

İmmün Tolerans

Prof.Dr.Gülşah Kaygusuz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji
Anabilim Dalı
2018



İmmünolojik Tolerans

- Antijenle karşılaşan lenfositlerin antijene cevapsızlık halidir
- *Self-tolerans*, bireyin kendi antijenlerine cevapsızlık halidir ve normal bireyler kendi antijenlerine kendi antijenlerine tolerandır
- Self-tolerans iki grupta incelenir: **Santral** ve **periferik** tolerans

Santral Tolerans

- Self-antijenleri tanıyan *immatür* self-reaktif T ve B lenfosit klonlarının **santral lenfoid organlardaki matürasyonu sırasında** (T lenfositler için timus, B lenfositler için kemik iliği), ortadan kaldırılması veya zararsız hale getirilmesidir
- Mükemmel değildir

Periferik Tolerans

- Self-antijenleri tanıyan *matür* self-reaktif T ve B lenfosit klonlarının **periferik lenfoid organlarda** ortadan kaldırılması veya zararsız hale getirilmesi

İmmünolojik Tolerans



T Lenfosit Toleransı

T Lenfositler, Santral Tolerans..

- “periferik doku tipinde” self-antijenler AIRE (Autoimmune regulatory) proteininin uyarısıyla, timik epitel hc’den eksprese edilir



AIRE gen mutasyonu: “Otoimmün poliendokrinopati sendromu (APS)”; multipl endokrin organlarda (pankreas, paratiroid, adrenal) antikor ve hücre aracılı hasar

Anerji nasıl sağlanır ?

1. İstirahat halindeki APC'ler kostimülatör molekül bulundurmazlar, lenfositlerle karşılaştıklarında cevap oluşmaz
2. Anerjik hc'lerde TCR aracılı sinyal iletimi blokedir (Neden ?, TCR ekspresyonunun azalması?, self Ag'in ubiquitin ligazı aktive ederek reseptör ilişkili sinyal proteinlerinin yıkımı?)
3. Self-antijenleri tanıyan T hc'ri, CD28 yerine CTLA4 ve PD1 reseptörlerinden inhibitör sinyaller alır (Nedeni ?)



CTLA4 gen polimorfizmi.....Otoimmün endokrin hastalıklar

2.Delesyon (aktivasyon-aracılı hc ölümü):

1. Self-antijeni tanıyan T hc'inden Bim'in salınması
2. Self-antijeni tanıyan T hc'inden Fas ve FasL salınması

- Self antijeni tanıyan T hc'ri, kostimülasyon veya eşlik eden doğal immün cevap yoksa proapoptotik Bim'in salınması sonucu apoptozis ile ölebilirler
- Self antijenin T hc'rini sürekli stimüle etmesi T hc'inden Fas ve FasL salınımını artırır

2.Delesyon (aktivasyon-aracılı hc ölümü):

Periferde T lenfositleri antiapoptotik proteinler ile periferde yaşamlarını sürdürürler. Self antijenler bu hücrelerde antiapoptotik korumayı engelleyerek pro-apoptotik süreci uyarabilir.

2.Delesyon (aktivasyon-aracılı hc ölümü):

Periferde T lenfositleri antiapoptotik proteinler ile periferde yaşamlarını sürdürürler. Self antijenler bu hücrelerde antiapoptotik korumayı engelleyerek pro-apoptotik süreci uyarabilir.

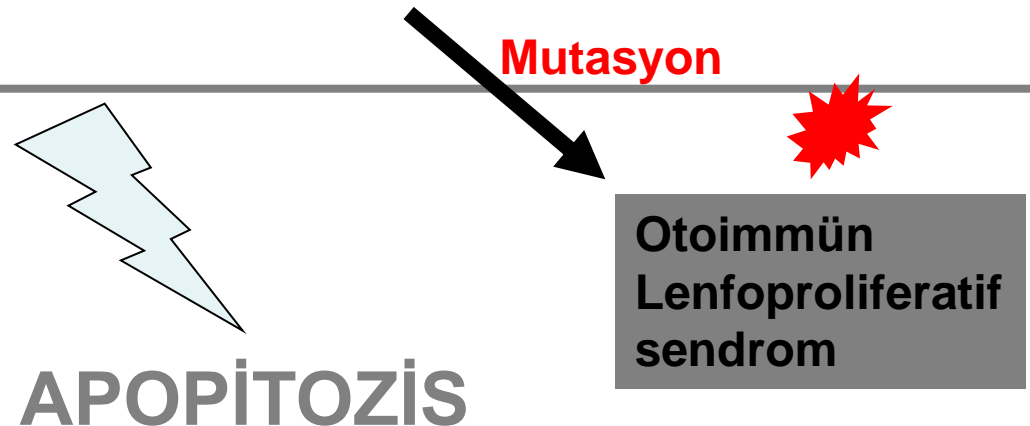
2.Delesyon (aktivasyon-aracılı hc ölümü):

Periferde T lenfositleri antiapoptotik proteinler ile periferde yaşamlarını sürdürürler. Self antijenler bu hücrelerde antiapoptotik korumayı engelleyerek pro-apoptotik süreci uyarabilir.

2.Delesyon (aktivasyon-aracılı hc ölümü):

- Aktivasyon-aracılı hc ölümü, T hc'nin bazı sinyaller alarak apopitozis ile ölmesidir

1. Self-antijeni tanıyan T hc'inden apopitotik Bim'in salınması
2. Self-antijeni tanıyan T hc'inden Fas ve FasL salınması



3. Treg tarafından supresyon:

- Regülatör T lenfositler (Treg), esas olarak timusta oluşur
- İmmün cevapları suprese eden ve self toleransın periferde sürdürülmesini sağlayan CD4⁺ hc subgrubudur.
- Treg'ler; CD4, CD25 ve FOXP3 eksprese ederler
- Treg'in gelişimi TGFB, IL-2 ve FOXP3 tarafından uyarılır
- Treg'in periferde self-reaktif T lenfositleri nasıl suprese ettiği net değil (IL-10 ve TGFB gibi immünsupresif sitokin salınımı)

FOXP3 mutasyonu.....IPEX (**i**mmün disregülasyon, **p**oliendokrinopati, **e**nteropati, **X**-linked)

İmmünolojik Tolerans



B Lenfosit Toleransı

B Lenfositler, Santral Tolerans..

1. Kemik iliğinde self Ag're güçlü bağlanan immatür B lenfositlerin spesifisiteleri değiştirilir (*receptor editing*), bu işlem yetersiz kalırsa apoptozis ile ortadan kaldırılır (mekanizma ?).

- İmmatür B hc'ri kemik iliğinde self antijenleri tanırsa; B hc'ri RAG1 ve RAG2 genlerini reaktif ederler ve yeni bir spesifisiteye sahip yeni bir Ig hafif zinciri eksprese ederler. Bu olay “**receptor editing**” (reseptör biçimlendirmesi/ düzeltmesi) olarak adlandırılır. B hc'in %25-50'si bu şekilde düzenlenir.

2. Kemik iliğinde self Ag're zayıf bağlanan immatür B lenfositler hücre yüzeyinde Reseptör ekspresyonlarını azaltır ve anerjik hale gelir, bu şekilde kemik iliğini terkeder.

Yabancı protein Ag tarafından uyarılan tolerans

- Yabancı Ag'ler immün cevaptan ziyade toleransı uyarabilir
- Subkutan veya intradermal yolla uygulanan *protein Ag-adjuvan* immüniteyi uyarırken; sistemik yolla adjuvansız uygulanan Ag toleransı uyarma eğilimindedir.
- Adjuvanlar doğal immüniteyi ve APC'den kostimülatör ekspresyonunu uyardığından ikinci sinyalin olmaması o hücreyi anerjik yapar