



Autoimmunititeit

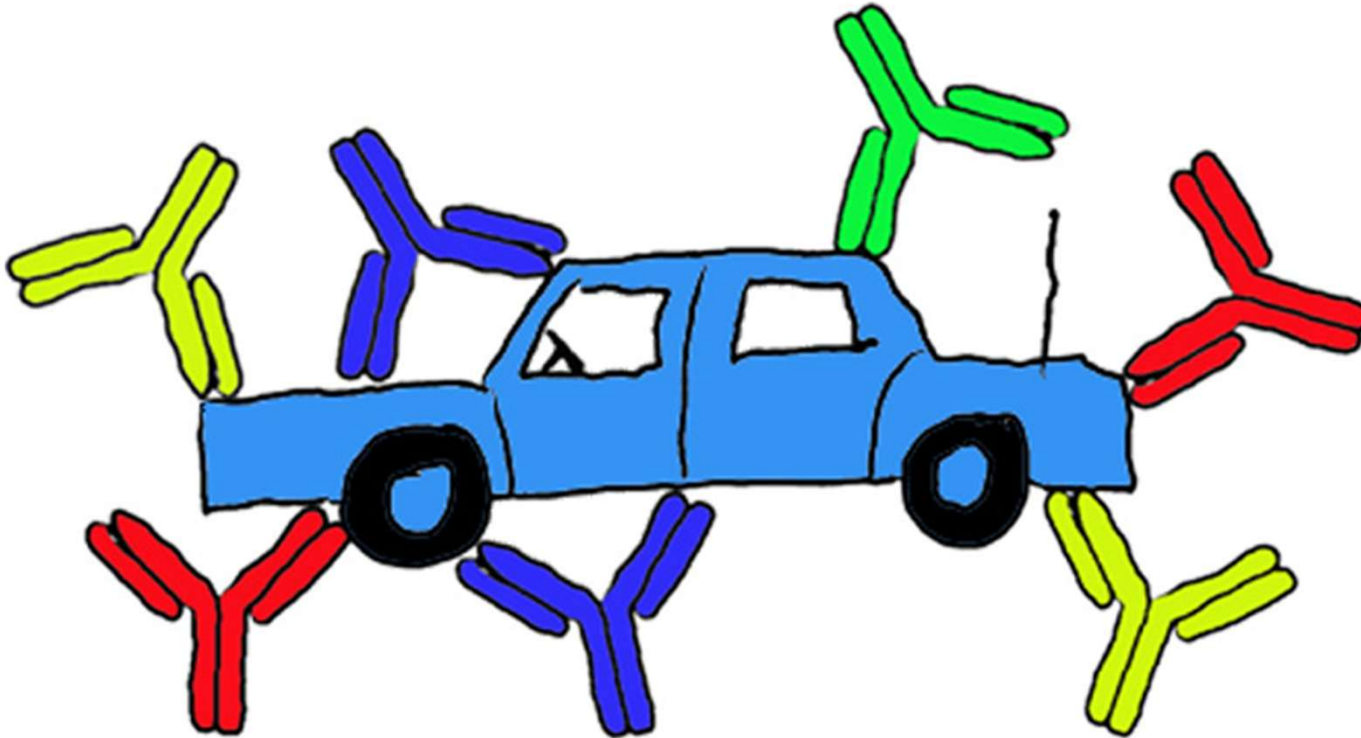
Frans GM Kroese

Reumatologie & Klinische Immunologie, UMCG
f.g.m.kroese@umcg.nl

Disclosures

Geen voor deze voordracht

Vasculitis: van autoinflammatie tot autoimmunititeit



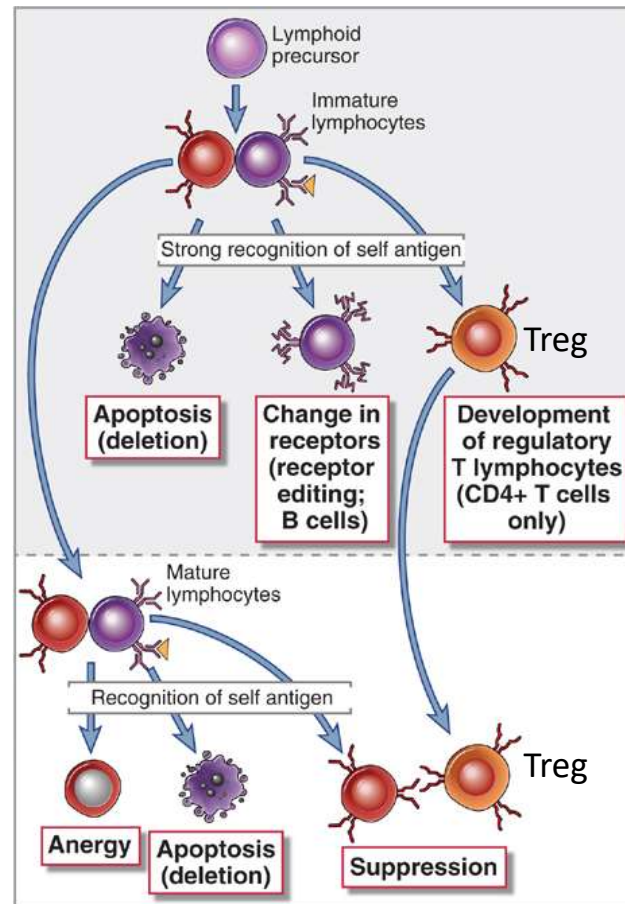
Autoimmunititeit: doorbraak door tolerantie

Immunologische tolerantie

- Kenmerk van het **verworven** immuunsysteem is “**specificiteit**”. Het primaire specificiteitsrepertoire wordt op “willekeurige” wijze aangelegd.
- Hiermee dreigt het gevaar voor reactiviteit tegen “zelf”antigenen (=autoreactiviteit). Het is essentieel dat lymfocyten niet reageren op zelf-antigenen: **immunologische tolerantie**.
- Doorbraak door de zelf-tolerantie kan leiden tot **autoreactiviteit** en zelfs tot **autoimmuunziekte**.

Centrale en perifere tolerantie tegen zelf-antigenen

Centrale tolerantie:
thymus en beenmerg

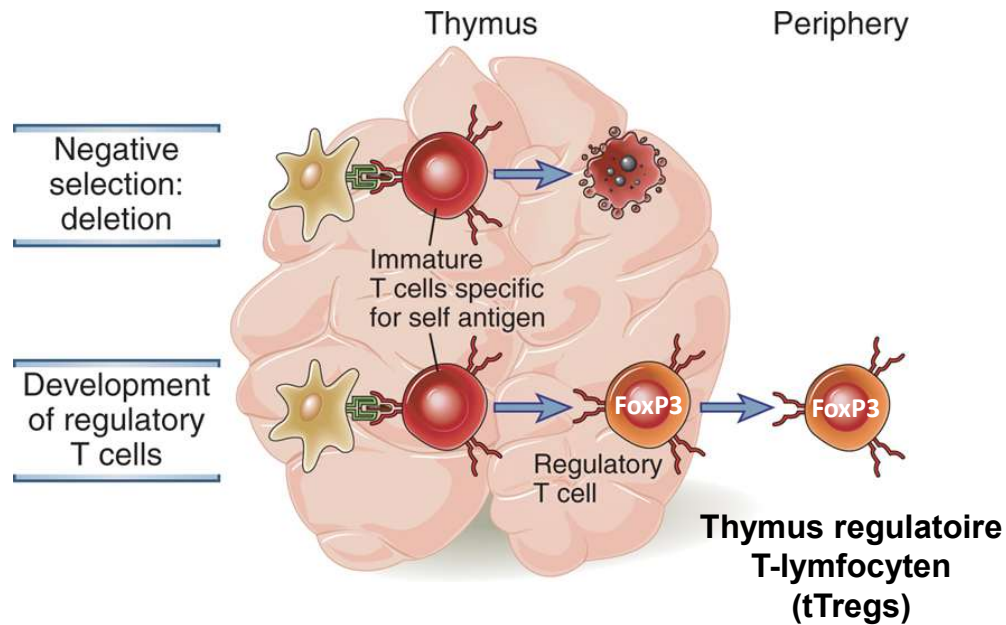


Perifere tolerantie:
perifere lymfoïde organen
en weefsels

Centrale tolerantie:

Zelf-tolerantie geïnduceerd tijdens de vorming van onrijpe T en B-lymfocyten in thymus en beenmerg

Centrale tolerantie van T lymfocyten in de thymus



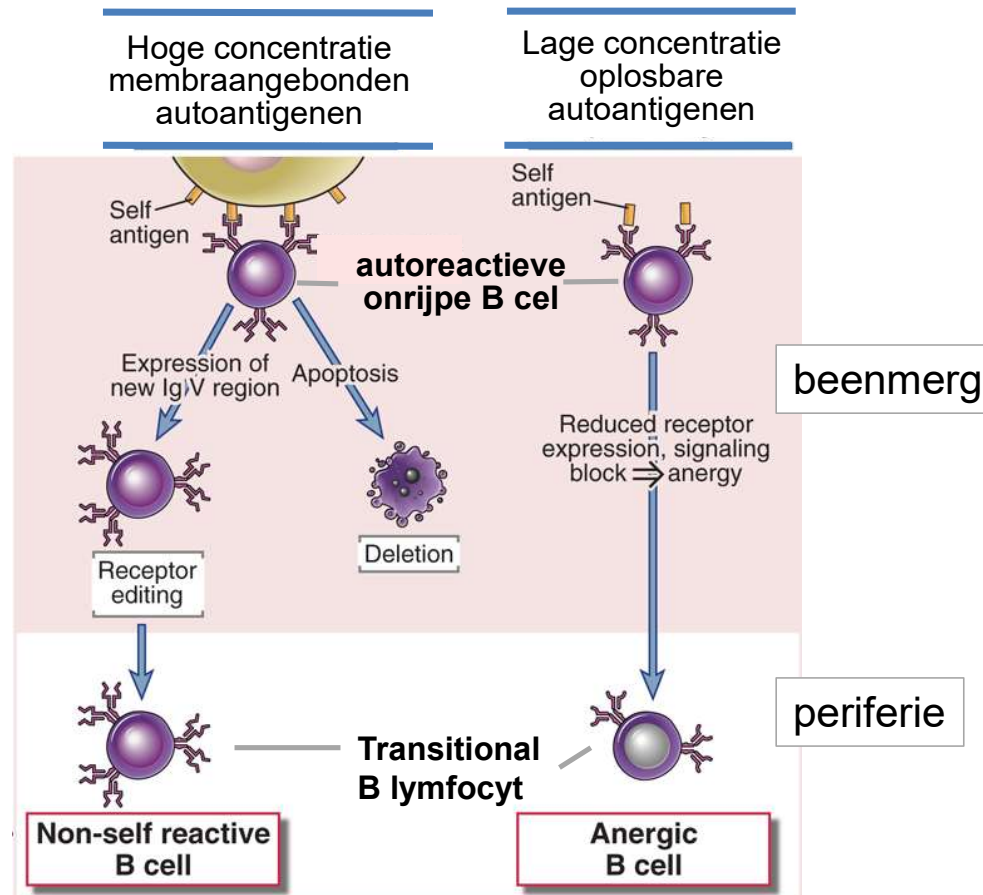
Doden van autoreactieve T-lymfocyten:

- Veelvoorkomende cellulaire autoantigenen en circulerende eiwitten
- Daarnaast een mechanisme (AIRE) om perifere weefselantigenen tot expressie te brengen

Vorming van Tregs:

- Remming van cellulaire immunrespons in periferie

Centrale tolerantie van B-lymfocyten in het beenmerg

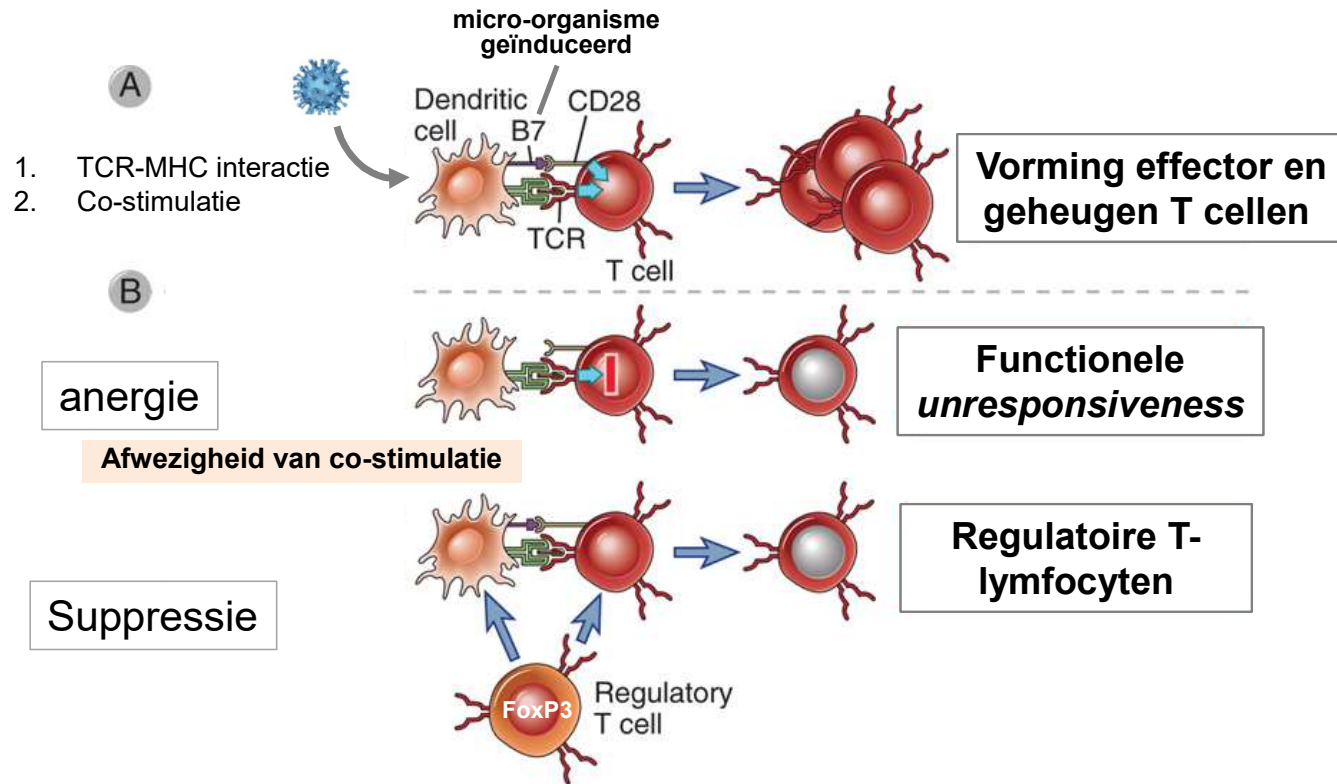


Perifere tolerantie:

Zelf-tolerantie geïnduceerd bij rijpe T- en B-lymfocyten in de periferie

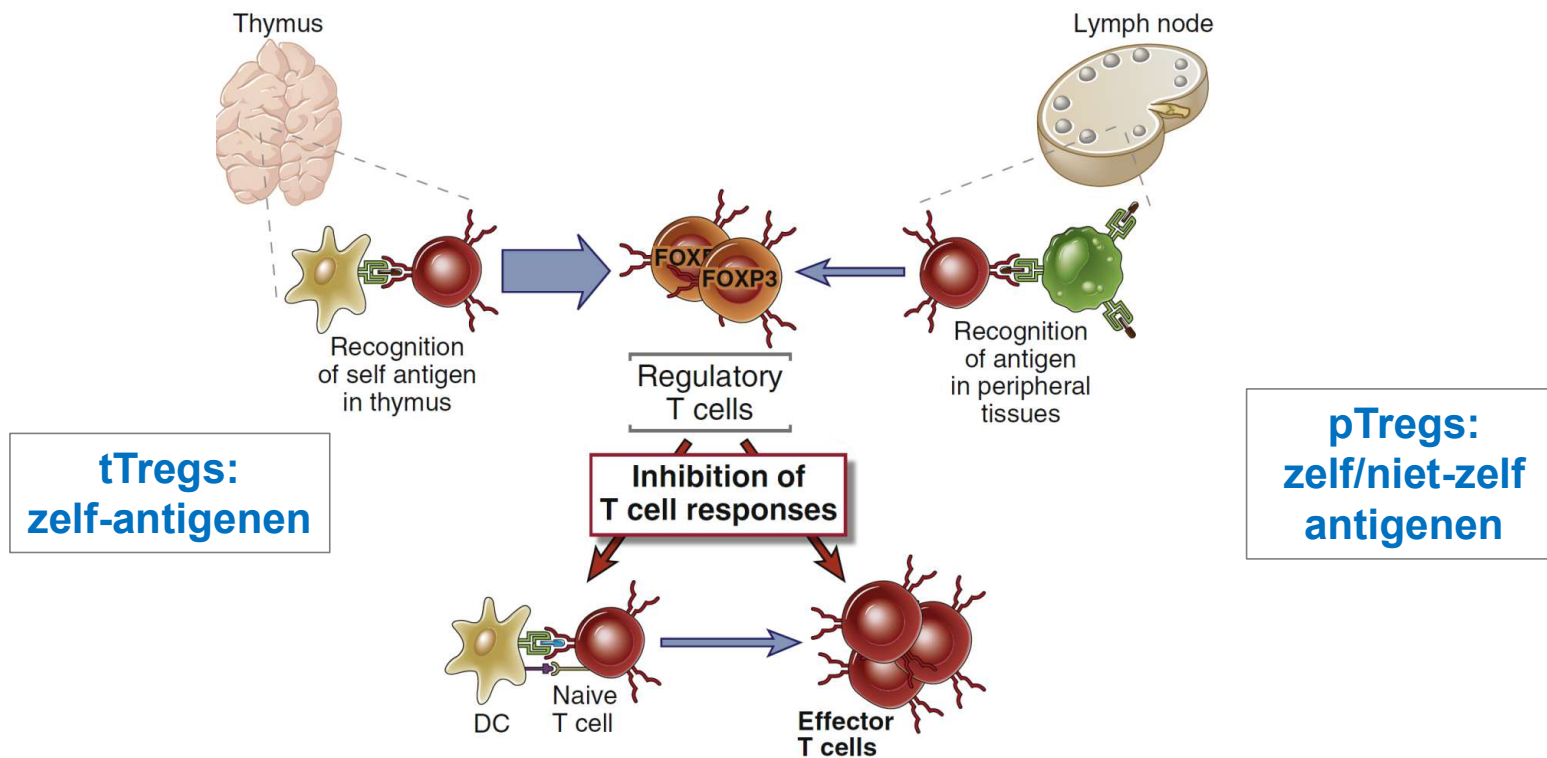
Perifere tolerantie van T-lymfocyten

**Normale T cell
respons:
2 signalen**



**Perifere
tolerantie**

Perifere tolerantie: suppressie door CD4⁺ FoxP3⁺ Tregs

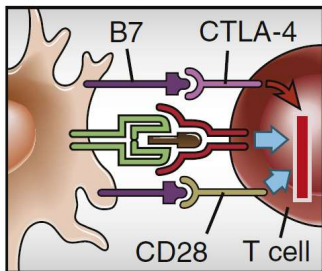


Phenotype regulatoire T cellen: CD4⁺, FoxP3 transcriptiefactor; constitatieve, hoge expressie van IL-2R (CD25) en CTLA4

Suppressie door regulatoire T cellen

1. Remming van co-stimulatie

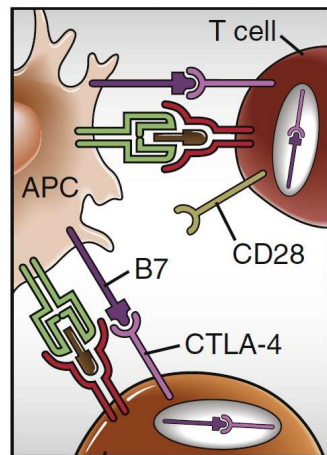
A Cell intrinsic inhibitory signaling



Signal block \Rightarrow
inhibition of T cell
activation

Cel-intrinsiek
effect van CTLA-4

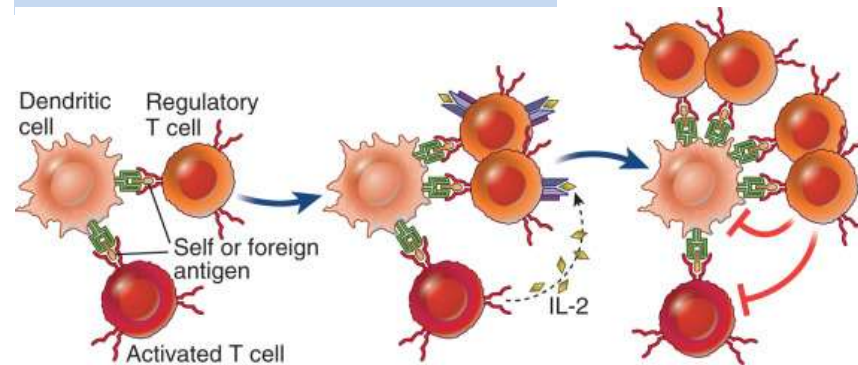
B Blocking and removing B7 on APC



Reduced B7
costimulation \Rightarrow
inhibition of T cell
activation

Cel-extrinsiek
effect van CTLA-4

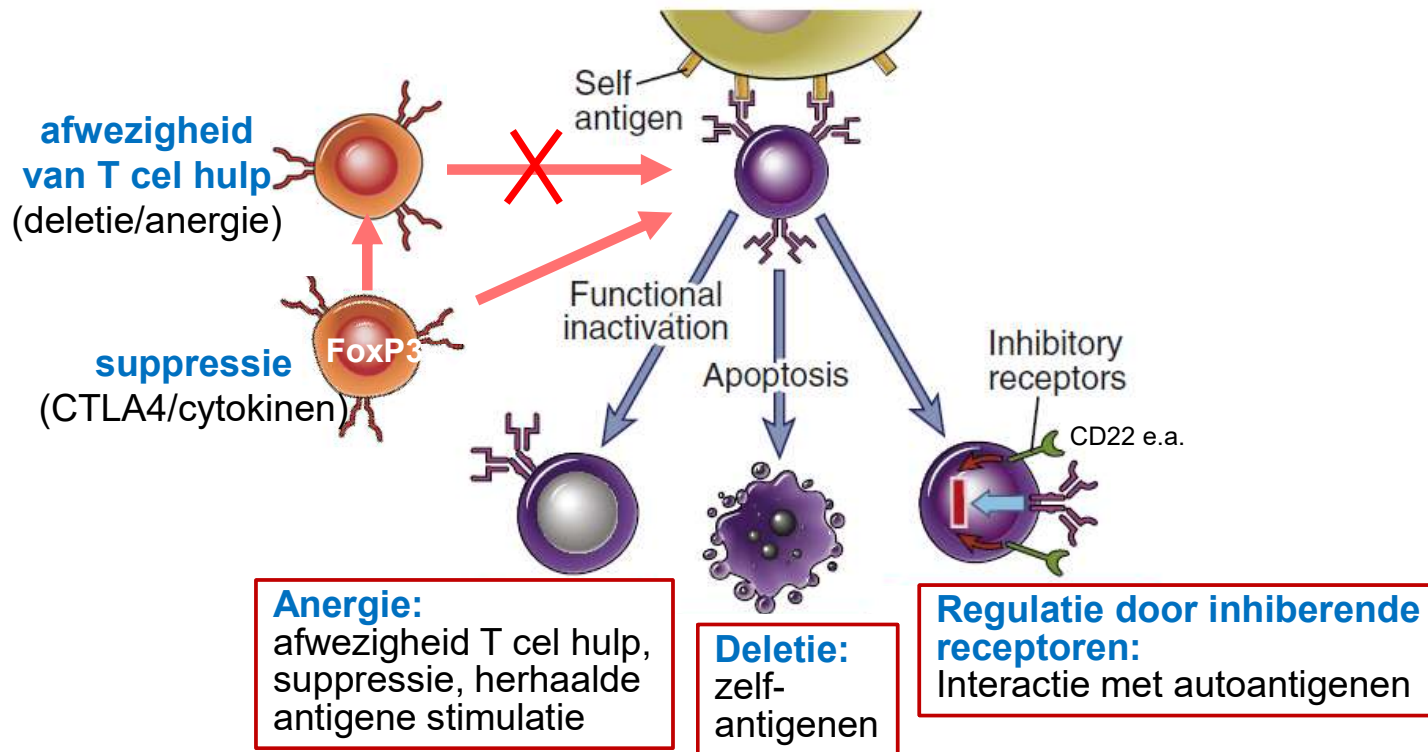
2. Verbruik van IL-2



Proliferatie en
homeostase van
Tregs en remming
effector cellen

3. Immuunsuppressieve cytokinen (IL-10, TGF β)

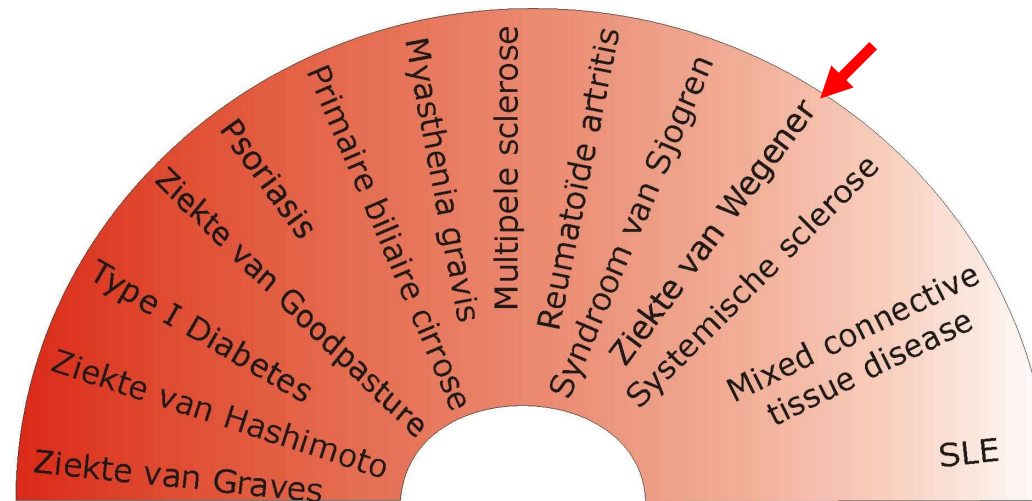
Perifere tolerantie van B-lymfocyten



Autoimmunititeit en autoimmuunziekten

- **Centrale tolerantie is niet 100%** en in elk individu zijn zelf-reactieve B en T lymfocyten aanwezig in de periferie; maar dit wordt gewoonlijk onder controle gehouden door perifere mechanismen.
- Afbraak of falen van de tolerantie mechanismen voor zelf-antigenen, kan leiden tot **autoimmunititeit** en eventueel tot **autoimmuunziekten**.
- Andere factoren spelen een belangrijke additionele rol: zoals **genetische** gevoeligheid, omgevingsfactoren (**infecties**, roken, UV licht), celschade (abnormale blootstelling aan zelf-antigenen), hormonen, chronische ontsteking, etc.....

Spectrum van autoimmuunziekten

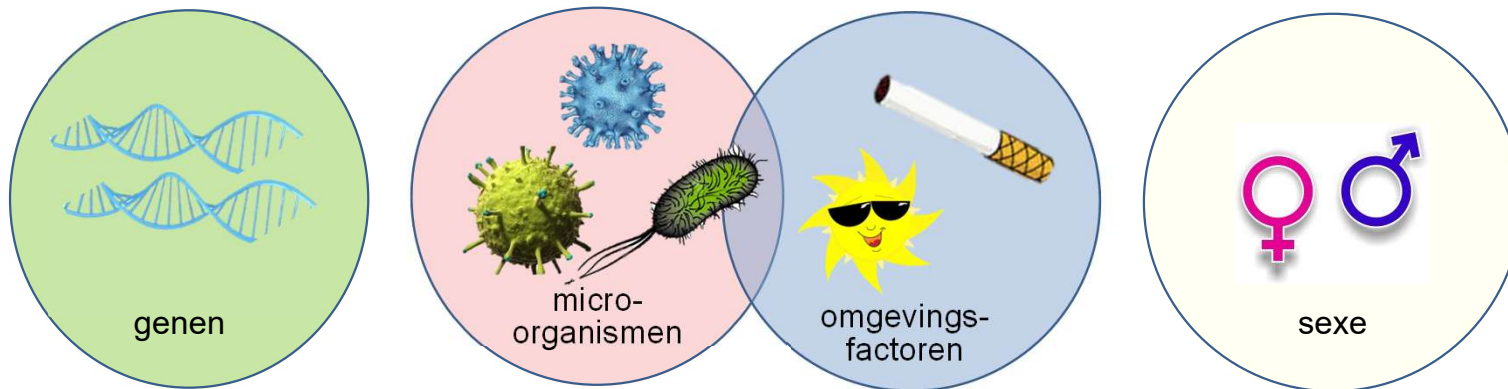


Orgaan specifiek

Systemisch

- Verschillende effectormechanismen zijn betrokken bij verschillende autoimmuunziekten (circulerende immuuncomplexen, autoantilichamen, autoreactieve T-lymfocyten, etc.).
- Autoimmuunziekten zijn in het algemeen chronisch, progressief, en houden zichzelf in stand

Factoren bij het ontstaan van autoimmuunziekten



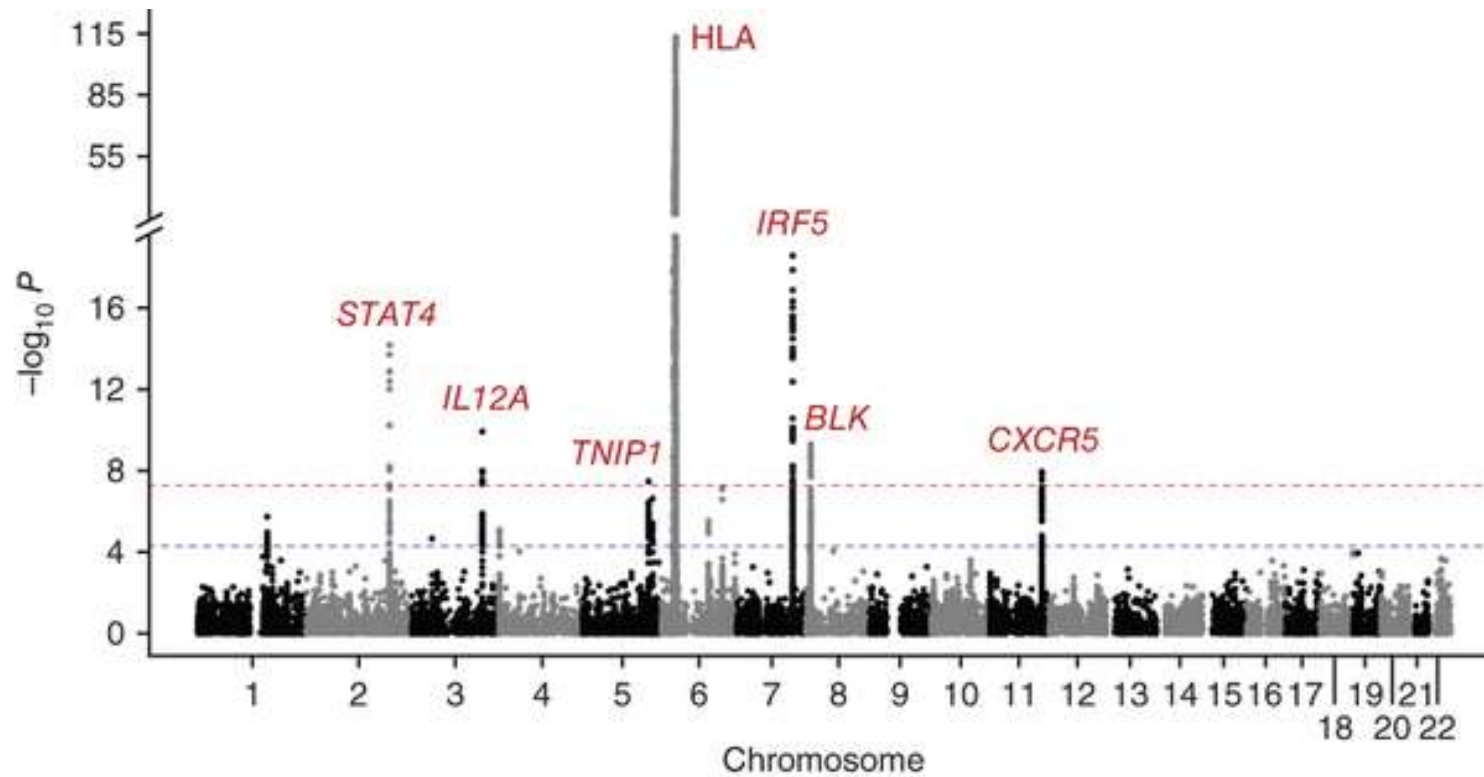
Weinig monogenetische aandoeningen

Voorbeelden: deficiënties in AIRE (APECED), FoxP3 (IPEX), CD95/CD95L (ALPS)

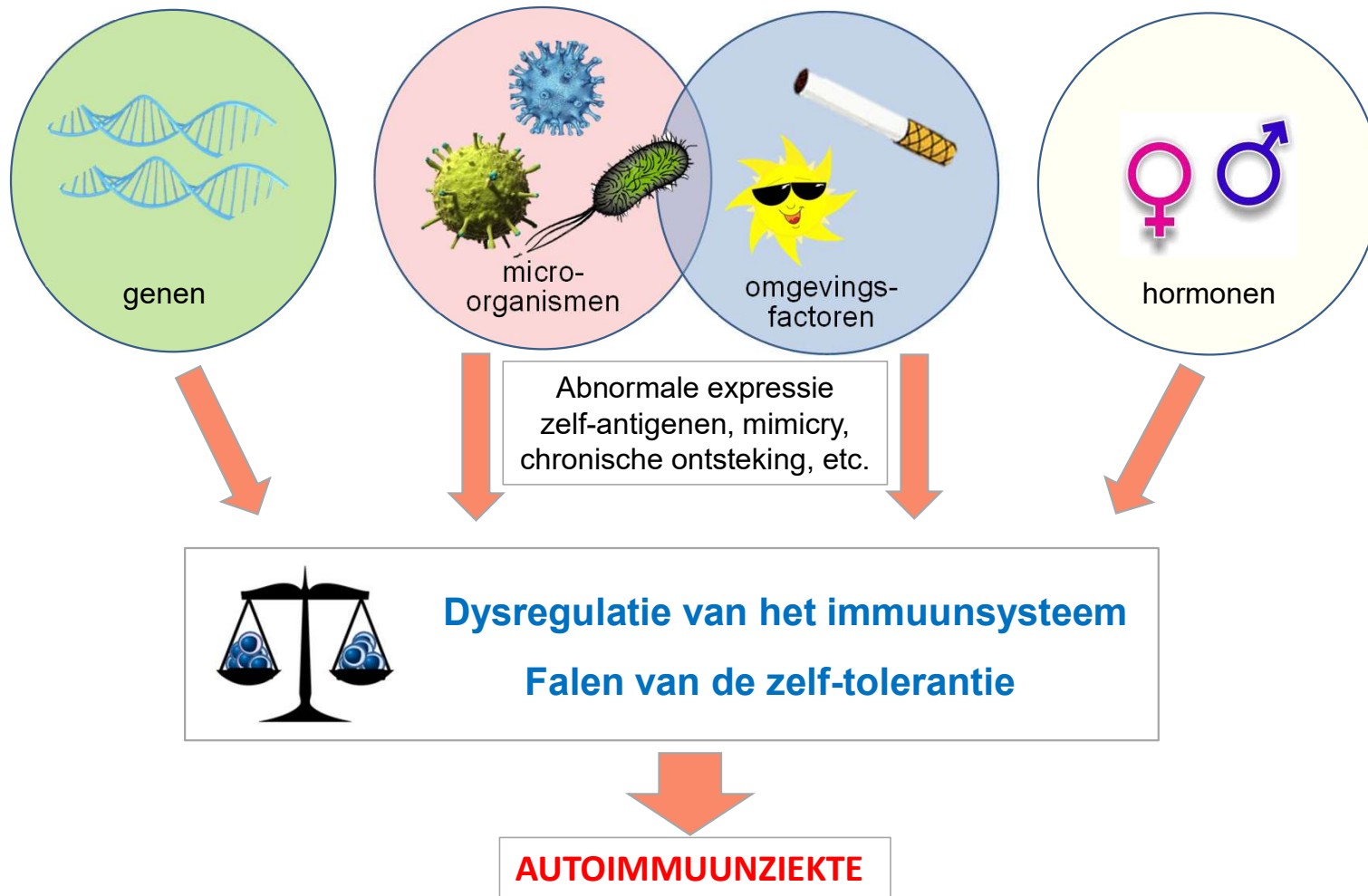
Meestal complex: genetische polymorfismen die allen een beetje bijdragen

MHC/HLA heeft daarbij de grootste bijdrage

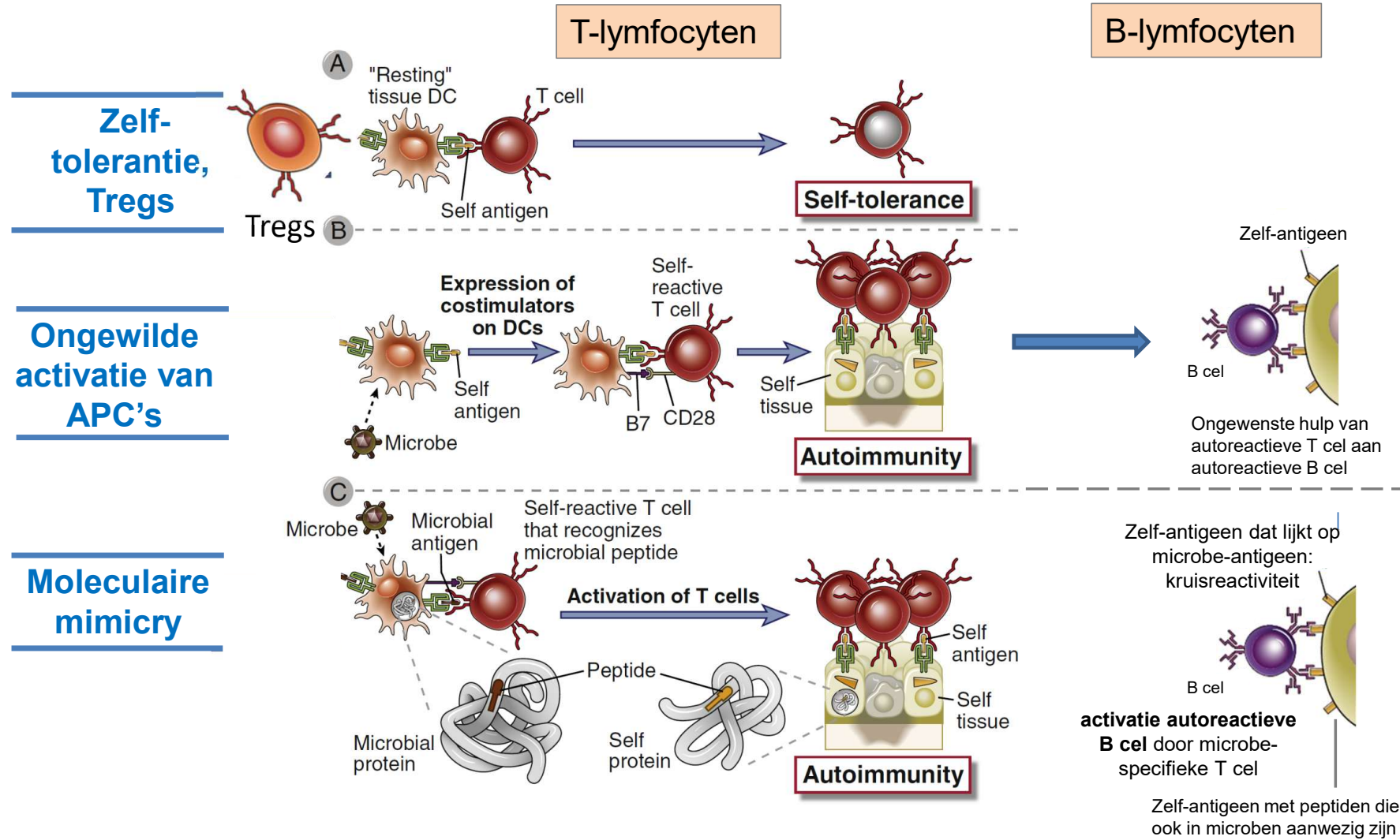
Risico genen bij de ziekte van Sjögren: HLA en non-HLA genen



Ontstaan van autoimmuunziekte



Rol van micro-organismen bij autoimmunititeit



Bystander activatie:
 infectie resulteert in activatie van T cellen die niet- specifiek zijn voor de infectie

Moleculaire mimicry:
 micro-organisme bevat antigeen dat lijkt op zelf-antigeen

Om te onthouden

- Zowel rijpe B-lymfocyten als T-lymfocyten zijn grotendeels tolerant voor zelf-antigenen.
- Deze tolerantie wordt op verschillende manieren tot stand gebracht, zowel centraal als perifeer.
- Een belangrijk deel van de perifere tolerantie is het resultaat van onderdrukking van autoreactieve responsen door regulatoire T-lymfocyten.
- Falen van de tolerantie kan leiden tot autoreactiviteit, en samen met andere factoren uiteindelijk resulteren in autoimmuunziekte.
- Van geen enkele autoimmuunziekte is dé oorzaak bekend.