



## חידושים בהבנת הפאתוגנזה של נוגדנים עצמיים במחלות אוטואימוניות

סיכום: דר. משה סורוז'ון

יום עיון של אילת"ר 07.09.04

### הרצאה ראשונה:

ד"ר יניב שרר מחלקה פנימית ב' בי"ח שיבא, תל השומר.

"תסמונת הנוגדנים האנטי-פוספוליפידים"

התסמונת מתאפיינת בשלושה קריטריונים בולטים:

1. תרומבוציטופניה – לא נחשבת קריטריון אבחנה בלעדי.
2. תרומבואמבוליזם – ורידי או עורקי
3. הפלת עוברים – בעיקר בשלבי הריון מתקדמים

התרומבואמבוליזם מתבטא ב 30% ממקרי ה DVT, מקרי פקקת, תסחיף ריאתי, פקקת עורית (10 תסמונות שונות ביניהן 'עור שיש' ונמק), נמק של קצות האצבעות וחסימת אבי העורקים.

במעבדה מחפשים בד"כ IgM, IgG ו LAC.

נוגדני אנטי קרדיוליפין משרים APS וכן משרים הפרשת TF במונציטים ונוגדנים לפוספטידיל סרין.

האחרון פועל באזור המגע של העובר עם השלייה. הנוגדנים גורמים לפגיעה בתאי השלייה ומחישים את תהליך האפופטוזיס שלהם. התברר שהגורם העיקרי לנזק הוא האפיטופ  $\beta 2GP1$  שנחשף תוך כדי פעילות ה  $\beta 2GP$ . ב 7% ממקרי ה MI מוצאים בדם נוגדני - APS. ב 35% מחולי הלופוס יש פגיעה במסתמי הלב.

הסתבר שאלו וגטציות לא חיידיקות.

בין הפגיעות הנפוצות במוח מציינים שבץ מוחי כתוצאה מפקקת, מיגרנות, אפילפסיה (10%), מיאליטיס ותסמונת Sneddon.

טרשת עורקים: התברר כי בעכברים שהשרו בהם LDL receptor deficiency רמת האנטיקרדיוליפין היתה גבוהה. תופעה דומה נצפתה גם בחולים בטרשת עורקים. הסתבר של  $\beta 2GP1$  תפקיד של אוטואנטיגן בטרשת עורקים. סיבוכים נוספים:

אנמיה המוליטית אוטואימונית ולויקופניה.

תסמונת אנטיפוספוליפיד קטטרופלית - cAPS ב 30% זיהומים ויראליים במערכת הנשימה העליונה, וכן ריבוי מקרים של הדבקה במלריה וטיפוס, למרות שרוב המקרים היו מאפריקה.

נותרה עדיין השאלה אם ניתן לראות סמנים גנטיים. הוירוסים המעורבים הם מקבוצות ה EBV, CMV ו HIV. הוצגה עבודתה של דר' מירי בלנק שהזריקה לעכברים נוגדנים ל  $\beta 2GP1$  והצליחה לעורר בהם APS. לאחר מכן התברר שהיתה הומומולוגיה (mimicry) בין רצף פפטידים בחלבון לבין מספר חיידיקים ווירוסים פתוגנים.

במטרה ליצור מודל מושרה של המחלה, הזריקו לעכברים את טוקסואיד הטנוסוס. לאחר מכן אספו את הסרום נגדו ובודדו את הנוגדנים על גבי קולונה עם  $\beta 2GP1$ . לאחר מצוי הנוגדנים הם הזרקו לעכברים בריאים והשרו בהם APS.

### הרצאה שנייה:

פרופ' אילן בנק – סגן מנהל מחלקה פנימית ב' בי"ח שיבא, תל השומר.

Rheumatoid arthritis.

דלקת מפרקים שגרנית. מחלה סיסטמית הפוגעת ב 0.3 עד 1.5% מהאוכלוסיה ופי שניים בנשים.

המחלה פוגעת בעיקר במפרקים הקטנים משני צידי הגוף באופן סימטרי, מעיד על סיסטמיות של המחלה.

המפרקים נפוחים, חמים וכואבים. הכאב גובר במנוחה ומוקל בתנועה. נפגעים בעיקר מפרקי הידיים, ברכיים, קרסוליים ושוורש כף היד.

היום ידוע שהמחלה פוגעת ראשית בקרום הסינוביאלי שבמפרק. זהו קרום דק מאוד הבנוי משתי שכבות של תאי אנדותל משני סוגים: תאי A ו B. במחלת ה RA מצטברים בקרום תאים אימוניים שיוצרים דלקת כרונית ופרוליפרציה של הסינוביום. בהמשך הרקמה חודרת תחילה לתוך שכבת הסחוס שעוטפת את עצמות המפרק ובהמשך החדירה היא לעצם עצמה. אוכלוסיית התאים שמתרבה היא בעיקר T cells אך בנוסף יש גם תאי B המייצרים את ה Rheumatoid factor RF וכן אקטיביציה של תאים אוסטאוקלסטיים שהורסים את עצמות המפרק.

בסוף נוצרת דלקת קבועה ודפורמציה של המפרק בעיקר נראה בידיים. תופעת אצבעות צוואר הברבור. בבדיקת רקמות מתברר שמוצאים אוטו-אנטיגנים מטיפוס: HLA – DRB 1\*0404

ו HLA – DRB 1\*0401 בשכיחות גבוהה. את תהליך הרס הסחוס ניתן לסכם בסכימה הבאה:

Ag presenting cell => T cell (receptor) TH1 => activates other T cells => B cells & Macrophages => TNF  
a + interleukin 1 => cartilage destruction.

CD40 ligand => B cells => RF.

ניתן לתת טיפול בתרופות ציטוטוקסיות כמו מתוטרקסט לדיכוי התופעה.

ה RF הוא נוגדן נגד ה IgG הפועל נגד הפפטיד צירולין ציקלי ב 90 עד 96% מהמקרים שיש להם RA.

מהם ה Ag של תאי ה T? ברוב המקרים הם הגליקופורטאין gp-39 או Collagen type II או RA33. מבחינת ה (Co-stimulations) הוא מתרחש כך:

CD 40 ligand ⇔ CD 40, CD28 ⇔ B7(CD80/86)

$\alpha 1\beta 1$  integrin - מולקולה שמבטאת על תאי T שעברו אימוניזציה. חלק מרכזי שנקשר לקולגן. המולקולה נמצאת על תאי אנדותל => תאי הסינוביום.

נוגדנים מונוקלונליים נגד האינטגרין שפותחו ע"י חברת BioGene הצליחו לחסום את מחלת ה RA. המחלה הושרתה ע"י קולגן.

Anti VLA-1 has a therapeutic effect on RA (CD45Ro).

רק תאים שמייצרים VLA-1 ייצמדו לקולגן בתהליך אדהזיה. התאים הפעילים במפרק הם תאי ה TH1

TCR repertoire of VLA-1 + T cells.

האקטיביציה הראשונית נוצרת בפריפריה ומשם התאים נודדים למפרק.

## הרצאה שלישית

### **ד"ר אביבה קצב - המחלקה לניורוביולוגיה, הפקולטה לרפואה בניין סקלר אוניברסיטת ת"א.**

אינטראקציה בין תהליכים אוטואימוניים, דלקת ומחלות דגנרטיביות של המוח

APS – הנוגדנים נקשרים תחילה לקופקטור  $\beta 2$ GP1 שהוא אפוליפופורטאין H ואח"כ לפוספוליפידים בממברנה. לעתים יש כאן מעורבות של ה CNS.

מודלים קיימים: מודל ראשוני ומודל שניוני.

Secondary APS mice MRL/lpr

מודל פרימרי מושרה +< ריגוש עם  $\beta 2$ GP1, נוצרים נוגדנים נגד קרדיוליפין ונוצרת תרומבוציטופניה. רמת הנוגדנים נשמרת לאורך חודשים מחיסון אחד.

מהם המדדים הניסויים להשראת המחלה בעכברים? מדד הסקרנות ומדד הכושר.

במשך 3 דקות בודקים את התנהגות Behavioral testing במבחן המדרגות Staircase Test. למעשה בודקים כמה מדרגות העכבר עלה וכמה פעמים במשך אותן 3 דקות נעמד על רגליו האחוריות. העמידה מבטאת לצורך המבחן את סקרנותו של העכבר.

מסתבר שעכברים חולי APS הם גם היפראקטיביים וגם בעלי התנהגות חקרנית. המחלה מתחילה להתבטא רק אחרי כארבעה חודשים, או 18 שבועות.

מבחן אחר שהוא קוגניטיבי באופיו מכונה מבחן המבוך T-maze לאחר משטר של הצמאה שאמור לספק את המוטיבציה של העכברים לחפש מים ולאחר שתרגלו אותם כבר להכרת המבוך ומקום המים, העכברים מוכנסים למבוך שמורכב מצומת אחד בעל פניה ימינה או שמאלה בכל פעם מחליפים את מקום המים.

עכבר בריא מסוגל לזכור היכן היו המים בפעם האחרונה וירוש' ישר למקום החדש. עכברים בהם הושרתה מחלת APS איבדו את הכושר הקוגניטיבי שלהם. גם במקרה זה אחרי ארבעה חודשים.

נצפו גם פגיעות וסקולריות ושינוי ברמת הציטוקינים בעכברים טרנסגניים ל apoE או ל Factor V Leiden.

מחלת האלצהיימר AD:

1. היווצרות פלקים עמילואידיים
2. היווצרות טנגלים = פלטות של חלבון במוח
3. איבוד הדרגתי של ניורונים כולינגריים

במהלך המחלה נוצרים משקעים של  $\beta$  amyloid שהוא תוצר פירוק של APP – Amyloid Precursor Protein. דלקת באסטרציטים של המוח מלווה בשינויים קוגניטיביים התנהגותיים – אובדן זיכרון. הסיבות יכולות להיות מפגיעות ראש, שבץ,

חוסר חמצן, דלקות וזיקנה. עכברים עם APP עברו אימוניזציה עם  $\beta 2GP1$ .

APS משפיע על העליה בפלקים וירידה בקוגניטיביות.

ומה לגבי המכאניזם של המחלה? עד היום ידוע מעט מאוד כוון אחד חוקר את האפשרות כי הדלקת במיקרוגליה היא האחראית ואילו כוון אחר מתמקד במעורבות האסקולרית כסיבה למחלה.

בעכברים טרנסגניים ל Factor V Leiden טיפלו הן באספירין והן בהפרין בעל משקל מולקולרי נמוך קלקסן, והגיעו למסקנות ראשוניות שייתכן שלגורמים ואסקולאריים יש קשר ל APS ולמחלת האלצהיימר.