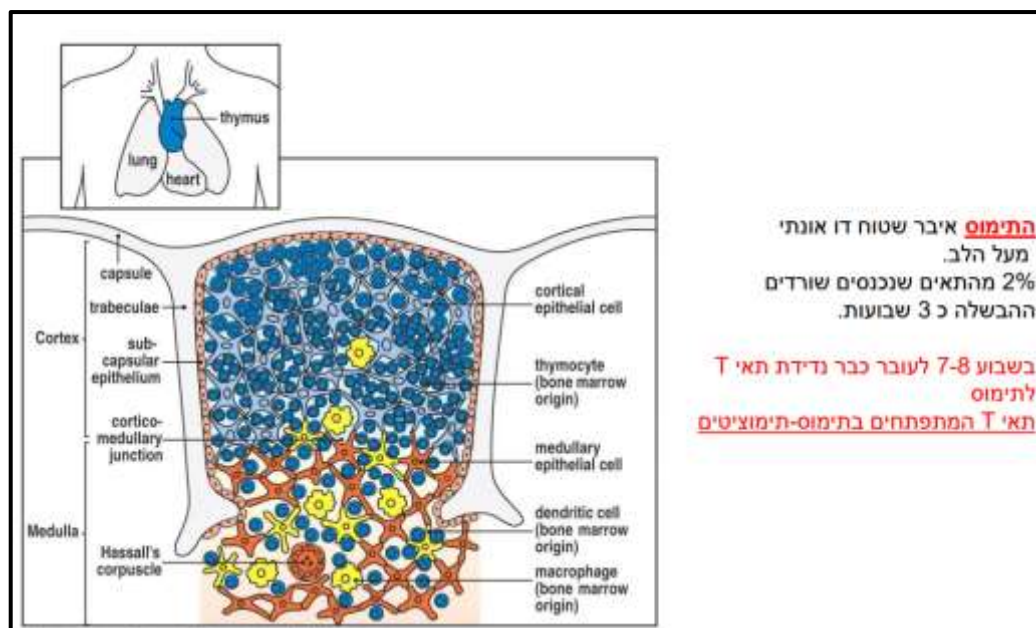


התפתחות בתימוס: מצגת 12 + מצגת 13 מחלות אוטואימוניות:

הנושא שלנו זה התפתחות של תאי T בתימוס והסלקציות שלהם. המצגת הבאה תהיה על מחלות אוטואימוניות ולכן אנחנו קודם כל נצטרך להבין מה זה התפתחות תאי T בתימוס. דיברנו על זה בתחילת הקורס אבל פה ישנה הרחבה על עניין הסלקציות. התימוס זה איבר שטוח דו אונתי מעל הלב. תאי T שנכנסים אליו ומתפתחים בתימוס קוראים להם תימוציטים. התאים נכנסים וישנו איזה תהליך שמתרחש וזה אורך כמה שבועות עד שהתאים יוצאים מהתימוס ויתפתחו כמו שצריך. אנחנו יודעים שכבר בשבוע השביעי, שמיני לעובר כבר אז יש נדידת תאי T לתימוס. וניתן לראות בתמונה למטה את כל תאי T הצפופים בצבע כחול, יש שם גם את ויש שם בצירוב בצבע צהוב את התאים הדנדריטים מציגי אנטיגן שהכרנו בצורה של כוכבים וכל דנדריט מסביבו יש הרבה תאים כחולים שהם התימוציטים. ויש מיקרו סביבה שמתרחשת בתימוס. יש לנו בפנים גם סוג של תאי אפיתל שנמצאים בתימוס שיש להם תפקיד כמו תאים ממציגי אנטיגן ורק באזור הזה אנחנו רואים תופעה כזאת. ויחד עם זאת יש לנו גם מאקרופאגים.



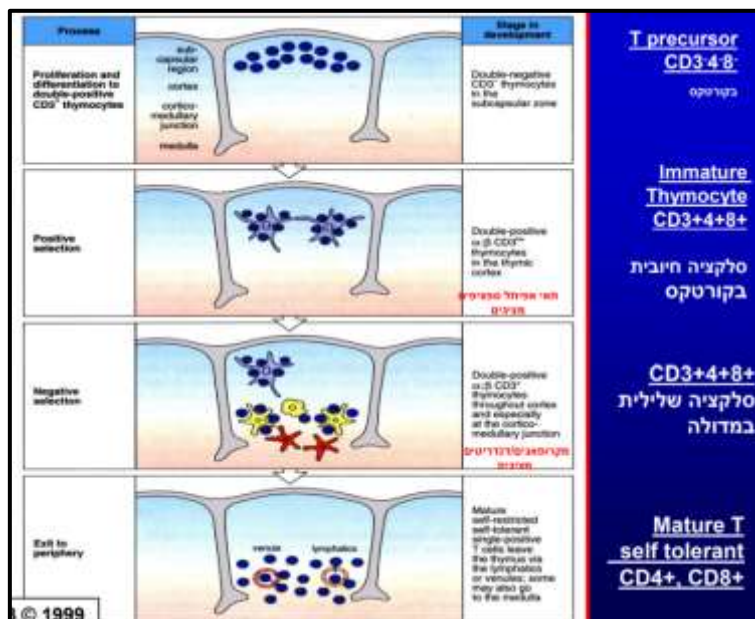
למטה בתמונה אנחנו רואים שיש כל מיני סימונים של התאים, $CD3 - CD4 - CD8$ זה אומר תאי T שעדיין אין להם מרקר CD3 ואין להם CD4 ולא CD8 זה מה שאומר הסימן מינוס. וכאשר כתוב $CD3 + CD4 + CD8$ זה אומר שיש להם $CD3 + CD4 + CD8$

וכאשר כתוב לנו $CD4 + CD8 -$ זה אומר שיש להם CD4 ואין להם CD8 או להיפך אם כתוב $CD4 - CD8 +$ ואלה כל מיני סימונים על מנת לדעת ולזהות אותם.

שלב ראשון שמתרחש בקורטקס, מגיעים תאי T ממוח העצם שהם נגיבי בהן והם $CD3 - CD4 - CD8$ כלומר אין להם את המרקרים האלה. זה בפוטנציאל שלהם אבל עדיין אין להם את כל ההתבטאויות של הרצפטורים האלה. הקומפלד הזה של כל התאים נקרא T precursor כלומר קדם תאי T. הם מתקדמים הלאה בתימוס בעקבות המיקרו סביבה באזור אחר, עדיין בקורטקס אבל באזור אחר והתאים הללו נהפכים להיות

Immature Thymocyte כלומר מתחילים לבטא

גם תאי TH וגם תאי TC וכמובן יש להם את CD3 ואת $CD3 + CD4 + CD8$ כלומר הם מתחילים להיות ספציפיים כל אחד למשהו מסוים. תאים שלא נהפכו מ- $CD3 - CD4 - CD8$ – ל- $CD3 + CD4 + CD8$ הם ימותו. ז"א מי שמת זה גם מי שלא מתפתח כמו שצריך. ויחד עם זאת הם



מתחילים לעבור סלקציה חיובית בקורטקס כלומר התאים הכחולים בתמונה התימוציטים הם מתחילים לדבר עם תאי אפיתל ספציפיים שמציגים אנטיגנים ושימו לב שהתאי אפיתל הם ספציפיים שיש להם תפקיד כמו תא מציג אנטיגן והם דומים לתאים הדנדריטים, והם מציגים בקורטקס לתאי התימוציטים השונים אנטיגן עצמי כלומר כל מיני אנטיגנים עצמיים שקיימים מגיעים לתימוס והן הם מתיגים להם אנטיגנים עצמיים, לא אנטיגן מבחוץ אלא אנטיגן עצמי ואז תא תימוציט שלא מצליח לתקשר אפילו תקשורת הכי בסיסית שיש עם תאי האפיתל גולרלו שהוא ימות ואלה שכן מתקשרים עם תאי האפיתל ולא משנה איך הם מתקשרים הם עוברים סלקציה חיובית והם יחיו משום שכל אלה שלא יודעים בכלל לתקשר עם תאים שמציגים להם דברים אז לא צריך אותם והם יעברו אפופטוזיס וימותו ופה מדובר על סלקציה חיובית. ויש כאן שני סוגים של סלקציה קודם כל סלקציה של מי שלא התפתח ולא הגיע לרמה הזאת שהוא אכן חיוב בכל המרקרים הוא ימות ע"י אפופטוזיס. וחץ מזה אחרי שהם הגיעו למצב הזה הם עוברים סלקציה חיובית ז"א שרק מי שיועד לתקשר עם MHC של תאי האפיתל יחיה ומי שלא ימות כי אין לו כושר של תקשורת. בהמשך הם מתקדמים הלאה אותם תאים ששרדו והם מגיעים למדולה בתימוס כלומר הכל קורה בתימוס ואז הם מתקשרים עם מאקרופאגים ודנדריטים שנמצאים בסביבה וכיצד הם מתקשרים? המאקרופאגים והדנדריטים מתקשרים איתם עם אנטיגנים עצמיים, מדובר כאן הכל על אנטיגנים עצמיים וכל זה קורה רק בתימוס ולא במקומות אחרים. ואז תימוציט שהצליח לתקשר עם מאקרופאג ודנדריט ופה ההתמקדות היא שהוא מתאים לאנטיגן עצמי ולא סתם עצם הקישור עם MHC אלא הוא מתאים לאנטיגן עצמי שמוצג לו ע"י ה-APC הוא יעבור סלקציה שלילית וימות. כלומר אלה שמתקשרים טוב ימותו ואנחנו לא רוצים אותם כי אם הם ישרדו פה והם מותאמים לאנטיגן עצמי סימן שהם לא מותאמים לאנטיגן זר ואם הם יצאו מהתימוס הם יגרמו למחלה אוטואימונית ויהיו אוטוראקטיבים. ולכן כל אלה שמותאמים לאנטיגן עצמי ימותו. ומי ישרוד? אלה שלא מותאמים והתקשורת שלהם לא טובה עם אנטיגן עצמי וזה מראה שהם יתקשרו טוב עם אנטיגן זר והם ישרדו. כל הסלקציות של ההתאמה זה גם אפיניות וגם אבידיות.

אפיניות? זה אומר שיש להם זיקה טובה והם מותאמים לאנטיגן עצמי ז"א אם יש להם אפיניות טובה לאנטיגן עצמי הם ימותו ואם יש להם אפיניות גרועה לאנטיגן עצמי אז הם יחיו.

אבידיות: מושג שאומר כמה רצפטורים TCR יש לו שמכירים טוב את האנטיגן העצמי וככל שיש יותר הרבה TCR שמתאימים טוב לאנטיגן עצמי אז הוא ימות יותר בקלות. הכמות של הרצפטורים שמזהים טוב את האנטיגן העצמי ומי שלא מזהה את האנטיגן העצמי ז"א שגם מבחינת האפיניות שלו לא מזהה את האנטיגן העצמי וכל הרצפטורים שלו לא מזהים את האנטיגן העצמי אז הם ישרדו ובסופו של דבר הם יהיו מזוריים ואנחנו נקבל בסופו של התהליך תאים שיהיו תאים שמזהים רק אנטיגן זר כי אלה שזיהו אנטיגן עצמי מתו ולא ששרדו יעברו פויפריציה והתמיינות ובסופו של דבר אנחנו נקבל רק תאים שהם CD4 או CD8 ביחד עם TCR CD3 ספציפי והם TH אפס נאיביים הם עדיין לא TH1 ולא TH2 שמזהה רק אנטיגן זר או CD8 וגם פה הם נאיביים. ואז הם יוצאים מהתימוס והולכים לפריפריה ומחפשים קשרי לימפה ובסופו של דבר בהשפעת המיקרו סביבה כאשר הם יקשרו ויוצג להם אנטיגן זר אם מדובר ב-TH נאיבי הוא יהפוך להיות או TH1 או TH2 אפקטורים וזיכרון. ואותו דבר CD8 נאיבי כאשר הוא יעבור את כל הסיגנלים שצריך הוא יעבור פויפריציה והתמיינות ונקבל CTL ז"א תאי T שהם אפקטורים ציטוטוקסיים או תאי זיכרון CTL. כל התהליך הזה מתרחש בתימוס עד ההליך שהם נהפכו להיות נאיביים וקיבלנו תאי CD4 או תאי CD8 כלומר TH אפס או TC נאיבי ואז הם יוצאים מהתימוס. וזה כל פעם מתרחש התימוס עם הזמן הולך ומתנוון אבל בסופו של דבר מה שנשאר לנו זה תאי הזיכרון. אם תא התחמק מהסלקציה מאיזה סיבה הוא תא אוטואימוני והוא תא שעלול לגרום למחלה אוטואימונית. חלק מתאי T שמגיבים כנגד אנטיגן עצמי שורדים בסלקציה השלילית והופכים לתאי Treg מטרתם למנוע תגובה אוטואימונית. הם תאים מווסתים. ז"א שיש כאן עוד אוכלוסיה של תאי T שלא כל כך הרבה נדבר עליהם שהם שורדים בסלקציה השלילית והתפקיד שלהם זה למנוע מחלה אוטואימונית.

רב תאי T שציינו כאן הם תאים שה-TCR שלהם זה מסוג אלפא בתא. בזמנו אנחנו דיברנו על זה שה-TCR זה מסוג אלפא בתא אבל צריך לדעת שיש אחוז מסוים של תאים שיבטאו TCR אחר מסוג גמא דלתא והם לא עוברים את כל הסלקציות והם נשארים כ- CD4-CD8 ועליהם היא לא מרחיבה.

סלקציות בתימוס

- לאחר הסלקציות אמורים לשרוד תאים לא אוטוראקטיבים ותאים בשלים ב TCR. תא שהתחמק יהיה אוטוראקטיבי.
- רוב תאי T יבטאו TCR מסוג $\alpha\beta$. כ 20% יבטאו TCR מסוג $\gamma\delta$. הללו לא עוברים את כל הסלקציות והם $CD4-CD8^-$.
- חלק מתאי T שמגיבים כנגד אנטיגן עצמי שורדים בסלקציה השלילית והופכים לתאי Treg מטרתם למנוע תגובה אוטואימונית. הם תאים מווסתים.

מחלות אוטואימוניות: מצגת 13:

יש לנו כל מיני דוגמאות למחלות אוטואימוניות כגון זאבת אדמנית, דלקת מפרקים סכרת נעורים, סוגי אנמיות, טרשת נפוצה, קולטיס, קורן, דלקות במעי ועוד. ובמצגת הזאת נדבר גם על סבילות חיסונית כיצד מונעים שלא יהיה מחלות אוטואימוניות.

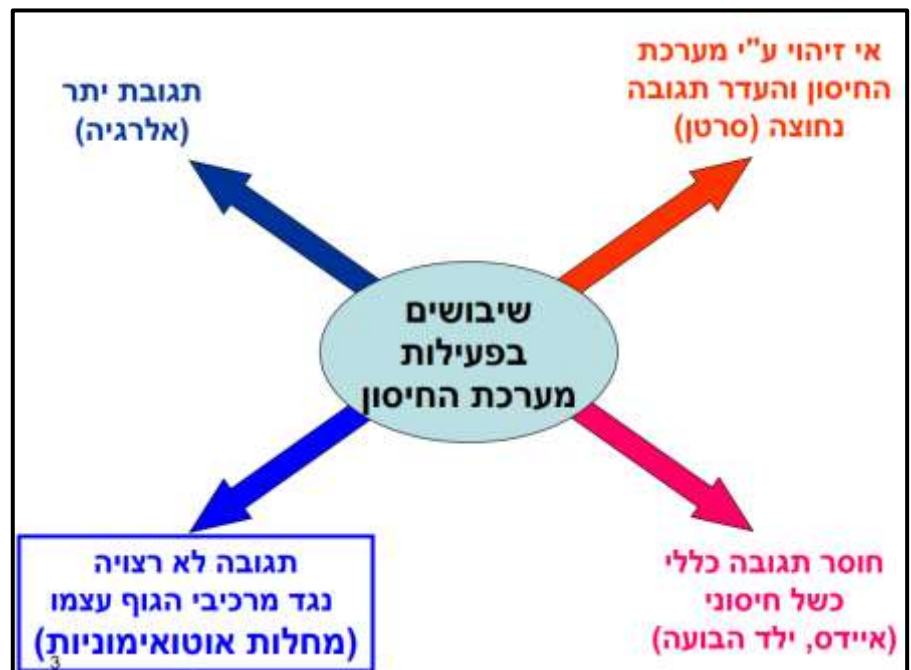
מהי ההגדרה של מחלות אוטואימוניות?

מחלה שבה הגוף מגיב בתגובה חיסונית (הומורלית או תאית) או גם וגם נגד עצמו.

כתוצאה מתגובה זאת חלה פגיעה חמורה ביכולתו של הגוף לתפקד כנדרש

אם אנחנו מדברים באופן כללי על שיבושים בפעילות של מערכת החיסון אז איזה שיבושים יש? ואיפה אנחנו מכניסות את המחלות האוטואימוניות?

שיבושים במערכת החיסון יכולים להיות כתגובת יתר או אלרגיה יכולים להיות מחלות אוטואימוניות ויש מכנה משותף בין שניהם למעלה בכחול זה כל מיני תגובות שהגוף מגיב יותר מידי כלומר אלרגיה או מחלות אוטואימוניות. מי שאלרגי זה לא אומר שתהיה לו מחלה אוטואימונית ומי שיש לו מחלה אוטואימונית זה לא אומר שתהיה לו אלרגיה. אבל זה על עיקרון שהגוף עובד יותר מידי שלא לצורך. לעומת זאת יש מצב הפוך של חוסר זיהוי של מערכת החיסון הגוף לא מזהה כל מיני דברים שהוא צריך לזהות למשל סרטן או כשל חיסוני שהאדם נולד עם חסר של משהו ממערכת החיסון. אז או שהוא נולד ככה הוא שזה נרכש כתוצאה מאיזה שהוא וירוס כמו האיידס. אז הכוחלים יש להם מחלות יתר והאדומים מחלות חסר.



וכרגע נדבר על מחלות אוטואימוניות:

כמה מחלות זווה יותר שכיחות? כ- 40 מחלות אבל יחד עם זה יש עוד מחלות אוטואימוניות שהן לא כל כך שכיחות. מה מותקף? איבר, רקמה, סוג של תאים. ויש כל מיני סוגים של מחלות אוטואימוניות. איברים יכולים להיות מותקפים או תאים מסוימים התקפה נוגדנית או התקפה תאית.

מי יחלה במחלה אוטואימונית?

מי שיש לו נטייה גנטית אבל גם יש לו ליקויים חיסוניים. בדרך כלל במחלות אוטואימוניות יש נטייה גנטית אבל גם משהו חיסוני פגום. יכול להיות נטייה הורמונלית כלומר נשים באופן כללי יש יותר סיכוי שהן יחלו מגברים. כלומר אם משפחה יש לה נטייה גנטית למחלה אוטואימונית סביר להניח שהנשים יחלו יותר מאשר הגברים. כי העניין ההורמונלי גם כן משפיע. אותו דבר נשים שיש להן נטייה גנטית לחלות אם הן יכנסו להריון, הריון יכול לעודד מחלה אוטואימונית שהיא קיימת ולהגביר אותה או יכול גם להפחית אותה ז"א שיש כאן איזה שהיא השפעה בהקשר של מחלות אוטואימוניות. אז נטייה הורמונלית מאוד משפיעה על מחלות אוטואימוניות. גם מעודדת ולפעמים גם לגרום למצב הפוך למשל במהלך הריון נשים שסבלו ממחלות אוטואימוניות יכולות לא לסבול או יכול להיות שהן דווקא יסבלו יותר. וזה תלוי איזה מחלה. רואים קשר בין ההורמונים למחלות אוטואימוניות.

בדרך כלל השילוב של הכול ביחד הוא יגרום למחלה אוטואימונית ז"א שיש נטייה גנטית וליקוי חיסוני, נטייה הורמונלית, וטריגר סביבתי. וכל זה נותן יותר סיכוי לפתח מחלה אוטואימונית.

אם אנחנו רוצים יותר להרחיב את הסיבות של מחלות אוטואימוניות ולא להגיד רק בצורה כללית אז נתמקד בנקודות הבאות:
מי שיש לו את אחד מהדברים הבאים יש לו יותר סיכויים לפתח מחלה אוטואימונית.

א. ליקוי בתיפקוד תאי T מדכאים- ישנם תאי T מווסתים שלא כל כך דיברנו עליהם כמו הטריגר שאמרנו במצגת הקודמת שהתפקיד שלו למנוע מחלות אוטואימוניות ואדם שיש לו ליקוי בתאים הללו יש יותר סיכוי שיפתח מחלה אוטואימונית.

ב. חסר ב-IgA- שנמצאים במוקזה יש לו סיכוי גדול יותר לפתח מחלה אוטואימונית.

ג. חסר במרכיבי המשלים בייחוד C4, C3, C2 הוא יחשף יותר לחיידקים והם גם יכולים לגרום לנו למחלות אוטואימוניות.

ד. נוגדנים נגד לימפוציטים- אם יש לו נוגדן שהורס לימפוציטים אז תהיה לו פחות שמירה כנגד חיידקים.

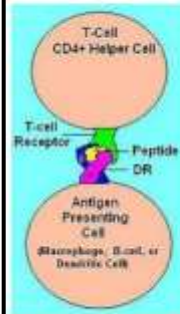
ה. גורמים הורמונליים

ו. זקנה- עם הגיל יש כל מיני שיבושים חיסוניים שיכולים לגרום למחלה אוטואימונית.

ז. גורמים גנטיים בולטים: HLA B8, HLA DR3, HLA DR4 בזמנו אנחנו למדנו שתואם הרקמות שלנו של בני אדם נקרא HLA ויש לנו סוגים שונים לכל אדם ב- MHC1 לכל אדם יש 3 סוגים A/B/C סוגי ה- HLA השונים יכולים לעודד יותר מחלה אוטואימונית. ואותו דבר גם עם MHC2 כאשר מדובר ב- HLA שמסומנת כ- D שלכל אחד יש את שלושת הסוגים כמו ABC אז מסוג DR3 ו- DR4 הם גם יש להם נטייה למחלות אוטואימוניות. ולמה הגורמים הגנטיים האלה יכולים לעודד מחלות אוטואימוניות?

שימו לב בתמונה למטה יש לנו DR ויש לנו מאקרופאג, תא B או דנדריט ויש לו MHC2 ולהם יבוא ליד ביטוי ה- DR DP DQ אז מה מיוחד ב- MHC2 האלה שהם גורמים גנטיים לפתח מחלה אוטואימונית ויש להם סיכוי יותר גדול לפתח מחלה. באופן כללי דבר ידוע שאדם מערכת החיסון שלו היא בינונית או רגילה ולא משהו מיוחד יש לו בדרך כלל HLA מסוג DR7 ומי שיש לו אותו אז הם אותם אנשים שה- HLA שלהם לא מציג הכי טוב את האנטיגן ולכן הם יכולים להיחשף לכל מיני מחלות וחיידקים. והם אנשים שיחלו אבל הם יתגברו על המחלה כי זה לא HLA גרוע אבל הם לא כל כך חסינים כנגד הידבקות של ווירוסים וחיידקים למיניהם. לעומת זאת ישנם אנשים שיש להם HLA DR3 אנשים שיש להם DR3 יש להם מערכת מצוינת והם כמעט ולא יהיו חולים. אם הם יתקלו בחיידקים אז המאקרופאג או הדנדריט יציג את זה בצורה מאוד טובה לתאי TH ולכן המערכת שלהם תחסל אותם מייד אותם אנשים שיכולים להיות בחדר סמוך לבן אדם חולה ולא להידבק כי מערכת החיסון שלהם תתקוף אותו מיד ומיד תאי מציגי אנטיגן יציגו את זה ב- HLA-DR3 שלהם בצורה כל כך טובה שהמערכת החיסון תזהה את זה מיידית ותתפתח מיידית והם לא ירגישו בחולי. למי שיש HLA-DR3 זה מצוין בקטע שיש לו מערכת חיסונית איתנה ולמי שיש HLA-DR7 מערכת חיסונית פחות טובה אבל מה יקרה אם מערכת החיסון תתבלבל ויקרה משהו ויתחיל להיות לו משהו אוטואימוני? מי יסבול יותר זה שיש לו HLA-DR7 או זה שיש לו HLA-DR3? התשובה היא זה שיש לו HLA-DR3 למה? כי הם יציגו את אותו האנטיגן העצמי של האדם כל כך טוב בצורה כזאת שמערכת החיסון היא מייד תזהה ותתקוף. כלומר ההצגה הטובה הזאת היא תגרום לזיהוי מהיר של התאים האוטואימוניים האלה והם יתקפו יותר טוב והזיכרון יהיה יותר טוב. כלומר HLA-DR3 הוא אומנם טוב מאוד להצגה של כל מיני דברים זרים והוא יהיה מצוין כי אנחנו נתגבר על הפולש אבל אם יהיה בלבול ויהיה כאן משהו אוטואימוני ותתפתח מחלה אוטואימונית והתאים יתקיפו את הגוף שלנו כאילו זה משהו זר אז זה יוצא שלמי שיש לו HLA-DR3 זה יגרום שההצגה של אותו אנטיגן שאנחנו לא רוצים שהוא יוצג אבל הוא יוצג כאן כל כך טוב כאילו זה משהו זר אבל זה יהיה משהו עצמי בהצגה כל כך טובה שזה יגרום בסופו של דבר לפוליפרציה מהירה של תאי TH והתקפה אוטואימונית ולכן מאוד שכיח שלמי שיש לו מחלות אוטואימוניות יש לו HLA-DR3 אז בעצם יש לו גם יתרון וגם חיסרון. אז הדברים האלה הם יותר מרחיבים את הסיבות למחלות אוטואימוניות מלבד מה שלמדנו לפני זה כמו נטייה גנטית וכולי.

סיבות לפתח מחלות אוטואימוניות:



- א. ליקוי בתיפקוד תאי T מדכאים
- ב. חסר ב-IgA
- ג. חסר במרכיבי המשלים בייחוד C2, C3, C4
- ד. נוגדנים נגד לימפוציטים
- ה. גורמים הורמונליים
- ו. זקנה
- ז. גורמים גנטיים הבולטים: HLA B8, HLA DR3, HLA DR4
- **חשוב לדעת:** אדם בעל מע. חיסון בינונית או רגילה כגון HLA-DR7 לא ייפגע בגופו באופן קשה אם מע. החיסון שלו "תתבלבל" ותתקוף את רקמותיו.
- לעומת זאת, אדם בעל תואם רקמות HLA-DR3, קרי בעל מע. חיסון יעילה ביותר- ייפגע ביתר שאת אם מע. החיסון שלו "תתבלבל" ותתקוף את רקמותיו. **HLA-DR3 שכיח במרבית מחלות האוטואימוניות.**

אנחנו רוצים לקחת חלק מהדברים ולפרט אותם. עד עכשיו דיברנו באופן כללי אם יש ליקויים כלשהם אז זה יצור לנו מחלות אוטואימוניות אבל עכשיו אנחנו רוצים לקחת את הסיבות ולהראות את המנגנון עצמו, כיצד נוצר מחלה אוטואימונית, על המנגנון עצמו בצורה מפורטת. איך הוא נוצר ולמה הוא נוצר הרי בסופו של דבר אנחנו יודעים שהתאי T האוטואימוניים אמורים למות בתימוס אנחנו ראינו שיש לנו שם סלקציות. אז למה נוצרות מחלות אוטואימוניות?

מנגנון אחד זה יצירת אנטיגנים חדשים כלומר אנחנו יודעים שבתימוס ישנם אנטיגנים אפילו עוד מהתקופה העוברית, כל הזמן יש אנטיגנים עצמיים שמגיעים לתימוס ואז אותם תאים שמזהים את האנטיגנים העצמיים האלה אמורים למות ופה מדובר על אנטיגנים עצמיים שכבר נמצאים בגוף ומגיעים לתימוס אבל ביש מקרה שנוצר לי אנטיגן עצמי חדש, כתוצאה מקרינה או מכל מיני וירוסים, חיידקים או חומרים כימיים שגרמו לשיבוש האנטיגנים העצמיים המקורים שיש לי ועכשיו אותם אנטיגנים עצמיים השתנו ומאחר והם השתנו אז הם לא אותם אנטיגנים עצמיים שהופיעו בתימוס כי בעיקר בתקופה העוברית ובהמשך התימוס הוא בשיא התיפקוד שלו וכאשר במהלך החיים נוצרו אנטיגנים עצמיים קצת חדשים המערכת החיסון לא מזהה אותם והיא חושבת שהם זרים כי מבחינתה זה משהו זר לא עצמי. אותם אנטיגנים עצמיים שהשתנו הם לא הגיעו לתימוס הרי אם הם היו מגיעים לתימוס והיה תא T שמזהה אותם אז התא T היה מת אבל אלה חדשים ולא הגיעו לתימוס ויש תאי T שמזהים אותם והם ימשיכו להתפתח ויתחילו לתקוף אותם כגוף זר.

מנגנון שני: אנטיגן סמוי ומה הכוונה? ישנם אנטיגנים עצמיים שהם סמויים למערכת החיסון כלומר מערכת החיסון לא רואה אותם למה? כי יש איזה שהוא מחסום כמו שיש מחסום דם מוח אז ישנו גם מחסום באזור העין, ובאשכים ז"א שהדם לא מגיע לאזורים הללו אז הכוונה לאזור האשכים, המוח והעין. ישנם כל מיני אנטיגנים עצמיים שנמצאים באזורים האלה שבאופן רגיל הם לא מגיעים למחזור הדם והם מוסתרים כאילו חומה אנטומית ומימלא הם לא יבואו במגע עם מערכת החיסון ואותם אנטיגנים הללו הם לא יגיעו לתימוס כי הם מוסתרים. אמרנו שבאופן כללי האנטיגנים העצמיים אמורים להגיע לתימוס מהגוף אבל מהאזורים הללו לא יגיעו אנטיגנים עצמיים אל התימוס ויצא מכך שגם אם נוצר תא אוטואימוני שמזהה כל מיני חלבונים ופפטידים שנמצאים בעין, חלבוני עדשת העין למשל אז גם אם הוא מזהה אותם התא הזה בעצם לא ימות כי החלבונים הללו לא מגיעים לתימוס אז אם יש תא כזה הוא לא ימות אבל גם אם הוא לא ימות כי אף אחד לא הציג לו אותו בתימוס את החלבונים הללו הוא גם לא יתקיף את האזורים הללו כי האזורים האלה מוסתרים בחומה אנטומית ז"א שאין סיכוי שתפתח מחלה אוטואימונית כלומר יש סיכוי שיווצרו תאים אוטואימוניים כאלה בגלל שהאנטיגנים הללו לא הגיעו לתימוס אז יש סיכוי שיש תאי T כאלה ששורדים ולא ימותו בסלקציות הללו אבל התאים האלה לא אמורים להגיע לאזורים האלה כי שם חומה אנטומית אז לא תיווצר לנו מחלה אבל אם יש נזק לאזורים הללו ויש פרצה של החומה האנטומית למש אדם שעבר איזה שהיא תאונה ויש נזק לעדשת העין ויש דם וישנו שחרור של חלבוני העדשה ואז החומה האנטומית נפרצת ובסופו של דבר התאים שאכן שרדו את הסלקציה תאי T האוטואימוניים אז הם יפגשו את החלבונים הללו וממלא תיווצר מחלה אוטואימונית ולכן צריכים להיזהר שבמקומות הללו לא תהיה פרצה, דליפה והחומה האנטומית לא תישבר. לפעמים החומה האנטומית הזאת יכולה להישבר גם לא כתוצאה מאיזה שהוא תאונה לפעמים זה יכול להיות מוורוס שגרם לאיזה שהיא דליפה של החומה האנטומית במקומות הללו ואז זה גורם למחלה אוטואימונית.

מחלות אוטואימוניות = מחלות על רקע חיסון עצמי.

בתהליך ההבשלה – היו תאים שהתחמקו מהסלקציה החיובית/ והשלילית.
גורמים לשבירת הסבילות החיסונית

1. יצירת Ag חדשים. כאשר נעלמים, עוברת תסמונת המחלה.
יכולים להגרם ע"י:



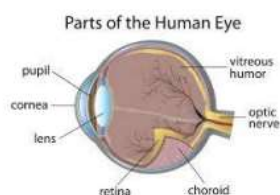
https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcRXo9VF3OzI2Tpm18-eCoSmNiv2mH_0aiGtgwG_EDGgmW2hnrXO&usqp=CAU

א. הפטון, המתקשר לחלבון בגוף וגורם ליצירת Ag חדש.
ב. שינוי במבנה המולקולות האנטיגניות ע"י חום, קור,

קרינות, UV

ג. שינוי במעטפת התא ע"י חומר כימי, חיידק, אנזים, וירוס.

2. אנטיגן סמוי (אשך מח ועין). Ag שבד"כ באופן רגיל לא מגיע למחזור



הדם (מוסתר בחומה אנטומית). לדוגמא נזק לעדשה העין
שחרור חלבוני עדשה

יצירת נוגדנים
עלול
דלקת בעין הבריאה

מנגנון שלישי: בשלות האנטיגנים כלומר צריכים לדעת שהמנגנון החיסוני ההתפתחות שלו כבר נוצר בשבוע ה-12 של העובר אבל ישנם אנטיגנים מסוימים בגוף שהם מתפתחים הרבה יותר מאוחר מתחילת ההתפתחות של המנגנון החיסוני למשל התפתחות קדם תאי זרע, בלוטות חלב, וכל אותם אנטיגנים של אותם דברים הם מתפתחים מאוחר יחסית מתחילת ההתפתחות של מערכת החיסון. ואז מה שקורה אם נוצר תא T שהוא מותאם לחלבונים בבלוטות חלב או מותאם לתאי זרע והתא T הזה מתפתח בתימוס ולא מוצג לו שום אנטיגן עצמי כזה אז יוצא שאותו תא T הוא ישרוד את הסלקציות והוא יוצא מהתימוס וישרוד את הסלקציות. ועוד לא התפתחו התאי זרע ובלוטות החלב וכאשר יתפתחו תאי הזרע בהמשך החיים אז בנתיים התאי T ששרדו את התימוס הם כבר יצאו מהתימוס וברגע שהם יפגשו את אותם אנטיגנים הם יתקפו אותם כי הם שרדו את התימוס ולא מתו. אז אנחנו מדברים על אנטיגנים מסוימים המתפתחים מאוחר יחסית להתפתחות המנגנון החיסוני אז מימלא התאים הללו שהם אוטואימוניים הם שרדו את הסלקציה כי הם נוצרו עוד לפני שהתפתחו האנטיגנים האחרים שאליהם הם מותאמים ולכן הם ישתחררו מהתימוס ובהמשך זה יצור מחלה אוטואימונית ואנחנו צריכים לדעת שבכל זאת התאי זרע הם סמויים ולכן כל עוד החומה האנטומית היא שלמה ולא נפרצה אז לא תיווצר מחלה אוטואימונית אבל יכול להיווצר כנגד בלוטת חלב או כל מיני מחלות אוטואימוניות כנגד העור.

מנגנון רביעי: אנטיגנים המגיבים התגובה מוצלבת:

ישנם חיידקים מסוימים כמו סטרפטוקוקוס שיש לו פפטידים מסוימים שדומים מאוד לפפטידים שלנו. דומים מאוד לכל מיני פפטידים שנמצאים בלב, במפרקים. וכאשר בן אדם נחשף לחיידק סטרפטוקוקוס ולא לוקח אנטיביוטיקה על מנת למגר את החיידק הזה. (כאשר יש סטרפ חייב לקחת אנטיביוטיקה ולסיים אותה עד הסוף) והוא סמך על עצמו שמערכת החיסון תחסל את החיידק, ולכאורה מערכת החיסון יכולה לחסל את הסטרפ, יקח זמן אבל היא אכן יכולה. אז מה בעצם יקרה? האדם יפתח נוגדנים כנגד החיידק והוא יתגבר על המחלה ובפעם הבאה אותו בן אדם לא מעוניין לקחת אנטיביוטיקה ושוב סומך על עצמו והפעם הוא יפתח נוגדנים טובים יותר כנגד הסטרפ. אבל מה שיקרה זה שהנוגדנים הם יהיו טובים יותר והם יכולים להתבלבל ובמקום לתקוף את הסטרפ או במקביל להתקפה של הסטרפ הם יתחילו לתקוף כל מיני דברים אצלו בגוף שדומים לפפטידים של אותו חיידק וזה נקרא מימיקרי = חיקוי. ומפעם לפעם הנוגדנים האלה לא צריכים התאמה כל כך מושלמת וגם התאמה חלקית תיתן להם את האופציה לתקוף. אז יוצא שהם יתקפו בקלות יותר אזורים מסוימים בגוף שלנו ויגרמו למחלות אוטואימוניות ולכן כאשר אנחנו אומרים שחיידקים מסוימים יכולים לגרום למחלות אוטואימוניות זאת הכוונה, מימיקרי כלומר זה לא החיידק עצמו גרם למחלה האוטואימונית כלומר הכוונה היא שיצרנו נוגדנים שהם מותאמים גם למשהו עצמי משום שהחיידק עצמו יש לו פפטידים וחלבונים מאוד דומים לחלבוני הגוף שלנו וכאשר אנחנו יוצרים נוגדנים כנגד אז הנוגדנים הללו יכולים גם להתאים לעצמנו ואז לגרום למחלה אוטואימונית.

מוטציה:

קרינה או כל מיני חומרים כימיים למיניהם יכולים לגרום לאנטיגנים חדשים, אם יש אנטיגנים חדשים או איזה שהיא מוטציה ומוטציה יכולה להיות מוטציה כנגד אנטיגנים עצמיים ואז מערכת החיסון ובצדק לא מזהה אותם או מוטציה יכולה להיות מוטציה גם בתאי T שתאי T ישתנו וממלא הם עכשיו מתפקדים לא טוב ותוקפים דברים עצמיים.



ואלה הסיבות והמנגנונים למחלות אוטואימוניות.

ואם יש חסר במרכיבים הללו יש יותר סיכוי למחלות אוטואימוניות כי אז אנחנו נחשף ליותר חיידקים.

א. ליקוי בתפקוד תאי T מדכאים ב. חסר ב - IgA ג. חסר במרכיבי המשלים בייחוד • C2, C3, C4 ד. נוגדנים נגד לימפוציטים • ה. גורמים הורמונליים • ו. זקנה. :הבולטים גנטיים: HLA B8, HLA DR3, HLA DR4 וגורמים הורמונליים יכולים לזרז מחלות אוטואימוניות.

ובתמונה הבאה אנחנו יכולות לראות דוגמא למימקרי שיש איזה שהוא פפטיד **TTHYGSLPQK MBP (66-75)** והפפטיד הזה הוא פפטיד עצמי ויש פפטיד של איזה שהוא חיידק או וירוס **ICGYGSLPQE HBV-P (589-598)** שימו לב שהחלקים הם מאוד דומים בין הפפטיד שלנו לבין הפפטיד של המזהם והנוגדנים מתבלבלים ובמקום לתקוף את החיידק הם עלולים לתקוף את הפפטיד העצמי ולא לשים לב שהוא רק שונה וכל הם גורמים למחלה אוטואימונית ובדורות המתפתחים יותר בתגובה השניונית, השלישונית וכן הלאה ההתקפה תהיה חזקה יותר והנוגדנים הם פחות צריכים שזה יהיה כפפה ליד ושתהיה התאמה מושלמת וגם עם התאמה חלקית הם יתחילו לתקוף. הם יתקפו את החיידק אבל יתקפו גם את עצמנו.

מהו דמיון בין פפטידים?

1. הומולוגיה מושלמת

TTHYGSLPQK MBP (66-75)
ICGYGSLPQE HBV-P (589-598)

2. חשיבות רק לעמדות מסוימות

VVHFFKNIVTPR MBP (86-97)
LVHAFVRDFAQLL HSV terminase

3. דמיון פונקציונלי בלבד

VHFFKNIVTPRTP MBP(87-99)
GGLLAHVISA KKA predicted peptide

אנחנו צריכים באופן כללי לדעת שעל אף שיש תאי T אוטואימונים ששרדו את התימוס או מאיזה סיבה אחרת שאנחנו ציינו מקודם ללא סיגנל קו-סטיומולטורי אנחנו יודעים שבהתחלה TH אפס הוא צריך שיהיה שני סיגנלים על מנת שהם יופעלו ולא רק התאמה בין ה-MHC ל-TCR אלא צריך גם B7 – CD28 וזה עוד משהו שגורם להפחתה. כלומר הם לא מיד יתחילו לתקוף ואם לא יהיה להם את הסיגנל השני כי לפעמים אין את הסגנל השני אז הם יהיו אנרג'י. אז יוצא מכך שגם אם הם קיימים הם מיד יתחילו לתקוף. אז קודם כל אנחנו יודעים שיש לנו את הסלקציות בתימוס, אנחנו יודעים שיש לנו חומה אנטומית, ואנחנו יודעים שהם לפעמים יכולים להיהפך לאנרג'י וזה לא מחייב שהם ישר יתחילו לתקוף.

מנגנונים המקטינים סיכוי למחלות

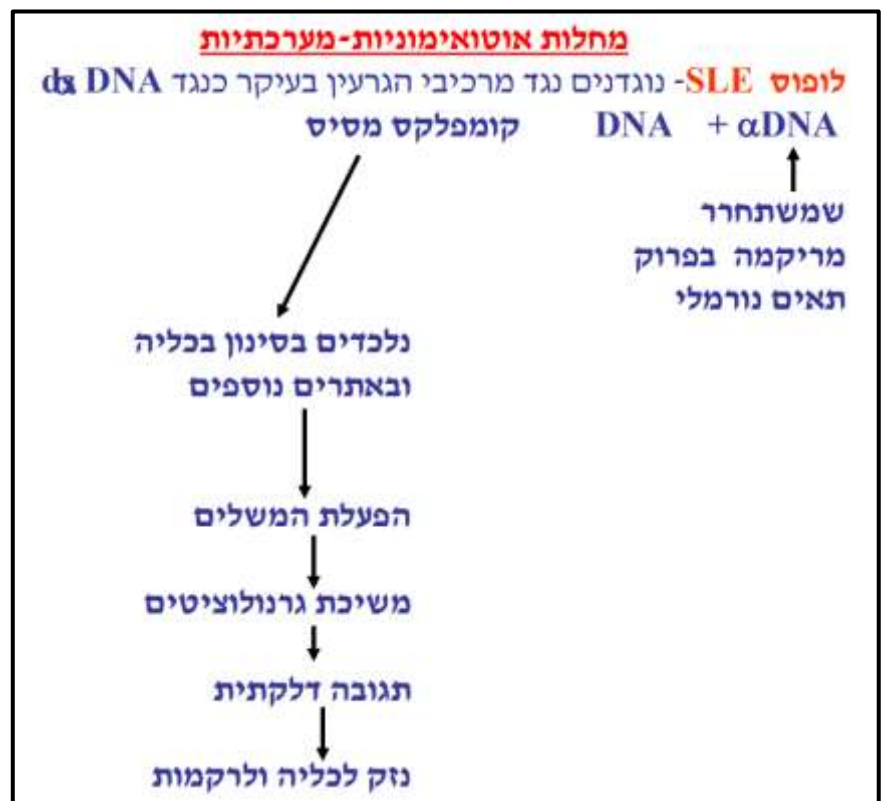
אוטואימוניות:

- א. בתהליך ההבשלה - סלקציה חיובית ושלילית
- ב. אין הפעלה אדפטיבית ללא סיגנל קו-סטיומולטורי מהמערכת המולדת.
- ג. תאי B דורשים סיגנל קו-סטיומולטורי מתאי T
- ד. העדר סיגנל קו-סטיומולטורי – אנרג'יה!

המחלות האוטואימוניות מחולקות שהן ייחודיות לאיבר או שהן לא ייחודיות לאיבר, סיסטמיות והן תוקפות כל מיני אברים בגוף.

היפרתירואידיזם

לחולים במחלה הזאת יש פעילות יתר של בלוטת התריס. זוהי מחלה מערכתית. קוראים לזה גם זאבת אדמנתית בגלל האדמומיות שיש בפנים בצורה של זאב. או **לופוס SLE**. במחלה הזאת מוצאים נוגדנים נגד מרכיבי גרעין התא, בעיקר נגד ה-DNA. קוראים לזה נוגדנים אנטי DNA (עם סימן של אלפא). ברגע שהתא מתפרק וה-DNA משתחרר (בצורה טבעית) מערכת החיסון (נוגדנים) תוקפת את ה-DNA ומתקבל קומפלקסים של נוגדנים ו-DNA שזה מסיס. הם נלכדים בסינון בכליה ובמפרקים ובאתרים נוספים בגוף. הוא גורם להפעלה של מערכת המשלים ומשיכת גרנולוציטים, כל מיני תאים לבים. ונוצרת תגובה דלקתית ויש נזק לכליה ולרקמות שונות ולכן זה מערכת. יחד עם זה נמצא כל מיני תופעות מוזרות בהמשך (לויקוציט בולע לויקוציט ועוד). בכל מקום שבו נלכדים הקומפלקסים תהיה דלקת (מפרקים, כליה וכו').

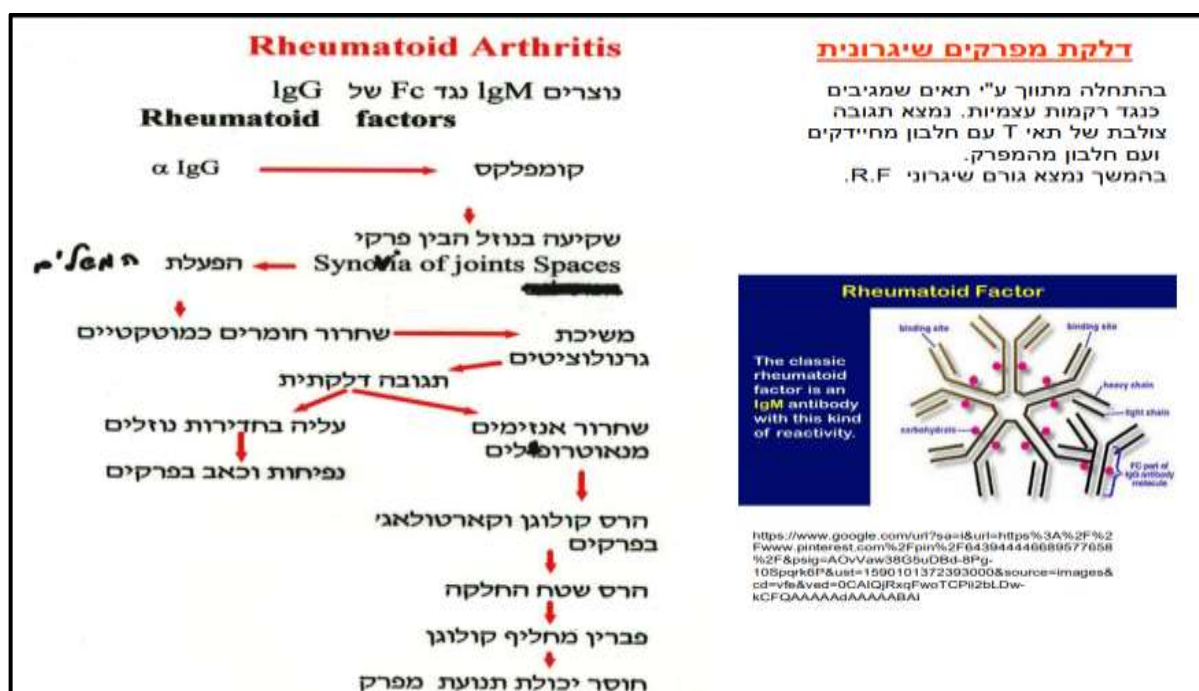


דלקת מפרקים שיגרנית

במחלה הזאת מערכת החיסון תוקפת את המפרקים עצמם, (וזה שונה SLE אלא על המפרקים עצמם כי ב-SLE אנחנו מקבלים דלקת במפרקים כתוצאה מהקומפלקסים שהם נלכדים בכל מיני אזורים בגוף ואם הם ילכדו במפרקים נקבל דלקת מפרקים ואם הם ילכדו בכליה נקבל דלקת בכליה) ולעומת זאת בדלקת מפרקים שיגרנית זה מערכת החיסון שתוקפת את המפרקים ויש דלקת קשה של המפרקים ועיוותים שלהם.



בהתחלה מוצאים שישנם תאים שמגיבים כנגד רקמות. חושבים שיש מימיקרי כלומר חלבונים במפרקים שדומים מאוד לחלבונים בחיידקים וכאשר האדם נחשף לחיידק מסוים כמו סטרפטוקוק או חיידק אחר והם לא נכחדו לגמרי ובסופו של דבר נוצר זיכרון חיסוני כנגד החיידק הזה ונוצרו תאים שהם יודעים לתקוף את החיידק כי הם מזהים כל מיני חלבונים מסוימים זרים שלו והם תוקפים אותו אז הם גם מזהים חלבונים עצמיים במפרקים וככה זה בעצם מתחיל. תאי T שמתחילים לתקוף בהמשך מוצאים גורם שיגרני שנקרא **RHEUMATOID FACTOR - גורם ראומטואידי RF** וזה בלי קשר למה שהיה בהתחלה וזה בעיקר מה שגורם למחלה. הגורם השיגרני אומר שנוצרו נוגדנים IGM שהידיים שלהם ה- FAB שלהם מזהים IGG כלומר הם מזהים את הרגליים של ה- IGG ותוקפים אותם, כלומר הנוגדנים IGM תוקפים נוגדנים אחרים בגוף של IGG את הרגליים שלהם. הנוגדני IGM האלה קוראים להם אנטי IGG כלומר הם נוגדנים שתוקפים IGG אז יש בעצם קומפלקס של אנטי IGG ששוקעים במפרקים ואז מפעילים את המשחים ומושכים גרנולוציטים ואנחנו מקבלים תגובה דלקתית והרס של אותו אזור שגורם גם לחוסר גמישות של האזור עד כדי כך שיש חוסר יכולת של תנועה של המפרק. אז שימו לב שהדלקת מפרקים השיגרנית לעומת ה- SLE שהקומפלקס שם זה אנטי DNA קומפלקס ששקעו במפרק וגרמו לדלקת. ובדלקת שיגרנית זה קומפלקס של אנטי IGG וגם התאים עצמם שתוקפים את המפרק ויש התקפה ישירה של המפרק.



קדחת שיגרנית: Rheumatic Fever: RF אבל RF Disease כלומר מחלה ולא גורם שיגרני.

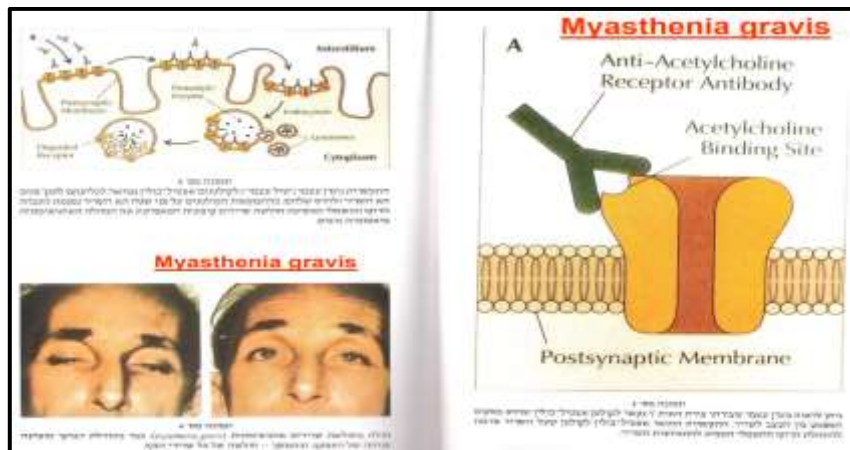
אנחנו גם כאן מוצאים מימיקר אבל פה להבדיל ממה שהיה בדלקת מפרקים שיגרנית היה מימיקר של תאי T עם החלבונים במפרק ופה אנחנו מוצאים מימיקר של נוגדנים כתוצאה מאיזה שהוא חיידק שלא התפטרנו ממנו כמו שצריך כלומר שהבלענים הרגילים בלעו אותו אבל זה המשיך להתקדם ונוצר לנו זיכרון ונוצרו גם נוגדנים שמזהים את החיידק והנוגדנים הללו הם אלה שעושים מימיקר. הם מזהים גם דברים שדומים לנו שנמצאים במפרקים ובכל מיני מקומות אחרים או בלב שמאוד מאוד דומים לחיידק והנוגדנים האלה מתבלבלים ותוקפים את האזורים העצמיים שלנו. בדרך כלל המחלה הזאת מופיעה כמה שבועות לאחר זיהום בזן מסויים של חיידק סרפטוקוקוס ואז הרבה פעמים יש דלקת מפרקים ומתחיל להיות גם כן פגיעה בלב ובשסתומים וזה מחמיר עם כל זיהום חדש. לכן ישנם חיידקים שפשוט מייב לא לחכות שמערכת החיסון שלנו תתגבר עליהם אלא פשוט לחסל אותם ע"י אנטיביוטיקה.

קדחת שיגרנית Rheumatic fever

- **דמיון אנטיגני בין פתוגן למרכיב רקמתי. תגובה צולבת של נוגדנים שנוצרו בעקבות החיידק עם תאים עצמיים.**
- **המחלה מופיעה כ- 2-3 שבועות לאחר זיהום בזן מסויים של החיידק סטרפטוקוקוס. לאחר שהזיהום בגרון חולף מתפתחת לפעמים דלקת מפרקים, לעיתים פגיעה בלב ובשסתומים שמחמירה עם כל זיהום מחדש.**

Myasthenia gravis:

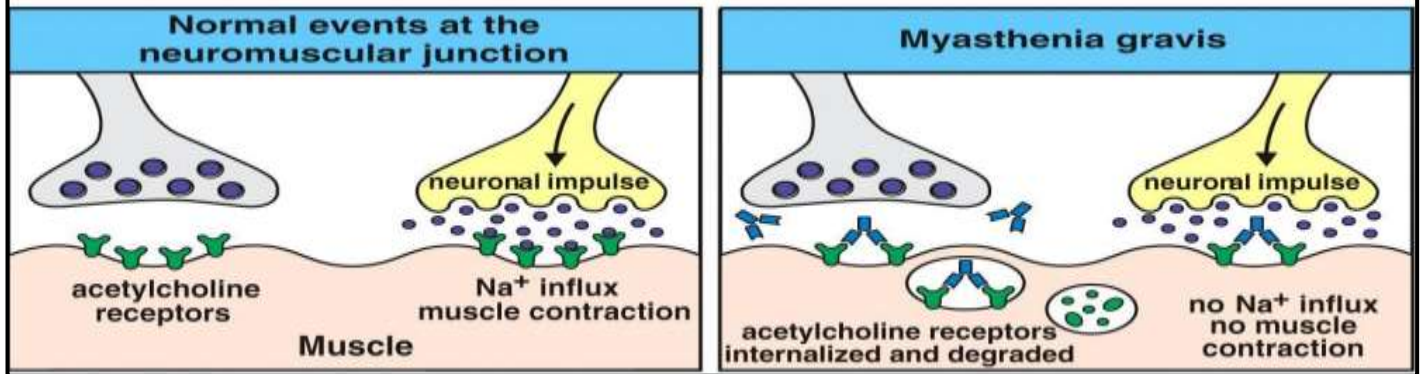
אנשים שקמים בבוקר והעיניים שלהם לאט לאט צונחות בעקבות צניחה של העפעף ויש חולשה של כל שרירי הגוף. המחלה הזאת גורמת לחולשת שרירים קשה, אדם קר בבוקר בסדר ולאט לאט אין לו כוחות לכלום ואפילו לפתוח את העפעף הוא לא מסוגל. במצב רגיל יש לנו אצטיל כולין כשמשחרר הגירוי המתאים והאצטיל כולין אמור להיקשר לרצפטורים לאצטיל כולין ואז זה משפיע על השריר ומה שקורה במחלה הזאת, נוצרים נוגדנים שתוקפים את האצטיל כולין רצפטור. הם נקשרים לאצטיל כולין רצפטור ואז התאים מכניסים הכל באנדוציטוזיס ומפרקים את אותם רצפטורים ואין רצפטורים לאצטיל כולין ויוצא מכך חולשת שרירים וכל פעם נוצרים חלבונים חדשים\ רצפטורים חדשים במהלך השנה ולכן אדם קם בבוקר ועדיין לא מרגיש את העייפות ובמהלך היממה לאט לאט הנוגדנים מתחילים לתקוף את הרצפטורים החדשים והוא מתחיל להרגיש עייפות קשה מאוד וזה תלוי כמה נוגדנים יש. במחלה זו יש היקשרות של נוגדנים לקולטנים של אצטיל כולין וגורמים לאנדוציטוזיס בתא שריר ולהרס של הקולטנים וכך מתמעטים הקולטנים ונפגמת העברת הדחף החשמלי ומופיעה חולשת שרירים קיצונית. מחלה קשה מאוד.



ופה בתמונה יש לנו השוואה בין מצב רגיל שיש את הכיווץ של השריר והפעלתו ובמחלה יש את הנוגדנים ויש פירוק של הרצפטורים של אצטיל כולין ויש גם כל מיני ניסויים במחלה הזאת על בעלי חיים כדי לנסות למצוא פתרון למחלה.

נוגדנים כנגד הקולטן לאצטיל כולין

Myasthenia gravis



טרשת נפוצה: Multiple sclerosis

נפגע המיאלין שעוטף את תאי העצב. יש הסתננות של לימפוציטים תאי TH1 או T ציטוטוקסי לתוך מערכת העצבים המרכזית ואז נוצר חוסר במעטפת השומנית כלומר אין בידוד בין תא עצב אחד לשני ויש קצרים ואז מתחיל להיות שיתוק. וגם פה יש ניסויים בבעלי חיים כדי למצוא פתרונות למחלה הזאת.

שימו לב שבמחלות האלו שאנחנו דיברנו יש התקפות ואז יש הרפיות וזה לא כמו סוכרת נעורים שיש התקפה של מערכת החיסון והיא נמשכת ונמשכת עד הרס מוחלט. במחלות אוטואימוניות יש גם הפוגות.

Multiple sclerosis

טרשת נפוצה (איבר אחד-המח) נפגע המיאלין העוטף את תאי העצב. ישנה הסתננות של לימפוציטים TH1 לתוך מע. העצבים המרכזית. נוצר חוסר במעטפת שומנית. כלומר אין בידוד בין תא עצב אחד לשני ומופיעים "קצרים". במחלה חולשה בגפיים, שיתוקים ועיוורון חולף. המחלה מתאפיינת בהתפרצויות ונסיגות הנובעות מהתקפת הלימפוציטים.

בחיות: Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)

Myelin basic protein (MBP)-השראה בחיות

Mouse after induction of EAE (left), compared with normal healthy mouse

Mice injected with myelin basic protein and complete Freund's adjuvant develop EAE and are paralyzed

The disease is mediated by myelin basic protein-specific T_H1 cells

Disease can be transmitted by transfer of T cells from affected animal

היפר תירואידיזם (Graves disease)

נודנים נגד קולטנים לתירואיד TSH הורמון. בלוטת התריס מפרישה הורמונים חשובים T3 T4 ואנחנו גם יודעים שישנו הורמון שנקרא TSH שהוא מופרש מההיפופיזה וההורמון הזה אמור להפעיל את בלוטת התירואיד על מנת שהיא תפריש את ההורמונים. במצב נורמלי ה-TSH מגיע מההיפופיזה והוא אמור להיקשר ל-TSH רצפטור ולעודד את התירואיד להפריש את ההורמונים שלה. מה שקורה במחלה הזאת מוצאים נוגדנים שנקשרים ל-TSH רצפטור והנוגדנים בהשוואה למה שלמדנו מקודם הם לא גורמים לדיכוי אלה הם גורמים להגברה של הגירוי. מגבירים את התירואיד ואז הם מייצרים הרבה T3 ו-T4 והרבה הורמונים. ולכן גם בזמנו הגדרנו את זה כיתר רגישות והגברה ביולוגית. אז יש כאלה שמכניסים את זה גם למחלות אוטואימוניות כי בסופו של דבר זה נוגדנים עצמיים שגורמים לזה והם נקשרים לרצפטור של TSH וגורמים להגברת הורמונים. איפיון המחלה זה פעילות יתר, רזון, הזעת יתר, עיניים בולטות כי הרקמת חיבור שם מתרופפת ויש שם הרבה בצקות, זה לא המבנה של העין אלא זה נוצר. דופק מהיר ונטייה לשלשולים, נשירת שיער וכל זה השפעה של הכמות הגדולה של ההורמונים שמופרשים.

פעילות יתר של בלוטת התריס



תמונת מס' 12
מראה טיפוסי של זוללה בולטת
תורידות (פעילות יתר של בלוטת
התריס). ניתן לראות בלתי נין
(אקסוסתלמסוס) וכן זוללה של
בלוטת דודריס (נקב - Colles).

היפר תירואידיזם (Graves' disease)
בלוטת התריס נמצאת בקדמת הגרון ומפרישה הורמון תירוקסין המפעיל את כל הפעילויות בגוף. הורמון המופרש מבלוטת יתרת המוח (היפופיזה) מפעיל את תאי הבלוטה להפריש תירוקסין. במחלה תירוקסיקוזיס (היפר תירואידיזם) נוגדנים נקשרים לקולטן להורמון TSH מיתרת המוח ומפעילים אותו ובכך מופרש בסוף כמות גדולה של תירוקסין. איפיון המחלה: פעילות יתר, רזון, הזעת יתר, עיניים בולטות (רקמת החיבור שם מתרופפת וכן יש בצקות בעפעפיים), דופק מהיר, נטייה לשלשול ונשירת שיער.

מצב הפוך זה תת פעילות של בלוטת התריס שקוראים לזה היפו תירואידיזם (השימוטו):

יש לזה כמה סיבות ואחת הסיבות זה שמוצאים נוגדנים שמשתקים וגורמים לחסר של הפרשת ה-T3 וה-T4 אז איפיון המחלה היא שפעילות הגוף מתבצעת ברמה נמוכה כי יש פחות רמה של נוגדנים. חוסר תאבון, עור גס מאוד כי הוא מתחלף, קול צרוד, דופק איטי, ועייפות תמידית.

תת פעילות של בלוטת התריס



תמונת מס' 14
הזולח מבוהק עם תת-פעילות בלוטת
התריס. עור הבנים גס עט חריב
קטנים. הזולח דופק איטי וקול צרוד
חזית לוקח מבוהק. הוא איטי מאוד
בתנועתו.

היפו תירואידיזם (השימוטו) - נוצרים נוגדנים
הנקשרים לקולטן להורמון המופרש מיתרת המוח (היפופיזה) והאחראי על הפרשת הורמון מבלוטת התריס. בכך הם **משתקים את הקולטן**, כלומר אין הפרשה של בלוטת התריס. או נוגדנים נגד רקמת התירואיד: תירוגלובולין ומיקרוזומים, תירואיד פראוקסידאז שברקמה. **איפיון המחלה:** פעילות הגוף מתבצעת ברמה נמוכה מאוד: חוסר תאבון, עור גס מאוד, עצירות, קול צרוד, דופק איטי מאוד ועייפות תמידית.

צליאק או דגנת, כרסת:

הגירוי לצליאק זה גלוטן. חלבונים מסוימים מחיטה ומינים דומים. הגלוטן הזה לא משפיע על כל בן אדם הוא משפיע על אנשים ספציפיים. כאשר הגלוטן נמצא במעי הוא נקשר לאנזים מסוים בדופן של המעי על מנת שהאנזים יפרק אותו אז במצב הזה יש לאנשים מסוימים נוגדנים שמכירים את הגלוטן שקשור לאנזים בדופן המעי. הם נקשרים אליו ומתקיפים את המעי וגורמים לדלקת שגורמת בסופו של דבר ולספיגה לא טובה לש חומרים, הפרעה בגדילה, עייפות וכולי. ולכן הפתרון לאותם אנשים זה לא לאכול גלוטן ואם הם לא יאכלו את הגלוטן לא תהיה התקפה של האנזים. כי הנוגדנים מכירים את השילוב של האנזים עם הגלוטן. והגוף יחדש את עצמו והמעי לא יהיה מודלק.

**Diabetes 1 Type - סוכרת מטיפוס 1 (סוכרת נעורים) תלוית אינסולין.**

סוכרת כתוצאה מגורם אוטואימוני. יש עדויות שהמחלה מופיעה כשבועיים שלושה אחרי מחלה נגיפית כנראה שהנגיף גרם למוטציה או שגרם למימיקרי ומוצאים נוכחות של תאי T שתוקפים את התאים שמייצרים את האינסולין, תאי B שבלבל.

דבר מעניין שבתחילת המחלה עוד לפני תאי T מוצאים נוגדנים ומשלים שתוקפים את תאי בתא. כנראה שגם כאן היה איזה שהוא מימיקרי. זאת אומרת שבהתחלה מוצאים נוגדנים ומשלים שתוקפים ובהמשך מוצאים גם תאי T ציטוטוקסי שתוקפים את תאי בתא. והבן אדם לא מרגיש את זה רק כאשר התאי בתא כבר לא מפרישים אינסולין ואז הבן אדם ירגיש את המחלה. בהשוואה למחלות אחרות פה ההתקפה נמשכת ונמשכת עד שיש הרס לחלוטין של תאי בתא של הבלבל. ובסופו של דבר תהיה רמה גבוהה של סוכר בדם וכל ההשלכות של זה. הסימפטומים של סוכרת רבים ומגוונים וכוללים: צמאון מוגבר, מתן שתן

רב, איבוד משקל, עליה בתאבון, ועייפות. מקרים רבים של סוכרת נעורים מתגלים בעקבות אירוע חריף של עליה חדה ברמת הסוכר בדם שנקרא היפרגליקמיה. בהתקף של היפרגליקמיה ישנה רמה גבוהה מאוד של סוכר בדם שגורמת להרגשת צמאון עזה, מתן שתן רב, ראייה מטושטשת, עייפות ובחילות. במקרים שאינם מטופלים, מחלת הסוכרת עלולה לגרום לסיבוכים ארוכי טווח כגון: סיבוכים הקשורים בכלי דם למשל: טרשת עורקים מואצת שיכולה להביא לבעיות לב, פגיעה בעיניים באזור הרשתית שבשלב הסופי יכולה להביא לעיוורון, פגיעה כליתית חמורה עד אי ספיקת כליות, פגיעה בתחושה העצבית שעלולה להביא לפגיעות טראומטיות בעיקר בכפות הרגליים בשל חוסר תחושה. סיבוך נוסף של המחלה מתבטא בעליה בזיהומים וקושי רב יותר בריפויים, זאת בשל ירידה בפעילות המערכת החיסונית.



סוכרת מטיפוס 1

ריכוז גלוקוז גבוה בדם, קטונים בדם:
פעילות הכליות מוגברת (להפטר מעודף הגלוקוז)
 -התייבשות
 -חומציות בדם (קטונים)
 -ריכוז מלחים בדם עולה

שם המחלה בלטינית: **diabetes mellitus type 1**

סוכרת מטיפוס 1

אצל חולה:

גלוקוז עולה

↓ **אינסולין** (מחוסר)

↓ **גלוקוז לא נכנס לתאים**

↓ **איתות מהתאים**

↓ **חסר גלוקוז**

↓ **פירוק שומנים וחלבונים מוגבר**

↓ **תוצרים רעילים (קטונים)**

↑ **גלוקוז עולה**

פמפיגוס וולגריס:

התקפה נוגדנית של מקום החיבור של הדרמיס עם ההפידרמיס. כלומר לבן אדם נורמלי יש את ההפידרמיס ויש את הדרמיס ויש איזה שהם מולקולות אדהזיה מולקולות הידבקות שמחברות בין שתי השכבות הללו. מה שמוצאים אצל אותם אנשים זה שישנם נוגדנים שתוקפים את המולקולות של האדהזיה האלה ואז ניתקת השכבה העליונה ונוצרים שלפוחיות. ההתנתקות של שתי השכבות אנחנו מוצאים גם בעור וגם בריריות שגם הם נקשרים למולקולות שמנתקות שתי שכבות שנמצאות שם ובסופו של דבר אנחנו מוצאים את התופעה הזאת של הדלקת בשם פמפיגוס וולגריס.

טרשת העור:

התקשחות של הפנים, אי יכולת לפתוח את הפה, פה מוצאים של כל מיני תאים ונוגדנים שתוקפים אנזימים שאחראיים שה-דנ"א לא ישנה את הצורה המרחבית שלו. אנחנו יודעים שהדנ"א כאשר הוא נוצר יש לו צורה מרחבית מסוימת ויש כל מיני חלבונים ששומרים שהוא לא ישנה את הצורה שלו אבל פה במחלה מערכת החיסון תוקפת את האנזימים האלה באזורים מסוימים והאזורים האלה מתים וגורמים בסופו של דבר להתקשות וחוסר גמישות כמו שרואים בתמונה מצד שמאל.

טרשת העור - Scleroderma
 התקשות עור הפנים והקטנת היכולת לפתוח את הפה.

מע. החיסון תוקפת אנזים האחראי שה DNA לא ישנה את צורתו המרחבית. העור מתקשה ולא ניתן למיד, בסופו תחולה נחקק כי אינו יכול להרחיב את בית החזה.



התמונה 1: טרשת העור (Scleroderma) - התקשות עור הפנים והקטנת היכולת לפתוח את הפה.

התמונה 2: ויטילגו (Vitiligo) - מחלת עור אוטואימונית כתמים לבנים בעור: נוצרים נוגדנים שתוקפים תאים מלנוציטים היוצרים פיגמנט בעור מלנין, הרס הצבען מביא להבהרת העור-בהקת. הרס של המלנין. לא מדובר על לבקנות שזה ברמה הגנטית. זה תלוי באיזה אזורים הם תוקפים.

התמונה 3: רעידות רגליים (Raynaud's phenomenon) - מחלת עור אוטואימונית כתמים לבנים בעור: נוצרים נוגדנים שתוקפים תאים מלנוציטים היוצרים פיגמנט בעור מלנין, הרס הצבען מביא להבהרת העור-בהקת. הרס של המלנין. לא מדובר על לבקנות שזה ברמה הגנטית. זה תלוי באיזה אזורים הם תוקפים.

פמפיגוס וולגריס:
 התקפה נוגדנית של מקום חיבור האפידרמיס. כלומר הנוגדן נקשר עם מולקולות הידבקות (אדהזיה) שבין שכבת העור העליונה-אפידרמיס וזו שמתחתיה-דרמיס. בכך ניתקת השכבה העליונה ונוצרות שלפוחיות בעור ובריריות. בתמונה שלפוחיות ונפגע גם ריריות הפה.

פמפיגוס וולגריס

ועכשיו נפרט על תופעה בשם ויטילגו Vitiligo - מחלת עור אוטואימונית כתמים לבנים בעור: נוצרים נוגדנים שתוקפים תאים מלנוציטים היוצרים פיגמנט בעור מלנין, הרס הצבען מביא להבהרת העור-בהקת. הרס של המלנין. לא מדובר על לבקנות שזה ברמה הגנטית. זה תלוי באיזה אזורים הם תוקפים.

תרומבוציטופניה- יש כל מיני סיבות של תרומבוציטופניה ואנחנו כרגע מדברים על תרומבוציטופניה כתוצאה ממחלה אוטואימונית ולא מלוקמיה. מיעוט טסיות הדם והופעת כתמי דימום מפוזרים בגוף ובאיברים הפנימיים, Trombocytopenia ITP Purpura אוטואימוני כתוצאה מנגיף שמתמזג עם הגנום של המגה-קריוציט שהם המקור לטסיות הדם. והוא מתחיל לבטא את החלבון שלו. כלומר חלבון מסוים של הנגיף נקשר לטסיות. הנגיף חודר למגה-קריוציט ואז ישנו ביטוי של איזה שהוא חלבון מהנגיף שיושב בטסיות והטסיות שמפרשות מהמה קריוציט יש עליהם איזה שהוא חלבון לא רגיל ולא שייך אליהם

מלכתחילה כי זה חלבון שקשור לנגיף. ובצדק הנוגדנים לא מזהים את הטסיות האלה ולכן הם תוקפים את הטסיות ויש הפחתה שלהן.

אנמיה ממארת anemias Pernicious -המחלה בעבר גרמה למות החולים. אנמיה מחסר B12 . באופן רגיל אנחנו רואים שבדופן הקיבה מופרש מתאים הפריאטלים חומר שנקרא הגורם הפנימי Intrinsic factor שמתחבר לוויטמין B12 .הקומפלקס מגיע למעי הדק ועוזר לוויטמין להיספג. נוגדנים נגד התאים הפריאטליים או Intrinsic factor ואין קישור לוויטמין, הויטמין מופרש בצואה ולא נספג. בעבר לא ידעו את הסיבה ואנשים מתו היום נותנים לאותם אנשים B12 ואז עוקפים את הבעיה הזאת.

שיטות לדיכוי חיסוני

1. טיפולים כירורגיים – לכרות את האזור הדלקתי. (כריתת הטחול) טרומבוציטופניה, לכרות את התימוס במיאסטניה גרביס
2. הקרנה בקרני X – גורמת למוטציה בבסיסים החנקניים, שבירת הקשר בין בסוכרים לבסיסים החנקניים או חמצון הדאוקסיריבוז ובכך נמנעת הכפלת תאי החיסון. במחלות אוטואימוניות מערכת החיסון כל פעם עוברת פוליפרציה אז אחת הדרכים זה להקרין וככה אותם תאים שמשמשים באותם בסיסים חנקניים האלה בדנ"א הם ימותו כי תהיה כאן מוטציה.
3. חומרי אלקילציה – חומרים כימיים שונים פוגעים ב DNA ומשתקים את תפקוד הלימפוציטים.
4. נוגדנים נגד הלימפוציטים ואחרים בצרוף משלים של הגוף OKT3 –CD3 anti –יחודי ללימפוציטים, הם תוקפים כל מקום שיש מרקר של CD3 ובמילים אחרות הם תוקפים את תאי T ויש פה דיכוי חיסוני. ויש גם מבטרה mabthera משתמשים במצב של טרומבוציטופניה וזה תוקף מרקר CD20 של תאי B
5. הורמונים קורטיקוסטרואידים (סטרואידים, קורטיזון) – מייצבים את הממברנה ע"י העלאת צמיגותה, הממברנה מאוד חשובה ללימפוציטים כי היא עוזרת להידברות הבין תאית, וכאשר יש העלאת הצמיגות אז בכך ישנה הגבלת התנועה של מרכיביה ופחות הידברות בין תאית. גורמים בכך לעיכוב תגובת הלימפוציט לגירוי האנטיגני, צמצום חדירות הממברנה, דיכוי חלבונים מתווכי דלקת, דיכוי ציטוקינים, דיכוי הרחבת כלי דם וכימוטקסיס אם לוקחים לטווח ארוך סטירואידים בצורה לא מקומית זה יכול לגרום לנטייה של סכרת ושברים בעמוד שדרה ולכן צריכים להימנע מלקחת הרבה סטירואידים.
6. אנטי מטבוליטים- אנחנו מעכבים את הסינתזה של הדנ"א ונותנים כל מיני אנלוגים לבסיסים החנקניים של גואנין, אדנין, וציטוזין, טימין ונותנים חומרים שדומים לבסיסים החנקניים ואז האנזים שבונה את הדנ"א מתבלבל ולוקח אותם במקום לקחת את הבסיסים החנקניים הרגילים וממלא לא נוצר הדנ"א והתא לא יכול להכפיל את עצמו ומי שיסבול מזה בעיקר זה אותם תאים שמכפילים את עצמם הרבה.

ודבר שמשמשים בו הרבה זה תרופות שמשמשים בהם לדיכוי חיסוני של השתלות וגם לדיכוי חיסוני של מחלות אוטואימוניות קשות. ציקלוספורין A המופק מפטריה הוא מדכא תאי T עזר בנוכחותו יורד 3, IL-2 ו- IFN והרצפטורים שלהם

הציקלוספרין CsA מתאחד עם קולטן חלבוני ציקלופילין Cpn בתוך תאי T. הצמד נקשר לקלצינורין Can, האחראי על תהליך יצירת האנרגיה של תאי T. תפקידו להפעיל גנים ליצירת IL-2 וחלבונים נוספים. כתוצאה מכך חל עיכוב ביצירת IL-2 וברצפטורים שלו, וכן הפרשה מוגברת של TGFβ המונעת היווצרות תאים לבנים וגורמת לדיכוי IL-2.

ויש עוד תרופה בשם FK (program) 506 דומה לציקלוספורין, אך יעילותו גדולה יותר פי 100, לכן ניתן בריכוזים נמוכים יותר. ישנו סינרגיזם בין 2 התרופות. ז"א שאם נותנים את שניהן בכמות קטנה מכל אחת אז הן יעבדו יותר טוב מאשר כל אחת תעבוד בנפרד.

יצירת סבילות חיסונית- במחקר למשל סבילות חיסונית פומית זה מחקר ששבתייה עשתה אותו בתואר השני. הם לקחו חיות, עכברים והשרו בהם את מחלת קוליטיס דלקת במעי הגס ובחיות אנחנו יודעים שכל העכברים מזן מסוים הם ממש כמו תאומים

זהים ז"א הם נראים אותו דבר וגם המערך הגנטי שלהם הוא אותו דבר ולכן כל העכברים מהזן הזה הם אותו דבר. וחילקו אותם לקבוצות קבוצה אחת הם האכילו בדלקת עצמה. כלומר הם לקחו חלק מהחיות ולקחו את האזור של הדלקת שלהם במעי הגס ויצרו מזה הומוגניט כמו מין דייסה והם האכילו את החיות החולות בדלקת עצמה. וחיות אחרות הם לא האכילו. והם ראו שברגע שהם אכלו את זה במינונים נמוכים לזמן ממושך החיות הבריאן ואילו אותם חיות שהם לא האכילו בדלקת עצמה אז הם חלו. מסתבר שישנם תאים מסוימים שהם יוצרים סבילות חיסונית שברגע שמאכילים את גורם המחלה כלומר את אותו אזור המודלק שמרגיז את מערכת החיסון ואני מאכילה את אותו יצור באנטיגנים האלה ודווקא דרך הפה נוצרים תאים שבאופן כללי הם נמצאים באזור המעי ובאזור של מערכת העיכול והם יוצרים סבילות חיסונית כלפי אותו חומר שהאכלנו. וזאת הסיבה שכל מה שאנחנו אוכלים אנחנו בדרך כלל לא יוצרים נגדו התקפה נגד כי נוצר איזה שהם תאים שסובלים את מה שאנחנו אוכלים ולכן ברגע שיש משהו אוטואימוני ואנחנו ניקח חלק קטן מהאזור המודלק הזה ונאכיל את אותו פרט זה יצור סבילות חיסונית כנגד אותו אזור מודלק ויבצרו תאים שיסבלו את האזור המודלק וכאשר הם יעברו פוליפרציה הם יתרבו והם יהיו בכמות גדולה יותר מהתאים שתוקפים את האזור המודלק ולכן הם אלה שינצחו ויפרישו את הציטוקינים המתאימים והאזור המודלק יתרפא.