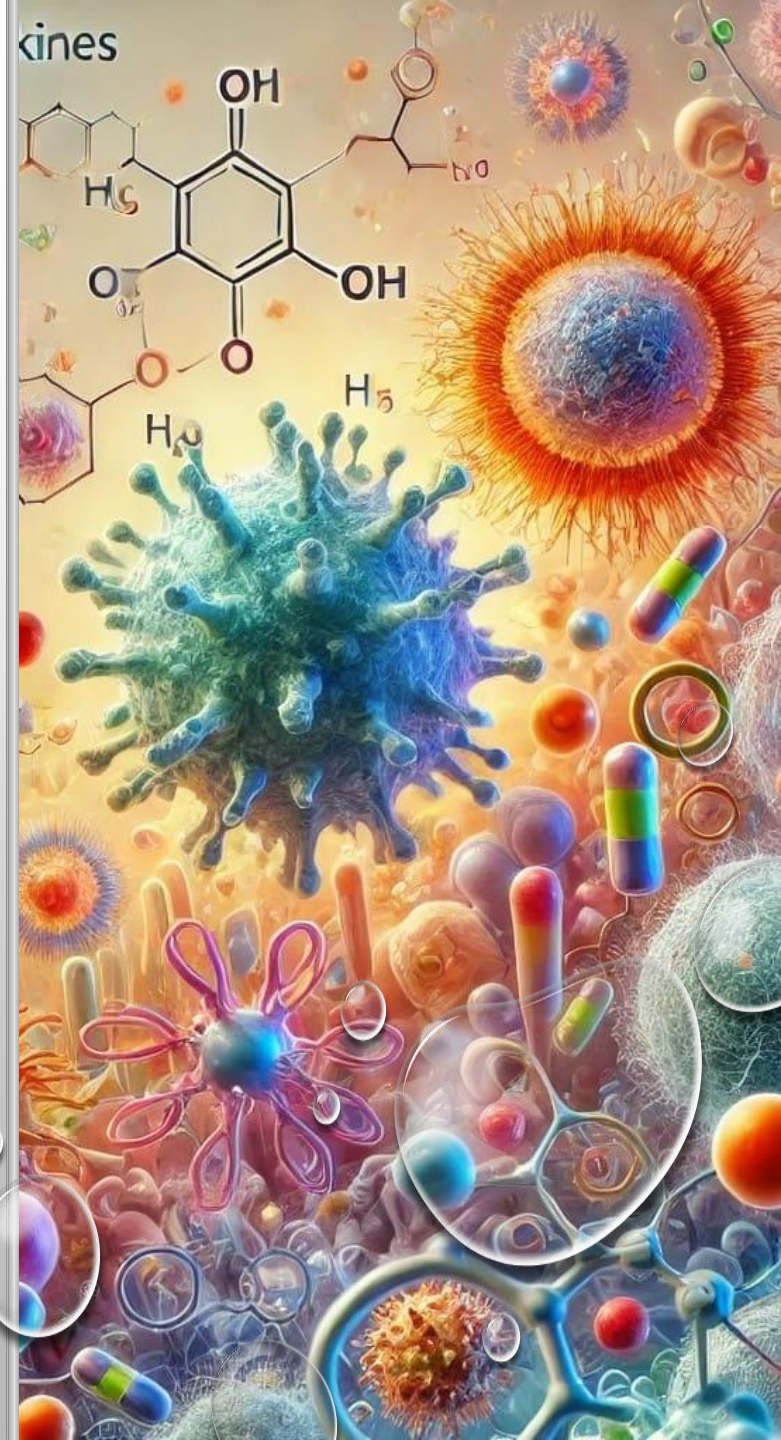


ALLERJİK İNFLAMASYONDA SİTOKİNLER

HAZ:DR.BURCU TALAY MUSTAFAOĞLU

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI

ALLERJİ İMMÜNOLOJİ ABD



SUNUM PLANI-SİTOKİNLER

- GİRİŞ :SİTOKİN BİYOLOJİSİ VE TANIMLANMASI
- DOĞAL BAĞIŞIKLIK
- SİTOTOKSİK BAĞIŞIKLIK
- HUMORAL BAĞIŞIKLIK
- HÜCRESEL BAĞIŞIKLIK
- ALERJİK İNFLAMASYON
- ANTI-İNFLAMATUVAR SİTOKİNLER
- REMODELİNG FAKTÖRLERİ
- TH HÜCRE ALT AİLELERİ
- ÖZET

GİRİŞ

- **SİTOKİNLER**; büyüme, farklılaşma ,aktivasyon fonksiyonları olan ve immün yanıtı düzenleyen proteinlerdir.
- İmmün yanıt ve inflamasyonun neredeyse tüm süreçlerinde yer alırlar.(Doğal bağışıklık, antijen sunumu, edinsel bağışıklık, hematopoetik kök hücre farklılaşması, hücresel göç ve aktivasyon, fibrotik büyüme faktörleri ve adezyon molekülü ekspresyonu..)
- SİTOKİNLER; bir tehdide karşı hangi sitokinlerin üretileceği, bağışıklık yanıtının oluşup oluşmayacağını ve bu yanıtın sitotoksik, humoral, hücresel, alerjik veya otoimmün nitelikte olup olmayacağını belirler.

GİRİŞ

- Her bir sitokinin, hedef hücrelerde sitokini tanıyan özgün bir reseptörü bulunmaktadır.
- Genetik faktörler, sitokinlerin üretimi, düzenlenmesini ve reseptör ekspresyonunu etkiler.
- Biyolojik tedaviler alanındaki gelişmeler, sitokinleri ve reseptörlerini hedef alan monoklonal antikorlar ve antagonistlerin geliştirilmesini sağlamış ve hastalıklar için yeni tedavi yöntemleri sunmuştur.

DOĞAL BAĞIŞIKLIK

- **Dendritik hücreler (DC'LER), mononükleer fagositik hücreler ve diğer antijen sunan hücrelerden (APC'LER)** üretilen sitokinler, inflamasyonun karakteristik özelliği olan hücresel infiltrasyon ve doku hasarının oluşmasında etkilidir.
- Antijenlerin **APC'LER** tarafından alınıp metabolize edilmesi ve **T helper (Th)** lenfositlere sunulması sitokinlerin üretimine yol açar.
- Buna ek olarak, patojenlere özgü stereotipik bileşenleri tanıyan reseptörler ve tehlike reseptörleri de (örneğin, **TOLL-LİKE RESEPTÖRLER [TLR'LER]**) sitokin üretimine neden olabilir.

Merkezi Sinir Sistemi (CNS):

- **Sitokinler:** IL-1, IFN- α , TNF- α
- **Etkiler:** Ateş, letarji ve anoreksi.

Kan Damarları:

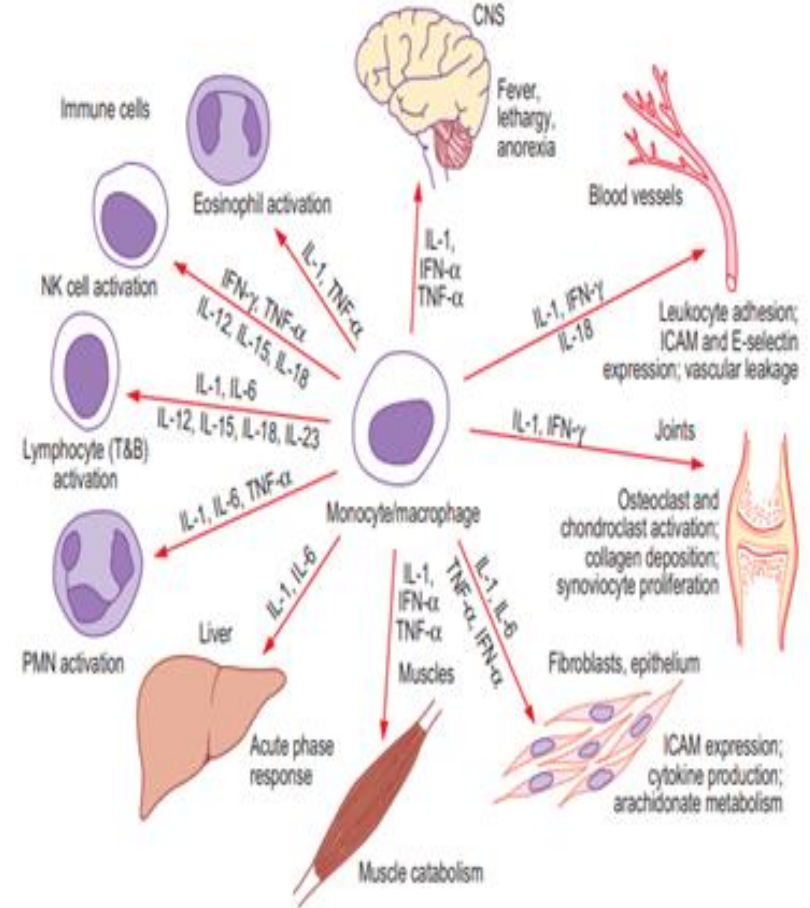
- **Sitokinler:** IL-1, IFN- γ , IL-18
- **Etkiler:** Lökosit adezyonu; ICAM ve E-selektin ekspresyonu; vasküler kaçış.

Eklemler:

- **Sitokinler:** IL-1, IFN- γ
- **Etkiler:** Osteoklast ve kondroblast aktivasyonu; kollajen yıkımı; sinoviyosit proliferasyonu.

Fibroblastlar ve Epitel Doku:

- **Sitokinler:** TNF- α , IL-1, IL-6
- **Etkiler:** ICAM ekspresyonu; sitokin üretimi; araziidonik asit metabolizması.



Şekilde; Mononükleer fagositik hücrelerden üretilen sitokinlerin çeşitli doku ve hücreler üzerindeki etkileri gösterilmektedir.

5. Kaslar:

- **Sitokinler:** IL-1, IFN- α , TNF- α
- **Etkiler:** Kas katabolizması.

6. Karaciğer:

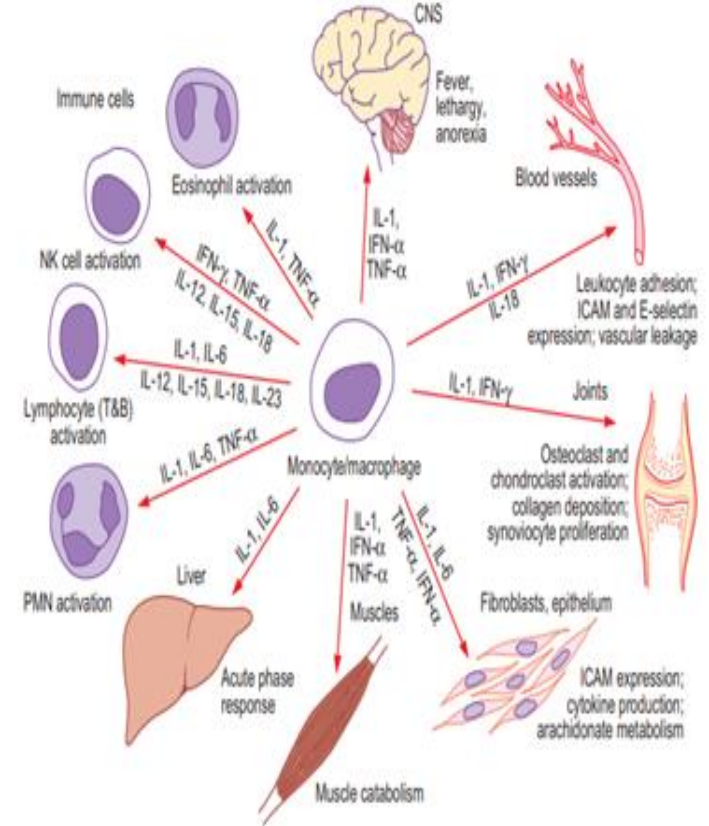
- **Sitokinler:** IL-1, IL-6, TNF- α
- **Etkiler:** Akut faz yanıtı.

7. Polimorfonükleer (PMN) Hücreler:

- **Sitokinler:** IL-1, IL-6
- **Etkiler:** PMN aktivasyonu.

8. İmmün sistem Hücreleri:

- **Eozinofiller:**
 - **Sitokinler:** IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-15, IL-18
 - **Etkiler:** Eozinofil aktivasyonu.
- **NK Hücreleri:**
 - **Sitokinler:** IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-15, IL-18
 - **Etkiler:** NK hücre aktivasyonu.
- **Lenfositler (T ve B Hücreleri):**
 - **Sitokinler:** IL-12, IL-15, IL-18, IL-23
 - **Etkiler:** Lenfosit aktivasyonu.



DOĞAL BAĞIŞIKLIK

- TNF SÜPER AİLESİ
- IL-1 AİLESİ
(IL-1,IL-18,IL-33,IL36,IL-37,IL-38)
- IL-6
- IL-12 AİLESİ
(IL-12,IL-23,IL-27,IL-35,IL-39)
- IL-15

TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ (TNF) SÜPER AİLESİ

- **TNF SÜPER AİLESİ** , inflamasyon ve Edinsel bağışıklıkta rol oynayan 20'den fazla homolog proteini içerir.

TNF AİLESİNİN en önemli iki üyesi :

- **TNF- α** : Mononükleer fagositlerden üretilir.
- **LENFOTOKSİN (LT)- α** (ESKİ ADIYLA TNF- β): Lenfositlerden üretilir.
- Monositlerden TNF üretiminin en güçlü indükleyicileri arasında, **TLR4, MYD88 VE CD14** aracılığıyla etkisini gösteren LİPOPOLİSAKKARİT (LPS) VE PAMP'LAR yer alır.
- **TNF- α** , membranla ilişkili bir protein olarak sentezlenir ve aktif çözünür forma, **TNF- α DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (TACE)** tarafından dönüştürülür.
- **TNF- α ve LENFOTOKSİN (LT)- α** , hücre yüzeyinde aynı reseptörlere (**TNFR I [P75] VE TNFR II [P55]**) benzer afiniteyle bağlanır ve farklı etkileri vardır.

TNF FONKSİYONLARI

TNF, kanser hücreleri üzerinde doğrudan sitotoksik etkiler göstererek ve antitümör bağışıklık yanıtlarını uyarır.

Endotelial hücrelerde, **ICAM-1**, **VCAM-1** ve **E-selektin** ekspresyonunu indükleyerek granülositler ve diğer bağışıklık hücrelerinin inflamasyon bölgelerine geçişini sağlar.

TNF, nötrofilleri güçlü bir şekilde aktive eder; bu süreçte adezyon, kemotaksi, degranülasyon gibi işlevleri düzenler.

Ayrıca TNF, vasküler kaçıışı indükler, negatif inotropik etkilere sahiptir, ciddi **kaşeksiye** neden olur ve sepsisin birincil endojen araçları arasında yer alır.

TNF SÜPER AİLESİNİN DİĞER ÜYELERİ

- Bu üyeler arasında özellikle B hücre matürasyonu ve farklılaşmasında rol oynayan **TNFSF13 (APRIL) VE TNFSF14 (BAFF/BLYS)** önemlidir.
- Bu proteinlerin ortak reseptörlerinden biri olan **TNFSF13B (TACI)**'deki mutasyonların, genetik olarak saptanabilen **YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİK** nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir.
- Ayrıca, **TNFSF14** hedefli monoklonal antikorlar SLE tedavisinde kullanılmaktadır.

TABLE 5.1 Tumor Necrosis Factor Superfamily and Receptors

Tumor Necrosis Factor Superfamily Ligand	Common Names	Receptor	Receptor Common Names	Activities
TNFSF1	Lymphotoxin- α (TNF- β)	TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF14	TNFR1 TNFR2	See text
TNFSF2	TNF- α	TNFSF1A, TNFSF1B	TNFR1 TNFR2	See text
TNFSF3	LT- β	TNFRSF3	LT β R	See text
TNFSF4	OX40L/CD252	TNFRSF4	OX40/CD134	T cell activation; Th2 immune deviation
TNFSF5	CD40L/CD154	TNFRSF5	CD40	T cell activation, B cell proliferation and differentiation (isotype switch)
TNFSF6	FasL (CD95L)	TNFRSF6, TNFRSF6B	Fas (CD95) DcR3	Apoptosis
TNFSF7	CD27L/CD70	TNFRSF7	CD27	T and B cell activation and differentiation; also activation of mast cells, NK cells
TNFSF8	CD30L/CD153	TNFRSF8	CD30/Ki-1	T cell activation; also B cell and NK activation
TNFSF9	4-1BBL	TNFRSF9	4-1BB/CD137	T cell activation, apoptosis
TNFSF10	TRAIL/Apo2-L	TNFRSF10A TNFRSF10B TNFRSF10C TNFRSF10D TNFRSF11B	TRAILR1/DR4 TRAILR2/DR5 TRAILR3, DcR1 TRAILR4, DcR2 OPG	Apoptosis
TNFSF11	RANKL/TRANCE/OPGL	TNFRSF11A TNFRSF11	RANK/TRANCE-R OPG	Inhibition of osteoclasts
TNFSF12	TWEAK	TNFRSF12A	TWEAKR	Apoptosis
TNFSF13	APRILTALL-2	TNFRSF13B TNFRSF17	TACI BCMA	B cell activation and differentiation
TNFSF14	BAFF/BLyS/ TALL-1	TNFRSF13B TNFRSF13C TNFRSF17	TACI BAFFR BCMA	B cell activation and differentiation
TNFSF15	VEGI	TNFRSF6B TNFRSF12	DcR3 TRAMP/DR3/APO-3	Apoptosis and induce type 2 cytokine production by ILC2
TNFSF18	GITRL/AITRL	TNFRSF18	GITR/AITR	T cell activation; mediator of Treg-induced immune suppression; M2 macrophage differentiation
None	EDA1 EDA2	None	EDA4 XEDAR	Embryogenesis
	LIGHT	TNFRSF14	HVEM/HveA/ATAR LT β R	T cell and DC activation; apoptosis; Herpes simplex virus cell entry
None	NGF	TNFRSF16	LNGFR/p75NTR	
None		TNFRSF19 TNFRSF19L	TROY/TAJ RELT	
None		TNFRSF21	DR6	Apoptosis
		TNFRSF25	TRAMP/DR3/LARD	Apoptosis

IL-1 AİLESİ

IL-1 ailesi,
toplamda 11
üyeden
oluşmaktadır.

IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra

IL-18

IL-33

IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra

IL-37

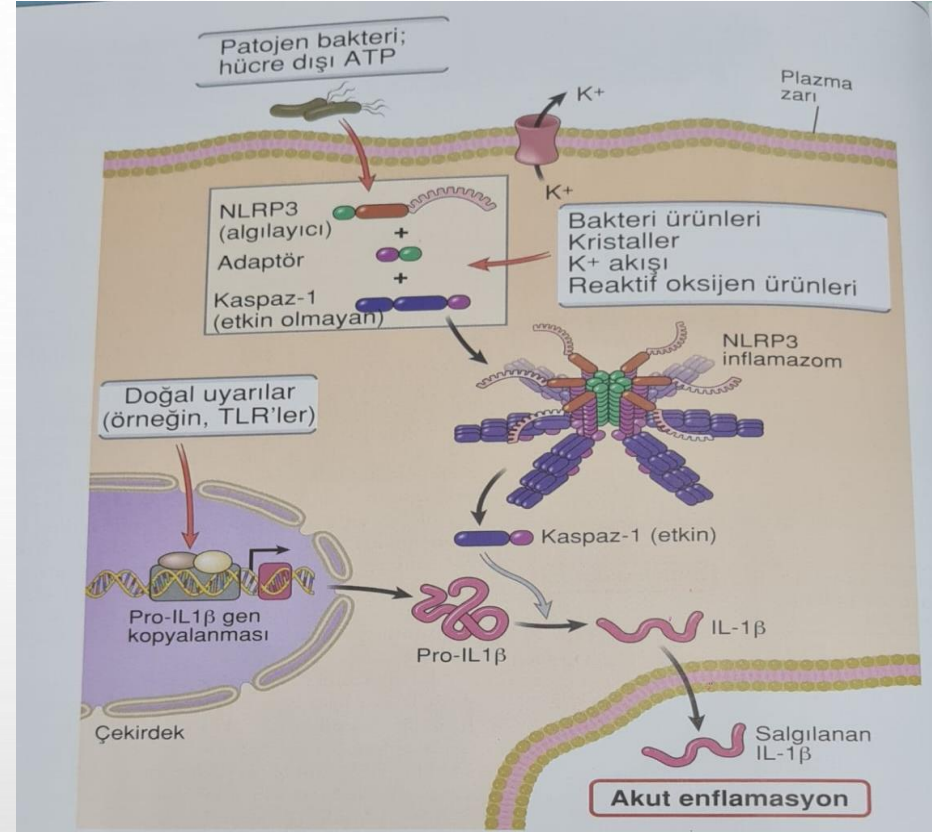
IL-38

IL-1 α , IL-1 β , IL-18 ve IL-36, inaktif formda sentezlenir.

İnterlökin-1 dönüştürücü enzim (ICE) veya kaspaz-1 tarafından aktif formuna dönüştürülür.

IL-1 ve IL-18'in aktivasyonu, inflamazom olarak adlandırılan özel bir kompleks içerisinde gerçekleşir.

İnflamazomun aşırı aktivasyonu ile karakterize Gut, Muckle-Wells sendromu, FMF, familial soğuk ürtikeri ve diğer kalıtsal periyodik ateş sendromları gibi çeşitli inflamatuvar durumların tedavisinde IL-1Ra (örneğin anakinra) kullanılmaktadır.



Şekil 2.5 Inflamazom. NLRP-3 inflammazom etkinleşmesi ile pro-interlökin-1 β (pro-IL-1 β)'nin işlenmesi ve etkin IL-1'e dönüşümü. Pro-IL-1 β 'nin üretimi, çeşitli PAMP ya da DAMP'ların aracılığı ile örgü tanıyan reseptörlerin uyarısı ile tetiklenir. Biyolojik olarak etkin IL-1 üretimi ise, inflamazom tarafından gerçekleştirilir. Inflamazom yapısında NLRP-3, adaptör, kaspaz-1 gibi birkaç molekülün bulunduğu dikkat ediniz; sadece her birinin biri gösterilmektedir. ATP, Adenozin trifosfat, NLRP-3, NOD-benzeri reseptör ailesi, pirin bükümüne sahip 3; TLR'ler, TLR'ler Toll-benzeri reseptörler.

SİTOKİN	UYARI	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-1 α	LPS PAMP DAMP Mikroorganizma	- MAKROFAJ - DENDRİTİK HÜCRELER - FİBROBLASTLAR - ENDOTELYAL HÜCRELER - KERATİNOSİTLER - HEPATOSİTLER	- CD121a(IL1R1) - CD121b(IL1R2)	- Endotelial hücreler aktivasyonu (enflamasyon ve koagülasyon) - Ateş yanıtı - KC:AFR sentezi - Hücrese adezyon - Th-17 farklılaşması - T ve B hücre proliferasyonu - Ig sentezi
IL-1 β				
IL-1RA	IL-4 IL-6 IL-13 TGF- β	MAKROFAJLAR	CD121a(IL1R1)	- IL-1 Yarışmalı antagonisti (Anti-enflamatuvar etki)

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-18 (kaspaz akt.ile)	• MAKROFAJ-MONOSİT • DENDRİTİK HÜCRELER • SİNOVYAL FİBROBLASTLAR • KERATİNOSİTLER • KUPFFER HÜCRELERİ • KONDROSİTLER • OSTEOLASTLAR	• CD218a (IL-18Rα) • CD218b (IL-18Rβ)	• Th1 farklılaşması • NK hücreleri ve T hücreleri:IFN-γ sentezi (IL-12 ile sinerjistik) • Monositler:GM-CSF,IL-1β ekspresyonu • Nötrofiller:aktivasyon,sitokin salınımı • ICAM-1 ekspresyonu(hücresele adezyon)

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-36 (IL-36 α IL-36 β IL-36 γ)	• MAKROFAJ-MONOSİT • FİBROBLASTLAR • KERATİNOSİTLER • EPİTEL HÜCRELERİ	• IL1R-6	• Proinflamata vur etki(IL-1α, IL-1β indüksiyonu) • Aşırı ekspresyonu Psöriazis ile ilişkili
IL-36Ra		• IL1R-6	• IL-36α, IL-36β ve IL-36γ için antagonist etki

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV-KLİNİK
IL-37(kaspaz akt.) (5 varyant)	• MAKROFAJ-MONOSİT • DENDRİTİK HÜCRELER	• IL1R-5	• Hücre içi Anti-inflamatuvar etki (Çekirdekte SMAD 3 ile birleşerek proinflamatuvar genlerde transkripsiyon inhibisyonu) -IL-37 seviyeleri astım hastalarında düşük -hastalık şiddeti ile neg.korelasyon)

TABLE 5.2 Interleukin-1 Superfamily and Receptors

Family Name	Common Names	Receptor	Co-Receptor	Activities
IL-1F1	IL-1 α	IL-1R1, R2	IL-1R3	Stimulates synthesis of acute phase proteins, cytokine production, cellular adhesion, T and B cell proliferation and Ig synthesis
IL-1F2	IL-1 β	IL-1R1,2	IL-1R3	Same as IL-1 α
IL-1F3	IL-1Ra	IL-1R1,2	NA	Inhibitory for IL-1 α and IL-1 β activities
IL-1F4	IL-18	IL-1R5	IL-1R7	Increased proinflammatory cytokine production including IFN- γ , Th1 immune deviation, and increased cellular adhesion through increased ICAM-1
IL-1F5	IL-36Ra	IL-1R6	NA	Inhibitory for IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ activities
IL-1F6	IL-36 α	IL-1R6	IL-1R3	Induction of IL-1 α , IL-1 α , and other proinflammatory cytokines
IL-1F7	IL-37	IL-1R5	IL-1R8	Antiinflammatory
IL-1F8	IL-36 β	IL-1R6	IL-1R3	See IL-36 α
IL-1F9	IL-36 γ	IL-1R6	IL-1R3	See IL-36 α
IL-1F10	IL-38	IL-1R6	IL-1R3	Antiinflammatory by limiting cytokine production
IL-1F11	IL-33	IL-1R4 (ST2)	IL-1R3	Increased Th2 cytokine production including IL-5 and IL-13, Th2 immune deviation, increased IgE levels, and eosinophilic inflammation

ICAM, Intercellular adhesion molecule; Ig, immunoglobulin; NA, not applicable.

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-6	• MAKROFAJ • ENDOTELYAL HÜCRELER • T ,B HÜCRELERİ • GRANÜLOSİTLER • FİBROBLASTLAR • KERATİNOSİTLER • MAST HÜCRELERİ • EOZİNOFİLLER	• CD126(IL6Rα) • CD130(GP130)	• KC:AFR sentezi • Ateş • B-Hücreleri;Plazma hücrelerine dönüşüm • Ig sentezi • Th17 farklılaşması • Antiinflamatuvar etki (IL-1,TNF sentezi inhibisyonu,IL1-Ra sentezi)

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-12	- DENDRİTİK HÜCRELER - LANGERHANS HÜCRELERİ - MONONÜKLEER FAGOSİTER HÜCRELER - B HÜCRELERİ - POLİMORFONÜKLEER NÖTROFİLLER (PMN) - MAST HÜCRELERİ	CD212(IL12R B1),(IL12RB2)	- IFN-γ üretimi - NK hücrelerinin aktivasyonu, proliferasyonu, artmış sitotoksik aktivite ,sitokin üretimi - Th1 farklılaşması, sitotoksik T lenfositlerin proliferasyonu

SITOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTOR	İŞLEV
IL-23	- DENDRİTİK HÜCRELER - MAKROFAJLAR	- CD212 (IL-12RB1) - IL-23R	- T hücre proliferasyonu - NK hücre, Dendritik hücre ve makrofaj aktivasyonu - Th-17 farklılaşması
IL-27	- DENDRİTİK HÜCRELER - MAKROFAJLAR - ENDOTEL HÜCRELERİ	- CD130(gp130) - IL-27Rα	- Th ve NK hücrelerinden IFN-γ üretimini indükleyerek proinflamatuvar etki - Th1 farklılaşması (IL-12 aracılığı ile)
IL-35	T-reg	- IL-12RB2 - CD130(gp130)	- Efektör T hücreleri inhibisyonu - IL-10 üretimi

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV-KLİNİK
IL-39	B LENFOSİTLERİ (LPS UYARISI İLE)		Nötrofillerin farklılaşması
IL-15	- MAKRAFAJLAR - EPİTEL HÜCRELERİ - FİBROBLASTLAR	- IL-15Rα - CD122(IL2 RB) - CD132(γc)	- IL-2 ile benzer etki - Antiviral yanıt - NK hücrelerinin farklılaşması - T hücre proliferasyonu

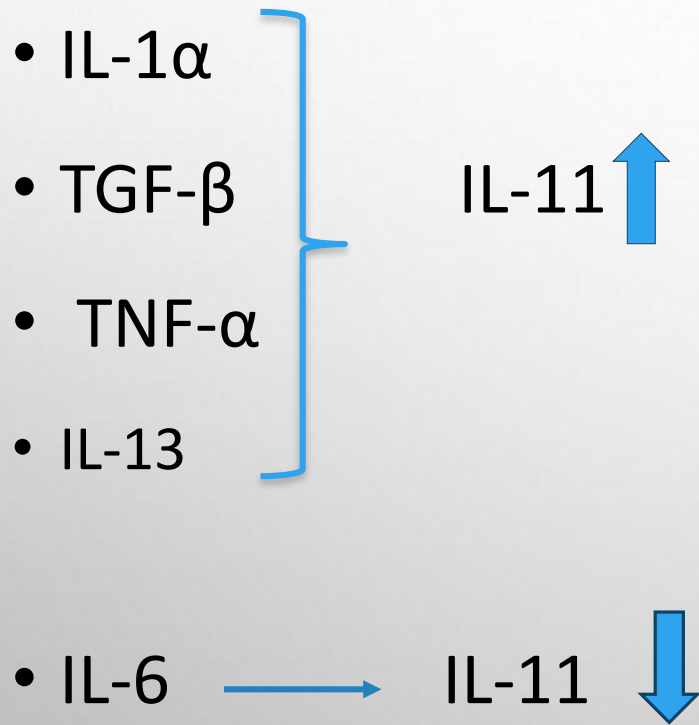
SİTOTOKSİK BAĞIŞIKLIK

Virüsle enfekte veya neoplastik hücrelere karşı immün yanıt , esas olarak **CD8+ sitotoksik lenfositler ve NK hücreler** tarafından gerçekleştirilir.

Sitotoksik bağışıklığı aktive eden sitokinler arasında **IL-2, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15 ve IL-27 , IL-32 ve en önemlisi TNF ve interferonlar (IFN'ler)** bulunur.

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-11	- FİBROBLASTLAR - EPİTEL HÜCRELERİ - ENDOTEL HÜCRELERİ - OSTEOBLASTLAR	- CD11Rα - CD130(gp 30)	- Eritrosit ve trombosit üretimi - Lenfosit büyüme faktörü - Sitotoksik bağışıklık yanıtını uyarma - IL-4 ve IL-10 üretiminde artış - IFN-γ ve IL-2 üretiminde inh.etki

IL-11



SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-32 (4 izoform)	- NK HÜCRELERİ - T HÜCRELERİ - EPİTEL HÜCRELERİ - ENDOTEL HÜCRELERİ (IFN-γ ve IL-1β yanıt olarak)		- IL-1β ve IL-6 salınması - TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi - CXCL8 (IL-8) ve CXCL2 (makrofaj inflamatuvar proteini 2, MIP-2) gibi kemokinlerin salınması

İNTERFERONLAR (IFN'LER)

IFN
ailesi,
dört
üyeden
oluşur:

IFN- α

IFN- β

IFN- γ

IFN- λ

TİP I İNTERFERONLAR

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IFN- α	• MAKROFAJ-MONOSİT • B LENFOSİTLER • NK-HÜCRELERİ • PLAZMOSİTOİD DENDRİTİK HÜCRE	IFNAR1 CD118(IFNAR2)	• Class-I MHC antijenlerinin uyarılması ile antitümöral aktivite • Enfekte hücrelerde viral replikasyonu engelleme
IFN- β		IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	• Enfekte olmamış hücreleri koruma • CD8+ lenfositler ve NK hücreleri ile antiviral yanıtı uyarma

TİP II İNTERFERON

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IFN- γ	• T HÜCRELERİ • NK HÜCRELERİ	• CD119 (IFNGR1) • IFNGR2	• Antiviral aktivite(sınırlı)

HUMORAL BAĞIŞIKLIK

- Kemik iliğinde **B LENFOSİTLERİNİN** olgunlaşmasında en önemli 2 sitokin lenfoid kök hücre büyüme faktörleri **IL-7 VE IL-11**'dir.
- Kemik iliği ve Timusun stromal dokuları tarafından üretilen **IL-7**, **B VE T** lenfositlerinin gelişimi için esastır.
- **IL-7 VEYA IL-7R'nin ([CD132])** genetik eksikliği, **CİDDİ KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİĞE** yol açar.
- Ayrıca, **IL-7**, **SİTOTOKSİK T VE NK HÜCRELERİNİN** proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır; **MONOSİT VE MAKROFAJLARIN** tümör öldürücü aktivitesini uyarır.

HUMORAL BAĞIŞIKLIK

- **B HÜCRELERİ** kemik iliğinden çıktıktan sonra, izotip değişimi, olgun B hücrelerinin Ig salgılayan Plazma hücrelerine farklılaşması, T hücrelerinin kontrolü ile olur.
- İzotip değişiminde rol alan sitokinler arasında,
- **Ig-E** izotipini indükleyen **IL-4 VE IL-13**;
- **Ig-A'YI** indükleyen **TGF- β** ; ve
- **Ig-G4** oluşumunda rol oynayan **IL-10** yer alır.
- B hücre olgunlaşmasını etkileyen diğer sitokinler arasında **IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15, IL-40 VE EN ÖNEMLİSİ IL-21** bulunur.

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-21	- T HÜCRELERİ - NK HÜCRELERİ	IL-21R (CD132)	- NK hücrelerinin aktivasyonu - T lenfositlerin proliferasyonu(IL-2 ve IL-15 ile benzer) - Th-17 hücrelerinin farklılaşması - Germinal merkezlerdeki B hücrelerinin proliferasyonu ve hayatta kalması - B hücrelerinin Ig üreten plazma hücrelerine farklılaşması(BCL6 indüksiyonu)

IL-21

- Bununla birlikte, BCL6, STAT6'nın bir inhibitörü olarak işlev görmekte **VE STAT6 aracılı ϵ ağır zincir sınıf değişimini** spesifik olarak engellemektedir.
- Bu durum, **IL-21'i Ig-E üretiminin inhibitörü** konumuna getirmektedir.

HÜCRESEL BAĞIŞIKLIK

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI, AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-2	T HÜCRELERİ	- IL-2Rα (CD25) - IL-2Rβ (CD122) - ortak γ zinciri (γc)	- T hücre büyüme faktörü - NK hücreleri, B hücreleri, sitotoksik T hücreleri ve makrofajların aktivasyonu - Anti-inflamatuvar aktivite (Treg akt.)

IFN- γ

Hücresel bağışıklığın en önemli sitokini IFN- γ 'dır.

IFN- γ , öncelikli olarak Th lenfositler tarafından üretilmekle birlikte, sitotoksik T hücreleri ve NK hücrelerinden üretilir.

Bu sitokin, antijen sunan hücreleri doğrudan uyarır ve MHC sınıf I ve II ekspresyonu artışı ile sitokin üretimini artırır.

IFN- γ , inaktif monositlerin güçlü efektör makrofajlara dönüşümünü sağlar.

Bu makrofajlar adezyon, fagositoz, degranülasyon ve reaktif oksijen ve nitrojen moleküllerinin üretiminde görevlidir.

IFN- γ

- IFN- γ hücresel bağışıklık yanıtının meydana geldiği bölgelerde, hücrelerin birikimine neden olur.
- Bu hücreler, özellikle intraselüler patojenleri (örneğin, mikobakteriler) ve kanser hücrelerini öldürme kapasitesine sahiptir.
- IFN- γ M1 makrofajların indüklenmesini sağlar.
- M1 makrofajlar mikrobiyal uyarılar (örneğin, LPS) veya diğer sitokinler (örneğin, TNF- α ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör [GM-CSF]) tarafından da indüklenebilir.
- Aktive olmuş M1 makrofajlar , yüksek düzeyde IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12 ve IL-23 üretir; ancak IL-10 üretmez ve bu nedenle proinflamatuvardır.
- M1 makrofajlar, immün toleransı uyaran ve IL-4 ve IL-13 tarafından indüklenen M2 makrofajlarla zıt bir profil sergiler.

IFN- γ

IFN- γ mononükleer fagositlerin yanı sıra, NK hücreleri ve nötrofillerin öldürme kapasitelerini de uyarır.

Ayrıca, ICAM-1 indüksiyonu yoluyla lökositlerin endotelial hücrelere adezyonunu sağlar.
(IL-1, IL-17, IL-18 ve TNF- α gibi)

IFN- γ , viral replikasyonu zayıf bir şekilde inhibe eder ve tip 2 sitokinlerin etkilerini baskılama kapasitesi sayesinde Alerjik yanıtta da bir inhibitör olarak görev alır.

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	UYARI	RES.	İŞLEV
IL-16 (kaspaz-3 akt.)	• T HÜCRELERİ • EOZİNOFİLLER • MAST HÜCRELERİ • MONOSİTLER • DENDRİTİK HÜCRELER • FİBROBLASTLAR • EPİTEL HÜCRELERİ	• IL-1β • TGF-β • IL-4 • IL-13, • GM-CSF • Histamin	• CD4 • CCR-5	• T hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri ve monositler için kemotaktik • Th1 ve Treg göçü • Th2 yanıtını baskılama

IL-17

IL-17, yapısal olarak benzer 6 proteinden oluşur .(IL-17A'dan IL-17F'e kadar)

IL-17E , artık IL-25 olarak adlandırılmaktadır.

IL-17A esas olarak **CD4+ T HÜCRELERİ** tarafından ve daha az oranda **NÖTROFİLLER, EOZİNOFİLLER VE CD8+ T HÜCRELERİ** tarafından üretilir.

Th lenfositlerin IL-17 üretimi, **Th17** hücrelerinin ayrı bir lenfosit alt grubu olarak tanınmasına yol açmıştır.

Bunun aksine, IL-17B immün sistem hücreleri tarafından üretilmez , spinal kord, testis, over, ince bağırsak, pankreas, mide, prostat ve kolon gibi dokularda üretilir.

IL-17

IL-17C, inflame dokular tarafından üretilir ve **Th-17** hücrelerinin proliferasyonunu indükler.

IL-17A'ya yapısal olarak en yakın olan **IL-17F** de **Th-17** hücreleri tarafından üretilir.

Aynı zamanda aktif **bazofiller ve mast hücreleri** tarafından da üretilebilir.

IL-17A ve **IL-17F**'in aksine, **IL-17D** dinlenme halindeki **CD4+ T ve B hücreleri** tarafından üretilir.

IL-17

IL-17A ve IL-17F, epitel ve vasküler endotelyal hücrelerden çeşitli sitokin ve kemokinlerin, örneğin IL-6, granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF), GM-CSF ve CXCL10, interferon ile indüklenebilir protein-10 (IP-10) salgılanmasını indükler.

IL-17, fibroblastların aktivasyonunda ve fibrotik otoimmün hastalıklarda rol oynar.

IL-17'e yanıt olarak **fibroblastlar** tarafından IL-11 ve nötrofil-aktive edici faktörler olan IL-6 ve CXCL8 (IL-8) salgılanır.

IL-17

Fibroblastların doğrudan aktivasyonuna ek olarak, IL-17 profibrotik sitokinlerin (IL-6, IL-11 ve TGF- β) ekspresyonunu uyarır.

IL-17'nin otoimmün hastalıklarda, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığı ve multipl skleroz gibi fibrozis ve remodelling içeren durumlarda önemli rolleri olduğu kabul edilmektedir.

IL-17

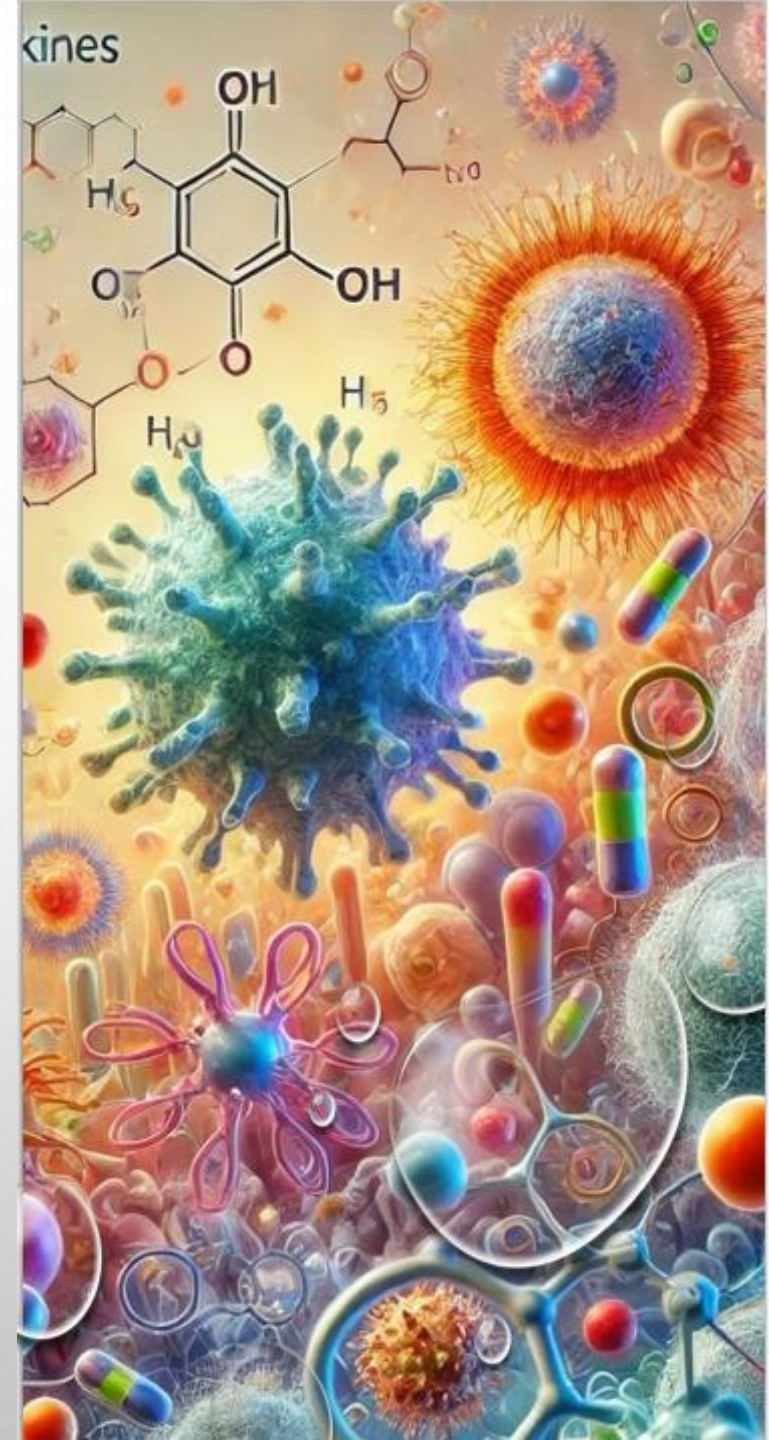
IL-17 **Candida** ve **Staf.aureus'a** karşı koruyucu yanıtta da rol oynar.

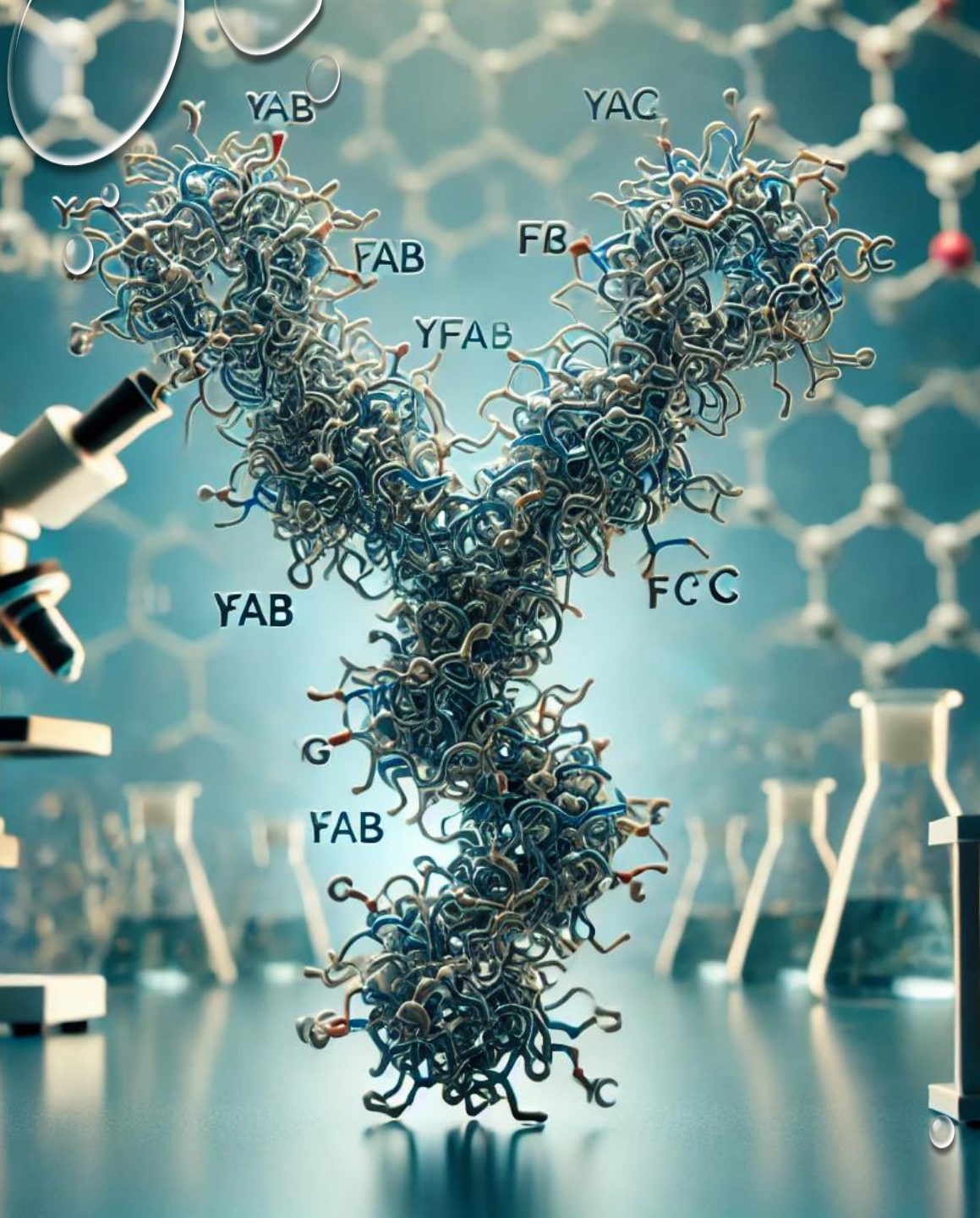
Th17 hücrelerinin yokluğu Hiper IgE (Job) sendromu ve diğer kronik mukokutanöz kandidiyazis formlarında gösterilmiştir.

IL-17'nin nötrofilik inflamasyon ve remodellingin eşlik ettiği ve sıklıkla steroid direnci ile ilişkili olan **ağır astımda** da aşırı eksprese edildiği görülmüştür.

SUNUM PLANI-SİTOKİNLER

- ALERJİK İNFLAMASYON
- ANTI-İNFLAMATUVAR SİTOKİNLER
- REMODELİNG FAKTÖRLERİ
- Th HÜCRE FARKLILAŞMASI
- Th HÜCRE ALT AİLELERİ
- ÖZET





ALLERJİK İNFLAMASYON

IgE'nin Düzenlenmesi

Atopi ;Alerjene yanıt olarak IgE'nin uygunsuz üretimiyle oluşur.

IgE indüksiyonu için öncelikle IL-4 ve IL-13 aktive olur ve IL-9'un da sinerjik etkileri vardır.

Buna karşılık, IFN- γ ve IL-21, Ig-E izotip dönüşümünün önemli inhibitörleridir.

IL-4

- **IL-4** Th lenfositlerin yanı sıra, **bazofiller**, **NK hücreleri**, **mast hücreleri** ve **eozinofiller** tarafından da üretilir.
- Hem **eozinofillerde** hem de **bazofillerde**, **IL-4** önceden granüllerde bulunur ve inflamatuvar yanıtlar sırasında hızla salınabilir.
- **IL-4**, **B hücrelerinde** **MHC CLASS II**, **B7 (CD80/CD86)**, **CD40**, **YÜZEY Ig-M VE DÜŞÜK AFİNİTE Ig-E RESEPTÖRÜ (CD23)** ekspresyonunu uyararak antijen sunma kapasitesini artırır.
- **Foliküler T helper (TFH) hücreleri** tarafından B hücre foliküllerinde üretilen **IL-4** ise Ig-M'den Ig-E 'ye izotip dönüşümünden sorumludur.

TABLE 5.3 Sources of Interleukin-4 and Interleukin-13

Cell Source	IL-4	IL-13
T helper lymphocytes:		
Naïve T cells	Yes	±
T _H cells	Yes	No
Th2 cells	Yes	Yes
Natural killer T (NKT) cells	Yes	Yes
Basophils	Yes	No
Eosinophils	Yes	Yes
Mast cells	Yes	Yes
Innate lymphoid 2 (ILC2) cells	±	Yes

IL-4

IL-4, alerjik inflamatuvar dokularda kolayca tanımlanabilir ve bu nedenle prototipik alerjik sitokin olarak kabul edilir.

IL-4, T lenfositlerinin büyümesi ve farklılaşması üzerinde önemli etkilere sahiptir ve Th-2 fenotipinin oluşumunda rol oynar.

Ayrıca IL-4, T lenfosit apoptozunu önleyerek alerjik yanıtın sürdürülmesinde kritik bir rol oynar.

IL-4, Th-2 lenfositlerinde kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkilerine direnç göstermesine neden olur.

IL-4

IL-4' ün mononükleer fagositler üzerindeki etkileri ise ANTI-İNFLAMATUARDIR.

- Antikor bağımlı hücrel sitotoksitenin baskılanması ,Fcε reseptörlerinin ekspresyonunun engellenmesi,
 - Reaktif oksijen türleri ,NO üretiminin azaltılması
 - IL-1, IL-6, IL-12 VE TNF-α üretiminin baskılanması
-
- IL-1RA ve IL-10 üretimini uyarır. Bu profil, immün toleransı uyaran **M2 makrofaj** fenotipini tanımlar.
 - M2 farklılaşması, TGF-β,IL-13 gibi diğer sitokinler, kortikosteroidler ve AKTİVİN -A ile de indüklenir.

IL-4

IL-4 endotelyal hücrelerde **VCAM-1** ekspresyonunu indükler.

Endotelde **T hücreleri, eozinofiller, bazofiller ve monositlerin** adezyonunu artırır.

IL-4 reseptörleri **mast hücrelerinde** **IgE reseptörü** ve **LTC-4 sentaz** ekspresyonunu uyarır, bu da **sisteinil lökotrien** üretimini artırır.

IL-4, astımda hava yollarında aşırı mukus üretimine katkıda bulunabilir, ancak bu süreçte **IL-13** daha önemli bir rol oynar.

IL-4

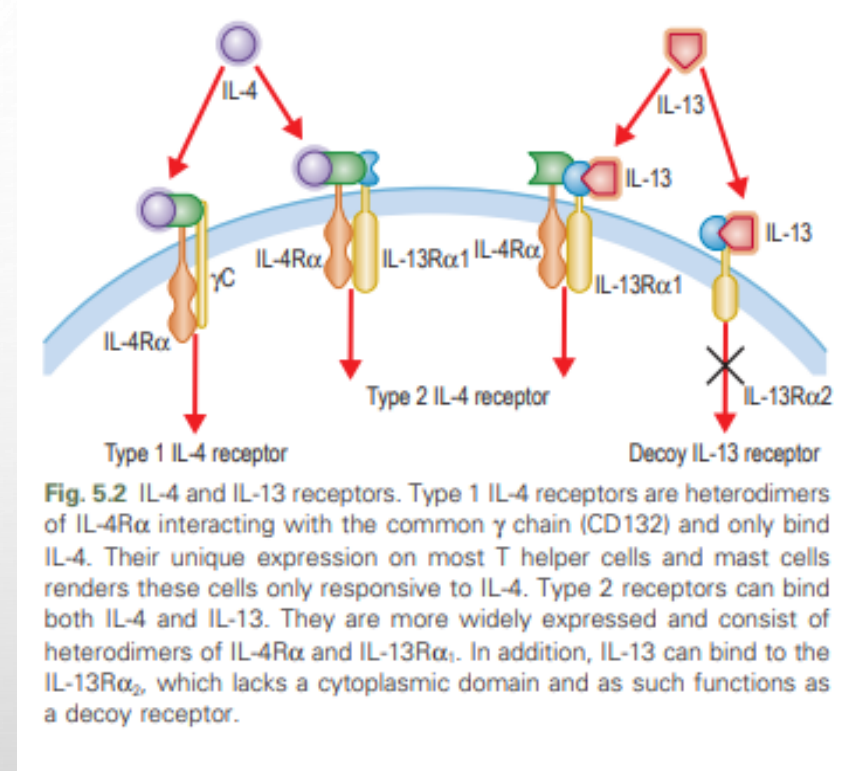
Tip 1 IL-4 Reseptörü: Bu reseptör, **IL-4R α** ve ortak **γ zincirinden (CD132)** oluşur.

- Sadece **IL-4'e** bağlanabilir.
- Tip 1 reseptörleri genellikle **Th hücreleri ve mast hücrelerinde** eksprese edilir.

Tip 2 IL-4 Reseptörü: Daha geniş bir doku dağılımına sahiptir ve **IL-4R α** ile **IL-13R α 1** den oluşur.

Hem **IL-4** hem de **IL-13'ü** bağlayabilir.

IL-4R α zincirinin **IL-4** ve **IL-13** tarafından ortak kullanımı ve **STAT-6** sinyal proteinini aktive etmesi, bu iki sitokinin biyolojik aktivitelerindeki benzerliği açıklar.



IL-13

IL-13, IL-4 ile homolog olup, mononükleer fagositik hücreler, endotelyal hücreler, epitel hücreleri ve B hücreleri üzerinde benzer biyolojik aktiviteye sahiptir.

IL-13, ayrıca VCAM-1 ekspresyonunu indükleyebilir.

IL-13, B hücreleri tarafından in vitro Ig-E izotip geçişini uyarabilse de , IL-4'ün aksine TFH hücreleri tarafından üretilmediği ve Ig-E izotip geçişinin gerçekleştiği birincil bölgede bulunmadığı için, bu süreçteki önemi in vivo olarak belirsizdir.

IL-13

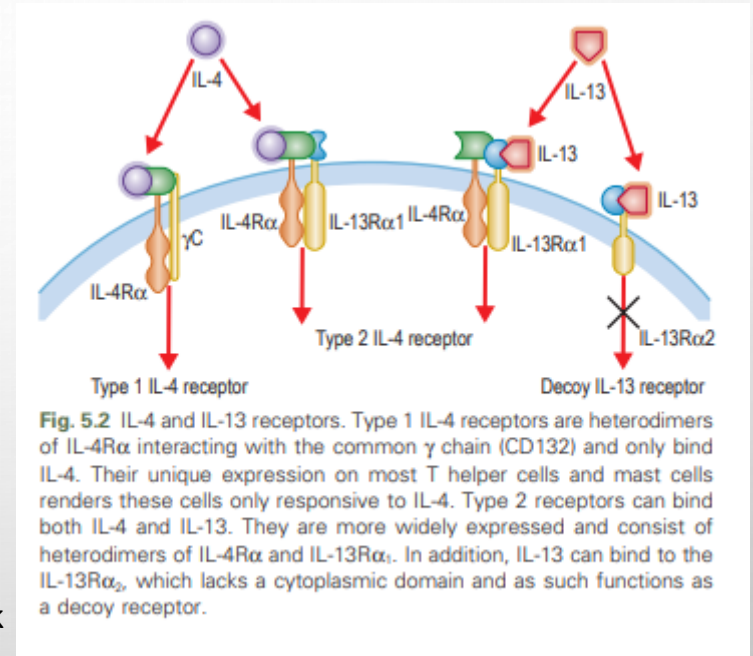
- Fonksiyonel IL-13 reseptörleri, IL-4 α zinciri ve IL-13 α 1 zincirinden oluşur.
- Bu zincirlerden IL-13 α 1, aktif reseptör formudur .

IL-13 Decoy Reseptörü (IL-13 α 2):IL-13'e bağlanabilen bir yapıya sahiptir, ancak sitoplazmik bir domeini bulunmadığından sinyal iletimi yapamaz.

- Bu reseptör, IL-13'ün aşırı aktivitesini düzenler.
- IL-13 α 1'in ekspresyonu IL-4 reseptörlerinden daha sınırlıdır ve **endotelial hücreler, B hücreleri, mononükleer fagositler hücrelerde** gerçekleşir.

Bazı **mast hücreleri ve Th17** hücreleri de eksprese edebilir , ancak diğer T hücre tipleri eksprese edemez.

- IL-13 α 1'in sınırlı dağılımı, IL-4'ün Th2 lenfosit farklılaşması ve mast hücre aktivasyonundaki rolünü açıklamaktadır.



- **IL-13** ve daha az ölçüde **IL-4**, **doğal lenfoid tip 2 (ILC2)** hücreleri tarafından da üretilir.
- **IL-4** **TFH** hücreleri ve **bazofiller** tarafından üretilirken **IL-13** üretilmez.
- **IL-13**, daha geniş bir şekilde salgılanır ve endokrin etkisi mevcuttur. **IL-4**'ün etkileri ise parakrindir.
- Bu nedenle, **IL-13** alerjik inflamatuvar dokuda daha kolay tanımlanabilir.

TABLE 5.3 Sources of Interleukin-4 and Interleukin-13

Cell Source	IL-4	IL-13
T helper lymphocytes:		
Naïve T cells	Yes	±
T _H cells	Yes	No
Th2 cells	Yes	Yes
Natural killer T (NKT) cells	Yes	Yes
Basophils	Yes	No
Eosinophils	Yes	Yes
Mast cells	Yes	Yes
Innate lymphoid 2 (ILC2) cells	±	Yes

IL-13

- **IL-13**, bu hormonal mekanizma yoluyla aşırı mukus salgılanmasına ve non-spesifik bronş aşırı duyarlılığına (BHR) neden olur .
- Astımdaki karakteristik hava yolu metaplasisine yol açar.(Epitel hücreleri yerini goblet hücrelerine bırakır.)
- **DUPİLUMAB**, **IL-4 α** zincirini hedef almakta olup hem **IL-4** hem de **IL-13**'ün etkisini engellemektedir.

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-9	• TH LENFOSİTLER(TH9) • MAST HÜCRELERİ • EOZİNOFİLLER	• CD129 (IL-9R) • CD132	• Mast hücre büyüme faktörü • Mast hücre proteazları, sitokinler ve kemokinlerin üretimi • Mast hücrelerinden FcεR1α ekspresyonu (Mast hücre aracılı alerjik yanıt)

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-9	• TH LENFOSİTLER(TH9) • MAST HÜCRELERİ • EOZİNOFİLLER	• CD129 (IL-9R) • CD132	• Ig-E üretimi ve bellek B hücre farklılaşması(IL-4 sinerjik) • Eozinofil olgunlaşması ve eozinofil sayısında artış (IL-5 sinerjik) • IL-5Rα ekspresyonu • Hava yolu epitel hücrelerinde, CCL11 (eotaksin), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1α) ve CCL7 (MCP-3) gibi T hücresi ve eozinofil kemotaktik faktörlerini indükleme • Hava yollarında goblet hücre hiperplazisi • Hava yolu epitel hücrelerinde MUC2 ve MUC5AC gibi müsin genlerinin ekspresyonu

IFN- γ

IFN- γ , alerjik yanıtların inhibitörü olarak işlev görür .

IL-4'ün birçok fonksiyonunu, özellikle de Ig-E izotip geçişini ve düşük afinite IgE reseptörlerinin ekspresyonunu engeller.

IL-21

- **IL-21**, germinal merkez oluşumu ve aktivitesi için gereklidir; bu etkiler, transkripsiyon faktörü **BCL6**'nın indüksiyonu yoluyla gerçekleşir.
- ANCAK, **BCL6**, **STAT-6** ile aynı DNA dizilerini tanır ve bu diziler için rekabet eder.
- HİPER-IgE sendromunda **TH17** hücrelerinin yokluğu ve dolayısıyla **IL-21** ile indüklenen **BCL6**'nın düşük ekspresyonu, **STAT-6**'nın kontrolsüz aktivitesi görülür .
- Bu durumun **HİPER-IgE** sendromundaki Ig-E artışının nedeni olduğu düşünülmektedir.

IL-5

- **IL-5**, Eozinofilopoez için en önemli faktördür ve aynı zamanda bazofil farklılaşmasını da indükleyebilir.
- **IL-5**, eozinofiller için kemotaktiktir, olgun eozinofilleri aktive eder, salgılarını indükler ve sitotoksitelerini artırır.
- **IL-5**, EOZİNOFİLLERDE kemokinlere ve integrinlere olan yanıtı düzenleyerek **VCAM-1** eksprese eden endotelial hücrelere adezyonu destekler ve bu yolla eozinofil birikimini uyarır.
- Ayrıca, **IL-5** apoptozu engelleyerek eozinofillerin hayatta kalma süresini uzatır.
- İnsanlarda **IL-5** uygulaması, bronşiyal hiperreaktivite ile birlikte mukozal eozinofiliye neden olur.

IL-5

- **IL-5** üretimi ana olarak **Th2-benzeri lenfositlerde** olmakla birlikte, **ILC2 hücreleri, mast hücreleri ve NK hücreleri** de **IL-5** üretir.
- **IL-5** reseptörleri ,**IL-5 α ve bir β zincirinden (CD131)** oluşur.
- Ağır astımı olan ve yüksek doz İKS kullanmasına rağmen kontrol sağlanamayan hastalarda, ANTi-IL-5 tedavisi, astım ataklarını azaltmada etkili olmuş ve semptomlarda iyileşmeler sağlamıştır.

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV
IL-3	• T LENFOSİTLER • EOZİNOFİLLER • MAST HÜCRELERİ	• CD123 (IL3Rα) • CD131	• Dendritik hücreler,eritrositler, granülositler, makrofajlar, mast hücreleri ve lenfoid hücreler gibi çeşitli hematopoietik hücrelerin gelişimi
GM-CSF	• T HÜCRELERİ • MAKROFAJLAR • ENDOTELYAL HÜCRELER • FİBROBLASTLAR	• CD116 (GM-CSFRα) • CD131	• Dendritik hücreler, nötrofiller ve makrofajların olgunlaşması • Trombositler ve eritrositlerin üretimi • Granülositler ve mononükleer fagositik hücrelerin aktivasyonu • Eozinofil apoptoz inhibisyonu ve eozinofil aktivasyonu(degranülasyon,sitotoksisite ve kemotaktik faktörlere yanıtta artış) (IL-3 ile)

GM-CSF

GM-CSF özellikle alerjik hava yollarında önemlidir. Çünkü aktif eozinofiller IL-5R α ekspresyonlarını ve IL-5'e duyarlılıklarını kaybeder; bunun yerine GM-CSF reseptörlerini artırır.

Doku eozinofilleri tarafından üretilen GM-CSF eozinofillerin dokuda aylarca hayatta kalmasını desteklemek için otokrin bir mekanizma ile işlev görebilir.

Bu nedenle, GM-CSF, astımda hava yollarında, nazal poliplerde, eozinofilik özofajitte (EoE) özofagusda veya diğer dokularda eozinofillerin kalıcı olarak hayatta kalmasından ve işlevlerinden sorumlu olabilir.

MAST HÜCRE PROLİFERASYONU VE AKTİVASYONU

Alerjik hastalıklar, mast hücrelerinde artış ile karakterizedir ve bu durum, Ig-E konsantrasyonlarında artış ve eozinofili gibi büyük ölçüde T hücrelerine bağımlı bir süreçtir.

Mast hücre büyümesi ve proliferasyonundan sorumlu en önemli sitokin, Kök Hücre Faktörüdür. (SCF veya c-kit ligandı).

SCF, kemik iliği stromal hücreleri, endotelial hücreler ve fibroblastlardan üretilir.

SCF

SCF, mast hücrelerinden histamin salınımını indükler.

SCF, mast hücrelerinin farklılaşması için hayati öneme sahip olmasının yanı sıra, miyeloid, lenfoid ve eritroid hücre büyümesini uyarmak için de diğer hematopoietik büyüme faktörleriyle etkileşir.

Mast hücre proliferasyonuna katkıda bulunan diğer sitokinler arasında IL-3, IL-5, IL-9, IL-10, IL-11 ve sinir büyüme faktörü (NGF) bulunur.

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV-KLİNİK
IL-31	TH2 LENFOSİTLER CLA(KUTANÖZ LENF.ANTİJENİ) EKSPRESYONU	- IL-31RA - Onkostatin-M (OSMRβ) (Duyusal nöronlarda eksprese edilir.)	- Keratinositler, epitel hücreleri,eozinofiller,bazofiller ve monositleri hedef alır. - Nötrofiller, monositler ve T hücrelerinin toplanmasında rol oynayan kemokinlerin indüksiyonu - Anti-IL31 antikorları ATOPİK DERMATİT'te anti-inflamatuvar ve kaşıntı önleyici etki nedeniyle kullanılmaktadır.

ANTI-İNFLAMATUVAR SİTOKİNLER

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV-KLİNİK
TGF-β (TGF- β 1,TGF- β 2 ve TGF- β 3)	• OSTEOSİTLER • EPİTEL HÜCRELERİ • FİBROBLASTLAR • TROMBOSİTLE • MONOSİTLER • EOZİNOFİLLER • T HÜCRELERİ (TH3 HÜCRELERİ)	• TGF-βR1 • TGF-βR2 • TGF-βR3	• Ekstraselüler matriks oluşumu,yara iyileşmesi ve skar oluşumu • B lenfositlerden Ig salgılanması • Mononükleer fagositlerin ve NK hücrelerinin sitotoksitesinin inhibisyonu • IgA izotip dönüşümü (bağırsak lenfoid dokusunda Th3 hücrelerinde sekretuar IgA üretimi) • Zararsız bağırsak patojenleri ve gıda alerjenlerine karşı immün reaksiyon gelişmemesinde önemli!

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV-KLİNİK
IL-10	• T-REG HÜCRELERİ • TH1 VE TH2 LENFOSİTLER • SİTOTOKSİK T HÜCRELERİ • B-LENFOSİTLERİ, • MAST HÜCRELERİ, • DENDRİTİK HÜCRELER • MONONÜKLEER FAGOSİTİK HÜCRELER (M2 HÜCRELERİ)	• IL-10R1 • IL-10R2	ANTI-İNFLAMATUVAR ETKİ ➤ Th1 lenfositlerinden IFN-γ, ➤ Th2 lenfositlerinden IL-4,IL-5, ➤ Mononükleer fagositlerden IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF-α, ➤ NK hücrelerden IFN-γ ve TNF-α üretimini İNHİBE EDER. • DC'ler ve diğer APC'lerde MHC sınıf II, CD23, ICAM-1 ve CD80/CD86 ekspresyonunu BASKILAR. • APC'lerin Th hücre aktivasyonu için gerekli sinyali engeller, böylece Th-1, Th-2 ve Th-17 sitokin üretimini inhibe eder.

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	RESEPTÖR	İŞLEV-KLİNİK
IL-10	• T-REG HÜCRELERİ • TH1 VE TH2 LENFOSİTLER • SİTOTOKSİK T HÜCRELERİ • B-LNFOSİTLERİ, • MAST HÜCRELERİ, • DENDRİTİK HÜCRELER • MONONÜKLEER FAGOSİTİK HÜCRELER (M2 HÜCRELERİ)	• IL-10R1 • IL-10R2	• DC'ler ve M2 hücreleri tarafından üretilen IL-10, alerjenlere ve zararsız biyoaerosollere toleransın sürdürülmesinde rol oynar. • Astım ve alerjik rinitte, hava yolundaki azalmış IL-10 ekspresyonu inflamatuvar bir ortamın gelişmesine katkıda bulunur. • IL-10, pro-inflamatuvar sitokinler (ör. IL-12 ve TNF-α) tarafından uyarılır ve inflamatuvar süreçleri inhibe eden bir geri besleme mekanizması olarak çalışır.

IL-10 AİLESİ

SİTOKİN	MOLEKÜLER YAPI,AİLE	İŞLEV-KLİNİK
IL-19	• MONOSİTLER • EPİTEL HÜCRELERİ • ENDOTEL HÜCRELERİ	• Monositleri aktive ederek IL-6, TNF-α ve reaktif oksijen türleri salınımı • Th2 immün yanıtını destekler.(Astımda IL-4 ve IL-13 ile ilişkili)
IL-20	• MONOSİTLER • DC'LER • EPİTEL HÜCRELERİ • ENDOTEL HÜCRELER • KERATİNOSİTLER	• Keratinosit proliferasyonu(psoriatik lezyonlarda eksprese edilir.)
IL-22	• TH17 • TH1 HÜCRELERİ • NK HÜCRELERİ	• Deri, böbrek, solunum ve sindirim sistemindeki hücrelerde antimikrobiyal peptit üretimini ve doğal bağışıklık yanıtını uyarır.
IL-24	• MONOSİTLER • TH2 LENFOSİTLERİ	• TNF-α ve IL-6 salınımında artış ,tümör hücre proliferasyonunu inhibisyonu ve apoptoz indüksiyonu.
IL-26	• HAFIZA T HÜCRELERİ, TH17 HÜCRELERİ VE NK HÜCRELERİ	• CXCL8 (IL-8) indüksiyonu ve ICAM-1 ekspresyonuna neden olur.
IL-28 ve IL-29 (IFN- λ 2 ve λ 3)	• DENDRİTİK HÜCRELER	• Antiviral özelliklere sahiptir ve Foxp3+ T-reg oluşumu,tolerans indükleyen DC'lerin gelişimi

REMODELİNG FAKTÖRLERİ

Alerjik inflamasyonda, özellikle ASTİM, EOZİNOFİLİK KRONİK RİNOSİNÜZİT (CRS), EOZİNOFİLİK ÖZOFAJİT (EOE), ATOPIK DERMATİT (AD) ve diğer benzer durumlar, inflame dokunun remodelingi ile karakterizedir.

- **FİBROBLAST PROLİFERASYONU VE KOLLAJEN BİRİKİMİ:** FİBROZİS
- **ANJİYOGENEZ**
- **EPİTELYAL-MEZENKİMAL GEÇİŞ**
- **SOLUNUM YOLLARINDA:** Hava yolu düz kas (ASM) hiperplazisi ve hipertrofisi.

REMODELİNG FAKTÖRLERİ

1. TRANSFORMİNG GROWTH FACTOR- β (TGF- β):

- Remodelling süreçlerinin en iyi bilinen faktörüdür.
- **Fibroblast proliferasyonu, myofibroblast dönüşümü ve ekstraselüler matriks birikimini** uyarır.

2. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF):

- Altı proteinden oluşan bir aile olup, **hava yolu düz kas proliferasyonu ve akciğerlerde vasküler kaçışı** indükler.
 - Eozinofiller üzerindeki **IL-5** etkisi, ile **TGF- β VE VEGF** üretimini artırır ve bu süreç remodellingi hızlandırır.
- **ANTI-VEGF** tedavisinin fare modellerinde epitel bariyer fonksiyonunu geri kazandırdığı gösterilmiştir; bu, ağır astımda potansiyel bir tedavi seçeneği olabilir.

REMODELİNG FAKTÖRLERİ

3. **BAĞ DOKU BÜYÜME FAKTÖRÜ (CTGF):** **TGF- β** ile birlikte, **primer bronşiyal fibroblastların myofibroblastlara dönüşümünü uyarır.** Bu dönüşüm, **ekstraselüler matriks birikiminde** önemli bir rol oynar.
 4. **FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ (FGF):** **Doku yenilenmesi ve yara iyileşmesini** destekler.
 5. **EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (EGF):** **Hücre proliferasyonu ve epitel yenilenmesini** destekler.
 6. **TROMBOSİT TÜREVLİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (PDGF):** **Hücre hareketliliği ve matriks üretimini** artırır.
 7. **SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NGF):** **Sinir dokusu remodelingine ve inflamasyona** katkıda bulunur.
 8. **İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF-1):** **Hücre büyümesini, farklılaşmasını ve matriks üretimini** destekler.
- Bu remodeling faktörleri, inflame dokunun yapısal değişikliklerine ve kronik alerjik inflamasyonun devamına katkıda bulunur. Özellikle **TGF- β** ve **VEGF** gibi faktörler, tedavi hedefi olarak önemli bir potansiyel taşır.

TABLE 5.4 Remodeling Factors

Family Name	Source	Activities
VEGF	ASM, epithelial cell, mast cell, eosinophil, goblet cell	Increases proliferation and survival of ASM and endothelial cells, increases vascular leakage and migration
TGF- β	Fibroblast, T cell, platelet, monocyte, eosinophil, epithelial cell, osteocyte	Stimulates fibroblast extracellular matrix production, isotype switch to IgA, and inhibitory function on many leukocytes
FGF	ASM, eosinophil, mast cell, macrophage, epithelial cell, endothelial cell	Role in lung branching morphogenesis, ASM, and fibroblast proliferation
EGF	Kidney, ASM, epithelial cell	Increased ROS generation, cytokine production by epithelial cells and ASM hypertrophy
PDGF	Airway fibroblast, mesenchymal cells	Increases ASM proliferation and migration
NGF	Epithelial cell, ASM, mast cell, airway fibroblast	Enhances DC Th2 response, B cell to plasma cell transition, mast cell proliferation, increases MMP-9 expression, chemotaxis, and ROS generation
CTGF	Airway fibroblast, ASM	Stimulates fibroblast to myofibroblast transition, endothelial growth, migration, adhesion and survival
IGF-1	Epithelial cell	Increases collagen synthesis, AHR, fibrosis and ASM hyperplasia

AHR, Airway hyperreactivity; *ASM*, airway smooth muscle; *CTGF*, connective tissue growth factor; *DC*, dendritic cell; *EGF*, epidermal growth factor; *FGF*, fibroblast growth factor; *IGF*, insulin-like growth factor; *MMP*, matrix metalloproteinase; *NGF*, nerve growth factor; *PDGF*, platelet-derived growth factor; *ROS*, reactive oxygen species; *TGF*, transforming growth factor; *VEGF*, vascular endothelial growth factor.

Th Hücre Farklılaşması

Th hücrelerin farklılaşması, naif T lenfositlerin aktivasyonu ile başlayan, sitokinler tarafından yönlendirilen bir süreçtir:

1. SİTOKİN :

- Naif T hücrelerinin çevresindeki sitokinler, belirli bir Th hücre ailesine farklılaşmayı başlatır.

2. JAK/STAT YOLAĞI AKTİVASYONU:

- Sitokinler, **JAK/STAT** sinyal yolağını aktive ederek her aileye özgü transkripsiyon faktörlerinin üretimini indükler.

3. TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİ:

- TH1: T-BET**
- TH2: GATA3**
- TH17: RORC2**
- Bu transkripsiyon faktörleri, belirli sitokinlerin düşük seviyelerde üretimine neden olur.

T Helper Family	Initial Cytokine Milieu	Initial STAT	Lineage Defining Transcription Factor	Cytokine	STAT	IL-1 Superfamily
Th1	IL-12 (IL-27)	STAT4	T-bet	IFN- γ	STAT1	IL-18
Th2	Low strength T cell receptor engagement; TSLP, IL-33, IL-25, $\pm$ IL-4	STAT5	GATA3	IL-4	STAT6 (MAF, NFAT)	IL-33
Th17	IL-6	STAT3	RORC2	IL-21, IL-23, TGF- β	STAT3	IL-18

IFN, Interferon; IL, interleukin; NFAT, nuclear factor of activated T cells; TSLP, thymic stromal lymphopoietin.

Th1/Th2/Th17 dengesi

- **STEREOTİPİK YANIT:**

Th1/Th2/Th17 yanıtları, belirli enfeksiyon türlerine veya inflamatuvar koşullara karşı bir denge içinde düzenlenir.

- **Th1:** Hücresel bağışıklık (ör. Viral enfeksiyonlar)
- **Th2:** Alerjik inflamasyon ve antiparazitik savunma
- **Th17:** Mukozal savunma ve bariyer koruma

1.Th-1 farklılaşması

ANA SİTOKİN: IL-12

-Dendritik hücreler (DC'ler) IL-12'nin en önemli kaynağıdır.

-Ayrıca, mononükleer fagositler de IL-12 üretir ve makrofajlar tarafından işlenen antijenlerin **Th1** **yanıtlarını** başlatmasında rol oynar. (Ör. Bakteriyel antijenler).

-Sinyal yolağı:

IL-12, naif Th lenfositlerle etkileşime girerek **STAT4**'ü aktive eder.

STAT4, **T-BET** transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu artırır.

-T-bet işlevi:

-**Th1** hücre farklılaşmasının ana düzenleyicisidir. **IFN- γ** üretimini artırır ve **IL-12** reseptör ekspresyonunu yükseltir.

-Aynı zamanda **Th2** sitokinlerini (ör. **IL-4**) baskılayarak **Th2** ve **Th17** farklılaşmasını inhibe eder.

IL-18 ile sinerji:

-**IL-18**, **IL-12R** ekspresyonunu artırır ve **Th1** yanıtını optimize eder.

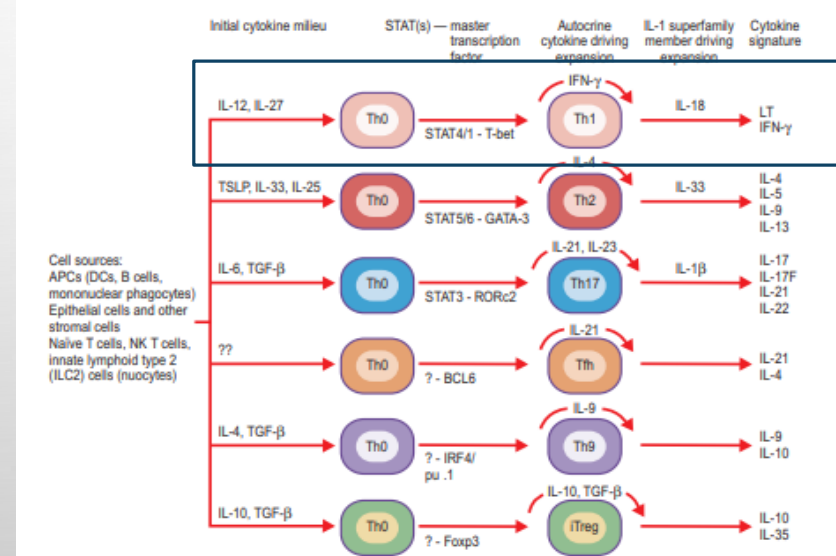
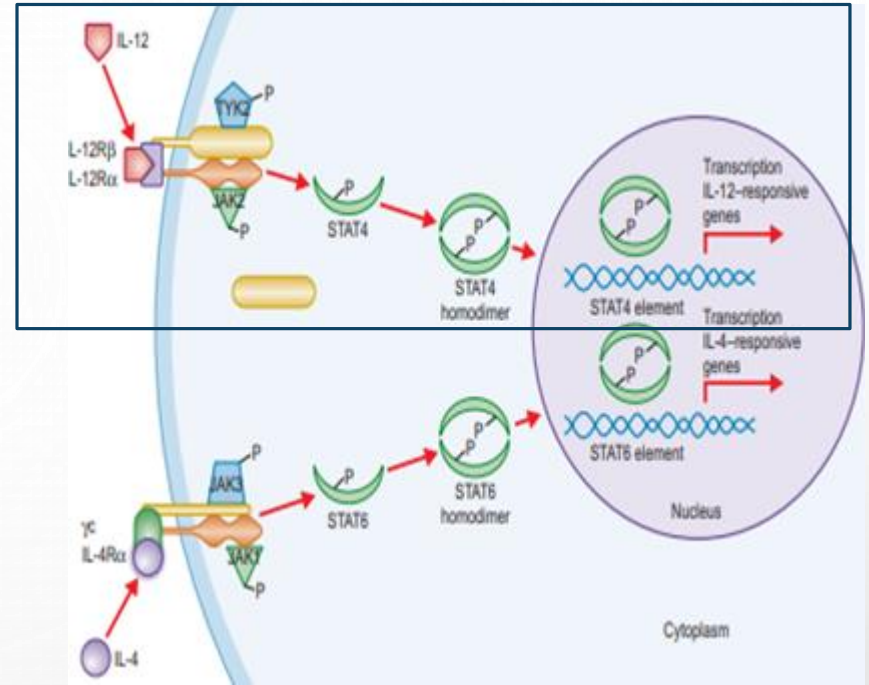


Fig. 5.4 T helper differentiation pathways. T helper differentiation is driven by numerous factors, including the affinity of MHC:antigen binding to the T cell receptor, but most importantly reflects the cytokine milieu in which that interaction takes place. Differentiation often involves activation of a specific STAT protein that drives the expression of a lineage defining transcription factor. Differentiation is established through a positive feedback loop involving expression of one of the nascent differentiated T helper cell's signature cytokines, acting in an autocrine fashion. For Th1, Th2, and Th17 cells, expansion and cytokine secretion is potentiating in the additional presence of several cytokines of the IL-1 superfamily.

2. Th-17 farklılaşması:

•ANA SİTOKİN: IL-6

IL-6, STAT-3'ü fosforile ederek RORC-2 transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu tetikler.

•TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ:

RORC2: TH17 hücrelerinin ana düzenleyicisidir ve IL-17 ile IL-21'in ekspresyonunu sağlar.

•İLK SİNYAL VE OTOFAJİK MEKANİZMA:

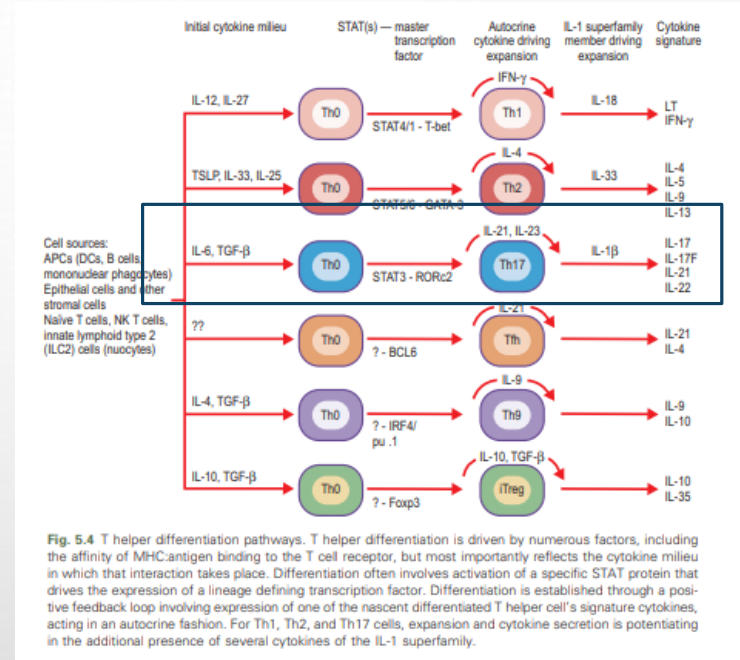
- IL-21, otokrin bir mekanizma ile TH17 farklılaşmasını güçlendirir ve IL-23 reseptör ekspresyonunu artırır.
- IL-23, RORC2, IL-17A/F VE IL-22 üretimini artırarak Th17 farklılaşmasını sürdürür.

TGF-β'NİN ROLÜ:

- TGF-β Th1 farklılaşmasını baskılayarak Th17 hücre genişlemesine katkıda bulunur.
- TGF-β, IL-6 yokluğunda regülatör T HÜCRE (TREG) yollarını destekler.

IL-1 İLE İLİŞKİ:

- IL-1α VEYA IL-1β varlığı, TH17 sitokin üretimini artırır.



3. Th-2 farklılaşması:

- **ANA SİTOKİNLER: IL-4, IL-19, IL-25 VE TSLP**
 - Bu sitokinler, **STAT-5**'i aktive ederek **GATA-3** transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu tetikler.
- **GATA-3'NİN İŞLEVİ:**
 - **Th2** hücrelerinin ana düzenleyicisidir.
 - **T-bet** ekspresyonunu baskılayarak **TH1** farklılaşmasını inhibe eder ve **IFN- γ** üretimini azaltır.
 - Ayrıca **TH17** farklılaşmasını engeller.
- **OTOFAJİK MEKANİZMA:**
 - İlk **IL-4** üretimi otokrin bir mekanizma ile **STAT6'YI** aktive ederek **GATA3** ekspresyonunu artırır.
- **EK TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİ:**
 - **MAF VE NFAT: IL-4** ve diğer **Th2** sitokinlerin üretimine katkıda bulunur.
- **IL-33 İLE İLİŞKİ:**
 - **IL-33** **Th2** hücrelerinde sitokin sekresyonunu maksimum düzeye çıkaran IL-1 süper ailesi üyesidir.

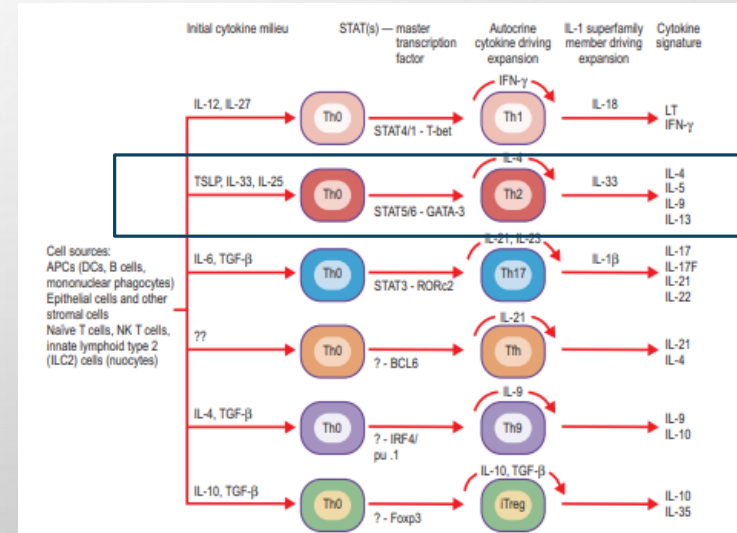
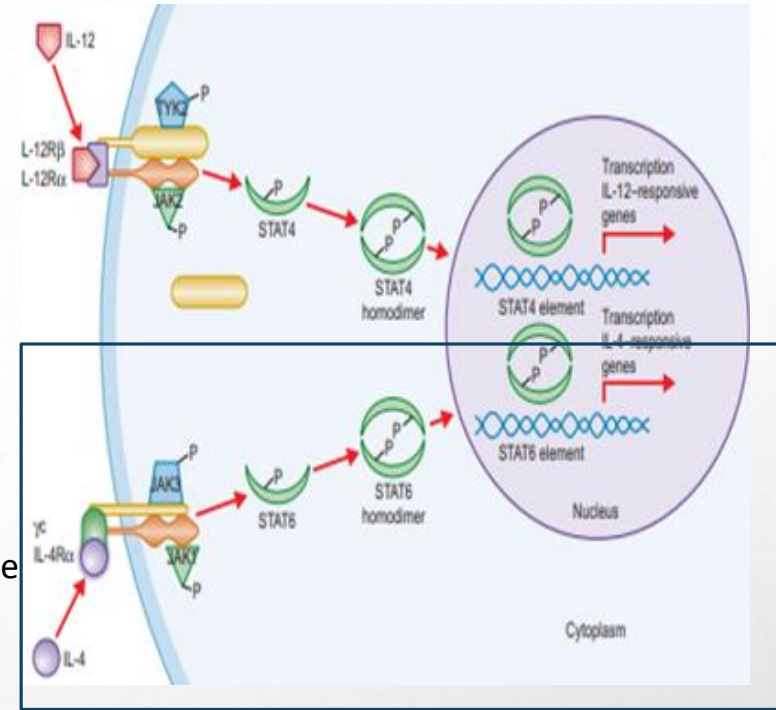


Fig. 5.4 T helper differentiation pathways. T helper differentiation is driven by numerous factors, including the affinity of MHC:antigen binding to the T cell receptor, but most importantly reflects the cytokine milieu in which that interaction takes place. Differentiation often involves activation of a specific STAT protein that drives the expression of a lineage defining transcription factor. Differentiation is established through a positive feedback loop involving expression of one of the nascent differentiated T helper cell's signature cytokines, acting in an autocrine fashion. For Th1, Th2, and Th17 cells, expansion and cytokine secretion is potentiating in the additional presence of several cytokines of the IL-1 superfamily.

➤ Atopik bireylerde tanımlanan **TH2** hücrelerin bazı alt gruplarında **CRTH2, CD161, CD49D, GPR42, PPAR- γ VE PROSTAGLANDİN D2 SENTAZ** ekspresyonu olur.

➤ Bu hücreler **IL-5 VE IL-9** üretir ve gıda, polen, evcil hayvan , küf ve ev tozu akarları gibi alerjenlere duyarlılığı olan bireylerde bulunur.

TABLE 5.5 Cytokine Production Patterns of T Cell Subtypes

T Helper Family	Cytokine Profile
Th1 ^a	IFN- γ LT- α (TNF- β)
Th2 ^a	IL-4 IL-5 IL-9 IL-13 IL-25 IL-31
Th9	IL-9
Th17	IL-17 (IL-17a) IL-17F IL-21 IL-22 IL-23
Th22	IL-22 TNF- α
T _H	IL-21 IL-4
Th1	IFN- γ IL-2 TNF- α
ILC1	IFN- γ TNF- α
ILC2	IL-5 IL-13
ILC3	IL-17 IL-22 TNF- α
iTreg	mTGF- β^b (IL-10)
Th3	TGF- β (IL-10)
iTreg	IL-10 IL-35 (TGF- β)

IL-25(IL-17E)

IL-17 ailesinin bir üyesidir

RESEPTÖR: Sinyal iletimi IL-17RB ve IL-17RA ile olur.

KAYNAKLAR: TH2 LENFOSİTLERİ, MAST HÜCRELERİ, EOZİNOFİLLER, BAZOFİLLER ve en önemlisi EPİTEL HÜCRELERİ.

TUFT HÜCRELERİ:

Epitel hücrelerinin bir alt türü olan TUFT HÜCRELERİ (FIRÇA HÜCRELERİ), IL-25'in ana epitel kaynaklarıdır.

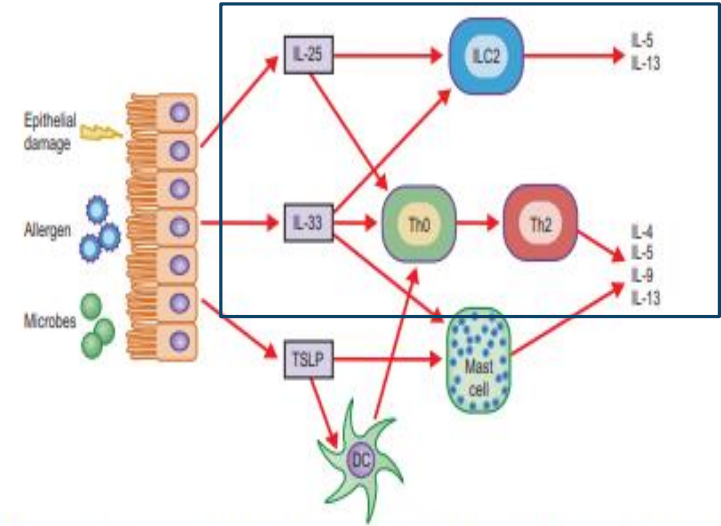


Fig. 5.5 Epithelial-derived cytokines in Th2 differentiation and allergic inflammation. IL-25, IL-33, and TSLP are produced by injured epithelium and provide critical roles in driving expression of Th2 cytokines. TSLP acts on dendritic cells to direct them to promote the differentiation of naive T cells into Th2 cells. In contrast, IL-25 and IL-33 act directly on the naive T cells to promote Th2 immune deviation. In addition, these three cytokines can generate a Th2 cytokine milieu independent of the adaptive immune system. TSLP and IL-33 directly induce the full repertoire of Th2 cytokine secretion from mast cells. Similarly, IL-25 and IL-33 act upon type 2 innate lymphoid (ILC2) cells to drive their more restricted secretion of IL-5 and IL-13.

IL-25

- **TH2 FARKLILAŞMASINDAKİ ETKİ:**

-IL-25, TH2 hücrelerinden IL-4, IL-5 VE IL-13 salınımını uyarır.

-Ayrıca, DOĞAL LENFOİD HÜCRE TİP 2 (ILC2) hücrelerinden IL-5 VE IL-13 üretimini uyarır.

- **İNFLAMASYONA KATKISI:**

-Fare modellerinde IL-25 uygulaması, IgE salınımını ve eozinofilik inflamasyonu indükler.

-Eozinofillerin akciğerlere yönelmesini sağlayan CCL5 (RANTES) VE CCL11 (EOTAKSİN 1) üretimini artırır.

- **DİĞER ETKİLER:**

-TH17 farklılaşmasını baskılar.

-TH9 hücrelerinde IL-17RB ekspresyonunu artırarak IL-9 üretimini uyarır.

- **REMODELLİNG:**

-IL-25, VEGF, EGF, FGF VE IGF-1 gibi fibrotik faktörlerin ekspresyonunu artırarak remodellinge katkıda bulunur.

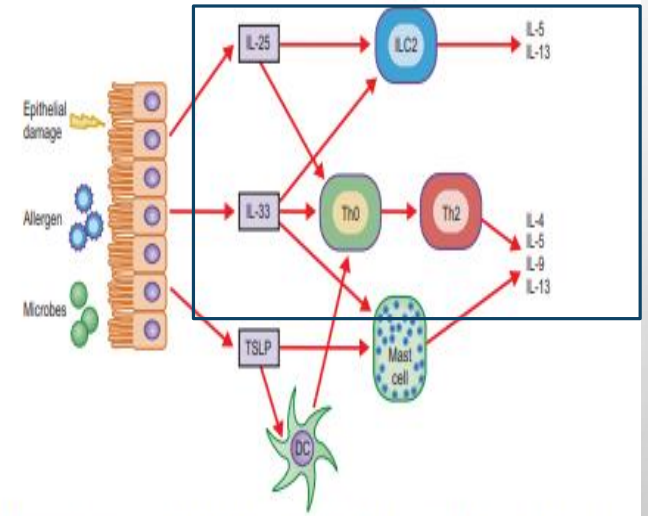


Fig. 5.5 Epithelial-derived cytokines in Th2 differentiation and allergic inflammation. IL-25, IL-33, and TSLP are produced by injured epithelium and provide critical roles in driving expression of Th2 cytokines. TSLP acts on dendritic cells to direct them to promote the differentiation of naïve T cells into Th2 cells. In contrast, IL-25 and IL-33 act directly on the naïve T cells to promote Th2 immune deviation. In addition, these three cytokines can generate a Th2 cytokine milieu independent of the adaptive immune system. TSLP and IL-33 directly induce the full repertoire of Th2 cytokine secretion from mast cells. Similarly, IL-25 and IL-33 act upon type 2 innate lymphoid (ILC2) cells to drive their more restricted secretion of IL-5 and IL-13.

IL-33

- IL-33, IL-1 Süper ailesinin bir üyesidir (IL-1F11) .

- **KAYNAKLAR:**

-IL-33 başlıca BRONŞİYAL EPİTEL HÜCRELERİ tarafından üretilir.

-AKCİĞER VE DERMAL FİBROBLASTLAR, DÜZ KAS HÜCRELERİ, KERATİNOSİTLER, AKTİF DENDRİTİK HÜCRELER (DC'LER) VE MAKROFAJLARDAN da üretilir.

- **RESEPTÖR** : Sinyal iletimi ST2 VE IL-1RAP aracılığıyla gerçekleşir.

- IL-33, hem nükleer hem de salgılanan bir protein olarak bulunur.

- IL-1 VE IL-18 GİBİ IL-33 DE KASPAZLAR tarafından parçalanabilir; ancak, IL-33, KASPAZ-3 VE -7 tarafından parçalandığında inaktif olur.

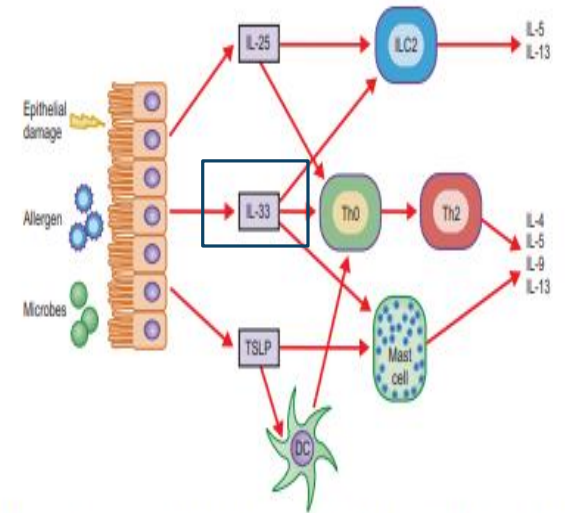


Fig. 5.5 Epithelial-derived cytokines in Th2 differentiation and allergic inflammation. IL-25, IL-33, and TSLP are produced by injured epithelium and provide critical roles in driving expression of Th2 cytokines. TSLP acts on dendritic cells to direct them to promote the differentiation of naive T cells into Th2 cells. In contrast, IL-25 and IL-33 act directly on the naive T cells to promote Th2 immune deviation. In addition, these three cytokines can generate a Th2 cytokine milieu independent of the adaptive immune system. TSLP and IL-33 directly induce the full repertoire of Th2 cytokine secretion from mast cells. Similarly, IL-25 and IL-33 act upon type 2 innate lymphoid (ILC2) cells to drive their more restricted secretion of IL-5 and IL-13.

IL-33

- IL-33, doğal konfigürasyonunda aktiftir, ancak ekstraselüler proteazlar tarafından parçalandığında aktivitesi 10 kat artar.
- IL-33'ün, enfeksiyon veya inflamasyon yanıtı olarak spontan veya programlanmış NEKROZ (PIROPTOZ) geçiren hücrelerden salındığı ve proinflamatuvar—TH2 yanıtını uyaran—endojen bir “tehlike sinyali” ya da ALARMİN olarak işlev gördüğü düşünülmektedir.
- NÜKLEER IL-33'ün, inflamatuvar yanıtı artırmak için bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gördüğüne inanılmaktadır.

IL-33

- **HEDEF HÜCRELER:**

IL-33 reseptörleri, T HÜCRELERİ ,MAKROFAJLAR, HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRELER, EOZİNOFİLLER, BAZOFİLLER, MAST HÜCRELERİ VE FİBROBLASTLAR üzerinde eksprese edilir.

- **TH2 FARKLILAŞMASI VE SİTOKİN ÜRETİMİ**

- IL-33, TH2 hücreleri tarafından sitokin salgılanmasını artırır .

- IL-25'E benzer (daha güçlü) şekilde IL-5 VE IL-13 üretimini uyarır.

- ILC2 hücrelerinden IL-5 VE IL-13 salınımını indükler.

- **KLİNİK ETKİLER:**

- IL-33 uygulanması Ig-E üretimini artırır, Akciğerlerde belirgin mukozal eozinofilik inflamasyon oluşturur ve eozinofil gelişiminde rol oynar.

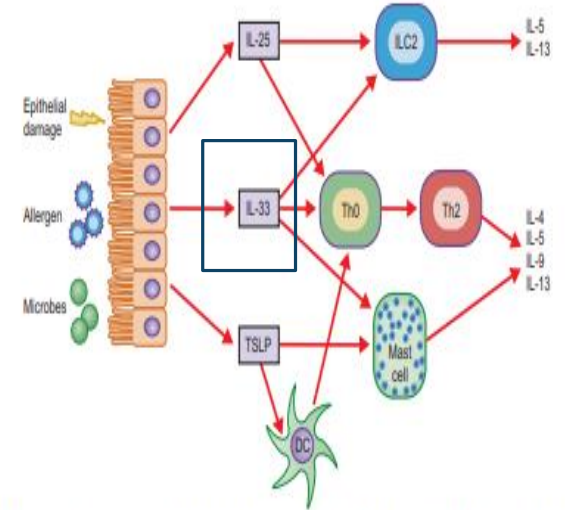


Fig. 5.5 Epithelial-derived cytokines in Th2 differentiation and allergic inflammation. IL-25, IL-33, and TSLP are produced by injured epithelium and provide critical roles in driving expression of Th2 cytokines. TSLP acts on dendritic cells to direct them to promote the differentiation of naive T cells into Th2 cells. In contrast, IL-25 and IL-33 act directly on the naive T cells to promote Th2 immune deviation. In addition, these three cytokines can generate a Th2 cytokine milieu independent of the adaptive immune system. TSLP and IL-33 directly induce the full repertoire of Th2 cytokine secretion from mast cells. Similarly, IL-25 and IL-33 act upon type 2 innate lymphoid (ILC2) cells to drive their more restricted secretion of IL-5 and IL-13.

TİMİK STROMAL LENFOPOİETİN (TSLP)

- **TH2** immün yanıtını düzenleyen önemli faktörlerden biridir.

- İki izoformda bulunur: UZUN ve KISA FORM

-**KISA FORM**:Sürekli olarak eksprese edilir.

-**UZUN FORM**:inflamatuvar koşullarda indüklenir.

- Kimyasallar, mikroplar (bakteriler ve virüsler) ve alerjenler, inflamasyon dokularda **TSLP** üretimini artıran uyaranlar arasında yer alır.

- **KAYNAKLAR:**

- TSLP, CİLT, BAĞIRSAK VE AKCİĞER EPİTEL HÜCRELERİ tarafından eksprese edilir.
- AYRICA HAVA YOLU DÜZ KAS HÜCRELERİ, FİBROBLASTLAR, MAST HÜCRELERİ, BAZOFİLLER VE DENDRİTİK HÜCRELER (DC'LER) de TSLP üretir.

RESEPTÖR:

- **TSLP-R VE IL-7RA VEYA CD127** den oluşur.
- **TSLP** reseptörleri başlıca DC'LER tarafından eksprese edilir.
- MAST HÜCRELERİNDE de eksprese edilerek **TH2** sitokin üretimini artırır.

TSLP

- **TSLP'NİN İŞLEVLERİ:**

1. DENDRİTİK HÜCRELERİ (DC) ETKİLEMESİ:

-TSLP, CD11C+ DC'LERİ **TH2** sitokin üretimini uyuracak şekilde hazırlar.

-TSLP ile uyarılmış DC'LER, yüksek seviyelerde **TH2** çeken kemokinler üretir:

CCL17 (TARC): Timus ve aktivasyon regüle edilmiş kemokin.

CCL22 (MDC): Makrofaj türevi kemokin.

2. TH2 HÜCRELERİ VE İMMÜN ÇEVRE:

-TSLP, **TH2** bağlantılı sitokinlerin (**ÖR. IL-5 VE IL-13**) mast hücrelerinden salınımını uyur.

-IL-23 üretimini indükleyerek **TH17** farklılaşmasına da katkıda bulunabilir.

3. DOĞAL LENFOİD HÜCRE TİP 2 (ILC2) ÜZERİNDEKİ ETKİLER:

-IL-25 VE IL-33 GİBİ, TSLP de ILC2 hücrelerinden **IL-5 VE IL-13** salınımını uyur.

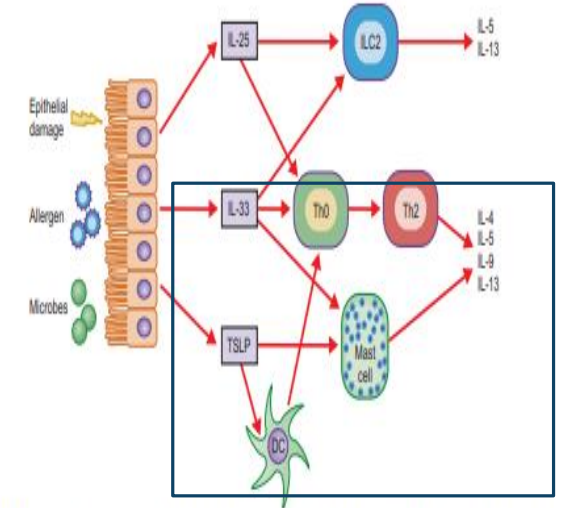


Fig. 5.5 Epithelial-derived cytokines in Th2 differentiation and allergic inflammation. IL-25, IL-33, and TSLP are produced by injured epithelium and provide critical roles in driving expression of Th2 cytokines. TSLP acts on dendritic cells to direct them to promote the differentiation of naive T cells into Th2 cells. In contrast, IL-25 and IL-33 act directly on the naive T cells to promote Th2 immune deviation. In addition, these three cytokines can generate a Th2 cytokine milieu independent of the adaptive immune system. TSLP and IL-33 directly induce the full repertoire of Th2 cytokine secretion from mast cells. Similarly, IL-25 and IL-33 act upon type 2 innate lymphoid (ILC2) cells to drive their more restricted secretion of IL-5 and IL-13.

IL-25, IL-33 VE TSLP

1.IL-25 VE IL-33:

- Naif T hücrelerini** doğrudan etkileyerek **TH2** farklılaşmasını uyarır.
- Mast hücrelerini** etkileyerek **TH2** bağlantılı sitokin üretimini artırır.

2.TSLP:

- DC'leri** etkileyerek **Th2** benzeri bir profil geliştirir.

3.ILC2 HÜCRELERİNE ETKİ:

- Bu üç sitokin, **ILC2** hücrelerinin **IL-5 VE IL-13** üretimini artırır.

- Bu etkiler devam eden alerjen maruziyeti olmaksızın alerjik inflamasyonun devam etmesinde önemlidir.

TSLP, IL-25 VE IL-33, Alerjik hastalıkların patogeneğinde anahtar rol oynar ve epitel hücre hasarıyla tetiklenen alerjik inflamasyonun sürdürülmesine katkıda bulunur.

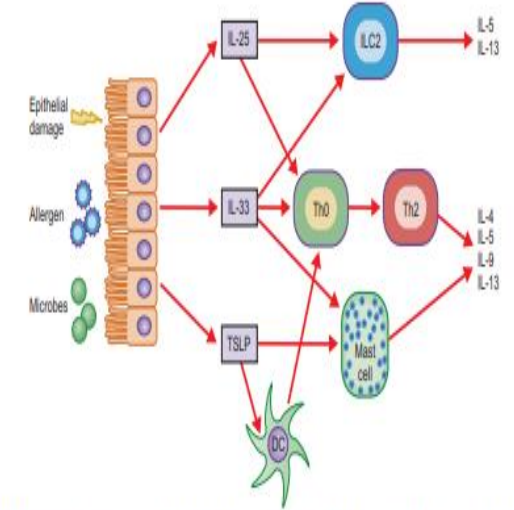


Fig. 5.5 Epithelial-derived cytokines in Th2 differentiation and allergic inflammation. IL-25, IL-33, and TSLP are produced by injured epithelium and provide critical roles in driving expression of Th2 cytokines. TSLP acts on dendritic cells to direct them to promote the differentiation of naïve T cells into Th2 cells. In contrast, IL-25 and IL-33 act directly on the naïve T cells to promote Th2 immune deviation. In addition, these three cytokines can generate a Th2 cytokine milieu independent of the adaptive immune system. TSLP and IL-33 directly induce the full repertoire of Th2 cytokine secretion from mast cells. Similarly, IL-25 and IL-33 act upon type 2 innate lymphoid (ILC2) cells to drive their more restricted secretion of IL-5 and IL-13.

DİĞER TH HÜCRE AİLELERİ: ILC, TH9, TH22, TRM VE TFH

1. DOĞAL LENFOİD HÜCRELER (ILC)

- ILC'LER, **Th** hücre aileleriyle benzer özellikleri olan , antijen reseptörlerinden veya soy belirteçlerinden yoksun yeni doğal lenfosit popülasyonlarıdır.
- İnsanlarda, **CD161** ekspresyonu ile karakterize edilirler.

➤ ILC ALT GRUPLARI:

- **ILC1: Th1** hücrelerinin karşılığı.
- **ILC2: Th2** hücrelerinin karşılığı.
- **ILC3: Th17** hücrelerinin karşılığı.

1.ILC-2

- Alerjik inflamasyonda kritik bir öneme sahiptir.
- Astımlı hava yollarında ve nazal poliplerde yaygın olarak bulunur.
- **KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ:**
 - **GATA3** transkripsiyon faktörünün yüksek seviyelerde ekspresyonu.
 - **IL-5 VE IL-13** üretimi (minimum **IL-4** üretimi ile).
- **RESEPTÖR EKSPRESYONU:**
 - **TSLPR, IL-17BR VE IL-33R**
 - TSLP, **IL-25 VE IL-33'E** yanıt olarak **IL-5 VE IL-13** üretimini artırır.
- **HELMİNT ENFEKSİYONU VE TH2 YANITLARI:**

-**IL-25 VE IL-33** eksikliği, helmint enfeksiyonlarına karşı **Th2**-benzeri immün yanıtın bozulmasına neden olur.

TABLE 5.5 Cytokine Production Patterns of T Cell Subtypes

T Helper Family	Cytokine Profile
Th1 ^a	IFN- γ LT- α (TNF- β)
Th2 ^a	IL-4 IL-5 IL-9 IL-13 IL-25 IL-31
Th9	IL-9
Th17	IL-17 (IL-17a) IL-17f IL-21 IL-22 IL-23
Th22	IL-22 TNF- α
Tfh	IL-21 IL-4
TRM	IFN- γ IL-2 TNF- α
ILC1	IFN- γ TNF- α
ILC2	IL-5 IL-13
ILC3	IL-17 IL-22 TNF- α
tTreg	mTGF- β ^b (IL-10)
Th3	TGF- β (IL-10)
iTreg	IL-10 IL-35 (TGF- β)

IFN, Interferon; IL, interleukin; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor.

^aBoth Th1 and Th2 lymphocytes produce TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-3, and, under certain circumstances, IL-10.

2. Th-9 hücreleri

- **IL-9** üretimiyle karakterize edilir.

- **FARKLILAŞMA MEKANİZMASI:**

-**TGF-B VE IL-4** sinyalleri ile **Th2** hücrelerinden farklılaşır.

- **TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİ:**

-**PU.1 VE IRF4:** IL-9 üretimini artırır ve TH-9 hücrelerinin ana düzenleyicileri olarak kabul edilir.

-**IL-25:** TH9 hücrelerinde **IL-9** üretimini daha da artırır.

- **FONKSİYONLARI:**

- Mast hücre büyümesini destekler.
- Alerjik inflamasyonda rol oynar.

➤ **SİTOKİN PROFİLİ:**IL-9,IL-10,IL-4 üretimi

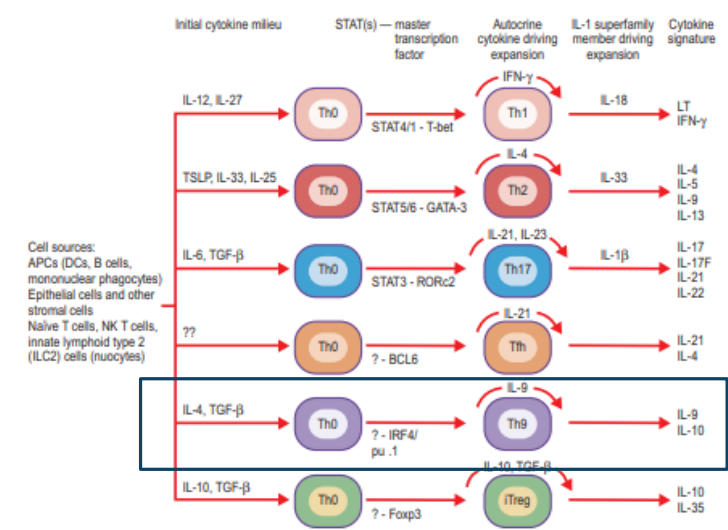


Fig. 5.4 T helper differentiation pathways. T helper differentiation is driven by numerous factors, including the affinity of MHC:antigen binding to the T cell receptor, but most importantly reflects the cytokine milieu in which that interaction takes place. Differentiation often involves activation of a specific STAT protein that drives the expression of a lineage defining transcription factor. Differentiation is established through a positive feedback loop involving expression of one of the nascent differentiated T helper cell's signature cytokines, acting in an autocrine fashion. For Th1, Th2, and Th17 cells, expansion and cytokine secretion is potentiating in the additional presence of several cytokines of the IL-1 superfamily.

3. Th-22 hücreleri

IL-22 üretimi ile karakterizedir.

- **FARKLILAŞMA MEKANİZMASI:**
 - IL-6 , , TGF- β , TNF- α tarafından indüklenir.(Keratinositler veya epitel hücreleri)
- **HEDEF HÜCRELER:**
 - Deri, mukozal bariyerler ve epitel hücrelerini etkiler.
- **FONKSİYONLARI:**
 - Bariyer bütünlüğünü korur.
 - Antimikrobiyal peptitlerin üretimini uyarır.
 - **SİTOKİN PROFİLİ:** IL-22 , TNF- α üretimi
 - Bazı psoriatik deri lezyonlarında IL-17 üretimi ile ilişkilidir.
- **HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ:**
 - PSORİASİS, CROHN HASTALIĞI, İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI VE ROMATOİD ARTRİTTE **YÜKSEK IL-22** seviyeleri hastalık şiddetiyle korelasyon gösterir.
 - Psoriatik cilt lezyonlarında **IL-17 ÜRETİMİ, IL-17 HEDEFLİ TEDAVİLERİN** etkinliğini açıklar.

T Helper Family	Cytokine Profile
Th1 ^a	IFN- γ LT- α (TNF- β)
Th2 ^a	IL-4 IL-5 IL-9 IL-13 IL-25 IL-31
Th9	IL-9
Th17	IL-17 (IL-17a) IL-17f IL-21 IL-22 IL-23
Th22	IL-22 TNF- α
Tfh	IL-21 IL-4
TRM	IFN- γ IL-2 TNF- α
ILC1	IFN- γ TNF- α
ILC2	IL-5 IL-13
ILC3	IL-17 IL-22 TNF- α
tTreg	mTGF- β ^b (IL-10)
Th3	TGF- β (IL-10)
iTreg	IL-10 IL-35 (TGF- β)

IFN, Interferon; IL, interleukin; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor.

^aBoth Th1 and Th2 lymphocytes produce TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-3, and, under certain circumstances, IL-10.

4. Doku rezidan hafıza T hücreleri (TRM)

- **KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER:**
 - Enfeksiyon sonrası dokularda kalıcı olarak bulunan hafıza T hücreleridir.
- **FONKSİYONLARI:**
 - Hızlı sitokin salınımı ve enfeksiyon sonrası bağışıklık yanıtının hızla başlatılması.
- **FENOTİP:**
 - Yüksek düzeyde **CD69, CD44 VE CD103** ekspresyonu.
 - DÜŞÜK SEVİYEDE **CD62L, CCR7 VE S1P1R** ekspresyonu (Bu reseptörler, hücrelerin dokudan dolaşıma çıkmasında rol oynar).
 - **FARKLILAŞMA MEKANİZMASI: TGF- β , IL-33, IL-15 VE TNF- α** gibi sitokinlerin etkisiyle gelişir.

T Helper Family	Cytokine Profile
Th1 ^a	IFN- γ LT- α (TNF- β)
Th2 ^a	IL-4 IL-5 IL-9 IL-13 IL-25 IL-31
Th9	IL-9
Th17	IL-17 (IL-17a) IL-17f IL-21 IL-22 IL-23
Th22	IL-22 TNF- α
Tfh	IL-21 IL-4
TRM	IFN- γ IL-2 TNF- α
ILC1	IFN- γ TNF- α
ILC2	IL-5 IL-13
ILC3	IL-17 IL-22 TNF- α
tTreg	mTGF- β ^b (IL-10)
Th3	TGF- β (IL-10)
iTreg	IL-10 IL-35 (TGF- β)

IFN, Interferon; IL, interleukin; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor.

^aBoth Th1 and Th2 lymphocytes produce TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-3, and, under certain circumstances, IL-10.

5. Foliküler yardımcı T hücreleri (TFH):

Germinal merkezlerde B hücrelerini destekleyen Th hücreleridir.

- **FARKLILAŞMA MEKANİZMASI:**

IL-12, TGF- β , IL-21, IL-23 VE ICOS aracılığı ile indüklenir.

- **FONKSİYONLARI:**

-Antikor üretimini düzenler.

-B hücrelerinin izotip değişimini ve olgunlaşmasını destekler.

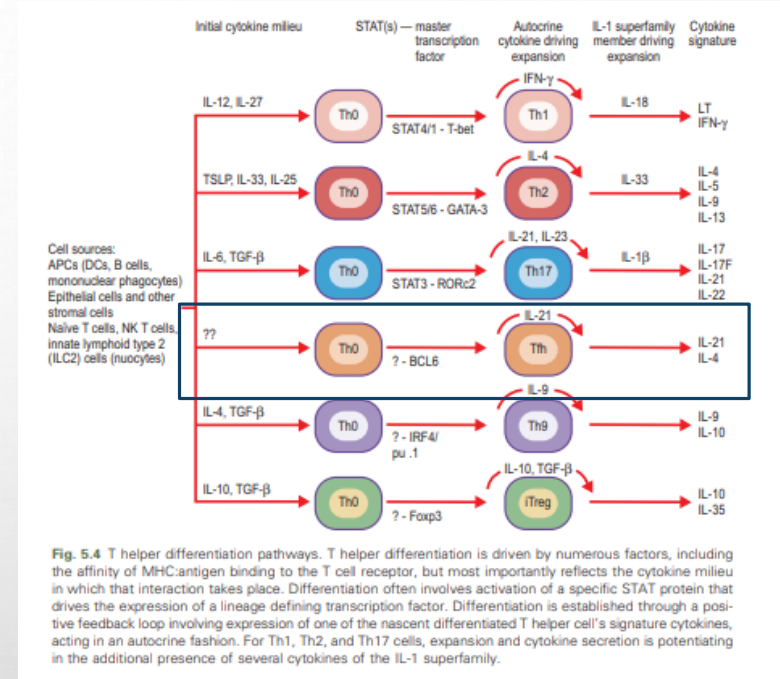
- **FENOTİP:**

-Yüksek **CXCR5** VE **PD-1-CCR7** VE düşük **S1P1R** ekspresyonu

- **TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİ:**

BCL6: TFH gelişimi için spesifik bir düzenleyicidir. **CXCR5** VE **PD-1** ekspresyonunu artırır, diğer Th düzenleyicilerini baskılar.

STAT3 VE STAT4: Gelişimi destekleyen yardımcı transkripsiyon faktörleridir.



T-REG AİLELERİ: TTREG, TR1, İTREG VE TH3 HÜCRELERİ

REGÜLATÖR T HÜCRELERİ (TREG)

- Diğer efektör T lenfositleri kontrol etmekle görevli özel bir CD4+ T hücre ailesidir.
- Bu hücreler, otoimmün hastalıkların önlenmesi, gıda ve bakterilere tolerans geliştirilmesi ve kronik inflamasyonun düzenlenmesinde hayati bir rol oynar.
- Bununla birlikte, yanlış regüle edilen **Treg'ler** kronik enfeksiyonlar ve kanser gibi durumlara yol açabilir.

1. TİMUS -KÖKENLİ TREG HÜCRELERİ (TTREG):

- **KAYNAK:**
 - Timusta otolog antijenlere yanıt olarak farklılaşır.
- **FENOTİPİK ÖZELLİKLER:**
 - **CD4+, CD25+, DÜŞÜK IL-7RA (CD127)** ekspresyonu.
 - **FOXP3:**
 - **TREG** hücre farklılaşmasının ana düzenleyicisidir.
 - **STAT5** aracılığıyla indüklenir VE **FOXP3** lokusundaki demetilasyon ile gen ekspresyonu başlatılır.
- **İNHİBİSYON MEKANİZMASI:CTLA-4 VE CD80/CD86** aracılığıyla olur.
 - **SALGILANAN SİTOKİNLER: IL-10 VE TGF-B.**

T Helper Family	Cytokine Profile
Th1 ^a	IFN- γ LT- α (TNF- β)
Th2 ^a	IL-4 IL-5 IL-9 IL-13 IL-25 IL-31
Th9	IL-9
Th17	IL-17 (IL-17a) IL-17f IL-21 IL-22 IL-23
Th22	IL-22 TNF- α
Tfh	IL-21 IL-4
TRM	IFN- γ IL-2 TNF- α
ILC1	IFN- γ TNF- α
ILC2	IL-5 IL-13
ILC3	IL-17 IL-22 TNF- α
tTreg	mTGF- β^b (IL-10)
Th3	TGF- β (IL-10)
iTreg	IL-10 IL-35 (TGF- β)

IFN, Interferon; IL, interleukin; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor.

^aBoth Th1 and Th2 lymphocytes produce TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-3, and, under certain circumstances, IL-10.

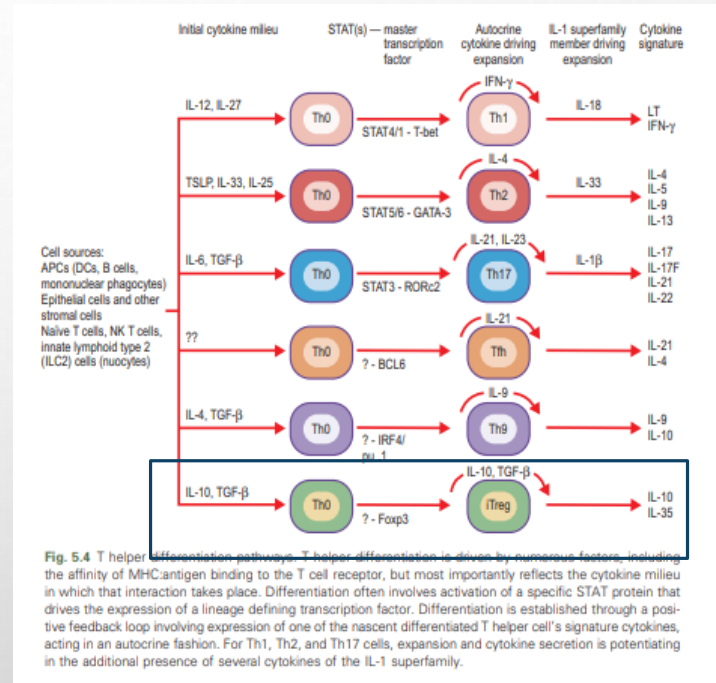
2. İNDÜKLENEBİLİR TREG HÜCRELERİ (İTREG):

- KAYNAK:**

- Periferde self antijenlere veya dış (genellikle zararsız) antijenlere yanıt olarak gelişir.

- FARKLILAŞMA MEKANİZMASI:**

- Periferik CD4+ T hücrelerinden **FOXP3+ VE FOXP3–** hücreler olarak farklılaşabilir.
- IL-10, TGF- β VE IL-35** gibi sitokinler **İTREG** hücrelerinin baskılayıcı işlevlerini destekler.
- İmmün sistemin aşırı tepkilerini düzenleyerek immün toleransı sürdürmede kritik rol oynar.



3. TH3 HÜCRELERİ:

- **TGF-B** üretimi ile oral toleransın düzenlenmesinde görev alır.
- Antijen spesifik **IgA** üretimiyle ilişkilidir.

4. TR1 HÜCRELERİ:

- Dominant **IL-10** üretimi.
- Alerjen spesifik T hücre yanıtlarını baskılamak ve immün toleransı sürdürmek için kritik rol oynar.
- **ALERJEN İMMÜNOTERAPİSİ**: Polen veya kedi gibi spesifik alerjenlere maruz kalan bireylerde **TR1 hücreleri** baskılayıcı etki gösterir ve klinik iyileşme ile ilişkilendirilir.

TABLE 5.5 Cytokine Production Patterns of T Cell Subtypes

T Helper Family	Cytokine Profile
Th1 ^a	IFN- γ LT- α (TNF- β)
Th2 ^a	IL-4 IL-5 IL-9 IL-13 IL-25 IL-31
Th9	IL-9
Th17	IL-17 (IL-17a) IL-17f IL-21 IL-22 IL-23
Th22	IL-22 TNF- α
Tfh	IL-21 IL-4
TRM	IFN- γ IL-2 TNF- α
ILC1	IFN- γ TNF- α
ILC2	IL-5 IL-13
ILC3	IL-17 IL-22 TNF- α
tTreg	mTGF- β^b (IL-10)
Th3	TGF- β (IL-10)
iTreg	IL-10 IL-35 (TGF- β)

IFN, Interferon; IL, interleukin; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor.

^aBoth Th1 and Th2 lymphocytes produce TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-3, and, under certain circumstances, IL-10.

ÖZET

1. IGE İZOTİP DÖNÜŞÜMÜ

- IL-4 VE IL-13: UYARIR.
- IFN- γ VE IL-21: BASKILAR.

2. TH-2 FARKLILAŞMASI

- IL-25, IL-33 ve TSLP: BAŞLATIR.
- IL-4: OTOKRİN MEKANİZMA İLE SÜRECİ GÜÇLENDİRİR.

3. TH-1 VE TH-17 DENGESİ

- IL-12, IL-18 VE IFN- γ : TH-1 FARKLILAŞMASINI DESTEKLER, TH-2'Yİ BASKILAR.
- IL-6, TGF- β , IL-1 β VE IL-23: TH-17 FARKLILAŞMASINI UYARIR.

4. EOZİNOFİLLER

- IL-5 VE GM-CSF: EOZİNOFİLLERİN HAYATTA KALMASINI VE AKTİVASYONUNU SAĞLAR.

5. MAST HÜCRELERİ

- SCF, IL-3, IL-6, IL-9, IL-10, IL-11 VE NGF: MAST HÜCRE FARKLILAŞMASI VE PROLİFERASYONUNU UYARIR.

6. İNFLAMASYON

TNF- α , IL-4 VE IL-13: VCAM-1 İNDÜKSİYONU İLE EOZİNOFİLLERİN, BAZOFİLLERİN VE LENFOSİTLERİN HAVA YOLLARINA ÇEKİLMESİNİ SAĞLAR.

SORU-CEVAP

1. Hangi TH2 sitokini , CD34+ progenitör hücrelerden salınır ve eozinofilopoezi indükler?

- A. IL-4
- B. IL-5
- C. IL-9
- D. IL-1

- **CEVAP: B. IL-5**

33 yaşında erkek hasta polikliniğe candida ve staphylococcus aureus enfeksiyonu öyküsü ile başvuruyor. IgE düzeyleri belirgin yüksek saptanıyor ve Flowsitometride Th17 hücrelerinin eksikliği gösteriliyor. Tanıyı belirlemek için aşağıdaki genlerden hangisinin dizilenmesini istenmelidir?

- A. STAT1
- B. STAT3
- C. STAT4
- D. STAT6

- **CEVAP: B. STAT3**

Antijen maruziyetinden sonra dokuda uzun süreli kalan , genellikle CD8+ ve yüksek seviyelerde CD69, CD44 VE CD103 eksprese eden , CCR7 VE S1PR1 bulunmayan T hücre ailesi hangisidir?

- A. TH9
- B. TH22
- C. TFH
- D. TRM

- **CEVAP: D. TRM (DOKUYA YERLEŞİK BELLEK T HÜCRELERİ)**

4. Fibrozis ve remodellingi uyaran ve TREG, TH17, TH9 VE TH22 farklılaşmasında da rol oynayan sitokin aşağıdakilerden hangisidir ?

- A. NGF (SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ)
- B. TGF- β (TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-BETA)
- C. TSLP (TİMOSİT STROMAL LENFOPOİETİN)
- D. VEGF (VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ)

- **CEVAP: B. TGF- β**



TEŞEKKÜRLER...