

Genel Oturum 5 sunuları

İNFLAMASYONDA GÜNCEL KAVRAMLAR

Yöneten: **Emin KANSU**

- İnflamasyonun immünolojik özellikleri
Ender TERZİOĞLU
- Adezyon molekülleri
Dicle GÜÇ
- Kemokinler, kemokin reseptörleri ve inflamasyon
Mine ÇAĞLAR, Emin KANSU

İNFLAMASYONUN İMMÜNOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Ender TERZİOĞLU

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji-İmmunoloji Bilim Dalı, ANTALYA

ÖZET

İnflamasyon, bağışıklık sisteminin dışarıdan veya içeriden gelebilecek saldırılara karşı kullandığı bir mekanizmadır. İmmün sistem inflamasyonun oluşumunda ve devamında hem doğal ve hem de kazanılmış bağışıklık sisteminin tüm komponentlerini kullanır. Doğal ve kazanılmış immün sistemin komponentlerinin aktif hale gelmesi, inflamasyon alanına gelmesi ve fonksiyon göstermesi için de sitokinler, akut faz proteinleri, kemokinler ve kompleman sistemi gibi solubl moleküler yapıların görev yapması gerekir. Sonuç olarak etkili bir inflamatuvar olay güçlü bir immün sistem varlığında gerçekleşir.

Anahtar sözcükler: doğal bağışıklık, inflamasyon, kazanılmış bağışıklık

SUMMARY

Immunological Properties of Inflammation

Inflammation is the key mechanism which immune system uses in order to fight against non-self and self harmful attacks. Immune system takes a major part in the process of inflammation by its cells and molecules. Furthermore, inflammation is an immunological defence process in which innate and acquired immune systems work together along with organism's primary defence structures such as skin integrity, mucosal enzymes and so on. Soluble molecular structures such as cytokines, chemokines, acute phase proteins and compleman systems are also take part in inflammation.

Keywords: acquired immunity, inflammation, innate immune system

İnflamasyon organizmanın iç veya dış tehlikelerden korunmasında kullandığı temel mekanizmadır. Bu yolla organizma, dışarıdan gelen bakteri, virus, mantar gibi mikroorganizmalara veya kendi dokularından oluşan tümörlere veya doku antijenlerine karşı kendini korumaya çalışır. Bu nedenlerle inflamasyonu akut-kronik veya allerjik, otoimmün, infeksiyöz gibi ayırmak mümkündür. İmmün sistem tüm canlılarda korumak ve gereğinde saldırmak üzerine planlanmış bir yakın koruma gibi çalışır. Vücudumuzu ele geçirmeye yönelik patojenlere karşı geliştirilmiş 2 temel mekanizma vardır: Her karşılaşmada aynı cevabı veren doğal bağışıklık sistemi ve her karşılaşmada kendisini geliştirerek daha güçlü cevap veren kazanılmış bağışıklık sistemi. Doğal bağışıklık sistemi makrofaj denilen fagosit etmeye yönelik hücreleri (monosit, nötrofil, makrofaj), çeşitli mediatörler salgılayan hücreleri (eozinofil, mast hücreleri, bazofiller) ve doğal öldürücü hücreleri (natural killer) kullanır. Doğal bağışıklık sistemini moleküler komponentleri ise kompleman, akut faz proteinleri ve sitokinlerden (interferon gibi) oluşur. Buna karşın kazanılmış bağışıklık sistemi ise antijen denilen yabancı organizma ile karşılaşınca yüzey reseptörleri ile bağlanan ve çoğalan T ve B hücrelerinden oluşur. Antijen sunan hücreler olarak adlandırılan hücreler T hücrelerine antijen sunarak onların uyarılarak çoğalmalarını sağlar, B hücreleri antijene

ölgül antikörler yaparak mikroorganizmalara bağlanma yolu ile yok edilmelerine yardımcı olur ve aynı zamanda T hücreleri B hücrelerine yardım ederek ölgül antikör yapmalarına yardımcı olur. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri çoğu zaman beraber çalışırlar.

Bütün bu hücreler fetal karaciğerde ve kemik iliğinde pluripotent “stem cell” denilen ana hücrelerden çoğalırlar ve B hücreleri kemik iliği, T hücreleri ise timusda matürasyonunu tamamlar. Kazanılmış immün cevap dalak, lenf nodları ve mukoza ilişkili lenfoid dokuda gerçekleşir. Bunlara sekonder lenfoid organlar ismi verilir. Dalak ve lenf nodlarında T ve B hücrelerinin gelişimini tamamlaması için özel alanlar olup, mukoza ilişkili lenfoid doku tonsiller, adenoidler, peyer plakları gibi özel alanlardan oluşur.

Bir patojenin inflamasyon oluşturmaları için geçmesi gereken 3 temel baraj vardır. Birincisi deri veya mukozal yüzeylerde yer alan enzimler veya doğal faktörlerle oluşan ilk bariyerdir. Bunu geçebilen organizma önce doğal ve sonra kazanılmış immün sistem tarafından karşılanır. Akut inflamatuvar yanıtın başlaması için immün sistem hücre ve moleküllerinin patojenin bulunduğu yere gelmesi gerekir. Dışarıdan gelen organizmanın vücuda giriş yaptığı yerdeki 1. temel bariyer mekanizması yıkıldıktan sonra doku içine giren organizmaya karşı savunma ve inflamatuvar yanıtın oluşması

öncelikle doğal bağışıklık sistemi hücre grupları ve molekülleri tarafından gerçekleştirilir. Kompleman sisteminin aktive olması ile oluşan C3b hızla yabancı mikroorganizmanın yüzeyini kaplar. C5a (nötrofil kemoatraktanı) ve C3a, C4a beraber mast hücrelerinin degranüle olmasını sağlayarak ortama bazı mediyatörlerin (histamin..vs) salınmasını sağlarlar. Hızla lokal kaslarda kasılma ve vasküler yatakta genişleme ile olay yerine daha fazla kan akımı gelmesi sağlanır. Hem yabancı patojenden hem de hasarlı dokudan salgılanan mediyatörler, genişleyen damarlarda adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Böylece oradan geçmekte olan hücrelerin bu bölgede bir inflamasyon olduğu konusunda uyarıp kolaylıkla dokuya geçmelerine yardımcı olurlar. Nötrofillerde yer alan L-selektin vasküler yapıdaki karbonhidrat yapılarına bağlanır. Bu yolla nötrofilin damar üzerine yapışarak dönmesi sağlanır. Aktive olan nötrofil L-selektini dökerek yerine integrin ailesinden bazı molekülleri eksprese eder. Bu da endotelde TNF ve IL-1 gibi sitokinlerin etkisi ile artmış olan e-selektin ile bağlanarak nötrofillerin damara yapışmasını artırır. Kemokinler olarak isimlendirilen kemotaktik moleküller ve prostoglandinler, lökotrienlerin etkisi ile olay yerine daha fazla hücre gelir. Aktive olan lökositler damar endotelini geçerek doku içinde ilerleyip patojenin olduğu bölgeye ulaşırlar. Burada C3b ile kaplı organizmayı fagosite ederler. Buraya kadar kısaca anlatılan mekanizmadan da anlaşıldığı üzere doku içinde inflamasyonun başlaması için dahi bağışıklık sisteminin komponentlerinin devreye girmiş olması gerekmektedir. Bu nedenle inflamasyonun başlaması ve oluşmasında görev yapan temel immün mekanizmalar kısaca gözden geçirilecektir.

Doğal İmmün Sistem

Makrofajlar hafıza fonksiyonu olmayan ve yüzeylerinde mannoz gibi vertebralılarda olmayan karbonhidratlara karşı reseptör içeren hücrelerdir. Aynı zamanda antikor ve kompleman reseptörleri de içererek bunların bağlı oldukları patojenleri daha kolay fagosite ederler. Bu grupta nötrofiller, makrofajların dolaşımında yer alan monositlerle beraber önemli bir kısmını oluşturur. Nötrofiller erken dönemde inflamasyonun temel hücreleridir ve inflamasyon alanına kemotaktik maddelerin etkisi ile gelirler. Makrofajların önemli bir özellikleri antijen sunabilmeleri olup bu yetenekte olanlara “antijen sunan hücre (ASH)” ismi verilmektedir. ASH’e örnek dendritik hücreler olup lenf nodlarında fagosite ettikleri antijenleri T hücrelerine MHC (major histokompatibilite kompleksi) ile sunarak kazanılmış immün sistemin devreye girmesini sağlarlar.

Eozinofiller fagositoz yeteneği düşük olan, daha çok içlerindeki enzimleri salarak parazitozlara karşı immüniteden sorumlu hücrelerdir. Doğal öldürücü hücreler ise tümörlere ve viral enfeksiyonlara karşı immüniteden sorumlu hücreler olup MHC klass-I içeren hücrelere saldırmazlar ve kendi reseptörleri aracılığı ile hücrelere bağlanırlar. Eritrositler ve trombositler yüzeylerinde yer alan kompleman reseptörleri

ile immün komplekslerin temizlenmesinden sorumludurlar.

Kompleman sistemi 3 etki ile aktive olur. Bunlar antijen-antikor sistemi ile aktive olan klasik yol, mikrobik hücre duvarı ile aktive olan alternatif yol ve plasmada mannoz bağlayıcı protein ile bağlanan mikrobiyal karbonhidratlarla aktive olan lektin yoludur. Kompleman yollarının aktive olması ile açığa çıkan solubl moleküller hem bakterilere hem de makrofajlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak fagositoz fonksiyonunu artırmanın yanı sıra opsonizasyon, kemotaksis görevlerini de yerine getirirler. Komplemanın yer almadığı bir inflamasyon düşünülemez.

Akut faz proteinleri ve sitokinler inflamasyonun solubl molekülleri olup hem erken hem geç dönemde etkili olarak inflamasyonun oluşumunda etkili olurlar.

Kazanılmış İmmün Sistem

Lenfositlerin erken gelişme dönemi fetal karaciğer ve kemik iliğinde ve daha sonra B lenfositler için kemik iliği, T lenfositler için ise timusda devam eder. Erken dönemde antijene direk ihtiyaç duymayan gelişme, matürasyon tamamlanıp reseptörler oluştuktan sonra antijene bağımlı olarak devam eder.

B hücreleri CD5 taşıyan B1 ve CD5 taşımayan B2 hücreler olarak ayrılır. B1 hücreler doğal antikorlar olan ve polireaktif yanıtı IgM antikor yapımından sorumludur ve bu antikorlar düşük afiniteli antikorlardır. B2 hücreler sekonder lenfoid organlarda germinal merkezlerde IgG, A, E tipi antikor yapmak üzere değişime uğrar. İstirahatte IgM ve IgD reseptörü taşıyan bu hücreler aktif olunca IgG, A veya E yapmak üzere plasma hücrelerine dönüşür. Bu hücreler sekonder lenfoid organların dışındaki bölgelerde daha az yaşarlar.

Ana hücreler kemik iliğinden timusa göç ederek burada T hücrelerine dönüşürler. Timus yaşla beraber küçülse de hayat boyu T lenfositlerin gelişme yeri olarak kalır. T hücreleri timusdan itibaren kendilerine antijen sunuldukça aktive olup çeşitli sitokinleri salgılayarak ve T yardımcı, T sitotoksik gibi alt gruplara değişerek immün sistem içinde yerlerini alırlar. Kronik inflamasyon, allerjik inflamasyon ve otoimmün inflamasyonda T hücreleri ve B hücrelerinin önemi oldukça fazladır.

Sonuç olarak bir inflamatuvar olayın oluşumu, gelişimi ve devamı için immün sistemin tüm hücreleri bizzat görev almakta ve fonksiyon görmektedir.

KAYNAKLAR

1. Delves P, Roitt I M: Immune system, N Eng J Med 2001;343(1):37-49.
2. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, N Engl J Med 1999;340(6):44-54.
3. Luster A: Chemokines-Chemotactic cytokines that mediate inflammation, N Engl J Med 1998;338 (7):436-45.
4. Parkin J, Cohen B: An overview of the immun system, Lancet 2001;357: 777-89.