

Choroby autoimmunizacyjne

nieprawidłowa reakcją układu odpornościowego
na własne antygeny



prof. dr hab. Nadzieja Drela
Wydział Biologii UW
Instytut Biologii Funkcjonalnej i Ekologii
Zakład Immunologii
ndrela@biol.uw.edu.pl

Komentarz do slajdów nr 3, 4 i 5: Tolerancja limfocytów T

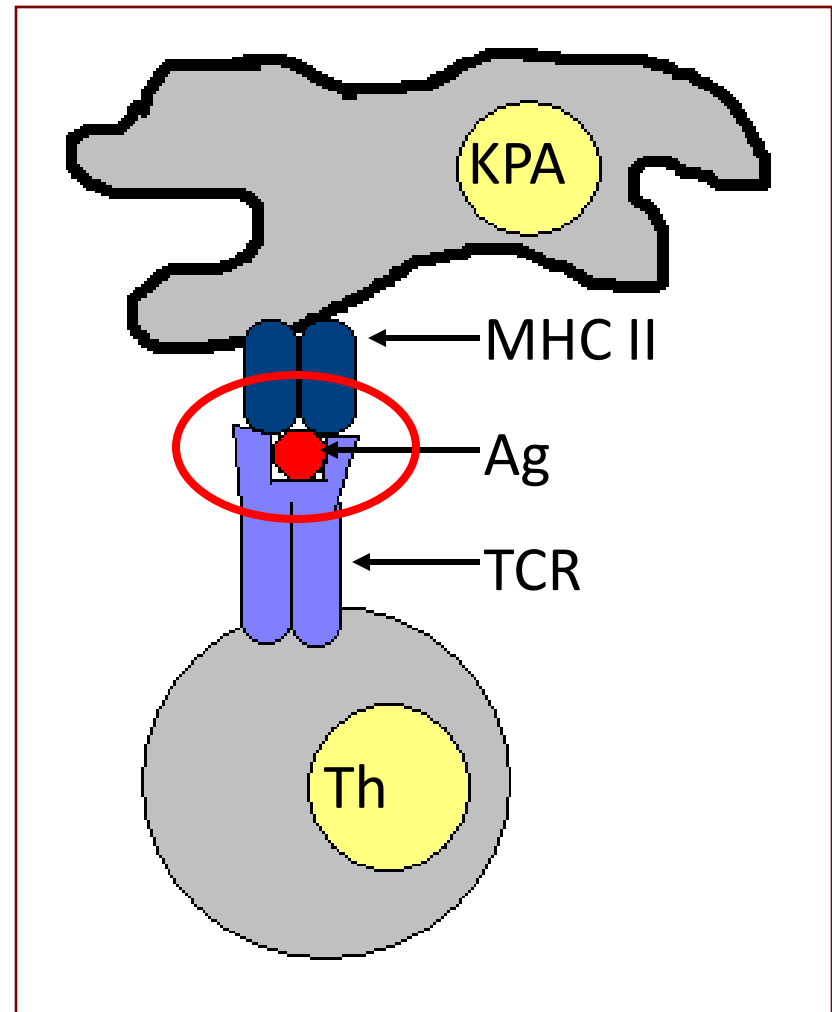
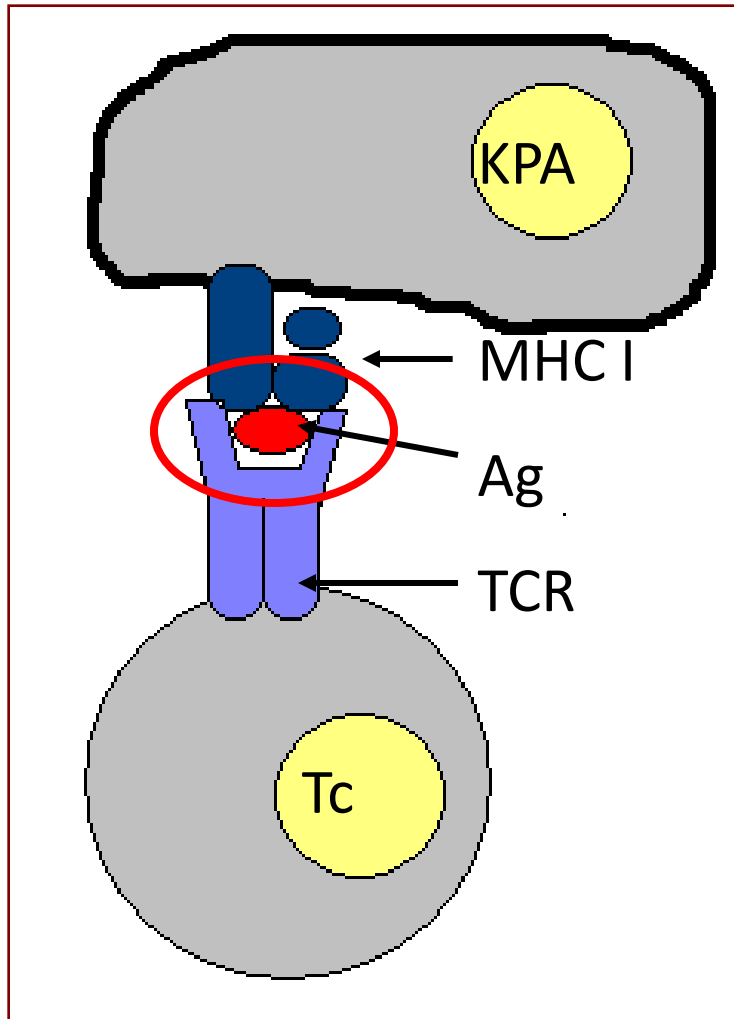
Limfocyty T wiążą antygeny w kompleksie z MHCII lub MHCI, prezentowane przez własne komórki prezentujące antygen. Peptydy, które tworzą kompleksy z cząsteczkami MHC mogą pochodzić z proteolizy białek pochodzących od patogenów a także białek własnych.

Powstaje zatem pytanie: dlaczego kompleksy z peptydami własnymi nie aktywują limfocytów T i ich różnicowania w limfocyty efektorowe, podczas gdy kompleksy z peptydami obcymi działają przeciwnie: aktywują limfocyty T i indukują ich różnicowanie w różne populacje limfocytów T efektorowych (Th1, Th2, Th17, Tc...)?

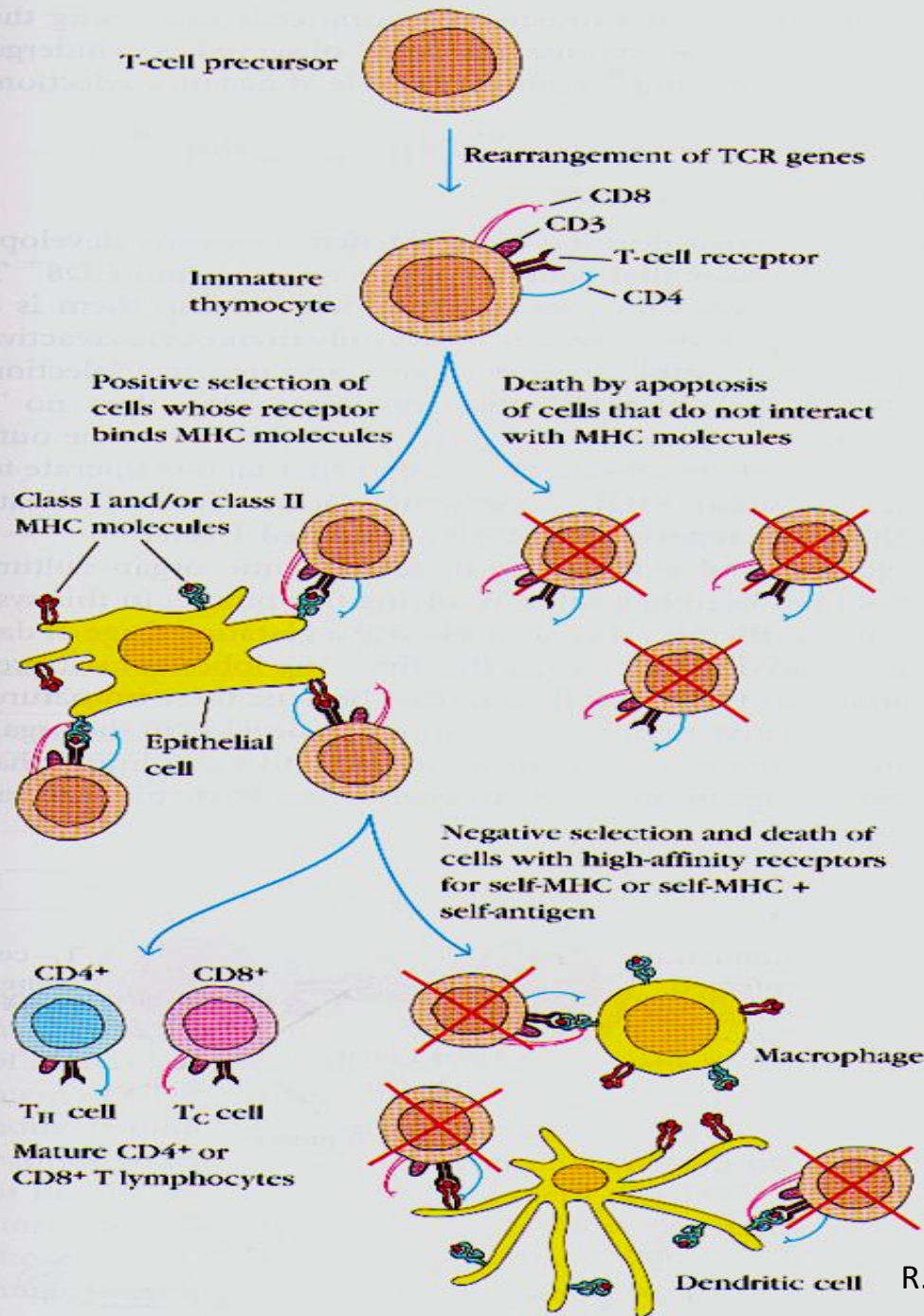
Odmienne skutki interakcji MHCI/peptyd własny lub obcy/TCR $\alpha\beta$ limfocyty T CD8+ oraz MHCII/peptyd własny lub obcy/TCR $\alpha\beta$ limfocyty T CD4+ opiera się na różnicy powinowactwa receptorów dla antygeny (TCR $\alpha\beta$) do odpowiednich kompleksów.

W grasicy, która jest miejscem rozwoju limfocytów T, zachodzi proces selekcji (pozytywnej i negatywnej), który zapewnia restrykcję MHC i tolerancję na antygeny własne komórek wszystkich narządów organizmu. System nie jest idealny i możliwa jest migracją dojrzałych limfocytów T z receptorami o zbyt silnym powinowactwie do kompleksów MHC/własny peptyd. Na tym nie kończą się mechanizmy tolerancji limfocytów T na własne antygeny. W obwodowych narządach limfoidalnych nie dochodzi do aktywacji limfocytów T na własne antygeny w drodze różnych mechanizmów przedstawionych na slajdzie nr 5: bariery anatomiczne, delecja klonalna, zahamowanie aktywacji limfocytów przez udział białek błonowych oraz zahamowanie aktywacji limfocytów T przez limfocyty T regulatorowe. Szczegółowe omówienie tych mechanizmów jest tematem oddzielnego wykładu.

Limfocyty T rozpoznają antygeny prezentowane przez własne komórki



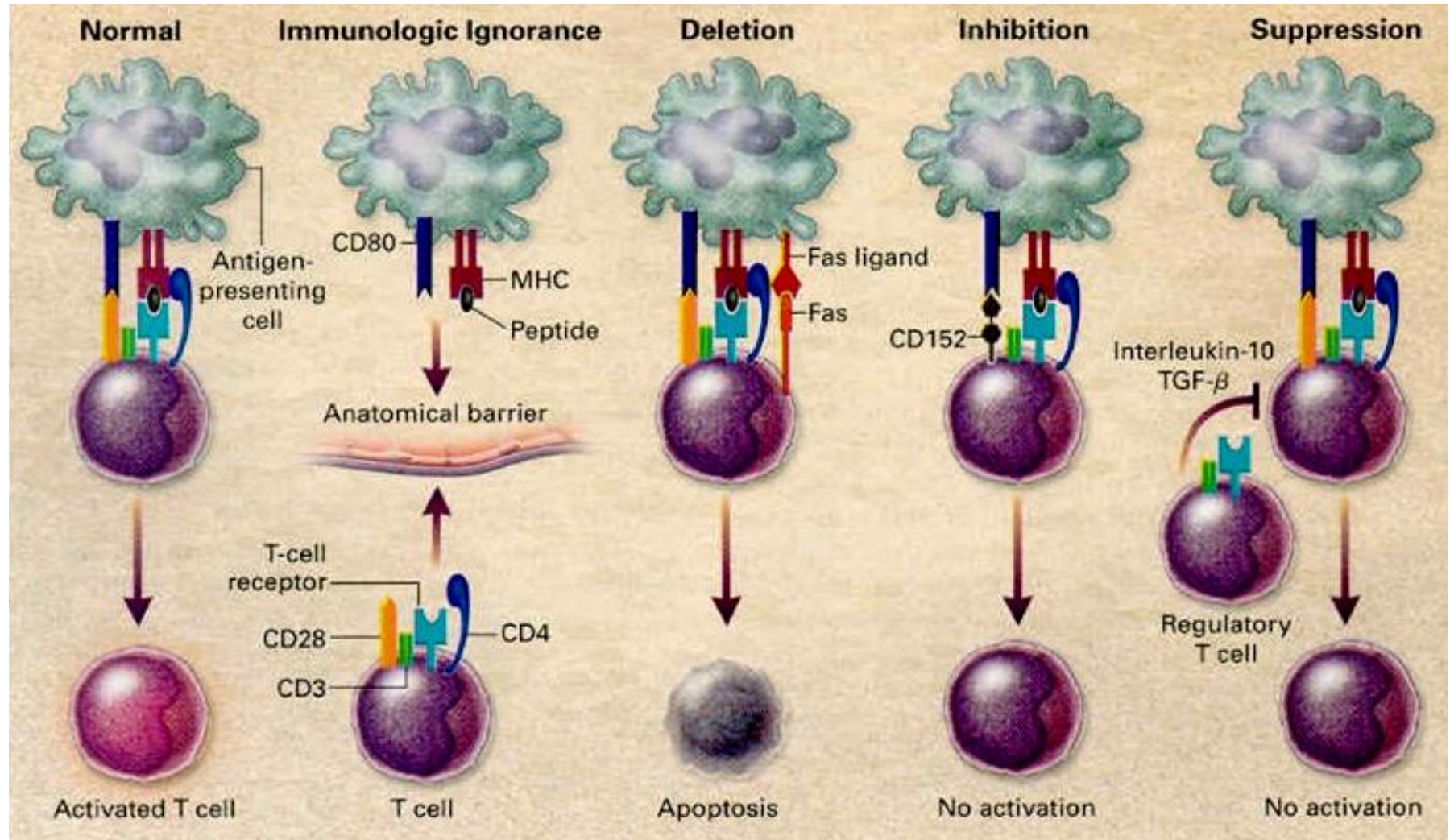
Selekcja pozytywna i negatywna tymocytów



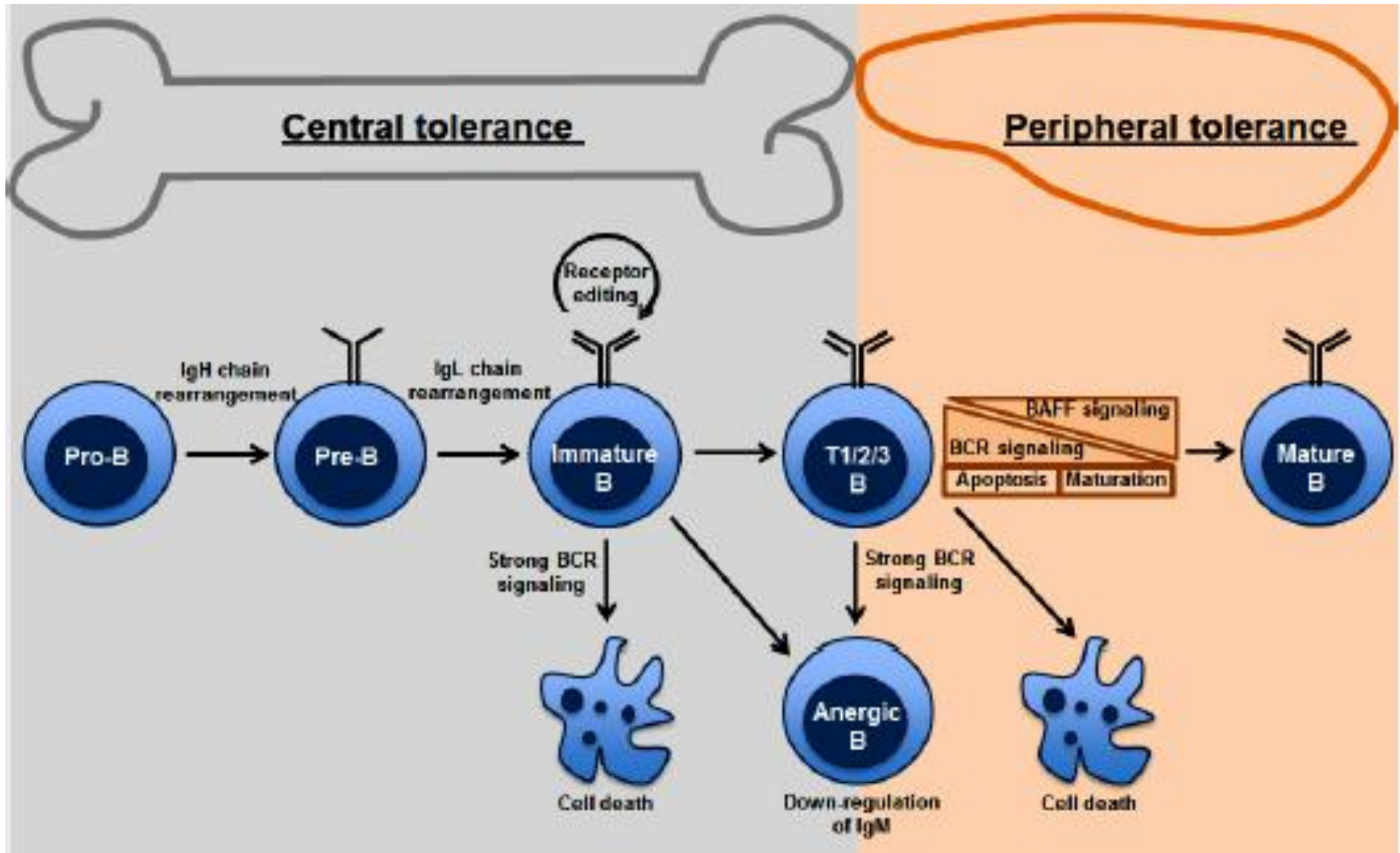
Selekcja pozytywna
skutkuje restrykcją MHC

Selekcja negatywna
skutkuje tolerancją na
własne białka

Tolerancja obwodowa limfocytów T

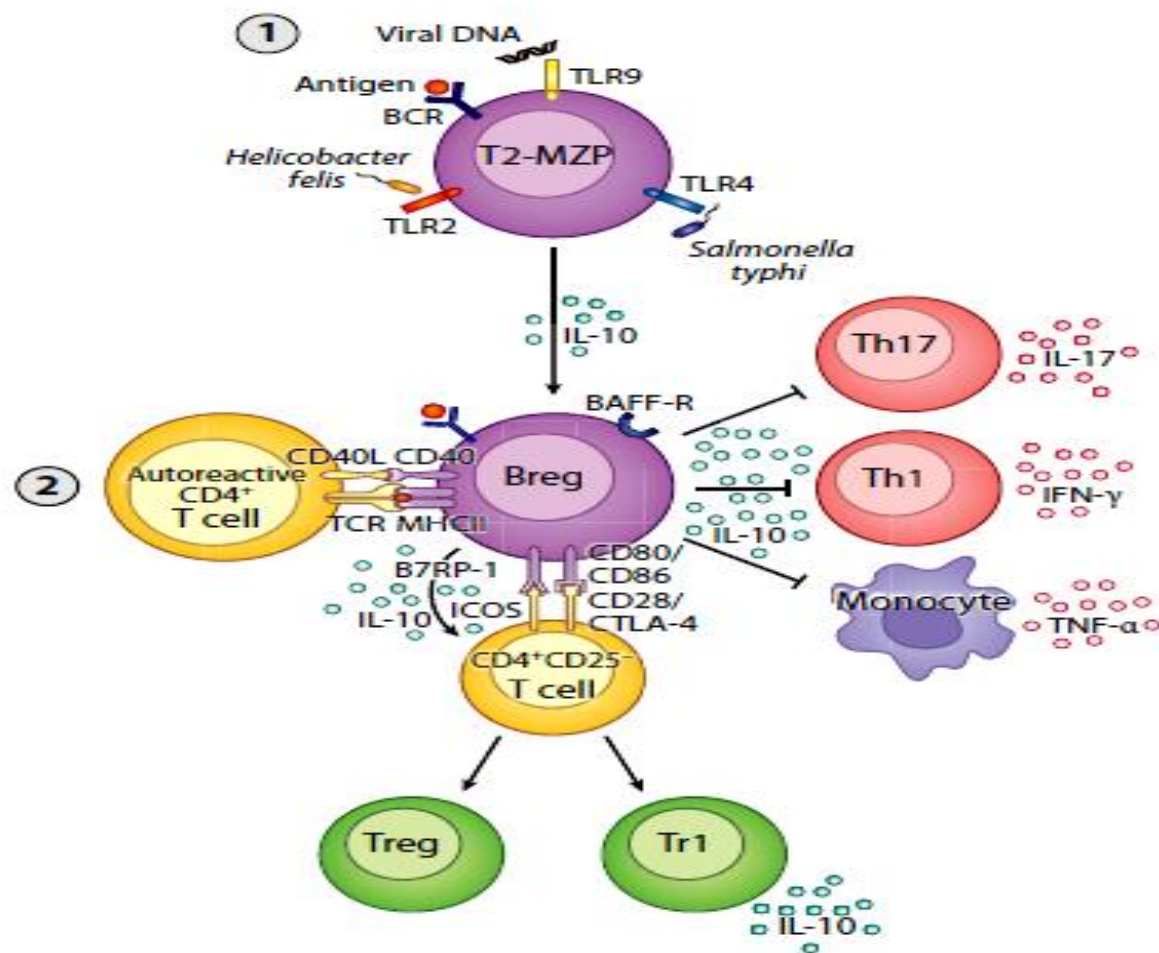


Mechanizmy tolerancji limfocytów B



Komentarz do slajdu nr 6:

Mechanizmy tolerancji limfocytów B: klonalna delecja, anergia i edytowanie receptorów. Autoreaktywne li B eliminowane są w szpiku kostnym i śledzionie. Interakcje receptorów dla antygeny (BCR, B-cell receptor) niedojrzałych limfocytów B z antygenami własnymi skutkują indukcją apoptozy w ciągu 2-3 dni. Interakcje o słabym powinowactwie, a także małej awidności skutkują anergią. Anergiczne limfocyty B migrują do obwodowych narządów limfoidalnych, ale nie zasiedlają grudek limfoidalnych i mają krótki czas przeżycia. W szpiku autoreaktywny limfocyt B może reaktywować program rearanżacji łańcucha lekkiego, który utworzy prawidłowo sparowany BCR (edytowanie receptorów). Podstawą tolerancji obwodowej jest specyficzność BCR i siła sygnału. Tolerancja obwodowa jest plastyczna i zależy od współdziałania sygnałów od BCR i BAFF (B-cell activating factor (BAFF), inna nazwa to B Lymphocyte Stimulator (BLyS), TNF-podobny czynnik komórek dendrytycznych, CD257). Deficyt BAFF redukuje liczbę limfocytów B i osłabia odpowiedź humoralną. Nadmiar BAFF skutkuje rozwojem autoimmunizacji w przypadku obecności autoreaktywnych limfocytów B. W środowisku dużego stężenia BAFF, autoreaktywne li B o małym powinowactwie BCR do antygenów własnych ulegają selekcji pozytywnej. W terapii chorób autoimmunizacyjnych stosuje się przeciwciała monoklonalne (MoAb, monoclonal antibodies) blokujące BAFF.

a

Inhibition of autoimmune responses



CNS

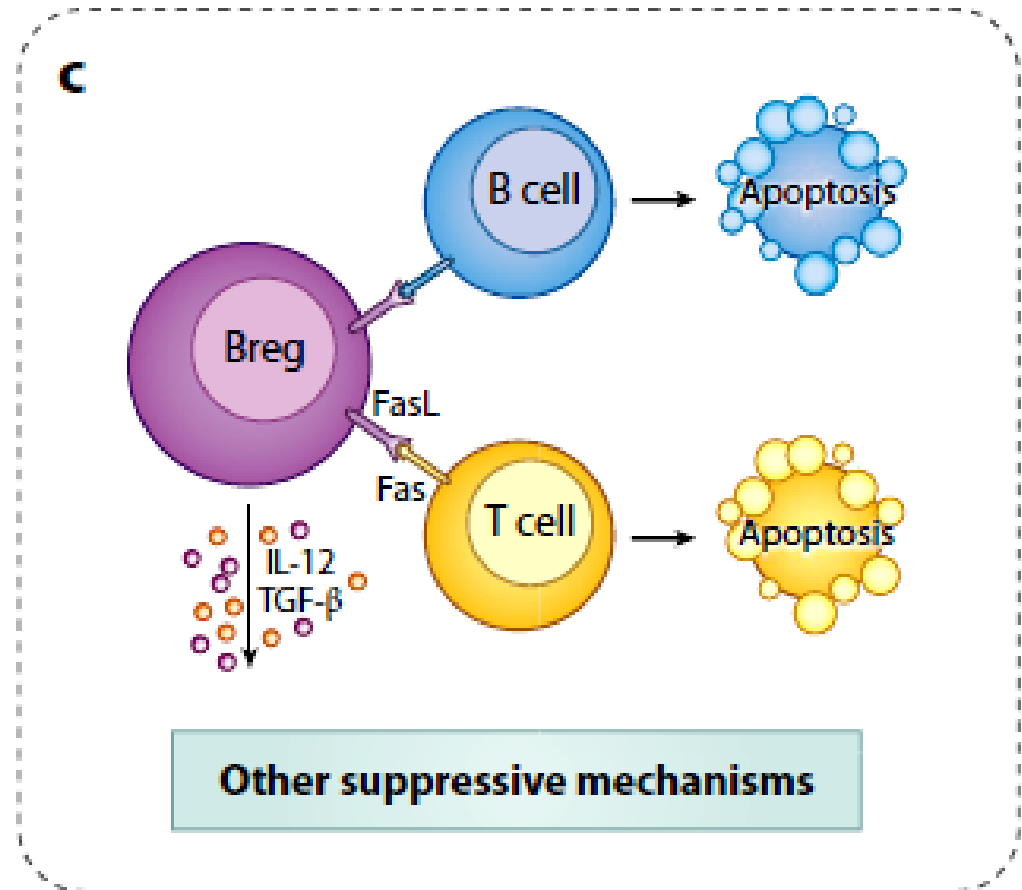
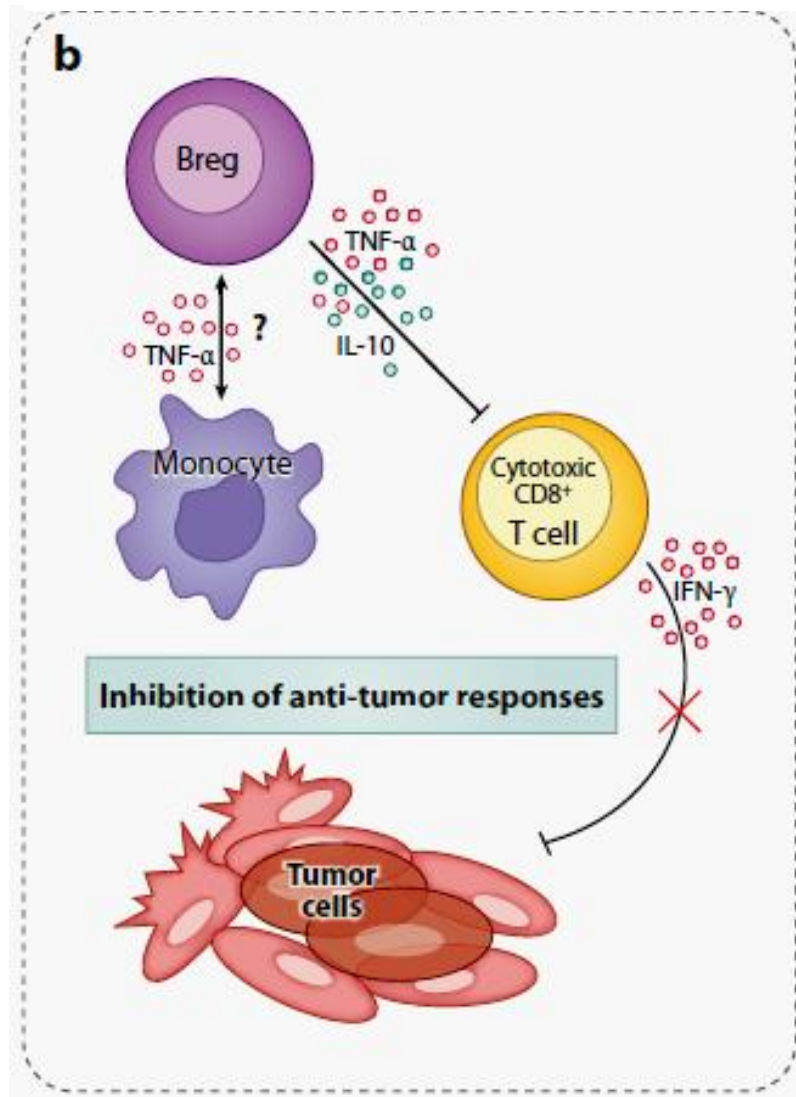


Joint

Funkcjonalne różnicowanie limfocytów Breg i mechanizmy regulatorowe

Mauri C., Bosma A. Immune
regulatory function of B
cells. *Annu Rev Immunol.*
2012, 30:221

Funkcjonalne różnicowanie limfocytów Breg i mechanizmy regulatorowe c.d.



Komentarz do slajdów nr 8 i 9:

a 1/Pochodzenie limfocytów Breg może być różne, jednak najbardziej prawdopodobne wydaje ich powstawanie z progenitorowych autoreaktywnych limfocytów B T2-MZP. W ich aktywacji i różnicowaniu biorą udział TLR (2, 4, 9...?). Pod wpływem aktywacji syntetyzują IL-10.

a2/ Niedojrzałe Breg ulegają aktywacji wskutek kontaktu z autoreaktywnymi limfocytami T CD4+ i rozpoczynają wzmożoną syntezę IL-10. Cytokina ta działa hamującą na limfocyty efektorowe Th1 i Th17, a także na monocyty (hamuje syntezę cytokin charakterystycznych dla tych komórek). IL-10 oraz udział białek błonowych limfocytów Breg w kontakcie z naiwnymi limfocytami T CD4+CD25- indukuje różnicowanie tych ostatnich w limfocyty T regulatorowe i limfocyty Tr1 (obie populacje limfocytów wykazują aktywność supresorową).

Aktywność supresorowa limfocytów Breg przejawia się ponadto:

b/ przez hamowanie aktywności limfocytów T cytotoksycznych (niekorzystne w chorobach nowotworowych);

c/ przez indukcję apoptozy efektorowych limfocytów B i T wskutek interakcji FasL/Fas.

Przykłady chorób autoimmunizacyjnych

Narządowo-specyficzne

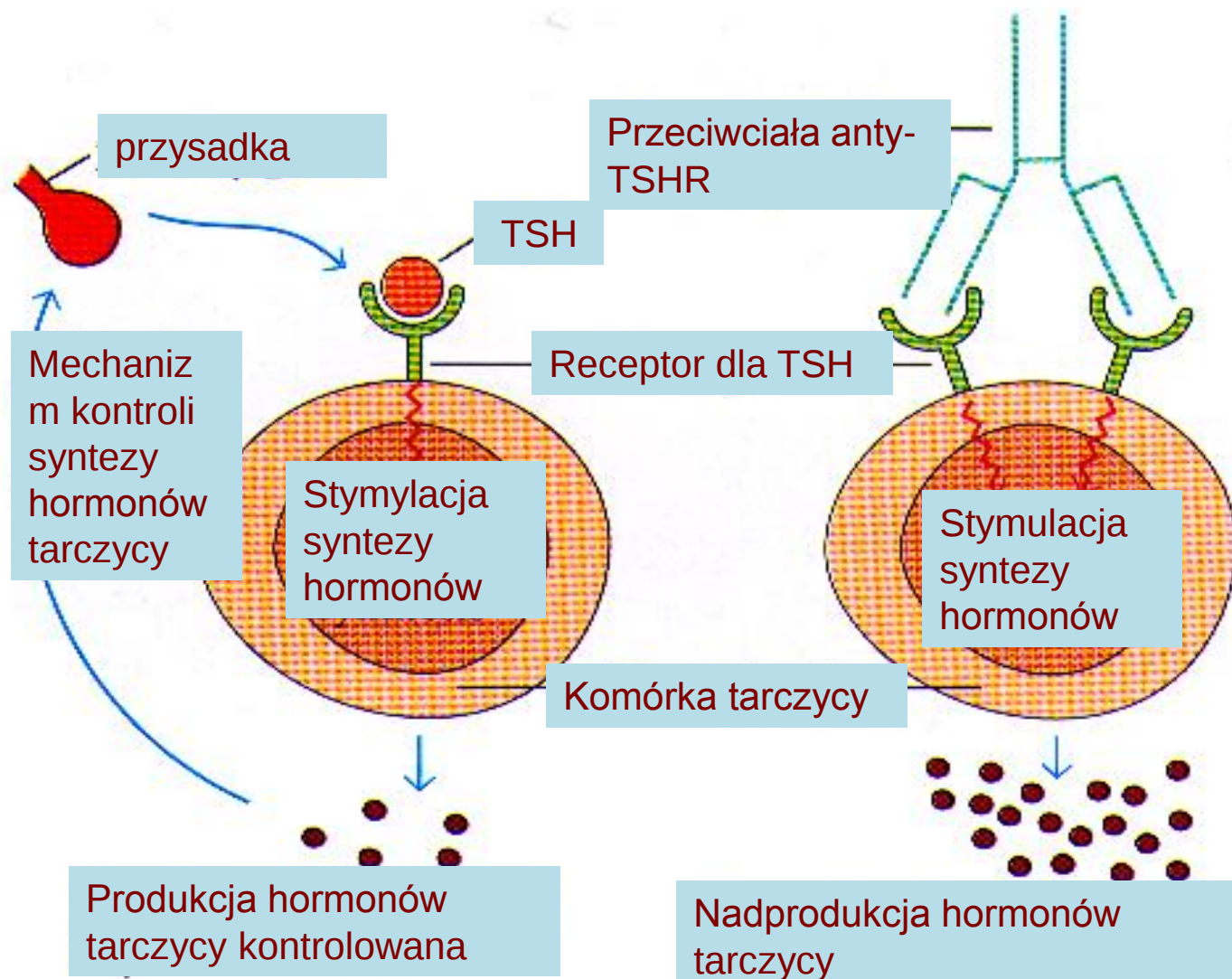
Autoim.anemia hemolityczna	białka błonowe RBC	autoAb
Choroba Addisona	komórki nadnerczy	autoAb
Choroba Gravesa	receptory dla TSH	autoAb
Thyroiditis Hashimoto	komórki i białka tarczycy	autoAb, Th1
Cukrzyca insulino-zależna	komórki β trzustki	autoAb, Tc
Myasthenia gravis	receptory dla acetylocholiny	autoAb
Zapalenie kłębuszków nerkowych	nerki	Ag.Ab

Systemowe

Sclerosis multiplex	mózg, osłona mielinowa	autoAb, Th1, Tc
RA	tkanka łączna, IgG	autoAb, Ag.Ab
SLE	DNA, białka jądrowe, płytki krwi, erytrocyty	autoAb, Ag.Ab
Skleroderma	serce, płuca, nerki, ukł.pok.	autoAb

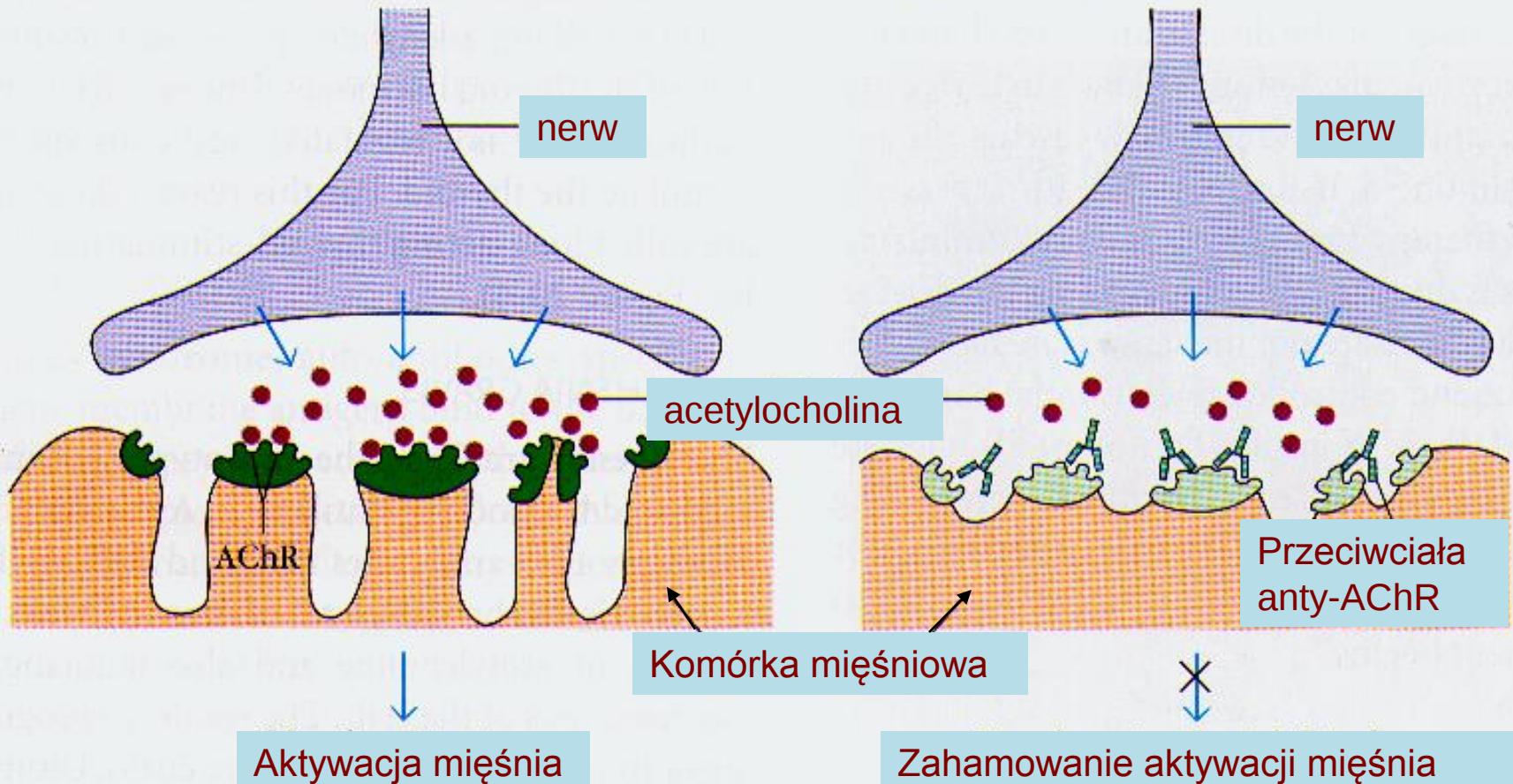
Przykłady chorób autoimmunizacyjnych (a)

Choroba Gravesa: produkcja przeciwciał stymulujących



Przykłady chorób autoimmunizacyjnych (b)

Myasthenia gravis: produkcja przeciwciał blokujących receptory



Przekazanie choroby autoimmunizacyjnej potomstwu (choroba Gravesa)

**Produkcja przeciwciał
anty-TSHR**

**Przekazanie przeciwciał
przez łożysko**

**Rozwój choroby u
potomstwa**

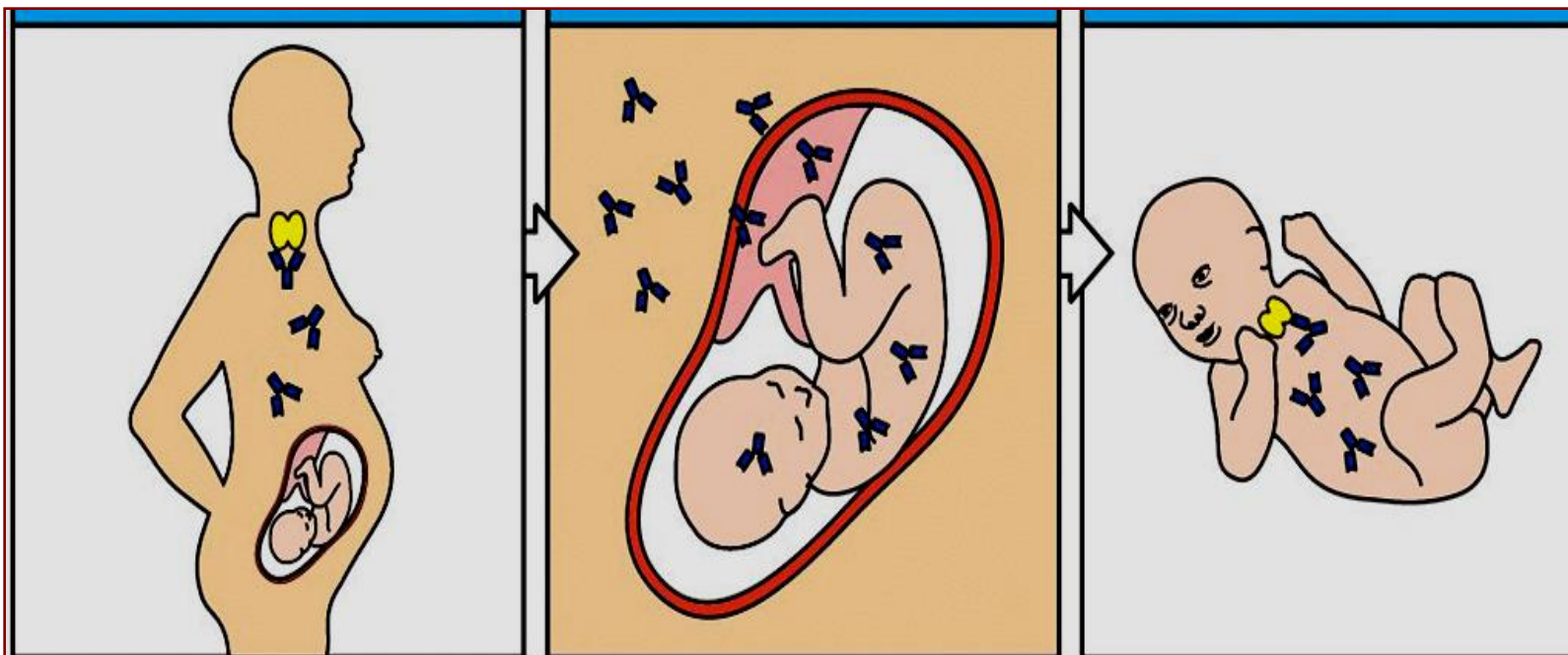


Figure 13-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Autoimmunizacyjne anemie (mechanizm nadwrażliwości typu II)

Anemia złośliwa

Autoimmunizacyjna choroba hemolityczna (reakcja na antygeny własnych erytrocytów)

Anemia hemolityczna indukowana lekami

RZS(mechanizm nadwrażliwości typu III)

Synteza autoprzeciwciał (czynnik reumatoidalny, przeciwciała IgM) anty-FcIgG. Kompleksy IgM-IgG lokalizują się w stawach.

Inne typu III: SLE, SM

Choroby autoimmunizacyjne typu IV

Choroba Hashimoto, cukrzyca typu I

Autoimmunizacyjne anemie (mechanizm nadwrażliwości typu II)

Anemia złośliwa

Autoimmunizacyjna choroba hemolityczna (reakcja na antygeny własnych erytrocytów)

Anemia hemolityczna indukowana lekami

RZS(mechanizm nadwrażliwości typu III)

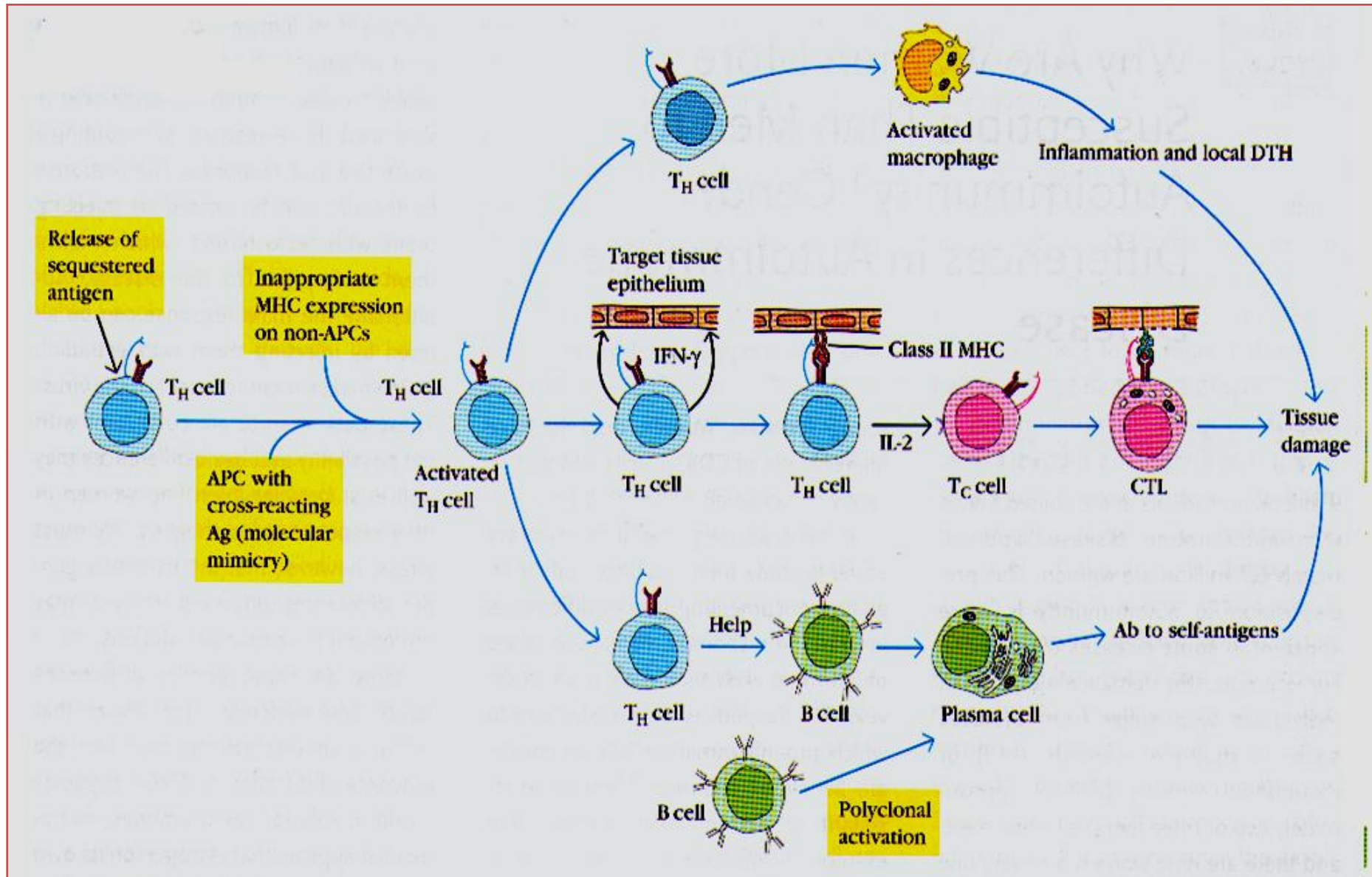
Synteza autoprzeciwciał (czynnik reumatoidalny, przeciwciała IgM) anty-FcIgG. Kompleksy IgM-IgG lokalizują się w stawach.

Inne typu III: SLE, SM

Choroby autoimmunizacyjne typu IV

Choroba Hashimoto, cukrzyca typu I

Mechanizmy indukcji chorób autoimmunizacyjnych



Mechanizmy indukcji chorób autoimmunizacyjnych

- **Uwalnianie antygenów niedozwolonych (uszkodzenia narządów)**
- **Nieprawidłowy rozwój limfocytów T w grasicy**
- **Niewłaściwa ekspresja MHC (zanieczyszczenia środowiska, brak aktywacji limfocytów Th1, zaburzenia rozwoju limfocytów T)**
- **Podobieństwo antygenów patogenów do własnych (powtarzające się infekcje spowodowane zwiększeniem wrażliwości na niektóre patogeny)**
- **Powtarzające się limfopenie (zanieczyszczenia środowiska hamujące hemopoezę i tymopoezę)**

Mechanizmy indukcji chorób autoimmunizacyjnych

- **Uwalnianie antygenów niedozwolonych (uszkodzenia narządów)**
- **Nieprawidłowy rozwój limfocytów T w grasicy**
- **Niewłaściwa ekspresja MHC (zanieczyszczenia środowiska, brak aktywacji limfocytów Th1, zaburzenia rozwoju limfocytów T)**
- **Podobieństwo antygenów patogenów do własnych (powtarzające się infekcje spowodowane zwiększeniem wrażliwości na niektóre patogeny)**
- **Powtarzające się limfopenie (zanieczyszczenia środowiska hamujące hemopoezę i tymopoezę)**

Ksenobiotyki w rozwoju chorób autoimmunizacyjnych

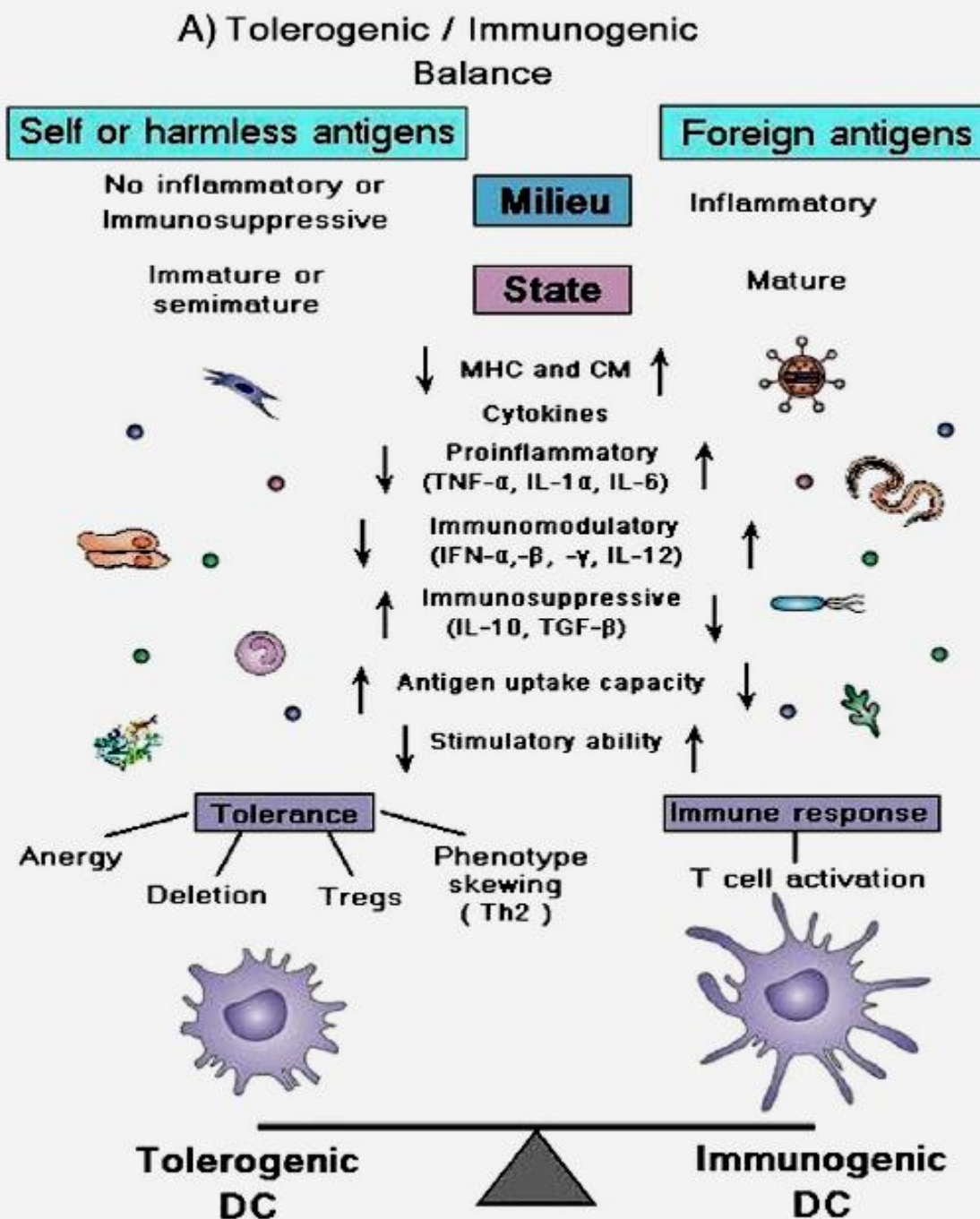
Methyldopa (toczeń, autoimmunizacyjna anemia hemolityczna u 10-20% pacjentów przyjmujących lek dłużej niż 4 miesiące, autoimmunizacyjna trombocytopenia), bleomycyna (skleroderma), chlorpromazyna (toczeń), cymetydyna, kokaina (toczeń), lovastatyna, metoprolol (toczeń), doustna antykoncepcja (toczeń), rozpuszczalniki organiczne (skleroderma), silikon (skleroderma, toczeń), penicylina, streptomycyna, tetracykliny (toczeń), ibuprofen (autoimmunizacyjna anemia hemolityczna), kwas paraaminosalicylowy, penicylina (autoimmunizacyjna trombocytopenia), kadm, złoto, lit, rtęć (autoimmunizacyjne choroby nerek), jodyna, lit, penicylamina (autoimmunizacyjne choroby tarczycy).

Ksenobiotyki w rozwoju chorób autoimmunizacyjnych

Methyldopa (toczeń, autoimmunizacyjna anemia hemolityczna u 10-20% pacjentów przyjmujących lek dłużej niż 4 miesiące, autoimmunizacyjna trombocytopenia), bleomycyna (skleroderma), chlorpromazyna (toczeń), cymetydyna, kokaina (toczeń), lovastatyna, metoprolol (toczeń), doustna antykoncepcja (toczeń), rozpuszczalniki organiczne (skleroderma), silikon (skleroderma, toczeń), penicylina, streptomycyna, tetracykliny (toczeń), ibuprofen (autoimmunizacyjna anemia hemolityczna), kwas paraaminosalicylowy, penicylina (autoimmunizacyjna trombocytopenia), kadm, złoto, lit, rtęć (autoimmunizacyjne choroby nerek), jodyna, lit, penicylamina (autoimmunizacyjne choroby tarczycy).

Modele zwierzęce chorób autoimmunizacyjnych

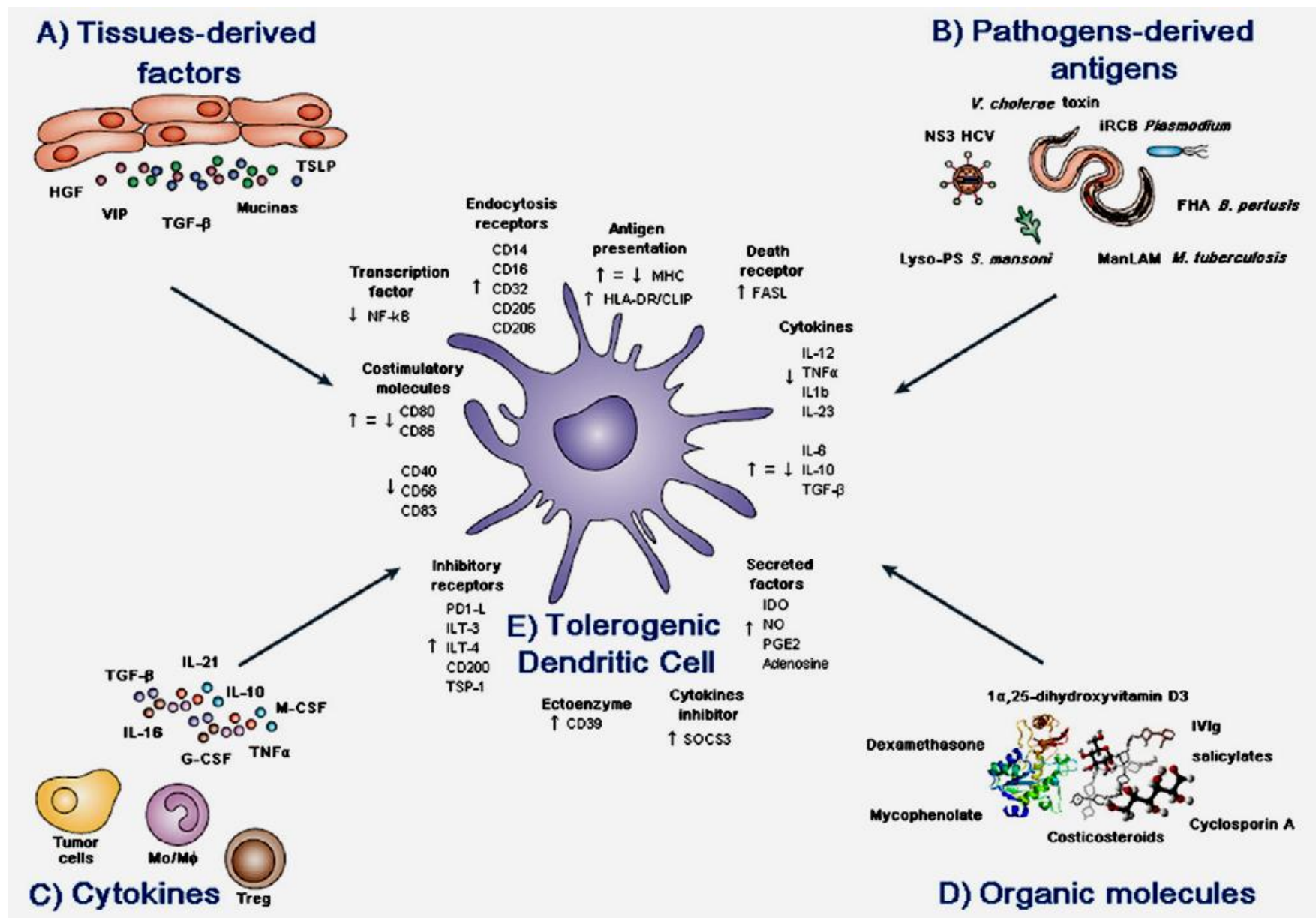
<u>Zwierzęta</u>	<u>Ludzki odpowiednik choroby</u>	<u>Ag</u>
Myszy NOD	cukrzyca insulino-zależna	spontaniczna indukcja
NZBxNZW F1	SLE	spontaniczna indukcja
NZB	autoim.anemia hemolityczna	spont. indukcja
Obese-strain chicken	Hashimoto (tyroglobulina)	spont. indukcja
<u>Indukowane eksperymentalnie</u>		
EAE	sclerosis multiplex	białka osłonki mielinowej
AA	RA	proteoglikany M.tuberculosis
Eksp.Myasthenia gravis	myasthenia gr.	receptor dla acetylocholiny
Eksp. zapalenie tarczycy	Hashimoto	tyroglobulina



Równowaga w utrzymaniu tolerancji i odpowiedzi odpornościowej



Czynniki wpływające na rozwój tolerogennych DC



Komentarz do slajdów nr 23, 24 i 25:

W utrzymaniu tolerancji na antygeny własne i antygeny nieszkodliwe dla organizmu oraz indukcji odpowiedzi odpornościowej na antygeny patogenów kluczową rolę odgrywają komórki dendrytyczne.

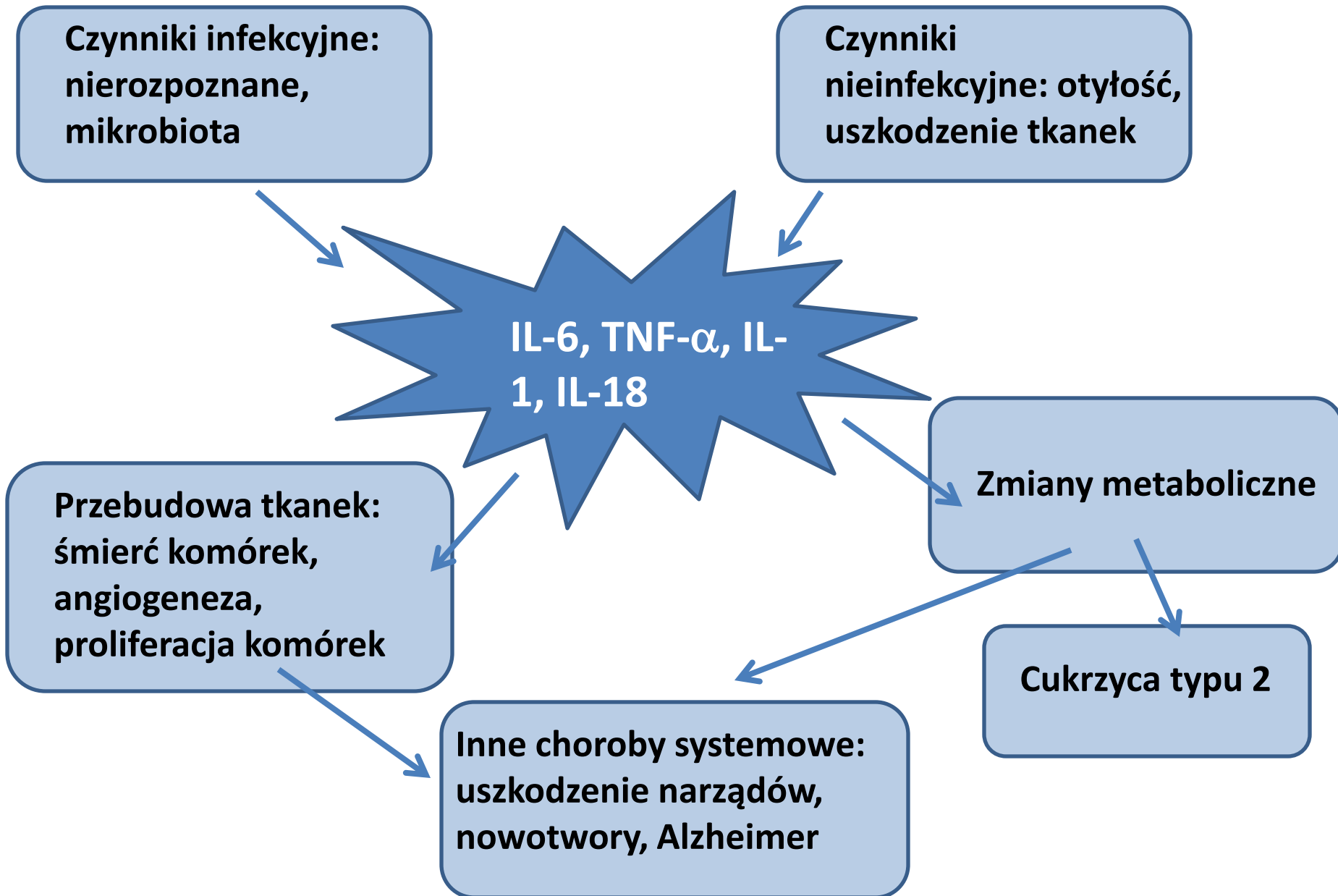
A/ w warunkach fizjologicznych, w stanie równowagi w nieobecności czynników wywołujących stan zapalny, komórki dendrytyczne mają niedojrzały fenotyp i w kontakcie z naiwnym limfocytom T indukują stan anergii, delecję klonalną, różnicowanie limfocytów T regulatorowych lub różnicowanie limfocytów Th2.

B/ u osobników z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją do rozwoju choroby autoimmunizacyjnej czy w obecności różnych czynników wywołujących stan zapalny, komórki dendrytyczne ulegają aktywacji i dojrzewaniu, skutecznie prezentują antygeny, także własne, co skutkuje aktywacją limfocytów T i polaryzacją ich różnicowania w efektorowe limfocyty Th1 i Th17.

Skróty: MHC, Major Histocompatibility Complex, główny układ zgodności tkankowej
CM, Costimulatory Molecules, cząsteczki kostymulatorowe, zwiększenie ich ekspresji jest typowe dla dojrzałych komórek dendrytycznych, są niezbędne w przekazaniu drugiego sygnału aktywacji limfocytom T CD4+ naiwnym.

Na slajdzie 25 wskazane są grupy czynników (wydzielane przez komórki własnych tkanek, cytokiny wydzielane głównie przez komórki układu odpornościowego, antygeny patogenów, leki), które wpływają na zmianę fenotypu tolerogennych komórek dendrytycznych.

Chroniczny stan zapalny



Występowanie chorób autoimmunizacyjnych w zależności od płci

choroba

kobiety: mężczyźni

RA	3:1
SLE	9:1
Choroba Grave'a	7:1
Choroba Hashimoto	50:1

ale:

Autoimmunizacyjne zapalenie mięśnia sercowego 1:1.2

Cukrzyca typu 1 1:1 – 2:1

Dymorfizm płciowy układu odpornościowego

- **odporność wrodzona silniejsza u kobiet**
- **więcej przeciwciał u kobiet (odporność humoralna silniejsza u kobiet)**
- **silniejsza odpowiedź typu komórkowego u kobiet**
- **więcej limfocytów Th u kobiet**
- **więcej cytokin typu Th1 u kobiet**
- **Znaczenie tych różnic nie jest do końca jasne, poza zachorowalnością na choroby autoimmunizacyjne**

Dymorfizm płciowy układu odpornościowego

Hormony płciowe (estrogeny, androgeny)

Hormon wzrostu (GH)

Prolaktyna

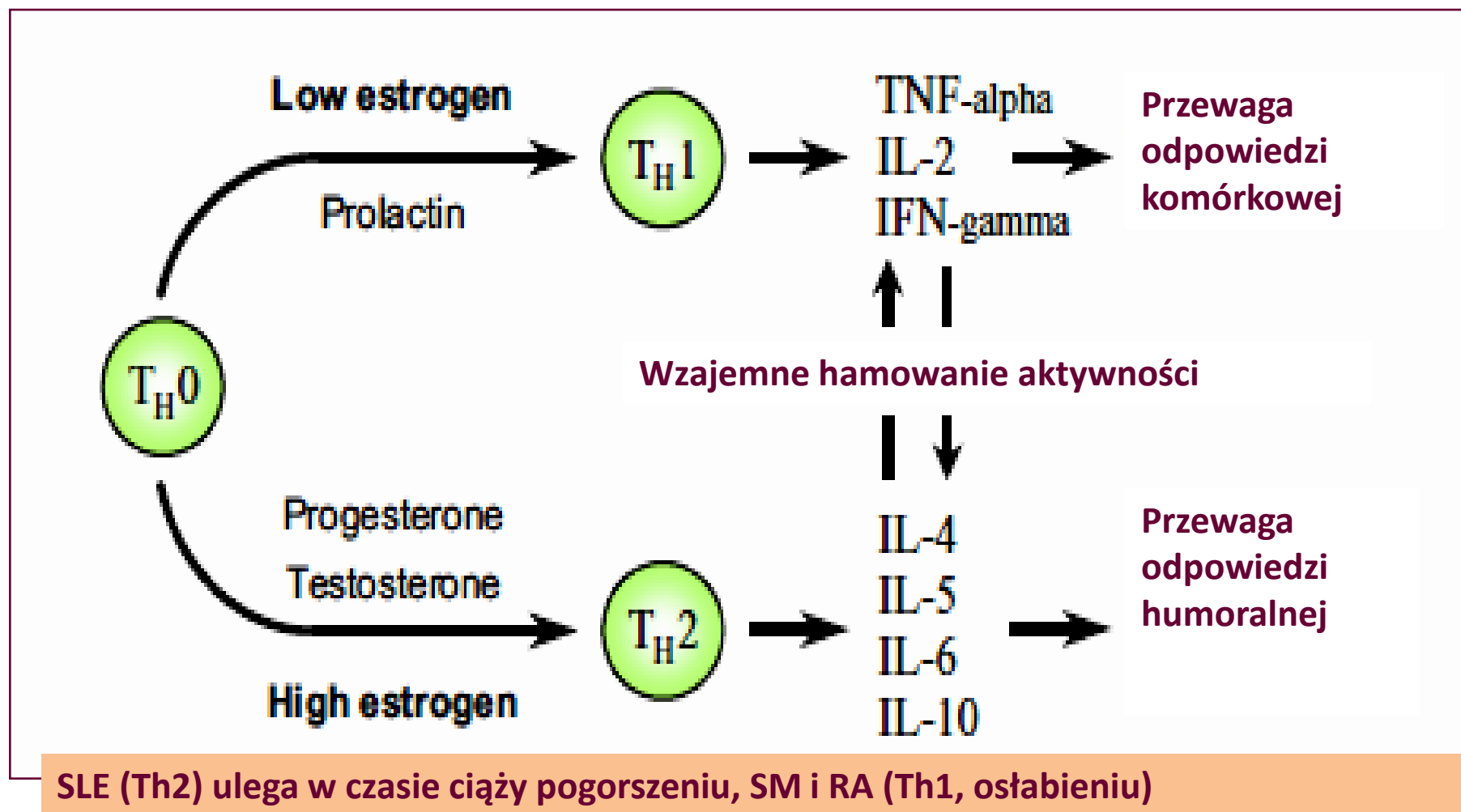
Tymulina

Działanie stymulacyjne na aktywność układu odpornościowego wywierają estrogeny w stężeniach fizjologicznych, hormon wzrostu, prolaktyna i tymulina.

Działanie estrogenów

Komórki i funkcje	Stężenie fizjologiczne estrogenów	Stężenia farmaceutyczne (10-100x większe)
tymocyty	stymulacja (przewaga Th)	hamowanie
funkcja Tc	stymulacja	hamowanie
funkcja Th		hamowanie
funkcja li B		stymulacja
produkcja cytokin przez makrofagi	stymulacja	hamowanie
ekspresja MHC	stymulacja	hamowanie

Rola hormonów w utrzymaniu równowagi Th1/Th2: związek z chorobami autoimmunizacyjnymi w przebiegu ciąży



Komentarz do slajdu nr 32:

Dwufazowe działanie estrogenów na równowagę Th1 i Th2. Fizjologiczne stężenie estrogenów kieruje odpowiedź na Th1. Ma to znaczenie dla stanu chorej kobiety w przebiegu ciąży. SM i RA uznawane za choroby typu Th1 często mają osłabiony przebieg w przebiegu ciąży, szczególnie w trzecim trymestrze, gdy stężenie hormonów płciowych jest największe. Po porodzie, gdy stężenie tych hormonów zmniejsza się następuje pogorszenie stanu choroby.

Z kolei stan kobiety chorej na SLE ulega w czasie ciąży pogorszeniu.

Dziękuję za uwagę



Vivier E et al. Science 331: 44 (2011)