

İmmünoloji 10. ders

İmmunolojik Tolerans ve Otoimmünite

İmmunolojik Tolerans: Önemi ve Mekanizmaları

- Sağlıklı bir immün sistemin en belirgin özelliklerinden biri, birçok mikroba karşı yanıt oluştururken bireyin öz antijenlerine karşı yanıt oluşturmamasıdır.
- İmmunolojik tolerans antijen ile karşılaşan lenfositlerin yanıt vermemesi olarak tanımlanabilir.

- İmmünolojik tolerans immün sistemin temel özelliklerinden biri olan öz olan ve olmayan yabancı antijenler arasında ayırım gözetebilmesi işinden sorumludur.

- Bu düzeneklerin başarısızlığı halinde immün sistem bireyin kendi hücre ve dokularına saldırabilir. Bu tür yanıtlara “otoimmünite” ve oluşturdukları hastalığa da “otoimmün hastalıklar” denilmektedir.

İmmunolojik Tolerans: Önemi ve Mekanizmaları

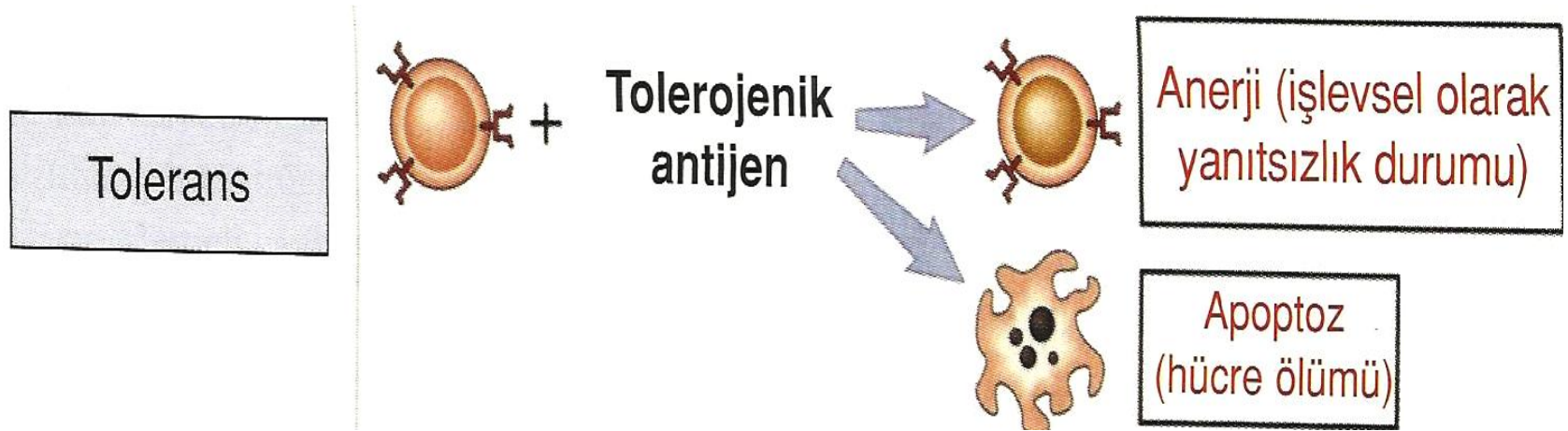
Bir antijene özgü reseptörü olan lenfosit, o antijenle karşılaştığında üç olasılıktan herhangi biri gelişebilir;

1- Lenfosit etkili konuma geçer ve immün yanıt gelişir; bu tür yanıtı yol açan antijen immünojenik olarak tanımlanır.



İmmunolojik Tolerans: Önemi ve Mekanizmaları

2- Lenfositler işlevsel olarak etkisiz kılınır veya öldürülürler ve sonuçta, o antijene tolerans gelişir; bu tip yanıtı yol açan antijen tolerojenik olarak tanımlanır.



İmmünolojik Tolerans: Önemi ve Mekanizmaları

3- Bazı durumlarda antijene özgün lenfositler yukarıdaki iki durumda göstermez anijeni yok sayarlar.



İmmunolojik Tolerans: Önemi ve Mekanizmaları

- Normal koşullarda mikroorganizmalar immünojenik, kendi antijenlerimiz ise tolerojeniktir, ya da **yok sayılırlar**.

Aktivasyon, tolerans ya da yok sayma yanıtı;

1. antijene özgül lenfosit tipi,
2. antijenin yapısı,
3. immün sisteme nasıl sunulduğuna göre değişmektedir.

İmmunolojik Tolerans: Önemi ve Mekanizmaları

İmmunolojik tolerans olayı birçok nedenle çok önemlidir.

- ❖ Öz antijenler **normal olarak toleransı başlatır.**
- ❖ Eğer lenfositlerin belirli bir antijene toleransını sağlayan koşulları öğrenebilirsek, bu bilgiyi istenmeyen immün yanıtları önlemek veya denetim altına almak için kullanabiliriz.

İmmünolojik Tolerans

```
graph TD; A[İmmünolojik Tolerans] --> B[Merkezi Tolerans (Timusta)]; A --> C[Periferal Tolerans];
```

Merkezi
Tolerans
(Timusta)

Periferal
Tolerans



Immunological tolerance

Central tolerance

Thymus

T-cells

- Deletion
- T-regs

Bone marrow

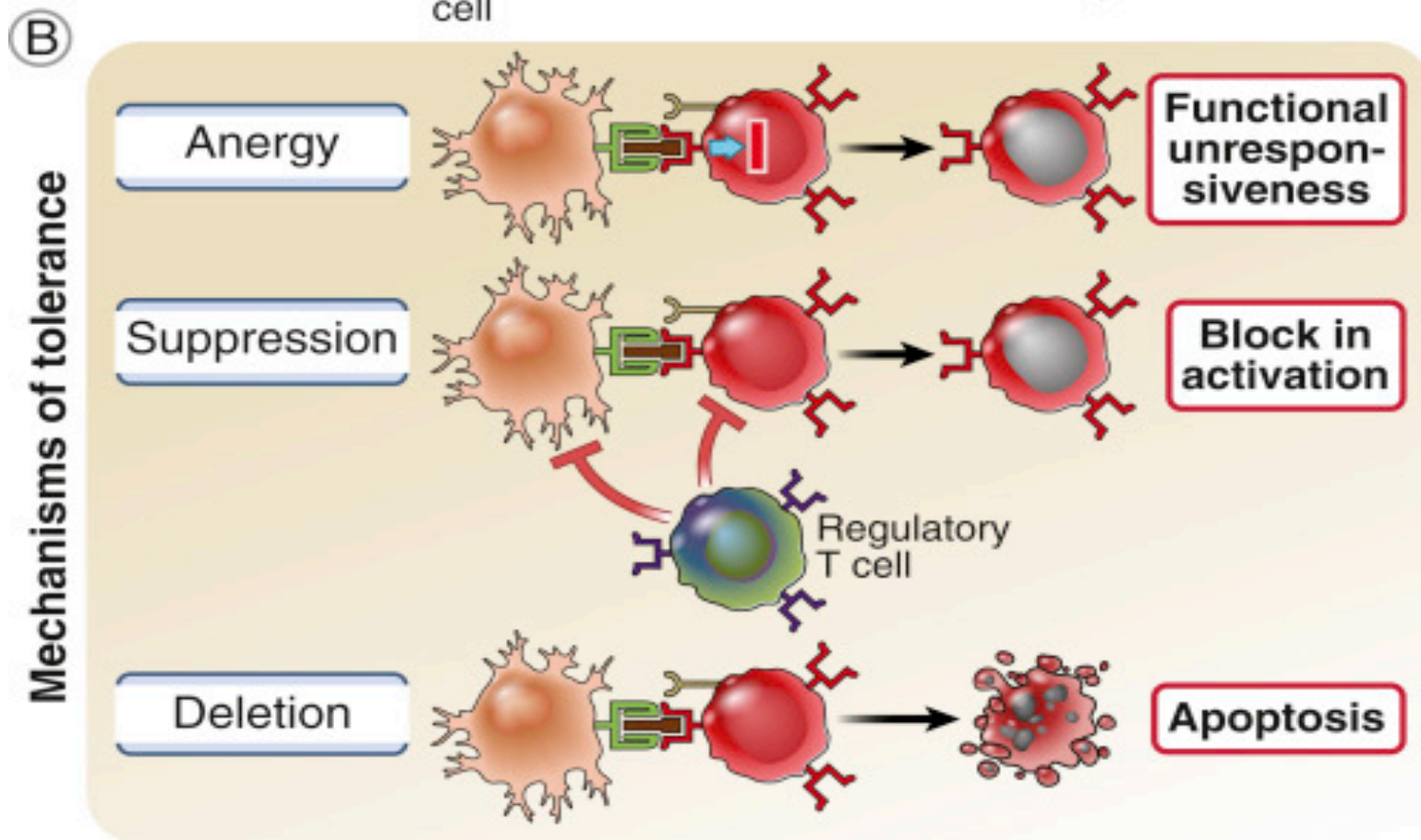
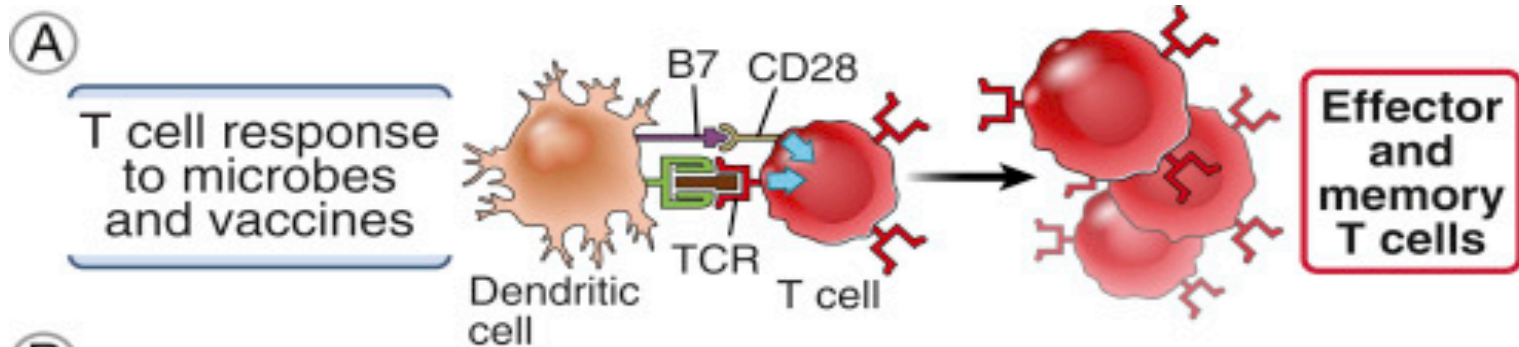
B-cells

- Receptor editing
- Deletion

Peripheral tolerance

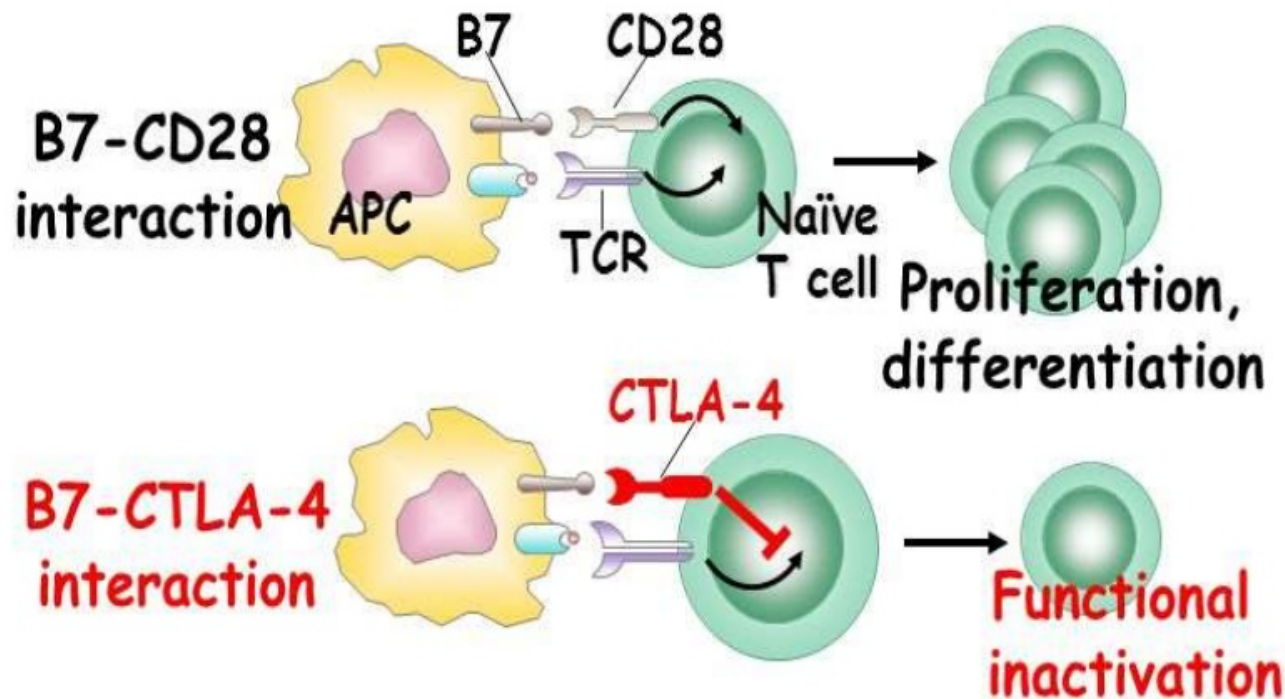
- Anergy “unresponsiveness”
- Apoptosis
- immunosuppression via
T-regulatory cells
B-regulatory cells

→ Elimination of self-reactive cells!



B7 Ligandları Aktivatör ve İnhibitör Etkili Olabilir

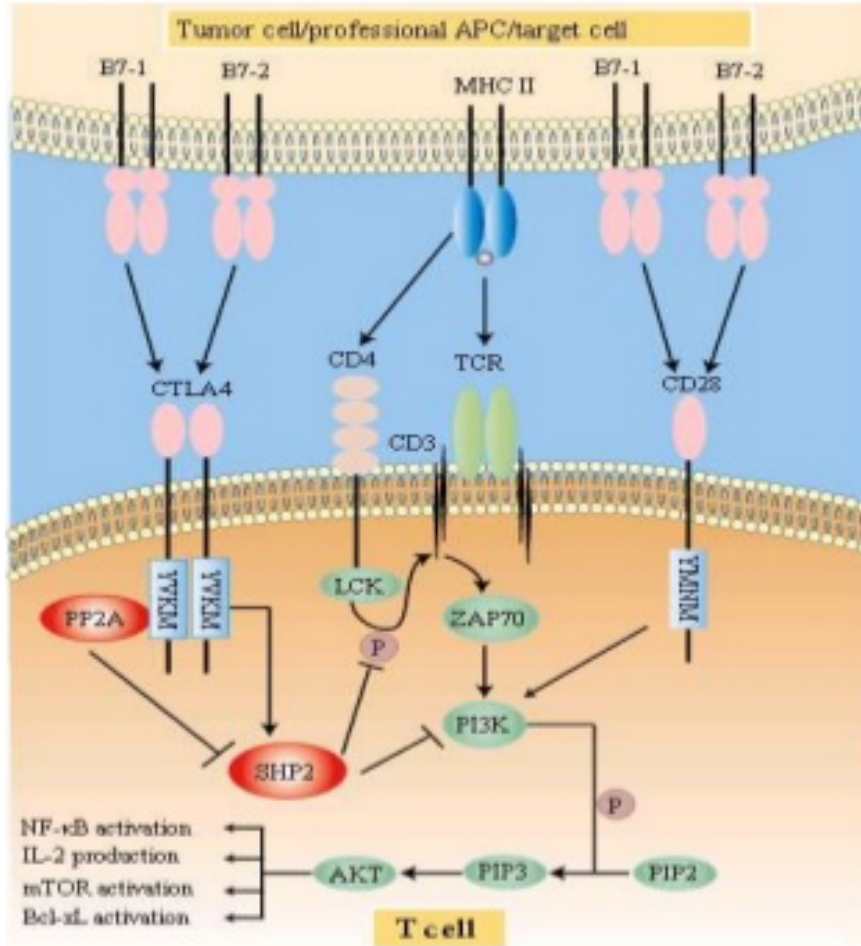
The opposing functions of CD28 and CTLA-4



CTLA-4 T Hücre Aktivasyonunu Düzenler

- CTLA-4 ile B7 etkileşimi;
- CD28'in alt sinyal yollarını etkinleştirmesini engeller,
- Hücre içi IDO enzimi seviyelerinin artmasına neden olur ve hücre büyümesi için gerekli olan triptofan üretiminin önüne geçer,
- İmmünosüpresif özelliği olan TGF β salınımını artırır.

CTLA-4 T Hücrelerinin Negatif Düzenleyicisidir



- CTLA-4 hücre zarında B7 ligandlarını bağladığında MHC-TCR aracılı yolları baskılar.
- Sonuçta;
 - ✓ IL-2 üretimi,
 - ✓ Hücresel proliferasyon,
 - ✓ İmmün aktivite baskılanır.
 - ✓ Apoptosis de tetiklenebilir.

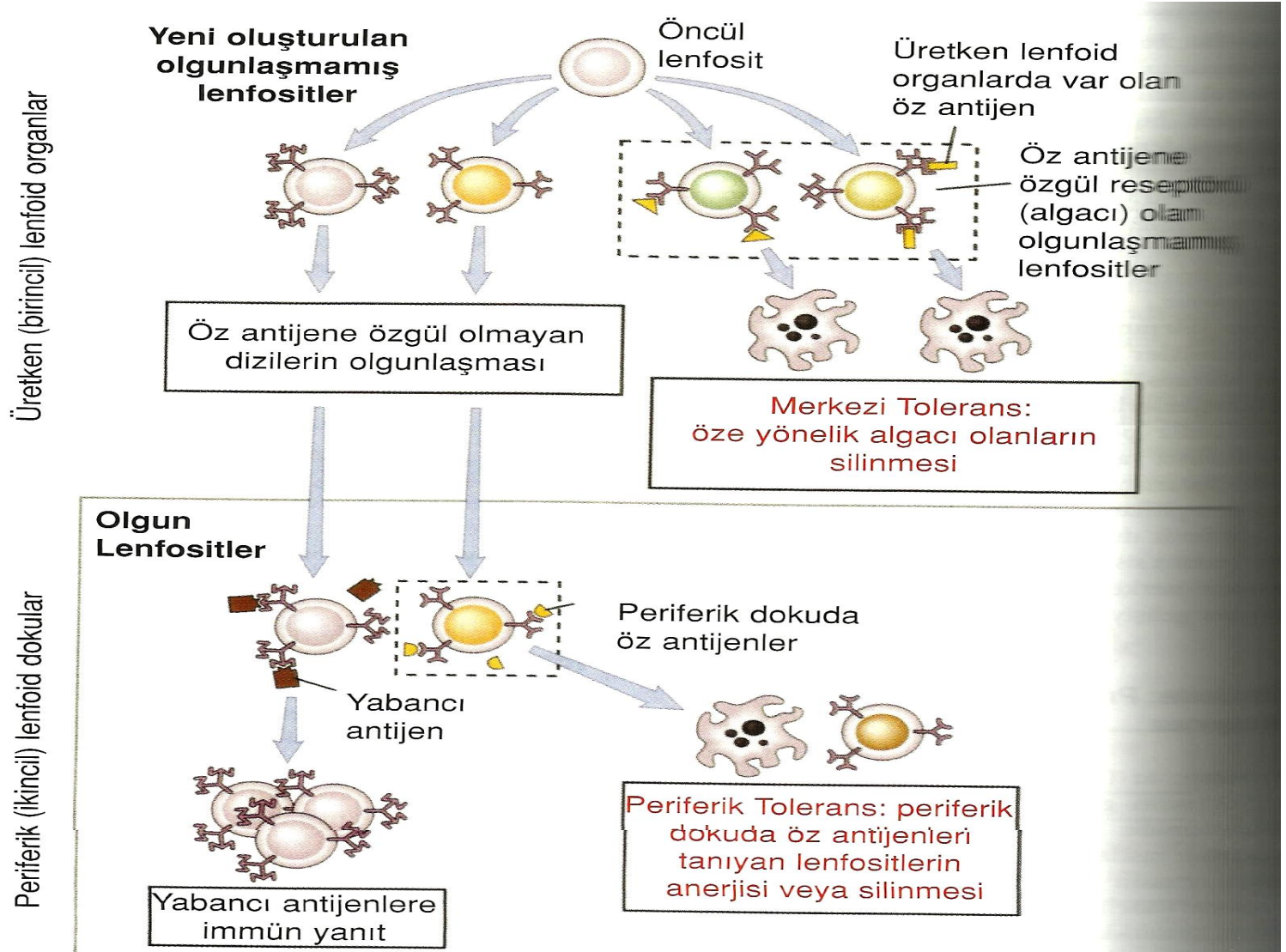
İmmünolojik Tolerans: Önemi ve Mekanizmaları

İmmün tolerans, organlarda daha lenfositler oluşurken farklı öz antijenlerle sağlanabileceği gibi (santral tolerans), olgun lenfositlerin periferik lenfoid organlarda öz antijenlerle karşılaşmasının sonucu da oluşturabilmektedir (periferik tolerans)

İmmünolojik Tolerans: Önemi ve Mekanizmaları

- Santral tolerans lenfosit yapımından sorumlu olan, kemik iliği ve timusta bulunan, sadece öz antijenlere tolerans düzenegidir.
- **Periferik tolerans;** Olgun T lenfositlerin, timusta bulunmayan (veya sunulmayan) self-antijenleri periferde tanımları sonucunda meydana gelen toleranstır.

İmmünolojik Tolerans: Önemi ve Mekanizmaları



Primary and Secondary Lymphoid Organs

Primary Lymphoid Organs

- Also called “central lymphoid organs”
- It is where immature lymphocytes develop
- Organs where differentiation, proliferation and maturation of stem cells into immuno competent cells take place.

Includes:

- Thymus
- Bone Marrow

Secondary Lymphoid Organs

- It is where antigen is localized so that it can be effectively exposed to mature lymphocytes.
- initiate adaptive immune response.

Includes:

- Spleen
- Lymph Nodes
- Tonsils
- Appendix
- Peyer's patches

PRIMARY LYMPHOID ORGANS VERSUS SECONDARY LYMPHOID ORGANS

PRIMARY LYMPHOID ORGANS

Organs of the immune system where lymphocytes are formed and mature

Allow lymphoid stem cells to proliferate, differentiate, and mature

Contain either T cells or B cells

Have no contact with antigens

Undergo atrophy with age

SECONDARY LYMPHOID ORGANS

Organs of the immune system which maintain mature naive lymphocytes and initiate an adaptive immune response

Allow lymphoid cells to become functional

Contain both T cells and B cells

Have contact with antigens

Increase size with age

Otoimmünite: Prensipieri ve Patogenezi

Otoimmünite:

Prensipleri ve Patogenezi

- Otoimmünite, öz (kendi) antijenlerine yönelik immün aktivasyon yanıtının gelişmesidir ve önemli bir hastalık nedenidir.
- Toplumda otoimmün hastalıklara % 1-2 oranında rastlandığı tahmin edilmektedir.

Otoimmünite:

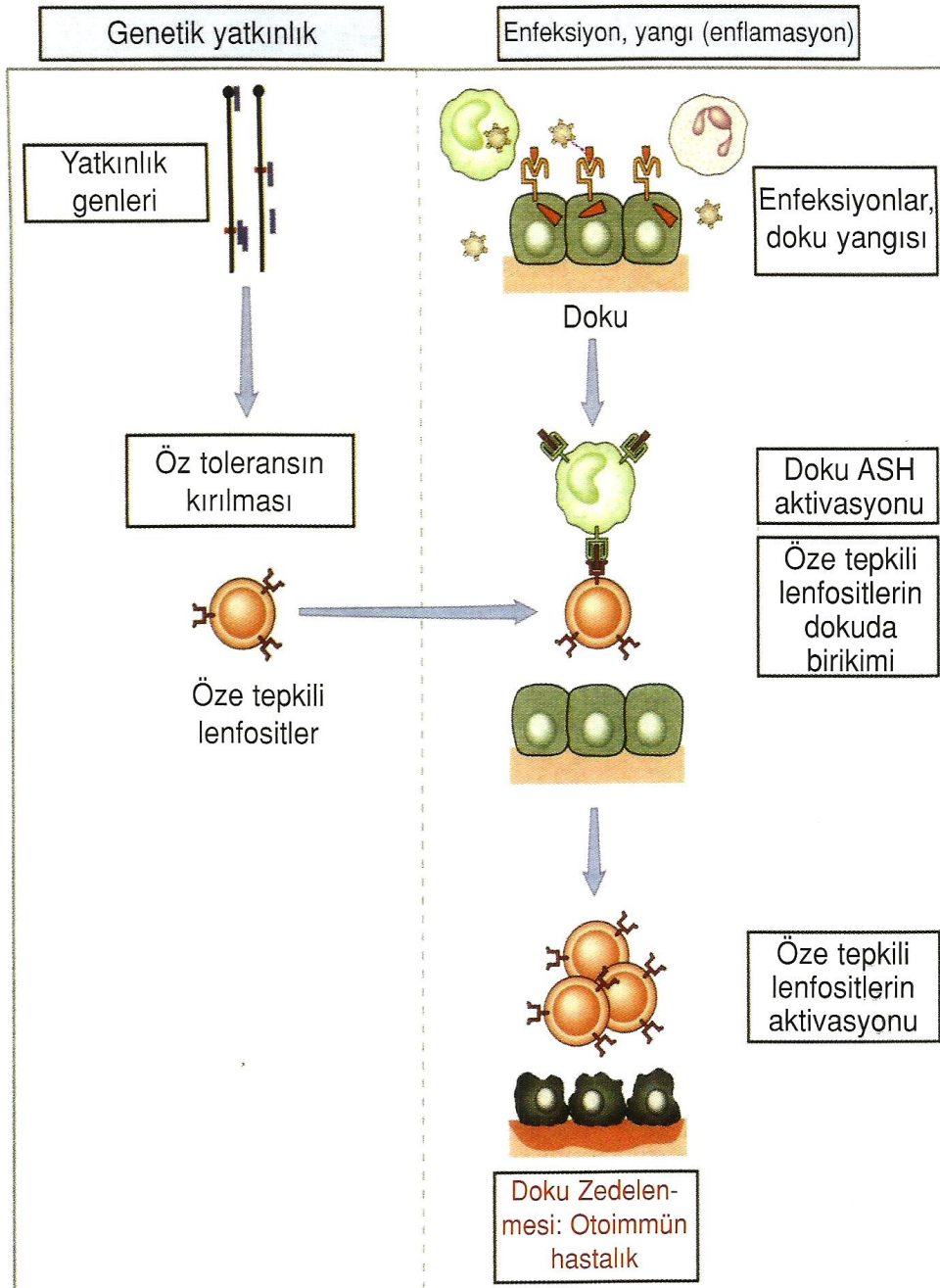
Prensipleri ve Patogenez

- Otoimmünitenin gelişmesinde başlıca faktörler; öz tolerans gelişmemesine katkıda bulunabilen yatkınlık genlerinin kalıtsal geçişi ve otoimmün lenfositleri aktive eden enfeksiyon gibi çevresel tetikleyicilerdir.

Otoimmünite:

Prensipleri ve Patogenez

- İmmünolojik tolerans öncelikle yardımcı T hücrelerinde (CD4+) tanımlanmıştır.
- CD4+ T hücreleri öz antijenlere yanıtsız hale getirilir ise antijenlere karşı hem hücresel hem de humoral immün yanıtlarını engellemek mümkün olabilecektir.
- Tersine yardımcı T hücrelerinde toleransın kaybolması durumunda otoimmünite gelişebilir, öz antijene T hücre aracılı saldırı ya da öz proteinlere karşı oto antikorların yapılması sonucunda otoimmünite ortaya çıkabilir.



Öz toleransın sürdürülmesini etkileyen birçok genetik bölge, otoimmüniteye yatkınlık sağlayabilir.

Enfeksiyonlar ve yangısal uyarılar gibi çevresel tetikleyiciler lenfositlerin bölgede birikmesinde ve öze tepkili T hücrelerinin etkin duruma geçmesinden ve doku zedelenmesinin oluşmasından sorumlu olabilir.

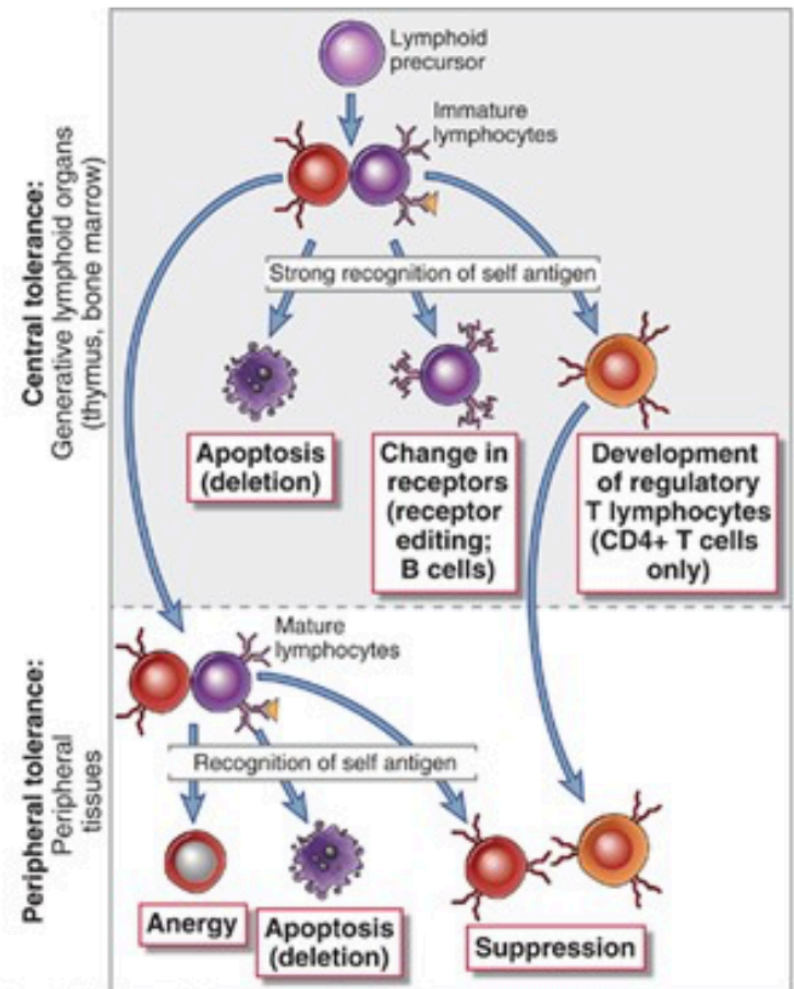
Self tolerance

■ Central tolerance

- ❑ Negative selection
- ❑ Receptor editing
- ❑ Generation of regulatory T cells

■ Peripheral tolerance

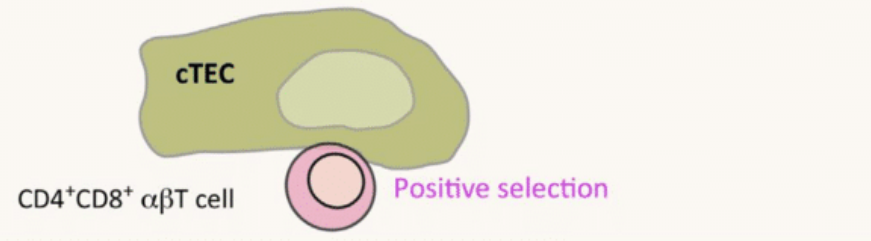
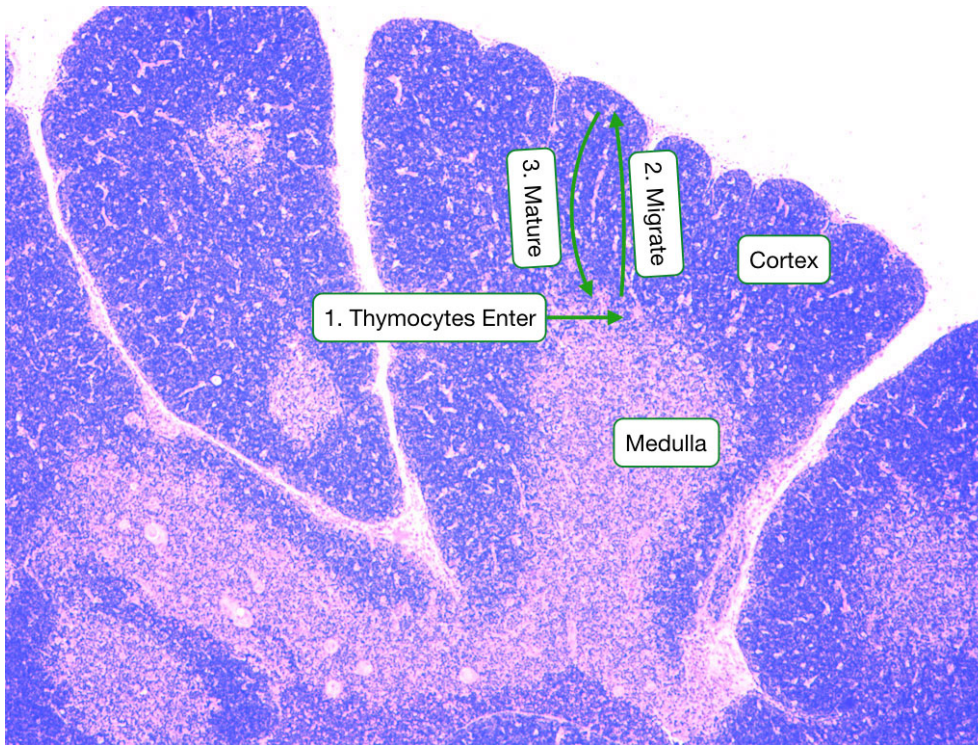
- ❑ Clonal anergy
- ❑ Clonal deletion
- ❑ Regulatory T cells
- ❑ T-T interaction



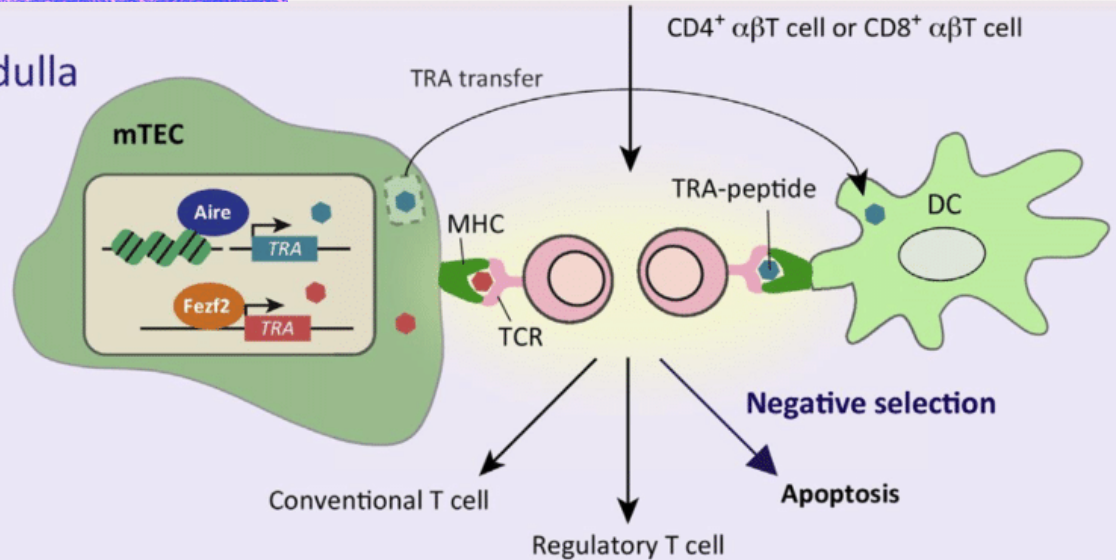
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

T HÜCRELERİNDE MERKEZİ (SANTRAL) TOLERANS

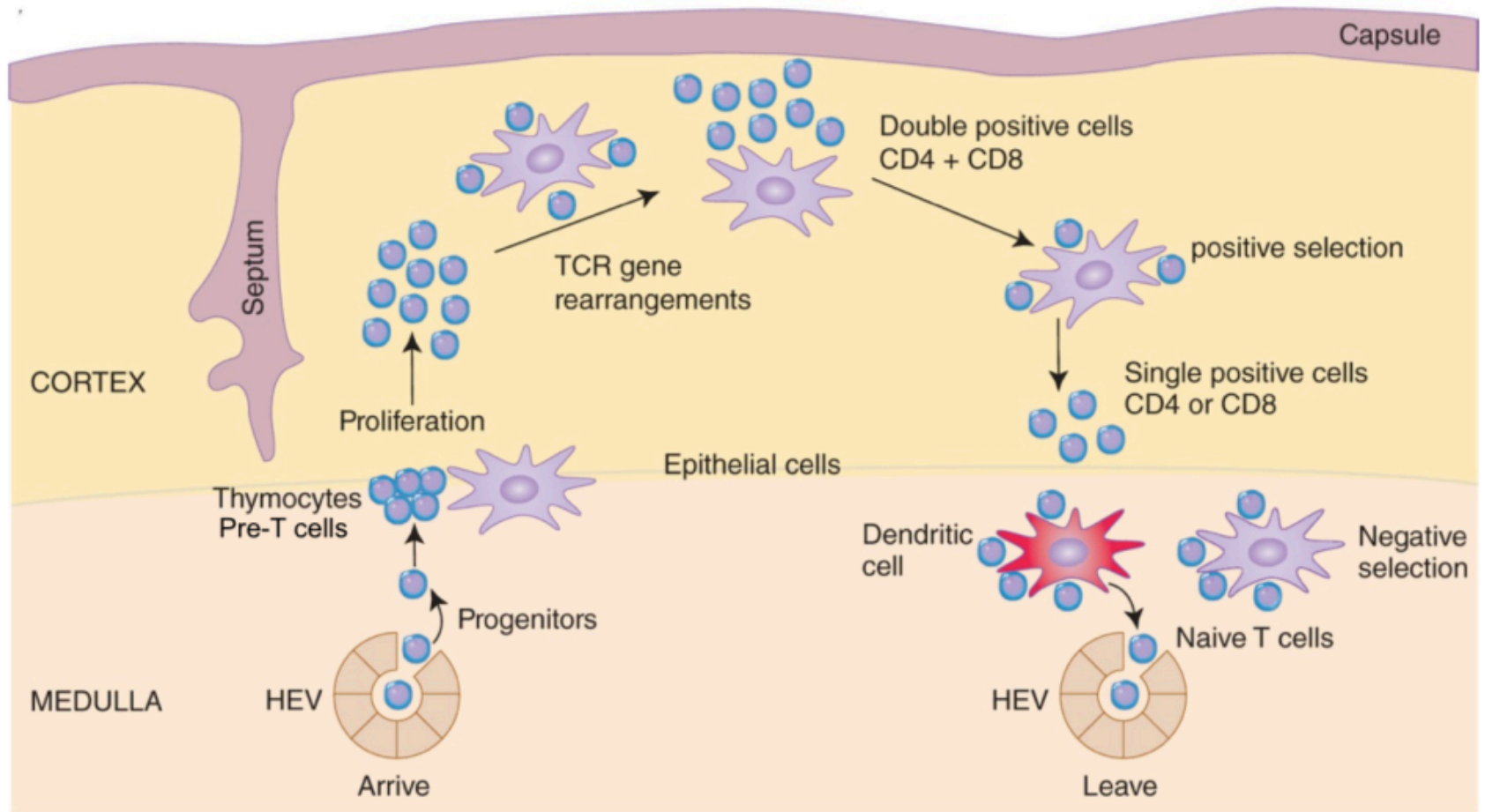
Timus



Medulla

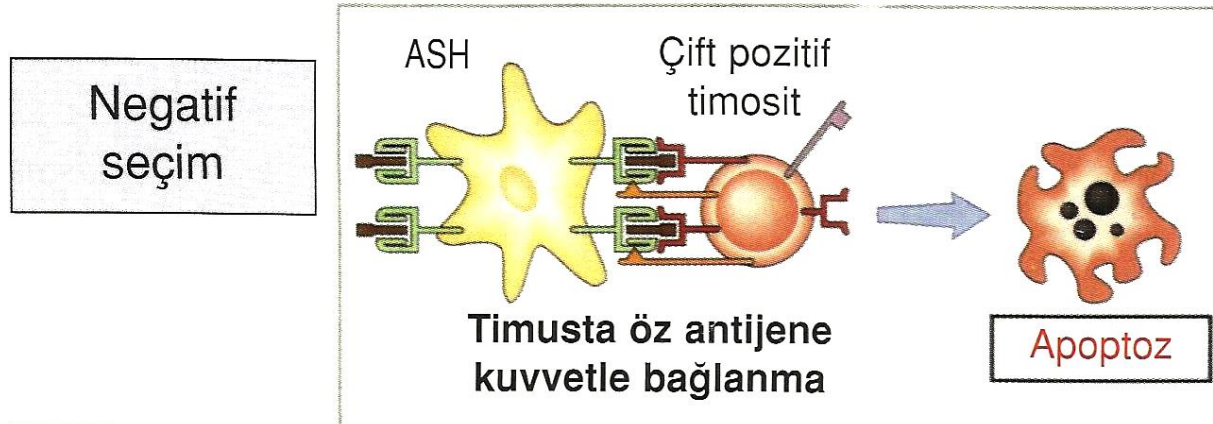


T cell development



T HÜCRELERİNDE MERKEZİ (SANTRAL) TOLERANS

Timusta henüz olgunlaşmamış T hücreleri, öz antijenleri yüksek afinite ile tanırorsa lenfosit, apoptoz ile ölür.



T HÜCRELERİNDE MERKEZİ (SANTRAL) TOLERANS

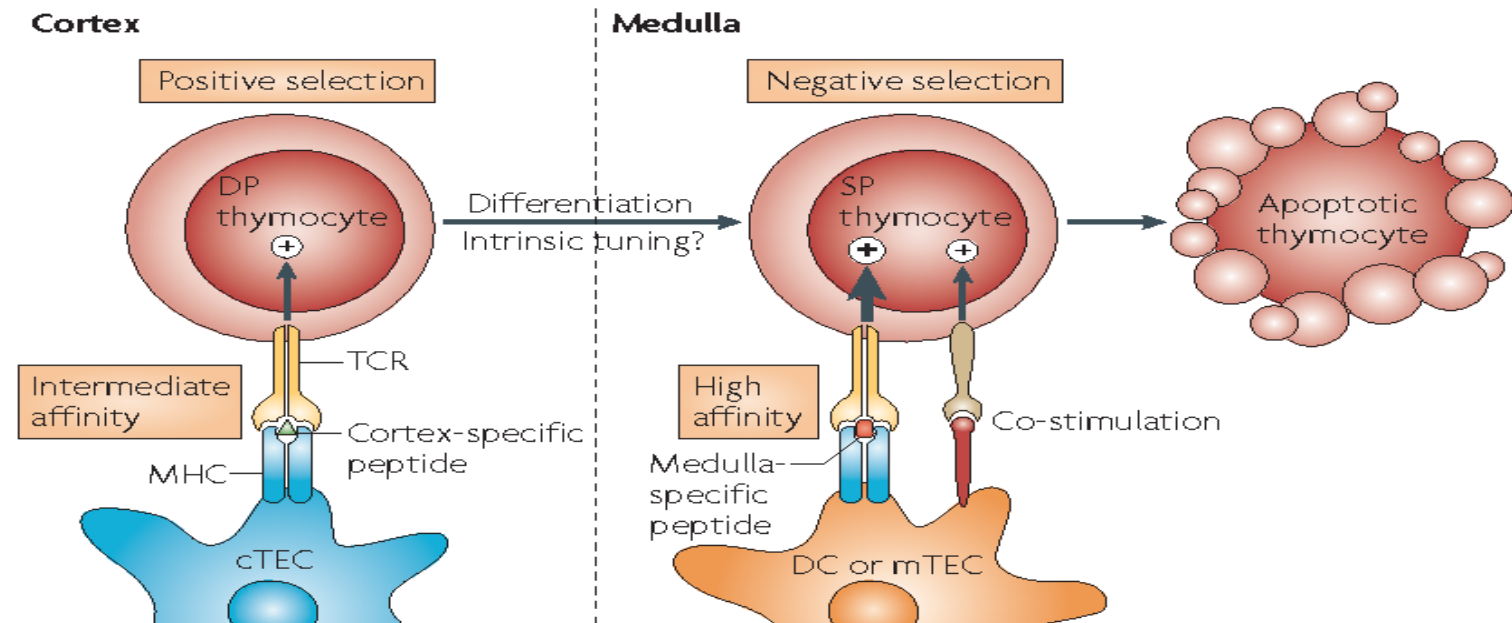
Timusta gelişen T hücreleri öz veya yabancı birçok tip antijeni tanıyabilen reseptöre sahiptir.

Olgunlaşmamış lenfositler MHC'ye bağlı olarak sunulan kendi antijenlerimizle, kuvvetli etkileşime girerse bu lenfositler apoptozu tetikleyen sinyal alır ve olgunlaşmasını tamamlayamadan ölür.

T HÜCRELERİNDE MERKEZİ (SANTRAL) TOLERANS

- Bu olay negatif seçim ya da elenme şeklinde tanımlanmaktadır. Ve bu durum merkezi toleransın başlıca düzenegini oluşturur.
- Henüz olgunlaşmamış T lenfositleri bir antijenle iki nedenle kuvvetli etkileşime girebilir;
 - ✓ ya o antijen timusta yüksek yoğunlukta bulunmaktadır
 - ✓ ya da lenfositin reseptörü antijene **yüksek afinite** ile bağlanmaktadır.

a Deletion by high-affinity medulla-specific peptide



b Deletion by re-encounter of peptide

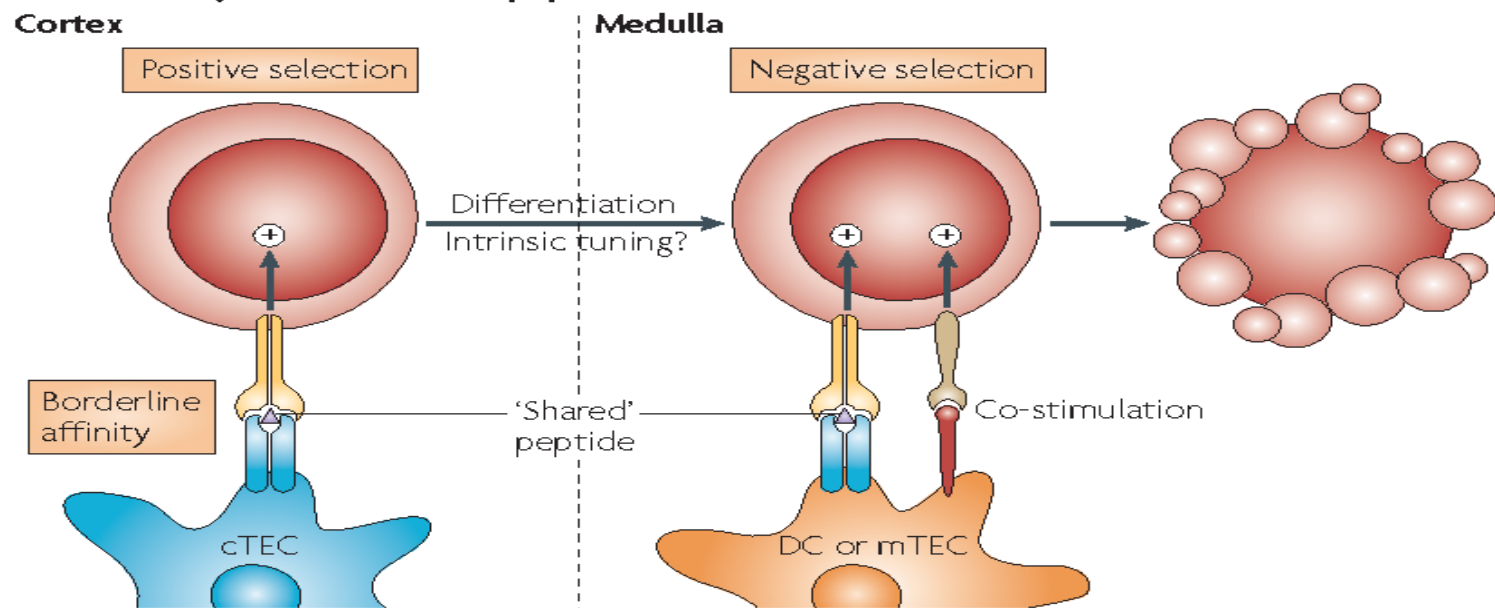
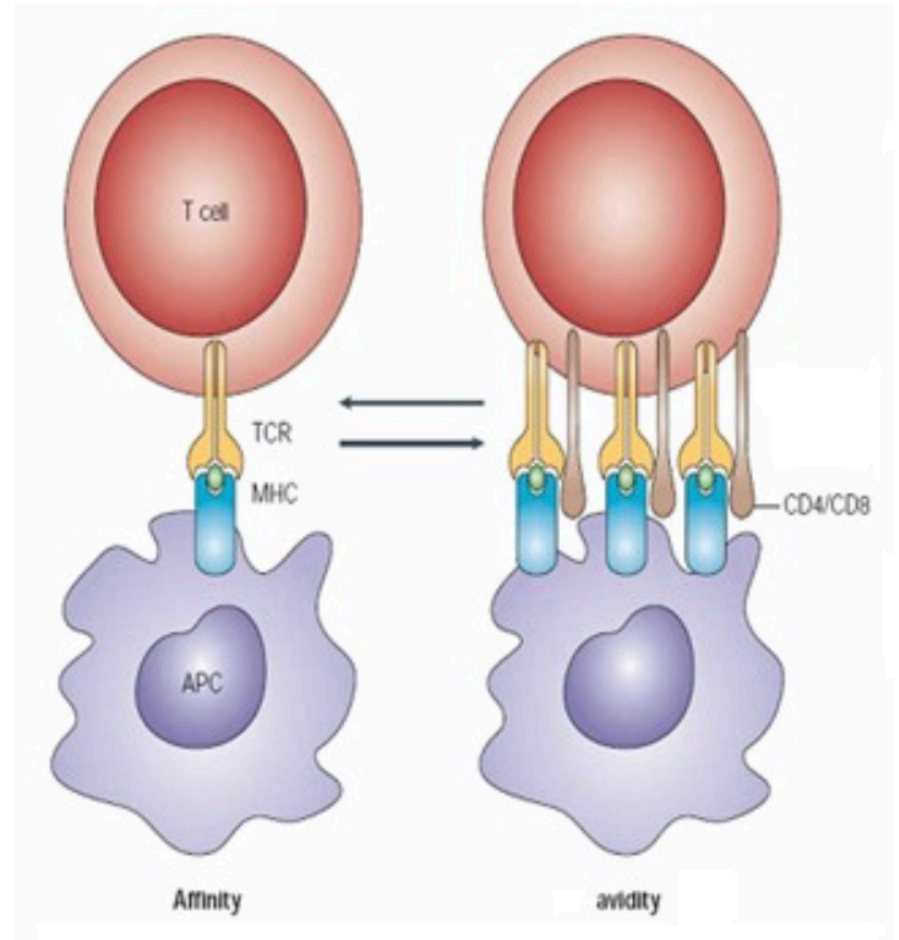
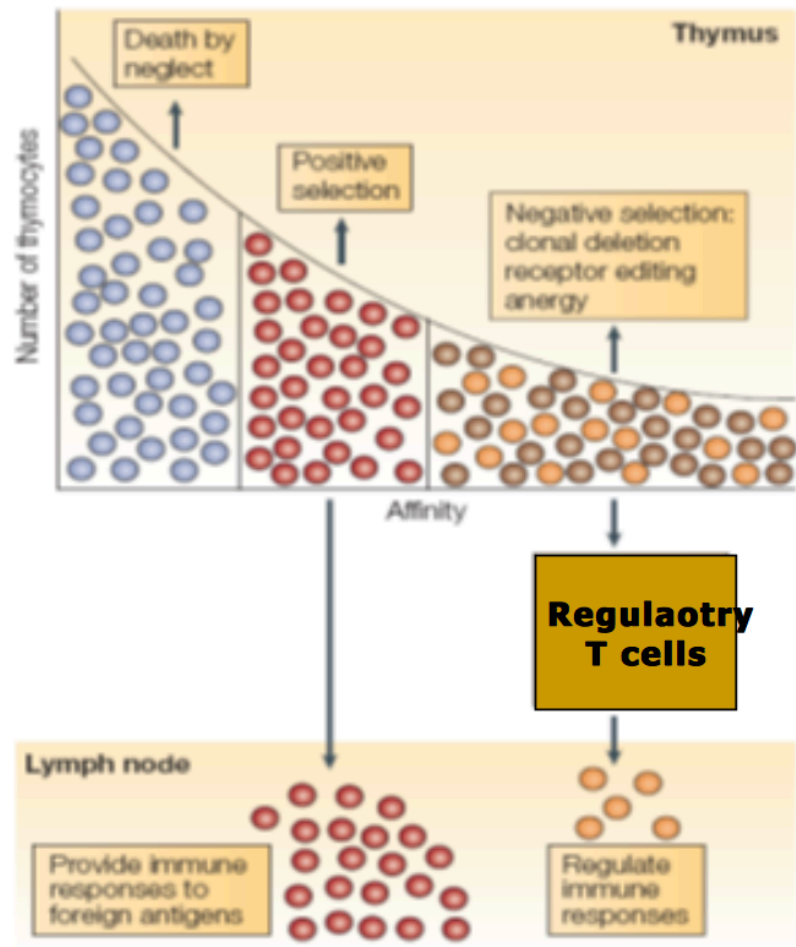


Figure 3 | Unique peptide–MHC complexes on cortical thymic epithelial cells may

Central tolerance of T cells



T HÜCRELERİNDE MERKEZİ (SANTRAL) TOLERANS

- Olgunlaşmamış T hücrelerine yönelik negatif seçim, birçok öz proteine karşı otoimmün yanıttan korunmamız yönünde önemli bir düzenektir.
- **Öz antijenler ile kuvvetli etkileşime giren T hücreleri silinmekte, böylece periferik öz antijenlere karşı tepkiler engellenmektedir.**

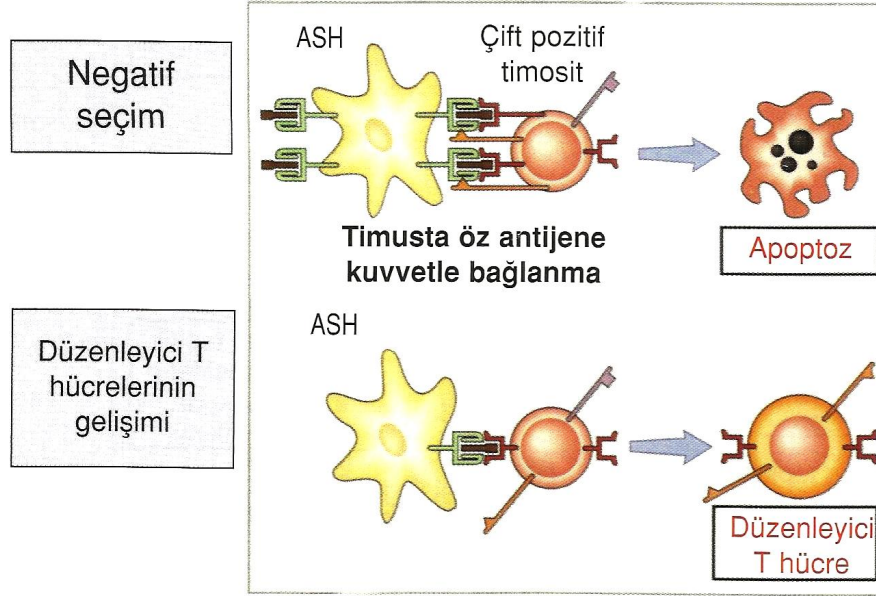
T HÜCRELERİNDE MERKEZİ (SANTRAL) TOLERANS

- Timusta negatif seçimden kurtulan lenfositler, olgunlaşmasını sürdürür ve öze tepkili lenfositlerden arındırılır.
- Merkezi tolerans işleminden, hem antijenik peptidi MHC sınıf I antijenleri ile algılayan otoimmün CD8+ hem de MHC sınıf II antijenleri ile algılayan otoimmün CD4+ T hücreleri etkilenir.

T HÜCRELERİNDE MERKEZİ (SANTRAL) TOLERANS

- Timusta öz antijeni tanıyan bazı olgunlaşmamış T hücreleri düzenleyici (regulator) hücre niteliği kazanarak periferik dokulara girerler.
- Öz antijenlere bağlanan olgunlaşmamış T hücrelerinin negatif seçim ile silinmesini veya düzenleyici T hücre olmasını neyin belirlediği henüz bilinmemektedir.

T HÜCRELERİNDE MERKEZİ (SANTRAL) TOLERANS

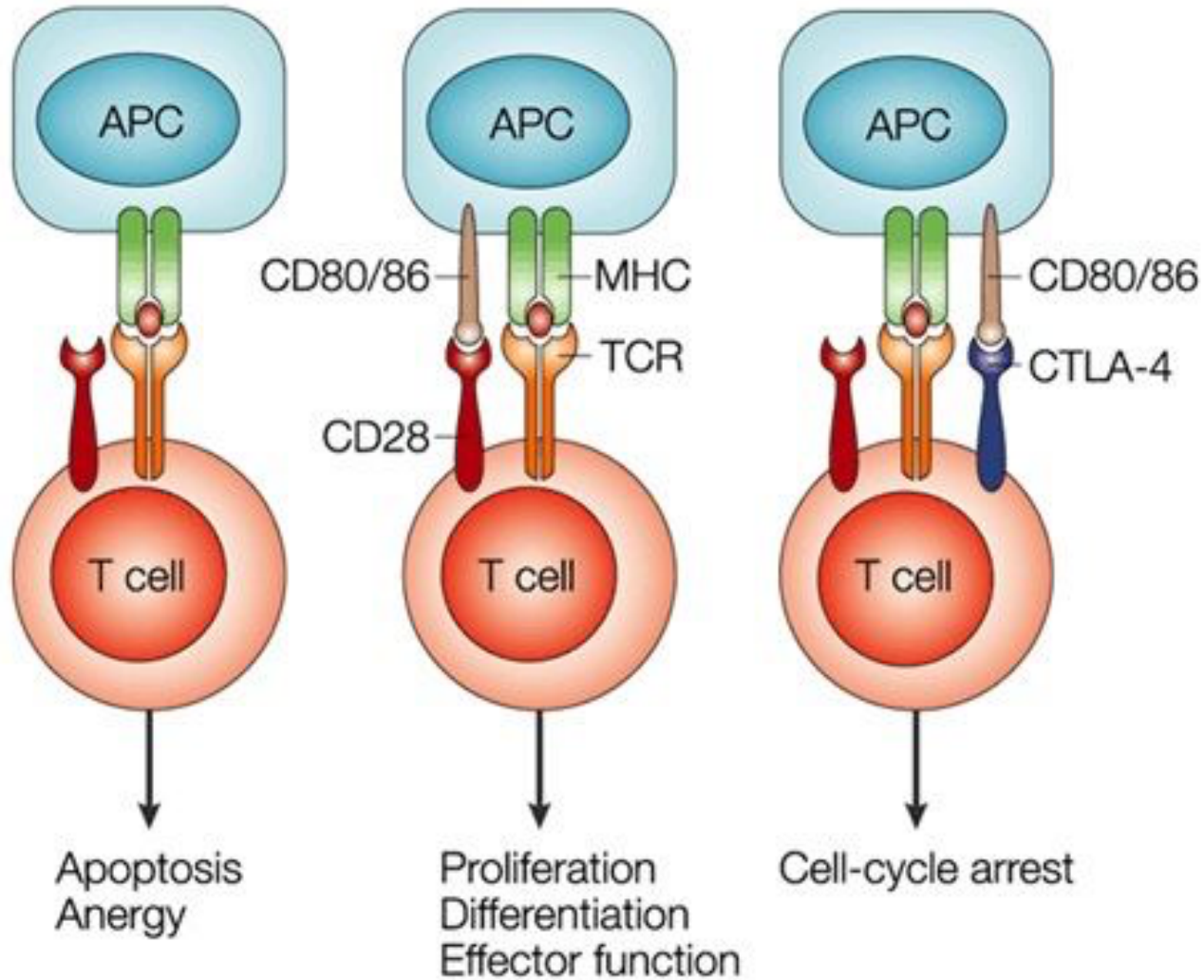


Merkezi T Hücre Toleransı; Timusta olgunlaşmamış T hücreleri ile öz antijenin kuvvetle bağlanması hücrelerin ölümüne yol açabilir (negatif seçim veya silinme). Timusta öz antijenlerimize bağlanma düzenleyici T hücrelerinin gelişmesi ve perifere çıkmasına da yol açabilmektedir.

Periferik T Lenfosit Toleransı

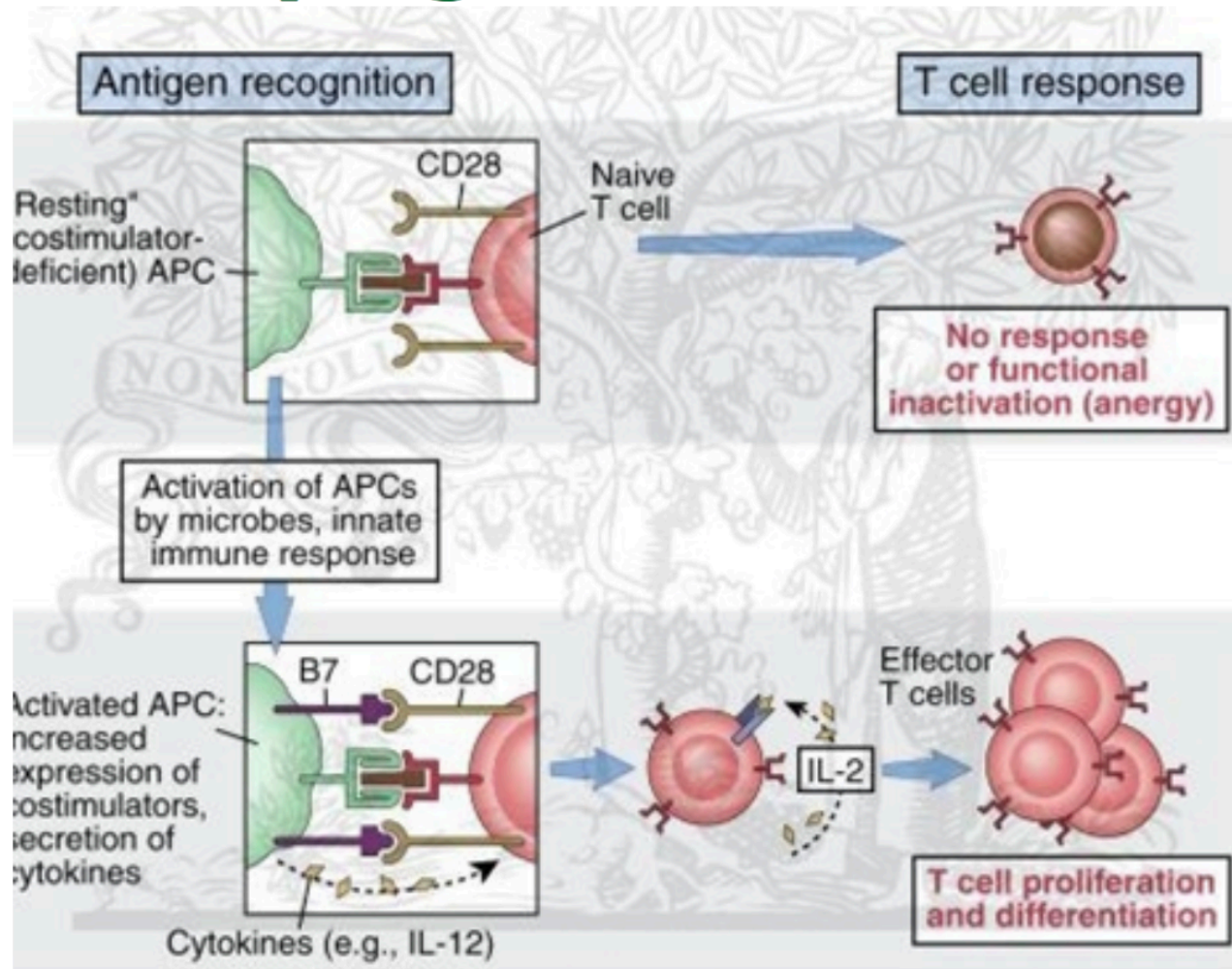
Periferik T Lenfosit Toleransı

- Periferik tolerans, olgun T hücresi periferde öz antijenleri tanımladığında oluşur, sonuçta işlevsel yanıtsızlık (**anergi**) veya ölüme yol açar veya düzenleyici T hücreler tarafından öz tepkili lenfositler baskılanır.
- Periferik tolerans timusta olmayıp, temelde periferik dokularda olan, öz antijenlere T hücre yanıtının önlenmesinde önemlidir.



T hücre aktivasyonu ve ko-stimülatuvar moleküller

T cell anergy in the absence of co-stimulatory signals



Costimulatory vs. inhibitory molecules

Costimulation (APC : T cell)

- **B7-2 (CD86) : CD28**
- **B7-1 (CD80) : CD28**
- **CD40 : CD40L (CD154)**
- **ICOSL : ICOS**
- **CD70 : CD27**
- **OX40L (CD134L) : OX40 (CD134)**
- **4-1BBL : 4-1BB**

Inhibition (APC : T cell)

- **B7-2 : CTLA-4**
- **B7-1 : CTLA-4**
- **PD-L1, PD-L2: PD-1**

Periferik T Lenfosit Toleransı

•Anerji

- Anerji, T hücresinin bir antijenle karşılaşmasından sonra işlevsel inaktivasyonunu tanımlar.
- Bu durum genellikle T hücresinin tam aktivasyonu için gerekli olan ikinci eş-uyaranların yokluğuna bağlıdır.

Periferik T Lenfosit Toleransı

•Anerji

Naif T hücrelerinin tam aktivasyonu için (çoğalma ve farklılaşma ile etkin hücrelere dönüşmesi için) iki uyarıya gerek vardır.

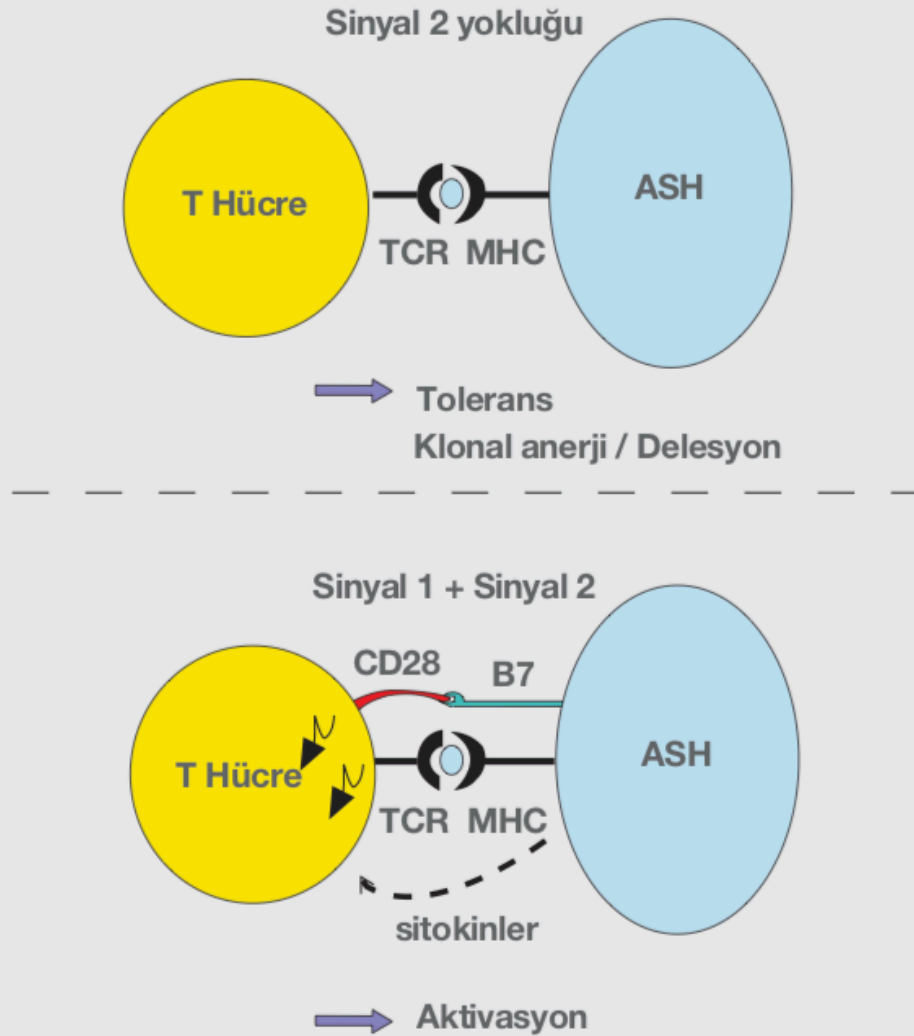
- Birinci uyarı her zaman **antijendir**.
- İkinci uyarı ise **antijen sunan hücrelerden (ASH)** gelir ve bu ikinci sinyalin oluşu mikroorganizmalara yanıt olarak gelişmektedir.

Periferik T Lenfosit Toleransı

•Anerji

- Öz antijenler için reseptörü bulunan T lenfositleri bu antijenleri görmektedir.
- Böylece T hücreleri antijen reseptöründen sinyalleri alırlar (**sinyal-1**) fakat gerekli ikinci sinyalleri almazlar.
- Sinyal-1, uygun **sinyal-2** yokluğunda uzun süreli yaşayan T hücre anerjisine yol açıyor olabilir.

Lenfosit Aktivasyonu



Periferik T Lenfosit Toleransı

•Anerji

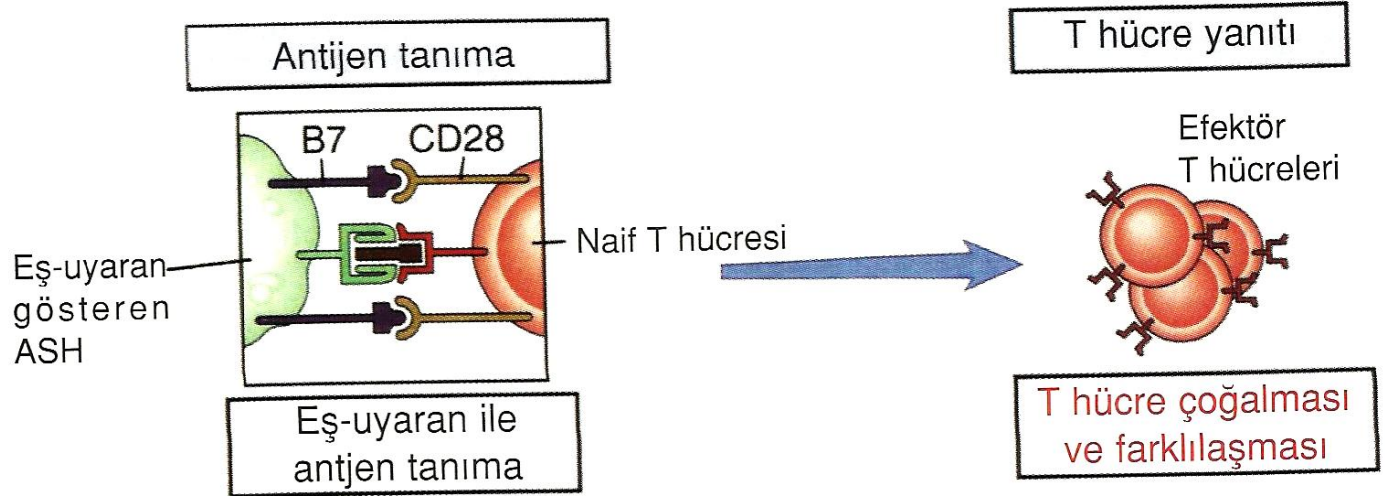
- Bazı durumlarda, öz antijenle karşılaşan T hücresi **CTLA-4** (CD152) olarak adlandırılan bir molekülü eksprese eder, bu molekül **B7 molekülünün** yüksek afiniteli bağlayıcısıdır ve T hücresinin aktivasyonu engellenir.
- Özetle, ASH üzerinde öz antijeni gören T hücresi CTLA-4 ile B7'ye bağlanır ve sonuç olarak T hücre inaktivasyonunu oluşturur.

Periferik T Lenfosit Toleransı

•Anerji

Eş uyarınları eksprese eden ASH tarafından, T hücrelerine antijen sunulması normal T hücre yanıtına yol açar.

Normal Yanıt

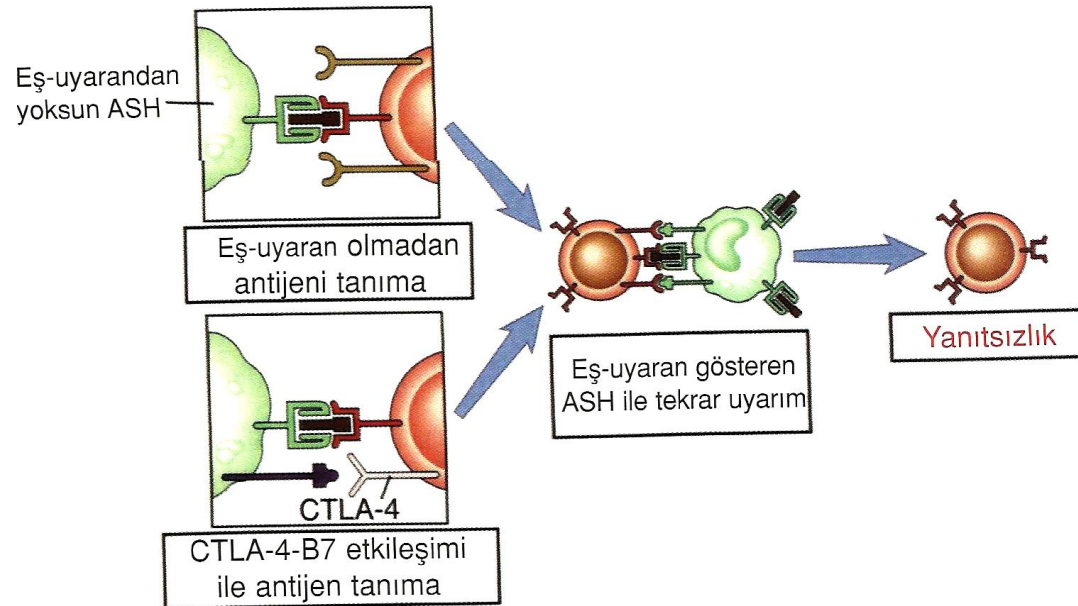


Periferik T Lenfosit Toleransı

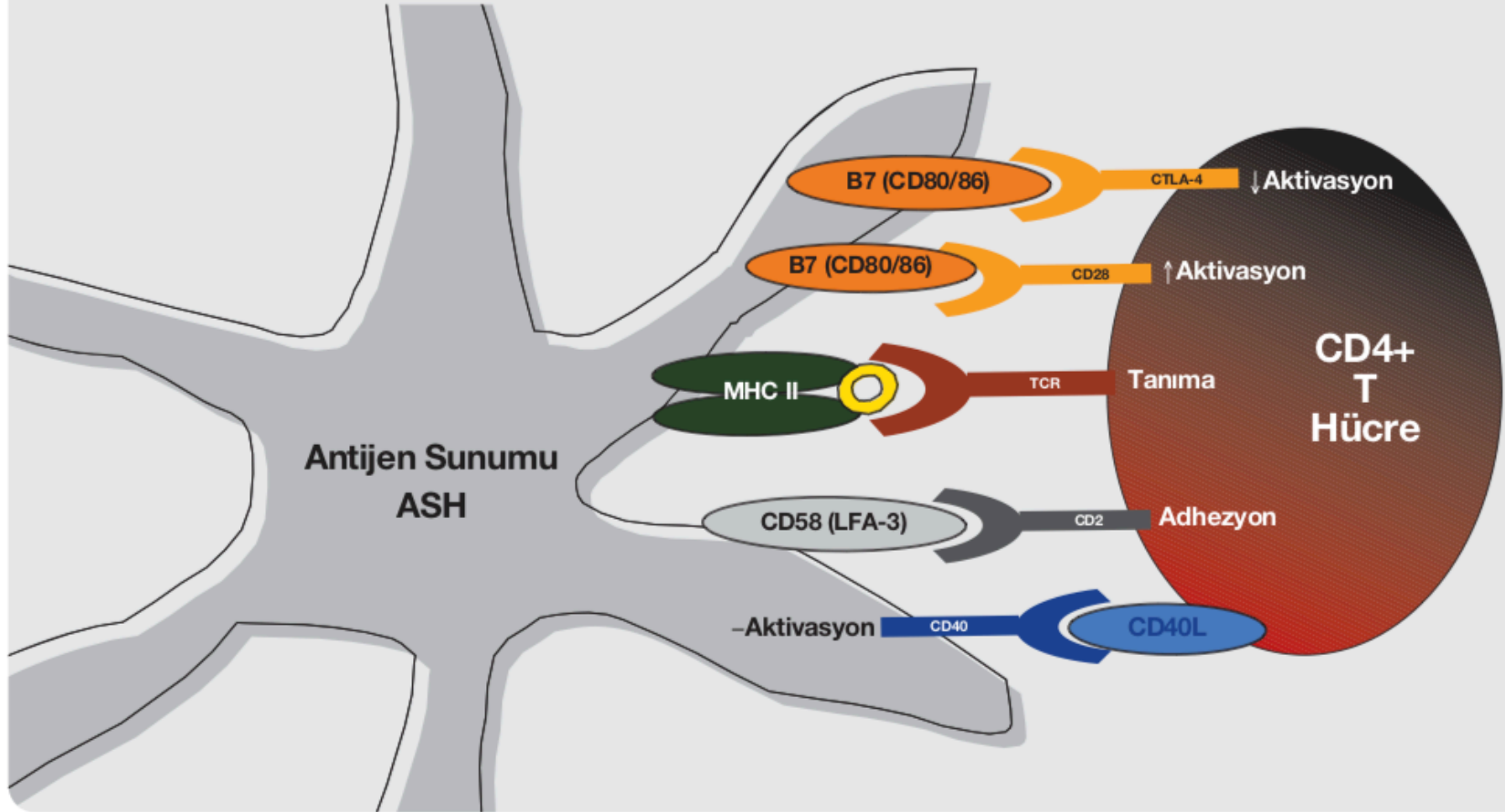
•Anerji

Eğer T hücresi antijeni eş uyarıcı olmadan veya **CTLA-4-B7** etkileşimi ile birlikte görürse etkin hale dönüşemez ve yanıt vermez. T hücresi aynı antijenle daha sonra **eş uyarıcı da** gösteren ASH ile karşılaşsa yanıt vermez.

Anerji

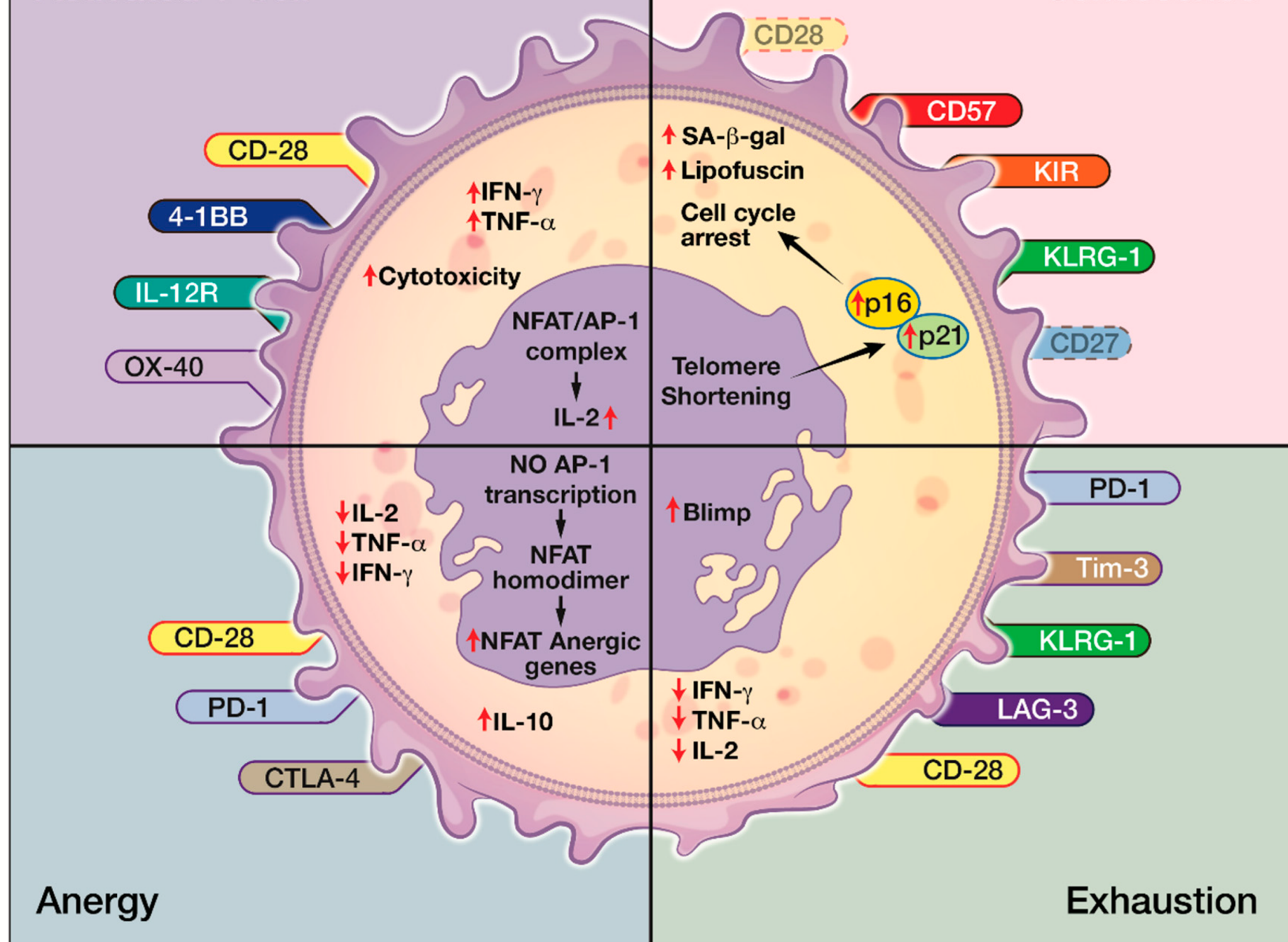


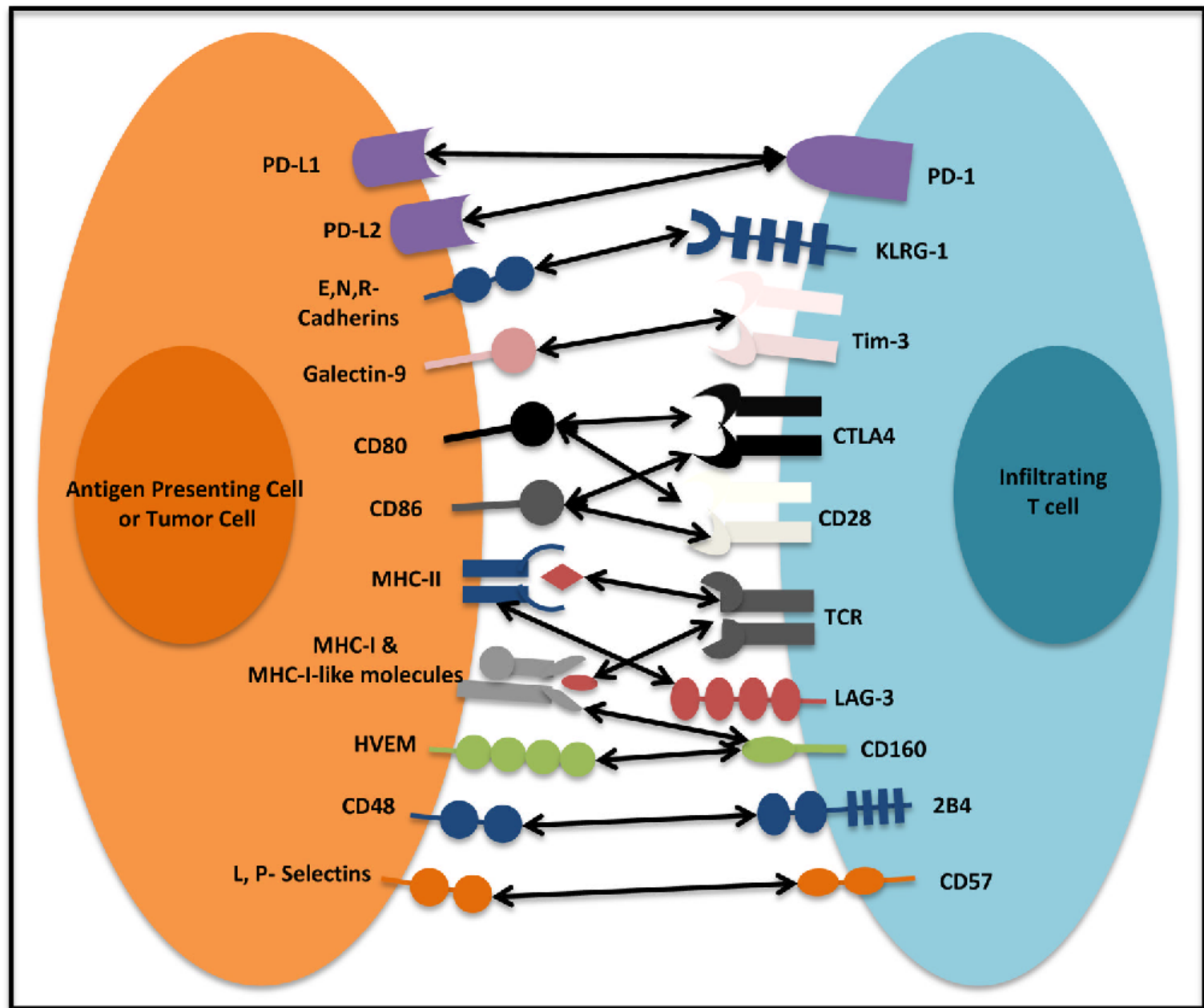
ASH ve T hücre yüzey reseptörleri ve etkileşimi



Activated T Cell

Senescence





Periferik T Lenfosit Toleransı

•Silinme: Aktivasyona Bağlı Hücre Ölümü

Olgun T hücrelerinin öz antijenlerle tekrarlayan uyarımı ya da öz antijenin ikinci sinyal olmadan tanınması, apoptoz yolağını tetikleyerek, öze tepkili bu lenfositlerin elenmesi **(silinme)** gerçekleşir.

Bu işlem **aktivasyonun uyardığı hücre ölümü** olarak tanımlanır.

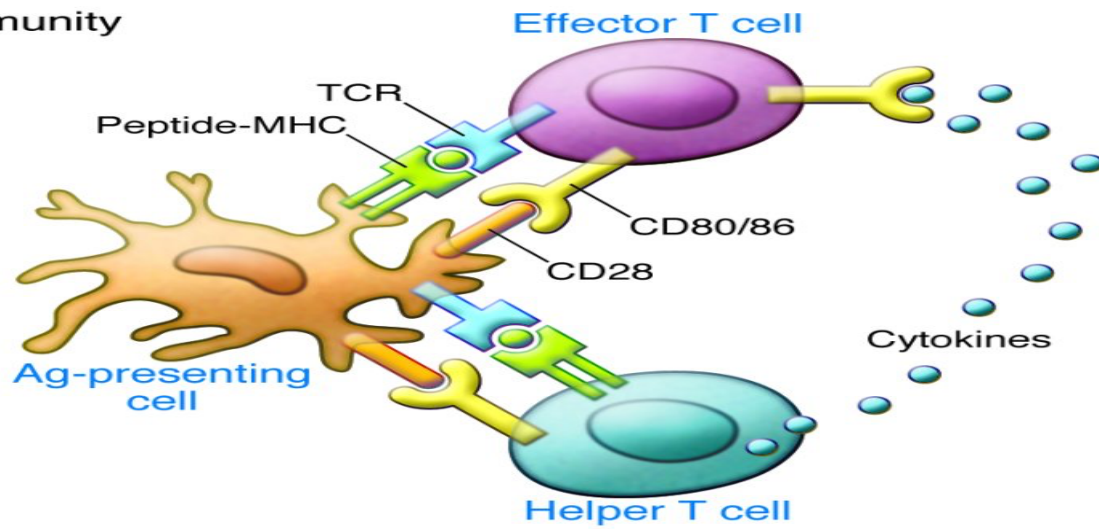
Periferik T Lenfosit Toleransı

• Silinme: Aktivasyona Bağlı Hücre Ölümü

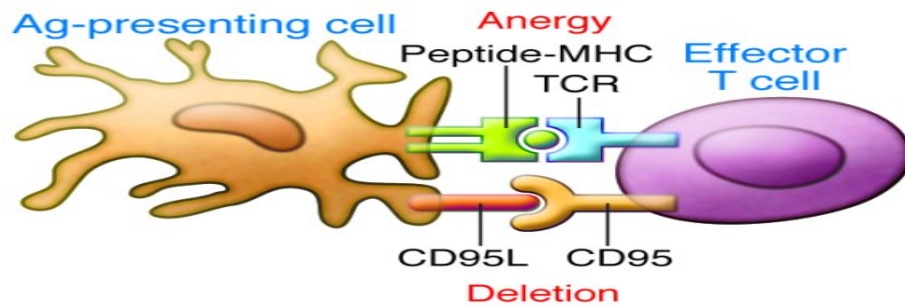
Aktivasyonun oluşturduğu hücre ölümü için iki olası mekanizma vardır:

- Birincisi, CD4+ T hücreleri tekrarlayan aktivasyonlar ile bir ölüm algacı olan Fas (CD95) ve onun bağlayıcı Fas Ligandını (FasL) eksprese ederler.
- Fas'ın FasL ile bağlanması Fas ölüm algacı tarafından hücre içine iletilir, kaspazların ve sitozolik enzimlerin aktivasyonu ile apoptoz gelişir.

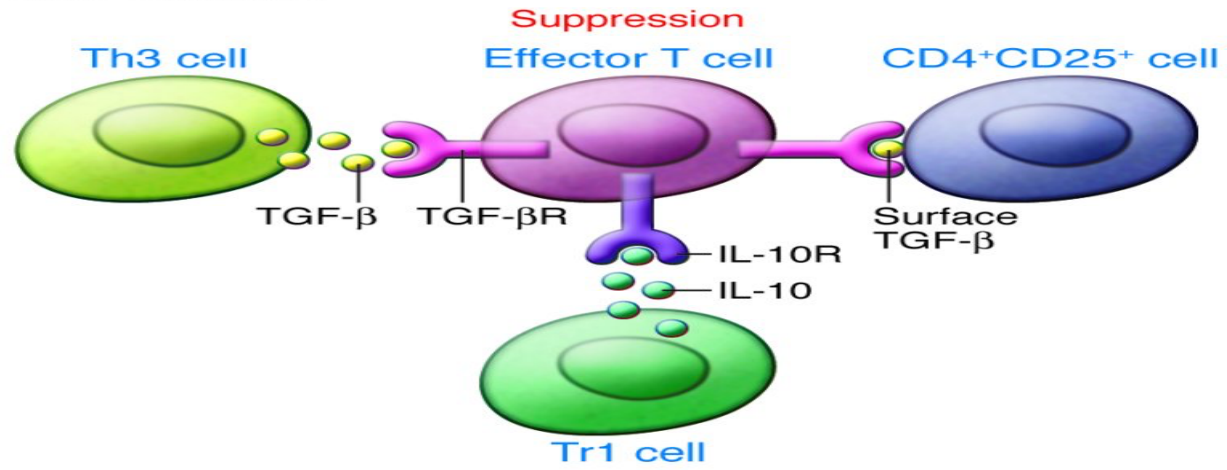
A Immunity

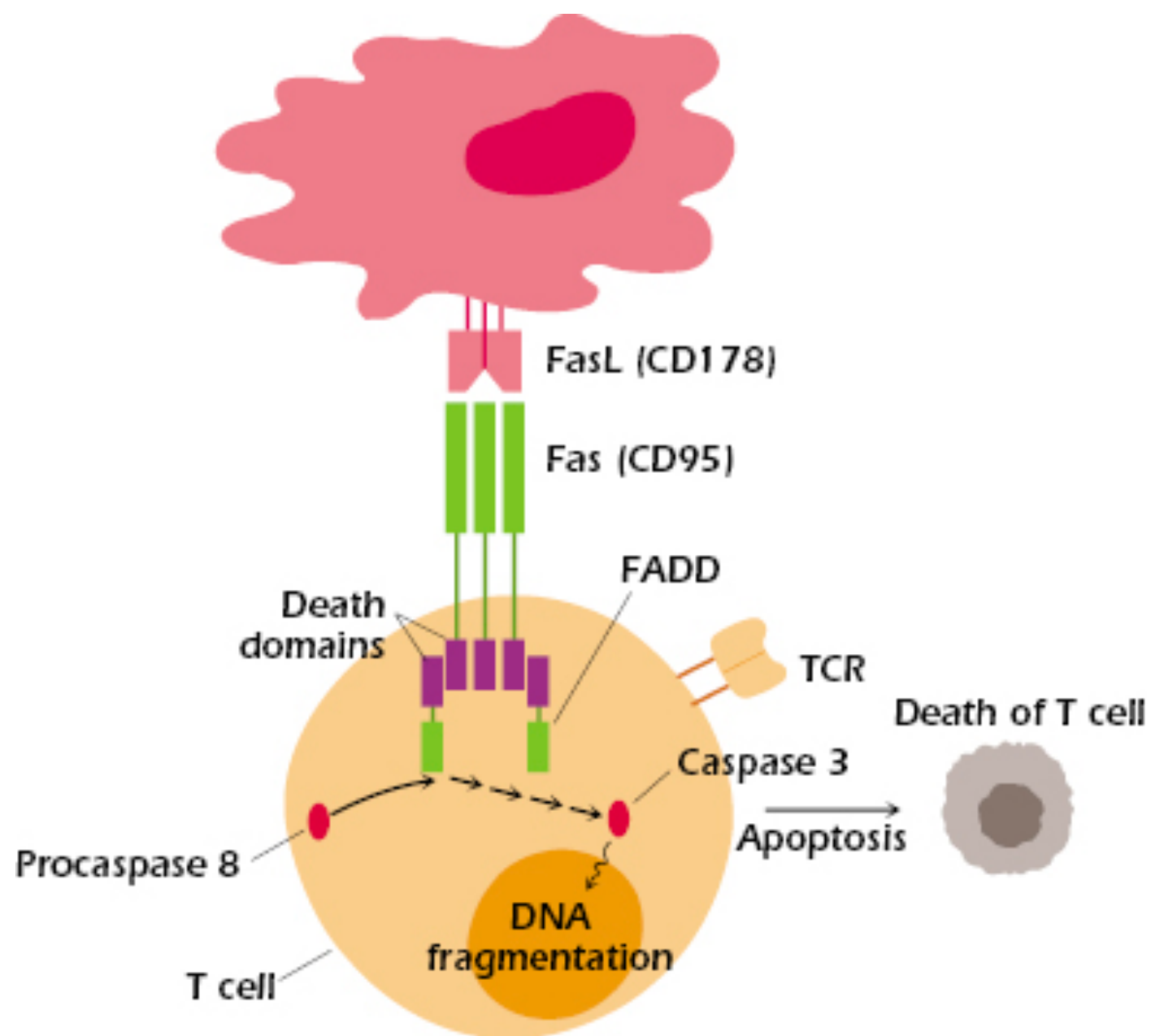


B High-dose tolerance



C Low-dose tolerance





Periferik T Lenfosit Toleransı

- Silinme: Aktivasyona Bağlı Hücre Ölümü
- Böylece tekrarlayan aktivasyon durumunda T hücresi kendi iç ölüm programını aktive eder ve sürekli bir immün aktivasyonu engeller.
- Öz antijenler onlara özgül olan T hücrelerinin yok olmasına neden olabilir, çünkü bu antijenler yaşam boyu varlığını sürdürür ve o lenfositleri tekrar tekrar uyarır.

Periferik T Lenfosit Toleransı

•Silinme: Aktivasyona Bağlı Hücre Ölümü

Aktivasyonla oluşturulan hücre ölümü için ileri sürülen **ikinci mekanizma ise,**

- Antijenle uyarılan T hücresinde **öncül apoptotik proteinlerin oluşması** temeline dayanır.
- T hücresi mikroorganizmalarla uyarılmışsa, özellikle doğal immün yanıt sırasında oluşan ve anti-apoptotik proteinler bu etkiyi engellemekte, **eğer uyarıcı öz antijense** bu anti-apoptotik moleküller oluşmamakta ve hücre apoptoza gitmektedir.

Periferik T Lenfosit Toleransı

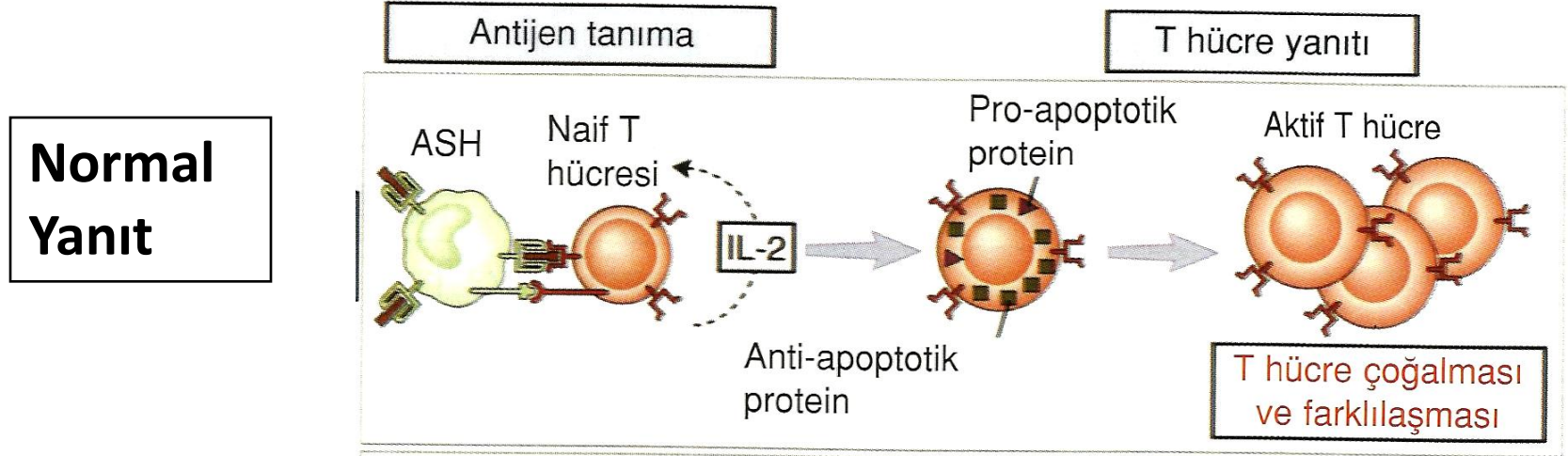
- Silinme: Aktivasyona Bağlı Hücre Ölümü

Böylece öz antijenlere yönelik aktive olan T hücresi apoptozla yok edilmektedir. Bu yolakta Fas ölüm reseptörlerinin rolü yoktur.

- Fas ya da Fas L genlerinde mutasyon olan fareler ve fas geninde mutasyon olan çocuklarda lenfosit birikimi ile otoimmün hastalıkların geliştiği gözlenmiştir.

Periferik T Lenfosit Toleransı

•Silinme: Aktivasyona Bağlı Hücre Ölümü

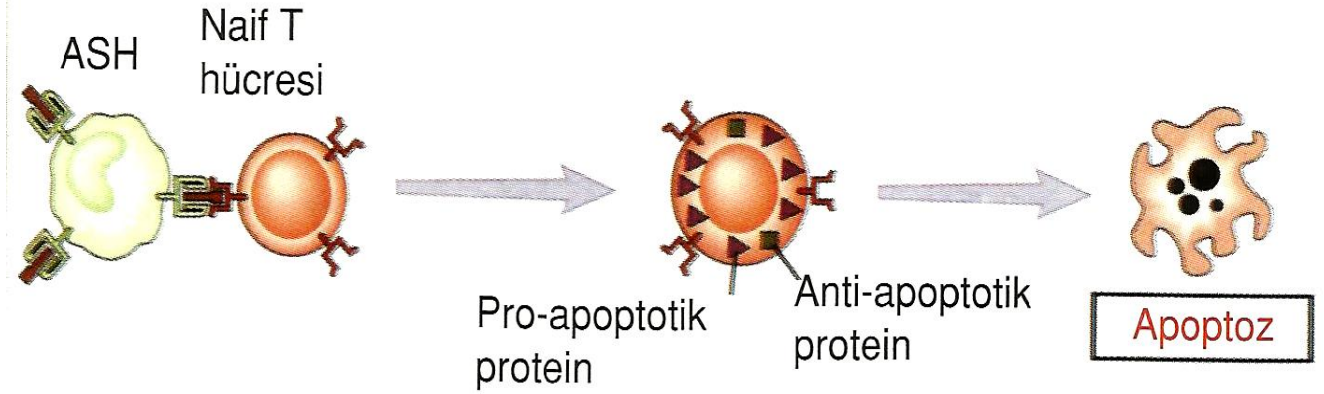


T hücresi normal ASH'lerin sunduğu antijene karşı IL-2 ve anti-apoptotik proteinler üreterek, çoğalma ve farklılaşma ile normal yanıt verir.

Periferik T Lenfosit Toleransı

•Silinme: Aktivasyona Bağlı Hücre Ölümü

Aktivasyonun
başlattığı ölüm:
Pro –apoptotik
proteinlerin rolü

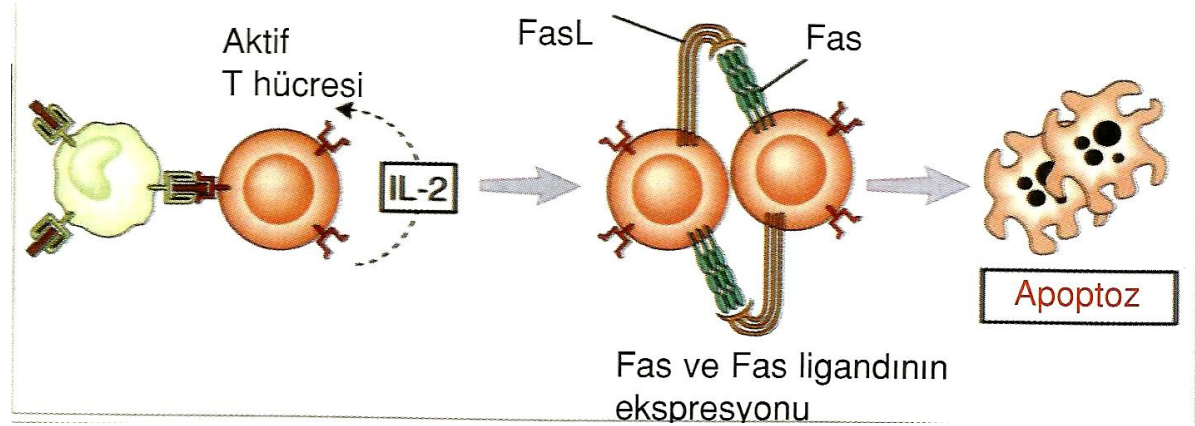


Fas'a bağlı olmayan ikinci mekanizmada ise eş-uyaran ve doğal immüniteden gelen uyarıların olmadığında , hücre içinde, anti pro-apoptotik proteinlerle dengelenemeyen, pro-apoptotik proteinlerin oluşumu hücre ölümüne yol açar.

Periferik T Lenfosit Toleransı

•Silinme: Aktivasyona Bağlı Hücre Ölümü

Aktivasyonun
başlattığı ölüm:
ölüm
reseptörlerinin
rolü



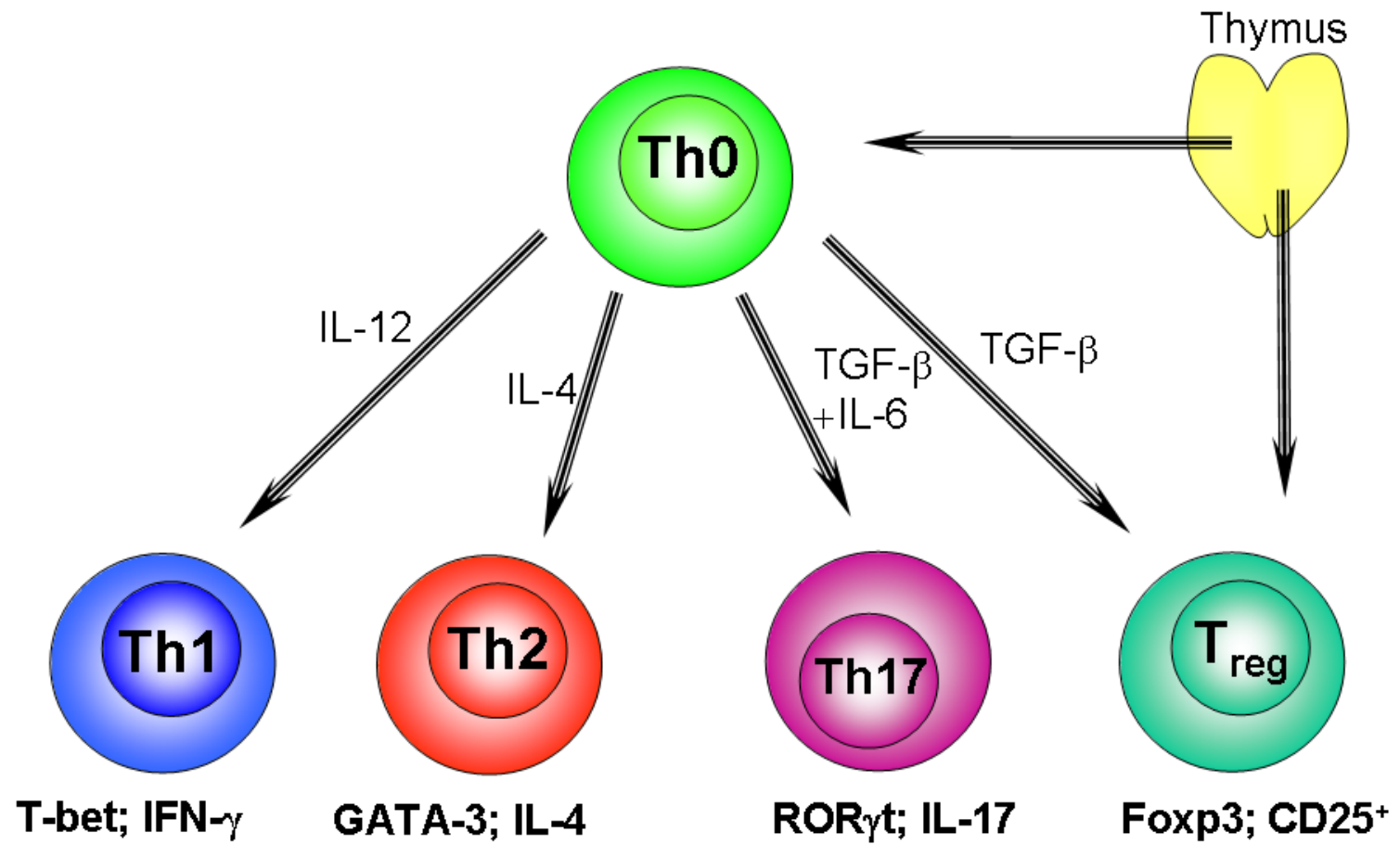
Aktivasyonla, başlatılan ölümün bir düzeneğinde; yeni uyarılmış aktif T hücresi aynı antijenle tekrar uyarıldığında, Fas ve FasL'ı aynı anda eksprese etmeye başlar, Fas-FasL ekspresyonu, T hücresinin apoptotik ölümüyle sonuçlanır.

Periferik T Lenfosit Toleransı

- İmmün Baskılama

- Öz antijenle karşılaşmadan sonra bazı öze tepkili T lenfositleri düzenleyici hücrelere dönüşebilir ve diğer otoimmün yanıt oluşturabilecek hücreleri baskılayıcı veya önleyici etki gösterirler.

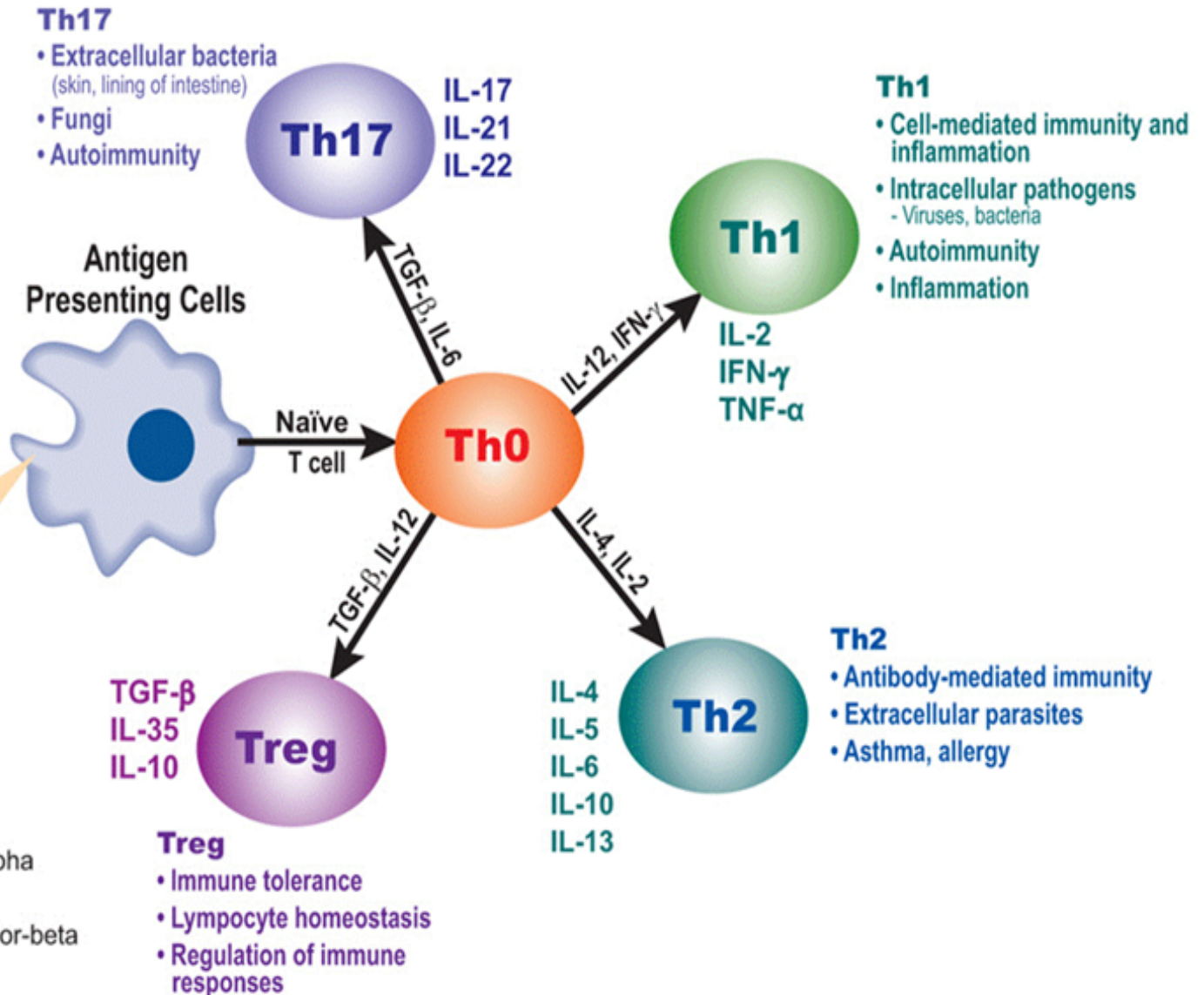
- Düzenleyici T hücreleri timusta veya periferik lenfoid organda oluşabilmektedir.



Physical Triggers of Immune Response:

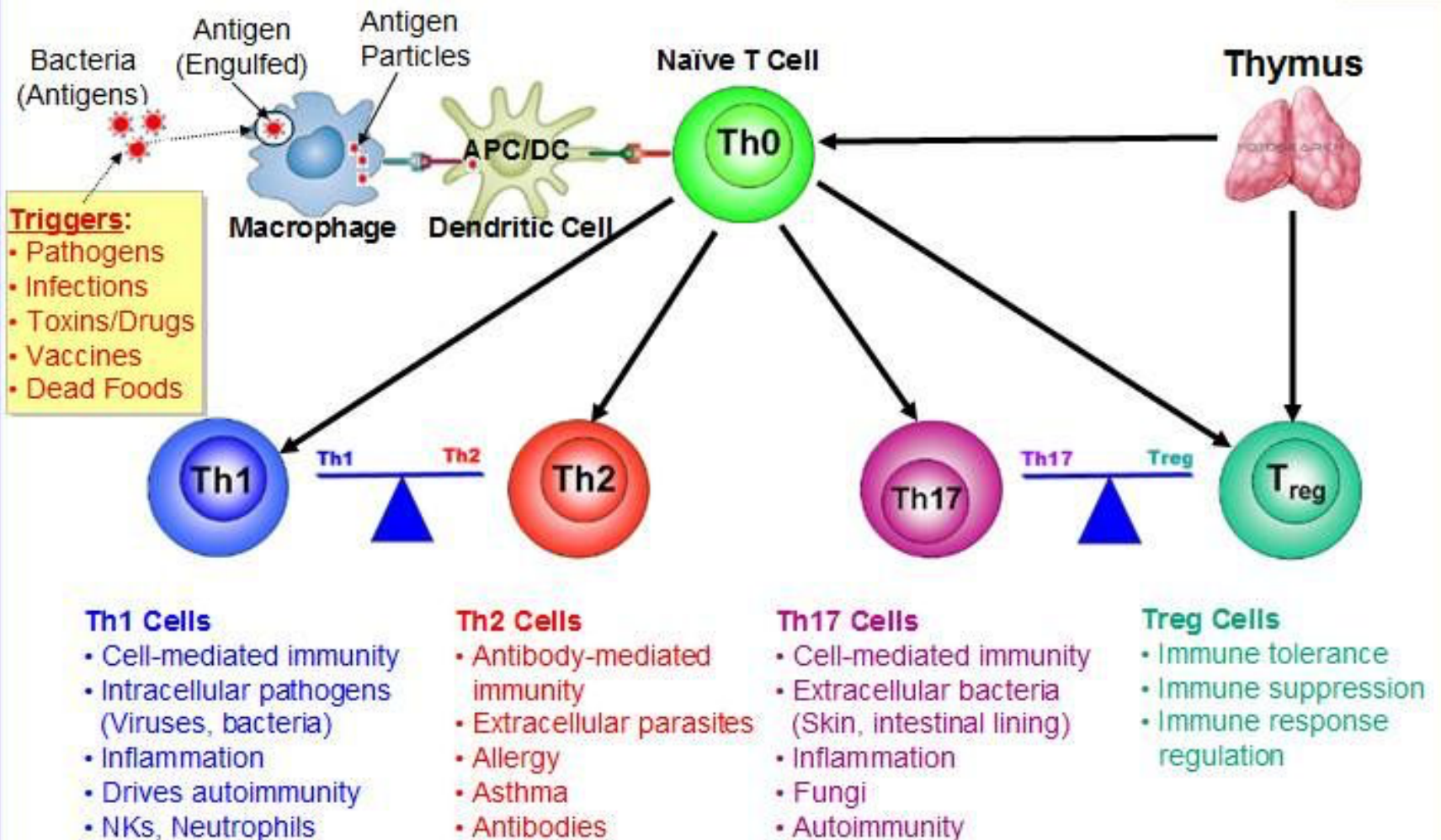
- **Infections**
 - Bacterial, viral
 - Fungal, parasitic
- **Toxins**
 - Exogenous
 - Endogenous
- **Food peptides**
- **Allergens**
- **Medications**
- **Auto antigens**

Th0: Naïve T cells
 Th: Helper T cells
 Treg: Regulatory T cells
 IL: Interleukin
 TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha
 IFN- γ : Interferon-gamma
 TGF- β : Transforming growth factor-beta



T Helper Cells

Death to Diabetes



Periferik T Lenfosit Toleransı

- İmmün Baskılama

- Bazı düzenleyici hücreler TGF β ve IL-10 gibi lenfositlerin ve makrofajların aktivasyonunu durduran sitokinler yapmaktadır.

- Bu hücrelerin sitokin salgılama dışında, doğrudan lenfosit veya ASH'lerle etkileşip etki göstermesi de olasıdır.

Periferik T Lenfosit Toleransı

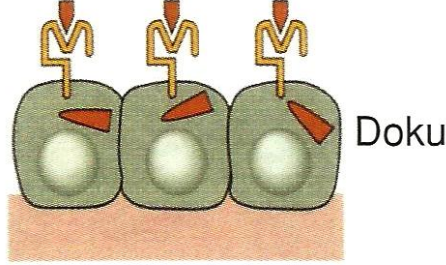
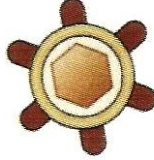
- İmmün Baskılama

- Öz antijenler birçok yönden mikroorganizmaların antijenlerinden farklıdır, bu farklar öz antijenle karşılaşmada tolerans, mikroorganizmayla karşılaşmada ise aktivasyon gelişmesine neden olur.

- Öz antijenler timusta bulunur ve merkezi toleransı oluştururlar, buna karşın mikrobiyal antijenler periferik organlara taşınır ve bu bölgelerde yoğunlaştırılır.

Periferik T Lenfosit Toleransı

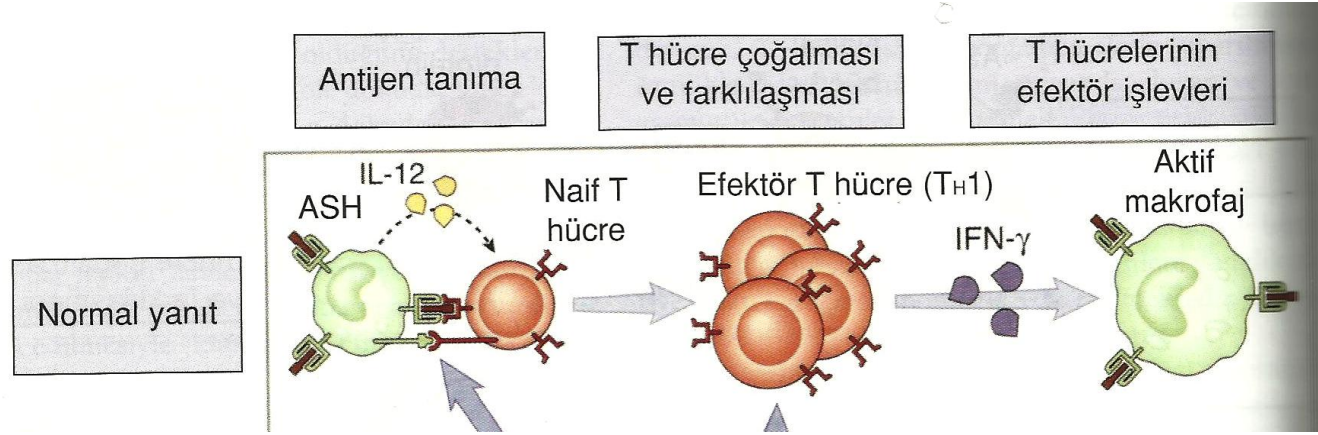
• İmmün Baskılama

Antijen özelliği	Tolerojenik öz antijenler	İmmünojenik yabancı antijenler
		
Üretken organlarda bulunma	Evet (bazı öz antijenler): yüksek yoğunluk negatif seçim veya düzenleyici T hücre oluşumuna yol açar (Merkezi tolerans)	Hayır: mikrobiyal antijenler periferik lenfoid organlarda yoğunlaşır
İkincil sinyal ile sunum (doğal immünite)	Hayır: ikinci sinyal yokluğu anergi veya apoptoza yol açar	Evet: tipik olarak mikroplarda gözlenir; ikincil uyarı lenfositlerin yaşam süresini uzatır ve hücreleri etkinleştirir
Antijenin kalıcılığı	Yaşam boyu süren antijen varlığı, tekrarlayan T hücre aktivasyonu apoptoza yol açar	Genelde kısa sürelidir: bağışıklık yanıtı antijeni yok eder

Protein antijenlerin T hücre toleransı veya etkin yanıt gelişimi seçiminde önemli özellikler

Periferik T Lenfosit Toleransı

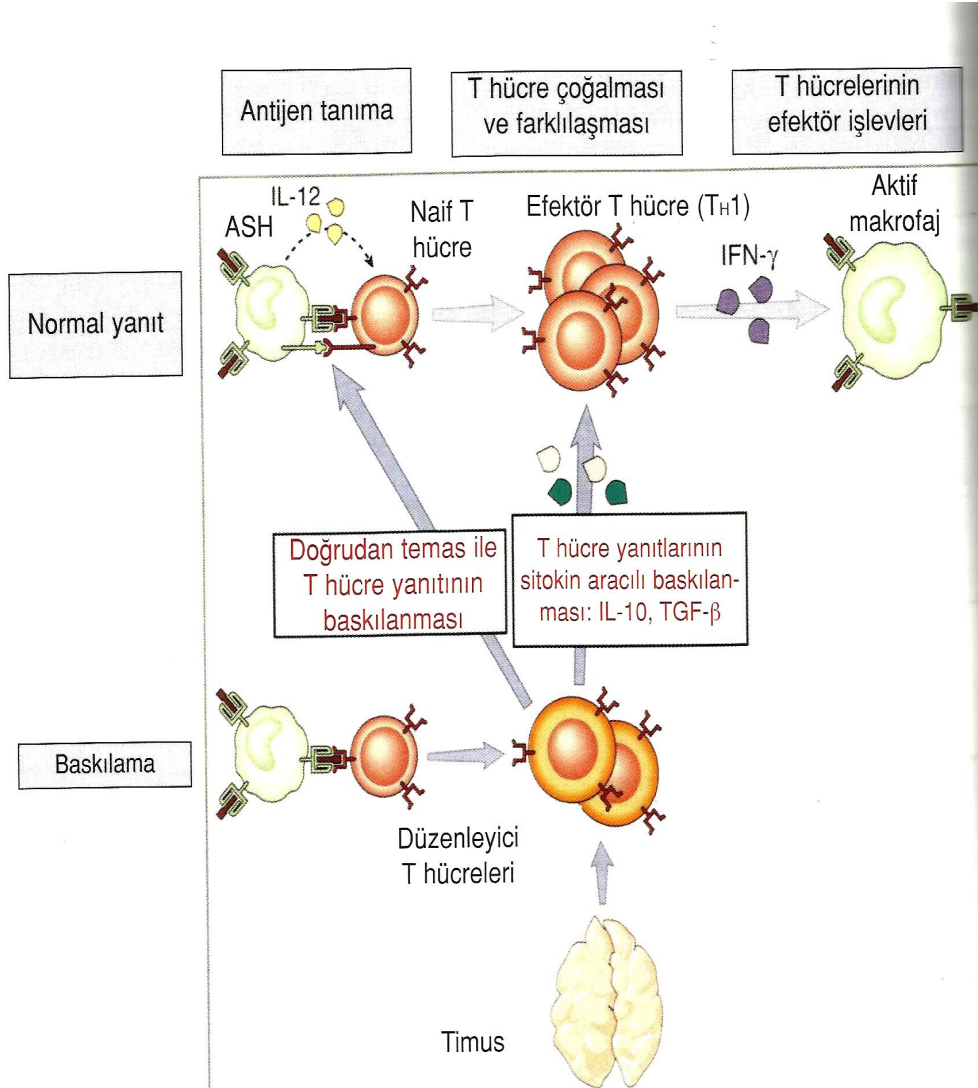
• İmmün Baskılama



Normal bir yanıtta, T hücre antijeni tanır, çoğalır ve efektör hücrelere farklılaşır. Şekilde normal tipik bir TH1 yanıtı gösterilmektedir. Eş-uyaran ve IL-2 varlığında ASH'lerce uyarılan, naif T hücresinin etkin TH1 hücreesine dönüşmesi ve saldığı IFN- γ ile makrofajları aktive ettiği gösterilmektedir.

Periferik T Lenfosit Toleransı

• İmmün Baskılama



Bazı T hücreleri timusta veya periferik dokularda **düzenleyici T hücrelerine dönüşebilmekte** ve doğrudan hücre-hücre etkileşimi veya salınan sitokinler yoluyla T hücre yanıtı baskılanabilmektedir.

B Lenfosit Toleransı

B Lenfosit Toleransı

- Öz polisakkaridler, lipidler ve nükleik asitler T hücrelerinin tanımadığı T bağımsız antijenlerdir.
- Otoantikor yapımının engellenmesi için bu antijenlerin B lenfosit toleransı oluşturmaları gerekir.
- Merkezi ve periferik B lenfosit toleransı temel olarak T hücre toleransı mekanizmaları ile benzerlik gösterir.

B Lenfosit Toleransı

• Merkezi B Lenfosit Toleransı

- Olgunlaşmamış B lenfositleri kemik iliğinde öz antijenlere kuvvetle bağlanırsa ya **negatif seçim yoluyla öldürülür** veya **reseptörlerinin özgüllüğünü** değiştirirler.
- Silinme (delesyon) süreci olgunlaşmamış T hücrelerinin negatif seçimine benzer.

B Lenfosit Toleransı

• Merkezi B Lenfosit Toleransı

- T hücrelerinde olduğu gibi, B hücrelerinin negatif seçim mekanizması, yaygın olarak eksprese edilen hücre zarı veya çözünür öz antijenlere yüksek afiniteli algaçlarla bağlanan olgunlaşmamış B hücrelerinin elenmesiyle sonuçlanır.

- Olgunlaşmamış B lenfositleri otoimmüniteyi engellemek için ikinci bir mekanizma kullanırlar.

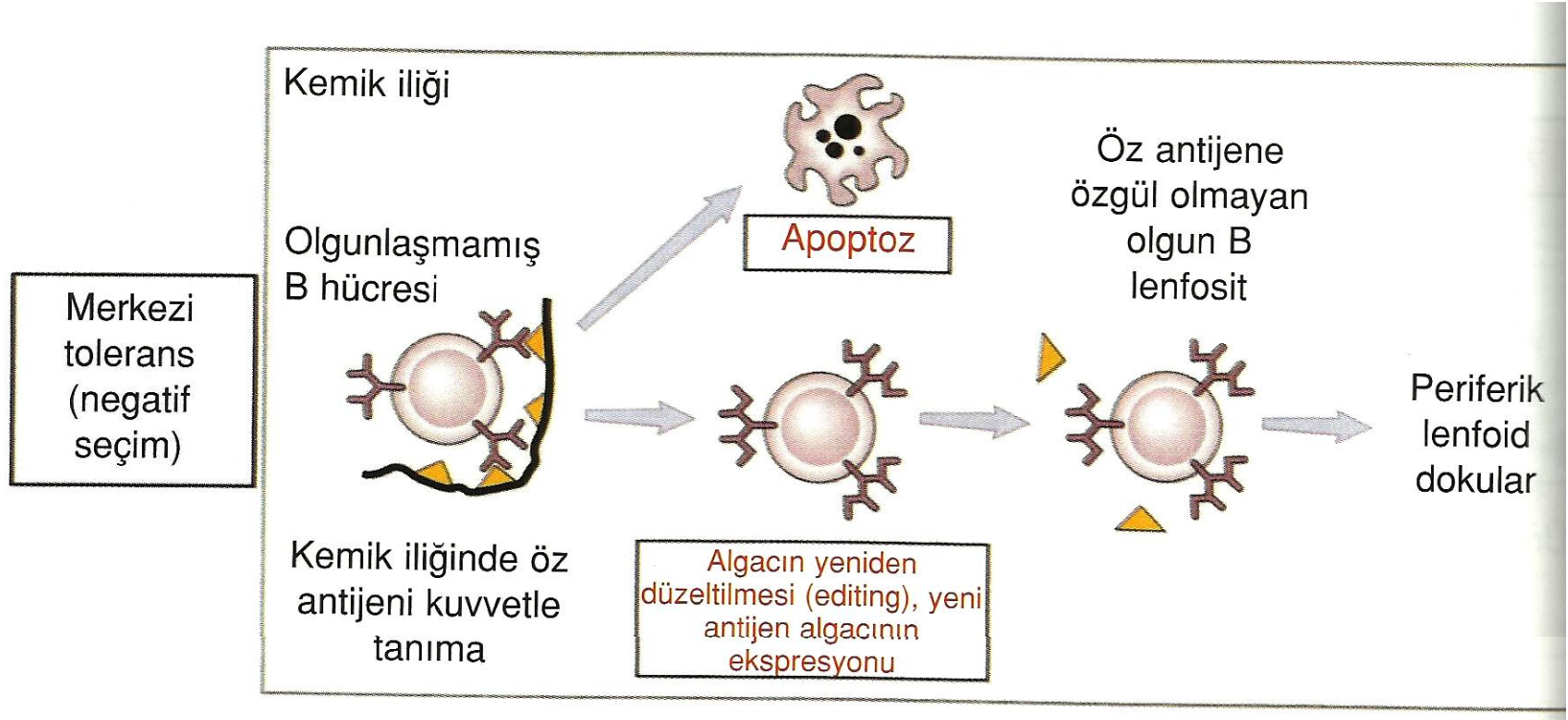
B Lenfosit Toleransı

• Merkezi B Lenfosit Toleransı

- B hücreleri kemik iliğinde öz antijenleri tanıdığı anda, immünogloblün genleri yeniden düzenlenerek yeni bir Ig hafif zinciri yapabilirler.
- Böylece bu hafif zincir daha önceden düzenlenmiş ağır zincirlerle birleşerek önceki öz antijene özgül olmayan yeni bir algaca dönüşebilir.
- Algaç özgünlüğünün değişmesine yeniden düzeltilme (receptor editing) adı verilir.

B Lenfosit Toleransı

• Merkezi B Lenfosit Toleransı



Özantijenleri kuvvetle tanıyan (birçok epitopu olan multivalan öz antijenler) olgunlaşmamış B hücresi kemik iliğinde ya öldürülür veya reseptörünü değiştirir.

B Lenfosit Toleransı

- Periferik B Lenfosit Toleransı

- Periferik dokularda yüksek yoğunlukta öz antijenlerle karşılaşan B hücresi anejik duruma geçer ve o antijene bir daha yanıt vermez.

- Diğer bir varsayıma göre eğer B lenfosit bir antijeni tanır ancak T hücresinden gerekli yardım iletisini almazsa (T hücreleri o antijene tolerans geliştirmiş olabilir) anejik duruma geçer.

B Lenfosit Toleransı

• Periferik B Lenfosit Toleransı

- T bağımsız antijenlerse büyük olasılıkla ancak kuvvetli uyarım yaptıkları zaman B lenfositlerini etkin duruma getirebilmektedir.
- Anergik B lenfositleri lenfoid follikülleri terk edebilir veya sonradan lenfoid follikülden dışlanırlar. Bu dışlanan B hücreleri yaşamlarını sürdürmek için gerekli uyarıyı alamadıkları için ölürlər.

B Lenfosit Toleransı

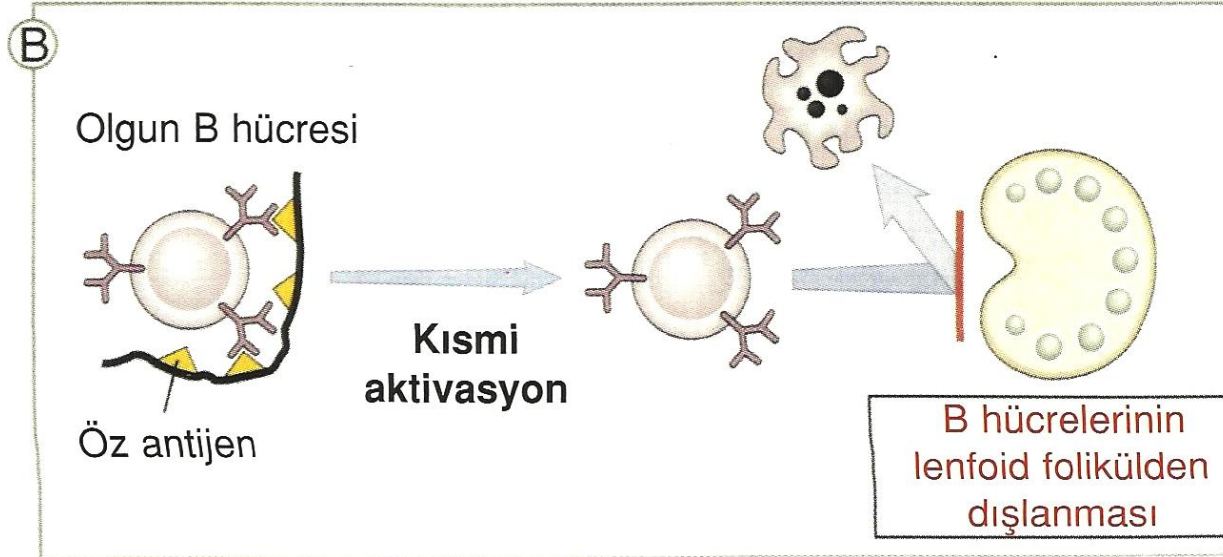
• Periferik B Lenfosit Toleransı



Olgun B hücresi periferde T hücrelerinden yardım almaksızın bir öz antijeni tanırса işlevsel olarak durdurulmuş olur ve o antijene yanıt veremez

B Lenfosit Toleransı

• Periferik B Lenfosit Toleransı



T hücre yardımı olmadan kısmen yanıt veren B hücreleri follikülden dışlanabilir ve yaşamsal uyarıları alamadıkları için ölürler.

Otoimmünitede Genetik Etmenler

Otoimmünitede Genetik Etmenler

- Birçok gen otoimmün hastalığa yatkınlığa neden olur, ama bunlardan en önemlileri **MHC genleridir.**
- Otoimmünite genetik etmenlerin önemli rolü ikizlerle yapılan çalışmalarda dikkati çekmiştir.
- İkizlerden birinde bir otoimmün hastalık geliştiğinde diğerinde de gelişme olasılığı toplumda beklenenden çok daha fazladır. Dahası bu artmış sıklık tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerinden daha fazladır.

Otoimmünitede Genetik Etmenler

İnsan ve eş-soylu hayvanlardaki pek çok otoimmün hastalık belli **MHC allelleri** ile ilişkilidir.

HLA allelleri ile otoimmün hastalıklar arası ilişki çok eskiden beri bilinmektedir ve bu bilgi T hücrelerinin de bu hastalıklarda önemli rolü olduğu konusunda birinci derecede kanıt olarak algılanmıştır (çünkü MHC moleküllerinin temel görevi peptit antijenleri T hücrelerine sunmaktır)

Otoimmünitede Genetik Etmenler

- Bazı otoimmün hastalıkların sıklığı belirli bir HLA allellerini taşıyanlarda taşımayanlara oranla çok daha yüksek olarak gözlenmektedir.

- Bu artmış sıklık HLA-hastalık ilişkisinde “göreceli risk” olarak tanımlanmaktadır. Burada belirli bir HLA alleli taşımanın o otoimmün hastalığın gelişme riskini arttırdığı, ancak allelin kendisinin hastalık nedeni olmadığını unutmamak gerekir.

Otoimmünitede Genetik Etmenler

Belirli MHC antijenleri otoimmünitenin gelişimine şu yollarla neden olabilir:

- Öz antijenleri etkili olarak sunamama,
- Hatalı negatif seçilime yol açma
- bu MHC' lerle sunulan peptidin, düzenleyici T hücrelerinin gelişimini uyarmaması.

Otoimmünitede Genetik Etmenler

Kanıt	Örnekler		
	Hastalık	HLA alleli	Göreceli risk
Belirli bir HLA allelini taşıyan bireylerde, taşımayanlara göre otoimmün hastalığın gelişmesinde “göreceli risk”	Ankilozan Spondilit	B27	90
	Romatoid Artrit	DR4	4
	İnsüline bağımlı diabetes mellitus	DR3/DR4	25
	Pemphigus vulgaris	DR4	14
Hayvan modelleri: Seçici çiftleştirmelerle belirli bir MHC alleli ile birlikteliğin gösterilmesi	İnsüline bağımlı diabetes mellitus (non-obez diyabetik fare suşu)	I-A ^{g7}	
Genom tarama yöntemi ile MHC bölgesinin hastalıkla ilişkisi	İnsüline bağımlı diabetes mellitus	DR	

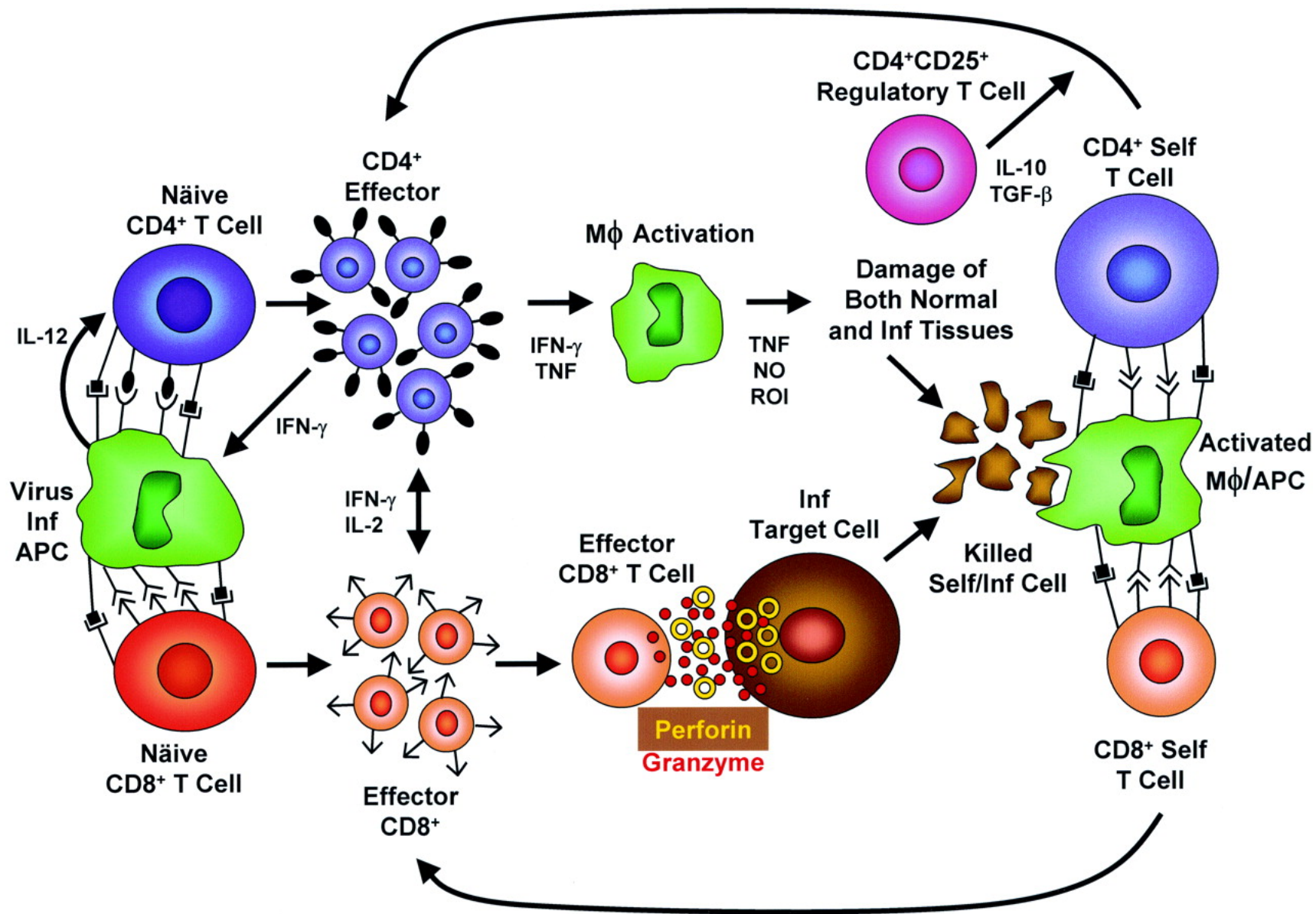
Otoimmün hastalıkların MHC lokus allelleri ile ilişkisi. Birçok yönden elde edilen veriler belli MHC allelleri ile bazı otoimmün hastalıklar arasındaki bağlantıyı desteklemektedir.

Otoimmünitede Genetik Etmenler

Gen(ler)	Hastalıkla ilişki	Mekanizma
Kompleman proteinleri (C2, C4)	Lupus benzeri hastalık	İmmün komplekslerin etkin bir şekilde temizlenememesi? B hücre toleransında hata?
Fas, FasL	Lpr, gld sıçan suşları insanda ALPS	Öze tepkili T ve B lenfositlerinin aktivasyonla ortaya çıkan hücre ölümü (AICD) ile elenememesi
AIRE	Kandidiazis ve ektodermal displazi ile seyreden otoimmün poliendokrinopati	Timusta öze tepkili T hücrelerinin elenme yetersizliği

Bazı MHC dışı genlerin otoimmünitedeki rolü: burada MHC dışı otoimmünite gelişiminde rol oynayan genlerden örnekler sunulmuştur. Lpr: sıçandaki lenfoproliferasyon, gld: yaygın lenfoproliferatif hastalık, AICD aktivasyonun uyardığı hücre ölümü; ALPS, otoimmün lenfoproliferatif sendrom.

Enfeksiyonların Otoimmünitedeki Yeri



Enfeksiyonların Otoimmünitedeki Yeri

- Enfeksiyonlar öze yönelik lenfositleri aktive edebilir ve otoimmün hastalıkların gelişimine yol açabilirler.
- Klinisyenler yıllardan beri otoimmün hastalıkları belirtilerinin enfeksiyon hastalıklarının başlangıç dönemlerinde ortaya çıktığını veya arttığını gözlemlemişlerdir.
- Enfeksiyonlarla otoimmün doku zedelenmesindeki birliktelik hayvan modellerinde de gösterilmiştir.

Enfeksiyonların Otoimmünitedeki Yeri

- Enfeksiyonlar birçok yolla otoimmünitenin gelişimine katkıda bulunabilirler.
- Bir dokudaki enfeksiyon o bölgede doğal immünitenin etkin hale geçmesine, böylece ASH'de eş uyaran iletilerinin ve sitokinlerin ekspresyon ve yapımının artmasına yol açar.
- Bunun sonucu olarak etkin duruma geçen ASH'ler o dokuda öze tepkili T hücrelerini de uyarmış olur.

Enfeksiyonların Otoimmünitedeki Yeri

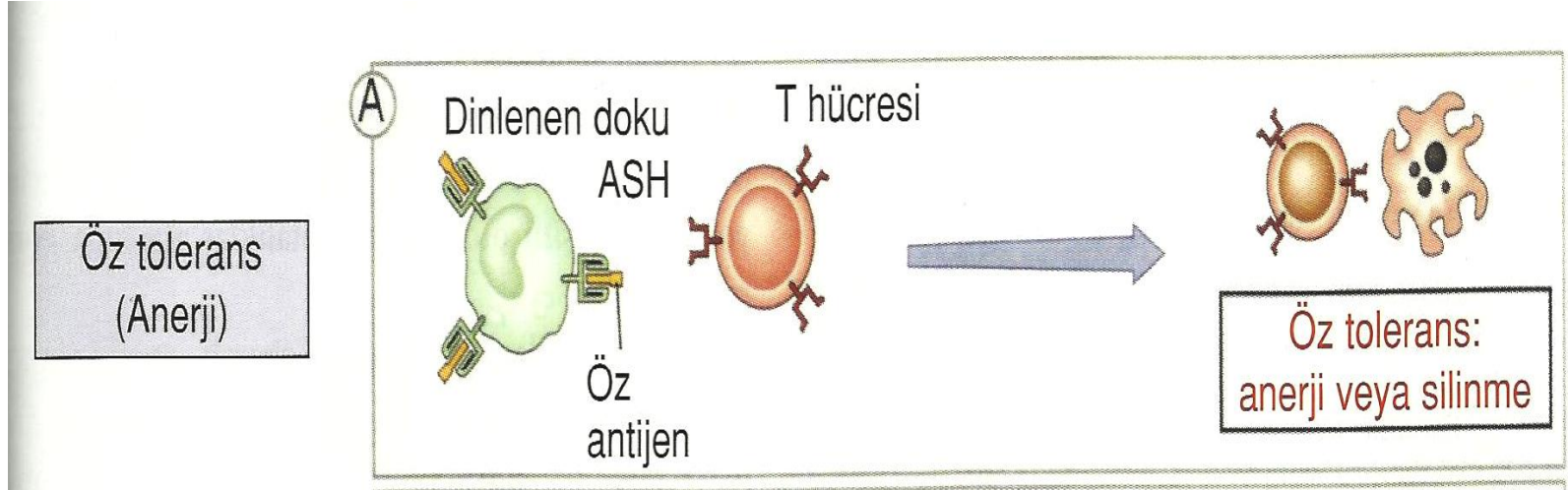
- Enfeksiyonlar T hücre anejisini kırarak öze tepkili lenfositlerin yaşamını sürdürmesine ve etkin hale geçmesine yol açabilir.
- Bazı mikroorganizmalar bizim antijenlerimize çok benzeyen veya çapraz reaksiyon veren peptitler içerir veya üretirler.
- Bu durumda bu peptide yönelik bağışıklık yanıtı ve saldırısı öze yönelmiş olacaktır.

Enfeksiyonların Otoimmünitedeki Yeri

Mikroorganizma peptidleriyle bizim antijenlerimiz arasındaki bu çapraz reaksiyon olayı “moleküler benzeşme” olarak tanımlanmaktadır.

Moleküler benzeşme olayının otoimmün hastalıkların gelişimindeki gerçek rolü bilinmemektedir.

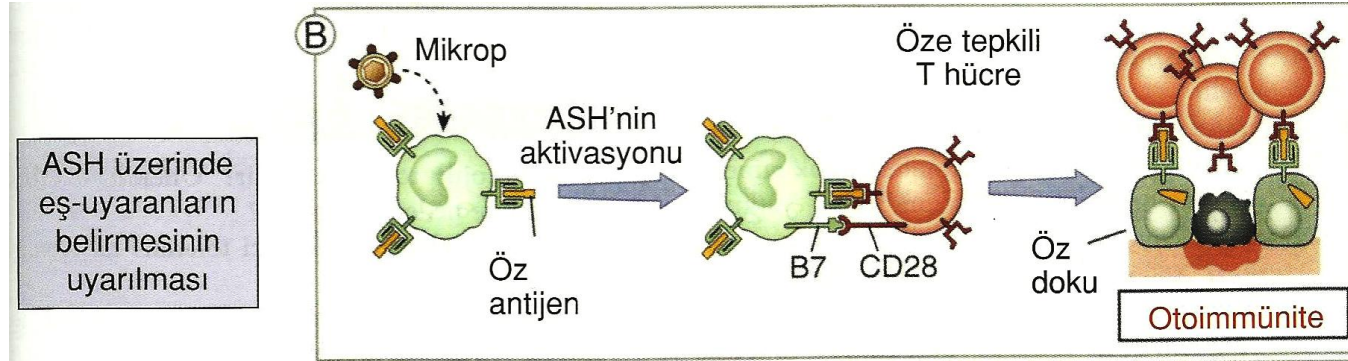
Enfeksiyonların Otoimmünitedeki Yeri



Normalde olgun T hücreleri aktive olmamış ASH'lerin üzerinde öz antijenleri gördüklerinde anerji veya silinme gerçekleşir.

Enfeksiyonların Otoimmünitedeki Yeri

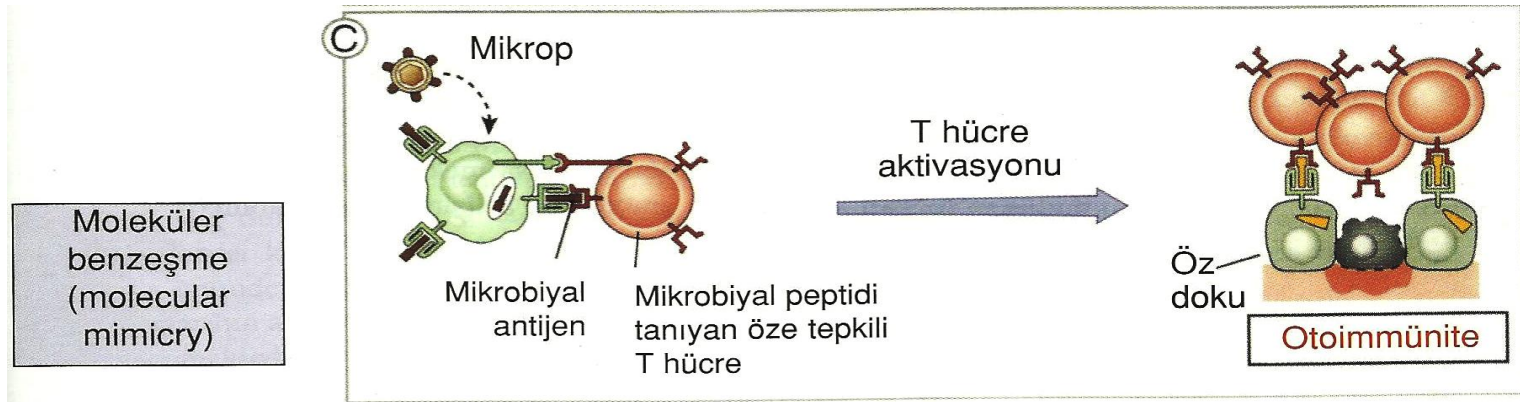
Mikroorganizmaların otoimmüniteye yol açma mekanizmaları



Mikroorganizmalar ASH'leri aktive edip ikincil iletileri, eş-uyaranları göstermelerine yol açarlar, bu durumda öze tepkili T hücreleri tolerans yerine etkileşmeye yönelir.

Enfeksiyonların Otoimmünitedeki Yeri

Mikroorganizmaların otoimmüniteye yol açma mekanizmaları



Bazı mikrobiyal antijenler öz antijenlere benzer ve dolayısıyla bu peptide yönelik olarak aktive olan T hücreleri kendi öz antijenlerimize de yönelmiş olurlar. Moleküler benzeşme olayı

B lenfositleri için de geçerlidir.