

Utjecaj flavonoida na autoimune bolesti

Petrić, Sara

Undergraduate thesis / Završni rad

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:725531>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK**

**UTJECAJ FLAVONOIDA NA AUTOIMUNE
BOLESTI**

**FLAVONOIDS EFFECT ON AUTOIMMUNE
DISEASES**

SEMINARSKI RAD

Sara Petrić

Preddiplomski studij molekularne biologije

Mentor: prof.dr.sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2011

Sadržaj

1. Uvod.....	2
2. Čimbenici nastanka autoimunih bolesti.....	4
3. Mehanizmi nastanka autoimunih bolesti.....	6
3.1 Uloga vlastitih antigena.....	6
3.2 Pojava zabranjenih klonova.....	8
4. Patogeneza autoimunih bolesti.....	10
4.1 Oštećenja uzrokovana antitijelima.....	10
4.2 Oštećenja uzrokovana kompleksima antitijelo-autoantigen.....	10
4.3 Oštećenja uzrokovana stanicama.....	11
5. Najčešće autoimune bolesti.....	12
5.1 Organospecifične.....	12
5.2 Organonespecifične (sustavne).....	16
6. Liječenje autoimunih bolesti.....	17
7. Flavonoidi.....	19
7.1 Biološka aktivnost.....	21
8. Primjeri učinka flavonoida.....	23
8.1 Pozitivni.....	23
8.2 Negativni.....	25
9. Zaključak.....	26
10. Literatura	27
11. Sažetak	30
12. Summary.....	30

1. Uvod

Autoimune bolesti su već dugo predmet mnogih istraživanja. Još početkom prošlog stoljeća je primijećeno da se imunosni sustav može okrenuti protiv nas i umjesto napadanja stranih antigena napadati vlastite. Paul Erhlich je to stanje nazvao „autotoksični horor“ (Kindt i sur, 2003).

Specifični imunološki sustav se razvio za prepoznavanje i borbu protiv svih mogućih antigena. Takav složeni sustav ne može spriječiti nastajanje autoreaktivnih limfocita, ali postoje dobro razvijeni mehanizmi rješavanja tog problema (Roitt i Delves, 2001). Kada dođe do poremećaja u tim mehanizmima, organizam više nije zaštićen od autoreaktivnih antitijela i limfocita pa se razvija autoimunost (Kindt i sur, 2003).

Danas postoji preko 80 ljudskih bolesti klasificiranih kao sigurno ili vjerojatno autoimunog porijekla i od njih zajedno boluje oko 5-7% svjetske populacije. Iako se u cijelom svijetu broj oboljelih povećava, velika heterogenost i kompleksna etiologija ograničavaju razumijevanje patogeneze bolesti. Precizni mehanizmi razvoja još uvijek nisu poznati, ali se iz mnogih istraživanja može zaključiti da bitnu ulogu imaju i genetički i okolišni faktori (Miller, 2011).

Patogenezu i sliku bolesti određuje napadnuti autoantigen, odnosno organ na kojemu se on nalazi. Autoimune bolesti veoma se međusobno razlikuju, pa čak i ista bolest u različitim osoba može imati vrlo različite slike. Posljedica autoimunosti može biti samo pojava autoantitijela u krvi, a ponekad teška, pa i smrtonosna bolest koju ni najjača imunosupresija ne može zaustaviti. Autoimune bolesti se ugrubo dijele na organospecifične i organonespecifične (sustavne) bolesti, prema broju napadnutih organa. Između tih dviju krajnosti postoje brojni prelasci pa se u odnosu na njihovu specifičnost za organe zapravo govori o spektru autoimunih bolesti (Andreis i sur, 2004). Postoji tendencija da se više autoimunih bolesti pojavi u jedne osobe, a kada se to dogodi, bolesti su najčešće iz iste regije unutar spektra autoimunih bolesti (Roitt i Delves, 2001).

Idealna obrada autoimunih bolesti bi trebala biti usmjerena samo na reduciranje autoimunog odgovora, a ne dirati ostatak imunološkog sustava. Do danas se to nije postiglo. Današnje terapije za autoimune bolesti se baziraju na reduciranju simptoma da bi pacijenti mogli imati prihvatljivu kvalitetu života. U većini slučajeva, te obrade pružaju nespecifičnu supresiju imunološkog sustava i ne mogu razlikovati patološki autoimuni odgovor od zaštitnog imunog odgovora (Kindt i sur, 2003). Jedno od područja koja se intenzivno istražuju

u liječenju autoimunih bolesti su razne prirodne sastavnice koje imaju specifično djelovanje na određene bolesti. Među njima se posebno ističe skupina tvari nazvana flavonoidima.

Flavonoidi su bitne sastavnice voća, povrća i pića, kao što su vino, čaj, kakao i voćni sokovi. Najčešće, flavonoidi imaju zajedničku strukturu koja se sastoji od 2 aromatska prstena (A i B) koja su vezana pomoću 3 C atoma, formirajući oksigenirani heterokrug (prsten C). S obzirom na varijacije u zasićenju osnovnog flavanskog prstena, njihove alkilacije i/ili glikozilacije i hidroksilacijskog uzorka molekula, flavonoidi se mogu podijeliti u 7 podrazreda: flavonoli, flavoni, flavanoni, flavanonoli, flavanoli (katehini), antocijanidini i izoflavoni. Iako su flavonoidi snažni antioksidansi *in vitro*, njihova sposobnost *in vivo* je ograničena velikom biotransformacijom i konjugacijom koja se događa tijekom apsorpcije u probavnom sustavu, u jetri i, konačno, u stanicama (Vauzour i sur, 2008).

U seminaru će se pokazati utjecaj nekih flavonoida na određene autoimune bolesti. Uz mnoštvo pozitivnih rezultata, pronađen je i negativan utjecaj flavonoida.

2. Čimbenici nastanka autoimunih bolesti

Smatra se da se autoimunost ne razvija iz jednog događaja nego kombinacije različitih događaja (Kindt i sur, 2003). Autoimune bolesti imaju etiologiju koja uključuje mnogo faktora, genetske i okolišne. Svaki faktor, od kojih neki individualno mogu biti česti, može pridonijeti nastanku raznih bolesti u različitim kombinacijama. Uz eksprimiranje određenih gena, veliku ulogu igraju i dob, okoliš, hormoni, infektivni agensi i imunoregulacija (Roitt i Delves, 2001). Iako je jasno da okolišni poticaj može prouzročiti stvaranje autoimune bolesti, istraživanja na blizancima i obiteljima su pokazala da genetski faktori također imaju važnu ulogu u modifikaciji rizika od bolesti (Lettre i Rioux, 2008). Pokazala su i da su mnogo veće frekvencije pojavljivanja više bolesti kod jednog oboljelog nego što je očekivano statistički, ali to nije uniforman fenomen u svim bolestima. Zanimljivo je da su multipla skleroza i reumatoidni artritis bolesti koje imaju smanjenu vjerojatnost koegzistiranja (Cooper, 2010). Perniciozna anemija, primjerice, je čak 50 puta češća u bolesnika s Hashimotovim tireoiditisom, nego u ostalih ljudi. Povezanost postaje čak i veća kad se kao kriterij uzme postojanje autoantitijela, bez obzira na to ima li bolesnik simptome bolesti ili ne. No, organospecifične su bolesti malokad povezane sa sustavnim (Andreis i sur, 2004).

Geni koji su povezani s nastankom autoimunih bolesti mogu biti iz sustava HLA i izvan njega. Iako geni HLA čine glavnu povezanost s autoimunim bolestima, jer imaju središnju imunoregulacijsku ulogu, u nastanku autoimunih bolesti mogu sudjelovati i brojni drugi geni uključeni u regulaciju upalnog odgovora, izražaja citokina i kemokina te njihovih receptora, rasporeda i izražaja tkivnih antigena, membranskih molekula, transkripcijskih čimbenika i sl. Poremećaji tih gena sudjeluju u mehanizmima uspostave (i gubitka) tolerancije te u patogenezi autoimunih bolesti i krajnjih oštećenja ciljnih organa (Andreis i sur, 2004).

Dob je važan čimbenik u nastanku autoimunosti. Autoimunost može nastati i u mlađih osoba, ali je mnogo češća u kasnijoj životnoj dobi. Učestalost pojave autoantitijela povisuje se sa životnom dobi. Spontane autoimune bolesti u životinja ne pojavljuju se prije nego što one uđu u drugu trećinu života, a teže su u starijih jedinki (Andreis i sur, 2004).

Spol se pokazao kao važan faktor u razvoju autoimunosti. Od 9 milijuna ljudi u SAD-u koji boluju od autoimunih bolesti, 6,7 milijuna su žene. Činjenica da žene češće obolijevaju je poznata već godinama, ali razlozi za to nisu potpuno shvaćeni. Postoje neka moguća objašnjenja. Žene općenito imaju jači imunološki odgovor. Smatra se da spolni steroidi imaju najbitniju ulogu. Vjerojatno je da ti hormoni, cirkulirajući kroz tijelo, mijenjaju imunosni

odgovor mijenjajući ekspresiju gena (Kindt i sur, 2003). Smatra se da su muški spolni hormoni imunosupresivniji od ženskih. U žena hormonski stres utječe na pojavu bolesti. Primjerice, sistemni eritematozni lupus u žena nastaje najčešće u reproduktivnoj dobi, kad su fiziološki povišene koncentracije spolnih hormona. U miševa koji spontano razvijaju autoimunost, bolest je blaža u kastriranih ženki a teža u kastriranih mužjaka (Andreis i sur, 2004).

Okolišni čimbenici doprinose razvoju autoimunosti. Dijeta bogata visoko zasićenim ω -3 masnim kiselinama se pokazala dobra za pacijente s reumatoidnim artritismom. Sunce se pokazalo kao okidač za lezije na koži kod oboljelih od lupusa. Izlaganje organskim otapalima može inicirati autoimunost bazalne membrane koja rezultira Goodpasture-ovim sindromom. Mnoge bolesti kao što su SLE, miastenija gravis i autoimuna hemolitička anemija se mogu inicirati različitim lijekovima (Roitt i Delves, 2001).

Infekcije se također povezuju s autoimunošću. Postoje primjeri razvitka autoimunih bolesti nakon infekcije, najčešće u oboljelih koji imaju genetske predispozicije. U većini slučaja kronične autoimune bolesti, problem je dugo vrijeme latencije i nemogućnost izolacije organizama iz oboljelih tkiva da bi se dokazao utjecaj mikroorganizma. Razlozi za izazivanje autoimunosti leže u križnoj reakciji s mikrobnim komponentama (molekularna mimikrija), kao i u djelovanju mikroorganizama kao superantigena. Pronađeni su i slučajevi gdje mikroorganizmi štite od razvoja spontanih autoimunih bolesti (Roitt i Delves, 2001).

3. Mehanizmi nastanka autoimunih bolesti

Neprikladan odgovor na vlastite antigene koji karakterizira sve autoimune bolesti može nastati iz humoralne ili stanične imunosti. Svaki životinjski model je implicirao da su T limfociti $CD4^+$ primarni medijatori autoimune bolesti. Prepoznavanje antigena pomoću T stanice uključuje kompleks T stanice, MHC molekule i antigenskog peptida. S obzirom na to, oboljeli mora imati MHC molekule i T stanične receptore koji imaju sposobnost vezanja vlastitih antigena (Kindt i sur, 2003).

Mehanizmi nastanka autoimunosti se mogu podijeliti na one koji počinju zbog promijenjenih značajki reagiranja na vlastite antigene i one koji nastaju zbog pojave zabranjenih klonova (Andreis i sur, 2004).

3.1 Uloga vlastitih antigena

Potencijalno autoreaktivni limfociti B normalno postoje u organizmu, a u autoimunosti njihovu reakciju, s pomoću limfocita T, izazivaju autoantigeni. Mehanizmi te aktivacije su zbog preglednosti razdijeljeni u 3 skupine, a najčešće se isprepleću i nadopunjuju (Andreis i sur, 2004).

Uloga nosača – Autoantigen najčešće počne podraživati autoreaktivne limfocite nakon unošenja vanjskih antigena. Takav antigen može promijeniti autoantigen, najčešće tako da posluži kao imunogenični nosač. Dovoljno je da se izmjeni onaj dio autoantigena koji može poslužiti kao nosač tako da na taj novi nosač limfociti T ne budu tolerantni. Primjer promjene autoantigena nalazimo u slučajevima davanja antihipertenzitivnog lijeka alfa-metildope. Taj lijek se veže za eritrocitni antigen Rh pa nastaju anti-Rh autoantitijela. Antieritrocitna autoimunizacija zamijećena je i prilikom infekcije nametnikom *Mycoplasma pneumoniae* koji modificira eritrocitnu membranu (Andreis i sur, 2004).

Križna reakcija – mikroorganizmi ponekad imaju neke epitope istovjetne epitopima domaćina, a neke različite. Nametnički epitopi koji su istovjetni domaćinovim djeluju kao hapteni, pa organizam tijekom infekcije stvara protutijela protiv unesenog antigena, ali i autoantitijela protiv vlastitoga haptena zbog križne reakcije. Križna reakcija jest mehanizam nastanka reumatske vrućice, bolesti srca i bubrega, koja se razvija nakon infekcije grla hemolitičkim streptokokom. Ta bakterija dijeli neke epitope s ljudskim endokardom i

bazalnom membranom glomerula, pa to omogućuje nastanak autoimunosti. Slično nastaju i autoimuni encefalitis nakon cijepljenja protiv bjesnoće, tireotoksikoza i ankilozirajući spondilitis. Taj mehanizam nastanka autoimunih bolesti naziva se molekularna mimikrija (Andreis i sur, 2004). U jednom istraživanju, 600 različitih monoklonskih antitijela specifičnih za 11 različitih virusa je testirano da se ustanovi njihova reaktivnost s normalnim tkivnim antigenima. Više od 3% virusno-specifičnih antitijela se također vezalo sa normalnim tkivom, što sugerira da je molekularna mimikrija relativno čest fenomen (Kindt i sur, 2003). (Tablica 1.)

Idiotipski podražaj – Ako postoje niske koncentracije prirodnih autoantitijela, ta autoantitijela vežu neki autoantigen, a te komplekse hvata predočna stanica. Predočna stanica predoduje različite epitope prerađenog antigena, između ostalog i dijelove paratopa (idiotipa autoantitijela koji je vezao autoantigen). Te ulomke prepoznaju odgovarajući klonovi limfocita T (koji nisu zabranjeni, jer idiotipski epitopi autoantitijela nisu ni mogli biti predloženi tijekom sazrijevanja limfocita T u timusu) i dalje se aktiviraju. Te iste epitope predoduje i limfocit B, pa se veže za aktivirani pomagački limfocit T i tako ostvaruje kostimulacijski signal potreban za proliferaciju i diferencijaciju klona. Umnoženi klon luči brojna autoantitijela i uzrokuje autoimunost (Andreis i sur, 2004).

Tablica 1. Primjeri molekularne mimikrije*

MOLEKULA MIKROBA	KOMPONENTA U TIJELU
Bakterija:	
<i>Shigella flexneri</i>	HLA-B27
<i>Klebsiella</i> nitrogenaza	HLA-B27
<i>Proteus mirabilis</i> ureaza	HLA-DR4
<i>Mycobact. tuberculosis</i> & 5 kDa hsp	Zglob (adjuvans artritisa)
<i>E. coli</i> DNAJ hsp	DRB1 epitop T-stanice
Virusi:	
Coxsackie B	Miokard
Coxsackie B	Dekarboksilaza glutamata
EBV gp110	DRB1 epitop T-stanice
HSV glikoprotein	Mijelinski bazični protein
Hemaglutinin ospica	Receptor acetilkolina
Retroviralni gag p32	U-1 RNA

*Prilagođeno prema Roitt i Delves, 2001

3.2 Pojava zabranjenih klonova

Iako organizam ima snažne selekcijske mehanizme koji uspostavljaju toleranciju vlastitoga, organizam ipak ima razmjerno mnogo potencijalno autoreaktivnih limfocita. Predočne stanice timusnog epitela izazivaju negativnu selekciju (smrt) nezrelih autoreaktivnih limfocita T ako ih vežu visokim afinitetom. Neki su od tih epitopa ili u premalim koncentracijama ili su vezani premalim afinitetom da bi izazvali negativnu selekciju pa autoreaktivni klon limfocita T preživi. Oni se u pogodnim okolnostima mogu aktivirati (Andreis i sur, 2004).

Kostimulacijski podražaj – nepodraženi limfociti T često prepoznaju brojne autoantigene, ali se ne aktiviraju jer stanice predočuju vrlo nisku koncentraciju autoantigena i vežu se malim afinitetom ili antigen predočuju neprofesionalne predočne stanice (epitel štitnjače) koje slabo izražavaju kostimulacijske molekule. To uzrokuje perifernu toleranciju, jer vezanje limfocita T bez kostimulacijskog signala uzrokuje njegovu specifičnu anergiju. Kada takve predočne stanice budu potaknute na izražaj kostimulacijskih molekula, to uzrokuje podražaj limfocita T. Uvjete za očitovanje kostimulacijskog signala stvorit će lokalna infekcija i upala ili davanje adjuvansa, posebice uz IL-2 (Andreis i sur, 2004).

Reagiranje na odijeljene autoantigene - Za neke od perifernih autoantigena, u fiziološkim uvjetima ne postoji tolerancija jer nisu predočeni tijekom sazrijevanja u timusu i tako izbjegnu negativnu selekciju. To vrijedi za odijeljene antigene. Oni su nereaktivni jer su anatomski odijeljeni, luče se citokini (TGF- β) koji potiču reakciju limfocita T koja ne oštećuje tkiva i pojačano izražavaju molekule apoptotičnog puta što uzrokuje apoptozu limfocita koji prodru na ta mjesta. Antigeni očne leće odijeljeni su od krvnog optičaja jer nemaju limfnih žila, antigeni spermija odijeljeni su u sjemenim kanalićima (i pojavljuju se poslije u životu), a antigeni živčanih ovojnica (bazične mijelinske bjelančevine) odijeljeni su krvno-moždanom zaprekom. Nakon ozljede tih organa i prodora antigena u limfu, a zatim i u područne limfne čvorove, ti su antigeni često cilj autoreaktivnih specifičnih klonova, čak i u neozlijeđenom parnom organu (Andreis i sur, 2004).

Poremećaji imunoregulacije – fiziološki imunosupresivno djeluju kortikosteroidi, supresijski citokini IL-10 i TGF- β te prostaglandini, pa oštećenja njihove funkcije mogu stvoriti osnovu za razvitak autoimunosti. Poremećaji regulacijske mreže imaju značajan učinak na razvoj autoimunosti i na različita očitovanja bolesti. Pojedini čimbenik ne mora nužno izazvati autoimunost, nego može samo pospješiti njen razvoj (Andreis i sur, 2004).

Poliklonska aktivacija limfocita – Poliklonski aktivatori nespecifično podražuju potencijalno autoreaktivne limfocite T ili B, često djelujući na druge membranske receptore, a ne na receptor za antigen. Primjer je lipopolisaharid *E. coli* (LPS), koji poliklonski aktivira limfocite B. Slično mogu djelovati i dijelovi drugih bakterija i virusa pa to objašnjava povezanost infekcije i autoimunosti. Superantigeni koji podražuju velik broj limfocita T, podrijetlom iz bakterija i virusa, u određenim uvjetima također pogoduju razvoju autoimunosti. (Andreis i sur, 2004).

Osim LPS, najpoznatiji poliklonski aktivatori limfocita B jesu PDD (pročišćena bjelančevina iz kulture BCG), protein A i *Staphylococcus aureus*, imunokompleksi, neki antibiotici, mikoplazme, neki virusi (virus ospica, Epstein-Barr virus), tripanosoma, uzročnik malarije (Andreis i sur, 2004).

4. Patogeneza autoimunih bolesti

Aktiviranje autoreaktivnih klonova tek je prvi korak na putu do kliničke slike autoimunosne bolesti. Nakon neželjenog podražaja, aktivirani autoreaktivni klonovi stvaraju izvršne čimbenike – stanice ili protutijela koja će reagirati s autoantigenima. Reagiranje izvršnoga kraka autoimunosne reakcije s ciljnim antigenima uzrokuje bolest, ali se njena očitovanja veoma razlikuju od osobe do osobe (Andreis i sur, 2004).

4.1 Oštećenja uzrokovana antitijelima

Autoantitijela reagiraju na autoantigen koji se može nalaziti na staničnoj površini, u citoplazmi ili jezgri. Stanica koja nosi ciljani autoantigen može biti razorena ili autoantigen može biti neki stanični receptor pa dolazi do njegovog blokiranja i prestanka fiziološke funkcije ili pretjerane stimulacije oponašanjem fiziološkog liganda. Najčešći mehanizam je razaranje ciljane molekule, odnosno stanice i organa koji je nosi. Tu se radi o preosjetljivosti II. oblika, gdje autoantitijelo nakon vezanja za autoantigen aktivira komplement i, s pomoću Fc receptora, monocite, neutrofile, bazofile i mastocite. To oslobađa kemokine koji privlače neutrofile u ciljno tkivo uzrokujući oštećenje ciljnih stanica (Andreis i sur, 2004).

4.2 Oštećenja uzrokovana kompleksima antigen-protutijelo

Kompleksi antigena i protutijela nastaju kad se u reakciji na antigen stvaraju specifična protutijela. Te imunokomplekse uklanjaju eritrociti i fagociti s pomoću svojih receptora za Fc-ulomak protutijela i komponente komplementa. Kada se radi o velikim količinama antigena ili kada je antigen trajno (kronično) prisutan u organizmu, stvaraju se prevelike količine imunokompleksa koji se ne mogu odmah ukloniti nego se talože u zglobnim ovojnica, stijenkama malih krvnih žila, bubrežnim glomerulima i koroidnom pleksusu (preosjetljivost III. oblika). To se događa u nekim autoimunskim bolestima, primjerice u sistemnom eritematoznom lupusu gdje su ciljni antigeni zapravo uobičajeni stanični sastojci (Andreis i sur, 2004). U reumatoidnom artritisu postoje autoantitijela na Fc odlomak IgG poznata kao antiglobulini ili reumatoidni faktori. Ona mogu biti na IgG i IgM pa

dolazi do agregacije i taloženja u zglobovima (Roitt i Delves, 2001). Stvaranje imunokompleksa oštećuje tkiva jer se aktivira komplement i dolazi do lize ciljnih stanica, potiče se lokalna upalna reakcija, oslobađaju se kemotaktičke molekule koje privlače upalne leukocite, aktiviraju se upalne stanice i potiče se citotoksičnost ovisna o protutijelima (Andreis i sur, 2004).

4.3 Oštećenja uzrokovana stanicama

Ponekad izvršni krak autoimunosti posreduju limfociti T. Izvršni autoimunosni limfociti T mogu djelovati izravno ili aktivacijom makrofaga i izazivanjem lokalne upale. Aktiviranje makrofaga citokinima znači razvoj reakcije preosjetljivosti IV. oblika. Posebno je važno lučenje IFN- γ koji potiče izražaj molekula MHC-II na stanicama koje ih normalno ne očituju. Pojačan izražaj molekula MHC-II olakšava predočivanje autoantigena pa to može pojačati autoimunost. Djelovanje citotoksičnih limfocita T (CD8⁺) u oštećenju vlastitih tkiva teško je dokazati i još ga valja potvrditi. Citotoksični limfociti mogu pridonositi razvoju autoimunosti i oštetiti vlastita tkiva prilikom virusne infekcije. To je vezano za njihovu osnovnu funkciju ubijanja vlastitih zaraženih stanica (Andreis i sur, 2004).

5. Najčešće autoimune bolesti

5.1 Organospecifične autoimune bolesti

Imunosni odgovor cilja antigen koji je jedinstven za neki organ ili žlijezdu, tako da je manifestacija uglavnom ograničena na taj organ. Šteta može biti prouzročena humoralnim ili staničnim mehanizmima (Kindt i sur, 2003). (Tablica 2.)

Tablica 2. Najčešće organospecifične autoimune bolesti, autoantigeni i način imunološkog odgovora*

Bolest	Autoantigen	Imunološki odgovor
ORGANOSPECIFIČNE AUTOIMUNE BOLESTI		
Adisonova bolest	Nadbubrežne stanice	Autoantitijela
Autoimuna hemolitička anemija	RBC membranski proteini	Autoantitijela
Goodpasture sindrom	Bazalne membrane bubrega i pluća	Autoantitijela
Graves-ova bolest	TSH receptori	Autoantitijela (stimulirajući)
Hashimoto tiroiditis	Stanice i proteini štitnjače	T _{DTH} stanice, autoantitijela
Idiopatska trombocitopenija purpura	Membranski proteini trombocita	Autoantitijela
Inzulin-ovisni diabetes mellitus	β-stanice gušterače	T _{DTH} stanice, autoantitijela
Miastenija gravis	Acetilkolinski receptori	Autoantitijela (blokirajuća)
Infarkt miokarda	Srce	Autoantitijela
Perniciozna anemija	parijetalne st., intrinzični faktor	Autoantitijela
Poststreptokokalni glomerulonefritis	bubreg	Antigen-antitijela kompleksi
Spontana neplodnost	sperma	Autoantitijela

*Prilagođeno prema Kindt i sur, 2003

Hashimoto tiroiditis

Bolest koja je najčešća kod srednjovječnih žena. Osoba proizvodi auto-antitijela i senzibilizirane T_H1 stanice specifične za antigene štitnjače. DTH odgovor (engl. delayed-type hypersensitivity) je karakteriziran velikom infiltracijom štitnjače limfocitima, makrofagima i plazma stanicama, koje formiraju limfocitne folikule i zametne centre. Upalni proces uzrokuje

povećanje štitne žlijezde. Formiraju se antitijela protiv nekih proteina štitnjače kao što su tireoglobulin i tiroid peroksidaza koji su zaduženi za unos joda. Vezanje tih autoantitijela ometa unos joda i vodi smanjenoj proizvodnji hormona štitnjače (Kindt i sur, 2003).

Autoimune anemije

Uključuju pernicioznu anemiju, autoimunu hemolitičku anemiju i hemolitičku anemiju induciranu lijekovima. Perniciozna anemija je uzrokovana auto-antitijelima za intrinzični faktor, membranski protein u gastičkim parijetalnim stanicama. On regulira unos vitamina B12 iz tankog crijeva. Vezanjem autoantitijela, blokira se apsorpcija vitamina B12. On je nužan za hematopoiezu. Ova anemija se liječi injekcijama vitamina B12, što nadomješćuje defekt. Hemolitička anemija je uzrokovana auto-antitijelima na RBC antigene (engl. red blood cell), što uzrokuje lizu posredovanu komplementom, ili opsonizaciju posredovanu antitijelima i fagocitozu eritrocita. Jedan oblik se može inducirati lijekovima: kada npr. penicilin ili metildopa (anti-hipertenzivni agens) dođu u međureakciju sa eritrocitima, stanice postaju antigenske (Kindt i sur, 2003).

Goodpasture sindrom

Stvaraju se autoantitijela koja su specifična za antigene bazalne membrane glomerula bubrega i alveola pluća. Aktivira se komplement što vodi do izravnog oštećenja stanica i upalnog procesa zbog nakupljanja produkata komplementa. Oštećenja tih tkiva vode do oštećenja bubrega i krvarenja u plućima. Smrt može nastupiti u roku od nekoliko mjeseci od pojave simptoma (Kindt i sur, 2003).

***Diabetes Mellitus* ovisan o inzulinu**

Bolest koja pogađa 0,2% populacije. Uzrokovana je autoimunim napadom na gušteraču. Meta su β -stanice koje proizvode inzulin. Lokalna proizvodnja citokina uključuje IFN- γ , TNF- α i IL-1. Smatra se da je uništenje stanica uzrokovano citokinima i litičkim enzimima iz aktiviranih makrofaga. Autoantitijela mogu pridonijeti uništenju stanica tako što se aktivira liza komplementom, antitijelom ili zbog citotoksičnosti uzrokovane stanicama ovisnima o antitijelu (ADCC). Abnormalnosti u metabolizmu glukoze mogu dovesti do ozbiljnih metaboličkih problema kao što su ketoacidoza i povećana proizvodnja urina. Kasni stadiji bolesti su karakterizirani aterosklerotičnim vaskularnim lezijama, koje mogu uzrokovati gangrenu u ekstremitetima zbog loše cirkulacije, zatajenje bubrega i sljepoću. Dolazi do smrti ako se ne liječi. Najčešća terapija je svakodnevno uzimanje inzulina. Ono

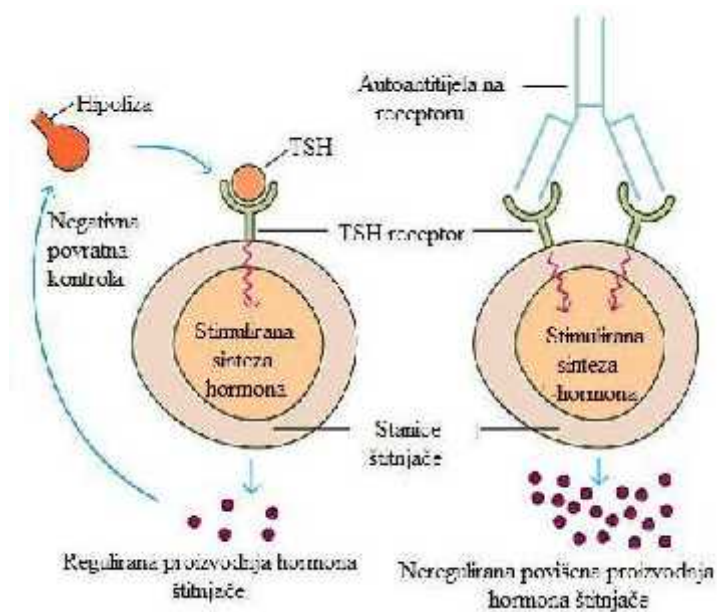
dosta pomaže u kontroliranju bolesti ali problem ne nestaje potpuno jer te uzete doze nisu jednake reguliranom otpuštanju hormona. Drugi problem kod ove bolesti je to što je moguće da se godinama ne otkrije i dođe do velikog i nepopravljivog oštećenja gušterače prije početka obrade (Kindt i sur, 2003).

Graves-ova bolest

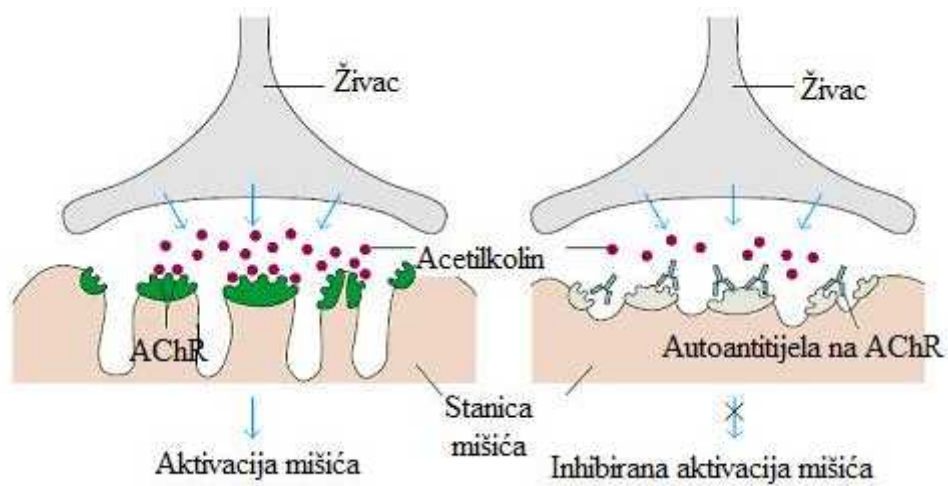
Proizvodnja hormona štitnjače je pod regulacijom TSH (engl. thyroid-stimulating hormone), koji se proizvodi u hipofizi. Vezanje TSH na receptor stanica štitnjače aktivira adenilat ciklazu i stimulira sintezu 2 hormona štitnjače: tiroksina i trijodtironina. Pacijent s Graves-ovom bolešću proizvodi autoantitijela koja se vežu na receptor za TSH i oponašaju njegovu normalnu funkciju. Za razliku od TSH, auto-antitijela nisu regulirana i dolazi do pretjerane stimulacije štitnjače. (Slika 1.) Razvija se teška hipertireoza zbog pojačanog lučenja hormona štitnjače. Iz tog razloga se zovu antitijela koja dugoročno stimuliraju štitnjaču (engl. long-acting thyroid-stimulating, LATS antibodies) (Kindt i sur, 2003).

Miastenija gravis

To je bolest posredovana blokirajućim antitijelima (antagonistima). Ona se vežu na acetilkolinske receptore motornih krajeva ploča mišića, blokirajući normalno vezanje acetilkolina i inudicirajući lizu stanica posredovanu komplementom. (Slika 2.) Rezultat je progresivno slabljenje skeletnih mišića. S vremenom, antitijela unište stanice s receptorima. Rani znakovi bolesti su padajući očni kapci i nemogućnost povlačenja kutova usana. Ako se ne liječi, može doći do ozbiljnih problema s hranjenjem kao i pokretanjem. Uz prikladno liječenje, moguć je normalan život pojedinca (Kindt i sur, 2003). Bolesnici povoljno reagiraju na lijekove koji koče djelatnost acetilkolinesteraze (Andreis i sur, 2004).



Slika 1. Mehanizam Graves-ove bolesti (Prilagođeno prema Kindt i sur, 2003)



Slika 2. Mehanizam Miastenije gravis: AChR – receptor za acetilkolin (Prilagođeno prema Kindt i sur, 2003)

5.2 Organonespecifične (sustavne) autoimune bolesti

Granica tih bolesti prema organospecifičnim bolestima nije jasna. Vrlo su brojne i raznolike, a raznolikost se odnosi i na različitost iste bolesti u različitim bolesnika

Za razliku od organospecifičnih bolesti koje uključuju preosjetljivost II. i IV.oblika, u organonespecifičnim bolestima stvaraju se imunokompleksi (preosjetljivost III.oblika) koji aktiviraju komplement i potiču fagocitozu stanice (Andreis i sur, 2004).

Odgovor je upućen mnogim antigenima i uključuje mnoga tkiva i organe. Bolesti reflektiraju generalni defekt regulacije imunosti koji rezultira u hiperaktivnim T i B stanicama. Oštećenje tkiva je široko rasprostranjeno, i uzrokovano je i staničnim i humoralnim imunim odgovorom (Kindt i sur, 2003). (Tablica 3.)

Tablica 3. Najčešće sustavne autoimune bolesti, autoantigeni i način imunološkog odgovora*

Bolest	Autoantigen	Imunološki odgovor
SUSTAVNE AUTOIMUNE BOLESTI		
Multipla skleroza	Mozak ili bijela tvar	TH1 i Tc, autoantitijela
Reumatoidni artritis	Vezivno tkivo, IgG	Autoantitijela, kompleksi
Skleroderma	Srce, pluća, gastrointestinalni trakt, bubrezi	Autoantitijela
Sjorengen sindrom	Žlijezde slinovnice, jetra, bubrezi	Autoantitijela
Sistemički lupus eritematosus	DNA, jezgrični proteini, RBC i membrane trombocita	Autoantitijela, kompleksi

*Prilagođeno prema Kindt i sur, 2003

Sustavni lupus eritematosus (SLE)

Uglavnom se pojavljuje u žena između 20 i 40 godina. Odnos žena prema muškarcima je 10:1. SLE je okarakteriziran temperaturom, slabošću, artritismom, osipima, upalom pluća i disfunkcijom bubrega. Bolesnici mogu proizvoditi antitijela na mnoge tkivne antigene, kao što su DNA, histoni, RBC, trombociti, leukociti, faktori zgrušavanja. Međureakcija tih auto-antitijela sa specifičnim antigenima uzrokuje raznolike simptome. Autoantitijela specifična za RBC i trombocite mogu, na primjer, dovesti do lize posredovane komplementom, što rezultira hemolitičkom anemijom i trombocitopenijom. Kada se imunokompleksi auto-antitijela s različitim jezgrenim antigenima nakupe uz stijenke malih krvnih žila, razvija se hipersenzitivna reakcija tipa III. Kompleksi aktiviraju sustav

komplementa čiji proizvodi oštećuju stijenku krvnih žila, što dovodi do vaskulitisa i glomerulonefritisa (Kindt i sur, 2003).

Multipla skleroza (MS)

Najčešći je razlog neurološke onesposobljenosti u zapadnim zemljama koja je povezana s bolestima. Simptomi mogu biti blagi, kao što je utrnúće udova, sve do ozbiljnih kao što su paraliza i gubitak vida. Većina ljudi sa MS su dijagnosticirani između 20 i 40 godina. Oboljeli proizvode autoreaktivne T stanice koje sudjeluju u stvaranju upalnih lezija uzduž mijelinske ovojnice u živcima. Cerebrospinalna tekućina u pacijenata s aktivnom MS sadrži aktivirane T limfocite, koji infiltriraju moždano tkivo, uzrokuju karakteristične upalne lezije, i uništavaju mijelin. S obzirom da mijelin djeluje kao izolator živaca, njegov raspad vodi do mnogih neuroloških disfunkcija. MS pogađa žene 3 puta češće nego muškarce (Kindt i sur, 2003).

Reumatoidni artritis

Čest autoimuni poremećaj, najčešće pogađa žene od 40 do 60 godina starosti. Od njega boluje otprilike 0,5-1 % ljudske populacije diljem svijeta (Quan i sur, 2008). Glavni simptom je kronična upala zglobova, iako hematološki, kardiovaskularni i respiratorni sustav također mogu biti pogođeni. Mnogi oboljeli proizvode autoantitijela nazvana reumatoidni faktori koji su reaktivni sa determinantama u Fc regiji IgG. Klasični reumatoidni faktor je IgM antitijelo s tom reaktivnošću. Takva antitijela se vežu za cirkulirajuće IgG, i stvaraju IgG-IgM komplekse koji se talože u zglobovima. Oni mogu aktivirati kaskadu komplementa, što dovodi do hipersenzitivne reakcije tipa III, a to do kronične upale zglobova (Kindt i sur, 2003).

6. Liječenje autoimunih bolesti

Posebno se učinkovito liječe one autoimunosne bolesti u kojih je moguća metabolička kontrola, primjerice zamjensko davanje tiroksina kod hipotireoze ili antagonističkih antitireoidnih tvari kod hipertireoze (Andreis i sur, 2004).

Imunosupresivni lijekovi (npr. kortikosteroidi, azatioprin, ciklofosfamid) se često daju u cilju smanjenja proliferacije limfocita. Smanjujući općenito imunosni odgovor, takvi lijekovi reduciraju težinu autoimunih simptoma. Generalna redukcija u imunosnom odgovoru stavlja pacijenta u veći rizik od infekcije ili razvitka raka. Malo selektivniji pristup uključuje ciklosporin A ili FK506. Ti lijekovi inhibiraju samo T stanice koje su aktivirane antigenom, a ne diraju neaktivirane (Kindt i sur, 2004).

Plazmaforeza je korisna u pacijenata s autoimunim bolestima koje uključuju antigen-antitijela komplekse, koji se uklanjaju iz plazme. U tom procesu, plazma se uklanja iz pacijentove krvi konstantnim centrifugiranjem. Krvne stanice se resuspendiraju u pogodnom mediju i vrate u pacijenta. Uklanjanje kompleksa, iako samo privremeno, rezultira kratkotrajnom redukcijom simptoma (Kindt i sur, 2004).

Cijepljenje T stanicama je moguća terapija – osnova toga su eksperimenti sa EAE životinjskim modelima. Štakori kojima su injektirane male doze (manje od 10^{-4}) kloniranih T stanica specifičnih za MBP, nisu razvili simptome EAE. Postali su rezistentni na razvoj EAE kada su izazvani s letalnom dozom aktiviranih MBP- specifičnih stanica ili MBP u adjuvansu (Kindt i sur, 2004).

Blokada peptida MHC molekula može modulirati autoimuni odgovor; sintetički peptidi koji se razlikuju u samo jednoj aminokiselini su se uspjeli vezati na odgovarajuću MHC molekulu. Pretpostavlja se da sintetički peptid služi kao kompetitor, i okupira antigen vezajuće mjesto na MHC molekuli (Kindt i sur, 2004).

Monoklonska antitijela su se uspješno koristila pri obradi autoimunih bolesti u nekoliko životinjskih modela.

Postoje mnogi načini liječenja autoimunih bolesti, tu su nabrojani samo neki. Činjenica je da se još uvijek nije pronašao način liječenja koji se može široko provoditi, koji reducira simptome i samu bolest, a ne šteti organizmu.

7. Flavonoidi

Fenolni spojevi su široko rasprostranjeni u biljaka. Jedna od najvećih grupa fenolnih spojeva su flavonoidi, koji su bitni za okus i boju raznog voća i povrća, kao i tvari proizvedenih iz njih, primjerice vino, čaj i čokolada (Block, 1992). Više od 8000 flavonoida je otkriveno u biljkama (Kandaswami and Middleton, 1994). Oni u biljkama služe kao pigmenti, inhibitori enzima, prekursori toksičnih tvari, za zaštitu od UV svjetla, kao helirajući spojevi metala, reducirajući spojevi. Uključeni su i u fotosenzitizaciju i prijenos energije, morfogenezu i determinaciju spola, razinu respiracije i fotosinteze, djelovanje biljnih hormona rasta i regulatora, kao i u ekspresiju gena (Di Carlo i sur, 1999).

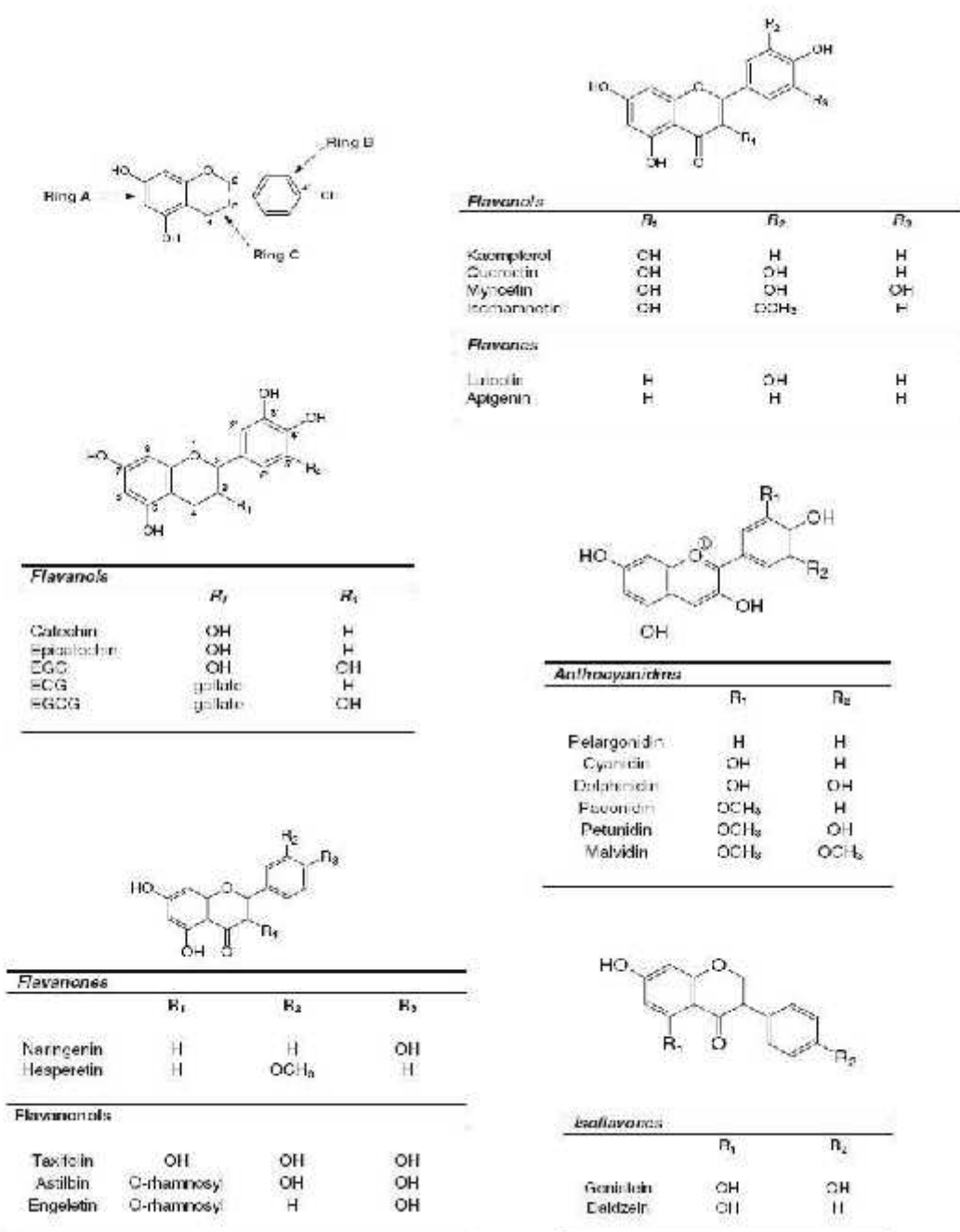
Flavonoidi su tvari od 15 C atoma, s 2 fenolna prstena koja su povezana sa C3 dijelom, na način da A prsten ima karakterističan uzorak hidroksilacije na poziciji 5 i 7. B prsten je uglavnom 4',3'4' ili 3'4'5' hidroksiliran. Glavni razredi su flavonoli, flavoni, flavanoni, katehini, antocijanidini, izoflavoni i flavanonoli (Cook and Samman, 1996). (Slika 1.) Glavni izvori flavonoida su kakao, čaj, crno vino, razno voće kao što su borovnice, jabuke, jagode, grožđe, citrusno voće. Ima ih mnogo i u soji, luku, celeru, brokuli, artičokama, rajčicama (Vauzour i sur, 2008). (Tablica 4.)

Tablica 4. Najčešći flavonoidi u prehrani*

PODRAZRED	FLAVONOIDI U HRANI	HRANA KAO IZVOR
Antocijanidini	Cijanidin, Delfinidin, Malvidin, Pelargonidin, Peonidin, Petunidin	Bobičasto voće; crno grožđe i vino
Flavanoli	Katehin, Epikatehin, Epigallocatehin Epikatehin galat, Epigallocatehin galat Theaflavini, Thearubigini, Proantocijanidini	Katehini: Čaj (posebno zeleni i bijeli), čokolada, grožđe, bobičasto voće, jabuke; Theaflavini, Thearubigini: Čajevi (posebno crni) Proantocijanidini: Čokolada, jabuke, bobičasto voće, crno grožđe i vino
Flavanoni	Hesperetin, Naringenin, Eriodictiol	Citrusno voće i sokovi, npr. naranče, grejpfrut i limun
Flavonoli	Kvercetin, Kempferol, Miricetin, Izoramnetin	Široko rasprostranjeni: žuti luk, kelj, brokula, jabuke, bobičasto voće, čajevi
Flavoni	Apigenin, Luteolin	Peršin, majčina dušica, celer, paprike
Izoflavoni	Daidzein, Genistein, Glicitein	Soja i hrana od soje

*prilagođeno prema: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/phytochemicals/flavonoids/>

Njihova apsorpcija ovisi o nekoliko čimbenika. Većina flavonoida je glikozilirana, i kao takvi se ne mogu apsorbirati u tankom crijevu. Izoflavoni se najlakše apsorbiraju, dok flavanoli i antocijanini jako loše. Također, bakterije koje žive u crijevu metaboliziraju flavonoide u razne metabolite, ovisno koje su bakterije prisutne. Flavonoidi koji se uspiju apsorbirati prolaze daljnju biotransformaciju u jetri. To sve valja uzeti u obzir pri istraživanju njihovih učinaka (Manach i sur, 2005).



Slika 3. Struktura glavnih razreda flavonoida

7.1 Biološka aktivnost

Biološka uloga nije potpuno poznata kod svih flavonoida. Fenolne tvari koje ljudi konzumiraju se nikad nisu smatrale nutrijentima i njihova moguća korist za ljudsko zdravlje je tek nedavno uzeta u obzir. Danas postoji veliki interes za biološke učinke fenolnih komponenti s obzirom da postoje dokazi da prehrana bogata voćem i povrćem štiti od bolesti srca i krvnih žila i nekih formi raka. Otkriveno je nekoliko načina na koje flavonoidi djeluju u organizmu (Cook and Samman, 1996).

S obzirom da se smatra da su slobodni kisikovi radikali i lipidna peroksidaza uključeni u mnoge bolesti, veliki interes istraživanja je antioksidantna aktivnost fenolnih tvari, posebno flavonoida. Drugi način na koji bi flavonoidi mogli pružati zaštitu je njihova sličnost sa endogenim estrogenima. Flavonoidi su sposobni i modulirati aktivnost enzima i utječu na ponašanje mnogih staničnih sustava, što sugerira da te tvari možda posjeduju veliku antihepatotoksičnu, antialergijsku, antiupalnu, antiosteoporotičnu i čak antitumorsku aktivnost (Di Carlo i sur, 1999).

Protuupalna svojstva flavonoida su pokazana *in vivo* i *in vitro*. Učinak flavonoida na imunosni sustav je kompleksan i još uvijek nejasan. U visokim koncentracijama inhibiraju funkciju limfocita, dok u nižim djeluju kao imunostimulans u imunodeficijentnih osoba (Boik, 1996). Imunomodulirajuća aktivnost flavonoida ovisi djelomično o njihovom kapacitetu inhibiranja nastanka eikozanoida i histamina i jer su „čistači“ slobodnih radikala (Di Carlo i sur, 1999).

Jedno istraživanje je pokazalo da dva flavonoida, epigalokatehin galat i miricetin, stupaju u međureakciju s komponentama komplementa i inhibiraju kaskadu reakcija klasičnog puta. To pokazuje da flavonoidi možda funkcioniraju kao prirodni biološki modifikatori mnogih mehanizama uključujući antikomplementski učinak (Nakagami i sur, 1995).

Mnogi dokazi ukazuju da određeni flavonoidi, ovisno o strukturi, mogu utjecati (uglavnom inhibirati) procese izlučivanja, mitogenezu, međureakcije između stanica uključujući moguće učinke na ekspresiju i funkciju adhezijskih molekula. Još jedan zanimljiv mehanizam djelovanja flavonoida je da na neke stanice nemaju utjecaj dok one miruju. Kada se te stanice aktiviraju nekakvim stimulusom, nastaje tvar osjetljiva na flavonoide i međureakcija s njima jako mijenja ishod aktivacije (Middleton i Kandaswami, 1992).

Flavonoidi mogu i modulirati signalne putove u stanici. Prijenos signala se provodi fosforilacijom proteina kinazama, što utječe na aktivnost transkripcijskih faktora. Smatra se

da flavonoidi utječu na kronične bolesti tako što selektivno inhibiraju kinaze (Williams i sur, 2004). Također je i rast stanice reguliran faktorima rasta preko kaskade fosforilacije. Flavonoidi mogu mijenjati i signalizaciju rasta (Lambert i Yang, 2003).

8. Primjeri učinka flavonoida na autoimune bolesti

Flavonoidi i njihov učinak na autoimune bolesti je područje koje se danas intenzivno istražuje. Zbog velikog broja flavonoida, kao i autoimunih bolesti, tu će se navesti samo neki primjeri koji pokazuju moguće mehanizme djelovanja i učinka flavonoida.

8.1 Pozitivan učinak

Luteolin, bitan član flavonoidne obitelji, ima imunomodulatorni učinak koji bi mogao biti koristan u liječenju neurodegenerativnih bolesti kao što su MS, koje imaju patologiju uzrokovanu T-stanicama. *In vitro* istraživanja pokazala su da luteolin inhibira aktivaciju T stanica i reducira proliferaciju autoreaktivnih T-stanica induciranih s α B-kristalinom i PLP, mogućim autoantigenima u MS i eksperimentalnom autoimunom encefalomijelitisu (EAE), animalnom modelu MS-a u glodavaca. Dodatno, luteolin blokira stimulaciju mastocita mijelinskim bazičnim proteinom koji su sposobni aktivirati T-stanice. Pokazano je i da luteolin može reducirati indukciju proupalnih citokina iz mononuklearnih stanica ljudske periferne krvi (PBMC) koje su stimulirane LPS-om, dendritičkih stanica stimuliranih LPS-om i astrocita u kulturi aktiviranih IL-1. Istraživanje je dokazalo da luteolin ima pozitivan imunomodulatorni učinak na PBMC MS pacijenata. Smanjio je njihovu proliferaciju i proizvodnju nekih proupalnih medijatora koji su ključni u MS patološkim procesima. Imunomodulatorni učinci luteolina su slični onome kod kvercetina, ali luteolin ima pojačane imunomodulatorne aktivnosti (Sternberg i sur, 2009).

Kvercetin i luteolin također inhibiraju izlučivanje histamina, leukotriena i prostaglandina D₂, kao i IL-6, IL-8, TNF- α i triptaze u kulturi humanih mastocita (Theoharides, 2009).

Kvercetin inhibira indukciju dendritičkih stanica i tako reducira proizvodnju proupalnih citokina/kemokina i razinu ekspresije MHC II i kostimulatornih molekula (Huang i sur, 2010).

Flavoni apigenin i luteolin su snažni inhibitori odgovora T stanica i produkcije IFN- γ , dok su se fisitin, kvercetin, morin i hesperitin, članovi flavonola i flavanona, pokazali neučinkovitima (Verbeek i sur, 2004).

Kvercetin, apigenin i luteolin pružaju potpunu zaštitu protiv oštećenje β -stanica citokinima. Inkubiranje s tim flavonoidima je rezultiralo značajnom redukcijom proizvodnje NO, koju induciraju IL-1 β i IFN- γ . Smatra se da je molekularni mehanizam kojim ti flavonoidi inhibiraju preko inhibicije aktivacije nuklearnog faktora κ B. Kvercetin, apigenin i luteolin također sprječavaju inhibiciju sekrecije inzulina pomoću IL-1 β i IFN- γ (Kim i sur, 2007).

Miricetin na sličan način blokira proizvodnju IL-12 u makrofagima stimuliranim lipopolisaharidom, vezanje na NF κ B mjesto je bilo inhibirano pri dodatku tog flavonoida i smanjila se proizvodnja IL-12 (Kang, 2005).

Baikalin je bioaktivni antiupalni flavon kojeg ima mnogo u biljci *Scutellaria baicalensis* Georgi. U istraživanju su se promatrali učinci sustavnog unosa tog flavona na eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis (EAE) u miševa. Rezultati *in vivo* i *in vitro* su pokazali da baikalin smanjuje količinu IL-4 i proliferaciju mononuklearnih stanica, ovisno o koncentraciji. To indicira da bi baikalin mogao biti učinkovit u liječenju multiple skleroze (Zeng i sur, 2007).

Toksičan učinak superantigenskih stafilokoknih egzotoksina (SE) se zasniva na pretjeranom otpuštanju proupalnih citokina. Superantigeni poliklonalno aktiviraju veliku populaciju T stanica. **Baikain** inhibira proliferaciju T limfocita koja je stimulirana sa SE, kao i produkciju IIL-1, IL-6, TNF, IFN- γ , MIP-1K i MIP-1L mRNA i proteina ljudskih mononuklearnih stanica u perifernoj krvi. Ti podaci indiciraju da bi baikain mogao biti terapijski koristan u ublažavanju patogenih učinaka SE inhibicijom signalnih putova koji su aktivirani superantigenom (Krakauer i sur, 2001).

Tijekom upale, bakterijski produkti i proupalni citokini induciraju nastajanje velikih količina NO pomoću inducibilne NO sintetaze. Tvari koje inhibiraju NO proizvodnju imaju protuupalni učinak. **Flavoni, izoflavoni daidzein i genistein, flavonoli izoramnetin, kempferol i kvercetin, flavanon naringenin i antocijanin pelargonidin** su inhibirali NO sintetazu i njegovu mRNA ekspresiju, pa i proizvodnju NO. Svih 8 aktivnih tvari su inhibirali nuklearni faktor κ B. Genistein, kempferol, kvercetin i daidzein su također inhibirali STAT-1, još jedan važan transkripcijski faktor. Ti rezultati djelomično objašnjavaju učinkovitost flavonoida kao protuupalnih tvari (Hämäläinen i sur, 2007).

Dijabetska retinopatija je povezana sa aktivacijom mikroglija stanica i povećanom razinom upalnih citokina. Pokazalo se da je **genistein** učinkovit u ublažavanju takve upale jer

međudjeluje sa upalnim signalnim putem (ERK i P38 MAPK) koji se pojavljuje u aktiviranim mikroglija stanicama (Ibrahim i sur, 2010).

Istraživanje je pokazalo da davanje biljnog iscjetka (koji sadrži i flavonoide **izokvercetin, kvercetin, luteoilin i apigenin**) sprječava razvoj autoimunog dijabetesa u NOD miševa. Rezultati ukazuju na pomak T_H1/T_H2 ravnoteže prema T_H2 imunom odgovoru, koji štiti od razvoja dijabetesa (Weiss i sur, 2011).

Sjogren sindrom (SS) je relativno čest autoimuni poremećaj. Najbitnije obilježje je limfocitna infiltracija žlijezda slinovnica i uništavanje njihove funkcije. Današnja obrada reducira simptome ali ne može spriječiti štetu na žlijezdama. U NOD miševa, unos iscjetka zelenog čaja (u kojem su mnogi polifenoli, uključujući flavonoide) je reducira razinu autoantitijela u serumu, kao i infiltraciju limfocita. Također, štite normalne slinske stanice od $TNF-\alpha$ citotoksičnosti. Zaštita je povezana sa fosforilacijom p38 MAPK (Hsu i sur, 2007).

Apigenin inhibira prezentiranje autoantigena i stimulatorne funkcije APC-a potrebne za aktivaciju i ekspanziju autoreaktivnih T_H1 i T_H17 stanica i B stanica u lupusu. On također izaziva apoptozu hiperaktivnih APC u lupusu, kao i T i B limfocita. Vjerojatni mehanizam je inhibicija ekspresije NF κ B koji regulira anti-apoptotične molekule. To pokazuje da bi apigenin mogao biti koristan za supresiju upale u lupusu i drugih bolesti posredovanih T_H17 , kao što su reumatoidni artritis i psorijaza (Kang i sur, 2009).

8.2 Negativan učinak

Istraživao se utjecaj oralnih flavonoida na reaktivnost autoimunih T stanica u miševa i razvoj EAE-a, modela za multiplu sklerozu. I luteolin i apigenin su suprimirali proliferativni odgovor, dok je proizvodnja $IFN-\gamma$ bila povećana. Učinci flavonoida na EAE promatrani su koristeći pasivni prijenos autoimunih T stanica ili aktivnu indukciju bolesti. U pasivnom EAE-u, flavonoidi su dovodili do produženog vremena oporavka od kliničkih simptoma bolesti. U aktivnom EAE-u, učinci su bili manje izraženi ali su flavonoidi također produžili oporavak. Ti rezultati indiciraju da oralni flavonoidi nemaju pozitivan učinak na tijek prisutnog EAE-a u miševa, nego suprotno, otežavaju oporavak od akutnog upalnog oštećenja (Verbeek i sur, 2005).

9. Zaključak

Autoimune bolesti su jako heterogena skupina bolesti koja obuhvaća više od 80 različitih sindroma. Njihova etiologija, mehanizmi nastanka, kao i manifestacija bolesti je raznolika. S obzirom da se u moderno doba bilježi porast tih bolesti, jako je bitno imati što više saznanja o njima da se mogu pokušati spriječiti, a kod razvoja bolesti što učinkovitije liječiti. Trenutni načini liječenja su raznoliki, ali je još uvijek najčešći pristup opća imunosupresija, koja reducira simptome bolesti, ali ne zaustavlja bolest i loše djeluje na čitav organizam jer oslabljuje i normalni imunološki odgovor. Od velike je važnosti pronalazak specifičnog načina liječenja, koji ciljano inhibira bolest, a ne dira ostatak organizma. Još od davnih vremena, mnoge bolesti su se liječile biljnim pripravcima. I danas oni otvaraju mnoge mogućnosti. Ta, „alternativna“ medicina je predmet mnogih istraživanja, pa tako i autoimunih, jer je primijećen pozitivan učinak na mnoge bolesti, bilo putem specifične prehrane, bilo putem uzimanja dodataka u vidu biljnih pripravaka. Bitno je da se svi ti aktivni spojevi istražuju u kontroliranim uvjetima i utvrde točni mehanizmi njihovog djelovanja, tako da se u liječenju određenih bolesti mogu primijeniti oni koji imaju najveći učinak i najbolje rezultate. Flavonoidi su pokazali svoj veliki potencijal. S obzirom na njihov jako velik broj (preko 8000) i mnoštvo mehanizama djelovanja, teško je uopće organizirano istraživati. U radu su pokazani neki primjeri istraživanja pojedinih flavonoida, i njihov učinak. Velika većina pokazuju uspješnu inhibiciju razvoja bolesti, i postoji nekoliko različitih mehanizama djelovanja. Ipak, zabilježen je i negativan utjecaj flavonoida.

10. Literatura

1. Andreis, I., Batinić D., Čulo F., Grčević D., Marušić M., Taradi M., Višnjić D. (2004): Imunologija, šesto izdanje. Medicinska naklada, Zagreb
2. Block, G. (1992): A role for antioxidants in reducing cancer risk. *Nutrition Review* 50, 207–213.
3. Boik, J. (1996): *Cancer and natural medicine*, Oregon Medical Press, Princeton
4. Cook, N.C., Samman, S. (1996): Flavonoids-Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 7(2): 66-76
5. Cooper, G.S., Bynum, M.L.K., Somers, E.C. (2009): Recent Insights in the Epidemiology of Autoimmune Diseases: Improved Prevalence Estimates and Understanding of Clustering of Diseases. *Journal of Autoimmunity* 33(3-4): 197–207.
6. Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A.A., Capasso, F. (1999): Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences* 65(4): 337-353
7. Hämäläinen M., Nieminen R., Vuorela P., Heinonen M., Moilanen E. (2007): Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators of Inflammation* 16:673
8. Hsu S.D., Dickinson D.P., Qin H., Borke J., Ogbureke K.U., Winger J.N., Camba A.M., Bollag W.B., Stöppler H.J., Sharawy M.M., Schuster G.S. (2007): Green tea polyphenols reduce autoimmune symptoms in a murine model for human Sjogren's syndrome and protect human salivary acinar cells from TNF-alpha-induced cytotoxicity. *Autoimmunity* 40(2):138-47.
9. Huang R.Y., Yu Y.L., Cheng W.C., OuYang C.N., Fu E., Chu C.L. (2010): Immunosuppressive effect of quercetin on dendritic cell activation and function. *Journal of immunology* 184(12):6815-21
10. Ibrahim, A.S., El-Shishtawy, M.M., Peña Jr., A., Liou, G.I. (2010): Genistein attenuates retinal inflammation associated with diabetes by targeting of microglial activation. *Molecular Vision* 16:2033-2042
11. Kandaswami, C. and Middleton, E. (1994): Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flavonoids. *Free Radicals in Diagnostic Medicine* 366, 351–376.

12. Kang H.K., Ecklund D., Liu M., Datta S.K.(2009): Apigenin, a non-mutagenic dietary flavonoid, suppresses lupus by inhibiting autoantigen presentation for expansion of autoreactive Th1 and Th17 cells. *Arthritis research and therapy*11(2):R59
13. Kang B.Y., Kim S.H., Cho D., Kim T.S (2005): Inhibition of interleukin-12 production in mouse macrophages via decreased nuclear factor- κ B DNA binding activity by myricetin, a naturally occurring flavonoid. *Archives of Pharmacal Research* 28(3):274-9
14. Kim E.K., Kwon K.B., Song M.Y., Han M.J., Lee J.H., Lee Y.R., Lee J.H., Ryu D.G., Park B.H., Park J.W. (2007): Flavonoids protect against cytokine-induced pancreatic beta-cell damage through suppression of nuclear factor κ B activation. *Pancreas* 35(4): 293-440 (e1-e9)
15. Kindt, T. J., Osborne B.A., Goldsby, R.A. (2003): *Kuby Immunology*, Fifth edition. W.H. Freeman
16. Krakauer, T., Li, B.Q., Young, H.A. (2001): The Flavonoid baicalin inhibits superantigen-induced inflammatory cytokines and chemokines. *FEBS Letters* 500:52-55
17. Lambert J.D., Yang C.S.,(2003): Mechanisms of cancer prevention by tea constituents. *The Journal of Nutrition* 133(10):3262-3267
18. Lettre, G., Rioux, J.D. (2008): Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Human Molecular Genetics* 17 (R2): R116-R121
19. Manach C., Williamson G., Morand C., Scalbert A., Rémésy C. (2005): Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 81(1):230-242
20. Middleton E. Jr, Kandaswami C. (1992): Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochemical Pharmacology* 43(6):1167-79.
21. Miller FW (2011): Environmental agents and autoimmune diseases, 711:61-81
22. Nakagami, T., Nanaumi-Tamura, N., Toyomura, K., Nakamura, T. and Shigehisa, T. (1995): Dietary Flavonoids as Potential Natural Biological Response Modifiers Affecting the Autoimmune System. *Journal of Food Science*, 60(4): 653–656.
23. Quan, L., Thiele, G.M., Wang, D. (2008): The Development of Novel Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 18(7): 723–738
24. Roitt, I. M., Delves, P.J. (2001): *Roitt's essential immunology*, 10th edition. Blackwell Science Ltd
25. Sternberg, Z., Chadha, K., Lieberman, A., Drake, A., Hojnacki, D., Weinstock-Guttman, B., Munschauer, F. (2009): Immunomodulatory responses of peripheral blood

- mononuclear cells from multiple sclerosis patients upon in vitro incubation with the flavonoid luteolin: additive effects of IFN-g. *Journal of Neuroinflammation*, 6:28
26. Theoharides, T.C. (2009): Luteolin as a therapeutic option for multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation* , 6:29
 27. Vauzour, D., Vafeiadou, K., Rodriguez-Mateos, A., Spencer J.P.E. (2008): The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes & Nutrition*; 3(3-4): 115–126.
 28. Verbeek, R., van Tol, E.A.F., van Noort, J.M. (2005): Oral flavonoids delay recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice. *Biochemical Pharmacology* 70 :220–228
 29. Verbeek R., Plomp A.C., van Tol E.A., van Noort J.M. (2004): The flavones luteolin and apigenin inhibit in vitro antigen-specific proliferation and interferon-gamma production by murine and human autoimmune T cells. *Biochemical Pharmacology* 68(4):621-9
 30. Weiss, L., Barak, V., Raz, I., Or, R., Slavin, S., Ginsburg, I. (2011): Herbal flavonoids inhibit the development of autoimmune diabetes in NOD mice: proposed mechanisms of action in the example of PADMA 28. *Alternative medicine studies*
 31. Williams R.J., Spencer J.P., Rice-Evans C. (2004): Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radical Biology and Medicine*. 36(7):838-849
 32. Zeng Y., Song C., Ding X., Ji X., Yi L., Zhu K. (2007): Baicalin reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 40(7):1003-10

<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/phytochemicals/flavonoids/>

11. Sažetak

Autoimune bolesti su bolesti u kojima organizam umjesto napadanja stranih antigena napada vlastite. Jako su raznolike, imaju složene mehanizme nastanka i čimbenike koje utječu na njih. Općenito se mogu podijeliti na organospecifične i organonespecifične, ovisno o broju napadnutih organa. Njihovo liječenje danas se uglavnom bazira na općoj imunosupresiji koja reducira simptome, ali ne liječi bolest. Osim toga, ima negativne nuspojave jer inhibiraju i zdravi imunosni odgovor. Potreban je učinkovitiji i specifičniji način liječenja. Flavonoidi su skupina fenolnih spojeva iz biljaka koji su se pokazali učinkovitima u njihovom liječenju. U ovom radu su obrađene autoimune bolesti i flavonoidi kao mogući spojevi u obradi autoimunih bolesti. Mnoga istraživanja su dokazala pozitivan učinak flavonoida na autoimunost što znači da bi se mogli koristiti kao terapija, a i putem prehrane kao prevencija.

12. Summary

Autoimmune diseases are diseases that develop when immune system attacks its own cells (autoantigen) instead of foreign antigen. They are very heterogeneous, have complicated mechanisms of development and factors that affect them. Diseases can be divided in organspecific and systemic, depending on number of attacked organs. The treatment of autoimmune diseases is based on immunosuppression, which reduces the symptoms, but it doesn't cure the disease. Besides, this medication has negative side effects because it also decreases normal immune response. More efficient and specific treatment is needed. Flavonoids are group of polyphenolic compounds from plants, and they seem to be effective in treatment of autoimmunity. In this work, the most important facts about autoimmune diseases are shown, together with flavonoids as possible treatment. Many studies have proven positive effects of flavonoids on autoimmunity which means they could be used as a treatment, but also as a prevention, in diet.