**MICROBIOTA SI BOLILE AUTOIMUNE.**

 **O NOUA PARADIGMA A BOLILOR AUTOIMUNE IN ERA MICROBIOTEI.**

 **Dr. Didi Surcel**

Autoimunitatea este o forma de răspuns aberant al sistemul imun dintr-un organism indreptat împotriva propriilor sale celule și țesuturi sănătoase. Orice boală care rezultă dintr-o astfel de reactie imuna patologica este denumita boală autoimună (BAI). În timp ce un nivel ridicat de raspuns autoimun este nesănătos, un nivel scăzut de autoimunitate poate fi benefic. De exemplu, un numar redus al celulelor autoreactive LT si LB este necesar pentru indepartarea celulelor senescente, deteriorate, deci pentru a asigura integritatea teritoriului supravegheat. Toleranta este   un răspuns imunologic eficient și specific împotriva factorilor auto-determinanți. Patru ipoteze au câștigat atenția imunologilor :

1. **Teoria de eliminare a clonei,** propusă de Burnet, conform căreia celulele limfoide auto-reactive sunt distruse în timpul dezvoltării sistemului imunitar ;
2. **Teoria anergiei clonale,** propusă de Nossal, în care celulele T sau B auto-reactive devin inactivate în individul normal și nu pot amplifica răspunsul imun.
3. **Teoria rețelei de idiotipuri,** propusă de Jerne, în care o rețea de anticorpi capabili să neutralizeze anticorpii auto-reactivi, există natural în **organism;**
4. **Celulele supresoare sau teoria celulelor LT reglatoare (Treg**.), în care LTreg.acționează pentru a preveni, regla sau limita răspunsurile autoagresive imune generate în sistemul imun. .Trebuie subliniat faptul că aceste teorii nu se exclud reciproc, iar numeroasele dovezi sugereaza că toate aceste mecanisme pot contribui activ la toleranța imunologică a organismului , ca mecanismul patogenetic al BAI este complex si inca cu multe necunoscute, iar posibiltatile terapeutice inca reduse , se cer a fi eficientizate..
5. **Imunodeficiența** este o alta cale care duce la autoimunitate. Există un număr mare de sindroame de imunodeficiență care prezintă caracteristici clinice și de laborator ale autoimunității. Capacitatea scăzută a sistemului imun de a șterge infecțiile la acești pacienți poate fi responsabilă pentru producerea autoimunității prin activarea continua a sistemului imun. Prezența numeroaselor infecții cronice nerezolvate, recurente, microbiene, virale, fungice, cauzate de deficiente a factorilor celulari si moleculari ai imunitatii nespecifice, cu implicarea majora a macrofagelor, celulelor NK,neutrofilelor, celulelor dentritice, a complementului, etc., sunt considerate a fi responsabile de numarul crescut al BAI. S-a pus in evidenta si o asociere a deficitului de IgA cu BAI.
6. Bolile autoimmune se gasesc preponderent **la femei** (80% dintre cazuri), fiind incriminaţi factori **genetici şi hormonali ; BAI**  apar mai ales la personae tinere.

7**)Factori genetici** sunt implicati constant in inducerea BAI. Anumiți indivizi sunt susceptibili genetic la dezvoltarea bolilor autoimune. Această susceptibilitate este asociată cu multiple gene plus alti factori de risc. Persoanele predispuse genetic nu dezvoltă întotdeauna boli autoimune. Trei seturi principale de gene sunt suspectate în multe boli autoimune. Aceste gene sunt legate de: a) Imunoglobuline; b)Receptori de celule T; c) Complexele majore de histocompatibilitate (MHC).

8) **Factori de mediu** ocupa un loc special in inducerea BAI. Există o relație inversă iîntre bolile infecțioase și bolile autoimune. În zonele în care multiple boli infecțioase sunt endemice, bolile autoimune sunt rareori văzute **Ipoteza de igienă** atribuie aceste corelații strategiilor de manipulare imună a agenților patogeni.

Anumiți **agenți chimici și medicamente** pot fi, de asemenea, asociate cu generarea condițiilor autoimune sau a condițiilor care simulează bolile autoimune. **Fumatul** este acum stabilit ca un factor major de risc atât pentru incidența, cât și pentru severitatea artritei reumatoide.

**By-pass-ul celulelor T** - Un sistem imunitar normal necesită activarea celulelor B de către celulele T înainte ca acestea să poată fi diferențiate în celulele B plasmatice și ulterior să producă anticorpi. Această etapa fiziologica a celulei T poate fi ocolită în cazul infectiei cu germeni producători de super-antigene, care sunt capabile să intieze activarea policlonală a celulelor B sau T într-o manieră nespecifică.

**Similaritate /imitatie moleculară** : Un antigen exogen poate împărtăși similarități structurale cu anumite antigene gazdă; astfel, orice anticorp produs împotriva acestui antigen poate, de asemenea, să se lege si de antigenii gazdei și să amplifice răspunsul imun.

Mai multe mecanisme sunt considerate a fi operative în patogeneza bolilor autoimune, pe fondul predispoziției genetice și factorilor de mediu, dar prezenta unui **intestin permeabil** ocupa un loc central.

Mai multe mecanisme sunt considerate a fi operative în patogeneza bolilor autoimune, pe fondul predispoziției genetice și factorilor de mediu, dar prezenta unui **intestin permeabil** ocupa un loc central.

 Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că **celulele stromale** ne-hematopoietice ale intestinului au roluri multiple în răspunsurile imune și inflamații la acest nivel mucosal. În ciuda acestui fapt, mulți consideră că celulele stromale ale intestinului sunt entități structurale pasive, cercetările trecute concentrându-se puternic pe rolurile lor în fibroză, progresia tumorii și vindecarea rănilor, mai degrabă decât contribuția lor la funcția imună.

 Date actuale precizeaza aspecte vizand celulele stromale implicate major în imunitatea intestinală,subliniind totodata numeroase implicatii imunologice, în care celulele stromale au un rol funcțional. De asemenea, luăm în considerare si date recente care lărgesc sfera potențială a contribuției lor la imunitatea intestinului și susțin că aceste așa-numitele **celule** "**non-immune"** sunt reclasificate în lumina contribuțiilor lor diverse la imunitatea intestinală înnăscută și menținerea homeostaziei mucoasei.

Trebuie precczat faptul ca teoria autoimunității a fost dezvoltată într-un moment în care corpul uman a fost considerat în mare măsură steril. Anticorpii la pacienții cu boală inflamatorie cronică nu ar fost legați de agenți patogeni persistenți umani si ca atare conceptul de "autoanticorpi " a fost creat pentru a reconcilia acest fenomen.

 Astăzi însă, descoperirea microbiomei umane ne-a revoluționat înțelegerea bolilor autoimune. Oamenii sunt superorganisme care cuprind in tesuturile si sangele lor,trilioane de celule microbiene persistente. Într-adevăr, microbiome umane au fost detectate în numerose țesuturi și in sângele uman.

Aceste ecosisteme microbiene conțin mii de bacterii, virusuri ș o serie de microorganisme nou identificate, iar o parte dintre acestea pot acționa ca agenți patogeni în condiții de imunosupresie.

Imitatia moleculara, respectiv omologia structurala intreproteinele patologice ale disbiozei si cele ale gazdei poate duce la **’’deteriorarea colaterala**’’ a tesutului uman din jur. Medicatia imunosupresoare actioneaza in detrimentul sanatatii pacientilor cu BAI, iar terapia imunostimulatoare asigurata prin gemoterapie si fitoterapie este de real folos.