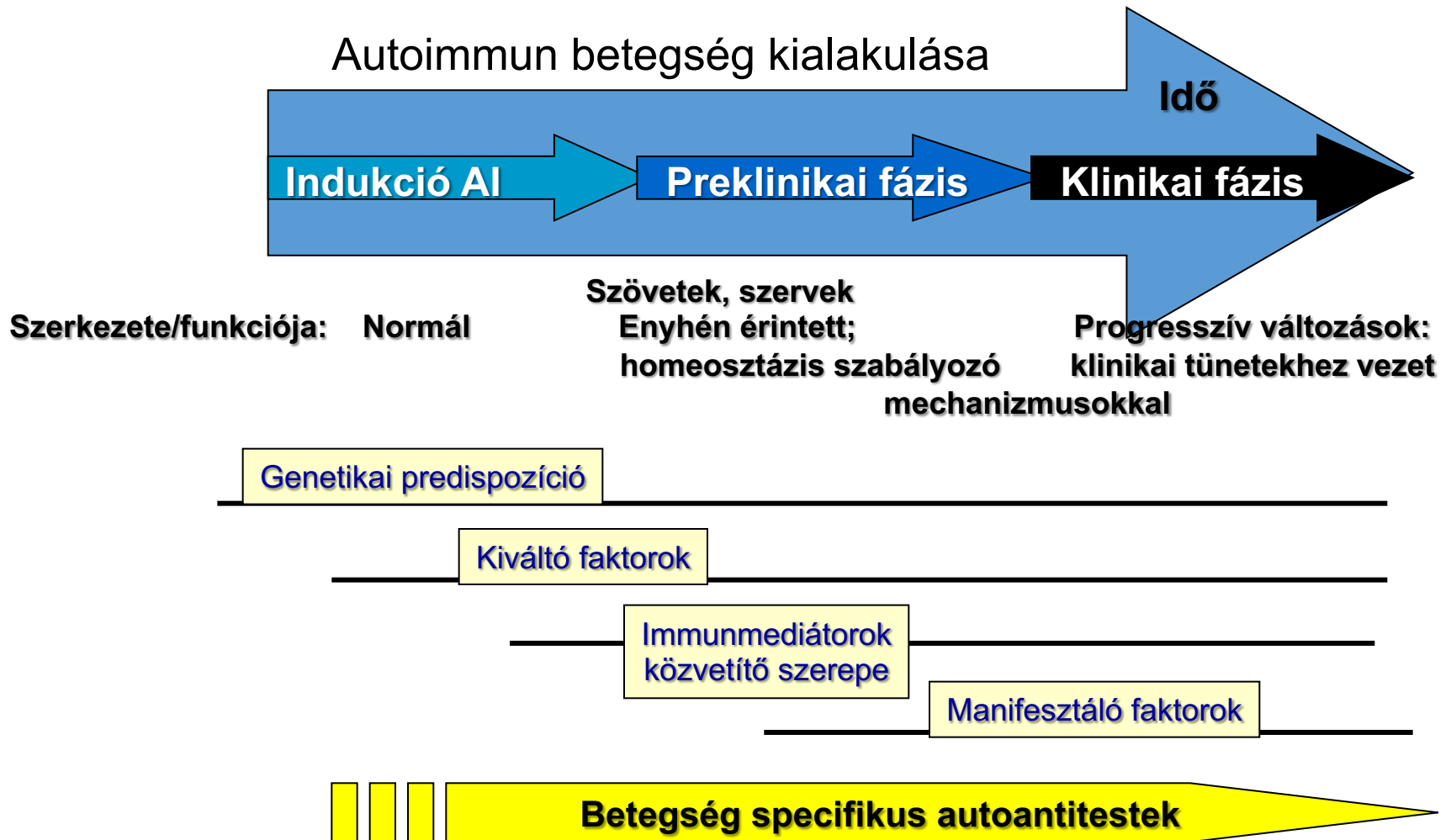
> 80 ismert autoimmun betegség

- Az autoimmun betegségek gyakorisága a rheumatoid arthritis és az autoimmun thyroiditis kivételével alacsony, de együttesen a nyugati populáció kb 5%-át érinti.
- Szisztémás és szervspecifikus kórképek tartoznak ide.
- A szisztémás kötőszöveti autoimmun betegségek a mozgásszervek érintettsége miatt jelentős munkaerőkiesést okoznak
- A tünettana a legtöbb szisztémás autoimmun betegségnek színes, azért a diagnózis felállítása nem egyszerű, speciális algoritmus alapján történik, melynek része a **laboratóriumi diagnosztika** is.

A szisztémás autoimmun kórképek (kötőszöveti betegségek) jellemzői

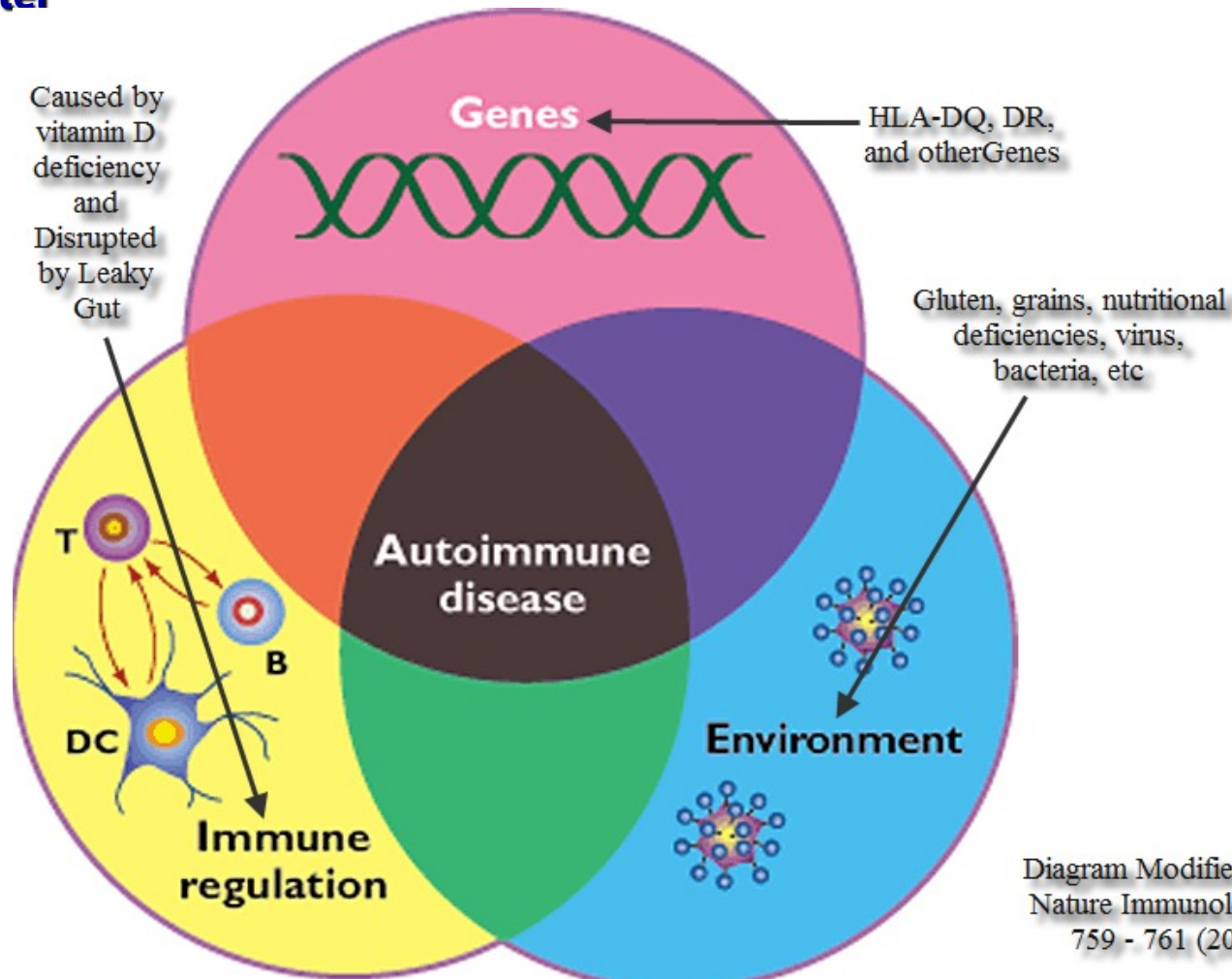
- Női dominancia
- Jellemző klinikai kép és betegség lefolyás, progresszió
- Több szerv érintettsége, gyulladássos tünetek
- Immunológiai abnormalitások (jellemző autoantitestek)
- Genetikai / környezeti faktorok fontosak a létrejöttében
- Corticosteroid és immunosuppresszív kezelés többnyire hatékony

Autoimmun betegség kialakulása



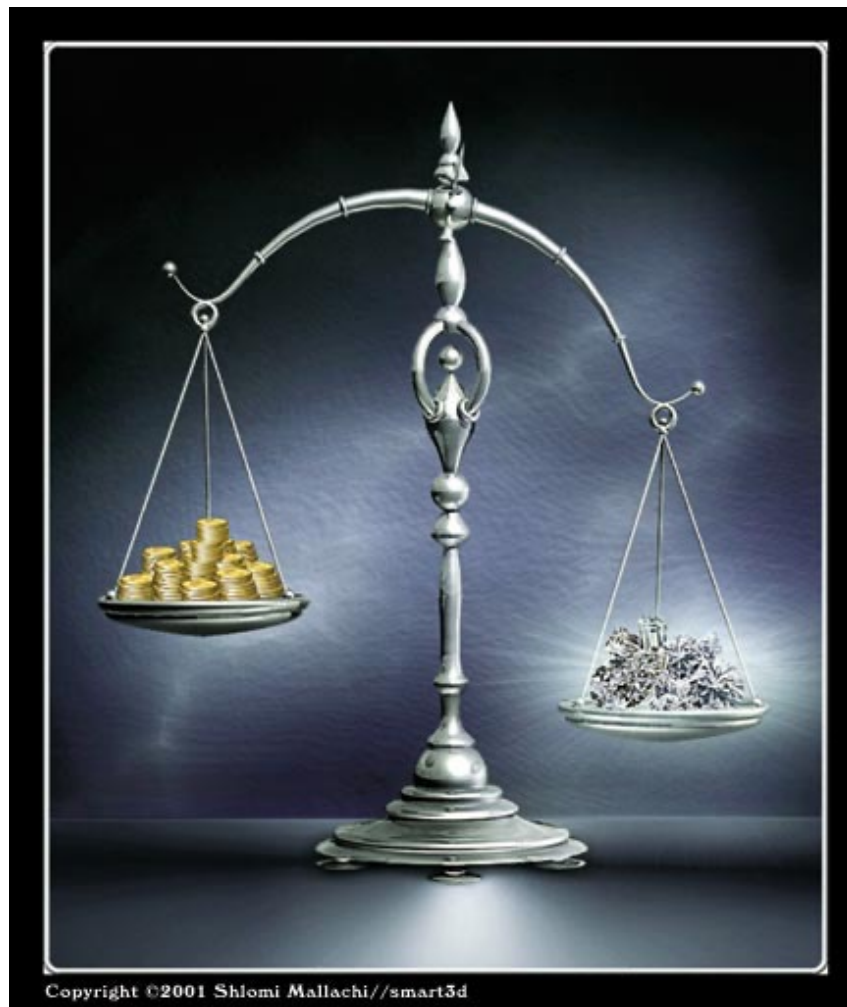
Autoimmun betegségek pathomechanizmusa

- Megváltozott antigén, molekuláris mimikri, infekciók, külső hatások
- Hibás limfocita szelekció, vagy aktiváció
- Genetikai háttér



Autoimmun egyensúly

**Sajáttal szembeni
immunválasz
amely
szövetkárosodást
okoz**



**Aktiv
tolerancia
és szöveti
megújulás**

Pathogens and human antigens

Peptid residues

Overlapping sequences

Human cytomegalovirus
IE2

79

PDPLLGRPDED

HLA-DR molecule

60

VTELLGRPDAE

Poliovirus VP2

70

STTKESRGTT

Acetylcholine receptor

176

TVIKESRGTK

Papilloma virus E2

76

SLHLESKDS

Insulin receptor

66

VYGLESLKDL

Klebsiella pneumoniae
nitrogenase enzym

186

SRQTDREDE

HLA-B27 molecule

70

KAQTDREDL

Adenovirus 12 E1B

384

LRRGMFRPSQCN

Alfa-gliadin

206

LGQGSFRPSQQN

HIV p24

160

GVETTTPS

Human IgG

466

GVETTTPS

Measles virus P3

31

EISDNLGQE

Myelin basic protein

61

EISFKLGQE

Thyroid

Graves disease

DR3 3.7

TSH receptor ↑

Hashimoto thyroiditis

DR5

Thyroid microsoma
peroxidase, thyroglobin ↓

Pancreas

IDDM

DR4/

20

DR3

Beta island cells ↓

DQB

100

0302

GAD, HSP60, junB, insulin,
pre/pro insulin

Neural system

Sclerosis multiplex

DR2 4.8

Brain medulla, MBP, PLP,
MOG, MAG

Myasthenia gravis

DR3 2.5

Peripheral neurons-
striated musceles

Acetylcholine receptor

Hearth: rheumatic
fever

DR3,

DR4

S. B-haemolythicus
M/myosin

Blood: AHA,
thrombocytopenia

Vvs gP

Thrombocyte gP

SLE

DR3/

DR2

5.8

Kidney, serous layers
ds/ssDNS, Sm-IC, SSA

Sjögren syndrome

Exocrine glands, salivary
glands, liver, kidney, brain,
thyroid gland, heart, lung,
gut

Rheumatoid arthritis (RA)

DR4

DR1

4.2

Joint connective tissue,
collagen Type II, IgG RF

Spondyloarthritis (SPA)

B27

90

Vertebrate

Reiter disease

B27

33

Clamydia, Yersinia

Salmonella/Shigella arthritis

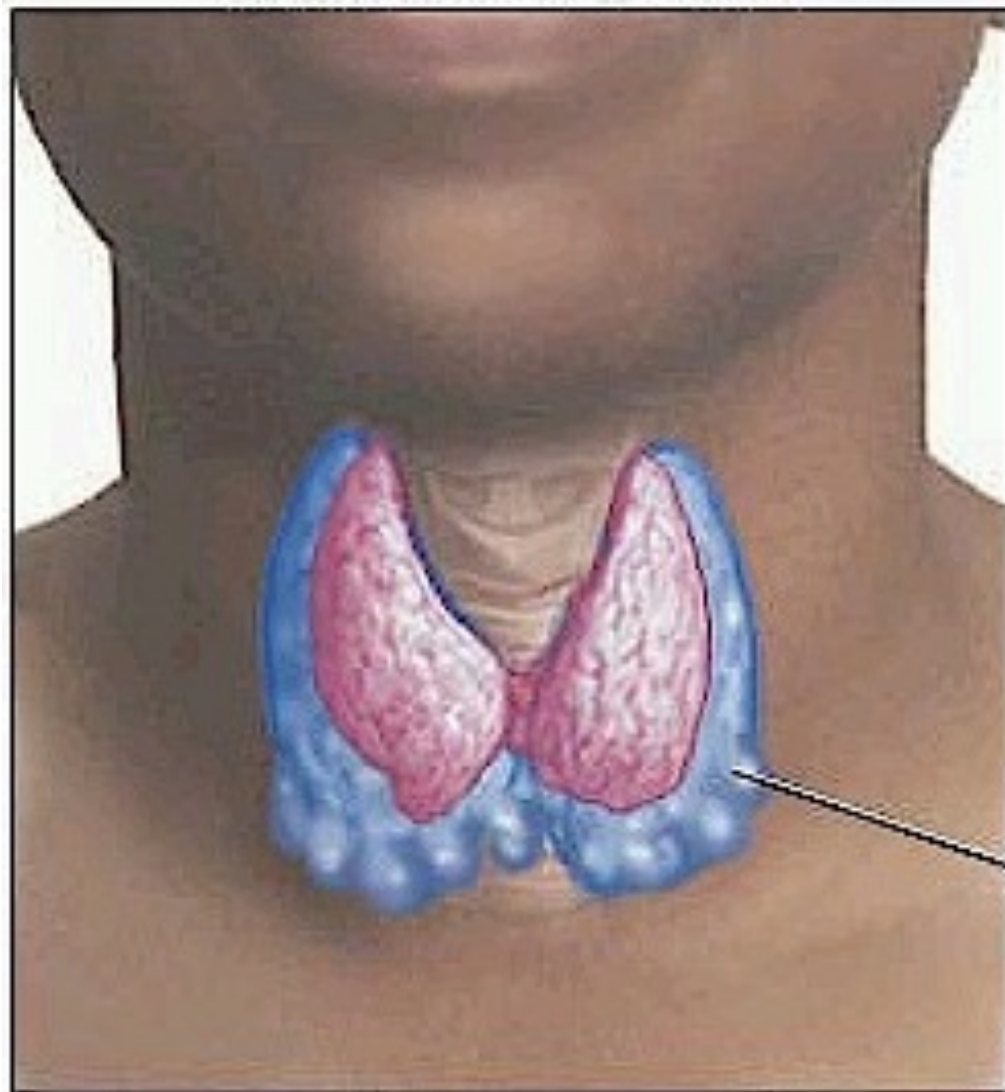
B27

20.7

Jellemző autoantitestek

Szisztémás	Szervspecifikus
<p><u>SLE</u>: dsDNA, Nucleosome ENA: Sm, RNP</p> <p><u>Sjögren</u>: SSA, SSB</p> <p><u>SSC</u>: Scl-70, Centromere</p> <p><u>Vasculitis</u>: ANCA: MPO, PR3</p> <p><u>Myositis</u>: Jo-1, Rib-P, SRP, Ku, Mi-2, PL-7, PL-12, PMScl-100</p> <p><u>Foszfolipid szindróma</u>: Cardiolipin β2-GP1 Phosphatidylserine Prothrombin</p> <p><u>RA</u>: Rheumatoid factor, CCP</p>	<p><u>Thyroiditis</u>: thyreoglobulin, TPO</p> <p><u>Coeliakia</u>: tissue transglutaminase (tTG), gliadin</p> <p><u>Diabetes mellitus</u>: glutamic acid decarboxylase (GAD), thyrosine phosphatase (IA2)</p> <p><u>Primer biliaris cyrrhosis</u>: M2-mitochondrial (PDH)</p> <p><u>Colitis – Crohn</u>: ASCA - PR3</p> <p><u>Goodpasture szindróma</u>: GBM</p>

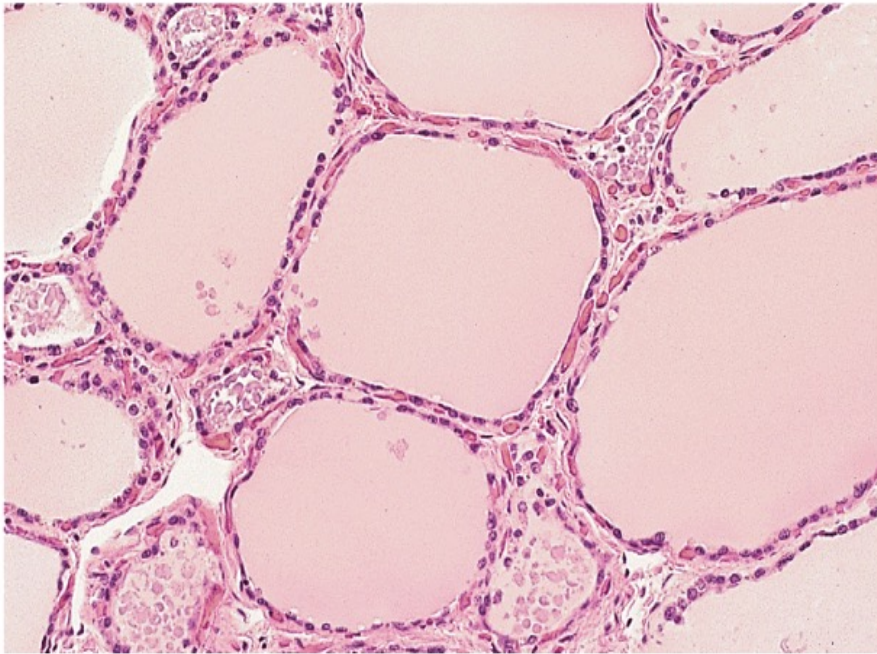
Hashimoto's disease



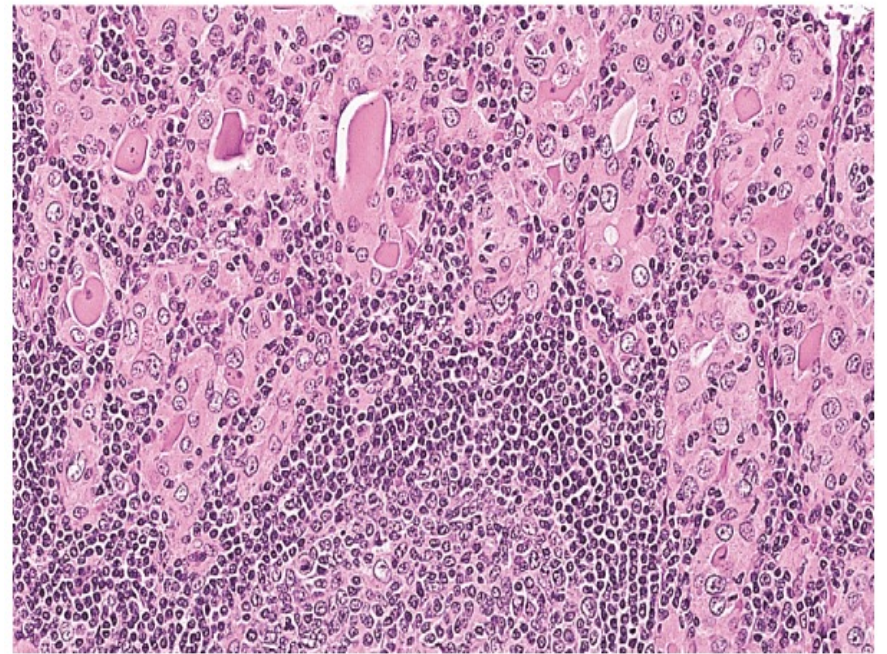
Enlarged, inflamed
hypofunctioning
thyroid (goiter)

Hashimoto's thyroiditis

(a)

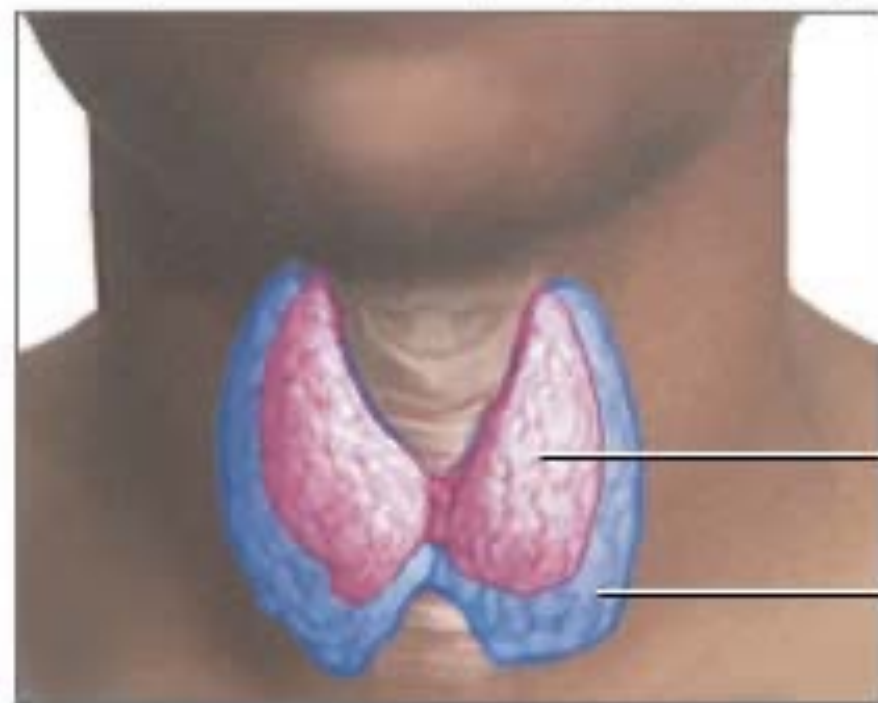


(b)





Exophthalmos (bulging eyes)



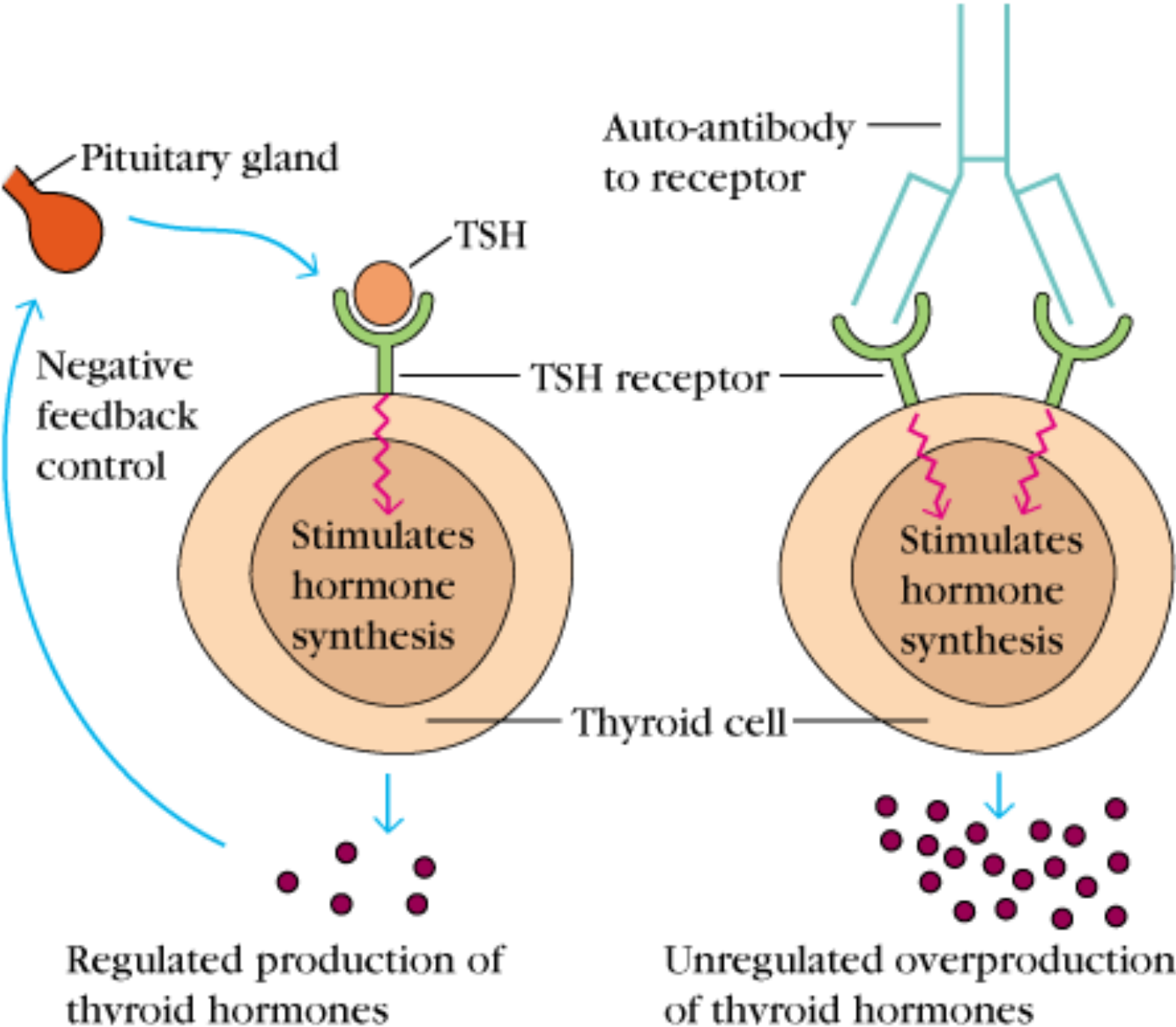
Diffuse goiter

Graves' disease is a common cause of hyperthyroidism, an over-production of thyroid hormone, which causes enlargement of the thyroid and other symptoms such as exophthalmos, heat intolerance and anxiety

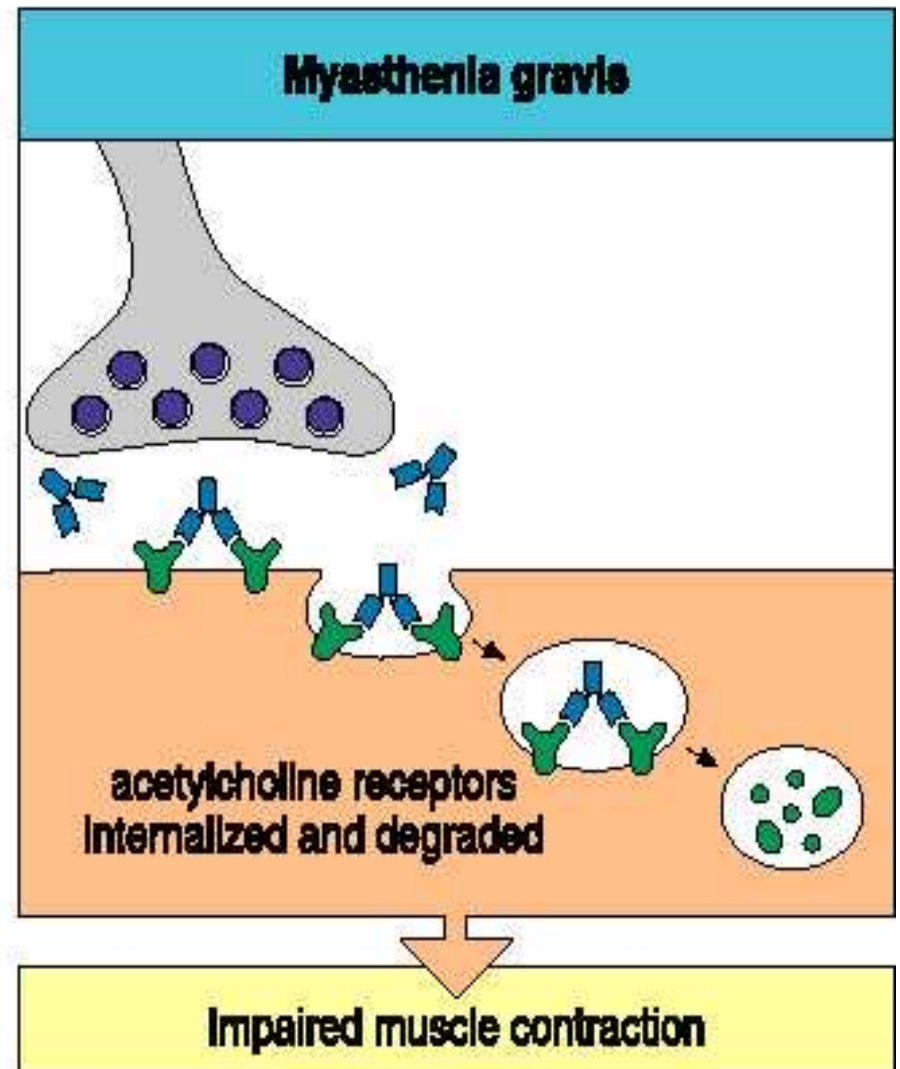
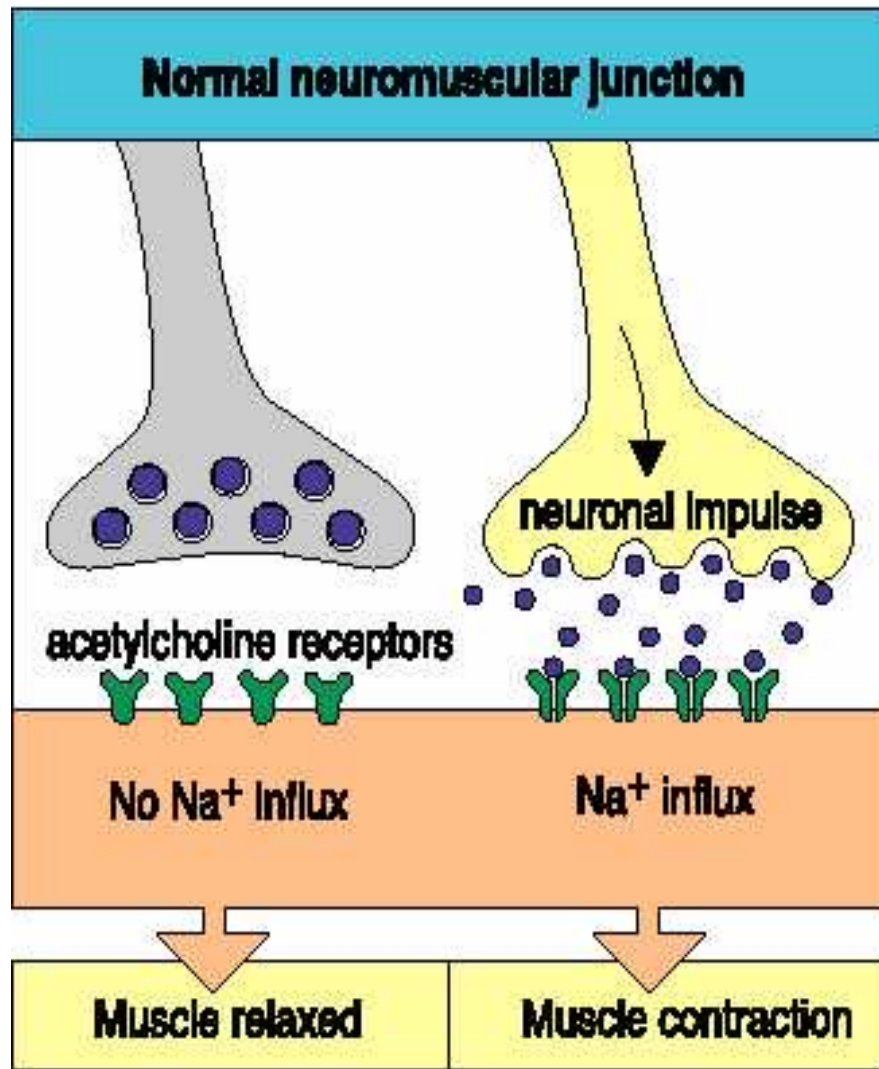
Normal thyroid

Enlarged thyroid

STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)

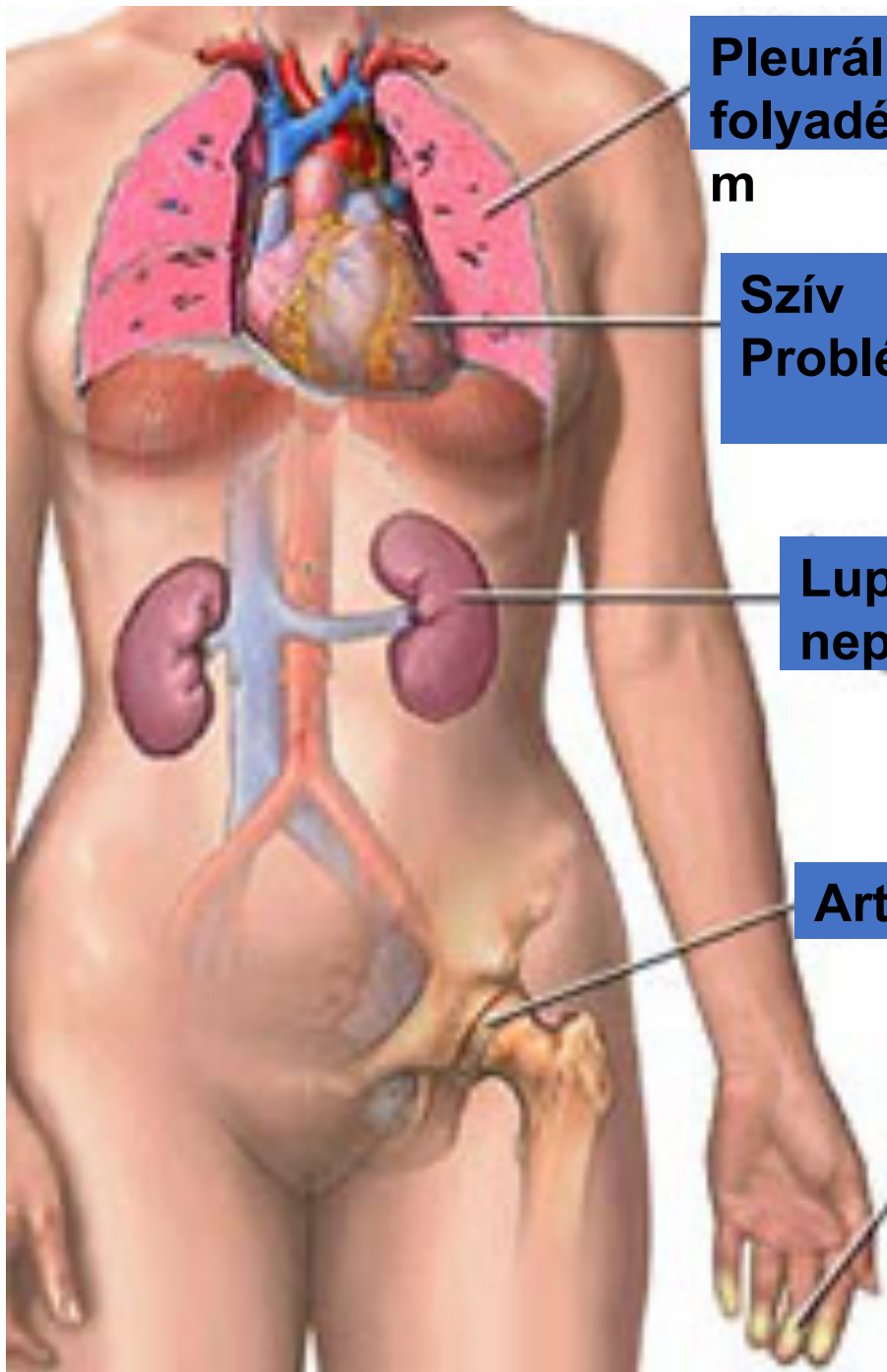


Myasthenia gravis



Raynaud's Syndrome





**Pleurális
folyadékgyüle
m**

**Szív
Problémák**

**Lupus
nephritis**

Arthritis

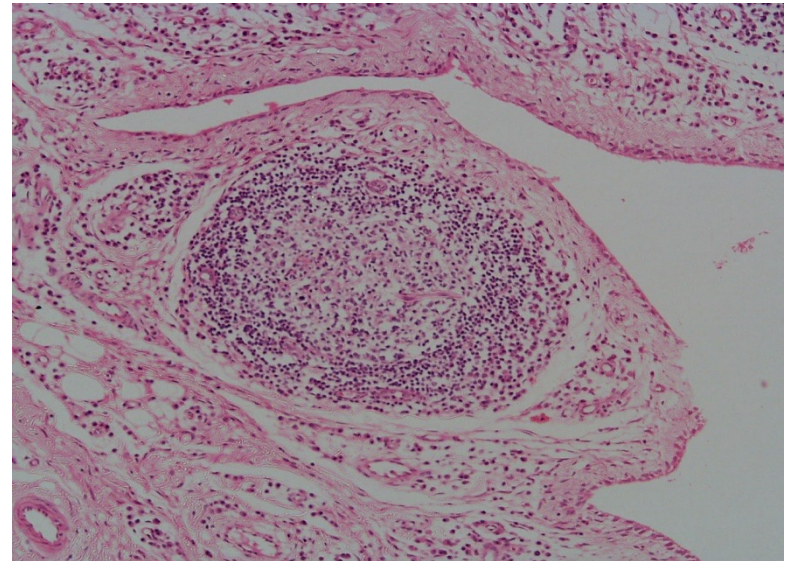
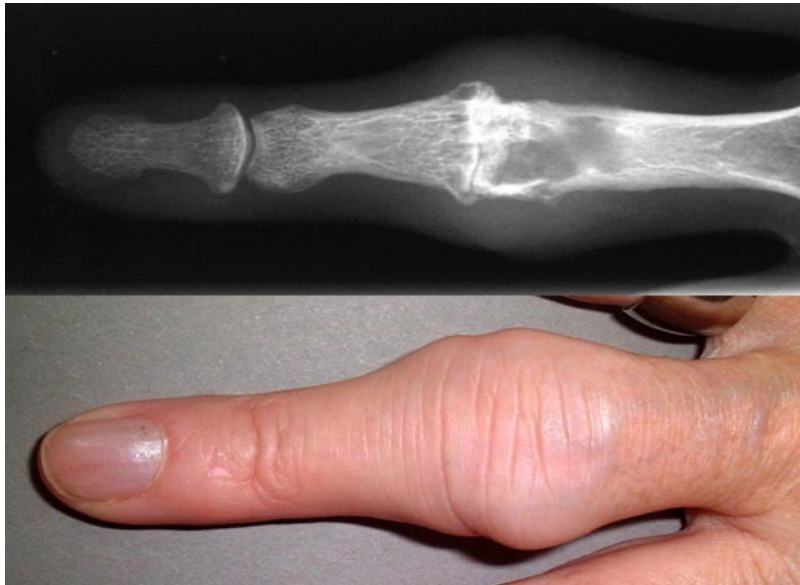
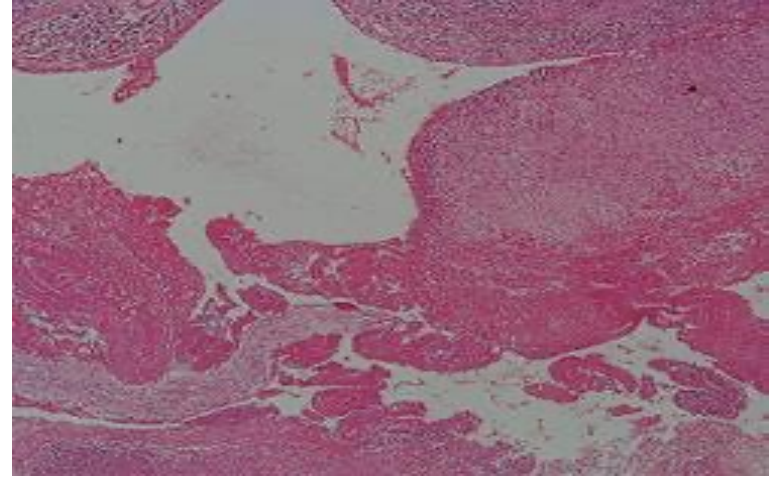
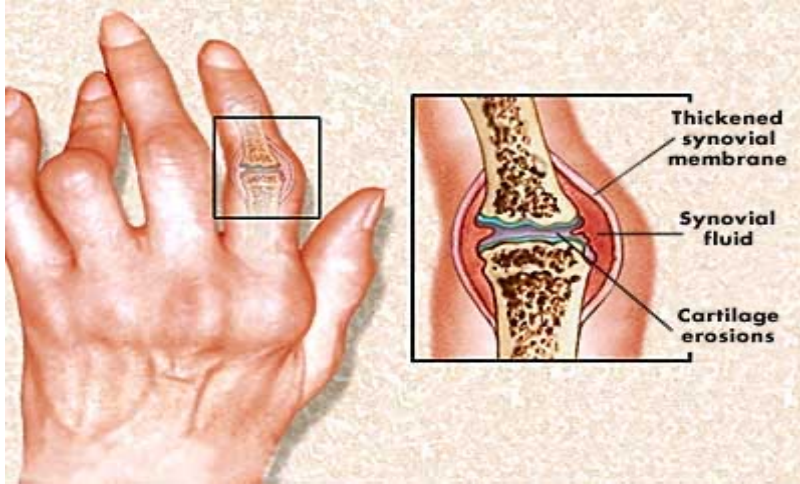
**Raynaud
jelensége**

Pillangó kiütés

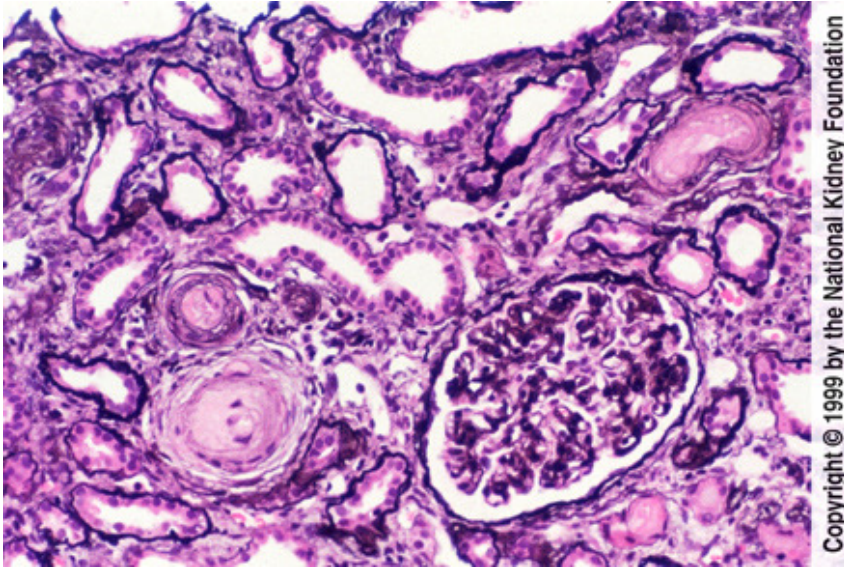


**A szisztémás lupus
erythematosus tünetei
az egyéntől függően
nagyon eltérőek
lehetnek**

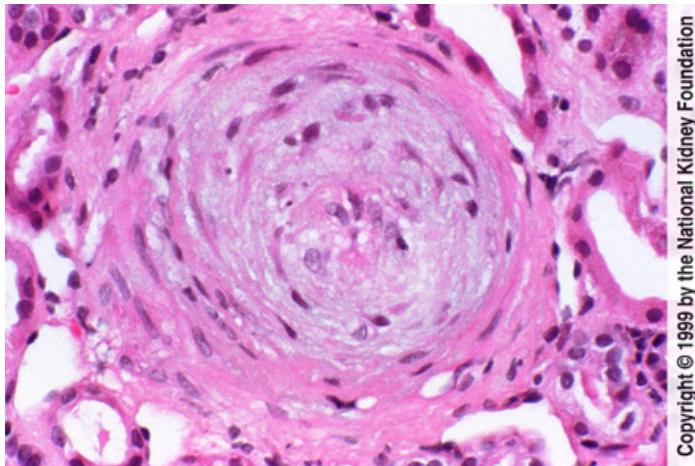
Rheumatoid arthritis



Progressive Systemic Sclerosis



The artery shows early organization with "onion skin" change caused by lamellation and mucoid change with swelling of the intimal layer, with corrugation of the glomerular basement membrane. (Jones' silver stain, magnification X200).



Fibrous organization of the intimal injury of arteries in a more chronic stage of progressive systemic sclerosis . (Periodic acid Schiff reaction, magnification X400)