

Bölüm 2

İMMÜNOTOLERANS VE İMMÜNSURVELANS

Mehtap EROĞLU¹

İMMÜNOTOLERANS

Giriş

Sağlıklı bir bağışıklık sisteminin önemli özelliklerinden biri, çok fazla değişik antijene yanıt oluştururken, bireyin kendi antijenlerine karşı yanıt oluşturmamasıdır. Self (öz) antijenlerine yanıtızsızlık, immünolojik veya immünotolerans olarak adlandırılır. Diğer bir deyişle immünotolerans “bağışıklık sisteminin bir antijene zarar vermediği, yanıtızsız kaldığı” bir süreçtir ⁽¹⁾. Bu süreç, vücudun kendi antijenlerine karşı bir bağışıklık yanıtı oluşturmadağı ‘doğal’ ya da ‘self tolerans’ şeklinde ya da bağışıklık sistemini manipüle ederek dış antijenlere karşı tolerans kazanılan ‘indüklenen tolerans’ şeklinde kendini gösterir. İki şekilde oluşabilir: merkezi tolerans ve periferik tolerans.

1-MERKEZİ (SANTRAL) TOLERANS:

Merkezi tolerans, otoreaktif lenfosit klonlarının tamamen immünokompetan hücrelere dönüşmeden önce silinmesiyle oluşturulan toleransa karşılık gelir. Lenfositlerin olgunlaşması, kemik iliğı ve timus gibi primer lenfoid organlarda görülür. Memelilerde, B hücreleri kemik iliğinde olgunlaşır ve T hücreleri timusta olgunlaşır ^(2,3). Timusta gelişen T hücreleri hem öz hem de yabancı birçok antijeni tanıyabilen reseptörlere sahiptir. Olgunlaşmamış T hücreleri timustaki antijen reseptör genlerini yeniden düzenledikten sonra, pozitif seçim olarak bilinen bir süreç olan kendi MHC molekülünün tanınmasıyla sınırlandırılırlar. Başka bir deyişle timus ve kemik iliğinde olgunlaşan lenfositler, medüller timik epitel hücreleri ve timik dendritik hücreler veya kemik iliğı hücreleri tarafından sunu-

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, mehtapoglu79@gmail.com

KAYNAKÇA

1. Pontell, Emile B. Immune tolerance research developments. New York: Nova Biomedical. 2008; ISBN 1-60456-209-9
2. Sprent, J; Kishimoto H. The thymus and central tolerance". *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001; 356 (1409): 609–616. doi:10.1098/rstb.2001.0846. PMC 1088448. PMID 11375064
3. Hogquist, K; Baldwin T; Jameson S Central tolerance: learning self-control in the thymus". *Nat Rev Immunol.* 2005; 5 (10): 772–782. doi:10.1038/nri1707. PMID 16200080
4. Gay D, Saunders T, Camper S and Weigert M Receptor editing: an approach by autoreactive B cells to escape tolerance. *J. Exp. Med.* 1993; 177: 999–1008.
5. Murphy, Kenneth (2012). *Janeway's Immunobiology*: 8th ed. Chapter 15: Garland Science. pp. 611–668. ISBN 0815342438.
6. Schwartz RH: T cellanergy. *Ann Rev Immunol* 2003; 21:305, 2003
7. Shevach EM: CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002;2:389
8. Ramsdell F: Foxp3 and natural regulatory T cells: key to a cell lineage? *Immunity*, Vol. 2003;19, 165–168
9. Yan Xing and Kristin A. Hogquist T-Cell Tolerance: Central and Peripheral doi: 10.1101/csh-perspect.a006957 Cite this article as Cold Spring Harb Perspect Biol 2012;4:a006957
10. Cohen PL, Eisenberg RA. 1991. lpr and gld: Single gene models of systemic autoimmunity and lymphoproliferative disease. *Annu Rev Immunol* 9: 243–269.
11. Kawabe Y, Ochi A. 1991. Programmed cell death and extrathymic reduction of Vb8 $\times$ CD4 $\times$ T cells in mice tolerant to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B. *Nature* 349: 245–248.
12. Strasser A, Pellegrini M. 2004. T-lymphocyte death during shutdown of an immune response. *Trends Immunol* 25:610–615.
13. Hildeman DA, Zhu Y, Mitchell TC, Bouillet P, Strasser A, Kappler J, Marrack P. 2002. Activated T cell death in vivo mediated by proapoptotic bcl-2 family member bim. *Immunity* 16: 759–767.
14. Pellegrini M, Belz G, Bouillet P, Strasser A. 2003. Shutdown of an acute T cell immune response to viral infection is mediated by the proapoptotic Bcl-2 homology 3-only protein Bim. *Proc Natl Acad Sci* 100: 14175–14180.
15. Immune surveillance of tumors Jeremy B. Swann and Mark J. Smyth Cancer Immunology Program, Peter MacCallum Cancer Centre, East Melbourne, Victoria, Australia, and Department of Pathology, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia.
16. Ehrlich P. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1909; 5: 273-290.
17. Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J., and Schreiber, R.D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* 2002; 3: 991–998.
18. Thomas L. Discussion of cellular and humoral aspects of hypersensitive states. Lawrence HS ed, New York, Hoeber- Harper, 1959.
19. Dunn, Gavin P; Old, Lloyd J; Schreiber, Robert D. The Three Es of Cancer Immunoediting". *Annual Review of Immunology.* 2004; 22 (1):329–360. CiteSeerX 10.1.1.459.1918. doi:10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803. PMID 15032581.
20. Kim, Ryungsa; Emi, Manabu; Tanabe, Kazuaki (2007). "Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape". *Immunology.* 121 (1): 1–14. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x. PMC 2265921. PMID 17386080.
21. Odunsi K, Old LJ (2007). "Tumor infiltrating lymphocytes: indicators of tumor-related immune responses". *Cancer Immunology.* 7: 3. PMC 2935754. PMID 17311362.
22. Garrido, Federico; Romero, Irene; Aptsiauri, Natalia; Garcia-Lora, Angel M. (2016-). "Generation of MHC class I diversity in primary tumors and selection of the malignant phenotype". *International Journal of Cancer.* 138 (2): 271–280. doi:10.1002/ijc.29375. ISSN 1097-0215. PMID 25471439

23. Dong, Haidong; Strome, Scott E.; Salomao, Diva R.; Tamura, Hideto; Hirano, Fumiya; Flies, Dallas B.; Roche, Patrick C.; Lu, Jun; Zhu, Gefeng (2002). "Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion". *Nature Medicine*. 8 (8): 793–800. doi:10.1038/nm730. PMID 12091876
24. Borrego, F.; Ulbrecht, M.; Weiss, E. H.; Coligan, J. E.; Brooks, A. G. (1998). "Recognition of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-E complexed with HLA class I signal sequence-derived peptides by CD94/NKG2 confers protection from natural killer cell-mediated lysis". *The Journal of Experimental Medicine*. 187 (5): 813–818. doi:10.1084/jem.187.5.813. ISSN 0022-1007. PMC 2212178. PMID 9480992
25. Paul, P.; Rouas-Freiss, N.; Khalil-Daher, I.; Moreau, P.; Riteau, B.; Le Gal, F. A.; Avril, M. F.; Dausset, J.; Guillet, J. G. (1998) "HLA-G expression in melanoma: a way for tumor cells to escape from immunosurveillance". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 95 (8): 4510–4515. doi:10.1073/pnas.95.8.4510. ISSN 0027-8424. PMC 22520. PMID 9539768