

BÖLÜM 5

İMMÜNTOLERANS VE OTOİMMÜNİTE

Selime ERMURAT¹

GİRİŞ

Normal bağışıklık sisteminin en dikkat çekici özelliği, çok çeşitli etkenlerle reaksiyona girebilme yeteneğinin olmasıdır. İmmün sistemin sadece yabancı (non-self) antijenlere karşı immün cevap oluşturması ve kendi öz (self) antijenlerine karşı yanıt oluşturmaması beklenir. Vücudun normal lenfosit olgunlaşma süreci sırasında kendi antijenlerini tanıma yeteneğine sahip lenfositler üretmesine rağmen, bağışıklık sistemini aktive etmemesine 'İmmüntolerans/Self tolerans' denir (1).

İmmün tolerans, belirli bir antijene karşı bağışık yanıtın olmaması durumu olup, yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için şarttır. Fakat bu mekanizmalar başarısız olduğunda bağışıklık sistemi kişinin kendi antijenlerine karşı antikor (otoantikor)ve/veya otoreaktif T hücre üreterek kendi hücre ve dokularına saldırabilir. Bu durum 'otoimmünite' olarak bilinir ve neden olduğu hastalıklara 'otoimmün hastalıklar' denir (2).

Antijenle Karşılaşmanın Olası Sonuçları

Lenfositlerin spesifik antijenleriyle karşılaşması, üç farklı olasılığa yol açabilir (3).

İlk olasılık; Bağışıklık sisteminin 'klasik adaptif' tepkisidir. Lenfositler ve antijenler arasındaki karşılaşmayı takiben olağan tepki, MHC sınıf I veya sınıf II alelleri tarafından oluşturulan antijenik peptit için spesifik T hücre reseptörüne (TCR) sahip lenfosit klonunun aktivasyonudur. MHC sınıf I alelleri tarafından antijen sunumu, sitotoksik CD8+ T lenfositlerini, MHC sınıf II alelleri tarafından antijen sunumu ise CD4+ T helper lenfositleri uyarır. Her durumda, antijen/lenfosit etkileşimini izleyen ilk etki, lenfosit aktivasyonudur, bu da antijene özgü klonun proliferasyonu, genişlemesi ve fonksiyonel farklılaşması ile sonuçlanır (Şekil-1) (4).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD., Romatoloji BD., selimeermurat@hotmail.com



SONUÇ

İmmün tolerans, belirli bir antijene karşı bağışık yanıtın olmaması durumu olup, yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için şarttır. Bu mekanizmalar başarısız olduğunda ise bağışıklık sistemi kişinin kendi öz-antijenlerine karşı antikor (oto-antikor) ve/veya otoreaktif T hücre üreterek kendi hücre ve dokularına saldırabilir. Bu durum 'otoimmünite' olarak bilinir.

KAYNAKLAR

1. Paul WE (2003). *Fundamental immunology* (5th edition). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345:340.
3. Immunological tolerance and autoimmunity. Romagnani S. *Intern Emerg Med*. 2006;1(3):187-96. doi: 10.1007/BF02934736.
4. Abbas AK, Lichtman AH. (2007) *Temel İmmünoloji, İmmün sistemin Fonksiyonları ve Bozuklukları*.
5. Nossal GJ. Cellular mechanisms of immunologic tolerance. *Annu Rev Immunol* 1983; 1: 33-62.
6. Schwartz RH. Natural regulatory T cells and self-tolerance. *Nat Immunol* 2005; 6: 327-30
7. Marie JC, Letterio JJ, Gavin M, Rudensky AY. Natural regulatory T cells and self-tolerance. *Nat Immunol* 2005; 6: 327-30.
8. Ian R Mackay. Tolerance and autoimmunity. *Science, medicine, and the future Clinical review*. *BMJ* 2000; 321:93-6.
9. Rose NR. Autoimmune diseases: tracing the shared threads. *Hosp Pract* (1995) 1997; 32:147.
10. Rose NR. Predictors of autoimmune disease: autoantibodies and beyond. *Autoimmunity* 2008; 41:419.
11. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16:565.
12. Schur PH. Laboratory testing for the diagnosis, evaluation, and management of systemic lupus erythematosus: Still more questions for the next generations: A Tribute and Thanks and in Memory of my mentor: Henry G. Kunkel. *Clin Immunol* 2016; 172:117.
13. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, et al. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72:1026.
14. Lu R, Munroe ME, Guthridge JM, et al. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *J Autoimmun* 2016; 74:182.
15. Slight-Webb S, Lu R, Ritterhouse LL, et al. Autoantibody-Positive Healthy Individuals Display Unique Immune Profiles That May Regulate Autoimmunity. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:2492.
16. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1526.
17. Gutierrez-Arcelus M, Rich SS, Raychaudhuri S. Autoimmune diseases - connecting risk alleles with molecular traits of the immune system. *Nat Rev Genet* 2016; 17:160.
18. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, et al. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* 2007; 29:1.
19. Peng Zhang and Qianjin Lu. Genetic and epigenetic influences on the loss of tolerance in autoimmunity. *Cellular and Molecular Immunology* (2018) 15, 575-585.
20. Pianta A, Arvikar SL, Strle K, et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. *J Clin Invest* 2017; 127:2946.
21. Miller FW, Pollard KM, Parks CG, et al. Criteria for environmentally associated autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2012; 39:253.
22. Mackay IR, Leskovsek NV, Rose NR. Cell damage and autoimmunity: a critical appraisal. *J Autoimmun* 2008; 30:5.
23. Rose NR. Negative selection, epitope mimicry and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2017; 49:51.
24. Elson CO, Alexander KL. Host-microbiota interactions in the intestine. *Dig Dis* 2015; 33:131.
25. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013; 2:e01202.
26. Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, et al. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:947.
27. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Viruses as adjuvants for autoimmunity: evidence from Coxsackievirus-induced myocarditis. *Rev Med Virol* 2005; 15:17.
28. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:462.
29. Ascherio A, Munger KL. EBV and Autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 390:365.
30. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 2001; 344:655.
31. King C, Ilic A, Koelsch K, Sarvetnick N. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell* 2004; 117:265.
32. Meffre E, O'Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. *Immunol Rev* 2019; 292:90.
33. Pisetsky DS. The central role of nucleic acids in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *F1000Res* 2019; 8.
34. Blanco P, Viallard JF, Pellegrin JL, Moreau JF. Cytotoxic



- T lymphocytes and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:731.
35. Gregersen PK. Modern genetics, ancient defenses, and potential therapies. *N Engl J Med* 2007; 356:1263.
 36. Emmi L, Romagnani S. Role of Th1 and Th2 cells in autoimmunity. In: *The Autoimmune Diseases*, Rose NR, Mackay IR (Eds), Academic Press, San Diego 2006. p.83.
 37. KLİMUD. (2015) Klinik örmekten sonuç raporuna uygulama rehberi.
 38. Braunwald E, et al. (2004) *Harrison principles of internal medicine*.
 39. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993; 14:426.
 40. Pisetsky DS. Fulfilling Koch's postulates of autoimmunity: anti-NR2 antibodies in mice and men. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2349.