

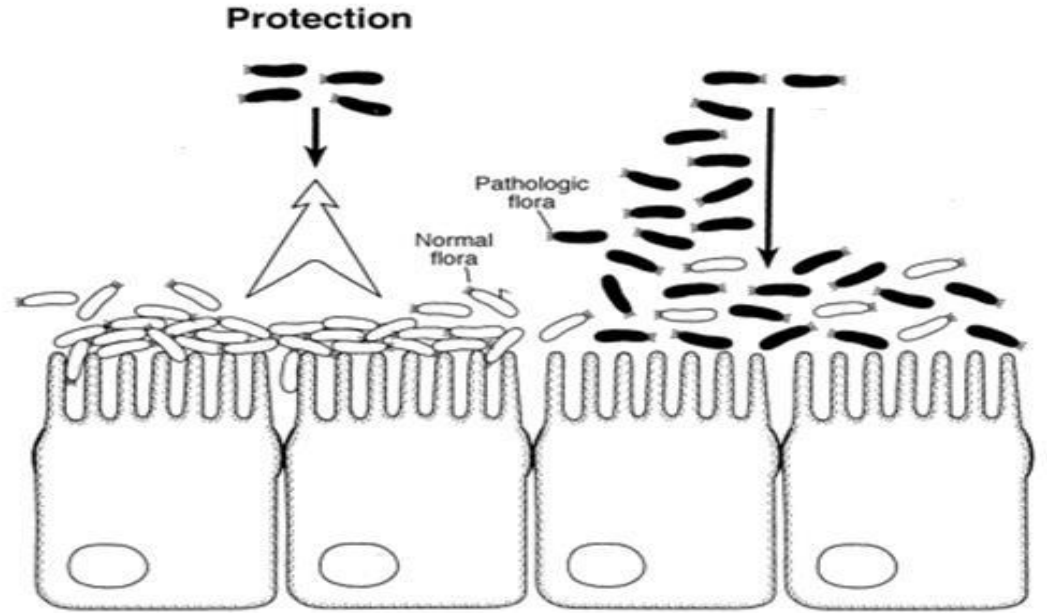
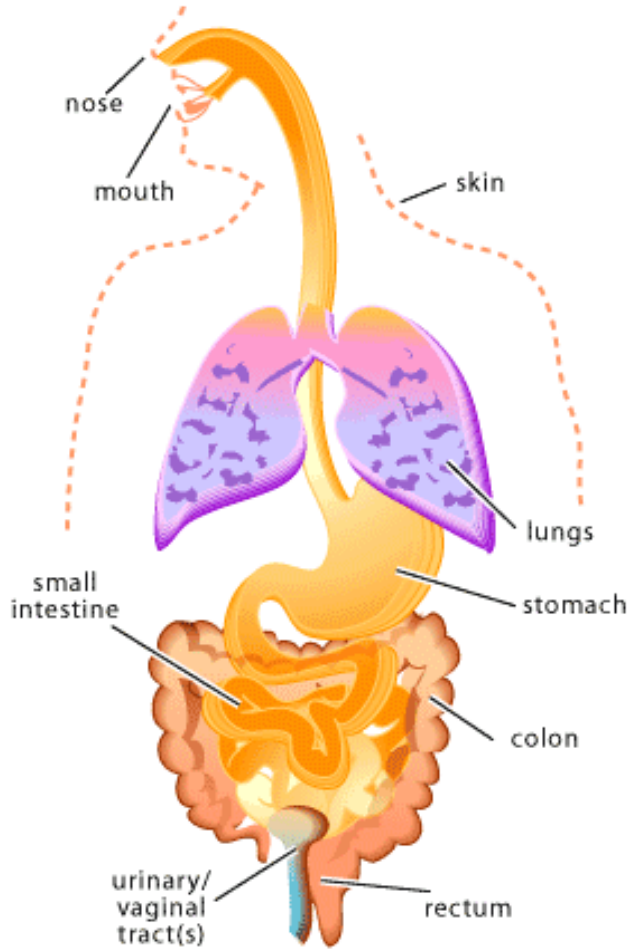


MİKROBİYOTA VE OTOİMMÜNİTE

Prof.Dr.Ali İNAL

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji AD

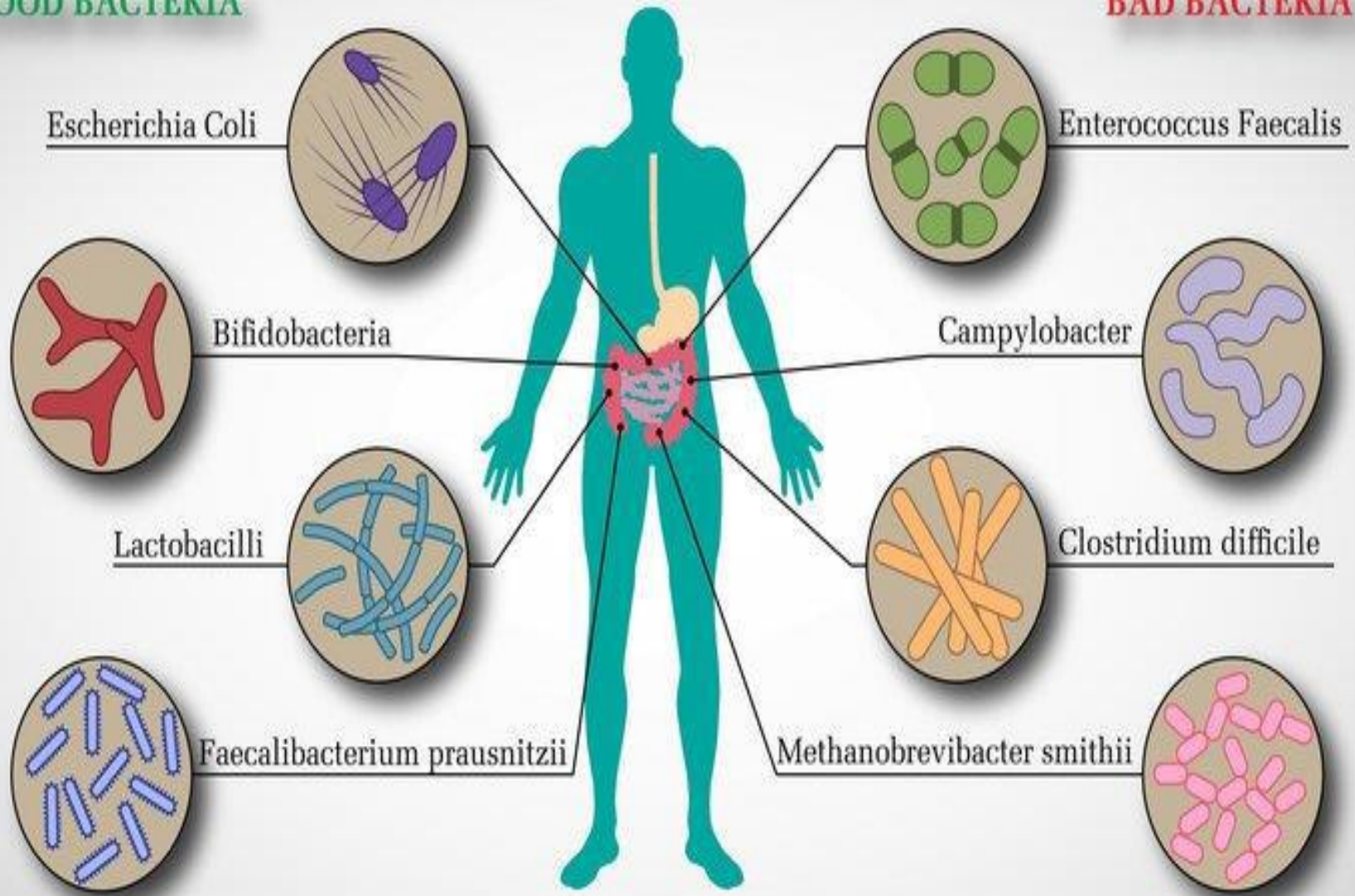
Yaklaşık 100 trilyon mikroorganizma içeriyoruz.



- **Metabolik ürünler oluşturur.**
- **Yüzeyi kapatır.**
- **Besinleri kullanır.**
- **Bağışıklık sistemini uyarır.**

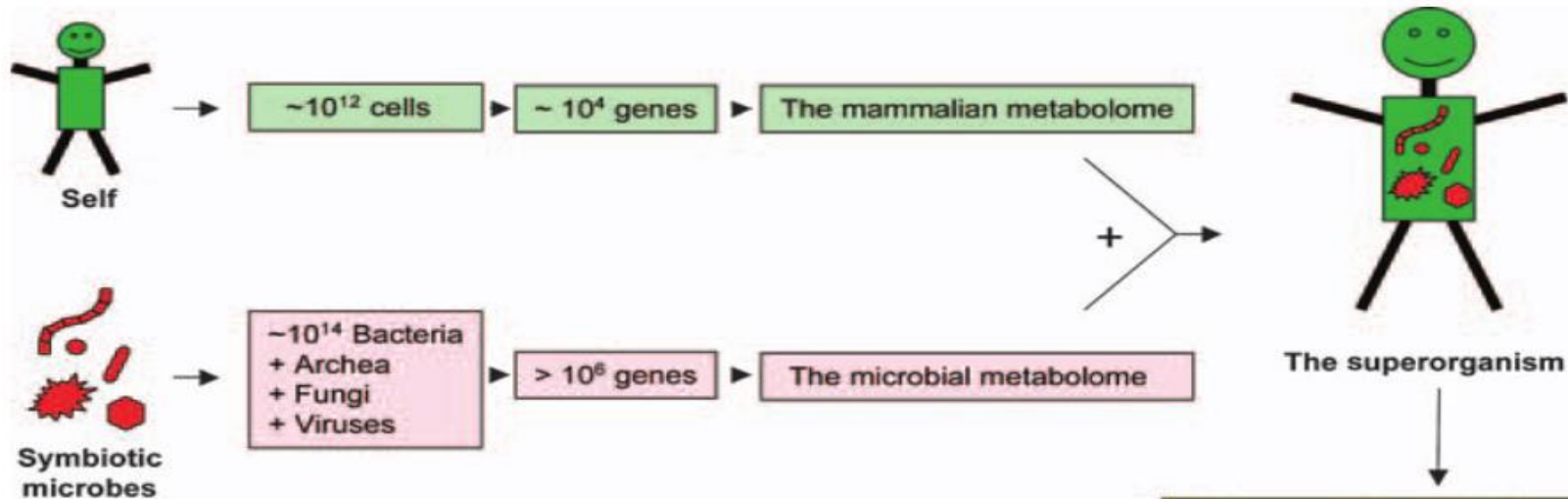
GOOD BACTERIA

BAD BACTERIA



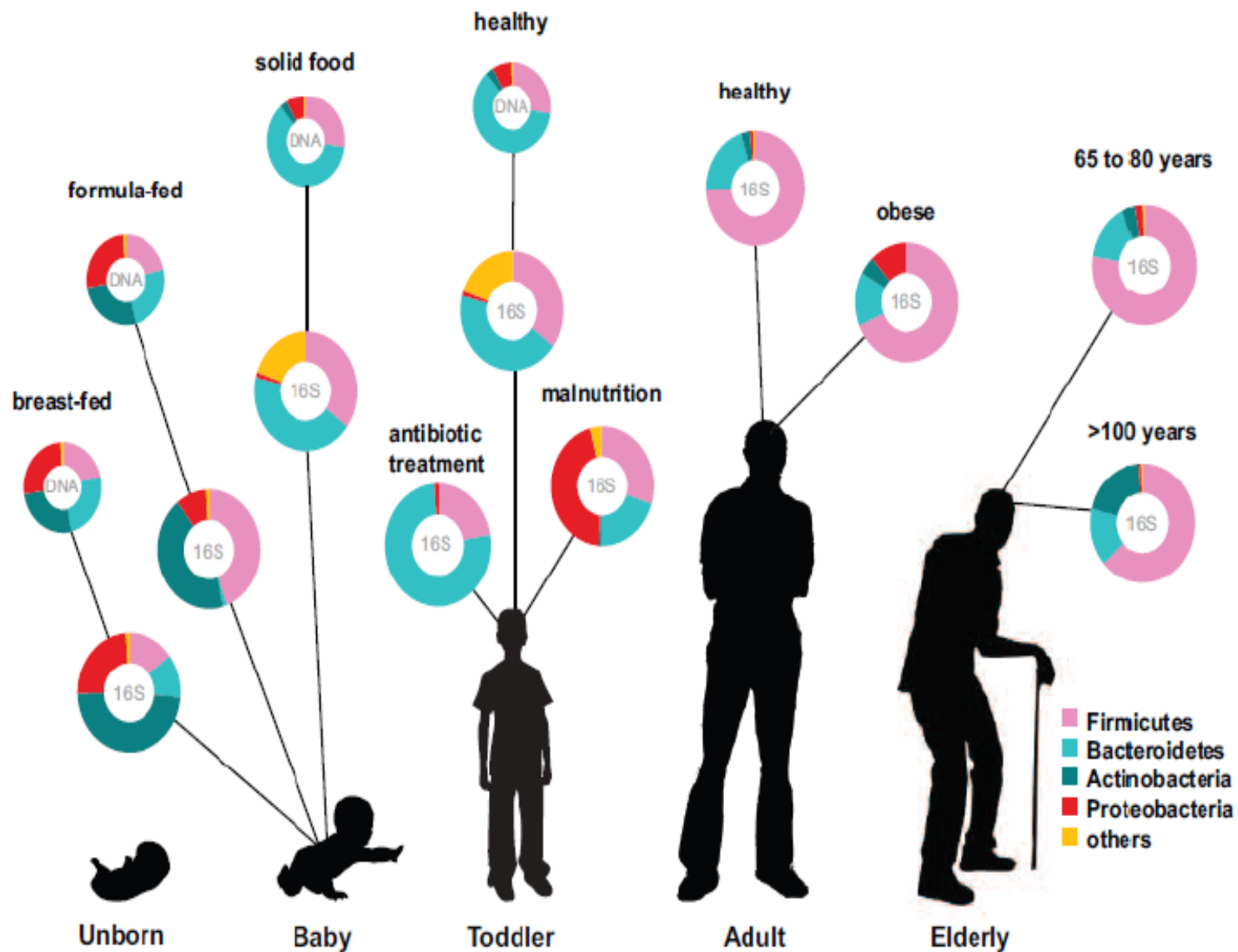
Kabul etmek zorundayız ki

- Çok hücreli organizmalar makroskopik konak ve simbiyotik kommensal mikrobiyotadan oluşan meta-organizmalardır.

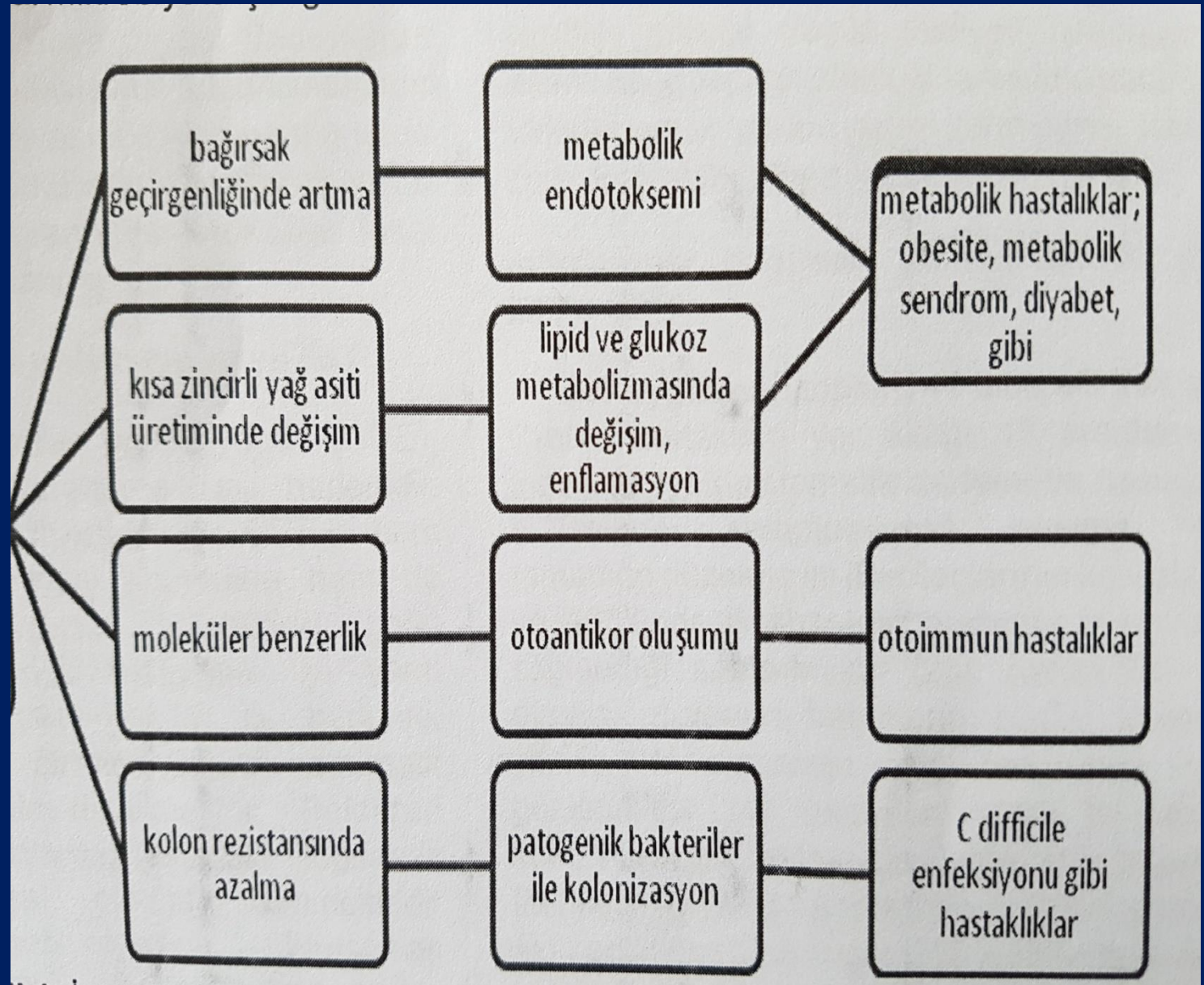


PEKİ MİKROBİYOTAYI NEDEN BİLMEK ZORUNDAYIZ ?

- Öncelikle **Fırsatçı Enfeksiyonların Potansiyel Ajanlarıdır.**
- Konakçının bazı maddesel **reaksiyonel ve immün cevap** eksikliklerini düzenli olarak karşılamaya çalışırlar;
 - ❖ İmmün sistemin **non-patojen** mikroorganizmalara karşı **toleransının** sağlanması
 - ❖ **Beslenme ve sıvı** desteği
 - ❖ **Enerji** metabolizması
 - ❖ **Hepatik, hematolojik ve endokrin** fonksiyonlar
- Çeşitli nedenlerle **yapısal bozukluğu** uğradığında **konakçı** hücrelerinin **inflamatuvar yada otoimmün** yanıtlarına maruz kalmasına neden olabilirler.



**BAĞIRSAK
MİROBİYOTA
DEĞİŞİMİNİN
LOKAL VE
SİSTEMİK
ETKİLERİ**



KONAKÇI-KOMMENSAL MİKROBİYOTA ETKİLEŞİMLERİ

- İnsan ve hayvan vücutlarının uygun olan bölgelerine 'Kommensal Mikrobiyota'adı verilen ve patojen olmayan mikroorganizma toplulukları yerleştirilmiştir ve konakçı ile çok önemli etkileşimler içindedir.

I.METABOLİK ETKİLEŞİMLER

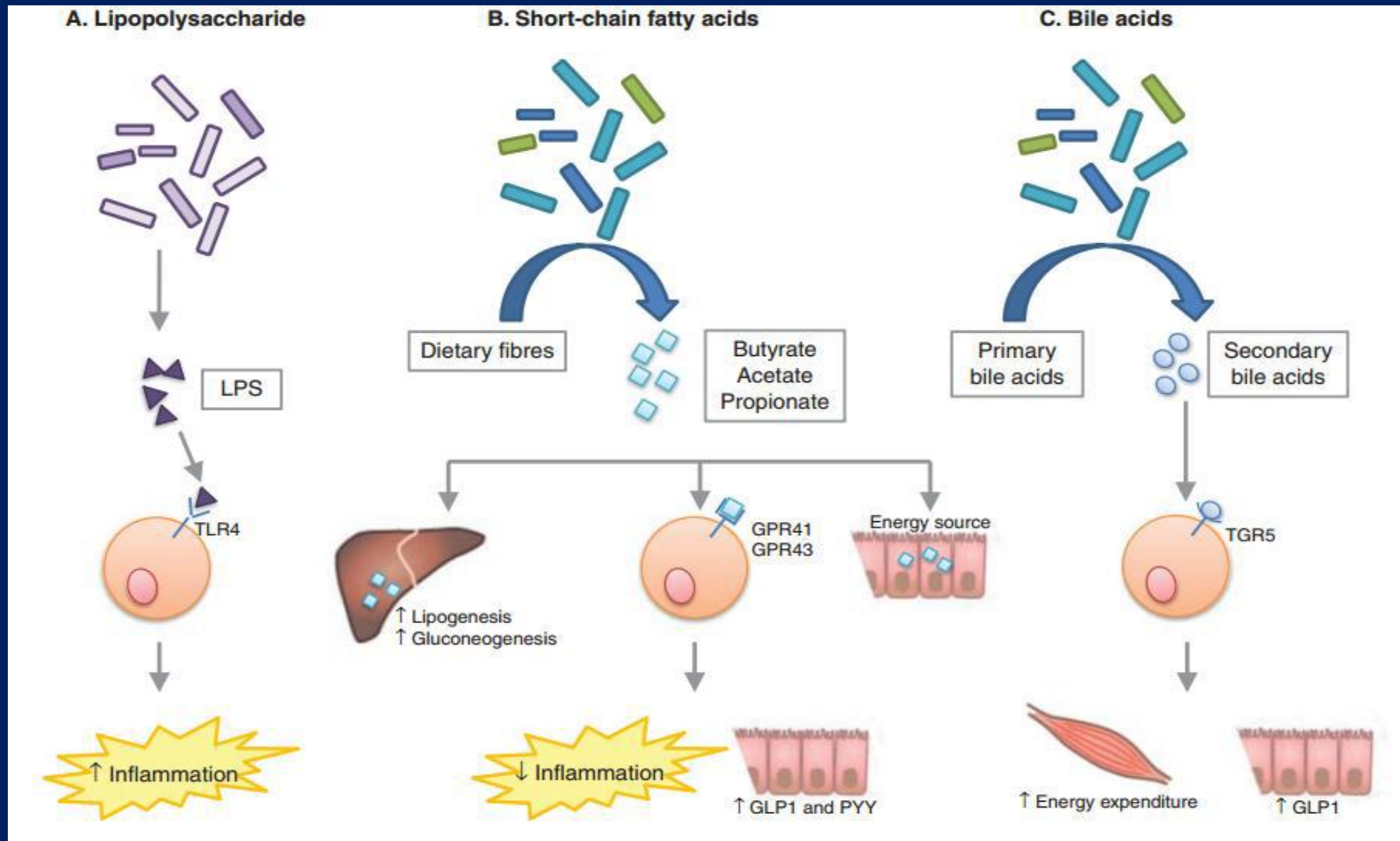
II.KOLONİZAYSON DİRENCİ GELİŞTİRME

III.GELİŞİMSEL ETKİLEŞİMLER

METABOLİK ETKİLEŞİMLER

- Kommensal mikroorganizmalar normal şartlarda bakterisiz yada **germ-free ortamlarda** gerçekleştirilmeyen ve konakçı için önemli olan **temel besin öğelerinin üretilerek konakçı ile paylaşılmasında** önemli rol oynarlar.
- Kommensalların yokluğunda **uygun diyet desteği** yapılmaması konakçıyı hızla ölüme sürüklemektedir.
- Mikroorganizmaların çoğunda “**genome rationalization**” adı verilen “**temel metabolik yolların eksikliği**” söz konusudur ve konakçı için bunun teminide **kommensal mikrobiyota** tarafından sağlanmaktadır
- Konakçı mikrobiyota arası ilişkiyi ifade eden “**süperorganizma**” tanımı bu durumu bir bütün olarak ifade eder.

MİKROBİYOTA VE KONAKÇI METABOLİZMASI



KOLONİZASYON DİRENCİ GELİŞİMİ

- Başta bağırsak mikrobiyotası olmak üzere yeni ve zararlı bakterilerin istilasından kendini koruma mekanizmasıdır.
- Bu mekanizma patojen mikroorganizmaların organlarda yerleşmesini zorlaştırarak, kommensal mikroorganizmalar için doğal alanlar oluşturur.

GELİŞİMSEL ETKİLEŞİMLER

- Mikrobiyota konakçının gelişimini de etkiler
- Metazoonlar gibi daha primitif (Hidra vb.) , ya da kompleks yapılı (Kuş vb.) hayvanlarda mikrobiyota eksikliği vücut gelişmelerinde anormalliklere yol açabilir.
- Mikrobiyotaları eksik olan omurgalılarda ise gelişmemiş bir bağırsak ve immün sistem ortaya çıkar.
- İntestinal sistemin vaskülarizasyonunun kontrolü
- Soluble mediatörlerin aktivasyonuna bağlı santral sinir sistemi fonksiyonlarına etki.

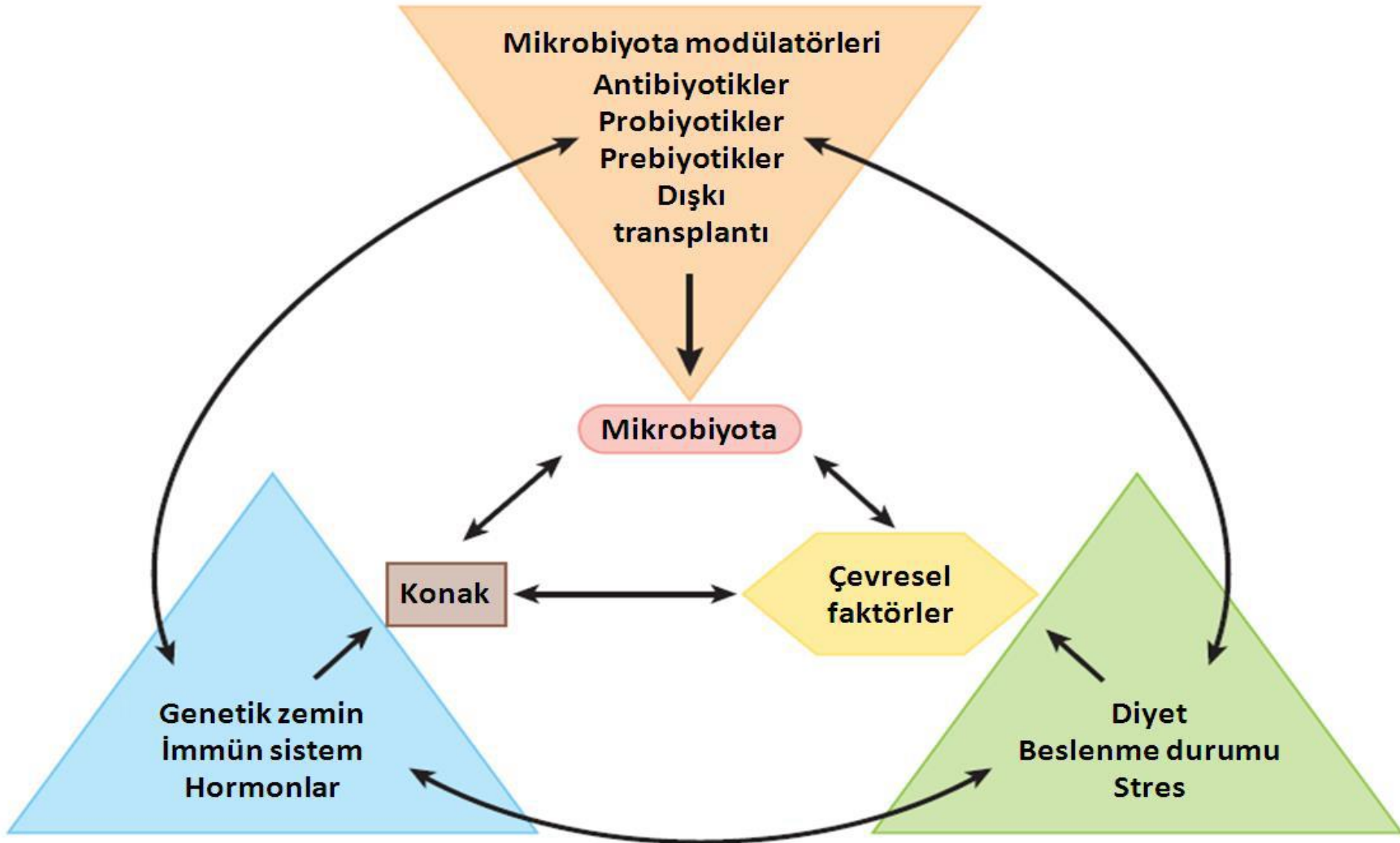
**KOMMENSAL MİKROORGANİZMALAR İLE KONAKÇI İLİŞKİLERİNDEKİ
BU 3 TEMEL ÖZELLİK OTOİMMÜNİTE GELİŞİMİ DE DAHİL OLMAK
ÜZERE KONAKÇI SAĞLIĞININ KONTROLÜNDE ÖNEMLİ BİR YER
TUTMAKTADIR.**

The diagram illustrates the relationship between the host, commensals, and overall health. The top face of the cube is labeled "Overall health". The front face is labeled "Host" and contains "Immune system" and "Genetics". The right face is labeled "Metabolism". The middle face is labeled "Commensals". A yellow lightning bolt labeled "Biological insults" points towards the "Commensals" face. Red double-headed arrows connect "Diet" to "Commensals", "Commensals" to "Metabolism", and "Immune system" to "Commensals". A red arrow points from "Commensals" to "Overall health".



- **Kommensallar konakçı tüketimlerinden (beslenme) , metabolizmasından ve immün sistemin vereceği sinyalinden direk olarak etkilenirler. Bu etkileşim karşılıklıdır ve mikrobiota da bu üç konuda direk olarak ya da davranışsal değişikliklerin aracılığı ile konakçının yaşamına etki eder. Bununla birlikte immün sistem, metabolizma ve beslenme arasında da aynı zamanda ortak bir etkileşim ilişkisi vardır. Konakçı genetiğinin Mikrobiota ile etkileşim sonuçlarını da içeren immün ve metabolik fonksiyonlar üzerindeki temel ilişkilerinin de farkında olmak önemlidir. Benzer şekilde mikrobiota değişimleri (modifikasyonları) yolu ile sağlık üzerindeki etkisini gösterebilir.**
- ©2013 by Cold Spring Harbor Laboratory Press

Konak, Mikrobiyota ve Çevresel Faktörler Arasındaki Etkileşimler



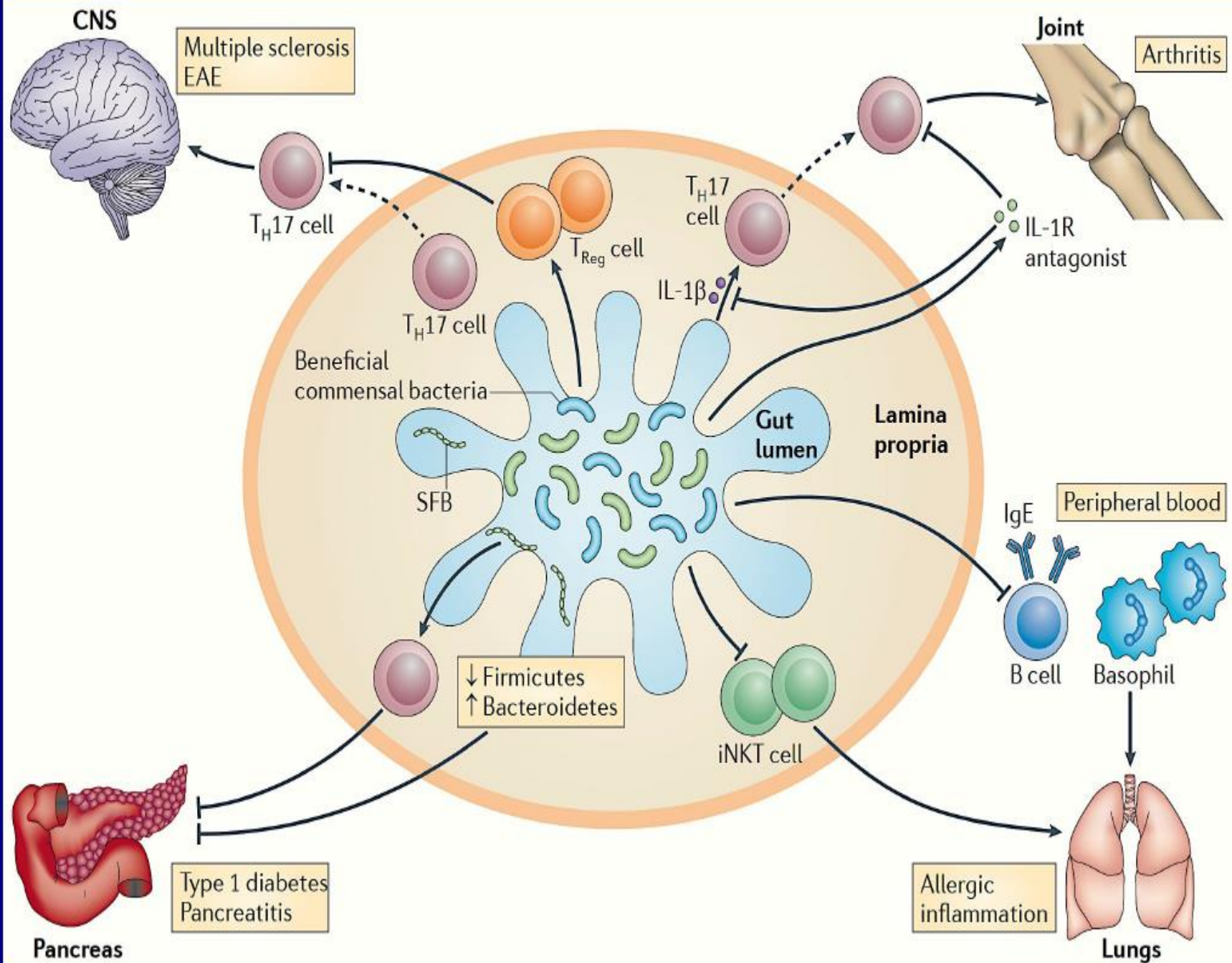
ÇEVRE VE OTOİMMÜNİTE

1. Fiziksel (UV ışınlar, Radyoaktivite)
2. Kimyasal (Toksin ve İrritanlar)
3. Biyolojik
 - ❖ Beslenme Değişiklikleri
 - ❖ Stres
 - ❖ Parazitik İnvazyon
 - ❖ Viral Enfeksiyonlar
 - ❖ Kommensal ve Patojen mikroorganizma Kolonizasyonları

- ❖ Gerek hayvan gerekse insan çalışmalarında elde edilen korele güçlü kanıtlar **mikrobiyotanın otoimmünite** ile ilişkisini göstermektedir.
- ❖ Otoimmünite terimi, **self antijenlerine** karşı yönlendirilmiş **T ve B lenfosit aracılıklı** immün cevabın ifadesi olarak kullanılmaktadır

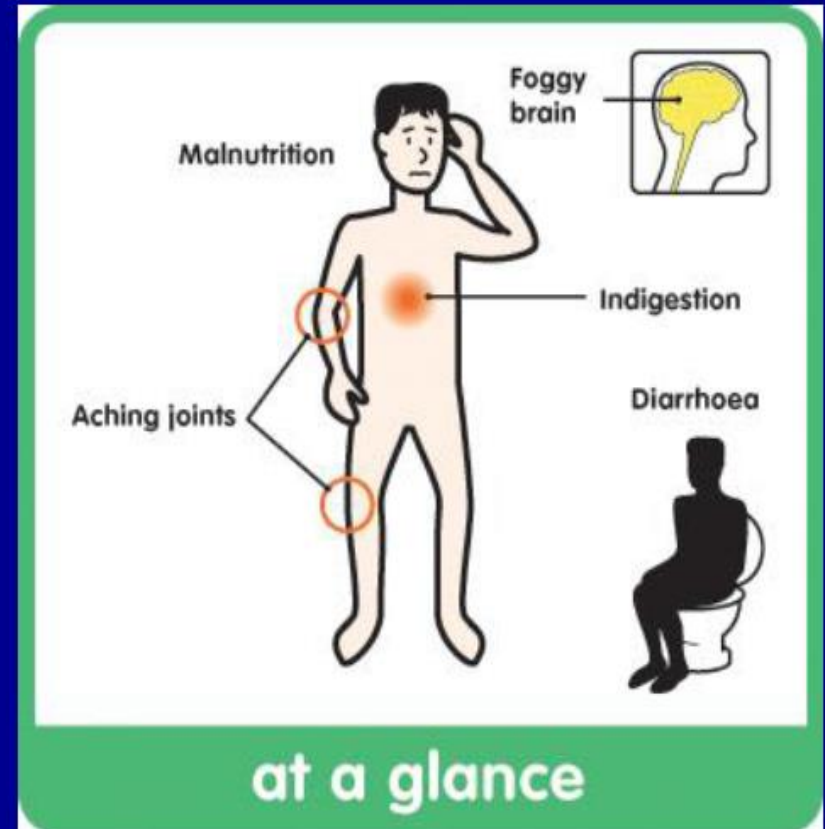
- ❖ Ancak Otoimmün Hastalıklar; kazanılmış immün komponentleri içermeyen; gut, pseudogut ve FMF gibi pür inflamatuvar hastalıklardan
- ❖ Ya da kazanılmış immün komponentleri içeren ancak inflamatuvar cevabın self-antijenlerine karşı yönlendirilmediği inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi hastalıklardan mutlaka ayırdedilmelidir.
- ❖ Sonuçta bu üç farklı özellik taşıyan hastalık grupları “ Aktive Olmuş İmmün Sistem Hastalıkları” olarak adlandırılırlar.

GUT MICROBIOTA AFFECTS EXTRA-INTESTINAL AUTOIMMUNE DISEASES



Sızdıran Bir Bağırsak, Sistemik ve Gastrointestinal Patogenezde Kilit Bir Role Sahiptir

A “LEAKY GUT” has a pivotal role in the **pathogenesis of gastrointestinal and systemic diseases**



Peki Bu Konuda Ne Biliyoruz

➤ İntestinal Bariyer Fonksiyonları İki Temel Mekanizma ile Korunmaktadır

- 1.İmmün Sistem Elemanları (T Hücreler,T-Helper 1 ve 2 Sitokinler,Mast Hücreler ve Eozinofiller)
- 2.Bağırsak Mikroflorası

➤ İntestinal Bariyer Fonksiyonları Değiştiğinde ve İntestinal Permeabilite Arttığında bazı inflamatuvar patolojiler ortaya çıkacaktır;

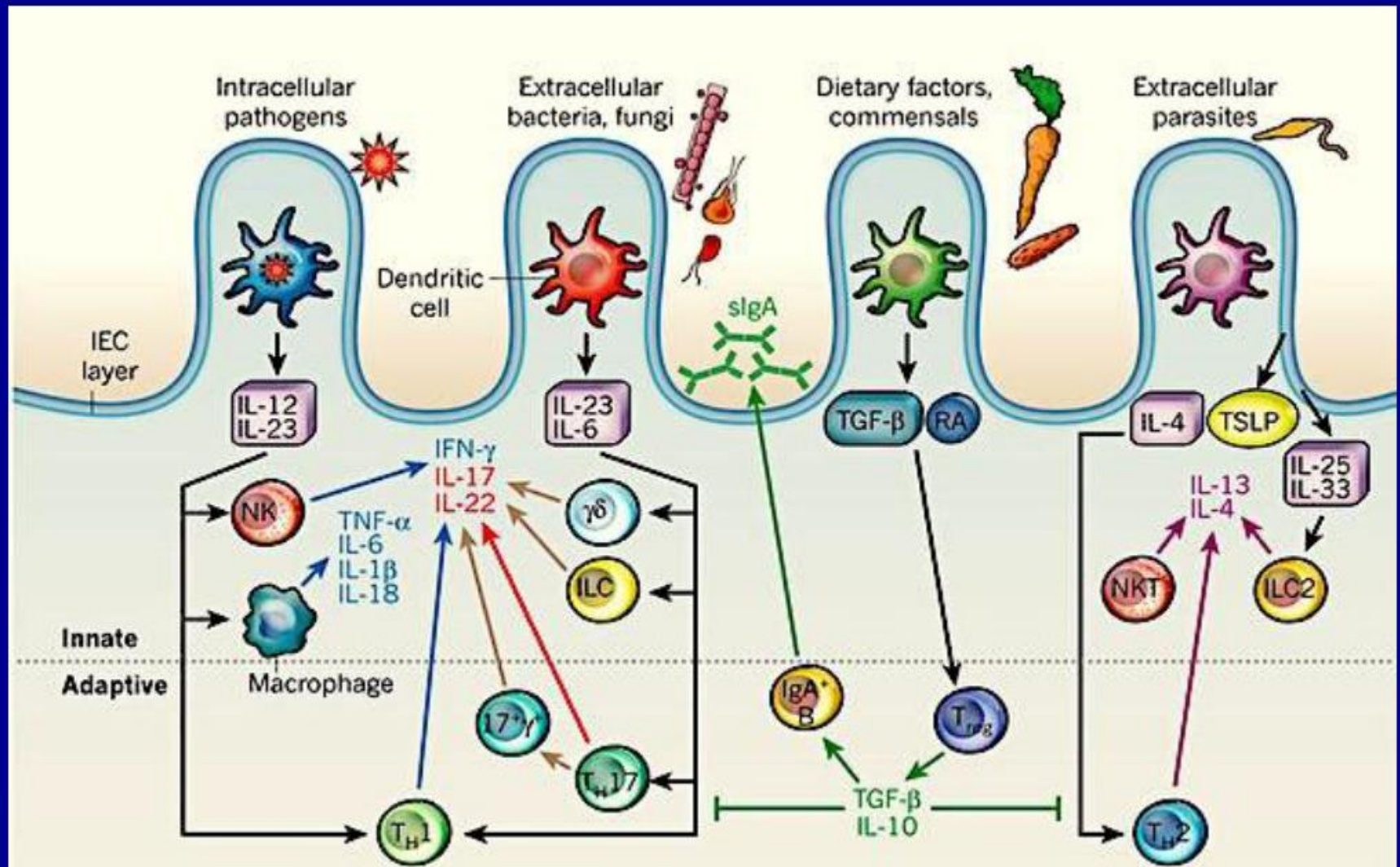
Gıda Allerjileri
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
Çölyak Hastalığı
Tip I Diabet

***Diet, microbes and host genetics:
the perfect storm in inflammatory bowel disease***

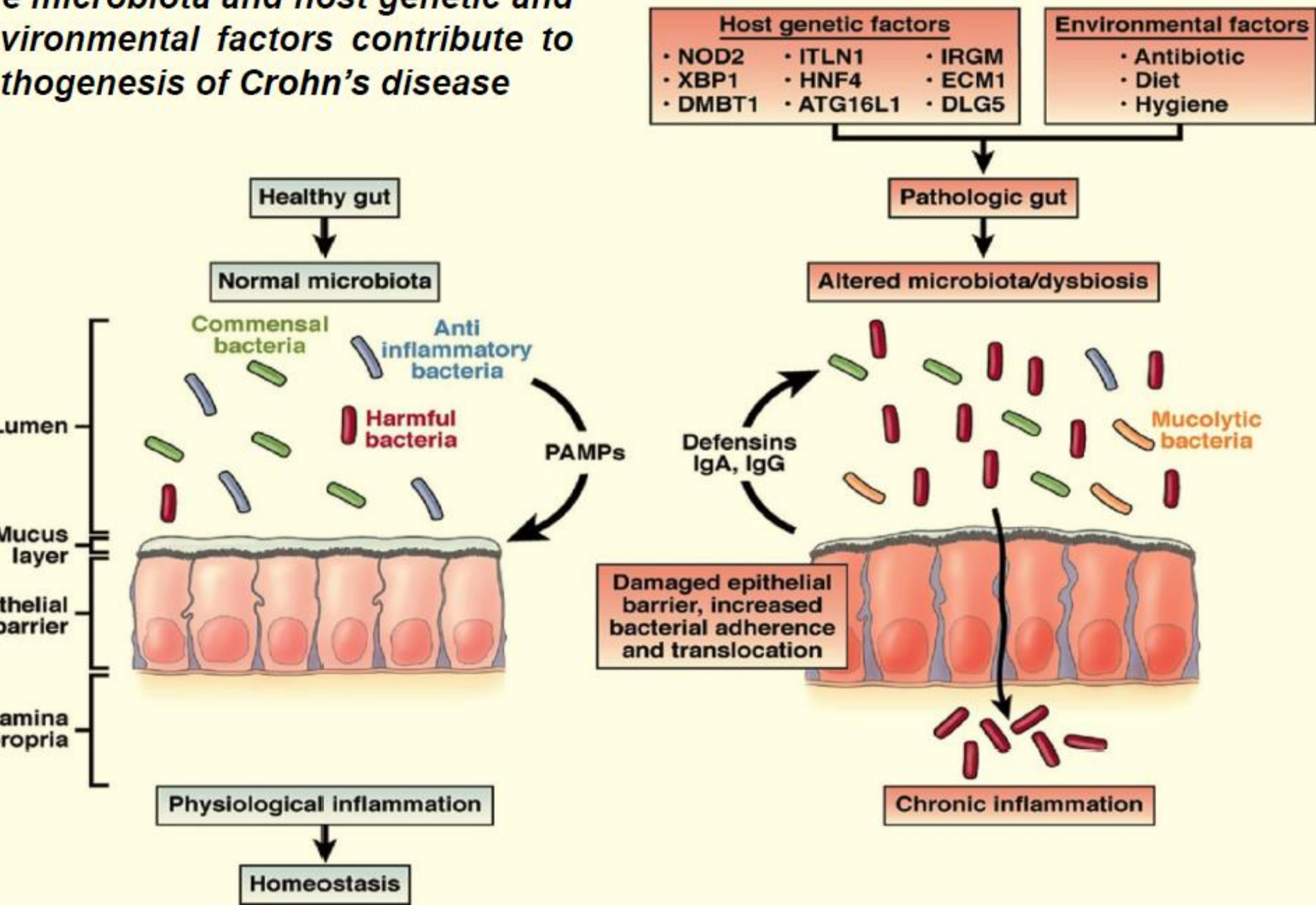


Salvatore Cucchira, Pediatrik immünoloji kongresi, Roma, 2014

IECs function as a part of a coordinated response to signals provided by the commensal microbiota and immune cells



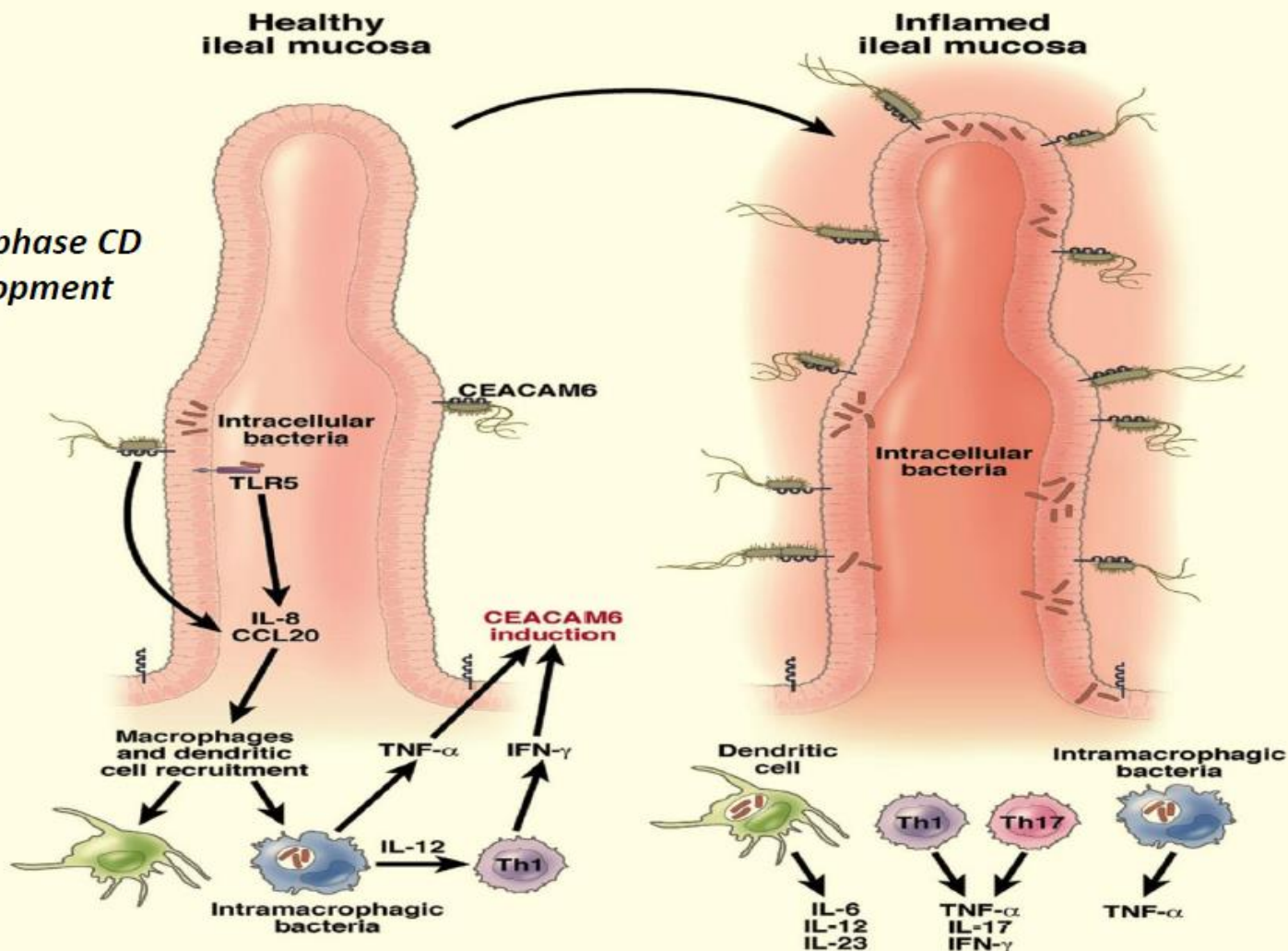
Host microbiota and host genetic and environmental factors contribute to the pathogenesis of Crohn's disease



Adherent İnvaziv E.Coli İnfeksiyonuna bağı Crohn's Hastalığında ileal mukoza inflamasyonu

AIEC INFECTION AND LOOP OF COLONIZATION AND INFLAMMATION

Early phase CD development



Mikrobiyota Otoimmünite ilişkisinin Anahtarı

- ❖ Charles Janeway'in 1989 yılında Kazanılmış İmmün Cevabın Temel Prensiplerini" ortaya koymasından sonra formülize edilmiştir.
- ❖ Bu teorinin çıkış noktası Doğal ve Kazanılmış İmmünite ilişkisidir.
- ❖ Janeway'e göre sadece Doğal İmmün sistem sahip olduğu sınırlı sayıdaki non-klonal Patern Tanıyan Reseptörleri (PRRs) aracılığı ile patojen mikroorganizmalarla ilişkili moleküler yapıları (PAMPs) tanınması nedeni ile kendinden olanı ve olmayanı ayırdedebilme yeteneğine sahiptir.

- ❖ PAMPs'ların yapılandırılması patojenler tarafından barındırılan virülans faktörlerden farklıdır ve bu yapılar kommensal mikrobiyotada bulunmaktadır.
- ❖ Bunlar sıklıkla "Microbe Associated Molecular Patterns" (MAMPs) olarak ifade edilir. Ancak Janeway'ın teorilerindeki ifadeleri nedeni ile "PAMPs" 'ı kullanmaya devam ediyoruz.
- ❖ Kazanılmış immünite diğer yandan naive B hücrelerin antijenlerini yada MHC molekülleri üzerinde işlenerek T-hücrelere taşınan işlenmiş peptidlerde tanıma özelliğine sahiptir.

- ❖ Klonal reseptörlerin repertuvarları geniştir, ancak evrimsel olarak self reaktiviteyi önlemek amaçlı seçilmemişlerdir.
- ❖ Üstelik bu durum self-reaktif T-hücrelerinin Timusdaki eğitim süreci sonrası kalite kontrolü için bir ön gerekliliktir ve perifere çıkmalarına izin verilmelidir.

- ❖ Otoimmünite Santral tolerans mekanizmaları (Lenfositlerin delesyon ve inaktivasyonu) ve T-reg hücrelerin aktif inhibisyonu aracılığı ile minimum düzeye indirebilmektedir.
- ❖ Fakat konakçıda potansiyel olarak otoreaktif hücreler daima mevcuttur.
- ❖ Bu nedenle kazanılmış immün cevaplar yalnızca; Mikrobial bir patojen ya da bir parazitin konakçıya karşı meydan okuması gibi temel ihtiyaç durumlarında aktive olmalıdır.

Kim JM et al.Nat.Immunol 2007b

Kim J et al.J.Immunol 2009

Doğal İmmün Algılama, Doğal-Kazanılmış İmmünite bağlantısı için mutlaka gerekli olan 3 temel mekanizmayı harekete geçirmektedir.

- 1. Antijen sunan hücreler aracılığı ile antijen işleme ve sunumunun aktivasyonu**
- 2. Ko-stimülasyonun Aktivasyonu**
- 3. Kazanılmış İmmünitenin tipini de şekillendiren sitokinlerin sekresyonu.**

❖ Chervonsky ve arkadaşları 2010 yılında temelinde immün sistemin aktivasyonu yatan hastalıkların **doğal ve kazanılmış immünite ilişkisi** ile ortaya çıktığını desteklediklerini ifade ederek **Otoimmün Hastalıkları 2 Ana grup altında** klasifiye etmişlerdir.

- **Grup I Otoimmün Hastalıklar;** Gelişebilmeleri için başlangıçta mutlaka **doğal-kazanılmış immünite bağlantısı gereklidir.**
- **Grup II Otoimmün Hastalıklar;** **Doğal-Kazanılmış immünite bağlantısı** hastalığın gelişimi için **kritik ya da önemli değildir.**

❖ Grup II deki hastalıklar sıklıkla tek gen bozukluğuna bağlıdır.

❖ Temeli **Kazanılmış** İmmün mekanizmalardan birinin **kontrol kaybına** dayanır .

a.T Hücrelerin **Negatif Seleksiyon Kaybı**

b.Treg Hücre jenerasyonlarındaki **gen mutasyonları**

➤ T-Hücrelerin negatif seleksiyon kaybı
Transkripsiyon faktörü 'AIRE' deki
mutasyonlara bağlıdır

❖ AIRE transkripsiyon faktörü mutasyonları bir
multiorgan otoimmünitesi olarak bilinen;

“ Otoimmün Poliendokrinopati-Kandidiazis-Ektodermal
Distrofi” (APECED)

İle seyreden bir sendromdan sorumludur.

- Transkripsiyona uğramış **T-reg hücrelerin Fox P3 gen mutasyonlarına** bağlı da multiorgan otoimmüniteleri bulunmaktadır.
- ❖ Farelerde **“Scurfy”** (Kodlayan gen nedeni ile)
- ❖ Çocuklarda **“IPEX”** sendromu olarak adlandırılan **“İmmün Disregülasyon + Poliendokrinopati + Enteropati”** ile seyreden X’e bağlı geçiş gösteren bir sendrom ortaya çıkar.

- ❖ Grup I ve II'yi ayıran en önemli faktörlerden biri de **kommensal mikrobiyotanın grup II otoimmün hastalıkların patogeneğinde etkisinin olmadığı, ama grup I'deki otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynayabildiğidir.**
- ❖ "Germ-free" ve bilinen bir mikrobiyota oluşturulan **"gnotobiotic"** hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen delillerle bu görüşler desteklenmeye çalışılmıştır.

- ❖ Genel yaklaşım olarak önce **germ-free** daha sonrada da bilinen bir mikroorganizma ile mikrobiyota oluşturulan **gnotobiotic** hayvanlarda **geleneksel şartlarda otoimmünite gelişimi** ile ilgili bulgular değerlendirilmiştir.
- ❖ Yapılan çalışmada **Grup II'deki** hastalıkların **mikrobiyotaya duyarsız** olduğu ve patogenezlere 'AIRE' "Fox P3" ve **Activation induced cytidine deaminase "(AICDA)"** tek gen anomalilerinin rol oynadığı gözlemlenmiştir.
- ❖ Grup I'deki durum ise **tamamen farklıydı.**

➤ **Otoimmünite üzerinde kommensal mikrobiyotanın etkisi** germ-free ve gnotobiotic hayvanlarla yapılan çok sayıda deneysel çalışmada ortaya konulmuştur. Buna göre hastalıklar ve kommensal ilişki için **4 grup** oluşturulmuştur.

- 1. Kommensal etkilere duyarsız tek gen anomalilerine bağlı hastalıklar**
- 2. Kommensal mikrobiyotadan bağımsız olarak gelişen hastalıklar**
- 3. Kommensal mikrobiyotadan bağımsız gelişen ancak kommensalların güçlendirdiği hastalıklar**
- 4. Gelişiminde Kommensal mikrobiyotaya gereksinim gösteren hastalıklar**

Importance of commensal microbiota for Group I and II autoimmunity revealed by experiments with germ-free and gnotobiotic animals

A. Monogenic diseases are insensitive to commensal regulation

IPEX (FoxP3 deletion in adult mice) (Chinen et al. 2010)

APECED (AIRE knockout) (Gray et al. 2007)

Activation-induced cytidine deaminase (*Aicda*) deficiency-dependent gastritis (Hase et al. 2008)

B. Diseases that develop independently of commensals

Type 1 diabetes in mice (Wen et al. 2008) and rats (Rossini et al. 1979)

C. Diseases that develop independent of commensals, but commensals amplify the disease

Models of rheumatoid arthritis (RA) in collagen-immunized rats (Bjork et al. 1994)

RA in K/BxN mice (Wu et al. 2010)

Systemic lupus erythematosus (SLE in MRL.*/pr* mice) (Maldonado et al. 1999)

Experimental encephalomyelitis (EAE) caused by immunization with MOG peptide (Lee et al. 2011)

D. Diseases that require commensals

EAE (T-cell receptor transgenic model) (Berer et al. 2011)

Ankylosing enthesopathy in B10.BR mice (Rehakova et al. 2000; Sinkorova et al. 2008)

RA in IL1R-antagonist KO (Abdollahi-Roodsaz et al. 2008)

- ❖ Bu sonuçlar mikrobiotanın Grup I 'deki hastalıklar üzerinde otoimmüniteyi uyarıcı bir etkisinin olup olmayacağını açıkça ortaya koymuştur.
- ❖ Ancak bu çalışma grubunda mikrobiyotaya ait koruyucu özellikler dikkate alınmamıştır.
- ❖ Bunun için en iyi örneklerden biri Tip I DM'dir.
- ❖ Bu hastalık genetik olarak duyarlı germ-free fare ve ratlarda daha yüksek bir insidansla gelişebilmektedir.
- ❖ Aynı zamanda hastalığın görülme sıklığının farklı hayvan barınaklarında barındırılan kemirgenler arasında da önemli değişiklikler gösterdiği iyi bilinmektedir. (% 0 - %100)
- ❖ Bu insidans farklılıklarından çevresel faktörler ve muhtemelen mikrobiyota farklılıklarının sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.

- ❖ Daha da önemlisi hastalık insidansı hastalığa yatkın duyarlı germ-free Non Obez Diabetik Fareler (NOD) ile, geleneksel hayvan barınaklarındaki diabet oranı yüksek olan fareler arasında benzer olarak gözlemlendi
- ❖ Aynı zaman da insidansla ilgili curve eğrileride çok benzemekteydi
- ❖ Bu nedenle mikrobiyota, Tip I DM'da hastalık gelişiminde; etkisiz kalabilir ya da önleyici olabilir. Fakat normalde hastalığın seyir hızında etkili değildir kanısına varıldı.

- ❖ Geleneksel mikrobiyotanın **spesifik patojenlerden** yani deney hayvanlarında da hastalıkları tetiklediği bilinen mikroorganizmalardan arınmış olduğu varsayılır.
- ❖ Bu özellikleri taşıyan Kommensal mikroorganizma toplulukları **otoimmüniteye karşı korunmada** iyi bir aday olabilirler.
- ❖ İyi huylu patojenler **otoimmüniteyi baskılayabilir ya da tetikleyebilirler.**
- ❖ Hatta bazı patojenler fare modellerindeki **Coxsackie- B3** virüslerinin **Tip I diabet** ilişkisinde olduğu gibi aynı hastalık için **hem koruyucu hem de uyarıcı** olabilirler.

Mikroorganizmaların Otoimmüniteyi Uyarı Mekanizmaları

- ❖ Mikroorganizmaların otoimmünite gelişimindeki kritik rollerinde farklı mekanizmalar etkili olabilir.
- 1. Moleküler Benzerlik (molecular mimicry)
- 2. Yakın çevre etkisi (By stander activation)
- 3. Sitokin aracılı otoimmün tetiklenme (Amplification of autoimmunity by cytokines)

Moleküler Benzerlik

- ❖ Otoimmünite uyarı mekanizmalarının en çok bilinenidir.
- ❖ Bunu en iyi örneği olan Romatizmal Ateş; streptokok antijenleri ile çapraz reaktivite nedeniyle miyokard hasarında ortaya çıktığı bir hastalıktır. (Grup I otoimmün Hastalıklara örnek)
- ❖ T- hücreler özünde cross-reaktivite özelliği taşıdığı için, kendi selflerine karşı böyle bir cevap geliştirmeleri oldukça doğal bir durumdur.
- ❖ Ancak enfeksiyonun yokluğunda organ spesifik antijenler tarafından T-hücre aktivasyonu normal olarak oluşturulamamaktadır.
(Doğal-Kazanılmış immünite bağlantısı aktive olamadığı için)

- ❖ Pankreaslarında Lenfosit koriyomenejitisi virüsü (LCMV) antijeni eksprese eden fareler çift transgenik özellik taşıyan TCR'leri olsa bile canlı virüsle karşı karşıya gelmedikçe sağlıklıdır.

Lang KS et al.Nat.Med.2005

- ❖ Her iki durumda da doğal ve kazanılmış immünite ilişkisi self antijenlere karşı reaktiviteyi uyarır ve devamında oluşan ko-stimülasyon ve inflamatuvar sitokin salınımı otoimmüniteyi başlatır.

- ❖ Kommensal mikrobiyotaya ait **pathobiontlar** da benzer mekanizma ile hareket edebilirler.
- ❖ **Klebsiella pnoumoniae'nin** MHC Sınıf I antijenlerinden **HLA-B*27** benzeri antijenik yapılar taşıdığı bilinmektedir.
- ❖ Bu da **Ankilozan spondilitisi** tetiklemektedir.

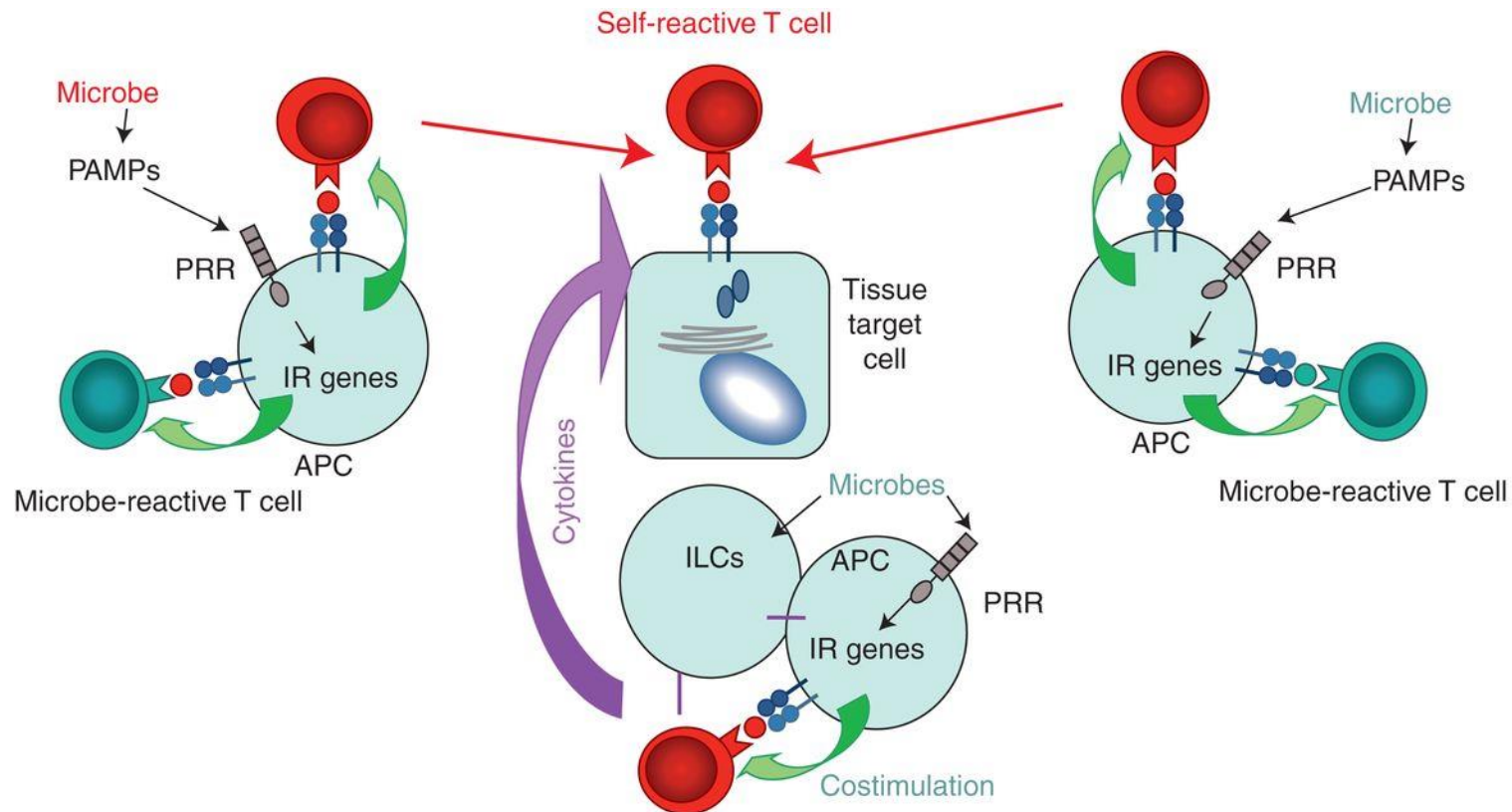
BYSTANDER AKTİVASYON

- ❖ Konakçının yapısal olarak benzer antijenleri paylaşmadığı durumlarda söz konusudur.
- ❖ Self reaktif T-hücrelerin varlığını gerektirir.
- ❖ Bu durumda mikroorganizmalarla aktive olmuş Antijen sunan Hücrelerin (APC) ko-stimülasyonu ve sitokin üretimi aynı zamanda self antijenlerin etkilenmesine, bu da otoimmünitenin tetiklenmesine neden olacaktır.

SİTOKİN ARACILI OTOİMMÜN TETİKLENME

- ❖ Spesifik kommensal bakterilerin otoimmün patogeneze rol oynadığı bir mekanizmadır.
- ❖ Mikroorganizmalar tarafından uyarılan Profesyonel Antijen Sunan Hücreler ve Doğal İmmün lenfoid Hücreler (ILCs) tarafından üretilen ya da T-hücreler aracılığı ile ortaya çıkan sitokinlerin etkisi ile gelişen bir durumdur.
- ❖ Bu sitokinlerin hedefi self-reaktif T-hücreleri ve onların hedef dokularıdır.
- ❖ Bunlar aynı zamanda selfe karşı aktif toleransdan sorumlu olan T-reg hücrelerin etkisini de azaltabilirler.

Mechanisms by which microbes contribute to initiation or severity of autoimmunity.



Alexander V. Chervonsky Cold Spring Harb Perspect Biol
2013;5:a007294

- ❖ Bunu en iyi örneği **Segmental Flamentöz Bakteri (SFB)** grubunun **Th 17** hücre jenerasyonu ve benzer olarak **Th 1** tipi **T hücre cevabı** üzerinde oluşturduğu uyarıcı etkisidir.

Gaboriau-Routhiau et al. İmmuniy, 2009- İvanov et al. Cell,2009

- ❖ Bunun yanı sıra **Th 17** hücrelerin **belirli tip patojenlere** karşı **defansda** kritik rolleri vardır.

Conti HR et all, J. Exp. Med. 2009

- ❖ Aynı zamanda **otoimmünite gelişimine de katkıları vardır. SFB'ler aracılığı ile uyarıldıklarında** örneğin eklemler de olduğu gibi **uzak organlarda** otoimmün reaksiyonları başlatabilirler.

Wu HJ et al.İmmunity 2010

Tip 1, Tip 2 DM ve Mikrobiyota

- **Tip 1 DM'lilerde;**

- Bifidobacterium, Lactobacillus, ve Clostridium artışı
- Firmicutes / Bacteroidetes oranında azalma bildirilmiş ([Murri et al., 2013](#)).

- **Tip 2 DM;**

- Olgularda benzer değişim saptanmış ([Larsen et al., 2010](#); [Qin et al., 2012](#))
- Diyabetli bazı kişilerde «**segmentli filamentli bakteriler**» artabilir

Opere olan Tip 2 DM'lilerde yararlı mikroplardan **Faecalibacterium Prausnitzii azaldığı** saptanmış. Yani Bariatrik Cerrahi ve araştırmaya açık !

Obezitede; Firmicutes artar ve

Bacteroidetes azalır. Dipodascaceae ve

Saccharomycetaceae mantarlarını yoğun taşıdıkları görülmüştür

MİKROBİYOTA OTOİMMÜTE GELİŞİMİNİ NASIL BASKILAR ?

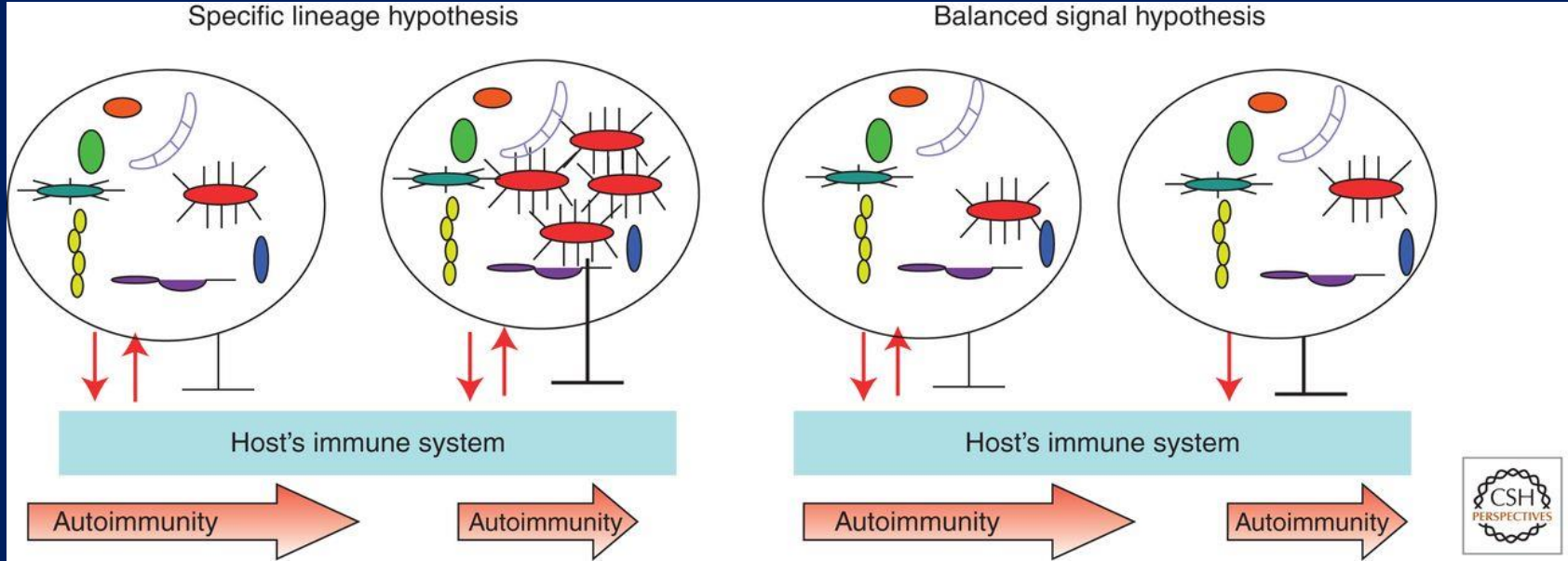
❖ Bu mekanizmayı destekleyen 2 hipotez öne sürülmüştür.

1. Spesifik Soylar (spesifik Lineage) Hipotezi
2. Dengeli Sinyal (Balanced Signal) Hipotezi

Spesifik Soylar Hipotezi

- ❖ İntestinal Homeostazdaki mikrobiyal floranın çok iyi kurgulanmış benzersiz yapısı bireysel soylardaki kompleks kommensal mikroorganizma topluluklarının otoimmünite gelişimini etkileyebileceği fikrini desteklemektedir.
- ❖ Bu hipotez; bireysel yaşam süresince başta kendi yapılarına karşı tolerans da dahil olmak üzere güvenli bir sağlıklı süreci de etkileyebilecek spesifik mikroorganizma soylarının, doğum sırasında kazanılmış ve koruyucu özelliğe sahip kommensal yapıda bulunması gerektiğini,
- ❖ Bu özel soylardan yoksun olan kişilerin belirtilen ilgili fonksiyonlardan yararlanamayacaklarını ileri sürmektedir.

KONAKÇININ MİKROORGANİZMALAR ARACILIĞI İLE OTOİMMÜNİTEDEN KORUNMA MEKANİZMALARI İKİ HİPOTEZLE AÇIKLANIR



İnsan ya da hayvan **mikrobiyotasının genetik yatkınlığı antimikrobial efektör leri uyaran Sinyaller sağlayabilir** ve bunlar da konakçıdan kaynaklanan **mikrobiyal inhibitör sinyaller Aracılığı ile nötralize** edilirler.Sonuç olarak mikrobiyota konakçı ile homeostatik bir ilişki içersinde kalır ve hastalık mikrobiyotadan bağımsız olarak ilerler**(1.1)**Eğer mikrobiyotada **Spesifik mikrobiyal bir soy genişlemesi olursa otoimmünite gelişimini bloke** eder.Bunu da **Konakçının inflamatuvar ve kazanılmış immün cevaplarının baskılanması** ile yapar**(1.2)** (Spesifik Soylar Hipotezi:Otoimmünite önlenabilir bir yan etkidir)

Alexander V. Chervonsky Cold Spring Harb Perspect Biol 2013;5:a007294

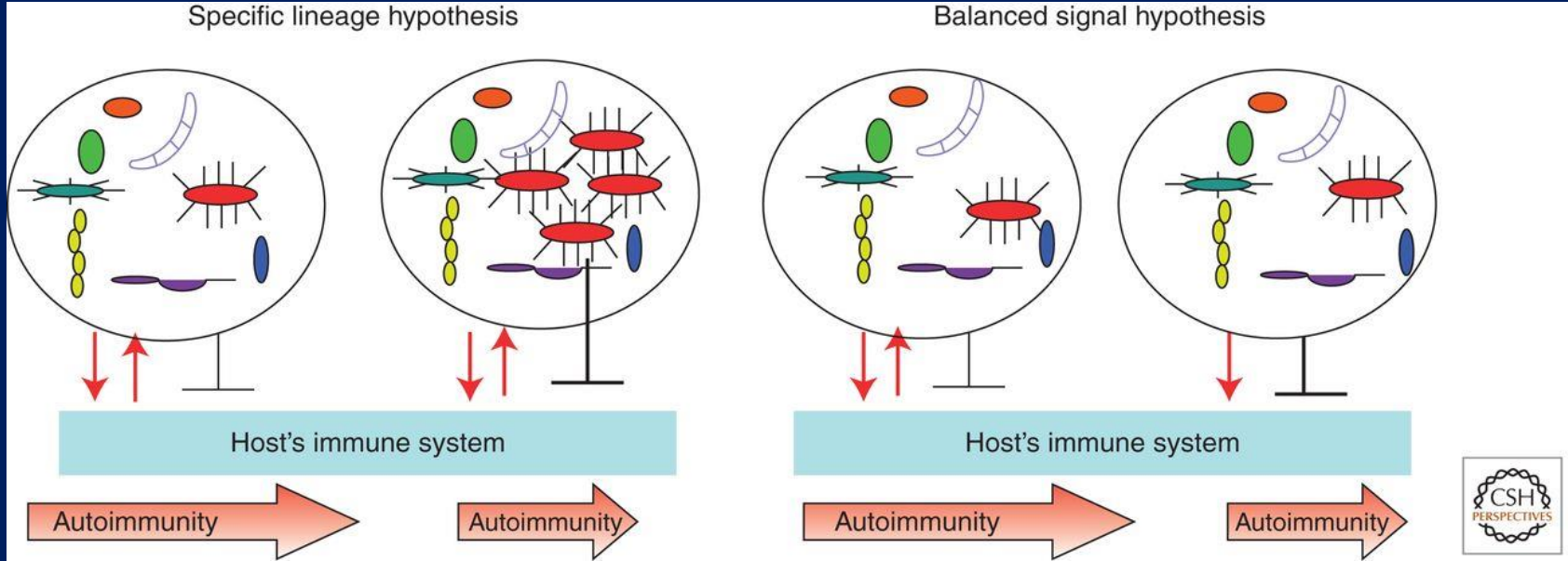
Dengeli Sinyal (Balanced Signal) Hipotezi

➤ Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar spesifik immün fonksiyonlar çok sayıda mikrobiyal soy tarafından sağlanabildiği için spesifik mikrobiyal soylara gerek yoktur

➤ Bu durumda mikrobiyota ile etkileşimi konağın genetik yapısı belirler ve bu etkileşimlerin sonucu otoimmünitenin de içinde yer aldığı homeostaz bozulur.

- ❖ Dengeli sinyaller mikroorganizmaların **karşıt etkiler** geliştirebileceği anlamına gelir.
- ❖ Mikrobiyota bunu yapar, **çünkü konakçı ile simbiyotik olarak bir arada bulunma sürecinde iki problemle yüzyüzedir.**
 1. Mikrobiyotanın **konağın kendi üzerindeki yükünü azaltma** ihtiyacı vardır.
 - Antimikrobiyallerin **negatif** regülasyonu
 - **İnflamatuvar cevaplar**
 2. Buna karşılık konağın da bariyer dokuların arkasındaki **invazyonu önleyerek** ve **düzensizlikleri sürekli algılayarak** mikrobiyotayı kontrol etme ihtiyacı vardır.
 - **Pozitif algılama ve cevap**
- ❖ Deneysel bakış açısından iki hipotez arasındaki ayrımın yapılması kolay değildir.

KONAKÇININ MİKROORGANİZMALAR ARACILIĞI İLE OTOİMMÜNİTEDEN KORUNMA MEKANİZMALARI İKİ HİPOTEZLE AÇIKLANIR



Dengeli Sinyal Hipotezi;Konakçının mikrobiyota ile olan ilişkilerinin mikrobiyotanın içeriğinden tamamen bağımsız olduğunu ve konakçı genetik yapısının mikroplarla olan ilişkide kritik bir rolü olduğunu ileri sürer.Bununla birlikte kommensallara karşı konakçı cevabı ve kommensalların otoimmünite gelişimini engellemeye yönelik çabaları hastalık gelişiminde etkili olmaz(2.1).Mikrobiota konakçı kontrolünün yetersiz olduğu(örn:MyD88 adaptör molekülleri çıkarıldığı için PRR sinyallerinin alınamadığı farelerdeki gibi)durumlarda mikrobiyota tarafından oluşturulan negatif sinyallerin hakimiyeti ile sonuçlanır ve otoimmünite gelişimi baskılanır(2.2).

Alexander V. Chervonsky Cold Spring Harb Perspect Biol 2013;5:a007294



❖ Örneğin ; NOD Farelerde TLR2 reseptörlerinin genetik olarak ablasyonu spesifik patojen free (SPF) olanlarda Tip I diabet insidansının yaklaşık %50 azalmasına neden olmuştur.

❖ Benzer olarak germ-free TLR2 reseptör eksikliği olan farelerde de Tip I diabet insidansının germ-free NOD farelerden farklı olmadığı gözlemlenmiştir.

Kim HS et al Immunity 2007 a

Wen L et al Nature 2008

- ❖ Buradan TLR2 negatif farelerde, gelişmiş bazı mikroorganizmalar üzerinde kontrolün kaybolduğu, bunun da Tip I Diabet insidansını azalttığı öngörülebilir.
- ❖ Ya da diğer bir görüş; mikrobiyotada hakim olan negatif anti-inflamatuvar sinyallerinin pozitif anti-mikrobiale sinyalleri ortadan kaldırdığıdır.
- ❖ Knock-out hayvanlarda mikrobiyota yapılarında bazı değişiklikler olsa bile bunların nedenlerini kanıtlamak kolay değildir.

- ❖ Mikrobiyotanın otoimmünite üzerindeki etki mekanizmaları değişkendir. Bunlardan genel olarak kullanılanlar ise;
 - a) Kommensallar tarafından oluşturulan “Bariyer Kolonizasyonlarının Bütünlüğünün Korunması”
 - b) Daha da spesifik olarak Tolerans geliştirme yollarının arttırılıp güçlendirilmesidir.
- ❖ Bu mekanizmalar birçok çalışmada tartışılmaktadır.

- ❖ Burada asıl olarak vurgulanmak istenen; bir çok olguda **otoimmünitinin mikrobiyotadan bağımsız** olarak gelişmesidir.
- ❖ Bunun bir örneği de **konakçı immün sistemin kendini hatalı tanımasıdır**. Ortada bir patojen yoktur ve hedef self dokuya karşı bir immün cevap ortaya çıkar.
- ❖ **Uyarıcı mekanizmalar, patojenlere karşı kullanılanlardan farklı değildir.**

Buradaki mekanizmalarda da iki nokta ön plana çıkmaktadır;

- 1) Doğal ve Kazanılmış İmmünite bağlantı mekanizmaları arasındaki **genetik bozukluklar** muhtemelen bir otoimmünite cevabı oluşturabilmektedir.
- 2) Konakçı-patojen ilişkileri içinde genelde var olan diğer mekanizmalar otoimmün olgular için başlatıcı olabilir.

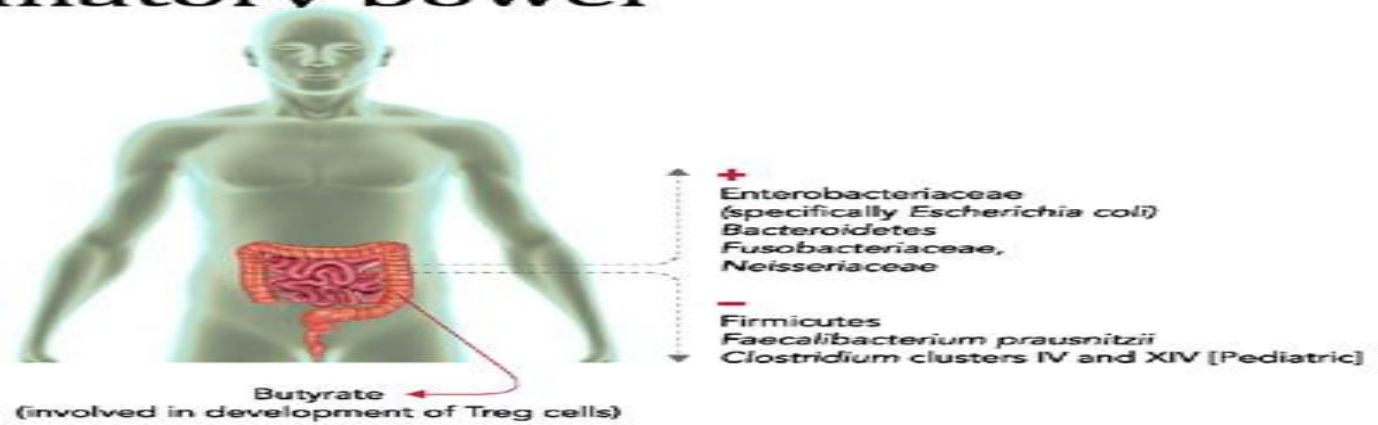
- ❖ Konakçı- patojen ilişkisindeki böyle bir mekanizma yada daha kompleks bir cevap sistemi “ **Patojen Toleransı** ” olarak bilinir.
- ❖ Bu mekanizma patojen mikroorganizma yükünden etkilenmeden, konakçının bunlara karşı **yüksek bir uyum seviyesine** getirilmesi olarak tanımlanır.
- ❖ Bu toleransın amacı; patojen mikroorganizmalar ve immün yanıtların **konakçada oluşturduğu hasarın azaltılmasıdır.**
- ❖ Bu konuda çok fazla hayvan çalışması olmamasına karşın patojen mikro organizmalara karşı toleransa destek veren kommensal mikroorganizmaları da içine alan bazı önemli gözlemler bulunmaktadır.

Cohen-Paradosu et al J. Infect. Dis. 2011

Ayres Js et al Annu Rev Immunol 2012

Chervonsky AV. Curr. Opin. 2012

A. Inflammatory bowel



B. Rheumatoid arthritis



C. Psoriasis



Bazı otoimmün Hastalıklarda mikroorganizmaların anatomik yerleşim bölgelerindeki düzeylerinde artma ve azalmalar meydana gelir

Alexander V. Chervonsky Cold Spring Harb Perspect Biol 2013;5:a007294

