

## МЕХАНИЗМИ НАСТАНКА АУТОИМУНОСТИ

Марија МОСТАРИЦА-СТОЈКОВИЋ

Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Основна функција имунског система је одбрана од многобројних и разноврсних инфективних агенаса. Иако потенцијал за самопрепознавање и следствену имунску аутореактивност постоји код свих јединки, до имунског одговора који би изазвао аутоимуноску болест долази ретко зато што имунски систем разликује сопствене молекуле од страних молекула. Процес клонске делеције аутореактивних ћелија јесте главни механизам централне толеранције. Аутореактивни лимфоцити који су избегли елиминацију у централним лимфним органима постоје у периферном репертоару, али су под контролом бројних механизма који су функција саме аутореактивне ћелије (*intrinsic factors*) или оних који споља делују на овакве ћелије (*extrinsic factors*). У прве се убрајају игнорисање аутоантигена, енергија аутореактивних лимфоцита, диференцијација у нешкодљиви фенотип и ћелијска смрт изазвана активацијом, док други укључују деловање дендритских и регулационих ћелија. Аутоимунске болести настају када дође до прекида ауто толеранције и до манифестног оштећења функције ткива као последица целуларног или хуморалног имунског одговора на сопствене састојке. У патогенези аутоимунских болести кључни догађаји су активација и клонска експанзија аутореактивних лимфоцита, до којих долази у садејству генетских фактора и утицаја спољашње средине. Међу факторима спољашње средине који код генетски предиспонираних особа могу да покрену аутоимунски процес најважнији су инфективни агенси. Они то постижу различитим механизмима, као што су молекулска мимикрија, индукција костимулације, поликлонска активација, измењена обрада антигена и експресија скривених епитопа. Додашња истраживања нису дала одговоре на многа питања о етиопатогенези аутоимунских болести, али је извесно да бројни и сложени процеси играју улогу у одржавању и прекиду ауто толеранције, односно у настанку, прогресији и ефекторским фазама аутоимунског одговора.

**Кључне речи:** аутоимуност; аутоимунске болести; толеранција

### УВОД

Основна функција имунског система је одбрана од многобројних и веома разноврсних инфективних агенаса. Током еволуције имунски систем је развио изузетно сложене механизме који се могу сврстати у две основне категорије. Прва категорија обухвата механизме урођене, природне, односно неспецифичне одбране, док другу категорију чине механизми стечене, адаптивне и специфичне имуности. Они су попуштени да обезбеде максималну заштиту од инфекције уз минимално оштећење домаћина. У оквиру специфичне одбране од инфекције имунски систем насумично генерише огроман број различитих рецептора, да би се оспособио за препознавање свих могућих молекулских структура и стога не може избећи ризик самопрепознавања. Наиме, рецептори за антиген *T* и *B* лимфоцита настају насумичним преуређењем генских сегмената који кодирају поједине делове њихових полипептидних ланаца, а затим насумичним спаривањем алфа и бета полипептидних ланаца у случају рецептора за антиген на *T* лимфоцитима, односно лакних и тешких имуноглобулинских ланаца, који чине рецептор за антиген *B* лимфоцита [1]. Пошто је тај процес насумичан, неки од новонасталих рецептора биће специфични за молекуле сопственог организма, а лимфоцити који их експримирају на мембрани аутореактивни. Дакле, потенцијал за самопрепознавање и следствену имунску аутореактивност постоји код свих јединки. Међутим, до имунског одговора који би оштетио сопствена ткива и изазвао аутоимуноску болест долази ипак релативно ретко, захваљујући томе што имунски систем, по правилу, разликује сопствене молекуле од страних молекула. То одсуство реактивности према сопстве-

ним молекулима уз истовремено очувану способност реаговања на стране антигене означава се као ауто толеранција. Услов за настанак деструктивног аутоимунског одговора и следствене аутоимунске болести јесте нарушавање механизма који успостављају и одржавају ауто толеранцију. Стога је за разумевање етиопатогенезе аутоимунских болести од кључног значаја познавање механизма који спречавају или ограничавају реактивности која је управљена против сопствених молекула.

Средишње место у коме лимфоцити уче како да приликом препознавања дискриминишу сопствено од страног јесте одговарајући централни лимфни орган, тимус или костна срж [2]. У току сазревања у тимусу процес негативне селекције доводи до физичке елиминације (делеције, уклањања) потенцијално аутореактивних клонова *T* ћелија индукцијом апоптозе, која наступа као последица високо авидног везивања рецептора незрелих *T* ћелија за комплексе сопствених *MHC* молекула са пептидима исказаним на антиген-презентујућим ћелијама (АПЋ) тимуса [3]. Процес клонске делеције аутореактивних ћелија представља главни механизам централне толеранције. Авидитет интеракције рецептора за антиген на *T* лимфоцитима (*T cell receptor* – *TCR*) и комплекса пептида и продукта главног хистокompatибилног комплекса гена (*major histocompatibility complex* – *MHC*) зависи, пре свега, од афинитета *TCR* и од количине исказаног пептида на површини АПЋ. Слични феномени су описани и у костној сржи, где процесом негативне селекције долази до елиминације незрелих *B* лимфоцита, који су експримирали рецепторе за молекуле сопственог организма [4].

Међутим, многе аутореактивне ћелије нису у потпуности уклоњене зато што неки периферни антиге-

ни уопште нису исказани на АПЂ примарних лимфних органа, нису присутни у довољној количини да обезбеде снажну везу неопходну за елиминацију (делецију) аутореактивних клонова или су посебним начином обраде сопствених протеина у локалним АПЂ разорени делови молекула који се у периферном ткиву исказују као доминантни. Тако је показано да је изостанак експресије у тимусу неких аутоантигена, односно њихових доминантних епитопа периферних ткива, као што су проинсулин 2, антиген панкреасних острваца ICA69 и краћи облик протеолипидног протеина, повезан са појавом спонтаних аутоимунских болести [5, 6] или повећаном осетљивошћу на индукцију аутоимуности [7].

Пошто механизми централне толеранције нису апсолутно ефикасни, у репертоару периферних *T* и *B* лимфоцита постоје аутореактивне ћелије, а оне су доказане и код здравих јединки [8]. Одсуство деструктивног деловања ових аутореактивних лимфоцита код здравих јединки обезбеђују механизми периферне толеранције. Она се остварује посредством различитих механизма и на више нивоа. Неки од њих су функција саме аутореактивне ћелије (*intrinsic factors*), док друге механизме условљавају фактори који споља делују на овакве ћелије (*extrinsic factors*). Иако механизми успостављања ауто толеранције делују и на нивоу *T* и на нивоу *B* лимфоцита, у даљем тексту биће разматрани углавном они који се односе на *T* лимфоците, будући да већина хуморалних имунских одговора зависи од *T* лимфоцита, те стога онеспособљавање њихове активације и функције доводи до изостанка како целуларног, тако и хуморалног имунског одговора.

### МЕХАНИЗМИ ПЕРИФЕРНЕ ТОЛЕРАНЦИЈЕ ВЕЗАНИ ЗА САМУ АУТОРЕАКТИВНУ ЋЕЛИЈУ

Механизми периферне толеранције везани за саму аутореактивну ћелију (*intrinsic factors*) обухватају игнорисање сопствених антигена, клонску анергију, диференцијацију у нешкодљив фенотип, односно скретање фенотипа и ћелијску смрт изазвану активацијом.

#### Игнорисање и анергија

*T* лимфоцити могу да „игноришу”, не виде, не реагују на сопствене молекуле уколико они нису лако доступни ћелијама имунског система или њихова експресија не достиже ниво који је неопходан за активацију *T* лимфоцита [9]. С друге стране, сусрет са сопственим антигеном може да уведе аутореактивни *T* лимфоцит у стање анергије, односно да га учини функционално неактивним. Наиме, зна се да активација *T* лимфоцита захтева два сигнала – један који се остварује посредством *TCR*, а други интеракцијом костимулационих молекула, као што су *B7-1* и *B7-2 (CD86)* на АПЂ и *CD28* на *T* лимфоциту. У одсуству другог сигнала, интеракција *T* лимфоцита и ћелије на којој је исказан одговарајући антиген доводи до анергије уместо до активације [10].

### Диференцијација у нешкодљив фенотип

Уколико аутореактивни *T* лимфоцит избегне претходно поменуте механизме успостављања толеранције и ако се по препознавању сопственог антигена ипак активише, то не доводи нужно до оштећења ткива. Наиме, оштећење настаје под утицајем солубилних фактора које продукују *T* лимфоцити одређеног фенотипа, и то *Th1* типа код већине аутоимунских болести специфичних за орган [11]. Аутореактивни клон по активацији може да диферентује у непатогени фенотип, чији солубилни производи не само да не доводе до оштећења ткива, већ, напротив, могу и да спрече настајак клонова супротног, патогеног фенотипа [12].

### Ћелијска смрт изазвана активацијом

Аутореактивни *T* лимфоцит који је избегао претходно поменуте контролне механизме и активирао се по препознавању антигена најчешће умире, а такав феномен се назива ћелијска смрт изазвана активацијом (*activation induced cell death – AICD*). У основу овог начина умирања је повећана експресија на мембрани активисаног лимфоцита молекула, као што је *Fas*, који по интеракцији с одговарајућим лигандом (*FasL*) покреће каскаду унутарћелијских догађаја који доводе до апоптозе. Иако апоптоза активисаних аутореактивних ћелија вероватно не доводи до делеције целокупног клона, она ипак значајно смањује број потенцијално опасних ћелија до нивоа на коме други механизми периферне толеранције могу да делују [13].

### МЕХАНИЗМИ ПЕРИФЕРНЕ ТОЛЕРАНЦИЈЕ КОЈИ ДЕЛУЈУ СПОЉА НА АУТОРЕАКТИВНЕ ЋЕЛИЈЕ

Механизми периферне толеранције који делују споља на аутореактивне ћелије посредовани су дендритским ћелијама, односно регулационим (супресорским) ћелијама (*extrinsic factors*).

#### Дендритске ћелије и периферна толеранција

Дендритске ћелије (ДЋ) представљају најефикасније антиген-предентујуће ћелије које покрећу имунски одговор. Активисане дендритске ћелије мигрирају ка најближим лимфним чворовима, где ефикасно презентују антигене и активишу специфичне *T* лимфоците. Ова функција је последица повећане експресије костимулационих молекула (*B7, CD40*), хемокинских рецептора (*CCR-7*) и продукције цитокина (*IL-12* и других). Међутим, оне могу да изазову и толеранцију *T* лимфоцита, односно да их онеспособе да одговоре на антиген који презентују. То се својство приписује незрелим и неактивним дендритским ћелијама. У вези с улогом ове врсте ћелија у индукцији и одржавању периферне толеранције савремена имунологија је суочена са два кључна

чна питања. Прво питање је: да ли је индукција толеранције својство одређене фазе диференцијације, односно стања активације дендритских ћелија или је она особина посебне подврсте ДТ. Постоје експериментални докази за обе варијанте одговора на ово питање. Показано је да и незреле дендритске ћелије у одсуству матурационих сигнала мигрирају ка лимфним чворовима као део процеса одржавања хомеостазе и презентују сопствене пептиде пореклом из ћелија које су умрле програмираном ћелијском смрћу аутореактивних *T* лимфоцита, изазивајући у њима стање толеранције [14, 15]. Овај процес може да индукује регулационе ћелије које активно спречавају активацију аутореактивних ћелија [16]. То је навело неке истраживаче да укажу на могућност постојања дендритских ћелија с јединственом функцијом у одржавању периферне ауто толеранције [17].

Друго питање се односи на начин активације дендритских ћелија, односно на факторе који условљавају њихово сазревање. И овде постоје два могућа одговора. Према првом одговору, активација ДТ је условљена препознавањем одређених конзервисаних особина инфективних агенаса које не постоје у вишећелијским организмима, дакле, страних молекула (енгл. *stranger*), као што су липополисахарид, пептидогликан, липоарабиноманан, неметилвани CpG мотиви бактеријске ДНК и друго (*pathogen associated molecular pattern* – PAMP), помоћу структура које се називају рецептори за обраде страног (*pattern recognition receptors* – PRR), међу којима су најпознатији TLR (*toll-like receptors*) [18]. Други могући одговор, формулисан као модел „опасности“ (енгл. *danger*), претпоставља да до активације дендритских ћелија и њиховог следственог сазревања у ћелију која покреће имунски одговор долази под утицајем неких сопствених молекула који се ослобађају само из оштећених ћелија, као што су протеини топлотног шока (*heat shock proteins* – HSP), разградни продукти састојака митохондрија, кристали мокраћне киселине и други, који би деловали као сигнали узбуне (аларма) [19].

### Регулационе ћелије и периферна толеранција

Механизми периферне толеранције који се заснивају на активној супресији аутореактивних ћелија супресорским, односно регулационим *T* лимфоцитима су у жижи интересовања савремене имунологије и заснивају се на налазу више различитих подврста ћелија са потенцијалом ограничавања (ауто)имунског одговора. Оне се могу груписати у две основне категорије. Прву категорију чине природне регулационе *T* ћелије, које одликују конститутивна мембранска експресија *CD4*, *CD25*, *CD62L* (*L*-селектин), *CD103* и *CTLA-4* молекула и присуство рецептора за фактор некрозе тумора индукованог гликокортикоидима (*GITR*) [20, 21], а настају у тимусу уз учешће специјализованог транскрипционог фактора *Foxp3*, који је кључни регулатор њиховог настанка и функције и за сада једини специфични показатељ ове ћелијске врсте [22]. Штавише, ретровирусни трансфер *Foxp3* гена у конвенционалне периферне лимфоците

изазвао је у њима фенотипске и функционалне особине регулационих ћелија [23]. Оне чине 5-10% периферних *CD4+* *T* лимфоцита. Њихова активација се остварује преко *TCR*, али када се једном активирају, способне су да у условима *in vitro* инхибирају пролиферацију других лимфоцита, независно од антигена којим се они стимулишу. На њихову улогу у спречавању настанка аутоимуности указују експерименти у којима је елиминација ове врсте довела до појаве аутоимунског оштећења више органа код претходно здравих мишева [24], као и новији радови који показују смањење броја или функције регулационих ћелија у хуманим аутоимунским болестима, као што су реуматоидни артритис [25], дијабетес тип 1 [26] и мултипле склероза [27]. Доказ за њихов значај у ограничавању потенцијалне аутоимуности пружају и истраживања која су показала да елиминација *CD4+**CD25+* ћелија из периферне крви здравих људи омогућава експанзију аутореактивних ћелија [8].

Друга група је хетерогена и садржи више типова регулационих ћелија чији настајак условљава контакт с антигеном на периферији. Ове индуковане регулационе ћелије не испољавају нужно класични фенотип *CD4+**CD25+* *T* ћелија и обухватају *Tr1*, *Th3*, *CD8+*, *NKT* лимфоците, а могу настати из „конвенционалних“ *CD4+* и *CD8+* *T* лимфоцита под посебним условима *in vitro* или *in vivo*. Њих одликује висока продукција инхибиторних цитокина: *Tr1* продукују првенствено *IL-10*, док *Th3* праве, пре свега, *TGF-β* (*transforming growth factor beta*) [28].

Иако је способност регулационих ћелија да инхибирају имунски одговор недвосмислено доказана, још нису у потпуности познати механизми овог деловања, које се може остварити било кроз директни ћелијски контакт (у већини модела *in vitro*), или посредством солубилних фактора. Новија истраживања показују да је у основи супресивног деловања које се остварује *in vitro* кроз директни ћелијски контакт мембранска експресија инхибиторног цитокина *TGF-β* [29] или молекула *CTLA-4*, који је кључни негативни регулатор активације *T* лимфоцита [30]. Поред супресије одговора *T* лимфоцита, регулационе ћелије могу да делују и на друге типове ћелија, те је тако недавно показано да оне инхибирају сазревање и антиген-презентујућу функцију дендритских ћелија и последично инхибирају имунски одговор [31].

### НАСТАНАК АУТОИМУНСКИХ БОЛЕСТИ

Аутоимунске болести настају када дође до прекида ауто толеранције и до манифестног оштећења функције ткива, које настаје као последица имунског одговора на сопствене састојке. Постоје подаци да од различитих аутоимунских болести болује 3-5% популације [32]. За све аутоимунске болести заједнички је неки вид поремећаја имунорегулације, а разликују се по механизмима оштећења, као и циљним ткивима. У свакој аутоимунској болести треба уочити две компоненте: прва узрокује прекид ауто толеранције, а друга је везана за осетљивост (подложност) циљног ткива.

Аутоимунске болести код људи су изузетно хетерогене. Једна од раних класификација је на аутоимунске болести специфичне за орган и системске аутоимунске болести, мада подела није и не може бити стриктна због низа прелазних облика. Прототип системских аутоимунских болести је системски еритемски лупус (*SLE*), који може да захвати готово сва ткива и органе, а водеће обележје болести је постојање антитела која реагују са двоструко ланчаном ДНК и другим антигенима једра [33], док се на другом полу спектра обично наводи Хашимотов (*Hashimoto*) тиреоидитис, као парадигма болести специфичне за орган, у којој су аутоантитени, као и оштећење настало аутоагресијом везани за једно ткиво [34]. Настанак неке аутоимунске болести може се описати као тростепени процес који укључује како генетске, тако и спољашње факторе, а почиње развојем репертоара препознавања аутоантигена, затим активацијом аутореактивних ћелија и, коначно, немогућношћу имуног система да поново успостави аутоотолеранцију.

### Наследни фактори

Наследни фактори у настанку аутоимунских болести су изузетно сложени. Скорашње генетске анализе су показале да више различитих аутоимунских болести имају исту основу у виду заједничких локуса осетљивости [35]. На основу испитивања хуманих аутоимунских болести откривени су велики региони хромозома који садрже локусе подложности, док су сличне анализе код експерименталних животиња омогућиле детаљнију анализу гена у оквиру тих локуса. Резултати ових истраживања су указали на то да је највећи број аутоимунских болести полигенске природе, односно да генетску предиспозицију чини истовремено присуство већег броја гена осетљивости, од којих сваки појединачно даје мали допринос настанку аутоимунске болести. Здруженост одређених хаплотипова *MHC* и неких аутоимунских болести одавно је позната [36] и објашњава се на више начина: на пример, ефикаснијим везивањем аутоантигена за продукте одређених алела *MHC*, па следственом лакшом активацијом аутореактивних *T* лимфоцита на периферији или, супротно, неефикасном презентацијом, што као последицу има непотпуну негативну селекцију и присуство у периферном репертоару потенцијално штетних аутореактивних ћелија или генерисање недовољног броја регулационих ћелија. Има и других објашњења која укључују полиморфне гене за *TNF- $\alpha$*  или неке компоненте комплекса, а налазе се у оквиру *MHC* [37]. Међутим, поред гена *MHC*, предиспозицију за развој аутоимунских болести могу да услове други гени који кодирају молекуле битне за успостављање и одржавање аутоотолеранције. Применом модела трансгених мишева показано је да најмање 25 различитих гена доприноси осетљивости на појаву аутоимуности [37]. Ови гени кодирају цитокине, рецепторе, молекуле укључене у интраћелијске путеве преноса сигнала, проапоптотске и антиапоптотске молекуле, као и молекуле укључене у елиминацију комплекса ан-

тиген–антитело. Опсежна анализа експресије више од 4.000 различитих гена пре и после имунизације истим антигеном (вакцином против грипа) у популацији здравих и оболелих од аутоимунских болести показала је посебан профил експресије гена код оболелих особа, при чему гени профила типичног за аутоимунске болести не кодирају само продукте директно укључене у имуноски одговор, већ и протеине одговорне за апоптозу, прогресију у ћелијском циклусу, диференцијацију и миграцију ћелија [38].

Иако је за формирање генетске предиспозиције за развој већине аутоимунских болести неопходно садејство више гена, постоји неколико врло ретких аутоимунских болести за које је показано да настају као последица дефекта једног гена. Најпознатије су: аутоимунски лимфопрлиферациони синдром (*ALPS*), условљен мутацијом гена за *Fas* или *FasL* [39], *IPEX* – имуноски поремећај, полиендокринопатија, ентеропатија, повезани са хромозомом *X* – који настаје услед мутације гена за *Foxp3*, транскрипциони фактор од кључног значаја за развој и функцију регулационих ћелија [40], и *APECED* – полиендокринопатија, кандидијаза, ектодермална дистрофија, као резултат мутације гена који кодира *AIRE*, протеин битан за експресију периферних аутоантигена у тимусу [41].

### Фактори спољашње средине

Поред наследних фактора, у настанку аутоимуности значајни су и фактори спољашње средине, пре свега различите инфекције, које као природни догађаји почињу овај процес код генетски предиспонираних јединки. Лекови такође могу да доведу до аутоимунских феномена различитим механизмима, као што је изазивање прекомерне експресије адхезивних молекула, измена нормалне обраде аутоантигена, укрштена реактивност са сопственим антигенима [42]. Ипак, процењује се да су аутоимунске болести изазване лековима релативно ретке и аутоантитела (најчешће против хистона и еритроцита), по правилу, ишчежавају по прекиду примене лека а симптоми болести се брзо повлаче [42]. Стога су међу факторима спољашње средине који код генетски предиспонираних особа могу да покрену аутоимунски процес најважнији инфективни агенси.

Постоје бројни примери аутоимунских болести код људи које настају као последица претходне инфекције, као што су Гиљен-Барреов (*Guillain-Barré*) синдром после инфекције бактеријом *Campylobacter jejuni*, реуматска грозница после инфекције стрептококама групе *A*, лајмска болест после инфекције бактеријом *Borrelia burgdorferi*, реактивни артритис после инфекције цревним бактеријама из рода *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella* и друге. Међутим, врло често није могуће успоставити директну узрочну везу између инфекције и аутоимунске болести. Има више разлога за то, почевши од чињенице да инфекција најчешће претходи и бива санирана пре појаве аутоимунских болести, затим да је тешко доказати да је инфекција покретач, а не само фактор који убрзава или олакшава манифестације већ постојеће аутоимунске болести, као и да у неким моделима под одређеним

условима инфекција може да спречи развој експерименталне аутоимунске болести [43].

Такозвана хигијенска хипотеза, уосталом, управо одсуством контакта с инфективним агенсима објашњава значајан пораст инциденције аутоимунских болести у развијеним земљама [44]. Међутим, несумњиво је да инфективни агенси могу да покрену аутоимунски одговор, што чине на разне начине. У току инфекције долази до запаљенске реакције већег или мањег обима услед деловања продуката микроорганизама и следственог оштећења ткива. Међу леукоцитима које неспецифично привлаче различити хемотактички фактори на месту продора и умножавања инфективног агенса могу бити присутни и дотле анергични или неактивисани аутореактивни лимфоцити. Различити медијатори запаљенске реакције, међу којима, пре свега, проинфламациони цитокини, могу да активишу аутореактивне ћелије (тзв. *bystander* активација), те тако доведу до индиректног укључивања, односно амплификације одговора неспецифичног за иницирајући агенс, односно до аутоимунског одговора [45].

Хипотеза о молекулској мимикрији подразумева да пептиди инфективног агенса имају идентичан редослед аминокиселина или су по структури хомологни комплексу сопственог пептида и продукта *МНС* [46]. Активацију и експанзију клонова аутореактивних ћелија које нису уклоњене током сазревања у тимусу процесом негативне селекције условило би, према овој хипотези, препознавање укрштено-реагујућих епитопа неког инфективног агенса, али би по диференцијацији у ефекторске ћелије оне реаговале са сопственим ткивом изазивајући оштећење и болест. Овај концепт је испитан и потврђен у више експерименталних модела аутоимунских болести, као што су експериментални аутоимунски енцефаломијелитис, миокардитис, инфламациона болест црева, а постоје и посредни докази о улози молекулске мимикрије као покретачког механизма најчешћих аутоимунских болести код људи – реуматоидног артритиса, мултипле склерозе и дијабетес мелитуса [46].

Више бактеријских егзотоксина, од којих су најпознатији стафилококни ентеротоксини *A-E* и токсин синдрома токсичног шока, моћни су активатори имунског система. Ови молекули се називају суперантигенима због њихове способности да у пикомоларним концентрацијама изазову активацију *T* лимфоцита. Суперантигени се везују како за молекуле *II* класе *МНС*, тако и за варијабилни (*V*) регион бета ланца рецептора за антиген на *T* лимфоцитима, чиме доводе до активације и антиген-презентујућих ћелија и *T* лимфоцита, независно од њихове специфичности за неки одређени комплекс антигенског пептида и молекула *МНС*. Претпоставља се да један суперантиген активише велики број *T* лимфоцита који садржи одговарајући *V* генски сегмент у оквиру свог рецептора за антиген и да потом аутореактивни *T* лимфоцити који су обухваћени овом активацијом реагују с одређеним ткивним антигеном за који су специфични [47]. Инфективни агенси могу да учествују у развоју аутоимуности тако што доводе до измењене обраде и презентације сопствених антигена који су до тада били „скривени” [48].

Дефекти у појединим компонентама имунског система су повезани са већим ризиком од оболевања од аутоимунских болести [49]. Једно од могућих објашњења ове повезаности јесте да неефикасно уклањање микроорганизама и њихових антигена може да доведе до хроничне активације имунског система и следственог поремећаја ауто толеранције. Међутим, треба имати у виду и недавно предложена хипотезу према којој се појава аутоимунских феномена код јединки са лимфопенијом може објаснити компензаторном хомеостатском пролиферацијом *T* лимфоцита која зависи од препознавања комплекса сопственог пептида и молекула *МНС* и која, уколико је реч о дуготрајном процесу, селекционише клонове високог афинитета за сопствено и тиме омогућава настајак аутоимунских болести [50].

## ЗАКЉУЧАК

Упркос чињеници да су циљни антигени, генетска основа и значај фактора спољашње средине, пре свега инфективних агенса, у настанку неких аутоимунских болести боље упознати, почетна збивања која доводе до прекида ауто толеранције још нису у потпуности разјашњена. Стога је и даље једно од најважнијих питања базичне имунологије како долази до активације аутореактивних ћелија, а у клиничкој имунологији један од главних проблема и даље остаје како контролисати аутоимунски процес када је већ почео.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Oltz EM. Regulation of antigen receptor gene assembly in lymphocytes. *Immunol Res* 2001; 23:121-33.
2. Starr TK, Jameson SC, Hogquist KA. Positive and negative selection of T cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:139-76.
3. Venanzi ES, Benoist C, Mathis D. Good riddance: thymocyte clonal deletion prevents autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2004; 16:197-202.
4. Nemazee D. Receptor selection in B and T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:19-51.
5. Thebault-Baumont K, Dubois-Laforgue D, Krief P, et al. Acceleration of type 1 diabetes mellitus in proinsulin 2-deficient NOD mice. *J Clin Invest* 2003; 111:851-7.
6. Mathews CE, Pietropaolo SL, Pietropaolo M. Reduced thymic expression of islet antigen contributes to loss of self tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1005:412-7.
7. Klein L, Klugmann M, Nave KA, Tuohy VK, Kyewski B. Shaping of the autoreactive T-cell repertoire by a splice variant of self protein expressed in thymic epithelial cells. *Nat Med* 2000; 6:56-61.
8. Danke NA, Koelle DM, Yee C, Beheray S, Kwok WW. Autoreactive T cells in healthy individuals. *J Immunol* 2004; 172:5967-72.
9. Ohashi PS, DeFranco AL. Making and breaking tolerance. *Curr Opin Immunol* 2002; 14:744-59.
10. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996; 14:233-58.
11. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4<sup>+</sup> T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16:34-8.
12. Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol Res* 1999; 20:147-61.
13. Mountz JD, Zhou T, Su X, et al. Autoimmune disease results from multiple interactive defects in apoptosis induction molecules and signaling pathways. *Behring Inst Mitt* 1996; 97:200-19.
14. Belz GT, Behrens GM, Smith CM, et al. The CD8alpha (+) dendritic cell is responsible for inducing peripheral self-tolerance to tissue-associated antigens. *J Exp Med* 2002; 196:1099-104.

15. Hawiger D, Inaba K, Dorsett Y, et al. Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions in vivo. *J Exp Med* 2001; 194:769-79.
16. Wakkach A, Fournier A, Brun V, et al. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory 1 cell differentiation in vivo. *Immunity* 2003; 18:605-17.
17. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:685-711.
18. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1:135-45.
19. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425:516-21.
20. Shevach EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:389-400.
21. Paust S, Cantor H. Regulatory T cells and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005; 204:195-207.
22. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4:330-6.
23. Yagi H, Nomura T, Nakamura K, et al. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol* 2004; 16:1643-56.
24. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155:1151-64.
25. Ehrenstein MR, Evans SG, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF-alpha therapy. *J Exp Med* 2004; 200:277-85.
26. Lindley S, Dayan CM, Bishop A, et al. Defective suppressor function in CD4+CD25+ T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:92-9.
27. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004; 199:971-9.
28. Von Herrath MG, Harrison LC. Antigen-induced regulatory T cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:223-32.
29. Nakamura K, Kitani A, Fuss I, et al. TGF-b1 plays an important role in the mechanism of CD4+CD25+ regulatory T cell activity in both humans and mice. *J Immunol* 2004; 172:834-42.
30. Paust S, Lu L, McCarty N, Cantor H. Engagement of B7 on effector cells by regulatory T cells prevents autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:10398-403.
31. Misra N, Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Cutting edge: Human CD4+CD25+ T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells. *J Immunol* 2004; 172:4676-80.
32. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84:223-6.
33. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004; 13:829-37.
34. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:1-9.
35. Becker KG. The common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:399-405.
36. Nepom GT. MHC and autoimmune diseases. *Immunol Ser* 1993; 59:143-64.
37. Morahan G, Morel L. Genetics of autoimmune diseases in humans and in animal models. *Curr Opin Immunol* 2002; 14:803-11.
38. Maas K, Chan S, Parker J, et al. Cutting edge: Molecular portrait of human autoimmune disease. *J Immunol* 2002; 169:5-9.
39. Rieux-Laucat F, Fischer A, Deist FL. Cell-death signaling and human disease. *Curr Opin Immunol* 2003; 15:325-31.
40. Bennett CL, Ochs HD. IPEX is a unique X-linked syndrome characterized by immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, and a variety of autoimmune phenomena. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13:533-8.
41. Villasenor J, Benoist C, Mathis D. AIRE and APECED: molecular insights into an autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005; 204:156-64.
42. Pichler WJ. Drug-induced autoimmunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:249-53.
43. Christen U, Benke D, Wolfe T, et al. Cure of prediabetic mice by viral infections involves lymphocyte recruitment along an IP-10 gradient. *J Clin Invest* 2004; 113:74-84.
44. Feillet H, Bach JF. On the mechanisms of the protective effect of infections on type 1 diabetes. *Clin Dev Immunol* 2004; 11:191-4.
45. Horwitz MS, Sarvetnick N. Viruses, host responses, and autoimmunity. *Immunol Rev* 1999; 169:241-53.
46. Kohm AP, Fuller KG, Miller SD. Mimicking the way to autoimmunity: an evolving theory of sequence and structural homology. *Trends Microbiol* 2003; 11:101-5.
47. Schiffenbauer J, Soos J, Johnson H. The possible role of bacterial superantigens in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Immunol Today* 1998; 19:117-20.
48. Warnock MG, Goodacre JA. Cryptic T-cell epitopes and their role in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1144-50.
49. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood* 2002; 99:2694-702.
50. Baccala R, Theofilopoulos AN. The new paradigm of T-cell homeostatic proliferation-induced autoimmunity. *Trends Immunol* 2005; 26:5-8.

## MECHANISMS OF THE INDUCTION OF AUTOIMMUNITY

Marija MOSTARICA-STOJKOVIĆ

Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

**ABSTRACT**

The main function of the immune system is to protect the body by responding to invading microorganisms. Immunologic tolerance is the basic property of the immune system that provides for self/non-self discrimination so that the immune system can protect the host from external pathogens without reacting against itself. Central tolerance is achieved by the clonal deletion of self-reactive lymphocytes expressing receptors with high avidity for self. Autoreactive lymphocytes which escaped selection in the central lymphoid organs are present in the peripheral repertoire but are kept under control by multiple diverse peripheral tolerance mechanisms acting either directly on the self-reactive T cell (T-cell intrinsic) or indirectly via additional cells (T-cell extrinsic). Intrinsic mechanisms include ignorance of autoantigens, anergy, phenotype skewing or activation-induced cell death of autoreactive T lymphocytes, while extrinsic mechanisms act through immature and/or tolerogenic dendritic cells as well as different types of regulatory cells. Autoimmune diseases are associated with humoral or cell-mediated immune reactions against one or more of the body's own constituents. Activation and clonal expansion of autoreactive lymphocytes is a crucial step in the pathogenesis of autoimmune diseases. They result from the complex

interactions between genetic traits and environmental factors, among which infections are the most likely cause. Several basic mechanisms may be operating whereby an infectious agent actually induces apparent autoimmune reactivity including molecular mimicry, bystander activation, induction of costimulation, polyclonal activation, altered processing and expression of cryptic antigens. Although many questions regarding autotolerance and etiopathogenesis of autoimmunity have yet to be resolved, it is evident that multiple overlapping pathways are operative in establishing, maintaining and breaking autotolerance, as well as during the initiation, progression, and final effector phases of autoimmunity.

**Key words:** autoimmunity; autoimmune diseases; tolerance

Marija MOSTARICA-STOJKOVIĆ  
Institut za mikrobiologiju i imunologiju  
Medicinski fakultet  
Univerzitet u Beogradu  
Dr Subotića 1, 11000 Beograd  
Tel/faks: 011 2657 258  
E-mail: bstojko@eunet.yu