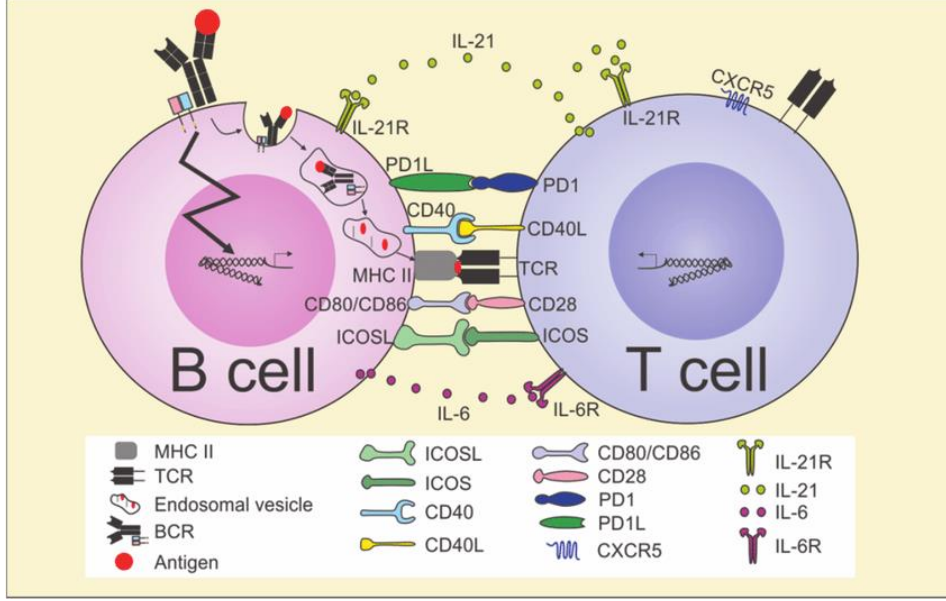




9. Ulusal

Transplantasyon İmmünolojisi ve Genetiği Kongresi

18-21 Nisan 2024

Papillon Zeugma Hotel Kongre Merkezi

Antalya



T ve B Hücreleri

Dost mu? Düşman mı?

Dr. Mehmet Taşdemir

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
İstanbul

Çocuk Nefrolojisi Bölümü

Dost / Düşman?

Kime göre?

Ne zaman?



Greft sağkalımı

Ortanca sağkalım

- 1 yılda %94,3
- 5 yılda %76,3
- 10 yıllık greft sağkalımı yaklaşık %60
- **Greft kaybı sebeplerinin %67'si T-hücre aracılı ya da antikor aracılı rejeksiyon**
 - *Kronik antikor aracılı rejeksiyon* başta gelen sebeplerden ve immunsupressif tedaviye yanıtı kötü

Doğal bağışıklık sistemi

Bağlantı sağlayanlar

Kazanılmış bağışıklık sistemi

Eozinofil



Bazofil



Nötrofil

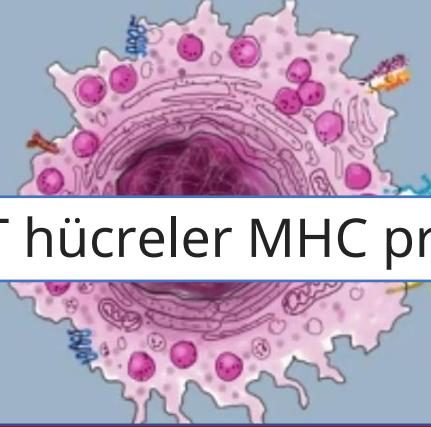


Mast hücreleri



Doğal
öldürücü hc

Makrofaj

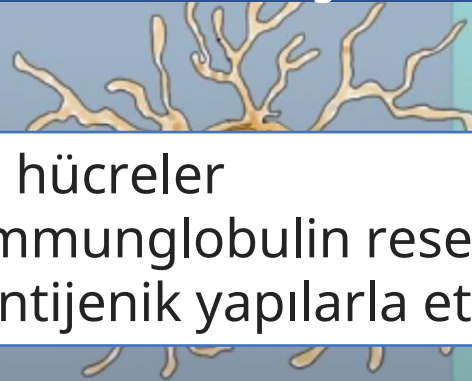


T hücreler MHC proteinleri ile etkileşir

Yakın ilişki

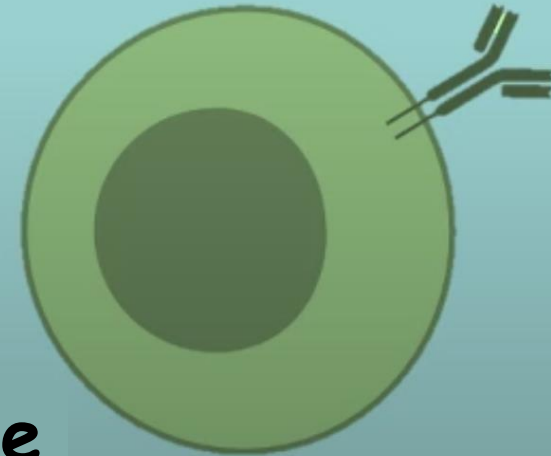
B hücreler
immunglobulin reseptörleri ile
antijenik yapılarla etkileşir

Dendritik
hücreler

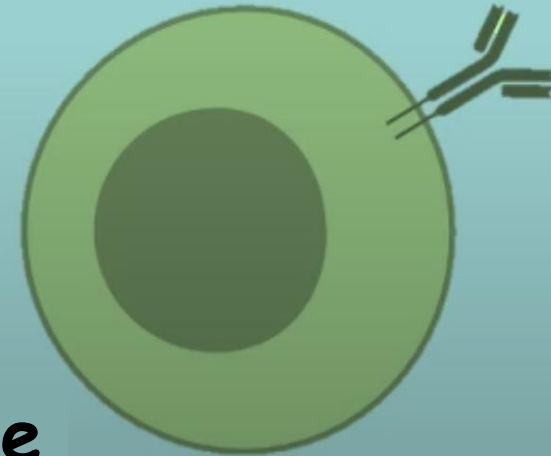


- Spesifik antijen tanıma
- Özgül T ve B lenfosit yanıtı
- Hafıza etkisi

T-hücre



B-hücre





T-hücreler

T-hücreler

Naif T-hücreler
timusta üretilir
ve
olgunlaştırılır

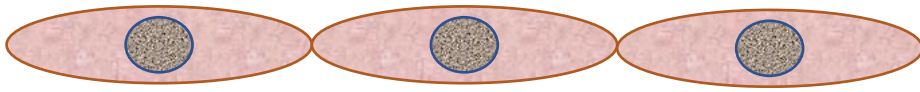


Antijenle
karşılaştınca
tercihen lenf
nodları
aracılığıyla
dolaşımdan
ayrılırlar

çeşitli hücre yüzey proteinlerinin ekspresyonu

adhezyon (diğer hücreler ve matriks proteinleri ile)

a T antijen T
özgü



özellikle endotel hücrelerine yüksek affinite

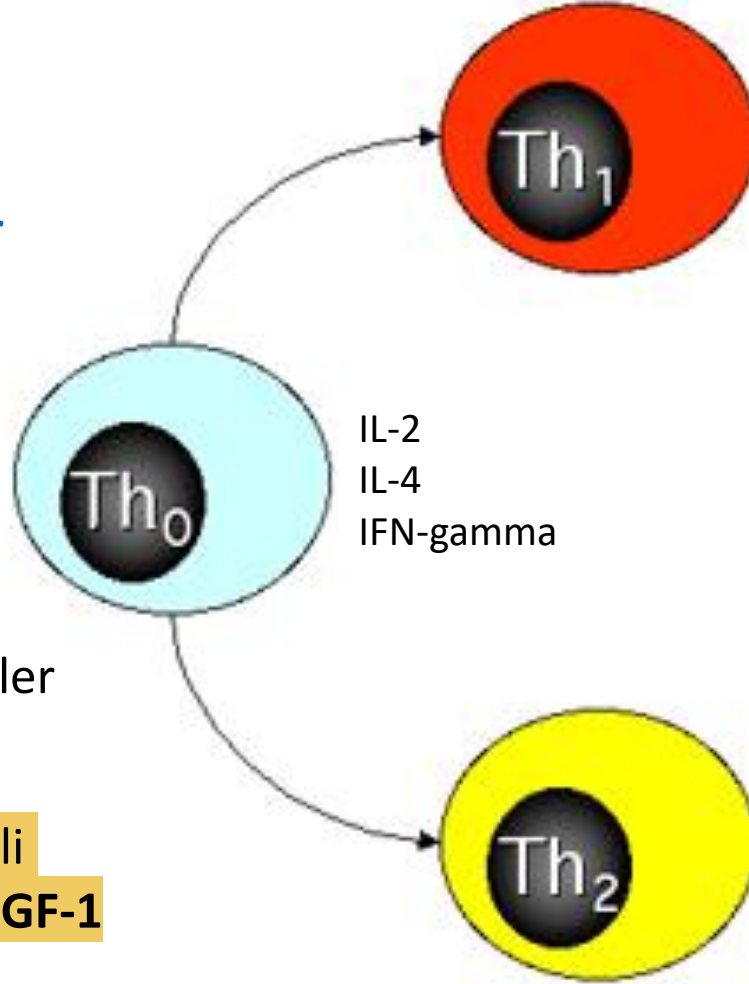
a T a T

Rejeksiyona katkı
(İnflamasyon yoğun ise)

T-helper Sitokinler Dönüşümler

Th17 → IL17 salgılar
Rejeksiyonda rolü var
İmmuntoleransı engeller

Kronik rejeksiyon ilişkili
sitokinler: **TGF-beta, FGF-1**



Th1: T helper cell type 1; Th2: T helper cell type 2; IL: interleukin; IFN-gamma: interferon-gamma; TNF-beta: tumor necrosis factor-beta; IgE: immunoglobulin E; IgG: immunoglobulin G.

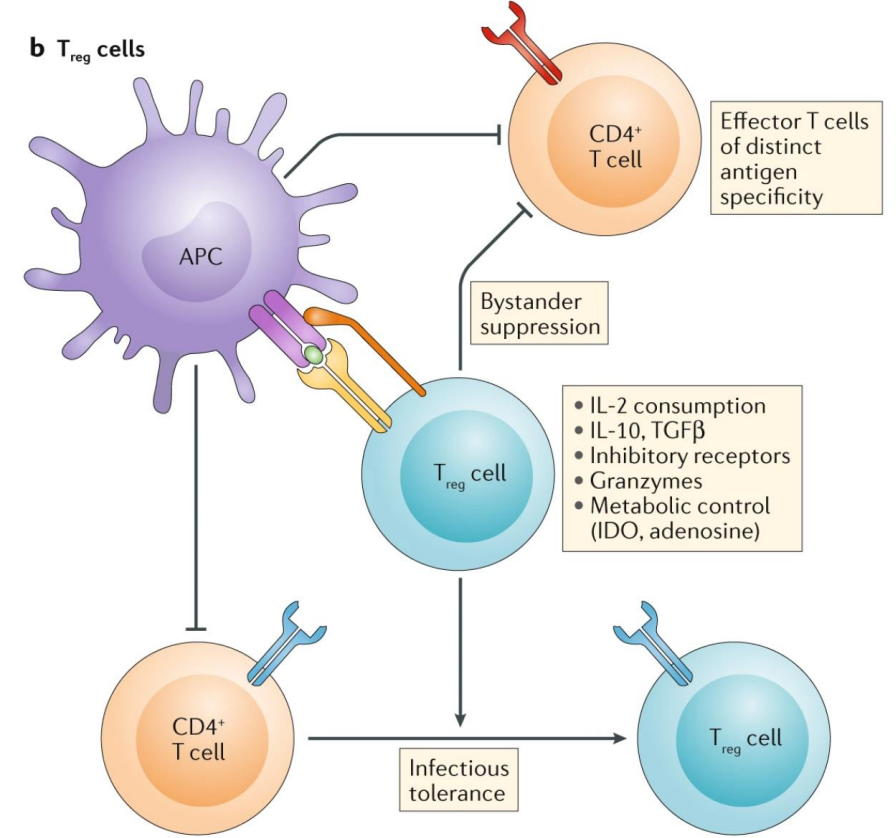
UpToDate®

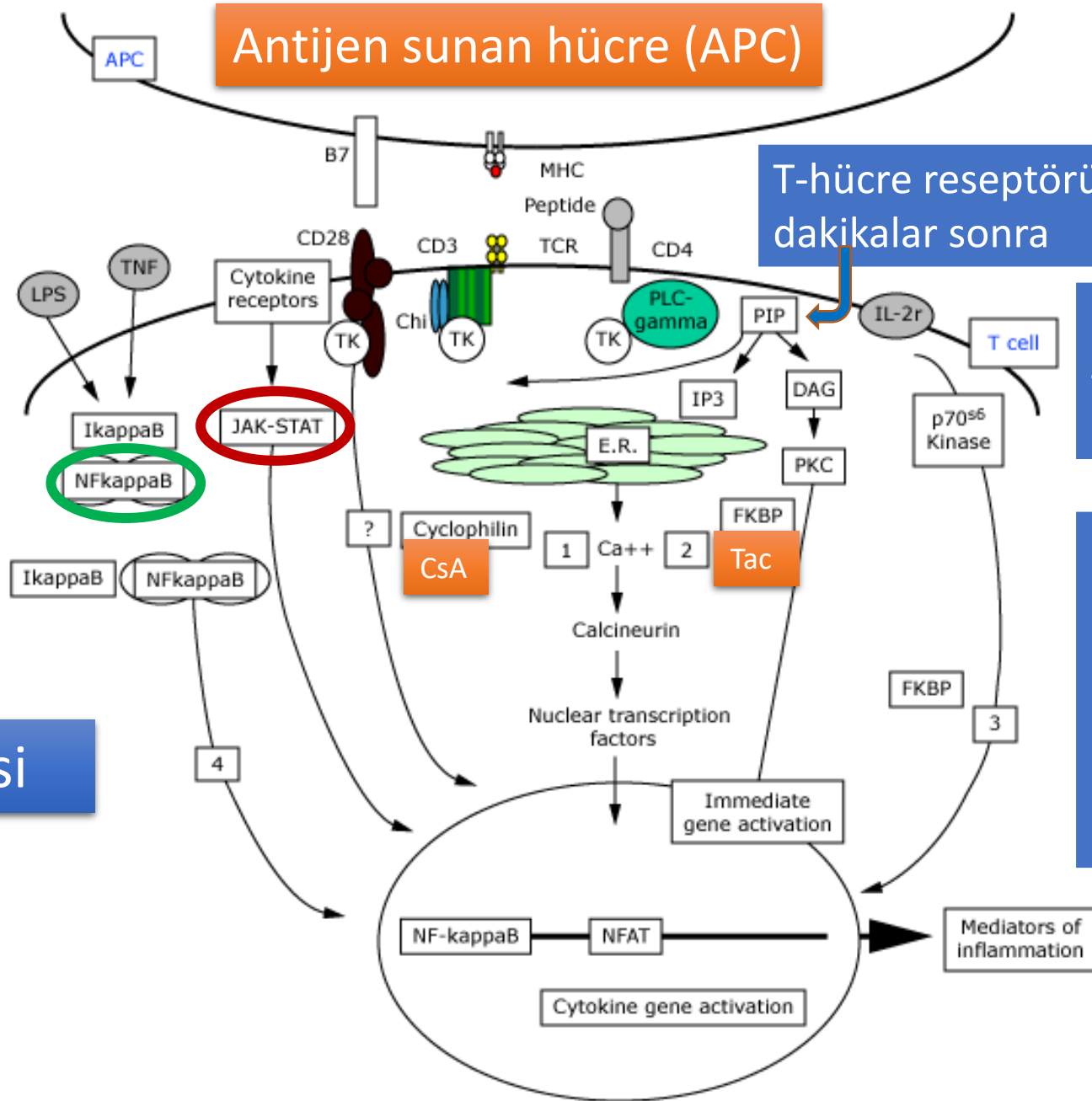
Chadha R, Transplantation. 2011
Hancock WW, Transplantation. 1993
Sayegh MH, J Exp Med. 1995



Treg (regülatuar T-hücresi)

- İmmün yanıtı baskılar
- Toleransı saęlar
- Farklı tiplerde Treg mevcut (CD4, CD25 ve Foxp3 ekspresyonu)





Antijen sunan hücre (APC)

T-hücre reseptörü etkileşiminden
dakikalar sonra

Fosfatidil inositol
4,5 bifosfat
hidrolize olur

Inozitol trifosfat 3
(IP3)'ün etkisi→

ER'dan Ca salınımı→

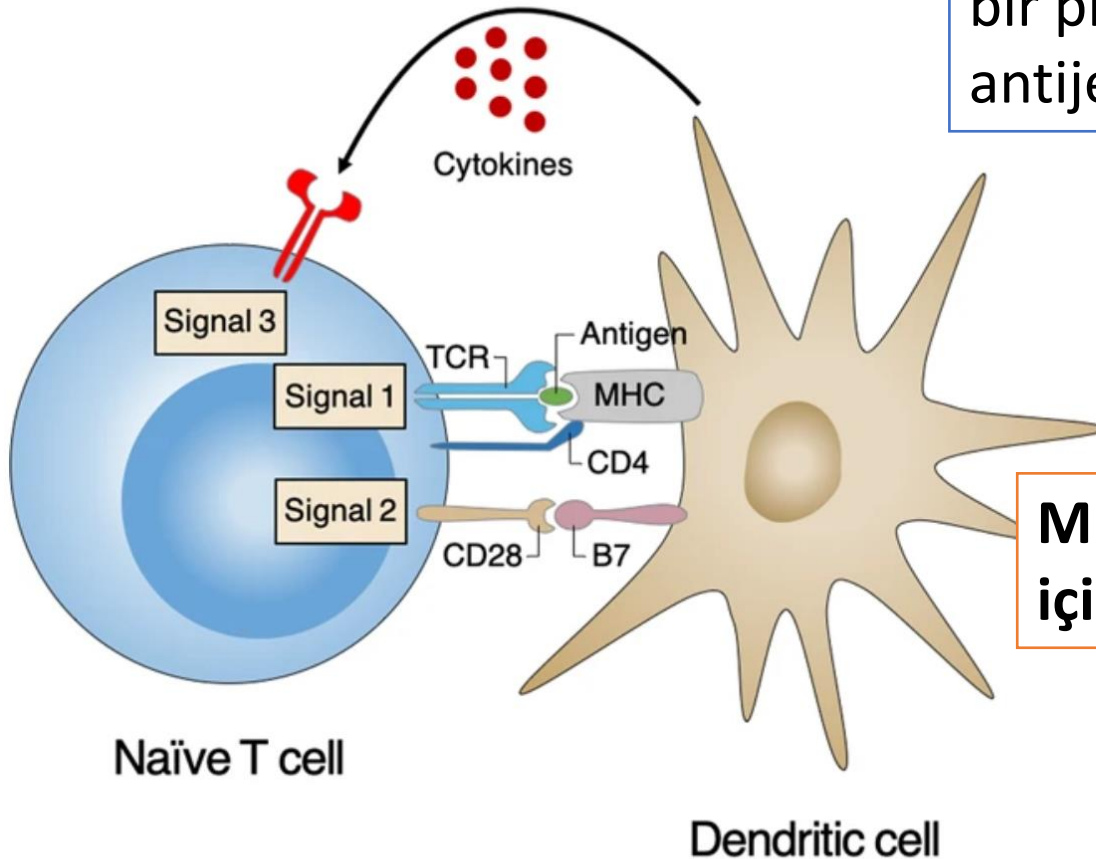
intraseküler
kalsiyum artışı

T hücresi

Dostunu Düşmanını Tanımak

MHC (major histocompatibility complex)

Antigen-specific T cell activation



Antijen-özgü T hücreler serbest haldeki ya da bir protein molekülü parçası şeklindeki antijenleri **tanıyamaz**

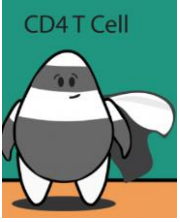
MHC moleküllerine bağlı bir peptid yapısı tanınabilir

MHC molekülleri sağlıklı bir T hücre yanıtı için major yapılar

Dostunu Düşmanını Tanımak

Antijen sunumu

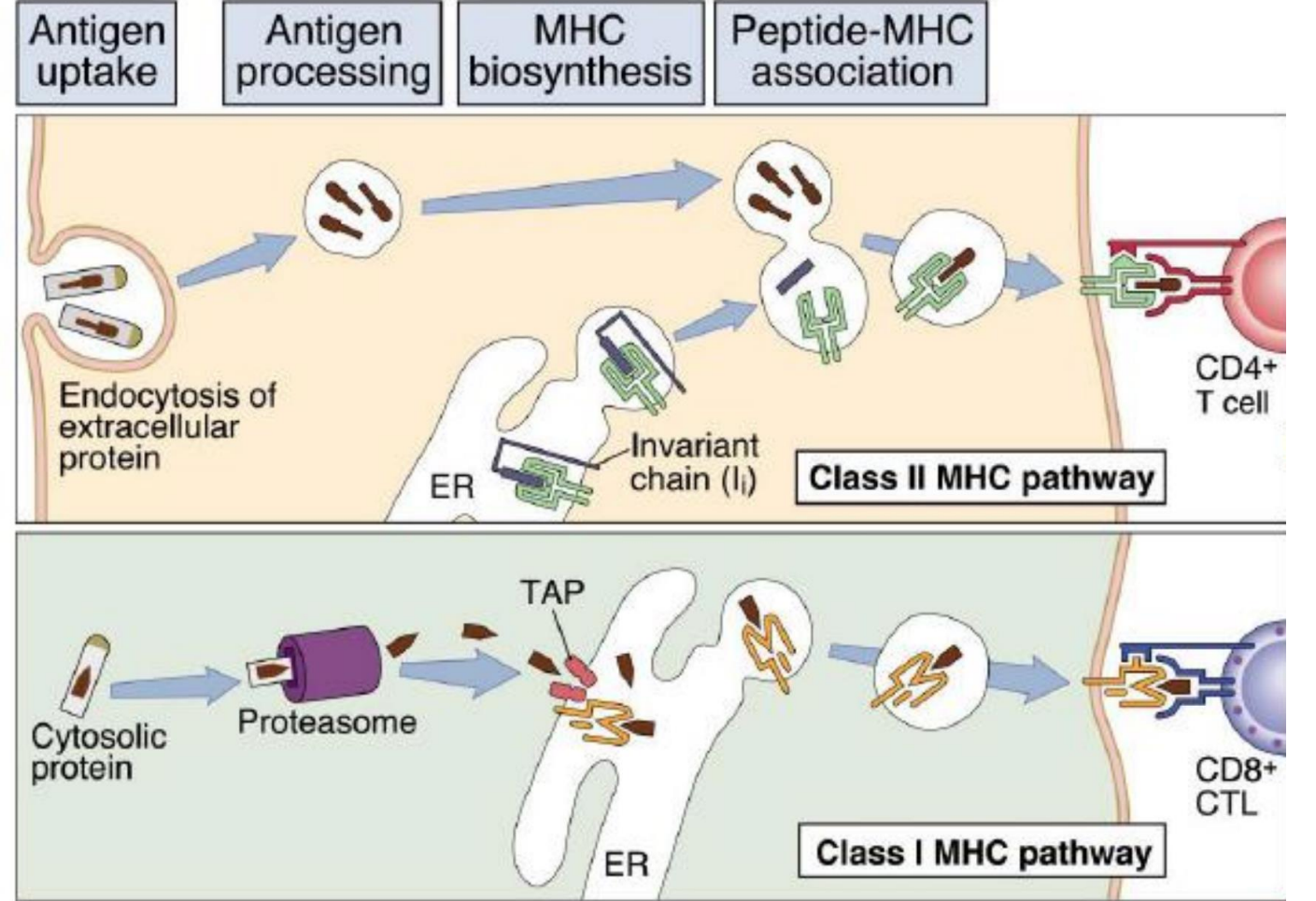
MHC (HLA) ag-T hücre etkileşimi



APC → ekzojen ag → CD4 T

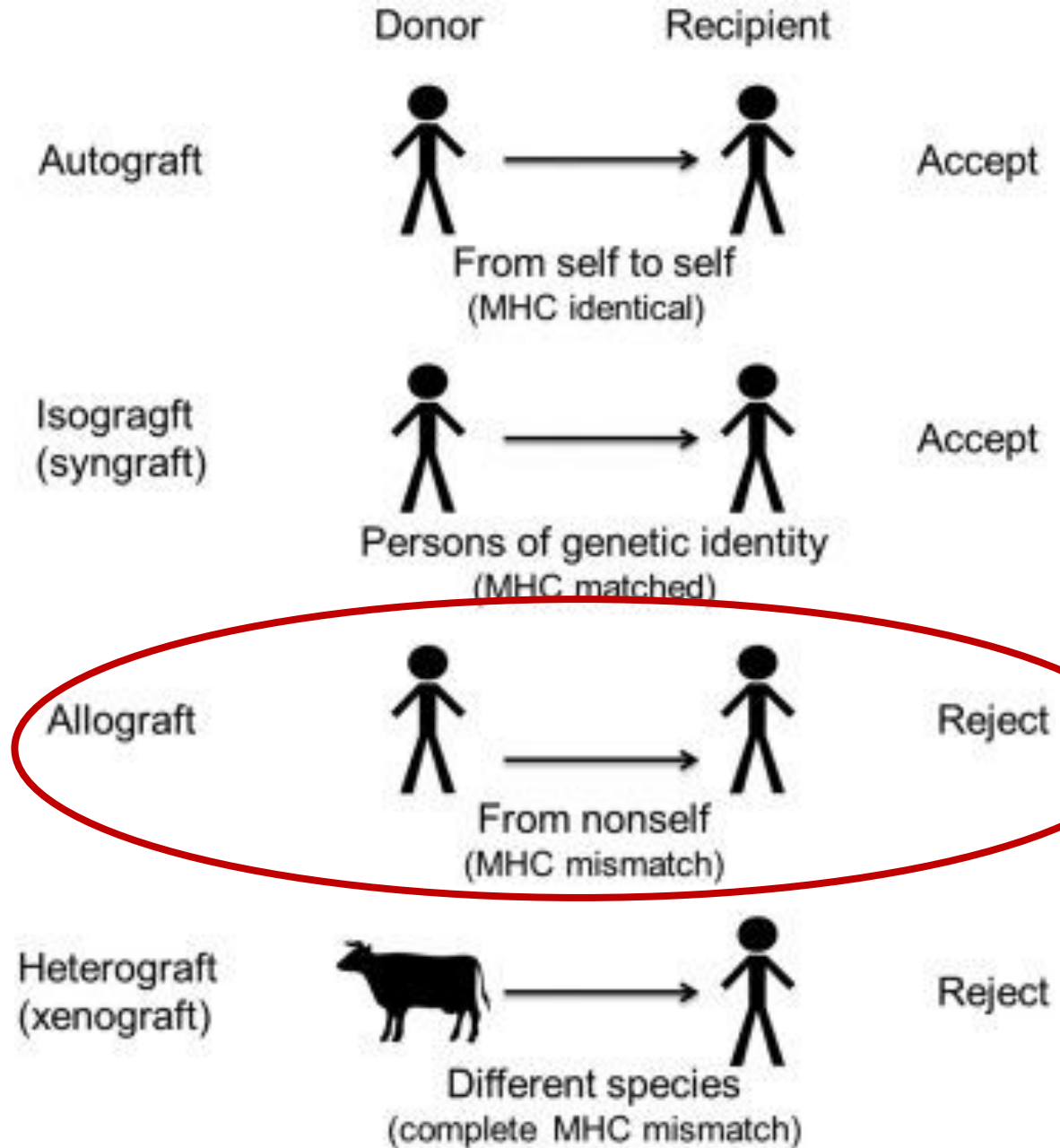


Tüm çekirdekli hc → endojen ag → CD8 T



Kendi MHC moleküllerine karşı orta dereceli afinite açısından seçim (timusta)

Transplantation



Allograft rejeksiyonu

Actor JK. Chapter 11 - Transplantation immunology. In: Actor JK, ed. Introductory Immunology (Third Edition). 2023:159-168.

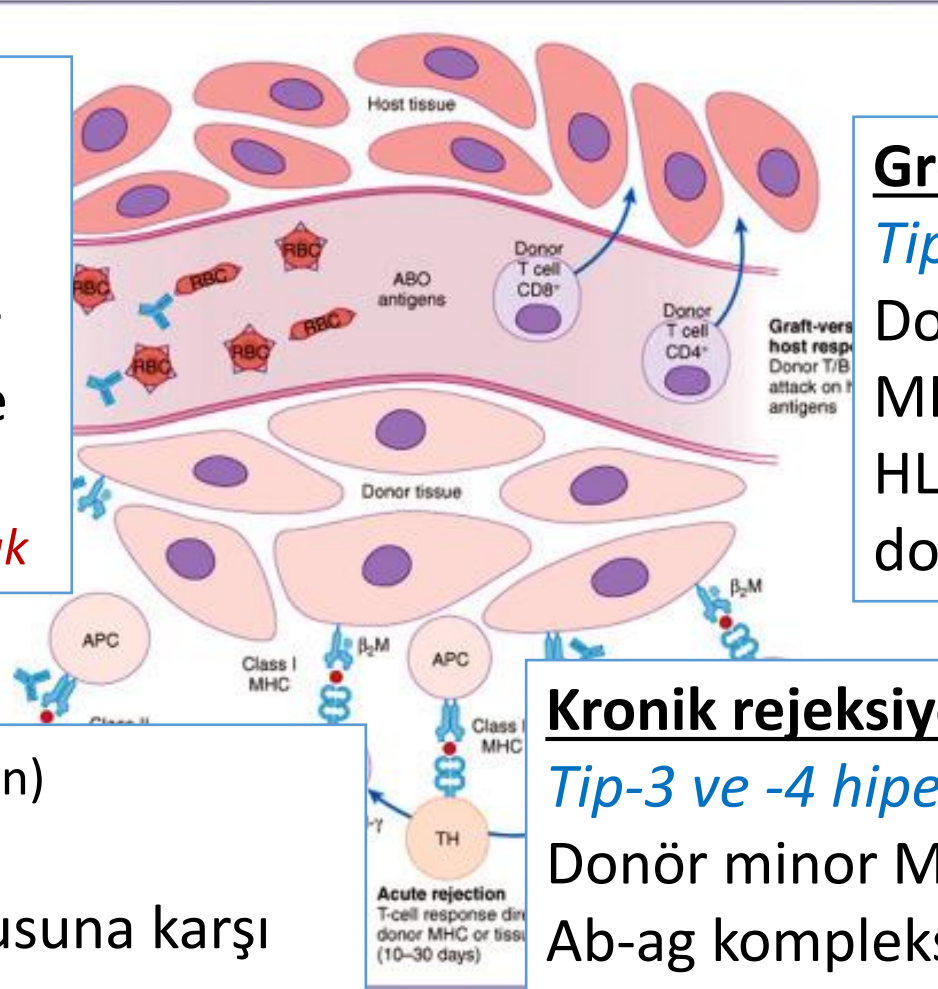
Hiperakut rejeksiyon:

(dakikalar, saatler)

Tip-2 hipersensitivite

Önceden varolan antikorlar kan veya MHC antijenlerine bağlanır

Kompleman aracılı doğrudan atak



Graft-versus-host yanıtı:

Tip 4 hipersensitivite

Donör T/B hücreleri → alıcı MHC antijenlerine saldırır
HLA uyumsuzluğu ile doğrudan ilişki

Akut rejeksiyon: (10-30 gün)

Tip 4 hipersensitivite

Donör MHC-ag veya dokusuna karşı
Th ve Tc hücresi yanıtı
Direkt/indirekt antijen sunumu

Kronik rejeksiyon: (aylar-yıllar)

Tip-3 ve -4 hipersensitivite

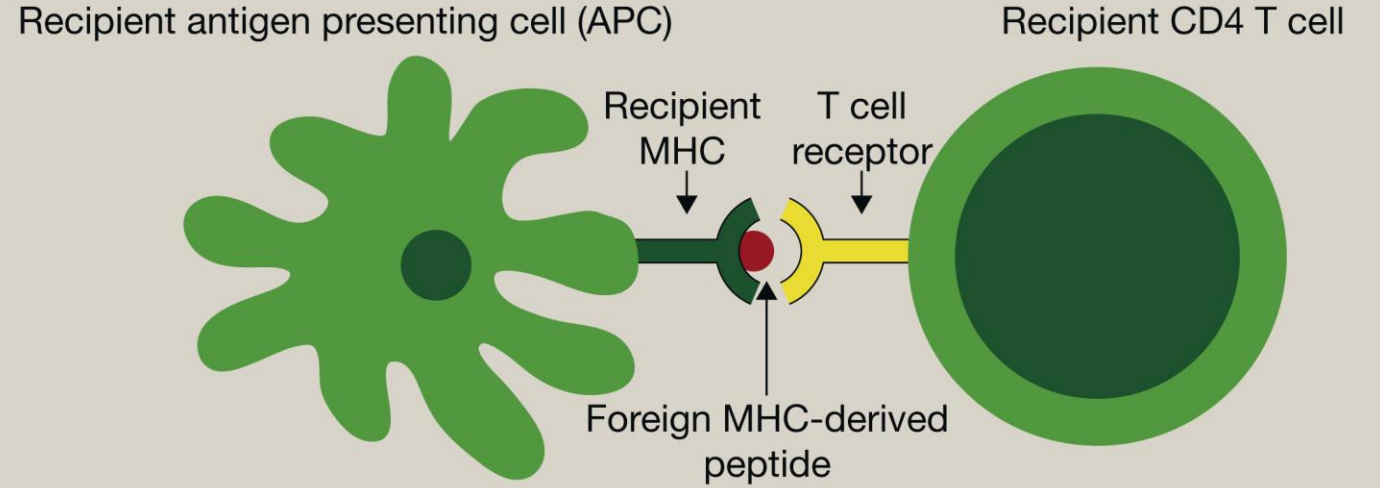
Donör minor MHC-ag karşı T- ve B-hc yanıtı
Ab-ag kompleksi → greft doku hasarı ve vasküler hasar
Geri dönüşü zor hasarlanma

Direkt ve indirekt tanıma yolları

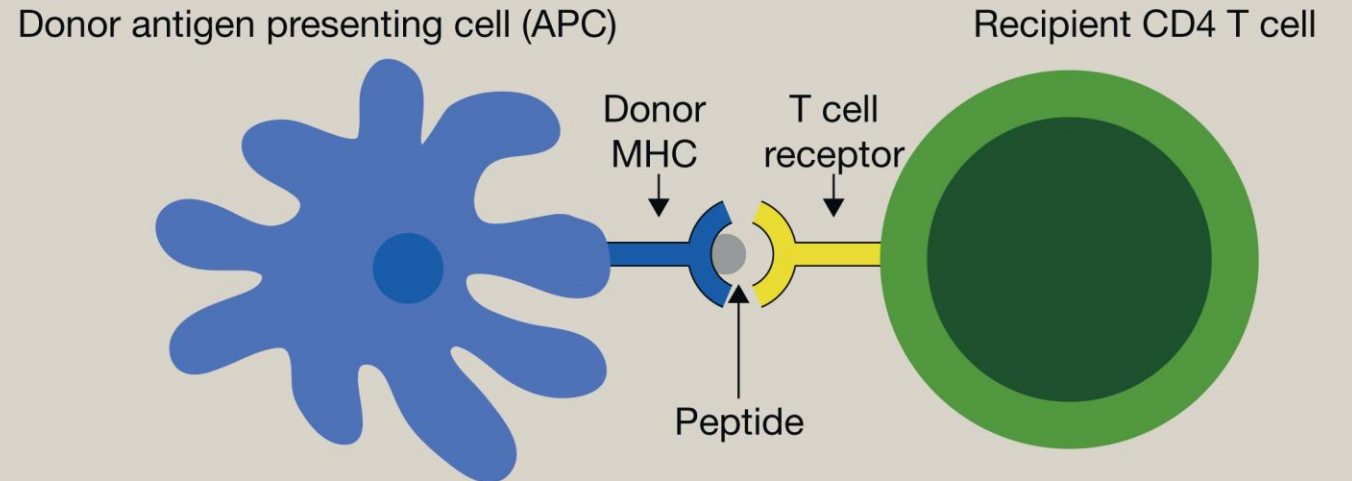
T-hücreler

- T-hücrelerin **antijeni tanıması** immun yanıtın başlamasındaki **anahtar olay**
- Direkt tanıma akut rejeksiyonda çok önemli
 - Greftte değişen oranlarda antijen sunan hücreler ve taşıdıkları MHC moleküller mevcut

Indirect allorecognition



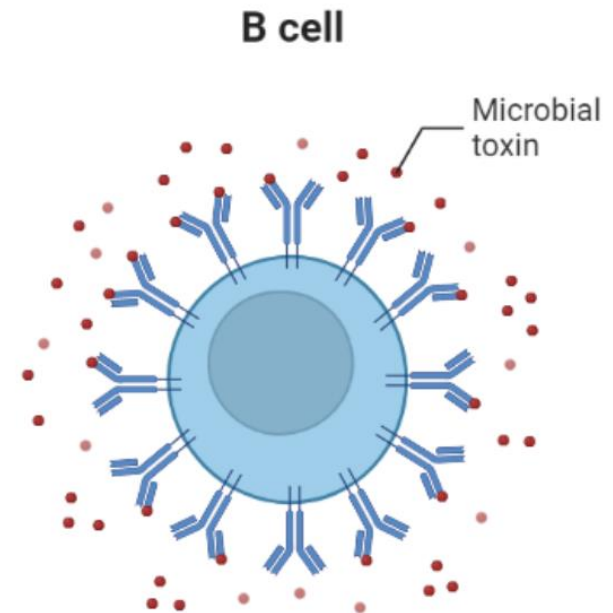
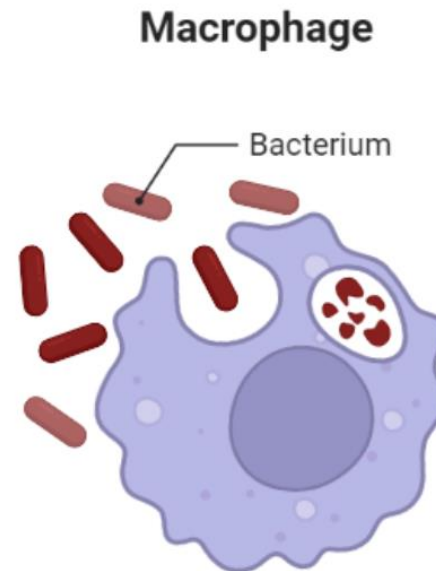
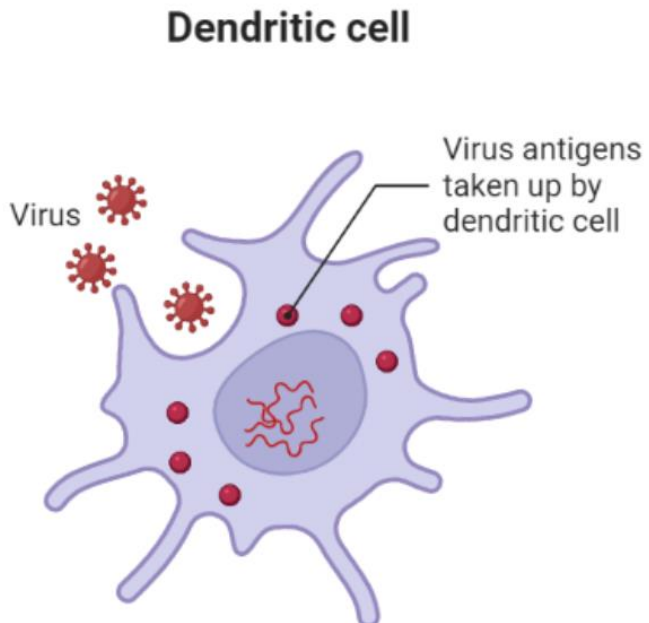
Direct allorecognition



Profesyonel antijen sunan hücreler

- **Full T hücre aktivasyonu**

- Antijen sunumu
- Ko-stimülatör sinyaller

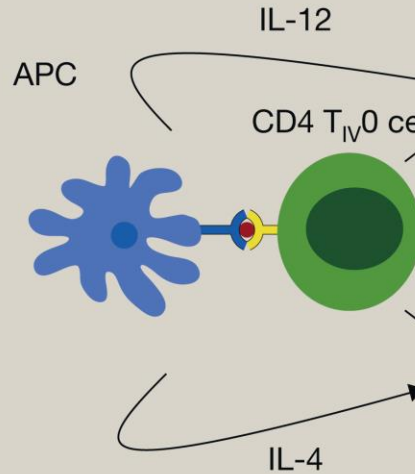


- T ve B hc, akut ve kronik rejeksiyon sürecinde çeşitli mediatörler aracılığıyla rol alırlar*

- T hücrenin antijeni tanıması ilk anahtar olay*

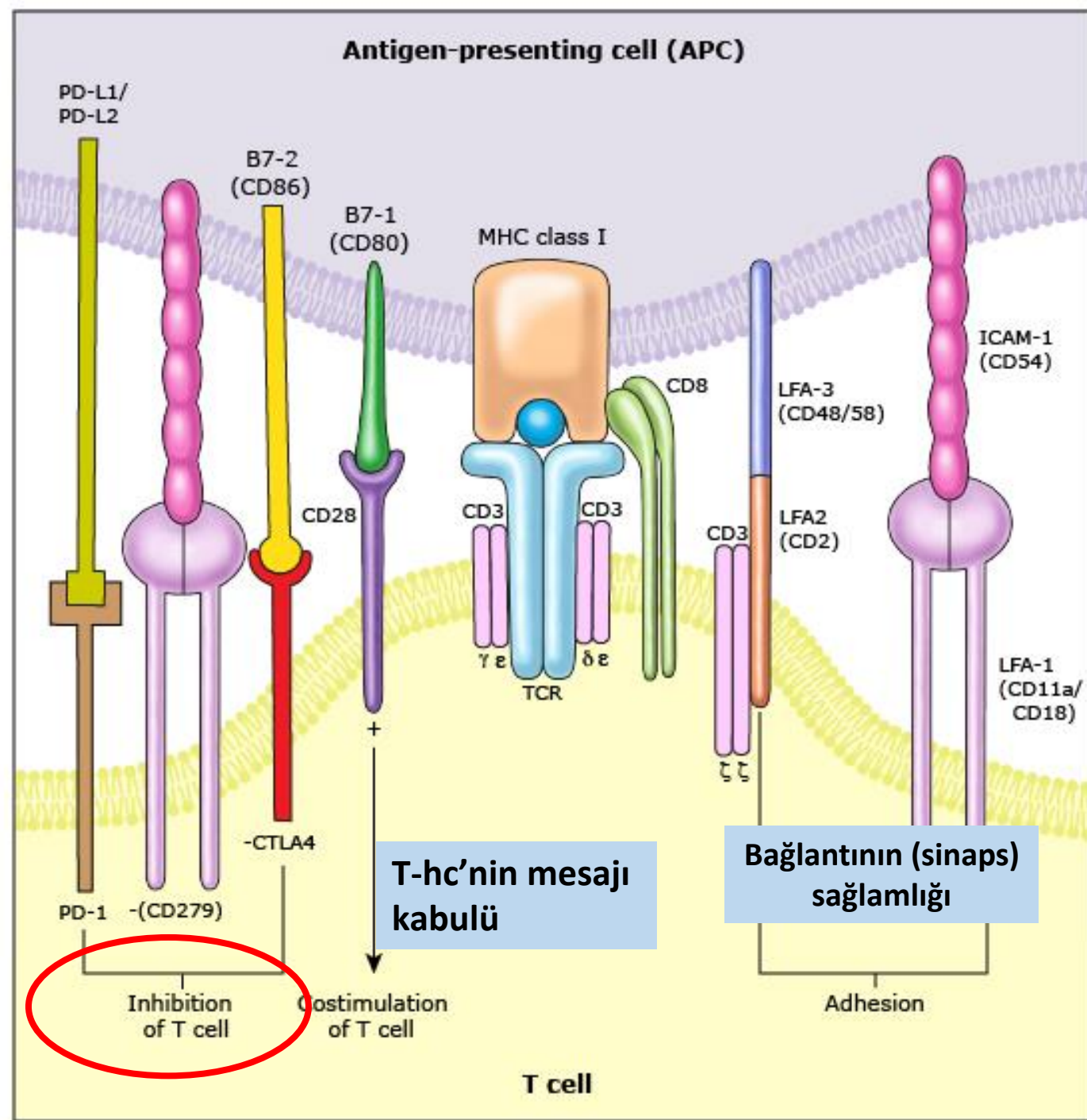
- Direkt tanıma*
- İndirekt tanıma*

MHC: major histocompatibility complex;
CD: cluster of differentiation; ICAM-1:
intercellular adhesion molecule 1; LFA-1:
lymphocyte function-associated antigen 1;
TCR: T cell receptor; DTH: delayed-type
hypersensitivity.



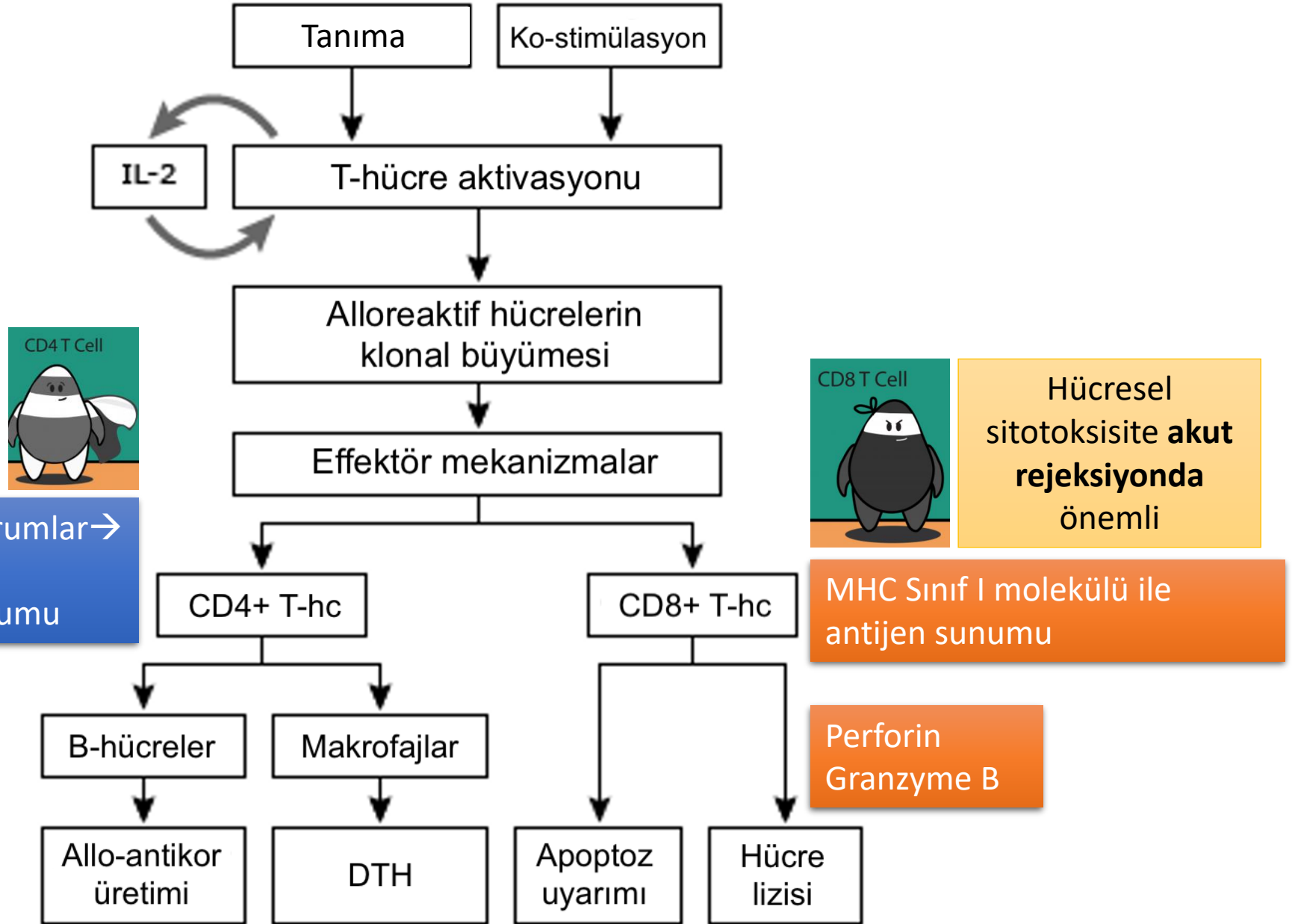
● Inhibitory p
→ Stimulatory

IL: interleukin, TNF: tumour nec



Graft Rejeksiyonu

Hücre içi sinyaller



DTH: delayed-type hypersensitivity

Allo-reaktif T hücreler

- Akut ve kronik rejeksiyonda önemli role sahip

T-hücre proliferatif yanıtı

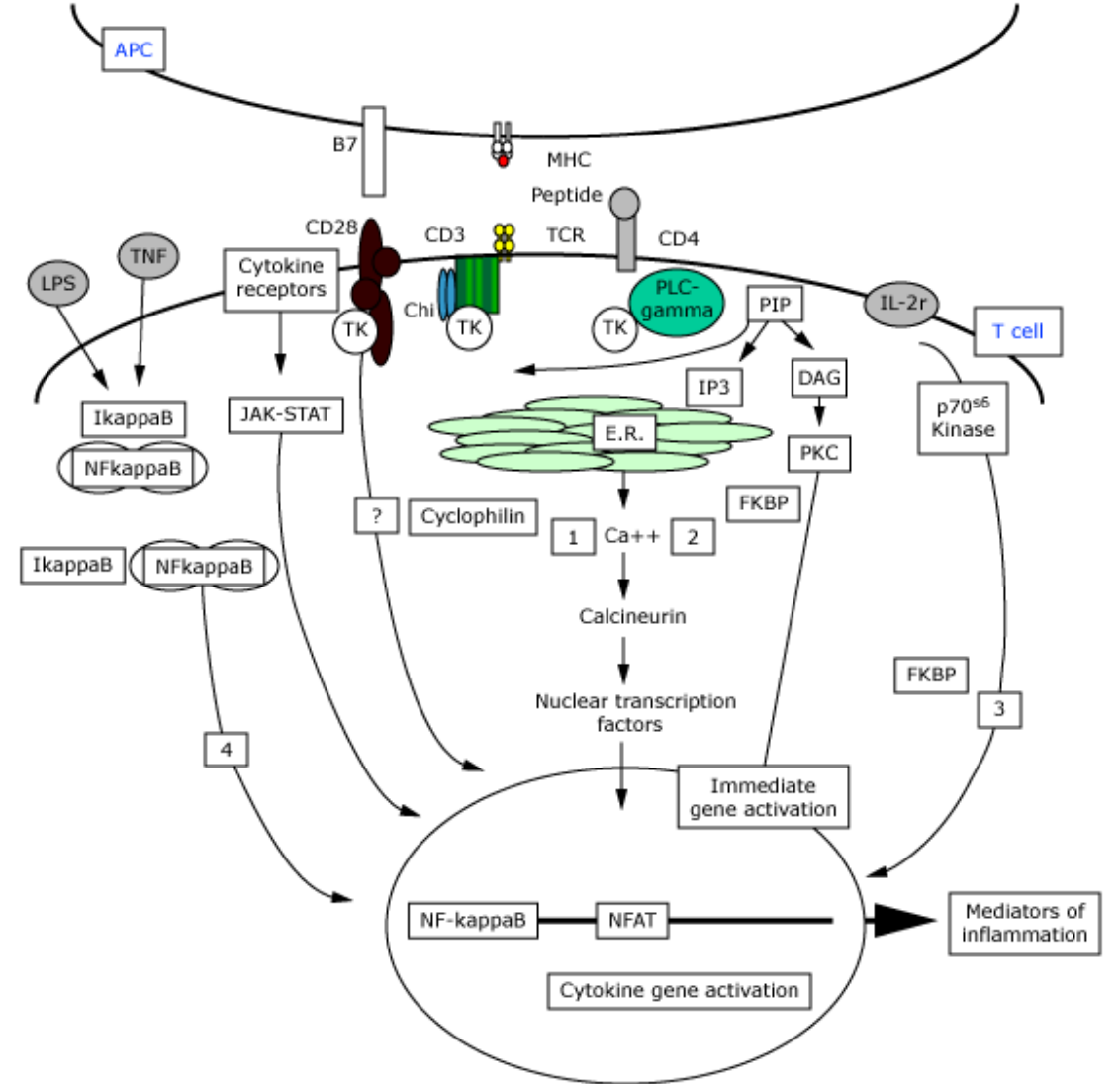
- **Primer yanıt (akut rejeksiyon)** → sınırlı sayıda immunojenik MHC molekülüne karşı
- **Sekonder yanıt (kronik veya geç akut rejeksiyon)** → değişken çeşit ve yoğunlukta MHC molekülüne karşı

T-hücre yanıt değişkenliği

- Epitop ilişkili
- **Intra**moleküler peptid yapısı:
 - MHC aşırı değişken bölgesini (*hypervariable region*) temsil eden peptidler
- **Inter**moleküler peptid yapısı:
 - Farklı MHC zincirlerini temsil eden peptidler

T-hücre kostimülasyon

- APC üzerinde **B7-1 ve 2** önemli
- T-hücre yüzeyinde:
 - **CD28 ile AKTİVASYON**
 - T-hücre anejisi ve apoptozu önlenir
 - İstirahat halindeki T-hücrelerinde ekspresyon
 - **CTLA4 ile İNHİBİSYON**
 - T-hc aktivasyonu sonrası ekspresyon
 - T-hc yanıtının bastırılmasında önemli



CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4

CTLA4-Ig

104

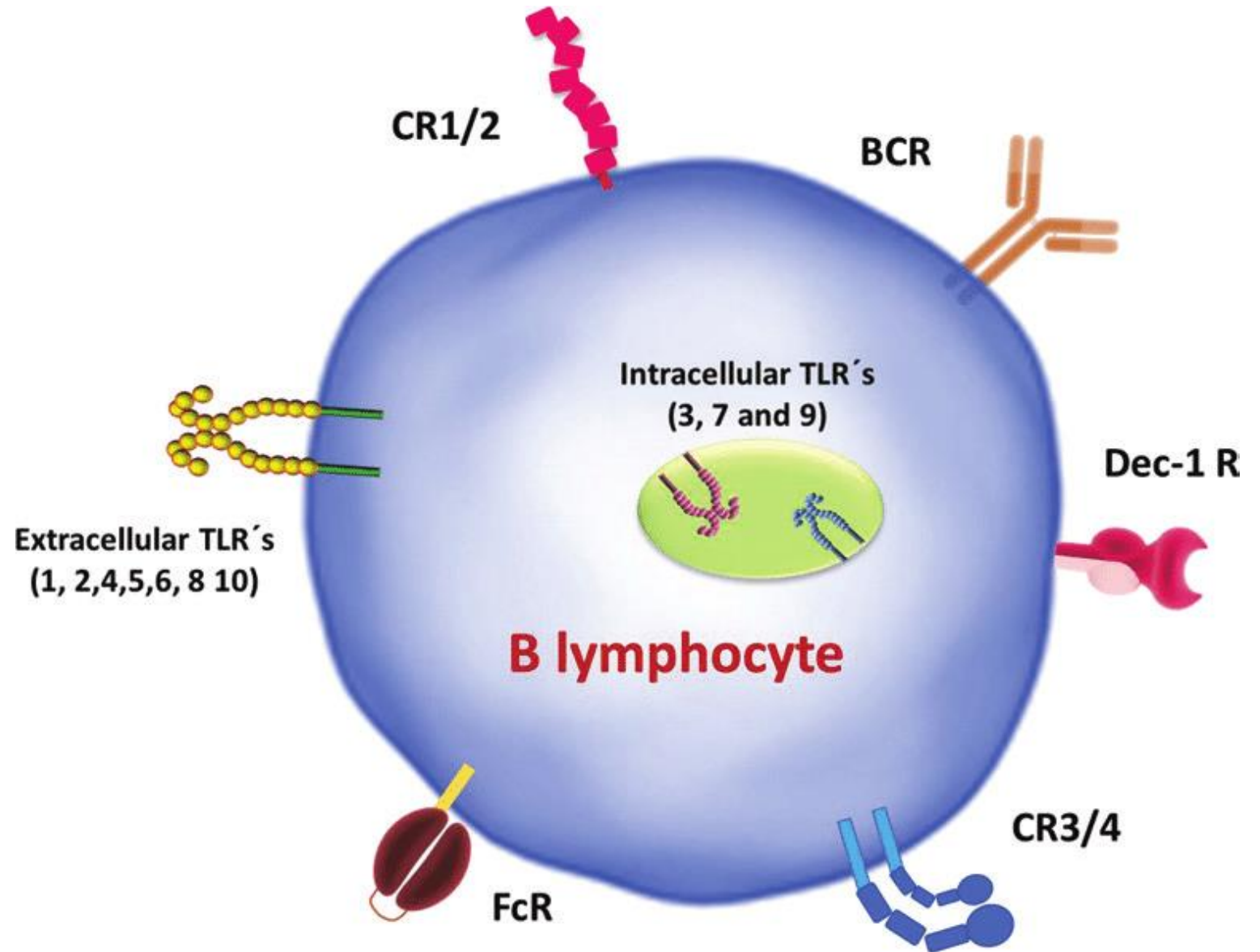
Abatacept

- Rekombinant füzyon proteini
- CTLA4'ün ekstrasellüler solübl kısmı + IgG1 ağır zinciri
- CD28 ile yarışmalı inhibisyon → T-hücre anerjisi, baskılanması → B-hücre aktivasyonunu önleme
- Akut ya da kronik (hücre sel) rejeksiyonu önleme (deneyel)

Belatacept (LEA29Y)

- Yüksek affiniteli CTLA-Ig
- DSA gelişimini azaltıyor

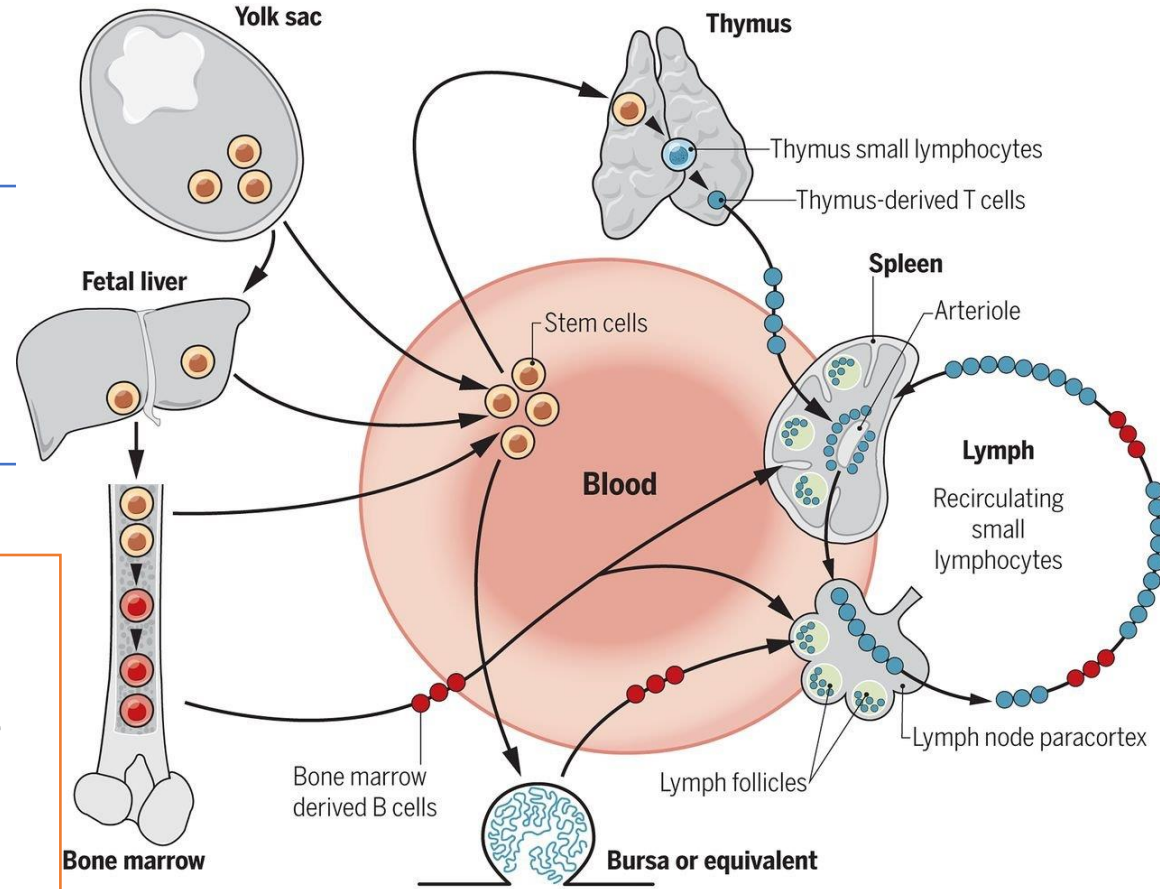
B-hücreler



B-hücreler

B-hücre gelişimi
hematopoetik stem cell
olarak fetüs karaciğerinde
başlar

Doğum sonrası kemik
iliğinde devam eder
(stromal hücreler sitokin ve
kemokinler salgılar ve
hematopoez stimüle edilir)



- Olgun B-hücreler:
IgD ve IgM ekspresyonu
- Sonraki aşama antijen uyarımı ve/veya T-helper aracılı humoral yanıt ve plazma hücrelerine dönüşüm

Kemik iliğinde pre-pro-B-hücreler → pro-B-hücreler → immatür B-hücreler (IgM eksprese edebilen) → göç eder

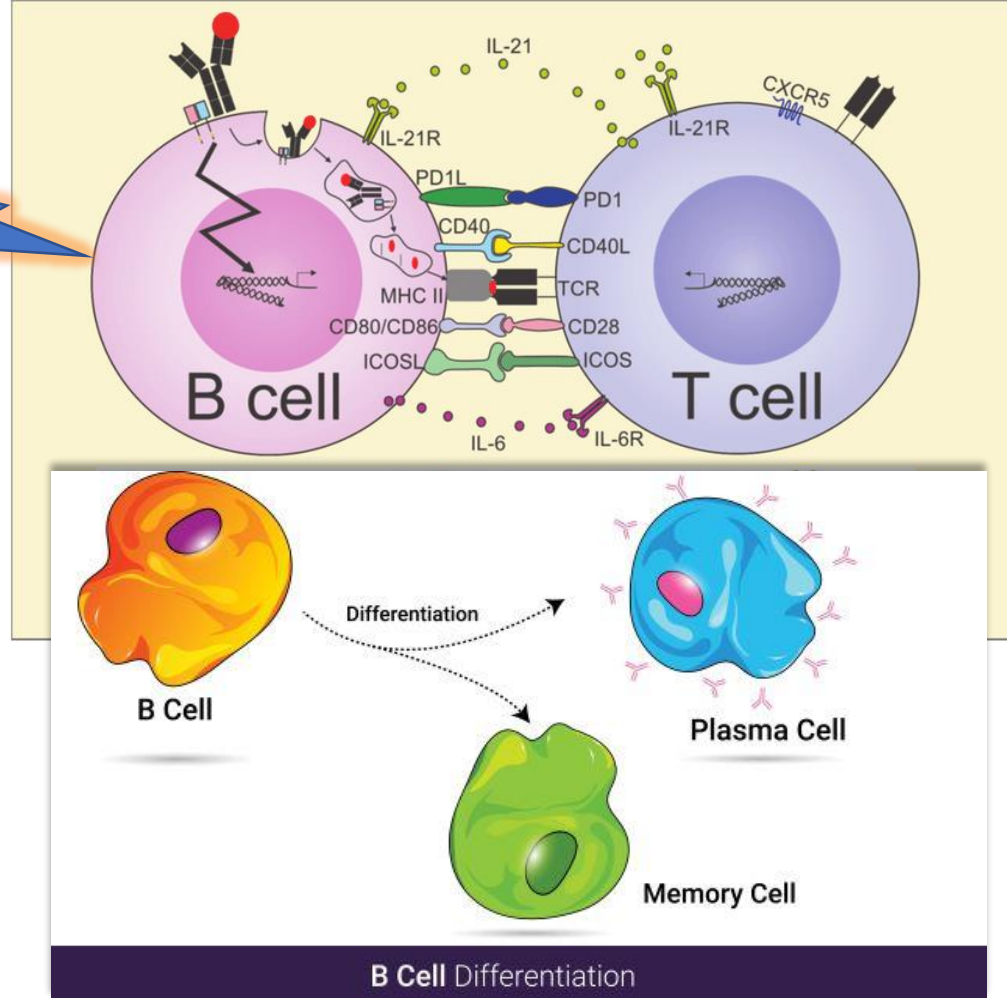
Göç: kemik iliğinden → lenf nodları, dalak, Peyer plaklarına

B-hücresi → Plazma hücresi dönüşümü

T-hücrelerden
bağımsız antijen
uyarımı
(lipopolisakkarid
ve glikolipidlerle

Kısa ömürlü
plazma
hücrelerine
dönüşüm

Düşük affiniteli antikor

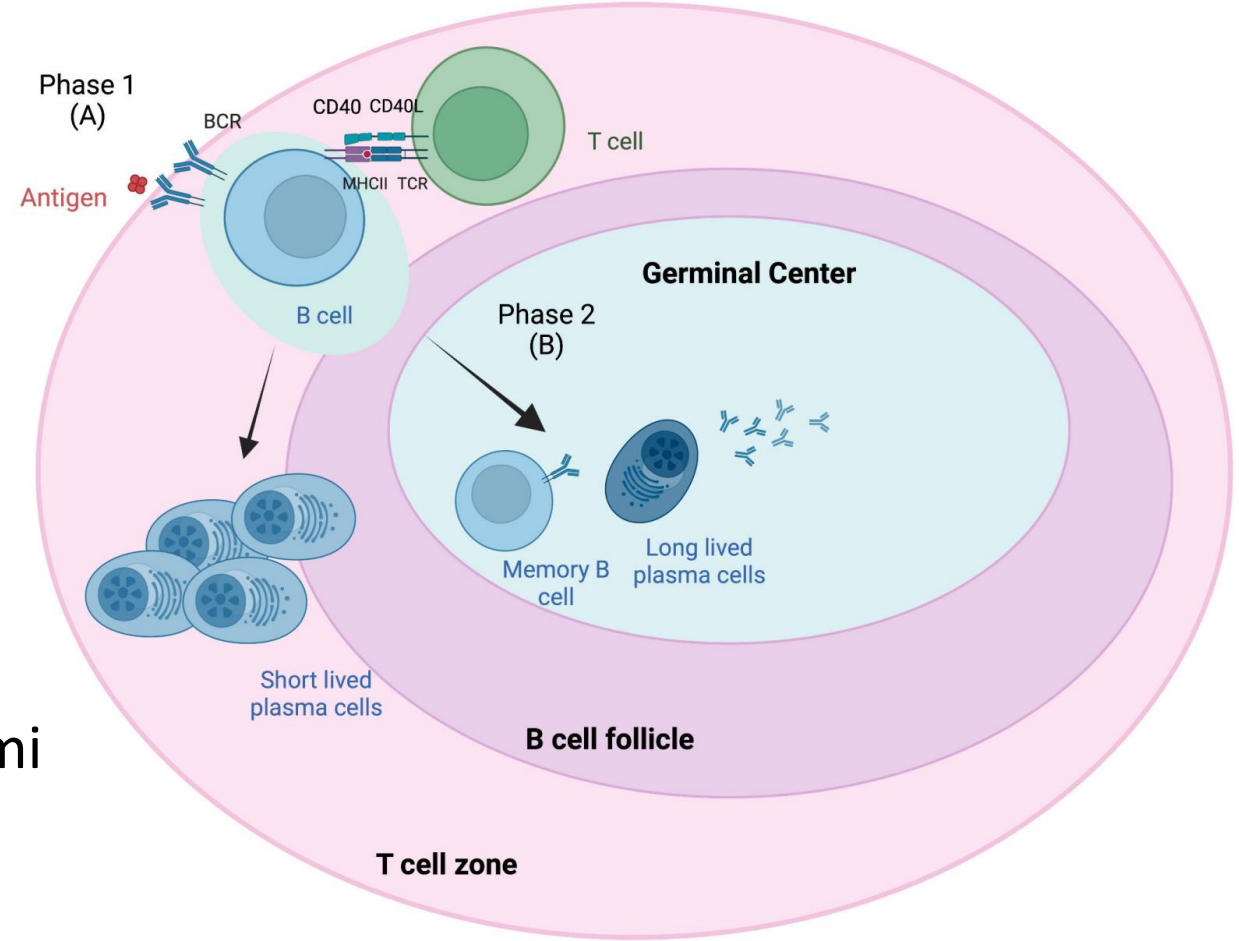


Hoffman W, Clin J Am Soc Nephrol, 2016
Nutt SL, Nat Rev Immunol, 2015
Kurosaki T, Nat Rev Immunol, 2015

B-hücre dönüşümü

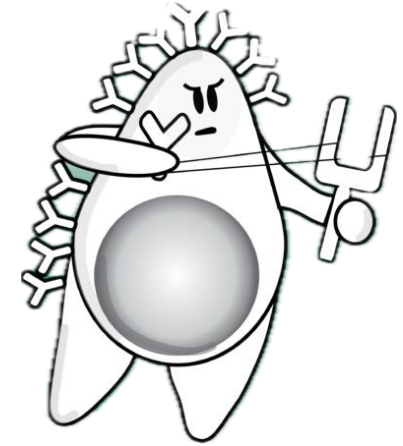
T-hücre aracılı aktivasyon

- **Kısa ömürlü plazma hücrelerine dönüşüm**
- Hücrelerin **germinal merkezlere** girişi
 - Yüksek affiniteli antikor üretimi
 - Bellek hücrelerinin gelişimi
 - Uzun ömürlü plazma hücrelerinin gelişimi



B-hücreler ve allogreft hasarı

- Özellikle **geç dönem** greft hasarlanmasında önemli
- Akut rejeksiyonda da sıklıkla rol alır
- **T ve B-hücre etkileşimi önemli**



B-hücrelerin farklı rolleri

- ✓ Donör-spesifik anti-HLA antikorların üretimi
- ✓ Donör antijenlerini işleyerek T-hücrelerine sunmak → T-hücre aracılı hasar

Moleküler analizler:

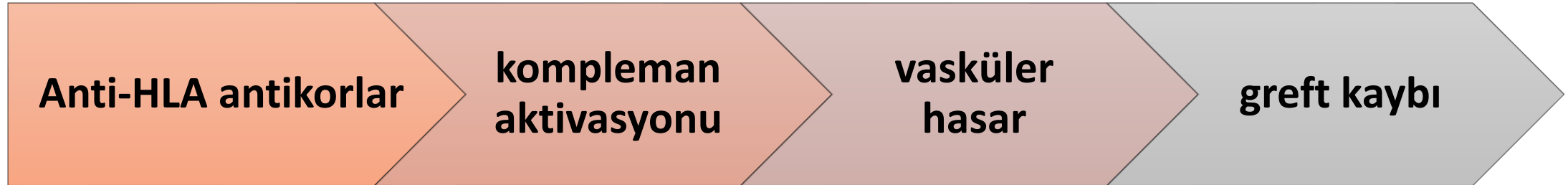
- ❖ B-hücre-spesifik gen ürünleri ile rejeksiyon ilişkisi (güçlü)

Clatworthy MR, Am J Transplant, 2011

Halloran PF, Am J Transplant, 2010

Yi SG, Front. Immunol, 2022

B hücreler ve humoral hasarlanma



- **Non-HLA antikorlar**

- Endotel hücresi kökenli antijenlere karşı
 - 226 hastada rejeksiyon ve anti-endotel antikorların rolü +
- Önceden varolan antikorlardan ziyade **de-novo antikorlar** rejeksiyon ve greft hasarından sorumlu
- Akut rejeksiyon daha ciddi seyirli
- Glomerulit ve peritübüler kapiller inflamasyon ile daha ilişkili.

*Yi SG, Front. Immunol, 2022
Sun Q, Kidney Int, 2019
Breimer ME, Transplantation, 2019*

Anti-HLA antikorlar

Kompleman aktivasyonu dışı etki

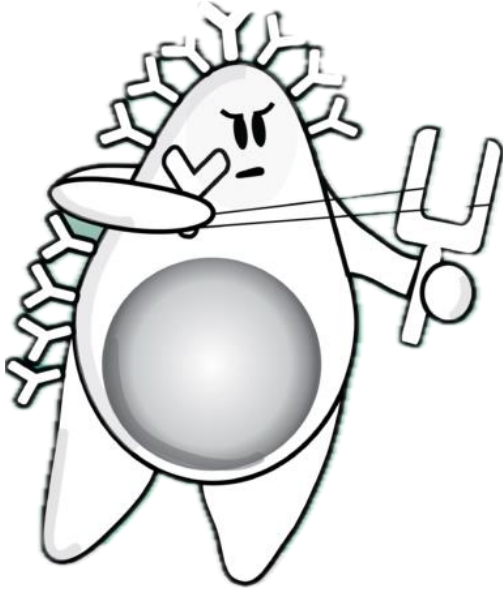
- **Endotel hücrelerine direkt zarar verici**
 - Fc reseptörleri ile doğal öldürücü hücreler, makrofajlar ve nötrofillere bağlanarak aktivasyon
 - Kompleman inhibitörlerine yanıt az
- Alıcıda olmayan tüm antijenlere
- Minör antijenlere
- Otoantijenlere yönelik immün yanıtın aktivasyonu

Huang C, Cell Rep, 2014

Valenzuela NM, Methods Mol Biol, 2013

Philogene MC, Curr Opin Organ Transplant, 2016

B-hücrelerin alloimmüniteye katkısı



- **Plazma hücrelerine** dönüşüm
- **Uzun dönem** hümmoral immünite
- **Antijen sunan hücre** (APC)
- Pro- ve anti-inflamatuvar **sitokinlerin salınımı**
- **Tersiyer lenfoid organların** oluşumu, organizasyonu

Breg (Regülatuar B-hücreleri)

- Effektör T-hücrelerin **inhibisyonu**
- T-reg **indüksiyonunu** kolaylaştırmak
- **İnterlökin-10 (IL-10)** üretimi
 - İmmuntoleransta önemli (Chesneau M, Am J Transplant, 2014)
 - Uzun allogreft sağkalımı için önemli olabilir
- **Anti-inflamatuar IL-10: Proinflamatuar TNF-alfa oranı** prediktif olabilir
 - IL-10/TNF-alfa yüksek ise
 - Graft daha stabil
 - T-helper 1 inhibisyonu

Ding Q, J Clin Invest, 2011

Yanaba K, Immunity, 2008

Mehrotra A, JASN, 2014

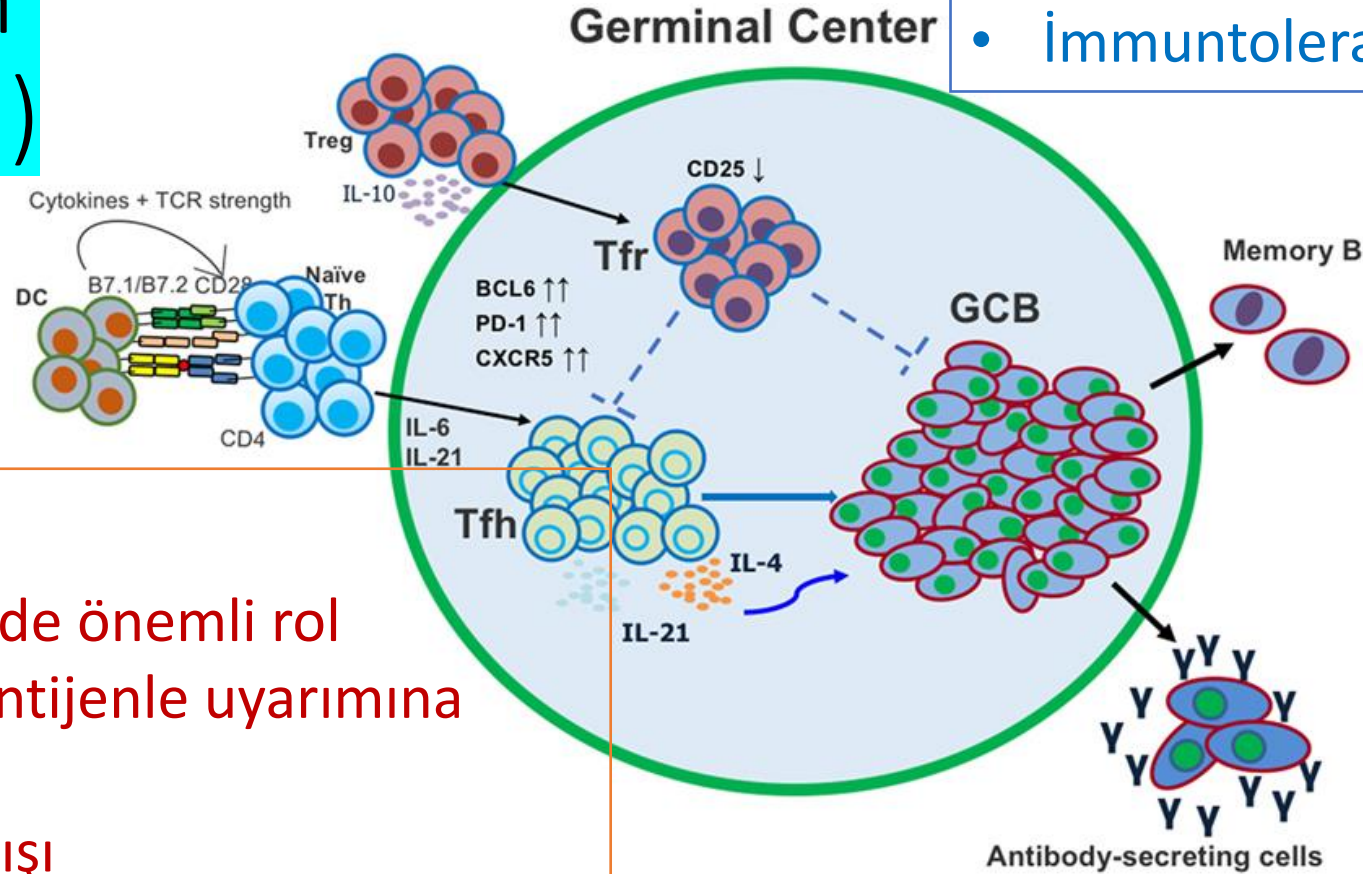
Foliküler Treg ve Th (Tfr ve Tfh)

Tfh

- Alloreaktivitede önemli rol
- B-hücre alloantijenle uyarımına yardımcı
- Plazma hc artışı
- T-hücre aracılı rejeksiyonda rol

Tfr

- T-reg'lerin bir alt alt grubu
- Tfh'yi ve B-hücrelerini inhibe ediyor
- İmmuntoleransta rolü var



Dolaşan
Tfr/Tfh dengesi
bozulunca
antikor aracılı
rejeksiyon riski
artıyor

Foliküler Treg ve Th (Tfr ve Tfh)

- İmmunsupresyon (özellikle **KNİ ve alemtuzumab**) ile **Tfr sayısı belirgin azalıyor**
 - Tfh oranı artışı → bellek B-hücreleri ve plazma hücrelerinin oluşumunda artış
 - Kronik antikor-aracılı rejeksiyon sıklığında artış
 - DSA artışı

Selektif CD28 (CTLA-4) blokajı (Abatacept, Belatacept)

- DSA ve Tfh sayısı azalıyor
- Treg oranı artıyor
- Naif T- ve B-hücreler artıyor

Proteazom inhibitörü Carfilzomib

- Plazma hücreleri inhibisyonu
- Antikor-aracılı rejeks tedavisi
- Pretransplant desensitizasyon

Son sözler

- Tam dostluk, tam düşmanlık yok
- T ve B hücre ilişkisi hassas ve immün sistem yanıtlarında çok önemli
- Doğuştan ve edinsel immün sistem üyeleri arasında yakın ilişki
- T-hücreler baskın rolde
- B-hücreler tahmin edilenden fazla fonksiyona sahip
- Antijenlerin tanınmasında MHC molekülleri önemli
- Rejeksiyonun önlenmesinde ve tedavisinde hücreler arası ilişkilerin bilinmesi hayati öneme sahip

Lymphocytes

CD8 T Cell



B Cell



Regulatory
T Cell



CD4 T Cell



Teşekkürler