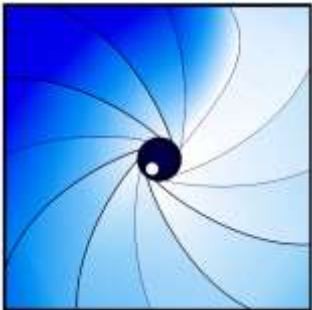


Immunpatológia 3.

Az autoimmunitás kialakulásának mechanizmusai



Prohászka Zoltán

Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Kutatólaboratórium
Semmelweis Egyetem, Budapest

Prohaszka.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

Klinikai Immunológia és Allergológia I. 2024. március

FÜST
GYÖRGY

Komplement
Diagnosztikai Laboratórium





Petrányi Gyula
1912-2000



*Autoimmun betegségek kutatásának
elméleti és klinikai eredményei (1974)*

*Immunotrófia: Az immunrendszer
működésének másik oldala (1983)*



Petrányi Gyula
1912-2000



Szegedi Gyula
1936-2013



Fekete Béla



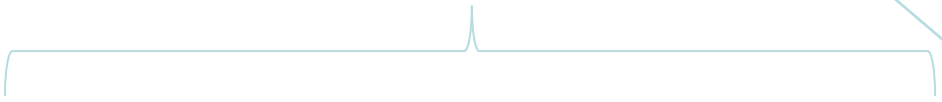
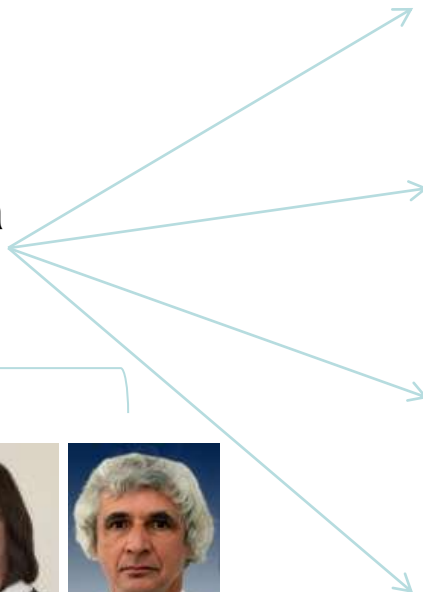
Gergely Péter



Balázs Csaba



Pálóczi Katalin



Debreceni III. Sz. Belgyógyászati Klinika
1982

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

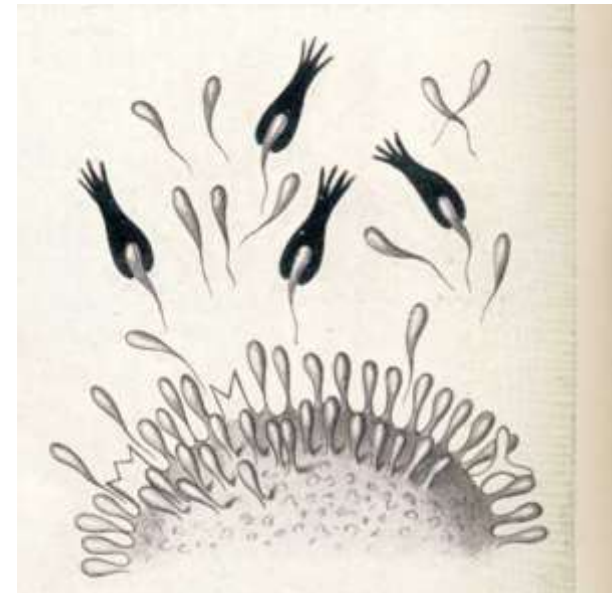
- *A diagnosztika fejlődésével, a patogenezis jobb megértésével és az autoimmun betegségek csokrának színesedésével a fenti posztulátumok nem minden esetben igazolhatók (3., 4. pont)*

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 predispozíció)
 - 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 (MAS)...stb.

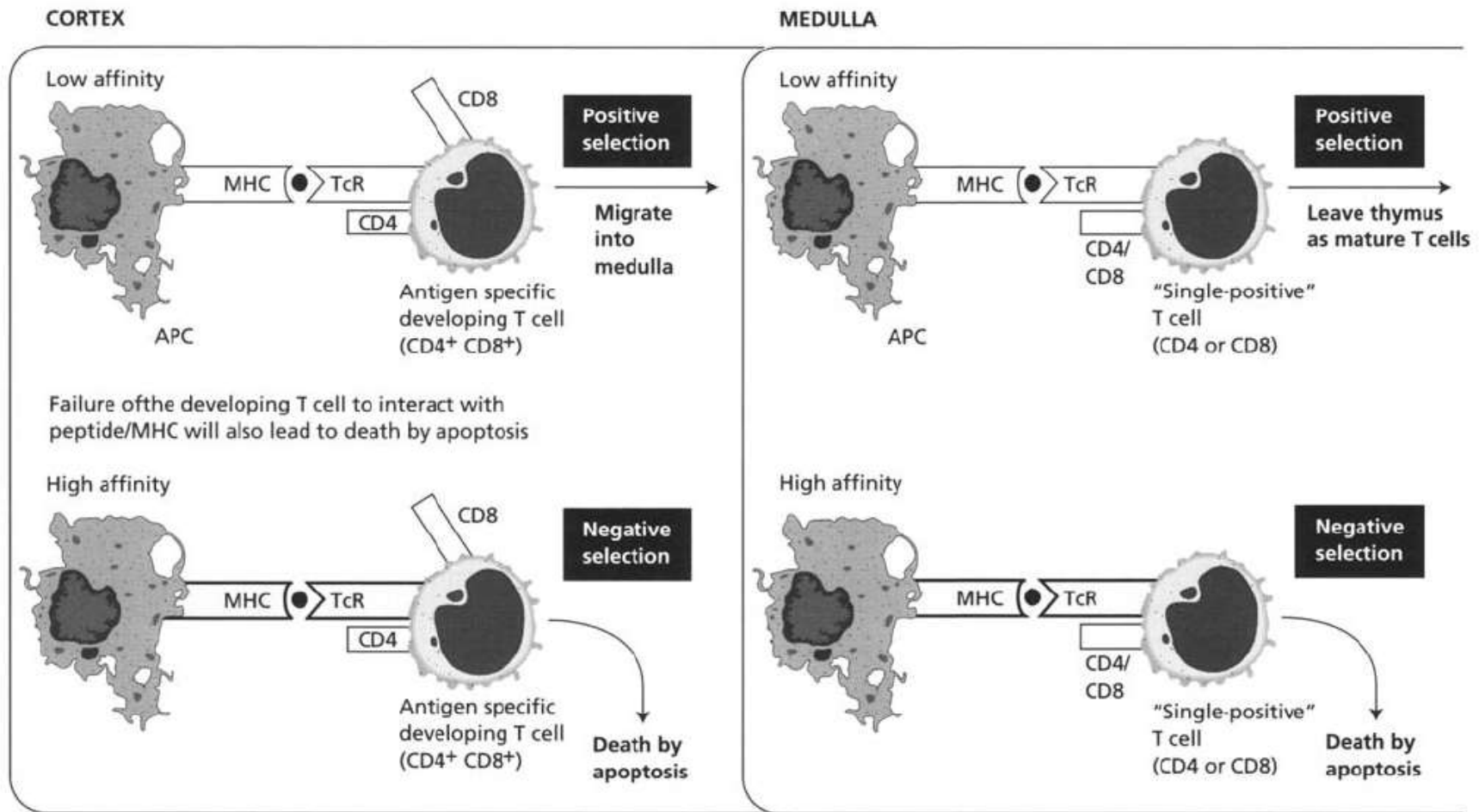
Az autoimmunitásról alkotott kép változása

- 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

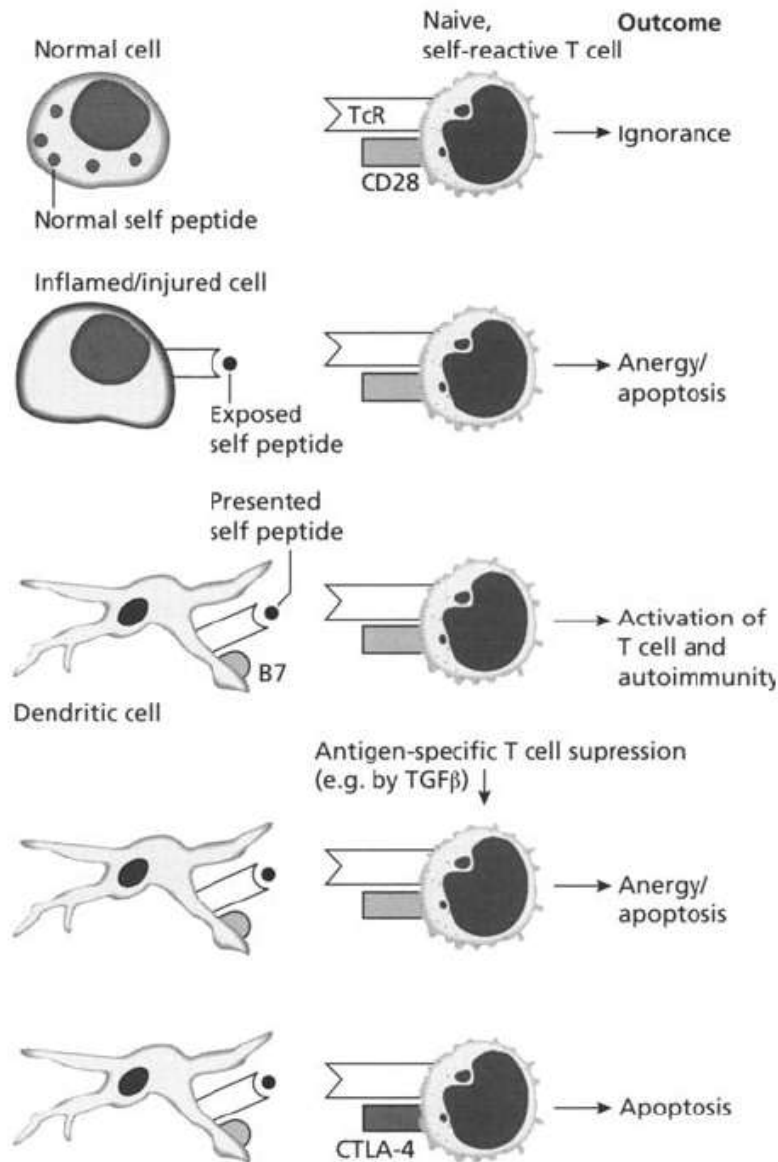


Paul Ehrlich oldallánc elmélete (Proc. Royal Soc. Lond. 66, 424–448 (1900))

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 (auto)immun 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)

Antigénprezentáció

Sajátot felismerő
T-sejtek aktiválása

Target felismerés és
pusztítás a periférián

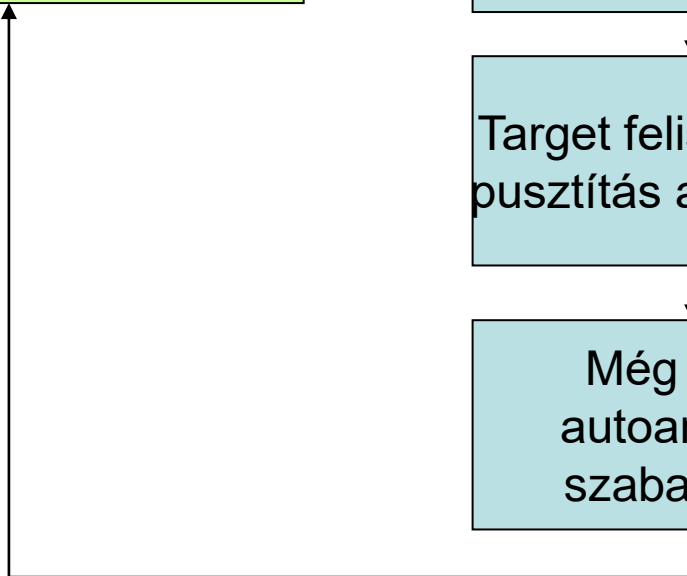
Még több
autoantigén
szabadul fel

Fertőzés, kolonizáció

Keresztreakgáló mikrobiális
antigén

Gátló citokinkörnyezet
felfüggesztődése
Anergia visszafordulása/ reguláció
csökkenése

Fertőzés, gyulladás, trauma



A természetes immunitás és az antigénprezentáló sejtek szerepe döntő a perifériás tolerancia fenntartásában vagy elvesztésében

„Mi lesz veszélyes”= indul be válasz ellene

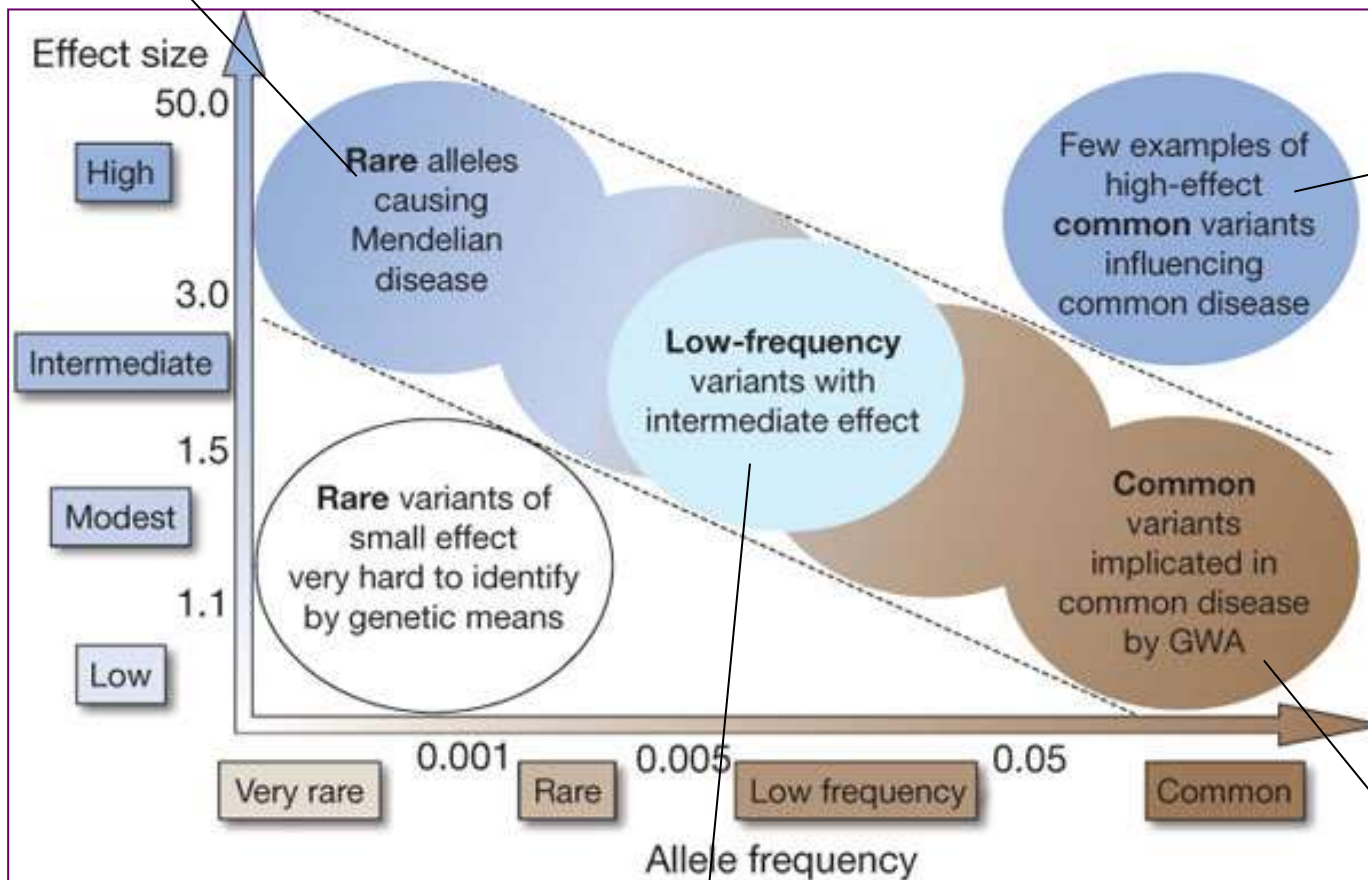
- Mintázatfelismerő receptorok (*Ag prezentáló sejt aktiváltsága*)
 - Sejtfelszíni (pl. Toll receptorcsalád, mannózreceptorok, scavenger receptorok)
 - Intracelluláris (NOD-like és Rig-like receptorok)
 - Extracelluláris (defense lectinek, komplement)
- Jelátviteli események, ko-stimulátorok, citokinek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

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

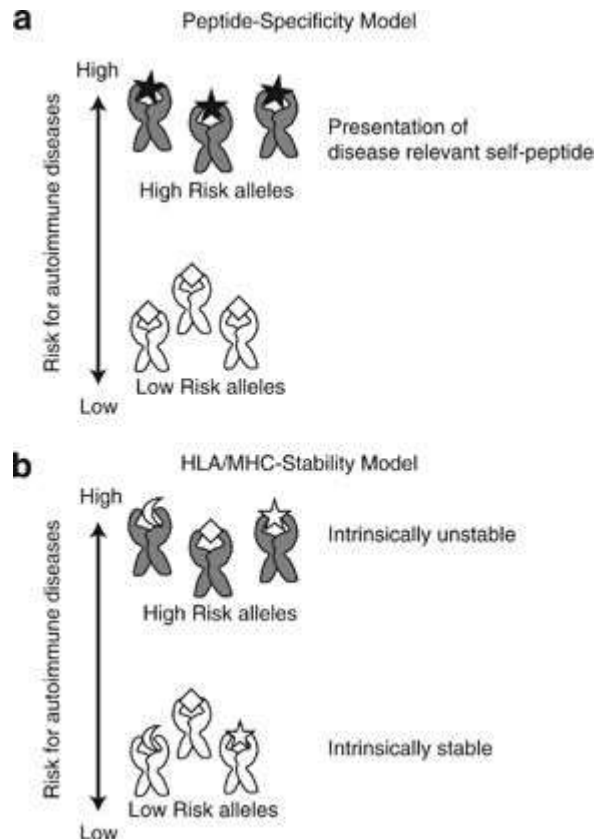
Gyakori polimorfizmusok:
PTPN22 SNP/ sokféle AID
CTLA-4 SNP/ sokféle AID

A legtöbb autoimmun betegség genetikai rizikója kombinált!

Rövidítések előző ábráról

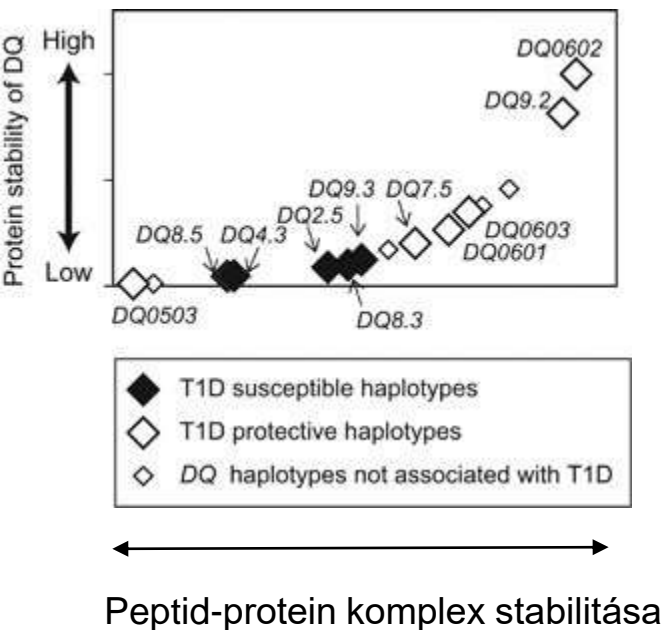
- PTPN22: Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)
 - Jelátviteli események szabályozása limfocitákban: erős immunválasz jó fertőzések esetén, rossz autoimmunitás esetén
- T1DM: 1-es tip. DM, MS: multiplex sclerosis, PV: pemphigus vulgaris, AS: ankylosing spondylitis
- FoxP3: forkhead box P3, master regulator of regulatory cells; IPEX: immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome; AIRE: autoimmune regulator; APS: autoimmune polyendocrine syndrome;

Epitóp alapú modell (RA), és MHC stabilitás alapú modell (T1DM)



- Hypothetical mechanisms for human leukocyte antigen (HLA)–autoimmunity associations.⁵⁹ **(a)** HLA associations with autoimmune diseases may be explained by the selective presentation of disease-relevant self-peptides by the disease susceptible HLA allele products (grey). The disease-relevant peptides (black) and irrelevant peptides (white) are shown. **(b)** The HLA/major histocompatibility complex (MHC) stability model. This model proposes that intrinsically unstable HLA proteins (grey), which form unstable HLA-peptide complex through the presentation of diverse self-peptides, confer a risk for autoimmune diseases.
- *Miyadera H: Associations of human leukocyte antigens with autoimmune diseases: challenges in identifying the mechanism. J Hum Genet 2015*

Epitóp alapú modell (RA), és MHC stabilitás alapú modell (T1DM)



- Allelic hierarchy of DQ protein stability. Protein stability of DQ proteins that are encoded by major *DQ* haplotypes in European and Japanese populations are displayed in order of increasing protein stability (x axis) with the estimated DQ protein stability plotted on the y axis.⁵⁹ The type 1 diabetes (T1D) susceptible haplotypes (black, large diamond), T1D protective haplotypes (white, large diamond) and haplotypes not associated with T1D (white, small diamond) are identified in the Swedish⁷⁶ and Japanese populations.³¹
- Miyadera H: Associations of human leukocyte antigens with autoimmune diseases: challenges in identifying the mechanism. J Hum Genet 2015*

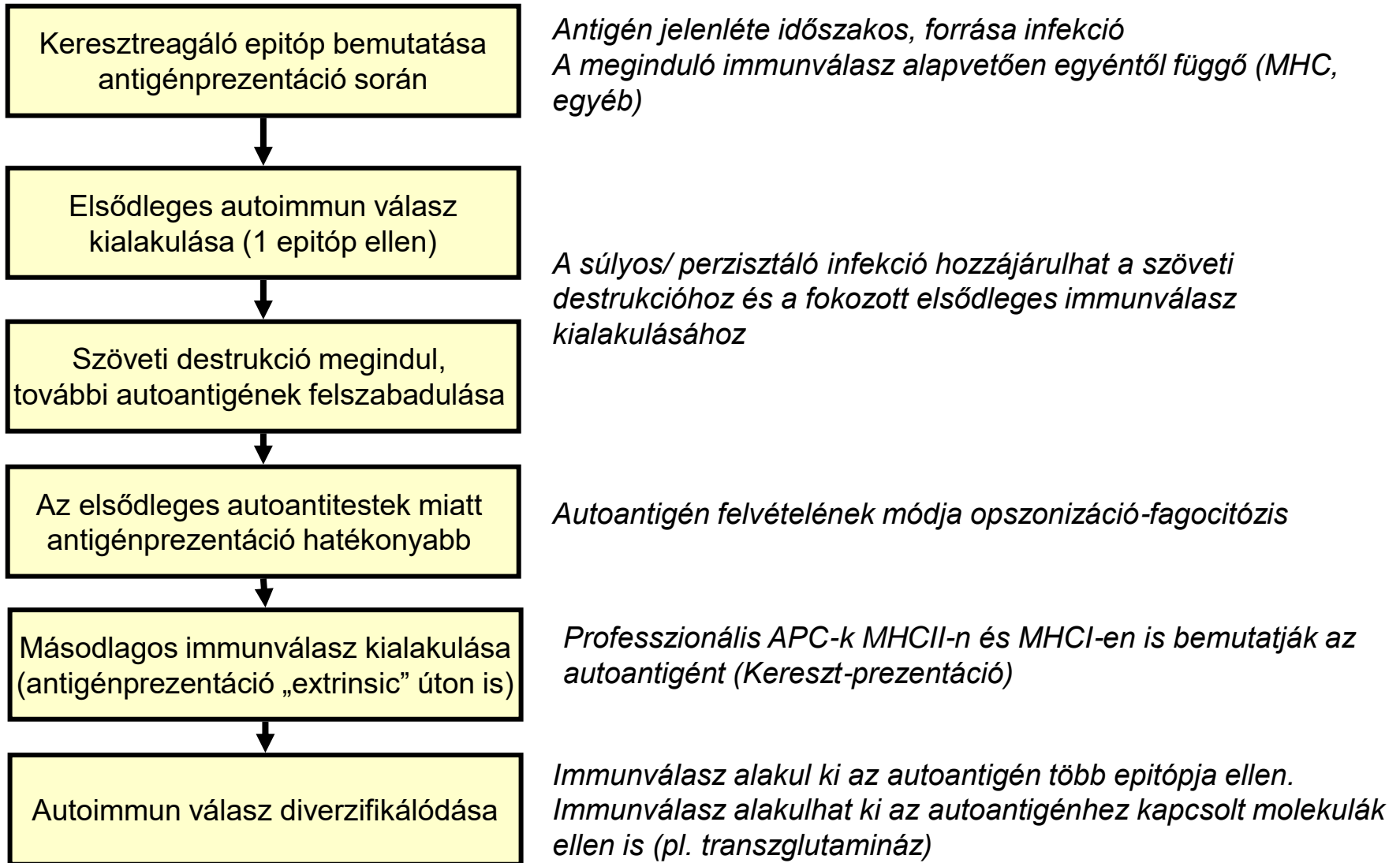
Az autoimmun betegségek patogenezeise 2.

- 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.

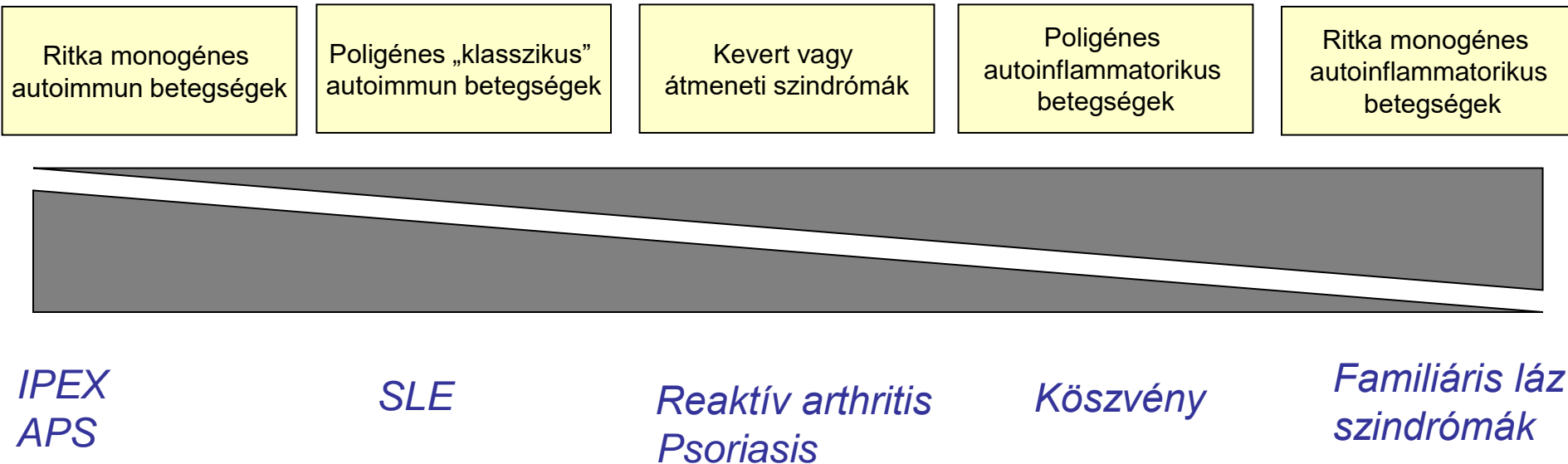
- Monogénes vagy poligénes genetikai rizikó
 - Környezeti triggertényezők
 - Hormonok
 - Fertőzések
 - Gyógyszerek
 - Egyéb fizikai hatások
 - Sejtkárosítás mechanizmusai, következményei
 - Önerősítő immunológiai folyamat alakul ki
 - Tolerancia vesztés fokozódik (autoantigén-boost hatás)
 - Epitóp spreading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

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.

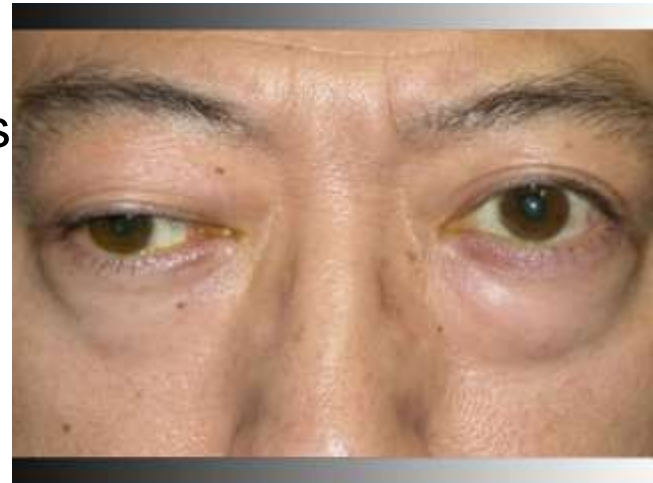
Lefolyás/ fenotípus
variabilitás

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:
 - Patológias 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
 - Konformáció változás indukálása
 - Immunkomplex hatás

Clinical picture of myasthenia gravis: summary

- Autoimmune disease of the neuromuscular junction
- Autoantibodies that attack components of the postsynaptic membrane, impair neuromuscular transmission, and lead to weakness and fatigue of skeletal muscle
- Localized (ocular) or generalized forms



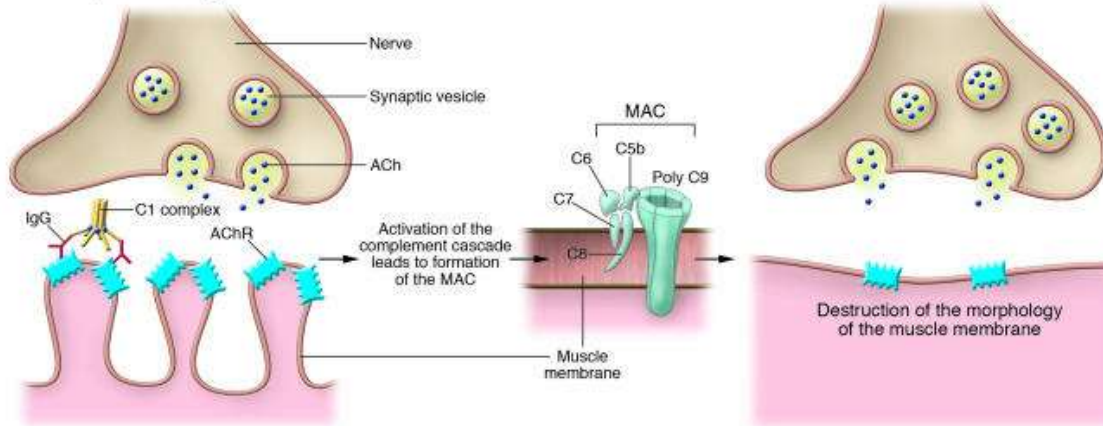
Ptosis (*Medscape.com*)

- Currently managed by immunosuppressive or cytostatic drugs, IVIG and /or plasmapheresis

Why complement inhibition?

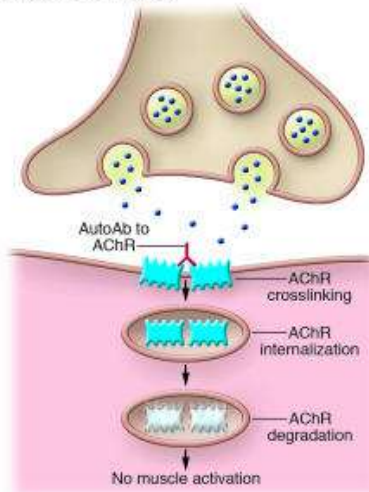
Effector mechanisms of anti-AChR in myasthenia gravis Abs.

A Complement binding and activation at the NMJ

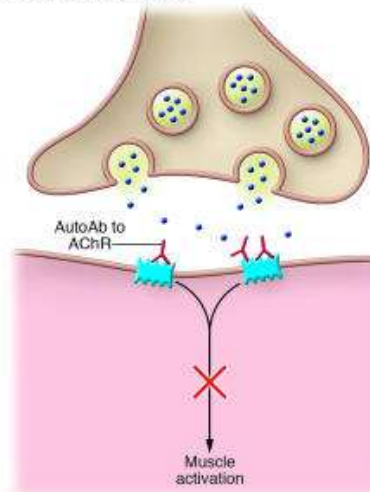


- Most cases are caused by immunoglobulin (Ig)G1 and IgG3 antibodies to the acetylcholine receptor (AChR).
- They produce complement-mediated damage and increase the rate of AChR turnover, both mechanisms causing loss of AChR from the postsynaptic membrane.

B Antigenic modulation



C Functional AChR block



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, iTTP)

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 specifitásra 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

Köszönöm a figyelmet!

Füst György Komplement Diagnosztikai
Laboratórium

www.semmelweis.hu/kutlab

Új címünk:

Belgyógyászati és Hematológiai Klinika
Budapest 1088, Szentkirályi u. 46,
A épület, I. emelet

