

## “World Immun Regulation Meeting (WIRM)” Davos-İsviçre 11-15 Nisan 2007 İzlenimleri

Ulusal Alerji ve İmmünoloji Derneğimizin vermiş olduğu bursla Gülten Türkkani Asal (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji), Tunç Akkoç (Marmara Üniversitesi Çocuk İmmünoloji-Allerji), Mutlu Yüksek (Ankara Üniversitesi Çocuk İmmünoloji), Serhat Çelikel (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Göğüs Hastalıkları), Aarif Eifan (Marmara Üniversitesi Çocuk İmmünoloji-Allerji), Ayşe Başcıoğlu (Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Allerji), Günseli Bozdoğan (İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi), Gülden Paşaoğlu (İstanbul), Esra Birben (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji), Cansın Saçkesen (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji), Eda Özaydın (Ankara SSK Genel Pediatri), Cevdet Özdemir (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji-İmmünoloji) Davos'ta bu yıl ilk olarak düzenlenen “World Immun Regulation Meeting (WIRM)”e katılmışlardır.

Bu yıl ilk kez düzenlenen “World Immun Regulation Meeting (WIRM)”, İsviçre'nin Davos kentinde 11-15 Nisan 2007 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Toplantı ile ilgili izlenimlerimizden önce size biraz şehir hakkında bilgi vermek istiyorum. Davos'a ulaşabilmek için Zürih'ten yaklaşık üç saat süren bir tren yolculuğu yaptık. Bu süre içinde iki kez tren değiştirdik. En son bindiğimiz trenle yaptığımız yolculuk bir harikaydı. Kırmızı renkli tren dağların arasından kıvrıla kıvrıla giderken gördüğümüz manzara inanılmazdı. Yemyeşil ormanların arasından geçerken gördüğümüz tahtadan yapılmış evler bize Karadeniz yaylalarını hatırlattı. Trenin camından kafanızı uzatıp o temiz havayı ciğerlerinize çekmek yüzünüze bir

gülümseme yansıtıyor. Tren Davos'a yaklaşırken dağların arasındaki göl manzarası ile karşılaşılıyorsunuz. Şehir tren yolu boyunca uzanıyor. Etrafı dağlarla çevrili olan şehir yeşillere bürünmüşken, karlar dağları beyaz bir elbise gibi örtmüştü. İki mevsimi birarada yaşıyordunuz. Öğle yemeği molasında dağlara doğru yaptığımız yürüyüşlerde doğanın uyanışına tanıklık eden topraktan yeni yeni filizlenen çiğdemleri ve sevimli sincapları gördük. Eğer siz de dağlara doğru bir yürüyüş düşünürseniz yanınıza mutlaka fındık, fıstık alın, keza elinizle sincapları besleyebilme şansınız var.

Toplantı ilk kez düzenlenmesine rağmen katılım ve bilimsel içerik oldukça yüksek düzeydeydi. Oturumların yanı sıra düzenlenen “workshop”lar ve uydu sempozyumları oldukça verimli idi. Toplantıda sunulan özet sayısı 270 civarında idi.

Toplantı immün regülasyon üzerine olunca tabiki başrol oyuncusu T-regülatuar (T-reg) hücreler oldu. Oturumların çoğu T-reg üzerine idi. T-reg'lerin astım ve allerjideki rollerinin yanı sıra otoimmün hastalıklardaki, kanserlerdeki, viral ve helmint infeksiyonlardaki yeri ve rolü üzerine de birçok çalışma yer almaktaydı.

Bilindiği üzere T-reg hücreleri, konakçıya zararlı olabilecek immün reaksiyonların baskılanması ve otoimmün reaksiyonların önlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır.

Son yıllarda T-reg'ler üzerine yapılan çalışmaların artışı ile bu hücrelerin immün toleranstaki yeri hakkında şaşırtıcı düzeyde bilgiler elde edilmiştir. Bu çalışmalar, farklı stimulanlarla farklı T-reg alt grupları oluştuğunu ortaya koymuştur. İlk tanımlanan ve Foxp3 poziti-

tif T-reg hücreleri daha sonra natural T-regs olarak adlandırılmıştır. Bu hücreler asıl olarak self antijenleri tanımakta ve otoimmüniteden korunmayı sağlamaktadır. Bunu hücre-hücre etkileşimi ile sağlamaktadırlar. Harvard Üniversitesi Dana Farber Kanser Enstitüsü'nden Harald von Boehmer Foxp3 pozitif T-reg'lerin oluşumu ve fonksiyonları hakkında yapmış olduğu konuşmasında bu hücrelerin oluşumu için timik epitel hücreler üzerindeki sınıf II MHC molekülleri ile TCR molekülleri arasında yüksek afiniteli bir birleşmenin gerekliliğine değinmiştir. TCR stimülasyonu Foxp3'nin DNA'ya bağlanmasını artırmakta ve bazı genlerin ifadesinde artışa veya azalmaya neden olmaktadır. Gen regülasyonunu gerçekleştirebilmek için Foxp3 NFAT ile kompleks oluşturmaktadır. Foxp3 bu bağlanma için AP1 ile yarışmaktadır. Bu kompleksin oluşumu T-reg genlerinin regülasyonunda anahtar görevi görmektedir.

Talal Chatila ise konuşmasında Foxp3 ekspresyonunun hem natural hem de adaptif regülatuar hücrelerin fonksiyonu için gerekli olduğunu, ancak fonksiyonel Foxp3 proteininin "T-reg cell lineage commitment" için gerekli olmadığını söylemiştir.

Ethan Shevach, T-reg'lerin anerjik ve süpresif fonksiyonlarını kontrol eden durumlar ile ilgili yaptığı konuşmasında T-reg'lerin gastrik lenf nodlarındaki T-hücreler tarafından IFN- $\gamma$  ve T bet ekspresyonunu baskıladığını söylemiştir. CD4+ CD25+ T-reg'lerin %20-30'u CD103 pozitif olup bu hücrelerin sürekli olarak baskılayıcı özelliğe sahip olduğunu belirtmiştir. TGF- $\beta$  tarafından indüklenen T-reg'lerin Foxp3 eksprese edebilmeleri için interlökin (IL)-2 stimülasyonunun şart olduğunu öne sürmektedir. Bu konuşmadan edindiğimiz diğer bir bilgi de, IL-2'nin TGF- $\beta$  ve IL-6 ile stimüle edilen T-hücrelerinden IL-17 indüksiyonunu inhibe ettiğidir. Ortamda TGF- $\beta$  olmadan stimüle edilen hücreler ise IL-4 ve IL-10 sentezlemektedir. TGF- $\beta$  ile indüklenen T-reg'ler (TGF- $\beta$  iT-reg) süpresif özellikte olup, efektör hücrelerin ekspansiyonunu hızla durdurmaktadır. Ayrıca Ethan Shevach ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada TGF- $\beta$  iT-reg verilmiş farelerin gastrik lenf nodlarından izole edilen dendritik hücrelerin endojen antijenleri sunma kapasitelerinin azaldığını göstermişlerdir. TGF- $\beta$  iT-reg

hücreleri peptid ile muamele edilen splenik DC'lerin yüzeyinde CD80/CD86 ekspresyonunu azaltmaktadır. Otoimmün gastrit üzerinde odaklandıkları bu çalışma sonucunda otoantijen spesifik T-reg'lerin otoimmünite tedavisinde potansiyel bir yöntem olduğunu söylemişlerdir.

Çok iyi tanımlanmış olan diğer bir T-reg alt grubu ise tip 1 regülatuar T (Tr 1) hücrelerdir. Tr 1 hücreleri de periferde IL-10 varlığında indüklenmektedir ve özgül bir sitokin profiline sahiptirler. Bu hücreler IL-10+, IL-5+, TGF- $\beta$ +, IL4-, IL-2 düşük, IFN- $\gamma$  düşük olup, süpresif etkilerini IL-10 aracılığı ile gerçekleştirmektedirler.

İmmün regülasyonda önemi giderek artan diğer bir grup hücre de, tolerejenik özellikte olan dendritik hücrelerdir. Dendritik hücreler (DC)'in bilinen klasik fonksiyonu, vertebralardaki immün yanıtı başlatmaktır. Ancak, bu hücrelerin bazen immün toleransı da tetikledikleri bilinmektedir. Tümör dokularında veya tümörlü bölgedeki lenf nodlarında yer alan DC'lerin anerjiyi, hatta bazen regülatuar T-hücrelerini indüklediği in vivo olarak gösterilmiştir. İtalya'dan bir grup araştırmacı, tolerejenik dendritik hücrelerin yeni bir grubunu tanımlamış ve bunlara DC-10 adını vermişlerdir. Bu hücreler in vivo mevcut olup, ayrıca perifer kan monositlerinden endojen IL-10 kullanarak oluşturulabilmektedir. Bu hücreler CD14 eksprese etmekte ve bol miktarda IL-10 sentezlemektedir. İn vitro çalışmalar da bu hücrelerin Tr1 hücreleri için kuvvetli bir indükleyici olduğunu göstermiştir.

Bu toplantıda üzerinde durulan ve yıldızı parlamakta olan diğer bir hücre grubu ise Th 17 hücrelerdir. Bu hücreler IL-17 üretmekte ve otoimmünitede ve allerjik inflamasyonda rol oynamaktadır. IL-23, IL-17 ekspresyonunu artırmaktadır. Allerjik sensitizasyon IL-17 ekspresyonunu artırmaktadır. IL-17 antijenle ikinci kez stimüle edilen akciğerde eozinofil kemokin eotaksini ve TARC'ı negatif modüle etmektedir. İn vitro çalışmalarda IL-17 dendritik hücreleri tarafından TARC üretimini ve allerjen alımını ve bölgesel lenf nodlarında IL-5 ve IL-13 üretimini azaltmaktadır. Endojen IL-17, IL-4 tarafından kontrol edilmektedir ve ikili fonksiyona sahiptir. Antijen sensitizasyonunda ve allerjik astım oluşumunda etkili iken aynı zamanda

dendritik hücreleri ve kemokin sentezini inhibe ederek allerjik cevabı yavaşlatmaktadır.

İmmün yanıtın yönünü belirlemede Th 1 ve Th 2 hücreleri arasındaki denge önemli rol oynar. Şimdi bu dengeye T-reg'ler ve Th 17 hücreleri eklendi. SIAF'dan Carsten Schmidh-Weber yaptığı konuşmada bu hücreler arasındaki dengenin transkripsiyonel seviyedeki kontrolüne değindi. Ortamda IL-4 varlığı Foxp3 ekspresyonunu baskılamakta ve T-hücrelerinin T-reg'lere polarizasyonu engellenmektedir. Bu inhibisyon GATA3'ün Foxp3 promotoruna bağlanması ile gerçekleştirilmektedir. Bu bağlanma Foxp3 ekspresyonunu negatif yönde regüle etmektedir. Th 1 tip sitokinler T-reg polarizasyonunu engelleyememektedir. TGF- $\beta$  ve IL-10 varlığı T-reg polarizasyonunu sağlamaktadır. TGF- $\beta$  RORgt (orphan retinoic acid like

receptorgamma t) ve Foxp3 ekspresyonunu arttırmakta ve T-reg polarizasyonunu sağlamaktadır. TGF- $\beta$  ile birlikte IL-6 varlığında ise her iki molekülde RORgt ekspresyonunu artırırken, IL-6 Foxp3 ekspresyonunu baskılamakta ve Th 17 polarizasyonuna neden olmaktadır.

Bu yazımızda WIRM'de tartışılan konulardan bazılarına değindik. Siz de eğer bir beyin fırtınası yaşamak ve bilimi iliklerinize kadar hissetmek istiyorsanız seneye WIRM'de buluşalım diyoruz.

#### **E. BİRBEN**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi  
ANKARA