

AUTOIMUNSKA BOLEST ŠTITASTE ŽLEZDE: PATOGENEZA GRAVES-OVE BOLESTI I HASHIMOTO TIREOIDITISA

Snežana T. Živančević-Simonović¹, Aleksandar L. Djukić¹, Nebojša N. Arsenijević¹ i Ljiljana A. Dimitrijević²

¹Medicinski fakultet u Kragujevcu, Kragujevac, ²Institut za imunologiju i virusologiju „Torlak“, Beograd

AUTOIMMUNE THYROID DISEASE: THE PATHOGENESIS OF GRAVES DISEASE AND HASHIMOTO THYROIDITIS

Snežana T. Živančević-Simonović¹, Aleksandar L. Djukić¹, Nebojša N. Arsenijević¹ i Ljiljana A. Dimitrijević²

¹School of Medicine, University of Kragujevac, ²Institute of Immunology and Virology „Torlak“, Belgrade, Serbia and Montenegro

Primljen/Received: 15. 03. 2003.

Prihvaćen/Accepted: 25. 04. 2003.

ABSTRACT

It is generally accepted that autoimmune thyroid disorders, Graves disease and Hashimoto thyroiditis, differ in pathogenesis and clinical implications. In Graves disease the basic pathogenetic mechanism is B lymphocyte activation which produce autoantibodies specific for TSH receptor (TSHR), which binding to thyrocyte membrane causes their long-termed stimulation which gives as a result the occurrence of hyperthyrosis. On the other hand, in Hashimoto thyroiditis lymphocyte accumulation occurs and they cause gradual thyrocyte damage and hypothyrosis development. However, it was found that there is a certain genetic predisposition for both autoimmune thyroid diseases and that they can appear among several members of the same family. Besides in the serum of the patients with Graves disease and Hashimoto thyroiditis the presence of autoantibodies specific for dominant thyroid autoantigens: TSHR, thyroperoxidase (TPO) and thyroglobulin (Tg) can be found as indicators of the autoimmune process in thyroid gland. For these reasons both autoimmune diseases of thyroid gland sometimes are marked with the common name: autoimmune thyroid disease. As cell and molecule mechanisms included in initiation of the autoimmune process in thyroid gland that define the type and natural course of disease have not completely been explained, in this review the data from the literature considering pathogenesis of autoimmune diseases of thyroid gland have been shown. After introductory considerations, dominant autoantigens and autoantibodies (as indicators of autoimmune process in thyroid gland) are shown in details, as well as mechanisms included in effector phase of autoimmune process which cause the thyroid cell damage. The role of disturbance in regulation of the apoptosis process is especially analyzed as they could effect the development of autoimmune diseases of thyroid gland.

Key words: Autoimmune thyroid disease, Graves disease, Hashimoto thyroiditis, Pathogenesis

ABBREVIATIONS

EBV – Epstein Barr virus, **Fab** – fragment antigen binding, **FasL** – Fas ligand, **HLA** – Human leukocyte antigens, **IFN- α** – interferon alpha, **IFN- γ** – interferon gamma, **IgE** – immunoglobulin E, **IgG** – immunoglobulin G, **IL-1** – interleukin 1, **IL-1 β** – interleukin 1 beta, **IL-4** – interleukin 4, **κ** – kappa, **λ** – lambda, **LH** – luteinizing hormone, **MHC** – major histocompatibility complex, **mRNA** – messenger RNA, **TBA t** – thyroblocking antibodies, **Tg** – thyroglobulin, **T $_{H1}$** – T helper 1 lymphocytes, **T $_{H2}$** – T helper 2 lymphocytes, **TPO** – thyroid peroxidase, **TSAt** – thyrostimulating antibodies, **TSHR** – TSH receptor

UVOD

Poremećaj ravnoteže koja je u okviru imunskog sistema uspostavljena mehanizmima centralne i periferne tolerancije praćen je aktivacijom limfocita koji specifično prepoznaju autoantigene i uzrokuju nastanak autoimunskih bolesti. Događaji koji mogu preokrenuti zaštitni imunski odgovor u „opakog neprijatelja“ su veoma brojni, a njihova

SAŽETAK

Prihvaćeno je shvatanje da se autoimunske bolesti štitaste žlezde: Graves-ova bolest i Hashimoto tireoiditis razlikuju po patogenezi i kliničkim poslasticama. U Graves-ovoj bolesti je osnovni patogenetski mehanizam aktivacija B limfocita koji produkuju autoantitela specifična za TSH receptor (TSHR), čije vezivanje za membranu tireocita uzrokuje njihovu dugotrajnu stimulaciju, sa posledničnim nastankom hipertireoze. S druge strane, u Hashimoto tireoiditisu nastaje akumulacija limfocita koji prouzrokuju postepeno oštećenje tireocita i nastanak hipotireoze. Međutim, utvrđeno je da za obe autoimunske tireoidne bolesti postoji određena genetska predispozicija i da se one mogu javiti kod više članova u istoj porodici. Osim toga, u serumu obolelih od Graves-ove bolesti i Hashimoto tireoiditisa se može pokazati prisustvo autoantitela specifičnih za dominantne tireoidne autoantigene (receptor za TSH, tireoperoksidazu i tireoglobulin) koji predstavljaju pokazatelje autoimnskog procesa u štitastoj žlezdi. Iz tih razloga se obe autoimunske bolesti štitaste žlezde nekad označavaju zajedničkim nazivom: autoimunska bolest štitaste žlezde. Budući da ćelijski i molekularni mehanizmi koji su uključeni u inicijaciju autoimnskog procesa u štitastoj žlezdi, i opredeljuju vrstu i prirodni tok bolesti, nisu potpuno rasvetljeni, u ovom radu su prikazani podaci iz literature koji se odnose na patogenezu autoimunskih bolesti štitaste žlezde. Nakon uvodnih razmatranja, detaljno su prikazani dominantni autoantigeni i autoantitela (kao pokazatelji autoimnskog procesa u štitastoj žlezdi), kao i mehanizmi uključeni u efektorsku fazu autoimnskog procesa koji uzrokuju oštećenje tireocita. Posebno je analizirana uloga poremećaja u regulaciji procesa apoptoze u nastanku autoimunskih bolesti štitaste žlezde.

Ključne reči: autoimunska bolest, štitasta žlezda, Graves-ova bolest, Hashimoto tireoiditis, patogeneza

SKRAĆENICE:

EBV – Epstein Barr-ov virus, **Fab** – fragment koji vezuje antigen (engl. fragment antigen binding), **FasL** – ligand za Fas molekul, **HLA** – Humani leukocitni antigen, **IFN- α** – interferon alfa, **IFN- γ** – interferon gama, **IgE** – imunoglobulin klase E, **IgG** – imunoglobulin klase G, **IL-1** – interleukin 1, **IL-1 β** – interleukin 1 beta, **IL-4** – interleukin 4, **κ** – kappa, **λ** – lambda (tip lakih lanaca imunoglobulina), **LH** – Luteinizirajući hormon, **MHC** – glavni kompleks tkivne kompatibilnosti (engl. major histocompatibility complex), **mRNA** – informaciona (engl. messenger) ribonukleinska kiselina, **TBA t** – tireoblokirajuća antitela, **Tg** – tireoglobulin, **T $_{H1}$** – T – pomažući (engl. helper) limfociti tipa 1, **T $_{H2}$** – T – pomažući (engl. helper) limfociti tipa 2, **TPO** – tireoperoksidaza (peroksidaza tireocita), **TSAt** – tireostimulišuća antitela, **TSHR** – receptor za tireostimulišući hormon (TSH)

va uloga u inicijaciji autoimnskog procesa nije pouzdano utvrđena, te se većina autoimunskih bolesti smatra idiopatskim (1). Prihvaćeno je shvatanje da se patogeneza autoimunskih bolesti štitaste žlezde u osnovi razlikuje: dok se u Graves-ovoj bolesti antitela vezuju za TSH receptor uzrokujući prekomernu stimulaciju tireocita, bez njihovog oštećenja, u Hashimoto tireoiditisu na-

staje limfocitna infiltracija i aktivišu se efektorski mehanizmi koji uzrokuju oštećenje tireocita. Postoji, međutim, i shvatanje da autoimunska bolest štitaste žlezde, koja predstavlja jedinstven entitet, može imati dva oblika (2), pri čemu u jednom dominiraju efekti stimulacije (M. Graves), a u drugom efekti oštećenja tireocita (M. Hashimoto), a ako dođe do sekrecije citokina koji indukuju proliferaciju ćelija vezivnog tkiva i sintezu vezivnih vlakana može da se razvije i treći oblik iste bolesti – hronični sklerozirajući tireoiditis (Riedel). U ovom radu će biti prikazani podaci iz literature koji se odnose na patogenezu autoimunskih bolesti štitaste žlezde.

AUTOIMUNSKA BOLEST ŠTITASTE ŽLEZDE

Graves-ova bolest i Hashimoto tireoiditis su najčešće organ specifične autoimunske bolesti koje se javljaju kod ljudi. Još 1956. godine je pokazano da je Hashimoto tireoiditis autoimunska bolest, što je okončalo razdoblje koncepta „užasne autointoksikacije“ (engl. *horror autotoxicus*) i otvorilo novo razdoblje humane autoimunosti (2). Iste godine je pokazano da se Graves-ova bolest može izazvati faktorom koji je prisutan u serumu, za koji je kasnije pokazano da predstavlja autoantitelo. Iako se patogeneza autoimunskih bolesti štitaste žlezde razlikuje, obe forme bolesti imaju neke zajedničke karakteristike, nekad se preklapaju i mogu da se jave kod više članova iste porodice. Pojava različitih autoimunskih, organ specifičnih bolesti kod osoba sa sličnom genetskom osnovom ukazuje da se na zajednički mehanizam inicijacije nadovezuju različiti efektorski mehanizmi.

Izučavanjem animalnih modela bolesti upoznati su brojni ćelijski i molekularni mehanizmi uključeni u patogenezu autoimunskog tireoiditisa. Eksperimentalni autoimunska tireoiditis se može izazvati aktivno (imunizacijom) ili pasivno (prenosom limfocita sa obolele eksperimentalne životinje na zdravu ili prenosom autoantigen-specifičnih T ćelijskih linija ili klonova, koji su izolovani u uslovima *in vitro*). Eksperimentalni tireoiditis, kao model Hashimoto tireoiditisa kod ljudi, jedna je od prvih autoimunskih bolesti koje su izazvane u eksperimentalnim uslovima (3). Ova bolest se može izazvati imunizacijom tireoidnim autoantigenima koji su ubrizgani u adjuvansu: singeničnim tireoglobulinom (Tg) pomešanim sa kompletnim Freund-ovim adjuvansom (4), odnosno lipopolisaharidom (5), ili tireoperoksidazom (TPO) u smeši sa adjuvansom (6). Osim pojave autoantitela specifičnih za tireoperoksidazu i tireoglobulin eksperimentalni tireoiditis karakteriše i infiltracija mononukleusnih ćelija u štitastoj žlezdi (T limfocita, makrofaga i malobrojnih B limfocita). Pokazano je da se tireoiditis može izazvati i imunizacijom eksperimentalnih životinja rekombinantnim receptorom za TSH (7). Za razliku od imunizacije tireoperoksidazom, imunizacija receptorom za TSH uzrokuje nastanak bolesti koja ima neke karakteristike Hashimoto tireoiditisa (nakupljanje mononukleusnih ćelija u štitastoj žlezdi) i Graves-ove bolesti (sintezu anti TSHR autoantitela).

GENETSKA PREDISPOZICIJA ZA NASTANAK AUTOIMUNSKOJE BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE

Genetska predispozicija za nastanak autoimunske bolesti štitaste žlezde za sada nije pouzdano utvrđena. Hipotetički, geni koji bi mogli da doprinesu nastanku autoimunskog tireoiditisa mogu se svrstati u dve grupe, od kojih jedna određuje strukturu autoantigena, a druga utiče na nastanak i amplitudu imunskog odgovora. Polimorfizam glavnih tireoidnih autoantigena (tireoidne peroksidaze i receptora za TSH) nije pokazan, tako da nije verovatna pretpostavka da se autoimunska odgovor razvija usled aktivacije limfocita u prisustvu abnormalnih autoantigena. Od gena koji bi mogli biti uključeni u inicijaciju i tok autoimunskog odgovora posebna pažnja se poklanja genima za molekule II klase MHC (engl. "major histocompatibility complex"), athezivne molekule i citokine. Geni za molekule II klase MHC su povezani sa klinički manifestnim oblicima tireoiditisa, ali je relativni rizik za njihovu pojavu mali. Genetsku predispoziciju za Graves-ovu bolest predstavlja udruženo javljanje HLA B8 i DR3, a za Hashimoto tireoiditis HLA-DR3, HLA-DR5 i izvesnih HLA-DQ alela. Nastanku autoimunskog odgovora u Graves-ovoj bolesti i Hashimoto tireoiditisu mogao bi doprineti i polimorfizam gena za CTLA4, koji utiče na amplitudu imunskog odgovora.

AUTOANTIGENI

Upoznavanju patogeneze autoimunske bolesti štitaste žlezde doprinelo je otkrivanje dominantnih autoantigena: tireoidne peroksidaze (8) u Hashimoto tireoiditisu i receptora za TSH (9) u Graves-ovoj bolesti. Tireoidna peroksidaza (TPO) je glikoprotein za enzimskim dejstvom, koji je uključen u sintezu hormona u štitastoj žlezdi. Identifikovan je i opisan 1959. godine kao „tireoidni mikrozoimalni antigen“. TPO je sačinjen od 933 aminokiseline i kao dimerni molekul se nalazi na apikalnoj površini folikularnih ćelija. Odcepljen sa ćelijske membrane predstavlja solubilnu formu proteina sačinjenog od 845 aminokiseline. Iako je tireoglobulin najzastupljeniji protein u tkivu štitaste žlezde, autoimunska odgovor koji je usmeren na tireoglobulin nema značajniju ulogu u patogenezi autoimunskog tireoiditisa kod čoveka.

Grada receptora za TSH je slična građi receptora za druge glikoproteinske hormone: luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulišući hormon (FSH) (9). Sačinjen je iz dve subjedinice, A i B (10) koje se sintetišu na osnovu jedinstvene mRNK i od prvobitno sintetisanog proteinskog molekula se formiraju cepanjem osnovnog molekula i gubitkom C peptida. A subjedinica je lokalizovana ekstracelularno, a njen N terminalni deo određuje konformaciju TSH receptora. Disulfidnim vezama je povezana sa B subjedinicom. Izolovanje TSHR je teško zato što je njihov broj na membrani tireocita mali, tako da ukupna količina receptora u tkivu štitaste žlezde nije velika, a osim toga, TSHR je labilan molekul, čija se konformacija pri postupcima izolovanja može oštetiti.

AUTOANTITELA

Autoantitela mogu odražavati prisustvo, prirodu i intenzitet autoimunskog procesa (11). U brojnim studijama je pokazana direktna povezanost između titra autoantitela i težine autoimunske bolesti (2). Autoantitela se nekad mogu detektovati više godina pre nego što se javi klinički simptomi bolesti (12). Autoimunske bolesti štitaste žlezde se karakterišu pojavom autoantitela koja su specifična za tireoidnu peroksidazu (TPO), tzv. „antimikrozomalna antitela“, zatim na tireoglobulin (Tg) i na TSH receptor. U intratireoidnim limfocitima se sintetišu antiTPO antitela (13). Ova antitela su uslov bez koga nema autoimunskog tireoiditisa i prisutna su u serumu u relativno velikoj koncentraciji, koja se meri mikrogramima, ili čak miligramima po mililitru (2). Korišćenje rekombinantne, konformaciono očuvane tireoperoksidaze, omogućilo je molekulsko kloniranje i karakterizaciju skoro 200 humanih antiTPO antitela, kao i analizu imunoglobulinskih molekula koji su dobijeni rekombinacijom teških i lakih imunoglobulinskih lanaca. Ti rekombinantni imunoglobulini imaju slične karakteristike kao autoantitela izolovana iz seruma pacijenata, njihov afinitet je veliki i iznosi oko 10-10M Kd (14). Za antiTPO antitela je karakterističan veliki broj somatskih mutacija koje ukazuju na sazrevanje afiniteta antitela izazvano autoantigenom (14). Pošto antitela prepoznaju trodimenzionalnu konformaciju antigena i antiTPO antitela su izuzetno osetljiva na promene u konformaciji TPO i ne prepoznaju denaturisane molekule, sintetske peptide sa TPO sekvencama niti rekombinantni TPO sintetisan u ćelijama prokariota. Pul sačinjen od četiri Fab fragmenta rekombinantnih humanih antiTPO antitela inhibiše vezivanje antiTPO antitela iz seruma pacijenata (15), što ukazuje da ti epitopi čine imunodominantni region TPO (region koji uzrokuje aktivaciju T i B limfocita). Budući da ta autoantitela ne blokiraju enzimsku aktivnost TPO, može se zaključiti da u imunodominantnom regionu TPO nije lokalizovana enzimska aktivnost molekula.

AntiTSHR antitela su u serumu prisutna u nanogramskim koncentracijama (16). Ne postoje visokoafinitetna humana monoklonska autoantitela specifična za TSHR (17). Prema efektu koji se ostvaruje posle vezivanja za receptor na membrani tireocita antiTSHR antitela su podeljena na stimulišuća i blokirajuća (2), a postoje i dokazi o postojanju „neutralnih“ antitela koja niti stimulišu, niti inhibišu funkciju TSHR. Stimulišuća antiTSH receptor antitela se mogu detektovati u 80-100% pacijenata sa hipertireozom u nelečenoj Graves-ovoj bolesti. Titar ovih autoantitela se smanjuje nakon lečenja, a ako se ne smanji, ukazuje na neuspeh tireosupresivne terapije. Na osnovu studija sa himernim TSHR zaključeno je da je N-terminalni domen TSHR bitan za funkciju stimulišućih (TSA_t), a C-terminalni domen receptora za funkciju blokirajućih (TBA_t) antitela (18, 19). Međutim, Rapoport i McLachlan (2) smatraju da je verovatnije da se i epitopi i za TBA_t uglavnom nalaze na N-terminalnom delu receptora i da se međusobno preklapaju sa epitopima za TSA_t. AntiTSHR antitela su aktivna i u monovalentnom obliku, kao Fab fragmenti. Stimulišuća antitela (TSA_t), izolovana iz seruma jednog pacijenta imaju samo jedan tip lakih

lanaca, κ ili λ , obično λ . Podaci o restrikovanom korišćenju λ lanaca i činjenica da antiTSHR antitela pripadaju IgG1 potklasi ukazuje na ograničenu heterogenost (oligoklonalnost) ovih autoantitela (9). U štitastoj žlezdi se nalaze brojni B i T limfociti. Da bi se sintetisala antitela IgG klase, neophodna je pomoć CD4+ T limfocita. Sekretacija IFN-gama (IFN- γ) predominantna je u autoimunske bolesti koju karakteriše oštećenje tireocita, a sekretacija IL-4 u autoantitelima-posredovanoj Graves-ovoj bolesti (14). Međutim, i u jednom i u drugom obliku bolesti kod pacijenata se mogu pokazati IgG4 i IgE antiTPO autoantitela, a za preusmeravanje u pravcu sinteze i sekrecije ovih izotipova neophodno je prisustvo IL-4. Konvencionalno je shvatanje da se na tok autoimunskih bolesti može uticati imunskom devijacijom od TH1 prema TH2 tipu imunskog odgovora. Međutim, povezivanje TH1 tipa imunskog odgovora isključivo sa Hashimoto tireoiditisom, kao i TH2 tipa odgovora sa Graves-ovom bolesti nije ispravno, zato što se ove dve forme autoimunske bolesti štitaste žlezde ne mogu jasno razgraničiti.

INICIJACIJA AUTOIMUNSKE BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE

Prezentovanje antigena od strane antigen-prezentujućih ćelija je važan korak u inicijaciji kako imunskog, tako i autoimunskog odgovora. Najveći kapacitet spontanog preuzimanja, procesovanja i prezentovanja raznovrsnih antigena imaju „profesionalne“ antigen prezentujuće ćelije: makrofazi i dendritične ćelije. Za razliku od njih, B limfociti specifičnim receptorima mogu vezati, preuzeti i prezentovati antigen koji je prisutan u veoma maloj koncentraciji, uzrokujući tako pojačanje imunskog odgovora. Pored toga, antitela u kompleksu sa antigenom mogu modulisati prezentovanje antigena i pojačati ili smanjiti prezentovanje različitih T-ćelijskih determinanti (20). Ispitivanju uloge B limfocita u predstavljanju autoantigena specifičnim T limfocitima (klonovima i T ćelijskim linijama) posebno su doprineli EBV-transformisani B limfociti, u koje su ugrađeni cDNK za TPO ili TSHR (14). Za sada nije pouzdano utvrđeno da li su autoantitela na tireoidne antigene uključena u prezentovanje tireoidnih autoantigena u autoimunske tireoidne bolesti čoveka. Međutim, pokazano je da tireociti „aberantno“ ispoljavaju molekule II klase MHC (21), a kao takvi u autoimunske tireoidne bolesti mogu imati ulogu antigen-prezentujućih ćelija.

PRIRODNI TOK AUTOIMUNSKE BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE

Posle inicijacije autoimunskog procesa u štitastoj žlezdi, u prisustvu sintetisanih autoantitela i aktivisanih specifičnih limfocita nastaje stimulacija tireocita ili njihovo oštećenje. Prekomerna sinteza tireoidnih hormona i njihovo oslobađanje u cirkulaciju kod obolelih od Graves-ovog tireoiditisa uzrokuje nastanak hipertireoze, dok oštećenje tireocita kod obolelih od Hashimoto tireoiditisa u inicijalnoj fazi bolesti može prozrokovati prolaznu tireotoksikozu, ali je za ovu formu tireoiditisa karakteristično dugotrajno i lagano oštećenje tireocita koje konačno prouzrokuje njihovu insuficijenciju i pojavu simpto-

ma hipotireoze. Međutim, kod nekih bolesnika sa Graves-ovom bolesti kasnije se razvije insuficijencija tireocita i hipotireoza, a kod nekih bolesnika sa Hashimoto tireoiditisom može da se razvije hipertireoza (ili čak orbitopatija). I kod pacijenata sa Graves-ovim i Hashimoto tireoiditisom mogu se detektovati autoantitela na Tg, TPO i TSH receptor (stimulišuća ili blokirajuća). Zbog toga autoimunska bolest štitaste žlezde može da ima čitav spektar kliničkih oblika, od hipotireoze do hipertireoze.

Titar antiTgAt je povišen u značajnijoj meri kod 65-90% bolesnika sa Hashimoto tireoiditisom, kod 60-90% bolesnika sa Graves-ovim tireoiditisom, prolazno i u manjem stepenu kod 50-75% bolesnika sa subakutnim tireoiditisom; relativno umereni porast nalazi se kod ostalih tireoidnih bolesti (strume drugog porekla, tumora tireoidnog porekla), ali i kod 16% ispitanika iznad 65 godina koji su bez ikakvih tireoidnih poremećaja (22). AntiTPO i antiTg autoantitela retko se mogu detektovati pre 20. godine života, a kad se jave mogu biti predznaci klinički manifestnog Hashimoto tireoiditisa (23). Ova autoantitela se mogu detektovati i u normalnoj populaciji, 5 puta češće kod žena nego kod muškaraca, u svim starosnim grupama, i njihov titar je srazmeran limfocitnoj infiltraciji štitaste žlezde. Pri tom su antiTPO antitela većeg afiniteta i njihova koncentracija je viša od koncentracije antiTg autoantitela. AntiTg i antiTPO autoantitela se mogu detektovati kod 50-90% obolelih od Graves-ove bolesti. Iako nije utvrđeno da ova autoantitela imaju udela u patogenezi Graves-ove bolesti, zapaženo je da se kod obolelih od Graves-ove bolesti koji imaju visok titar antiTg i antiTPO autoantitela u toku tireosupresivne terapije češće javlja hipotireoza nego kod drugih bolesnika. Incidenca inhibišućih antitela kod obolelih od Graves-ove bolesti nije poznata, ali se procenjuje na 15-30%. Spontano ili tokom lečenja inhibišuća anti-TSH receptor antitela mogu postati predominantna antitela u Graves-ovoj bolesti. Patogenetski značaj inhibišućih antiTSHR autoantitela vezan je za mogućnost blokiranja dejstva TSH, sa posledičnim nastankom hipotireoze ili intermitentnog smenjivanja sa stimulišućim antitelima, kada klinička slika obolelih od hipertireoze pokazuje neuobičajene oscilacije koje se ne mogu objasniti uticajem terapije. Blokirajuća antiTSHR antitela se mogu detektovati kod 15% obolelih od Hashimoto tireoiditisa.

Osim za TSHR na membrani tireocita, antiTSHR autoantitela se mogu vezati i za TSHR ispoljen na drugim tkivima obolelih od Graves-ove bolesti. Pošto je utvrđeno da su i kod zdravih osoba receptori za TSH konsitutivno ispoljeni u vezivnom tkivu, smatra se da oni uzrokuju vezivnotkivnu lokalizaciju zapaljenjskog procesa kod obolelih od Graves-ove bolesti (24). Pretpostavlja se da je izraženost zapaljenja koje je lokalizovano izvan tireoidnog tkiva srazmerna autoimunskom odgovoru na TSHR. Smatra se da zapaljenjski proces u vezivnom tkivu orbite, izazvan vezivanjem antitela za TSHR može prouzrokovati slabije izražene simptome i da obično ima subklinički tok, a da je neophodan, ali ne i dovoljan uslov za razvoj orbitopatije, čijem nastanku mogu doprineti i drugi faktori.

EFEKTORSKI MEHANIZMI U AUTOIMUNSKOJ BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE

Pokazano je da je apoptoza uključena u homeostazu folikularnih ćelija štitaste žlezde (25), a njen intenzitet može biti regulisan brojnim fiziološkim ili patološkim stimulusima. Poremećaji procesa apoptoze (engl. too little or too much) mogu imati važnu ulogu u patogenezi autoimunskih bolesti štitaste žlezde. Broj tireocita usmerenih u pravcu programirane ćelijske smrti smanjuje se kod Graves-ove bolesti, a povećava kod Hashimoto tireoiditisa.

TSH smanjuje ekspresiju Fas molekula na tireocitima (25, 26) i ispoljava antiapoptotično dejstvo. I stimulišuća antiTSHR antitela u Graves-ovoj bolesti imaju sličan efekat kao TSH, njihovim dejstvom se inhibiše ekspresija Fas molekula na membrani tireocita i sprečava Fas molekulom-posredovana apoptoza (27). U eksperimentima sa pacovima je pokazano da inhibicija procesa apoptoze može prouzrokovati nastanak strume (28). Na intenzitet procesa apoptoze može uticati i solubilni Fas molekul (27), koji interreagujući sa FasL može smanjiti broj Fas-FasL interakcija kojima se posredstvom membranskog Fas molekula indukuje aktivacija programa ćelijske smrti. Koncentracija solubilnog Fas molekula je značajno povećana kod obolelih od Graves-ove bolesti u odnosu na kontrolne ispitanike (28), a smanjuje se nakon 6-8 nedelja primene tireosupresivne terapije. Koncentracija solubilnog Fas molekula u serumu pacijenata je u korelaciji sa koncentracijom antiTSHR autoantitela. Solubilni Fas se može detektovati u supernatantu kulture tireocita, u uslovima *in vitro* (26), a njegovo oslobađanje može biti stimulirano citokinima: interleukinom 1 (IL-1) i faktorom nekroze tumora alfa (TNF- α). Usled kompetitivnog vezivanja sa FasL solubilna forma Fas molekula može inhibisati Fas-posredovanu apoptozu (29, 30).

Mehanizam oštećenja tireocita u Hashimoto tireoiditisu još uvek je nedovoljno rasvetljen. Za razliku od Graves-ove bolesti, u Hashimoto tireoiditisu se povećava broj apoptotičnih ćelija, koje se nalaze u oštećenim folikulima, u blizini infiltrišućih limfocita (31). Tireociti konstitutivno ispoljavaju Fas ligand (FasL), a dejstvom citokina na njima može biti indukovana ekspresija Fas molekula. U *in vivo* studijama (na pacovima) pokazano je da se u tireocitima tokom limfocitnog tireoiditisa značajno povećava ekspresija gena za Fas molekul i FasL (32). Ekspresija Fas molekula na tireocitima povećava se i posle tretmana inflamatornim citokinima. Interleukin 1 beta (IL-1 β) oslobođen tokom zapaljenja štitaste žlezde indukuje ekspresiju Fas molekula na membrani tireocita i njihovu apoptozu (33). Iako T limfociti mogu biti uključeni u inicijaciju i amplifikaciju (umnožavanje) autoimunskog odgovora koji je usmeren prema tireocitima, nema direktnih dokaza o uključenosti citotoksičnih limfocita u njihovu destrukciju (34). Na infiltrišućim T limfocitima je ispoljen visok nivo Fas i CD69 molekula, ali ne i FasL. Pošto intratireoidni T limfociti ne ispoljavaju značajniju količinu FasL, smatra se da oni nisu direktno uključeni u indukciju programirane ćelijske smrti u tireocitima (35), već da su autokrine ili parakrine interakcije između Fas i FasL glavni mehanizam autoimunske destrukcije tireocita. Međutim, interakcije FasL eksprimiranih na membrani tireocita i Fas mole-

kula na membrani limfocita mogle bi prouzrokovati programiranu ćelijsku smrt infiltrišućih limfocita. Tome u prilog bi išli rezultati koji su dobijeni u eksperimentima sa životinjama u kojima je pokazano da ugradnja plazmi- da DNK za FasL u tireocite inhibiše nakupljanje limfocita i uzrokuje smrt infiltrišućih T limfocita (36).

Iako se može pretpostaviti da Fas-FasL interakcije mogu imati značajnu ulogu u destrukciji tireocita, ne mogu se isključiti ni drugi antigen-specifični mehanizmi oštećenja tireoidnog tkiva (22). S obzirom na to da je tireoidna peroksidaza ispoljena na membrani tireocita, svi efektorski mehanizmi koji se aktiviraju u reakcijama drugog tipa preosetljivosti mogu da doprinesu oštećenju tireoidnog tkiva: aktivacija sistema komplementa, od antitela zavisne ćelija- ma posredovane citotoksične reakcije i aktivacija autoanti- gen-specifičnih citotoksičnih T limfocita.

ZAKLJUČAK

Zbog mogućnosti javljanja Graves-ove bolesti i Hashimoto tireoiditisa u okviru iste porodice, prisustva autoantite- la koja su specifična za tireoidne antigene u serumu obole- lih i postojanja takvih kliničkih oblika koji ne mogu jasno da se razgraniče, obe bolesti se mogu označiti zajednič- kim nazivom: autoimunska bolest štitaste žlezde. Do sa- da su dobro proučeni dominantni autoantigeni i poznat je patogenetski mehanizam koji uzrokuje nastanak hiper- funkcije štitaste žlezde kod obolelih od Graves-ove bole- sti. Kao ni za druge autoimunske bolesti, okidač autoi- mnskog procesa u štitastoj žlezdi nije poznat, kao ni faktori koji opredeljuju da li će prevagnuti efekti stimulaci- je ili oštećenja tireocita. Iako je pokazano da poremećaji regulacije procesa apoptoze u tireocitima imaju značajnu ulogu u njihovom preživljavanju i mogu prouzrokovati nastanak strume (u Graves-ovoj bolesti) ili smanjenje bro- ja funkcionalnih ćelija (u Hashimoto tireoiditisu) za sada nije poznato koliki je doprinos apoptoze, kao ni da li dru- gi efektorski mehanizmi imaju udela u nastanku oštećenja tireoidnog tkiva kod obolelih od Hashimoto tireoiditisa. Može se reći da dosadašnje poznavanja patogeneze autoi- mnskog procesa u štitastoj žlezdi ne daje odgovor na ključno pitanje koje se odnosi na faktore koji opredeljuju klinički manifestni oblik autoimunske tireoidne bolesti. Samim tim ne postoji ni mogućnost prevencije ili lečenja ovih bolesti zasnovanih na kontroli ključnih mehanizama koji opredeljuju prirodni tok bolesti.

LITERATURA

1. Lernmark A. Series introduction: Autoimmune disease: are markers ready for prediction? *J Clin Invest* 2001; 108: 1091-6.
2. Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1253-9.
3. Rose NR, Witebsky E. Studies in organ specificity. Changes in thyroid gland of Rabbit thyroid extracts. *J Immunol* 1956; 76: 417-27.
4. Vladutiu A, Rose NR. Autoimmune murine thyroiditis: relation to histocompatibility (H-2) complex. *Science* 1971; 174: 137-1139.
5. Kong YM, Okayasu I, Giraldo AA, Beisel KW, Sundick RS, Rose NR. Tolerance to thyroglobulin by activating suppressor mechanism. *Ann NY Acad Sci* 1982; 392: 191-207.
6. Kotani T, Umeki K, Hirai K, Ohtaki S. Experimental murine thyroiditis induced by porcine thyroid peroxidase and its transfer

- by the antigen-specific T-cell line. *Clin Exp Immunol* 1990; 80:11-8.
7. Costagiola S, Many MC, Stalman-Falys M, Tonaccchera M, Vas- sart G. Recombinant thyrotropin receptor and the induction of autoimmune thyroid disease in BALB/c mice: a new animal model. *Endocrinology* 1994; 135: 2150-9.
8. McLachlan SM, Rapoport B. The molecular biology of thyroid peroxidase: cloning, expression and role as autoantigen in autoi- mune thyroid disease. *Endocr Rev* 1992; 13:192-206.
9. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC and McLachlan SM. The thyrotropin receptor: interaction with thyrotropin and auto- antibodies. *Endocr Rev* 1998; 19: 673-716.
10. Misrahi M, Ghinea N, Sar S, et al. Processing of the precursors of the human thyroid-stimulating hormone receptor in various euca- riotic cells (human thyrocytes, transfected L cells and baculovi- rus-infected insect cells). *Eur J Biochem* 1994; 222: 711-9.
11. Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. *J Clin Invest* 2001; 108: 1417-22.
12. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107.
13. McLachlan SM, McGregor A, Rees Smith B, Hall R. Thy- roid-autoantibody synthesis by Hashimoto thyroid lymphocytes. *Lancet* 1979; 1: 162-3.
14. McLachlan SM, Rapoport B. Autoimmune response to the thy- roid in humans. Thyroid peroxidase: the common autoantigenic denominator. *Int Rev Immunol* 2000; 19: 587-618.
15. Chazenbalk GD, Portolano S, Russo D, Hutchison JS, Rapoport B, McLachlan S. Human organ-specific autoimmune disease: mo- lecular cloning and expression of an autoantibody gene repertoire for a major autoantigen reveals an antigenic dominant region and restricted immunoglobulin gene usage in the target organ. *J Clin Invest* 1993; 92: 62-74.
16. Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM, Rapoport B. Engineer- ing the human thyrotropin receptor ectodomain from a nonsecre- ted form to a secreted, highly immunoreactive glycoprotein that neutralizes autoantibodies in Graves' patients' sera. *J Biol Chem* 1997; 272: 18959-65.
17. McLachlan SM, Rapoport B. Monoclonal human autoantibodies to TSH receptor: the holy grail and why are we looking for it? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3152-4.
18. Nagayama Y, Wadsworth HL, Russo D, Chazenbalk GD, Rapo- port B. Binding domains of stimulatory and inhibitory thyrotro- pin (TSH) receptor autoantibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors. *J Clin Invest* 1991; 88: 336-40.
19. Tahara K, Ban T, Minegishi T, Kohn LD. Immunoglobulin from Graves' disease patients interact with different sites on TSH recep- tor/LH-CG receptor chimeras than either TSH or immunoglobu- lins from idiopathic myxedema patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179: 70-7.
20. Simitsck PD, Campbell DG, Lanzavecchia A, Fairweather N, Watts C. Modulation of antigen processing by bound antibodies can boost or suppress class II major histocompatibility complex presentation of different T cell determinants. *J Exp Med* 1995; 181: 1957-63.
21. Bottazzo GF, Pujol-Borell R, Hanafusa T, Feldman M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induc- tion of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983; 2: 1115-8.
22. Trbojević B. Hronični limfocitni tiroiditis. U: *Tiroidna žlezda: pa- tofiziološke osnove i klinički pristup*. I izdanje. Beograd, 1994: 349-361.
23. Leslie D, Lipsky P and Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. *J Clin Invest* 2001; 108:1417-22.
24. Rapoport B, Alsabeh R, Aftergood D, McLachlan SM. Elephantia- sic pretibial myxedema: insight into and a hypothesis regarding the pathogenesis of the extrathyroidal manifestations of Graves' di- sease. *Thyroid* 2000; 10: 685-92.
25. Kiess W, Gallaher B. Hormonal control of programmed cell de- ath/apoptosis. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 482-91.
26. Jen-Der Lin. The role of apoptosis in autoimmune thyroid disor- ders and thyroid cancer. *BMJ* 2001; 322:1525-7.

27. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, et al. Modulation of Fas-mediated apoptosis of human thyroid epithelial cell by IgG from patients with Graves' disease (GD) and idiopathic myxedema. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 434-9.
28. Tamura M, Kimura H, Koji T, et al. Role of apoptosis of thyrocytes in rat model of goiter. *Endocrinology* 1998; 139: 3646-53.
29. Cheng J, Zhou T, Liu C, et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by soluble form of the Fas molecule. *Science* 1994; 263:1759-62.
30. Hiromatsu Y, Bednarczuk T, Soyejima E, et al. Increased serum soluble Fas in patients with Graves' disease. *Thyroid* 1999; 9: 341-5.
31. Hammond LJ, Lowdwell MW, Cerrano PG, Goode AW, Bottazzo GE, Mirakian R. Analysis of apoptosis in relation to tissue destruction associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *J Pathol* 1997; 182: 138-44.
32. Blucher M, Krohn K, Wallaschofski H, Braverman LE, Paschke R. Fas and Fas ligand gene expression in autoimmune thyroiditis in BB/W rats. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 506-11.
33. Giordano C, Stassi R, De Maria M, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997; 275: 960-3.
34. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15: 788-830.
35. Stassi G, Todaro M, Bucchieri F, et al. Fas/Fas ligand-driven T cell apoptosis as a consequence ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis. *J Immunol* 1999; 162: 263-7.
36. Batteux F, Tourneur L, Trebeden H, Charreire J, Chiocchia G. Gene therapy of experimental autoimmune thyroiditis by in vivo administration of plasmid DNA for Fas ligand. *J Immunol* 1999; 162: 603-8.