

Вежба 15

Системске болести везивног ткива

Институт за Патолошку физиологију

Ауто толеранција

Централна толеранција

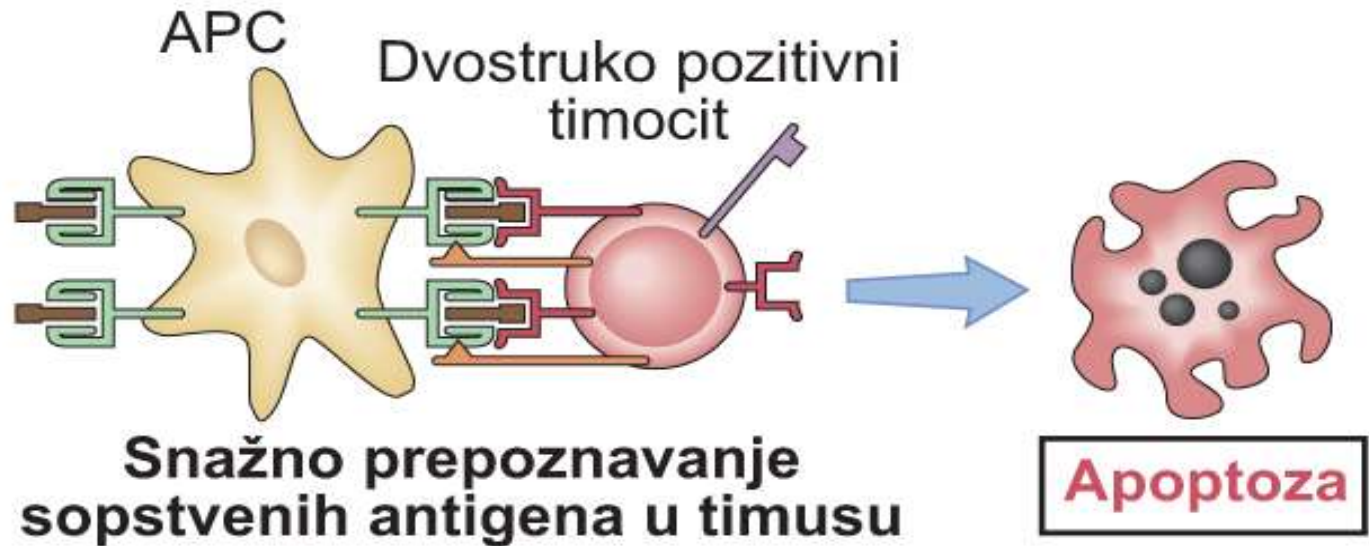
- централни лимфоидни органи
- сопствене антигене присутни у костној сржи и тимусу

Периферна толеранција

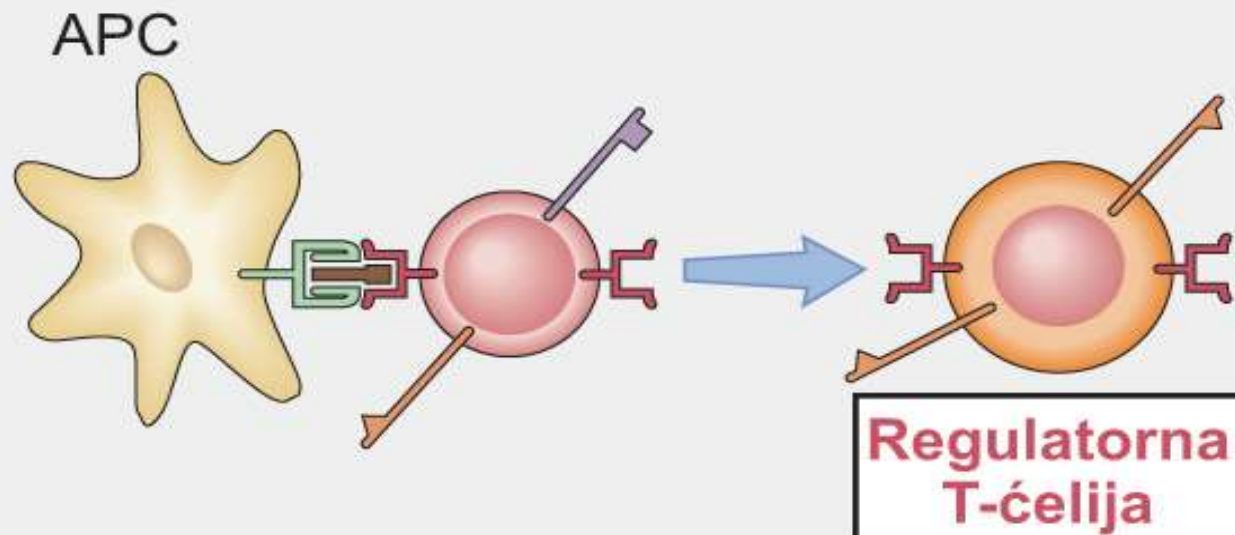
- периферна ткива
- сопствене антигене који нису присутни у костној сржи и тимусу

ЦЕНТРАЛНА ТОЛЕРАНЦИЈА Т ЛИМФОЦИТА

Negativna
selekcija

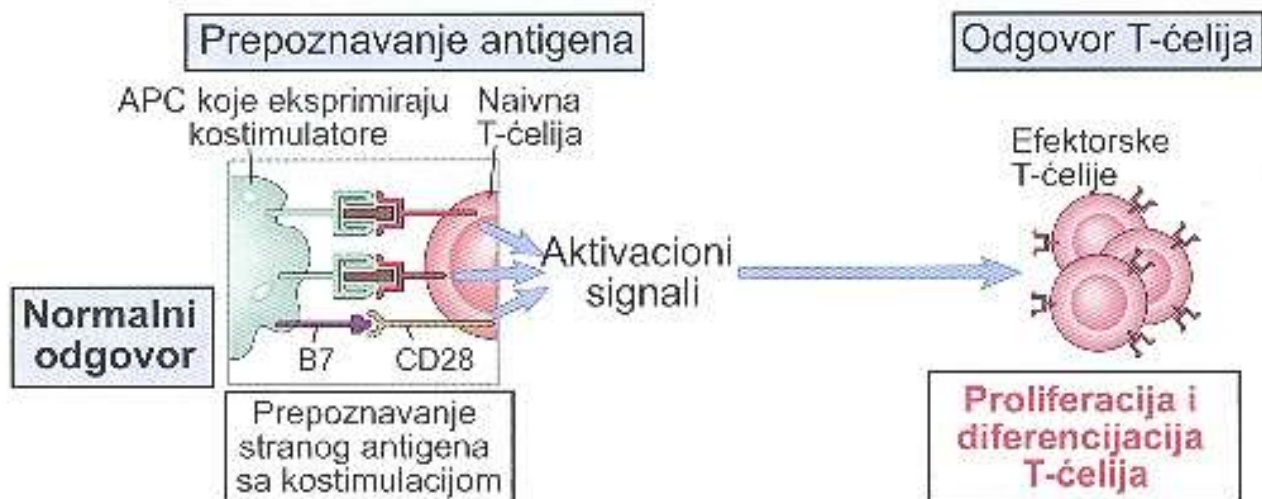


Razvoj
regulatornih
T-ćelija

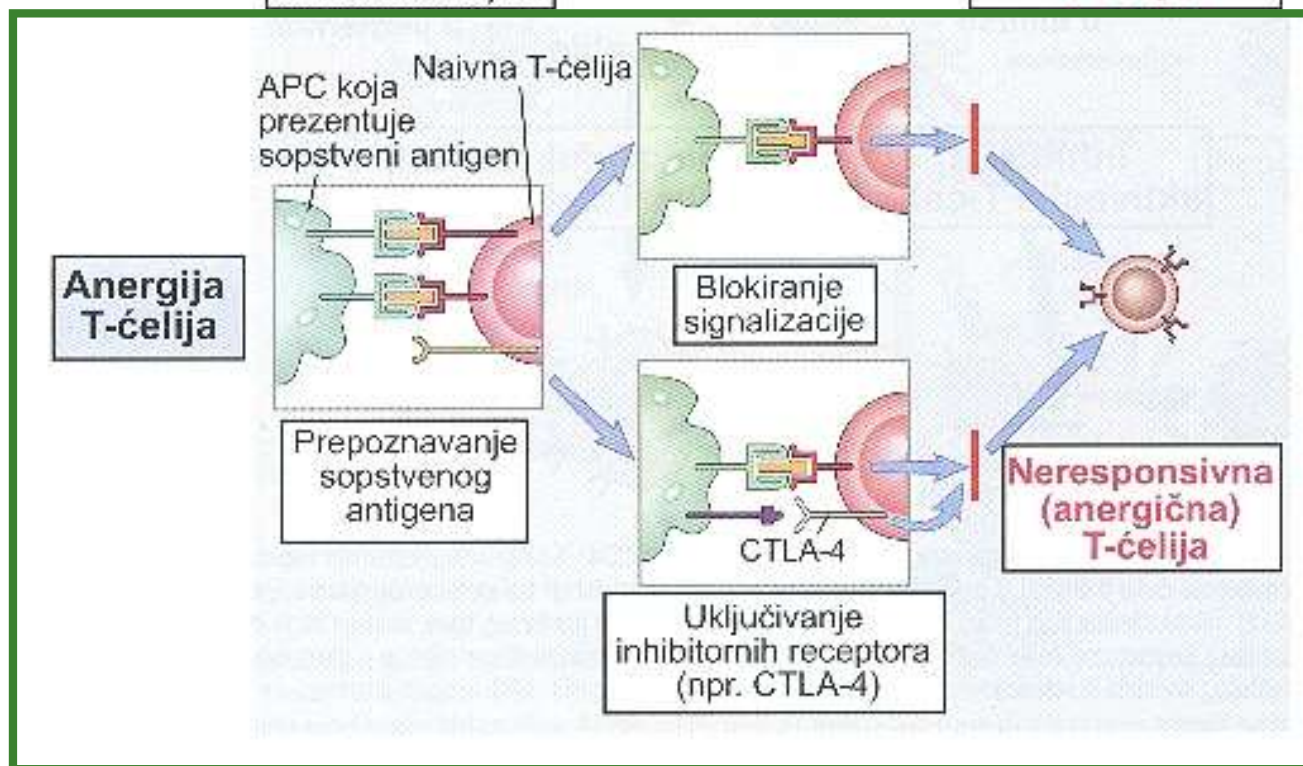


Периферна толеранција Т лимфоцита

- ❑ Функционална инактивација (анергија) услед одсуства костимулатора
- ❑ Смрт аутореактивне ћелије
- ❑ Супресија посредством регулаторних Т-ћелија

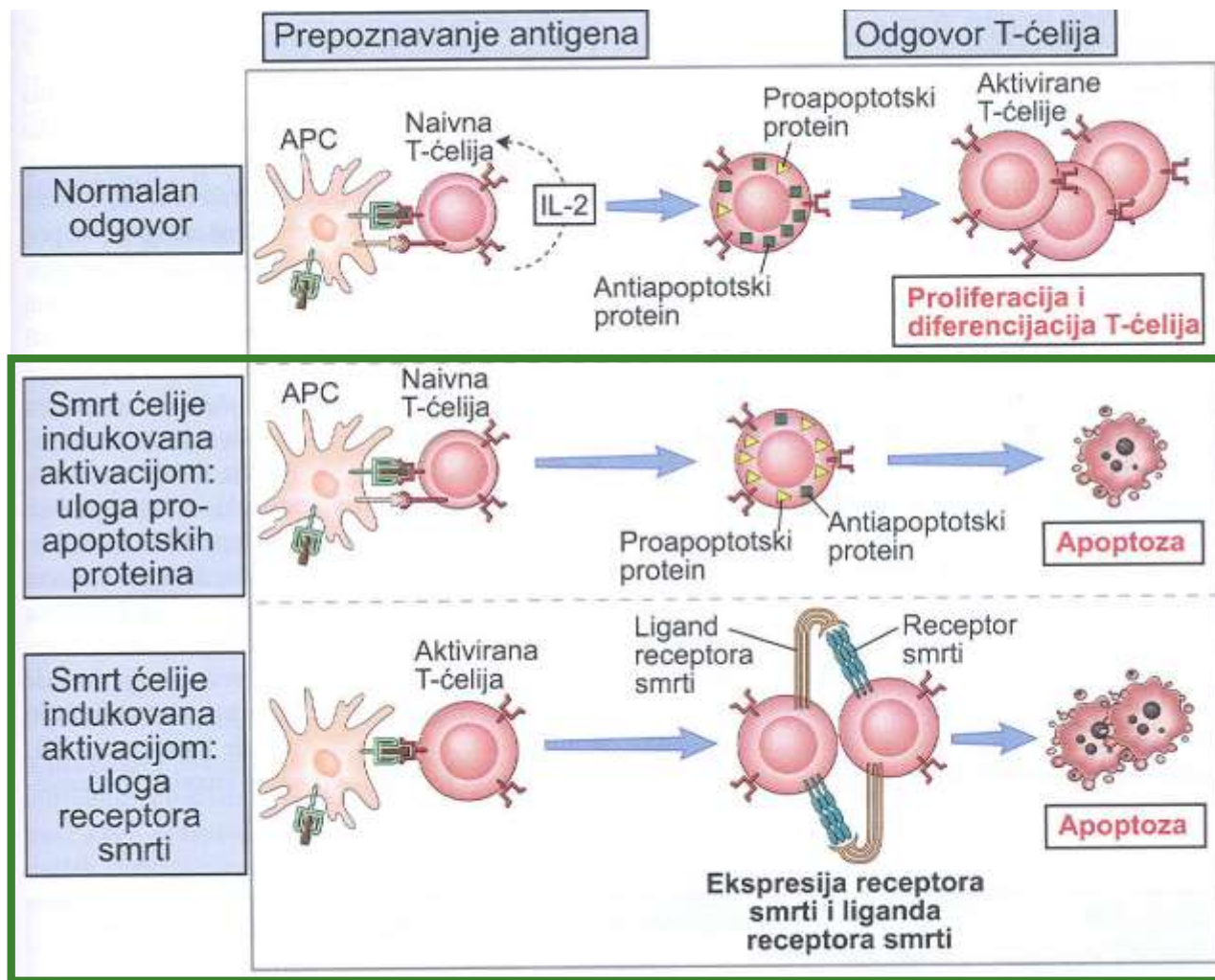


АНЕРГИЈА
(Функционална
инактивација)



Обезбеђивање 2. сигнала "прекида" стање анергије и активира аутореактивне Т-ћелије!

ДЕЛЕЦИЈА: активацијом-индукована смрт ћелије



Анти-апоптотски протеини се индукују под утицајем костимулације и фактора раста

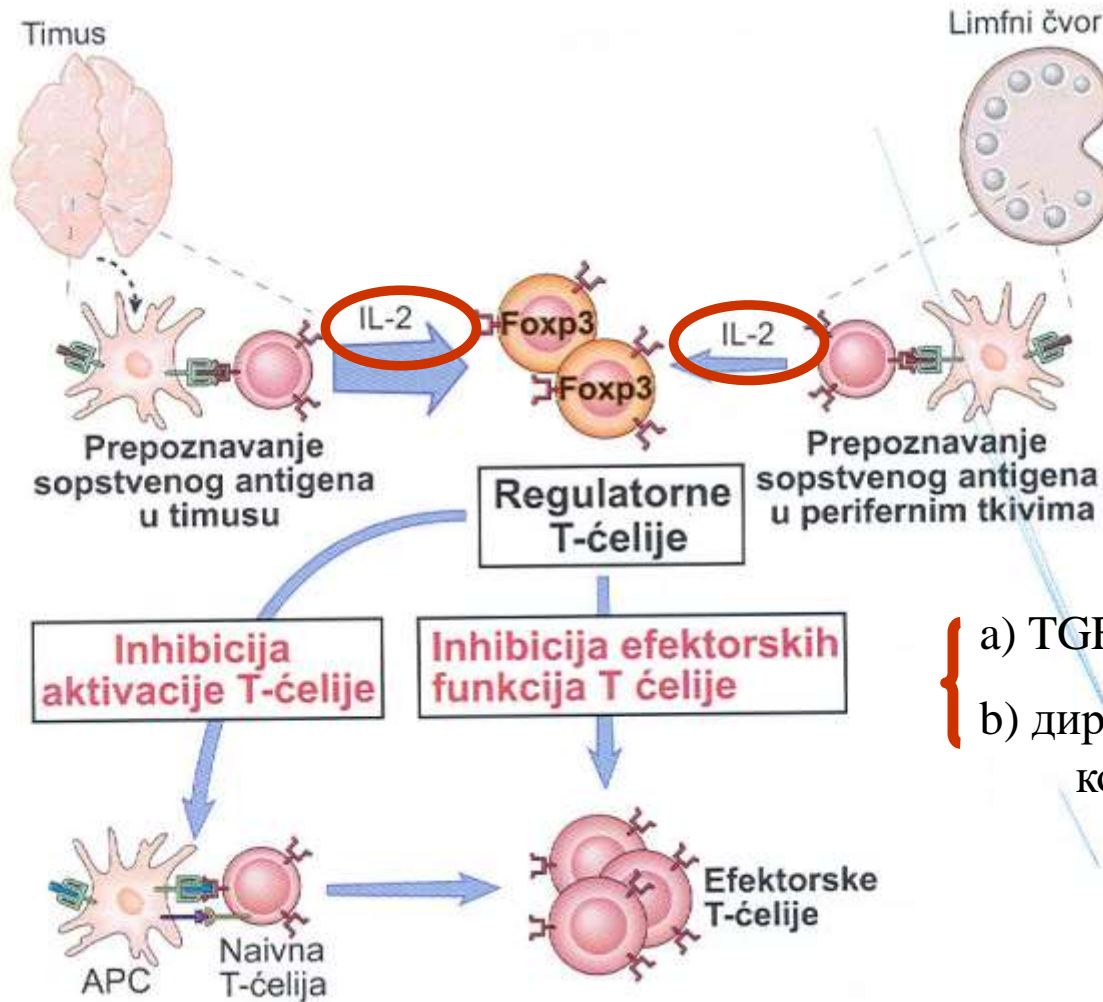
Митохондријска транслокација про-апоптотских протеина доводи до апоптозе;

Fas (CD95)

FasL (CD95L)

Gen(i)	Udruženost sa bolešću	Mehanizam
Fas, FasL	Lpr, gld sojevi miševa, ALPS kod ljudi	Neuspešna eliminacija autoreaktivnih T i B-limfocita putem AICD

ИМУНСКА СУПРЕСИЈА Регулаторним Т-ћелијама



За настанак T_{reg} важан је Foxp3

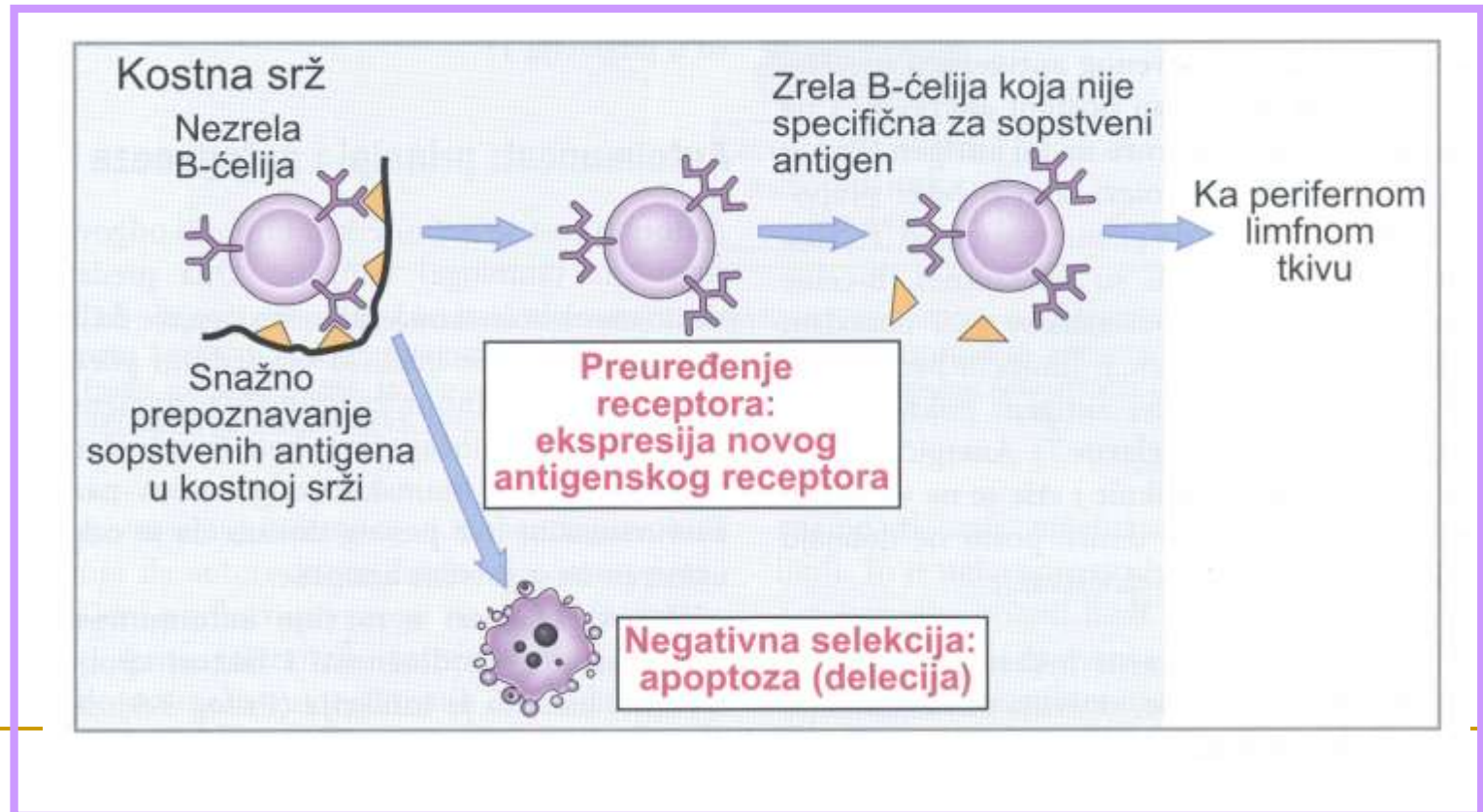
- a) TGF- β и IL-10
- b) директан ћелијски КОНТАКТ

Gen(i)	Udruženost sa bolešću	Mehanizam
IL-2; IL-2R α/β	Више аутоимунских болести	Недостатак Treg
Foxp3	IPEX*	Недостатак Treg

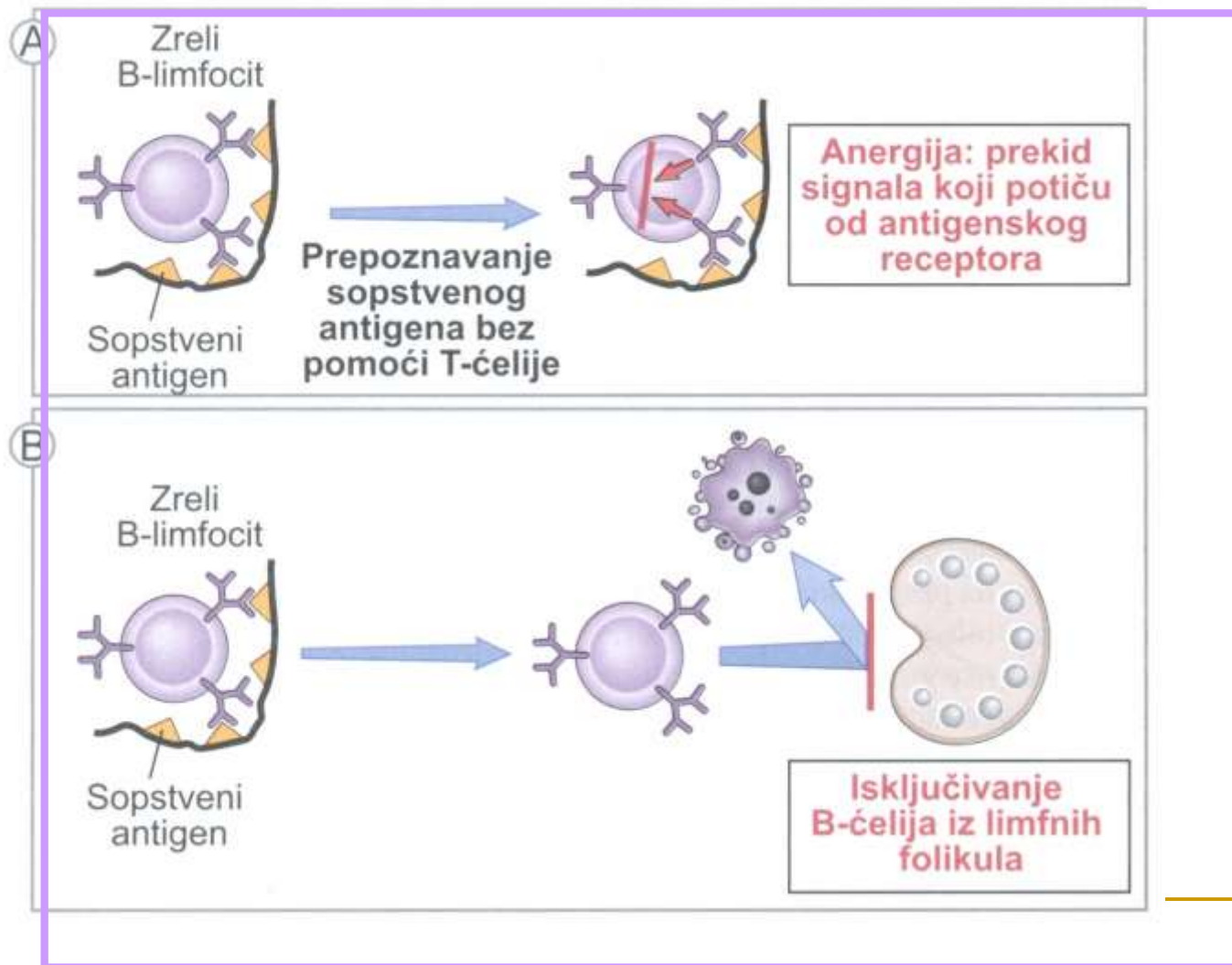
(*Имунодисрегулација, Полиендокринопатија, Ентеропатија (X хромозом))

ЦЕНТРАЛНА ТОЛЕРАНЦИЈА Б-ЛИМФОЦИТА

Негативна селекција (апоптоза) или
измена (преуређење) рецептора у незрелим Б лимфоцитима



ПЕРИФЕРНА ТОЛЕРАНЦИЈА Б-ЛИМФОЦИТА



Механизми настанка аутоимунски болести

Аутоимунске болести

- Имунолошки одговор на властите антигене (аутоантигени)
- **Губитак имунолошке толеранције** (имунолошки одговор - блокиран инхибиторним механизмима) на властите антигене

A Venn diagram with two overlapping ovals. The left oval is outlined in brown and contains the text 'ГЕНЕТСКА ОСНОВА' and a list of genetic factors. The right oval is outlined in red and contains the text 'ФАКТОРИ СПОЉАШЊЕ СРЕДИНЕ' and a list of environmental factors. The intersection of the two ovals is labeled 'АУТОИМУНОСТ' and is highlighted with horizontal lines. The entire diagram is set against a white background with a thin brown border at the top and bottom.

ГЕНЕТСКА ОСНОВА

- МНС гени
- нон МНС гени

АУТОИМУНОСТ

ФАКТОРИ СПОЉАШЊЕ СРЕДИНЕ

- инфекција
- лекови

Подела аутоимунских болести

Према **циљном ткиву**

орган-специфичне
системске

Према **механизму**

II тип преосетљивости

III тип преосетљивости

IV тип преосетљивости

Спектар аутоимунских болести



Орган специфичне

Системске

Аутоимунске болести штитасте жлезде

Pernicious anaemia

Insulin dependent diabetes

Myasthenia gravis

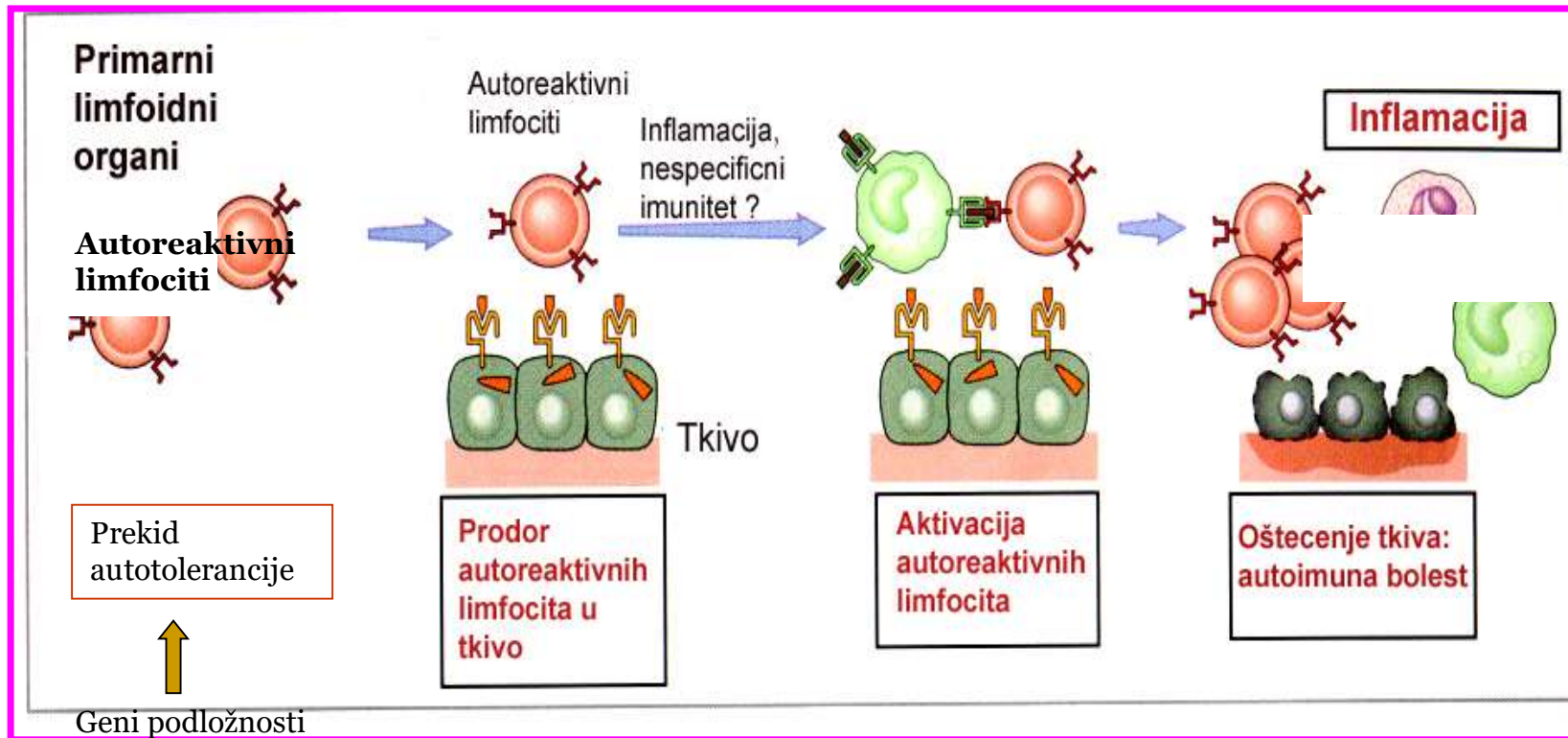
Multiple sclerosis

Ulcerative colitis

Rheumatoid arthritis

Systemic lupus erythematosus

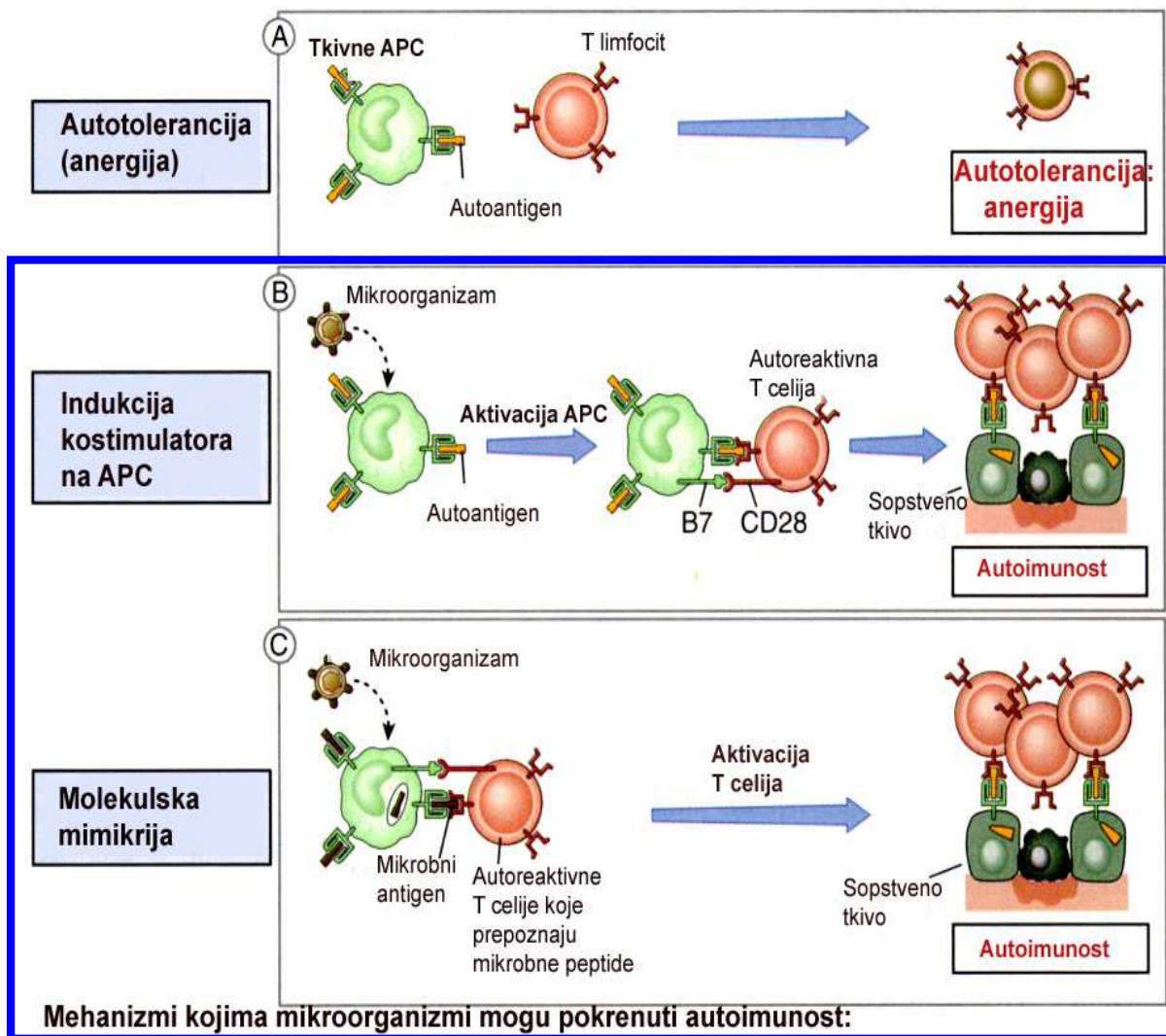
Могући механизам настанка аутоимуности



Генетска
ПОДЛОЖНОСТ

Инфекција,
запаљење

ИНФЕКЦИЈЕ ДОПРИНОСЕ РАЗВОЈУ АУТОИМУНОСТИ



Инфекција индукује локални одговор урођене имуности у ткиву, што повећава експресију костимулатора на ткивним APC, и секрецију цитокина: **други сигнал активације**, прекид анергије аутореактивних Т лимфоцита

Неки пептидни антигени микроорганизама су слични сопственим антигенима: **молекула мимикрија** (укрштена реактивност)

-**Суперантигени** порекла микроорганизама (олигоклонска стимулација Т лимфоцита са идентичним V β TCR)

-Оштећења ткива услед инфекције и **ослобађање антигена који су до тада били издвојени од имунског система** (нпр. у оку и тестису)

Системски еритемски лупус

Хронично инфламаторно аутоимунско обољење непознате етиологије окарактерисано поликлоналном активацијом В лимфоцита и продукцијом абнормалних аутоантитела



Системски еритемски лупус

- Аутоимунска, мултисистемска болест
- 9 према 1; жене према мушкарцима
- Најчешће се јавља између 15-25 године
- Поремећај толеранције властитих структура са продукцијом многих аутоантитела (ANAAb)
- Депоневање имунских комплекса
- Фотосензитивне ерупције на кожи, серозитис, пнеумонитис, миокардитис, нефритис, промене у централном нервном систему

Етиологија

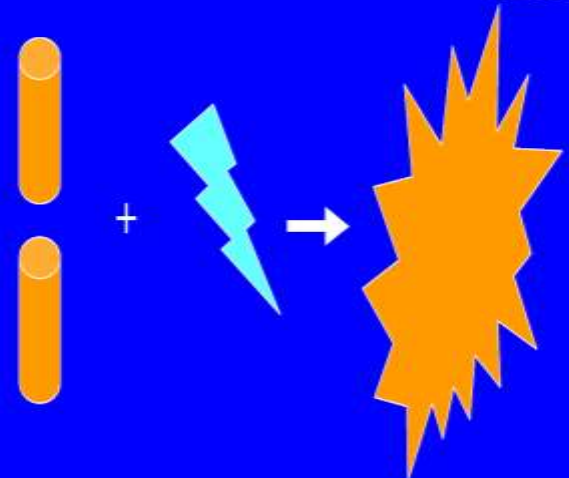
- Фактори спољашње средине и генетска основа

- Егзогени фактори :

- Инфекције
- Антибиотици (нарочито сулфонамиди и пеницилин)
- Ултравиолетно зрачање
- Интензиван стрес
- Одређени токсини
- Хормони

Pathogenesis of SLE: Overview

GENES ENVIRONMENT ABNORMAL IMMUNE
RESPONSE

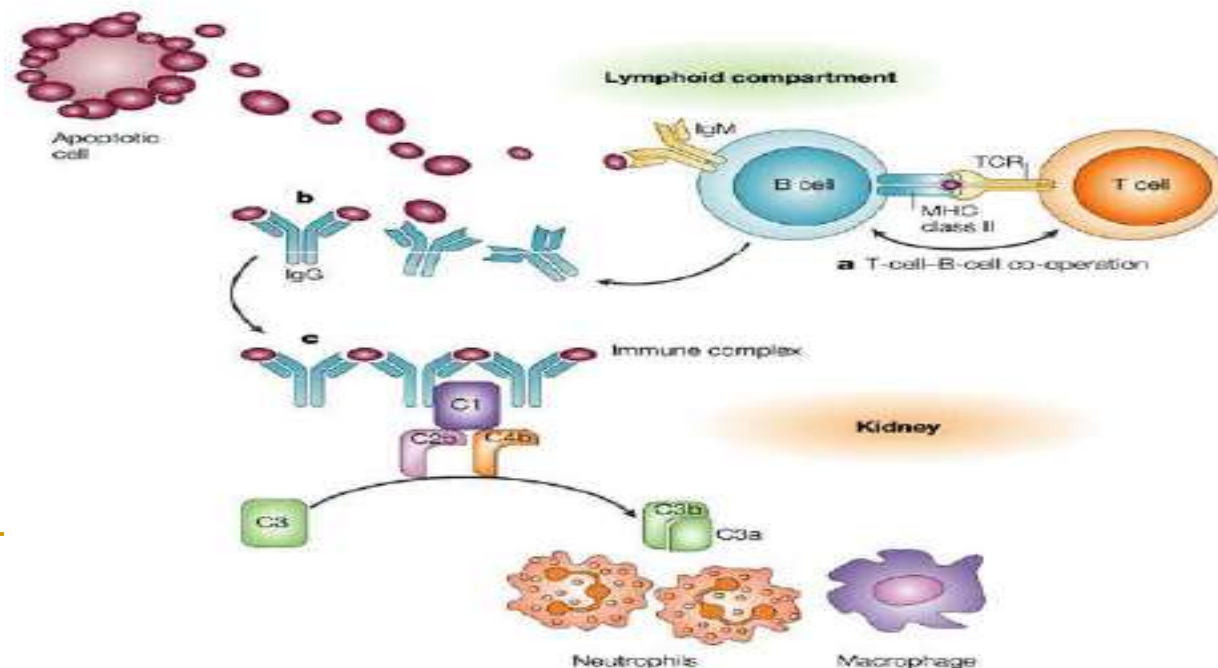


Генетски фактори

- HLA-DR2
 - HLA-DR3
 - HLA-DQB1
-
- HLA-локуси на генима који кодирају β ланац МНС
 - C1, C2 и C4 дефект (компоненте комплемента)
 - Могућност аутозомно-доминантног наслеђивања

Патогенеза СЛЕ

- СЛЕ је аутоимунска болест коју карактерише присуство аутоантитела према нуклеарним антигенима, двоструколанчаној ДНК, хистонима и рибонуклеарним протеинима
- В лимфоцити у контакту са сопственим антигенима се активирају уз помоћ Т лимфоцита и диферентују у герминалним центрима у ефекторске и меморијске В ћелије
- Меморијске В ћелије продукују аутоантитела (IgG)



СИМПТОМИ

- Неспецифични:
 - Умор
 - Губитак тежине
 - Општа слабост
 - Грозница
 - Анорексија
 - Артритис
 - 90% пацијената има симптоме артритиса
 - Симетричног карактера
 - Зглобови руку и колена углавном

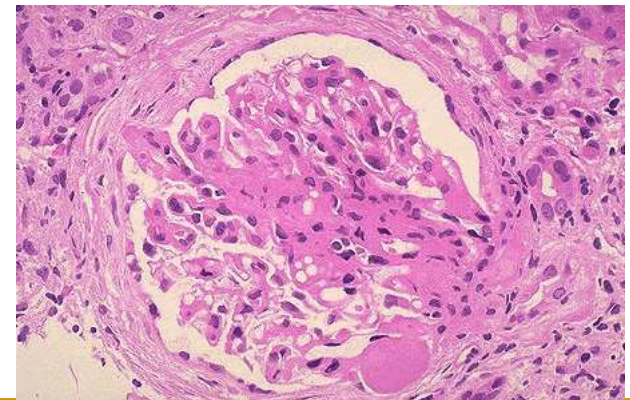
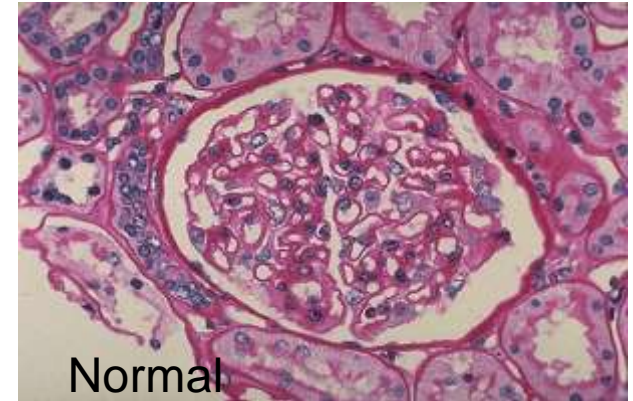
Кожне манифестације

- Еритем облика лептира
- Еритематозне макулопапуларне ерупције на кожи- дискоидни лупус
- Кожне манифестације се јављају код 30-40% оболелих
- Оралне улцерације



Бубрежне манифестације

- 50-70% оболелих има бубрежне манифестације.
- Glomerulonephritis → са елементима целуларне пролиферације
- Бубрежна инсуфицијенција због гломерулонефритиса



Glomerulonephritis

СЛЕ-Критеријуми у дијагностици (најмање 4 од наведених)

1. Лептираст еритем образа
2. Дискоидне промене на кожи
3. Фотосензитивност
4. Енантем
5. Артралгије/артритиси
6. Серозитис
7. Гломерулонефритис
8. Хематолошки поремећаји (хемолитичка анемија, тромбоцитопенија, лимфопенија, леукопенија)
9. Неуролошки поремећаји
10. Позитивна антинуклеарна антитела
11. Имуносеролошки поремећаји

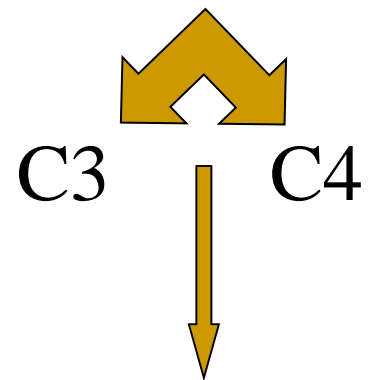
Аутоантитела

- ❖ плазма протеине (компонентне компонента, факторе згрушавања);
- ❖ површне антигене ћелија (лимфоцита, неутрофила, тромбоцита, еритроцита); - анти фосфолипидна Ат
- ❖ интрацелуларне компоненте (микрофиламенти, микротубули, лизозоми, рибозоми, РНК);
- ❖ нуклеарне антигене (**АНА**): (а) ДНК, (б) хистоне, (ц) не хистоне, РНК, (д) нуклеоларне антигене.

На двоструку завојницу ДНК и См антиген (рибонуклеопротеин једра) - дијагностична (патогномонична) за СЛЕ.

Формирање имунских комплекса у СЛЕ

- ДНК + анти-ДНК = ДНК - анти-ДНК комплекс



оштећење ткива