

Moleküler taklit: Otoimmün karaciğer hastalıkları bir model olabilir mi?

Dr. Tarık AKAR¹, Dr. Hakan BOZKAYA²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Otoimmün hastalıkların gelişmesinde sorumlu olan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammamakla birlikte şu an için elimizde önemli bir bilgi birikimi ve çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Her ne olursa olsun temel patoloji, kendi proteinlerimize karşı olan toleransın kırılması ve böylece immunopatolojik hasarın başlamasıdır (7). En ilgi çekici hipotez yabancı maddelerin başlattığı kros-reaksiyon sonucu gelişen immunopatolojik hasar modeline dayanan moleküler taklit konseptidir (6). Gerçekten şu an için elde edilen veriler romatizmal ateş, Reiter's sendromu, miyastenia graves, insüline bağımlı diyabet gibi pek çok otoimmün hastalığın patolojik mekanizmasında moleküler taklitin rolü olabileceğini desteklemektedir (3). Moleküler taklitin otoimmün hepatit ve primer bilier siroz (PBS) atogenezinde rolü olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır.

MOLEKÜLER TAKLİT TEORİSİ

Otoimmün hastalıkların insanda gelişme mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Kendi proteinlerimize otoimmün cevabın oluşmasında açıklayıcı mekanizma olarak otoantijenler ile eksojen moleküller arasındaki moleküler taklit sıklıkla düşünülen bir teoridir. Otoimmün hastalıklarda otoantijenler ile çeşitli infeksiyon ajanlarının pro-

tein ürünleri arasında moleküler homoloji gösterilmiştir (8). Eğer moleküler taklit ile bir otoimmünite gelişmiş ise, bunun T hücreleri düzeyinde kros-reaktivite ile olması gerektiğine inanılır.

Moleküler taklit orijinal immünojen maddelerle vücut hücresi molekülleri arasındaki çapraz reaksiyon sonrası gelişen otoreaktif lenfosit aktivasyonu ve otoantikor yapımı ile oluşabilecek bir immün cevap olayıdır. Temel olarak bu teori grup A streptokokal membranı ile kardiyak miyozin membranı arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan romatoid ateş hastalığında yer bulmuştur (3).

İNFEKSİYON AJANLARI VE MOLEKÜLER TAKLİT

Mikroorganizmalar ve kimyasal maddeler ile immün toleransın nasıl aşıldığı tam olarak bilinmemektedir. Bir çok viral ajanın hedef organı karaciğerdir. Virus örneğinde olabileceği gibi her ne etkenle olursa olsun T hücre cevabı başladığında anormal proinflamatuar sitokin üretimi ve MHC ekspresyonu başlar. Bu yolla söz konusu etkenlerle ortaya çıkan inflammatuar olayın kendisi bir tetikleyici olarak rol oynuyor olabilir. Bu koşullarda infeksiyon ajanı ile doku proteini arasında bir benzerlik olmadan ortaya çıkan immün yanıt hassas bir ortam yaratabilmektedir.

Tip 2 otoimmün hepatitin serolojik göstergesi anti-LKM1 antikoru cytochrome P450D6 epitoplardan birine karşı oluşmuştur (7). Bu antikorun kronik hepatit C hastalarının dolaşımında saptanabildiği bilinmektedir. Kammer ve arkadaşları insan cytochrome P450D6 ile Hepatit C arasında homoloji tesbit etmişler ve bu nedenle T hücre cevabının başladığını ve bunun da virüsle indüklenmiş otoimmüniteye yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. (8) Sjogren sendromu ve romatoid artrit, insan T hücre lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1) ile birlikteliği de ileri sürülmüştür. Chagas hastalığında tripanozoma kruzi ve kardiyok myositlerde eksprese olan çeşitli proteinler arasında homoloji bir başka örneği oluşturmaktadır (3). Her ne kadar şu an için yeterli kanıt olmasa da virus-otoimmünite ilişkisine en güzel örnek insan parvovirüs B19 ile sjögren sendromu birlikteliğidir.

Virusların ötesinde bakteriyel etkenlerin rolüne dair de hatırı sayılır örnek vardır. Bakteriyel ısı şok proteinleri, özellikle mikobakterilerin Hsp65 molekülleri taklit için popüler bir adaydır. Dahası insan süperoksit dismutazının aminoasit dizilimleri mikobakteriyel Hsp65 ile %50-70 benzerlik gösterir (1). PBS ve moleküller taklit hakkında birçok delil sunulmuştur. Bir çok gösterge PBS hastalarında major mitokondrial otoantijen pyruvate dehidrogenase-E2 (PDC-E2) subunitesine karşı oluşmuş T hücre cevabının olduğunu göstermektedir. Bu yanıt özellikle PDC-E2'nin lipit yapısına karşı oluşmuştur. Bununla beraber ortaya çıkan bu T hücre yanıtının hastalık patogenezindeki rolü halen iyi ortaya konamamıştır. Epidemiyolojik çalışmalarla PBS hastalarında kronik bakteriyel enfeksiyon, etken olarak düşünülmüş ve özellikle tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları üzerinde durulmuştur. Butler ve arkadaşları tekrarlayan üriner sistem hikayesi veren sağlıklı kişilerde %52 oranında PDC-E2 spesifik AMA tespit etmişlerdir. Bu oran kronik karaciğer hastalıklarında %19, normal kontrol grubunda ise %4 tür. Bu da PBS oluşumunda E. coli nin neden olduğu tekrarlayan üriner enfeksiyonun etkili olabileceğini göstermiştir (4).

Vilagut ve arkadaşları PBS'li hastalarda mycobacterium gurdanese nin ısı şok proteinleriyle mitokondrial otoantijenler arasında çapraz reaksiyon göstermişlerdir (9). PDC-E2 ile dallanmış zincirli keto-asit dehidrogenaz (BCOADC-E2) arasındaki çapraz reaksiyon oluşması mycobacterium gurdanese PBS'nin olası etolojik faktörleri arasında sokmuştur.

PDC-E2 mitokondride bulunur ve 2-oxo-asit dehidrogenaz ailesinin bir komponenti olan dehidrolipoil dehidrogenazdır. Bu, E. coli, N. meningitis, T. buruceinin membran fraksiyonlarında da vardır. Özellikle N. meningitisin 11 aminoasitten yapılmış lipoil PDC-E2'si, büyük benzerlik gösterir.

PBS'DE T HÜCRELERİ VE MOLEKÜLER TAKLİT

PBS de olan çapraz reaksiyonları T hücre düzeyinde görmektedir. Öncelikle E. coli PDC-E2 ile insan PDC-E2 arasında çapraz reaksiyon ortaya konmuştur. PDC-E2 polipeptidinin ExDK dizilimi E. coli PDC' de de bulunur.

EXDK'nın rolü

Yeni çalışmalarda PDC-E2 163-176 pozisyonlarına spesifik T hücre klonları, PDC-E2 36-49 ve OGDC-E2 peptid 100-103'ün her ikisine de çapraz reaksiyon verir. Bunların her ikisinde ExDK dizilimi vardır. PDC E2 spesifik T hücre klonları, HLA DR- alfa zincir peptid 82-95 ve insan glikojen fosforilaz Beta peptid 354-367 ye PDC-E2 ye benzer oldukları halde kros reaksiyon göstermez, çünkü ikisinde de ExDK dizilimi yoktur (6). Yine T hücre klonları E. coli PDC-E2 ye cross reaktif olduğu halde P. putida dan elde edilen PDC-E2 ye reaktif değildirler çünkü burada da ExDK dizilimi yoktur. Böylece enfeksiyona cevap veren T hücreleri E. coli PDC-E2 nin lipit yapısını tanıyabilir veya MHC PDC-E2 den ExDK ekspresyonunu artırır. Bu abberan ekspresyon genellikle regional lenf nodlarında ve karaciğer veya üriner sistemin drene olduğu mukozal lenf nodlarında olur. Bu aktivitenin otoimmün kaskadı ve bilier destrüksiyonu başlatıldığı, burada AMA'nın rolü olduğu düşünülmüştür.

Neyazıkki PBS de etken olarak tek bir ajan suçlanamamaktadır. Çünkü PBS muhtemelen "vur ve kaç" taktiğinin olabileceği bir hastalıktır. Bu yüzden etyolojik ajan hastalığın sonraki dönemlerinde ortada yoktur (6).

Bilier duktal epitelyal hücreler ve moleküler taklit

Bilier epitel hücrelerin moleküller taklitte ki rolü PBS'li hastalarda hücre yüzeyinde hastalığa spesifik PDC-E2 – spesifik monoklonal ab (mab) ların gösterilmesiyle ortaya konmuştur. Yaklaşık bütün insan dokularında mitokondri bulunmasına rağmen neden özellikle 2- Oxo dehidrogenaz enzimine karşı selektif otoantikörler geliştiği ve niçin otoimmün reaksiyonun biliyer epitelyal hücreler-

erde geliştiği iyi anlaşılamamıştır (3). Bu sorulara cevap belki de biliyer epitelyal hücrelerin spesifik antijenleri seçkin ve ayrıcalıklı olarak sunması ile açıklanır.

Bu soruyu yanıtlamak için PDC-E2 spesifik mAb'lar kullanılabilir. Hücre apikalinde hastalığa spesifik sadece 2 mAb üretimi olur. Primer Bilier Siroz da, major mitokondriyal otoantijen olan pyruvate dehidrogenase complex (PDC-E 2), yüksek oranda bakteri, maya ve memelilerde de bulunur (2). Anti-PDC-E2 hem insan hem de bakteri mitokondrisine etki gösterir. Muhtemelen PDC-E2 T hücre epitopları, mikrobial proteinlerce taklit edilir. (örneğin E. COLI PDC-E2). Daha ötesi PBS de antijen sunumu Bilier Endotelyal Hücrelerin yüzeyinde de olabilir. Bunlar PDC-E2 benzer materyal ekprese ederler ve T lenfositlerle aktive olmuş Antijen Sunan Hücreler gibi davranırlar (2).

Moleküler taklit mekanizmasına örnek olarak primer bilier siroz

PBS de AMA'nın olası olarak neden olabileceği doku hasarını ortaya çıkartmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Birincisi İg G tolerize farelerde yüksek titre de AMA transfüze edilmiş ama etkisiz olmuştur. Krams ve arkadaşları ağır immün yetmezlikli farelere insan lenfosit enjekte ettiklerinde her ne kadar duktular hasar oluşmuşsa da, spesifik olarak PBS'deki değişikliklere rastlanmamıştır (5). Daha ileri bir nokta ne izotip nede AMA antijen spesifitesi hastalık progresyonu ile paralellik göstermiştir. Birçok çalışmada PBS'de normal ve başka karaciğer hastalıklarında da yüksek titre AMA düzeyi tespit edilebilmektedir. Van de Water ve arkadaşları fluoresan mikroskopisinde biliyer epitel hücre yüzeyinde AMA ile immün reaktif materyalleri göstermişlerdir. İlginç bir bulgu da PBS li hastaların tükürük, safra, hatta idrarlarında yüksek titrede İgA sekresyonu saptandı.

Van de Water, PBS li hastaların karaciğer biyopsi materyallerinde T lenfosit düzeylerine bakmış, burada CD 4+, CD 8- ve $\alpha\beta$ TCR klonlarının PDC-E2 ve/veya BCOADC -E2 ile etkileştiğini göstermiştir (7). Lohr ve arkadaşları PDC ye T lenfosit infiltrasyonunu karaciğerin proliferatif cevabında göstermişlerdir. Ham mitokondrial preparasyonlarda CD 4+ CD 8 - T hücre klonları bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Vilagut L, Pares A, Vinas O, Vila J. Antibodies to myobacterial 65-kD heat shock protein cross-react with the major

Van de Water ve arkadaşları bu intrahepatik T hücre proliferasyonunun, %54 ünün PDC-E 2 nin dış lipidsel tabakasına, %36 sının PDC-E 2 nin iç lipidsel tabakasına karşı olduğu bulunmuştur. Bu arada CD 45RO+ memorial fenotipler ise yüksek oranda bulunmuştur.

PDC -E 2 nin T hücre epitopları için HLA kısıtlayıcı molekülleri HLA DR B4 0101 ve esansiyel amino asitleri ise glutamat, aspartat, lizin aminoasitleridir. Ve bunların yerleri sırası ile 170, 172 ,173 (ExDK) pozisyonlarıdır. Fakat T hücre klonları için amino asitler farklıdır. 170 ve 173. pozisyonlara Alanin konur ise T hücre cevabı tamamen kesilir. T-hücre klonları PDC-E 2 nin dış lipidsel alanın da bulunan bir peptid 36-49 (GDLIAEVEVETDKATV) ye reaktiftir. Bir T hücre klonu, E. coli nin PDC-EQ2ALITVEG-DKASM pentrolin içeren ExDK ile çapraz reaksiyon yapar.

Moleküler taklit hipotezine göre T hücrelerine E. coli PDC-E 2 (EGDKA) içeren antijen sunan hücreler (APC), monoklonal T hücre immün cevabını başlatır. Daha sonra ise aktive olan hafıza T hücreleri ise insan PDC-E 2 lipid alanın iç lipidsel alanındaki peptidlerine karşı cross - reaksiyonlar gösterir.

Özetle, eğer hedef biliyer epitelyal hücreler ise PDC-E2 benzeri molekülleri ekprese ettikten sonra

- 1. hücre içersine İgA transfer edilir,**
- 2. CD 4+ Th1 hücrelerden inflamatuvar sitokinler salınır,**
- 3. CD 4+ Th2 hücrelerden İL-5 salgılanması ile eozinof artışına olur,**
- 4. CD 8+ CTL ve NK hücreleri PDC-E 2 e karşı antikor aracılıklı hücre sel sitotoksiste gösterir.**

Sonuç olarak birçok önemli gelişmeler olmakla beraber otoimmün hastalıkların açıklanmasında daha çözülememiş birçok soru vardır. Otoimmün hastalıkların orjini hala net değildir. Spesifik otoantikorların patolojik mi yoksa sekonder bir reaksiyon mu olduğu açık değildir. Bilinen odur ki hemen bütün otoimmün hastalıklarda T hücre aracılıklı inflamasyon ön planda olup doku hasarının oluşumundan sorumludurlar. Hücre mediatörleri ve otoantikorların immün sistem ile etkileşimi tam olarak anlaşılamamıştır.

mitochondrial antigens in primary bilier cirrhoosis. Eur J Hepatoloji 1994; 21:673-7.

-
2. Atkinson MA, Browman MA. Cellüler immünyty to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxaackie virüs in insülin-dependent diabets. *J Clin Invest* 1994; 94; 2125-9.
 3. Marthin H, Fordtan J. *Gastrtointestinal Diseases* 1998: 2 ; 987-9.
 4. David JC, Finlayson N. *Diseases of the gastrointestinal tract and liver* second edition 1996: 656-8.
 5. Gersshwin ME, Ansari AA, Mackay IR, Nakanuma Y, Nishio A, Primary Biliary cirrhosis: an orchestraed immun response againts epitelial cells, *Immonoloji Rev.* 2000;174:210-225
 6. Barnaba V, Sinigaglia F. Moleculer mimicry and Tcell -mediated aoutoimmun disease. *J Exp Med.* 1997;185:1529-1531.
 7. Norris S, Collins C, Doherty DG, Smith F, McEntee G, Traynor O, Nolan N, Recident human hepatic lymphocytes are phenotipic different from circulating lymphomcytes. *J Hepatoloji* 1998;28 :84-90.
 8. Kammer AR, van der Burg :Moleculer mimicry of human cytochrome P450 by hepatitis C at the lever of cytotoxic T cell recognition. *J Exp Med* 1999:169-176.
 9. Vilagut L, Pares A: Antibodies to mycobacterial 65-kd heat shock protein cross cross react with the main mitochondrial antigen in primer biliary cirrhosis: *Eur J Clin Invest* 1997;27:667-672.