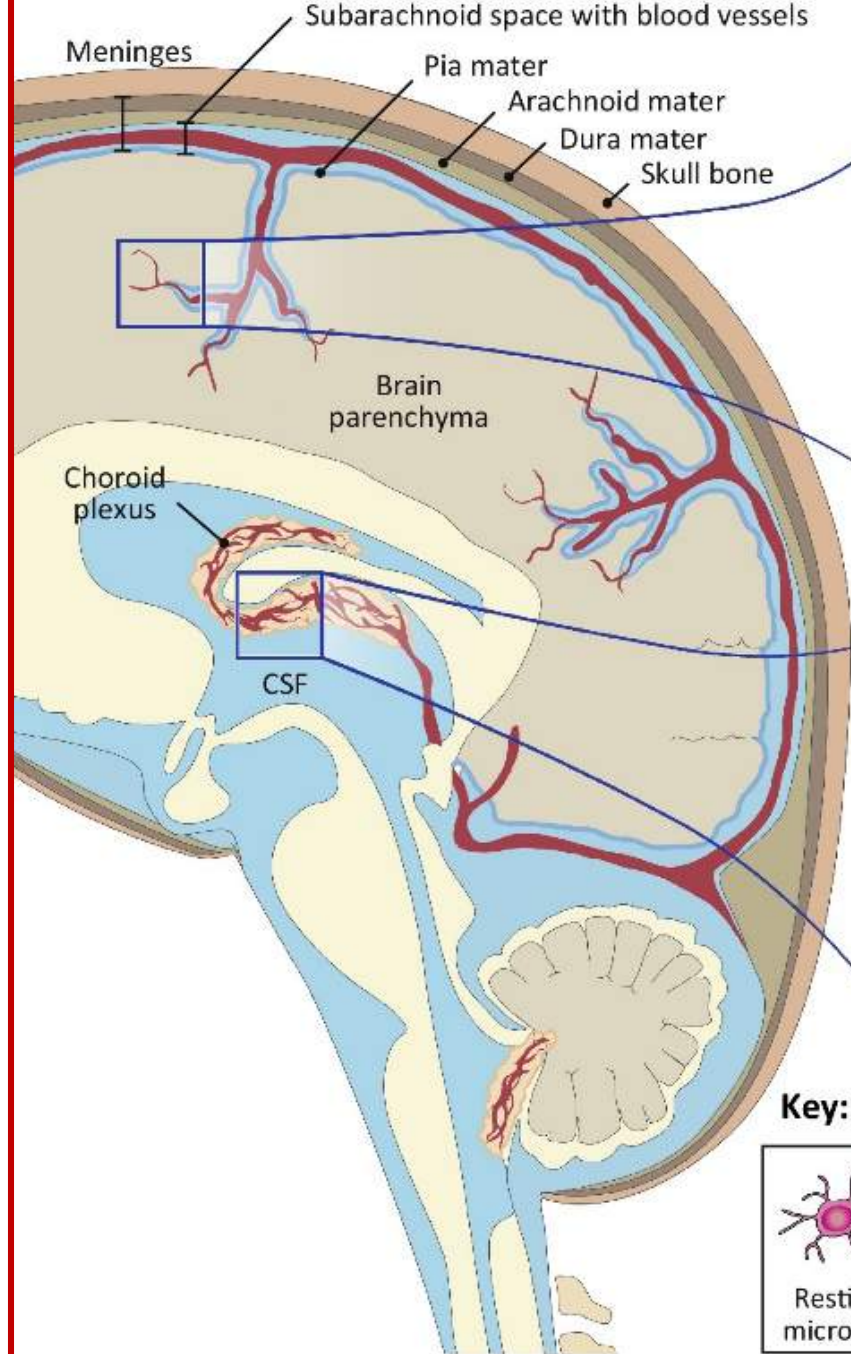




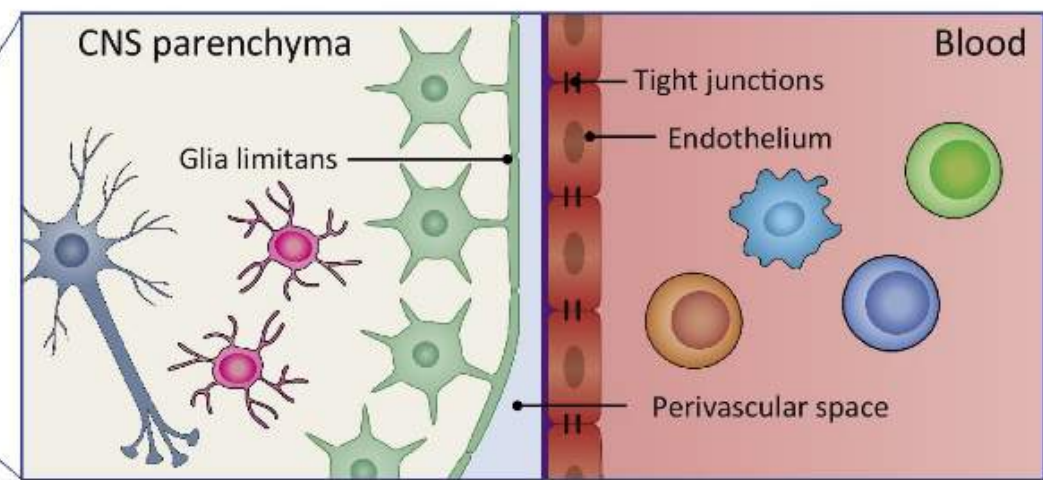
Multipl Sklerozda Nöroinflamasyon
Prof.Dr.Egemen Idiman
Türk Dünyası Multipl Skleroz Kongresi
14-17 Şubat 2019 /ANKARA

SSS “immun olarak ayrıcalıklı” “immune privileged” bir alan (20.yüzyıl)

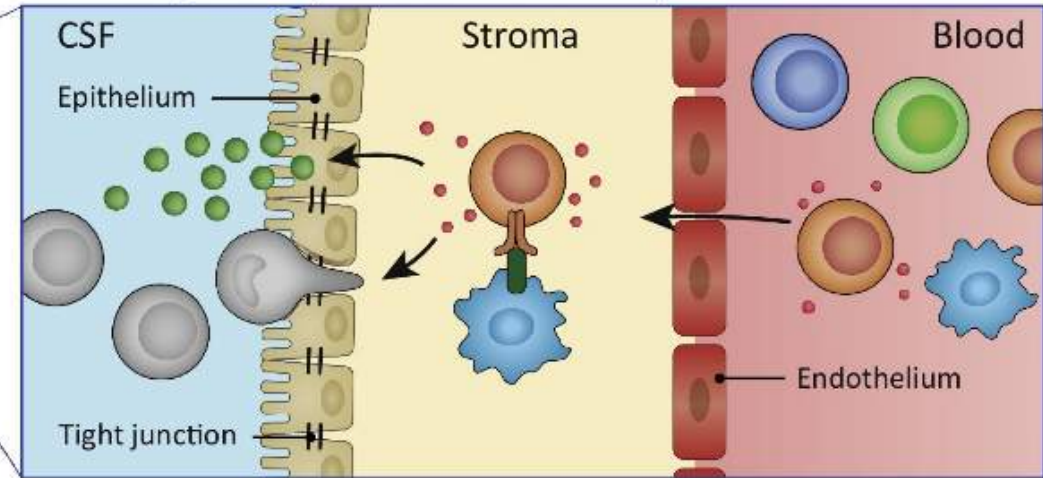
- Beynin, kemik ve meninkslerle çevrili ve BOS banyosu içinde yüzen “Unique’ ’ bir anatomik yapı olması,
- **Kan-Beyin** ve **Kan-BOS** bariyerlerinin varlığı,
- Parenkimde, antigen ve immun hücreleri lenf nodlarına drene edecek **lenfatik damarların yokluğu !!!**
- Gerçek anlamda **“Antigen Sunan Hücre” yokluğu,**
- Antikor, immun medyatör ve immun hücrelerin KBB ‘inden sınırlı geçişi
- Mikroglial ve astrositlerin **immun yanıtı sürdürmede yetersizliği,**
- Parenkimde **dendritik hücre yokluğu,**
- **Düşük düzeyde MHC ekspresyonu** ve beyinde gecikmiş, az hatta yok denecek ölçüde immun yanıt
- **Yabancı doku rejeksiyonunun olmayışı**



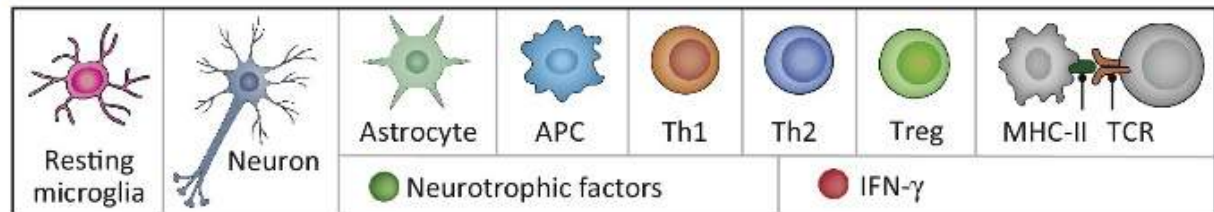
Blood-brain barrier



Choroid plexus (blood-CSF barrier)

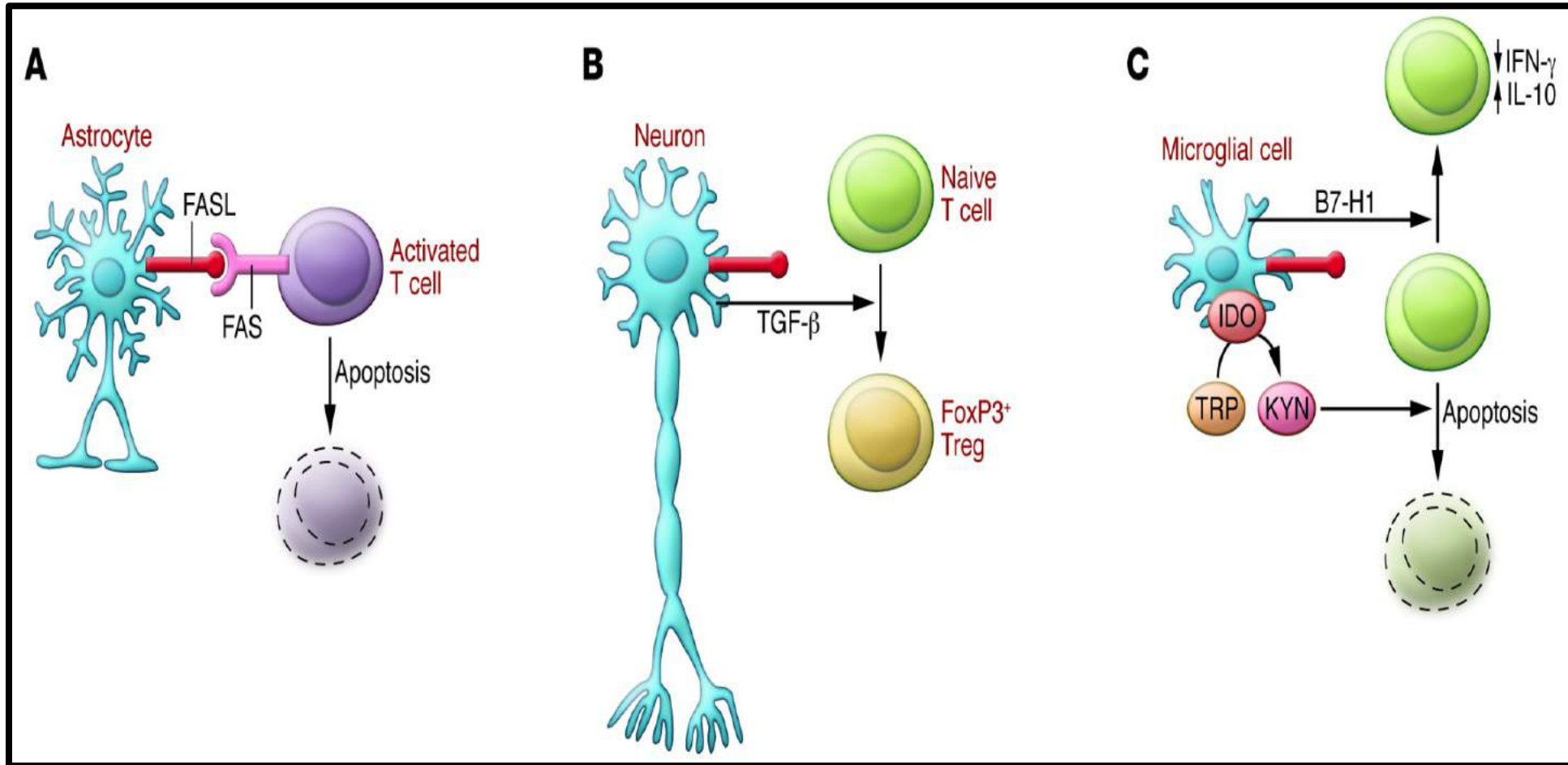


Key:



Beynin İmmunolojik Bariyerleri

A) astrosit (B) neuron, (C) mikroglial hücre



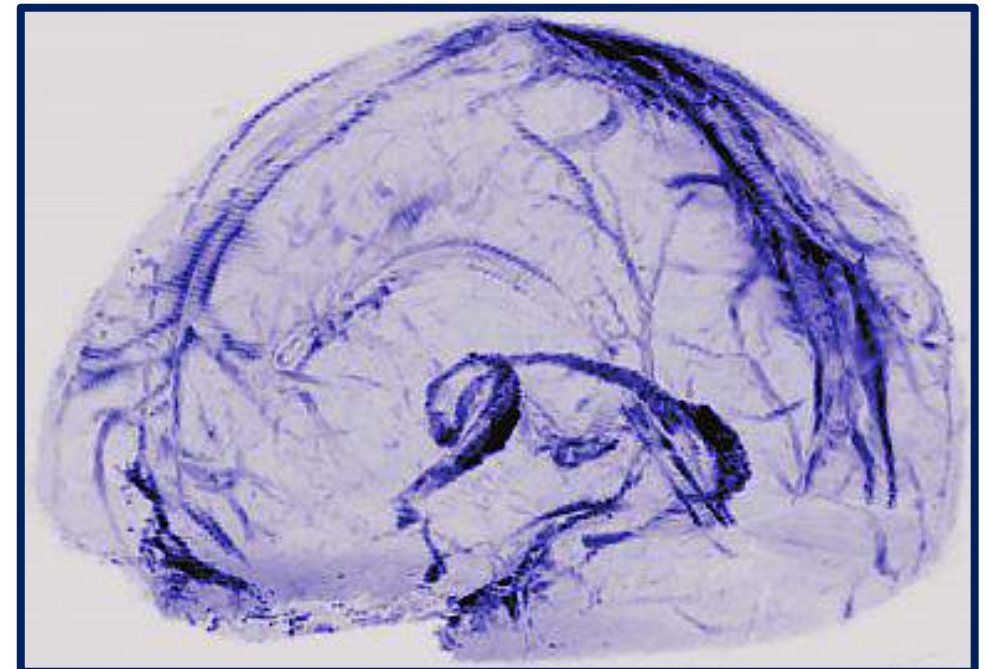
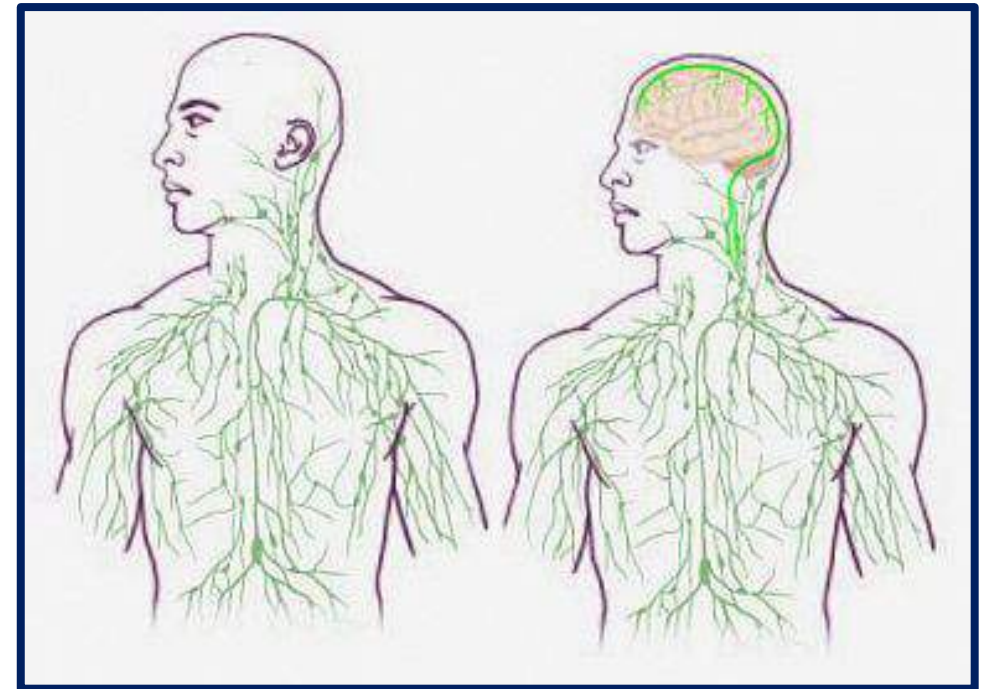
The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future.

Plog BA^{1,2}, Nedergaard M¹.

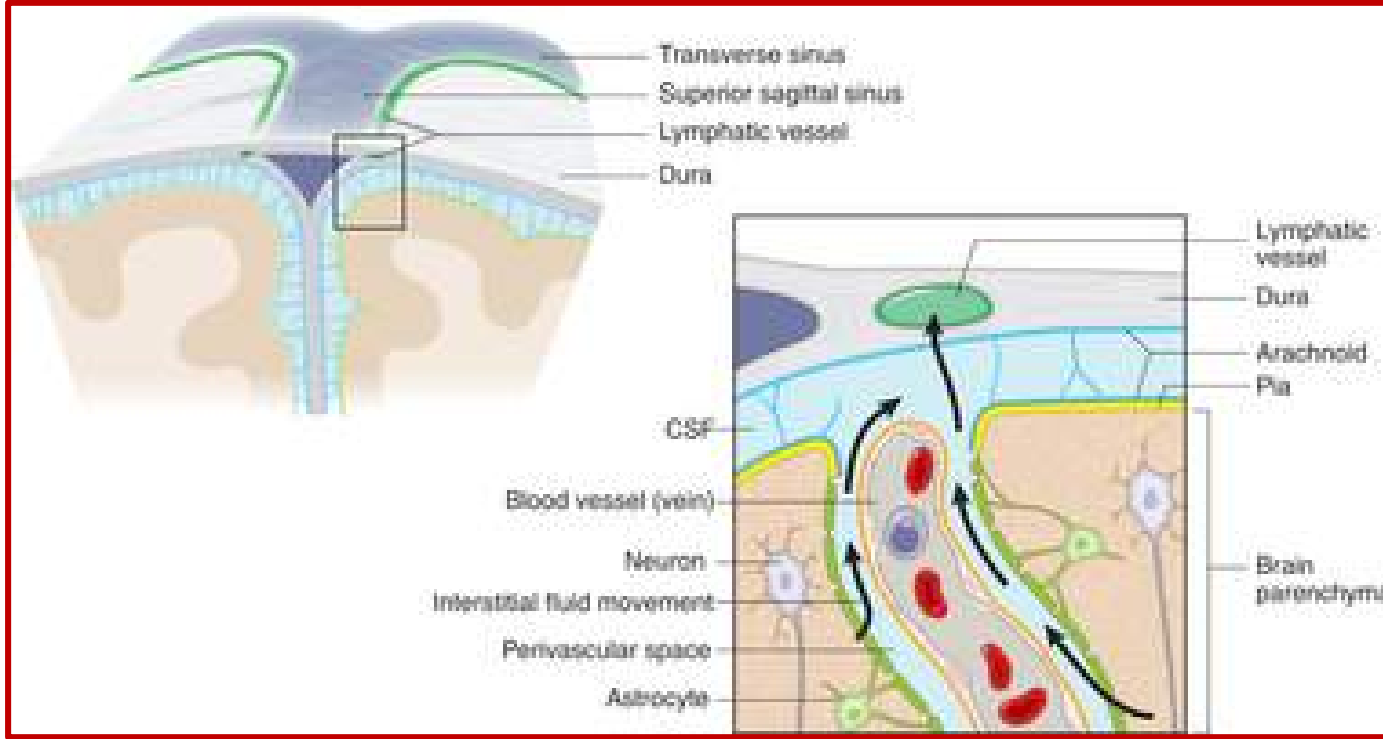
[+ Author information](#)

Abstract

The central nervous system (CNS) is unique in being the only organ system lacking lymphatic vessels to assist in the removal of interstitial metabolic waste products. Recent work has led to the discovery of the glymphatic system, a glial-dependent perivascular network that subserves a pseudolymphatic function in the brain. Within the glymphatic pathway, cerebrospinal fluid (CSF) enters the brain via periarterial spaces, passes into the interstitium via perivascular astrocytic aquaporin-4, and then drives the perivenous drainage of interstitial fluid (ISF) and its solute. Here, we review the role of the glymphatic pathway in CNS physiology, the factors known to regulate glymphatic flow, and the pathologic processes in which a breakdown of glymphatic CSF-ISF exchange has been implicated in disease initiation and progression. Important areas of future research, including manipulation of glymphatic activity aiming to improve waste clearance and therapeutic agent delivery, are also discussed.



Beynin Lenfatik Sistemi

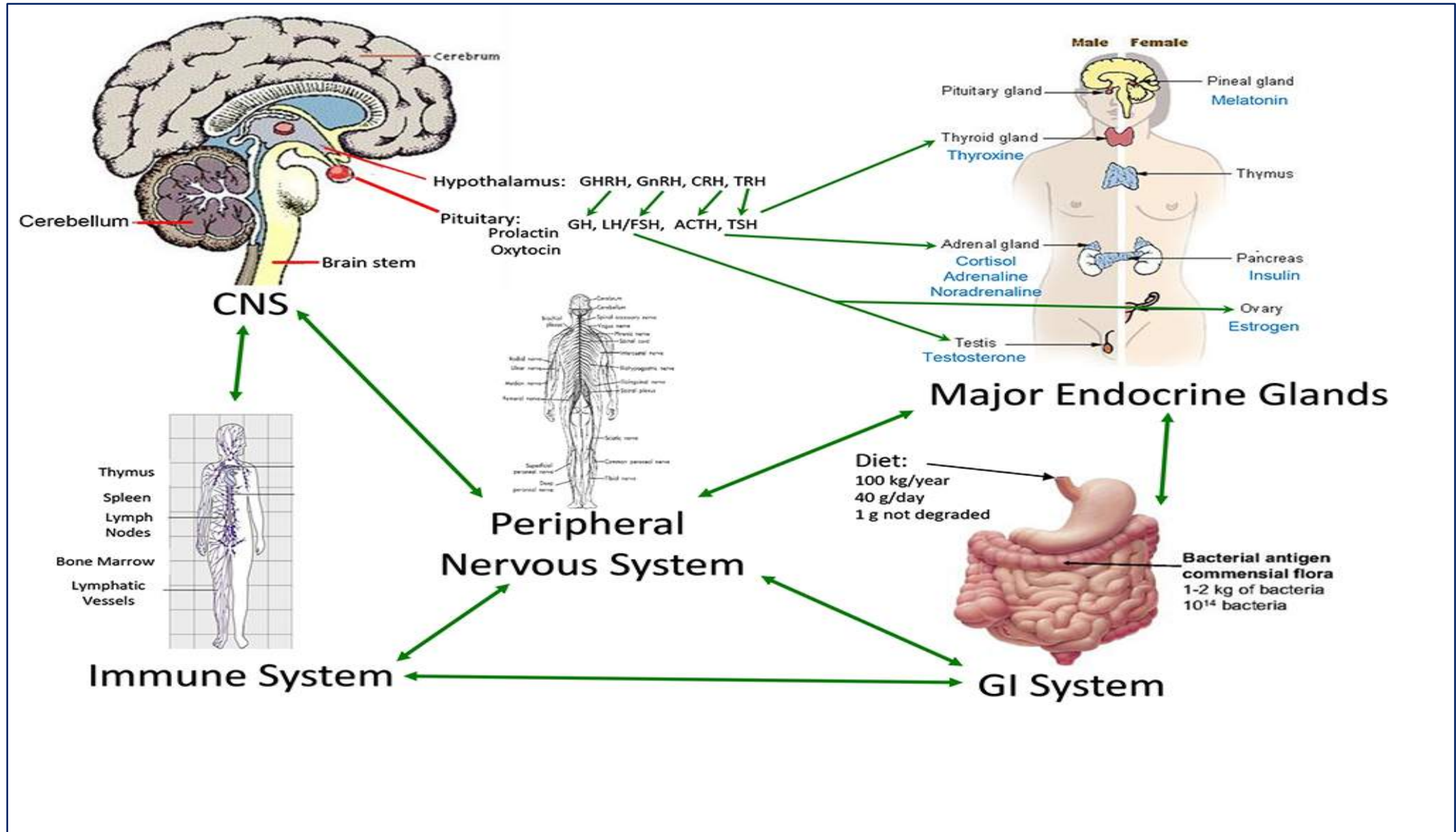


Dural sinuslar boyunca ilerleyen,
Hem BOS hem de immun hücre taşıma
yeteneğinde olan,
Fonksiyonel,
Meninkslere T hücre giriş ve çıkışına izin veren,
yeni bir lenfatik damar yolu
Bu damarlar , lenfatik sistemin endotelial
hücrelerinde bulunan moleküler belirleyicileri
ekspresse etmekte

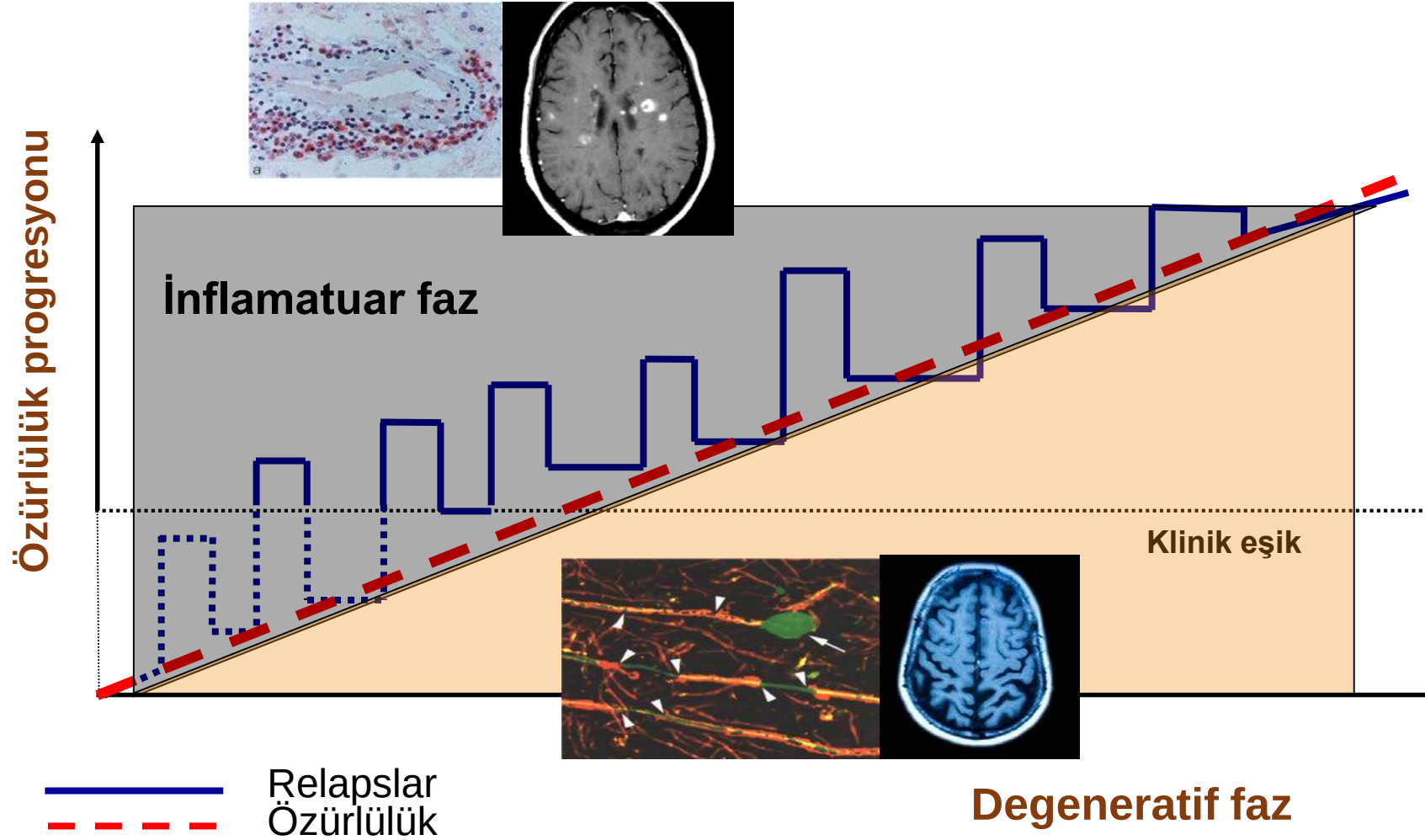
**Bu yol ile BOS ve derinservikal lenf nodları
arasında doğrudan bağlantı olduğu saptandı**
“glimfatik sistem”

Louveau and Kipnis .Structural and functional feature of central nervous system lymphatic vessels.Nature.2015 ;16;523(7560):337-41
Ransohoff RM, Engelhardt B .The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system.Nature Reviews Immunology.2012; 12, 623-635

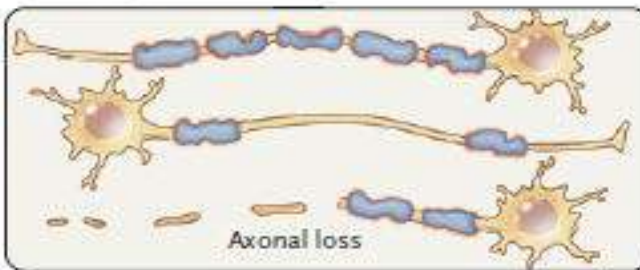
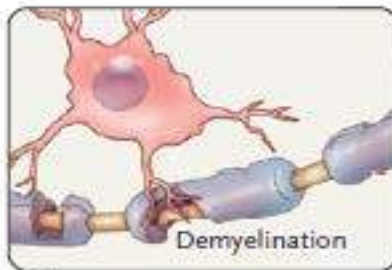
SSS,PSS, Endokrin, İmmün, GİS ilişkileri



Multipl Skleroz İnflamatuvar, demiyelinizan, nörodegeneratif bir hastalıktır.



EBV and mononucleosis
Other viruses
Risk genes
Temperate latitude
Fibrinogen
Toxins
Trauma
Low vitamin D
Smoking
Obesity
Early adulthood
Female sex



Low inflammation,
few spinal cord lesions,
good endogenous repair,
preserved axons and synapses,
early treatment,
younger age

VS.

High or chronic inflammation,
many spinal cord and cortical lesions,
poor endogenous repair,
mitochondrial dysfunction,
extensive axon and synapse loss,
delayed treatment,
older age

Low

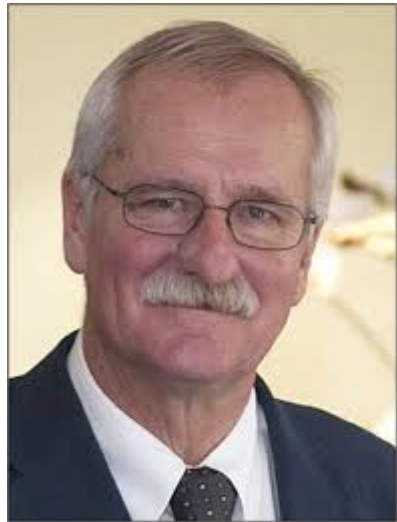
Intermediate

High

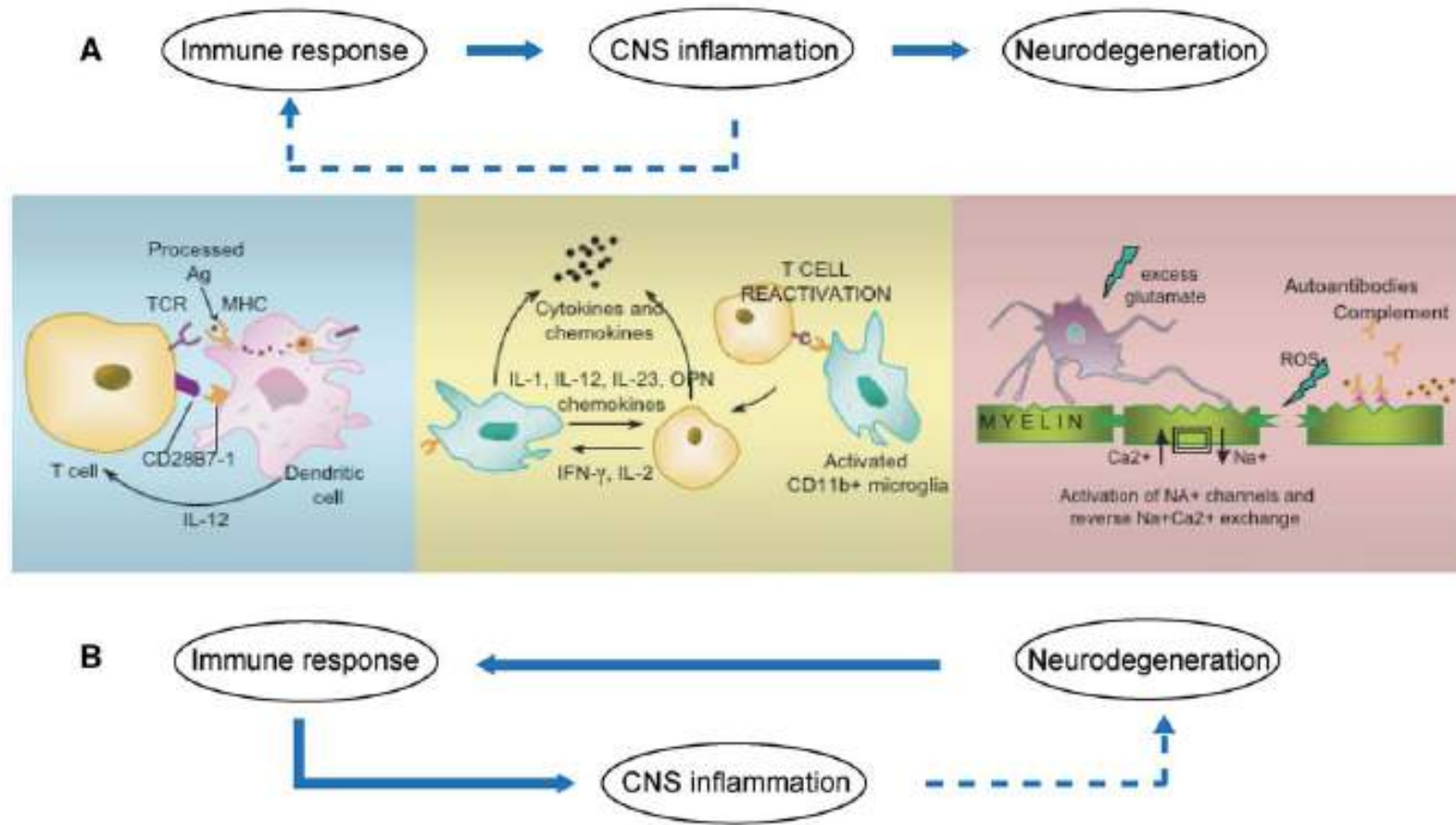
Chance of progression

Risk faktörleri,Tetikçiler, Modifiye Edici Faktörler ve Hastalık seyri

Reich DS,LucchinettiCF, Calabresi PA
.N Eng J Med,2018;378:169-180



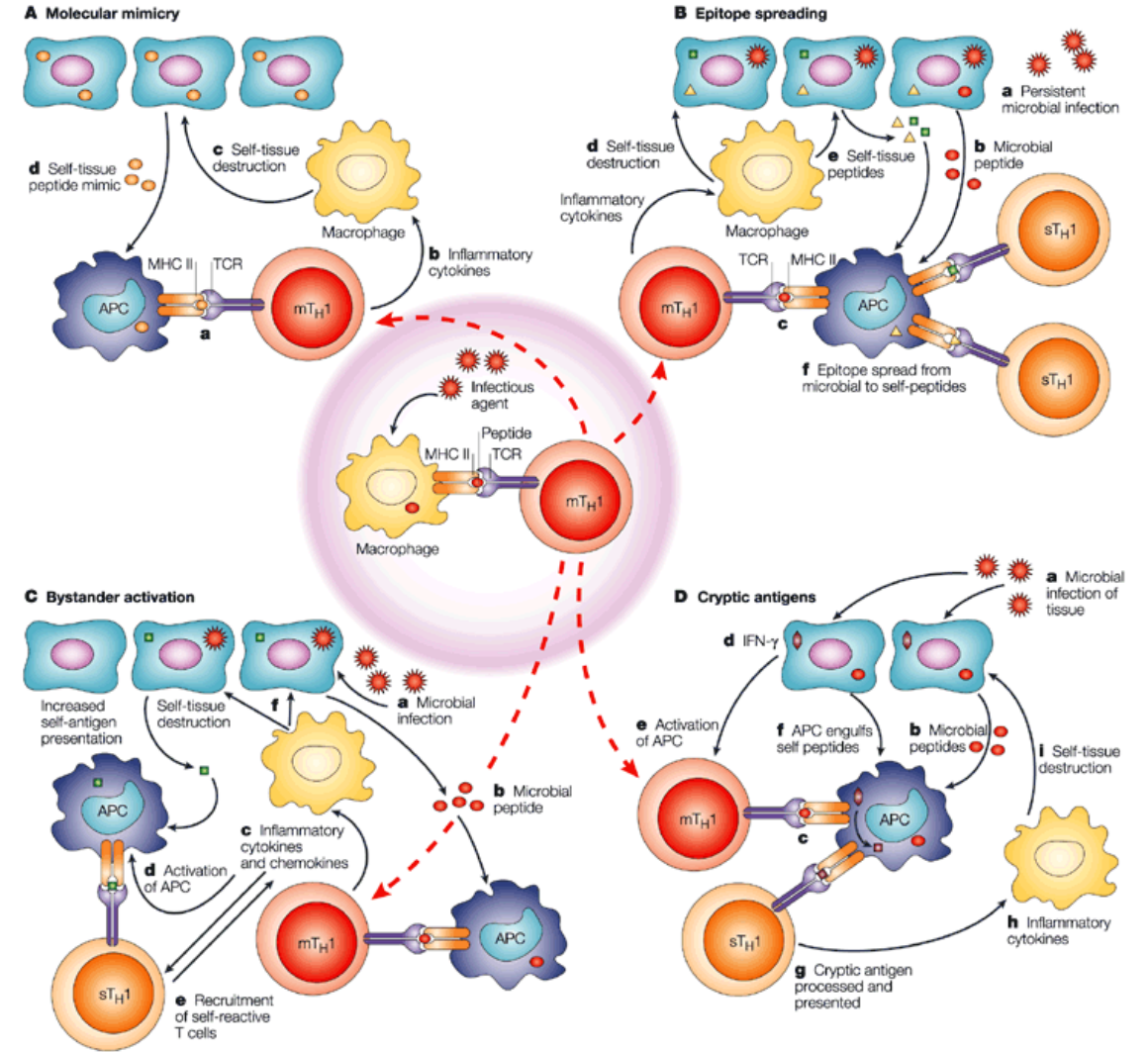
Hans Lassmann

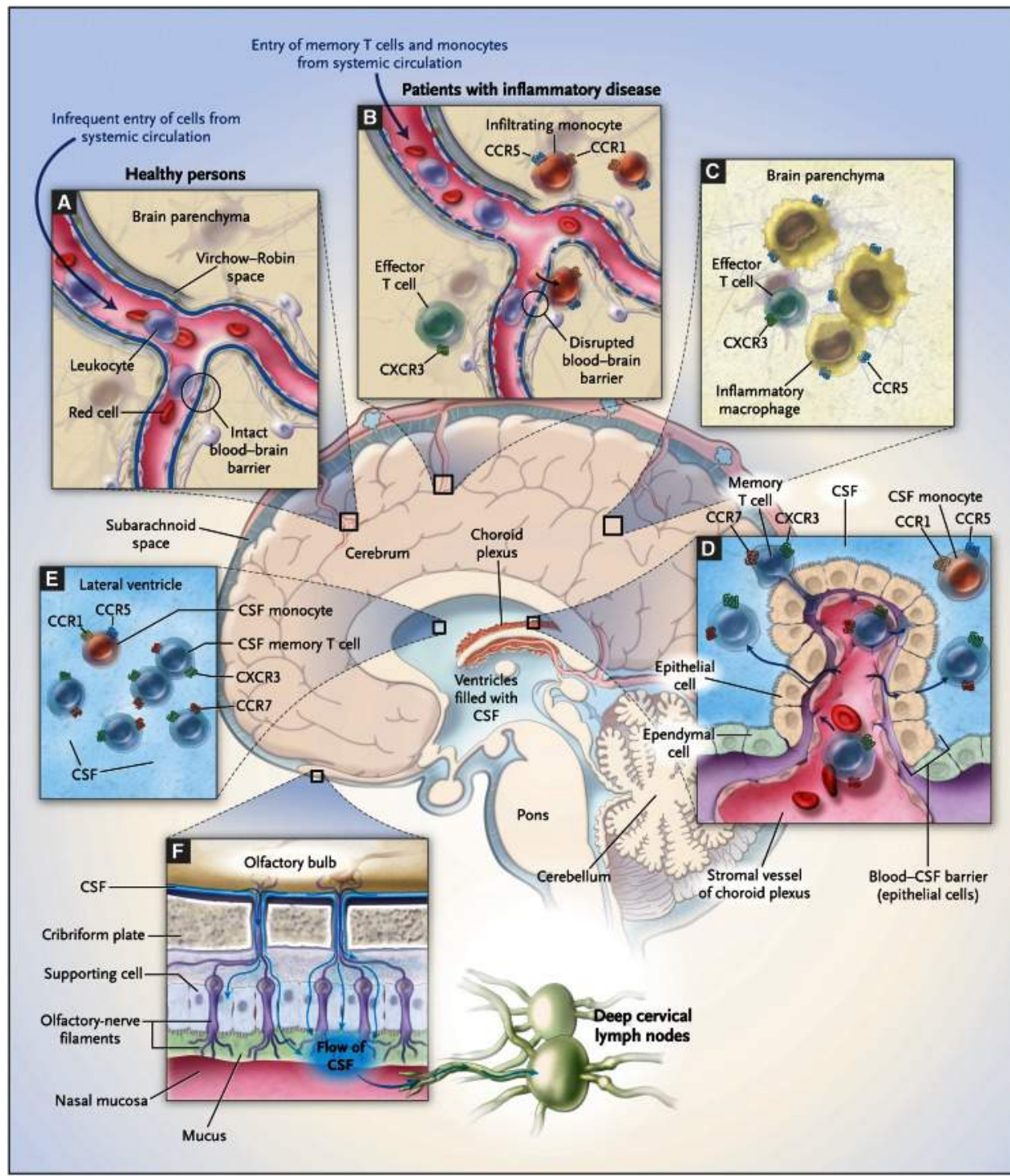


John Prineas

MS Patogenezinde Alternatif Varsayımlar

Nöroinflamasyonda Klasik Görüş:
Multipl Sklerozda inflamasyon
T lenfositlerin periferde aktive olması ile başlar



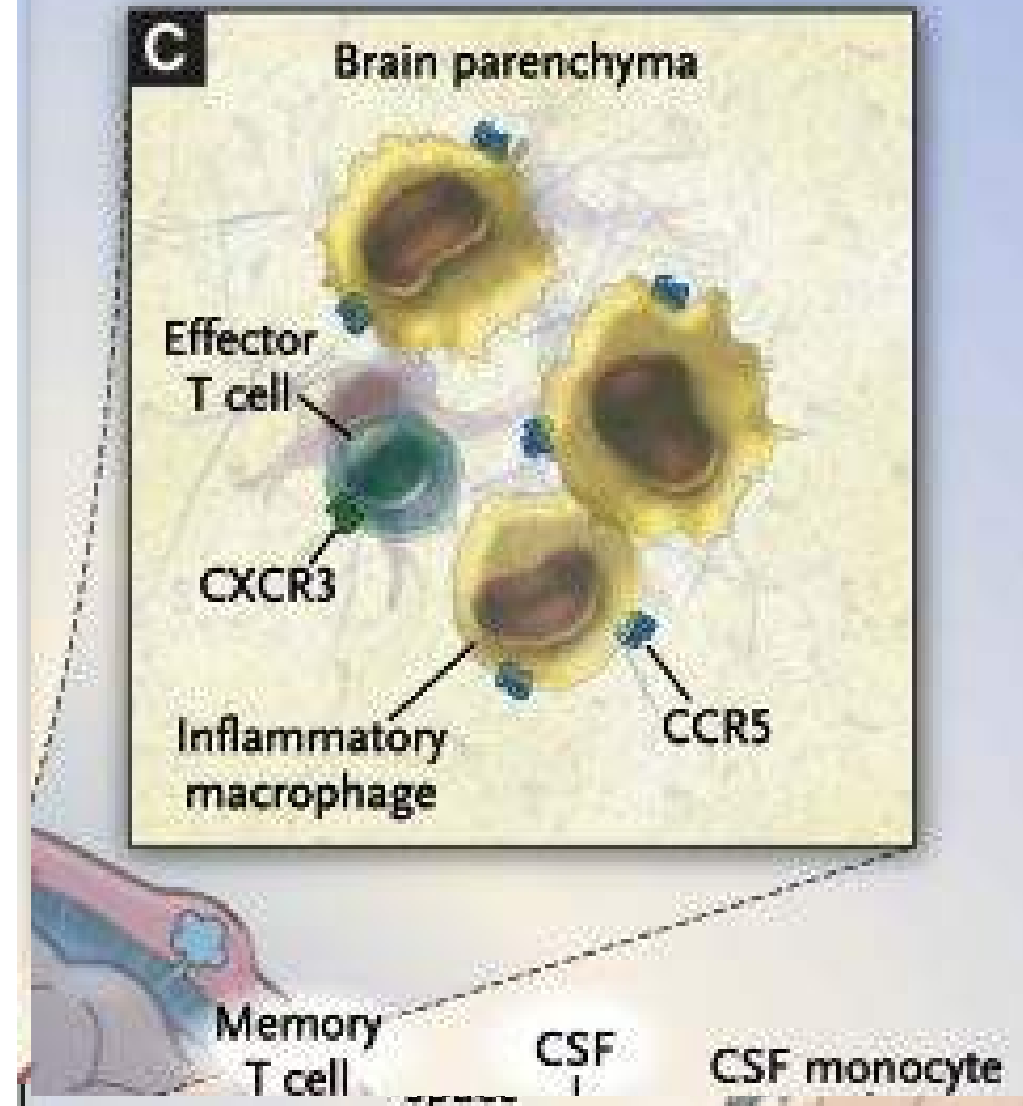
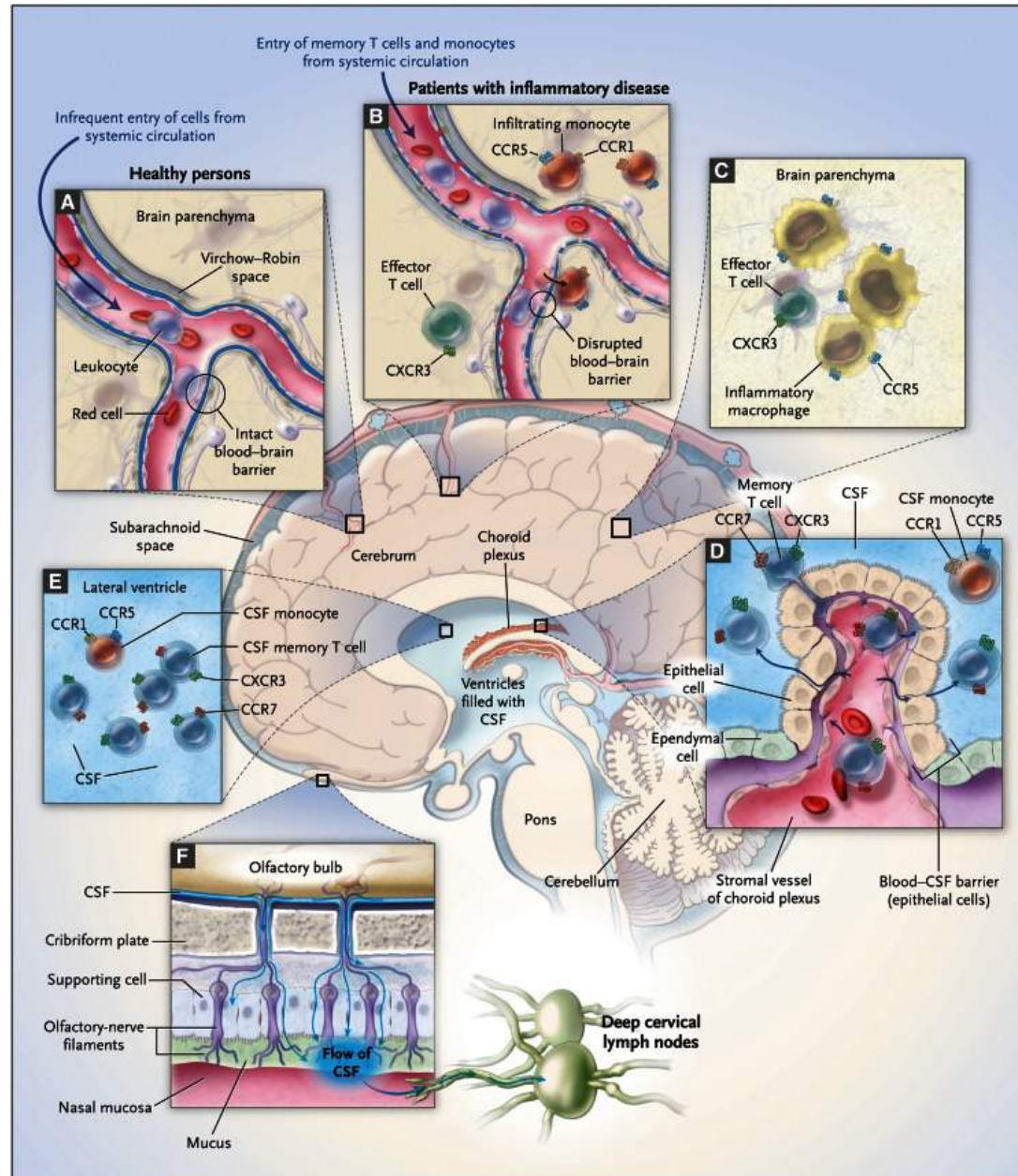


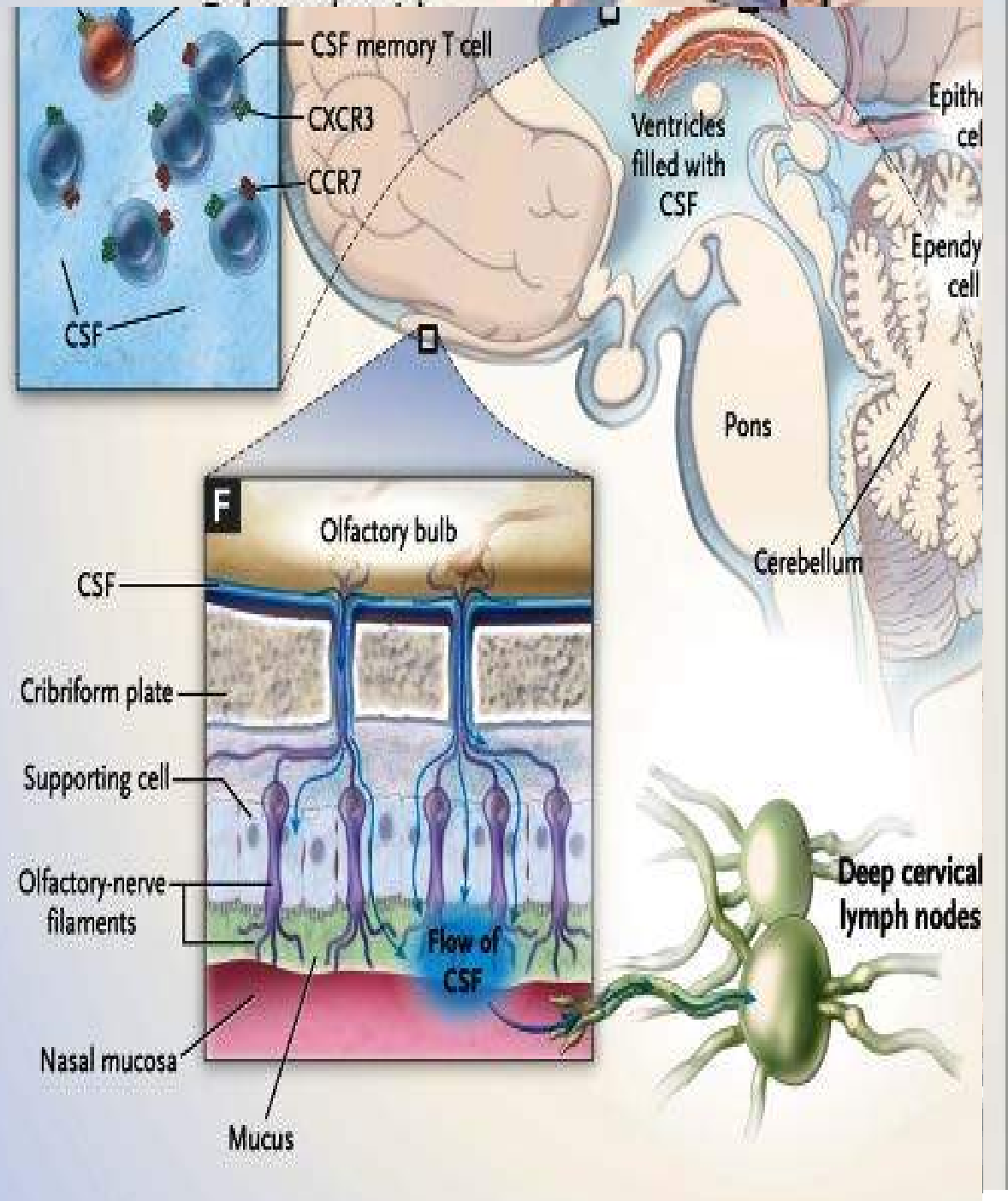
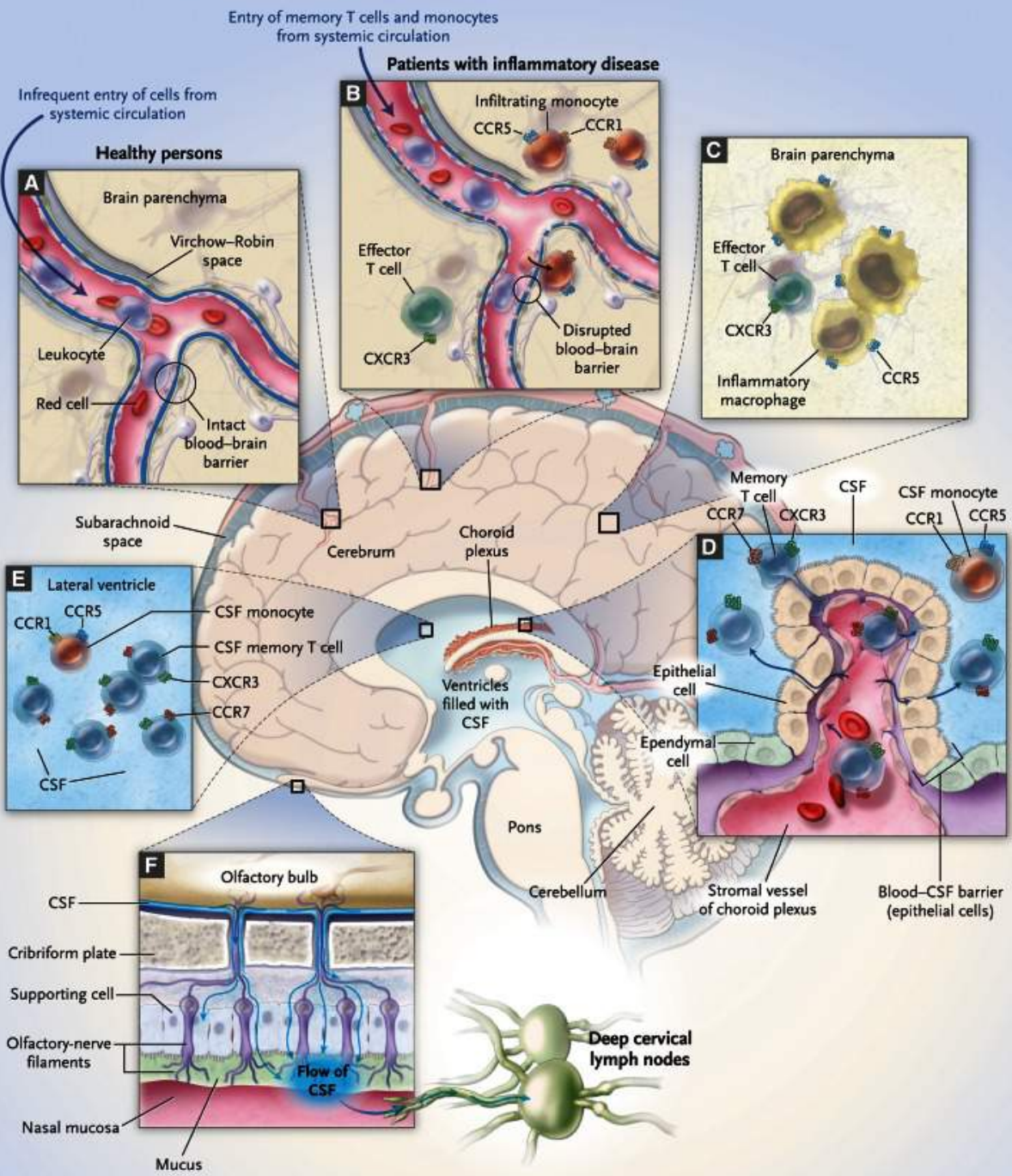
SSS nin doku kompartmanları;
I-BOS dolaşımının olduğu
koroid plexus, lateral ventrikül ve
Subaraknoid aralık

II-Periferik immune sistemle kan damarları ve derin
servikal nodlar aracılığı ile çeşitli bağlantıları olan
beyin parenkimi

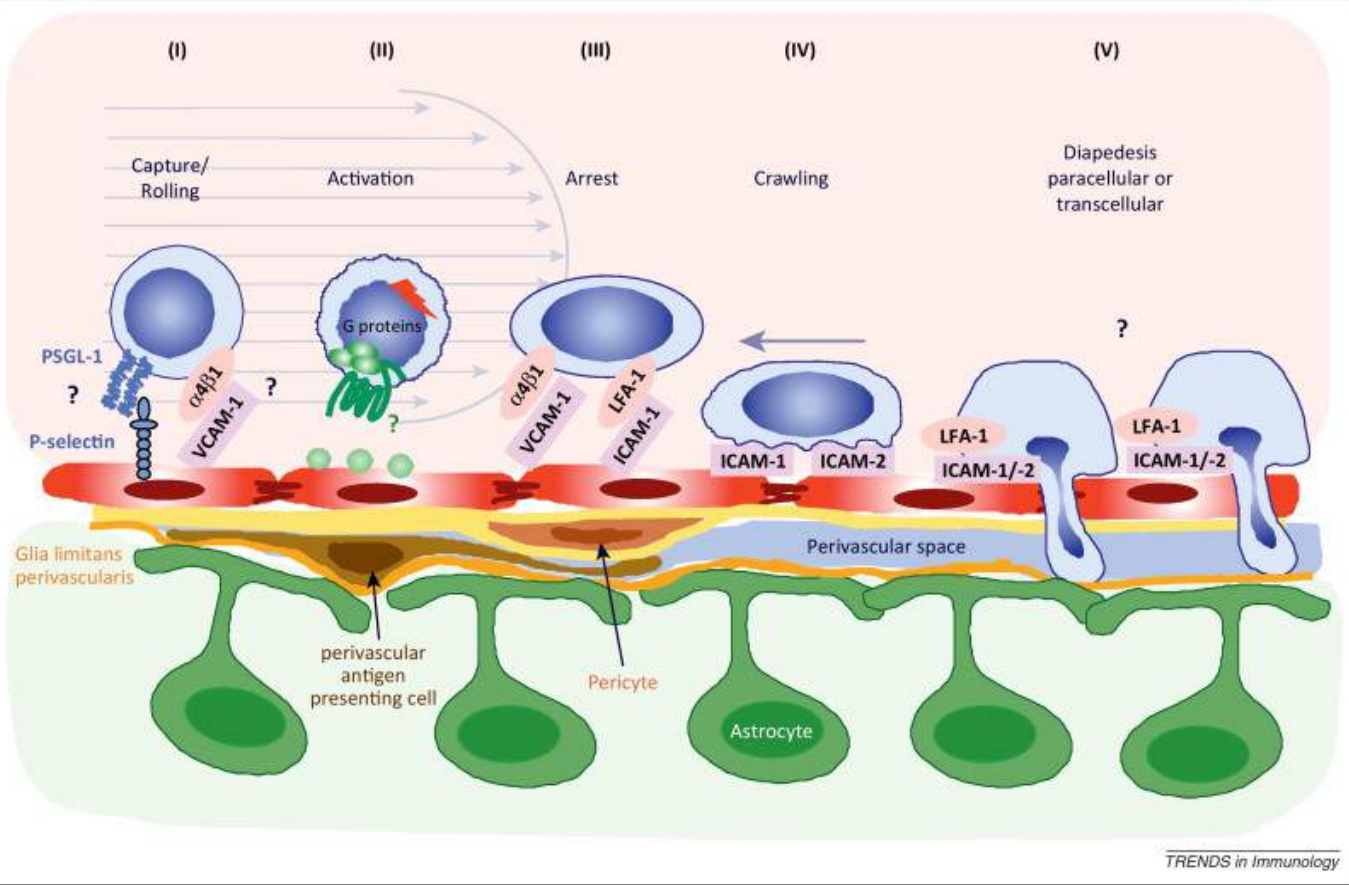
Ransohoff RM, Schafer D, Vincent A ve ark.
Neuroinflammation: Ways in Which the Immune
System Affects the Brain. *Neurotherapeutics*.
2015 Oct;12(4):896-909.

Nöroinflamasyon





Beyaz Cevher Lezyonlarının Gelişiminde En Önemli Adım KBB Bozulması



Erken dönem lezyon merkezindeki damarlar Gd geçirgen olur

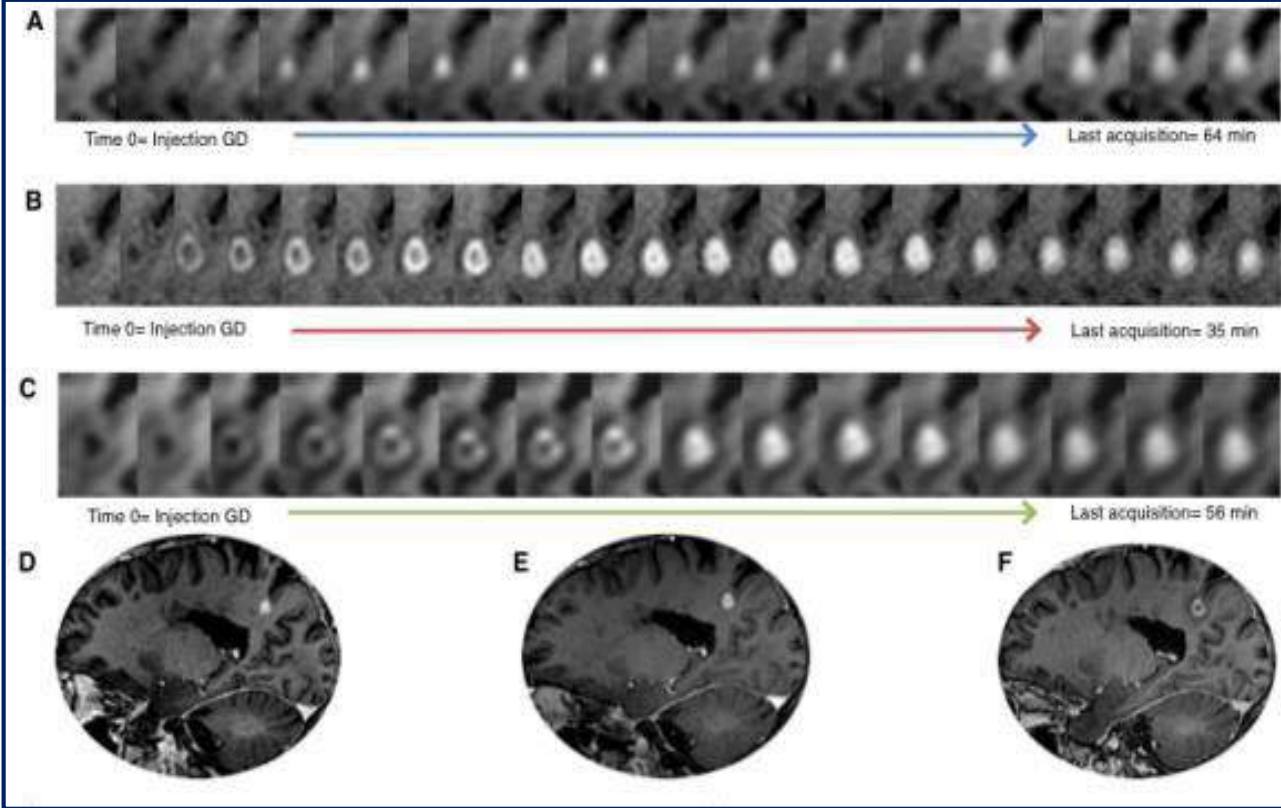
Gd daha sonra pasif olarak genişlemiş interstisiyel aralıklara diffüzyon gösterir

Günler sonra KBB de santral bölge tamir olmaya başlar

Bu sırada lezyon kenarındaki küçük damarlar hala permeabl

Gaitán MI, Shea CD, Evangelou IE, et al. Evolution of the blood-brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions. Ann Neurol 2011; 70: 22-9.

Yeni Şekillen Lezyonlarda KBB Değişiklikleri ve Gd Tutulum Paterni



(A) 1.gün , lezyonda ilk **sentrifugal Gd tutulum** paterni .

(B) 5. gün , **sentripedal tutulum** paterni ,

(C) Bu patern 25 gün sürmekte

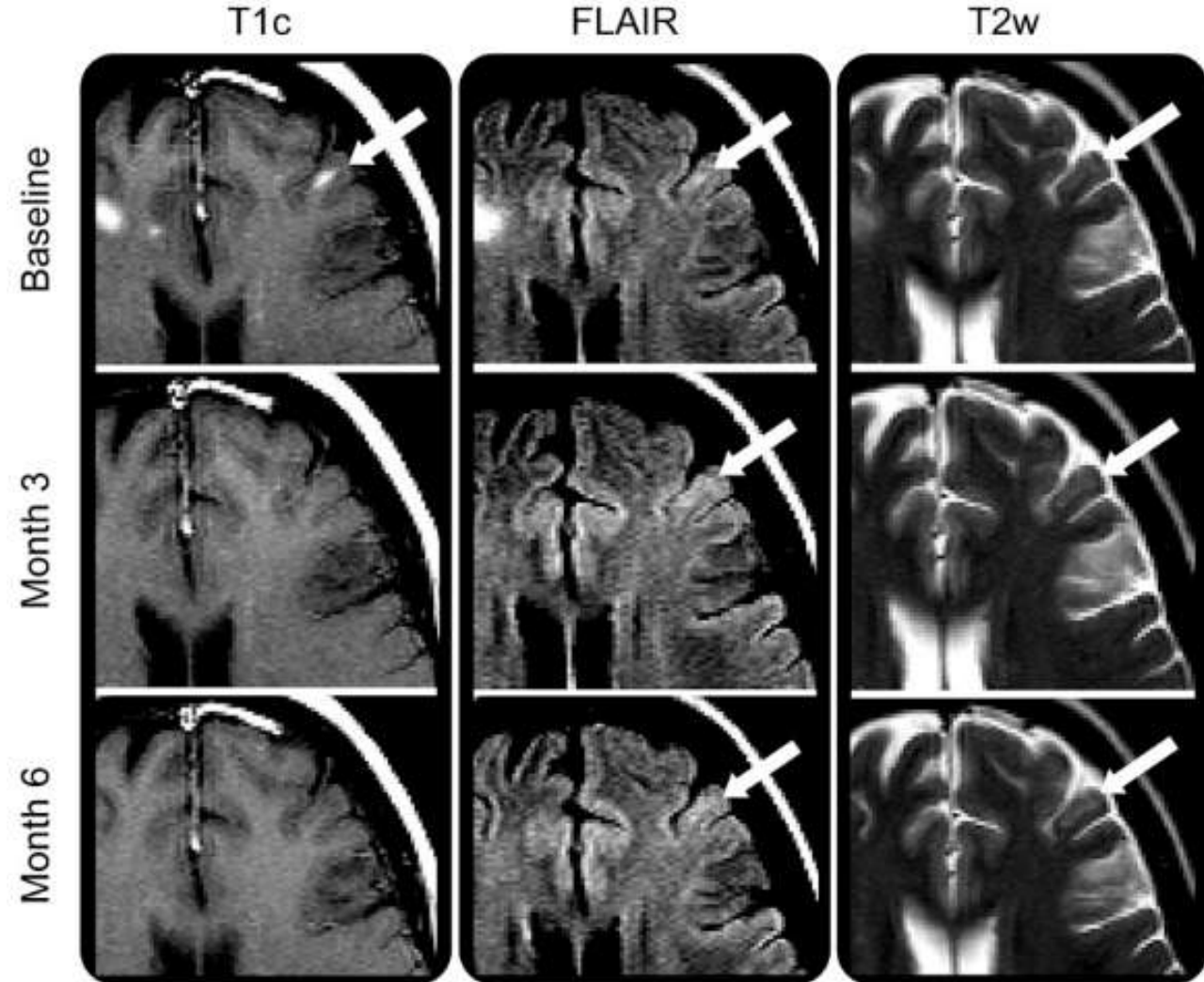
(D) 1.Gün çap 9.5 mm

(E) 5. gün çap 11 mm

(F) 25.gün çap 12 mm

Zamanla sinyal intensitesi normalize olur

Erken Dönem Lökokortikal Lezyonlarda Gd Tutulumu



Gd tutan kortikal lezyon % 6

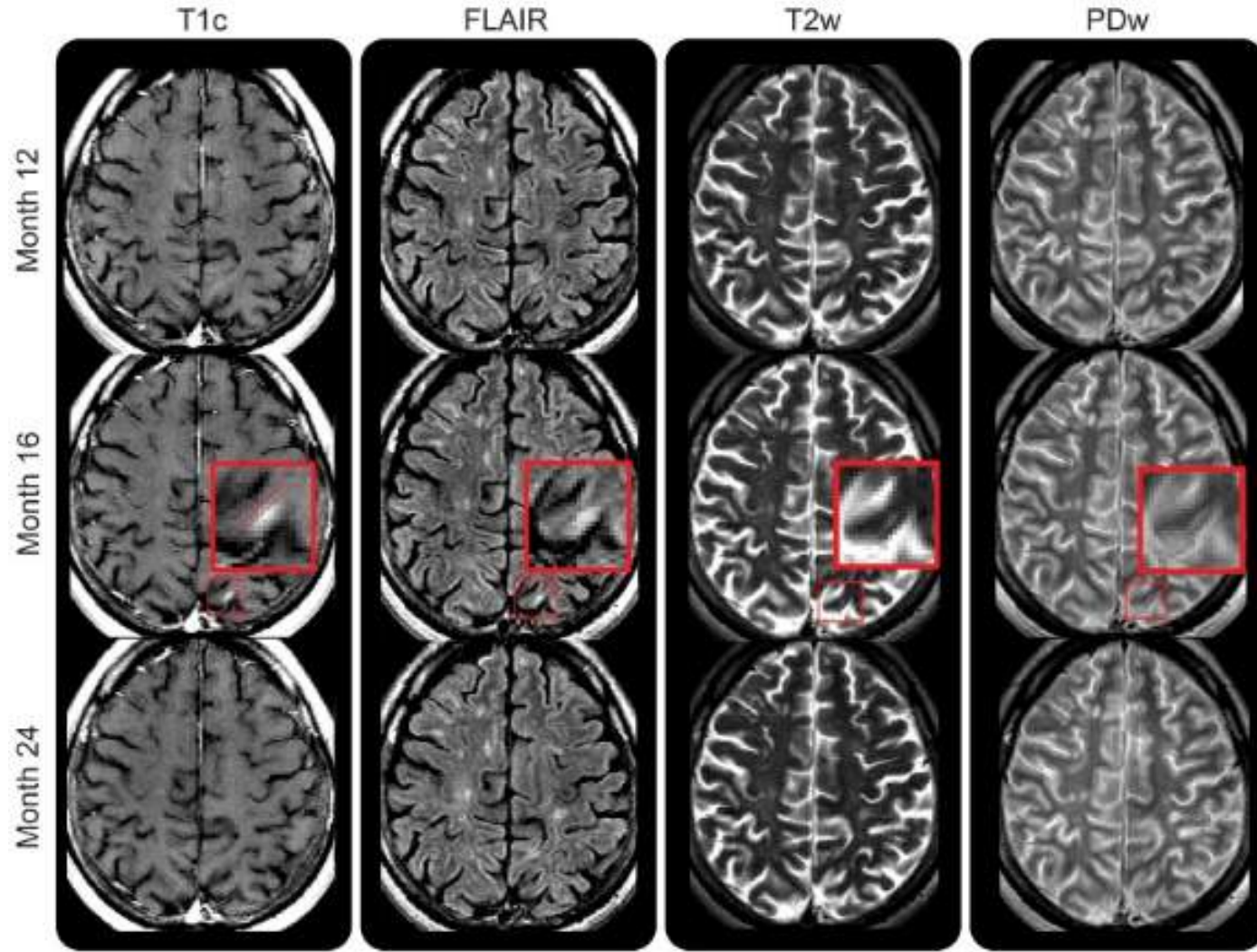
% 95 i lökokortikal

Bazı kortikal lezyonlar akut

inflamatuvar dönemde KBB bozukluğu ile ilişkili

3 aydan sonra Gd tutulumu azalarak persistan
T2/FLAIR lezyonlara dönüşmekte

Intrakortikal lezyonlarda Gd Tutulumu



16. Ayda Korteksteki küçük Gd tutan lezyonlar
T2/FLAIR/ PD görülmekte
24. Ayda Gd tutulumu yok T2 lezyona evrilme

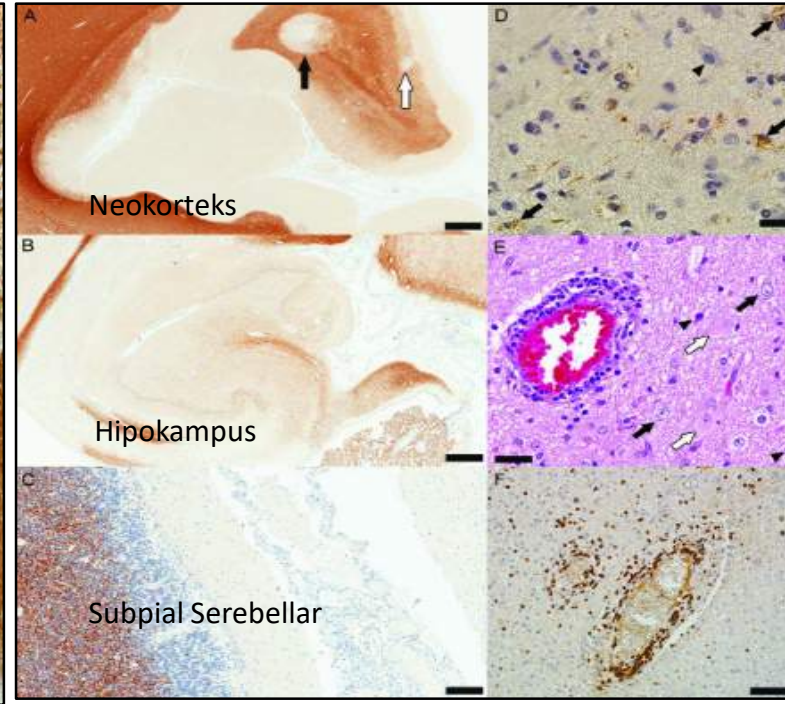
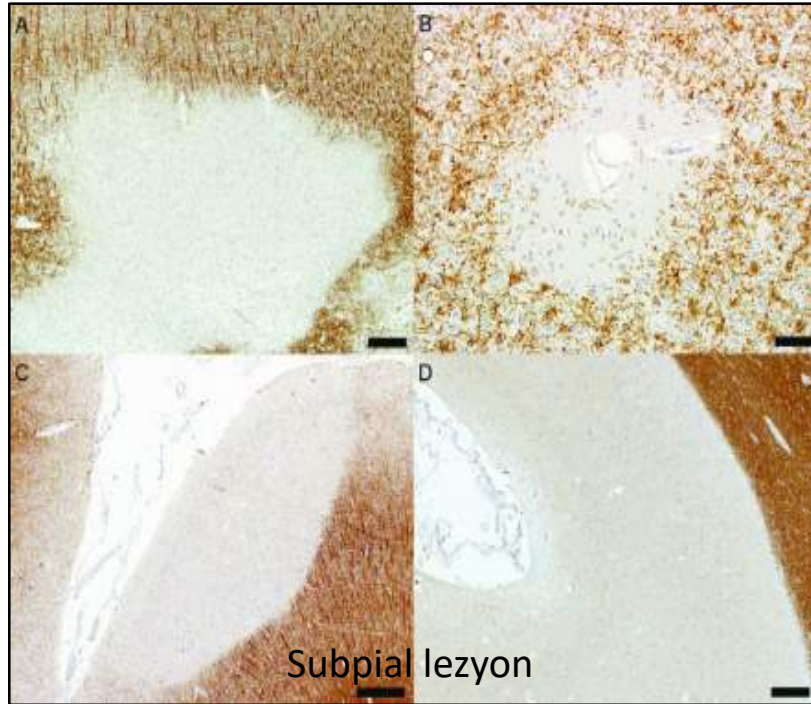
Maranzano J, Rudko DA, Nakamura K et al. MRI evidence of acute inflammation in leukocortical lesions of patients with early multiple sclerosis. *Neurology*. 2017 ;15;89(7):714-721

Kortikal Demiyelinizan Lezyon

Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. Ann Rev pathol. 2012;7:185–217

Lökokortikal lezyon

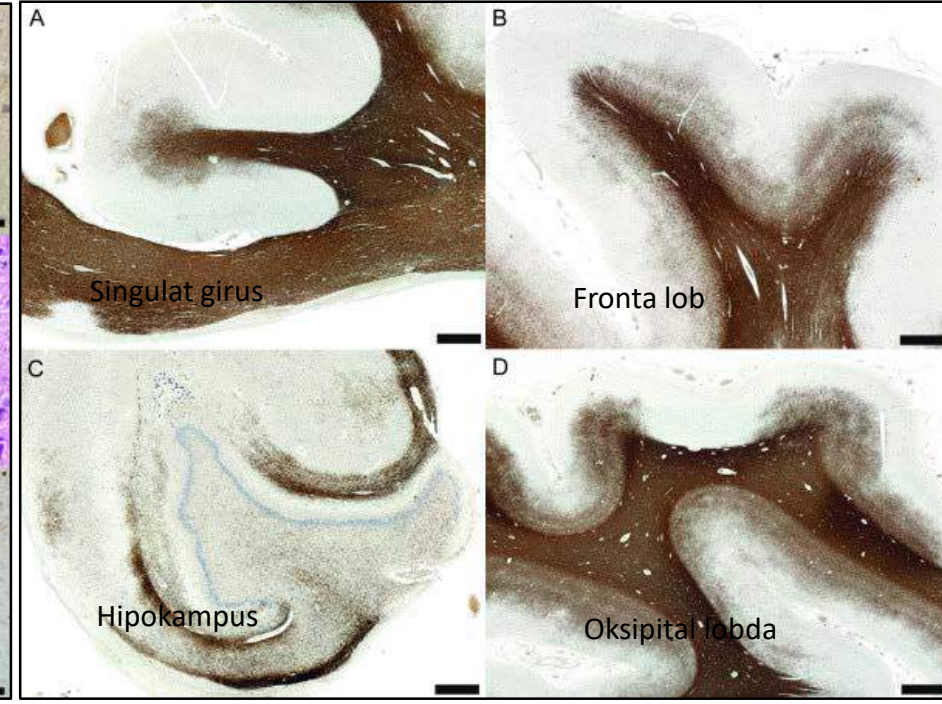
Intrakortikal lezyon



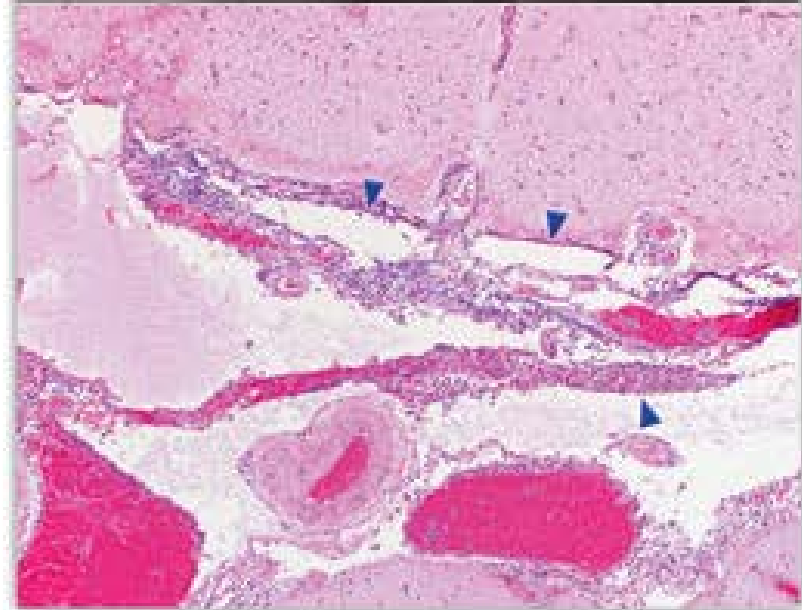
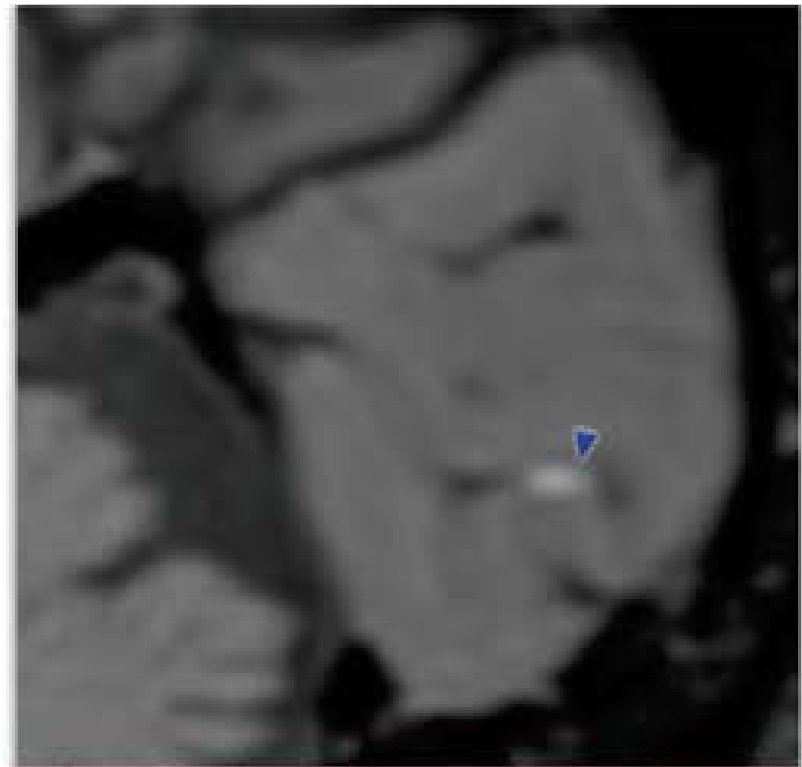
Akut dönem Otopsi

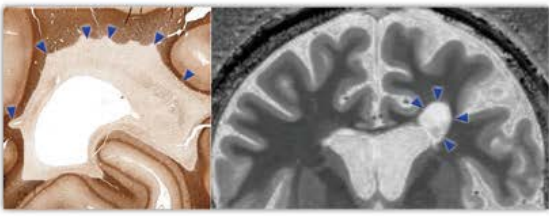
Akut dönem biyopsi

Kronik MS de Non-inflamatuvar
Kortikal Demiyelinasyon

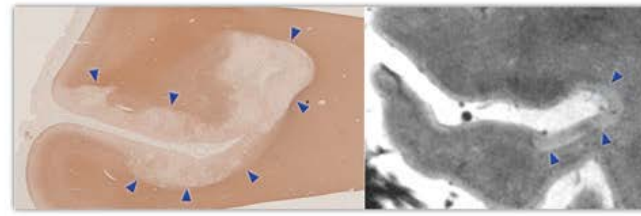


Bevan RJ, Evans R, Griffiths L et al.
Meningeal inflammation and cortical demyelination
in acute multiple sclerosis .Ann Neurol.
2018 ;84(6):829-842.

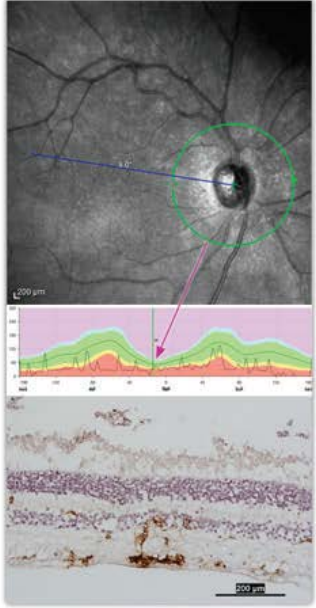




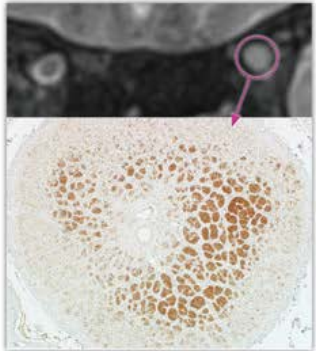
A-Perivenriküler beyaz cevher



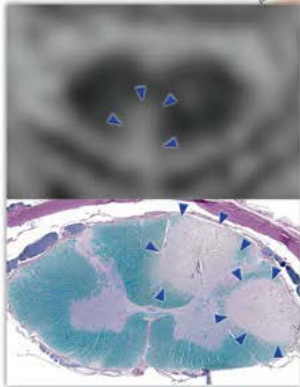
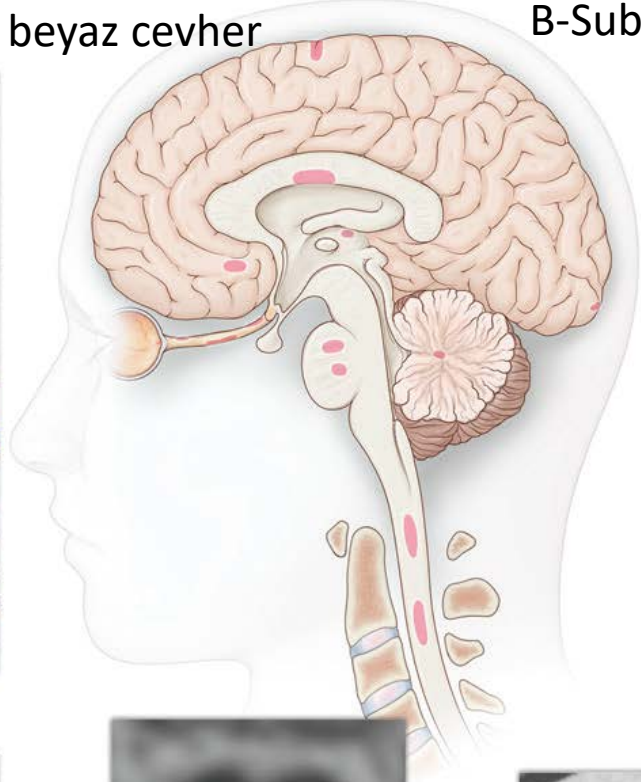
B-Subpial korteks



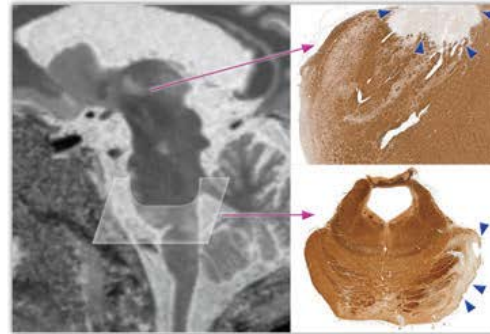
G-Retina



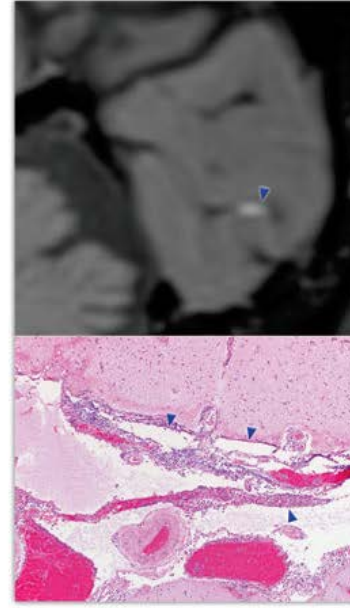
F-Optik sinir



E-Spinal kord



D-Talamus ve pons

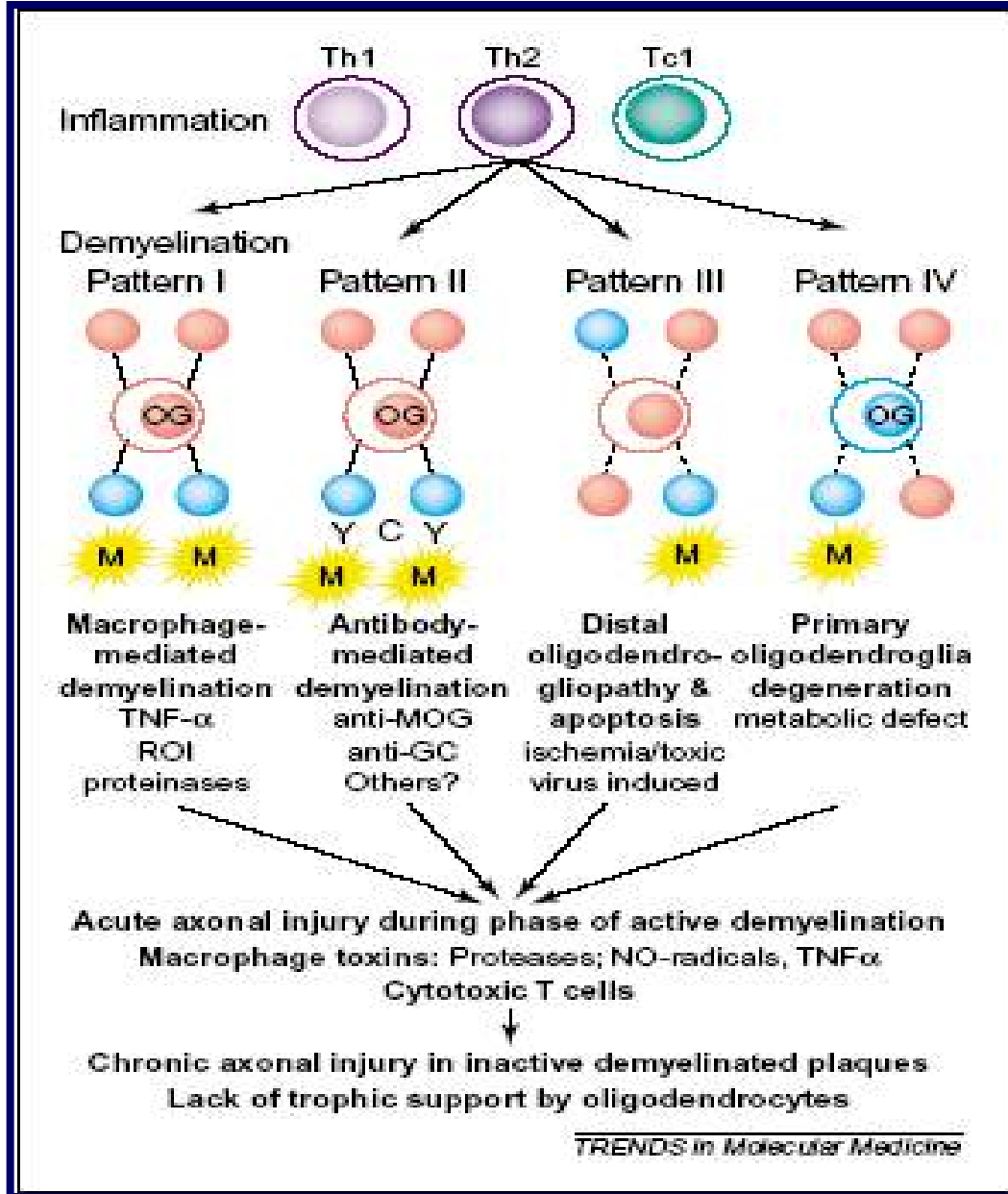


C-Leptomeninks

İnflamasyon ve demiyelinasyon başlangıçta SSS nin değişik alanlarında fokal inflamasyon ve demiyelinasyon alanları şeklinde

Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA
.N Eng J Med, 2018; 378:169-180

Multipl Sklerozun Heterogen Patogenezi (Lassmann H ve ark. 2000)



Pattern I : % 12

Pattern II : % 53

Pattern III: % 30

Pattern IV: % 4

Erken Hastalık Dönemi: Pattern I, II, III

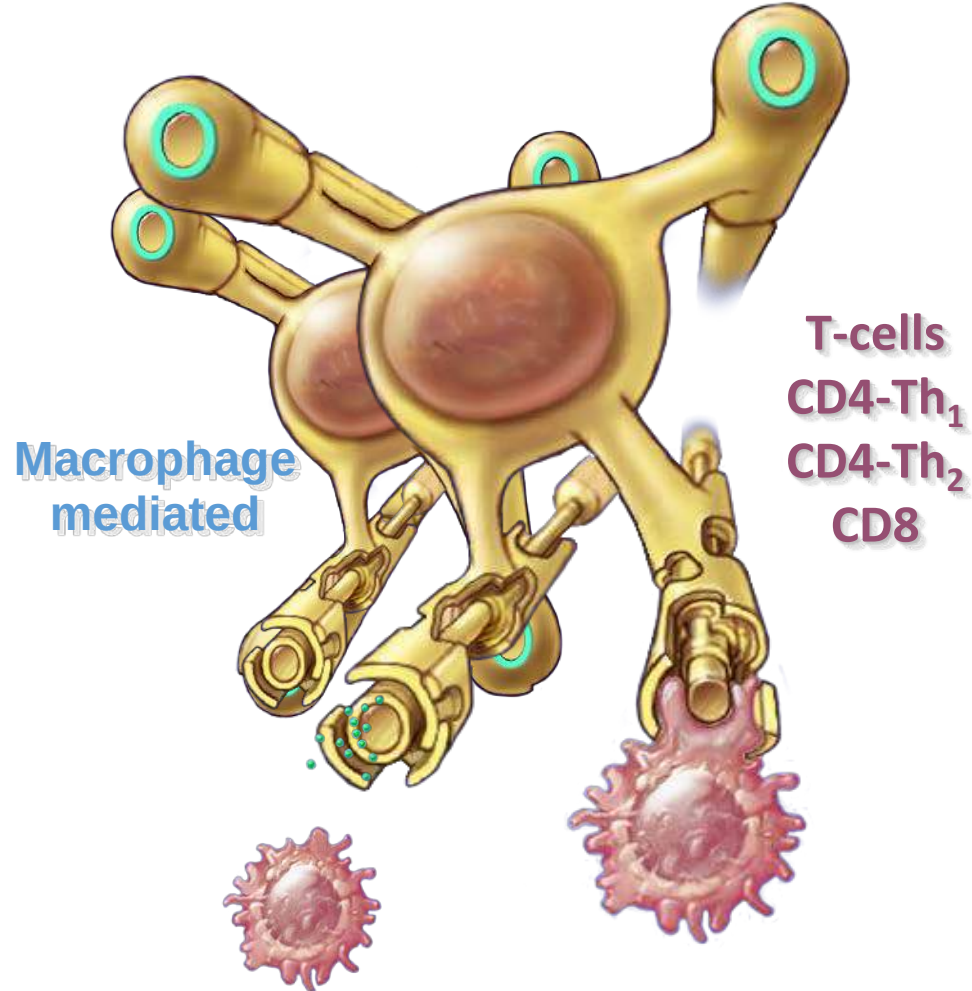
Pattern III: Disregulate miyelin ekspresyonu, apoptoz, inflamasyon zemininde oluşur

Pattern IV: Periplak beyaz cevherde oligodendrosit degenerasyonu , birkaç otopsi olgusunda ve nadir

Bireye özgü lezyon paterni

Otoimmün Demiyelinizasyon

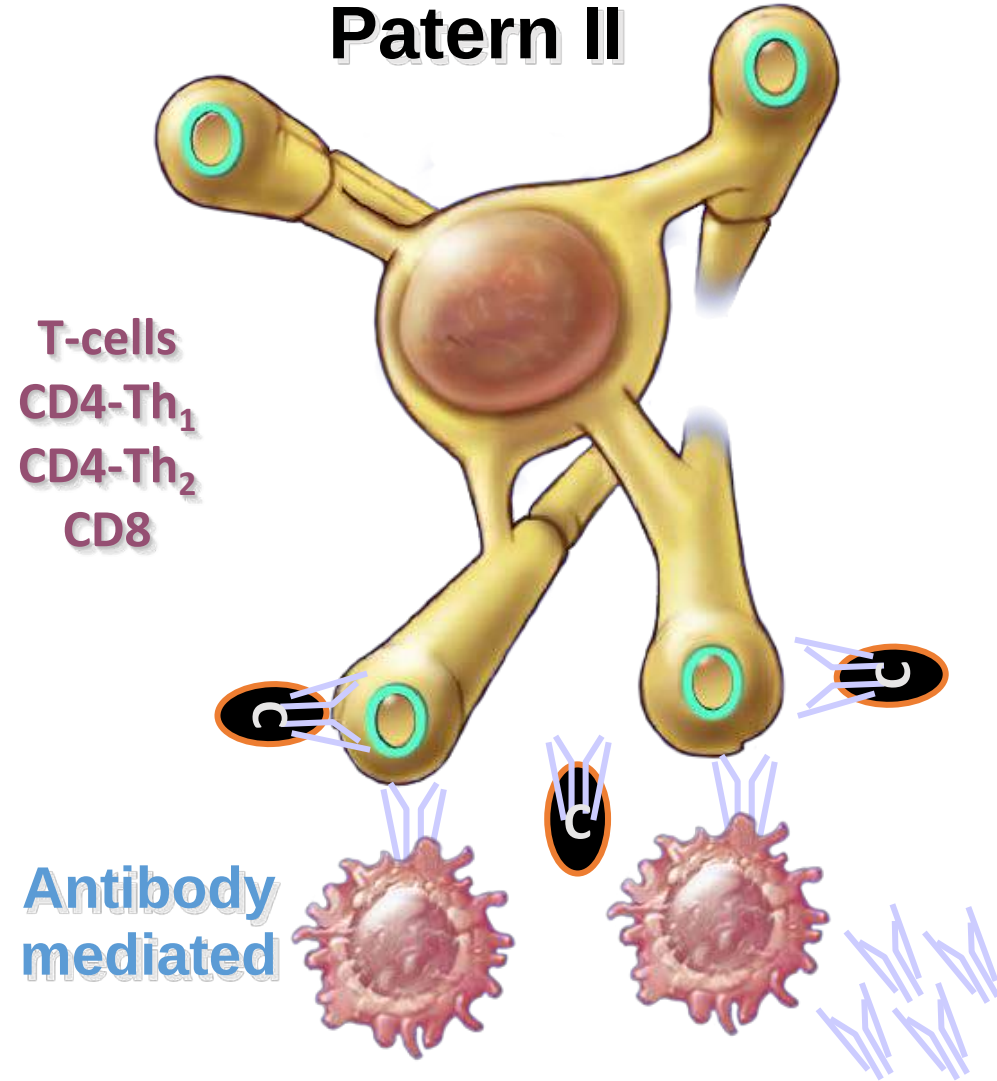
Patern I



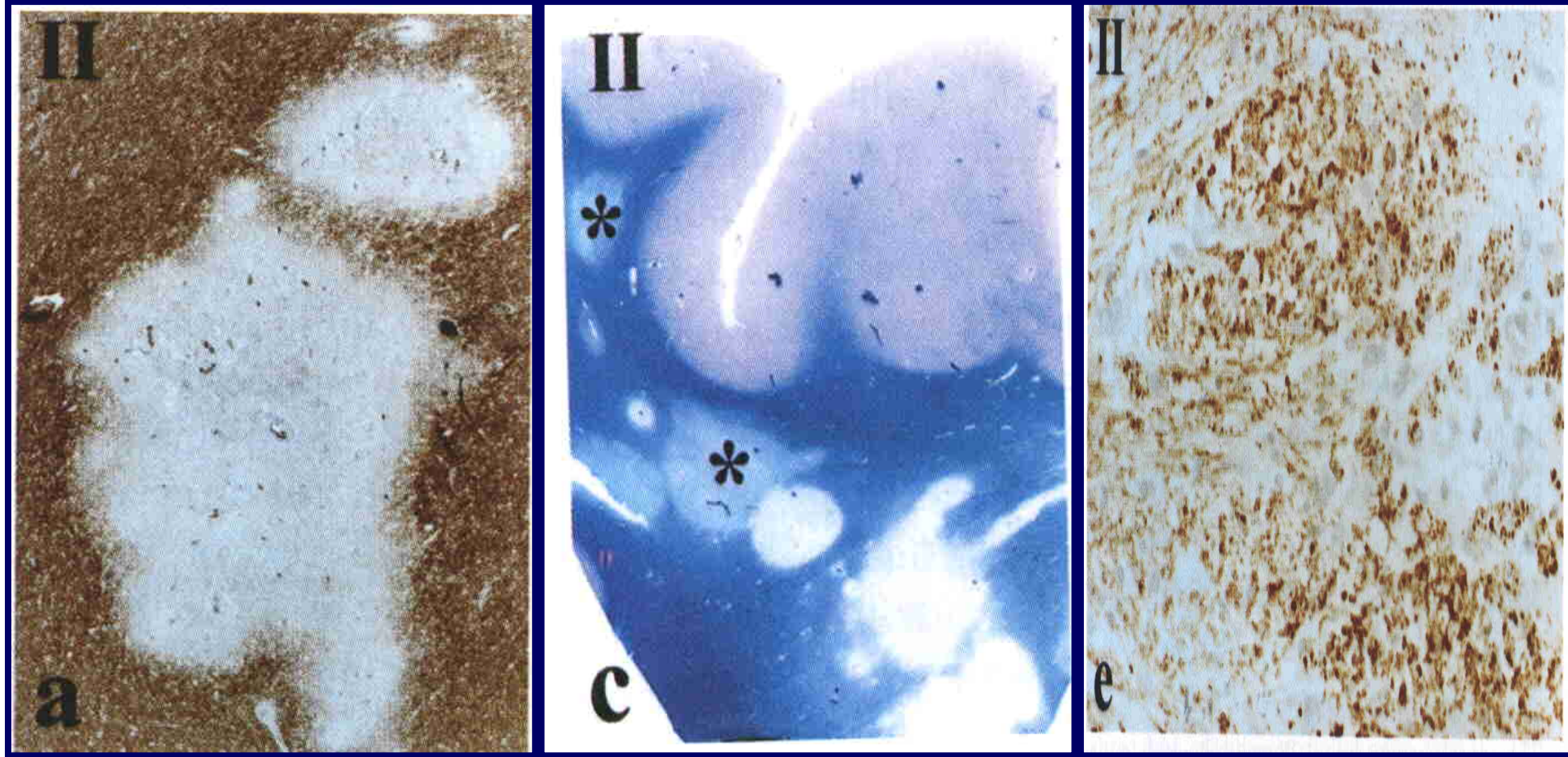
- Perivenöz yerleşen lezyonlar(lezyon merkezinde küçük ven&venüller)
- T hücreleri ve makrofajlar ön planda
- Keskin lezyon sınırları
- Tüm miyelin proteinlerinin eşzamanlı kaybı

Otoimmün Demiyelinasyon :Patern II

- Perivenöz yerleşen lezyonlar(lezyon merkezinde küçük ven&venüller)
- T hücreleri ve makrofajlar dominant
- Keskin lezyon sınırları
- Tüm miyelin proteinlerinin eşzamanlı kaybı
- Aktif myelin yıkım alanlarında **Ig birikimi ve komplement aktivasyonu**



Akut MS(Patern II): Keskin kenarlı plak, yoğun Makrofaj infiltrasyonu. Remiyelinize Shadow Plak . Myelinli liflerde ve makrofajlarda C9 neo antigen depolanması



Oligodendrosit Distrofisi



Patern III

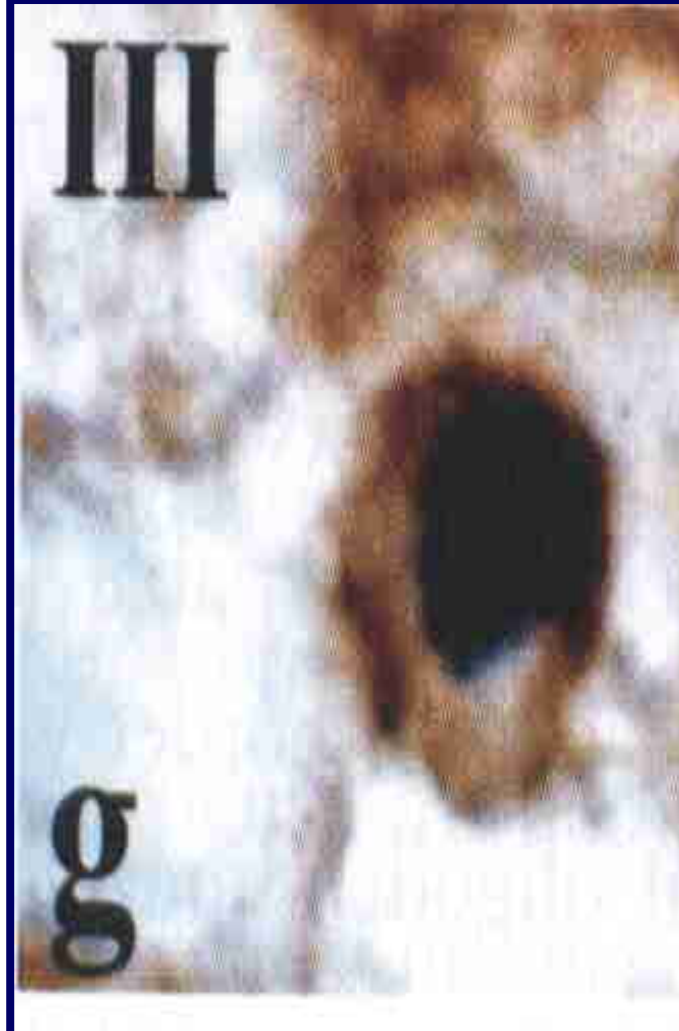
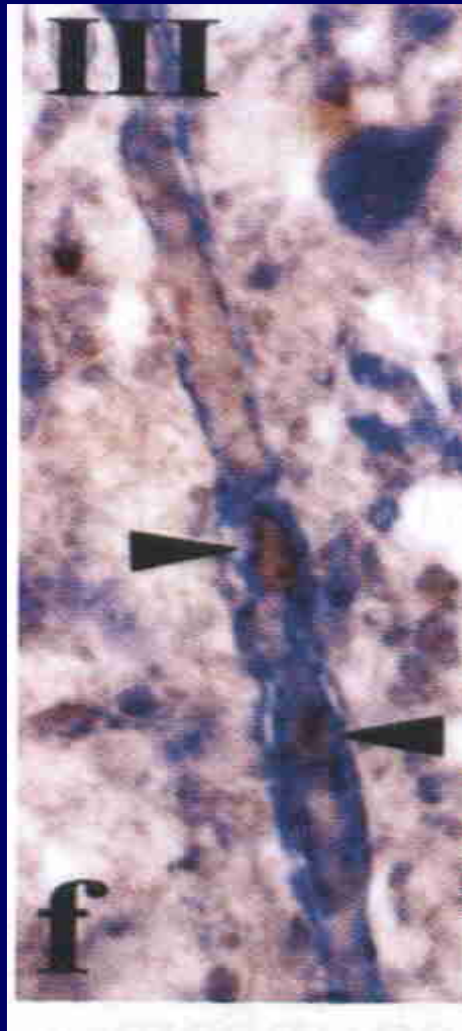
T-cells
CD4-Th₁
CD4-Th₂
CD8

**Distal
oligodendrogliopathy
& apoptosis**

- T hücresi, makrofaj ve aktive glia infiltrasyonu
- **Lezyon Sınırları Silik**
- **MAG(Myelin-associated Glycoprotein) Kaybı**
- PLP,MBP,CNP saptanabilir
- **Distal OG Prosesinin Degenerasyonu**
- **OG Apoptozu Ve Demyelinizasyon**

Akut MS(Patern III)

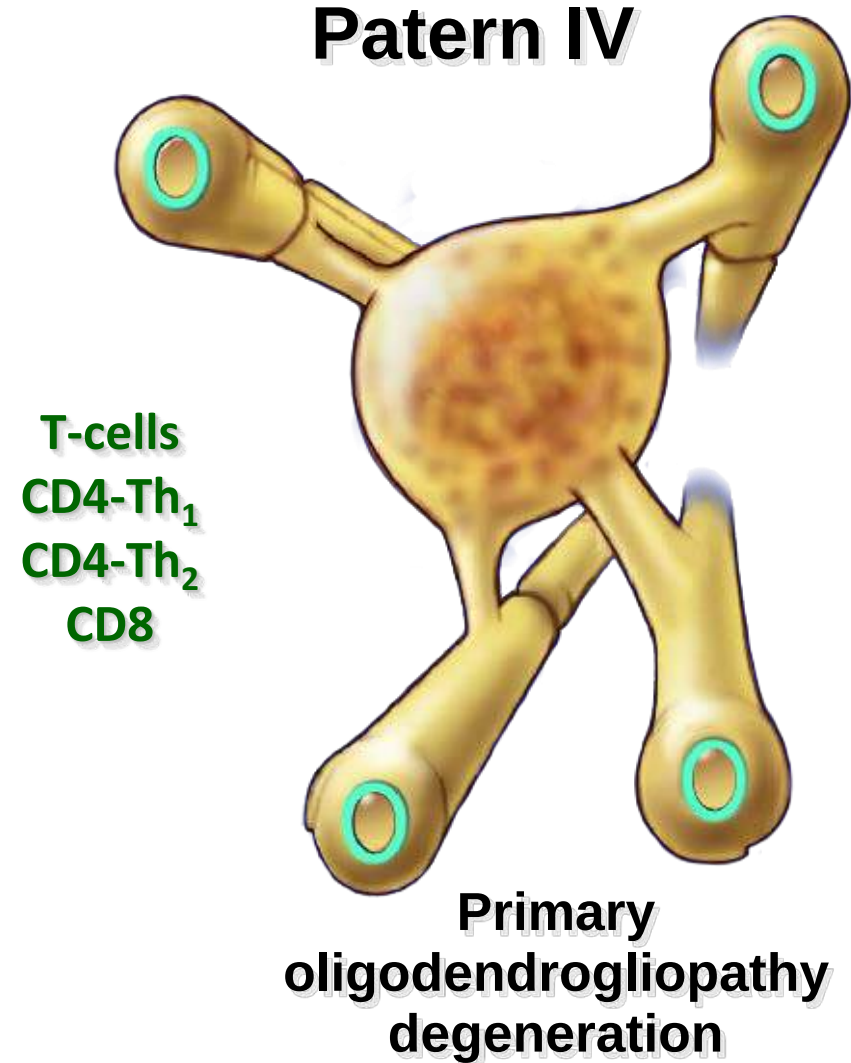
Konsantrik tabakalanma. Aktif demiyelinizasyonda periaksonal alanda MAG kaybı çok belirgin. OG Apopitozu



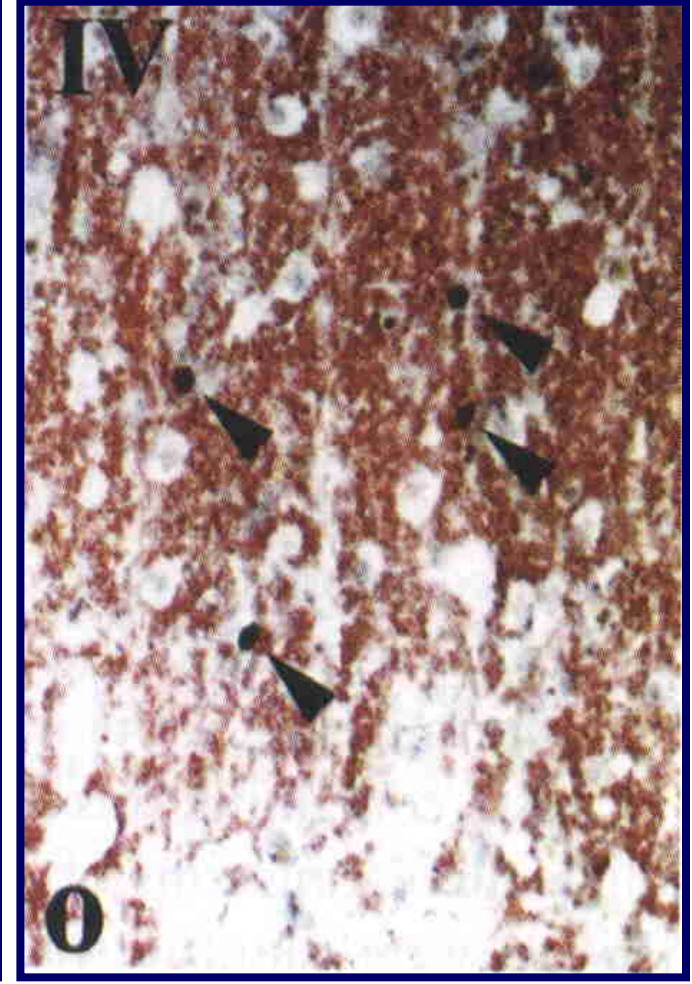
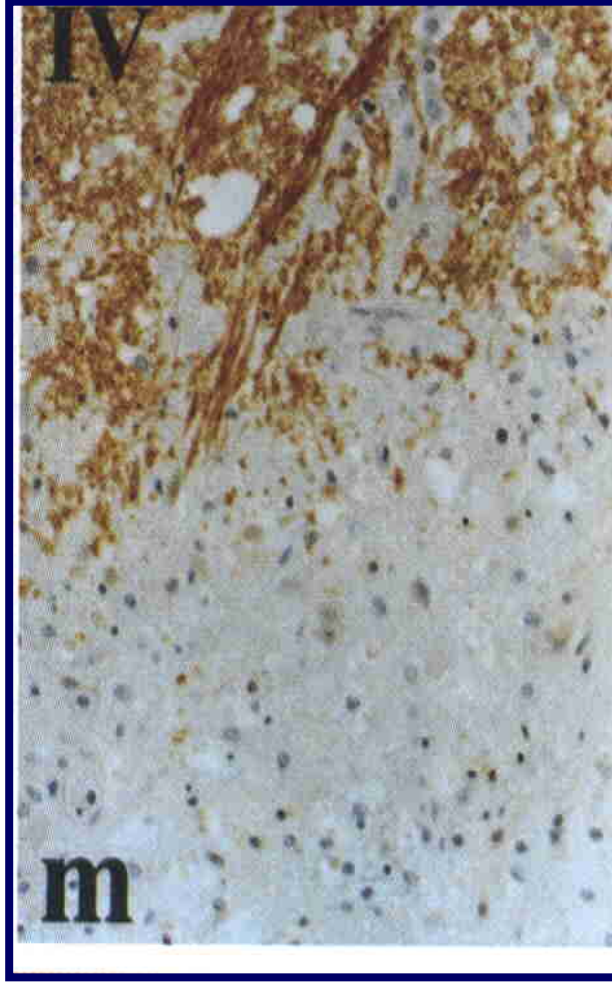
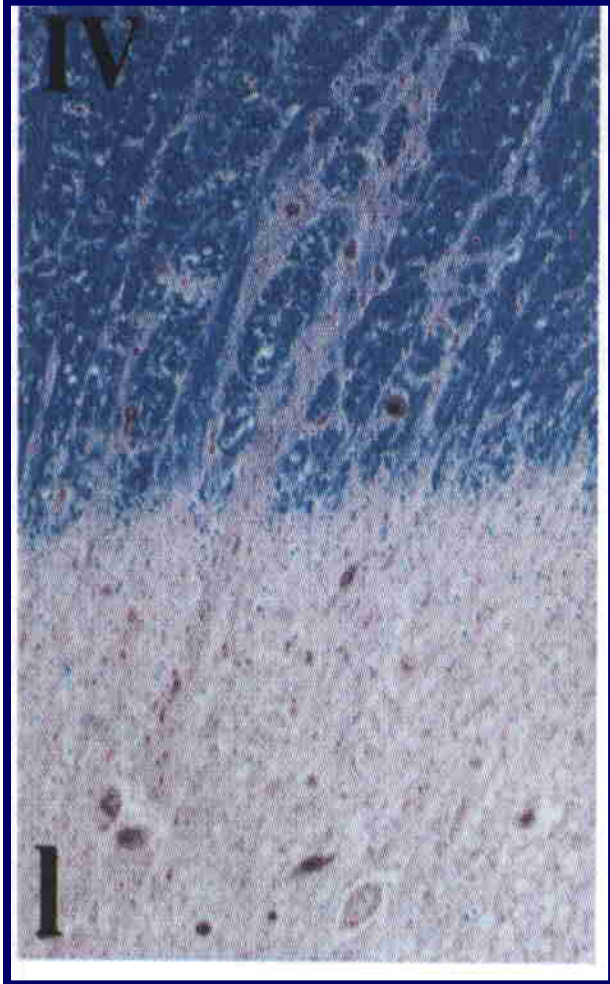
Oligodendrosit Distrofisi

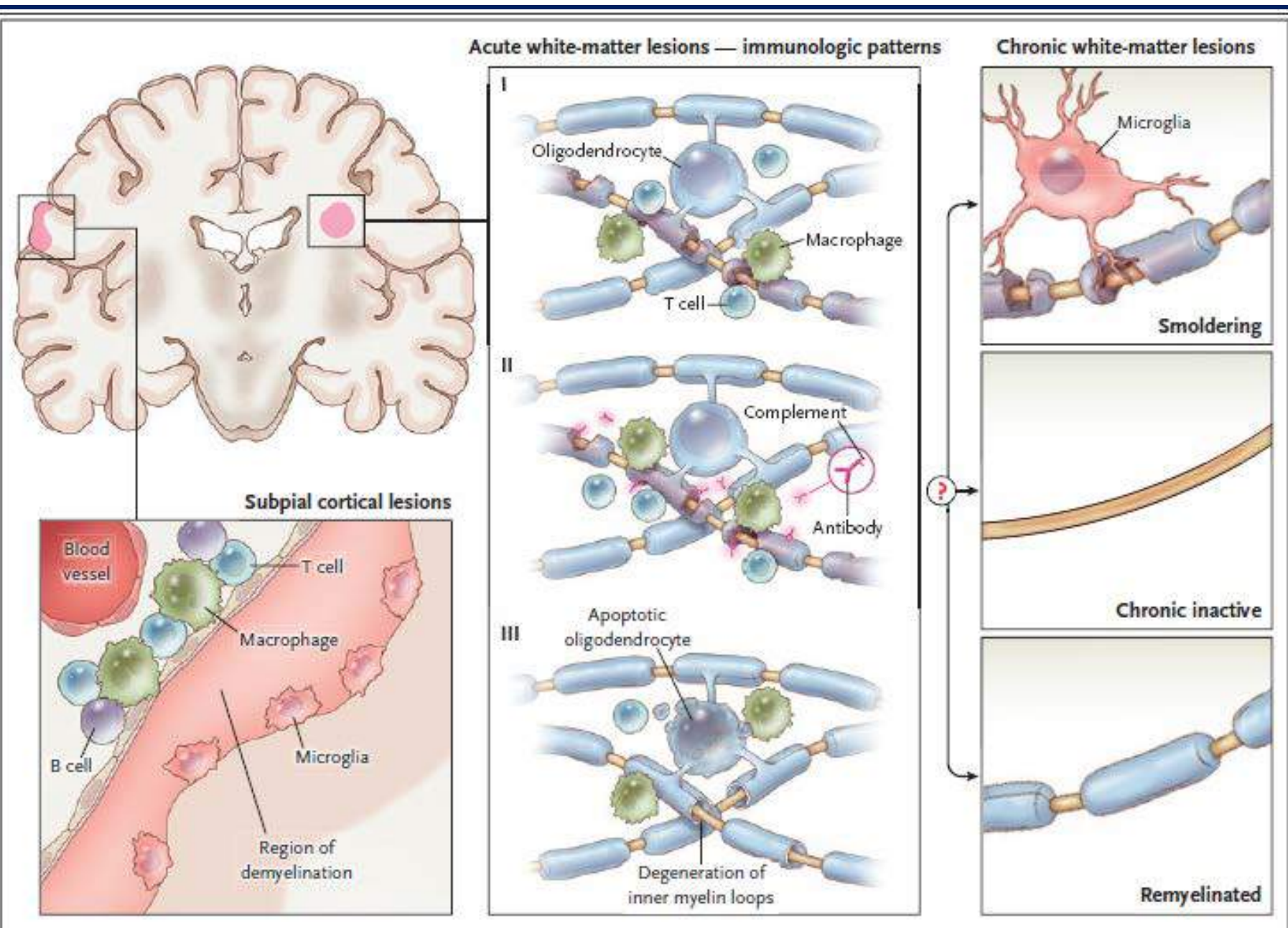
Patern IV

- İnflamatuvar infiltratlar, çoğunluğu T hücreleri ve makrofajlar
- Periplak ak maddede, aktif miyelin kaybına komşu bölgede demyelinizasyon+ OG ölümü
- **Apoptotik OG Ölümüne İlişkin Morfolojik Bulgu Saptanmaz**
- **Hem aktif, hem de inaktif alanlarda OG'lerin tama yakın kaybı**
- Remiyelinize “shadow” plak nadir



PPMS (Patern IV): Keskin kenarlı demiyelinizan plak. OG'da DNA fragmentasyonu, ancak apoptozun morfolojik kanıtları yok





RESEARCH

Open Access



Pattern II and pattern III MS are entities distinct from pattern I MS: evidence from cerebrospinal fluid analysis

S. Jarius^{1*}, F.B. König², I. Metz², K. Ruprecht³, F. Paul^{3,4}, W. Brück^{2†} and B. Wildemann^{1†}

Abstract

Background: The diagnosis of multiple sclerosis (MS) is currently based solely on clinical and magnetic resonance imaging features. However, histopathological studies have revealed four different patterns of lesion pathology in patients diagnosed with MS, suggesting that MS may be a pathologically heterogeneous syndrome rather than a single disease entity.

Objective: The aim of this study was to investigate whether patients with pattern I MS differ from patients with pattern II or III MS with regard to cerebrospinal fluid (CSF) findings, especially with reference to intrathecal IgG synthesis, which is found in most patients with MS but is frequently missing in MS mimics such as aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein-IgG-positive encephalomyelitis.

Methods: Findings from 68 lumbar punctures in patients who underwent brain biopsy as part of their diagnostic work-up and who could be unequivocally classified as having pattern I, pattern II or pattern III MS were analysed retrospectively.

Results: Oligoclonal bands (OCBs) were present in 88.2% of samples from pattern I MS patients but in only 27% of samples from patients with pattern II or pattern III MS ($P < 0.00004$); moreover, OCBs were present only transiently in some of the latter patients. A polyspecific intrathecal IgG response to measles, rubella and/or varicella zoster virus (so-called MRZ reaction) was previously reported in 60–80% of MS patients, but was absent in all pattern II or III MS patients tested ($P < 0.00001$ vs. previous cohorts). In contrast, the albumin CSF/serum ratio (QAlb), a marker of blood–CSF barrier function, was more frequently elevated in samples from pattern II and III MS patients ($P < 0.002$). Accordingly, QAlb values and albumin and total protein levels were higher in pattern II and III MS samples than in pattern I MS samples ($P < 0.005$, $P < 0.009$ and $P < 0.006$, respectively).

Conclusions: Patients with pattern II or pattern III MS differ significantly from patients with pattern I MS as well as from previous, histologically non-classified MS cohorts with regard to both intrathecal IgG synthesis and blood–CSF barrier function. Our findings strongly corroborate the notion that pattern II and pattern III MS are entities distinct from pattern I MS.

Keywords: Multiple sclerosis, Histopathology, Pattern I lesions, Pattern II lesions, Pattern III lesions, Cerebrospinal fluid, Oligoclonal bands, Intrathecal IgG synthesis, Blood–CSF barrier dysfunction, Total protein, QIgG, QAlb

Patern II ve III Patern I den farklı antiteler

E/K:

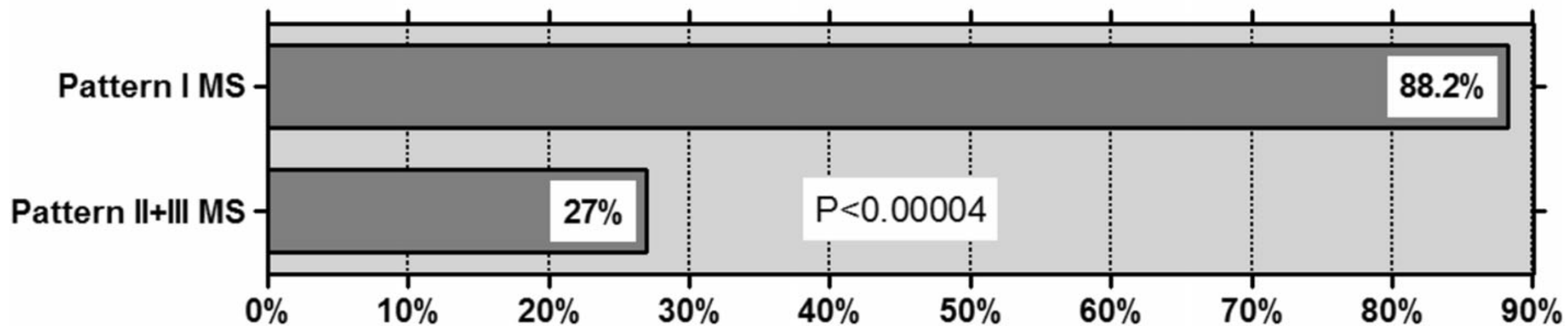
Patern 1:1

Patern II:1:2

Patern III:1:2.5

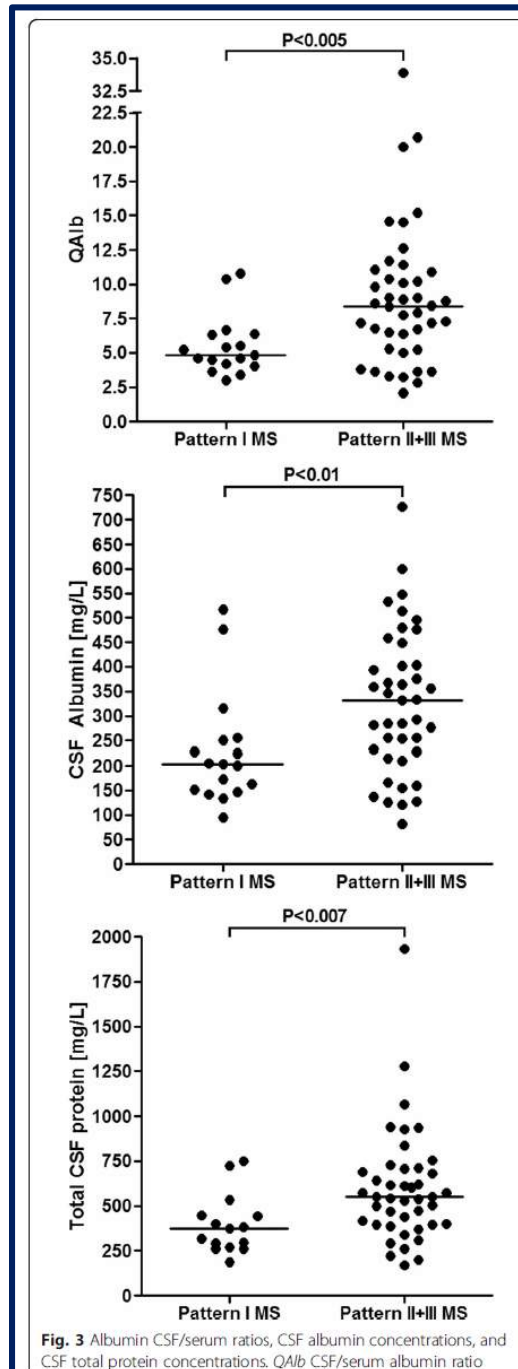
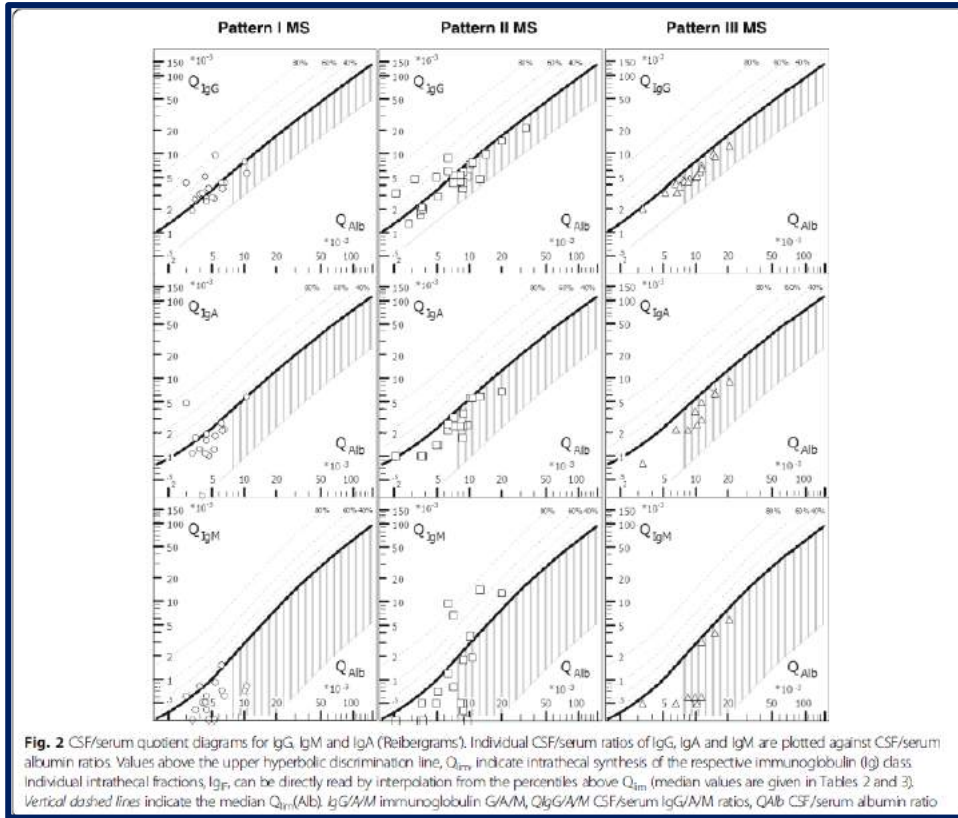
NMO(AQP4 +) 1:12.1

CSF-restricted oligoclonal bands



MS de MRZ Reaksiyonu % 60-80

Patern II ve III de saptanmadı



BOS/Serum ($Qalb$)

Patern II ve III de artmış
($P < 0.002$).

$QAlb$ değeri ve Alb ve T. protein
Patern II ve III > Patern I
($P < 0.005, P < 0.009, P < 0.006,$)

Multipl Skleroz Patogenezinde Nöroinflamasyon ve T lenfositlerin Rolü

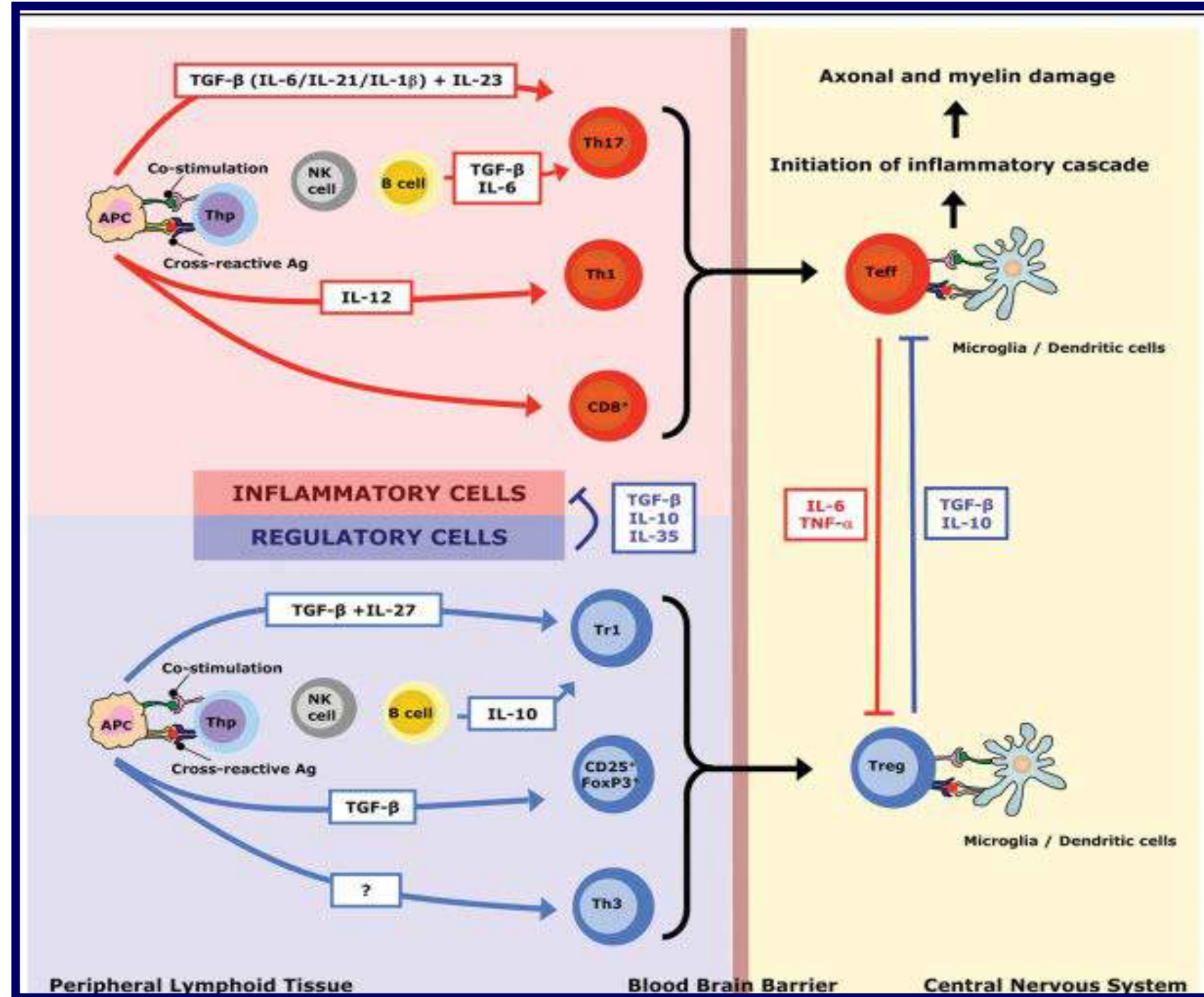
I-Efektör T hücreler (CD4+ T hücre :Th1, Th2,Th17)

CD8+ T hücreler

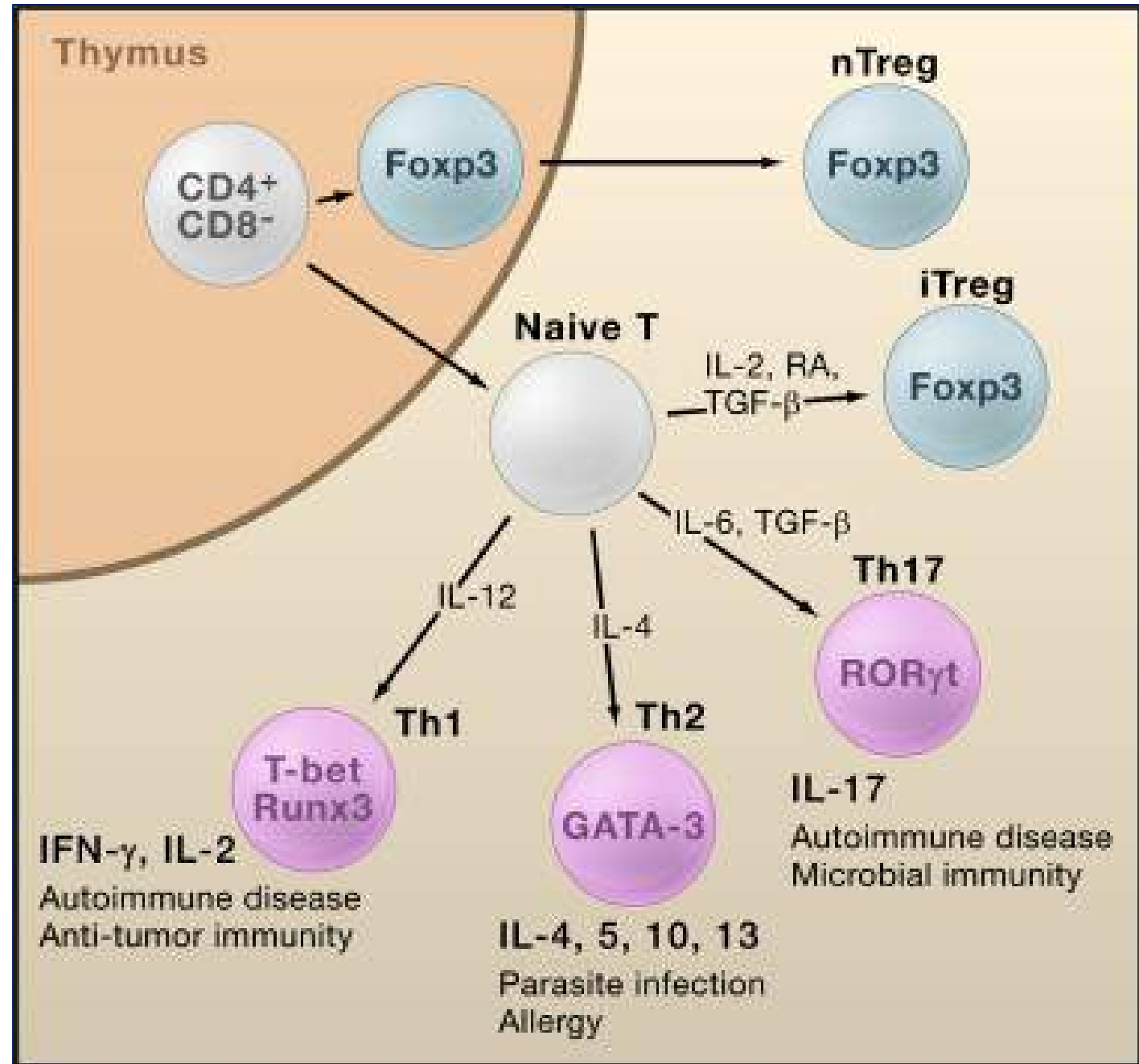
II-Regülatör T Hücreler (Treg)

MS Başlangıcında İmmun Yolaklar:Edinsel İmmunite

İnflamatuvar ve Regulator T Lenfosit



Naive CD4+ T hücrenin Treg ya da Effektör T Hücreye Differansiyasyonu



Multipl Sklerozda T Hücrelerin Rolü

- Periferden parenkime aktif T hücre göçünde artış
 CD4+ T hücreler perivasküler manşonda çok yoğun
 CD8+ T hücreler parenkim içinde yaygın bir şekilde
 Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. Glia 2014; 62: 1816-30.
- Akut eksaserbasyonda MS' lilerin periferik kanlarında **regülatör T hücre fonksiyonlarında azalma**
- **Myeline reaktif T hücre sayısında artış**
- MS de ve EAE de **SSS de ,BOS da, kanda Th1/Th17 artışı**
- Çoğunlukla **parenkimde ve lezyon kenarında , BOS'da yoğun CD8+T hücre**
 Biyopsilerde CD8+T hücre sayısı zedelenmiş akson sayısı ile korele
 CD8+ T hücre Oligodendrositi direkt zedeler

MS immunopatogenezinde olasılıkla hem **CD4+ TH-1** hem de **TH-17**
hücreler anahtar rol oynamakta

Hayvan modellerinin tersine MS de **SSS deki primer T hücre CD8+ Thücre**

CD4+TH-17 Hücreler/MS

I- KBB bozukluğunun ve nöroinflamasyonun en önemli efektör hücreleri

Kebir ve ark,2007

II- EAE patogeneğinde TH-17 hücreler kilit rol oynar

Betelli ve ark, 2008

III- MS lezyonlarında yoğun TH-17 hücreler

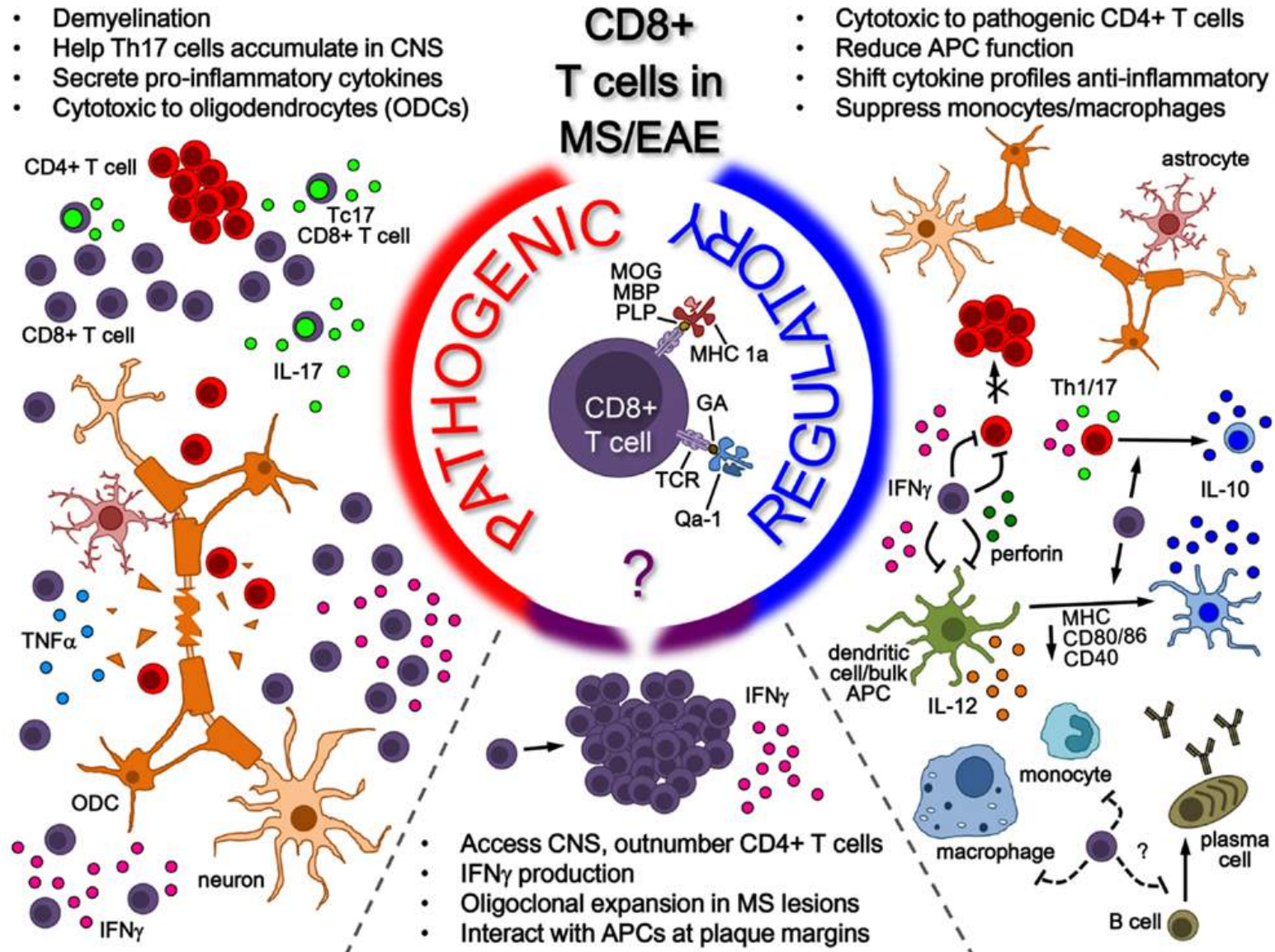
Jadidi-Niarajn ve Mishafiey,2011

IV- MS de serumda atak sayısı ile anlamlı korele IL17a ve özellikle IL-17F düzeyi

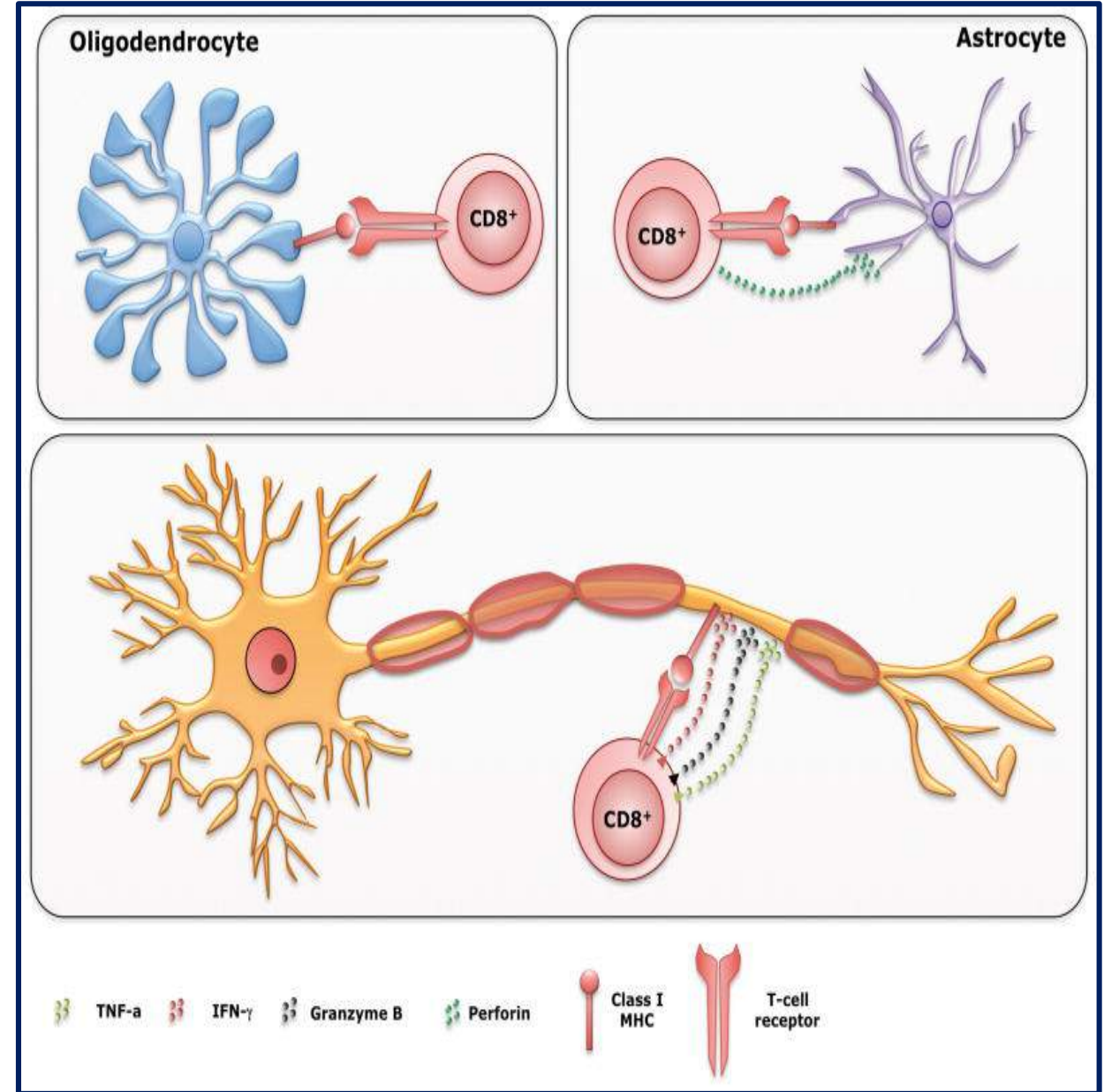
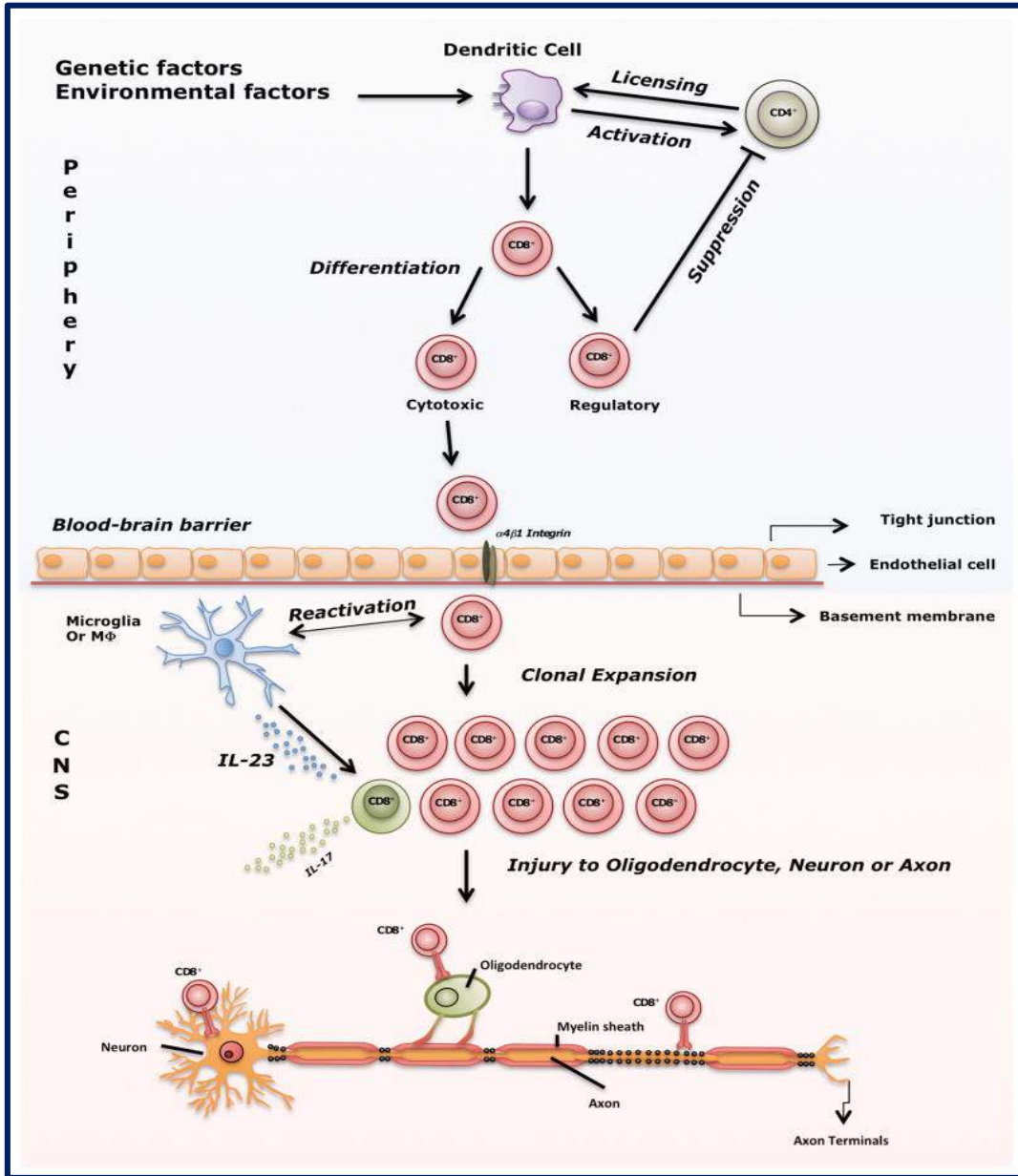
Babaloo Z,AliparastiM,babaie Fet al.The role of Th17 cells in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interleukin-17A and interleukin-17F serum levels.Immunol Lett_2015, 24. pii: S0165-2478(15)00002-4

Rostami A,CiricB.Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. J Neurol Sci.2013 ;15;333(1-2):76-87

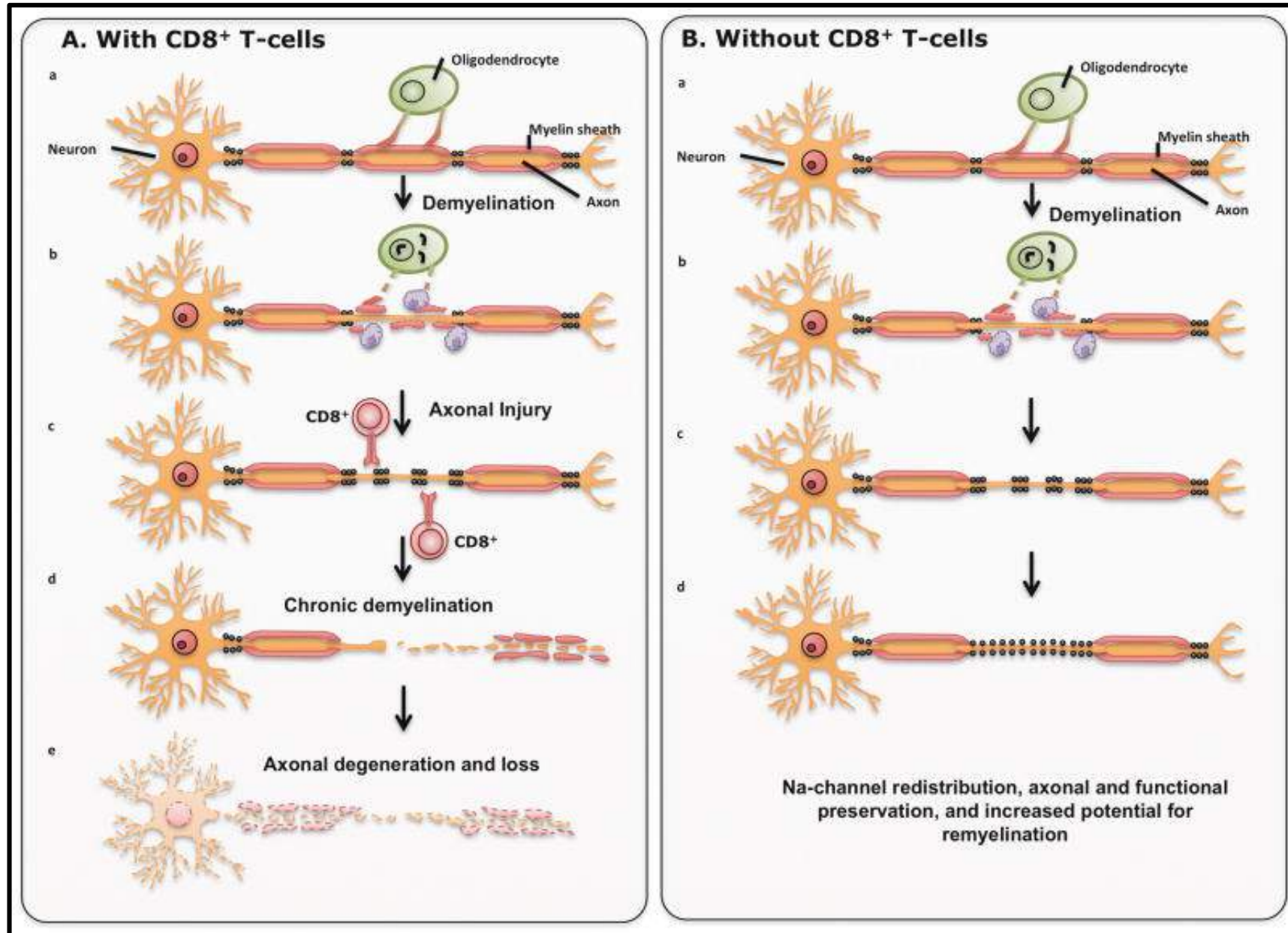
CD8+ T Lenfosit Dual Fonksiyona sahip



Multipl skleroz Patogenezinde CD8+ T Hücre



Akson Zedelenmesinde CD8+ Sitotoksik T hücre

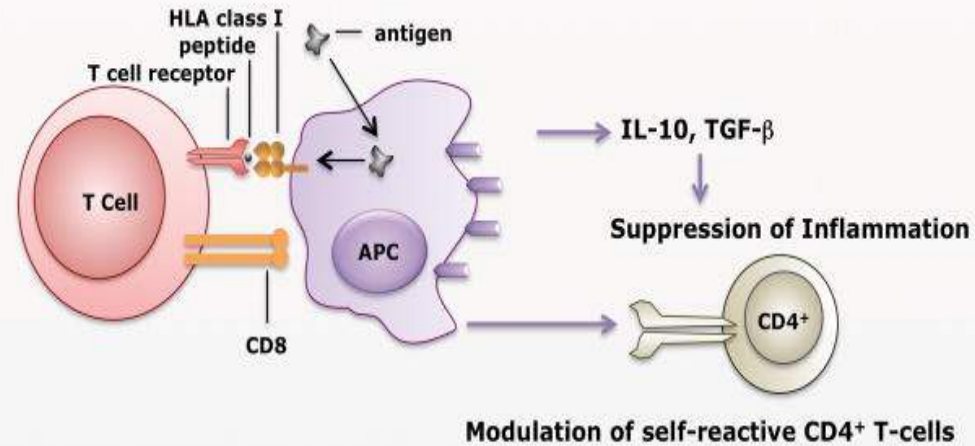


Hastalık Supresyonunda Regulator CD8+ Hücreler

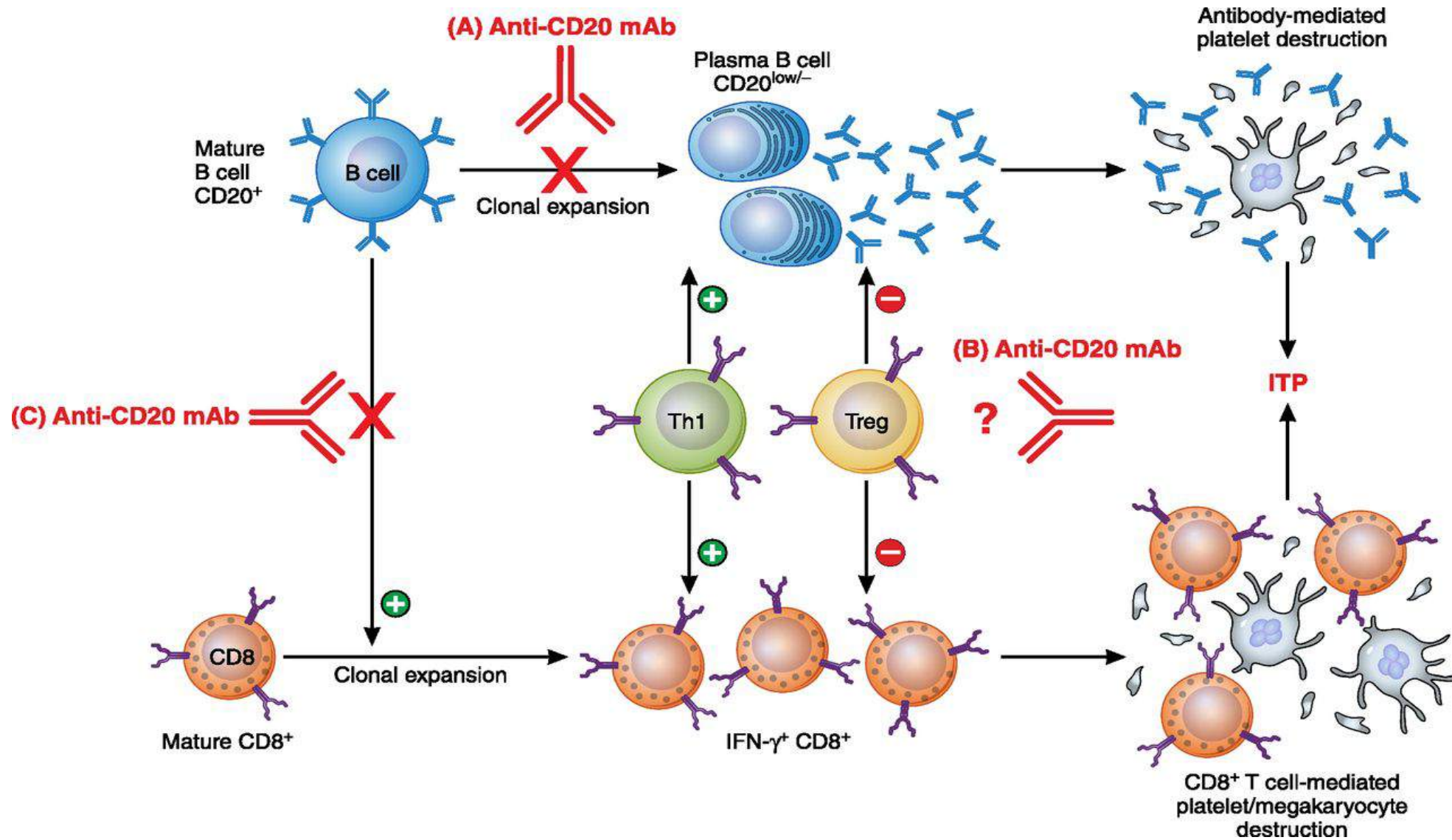
A. Direct regulatory role by cytotoxic killing of self-reactive CD4⁺ T-cells



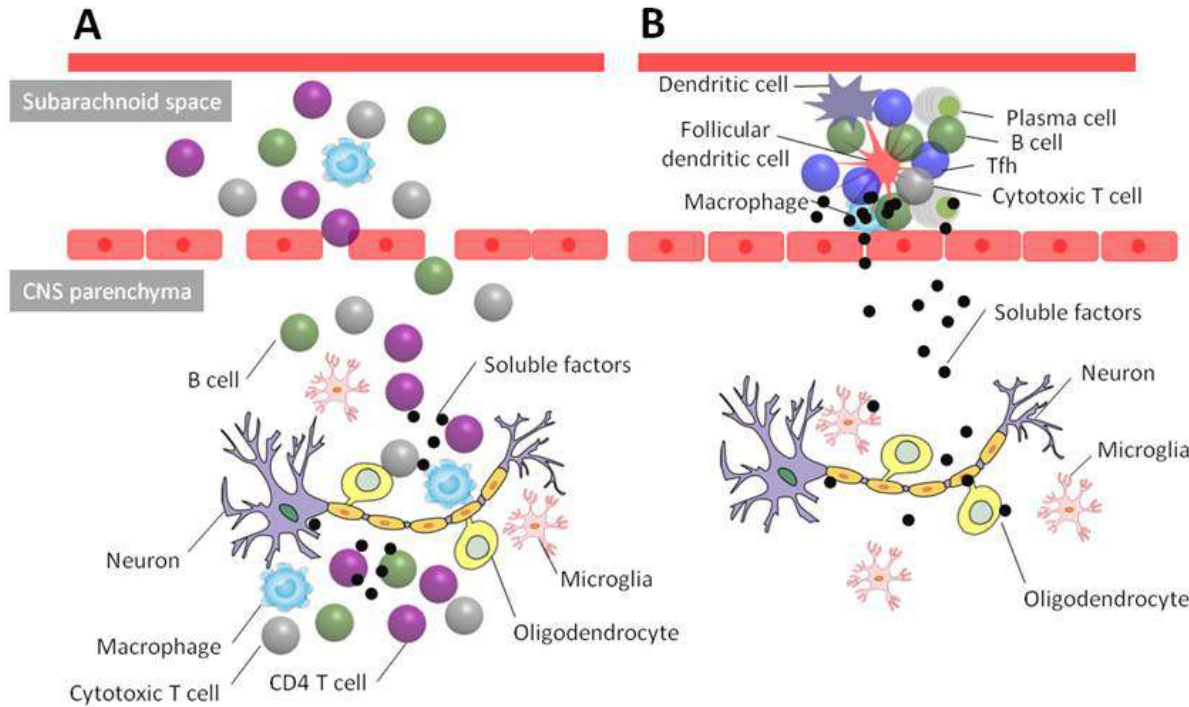
B. Indirect regulatory role through APCs



B lenfosit CD8+ Thücre Yanıtlarına yardımcı



Multipl Sklerozda 2 Farklı Tipte Nöroinflamasyon



I- SSS beyaz cevherinde yerleşen lezyonlar:

CD4+ T, B, CD4 8+T lenfositler, Mo/Mak

II- Korteksde yerleşen lezyonlar:

- **T ve B lenfositler** ve/ya da SA ektopik lenfoid folliküller (**ELF**) .
- SPMS lilerin % 40 ında ELF formasyonu
- **TFH**
- **CD17+ T** hücreler
- ELF deki immune hücreler tarafından sekrete olan immune molekuller SSS gri cevherine yayılır
- Bu soluble molekuller olasılıkla nöron ve oligodendrositi direkt sitotoksik etki ya da indirekt olarak mikroglia aktivasyonu ile zedeler

T Follikuler Helper Hücreler(TFH)

Yeni CD4+ Lenfosit alt grubu

Germinal merkez oluşumunda rol oynar

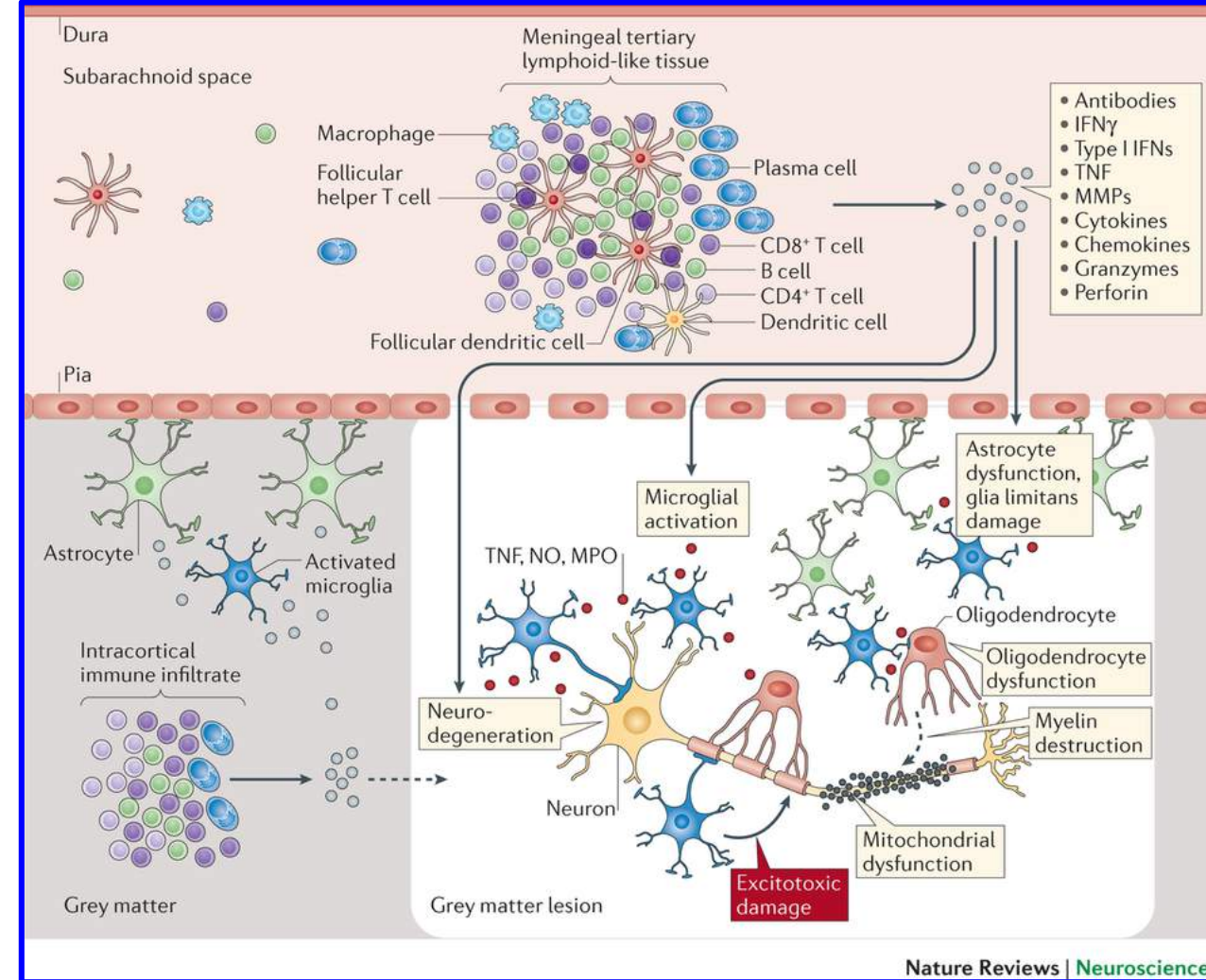
Antigen spesifik B hücrelerin bellek B ve plazmositlere differansiasyonunu sağlar

MS' de;

TH-17 hücre aktivasyonu artmış

TFH hücreler artmış

Periferik B hücre aktivasyonunda artış
hastalık progresyonu ile ilişkili



CD20+ T Hücreler

- Yakın zamanda belirlenen bir T hücre alt tipi
- CD20+ T hücreler proinflamatuvar Th1/Tc1 phenotipine sahip
- **SSS antigenlerine karşı yüksek proliferatif kapasitede**
- **CD20+ T hücreler MS de kanda ve BOS artmış ve artış hastalık şiddeti ile korele**
- Olasılıkla doku inflamasyonunda önemli rol oynar
- CD20- hücrelere oranla IFN γ ve TNF α ürünleme kapasiteleri yüksek
- B hücre tedavilerinin bu hücreleri de elimine etmesi tedavi başarısında rolü olduğunu düşündürmekte

CD20 molekulunun biyolojik rolü ??

MS Patogenezinde yeri ??

Von EssenMR, AmmitzbollC, HansenRH ve ark.Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis.Brain. 2019 Jan 1;142(1):120-132

Published July 13, 2016, doi:10.4049/jimmunol.1600089

The Journal of Immunology

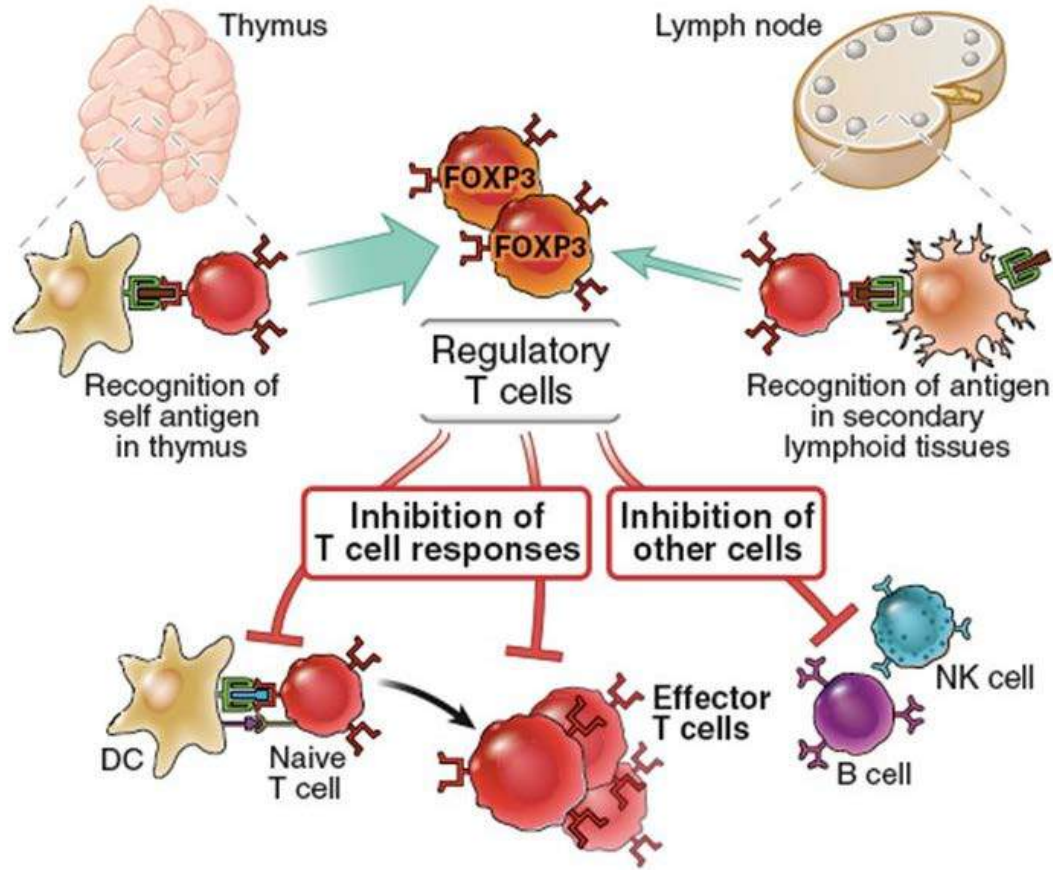
Features of Human CD3⁺CD20⁺ T Cells

Elisabeth Schuh,^{*,†} Kerstin Berer,[‡] Matthias Mulazzani,^{§,¶} Katharina Feil,[§]
Ingrid Meinel,^{*} Harald Lahm,^{||} Markus Krane,^{||,¶} Rüdiger Lange,^{||,¶} Kristina Pfannes,^{**}
Marion Subklewe,^{**} Robert Gürkov,^{††} Monika Bradl,[†] Reinhard Hohlfeld,^{*,‡‡}
Tania Kümpfel,^{*} Edgar Meinel,^{*,1} and Markus Krumbholz^{*,1,2}

Monoclonal Abs against CD20 reduce the number of relapses in multiple sclerosis (MS); commonly this effect is solely attributed to depletion of B cells. Recently, however, a subset of CD3⁺CD20⁺ T cells has been described that is also targeted by the anti-CD20 mAb rituximab. Because the existence of cells coexpressing CD3 and CD20 is controversial and features of this subpopulation are poorly understood, we studied this issue in detail. In this study, we confirm that 3–5% of circulating human T cells display CD20 on their surface and transcribe both CD3 and CD20. We report that these CD3⁺CD20⁺ T cells pervade thymus, bone marrow, and secondary lymphatic organs. They are found in the cerebrospinal fluid even in the absence of inflammation; in the cerebrospinal fluid of MS patients they occur at a frequency similar to B cells. Phenotypically, these T cells are enriched in CD8⁺ and CD45RO⁺ memory cells and in CCR7⁺ cells. Functionally, they show a higher frequency of IL-4⁺, IL-17⁺, IFN- γ ⁺, and TNF- α -producing cells compared with T cells lacking CD20. CD20-expressing T cells respond variably to immunomodulatory treatments given to MS patients: they are reduced by fingolimod, alemtuzumab, and dimethyl fumarate, whereas natalizumab disproportionally increases them in the blood. After depletion by rituximab, they show earlier and higher repopulation than CD20⁺ B cells. Taken together, human CD3⁺CD20⁺ T cells pervade lymphatic organs and the cerebrospinal fluid, have a strong ability to produce different cytokines, and respond to MS disease modifying drugs. *The Journal of Immunology*, 2016, 197: 000–000.

Regulator T hücreler(CD4+ CD25+FoxP3+)

Regulatory T cells



Periferal immun toleransın sürdürülmesinde kritik önemde

Tregler, CD4+ T hücreleri supresse eder

MS de Treglerin supressiv belirleyicilerinde (CTLA-4 ve CD25) genetik anormallikler

Treg göçünde disregulasyon

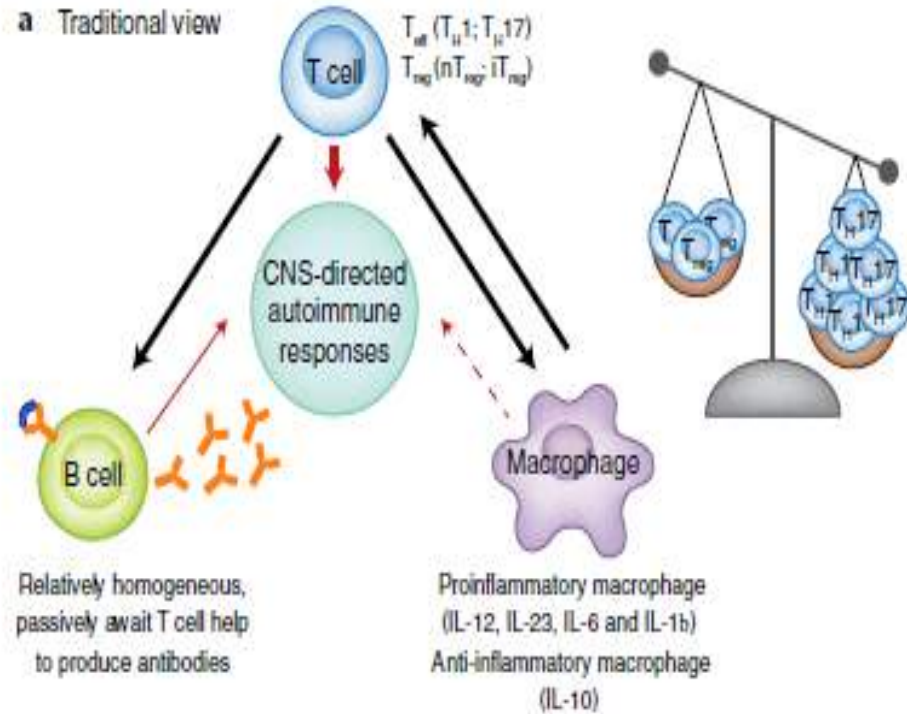
Fox P3 ve IL-10 ekspresyonunda azalma

T effektorler tarafından sekrete edilen IL-6, IL-17, ve IFN- γ sekresyonund artış

**Tregs fonksiyonlarını düzeltecek,
CCL17 ve CXCL11 gibi Treg göçünü etkileyen yeni
tedavi stratejileri**

Multipl Skleroz Patogenezi

Geleneksel Görüş:T Hücrelerin Rolu



- T hücreler otoimmunitenin regülasyonunun santral oyuncularını
- **Effektor CD4+T hücreler(Th1, Th17) ve T regler arasındaki dengesizlik yeni ataklardan sorumlu**
- Ana APC myeloid hücreler
- T hücreler myeloid hücre yanıtlarını şekillendirir.
- B hücrelerin büyük kısmı homogen ve pasif popülasyonlar
- B hücreleri Ab sekrete eden plazmoblastlar ve plazma hücrelerine dönüştürmek için T hücrenin yardımı gerekli
- MS patofizyolojisine B hücrenin katkısı, otreaktif SSS antikorlar ürünlemektir.

Multipl Skleroz Patogenezinde B lenfosit “multifonksiyonel bir oyuncu”

I-Antikor ürünleyen Efektör B hücreler

II-Regülatör B Hücreler (Breg)

laes N,FrausenJ, Stinissen P ve ark.Bcells are multifunctional players in multiple sclerosis pathogenesis: insights from therapeutic interventions.Front Immunol._ 2015 dec 21;6:642.

Erken/Relapsing MS

Patogeneizde B hücrenin rolü(Klinik, Biyolojik ve Patolojik Kanıtlar)

- Relapslı bir çok MS de **erken dönemde IgG yüksekliği ve OKB saptanması**
- **BOS IgM artışı ve ve IgM-OKB nin** MS aktivitesi ile eşlik etmesi
- **Kır4.1 ve MOG** a karşı klinik anlamı tartışmalı **antikorların** saptanması
- MS lilerden **IgG transferi ile** deney hayvanlarında **demyelinizasyonun** yaratılması

Erken/Relapsing MS

Patogenezde B hücrenin rolü(Klinik, Biyolojik ve Patolojik Kanıtlar)

- **SSS ve periferde B hücre klonlarında dinamik değişiklikler**
- **Periferde B hücre maturasyon/aktivasyonunun kanıtları**
- **Lezyonlarda Ig ve Kompleman depolanması**
- **MS lezyonlarında fagositlerde miyelin fragmentasyonları ve antikor saptanması**
- **CXCL13,CXCL10 CXCL12 gibi B hücre/ ya da plazma hücre kaynaklı kemoatraktanlarının BOS da artışı**
- **Plazmaferezle , kortizona dirençli relapsların düzelmesi**
- **Anti-CD 20 tedavilerle fokal inflamatuvar beyin lezyonlarının sınırlandırılması ve relapsların azalması**

Geç Dönem/Progressiv MS

Patogeneizde B hücrenin rolü(Klinik, Biyolojik ve Patolojik Kanıtlar)

- Geç dönemde de **BOS** da **OKB** saptanması
- **OKB-IgM** varlığının **agresiv seyir ve kötü prognoz** ile ilişkisi
- **Kır4.1 ve MOG** a karşı klinik anlamı tartışmalı **antikorların** saptanması
- MS lilerden **IgG transferi** ile deney hayvanlarında **demyelinizasyon** yaratılabilmesi

Geç Dönem/Progressiv MS

Patogeneizde B hücrenin rolü(Klinik, Biyolojik ve Patolojik Kanıtlar)

- **Parenkimde, BOS da,subpial lezyonlarda B/plazmosit klonları**
- **Lezyonlarda Ig ve Kompleman depolanması**
- **Lezyondaki fagositlerde antigen fragmantasyonları ve antikorlar**
- **Progressiv formlarda B hücreden zengin meningeal agregatlar
(subpial kortikal lezyonlarla birlikte) saptanması**
- **Anti-CD 20 tedavileri dizabilite artışının sınırlanması
(Posthoc subgrup analizleri ;genç, GD+ lezyon saptananlarda)**

B Hücre Fonksiyonları

I- Antigen sunumu

II- Otoantikor üretimi

III- Sitokin üretimi

Proinflammatuar

IL-12

IL-6

IL-15

Anti-inflamatuar

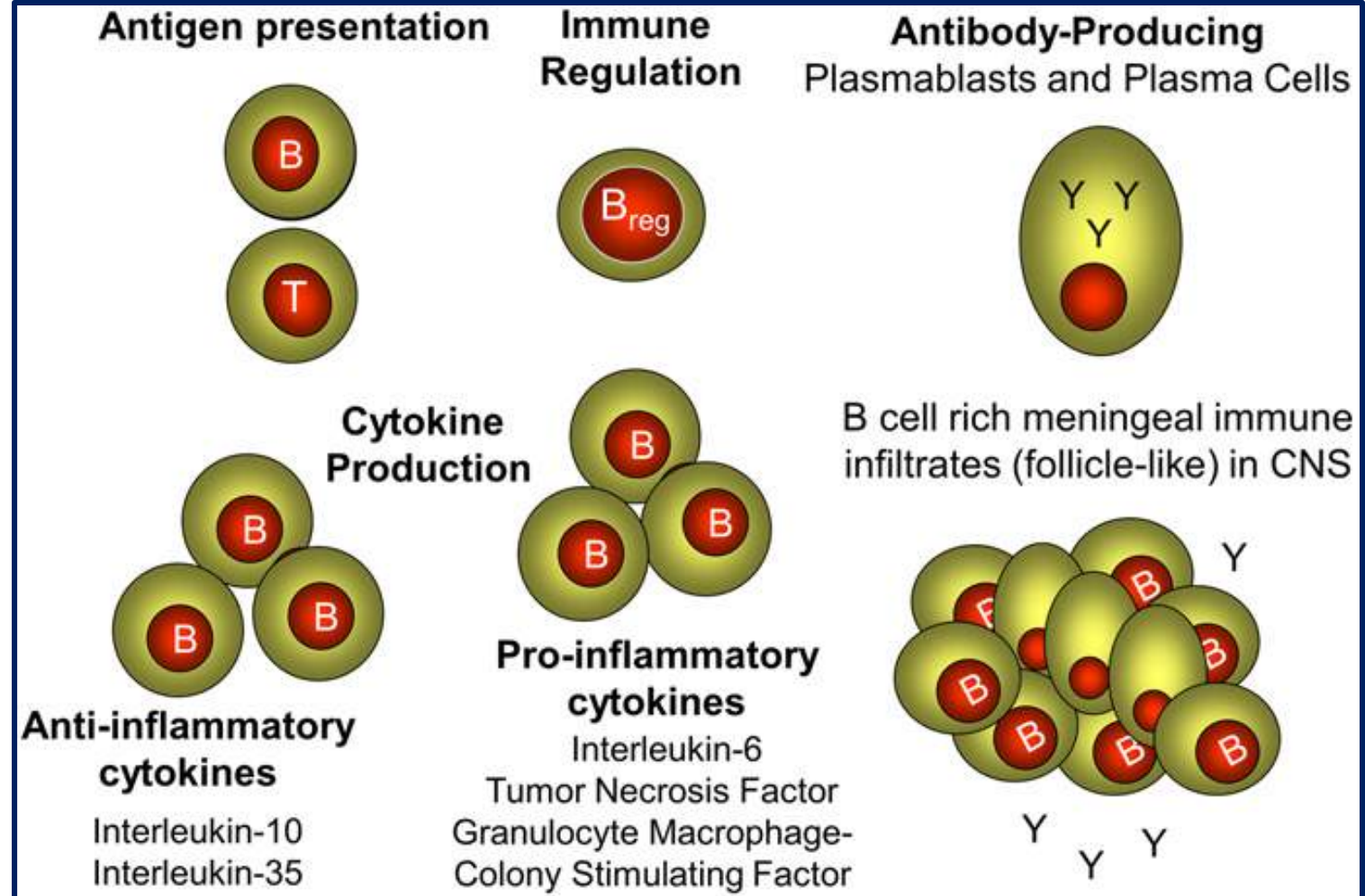
IL-35/IL-10/ TGF beta

IV- İmmun Regulasyon (Breg)

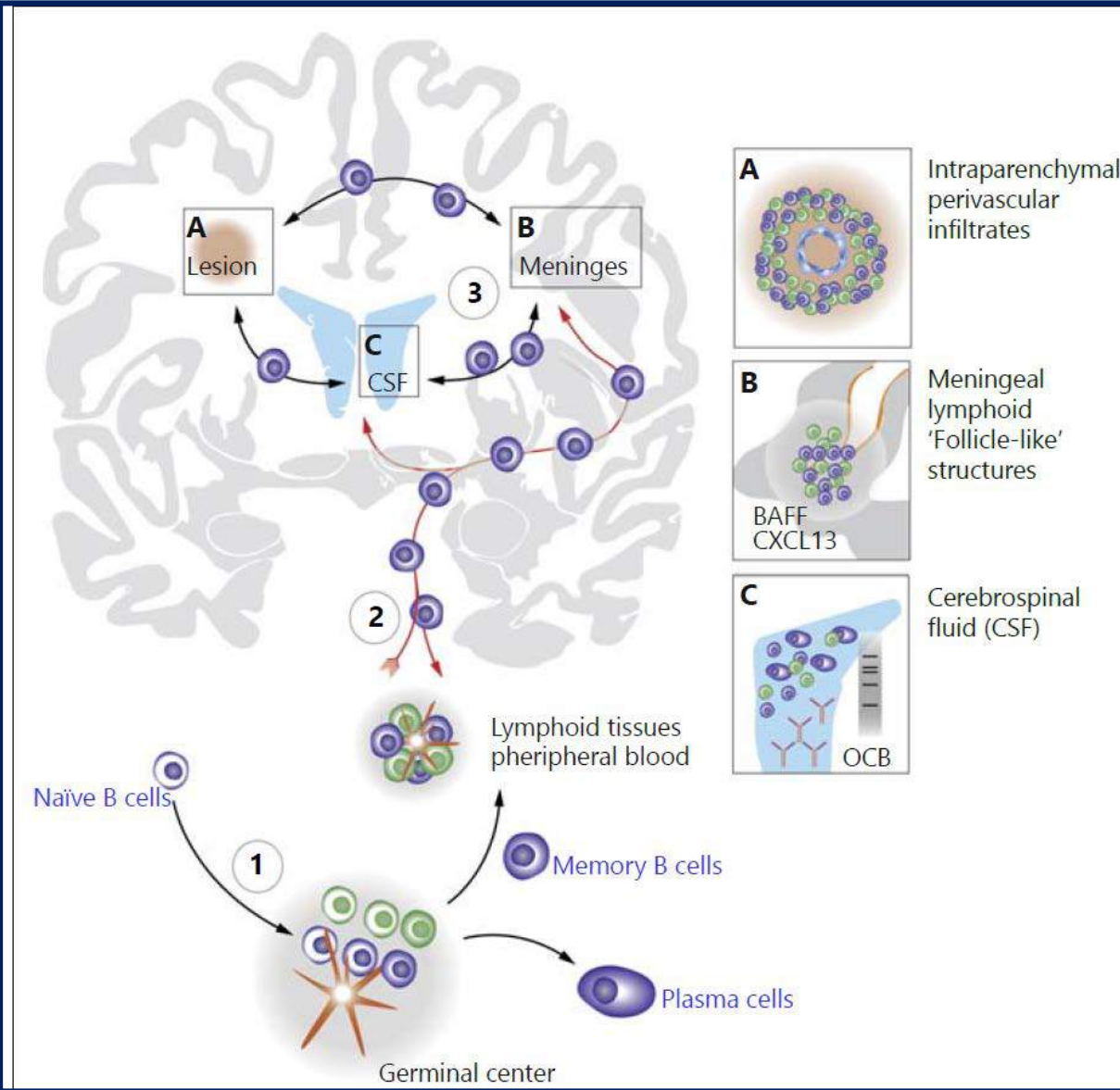
V- Bystander Aktivasyon

VI- Ektopik follikul oluşumu

(Lenfogenez)



MS de B hücreler perifer ve SSS arasında immunolojik olarak aktif bir aks sağlar



B hücreleri kemik iliğinde çıkar
Periferal germinal merkezlerde ön
antigen eğitimi alır
Germinal merkezde oluşan bellek B
hücre periferal lenfoid dokuda uyarılır
ve SSS ne göç eder
(pia, parenkim ve BOS)

**Antigenik stimulasyonun devam ettiğini
düşündüren klonla ilişkili B hücre reseptörü
lezyonunda, meninkslerde ve BOS da saptanır**
Kan beyin bariyerinin iki tarafında B lenfosit
repertuvarları çakışmış durumda
Bu durum KBB nin 2 yanında MS ile ilişkili
immunitenin aktif olduğunu gösterir

B Hücrenin Özellikleri

B hücre Co stimulator ve inhibitör moleküller ekspresse eder

I-Co stimulator: B hücrede CD80/86 ve onun T hücreyi aktive eden partneri CD28 en iyi bilinen co stimulator moleküller

MS de aktif hastalık sırasında dolaşımdaki CD80+B hücreler artmıştır

II-Co-inhibitör moleküller: B hücreler tarafından ekspresse edilen
Ligand PD-L1(reseptörü PD-1) T hücre
yanıtlarını azaltır(EAE e karşı korur)

GITRL (reseptörü GITR)direkt olarak Treg
differentiasyonunu tetikler.

Effektor T hücre yanıtlarını inhibe eder

Fonksiyonel olarak farklı B hücre alt grupları (Co-stimulator ya da co-inhibitör molekül ekspresyonuna göre)

Farelerde Bellek B hücreler

I- Double positif B Hücreler (PD-L2+CD80+)

Hızla Ab sekrete eder

Germinal merkez oluşturamazlar

II-Double-negative B Hücreler(PD-L2 –CD80-)

Germinal merkez reaksiyonunu tetikler

Çok azı Ab ürünler

MS de hangi subset rol oynamaktadır??

B Lenfositlerin Efektor Fonksiyonları

I-Antigen sunumu

Bellek B ,çok güçlü ASH

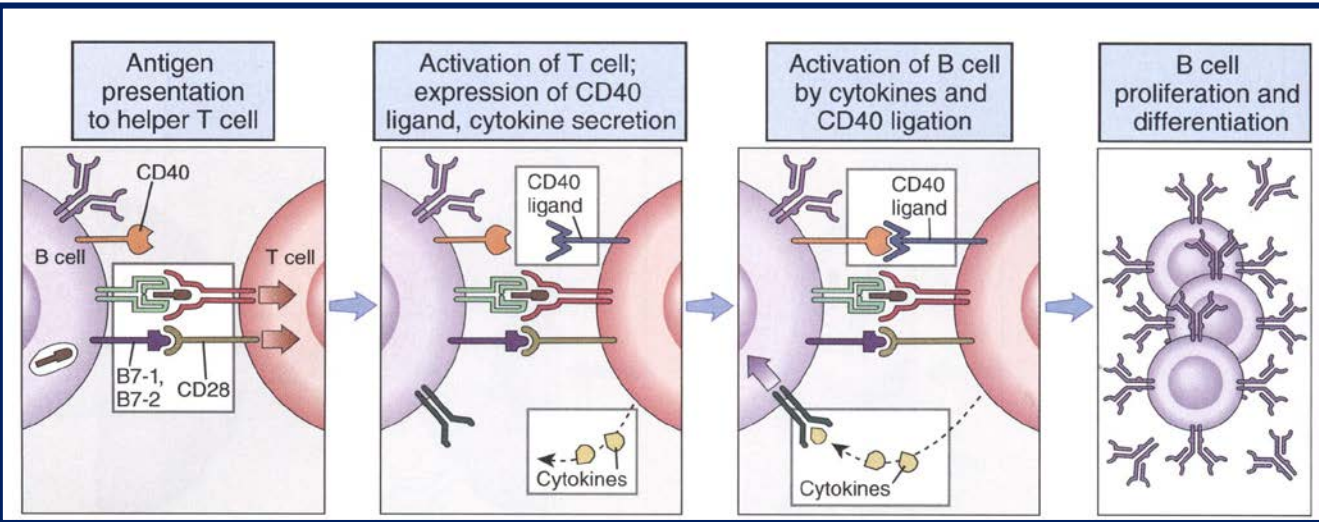
Aktif MS de B hücrelerde aberan
CD80 ekspresyonu

MS de periferal kanda myelin-
reaktif **bellek B hücrelerden**
yüksek düzeyde CD20
ekspresyonu

CD 20 depleasyonu ile bunlar
kaybolur ve yeni populasyonlar
ortaya çıkar

CD 20 depleasyonu bazı T hücre
yanıtlarını da azaltır

(CD20+T hücre yanıtları)



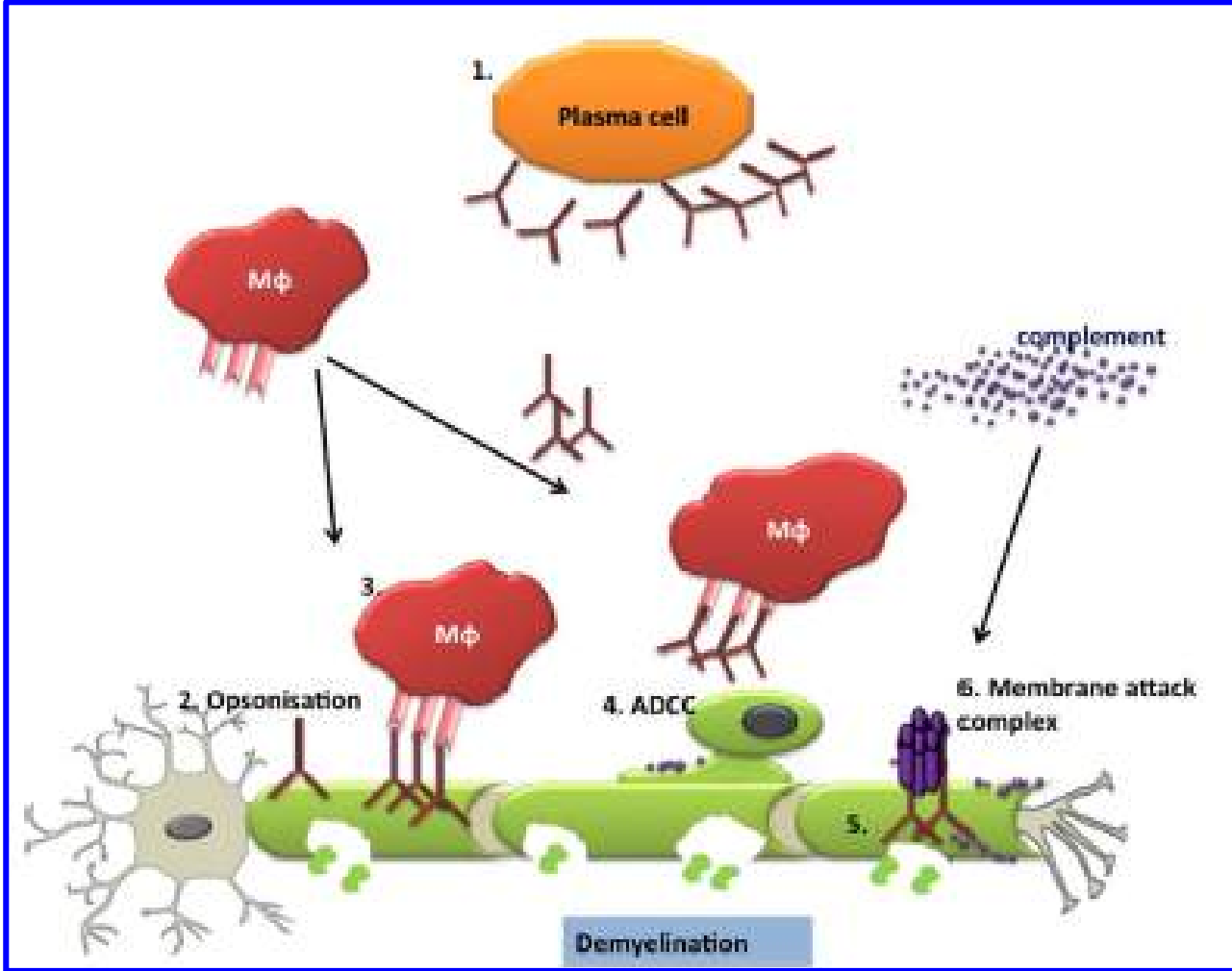
MS de B Hücrenin Ag Sunumu

- B hücre yokedici ajanların 8-12 haftada ortaya çıkan dramatik başarısı
**Lezyon formasyonunun sınırlanması ve klinik aktivitenin bastırılması
dikkati B hücreler üzerine çekti**
- Bu durum, dolaşımdaki Ig azalmasından önce ortaya çıkar
- **B hücrenin patogenezdaki rolü olasılıkla Helper T lenfositte antigen
sunumu ve sitokin ürünlemesi ile ilişkili olabilir**

Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B cells in the multiple sclerosis central nervous system: trafficking and contribution to CNS-compartmentalized inflammation. Front Immunol 2015; 6: 636.

- EAE çalışmaları B hücrenin potansiyel APC fonksiyonuna işaret eder.
- Çalışmalar EAE de B hücrenin rolünün MHCII bağımlı ancak Ab bağımsız olduğunu
- B hücrenin APC fonksiyonu infeksiyöz hastalıklar, transplantasyon, ve OİH bilinmekte

II-Otoantikor Üretimi MS ve EAE de Antikor Fonksiyonları



Doku zedelenmesi

- 1-Plazma hücreleri tarafından otoantikor ürünlenir
- 2-Opsonizasyonla miyelini zedelenmesi
- 3-Ab makrofajların FcR 'e bağlanır
- 4-Makrofaj ADCC tetikler
- 5-Miyeline bağlananAb, komplemanı aktivasyonu ileMAC oluşturur
- 6-Hücre ölümüne neden olur

MS de SSS içindeki B hücreler ve Antikor yanıtları

- Perivasküler lezyonlarda fagositlerde miyelin fragmanlarına bağlanan antikorlar
- Prineas, J. W. & Graham, J. S. Multiple sclerosis: capping of surfaceimmunoglobulin G on macrophages engaged in myelin breakdown.*Ann. Neurol.*1981; **10**, 149–158
Genain, C. P., Cannella, B., Hauser, S. L. & Raine, C. S. Identification ofautoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis.*Nat. Med.* 1999;**5**, 170–175
- BOS da anormal artmış Ig sentezi ve OKB; MS in işaretleyicisi ve intratekal Ig ürünlenmesinin ifadesi

MS de BOS Oligoklonal Bandları

- IgG-OKB MS % 80-90
- IgM-OKB MS % 30-40

Villar, L. M. et al. Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. Arch. Neurol. 2005; **62**, 574–577

- IgM-OKB çok aktif hastalık

Villar, L. M. et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. J. Clin. Invest. 2005; **115**, 187–194

- Bu bulgu B hücre tedavileri için temel oluşturdu

Villar, L. M. et al. Immunoglobulin M oligoclonal bands: biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2014; **76**, 231–240

MS de BOS Oligoklonal Bandları

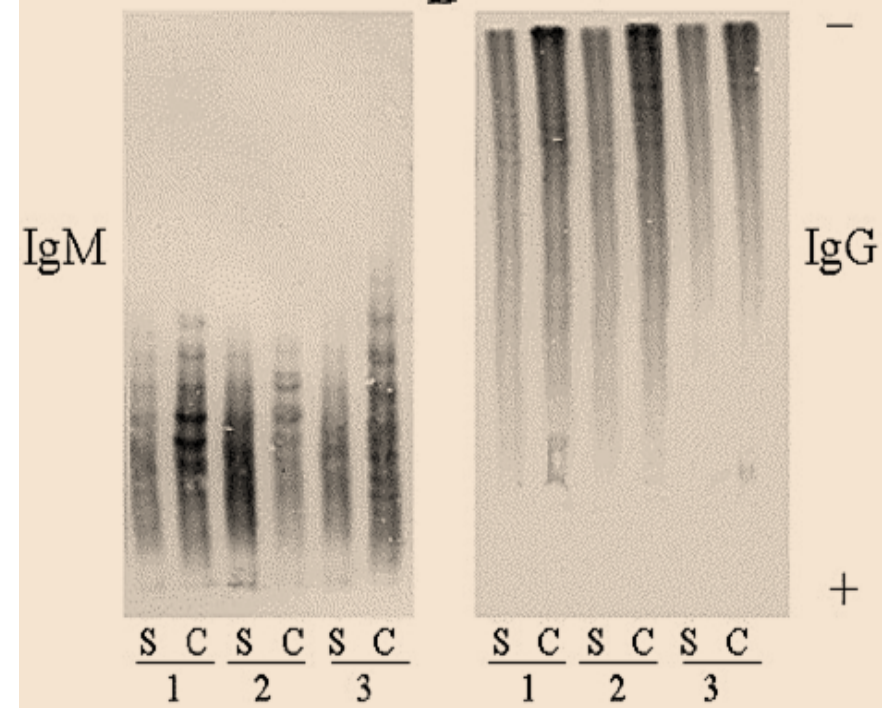
- OKB hedef antigeni bilinmemekte
- Kısmen doku destruksiyonu sırasında ortamdaki intraselluler otoantigenlere(Ölü hücre debrileri)ne karşı olduğu düşünülmekte

Winger, R. C. & Zamvil, S. S. Antibodies in multiple sclerosis oligoclonalbands target debris. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 113, 7696–7698 (2016).

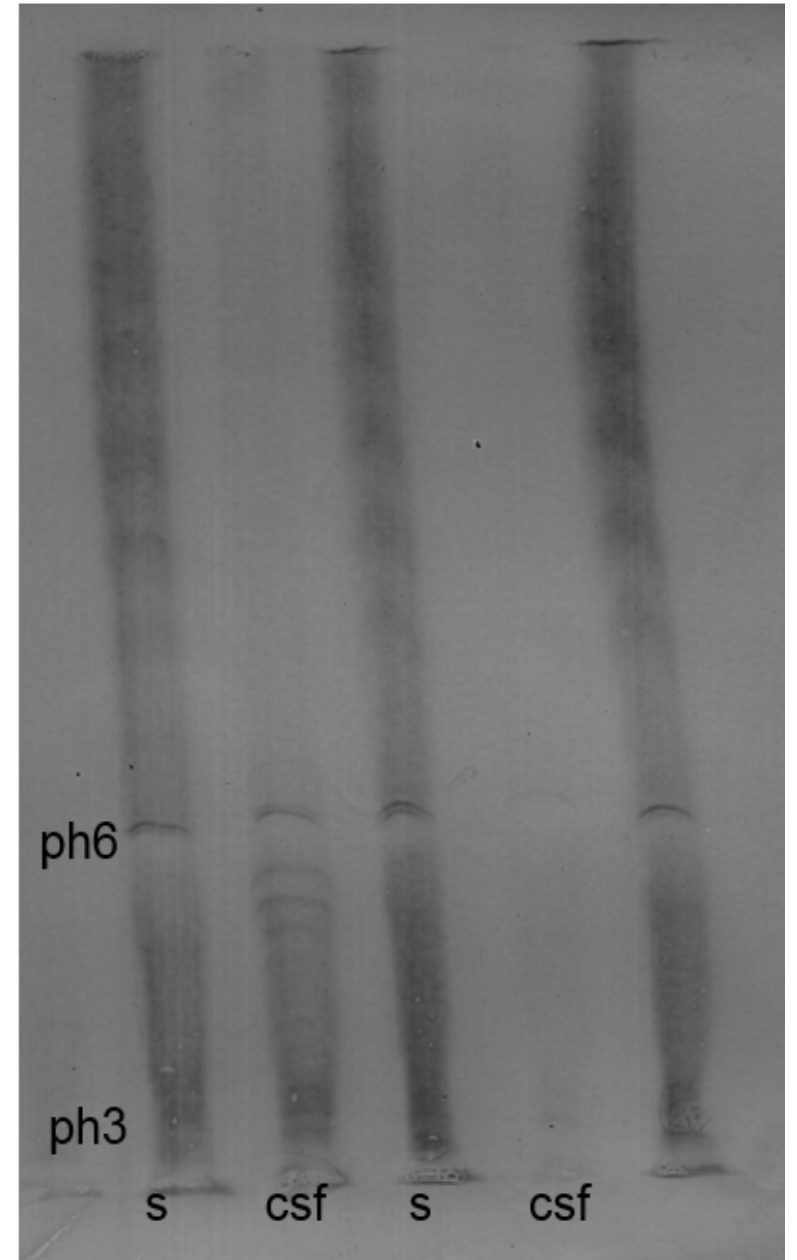
Brandle SM,Obermeier B, Senel M ve ark.Distinct oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis recognize ubiquitous self-proteins.*ProcNatl Acad Sci USA*.2016 ; 12;113(28):7864-9.

BOS IgM Bandları

OKB-IgM bandları OKB-IgG den
farklı migrasyon zonlarında
Agresif MS' de daha sık
Agresif MS'de anormal B hücre
yanıtının ifadesi
CXCL13 artışı ile birlikte
Kötü prognoz belirtisi



E İdiman, D Kaya, Z Altun, C Doğan, B Tercan. **Oligoclonal IgM bands** in the cerebrospinal fluid of the patients with clinically isolated syndrome (CIS), multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) .
ACTRIMS/ECTRIMS Meeting (MSBoston 2014)



MS Patogenezinde B Hücre

- Plazmablast ve plazma hücreleri çok az yok denecek kadar az CD20 ekspresse ederler
- CD 20 tedaviler ile direkt olarak yok edilmezler
- **CD 20 tedavisinden önce ve sonra MS li hastada klinik aktivitenin azalma döneminde bile BOS da anormal Ig düzeyi, sentez hızı, OKB sayı ve paterninde değişiklik yok**
- Cross, A. H., Stark, J. L., Lauber, J., Ramsbottom, M. J. & Lyons, J. A. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiplesclerosis patients. *J. Neuroimmunol.* **180**, 63–70 (2006).
- Monson, N. L., Cravens, P. D., Frohman, E. M., Hawker, K. & Racke, M. K. Effect of rituximab on the peripheral blood and cerebrospinal fluid B cells in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* **62**, 258–264 (2005).

**Yeni MS relaps aktivasyonu olasılıkla Ab dan bağımsız özelliği kapsar
(APC rolü, T hücre aktivasyon ve ya da sitokin ürünlenmesi)**

MS de B Hücre Klonları

I- Seriyal BOS incelemelerinde SSS içindeki B hücre klonları zaman içinde persistan göstermekte

Colombo, M. et al. Maintenance of B lymphocyte-related clones in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Eur. J. Immunol.* 2003; **33**,3433–3438

Persistan klonlar hastalar arasında farklılık göstermekte

II- Bir hastanın aynı B hücre ve plazma hücre klonları farklı SSS kompartmanlarında saptandı

(BOS, parenkim, meninksler)

III- Somatik hipermutasyon çalışmaları bir hastanın aynı B hücre klonları SSS ve PSS tarafından paylaşılmakta

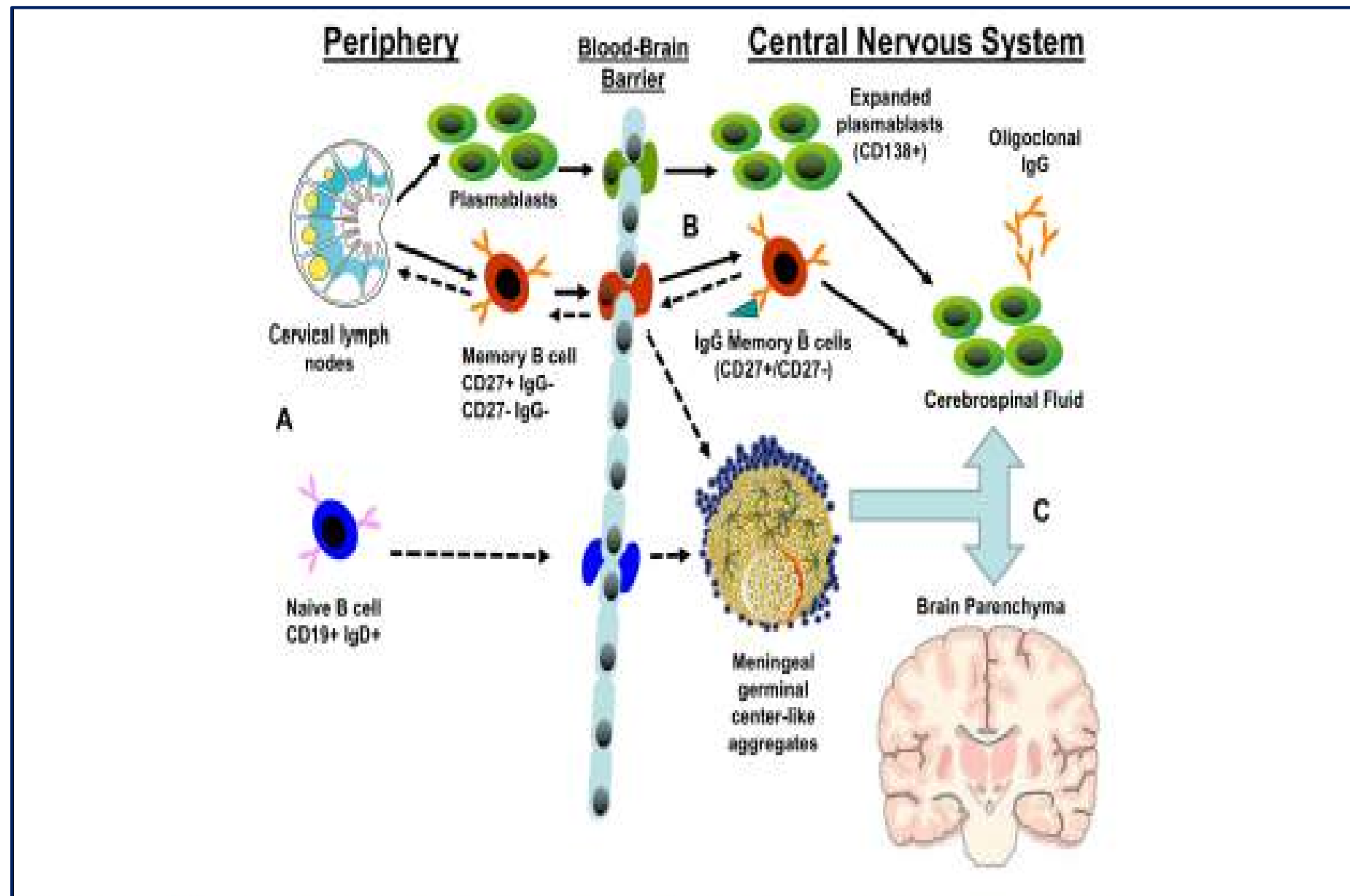
Von Büdingen, H. C. et al. B cell exchange across the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *J. Clin. Invest.* **122**, 4533–4543 (2012).

Stern, J. N. H. et al. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Sci. Transl. Med.* **6**, 248ra107 (2014).

Bu alıřmalar;

1-SSS içine ve dışına doğru çift yönlü bir B hücre trafiğinin olduğunu

**2-B hücrelerin klonal geniřlemesi SSS den çok ,derin servikal lenf nodlarında
olduğunu düşündürmekte**

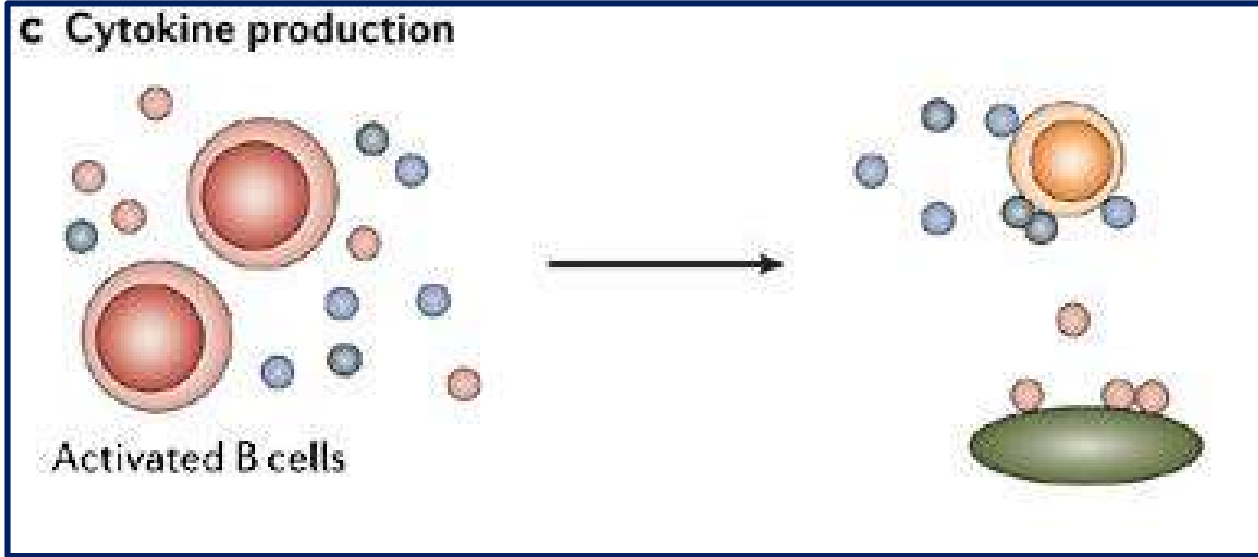


Blauth K, Owens GP, Bennet JL. The ins and outs of B cells in multiple sclerosis. *Front Immunol* 2015;6:1-7

Persiste B hücre klonlarının lokal çevredeki faktörlerle desteklenmekte

- Bu faktörlerden bir astrositlerden sekrete edilen “B cell–survival factor BAFF” dır.
- Michel, L. et al. B cells in the multiple sclerosis central nervous system:trafficking and contribution to CNS-compartmentalized inflammation.
- *Front. Immunol.* **6**, 636 (2015).
- Krumbholz, M. et al. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated inmultiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma.
- *J. Exp. Med.* **201**, 195–200 (2005).
- Krumbholz, M., Derfuss, T., Hohlfeld, R. & Meinl, E. B cells and antibodiesin multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Neurol.* **8**, 613–623
- (2012)
- BAFF bağımsız bir mekanizma ile yalnızca B hücre yaşamını sağlamaz aynı zamanda onların aktivasyon ve SSS inflamasyonunun yayılmasına neden olur
- Touil, H. et al. Human central nervous system astrocytes support survivaland activation of B cells: implications for MS pathogenesis. *J.Neuroinflammation* **15**, 114 (2018).

III-Sitokin ürünlenmesi



a-Proinflamatuar

MS'de B hücrelerden, $LT\alpha$, GM-CSF IL-6, TNF-alfa, LT sekresyonu artar

1 yıllık B hücre deplezyon tedavisi
IL6 azalır

Bellek B hücreler azalır

Periferel kanda IL-17 ürünlenmesi azalır

b-Antiinflammatuar

IL- 10

IL-35

GM-CSF ekspresse eden B Hücreler

- MS li hastada bellek B hücre havuzuna ait GM-CSF ekspresse eden B hücreler artmıştır
- Yüksek düzeyde TNF alfa ve IL6 co-ekspresse ederler.
- GM-CSF bağımlı şekilde myeloid hücre proinflamatuvar yanıtlarını artırır

CD 20 Tedavileri

- CD20 tedavisinden sonra inflamatuvar sitokin yanıtları azalır
- CD20 tedavisinden sonra oluşan B hücre profili tedavisiz olgulardan farklıdır
- Yeni yapılanan B hücreler CD27–(naive)B hücreler
- Human CD27–(naive) B hücreler daha az proinflamatuvar daha çok anti-inflamatuvar sitokin (IL-10)ürünler
- Yeniden yapılanma fazında hem T hem de Miyeloid hücre inflamatuvar yanıtları azalır
- Breg fonksiyonları artar ve yeni relapslar azalır
- B hücreden IL-10 ürünlenmesinde TLR, CD40, microbiota ve sitokinler rol alır

IV- B Lenfositin Regulator Fonksiyonu

Breg: İmmun yanıtların down regulasyonu

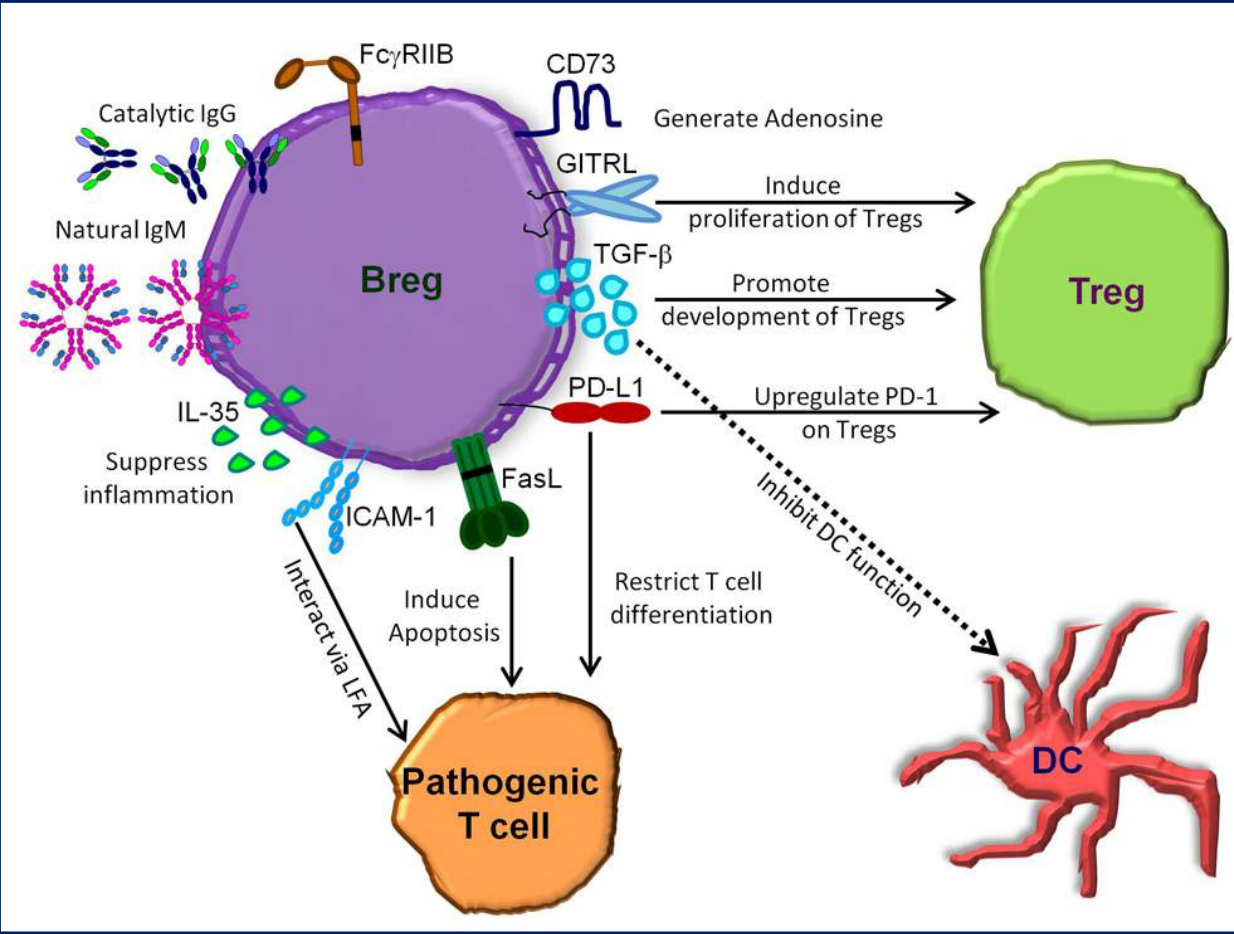
MS'de

Breg' ler defisitli

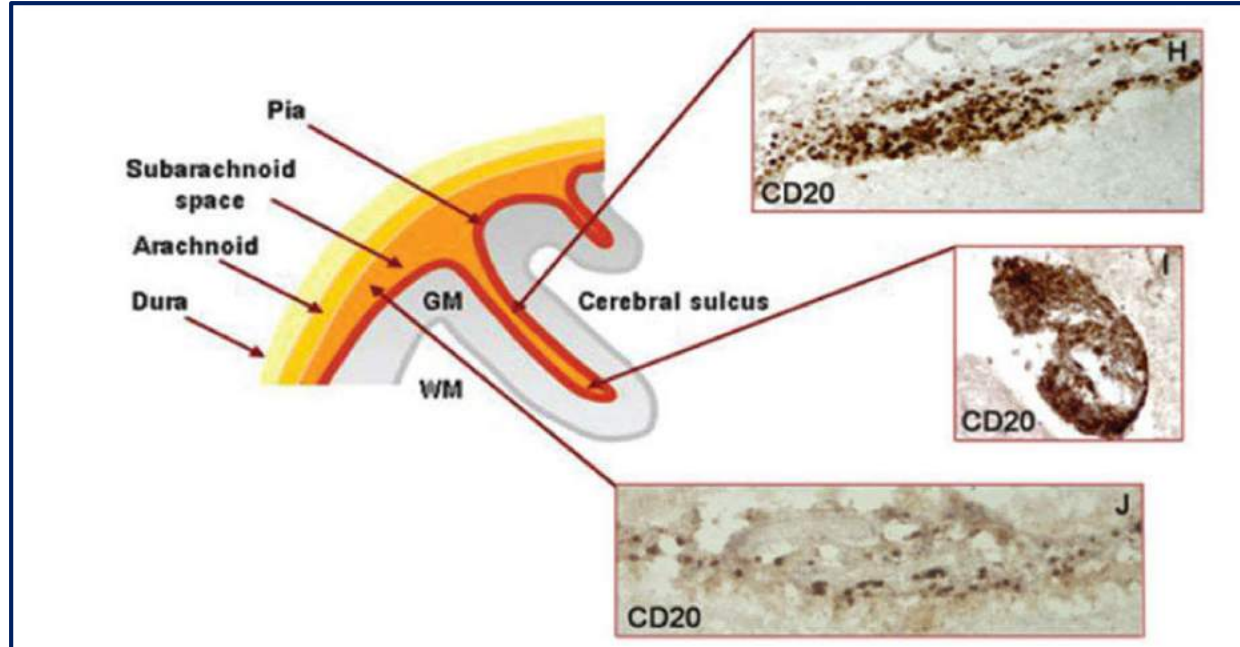
IL-10 sekresyonunda defekt

Yetersiz IL-10 yanıtı

**MS'de hastalık aktivitesi ile eşlik eder
CD20 tedavileri ile Breg fonksiyonları
artar**



IV-Ektopik Follikul Oluşumu



SPMS de meninkslerde germinal merkezlere benzeyen B hücre ve plazma hücresi içeren ektopik lenfoid folikuller

Bu çok yoğun meningeal B hücre inflamasyonunun ölümden önceki çok agresiv dönemle eşlik etmekte

Magliozzi, R. et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **68**, 477–493 (2010)

Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2004 Apr;14(2):164-74.

MS Patogenezinde B hücrelerin rolü konusunda yanıt bekleyen sorular

- SSS içine ve dışına olan B hücre **göçünün mekanizması?**
- B hücreler SSS **ne zaman ve nasıl geçer?**
- **Hangi faktörler onu SSS ne sürüklemektedir?**
- **Hangi göç yollarını** kullanır?
- B hücre subsetlerinin **göçünde hangi moleküller görev alır?**
- SSS **subkompartmanlarına nasıl göç eder?**
- SSS inde **geçici mi persistan** mı kalır?
- MS de SSS de B hücre persistansı için hangi moleküller mekanizma rol oynar?
- MS seyri sırasında **ne zaman SSS de toplanır?**
- B hücrenin geliştiği SSS nin özel nişleri içinde kalır mı?
- İnflame SSS inde **B hücre trafiğini ve B hücre yaşamını kolaylaştıran faktörler nelerdir?**
- **Germinal merkez benzeri yapılar MS patolojisinde nasıl rol oynar?**

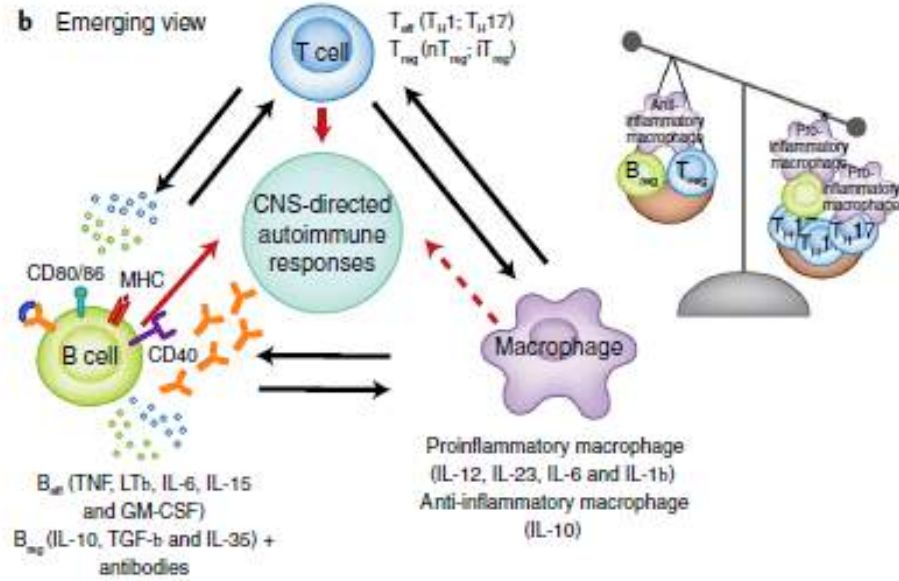
MS Patogenezinde B hücrelerin rolü konusunda yanıt bekleyen sorular

- **MS de anormal BOS Ig nin antigenik spesifitesi nedir?**
- **Hangi Ig hastalıkla ilişkilidir ya da epifenomendir?**
- **Hangi yanıt profili (Pro ya da antiinflamatuvar) SSS inde B hücrelerini karakterize eder?**

MS Patogenezinde B hücrelerin rolü konusunda yanıt bekleyen sorular

- **Meninkslerde** immun hücre agregatı içinde **B hücrelerin farklı rolü ?**
- Inflame SSS içinde **B hücrelerin diğer hücrelerle karşılıklı ilişkisi ?**
- **OG ve nöron üzerine direkt etkisi** var mıdır?
- **T hücreye antigen sunar mı?**
- **T hücre aktivasyon ve polarizasyonunu modüle eder mi?**
- **Astrosit/ mikroglia aktivasyon / polarizasyonunu ya da tersini etkiler mi?**

MS Patogenezinde Yeni Görüş : B Hücrelerin Rolü

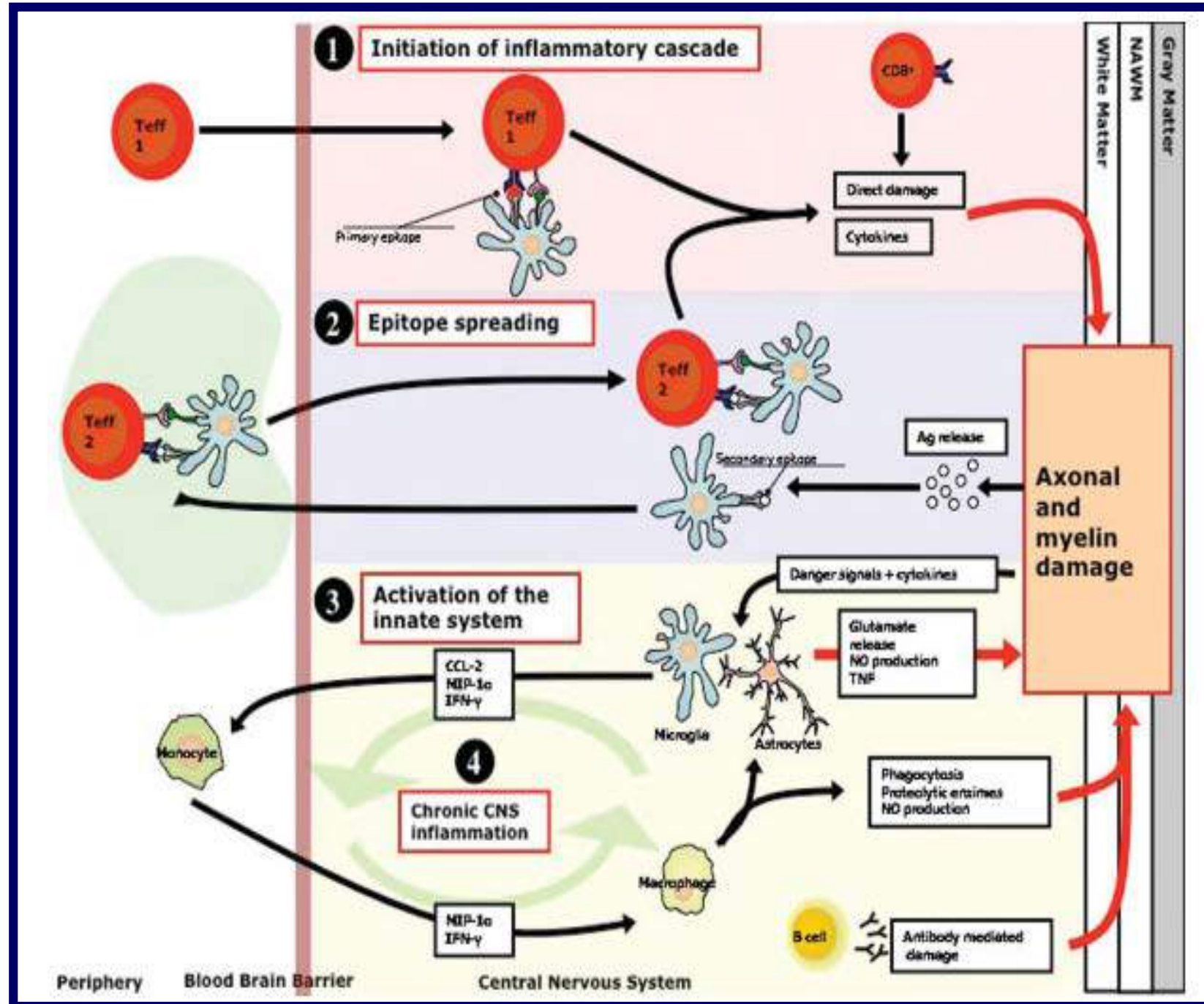


- MS de CD 20 tedavi sonuçları yeni MS ataklarında B hücrelerin santral rolünü ortaya koymakta
- Bu rol antikor bağımlı görünmemekte .
- Farklı sitokinlerin salınımı aracılığıyla ortaya çıkan B hücrenin antikordan bağımsız rolü:
- Proinflamatuvar (B effektor)
- Antiinflamatuvar (B Reg) sitokinlerin salınımı ile ilişkili
- Bu sitokinler Effektor B lenfositleri aktive eder ve Regulator B lenfositleri inhibe ederek hem T hem de myeloid hücrelerin proinflamatuvar yanıtlarını artırır
- Fonksiyonel olarak farklı bu B hücreler, T hücreler ve myeloid hücreler arasındaki çift yönlü ilişkiler ve bu ilişkilerin sonuçları yeni MS ataklarının gelişmesine yol açar.

Hastalık progresyonunda innate immunit  ve immün yolaklar.

- SSS ne giren inflamatuvar T hücrelerin inflamatuvar kaskadı başlatır
- Epitop yayılmasını kapsayan kompleks immün kaskad yeni atakları tetikler
- Innate imm n te aktive olur (-mikroglia, DC, astrosit, B hücre)

Kronik inflamasyon



SSS inde Doğumsal İmmunitede Rol Alan Hücreler, Reseptörler ve Moleküller

I- Glia (Astrosit ve mikroglia)

II- Nöron

III- Dendritik Hücreler

IV- NK Hücreler

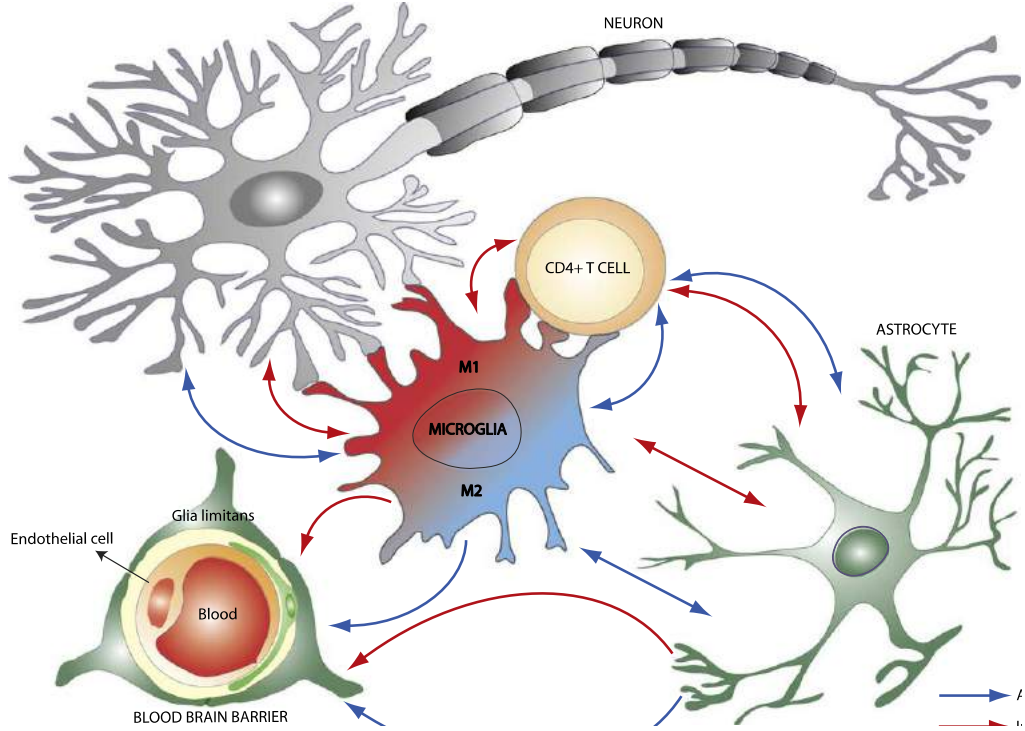
V- TLR(Tolllike reseptörler)

VI- Sitokinler

VII- MMP

VIII- Nervöz-İmmun –Endokrin Sistem ilişkilerini düzenleyen moleküller

Mikroglialar Nöroinflamasyonun Baş Rol Oyuncusu



Mikroglia ile beyin parenkim hücreleri arasında bidireksiyonel ilişkiler var

Patogen ya da zedelenme ürünlerinin tanınması ile mikroglia aktive olur

Mikrogliaların dual etkisi vardır:

M1 tip: Nöroinflamasyon ve ardıl

nöronal kayıp

astrozit aktivasyonu

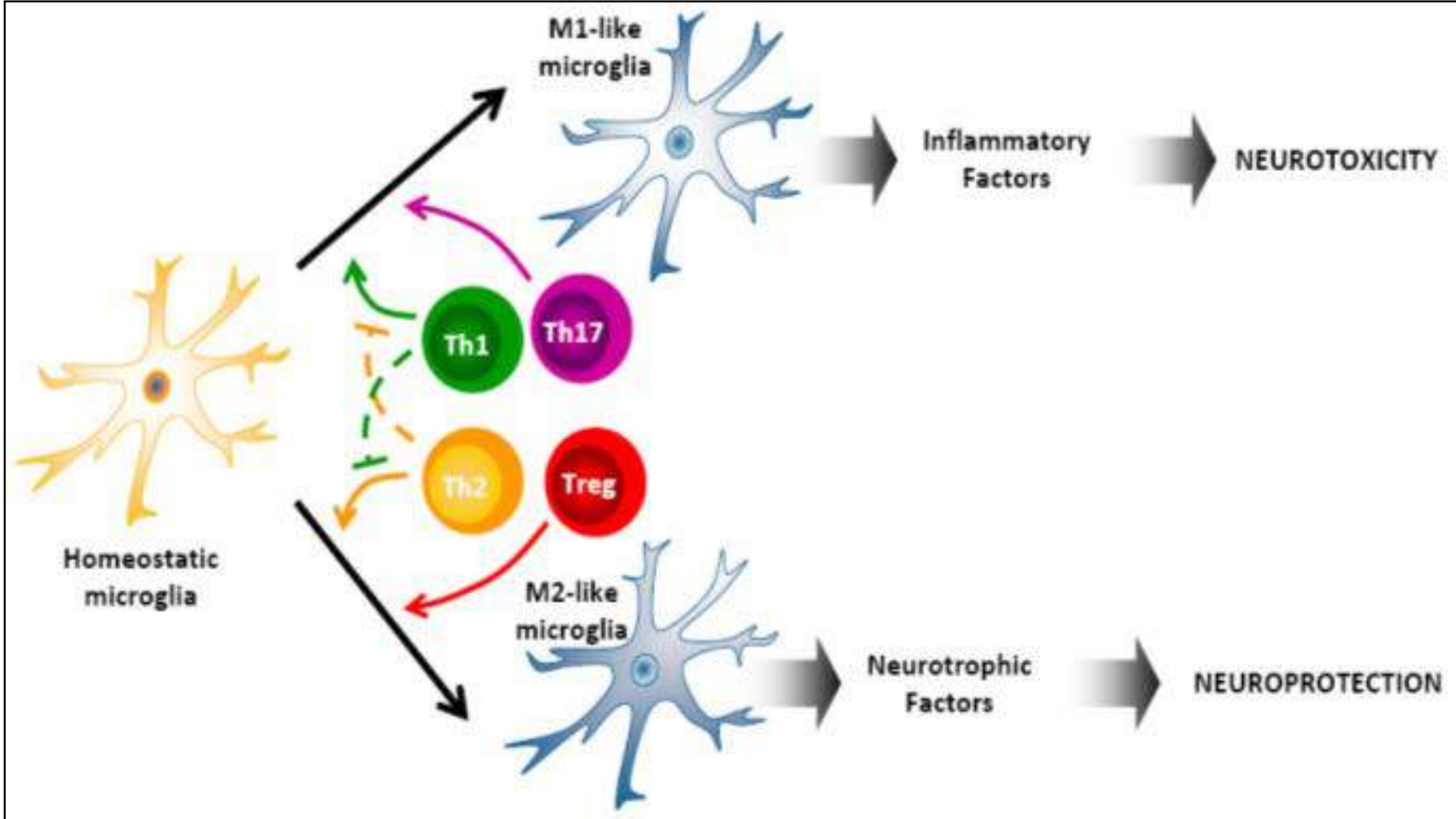
Nöronal zedelenme

T hücre aktivasyonu(re-stimulation)

KBB de bozulma

M2 Tip: Antiinflamatuvar ve antinörotoksik etki

CD4 + T Hücreler Mikroglia İşlevlerini Belirler

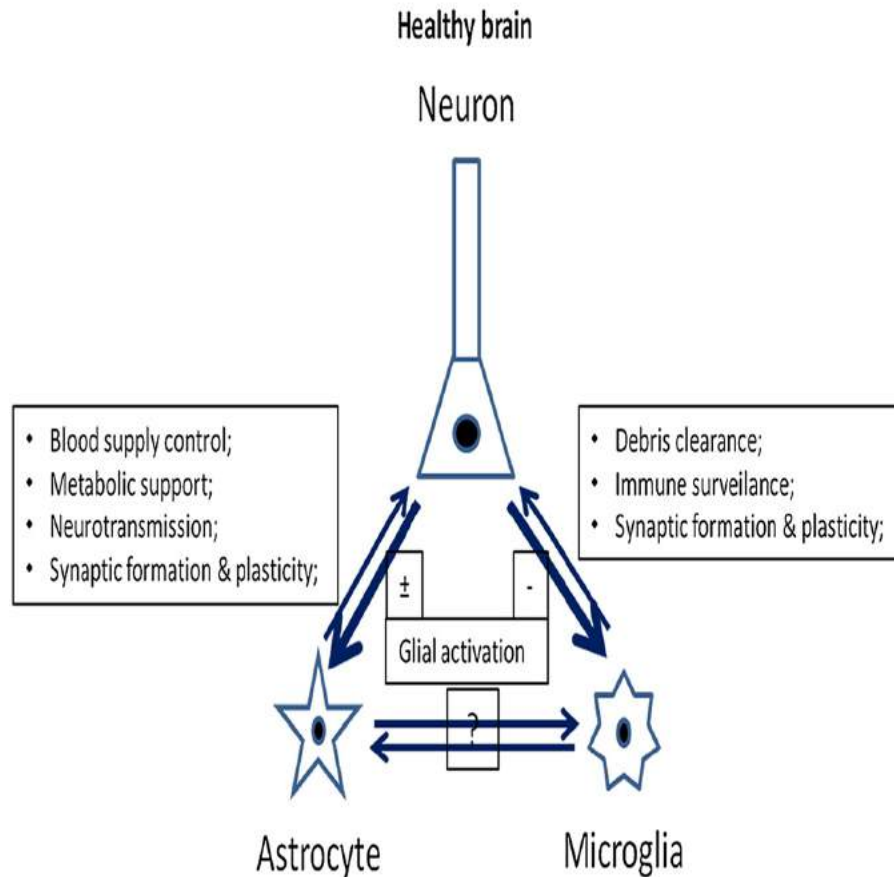


Th1 ve Th17
hücreler M1-like
Mikroglia

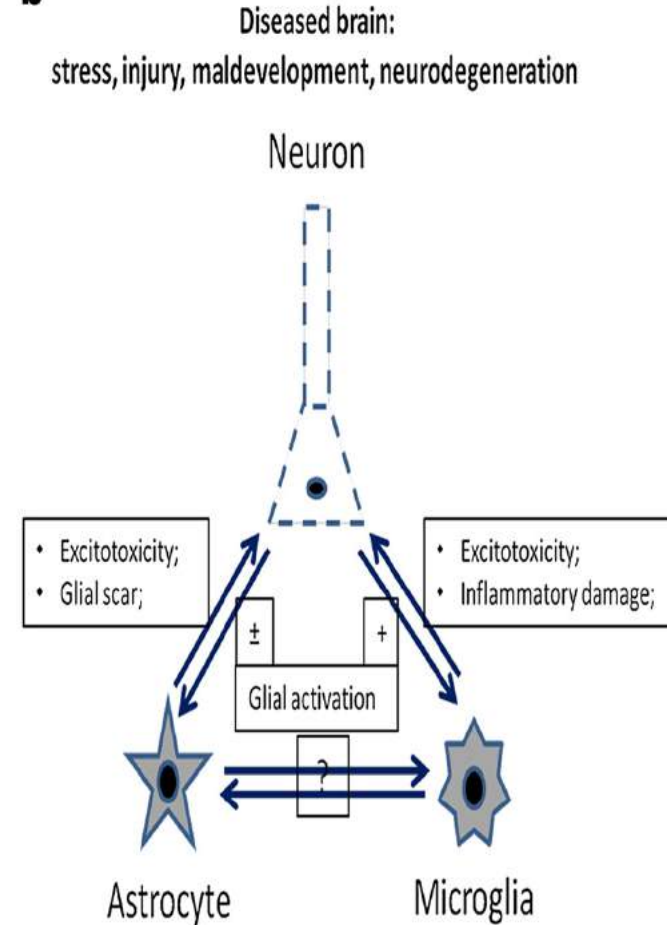
Th2 ve Tregler
M2-like Mikroglia
formuna
dönüşümde rol
alır

Astrosit, mikroglia ve T hücreleri arasındaki kompleks bir ağ mevcut
Bu ağ pro-inflamatuvar ya da anti-inflamatuvar sinyallere karar verir

a

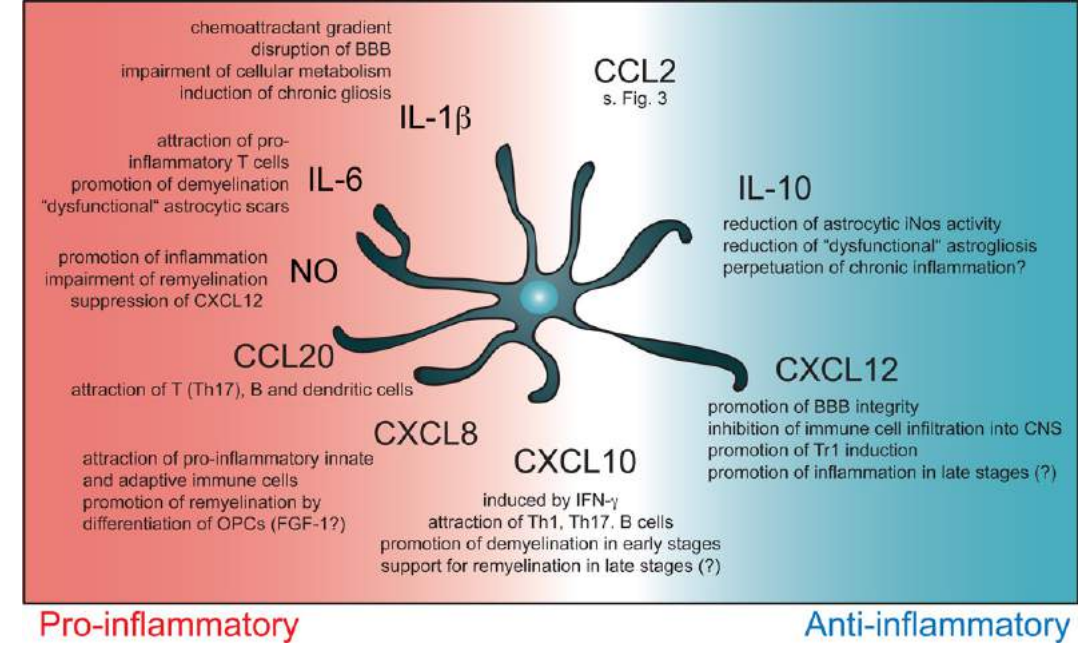
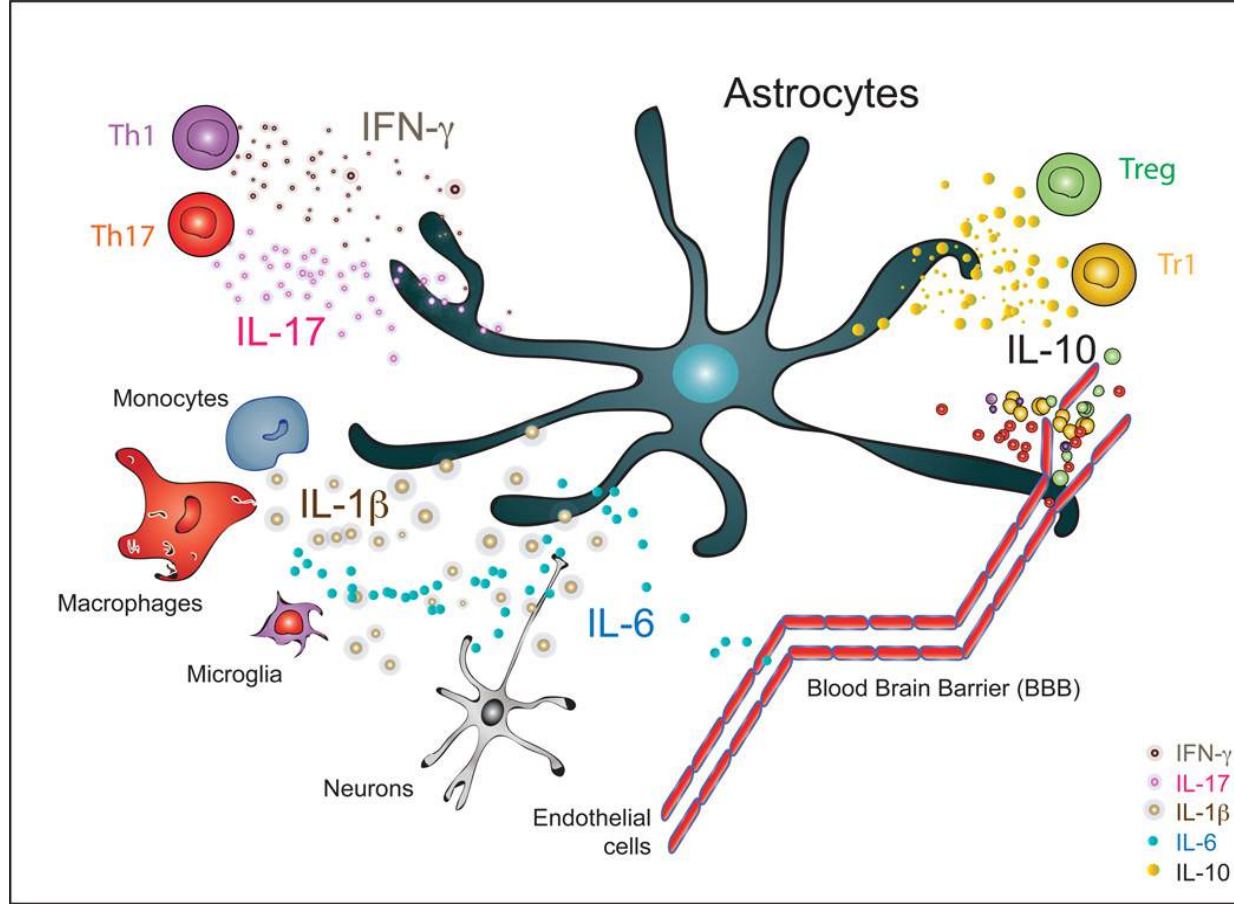


b



Otoimmün inflamasyon sırasında Astrosit Biyolojisini Etkileyen Sitokinler

SSS ne göç eden Th1,Th17 ,TREG, Tr1 hücreler astrosit biyolojisi ve davranışını etkiler
Monosit, makrofaj ve mikrogliya IL-1 β ve IL-6 sekrete ederek lokal sitokin ortamını, KBB bütünlüğünü ve astrosit ve nöronu etkiler

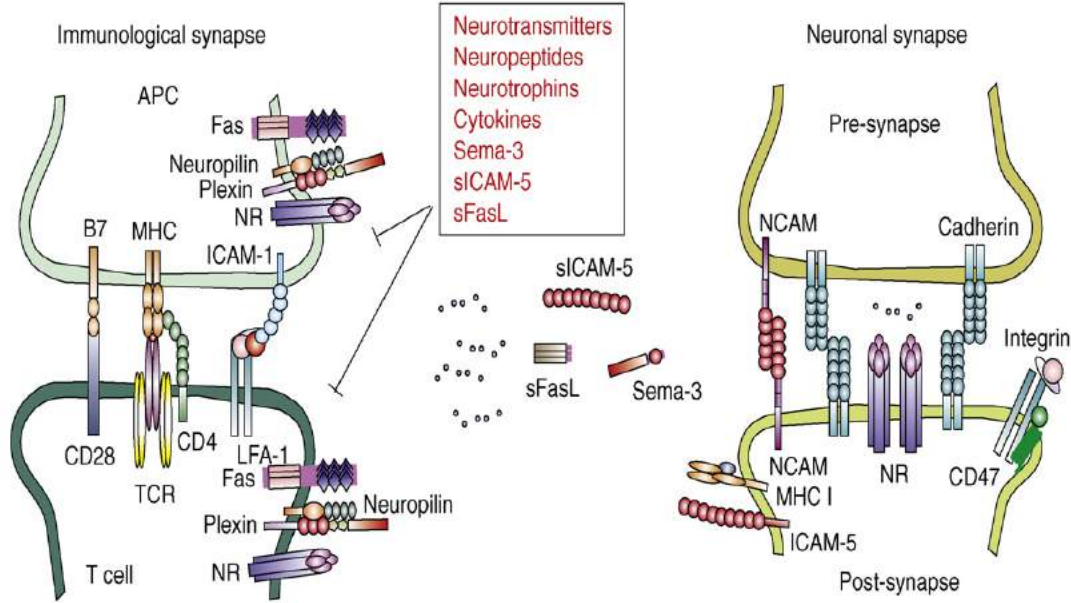


SSS inflamasyonunda astrositler tarafından üretilen sitokin ve kemokinler immün hücrelerin SSS ne göçü için kemoatraktan gradient yaratır.

Nöron

A-Kontakt bağımsız mekanizmalar

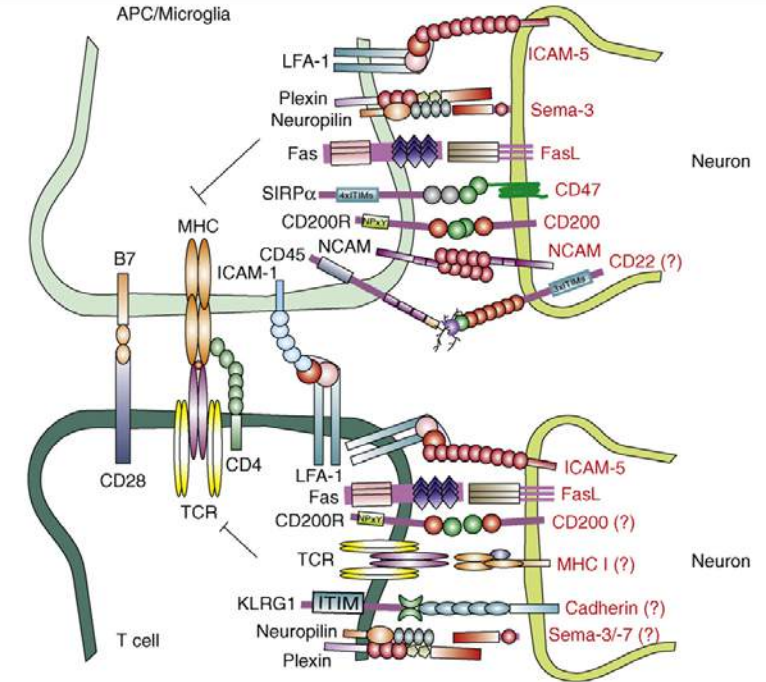
B-Kontakt bağımlı mekanizmalarla **doğal ve kazanılmış immün yanıtları inhibe eder**



Decreased: Microglial activation; MHC and costimulatory molecule expression; proinflammatory cytokine production; T-cell activation and proliferation; Th1/Th2 polarity; proinflammatory cytokine production

Increased: T-cell anergy

TRENDS in Immunology

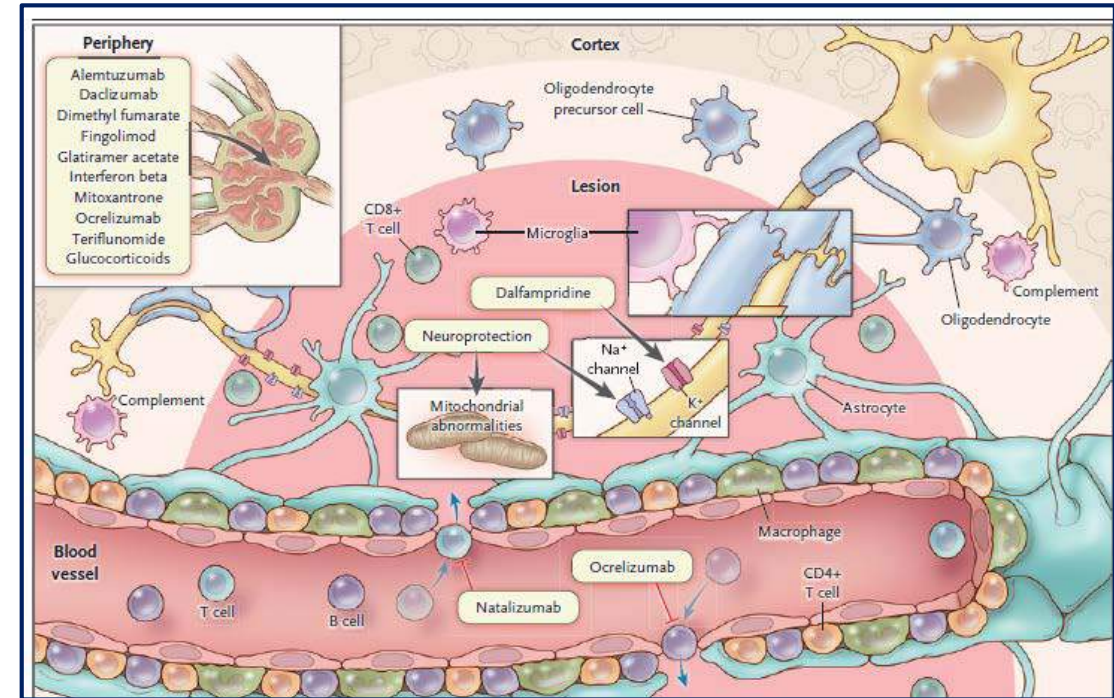
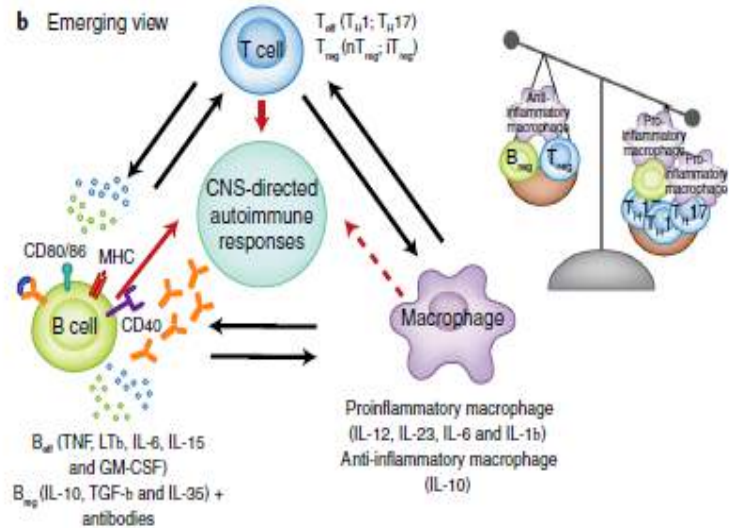
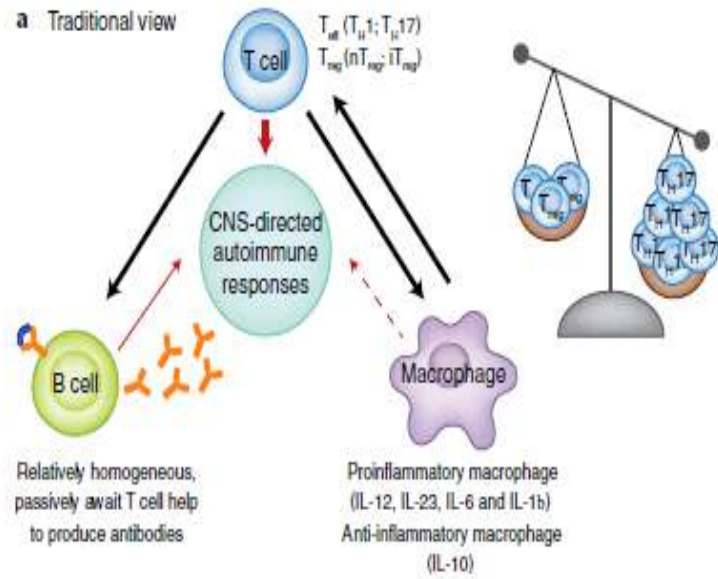


Decreased: Microglial activation; proinflammatory cytokine production; T-cell activation and proliferation; Th1/Th2 polarity; proinflammatory cytokine production

Increased: Microglial and T-cell apoptosis; T-cell anergy

TRENDS in Immunology

Multipl Skleroz Patogenezinde Değişen Kavramlar ve Yeni Tedavi Yaklaşımları





Her Gn Artan Sevgi ve zlemle

