

İnflamatuvar Barsak Hastalığında Etiyopatogenez

Dr.Sabahattin Kaymakođlu



İBH Spektrumu

ÜLSERATİF KOLİT

- Kontinü inflamasyon
- Kolonik tutulum
- Süperfisiyal inflamasyon
- Değişik uzunlukta tutulum
- Kanser riski
- Striktür nadir
- Ekstraintestinal manifestasyonlar

CROHN HASTALIĞI

- Yamalı inflamasyon
- Ağızdan anüse tutulum
- Tam kat tutulum
- Değişik uzunlukta tutulum
- Fistül
- Striktür
- Ekstraintestinal manifestasyonlar

İndetermine kolit

10-15%

Mukozal Yüzeyler

- GI mukozal yüzey yaklaşık 300-400 m²
- İnce barsak – gıda absorpsiyonuna uygun.
- **The Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT)**
 - Organize T ve B hücre alanları
 - antijenin toplandığı ve adaptif immun cevabın meydana geldiği yerler.
 - Tonsil, Peyer plakları, appendiks, kolon ve rektumdaki soliter lenfoid foliküller.

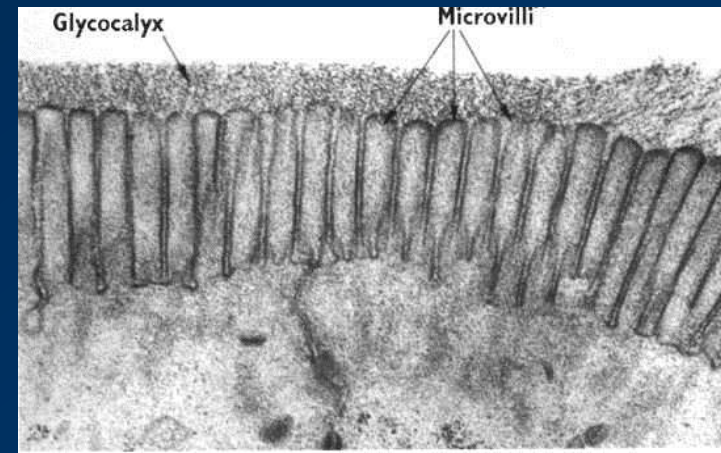
Aşırı Antijen Yükü

- **Sistemik İmmun Sistem –**
Büyük oranda steril çevre.
Mikrobiale invazyona güçlü cevap.
- **Mukoza İmmun Sistem –**
Yabancı maddelere aynı cevap
- Barsaklarda büyük miktarlarda komensal mikroorganizma var
(10^{14})
- Yiyeceklere aynı cevap



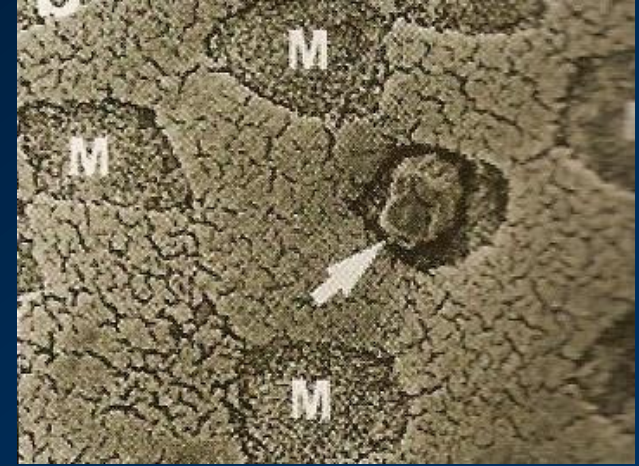
Innate Defans

- Glycocalyx – Goblet hücreleri GI epiteli örten ince bir mukus tabakası üretirler
- Epitel hücresi “Tight Junctions”
- Proteolitik Enzimler
- Antimikrobiale Moleküller
 - Defensinler, lizozimler, laktoferrin
- Mukozal immün sistem
GALT, sekretuar IgA



M-Hücreleri (microfold cells)

- M-hücrelerinin microvillusları yok
- Glycocalyx ile kaplı değil
- Barsakta antijenlerle direkt etkileşme yolu – GALT içine giriş yolu.
 - bazı patojenler M-hücreleri yoluyla giriş yaparlar
(salmonella, shigella)



Antijen Cevabı

- Patojen vs. Komensal cevabı
- Hem patojenler hem komensaller aynı PAMPs paylaşır
- Komensaller sIgA ve innate bariyerler tarafından tutulabilir.
 - Komensaller M-hücreleri tarafından endositozla alınabilir ve TLRs tarafından algılanırlar
 - Patojenler ilave virulans faktörlerine sahiptir (adezyon molekülleri, toksinler)

Barsakta Anti-Inflammatuvar Mekanizmalar

■ Sekretuvar IgA

- S-IgA makrofaj ve nötrofillerin kemotaksisi ve fagositozunu inhibe eder
- $TNF-\alpha$ ve $IL-6$ sentezini down regüle edebilir
- $IL-1$ reseptör antagonizmasını indükler

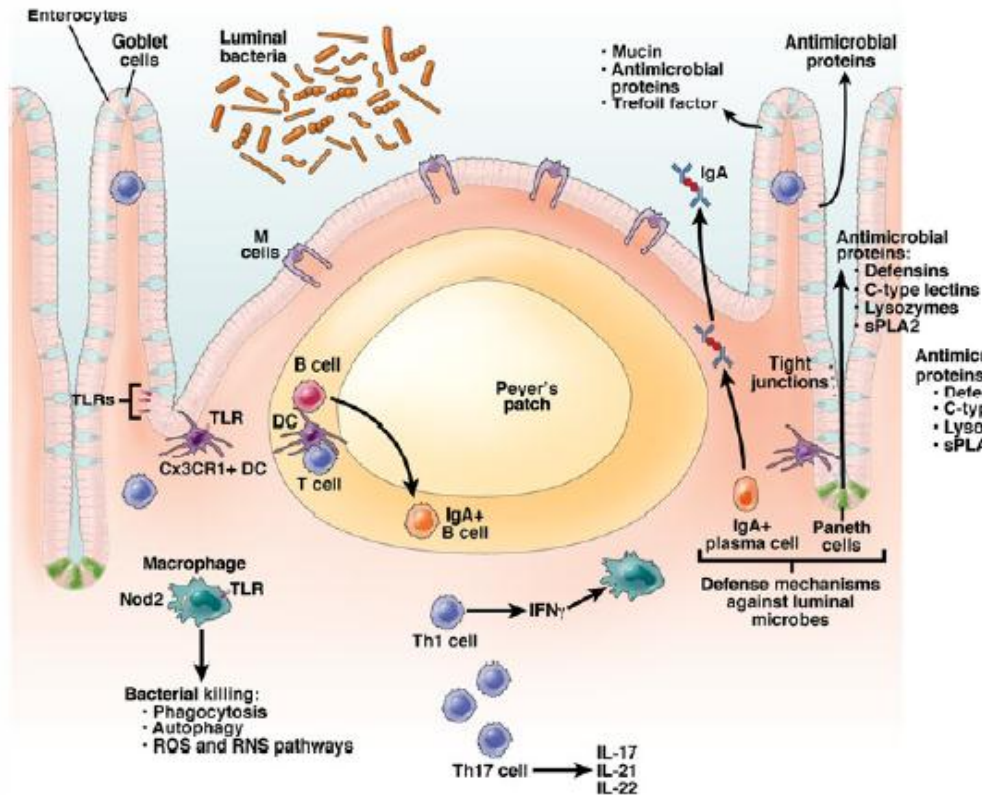
■ T_{regs}

■ Regülatuvar sitokinler

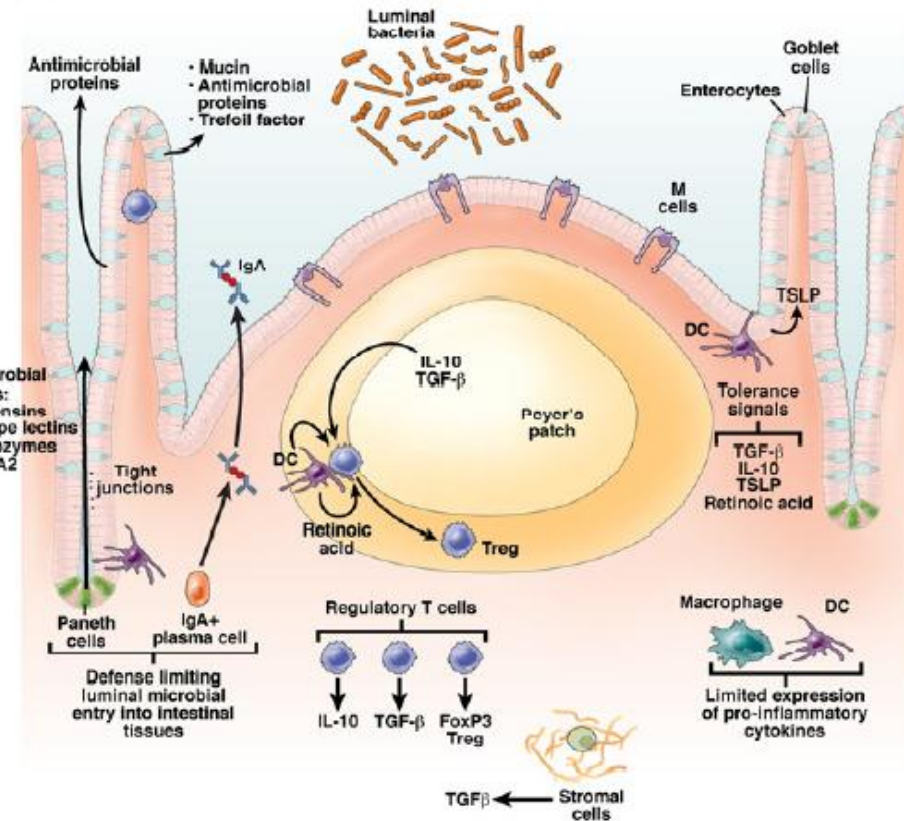
- $TGF-\beta$, $IL-10$

İntestinal mikroplara karşı konağın defans ve tolerans mekanizmaları

A Defense



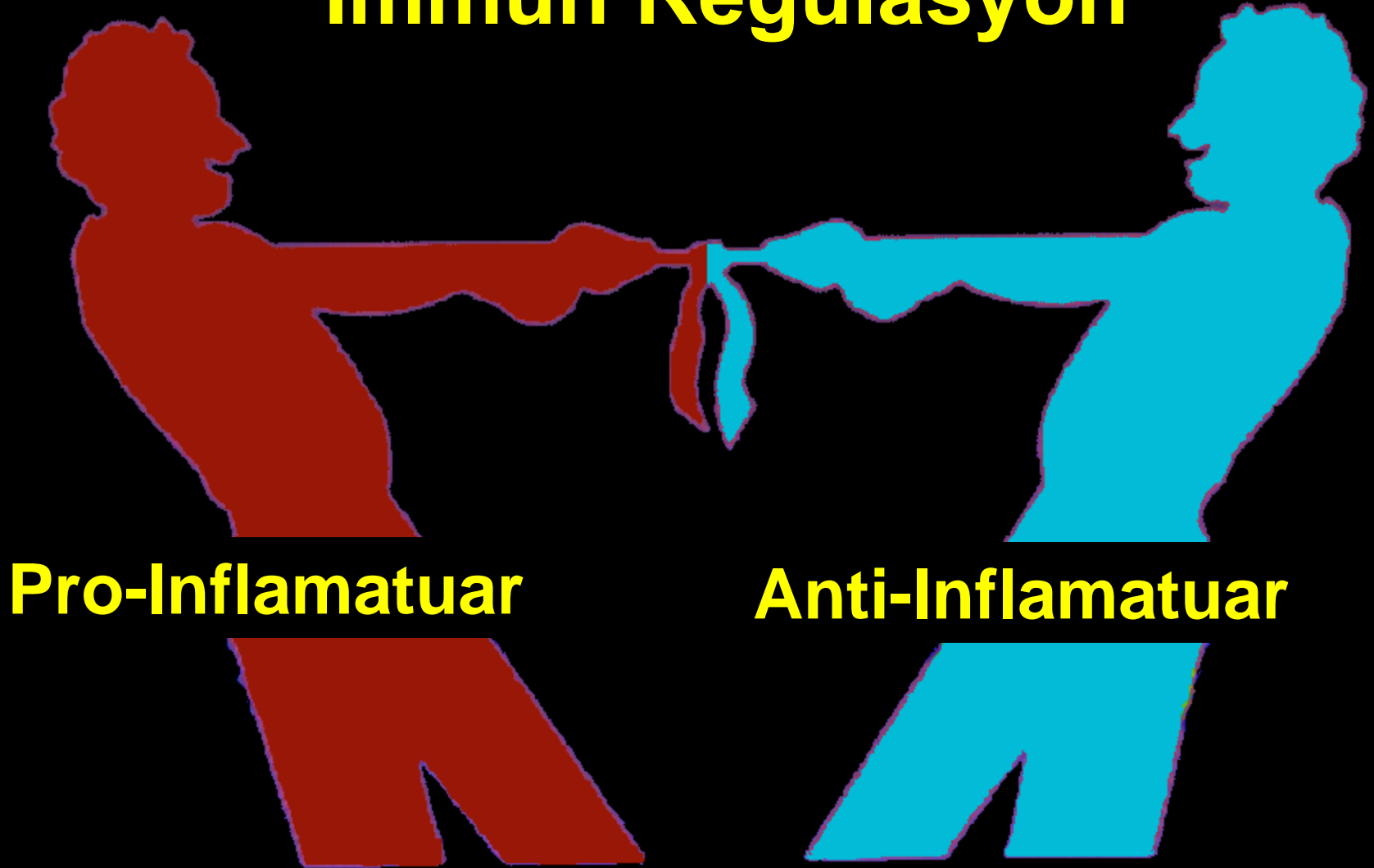
B Tolerance



İBH

- Genetik duyarlılığı olan kişilerde
- İntestinal lümendeki bakterilere karşı uygunsuz immun cevap
 - İntestinal traktustaki innate immun sistem
 - Harici patojenlere karşı koruyucu olmalı
 - İntestinal lümenin normal sakinlerine karşı patojenik bir cevap da vermemeli

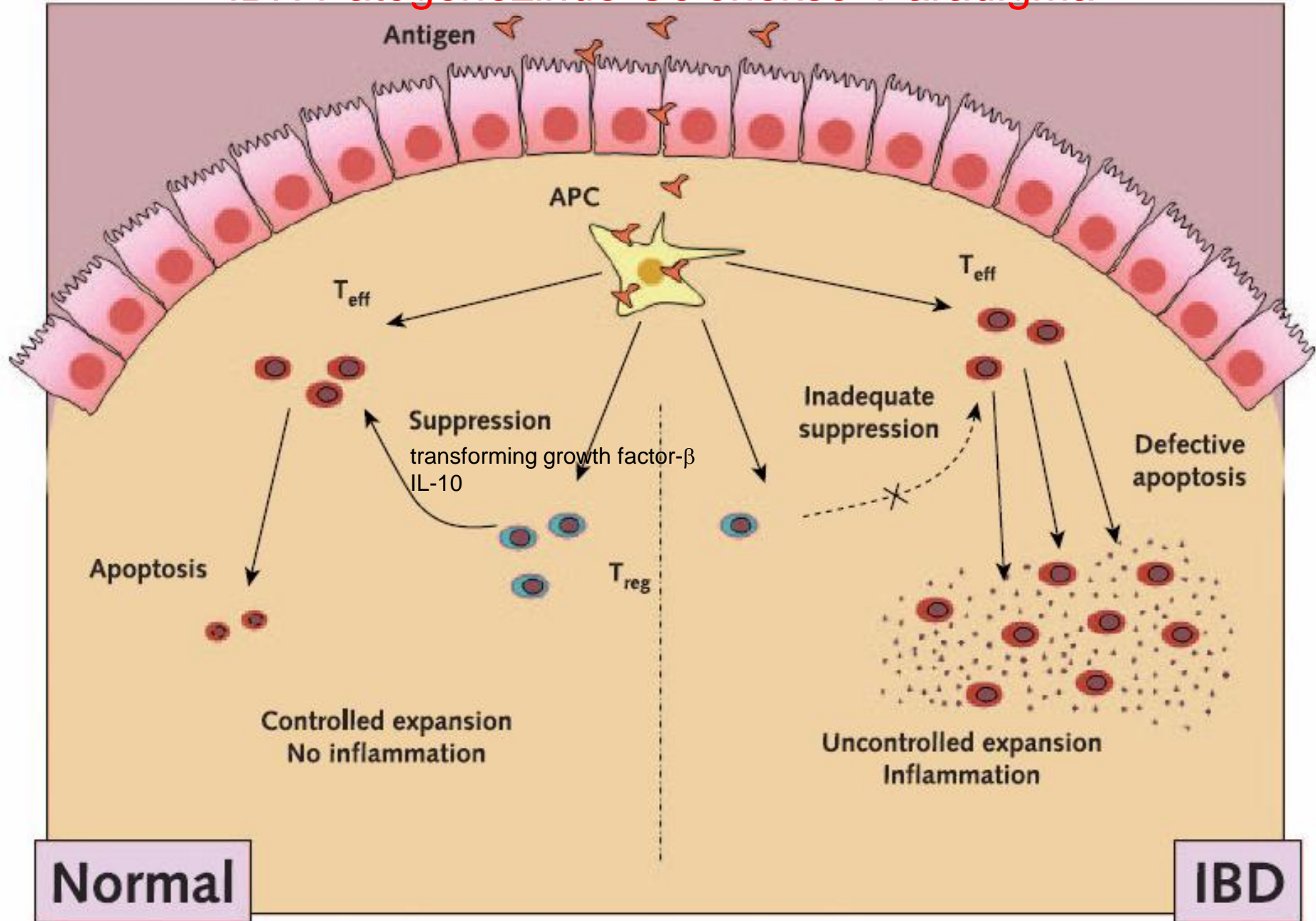
İmmun Regülasyon

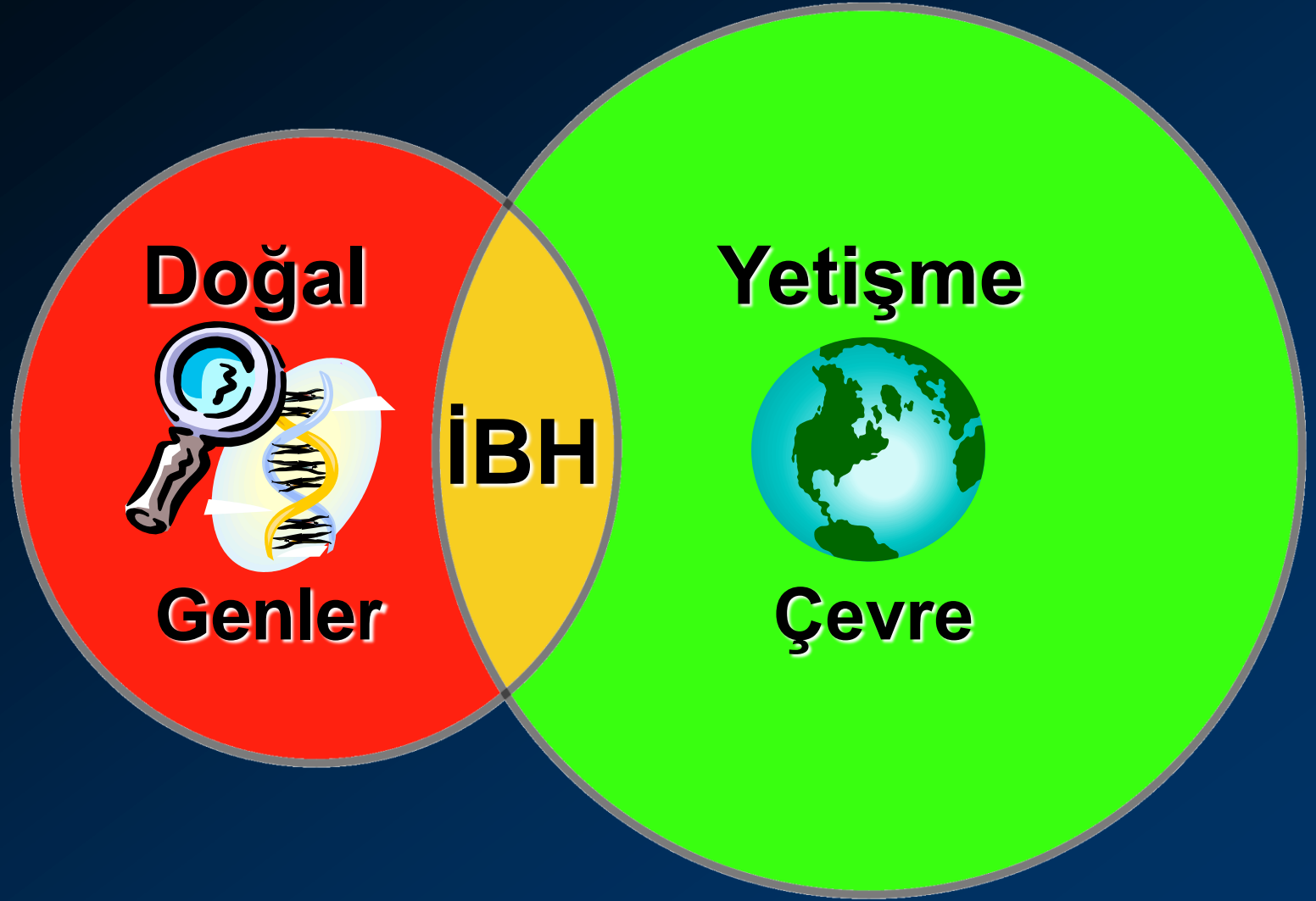


Pro-Inflammatuar

Anti-Inflammatuar

İBH Patogenezinde Geleneksel Paradigma





İBH'da Çevresel Faktörler

- Sigara içmek ÜK ↓, CH ↑
- Apendektomi ÜK ↓
- Perinatal olaylar Anne sütü CH ↓
Erken infeksiyon İBH ↑
- Sosyoekonomik Zenginlik İBH ↑
- Stres İBH alevlenme riski ↑
- Diyet İnek sütü hassasiyeti, lifli gıda alımında azalma, rafine şeker, bol yağlı beslenme İBH ↑
- Oral kontraseptif Remisyona girmeyenlerde kes
- NSAİİ İBH ↑

Monogenik

Oligenik

Poligenik



Familial %10

Sporadik

İBH'nın Sendromik Tabiatı

İBH Genetiği

- Ailevi tutulum (Hastaların 15-20% inde akrabalar etkilenir)
- Genetik eğilim ülseratif kolitte Crohn hastalığına göre daha düşüktür
- Overlap yapmayan 99 genetik risk lokusu (28 CH-ÜK ortak)
- İnsan genetik testleri aşağıdaki markerları kapsar
 - 1, 5, 6, 10, 12, 16, ve 19. kromozomlar tarafından kodlanan genler
 - Nucleotide-binding oligomerization domain
 - Nod2 (CARD15) mutasyonları, 16. kromozomda
 - Nod1 (CARD4)
 - Cytokine cluster region on chromosome 5
 - IBD5 lokus, 5q31. kromozomda
 - » OCTN1 ve 2 – carnitine/organic ion transporter'ın IBD5 duyarlı genler olduğu kabul edilir
 - DLG5 – 10q23. kromozomda, epitelial scaffolding proteini kodlar
- Genotip ve hastalığın fenotipi arasında korelasyon vardır (Nod2 and fibrostenotik ince barsak hastalığı)

İBH İle İlişkili Genler

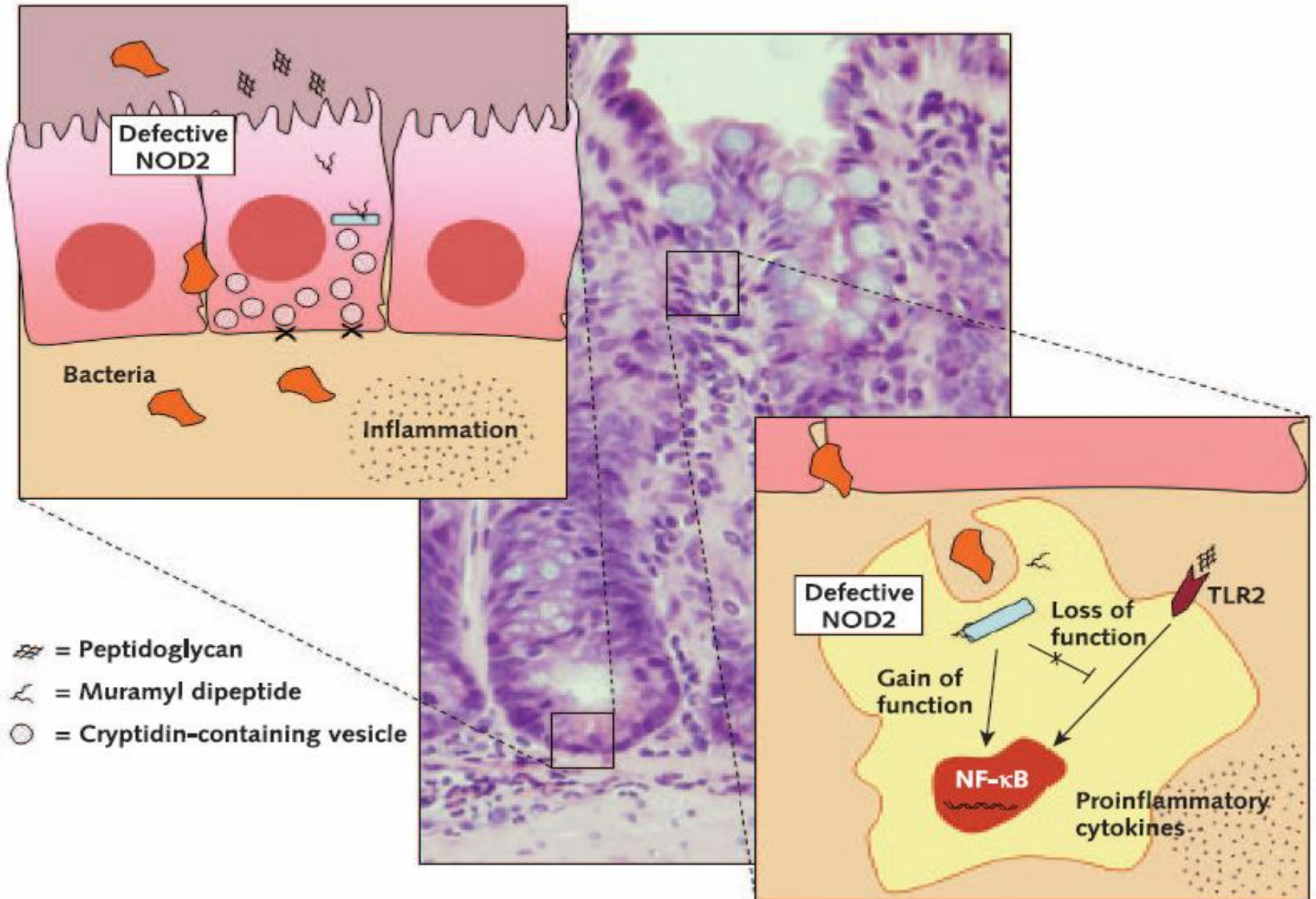
<i>Lokus adı</i>	<i>Kromozom bölgesi</i>	<i>Hastalık tipi</i>	<i>Genetik ilişki</i>
IBD1	Kromozom 16q	CH	NOD2/CARD15
IBD2	Kromozom 12q	UK > CH	?
IBD3	Kromozom 6p	CH ve UK	HLA, TNF veya IRF4?
IBD4	Kromozom 14q	CH	?
IBD5	Kromozom 5q	CH; UK (?)	OCTN1/SLC22A4, OCTN2/SLC22A5
IBD6	Kromozom 19	CH > UK	?
IBD7	Kromozom 1p	CH ve UK	IL23R
IBD8	Kromozom 16p	CH ve UK	?
IBD9	Kromozom 3p	CH ve UK	?

NOD2 (CARD15)

Nucleotide-binding oligomerization domain, Caspase activation and recruitment domain

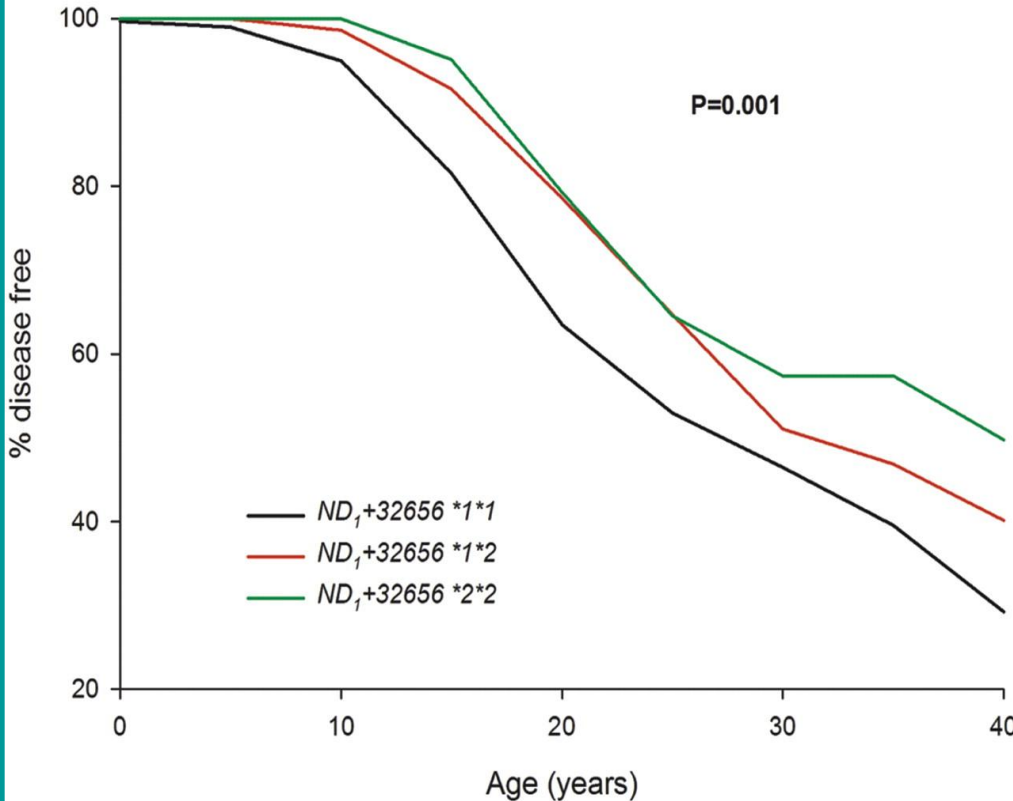
- Crohn hastalığında ilk keşfedilen gen (2002)
 - İleal tutulumla kuvvetli ilişki
 - Fenotip - fibrostenotik ince barsak hastalığı ile kuvvetli ilişki
 - Erken yaşta başlama ile ilişki
- Atfedilen risk
 - Crohn ileiti ~ 30%
 - Ülseratif kolit ~ 6%
- Riskli gruplar
 - Beyaz ırk - 19.1-29%
 - Ashkenazi 47.4%
 - Sephardic 27.45%
 - Afrikalı Amerikalılar 2.6%
 - Asyalı (Çinli, Koreli, Japonlar) - **ND**

NOD2 Mutasyonlarının Crohn hastalığındaki Muhtemel Rolü ¹⁹



Nod1 ve Innate Immunitite

Age of diagnosis of Crohn's Disease by *NOD1* genotype



- Nod-1 bakteri ve onların ürünlerinin sitoplazmik sensörü olarak etki eder
- *H. pylori* ve *Shigella flexneri* ye karşı defansda önemlidir
- Asthma, ankilozan spondilit, PSK ile ilişkili

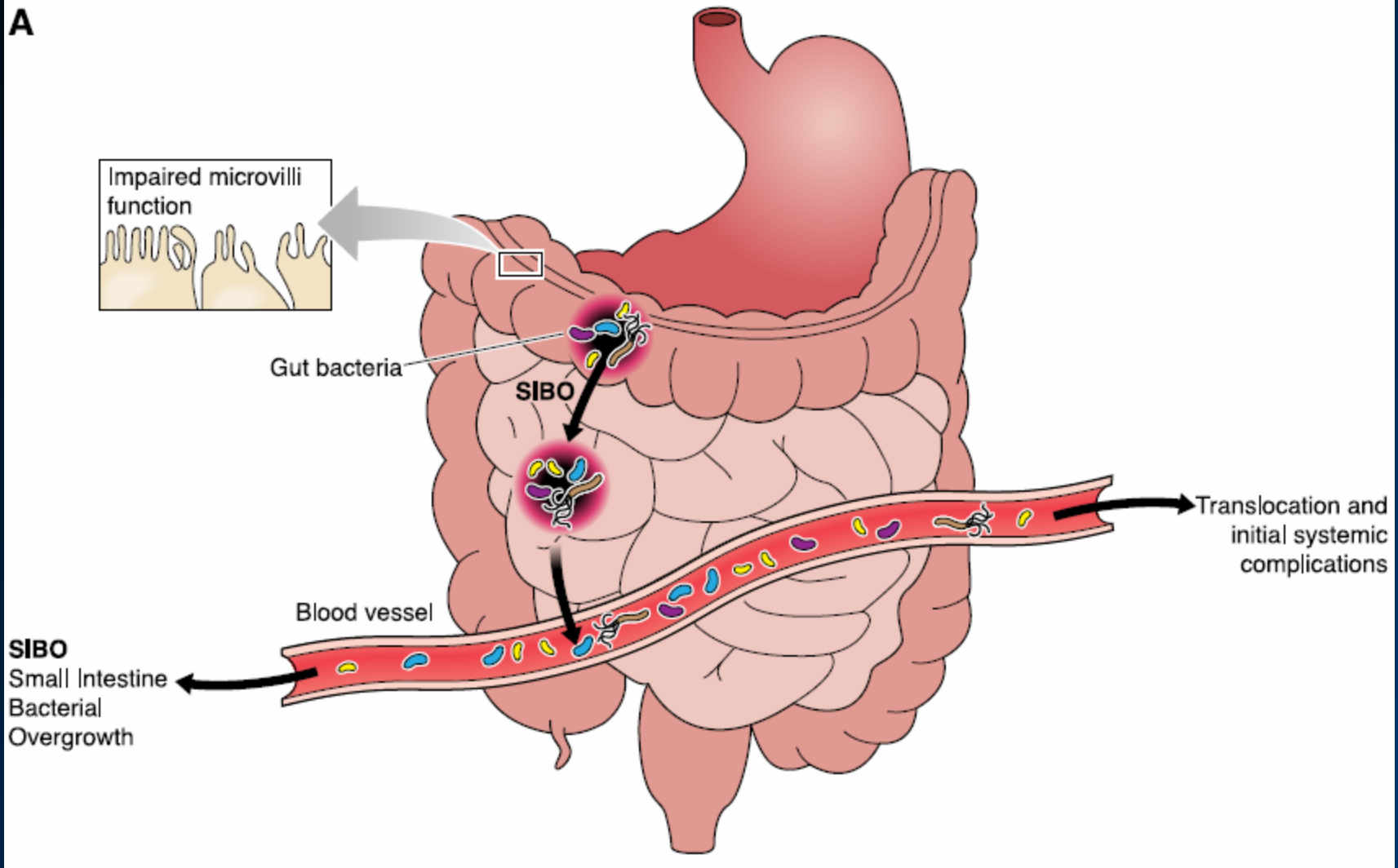
Nod1 hastalığın erken yaşta başlaması ile ilişkilidir

Mukoza fonksiyonunda rolü olan diğer genler

- **OCTN** – organik katyon transporter gen. 5q31. lokalize. Bu lokustaki mutasyonlar xenobiotik ve amino asitlerin hücre membranlarını geçmesini etkiler
- **DLG5** – membran scaffold protein. 10q23. lokalize. Bu lokustaki mutasyonlar epitelial polariteyi etkiler

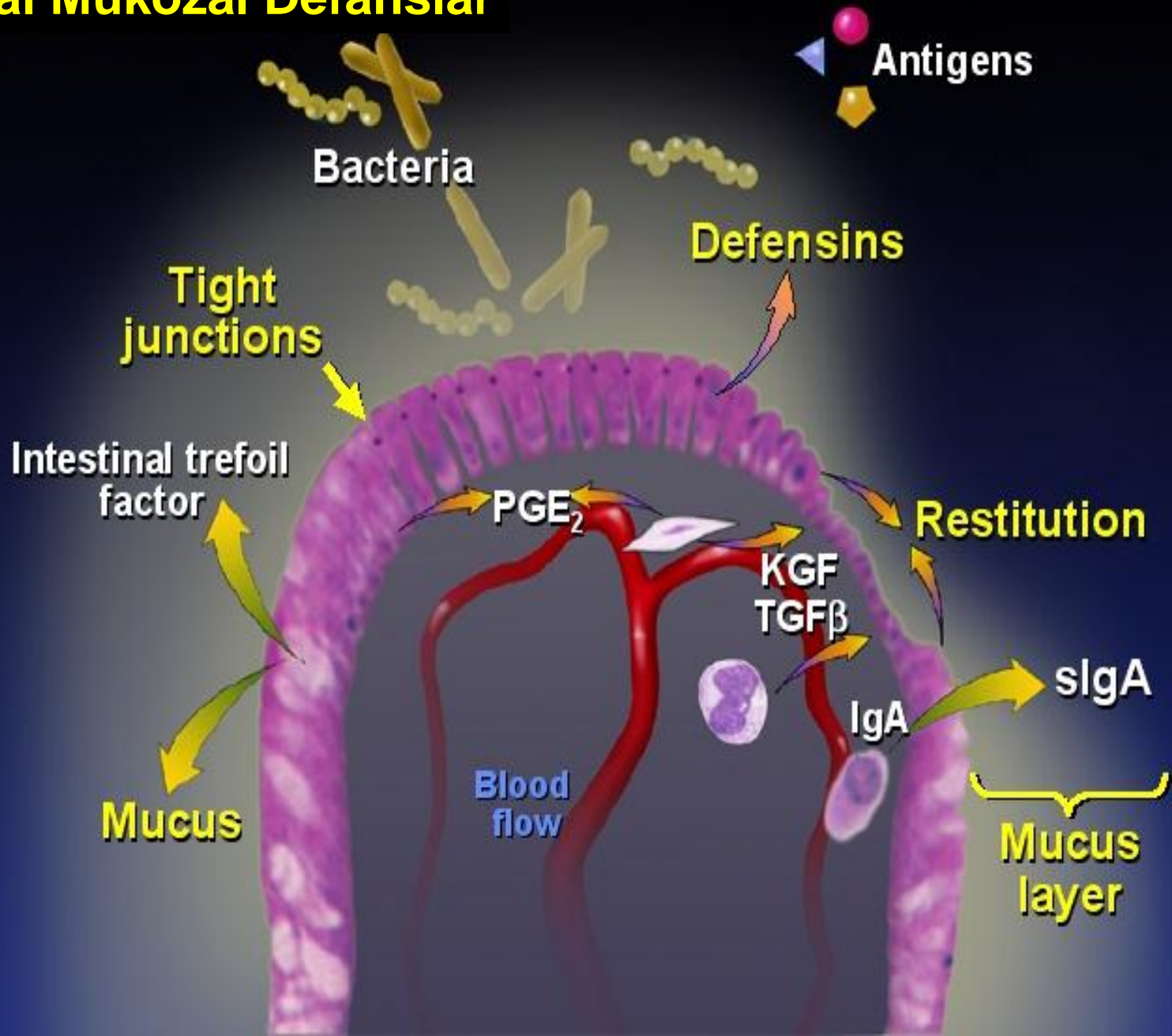
Her iki gen epitelial permeabilitede önemlidir ve bozulması bakteriyel ürünlerin immun sistemle karşılaşmasını kolaylaştırır

A



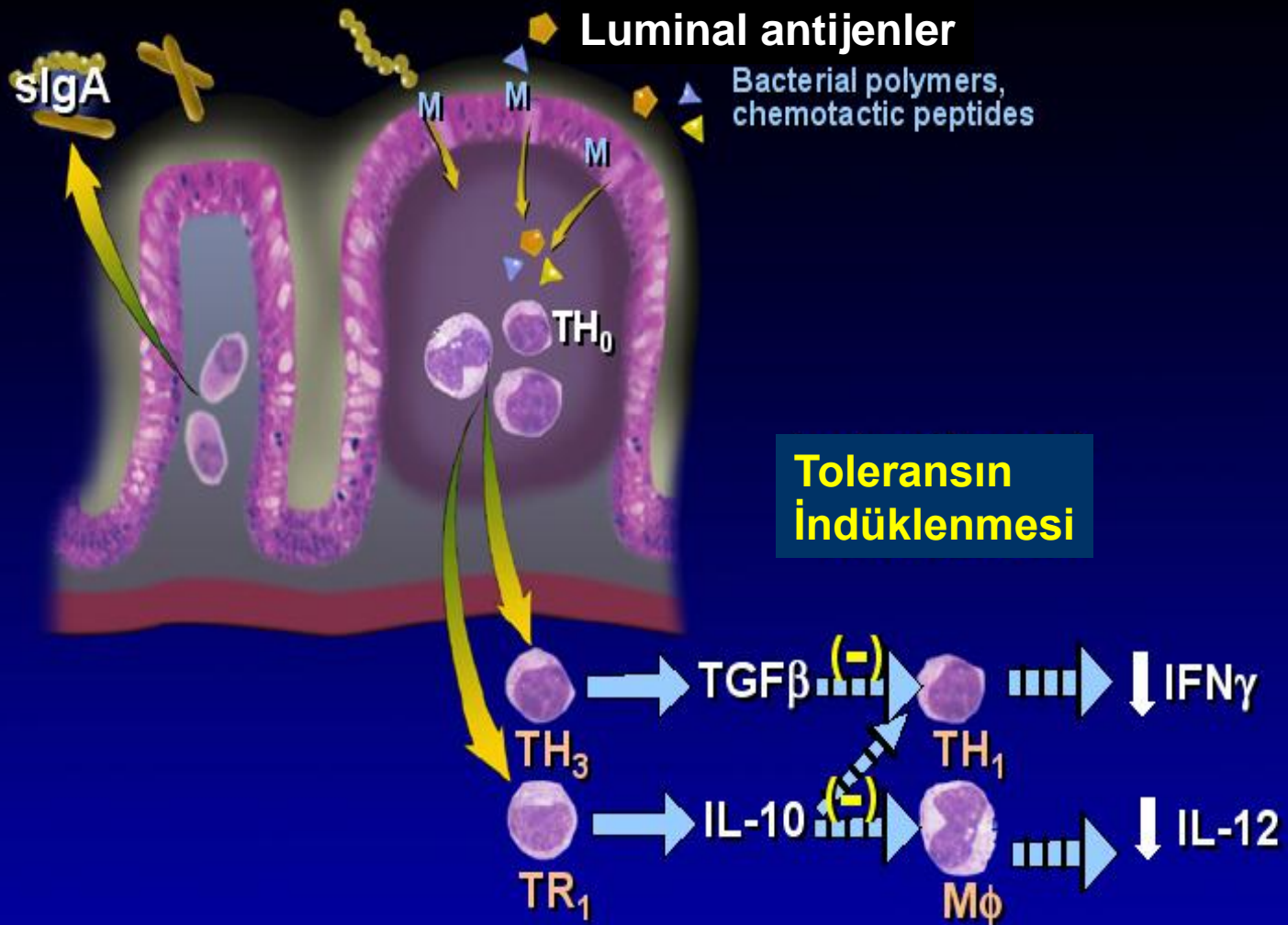
GI'T'da 1000 'den fazla tür, 10^{14} den fazla bakteri

Normal Mukozal Defanslar



Normal konakta immun cevapların stimülasyonu

Normal Konak

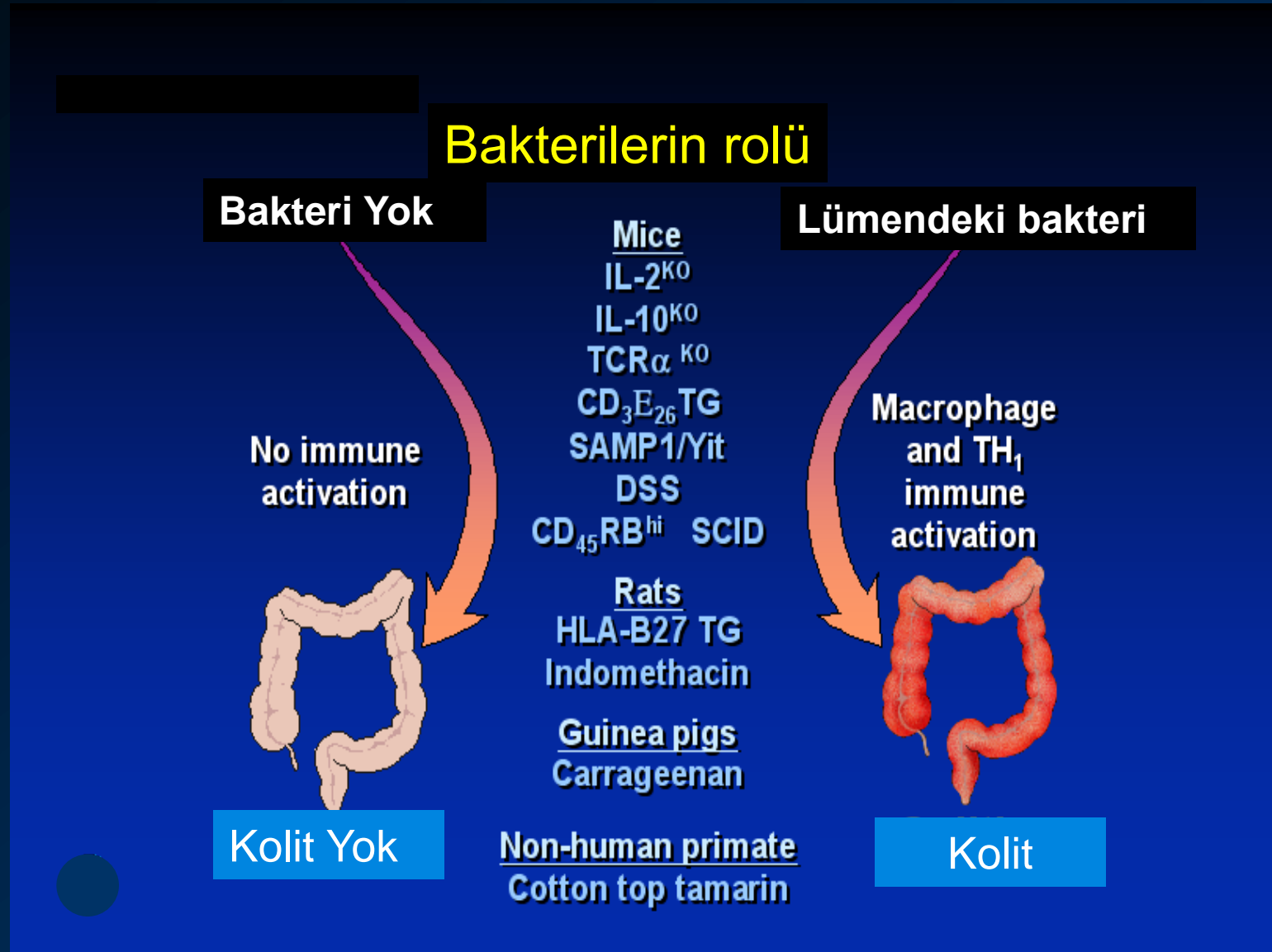


İnnate immun cevabın tetikleyicisi ne?

patogenezde luminal bakterilerin merkezi bir rolü vardır

- Luminal tek bir bakteri ?
- Doğal flora farklı mı ?
- Doğal floranın immun sistem tarafından farklı algılanması mı ?

Kronik immün aracılıklı intestinal inflamasyonun patogenezinde bakterilerin rolü



Crohn hastalığının alevlenmesi üzerine luminal içeriğin etkisi

Ileocecal
resection,
1^o anastomosis,
**recurrence
85%**



Resection,
1^o anastomosis,
proximal diversion
No recurrence



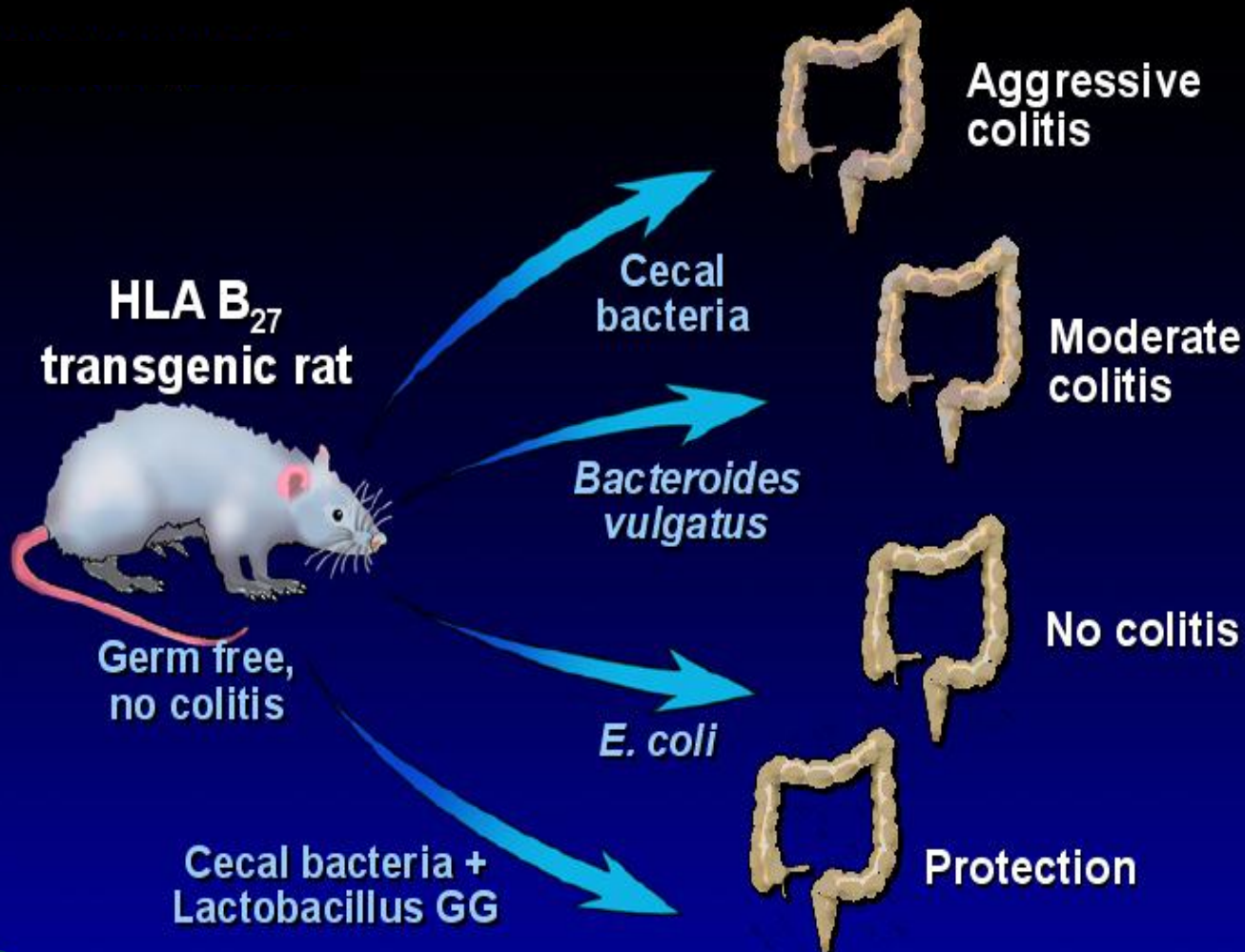
Takedown of
proximal
ostomy
**recurrence <1
month**



Reinfusion of
luminal contents
**inflammation
within 1 week**



Deneysel kolit patogenezinde bakterilerin rolü



**Hasar Veren
Proinflamatuvar**

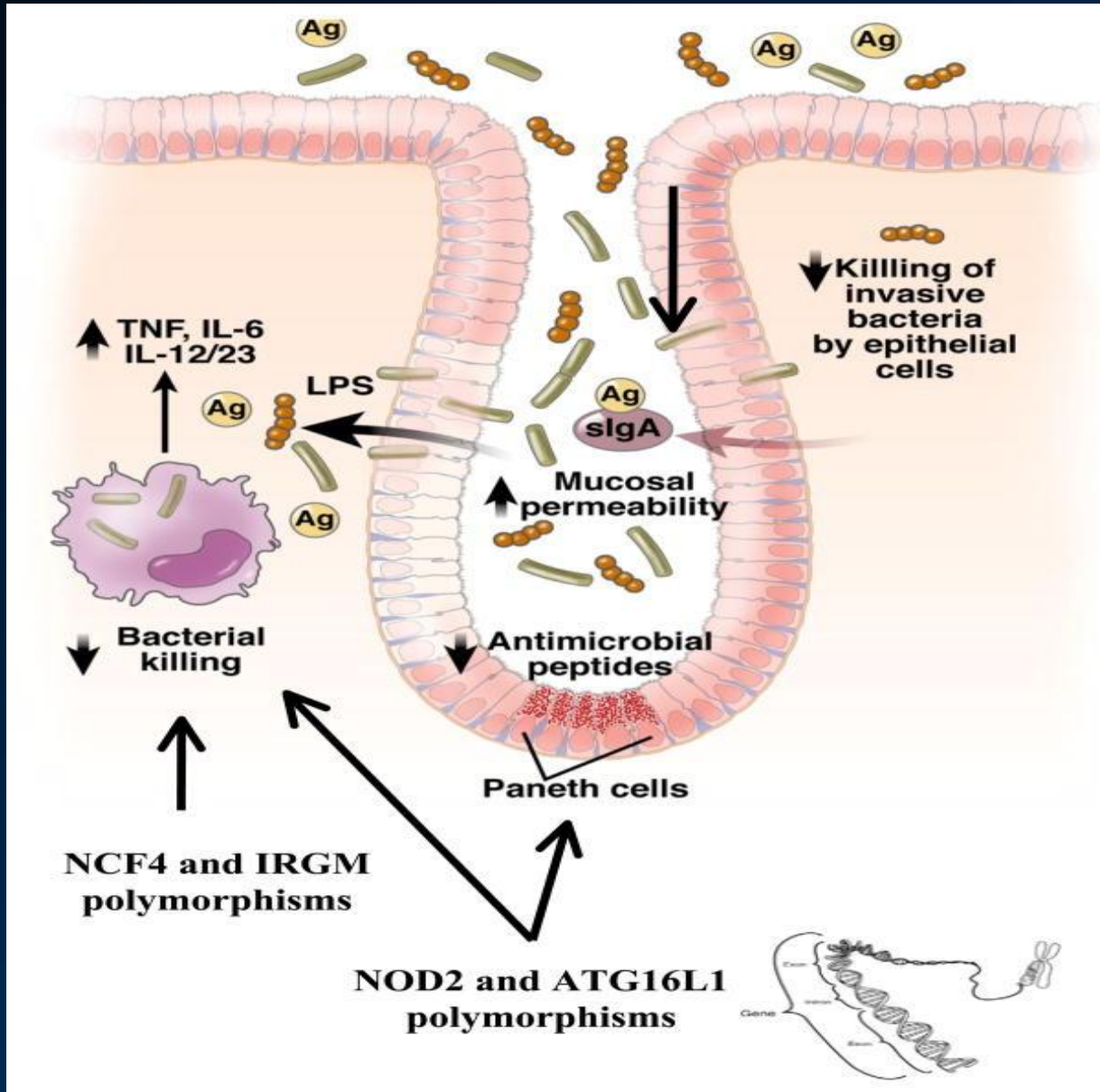
**Koruyucu
Probiyotik**

Bacteroides vulgatus
Enterococcus faecalis
E. coli - enteroadherent /
invasive

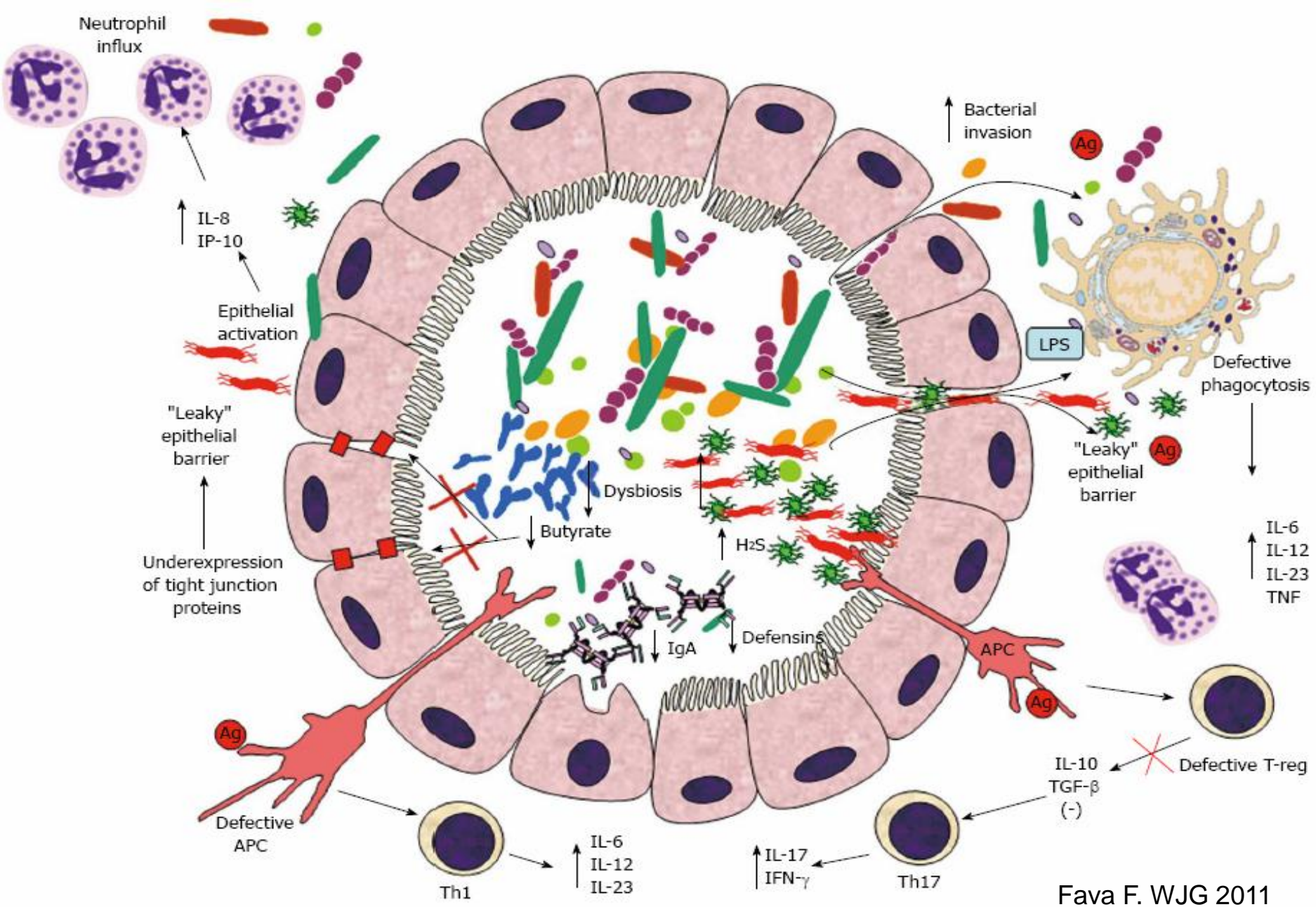
Lactobacillus sp.
Bifidobacterium sp.
Non-pathogenic *E. coli*



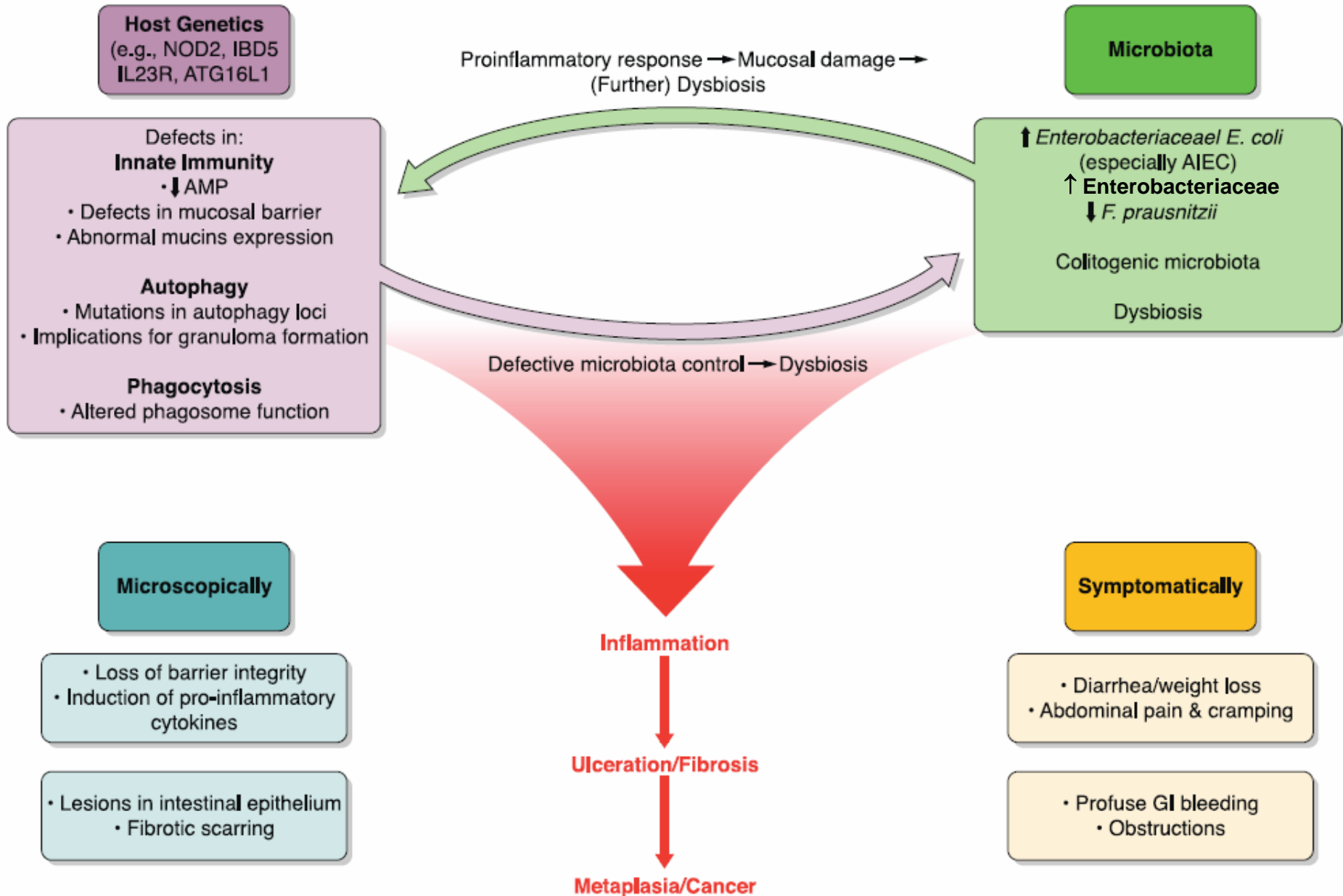
Crohn hastalığında genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak commensal bakterilere karşı defektif bir korunma vardır



IBH Patogenezinde İntestinal Disbiyozis



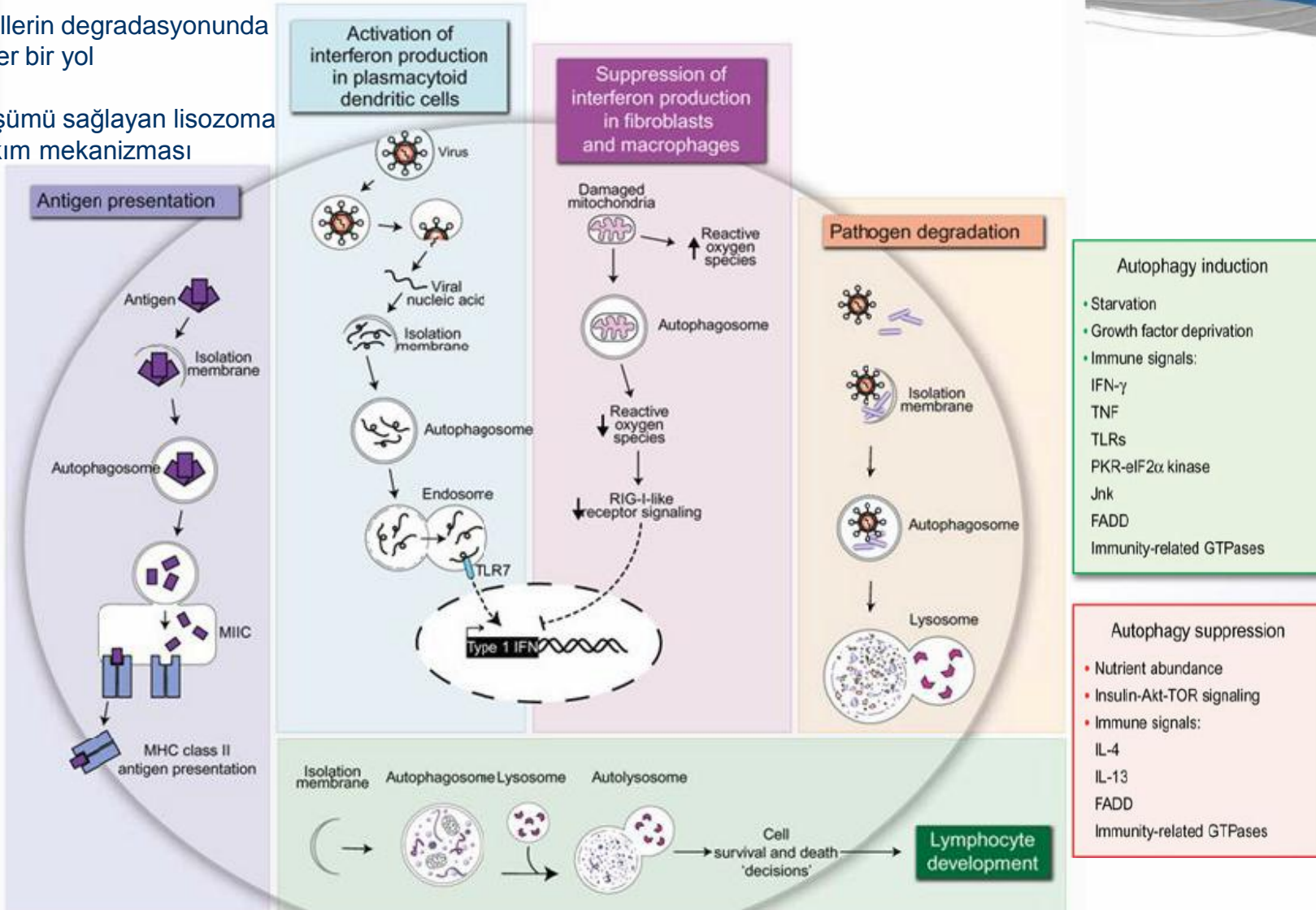
IBH patogenezinde intestinal mikrobiotanın rolü



Otofaji birçok immunolojik olayda rol oynar

Protein ve organellerin degradasyonunda rol oynayan sellüler bir yol

Sitoplazmik dönüşümü sağlayan lizozoma bağlı hücre içi yıkım mekanizması

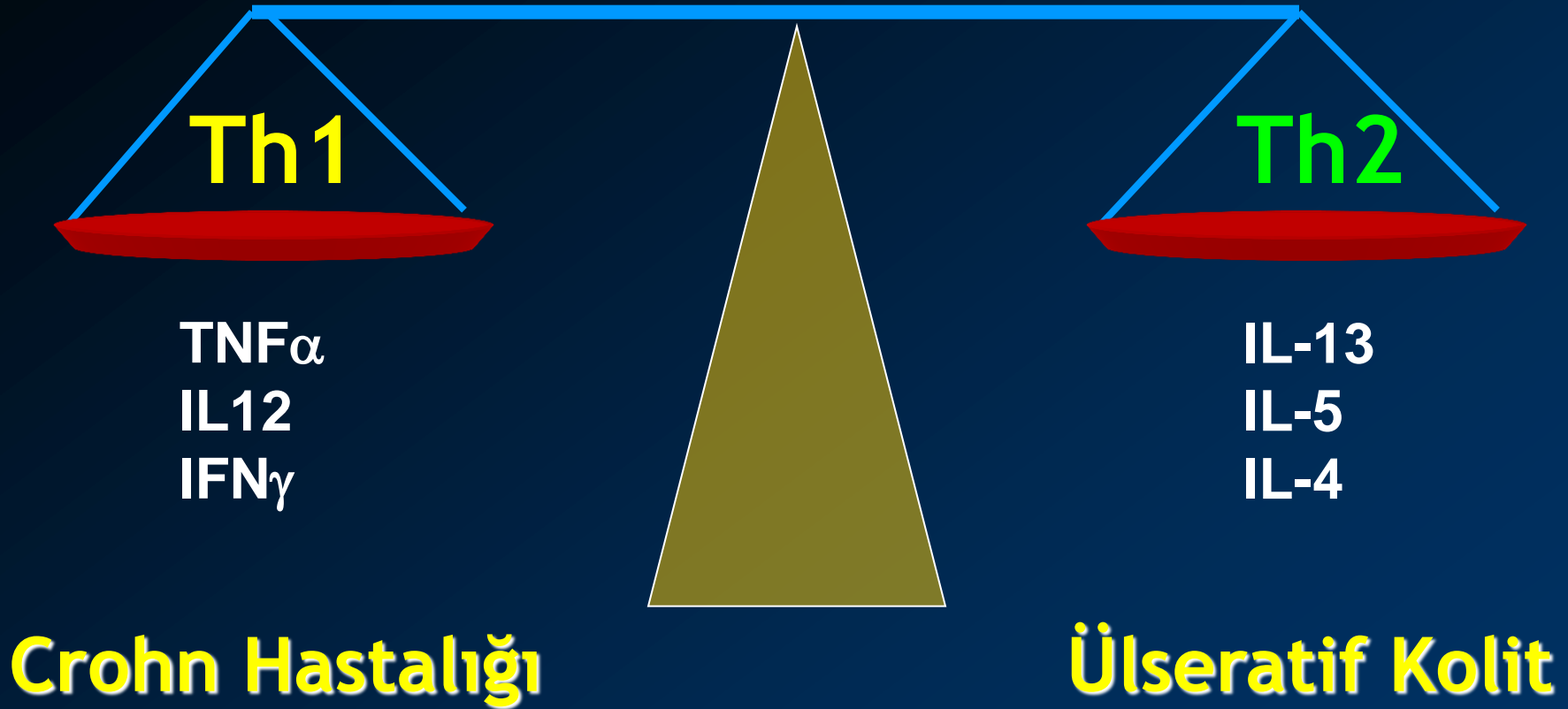


Mukoza Homeostasis



İBH'daki Mukozal İnflamasyon

BAKTERİLER

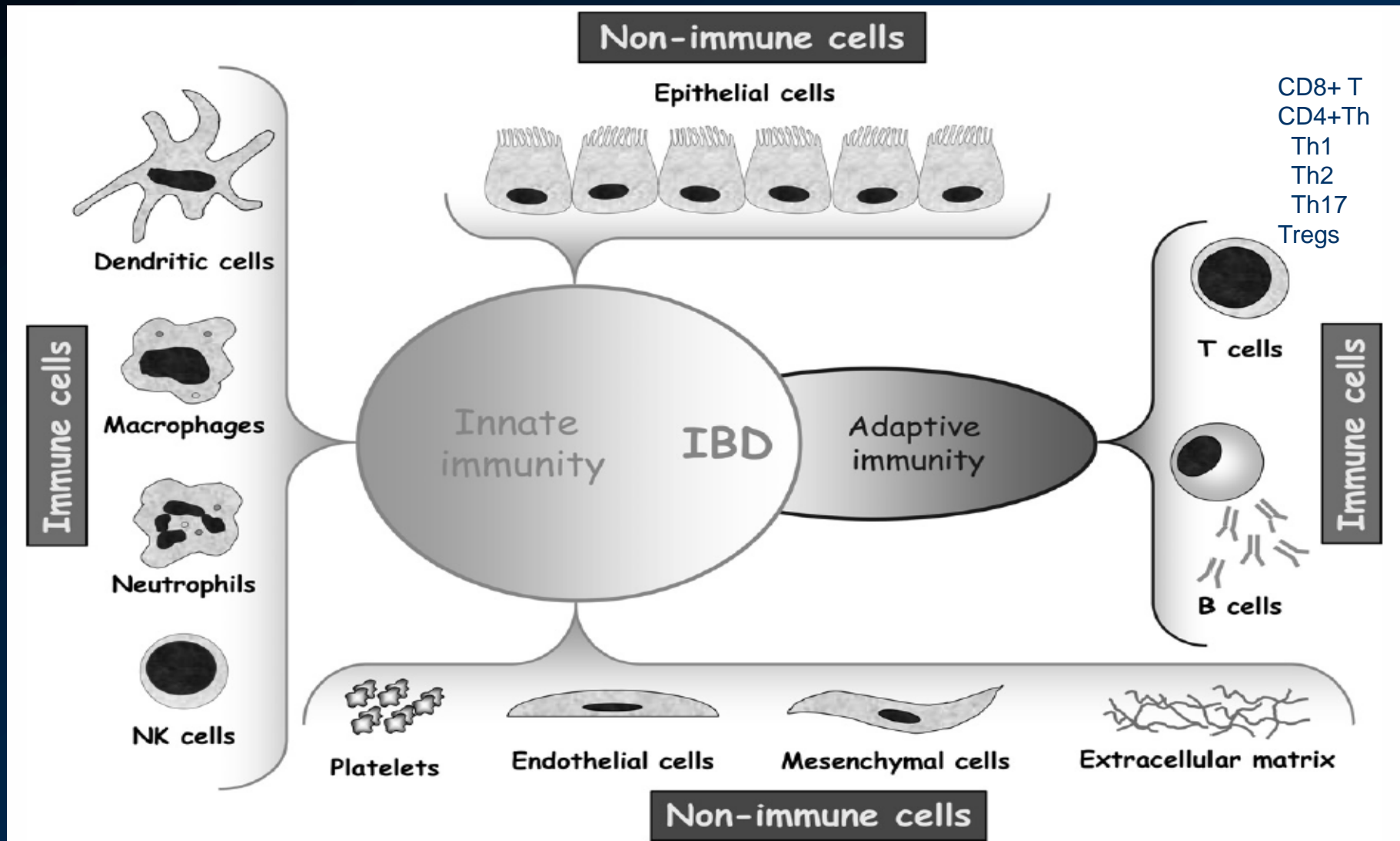


Bakterisiz SAMP1/YitFc mouse'da DR3-Decoy reseptör3 aracılıklı TL1A (TNF grubundan yeni bir sitokin) cevabı ile kronik ileit gelişir

Barnias G. J Immunol 07;178:1809

“MORE BACTERIA MORE IBD”

Barsaktaki immun-nonimmun hücreler arası etkileşimler



İBH'da Defektif İmmun Regülasyon

İBH'da kontrolsüz inflamasyona yol açacak şekilde inflamasyonun supresyonu değişir

Gene knockout (–/–) ve transgenic (Tg) mouse kolit modellerinde:

- **Spesifik sitokinlerin delesyonu** (örn, IL-2, IL-10, TGF- β) veya onların reseptörleri,
- **T hücre antijen tanınması ile ilgili moleküllerin delesyonu** (örn., T hücre antijen reseptörleri)
- **İntestinal epitelyal hücre bariyer fonksiyonuyla etkileşme** (örn., N-cadherin, mukus glycoprotein, NF- κ B)

kolit veya enterite yol açar

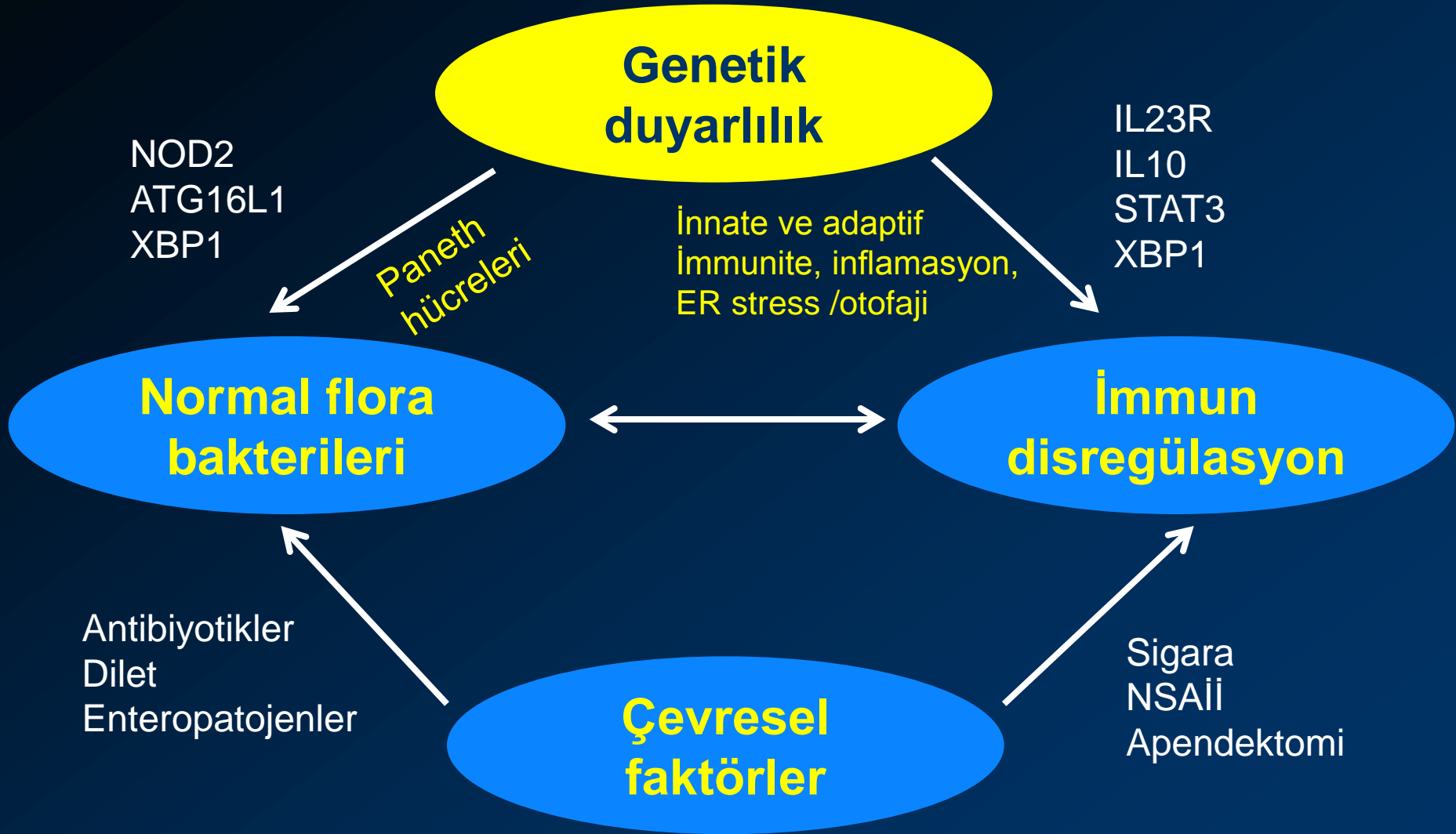
İBH'da Defektif İmmun Regülasyon

CD4+ T hücreleri 3 tiptir:

- **TH1 hücreler** [interferon (IFN) γ] – CH'nı andıran transmural granülamatöz inflamasyonu indükler
- **TH2 hücreler** (IL-4, IL-5, IL-13) – IL-13 sekresyonu ÜK'i andıran yüzeysel mukozal inflamasyonu indükler
- **TH17 hücreler** (IL-17) – nötrofillerin ortama çağrılmasından sorumludurlar

İBH'da İnflamatuvar Kaskad

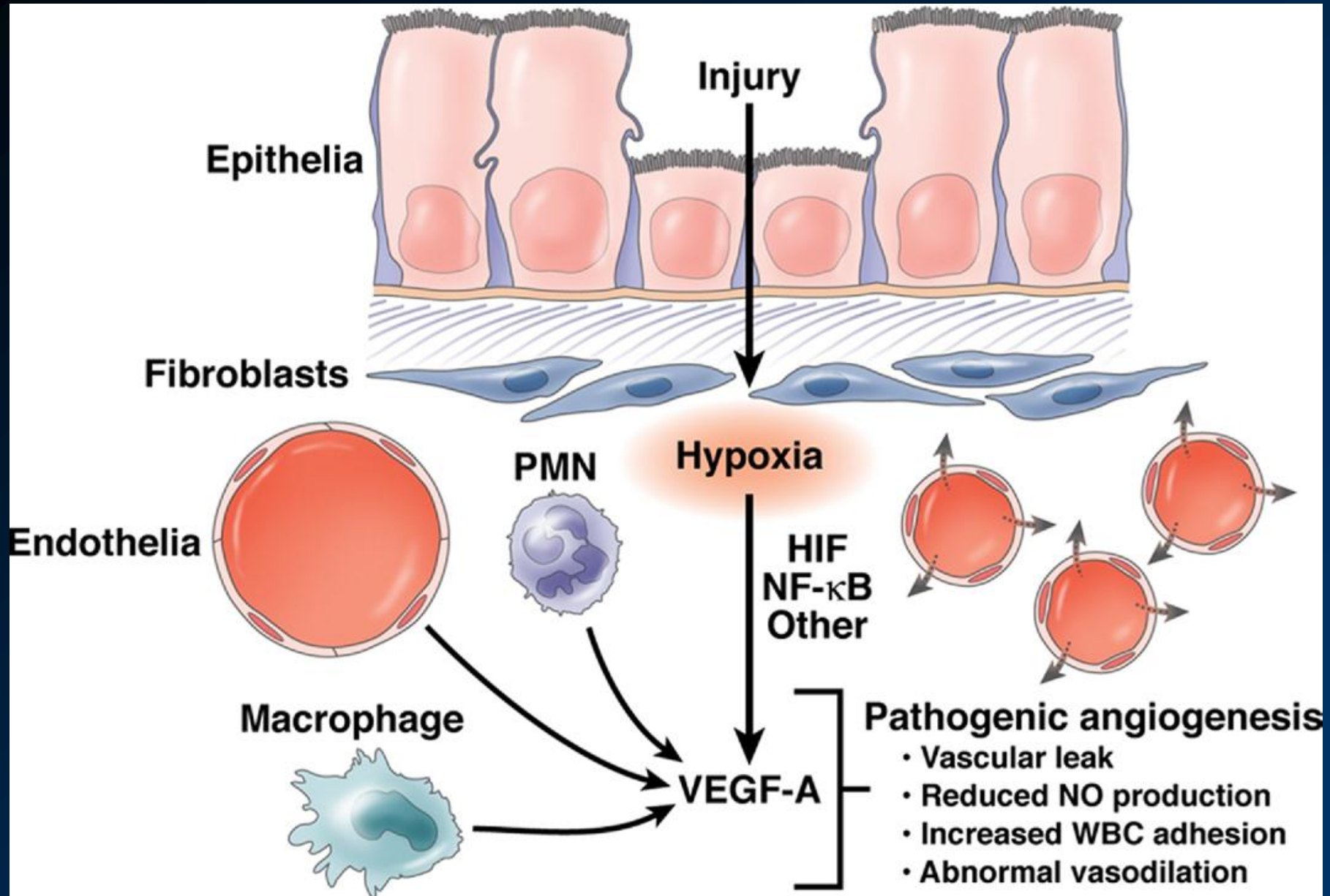
- T hücre aktivasyonu
- İnflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, ve TNF-alfa) salınımı
- Fibroenez, kollajen üretimi, doku metalloproteinazlarının aktivasyonu
- Lokal kan damarlarında koagülasyon kaskadının aktivasyonu

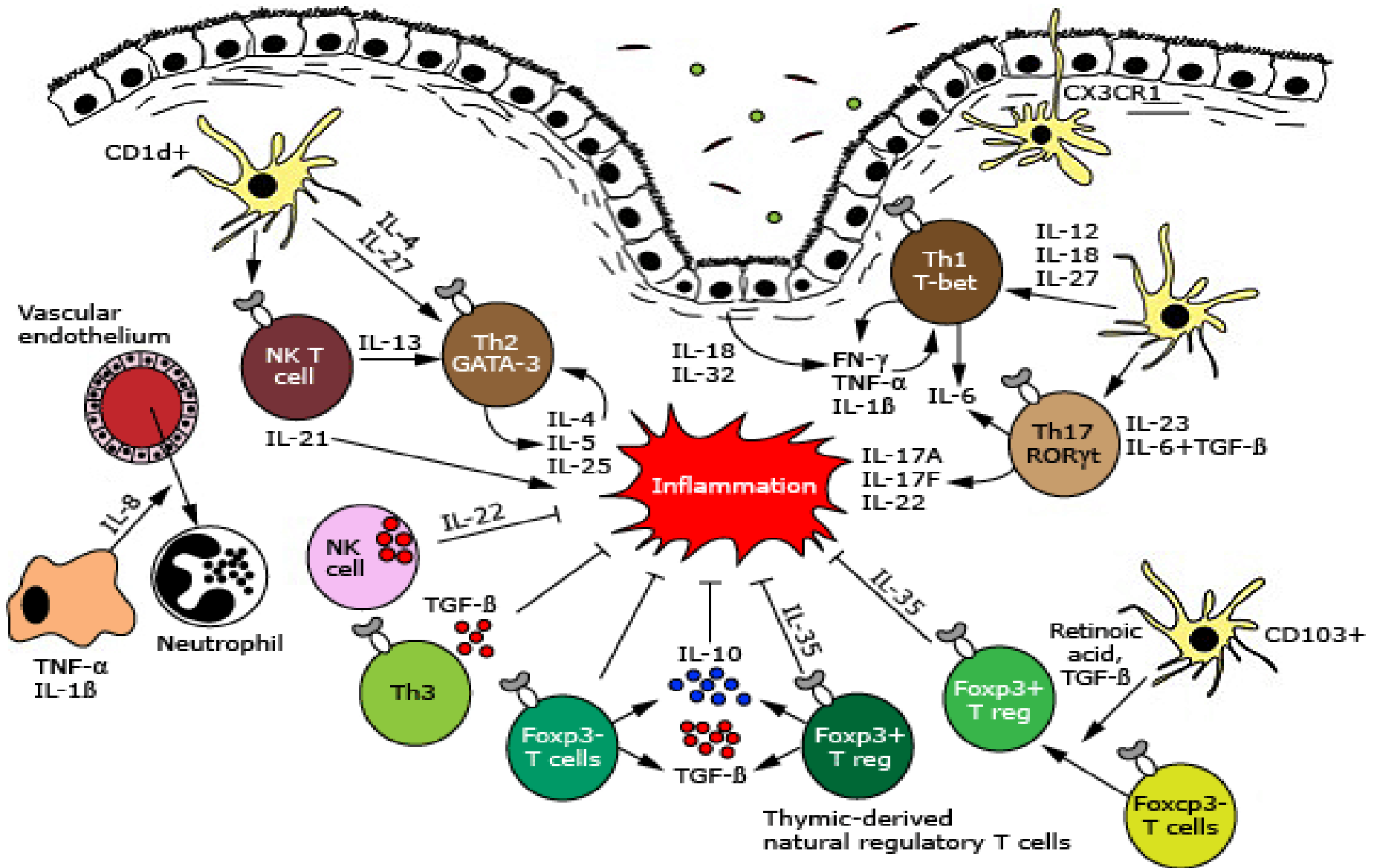


İBH Patogenezi



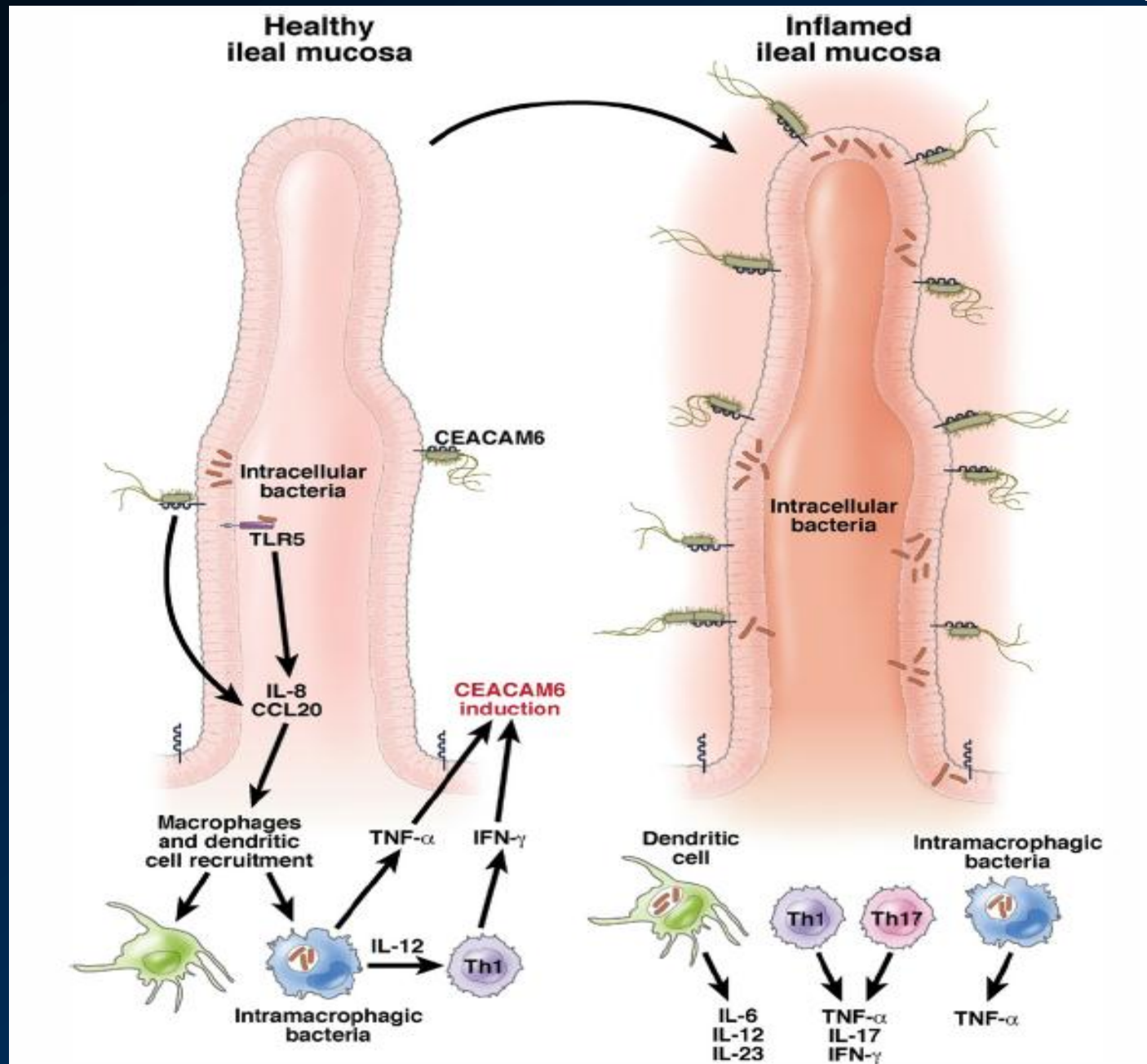
İBH Patogenezinine Hipoksinin Katkısı



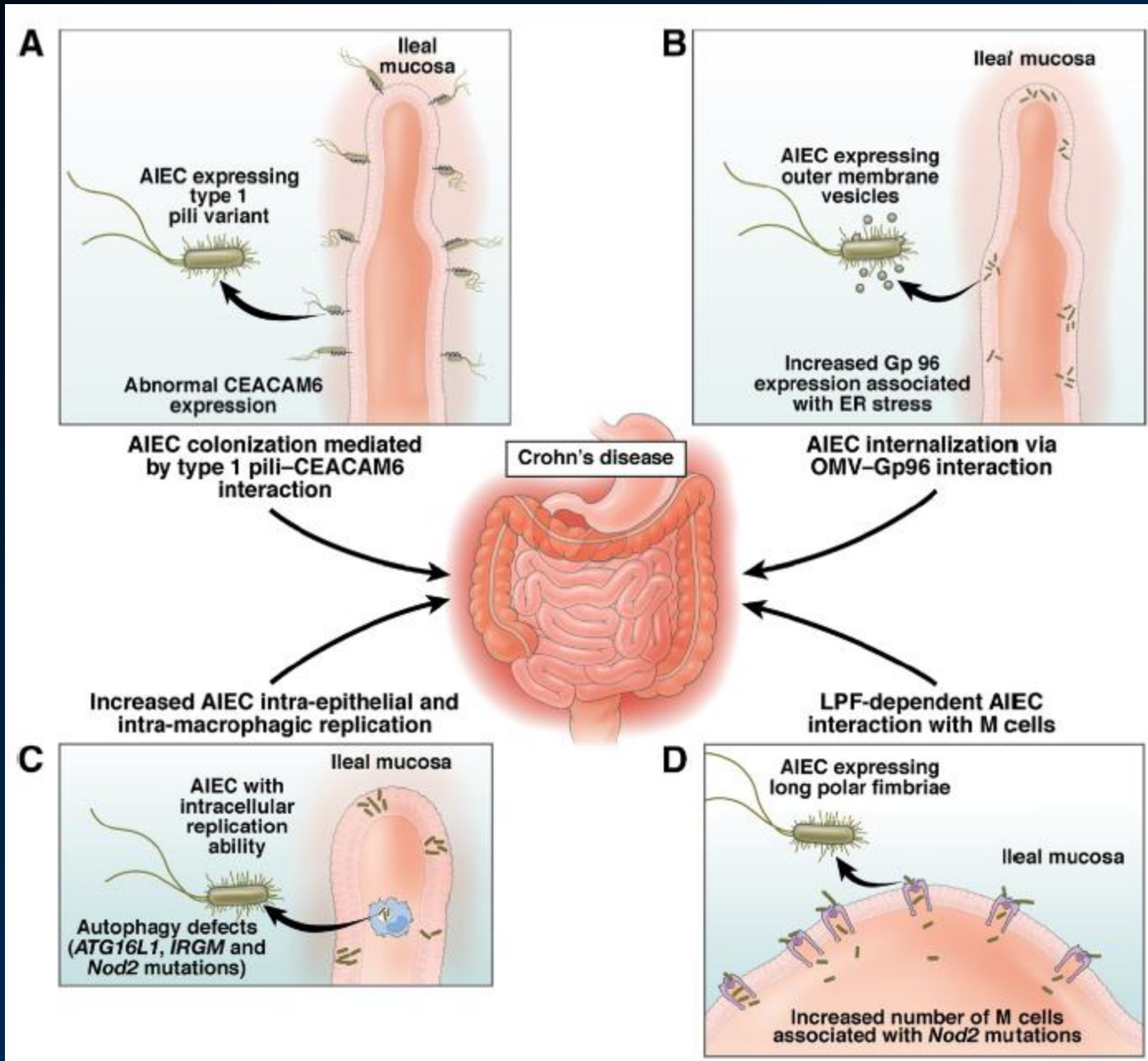


Crohn Hastalığı

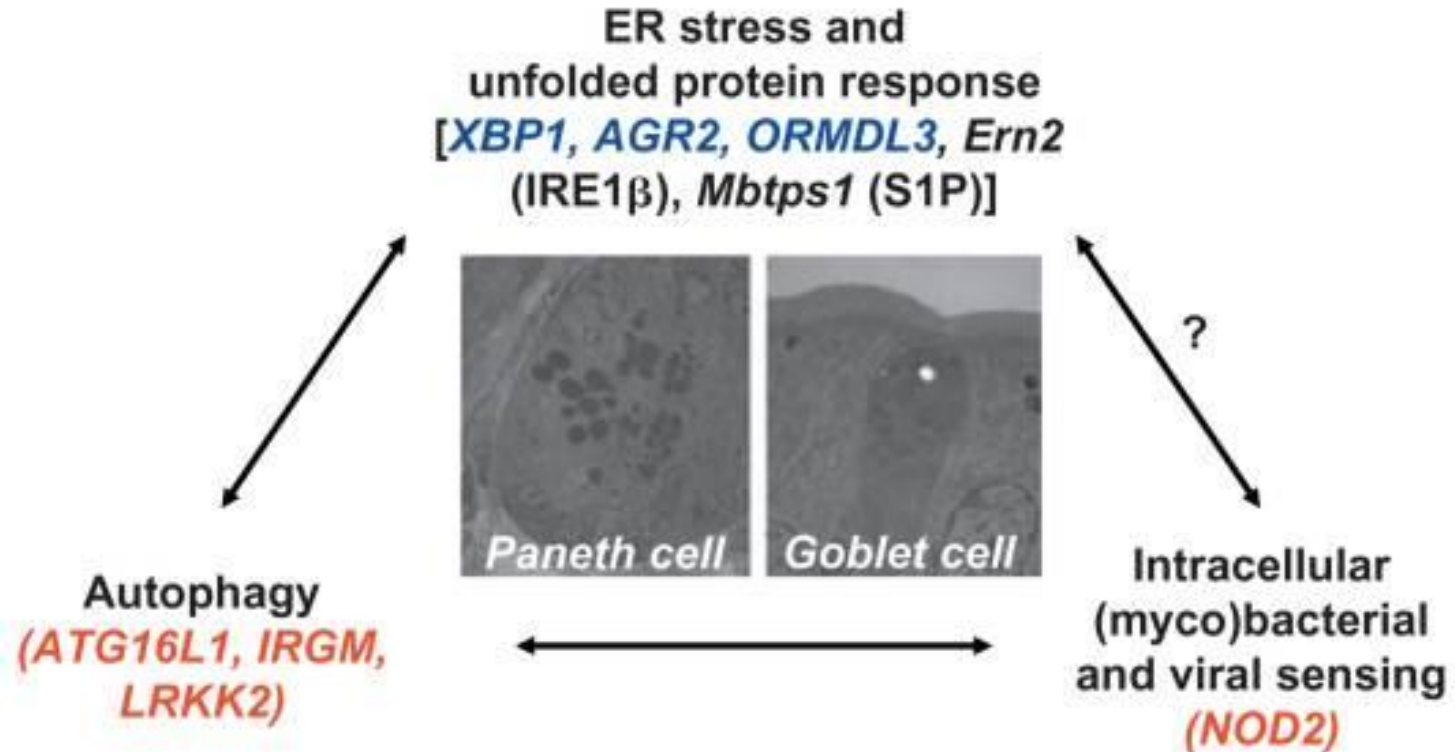
AIEC infeksiyonu, intestinal loopun kolonizasyonu ve inflamasyonu



AIEC'nin Crohn hastalığına yol açma mekanizmaları



ER stresine UPR'nın hazırlanması, otofaji , intrasellüler bakteriyel ve viral algılama arasındaki immunogenetik ilişkiler



Crohn Patogenezi: İntestinal Mikrobiom, Genetik ve Çevresel Faktörlerin Etkileşimi

