

Paradigme: autoimmunitet som bivirkning ved (det adaptive) immunsystem(et)s funktion. Det adaptive systems receptorrepertoire udvalgt på basis af egne antigener – sekvenshomologi mellem mikroorganismer og mennesker. Mekanismer til opretholdelse af tolerance gennemgås (central tolerance, anergi, regulatoriske T-celler/suppression, immunologisk tavshed). Brud på tolerance (nekrose i stedet for apoptose, infektion/inflammation) – det adaptive immunrespons skal initieres af det innate. Autoimmunitet som (normalt) ledsagefænomen til immunrespons. Molecular mimicry (Campylobacter, gr. A streptokokker). Sygdomsspektret – eksempler på sygdomme.

Genetik: disposition – HLA, komplement (SLE), PTPN22, IPEX, AIRE

Diagnostik: autoantistoffer

Behandling: symptomatisk behandling, immunsuppression, plasmaferese.

ICS: Inflammatorisk artrit, Bindevævssygdomme

Læseforslag: Abbas kap. 18

Kap 18 Disease caused by Immuneresponses: Hypersensitivity and Autoimmunity

Det erhvervede immunsystem spiller en meget vigtig rolle i bekæmpelse af mikroorganismer. Mennesket kommer dagligt i kontakt med fremmede molekyler, som ikke i sig selv er trusler mod kroppen. Disse stammer fra planter og dyr, som vi spiser eller de findes i det miljø, der omgiver os. Almindeligvis udløser kontakt med disse molekyler hverken inflammation eller en immunologisk respons. Men nogle gange kan en immunrespons være så stærk at det medfører vævsskader og sygdomme, der kan variere fra små symptomer til livstruende tilstande. Det kalder man hypersensitivitets reaktioner eller allergiske reaktioner.

Der kan opstå flere forskellige abnormaliteter:

- Autoimmunitet: fejl i normal mekanisme af selv-tolerance resulterer i reaktioner mod sine egne celler og væv.
- Reaktioner mod mikroorganismer: immunrespons mod mikroorganismer kan forårsage sygdomme, som har svære påvirkninger eller mikroorganismer varer ved. Komplekser af antistof-antigen kan havne i vævet og trigge inflammation. T-celle respons mod mikroorganismer kan også medføre kroniske inflammation, hvor der med tiden dannes formation af granuloma. Det er årsag til vævsskade med infektionen med mycobakterier, tuberkulose, og andre infektioner. Sjældent kan antistoffer eller T-celler krydsreagerer med eget væv.
- Reaktioner mod "environmental" antigener: fleste raske individer reagerer ikke mod uskadelige antigener, men 20 % af population er unormale sensitive til at respondere på disse antigener. De kan forårsages af delayed-type hypersensitivitet (DTH).

Hypersensitivitet har tendens til at være kroniske, ofte invaliderende og terapeutisk udfordrende. Nogle betegnes de immun-medierede inflammatoriske sygdomme. Man kan inddele dem i 4 typer, benævnt I-IV.

Øjeblikkeligt hypersensitivitet eller akut allergi er forårsaget af IgE og mastceller, der også kaldes **type I hypersensitivitet** hyppigst form for sensitivitet. Til forskel fra andre immunoglobulin-isotyper findes IgE hovedsageligt i vævene, hvor det sidder bundet til mastcellers overflade ved hjælp af Fc-receptorer. Når antigenet binder sig til mindst 2 tætsiddende FcεRI med IgE, aktiveres mastcellen, som frigiver granula, der

indeholder inflammatoriske mediatorer. Det vigtigste af dem er histamin, hvis virkninger er øgning af den vaskulære permeabilitet, kontraktion af glat muskulatur og arteriole dilatation. Andre mediatorer er heparin, cathepsin G, interleukiner, platelet activating factor, leukotriener og MIP-1 α . Resultatet er nedbrydning af ekstracellulærmatrix, aktiveringen af endothelial celler, og tiltrækning af andre leukocytter.

Symptomerne er afhængige af allergenet og dettes vej ind i kroppen. Det kan være via huden, gastrointestinalkanalen eller luftveje.

Antistoffer, IgM og IgG, kan medføre vævsskade ved at aktivere komplementsystemet, den klassiske aktiveringsvej, rekruttere inflammatoriske celler (neutrofile og makrofager) eller via FcR-medieret fagocytose eller drab (antistof-afhængig cellulære cytotoxicitet, ADCC). Typisk er den udløsende faktor små molekyler der ved binding til overfladestrukturer på humane celler modificerer disse, så de af immunsystemet opfattes som fremmede f.eks. medikament induceret hæmolytisk anæmi eller trombocytopeni. Antistoffer kan ved fornyet eksponering for allergenet binde sig til dem (opsoniserer), og som enten direkte eller efter aktivering af komplementsystemet medfører destruktion af celler. Skader og sygdomme udløst af sådanne antistoffer kaldes for **type II hypersensitivitet**.

Ethvert immunrespons danner antistof-antigen komplekser (IgM og IgG) i blodcirkulation, der normalt fjernes af komplementsystemet uden vævsskade til følge. Men små komplekser bliver ofte ikke fjernet og fagocyteret og har tendens til at blive deponeret i kar oftere end de store komplekser, som ofte bliver fagocyteret af fagocytter. Deponeringen af immunkomplekser i karvægge medfører komplement- og Fc receptor- medierede inflammation og skade af kar og tilhørende væv. Disse leukocytter er aktiverede og deres produkter inducerer inflammation og kan medføre skader og kaldes for **type III hypersensitivitet**.

En lignende immunologisk reaktion er årsag til en del vævsskade ved sygdommen systemisk lupus erytematosus (SLE). Komplementproteinernes rolle i fjernelse af cirkulerende immunkomplekser illustreres af at SLE er associerede til flere medfødte komplementdefekter.

Ved **type IV hypersensitivitet** er det T-lymfocytter, der kan aktivere effektor mekanismer af DTH. DTH er Delayed Type Hypersensitivity fordi den optræder 1-3 dage efter antigenekspositionen. Reaktionen bliver udløst af CD4 T-celler, hvor de secernerer cytokiner der aktiverer makrofager, interferon- γ , og inducerer inflammation. Inflammatorisk reaktion associerede med T-celle-medierede sygdomme er typisk en kronisk inflammation. Et klassisk eksempel er tuberkulintesten, hvor der injiceres en lille mængde protein derivet fra Mycobacterium tuberculosis intrakutant på underarmen. Har man immunitet mod M. tuberculosis, enten pga. tidligere infektion eller vaccination, vil der udvikles en inflammatorisk reaktion omkring indstiksstedet 24-72 timer senere.

Vi ved at de fleste hypersensitivitet er Th1 medieret, hvor T-celler enten direkte forårsager inflammation eller stimulerer produktion af antistoffer der skader væv og inducerer inflammation. Andre T-celler der fremmer inflammation er IL-17 producerende T-celler. Allergiske reaktioner er Th2-medierede hvor T-celler stimulerer produktion af IgE antistoffer og aktivering af mastceller.

I DTH reaktioner er vævsskader resultat af produkter af aktiverede makrofager, såsom lysosomale enzymer, reaktive oxygen intermediater, NO og proinflammatoriske cytokiner. Kroniske DTH reaktioner producerer ofte fibrose som et resultat af sekretion af cytokiner og vækstfaktor ved makrofager.

Autoimmunitet

Autoimmunitet er et resultat af fejl eller defekt i mekanismer der normalt er ansvarlige for at vedligeholde selv-tolerance i B-celler, T-celler eller begge. Det adaptive immunsystem kan i visse tilfælde blive misledt til at reagere mod organismens egne celler og væv og derved forårsage sygdom. Mange af de hyppige kroniske sygdomme f.eks. diabetes, reumatoid arthritis er autoimmune sygdomme og i alt antages 3-4 % befolkningen i den vestlige verden at lide af disse.

Tolerance til selv-antigener er normalt vedligeholdes ved selektion processer der forhindrer maturation af nogle selv-antigener-specifikke lymfocytter og ved mekanismer der inaktiverer eller fraselektorer selv-reaktive lymfocytter. Tab i selv-tolerance vil resultere i abnormal selektion eller reguleringen af selvreaktive lymfocytter og de vil blive præsenteret i immunsystemet.

Den klonale selektion i thymus medfører central T-lymfocyt tolerance, mens B-lymfocyt tolerance opnås i knoglemarven eller f.eks. i miltens germinalcentre ved apoptosis af B-lymfocytter, der genkender antigener i høje koncentrationer.

T-hjælpeceller er nøgle-regulator af alle immunrespons til mikroorganismer. Man har fundet ud af det at flere autoimmune sygdomme er genetisk lænket til MHC og manglende funktion af MHC molekyler, hvor deres costimulation ikke gives videre. Dermed fås en tavs T-lymfocyt.

Fejl i selv-tolerance i T-lymfocytter må resultere i autoimmune sygdomme hvor læsioner er forårsaget af celle-medierede immunreaktioner.

T-hjælpecellernes abnormalitet må lede til autoantistoffer produktion, der nogle gange er ansvarlige for vævsskade og således en del af sygdommens patofysiologi.

Tit er det udefra kommende faktorer som infektion og genetisk disposition, der trigger autoimmunitet. Begge faktorer bidrager til nedbrydning af selv-tolerance og infektion i vævet fremmer influx af autoreaktive lymfocytter og aktivering af disse celler, resulterer i vævsskader.

Autoimmune sygdomme kan både være systematisk eller organspecifikke. I de fleste tilfælde infektiøse mikroorganismer er ikke til stede i læsioner og kan ikke spores hos individer når autoimmunitet udvikles. Derfor læsion af autoimmunitet er ikke pga. infektiøs agent selv men et resultat af immunrespons der trigges eller dysreguleres af mikroorganismer.

Der er specifikke infektionssygdomme, som medfører stor risiko for autoimmun sygdom i efterforløbet:

- Febris rheumatica, som følge af gruppe A streptokokker infektion

- Reiters syndrom (arthritis) som følge af klamydia trachomatis infektion
- Reaktiv arthritis som følge af infektion med Shigella, Salmonella typhi, Salmonella enteritidis, Yersinia enterocolitica eller camphylobacter jejuni.
- Kronisk arthritis som følge af infektion med Borrelia burgdorferi (Lyme disease)