

SVEU ILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATI KI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

AUTOIMUNOSNE BOLESTI
AUTOIMMUNE DISEASES
SEMINARSKI RAD

Maja Peri

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršoli

Zagreb, 2009.

Sadržaj:

1	UVOD	2
2	POJAM IMUNOSTI I AUTOIMUNOSTI	3
3	IMUNOLOŠKA OSNOVA AUTOIMUNOSTI	5
3.1	IMUNOLOŠKI SUSTAV	5
3.2	IMUNOTOLERANCIJA	7
3.3	AUTOIMUNOST – GREŠKA IMUNOTOLERANCIJE	8
4	AUTOIMUNOSNE BOLESTI	9
4.1	ORGANOSPECIFI NE AUTOIMUNOSNE BOLESTI	11
4.1.1	Graves-ova bolest (difuzna toksi na guša)	11
4.1.2	Hemoliti ka anemija	12
4.1.3	Miastenija gravis	12
4.2	ORGANONESPECIFI NE AUTOIMUNOSNE BOLESTI	13
4.2.1	Sistemni eritematozni lupus	13
4.2.2	Reumatoidni artritis	14
5	ŽIVOTINJSKI MODELI U AUTOIMUNOSTI	17
6	LIJE ENJE AUTOIMUNOSNIH BOLESTI	17
7	LITERATURA	18
8	SAŽETAK	19
9	SUMMARY	19

1 UVOD

Naš imunološki sustav razvio je mogućnost prepoznavanja nevjerojatno velikog broja antigena kako bi mogao ukloniti svaku nepoželjnu i potencijalno opasnu česticu ili patogen iz tijela. Pri prepoznavanju antigena, neizbježno je da imunološki sustav nailazi na vlastite antigene, zbog čega su se u odvedenijih organizama razvili mehanizmi stjecanja tolerancije prema vlastitom. Međutim, unatoč višeslojnom mehanizmu, postoji funkcija uklanjanje stanica koje bi reagirale na vlastite antigene, ponekad dolazi do pogrešaka uzrokovanih genetičkim predispozicijama, promjenama u imunološkom sustavu ili različitim okolišnim čimbenicima, koje dovode do pojave autoimunosti i do razvoja autoimunskih bolesti.

2 POJAM IMUNOSTI I AUTOIMUNOSTI

Pojam „imunost“ (lat. *immunitas* – oslobođenje od dužnosti) korišten je još u doba Rimljana, a ušao je u svakodnevni govor, čak prije razumijevanja fiziološke osnove, kako bi opisao pojavu da su neki ljudi postajali otporni na bolest nakon što su je preboljeli (Rose i sur. 2006).

Imunologija u biološkom smislu razvila se krajem 19. stoljeća, zahvaljujući Jenner-u i Pasteur-u koji su otkrili da se takav oblik zaštite može postići i upotrebom preventivnih cjepiva (vakcina). Još preciznije značenje imunologija je dobila otkrićem Behring-a i Kitasato-a da je takav oblik zaštite ovisan o serumu (ljekoviti serum protiv difterije i tetanusa). Serološka znanost razvijala se paralelno s bakteriologijom. Posljedica otkrića fagocita koji „proždiru“ bakterije bila je Metchnikoff-ova objava alternativnog gledišta, stanično nasuprot humoralnom, u pružanju imunosti protiv infekcije (Rose i sur. 2006).

Pitanje autoimunosti, odnosno „može li osoba proizvesti protutijela protiv vlastitog“ pojavilo se nakon Pfeiffer-ovog otkrića uklanjanja bakterija humoralnim antitijelima te Bordet-ovog otkrića da se bakterije i eritrociti sisavaca mogu lizirati termostabilnim antitijelima i termolabilnim tvarima koje je nazvao aleksini (kasnije nazvani komplement) (Rose i sur. 2006).

Pojam autoimunosti prvi je predložio Paul Ehrlich početkom 20. stoljeća, a opisao ju je kao „horror autotoxicus“. Njegovi pokusi vezani uz hemolizu naveli su ga na zaključak da je imunostni sustav usredotočen na odgovor na strane čestice te da bi bilo nesvrhovito kada bi se pod takvim uvjetima formirali „autotoksini“ (Bell i sur. 2005). Zapravo je smatrao da autoantitijela mogu biti formirana, ali da su spriječena određenim „mehanizmima“ te ne prouzrokuju razarajuće djelovanje (uzrokovanja autoimunosne bolesti) (Rose i sur. 2006).

Nakon ovih otkrića koja su bila općenito prihvaćena, uslijedio je dug period u kojem je pitanje autoimunosti zanemareno, dok se imunologija u smislu hipersenzitivnosti, anafilaksije i alergije ubrzano razvijala. U tom periodu otkrivena su autoantitijela koja uzrokuju stara kućna mrena (autoimunosna bolest očne leće) te PKH (engl. paroximal cold hemoglobinuria) - hemoliza uzrokovana autoantitijelima koja reagiraju na prehladu (Sokol i sur. 1982). Unatož svim otkrićima koja su ukazivala na postojanje autoimunosnih bolesti, ovakvi slučajevi proglašeni su iznimkama i ubrzo zaboravljeni (Rose i sur. 2006).

Prošlo je oko 40 godina prije nego što se pojavila nova grupa znanstvenika koja je pokrenula takozvanu „imunobiološku revoluciju“. Novim pokusima te otkrića ima imunološke tolerancije i imunodeficijencije prepoznata je važnost prošlih otkrića. Porastom interesa za biomedicinska gledišta imunološkog odgovora, rad na autoimunosti napokon je postao cijenjen. Započelo je korištenje životinjskih modela primjenom adjuvansa koji su pojačavali imunološku reakciju. Konačno, potaknut ovim otkrićima, Burnet je iznio teoriju klonalne selekcije kojom je ukazao na važnost stanice ne dinamičnosti u imunološkom odgovoru antitijelima (Rose i sur. 2006).

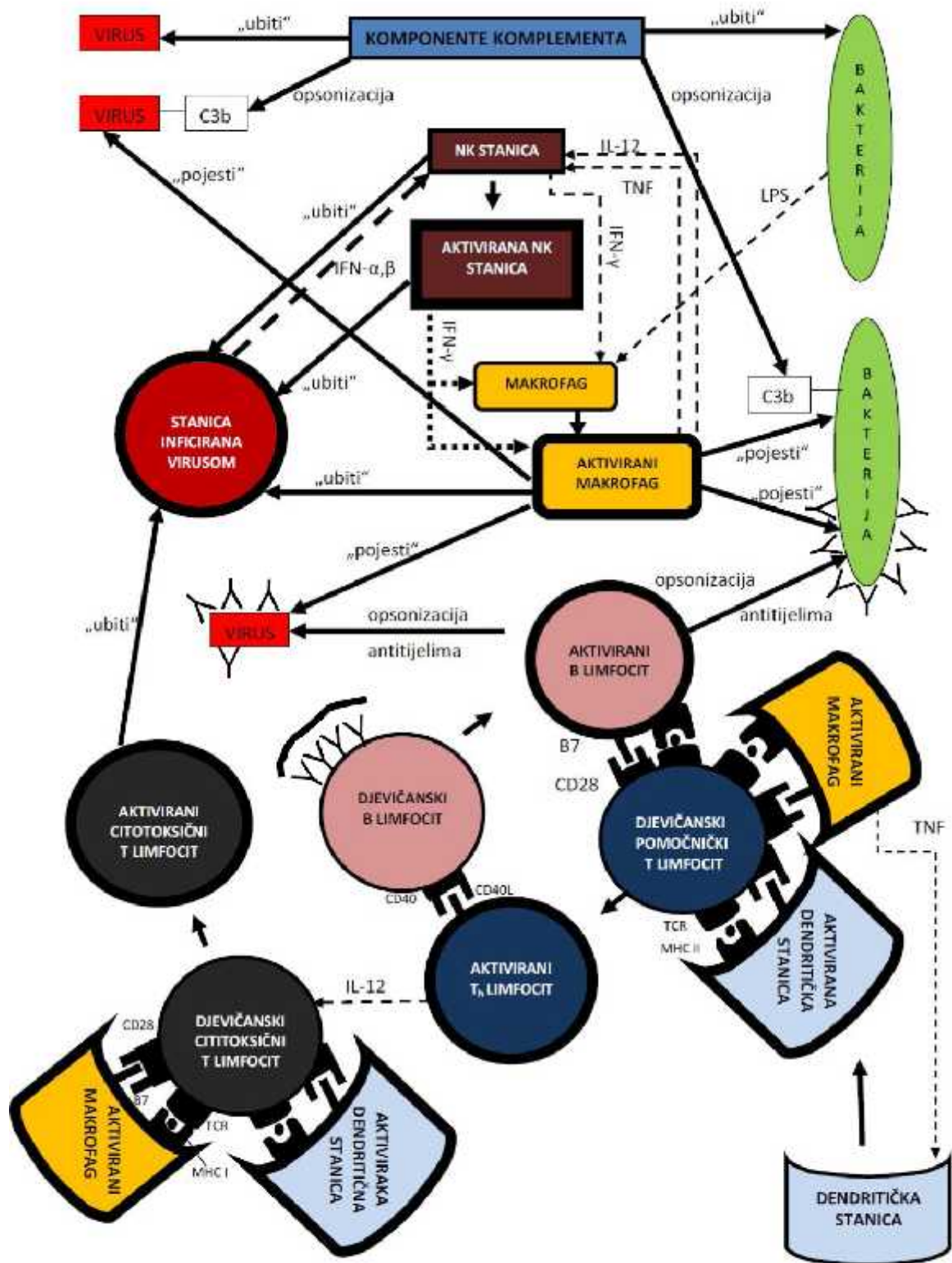
3 IMUNOLOŠKA OSNOVA AUTOIMUNOSTI

3.1 IMUNOLOŠKI SUSTAV

Imunološki sustav je mreža koja uključuje suradnju svih njegovih komponenata. Kako bi lakše pratili reakcije autoimunosti potrebno je napraviti pregled osnovnih komponenata imunološkog sustava i njihovih interakcija.

Naša prva linija obrane od stranih čestica je fizička barijera. Ona uključuje kožu i sluznice. Svaki napad koji se probije kroz fizičku barijeru tada nailazi na drugu liniju obrane – nespecifičnu (uroenu) imunost. Nespecifična imunost uključuje proteine komplementa, profesionalne fagocite (magrafage i neutrofile) te NK stanice. Važnost nespecifične imunosti je brz i učinkovit odgovor na ubičajene napadače. Osim toga igra vrlo važnu ulogu u aktiviranju specifične (stabilne) imunosti. Stabilna imunost je naša treća linija obrane, postoji isključivo kod kralježnjaka, a služi nam u obrani od specifičnih napadača. Osnovni oblici specifične imunosti su humoralna imunost - posredovana antitijelima, te stanična imunost - posredovana stanicama, pretežito limfocitima T i makrofagima (Sompayrac 2003).

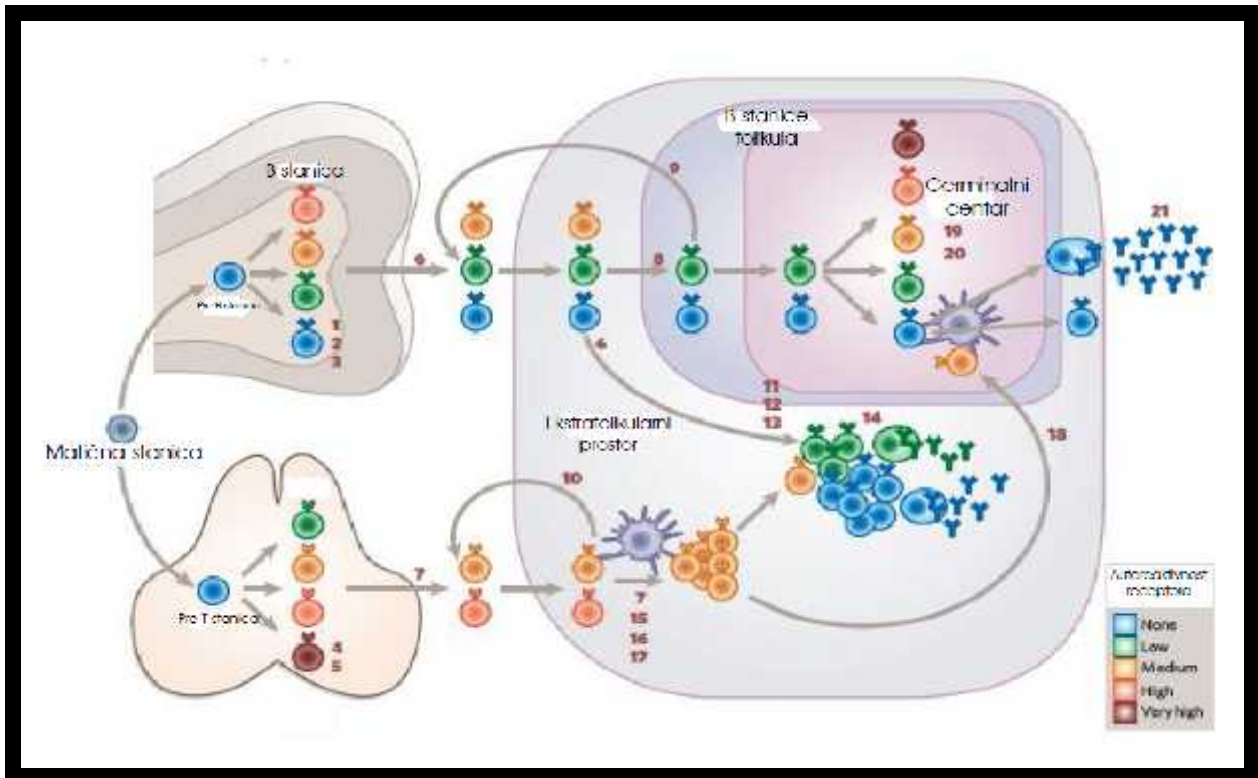
U međustaničnim interakcijama sudjeluju stanični receptori, primjerice receptori stanica T (TCR) i stanica B (BCR), koreceptorske molekule (CD19, CD21, CD81, CD4, CD8), adhezijske molekule (selektini, vaskularni adresini, integrini i molekule imunoglobulinske superporodice), citokini (interleukini, citotoksini, interferoni, inhibicijoticanja hematopoetičkih stanica) i kemokini (Andreis i sur. 2004).



Slika 1. Interakcije sastavnica imunološkog sustava.

3.2 IMUNOTOLERANCIJA

Imunološki sustav sisavaca razvio je izvanredan potencijal za proizvodnju receptora koji reagiraju i neutraliziraju bilo koju kemijsku esticu koja u e u tijelo. Pri tome neizbježno prepoznaje i komponente vlastitog tijela zbog ega su se razvili stani ni mehanizmi koji kontroliraju takve receptore. Tako je postignuta imunološka tolerancija prema „vlastitom“ (Goodnow i sur. 2005).



Slika 2. Mehanizmi regulacije autoreaktivnih receptora (preuzeto od Goodnow i sur. 2005).

T stanice stje u toleranciju na dva mjesta: u timusu ili koštanoj srži – centralna (perinatalna) tolerancija ili izvan timusa u perifernim limfnim organima – periferna tolerancija. T stanice koje prepoznaju antigene prisutne u velikoj koli ini u sekundarnim limfoidnim organima, uglavnom odumiru u timusu ve u prenatalnom ili perinatalnom razdoblju (klonalna delecija). Vlastiti antigeni koji su rijetki u timusu i ne uzrokuju odumiranje, jednako su rijetki i u perifernim limfnim organima. U tom slu aju djevi anske T stanice imunološki zanemaruju rijetke vlastite antigene, odnosno ne dolaze u dodir s potencijalnim antigenom. U slu aju kada stanice T ipak do u u dodir s rijetkim vlastitim antigenima, one uglavnom nailaze na tkivno specifi ne antigene. Zbog nedostatka

kostimulacijskog signala dolazi do anergije (neutralizacije) stanice T. Kona no, stanice koje se ipak aktiviraju vlastitim antigenom, odumiru zbog kroni ne restimulacije (povezano s istovremenim postojanjem Fas proteina i Fas liganda na površini restimulirane citotoksi ne T stanice, što uzrokuje aktivaciju apoptoti kog signala) (Sompayrac 2003, Andreis i sur. 2004) .

Centralna tolerancija stanica B se odvija sli nim mehanizmima klonalne delecije kao u stanica T. Tolerancija u germinalnim centrima, dok B stanice prolaze kroz hipermutacije, održava se zbog nepostojanja opsoniziranog vlastitog antigena potrebnog za efikasno križno povezivanje BCR-a, te zbog nedostatka kostimulacije pomo ni kim stanicama T (Sompayrac 2003, Rose i sur. 2006).

3.3 AUTOIMUNOST – GREŠKA IMUNOTOLERANCIJE

Unato postojanju brojnih mehanizama stjecanja imunotolerancije, ponekad dolazi do grešaka, te greška na razini samo jedne kontrolne to ke može dovesti do nastanka autoimunosne bolesti. Do autoimunosti može do i zbog promijenjene reaktivnosti na vlastite antigene, pojave zabranjenih klonova te genske podloge koja je povoljnija za razvoj autoimunosti. Osim toga na razvoj autoimunosti mogu utjecati spol i dob, postojanje drugih imunoloških poreme aja (poreme aji neurohumoralne regulacijske mreže, fiziološki imunosupresivi), te okolišni imbenici (prethodna zaraza, pušenje...). Vrlo esto, nastanak autoimunosne bolesti je splet imbenika, te je teško jednozna no definirati na in nastanka pojedine autoimunosne bolesti (Andreis i sur. 2004).

Prema posljednjim mišljenjima, da bi došlo do autoimunosti, moraju se zadovoljiti tri uvjeta. Prvo, osoba mora ekspimirati MHC molekule koje su sposobne predo iti peptid deriviran od ciljnog vlastitog antigena. Prema tome, vjerojatnost za razvojem autoimunosti djelomi no ovisi o MHC molekulama naslije enima od roditelja (geneti ka predispozicija). Drugo, osoba mora proizvoditi stanice T (u nekim slu ajevima i B stanice) s receptorima koji prepoznaju vlastite antigene. No, prema ovim razmišljanjima, ni to nije dovoljno, ve moraju postojati okolišni imbenici koji e dovesti do potpunog sloma tolerancijskih mehanizama. Jedan od klju nih okolišnih imbenika je bakterijska, odnosno virusna infekcija (Sompayrac 2003).

4 AUTOIMUNOSNE BOLESTI

Autoimunosna bolest je stanje pri kojem dolazi do ozlijede tkiva autoreaktivnim T-stanicama ili antitijelima. Aktivacija autoimunosti može biti inicirana infekcijom, ali se mora održati u odsustvu bilo kakvog mikrobnog antigena (Rose i sur. 2006).

Pojedina autoimunosna bolest pogađa vrlo mali broj ljudi, ali uestalost svih autoimunskih bolesti zajedno je otprilike 5%. Razlog tomu je prisutnost autoreaktivnosti kao uobičajenog odgovora imunološkog sustava, te genetička predispozicija prisutna kod svake individue. Što se genetičke predispozicije tiče, rizik za razvijanje autoimunosne bolesti ovisi o sumaciji lokusa za podložnost i lokusa za otpornost. Genetička osnova često uključuje ekspresiju određenog HLA haplotipa (reumatoidni artritis, multipla skleroza, sistemski lupus, dijabetes), a pored toga postoje i ne-MHC geni koji pridonose genetičkoj predispoziciji za autoimunost. Svi geni uključeni u opstanak, aktivaciju i negativnu selekciju limfocita također su rizikni čimbenici u autoimunosti (dijabetes ovisan o inzulinu, autoimunosna hemolitička anemija, Graves-ova bolest, zarazna bolest crijeva, psorijaza) (Rose i sur. 2006).

Predispozicija za razvoj autoimunosti može biti određena spolom ili spolnim hormonima, ali ne postoji jednostavna poveznica između spola i autoimunosti. Poznato je da se mnogo autoimunskih bolesti češće pojavljuje kod žena, ali to nije pravilo i ovisi o bolesti (Rose i sur. 2006).

Većina autoimunskih bolesti kod ljudi okarakterizirana je blažim periodima i ponovnim pojavljivanjem simptoma. Slabo su poznati stanični mehanizmi koji do ovoga dovode (Rose i sur. 2006).

Oštećenja tkiva i organa uzrokovana autoimunosnom reakcijom posljedica su djelovanja protutijela (reakcije II. oblika preosjetljivosti), imunokompleksa (reakcije III. oblika preosjetljivosti) ili limfocita T (reakcije IV. oblika preosjetljivosti). Autoantitijela reagiraju na autoantigen na površini stanice, u citoplazmi ili u jezgri, pri čemu mogu uzrokovati razaranje stanice, sprečavanje djelovanja staničnih receptora koji djeluje kao autoantigen ili oponašanje uinka fiziološkog liganda takvog staničnog receptora. Imunokompleks oštećuje tkiva ako je prisutan u velikoj količini, pri čemu se taloži. Time se aktiviraju proteini komplementa i dolazi do lize ciljane stanice; potiče se lokalna upalna reakcija; oslobađaju se kemotaktične molekule koje privlače upalne leukocite; aktiviraju se

upalne stanice putem Fc-receptora i receptora za ulomke komplementa; potiče se citotoksičnost ovisna o protutijelima. Autoimunosni limfociti T mogu djelovati izravno ili aktivacijom makrofaga citokinima i izazivanjem lokalne upale. Pojava i izražaj molekula MHC-II potaknut lučenjem IFN- γ (T_H1) olakšava predavanje autoantigena (Andreis i sur. 2004).

Tablica 1. Mehanizmi oštećenja tkiva i organa nekih autoimunskih bolesti (prema Andreis i sur. 2004)

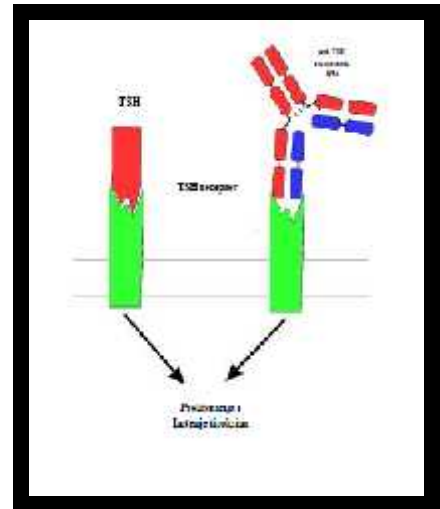
DJELOVANJE AUTOANTITIJELA NA STANIČNE RECEPTORE
hipertireoza
šećerna bolest neovisna o inzulinu
hipoglikemija
REAKCIJE II. OBLIKA PREOSJETLJIVOSTI (autoantitijela aktiviraju komplement i fagocite)
autoimunosna hemolitička anemija
idiopatska trombocitopenična purpura
Goodpastureov sindrom
pemphigus vulgaris
akutna reumatska vrućica
REAKCIJE III. OBLIKA PREOSJETLJIVOSTI (bolesti imunokompleksa)
subakutni bakterijski endokarditis
mješovita karioglobulinemija
sistemni eritematozni lupus
REAKCIJE IV. OBLIKA PREOSJETLJIVOSTI (limfociti T_H1)
šećerna bolest ovisna o inzulinu
reumatoidni artritis
multipla skleroza

4.1 ORGANOSPECIFI NE AUTOIMUNOSNE BOLESTI

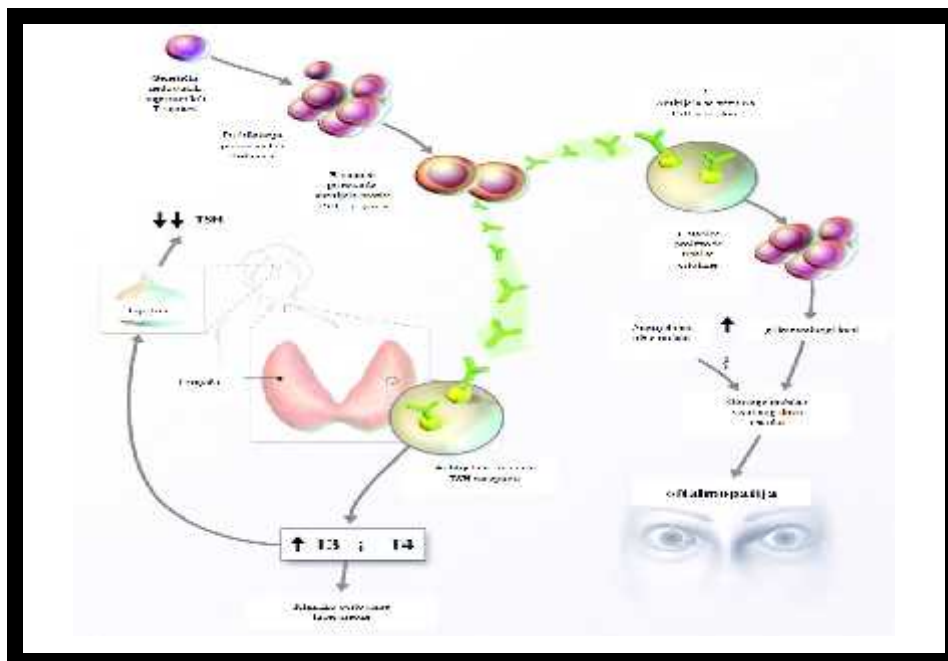
4.1.1 Graves-ova bolest (difuzna toksi na guša)

Graves-ova bolest je jedna od naj eš ih organospecifi nih autoimunosnih bolesti. S njom su povezana barem dva regulatorna gena, humani leukocitni antigen (HLA) i citotoksi ni T-limfocit antigen-4 (CTLA-4). Fenotipske karakteristike su hipertireoza, difuzna guša i prisutnost autoantitijela na receptore za TSH (hipofizni hormon koji poti e rad štitnja e) (Ban i sur. 2004).

Razvoj bolesti uklju uje niz preduvjeta i doga aja. Kao prvo, geneti ka podložnost koja je zatim pra ena vanjskim imbenikom kao što su zaraza, stres ili trauma. Rezultat ovih doga aja je aktivacija T-limfocita specifi nih na štitnja u te njihov prodor u štitnja u. Oni aktiviraju B-limfocite koji zatim lu e antitijela za stimuliranje TSH receptora. Stimulacijom receptora inducira se proliferacija tirocita i sekrecija ve e koli ine tiroidnog hormona, što uzrokuje hipertireozu i gušavost (Ban i sur. 2004).



Slika 3. TSH i autoantitijela koja stimuliraju TSHR na timocitima na lu enje hormona (tiroksina). TSH – thyroid-stimulating hormone.
<http://www.bio.davidson.edu/Courses/Immunology/Students/Spring2003/Breedlove/GravesDisease.html>



Slika 4. Mehanizam djelovanja Graves-ove bolesti. TSH – thyroid-stimulating hormone, T₃ – triiodotironin, T₄ – tiroksin.

<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/5/575/F122>

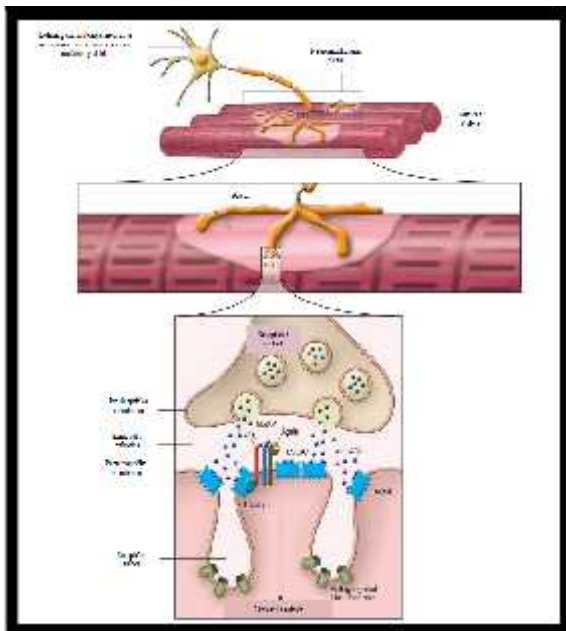
4.1.2 Hemoliti ka anemija

Autoimunosna hemoliti ka anemija karakterizirana je prisutnoš u autoantitijela na antigene membrana vlastitih crvenih krvnih stanica, što dovodi do hemolize i anemije. Hemoliti ke anemije se mogu podijeliti na „topli reaktivni oblik“ i „hladni reaktivni oblik“ ovisno o optimalnoj temperaturi na kojoj autoantitijela reagiraju na crvene krvne stanice *in vitro*, te na oblik induciran lijekovima (Rose i sur. 2006).

Oponizacija crvenih krvnih stanica IgG autoantitijelima dovodi do njihovog uništenja intravaskularnim, ekstravaskularnim ili stani nim mehanizmima. Uklanjanje opsoniziranih stanica odvija se u jetri gdje se one susre u s makrofazima. Makrofazi se receptorima vežu za Fc dio IgG te eritrocite potpuno ili parcijalno fagocitiraju. Stanice koje se ipak vrte u perifernu cirkulaciju (mikrosferocite) poja avaju hemolizu, uglavnom procesom eritrofagocitoze posredovane IgG-om (Rose i sur. 2006).

Stopa hemolize ovisi o više imbenika: koli ini IgG vezanih na stanice, koli ini ostalih antitijela vezanih na stanice, afinitetu autoantitijela, prisutnosti komplementa vezanog na stanice, aktiviranim receptorima makrofaga, te kemijskim i fizikalnim karakteristikama antigena na crvenim krvnim stanicama (Rose i sur. 2006).

4.1.3 Miastenija gravis



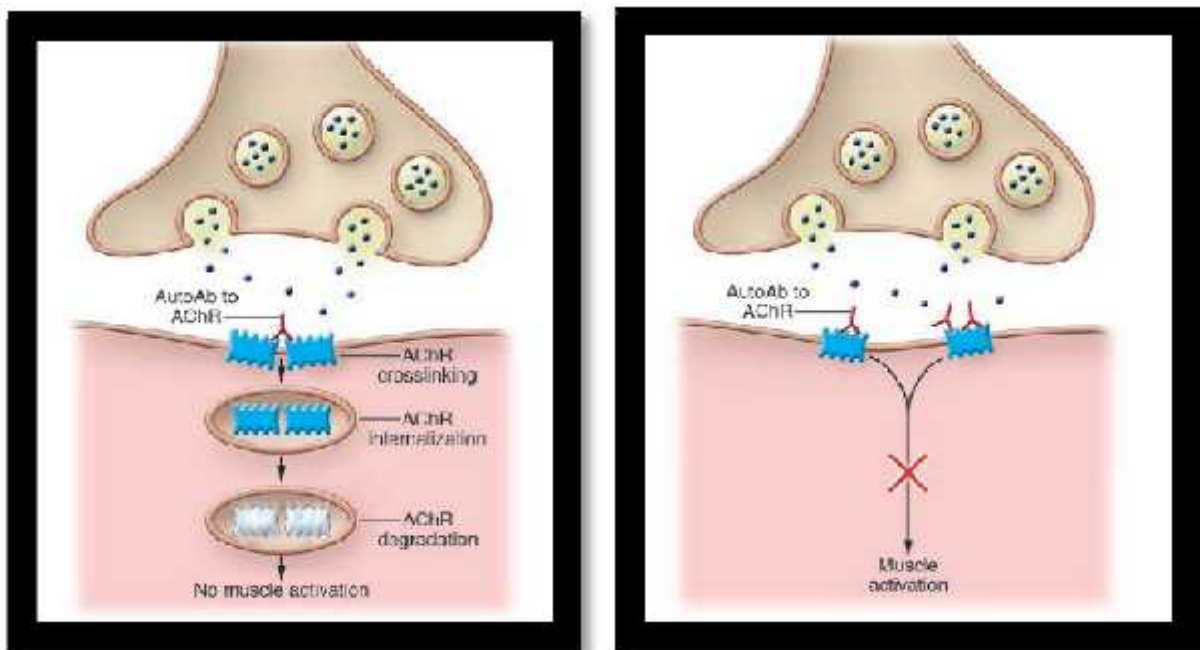
Slika 5. Struktura neuromuskularne veze. (Conti-Fine i sur. 2006)

Miastenija gravis je rijetka neuromuskularna autoimunosna bolest. Simptomi su uzrokovani karakterističnom slaboš u miši a koja se pogoršava naprežanjem pogodnih miši a. Prvi simptomi obično se u ekstraokularnim miši ima, a kasnije se proširuju na bulbarne i limbne miši e, rezultiraju i generalnom miastenijom gravis (Conti-Fine i sur. 2006).

Miastenija gravis uzrokovana je nemogućnoš u neuromuskularne transmisije. Nemogućnost prijenosa signala acetilkolinom uzrokovana je vezanjem autoantitijela na

proteine u postsinapti koj membrani, uklju ene u signaliziranje unutar neuromuskularne veze. To su nikotinski acetilkolinski receptor ili, rje e, miši na tirozin-kinaza uklju ena u klasteriranje acetilkolina (Conti-Fine i sur. 2006).

Miastenija gravis ispunjava sve uvijete autoimunosnog poreme aja uzrokovanog antitijelima: antitijela su prisutna na pogo enom mjestu, u neuromuskularnoj pukotini; Ig bolesnika uzrokuju miasteniju gravis kad se ubrizgaju glodavcima; imunizacija životinje acetilkolinskim receptorom uzrokuje bolest; terapije koje uklanjaju antitijela smanjuju pojavnost miastenije gravis (Conti-Fine i sur. 2006).



Slika 6. Efektni mehanizmi antitijela na acetilkolinske receptore (preuzeto od Conti-Fine i sur. 2006).

4.2 ORGANONESPECIFI NE AUTOIMUNOSNE BOLESTI

4.2.1 Sistemni eritematozni lupus

Sistemni eritematozni lupus je autoimunosna bolest karakterizirana stvaranjem autoantitijela i imunokompleksa. Taloženje autoantitijela i imunokompleksa u tkivima uzrokuje upale i ozlijede ve eg broja organa. Klini ke manifestacije sistemnog eritemetoznog lupusa su vrlo razli ite, uklju uju i glomerulonefritis, dermatitis, trombozu, vaskulitis, artritis (Tsao 2003), renalnu bolest, mukokutane manifestacije, fotosenzitivnost, neurološke poreme aje, stvaranje razli itih antitijela i hematoloških poreme aje (Taylor i sur. 2008).

Pojava etiri od 11 kriterija Ameri kog koledža za reumatologiju (engl. American College of Rheumatology; ACR) koristi se za klasifikaciju sistemskog eritematoznog lupusa (Tsao 2003).

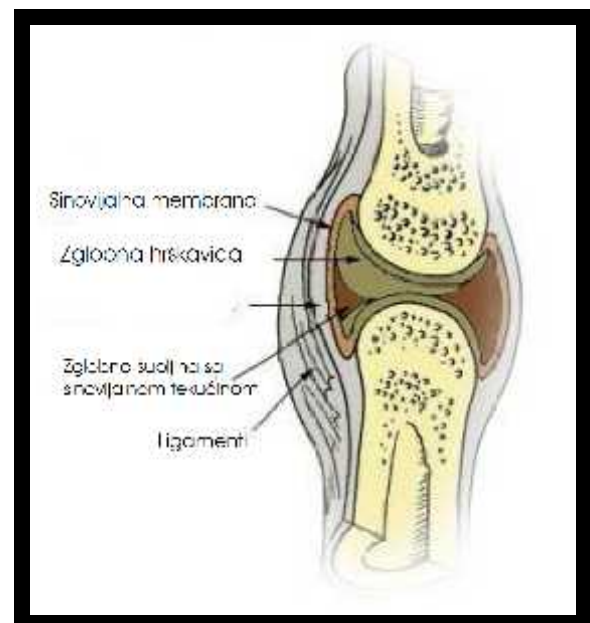
Sistemski eritematozni lupus primarno poga a žene, eš i je me u rodbinom pogo ene osobe, no ne slijedi jednostavna pravila Mendel-ovog naslje ivanja (Tsao 2003). Po etni doga aji razvoja sistemnog eritematoznog lupusa i karakteristi nih autoantitijela nisu poznati. Djelovanje sistemnog eritematoznog lupusa uklju uje mehanizme uro ene imunosti, a isto tako i ste ene imunosti. T i B stanice su kriti ne za razvoj bolesti, s autoantitijelima za kromatin i ribonukleoproteine kao serološkim znakovima bolesti (Rose i sur. 2006).

B i T stanice sistemskog eritematoznog lupusa bitno se razlikuju u smislu antigen – receptor aktivacije, što se povezuje s geneti kim abnormalnostima (Rose i sur. 2006). U razvoju sistemnog eritematoznog lupusa sudjeluje više gena podložnosti, a to su dokazala i istraživanja geneti kog utjecaja nekoliko takvih lokusa; bolest uvelike ovisi o MHC regiji (Tsao 2003).

Sistemni eritematozni lupus ovisi o nekoliko imbenika, i posljedica je kombiniranog u inka geneti kih, okolišnih i hormonalnih imbenika (Tsao 2003).

4.2.2 Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je sistemi na autoimunosna bolest, okarakterizirana simetri nim sinovitisom (upala sinovijalne membrane) perifernih zglobova i tetiva. Ako se ne lije i dolazi do progresivnog propadanja mekog tkiva, hrskavice i kosti. Reumatoidni artritis ima dugu preklini ku fazu u kojoj su prisutna autoantitijela bez simptoma bolesti. Procjena ozbiljnosti bolesti uklju uje mjere upale zglobova i brzine njihovog propadanja, a procjene napredovanja uklju uju prisutnost reumatoidnog imbenika i anti-cikli nih citruliniranih peptidnih antitijela (engl. cyclic



Slika 7. Gra a zgloba
<http://hubpages.com/hub/Synovitis>

citrullinated peptide; anti-CCP) autoantitijela. Reumatoidni faktor je IgM autoantitijelo koje se veže na konstantnu regiju (Fc) imunoglobulina IgG, a nastaje u sinoviumu bolesnih zglobova (Rose i sur. 2006). Reumatoidni faktor i ostala autoantitijela imaju ulogu u humoralnoj autoimunosti, dok T-stanice sudjeluju u stani noj autoimunosti reumatoidnog artritisa. Uloga T-stanica podržana je postojanjem odre enih MHC II haplotipova (Gregersen 1999).

Geneti ka osnova reumatoidnog artritisa vrlo je kompleksna. Probleme dodatno pove avaju nemogu nost definiranja fenotipa, kao i geneti ka heterogenost u pozadini. Zbog toga je teško znati postoje li geneti ki podtipovi podložni reumatoidnom artritisu. Istraživanjima na blizancima pokazana je manja vjerojatnost pojave bolesti, nego kod nekih drugih bolesti. Ipak, istraživanja na HLA (engl. human leukocyte antigen) pokazala su da geneti ki rizik za razvoj bolesti s obzirom na haplotip ovisi 30 – 40% (Gregersen, 1999). Reumatoidni artritis povezan je s HLA-DR4 koji reagira s autoantitijelima na CCP (Rose i sur. 2006).

Uloga vanjskih imbenika slabo je istražena, ili nije potvr ena. Poznato je da puša i imaju ve i rizik za obolijevanje (Rose i sur. 2006), dok tjelesna masa i transfuzija krvi vrlo malo utje u (Gregersen 1999).

Tablica 2. Autoimunosne bolesti

AUTOIMUNOSNA BOLEST							
organonespecifi ne bolesti	organospecifi ne bolesti						
sistemni eritematozni lupus	endokrine bolesti	krvne bolesti	neurološke bolesti	bolesti kože	urogenitalne bolesti	kardiovaskularne i plu ne bolesti	neoplazija i autoimunost
sistemna skleroza	Hashimotoov tireoiditis	hemoliti ka anemija	multipla skleroza	pemphigus vulgaris	Goodpastureov sindrom	reumatska bolest srca	paraneoplasti na neurološka bolest: autoimunosni odgovor na tumorske gene
sklerodermija	šeerna bolest neosjetljiva na inzulin	idiopatska trombocitopeni na purpura	periferna neuropatija	bulozni pemfigoid	lupus nefritis	miokarditis i dilatacijska kardiomiopatija	limfomi i autoimunost
antifosfolipidni sindrom	adrenalitis	neutropenija	miastenija gravis	alopecija	glomerulonefritis povezan s ANCA	ateroskleroza	apoptoza i autoimunost: limfoproliferativni sindrom
Sjögrenov sindrom	poliendokrini sindrom	aplasti na anemija	simpati ka oftalmija	vutiligo	autoimunosni orhitis	ankiloziraju i spondilitis	
reumatoidni artritis	gastritis	poreme aji zgrušavanja krvi	bolest unutarnjeg uha	psorijaza	muška neplodnost	vaskulitisi	
spondiloartritis i kroni ne idiopatske artropatije	perniciозна anemija		crijevne, jetrene i bolesti guštera e	urtikarija	ooforitis	idiopatska bronhiolitis obliterans	
polimiozitis i dermatomiozitis	hipofizitis		zarazne crijevne bolesti: ulcerativni kolitis, Crohnova bolest			idiopatska plu na fibroza	
	Gravesova bolest (difuzna toksina guša)		aktivni kroni ni hepatitis			autoimunosni poreme aji plu a	
			primarna bilijarna ciroza				
			primarni sklerozni kolangitis				
			pankreatitis				

5 ŽIVOTINJSKI MODELI U AUTOIMUNOSTI

Životinjski modeli autoimunskih bolesti su od neizmjerne vrijednosti za shvaćanje inicijacije i razvoja bolesti. Postoje modeli kod kojih se bolest razvija spontano. Drugi, genetički modificirani miševi, imaju ciljno promijenjen određeni put imunološkog odgovora. Konačno, neke bolesti se mogu pokrenuti imunizacijom životinja vlastitim antigenom. No, iako su životinjski modeli vrlo korisni, moramo uzeti u obzir da ne znamo koliko precizno oni reflektiraju ljudsku bolest. Neki modeli mogu biti slični ljudskima u smislu efektorskih mehanizama ozlijeđene tkiva, nego u smislu aktivacije autoreaktivnosti. Osim toga, važno je uzeti u obzir veliku heterogenost nekih ljudskih bolesti, te da životinjski modeli, možda, reflektiraju samo manji dio individualaca koji boluju od te bolesti. Potrebno je prepoznati koji modeli razvijaju bolest najbliži ljudskoj, te nas mogu uputiti na genetske predispozicije za razvoj određene bolesti i mogu u terapiju (Rose i sur. 2006).

6 LIJEČENJE AUTOIMUNOSNIH BOLESTI

Do nedavno, autoimunsne bolesti proučavale su se na razini organa kojeg je bolest pogodila. Zbog toga su se onda terapije uglavnom svodile na nespecifičnu imunosupresiju. U zadnje vrijeme pažnja se usmjerava na međudisciplinarni pristup kojim je moguće razumjeti mehanizam inicijacije i razvoja bolesti, pa su se razvile i nove metode liječenja. One su usmjerene na metaboličke putove zajedničke u više autoimunskih bolesti. Uključuju metode usmjerene na citokine, primjerice inhibitori nekroze tumora (TNF) i interferon (IFN- γ). Za liječenje težih autoimunskih bolesti koriste se i hematopoetske matične stanice (Bell i sur. 2005).

Ovi pristupi trebali bi omogućiti uvid u patogene mehanizme autoimunskih bolesti i dovesti do razvoja novih pristupa njihovog liječenja.

7 LITERATURA

- Andreis I, Batini D, Ulo F, Gr evi D, Maruši M, Taradi M, 2004. „Imunologija“, šesto izdanje, *Medicinska naklada, Zagreb*
- Ban Y, Concepcion ES, Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y, 2004. „Analysis of Immune Regulatory Genes in Familial and Sporadic Graves' Disease“, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(9):4562–4568
- Bell E, Bird L, 2005. „Autoimmunity“, *Nature insight*, Vol435|Issue no.7042|2 June 2005
- Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ, 2006. „Myasthenia gravis: past, present, and futur“, *The Journal of Clinical Investigation*, Volume 116 Number 11
- Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG, 2005. „Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity“ *Nature*|Vol 435|2 June 2005|doi:10.1038/nature03724
- Gregersen PK, 1999. „Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity“, *Arthritis Research*, Vol 1 No 1
- Rose NR, Mackay IR, 2006. „The autoimmune disease“, fourth edition, *Academic press, St. Louis, San Diego, London*
- Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK, 1982. „Autoimmune haemolysis associated with Donath-Landsteiner antibodies“, *Acta Haematol.* 68(4):268-77.
- Sompayrac L, 2003 „How the immune system works“, second edition, *Blackwell Science, Inc. Massachusetts*
- Taylor KE, Remmers EF, Lee AT, Ortmann WA, Plenge RM, Tian C, Chung SA, Nititham J, Hom G, Kao AH, Demirci FY, Kamboh MI, Petri M, Manzi S, Kastner DL, Seldin MF, Gregersen PK, Behrens TW, Criswell LA, 2008. „Specificity of the STAT4 Genetic Association for Severe Disease Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus“, *PLoS Genetics* Volume 4-Issue 5-e1000084
- Tsao BP, 2003. „The genetics of human systemic lupus erythematosus“, *Trends in Immunology* Vol.24 No.11
- <http://hubpages.com/hub/Synovitis>
- <http://www.bio.davidson.edu/Courses/Immunology/Students/Spring2003/Breedlove/GravesDisease.html>
- <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/5/575/F122>

8 SAŽETAK

Autoimunosne bolesti su vrlo heterogena skupina bolesti, koje imaju zajedni ku karakteristiku, a to je proizvodnja autoreaktivnih T-stanica ili autoreaktivnih antitijela. Svaka autoimunosna bolest zasebno poga a vrlo mali broj ljudi, ali ukupno oko 5% svjetske populacije boluje od autoimunosnih bolesti, zbog ega su one predmet multidisciplinarnih istraživanja, posebno u posljednjih 50-ak godina.

U radu je kratko izložena povijest imunoloških otkri a, te prvih razmišljanja o autoimunosnim bolestima, zatim su radi boljeg razumijevanja sadržaja rada opisane osnove imunoloških procesa. Pažnja je usredoto ena na same autoimunosne bolesti, organospecifi ne i organonespecifi ne, te je opisano nekoliko primjera da bi se dobio uvid u nekoliko razli itih mehanizama kojima dolazi do razvoja autoimunosnih bolesti. Kona no, samo ukratko, opisane su metode istraživanja na životinjskim modelima, te metode lije enja autoimunosnih bolesti.

9 SUMMARY

Autoimmune diseases are heterogeneous group of diseases that have a few characteristics in common; they are accompanied by the production of selfreactive T-cells and autoantibodies. Each autoimmune disease individually affects only a small number of people, but approximately 5% of human population suffers of autoimmune diseases. This is the reason why they are subject of multidisciplinary researches, especially in last 50 years.

This paper shortly presents history of immunologic researches, and early thoughts about autoimmune diseases. For better understanding of the contents, elemental features of immunologic processes are described. The focuses of this paper are autoimmune diseases themselves, organ-specific and organ-nonspecific, and few of them are described to get a better insight into the mechanisms of autoimmune diseases. Finally, some methods of researches on animal models, and some approaches of autoimmune diseases treatments are described.