



OTOİMMÜNİTE MEKANİZMALARI

Dr. Neriman AYDIN

Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Akış



- Otoimmün hastalık
- Tolerans
- Otoimmünite
 - Genetik
 - MHC/MHC dışı genler
 - Protein değişiklikleri
 - Korunmuş proteinler
 - Düzenleyici mekanizmalarda bozulma
 - Sitokinler
 - Doğal otoantikorların rolü
 - Çevresel etkenler
- Sonuç

Otoimmün hastalık

- Öz antijenlere immünolojik yanıt
- Otoantikorlar ve inflamasyon
- Otoimmun hastalıklar
 - Organ spesifik
 - Organ spesifik olmayan

Encyclopedia of Life Sciences , 2007

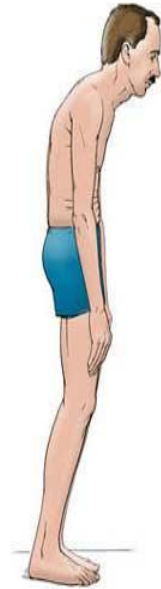
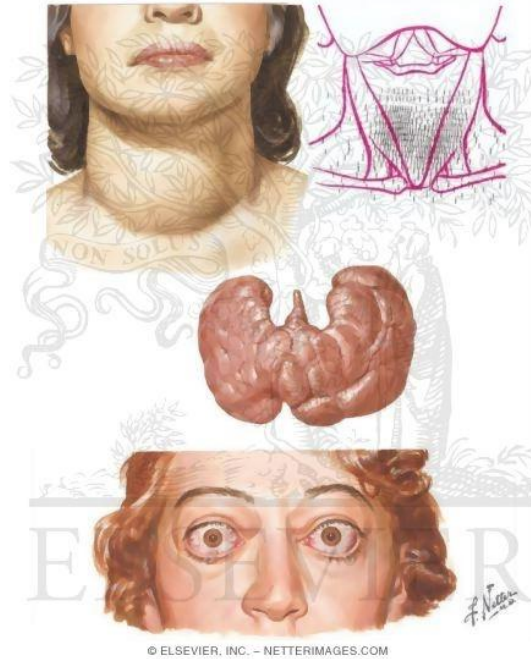
Organ tutulumu

- **Organ-spesifik**
- Hashimoto tiroiditi
- Graves hastalığı
- Pernisiyöz anemi
- Addison hastalığı
- Myasthenia gravis
- Tip 1 diabet
- Multiple sclerosis
- Sjögren sendromu
- APECED
- Rhomatoid artrit
- Sistemik lupus eritematozus
- **Non-organ-spesifik**

Br Med Bull 71 (1): 93-113, 2005

Otoimmün hastalık

- 80'den fazla
- ABD'de % 5-8
 - 100 Milyar Dolar
- Genç yaşta başlayabilir, öm
- Endüstrileşmiş ülkelerde
 - 3. sıklıkta (kardiyovasküler ha

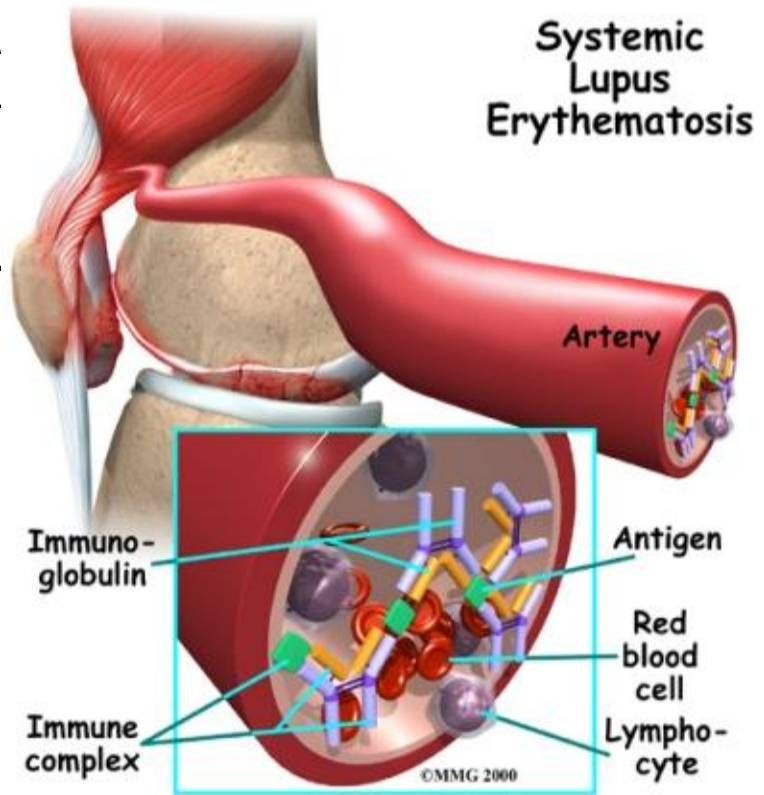


Antikor aracılı hasar

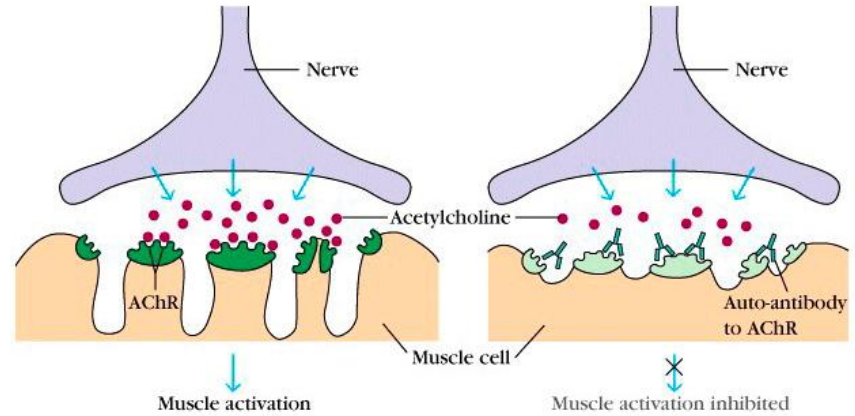
- Otoantikorlar
 - Kompleman sistemi aktivasyonu
 - Fagositik immun hücreler ile
 - hücrelerin lizis ve/veya ortadan kaldırması
- Otoantikorlar
 - sınıflandırılma ve tanı
- Normal bireylerde otoantikorlar
 - Bir otoantikor-riski %10
 - Üç otoantikor-risk %60-80

Antikor aracılı hasar

- Hücre yüzey antijenlerine ba
 - Eritrosit antijenleri-Hemolitik ar
- İmmun kompleksler oluşturr
 - lupus, inflamatuvar kalp hasta



- Hücre yüzey reseptörleri ile etkileşim
 - Asetilkoline otoantikorlar-Myasthenia gravisle
 - Tirotropin reseptörlerine karşı otoantikorlar-Graves hastalığı

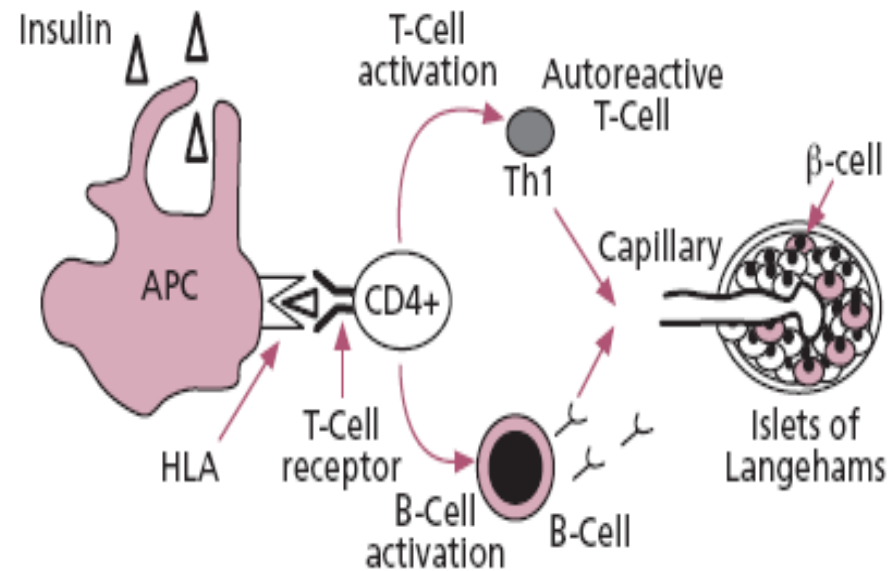


Hücre aracılı hasar

- Otoreaktif CD4+ T yardımcı hücreler
- Otoreaktif CD8+ sitolitik T hücreler
- Fagositik makrofajlar, nötrofil
- Doğal öldürücüler, mast hücreler
 - direkt olarak hücreleri öldürme
 - sitotoksik sitokinler, prostaglandin ara ürünlerin
 - indirekt doku hasarı

Medscape®

www.medscape.com



Source: Br J Diabetes Vasc Dis © 2008 Sherbourne Gibbs, Ltd.

Some common autoimmune diseases classified by immunopathogenic mechanism		
Syndrome	Autoantigen	Consequence
Type II antibody to cell-surface or matrix antigens		
Autoimmune hemolytic anemia	Rh blood group antigens, I antigen	Destruction of red blood cells by complement and FcR ⁺ phagocytes, anemia
Autoimmune thrombocytopenic purpura	Platelet integrin GpIb:IIIa	Abnormal bleeding
Goodpasture's syndrome	Noncollagenous domain of basement membrane collagen type IV	Glomerulonephritis, pulmonary hemorrhage
Permphigus vulgaris	Epidermal cadherin	Blistering of skin
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell-wall antigens. Antibodies cross-react with cardiac muscle	Arthritis, myocarditis, late scarring of heart valves
Type III immune-complex disease		
Mixed essential cryoglobulinemia	Rheumatoid factor IgG complexes (with or without hepatitis C antigens)	Systemic vasculitis
Systemic lupus erythematosus	DNA, histones, ribosomes, snRNP, scRNP	Glomerulonephritis, vasculitis, rash
Rheumatoid arthritis	Rheumatoid factor IgG complexes	Arthritis
Type IV T cell-mediated disease		
Insulin-dependent diabetes mellitus	Pancreatic β -cell antigen	β -Cell destruction
Rheumatoid arthritis	Unknown synovial joint antigen	Joint inflammation and destruction
Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), multiple sclerosis	Myelin basic protein, proteolipid protein, myelin oligodendrocyte glycoprotein	Brain invasion by CD4 T cells, weakness

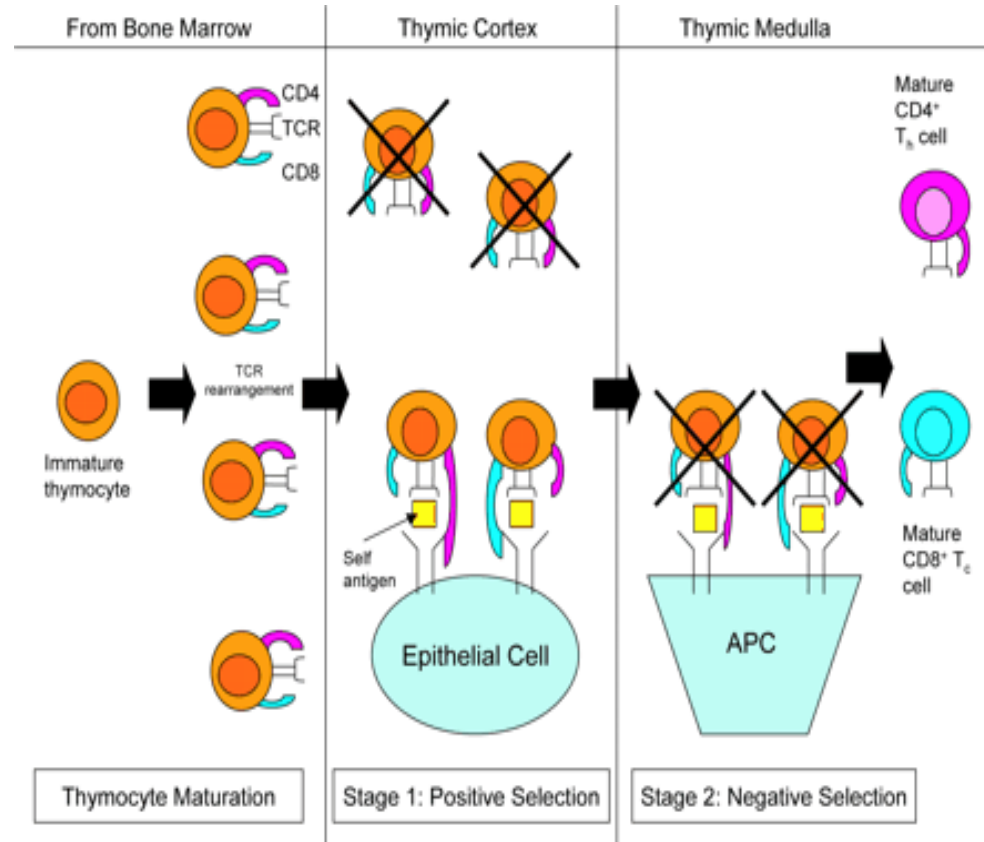
TOLERANS

Tolerans

Öz antijenlere karşı yanıtsızlık

– Merkezi tolerans

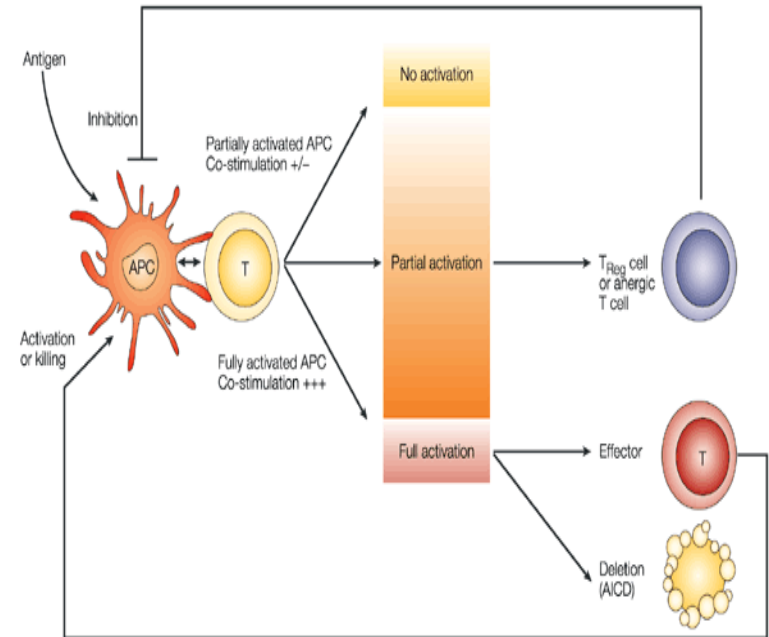
- Kemik iliği-B hücreleri
- Timus-T hücreleri
 - yüksek afiniteli otoantijenleri tanıyan olgunlaşmamış lenfositlerin programlı hücre ölümü



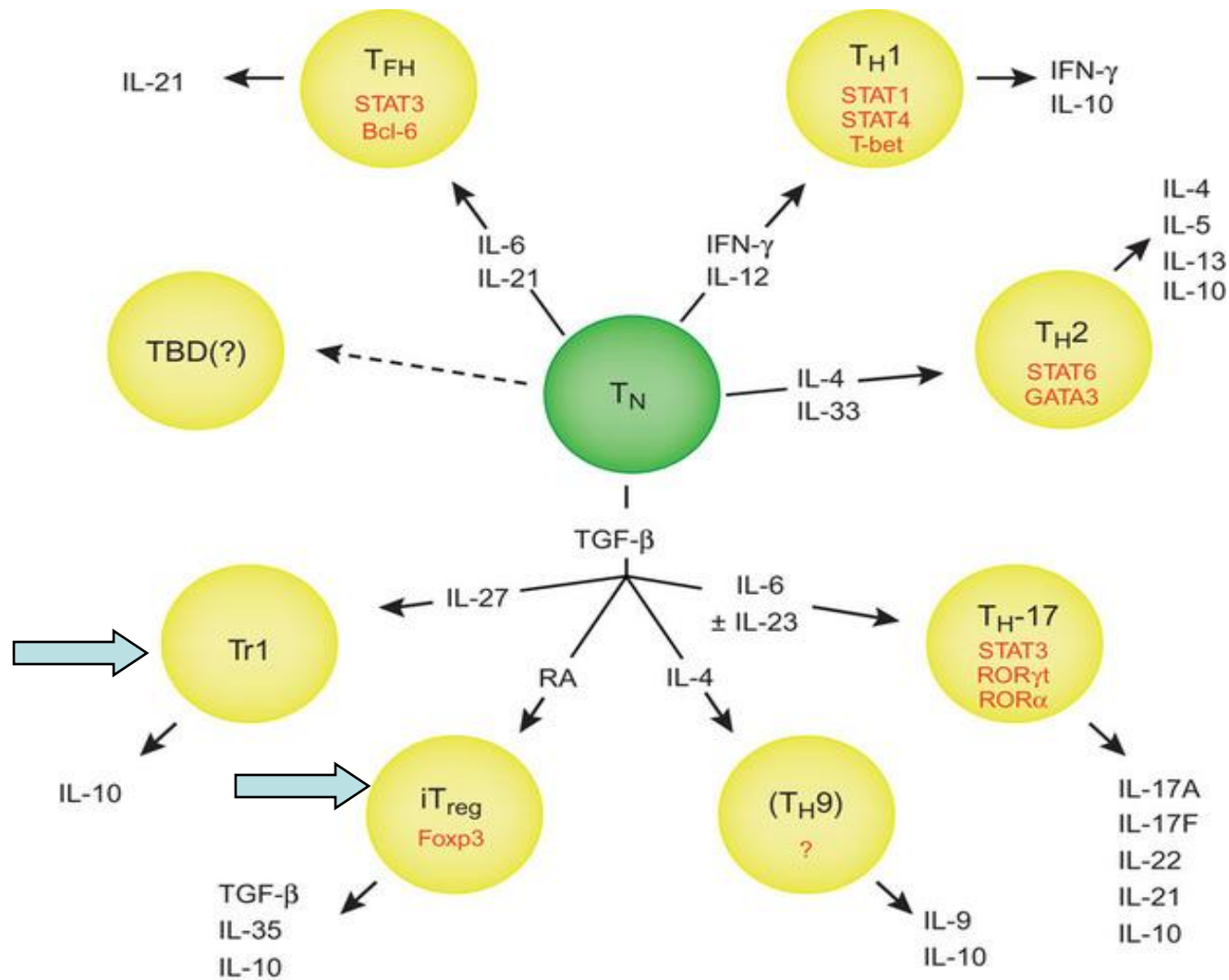
Br Med Bull 71: 93-113, 2005

– Periferik tolerans

- Olgunlaşmış T hücreleri
 - Antijenin yok sayılması
 - Antijen ayrıcalıklı bölgede
 - anerji,
 - apoptozis,
 - immun baskılama (Treg)
- Olgunlaşmış B hücreleri
 - Anerji
 - Folliküle göç engellenmesi



Nature Reviews | Immunology
3, 223-232 2003

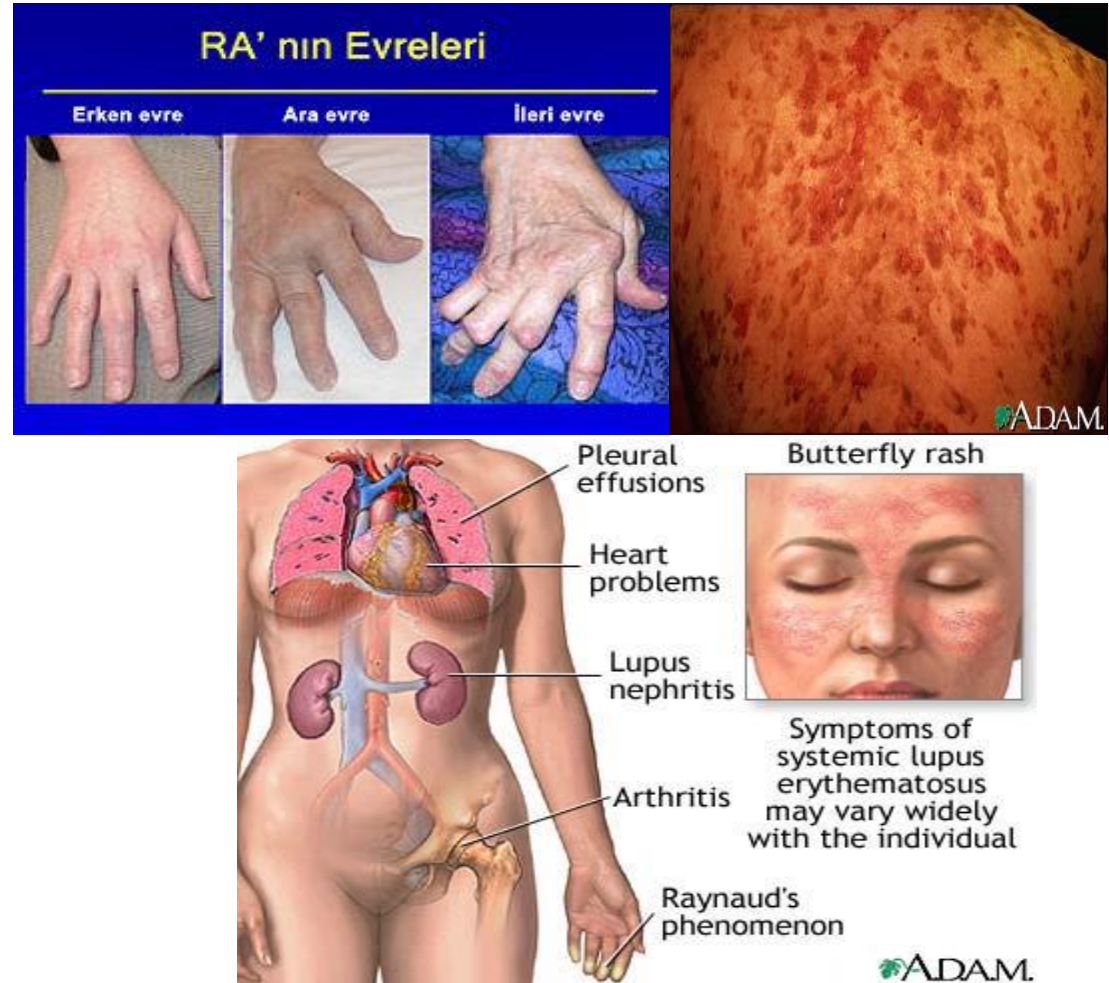


Nature Immunology 11, 36 - 40 (2010)

Otoimmünite

Öz antijenlere immünolojik yanıt

- MHC/MHC dışı genler
- Korunmuş organlardaki proteinler
- Proteinlerdeki değişiklikler
- Düzenleyici fonksiyonlarının bozulması
- Çevresel etkenler



Autoimmunity, 41: 123–132, 2008

Autoimmune Diseases in Endocrinology, 2008

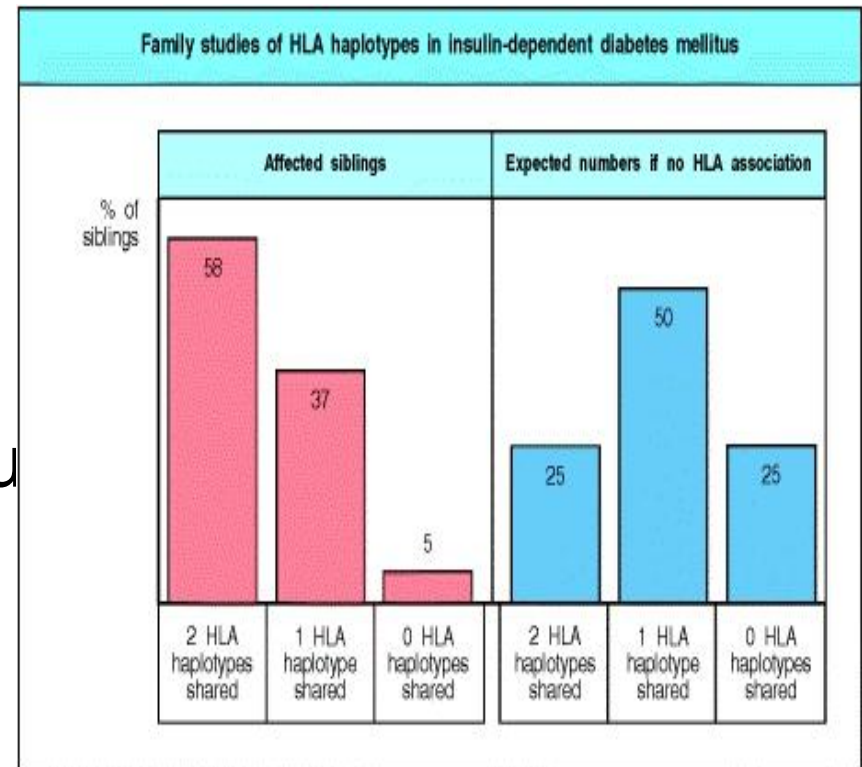
Genetik

Genetik

- MHC II allelleri
 - İnsan ve farede otoimmünite ile ilişkili
 - İnsan lokosit antijenleri (HLA)
 - T hücrelerine antijen sunumu seviyesinde
 - Kompleman faktörleri
- MHC dışında yatkınlık genleri
 - Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen (CTLA)-4
 - Otoimmün düzenleyici (auto-immune regulatory-AIRE)
 - Fas/FasL
- Poligenik
- Epigenetik

HLA haplotipi

- Monozigot ikizlerde
 - %10-50 uyum
- ve dizigot ikizler
 - % 2-40 uyum
- Kalıtım 1/3 riski oluşturur



Immunobiology

The Immune System in Health and Disease

Associations of HLA serotype with susceptibility to autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀:♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4-5
Myasthenia gravis	DR3	2.5	~1
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8	10-20
Type I insulin-dependent diabetes mellitus	DR3/DR4 heterozygote	~25	~1
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2	3
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4	~1
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3.2	4-5

Cinsiyet



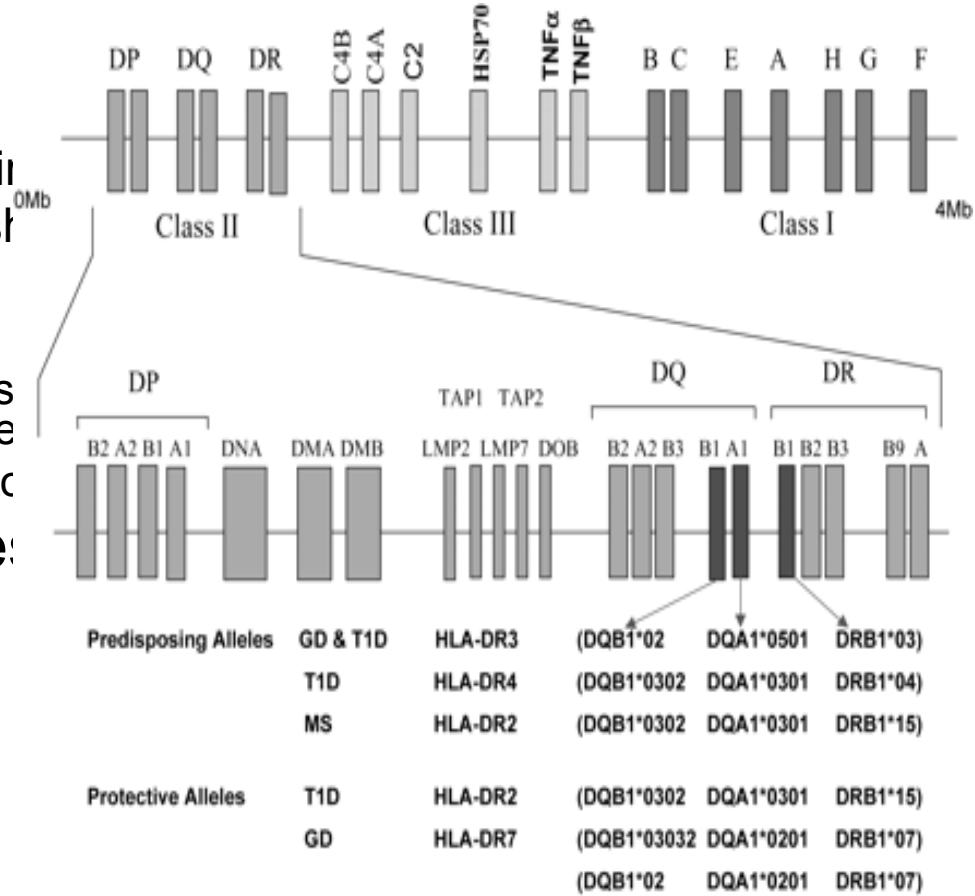
Fare hücrelerinde steroid reseptörleri			
	Östrojen reseptörü	Androjen reseptörü	Progesteron reseptörü
B hücreleri	+	+	-
CD4 T hücreleri	-	-	-
CD8 T hücreleri	+	-	-
Monosit	+	-	-
Nötrofil	+	-	-
NK hücreleri	+	-	-
Makrofaj	-	+	-

- Seks hormonları TH1 ve TH2 etkiler
- Seks hormon seviye değişikliği
 - Otoimmünite şiddetini etkiler
- X kromozomu
 - kadında yatkınlık

Autoimmun Rev 9:494-8, 2010

Genetik

- Ailede otoimmün hastalık
 - yatkınlık
 - T1D'li ailelerin %40'ında bir
 - Graves hastalığı veya Hashimoto
 - ailede hikaye
 - Otoimmün tiroid hastalığı
 - sistemik lupus eritematosus
 - addison hastalığı gelişme
 - diğer aile bireylerinde otoimmün
- İmmün yanıtın düzenleme



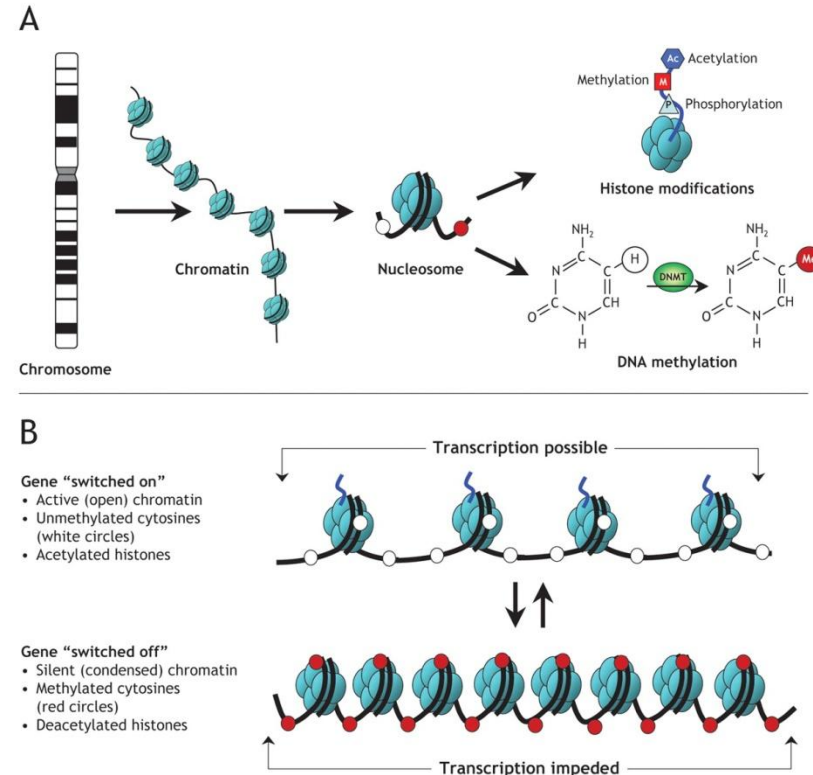
Br Med Bull 71: 93-113, 2005

MHC Dışı Genler

- Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijende (CTLA)-4 poliformizmi
 - İnhibitör
 - T1D,
 - Sistemik lupus eritematozus
 - Çölyak hastalığı
 - Otoimmün tiroid hastalıkları
- AIRE genindeki polimorfizmin (en az 50 farklı mutasyon)
 - Transaktivasyon aktivitesini azaltır
 - Poliendokrinopati-kandidazis ektodermal distrofi sendromu (APECED)
- FAS poliformizmi
 - Tolarejenik eşuyan yolaklarında kalıtsal yetersizlikler
 - insan ve farelerde sistemik otoimmüniteye yatkınlık
 - SLE
 - Fas-FasL etkileşimler
 - organ spesifik otoimmün hastalıkları
 - Otoimmün tiroidit

Epigenetik sorunun cevabı olabilir mi?

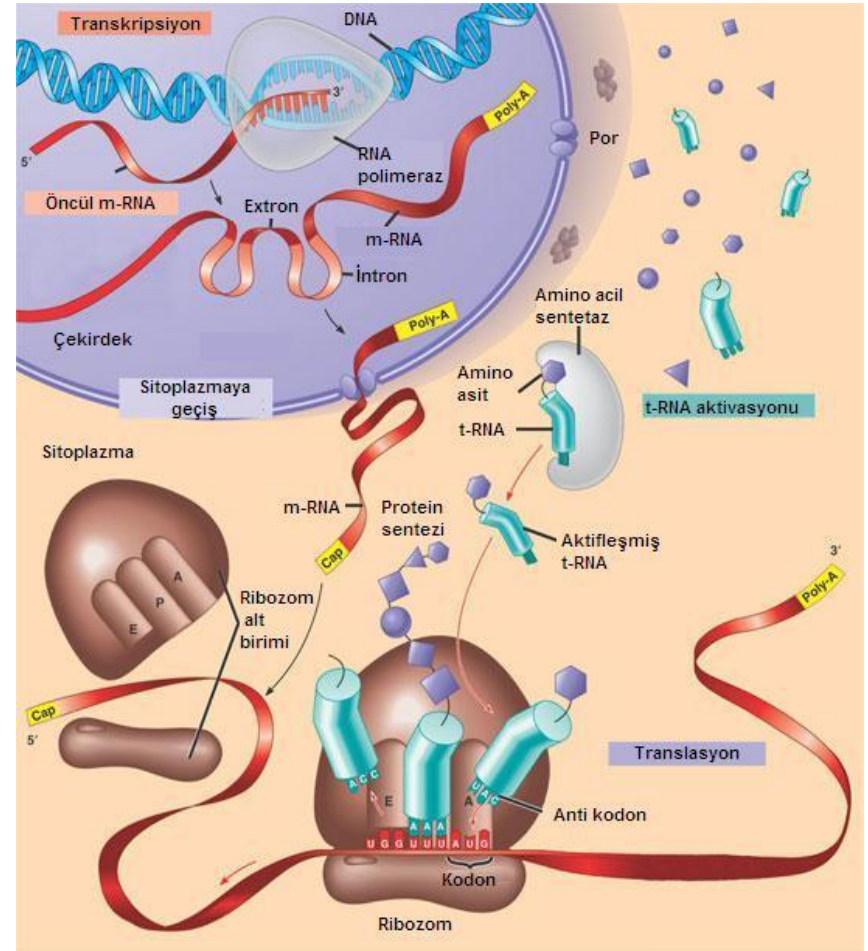
- İdantik ikizlerdeki düşük uyum oranı
 - epigenetik farklılıkların varlığı ??
- Monozigot ikizlerde
 - DNA metilasyonu ve Histon asetilasyonunda lokusa özgü farklılıklar
 - Aynı genotipten farklı fenotipler



Protein değışiklikleri

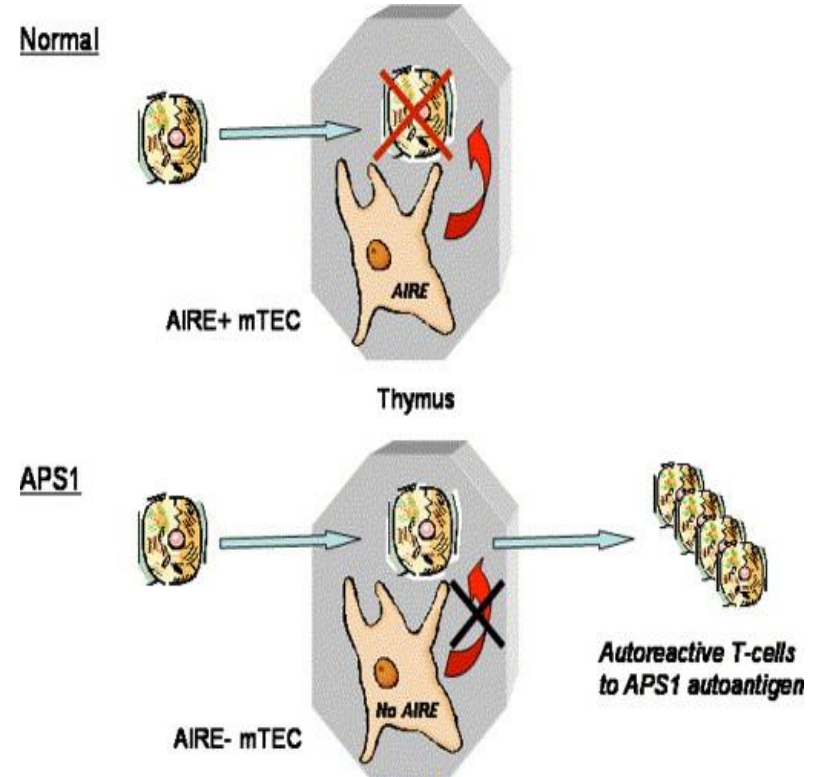
Protein değişiklikleri

- Mutasyonlar
- Translasyon sonrası proteinlerde modifikasyon
- Proteinlerin kovalent modifikasyonları
- Proteinlerin enzimlerle işlenmesi
- Denatüre olmuş proteinler



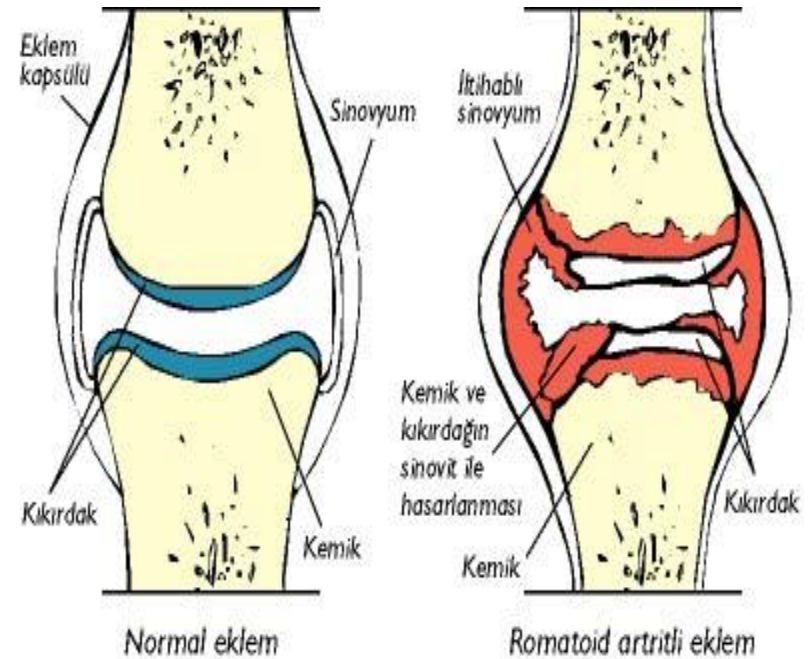
Mutasyon ve deęiřmiř proteinler

- AIRE
 - APECED-Otoimmun poliendokrinopati kandidiazis ektodermal distrofi sendromu
 - Otozomal resesif
 - AIRE varyantları
 - Hücredeki AIRE miktarında düşüş
 - Timusta ektopik protein ifadenmesi
- Mannoza bağlayan protein
 - İnfeksiyon ve otoimmünite riski
- Lyn, Fyn –antijen-resptör sinyal düzenleyici
 - SLE benzeri



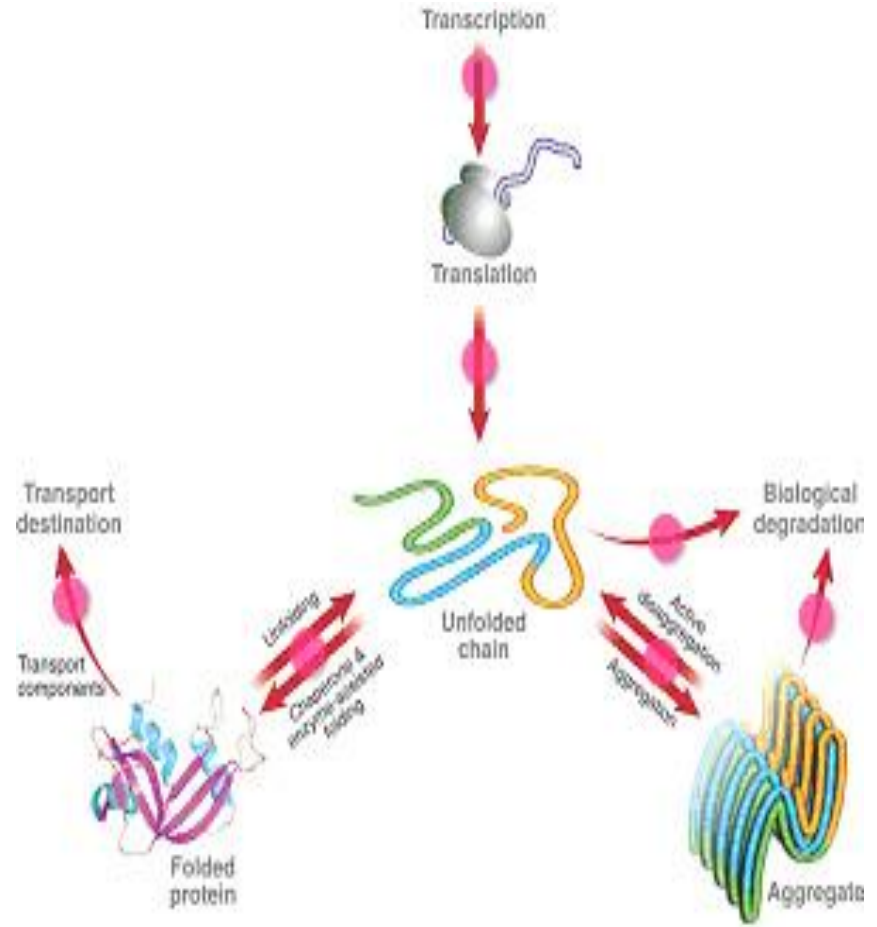
Translasyon sonrası değişim

- MHC ve TCR- antijen afinitesinde artış
- Antijen işleyen enzim aktivitesinde artış
- Aspartat karboksil ucu-isoaspartile değişikliği
 - T hücre fonksiyonunda değişme
- Arginin değişiklikleri
 - RA vb
- İnsan kollajen tip II glikozilasyon
 - RA
- vb



Bozuk proteinler

- Hatalı, yanlış yapı
- Üç boyutlu duruş hatası
- Isı-şok proteinlerinin ifadelenmesi veya fonksiyonlarında defekt
 - Otoimmün hastalıklarda tekrar

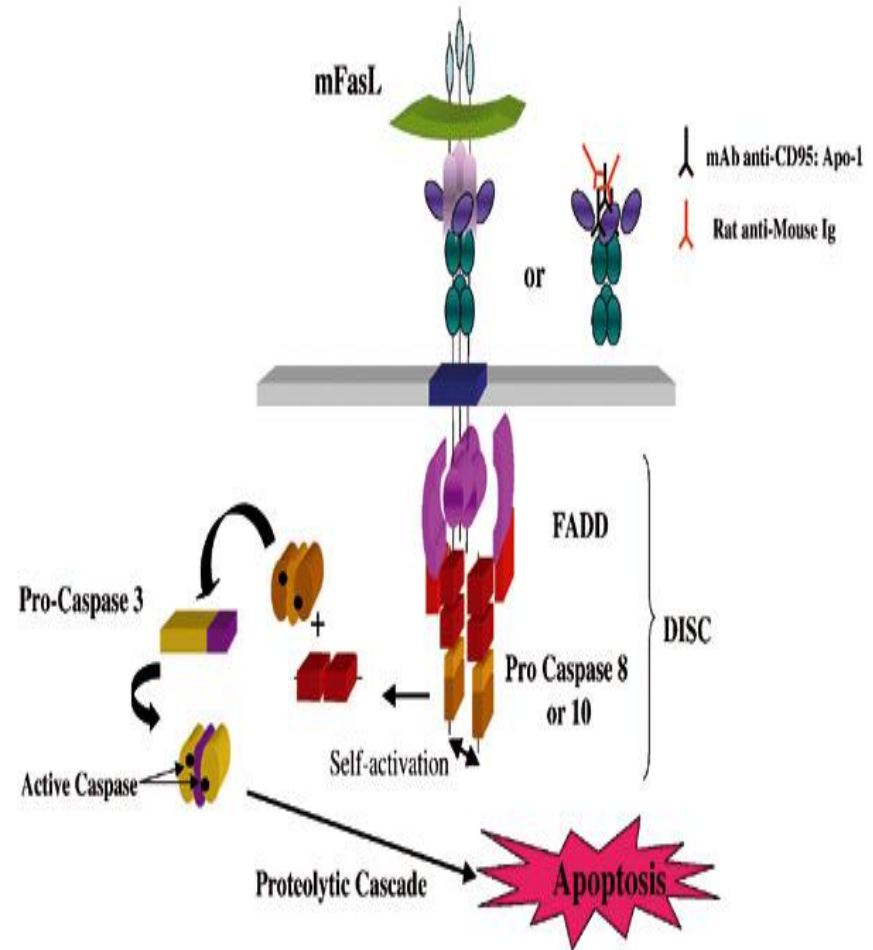


Korunmuş proteinler

immun sistemden izole edilmiş
proteinler

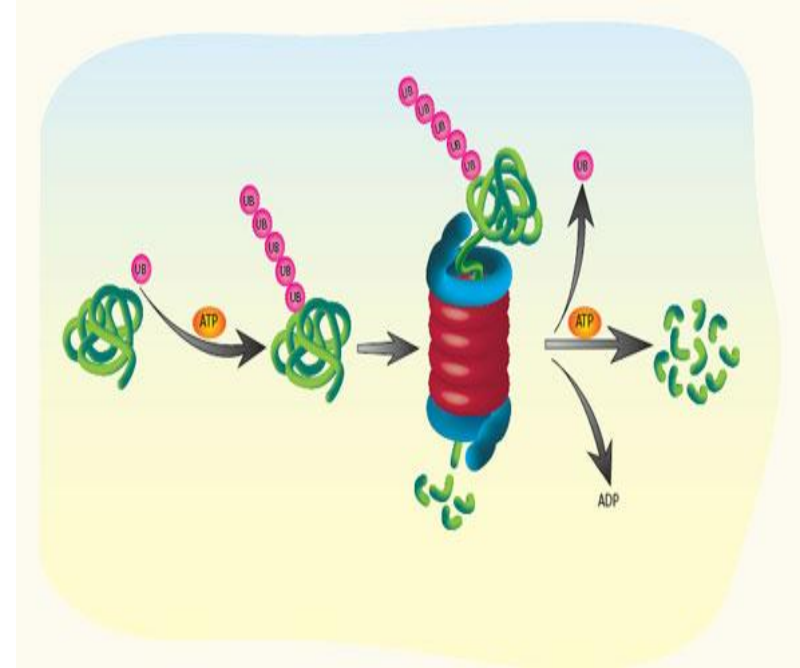
Apoptozis

- Programlı hücre ölümü, hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılma süreci
- Hücre hasarı
 - bileşenlerinin ortama salınması
 - sitoplasma, membran, nükleus
 - immun sisteme ulaşma
- Otoreaktif T hücrelerinin ortadan kaldırılmasında defekt
 - T1D
- Hücresel partikül veya artıkların temizlenmesinde defekt
 - SLE



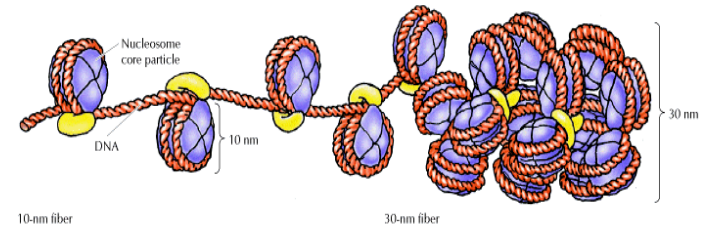
Proteozomlar

- Nükleus ve sitoplazmada-
büyük protein kompleksleri
- Hasarlı, yanlış katlanmış,
artakalan proteinlerin
degradasyonu
- Farelerde spesifik
proteozom defekti
– T1D



Nükleozomlar

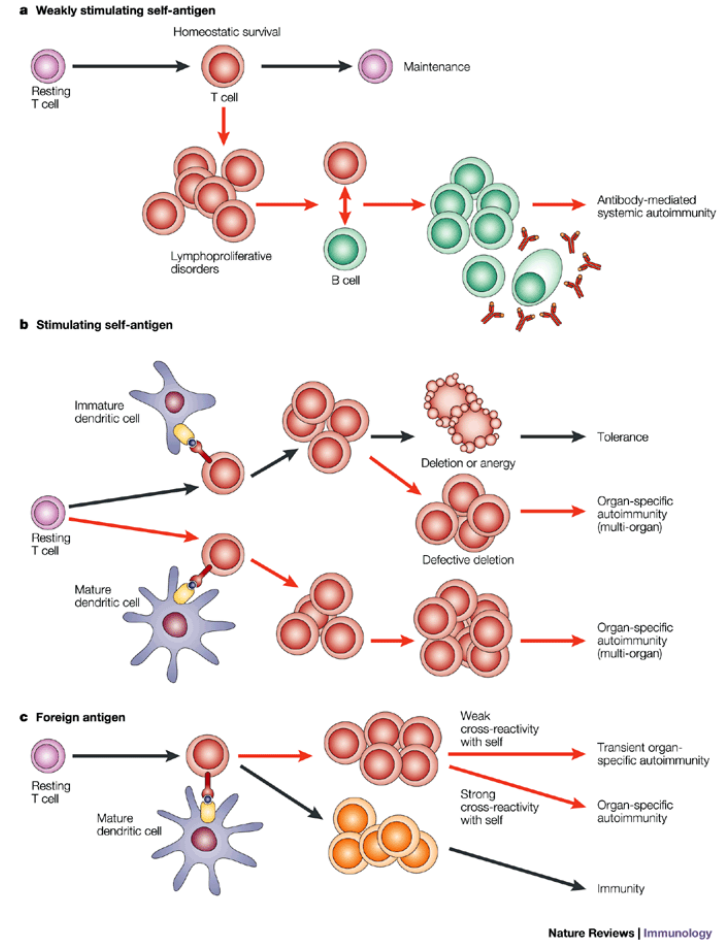
- Genetik bilgileri içeren temel birim
- DNA paketi ve gen ifadelenmesi
- DNA ve 4 çift histon
 - H2A, H2B, H3, H4
- İmmün sistemle karşılaşma
 - Otoimmünite
 - SLE



Düzenleyici mekanizmalarda bozulma

Tolerans eksikliği

- Öz antijenlere karşı yanıt
 - Merkezi toleransın bozulması
 - Periferik toleransın bozulması



Autoimmunity, 41: 123–132, 2008

Timustan otoreaktif T Hücrelerin Kaçışı



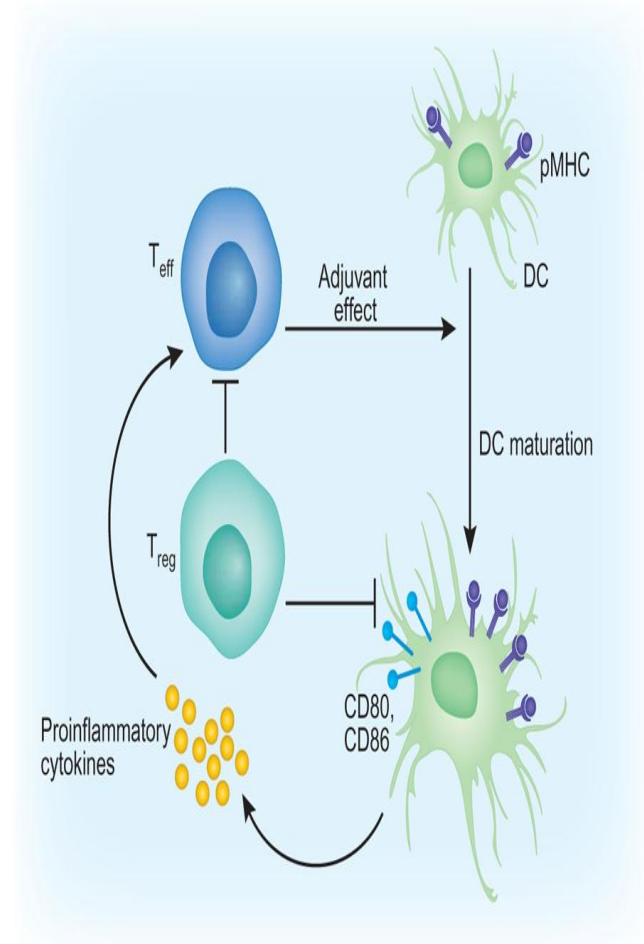
- Aynı türdeki antijenin timusta farklı ifade edilmesi
- MHC molekülleri için düşük afiniteli peptidler

Kriptik epitoplar

- Timik eğitim sırasında tanınmayan veya düşük seviyede tanınan
- Spesifik T hücrelerinin perifere gidişine izin verilir

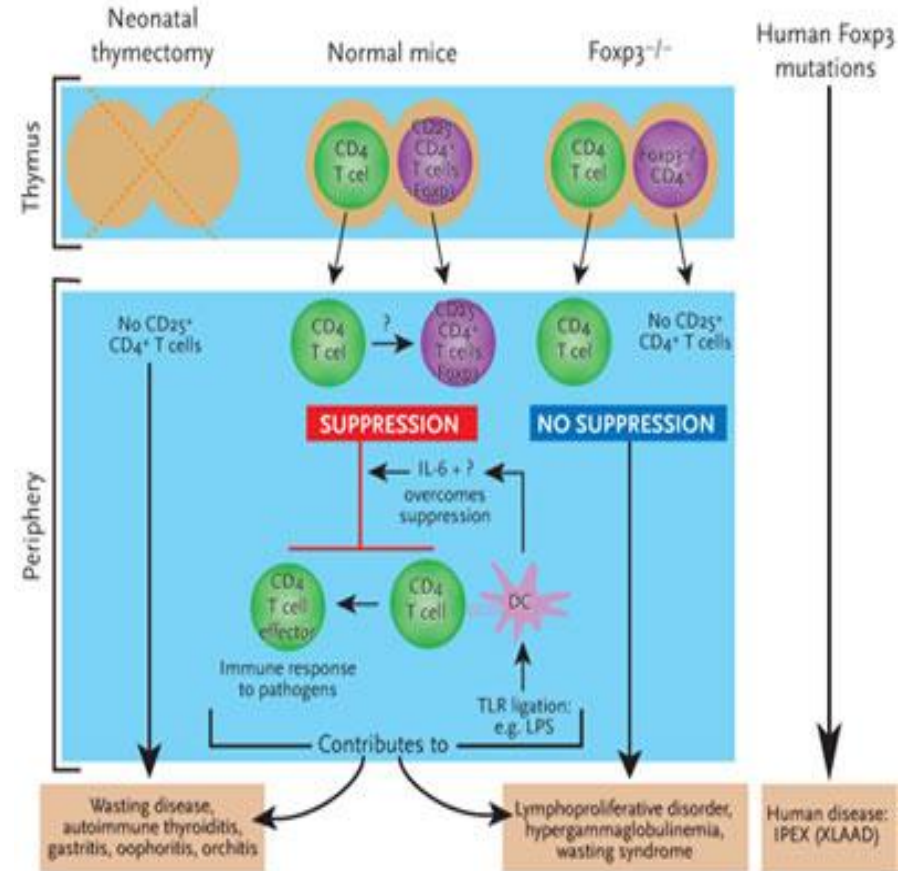
Periferal toleransta yetersizlik

- Düzenleyici T hücreleri (Treg)
 - Timus orijinlidir
 - CD4+CD25+ fenotipinde
 - *FOXP3* ifade eder-Transkripsiyon faktörü
 - ASH ve efektör T hücrelerini baskılama
 - Hücre-hücre etkileşimi
 - Sitokin (IL-10 and TGF- β) ve kemokinler
- Treg yok edilmesi (normal immün sistemden)
 - Otoimmün gastrit, pernisiyöz anemi, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, T1D, inflamatuvar barsak hastalığı
 - Treg verilmesi
 - Otoimmün hastalıklar düzelir
- Yapısal olarak CTLA-4 oluşturur



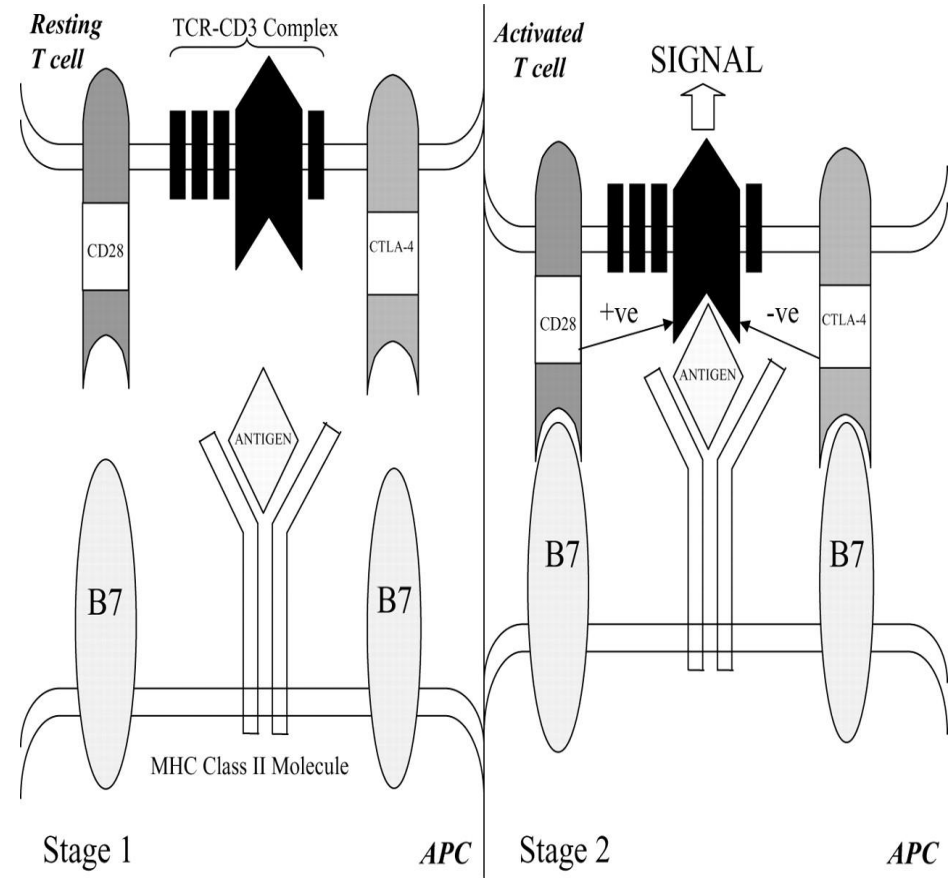
Foxp3'te Bozulma

- Mutant farelerde
 - X'e bağlı resesif inflamatuvar hastalık
- İnsanda
 - X'e bağlı (IPEX) sendrom
 - immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati
- Treg hücrelerinin gelişimini durdurur/işlevini bozar
 - Öz-reaktif T hücreleri hiperaktivasyonu



Sitotoksik lenfosit ilişkili antijen-4 CTLA-4

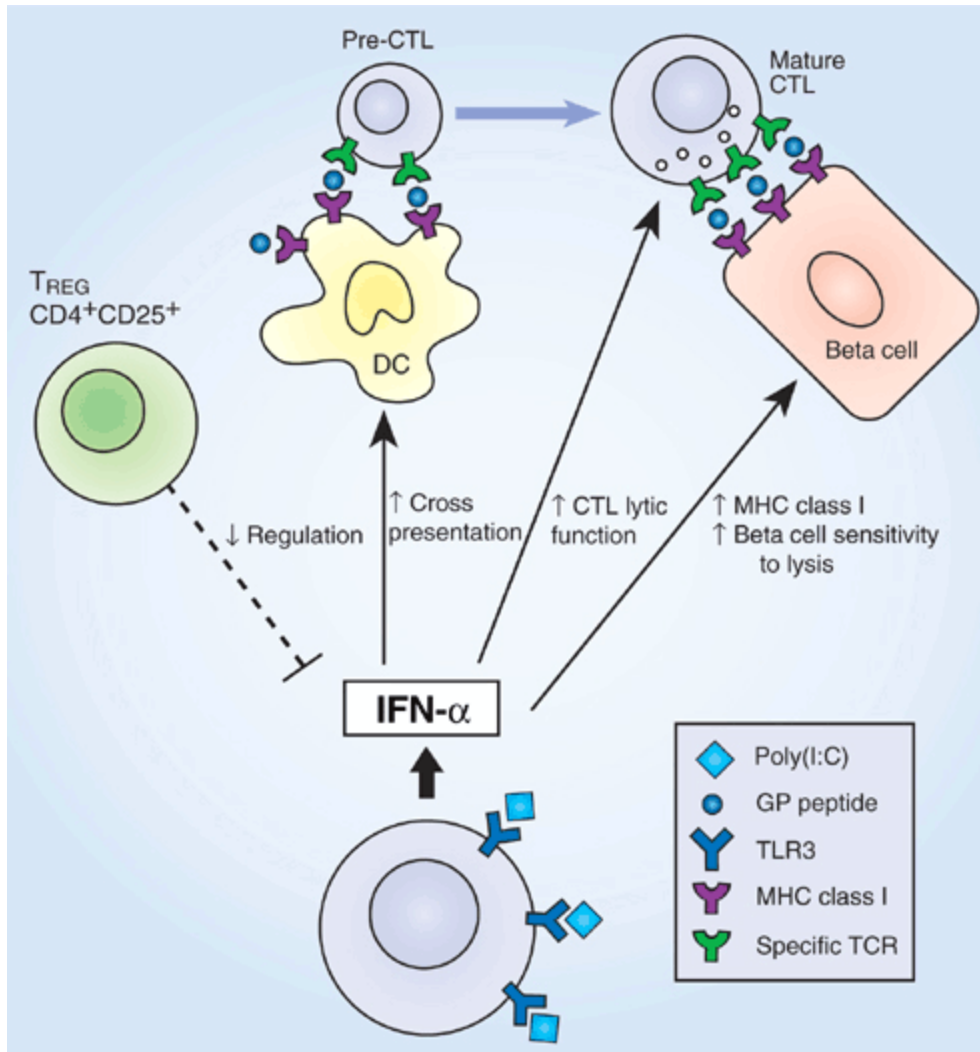
- T lenfosit ilişkili düzenleyici molekül
- CTLA-4 gen polimorfizm
 - OİH yatkınlıkta artış
 - T1D
 - Otoimmün tiroid hastalığı
 - SLE



Sitokinler

- Otoimmün hastalıklarda TNF ve IL1- α/β artar
- Doğal ve adaptif immün yanıt sırasında üretilirler
- Lipopolisakkarid ile TNF veya IL1- β seviyesi artırılırsa
 - genetik olarak duyarlı farelerde otoimmün hastalık
 - Genetik olarak dirençli soylarda tolerans bozulması

J Clin Invest. 2006; 116(9):2319



Functions of B cells that suppress autoimmunity

- Natural IgM autoantibodies
- T-cell anergy
- Suppress T_H1/T_H17 cells
- T_{REG} cell priming/expansion
- DC inhibition (IL-10)
- Regulatory cytokines: IL-10, TGF- β ...

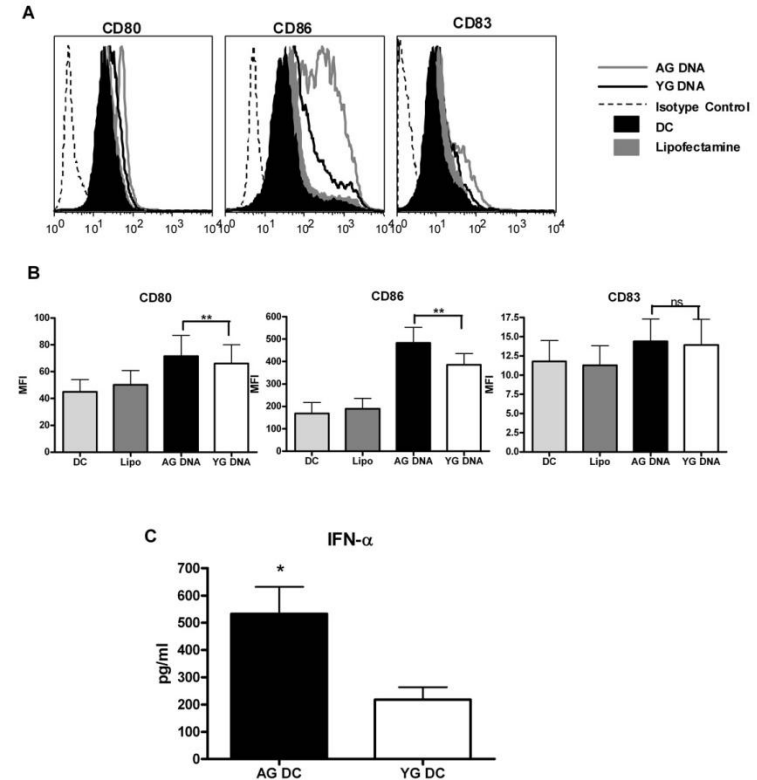


Functions of B cells that promote autoimmunity

- Pathogenic IgG antibodies
- $CD4^+/CD8^+$ T-cell activation, $CD4^+$ T-cell memory, T_{FH} -cell activation
- T_H1 , T_H2 , T_H17 cell development
- T_{REG} cell inhibition
- DC recruitment
- Proinflammatory cytokines: TNF, IFN- γ , IL-6, others
- Lymphotoxin-dependent ectopic lymphoid tissue formation

Yaşlanma

- Kronik inflamasyon
- Öz antijene reaksiyon
- Kanser
- TCR sinyal iletim yollarında aksamalar
- Toleransın bozulması



Yaşlı DNA daha immunojenik

AGING, [Vol 2, No 2](#) , pp 93-100

Çevresel Etkenler

- Hormonlar
- Diyet
- Toksinler
- İlaçlar
- UV
- Travma
- Sigara
- vb

Hormonlar

- Cinsiyet
 - otoimmün hastalıklı bireylerin yaklaşık %80'ni kadınlar
 - Erkeklerde; diabetes mellitus, ankilozan spondilit, inflamatuvar kalp hastalıkları daha sık
- Hormonlar,
 - Eksojen; diyet, ilaç, deri ürünleri
 - Endojen; steroidler
- Seks hormonları (doğal yada sentetik)
 - immun sistem hücrelerini reseptörleri yoluyla
 - immun hücreler direkt olarak etkileşime

Encyclopedia of Life Sciences, 2007

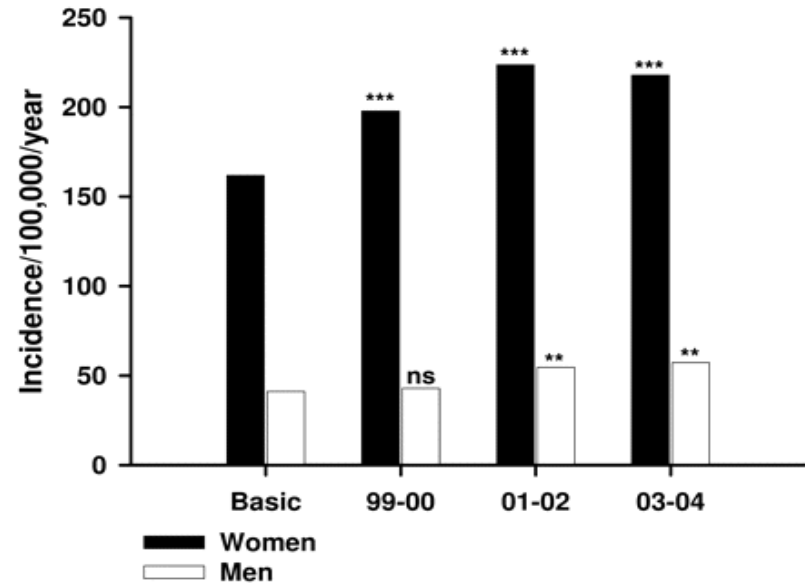
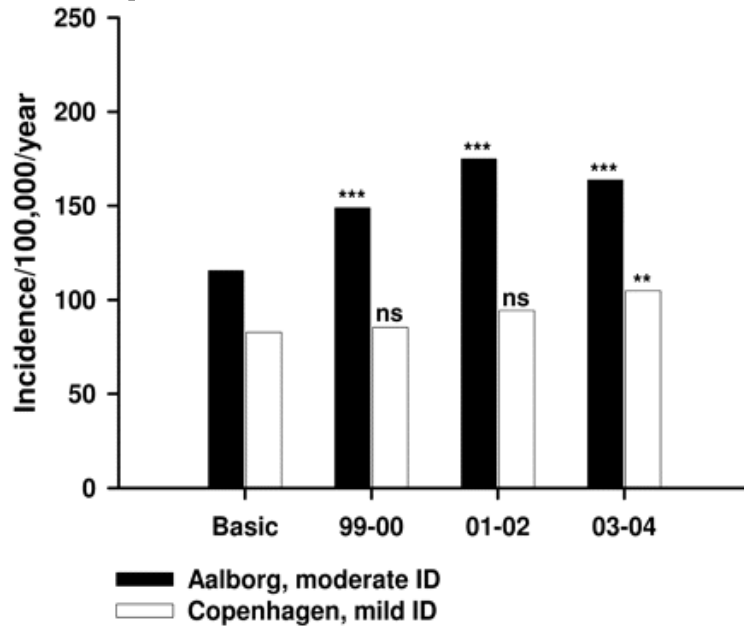
Diyet

- Kimyasal katkı maddeleri, pestisidler
- D vitamini yetersizliği
- İyotlu tuz kullanımı-otoimmün tiroid hastalığı artışı
 - İyot tiroid hormon prekürsörlerine bağlanır, tyroglobulini immün sisteme hedef haline getirir
- Çölyak hastalığı
 - Genetik duyarlı bireyler
 - Buğday gluteni ve arpa, çavdar ve yulaftaki benzer proteinlere aşırı duyarlılık

İyotlu Tuz kullanımı



- Danimarka, hipertiroidizm

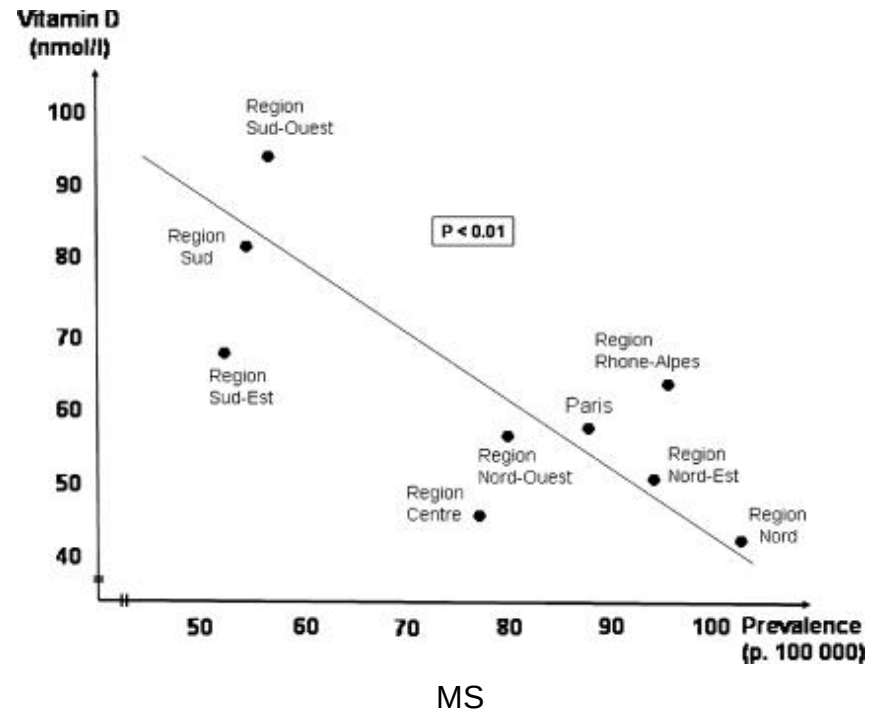


The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
Vol. 91, No. 10 3830-3834, 2006

D Vitamini



- 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)
- Antiinflamatuvar
- Sitokinlerin düzenlenmesi



J Neurol. 256: 1468–1479 2009

Toksinler/ilaçlar

- Toksinler, ağır metaller veya ilaçlar
 - Prokainamid ve hidralazin
 - lupus benzeri hastalıkları ve otoantikorlar
 - Penisilamin
 - Miyastenya graves
 - Alfa-metildopanın-
 - Hemolitik anemi
 - Civa, altın ve gümüş gibi çeşitli ağır metaller
 - Duyarlı fare klonlarında nükleer antijenlere karşı otoantikorlar

Encyclopedia of Life Sciences , 2007

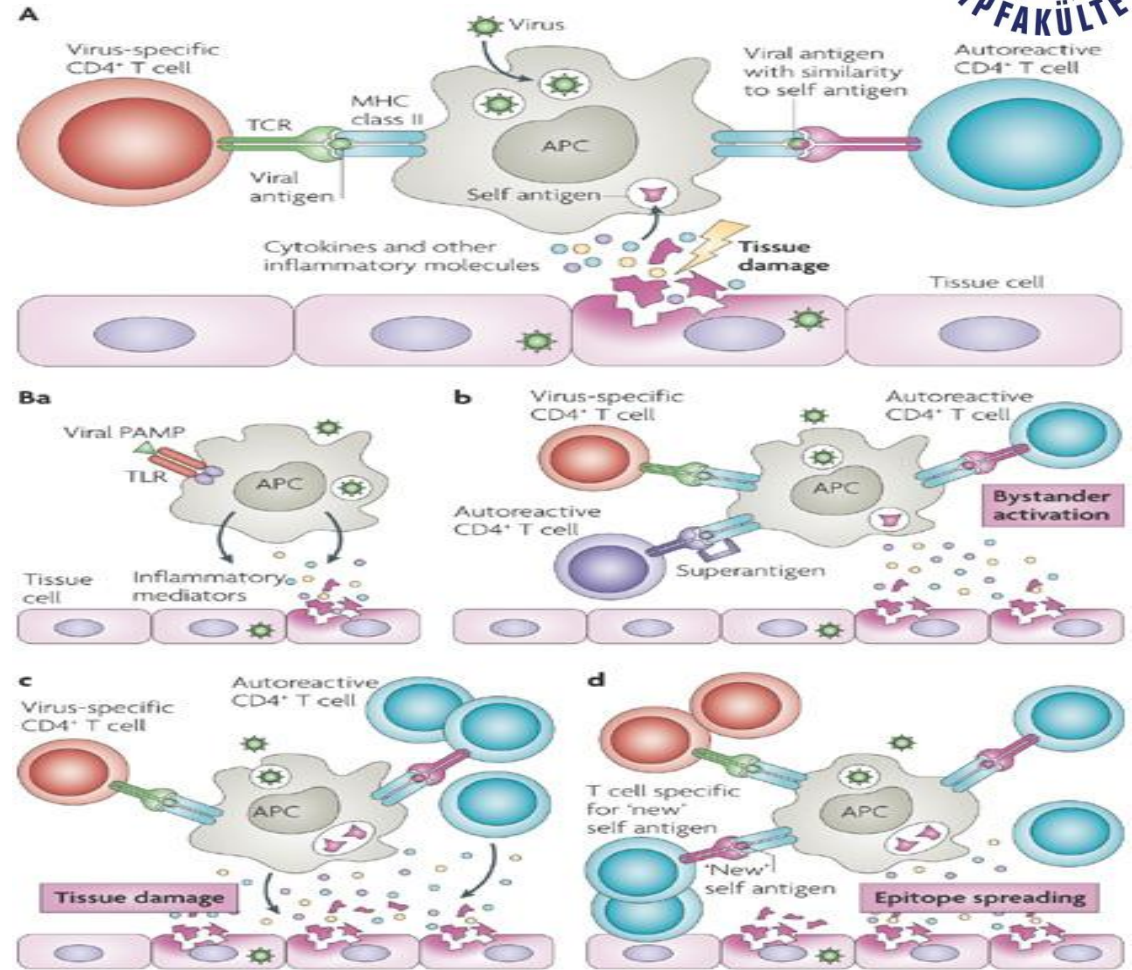
Travma

İnfeksiyonlar

- İnfeksiyonlar-otoimmün hastalıklar
 - Diabet
 - Cocksackievirus ve Cytomegalovirus
 - Multipliskleroz
 - Epstein–Barr virus ve kızamık virus infeksiyonlar
 - Romatoid artrit
 - Mycobacteria ve Epstein–Barr infeksiyonları
 - Myokardit
 - Cocksackievirus ve Cytomegalovirus infeksiyonları

İnfeksiyonlar

- Moleküler benzeşme (a)
- “Bystander” aktivasyon (b)
- Adjuvan etkisi
- Direkt hasar (Ba)
- Gizli otopeptidlerin salınımı (c)
- Antijenik yayılma (d)

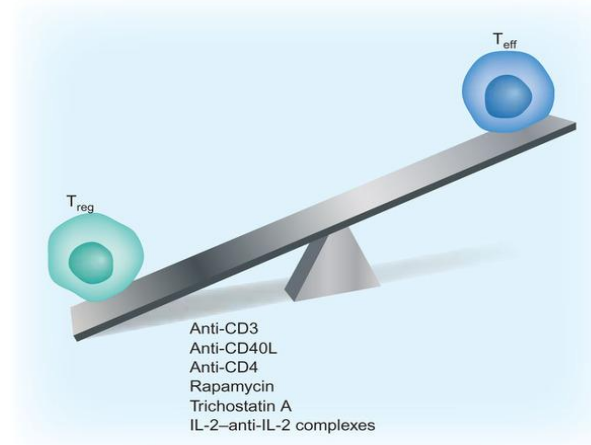


Sonuç

- Birden çok mekanizma
- Mekanizmalar tümüyle anlaşılamamış
- Ailelerde kümelenme
- Cinsiyete göre yatkınlık
- Çevresel ajanlar gerekli
- İnfektif mikroorganizmalar
 - Birçok mikroorganizmanın bir otoimmün hastalık ile ilişkili
 - Bir tip mikroorganizmanın birçok otoimmün hastalıkla ilişkili

Sonuç

- İmmun sistem
 - CTLA-4 vb inhibitör reseptörler,
 - IL-10 ve TGF- β antiinflamatuvar sitokinler
 - Düzenleyici T hücreleri
kontrol altında tutulur
- Efektör T hücreleri ile düzenleyici T hücreleri arasındaki denge
 - otoimmün hastalığın gelişmesi veya devam etmesi



Nature Immunology

11, 2010