

XVI. Term és kóros autoimmunítás és betegségek.

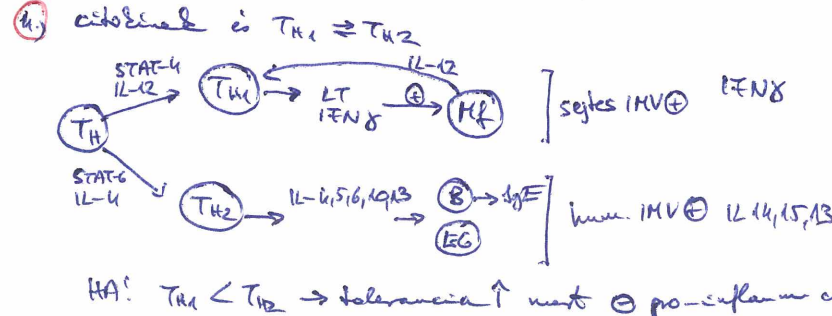
I. Term. AIM

- véd. ellen, h. minden balt. fert. után kóros AIM lépjen fel
 - saját felism. → aktív „nem” → tolerancia
aktív „igen” → kóros/term. AIM
 - senmi Ig-niut sterilitásban is norm. → „term. AT-2”
 - im. „humuculus” → azon Ag-2 anyagának elrendeződése, amit ellen term. AT-2 termelődik!
 - fő funkciói:
 - apopt. testek elutódása → fagoc. sejt → fagoc.
↳ MBL, C1q, IgM st → C1qR, FcγR/HR
↳ IL-10, TGFβ ↑ → távoli IMV
 - kiszeres struktúrákat védőként reaktív
- szom. hipermut. kóros!
polireaktív, kis aff. IgM felület / IgA
term. B1 (CD5+) sejtek
kényszerrel kényszerített struktúrák
↓
olyan Ag-2, amit a humán is MIO sejt
is van! → pl. Hsp, Citokrom C, SOD
• mlt. felület (pl. β2m)
• citopl. sejtész. elemek
• sejttag DNS, mitokond

II. Centralis és perif. tolerancia és y-i

- Centralis ⇒ Thymus medull. epithelialis APC → T-2 érvise
↳ y pl. **AIRE** gén mut. ⇒ típus betegségek: **APECED** AIM-hepatitis, vitiligo, ekzéma, IDM, Addison
↳ AIM poliendozin syndr.
- Perif. ⇒ 1) Ag-negregáció
2) Anergia
3) Siat. im sejt
4) citokinek
- pl. im-privilegizált hely → f/ölkent IMV
↓
nem, azo, harc,
beültetett szv.
→ fiz. barrier
→ f. megakadályoz
→ rejtett Ag-2
→ FAS-L exp. → HA! sejt ele ly → meghal!
→ HA! sejt → más im. suppr. citokinek essent!
→ típus betegségek: SM, sürgatikus ophtalmia

- APC-T kapcsol. f. és osk. → 2 f. osk. megakadályoz
→ sejt ele szv., IE! kóros szv.!
- Siat. sejt ele helye / y
• T → pl. **FOXP3**-gén mut. ⇒ norm. nat. T sejt im. suppr. funkciói:
⇒ pl. **IPEX**, IBD, IDM, dermatitis
• B2 ⇒ norm. funkció: - IL-10
- CD40 → TH1 > TH2
→ TH2 diff.
→ CTH eff.
→ DC akt.
⇒ pl. **SLE**
- AT-2 → Mf TGFβ km. ↑
• OT norm. funkció: - eff. T élise /
- TH1 > TH2
- NG beindulás
- APC élise



- IL-10, IL-35, TGFβ → suppr.
- granzim A, B → eff. sejt élise
- eff. sejt ele nat. gátol
↳ szom. citokinek megakadályoz, kóros elcsúszás
- APC élise ○

Thymoma → n-AktR elleni szv. ↑ (MG)
→ Aire mut. → APECED syndr
apopt. testek → K. Ag-2 felület. ↑ → anti-DS-DNS AT
↓
reg. T ↓ → pl. FOXP3 gén mut. → IPEX syndr.
↓
ellenes DC-2 akt. ↑ → kóros APC
↳ néhány AT f. a norm. hoz. szv.!!!
pl. Hs-RS, Asa-RS → CRS, CRS

B1 sejt ele autovalis maj ⇒ peritonem, pl.
- kényszerített ontoklás, DE! fog. AT term.
B2 → patol. AT km. ⇒ azo. eff. IgM, A, G
→ kórosan term. DE! szv. megakadályoz és szv.

III. Az AIMD-és patogén. IM betegségei

1. Autoim. AT-és katasztrófa

1. **Basedow** → AT köt a **TSH-R**-hez → hyperthyreosis „stimuláló AT”
2. **Myasthenia gravis** → **Ach-R** + blokkáló AT-és → Ach katasztrófa ↓ → **ion Y** „blokkáló AT”
3. **neonatalis lupus** → **Ca²⁺** hat. és funk. ⊖ → szív AV blokk, hepatosplenomegalia, hemat. eltérések
↳ autoAT-és az agyban **széles körűen** megjelenik! ⇒ **agyi** **anti-RO** (SSA), **anti-La** (SSB)

4. **TPP** → **homb. elleni AT** → vérszegénység

5. **Pemphigus vulgaris** → **antidesmoglein-3** AT-és → bőr Y

2. Citokinek

→ **fiziol. szerep**: DC érés, antihat. katasztrófa, **T_H17** akt.

→ **patogén szerep** sokféle, **közvetlen** / **közvetett** pl. **IL-1** → **montefelminóda** RA-ban!

→ **katasztrófa T_H diff. re**:

• **TNF** → **Sp. nereg** RA, IBD, SPA-ban!

↳ **term.**: **M₁**, **T₁**, **synovialis sejt (FHS)**

↳ **① MMP** → **porc lebontás**

② **adh** → **F₁ és ad** az **inhibítor**

③ **agyi** **citokinek** **term.**

trápiás jelentőség!
↓
TNF blokk

DC → **agyi** → **IL-6** ↓ **TGFβ** ↑ → **T_H17** ↑

fat. → **IL-6** ↑ **TGFβ** ↓ → **T_H17** ↑

T_H17 **FOXP3** ⊖ → **T_H diff.**

CD4⁺ **T_H** **naïv** **marad!**

↓
ROG **T_H17** ↑

→ **T_H17**: **első pro-inflamm. katasztrófa**

+ **pro-inflamm. citokinek**: **IL-18, 33**

„Epitope spreading”

3. Trountr miospatikulák

⇒ **agyi** **szignál** **torzított**! → **nereg** pl. RA, SM

4. IM sejt és funk. Y

• **B** → **auto-AT** **term.** pl. **SLE**; **APC** Y; **citokinek** **term.** Y

• **T** → **CTL** **citotox.** ↑ → pl. **IDM**

5. Imm. komplex képződés

pl. **piébalysó mör** → **súlyos** **növ.**: **athritik** **psoriatika**

Felkötés által **szabályozott** **auto-AT** ↑

- ① **molekuláris** **minimál** pl. **Campylobacter** → **Guillain-Barré**
- ② **MHC II** **aktiválás** **T_H17** ↑ → **T_H17**
- ③ **poliklonális** **B** **aktiváció** → **EBV** → **super-Ag**
- ④ **APC** Y → pl. **SPA**

Sjögren-sindróma → **DAS** **metabolikus** → **gen.** **Y** **széles**

IV. Főbb AIMD-és betegségei

- **ált. jell.**:
 - **főleg** a **szív** **IMV** **értesített!**
 - **ha!** **gen.** **oz** ⇒ **multifaktoriális**, **MHC**, **AIRE**, stb. **miten**
 - **felkötés** **előtt** **manifeszt.**
 - **növekedés** ↑
 - **syst.** / **szív** **spec.** **előrejel**

- „**külső** **előrejel**”
- **adott** **gen.** **A** **ált.** **többször** **AIMD**-re **hajlamosított** **hat**

• **monogén** **AIMD-és**: **IBD**, **APECED**, **Addison**, **leishm**, **AIM-hepatitis**, **anti-IFN-AT**

• **szív** **spec.** ⇒ **Basedow**, **myasthenia**, **vitiligo**, **SM**, **IDM**

• **syst.** ⇒ **SLE**, **RA**, **syst. sclerosis**, **polymyositis**, **Sjögren-sindróma**

• **kialakulás** **3 fő** **tevéző** **együtt** **katasztrófa** ⇒ **gen.** + **öröng.** + **IM-regulációs** **sémák**

SM → **szív** **spec.** **prot.** **elleni** **AMV**

szimpátiás **optalmia** → **egye** **neu** **sémák** → **Ag** **és** **szimuláció** → **szív** **ben** **spec.** **T diff.**
⇒ **T-sejt** **IMV** **mindent** **szív** **ellen!**

Spondylitis **ancklopoetika** (SPA) → **HLA B27** Y

→ **gen.** **széles** **progre** **szív**, **majd** **önmegszabályozás!**

→ **katasztrófa**: **szív** **ben** **derék** **fájás**

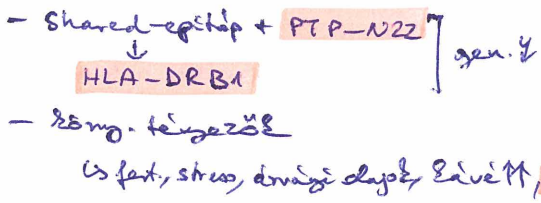
→ **főleg** **fiatal** **fi-ak**

piébalysó mör → **szív** **spec.** **ben** **derék** **fájás** ⇒ **athritik** **psoriatika**

RA

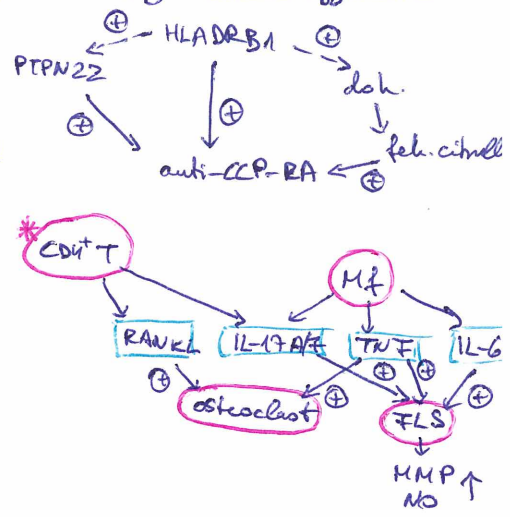
- nagy gen szűrp, valódi halmozódás
- főleg ES-EB szűkelt → ultrás degen. + szövdményes syst.!
- kórelőrelátás okai:

miu - pericarditis
 tüdő - fibrózis
 szem - episcleritis
 vese - amyloidosis
 KIR - polineuropathia



doh. → fel. citullináció ↑ → AT-ek
 több támadáspont list.!

⇒ gen. és szög. elemek egymással hatás



→ patomechanizmusai:

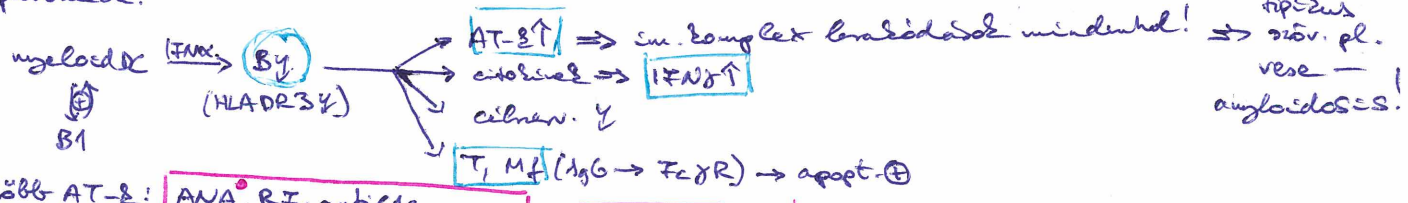
- "Rheumatoid factor" (RF) → term. AT, az Ig-E Fc része ellen!
 ↳ [RF] ↑ már 10 évvel a manifest RA előtt!
- **citrullinált** **proteinek** elleni AT-ek (anti-CCP-RA)
 ↳ pl fibrin, vitronectin, hsz. A2-sek
- tromb. microparticulák → szűk. ↑
- **szintetizálás** ↑ *
- CD20+ B, T citotox. → több AT-ek: **RF, ANA, anti-CCP**

SLE

- gen. kisebb szűrp, **HLA-DR2, DR3**, **C2-C4 hiány**, **C1q hiány** → mindig SLE-hez vezet!
- kórelőrelátás okai:

- gen. + nőek ↑
- szög. → fotózás, **napozás**! → károsít állapotot okozhat!

→ patomech.



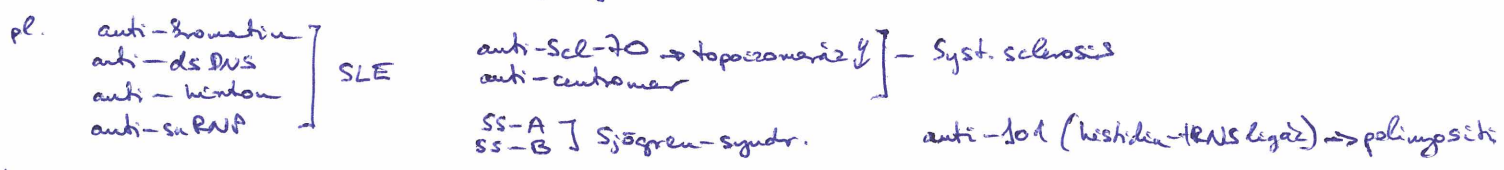
→ több AT-ek: **ANA, RF, anti-C1q, anti-ds-DNA, Willems AT** + **cyclophosphamid**

V. Terápiák

- Rituximab → anti CD20 → CD20+ B megsejt ⇒ pl. RA, NHL
- TNF-blokkolók ⇒ pl. RA
- CTLA4 domain + IgG → korai APC CD80/86 kor → ↓ CD28-CD80/86 (B7) kaskád. ⇒ ↓ T_H
- pro-inflam. citokinek blokkolása ⇒ **TNF, IL-6, IL-1, IL-17, IL-18, IL-33**

VI. Egyéb felg.

• **ANA** = anti-nukleáris-AT ⇒ kül. sejtszeg-összetevőket elleni AT-ek csoport.



citrullinázok:

norm. post-transl. módosítás bsd. urea-ciklus, Met-ciklus, stb.
 Arg → PAD → citullin

polymyositis → anti-Jo 1 AT
→ magas CK szint, izomláz - nem fájdalom.

Myasthenia Gravis → ált. centrális zavar, thymus hyperplasia is! ⇒ ott spec. AchR elleni Tsejt lépz.!

↳ Észint: radioce assay [1] vörsg. serum + 125 I jelölt AchR ⇒ HA! a serumban van az Ach-R elleni AT-é

[2] anti-IgG homiadis ⇒ adott AT-é másképp vizsgálva homiadist

[3] & precip. serum lemosása

[4] detektál γ-nátriumid

↓
komplex lépz.!

↓
precipitáció

Pemphigus vulgaris

A/M thyroiditis → töbiféle, pl. Hashimoto → thyroperoxidáz-elleni AT-é

VII. Auto-AT-é vizsgálás módszerei

① Immunfluoreszcencia

- HEP 2 (Hela) sejtvonalon vörsg.

- higított vörsg. serum + sejt + jelölt anti-humán IgG-val beötött AT-é észint.

- serum higítás 1:40-nél ⊕ ✓ > 1:160-nél ⊕ ✗

- az im. fluoreszcencia fókuszál jelt. lehet az adott AT-re! ⇒

⇒ további Ag spec. vörsg. é ⇒ ELISA, im. diff., Western-blot

homogén - anti-ds DNA

perif. - anti-histón AT-é

folos - anti-SRP-é

nukleolus - topoisomáz elleni

② Cryoglobulin vörsg.

- [Cryoglob.] ↑ ⇒ AIMD-é, HPE HCV

- cryoglob. alcop. é: 1. monoclon. IgG

- 2. policlon. IgG + monoclon. IgM

- 3. policlon. IgM

- észint: im. elf. is im. fixáció

③ RF meghat.

- Latex agglut. vörsg. serum + IgG latex agglut. ⇒ agglut / Rose-Waaler-tent ⇒ na. hívza VWT-nél

- Nephelometria vörsg. serum + IgG ⇒ komplexek ⇒ nephelometria elterő fénysórás!

- ELISA

④ Ag-array-é

- adott AIMD-ben fontos Ag-epitópokat vörsg. lencsére hibridizálják, majd beteg serum kora + festékkel jelölt anti-IgG/IgM

- Ért. anti-Ig-é Ért. mivel ⇒ array leolvasás detekt.

- aspec. kötődést ⊕ ⇒ előindul. BSA-nál