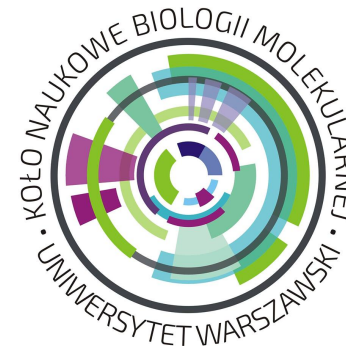


UNIwersytet
Warszawski



MIMIKRA MOLEKULARNA

Rola w etiologii chorób autoimmunologicznych
na przykładzie cukrzycy typu 1.

Macion Adrian
Zakład Genetyki Bakterii
Instytut Mikrobiologii
Wydział Biologii UW



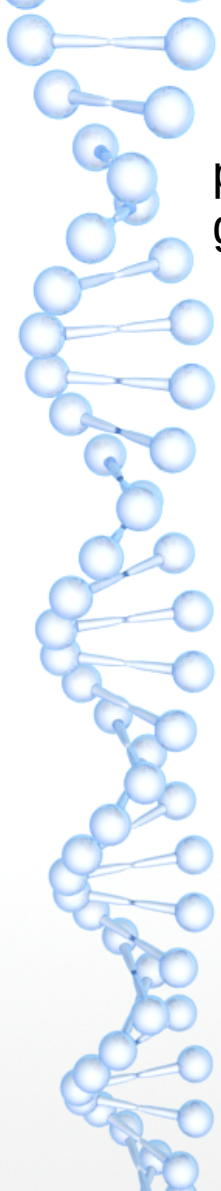
Mechanizmy mimikry molekularnej

- podobieństwo antygenów powierzchniowych patogenów do antygenów „własnych” atakowanego organizmu **(przyczyna)**
- prowadzi do wytwarzania przeciwciał krzyżowo-specyficznych **(efekt)**



Cukrzyca typu 1.

- schorzenie autoimmunologiczne
- zniszczenie lub postępująca degradacja komórek β wysp trzustkowych



predyspozycje
genetyczne



FAZA 1.



brak manifestacji
klinicznej

czynniki
ekologiczne

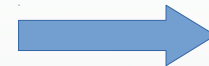


FAZA 2.



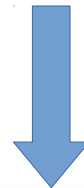
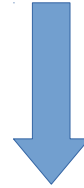
wydzielanie
przeciwciał auto-
reaktywnych

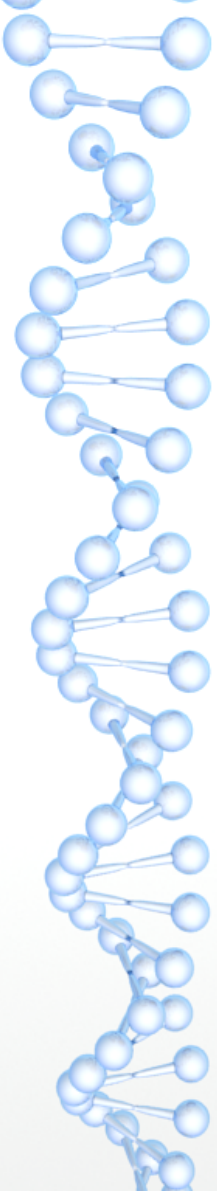
FAZA 3.



niedobory insuliny,
występowanie
objawów klinicznych

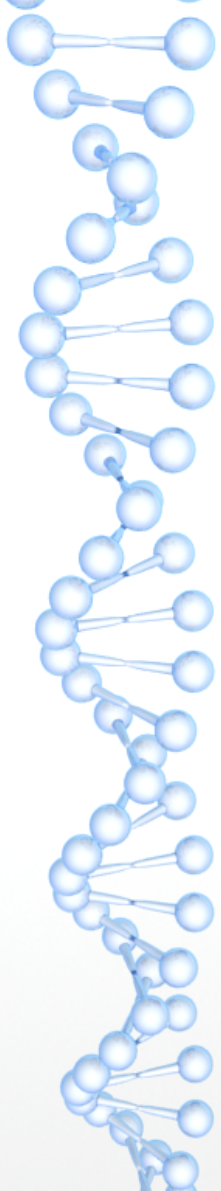
Ryc. 1. Fazy
cukrzycy typu 1.





Rola mimikry molekularnej/cząsteczkowej

- transport auto-reaktywnych limfocytów T do krwi obwodowej
- Indukcja wydzielania przeciwciał krzyżowo-specyficznych



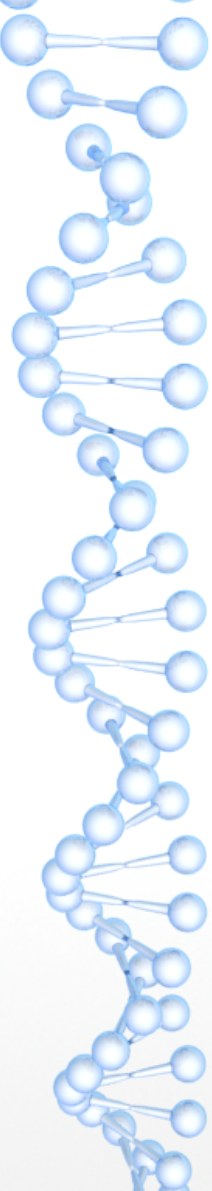
Tab. 1. *Podobieństwo wybranych antygenów egzo- i endogennych*

źródło antygeny egzogenego	antygen egzogeny	antygen endogeny (ludzki)
Rotavirus A-3	VP7	GAD ₆₅
Wirus cytomegalii (CMV)	pUL57	GAD ₆₅
Wirus Coxackie	P2-C	GAD ₆₅
Mleko krowie	β -kazeina	GLUT-2 („trzustkowo-specyficzny”)
	albumina BSA	ICA69 (p69)



GAD₆₅

- dekarboksylaza kwasu glutaminowego (Glu → GABA)
- ekspresja w postaci dwóch izoform: GAD₆₇ (konstytutywna, „neuro-specyficzna”) i GAD₆₅ (indukowana, „trzustkowo-specyficzna”)



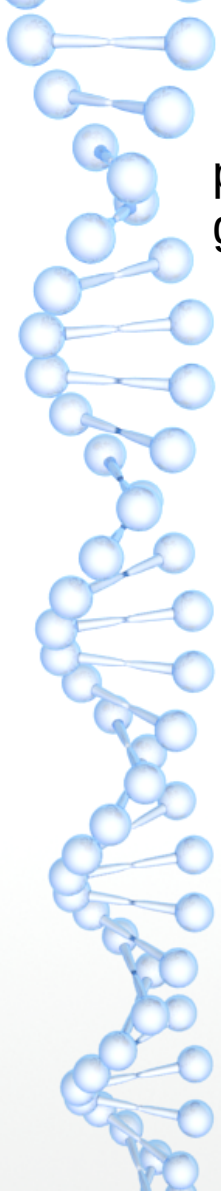
pUL57-1235aa

661 – VAGATQAFNLDLNPYAVAFQPLLAYAYF – 688

253 – WYG AFQPLLAVADI – 266

GAD₆₅-497aa

Ryc. 2. Porównanie fragmentów sekwencji aminokwasowej wirusowego białka pUL57 i ludzkiego GAD₆₅



predyspozycje
genetyczne



FAZA 1.



brak manifestacji
klinicznej

czynniki
ekologiczne

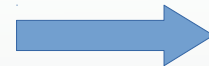


FAZA 2.

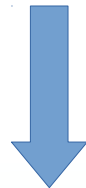
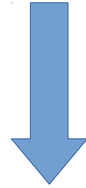


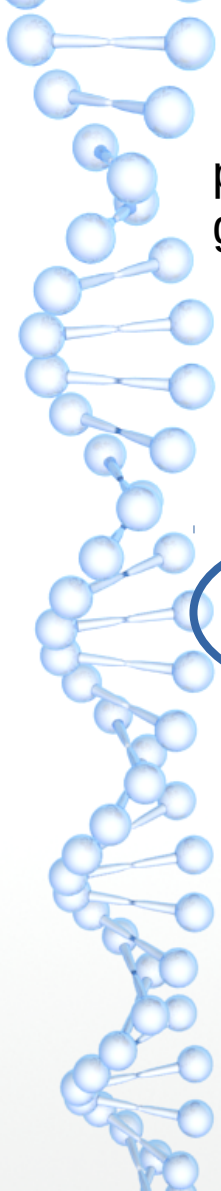
wydzielanie
przeciwciał auto-
reaktywnych

FAZA 3.



niedobory insuliny,
występowanie
objawów klinicznych





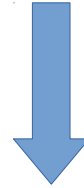
predyspozycje genetyczne



FAZA 1.



brak manifestacji klinicznej



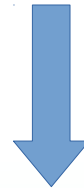
czynniki ekologiczne



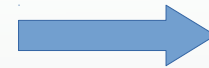
FAZA 2.



wydzielanie przeciwciał auto-reaktywnych



FAZA 3.

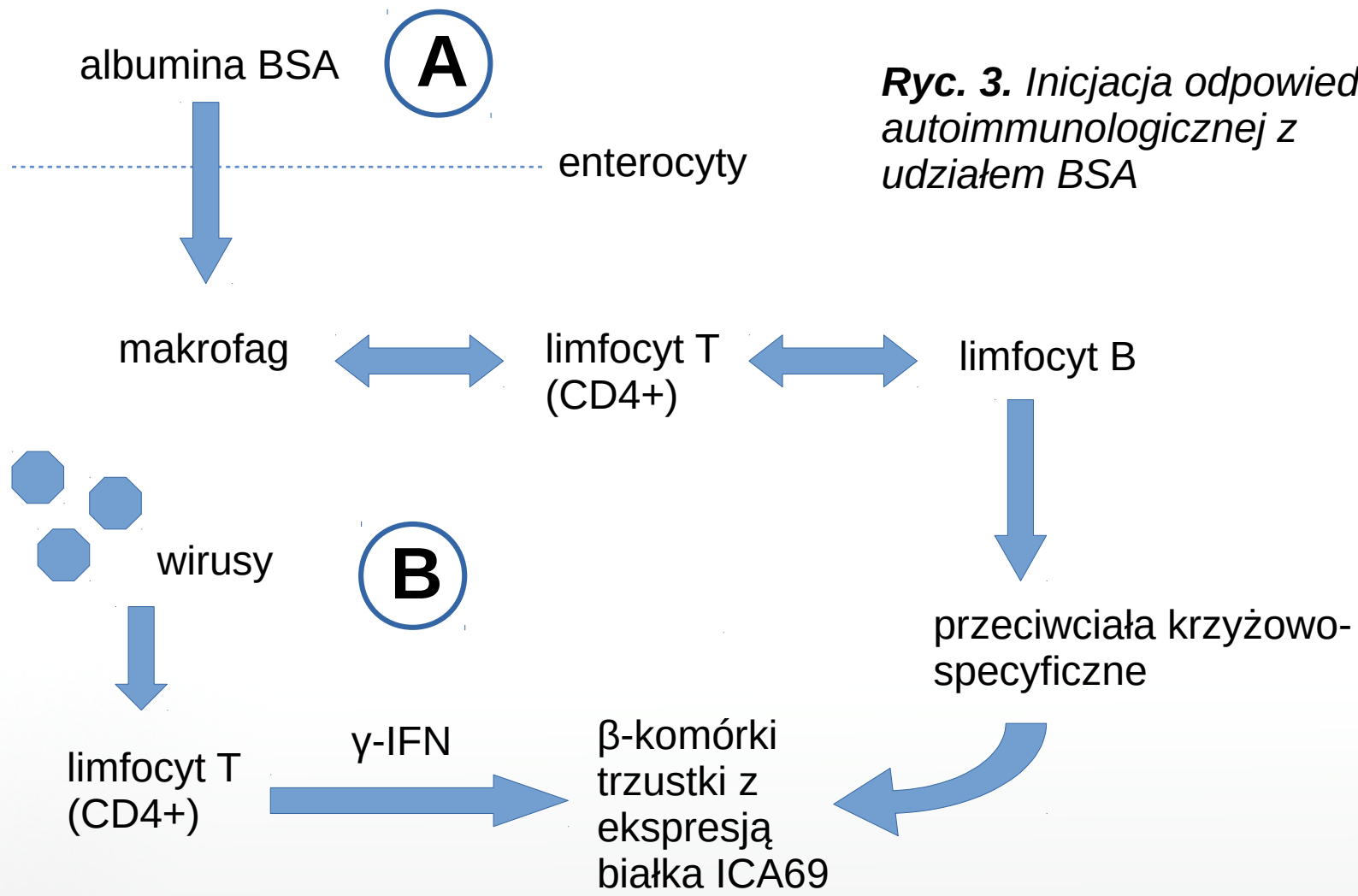
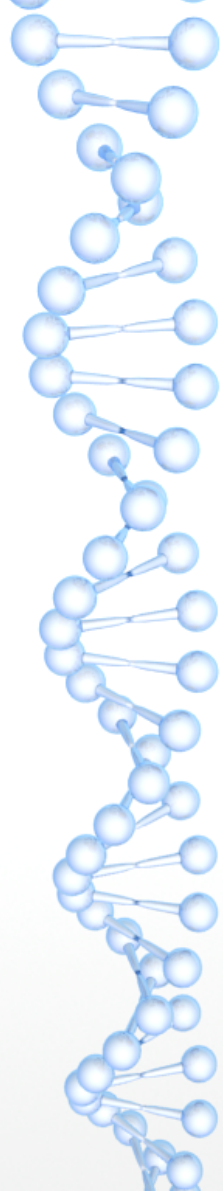


niedobory insuliny, występowanie objawów klinicznych

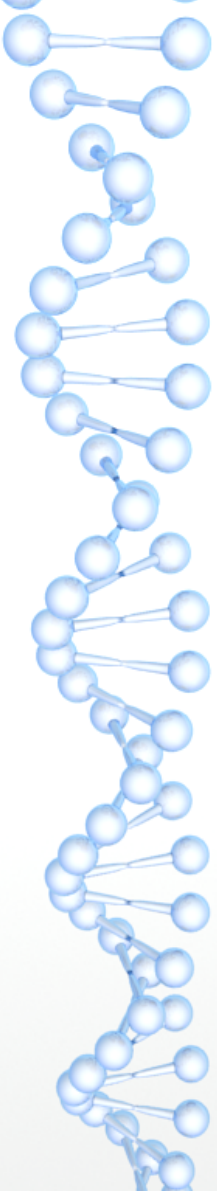


Mleko krowie a cukrzyca 1.

- obserwacja wystąpienia cukrzycy typu 1. we wczesnych etapach życia (Kupil et al., Virtanen)
- teoria: wystąpienie reakcji autoimmunologicznej wiąże się ze zbyt wczesnym wprowadzeniem mleka krowiego do diety
- związek z zaburzeniami rozwoju MALT (brak lizozymu, cytokin, czynników wzrostowych w mleku krowim)



Ryc. 3. Inicjacja odpowiedzi autoimmunologicznej z udziałem BSA

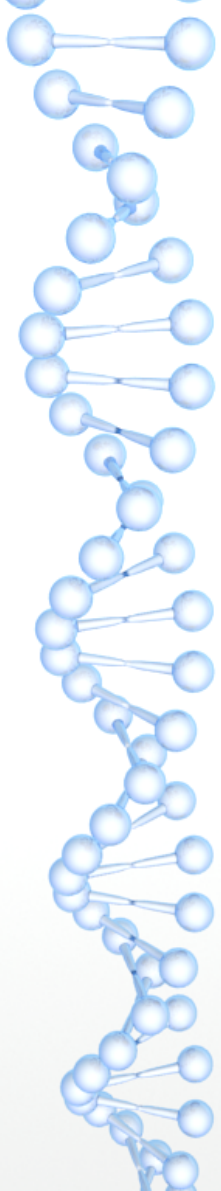


Czynnik A (BSA)

- peptydy ABBOS powstałe na skutek proteolizy albuminy BSA trypsyną

Czynnik B (infekcja)

- indukcja ekspresji białka ICA69 poprzez działanie γ -IFN



Tab. 2. Regiony BSA wykazujące homologię z białkiem ICA69

molekularne podobieństwo	lokalizacja	sekwencja
Region homologiczny A	ICA69: 39-44	KATGKK
	BSA: 127-132	KADEKK
Region homologiczny B	ICA69: 204-213	NFDKCLKMDVC
	BSA: 371-380	VFDKCLKHKVD
Region homologiczny C	ICA69: 350-359	SEEGACLGPY
	BSA: 170-179	EDKGACLLPK



Bibliografia

- Lis J., Jarzab A., Witkowska D.: Rola mimikry molekularnej w etiologii schorzeń o charakterze autoimmunizacyjnym. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2012; 66: 475-491
- Eisenbarth G.S.: Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 1360–1368
- Honeyman M.C., Stone N.L., Falk B.A., Nepom G., Harrison L.C.: Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens. *J. Immunol.*, 2010; 184: 2204–2210
- Honeyman M.C., Stone N.L., Harrison L.C.: T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. *Mol. Med.*, 1998; 4: 231–239
- Cavallo M.G., Fava D., Monetini L., Barone F., Pozzilli P.: Cellmediated immune response to b casein in recent-onset insulin-dependent diabetes: implications for disease pathogenesis. *Lancet*, 1996; 348: 926–928