

Autoimunost

Doc. dr. sc. Dyana Odeh, *spec. kvalitete i sigurnosti hrane*

Opće značajke autoimunosti

- autoimunost - nepoželjna pojava imunoreagiranja na vlastite antigene
 - autoimunost nastaje kao posljedica gubitka imunosne tolerancije prema vlastitim antigenima, pri čemu se aktiviraju autoreaktivni T i/ili B limfociti koji dovode do oštećenja tkiva
- a) autoimunosne bolesti mogu biti sistemne ili specifične za organ, ovisno o raspodjeli autoantigena koji se prepoznaju
- b) različiti su izvršni mehanizmi odgovorni za oštećenje tkiva u različitim autoimunskim bolestima → imunokompleksi, cirkulirajuća protutijela i autoreaktivni T-limfociti
- c) autoimunosne bolesti najčešće su kronične, napredujuće i samoodržive



Poremećaji imunosnog sustava i razvoj autoimunosti

❑ autoimunost nastaje kao posljedica kombinacije triju glavnih imunosnih poremećaja:

1. oštećene tolerancije ili regulacije

- gubitak tolerancije na vlastito može nastati ako se autoreaktivni limfociti ne uklone ili se ne inaktiviraju tijekom ili nakon njihova sazrijevanja, te ako se aktiviraju predočne stanice koje predočuju autoantigene imunosnom sustavu
- mehanizmi koji dovode do prekida tolerancije na vlastito uključuju:
 - a) greške u uklanjanju T ili B limfocita (negativna selekcija) ili preuređivanju receptora B limfocita tijekom sazrijevanja u germinativnim limfnim organima
 - b) nedostatan broj i funkcija regulacijskih T limfocita
 - c) nedostatna apoptoza zrelih autoreaktivnih limfocita
 - d) nedovoljna funkcija inhibitornih receptora

2. nenormalnog izlaganja vlastitih antigena

- a) pojačan izražaj i postojanost vlastitih antigena
- b) strukturne promjene antigena uslijed: promijenjenog enzimskog djelovanja, staničnog stresa, ozljede stanica
- izlaganje novih (skrivenih) antigenskih epitopa koji inače nisu prisutni u normalnim uvjetima → gubitak imunosne tolerancije prema tim epitopima → razvoj imunosnog odgovora na vlastito tkivo → autoimunost

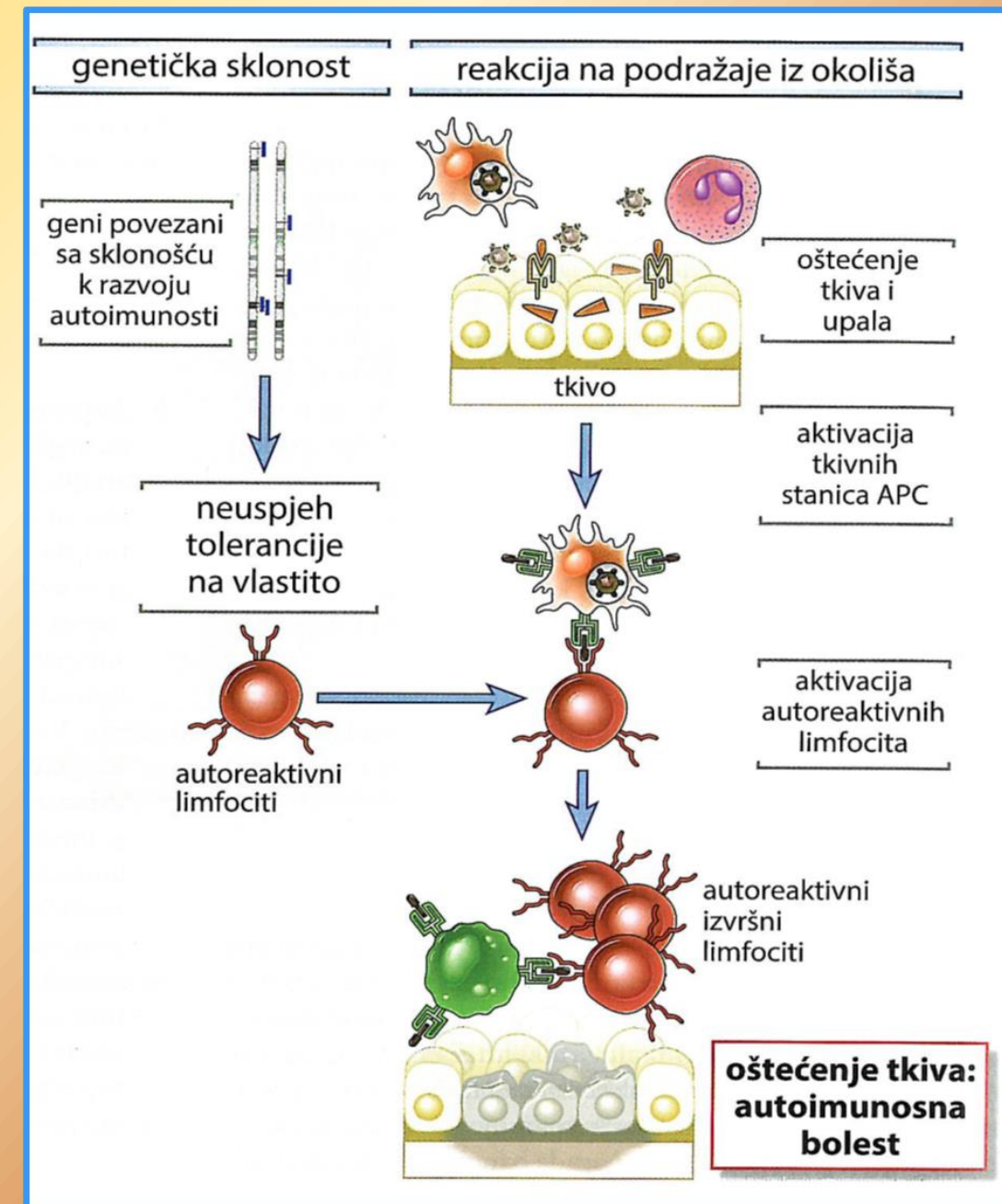
3. upale ili početnog urođenog imunosnog odgovora

- upala - početni odgovor urođenog imunosnog sustava
- infekcija ili oštećenje stanica pokreću lokalni urođeni odgovor → aktivira predočne stanice i potiče se aktivacija T limfocita te razvoj adaptivnog imuniteta → pojačana aktivacija može nadjačati regulacijske mehanizme → prekomjerna aktivacija T limfocita → razvoj autoimunskih bolesti



Čimbenici nastanka autoimunosti

- genetička podložnost
- okoliš – zaraza i lokalna oštećenja tkiva
 - infekcije/upala – anatomske promjene u tkivima uzrokovane zarazom ili upalom, ishemijskim oštećenjem ili ozljedom mogu dovesti do nastanka autoimunosti
- spol i hormonski utjecaj – utječe na pojavu autoimunosti → češće u žena
- dob – autoimunost se češće pojavljuje u kasnijoj životnoj dobi
- mikrobiom domaćina i epigenetičke promjene imunosnih stanica → istraživanja u začetku



Genetska predispozicija autoimunosti

- većina autoimunskih bolesti je poligenika i brojni geni podložnosti pridonose njihovom razvoju
- najveći doprinos geni glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC)
- HLA lokus pridonosi polovici ili više od ukupne genetičke podložnosti bolesti → jedinice koje nose *HLA-B27* imaju veću vjerojatnost za nastanak ankilozantnog spondilitisa
- izražaj određenog *HLA* gena sam po sebi nije uzrok autoimunske bolesti, ali može biti čimbenik koji pridonosi njezinu razvoju

Disease	HLA Allele
RA (anti-CCP Ab positive) ^b	<i>DRB1</i> , 1 SE allele ^c
	<i>DRB1</i> , 2 SE alleles
T1D	<i>DRB1</i> * 0301- <i>DQA1</i> * 0501- <i>DQB1</i> * 0201 haplotype
	<i>DRB1</i> * 0401- <i>DQA1</i> * 0301- <i>DQB1</i> * 0302 haplotype
	<i>DRB1</i> * 0301/0401 heterozygotes
Multiple sclerosis	<i>DRB1</i> * 1501
SLE	<i>DRB1</i> * 0301
	<i>DRB1</i> * 1501
AS	B27 (mainly <i>B</i> * 2705 and <i>B</i> * 2702)
Celiac disease ^d	<i>DQA1</i> * 0501- <i>DQB1</i> * 0201 haplotype

Uloga polimorfizama ne-HLA gena u autoimunosti

- mnogobrojni naslijeđeni genski polimorfizmi u interakciji s čimbenicima okoliša uzrokuju poremećaje imunosnog sustava koji vode nastanku autoimunosti
- mnogi polimorfizmi povezani s različitim autoimunostnim bolestima nalaze se u genima koji utječu na razvoj i regulaciju imunoreakcija
- polimorfizmi povezani s bolestima nalaze se u nekodirajućim područjima gena
- **NOD2** → polimorfizmi ovog gena povezani s Chronovom bolešću
- **Inzulin** → polimorfizmi u genu za inzulin povezani s dijabetesom tipa 1
- **Receptor za IL-23** (IL-23R) → polimorfizmi ovog receptora povezani su s upalnim bolestima crijeva i psorijazom

Naslijeđene abnormalnosti jednoga gena

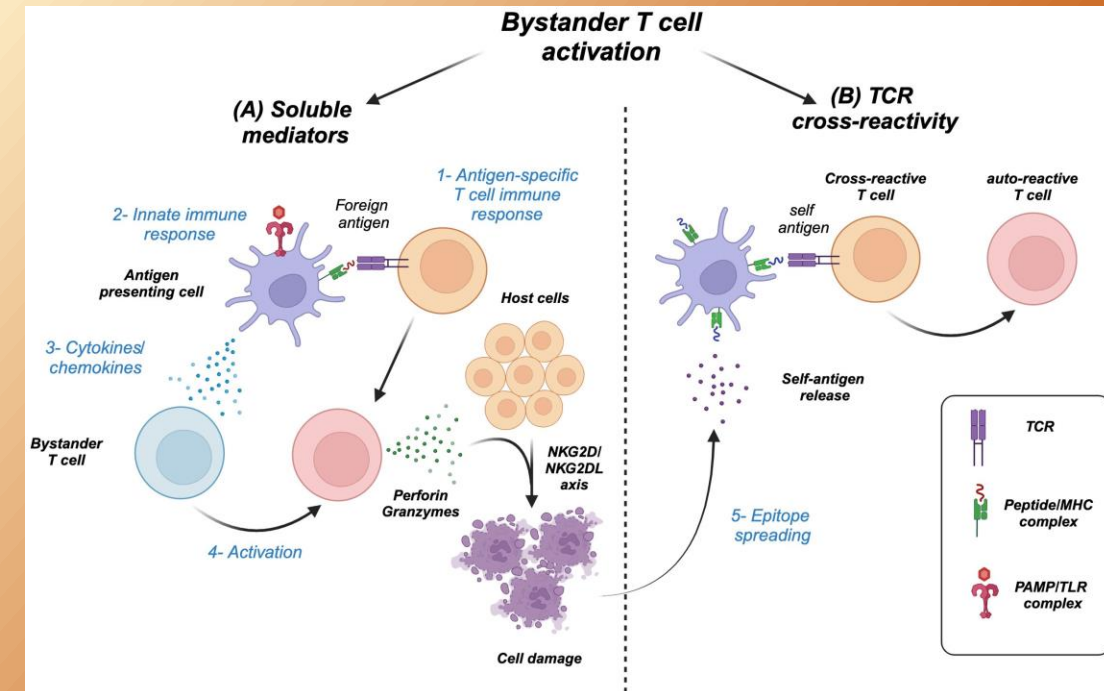
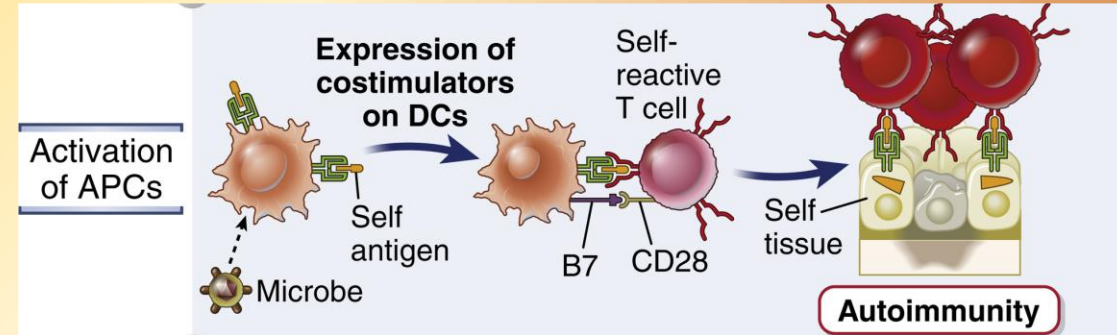
- oštećenje jednoga gena – primjer mendelovskih poremećaja
- **geni koji kodiraju proteine sustava komplementa**
 - genetski nedostatci proteina C1q, C2 i C4 → povezanost s autoimunskim bolestima nalik lupusu
 - uloga komplementa → čišćenje cirkulirajućih imunokompleksa i uklanjanje apoptotskih tjelešaca
 - nedostatak komplementa → smanjeno uklanjanje imunokompleksa → nakupljanje imunokompleksa u krvi i njegovo taloženje u tkivima → izlaganje antigena mrtvih stanica → poticanje autoimunskog odgovora
- **FcγRIIB - inhibitorni Fc receptor**
 - polimorfizam u transmembranskoj domeni receptora → zamjena izoleucina treoninom → poremećeno inhibitorno signaliziranje receptora → povezanost sa sistemnim eritematoznom lupusom u ljudi
 - izbacivanje gena *FcγRIIB* u miševa → razvoj autoimunosne bolesti nalik lupusu
 - mogući mehanizam bolesti: neuspješna inhibicija B-limfocita → poremećena negativna povratna sprega protutijela → pojačana proizvodnja autoprotutijela

Utjecaj infekcija u nastanku autoimunosti

- virusne i bakterijske zaraze mogu pridonijeti razvoju autoimunskih bolesti
- početak autoimunskih bolesti često je povezan sa zarazom ili mu ona prethodi
- zaraze potiču autoimunost putem dva glavna mehanizma:

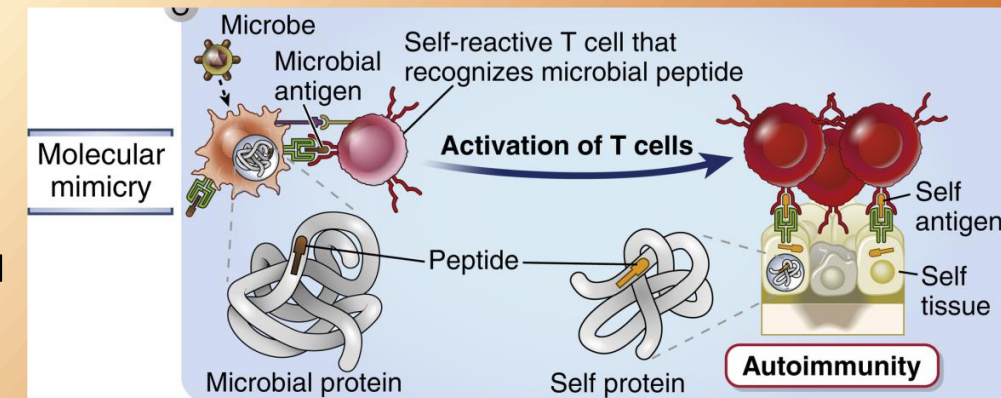
1. aktivacija promatrača (engl. *bystander activation*)

- mehanizam kojim infekcija ili upala dovode do nespecifične aktivacije autoreaktivnih limfocita
- tijekom infekcije dolazi do aktivacije urođenog imunosnog sustava → aktivirane stanice luče velike količine upalnih citokina → citokini stvaraju upalno okruženje koje može aktivirati autoreaktivne limfocite
- u prisutnosti jakih upalnih signala, regulacijski mehanizmi mogu biti nadjačani, što omogućuje aktivaciju autoreaktivnih limfocita bez potrebe za specifičnim vezanjem antigena
- tijekom infekcije često dolazi do oštećenja tkiva i smrti stanica čime se oslobađaju vlastiti antigeni → ti antigeni mogu biti prezentirani predočnim stanicama zajedno s kostimulacijskim signalima, što dodatno potiče aktivaciju autoreaktivnih limfocita
- posljedica aktivacije promatrača: pokretanje autoimunosne bolesti, jer aktivirani autoreaktivni limfociti napadaju vlastito tkivo, iako infekcijski uzročnik nije strukturno sličan vlastitim antigenima



2. molekularna mimikrija

- mehanizam kojim infektivni uzročnici (virusi ili bakterije) posjeduju antigene koji su strukturno slični vlastitim antigenima domaćina → zbog sličnosti imunosni odgovor usmjeren protiv patogena može križno reagirati s vlastitim tkivima → razvoj autoimununosih bolesti
- antigeni mikroorganizama prezentiraju se T limfocitima putem predočnih stanica → aktivirani T limfociti i nastala protutijela prepoznaju specifične epitopne strukture patogena → epitopi slični ili identični epitopima vlastitih antigena → dolazi do križne reaktivnosti
- molekularna mimikrija uključuje izravno prepoznavanje vlastitog antigena → aktivirani autoreaktivni limfociti napadaju zdrava tkiva čak i nakon što je infekcija uklonjena → održavanje kroničnog autoimunosnog procesa
- genetska predispozicija (određeni HLA aleli) ima važnu ulogu u molekularnoj mimikriji jer utječe na način prezentacije antigena i jačinu imunosnog odgovora
- **reumatska groznica** - protutijela nastala protiv *Streptococcus pyogenes* križno reagiraju s antigenima srčanog mišića, zglobova i živčanog sustava



- ***autoimunosni encefalitis***

- nakon cjepiva protiv bjesnoće → antigeni u cjepivu slični proteinima neuronskih stanica → imunosni odgovor križno reagira s vlastitim antigenima mozga → aktivacija T limfocita i stvaranje protutijela → upala mozga

- ***tireotoksikoza*** - autoimunosna bolest štitnjače

- *Yersinia enterocolitica* dijeli epitope s receptorom za tireotropni hormon (TSH) → potiče križno reaktivan imunosni odgovor što dovodi do stvaranja stimulirajućih autoprotutijela

- ***ankilozantni spondilitis*** - kronična upalna bolest kralježnice

- *Klebsiella* dijeli epitope s antigenom HLA-B27 → potiče križno reaktivan imunosni odgovor



Izvršni autoimunosni mehanizmi

- mogu oštetiti tkiva djelovanjem protutijela ili izvršnih stanica
- bitnu ulogu imaju pomagački CD4+ T limfociti → uzrokuju upalu i oštećenje tkiva poticanjem lučenja protutijela i aktiviranjem drugih izvršnih stanica
- u izazivanju upale važnu ulogu imaju T_H17 limfociti koji se tijekom upalnog odgovora aktiviraju i prije polarizacije imunoreakcije na T_H1 i T_H2

Autoprotutijela

- djeluju na neizmijenjeni ili izmijenjeni autoantigen na staničnoj površini, u citoplazmi ili u jezgri

- djelovanje autoprotutijela može biti trojako:

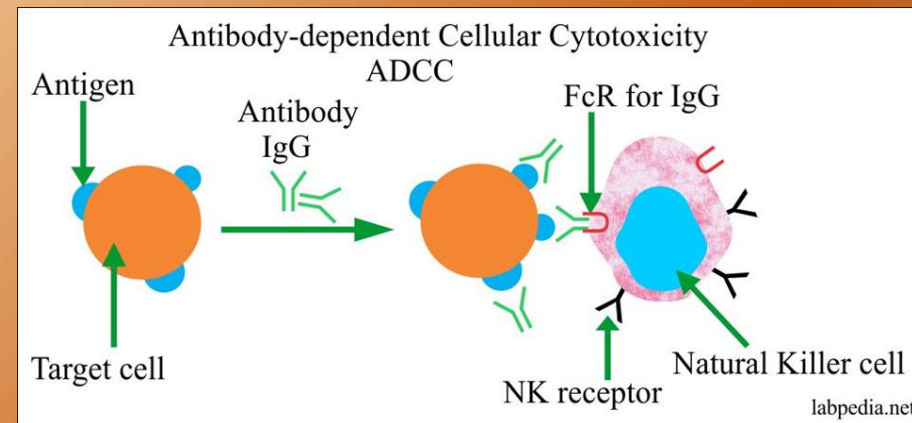
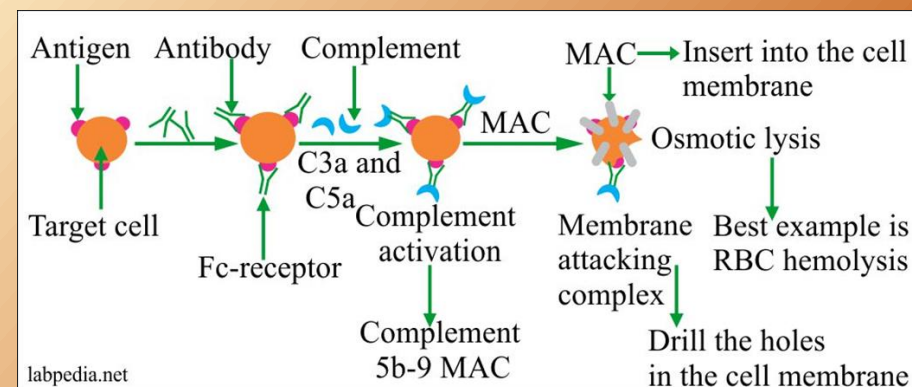
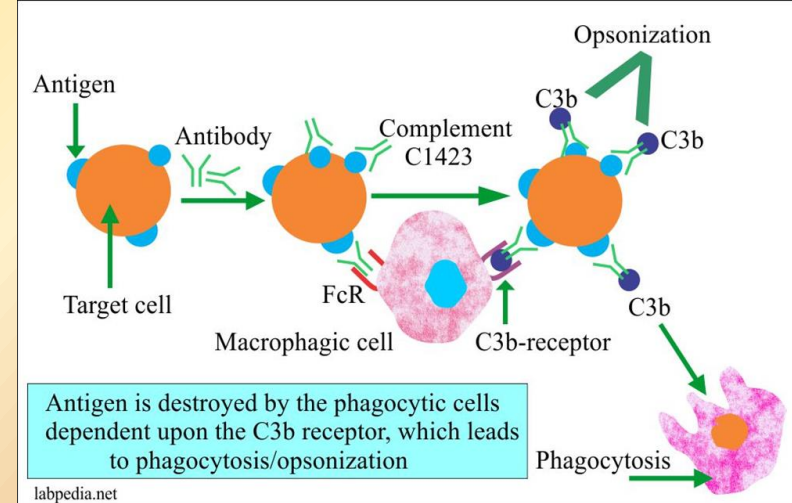
a) razaranje ciljne stanice - stanica koja nosi ciljni autoantigen biva oštećena ili uništena → bolest se razvija kao posljedica oštećenja tkiva (autoimunosna hemolitička anemija)

b) blokada staničnog receptora - ciljni antigen je stanični receptor → autoprotutijelo sprječava vezanje fiziološkog liganda → posljedica: izostanak normalne stanične funkcije (šećerna bolest neosjetljiva na inzulin)

c) oponašanje liganda (stimulacija receptora) - ciljni antigen je stanični receptor → autoprotutijelo se ponaša kao ligand → oponaša ili pojačava fiziološki učinak → dovodi do pretjerane aktivacije stanice (hipertireoza)

- razaranje stanica i organa najčešći od navedenih mehanizama nastanka bolesti → preosjetljivost II. oblika

- autoprotutijelo nakon vezanja za autoantigen aktivira komplement i monocite, neutrofile, bazofile te mastocyte → oslobađanje kemokina koji privlače neutrofile uzrokujući oštećenje ciljnih stanica → Goodpastureov sindrom



Imunokompleksi

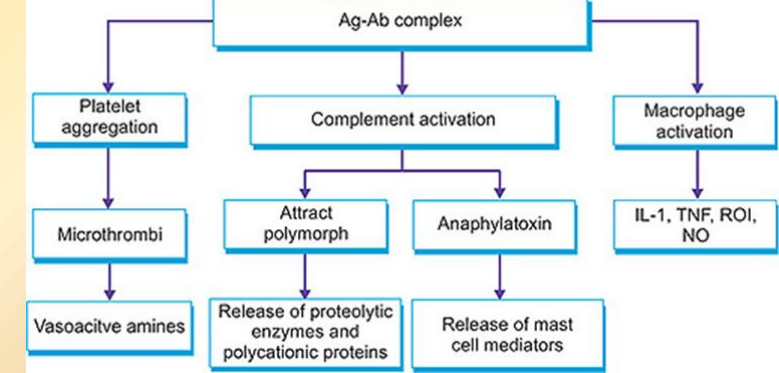
- kompleksi antigen–protutijelo mogu se taložiti u tijelu
- taloženje imunokompleksa dovodi do oštećenja tkiva i autoimunosti
- nastanak imunokompleksa: velike količine antigena ili dugotrajna (kronična) prisutnost antigena → stvaranje velikih količina imunokompleksa
- mjesta taloženja imunokompleksa: zglobne ovojnice, stijenke malih krvnih žila, bubrežni glomeruli

- posljedice taloženja:

- a) aktivacija komplementa i liza stanica
- b) aktivacija fagocitnih stanica
- c) razvoj upalne reakcije
- d) oštećenje tkiva

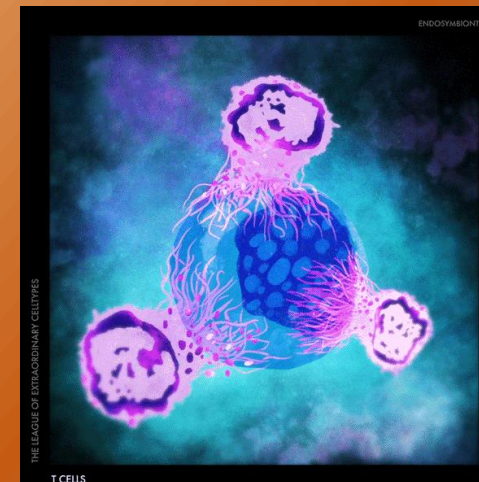
Preosjetljivost III. oblika

- oštećenjem tkiva oslobađaju se novi autoantigeni → aktivira se **širenje epitopa** → nastaje začarani krug: više autoantigena, više autoprotutijela, jača autoimunosna reakcija
- sistemni eritematozni lupus - ciljni antigeni → uobičajeni stanični sastojci
- reakcije preosjetljivosti III. oblika



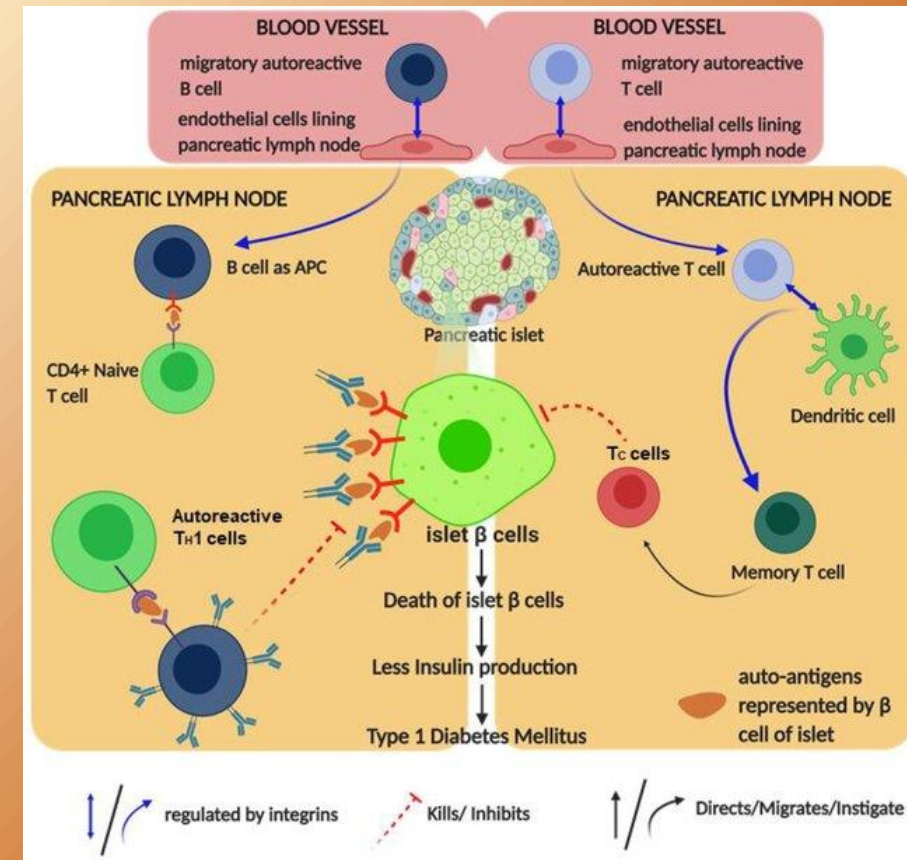
T limfociti

- autoreaktivni T i B limfociti prisutni u svim autoimunim bolestima
- u bolestima posredovanim autoantitijelima nužna je:
 - a) aktivacija B limfocita
 - b) pomoć odgovarajućih T limfocita
- bez aktivacije T i B limfocita ne dolazi do stvaranja protutijela
- izazivaju upalu i autoimunost efektorskim mehanizmima stanične imunosti



➤ Autoimunost posredovana T limfocitima

- u nekim autoimunim bolestima izvršnu reakciju posreduju T limfociti
- izvršni autoreaktivni T limfociti djeluju:
 - a) izravno – oštećenjem ciljanih stanica
 - b) neizravno – aktivacijom makrofaga i izazivanjem lokalne upale → aktivacija makrofaga i preosjetljivost IV. oblika
- aktivacija makrofaga odvija se putem citokina koje luče T limfociti → posljedica je razvoj reakcije preosjetljivosti četvrtog (IV) tipa → reakcija dovodi do kronične upale i oštećenja vlastitog tkiva
- uloga IFN- γ - posebno važan citokin – potiče pojačan izražaj MHC II molekula na stanicama koje ih normalno ne izražavaju
- pojačan izražaj MHC II olakšava predočivanje autoantigena → dodatno pojačava autoimunosni odgovor
- autoimuna šećerna bolest tipa 1 - najbolje vidljiv primjer pojačanog izražaja MHC II
 - Langerhansovi otočići gušterače infiltrirani limfocitima i makrofagima
 - β -stanice izražavaju MHC II antigene koje normalno ne izražavaju
 - uništenje β -stanica - razmjerno stupnju limfocitne infiltracije i trajanju šećerne bolesti
- uloga pomagačkih T limfocita, TH17 limfocita imaju ključnu ulogu u patogenezi:
 - a) multiple skleroze
 - b) reumatoidnog artritisa
 - c) upalnih crijevnih bolesti



➤ **citotoksični T limfociti i autoimunost**

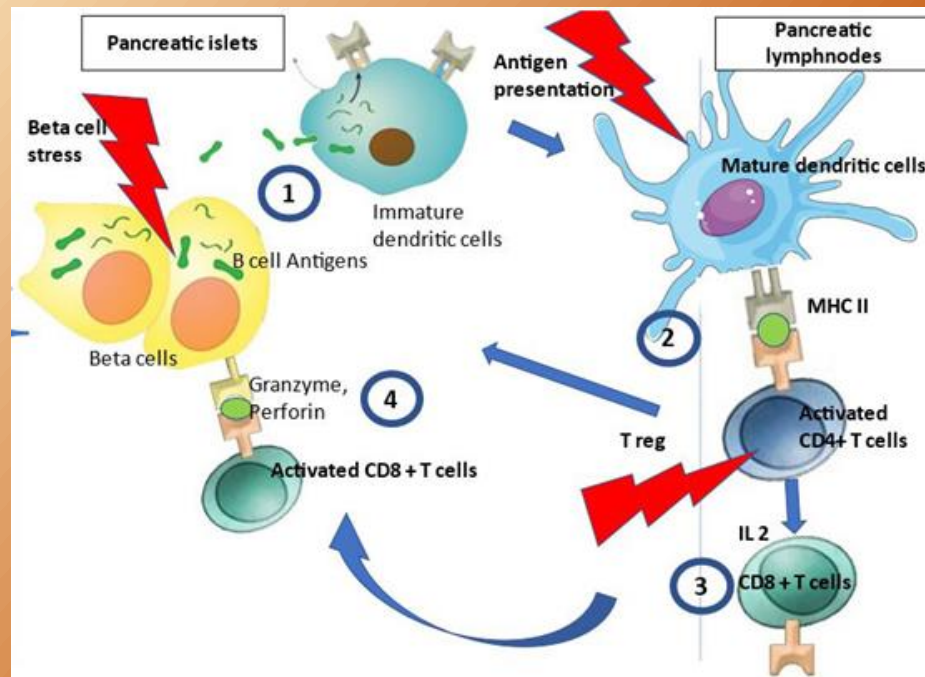
- prepoznaju autoantigene u kontekstu MHC I molekula
- mogu izravno oštetiti vlastita tkiva → glavni izvršni mehanizam stanične imunosti
- uloga u šećernoj bolesti tipa 1 → izravno razaranje β -stanica gušterače
- autoantigen- bjelančevina specifična za β -stanice (inzulin ili njegovi razgradni produkti) → posljedica: apsolutni nedostatak inzulina

➤ **citotoksični T limfociti i virusne infekcije**

- oštećenje tkiva neovisno o citopatičnom učinku virusa
- uništavanje vlastitih zaraženih stanica → oštećenje nastaje djelovanjem T limfocita, a ne izravnim djelovanjem virusa
- primjer: kronični hepatitis → dugotrajna aktivacija citotoksičnih T limfocita → postupno oštećenje jetrenog tkiva → autoimunosni mehanizam bolesti

➤ **virusne infekcije kao okidač autoimunosti**

- vremensko podudaranje infekcije i pojave autoimunosti
- mogući mehanizmi:
 - a) promjena vlastitih tkivnih antigena
 - b) križna reakcija (molekularna mimikrija) i aktivacija autoreaktivnih limfocitnih klonova



Klasifikacija autoimunih bolesti

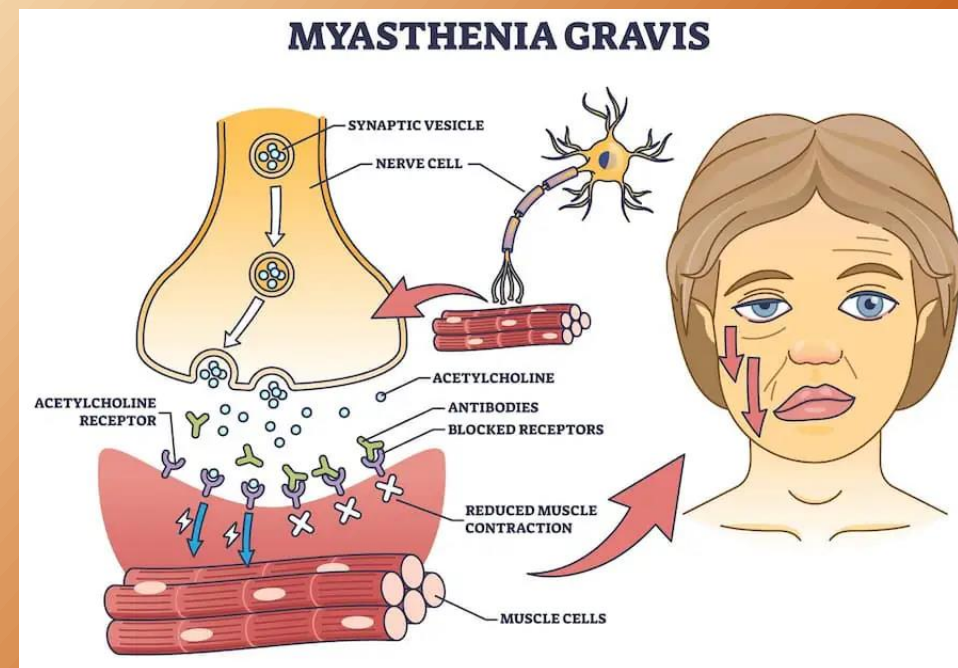
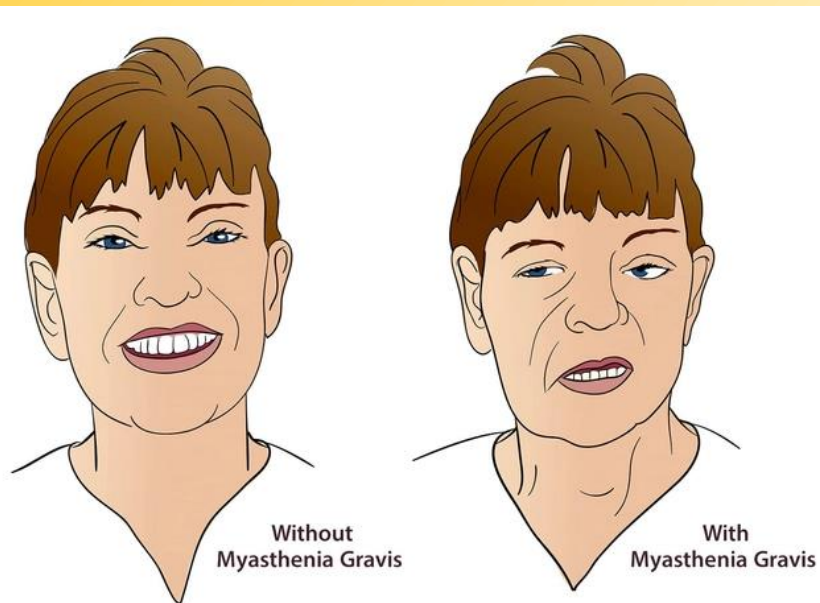
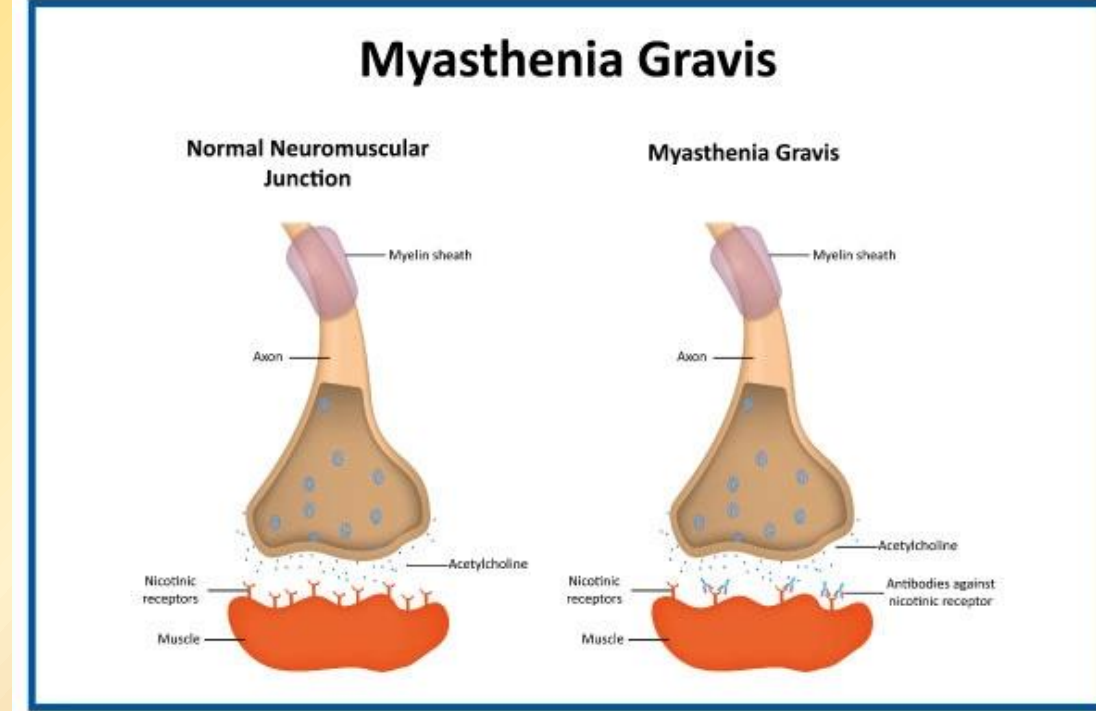
- sliku autoimunosne bolesti određuje napadnuti autoantigen odnosno organ koji ga nosi
- autoimunosne bolesti dijelimo na:
 - a) organskoespecifične** (autoimuna reakcija usmjerena na autoantigen u određenom organu)
 - b) organskonespecifične** ili sistemne (reakcija usmjerena na jedan ili više autoantigena rasprostranjenih u mnogim organima)
- autoimune bolesti se često preklapaju - spekatar autoimunskih bolesti

Organskoscificne autoimunosne bolesti

- bolesti kod kojih je autoantigen smješten samo u određenom tkivu
- autoantitijela su usmjerena na tkivno specifične autoantigene
- organskoscificne autoimunosne bolesti karakterizira:
 1. usmjerenost imunološkog odgovora na jedan ciljni organ
 2. prisutnost specifičnih autoprotutijela i/ili autoreaktivnih T limfocita
 3. dominantna uloga stanične i/ili humoralne imunosti
 4. progresivno oštećenje funkcije zahvaćenog organa
- primjeri bolesti su:
 - a) autoimunosne endokrinopatije i antireceptorske bolesti (Miastenija gravis, Gravesova bolest, Hashimotov tireoiditis, dijabetes tipa 1)
 - b) Goodpastureov sindrom
 - c) autoimunosne hemolitičke anemije
 - d) neutropenije, limfopenije i trombocitopenije → nastaju sekundarno u sistemnom eritematoznom lupusu
- autoimunosne endokrinopatije mogu nastati zbog autoantitijela protiv žlijezdanih stanica, hormona ili hormonskih receptora
- uključuju preosjetljivost II. i IV. oblika

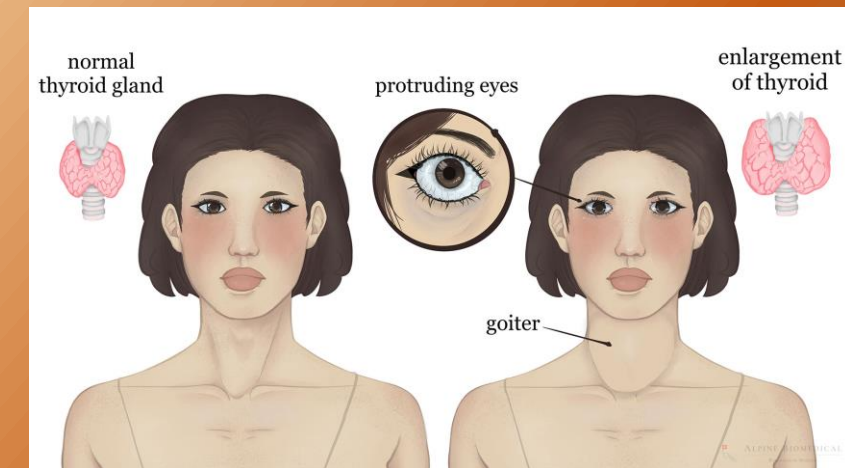
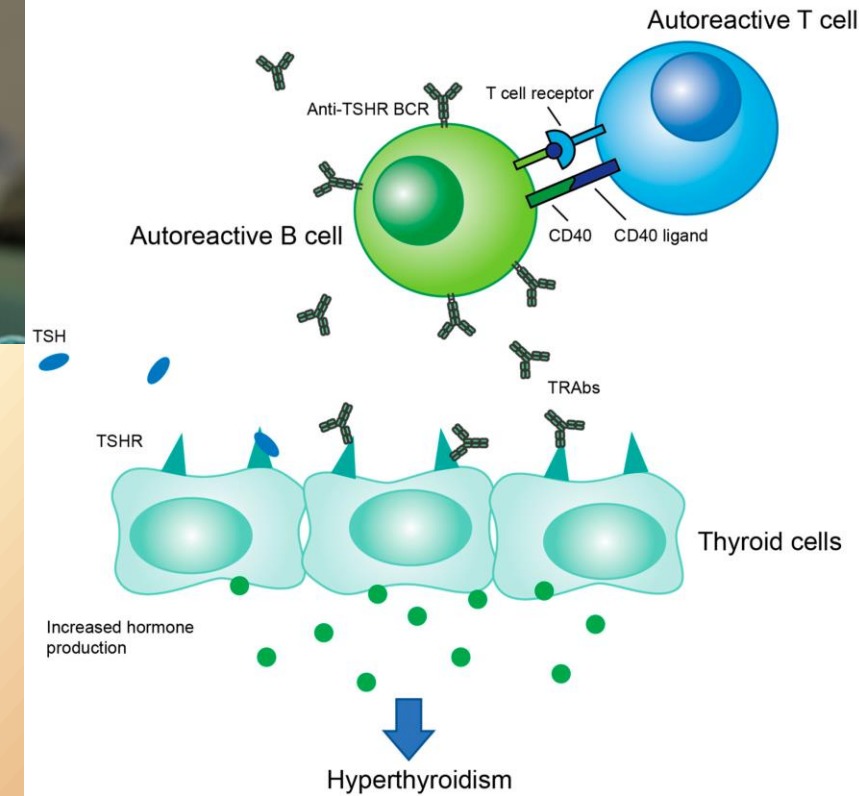
➤ Miastenija gravis

- stvara se autoantitijela protiv acetilkolinskih receptora na postsinaptičkoj membrani → blokiranje prijenosa živčanih impulsa acetilkolinom → slabost voljnih mišića



➤ Gravesova bolest (difuzna toksična guša)

- autoantitijela podražuju štitnjaču vezanjem za njezine membranske receptore za TSH → oponašaju njegovo djelovanje → pojačano lučenje T3 i T4 hormona štitnjače
- fenotipske karakteristike su hipertireoza, difuzna guša i prisutnost autoprotutijela na receptore za TSH (hipofizni hormon koji potiče rad štitnjače)



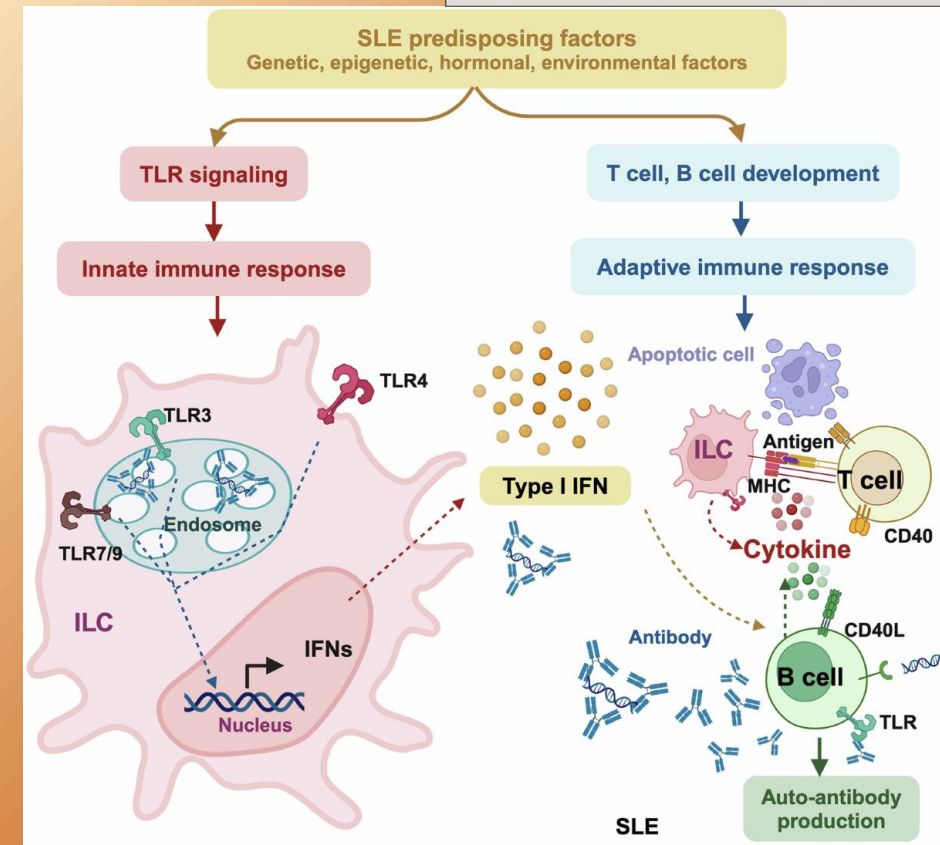
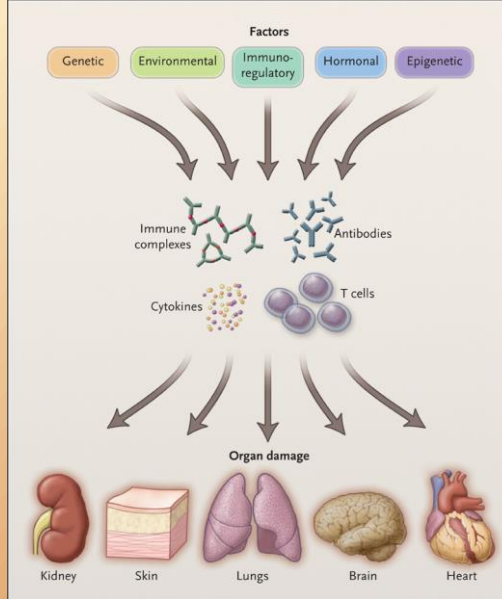
Organskonespecifične autoimunosne bolesti

- bolesti usmjerene na autoantigene prisutne u većini ili svim tkivima
- autoantigeni su sastojci brojnih ili svih tjelesnih stanica ili međustanične tvari
- najpoznatije bolesti - sistemni eritematozni lupus i reumatoidni artritis
- uključuju preosjetljivost III. oblika → stvaranje imunokompleksa → aktiviraju komplement i potiču fagocitne stanice



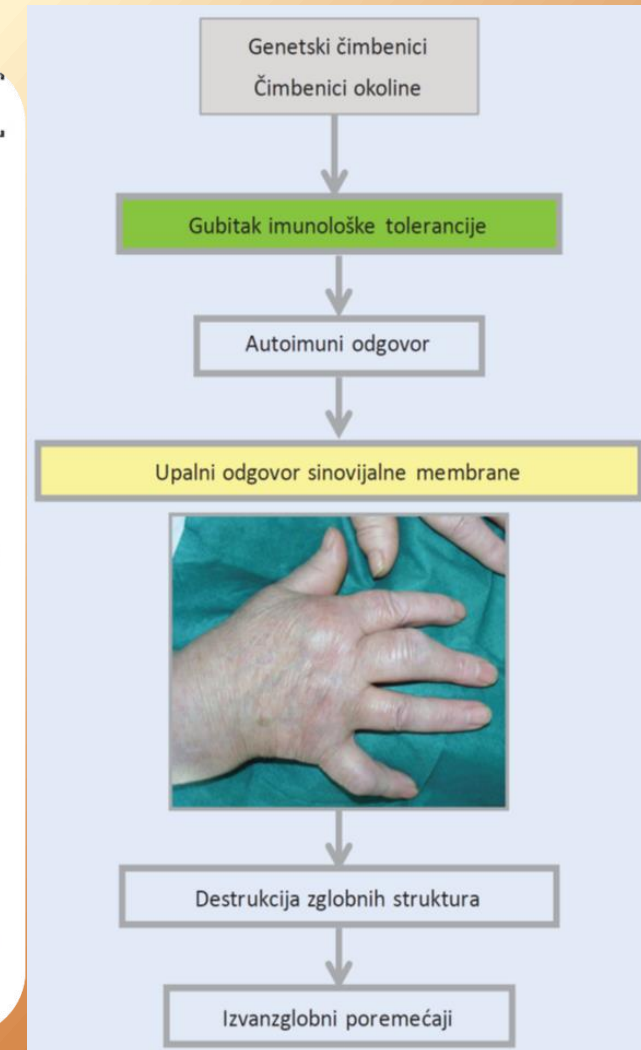
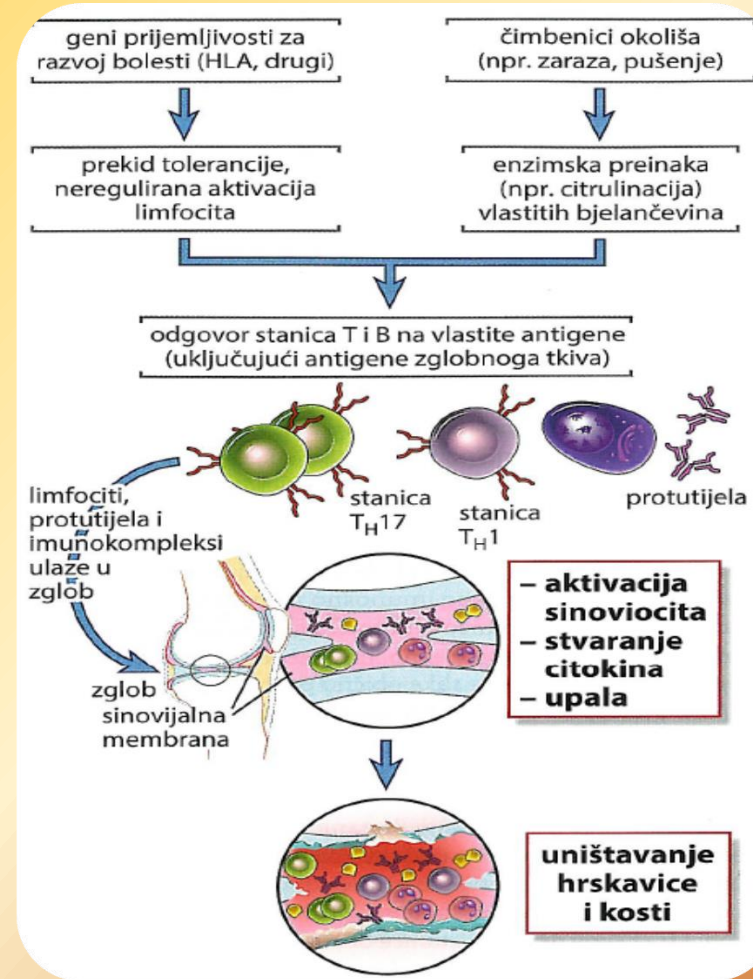
➤ Sistemni eritematozni lupus

- kronična autoimunosna bolest koja zahvaća više organskih sustava
- stvaranje autoantitijela usmjerenih protiv vlastitih staničnih i nuklearnih komponenti
→ upala i oštećenja tkiva
- bolest nastaje zbog odlaganja autoantigena i autoprotutijela
- najčešće se javlja kod žena reproduktivne dobi
- nastaje djelovanjem nekoliko čimbenika: genetičkih, okolišnih i hormonalnih čimbenika



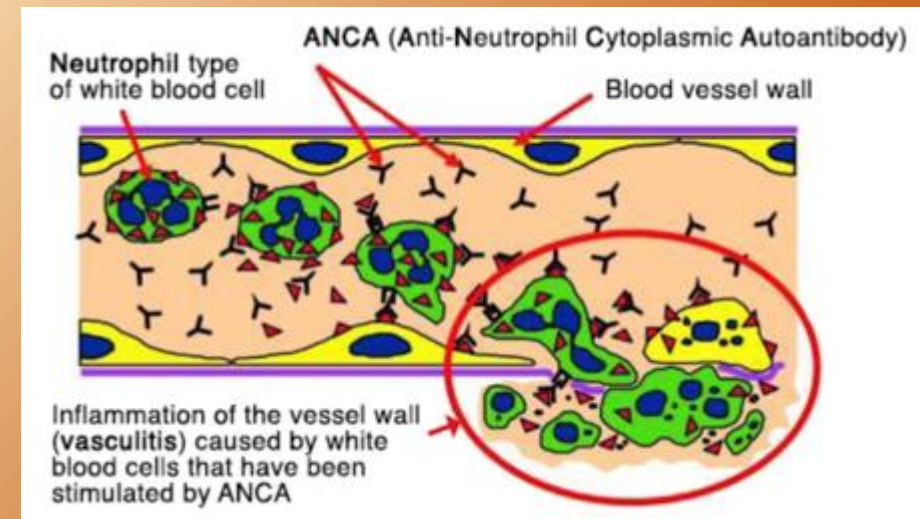
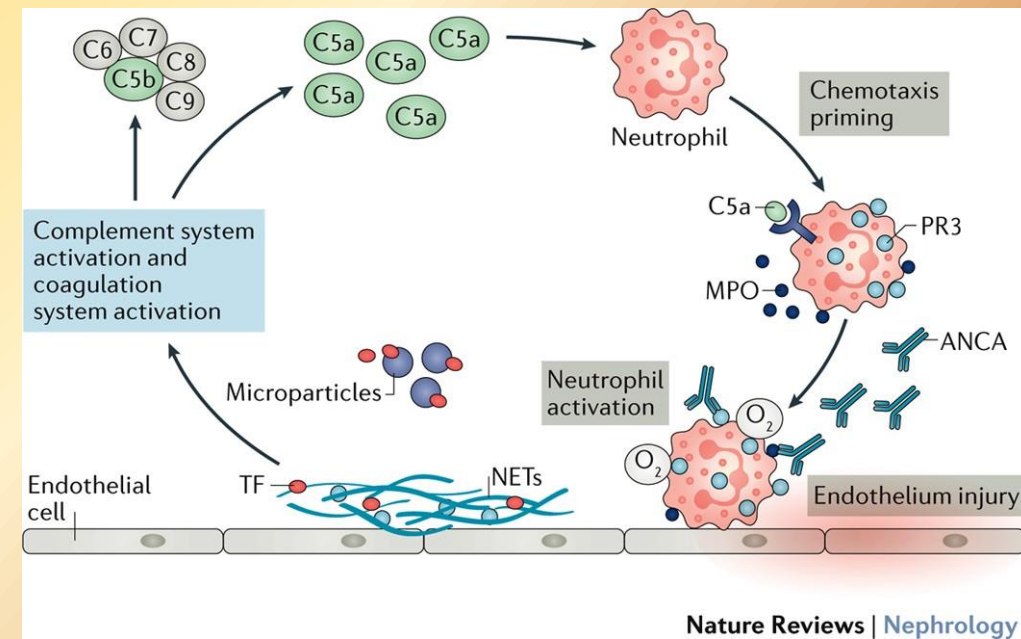
➤ Reumatoidni artritis

- kronična, sistemska autoimunosna bolest koja prvenstveno zahvaća zglobove
- bolest se odlikuje trajnom upalom sinovijalne membrane → postupno oštećenje zglobne hrskavice i kosti te razvoja deformiteta
- nastaje kombinacijom genetskih i okolišnih čimbenika:
 - genetski čimbenici – povezanost s HLA-DR4 i HLA-DR1 genima
 - okolišni čimbenici – pušenje, infekcije
- autoprotutijela nazvana reumatoidnim faktorom specifična su za Fc ulomak protutijela razreda IgG i s njime tvore komplekse koji izazivaju sinovitise i vaskulitise



➤ Vaskulitis

- skupina bolesti koje karakterizira upala krvnih žila, što dovodi do oštećenja njihove stijenke, suženja ili potpunog zatvaranja lumena te posljedično smanjenog protoka krvi → ishemija i oštećenje različitih organa i tkiva
- nastaju autoprotutijela protiv mijeloperoksidaze u neutrofilima
- u patogenezi sudjeluju:
 - a) imunokompleksi koji se talože u stijenkama krvnih žila
 - b) autoantitijela (npr. ANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela)
 - c) aktivacija komplementa i upalnih stanica



PODJELA AUTOIMUNOSNIH BOLESTI

Prema ciljnom tkivu

- organskospecifične
- organskonespecifične (sistemne)

Prema mehanizmu

II. oblik preosjetljivosti

III. oblik preosjetljivosti

IV. oblik preosjetljivosti

Mehanizmi oštećenja tkiva i organa nekih autoimunskih bolesti

DJELOVANJE AUTOANTITIJELA NA STANIČNE RECEPTORE

hipertireoza

šećerna bolest neovisna o inzulinu (dijabetes tipa 2)

REAKCIJE II. OBLIKA PREOSJETLJIVOSTI (Ig aktiviraju komplement i fagocite)

autoimunosna hemolitička anemija

idiopatska trombocitopenična purpura

Goodpastureov sindrom

akutna reumatska vrućica

REAKCIJE III. OBLIKA PREOSJETLJIVOSTI (taloženje imunokompleksa)

subakutni bakterijski endokarditis

sistemni eritematozni lupus

REAKCIJE IV. OBLIKA PREOSJETLJIVOSTI (T_H1 limfociti)

šećerna bolest ovisna o inzulinu (dijabetes tipa 1)

reumatoidni artritis

multipla skleroza

Liječenje autoimunskih bolesti

➤ ne uklanja uzrok bolesti, nego samo smanjuje njezine simptome!!!

- antireceptorske autoimunske bolesti se liječe davanjem agonističkih ili antagonističkih tvari

Autoimunske bolesti se liječe nespecifičnom imunosupresijom:

kortikosteroidima

citostaticima

nesteroidnim protuupalnim lijekovima

Noviji pristupi liječenja

- **plazmafereza** - postupak odvajanja krvne plazme od krvnih stanica, s ciljem uklanjanja štetnih tvari
- **biološki preparati** – koče imunoreakciju i upalu
- **imunomodulacija** – koristi se u svrhu regulacije vrste i količine citokina ključnih za trajanje autoimune bolesti

