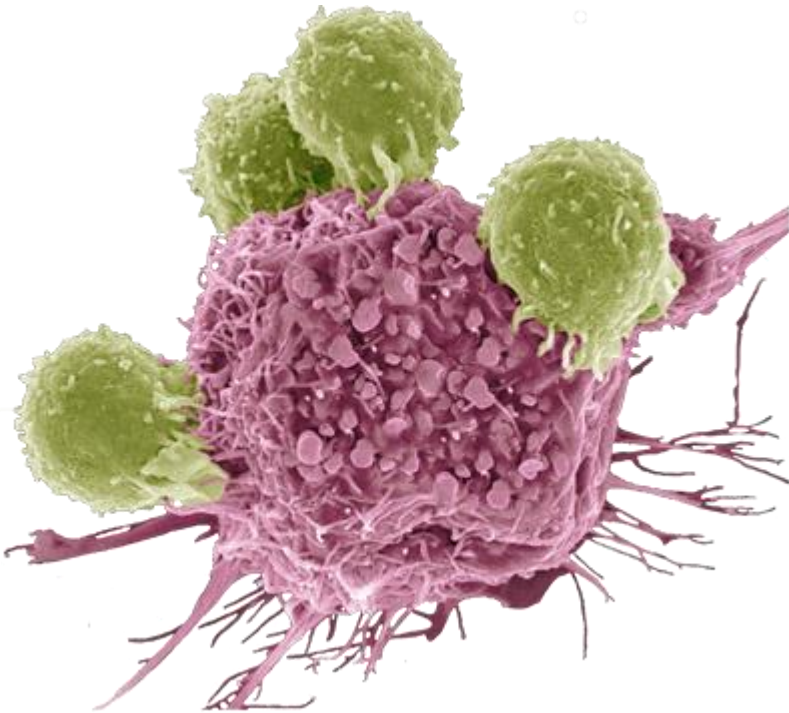


Toleranță imună și autoimunitate

Curs 10



Objective

- Înțelegerea conceptelor și semnificației toleranței centrale și periferice
- Descrierea diferențelor dintre autoimunitate și boala autoimună
- Enumerarea bolilor autoimune sistemice și specifice de organ
- Descrierea teoriilor majore care stau la baza patogenezei bolilor autoimune
- Explicarea asocierii bolilor autoimune cu MHC
- Descrierea celor mai importante caracteristici ale bolilor autoimune
- Enumerarea modalităților terapeutice actuale în bolile autoimune
- Sumarizarea aplicațiilor clinice ale toleranței, autoimunității și auto-inflamației în starea de sănătate și de boală

Cuprins

1. Auto-toleranța imună
 - 1.1. Toleranța centrală și periferică a limfocitelor T
 - 1.2. Toleranța centrală și periferică a limfocitelor B
2. Pierderea auto-toleranței
3. Bolile autoimune
 - 3.1. Boli autoimune asociate imunității umorale
 - 3.2. Boli autoimune asociate imunității celulare
4. Abordări terapeutice în afecțiunile autoimune

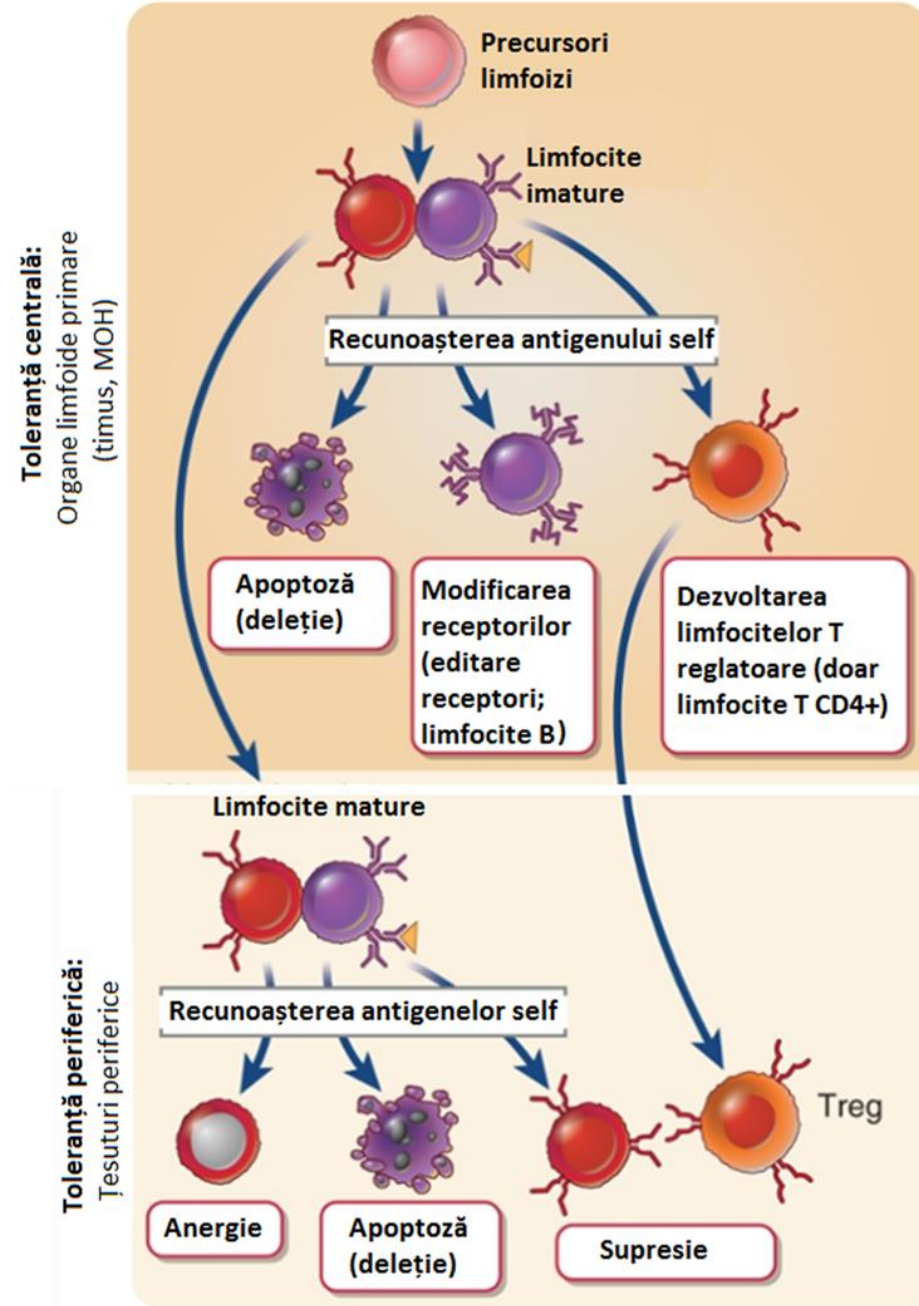
1. Auto-toleranța imună

- Pentru inducerea toleranței, atât limfocitele T cât și limfocitele B trebuie "educate" la nivel timic, respectiv la nivelul măduvei osoase hematogene

Mecanisme de inducere a toleranței limfocitelor T		Mecanisme de inducere a toleranței limfocitelor B	
Toleranță centrală	Toleranță periferică	Toleranță centrală	Toleranță periferică
Selecție pozitivă	Deleție clonală	Selecție pozitivă	Anergie
Selecție negativă	Ignoranță	Selecție negativă	Stimulare incompletă
	Anergie		Angajarea receptorilor supresori
	Lipsa costimulării		Editarea receptorilor
	Expresia unor molecule supresoare		Reglare imună
	Reglare imună		
	Contact intercelular direct		
	Producerea IL-10, TGF- β		

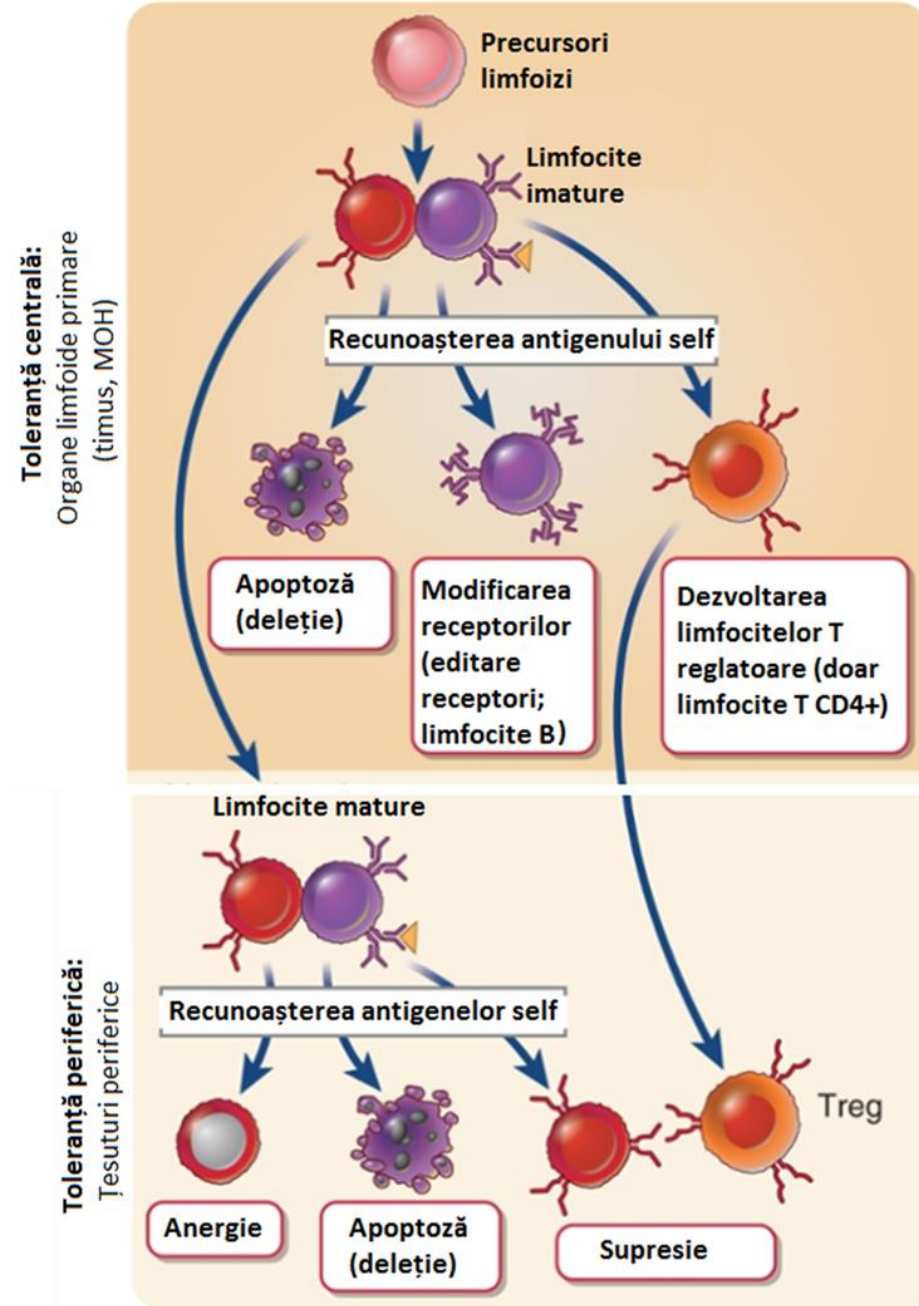
1. Auto-toleranța imună

- Mecanismele toleranței elimină și inactivează limfocitele care exprimă receptori de marea afinitate pentru antigenele self;
- Toleranța este antigen-specifică, rezultând din recunoașterea antigenelor de clone individuale de limfocite;
- Auto-toleranța (toleranța față de self) poate fi indusă în limfocitele imature autoreactive, la nivelul organelor limfoide primare (toleranță centrală) sau în limfocitele mature, în periferie (toleranță periferică);
- Toleranța centrală apare în cursul maturării limfocitelor, când întâlnirea cu antigenul poate duce la moartea celulară sau la înlocuirea receptorului de antigen autoreactiv cu alt receptor, care nu este reactiv față de self;



1. Auto-toleranța imună

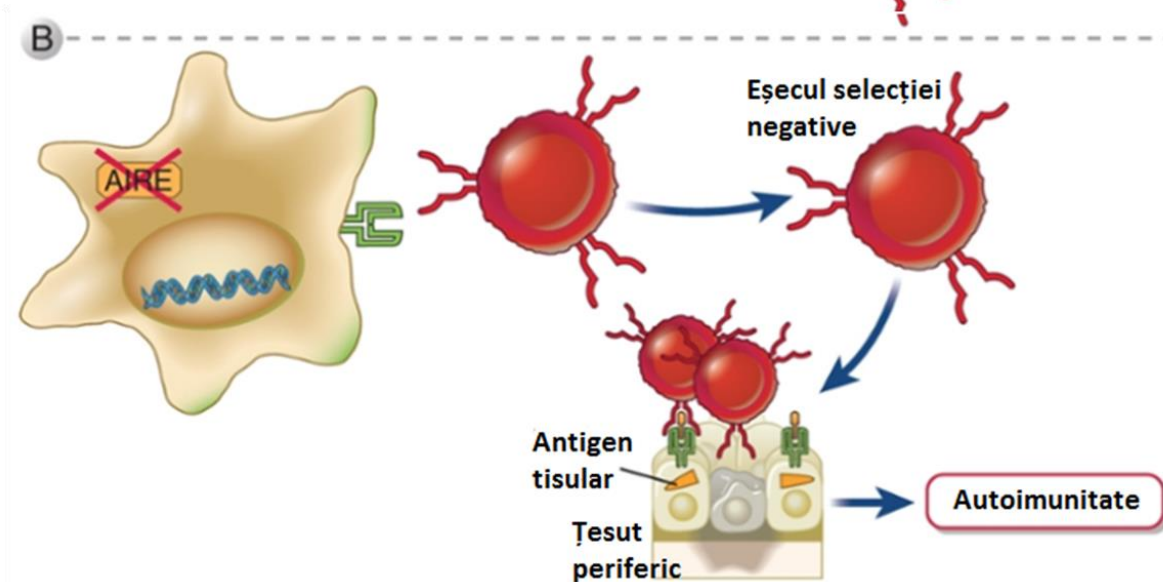
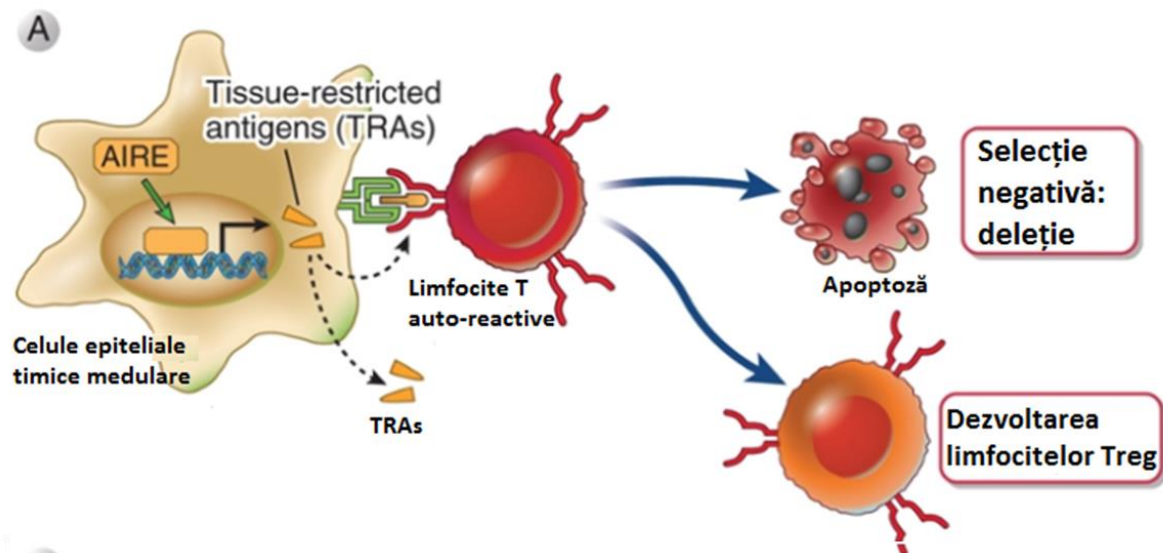
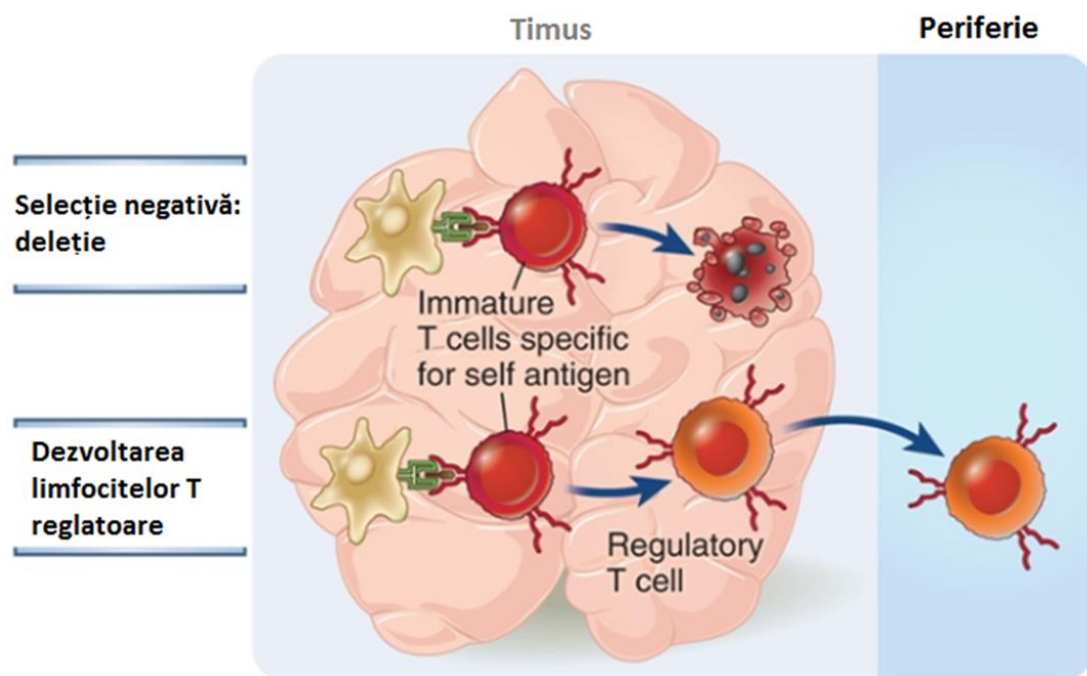
- Limfocitele mature care recunosc antigenul în țesuturile periferice devin incapabile de activare prin re-expunere la antigen, sau suferă moarte celulară prin apoptoză;
- Toleranța periferică este menținută cu ajutorul limfocitelor T reglatoare (Tregs), care suprimă activarea limfocitelor T specifice antigenului.



1. Auto-toleranța imună

1.1. Toleranța centrală și periferică a limfocitelor T

- Recunoașterea antigenelor self de către limfocitele T imature la nivelul timusului duce la moartea celulară (selecție negativă sau deleție) sau la dezvoltarea limfocitelor T reglatoare (Tregs) care migrează la nivelul țesuturilor periferice (AIRE = autoimmune regulator)

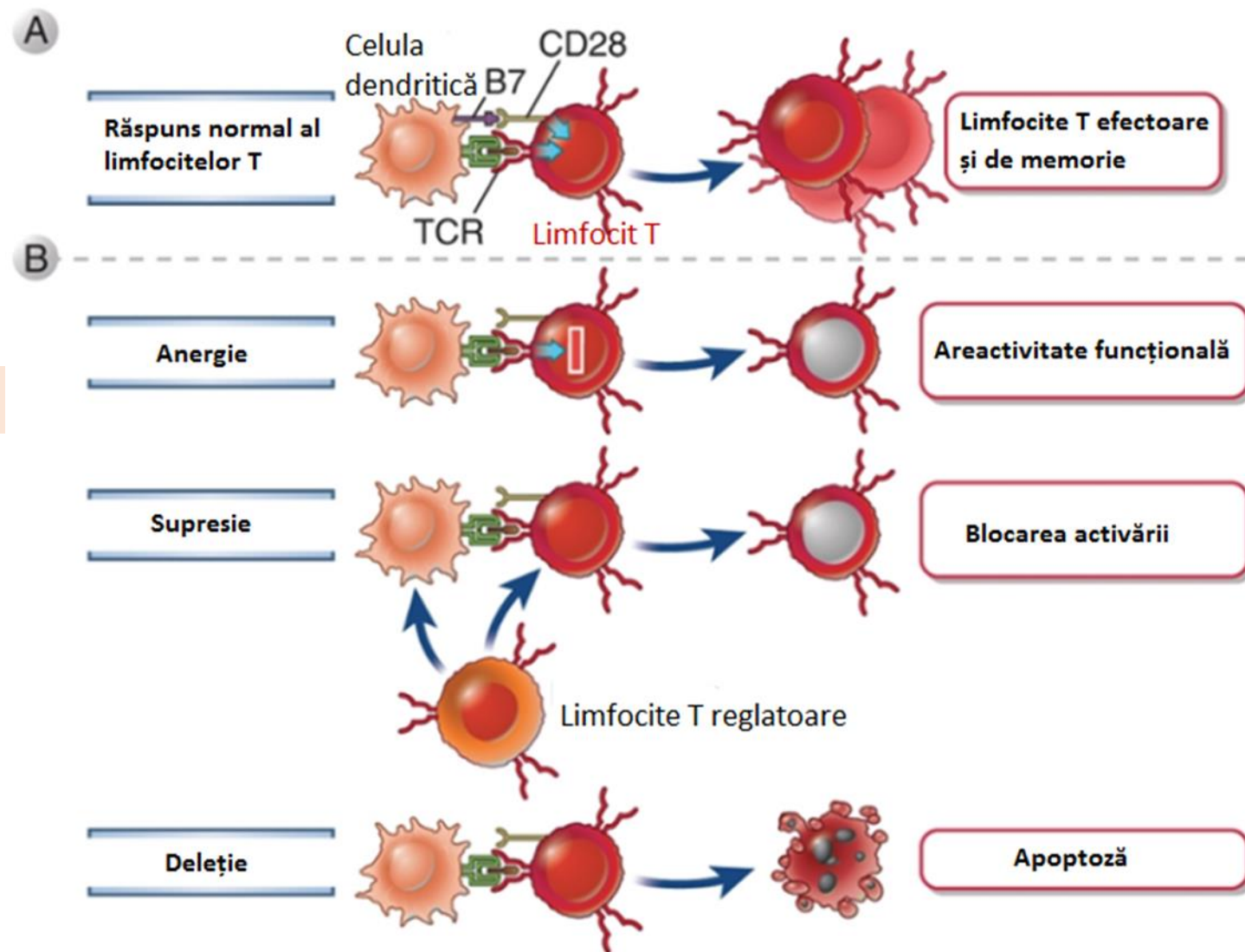


Toleranța centrală a limfocitelor T

1. Auto-toleranța imună

1.1. Toleranța centrală și periferică a limfocitelor T

Mecanismele toleranței periferice a limfocitelor T

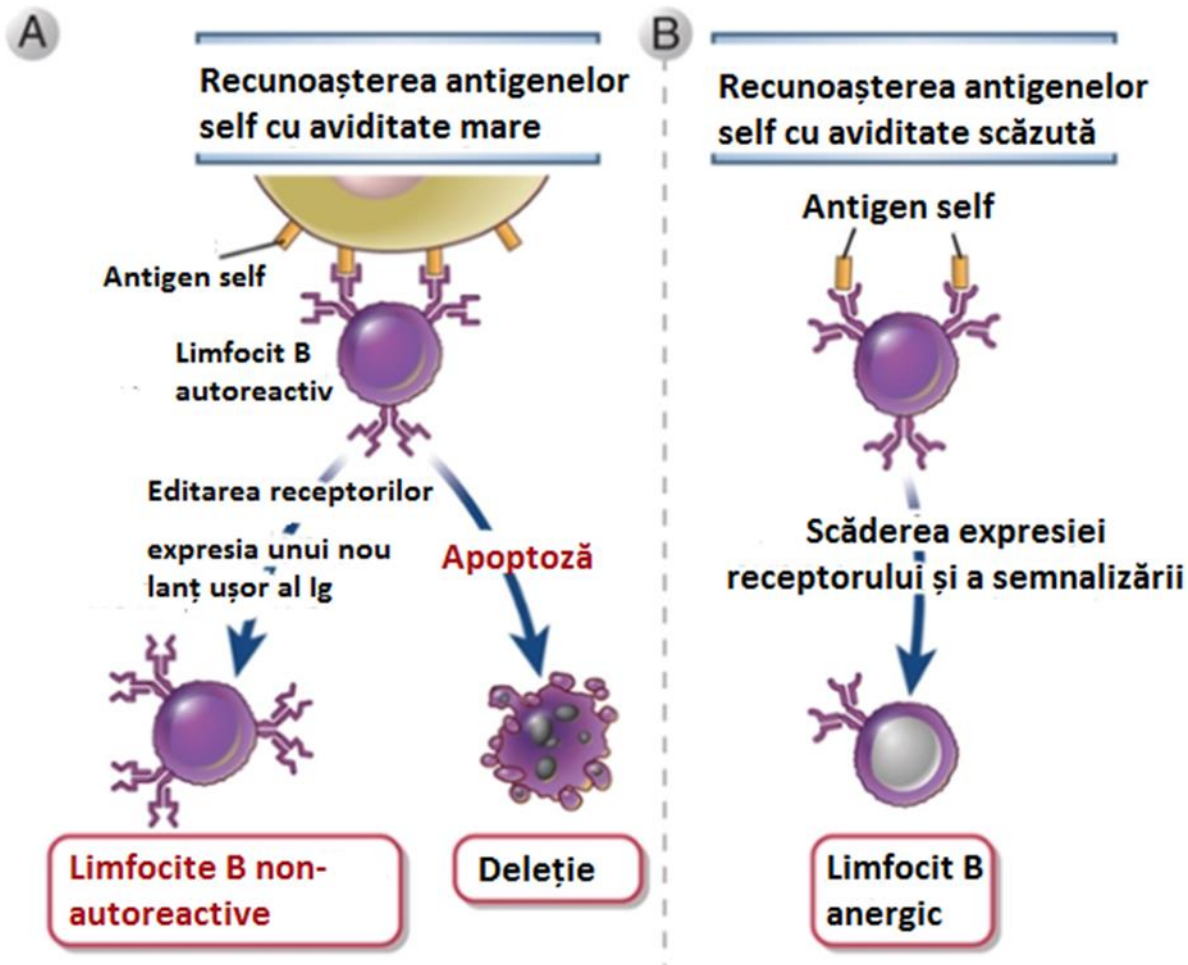


1. Auto-toleranța imună

1.2. Toleranța centrală și periferică a limfocitelor B

Mecanisme de inducerea toleranței centrale a limfocitelor B:

- Editarea receptorilor
- Deleție
- Anergie



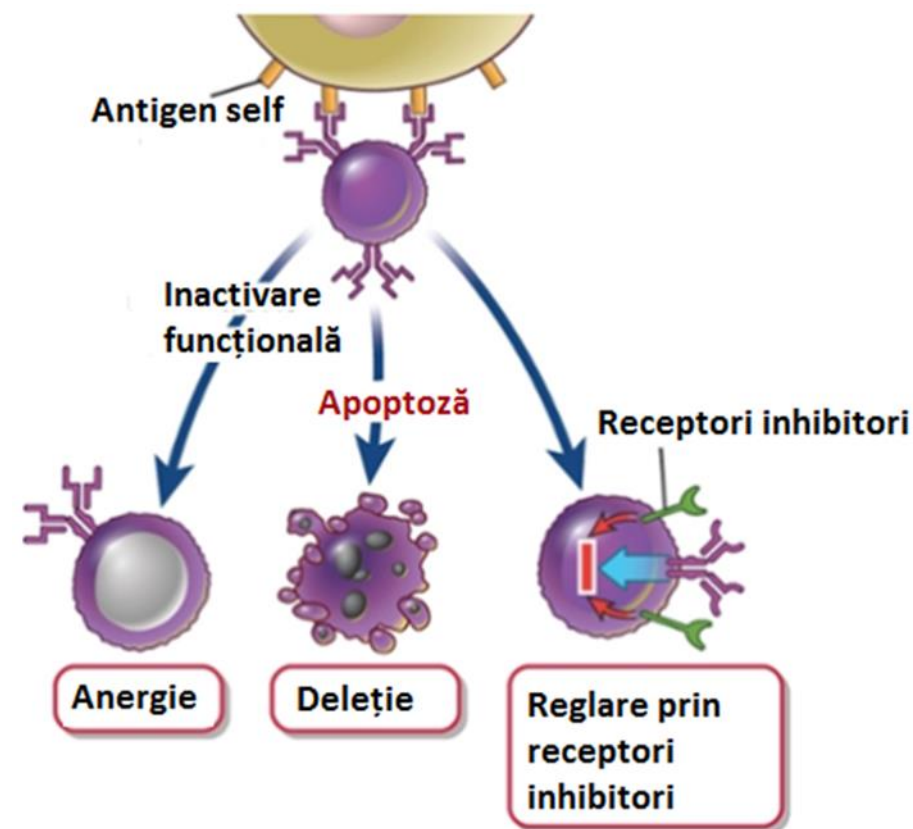
Toleranța centrală a limfocitelor B

1. Auto-toleranța imună

1.2. Toleranța centrală și periferică a limfocitelor B

Mecanisme de inducere a toleranței periferice a limfocitelor B:

- Limfocitele B mature care recunosc antigenele self la nivelul țesuturilor periferice în absența limfocitelor T helper pot deveni aresponsive funcțional sau pot muri prin apoptoză
- Anergie și deleție
- Semnalizare prin receptori inhibitori

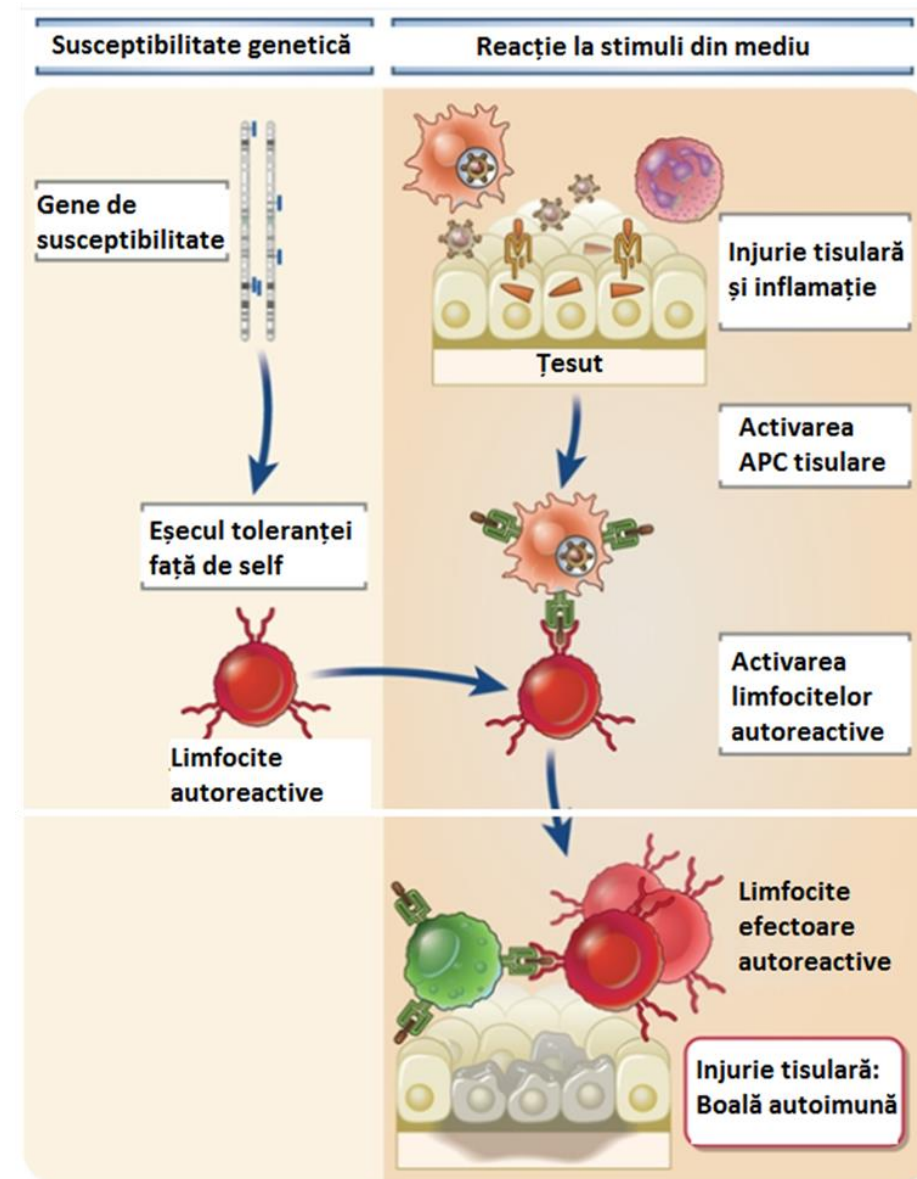


Toleranța periferică a limfocitelor B

2. Pierderea autotoleranței. Mecanismele autoimunității

Caracteristici generale ale bolilor autoimune:

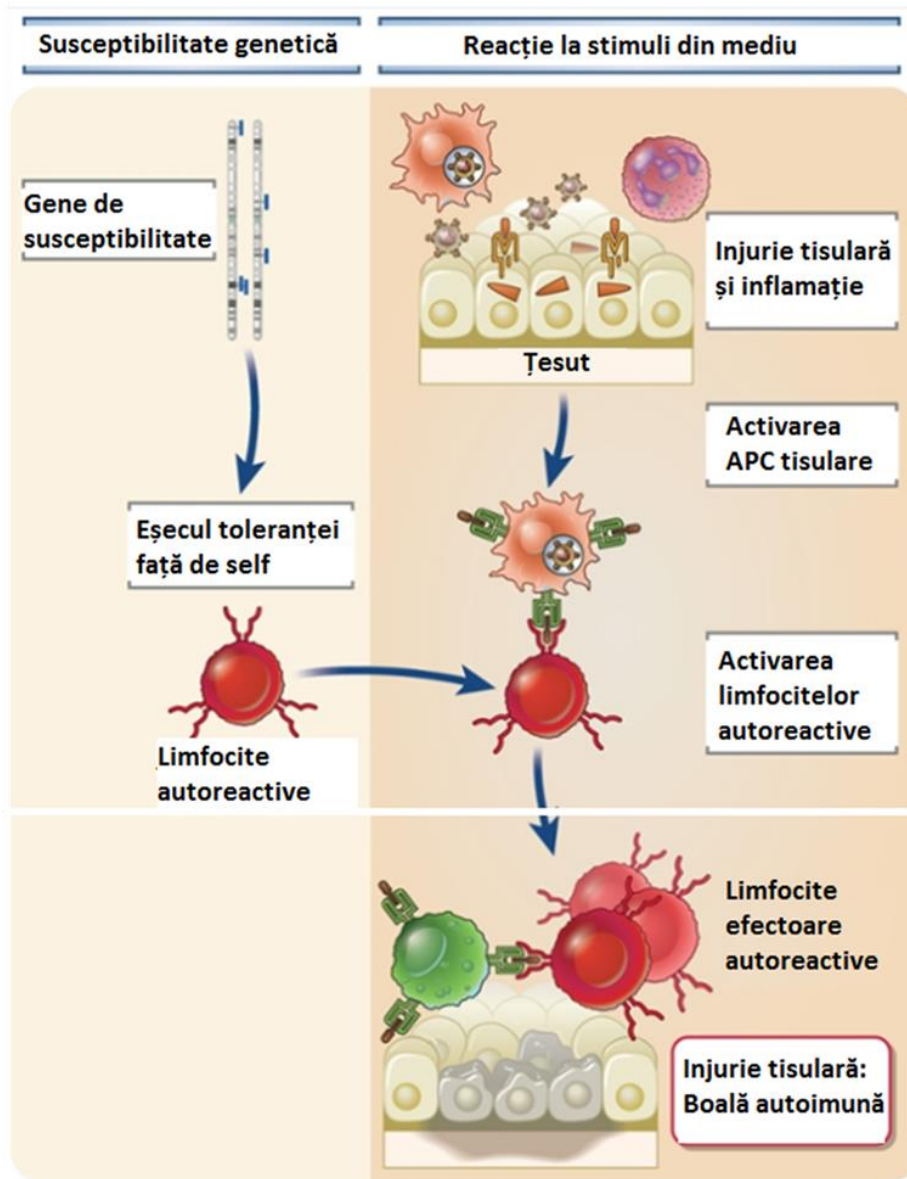
- Bolile autoimune pot fi sistemice sau specifice de organ, dependent de antigenele care sunt recunoscute de sistemul imun (ex.: formarea complexelor immune circulante – compuse dintr-un antigen self și anticorpul specific – produce de obicei o afecțiune sistemică, cum ar fi SLE; autoanticorpii sau limfocitele T generați ca răspuns la un antigen restricționat la un anumit țesut, va duce la o afecțiune organ specific, cum ar fi miastenia gravis, diabetul tip 1, scleroza multiplă);
- Caracteristicile clinice și patologice ale acestor afecțiuni sunt determinate de **natura răspunsului autoimun dominant**;
- Afecțiunile autoimune sunt **cronice, progresive și auto-menținute**.



2. Pierderea autotoleranței. Mecanismele autoimunității

Anomalii imunologice care induc autoimunitatea:

- **Autotoleranță defectuoasă.** Eliminarea sau reglarea inadecvate ale limfocitelor B și T, care duc la dezechilibru între activarea limfocitară și controlul activării, reprezintă cauza principală a bolilor autoimune;
- **Prezentarea anormală a antigenelor self.** Expresia crescută sau persistența antigenelor self, care sunt eliminate în mod normal; modificările structurale ale acestor antigene datorită stressului celular sau injuriei, va face ca sistemul imun să nu mai fie tolerant la aceste *neoantigene*, dând naștere unui răspuns imun;
- **Inflamația sau un răspuns imun înnăscut inițiator.** Infecțiile sau injuria celulară induc un răspuns imun local cu inflamație, activarea APC și activarea excesivă a limfocitelor T.



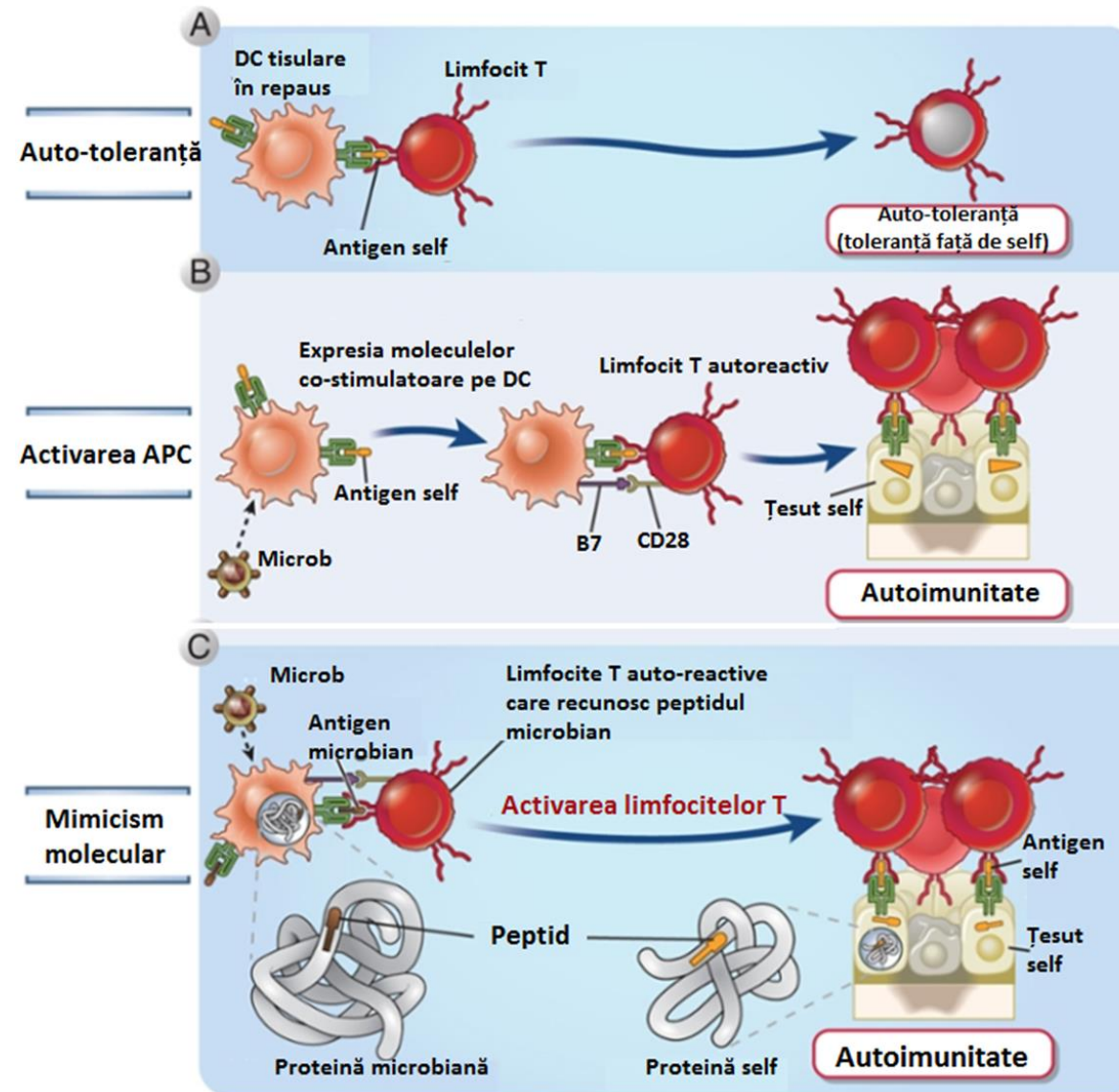
2. Pierderea autotoleranței. Asocierea dintre alelele HLA și autoimunitate

Boala autoimună	Gena HLA	Risc
Spondilita anchilozantă	B*27 (în special B*2705 și B*2702)	87,4%
Scleroza multiplă	DRB1*1501	3%
Sindrom Reiter	B*27	37%
Sindrom Goodpasture	DR*2	15,9%
Lupus eritematos sistemic	DRB1*0301 și DRB1*1501	15%
Diabet zaharat tip 1	DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 (haplotip) DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302 (haplotip) DRB1*0301/0401 (heterozigot)	25%
Sclerodermia	DR*2	5%
Boala Graves	DR*3	3,7%
Tiroidita Hashimoto	DR*3	3,2%
Miastenia gravis	DR*3	2,5%
Artrita reumatoidă (cu Ac. anti-CCP pozitivi)	DRB1* (epitopi comuni în poziția 70-74)	4%
Psoriazis	DR*4	14%
Boala celiacă	DQA1*0501-DQB1*0201 (haplotip)	7%

2. Pierderea autotoleranței. Rolul infecțiilor în autoimunitate

Mecanisme:

- Infecția unor țesuturi duce la activarea specifică a limfocitelor T, dar și la activarea nespecifică a acestora, împotriva antigenelor self, numită “**bystander activation**”;
- Agenții patogeni pot conține antigene care cross-reacționează cu antigenele self, astfel încât răspunsul imun împotriva patogenului duce la reacție împotriva self-ului; acest fenomen este cunoscut sub denumirea de “**mimicism molecular**” (ex.: infecția streptococică – omologie între proteinele miocardice și proteinele streptococice);
- Unele infecții ne protejează împotriva bolilor autoimune; ↓ nr. de infecții în copilărie/adult poate duce la ↑ incidenței de dezvoltare a diabetului zaharat tip 1 și a sclerozei multiple – mecanism neelucidat;
- Componenta **microbiomului intestinal și cutanat** – alterările acestuia pot duce la ↑ incidenței și a severității bolilor autoimune.



Lista parțială a bolilor autoimune

Boala	Principalul organ afectat	Auto-antigenul implicat	Manifestări clinice
Boli autoimune organ-specifice			
Scleroza multiplă	SNC	Proteina mielinică bazică, proteina mielinică a oligodendrocitelor	Pierderea vederii, slăbiciune musculară membre, anomalii senzoriale, incontinență
Oftalmia simpatică	Ochi	Antigene uveale diverse	Dureri oculare, pierderea vederii, sensibilitate la lumină
Boala Graves	Tiroida	Receptor tirotropină (TSH)	Hipertiroidism (pierdere în greutate, nervozitate, palpitații, diaree), exoftalmie
Tiroidita Hashimoto	Tiroida	Tiroperoxidaza (TPO), tireoglobulina	Hipotiroidism (câștig ponderal, constipație, modificări cutanate, demență mixedematoasă)
Sindromul Goodpasture	Plămâni, rinichi	Membrana bazală glomerulară (colagen IV)	Insuficiență renală și respiratorie
Anemia pernicioasă	Stomac	Factorul intrinsec	Anemie, gastrită
Boala Crohn	Intestin	? Antigene microbiene	Diaree hemoragică, dureri abdominale, fistule
Colita ulcerativă	Intestin gros	? Antigene microbiene	Diaree hemoragică, dureri abdominale

Lista parțială a bolilor autoimune

Boala	Principalul organ afectat	Auto-antigenul implicat	Manifestări clinice
Boli autoimune organ-specifice (continuare)			
Diabet zaharat tip I	Pancreas	Celule insulare, insulina, decarboxilaza ac. glutamic (DAC)	Polifagie, poliurie, polidipsie, scădere ponderală
Trombocitopenia imună	Trombocyte	Glicoproteine de suprafață	Hemoragii
Miastenia gravis	Mușchi	Receptorul de acetilcolină	Slăbiciune musculară, fatigabilitate
Anemia hemolitică	Eritrocite	I antigen	Anemie

Lista parțială a bolilor autoimune

Boala	Principalul organ afectat	Auto-antigenul implicat	Manifestări clinice
Boli autoimune sistemice			
Sindrom Sjogren	Glande lacrimale și salivare	Antigene nucleare (SSA, SSB)	Ochi, gură uscate, afectare pulmonară și renală
Artrită reumatoidă	Articulații, plămâni, nervi	Peptide citrullinate la nivel articular, IgG	Artrită deformantă, noduli cutanați, implicare ocazională pulmonară și nervoasă
Granulomatoza Wegener	Plămâni, rinichi	Proteinaza 3 (c-ANCA)	Sinuzită, dispnee, insuficiență renală
Lupus eritematos sistemic	Rinichi, tegument, articulații, SNC	ADN, histone, ribonucleoproteine	Artrită, erupții cutanate, insuficiență renală, afectare nervoasă

Teste imunodiagnostice pentru bolile autoimune

Nivel	Ținta imunologică	Exemple de teste diagnostice
Nivel A	Disfuncții ale sistemului imun înnăscut	CBC, proteine de fază acută (CRP), viteza de sedimentare a eritrocitelor (ESR), activitatea complementului (CH50, C3, C4), ceruloplasmina, feritina, fibrinogen, haptoglobina, albumina; PCT = procalcitonina
Nivel B	Disfuncții ale sistemului imun dobândit	Anticorpii anti-nucleari (nivel și distribuție la nivel celular) (ANA) Autoanticorpi celulari specifici Factor reumatoid (RF) Anticorpi anti-peptide ciclice citrullinate (anti-CCP) Anticorpi anti-fosfolipide Autoanticorpi anti-citoplasmatici neutrofilci (ANCA) Crioglobuline Autoanticorpi anti-coagulant/anti-cardiolipina/aPL
Nivel C	Studii moleculare și genetice	Imunofenotipare HLA Defecte monogenice

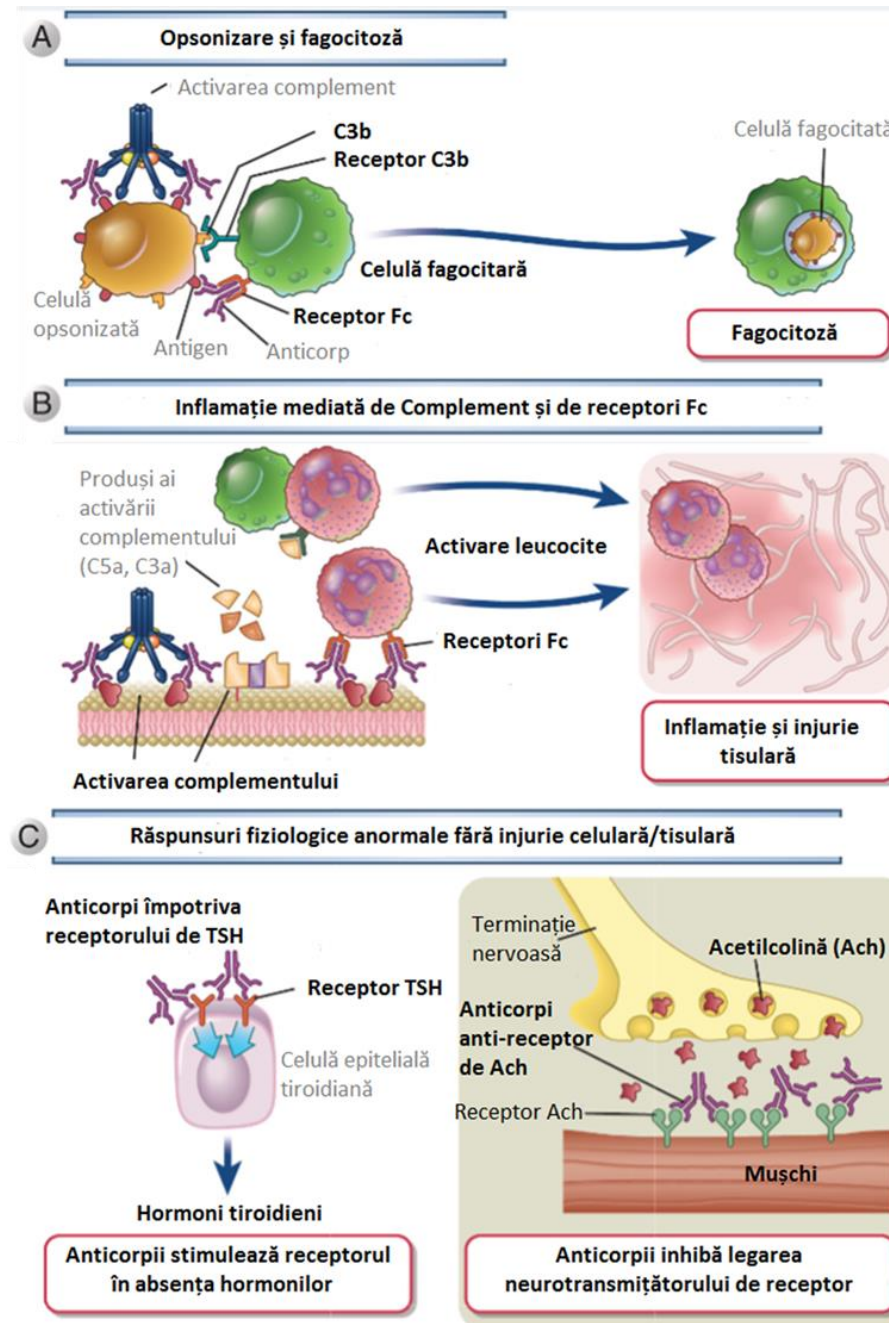
RF = IgM împotriva porțiunii Fc a IgG

3.1. Boli autoimune asociate imunității umorale

Afecțiuni determinate de anticorpi sau complexe imune

Sunt induse de:

- anticorpi care se leagă de antigenul prezent pe anumite celule sau în țesuturi, extracelular → afecțiuni specifice de organ
- complexe antigen-anticorp, care se formează în circulație și sunt depozitate la nivelul pereților vasculari → afecțiuni sistemice, care afectează organe și țesuturi multiple, rinichi și articulațiile fiind cele mai susceptibile

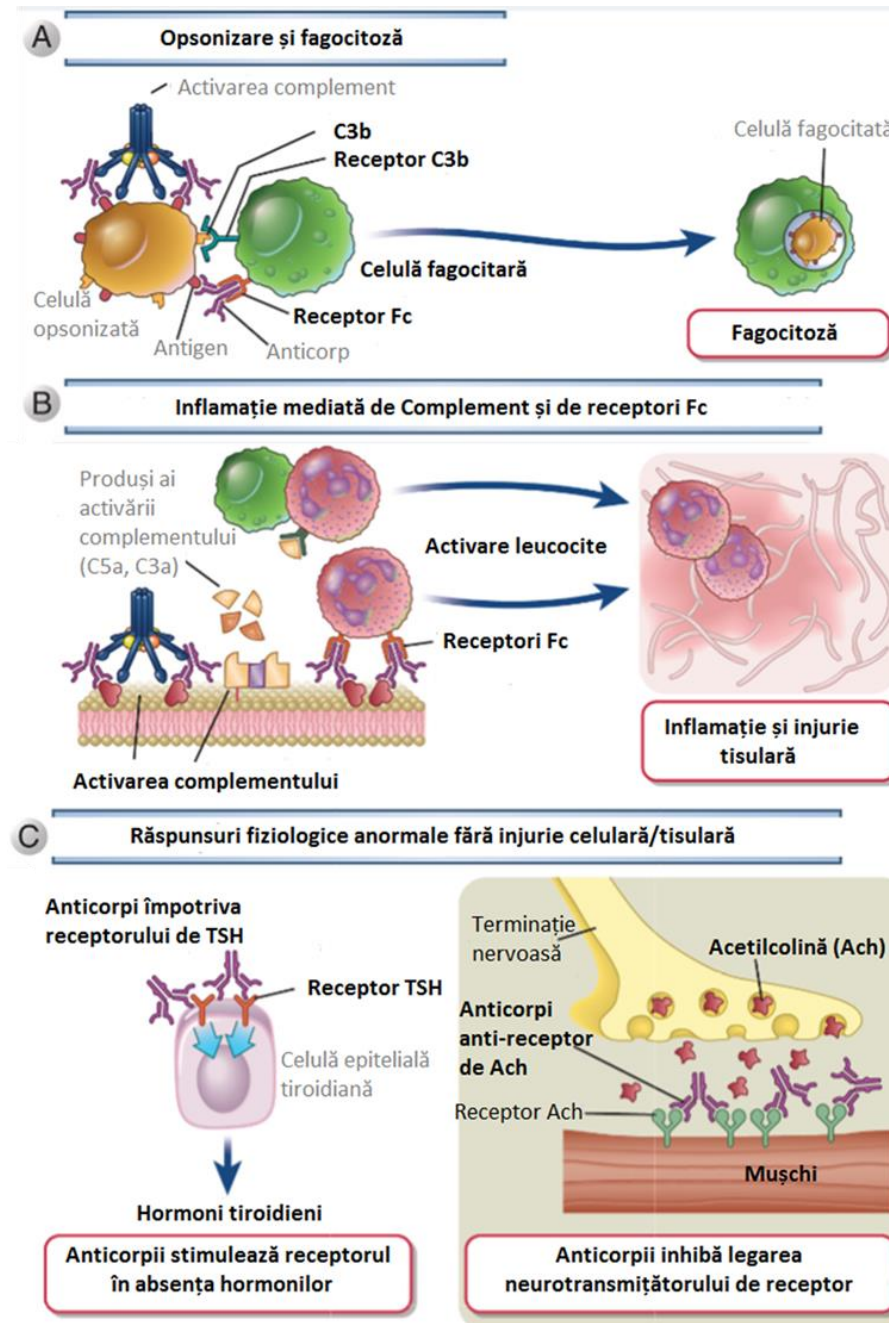


3.1. Boli autoimune asociate imunității umorale

3.1.1. Afecțiuni determinate de anticorpi împotriva celulelor sau a antigenelor tisulare

Anticorpii împotriva antigenelor tisulare induc afecțiuni prin 3 mecanisme:

1. Opsonizare și fagocitoză
2. Inflamație
3. Funcție celulară anormală



3.1.1. Afecțiuni determinate de anticorpi împotriva celulelor sau a antigenelor tisulare

Afecțiune	Antigenul țintă	Mecanismul bolii	Manifestări clinice
Anemie hemolitică autoimună	Proteine membranare eritrocitare	Opsonizarea și fagocitoza eritrocitelor, liză mediată de complement	Hemoliză, anemie
Purpura trombocitopenică autoimună	Proteine membranare trombocitare (gpIIb-IIIa)	Opsonizarea și fagocitoza trombocitară	Sângerare
Pemfigus vulgaris	Proteine de la nivelul joncțiunii intercelulare a celulelor epiteliale (desmogleină)	Activarea mediată de anticorpii proteazelor, desfacerea adeziunilor intercelulare	Bule (blistere) cutanate
Vasculita determinată de ANCA	Proteine granulare neutrofile, eliberate de neutrofilele activate	Degranularea neutrofilelor și inflamație	Vasculite
Sidromul Goodpasture	Proteina non-colagenică NC1 de la nivel pulmonar și al membranei bazale glomerulare și	Inflamație mediată de complement și receptori Fc	Nefrită, hemoragie pulmonară

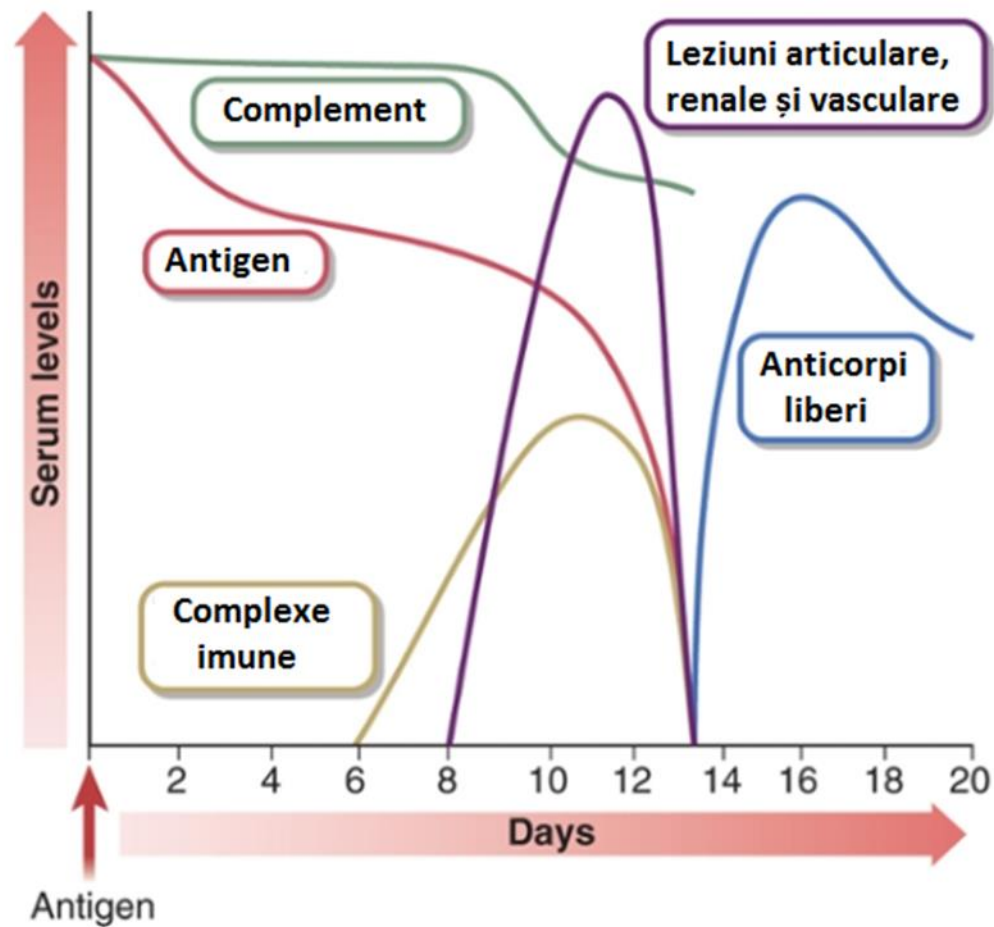
3.1.1. Afecțiuni determinate de anticorpi împotriva celulelor sau a antigenelor tisulare

Afecțiune	Antigenul țintă	Mecanismul bolii	Manifestări clinice
Febra reumatică acută	Antigen streptococic, anticorpii cross-reacționează cu antigene miocardice	Inflamație, activare macrofage	Miocardită, artrită
Miastenia gravis	Receptor de acetilcolina	Anticorpii inhibă legarea acetilcolinei, down-modulează receptorii	Slăbiciune musculară, paralizie
Boala Graves (hipertiroidism)	Receptor TSH	Stimularea receptorilor de TSH mediată de anticorpi	Hipertiroidism
Anemia pernicioasă	Factorul intrinsec de la nivelul celulelor parietale gastrice	Neutralizarea factorului intrinsec, scăderea absorbției vitaminei B12	Eritropoeză anormală, anemie, simptome neurologice

3.1.2. Afecțiuni mediate de complexe imune

Boala serului

- Clemens von Pirquet (1900) a remarcat simptomatologia caracteristică la pacienții tratați pentru difterie cu ser de cal care conținea anticorpi anti-toxina difterică: inflamație articulară, erupție cutanată și febră, care aveau o durată de aproximativ 1 săptămână
- Von Pirquet sugerează că simptomatologia se datorează anticorpilor formați de gazdă împotriva proteinelor serice de cal → **boala serului**
- **Etape:** antigenul se leagă de anticorpi și formează complexe imune; inițial complexe imune sunt îndepărtate de macrofage (splină și ficat); formarea în exces a complexelor duce la depozitarea lor la nivelul patului vascular → inflamație bogată în Ne, activarea complementului pe calea clasică, activarea leucocitelor cu receptori Fc

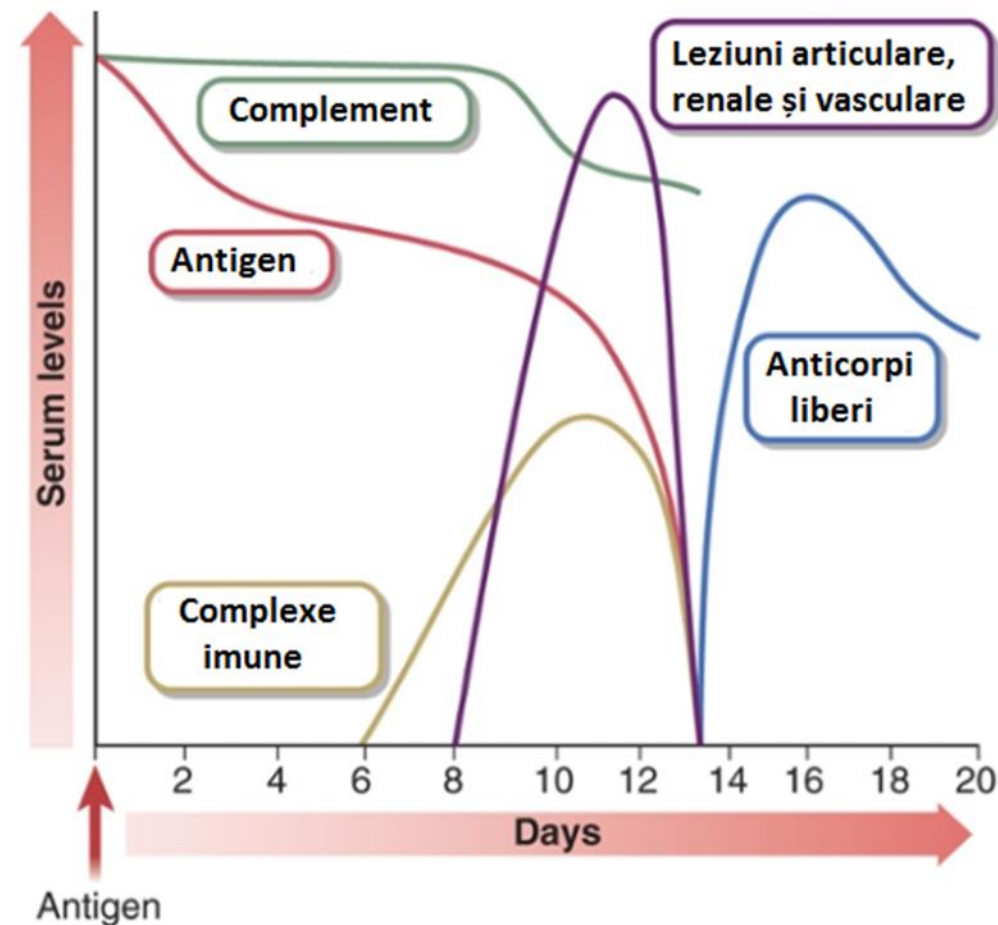


- Simptomele clinice sunt de scurtă durată, dacă nu se administrează din nou Ag
- **Boala serului acută**

3.1.2. Afecțiuni mediate de complexe imune

Reacție de tip Arthus

- Forma localizată la nivel vascular a afecțiunii mediată de complexe imune → vasculită
- Este indusă de injectarea subcutanată a unui antigen la un subiect imunizat anterior sau la un subiect care a primit intravenos anticorpi specifici antigenului
- Anticorpul circulant se leagă rapid de antigen și formează complexe imune la locul injectării, la nivelul vaselor sanguine mici → vasculită locală, cu tromboza vaselor sanguine afectate, care duce la necroză tisulară;
- Relevanța clinică a reacției Arthus este limitată, fenomenele inflamatorii locale la locul injectării unei doze vaccinale de rapel fiind rare



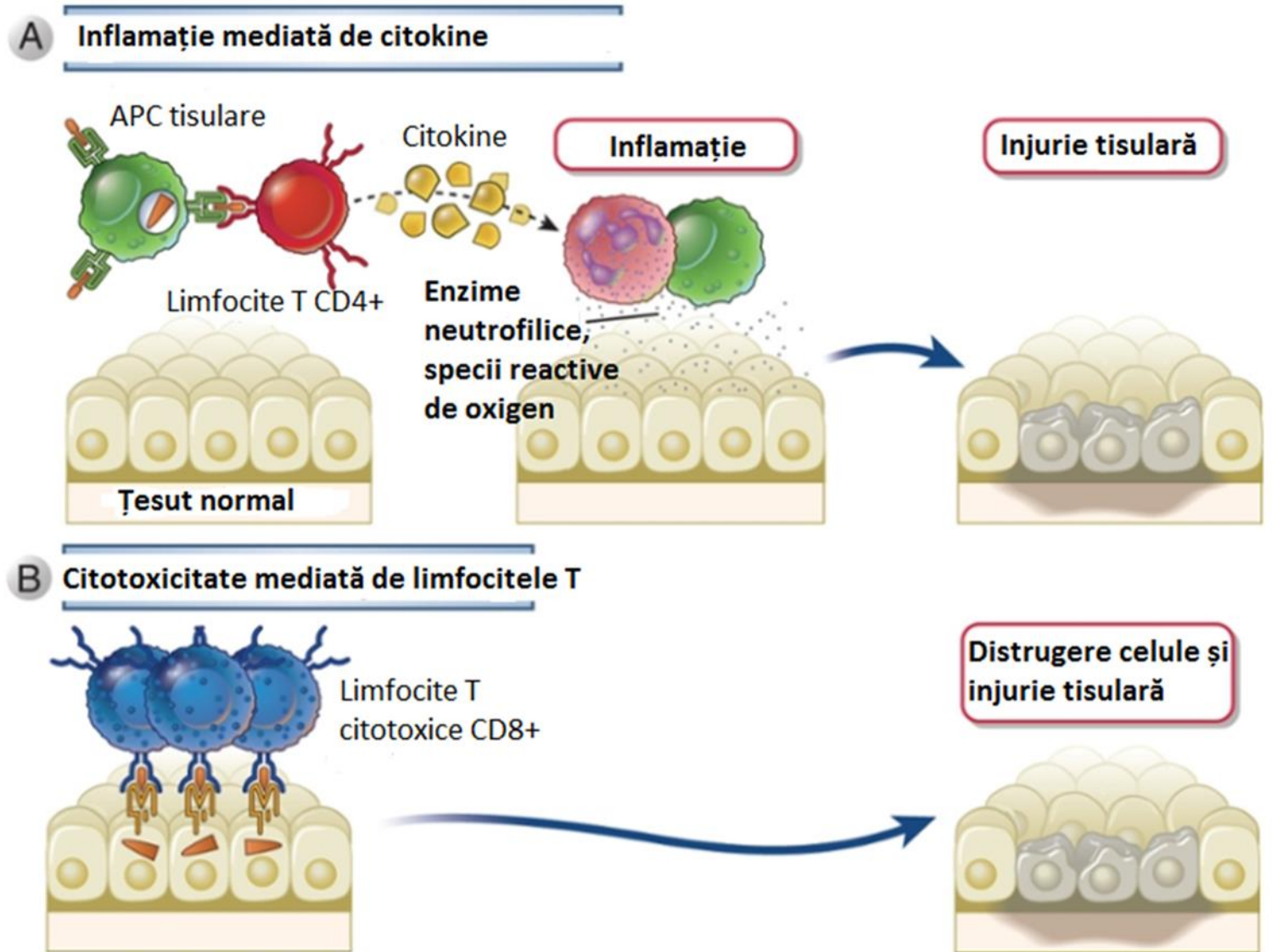
3.1.2. Afecțiuni mediate de complexe imune

Afecțiuni	Antigenul implicat	Manifestări clinice
Lupus eritematos sistemic (SLE)	DNA, nucleoproteine, altele	Nefrită, artrită, vasculită
Poliarterita nodosa	Antigenul de suprafață al virusului hepatitei B (HBs) (în unele cazuri)	Vasculită
Glomerulonefrita poststreptococică	Antigene din peretele celular streptococic	nefrită
Boala serului	Diferite proteine	Artrită, vasculită, nefrită

3.2. Boli autoimune asociate imunității celulare

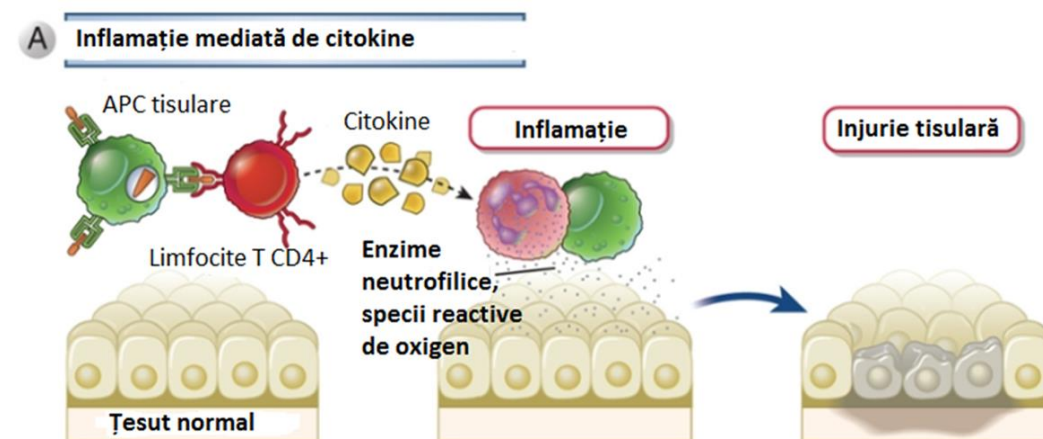
3.2.1. Afecțiuni determinate de inflamația mediată citokinic

3.2.2. Afecțiuni determinate de limfocitele T citotoxice



3.2.1. Afecțiuni determinate de limfocitele T - inflamația mediată citokinică

- În inflamația mediată imun, limfocitele Th1 și Th17 secretă citokine care recrutează și activează leucocitele;
- O multitudine de boli autoimune organ-specifice sunt determinate de activarea limfocitelor T autoreactive de către antigene self, ceea ce duce la eliberarea de citokine și inflamație (**artrita reumatoidă, MS, diabet zaharat tip 1, psoriazis**);
- Reacția limfocitelor T specifică pentru microbi sau antigene non-self poate duce la inflamație și injurie tisulară (*Mycobacterium tuberculosis*)
- O mare varietate de afecțiuni cutanate, denumite **hipersensibilitate de contact**, sunt rezultatul expunerii topice la chimicale și factori de mediu

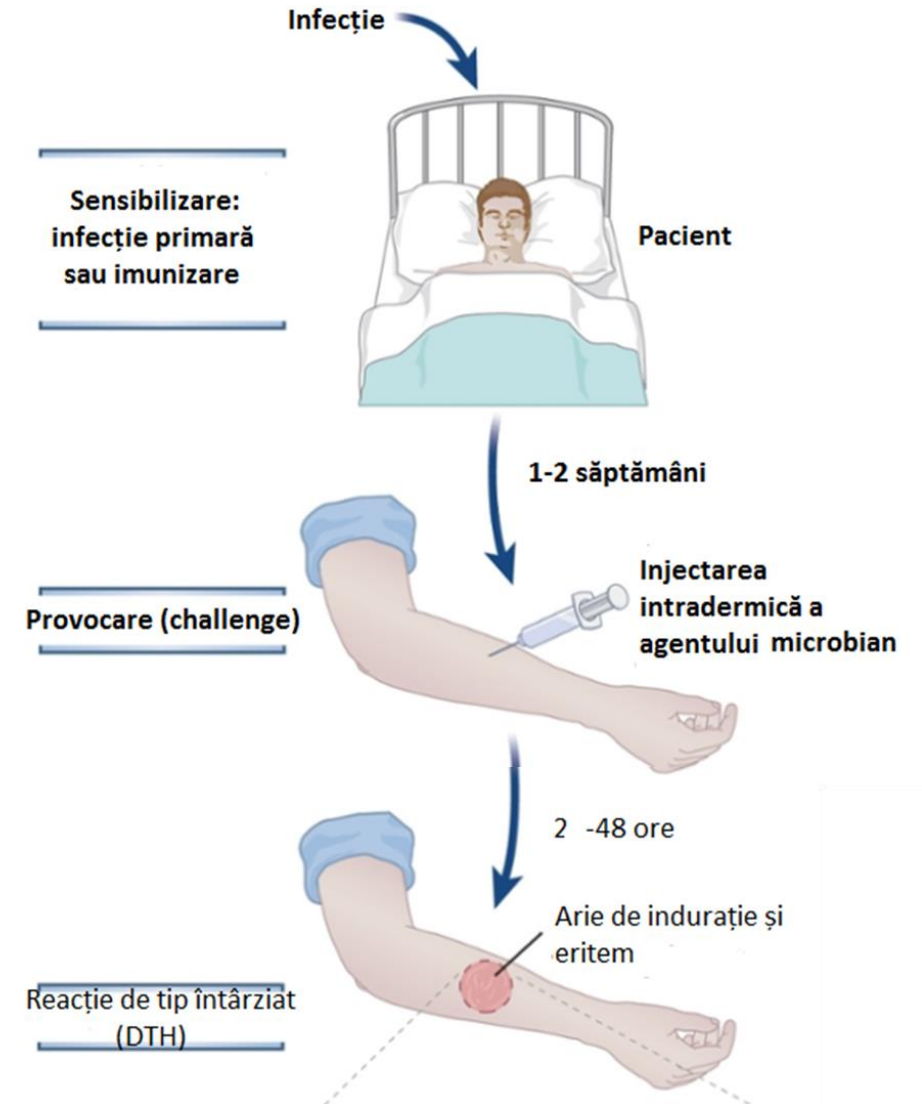


Ex. de hipersensibilitate de contact:

- Iedera otrăvitoare / stejarul otrăvitor induc erupție cutanată mediată de limfocite T specifice proteinelor self modificate de substanțele chimice derivate din plante (urșiol)
- Erupția cutanată indusă de contactul cu metale (nichel, beriliu), chimicale (latex)

3.2.1. Afecțiuni determinate de limfocitele T - inflamația mediată citokinic

- Reacția clasică inflamatorie mediată de limfocitele T este **reacția de hipersensibilitate de tip întârziat (DTH)**
- Se dezvoltă la 24-48 de ore după provocarea antigenică (ex.: reacția la tuberculină)
- Reacții DTH cronice se dezvoltă dacă răspunsul de tip Th1 la infecție nu reușește să ducă la eliminarea microbilor fagocitați → **granulom**



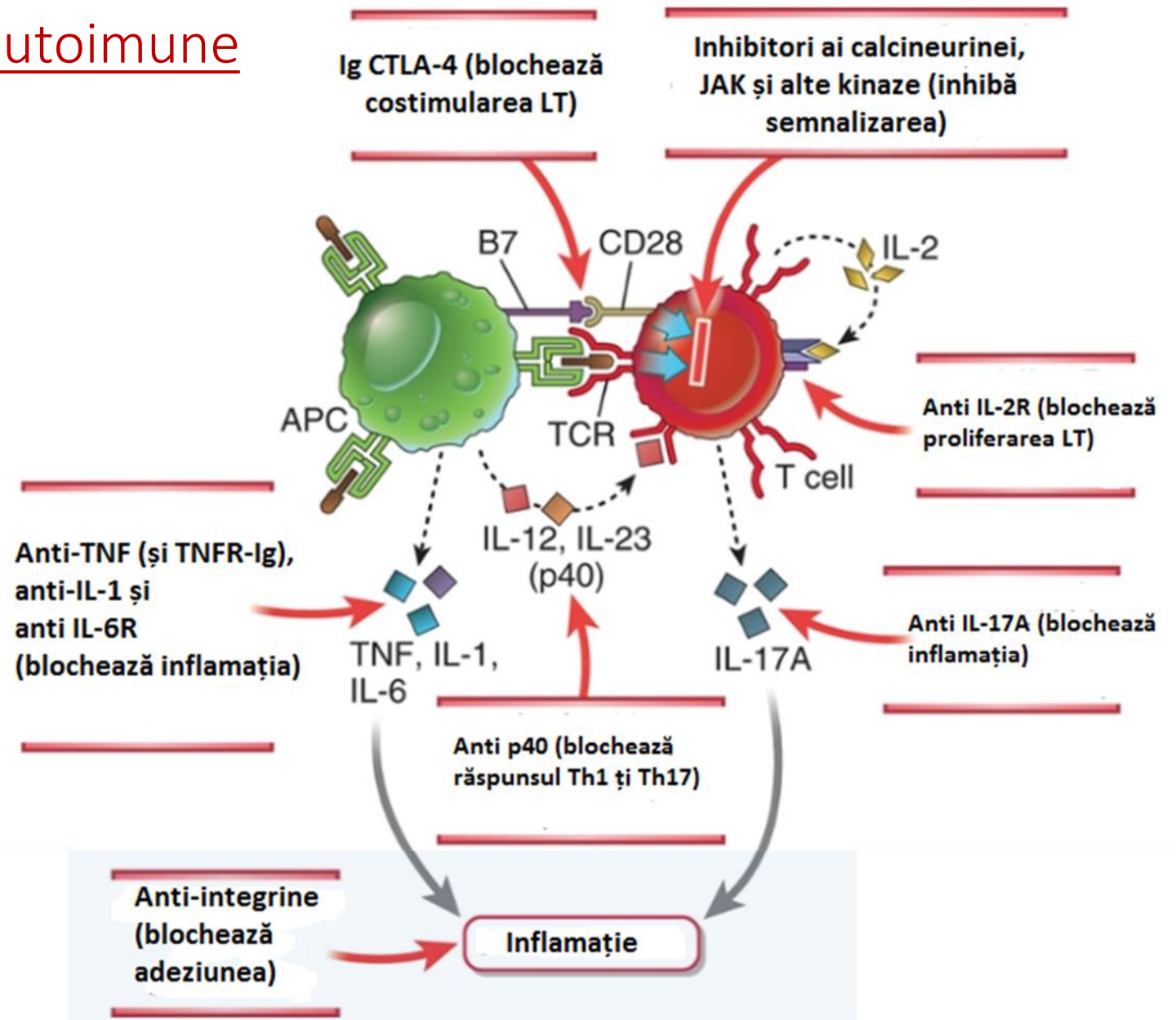
3.2.2. Afecțiuni determinate de limfocitele T citotoxice

Limfocitele T citotoxice (CTL) pot duce la injurie tisulară ca răspuns la infecția virală citopatică / non-citopatică

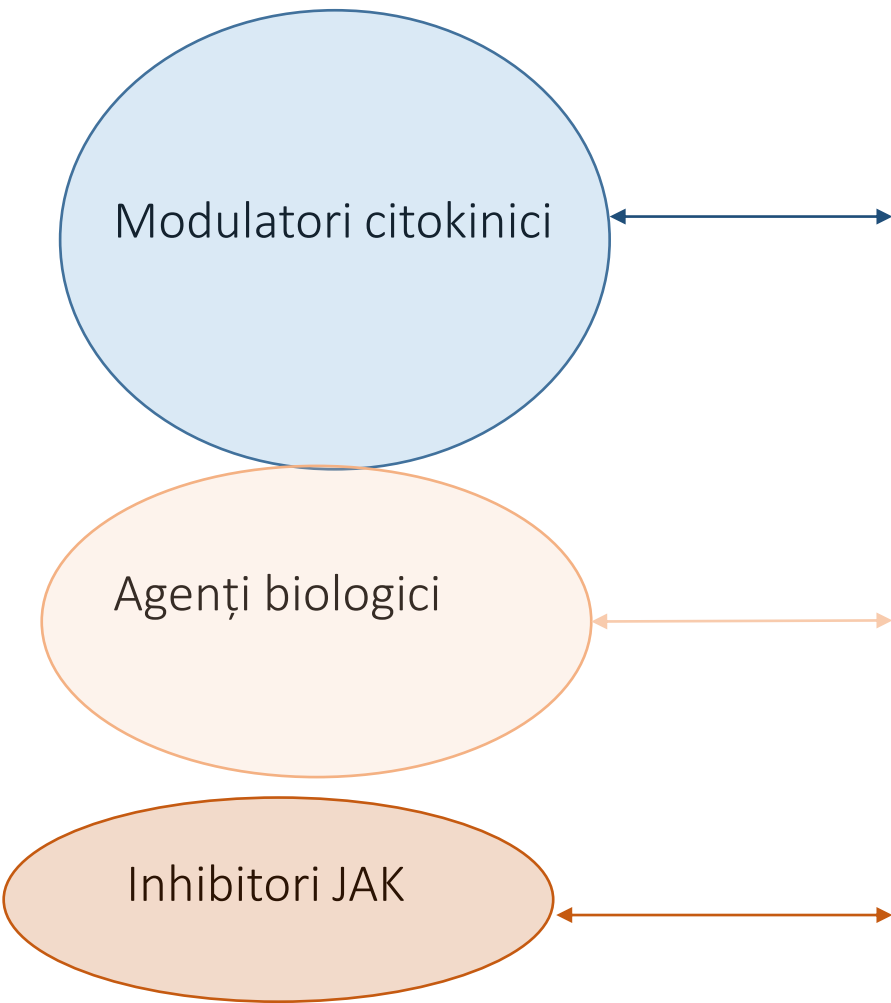
Afecțiuni	Specificitatea limfocitelor T patogene	Mecanisme principale ale injuriei tisulare
Artrita reumatoidă	Colagen, proteine self citrullinate	Inflamație mediată de citokine Th1 și Th17; rolul anticorpilor și al complexelor imune?
Scleroza multiplă	Antigene proteice în mielină (proteina bazică mielinică)	Inflamație mediată de citokine Th1 și Th17; distrugerea mielinei de către macrofage activate
Diabet zaharat tip I	Antigene ale celulelor insulare Beta pancreatice (insulină, decarboxilaza acidului glutamic, altele)	Inflamație mediată de limfocite T; distrugerea celulelor insulare de CTLs
Boală inflamatorie intestinală	Bacterii enterice; antigene self?	Inflamație mediată de citokine Th1 și Th17
Psoriazis	Antigene tegumentare necunoscute	Inflamație mediată de citokine secretate de limfocite T

4. Abordări terapeutice în bolile autoimune

1. Agenți antiinflamatori (NSAID)
2. Terapie anti-citokinică (TNF, IL-1, IL-6R, IL-17, IL-2R, IFN-alfa, IL-4/IL-13)
3. Depleția de celule/anticorpi (Ac. anti-CD20 = Rituximab)
4. Alte terapii biologice (anticorpi monoclonali: CTLA-4-Ig, anti-CD40L)
5. IgG intravenos (de la donatori sănătoși, pentru inhibarea producției de autoanticorpi)
6. Terapii inductoare ale toleranței imune (în scleroza multiplă și diabet zaharat tip 1 - se administrează peptidele antigenice identificate: proteina bazică mielinică și insulin – pentru efectul de tolerizare)



4. Abordări terapeutice în bolile autoimune



Box 18.32 Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)			
Drug	Dose	Side-effects	Monitoring
Sulfasalazine (enteric coated)	500mg daily after food, increasing to 2–3g daily	Nausea Skin rashes and mouth ulcers Neutropenia and/or thrombocytopenia Abnormal liver biochemistry	Baseline FBC, serum creatinine and electrolytes, LFTs, then at 2, 4, 6 and 10 weeks, then 3-monthly
Methotrexate (give pneumococcal and annual influenza vaccinations)	7.5–10 mg increasing to max. 25 mg weekly, orally or s.c.	Nausea, mouth ulcers and diarrhoea Abnormal liver biochemistry Neutropenia and/or thrombocytopenia Renal impairment Rare – pulmonary fibrosis	Baseline FBC, serum creatinine and electrolytes, LFTs, then at 2, 4, 6 and 10 weeks, then 3-monthly
Leflunomide	10–20mg daily, occasionally with initial loading dose	Diarrhoea Neutropenia and/or thrombocytopenia Abnormal liver biochemistry Alopecia Hypertension	Baseline FBC, serum creatinine and electrolytes, LFTs, then at 2, 4, 6 and 10 weeks, then 3-monthly
Cytokine modulators			
<i>TNF-α blockers</i>			
Etanercept (alone or with methotrexate)	s.c. 25 mg × 2-weekly or 50 mg weekly	Injection site reactions Heart failure Reversible lupus-like syndrome Infections Hypersensitivity reactions Rare – demyelination and autoimmune syndromes	Monitor as per concomitant DMARD; if monotherapy repeat FBC, serum creatinine and electrolytes, and LFTs 3–6 monthly
Adalimumab (with methotrexate)	s.c. 40 mg alternate weeks		
Infliximab (with methotrexate)	i.v. 3–10 mg/kg every 4–8 weeks		
Certolizumab pegol (alone or with methotrexate)	s.c. 400 mg in weeks 0, 2, 4, then 200 mg fortnightly		
Golimumab	s.c. monthly 50 mg		As per etanercept
Other biological agents (used with methotrexate)			
Rituximab	i.v. 500–1000 mg	Hypo-/hypertension Pruritus and skin rash Back pain Rare – toxic epidermal necrolysis	
Abatacept	i.v. 10 mg/kg on days 1, 15, 30 and then monthly s.c. preparations available	Nausea, vomiting Headache Rare – hypersensitivity	Monitor as per concomitant DMARD; if monotherapy repeat FBC, serum creatinine and electrolytes and LFTs 3–6 monthly
Tocilizumab	i.v. 8 mg/kg infusion	Headache Skin eruption and stomatitis Fever Anaphylactic reactions	As per abatacept plus baseline and 3-month check of lipids with repeat at physician's discretion
Sarilumab	s.c. 200 mg alternate weeks	Dyslipidaemia, neutropenia, thrombocytopenia, skin reactions	As per tocilizumab
JAK inhibitors			
Tofacitinib	5 mg oral twice daily	Anaemia, cough, neutropenia, diarrhoea, dyslipidaemia, dyspnoea, fatigue, gastritis, headache, hypertension, skin reactions	Baseline as per etanercept, then monitor FBC, serum creatinine and electrolytes, and LFTs at 4 and 8 weeks then 3-monthly. Check lipids at baseline and after 8 weeks
Baricitinib	4 mg oral once daily in adults 18–74 years; 2 mg oral once daily in adults ≥75 years	Dyslipidaemia, herpes zoster, increased risk of infection, nausea, oropharyngeal pain, thrombocytosis, acne, neutropenia, weight gain	As per tofacitinib

CD19, cluster of differentiation 19; FBC, full blood count; i.v., intravenous; JAK, Janus kinase inhibitor; LFTs, liver function tests; s.c., subcutaneous; TNF-α, tumour necrosis factor-alpha.

Studiu de caz 1

O femeie de 30 de ani, anterior sănătoasă, se prezintă în urgență cu febră (durată de 1 săptămână), durere articulară generalizată și erupție cutană la nivelul feței.

- **Simptome:** poliurie, febră (39° C)
- **Examen clinic:** frecătură pleurală la nivel anterior stâng, articulații metacarpofalangiene edemațiate și sensibile la palpare
- **Exame de laborator:** WBC = 3000/mm³, HGB = 12 g/dl, PLT = 100.000/mm³, Creatinina = 1,2 ml/dl; examen sumar de urină – proteinurie semnificativă, cilindru; Radiografie mână – edeme țesuturi moi, fără afectare articulară.
- **Evoluție:** spitalizare, test pentru anticorpii anti-nucleari (ANA) + cu titru 1:1280, nivel C3= 50 mg/dl (normal 90-180 mg/dl), test pentru anticorpi anti-ADN dublu catenar (anti-dsDNA) + cu titru 1:160; biopsie renală – infiltrat celular la nivel glomerular (MO = microscopie optică) și depozite electrono-dense subendoteliale (ME = microscopie electronică)

Fig. 1. A. Persoană cu febră, erupție facială, dureri articulare; B. Biopsie renală cu infiltrat inflamator la nivel glomerular, colorație HE; C. Microscopie electronică cu depozite electrono-dense adiacente membranei bazale glomerulare



Studiu de caz 1 – relevată clinică

- **Diagnostic:** lupus eritematos sistemic (SLE) – afectează femeile tinere
- **Gene asociate cu SLE:** MHC-II, FcγR
- **Factori de mediu asociați SLE:** EBV, radiații UV → exacerbarea bolii
- **Caracteristici la nivel celular:** aberații funcționale complexe ale limfocitelor B și T; LB autoreactive dau naștere plasmocitelor producătoare de o multitudine de autoanticorpi împotriva proteinelor și ADN;
- La nivelul limfocitelor T se constată o disfuncție pan-T cu $CD4+\uparrow$ și $CD8+\downarrow$; limfocitele T asigură ajutor cognate și non-cognate pentru limfocitele B prin moleculele costimulatorii de suprafață (interacțiunea CD40-CD40L), mediatori solubili (B-lys și BAFF) și producția de citokine (IL-6, IL-10);
- În SLE, limfocitele T produc cantități scăzute de IL-2, care contribuie la $\downarrow$ AICD (activation-induced cell death) și persistența clonelor autoreactive de limfocite T;
- Cu toate că fiziopatologia SLE este complexă, una dintre principalele caracteristici ale bolii este producerea unei mari varietăți de autoanticorpi care fie omoară direct celulele țintă (eritrocite), prin reacție de tip II Gell Coombs, fie formează complexe imune și depozite la nivelul membranei bazale ale diferitelor organe: piele, rinichi → injurie tisulară și inflamație, prin reacție de tip III Gel Coombs. Rezultatul este activarea complementului (responsabil de nivelul $\downarrow$ al C3) și migrarea (homing) celulelor autoreactive spre diferite organe țintă;

Studiu de caz 1 – relevată clinică

- **La nivel tegumentar**, infiltratul celular inflamator este responsabil de erupția cutanată, iar la nivel renal procesul inflamator induce injurii ale membranei bazale și ale glomerulilor, ducând la hematurie, proteinurie și insuficiență renală prin reacție Gell Coombs tip III;
- **Alte manifestări ale bolii**: artrită non-erozivă, alopecie, ulcerații orale, sindroame neuro-psihiatrice (inclusiv psihoze)
- **Tratamentul actual al SLE** include imunosupresoare sistemice (corticosteroizi și substanțe citotoxice)

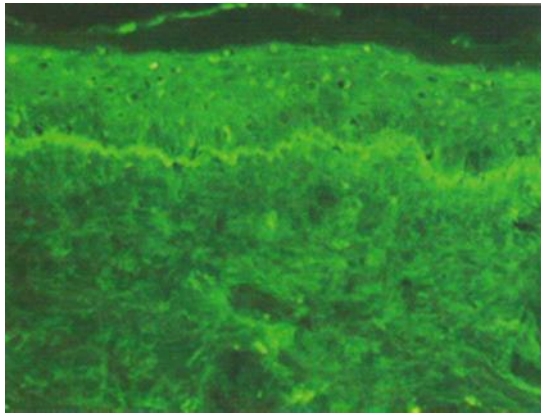
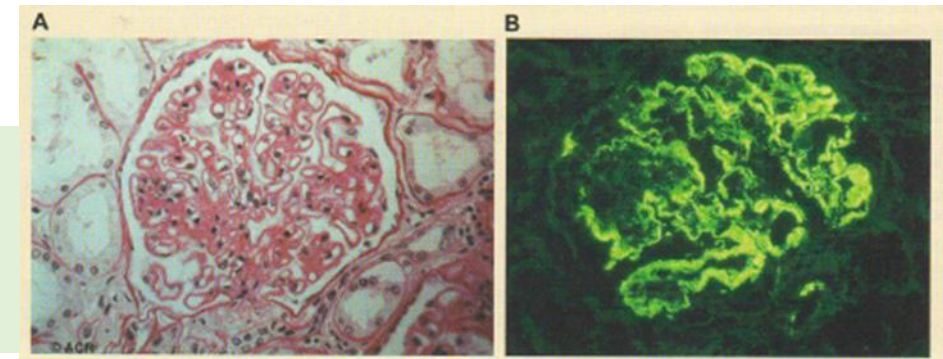


Fig. 2. Biopsie tegumentară dintr-o zonă afectată de SLE, imunofluorescență folosind anticorpi anti-IgG; depozite granulare de IgG cu aspect de bandă de-a lungul membranei bazale epidermale (test bandat pozitiv în lupus), caracteristic pentru tipul III de reacție Gell Coombs

Fig. 3. Biopsie renală a unui pacient cu SLE, prezentând o îngroșare a membranei bazale, cu modificări proliferative mesangiale segmentare ușoare; depozite granulare discontinui ("lumpy-bumpy") de IgG de-a lungul pereților capilari



Studiu de caz 2

- Un băiat de 10 ani este adus la medicul pediatru datorită unei letargii intense și persistente, slăbiciune generalizată, cu durată de mai mult de 2 săptămâni;
- Mama a observat o creștere a apetitului (polifagie), polidipsie (sete intensă și ingestia unor cantități crescute de apă) și poliurie (micțiuni frecvente); mama relatează și un episod de infecție virală recentă, anterior de declanșarea simptomelor;
- **Examenul clinic:** tahicardie (> 100 bpm), scăderea turgorului cutanat, halenă cu miros fructat și sensibilitate abdominală difuză;
- **Examine de laborator:** glicemie = 350 mg/dl, glucozurie, ketonurie;
- **Tratament:** internare în spital, fluide intravenos, insulină
- **Analize ulterioare** – test pozitiv pentru anticorpii anti-insule pancreatice și anti-insulină

Studiu de caz 2 – relevată clinică

- **Diagnostic:** diabet zaharat tip I, boală care afectează de regulă persoane tinere, fiind mediată imun
- **Evenimentul inițial:** factori de mediu, posibil un virus, suprapus peste defectul genic predispozant; mai mult de 20 de gene sunt implicate în patogenizarea acestei afecțiuni, cel mai frecvent genotip fiind HLA-DRB și HLA-DQA
- Atât limfocitele T CD4+, cât și cele CD8+ infiltrează pancreasul și induc **insulinită**, distrugând ulterior celule β pancreatice producătoare de insulină, printr-o reacție de **tip IV Gell Coombs**; frecvent sunt detectați autoanticorpi împotriva decarboxilazei acidului glutamic (GAD), celulelor insulare și insulinei, care nu au un rol patogenetic direct, cu toate că sunt utili pentru diagnostic;
- Rezultatul final este tulburarea severă a metabolismului, datorată lipsei insulinei → hiperglicemie cu manifestări tipice: poliurie, polidipsie, polifagie, pierderi în greutate, care duc la probleme vizuale, insuficiență renală, injurie nervoasă și ateroscleroză;
- Spre deosebire de SLE, în care sistemul imun induce distrucția organelor țintă prin **reacții de tip II sau III Gell Coombs**, diabetul zaharat tip I este o boală autoimună specifică de organ, indusă în special de limfocitele T CD8+, printr-o reacție **de tip IV Gell Coombs**

Studiu de caz 3

O femeie de 25 de ani se adresează medicului neurolog pentru tulburări de vedere; persoana lucrează în domeniul IT și menționează ca nu a fost deranjată înainte de monitorul computerului

- În urmă cu 2 săptămâni a avut un episod de **diplopie** (vedere dublă), care s-a accentuat la întoarcerea capului spre stânga; **diplopia** a fost intermitentă (a persistat câteva zile, a dispărut, dar a reapărut după câteva zile);
- La vizita inițială la medic nu a acuzat alte simptome, dar a recunoscut că a avut tulburări de micțiune – micțiuni frecvente și imperioase; a recunoscut și paretezii la nivelul mâinii drepte
- **Examenul fizic:** câmp vizual absent spre stânga la nivelul ochiului drept; scăderea percepției tactile la nivelul palmei drepte și reflexe patelare exagerate bilateral;
- **Analiza LCR:** imunoglobuline crescute și benzi oligoclonale pe ELFO
- **RMN cerebral:** semnale hiperintense în ariile periventriculare

Studiu de caz 3 – relevată clinică

- **Diagnostic:** scleroză multiplă (MS)
- Mecanismul patogenetic principal al injuriei imunologice din această boală este mediat de **limfocitele T CD8+ citotoxice**, care atacă neuronii, în special **mielina** și componente asociate tecii de mielină neuronale;
- MS este o afecțiune caracterizată de **răspuns Th1 la nivelul SNC**, cu toate că limfocitele T reglatoare (Tregs) și limfocitele B joacă un rol minor; limfocitele T care exprimă citokine pro-inflamatorii de tipul IL-17 au fost implicate în patogeneza modelului murin de MS (encefalomielită); răspunsul imun a dus la apariția unor arii de demielinizare la nivelul substanței albe a SNC;
- Pacienții au manifestări clinice diferite, în funcție de aria din SNC afectată; **simptome obișnuite:** pierderea vederii (neurita nervului optic), oftalmoplegie, paralizii diverse cu spasme și vezica neurogenică;
- Boala se caracterizează fie prin recăderi și remisiuni, fie prin progresie lentă, cu degradare a sistemului nervos motor, senzitiv și vegetativ;
- **Tratament:** corticosteroizi și interferon beta, ca modulatori ai răspunsului imun;
- Tratament actual: **Natalizumab monoterapie** (Tysabri) = anticorp monoclonal umanizat anti- $\alpha 4$ integrină; efecte adverse – leucoencefalopatie progresivă multifocală (PML, cauzată de virusul JC = John Cunningham, asemănător papilomavirus, infecția apare la persoane imunosupresate)

MCQs

1. Incapacitatea de a inactiva sau elimina celulele auto-reactive duce la:

- ☒ A. Autoimunitate
- B. Selecție pozitivă
- C. Selecție negativă
- D. Supresie
- E. Toleranță

2. Incapacitatea sistemului imun de a răspunde eficient/agresiv împotriva unui epitop este numită:

- A. Autoimunitate
- B. Selecție pozitivă
- C. Supresie
- D. Selecție negativă
- ☒ E. Toleranță

MCQs

3. Inactivarea sau distrugerea limfocitelor purtătoare a BCR sau TCR capabile de recunoașterea și legarea epitopilor self specifici duce la:

- A. Hipersensibilitate
- B. Autoimunitate
- C. Mimicism molecular
- D. Selecție pozitivă
- ☒ E. Toleranță față de self

4. Limfocitele care exprimă markerii CD4 și CD25 pe suprafață funcționează ca:

- A. Celulele prezentatoare de antigen
- B. Limfocite B secretoare de autoanticorpi
- C. Limfocite T citotoxice
- D. Limfocite T de tip NK
- ☒ E. Limfocite T reglatoare

MCQs

5. În timpul unei infecții cu *Streptococcus pyogenes*, un individ generează niveluri crescute de IgM și IgG împotriva antigenului S. Pyogenes, care este similar cu molecule cardiace, astfel încât se produce injurie structurală cardiacă. În acest exemplu, microbul a contribuit la autoimunitate printr-un proces cunoscut ca:

- A. Anergie
- B. Teoleranță centrală
- C. Răspândirea epitopilor
- D. Pierderea supresiei
- ☒ E. Mimicism molecular

6. Boala Graves este un exemplu al căruia dintre următoarele procese imunologice?

- A. Boală autoimună asociată cu gena HLA B27
- ☒ B. Boală autoimună asociată cu gena HLA DR3
- C. Imunodeficiență asociată cu gena HLA DR2
- D. Imunodeficiență asociată cu gena HLA DR4
- E. Tipul III de hipersensibilitate asociată cu gena HLA Cw6

MCQs

7. Care dintre următoarele este procesul imunologic din spondilita ankilopoietică?

- ☒ A. Boală autoimună asociată cu gena HLA B*27
- B. Dezvoltarea autoanticorpilor împotriva acizilor nucleici
- C. Distrugere neuronală mediată imun
- D. Imunodeficiență asociată cu gena HLA DR*4
- E. Mimicism molecular cu receptorul de acetilcolină

8. O femeie de 20 ani se prezintă cu crampe abdominale în abdomenul inferior drept, asociate cu diaree și scădere ponderală. Hemoleucograma arată scăderea HGB și creșterea WBC. Este diagnosticată cu boală Crohn. Care este țesutul cel mai frecvent afectat în această afecțiune autoimună?

- A. Țesut conjunctiv
- B. Eritrocitele
- C. Celulele beta pancreatice
- ☒ D. Intestinul subțire
- E. Glanda tiroidă

MCQs

9. Un bărbat de 35 ani se prezintă cu fatigabilitate, parestezii la nivelul brațelor și picioarelor și vedere difuză, care persistă de 2 luni. Testele arată demielinizarea sistemului nervos central. Ce diagnostic are acest pacient?

- A. Spondilită ankilopoietică
- B. Tiroidită Hashimoto
- ☒ C. Scleroză multiplă
- D. Artrită reactivă
- E. Lupus eritematos sistemic