

## اتوایمیونیتی و بیماری‌های اتوایمیون

تعریف

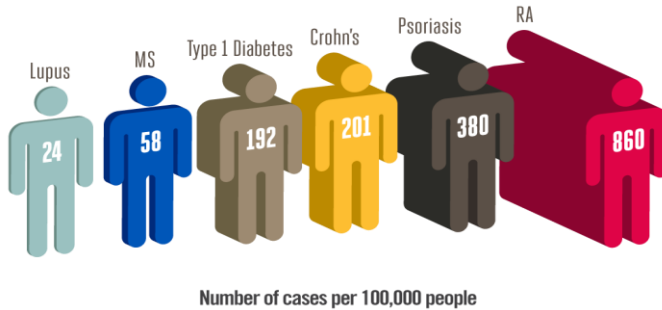
عوامل ایجادکننده

چند مثال از بیماری‌های مختص عضو

چند مثال از بیماری‌های سیستمیک

مدل‌های حیوانی

### Prevalence of selected autoimmune diseases



AID	Incidence/100,000/yr	Dominant sex	Disease pattern	Tissue(s) affected	
APECED	Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy	1	F	C	Multiple endocrine glands (thyroid, adrenals, etc.)
APS	Anti-phospholipid syndrome	5	F	C	Blood clots at multiple sites
AS	Ankylosing spondylitis	10	M	C	Tendons, ligaments, bone
CD	Crohn's disease	2	M = F	R/R C	Walls of colon and small intestine
GBS	Guillain-Barré syndrome	1-2	M = F	A	Peripheral nerves
GD	Graves' disease (hyperthyroidism)	50	F	R/R C	Thyroid gland
GS	Goodpasture's syndrome	1	M	A	Kidney and lung

"Incidence" refers to the number of new cases that occur per 100,000 population in 1 year.

"Dominant sex" indicates whether males (M) or females (F) are affected most often (\*, indicated sex is only slightly predominant).

"Disease pattern" describes whether the course of the disease is acute (A), is chronic (C), or follows a relapsing/remitting pattern (R/R) (some AID are manifested in more than one pattern).

"Tissues affected" specifies those tissues that characteristically come under autoimmune attack.

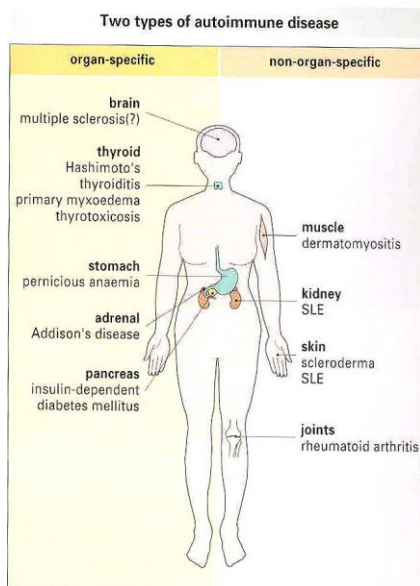
AID		Incidence/100,000/yr	Dominant sex	Disease pattern	Tissue(s) affected
HT	Hashimoto's thyroiditis (hypothyroidism)	500	F	C	Thyroid gland
IPEX	Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syn.	Unknown, very rare	M	C	Variety of tissues and organs
ITP	Immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura	7	M = F (children) F (adults)	A (children) C (adults)	Platelets
KD	Kawasaki disease	10–70 (USA) 134 (Japan)	M*	A	Mucosae, lymph nodes, heart, vasculature
MG	Myasthenia gravis	2	F (30–50 yrs) M (70–80 yrs)	R/R	Neuromuscular junctions
MS	Multiple sclerosis	7	F	R/R C	Brain, spinal cord
PG	Pemphigus	0.5–3.2	M = F	C	Skin
PM	Polymyositis	1	F	R/R C	Voluntary muscle fibers
PS	Psoriasis	1000–3000	M = F	R/R C	Skin

AID		Incidence/100,000/yr	Dominant sex	Disease pattern	Tissue(s) affected
RA	Rheumatoid arthritis	1000	F	C	Joints, muscle, connective tissue
RF	Rheumatic fever	200	F*	R/R	Heart muscle and valves, kidney, CNS
SD	Scleroderma	0.2–0.4	F	C	Skin, bones, connective tissue
SLE	Systemic lupus erythematosus	40	F	R/R	Skin, joints, kidney, lung, heart, GI tract
SS	Sjögren syndrome	20	F	C	Exocrine glands (lacrima, salivary)
T1DM	Type 1 diabetes mellitus	35 (Finland) 0.7 (China)	M = F	C	$\beta$ -islet cells of pancreas
TTP	Thrombotic thrombocytopenia purpura	0.1–0.3	F	A R/R	Platelets
UC	Ulcerative colitis	7	M = F	R/R C	Inner wall of colon

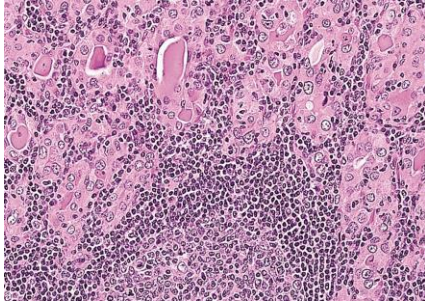
## اتوایمیونیتی و بیماری‌های اتوایمیون

- شکست مکانیسم‌های حفاظتی و ایجاد شرایط پاتولوژیک
- چند نکته در مورد بیماری‌های اتوایمیون
- مکانیسم‌های ایمونولوژیک متفاوت (اتوآنتی‌بادی، کمپلکس‌های ایمنی، لنفوسیت‌های T و ..)
- طیف بیماری‌های اتوایمیون از مختص به عضو تا سیستمیک
- دخالت عوامل متعدد (ژنتیکی، اختلالات ایمونولوژیک...)

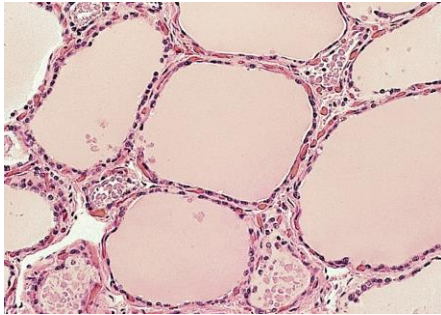
## چند مثال از بیماری‌های اتوایمیون



- بیماری‌های اتوایمیون طیفی از مختص به عضو تا سیستمیک
- مثال‌ها:
  - تیروئیدیت هاشیموتو
  - دیابت ملیتوس وابسته به انسولین
  - کم‌خونی‌های اتوایمیون
  - سندرم گودپاسچر
  - میاستنیا گراویس
  - گریوز (پرکاری تیروئید)
  - لوپوس اریتماتوز سیستمیک
  - مالتیپل اسکلروز
  - آرتریت روماتوئید



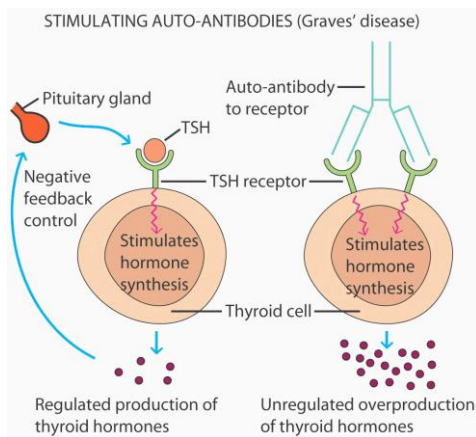
**فولیکول‌های غدهٔ تیروئید در  
تیروئیدیت هاشیموتو**

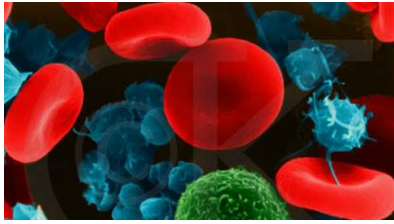


## تیروئیدیت هاشیموتو

- عمدتاً در سنین میانسالی (نسبت زنان به مردان 10:1)
- وجود سلول‌های  $T_{DTH}$  بر علیه آنتی‌ژن‌های تیروئید
- ارتشاح لنفوسیت، ماکروفاژ و پلاسماسل و تورم غده تیروئید (فولیکول‌های لنفاوی و ژرمینال سنتر)
- اتو آنتی‌بادی بر علیه تیروگلوبولین و ...
- تداخل در دریافت ید و کاهش تولید هورمون‌های تیروئیدی (هیپوتیروئیدیسم)

## در بیماری گریوز 'Graves' آنتی‌بادی بر علیه TSH از عملکرد هورمون تقلید می‌کند

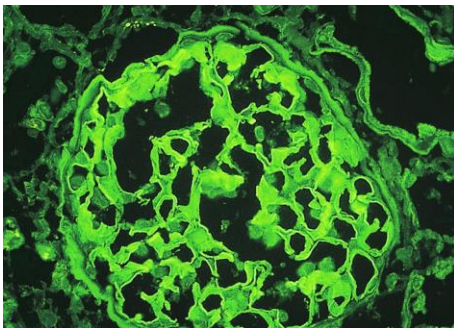




## کم‌خونی‌های اتوایمیون

- کم‌خونی مهلک
  - اتوآنتی‌بادی بر علیه فاکتور داخلی و تداخل در جذب ویتامین B12
- کم‌خونی همولیتیک اتوایمیون
  - آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های گلبول‌های قرمز (تست کومس)
- کم‌خونی همولیتیک ناشی از دارو
  - تغییر آنتی‌ژن‌های خودی در اثر اتصال به دارو

## سندرم گودپاستر Goodpasture's Syndrome

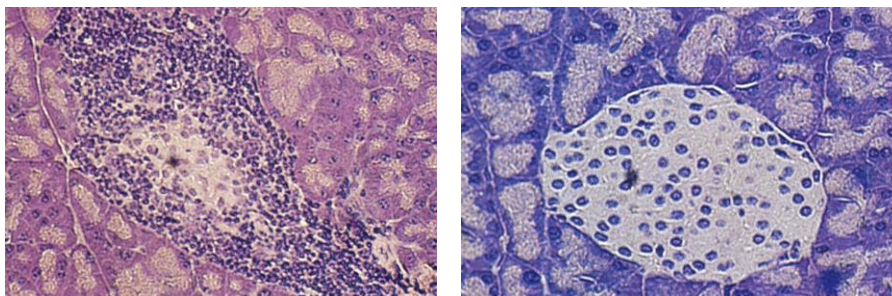


- اتوآنتی‌بادی بر علیه اجزاء غشاء پایه
- تخریب سلولی و پاسخ التهابی
- آسیب به بافت‌های کلیه و ریه

بیوپسی کلیه بعد از رنگ‌آمیزی با آنتی‌بادی ضد IgG

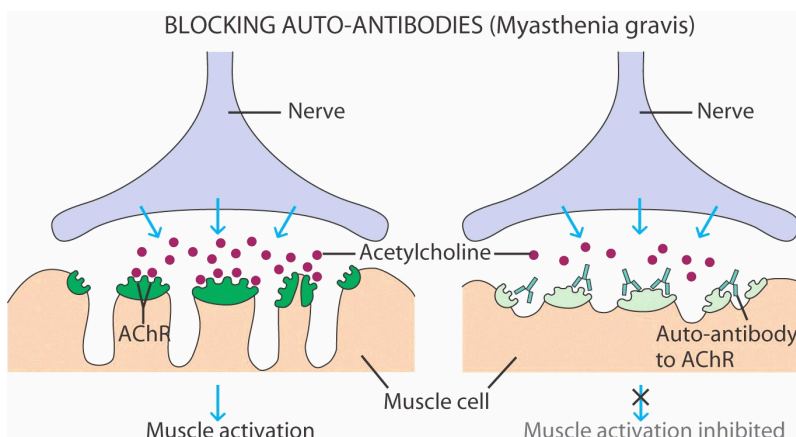
## دیابت ملیتوس وابسته به انسولین IDDM

- پاسخ اتوایمیون بر علیه سلول‌های تولیدکننده انسولین (بتا)
- تخریب سلولی و کاهش تولید انسولین
- حضور تعداد زیادی سلول‌های  $T_{DTH}$  و ایجاد پاسخ



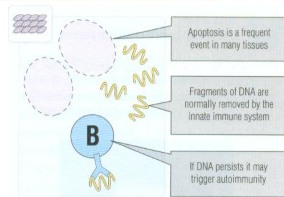
جزایر لانگرهانس در پانکراس طبیعی و مبتلا به IDDM

## در میاستنیا گراویس اتوآنتی‌بادی بر علیه گیرنده استیل کولین موجب مهار فعالیت گیرنده می‌شود



## لوپوس اریتماتوز سیستمیک

### Systemic Lupus Erythematosus

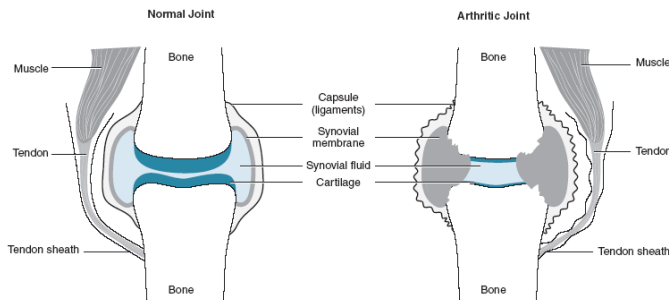


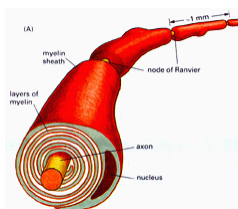
- عمدتا در سنین ۲۰-۴۰ و نسبت در زنان بالاتر از مردان
- اتوآنتی‌بادی علیه انواع آنتی‌ژن‌ها مثل DNA، هیستون، RBC، پلاکت، لکوسیت و عوامل انعقادی
- رسوب کمپلکس‌های ایمنی حاوی آنتی‌ژن‌های هسته‌ای در دیواره عروق، کلیه‌ها و ازدیاد حساسیت نوع III
- آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای در تشخیص مهم هستند
- تب، ضعف، ارتريت، سرخی پوست، اختلال کلیوی و..



## ارتريت روماتوئيد

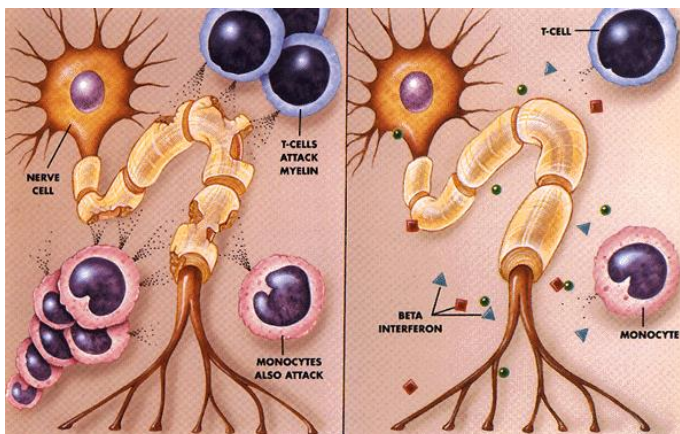
- در خانم‌ها در سنین ۴۰-۶۰
- التهاب مزمن مفاصل همراه با اختلالات هماتولوژیک، قلبی عروقی، تنفسی
- اکثرا دارای فاکتور روماتوئيد





## مالتیپل اسکلروز MS

سلول‌های T واکنشگر با خود موجب آسیب‌های التهابی در لایه میلین رشته‌های عصبی می‌شوند.



- اسکلرودرما: تولید زیاد کلاژن توسط فیبروبلاست، سختی پوست، التهاب



- سوریازیس: التهاب و زخم‌های پوستی

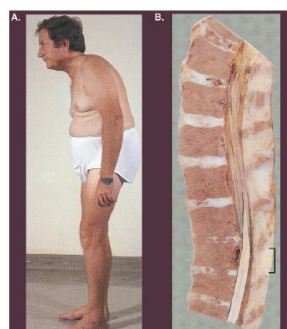


- پلی میوزیت: التهاب سلولهای عضله

- شوگرن: آنتی بادی بر علیه غدد ترشحی برون ریز مثل اشک و بزاق



- اسپوندیلیت انکیلوزان: التهاب ستون فقرات، مهره‌ها و استخوان





## Mechanisms of organ damage

مکانیسم‌های ایمنولوژیک متفاوتی هم در بیماری اتوایمیون دخالت دارند (اتوانتی بادی، کمپلکس‌های ایمنی، لنفوسیت‌های T و)..

### Humoral autoimmunity

destructive mechanisms  
(complement cascade, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC))

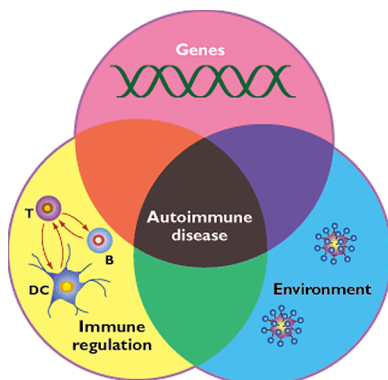
stimulating autoantibodies

blocking autoantibodies

### Cell-mediated autoimmunity

destructive mechanisms  
(direct cytotoxicity, cytokines, enzymes, cell lysis)

## چه عواملی باعث القاء بیماری‌های اتوایمیون می‌شوند؟



• اختلال در تولرانس

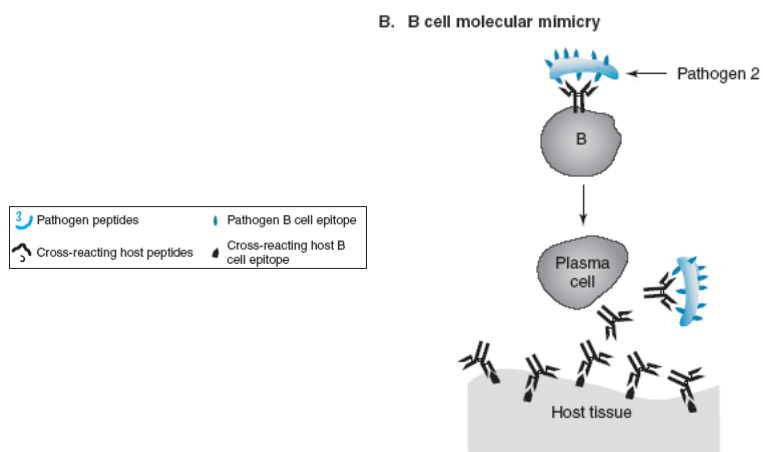
• عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به شکل ایمونوژن

• زمینه‌ساز و مستعد کننده

## چه عواملی باعث می‌شوند تولرانس ایجاد شده در بدن مختل شود؟

فعال شدن پلی‌کلونال

• تقلید ملکولی



**TABLE 20-3** Molecular mimicry between proteins of infectious organisms and human host proteins

Protein*	Residue <sup>†</sup>	Sequence <sup>‡</sup>
Human cytomegalovirus IE2	79	P D P L G R P D E D
HLA-DR molecule	60	V T E L G R P D A E
Poliovirus VP2	70	S T T K E S R G T T
Acetylcholine receptor	176	T V I K E S R G T K
Papilloma virus E2	76	S L H L E S L K D S
Insulin receptor	66	V Y G L E S L K D L
Rabies virus glycoprotein	147	T K E S L V I I S
Insulin receptor	764	N K E S L V I S E
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase	186	S R Q T D R E D E
HLA-B27 molecule	70	K A Q T D R E D L
Adenovirus 12 E1B	384	L R R G M F R P S Q C N
α-Gliadin	206	L G Q G S F R P S Q Q N
Human immunodeficiency virus p24	160	G V E T T T T P S
Human IgC constant region	466	G V E T T T T P S
Measles virus P3	13	L E C I R A L K
Corticotropin	18	L E C I R A C K
Measles virus P3	31	E I S D N L G Q E
Myelin basic protein	61	E I S F K L G Q E

\*In each pair, the human protein is listed second. The proteins in each pair have been shown to exhibit immunologic cross-reactivity.

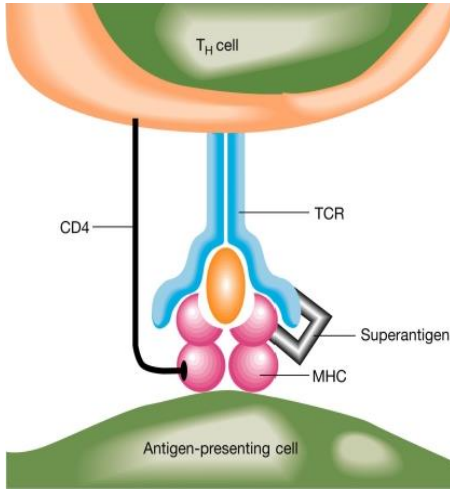
<sup>†</sup>Each number indicates the position on the intact protein of the amino-terminal amino acid in the listed sequence.

<sup>‡</sup>Amino acid residues are indicated by single-letter code. Identical residues are shown in blue.

SOURCE: Adapted from M. B. A. Oldstone, 1987, *Cell* 50:819.

## چه عواملی باعث می‌شوند تولرانس ایجاد شده در بدن مختل شود؟

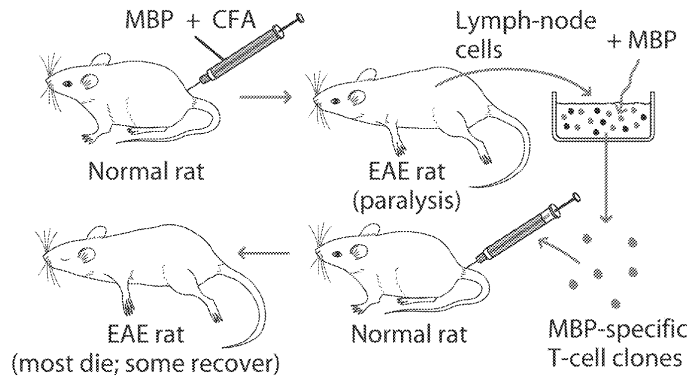
### فعال شدن پلی‌کلونال (سوپر آنتی ژن)



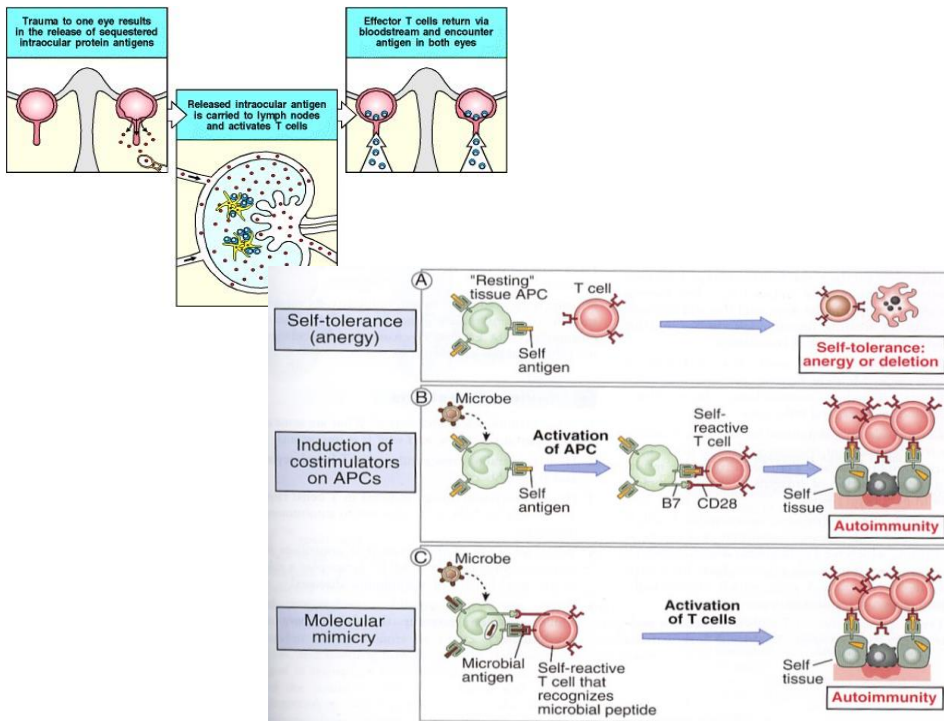
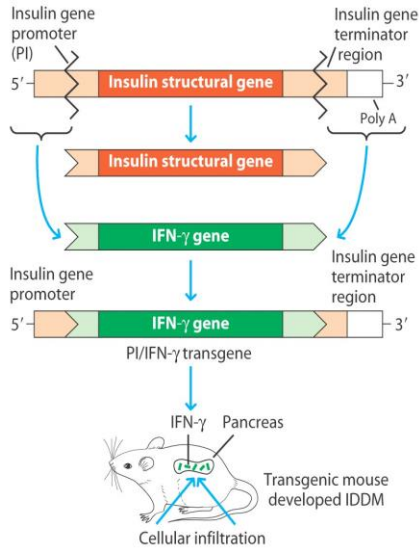
- برخی باکتریها (استرپتوکوکها و استافیلوکوکها) سوپر آنتی ژن دارند
- مثال: مسمومیت غذایی ناشی از انتروتوکسین استافیلوکوکی موجب التهاب و از دست رفتن وسیع مایعات در دستگاه گوارش می‌شود
- این سوپر آنتی ژنها خارج از جایگاه اتصال آنتی ژن به TCR و MHC متصل می‌شوند
- نتیجه فعال شدن غیراختصاصی لنفوسیت‌های T (تا ۱۰٪) در یک زمان است که منجر به آزاد شدن سایتوکاین و به دنبال آن التهاب گسترده می‌شود

## چه عواملی باعث می‌شوند آنتی ژن‌های خودی به شکل ایمونوژن عرضه شوند؟

- تغییرات آناتومیکی در بافت‌ها (آسیب، تروما...)
- التهاب به دلایل مختلف (عفونت..)



## ایجاد بیماری در موش با القاء نابجای کمک محرک‌ها یا سایتوکاین‌ها



# Animal Models for Autoimmune Diseases

## چند مدل حیوانی

- مدل‌های حیوانی (خودبه‌خود):
  - نژاد NZB و NZBxNZW
  - MRL/lpr
  - NOD
- مدل‌های حیوانی (تجربی):
  - میاستنیا گراویس تجربی در خرگوش با تزریق گیرنده استیل کولین
  - انسفالومیلیت تجربی در موش با تزریق پروتئین پایه میلی‌ن همراه با اجوانت فروند
  - تیروئیدیت اتوایمیون تجربی با تزریق تیروگلوبولین در اجوانت فروند

## Other Autoimmune Animal Models

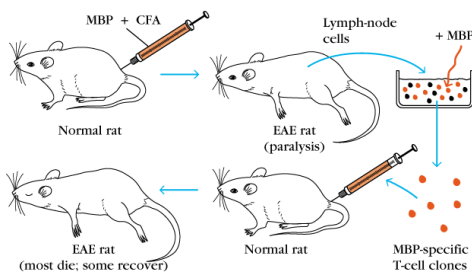
MRL/lpr : Systemic Lupus Erythematosus  
lpr gene (defective fas gene)

**TABLE 20-2 EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS OF AUTOIMMUNE DISEASES**

Animal model	Possible human disease counterpart	Inducing antigen	Disease transferred by T cells
<b>Spontaneous autoimmune disease</b>			
Nonobese diabetic (NOD) mouse	Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)	Unknown	Yes
(NZB × NZW) F <sub>1</sub> mouse	Systemic lupus erythematosus (SLE)	Unknown	Yes
Obese-strain chicken	Hashimoto's thyroiditis	Thyroglobulin	Yes
<b>Experimentally induced autoimmune disease*</b>			
Experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG)	Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor	Yes
Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)	Multiple sclerosis (MS)	Myelin basic protein (MBP); proteolipid protein (PLP)	Yes
Autoimmune arthritis (AA)	Rheumatoid arthritis	<i>M. tuberculosis</i> (proteoglycans)	Yes
Experimental autoimmune thyroiditis (EAT)	Hashimoto's thyroiditis	Thyroglobulin	Yes

# CFA: Complete Freund's Adjuvant

An effective means of potentiating humoral antibody response to injected immunogens



- CFA is considered to be an emulsion consisting of equal volumes of CFA to antigen (1 part CFA or less to 1 part antigen).

- Improper or unnecessary use leads to excessive inflammation, induration, and/or necrosis in laboratory animals.

## چه عواملی زمینه‌ساز و مستعد کننده هستند؟

- زمینه خانوادگی در بیماری‌های اتوایمیون (چند ژنی) ←
- ژن‌های MHC مهم‌ترین ژن‌ها

- خطر نسبی عبارت است از احتمال وقوع بیماری در افراد دارای HLA خاص به احتمال وقوع بیماری در افراد فاقد آن HLA
- پیوستگی ژن‌ها یا حرکت ترجیحی

- نقش ژن‌های غیر MHC

- نقص در اجزاء کمپلمان
- نقص در ژن‌های مربوط به آپیتوز

عوامل ژنتیکی

عوامل هورمونی

عوامل محیطی

# Genetic Susceptibility

- فرزندان و خانواده‌های دارای یک بیمار اتوایمیون بیشتر در معرض خطر هستند
- شواهد مربوط به مطالعه دوقلوهای همسان:
- وقوع همزمان (Concordance rates) یک بیماری اتوایمیون در دوقلوهای غیرهمسان ۵٪ و همسان ۳۰٪ است.
- هیچگاه به صد در صد نمیرسد (۱۲-۶۰٪)

**Table 29-4 Concordance of Selected AID in Monozygotic Twins**

AID	Concordance Rate (%)
CD	40
GD	20
T1DM	20-30
SLE	24-49
MS	18
RA	15

- میزان مداخله ژنها در بیماری (با استفاده از نرخ تطابق): مقایسه شیوع بیماری بین خواهر و برادران با شیوع در جمعیت
- نسبت این شیوع  $\lambda_s$  relative sibling risk
- $\lambda_s = 1.0$  یعنی تجمع فAMILI وجود ندارد /  $\lambda_s > 1.0$  یعنی تاثیر ژنتیکی وجود دارد
- اگر دوقلوهای مونوزیگوت را در نظر بگیریم  $\lambda_{MZ}$
- برای بسیاری بیماریهای اتوایمیون بین ۱۰ و ۲۰
- یعنی فرزندان یک فرد مبتلا در مقایسه با کل جمعیت ۱۰-۲۰ برابر بیشتر در معرض خطر

**Table I. Relative risks in autoimmune disease**

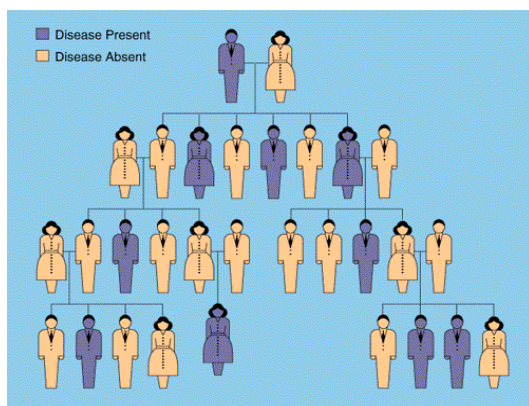
Disease	Concordance rate (%)			Population prevalence (%)	$\lambda_s$
	Monozygotic twins	Dizygotic twins	Non-twin siblings		
IMD	30-50	0-13	6	0.4	15*
MS	25	0-5	3-5	0.1	20*
SLE	24-57	2-5	2-5	0.2	20-40*
RA	12-15	3-4	2-4	0.24-1.0	5-10*

\*Refs. 106 and 107. \*Ref. 49. \*Ref. 108. \*Ref. 3.

- در خانواده‌های بدون دوقلو هم زمینه ارثی دیده می‌شود
- بیماریهای مختلف در یک خانواده یا یک نفر
- معمولا یک نقص مشخص ژنتیکی نیست بلکه مستعد بودن
- ژنها متعدّدند پس وجود یک عامل زمینه ساز مطرح نیست و الگوهای پیچیده‌ای وجود دارد
- بعضی بیماری‌ها در نژاد خاصی بیشتر دیده میشود (پمفیگوس در یهودیهای اروپای شرقی و کرون در یهودیهای قفقازی)
- ژنهای مستعد کننده مشترک (قبل از شناسائی)  
- مثل : CTLA-4

### Genetic analysis of Autoimmune Diseases: association studies and linkage analysis

- وقتی وجود تاثیر ژنتیکی ثابت شد تعیین جایگاه قدم بعدی است
- اغلب بیش از یک جایگاه در گیر است

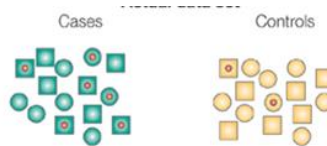


- کمک به تشخیص و غربالگری
- درک مکانیسم و احتمالا درمان
- دو روش
- قدیمی تر *association studies*
- و *linkage analysis* بر اساس امکان بررسی *DNA* در مقیاس وسیع



## Genetic analysis of AID: **association studies** and linkage analysis

- یک ژن کاندید (پلی مورف) که ارتباط منطقی با بیماری دارد
  - معمولا ژنهای دخیل در پاسخ ایمنی مثل HLA
  - یا مرتبط با عملکرد بافت مثل انسولین
- تعیین ال‌ها
  - تعیین ژنوتیپ تعداد زیادی افراد غیرمرتبط هم بیمار و هم کنترل
- اگر ال A در بین افراد بیمار بیش از حد مورد انتظار بیان میشود ال مستعد کننده یا خطر است
  - عمده ژن‌های مهم در بیماری اتوایمیون ژنهای HLA بوده است
  - باید دقت کرد در یک نمونه تفاوت نژاد علت تفاوت شیوع ژن نباشد

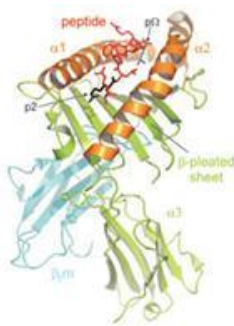
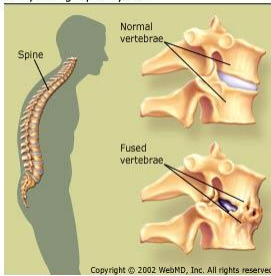


### Relative Risk **خطر نسبی**

Risk	Disease status	
	Present	Absent
With HLA	<i>a</i>	<i>b</i>
Without HLA	<i>c</i>	<i>d</i>

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{20/100}{1/100} = 20.$$

Ankylosing Spondylitis

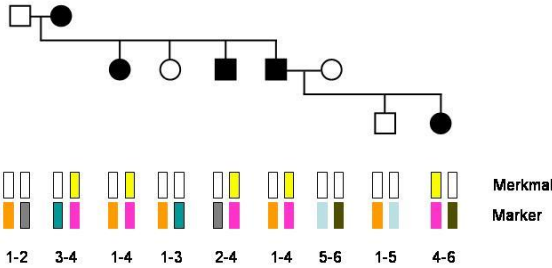


- بهترین مثال: اسپوندیلیت انکیلوزان
- بیش از ۹۰٪ نژاد قفقازی که مبتلا میشوند HLA-B27 دارند (نوع یک)
- تفاوت آل کسانی که مبتلا می‌شوند و آل B27 که به بیماری مرتبط نیست در دو اسید آمینه پائین شکاف اتصال پپتید است.
- Ankylosing spondylitis مرتبط با HLA-B27 و حضور بیماری‌های عفونی خاص
- نظریه: عرضه پپتید مشابه توسط HLA-B27 و تحریک لنفوسیت‌ها
- HLA-B27 تمایل به فرم دائمی دارد و ممکن است نتواند بخوبی بیان شود

- HLA-DR3 و HLA-DR2 در مبتلایان SLE
- آل‌های خاصی از HLA-DR4 مرتبط با آرتریت روماتوئید و شوگرن و پلی‌میوزیت HLA-DR3
- ...
- این ارتباط در همه جوامع یکسان نیست
  - مثلاً HLA-DRB1\*04 در قفقازی‌ها مرتبط با آرتریت روماتوئید است
  - در سرخپوستان یا سیاهپوستان نیست یا متفاوت است
- MG چشمی مرتبط با بیان HLA-B46 ولی فقط در آسیا
- گاهی در زیرگروه‌های بالینی بیماری آل متفاوت است:
  - مثلاً فرم اولیه MG ارتباط با HLA-B8 و HLA-DR3
  - فرم نهائی HLA-B7 و HLA-DR2
- محافظت در ارتباط با برخی HLAها:
  - HLA-DQ6 در برابر بروز دیابت نوع یک

## Genetic analysis of AID: association studies and linkage analysis

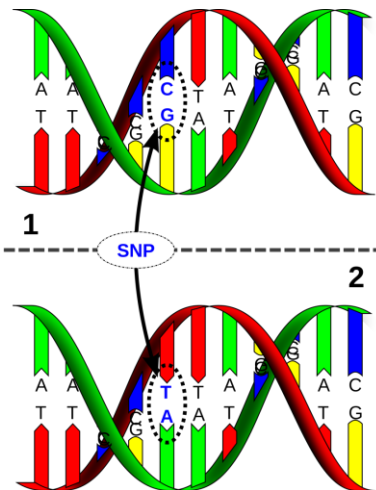
- در مطالعات linkage analysis حدس قبلی لازم نیست و اساس آن مقایسه ژنوتیپی کلی فامیل (معمولا خواهران و برادران) است



**Principles of linkage analysis.** Pedigree with carriers of an autosomal dominant trait (black). In linkage analysis a distinct chromosomal region (marker) is sought for the common inheritance of the trait (yellow) with a distinct characteristic (allele 1-6). The analysis shows that the characteristic 4 of the marker shown (magenta) is always inherited together with the trait

## Genetic analysis of AID: association studies and linkage analysis

- تعیین هر پلی مورفیسم مشترکی (SNP, single nucleotide polymorphism) که بالاتر از انتظار باشد.



- به طور متوسط در مقایسه ژنوم دو انسان، SNPها به ازای هر ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ جفت باز یافت میشوند: در کل ژنوم ۳-۱۰ میلیون
- اسکن گسترده ژنوم (در تعداد کم افراد) انجام می شود
- در داخل آنها ال‌های خطر ساز باید بررسی شوند
- ↳ مطالعات association

Gene(s)	Disease association	Mechanism
Complement proteins (C2, C4)	Lupus-like disease	Defective clearance of immune complexes? Defects in B cell tolerance?
Fas, FasL	Lpr, gld mouse strains; human ALPS	Defective elimination of self-reactive T and B lymphocytes by AICD
AIRE	Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dysplasia	Defective elimination of self-reactive T cells in the thymus

## ژنهای غیر MHC

- نقص در Fas یا Fas ligand منجر به اتوایمیون سیستمیک
- activation-induced cell death
- autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)
- آنتی‌بادی علیه گلبول قرمز و پلاکت و وقوع سرطان

AID	Non-HLA Genes
AS	Unknown genes in chromosomal regions 1p, 2q, 6p, 9q, 10q, 16q, and 19q
CD	CARD15, cation transporters
GBS	Fc $\gamma$ RII, TNF
GD	CTLA-4
HT	CTLA-4
T1DM	Insulin, CTLA-4, IL-12 p40
PS	Gene on chromosome 17 containing a Runx-binding site
RA	IL-1 $\beta$ , IL-1R, MBL, TNFR2, ICAM-1, IFN $\gamma$ , various FcRs IL-6 (juvenile) Gene on chromosome 17 containing a Runx-binding site
SD	C4, C2, Factor B, HSP70, TNF, fibrillin (one population)
SLE	CR1, HSP70, FcR $\gamma$ II, FcR $\gamma$ III, IL-6, IL-10, TNF, TNFR2, PD-1 Gene on chromosome 2 containing a Runx-binding site C1, C4, or C2 (5% of cases)
SS (primary)	IL-10 promoter (not all groups)

## ژنهای غیر MHC

- پلی‌مورفیسم در ژنهای مرتبط با موارد زیر معمولاً با بیماری‌های اتوایمیون پیوستگی دارند:
  - التهاب
  - فعالیت یا عملکرد کمپلمان
  - پاکسازی آنتی‌ژن
  - تنظیم سلول T
  - ...
  - پروتئین‌های بافت

## ژنهای غیر MHC

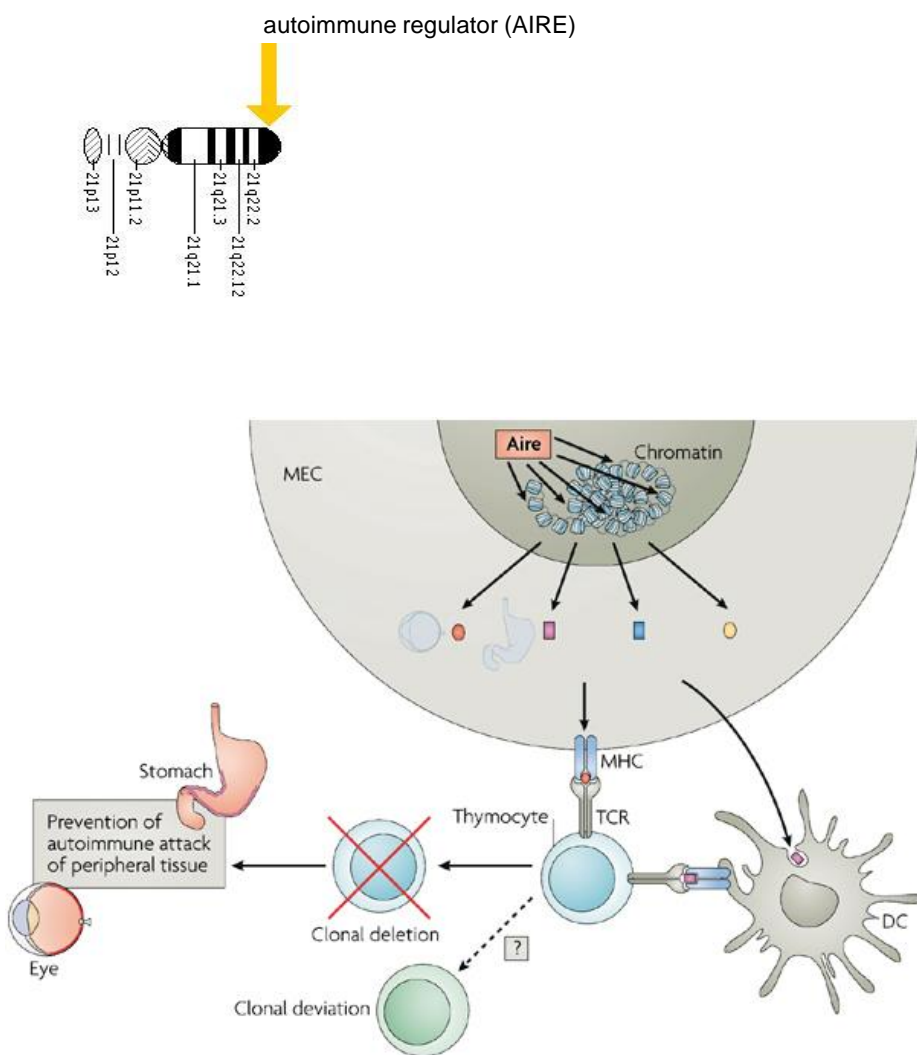
- ۹۵٪ بیماران لوپوس حداقل ۴ ال از "ژنهای مستعد کننده" دیده می شود:
- CR1, HSP70, FcRII, FcRIII, IL-6, IL-10, TNF, and TNFR2 genes
- در بیماران RA: پلی مورفیسم در ژنهای IL-1, IL-1R, MBL, TNFR2, ICAM-1, IFN و FcR
- پلی مورفیسم در ژن IL-6: افزایش خطر JRA
- پلی مورفیسم در ژنهای C2, C4, Factor B, HSP70, و TNF در بیماران SD
- .....

### مثال

- ژن مرتبط با بیمار کرون به نام
- CARD15 *caspase recruitment domain-containing protein 15*; also known as NOD2
- ۱۰-۲۰٪ بیماران در شمال امریکا موتاسیون در این ژن
- - اگر هوموزیگوت باشند و عملکرد را از دست بدهند حتما بیمار می شوند ولی در ژاپن ارتباطی نیست در حالیکه علائم بالینی یکسان است
- روی کروموزوم ۱۶
- در مونوسیت ها-داخل سلولی (شبهه TLR) - سنسور داخل سلولی پپتیدوگلیکان و LPS
- در موتاسیون ها اتصال به پپتیدوگلیکان متوقف ولی هنوز به LPS متصل می شود ⇐ افزایش فعالیت ⇐ التهاب مداوم در روده

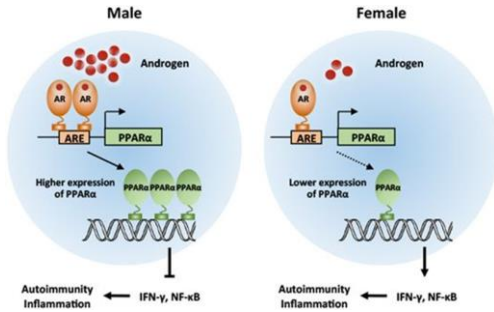
# Monogenic Diseases

- بیماریهای کمی مونوژنیک هستند
- Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)
- بیماری APECED التهاب اندامهای اندوکراین مختلف
- مرتبط با ژن AIRE (فاکتور رونویسی) که موجب میشود پروتئینهای اختصاصی بافت هم در اپی تلیال مدولای تیموس بیان شوند
- نقص در این ملکول  $\Rightarrow$  تیموسیت‌های اتوراکتیو

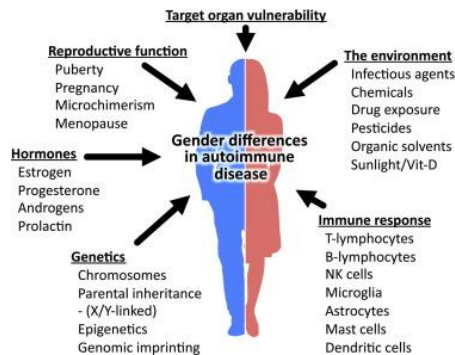
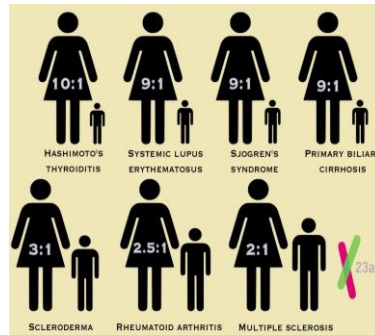
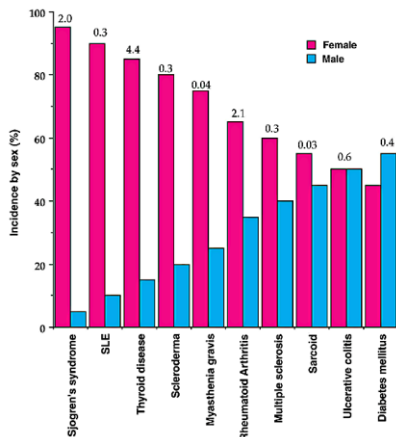


Nature Reviews | Immunology

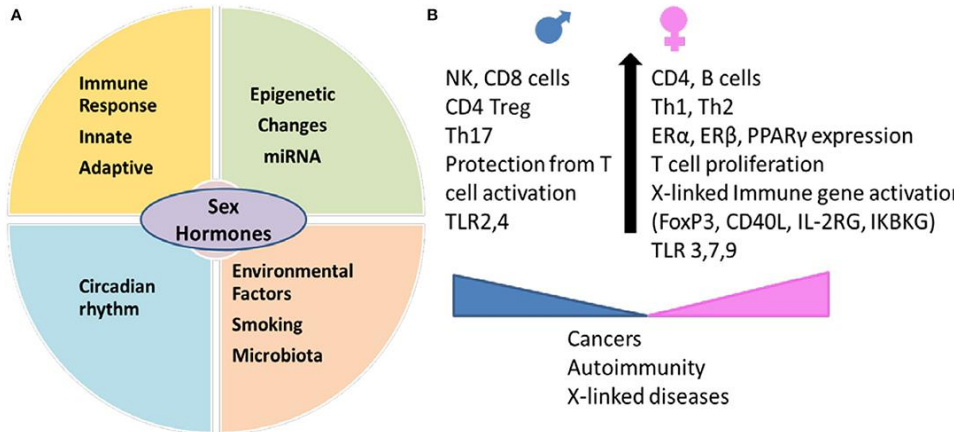
## Hormonal Influences



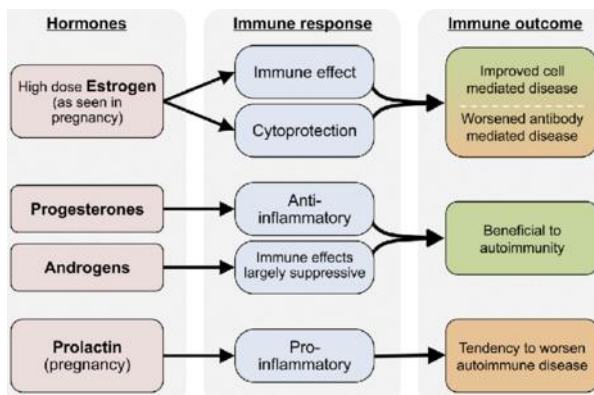
- زیادتیر بودن بیماریهای اتوایمیون در زنان (۸۸٪ موارد SLE و ۹۰٪ موارد شوگرن و RA سه برابر. در MS, RF, SS, HT, GD, ITP, PM هم خانمها بیشتر و AS, KD, GS آقاها بیشتر)
- سیستمیک در خانمها بیشتر و مختص عضو در آقایان تاحدی بیشتر
- در موش مدل SLE تجویز استروژن تشدید علائم بیماری
  - در سنین کم اختلال در نمو تیموس
  - در بیماران نتایج متفاوت در حالتهاى مختلف
- افزایش پرولاکتین در ۲۰٪ بیماران و اثر مفید مهار کننده پرولاکتین
  - گیرنده پرولاکتین روی لنفوسیتها: افزایش CD40L و CD40
- تیروئیدیت هاشیموتو و گریوز هم در خانمها بیشتر
  - در مدل حیوانی هاشیموتو استروژن تشدید بیماری و تستوسترون بهبود
- در خانمهای مبتلا به شوگرن میزان هورمونهای اندروژنی کمتر از حد لازم



# Sex-based Differences in Autoimmunity



## Sex-based Differences



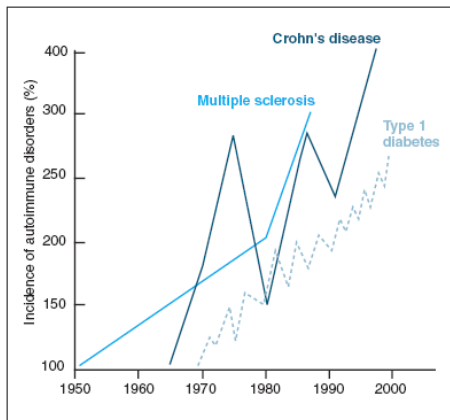
### Pregnancy

- during this, ♀ mount more of a  $T_H2$ -like response
- the change in hormones creates an anti-inflammatory environment (high cortisol levels)
- ↑diseases enhanced by  $T_H2$ -like responses and ↓diseases that involve inflammatory responses



- مورد مهم دیگر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال axis hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)
- لازم برای افزایش گلوکوکورتیکوئیدها مثل کورتیکوسترون و کورتیزول برای مهار پاسخ ایمنی در هنگام استرس
- استرسهای سایکولوژیک از شروع کننده‌های ارتريت روماتوئید و پمفیگوس
- رهاشدن نوروترانسمیترها و سایر هورمونها

Neuro-Immuno Interactions			
Molecule	Secreted by	Receptors Expressed by	Action
Substance P	Dermal neurons	SALT/MALT T cells, mast cells, and other leukocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ IL-1, IL-6, TNF</li> <li>↑ Mast cell degranulation</li> <li>↑ LC homing to skin</li> <li>↑ Vasodilation and venule permeability</li> </ul>
CGRP	Dermal neurons	SALT/MALT macrophages, T, B, and NK cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Macrophage TNF, IL-6, IL-12, but ↑ IL-10</li> <li>↓ NK killing</li> <li>↓ T cell proliferation</li> <li>↓ LC homing to skin</li> </ul>
α-MSH	Activated keratinocytes, LCs	Monocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ IL-1, IL-6, IL-12, TNF, IFN-γ, but ↑ IL-10</li> <li>↓ B7, MHC class I</li> <li>↓ NO production</li> <li>↓ CHS reactions</li> </ul>
NGF	Keratinocytes, gut and dermal fibroblasts, activated mast cells	Neurons	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Survival</li> <li>↑ Regeneration</li> <li>↑ Responsiveness</li> </ul>



افزایش بیماریهای خاص در ۳۰ سال اخیر

#### Increasing Autoimmune Disease Incidence in the Developed World

The incidence in developed countries of several common AID, including MS, CD, and T1DM has increased dramatically over the past five decades. For each curve, the starting incidence has a value of 100%. Incidence in later years is expressed as a percentage of the starting incidence.

## محرکهای محیطی

- شروع بیماری اتوایمیون تحت تاثیر عوامل مختلف
- مواد شیمیائی - تحریک فیزیکی
  - مثلا heavy metal mercuric-chloride و پلی وینیل کلراید در نفریت ناشی از کمپلکسهای ایمنی یا اسکروز سیستمیک یا به وجود آمدن اتوآنتی بادیها دخالت دارند
  - سیگار، رنگهای مو (دارای امینهای حلقوی) غبار سیلیکا: شروع اپیزودهای RA, SLE, HT, GD (گودپاسچر)،(اسکلرودرما) SD
  - مواجهه زیاد با تینر و پاک کننده های مشابه: مرتبط با SD و برخی موارد MS
  - آسیبهای پوستی و نور خورشید: پمفیگوس همینطور الکل در تشدید بیماری
  - تابش UV: تشدید لوپوس ( تغییر کنفورماسیونی و تغییر در مکان DNA و snRNPs و افزایش احتمال تحریک لنفوسیتها مثلا کراتینوسیتهای آپوپتوتیک آسیب دیده در اثر نور خورشید)
- دارو
  - حاوی تیول یا مشتقات سولفونامید: پمفیگوس
  - hydalazine یا aromatic amine و procainamide لوپوس
  - مهارکننده های TNF و IFN: القاء اتوآنتی بادی

### نظریه بهداشتی

- حیوانات مستعد بیماری که در شرایط بدون پاتوژن نگهداری میشوند زودتر به بیماری مبتلا می شوند
- دیابت در موشهای NOD که قبلا با پاتوژنهایی مثل LCMV, mycobacteria یا انگل فیلاریا مواجه شوند قابل مهار است و SLE در موشهای NZB/W F1
- ارتريت در موشهای دارای HLA-B27 انسان در محیط بدون پاتوژن کمتر

