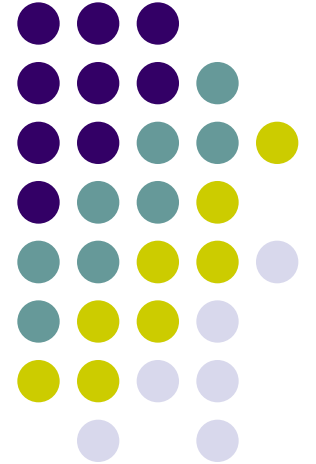


Otoimmünite ve Otoimmün Hastalıklara Yaklaşım

Doç. Dr. Nuran TÜRKCAPAR
AÜTF, İç Hastalıkları ABD-
Romatoloji BD



Otoimmünite: 'Self'e (kendine) karşı toleransın kaybı

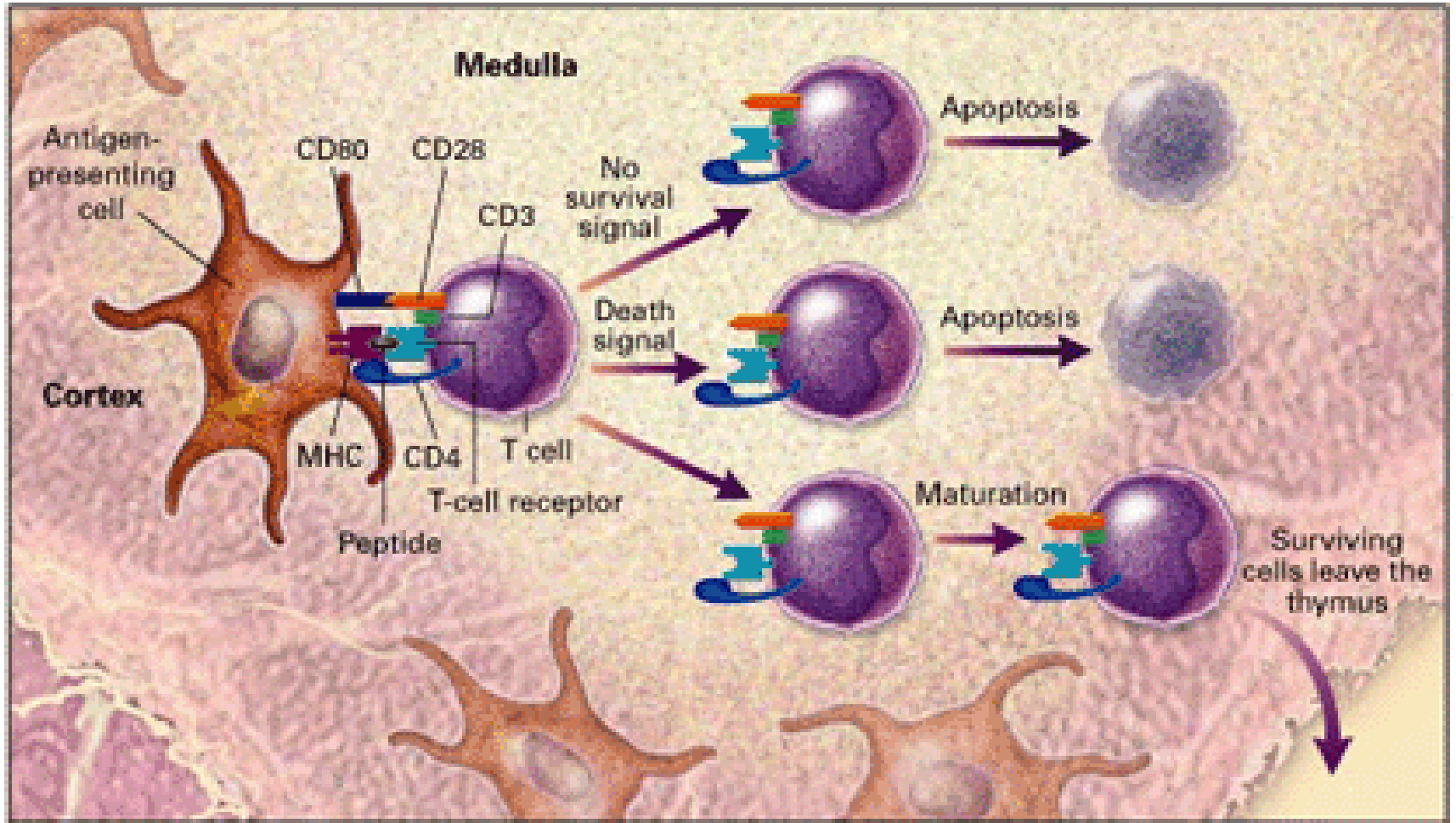


- Otolog (kendi) antijenlere karşı immün reaksiyonu takiben gelişen patolojik değişikliklerdir
- Selfe karşı tolerans kaybı ise, otoantikörlerin üretimine, kendine reaktif T hücrelerinin oluşumuna ve doku hasarına neden olur
- Bu otoantikörler her zaman hastalığa spesifik değildir; ANA, RF, ANCA gibi veya bazı hastalıklara özgü olsalar da hastalık aktivitesini göstermezler.
- Ancak SLE'de çift sarmallı DNA'ya karşı ab (anti-dsDNA); antifosfolipid antikörler; tanıda ve hastalık aktivitesini göstermede kullanılır

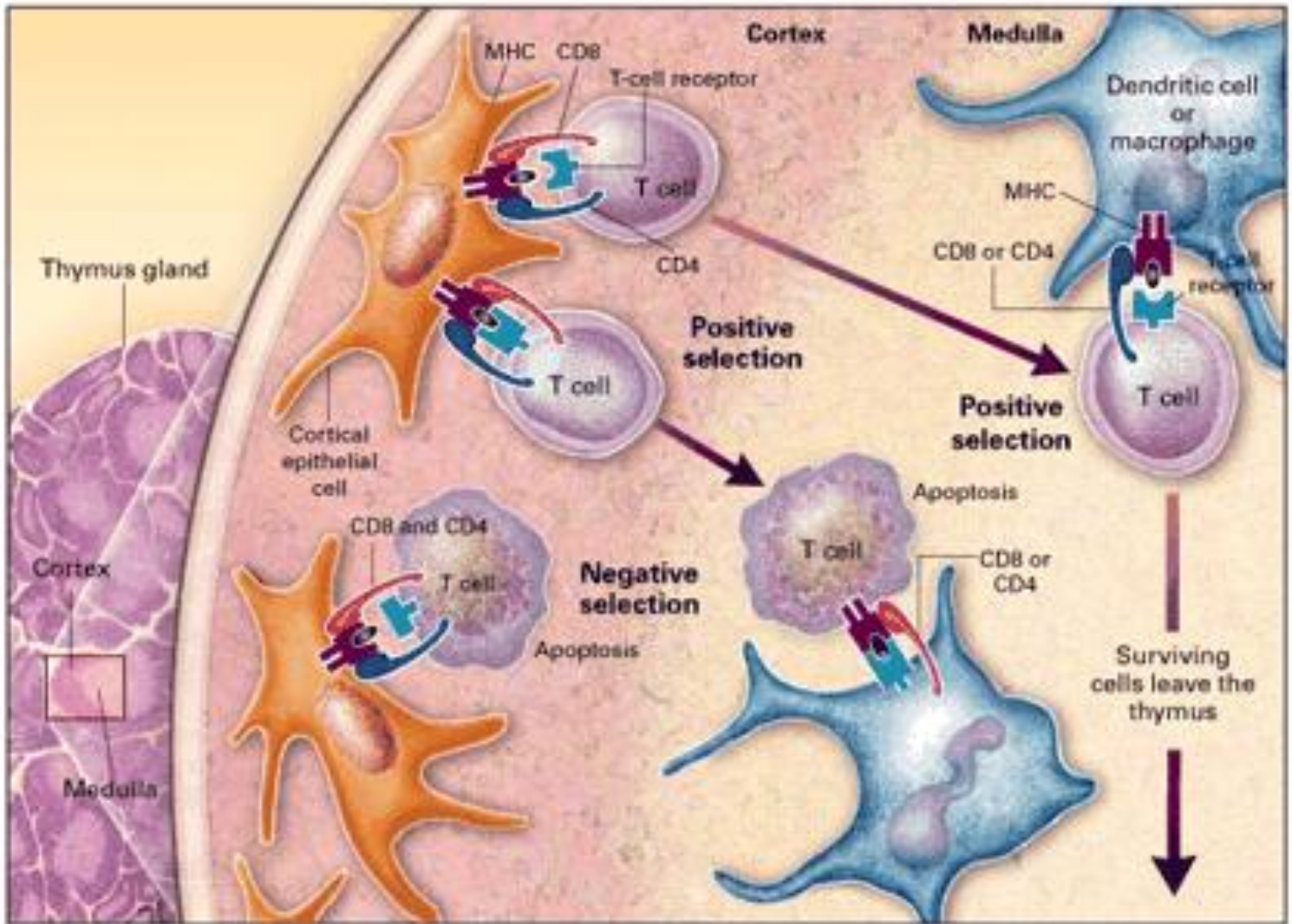
Santral (Merkezi) Tolerans



- B ve T lenfositleri kemik iliğinde yapılır; B lenfositleri yine KI'de olgunlaşırken T lenfositleri timusda olgunlaşarak gelişimini tamamlar. Bu aşamada self reaktif hücrelere, timusda (T lenf) veya kemik iliğinde (B lenf) apoptoz sinyali oluşarak ölüme giderler. Buna santral (merkezi) tolerans denir.
- Bu sinyalin yeterince oluşmadığı durumlarda; self reaktif hücreler perifere çıkar



Santral Tolerans Mekanizması

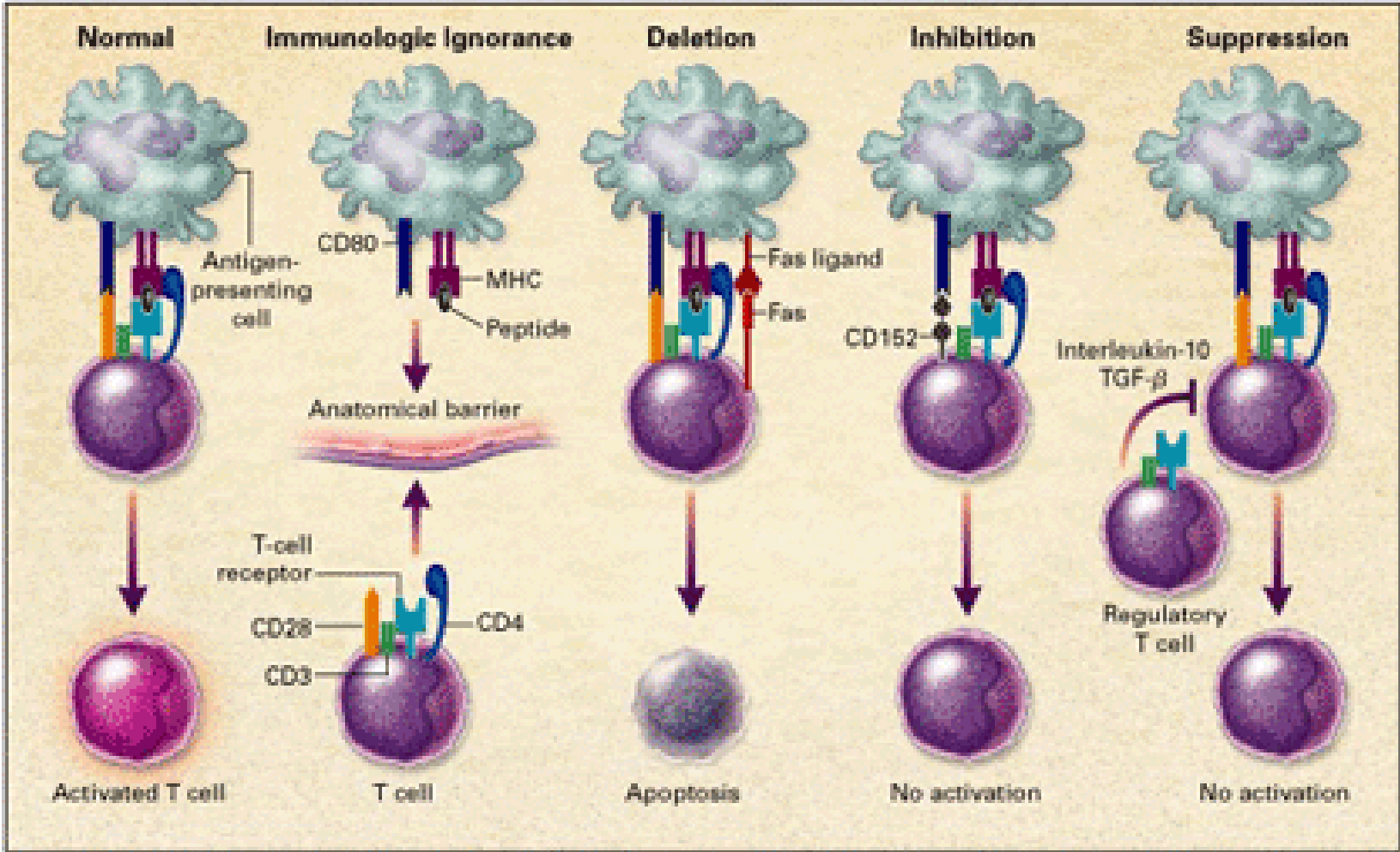


Timusda pozitif ve negatif delesyon



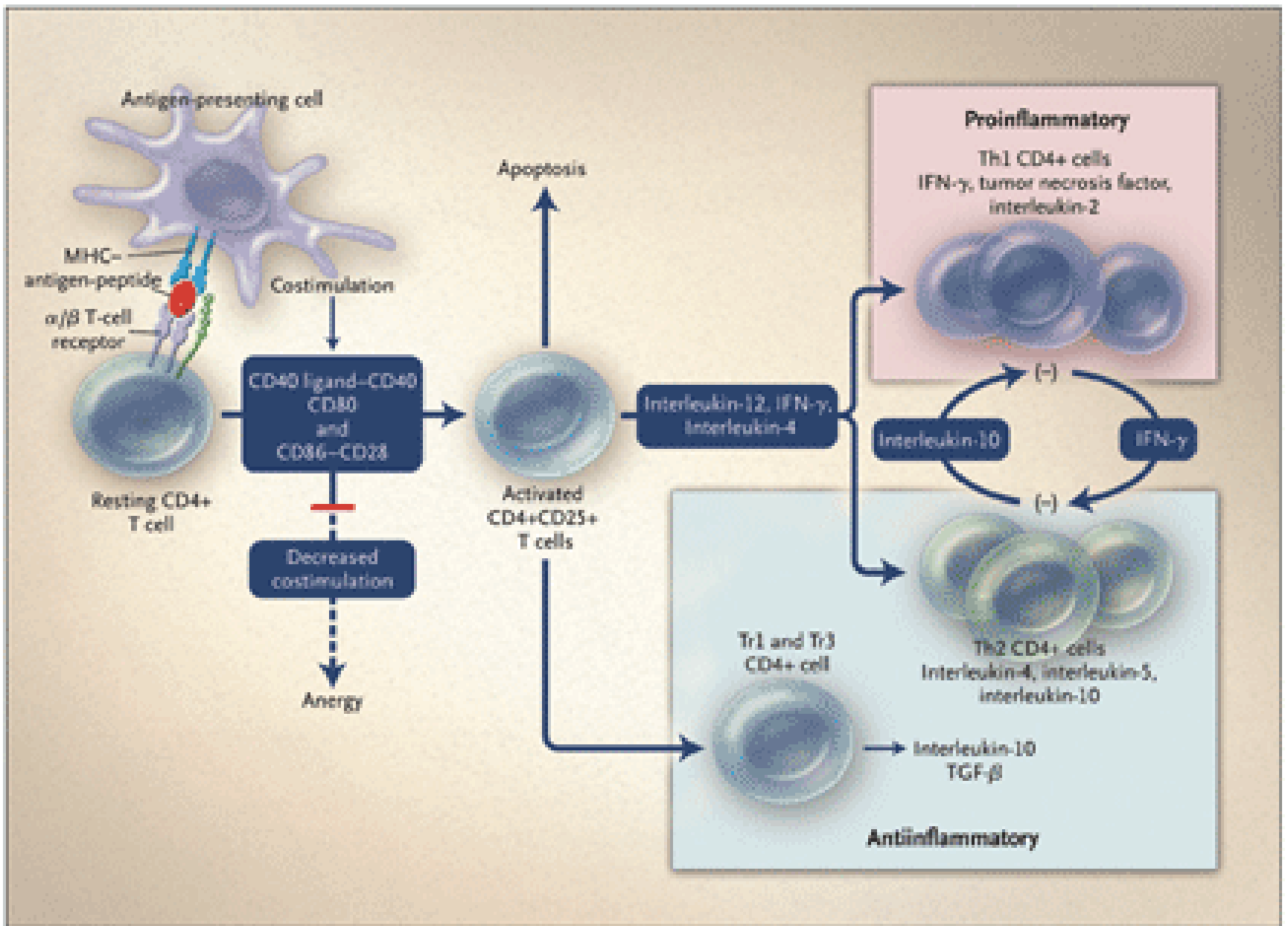
Periferik (Çevresel) Tolerans

- KI veya timusta self antijenlerin tüm repertuarı bulunmadığından otoreaktif klonlar santral toleranstan kaçabileceklerdir
- Otoreaktif B ve T hücreleri, APC ile karşılaştıklarında yeterince sinyalizasyon oluşmaması; (ortamdaki anti-inflamatuar sitokinler, regülatuar T hücreleri vs.)periferik tolerans sağlar
- Periferik toleransın yetersizliği ise otoimmünite sürecini başlatır

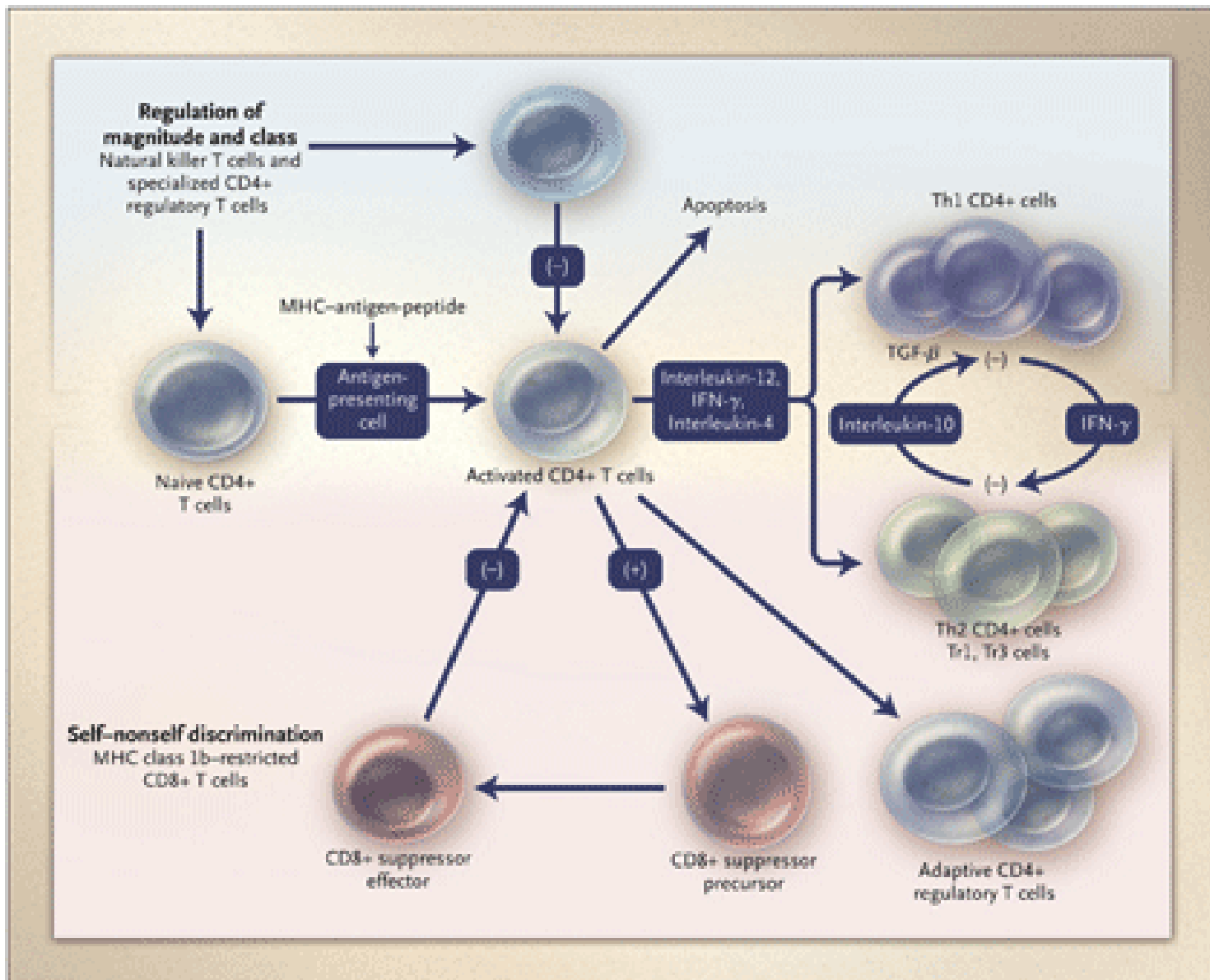


Periferik Tolerans Mekanizmaları:

T hücreleri, spesifik antijenlerden fiziksel olarak bariyerlerle ayrılır; örn kan-beyin bariyeri veya testiküler bariyer gibi. T hücresi ile hiç karşılaşmadığından T hücresi aktive olmaz; buna 'immunologic ignorance' denir. T hücreleri yüzeyinde Fas (CD95) molekülü, Fas ligand ile bağlanması ile apoptoz sinyali oluşarak ölüme gider. Delesyon olarak da bilinir. Yine CD152'nin APC üzerindeki CD80 bağlanması ile T hücre aktivasyonu gelişmez. Regülatuar T hücrelerince salgılanan IL-10 ve transforming growth factor (TGF- β) gibi inhibitör sitokinlerin etkisi ile T hücreleri baskılanır.

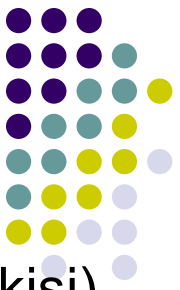


T hücre aktivasyonunun kendi içinde (intrinsek) kontrolü



Süpressör T hücrelerince Aktive T hücrelerinin Kontrolü

Otoimmünite Mekanizmaları



- Santral ve periferik tolerans mekanizmalarındaki (biri veya her ikisi) bozukluğa bağlı, otoreaktif hücreler ortaya çıkarak otoimmüniteyi başlatabilir
- Otoreaktif B hücreleri oluşur ve kişide otoantikör vardır ancak T lenfositleri sağlam olduğundan hastalık tablosu oluşmaz (anerjik T lenf). Ancak zamanla bu T lenfositleri de aktifleşerek otoimmünite gelişebilir. Patojen kökenli poliklonal aktitifleyicilerin (viral süperantijenler, bakteriyel LPS), bu sürece yardımcı olabildiği varsayılmaktadır
- Moleküler benzerlik; yapısal olarak self moleküllere benzeyen veya self molekülleri modifiye ederek yabancı olarak algılanmalarına yol açan mikrobik antijenlerle uyarıyı takiben otoreaktif T hücreleri oluşabilir (reaktif artrit-enf, sitrulinleşmiş peptitler-RA vs)
- Belli HLA moleküleriyle antijen sunulduğunda otoimmün ve diğer bağ dokusu hastalıklarına yatkınlık gelişmesi (rölatif riskin artması)(HLA-DR4, DR1: ortak epitop-RA, HLA-B27-AS, HLA-B51-Behçet Hastalığı gibi)