

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

İmmünoloji-Romatoloji

Romatolojik Hastalıkların İmmünpatogeneze Yeni Görüşler

Dr. Seza ÖZEN*

Romatolojik hastalıklar çeşitli organlarda inflammatuar değişikliklerle karakterize multissistem hastalıklarıdır (1). Serüptomatoloji ve patolojilerindeki benzerlikler olmasına karşın, her birinde hedef organlar o hastalığa özgül bir kalıba göre belirlenir (1). Romatolojik başatlıklarda inflamasyonun nedeni kesinlik kazanmamış olmakla beraber son yıllarda immün patogeneze çalışmaları yoğunluk kazanmış, bu hastalık grubunun otoimmün karakteri belirginleşmiştir. Bu yazıda romatolojik hastalıkların immünpatogeneze yeni görüşlerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Romatolojik hastalığın oluşması için öncelikle yeterli T hücre fonksiyonunun olması gereklidir (2). Gerçekten immünolojik sistemin karmaşıklığı ve zenginliği bir yandan çevreye karşı organizmanın kendisini korumasında yeterlilik sağlarken, öte yandan onu iç dengesinde en küçük değişikliklere bile duyarlı hale getirmektedir (2). "Kendi"sini ("self") tanıma kontrol mekanizmalarının kırılması, T hücrelerinin "kendi"sine karşı inflammatuar olayı başlatmasına yani otoimmüniteye yol açmaktadır (3). T hücrelerinde kendi-yabancı ("non-self") ayırımı, embriyogenez sırasında timustaki eğitimlerinde, ULA molekülleri ile ilişkili olarak öğretilmektedir (4).

Romatolojik hastalıkların etiopatogenezi iki temel faktör önemlidir. Bunlardan biri hastanın immünogenetik özellikleri yani majör histokompatibilite (MHC) genlerinin kodladığı doku antijenleridir (HLA). İkincisi ise hastanın immün sistemine çevreden gelen "uyan"dır ki burada genel anlamda enfeksiyon ajanlarının etkileri ortaya konmaktadır (2,5).

Class I ve Class II antijenleri ile organizma "kendisini", "yabancı"dı ayırır ve yabancı olana karşı savunmasını başlatır (2,4,6). Class I antijenleri HLA-A, B, C moleküllerinden, Class II ise HLA-DP,

DQ;DR moleküllerinden oluşmaktadır. Belirli HLA antijenleri ile romatolojik hastalıklar arasındaki ilişkiler, iyi bilinmektedir (2,3) (Tablo 1). HLA antijenleri söz konusu romatolojik hastalığın artmış insidansından sorumlu tutulmaktadır. En iyi tanımlanan ilişkilerden biri ise ülkemizde iki kez bildirilmiş olan Behçet hastalığında HLA-B5'in sıklığıdır (7,8). Behçet hastalığında B5'in %84'e varan oranlarda bulunması nedeniyle bu HLA grubunun varlığının tanı kriterleri arasında yer alması da önerilmiştir (8).

Yine enfeksiyöz ajanlar romatolojide güncellik kazanan bir konudur. Antijenik kapılıyla immün cevabın, yerleştikleri yerde veya hedeforganda uyandırılmasına yol açabilirler (2). Romatolojik hastalıklarla ilişkisi çok iyi bilinen enfeksiyon etkenleri arasında Lyme hastalığında Borrelia burgdorferi ve romatizmal ateşte streptokoklar sayılabilir; ancak enfeksiyonla ilişki her zaman bu örneklerde olduğu kadar kesin kanıtlanmamıştır (4).

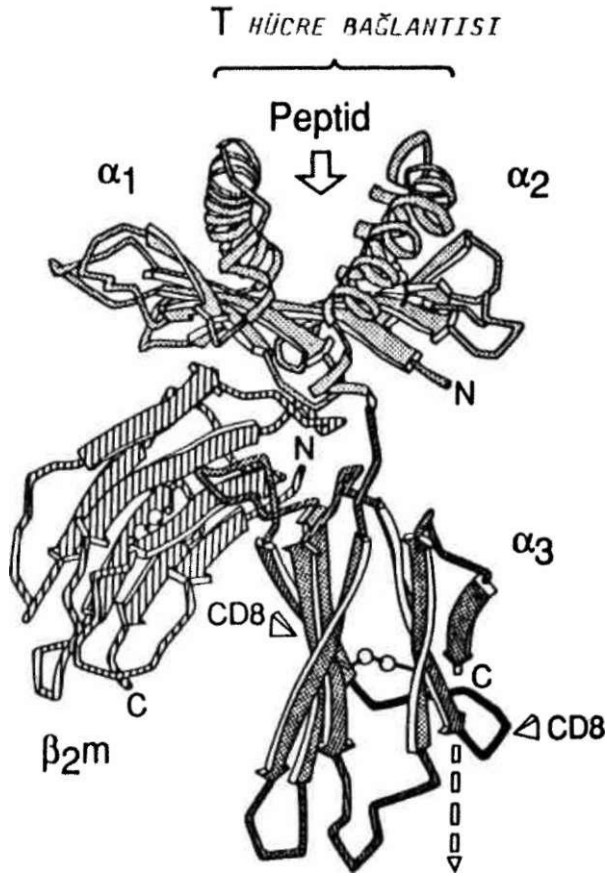
HLA antijenlerinin kristalografik yapısı çözümlendiğinde zincirler arasında bir çukurun (groove)

Tablo 1. Bazı romatolojik hastalıklarla birlikte belirli HLA sınıflarının bulunma yüzdesi

HASTALIK	HLA	%
Ankilozan Spondilit	HLA - B27	90
Behçet	B5	41 *
Reiler Serüptomii	B27	79
Psoriasis artrit	B38	23
Sjögren	DR3	78
Dennalomyozit	DR3	74,4
SLE	DR3	70
Romaloid Artrit	DR4,5	56,50
Skleroklerma	DR 5	53

*Ülkemizde %84'e varan oranlarda bildirilmiştir.

*Hacettepe Univ. Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Patoloji Ünitesi
ANKARA



Şekil 1. HLA-I molekülü

varlığı ortaya çıkmıştır (6,9). Genel anlamda, T hücrelerinin işlevine başlayabilmesi için antijenin işlem göreyerek peptid halinde HLA molekülü tarafından, bu çukurda T-lenfositine sunulması gerektiği kabul edilmiştir (4,6,9,10) (Şekil 1). Class I endojen yolla gelen antijenleri, peptidler şeklinde bu çukurda sitotoksik T-lenfositlerinde (CD8+) sunar. Class I endojen yolla gelen antijenleri, peptidler şeklinde bu çukurda sitotoksik T-lenfositlerine (CD+) sunar. Class II ise ekstrasellüler antijenlere, ekzojen yolla işleyip peptidleri yardımcı T hücrelerine (CD4+) sunar (4,6). Diğer hücreler arası bağlar da kurulduktan sonra uyarılan T-lenfosit, lenfokinleri ve gelişen sekonder olaylar aracılığı ile immünolojik reaksiyonu başlatmaktadır. CD8 T-lenfosit reseptörünü taşıyan sitotoksik bir T-lenfosit söz konusu ise sonuç hü-

crenin sunulmasında peptidlerin yarıştığı bir inhibisyonun ("kompetitif inhibisyon") da söz konusu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Peptidli modelin otoimmünitenin, hatta kanserin ve transplantasyonun temelini oluşturduğu artık yayın kabul görmektedir (5,9-11). İşleme uğrayan peptid, otoimmünitede yabancı bir antijenle çapraz reaksiyon veren orgnazimanın kendi proteini; kanserde kanser hücresi veya reseptörlerinin bir protein kesimi; transplantasyonda ise yabancı (verici) HLA antijeninin bir parçası olabilir. Romatolojide en gözde immün patogenetik kuram olan moleküler benzerlik ("molecular mimicry") kuramı da bu modelle açıklanabilmektedir. Moleküler benzerlik kuramını açıklamak için genellikle örnek olarak ankilozan spondilit (AS)-NMA-B27 ilişkisi kullanılır (10,11). Ankilozan spondilitli hastaların %90-96'sında HLA-B27 antijeni vardır (Ancak HLA-27) molekülü bulunan bireylerin sadece %2'sinde hastalık gelişir). Ankilozan spondilitin HLA-B27 bulunan şahıslarda olmasının nedeni, çukurun strüktürel yapısı nedeniyle açıklanabilir. AS örneğinde moleküler benzerlik kuramının 2 açıklaması vardır. İlkine göre normal şartlar altında burada bir endojen peptid, T-hücre tarafından tanınamayacak veya timsutak eğitimde klonal delesyona uğrayamayacak kadar düşük miktarlarda sunulmakta olabilir. Enfeksiyon ajanının benzer bir peptid kesimi fazla miktarda T-hücresine sunulursa artık T-hücreleri sensitize olarak, daha önce reaksiyon vermedikleri peptidlere karşı da cevap oluşturabilirler (11,12). İmmün cevabın sadece belirli eklemlerde-hedef organlarda oluşması ise gerekli ortam ve belki uygun pH koşullarının sadece orada olmasına ve çukurun o konumda uygun olması ile açıklanabilir (11).

İkinci yorumda ise dışarıdan gelen enfeksiyon ajanının, belki başka bir HLA ile sunulan peptidine orgnaizma yanıt verir. Ancak bu peptidin HLA-B27'nin kendisine benzerliği nedeniyle, HLA-B27 bulunan kendi elementlerine karşı da sitotoksik cevap oluşmaktadır (4). Bu anlamda Klebsiella'nın beş aminosatinin, HLA-27 çukurunun kenarını oluşturan beş aminosait ile aynı dizilimde olmaları ilgi çekicidir (12).

Romatolojik hastalıklarda immünpatogenezle ilgili çalışmalar immüneterapi dalını da geliştirmektedir. Gelecek yıllarda tedavide, nonsteroidal inflamatuvar ilaçların yanında monoklonal antikorlar ve yeni sentezlenen yapay peptidler de gündemde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Schauer JG, Wedgwood RJ, Rheumatic diseases of childhood. IN:Behrınan RH, Vaughan VC and Nelson WE(eds). Nelson Textbook of Pediatrics (13th ed). Philadelphia, WB Saunders Co 1987; 513-55.
2. Beimet JC. Etiology of rheumatic diseases. In; Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology. 3 rd ed. Philadelphia: WD Saunders 1989:38-147.

3. Nakamura RM, Binder WL. Turret concepts and diagnostic evaluation of autoimmune disease. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:869-77.
4. Schwartz BD. Infectious agents, immunity, and rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1990; 33:457-65.
5. Belch HP, Cntolo M, Dequeker J, Kahn MF, Panayi GS, Schumacher III., Veys F.M. ideas for the therapy of rheumatoid arthritis: From folk medicine to molecular science. XII It It European Congress of Rheumatology (seminar lx>k) Budapest, Syntex hit Ltd, 1991.
6. Solbach W, Moll H, Rollinghoff M. Lymphocytes play the music but the macrophage calls the tune. *Immunol Today* 1991;12:4-6.
7. Solbach W, Moll H, Rollinghoff M. Lymphocytes play the music but the marrohage calls the tune. *Immunol Today* 1991; 12:4-6.
8. Yazici H, Yalcin B, Mnftuoglu A. The high prevalance of HLA-B5 in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1977; 30:259-61.
9. Bjorkman PJ, Saper MA, Samroui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigens. *Nature* 1987; 329:506-12.
10. Townsend A, Bodmer A. Antigen recognition by class I-restricted T lymphocytes. *Ann Rev Immunol* 1989; 7:601-24.
11. Benjamin R, Parham P. Uilt by associatioii:HLA-B27 and anklyolisgn spondylitis. *Immunol Today* 1990; 11:137-42.
12. Weiss E11, Bloemer K, Doerner C et al. Molecular biology of the HLA-B27 locus. *Br J Rheum* 1988; 27(snpl II):12-8.