

Avtoimunost - mehanizmi in pomen redoks procesov

Autoimmunity - mechanisms and significance of redox processes

Jasna Omersel, Borut Božič

Povzetek: Porušenje mehanizmov tolerance do lastnega vodi do avtoimunosti in razvoja avtoimunskih bolezni. Znani vzroki za spremenjeno imunoreaktivnost limfocitov in antigenov so genetskega ali imunskega izvora, nihanje hormonskega statusa ali posledica vpliva okolja. Področje raziskovanja se v zadnjem času usmerja neposredno na molekule protiteles in na spremembe v njihovi osnovni strukturi, ki so posledica delovanja oksidativnega okolja v telesu ali izven njega. Oksidacijske spremembe v konstantnih in variabilnih strukturnih regijah molekul protiteles vodijo do spremembe njihove tridimenzionalne zgradbe, kar vpliva na efektorske funkcije in spremeni afiniteto vezave tudi na telesu lastne proteine.

Ključne besede: avtoimunost, oksidacija, protitelesa, redoks-reaktivna protitelesa

Abstract: The collapse of the self-tolerance mechanisms leads to the development of autoimmunity and the onset of various autoimmune diseases. Currently the attention to find the reasons for the observed altered immunoreactivity of the lymphocytes and antigens is focused not only on the known genetic and immunological factors, fluctuations in the hormone state and environmental triggers, but also directly on the antibody structure. It was proposed that the alteration in their basic structure can also occur due to the oxidative environment in and outside of the body. Such oxidation changes in constant and variable regions can modify three-dimensional structure of antibodies, affecting their effector functions and altering their binding affinity towards body's own-proteins.

Key words: antibodies, autoimmunity, oxidation, redox-reactive antibodies

1 Avtoimunost in razvoj avtoimunskih motenj

Toleranca do lastnega je ena izmed temeljnih značilnosti imunskega sistema. Vzdržuje se z različnimi mehanizmi, ki preprečujejo zorenje in aktivacijo potencialno škodljivih limfocitnih klonov, reaktivnih z lastnim (1). Leta 1900 je Paul Erlich resno podvomil o možnosti razvoja uničujočih mehanizmov imunskega sistema in nastanku toksičnih protiteles, ki bi uničila organizem. Njegova teorija je danes znana pod sinonimom "horror autotoxicus" in je bila mnogokrat jedro spora med imunologi, sploh po eksperimentalnih dokazih obstoja patogenih avtoproteles (2). V petdesetih letih 20. stoletja je to prvotno teorijo razširil avstralski virolog Macfarlane Burnet. Ena izmed postavk njegove hipoteze o klonski selekciji pravi, da se antigensko reaktivni limfociti odstranijo, če se z antigenom srečajo v času embrionalnega razvoja oz. imunske nezrelosti (3). Danes je znano, da se s centralno toleranco nezrelih limfocitov v primarnih limfatičnih organih (timus, kostni mozeg) in s periferno toleranco njihovih zrelih klonov v sekundarnih limfatičnih organih (bezgavke, vranica), preprečujeta zorenje in aktivacija tistih celic, ki izkazujejo previsoko afiniteto do lastnih in tujih antigenov. Seveda pa je možna tudi izguba tolerance, ki je lahko posledica nenormalne selekcije klonov, napačne stimulacije

limfocitov s citokini ali aktivacije s poliklonskimi aktivatorji, npr. z bakterijskimi lipopolisaharidi in superantigeni, ter sproščanja lastnih antigenov ob poškodbah in vnetjih. Vsi ti mehanizmi vodijo do aktivacije številnih klonov limfocitov T in B ter posledično do nastanka širokega spektra protiteles, med njimi tudi reaktivnih z lastnim (1).

Avtoimunost, ki v širšem smislu pomeni imunski odziv proti lastnim molekulam, običajno povezujemo z bolezenskim stanjem. Vendar pa ob vprašanju "Kaj je lastno?" spoznamo, da ima lahko takšen imunski odziv tudi pozitivne vplive oziroma obrambne funkcije. Tipičen primer za to je na primer imunski odziv s protitelesi na lastne maligno preobrazene celice, odziv na znotrajcelične infekcije in uravnavanje oziroma zaviranje imunskega odziva z anti-idiotipskimi protitelesi (4). Četrto stanje, najpogostejše povezano s terminom avtoimunost, pa je škodljiv, uničujoč in neželen odziv proti lastnim molekulam v sicer zdravem posamezniku, ki ne vodi več do obrambe, temveč do patološkega stanja. Ko se število avtoimunskih reakcij, ki se sicer nenehno odvijajo v posamezniku, poveča nad "nevtralizacijsko kapaciteto" organizma, kar pomeni, da se pojavijo številni avtoreaktivni limfocitni kloni, presežek imunskega kompleksov in prekomeren izbruh nevtrofilcev, posledično pa poškodbe tkiv, govorimo o avtoimunskih boleznih.

Avtoimunske bolezni, s pojasnjenim ali delno pojasnjenim vzrokom, se v populaciji pojavljajo v 3-8 % in predstavljajo enega izmed izzivov in problemov na področju klinične imunologije (5, 6). Med vzroke, ki vodijo do nastanka preko 100 tovrstnih bolezni, uvrščamo genetske in

imunske dejavnike, hormonsko stanje in vplive iz okolja (slika 1). Za avtoimunske bolezni je značilna tako prisotnost avtoimunskih limfocitov T v prizadetih tkivih, kot tudi cirkulirajoča avtoproteitelesa, ki reagirajo s telesu lastnimi antigeni in imajo velikokrat pomembno diagnostično vrednost (7-9). V primeru, da pride do nepravilnega uravnavanja in poliklonske aktivacije različnih limfocitnih klonov, se razvijejo sistemske avtoimunske bolezni, kot na primer revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, polimiozitis/dermatomiozitis in druge (8). Prekinitev tolerance limfocitov za posamezen lastni antigen ali majhno število tkivnih antigenov v posameznem organu pa vodi do organsko specifičnih bolezni, na primer avtoimunskega tiroiditisa, celiakije, diabetesa tipa I, multiple skleroze, primarne biliarne ciroze (8, 10).

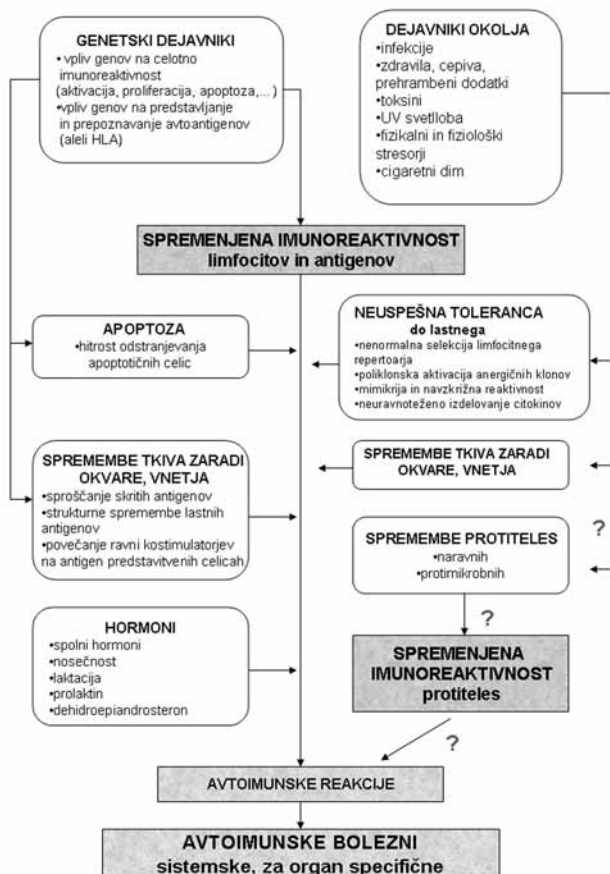
2 Protitelesa

2.1 Zgradba in funkcija protiteles

Protitelesa v krvi vretenčarjev predstavljajo frakcijo cirkulirajočih proteinov, ki jih proizvajajo plazmatke, B-limfocitne celice imunskega sistema, kot odziv na vdor tujih molekul v organizem. Osnovna funkcija protiteles je torej specifično prepoznavanje tujkov (antigenov), njihova odstranitev ter aktiviranje mehanizmov prirojene imunosti, katerih glavni izvajalci so makrofagi, naravne celice ubijalke in komplementni sistem, ki dodatno pripomorejo k odstranitvi nevarnosti.

Protitelesa ali imunoglobulini so si med seboj strukturno in funkcijsko podobni glikoproteini, ki posredujejo humoralno imunost pri sesalcih. Osnovno zgradbo tvorita po dve lahki in dve težki verigi aminokislin, ki so medsebojno povezane s kovalentnimi disulfidnimi vezmi in hidrofobnimi interakcijami (slika 2). Za prepoznavo in vezavo z antigenom so odgovorne aminokislinske v variabilnih regijah lahk in težkih verig, imenovane hipervariabilne regije (CDR). Približno 10 aminokislinskih ostankov, ki se nahajajo v zankah šestih CDR (3 v lahk in 3 v težkih verigah), je izpostavljenih na površino molekule protitelesa in so tako dostopni za interakcijo z antigenom (slika 3) (11). Razlike aminokislinskih zaporedij v CDR med posameznimi kloni in razredi protiteles doprinesejo k raznolikosti površin in specifičnosti posameznega protitelesa, konstantni predel Fc pa vrši druge biološke oziroma efektorske funkcije (preglednica 1).

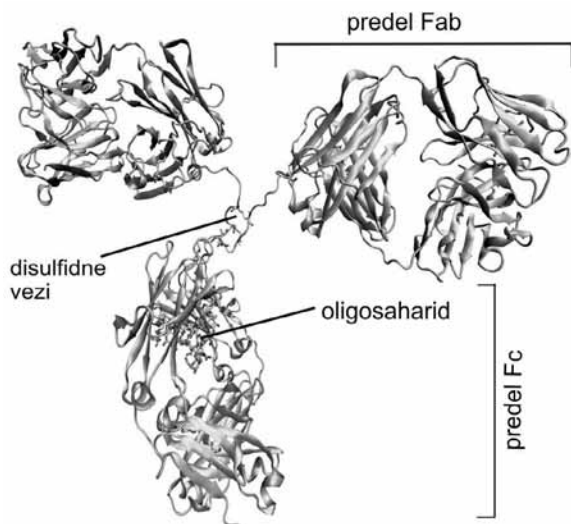
Na podlagi strukturnih razlik konstantnih regij težkih verig razlikujemo med petimi razredi protiteles, in sicer IgG, IgA, IgM, IgD in IgE, ki se med seboj ločijo še v valenci vezave, efektorskih funkcijah, vsebnosti in mestu pripetih ogljikovih hidratov (11, 12). V primarnem imunskem odzivu na večino antigenov dominirajo pentamerna protitelesa IgM, ki so najučinkovitejša pri aktivaciji komplementa in posledični lizi opsoniziranih celice (12). Predstavljajo tudi pomembno frakcijo t.i. naravnih protiteles, v monomerni obliki pa so izražena na limfocitu kot B-celični receptor (13). Protitelesa IgG, ki predstavljajo 75 % serumskih imunoglobulinov, nastajajo po infekciji in imunizaciji z virusi, bakterijami ali njihovimi proizvodi; zaradi prehoda skozi placento pa dajejo pomembno zaščito tudi otroku v prvih tednih življenja. Ob okužbah ljudi in živali s paraziti se v serumu močno poveša koncentracija protiteles IgE, ki pa so udeležena tudi v alergijskih reakcijah. Ob prvem stiku z alergenom pride do senzibilizacije, ponovni vnos alergena pa povzroči navzkrižno povezavo IgE vezanih na receptorje Fc, izražene na mastocitih, kar sproži njihovo degranulacijo in sproščanje alergijskih



Slika 1: Dejavniki nastanka avtoimunskih bolezni. Geni, okolje in hormoni so glavni dejavniki, ki poleg primarnih motenj imunskega sistema vplivajo na spremenjeno imunoreaktivnost limfocitov in/ali antigenov, nato pa samostojno ali vzajemno vodijo do razvoja avtoimunskih bolezni. Možnost za nastanek avtoimunskih reakcij v zadnjem času predstavlja tudi spremenjena imunoreaktivnost protiteles, vzroki zanjo pa so do danes le slabo pojasnjeni.

Figure 1: Pathways to autoimmune diseases. Genes, environment and hormones are besides primary immune deficiencies the main factors contributing to the changed immunoreactivity of lymphocytes and/or antigens. Independently or mutually they lead to the development of autoimmune reactions and subsequently to autoimmune diseases. Recently, a possibility for the development of autoimmune reactions is orientated directly towards changed immunoreactivity of natural or antimicrobial antibodies, for which the complete explanation remain unexplained.

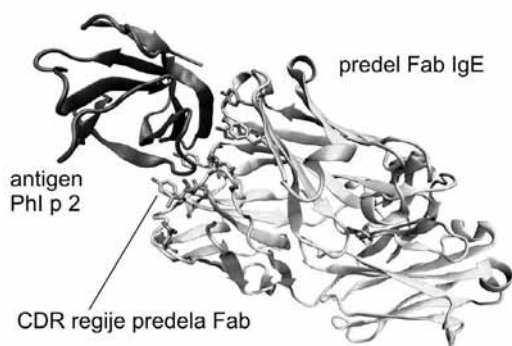
mediatorjev in citokinov. V serumu se nahajajo tudi nizke koncentracije IgD, katerih funkcija je le malo znana, in IgA. Slednja protitelesa so prisotna na površinah sluznic oz. epitelijske, kjer preprečujejo pritrjevanje ter vdor bakterij in virusov (11, 12).



Slika 2: Kristalna struktura monoklonskega protitelesa IgG2a.

Figure 2: Crystal structure of the monoclonal IgG2a antibody.

pdb: 1IGT, Harris L.J. et al., Refined structure of an intact IgG2a monoclonal antibody. Biochemistry v36 pp. 1581-97, 1997.



Slika 3: Vezava protitelesa z antigenom. Slika prikazuje specifično prepoznavanje med fragmentom Fab IgE in glavnim respiratornim alergenom trave Phl p 2. V CDR regijah so vidni aminokislinski ostanki, ki tvorijo vodikove vezi in nepolarne interakcije z epitopom antigena.

Figure 3: Binding of an antibody to an antigen molecule. A view of the interacting surfaces of the major grass respiratory allergen Phl p 2 and a Fab fragment of an IgE. Amino acid residues in CDR, forming H-bonds and hydrophobic interactions with the antigen, are shown.

pdb: 2VXQ, Padavattan S. et al., High-affinity IgE recognition of a conformational epitope of the major respiratory allergen Phl p 2 as revealed by X-ray crystallography, J. Immunol. 2009;182: 2141-2151.

Preglednica 1: Efektorske funkcije protiteles.

Table 1: Effector functions of antibodies.

Efektorske funkcije protiteles:
- nevtralizacija mikrobov in njihovih toksičnih produktov
- aktivacija komplementa, ki vodi do lize mikrobne celice in sproščanja biološko aktivnih molekul
- opsonizacija patogenov in pospeševanje fagocitoze ter mikrobicidne aktivnosti fagocitov
- s protitelesi posredovana celična citotoksičnost
- reakcije takojšnje preobčutljivosti in aktivacija mastocitov
- encimska aktivnost

2.2 Avtoprotitelesa

Prva opažanja, ki so nakazovala razširitev teorije Paula Erlicha, so bila povezana z možnim obstojem avtoprotiteles proti spermi, leta 1900, s funkcijskimi testi dokazanimi protitelesi pri bolnikih z Gravesovo boleznijo ter s precipitacijskimi testi dokazanimi imunskimi kompleksi ob stiku z izvlečkom žleze ščitnice (14, 15). Rezultati eksperimentov so jasno pokazali, da imunski sistem posameznika proizvaja protitelesa proti proteinom lastnega tkiva, med njimi žal tudi takšna, ki sprožijo bolezensko stanje. Avtoprotitelesa so običajno izotipa IgG ali IgM, za njihovo proizvodnjo pa je prav tako kot pri nastanku ostalih vrst protiteles, nujna prisotnost antigena in sodelovanje specifičnih celic T pomagalk (16, 17). Posamezen limfocit T ali B lahko izrazi samo enega izmed več kot 10^{11} možnih klonskih specifičnosti antigenškega receptorja (TCR in BCR). Eksperimentalno so namreč dokazali, da so v primeru reaktivnosti takšnega receptorja do lastnega, možni štirje načini odstranitve (6):

- po teoriji o selekciji klonov se sprožijo ustrezni signali in celica umre v procesu programirane celične smrti ali apoptoze;
- s celičnimi mehanizmi se nadaljujejo rekombinacije genskih segmentov, ki kodirajo regije V(D)J (V - variability; D - diversity; J - join) ali somatske hipermutacije, kar lahko pripelje do izražanja receptorja, ki ni več reaktiven do lastnega;
- intrinzični biokemični in genski mehanizmi lahko celico vodijo do stanja klonske neodzivnosti ali anergije;
- z ekstrinzičnim nadzorom se lahko omeji prisotnost rastnih dejavnikov, kostimulacijskih signalov in provnetnih mediatorjev, s čimer se zavre aktivnost regulatornih celic T.

Kljub številnim mehanizmom uravnavanja tolerance in večnivojskim mehanizmom odstranjevanja avtoreaktivnih klonov pa se lahko pojavijo takšni kloni, ki so jih obšli in ki so, skupaj z ustreznimi zunanjimi dražljaji, zmožni proizvajati avtoprotitelesa. Le-ta so pogosto prisotna in jih je možno zaznati še preden se izrazi bolezen, zato lahko v določenih primerih predstavljajo odlične nadomestne označevalce bolezenskega stanja, prav tako pa omogočajo tudi spoznavanje patogeneze in spremljanje poteka zdravljenja. Moramo pa se zavedati, da mnogi posamezniki z dokazanimi avtoprotitelesi nimajo avtoimunске bolezni, kar predstavlja omejitev pri interpretaciji diagnostičnih preiskav in poudarja pomen sodelovanja med pacientom, zdravnikom in laboratorijskim strokovnjakom (18).

3 Celični redoks procesi in njihov vpliv na avtoimunost

Mnogi celični procesi, kot na primer presnova, vnetje kot obrambni mehanizem in celično dihanje, vključujejo oksidacijsko-redukcijske (redoks) reakcije. Ti redoks procesi potekajo v celotni evkariontski celici, najživahnjejše reakcije prenosa elektronov pa so v mitohondrijih (19). Poleg enostavnega prenosa elektronov na končni prejemnik, najpogostejše je to kisik, se v celici tudi v normalnih pogojih odvijajo hidroksilacije, radikalske reakcije, prenosi protonov in tiol/disulfidne izmenjave. Posledice oksidacije, ki lahko poteče pod vplivom neradikalnih (visoko energetsko sevanje, kovinski ioni, aktivirane limfocitne celice in podobno) ali radikalnih oksidantov, so nastanek in sproščanje novih reaktivnih snovi (npr. peroksidov), spremenjeno uravnavanje in izražanje genov, modulacija celičnega signaliziranja ter indukcija nekroze ali apoptoze (20). Za celoten človeški organizem zato redoks procesi predstavljajo nekakšen dvorezni meč. Potrebuje jih za izgorevanje hrane in posledično pridobivanje energije, za obrambo pred mikroorganizmi in za prenos signalov znotraj in med celicami, po drugi strani pa lahko omenjeni procesi sami oziroma njihovi pretirano nakopičeni proizvodi napadejo in razgradijo normalne celice in njihove organele ter v primeru porušenega znotrajceličnega redoks potenciala, skupaj z naravno prisotnimi oksidanti, povzročijo strukturne in funkcijske spremembe na lastnih celičnih/tkivnih proteinih. Za pravilno delovanje redoks procesov so celice razvile natančen in učinkovit nadzor v obliki kompleksne regulatorne povratne zveze. S prisotnimi endogenimi encimskimi sistemi, kot so superoksid-dismutaza, katalaza, glutation-peroksidaza, peroksiredoksin in tioredoksin, vzdržujejo natančno ravnovesje med oksidirajočimi in reducirajočimi snovmi v organizmu (21). Pri sesalcih obstaja tudi omejen repertoar antioksidacijskih genov, ki se aktivirajo pod vplivom oksidativnega stresa (21). Danes je že dobro znano, da lahko okvare in nepravilno delovanje v nadzorovanju tovrstnih procesov močno prispevajo k staranju celic, tkiv in organov ter povzročijo resna bolezenska stanja. Dvig znotrajcelične koncentracije oksidirajočih spojin (hidroksilni radikal, peroksidni radikal, superoksidni anion, vodikov peroksid, peroksinitrit) in kopičenje pod njihovim vplivom spremenjenih bioloških molekul, privede organizem v stanje oksidativnega stresa, ki ga povezujejo z mnogimi nevrodegenerativnimi (Alzheimerjeva bolezen, Downov sindrom, Parkinsonova bolezen), cerebrovaskularnimi in kardiovaskularnimi boleznimi ter tudi diabetesom, revmatoidnim artritisom in kroničnim vnetjem (22-24). Tako lahko tudi razlike v antioksidativnem statusu posameznika opredeljujejo obseg sprememb in vplivajo na ravnovesje med zdravjem in boleznijo.

3.1 Redoks-reaktivna protitelesa

Spremembe v imunoreaktivnosti limfocitov in antigenov zaradi genetskih dejavnikov, napak v regulaciji apoptoze, okvare tkiva, kakor tudi neravnovesje hormonov in porušenje tolerance, predstavljajo glavne dejavnike za posledični razvoj avtoimunskih bolezni (slika 1). V zadnjih nekaj letih, ko potekajo intenzivne raziskave na področju oksidacije protiteles, pa se je izkazalo, da človeški serum vsebuje labilno frakcijo naravnih protiteles, dovzetnih za oksidacijo. To je nakazalo novo smer raziskav in odmik od hipoteze, da so samo antigeni lahko podvrženi strukturnim spremembam preko biološko-kemijskih mehanizmov in so, tako spremenjeni, tarča za sicer naravna protitelesa (7, 25). Čeprav protitelesa zaradi močnih kovalentnih

povezav med verigami (S-S vezi) in dodatnih hidrofobnih interakcij veljajo za zelo stabilne molekule, pa so kot proteini prav tako dovzetna za oksidacijo, seveda če so za to izpolnjeni ustrezni pogoji. Oksidacija aminokislin v konstantnih predelih protiteles vodi do sprememb efektorskih funkcij, videti pa je tudi, da oksidacija v hipervariabilnih regijah lahko povzroči izgubo ali spremembo njihove aktivnosti, afinitete in specifičnosti (26-28). To je dobro razvidno na primeru tako imenovanih antifosfolipidnih protiteles (aPL). Injiciranje določenih virusnih in bakterijskih peptidov v laboratorijske živali je povzročilo nastanek aPL (29, 30). Domnevali so, da so nastala zaradi homologije in posledično navzkrižne reaktivnosti med antigenom in proteini gostitelja (31). Smiselna posledica teh rezultatov je bilo načrtno iskanje aPL pri pacientih z bakterijskimi okužbami. Visoke titre aPL so določili v komercialnih pripravkih krvi, medtem ko so bili serumi pacientov negativni. Pozitivni so bili tudi vzorci pripravkov krvi, ki so jih inkubirali s serumi zdravih krvodajalcev. Leta 2004 je McIntyre s sodelavci podal razlago za ta opažanja in opisal nastanek še mnogih drugih avtoproteles. Po izpostavitvi seruma ali frakcije IgG oksidirajočemu dejavniku heminu, so dokazali visoko reaktivnost in vezavo protiteles IgG z mieloperoksidazo, dekarboksilazo glutaminske kisline, tirozinfosfatazo, fosfolipidi in številnimi drugimi antigeni (26). Hemin, derivat hemoglobina, ki v svoji strukturi vsebuje Fe^{3+} , se je izkazal kot edina izmed komponent krvi, ki je povzročila pojav reaktivnih protiteles aPL. Predvidevali so, da je takšna reverzibilna oksidacija povzročila nitriranje tirozinskih ostankov v hipervariabilnih regijah protiteles (26, 32). V drugi študiji pa so poliklonsko frakcijo IgG izpostavili Fe^{2+} ionom (1mM), pri čemer so ugotovili povišano imunoreaktivnost z jetrnimi antigeni, kot tudi z reaktivnimi kisikovimi snovmi, ki so povzročile povečano reaktivnost z bakterijskimi antigeni in s predelom Fc človeškega IgM (33).

Redoks-reaktivna protitelesa so bila nedavno sprejeta kot samostojna družina protiteles. Ne moremo jih namreč zaznati z običajnimi imunskimi metodami, saj morajo biti predhodno podvržena redoks reakciji (34). Predpostavljajo, da so redoks-reaktivna protitelesa v organizmu posameznika neaktivna, vse dokler jih ne stimulirajo sprožitveni dejavniki iz okolja (npr. sprememba celičnega potenciala, vrednosti pH, prisotnost reaktivnih kisikovih spojin), kar nato izzove imunsko reakcijo. Natančni mehanizmi oziroma vrsta oksidativnih sprememb v strukturi molekule protitelesa ter sami pogoji oksidacije ostajajo še vedno nepojasneni, prav tako pa tudi niso opredeljeni učinki oksidiranih protiteles z afiniteto do lastnih antigenov v človeškem organizmu.

4 Post-translacijske modifikacije proteinov

Predpostavljajo, da je med 50-90 % proteinov, nastalih v človeškem telesu, podvrženih strukturnim spremembam v smislu cepitve polipeptidne verige ali kemične spremembe v stranski verigi aminokislin. S temi modifikacijami se namreč bistveno razširi nabor fizikalno-kemijskih značilnosti aminokislin posamezne evkariontske celice, ki je sicer omejen z 20 osnovnimi aminokislinami, definiranimi z genetskim kodom. Ta proces, imenovan post-translacijske spremembe, zagotavlja neposreden mehanizem za regulacijo aktivnosti proteinov, hkrati pa tudi izrazito poveča njihovo strukturno raznolikost. Dokumentiranih je preko 400 encimskih in ne-encimskih

modifikacij, ki lahko vplivajo na strukturo posameznega proteina, njegove interakcije z ligandi ter na biokemično aktivnost ali transport proteinov v celici. Post-translacijske modifikacije, ki so lahko stalne ali reverzibilne, predstavljajo dinamičen pojav in imajo osrednjo vlogo v bioloških procesih (35).

Najpogostejša post-translacijska modifikacija, ki jo najdemo v vseh živih organizmih, je fosforiliranje stranskih verig serina, treonina in tirozina. To je reverzibilen proces, ki kot stikalo nadzoruje številne celične procese: presnovne poti, signalizacijo in prepisovanje genov. Verjetno najkompleksnejša in najbolj raznolika modifikacija pa je glikozilacija, pri kateri gre za vezavo oligosaharidov na stranske verige asparagina, serina ali treonina. Glikozilacija je prisotna tudi v molekulah protiteles, v regijah CH2 oz. CH3 predela Fc, kjer pomembno prispeva k stabilnosti in biološki aktivnosti molekule. Raznolikost v glikozilaciji pa naj bi bila tudi specifična lastnost nekaterih avtoproteles pri avtoimunskih boleznih (36).

Post-translacijske modifikacije potekajo med samo sintezo proteina ali po njej, ter s tem neposredno vplivajo na njegovo strukturo in funkcije. Z vidika redoks-reaktivnih protiteles, so zanimive tiste modifikacije, ki se odvijajo po njihovi sintezi in izven celic. Glede na izsledke omenjenih študij redoks-reaktivnih protiteles se takšni pogoji za njihovo post-translacijsko modifikacijo *in vivo* lahko vzpostavijo lokalno, na mestu velike koncentracije nevtrofilcev, na primer v sinovijski tekočini sklepov bolnikov z revmatoidnim artritisom, kjer nastajajo reaktivne kisikove spojine, pa tudi ob zastripitvah organizma s kovinami, ki lahko vstopajo v redoks procese s protitelesi, ali s staranjem, ko se aktivnost encimskih sistemov v organizmu zmanjšuje, kar posledično vodi v zvišanje količine oksidirajočih snovi v telesu.

5 Zaključek

Osnovna spoznanja in temeljni mehanizmi o avtoimunosti so bili postavljeni že stoletje nazaj. Številne bolezni, neznanega oziroma nepojasnjenega izvora pa so še danes povod za iskanje vzrokov za njihov nastanek, v kontekstu škodljivih imunskih reakcij proti telesu lastnim proteinom. Dokazi, da oksidativni stres oz. njegovi produkti pomembno vplivajo na razvoj bolezni, so vse številnejši. Vprašamo se torej lahko, kako se posledice delovanja teh dejavnikov odražajo na molekulskem nivoju razmeroma strukturno stabilnih protiteles. Oksidacijsko-redukcijske reakcije, ki lahko potekajo v vezavnih mestih protiteles, zato odpirajo nov vidik in izziv za proučevanje osnovne imunske reakcije antigen-protitelo in njihovo vpletenost v avtoimunost, kar smo povzeli v prispevku. Obstajajo eksperimentalno podprte študije, da sprememba zgradbe protiteles pod vplivom naravno prisotnih oksidirajočih snovi v telesu lahko pozitivno vpliva na mnoge fiziološke funkcije, kot na primer odstranjevanje starih eritrocitov in apoptotičnih ali rakavih celic (34). Po drugi strani pa je iz preventivnega vidika pomembno zavedanje, da pretiran oksidativni stres deluje tako na antigene kot na protitelesa in ima zato lahko velik vpliv na razvoj imunske pogojenih bolezni.

6 Literatura

1. Abbas K, Lichtman AH, Pallei S. Immunological Tolerance. In: Cellular and Molecular Immunology. Saunders; 2007: 243-263.
2. Silverstein AM. Autoimmunity versus horror autotoxicus: the struggle for recognition. Nat Immunol 2001; 2(4): 279-281.
3. Burnet M. Auto-immune disease. I. Modern immunological concepts. Br Med J 1959; 2(5153): 645-650.
4. Brickman CM, Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2001; 235: 3-15.
5. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. Nat Med 2001; 7(8): 899-905.
6. Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B et al. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. Nature 2005; 435(7042): 590-597.
7. Oertelt S, Ivernizzi P, Podda M et al. What is an autoantibody? In: Autoantibodies. Elsevier B.V.; 2007: 3-6.
8. Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, editors. Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. Humana Press; 2008.
9. Božič B. Laboratorijska diagnostika in spremljanje revmatičnih bolezni = Laboratory diagnostics and monitoring of rheumatic diseases. Farm Vestn 2004; 55(Special Issue): 113-118.
10. Božič B. Sladkorna bolezen in avtoimunost = Diabetes and autoimmunity. Farm Vestn 2005; 56(4): 250-258.
11. Abbas K, Lichtman AH, Pallei S. Antibodies and Antigens. In: Cellular and Molecular Immunology. Saunders; 2007: 75-96.
12. Vozelj M. Zgradba in funkcija protiteles. In: Temelji imunologije. DZS; 2000: 47-74.
13. Lutz HU, Binder CJ, Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. Trends Immunol 2009; 30(1): 43-51.
14. Witebsky E, Rose NR. Studies on organ specificity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit. J Immunol 1956; 76(6): 408-416.
15. Metalnikoff S. Études sur la spermotoxine. Ann Inst Pasteur 1900; 14: 577-589.
16. Bonifacio E, Lampasona V. Autoantibodies. In: Measuring Immunity: Basic Science and Clinical Practice. Academic Press; 2005: 193-200.
17. Cervera R, Shoenfeld Y. Pathogenic Mechanisms and Clinical Relevance of Autoantibodies. In: Autoantibodies. Elsevier Science; 2007: 29-36.
18. Božič B. An example of evidence-based laboratory medicine in autoimmune serology. 3rd Slovenian Congress of Clinical Chemistry with International Participation and 18th International Symposium of Slovenian Association for Clinical Chemistry and Croatian Society of Medical Biochemists: Ljubljana, Slovenia, November 13-15, 2008: abstracts, Clin Chem Lab Med 2008; 46(10): A237.
19. Go YM, Jones DP. Redox compartmentalization in eukaryotic cells. Biochim Biophys Acta 2008; 1780(11): 1273-1290.
20. Davies MJ. The oxidative environment and protein damage. Biochim Biophys Acta 2005; 1703(2): 93-109.
21. Winyard PG, Moody CJ, Jacob C. Oxidative activation of antioxidant defence. Trends Biochem Sci 2005; 30(8): 453-461.
22. Pocernich CB, Sultana R, Mohammad-Abdul H et al. HIV-dementia, Tat-induced oxidative stress, and antioxidant therapeutic considerations. Brain Res Brain Res Rev 2005; 50(1): 14-26.
23. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A et al. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci 2005; 827(1): 65-75.
24. Halliwell B, Gutteridge MCJ. Reactive species and disease: fact, fiction or filibuster? In: Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press; 2007: 488-613.
25. Kurien BT, Scofield RH. Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens. Autoimmun Rev 2008; 7(7): 567-573.
26. McIntyre JA. The appearance and disappearance of antiphospholipid autoantibodies subsequent to oxidation-reduction reactions. Thromb Res 2004; 114: 579-587.
27. Margiloff L, Chaplia L, Chow A et al. Metal-catalyzed oxidation of immunoglobulin G impairs Fc receptor-mediated binding to macrophages. Free Radic Biol Med 1998; 25(7): 780-785.
28. Omersel J, Božič B. Sprememba specifičnosti imunoglobulinov razreda G pod vplivom elektro-oksidacije = Changes in specificity of class G immunoglobulins after electro-oxidation. Farm Vestn 2006; 57(5): 311-315.
29. Gharavi AE, Pierangeli SS. Origin of antiphospholipid antibodies: induction of aPL by viral peptides. Lupus 1998; 7 Suppl 2: S52-54.
30. Blank M, Krause I, Fridkin M et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. J Clin Invest 2002; 109(6): 797-804.
31. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. N Engl J Med 1999; 341(27): 2068-2074.

32. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Autoantibodies unmasked by redox reactions. *J Autoimmun* 2005; 24(4): 311-317.
33. Dimitrov JD, Ivanovska ND, Lacroix-Desmazes S et al. Ferrous ions and reactive oxygen species increase antigen-binding and anti-inflammatory activities of immunoglobulin G. *J Biol Chem* 2006; 281(1): 439-446.
34. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Redox-Reactive Autoantibodies. In: *Autoantibodies*. Elsevier B.V.; 2007: 47-54.
35. Twyman R. Protein Modification in proteomics. In: *Principles of Proteomics*. Bios Scientific Publishers; 2004: 172-198.
36. Holland M, Yagi H, Takahashi N et al. Differential glycosylation of polyclonal IgG, IgG-Fc and IgG-Fab isolated from the sera of patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760(4): 669-677.