

СИСТЕМСКИ ЕРИТЕМСКИ ЛУПУС

Адаптивни имуни одговор задужен је за одбрану организма од микробних инфекција и може проузроковати оштећења ткива и болести. Поремећај узроковани деловањем имуног система називају се реакције преосетљивости. Реакције преосетљивости подразумевају или неконтролисани имуну реакцију на стране антигене, као што су микроби или неинфективни антигени из окружења, или на сојствене антигене.

Аутоимуне болести су узроковане погрешним препознавањем сојствених антигена као опасних, што доводи до имуног одговора који погађа ћелије сојственог организма. Аутоимуност је веома сложена; постоје различите аутоимуне болести (посредоване антициелима, имуним комплексима или Т ћелијама), од којих свака утиче на организам на различите начине. Могуће је да особе оболеле од исте аутоимуне болести имају сасвим различите симптоме.

На аутоимуност утичу, поред генетских фактора, животина средина, хормони, старост, хроничан стрес, итд.

ЕРИТЕМСКИ ЛУПУС (LUPUS ERYTHEMATOSUS)

Лупус је аутоимуно реуматско обољење које се доминатно развија код жена (90%). Описно име лупус, јер подсећа на ујед вука, увео је Цазенова 1851. год.

Постоје три типа лупуса:

1. изазван лековима
2. дискоидни (ДЛЕ)
3. системски (СЛЕ)

Лупус изазван лековима се јавља након узимања неких лекова, нпр. хидралазина (за лечење хипертензије) и прокаинамида (за лечење аритмија). Симптоми који се јављају у овом типу лупуса слични су симптомима системског лупуса, јављају се код малог броја особа (мање од 4% особа које користе ове лекове) и најчешће се губе по престанку узимања лека.

Симптоми код особа оболелих од ДЛЕ и СЛЕ могу бити идентични: промене на кожи, хематолошке, биохемијске, имунолошке абнормалности. У око 5-10% оболелих од ДЛЕ може да се после извесног времена развије пуна клиничка слика СЛЕ. Ово указује да су ДЛЕ и СЛЕ супротни полови једне исте болести.

СИМПТОМИ И ПОСТАВЉАЊЕ ДИЈАГНОЗЕ

Многи лупусни симптоми подсећају на друга обољења, па је често јако тешко поставити дијагнозу. У већини случајева лупус се карактерише фотосензитивним осипом и артритисом, а најчешће болест погађа и бубреге, плућа и ЦНС. 1982. године *American College of Rheumatology (ACR)* дао је листу 11 критеријума који олакшавају разликовање лупуса од других обољења. Да би се тврдило да особа има лупус, неопходно је да се испоље најмање четири симптома са листе (Табела 1.).

Табела 1. Критеријуми за дијагностиковање СЛЕ

критеријум	дефиниција
црвенило лица	карактеристично црвенило лица у виду лепира
дискоидни еритем	црвене издигнуте плоче
фотосензитивност	реакција на светлост, смањење или развијање црвенила под дејством Сунца
оралне улцерације	најчешће безболне улцерације у устима или носу
артритис	неерозивни артритис који захвата два или више периферних зглобова (кости које окружују зглоб нису захваћене)
серозитис	плеуритис или перикардитис
бубрежни поремећај	протеинурија и/или велики број ћелија у урину
неуролошки поремећај	грчеви и/или психозе (у одсуству лекова или метаболичких поремећаја који могу да изазову овакве поремећаје)
хематолошки поремећај	хемолитичка анемија или леукопенија (мање од 4,000 леукоцита по mm^3) или лимфопенија (мање од 1,500 лимфоцита по mm^3) или тромбоцитопенија (мање од 100,000 тромбоцита по mm^3).
антинуклеарна антитела	позитиван тест на антинуклеарна антитела (ANA) у одсуству лекова за које се зна да ндукују формирање ANA
имунолошки поремећај	позитиван тест на анти-дволанчану ДНК (anti-dsDNA), позитиван анти-Sm тест, позитивна антифосфолипидна антитела (као антикардиолипин) или лажно позитиван тест на сифилис (ВДРЛ)

Разноликост симптома је очигледно последица настанка различитих аутоантитела. Још увек није разјашњено која су антитела одговорна за развој

ове болести. Антитела која се могу детектовати у серуму оболелих од СЛЕ наведена су у Табели 2.

Табела 2. Антитела у која се могу детектовати у серуму оболелих од СЛЕ

антитело	молекулска мета	клиничка манифестација
anti-dsDNA	дволанчана ДНК	нефритис
anti-Sm	B, B', D snRNP протеини	
anti-RNP	A, C, 70K RNP протеини	преклапајуће карактеристике
anti-Ro (SSA)	52kD Ro, 60kD Ro протеини	урођени срчани блок, фотосензитивни осип
anti-La (SSB)	48kD La протеин	урођени срчани блок, фотосензитивни осип
анти-фосфолипидна	кардиолипин, други фосфолипиди	тромбоза, тромбоцитопенија
анти-еритроцитна	Rh детерминанте	хемолитичка анемија
анти-тромбоцитна	гликопротеини површине тромбоцита	тромбоцитопенија

За изучавање ове болести истраживачима су најзанимљивија anti-dsDNA антитела која су маркер ове болести и њихово присуство у серуму дефинитивна је потврда ове болести, а њихов ниво је индикатор активности аутоимуног процеса.

МОДЕЛИ СПОНТАНОГ СЛЕ: ПАТОГЕНОСТ АНТИ- ДНК АНТИТЕЛА

Неки сојеви мишева спонтано развијају аутоимуне поремећаје који имају већину карактеристика типичног људског СЛЕ. Код ових мишева је повећана концентрација укупних имуноглобулина и аутоантитела (па и dsDNA). Проучавањем ових животиња покушано је да се објасне утицаји појединачних фактора на развој СЛЕ.

Улога *Ipr* гена

MRL/++ и MRL/Ipr су коришћени као модели СЛЕ, а генетски се разликују на *Ipr* локусу, који је мутиран код *Ipr* миша и рецесиван је. Када је у хомозиготном стању *Ipr* узрокује имунолошку болест која је карактерисана лимфопрлиферацијом и убрзаном аутоимуношћу. MRL/++ мишеви, који имају две копије немутираниог гена на *Ipr* локусу, развијају аутоимуну синдром у ком је време преживљавања дуже. Из овога произилази да примарни механизам аутоимуности у овом моделу заснива се на MRL/++ окружењу, а *Ipr* ген убрзава и утиче на тежину болести. За *Ipr* ген се зна да кодира дефектну конфигурацију Fas рецептора, који учествује у сигнализацији почетка апоптозе. Код животиња које имају мутацију у нивоу *Ipr* спречена је апоптоза CD4+ Т ћелија и омогућава аутореактивним Т ћелијама да преживе и да доведу до продукције аутоантитела од стране В ћелија.

Улога CD40L

Проучавање улоге Т ћелија које експримирају CD40 лиганд у развоју гломерулонефритиса код

SNF1 мишева показало је да блокирање интеракције између CD40L Th ћелије и CD40 лупусне ћелије одлаже експанзију аутоимуних меморијских В ћелија. Теоријски то би значило да би се оболели од СЛЕ могли ефикасно лечити моноклонским антителима која реагују са CD40.

Улога *цитокина*

Проучавање мишева као модела за СЛЕ указало је на улогу 2 цитокина, интерлеукина 6 (IL-6) и интерлеукина 10 (IL-10). Третирање BWF1 мишева анти-IL-10 моноклонским антителима одложило је испољавање аутоимуних симптома и продукцију аутоантитела. Слично, примена анти-IL-6-рецептор антитела на BWF1 мишеве смањило је продукцију IgG аутоантитела и смањило развој имуне болести. Такође, и ово сугерише да би употреба одговарајућих моноклонских антитела могла да да резултате код оболелих од СЛЕ.

In vivo стимулација *продукције anti-dsDNA* антитела

Anti-dsDNA антитела која се развијају у СЛЕ су разноврсна. Прво се сматрало да anti-dsDNA антитела препознају епитопе које чине три угљеникова атома између две фосфодиестарске везе (чест мотив не само код ДНК, већ и код фосфолипида, протеина, структура ћелијске мембране). Међутим, како оваква антитела нису везивала полинуклеотиде који су имали исти распоред шаржи, ово се показало нетачним. Исправније је мишљење да anti-dsDNA антитела показују укрштenu реактивност са другим молекулима, као и било која друга антитела. Штавише, ћелије хибридома који је направљен од ћелија миша који је био имунизован коњугатима протеина и кардиолипина продуковале су антитела која су се везивала и за кардиолипин и за ДНК. Ово указује на могућност да ДНК сама по себи не мора бити имуноген који индукује стварање anti-dsDNA антитела.

Несисарске ДНК као изазивачи *продукције anti-dsDNA* антитела

Хиперимунизација BALB/с мишева дволанчаним ДНК вирусом показала је да вирус може да индукује продукцију anti-dsDNA антитела, а анализа гена који кодирају варијабилне домene потврдила је да добијена антитела личе на anti-dsDNA антитела која се развијају код мишева који имају симптоме лупуса. Имунизација мишева који су и иначе склони развијању лупуса (NZB x NZWF1) пре појаве болести, довела је до јаког и дуготрајног одговора на ДНК, сличног лупусу.

Нуклеозоми као изазивачи *продукције anti-dsDNA* антитела

Нуклеозоми су основне понављајуће јединице хроматина, настају током апоптозе раскидањем хроматина. У моделима СЛЕ на мишевима показано је да се врло рано појављују антитела на нуклеозомалне честице (пре него што се појаве симптоми

лупуса), а касније се јављају anti-dsDNA антитела или антитела на хистоне. Показано је и да само антитела која могу да се вежу за dsDNA и хистоне (или нуклеозоме) могу да се таложе у бубрежном ткиву и да на тај начин оштећују ткиво и без учешћа комплемента. Пошто се анти-нуклеозомална антитела појављују у циркулацији пре anti-dsDNA антитела, многи аутори сматрају да би требало присуство ових антитела сматрати индикатором лупуса.

Молекулска мимикрија и укршћена реактивност

Микроорганизми који поседују и стране епитопе и епитопе који опонашају антигене домаћина имају потенцијал да изазову појаву аутоимунних обољења код људи или животиња које су им изложене. Ово је показано у експерименту у ком је креирано мишје моноклонско антитело које веже и dsDNA и фосфорилхолин, који је компонента бактеријског ћелијског зида. Иако је ово антитело делимично штитило од микроорганизама, оно је било патогено за бубрег.

Најновија истраживања везана за мимикрију и укрштenu реактивност показала су да је код зечева могуће индуковати развој anti-dsDNA антитела као у лупусу имунизацијом пептидом.

На основу ових резултата могуће је претпоставити да anti-dsDNA антитела не настају у организму као антитела на сопствену или страну ДНК или хроматин, већ да настају у одговору на неки други антиген (нпр. протеин, пептид), који опонаша изглед ДНК.

ЕТИОЛОГИЈА

Непосредан узрок развијања лупусних симптома је таложење и/или циркулација имуних комплекса у малим крвним судовима. Као последица запаљенске реакције која настаје уклањањем комплекса развија се васкулитис (запаљење крвних судова). Због лизе ћелија крвних судова настају нова антитела која само појачавају започелу имуну реакцију стварањем нових антитела – anti-dsDNA антитела.

До таложења имуних комплекса долази због:

1. недовољног клиренса имуних комплекса који чине антитела на стране антигене због недостатка неке од компоненти комплемента. Код 10% оболелих од СЛЕ јавља се дефицијенција неке од компоненти класичног пута комплемента, најчешће C2 или C4.
2. дефектне фагоцитозе комплекса који садрже IgG2 и IgG3. Алелски полиморфизам IgG рецептора је скоро описан и неки од алела (FcRIIA и FcRIIIA) слабије вежу Fc регионе IgG2 и IgG3 и стога успоравају уклањање имуних комплекса од стране фагоцита.

Такође, према неким ауторима anti-dsDNA антитела физиолошки се јављају у случају апоптозе ћелија (првенствено се мисли на ћелије епидерма под дејством UV зрачења). Међутим, у свим физ-

иолошким стањима не долази до развоја аутоимуности, јер се одржава равнотежа постојањем идиотип-антиидиотипске мреже. Претпоставља се да у СЛЕ долази до нарушавања ове мреже, па се настала anti-dsDNA антитела укрштено реагују са базалном мембраном крвних судова и гломерула бубрега, узрокујући запаљенску реакцију. Такође, на овај начин би могли да се објасне и психички поремећаји, јер је показано да anti-dsDNA антитела укрштено реагују и са рецепторима за глутамат у мембрани нервних ћелија. Нека од најновијих истраживања су показала да anti-dsDNA могући у ћелију посредством калретикулина (везивањем за спољашњу мембрану, а затим фагоцитозом) и на тај начин онемогућити нормалне транскрипционе, трансляционе и репликационе процесе.

У основи свих ових теорија је пад толеранце и продукција антитела на сопствене антигене.

ЛЕЧЕЊЕ И ПРОГНОЗА

За већину оболелих од лупуса, примена одговарајуће терапије може ублажити симптоме, смањити запаљенске реакције које су последица активности имуног система и одржавати нормалне телесне функције.

Најчешће се за лечење лупуса користе:

1. нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ, енгл. NSAID) – ови лекови се користе за лечење различитих реуматских обољења, као и за болове у зглобовима, мишићима и артритис. Уобичајени НСАИЛ који се користе су: ацетилсалицилна киселина, ибупрофен, напроксен.
2. ацетаминофен се често користи за болове, али има мање антиинфламаторно дејство од ацетилсалицилне киселине.
3. кортикостероиди су хормони који имају антиинфламаторна и имунорегулаторна својства. Најчешће се користи преднизолон. Нежељени ефекти примене кортикостероида су појачан апетит, остеопороза, висок крвни притисак, појава дијабетеса, повећан ризик од инфекције...
4. антималарици – углавном се примењују за лечење лупуса који се манифестује кожним променама и променама на зглобовима.
5. имуномодулатори – азагиоприн и циклофосфамид су цитотоксични имunosупресивни лекови. Споредна дејства су: анемија, леукоцитопенија и повећан ризик од инфекција, а могу створити предиспозицију за развој канцера.
6. антикоагуланси – спречавају згрушавање крви и настајање емболије или тромбозе.

СЛЕ може се завршити смрћу оболелог уколико је неки витални орган захваћен. Међутим, уколико оболели поштује упутства лекара, редовно узима лекове и спречава настанак лупусних криза (избегавање Сунца, имунизација против инфекција, смањење стреса, престанак пушења, смањење конзумирања алкохола, одржавање добре кондиције), његов животни век се може пролонгирати. Због овога лупус се не сматра више болешћу, него дуготрајним стањем организма.

Abstract

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Jelena Radosavljević, biochemistry student, Faculty of Chemistry, University of Belgrade

This text represents informations about autoimmune disease, systemic lupus erythematosus. The main diagnostic marker for this disorder is presence of dsDNA antibodies in the patient's serum. There are many proposed models for genesis of SLE, but it's still unclear which of them is the most probable. Treatment of this disorder will be complex (including NSAID, corticosteroid, immunomodulator treatment) until the ethiology of SLE will be elicited and the prevention and curing will be adjusted to causes at the molecular level.

ЛИТЕРАТУРА:

- Abbas, A.; Lichtman, A.: Cellular and Molecular Immunology, 5th edition, updated. Elsevier Saunders. (2005)
- Karadaglić, Đ.: Dermatologija. Beograd: Vojnoizdavački zavod i Versalpress. (2000)
- Putterman, C.; Diamond, B.: Immunization with a Peptide Surrogate for Double-stranded DNA (dsDNA) Induces Autoantibody Production and Renal Immunoglobulin Deposition. J. Exp. Med., Volume 188, Number 1, July 1, 1998 29-38

- Chan, T.M.; Leung, J.K.H.; Kar-Nung Ho, S.; Yung, S.: Mesangial Cell-Binding Anti-DNA Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Am Soc Nephrol 13:1219-1229, 2002
- DeGiorgio, L.; Konstantinov, K.; Sunhee, L.; Hardin, J.; Volpe, B.; Diamond, B.: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. Nature Medicine 7, 1189 - 1193 (2001)
- Kotzin, B.; Kozora, E.: Anti-DNA meets NMDA in neuropsychiatric lupus. Nature Medicine 7, 1175 - 1176 (2001)
- Seddiki, N.; Nato, F.; Lafay, P.; Amoura, Z.; Piette, J.-C.; Mazie, J.-C.: Calreticulin, a potential cell surface receptor involved in cell penetration of anti-DNA antibodies. J Immunol 2001, 166:6423-6429
- Criscione, L.; Pisetsky, D.: The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Bulletin on the Rheumatic diseases, Volume 52, Number 6
- <http://www.bioportfolio.com/LeadDiscovery/PubMed-120404.html>
- <http://www.lupus.org>
- <http://www.mayoclinic.com/health/lupus/DS00115>
- http://www.medicinenet.com/systemic_lupus/article.htm
- <http://www.elef.rheumanet.org/>
- <http://www.uklupus.co.uk/dxlupus.html>
- <http://cerebel.com/lupus/overview.htm>



ГРОЗДАНОВИЋ МИЛИЦА, студент биохемије, Хемијски факултет, Универзитет у Београду

ПИГМЕНТИ ПТИЦА

УВОД

Све птице имају перје, и све што има перје је птица. Перо је сачињено од јединственог облика кератина, различитог од оног који се среће код данашњих рептила или у нашој коси и ноктима. Састоји се од централне стабљике (*rachis*) од које се са обе стране паралелно протежу жиле (*rami*) међусобно повезане кукицама (*barbule*). Ђелијска структура жила пера формира два слоја: спољни (*cortex*) и унутрашњи (*medula*). Између њих се налази шупљикави слој испуњен ваздухом. Микроструктура жила пера је одговорна за једну од најочљивијих карактеристика птица, боју.

Од белих лабудова преко жутих канаринаца па све до црних гавранова, сва разноликост боја и шара птичијег перја је последица интеракције два система за бојење: једног структурне, а другог хемијске природе.

Када бисмо узели плаво перо пауна и самлели га, добијени прах би био сиве боје, сиве боје врло сличне оној коју бисмо добили од пера голуба. Голубије сиво је последица наслага гранула специфичног пигмента у кортексу жила пера ове птице. Не постоји пигмент који даје плаву или зелену боју птицама. Ове боје се формирају интеракцијом светлости са специфичном микроструктуром пера и рефлектова-

њем светлости краћих таласних дужина о грануле пигмената. Стога, када млевењем пера уништимо његову фину структуру, плава боја нестаје и остаје само она која је последица присуства пигмената, сива у овом случају.

Пигменти производе многе боје у природи. То је разнолика група једињења са заједничком особином да неке таласне дужине светлости апсорбују док друге рефлектују. У видљивом делу спектра, боје које одговарају таласним дужинама апсорбоване светлости нестају и ми видимо само оне које су рефлектоване.

Три врсте пигмената се налазе у перју птица: меланини, каротеноиди и порфирини.

1. МЕЛАНИНИ

Меланини производе нијансе смеђе, црне и сиве боје код сисара и птица. Разлика у бојама и тоналитету се објашњава различитим величинама гранула меланина, њиховом заступљеношћу и распоредом, пре него разликом у хемијској структури пигмента. Код многих птица црна боја кљуна је такође последица присуства меланина.

Природни меланин нема јединствену структуру, већ представља класу коњугованих полимера у којој се најчешће разликују две подгрупе: