

Tolerans ve Otoimmünite

Dr Burak Deveci

- Immun tolerans, belirli bir antijene karşı bağışık yanıtın olmaması durumudur.
- Bu antijenler hem self (öz) hem de non self (öz olmayan) antijenler olabilirler.

- Self tolerans sağlıklı bir şekilde yaşamın sürdürülebilmesi için şarttır.
- Self tolerans mekanizmaları bozulunca otoimmün hastalıklar ortaya çıkar.
- Self toleransta yardımcı T hücreleri (T helper) en önemli rolü oynamaktadır.
- Organizamada sel toleransın sağlanabilmesi için immun sistem hücrelerinin MHC antijenlerini (MHC: Majör doku uyum kompleksi) tanımaları gereklidir.

- Self reaktif: Kendi antijenlerine karşı yanıt oluşturan.
- Self reaktif immun sistem hücrelerinin eliminasyonu primer lenfoid organlarda olur (Timus, kemik iliği).

Self Tolerans Mekanizmaları

- Klonal Delesyon: Self reaktif lenfositler timus ve kemik iliğinde apoptoza uğrarlar. Timusta yüksek MHC afiniteli T lenfositler klonal olarak delesyona uğrar. Benzer şekilde kemik iliğinde de B lenfositler için aynı durum söz konusudur. Gelişim sırasında self antijenlerle karşılaşan B lenfositler de delesyona uğrarlar.
- Klonal delesyon self tolerans için anahtar mekanizmalardan biridir.

- Periferel Tolerans: Bazı lenfositler santral toleranstan kaçabilirler. Bu hücreler aktive olduklarında self antijenlere yanıt vererek otoimmün hastalıklara neden olabilirler. Bu sebeple periferel lenfoid dokularda ve dolaşımda T supressor (baskılayıcı) hücreler tarafından baskılanırlar.

- Aktivasyonun induklediği hücre ölümü: T lenfositler apoptoz ile ölürler. Normalde T lenfositler Fas eksprese ederler. Fas ölüm reseptörüdür. Aktivasyon ile T lenfosit Fas ligandı eksprese eder ve apoptozu başlatır.

- Klonal anerji: Birden fazla mekanizma ile olur. Bunlardan biri; self antijenlerin antijen sunan hücreler tarafından işlenmeden reseptöre bağlanmasıdır. Diğer mekanizma ise antijen sunan hücreler tarafından işlenseler de ek uyarıcı moleküllere (CD80, CD86 gibi) maruz kalmamasıdır. Bu mekanizmalarla klonal anerji gelişir.

- Klonal habersizlik: Self antijenlere karşı reaktif T lenfositler dokulara göç ederler ancak uygun antijenle karşılaşmazlar. Bu hücreler uyarı eksikliği nedeniyle ölebilirler.

- Regulator T hücreleri (T supressor hücreler): T lenfositlerin bazı alt grupları regulator veya supresor işlev görmektedir ancak aynı immunfenotipe sahip T lenfositleri bazıları supresör görev yaparken bazıları yapmazlar. Hangi T regulator hücrenin diğer T hücrelerinin fonksiyonlarını baskıladığı henüz tam olarak bilinmemektedir.

- Sonuç olarak sağlıklı bir organizma kendi antijenik yapısını kendi immun sisteminden korumak üzere çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Bu mekanizmaların birinde veya birkaçında oluşacak hata veya aksama otoimmünite veya otoimmün hastalıklar dediğimiz immun sistemin kendi antijenlerine, dokularına hasar verdiği klinik duruma neden olur.

- OTOIMMUNITÉ

- Otoimmünite, normalde konağın bünyesinde mevcut olan bir antijene yönelik bir bağışıklık tepkisi olarak bilinir.
- Otoimmün hastalık, spesifik bir adaptif otoimmün yanıtın neden olduğu patolojik bir durumdur.
- Ototimmün hastalıkların patogeneğinde hem humoral (B lenfosit) hem de hücresele (T lenfosit) yanıt söz konusudur.

- Otoimmün hastalıklar genellikle etkiledikleri organ veya dokuya göre sınıflandırılmaktadır.
- Buna rağmen bazı otoimmün hastalıklar herhangi bir organ spesifik olmayıp aynı anda pek çok doku veya organı etkileyebilmektedir.
- Otoimmün hastalığa neden olan self antijene karşı gelişen antikora otoantikör denilmektedir.

Etyoloji

- Etyoloji bugün için tam olarak bilinmiyor.
- Bazı HLA tipleriyle ilişki gösterilmiş (genetik yatkınlık).
- Ayrıca bazı öngörüler mevcut.
- Bunlar; tecrit edilmiş antijenler, oto reaktif klonların kaçışı, T regulator hücre eksikliği ve çapraz reaktif antijenler gibi mekanizmalardır.

- **Tecrit edilmiş antijenler:** Lenfoid hücreler gelişimleri süresince bazı self antijenlere maruz kalamamış olabilirler çünkü geç gelişen antijenler olabilir veya özelleşmiş organlarda saklı tutulabilirler (örn: testisler, beyin, göz vb.). Bu antijenlerin bu organlardan travmatik zedelenme veya cerrahi müdahale sonrası dışarıya çıkışı immün cevabı uyarabilir ve otoimmün hastalığı

- **Oto reaktif klonların kaçıışı:** Bazı T lenfositler timustaki negatif seleksiyondan kaçabilirler. Ya da self antijenler timusta bazı T lenfositlere sunulmamış olabilir. Bu yolla otoimmün mekanizma başlayabilir

- **Regulator T hücre eksikliği:** T regulator hücre eksikliği pek çok otoimmün hastalıkta gösterilmiştir.

- **Çapraz reaksiyon gösteren antijenler:** Bazı konak antijenleri yabancı antijenlerle benzer antijenik determinantlar taşıyabilirler. Bu şekilde self antijenlere karlı immun yanıt ve beraberinde otoimmünite gelişebilir.

Otoimmün Hastalıklar

- Otoimmün hastalıklar;
 - Hemolitik
 - Lokalize
 - Sistemik

Hemolitik Otoimmün Hastalıklar

- Otoimmün hemolitik hastalıklar; kanın bir veya birden fazla komponentine karşı gelişen antikorlarla (otoantikörlerle) oluşmaktadır. Otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni veya lökopeni şeklinde görülebilir.

Lokalize Otoimmün Hastalıklar

- Oluşan immün yanıt yani otoantikolar belirli bir organı etkilemektedir.
- Hashimoto hastalığı ve graves: Tiroid
- Pernisiyöz anemi: Eritrosit
- Myastenia gravis: kas ve ach reseptörü
- Multiple skleroz: ach reseptörü
- ELMS: voltaj kapılı kalsiyum kanallarına

- Tip 1 DM: pankreas beta hücreleri ve insulin reseptörüne
- Goodpasture sendromu: Anti bazal membran antikoru.

Sistemik Otoimmün Hastalıklar

- **Sistemik Lupus Eritematosus:** Cilt, eklem, böbrek, kalp zarı, kemik iliği, sinir sistemi gibi birçok doku ve organ tutlumuna bağlı olarak farklı şekillerde seyir gösteren kronik inflamatuvar hastalıktır.
- Bu hastalıkta DNA, histonlar, nükleoproteinler ve hücre çekirdeğinin diğer yapıtaşlarına karşı otoantikor oluşur.
- Klinik bulguların çoğunun nedeni komplemanı aktive eden ve sonuç olarak dokuyu tahrip eden immün komplekslerdir.

- **Romatoid artrit:** Küçük eklemlerin (el eklemleri, el bileği ve ayak eklemleri) ve dirseklerin öncelikle tutulduğu, kronik (6 haftadan uzun süreli) seyir gösteren ve tuttuğu eklemdede hasara neden olan; bir çok organ ve sistemi de tutabilen otoimmün bir iltihabi eklem hastalığıdır.

- **Akut poststreptokoksik glomerulonefrit:** A grubu beta hemolitik streptokok antijenleri ile böbrek glomerüllerindeki yüzeyel antijenlerin çapraz reaksiyon vermesiyle karakterize böbrek yetmezliği ile giden bir hastalıktır.

- **Sjögren Sendromu:** Ekzokrin bezlerin tutulduğu otoimmün bir hastalıktır.

- **Sistemik Skleroz:** Skleroderma (sistemik skleroz olarak da bilinir), Yunanca'da "sert cilt" anlamındadır. Ciltte kalınlaşma ve sertleşmeyle; skar dokusu oluşumuyla giden kronik bir hastalıktır. Akciğer, kalp ve kan damarları, yemek borusu, mide ve böbrek gibi iç organlarda hasara neden olabilir.
- Skleroderma, hafif cilt tutulumlarından, hayati tehdit edecek boyutta organ tutulumlarına kadar giden çok farklı seyir gösterebilir. Bu nedenle, yakınmalar da hastadan hastaya farklılık gösterir

- Sklerodermanın lokalize ve sistemik olmak üzere iki tipi vardır. Lokalize skleroderma sadece cildi tutar ve genellikle sistemik formu kadar zarar oluşturmaz. Sistemik formunda ise cilt değişikliklerine ek olarak kan damarlarında, akciğer, kalp ve böbrekler gibi iç organlarda hasara yol açabilir.

- **Polimiyozit-Dermatomyozit:**
Çizgili kasların tutulduğu bir otoimmün hastalıktır.

TEŞEKKÜRLER