

НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 5

ИМУНСКА ТОЛЕРАНЦИЈА И АУТОИМУНОСТ

ПРЕОСЕТЉИВОСТ

ИМУНСКА ТОЛЕРАНЦИЈА И АУТОИМУНОСТ

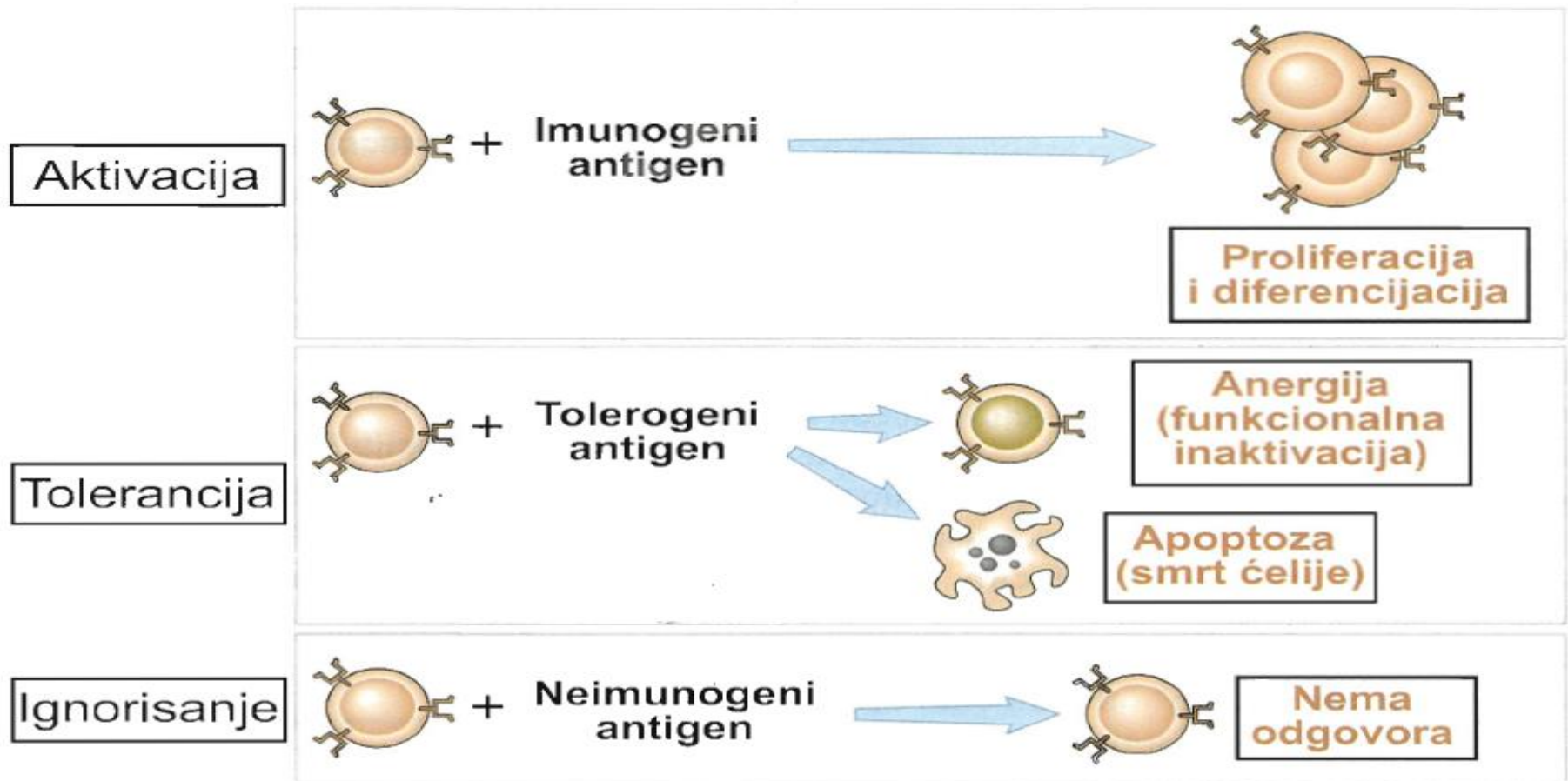
Разликовање сопственог од страног у имунском систему

Прекид ауто толеранције

Имунска толеранција је одсуство одговора на одређени антиген, настала после излагања том антигену

Ауто толеранција је нереаговање на сопствене антигене, односно толеранција на сопствено

Постоје три могућа исхода сусрета лимфоцита и специфичног антигена:



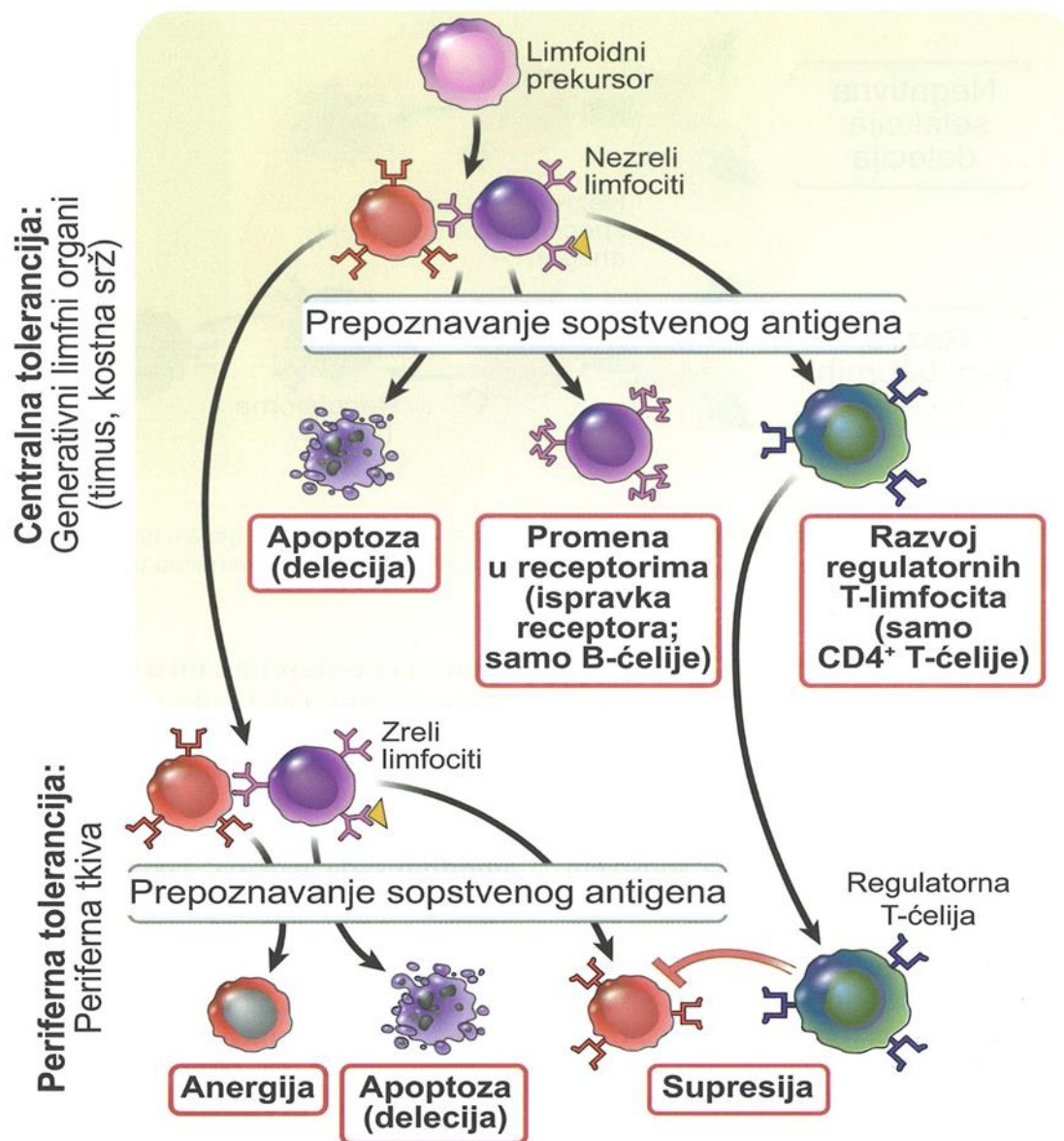
Исход зависи од:

- природе лимфоцита
- природе антигена
- начина презентације

Зашто је важно разумети и познавати механизме толеранције?

- да би разумели механизме настанка аутоимунских болести
- да би научили како да контролишемо нежељене имунске реакције, као што су алергијске и аутоимунске болести или да спречимо одбацивање трансплантата

Имунска толеранција на сопствене антигене индукује се када...



Незрели лимфоцит сусреће антиген у централном лимфном органу
ЦЕНТРАЛНА ТОЛЕРАНЦИЈА

Зрели лимфоцит сусреће антиген у периферном лимфном органу
ПЕРИФЕРНА ТОЛЕРАНЦИЈА

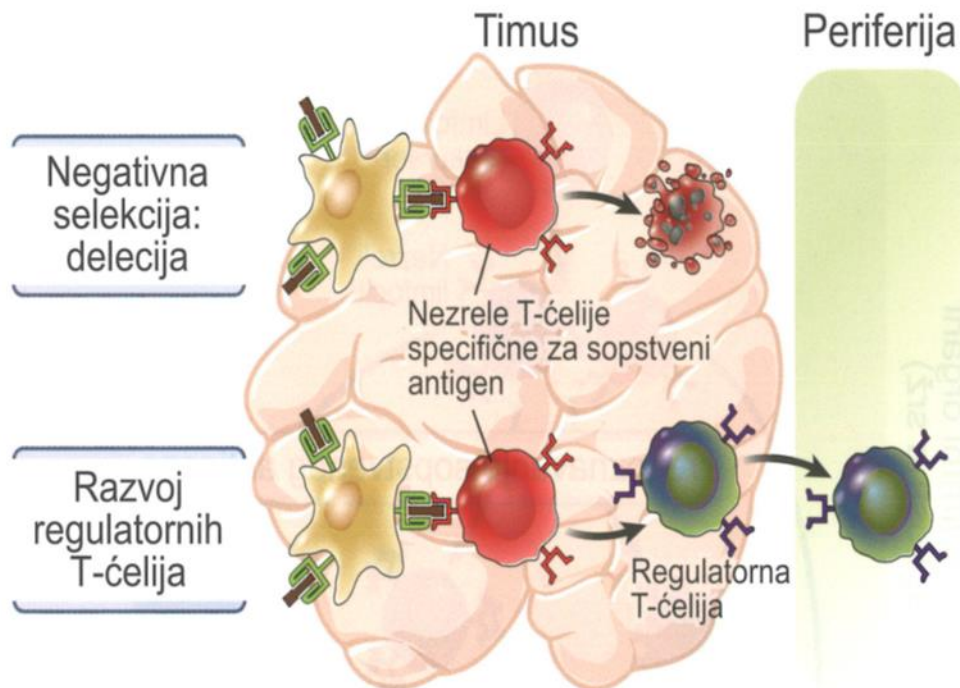
Централно место у механизмима толеранције као и у настанку аутоимунских болести припада **CD4+T** лимфоцитима

Nota bene:

CD4+T лимфоцити контролишу имунски одговор на готово све протеинске антигене. Th су незаменљиви **индуктори** и целуларног и хуморалног одговора на протеинске антигене, а постоји и читав субпопулација регулаторних T лимфоцита који активно супримирају имунски одговори и одржавају ауто толеранцију

Ако Th не могу да одговоре на сопствене протеинске антигене, то може да буде довољно да се спречи како **целуларни** тако **хуморални** одговор на те антигене. **Прекид толеранције ових лимфоцита проузроковаће аутоимуност и целуларног и хуморалног типа**

Централна толеранција Т лимфоцита



Процесу негативне селекције подвргнути су и CD4+ и CD8+ Т лимфоцити

Нормално се само сопствени пептиди приказују у тимусу

AIRE (**а**уто**и**мунски **ре**гулатор) је транскрипциони фактор одговоран за експресију многих сопствених протеина у тимусу.

Мутација AIRE гена узрокује аутоимунски синдром **APS** (од енгл. Autoimmune Polyendocrine Sindrom).

Ретка системска аутоимунска болест:

- Хипопаратиреоидизам
- Кандидијаза
- Инсуфицијенција надбубрега
- Инсулитис

Наслеђује се рецесивно (Јевреји, Финци, Иранци, Сардињани)

Периферна толеранција Т лимфоцита

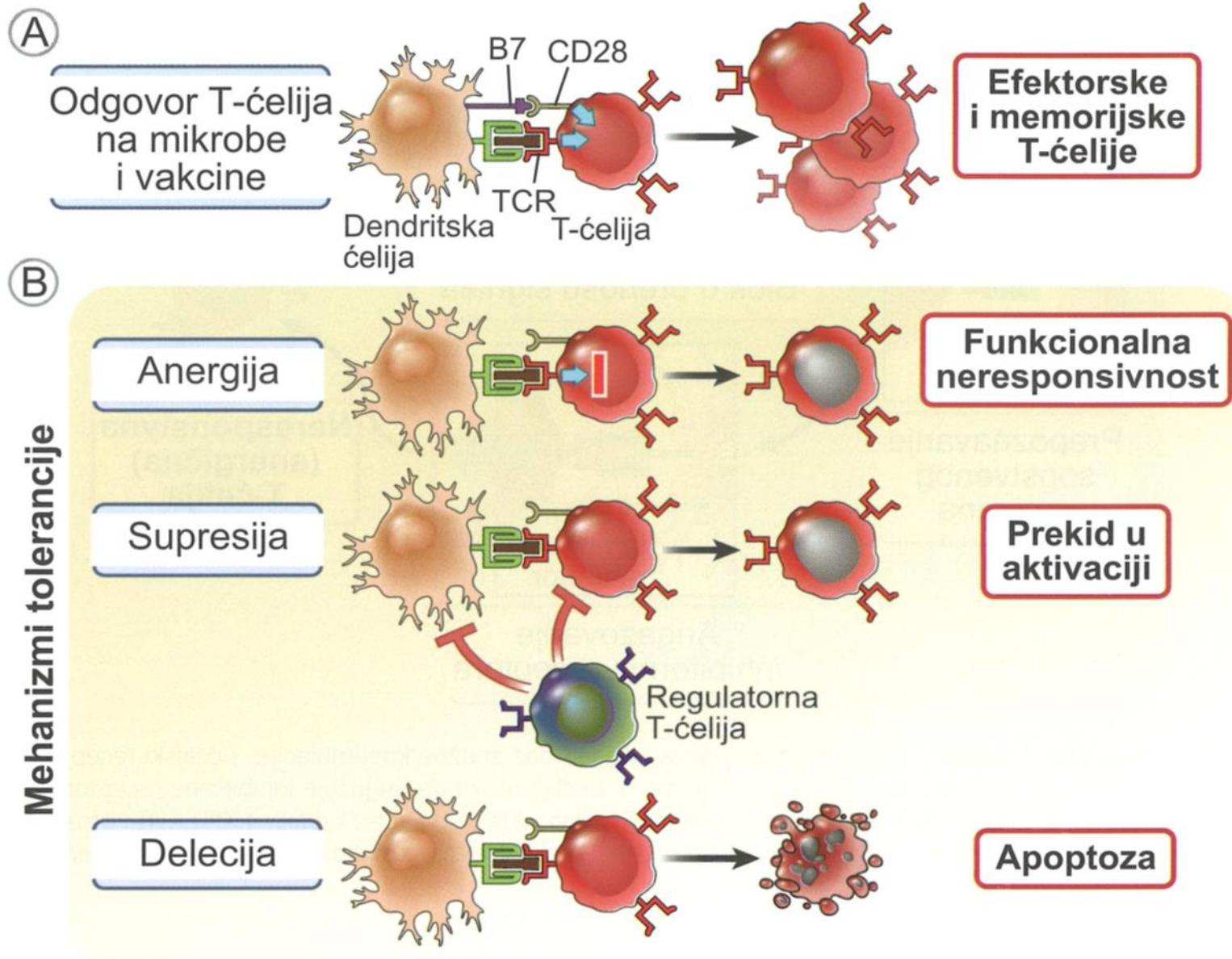
Настаје када зрели Т лимфоцити (који су избегли негативну селекцију у тимусу) препознају сопствене антигене у периферним ткивима

Периферна толеранција се односи и на CD4+ и на CD8+ Т лимфоците

Ово се постиже на неколико начина:

- ✓ ти Т лимфоцити постају функционално инактивни **(анергија)**
- ✓ или умиру **(делеција)**
- ✓ регулаторне ћелије супримирају аутореактивне лимфоците **(супресија)**

Периферна толеранција Т лимфоцита



....на овај начин се спречава одговор на:

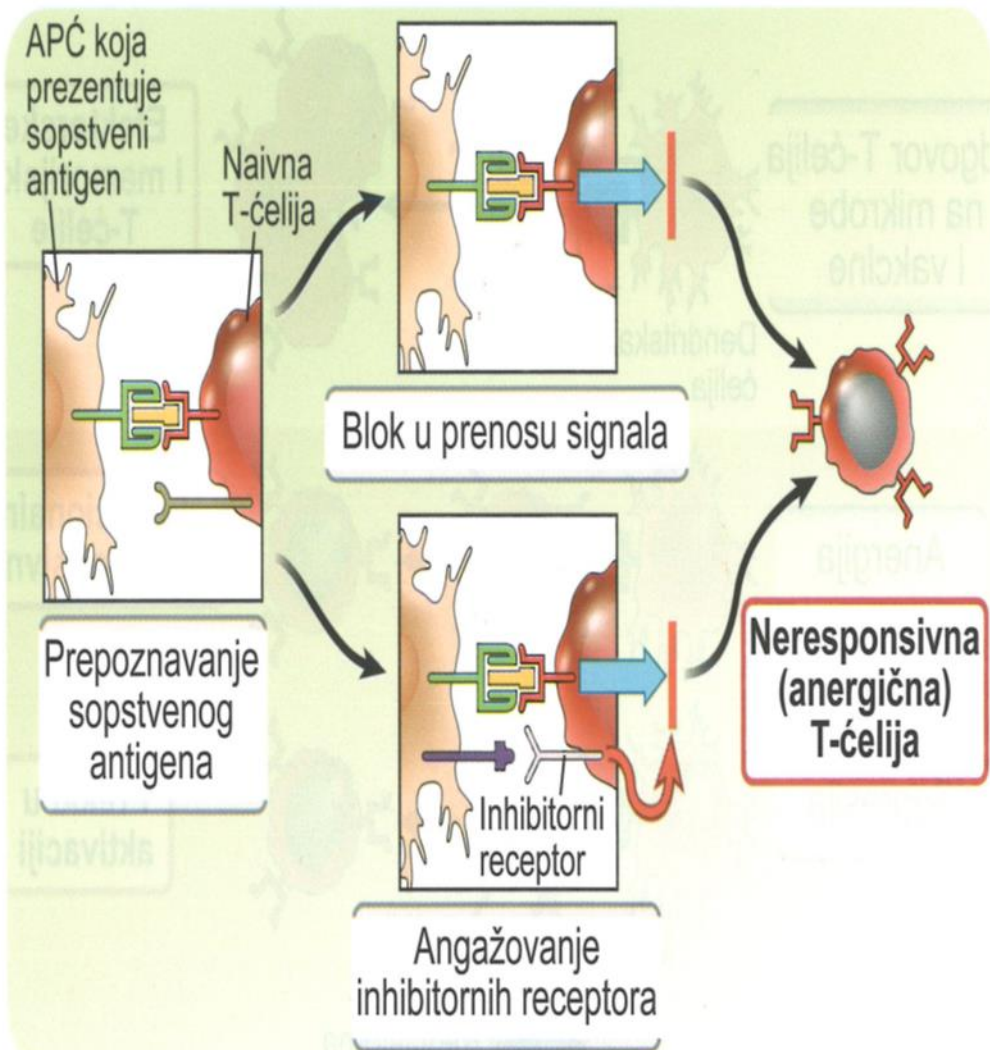
- оне антигене који су присутни на периферији а нису доступни за приказивање у тимусу
- оне антигене за које је централна толеранција непотпуна

Анергија...

... је један од начина настанка периферне толеранције Т лимфоцита

... је функционална инактивација Т лимфоцита која настаје ако ове ћелије препознају пептид у контексту продукта МНС а изостане костимулација (други сигнал)

Анергија



APC присутне у ткивима и периферним лимфним органима, налазе се у стању мировања, када експримирају мало или ни мало костимулаторних молекула. У таквом стању приказују сопствене пептиде.

Пролонгирани сигнал 1 без костимулације (сигнал 2) уводи ћелију у анергију:

- Блокада TCR сигнала
- Активација убиквитин лигаза
- Ангажовање инхибиторних рецептора CTLA4 или PD-1 на Т лимфоцитима (поремећај гена за CTLA4 повезан је са неким аутоимунским болестима људи)

CTLA4 везује B7 костимулаторе много већим афинитетом од CD28

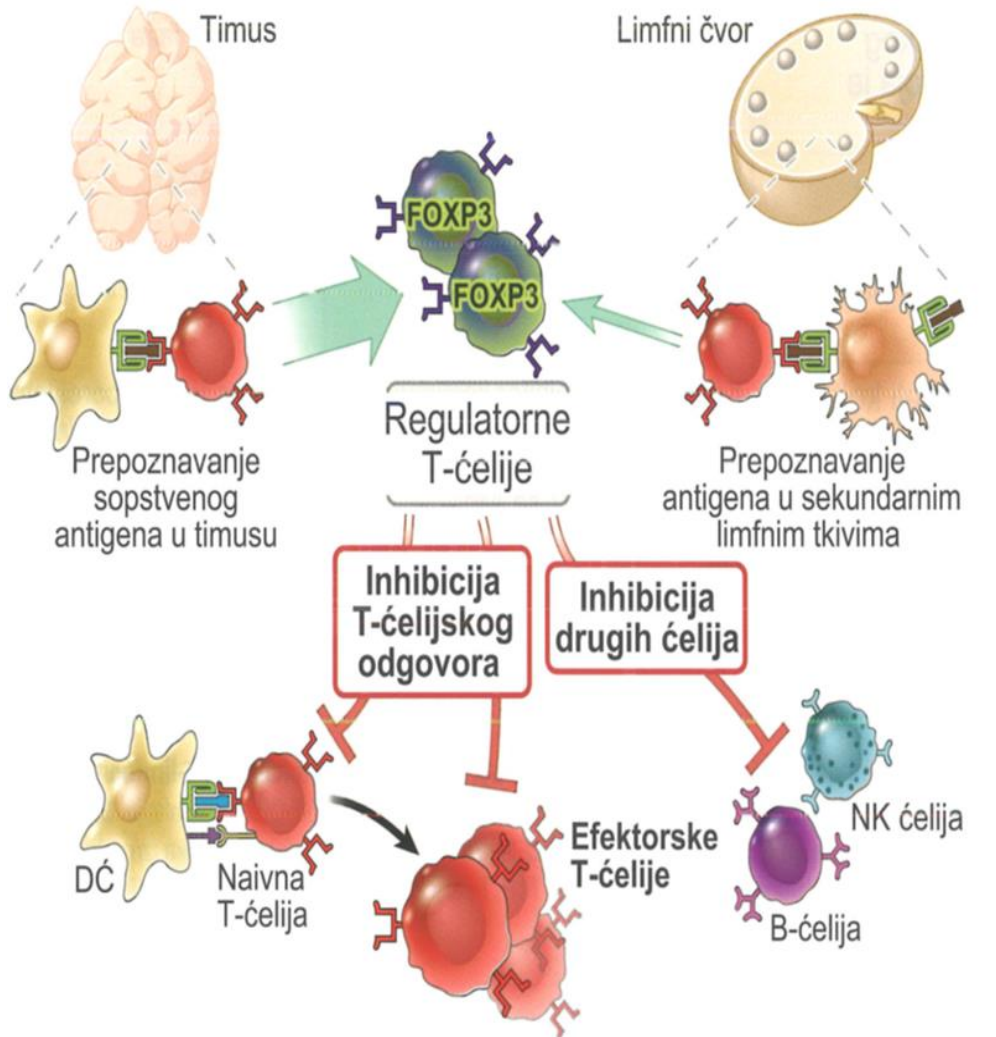
Супресија...

...настаје када, после сусрета са антигеном, неки аутореактивни Т лимфоцити постану регулаторни

Регулаторни лимфоцити (углавном CD4+) препознају сопствене антигене и спречавају или супримирају активност других потенцијално аутораактивних Т лимфоцита истог клона

Регулаторни лимфоцити могу да настану централно (у тимусу - nTregs), али и периферно (iTregs)

Супресија



Регулаторне ћелије:

- су углавном **CD4+CD25+** (α ланац рецептора за IL-2)
- настанак већине ових ћелија зависи од транскрипционог фактора **FoxP3**
- **мутација гена за FoxP3** узрок је системске аутоимунске болести која захвата многе органе
- преживљавање и функција ових лимфоцита зависи од IL-2
- ове ћелије спречавају активацију лимфоцита и макрофага – ћелијским контактом и цитокинима (TGF- β , IL-10)

Делеција...

...је апоптотска смрт Т лимфоцита индукована
активацијом

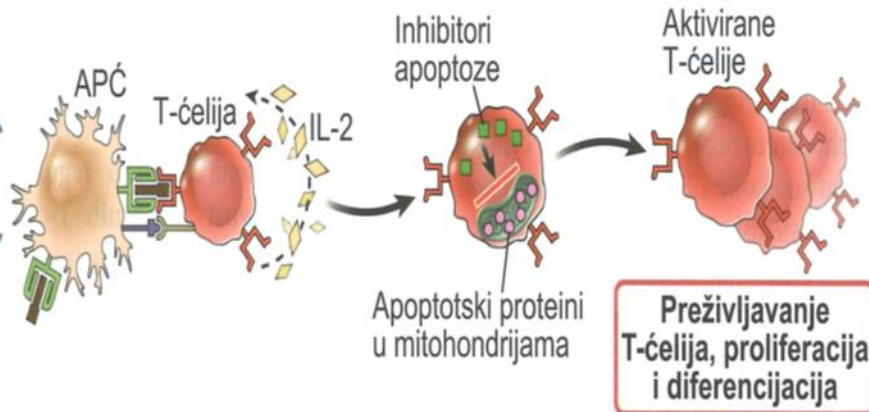
...настаје као последица понављане активације
зрелих Т лимфоцита сопственим антигенима

Делеција

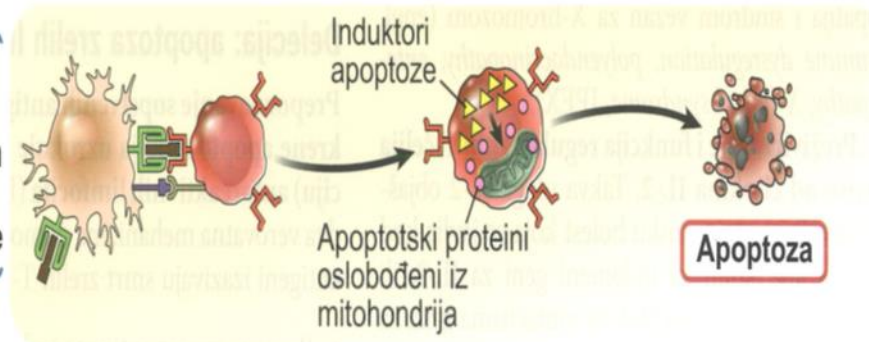
Prepoznavanje antigena

Odgovor T-ćelija

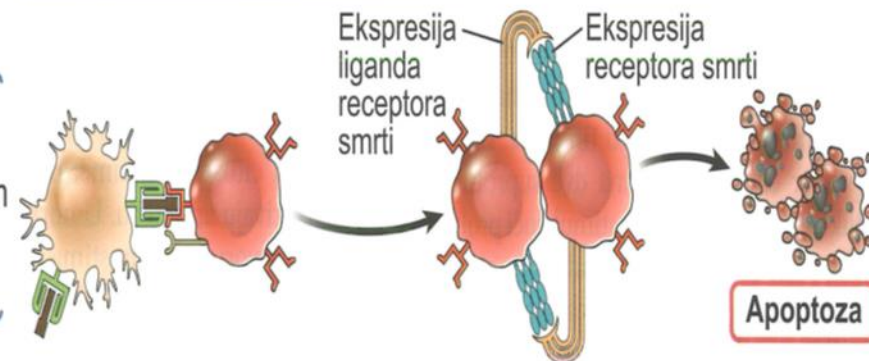
Normalan
odgovor



Smrt ćelije
izazvana
nedostatkom
signala za
preživljavanje



Smrt ćelije
izazvana
angažovanjem
receptora
smrti



У одговору на микроорганизме **проапоптотским** протеинима се супротстављају **антиапоптотски** које индукују костимулатори и фактори раста

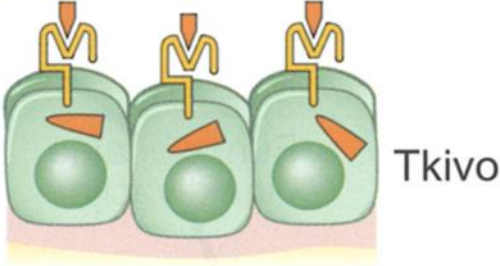

Препознавање антигена индукује продукцију проапоптотских протеина – митохондријски пут активације каспаза. Нема костимулације – нема ни антиапоптотских протеина

Понављана стимулација Т лимфоцита изазива истовремену експресију рецептора смрти и њихових лиганда (пут рецептора смрти). Fas (CD95) – FasL

Мутација FAS гена – **Аутоимунски лимфопролиферативни синдром (ALPS)**

Првенствено се нагомилавају аутореактивни В лимфоцити

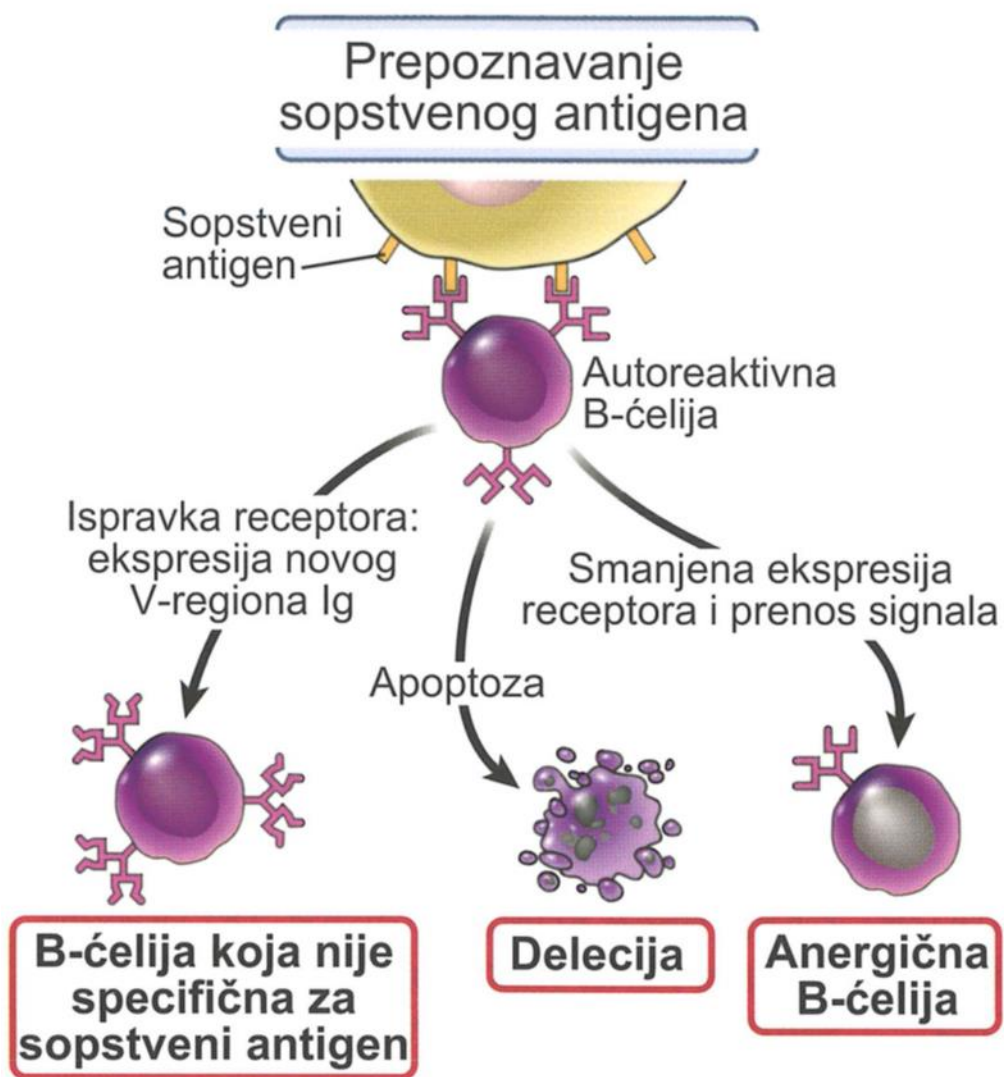
Зашто сопствени антигени изазивају толеранцију а страни активацију?

Karakteristika antigena	Tolerogeni sopstveni antigeni	Imunogeni strani antigeni
		
Lokalizacija antigena	U generativnim organima (neki sopstveni antigeni); Indukuju negativnu selekciju i druge mehanizme centralne tolerancije	U krvi i perifernim tkivima (većina mikrobnih antigena); Omogućava da se koncentrišu u perifernim limfnim organima
Prateća kostimulacija	Nedostatak kostimulatora može da uzrokuje anergiju T-ćelija ili apoptozu, razvoj Treg-a ili da ih učini osetljivim na supresiju delovanjem Treg-a	Ekspresija kostimulatora, po pravilu indukovana mikroorganizmima, stimuliše preživljavanje i aktivaciju limfocita
Trajanje izloženosti antigenu	Dugotrajna perzistencija (tokom čitavog života); produženo angažovanje TCR može da indukuje anergiju i apoptozu	Kratkotrajno izlaganje mikrobnom antigenu izaziva efikasan imunski odgovor

Толеранција В лимфоцита

- Сопствени полисахариди, липиди и нуклеинске киселине су Т - независни антигени
- Углавном ови антигени индукују толеранцију В лимфоцита
- Ипак, важна је и толеранција В лимфоцита на протеинске антигене

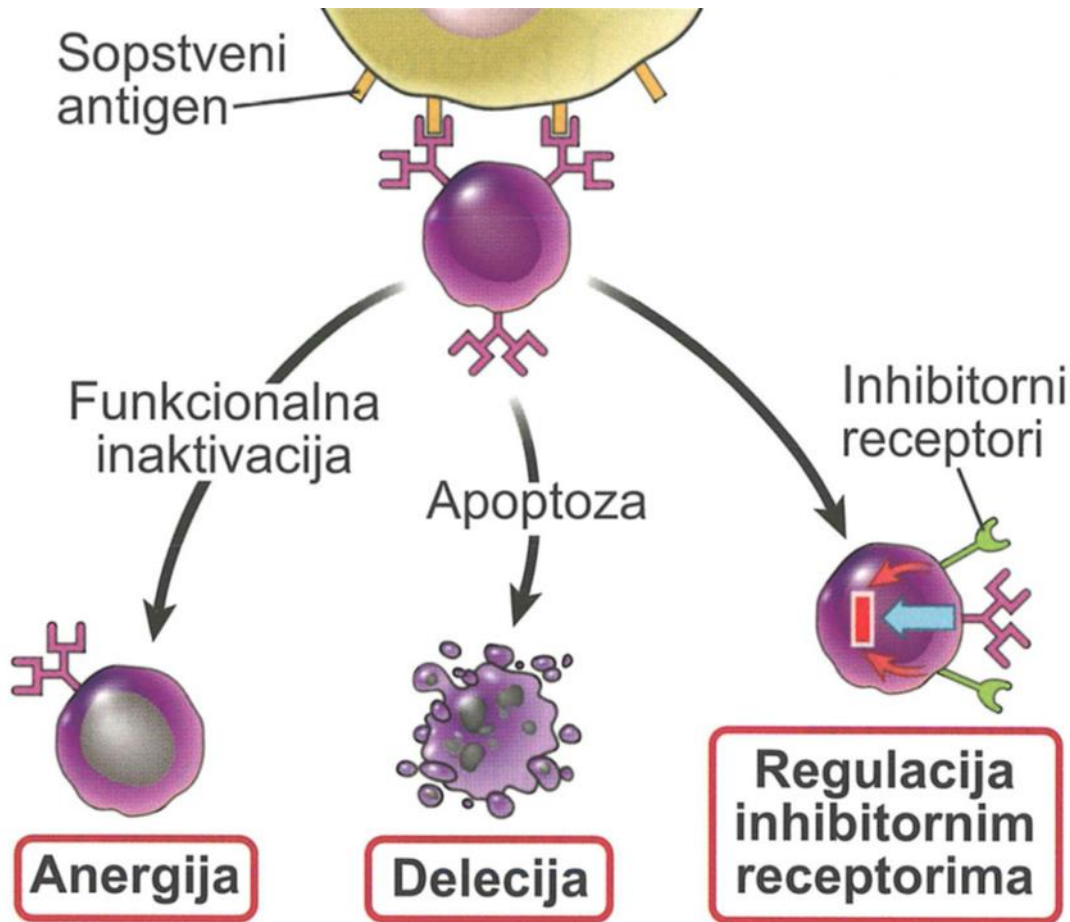
Централна толеранција В лимфоцита



Незрели В лимфоцити, који исказују рецептор високог афинитета према сопственим антигенима подлежу:

- поновној VDJ комбинаторици за лаке ланце – **receptor editing** (преуређење рецептора)
- **апоптози** (негативна селекција)
- **анергији**

Периферна толеранција В лимфоцита



Када зрели В лимфоцити дођу у контакт са високом концентрацијом сопствених антигена у периферним лимфним органима—развија се:

- анергија
- делеција
- регулација инхибиторним рецепторима

Болести удружене са продукцијом аутоантитела као што је:

Системски еритемски лупус (SLE) настају прекидом толеранције на нивоу и В и CD4⁺Т лимфоцита

Толеранција на коменсалне микроорганизме и феталне антигене

Толеранција на коменсалне микроорганизме у цревима и кожи:

- регулаторни Т лимфоцити, IL-10
- дендритске ћелије

Толеранција на феталне антигене:

- периферни Foxp3⁺ регулаторни Т лимфоцити, ...

Аутоимуност: принципи и патогене́за

Аутоимуност настаје услед прекида (отказивања) толеранције на сопствено дакле:

Аутоимуност подразумева имунски одговор на сопствене (аутологе) антигене



Horror autotoxicus = Ужас самоуништења

5-10% свих људи болује од аутоимунских болести

Настанак аутоиминских обољења зависи од:

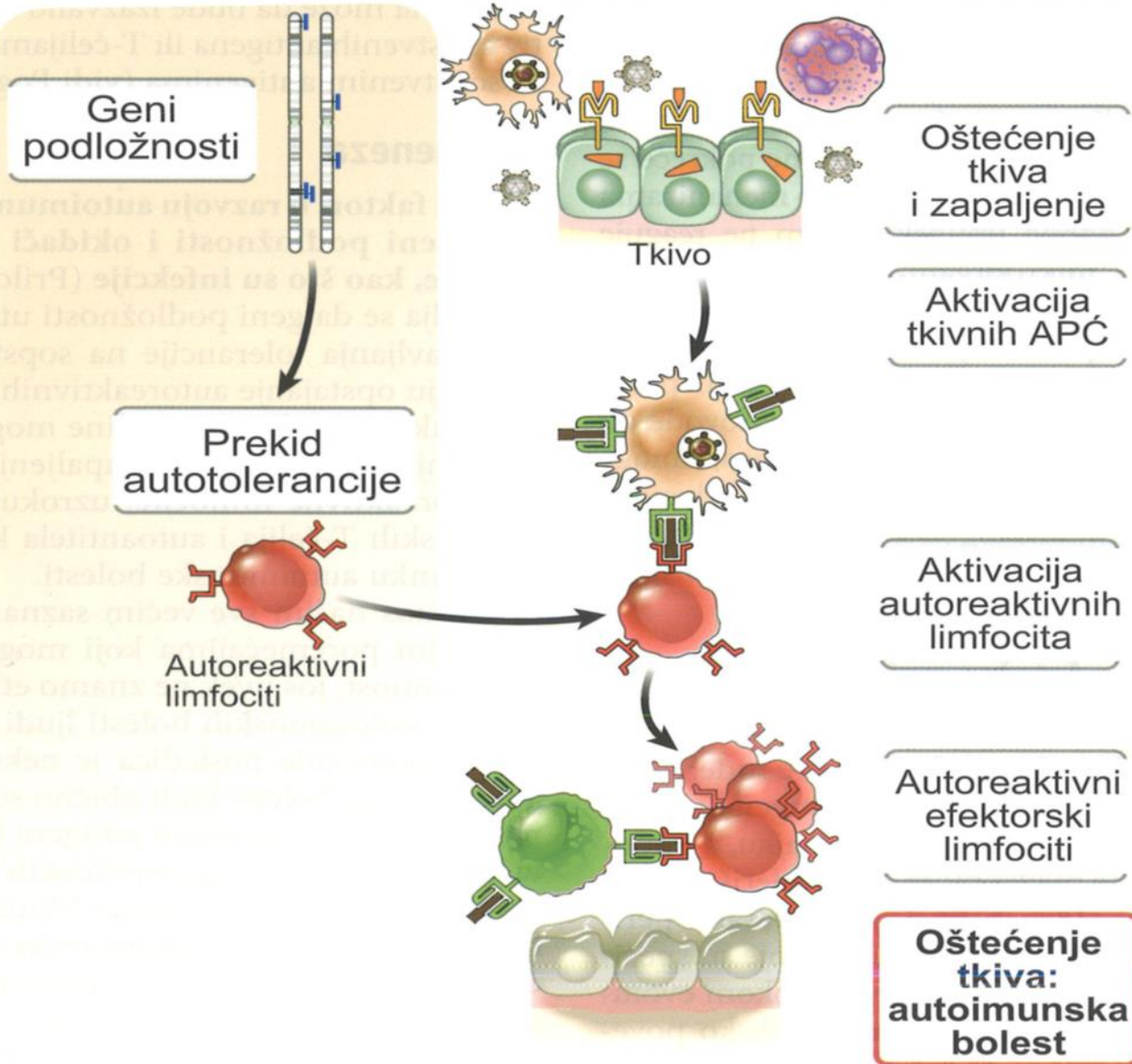
✗ предиспонирајућих гена који погодују прекиду толеранције на сопствено

✗ инфекција које могу да активирају аутореактивне лимфоците

Moгући механизmi nastanka аутоимуности

Genetska podložnost

Reakcija na faktore spoljašnje sredine



- За сада се не зна етиологија (узрок) ниједне аутоимунске болести
- Ове болести су хетерогене и мултифакторске
- Аутоантигени су често непознати
- Болести се често испољавају знатно касније но што је започела имунска реакција

Аутоимуност може да буде последица...

- продукције антитела према сопственим антигенима

или

- активације Т лимфоцита специфичних за сопствене антигене

Поред прекида толеранције, на настанак аутоимунских болести утичу још и:

Генетски фактори

Инфекције

Генетски фактори у аутоимуности...

Међу многобројним генима који предиспонирају настанак аутоимунских болести најважнији су гени **МНС**

Многе аутоимунске болести су повезане са одређеним алелима МНС

Инциденција појединих болести већа у групацији људи који су наследили одређени алел (или алеле) него у општој популацији – **релативни ризик**. То је број који показује колико пута је одређена болест више присутна у групацији носилаца неког гена него у општој популацији

Удруженост алела МНС са аутоимунским болестима

Bolest	MHC alel	Relativni rizik
Ankilozirajući spondilitis	HLA-B27	90
Reumatoidni artritis	HLA-DRB1*01/*04/*10	4-12
Dijabetes melitus tip 1	HLA-DRB1*0301/0401	35
Pemfigus vulgaris	HLA-DR4	14

Улога неких гена изван комплекса МНС у аутоимуности

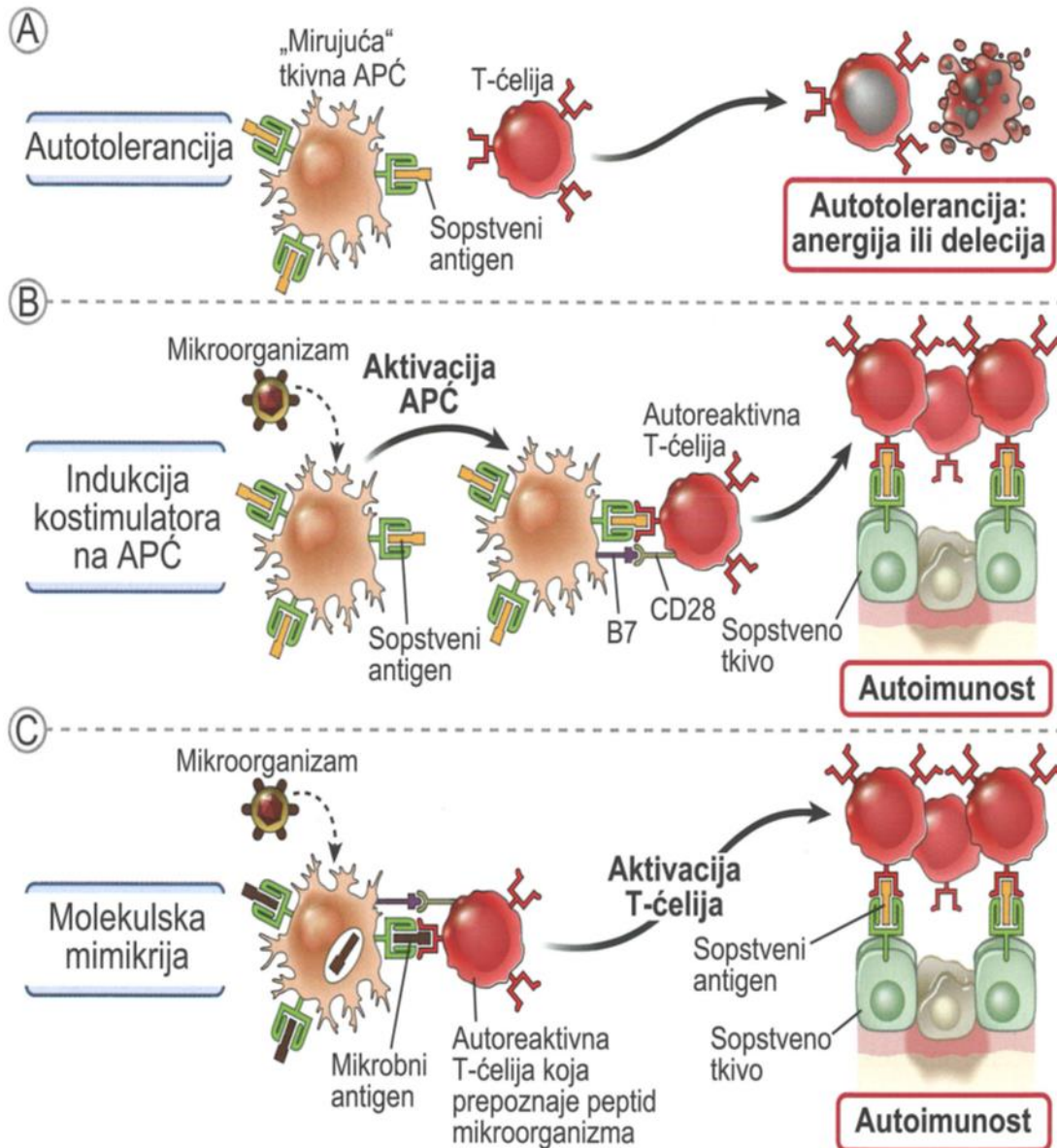
A Geni koji mogu da doprinesu genetski kompleksnim autoimunskim bolestima

Gen(i)	Udruženost sa bolešću	Mehanizam
<i>PTPN22</i>	RA, nekoliko drugih bolesti	Poremećena regulacija selekcije i aktivacije T-ćelija usled izmenjene funkcije tirozin fosfataze?
<i>NOD2</i>	Kronova bolest	Defektna otpornost ili poremećeni odgovor na crevne mikrobe?
<i>IL23R</i>	IBD, PS, AS	Komponenta receptora za IL-23; uloga u stvaranju i održavanju Th17 ćelija
<i>CTLA4</i>	T1D, RA	Inhibitorski receptori T-ćelija, efektorski molekul regulatornih T-ćelija
<i>CD25 (IL-2Rα)</i>	MS, dijabetes tip I, druge bolesti	Poremećaji efektorskih i/ili regulatornih T-ćelija
<i>C2, C4 (proteini komplementa)</i>	SLE	Poremećaji u uklanjanju imunskih kompleksa ili u toleranciji B-limfocita?
<i>FCGR2B (FCγRIIb)</i>	SLE	Poremećena povratna inhibicija B-ćelija

B Poremećaji pojedinačnih gena koji izazivaju autoimunost (bolesti koje se nasleđuju prema Mendelovim pravilima)

Gen(i)	Udruženost sa bolešću	Mehanizam
<i>AIRE</i>	Autoimunski poliendokrini sindrom (APS-1)	Smanjena ekspresija antigena perifernih tkiva u timusu remeti uklanjanje autoreaktivnih T-ćelija
<i>CTLA4</i>	Autozomno-dominantni sindrom poremećaja imunske regulacije	Poremećena funkcija regulatornih T-ćelija, što uzrokuje gubitak homeostaze B- i T-ćelija
<i>FOXP3</i>	Poremećaj imunske regulacije, poliendokrinopatija i enteropatija vezana za X-hromozom (IPEX)	Nedostatak regulatornih T-ćelija
<i>FAS</i>	Autoimunski limfoproliferativni sindrom (ALPS)	Poremećena apoptoza autoreaktivnih T- i B-ćelija na periferiji

Инфекција и аутоимуност



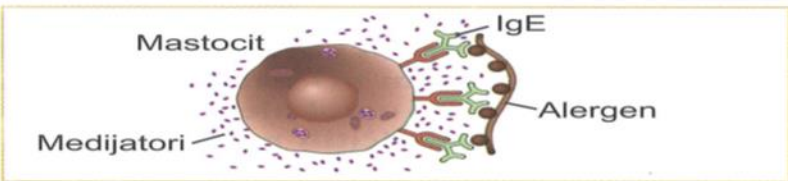
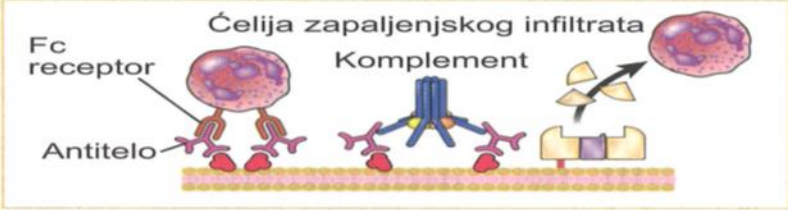
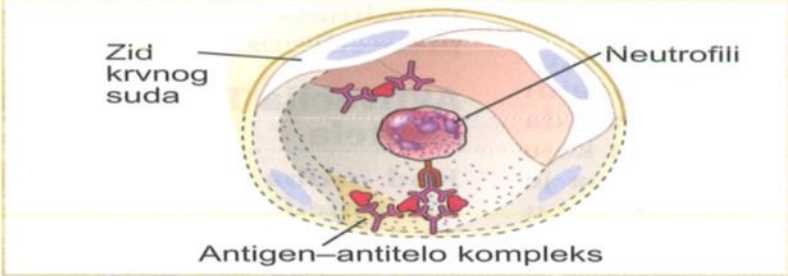
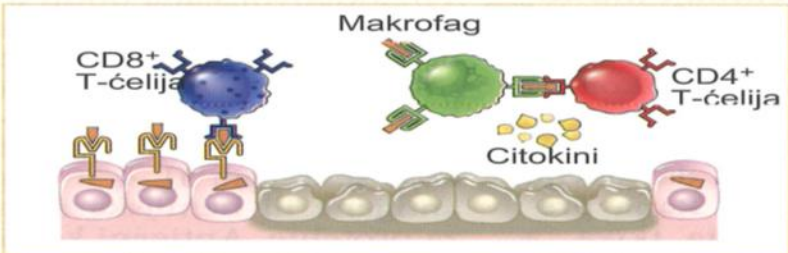
Инфекција може да активира аутореактивне клонове на најмање четири начина:

- прекидом анергије на сопствено јер индукује експресију костимулатора “посматрачка активација”
- молекулском мимикријом
- ослобађањем “невидљивих” антигена
- променом хемијске структуре сопствених антигена
- ангажовањем TLR на аутореактивним В лимфоцитима

Преосетљивости

Болести изазване претераним или неадекватним имунским одговором

- Термин **преосетљивост** се односи на повреду ткива изазвану имунским одговором
- Имунски одговор на сопствене или стране антигене може бити поремећен (квалитативно неадекватан) или неконтролисан (квантитативно измењен) – **реакције преосетљивости**
- Имунски одговор може бити усмерен према сопственим антигенима – **аутоимуност**

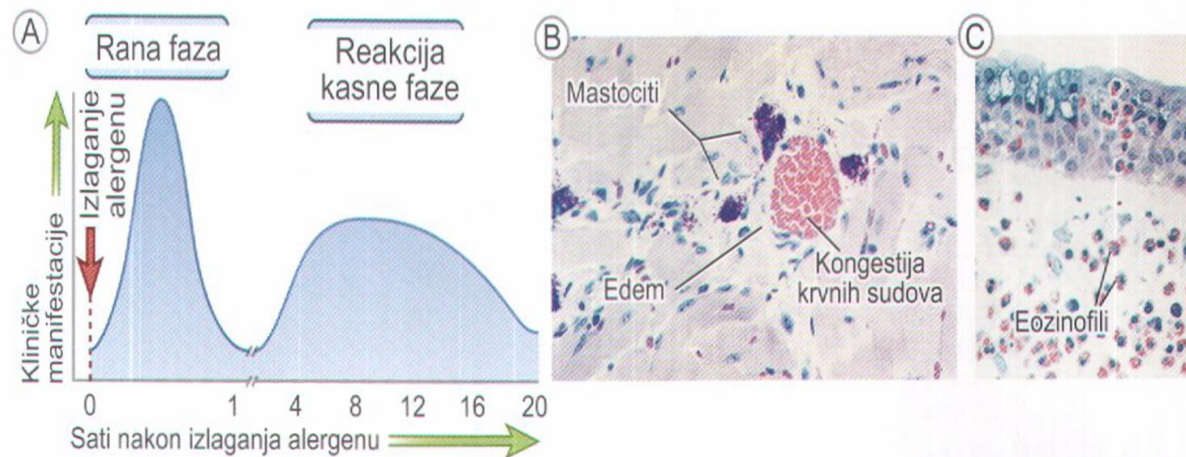
Tip preosetljivosti	Imunopatogenetski mehanizmi	Mehanizmi oštećenja tkiva i nastanka bolesti
Rana preosetljivost (I tip)	Th2 ćelije, IgE antitela, mastociti, eozinofili 	Medijatori mastocita (vazoaktivni amini, lipidni medijatori, citokini) Zapaljenje posredovano citokinima (eozinofili, neutrofili)
Bolesti izazvane antitelima (II tip)	IgM i IgG antitela protiv antigena na površini ćelija ili antigena ekstracelularnog matriksa 	Mobilizacija i aktivacija leukocita (neutrofila i makrofaga) posredovana kompleментом i Fc receptorima Opsonizacija i fagocitoza ćelija Poremećaji u ćelijskoj funkciji, npr. signalizacija receptora za hormone ili neurotransmitere
Bolesti posredovane imunskim kompleksima (III tip)	Imunski kompleksi cirkulišućih antigena i IgM ili IgG antitela istaloženi na bazalnoj membrani krvnih sudova 	Mobilizacija i aktivacija leukocita posredovana kompleментом i Fc receptorima
Bolesti posredovane T-ćelijama (IV tip)	1. CD4 ⁺ T-ćelije (zapaljenje posredovano citokinima) 2. CD8 ⁺ CTL (citoliza posredovana T-ćelijama) 	1. Aktivacija makrofaga, zapaljenje posredovano citokinima 2. Direktno ubijanje ciljnih ćelija, zapaljenje posredovano citokinima

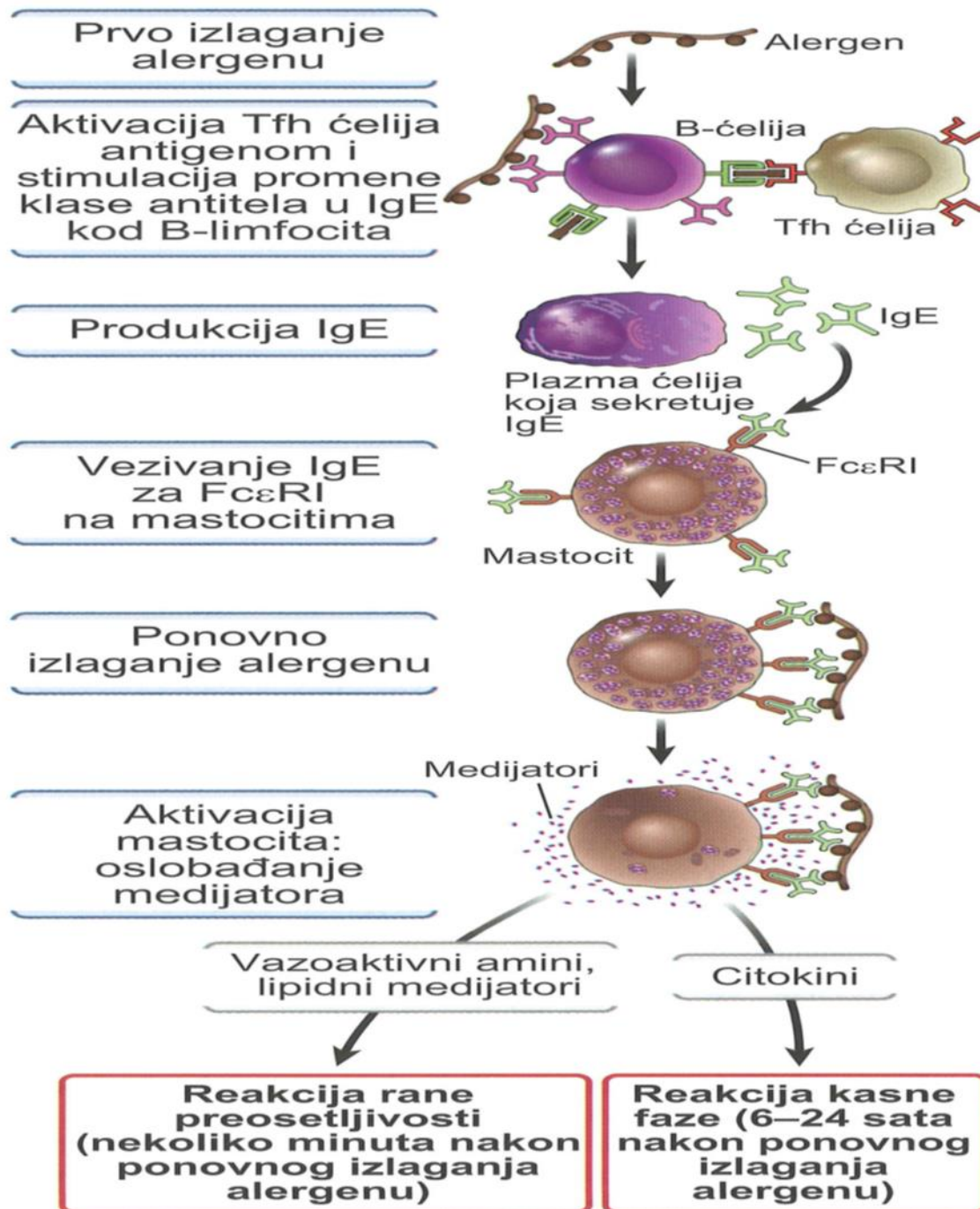
Рана преосетљивост (I тип просетљивости) Алергија, Атопија

Ag + IgE + мастоцит \longrightarrow брза реакција крвних судова
(**вазодилатација**) и глатке мускулатуре
(**констрикција**), **запаљење**

20% становништва

- поленска грозница
- алергија на храну
- бронхијална астма
- анафилаксија





Стварање IgE

Имунски систем неких особа (атопичара) у контакту са протеинима (алергенима) одговара атипично: преко **Th2** лимфоцита

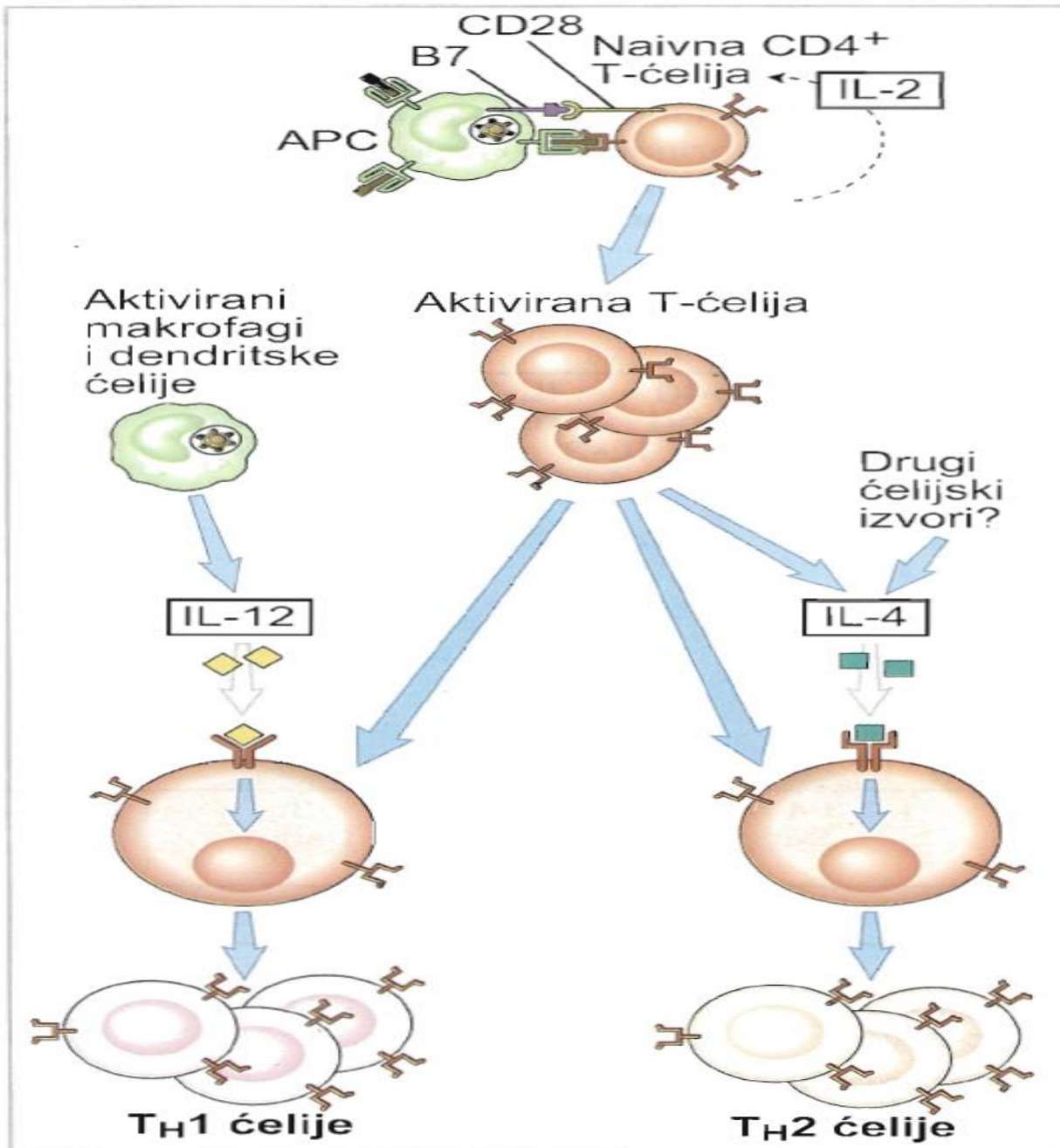
Најчешћи алергени су:

- полен
- нека храна
- отрови инсеката
- животињска перут
- неки лекови везани за протеине (пр. пеницилин)
- *Dermatophagoides*



Цитокини које продукују **Th2** лимфоцити (IL-4 и IL-13) делују на специфичне В лимфоците да продукују IgE

Атопијска конституција



IL4

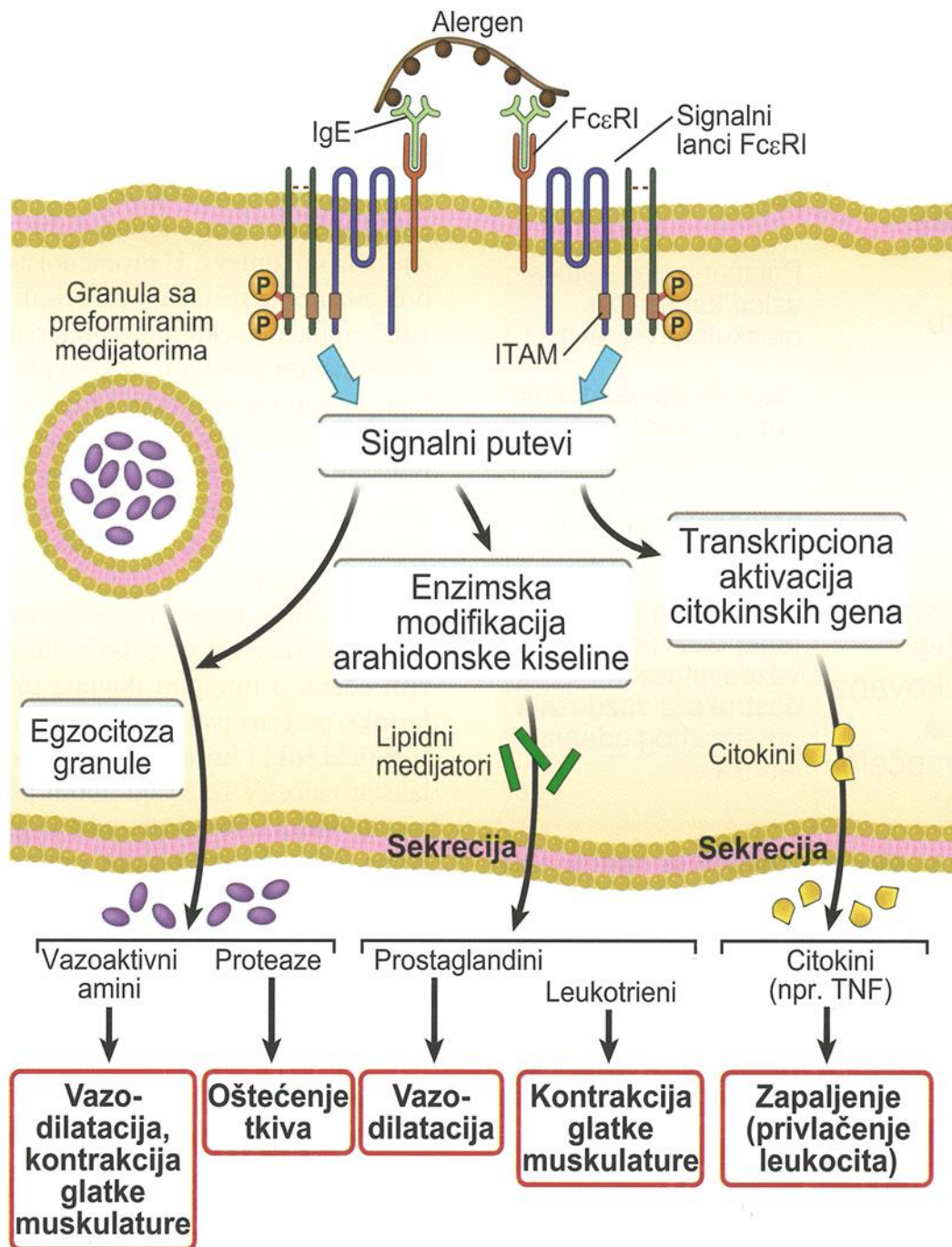
IL5

IL13

МНС II –
експресија
алергена као
доминантних
епитопа

Активација мастоцита и секреција медијатора

- **IgE**, створени у току одговора на алерген, **везују** се за високоафинитетне Fc рецепторе (за ε ланце ових антитела) исказане **на мастоцитима FcεRI**
- Другим речима, код атопичара, мастоцити су обложени (сензибилисани) IgE који су специфични за алерген(е)
- **Следећи контакт** са алергеном **активира** овакве **мастоците да ослободе и синтетишу медијаторе**
- Мастоцити су присутни у свим везивним ткивима, а који ће мастоцити бити активирани зависи од пута уласка алергена



Мастоцити ослобађају три врсте медијатора:

Вазоактивни амини и протеазе. Раније синтетисани. Ослобађају се промтно из гранула. То су хистамин, серотонин, протеазе...

Метаболити циклооксигеназног и липооксигеназног пута разлагања арахидонске киселине. Настају нешто касније. То су: простагландини (PG), леукотриени (LT) и фактор активације тромбоцита (PAF)

Цитокини
IL-4, TNF, IL-5...

Клинички синдроми

Klinički sindrom	Kliničke i patološke manifestacije
Alergijski rinitis, sinuzitis (polenska groznica)	Pojačana sekrecija mukusa; zapaljenje gornjih respiratornih puteva, sinusa
Alergije na hranu	Pojačana peristaltika usled kontrakcije muskulature creva
Astma	Opstrukcija vazdušnih puteva usled hiperreaktivnosti glatke muskulature bronhija; zapaljenje i oštećenje tkiva
Anafilaksija (može biti prouzrokovana lekovima, ubodom pčele, hranom)	Pad krvnog pritiska (šok) izazvan vazodilatacijom; opstrukcija vazdušnih puteva zbog edema larinksa

Терапија

Sindrom	Terapija	Mehanizam dejstva
Anafilaksija	Adrenalin (epinefrin)	Izaziva kontrakciju ćelija glatke muskulature krvnih sudova, pojačava rad srca (da se suprotstavi šoku) i inhibira kontrakciju ćelija glatkih mišića bronhija
Astma	Kortikosteroidi Antagonisti leukotriena Agonisti beta-adrenergičkih receptora	Smanjuju zapaljenje Relaksiraju glatke mišiće bronhija i smanjuju zapaljenje Relaksiraju glatke mišiće bronhija
Različite alergijske bolesti	Desenzibilizacija (ponavljano davanje malih doza alergena) Anti-IgE antitela Antihistaminici Kromolin Antitela koja blokiraju citokine i njihove receptore: anti-IL-5 i anti-IL-5R (astma), anti-IL-4R (atopijski dermatitis)	Nepoznat; može da inhibira stvaranje IgE i da poveća produkciju drugih klasa Ig; može da indukuje T-ćelijsku toleranciju Neutrališe i uklanja IgE Blokiraju dejstva histamina na krvne sudove i glatku muskulaturu Inhibira degranulaciju mastocita Blokiraju dejstva citokina

Болести изазване антителима и имунокомплексима (II и III тип преосетљивости)

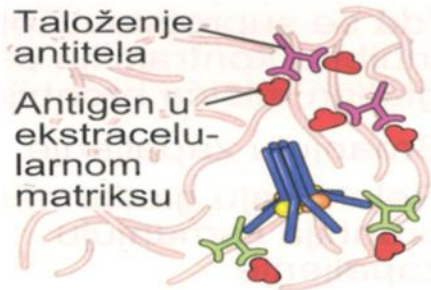
Антитела могу да изазову болест:

- везујући се за циљне антигене на ћелијама и ткивима (компонентама екстраћелијског матрикса). Ове болести су обично **специфичне за одређено ткиво или орган**
- формирајући комплексе антитело-антиген (имунокомплекси) који се таложе у крвним судовима на местима турбуленције (гранања крвних судова) или високог притиска (гломерули и синовија). Ове болести су обично **системске**: *vasculitis*, *arthritis* и *nephritis*

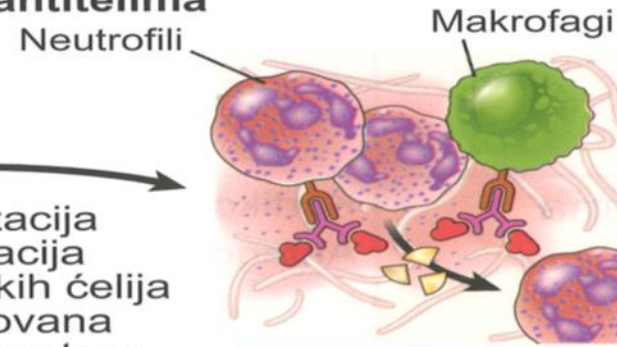
Mehanizmi taloženja antitela

Efektorski mehanizmi oštećenja tkiva

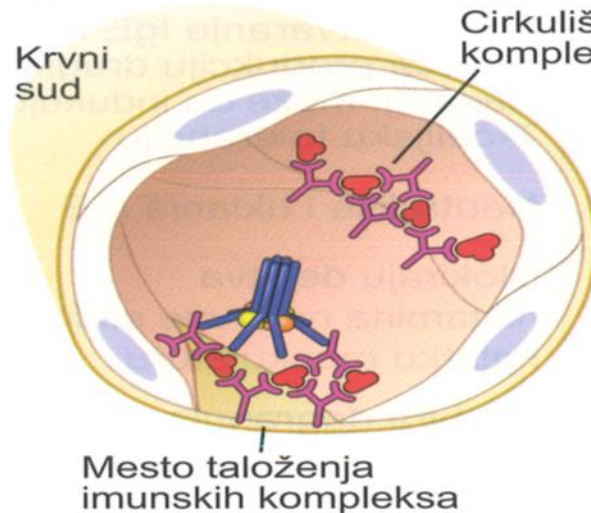
A Oštećenja izazvana antitkivnim antitelima



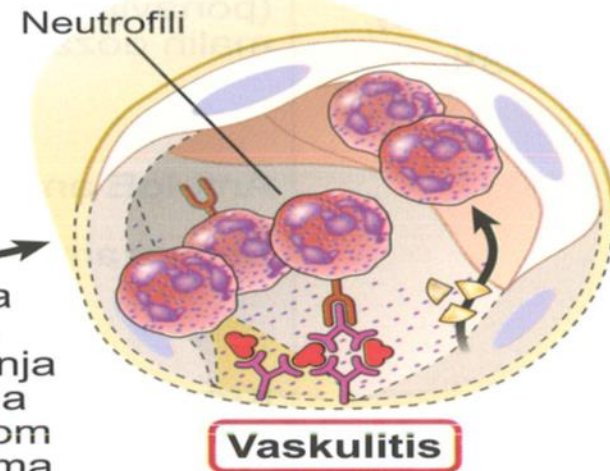
Mobilizacija
i aktivacija
zapaljenjskih ćelija
posredovana
komplementom
i Fc receptorima



B Oštećenje tkiva posredovano imunskim kompleksima - - - - -



Mobilizacija
i aktivacija
ćelija zapaljenja
posredovana
komplementom
i Fc receptorima



Етиологија

Антитела која изазивају болест:

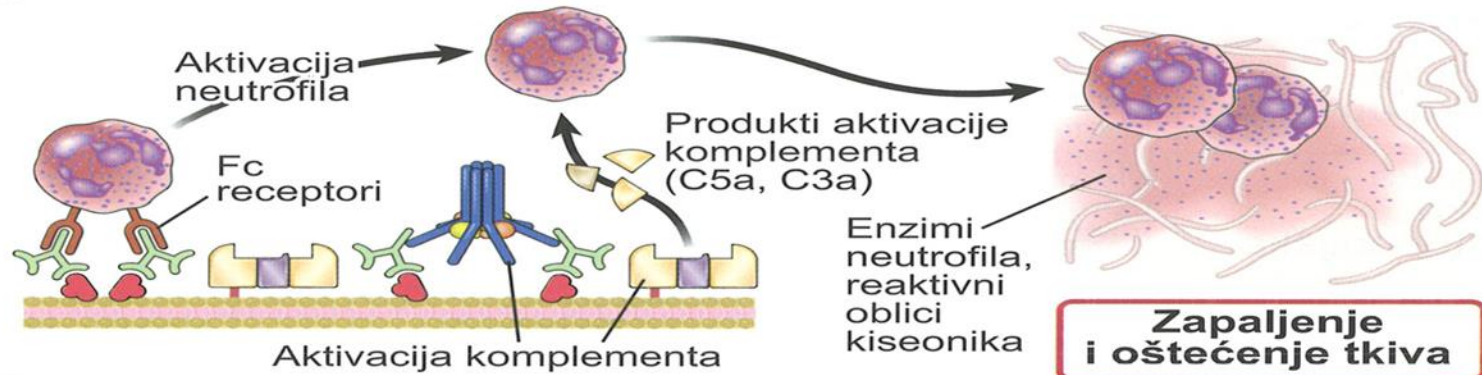
- најчешће су аутоантитела
- ретко су специфична за стране антигене:

антигене микроорганизама

- постстрептококне стерилне секвеле:
febris rheumatica, glomerulonephritis, настају као последица унакрсне реакције - **антигенска мимикрија**
- имунокомплекси антитела и антигена микроорганизама
ЕВ вирус, *plasmodium malariae*

антигене ксено серума (серумска болест)

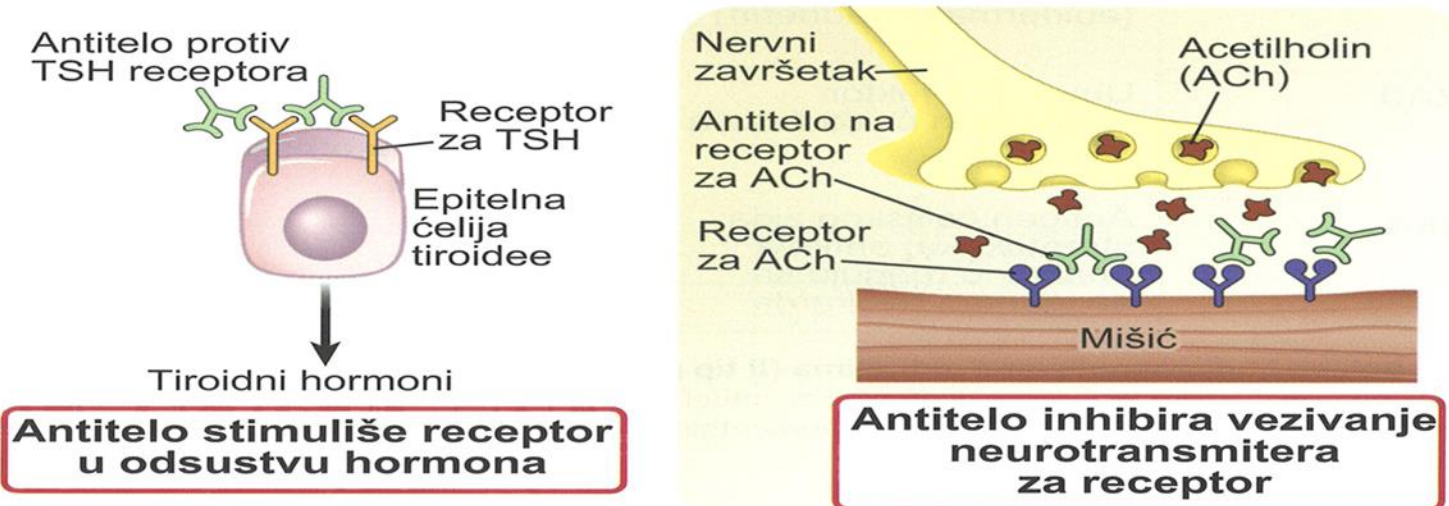
(A) Zapaljenje posredovano komplementom i Fc receptorima



(B) Opsonizacija i fagocitoza



(C) Poremećen fiziološki odgovor bez oštećenja ćelije/tkiva



Клинички синдроми болести изазваних **АНТИТКИВНИМ** **АНТИТЕЛИМА**

Bolesti posredovane antitelima	Ciljni antigen	Mehanizmi bolesti	Kliničko-patološke manifestacije
Autoimunska hemolitička anemija	Membranski proteini eritrocita (Rh antigeni krvnih grupa, I antigen)	Opsonizacija i fagocitoza eritrocita	Hemoliza, anemija
Autoimunska (idiopatska) trombocitopenijska purpura	Membranski proteini trombocita (gpIIb/IIIa integrin)	Opsonizacija i fagocitoza trombocita	Krvarenje
Gudpašcerov sindrom	Kolagen u bazalnim membranama glomerula bubrega i alveola pluća	Zapaljenje posredovano komplementom i Fc receptorima	Nefritis, plućna hemoragija
Grejvsova bolest (hipertireoidizam)	Receptor za tireostimulišući hormon (TSH receptor)	Stimulacija TSH receptora posredovana antitelima	Hipertireoidizam
Mijastenija gravis	Acetilholinski receptor	Antitelo inhibira vezivanje acetilholina, smanjuje ekspresiju receptora	Mišićna slabost, paraliza
Pemfigus vulgaris	Proteini međucelijskih spojnica ćelija epiderma (epidermalni kadherin)	Prekidanje međucelijskih veza posredovano antitelima	Kožne vezikule i bule
Perniciozna anemija	Unutrašnji faktor parijetalnih ćelija želuca	Neutralizacija unutrašnjeg faktora, smanjena apsorpcija vitamina B ₁₂	Anemija usled poremećaja eritropoeze, oštećenje nerava
Reumatska groznica	Antigen ćelijskog zida streptokoka; antitela unakrsno reaguju sa antigenom miokarda	Zapaljenje, aktivacija makrofaga	Miokarditis, artritis

Клинички синдроми болести изазваних **имунокомплексима**

Bolest izazvana imunskim kompleksima	Specifičnost antitela	Kliničko-patološke manifestacije
Sistemijski eritemski lupus	DNK, nukleoproteini, drugo	Nefritis, artritis, vaskulitis
Poliarteritis nodoza	U nekim slučajevima antigeni mikroba (npr. površinski antigen virusa hepatitisa B); u većini slučajeva nepoznat	Vaskulitis
Poststreptokokni glomerulonefritis	Antigen(i) ćelijskog zida streptokoka	Nefritis
Serumska bolest (klinička i eksperimentalna)	Raznovrsni proteinski antigeni	Sistemijski vaskulitis, nefritis, artritis
Artusova reakcija (eksperimentalna)	Raznovrsni proteinski antigeni	Kutani vaskulitis

Имунски комплекси садрже катјонске антигене који се везују за негативно наелектрисане компоненте базалне мембране крвних судова гломерула бубрега

Терапија

- **Кортикостероиди**
- **Плазмафереза**- поступак којим се из крви болесника издваја само плазма, док му се крвне ћелије враћају.
- **Интравенски имуноглобулини (IVIg)**
- **Блокада CD40L**
- **Анти CD20**
- **Индукција толеранције**

Болести изазване Т лимфоцитима (IV тип преосетљивости)

Етиологија

Већина ових болести су највероватније последица аутоимуности

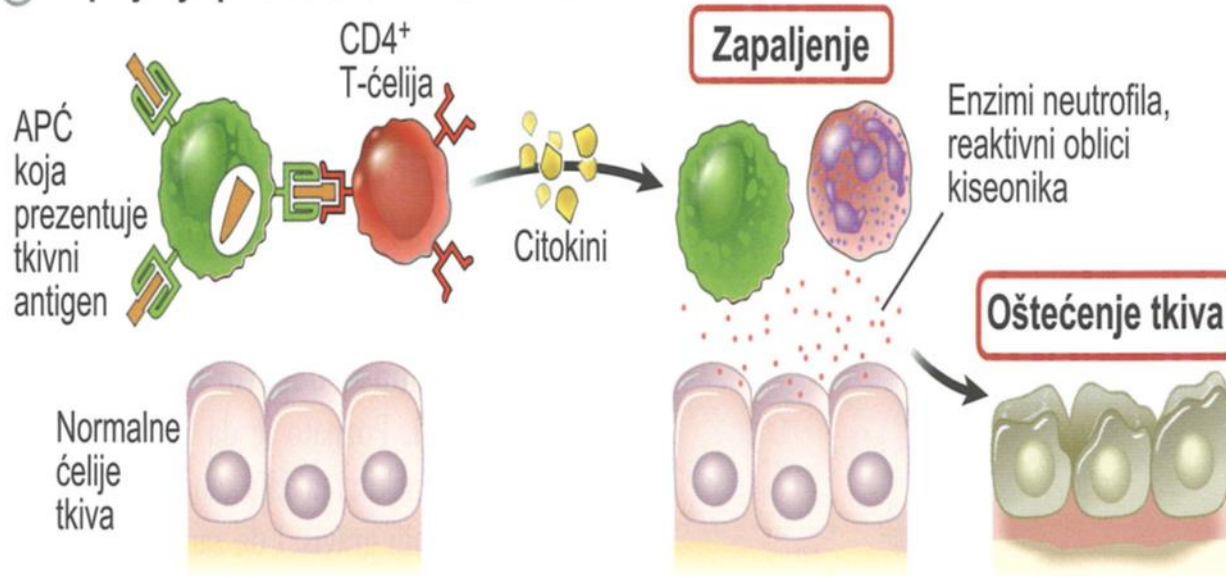
Аутоимунске реакције су обично усмерене према ћелијским антигенима који имају ограничену ткивну дистрибуцију те ове болести обично нису системске већ су **орган специфичне**

Осим тога ткиво може да буде оштећено током “нормалног” одговора Т лимфоцита на микроорганизам:

- ТВС
- Хепатитис В и С
- Миокардитис (*Coxsackievirus B*)
- Суперантигени

Патогенеза

A Zapaljenje posredovano citokinima



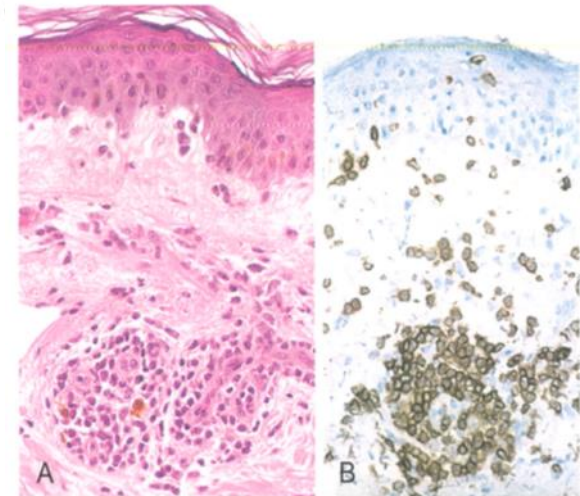
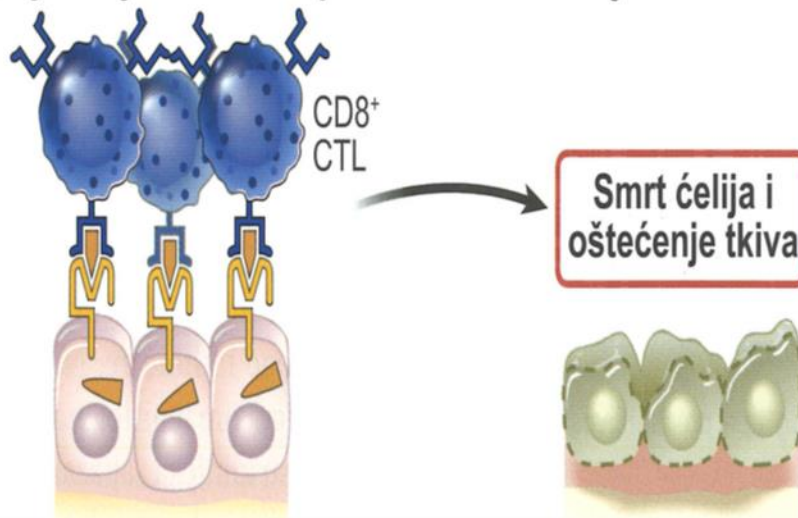
CD4 лимфоцити
(DTH)

Th1 → IFN γ → Mo/MF

Th17 → IL-17 → N

CTL

B Ubijanje ćelija domaćina posredovano T-ćelijama



Болести изазване Т лимфоцитима

Bolest	Specifičnost patogenih T-ćelija	Kliničko-patološke manifestacije
Multipla skleroza	Proteini mijelina	Demijelinizacija u centralnom nervnom sistemu, senzorna i motorna disfunkcija
Reumatoidni artritis	Nepoznati antigeni u zglobu	Zapaljenje sinovije i erozija hrskavice i kosti u zglobovima
Dijabetes tip 1	Antigeni pankreasnih ostrvaca	Poremećen metabolizam glukoze, bolest krvnih sudova
Kronova bolest	Nepoznata, ? uloga mikroba creva	Zapaljenje zida creva; bol u trbuhu, proliv, krvarenja
Psorijaza	Nepoznata	Hronično zapaljenje kože
Kontaktna preosetljivost (npr. reakcija na otrovni bršljan, reakcija na lekove)	Modifikovani proteini kože	DTH reakcija u koži, ospa
Hronične infekcije (npr. tuberkuloza)	Proteini mikroba	Hronično (npr. granulomatozno) zapaljenje

Ове болести су најчешће хроничне и прогресивне

Све ове болести данас су сврстане у
хроничне запаљенске болести

Оштећење ткива прати промена и ослобађање
сопствених протеина – **ширење епитопа**

Терапија

- Кортикостероиди
- Антагонисти цитокина (TNF- α)
- Имуносупресиви (циклоспорин, рапамицин.....)
- Блокада костимулатора (B7)
- Индукција толеранције - IVIG