

İmmün- patogenez:

«karmaşıklığı anlamak»

Dr. Merih Birlik
DEÜTF- Romatoloji B.D

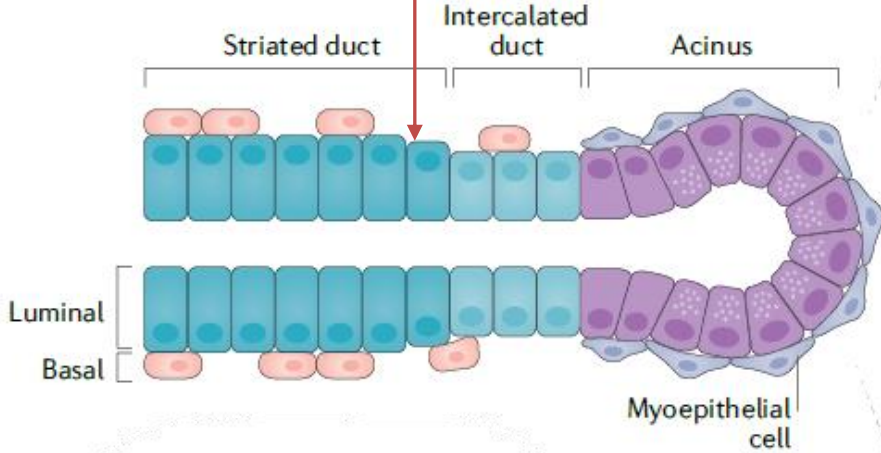
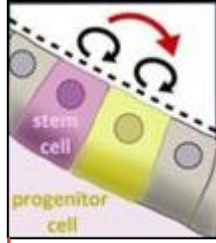
09.25-09.45

15 EKİM 2022 CUMARTESİ

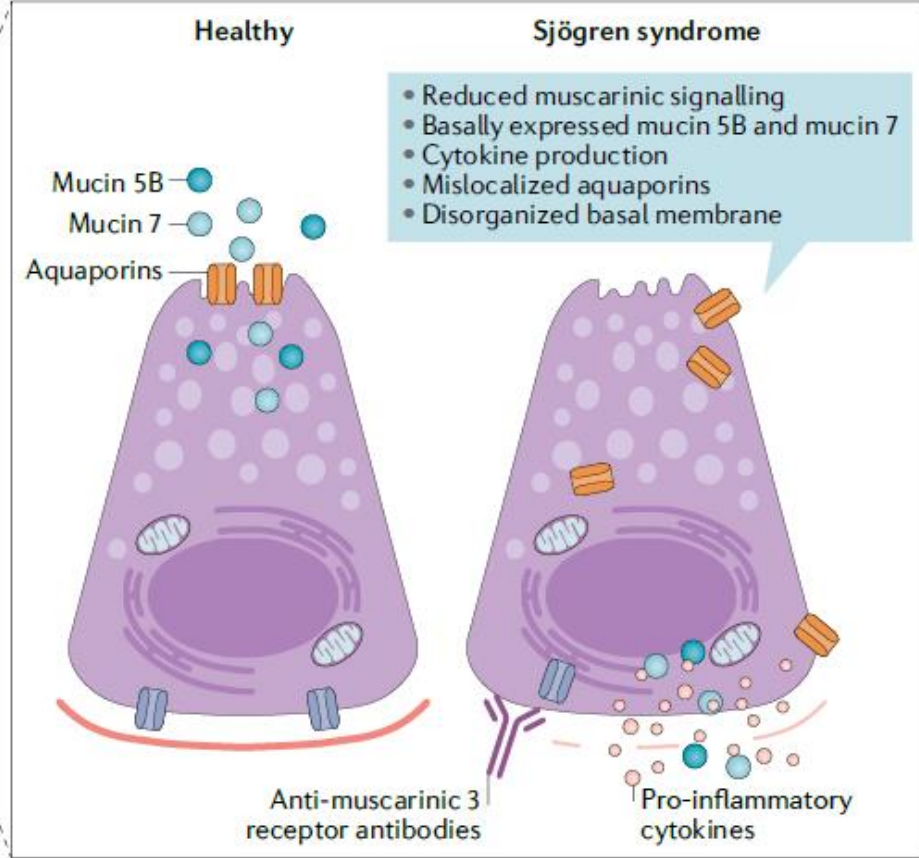
Ekzokrin bezler: Dış salgı bezleri

Salgılarını **özel bir kanal aracılığıyla** doğrudan \Rightarrow **vücut dışına** ya da **vücut boşluğuna** veren bezlerdir

a Salivary gland



b Acinar cells

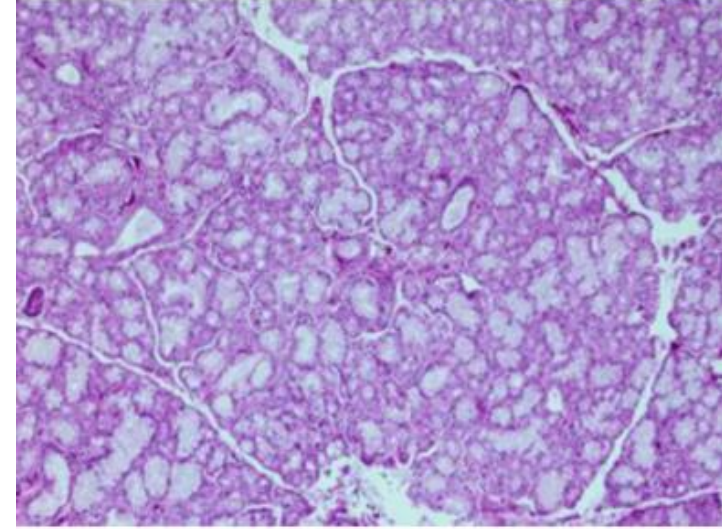


- Derideki ter ve yağ bezleri,
- Süt bezleri,
- Trakea/goblet hücreleri
- Sindirim kanalı salgı bezleri

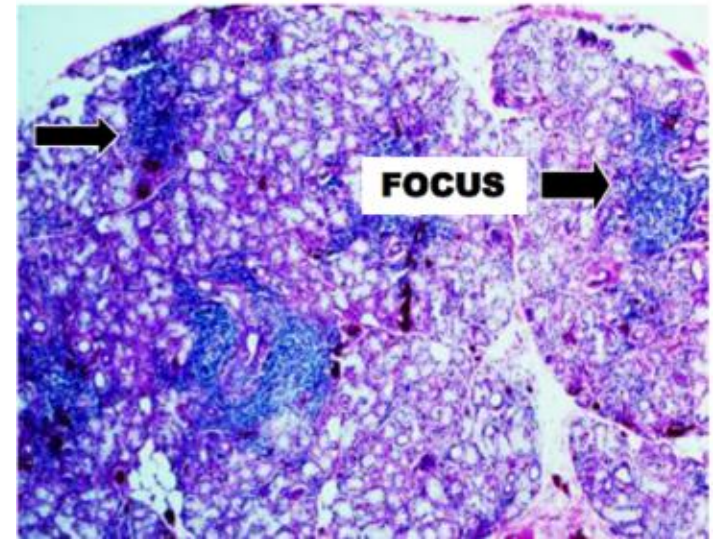
Major Patolojik Belirti- Periduktal infiltrasyon

- Normalde salivar/lakrimal bezlerde lenfosit (-)
- pSS: Minör tükürük bezi biyopsi:
 - (Fokal lenfositik infiltrasyon):
 - CD4⁺ T_H hücreleri (%50)
 - CD8⁺ T hücreleri (%20)
 - Makrofajlar,
 - Dendritik hücreler
(myeloid, **plasmacytoid**, follicular)
 - B-hücreleri (%20)
 - Plazma hücreleri (**en az**)
- Lenfositlerin bezlere geçişi;
 - kemokin ve sitokin kontrolünde, spesifik reseptör/ligantları aracılığıyla olur.
- Lenfositlerin apoptozu veya ekspansiyonu;
 - **Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) ailesi**,
 - Sitokinlerin yönettiği **FAS/FASL-aracılıklı** (FAS yolakları) ile regüle edilir

Normal Salivary Gland

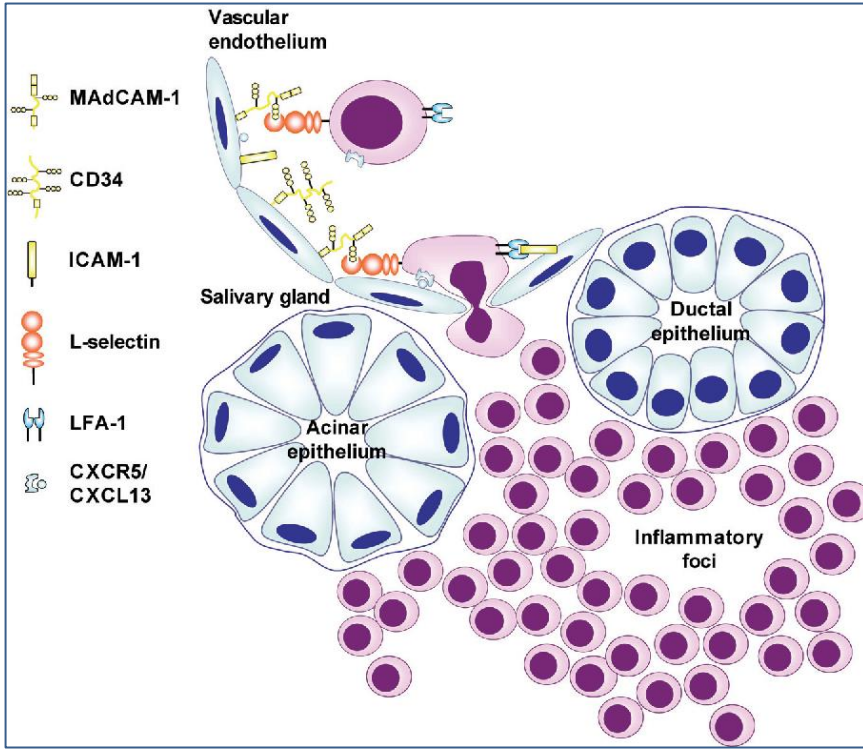


Salivary Gland in SS

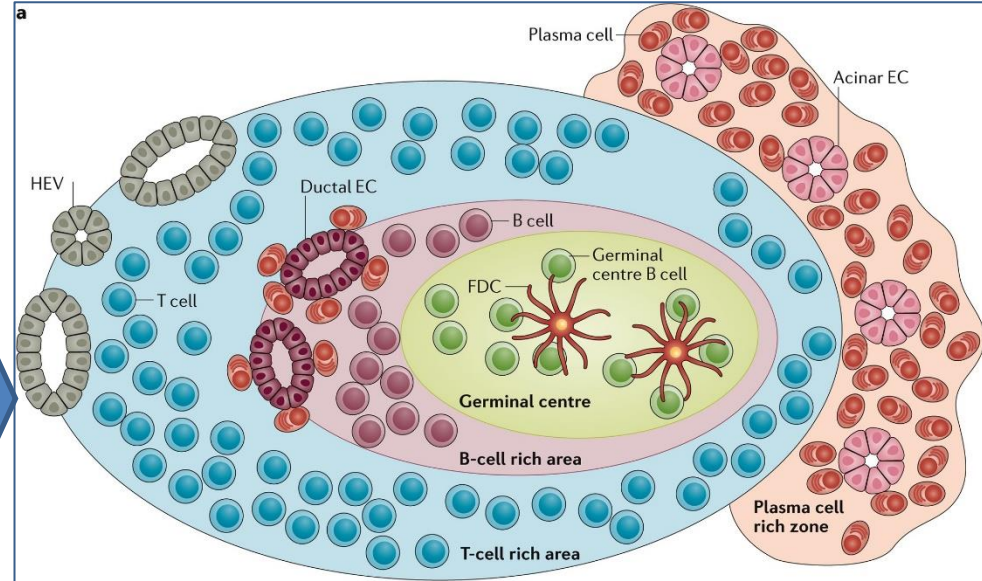


Ektopik (tersiyer) lenfoid folikül oluşumu

erken fokal infiltrat

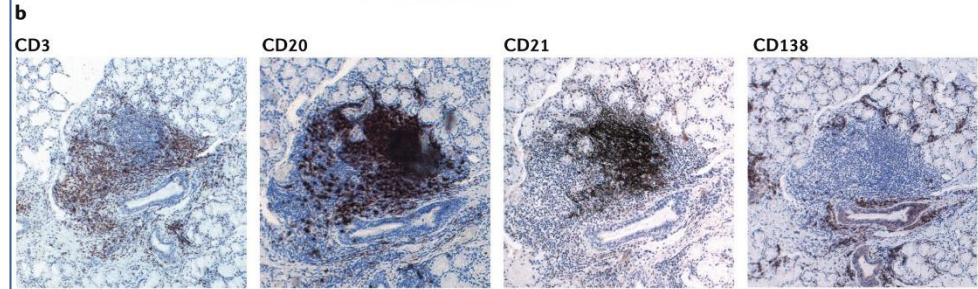


Geç dönem



Migrasyon artışı

- CD4+ T lenf.
- B lenf.
- pDCs
- diğer immun hücreler

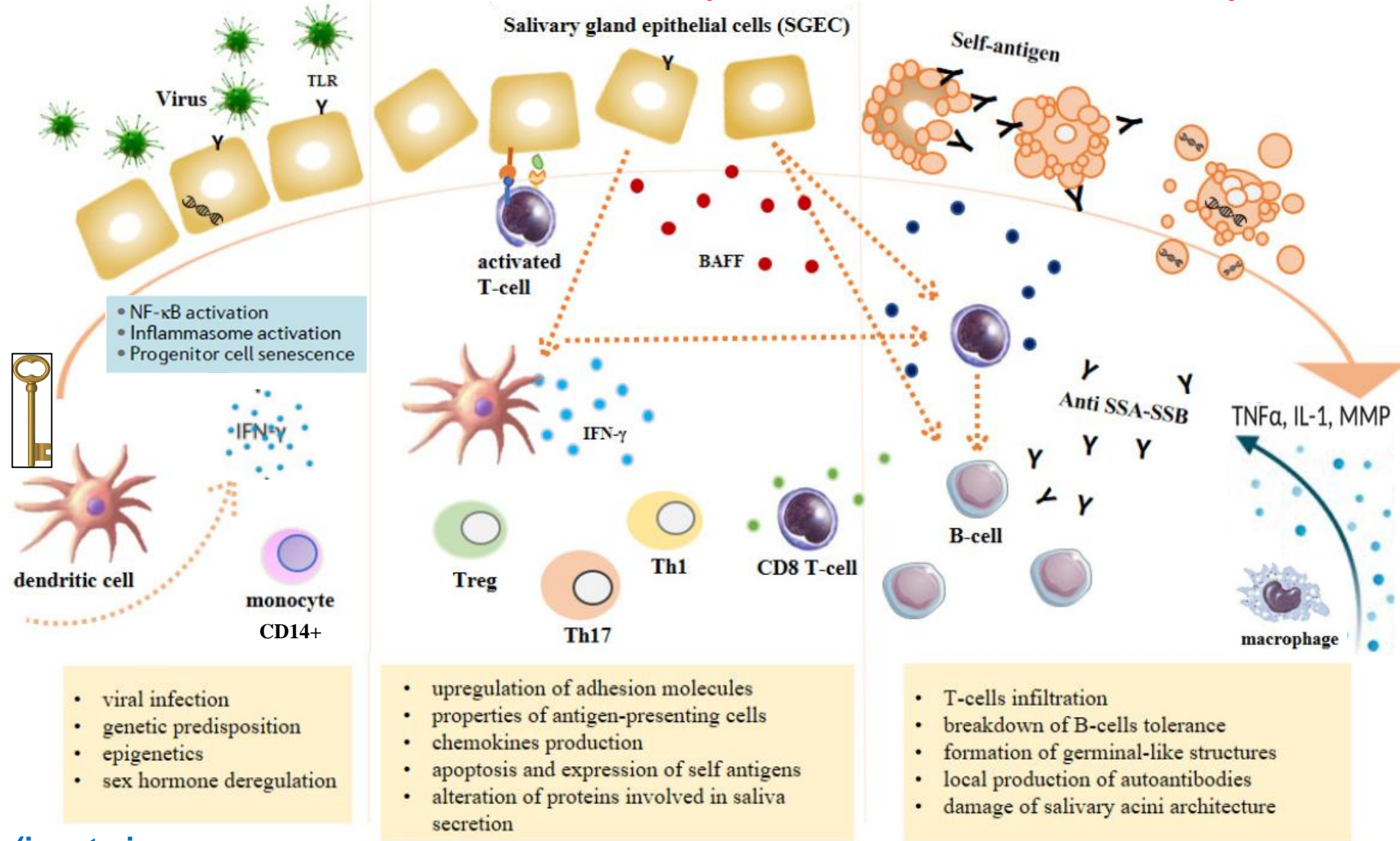


İmmunopatogenez: Çok Basamaklı Model

Erken Dönem

Otoimmün Epitelitis

Kronik İnflamasyon



(innate immune)

Viruslar GEH biyolojisini deęiřtirir



- ❑ Viral RNA'lar ⇒ **TLR'ler üzerinden** immün sistemi aktive edebilir !!!!
 - CMV
 - EBV (**toplumun %95 latent/B lenfosit aktivasyonunu uzatır**)
 - Hepatit C virusları : (HCV-ilişkili SS ⇒ pSS ayırt edilemez)
 - Retroviruslar
 - Coxackie A virusları
 - İnsan T-lenfotropik virusu tip-1 (**HTLV-I**)
 - ❑ pSS'de; GEH (**TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR9**) ekspresyonu, kontrollere göre ↑.
 - ❑ Viral enfeksiyonların hastalığı tetikleyebileceği düşünölmekle birlikte !!!!!
 - Antiviral ilaçların SS tedavisinde faydası (-)
 - İlerlemiş dönem ⇒ ilk baştaki viral patojenin varlığından bağımsız
- HASTALIK GELİŐEBİLECEęİ**
- ❑ Eksternal virüs enfeksiyonları yerine;
 - ❑ **endojen retrovirus sekanslarının** aşırı ekspresyonu mu sorumlu?
 - ❑ Moleküler benzerlik teorisi:
 - ⇒ Birçok viral protein; **SS-B** ve **Ro-60 antijeni** ile dizi benzerlięi (+)
 - ⇒ Self-antijenlerimize karşı sonradan gelişen otoantikörlerin hastalığı tetiklediği düşünölmöyor

Erken dönem: Doğal immün sistemin anahtar rolü

Tip-1 interferonların kritik rolü

otoimmünite
gelişiminde
açık kanıtlar (+)



IFN tedavisi görenler (Malign/viral hastalıklar)

- çeşitli oto-antikorlar gelişir
- otoimmün hastalıklar görülebilir

- Çoğu hücre; viral enfeksiyonlarda «Tip-I IFN» üretebilir.
- Ancak, pDC'ler \Rightarrow bu sitokinlerin aşırı salgılanmasında uzmandır !!!!!
 - ana belirleyici hücrelerdir
 - diğerlerine göre x 1000 kat \Rightarrow **IFN- α/β** salgılar.
- Tip-I IFN \Rightarrow hem **otoimmünite** hem de **hastalık fenotipi** ile ilişkili
 - Azalmış ekspresyon (+) : daha sınırlı bir hastalık fenotipi (+)
 - (**glandüler tutulumla sınırlı**)



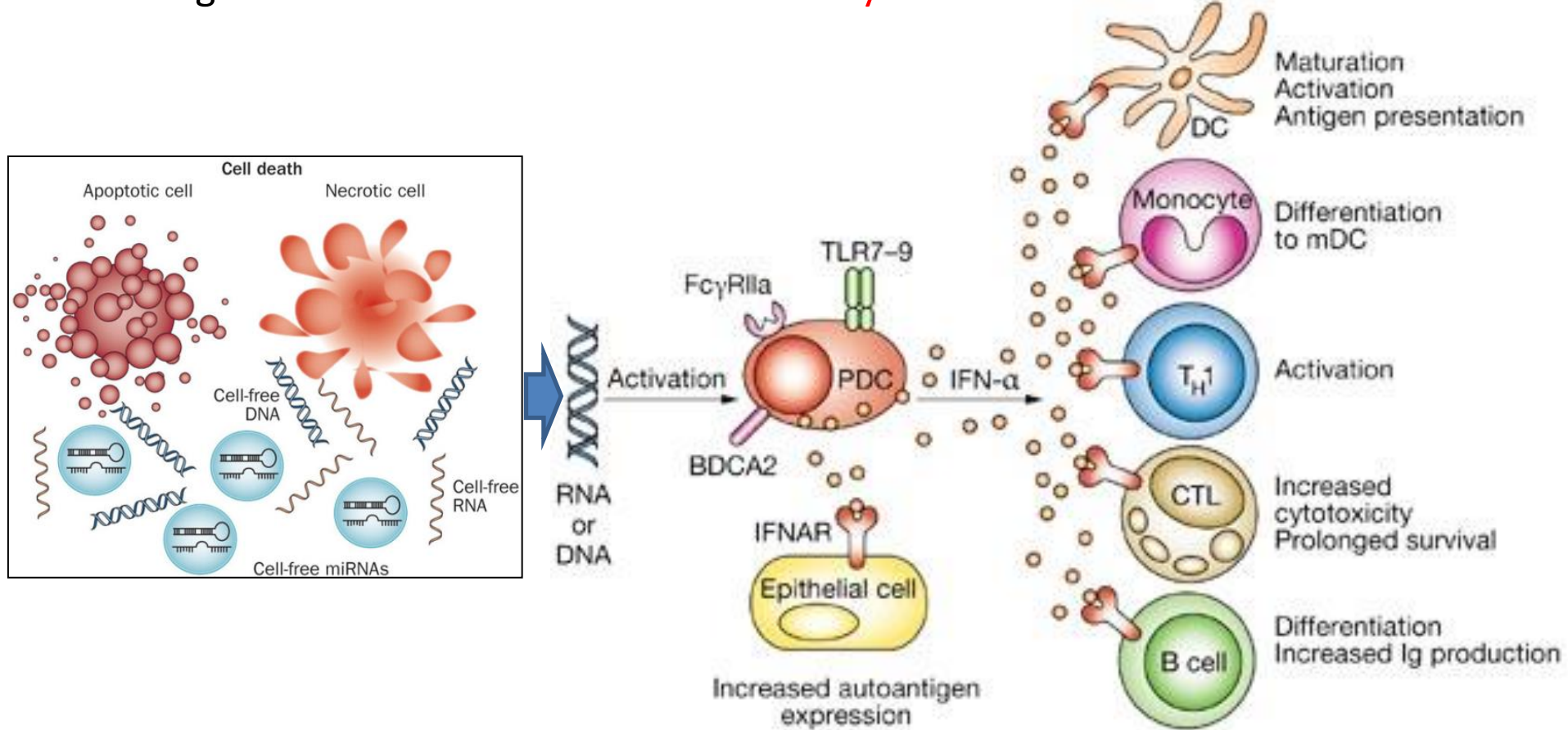
Ek olarak,
pDC'ler:



- **başta IL-12,**
- IL-6,
- TNF,
- CXCL10
- CCL3 dahil olmak üzere başka ilgili sitokinleri de üretebilir.

Tip-1 IFN üzerinden kazanılmış immün sistem aktivasyonu

- IFN- α : Kazanılmış immün sistemde **pleiotropik aktivatördür**.
- Doğal immun sistemin **kronik IFN maruziyeti** \Rightarrow OTOİMMÜNİTE



Doğal İS \Rightarrow Tip-I IFN sistemini aktive eder.

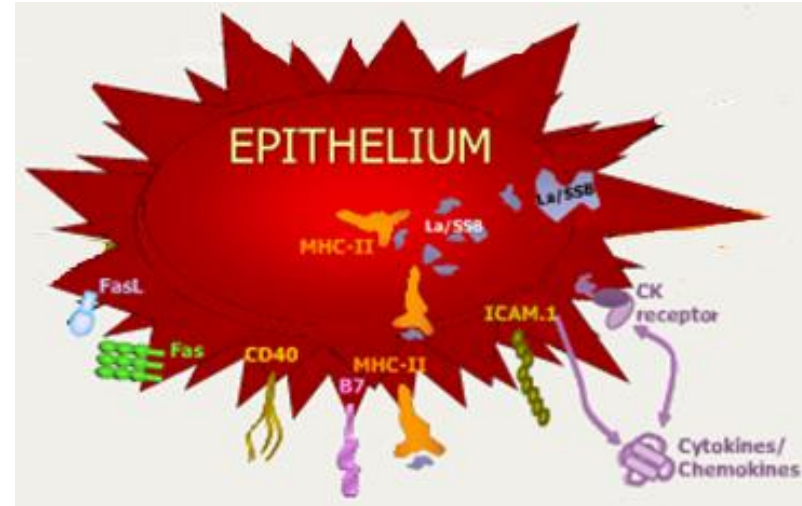
\Rightarrow T ve B hücrelerinin aktivasyonuna yol açar (sitokin üretimi \uparrow)

\Rightarrow kazanılmış İS tetiklenir

Glandüler epiteliyal hücreler (GEH): ilk enfekte olan hücreler

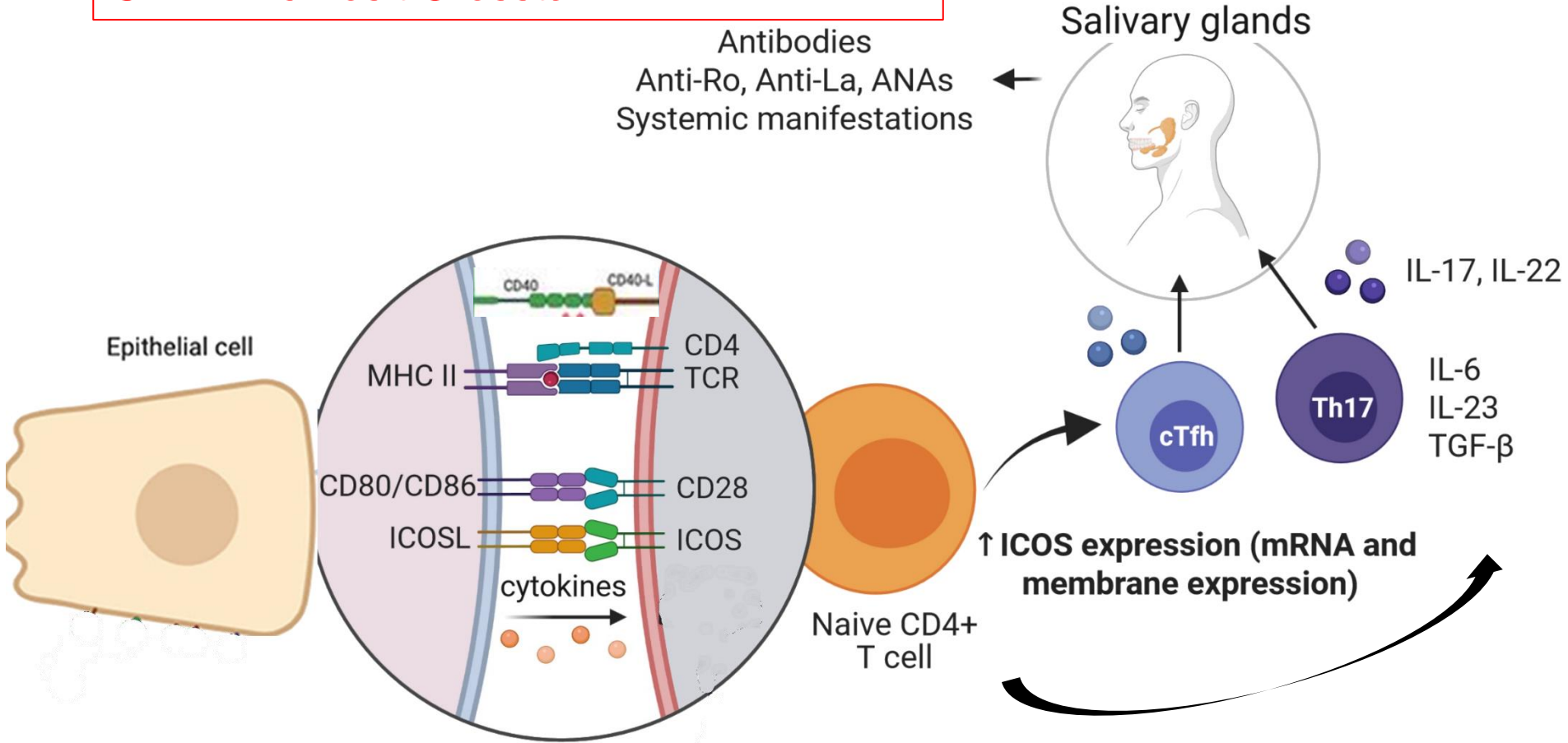
Erken otoimmünite üzerinde aktif rolleri

1. Ko-stimulatuvar molekülleri ve adezyon moleküllerini eksprese ederler
 - örn.: CD80, CD86, ve CD40
 - T hücelere etkili kemoatraktanlar: CXCL12
2. MHC-1ve MHC-2 moleküllerini eksprese ederler
3. Sitokin salınımı
 - BAFF
 - IL-21: T_{FH} gelişimini kolaylaştır.
 - IL-17, IL-33, TGF- β
4. Ektopik germinal merkez oluşturuvcu kemokinler
 - CXCL10
 - IL-8
 - CXCL13 (reseptörü:CXCR5)
5. Antijen sunan hücrelerin tüm yeteneklerine sahiptirler.
6. Self-antijenleri eksprese ederler (Ro/SSA, La/SSB, ribonükleoprotein kompleksleri)
7. IFN sinyal yolakları ve genlerinin expresyon artışına yol açarlar



Glandüler epiteliyal hücrelerin (GEH) rolü

GEH – Lenfosit Crosstalk



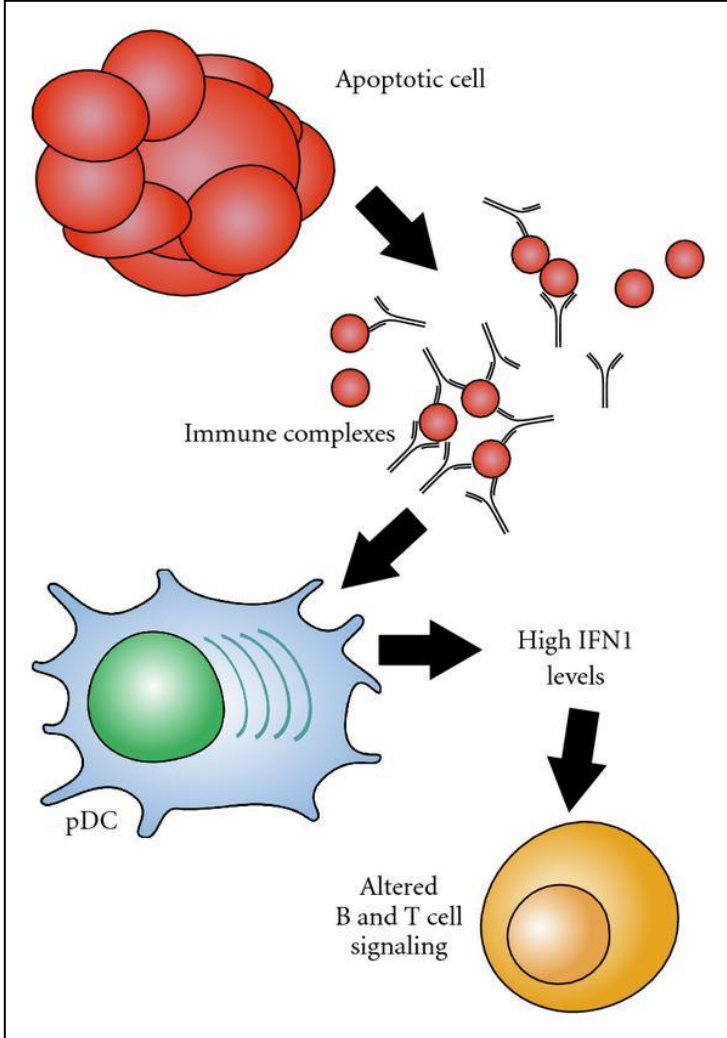
- GEH'lerce **IL-6 salınımı** + **ICOSL exp.** \Rightarrow **TFH hücelere diferansiyasyonu** destekler
- **T_{FH} ekspansiyonu** (glandüler dokularda + dolaşımında) \Rightarrow daha şiddetli hastalıkla ilişkili
 - ↑ ESSDAI skorları,
 - ↑ IgG antikor üretimi
 - ↑ **ektopik germinal merkez oluşumu**

B hücre aktivitesinde

Glandüler epiteliyal hücrelerin (GEH) rolü

Pro-inflamatuvar (+) feedback döngüsü: Apoptotik epitelyal hücreler olabilir

interferogenic immune complexes

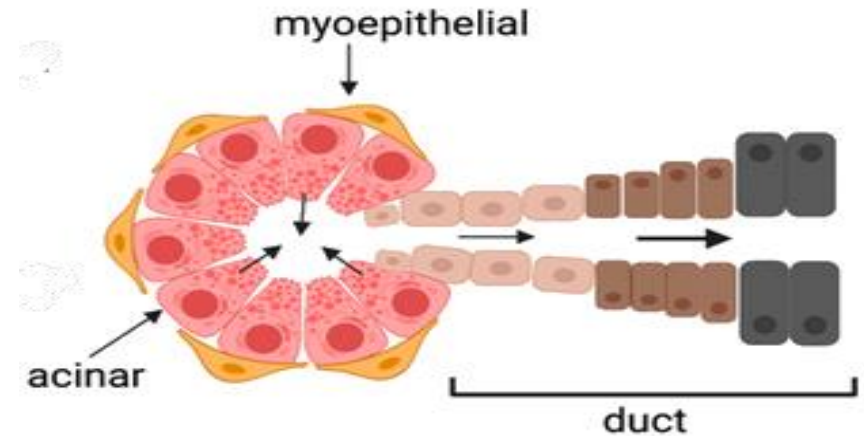


- inflamasyonun **başlatılmasında** ve **sürdürülmesinde** aktif rol oynar.
- Doğal immüntenin kazanılmış ümmüniteye dönüşmesinde köprü görevi üstlenir.
- **Glandüler yerleşimli B lenfositlerine** kronik aktivasyon sinyalleri sağlar

Primer intrensik homeostatic bir problem???

Kronik İnflamasyon (otoimmün atak) dönemi

- T-hücre infiltrasyonu
- B hücre toleransının bozulması
- Sürekli B-hücre aktivasyonu
- Lokal otoantikor üretimi
- Germinal merkezlerin oluşumu
- Tükürük bezleri acinus mimarisinin hasarı



İmmunpatogenez:T hücrelerin rolü

1. Ekzokrin glandüler dokularda,

- T hücreleri (+), **dominant (+)**



CD4⁺ T_H hücreleri (%50)

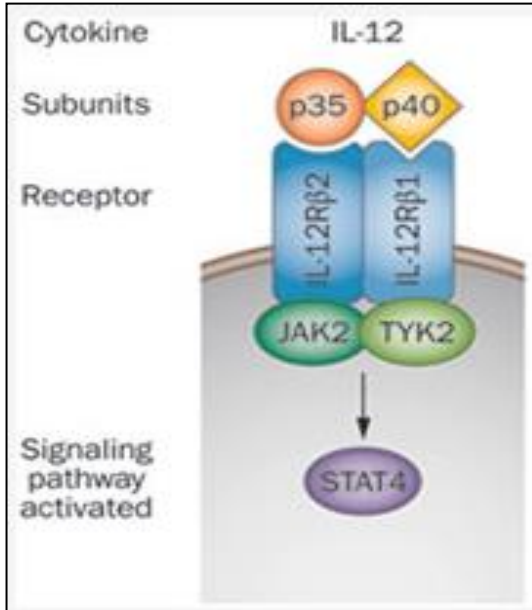
2. GWAS-MHC klass II alleleri ile pSS arasında ilişki (+).

- HLA-DRA
- HLA-DQA1
- HLA-DQB1
- HLA-DRB1



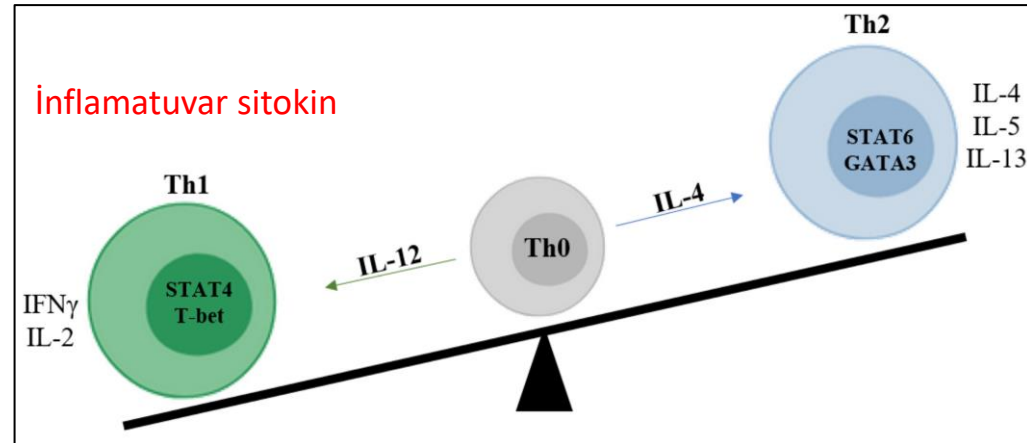
Otoantijenlerin
T hücrelerine
sunulması

3. GWAS: IL12/STAT4 mRNA exp.↑

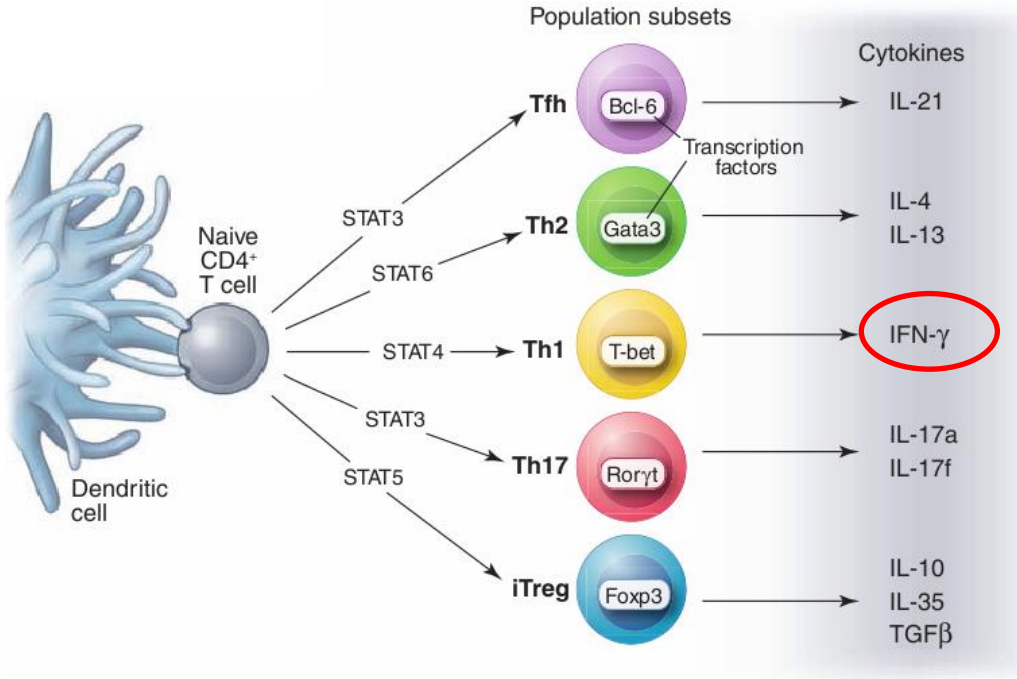


4. T_H1-hücre polarizasyonu (+)

- Tip-2 INF seviyeleri (INF-γ)↑
- TNF ↑



İmmunpatogenez:T hücrelerin rolü



1. STAT4 \Rightarrow

TH1-hücre farklılaşmasına ve Tip-II IFN (IFN- γ) salınımına aracılık eden transkripsiyon faktörüdür.

2- PSS'de;

Periferik kan mononükleer hücrelerinde;

Hem **STAT4 kodlayan mRNA seviyeleri** + hem **Tip-1 interferonlar** ile indüklenen genlerin ekspresyonu arasında korelasyon (+).

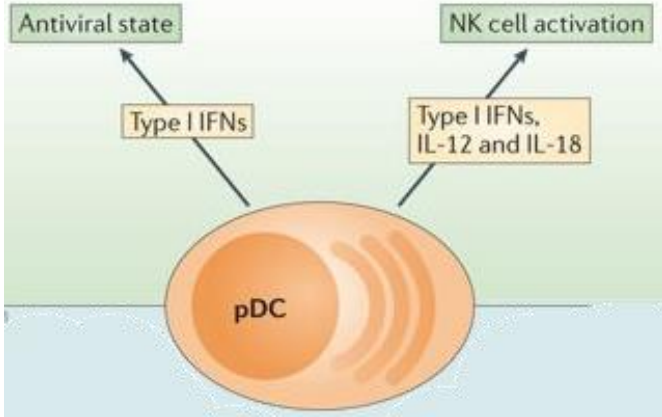
- EIF2AK2
- IFITM1
- MX 1, 12



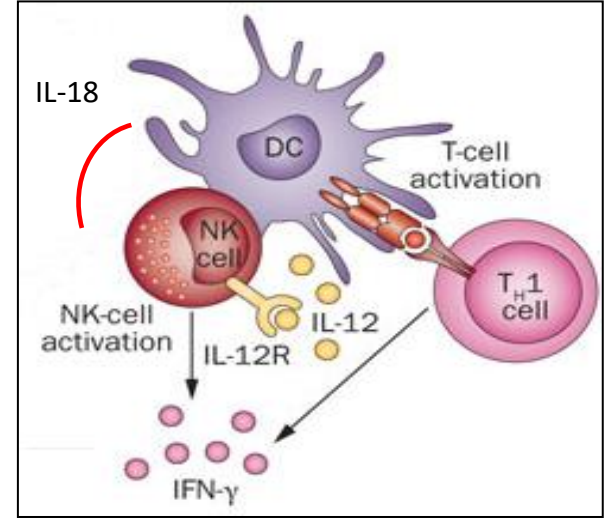
STAT4-
Tip-1 INF yolağında da etkisi olabilir???

İmmunpatogenez:T hücrelerin rolü

Tip-I ve Tip-II IFN sistemleri arasında çarpaz geçiş



Tip-I interferon (INF- α/β)



Tip-II interferon (INF- γ)

IL- 12; pSS patolojisinde merkezi bir sitokin \Rightarrow (Th1 ve NK aktive edici sitokin)

- Tip-II IFN sistem aktivasyonu \Rightarrow
 - hem doğal immün sist. (NK hücreler)
 - hem de adaptif immün sist. (Th1 hücreleri) üzerinden olur.
- Doğal immün sistem/IL-12 ilişkisi \Rightarrow Anahtar sitokin: IL-12 ???
- IL-12'yi aşırı eksprese eden transgenik fareler \Rightarrow pSS benzeri bir hastalık (+)

İmmunpatogenez:T hücrelerin rolü

T hücre alt tiplerinin kombine aktivasyonu

- ❑ TH1 \Rightarrow IFN- γ sekresyonu
TH17 \Rightarrow IL-17 sekresyonu.
- ❑ T_H17 hücreler
 - Pro-inflamatuvar (IL-6, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23) stokinleri salgırlar
 - pSS' da glandüler bezdeki düzeyleri \uparrow .
 - T_H17 hücreleri, doku hasarını \uparrow
- ❑ IL-7;
 - T_O ve T_{MEM}' de proliferasyon, diferansiyasyon ve yaşam süresini \uparrow .
 - pSS-glandüler dokularında \uparrow .
 - Artış inflamasyonla koreledir.
 - IL-7R α \uparrow .

İmmünpatogenez:T hücrelerin rolü

T hücre alt tiplerinin kombine aktivasyonu

- ❑ T_{REG} : T efektör hücreleri üzerine süpresif etkili
 - Glandüler dokulara göç (+)
 - Doku miktarları \Rightarrow inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile korele.
 - pSS işlevleri?
 - pSS'da sistemik T_{REG} defekti (-)
- ❑ T_{FH} : lenfoid folikül oluşumunda anahtar rol oynar
 - GEH: **IL6+ ICOSL sekresyonu**yla TH hücreleri \Rightarrow T_{FH} 'ne farklılaşır
 - Buralarda T hücresi bağımlı B hücresi aktivasyonunu düzenler
- ❑ CD8+ T hücreleri: Ekzokrin glandüler dokularda $\uparrow \Rightarrow$ %20
 - bu hücrelerin azaltılması \Rightarrow glandüler patolojiyi yatıştırmakta
 - gelecek tedavi seçenekleri arasında olabilir?

İmmunopatogenez:T hücrelerin rolü

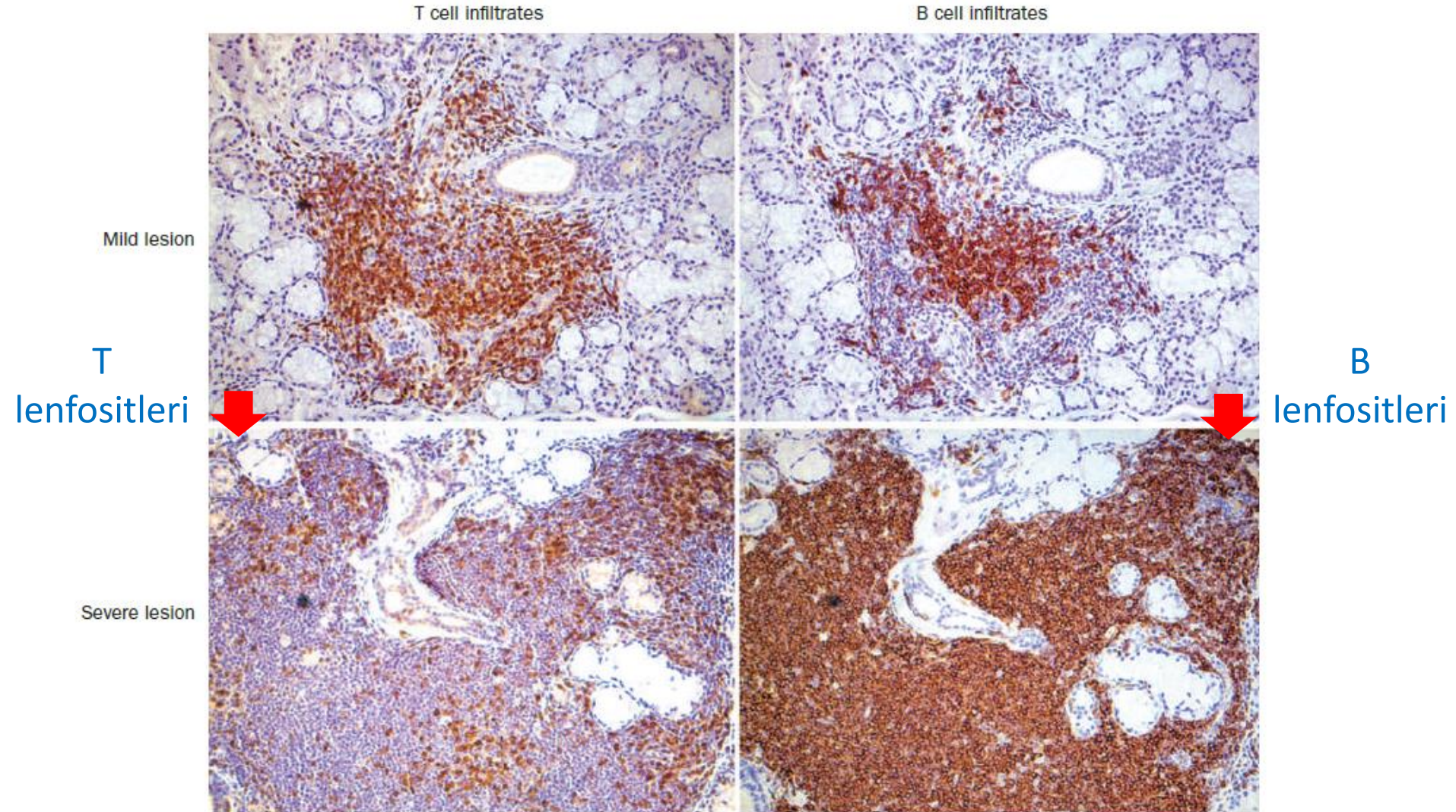
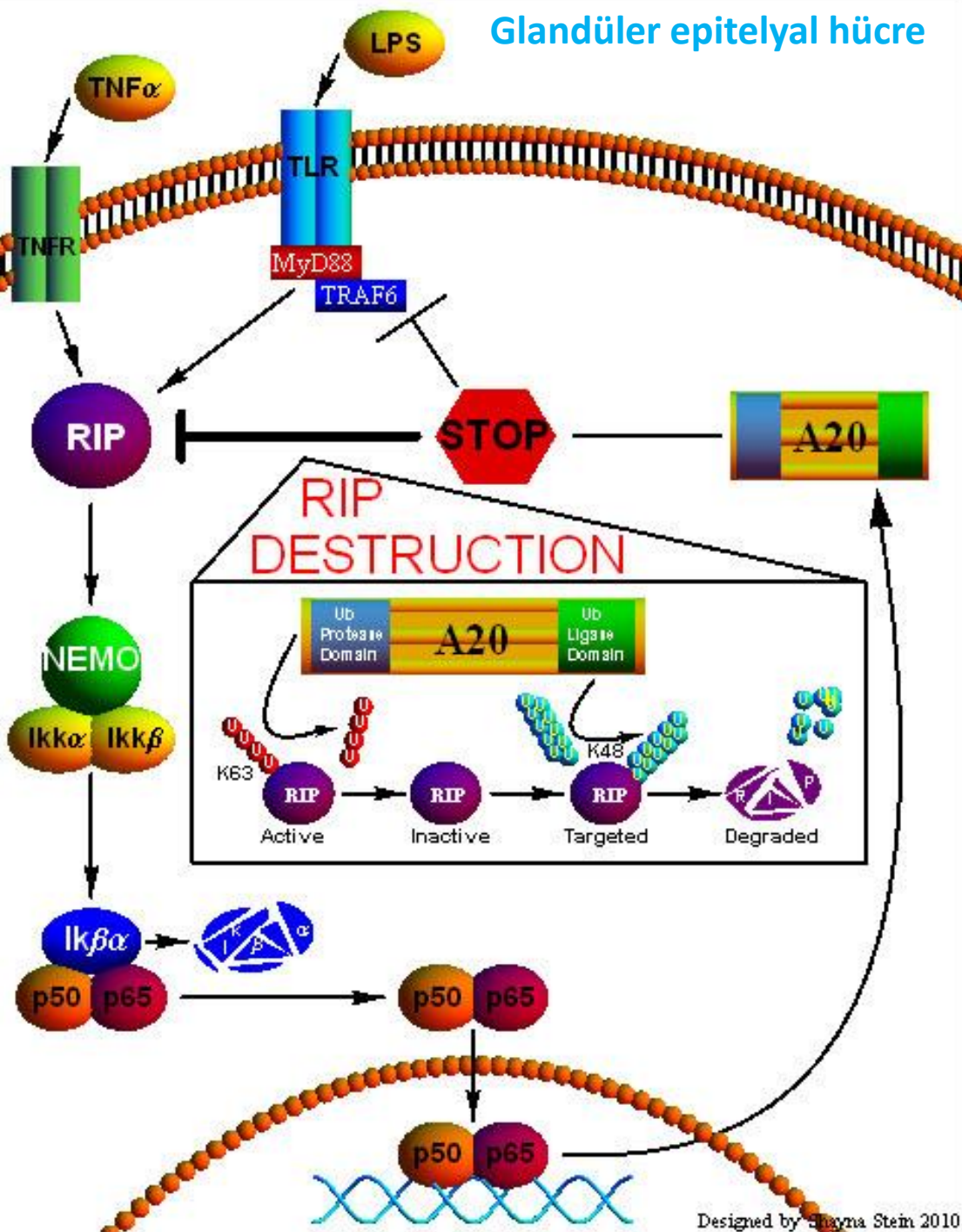


Figure 1 | Lesions in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. The histopathological hallmark of SS is periductal cellular infiltration of the salivary glands. In mild lesions, activated T cells predominate, whereas B cells prevail in severe histologic lesions. Immunohistochemical analysis of minor salivary gland tissue from patients with SS; rabbit-polyclonal antibodies to human CD3 and mouse-monoclonal antibodies to human CD20 were used to analyze the presence of T and B cells respectively, original magnification $\times 200$. Abbreviation: SS, Sjögren's syndrome.

NFκB yolağında kronik hiperaktivasyon



TNFAIP3 (A20):

- Ekspresyonunda azalma
- Kodlayan gende anormallik



TNIP1 geni:

TNFAIP3-interacting protein 1 proteinini kodlayan gende defekt.

IκBα geninde defektif fonksiyon

İmmünpatogenez:B hücrelerin rolü

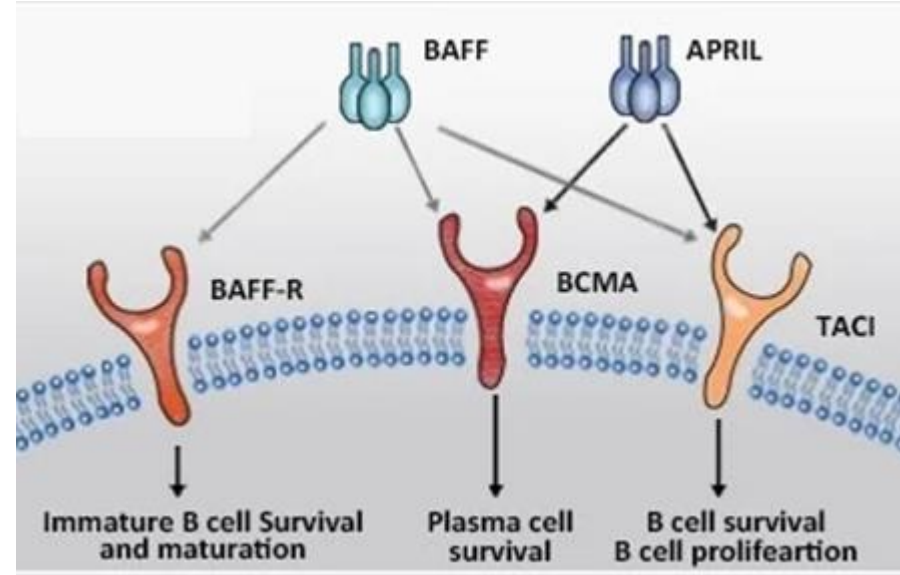
- Diğer otoimmün hast. kıyaslanırsa \Rightarrow
 - pSS' nda şiddetli B hücre hiperaktivasyonu (+).
- GEH \Rightarrow başta **IL-6** ve **BAFF** dahil (diğer sitokinlerin) üretimiyle
 - B hücre aktivitesine katkı sunar.
- Hem **Tip-1** hem de **Tip-2 interferon**
 - \Rightarrow GEH 'lerin BAFF üretimini uyarır.
 - \Rightarrow B hücreleri aktive eder
- pSS: serumda **IL-14 α** (**BCGF**) seviyesi, kontrollere göre \uparrow .
- B_{MEM} (CD19+ CD27+) hücreleri periferde azdır \Rightarrow **Glandüler göç !!!!!**

G. dokulardaki mikroçevre lokal antikor üretimine çok uygundur.
Otoantikor üretiminin ana odaklarıdır.

İmmünpatogenez:B hücrelerin rolü

- **BAFF:**

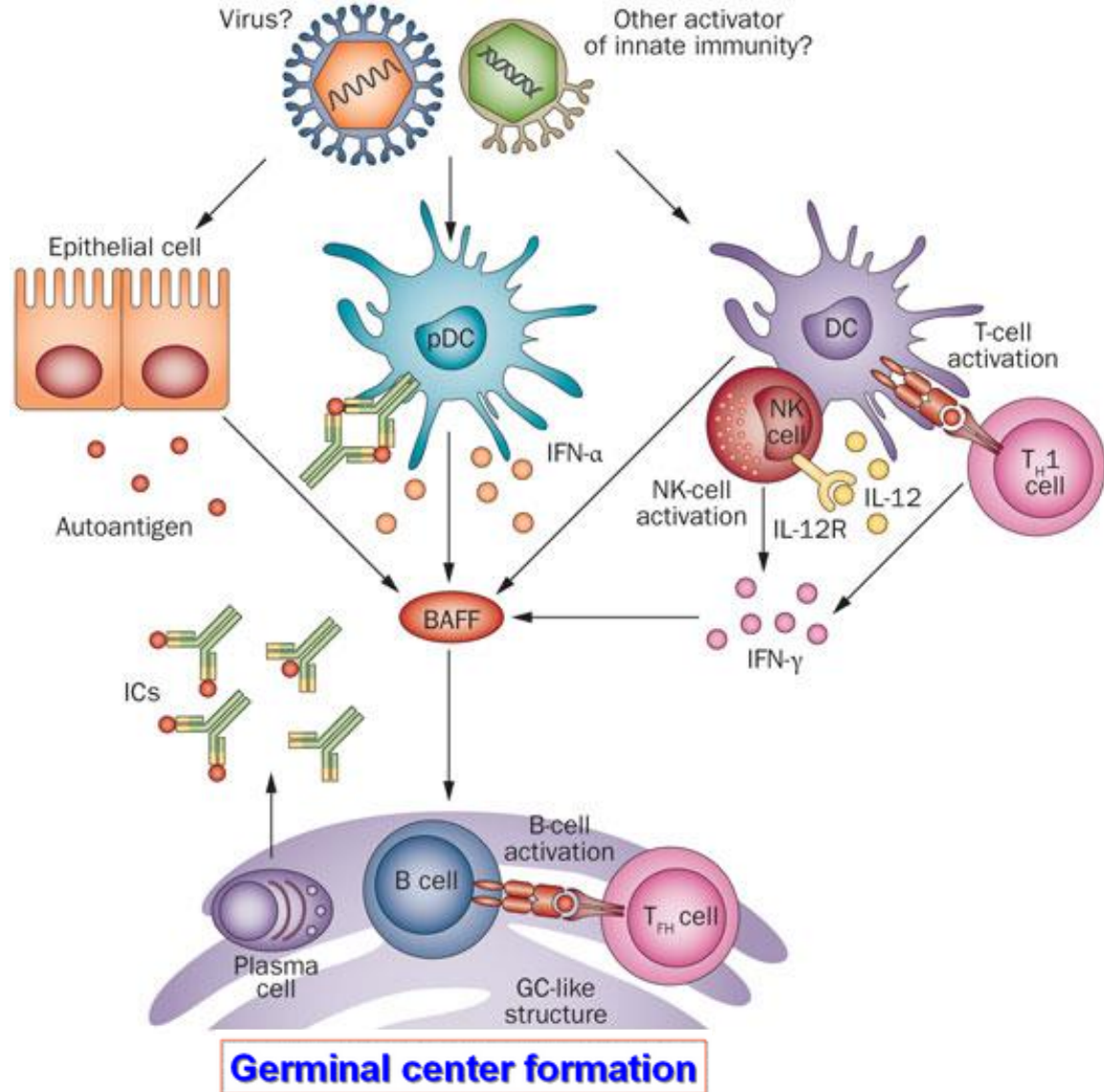
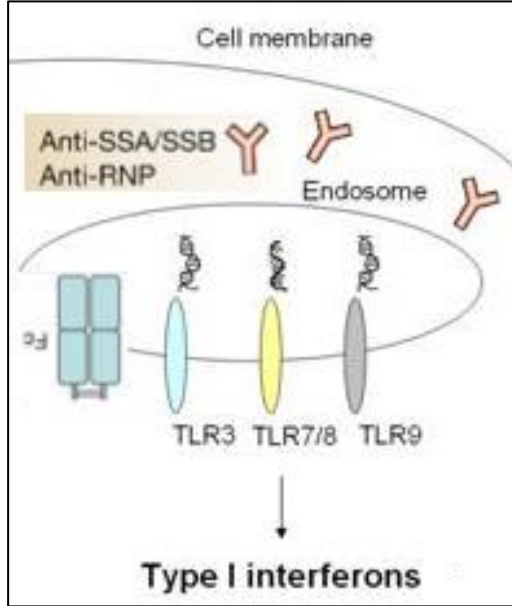
- B-lef. maturasyonu
- proliferasyonu
- yaşam süresi ve izotip dönüşümü için kritik öneme sahiptir.



- BAFF salgılayan hücreler, apoptoza dirençlidir (Bcl-2).
- Serum BAFF seviyesi \uparrow : Tip-1 INF ile özellikle indüklenir
- Aşırı BAFF üret. $\uparrow \Rightarrow$ otoantikor üret. \uparrow korele
 - Ribonükleoproteinlere karşı (anti-Ro/SSA , anti-La/SSB)
 - Rheumatoid faktor (RF) seviyeleri
- **BAFF salınımı \Rightarrow pSS hastalık aktivitesiyle ilişkilidir.**

İmmünpatogenez:B hücrelerin rolü

BAFF: Doğal immünite ile otoimmünite arasında köprü ?



- Klasik BAFF sekresyonu: dendritik hücreler, monositler ve makrofajlar
- pSS'de ek olarak; T, B lenf. ve GEH salgılar

İmmünpatogenez:B hücrelerin rolü

- Normalde, B lenf. gelişirken;
 - **Self-reaktif/poli-reaktif** olanları \Rightarrow bazı kontrol noktalarında filtrelenir.
 - 1- checkpoint / Kemik iliği (central tolerance checkpoint)
 - 2- checkpoit / periferik
 - 3- checkpoit / pre-germinal merkez checkpoint
- pSS; hem **erken**, hem de **geç** «B hücre toleransını test eden kontrol noktalarında» bozukluklar (+)



Self-reaktif B lenfosit klirensinde azalma (+)



- **Otoreaktif B hücrelerinin** tamamlanmamış seleksiyon, proliferasyon ve diferansiyasyonunun germinal merkezlerde olduğu düşünülmektedir.

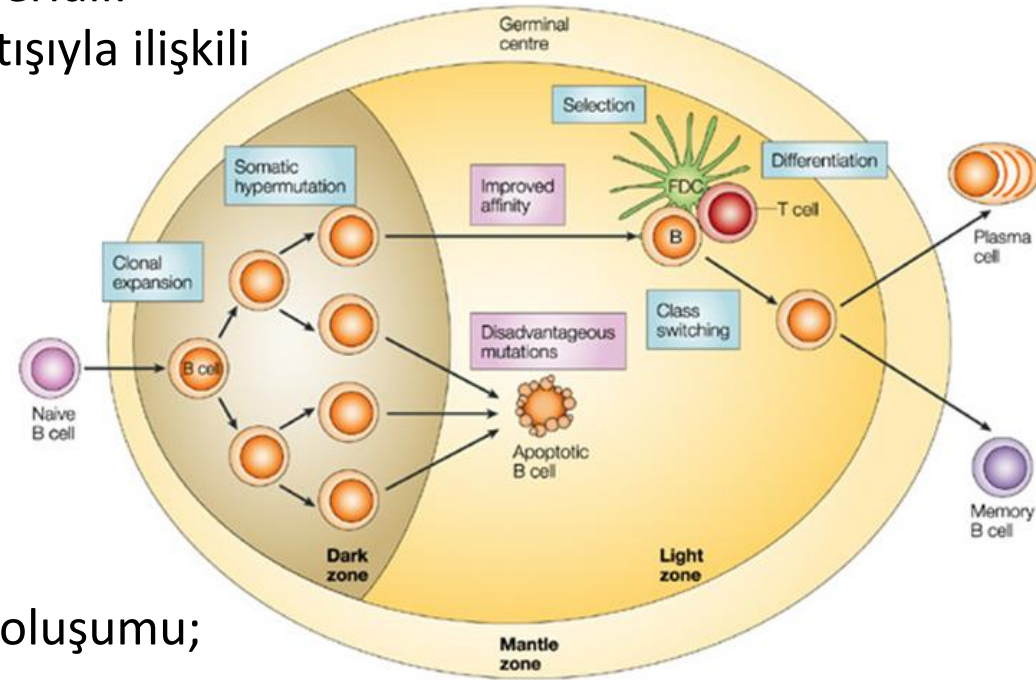


B_{MEM} ve **plazma hücrelerine** diferansiyasyon hatalı olur.

İmmünpatogenez: Ektopik germinal merkezler

Tersiyer lenfoid organlar

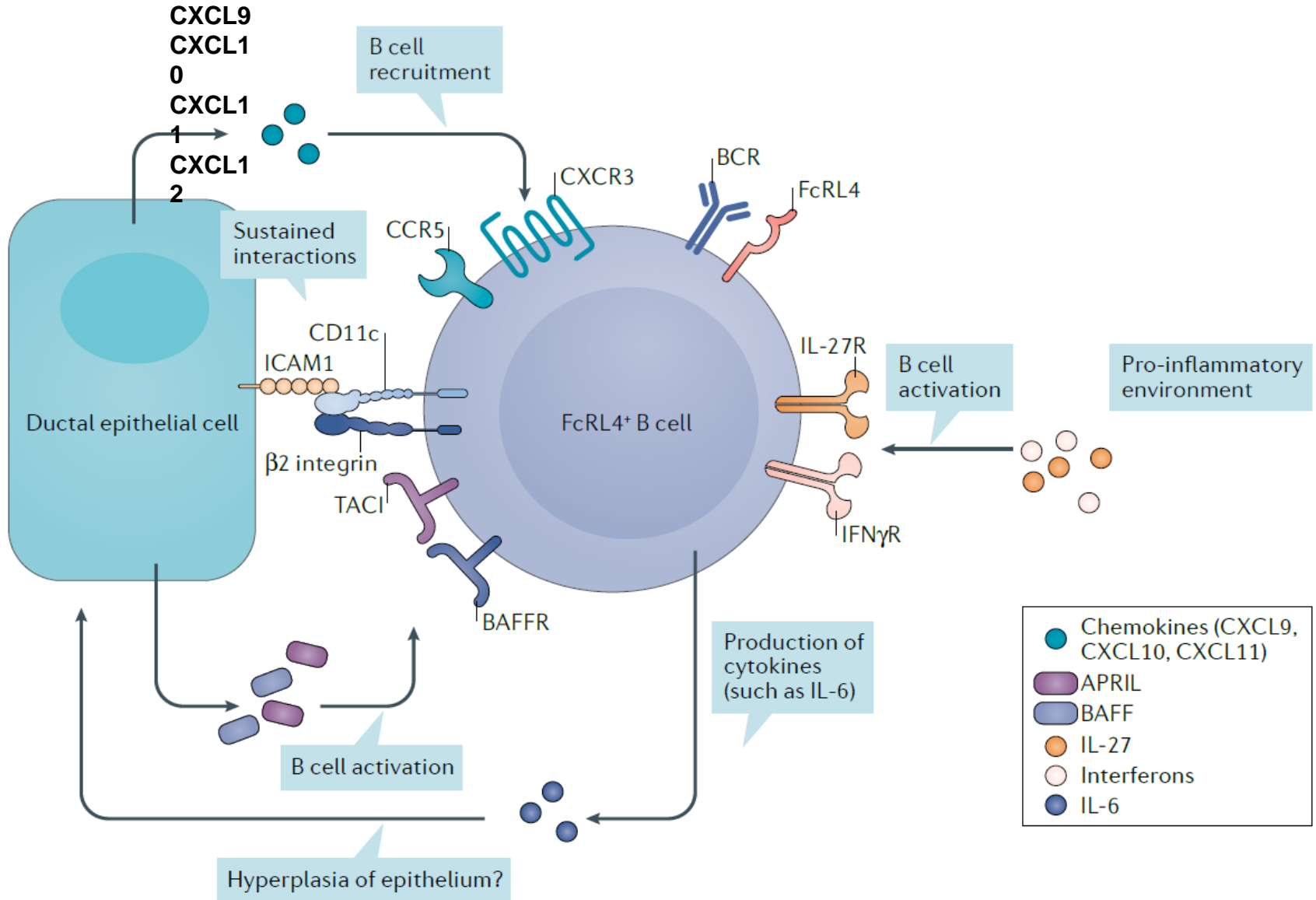
- Hastaların 1/5'in de görülür.
 - Hastalığın ilerlemesine ve şiddetli komp. görülmesine yol açar.
 - Lokal otoantikor üretim yerleridir.
 - Lenfoma gelişiminde risk artışıyla ilişkili



- Glandüler germinal merkezlerin oluşumu;
 - Şiddetli glandüler inflamasyon
 - ↑ serum RF titreleriye,
 - ↑ serum otoantikor titreleriyle
 - ↑ serum IgG seviyeleriyle koreledir.

İmmünpatogenez: Ektopik germinal merkez gelişimi

«Lenfo-epiteliyal lezyon» ile başlar



Ektopik germinal merkezler - kronik B hücresi aktivasyonu

IL-21/T_{FH} hücre aksının rolü

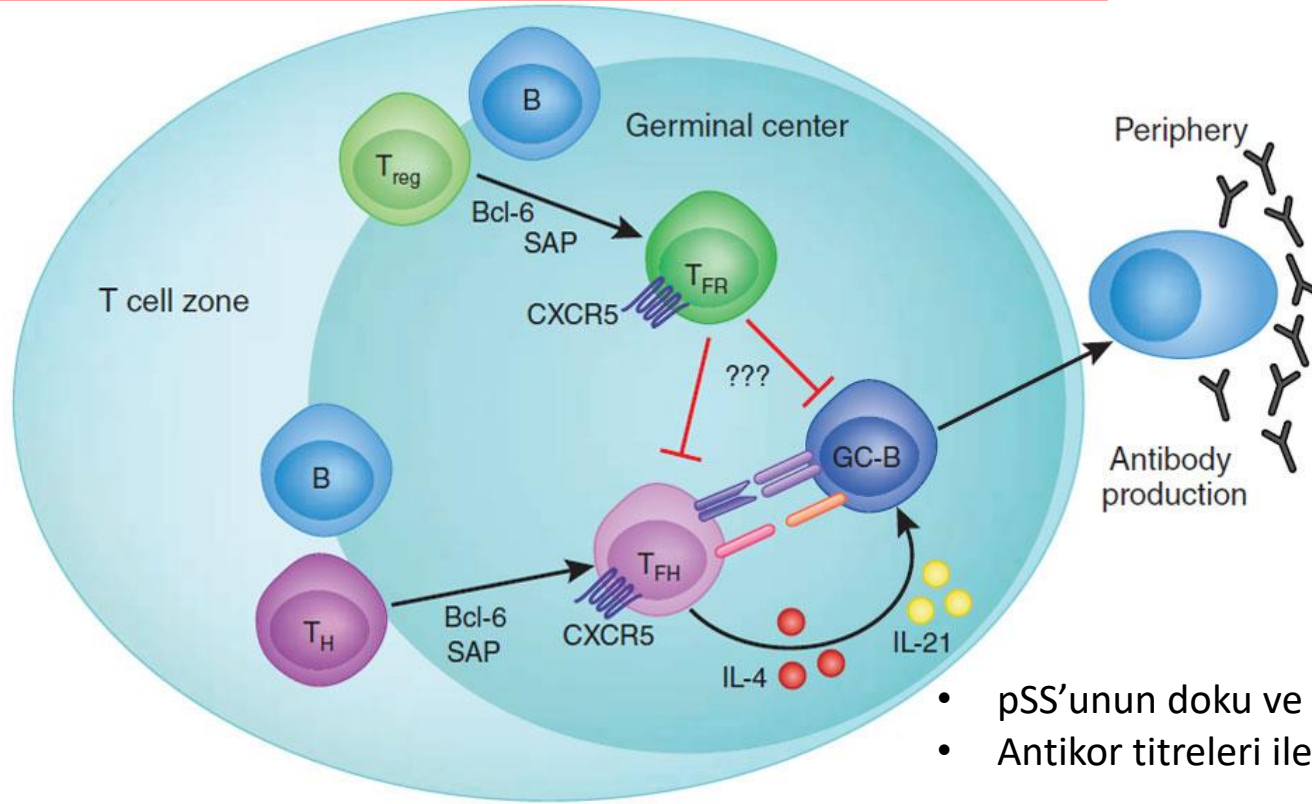
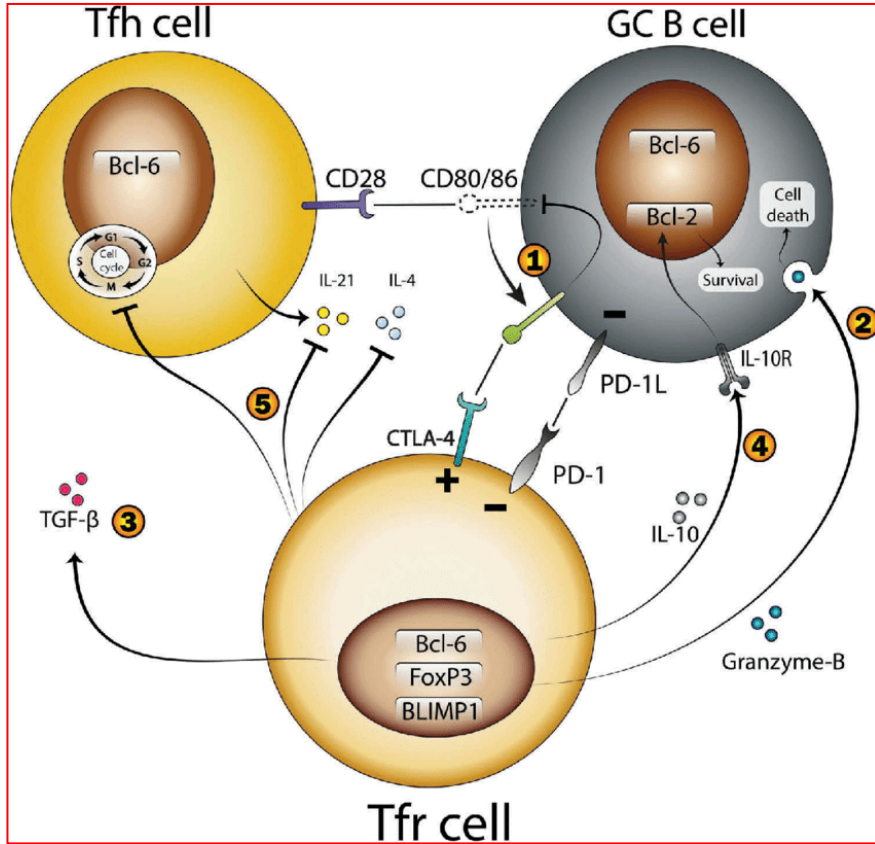


Table 1 | Polymorphic genes associated with pSS

Gene or genetic locus	Chromosomal location	Protein name	Protein function
CXCR5*	11q23.3	CXC chemokine receptor 5	Chemokine involved in B-cell follicle organization

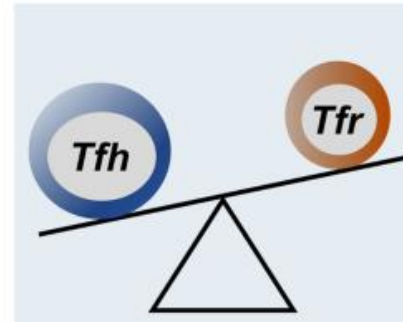
İmmünpatogenez: Ektopik germinal merkezler

GEH direkt T_{FH} üzerine aktivatör etkili.

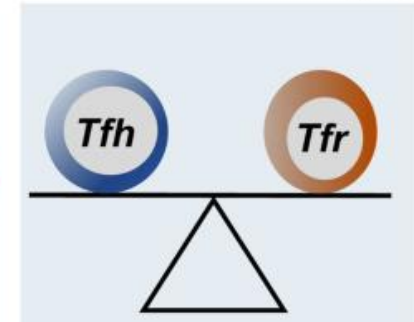


Kandaki $T_{FH(reg)} / T_{FH}$ oranı:
- lenfoma gelişimi ile orantılı

Disruption of balance in Tfh/Tfr
Disease activity ↑



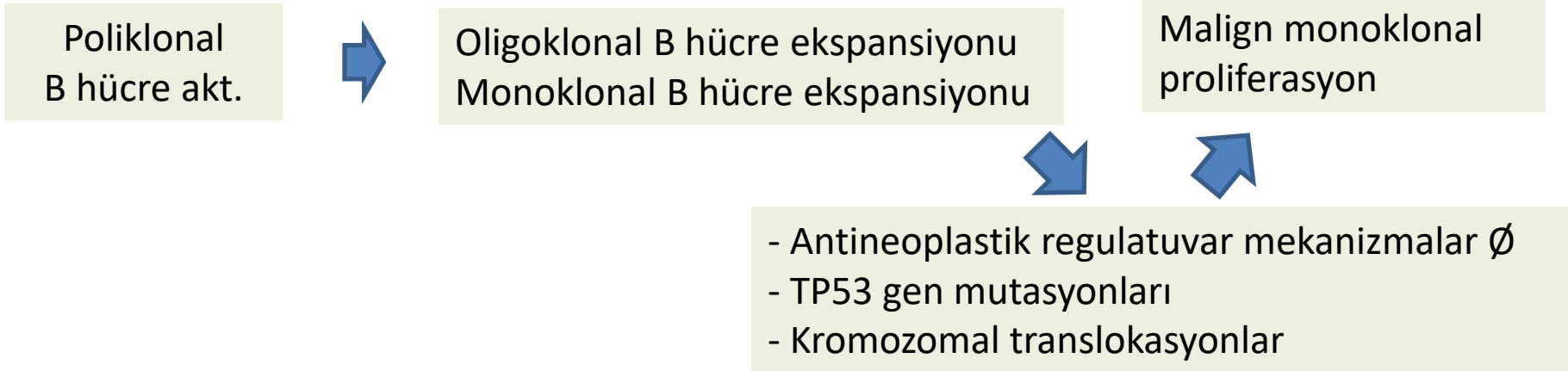
Balanced Tfh/Tfr function
Disease activity ↓



- $T_{F(reg)}$: T_{REG} alt tipidir.
 - T_{FH} ve B hücre aktivitesinin baskılanmasında uzmanlaşmıştır.

pSS: Otoimmünite ile lenfoma arasındaki bir hastalık

- Bağ dokusu hastalıkları içinde **en fazla** lenfoma görülen hastalıktır
 - 6.5- 15.6 kat artmış NHL riski
 - Hastaların % 5-10' unda NHL (MALT) gelişir.
 - En çok korkulan komplikasyondur.
 - Genellikle parotiste lokalizedir.



SONUÇ

pSS-SLE patogenezi benzerdir

SLE'den en önemli farkı **mukozal tropizm** olmasıdır.

Kronik mukozal tutulum (+)

Mukozal Lupus Eritematozus?

Hipotezler:

- İmmün sistem aktivasyonunun mukozal aşamada kontrol edilemeyişi mi?
- pSS'da hastalığın sürücüsü mukozal epiteliyal hücrelerde mi yerleşiktir?
- Mukozal epiteliyal hücrelerde spesifik bir anormallik?
- inflamasyonun terminal sonlanımı

pSS: →mukozal yerleşimle sonuçlanıyor?

SLE: →immün kompleks hastalığına dönüyor?



Bir şeyi iyi anlatmak istiyorsanız, onu basitçe açıklamaya çalışın.