



Türk İmmünoloji Derneği

İTÜ



Uluslararası Katılımlı

XXV. ULUSAL İMMÜNOLOJİ

20-22 Kasım 2020

KONGRESİ



DİJİTAL KONGRE

KONGRE KİTABI



dijitalkongre.com

www.immunoloji2020.org

ORGANİZASYON SEKRETARYASI



D Event Turizm Organizasyon Hiz. Ltd. Şti.

Küçükbakkalköy Mah. Albay Sok. No: 24 Ataşehir / İstanbul

+90 216 573 18 36

+90 216 573 83 18

E-mail: info@immunoloji2020.org

V
KURULLAR

VI
ÖDÜLLER

VII
KURSLAR

IX
BİLİMSEL PROGRAM

1
SÖZEL BİLDİRİLER

12
POSTER BİLDİRİLER

58
YAZAR DİZİNİ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk İmmünoloji Derneği olarak bu yıl Nisan ayında gerçekleştirmeyi planladığımız kongremizi pandemi dolayısıyla ertelemek durumunda kaldık. Sizleri 20-22 Kasım 2020 tarihleri arasında dijital olarak gerçekleştirileceğimiz Uluslararası Katılımlı "25. Ulusal İmmünoloji Kongresi"ne davet etmek isteriz.

25. Ulusal İmmünoloji Kongresinde immünolojinin temel ve klinik alanlarında bilimsel çalışmalar yapan Türkiye'deki ve yurtdışındaki Türk bilim insanlarının çalışmalarını bizlerle paylaşıp, tartışabilecekleri bir ortam yaratmayı hedeflemekteyiz. Bu kapsamda, programımızı yüksek bilimsel içeriği olacak şekilde planladık.

Kongremizde bu yıl doğal & edinsel bağışıklık, koruyucu bağışıklık, tümör immünolojisi, immünoterapi, immün yetersizlikler, mikrobiyota & immün bozukluklar ve nöroimmünoloji konularını içeren konferans, sözlü bildiri, poster ve paneller yer alacaktır.

Kongremize gönderilen poster bildirimlerinden bilim kurulu tarafından seçilen bir kısmı sözlü bildiri olarak sunulacaktır. Bunun yanı sıra, bilim kurulu tarafından yapılan değerlendirme sonucunda poster ve sözlü bildiri ödülleri verilecektir.

İmmünoloji alanında çalışan genç araştırmacılar ile deneyimli bilim insanlarının bir araya geleceği kongremizde sizleri aramızda görmekten memnuniyet duyacağız.

Kongremizde buluşmak üzere sağlıklı günler diler, saygılar sunarız.

Doç. Dr. Ayça Sayı-Yazgan

25. Ulusal İmmünoloji Kongresi Başkanı

DÜZENLEME KURULU

Başkan

Ayça SAYI YAZGAN

Bilimsel Sekreter

Ceren ÇIRACI

Üyeler

Günnur DENİZ

Barbaros ORAL

İhsan GÜRSEL

Güher SARUHAN DİRESKENELİ

Tolga SÜTLÜ

Arzu ARAL

BİLİMSEL KURUL

Duygu Sağ

Mustafa Diken (GER)

Güher Saruhan Direskeneli

Ahmet Eken

İhsan Gürsel

Elif Karakoç Aydın

Tolga Sütü

Moshe Arditi (USA)

Güneş Esendağlı

Ayça Sayı Yazgan

Dicle Güç

Gülderen Yanıkaya Demirel

Mayda Gürsel

Yıldız Camcıoğlu

Barbaros Oral

Ceren Çıracı

Arzu Aral

Vedat Bulut

Adil Doğanay Duru (USA)

Erdoğan Sezgin (SWE)

Cezmii Akdiş (SUI)

Mübeccel Akdiş (SUI)

EN İYİ SÖZEL SUNUM ÖDÜLLERİ

Elif EREN

French National Center for Scientific Research (CNRS)- Institute of Pharmacology and Structural Biology (IPBS)
Sepsis ve Kaspaz-11 enflamazomu: hücre otonom bağışıklıkta yeni düzenleyici mekanizmalar

Cevriye PAMUKCU

Sabancı Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye
COVID-19 konvelasan plazma örneklerinde SARS CoV-2'ye karşı nötralizan aktivitenin analizi için psödovirüs tabanlı test geliştirilmesi

Ece TAVUKÇUOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara
Mide ve pankreas kanseri hastalarının kan ve dalağındaki granülositik miyeloid kökenli immün baskılayıcı hücrelerin analizi ve prognozla ilişkisi

EN İYİ POSTER SUNUM ÖDÜLLERİ

Muhammed Ali KIZMAZ

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa
COVID19 enfeksiyonlarında regülatör B (Breg) hücrelerinin ve B hücre bitkinliğinin (exhaustion) rolünün değerlendirilmesi

Aslı KORKMAZ

*Dokuz Eylül Üniversitesi, Genom Bilimleri ve Moleküler Biyoteknoloji Anabilim Dalı,
İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, İzmir*
Tip 2 diyabet hastalarında ABCG1-aracılı makrofaj polarizasyonunun araştırılması

Feyza Gül ÖZBAY

Hacettepe Üniversitesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara
Akciğer kanseri tümör mikroçevresi ko-kültür modelinde nötrofil etkileşiminin sitotoksik T hücre yanıtlarına etkisi

Duygu ÜNÜVAR PURCU

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir
Makrofaj polarizasyonunda, uyarım süresinin polarizasyon belirteçlerinin ekspresyonu üzerine etkisi

Soyadına göre alfabetik sıralanmıştır.

20 KASIM 2020, CUMA**AKAN HÜCRE ÖLÇER KURSU**

	Kursu Düzenleyen: <i>Akan Hücre Ölçer Alt Komitesi</i> Oturum Başkanı: <i>Esin Aktaş Çetin</i>	
09:00 – 09:30	Akan hücre ölçer nedir?	<i>Günnur Deniz</i>
09:30 – 10:00	Monoklonal antikor seçimi ve antikor titrasyonu	<i>Umut Can Küçüksezer</i>
10:00 – 10:30	Sistem kalibrasyonu ve optimizasyonu	<i>Çağdaş Uğur Adaş</i>
10:30 – 10:45	Kahve Arası	
	Oturum Başkanı: <i>Günnur Deniz</i>	
10:45 – 11:15	Protokol ve panellerin oluşturulması	<i>Ali Şengül</i>
11:15 – 11:45	İmmünofenotipleme nedir, nasıl yapılmalıdır	<i>Esin Aktaş Çetin</i>
11:45 – 12:15	İmmünofenotipleme – DEMO	<i>Çağdaş Uğur Adaş</i>
12:15 – 12:45	Analiz aşaması	<i>Tolga Sütlü</i>
12:45 – 13:15	Yemek arası	
	Oturum Başkanı: <i>Ali Şengül</i>	
13:15 – 13:45	Fonksiyonel testler	<i>Tolga Sütlü</i>
13:45 – 14:15	Apoptoz tayini	<i>Ferah Budak</i>
14:15 – 14.45	Soru cevap	
	<i>Günnur Deniz, Esin Aktaş Çetin, Umut Can Küçüksezer, Çağdaş Uğur Adaş, Ali Şengül, Tolga Sütlü, Ferah Budak</i>	

20 Kasım 2020 Cuma**İMMÜNOLOJİDE YENİ NESİL DİZİLEME TEKNOLOJİSİ KURSU**

	Oturum Başkanı: <i>Ceren Çıracı</i>	
09:00 – 09:30	Yeni nesil dizileme ve immünolojideki uygulamaları	<i>Aydan Saraç</i>
09:30 – 10:30	Doku homojenizasyonu ve hücre seleksiyonu	<i>Dila Demir</i>
10:30 – 10:45	Kahve Arası	
10:45 – 11:15	Tümör dokusundan İmmün hücre eldesi	<i>Oğuzhan Köse</i>
11:15 – 11:45	IL-10 üreten Regülatör B hücrelerin canlı izolasyonu	<i>Ayça Sayı Yazgan</i>
	Oturum Başkanı: <i>Ayça Sayı Yazgan</i>	
11:45 – 12:45	Hücre Ayrıştırma (Cell Sorter)	<i>Begüm Yıldız</i>
12:45 – 13:15	Yemek arası	
13:15 – 14:15	Tek Hücrede Çoklu-Omiks Yaklaşımlar	<i>Begüm Yıldız</i>
14:15 – 14.45	Soru cevap	
	Ceren Çıracı, Aydan Saraç, Dila Demir, Oğuzhan Köse, Ayça Sayı Yazgan, Begüm Yıldız	

20 KASIM 2020 CUMA		
15:00 - 15:15	AÇILIŞ	
15:15 - 16:15	AÇILIŞ KONFERANSI Oturum Başkanı: Günnur Deniz BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ: İYİ, KÖTÜ VE ÇİRKİN Konuşmacı: Derya Unutmaz	
16:15 - 16:20	Ara	
16:20 - 17:30	TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ Oturum Başkanları: Dicle Güç, Gülderen Yanıkkaya Demirel	
16:20 - 16:40	Kolesterol, makrofaj polarizasyonu ve kanser	Duygu Sağ
16:40 - 17:00	Kanserde miyeloid-kökenli hücreler: biyobelirteçler ve fonksiyonel paradigma	Güneş Esendağlı
17:00 - 17:10	Sözel sunum 1: Mide ve pankreas kanseri hastalarının kan ve dalağındaki granülositik miyeloid kökenli immün baskılayıcı hücrelerin analizi ve prognozla ilişkisi	Ece Tavukcuoglu
17:10 - 17:20	Sözlü Sunum 2: İnsan makrofaj polarizasyonunda yeni bir modülatör	Sinem Gunalp
17:20 - 17:30	Tartışma (Soru-Cevap)	
17:30 - 17:40	Ara	
17:40 - 19:10	İMMÜNÖTERAPİ Oturum Başkanları: Tolga Sütü, Engin Ulukaya	
17:40 - 18:00	Kanserde gen tedavileri	Hakan Akbulut
18:00 - 18:20	Multimodal hasta odaklı tümör spesifik kanser immunoterapisi uygulamaları	Adil Doğanay Duru
18:20 - 18:40	RNA bazlı kanser aşılı	Mustafa Diken
18:40 - 18:50	Sözlü Sunum 3: THP-1 orjinli makrofaj hücreleri ile MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinin Ko-Kültürüyle oluşturulan mikroçevrede Oleuropein, QS-21 ve Alumun Makrofaj	Büşra Çakır
18:50 - 19:00	Tartışma (Soru-Cevap)	

21 KASIM 2020 CUMARTESİ

09:00 - 10:40	MOLEKÜLER İMMÜNOLOJİ Oturum Başkanları: <i>Vedat Bulut, Barbaros Oral</i>	
09:00 - 09:20	Epitelyal bariyer hipotezi	<i>Cezmi Akdiş</i>
09:20 - 09:40	Immunopathology in lungs of COVID-19	<i>Ali Önder Yıldırım</i>
09:40 - 10:00	Reconstituting immune signaling in vitro to elucidate underlying biophysical mechanisms	<i>Erdoğan Sezgin</i>
10:00 - 10:10	Sözel sunum 1: Sepsis ve kaspaz-11 enflamazomu hücre otonom bağısıklığı	<i>Elif Eren</i>
10:10 - 10:20	Sözel sunum 2: İnsan B hücrelerinde Th1 kutuplaştırıcı sitokinleri IL-12 ve IFN-gamma'nın antijen sunumunda görev alan CIITA, LMP2 ve TAP1 moleküllerinin ekspresyonlarına etkisi	<i>Deniz Durallı</i>
10:20 - 10:40	Tartışma (Soru-Cevap)	
10:40 - 11:00	Ara	
11:00 - 12:00	UYDU SEMPOZYUMU - 1 Oturum Başkanı: <i>Gizem Gül</i> Cytek Aurora: Setting the Standard for High Sensitivity Full Spectrum Cytometry	 AGBL CİFTA ABYA <i>Sebastian Van Bockstael</i>
12:00 - 13:00	Öğle Arası ve Poster Turu Oturum Başkanları: <i>Güneş Esendağlı, Ahmet Eken</i>	
	<i>Akciğer kanseri tümör mikroçevresi ko-kültür modelinde nötrofil etkileşiminin sitotoksik T hücre yanıtına etkisi</i>	<i>Feyza Gül Özbay</i>
	TLR3 ve TLR9 ulaklarıyla yüklü tümör eksozomlarının önleyici kanser aşısı olarak kullanımı	<i>Nilsu Turay</i>
	TLR3 ve TLR9 Ligandlarıyla Süper Paramanyetik Demir Oksit Nanopartikülleri Yüklü Teranostik Eksozomların Koruyucu Kanser Aşısı Olarak İncelenmesi	<i>Kadriye Tuğçe Bildik</i>
	ISG15 yoksunu THP1-Dual hücrelerinde otofajik değişimlerin tanımlanması	<i>Yağmur Aydın</i>
	Tip 2 Diyabet Hastalarında ABCG1-aracılı Makrofaj Polarizasyonunun Araştırılması	<i>Aslı Korkmaz</i>
	Dekstran sülfat tozu ile oluşturulan kolit modelinde baskılayıcı oligonükleotidin tedavi edici etkisinin araştırılması	<i>Berfu Saraydar</i>
	İmmün kontrol noktası reseptörü VSIG4 ekspresyonunun büyük peritoneal makrofajların enflamatuar yanıtına etkisinin araştırılması	<i>Resul Özbilgiç</i>
	Intrauterin Gelişim Geriliğine Yol Açan Morbid Adherent Plasenta, Gebelik Hipertansiyonu ve Gestasyonel Diyabetli Gebelerin Umbilikal kord kanında MAIT (Mucosal Associated Invariant T) ve TFH (Foliküler helper T) hücre incelenmesi	<i>Yeşim Haliloğlu</i>
	Bir model olarak insan eozinofilik hücre hattının (Eo1-1) morfolojik ve fonksiyonel karşılaştırmalı analizi	<i>Ilgın Akkaya</i>
	{Astragalus} Saponinlerinin İmmünomodülatör Etki Mekanizmalarının Araştırılması	<i>Nilgün Yakuboğulları</i>

21 KASIM 2020 CUMARTESİ

21 KASIM 2020 CUMARTESİ		
13:00 - 14:10	KLİNİK İMMÜNOLOJİ VE İMMÜNOGENETİK Oturum Başkanları: <i>Bilkay Baştürk, Fatma Savran Oğuz</i>	
13:00 - 13:20	Behçet Hastalığı immünogenetiği	<i>Ahmet Gül</i>
13:20 - 13:40	Çocuklarda akut karaciğer yetmezliğinin genetik ve immünolojik incelemesi	<i>Serkan Belkaya</i>
13:40 - 13:50	Sözel sunum 3: İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda immün yanıtın cinsiyet ile ilişkisi	<i>Gülçin Şahingöz Erdal</i>
13:50 - 14:00	Sözel sunum 4: Pankreas kanserinde MUC1, MUC4, MUC16 molekülleri ile treg hücreleri ve epitelyal-mezenkimal transizyon arasındaki ilişki	<i>Işinsu Melis Göçer</i>
14:00 - 14:10	Tartışma (Soru-Cevap)	
14:10 - 14:20	Ara	
14:20 - 14:50	Editorler ne bekler? Yüksek etki faktörlü dergilerde yayın yapmanın yolları nelerdir?	<i>Cezmi Akdiş</i>
14:50 - 15:00	Ara	
15:00 - 16:30	KORUYUCU BAĞIŞIKLIK Oturum Başkanları: <i>Ayşegül Atak Yücel, Sevgi Kalkanlı Taş</i>	
15:00 - 15:20	Yeni virusler, aşı ve tedavi	<i>Önder Ergönül</i>
15:20 - 15:40	Aşı taşıyıcı nanoparacıkların kanser ve bulaşıcı hastalıklardan korunmada kullanılması	<i>İhsan Gürsel</i>
15:40 - 16:00	Bakteri aşularının dünü ve bugünü: Türkiye'ye özgü menenjit aşısı geliştirilebilir mi?	<i>Yasemin Özsüreççi</i>
16:00 - 16:10	Sözel sunum 5: 26S Proteozom İnhibitörü Bortezomibe Dirençli Prostat Hücre Hattı ve Direnç Mekanizmaları	<i>Ertan Kanbur</i>
16:10 - 16:20	Sözel sunum 6: İnsan B hücrelerinde B hücre reseptörü aracılı PD-L1 ifadesinin moleküler mekanizmaları ve bu ifadenin düzenleyici rolü	<i>Deniz Duralı</i>
16:20 - 16:30	Tartışma (Soru-Cevap)	
16:30 - 16:40	Ara	
16:40 - 18:10	COVID-19 Oturum Başkanları: <i>Cezmi Akdiş, Derya Unutmaz</i>	
16:40 - 17:00	ASC Mikroküreciklerinden SARS-CoV-2 Aşısı	<i>Nesrin Özören</i>
17:00 - 17:20	VBP platformu daki SARS-CoV-2 aşısının Faz I klinik aşamaya hazırlanması	<i>İsmail Cem Yılmaz</i>
17:20 - 17:30	Sözel sunum 7: COVID-19 konvelasan plazma örneklerinde SARS CoV-2'ye karşı nötralizan aktivitenin analizi için psödovirüs Tabanlı Test Geliştirilmesi	<i>Cevriye Pamukcu</i>
17:30 - 17:40	Sözel sunum 8: COVID-19'daIDO polimorfizmi ve IDO'nun hastalık patogenezindeki muhtemel rolü	<i>Mert Karaca</i>
17:40 - 18:00	COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C); Is it related to Kawasaki Disease ? -The Superantigen Hypothesis	<i>Moshe Arditi</i>
18:00 - 18:10	Tartışma (Soru-Cevap)	

22 KASIM 2020 PAZAR

22 KASIM 2020 PAZAR		
09:00 - 10:30	Nöroimmünoloji Oturum Başkanları: <i>Arzu L. Aral, Esin Aktaş Çetin</i>	
09:00 - 09:20	Mikroglial NLRP3 inflamazom aktivasyonu ve regülasyonu	<i>Şermin Genç</i>
09:20 - 09:40	Antikor üretiminde yardımcı T hücre gruplarının Miyasteni'de rolü	<i>Güher Saruhan Direskeneli</i>
09:40 - 10:00	Laboratuvardan kliniğe: Myelin oligodendrosit glikoprotein antikorlu-ilişkili hastalıkta hümorale ve hücresele immünitenin patogenezi ve klinik fenotipi ile ilişkisi	<i>Atay Vural</i>
10:00 - 10:10	Sözel sunum 1: Myasthenia gravis alt tiplerinde sitokin profili	<i>Merve Çebi</i>
10:10 - 10:20	Sözel sunum 2: Alzheimer hastalarından elde edilen post-mortem frontal korteks örneklerinde katepsin Z ekspresyonu	<i>Gürol Atar</i>
10:20 - 10:30	Tartışma (Soru-Cevap)	
10:30 - 10:50	Ara	
10:50 - 11:50	Uydu Sempozyumu - 2 Oturum Başkanı: <i>Günnur Deniz</i> Simplified Multimodal Approach - High dimensional analysis integrated with high dimensional sorting in parallel with single cell-Multiomics reveal high parameter correlation of protein and mRNA expression in individual immune cells	 BD <i>Robert Balderas</i>
11:50 - 13:00	Öğle Arası ve Poster Turu Oturum Başkanları: <i>Adil Doğanay Duru, İshak Özel Tekin</i>	
	<i>Brusellozlu hastalarda eksozom profilinin değerlendirilmesi</i>	<i>Abdurrahman Şimşek</i>
	Monositlerde İVİg aracılı eğitilmiş immünitenin araştırılması	<i>İlayda Baydemir</i>
	Antijen taşıyan ASC zerrelerinin tümöre karşı oluşturduğu immün yanıtın incelenmesi	<i>Davod Khalafkhany</i>
	IL-22 ve Reg3γ Overekspresyonunun Multiple Skleroz Fare Modelinde Terapötik Değerinin İncelenmesi	<i>Fatma Zehra Okuş</i>
	SARS-CoV-2 Spike proteini ve ACE2 reseptörü etkileşimini nötralize edebilen ajanların taranması için rekombinant protein tabanlı hızlı test geliştirilmesi	<i>Ebru Zeynep Ergün</i>
	Makrofaj polarizasyonunda, uyarım süresinin polarizasyon belirteçlerinin ekspresyonu üzerine etkisi	<i>Duygu Ünüvar Purcu</i>
	Eritrosit Süspansiyonlarında Bulunan Mononükleer Hücrelerin Farklı Koşullardaki Sitokin Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi	<i>Salih Haldun Bal</i>
	Hücre içi viral DNA sezen yolların {Leishmania Major} enfeksiyonundaki rolü	<i>Emre Dünüroğlu</i>
	COVID19 enfeksiyonlarında Regülatör B (Breg) hücrelerinin ve B hücre bitkinliğinin (exhaustion) rolünün değerlendirilmesi	<i>Muhammed Ali Kızmaz</i>
	Küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında doğal lenfoid hücre alt gruplarındaki değişiklikler ve tümör gelişimindeki olası rolleri	<i>Duygu İlke Çıkman</i>

22 Kasım 2020 Pazar		
13:00 - 14:30	Doğal ve Edinsel Bağışıklık Oturum Başkanları: İshak Özel Tekin, Ayça Sayı Yazgan	
13:00 - 13:20	Fareden insana Dock8 eksikliğinde innate lenfoid hücreler	Ahmet Eken
13:20 - 13:40	Kommensal bakteri kökenli hücre dışı keseciklerin immünomodülatör etkileri	Mayda Gürsel
13:40 - 14:00	İnsan doğal lenfoid hücrelerinin farklı hastalıklardaki önemi	Günnur Deniz
14:00 - 14:10	Sözel sunum 3: Üveit hastalarında interferon-alfa tedavisinin NKT ve NK hücre alt gruplarına etkisi	Fehim Esen
14:10 - 14:20	Sözel sunum 4: Akut miyeloid lösemi tedavisinin NK hücre ve NKp30, B7-H6, GAL-3, BAG-6 ekspresyon düzeyleri üzerine etkisi	Çiğdem Elif Çelik
14:20 - 14:30	Tartışma (Soru-Cevap)	
14:30 - 14:50	Ara	
14:50 - 16:20	Alerji Oturum Başkanları: Cansın Saçkesen, Ceren Çıracı	
14:50 - 15:10	Alerjene-spesifik immün yanıtta toleransı kıran ve indükleyen mekanizmalar	Mübeccel Akdiş
15:10 - 15:30	The Frequency of influenza-like illness in patients with allergic asthma on immunotherapy	Luljeta Ahmetaj
15:30 - 15:50	Kök hücre ve immün modülasyon	Tunç Akkoç
15:50 - 16:00	Sözel sunum 5: Profesyonel bulaşık makinesi deterjanı ve parlaticısının Caco-2 gastrointestinal epitel hücrelerinde bariyer fonksiyonu üzerine etkileri	İsmail Ogulur
16:00 - 16:10	Sözel sunum 6: Süt immünoterapisinde yeni hipoalerjenik kazein ürünü geliştirilmesi	Duygu Yazıcı
16:10 - 16:20	Tartışma (Soru-Cevap)	
16:20 - 16:30	Ara	
16:30 - 18:00	İmmün Yetersizlik Oturum Başkanları: Yıldız Camcıoğlu, Elif Aydın	
16:30 - 16:50	Novel defects at the interface of actin dynamics, immune dysregulation and cancer predisposition	Kaan Boztug
16:50 - 17:10	CHAPLE sendromu ilişkili yaygın metabolik bozukluk hedeflenmiş antikompleman tedavisi ile düzeltilebilir	Ahmet Oğuzhan Özen
17:10 - 17:30	Primer immün yetmezlikte immün disregülasyon ve hedeflenmiş tedaviler	Safa Barış
17:30 - 17:40	Sözel sunum 7: LRBA eksikliği olgularında solubleCD25 ve foliküler T hücre oranlarının erken tanı ve hastalık aktivitesini göstermedeki rolü	Bengü Akçam
17:40 - 17:50	Sözel sunum 8: COVID-19 pozitif hastalarda matür monosit ve/veya nötrofil alt-tipleri ve immatür PMN-MDSC, M-MDSC ve/veya e-MDSC-benzeri alt-gruplarının incelenmesi ve hastalık düzeyi ile değişimlerin değerlendirilmesi	Fatma Dombaz
17:50 - 18:00	Tartışma (Soru-Cevap)	
18:00 - 18:15	Kapanış ve Ödül Töreni	



SÖZEL
BİLDİRİLER

Tümör İmmünolojisi

SS-20-01

MİDE VE PANKREAS KANSERİ HASTALARININ KAN VE DALAĞINDAKİ GRANÜLOSİTİK MİYELOİD KÖKENLİ İMMÜN BASKILAYICI HÜCRELERİN ANALİZİ VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Ece Tavukçuoğlu¹, Utku Horzum¹, Hamdullah Yanık¹, Diğdem Yöyen Ermiş¹, Ayşegül Üner³, Büşra Aydın¹, Kerim Bora Yılmaz², Derya Karakoç⁴, Erhan Hamaloğlu⁴, Güneş Esendağlı¹

¹Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Miyeloid-kökenli baskılayıcı hücreler (MKBH), miyeloid hücre gelişiminin farklı olgunlaşma basamaklarını yansıtan heterojen bir gruptur. Bu hücreler çeşitli kanserlerde yüksek düzeyde üretilir ve immün baskılama yaparak T hücre yanıtlarını sekteye uğratırlar. Fare çalışmalarında MKBH'lerin dalak ve periferik kanda arttığı gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında ise dalakta yerleşen MKBH'lerin fonksiyon ve karakteri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada, mide ve pankreas kanserli hastaların dalağında ve periferik kanındaki granülositik MKBH'lerin (gMKBH) analiz edilmesi ve prognozla ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Splenektomi olan 26 mide kanseri, 11 pankreas kanseri hastalarının periferik kan ve dalak örnekleri toplandı. 30 sağlıklı kişinin periferik kanları kontrol olarak kullanıldı. Splenositler ve periferik kan örnekleri 1.077 g/mL Ficoll ve 1.119 g/mL Ficoll üzerine yayıldı. CD45, CD11b, CD33, CD66b, CD15, HLA-DR, CD14, CD10, LOX-1, PD-L1, IL-4Ra, CD16, VEGFR-1, ekspresyonları akım sitometride analiz edildi. 1.077 g/ml fazındaki CD11b+CD33dimCD66b+ hücreler manyetik MACS ve devamında FACS ile saflaştırıldı. Devamında, hücreler immünomodülatör etkilerinin analiz edilmesi için periferik kan mononükleer hücrelerle (PKMH) anti-CD3 uyarımı altında ko-kültür edildi ve T hücre proliferasyonuna bakıldı. İzole edilen granülositik hücrelerin morfolojik analizi May-Grünwald Giemsa ile yapıldı. Ayrıca, dalak dokularından frozen kesit alınarak, CD3, CD66b, PD-L1, LOX-1, pSTAT3 ve DAPI boyamaları ile dalaktaki granülositik hücrelerin T hücrelerle ilişkisi ve immün baskılayıcı molekül ekspresyonu değerlendirildi. Dalak dokularından CD15 immünohistokimya boyaması yapılarak, granülositik hücrelerin yerleşimi belirlenmiştir. Son olarak, dalağın immün modülatör etkisini değerlendirmek için dalak dokularından izole edilen RNA'lar ile real time PCR yapılarak IL-10, NOS2, TGF- β , ARG1, VEGFR-1 gibi immün modülatör genlerin ekspresyonuna bakılmıştır.

Bulgular: CD11b+CD33düşükCD66b+ hücreler (gMKBH)'ler hastaların hem kanında hem de dalağında yüksek düzeyde bulunmuştur. Kanser durumunda granülositik hücrelerin dalakta arttığı ve T hücrelerle yakın konumlandığı gözlenmiştir. Dalak ve kandan izole edilen gMKBH'lerin T hücre yanıtlarını baskıladığı bulunmuş ve hastalığın evresinden bağımsız şekilde gMKBH'lerin fazla olduğu hastaların prognozunun kötü olduğu görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışmada, dalağın kanserde immün modülatör etkisinin olduğu ve baskılayıcı hücreler için rezerv oluşturarak anti-tümör immün yanıtları olumsuz etkileyebileceği bulunmuştur.

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Proje No: 216S264).

Anahtar Kelimeler: Kanser, miyeloid-kökenli baskılayıcı hücreler, immün sistem

Tümör İmmünolojisi

SS-20-02

TRAIL: İNSAN MAKROFAJ POLARİZASYONUNDA YENİ BİR MODÜLATÖR

Sinem Günalp¹, Derya Göksu Helvacı², Aslı Korkmaz¹, Duygu Ünüvar Purcu³, Resul Özbilgiç¹, Gökhan Karakulah⁴, Duygu Sağ⁵

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Genom Bilimleri ve Moleküler Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir

⁴İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi ve Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Genom Bilimleri ve Moleküler Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁵İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi ve Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

TRAIL (TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand) TNF familyasından homotrimer bir moleküldür. TRAIL, insanlarda DR4/DR5 ölüm reseptörlerine bağlanarak apoptozu veya sağkalımı tetikleyebilmektedir. Kanser hücreleri TRAIL ile apoptoza duyarlı iken, normal hücreler daha dirençli olduğundan TRAIL klinik çalışmalarda anti-kanser ajanı olarak araştırılmaktadır. TRAIL immün hücrelerinde yaygınca eksprese edilmektedir.

M1 ve M2 olmak üzere iki ana fenotipe polarize olabilen makrofajlar tümör bağışıklığında önemli rol oynarlar. Genellikle M1 makrofajları potent bir şekilde tümörle savaşan, M2 makrofajlar ise tümörün büyümesini destekleyen hücrelerdir. TRAIL'in makrofaj polarizasyonuna etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, bu etkinin araştırılmasıdır.

Çalışmamızda, insan monositlerinden türetilmiş primer makrofajlar TRAIL ile ön uyarımın ardından LPS+IFN γ stimulanlarıyla M1, IL-4 ile M2a ve IL-10 ile M2c fenotiplerine polarize edilmiştir. Diğer makrofaj gruplarıysa, M2'ye polarize edilip ardından TRAIL ile uyarılmıştır. Makrofajlardaki M1/M2 belirteçlerinin değişimleri RNA dizileme, qPCR, ELISA ve akış sitometrisi teknikleriyle saptanmıştır. RNA dizileme yöntemi ile analiz edilen ve gen düzeyinde konfirme edilen makrofaj gruplarında, TRAIL'in M0, M2a ve M2c makrofajlarında belirli M1 genlerinin ekspresyonunu artırırken, belirli M2 genlerinin ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, RNA dizileme ile anlamlı fark görülmeyen ve literatürde bilinen klasik M1 ve M2 belirteçleri incelenmiştir. TRAIL ile ön uyarım sonrası M1 makrofajlarında "TNF α /IDO1/CXCL10/CXCL9" M1 belirteçlerinin ekspresyonunun gen düzeyinde; "CXCL10/TNF α /IL-1 β /CD64/CD86/HLA-DR α " M1 belirteçlerinin üretiminin protein düzeyinde arttığı saptanmıştır. TRAIL ile ön uyarım ardından M2'ye polarize edilen makrofajlarda ise TRAIL, "MRC1 ve CD163" gibi M2 belirteçlerinin ekspresyonunu gen düzeyinde azaltırken, "IDO1 ve CXCL10" M1 belirteçlerinin ekspresyonunu gen düzeyinde; "CD86" M1 belirtecinin üretimini protein düzeyinde artırmaktadır. Ayrıca, M2'ye polarize edilmiş makrofajlar sonradan TRAIL ile muamele edildiğinde, bu makrofajların fenotipinin M1'e yöneldiği gözlemlenmiştir.

Özete, TRAIL primer insan makrofajlarını tümörle savaşan M1 yönüne doğru polarize etmektedir. Çalışmamız makrofaj polarizasyon mekanizmalarına ışık tutmakta ve TRAIL'i makrofaj polarizasyonunda yeni bir modülatör olarak tanımlamaktadır. Ayrıca bulgularımız, anti-kanser ajanı olarak kullanılan TRAIL'in makrofajları M1'e fenotipine çevirme yoluyla da tümörle savaşabileceğini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: makrofaj polarizasyonu, TRAIL, ölüm reseptörleri, kanser, tümör immünolojisi

Tümör İmmünolojisi

SS-20-03

THP-1 ORJİNLİ MAKROFAJ HÜCRELERİ İLE MDA-MB-231 MEME KANSERİ HÜCRELERİNİN KO-KÜLTÜRÜYLE OLUŞTURULAN MİKROÇEVREDE OLEUROPEİN, QS-21 VE ALUMUN MAKROFAJ POLARİZASYONUNA ETKİSİ**Büşra Çakır¹, Mustafa Öztatlıcı², İhsan Çalış³, Ayşe Nalbantsoy¹**¹Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir²Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa³Yakın Doğu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Lefkoşa

Amaç: Çalışmanın amacı MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri ile THP-1 orjinli makrofaj hücrelerinin ko-kültürünün transwell sisteminde yapılarak kanser mikroçevresinde makrofaj polarizasyonunun belirlenmesidir. Bu amaçla, indüklenmeyen(M0), LPS(M1) ve IL-4(M2) ile indüklenen THP-1 orjinli makrofajların ayrıca QS-21, alum ve oleuropein varlığında MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerine apoptotik etkisi ve makrofaj polarizasyonu araştırılmıştır.

Yöntem: THP-1 monosit hücreleri 15 ng/ml PMA ile makrofaja farklılaştırılmıştır, FITC-CD11b antikoru ile akan hücre ölçer cihazında analiz edilmiştir. Çalışmada kullanılan oleuropein, QS-21 ve alumun sitotoksik potansiyeli MTT yöntemi ile belirlenmiştir. Daha sonra transwell sisteminde üst membrana THP-1 orjinli makrofaj hücreleri, alt tabakasına MDA-MB-231 hücreleri ekilmiştir. Transwell sisteminde indüklenmeyen(M0), LPS(M1) ve IL-4(M2) ile farklılaştırılmış makrofaj hücreleri kanser hücre lizatı, oleuropein, QS-21 ve alum eklenerek 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda makrofaj hücrelerinde FITC-CD86, FITC-CD11b, FITC-CD163 ve PE-CD80 antikorları ile boyanarak makrofaj polarizasyonuna etkileri akan hücre ölçer cihazında belirlenmiştir. Ayrıca MDA-MB-231 kanser hücreleri üzerine etkisi ise FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit kullanılarak akan hücre ölçer cihazında analiz edilmiştir. Makrofajların süpernatantlarında IL-6, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β ve IL-10 sitokin miktarlarını ELISA ile belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmada elde edilen veriler ışığında tüm çalışma gruplarında CD11b ekspresyonu %99 oranında olduğu belirlenmektedir. LPS ile indüklenen gruplarda M1 polarize makrofaj belirteci CD86 ve CD80 ekspresyon seviyeleri artmaktadır. Kanser hücre lizatı, oleuropein, QS-21 ve alum eklenen gruplarda ise CD80 ekspresyonu indüklenmeyen ve LPS ile indüklenen gruplarda en yüksek ekspresyon seviyesinde olduğu saptanmıştır. M2 polarize makrofaj belirteci olan CD163 ekspresyon seviyeleri genel olarak tüm gruplarda artmaktadır. IL-6, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β ve IL-10 sitokin miktarları LPS ile indüklenen gruplarda arttığı saptanmaktadır. Oleuropein anti-enflamatuar etki gösterirken alum adjuvanı pro-enflamatuar etki göstermektedir. MDA-MB-231 hücrelerinin üzerine en yüksek apoptotik etkinin ise maddelerin birlikte kullanıldığı grupta belirlenmektedir.

Sonuç: Yapılan çalışma sonunda kullanılan oleuropein, QS-21 ve alumun kanser mikroçevresinde makrofajların M1 ve M2 polarizasyonunda etkili olduğu, oleuropeinin makrofajların polarizasyonlarını etkilediği ve anti-enflamatuar etki gösterdiği ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Makrofaj polarizasyonu, Kanser, Mikroçevre, Oleuropein, QS-21, Alum adjuvanı

Doğal Bağışıklık

SS-21-01

SEPSİS VE KASPAZ-11 ENFLAMAZOMU: HÜCRE OTONOM BAĞIŞIKLIKTA YENİ DÜZENLEYİCİ MEKANİZMALAR**Elif Eren, Salimata Bagayoko, Pierre-Jean Bordignon, Audrey Hessel, Etienne Meunier**

French National Center for Scientific Research (CNRS)- Institute of Pharmacology and Structural Biology (IPBS)

Amaç: Kaspaz-11 enflamazomu Gram-negatif bakterilerin duvarında bulunan lipopolisakkaridleri (LPS) doğrudan tanı ve hücre otonom bağışıklığını tetikler. Gasdermin D'ye bağlı enflamatuar hücre ölümü (veya diğer adı ile piroptoz) bakterilerin replikasyonu nişini yok ederken, NLRP3 enflamazomu aktivasyonu sonucu salınan IL-1 β sitokini enfeksiyonun diğer immün hücreler yardımı ile temizlenmesini sağlar. Evsahibi organizma için faydalı olan bu görevinin yanı sıra, Kaspaz-11 enflamazomunun aşırı çalışması, ölümcül olabilen sepsise yol açmaktadır. Yüksek dozda LPS enfeksiyonu ile indüklenen sepsis modelinde, vahşi genotipli fareler kısa sürede hayatını kaybederken, Kaspaz-11 nakavt farelerin sepsise karşı dirençli olması bunun en iyi göstergesidir. Tüm bu bilgiler ışığında, Kaspaz-11 enflamasyonunun düzenlenmesinin doku homeostazisi için büyük önem taşıdığı anlaşılmaktadır. Fakat kontrol mekanizmaları henüz bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı, Kaspaz-11'e bağlı sepsisi düzenleyen yeni proteinleri karakterize ederek bu yolağın işleyişini ortaya koymaktır.

Yöntem: Kaspaz-11 yolağında görev alan yeni proteinler bulmak için fare kemik iliğinden türemiş primer makrofajlarda (mBMDM) siRNA taraması yapılmıştır. Bulunan gen için nakavt fareden alınan primer makrofajlarda Kaspaz-11 enflamazom yolağı test edilmiştir. Boyama, kütle spektrometrisi gibi çeşitli tekniklerle moleküler mekanizma tespit edilmiştir. Son olarak, nakavt farelerde sepsis modeli ile bu proteinin canlıda sepsise olan etkisi araştırılmıştır.

Bulgular: siRNA taraması ile Irgm2 geninin baskılanmasının piroptoz, IL-1 β salınımı ve Kaspaz-1 ve Gasdermin D proteinlerinin kesiliminde artışa ve dolayısı ile Kaspaz-11 yolağının daha fazla tetiklenmesine yol açtığı bulunmuştur. Bu fenotip, Irgm2 nakavt farelerden alınan primer makrofajlarda da doğrulanmıştır. Kütle spektrometrisi Irgm2 proteininin Gate-16 proteini ile etkileşerek Kaspaz-11 yolağını baskıladığını göstermiştir.

Sonuç: Bilinen diğer enflamazomlarda olduğu gibi, Kaspaz-11 enflamazomunun fonksiyon bozukluğu hastalıklara yol açmaktadır. Çalışmamız Kaspaz-11 yolağına bağlı hücre otonom bağışıklığını düzenleyen iki yeni protein ortaya koymuştur. Bu bulgular, Kaspaz-11 ve sepsisin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasını sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kaspaz-11, Sepsis, Lipopolisakkarid, NLRP3, Piroptoz, Interferon

B Hücreleri

SS-21-02

İNSAN B HÜCRELERİNDE TH1 KUTUPLAŞTIRICI SİTOKİNLERİ IL-12 VE IFN-GAMMA'NIN ANTİJEN SUNUMUNDA GÖREV ALAN CIITA, LMP2 VE TAP1 MOLEKÜLLERİNİN EKSPRESYONLARINA ETKİSİ

Deniz Duralı

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji BD, İstanbul

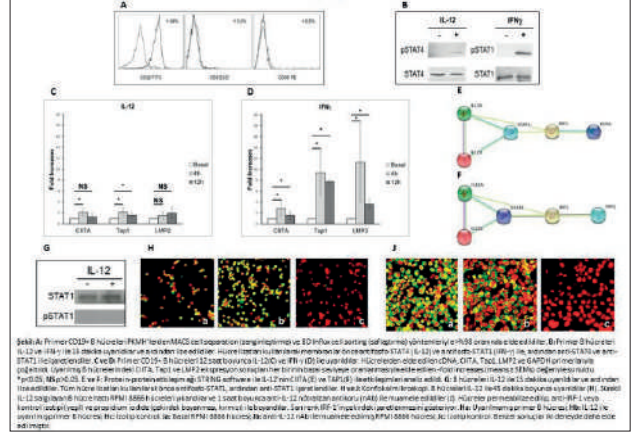
Amaç: B hücreleri, salgıladıkları sitokinlerle ve antijen sunumuyla T hücre yanıtını etkilemektedirler. B hücreleri çevrelerindeki sitokinli ortama bağlı olarak efektör (Be)1, Be2 ve düzenleyici B hücreleri gibi alt gruplara farklılaşmanın yanı sıra, antijen sunum mekanizmaları da etkilenebilir. Sunulan çalışmanın amacı, insan B hücrelerinde, Th1 kutuplaştırıcı sitokinleri olan IL-12 ile IFN- γ 'nın CIITA, TAP1 ve LMP2 ekspresyonlarına olan etkilerini incelemektir.

Yöntem-Gereçler: Sağlıklı bireylerin periferik venöz kanlarından yüksek oranda saf B hücreleri elde edildi. Western Blot: Hücreler IL-12 ve IFN- γ ile 15 dakika uyarıldılar. Membranlar önce antifosfo-STAT4/antifosfo-STAT1, ardından anti-STAT4/anti-STAT1 ile işaretlendiler. Kantitatif PCR: 12 saat boyunca rhIL-12 ve rhIFN- γ ile uyarılan B hücrelerinde TAP1, LMP2, CIITA cDNA düzeyleri belirlendi. Konfokal mikroskopisi: Birincil B hücreleri 45-dakika IL-12 ile, RPMI 8866 B hücre hattı 1-saat nötralizan anti-IL-12 antikoruyla muamele edildiler, ardından anti-IRF-1 ve propidiyum iyodit ile işaretlendiler.

Bulgular: B hücrelerinde uyarım sonucu IL-12 ile STAT4, IFN- γ ile STAT1 aktive oldu. Bu sonuçlar her iki sitokinin de primer B hücrelerinde biyolojik olarak etkin olduğunu gösterdi. IL-12, B hücrelerinde CIITA (4-saatlik uyarım; $P < 0,01$) ile TAP1 (12-saatlik uyarım; $P < 0,05$) ekspresyonlarını anlamlı olarak arttırdı. Buna karşın LMP2 ekspresyonuna etkisi bulunamadı. IFN- γ ise B hücrelerinde, 12-saatlik uyarım boyunca CIITA ($P < 0,05$), TAP1 ($P < 0,001$) ve LMP2 ($P < 0,05$) ekspresyonlarını anlamlı olarak arttırdı. İn silico STRING software analizi, IL-12-uyarım CIITA ile TAP1 ekspresyonlarının IRF-1-bağımlı olduğunu gösterdi. Konfokal mikroskopisi sonuçları IL-12 ile uyarılan B hücrelerinde IRF-1'in çekirdeğe göç ettiği saptandı. Sürekli IL-12 sentezleyen RPMI 8866 B hücrelerinin nötralizan anti-IL-12 antikoruyla kültürü sonucunda, IRF-1'in bazal seviyede bulunan çekirdek lokalizasyonu anlamlı olarak azaldı.

Sonuçlar: Deneyler, B hücrelerinde IL-12'nin, antijen sunum yollarında etkili olan transkripsiyon faktörü IRF-1 aracılığıyla, CIITA ve TAP1 ekspresyonlarına yol açan olayları başlattığını göstermektedir. Ancak, ekspresyonların geçici olması IL-12'nin tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Buna karşın IFN- γ 'nın B hücrelerinde CIITA, TAP1 ile LMP2 ekspresyonlarını tüm deney boyunca anlamlı olarak, büyük ihtimalle STAT1 aracılığıyla, arttırdığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: B hücreleri, interlökin-12, İnterferon-gamma, antijen sunumu, Transkripsiyon faktörü



Şekil 1. İnsan B hücrelerinde Th1 kutuplaştırıcı sitokinleri IL-12 ve IFN-gamma'nın antijen sunumunda görev alan CIITA, LMP2 ve TAP1 moleküllerinin ekspresyonlarına etkisi

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

SS-21-03

İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRÜSÜ (HIV) İLE ENFEKTE HASTALARDA İMMÜN YANITIN CİNSİYET İLE İLİŞKİSİ

Gülçin Şahingöz Erdal¹, Nilgün Işıksaçan², Pınar Kasapoğlu³, Ramazan Korkusuz⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji, İmmünoji

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya, İmmünoji

³Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İmmünoji

⁴Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Amaç: Dünya çapında yaklaşık 36 milyon kişi insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte. Cinsiyet farklılıkları birçok hastalığın sıklığını ve seyrini etkilemektedir(1). Amacımız HIV ile enfekte hastalarda cinsiyet dağılımını görmek ve cinsiyet ile immün yanıtın ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya, 2018 yılında hastanemizde takip edilen HIV ile enfekte hastalar dahil edildi. Hastalar tedavi ile HIV RNA'sı negatifleşmiş olanlar (grup1) ve HIV RNA'sı pozitif hastalar (grup2) olarak 2 gruba ayrıldı.

İmmün sistemi etkileyecek hastalığı olanlar, malignitesi olanlar, östrojen progesteron ya da androjen ihtiva eden hormon tedavisi alanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar ve immün sistemi etkileyecek ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

HIV RNA(ribo nükleik asit) analizi polimeraz zincir reaksiyonu(PCR) yöntemiyle, CD3, CD4, CD8 analizi flowsitometrik yöntemle çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 68'i kadın 549 hasta dahil edildi. 305 hastanın (45'i kadın %14,75) uygun antiretroviral tedavi sonrası HIV RNA'sı negatifti. 224 hasta (23'ü kadın %9,43) henüz tedavi almamış ya da tedavisi tamamlanmamıştı ve HIV RNA'sı pozitifiti.

1. grupta kadın ve erkek hastaların CD4/CD8 oranını karşılaştırdığımızda kadınlarda $0,71 \pm 0,56$ olup erkeklerden daha düşüktü ($0,82 \pm 0,9$). 2. Gruptaki hastalarda da durum benzerdi, kadınlarda CD4/CD8 oranı $0,58 \pm 0,47$ olup erkeklerden daha düşüktü ($0,93 \pm 6,64$).

Premenapozal kadınlarda ($p=0,045$, $r=-0,542$) ve erkeklerde (≤ 45 yaş $p=0,0001$, $r=-0,486$, >45 yaş $p=0,001$, $r=-0,447$) HIV RNA ile CD4/CD8 oranı arasında negatif yönlü anlamlı ilişki olduğu görüldü. Postmenapozal kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte HIV RNA ile CD4/CD8 oranı arasında pozitif yönlü bir ilişki görüldü ($p=0,831$, $r=0,083$). (Tablo)

HIV RNA pozitif hastalarda RNA miktarını karşılaştırdığımızda kadınlarda RNA median değeri erkeklerden daha düşüktü (433, 655). **Sonuç:** HIV-1 enfeksiyonunda, klinik araştırmalar, kadınlarda aynı viral replikasyon seviyesi için erkeklerle karşılaştırıldığında daha hızlı hastalık ilerlemesi ve daha güçlü bağışıklık aktivasyonu ve aynı zamanda primer enfeksiyon sırasında kadınlarda ilk viremi kontrolünün daha iyi olduğunu göstermiştir. Bizim hasta popülasyonumuzda; kadınlarda %66,17 (n:45) viremi kontrolü sağlanıp HIV RNA negatifleşirken erkeklerde bu oran %54,05 (n:260) olup bu çalışmalar ile benzerdir (2-6).

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet, İmmün yanıt, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)

Tablo 1. Kadın ve erkeklerde 45 yaş altında ve üzeri olanlarda HIV RNA düzeyi ile CD4/CD8 ilişkisi. (HIV RNA Pozitif Olgularda)

	Kadın		Erkek	
	45 yaş ve altı	45 yaş üzeri	45 yaş ve altı	45 yaş üzeri
CD4/CD8	r	-0,542	-0,486	-0,447
	p	0,045	0,000	0,001
	n	14	165	56

Spearmen Korelasyon analizi

Tümör İmmünolojisi

SS-21-04

PANKREAS KANSERİNDE MUC1, MUC4, MUC16 MOLEKÜLLERİ İLE TREG HÜCRELERİ VE EPİTELYAL-MEZENKİMAL TRANSİZYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

İşinsu Melis Göçer¹, Gonca Özgün², Handan Özdemir², Füsün Özmen¹

¹Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş-Amaç: Pankreas kanseri, artmış invazyon ve metastaz kapasitesine sahip sağkalımı düşük bir kanserdir. Transmembran mün ekspresyonlarının tümör dokuda arttığı, Epitelyal Mezenkimal Transizyon (EMT)'unun da tümör invazyonunu indüklediği bilinmektedir. Tümör mikroçevresinde bulunan Treg hücreleri ise immünsüpresif bir ortam oluşturarak tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışını kolaylaştırır. Çalışmamızda transmembran münlerin (MUC1, MUC4, MUC16) ve EMT moleküllerinin (E-Kaderin, N-Kaderin, TWIST) ekspresyon düzeyleri ile mikroçevrede bulunan FOXP3+ Treg hücreleri arasındaki ilişki ve bu moleküllerin ekspresyon düzeyleri ile klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Retrospektif olarak planladığımız araştırmaya 50 (18K) pankreas kanseri hastası arşiv dokuları dahil edildi. Analizler real-time PCR (Q-PCR) ve immünohistokimya (IHC) yöntemi ile yapıldı. Tümörlü dokudaki rölatif gen ekspresyon düzeyi 2- $\Delta\Delta C_t$ yöntemi kullanılarak hesaplandı. Verilerin TNM evresi, diferansiyasyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz gibi klinikopatolojik bulgular ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 69,7(40-94) olarak bulundu. Tümörde MUC1'in ekspresyon düzeylerinde belirgin bir fark izlenmedi MUC4 ve MUC16'nın gen ve molekül ekspresyon düzeyleri tümörlü dokuda normal dokuya göre artmış olarak saptandı ($p<0,05$) ve aralarında pozitif bir korelasyon bulundu ($p<0,001$).

FOXP3 gen ve molekül ekspresyonu tümörde anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$). Tümörde E-Kaderin gen ve molekül ekspresyon kaybı, N-kaderin ve TWIST ekspresyon artışı değerlendirildi ve 24 hastada (%48) EMT olduğu belirlendi. E-Kaderin ve TWIST'in tümörde gen ve molekül ekspresyon değişimi anlamlı bulundu ($p<0,05$). FOXP3 ve MUC16'nın tümörde artan ekspresyonu ile TNM evresi arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0,001$) ve ilk evrelerde bu genlerin yüksek ekspresyonu dikkat çekiciydi. EMT görülen hastalarda da FOXP3 gen ekspresyon düzeyi artış gösterdi.

Sonuç olarak pankreas kanserinde eksprese olan MUC16, FOXP3 ve EMT'ye ilişkin bulgularımız MUC16 ve Treg hücrelerinin EMT'yi destekliyor olabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte, onkogenin erken evrelerinde ekspresyonu artan bu genlerin, birbirleriyle olası ilişki mekanizmalarını açıklamaya yönelik yeni araştırmalar planlanabilir, bu mekanizmaların belirlenmesi yeni hedef moleküllerin belirlenmesinde rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: pankreas kanseri, transmembran münlerin, FOXP3, Treg, EMT

Tümör İmmünolojisi

SS-21-05

26S PROTEOZOM İNHİBİTÖRÜ BORTEZOMİBE DİRENÇLİ PROSTAT HÜCRE HATTI VE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Ertan Kanbur¹, Emrah Tümer², Ferah Budak¹, Azmi Yerlikaya²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Kütahya

Giriş: Proteozom, hücrelerdeki proteinlerin %80'den fazlasının yıkımından sorumludur. Standart ve doku spesifik proteozomların yanında immüno-proteozomlar immün sistem hücrelerinde üretilmekte olup IFN- γ 'ya cevaben ifade edilmektedirler. Proteozom hücre içine giren yabancı antijenlerin yıkılarak MHC Sınıf I kompleksi tarafından hücre yüzeyinde sunulmasında görev alır. Bortezomib, multiple miyeloma (MM) tedavisinde 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır, ancak tedavi sürecinde direnç gelişmektedir. Proteozom inhibitörlerinin solid tümörler üzerindeki etkileri de umut vaat etmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı bortezomibe dirençli prostat PC3 hücre hattı modelinde direnç mekanizmalarını moleküler düzeyde araştırmaktır.

Yöntem: Bortezomibe dirençli hücre hatları 80 nM'a kadar 6 ay boyunca kademeli doz artırımı ile elde edilmiştir (Yerlikaya ve Okur 2020). WST-1 metodu ile ilaç IC50 değerleri hesaplanmıştır. 3D sferoid hücre kültürü %1 agaroz kaplı 96 kuyucuklu pleyt üzerinde çeşitli ilaç konsantrasyonlarında gerçekleştirilerek 15 gün boyunca fotoğraflanmıştır. Çeşitli konsantrasyonlarda 24 saat muamele edilen hücreler etidium bromide ve acridine orange boyaması ile floresan mikroskopunda görüntülenmiştir. Erk1/2 proteininin total ve fosforile olmuş formları Western blot yöntemi ile incelenmiştir.

Bulgular: Dirençli hücreler (IC50: 346 nM) parental hücrelere (IC50: 32,8 nM) göre 10,5 kat daha dirençlidir. 3D sferoid kültüründe parental hücreler 20 nM ilaç konsantrasyonunda sferoid oluşturamazken dirençli hücreler tam bir sferoid oluşturabilmektedirler. Dirençli hücrelerin sağ kalımının daha fazla olduğu acridine orange/etidium bromide çift boyama ile gösterilmiştir. Western blot sonucunda parental ve dirençli hücreler karşılaştırıldığında

24 saat sonucunda total ERK1/2 proteini değişmezken fosforile olmuş Erk1 proteinin parental hücrelerde bortezomib konsantrasyonuna bağlı şekilde arttığı gözlenmiştir.

Sonuç: Ön bulgularımız bortezomibe dirençli hücre hattı modelinde Erk1 fosforilasyonunun parental hücreye göre daha az arttığını göstermektedir. İleriki çalışmalarımızda bu ön veriler teyit edilecektir ve anti-apoptotik proteinlerin ekspresyon düzeyleri araştırılacaktır.

*Bu çalışma TÜBİTAK 1002 Programı 119Z145 No'lu proje tarafından desteklenmektedir.

Kaynaklar

Yerlikaya, A., Okur, E. An Investigation of the Mechanisms Underlying the Proteasome Inhibitor Bortezomib Resistance in PC3 Prostate Cancer Cell Line. Cytotechnology, 72 (1), 121-130, 2020.

Anahtar Kelimeler: İlaç direnci, proteozom inhibitörleri, bortezomib, prostat kanseri

B Hücreleri

SS-21-06

İNSAN B HÜCRELERİNDE B HÜCRE RESEPTÖRÜ ARACILI PD-L1 İFADESİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI VE BU İFADENİN DÜZENLEYİCİ ROLÜ

Deniz Duralı¹, Oğuzhan Köse¹, Emre Vatandaşlar¹, Akif Turna²

¹SABİTA, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul

²Göğüs Cerrahisi AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul

Amaç: Deneysel çalışmalar, B hücrelerinin tümör patogeneğinde, salgıladıkları sitokinler haricinde, eksprese ettikleri PD-1/PD-L1 molekülleri aracılığıyla da immünomodülatör etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, PD-1/PD-L1'in ekspresyon mekanizmaları insan B hücrelerinde hâlihazırda tam olarak bilinmemektedir. Çalışmanın amacı, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) mikroçevresinde yer alan B hücrelerinde PD-1/PD-L1 ifadesi karakteristiklerini ve söz konusu moleküllerin insan B hücrelerindeki ifadelerinin mekanizmalarını incelemektir.

Yöntem-Gereçler: KHDAK'li hastalarda yapılan cerrahi ile elde edilen tümör dokusu (TD), tümör dışı sağlıklı akciğer dokularından (SD), mediastinal lenf düğümlerinden (mLD) ve periferik venöz kanlardan (PK) elde edilen B hücrelerinde ex vivo olarak PD-1, PD-L1 ve CD28 ekspresyonları akan hücre ölçer (FACS) yöntemiyle analiz edildi. PD-L1 ekspresyonunun moleküler mekanizmaları sağlıklı bireylere ait periferik mononükleer hücrelerden (PMNH) saflaştırılan B hücrelerinde in vitro uyarımlarından sonra da irdelendi. B hücrelerinin T hücre proliferasyonuna etkisi ve bu etkinin PD-L1 ekspresyonu ile korelasyonunun incelenmesi için eş kültür deneyleri gerçekleştirildi.

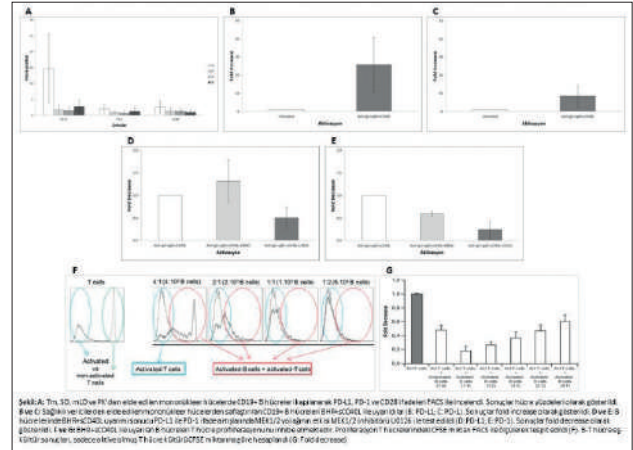
Bulgular: Sonuçlar TD-B hücrelerinde SD-B, mLD-B ve PK-B hücrelerine oranla, anlamlı olarak daha yüksek PD-L1 ekspresyonu bulunduğunu gösterdi ($P<0,033$; $P<0,033$; $P<0,044$). PD-1 ve CD28 ekspresyonları açısından TD-B, SD-B, mLD-B ve PK-B hücreleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (PD-1 için sırasıyla: $P<0,578$; $P<0,090$; $P<0,268$; CD28 için sırasıyla: $P<0,290$; $P<0,137$; $P<0,073$).

PMNH kaynaklı B hücrelerinde BHR+sCD40L uyarımının PD-L1 ve PD-1 ifadelerini 25 ve 8 kat artırdığı saptandı ($P<0,005$; $P<0,003$). MEK1/2 inhibitörü uygulanan BHR+sCD40L ile uyarılan B hücrelerinde PD-L1 ve PD-1 ifadeleri inhibitör uygulan-

mamışlara göre yaklaşık 2 ve 5 kat azaldı ($P<0,001$; $P<0,003$). BHR+sCD40L ile uyarılan B hücreleri T hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Bu inhibisyonun PD-L1 ifade artışıyla korelasyon göstermektedir.

Sonuçlar: Bulgular B hücrelerinde tümör dokusuna spesifik PD-L1 ifade eden bir alt-grubun varlığına işaret etmektedir. BHR+sCD40L ile uyarılan B hücreleri T hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Bu inhibisyonun PD-L1 aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, çalışmamızda, tümörü infiltre eden PD-L1+ B hücrelerinin tümöre karşı bağışıklığı baskılamada rol oynadığı düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: B hücresi, NSCLC, PD-L1, B hücre reseptörü



Şekil 1. İnsan B hücrelerinde B hücre reseptörü aracılı PD-L1 ifadesinin moleküler mekanizmaları ve bu ifadenin düzenleyici rolü

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

SS-21-07

COVID-19 KONVELASAN PLAZMA ÖRNEKLERİNDE SARS COV-2'YE KARŞI NÖTRALİZAN AKTİVİTENİN ANALİZİ İÇİN PSÖDOVİRÜS TABANLI TEST GELİŞTİRİLMESİ

Cevriye Pamukcu¹, Elif Çelik¹, Ebru Zeynep Ergün², Zeynep Sena Karahan², Canan Eren³, Uluhan Şili³, Hüseyin Bilgin³, İlke Süder², Barış Can Mandacı², Baran Dingiloğlu⁴, Özge Tatlı⁴, Gizem Dinler Doğanay⁴, İsmail Cinel³, Safa Barış³, Nesrin Özören², Tolga Sütü²

¹Sabancı Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

²Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, COVID-19 tedavisinde kullanılan konvelasan plazma (KP) örneklerinin SARS-CoV-2'ye karşı nötralizan aktivitesinin belirlenmesi için Biyogünvelik Seviyesi 2 (BSL2) düzeyinde kullanılacak psödovirüse dayalı bir test geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: SARS-CoV-2 yüzey proteini Spike ifadesi için pTwist-EF1-Alpha-nCoV-2019-Spike vektöründen elde edilen Spike dizileri (D614G mutasyonu varlığında ve yokluğunda) CMV promotör bulunan plazmidde klonlandı. Psödovirüs üretimi için, yeşil floresan protein (GFP) kodlayan LeGO-G2 transfer plazmid; paketleme plazmidleri ve bu çalışma kapsamında hazırlanan

Spike plazmidleriyle birlikte 239FT hücrelerine transfekte edilerek süpernatant toplandı. Süpernatant içinde bulunan psödovirüs miktarının ölçülebilmesi için genetik modifikasyon yoluyla hazırlanan 293FT-ACE2 hücrelerinin farklı dilüsyonlarda virüse maruz bırakılmasından 3 gün sonra GFP ifade eden hücre miktarı akım sitometrisi ile ölçüldü.

COVID-19 hastalığını atlattığı ve plazma donasyonu için başvuran, Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 immün plazma tedarikinde belirlenen kriterlerini sağlayan toplam 16 donörden plazma örneği alındı. Plazmalardaki SARS-CoV-2'ye karşı antikor miktarı semi-kantitatif test ile ölçüldü. GFP kodlayan psödovirüs varyantlarının 293FT-ACE2 hücrelerini enfekte edebilme verimliliği, 1:20'den 1:20.000'e değişen farklı plazma dilüsyonları varlığında ölçülerek nötralizasyon aktivite karakterize edildi.

Bulgular: Bulgularımız, KP örneklerinde donörler arası büyük farklılıklar olduğunu ve nötralizasyon aktivitesi ile SARS-CoV-2 antikor testi sonuçlarının her zaman uyumlu olmadığını ortaya sermiştir. Test edilen 16 KP örneğinden 7 tanesinde anlamlı bir nötralizasyon aktivitesi gözlemlenmemiştir. Literatüre göre hastalığı hafif atlatan kişilerde gelişen antikor yanıtının da düşük olduğu bilinmektedir. Bu çalışma kapsamındaki donörlerden sadece bir tanesinin hastaneye yatacak derece etkilenmiş olduğu düşünüldüğünde nötralizasyon aktivitesinin düşük çıkması normal görünse de yeterli sayıda ve dağılımda örnek toplanmadığı için bu konuda analiz henüz yapılamamıştır.

Sonuç: Psödovirüse dayalı bir nötralizasyon testinin ELISA veya benzeri yöntemlerle virüse spesifik antikorların ölçülmesine kıyasla en üstün özelliği, antikorların fonksiyonel etkilerini de karakterize edilebilecek olmasıdır. KP örneklerindeki nötralizasyon aktivitesi farklı düşünülürse, virüse özgül antikorların fonksiyonel aktivitelerini belirleyecek olan nötralizasyon testlerinin kullanılması KP tedavisinin klinik başarısını artıracak bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, konvelasan plazma, SARS-CoV-2, psödovirüs,

prediktif değerini belirleyerek; IDO'nun COVID-19 prognozunda etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: IDO-1 düzeylerinin hasta (n=150) ve kontrol serumlarında (n=30) saptanması için ticari ELISA kiti kullanıldı. SNP çalışılan DNA örnekleri, COVID-19 hastası 40 kişi ve sağlıklı 52 kişilik popülasyondan elde edildi. IDO gen polimorfizmleri PCR ve melting-curve analizi ile floresans rezonans enerji transferi (FRET) prob çiftleri kullanılarak LightCycler® 480 sisteminde saptandı. COVID-19 PCR sonucu pozitif olan hasta ve sağlıklı kontrol örneklerinde ELISA yöntemiyle IL-6, TNF- α , IL-17a, INF, IL-10, IL-4 sitokin düzeylerine bakılarak, hasta grubunun kan değerleri ve IDO-1 serum düzeyleri ile korelasyonları incelendi.

Bulgular-Sonuç: IDO-1 (rs7820268) SNP'si ve IDO-2 (rs4503083) SNP'si için sağlıklı ve hasta popülasyonları karşılaştırıldığında; IDO-1 alel frekanslarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık tespit edilirken, IDO-2 alel frekanslarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Alel frekanslarının analizi, rs7820268 C alel frekansının, sağlıklı kontrollere göre COVID-19 hastalarında anlamlı derecede daha yaygın olduğunu gösterdi. (%52,5'ya karşı %26,92, p: 0.012) Odds Ratio (OR) değerleri; rs7820268=3 ve rs4503083=0,42 bulunmuştur. Hasta ve sağlıklı grup arasında yapılan ELISA değerlendirmelerine göre, serum düzeyinde bakılan pro-inflamatuar sitokinler (IL-6, TNF- α) ile IDO-1 konsantrasyonları arasında belirgin olarak negatif yönlü korelasyonlar görülmüştür. Çalışmanın önemini desteklemek için, diğer popülasyon grupları üzerinde ve daha yüksek sayıda olgu sayısı ile çalışmalar yapılmalıdır. Bu sonuçlar, IDO genindeki polimorfizmlerin COVID-19'a yakınlığı etkileyebileceğini ve hastalığı gelişme riskini artırabileceğini, IDO'nun fonksiyonel olarak COVID-19 patogenezinde etkin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, enfeksiyon, IDO, indoleamine 2-3-dioxygenase, SNP

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

SS-21-08

COVID-19'DA IDO POLİMORFİZMİ IDO'NUN HASTALIK PATOGENEZİNDEKİ MUHTEMEL ROLÜ

Mert Karaca¹, **Gözde Arslan**¹, **Diğdem Yöyen Ermiş**¹, **Salih Haldun Bal**¹, **Esra Kunt Özarslan**², **Fahir Özkalemkaş**³, **Aslı Ceren Macunluoğlu**⁴, **Ferah Budak**¹, **Halis Akalın**⁵, **Haluk Barbaros Oral**¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

³Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

⁴Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Giriş-Amaç: Kinürenin yolağı boyunca triptofan yıkılmasının, viral enfeksiyonlar, immün toleransın kırılması ve immünolojik işlev bozukluğu gibi çeşitli patolojik süreçlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Triptofan yıkım yolağında görev alan IDO (indoleamine 2-3-dioxygenase) immünmodülatör olarak önemli bir role sahiptir. IDO polimorfizmleri inflamatuvar epizodlarda etkilidir. Bu çalışmada hasta ve sağlıklı gruplar arasında çeşitli sitokinler ve IDO konsantrasyonlarının bakılması; IDO-1 ve IDO-2 ile ilişkili belirlediğimiz SNP'lerin (sırasıyla rs7820268 ve rs4503083)

SS-22-01

MYASTHENİA GRAVİS ALT TIPLERİNDE SİTOKİN PROFİLİ

Merve Çebi¹, **Gizem Engin Güllü**², **Onur Akan**², **Serap Üçler**², **Güher Saruhan Direskeneli**¹

¹İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Amaç: Myasthenia gravis(MG), nöromusküler bileşkedeki yapısal proteinlere karşı otoantikorla gelişen otoimmün bir hastalıktır. Hastaların büyük kısmında asetilkolin reseptör (AChR) proteinine karşı antikor oluşmaktadır (AChR-MG). Timus patolojilerinin eşlik edebildiği bu hastaların bir kısmında timusta timoma görülmektedir ve bu hasta alt grubunda (TAMG), AChR antijenine karşı otoantikor bulunmaktadır. AChR ve diğer hastalıkla ilişkili diğer antijen olan MuSK otoantikoru varlığı gösterilemeyen, fakat klinik olarak MG tanısı almış hastalar ise seronegatif MG (SN-MG) olarak tanımlanmaktadır. MG patogenezinde antikor üretiminin düzenlenmesinde Th1 ve Th17 ilişkili sitokinlerin ön planda gösterilmektedir. Ancak MG alt tiplerinde özgün sitokinlerin rolü net açıklanamamaktadır. Çalışma MG hasta alt tiplerinde Th1 ve Th2 ilişkili sitokin profilini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışmaya klinik olarak MG tanısı almış hastalar dahil edildi. Çalışma grubu, AChR-MG (n=35), TAMG (n=22), SN-MG (n=7) hastası ve sağlıklı kontrolleri (n=20) içeriyordu. AChR-MG hastaları başlangıç yaşlarına göre erken başlangıç

lı (EOMG;>50, n=16) ve geç başlangıçlı (LOMG;>50, n=19) olarak iki gruba veya klinik olarak jeneralize ve oküler olarak iki gruba ayrılarak ayrıca değerlendirildi. Serum sitokin seviyeleri insan Th1/Th2 panel kiti (Legendplex) kullanılarak boncuk yöntemi ile akım sitometride ölçüldü. IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IFN- γ ve tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) seviyeleri değerlendirildi.

Bulgular: TAMG hastalarının IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN- γ ve TNF- α seviyeleri sağlıklılara göre yüksekti. AChR-MG hastalarının sadece IL-4 seviyesi sağlıklılara göre yüksek olduğu görüldü. Jeneralize MG hastalarının oküler MG hastalarına göre IL-6, IFN- γ ve IL-4 seviyeleri artmıştı.

Sonuç: TAMG hastalarının AChR-MG ve SN-MG hastalarına göre Th1 ve Th2 sitokin profilinin yüksek olması bu alt grubun MG gelişiminde farklı patogeneze sahip olduğunu düşündürmektedir. IL-4 sitokinin TAMG ve AChR antikor pozitif hastalarda artışı ise bu sitokinin otoantikor üretimiyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Jeneralize hastalardaki artan IL-6, IFN- γ ve IL-4 sitokin seviyelerinin klinik seyirde rol oynayabileceğini akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Myasthenia gravis, otoantikor, sitokin

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

SS-22-02

ALZHEİMER HASTALARINDAN ELDE EDİLEN POST-MORTEM FRONTAL KORTEKS ÖRNEKLERİNDE KATEPSİN Z EKSPRESYONU

Gürol Atar¹, Luke Martin², Athanasios Metaxas², Camilla Thygesen², Bente Finsen²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Disiplinlerarası Sinirbilimleri, Eskişehir

²University of Southern Denmark, Department of Molecular Medicine, Odense, Danimarka

Amaç: Alzheimer hastalığı (AD), beyin atrofisi, amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların birikimi, nöron ve sinaps kaybı ve kronik mikrogliyal reaksiyon gibi nöropatolojik bulgularla karakterizedir. Katepsinler, tüm beyin hücre tipleri tarafından eksprese edilen proteazlardır. Mikrogliyanın, çeşitli immün fonksiyonları destekleyen birkaç farklı katepsini eksprese ettiği ve salgıladığı iyi bilinmektedir. Bir lizozomal sistein proteazı olan katepsin Z (CtsZ), immün sistemi hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. Çalışmanın amacı, AD'den ve demanssız kontrollerden elde edilen post-mortem frontal korteks dokusunda CtsZ'nin bölgesel ve hücresele ekspresyonunu incelemektir.

Yöntem: Hollanda Beyin Bankasından temin edilen, Alzheimer ve kontrol grubundan (n = 7-12 /grup) elde edilen fresh frozen post-mortem frontal korteks dokuları (BA 46) kullanılmıştır. CtsZ, immünohistokimya ile tespit edilmiştir ve mikrogliya / makrofajlara olan kolokalizasyonunu değerlendirmek için CtsZ ve Iba1 için çift IHC kullanılmıştır. CtsZ immünoaktivitesi (IR) 0-4 arası bir ölçekte puanlanmıştır. Daha sonra, CtsZ IR dijitalleştirilerek ImageJ yazılımı kullanılarak ölçülmüştür. CtsZ proteininin ölçümü ELISA ile yapılmıştır.

Bulgular: AD ve demanssız vakalar arasında, CtsZ IR'nin kortekste kapladığı alanın yüzdesi açısından bir farklılık yoktur. Bu, her iki grupta yer alan çoğu beyin dokusundaki CtsZ'nin protein seviyelerinde ve nöronal ve glial CtsZ IR bulgularında gruplar arası fark olmadığını gösteren ELISA verileri ile uyumludur. CtsZ'nin immünoaktif perivasküler makrofajlarda skorlaması iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Amiloid plaklarla ilişkili olarak

mikrogliyal olarak ifade edilen CtsZ'yi yansıtan punktatlı CtsZ IR'nin, skorlama sürecine göre ($p < 0.0001$) AD'de demanssız vakalardan çok daha yüksek sıklıkta meydana geldiği gözlemlenmiştir. CtsZ'nin mikrogliyal ekspresyonu, AD'de aktif hale gelen Iba1 immünoaktif mikrogliya'da CtsZ'nin lizozomal benzeri cisimlere birlikte lokalizasyonu ile gösterilmiştir.

Sonuç: AD korteks dokularında amiloid plaklarla bağlantılı mikrogliyal hücrelerde CtsZ ekspresyonunda artış bulunmuştur. CtsZ ekspresyonu sadece mikrogliyalarda değil, aynı zamanda nöronlar ve perivasküler makrofajlar dahil olmak üzere diğer hücre tiplerinde de gözlenmiştir. AD patofizyolojisinde eksprese edilen CtsZ olmak üzere, hem nöronal hem de mikrogliya/makrofaj olarak eksprese edilen CtsZ'nin işlevini aydınlatmak için araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, Katepsin Z, Mikrogliya, Sistein Proteazlar

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

SS-22-03

ÜVEİT HASTALARINDA İNTERFERON-ALFA TEDAVİSİNİN NKT VE NK HÜCRE ALT GRUPLARINA ETKİSİ

Fehim Esen^{1,2}, Özlem Türkyılmaz², Veysel Aykut², Günnur Deniz¹, Halit Oğuz², Haner Direskeneli³, Esin Aktaş Çetin¹

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancair Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları AD, İstanbul, Türkiye

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Anti-viral ve anti-tümöral etkilere sahip tip-1 interferon molekülü olan interferon-alfa otoimmün üveitlerin tedavisinde (özellikle Behçet hastalığı) etkin bir tedavidir. Çalışmamızda üveit hastalarında interferon-alfa tedavisinin doğal öldürücü (NK) hücre ve NKT hücrelerine etkisi incelenmiştir.

Metod: Çalışmaya 5 üveit hastası (3 erkek, 2 kadın) ve 7 sağlıklı kontrol (3 erkek, 4 kadın) dahil edildi. Periferik kan örnekleri interferon-alfa tedavisi öncesi ve tedavinin 4. haftasında alındı. NKT ve NK hücre alt gruplarında immün kontrol noktası reseptörlerinden PD-1, CTLA-4, TIGIT, LAG-3 ve Tim-3 ekspresyonları akan hücre ölçer cihazında analiz edildi.

Bulgular: Hastalar ile kontrollerin yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. Üveit hastalarında aktif dönemde CD16brightCD56dim/-sitotoksik NK hücre oranının sağlıklı bireylere kıyasla, anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p=0.03$) ve bu farkın interferon-alfa tedavisi sonrasında kaybolduğu izlendi ($p=0.87$). Periferik kanda NKT hücre oranlarında ise anlamlı değişiklik izlenmezken, aktif dönemde bu hücrelerde CD69 ekspresyonunun sağlıklılara kıyasla anlamlı olarak yükseldiği ($p=0.017$) ve tedavi sonrasında bu farkın azalma eğiliminde olduğu saptandı. NKT hücrelerinde tüm immün kontrol noktası reseptörlerinin ekspresyonları sağlıklılar ile benzerken, tedavi sonrasında CTLA-4 ekspresyonunda anlamlı artış gözlemlendi ($p=0.018$). Sitotoksik NK hücrelerinde aktif dönemdeki hastalar ile sağlıklı kontrollerin immün kontrol noktası reseptör ekspresyonları benzerdi ve tedavi sonrasında da değişiklik saptanmadı. Ancak CD16negCD56dim/bright sitokin salgılayan NK hücrelerinde aktif hastalarda Tim-3 ekspresyonu sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek iken, tedavi sonrasında bu farkın kaybolduğu gözlemlendi. Diğer immün kontrol noktası reseptörlerinde ise fark saptanmadı.

Tartışma: İnterferon-alfa tedavisi aktif üveit hastalarında azalmış olan sitotoksik NK hücre düzeylerinde artışa neden olmuştur. Ayrıca NKT hücrelerinde immün baskılayıcı özellikleri olan CTLA-4 ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Tim-3 NK hücrelerinde (T hücrelerinden farklı olarak) aktivasyon ile ilişkilidir. İnterferon-alfa tedavisi aktif hastalarda sitokin salgılayan NK hücrelerinde artmış olan Tim-3 ekspresyonunu düşürmüş, sağlıklı kan seviyesine yaklaştırmıştır. Özellikle NK reseptör genleri ile ilişkisi bilinen Behçet hastalığının tedavisinde kullanılan interferon-alfa etki mekanizmasının açıklanması hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Üveit, interferon-alfa, PD-1, CTLA-4, TIGIT, LAG-3, Tim-3

NK/gama delta Hücreleri

SS-22-04

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİNİN NK HÜCRE VE NKP30, B7-H6, GAL-3, BAG-6 EKSPRESYON DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Büşra Aydın, Çiğdem Elif Çelik, Füsün Özmen

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş-Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML), farklı gelişim aşamalarında hematopoetik progenitor hücrelerin normalden daha fazla çoğalmasıyla karakterize edilen heterojen bir hastalıktır. AML gibi hematolojik malignitelerde doğal öldürücü (NK) hücre sayısı, fonksiyonu ve aktivitesini belirleyen reseptörlerin düzeyi prognoz açısından önemlidir. Bu çalışmada AML hastalarında NK hücre sayıları ile Nkp30 ve ligandlarının tedaviden ne düzeyde etkilendiği araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza 9 (5E) AML hastası ve 7 (4E) sağlıklı birey dahil edilmiştir. Yaptığımız çalışmalarda AML hastalarında total NK hücre yüzdesi, CD56bright, CD16+ ve CD16dim/negatif NK hücre alt gruplarının yüzdesi ve Nkp30 reseptörünün ekspresyon düzeyleri akım sitometri ile belirlenmiştir. Nkp30 ligandları olan B7-H6, GAL-3 ve BAG-6 serum düzeyleri ELISA ile ölçülmüştür. Bu parametreler hasta ve kontrol grubu, hasta tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupları olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: NK hücre yüzdesi kontrol grubunda, hasta grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuş, tedavi sonrasında ise azalma göstermiştir. NK hücre alt gruplarına bakıldığında, tedavi sonrasında CD56brightNK ve CD16dim/negatifNK hücre gruplarının arttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte CD16+ NK hücre sayısı hastalarda daha fazla olmakla birlikte tedavi sonrasında da sayılarında artış görülmektedir. NK hücrelerinde Nkp30 reseptörü ekspresyon düzeylerinin hasta grubunda kontrole göre daha düşük olduğu ve tedavi sonrasında da azaldığı tespit edilmiştir. Nkp30 reseptörünün inhibisyonuna neden olduğu bilinen B7-H6, BAG-6 ve GAL-3 ligandlarının çözünür formlarının serum konsantrasyonlarına bakıldığında, hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu, tedavi sonrasında ise değişim göstermediği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak hastalarının prognozu açısından NK hücrelerinin ve alt gruplarının dağılımı önemlidir ve bu dağılımlar tedavi sonrası değişim göstermektedirler. Nkp30+ NK hücre sayısının tedavi sonrası azalma göstermesi, AML hastalarındaki NK hücre aktivasyon kaybı nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: AML, B7-H6, BAG-6, GAL-3, NK hücreleri, Nkp30

Allerji ve İnflamasyon

SS-22-05

PROFESYONEL BULAŞIK MAKİNESİ DETERJANI VE PARLATICISININ CACO-2 GASTROİNTESTİNAL EPİTEL HÜCRELERİNDE BARIYER FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

İsmail Ögürlü¹, Ahmet Özen², Cezmi A. Akdiş¹

¹Zürich Üniversitesi, İsviçre Allerji ve Astım Araştırma Enstitüsü (SIAF), Davos, İsviçre
²Pediyatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Deterjanlar gibi çevresel maruziyetler bağırsak mikrobiyomunun yapısını değiştirebilir ve hastalıkların gelişimini etkileyebilir. Bulaşık makinesi deterjanları, belirlenmesi gereken oldukça toksik bileşenler içerir. Çalışmamızda, sodyum/potasyum metasilikat, potasyum hidroksit, potasyum karbonat ve sodyum hipoklorit içeren profesyonel bulaşık makinesi deterjanı ve alkali-kolalkoksilat, sitrik asit ve sodyum kükürsülfonat içeren parlaticinin gastrointestinal epitel hücrelerin sitotoksitesisi ve bariyer fonksiyonları üzerine etkilerini araştırdık.

Yöntem: Sitotoksitesite, flometrik laktat dehidrojenaz salınımı ve faz kontrast mikroskop görüntüleri ile değerlendirildi. Sıvı-sıvı Caco-2 hücre kültürü kurularak apikal kısma deterjan ve parlatici ayrı ayrı ve birlikte eklendi ve ardından 0, 24, 48 ve 72. saatlerde transepitelyal elektrik direnci (TER) ölçüldü. 72 saat sonra paraseleüller FITC Dekstran akış ölçüm deneyleri gerçekleştirildi. Sıkı bağlantı (TJ) bütünlüğünün ölçülmesi için okcludin, klauidin-1 ve ZO-1 immuno floresan boyamaları ve q-PCR deneyleri yapıldı.

Bulgular: Parlatici, 1:2500 ve 1:40000 (v/v) seyreltme konsantrasyonları arasında Caco-2 hücreleri üzerinde doza bağlı sitotoksitesite gösterdi. Bunun tersine, 1:250 (v/v) seyreltme konsantrasyonuna kadar deterjanın bu hücreler üzerinde sitotoksitesisi gözlenmedi. TER ölçümü ile deterjanın tüm konsantrasyonlarında hücre bütünlüğünde herhangi bir bozulma belirlenmedi, fakat parlatici 1:2500 konsantrasyonda 24 saat sonra TER'de dramatik bir düşüşe neden oldu. Ayrıca, parlatici 1:5000 ve 1:10000 konsantrasyonlarında 5 gün sonunda TER'de dramatik düşüş gösterdi. Aynı konsantrasyonlarda parlaticiye maruz bırakılan Caco-2 hücrelerinde artmış paraseleüller akış ile bozulmuş epitel bariyer işlevi belirlendi. Yine 1:2500 ve 1:20000 konsantrasyonları arasında parlaticiye maruz bırakılan Caco-2 hücrelerinde düzensiz ve tabakalı boyanmalar gözlemlendi. Bu konsantrasyonların okcludin, klauidin-1 ve ZO-1 mRNA'ları üzerine etkileri belirlendi.

Sonuç: Verilerimiz parlaticinin yüksek sitotoksitesite etkisinin olduğunu ve Caco-2 hücrelerinin bariyer bütünlüğünü doğrudan bozduğunu, fakat tek başına profesyonel bulaşık makinesi deterjanının bariyer bütünlüğü üzerinde toksik ve bozucu etkilerinin olmadığını gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Caco-2 epitel hücre, bulaşık makinesi deterjanı, parlatici, bariyer fonksiyonu

Allerji ve İnflamasyon

SS-22-06

SÜT İMMÜNÖTERAPİSİNDE YENİ HIPOALERJENİK KAZEİN ÜRÜNÜ GELİŞTİRİLMESİ

Duygu Yazıcı¹, Betül Büyüktiryaki², Noushin Zibandeh¹, Cansın Saçkesen²¹Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul, Türkiye
²Koç Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Besin alerjisi tedavisinde alerjik olunan besinin diyetten çıkarılması önerilir. Diyet ve alerjene yanlılıkla maruz kalma gibi zorluklar son yıllarda besin alerjisi tedavisine olan ilgiyi arttırmıştır. Oral immünoterapi (OIT) alerjinin günlük tüketilen doza ulaşılabileceği kadar belirli zaman aralıkları ile yavaşça artan dozlarla uygulanmasıdır. Fırınlanmış süt ürünleriyle yapılan immünoterapi güvenli görünmekle birlikte anafilaksi oluşabilmektedir. Bu nedenle fırınlanmış süttan daha az alerjeniteye sahip ve tolerans indükleyici özelliği olan hipoaalerjenik bir ürün geliştirilmesi inek sütü alerjisi tedavisine büyük katkı sağlayacaktır. Bu proje kapsamında amacımız ideal hipoaalerjenik bir ürün üzerine çalışmalar yapmaktır.

Yöntem: İlk olarak hipoaalerjenik ürün adayları oluşturulmuştur. Oluşan aday ürün ile birlikte kek, süt, yoğurt ve peynirden proteinler izole edilmiş ve total protein konsantrasyonu Bradford yöntemi ile belirlenmiştir. Tüm ürünler için protein içeriği ise SDS-PAGE ve Proteomiks analizler ile gösterilmiştir. Aynı zamanda Koç Üniversitesi Hastanesi Çocuk Alerji bölümüne başvuran süt alerjili hastalardan serum örnekleri toplanmıştır (n=8). Serumlar kullanılarak Western blotlama ve indirekt in-house ELISA ile süt spesifik IgE (sIgE) bağlanma deneyleri yapılmıştır (süt sIgE > 0.35 kU/ml).

Bulgular: Bradford analizi sonucunda tüm ürünler karşılaştırıldığında, toplam protein konsantrasyonu, hipoaalerjenik ürün adayında keke göre daha az bulunmuştur (p=0.0115). ImageLab (Biorad) programı ile yapılan bant yoğunluğu analizinde ise kazein bant yoğunluğunun hipoaalerjenik ürün adayında normal keke göre düşük olduğu görülmüştür (p=0.0217). Süt alerjili çocukların serumlarındaki süt sIgE'lerin yeni geliştirilmiş hipoaalerjenik ürüne bağlanma kapasitesinin normal keke göre düşük olduğu önce western blotlama (p=0.0273) ve daha sonra ise indirekt in-house ELISA (p=0.0078) yöntemleriyle gösterilmiştir.

Sonuç: Geliştirilen hipoaalerjenik ürün adayının alerjenitesinin düşüklüğü in vitro deneyler ile gösterilmiştir. Projemizin devamında geliştirilen ürün ile deri prik testi ve besin yükleme testi yapılarak ürüne karşı reaksiyon gelişip gelişmeyeceğine in vivo olarak değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: kazein, ELISA, hipoaalerjenik ürün, süt alerjisi, tolerans

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

SS-22-07

LRBA VE CTLA-4 EKSİKLİĞİ OLGULARINDA SOLUBLECD25 VE FOLİKÜLER T HÜCRE DÜZEYLERİ HASTALIK AKTİVİTESİNİ GÖSTERMEDE BAŞARILIDIR

Bengü Akçam¹, İsmail Ögürlü¹, Gamze Akgün¹, Dilek Başer¹, Nurhan Kasap², Ayça Kıyıkım², Şükrü Çekiç³, Gonca Hancıoğlu⁴, İlnur Kökçü⁴, Sevgi Bilgiç Eltan¹, Burcu Kocamış¹, Yasemin Kendir Demirkol⁵, Ercan Nain¹, Selime Özen⁶, Dilek Doğruel⁷, Neslihan Edeer Karaca⁸, Ayşe Şenay Şaşıhüseyinoğlu⁹, Murat Cansever¹⁰, Esra Özek¹¹, Derya Ufuk Altıntaş⁷, Çiğdem Aydoğmuş¹², Fatih Çelmeli¹³, Ferah Genel⁶, Nesrin Gülez⁶, Deniz Çağdaş Ayvaz¹⁴, İlhan Tezcan¹⁴, Yıldız Camcıoğlu², Ayşe Metin¹⁵, Alişan Yıldırım⁴, Şükrü Nail Güner¹⁶, Sevgi Keleş¹⁶, İsmail Reislı¹⁶, Necil Kütükçüler⁹, Sara S. Kılıç³, Elif Karakoç Aydın¹, Ahmet Özen¹, Safa Barış¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Samsun⁵Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları, İstanbul⁶SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları, İzmir⁷Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Adana⁸Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi Bilim Dalı, İzmir⁹Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa¹⁰Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Kayseri¹¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul¹²SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi Bilim Dalı, İstanbul¹³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Antalya¹⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara¹⁵Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara¹⁶Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Konya

Amaç: Primer immün yetmezlikler (PİY) tekrarlayan enfeksiyon bulgusu ile karakterize kronik bir hastalık grubudur. Gelişen genetik yöntemlerle birlikte PİY içerisinde immün disregülasyonla seyreden LRBA (lipopolysaccharide-responsive beige like anchor protein) ve CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) genlerinde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar tanımlanmıştır. İmmün sistemi baskılayıcı özellikteki CTLA-4 proteinin ve CTLA-4'ün hücredeki ifadesinde modülatör olarak görev yapan LRBA proteinin eksikliğine bağlı olarak artmış enfeksiyonlar, hipogammaglobulinemi, lenfoproliferasyon ve otoimmünite sık görülmektedir. Kötü seyir gösteren bu hastaların erken tanı alması ve tedavi edilebilmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada LRBA ve CTLA-4 eksikliği olgularında ortak görülen anormal regülasyona bağlı olarak artmış foliküler hücre (TFH, CD4+CXCR5+PD1+) ve solubleCD25 (sCD25) düzeyleri biyobelirteç olarak kullanılarak abatacept (CTLA-4 analogu) ilaç tedavisi öncesi ve sırasında ki hastalık aktivitesini yansıtmadaki rolleri araştırıldı.

Yöntem: Çok merkezli olarak yürütülen bu çalışmada sağlıklı kontrollerden ve LRBA ve CTLA-4 eksikliği hastalarından alınan tam kan örnekleri anti-CD4, -PD-1 ve -CXCR5 monoklonal antikorlarıyla işaretlenerek TFH oranları akan hücre ölçerinde değerlendirildi. LRBA eksikliği olgularında solubleCD25 ölçümü için bu moleküle özgü antikorlarla kaplanmış ELISA plakları kullanıldı.

Hastalar ileri dönük olarak 12 ay boyunca izlenerek tedavi öncesi ve sonrası TFH ve sCD25 düzeyleri değerlendirilerek hastalık aktivitesini göstermedeki rolleri araştırıldı.

Bulgular: Abatacept tedavisi öncesi LRBA ve CTLA-4 eksikliği hastalarında sağlıklı kontrollere göre TFH yüzde oranları ve TFH içerisindeki PD1 MFI değerlerinde önemli bir artış görüldü. Tedavi sonrası PD1 MFI değerlerine bakıldığında bu farkın azaldığı tespit edildi. Aynı zamanda ilaç öncesi LRBA eksikliği hastalarında solubleCD25 düzeylerinde artış görülürken, tedavi sonrası solubleCD25 düzeyinin ve kandaki foliküler hücre sayısının da önemli bir oranda azaldığı tespit edildi.

Sonuç: TFH yüzey boyaması ve solubleCD25 düzeyi ölçümünün klinik bulgularla birlikte kullanılması, LRBA ve CTLA-4 eksikliği hastalıklarının erken tanınmasına katkı sağlayabilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrasında izlenecek bu parametreler sayesinde hastalık kontrolü ve aktivasyonu hakkında bilgi elde edilebilecektir.

Bu çalışma TUBİTAK tarafından 217S847 ve 318S202'nolu projeleri ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmmün disregülasyon, LRBA eksikliği, Primer İmmün yetmezlik, solubleCD25, T foliküler hücre

Doğal Bağışıklık

SS-22-08

COVID-19 POZİTİF HASTALARDA MATÜR MONOSİT VE/VEYA NÖTROPİL ALT-TİPLERİ VE İMMATÜR PMN-MDSC, M-MDSC VE/VEYA E-MDSC-BENZERİ ALT-GRUPLARININ İNCELENMESİ VE HASTALIK DÜZEYİ İLE DEĞİŞİMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diğdem Yöyen Ermiş¹, Fatma Dombaz¹, Muhammed Ali Kızmaz¹, Abdurrahman Şimşek¹, Eren Çağan², Ali Asan², Mehmet Karaca¹, Onur Eteği¹, Mert Karaca¹, Gözde Arslan¹, İbrahim Ethem Pınar³, Salih Haldun Bal⁴, Vildan Özkocaman³, Fahir Özkalemkaş³, Emin Halis Akalın⁵, Ferah Budak¹, Haluk Barbaros Oral¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

²T.C. Sağlık Bakanlığı Bursa İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları/Hematoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

⁴Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi, Bursa

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

Giriş-Amaç: Viral patojenin eliminasyonunda pro-inflamasyon ve anti-inflamasyon çok önemli bir dengede devam etmekte olup, viral replikasyonun hızlı olması aracılı gerçekleşen güçlü inflamasyon yanıtlar doku hasarına sebebiyet verebilmekte ve daha çok miyeloid hücrenin alanına birikmesine neden olmaktadır. COVID-19 dahil birçok virüse karşı da verilebilen bu farklı immün yanıtlar neticesinde eğer efektif bir immün yanıt oluşabilir ve virüs elimine edilebilir ise, immün sistem eski homeostatik (veya bireyin virüs ile karşılaşmadan önceki) haline döner. Fakat, eğer uygun bir immün yanıt oluşturulamamış ise, klinik tablo ölümlere neden olabilen sitokin fırtınası, sepsis veya çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir. Bu çalışmada COVID-19 pozitif hastalarda bulunan miyeloid hücre kompozisyonunun hastalık seyri ile ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Method: COVID-19 pozitif hastaların periferik kanlarından tam kan, 1.077g/mL ficoll üstündeki faz ve 1.077g/mL ficoll altında kalan eritrosit fazı çalışıldı. Taşıdıkları yüzey

belirteçleri ve biriktikleri fazlar göz önünde bulundurularak miyeloid seriye ait hücreler karakterize edildi. Monositler, klasik monositler CD11b+CD33+CD66b-CD15-CD14+HLA-DR+; CD14 ve CD16 belirteçlerini farklı düzeylerde taşımalarına göre i) CD14++CD16- klasik, ii)CD14++CD16+ ara düzey (intermediate) ve iii) CD14+CD16++ klasik olmayan monositler olarak temelde üç ana grupta incelendi. Monositik MKBH'ler (M-MKBH) CD11b+, CD33yüksek, HLA-DR-, CD14+, yüzey belirteçleri ile; polimorfonükleer MKBH'ler (PMN-MKBH) CD66b+, CD11b+, CD33düşük, HLA-DR-, CD15- yüzey belirteçleri ile; erken aşama MKBH'ler (e-MKBH) CD33düşük HLA-DR-, CD66b- yüzey belirteçleri dikkate alınarak karşılaştırıldı. Tüm gruplarda lineage (CD3, CD19, CD20) belirteçleri kontrol edilerek, LIN- popülasyon kaplandı.

Sonuçlar ve Tartışma: Sağlıklı ve hasta çocuk bireyler kıyaslandığında, COVID-19 pozitif çocuklarda klasik monositler artış gösterirken, klasik olmayanlarda düşüş görülmüştür. Her iki grupta da iyileşme döneminde tekrar eski haline dönüş dikkat çekmektedir. Sağlıklı çocuklarda erişkinlere kıyasla PMN-MKBH sayısı yüksek olmakla beraber, pozitifliklik durumunda artış/azalış yönünde minimal farklılıklar görülmektedir. Erişkin hastalarda PMN-MKBH genel olarak artış göstermekle birlikte komplike olmayan grupta daha yüksek görüldü. Tüm bu veriler ışığında COVID-19 ilişkili immün yanıtlarda immatür hücrelerin yanı sıra matür/aktivatör hücrelerdeki artışının hastalık seyrinde pozitif etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

*Bu çalışma TUBİTAK COVID-19 özel 1001 projesi (Proje no:120S653) kapsamında desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, eMKBH, MKBH, M-MKBH, PMN-MKBH



POSTER
BİLDİRİLER

Tümör İmmünolojisi

PS-001

SORAFENİBİN HEPATOSELÜLER KANSERDE PD-L1 ÜZERİNE ETKİSİ

Bilge Şen, Hakan Akbulut, Güngör Utkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Hepatoselüler karsinoma (HCC) kansere bağlı ölümlerde başta gelen nedenlerden biridir. HCC'nin tedavisinde en sık kullanılan sistemik ilaç sorafenibtir. Sorafenib, hasta sağkalımını yalnızca birkaç ay uzatabilmekte ve zamanla gelişen direnç sebebi ile etkisiz hale gelmektedir. HCC'de artmış PD-L1 (programlanmış ölüm ligandı 1) düzeyleri kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada sorafenibin, immün kontrol noktalarında önemli bir yeri olan PD-L1 üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

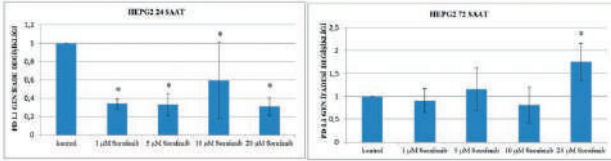
Yöntem: Çalışmada 2 farklı insan hepatoselüler karsinoma hücre hattı (HEPG2 ve HUH7) kullanılmıştır. Hücrelere 1, 5, 10 ve 20 μ M olmak üzere farklı dozlarda sorafenib, 24 saat ve 72 saat boyunca uygulanmıştır. İnkübasyon sonrasında toplanan hücrelerde eş zamanlı PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemiyle PD-L1 düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca 72 saat inkübasyon sonrasında, yüzeylerinde PD-L1 ekspresyona eden hücre oranları akım-sitometri ile tayin edilmiştir.

Bulgular: Eş zamanlı PZR sonuçlarına göre; HEPG2 hücrelerinde 24 saat sonrasında kontrole göre sorafenibin tüm dozlarında PD-L1 ekspresyonunda azalma görülürken; 72 saat sonrasında yalnız 20 μ M dozda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. HUH7 hücrelerinde de benzer olarak 1-10 μ M dozlarında 24 ve 72 saat sonrasında kontrole göre anlamlı olmamakla birlikte bir azalma izlenmiştir. Benzer olarak akım-sitometrisinde de PD-L1 ekspresyona eden hücre oranları, HEPG2 hücrelerinde sorafenibin düşük dozlarında (1 ve 5 μ M) kontrole göre azalırken; yüksek dozlarda artış görülmüştür. HUH7 hücrelerinde ise sorafenibin 1 μ M dozunda belirgin bir fark izlenmezken diğer dozlarında PD-L1 ifadesinde belirgin bir artış izlenmiştir.

Sonuç: Bu bilgiler, düşük dozda ve daha az süre sorafenibe maruz kalan hücrelerin prognozunun daha iyi olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda, uzun süre sorafenibe maruz bırakılan hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun artışı HCC'li hastalarda sorafenib direncinde bir faktör olabilir ve bu, hastalarda sorafenibin anti-PD-L1 antikoru ile kombinasyonunun kullanılmasının yararlı olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca düşük dozlarda sorafenibin immün denetim noktasını hedefleyen anti-PD-1 veya anti-PD-L1 monoklonal antikorlarla birlikte kullanımının daha ileri modellerde test edilmesinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anti-PD-L1 antikoru, HCC, İmmünoterapi, PD-L1, Sorafenib

HEPG2 24 ve 72 Saat Sorafenib Uygulanması Sonucu PD-L1 Gen İfade Değişimleri



Şekil 1. 24 ve 72 saat inkübasyon sonrası ilaç uygulanmamış ve farklı dozlarda ilaç uygulanmış HEPG2 hücrelerindeki PD-L1 gen ifade oranları (*p<0.05)

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

PS-002

OTİZMİN ETİYO-PATOGENEZİNDE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI TARAFINDAN TETİKLENEN NÖRO-İMMÜNO-PATOLOJİ

Recep Keşli, Sümeyye Başer

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Konya

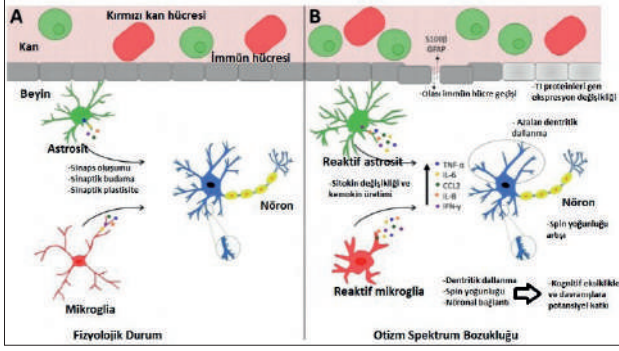
Amaç: Otizm spektrum bozukluğu (OSB); sosyal becerilerde, öğrenme becerilerinde, dil becerilerinde gerileme, ve ardışık anlamsız tekrar hareketleri ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizm prevalansı ülkeler ve eyaletlere göre değişiklik göstermekle %(0.5-5) birlikte, dünya genelinde görülme sıklığında, hızlı ve dramatik bir artış görülmektedir. Bu yazıda otizmin etiyolojisine mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini, ile mikrobiyal-immün-nöronal karşılıklı konuşma perspektifi ile bakılması amaçlanmıştır.

Bulgular: Konu ile ilgili özgün araştırma makaleleri incelendiğinde mikrobiyota-nöroimmünoloji-nöropatoloji ile otizmde görülen temel semptom ve bulgular arasında etiyolojik ilişkiler olduğu anlaşılmaktadır. Özgün araştırmaları, deney hayvanları (sıçan, fare, kemiriciler, ve mikroorganizmalardan arındırılmış fare-germ free mice), insan nöronal kök hücreleri ile hücre kültürü çalışmaları, otistik çocuklar ve annelerinden alınan çeşitli örnekler ile yürütülmüş çalışmalar, vefat etmiş otistik hastalara ait post mortem beyin biyopsi materyalleri çalışmaları oluşturmaktadır. Çalışmalar bilimsel etki değeri (impact factor) yüksek dergilerde yayımlanmıştır.

İnsan bağırsak mikrobiyotasında yer alan mikrobiyota ile beyin arasında iki yönlü konuşmanın yollarından (nöral, nöro-endokrin, metabolik) birisi immünolojik yoldur. Mikrobiyotada gelişen disbiyozis, kısa zincirli yağ asitlerinden (SCFA) propiyonik asit (PPA) beyne ulaşması ile, immün sistemin çeşitli hücreleri aktive olmaktadır. Pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, ve TNF- α) beyinde aktivasyonu ile, beyinde mikroglia hücreleri (CD68) ile astrositlerde (GFAP) morfoloji değişiklikleri ile birlikte aktivasyon ve yaygın nöroenflamasyon başlamaktadır. Beyinde görülen astro-gliozis, sinaptik fonksiyonlarda, sinaptik plastisitede bozulma, sinaptik fonksiyonların regüle edilmesinde görevli nöroaktif maddelerin olan gliotransmitterlerin (glutamat, ATP, D-serin) salınımlarında artış, ve nöronal sinaptik aktarım, ve bilgilerin iletiminde kritik role sahip olan sinyal sisteminde kesintilere neden olmaktadır. Nöro-immüno-patolojilerin ve etkilendikleri beyin bölgelerinin, kognitif fonksiyonlar, konuşma, ve sosyal becerilerdeki yetersizlikler ile direkt ilişkilidir. Bağırsak-beyin-bariyeri, kan-beyin-bariyerinin sağlanmasını sağlayan sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerinin ekspresyonları ve vaskülo-endotelial disfonksiyonu sonucunda iki bariyer bozulurken; bağırsaktan, periferik dolaşımdan istenmeyen moleküllerin beyne ulaşması ile, patolojiler artarak ilerlemektedir.

Sonuç: Mikrobiyal-immün-nöronal iki yönlü etkileşim ve aktivasyon yollarının aktivasyonunun, otizmde görülen nöro-immünopatolojik değişikliklerin tetiklenmesinde, önemli rol üstlendiği anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, etiyolojik, mikrobiyota, nöro-immüno-patoloji



Şekil 1. OSB olan beyinde reaktif mikrogliya ve astositlerin potansiyel etkileri. (Matta SM et al, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.037>)

Doğal Bağışıklık

PS-003

TERATOJENİK ETKİ RİSKLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILAN BAZI İLAÇLARIN, POLİMORFONÜKLEER LÖKOSİT FONKSİYONLARI ÜZERİNE İN VİTRO ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Melike Silik Bayoğlu, Burçak Gürbüz, Ümrân Soyoğul Güler

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Teratojen; embriyonik ya da fetal gelişim sırasında anatomik ya da yapısal bozukluklara yol açan herhangi bir ajandır. Hemen hemen tüm terapötik ajanların plasenta bariyerini geçerek fetal dolaşıma katıldığı kanıtlanmıştır. Gebelikte kullanılacak antibiyotik ve antibiyotik dışı ilaçların doğrudan ya da dolaylı olarak embriyoyu ve/veya fetüsü olumsuz etkilediği yönünde pek çok çalışma mevcuttur. Ancak insanda teratojen olduğu kanıtlanmış sınırlı sayıda ilaç bulunmaktadır. İmmün sistemin teratojenik ajanlardan nasıl etkilendiğini gösteren ve hücrel immün sistem üzerine teratojenik ajanların etkisini inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır. Bu amaç doğrultusunda çalışmamızda; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) belirlediği teratojenik etki risklerine göre sınıflandırılan ilaç gruplarından folik asit (A grubu), demir karboksimaltoz (ilk trimesterde X grubu, ikinci ve üçüncü trimesterde C grubu), klindamisin ve seftriakson (B grubu), klaritromisin ve siprofloksasin (C grubu), kristalize streptomisin ve tigesiklin (D grubu), izotretinon ve talidomid (X grubu)'in terapötik konsantrasyonlarının sağlıklı gönüllülerin polimorfonükleer lökosit (PMNL) fonksiyonları (fagositik aktivite ve hücre içi öldürme aktivitesi) üzerine in vitro etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda PMNLler, 20 sağlıklı gönüllüden alınan venöz kanlardan ficoll-hypaque gradient santrifüj yöntemi ile izole edilmiş ve Alexander ve ark.nın nötrofil fonksiyonlarını değerlendirme yöntemi modifiye edilerek, teratojenik etki risklerine göre sınıflandırılan ilaçların terapötik konsantrasyonlarının, PMNL fonksiyonları (fagositik aktivite ve hücre içi öldürme aktivitesi) üzerine in vitro etkileri araştırılmıştır. Tüm sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (Unpaired t test).

Bulgular: Çalışmamızda kullanılan ilaçların tümü PMNLlerin fagositik aktivitesini ($p < 0.0001$, $p = 0.0001$, $p = 0.0002$) ve hücre içi öldürme aktivitesini ($p < 0.0001$, $p = 0.0001$, $p = 0.0003$), kontrol PMNL fonksiyonlarına göre anlamlı olarak artırmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda kullanılan, teratojenik etki risklerine göre sınıflandırılan ilaçların terapötik konsantrasyonlarının, PMNL

fonksiyonlarını kontrol PMNL fonksiyonlarına göre anlamlı olarak artırdığı ve PMNLlerin çalışmamızda kullanılan ilaçlardan etkilenmediği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İmmün Sistem, Polimorfonükleer Lökosit Fonksiyonları, Teratojenik Etki Risklerine Göre Sınıflandırılan İlaç Grupları

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-004

ASTRAGALÖZİT VII TEMELLİ ADJUVAN SİSTEMLERİNİN NEWCASTLE HASTALIĞI VİRÜSÜ AŞISINDA KULLANIM POTANSİYELLERİ

Nilgün Yakuboğulları¹, Furkan Ozan Çöven², Nuşin Çebi³, Fethiye Çöven⁴, Nejdet Çöven⁴, Rükân Genç⁵, Ayşe Nalbantsoy³, Erdal Bedir¹

¹İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi

³Ege Üniversitesi

⁴Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü

⁵Mersin Üniversitesi

Günümüzde kullanılan yeni tip aşılarda klasik aşılara göre daha az immünojeniktir. Ayrıca inaktif aşılarda proliferasyon geçirmediğinden bağışıklık belirli bir süreye kadar etkindir. Bu tip aşılarda adjuvan kullanımı antijene spesifik immün yanıtı indüklerken düşük miktarda antijen kullanılmasını da sağlamaktadır. Çalışmanın amacı; Astragalozit-VII (AST-VII) saponini ve hazırlanan diğer adjuvan sistemlerinin viral aşılarda kullanım potansiyelini değerlendirmek üzere Newcastle hastalığı virüsü (NDV) aşısındaki adjuvan etkilerinin antijen spesifik antikor, sitokin yanıt ve splenosit proliferasyonu yönünden belirlenmesidir.

Çalışmada, Astragalus trojanus türünden izole edilen saponin yapısındaki AST VII molekülünün NDV üzerinde adjuvan etkisi in vitro ve in vivo olarak incelenmiştir. Canlı ve inaktif virüs ile hazırlanan formülasyonlar Swiss albino farelere uygun aşılama periyodu ile subkutan olarak verilmiştir. 0. günde canlı LaSota virüsü ve AST VII içermez/içermeyen kombinasyonlar subkutan olarak enjekte edilmiştir. İki hafta sonrasında adjuvan sistemlerini (AST VII ile birlikte MPL, skualen gibi) içeren inaktif LaSota aşılama ile güçlendirici aşılama yapılmıştır. Aşılamalar ticari NDV aşısıyla paralel olarak yürütülmüştür. Son immünizasyondan 4 hafta sonra oluşan humoral ve hücrel yanıtın belirlenmesi için farelerden kan örnekleri ve dalaklar alınmıştır. Aşılamalar sonucu oluşan immün yanıt hemagütinasyon inhibisyon testi (HI), splenosit proliferasyonu, antikor (IgG, IgG1, IgG2b) ve sitokin (IL-2, IL-4, IFN- γ) yanıt ELISA ile değerlendirilmiştir.

NDV aşılardaki AST-VII içermez adjuvan sistemleri humoral ve Th1/Th2 hücrel immün yanıt sağlamıştır. Canlı/inaktif LaSota ticari aşılama AST-VII uygulaması IL-2 ve IL-4 yanıtı kadar NDV'ye özgü IgG, IgG1 ve IgG2b yanıtı ile HI antikor yanıtını uyarmıştır. İnaktif 6.0 EID50 LaSota suşunun AST VII ile kombinasyonu, inaktif ticari aşıda AST VII kombinasyonu, AST VII+MPL (12:1), AST VII+Skualen (1:17), AST VII+Polisakkarit (1:3) kombinasyonları adjuvansız inaktif aşılamalara göre daha yüksek etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Bu sonuçlar, AST-VII'nin adjuvan sistemlerinde kullanım potansiyelinin yüksek olduğunu ve QS-21, MF59 gibi adjuvanlara alternatif olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Aşı, adjuvan, saponin, Astragaloside VII, Newcastle Hastalığı virüsü.

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-005

LBRA VE CTLA-4 EKSİKLİKLERİNİN TANISINDA VE AYRIMINDA KLİNİK ÖZELLİKLERİN VE İMMÜNOLOJİK TESTLERİN DEĞERİ

Bengü Akçam¹, İsmail Ögülür¹, Gamze Akgün¹, Dilek Başer¹, İbrahim Serhat Karakuş¹, Feyza Bayram¹, Yasemin Can¹, Nurhan Kasap¹, Ayça Kıyıkım², Şükrü Çekiç³, Gonca Hancıoğlu⁴, İlkur Kökçü⁴, Sevgi Bilgiç Eltan¹, Burcu Kocamış¹, Yasemin Kendir Demirkol⁵, Ercan Nain¹, Selime Özen⁶, Dilek Doğruel⁷, Neslihan Edeer Karaca⁸, Ayşe Şenay Şaşıhüseyinoğlu⁹, Murat Cansever¹⁰, Esra Özek¹¹, Derya Ufuk Altıntaş⁷, Çiğdem Aydoğmuş¹², Fatih Çelmeli¹³, Ferah Genel⁶, Nesrin Gülez⁶, Deniz Çağdaş Ayvaz¹⁴, İlhan Tezcan¹⁴, Yıldız Camcıoğlu², Ayşe Metin¹⁵, Alişan Yıldırım⁴, Şükrü Nail Güner¹⁶, Yıldı Keleş¹⁶, İsmail Reisli¹⁶, Necil Kütükçüler⁸, Sara S. Kılıç³, Elif Karakoç Aydiner¹, Ahmet Özen¹, Safa Barış¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa

⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Samsun

⁵Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları, İstanbul

⁶SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları, İzmir

⁷Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Adana

⁸Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı, İzmir

⁹Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

¹⁰Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Kayseri

¹¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul

¹²SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı, İstanbul

¹³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Antalya

¹⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

¹⁵Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara

¹⁶Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Konya

Amaç: Gelişen yöntemler sayesinde primer immün yetmezlikler (PİY) içerisinde tekrarlayan enfeksiyonlar, lenfoproliferasyon ve otoimmünite bulguları ile ortaya çıkabilen LRBA (Lipopolysaccharide-responsivebeige-likeanchor protein) ve CTLA4 (Cytotoxic T lymphocyteantigen 4) eksiklikleri tanımlanmıştır. İmmün yanıtın baskılanmasında rol oynayan CTLA-4 proteini ve CTLA-4'ün lizozomlarda parçalanmasını engelleyerek hücredeki ifadesini düzenleyen LRBA proteininin eksikliğine bağlı olarak LRBA ve CTLA-4 protein ekspresyonlarında ve regülatur T (Treg) hücre oranlarında sayısal ve fonksiyonel değişiklikler olabilmektedir. Bu çalışmada LRBA ve CTLA-4 eksikliği olgularıyla sağlıklı kontrol grubu arasındaki regülatur T (Treg) hücre yüzdesi, LRBA ve CTLA-4 protein ekspresyonları flow sitometri ile karşılaştırılarak, LRBA ve CTLA-4 eksikliği olgularını birbirinden ayırt etme gücü araştırıldı.

Yöntem: Genetik mutasyonu bilinen LRBA ve CTLA-4 eksikliği hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi. Sağlıklı kontrollerden ve hastalardan alınan tam kan örneklerinden PKMH(periferik kan mononükleer hücreler) elde edildi. Hücreler uyarımsız ve uyarımlı ortamda 16 saat boyunca kültüre edildi. Uyarım anti-CD2+CD3+CD28+ ile gerçekleştirildi. Uyarımın ardından özgün antikorlarla hücre yüzeyi ve hücre içi boyamaları yapılarak akan hücre ölçerinde protein ekspresyonları ve hücre oranları değerlendirildi.

Bulgular: LRBA eksikliği olgularında uyarımsız ortamda CTLA-4 ekspresyonu sağlıklı kontrollere oranla anlamlı derecede düşükken ($p<0,0001$), uyarımla CTLA4 ekspresyonunda artış saptandı. Hastalarda bu artış kontrole göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,0002$). CTLA4 eksikliği olguları ve sağlıklı kontrollerde uyarımsız hücrelerdeki CTLA-4 ekspresyonu arasında anlamlı fark bulunamadı. Uyarımla sağlıklı kontrollerde CTLA-4 ekspresyonu artarken, hastalarda artış görülmedi ($p=0,004$). LRBA ve CTLA4 eksikliği olguları kendi aralarında karşılaştırıldığında, uyarımsız ortamda CTLA4 ekspresyonu anlamlı olarak LRBA eksikliği olanlarda daha düşüktü ($p=0,02$). Uyarımla LRBA eksikliği olanlarda CTLA4 ekspresyonu artarken, CTLA4 eksikliği olgularında anlamlı artış görülmedi. İki eksiklikte sağlıklı kontrollerde göre uyarımsız ortamda Treg oranlarında belirgin fark olmazken, uyarımla Treg oranlarında düşüklük gözlemlendi.

Sonuç: İmmün disregülasyon ile seyreden LRBA ve CTLA4 eksikliği olgularında akan hücre ölçer bulguları erken tanı ve hedefe yönelik gen dizileme için yol göstericidir.

Bu çalışma TUBİTAK tarafından 217S847 ve 318S202'nolu projeleri ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: CTLA-4 eksikliği, Flow sitometri, İmmün disregülasyon, LRBA eksikliği, Primer immün yetmezlik, Treg hücreler

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

PS-006

BİYOİNFORMATİK YÖNTEMLERLE CD40 POLİMORFİZMLERİNİN TESPİTİ VE MUHTEMEL HASTALIKLARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Duygu Kırkık¹, Eylem Çağiltay², Faruk Berat Akçeşme³, Sevgi Kalkanlı Taş⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultanabüdühamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı

Amaç: CD40; B hücreleri, makrofajlar, dentritik hücreler ve endotel hücrelerinde bulunan, hücre aktivasyonuna, çoğalmasına, yapışmasına veya farklılaşmasına yol açan tip I transmembran proteindir. Literatürde; CD40 polimorfizmlerinin bazı otoimmün hastalıklarda etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada amaç; CD40'da bulunan tüm tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) biyo-informatik yöntemler yardımıyla bulunması ve muhtemel hastalıklarla ilişkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmamızda; CD40'ın diğer genlerle ilişkisini araştırmak için GeneMania, CD40 ile benzer fonksiyona sahip dizileri seçmek için SIFT, popülasyonlar arasındaki değişiklikler ve şüpheli SNP'lerin tayini için Exome Variant Server, 3'UTR (Untranslated Region) SNP'nin miRNA bağlanması üzerindeki etkisini tahmin etmek için mrSNP Software, SNP'lerde UTR bölgelerin analizi için UTRscan, proteindeki potansiyel ubikitinasyon bölgesinin tahmini için UbPred ve protein domainin fonksiyonel karakterizasyonunu tanımlamak için Prosite kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda CD40'a ait toplam 85 SNP bulundu ve rs147677886, rs11569321, rs7273698, rs11086998 ve rs139300926 şüpheli SNP olarak tespit edildi ve bu SNP'lerin Multiple Skleroz (MS), Romatoid Artrit (RA) ve Kawasaki Hastalığı ile ilişkili olabileceğini tahmin etmekteyiz.

Sonuç: Literatürde, biyoinformatik yöntemlerle tespit ettiğimiz CD40 SNP'leri ile ilgili henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Gelecekte bu çalışmayı laboratuvar ortamında deneysel olarak değerlendirip, popülasyona özgü çalışmalara katkıda bulunmayı hedeflemekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Biyoinformatik, CD40, Multiple Skleroz, Otoimmünite, Polimorfizm, Romatoid Artrit

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-007

TEKRARLAYAN GRANÜLAMATÖZ HASTALIK OLGUSU

Emine Serap Yılmaz¹, Oğuz Uzun²

¹Ordu Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Ordu

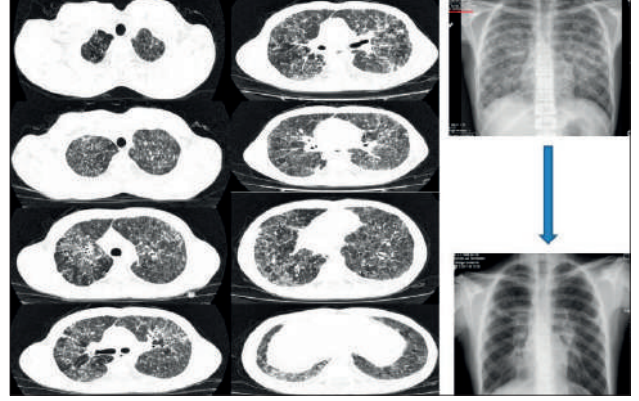
²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Samsun

Giriş: Kronik granülamatöz hastalık tekrarlayan, hayatı tehdit eden bakteri ve mantar enfeksiyonları ve granülom oluşumu ile karakterize bir hastalıktır. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidazındaki (NADPH) genetik kusurlardan kaynaklı fagositler bazı patojenleri yok edemez. Teşhis, nötrofil fonksiyon testiyle ve genotiplendirme ile konur. Anemi, sedimantasyon ve C-reaktif protein yüksekliği, hipalbuminemi, hipergammaglobulinemi görülebilir. Genellikle katalaz pozitif patojenlerin (örneğin *Aspergillus*, *S. Aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia*, *Nocardia* gibi) sebep olduğu enfeksiyonlar sıklıkla akciğer, cilt, lenf düğümleri ve karaciğerde görülür. Tedavi aşılama, enfeksiyon tedavisi (ampirik trimetoprim-sulfametoksazol, fluorokinolon ve antifungaller), interferon-gamma, allojenik kök hücre naklidir.

Olgu: Öksürük, ateş şikayeti olan ondokuz yaşında erkek hasta kliniğimize başvurdu. Onbeş yıl önce submandibuler lenf bezi eksizeyonu yapılmış ve patolojisinin kazeifiye granülamatöz iltihap olarak sonuçlanması üzerine on ay antitüberküloz tedavi aldığı, altı yıl önce benzer şikayetler ile tetkik edildiğinde mediastende lenfadenopatiler ve sağ akciğer alt lobda tomurcuklu dal görünümü olması üzerine tekrar antitüberküloz tedavi almış olduğu öğrenildi. Soygeçmiş sorgusunda anne babasının akraba evliliği yapmış olduğu bilgisine ulaşıldı. Genel durum düşkün, kaşektik, ateşi 38°C, nabız:98/dk, solunum sayısı 24/dk, kan basıncı 140/90 mmHg idi ve sağ akciğer bazalde ral duyuluyordu. Anemisi, hipalbuminemi, CRP ve sedim yüksekliği mevcuttu. Akciğer görüntülemesinde her iki akciğerde düzensiz kaba septal kalınlaşmalar, buzlu cam natürde alveolar dansiteler ve mediastinel lenfadenopatileri mevcuttu. Bronş lavajında mikobakteri kültürü negatif sonuçlandı. Wedge rezeksiyon patolojisi süpüratif nekrotizan granülamatöz iltihap olarak sonuçlandı. Antitüberküloz tedavi başlandı. Klinik ve radyolojik yanıt alınmadığından metilprednizolon 40 mg/gün tedavisine eklendi ve immün yetmezlik sendromları açısından tetkik edildi. Dihidrorhodamin (DHR) testi ile oksidatif patlamasının olmadığı anlaşılan hastaya kronik granülamatöz hastalık teşhisi konuldu ve mutasyon analizi gönderildi. Antitüberküloz tedavi kesilerek vorikonazol başlandı ve metilprednizolona devam edildi. Akciğer grafisindeki infiltratlar regrese oldu. Kliniği toparladı. Taburculuk sonrası birinci ay kontrolünde aktif şikayeti olmayan hastanın akciğer grafisinde infiltrasyonların belirgin ölçüde gerilemiş olduğu görüldü.

Tartışma: Tekrarlayan granülamatöz akciğer hastalıklarında immün yetmezlik sendromları akıldaki tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ateş, Granülom, Lenfadenopati, Pnömoni



Şekil 1. Hastaneye Başvuru ve Taburculuk Sonrası Birinci Ay Akciğer Görüntülemeleri

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-008

YATAĞA BAĞIMLI KRONİK BASI YARALI HASTALARDA BASI YARASINDAN İZOLE EDİLEN ETKEN MİKROORGANİZMALARDA BİYOFİLM OLUŞUMUNUN İNCELENMESİ VE DİRENÇ GELİŞİMİYLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elifnaz İlgar¹, Mustafa Berktaş², Sebahat Aksaray², Hilal Özkaya³, Şölen Dinçer⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İmmünoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Amaç: Yatağa bağımlı kronik bası yaralı hastalardan etken mikroorganizmaların izole edilmesi, izole edilen mikroorganizmalarda biyofilm oluşumunun incelenmesi ve direnç gelişimiyle ilişkisinin saptanmasıdır.

Gereç-Yöntem: Çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Palyatif biriminde yatan hastalarda Ocak 2018-Ağustos 2018 tarihleri arasında alınan kronik bası yaralı örneklerinin Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi. 36 kronik bası yaralı örneğinden toplam 67 suş izole edildi. İzole edilen mikroorganizmalar standart mikrobiyolojik yöntemlerle değerlendirildi ve tür tayini için Vitek 2 otomatize identifikasyon sistemi kullanıldı. Mikroorganizmaların biyofilm oluşturma yeteneklerinin değerlendirilmesinde Mikrop-lak ve Kongo kırmızılı agar yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Alınan örneklerin %50'sinin (18) kültür sonucu *P. aeruginosa* iken, %19.4'ünün (7) *P. mirabilis*, %13.9'unun (5) *E. coli*, %16.7'sinin (6) *Acinetobacter* spp., %22.2'sinin (8) *P. stuartii*, %2.8'inin (1) KNS, %22.2'sinin (8) *Klebsiella pneumoniae*, %2.8'inin (1) Non-candida albicans olarak saptandı. Örneklerin %8.3'ünde (3) mikroorganizma üremedi, %11.1'inin (4) *E. faecalis* ve %2.8'inin (1) *Corynebacterium striatum* olduğu gözlemlendi. Alınan örneklerin %41.7'sinde (15) 1 bakteri üremesi saptanırken, %58.3'ünde 2 ve üzeri üreme saptandı. Bakterilerin %5.9'unun (4) mikrop-lak yöntemi ile biyofilm oluşturma şiddeti hafif düzeydeyken, %27.9'i (19) orta düzeyde ve %66.2'si (45) güçlü bulundu. Bu oranlar kongo kırmızılı agar yönteminde %22.1 (15) oranında negatif, %58.8 (40) oranında orta düzeyde ve %19.1

(13) oranında ise güçlü bulundu. İzole edilen 22 *Pseudomonas aeruginosa* izolatının, biyofilm oluşturan %94,4'ünün (18) suşu kolistin'e duyarlı, %5,6'sının (1) suşu dirençli bulunurken, güçlü biyofilm oluşturan %50'sinin (10) suşun tümü netilmisine duyarlı bulunmuştur. Biyofilm oluşturan %80'inin (13) *Pseudomonas aeruginosa* izolatı piperasiline dirençli iken %20'sinin (3) duyarlı bulunmuştur. Biyofilm oluşturan 15 *Pseudomonas aeruginosa* izolatının piperasilin/tazobaktama dirençli, %26,3'sinin (5) ise duyarlı olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Genel olarak test yapılan bakterilerin %22.1'si (15) biyofilm negatifken, %77.9'u (53) çeşitli düzeylerde biyofilm pozitif bulundu. Mikroplak yöntemi ile Kongo kırmızılı agar yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum bulunmadı. (p:0.000; p<0.05).

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel direnç, bası yarası, biyofilm oluşumu, enfeksiyon, mikroorganizma

Doğal Bağışıklık

PS-009

BİR MODEL OLARAK İNSAN EOZİNOFİLİK HÜCRE HATTININ (EOL-1) MORFOLOJİK VE FONKSİYONEL KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

İlgün Akkaya, İrem Özel, Ece Oylumlu, Göksü Üzel, Ceren Çıracı
İstanbul Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

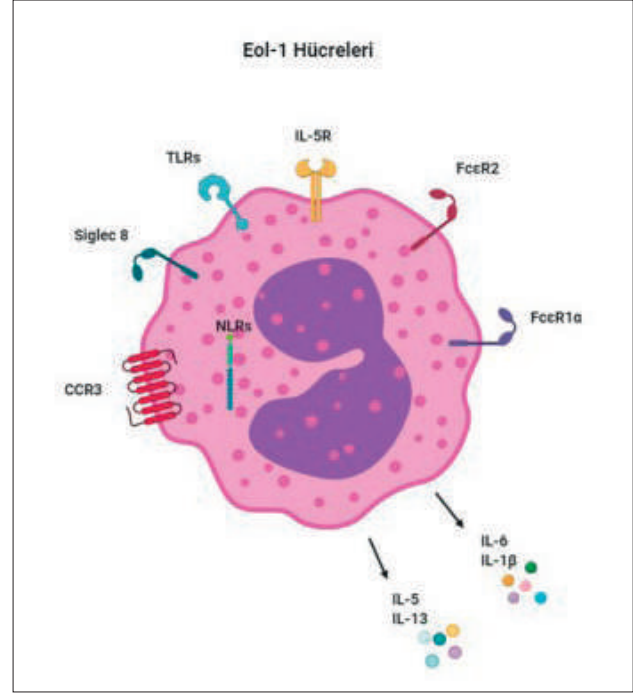
Amaç: Eozinofiller, hücre dışı parazitlere karşı savunmada ve alerjik yanıtların geliştirilmesinde önemli rollere sahiptir. Çok etkili bağışıklık yanıtları geliştirmelerinden ötürü, eozinofiller insan kanındaki akyuvar hücrelerinin yalnızca %1-4'sini meydana getirmektedir (Weller & Spencer, 2017). Eozinofil fonksiyonlarının çalışmasını zorlaştıran bu durum, bilim insanlarını model hücre hatlarını çalışmaya yönlendirmektedir. Daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda, EoL-1 hücre hattının spesifik eozinofil belirteçleri ifade ettiği ortaya konmuştur (Jung, 2015). Bu çalışmanın amacı, hem EoL-1 hücrelerinin eozinofillerle benzerliklerini, hem de eozinofillerde çok az çalışılmış olan patern tanıma reseptörlerinin (PRR), özellikle de NOD-benzeri reseptörlerin (NLR) potansiyel moleküler süreçlerini karşılaştırmalı bir şekilde incelemektir.

Yöntem: EoL-1 ve eozinofil hücreleri; IL-5, IL-13, PAM3CSK4 (PAM), ATP ve bakteri kamçısı ile uyarıldı. NOD benzeri reseptörler, Siglec-8 ve Fc epsilon reseptörlerinin mRNA seviyeleri kantitatif RT-qPCR; NLRC4, NLRP3, IL-1B ve aktif kaspaz-1 protein seviyeleri ise western blotlamayla belirlendi. IL-1B, IL-6 ve IL-33 salgılanması ELISA tekniğiyle analiz edildi. Siglec-8, Fc epsilon reseptörleri, IL-5R α ifade eden hücreler Akan Hücre Ölçer ile analiz edildi.

Bulgular: EoL-1 hücre hattında, eozinofilik belirteçler (Fc epsilon reseptörleri, Siglec-8, IL-5R α , CCR3) ifade edildiği, bu hücre hattının morfolojik olarak eozinofillere benzerliği H&E boyaması ile gözlemlendi. (2) IL-5 ve IL-13 sitokinleriyle uyarılan EoL-1 hücrelerinde bulunan NLRC4'ün mRNA ve protein ekspresyonunun kontrole göre anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi. (3) NLRC4 aktivasyonunun benzer bir artışa neden olduğu gözlenirken inflamazom üzerinden aktifleşen IL-1B'de anlamlı artış inflamazomdan bağımsız üretilen IL-6'da tespit edilmedi. (4) TLR aktivasyonunun, eozinofilik belirteçlerin ifadesini anlamlı bir şekilde arttırdığı, NLRC4 aktivasyonunun Siglec-8, IL-5R α , Fc epsilon reseptörlerinin ifadesine artan bir katkıda bulunduğu gözlemlendi.

Sonuç: Bulgularımız, EoL-1 hücrelerinin eozinofillerle çok sayıda morfolojik ve fonksiyonel benzerlik taşıdığını, PRR'lerin ve NLR'lerin fonksiyonel anlamda önemli etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma, hem PRR'lerin astım, alerji, eozinofilik özefajit benzeri eozinofil kaynaklı hastalıkların tanı ve tedavisinde hedef olarak belirlenme olasılığını hem de EoL-1 hücre hattının eozinofilik fonksiyonların çalışılmasında tatmin edici bir model oluşturduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Alerji, doğal bağışıklık, eozinofil, NOD benzeri reseptörler, patern tanıma reseptörleri



Şekil 1. EoL-1 Hücrelerinin Moleküler Karakteristikleri (Bu figür Biorender.com ile hazırlanmıştır)

PS-010 [Doğal Bağışıklık]

EOZİNOFİL MATURASYONU VE İNFLAMAZOM AKTİVASYONUNDA HDAC İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Zeynep Ece Kuloğlu, Levent Erim Kombak, İrem Dilmen, İrem Keleş, Ceren Çıracı

İstanbul Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, İstanbul

Özet: Bu projede histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü olduğu bilinen N-bütirat, valproik asit ve romidepsin ile çalışılmıştır. Daha önceki çalışmalar sayesinde HDAC inhibitörlerinin antijenlere karşı immün yanıtı artıran ya da azaltan maddeler olduğu, bununla birlikte bazı doğal bağışıklık hücreleri üzerinde de etkili olduğu keşfedilmiştir.

“NLR ve TLR genleri epigenetik şekilde histon asetillenmesiyle regüle olurlar, HDAC inhibitörler ve threhaloz arasında tersine bir korelasyon vardır.” Bu hipotezi test etmek üzere bir eozinofil hücre hattı olan EoL-1 hücrelerinde Patern Tanıyan Reseptörlerinden (PRR), sitozolik NLRC4, NLRP3 ve membrana bağlı TLR-2, TLR-4 reseptörlerinin diferansiyel olarak, epigenetik seviyede nasıl regüle edildiklerini test etmek için HDAC inhibitörleri kullanılmıştır. Epigenetik değişimlerin, enflamasyona ve eozinofil olgunlaşmasına

bağlı morfolojik değerlendirilmesi yapılmıştır. Bunun yanı sıra, bir disakkarit olan trehaloz'un inflamazom kompleksi oluşumuna etkileri ve bir HDAC inhibitörü olan N-bütiratın trehaloz ile arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Amaç: Bu projede farklı histon deasetilaz (HDAC) inhibitörlerinin NLRC4, NLRP3, TLR-2, TLR-4 reseptörlerinin hem protein hem de mRNA seviyesinde nasıl değiştiğini ve bu değişimin hücre maturasyonuna etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda Eol-1 hücrelerinde NLRC4 ve NLRP3 inflamazomları ve TLR-2 ve TLR-4 reseptörleri HDAC inhibitörleriyle inkübasyon sonrasında, enflamasyon yolağı componentlerindeki değişim ve eozinofil olgunlaşmasındaki etkileri Western blot ve qPCR analizleri yapılarak incelenmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Eol-1 hücrelerinde HDAC inhibitörleri (Valproic acid, Romidepsin ve N Bütirat) muamelesi inflamazom oluşturan NLRP3 ve NLRC4 protein ve mRNA üretimini istatistiksel olarak anlamlı şekilde baskılamıştır. Bununla birlikte Trehaloz NLRC4 protein seviyelerinde artan bir eğilim göstermiş, ancak bu artış HDAC inhibitörlerinin etkisini tersine çevirmemiştir. Bu sonuçlara göre trehaloz ve HDAC inhibitörleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Eozinofil, Doğal Bağışıklık, HDACi, NOD Benzeri Reseptörler

Doğal Bağışıklık

PS-011

EKONOMİK ÖNEMİ OLAN BAZI BÖCEK TÜRLERİNDE, TEMEL İMMÜN YANIT PROTEİNLERİ SERPİN-6 VE CECROPİN-A'NIN FONKSİYONEL DİZİLERİNİN BİYOİNFORMATİK ARAÇLARLA BELİRLENMESİ

Büşra Günay¹, Muhammet Uslupehlivan², Ebru Göncü¹

¹Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zooloji Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Böceklerin doğuştan gelen bağışıklık sistemleri çok etkili ve oldukça hassas bir biçimde hücrel ve humoral düzeyde gerçekleşmektedir. İpek böceği *Bombyx mori* laboratuvar şartlarında kolay kültüre edilebilmesi ve tüm genomunun aydınlatılmış olması nedeniyle birçok çalışmada model organizma olarak kullanılmaktadır. İmmün sistem ile ilgili spesifik proteinleri inceleyen bir çalışmada ipek böceği larvalarına *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri enjekte edilmiştir (Chen ve ark., 2018). Enfekte larvalarda bazı immün sistem proteinlerinin immün yanıt oluşturduğu belirlenmiştir. Çalışmamızın amacı, *Bombyx mori*'de *E.coli* ve *S.aureus*'un her ikisine ortak yanıt veren antimikrobiyal peptidlerden cecropin-A ve serin proteaz inhibitörü serpin-6 proteinlerinin ekonomik önemi olan diğer böcek türlerindeki evrimsel benzerliklerinin araştırılarak, korunmuş motiflerinin bulunmasıdır.

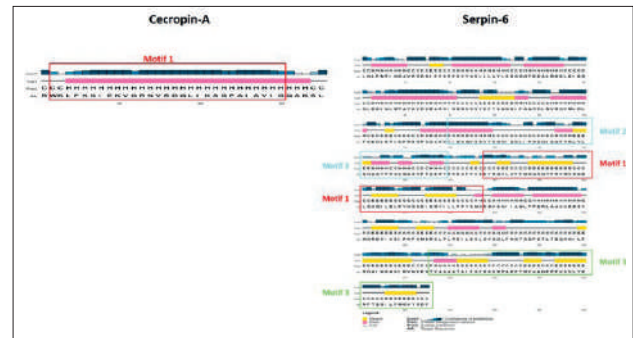
Yöntem: Bu amaçla, *Bombyx mori*'ye ait bu iki proteinin amino asit dizisi Uniprot veritabanında bulunmuş ve her iki protein için BLAST yapılarak ekonomik önemi bilinen ve en yüksek benzerlik oranına sahip türler belirlenmiştir (Tablo1). Belirlenen türlerin ilgili proteinlere ait amino asit dizileri Uniprot üzerinden alınmış, CLUSTALW ile amino asit dizileri karşılaştırılmıştır. ESPrpt sunucusu kullanılarak benzerlik matrisi aracılığı ile türler arasındaki korunmuş amino asit bölgeleri tespit edilmiştir. Bu veriler kullanılarak MEME Suite ile cecropin-A ve serpin-6 proteinlerinin korunmuş bölgelerinin motifleri çıkarılmıştır. Ayrıca bu proteinlerinin 2

boyutlu yapıları PSIPRED programı ile oluşturulmuş ve bulunan motiflerin sekonder yapı üzerindeki konumları belirlenmiştir.

Bulgular: Buna göre, her iki proteinin de türler arasında yüksek oranda korunmuş amino asit bölgelerine sahip olduğu bulunmuş, bu bulgulardan hareketle cecropin-A'da 29 amino asit uzunluğunda 1 korunmuş motif, serpin-6'da ise 50'şer amino asit uzunluğunda 3 korunmuş motif belirlenmiştir. Bu motiflerin protein 2 boyutlu yapısı üzerinde ağırlıklı olarak α -heliks katlanma bölgelerinde yer aldığı görülmüştür (Figür1).

Sonuç: Belirlenen korunmuş motiflerin özellikle immün yanıtta etkili olan fonksiyonel bölgeler olduğu düşünülmektedir. Bu motiflerin ekonomik değeri olan böcek türlerinin immün yanıt kontrolüne yönelik yapılacak immünolojik çalışmalarda, zirai mücadelede türe spesifik ve biyolojik tabanlı ürünlerin geliştirilmesinde yol gösterici olabileceği önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Doğal Bağışıklık, Serpin-6, Cecropin-A, Böcek İmmün Yanıt, Korunmuş Motif, Biyoinformatik



Şekil 1. Cecropin-A ve Serpin-6 proteinlerine ait korunmuş motiflerin 2 boyutlu yapı üzerinde gösterilmesi

Tablo 1. *Bombyx mori* immün yanıtında rol oynayan Cecropin-A ve Serpin-6 proteinlerinin BLAST ile belirlenmiş en yüksek benzerlik oranına sahip ve ekonomik önemi bilinen türleri

Türler	Cecropin-A	Serpin-6	Zararlı	Yararlı
<i>Bombyx mori</i> (İpek böceği)	+	+		+
<i>Bombyx mandarina</i> (Yabani ipek böceği)	-	+		+
<i>Danaus plexippus plexippus</i> (Kral kelebek)	+	+		+
<i>Papilio xuthus</i> (Asya kırlangıçkuyruksu)	+	-		+
<i>Papilio machaon</i> (Kırlangıçkuyruk)	+	-		+
<i>Hyalophora cecropia</i> (Sekropya güvesi)	+	-	+	
<i>Trichoplusia ni</i> (Lahana yaprak kurdu)	+	-	+	
<i>Heliothis virescens</i> (Tütün kurdu)	+	+	+	
<i>Spodoptera litura</i> (Pamuk yaprak kurdu)	+	-	+	
<i>Helicoverpa armigera</i> (Yeşil kurt)	-	+	+	

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-012

LRBA VE CTLA4 EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN MUTASYON ÇEŞİTLİLİĞİNİN LRBA VE CTLA4 PROTEİN EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Feyza Bayram, Bengü Akçam, Gamze Akgün, Yasemin Can, Dilek Başer, M. Cihangir Çatak, Elif Karakoç Aydıner, Ahmet Özen, Safa Barış

Marmara Üniversitesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji BD, İstanbul Jeffrey Model İmmün Yetmezlik Tanı ve Tedavi Merkezi

Giriş: Gelişen genetik yöntemler sayesinde primer immün yetmezlikler (PİY) içerisinde 2015 yılında immün disregülasyon ile seyreden LRBA (lipopolysaccharide-responsive beige like anchor protein) ve CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) genlerinde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar tanımlanmıştır. İmmün sistemde LRBA proteini, CTLA4'ün lizozomlarda parçalanmasını engelleyerek hücre yüzeyinde eksprese edilmesine yardımcı olmaktadır. LRBA eksikliği ve CTLA-4 eksikliğine bağlı olarak tekrarlayan enfeksiyonlar, artmış otoimmünite bulgularıyla klinikte kötü seyir gösteren bu hastaların erken tanı alarak tedavi ve takip edilebilmesi, aynı zamanda bu hastalıkların mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için fonksiyonel çalışmaların yürütülmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı; LRBA ve CTLA-4 genlerindeki mutasyon çeşitlerinin CTLA4 ekspresyonunu nasıl etkilediklerini tespit etmektir.

Yöntem: Genetik mutasyonu bilinen hastalardan (LRBA ve CTLA4 eksikliği) ve sağlıklı kontrollerden alınan periferik kandan PKMH (periferik kan mononükleer hücreler) elde edildi. Hücreler uyarısız ve uyarımlı ortamda kültüre edildi. Uyarım 16 saat boyunca anti-CD2+CD3+CD28+ ile gerçekleştirildi. Özgün antikorlarla hücre yüzeyi ve hücre içi boyamaları yapılarak CTLA-4 protein ekspresyonları akan hücre ölçerle belirlendi. LRBA eksikliği ve CTLA-4 eksikliği hastalarının CTLA-4 protein ekspresyonları taşıdıkları mutasyon çeşitlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: LRBA eksikliği hastalarında (n:22) LRBA protein ekspresyonu splice site mutasyon olanlarda en düşük iken, missense mutasyon durumunda daha yüksek bulundu. Aynı hasta grubunda, Uyarımlı CTLA4 ekspresyon düzeyi nonsense mutasyonda en düşük iken, splice site mutasyonda kontrole yakın değerde bulundu. CTLA4 eksikliği (n:9) hastalarındaki uyarımlı CTLA4 ekspresyonuna bakıldığında; kontrol değerlerine en yakın ekspresyon missense mutasyonu olan bireylerde bulundu. En düşük ekspresyon ise frameshift mutasyon örneklerinde ölçüldü. Missense ile frameshift mutasyonları arasında anlamlı fark bulundu.

Sonuç: LRBA ve CTLA4 eksikliğinde çeşitli mutasyonların protein ekspresyonlarını farklı oranlarda etkilediği saptandı. Transkripsiyonun durmasıyla sonuçlanan frameshift ve nonsense mutasyonlarda en düşük protein ekspresyonu görülürken, missense mutasyonlarda kontrole yakın protein değerleri görülebilmektedir. Özellikle bazı hastaların flow analizlerinde normal protein değerlerinin elde edilmesi tanıyı zorlaştırabilmektedir. Bu nedenle klinik şüphe durumunda ilgili hastalıkların tanısında mutlaka genetik analiz yapılmalıdır.

*Bu çalışma TÜBİTAK 318S202 projesi tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: CTLA4 eksikliği, LRBA eksikliği, mutasyon, primer immün yetmezlik

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-013

LCK GENİNDE YENİ BİR MİSSENSE MUTASYONLA SEYREDEN KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK

Şerife Erdem¹, Alper Özcan², Yeşim Haliloğlu¹, Gülay Ceylaner³, Murat Cansever⁴, Serdar Ceylaner³, Ekrem Ünal², Ahmet Eken¹, Türkan Patroğlu², Fabian Hauck⁵

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji & Onkoloji, Kayseri

³InterGen, Ankara

⁴Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji, Kayseri, Türkiye

⁵Dr.Von Hauner Çocuk Hastanesi (LMU) Münih, Almanya

Amaç: LCK proteini, SRC kinaz ailesine ait, CD4/CD8 ko-reseptörlerine bağlı bir kinazdır. LCK, CD45 fosfatazının pTyr505 ten bir fosfat ayırmasıyla aktifleşir. Açık pozisyona gelen LCK, Tyr394 ü otofosforilayarak aktifleşir ve T hücre reseptör (THR) kompleksinin δ , ϵ , γ , ve ζ altbirimlerindeki ITAM motiflerini fosforilayarak ZAP70 in komplekse çekilmesini ve ardından sinyal iletiminin ilerlemesini sağlar. Bu çalışmada amacımız, yeni bir LCK mutasyonu bulduğumuz kombine immün yetmezlik hastasında immün hücre defektlerini karakterize etmektir.

Yöntem: Whole exome sequencing (WES) ile mutasyon tanımlanmıştır. Flow sitometri-temelli deneyler ile T hücrelerindeki defektler çalışılmış, naif/hafıza hücreleri, $\alpha\beta$ veya $\gamma\delta$ T hücre frekansları, proliferasyon, apoptoz, CD3/CD28 uyarımı sonrası sinyal moleküllerinin fosforilasyonu incelenmiştir. T hücrelerinin ürettiği sitokinler intraselüler sitokin boyamasıyla kantifiye edilmiştir.

Bulgular: Akraba evliliğinden doğan 7 aylık kız hasta kliniğe solunum sıkıntısı, öksürük, ateş ile gelmiştir. Fiziki muayene ve laboratuvar bulguları primer immün yetmezlik düşünülmüştür. WES sonucunda hastada LCK geninde (c.1393T>C (p.C465R) (p.Cys465Arg) homozigot patojenik bir mutasyon tespit edilmiştir. Yapılan detaylı immünolojik testlerde CD4+, CD8+ T hücrelerinde azalma, $\gamma\delta$ T hücre frekansında artış görülmüştür. Hastanın CD4 ve CD8 hücreleri büyük oranda CD45RA- olup aktive olmuş/hafıza fenotipindedir. İlaveten, CD4 ve CD8 yüzey ekspresyonu da T hücrelerinde düşüktür. Hastanın periferik CD4 + T hücreleri, sağlıklı kontrole kıyasla daha fazla IFN- γ , ancak daha az TNF α , GM-CSF, IL-4 üretti. LCK nin THR sinyal iletimindeki kritik rolüyle uyumlu olarak CD3/CD28 veya PHA-indüklemeli T hücre proliferasyonun defektif olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, LCK mutant T hücreleri THR stimülasyonundan bağımsız olarak ex vivo ortamda büyük oranda apoptoza girmiştir. Survival defektiyle uyumlu olarak CD3/28 uyarımı sonrası AKT fosforilasyonu hasta T hücrelerinde düşük gözlenmiştir. NFkB/p65 fosforilasyonu 20 dakikada normal bulunmuştur.

Sonuçlar: LCK geninde yeni tanımladığımız missense mutasyon (c.1393T>C (p.C465R) (p.Cys465Arg) bu hastada görülen kombine primer immün yetmezliği ve THR-araçlı defektleri açıklamaktadır. Bu yeni mutasyon, LCK protein seviyelerinde dramatik bir azalmaya ve T hücrelerinde proliferasyon kusurlarına yol açar.

Anahtar Kelimeler: LCK, T hücre, Kombine immün yetmezlik, T hücre sinyal iletimi

T Hücreleri

PS-014

INTRAUTERİN GELİŞİM GERİLİĞİNE YOL AÇAN MORBİD ADHERENT PLASENTA, GEBELİK HİPERTANSİYONU VE GESTASYONEL DİYABETLİ GEBELERİN UMBLİKAL KORD KANINDA MAIT (MUCOSAL ASSOCIATED INVARIANT T) VE TFH (FOLİKÜLER HELPER T) HÜCRE İNCELENMESİ

Yeşim Haliloğlu¹, Alper Özcan², Şerife Erdem¹, Zehra Busra Azizoğlu¹, Ayten Biçer¹, Özcan Yeniay Özarslan³, Ömer Kılıç³, Fatma Zehra Okus¹, Halit Canatan¹, Musa Karakukcu², Semih Zeki Uludağ⁴, Serdar Kütük⁵, Ekrem Ünal², Ahmet Eken¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁴Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kayseri

⁵Bezmi Alem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Bu çalışmada, İntrauterin Gelişim Geriliğine yol açan gebelik hastalarından Morbid Adherent Plasenta (MAP), Gebelik Hipertansiyonu (HT) ve Gestasyonel Diyabetli (DM) annelerden alınan kordon kanında MAIT (Mucosal Associated Invariant T) ve TFH hücreleri (Foliküler helper T) hücreleri karakterize edilmiş intrauterin gelişme geriliği ile bu hücrelerin sayı ve aktivasyon durumları arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Kordon kanından periferik kan mononükleer hücreler (PBMCs) Ficoll-Paque kullanılarak izole edildi. Hücreler %10 FBS içeren medium içinde çözülüp sayıldı. Hücreler yüzey boyaması için ayrıldı. MAIT hücreleri CD3+CD4-/CD8-/CD161+TCR α 7.2+TCR TCR γ δ - popülasyonu, TFH hücreleri ise CD4+/CXCR5+/CD45RA- popülasyon olarak tanımlanmış flow sitometride gate (kapılar) alınarak tespit edilmiştir. Ayrıca hücreler PMA/Ionomycin ve Golgi Plug ile 4 saat uyarılarak intraselüler hücre boyaması yapılmış ve IFN- γ ve TNF- α üretimleri kantifiye edilmiştir.

Bulgular: HT hastası gebelerin kordon kanında kontrolle kıyaslanınca, lenfosit sayısında total MAIT hücreleri, IFN- γ + CD4+ ve CD8+ MAIT hücreleri absolut sayısında artış gözlemlenmiştir. Kontrol ile kıyaslandığında MAP grubunda, Total MAIT absolut sayısında CD8+ MAIT sayısında, IFN- γ + CD4+ ve CD8+ MAIT hücre absolut sayılarında MAP grubunda artış gözlenmiştir.

TFH absolut sayıları ve fenotipi, kontrol grubu ile MAP, HT ve DM grubu kordon kanında kıyaslanmış, HT grubunda kontrol, DM ve MAP'a kıyasla daha belirgin farklar gözlenmiştir. PD1+, CXCR3+, ICOS+ TFH absolut hücre sayıları HT grubunda artmıştır.

Sonuç: Yapılan bu çalışma ile intrauterin gelişim geriliğine neden üç farklı hastalık ile kordon kanındaki MAIT ve TFH hücreleri arasındaki ilişki incelenmiş, MAP, HT ve DM gruplarındaki gebelerde kordon kanındaki hücre miktar ve sitokin üretimleri gelişim geriliğine neden olan bu patolojik durumlarda kendi aralarında farklılık göstermekle birlikte MAIT hücrelerinin HT, MAP grubunda arttığı, TFH hücrelerinin ise özellikle HT grubu gebelerin kordon kanında anlamlı ölçüde arttığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: MAIT, TFH, IUGR, Morbid Adherent Plasenta, Gebelik Hipertansiyonu, Gestasyonel Diyabet

Tümör İmmünolojisi

PS-015

PEDİYATRİK B - AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖR OLARAK ÇOKLU İLAÇ DİRENCİ İLE İLİŞKİLİ PROTEİNİ-1'İN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amani Alkendi¹, Metin Yusuf Gelmez², İlhan Tahralı², Gönül Aydoğan³, Günnur Deniz², Suzan Çınar²

¹İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji, İstanbul, Türkiye

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocuklarda görülen en yaygın kanser tipidir. Kemoterapiden sonra Minimal Kalıt Hastalık (MRD) klinik bulgular ve relapsın hala en önemli indikatörüdür. Çoklu ilaç direnci başanlı bir tedavinin önündeki belli başlı engellerden biridir. Çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein-1 (MRP-1) kimyasal ilacın hücre dışına atılmasında anahtar rol oynayarak tedaviye karşı direnç gelişmesine neden olur.

Çalışmanın hedefi B hücre ALL'li çocukların kemik iliği hücrelerinde MRP-1 proteinini saptamak ve DNA indeksi (DI) ve akan hücre ölçer ile MRD saptanması gibi diğer faktörler gibi prognostik değerini belirlemektir.

Kemik iliği örnekleri B-ALL tanısı alan çocuklardan (n=20) elde edilmiş, tanı sırasında MRP-1 düzeyleri ve DNA indeksi akan hücre ölçer ile tayin edilmiştir. Anti-CD10, -CD19, -CD34, -CD20, -CD45 antikorları ile blast hücrelerinin yüzey antijenleri işaretlendikten sonra hücre içi boyama tekniği ile MRP-1 proteini taşıyan hücreler saptanmıştır. Tanı anında kemik iliği hücrelerinin döngüsü DNA indeksi olarak belirlenmiştir. Tedavinin 15. gününde kemik iliğindeki varlığını sürdüren blast hücre/MRD oranları anti-CD10, -CD19, -CD34, -CD20, -CD45 antikorları ile akan hücre ölçer cihazı ile analiz edilmiştir.

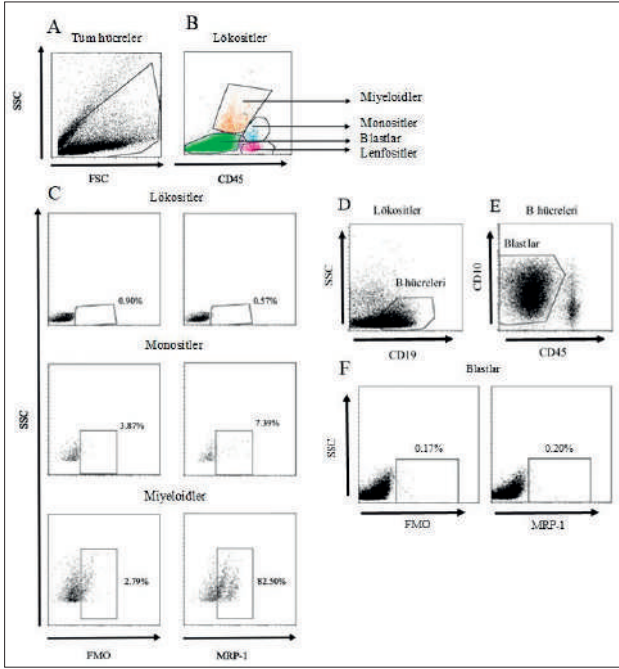
Tanı anındaki yaş, beyaz hücre sayısı, DNA indeksi ve tedaviye yanıt düzeyinin MRD oranına (akan hücre ölçer ile saptanan) göre belirlenen risk grupları arasında MRP-1 düzeyleri bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sonuçlarımız, MRP-1 protein düzeylerinin B-ALL patolojisinde prognostik olarak önemli bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2018-28342

Anahtar Kelimeler: Lösemi, B-hücreli, MRP-1, MRD, Akan Hücre Ölçer (Flow cytometry), Çoklu İlaç Direnci.

Kapılama stratejisi: Kemik iliği lenfosit, monosit, miyeloid ve blast hücrelerinde MRP-1 ekspresyonu.



Şekil 1. Lökositler SSC/FSC grafiğinde kapılanmıştır (A), kemik iliği hücreleri CD45 yoğunluklarına göre ayrılmıştır (B). Her hücre popülasyonunun MRP-1 ekspresyonu FMO'ya göre belirlenmiştir (C). CD19 pozitif B hücreleri SSC/CD19 grafiğinde gösterilen lökositlerden seçilmiştir (D). CD10/CD45 grafiğinde CD10+CD45neg/soluk fenotip gösteren B hücreleri blast olarak kapılanmıştır (E). Blast hücrelerinin MRP-1 ekspresyonu SSC/MRP-1 grafiğinde SSC/FMO grafiğine göre saptanmıştır (F). FMO, Fluorescence minus one.

İmmünoterapiler ve Eş-stimülasyon

PS-016

ASTRAGALUS SAPONİNLERİNİN İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİ MEKANİZMALARININ ARAŞTIRILMASI

Nilgün Yakuboğulları¹, Ali Çağır², Erdal Bedir¹, Duygu Sağ³

¹İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, Gülbahçe, İzmir

²İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Kimya Bölümü, Gülbahçe, İzmir

³İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi ve Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Balçova, İzmir

Türkiye endemik bitkilerinden biri olan *Astragalus* türlerinden izole edilmiş bir triterpenoid saponin olan Astragaloside VII (AST VII) molekülü oluşturduğu dengeli Th1/Th2 immün yanıt ile aşı adjuvanı olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Ancak bu molekülün adjuvan etki mekanizmasına dair literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Aşı sektöründeki diğer saponin adjuvanlara göre birçok avantajı bulunan AST VII molekülünün etki mekanizmalarının tanımlanması ve daha aktif bileşiklerin elde edilebilmesi hedefiyle yarı-sentetik analoglarının hazırlanması çalışmanın ana amaçlarıdır. AST VII ve türevlerinin oluşturduğu immünomodülatör etkiler insan tam kanında, fare kemik iliği türevli dendritik hücreler (BMDC) ile makrofajlar (BMDM) ve CD4/CD8 T hücrelerinde sitokin sekresyonu ve aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonu yönünden ELISA ve akım sitometrisi kullanılarak araştırılmıştır. AST VII ve türevleri PMA/ionomisin ile indüklenmiş insan tam kanında IL-1 β üretimini

arttırmıştır. BMDC'lerde AST VII molekülü LPS varlığında IL-1 β ve IL-12 üretimini indüklerken, MHC II, CD86 ve CD80 hücre yüzey belirteçlerinin ekspresyonunu da LPS'e göre arttırmıştır ($p < 0.05$). Karışık lökosit reaksiyonunda, AST VII ve türevleri CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde CD44 aktivasyon belirtecinin ekspresyonunu kontrole göre arttırmıştır ($p < 0.05$). AST VII türevleri, CD4+ ve CD8+ T hücrelerini polaritelerine bağlı olarak aktive etmiştir. Lipofilik yapıdaki AST VII türevi (DAC-AST VII) CD8+ T hücre yanıtında etkinlik gösterirken, hidrofilik yapıdaki AST VII türevi (DC-AST VII) CD4+ T hücrelerinin aktivasyonunu sağlamıştır ($p < 0.05$). Ayrıca, DAC-AST VII'nin tümör hücre hatlarında göstermiş olduğu sitotoksiste bu bileşiğin hem anti-tümör hem de immünostimülatör bir ajan olarak kullanılabilmesine işaret etmiştir. Sonuç olarak, AST VII molekülü ve türevleri, IL-1 β induksiyonu ile birlikte dendritik hücre matürasyonu ve T hücre aktivasyonunu sağlamaktadır. Çalışmamızın sonuçları AST VII ve türevlerinin etki mekanizmalarının anlaşılmasına ışık tutmuş ve bu moleküllerin aşılarda adjuvan olarak etkili bir şekilde kullanılabilmesini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Adjuvan, Astragaloside VII, Dendritik hücre, IL-1 β , T hücre, Triterpenik saponin

Doğal Bağışıklık

PS-017

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA ABCG1-ARACILI MAKROFAJ POLARİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Aslı Korkmaz¹, Duygu Ünüvar Purcu², Sinem Günal¹, Resul Özbilgiç¹, Derya Göksu Helvacı³, Duygu Sağ⁴

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Genom Bilimleri ve Moleküler Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi

⁴İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi ve Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı G1 (ABCG1) hücrel kolesterolün HDL parçacıklarına geçişine aracılık ederek fazla kolesterolün hücreden atılmasını sağlar. Abcg1^{-/-} farelerde yapılan çalışmalar bu farelerin kemik iliğinden türetilen makrofajların intrinsik olarak M1 polarizasyonu eğiliminde olduğunu göstermiştir. İnsan makrofajlarında olası bir benzer etki araştırılmamıştır. Tip 2 diyabetli (T2D) hastaların kan monositlerinden türetilmiş makrofajlarda ABCG1 ekspresyonun düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle T2D doğal bir insan makrofaj-spesifik "Abcg1 knockout" modeli oluşturulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, T2D modeli kullanılarak ABCG1'in insan makrofaj polarizasyonuna etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: İnsan periferik kan monositlerinden türetilmiş primer makrofajlarda RNA interferans ile ABCG1 ekspresyonu inhibe edilmiş ya da kontrol olarak bırakılmıştır. Beraberinde, T2D hastalarından alınan periferik kan monositlerinden makrofaj türetilmiştir. Sonrasında makrofajlar LPS / IFN γ ile uyarılarak M1, IL-4 ile uyarılarak M2a fenotiplerine polarize edilmiştir. Başta ABCG1 olmak üzere, M1 ve M2 belirteçlerinin ifadesi, qPCR ile analiz edilmiştir.

Bulgular: ABCG1'in siRNA ile inhibisyonu, LPS/IFN γ stimülasyonundan sonra M1 belirteçleri IDO1, CXCL9, CXCL10 ve TNF'in ekspresyonunu anlamlı ölçüde arttırmıştır. Buna karşılık, ABCG1'in siRNA ile inhibisyonu, IL-4 stimülasyonundan sonra M2 belirteçleri MRC1 ve CCL22'nin ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, insan makrofajlarında ABCG1 ekspresyonunun, M1 belirteçlerinin ekspresyonundaki artış ile negatif korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir. T2D modeli için öncelikle T2D hastalarından elde edilen makrofajlarda sağlıklı bireylere kı-

yaşla, anlamlı ölçüde düşük ABCG1 ekspresyonu teyit edilmiştir. Sonuçlarımız, T2D hasta makrofajlarının sağlıklı donörlerden elde edilen makrofajlara kıyasla, anlamlı olarak M1 polarizasyonuna eğilim gösterdiğini belirtmektedir.

Sonuç: ABCG1 eksikliği, primer insan makrofajlarını M1 fenotipine doğru teşvik etmektedir. Bulgularımız ABCG1'in, makrofajların önemli rol aldığı bilinen tip 2 diyabet ve benzeri hastalıkların tedavisi için makrofaj polarizasyonunu modüle etmede potansiyel yeni bir hedef olabileceğini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: ABCG1, makrofaj polarizasyonu, tip 2 diyabet

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-018

STAT1 GOF HASTALARIN DOĞAL VE EDİNSEL BAĞIŞIKLIK YANITLARININ İNCELENMESİ

Aslı Gülce Bartan¹, Bilgehan İbikil¹, İrem Evcil¹, Çağman Tan², Elif Soyak Aytakin², Begüm Özbek², Deniz Çağdaş Ayvaz², İlhan Tezcan², İhsan Gürsel¹

¹Bilkent Üniversitesi
²Hacettepe Üniversitesi

Amaç: Bu çalışmamızın amacı, STAT1 GOF mutasyonu olduğu belirlenmiş 3 hastanın klinik bulgularının ve moleküler düzeyde immünolojik fonksiyonlarının sağlıklılarla karşılaştırılması ve bu yolda izlenebilecek tedavilerin düşünülmesidir.

Yöntem: Hastalardan ve sağlıklı kontrollerin kanından izole edilen periferik mononükleer hücreler (PBMC) STAT1 fosforlanması ve defosforlanmasını belirlemek için 30 dakika IFN β ile muamele edilip, CD4+ T hücrelerinin p-STAT1 seviyeleri akış sitometresinde belirlendi. Th1 ve Th17 cevaplarını belirlemek amaçlı periferik mononükleer hücreler 2 saat PMA/İyononisin ile, 4 saat Brefeldin A ile inkübe edildi. Daha sonra hücreler sabitlenip, geçirgen hale getirildi ve CD4, IFN γ ve IL17 ile boyandı. Doğal bağışıklık sistemlerinin yanıtlarını incelemek için, hasta ve sağlıklı PBMC'ler TLR ligandları (TLR3: p(I:C), TLR7/8: (R848), TLR9: CpG ODN) ve PMA/İyononisin ile 24 saat muamele edilerek hücrelerden salınan IFN α , IFN γ , IL12 ve IL17 seviyeleri sitokin ELISA'sı ile belirlendi. Hastaların ve sağlıklıların kanlarından izole edilen nötrofiller ise PMA ile muamele edilerek, NETotik aktivitelerine mikroskopik ve florometrik olarak bakılırken; ROS üretimi de akış sitometrisi ile saptandı.

Bulgular: Bütün hastaların p-STAT1 seviyelerinin ve p-STAT1 pozitif CD4+ T hücrelerinin sağlıklılara göre yüksek olduğu tespit edildi. STAT1 fosforlanma seviyesinin yüksek olmasına rağmen hastalarda Th1 yanıtına bağlı olarak salınan IFN γ 'nın düşük olduğu belirlendi. Hastaların endozomal yollarına ait ligandlara verdikleri yanıtların sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu görüldü. Hastalardan izole edilen nötrofillerin bazal seviyede NETotik aktivitelerinin bulunduğu, spontan NET oluşturduğu, mikroskopik olarak belirlenememiş olmasına rağmen florometrik incelemelerde tespit edildi.

Sonuç: STAT1 GOF (gain of function/fonksiyon kazanımı) mutasyonu tespit edilmiş üç hastanın klinik ve immünolojik testlerini karşılaştırmak için hastalardan kanlar alındı ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırmaları yapıldı. Elde edilen bulgular, primer immün yetmezlik olarak geçen STAT1 mutasyonunun immün sisteme olan etkisini nötrofillerin doğal cevabı, sitokin salınımı farklılıkları ve fosforlanma seviyelerindeki farklılıklar ile kanıtlamış bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: STAT1, Doğal Bağışıklık, Edinsel Bağışıklık, TLR yolları, nötrofil

İmmunoterapiler ve Eş-Stimülasyon

PS-019

DEKSTRAN SÜLFAT TOZU İLE OLUŞTURULAN KOLİT MODELİNDE BASKILAYICI OLİGONÜKLEOTİDİN TEDAVİ EDİCİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Özlem Bulut¹, İrem Evcil², Berfu Saraydar², İhsan Gürsel²

¹Radboud Üniversitesi, Nijmegen

²Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara

Amaç: Ülseratif kolit, kolonu etkileyen, rektum ve kolon mukozasının iltihaplanmasıyla sınırlı kalan kronik bir enflamatuvar bozukluktur. Bu hastalıkta; rektum kanaması, karın ağrısı, ishal, mukozal inflamasyon ve kript mimarisinde bozulma görülmektedir. Kolit modeli genellikle farelerde dekstran sülfat tuzunun oral yoldan verilmesiyle indüklenir. Memeli kromozomunun ucundaki telomerik TTAGGG sekansını taklit eden A151 oligonükleotidinin (A151 ODN) immün baskılayıcı özellikleriyle bilinmektedir. Bu çalışmada farelerde kolit modeli oluşturularak, A151 ODN'nin etkilerini araştırdık.

Yöntem: Dekstran sülfat sodyum tuzu (DSS); 100 ml'ye 4 gr olacak şekilde otoklavlanmış içme suyunda çözüldü. DSS içeren su kolit oluşturmak amaçlı 8-10 haftalık C57BL/6 farelere 4 gün boyunca verilirken fareler 3 gün boyunca temiz içme suyuyla muamele edildi. DSS uygulamasının başlangıcından 6 gün sonra farelere 200 ug/fare baskılayıcı A151 ODN karın içine enjekte edildi. Gün aşırı toplam üç kez enjeksiyon yapıldıktan sonra fareler sakrifiye edilip; kan, dalak, lenf düğümleri ve bağırsakları toplandı. Dalaktan ve lenf düğümlerinden immün hücreler elde edilip antikor kombinasyonlarıyla boyandı. Serumdan IL6 seviyeleri ELISA'yla belirlendi. Bağırsaklar histolojik analiz edilmesi için İsviçre rulosu haline getirilerek formalinde saklandı.

Bulgular: Kolonların kısalması ve kilo kaybı, DSS'le indüklenen kolit modelinde hastalık ilerlemesinin iki ana göstergesidir. Sadece DSS verilen hayvanlarda $>25\pm4\%$ den fazla ağırlık kaybı ve kolon boyunda kısalma görülürken ($>30\pm3\%$ den), baskılayıcı ODN kullanılan hayvanlarda ağırlık kaybı ve kolon kısalması önlenildi. Sadece DSS alan hayvanların lenf düğümlerinde düşük miktarda CD3+ T-hücresi ve alt grupları belirlenirken, baskılayıcı ODN tedavisi gören grupta durumun normale döndüğü saptandı. Baskılayıcı ODN enjekte edilen farelerin dalak hücrelerinde, daha düşük miktarda CD3+ T-hücresi ve alt grupları saptandı. Serumlarından IL6 seviyesi tayininde, sadece DSS alan hayvanlarda yüksek seviyede IL6 belirlenirken, baskılayıcı ODN uygulanmış hayvanların serumunda IL6 seviyesi normal düzeye geriledi.

Sonuç: DSS kullanılarak kolit modeli oluşturulan hayvanlara baskılayıcı A151 ODN uygulaması kolitten kaynaklanan birçok patolojik gelişimleri engellediğinden bu ajanın etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılması düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Baskılayıcı ODN, DSS, Kolit

Doğal Bağışıklık

PS-020

İMMÜN KONTROL NOKTASI RESEPTÖRÜ VSIG4 EKSPRESYONUNUN BÜYÜK PERİTONEAL MAKROFAJLARIN ENFLAMATUAR YANITINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Resul Özbilgiç¹, Yonca Erdal², Yusuf Cem Eskioçak², Duygu Sağ³

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Genom Bilimleri ve Moleküler Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir

²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

³İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi ve Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

V-set ve İmmunoglobulin domaini içeren 4 (VSIG4) proteini, miyeloid kökenli hücrelere özgün bir biçimde hücre yüzeyinde eksprese edilen bir immün kontrol noktası reseptörüdür. VSIG4, T hücre proliferasyonunu inhibe ederek ve Foxp3⁺ düzenleyici T hücrenin farklılaşmasını destekleyerek enflamatuar hastalıklarda immün yanıtı düzenler. VSIG4, peritoneal makrofajlar ve Kupffer hücreleri gibi belirli dokuya-yerleşik makrofaj popülasyonlarında eksprese edilmektedir. Periton boşluğu, makrofajlar, B hücreleri ve T hücreleri gibi çeşitli immün hücreleri barındırır. Özellikle fazla sayıda naif makrofajların bulunmasından dolayı peritoneal makrofajlar en çok çalışılan makrofaj popülasyonlarından biridir. Peritoneal makrofajlar morfolojilerine göre farklı tipte popülasyonlardan oluşmaktadır: büyük peritoneal makrofajlar (BPM) ve küçük peritoneal makrofajlar (KPM). Uyarılmamış durumda BPM'lar peritoneal makrofajların çoğunluğunu oluştururken enflamasyon sırasında KPM'ların sayısı dramatik bir biçimde artmaktadır. Önemli olarak BPM'lar VSIG4 ekspresyonuna göre iki farklı popülasyona ayrılmaktadır. Bu çalışmada bu iki farklı makrofaj popülasyonunun pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar gen anlatım farklılıkları ve in vitro polarizasyona olan tepkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda C57BL/6 farelerden peritoneal hücreler herhangi bir uyarım yapılmaksızın PBS enjeksiyonu yapılarak toplandı. Genel makrofaj yüzey belirteçleri kullanılarak VSIG4⁺ ve VSIG4⁻ BPM'lar FACS sorting yöntemi ile izole edildi. İzole edilen farklı BPM popülasyonları LPS ve IFN γ ile M1 ve IL-4 ile M2 fenotiplerine polarize edildikten sonra M1 (pro-enflamatuar) ve M2 (anti-enflamatuar) belirteçleri qPCR yöntemi kullanılarak analiz edildi. Hem uyarılmamış M0 makrofajlarda, hem de M1 polarizasyonu durumunda, VSIG4⁺ BPM'ların M1 belirteçleri TNFa ve iNOS mRNA düzeyinin VSIG4⁻ BPM'lara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. M0 makrofajlarda iki grup arasında M2 belirteci MRC1 ifadesinde fark bulunmazken, VSIG4⁺ BPM'lerin VSIG4⁻ BPM'lara kıyasla daha düşük düzeyde Arg1 ifade ettiği bulundu. M2 fenotipine polarize olan BPM'larda ise VSIG4⁺ makrofajların VSIG4⁻ BPM'lara kıyasla daha düşük MRC1, fakat daha yüksek Arg1 gen ifadesine sahip olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak, peritonda halihazırda bulunan VSIG4⁺ ve VSIG4⁻ makrofajların karşılaştırıldığı çalışmamız VSIG4 ekspresyonu ile M1 yanıtı arasında pozitif bir ilişki olduğunu önermektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmün kontrol reseptörleri, Makrofaj Polarizasyonu, Peritoneal Makrofajlar, VSIG4

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

PS-021

COVID-19 İLE OTOİMMÜNİTE İLİŞKİSİNE DAİR MOLEKÜLER MİMİKRI ÜZERİNDEN BİR ÇALIŞMA

Yekbun Adıgüzel

Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Covid-19, hiper-aktive imün sistemi ve sitokin fırtınası ile imün regülasyonu bozukluğuna benzemektedir [1,2]. Moleküler mimikri de Covid-19'da otoimmün reaksiyonu için olası bir mekanizma olarak görülmektedir [3-11]. Bu çalışma, Covid-19 ile olası otoimmünite ilişkisi konusunda mevcut olan çalışmalara ilave olarak, devam etmekte olan çalışmalarımızdan tespit ettiğimiz 15 amino asit uzunluğunda palindromik bir virüs proteomu dizisinin insan proteomundaki benzerlerini bulmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Arama H. sapiens türü ile sınırlanarak NCBI veritabanı üzerinden hedef dizi ile blastp taraması yapıldı. Sonuç, hedef dizi ile en az 8 amino asiti örtüşen dizileri bulmak üzere analiz edildi. Bulunan dizilerin hedef dizi ile örtüşen kısımlarının ve hedef dizi üzerinde örtüştikleri ilgili kısımların MHC süpertip temsilcileriyle bağlanma eğilimleri netMHCcons ve NetCTLpan kullanılarak tahmin edildi.

Bulgular: hCG1995581 ve bilinmeyen ve/veya hipotetik proteinler elendikten sonra hedef dizi ile en az 8 amino asiti örtüşen tanımlanmış 8 farklı protein tespit edildi. Bunların aynı HLA-A24:02 ya da HLA-A02:01 ile kuvvetli bağlanma eğilimleri olduğu tahmini yapılmıştır.

Sonuç: Covid-19 ile olası otoimmün yanıt ilişkisi konusunda mevcut çalışmaları destekleyici nitelikte bulgular elde edilmiştir. Bunların klinik olarak anlamlı olabilmesi için deneysel ve/veya klinik çalışmalarla, bulgularla desteklenmesi gerekmektedir. Bu çalışma, daha az ancak yine anlamlı düzeyde örtüşmelerin de tespit edilmesine yönelik olarak devam edecektir. Bu çalışma editöre mektup olarak yayına kabul edilmiştir.

Kaynaklar

1. Mehta P, vd. Lancet. 2020;395(10229):1033-4.
2. Shoenfeld Y. Autoimmun Rev 2020;19(6):102538.
3. Cappello F. Cell Stress Chaperones 2020;25(3):381-2.
4. Sedaghat Z, Karimi N. J Clin Neurosci 2020;76:233-5.
5. Cappello F. J Clin Neurosci 2020;77:246.
6. Lucchese G, Flöel A. Autoimmun Rev 2020;19:102556.
7. Kanduc D, Shoenfeld Y. Clin Immunol 2020;215:108426.
8. Kanduc D, Shoenfeld Y. Global Med Genet 2020;7:64-7.
9. Kanduc D, Shoenfeld Y. Immunol Res 2020;68:310-3.
10. Lucchese G, Flöel A. Cell Stress Chaperones 2020;25:731-5.
11. Angileri F, vd. Autoimmun Rev 2020;19:102591.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, otoimmünite, SARS-CoV-2

T Hücreleri

PS-022

COVID-19 HASTALARINDA CD4/CD8 ORANI
PROGNOZUN GÖSTERGESİDİR

Eray Yıldız

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı

Giriş: Aralık 2019'da, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da etyolojisi bilinmeyen pnömonili bir kaç vaka bildirildi. Etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlandı. Daha sonra virüs SARS-CoV-2 ve hastalık da COVID-19 olarak adlandırıldı.

CD4⁺ ve CD8⁺T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler, bağışıklık sistemi işlevinin sürdürülmesinde önemli rol oynar. Viral enfeksiyonlardan sonra, total lenfosit ve alt grup sayılarındaki değişiklikler, farklı virüs türlerine göre değişir ve bu, lenfosit alt grup değişikliği ile viral patojenik mekanizmalar arasında potansiyel bir ilişki olduğunu gösterir. Biz bu çalışmada, COVID-19'da periferik lenfosit alt grup değişikliğinin özelliklerini ve klinik önemini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya COVID-19 tanısı alan 18 yaş üstü 67 hasta (36 erkek, 31 kadın) dahil edildi. Hastaların COVID-19 tanısı klinik semptomlar ve boğaz sürüntü örneklerinin PCR analizi ile doğrulandı. Tedavi öncesinde alınan kan örneklerinde flow sitometrik olarak CD4⁺ ve CD8⁺T hücreleri, CD4/CD8 oranı değerlendirildi. NIH (National Institutes of Health) tedavi klavuzuna göre hastalar şiddetli ve şiddetli olmayan (hafif/orta) şeklinde iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Toplam 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 36'sı (%53.7) erkek ve 31'i (%46.3) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 51.8 (20-88) idi. Lenfosit alt gruplarından CD4⁺T hücre; 41.23 (18.7-61.4) ve CD8⁺T hücre; 28.65 (5.5-48.7) idi. CD4/CD8 oranı 1,67±0.1 idi. Hastaların 23'ü (%34) şiddetli ve 44'ü (%66) şiddetli değildi. Şiddetli ve şiddetli olmayan hastaların yaş ve cinsiyetleri arasında istatistik olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; p:0.588, 0.447). Şiddetli hastalığı olanlarda olmayanlara göre CD4⁺T hücre sayısı ve CD4/CD8 oranı daha düşük, CD8⁺T hücre sayısı ise daha yüksek idi (sırasıyla; p: 0.000, 0.000, 0.003) (Tablo 1).

Sonuç olarak, lenfosit alt grupları (CD4⁺ ve CD8⁺T hücreleri) ve CD4/CD8 oranı hastalığın ciddiyetini yansıtır. Düşük CD4⁺T hücre sayısı ve CD4/CD8 oranı şiddetli hastalık ve kötü prognozla ilişkilidir. Yine şiddetli hastalığı olanlarda tetiklenen hücrel immünitenin, CD8'in aşırı ekspresyonu ve sitotoksik T hücre hiperaktivasyonu yoluyla geliştiği sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, T lenfosit, CD4/CD8

Tablo 1. Şiddetli hastalığı olan ve olmayan COVID-19 hastalarının özellikleri			
	Şiddetli	Şiddetli olmayan	p
Yaş	51.8 (20-88)	50.88 (23-86)	0.588
Cinsiyet			
Kadın (n, %)	9 (39)	22 (50)	0.447
Erkek (n, %)	14 (61)	22 (50)	
CD4+ T hücre	35.4 (18.7-58.8)	44.25 (25.5-61.4)	<0.001
CD8+ T hücre	33.7 (18.2-48.7)	25.97 (5.5-44.6)	0.003
CD4/CD8	1.17±0.12	1.93±0.13	<0.001

Tümör İmmünolojisi

PS-023

ANTİJEN TAŞIYAN ASC ZERRELERİNİN TÜMÖRE
KARŞI OLUŞTURDUĞU İMMÜN YANITIN
İNCELENMESİ

Davod Khalafkhany¹, Nesrin Özören²

¹Davod Khalafkhany

²Nesrin Özören

ASC (CARD içeren apoptozla ilişkili benek benzeri protein) inflamazom kompleksinin merkezinde yer alan bir adaptör proteindir. Makrofajlar pro-inflamatör bir uyarıcı ile uyarıldıktan sonra, çekirdeğin yakınında yaklaşık olarak 1um çapında küresel bir yapı oluşur. Bu yapıya ASC spek zerreciği denir. Safaştırılmış ASC zerrecikleri PBS solüsyonu içerisinde 37C derecede bir ay kadar sağlam kalabilmektedir. Daha önceki çalışmalarımız başka hidrofobik proteinlerin ASC zerrecikleri üzerinde toplanabileceğini göstermektedir. Yüksek sağlamlıktaki yapısı, büyüklüğü ve bağışıklığı tetikleyici özelliği ile ASC zerrecikleri çok ideal bir antijen taşıyıcı ve çok güçlü bir adjuvant adaydır. Farelerde yaptığımız Eg7-Ova tümör modeli çalışmalarımız gösteriyor ki tOva-ASC zerrecikleri verilmiş olan hayvanlarda kontrol gruplarına kıyasla tümör boyutlarında küçülme veya tümörün tamamen yok olması gözlemlenmiştir.

Amaç: ASC zerreciklerinin lokal bağışıklığı tetikleme ve üzerine yüklenen antijenleri yüksek oranda antijen taşıyıcı hücrelere aktarılabilir özelliklerini kullanarak kanser çalışmalarında yeni bir immünoterapi yöntemi geliştirmeyi ve bulaşıcı hastalıklara yönelik özgün bir aşı platformu geliştirmeyi hedeflemekteyiz.

Yöntem: BL6/C57 farelerinin tavuk ovalbumin proteini ifade eden EG7-Ova hücreleri ile aşılmasından sonra, kesilmiş ovalbumin proteini taşıyan ASC zerrecikleri kullanılarak tümöre karşı bir bağışıklık yanıtı oluşturulacaktır. Enjeksiyonlar bir hafta aralıklarla toplamda 3 kez tekrar edilecektir. Tümör boyutu 2000 mm3 hacmi geçen fareler sakrifiye edilip tümör dokusu, kan ve dalakları toplanarak ileriki incelemelerde kullanılacaktır.

Bulgular ve Sonuç: tOva-ASC zerrecikleri veya mCherry-ASC zerrecikleri aşılınmış olan fare gruplarında sadece ovalbumin (adjuvansız) ve PBS ile aşılınmış fare gruplarına kıyasla tümör boyutlarında %30 küçülme gözlemlenmiştir. Bu sonuç ASC zerreciklerinin güçlü bir immünojenik etkisi olduğunu göstermektedir. Tümör dokularında yapılan immunofloresan analizleri pan-makrofaj belirteci olan CD68 ve genel yabancı bağışıklık hücresi belirteci olan CD11b sayılarında zerre ile aşılınmış farelerde aşılınmamış farelere oranla artış olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: aşıL, tümör çevresi, tümör

NK/gama delta Hücreleri

PS-024

KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TÜMÖR MİKROÇEVRESİNİN DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ HÜCRE FENOTİP VE FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Fehim Esen^{1,2}, Akif Turna³, Ayşe Engin¹, Abdullah Yılmaz¹, Duygu İlke Çıkman¹, Büge Ayşim Öz⁴, Şebnem Batur⁴, Kamil Kaynak³, Günnur Deniz¹, Esin Aktaş Çetin¹

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancaı Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Istanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Akciğer kanseri kansere bağılı ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır. Doğal öldürücü (NK) hücreler anti-tümöral yanıt larda önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada pulmoner dolaşım ve tümör dokusunda NK hücre fenotip ve fonksiyonlarındaki değişiklikler incelenmiştir.

Metod: Çalışmaya evre IB-İİIA 20 küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHDAK) hasta ile 21 sağlıklı kontrol dahil edildi. Pulmoner arter kanını (PA) temsil eden periferik venöz kan, tümör dokusunu direne eden pulmoner venöz kan (PV) ve tümör dokusu NK hücre alt gruplarında PD-1, LAG-3, CTLA-4 ve TIGIT ekspresyonları, hücre içi IL-10, TNF- α ve IFN- γ salınımları akan hücre ölçer cihazında değerlendirildi. NK hücre alt gruplarının sitotoksik kapasiteleri granzim B, perforin salınımı ve CD107a degranülasyon deneyleri ile akan hücre ölçer cihazında analiz edildi.

Bulgular: Hasta PA ve PV kanlarında sitotoksik NK hücre alt grubunda sağlıklılara göre artış saptanmasına karşılık ($p < 0.001$), tümör dokusunda sitotoksik NK hücreleri pulmoner dolaşıma göre azalmıştır ($p < 0.001$). Tümörü infiltrate eden NK hücrelerinde PD-1, CTLA-4 ve LAG-3 ekspresyonları her iki NK hücre alt grubunda pulmoner dolaşıma göre artmıştır ($p < 0.01$). Tümör dokusunda bulunan sitotoksik NK hücrelerinde TIGIT ekspresyonu pulmoner dolaşıma göre artmış ($p < 0.01$), sitokin salgılayan grupta ise azalmıştır ($p = 0.03$). Tümör dokusunda IL-10 salgılayan NK hücreleri pulmoner dolaşıma göre artmış ($p < 0.001$), TNF- α ve IFN- γ sekresyonu ise azalmıştır ($p < 0.001$). İmmün kontrol noktası reseptörü pozitif NK hücre analizlerinde benzer bir patern izlendi. Tümör dokusunda CD107a ekspresyonu pulmoner dolaşıma kıyasla anlamlı olarak yüksek ($p = 0.03$), granzim B ve perforin salınımları ise düşük saptandı. ($p < 0.001$).

Tartışma: KHDAK tümör mikroçevresinde sitotoksik NK hücre oranı azalmaktadır. Bu hücrelerde CD107a artışına karşılık, granzim B ve perforin salınımı azalmakta ve NK hücre tükenmişliği tablosu ortaya çıkmaktadır. Tümör mikroçevresinde sitokin salgılayan NK hücre oranında anlamlı değişiklik izlenmez iken; fonksiyon olarak IL-10 salgılayan ve regülatör NK hücrelerinin arttığı, TNF- α ve IFN- γ salgılayan efektör NK hücrelerinin ise azaldığı izlendi.

Anahtar Kelimeler: KHDAK, NK hücre, IL-10, PD-1, CTLA-4, LAG-3

Tümör İmmünolojisi

PS-025

İMMÜN KONTROL NOKTASI RESEPTÖLERİNİN SİTOTOKSİK T HÜCRELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Fehim Esen^{1,2}, Akif Turna³, Ayşe Engin¹, Abdullah Yılmaz¹, Duygu İlke Çıkman¹, Büge Ayşim Öz⁴, Şebnem Batur⁴, Kamil Kaynak³, Günnur Deniz¹, Esin Aktaş Çetin¹

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancaı Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Istanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: İmmün kontrol noktası reseptör (İKNR) ligandlarının ekspresyonu birçok tümör dokusunda artmakta ve tümör karşı gelişen immün yanıtta bozulmaya neden olmaktadır. Tümörler dokudaki immün sistem hücrelerinde ayrıca İKNR ekspresyonunu arttırabilmekte ve bu hücrelerin fonksiyonları bozulabilmektedir. Bu çalışmada tümör dokusu ve periferik kanda İKNR taşıyan CD8+ sitotoksik T (Tc) hücre sitokin salınımı araştırılmıştır.

Metod: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeni ile opere edilen Evre IA-İİIA 21 hastadan periferik kan ve tümör dokusu örnekleri alındı. KHDAK'li hastaların periferik kan ve tümör dokusundan lenfositler izole edilerek, Tc hücrelerinde PD-1, CTLA-4 ve LAG-3 ekspresyonları ve bu reseptörleri eksprese eden hücrelerde IFN- γ , TNF- α ve IL-10 salınımları akan hücre ölçer cihazında analiz edildi.

Bulgular: Tümör doku Tc hücrelerinde PD-1, CTLA-4 ve LAG-3 ekspresyonları periferik kan düzeyine göre anlamlı olarak artış göstermesine karşılık, tümörde PD-1, CTLA-4 ve LAG-3 eksprese eden hücrelerde IFN- γ ve TNF- α seviyeleri bu reseptörü taşımayan hücrelere göre anlamlı olarak düşük göstermiştir. PD-1 ve LAG-3 eksprese eden hücrelerde IL-10 salınımindaki artışa karşılık, CTLA-4 eksprese eden hücrelerde IL-10 seviyesi anlamlı olarak azalmıştır. KHDAK hasta periferik kan Tc hücrelerinde sadece CTLA-4 ve LAG-3 eksprese eden hücrelerde IFN- γ ve TNF- α seviyelerinde azalma saptanmış, PD-1, CTLA-4 ve LAG-3 eksprese eden periferik kan Tc hücrelerinde IL-10 seviyesinde artış gözlenmiştir. KHDAK hasta periferik kan PD-1 eksprese eden hücrelerde, IFN- γ ve TNF- α seviyelerinde değişiklik saptanmamasına karşılık tümör dokusunda azalma gözlendi. Periferik kan CTLA-4 eksprese eden Tc hücrelerinde IL-10 seviyelerindeki artışa karşılık tümör dokusunda azalma saptandı.

Sonuç: Kanser hastalarının periferik kanlarında ve tümör dokularındaki Tc hücrelerinde İKNR taşınmasının sitokin salınımı üzerine etkileri farklılık göstermektedir. Bu değişiklikler dokudaki İKNR ligand dağılımının tümör dokusu ve periferik kanda farklı olması ile ilişkili olabilir. İKNR'lerin fonksiyonel etkilerinin anlaşılması için sıklıkla periferik kanda yapılan analizler dokudaki gerçek etkilerini yansıtmıyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sitotoksik T hücre, KHDAK, PD-1, CTLA-4, LAG-3

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-026

NCF1 EKZON 2 HETEROZİGOT GT DELESYONU BULUNAN AİLEDE FRAGMENT ANALİZİNİN TANISAL KULLANIMI

Zeynep Akıdağı¹, Sevil Özsoy, Nezihe Köker, Mustafa Yavuz Köker
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

Kronik granülomatöz hastalık (KGH), fagositlerde bulunan NADPH oksidaz enziminin fonksiyon görememesi ile karakterize olan X'e bağlı ya da otozomal resesif (OR) kalıtsal geçiş gösteren primer immün yetmezlik hastalığıdır. NADPH enzimi, gp91phox, p22phox, p67phox, p40phox ve p47phox protein alt birimlerinden oluşur ve bu protein alt birimlerinin herhangi birinin eksikliğinde KGH ortaya çıkar. Bu hastalığın otozomal resesif formuna sebep olan ve p47 phox protein defektine yol açan NCF1 genindeki homozigot GT delesyonu fragment analizi ile kolaylıkla saptanabilir. Ayrıca heterozigot GT delesyonu bulunan taşıyıcı bireyler ve bu mutasyonu taşımayan sağlıklı bireyler de fragment analizi ile saptanabildiği gibi 2:1 psödogen/ gen oranı ile belirtilen normal gen oranı ve 1:2 psödogen/ gen oranı ile ifade edilen füzyon genler de bu yöntem ile tespit edilebilir (Heywort, 2003).

Amaç: KGH tanısı almış hastalarda GT delesyonu taşıyıcılığını fragment analizi ile tespit etmek.

Yöntem: Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi İmmün yetmezlik laboratuvarında KGH tanısı konmuş hasta ve aile bireyleri ile çalışıldı. Çalışmada KGH hastalarında GT delesyonu taşıyıcılığı fragment analizi yöntemiyle araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hasta ve aile bireyleri arasından bir X-KGH (KGH hastalığın X' e bağlı formu) hastasının taşıyıcı annesinde NCF1 geni ve psödogeni arasında gerçekleşen gen füzyonu ve buna bağlı oluşan füzyon gen varlığı fragment analizi ile tespit edildi.

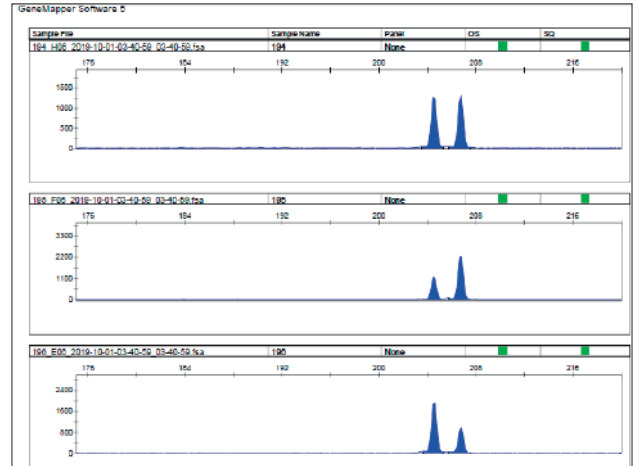
Sonuç: Fragment analizi ile otozomal kronik granülomatöz hastalığın tanısını koymanın yanı sıra genler arasında gerçekleşen gen füzyonu sonucunda meydana gelen füzyon genleri de tespit etmenin mümkün olabileceği anlaşıldı.

Kaynaklar

1. Heyworth, P. G., Cross, A. R., & Curnutte, J. T. (2003). Chronic granulomatous disease. *Current Opinion in Immunology*, 15(5), 578-584.

Anahtar Kelimeler: Kronik granülomatöz hastalık, Fragment analiz, Füzyon gen

Gen füzyonunun fragment analizi ile gösterilmesi



Şekil 1. X-KGH hastasının (194 no'lu örnek, en üstteki şekil) taşıyıcı annesinde (195 no'lu örnek, ortadaki şekil) bulunan gen füzyonunun fragment analizi ile gösterilmesi.

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

PS-027

PEMFIGUS VULGARİS HASTALARINDA SAPTANAN HLA ALLEL FREKANSLARI VE KLİNİK BULGULAR İLE İLİŞKİLERİ

Füsün Özmen¹, Ayşe Öktem², Ceren Narin¹, Pelin Demirel Bulut³, Hatice Şanlı², Başak Yalçın³, Yıldız Hayran³

¹Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Ankara Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Ankara

Giriş-Amaç: Pemfigus Vulgaris (PV) mukoza ve deride görülen bül ve erozyon ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. PV patogenezinde desmoglein1 ve desmoglein3 interselüler adezyon moleküllerine karşı oluşan otoantikorlar rol oynarlar. Bazı HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II allellerinin, değişik etnik gruplarda, PV riskini artırdığı veya azalttığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı ise PV tanısı alan Türk hastalarda HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQ and HLA-DR allel frekansını tespit etmek ve bu allellerin hastalığın klinik bulgularıyla olan ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: PV tanısı alan 100 hasta ve 100 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların klinik bulguları, immünolojik profilleri ve uygulanan tedavilere verdikleri yanıtlar kaydedilmiştir. HLA lokus analizleri PCR-SSP yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: HLA-B*38, HLA-B*59, HLA-C*15, HLA-DQB1*05, HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*14 allel frekanslarının hastalarda arttığı (sırasıyla p=0.024, 0.029, 0.006, 0.033, <0.001 ve <0.001), HLA-B*38, HLA-B*59, HLA-C*15, HLA-DQB1*05, HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*14 allel frekanslarının ise azaldığı (sırasıyla p=0.024, 0.029, 0.006, 0.033, <0.001 and <0.001) tespit edilmiştir. HLA-DRB1*04 allel varlığının uzamış hastalık süresi (p=0.007), HLA-A*33 ve HLA-B*52 allellerinin ise sistemik steroid+immün süpresif tedaviye iyi yanıt (sırasıyla p= 0.031 and 0.018) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. HLA-C*15, HLA-C*16 and HLA-B*40 allelleri artmış serum desmoglein1 düzeyleri ile birliktelik göstermektedir (sırasıyla p= 0.014, 0.018 and 0.020).

Sonuç: Pemfigus vulgaris hastalarında bazı HLA allellerinin varlığı hastalığın klinik bulgularını, immünolojik profilini ve tedaviye

yanıtını etkileyebilir. Ayrıca hastalığı etkileyen HLA allellerinin bilinmesi yapılacak olan başka araştırmalarda yeni hedef tedavilerin belirlenmesinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Pemfigus Vulgaris, HLA, otoimmünite, desmoglein1, desmoglein3

MHC ve Transplantasyon

PS-028

ALOPESİ AREATA HASTALARINDA HLA ALLELLERİ İLE KLİNİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yıldız Hayran¹, Melek Günindi Korkut², Ayşe Öktem³, Güneş Gür Aksoy^{1, 2}

¹Ankara Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş: Alopesi areata (AA), saç dökülmesi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. AA'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamasına rağmen, otoimmün bozuklukların genetik yatkınlıkla birlikte saç dökülmesine neden olduğu düşünölmektedir. AA yatkınlığında HLA'nın rolü pek çok çalışmada arařtırılmıő ve farklı allel yatkınlıkları farklı popölyasyonlarda tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, Türk popölyasyonunda AA hastalarının HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB1 ve HLA-DRB1 allel frekanslarını tespit etmek ve bunların klinik özellikler ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: 98 AA hastası ve 100 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiş, hastaların demografik ve klinik özellikleri kayıt altına alınmıştır. İncelenecek HLA lokuslarının frekansları polimeraz zincir reaksiyonu- sekans spesifik primer (PZR-SSP) yöntemi ile analiz edilmiőtır.

Bulgular: AA hastalarında HLA-B*39 ve HLA-DR*15 allel frekanslarının arttığı ($p=0.022$ ve 0.023 sırasıyla), HLA-A*11 ve HLA-B*35 allel frekanslarının ise azaldığı tespit edildi ($p=0.006$ ve 0.014 sırasıyla). Aynı zamanda HLA allellerinin hastalık başlangıcı, rekürrens varlığı, pozitif aile öyküsü ve AA alt tipleri gibi klinik özellikler ile olan ilişkisi de araştırıldı. HLA-B*13 ve HLA-DRB1*11, zayıf prognostik faktörlerin varlığı ile ilişkili bulundu. HLA-B*13 alleli ile rekürrens ($p=0.023$) ve doğum lekesi ($p=0.022$) arasında korelasyon tespit edildi. HLA-DRB1*11 geniőapta saç kaybı (yaygın ya da universal alopesi) ($p=0.026$), ofiyaz varlığı ($p=0.049$) ve ergenlikte başlayan ($p=0.018$) AA ile iliőkiliydi. Ayrıca, AA hastaları için ofiyaz varlığı, pozitif aile öyküsü ve geniőapta saç dökülmesi HLA-B*13 alleli olan hastalar arasında daha sık olmasına rağmen, tırnak tutulumunun HLA-DRB1*11 alleli olan hastalar arasında daha sık olduğu gösterilmiőtır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p değerleri = 0.096 , 0.098 ve 0.063 sırasıyla).

Sonuç olarak Alopesi areata hastalarında kötü prognoz ile ilişkili HLA allellerinin tanımlanması spesifik bir HLA ile sunulan otoantijenlerin tespit edilmesinde ve hedef tedavilerin belirlenmesinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Alopesi Areata, MHC, HLA, otoimmünite

Tümör İmmünolojisi

PS-029

HMGB1 VE İMMÜN İNFİLTRASYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN VARLIğI, FARKLI KANSER DOKULARINDA OLASI BİR SARS-COV-2 ENFEKSİYONU İÇİN TERAPÖTİK HEDEF OLARAK KULLANILABİLİR Mİ?

Rahşan İlkçı Sađkan¹, Dilara Fatma Akın Balı²

¹Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Uşak

²Niđe Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Niğe

Amaç: HMGB1, hasarla ilişkili moleküler paternlerden birisidir. Bu çalışmada, HMGB1 molekülünün 33 farklı kanser dokusunda m-RNA ekspresyon profilleri, immün infiltrasyon ve epigenetik mekanizmalar arasındaki iliőkiiyi ortaya çıkararak, farklı kanser dokularında olası SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı terapötik hedef olarak kullanılabilirliğinin biyoinformatik araçlar yardımıyla araştırılması amaçlandı.

Yöntem: HMGB1 m-RNA ekspresyon profilleri, GEPIA veritabanı ile promotör metilasyon seviyeleri ise UALCAN veritabanı kullanılarak karşılaştırılmıştır. Son olarak, HMGB1 ve immün sistem hücreleri arasındaki korelasyon TIMER aracı kullanılarak tespit edilmiőtır.

Bulgular: HMGB1'in 8 farklı kanser dokusunda (COAD, DLBC, GBM, LGG, PAAD, READ, STAD ve THYM) sağlıklı dokulara göre ekspresyon seviyesinin yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Farklı kanserlerde HGMB1'in promotör metilasyon seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. Ek olarak, kanser prognozu için incelenen tümör örneklerinde ekspresyon seviyesi ile hayatta kalma arasındaki korelasyon istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. COAD için B hücre ($r=0.11$, $p < 0.05$), CD8+ T hücre ($r=0.208$, $p < 0.0001$), makrofaj ($r=0.112$, $p < 0.05$) infiltrasyonu; DLBC için B hücre ($r=0.688$, $p < 0.05$) infiltrasyonu; GBM için B hücre ($r=0.124$, $p < 0.05$), CD8+ T hücre ($r=0.25$, $p < 0.001$), makrofaj ($r=0.144$, $p < 0.001$), nötrofil ($r=0.136$, $p < 0.001$) infiltrasyonu; LGG için makrofaj ($r=0.109$, $p < 0.05$) infiltrasyonu; PAAD için B hücre ($r=0.282$, $p < 0.001$), CD8+ T hücre ($r=0.298$, $p < 0.0001$), makrofaj ($r=0.298$, $p < 0.00001$), nötrofil ($r=0.285$, $p < 0.0001$), dendritik hücre ($r=0.351$, $p < 0.0001$) infiltrasyonu; READ için CD8+ T hücre ($r=0.191$, $p < 0.05$), nötrofil ($r=0.187$, $p < 0.05$) infiltrasyonu; THYM için B hücre ($r=0.71$, $p < 0.0001$), CD8+ T hücre ($r=0.566$, $p < 0.0001$), CD4+ T hücre ($r=0.723$, $p < 0.0001$), makrofaj ($r=0.6$, $p < 0.0001$), dendritik hücre ($r=0.781$, $p < 0.0001$) infiltrasyonu tümörlü dokularda sağlıklı dokulara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: HMGB1 transkripsiyon seviyeleri, incelenen tümör örneklerinde doğal immün sistem hücreleri (monosit, nötrofil) ve adaptif immün sistem hücreleri (sitotoksik T lenfosit ve B lenfosit) ile iliőkilendirilmiőtır. HMGB1 proteinini inhibe eden ajanların kullanımının, yalnızca kanser hücrelerinin öldürölmesini artırmak için değil, aynı zamanda yüksek HMGB1 ekspresyonu olan olası SARS-CoV-2 enfekte kanser hastalarını en aza indirmek için etkili bir yaklaşımlı sunabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: HMGB1, immün infiltrasyon, tümör, SARS-CoV-2

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-030

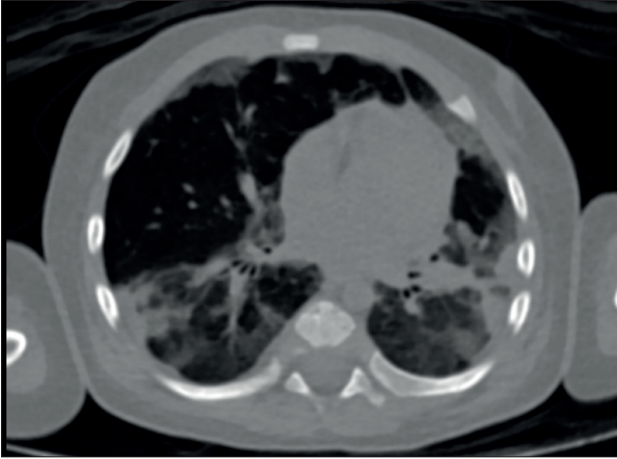
TEKRARLAYAN PNÖMONİ KLİNİĞİNİN NADİR NEDENİ: 'AĞIR KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK' TANILI OLGU SUNUMU

Gizem Kaynar Beyaz, Ahmet Zahid Göksu, Eren Güzeloğlu
Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doğal öldürücü hücreler ile birlikte T ve B lenfositlerin gelişim ve fonksiyonlarının bozukluğu ile karakterize hastalık tablosuna 'Ağır kombine immün yetmezlik' denilir. Hücresel ve hümmoral immüntenin bozulmasına bağlı olarak inatçı diyare tekrarlayan pnömoni atakları, kronik sinüzit ve oral kandidiyazis gibi fırsatçı semptomlar ilk 3 ayda görülmeye başlarken tedavisiz kalan olgular ilk 24 ay içinde hayatlarını kaybederler.

Bu çalışmada morbid ve mortal sonuçları nedeni ile pediatrik aciller arasında yer alan Ağır kombine immün yetmezlik tanılu ağır pnömoni tablosu ile başvuran 6 aylık erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan pnömoni, Akut solunum yetmezliği, Ağır kombine immün yetmezlik



Şekil 1. Her iki parankimde yaygın heterojen buzlu cam alanları.

Tablo 1. Lenfosit alt grupları	
NK-Lenfosit (CD3- CD16+CD56+) %	0.2
T-Sito/Sup (CD3+CD8+) %	0.0
T-Helper (CD3+CD4+) %	0.0
T-Lenfosit (CD3+) %	0.0
B-Lenfosit (CD19+) %	99.6
Lenfosit (%)	8.4
Lenfosit sayısı (µL)	2250.0
B lenfosit sayısı (µL)	2241.0
Lökosit sayısı (µL)	26660.0
NK-Lenfosit (CD3- /CD16.56+) / µL	4.5
T-Lenfosit (CD3+) / µL	0.00
T-Sito/Sup (CD3+CD8+) / µL	0.00
T-Helper (CD3+CD4+) %/ µL	0.00
Lenfosit alt grupları Flow sitometri analiz	

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-031

GAMA-IŞINLAMANIN AFEREZ TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARINDAKİ EKSOZOMLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Salih Haldun Bal¹, Muhammed Ali Kızmaz², Mehmet Karacay², Ferah Budak³, Levent Tufan Kumaş⁴, Yasemin Heper⁵, Diğdem Yöyen Ermiş³, Fatma Ezgi Can⁶, Deniz Koşay Gülkaya³, Haluk Barbaros Oral³

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi, Bursa
²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı
³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp-İmmünoloji Anabilim Dalı
⁴Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı
⁵Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi, Bursa
⁶Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Mikrobiyoloji Anabilim Dalı-İmmünoloji Bilim Dalı
⁷Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi, Bursa
⁸Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
⁹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Amaç: İçerisinde canlı lenfosit bulunduran kan bileşenlerinin, transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığına yol açmaması için belirli hasta gruplarına transfüze edilmeden önce γ -radyasyona maruz bırakılmaları gereklidir. Çalışmamız aferez trombosit süspansiyonlarında (aTS) γ -ışınlama işleminin ürün içindeki eksozom profilinde oluşturduğu değişikliklerin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2019-19/15 sayılı onayıyla gerçekleştirilmiştir. Kan merkezimize başvuran 10 aferez bağışıcısından alınan 10 ünite aTS çalışmaya katılmıştır. Bu aTS'lerden her biri elde edilir edilmez steril koşullarda iki eşit parçaya bölünmüştür. Parçalardan birine γ -ışınlama uygulanırken, diğerine uygulanmamıştır. Böylelikle aynı aTS'nin hem ışınlanmış hem de ışınlanmamış örnekleri oluşturulmuştur. aTS'lerin raf ömrü 5 gün olduğu için ışınlanmış ve ışınlanmamış aTS'ler de ikiye eşit parçaya bölünerek kendilerine ait sıfırıncı ve beşinci raf günü örnekleri oluşturulmuştur. Günün gelen tüm örneklerden eksozom purifikasyon kiti yardımıyla eksozomlar izole edilmiştir. Eksozomlar ilk olarak önceden anti-CD9 antikorlarıyla kaplanmış olan karboksilat eksonuklarla konjuge edilmiş, ardından florokrom işaretli monoklonal antikorlar yardımıyla akan hücre ölçerde değerlendirilmiştir. Eritrositlerden, trombositlerden (TKE), lenfositlerden, granülositlerden (GKE), monositlerden, NK ve NK-T hücrelerden köken alan eksozomlar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam eksozom düzeyleri (%93-99) ışınlanmış/ışınlanmamış gruplar arasında ve grup içinde depolama sürecinin etkisiyle anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. En yüksek eksozom düzeyleri de istatistiksel anlamlı sonuçlar da TKE (%72-93) ve GKE'lerde (%1-18) bulunmuştur. Işınlanmış grupta 0. güne göre 5. günde TKE'ler azalmış, GKE'ler artmıştır. Işınlanmış grup içinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Gruplar arasında tek anlamlı sonuç, TKE'lerin ışınlanmamış grupta gösterdikleri anlamlı azalmaya karşılık, ışınlanmış grupta gösterdikleri ilımlı artışta bulunmuştur.

Sonuç: TKE'lerin depolama süresi boyunca ışınlanmamış grupta azalırken ışınlanmış grupta artış göstermesi ve gruplar arasında başka bir fark bulunamaması γ -ışınlamanın hücre grupları ve bunlardan eksprese edilen eksozomlar üzerindeki etkilerinin farklı olduğunu düşündürmektedir. Depolama sürecinin ışınlanmamış

grupta neden olduğu değişikliklerin ışınlanmış grupta kısmen tersine dönmüş olması da γ -ışınlama ile depolama sürecinin eksozom profili üzerindeki etkilerinin zıt olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Aferez Trombosit Süspansiyonu, Eksozom, γ -Işınlama, Transfüzyon

T Hücreleri

PS-032

T LENFOSİT ALT GRUPLARIYLA ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARININ DEPOLANMA SÜRECİNİN İLİŞKİSİ

Salih Haldun Bal¹, Ferah Budak², Levent Tufan Kumaş³, Yasemin Heper⁴, Pınar Hız Ellergezen⁵, Laçın Cevhertaş⁵, İzel Yılmaz⁵, Güher Göral⁶, Haluk Barbaros Oral²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp-Mikrobiyoloji Anabilim Dalı-İmmünoloji Bilim Dalı

⁴Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp-İmmünoloji Anabilim Dalı

⁶Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Çalışmamız allojeneik kan transfüzyonu alıcılarında görülebilen bir komplikasyon olan Transfüzyon ilişkili İmmünmodülasyon'un (TRIM) kökenine yönelik yeni bilgiler elde etmek amacıyla planlanmıştır.

Yöntem: Altı bağışçıdan Reveos tam otomatik kan işleme sistemi yardımıyla 6 ünite tam kan alındı ve işlendi. Elde edilen eritrosit süspansiyonları (ES) üç farklı torbaya eşit şekilde paylaştırılarak 0, 21 ve 42 depo günleri için örnekler oluşturuldu. Günü geldiğinde her örnekten mononükleer hücreler (MNH) dansite gradient yöntemine göre izole edildi. İzole edilen hücreler ile MNH kültürü yapıldı. Kültür pleytindeki hücre kuyucuklarının yarısına fitohemaglutinin eklendi, diğer yarısına eklenmedi. Böylece stimüle edilmiş (ST) ve edilmemiş (SE) kuyucuklar elde edildi. Hücre içi sitokin ölçümü yapabilmek için tüm kuyucuklara PMA/Ionomycin ve sonra Brefeldin A eklendi. MNH kültürünün 48. saatinde tüm kuyucuklarından hücreler toplanarak yardımcı ve sitotoksik T lenfosit alt grupları (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg, Tc1, Tc2, Tc9, Tc17 ve Tc22) araştırıldı. Bunun için hücreleri yüzey molekülleri ve hücre içi sitokin ekspresyonları akan hücre ölçer yardımıyla değerlendirildi.

Bulgular:

- CD3+CD4+TNF- α +, CD3+CD8+TNF- α +, CD3+C-D4+IL-21+ ve CD3+CD8+IL-21+ hücre düzeyleri SE ve ST grupta 0 güne göre 21 ve 42 günlerde azalmıştır.
- SE grupta 0 güne göre 21 günde CD3+CD4+IL-13+ düzeyleri azalırken; ST grupta 0 güne göre 42 günde CD3+C-D4+IL-13+ ve CD3+CD4+IL-17+ düzeyleri azalmıştır.
- CD3+CD4+IL-4+ düzeyleri her iki grupta 0 güne göre 21 günde anlamlı şekilde artmış, SE grupta 21 güne göre 42 günde azalmıştır.
- SE ve ST grupları karşılaştırıldığında; CD3+CD4+TNF+, CD3+CD4+IL-21+ ve CD3+CD8+IL-17+ hücrelerin 0 gün ST düzeyleri SE düzeylerine göre yüksek bulunmuştur.

Sonuç: ES'lerin depolama sürecinde Th1 ve Tc1 düzeyleri her iki grupta birbirine benzer şekilde azalmıştır. Bunlara ek olarak ST grupta Th17 hücrelerin 42 günde azalışı depolama süresi boyunca ES içinde enflamatuvar mekanizmaların zayıfladığının işareti olabilir. Daha önemlisi Th1 hücreler azalırken; Th2 hücrelerin 21 günde artmasıdır. Bu transfüzyon alıcısında immün yanıtın Th2'ye dönüşümü nedeniyle TRIM geliştiğini öne süren baskın görüşle uyumlu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit süspansiyonu, İmmün modülasyon, T lenfosit alt grupları, Transfüzyon, TRIM

T Hücreleri

PS-033

ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARINDA BULUNAN MONONÜKLEER HÜCRELERİN FARKLI KOŞULLARDAKİ SİTOKİN EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Salih Haldun Bal¹, Ferah Budak², Levent Tufan Kumaş³, Yasemin Heper⁴, Pınar Hız Ellergezen⁵, Laçın Cevhertaş⁵, İzel Yılmaz⁵, Güher Göral⁶, Haluk Barbaros Oral²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp-Mikrobiyoloji Anabilim Dalı-İmmünoloji Bilim Dalı

⁴Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp-İmmünoloji Anabilim Dalı

⁶Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Eritrosit süspansiyonlarındaki (ES) mononükleer hücrelerin (MNH) sitokin ekspresyonlarının koşullara bağlı olarak gösterdikleri değişimleri belirlemek ve bunu Transfüzyon ilişkili İmmünmodülasyon'la (TRIM) ilişkilendirmektir.

Yöntem: Altı bağışçıdan Reveos tam otomatik kan işleme sistemi yardımıyla 6 ünite tam kan alındı ve işlendi. Elde edilen ES'ler üç farklı torbaya eşit şekilde paylaştırılarak 0, 21 ve 42 depo günleri için örnekler oluşturuldu. Günü geldiğinde her örnekten hem supernatan ayrıldı hem de mononükleer hücreler (MNH) dansite gradient yöntemine göre izole edildi. Supernatan kültür öncesi sitokin çalışmaları için saklandı. İzole edilen MNH'in kültürü yapıldı. Kültür pleytindeki hücre kuyucuklarının yarısına fitohemaglutinin eklendi, diğer yarısına eklenmedi. Böylece stimüle edilmiş (ST) ve edilmemiş (SE) kuyucuklar elde edildi. Kültürün 24 ve 48 saatlerinde SE ve ST kuyucuklardan örnekler alındı ve saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra ELISA yöntemiyle sitokin analizleri (IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, IL-22, TNF- α , TGF- β ve IFN- γ) gerçekleştirildi.

Bulgular:

- Kültür öncesi örneklerde IL-8 düzeylerinde 0 güne göre 42 günde artış saptanmıştır. 0 güne göre 21 ve 42 günlerde IL-17 artarken, IL-10 azalmıştır.
- Hücre kültüründe 0 güne göre 21 ve 42 günlerde IL-6, IL-8, IFN- γ düzeyleri SE-ST gruplarda, IL-13 düzeyleri ST grupta azalmıştır. ST grupta IL-9, IL-13, ve IFN- γ 'nın 0 gün 48 saat örnekleri 24 saat örneklerine göre yüksek bulunmuştur. IL-10, IL-13, IL-17, TNF- α , IFN- γ düzeyleri ST grup 0 günde SE gruba göre yüksek bulunmuştur.

Sonuç: ES içindeki MNH'lerin farklı koşullarda farklı sitokinler ekspresye ettiği görülmüştür. Bu da TRIM ile ilgili çalışmaların in vitro ve in vivo paralel şekilde yürütülmesinin daha aydınlatıcı olacağını düşündürmüştür. Hücrelerin ürün içinde, hücre kültüründe ve alıcıya geçtiklerinde ürettiği sitokinlerin anlaşılması TRIM'in nedenlerinin ve sonuçlarının açıklanmasında değer sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit süspansiyonu, İmmün modülasyon, Sitokin, Transfüzyon, TRIM

Doğal Bağışıklık

PS-034

MAKROFAJ POLARİZASYONUNDA, UYARIM SÜRESİNİN POLARİZASYON BELİRTEÇLERİNİN EKSPRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Duygu Ünüvar Purcu¹, Sinem Günalp², Aslı Korkmaz², Derya Göksu Helvacı³, Yonca Erdal⁴, Resul Özbilgiç², Aslı Suner⁵, Duygu Sağ⁶

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Genom Bilimleri ve Moleküler Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

⁴İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

⁵Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, İzmir

⁶İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi ve Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Makrofajlar yüksek plastisite yetenekleri sayesinde, çevreden aldıkları sinyallere göre farklı fenotiplere polarize olarak, farklı fonksiyonlar kazanabilirler. M1 makrofajlar inflamasyon, anti tümör ve anti mikrobiyal cevapta görev alırken, M2 makrofajlar anti-inflamatuvar cevap, hasarlı dokunun tamiri ve metabolizmanın düzenlenmesinde görev alır. İn vitro'da makrofaj araştırmalarında, makrofaj polarizasyonunu sağlayan stimulanların uygulama süresi, polarizasyon belirteçlerinin ekspresyonunu dramatik bir biçimde etkilemektedir. Ancak literatürde polarizasyon için makrofajların uyarım süresi konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada monositlerden türetilmiş insan makrofajlarına uygulanan farklı uyarım sürelerinin, M1 ve M2 makrofajların polarizasyon belirteçlerinin ekspresyonu ve sitokin üretimleri üzerindeki etkilerini araştırdık.

Yöntem: İnsan monositlerinden türetilmiş primer makrofajlar; 4, 8, 12, 24, 48 ve 72 saatlik 6 farklı uyarım süresinde, 100 ng/mL LPS + 20 ng/mL IFN γ veya 20 ng/mL IL-4 veya 20 ng/mL IL-10 ile uyarılmıştır. Polarize edilmiş makrofajların M1, M2a ve M2c polarizasyon belirteçlerinin gen ekspresyonundaki değişim qPCR ile yüzey belirteçlerinin ekspresyonundaki değişim akış sitometrisi ile ve sitokin üretimindeki değişim ELISA ile belirlenmiştir. Polarize edilmemiş M0 makrofajlar, kontrol olarak kullanılmıştır.

Bulgular: M1 fenotipine polarize edilmiş makrofajlarda, polarize edilmemiş makrofajlara göre, CXCL9, CXCL10 ve TNF α gen ekspresyonundaki en yüksek artış 4 saatlik uyarımda görülmüştür. Yüzey belirteçlerinden HLA-DR α ve CD86 protein ekspresyonları, 12 saatlik uyarımda en yüksek değerine ulaşmıştır. TNF α üretimi 8, IL-12 üretimi ise 12 saatlik uyarımda en yüksek düzeye ulaşmıştır. M2a fenotipine polarize edilmiş makrofajlarda, polarize edilmemiş makrofajlara göre, CD206 ve TGM2 gen ekspresyonundaki, ayrıca CD200R ve CD206 protein ekspresyonundaki en yüksek artış 72 saatlik uyarımda görülmüştür. M2c fenotipine polarize edilmiş makrofajlarda ise, polarize edilmemiş makrofajla-

ra göre IL-10 gen ekspresyonu 4 saatlik, CD163 gen ekspresyonu ise 8 ve 12 saatlik uyarımda en yüksek değerine ulaşmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları hem gen hem de protein ekspresyonu düzeyinde, makrofaj polarizasyonunda kullanılan belirteçler için en uygun uyarım süresinin belirlenmesinde ve uygun belirteç seçiminde, makrofaj polarizasyonu çalışacak araştırmacılara yol gösterici niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Akış sitometresi, ELISA, Makrofaj polarizasyonu, Uyarım süresi, qPCR

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-035

HIV ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE GÖRÜLEBİLEN AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARIYLA İLİŞKİLİ HLA-B*57 SEROTİPİNİN TÜRKİYE POPÜLASYONUNDA Kİ PREVALANSI

Muhammed Ali Kızmaz, Figen Aymak, Haluk Barbaros Oral, Ferah Budak

Uludağ Üniversitesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan abakavir, bazı hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açmaktadır. Bu aşırı duyarlılık reaksiyonlarının HLA-B*57:01 alleli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tedavide abakavir kullanımından önce HLA-B*57:01 tiplendirilmesinin yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda Türkiye popülasyonunda HLA-B*57 prevalansının araştırılması amaçlanmıştır. Ülkemizdeki HLA-B*57 prevalansının araştırıldığı ilk geniş çaplı araştırmadır.

Yöntem: Nisan 2007 ile aralık 2019 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalına HLA-B* tiplendirilmesi için başvurmuş 25318 [14388 kadın (%56,8) ve 10930 erkek (%43,2)] kişinin sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan periferik kan numunelerinden, ticari QIAamp® DNA Blood Mini Kit kullanılarak DNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir. HLA-B*57 tiplendirmeleri Olerup SSP® HLA-B low resolution-SSP ile, diziyeye özgü primerler [SSP (Sequence Specific Primer)] kullanılarak ya da LIFECODES® HLA-B SSO Typing Kit ile diziyeye özgü oligonükleotidler [SSO (Sequence Specific Oligonucleotide)] kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 25318 kişi dahil edilmiştir. 24491 kişi (%96,7) HLA-B*57 açısından negatif olarak bulunmuştur. 827 kişide (%3,3) HLA-B*57 serotipi tespit edilmiştir. HLA-B*57 serotipi taşıyan kişilerin 470'i (%56,8) kadınlardan ve 357'si (%43,2) erkeklerden oluşmaktadır. Kadınlar ve erkekler ayrı gruplar olarak değerlendirildiğinde kendi içlerinde ki HLA-B*57 pozitiflik oranının her iki grupta da %3,3 olduğu görülmüştür. 11 kişi ise HLA-B*57 açısından homozigot bulunmuştur. HLA-B*57 pozitif kişilerin yaş ortalaması 39±17 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda Türkiye'de ki HLA-B*57 prevalansı %3,3 olarak bulunmuştur. Ancak abakavire karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu genellikle HLA-B*57:01 taşıyan kişilerde gözlenmektedir. HLA-B*57:01 prevalansı, HLA-B*57'ye göre daha düşüktür. Bu nedenle Türkiye'de ki HLA-B*57:01 prevalansı çalışmamızda elde edilen %3,3'lük orandan daha düşük olacaktır. Elde ettiğimiz sonuçlar HIV enfeksiyonunda abakavir aracılı tedaviden önce HLA-B*57:01 taramasının maliyet-etkinlik analizinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: HIV, abakavir, HLA, aşırı duyarlılık

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-036

SİTOTOKSİK T LENFOSİT ALT GRUPLARININ COVID19 HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Muhammed Ali Kızmaz¹, Eren Çağan², Abdurrahman Şimşek¹, Fatma Dombaz¹, Gülçin Tezcan³, Ali Asan⁴, Halil İbrahim Demir¹, Haldun Bal¹, Diğdem Yöyen Ermiş¹, Necmiye Funda Coşkun⁵, Emin Halis Akalın⁶, Haluk Barbaros Oral¹, Ferah Budak¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa
²Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa
³Bursa Uludağ Üniversitesi, Diğ Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Anabilim Dalı, Bursa
⁴Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa
⁵Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa
⁶Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: Lenfositler ve alt grupları immün sistem fonksiyonlarının korunmasında rol oynarlar. İmmün sistem ile ilişkili hastalıklar, enfeksiyon hastalıklarında lenfosit alt gruplarında düzensizlikler görülebilir. Çalışmamızda CD8+ sitotoksik T lenfosit alt gruplarının COVID-19 enfeksiyonu ve hastalık şiddetindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Yöntem: COVID-19 pozitif 193 hasta (çocuk ve erişkin) ve 31 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Periferik kan örneklerinden 10 renkli Mo Ab paneliyle Akan hücre ölçer değerlendirildi.

Bulgular:

-CD3+CD8+CD45RA+CCR7+ Naif CD8 T hücreleri, erişkin ağır pnömonilerde, komplike olmamış, hafif pnömoni ve sağlıklı kontrol gruplarına göre azalmış bulundu.
-CD3+CD8+CD45RA-CCR7+ Merkezi bellek (Central memory) CD8+ T hücreleri erişkin tüm gruplarda sağlıklı kontrole göre azalmış bulundu.
-CD3+CD8+CD45RA-CCR7- Efektör bellek (Efektör memory;EM) CD8+ T hücreler, erişkinlerde hastalık anına göre iyileşmede artmış bulundu. Çocuk 0-12 yaş grubunda aynı yaş grubundaki sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında artmış bulundu.
-CD3+CD8+CD279+ Bitkin (Exhaustion) CD8+ T hücreleri erişkin ağır pnömonilerde hastalık anında iyileşme dönemine göre artmış bulundu.
-CD3+CD8+CD57+ Yaşlı (İmmunosenescent) CD8+ T hücreleri erişkin ağır pnömonilerde hastalık anına göre iyileşme döneminde artmış bulundu.
-CD45RA-CCR7-CD27+CD28+ Efektör bellek 1 (efektör Memory 1; EM1) hücreleri erişkin ağır pnömoni olgularda, komplike olmamış, hafif pnömoni ve sağlıklı kontrollere göre azalmış bulundu.
-CD45RA-CCR7-CD27+CD28- Efektör bellek 3 (Efektör Memory 3; EM3) hücreleri erişkin ağır pnömoni olgularda komplike olmamış ve hafif pnömoni olgularına göre artmış bulundu.
-Erişkin komplike olmamış pnömoni, hafif pnömoni ve ağır pnömoni olgularında CD3+CD4-CD8- çift negatif T hücreleri sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında azalmış bulunmuştur. Ağır pnömonili olgularda hastalık anında azalmışken iyileşme döneminde artmış bulunmuştur.
-Ağır pnömoni olgularında CD4+/CD8+ oranı hastalık anında artmış iyileşme döneminde azalmıştır.
-CD3+CD16+CD56+ NKT hücreleri erişkin ağır pnömonilerde hastalık anında artmış iyileşme döneminde azalmış bulundu.
Sonuç: Ağır pnömonili olgularda granzim B, perforin gibi düşük düzeyde efektör mediyatör üreten EM1 hücreleri azalırken daha

güçlü sitolitik aktivite ile efektör özelliklere sahip EM3 hücrelerinin artmış olması, virüse karşı immün yanıtta EM3 hücrelerinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID19, CD8+ Sitotoksik T hücre, exhaustion, immunosenescent

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-037

COVID-19 İMMÜNOPATOGENEZİNDE TH22, TC22 VE TC17 HÜCRELERİNİN ÖNEMİ

Abdurrahman Şimşek¹, Eren Çağan², Muhammed Ali Kızmaz¹, Fatma Dombaz¹, Gülçin Tezcan³, Ali Asan⁴, H. İbrahim Demir¹, S. Haldun Bal¹, Diğdem Yöyen Ermiş¹, Ezgi Demirdöğen⁵, Yasemin Heper⁶, E. Halis Akalın⁶, H. Barbaros Oral¹, Ferah Budak¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa.
²Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa
³Bursa Uludağ Üniversitesi, Diğ Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler AD, Bursa
⁴Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa
⁵Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa
⁶Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: COVID-19, hafif semptomlardan solunum yetmezliği, septik şok ve multi-organ yetmezliğine kadar değişen klinik bulgulara sahiptir. Lenfositler salgıladıkları sitokinlere göre farklı alt gruplara ayrılmaktadır. Çalışmamızda CD4+T yardımcı (Th1, Th2, Th17, Th22), efektör CD8+ T hücre alt grupları (Tc1, Tc2, Tc17, Tc22) ve CD3+CD4-CD8- T hücrelerin sitokin ekspresyonlarının COVID19 patogeneziindeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: COVID-19 pozitif 183 hasta (çocuk ve erişkin) ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Alınan periferik kan örneklerinden ficol ile dansite gradient yöntemiyle periferik kan mononükleer hücreleri izole edildi. PMA ve ionomycin ile stimüle edildi. 4. saatin sonunda Brefeldin A eklenerek 6. saatin sonunda 10 renkli Mo Ab paneliyle Akan Hücre Ölçer değerlendirildi.

Bulgular

-Erişkin olgularda CD3+CD4+IL-22+, CD3+CD8+IL-22+, CD3+CD4-CD8-IL-22+ hücre düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre komplike olmamış, hafif pnömoni, ağır pnömoni gruplarında artmış bulundu. Aynı hücre düzeyleri çocuk ve erişkin olgularda hastalık anında artarken iyileşme döneminde azalmış bulundu. Ayrıca çocuk 0-12 yaş grubunda aynı yaşta sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CD3+CD8+IL-22+ düzeyleri artmış bulundu.
-Erişkin olgularda CD3+CD8+IL-17A+ hücre düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre hafif pnömoni, ağır pnömoni gruplarında artmış bulundu. Aynı hücre düzeyleri çocuk ve erişkin olgularda hastalık anında artarken iyileşme döneminde azalmış bulundu.
Sonuç: COVID-19 hastalarında Th22, Tc22 hücre düzeylerinin artışının yanı sıra çift negatif IL-22 üreten T hücre düzeylerinde artmış bulunmuştur. COVID-19 patogeneziinde Th22 ve Tc22 ve IL-22'nin rolü olabilir. Bunun yanı sıra Tc17 hücrelerinin de patogeneziindeki rolü söz konusu olabilir. Genellikle semptomsuz seyreden 0-12 yaş grubundaki olguların aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında sadece IL-22 üreten Tc22 hücrelerinin artmış olması, erişkinlerde komplike olmamış olgularda daha fazla düzeyde Th22 ve Tc22 bulunması IL-22'nin koruyucu etkisine işaret edebilir. Erişkin hafif pnömoni ve ağır pnömoni ol-

gularında Tc17'ninde artışı (bu artışın ağır pnömoni olgularında daha fazla olması) IL-22'nin IL-17 ile birlikte zarar verici etkisini ortaya koyabilir.

Bu çalışma BAP OUAP(T)-2020/6 nolu proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID19, Th22, Tc22, Tc17

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-038

İMMÜNOMODÜLATÖR ÖZELLİKTEKİ AKTİVİN-A, AKTİVİN-B VE FOLLİSTATİN MOLEKÜLLERİNİN BRUSELLOZDAKİ POTANSİYEL ROLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Muhammed Ali Kızmaz¹, Pınar Hız Ellergezen¹, Nesrin Demir², Eren Çağan³, Halis Akalın⁴, Haluk Barbaros Oral¹, Ferah Budak¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

³Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: Bruselloz; Brucella adı verilen bakteriler tarafından oluşturulan zoonotik bir hastalıktır. Brusellozda farklı klinik tabloların ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizmalar yeterince aydınlatılmış değildir. Bu eksiklikleri gidermek amacıyla akut ve kronik brusellozlu hastalar ile sağlıklı kontroller ve bruselloz geçirip iyileşmiş kişilerden alınan serumlarda immünomodülatör özellikteki aktivin-A, aktivin-B ve follistatin moleküllerinin potansiyel rollerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Aktivinler, transforme edici büyüme faktörü-β1 (TGF-β1) süper ailesinin üyeleridirler. Aktivin A ve B'nin biyolojik aktiviteleri benzerdir, ancak bazı durumlarda farklı etkiler gösterebilirler. Aktivin-A'nın, hem pro-enflamatuvar hem de anti-enflamatuvar süreçlerde rol aldığı gösterilmiştir. Follistatin ise aktivinlerin fonksiyonlarını inhibe veya nötralize eden bir proteindir ve bu yolla enflamatuvar süreci düzenleyebilir.

Yöntem: Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 40 akut, 36 kronik bruselloz hastası ile 40 sağlıklı ve 8 bruselloz geçirip iyileşmiş donör dahil edilmiştir. Ayrıca hastalar ve iyileşen grup, kemik eklem tutulumu (osteoartiküler) olan (akut:13; kronik:15; iyileşen:3) ve olmayanlar (akut:27; kronik:21; iyileşen:5) şeklinde gruplandırılarak da incelenmiştir. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınan serumlar çalışılacağı tarihe kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir. Tüm immünomodülatör moleküller ELISA ile çalışılmıştır.

Bulgular: Aktivin A, aktivin B ve follistatin molekülleri için akut ve kronik hasta gruplarındaki değerler, sağlıklı kontroller ve iyileşmiş gruptaki değerlere göre daha düşük bulunmuştur ancak sadece aktivin A ve aktivin B molekülleri için istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ortaya çıkmıştır.

Akut ve kronik gruplar arasında ve sağlıklı kontrol ile iyileşen gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmada kullandığımız aktivin A, aktivin B ve follistatin serum düzeylerinin, hasta gruplarında, sağlıklı kontrollere oranla azaldığı görülmüştür. Aynı zamanda hasta gruplarında iyileşmiş gruba oranla da düşüş bulunmaktadır. Sağlıklı kontroller ile iyileşmiş grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ancak sağlıklı kontrollerdeki düzeyleri daha yüksektir. Bu durum, Bru-

cella bakterisinin bu üç molekülün ekspresyonunu baskıladığını, iyileşme durumunda ise baskılanmanın ortadan kalkarak tekrar yükseldiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, immünomodülatör, aktivin A, aktivin B, follistatin

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-039

İMMÜN YANITTA ROL OYNAYAN SCD40L, CD36, IL-23 VE ARGİNAZ-1 MOLEKÜLLERİNİN BRUSELLOZ PATOGENEZİNDEKİ POTANSİYEL ETKİLERİ

Muhammed Ali Kızmaz¹, Pınar Hız Ellergezen¹, Nesrin Demir², Eren Çağan³, Halis Akalın⁴, Haluk Barbaros Oral¹, Ferah Budak¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

³Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: Bruselloz, hayvanlardan insanlara bulaşan, hafif belirtilerden ağır klinik tablolara kadar değişebilen, belirti ve bulguları spesifik olmayan ve birçok hastalığı taklit edebilen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Bruselloz seyrinde ki değişikliklerin altında yatan immünolojik mekanizmalar halen araştırma konusudur. Çalışmamızda akut ve kronik brusellozlu hastalar ile sağlıklı kontrollerden alınan serumlarda, immün yanıtta rol alan soluble CD40L (sCD40L), CD36 (human platelet membrane glycoprotein IV), interlökin-23 (IL-23) ve arginaz-1 (ARG1) moleküllerinin bruselloz patogenezindeki rollerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. sCD40L, antijen sunan hücreler üzerinde CD40'ı bağlar ve aktive eder, böylelikle pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını ve nitrik oksit (NO) sentezini destekler. CD36, fagositozu ve apoptozu teşvik eder, pro-enflamatuvar yanıtlara katılabilir. IL-23 pro-enflamatuvar sitokindir ve Th17 hücre fenotipinin korunmasına ve patojenitesine katkıda bulunur. Arginaz-1, genellikle myeloid hücreler tarafından endüklenerek NO sentezinin aşağı regülasyonu ve T hücre immün yanıtlarının baskılanmasına aracılık eder.

Yöntem: Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, bruselloz tanısı konmuş 30 akut ve 30 kronik hasta ile 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastalar kemik eklem tutulumu (osteoartiküler) olan (akut:12; kronik:13) ve olmayanlar (akut:18; kronik:17) şeklinde gruplandırılarak da değerlendirilmiştir. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınan serumlar çalışılacağı tarihe kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir. Araştırılan tüm moleküller için benzer ELISA prosedürü uygulanmıştır.

Bulgular: sCD40L, CD36, IL-23 ve ARG1 molekülleri için akut ve kronik hasta gruplarındaki değerler, sağlıklı kontrol grubundaki değerlere göre daha düşük bulunmuştur ancak sadece ARG1 için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Akut ve kronik gruplar arasında ise anlamlı fark görülmemiştir.

Sonuç: Veriler analiz edildiğinde sCD40L, CD36, IL-23 ve ARG1 serum düzeylerinin, hasta gruplarında, sağlıklı kontrollere oranla azaldığı görülmüştür. Bu durum, Brucella bakterisinin çalışılan dört molekülün de ekspresyonunu baskıladığını göstermektedir. Baskılama mekanizmalarının araştırılarak bu durumun engellenmesiyle hastalığın tedavisine katkı sağlayabileceği düşünülmekte-

dir. Aynı zamanda bu moleküllerin dışarıdan verilerek etkilerinin inceleneceği deneylerle, bruselloz seyrinde hafifleme olabileceği varsayılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, sCD40L, CD36, IL-23, arginaz-1

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-040

CD39 EKSPRESE EDEN T REGÜLATÖR (TREG) HÜCRELERİNİN, COVID-19 İMMÜNOPATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Eren Çağan¹, Abdurrahman Şimsek², Muhammed Ali Kızmaz², Fatma Dombaz², Gülçin Tezcan³, Ali Asan⁴, H. İbrahim Demir², S. Haldun Bal², Diğdem Yöyen Ermiş², Aslı Görek Dilektaşlı⁵, Esra Kazak⁶, E. Halis Akalın⁶, H. Barbaros Oral², Ferah Budak²

¹Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

³Bursa Uludağ Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler AD, Bursa

⁴Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, BURSA

⁶Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: Nükleer transkripsiyon faktörü FoxP3 ekspresyonu, yüksek CD25 seviyeleri ve düşük CD127 seviyeleri ile karakterize edilen Treg hücreleri, patojenik Th1 ve Th17 hücrelerini kontrol edilebilen hücrelerdir. Proinflamatuvar ATP'yi hidrolize eden bir ektonükleotidaz olan CD39, oldukça aktif ve süpresör Treg hücrelerinin bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda Treg hücre alt gruplarının COVID-19 immünopatogenezindeki rolü ve hastalık şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: COVID-19 pozitif 190 hasta (çocuk ve erişkin) ve 31 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Periferik kan örneklerinden 10 renkli Mo Ab paneliyle Akan hücre ölçer değerlendirildi.

Bulgular:

-CD4+CD25^{high}FoxP3+CD39+ hücre düzeyleri (%) ve MFI (Mean Fluorescent Intensity)'leri erişkinlerde sağlıklı kontrol grubuna göre komplike olmamış, hafif pnömoni, ağır pnömoni gruplarında artmış bulundu. Bu hücre düzeyleri hastalık anında artarken iyileşme döneminde azalmış bulundu. 0-12 yaş grubunda çocuk olgularda ise aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış bulundu.

-CD4+CD25^{high}FoxP3+CD127^{low}CD39+ hücre düzeyleri (%) ve MFI'leri erişkin olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre komplike olmamış, hafif pnömoni, ağır pnömoni gruplarında artmış bulundu. Bu hücre düzeyleri hastalık anına göre iyileşme döneminde artmış bulundu.

-CD4+CD45RA-FoxP3^{high} Aktive Efektör Treg hücreler erişkin ağır pnömoni grubunda komplike olmamış, hafif pnömoni ve sağlıklı kontrole göre artmış bulundu.

-CD4+CD45RA-FoxP3^{low} non-süpresif Treg (non-Treg)'ler erişkin olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre komplike olmamış, hafif pnömoni, ağır pnömoni gruplarında azalmış bulundu.

Sonuç: CD39 eksprese eden aktif ve süpresör özellikleri güçlü olan Treg'ler erişkinlerde hastalık durumunda artarak SARS-CoV2'ye karşı oluşan immün yanıtı baskılamaya çalışarak COVID-19 patogenezinde rol oynayabilir. Süpresif özellikte olan CD4+CD45RA-FoxP3^{high} Aktive Efektör Treglerin ağır pnömoni olgularında artmış olması, süpresör özellikleri olmayan CD4+CD45RA-FoxP3^{low} Treg (non-Treg) hücrelerinin hastalık durumunda

azalmış olması enfeksiyon sırasında güçlü bir immün baskılanma olduğunun göstergesi olabilir.

Bu çalışma BAP OUAP(T)-2020/6 nolu proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID19, Treg, CD39

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-041

COVID19 ENFEKSİYONLARINDA REGÜLATÖR B (BREG) HÜCRELERİNİN VE B HÜCRE BİTKİNLİĞİNİN (EXHAUSTİON) ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ferah Budak¹, Eren Çağan², Muhammed Ali Kızmaz¹, Abdurrahman Şimsek¹, Fatma Dombaz¹, Gülçin Tezcan³, Ali Asan⁴, Haldun Bal¹, Diğdem Yöyen Ermiş¹, Halil İbrahim Demir¹, Dane Ediger⁵, Emel Yılmaz⁶, Emin Halis Akalın⁶, Haluk Barbaros Oral¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

²Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

³Bursa Uludağ Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Anabilim Dalı, Bursa

⁴Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı, Bursa

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

⁶Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: COVID-19, solunum yoluyla bulaşan viral bir hastalıktır. Breg hücreler immün toleransı destekleyen, patolojik immün cevapları baskılayan immünsüpresif hücrelerdir. B-hücresi bitkinliği (exhaustion), inhibitör reseptörlerin artışı, zayıf proliferatif cevapla karakterizedir. Çalışmamızda Breg hücre alt grupları, B hücre bitkinliğinin COVID-19 patogenezindeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: COVID-19 pozitif 102 hasta (çocuk ve erişkin) ve 25 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Periferik kan örneklerinden 10 renkli monoklonal antikor paneliyle Akan hücre ölçer değerlendirildi.

Bulgular:

-Breg hücreleri arasında en iyi tanımlanan CD24^{high}CD38^{high} transitional B hücre alt grubu, Th1, Th17 cevaplarını süprese eden hücrelerdir. Çalışmamızda çocuk olgularda hastalık durumunda arttığı iyileşme döneminde azaldığı saptandı (p< 0.05). Erişkin komplike olmamış grupta ve hafif pnömonili olgularda sağlıklı kontrole göre artarken ağır pnömonili olgularda azaldığı görüldü.

-CD24^{high}CD27^{poz} IL-10 üreten B hücreler ve CD21+ CD27+ yüksek proliferatif bellek B hücreleri erişkinlerde sağlıklı kontrol grubuna göre ağır pnömoni ve hafif pnömoni hastalarında azalmış bulundu (p< 0.05).

-CD24^{int}CD38^{int} matür B hücreler ağır pnömonili olgularda sağlıklı kontrole göre artmış bulundu (p< 0.05).

-CD24^{high}CD38^{neg} bellek B hücreler çocuk ve erişkin hasta gruplarında sağlıklı kontrole göre daha düşük, iyileşme döneminde hastalık anına göre artmış bulundu (p< 0.05).

-CD24- CD38^{high} plazmablast hücreleri çocuk olgularda 0-12 yaş grubunu, 13-18 yaş grubu ile kıyasladığımızda 13-18 yaş grubunda arttığı (p< 0.05), her iki yaş grubundaki hastaların iyileşme dönemlerinde azaldığı görüldü. Erişkin grubu olgularda hastalık şiddeti arttıkça plazmablastların arttığı saptandı.

-Bitkin B hücrelerin çocuk olgularda hastalık anında arttığı, iyileşme döneminde azaldığı görüldü (p< 0.05). Erişkin, komplike olmamış, hafif pnömonili ve ağır pnömonili hastalarda sağlıklı kontrole göre

arttığı görüldü ($p < 0.05$). Hastalık dönemindeki bu artışın iyileşmiş hafif pnömoni ve ağır pnömoni olgularda azaldığı saptandı

Sonuç: Elde edilen bilgiler, SARS-CoV-2 tarafından Breg hücrelerinin, B hücre bitkinliğinin aktivasyon mekanizmalarının anlaşılması, immünsüpresif etkinliklerini modüle etmek, konak üzerindeki immün koruyucu etkilerini arttırmak açısından yol gösterici olabilir.

Bu çalışma BAP OUAP(T)-2020/6 nolu proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Breg, exhaustion

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-042

BRUSELLOZLU HASTALARDA EKSOZOM PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Abdurrahman Şimşek¹, Muhammed Ali Kızmaz¹, Pınar Hız Ellergezen¹, Salih Haldun Bal², Emin Halis Akalın², Haluk Barbaros Oral¹, Özer Yılmaz⁴, Ferah Budak¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünooloji Ana Bilim Dalı, Bursa

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

³Bursa Uludağ Üniversitesi, Dr. Raşit DURUSOY Kan Merkezi, Bursa

⁴Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Amaç: Bruselloz, etkeni Brucella bakterileri olan dünya çapında zoonotik bir enfeksiyondur. Eksozomlar, bir çok hücre tipi tarafından salınan multi-veziküler gövdelerden türetilen küçük lipid veziküllerdir. Eksozomal hücre kargosu, kökenlendiği hücrenin tipini yansıtır. Bu çalışmada akut, kronik bruselloz ve sağlıklı kontrollerden alınan serum örneklerinden elde edilen eksozomların Akan Hücre Ölçer (AHÖ) yardımıyla immünofenotiplenmesini yapmak, farklı gruplarda eksozomların hangi hücre gruplarından köken aldığını belirlemek, brusellozun kronikleşmesinde, eksozomların etkisini ortaya koymak ve bruselloz immünojenizinde eksozomların potansiyel rollerine dair literature katkılar sunmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza, bruselloz tanısı konmuş 10 akut ve 10 kronik hasta ile 10 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Serum örneklerinden eksozomlar ticari izolasyon kiti kullanılarak elde edilmiştir. Önceden tasarlanan panelde, monoklonal antikorlarla boyandıktan sonra, AHÖ 'de eksozomların immünofenotiplenmesi yapılmıştır (T hücreler: CD3+, T helper hücreler: CD3+CD4+, Sitotoksik T hücreler: CD3+CD8+, B hücreler: CD19+, NK hücreler: CD3-CD56+, NKT hücreler: CD3+CD56+ Monositler: CD14+, Granülositler: CD15+ HLA-DR+ MDSC'ler: CD3-CD19-CD33+CD11b+ Monosit kökenli MDSC'ler: CD33+CD3-CD19-CD11b+HLA-DR-CD15-CD14+, Granülosit kökenli MDSC'ler: CD33+CD3-CD19-CD11b+HLA-DR-CD15+CD14-). İstatistiksel analizler IBM SPSS İstatistik 20 (Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Eksozom varlığının doğrulanması, eksozoma spesifik monoklonal antikorlar olan CD9, CD63 ve CD81 boyamaları ve elektron mikroskopu (SEM) değerlendirmeleriyle yapılmıştır. Değerlendirme sonucuna göre granülosit kökenli eksozom değerleri akut grupta, kronik ve sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır, bunun yanında kronik ve sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. G-MDSC (granülositik-myeloid kökenli süpresör hücreler) kökenli eksozom değerleri, akut grupta kronik ve sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, aynı zamanda kronik grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı derecede farklılık gözlenmiştir.

Sonuç: Analiz sonucunda, akut dönemde hastalığın patogenezinde granülosit kökenli eksozomların rol oynadığı ve ortamda bulunan myeloid kökenli süpresör hücrelerden kaynaklanan eksozomlarında granülosit kökenli eksozomlar olduğu bulunmuştur. Brusellozun farklı evrelerinde, granülosit kökenli ve G-MDSC kökenli eksozomlar arasındaki anlamlı farklar, hastalığın immüno-patolojisine, yeni çalışmalarla birlikte önemli katkılar sunabilir.

Anahtar Kelimeler: bruselloz, eksozom, kronik, akut, ekstrasellüler veziküller

Doğal Bağışıklık

PS-043

FİZYOLOJİK KONSANTRASYONDAKİ KALSİYUMUN PRİMER İNSAN MAKROFAJ POLARİZASYONUNA ETKİSİ

Derya Göksu Helvacı¹, Sinem Günalp², Aslı Korkmaz², Gerhard Wingender³, Duygu Sağ⁴

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü Genom Bilimleri ve Moleküler Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir

³İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi ve Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Biyotıp ve Sağlık Teknolojileri Anabilim Dalı, İzmir

⁴İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi ve Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Vücutta çeşitli görevleri olan kalsiyumun, immün yanıtta da; sitotoksik granül salınımı, immün sinaps oluşumu, hücre farklılaşması ve proliferasyonu gibi fonksiyonlarda rol aldığı gösterilmiştir. Kalsiyum, kullanılan doza bağlı olarak immün yanıtı regüle edilebilmektedir. Örneğin, fizyolojik konsantrasyondaki kalsiyumun primer T hücrelerinde "TNF- α /IFN- γ " pro-inflamatuar sitokinlerinin üretimini ve IL-10, IL-22, IL-17, TNF- α ve IFN- γ pozitif hücrelerin frekansını artırdığı gösterilmiştir. Ancak, fizyolojik kalsiyum konsantrasyonunun primer insan makrofağ polarizasyonuna olan etkisi literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, kalsiyumun fizyolojik konsantrasyonda primer insan M1, M2a ve M2c makrofağlarına olan etkisinin araştırılmasıdır.

Kemik iliğinde üretilen miyeloid kökenli monositler, kan yoluyla dokulara göç ederek makrofağlara farklılaşırlar. Makrofağlar, uyarıldıkları stimulanlar ve ekspresyon ettikleri belirteçlere göre pro-inflamatuar M1 makrofağlar ve anti-inflamatuar M2 makrofağlar olarak 2 ana gruba ayrılırlar. M2 makrofağlarıysa kendi içinde 4 alt gruba ayrılır. Fizyolojik kalsiyum konsantrasyonunun makrofağ polarizasyonuna etkisini anlamak çeşitli inflammatuar ve neoplastik hastalıkları anlamada birçok fayda sağlayabilir.

Bu çalışmada, primer insan monosit türevli makrofağlar normal RPMI ortamı (0.8 mM kalsiyum) veya 1mM CaCl₂ eklenmiş (1.8 mM kalsiyum), fizyolojik miktarda kalsiyum içeren RPMI ortamında LPS+IFN γ ile M1, IL-4 ile M2a ve IL-10 ile M2c fenotiplerine polarize edilmiştir. M0 makrofağlarıysa polarizasyon yapılmamıştır. Farklı saatlerde polarize olmuş makrofağ gruplarındaki M1 ve M2 belirteçlerinin protein düzeyindeki değişimi akış sitometrisiyle tayin edilmiştir.

Fizyolojik konsantrasyondaki kalsiyum M0, M1, M2a ve M2c makrofağlarında hücre ölümünü uyarım süresi ile doğru orantılı olarak artırmaktadır. Kalsiyum, M1 makrofağlarında TNF α ve CXCL10 sitokin üretimini ve hücre yüzeyi M1 belirteçlerinin (HLA-DR α /CD86/CD64) ekspresyonunu değiştirmektedir. Ancak, kalsiyum M2a makrofağlarında hücre yüzeyindeki M2 belirteçlerinin (CD206/CD200R) ekspresyonunu azaltırken, M1 belirteçlerinin (HLA-DR α /CD86) ekspresyonunu artırmaktadır. M2c makrofağla-

rında ise kalsiyum "CD163" M2 belirtecini ekspresyonunu azaltırken, "CD86" M1 belirtecini ekspresyonunu artırmaktadır. Sonuç olarak, fizyolojik konsantrasyondaki kalsiyumlu ortam, hücre ölümünü arttırmakta ancak makrofaj polarizasyonunu M1'e doğru yönlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: makrofaj, makrofaj polarizasyonu, kalsiyum

İmmünoterapiler ve Eş-Stimülasyon

PS-044

TLR3 VE TLR9 LİGANDLARIYLA SÜPER PARAMANYETİK DEMİR OKSİT NANOPARTİKÜLLERİ YÜKLÜ TERANOSTİK EKSOZOMLARIN KORUYUCU KANSER AŞISI OLARAK İNCELENMESİ

Kadriye Tuğçe Bildik¹, Muzaffer Yıldırım¹, Fuat Cem Yağcı¹, İrem Evcili¹, Naz Bozbeyoğlu¹, Göksu Gökberk Kaya¹, Gamze Aykut¹, Gözde Güçlüler², İhsan Gürsel¹

¹Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

²Solna, Karolinska Enstitüsü, Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Birimi, Stockholm, İsveç

Amaç: Eksozomlar, doğal nanokeseceklerdir. İlaç salım araçları olarak büyük ilgi uyandırmalarının en başlıca nedenleri arasında düşük toksisiteleri ve biyoyoumlulukları yer almaktadır. Ancak eksozomların tedavi amaçlı istenen bölgeye hedeflemek konusunda çok sınırlı çalışma yer almaktadır. Biz bu çalışmamızda, eksozomların içine TLR ligandları ile birlikte süperparamanyetik demir oksit nanopartiküllerini (FeO-NP'ler) dışardan yüklemek için basit bir yöntem geliştirmeyi hedefledik.

Yöntem: TLR3, TLR9 ligandları ve 10 nm boyunda FeO-NP yüklü veya yüklenmemiş eksozomların i) hücre içine alınması ve ii) immün sistemi uyarıcı etkinlikleri RAW264.7 makrofaj hücre hattı veya dalak hücreleriyle çeşitli doz ve zaman aralıklarında analiz edilmiştir. Ayrıca, FeO-NP'ler ve TLR ligandları (Exo (pI:C + CpG + FeO)) ile yüklenen eksozomların terapötik etkinliği HUH7 zenograft edilmiş atimik fareler üzerinde test edilmiştir.

Bulgular: Verilerimiz, RAW264.7 ve splenositlerin FeO-NP yüklü eksozomların (Exo (FeO)) hücre içine alınımının boş eksozom alınımına kıyasla sırasıyla 10 kat ve 3 katına kadar arttığını göstermiştir. Eksozomların içine FeO ile birlikte CpG yüklenmesi (Exo (CpG + FeO)), CpG yüklü eksozomlara kıyasla (Exo (CpG)), RAW 264.7 makrofajlar tarafından CpG ODN hücre içine alınımı önemli ölçüde arttırmıştır. Beklendiği gibi, Exo(CpG+FeO) ile muamele edilmiş dalak hücreleri, Exo(CpG) ile muamele edilmiş splenositlere kıyasla daha fazla IL-12 salgılamıştır. Son olarak, farelere HUH7 hücreleri (1milyon/fare) enjekte edilmiştir ve elle hissedilebilir tümör oluşumu gözlemlenmiştir. Exo(pI:C + CpG + FeO) ile tedavi edilen tümör taşıyan hayvanlarda (3 günlük aralıklarla 3x enjeksiyon), serbest karışımla tedavi edilen gruba kıyasla tümör gelişimi önemli ölçüde gerilemiştir. Eksozomal terapötik aşı uygulandığında, tümör kütlesi 70%'ten fazla azalmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışma, FeO-NP'lerin TLR ligandlarıyla birlikte eksozomlara yüklenmesinin terapötik etkisi yüksek hedeflenebilen eksozomlar geliştirmekte etkili bir teronostik yaklaşım olduğunu göstermiştir.

NOT: Bu Araştırma UMRAM Kalkınma Bakanlığı Aşı Projesi tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Eksozom, immünoterapi, nanopartikül, TLR ligandı

Doğal Bağışıklık

PS-045

KOMMENSAL VE PATOJEN BAKTERİLERDEN ELDE EDİLEN RNA TÜRLERİNİN TETİKLEDİĞİ REKABETÇİ BAĞIŞIKLIK AKTİVASYONUNUN İNCELENMESİ

Emre Mert İpekoğlu, Başak Kayaoğlu, Neşe Güvençli, Mayda Gürsel
Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü, Ankara

Amaç: Kommensal bakterilerin mukozada kolonizasyonu, bağışıklık sisteminin olgunlaşmasında kritiktir. Ayrıca, kommensaller, invazif patojen türlerle rekabet ederek enflamasyona neden olabilecek mukozal enfeksiyonları engeller. Her iki bakteri türü de patojene bağlı moleküler örüntüler (PBMÖ) ifade etseler de, bağışıklık sistemi, her iki türe farklı şekilde tepki verir. Önceki çalışmalarda, kommensal bakterilere karşı enflamatuvar yanıtın gelişme sebebinin, modifiye edilmiş PBMÖ'lere bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu doğrultuda, çalışmanın amacı her iki bakteri çeşidi için en önemli PBMÖ türlerinden biri olan total RNA izolatlarının, THP-1 hücre hattı üzerinde rekabetçi bağışıklık aktivasyonunu incelemektir.

Yöntem: İki insan bağırsak kommensali *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus fermentum* ve iki patojen *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes* türünden, total RNA izolasyonu, Trizol ve silika kolon saflaştırmasıyla sağlandı. RNA'ların saflığı ve konsantrasyonu agaroz jel elektroforezi ve spektrofotometri ile incelendi. PMA ile makrofaja dönüştürülmüş, NFkB-Alkalen fosfataz ve ISRE-Lusiferaz rapörtör THP-1 hücre hattı, farklı konsantrasyonlarda kommensal ve patojen RNA'ları ile lipofektaminle komplekslenme sonrası uyarılmıştır. 24 saat sonra, süpernatant toplanarak hücrelerin ISRE ve NFkB tepkileri florometrik ve kolometrik yöntemlerle ölçüldü. Interlökin-1beta ve CXCL10 sitokin ölçümleri ELISA ile yapıldı. Bakteri izolatlarının çift sarmallı RNA miktarı ölçümü, J2 antikorunu kullanılarak-dot blot deneyiyle gösterildi.

Bulgular: Aynı anda patojen ve kommensal RNA'larla uyarılan hücrelerde, sabit doz patojen RNA'sıyla aynı anda en yüksek doz kommensal RNA verilen gruplarda, %50 oranında NFkB aktivitesi baskılanması ve salgılanan IL-1β miktarında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Bu baskılama, ISRE aktivitesinde ve salınan CXCL10 sitokin düzeyinde görülmemiştir. Kommensal kaynaklı total RNA'da, patojen RNA'larına göreceli olarak daha fazla çift sarmallı yapıya rastlanmıştır.

Sonuç: Patojen ve kommensal RNA'lar, THP-1 hücre hattında interferon sinyalizasyonu üzerinden değil, enflamazoma bağlı IL-1β baskılaması yoluyla farklı immün yanıtlara yol açmaktadır. Bu baskılama, kommensal kaynaklı total RNA'daki bazı modifikasyonlardan dolayı oluşan fazla miktardaki çift zincirli yapıların uyardığı yolların, patojen RNA tarafından etkinleşen enflamazomu, rekabetçi bir biçimde engellemesinden kaynaklı olabilir. Gelecek çalışmalarda, kommensal RNA'ların enflamazom indükleyici ajanlarla birlikte etkisinin araştırılması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bakteriye RNA, Enflamasyon, Kommensal, Patojen

MHC ve Transplantasyon

PS-046

ORTALAMA FLORESAN YOĞUNLUĞU YÜKSEK OLAN NEGATİF PRA TESTİ SONUÇLARININ KARACİĞER İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mert Karaca¹, Abdurrahman Şimşek¹, Onur Etgü¹, Fatma Dombaz¹, Aslı Ceren Macunoğlu², Melahat Dirican³, Ferah Budak¹, Haluk Barbaros Oral¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Bursa
²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Bursa
³Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Bursa

Amaç: İnsan lökosit antijenleri(HLA)'ne karşı, hamilelik, kan transfüzyonu, transplantasyon sonucunda oluşabilen antikorlara donöre spesifik antikorlar (DSA) denir. Donöre spesifik antikorların seviyesinin ve özgüllüğünün tayininde panel reaktif antikor testi kullanılmaktadır. Panel adı verilen bir antijen havuzuna karşı anti-HLA antikorlarının belirlenebilmesi için panel reaktif antikor (PRA) testleri yapılmaktadır. MFI (ortalama floresan yoğunluğu) değerleri Luminex temelli PRA tarama testlerinde aviditeyi ortaya koyan sayısal verilerdir. Bu çalışmada, Luminex temelli PRA tarama testlerinde negatifliği-yüksek (cut-off:500) MFI değerlerinin, karaciğer enzimleri AST ve ALT ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, laboratuvarımızda rutin olarak yapılan Luminex PRA tarama testi yöntemi uygulanmıştır. Hasta serumları, teste uygun şekilde hazırlandı. Lifecodes PRA kitleri kullanıldı ve prosedür firmanın talimatlarına göre uygulandı. Luminex 200 Fluoroanalyzer cihazı (ABD) ve Lifecodes Matchit Antibody Software v1.2 programı kullanılarak analiz yapıldı. Hastaların, karaciğer enzimleri ve proteinleri ile ilgili veriler hastane veri tabanından sağlanmıştır. Kategorik değişkenler, gruplar arasında Pearson ki-kare ya da Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada, retrospektif olarak PRA testi uygulanmış 2200 hasta taranmıştır. Tarama sonucu negatif olan 123 hastanın MFI negatif değerlerinin, standart negatif kontrol aralığına göre, negatifliği yüksek değerler olduğu gözlenmiştir. MFI-negatifliği düşük hasta grubu kontrol olarak seçilmiştir. Bursa Uludağ Üniversitesi Araştırma Hastanesi veri tabanı kullanılarak, MFI negatifliği yüksek hastaların karaciğer fonksiyonelliğine dair veriler elde edilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucu, AST ve ALT grupları bakımından, PRA grupları arasında anlamlı farklar bulunmuştur(-sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,013$)

Sonuç: PRA tarama testi sonucu negatifliği yüksek MFI değerleri gösteren hastalarda 4:1 oranında, karaciğer enzimleri olan AST ve ALT bakımından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Literatüre göre kompleman proteinlerinin tamamına yakınının (>50) karaciğerde üretildiği göz önünde bulundurularak, IgG yapısında bulunan PRA seviyesinin artmasının kompleman sistemin klasik yoldan aşırı aktive olması aracılığı ile karaciğeri etkilediğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: panel reaktif antikor, karaciğer, MFI, anti-HLA, AST, ALT

B Hücreleri

PS-047

CI-TEDAVİLİ MELANOMA HASTALARINDA MELANOMA FARKLILAŞMA ANTİJENLERİNE ÖZGÜ B-HÜCRELERİN SAPTANMASI

Laçın Cevhertas^{1,2,3}, Willem Van De Veen^{1,2}, Öykü Üzülmmez⁴, Pattraporn Satitsuksanoa¹, Kirstin Jansen¹, Hergen Spits^{5,6}, Lukas Flatz^{7,8,9}, Mübeccel Akdis¹

¹Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University Zurich, Herman-Burchard Strasse 9, 7265 Davos
²Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos, Switzerland
³Tıp-İmmünoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye
⁴Institute of Pathophysiology and Allergy Research, Center For Pathophysiology, Infectiology And Immunology, Medical University Of Vienna, Vienna
⁵AiMM therapeutics, Amsterdam, Netherlands
⁶Dept of Cell biology and Immunology, AMC, Amsterdam Netherlands
⁷Institute of Immunobiology, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland
⁸Department of Dermatology and Allergology, Kantonsspital St. Gallen, Switzerland
⁹Department of Oncology and Haematology, Kantonsspital St. Gallen, Switzerland

Checkpoint inhibitörler (CI) PD-1 ve CTLA-4 proteinlerini hedef alan, metastatik malignant melanoma tedavisinde kullanılan verimli töröpötiklerdir. Çoğu çalışma ileri seviye (advanced) melanoma tedavisinde tümör antijenlerine karşı T-hücre yanıtlarının rolüne odaklanırken, bu bağlamda B-hücrelerin ve antikorların rolü henüz keşfedilememiştir. Hedefimiz, CI tedavisi alan ileri seviye melanoma hastalarından antijene-özgü B-hücrelerin elde edilmesi ve nitelendirilmesidir. Bu amaçla, melanoma antijene-özgü B-Hücreleri saptayabilen bir yöntem geliştirdik.

Yöntem: Öncelikle, 4 farklı melanosit farklılaşma antijenleri (MDA): Melan-A, TRP1, TRP2, Gp100 ve NY-ESO1, malignant melanoma tümör hücrelerindeki ekspresyonlarına göre seçildi. Bu proteinler ve onlara özgü monoklonal antikorlar ve etkileşimlerle Western Blot ve ELISA yöntemleri ile test edildi. MDA-özgü B-hücrelerin akım sitometrisi ile saptamak üzere, MDA-özgü antikorlar ile boncuklar kaplanarak MDA-özgü B-hücre taklit edildi. MDA-kaplı boncukların optimal düzeyde MDA'lere bağlanması ve floresan ile saptanabilmesi için, kaplı boncuklar farklı miktarlarda MDA antijenleri ile inkübe edildi.

Bulgular: Sirkülasyonda nadir bulunan MDA-özgü B-hücreleri yakalamak üzere, bellek B-hücreler PMNH ve tümör dokusundan akım sitometri ile izole edilip, BCL6, Bcl-XL ve GFP transdüksiyonu ile ölümsüzleştirildi. Ölümsüz B-hücreler IL-21 ve CD40L varlığında in vitro kültüre edilip çoğaltıldı. Bu ölümsüz B-hücre havuzundan, MDA'lere bağlanan B-hücreler saflaştırıldı ve in-vitro ortamda çoğaltıldı. Bu yöntem kullanılarak TRP2 antijenine özgü B-hücreler melanoma hastasından izole edildi.

Sonuç: MDA'lere özgü B hücreleri saptamak ve izole etmek için bir yöntem geliştirdik. Kurduğumuz bu yöntem daha da geliştirilecek, CI ile tedavi edilen hastalarda MDA-özgü B-hücre antikor ve hücresele yanıtlarının yanı sıra, yanıt veren ve yanıt vermeyen hastalardan MDA-özgü B-hücre izole etmek ve tanımlamak için kullanılacaktır.

Anahtar Kelimeler: B-hücre, Checkpoint inhibitör, Melanoma, Yöntem

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-048

NEMO EKSİKLİĞİ OLGUSUNDA ARTMIŞ DÜŞÜK YOĞUNLUKLU NÖTROFİLLERİN OTOENFLAMATUVAR BULGULARIN OLUŞMASINDAKİ ROLÜ

Naz Sürücü Yılmaz¹, Başak Kayaoğlu¹, Büşranur Geçkin¹, Sevgi Bilgiç Eltan², İhsan Cihan Ayanoğlu¹, Nurhan Kasap², Betül Sözeri³, Ayça Kıyıkım², Elif Karakoç Aydın², Ahmet Özen², Safa Barış², Mayda Gürsel¹

¹Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü, Ankara
²Marmara Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi BD, İstanbul Jeffrey Modell Foundation İmmün Yetmezlik Tanı ve Tedavi Merkezi
³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye EAH, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Primer immün yetmezlik ve ektodermal displazi bulguları gösteren olgularda İKBKG geninde oluşan hipomorfik mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu olgularda klinik seyir sırasında aşırı enflamatuvar yanıt oluşabilen, buna bağlı olarak olgularda ciddi barsak tutulumu gözlenebilmektedir. Oluşan bu yanıtın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Literatürde daha önceden bildirilen hipomorfik mutasyonu olan olgumuzda, nodüler cilt lezyonları, perivasküler ve interstisyel nötrofilik infiltrasyon gibi otoenflamatuvar bulgularla karşılaşmıştır. Bu çalışmada, NEMO eksikliği olgusunda, kemik iliği nakli sonrası PBMC ve nötrofillerde enflamatuvar bulgulara yol açan fonksiyonlar ve gen ifade değişimleri transplantasyon öncesi durumla karşılaştırılarak analiz edilerek artmış enflamasyonun olası nedeni araştırılmıştır.

Yöntem: Hastanın nakil öncesi/sonrası NF-κB'ye bağlı uyarılara verdiği sitokin yanıtları ELISA yöntemiyle, nötrofillerin aktivite seviyeleri ve ROS miktarları DHRI23 boyasıyla akan ölçerlerde değerlendirildi. Hastada mevcut otoenflamatuvar bulgulara düşük yoğunluklu nötrofillerin (DYN) katkısı olduğu düşünüldüğünden PBMC'ler anti-CD66b, anti-CD16, anti-CD15 ve anti-CD14 antikolarıyla işaretlenerek DYN'ler belirlenmiştir. DYN'lerdeki yüksekliğe tip I interferon sinyal yolağının aktivitesi sebep olabileceğinden, hastanın ve sağlıklı kontrollerin lizatlarında ISG15 (interferon stimule edilmiş gen 15) ekspresyonu ve ISG15, western blot tekniğiyle araştırıldı. Nakil öncesi/sonrasında değişen gen ekspresyonlarını nanostring enflamasyon paneli aracılığıyla değerlendirildi.

Bulgular: Heterozigot c.613C>T p.Gln204* mutasyonu olan hastamızda NF-κB uyarılarına eksik kalan sitokin yanıtının transplantasyon sonrasında normalleştiği saptandı. Hastanın nötrofillerindeki ROS miktarının sağlıklılara göre daha fazla olduğu ve nakil sonrasında bu durumun ortadan kalktığı gözlemlenmiştir. Hasta PBMC'lerinde transplantasyon öncesi ISG15 ve ISG15 ekspresyon seviyesi yüksek iken transplantasyon sonrasında normalleştiği görüldü. Düşük NF-κB gen ifade skorunun nakil sonrası düzeldiği saptandı. Hastadan nakil öncesi izole edilen DYN'ler aynı gen panelinde sağlıklı nötrofillerle kıyaslandığında, nötrofil aktivasyonuna ve migrasyonuna işaret eden sırasıyla LTF, CTSG ve S10012 gen ifadelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Nakil sonrasında hastanın PBMC fraksiyonunda DYN kalmadığı gösterilmiştir.

Sonuç: NEMO eksikliği olgusunda görülen otoenflamasyonun ve DYN hücre grubu varlığının, NF-κB sinyalizasyonu kurtarıldığında kaybolduğu gösterilmiştir. NEMO eksikliğinde görülen otoenflamasyonun DYN ile ilişkisi literatürde ilk defa bu çalışma ile ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: düşük yoğunluklu nötrofiller, ektodermal displazi, ISG15 ekspresyonu, NEMO, otoenflamasyon, primer immün yetmezliği

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-049

SARS-COV-2 SPIKE PROTEİNİ VE ACE2 RESEPTÖRÜ ETKİLEŞİMİNİ NÖTRALİZE EDEBİLEN AJANLARIN TARANMASI İÇİN REKOMBİNANT PROTEİN TABANLI HIZLI TEST GELİŞTİRİLMESİ

Ebru Zeynep Ergün¹, Zeynep Sena Karahan¹, Elif Çelik¹, Cevriye Pamukcu², Canan Eren³, Uluhan Şili³, Hüseyin Bilgin³, Baran Dingiloğlu⁴, Gizem Dinler Doğanay⁴, İsmail Cinel³, Safa Barış³, Nesrin Özören¹, Tolga Sütlü¹

¹Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
²Sabancı Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye
³Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
⁴İstanbul Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Amaç: SARS-CoV-2 virüsü, enfeksiyonun ilk basamağı olarak hedefindeki hücreye girmek için Spike proteininin reseptör-bağlanma-bölgesi (RBD) ile hedef hücre yüzeyindeki ACE2 reseptörüne bağlanmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada, Spike ve ACE2 arasındaki bu etkileşimi engelleyerek virüs partikülleri üzerinde nötralizasyon etkisi gösterebilecek ajanların taranması için rekombinant protein tabanlı bir in vitro test geliştirmeyi amaçlamaktayız.

Yöntem: ACE2 reseptörünün hücre dışı bölgesini kodlayan dizilerin, İmmünoglobulin-G sabit bölgesi dizileriyle birleştirilmesi yoluyla elde edilen ACE2-IgG füzyon proteini 293FT hücreleri kullanılarak üretildi ve FPLC kullanılarak protein A kromatografisiyle saflaştırıldı. Saflaştırılan ACE2-IgG'nin, rekombinant protein A ile kaplanan 96-kuyucuklu tabaklara immobilizasyonu optimize edildi.

Benzer şekilde, SARS-CoV-2 Spike proteininin RBD bölgesi dizilerinin, superfolder yeşil floresan protein (sfGFP) dizileriyle birleştirilmesinden elde edilen RBD-sfGFP füzyon proteini 293FT hücreleri kullanılarak üretildi. Yüzeyi ACE2-IgG ile kaplanmış kuyucukların RBD-sfGFP içeren süpernatantla muamelesinden sonra yüzeyde bağlı kalan RBD-sfGFP miktarı florometre yardımıyla ölçülerek bağlanma miktarı karakterize edildi.

Bulgular: Plaka yüzeyinde immobilize Protein A üzerine ACE2-IgG bağlanması sonrası yüzeyde tutulan RBD-sfGFP miktarı florometre yardımıyla anlamlı bir şekilde ölçülebilmektedir. Nötralizasyon aktivitesinin tayini amacıyla kuyucukların RBD-sfGFP süpernatantı ile muamelesi sırasında çözünür ACE2-IgG veya COVID-19 konvelasan plazma örnekleriyle birlikte inkübasyonu, alınan floresan sinyallerin doza bağlı olarak düşmesini sağlamıştır.

Sonuç: Bu yöntem sayesinde COVID-19 konvelasan plazma örneklerinde ACE-2/Spike etkileşimini engelleyici nötralizasyon aktivitesi in vitro olarak ölçülebilmektedir. Yöntemin hassasiyeti psödovirus tabanlı hücresel testlere kıyasla düşük bulursa da hızlı sonuç vermesi ve hücre kültürüne gereksinim duymaması sayesinde yüksek sayıda örneğin kısa zamanda taranmasına olanak sağlamaktadır. Yöntemin hassasiyetini geliştirmeye yönelik optimizasyon çalışmalarımız devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: ACE2, SARS-CoV-2, spike, nötralizasyon testi

Allerji ve İnflamasyon

PS-050

ÇEŞİTLİ ALERJİ SEMPTOMLARI İLE KONYA SELÇUK ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNE BAŞVURAN HASTALARDA ALERJENLERİN DAĞILIMI

Rugıyya Samadzade, Ahmed Moustapha Nsangou, Duygu Fındık
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada alerji ön tanısı almış olan hastaların duyarlı olduğu alerjenlerin saptanması, bu alerjenlerin sıklığının ve mevsimsel dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: S.Ü.T.F Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nın Seroloji Birimine 1 Ocak 2010 – 1 Şubat 2020 tarihleri arasında spesifik IgE çalışılmış serum örneklerinin sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Serumlar ImmunoCAP cihazında (Phadia AB İsveç) EliA yöntemi ile ile çalışılmıştır. Hastane otomasyonu üzerinden kişilerin klinik verilerine ulaşılmıştır.

Bulgular: Çalışılan 32457 serum örneğinin 3375'inde (%11) çeşitli alerjenlere karşı spesifik IgE pozitif saptanmıştır. Pozitif hastaların 2095'i (%62.1) erkek, 1280'i (%37.9) ise kadındır. Serum örneklerinin 765'inde (%22.6) çocuk gıda ürünlerine, 745 'inde (%22.07) erken açan çimenlere 424'ünde (%12.5) süt proteinine, 416'da (%12.2) ev tozu akarına, 249'unda (%7.4) yumurta beyazına, 138 'inde (%4.05) küf karışımına karşı spesifik IgE saptanmıştır. Spesifik IgE pozitif saptanmış kişilerin aldığı klinik ön tanılar araştırıldığında 615'inin (%18.2) astım, 611'ünün (%18.1) mevsimsel alerjik rinit, 514'ünün (%15.22) ürtiker, 202'sinin (%6.01) akut nazofaranjit, 137'sinin (%4.05) akut sinüzit, 115'inin (%3.40) akut atopik konjonktivit, 75'inin (%1.07) diyare ve gastroenterit tanısı aldığı saptanmıştır. Spesifik IgE pozitif saptanan serum örneklerinin 983'i (%29.1) ilkbahar, 764'ü (%22.6) yaz, 1100'ü (%32.7) sonbahar ve 528'i (%15.6) kış aylarında çalışılmıştır. Serum örneklerinin 2754'ü (%81.6) çocuk hastalardan, 621'i (%18.4) ise erişkin hastalardan alınmıştır.

Sonuç: Bu çalışmaya göre alerjik hastalıkların çocuklarda daha sık olduğu ve en sık rastlanan alerjenlerin de çocuk gıda ürünleri ve erken açan çimenler olduğu gözlenmiştir. Hastanemize alerji nedeniyle başvuru beklenenin aksine sonbahar aylarında artış göstermiştir, bu hastaların çoğunun çocuk olması ve sonbaharda okulların açılması ile çocukların aile kontrolü dışında gıda tüketimi ile açıklanabileceği de gerçek nedene ulaşabilmek için geniş kapsamlı anket ve araştırmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: alerji, atopik, alerjen, astım, IgE

Doğal Bağışıklık

PS-051

KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA DOĞAL LENFOİD HÜCRE ALT GRUPLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER VE TÜMÖR GELİŞİMİNDEKİ OLASI ROLLERİ

Duygu İlke Çıkman¹, Metin Yusuf Gelmez¹, Fehim Esen¹, Ayşe Engin¹, Akif Turna², Esin Aktaş Çetin¹, Günnur Deniz¹

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancaç Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
²Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm dünyada ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Özellikle son yıllarda önemi daha iyi anlaşılan ILC (doğal lenfoid hücreler) alt gruplarındaki değişikliklerin tümör gelişiminde önemli rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada KHDAK hastalarında periferik kan ve tümörü direne eden mediastinal lenf nodlarındaki ILC alt grupları incelenmiştir.

Metod: Çalışmamıza video yardımlı mediastinal lenfadenektomi uygulanan T1-4N0-2M0 evreli ve daha önce sistemik kemoterapi/radyoterapi almamış 12 KHDAK hastası (n=12, yaş: 61±5.5) ve 14 sağlıklı kontrol (n=14, yaş: 54.3±9) incelenmiştir. Periferik kan ve mediastinal lenf nodundan izole edilen lenfositlerde NK hücre ile ILC alt grupları akan hücre ölçer ile analiz edilmiştir.

Bulgular: KHDAK hasta periferik kan NK hücre oranları sağlıklı bireyler ile benzer olmasına karşılık, tümörü direne eden lenf nodlarında hem sitotoksik CD16brightCD56dim ve CD16brightCD56- hem de sitokin salgılayan CD56bright/dimCD16- NK hücrelerinin periferik kan oranlarına göre düşük olduğu saptanmıştır (p=0.012). KHDAK hasta periferik kan ILC-1 hücre oranlarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olmasına karşılık (p=0.017), mediastinal lenf nodu düzeylerinde fark saptanmamıştır. Hastaların periferik kan ILC-2 ve ILC-3 hücre oranları sağlıklı bireylere (p=0.015 ve p=0.020) göre artmış, lenf nodlarındaki ILC-2 seviyeleri kan düzeylerine göre düşük (p=0.017), ILC-3 oranı ise yüksek bulunmuştur (p=0.012). IL-17 salgılayan NKp44-ILC-3 hücreleri hasta örneklerinde sağlıklı bireylere anlamlı olarak yüksek (p=0.036), IL-22 ve düşük oranlarda IL-17 salgılayan NKp44+ILC-3 hücre oranı ise düşük saptanmıştır (p=0.020).

Sonuç: KHDAK hastalarında periferik kan ILC-1 hücre oranları düşük, ILC-2 ve ILC-3 hücre oranları ise yüksek bulunmuştur. ILC-1 hücre oranının KHDAK olgularında azalmış olması kanser vakalarında ILC-1 yanıtının bozulmuş olduğunun önemli bir göstergesidir. Tümör büyümesinde rol oynadığı düşünülen IL-17'yi salgılayan NKp44-ILC-3 hücre grubunun bu hastalarda artmış olması, bu hücrelerin tümör gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu hücreler ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması ileride ILC hücrelerini hedef alacak tümör immünoterapilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, Doğal lenfoid hücre, ILC, VAMLA

Tümör İmmünolojisi

PS-052

MEME KANSERİ HASTALARINDA T FOLİKÜLER YARDIMCI BENZERİ CD4⁺PD1⁺CXCR5⁺ VE CD8⁺PD1⁺CXCR5⁺ HÜCRELERİN FENOTİPİK ANALİZLERİ

İzel Yılmaz¹, Ece Tavukçuoğlu², Utku Horzum², Hamdullah Yanık², Kerim Bora Yılmaz^{3,4}, Melih Akıncı⁴, Mehmet Ali Gülçelik⁵, Barbaros Oral⁶, Güneş Esendağlı²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp-İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

²Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Dahili ve Cerrahi Araştırmalar Anabilim Dalı, Ankara

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara

⁶Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç: T foliküler yardımcı (Tfh) hücreler, lenf nodunda (LN) anti-jen spesifik antikor üreten B hücrelerin olgunlaşmasını destekleyerek germinal merkez olayların gelişiminde rol oynamaktadır. Kanser hastalarında Tfh hücrelerinin moleküler karakterizasyonu ve fonksiyonu net bir şekilde tanımlanmamıştır. Literatürde, bu hücreler CD4⁺ T hücrelerde PD1, CXCR5, ICOS ve/veya Bcl6 ekspresyonu ile karakterizedir. Bu çalışmada, meme kanseri hastalarında Tfh benzeri CD4⁺PD1⁺CXCR5⁺ ve CD8⁺PD1⁺CXCR5⁺ hücrelerin fenotipik karakterizasyonunun açıklanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Meme kanseri hastalarından elde edilen LN örneklerinden CellStrainer yardımı ile hücre izolasyonu gerçekleştirildi. Hasta ve sağlıklı kişilerin periferik kan örneklerinden ficoll (1.077g/mL) ile PBMC izolasyonu yapıldı. Örneklerden elde edilen hücrelerden, Tfh benzeri hücrelerin fenotipik olarak belirlenmesi için akım sitometri aracılığı ile CD4⁺ ve CD8⁺ popülasyonlarındaki PD1, CXCR5 ve ICOS ekspresyon oranları analiz edildi. Ayrıca Tfh benzeri hücrelerin, efektör ve/veya hafıza T hücre fenotipik özelliklerinin saptanması için CCR7 ve CD45RO; regülatör fenotipik özelliklerinin tespitleri için CD127 ve CD25; PD1 harici olası inhibitör reseptörlerin ekspresyonlarının belirlenmesi için TIM-3, LAG-3 ve CTLA-4 oranlarının analizleri gerçekleştirildi. Ek olarak, kanser hastalarının lenf nodundan alınan kesitlerinde CD4, CD19, Bcl-6 ifadelerinin tespiti için immünofloresan boyama (IF) yapıldı.

Bulgular: Akım sitometri aracılığı ile yapılan analizlerde CD4⁺PD1⁺CXCR5⁺ ve CD8⁺PD1⁺CXCR5⁺ Tfh benzeri hücreler en çok LN örneklerinde bulundu. ICOS pozitifliği, PD1 pozitifliğine bağlı olarak Tfh benzeri hücrelerde yüksek oranda tespit edildi. LN'den elde edilen Tfh benzeri hücrelerin yüksek oranda CCR7⁺CD45RO⁺ olduğu, fenotipik olarak merkezi hafıza özelliğinde olduğu ve CD127⁺CD25⁻ hücreler olup regülatör fenotipik özellik taşımadıkları görüldü. İnhibitör reseptör olarak da bu hücrelerin PD-1'i takiben yüksek oranda TIM-3 eksprese ettikleri saptandı. IF sonuçlarında, CD4⁺Bcl-6⁺ hücrelerin CD19⁺ hücreler ile B hücre zon bölgesinde ve germinal merkezde bulunup etkileşim halinde oldukları gösterildi.

Sonuç: CD4⁺PD1⁺CXCR5⁺ Tfh benzeri hücrelerde yüksek oranda TIM-3 ekspresyonunun tespit edilmesi, lenf nodu metastazı olan hastalarda kombine anti-TIM-3 terapötiklerinin Tfh hücrelerini aktive edip B hücrelerini uyararak humoral immün yanıtı indükleyici potansiyel immünoterapötik olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, T foliküler yardımcı hücreler, Yardımcı T hücre alt grupları

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

PS-053

HIZLI PROTEİN SIVI KROMATOĞRAFİSİ (FPLC) İLE İMMÜNGLOBULİN G İZOLASYONU – BİR YÖNTEM VALİDASYONU

Başak Aru¹, Türkay Şimşek¹, Burcu Örmeci², Gizem Gürel¹, Katarina Milićević³, Lidija Radenović³, Pavle Andjus³, Gülderen Yanıkkaya Demirel¹

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu İhtisas Hastanesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Belgrad Üniversitesi Biyoloji Fakültesi, Lazer Mikroskopisi Merkezi, Belgrad, Sırbistan

Giriş: Amyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronları etkileyen ve solunum yetmezliğine yol açan ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. ALS hastaları ile sağlıklı bireylerin serum örneklerinin kıyaslandığı çalışmalar nefelometrik ölçümler ve immünelektroforetik analizlere dayalı olup literatürde hasta serum örneklerinde immünglobulin G seviyelerinin kromatografik yöntemler ile incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın hedefi insan serum örneklerinden IgG izolasyonuna yönelik bir protokol oluşturup validasyonunu yapmaktır.

Materyal-Metod: Çalışmamızda General Electric Acta Avant FPLC cihazı kullanılmış, cihaza HiTrap Protein G HP (1 mL) kolon bağlanmıştır. Protokol validasyonunda Uluslararası Harmonizasyon Konferansı Klavuzuna bağlı kalınmıştır. Standartlar liyofilize total IgG'nin (Sigma Aldrich, 10 mg) çözülerek 1 mg/mL konsantrasyonda stok solüsyon elde edilmesi ile hazırlanmıştır. Protokol 5 kolon hacim dengeleme ve 21 kolon volüm elüsyondan oluşmaktadır. Kalibrasyon eğrisi 0.2, 0.5, 0.75 ve 1 mg olmak üzere dört farklı miktarda IgG standardının ikiye kez cihazdan geçirilmesi ile oluşturulmuştur. Protokol validasyonu kapsamında özgüllük, doğruluk, kesinlik, linearite parametreleri değerlendirilmiş, tespit ve tayin limitleri değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Oluşturulan kalibrasyon eğrisinde korelasyon katsayısı (r²) 0.99 olarak belirlenmiştir. Tespit Limiti (LOD-Limit of Detection) 0.045 mg, Tayin Limiti (LOQ-Limit of Quantification) ise 0.13 mg olarak hesaplanmıştır.

Tartışma: FPLC, protein izolasyonu için ucuz, hızlı ve güvenilir bir yöntem olup çalışmamızda oluşturduğumuz kromatografi protokolünün validasyonu yapılmıştır. Çalışmanın devamında sağlıklı bireylerin ve ALS hastalarının serum örneklerinden IgG izolasyonunu hedeflemekteyiz.

Bilgilendirme: Bu çalışma AB Ufuk 2020 MSCA-RISE kapsamında fonlanmıştır (Proje No. 778405).

Anahtar Kelimeler: FPLC, immünglobulin G, amyotrofik lateral skleroz

İmmünoterapiler ve Eş-Stimülasyon

PS-054

METOTREKSATLA İNDÜKLENEN MUKOZİT MODELİNDE IL-22 OVEREKSPRESYONU VEYA VİTAMİN D'NİN FARELERDEKİ TERAPÖTİK ETKİLERİ

Ebru Yılmaz¹, Zehra Büşra Azizoğlu², Kübra Aslan³, Şerife Erdem², Yeşim Haliloğlu², Pınar Alişan Suna⁴, Kemal Deniz⁵, Abdulkadir Taşdemir⁶, Sedat Per⁵, Ahmet Eken³, Ekrem Ünal¹, Musa Karaküküçü¹, Turkan Patiroğlu¹

¹Erciyes Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji&Onkoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi(Genkök), Kayseri

³Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

⁴Erciyes Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

⁵Erciyes Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri

⁶Kayseri Üniversitesi, Mustafa Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu, Kayseri

Giriş: Mukozit oluşumu kanser tedavisinde uygulanan kemoterapi ve nakil tedavilerinde sıklıkla görülen bir yan etkidir. Mukozitin önüne geçebilmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar arasında ağız hijyenine özen göstermek, anti-enflamatuvar, anti-apoptotik, hücre koruyucu ve antioksidan ajanların kriyoterapi ve fiziksel terapide kullanılması ve büyüme faktörlerinin uygulanması sayılabilir. Ancak bu yöntemlerin hiçbirisi mukozit tedavisinde etkin sonuçlar ortaya koymamaktadır. Bundan dolayı yeni metodların ortaya koyulması veya mevcut yöntemlerin iyileştirilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda Vitamin D, yardımcı T hücreleri (Th17), doğal lenfoid hücreler gibi mukozit hücreleri ve interlökin-22 (IL-22) sitokininin mukoziti düzenleyici etkileri Vitamin D reseptörü veya IL-22'nin knockout fare modellerinde gösterilmiş ancak profilaktik ve temporal IL-22 overekspresyonu veya Vitamin D suplementasyonunun terapötik etkisi henüz bir in vivo çalışmada gösterilmemiştir.

Amaç: Bu çalışmada kemoterapi kaynaklı mukozit modelinde vitamin D enjeksiyonu ve IL-22 overekspresyonunun terapötik etkileri in vivo fare modelinde test edilmiştir.

Metod: Balb/c farelere günlük olarak intraperitoneal vitamin D enjeksiyonu yapılmıştır. Başka bir gruba ise hidrodinamik IL-22 plazmit enjeksiyonu uygulanmıştır. Mukozit oluşumu metotrekstat verilerle indüklenmiştir. Kilo kaybı, bağırsak histopatolojisi, IL-22, IL-17A, GM-CSF sitokinlerinin protein seviyeleri bağırsak dokusunda incelendi. Bağırsaktaki IL-23, IFN- γ , TNF- α ve IL-10 sitokinlerinin gen ifadesi real time qPCR yapılarak ölçüldü. İntestinal lamina propria B hücresi, nötrofil ve total doğal lenfoid hücre miktarları hesaplandı.

Bulgular: Günlük vitamin D uygulanması intestinal enflamasyonu önemli ölçüde azaltmış ve intestinal IL-22 miktarlarını artırmıştır. Hidrodinamik enjeksiyonla fare temporal olarak IL-22'nin overekspresyonu intestinal IL-22 miktarlarını artırır da bu artış Vitamin D ile sağlanandan daha sınırlı olmuş ve mukozite karşı koruyuculuğu istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

Sonuç: Araştırmalarımıza göre; bu çalışma vitamin D beslenmesi ve IL-22 overekspresyonunun farelerde in vivo olarak metotrekstat kaynaklı mukozit oluşumu üzerine terapötik etkilerinin test edildiği ilk çalışmadır. Ayrıca mukozit hastalarında vitamin D ve rekombinant IL-22'nin etkilerinin test edileceği çalışmaların temelini oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ILC, IL-22, Metotrekstat, Mukozit, Vitamin D

Doğal Bağışıklık

PS-055

COVID-19 HASTALARINDA DOĞAL LENFOİD HÜCRELERİNİN ROLÜ

Metin Yusuf Gelmez¹, Fatma Betül Öktelek¹, İlhan Tarhanlı¹, Abdullah Yılmaz¹, Nilgün Okunmuş Akdeniz¹, Umut Can Küçüksezer¹, Naci Senkal², Esin Aktaş Çetin¹, Murat Köse², Günnur Deniz¹

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancaç Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan ilk COVID-19 vakasının, Mart 2020 itibari ile dünya genelinde 100'ün üzerinde ülkede gözlenmesi ile birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel salgın ilan edilmiştir. Ateş, öksürük, dispne, tat kaybı gibi yaygın belirtilerinin yanında, ilerleyen ağır vakalarda pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Doğal lenfoid hücreler (ILC), ürettikleri sitokin tiplerine ve transkripsiyon faktörlerine göre 3 gruba ayrılır. Yardımcı T hücre alt gruplarının fonksiyonlarına benzer şekilde gruplanmış olan ILC hücre alt grupları salgıladıkları sitokinler ile diğer immün sistem hücrelerini uyarmaktadır. ILC1 ve ILC3 tip hücrelerin enflamatuvar barsak hastalığı ve kolit gibi enflamatuvar hastalıklarda, ILC2 tip hücrelerin allerjik hastalıklarda rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada farklı klinik evredeki COVID-19 hastalarında ILC hücre alt tiplerinin rolü araştırılmıştır.

Yöntem: Otuz dört COVID-19 hastası (11 başlangıç, 13 orta ve 10 ağır evre) ve 15 sağlıklı bireyin periferik kan mononükleer hücreleri izole edilerek, ILC hücreleri anti-Lineage, -CD45, -CD161, -CRTH2, -NKp44, -c-kit ve -CD127 monoklonal antikorları kullanılarak hücre ölçer cihazında analiz edildi.

Bulgular: Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında başlangıç COVID-19 hastalarında ILC2, ILC3 ve NKp44+ ILC3 hücrelerinin arttığı (sırasıyla, p= 0.02, p= 0.001 ve p= 0.005), ILC1 ve NKp44- ILC3 hücrelerin ise azaldığı gözlenmiştir (sırasıyla, p= 0.02 ve p= 0.004). Benzer şekilde orta evre COVID-19 hastalarında ILC2 ve ILC3 hücre oranlarının arttığı (sırasıyla, p= 0.01 ve p= 0.05), ILC1 hücrelerin ise azaldığı gözlenmiştir (p= 0.05). İleri evre COVID-19 hastalarında ILC hücre grupları açısından sağlıklı bireylere göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tartışma: Elde edilen veriler başlangıç ve orta evre hastalarda ILC yanıtlarının ILC2 ve ILC3 yönüne kaydıgını göstermekte, ağır hastalarda uygulanan tedavinin ise bu durumu tekrar normale çevirdiği gözlenmektedir. Bulgularımız, özellikle SARS-CoV-2 virüsüne karşı oluşan bağışık yanıtta farklı ILC alt tiplerinin potansiyel rolünü düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, Doğal lenfoid hücreler, ILC, ILC 1-2-3

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-056

COVID-19 KÜRESEL SALGININDA VİRÜS SPESİFİK SERUM KORUYUCU İMMÜNOGLOBULİN G ANTİKOR TARAMASI: AZİZ SANCAR DENEYSSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ DENEYİMİ

Fatma Betül Öktelek¹, Vuslat Yılmaz², Şenol Işıldak², Metin Yusuf Gelmez¹, Nlgün Akdeniz¹, Günnur Deniz¹

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Çalışmamızda, COVID-19 küresel salgınında, aynı işyerinde çalışan kişilerdeki SARS-CoV-2 virüs spesifik antikor yanıtının değerlendirilmesi ve salgın boyunca asemptomatik kalan bireylerde de aslında koruyucu immün-bağışık yanıt gelişebileceği sorusuna cevap aranmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) personeli için virüs- spesifik immünoglobulin G (IgG) antikorlarının tespitine yönelik bir tarama gerçekleştirilmiştir. Antikor varlığı, donörlerin serum örneklerinde, EUROIMMUN anti-SARS-CoV-2 IgG kiti ile ELISA yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan asemptomatik 77 gönüllünün 7'sinde SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen IgG tipi antikor saptanırken, bir kişinin antikor sonucu sınırdan olarak değerlendirilmiştir. Antikor pozitifliği saptanan bireylerin 6'sı kadın 1'i erkektir. Tüm personel arasında dört kişide temas/öykü hikayesi bulunmaktadır. Antikor pozitif olgulardan 1 ay sonra tekrar alınan serum örneklerinde de antikor düzeyinin zamana bağlı değişimi değerlendirilmiş, farklı zamanlarda alınan serum örneklerinde antikor düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Verilerimiz, asemptomatik bireylerde de virüs spesifik antikor pozitifliği saptanmasının mümkün olabileceğini ve bunun da başarılı bir bağışıklık yanıtın göstergesi olduğunu desteklemektedir. Hastalığı geçirdiği bilinen ve immün plazma vericisi olmayan olgularda da antikor taraması yapılmasının toplumsal bağışıklığın değerlendirilmesi açısından önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anti-SARS-CoV-2, ELISA, COVID-19, IgG antikor

Doğal Bağışıklık

PS-057

PSEUDOMONAS AERUGINOSA KOLONİZASYONUNUN KİSTİK FİBROZİS HASTALARINDA NÖTROFİL FONKSİYONU VE SİTOKİN SALINIM KAPASİTESİNE ETKİSİ

Ümit Aslanhan¹, Erkan Çakır³, Leyla Pür Özyiğit⁴, Umur Can Küçüksezer², Yusuf Metin Gelmez², Mine Yüksel⁴, Günnur Deniz², Esin Çetin Aktaş²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Leicester Üniversite Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Bölümü, Leicester, Birleşik Krallık

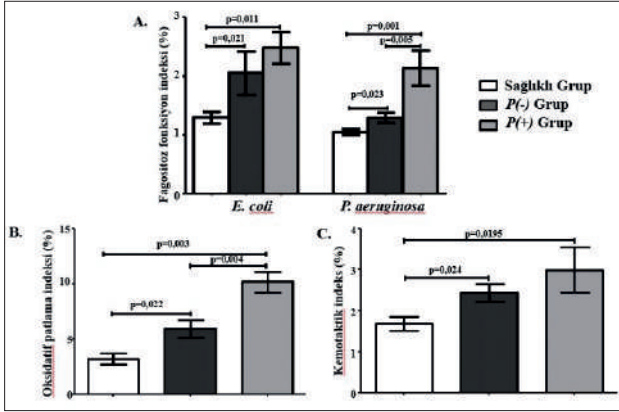
Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkta çocuk ve genç yetişkinlerde görülen, daha çok akciğer tutulumu ile karakterize pankreas, karaciğer, böbrek ve barsakları etkileyen ölümcül bir genetik hastalıktır. Bu hastalık epitel hücre membranındaki Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor kanalının defektli sonucu oluşmakta ve akciğerlerde klor kanallarındaki işlev bozukluğu ile başta Pseudomonas (P) aeruginosa olmak üzere çeşitli patojenlerin kolonizasyonuna zemin hazırlamaktadır. KF'de havayolu enflamasyonunda yoğun nötrofilik infiltrasyon bulunmakla beraber nötrofiller havayolu enfeksiyonunu sonlandırmayıp salgıladıkları enzimlerle hava yolu hasarına neden olmaktadır. Çalışmamızda kronik olarak P. aeruginosa kolonizasyonu bulunan KF'li hastalarda nötrofil fonksiyonları, LPS/bakteri stimülasyonu sonrası nötrofillerdeki CAP-18 ve pro-enflamatuvar sitokin salınımları analiz edilmiştir.

Çalışmamıza balgam kültürlerinde P. aeruginosa üremesi pozitif (P+) (n=8, yaş ortalaması 10.1 ± 3,2) ve negatif (P-) (n=8, yaş ortalaması 11 ± 2.8) KF'li hastalar ve sağlıklı çocuklar (n=8, yaş ortalaması 11.1 ± 4.6) dahil edilmiştir. P. aeruginosa ve LPS uyarımı sonrası CD16+ nötrofillerde CAP-18, IL-8 ve TNF-α salınımları ve nötrofil fonksiyonları akan hücre ölçer cihazında analiz edilmiştir. Ayrıca P. aeruginosa ve LPS uyarımlı tam kan kültür supernatantından LUMINEX yöntemiyle plazma IL-1β, IL-6, TNF-α ve IL-17 düzeyleri de değerlendirilmiştir.

Bulgular: Nötrofillerin E. coli ve P. aeruginosa'ya karşı oluşturdukları fagositik aktivite, oksidatif patlama, kemotaktik aktiviteleri her iki hasta grubunda sağlıklı gruba göre artmıştır. Uyarımsız kültür şartlarında her iki hasta grubunda CD16+TNF-α+ ve CD16+IL8+ nötrofil oranları sağlıklı gruba göre artış gösterirken, P. aeruginosa ve LPS uyarımı sonucu her iki hasta grubunda CAP-18+CD16+ hücre oranlarında düşüş gözlenmiştir. Uyarımsız şartlarda P(+) hasta grubunda plazma IL-1β, IL-6, TNF-α ve IL-17 düzeyleri, P(-) ve kontrol grubuna oranla yüksek görülmüştür.

Çalışmamızda KF hastalarında periferik kan nötrofillerinde P. aeruginosa'ya karşı nötrofil fonksiyonlarının yüksek olmasına rağmen, antimikrobiyal bir peptid olan CAP-18'in düzeyleri sağlıklı gruba oranla daha düşük saptanmıştır. Bulgularımız hastalarda CAP-18 eksikliğinin lokal enflamasyonda patojenlerin ortadan kaldırılmasında kritik rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kistik Fibrozis, Nötrofil fonksiyonları, Sitokin, Cap-18



Şekil 1. Nötrofil Fonksiyonları

Bulgular: ACE2 ekspresyonunun AGT, REN, AGTR1, AGTR2, MME2, DPP4, PRCP, MEP1A, XPNPEP2, MEP1B ve ACE2 ile ilişkili olduğunu gösterdik. Ayrıca çalışmamızda ACE2'nin testis, böbrek, kalp, tiroid, kolon, yemek borusu, meme, minör tükürük bez, pankreas, akciğer, karaciğer, mesane, serviks ve kas dokularında ekprese olduğunu gösterdik. Ek olarak daha önce hiçbir çalışmada gösterilmeyen ACE2 geninde 99 varyasyon bulduk.

Sonuç: ACE2'nin rolü, COVID-19'un önlenmesinde ve tedavisinde veya ilaçların geliştirilmesinde önemlidir. Bazı hastalıkların neden yüksek riskli bir grup olduğunu tanımlamak, hastalığın patogenezi netleştirmeye yardımcı olacaktır. Gelecekte, bu in silico analiz, ACE2 geninin fonksiyonunu belirlemek için deneysel verilerle de birleştirilerek SARS-COV-2'nin patogenezi için önemli ip uçları verecektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, ACE2, Sars-CoV-2, renin angiotensin sistemi, biyoinformatik

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-058

RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİNDE ACE2 GEN EKSPRESYONUNUN ROLÜ VE COVID-19'DAKİ ÖNEMİ

Sevgi Kalkanlı Tas¹, Duygu Kırkık², Mehmet Emirhan Işık³, Nevin Kalkanlı⁴, Aylin Seher Uzunoğlu⁵, Merve Saide Uzunoğlu⁵, Derya Altunkanat², Jalal M.M. Alragabi⁶, Alpaslan Tanoglu⁷

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, İmmünoji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Diyarlife Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, İmmünoji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁶Yenikent Aile Sağlığı Merkezi, İstanbul, Türkiye

⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultanabulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Amaç: Anjiyotensin dönüştürücü enzim II (ACE2), insanlarda şiddetli akut solunum sendromu (SARS) koronavirüs 2 (SARS-COV-2) için bir konak reseptörüdür. Bu çalışmada ACE2'nin ve benzer genlerin ekspresyon profilini analiz etmeyi, ACE2'deki varyasyon sayısını tahmin etmeyi, ACE2 genindeki şüpheli SNP'leri tespit etmeyi ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ve protein emilimi-sindiriminin yolak analizini yapmayı amaçladık. Dahası, ACE2 geni ile ilgili hastalıkları tahmin ederek, ACE2 ile işlevsel olarak benzer genleri analiz etmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda, ACE2 ile işlevsel olarak benzer genleri analiz etmek için STRING veritabanı kullanıldı. STRING istenen bir gen ile diğer genler arasındaki ilişkiyi gösteren işlevsel bir protein ilişkileri ağı veritabanıdır. ACE2 geninin diğer genlerle protein-protein etkileşimleri, birlikte ekspresyonu, ortak lokalizasyonu ve genetik etkileşimleri STRING tarafından gösterilmiştir. ACE2'deki varyasyonların sayısını tahmin etmek ve ACE2'deki şüpheli SNP'leri tespit etmek için Exome Variant Server, SIFT, Polyphen2 veritabanları kullanıldı. ACE2'nin yollarını göstermek için KEGG veritabanı ve STRING kullanıldı. ACE2 geniyle ilişkili hastalıkları ve insan normal ve kanser dokularındaki ekspresyon profilini tahmin etmek için DISEASES kaynağı, FitSNPs, UniProt, BioXpress, IGV Browser, Ensembl Genome Browser ve UCSC Genome Browser kullanılmıştır.

Tümör İmmünolojisi

PS-059

PEDİYATRİK B HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA FOSFORİLE PROTEİN KİNAZ (P-AKT-1) PROFİLİ

Fatma Betül Öktelek¹, Celal Güler², Metin Yusuf Gelmez¹, Emine Türkan³, Tülin Tiraje Celkan⁴, Günnur Deniz¹, Suzan Çınar¹

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancaz Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Bretagne Sud Üniversitesi, Hücresel ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Vannes, Fransa

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Amaç: B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) erişkin ve çocukları etkileyen, olgunlaşmamış lenfoid hücreler ile karakterizedir. Bu olgunlaşmamış öncül B hücrelerinin hayatta kalması ve çoğalması B hücre reseptörü ve IL-7 reseptörü fonksiyonları ile ilişkili görünmektedir. B öncül hücrelerinin çoğalması ve hayatta kalması için gelişimin erken safhalarında bu reseptörlerin ve ardından mitojenle aktifleştirilen protein kinaz (MAPK), fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve JAK/STAT sinyal yollarının uyarılması gereklidir. PI3K-Akt sinyal yolağı, ALL'de prekürsör B hücre patogenezi ve kemoterapi direncinde rol oynamaktadır. Akt fosforilasyonunun B-ALL patogenezi rolünü araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Akt sinyal yolağının, özellikle fosforillenme aşamasındaki bozulmanın lenfoblast farklılaşması ve proliferasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, B-ALL tanısı alan hastaların tedavilerinin 0. ve 15. gün kemik iliği örneklerinde fosforile Akt pozitif lenfoblast oranlarının akan hücre ölçer ile belirlenmesi hedeflenmiş, prognostik faktör olarak tedavi yanıtla ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: B-ALL hasta (n:7; 6 erkek/1 kız) 0. ve 15. gün kemik iliği örneklerinden mononükleer hücreler ficol gradiyent yöntemi ile ayrıştırılmıştır. Hücre yüzey belirteçleri anti-CD10-PE-Cy7, -CD19-FITC, -CD20-APC-cy7, -CD34-PE-CF594, -CD38-AF700, -CD45-PerCP monoklonal antikorları ile hücre içi fosforile proteinler ise 15 dk PMA/Ionomisin ile uyarıldıktan sonra anti-Akt-1-PE, p-Akt-1-APC monoklonal antikorlarla işaretlenmiştir. Sonuçlar FACS Aria II akan hücre ölçer ve FACS DiVa yazılımı ile değerlendirilmiştir.

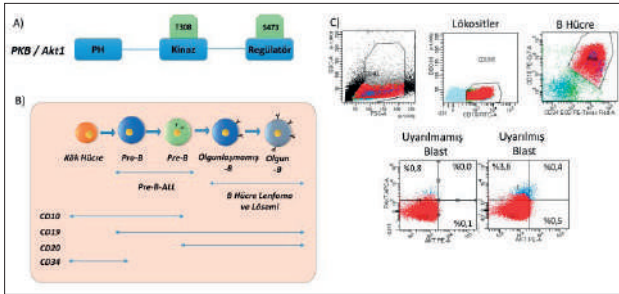
Bulgular: Yeni B-ALL tanısı almış, yaşları 5 ay ile 4 yıl arasında değişen 7 (6 erkek/ 1 kız) olgudan alınan kemik iliği örneği incelenmiştir. Hücre içi Akt-1 ve pAkt-1 pozitif lenfosit ve lenfoblast düzeylerinin tedavinin 15. günde azaldığı saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Bu pilot çalışma, lenfoblast popülasyonunu azaltmayı hedefleyen tedavinin, lenfositler ve lenfoblastlardaki Akt-1 ve pAkt-1 ekspresyonunun baskılanmasında etkili olduğunu göstermektedir. Akt sinyal aktivasyonunun B-ALL olgularında lenfoblast proliferasyonunu uyarıcı etkisi olabileceğinden, Akt-1 ve pAkt-1 ekspresyonunun B-ALL olgularındaki etkisi, özgünlüğü ve duyarlılığı bilinen başka prognostik faktörler ile karşılaştırılarak gösterilmelidir.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir; TYL-2018-28628, TYL-2018-28342, TSG -2018-27987.

Anahtar Kelimeler: B-ALL, Akt-1, p-Akt-1, Lenfoblast, Akan Hücre Ölçer, Prognostik Faktör

Kemik iliği B-ALL blast hücrelerinde Akt ve p-Akt ekspresyonu



Şekil 1. PI3K-Akt sinyal yolağının fosforillenme aşamasındaki bozulma ALL patogenezinde prekürsör B hücre farklılaşması ve proliferasyonunu ve kemoterapi direncini etkilediği düşünülmektedir (A). B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) erişkin ve çocukları etkileyen, olgunlaşmamış lenfoit hücreler ile karakterizedir (B). Pediyatrik B -ALL tanılı kemik iliği blast popülasyonunda Akt ve p-Akt ekspresyonu akan hücre ölçer kapılıma stratejisi (C).

Doğal Bağışıklık

PS-060

HÜCRE İÇİ VİRAL DNA SEZEN YOLAKLARIN LEISHMANIA MAJOR ENFEKSİYONUNDAKİ ROLÜ

Emre Dünüroğlu¹, İsmail Cem Yılmaz¹, Mayda Gürsel¹, İhsan Gürsel²

¹Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü, Ankara
²Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara

Amaç: Leishmaniasis, tatarcık sinekleriyle taşınan protozoa leishmania parazitlerinin sebep olduğu kutanöz, mukokutanöz ya da sistemik yayılım gösteren bir hastalıktır. Leishmaniasis hastalığına karşı koruyucu aşı bulunmaması, tedavisinde toksik ilaçların kullanımını ve parazitlerle ilaç direncinin gelişmesi, bizi, bu parazitlerin hedefleri olan makrofajların hücrel immün tepkilerinden kaçmak için kullandığı mekanizmaları araştırmaya itmiştir. Bu çalışmada, cGAS-STING-TBK1 yolağının enfeksiyondaki rolüne ve çeşitli otofaji modülatörlerinin parazit yükü üzerine etkilerine odaklandık.

Yöntem: PMA ile farklılaştırılmış THP1-Dual Yabani Tıp ve cGAS, STING ya da TBK1 geni silinmiş hücrelere, TBK1 inhibitörleri (Amlexanox ve BX-795) verilmiş, EGFP(+) transgenik Leishmania major parazitleriyle enfekte edilen hücrelerde, ilerleyen

zaman aralıklarında akış sitometrisi ile parazit yükleri tayin edilmiştir. Otofajik ilaçların etkisi için, otofaji indükleyiciler (Rapamycin ve serumu azaltılmış besi yeri koşulu) ve inhibitörleri (Chloroquine ve Bafilomycin A) aynı deney formatında denenmiştir. Beraberinde, THP1-Dual Yabani Tıp, cGAS, STING ya da TBK1 geni silinmiş hücreler PMA ile farklılandırdıktan sonra, pHrodo zymosan, opsonize ve fikse edilmiş transgenik Leishmania major ve E. Coli-GFP kullanılarak, fagositoz kapasiteleri akış sitometrisiyle incelenmiştir.

Bulgular: In-vitro deneylerde, cGAS, STING ya da TBK1 geni silinmiş hücrelerin, Leishmania enfeksiyonuna karşı, Yabani Tıp hücrelerden daha dayanıklı olduğu ve TBK1 inhibitörü Amlexanox'un Yabani Tıp hücrelere benzer bir direnç kazandırdığı gözlemlenmiştir. Fagositoz testlerinde, bu genlerin silinmiş olduğu hücrelerde ve Amlexanox ile uyarılmış hücrelerde, parazitlerin hücre içine alınımında düşüş olduğu saptanmıştır. Bunlara ek olarak, otofaji matürasyon inhibitörü olan Chloroquine'in benzer bir şekilde enfeksiyonu engellediği gözlemlenmiştir.

Sonuç: Zorunlu hücre içi parazitlerin önlenmesi ve tedavi edilmesindeki etkili yöntemlerden birisi, parazitin hücre içine girmesini engellemektir. Çalışmalarımızda cGAS, STING ya da TBK1 geni silinmiş hücrelerin, Leishmania enfeksiyonuna karşı direnç gösterdiğini ve bu direncin Amlexanox ve Chloroquine inhibitörleriyle güçlendiğini gözlemledik. İleriki çalışmalarımızda cGAS, STING ve TBK1 proteinlerinin Leishmania enfeksiyonundaki otofaji ilişkili rollerini araştırmayı hedeflemekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Amlexanox, Leishmania, STING

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

PS-061

IL-22 VE REG3G OVEREKSPRESYONUN MULTİPLE SKLEROZ FARE MODELİNDE TERAPÖTİK DEĞERİNİN İNCELENMESİ

Fatma Zehra Okuş¹, Ahmet Eken¹, Şerife Erdem¹, Yeşim Haliloğlu¹, Mustafa Çakır², Mehmet Fatih Yetkin³, Merve Akçakoyunlu³, Mehmet Önder Karayığit⁴, Zehra Büşra Azizoğlu¹, Ayten Biçer¹, Tuğba Nur Gür¹, Kübra Aslan¹, Mohamed Oukka⁵, Hamiyet Dönmez Altuntaş¹, Özkan Ufuk Nalbantoğlu⁶, Aycan Gündoğdu⁷, Meral Mirza³, Halit Canatan¹

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Van

³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

⁴Çukurova Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Adana

⁵Washington Üniversitesi, İmmünoloji Bölümü, Seattle

⁶Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Kayseri

⁷Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Kayseri

Giriş: IL-22, Th17, ILC3 ve diğer bazı immün hücre gruplarında salınan özellikle mukozal immünitede önemli role sahip IL-10 ailesi üyesi bir sitokindir.

Amaç: IL-22 knockout farelerin MS (Multiple Skleroz) modeli olan EAE'ye bir direnç göstermediği bilinmektedir. Ancak IL-22'nin yüksek ifadesinin EAE'de ki etkisi çalışılmış değildir. Biz bu çalışmada IL-22 ve Reg3g'nin modülasyonunun EAE'deki terapötik etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: IL-22 plazmiti hidrodinamik enjeksiyon ile farelere kuyruk veninden verilerek overekspresyonu sağlanmıştır. EAE modeli oluşumunun ardından farelerde hastalık skoru takip edilmiş ve Merkez Sinir Sistemine göç eden hücre profili flow sitometri ile takip edilmiştir. IL-22, anti-antikor kullanılarak nötralize edilmiş ve

aynı yöntemler kullanılarak EAE oluşumu takip edilmiştir. Benzer şekilde Reg3 γ over ekspresyonu sonunda EAE gelişimi izlenmiş EAE fare mikrobiyotasına etkileri karakterize edilmiştir.

Bulgular: IL-22'nin overekspresyonu EAE modelinde hastalık skorunu, demiyelinizasyonunu ve Merkezi Sinir Sistemine göç eden IFN γ +IL-17A+ hücre sayısını azaltmıştır. IL-22'nin antikor kullanılarak nötralize edilmesi ise EAE modelini şiddetlendirmiştir. Reg3 γ ifadesinin plazmit ile sistemik olarak artırılması ise EAE modelini şiddetlendirmiştir. Reg3 γ overekspresyonu, aynı zamanda hafif doz IL-2 proteini enjeksiyonu ile genişletilen Treg hücre sayısını da azaltmıştır. Reg3 γ 'nın IL-2 aracılı STAT5 fosforilasyonunu da azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir. Reg3 γ 'nın overekspresyonunun EAE modelinde bağırsak mikrobiyotasını önemli şekilde etkilediği gözlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada IL-22'nin EAE modelinde koyucu etkisi gösterilmiştir. IL-22'nin nötralizasyonu ile bu sonuç desteklenmiştir. Reg3 γ 'nın overekspresyonu ise EAE modelini şiddetlendirdiği ve aynı zamanda enflamasyonda önemli rolü olan Treg biyolojisine de STAT5 aracılı olarak etki ettiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar IL-22'nin Reg3 γ 'dan bağımsız şekilde EAE'de iyileştirici etkiye sahip olduğunu ve Reg3 γ 'nın STAT5 aracılı olarak Treg üzerinde inhibe edici etkisini göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma Reg3 γ 'nın T hücrelerini ve Treg hücrelerini etkileyebileceğine dair kanıtlar sunan ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: IL-22, Reg3 γ , EAE, Multiple Skleroz

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-062

HEKİMLERİN AŞILAMA KONUSUNDA BİLGİ VE TUTUMLARI

Mehmet Emirhan Işık, Şule Tuygun, Sevgi Kalkanlı Taş, Duygu Kırkık, Resul Kahraman

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İmmunoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Aşı bireylerin sağlığını korumak için uygulanan en önemli halk sağlığı uygulamalarındandır. Toplumun aşılansması hem toplumun hem de gelecek nesillerin sağlığı açısından önem arz etmektedir. Önemli bir uygulama olmasına rağmen, sağlık çalışanları arasında da artan bir karışıklık söz konusudur. Bu çalışmamızda sağlık çalışanlarının aşı konusundaki bilgi durumunu göstermek istedik.

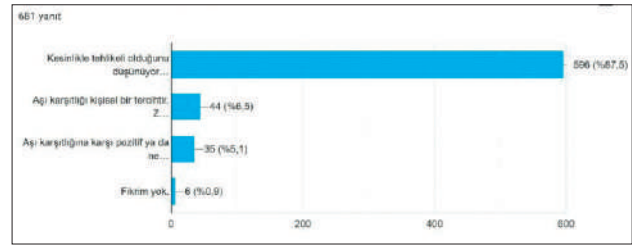
Materyal-Metod: Ocak-Mart 2020 arası, 33 soruluk, elektronik ortamda, tıp ve diş hekimlerine gönderilerek yapılan bir anket çalışmasıdır. Ankette hekimlerin aşı yaptıрма, önerme ve yaklaşımlarının ne yönde olduğunu tespit edilmesi hedeflenmiştir

Bulgular: Çalışmaya katılan hekimlerin %51,3'ü kadındı ve %26,4 aile hekimi, %23 cerrahi bilimler, %6,1'i enfeksiyon hastalıkları uzmanları katıldı. Hekimlerin 431'i (%63,3) son bir yıl içinde aşı olmadığını belirtirken; %93,7'si (n: 638) 18 yaşından sonra en az bir kez aşılandığını söyledi. Hekimlerin en çok olduğu aşı %67,5 (n:460) ile hepatit B olurken; onu sırasıyla %54,6 (n:372) influenza ve %54 (n:368) tetanoz takip etmektedir. 30 hekim (%4,4) hastalarına aşı olmalarını önermediğini belirtti. Neden önermedikleri konusunda verdikleri cevaplarda; konu ile ilgilenmediklerini, aşıların etkili olmadıklarını düşündüklerini ve yan etkisi nedeniyle önermek istemediklerini belirttiler. 49 diş hekiminin 9'u (%18,3) aşıları önermediğini belirtti. Önerilen aşılarla hepatit B, tetanoz ve grip aşıları ön planda gelmektedir. Mezuniyet sonrası aşılamaya ile ilgili eğitim almayan hekim oranı %75,6 (n:515)

olarak saptandı. Aşıların yan etkileri olduğunu düşünen hekim oranı %62, çocuğuna hiç aşı yaptırmayan hekim oranı %2,2 (n:15) olarak saptandı. Aşıların otizmi artırdığını düşünen 10 hekim bulunmaktaydı. Grip aşısını her yıl olan hekim sayısı 115 iken, her yıl grip aşısı olunmalıdır sorusuna 438 kişi evet cevabını verdi.

Sonuç: Aşı reddinin son zamanlarda ulaştığı boyut toplum sağlığını etkileyecek düzeyi gelmiştir. Pandemi sonrası her ne kadar halk arasında aşılara karşı ilgi artsa da özellikle sağlık camiasına önemli görev düşmektedir. Mezuniyet sonrası eğitimlerin artırılması, halk için daha kolay ve akılda kalıcı bilgilendirme yapılması konu hakkında bilgi birikimini daha üst seviyelere taşıyacaktır.

Anahtar Kelimeler: Aşı karışıklığı, aşı farkındalığı, influenza aşısı, Hepatit B aşısı



Şekil 1. Aşı karışıklığı hakkında ne düşünüyorsunuz?

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-063

COVID-19 POZİTİF HASTALARDAKİ GRANÜLOSİTİK-BENZERİ MİYELOİD KÖKENLİ BASKILAYICI HÜCRELERİN (PMN-MKBH) BASKILAMA KAPASİTE FARKLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Diğdem Yöyen Ermiş¹, Mehmet Karaca¹, Onur Eteğü¹, Mert Karaca¹, Gözde Arslan¹, Fatma Dombaz¹, Muhammed Ali Kızmaz¹, Abdurrahman Şimşek¹, Eren Çağan², Ali Asan², İbrahim Ethem Pınar³, Salih Haldun Bal⁴, Vildan Özkocaman³, Fahir Özkalemkaç³, Emin Halis Akalın⁵, Ferah Budak¹, Haluk Barbaros Oral¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Ana Bilim Dalı

²T.C. Sağlık Bakanlığı Bursa İl Sağlık Müdürlüğü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları/Hematoloji Ana Bilim Dalı

⁴Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Giriş-Amaç: COVID-19, SARS-CoV-2 virüsü aracılığıyla dünya genelinde Aralık 2019'dan itibaren pandemiye yol açan ve vücutta çoklu sistemik etki gösteren bir enfeksiyondur. Miyeloid Kökenli Baskılayıcı Hücreler (MKBH) miyeloid seriyeye ait olan, olgunlaşmamış hücrelerdir. Özellikle, granülositik (PMN-MDSC) alt-grubu virüs ilişkili birçok durumda artış göstermektedir. Bu artışın virüs yükü ile korele olduğu görülse de, bazı durumlarda bu artışın immün sistemin verebileceği kontrolsüz immün yanıtları frenleyerek olası doku hasarlarını engellediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, erişkin-çocuk COVID-19 pozitif ve sağlıklı kontrollerden elde edilen PMN-MKBH'lerin olası baskılama kapasite farkı ve klinik seyre etkisinin olup olmadığı incelenmiştir.

Yöntem: Periferik kandan 1.077g/mL ficoll ayırımı yapılmıştır. Periferik Kan Mononükleer Hücre (PKMH) fazında birikeler PMN-MKBH; eritrosit fazında kalkanlar ise olgun nötrofiller olarak

kabül edilmiştir. PKMH fazı, CD66b+ manyatik aktive hücre saflaştırma (MACS) yöntemi ile ayrılmıştır. Eritrosit fazında bulunan hücreler eritrosit patlatma solüsyonu ile muamele edilerek saflaştırılmıştır. Her iki hücre grubunun da saflığı (CD15 yüzdesi) ve canlılığı (Propidyum iyodür) akım sitometri ile teyit edilerek saflığı > %98 üzerinde olan hücreler deneye dahil edilmiştir. Granülositik hücreler sağlıklı kontrollerden alınan 1.077g/mL fazındaki Karboksi Floresan Süksinimidil Ester (CFSE) ile boyanmış hücreler ile Granülositik hücre:PKMN hücre oranı 0.125:1, 0.25:1, 0.5:1, 1:1, 2:1 oranında 96 saat boyunca ko-kültüre edilmiştir. İnkübasyonun sonunda total lenfositler, CD4+ ve CD8+ T hücreler akım sitometri ile analiz edilmiştir.

Bulgular-Sonuç: Sağlıklı ve COVID-19 pozitif erişkin bireylerin CD66b+ PMN-MKBH benzeri hücreleri beklendiği gibi baskılayıcı özellik gösterirken sağlıklı ve hasta çocuklardaki bu hücreler farklı uyarmı kapasitesine sahip görüldü. Erişkin hastalarda ağır pnömonisi olan hastaların hafif pnömoniyeye göre daha yüksek baskılama kapasitesine sahip olduğu tespit edilmişken, komplike olmamış hasta grubunda ise baskılama potansiyelleri farklılık göstermiştir. Yapılan analizler sonucunda, erişkin ve çocuk hastalardaki PMN-MDSC'lerin hastalığın seyrine göre baskılama kapasitelerinde artış/azalış yönünde farklılıklar gözlenmiştir. Bu farkın HLA-DR, CD80, CD86, PD-L1, PD-L2 ve LOX-1 ilişkili olduğunu düşündürülen ilk veriler elde edilmiş olup, ek çalışmalar sürdürülmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, MKBH, PMN-MKBH

Doğal Bağışıklık

PS-064

SARS-COV2 İLİŞKİLİ İMMÜN YANITTA PERİFERİK KAN MİYELOİD SERİ HÜCRELERİNİN OLGUNLAŞMA DÜZEYLERİ, REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ (ROS) VE NİTRİK OKSİT (NO) ÜRETME KAPASİTESİ

Diğdem Yöyen Ermiş¹, Onur Etkü¹, Fatma Dombaz¹, Mehmet Karaçay¹, İbrahim Ethem Pınar³, Muhammed Ali Kızmaz¹, Abdurrahman Şimşek¹, Eren Çağan², Ali Asan², Mert Karaca¹, Gözde Arslan¹, Salih Haldun Bal⁴, Vildan Özkocaman³, Fahir Özkalemkaş³, Emin Halis Akalın⁵, Ferah Budak¹, Haluk Barbaros Oral¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

²T.C. Sağlık Bakanlığı Bursa İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları/Hematoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

⁴Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi, Bursa

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

Giriş-Amaç: Monosit/makrofaj ve nötrofiller doğal immün sistem bileşenleri olup, anti-viral immün yanıtın ilk basamağında yer alırlar. Bu hücrelerin matürasyon ve aktivasyon düzeyleri sahip oldukları morfolojik karakter ve ROS/NO üretme düzeyleri ile de takip edilebilmektedir. İnflamasyon aracılı monositler dokuya girdiğinde makrofajlara farklılaşarak buradaki immün yanıtın yönünü direkt olarak şekillendirmektedirler. Tüm bu verilere dayanarak çalışmamızda, periferik kan monosit/nötrofil matürasyon ve aktivasyon düzeyleri ile monosit hücrelerin makrofaja dönüşebilme kapasitesi COVID-19 patogenezinde incelenerek, hastalık seyrine ile ilgili fikirler edinilmiştir.

Materyal ve Method: COVID-19 pozitif hastalardan komplike olmamış, hafif, ağır, orta-hafif ve orta ağır pnömoni kliniğine sahip bireylerden alınan periferik kan örnekleri lama yayılarak hematoksin/eozin boyaması yapılmıştır. Miyelosit, metamiyelosit, çomak hücresi (Nötrofil, Eozinofil, Bazofil alt-grupları), parçalı granülosit, atipik ve tipik lenfosit grupları değerlendirilmiştir. Monositler tam kan ve ficoll 1.077g/mL fraksiyonundan elde edilerek; nötrofiller ise hem 1.077g/mL (immatür nötrofil) hem de eritrosit fazından (matür nötrofil) çalışılarak NO üretimini değerlendirmek için difloroseindiasetat (DAFDA); ROS üretimini değerlendirmek için karboksi-diklorofloresin (DCFDA) ile işaretlenmiştir. Ayrıca, hücrelerin NO/ROS üretim kapasitesini belirlemek için, phorbol ester phorbol-12-myristate-13-acetat (PMA) uyarımı yapılarak indeks hesaplanmıştır. Makrofaj dönüşüm kapasitesini belirlemek için ise, 1.077g/mL ficoll'den elde edilen hücreler 1x10⁶/mL'de 6-kuyucuklu plakalara ekilerek %10 oranında sağlıklı ve farklı COVID-19 kliniğe sahip hastanın serumu ile 7 gün boyunca kültüre edildi. Makrofaj fenotipi doğrulandıktan sonra plakalardan kaldırılarak, ROS üretim kapasiteleri akım sitometri ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar ve Tartışma: Sağlıklı ve COVID-19 pozitif hastalar karşılaştırıldığında, NO ve ROS üretim kapasitesinin hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, 1.077g/mL'de bulunan nötrofillerin eritrosit fazında bulunanlara göre daha yüksek bazal ROS ve NO ürettiği görülmüştür. İmmatür nötrofil artışı olarak yorumlanan bu sonuç, hematoksin/eozin boyamaları ile doğrulanmıştır. Hasta gruplarında farklı miyeloid hücre alt-gruplarında da artış/azalış yönünde farklılıklar görülmüştür. Ağır pnömoniyeye sahip hastalardan elde edilen monositlerin farklılaştığı makrofajların tüm serum koşullarında en yüksek bazal ROS üretme düzeyine sahip olduğu dikkat çekmiştir.

*Bu çalışma TÜBİTAK COVID-19 özel 1001 projesi (Proje no: 120S653) kapsamında desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Reaktif oksijen türleri (ROS), Nitrik oksit (NO), Miyeloid farklılaşma, Monosit/Makrofaj, Matür/İmmatür Nötrofil

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-065

COVID-19 POZİTİF HASTALARIN FARKLI YAŞ GRUBU DAĞILIMDAKİ HÜCRE PROLİFERASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Diğdem Yöyen Ermiş¹, Gözde Arslan², Mehmet Karaçay¹, Mert Karaca¹, Fatma Dombaz¹, Onur Etkü¹, Muhammed Ali Kızmaz¹, Abdurrahman Şimşek¹, Eren Çağan¹, Ali Asan³, İbrahim Ethem Pınar⁴, Salih Haldun Bal⁵, Vildan Özkocaman⁴, Fahir Özkalemkaş⁴, Emin Halis Akalın⁶, Ferah Budak¹, Haluk Barbaros Oral¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Lisansüstü Programı

³T.C. Sağlık Bakanlığı Bursa İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı

⁴Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları/Hematoloji Ana Bilim Dalı

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi

⁶Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Giriş-Amaç: İnsan solunum sistemini hedef alan Coronavirüsler (CoVs), şiddetli akut solunum sendromu (SARS), Orta Doğu solunum sendromu (MERS) ve son olarak koronavirüs hastalığı

2019 (COVID-19) dahil olmak üzere sağlığı tehdit eden salgınlardan sorumludurlar. Hastaların bazılarında enfeksiyon hafif prognoz gösterirken bazı hastalarda çok ağır olabilmekte, hatta ölüme neden olabilmektedir. Virüslere karşı adaptif hücre yanıtlarında T hücre proliferasyonu virüsün temizlenmesinde oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızda, farklı yaş gruplarında bulunan COVID-19 hastaları ile, sağlıklı gruplar arasındaki CD4+ ve CD8+ T hücre proliferasyon farklılıkları gösterilerek litaretüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza, COVID-19 tanısı almış erişkin, çocuk ve sağlıklı kontroller dahil edilmiştir. Periferik kandan elde edilen 1.077g/mL ficoll fazındaki periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) karboksifloresan süksinimidil ester (CFSE) ile işaretlenerek, -/+ phytohemagglutinin (PHA) koşullarında 96 saat 37°C, %5 CO₂ içeren inkübatörde kültüre edilmiştir. İnkübasyon sonucunda total, CD4+ ve CD8+ T hücre proliferasyonları akım sitometri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular-Sonuç: COVID-19 hasta grubunda PHA ile stimüle edilmiş ve edilmemiş PKMH'lerdeki T hücre proliferasyonundaki; -PHA'ya göre +PHA artışına (fold change) bakıldığında yaşlar arasında farklılık görülmemiştir. Total proliferasyonda sadece +PHA karşılaştırılması yapıldığında yaş artıkça proliferasyon kapasitesinin düştüğü görülmektedir. Takipli hastalara bakıldığı zaman, iyileşme süreci ile doğru orantılı olarak proliferasyon yüzdesinin zamanla arttığı gözlemlenmiştir. PHA ile uyarım yapılmış koşullardaki hasta grupları karşılaştırıldığında, ağır pnömoni belirtisi gösteren grubun, hafif pnömoni belirtisi gösteren gruba oranla total T hücre proliferasyonlarının daha az olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarımız doğrultusunda yaşlı popülasyon ve ağır pnömoni belirtisi gösteren gruptaki CD4+ ve CD8+ proliferasyonlarının düşmesinin virüsle mücadelenin olumsuz etkilendiğini gösterdiği düşünülmektedir. CD4+ T hücre popülasyonunun proliferatif görüldüğü durumlar için ise, aktivasyon ve/veya T regülatör hücre (Treg) çoğalması durumu göz önünde bulundurularak T hücre erken/geç aktivasyon belirteçleri de çalışılmalıdır.

*Bu çalışma TÜBİTAK COVID-19 özel 1001 projesi (Proje no:120S653) kapsamında desteklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, CD4+ T hücre, CD8+ T hücre, T hücre proliferasyonu

Tümör İmmünolojisi

PS-066

AKCİĞER KANSERİ TÜMÖR MİKROÇEVRESİ KO-KÜLTÜR MODELİNDE NÖTROFİL ETKİLEŞİMİNİN SİTOTOKSİK T HÜCRE YANITLARINA ETKİSİ

Feyza Gül Özbay¹, Deniz Can Güven², Mehmet Furkan Şahin³, Erdal Yekeler³, Saadettin Kılıçkap², Güneş Esendağlı¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Preventif Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Nakli Kliniği, Ankara

Amaç: CD8+ sitotoksik T hücreler, anti-tümör immün yanıtlarda kritik araçlardır. Nötrofillerle beraber, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) tümör mikroçevresinde fazla miktarda bulunabildikleri gösterilmiştir. Akciğer kanserinde nötrofil/lenfosit oranı prognostik açıdan önemlidir. Birçok kanserde, polimorfonükleer miyeloid-kökenli baskılayıcı hücreler(PMN-MKBH), hem tümör dokusunda hem de periferde yüksek miktarda bulunarak, yetersiz immün uyarım veya immün baskılayıcı olarak T hücre

yanıtlarını sekteye uğratırlar. Bu çalışmada kontrol akciğer kanseri hücrelerinin ve/veya monositlerin varlığında ve yokluğunda sitotoksik T lenfosit yanıtlarının sağlıklı bireylerden ve kanser hastalarından izole edilen nötrofil ve PMN-MKBH'ler tarafından nasıl etkilendiği araştırılmıştır.

Yöntem: Periferik kan CD14+ monositleri ve CD8+ T hücreleri sağlıklı bireylerden izole edilmiştir. Çalışmaya hasta grubu olarak, KHDAK tanısı konmuş ve tedavi almamış hastalar eklenmiştir. Periferik kan nötrofilleri hasta ve sağlıklı bireylerden, CD11b+HLADR-CD33dimCD66b+ immüfenotip ile izlenen PMN-MKBH ise, hasta bireylerden toplanan kanlardaki mononükleer hücre fazından FACS ve MACS yöntemleri ile izole edilmiştir. Nötrofiller, KHDAK hücre hatları (A549, NCI-H1299 veya NCI-H441 ve/veya monositler) ile birlikte ROS sönmleyici (N-asetil sistein, NAC) varlığında/yokluğunda ko-kültür edilmiştir. T hücreleri üzerindeki antijenden bağımsız etkileri test etmek için anti-CD3 uyarımı yapılmıştır. İmmün hücrelerin proliferasyonu (CFSE), canlılığı(PI), aktivasyonu(CD66b, CD62L, 4-1BB, CD69, TIM-3, LAG3, PD-1, CTLA-4 immüfenotipleme),reaktif oksijen türleri (ROS) üretim kapasitesi (DCFDA assay), sitokin üretimi(BEAD array) ve kostimülatör gen ekspresyonu (RT-PCR) belirli hücre tiplerinde test edilmiştir.

Bulgular: Akciğer kanseri hücrelerinin varlığı, nötrofillerin hayatta kalmasını uzatmış ve ROS üretimini azaltmıştır. Diğer taraftan, KHDAK hastaları kaynaklı nötrofiller, sağlıklı birey kaynaklı nötrofillere kıyasla daha uzun ömür ve aktif fenotipe sahiptir. Sağlıklı bireylerden toplanan nötrofiller, bazı kostimülatör ligandları (CD86, 4-1BB ve OX40L) eksprese ederek akciğer kanseri hücrelerinin varlığında dahi CD8+ T hücre proliferasyonunu güçlendirmiştir. Hasta nötrofilleri ile oluşturulan ko-kültürlerde ise, CD8+ T hücreleri daha yüksek TIM-3 inhibitör reseptör düzeyleri göstermiştir. Akciğer kanseri hücreleri varlığında hasta kaynaklı PMN-MKBH'ler ROS üretimi üzerinden CD8+ T hücreleri çoğalması ve IFN- γ üretimini düşürmüştür.

Sonuç: Nötrofil ve özellikle PMN-MKBH'lerin immün baskılayıcı özellikleri akciğer kanseri hücrelerinin varlığında oluşturulan ko-kültürlerde belirgin ölçüde artmaktadır. Bu durum artan canlılık ve ROS üretimi nedeniyle T lenfositlerin nötrofillere uzun süre maruz kalmasına bağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, miyeloid-kökenli baskılayıcı hücreler, nötrofiller, sitotoksik T lenfositler

Doğal Bağışıklık

PS-067

ISG15 YOKSUNU THP1-DUAL HÜCRELERİNDE OTOFAJİK DEĞİŞİMLERİN TANIMLANMASI

İsmail Cem Yılmaz, Emre Dünüroğlu, Yağmur Aydın, Mayda Gürsel

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü, Ankara

Amaç: Tip I-interferon aracılı sinyal iletimi sonrası ifade edilen interferon uyarımlı gen 15 (ISG15), anti-bakteriyel ve anti-viral özellikler taşıyan, ISG15 olarak bilinen post-translasyonel modifikasyonda görev alan bir proteindir. Bu çalışmada CrispR Cas9 aracılı ISG15 geni mutasyona uğratılmış, ISG15'in otofaji üzerine olan etkileri, THP1-Dual monosit hücre hattında ve Lentivirüs kontrol hücrelerinde incelenmiştir.

Yöntem: THP1-Dual hücreleri, LentiCRISPRv2 sistemiyle ISG15 geninde mutasyona uğratılmıştır (ISG15 KO). Monositik hücreler, PMA (forbol 12-miristat-13-asetat) ile 48 saat farklılaştırıldıktan sonra otofaji uyarımı rapamisin, otofaji engelleyici klo-

rokin ve tip I- interferondan bağımsız olarak otofaji tetiklediğini gözlemlediğimiz cGAMP ile indüklendi. Bu uyarıların; otofagozom göstergesi olan mikrotübül ilişkili protein 1A/1B-hafif zincir 3-II (LC3II), klasik otofaji adaptörü p62, otofaji süresince azalan mTOR1 işaretleyicisi pS6 ve otofaji süresince fosforile olan serin/ treonin kinazı TBK1 proteinleri üzerinde etkisi, western blot tekniği ile analiz edildi. Hücre içinde asidik kesecik sayısındaki artış başka bir otofaji göstergesi olduğu için, asidik kesecik sayısındaki değişim LysoTracker floresan boyası ve floresan mikroskobu kullanılarak görüntülendi. Tüm sonuçlar, Lentivirüs ile muamele edilmiş kontrol hücrelerden elde edilen verilerle karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Bulgular: LC3II ve p62 proteinlerinin western blot sonuçlarına göre, ISG15 KO hücrelerinde otofaji, kontrol hücrelerine göre önemli ölçüde artmıştır. cGAMP uygulaması, kontrol hücrelerinde otofaji yolağının aktivitesini arttırmış ve bu sonuç literatürdeki raporlar ile uyumludur. LysoTracker boyaması sonuçlarına göre, klorokin floresan sinyalinin azaltılmış, rapamisin ise arttırmıştır. Bu durum, LysoTracker sinyalinin otofaji indüklendiğinde arttığına, baskılandığında ise azaldığına işaret etmektedir. ISG15 KO ve kontrol hücrelerinin LysoTracker sinyali karşılaştırıldığında, ISG15 KO hücrelerinin 8 kat daha fazla floresan sinyali verdikleri gözlemlenmiştir.

Sonuç: ISG15 proteininin eksikliği, THP-1 hücrelerinde otofajinin artmasına neden olmuştur. İlerideki çalışmalarımızda, ISG15 proteininin otofajinin baskılanmasındaki mekanistik rolü ve ISG15 tekrar ifadesinin otofajinin bastırılmasına neden olup olmayacağı araştırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: CrispR Cas9, ISG15, monosit, otofaji

Tümör İmmünolojisi

PS-068

TLR3 VE TLR9 ULAKLARIYLA YÜKLÜ TÜMÖR EKSOZOMLARININ ÖNLEYİCİ KANSER AŞISI OLARAK KULLANIMI

Muzaffer Yıldırım, Tuğçe Canavar, Nilsu Turay, Tuğçe Bildik, İhsan Gürsel

Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, Ankara

Amaç: Eksozomlar, hücrelerin birbirleri arasındaki iletişimi sağlayan doğal nanokesecekler olup salındıkları hücrelere ait nükleik asit, protein ve değişik RNA molekülleri gibi birçok kargoyu taşıyabilmektedirler. Eksozomlar onları alan hücrelerin fizyolojik durumlarını da değiştirme özelliğine sahiptirler. Bu çalışmada, 4T1 meme tümörü hücrelerinden salınan eksozomlar saflaştırılıp isteğe bağlı immün uyarıcı ulakları taşımak için yüklenmiştir. Yüzeylerinde ifade ettikleri antijenleri kanser antijeni kaynağı olarak kullanarak meme kanserinin geriletilmesine karşı etkili bir anti-tümör terapi ajanı geliştirmek hedeflenmiştir.

Yöntem: 4T1-Her2 hücre süpernatantından izole edilen eksozomlara TLR3 ve TLR9 ligandları yüklenerek bu eksozomların kültür ortamında immün hücrelerini etkinleştirici düzeyleri belirlenmiştir. Sonrasında, anti-kanser immün tepkiyi belirlemek için BALB/c farelere eksozom enjeksiyonu 14 gün arayla iki kez uygulanmıştır. Rapel enjeksiyonun ardından 35. günde hayvanlar kurban edilmiştir. Sonrasında; serumdaki IgG seviyesi, dalak hücrelerinin antijenle tekrar uyarılması sonucu salınan IFN γ seviyesi ve CD4/CD8 hücrelerindeki antijen spesifik IFN γ düzeyleri ELISA ve Akım Sitometri yöntemleriyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: TLR3 ve TLR9 ligandları tümör eksozomlarına yüklendiğinde kontrollere kıyasla serumdaki IgG miktarında 100 kat artış gözlemlenmiştir. Bununla beraber IgG1 ve IgG2a seviyeleri de yükseliş göstermiştir. Ayrıca, hem dalak hücrelerinden salınan hem de serumda bulunan IFN γ özellikle TLR ligandlarının eksozomlara yüklendiği gruba ait hayvanlarda yüksek düzeydedir. Dalak hücrelerinin antijenle tekrar uyarılması sonucunda antijenle uyarılmayan gruba kıyasla IFN γ seviyesi 4.5 kat arttırmıştır. IFN γ seviyelerine hücre bazlı bakıldığında, antijenle tekrar uyarılan gruplarda, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinden salınan IFN γ miktarının arttığı tespit edilmiştir. Hafıza CD4 lenfositlerinde, antijenle tekrar uyarılma sonucu 3 kat daha fazla IFN γ gözlemlenmiştir. Son olarak, 4T1-Her2 eksozomlarına özgü antikorların incelenmesi sonucunda immünitinin IgG2a/IgG1 > 1 olması sebebiyle Th1'e yönelik olarak geliştiği belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, tümör eksozomlarını terapötik kanser aşısına yönelik ajanlar olarak tasarlanabileceğini önermektedir. Eksozomların hedef odaklı ve terapötik etkisi yüksek nanokesecekler olarak davranabildiğini destekleyen sonuçlarımız, özellikle tümör eksozomlarına TLR ligandları yüklendiğinde immün hücreleri tarafından daha güçlü antijen hafızası oluşturduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Eksozom, Kanser İmmünoterapi, TLR Ligand

Doğal Bağışıklık

PS-069

MONOSİTLERDE İVİG ARACILI EĞİTİLMİŞ İMMÜNİTENİN ARAŞTIRILMASI

Büşranur Geçkin, İlayda Baydemir, Mayda Gürsel

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü, Ankara

Amaç: Çeşitli immün hastalıkların tedavisinde kullanılan İntravenöz immünglobulin (İVİg), sağlıklı bireylerden alınan plazmalardan elde edilen IgG antikorlarından oluşmaktadır. Klinikte immün yetersizlik ve otoimmün/otoenflammatuar hastalıkların tedavisinde çok sık kullanılmasına rağmen, İVİg'in çalışma mekanizması yeterince anlaşılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, doğal bağışıklık hücrelerinde görülen ve "eğitilmiş immünite" olarak adlandırılan bir tür doğal bağışıklık belleğinin varlığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada, İVİg'in THP-1 Dual monositik hücrelerde ve primer insan monositlerinde eğitilmiş immüniteyi uyarılmasındaki olası rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: THP-1 Dual monositik hücreler 24 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda İVİg (0.2, 1, 5, 25mg/ml), LPS (0.2, 1, 5 μ g/ml) ya da PGN (0.5, 2.5, 12.5 μ g/ml) ile eğitildikten sonra üç gün boyunca taze besiyerinde dinlenmeye bırakılmıştır. Dördüncü günün sonunda çeşitli patojen tanıma reseptör agonistleri ile 24 saat boyunca ikincil uyarılara tabi tutulmuştur. İkincil uyarım sonrası Reaktif Oksijen Türleri (ROS) üretimi DHR123 boyaması ardından akış sitometrisi ile analiz edilmiştir. Eğitilmiş hücrelerin ikincil pro-enflammatuar sitokin yanıtı, sitokin ELISA'sı ile ölçülmüştür. NF- κ B aktivasyonu, THP-1 Dual hücre hattının salgılanan embriyonik alkalik fosfataz (SEAP) raportör özelliği kullanılarak QUANTI-Blue belirteci ile belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, sağlıklı bireylerden alınan PBMCl'ler yoğunluk gradyan santrifüj ile izole edilmiş ve monositler plastik aderans yöntemi ile seçilmiştir. Primer insan monositleri, farklı İVİg ve PGN konsantrasyonları ile eğitilmiş ve ikincil pro-enflammatuar sitokin yanıtı, aynı şekilde sitokin ELISA'sı ile ölçülmüştür.

Bulgular: Eğitilmiş hücrelerin ROS üretiminin eğitilmemiş hücrelere kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu da İVİg ile eğitilen THP-1 Dual hücrelerin duyarlılığının arttığına işaret etmektedir. İkincil pro-enflammatuar sitokin yanıtı ve NF-κB aktivasyonu da İVİg ile eğitilmiş hücrelerde artmıştır. Monositik THP-1 Dual hücre hattında görülen sitokin artışı, İVİg ile eğitilmiş primer insan monositlerinde de görülmüştür.

Sonuç: Verilerimiz, İVİg'in potansiyel eğitilmiş immüniteyi tetiklediğini ve bakteriyel, fungal ve/veya viral ligandlara karşı anımsatıcı yanıtı artırabilme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Eğitilmiş immünite, İVİg, monosit, THP-1 Dual

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

PS-070

ORTA KARADENİZ BÖLGESİNDE GUILLAIN-BARRE SENDROMLU OLGULARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Orhan Sümbül

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Amaç: Guillain-Barre Sendromu (GBS), akut başlangıçlı ciddi mortalite ve morbidite nedeni olan otoimmün kökenli bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı 46 GBS hastasının klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik ve prognostik özelliklerini retrospektif olarak değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında GBS tanısı ile Gaziosmanpaşa Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde takip edilen olguların dosya bilgileri retrospektif olarak gözden geçirildi. Prognostik faktörler, klinik veriler, elektrofizyolojik bulgular değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 32(%69,6)'si erkek, 14(%30,4)'ü kadındı. Olguların yaş ortalamaları 54,50±17,90 yıldı. Olguların %43'ünde klinik tablonun gelişimi öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü vardı. GBS görülme sıklığı ilkbahar'da daha fazlaydı. Olguların klinik başlangıcında duyuşsal yakınmalar ilk sıradaydı. 7 olguda mekanik ventilatör ihtiyacı doğdu, 2 olgu ex oldu. Klinik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirildiğinde GBS alt tipi olarak 30 olgu(%63) akut enflammatuar demiyelinizan polinöropati (AİDP), 9 olgu(%19) akut motor aksonal nöropati (AMAN), 6 olgu(%15) akut motor-sensoriyel aksonal nöropati (AMSAN), ve 1 olgu(%2) Miller Fisher Sendromu'ydu.

Sonuç: Ülkemizde GBS hakkında az sayıda klinik ve epidemiyolojik çalışma mevcuttur. GBS olgularımızın elektrofizyolojik ve klinik özellikleri daha önce yapılan çalışmalarla genel olarak uyumlu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Guillain Barre sendromu, klinik bulgular, polinöropati, prognoz

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	14	30,4
Erkek	32	69,6
Mevsimsel Dağılım		
İlkbahar	14	30,4
Yaz	10	21,7
Sonbahar	10	21,7
Kış	12	26,1
GBS tipi		
AİDP	30	65,2
AMAN	8	17,4
AMSAN	7	15,2
Miller Fisher	1	2,2

Tümör İmmünolojisi

PS-071

TÜMÖR DOKUSUNUN SİTOTOKSİK T HÜCRE ALT GRUPLARI VE FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Fehim Esen^{1,2}, Akif Turna³, Ayşe Engin¹, Abdullah Yılmaz¹, Duygu İlke Çıkman¹, Büge Ayşim Öz⁴, Şebnem Batur⁴, Kamil Kaynak³, Günnur Deniz¹, Esin Aktaş Çetin¹

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancair Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Istanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

³Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Akciğer kanseri sık rastlanılan bir kanser çeşidi olup, kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. CD8+ sitotoksik T hücreleri (Tc) tümöre karşı adaptif immün cevabın gelişmesinde anahtar rol oynamaktadır. Bu çalışmada pulmoner dolaşım ve tümör dokusunda Tc hücre fenotip ve fonksiyonları incelenmiştir.

Metod: Çalışma kapsamında 20 küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastadan pulmoner arter kanını temsil eden periferik venöz kan, tümör dokusunu direne eden pulmoner ven kanı ve tümör dokusu örneklerinden lenfositler izole edildi. Sağlıklı kontrol olarak 21 gönüllüden ise sadece periferik kan örneği alındı. Tc hücrelerinin alt grupları, immün kontrol noktası reseptörleri, sitokin salınımları ve sitotoksik aktiviteleri akan hücre ölçerinde değerlendirildi.

Bulgular: Tümör dokusunda santral hafıza ve efektor hafıza hücre oranları pulmoner dolaşıma göre artış göstermesine karşılık (p<0.001 ve p<0.001, sırasıyla), hem total hem de uyanılmamış ve terminal farklılaşmış Tc hücre oranlarında azalma saptandı (p<0.001 ve p<0.001, sırasıyla). Total CD8+ hücrelerinde PD-1, CTLA-4, LAG-3 ve TIGIT ekspresyonları dokuda pulmoner dolaşıma göre anlamlı olarak yüksek (p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p=0.028, sırasıyla) olmasına rağmen hasta ve kontrol periferik kanda benzer düzeylerde izlendi. Tümör dokusunda IL-10 salgılayan CD8+ T hücre oranı pulmoner arterdekine ve venöz dolaşımdakine göre (p<0.01), IFN-γ ekspresyonu ise sadece pulmoner artere kıyasla artmıştır (p=0.006). TNF-α ekspresyonunda ise anlamlı bir fark saptanmadı. Tümör dokusunda PD-1 ve LAG-3 eksprese eden Tc hücreleri periferik vendekine göre IL-10 ekspresyonunda artış, IFN-γ ekspresyonunda azalma gözlemlendi.

Tümör dokusundaki Tc hücrelerinde CD107a ekspresyonundaki artışa karşılık ($p < 0.001$), perforin ve granzim B ekspresyonlarında azalma saptandı ($p = 0.001$ ve $p < 0.001$, sırasıyla).

Sonuç: KHDAK tümör mikroçevresinde Tc hücrelerinin rolü ile ilgili saptanan bulgular, tümör mikroçevresinin lokal immünsupresyon etkisini net olarak göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIGIT, KHDAK, TIL, sitotoksik T hücre

Doğal Bağışıklık

PS-072

SARS-COV-2 ENFEKTE HASTALARDA PROLİFERATİF YANIT DEĞİŞİMLERİ

Umut Can Küçüksezer¹, Fatma Betül Öktemlik¹, İlhan Tahralı¹, Abdullah Yılmaz¹, Nilgün Okumuş Akdeniz¹, Yusuf Metin Gelmez¹, Naci Senkal², Esin Aktaş Çetin¹, Murat Köse², Günnur Deniz¹

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Koronavirüs 2019 hastalığı (COVID-19), ciddi akut solunum yetersizliği sendromuna yol açabilen koronavirüs (SARS-Cov-2) ile enfeksiyon sonucu gelişmektedir. COVID-19, Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmasının ardından tüm dünyada yayılarak önemli bir sağlık sorunu haline gelmiş, küresel ciddi sosyo-ekonomik etkilere neden olmuştur. Hastanın ölümüne yol açabilecek tablolara neden olan COVID-19'da immün yanıt ve enfeksiyona bağlı immünolojik değişimler araştırılmakta olup enfeksiyonun kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Çalışmalar, T ve B lenfositleri başta olmak üzere diğer immün hücre gruplarının da etkilendiğini göstermektedir. Lenfosit proliferasyonu, immün yanıtların seyri açısından önemli olup, immün yetersizlikler, alerjik hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları gibi pek çok alanda tanı ve araştırma amaçlı kullanılmaktadır. COVID-19'da koruyucu antikor oluşumundaki zayıflık, T ve B lenfosit yanıtlarının incelenmesini ayrıca gerekli kılmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda COVID-19 enfekte hastaların T ve B lenfosit mitojen yanıtları saptanarak hastalık şiddetiyle ilişkisi irdelenmiştir.

Yöntem: Çalışmamıza İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi tarafından takibi yapılan 11 hafif, 10 orta ve 7 ağır şiddetli olmak üzere toplam 28 COVID-19 hastası ve 11 sağlıklı birey katılmıştır. Hasta kanlarından elde edilmiş periferik kan mononükleer hücre (PKMH) örnekleri CFSE ile işaretlenerek, hücre kültürü koşullarında 120 saat fitohemaglutinin (PHA) mitojeni varlığı veya yokluğunda kültür edilmiş, ardından CD4 ve CD19 yüzey işaretlemesi yapılarak yardımcı T ve B hücre alt gruplarının proliferatif yanıtları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tüm PKMH proliferasyonu incelendiğinde, PHA uyarımı altında hastalık şiddetinin artışı ile proliferasyon değerlerinin gerilemesi dikkat çekmiştir. Ağır hastaların proliferatif yanıtları, sağlıklı kontroller ve hafif hastalara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (sırasıyla $p = 0.011$ ve $p = 0.01$). CD4+ T hücre yanıtlarında da benzer durum söz konusu olup ağır hastaların proliferatif yanıtları hafif hastalara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p = 0.003$). CD19+ B lenfositlerinin mitojen yanıtları heterojen olup, en düşük yanıtların ağır hastalarda olduğu gözlemlenmiştir.

Tartışma: Sonuçlarımızı hem tüm PKMH hem de CD4+ T hücrelerinde hastalık şiddetiyle ters orantılı proliferasyon yanıtlarını

göstermektedir. İleri evre COVID-19 hastalarında immün sistem fonksiyonel bozukluğu söz konusu olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, CD4+ T hücreleri, CD19+ B hücreleri, proliferasyon

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-073

HAX1 MRNA SEVİYELERİNİ AZALTAN VE AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİ İLE SONUÇLANAN YENİ İNTRONİK BİR MUTASYONUN KARAKTERİZASYONU

Zehra Büşra Azizoğlu¹, Serdar Göktaş², Tuğba Nur Gür¹, Fatma Zehra Okuş¹, Merve Erdoğan³, Hatice Eke Güngör⁴, Atıl Bisgin⁵, Sevcan Tuğ Bozdoğan⁵, Ahmet Eken¹, Ekrem Ünal³, Türkan Patiroğlu⁴

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji ve Pediatrik HSCT Birimi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri,

⁴Pediyatrik Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Kayseri Şehir Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri

⁵Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana

Amaç: Şiddetli konjenital nötrojeni (SCN) olgun nötrofillerin eksikliği ile karakterize nadir görülen bir primer immün yetersizlik hastalığıdır. Akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkelerde otozomal resesif SCN formları daha sık görülür. Genellikle stafilkoklar, streptokok, psödomonas ve mantarlar gibi etken patojenlerin etkisiyle yaşamın ilk yılında tekrarlayan deri abseleri, dişeti iltihabı, otitis media, pnömoni, perineal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis gözlenmektedir. Bu raporda, ektima gangrenozum ile başvuran nötrojeni 54 günlük bir kız bebekte mutasyonun etkilerini inceledik.

Yöntem: Mutasyonu tanımlamak için Klinik ekzom dizileme kullanılmıştır. HAX1 mRNA seviyesi ve izoformları RT-qPCR ve geleneksel PCR ile incelenmiştir. Kemik iliği aspirasyonu, Hema-toksylin & Eosin ile boyanmıştır. Granülositler, periferik kandan saflaştırılmış ve H₂O₂'ye maruz kaldıktan sonra ANNEXIN V ve 7-AAD boyama yoluyla apoptoz için test edilmiştir. T hücre proliferasyonu, Flow sitometri ile ölçülmüştür.

Bulgular: Klinik ekzom dizileme, HAX1'in intron 3'ünde (c.505-1G> C) yeni bir homozigot alıcı ek yeri mutasyonunu ortaya çıkarmıştır. Bu mutasyon, sağlıklı kontrole kıyasla yenidoğanda HAX1 mRNA'nın seviyesini hem izoform A hem de B de düşürmüştür.

Hastadan alınan saflaştırılmış nötrofiller, çeşitli uyarılara karşı T hücresi proliferatif yanıtları sağlam iken, akış sitometri testi ile H₂O₂'ye maruziyeti üzerine artan apoptoz göstermiştir. Hasta kombine antibiyotikler, filgrastim ile tedavi edildi ve antibiyotik profilaksisine alınmıştır.

Sonuç: Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma bir HAX1 geninde bir splay yeri mutasyonu nedeniyle oluşan SCN nin detaylı çalışıldığı çalışmadır. Veritabanlarında diğer üç ekleme yeri varyantı kaydedilmiş olmasına rağmen, fonksiyonel çalışmalar hiç yapılmamıştır. Otozomal resesif formlardan sorumlu olan HAX1'in bu yeni varyantı, hastamızdaki SCN ve ikincil enfeksiyonları açıklayabilir.

Anahtar Kelimeler: HAX-1 mutasyonu, şiddetli konjenital nötrojeni, yenidoğan

B Hücreleri

PS-074

HİPOGAMMAGLOBULİNEMİSİ OLAN HASTALARDA B HÜCRE ALT GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Güzin Özden¹, Barış Boral²

¹Adana şehir eğitim ve araştırma hastanesi, Allerji ve klinik immünoloji bölümü, Adana

²Adana şehir eğitim ve araştırma hastanesi, Temel İmmünoloji bölümü, Adana

Giriş: Primer immün yetmezliklerin %50-60'ını humoral immün sistem bozuklukları, %10-15'ini T hücre defektleri, %15-29'unu kombine immün yetmezlikler, %10-15'ini fagositer sistem defektleri ve %1-3'ünü kompleman sistemi bozuklukları oluşturmaktadır (1-3). Bu çalışmanın amacı, farklı tiplerde hipogammaglobulinemileri olan hastaların klinik verileri ile B hücre alt grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Hipogammaglobulinemisi olan hasta grubu (n=12) ile sağlıklı kontrol grubunda (n=4) B hücre alt grupları arasındaki ilişki incelendi. Periferik kan örneklerinden elde edilen hücreler akım sitometri cihazı ile analiz edildi. B hücre alt grupları; B hücre (CD19+), Naif B hücreleri (CD19+/CD27-), Transisyonel B hücreleri (CD19+/CD38Parlak/CD24+), Hafıza B hücreleri (CD19+/CD27+), ClassSwitch Hafıza B Hücreleri (CD19+/CD27+/IgD-/IgM-), Marjinal Zon B hücreleri (CD19+/CD27+/IgM-/IgD-), Aktive B hücreleri (CD19+/CD21low/CD38low) ve Plasmablast (CD24+/CD38+) olarak tanımlandı.

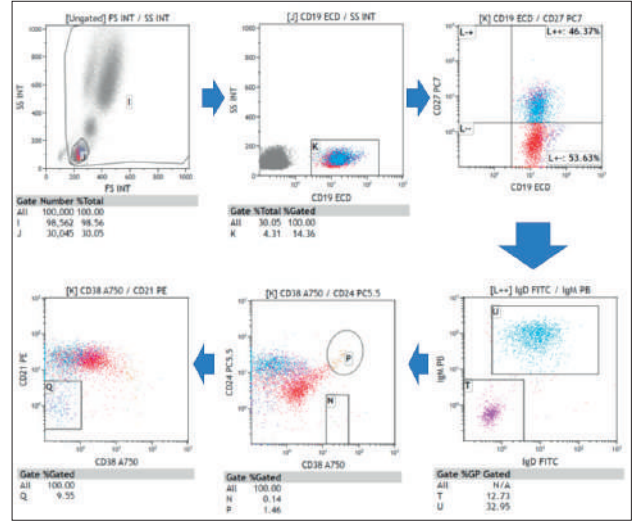
Periferik kandaki B hücre alt gruplarını saptayabilmek için Şekil 1'deki kapılama yöntemi kullanıldı.

Sonuçlar: Hasta grubunun klinik özellikleri incelendiğinde sekiz hastada bronşektazi, dört hastada kronik ishal, iki hastada otoimmün hastalık, iki hastada lenfoma ve yedi hastada organomegali saptandı. Hasta grubunda B hücre, Hafıza B hücre ve ClassSwitch B hücre değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Hasta grubunda CD21low B hücre oranı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Organomegalisi olan hastalarda CD21low B hücre oranı diğer hastalara göre daha yüksek bulundu (Tablo 1).

Tartışma: Thiel ve ark. kronik ishal, tekrarlayan solunum yolu infeksiyonları, splenomegalisi ve hipogammaglobulinemisi olan ancak spesifik antikor yanıtları ve B ve T hücre oranları normal olan bir hastanın B hücrelerinde CD21'in eksprese edilmediğini ve Western Blot analizi ile CD21 protein ekspresyonunun tamamen ortadan kalktığını göstermişlerdir (4). Çalışmamızda da kronik ishal ve organomegalisi olan hastalarda CD21 ekspresyonunun azaldığı gösterildi.

Çalışmanın ilerleyen aşamalarında hasta ve kontrol gruplarının sayıları artırılarak sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilecek ve hasta gruplarındaki genetik mutasyonlar belirlenerek, bu mutasyonların fenotipik etkileri araştırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: hipogammaglobulinemi, B hücre alt grubu, immün yetmezlik



Şekil 1. B hücre alt gruplarının tanımlanmasında kullanılan kapılama yöntemi

Tablo 1. Hasta(n=12) ve sağlıklı kontrol(n=4) grubundaki B alt grup ortalama değerleri

Tanı	Hipogammaglobulinemi (n=12)	Sağlıklı Kontrol (n=4)
B Hücre (CD19+)	Ort±SD 8,71±3,97 Median 8,11	12,9±1,27 13,23
Naif B Hücre (CD19+/CD27-)	Ort±SD 83,68±12,3 Median 83,25	67,16±13,6 63,7
Hafıza B Hücre (CD19+/CD27+)	Ort±SD 16,2±12,3 Median 16,75	32,6±13,5 35,8
ClassSwitch Hafıza B Hücre (CD19+/CD27+/IgD-/IgM-)	Ort±SD 4,13±7,24 Median 0,33	12,14±2,93 13,29
Marjinal Zon B Hücre (CD19+/CD27+/IgD+/IgM+)	Ort±SD 11,61±7,69 Median 11,46	20,18±11,4 21,26
Transisyonel B Hücre (CD19+/CD38+/CD24+)	Ort±SD 5,09±3,74 Median 3,34	2,15±1,11 1,65
Plasmablast (CD19+/CD38+/CD24-)	Ort±SD 0,53±1,09 Median 0,15	0,36±0,22 0,35
CD21LOW B Hücre (CD21low/CD38low/CD19+)	Ort±SD 16,6±22,3 Median 4,94	4,12±3,28 2,86

Tümör İmmünolojisi

PS-075

ADANA VE ÇEVRESİNDE AKUT MİYELOİD LÖSEMİNİN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Didar Yanardağ Acık, Barış Boral

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoetik kök hücrenin normal olgunlaşma sürecinin bozulduğu neoplastik bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalar AML patogeneğinde çevresel, mesleki ve genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Örneğin, AML insidansı yaş ile birlikte artış gösterirken, erkeklerde kadınlara göre daha sık tespit edilmektedir (1).

Çalışmamızda Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2018-2020 yılları arasında takip ve tedavi edilen de novo AML olguları cinsiyet, yaş ve morfolojik alt grup yönünden retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen toplam 50 AML olgusunun %38 (n=19)'ini kadınların, %62 (n=31)'sini erkeklerin oluşturduğu görüldü. Hastaların yaş aralığı 2-92 ve ortalama yaş 52 olarak saptandı. Kadın ve erkek hastaların yaş dağılımı incelendiğinde AML olgularının en sık görüldüğü yaş aralığı kadınlarda ve erkeklerde 61-75 olarak belirlendi (Tablo 1). AML alt gruplarının genel dağılımı Tablo 2'de özetlendi.

Çalışmanın ilerleyen aşamalarında hasta sayısında oluşabilecek değişiklikler dikkate alınarak, Adana ve çevre bölgelerinde görülen AML hastalığına ilişkin epidemiyolojik veriler ortaya konacaktır. Mevcut çalışmada olduğu gibi AML ve diğer kanser hastalıklarının epidemiyolojik olarak değerlendirildiği çalışmalara, bölgede görev yapan uzman hekimlerin konu ile ilgili bilgi sahibi olabilmesi için ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, epidemiyoloji

Tablo 1. Genel AML Alt Grup Dağılımı		
Alt Grup	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)
M0	2	4
M1	9	18
M2	12	24
M3	4	8
M4	15	30
M5	7	14
M6	0	0
M7	1	2
Toplam (n)	50	100

Tablo 2. Olguların Genel Yaş Dağılımı		
Yaş Aralığı (yıl)	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)
2-30	9	18
31-45	6	12
46-60	11	22
61-75	22	44
75 yaş üstü	2	4
Toplam (n)	50	100

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-076

İZOLE İGA EKSİKLİKLERİNİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ İNCELENMESİ

Aslı Arslan¹, Yıldız Camcıoğlu²

¹Van Muradiye İlçe Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Van

²Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: İzole immünglobulin A (IgA) eksikliği, en yaygın görülen primer immün yetersizliktir. Hastalar tekrarlayan sinopulmoner ve gastrointestinal enfeksiyonlar, alerjik belirtiler ve otoimmün hastalıklar ile başvrmakta ve erken tanı konulabilmektedir. Bu çalışmanın amacı IgA eksikliği olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini incelemektir.

Yöntem: Çalışma popülasyonunu, Ocak 1989 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi çocuk kliniği İmmünoloji ve Alerji Polikliniği'nde 122 selektif ve 27 kısmi IgA eksikliği tanısı konulan toplam 149 olgu oluşturmaktadır. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri, klinik dosyaları retrospektif olarak incelenerek kaydedildi.

Bulgular: IgA eksikliği olan hastaların çoğunluğunun erkek (%55) olduğu görülürken, ailesel kalıtım iki ailede gözlemlendi. IgA eksikliği olan hastaların tanı sırasında yaş ortalaması $6,82 \pm 3,79$ yılıdır. Hastalar çoğunlukla enfeksiyonlardan (%56,3), alerjik belirtilerden (%47,7) ve otoimmün hastalıklardan (%14,1) yakınmaktadır. Tiroidit en sık görülen otoimmün bozukluk idi. IgG alt grup eksiklikleri %20 hastada (n = 17/84) gözlemlendi, IgG4 eksikliği en yaygın olanı idi. Hasta grupları arasında lenfosit alt grupları için anlamlı fark saptanmadı. Yirmi iki hastada bakılan B hücre alt grupları analizinde, 2 hastada toplam bellek B sayısı azalırken, naif B hücrelerinin arttığı belirlendi. Bu olguların, birinde sınıf dönüştürmüş, diğerinde sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre sayısı azalmıştı. Bir hastada naif B hücrelerini arttırdığı ve bir hasta sınıf dönüştürmemiş bellek B hücre sayısının azaldığı görüldü.

Sonuç: Semptomatik IgA eksikliği, değişen immünolojik laboratuvar verileri, komplike enfeksiyonlar ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle ciddi klinik bulgular ile seyredebilir. İzlediğimiz üç hastada YDİY'ye gelişmiştir. Bu nedenle hekimlerin IgA eksikliği konusunda farkındalıklarını arttırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: IgA eksikliği, immün yetmezlik, otoimmünite, alerji, B lenfosit

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-077

İMMÜN DİSREGÜLASYONU DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA REGÜLATUVAR T HÜCRE, CTLA-4 VE LRBA PROTEİNLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Serra Aydil¹, Bengü Akçam¹, Gamze Akgün¹, Dilek Başer¹, Özlem Yılmaz², Cansın Saçkesen², Ahmet Özen¹, Elif K. Aydın¹, Safa Barış¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul
²Koç Üniversitesi Hastanesi, Pediatrik Alerji Ünitesi, İstanbul

Amaç: Cytotoxic T lymphocyte antigen-4(CTLA-4) T hücrelerinde immün sisteminin baskılanmasında rol oynarken lipopoly-saccharide-responsive beige-like anchor (LRBA) ise CTLA-4'ün hücredeki ifadesini düzenleyerek stabilizatör işlevi görür. CTLA-4, LRBA ve Treg belirteçleri otoimmün hastalıkların düşündürdüğü durumlarda birlikte değerlendirilir. Hastanın tanısı bu proteinlerin kodlandığı genlerdeki mutasyonlara ya da protein ifadesinin azalmasına bağlı olarak konur. Bu çalışmada da tip 1 diyabet tanısı olan 14 aylık kız çocukta görülen kötü kokulu dışkılama ve beslenme sonrası karın şişliği bulgularının immün yetmezlik ve immün disregülasyon ile ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Kliniğimize başvuran hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi. İmmün-disregülasyon ilişkili PİY'lerden ayırıcı tanıda yer alan LRBA, CTLA4, Foxp3 eksiklikleri için protein ekspresyonları ve Treg hücre oranları değerlendirildi. Hastadan ve sağlıklı kontrollerden alınan periferik kandan PKMH elde edildi. Hücreler uyarımsız ve uyarımlı ortamda 16 saat kültüre edildi. Uyarım 16 saat boyunca anti-CD2+CD3+CD28+ proteinleri ile gerçekleştirildi. Özgün antikörlerle hücre yüzeyi ve hücre içi boyamaları yapılarak CD4+CD25+FOXP3+ regülatuar T hücre (Treg), LRBA ve CTLA-4 protein ekspresyonları akan hücre ölçerle belirlendi. Çalışmamız, index olgu, LRBA eksikliği olgusu ve sağlıklı kontrol üzerinde yapıldı. Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 217S847 ve 318S202' nolu projeleri ile desteklenmiştir.

Bulgular: Hastada tip 1 diyabet, sık bez dermatiti, kötü kokulu yağlı ishal, gözde içe bakış anomalisi, büyüme gelişme geriliği gözlemlendi. Bu semptomların otoimmün hastalıklarla bağlantısının anlaşılabilmesi için yapılan hücre içi CTLA-4, LRBA ve Treg ifadeleri değerlendirildi. Hastanın LRBA, CTLA4 ve Treg oranları kontrolle benzer düzeyde saptanırken, LRBA eksikliği olgusunda değerler düşük bulundu.

Sonuç: Akan hücre ölçerinde immün yetmezlik zemininde immün disregülasyon düşünülen hastalarda erken tanı için yol gösterici olabilir. Hastanın ayırıcı tanısında yer alan monogenik hastalıkların genetik analizi devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: otoimmün, tip 1 diyabet, akan hücre ölçer, PİY

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-078

STAT1 FONKSİYON KAZANIMI MUTASYONU OLAN OLGUDA RUXOLİTİNİB TEDAVİSİ VE KEMİK İLİĞİ NAKLİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN FONKSİYONEL ANALİZLER VE HEDEFLİ TRANSKRİPTOMİKS YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Başak Kayaoğlu¹, Naz Yılmaz¹, Büşranur Geçkin¹, Nurhan Kasap², Yağmur Aydın¹, Sevgi Bilgiç Eltan², Fatma Deniz Yenigürbüz², Gülyüz Öztürk³, Ahmet Özen², Elif Karakoç Aydın², Safa Barış², Mayda Gürsel¹

¹Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü, Ankara
²Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul
³Acıbadem Üniversitesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

Amaç: Kronik mukokütanöz kandidiyazis'in (KMK) en yaygın sebeplerinden biri STAT1 genindeki fonksiyonel kazanım mutasyonları (STAT1-GoF) olarak rapor edilmiştir. Bunlar, STAT1 sinyal yolağındaki aşırı aktivasyonla birlikte seyreden gecikmeli/bozuk STAT1 defosforilasyonuna yol açmaktadır. KMK'nin bir diğer karakteristiği ise Th17 farklılaşma defektidir ve bu durum, *Candida*'ya karşı yetersiz Th17 yanıtını beraberinde getirmektedir. Bu çalışmada, STAT1-GoF mutasyonu taşıyan bir hastada, Ruxolitinib (JAK1/2 inhibitörü) uygulaması öncesi/süresince ve kemik iliği transplantasyonu sonrası, ilişkili yolakların, fonksiyonel açıdan ve RNA-transkriptomiks yaklaşımıyla araştırılarak verilen tedavilerin etkinliği ve hastalıkla ilişkili olabilecek bilinen/bilinmeyen immün yolakların araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: PBMC, yoğunluk-gradyan santrifüj yöntemiyle izole edildi. CD4+ T-hücrelerindeki STAT1 fosforilasyon/defosforilasyon döngüsü 15, 60 ve 120 dakikalık IFN β stimülasyonunu müteakiben fikslenmiş/geçirgenleştirilmiş hücrelerin florofor-konjuge-pSTAT1 antikoruyla boyanması sonrasında, akan hücre ölçerle incelendi. Th17 farklılaşmasını analiz etmek amacıyla, PMA/iyonomisin ile uyarılmış efektör T-hücrelerinin IL-17A/IFN γ + hücre yüzdeleri akan hücre ölçerle tayin edildi. Aynı sitokinler ELISA ile de değerlendirildi. Tedavi ve transplantasyon öncesi/sonrasında değişen gen ekspresyonları PBMC'den izole edilen RNA örneklerinden Nanostring immünoloji paneli ile incelendi.

Bulgular: *Candida* ve otoimmün hemolitik anemisi olan hastanın STAT1T385M CD4+ T-lenfositlerinde Ruxolitinib tedavisine iyileşme göstermeye başlayan STAT1 defosforilasyon eğrisi, transplantasyon sonrasında normal seviyeye gerilemiştir. Buna karşın, ilaç tedavisinin, bozuk Th17 farklılaşmasına anlamlı bir katkı sağlamadığı hem hücre içi hem de salgılanan IL-17A seviyelerinin kontrollere göre çok düşük olduğu bulgusuyla doğrulanmıştır. Kemik iliği nakli sonrası Th17 farklılaşmasının kontrollerle karşılaştırılabilir bir seviyeye geldiği gözlenmiştir. Nanostring sonuçları, hastanın tedavi öncesi kontrollere göre çok yüksek olan interferon uyarımlı gen ifadelerinin, Ruxolitinib ile bir miktar azaldığını, nakil sonrasıya sağlıklılarla tamamen aynı seviyeye geldiğini göstermiştir.

Sonuç: Hedeflenmiş tedavi olarak verilen Ruxolitinib'in etkileri bu hasta grubunda ilk defa ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Ruxolitinib'in STAT1 fosforilasyon/defosforilasyon dengesinin sağlanmasında ve başlangıçta yüksek olan interferon uyarımlı gen ifadelerinin normal bir düzeye gelmesinde faydalı olabileceği saptanmıştır. Kemik iliği nakil başarısı düşük olan bu olgularda

hedeflenmiş tedaviyle naklin gerçekleştirilmesi başarılı sonuçların alınmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Candida, immün yetmezlik, Ruxolitininib, STAT1, Th17

Tümör İmmünolojisi

PS-079

PERİFERİK KAN MONONÜKLEER HÜCRELERİ İLE KO-KÜLTÜR EDİLEN AML HÜCRELERİNDE İMMÜN DİRENÇ MEKANİZMASININ UYARILMASI VE T LENFOSİTLER ÜZERİNE ETKİSİ

Mubaida Parveen, Güneş Esendağlı

Hacettepe Üniversitesi

Amaç: Lösemi ve lenfoma gibi hematolojik tümörlerin solid malignitelerden farklı olarak kullandığı çok sayıda immün kaçış mekanizması vardır. Kanda ve kemik iliğinde bulunan lösemi hücrelerinin anti-tümör immün yanıtlarda önemli rol oynayan T lenfositlerle karşılaşma olasılığı yüksektir. AML hücrelerinin hayatta kalımı ve immün hücrelerle ilişkisi hala net değildir. Bu çalışmada, AML hücrelerinin immün direnci karakterinin PKMH ile yapılan ko-kültürler ile aydınlatılması amaçlanmıştır.

Yöntem: CFSE ile işaretlenen PKMH, AML hücre hatları olan THP-1, HL-60 ve U937 ile anti-CD3 monoklonal antikoruna varlığında 1:0.25 hücre oranında 48 saat ko-kültür edilmiştir. Hücre canlılığı propidyum iyodür boyaması ile analiz edilmiş ve canlı olan CD13'ü yüksek düzeyde eksprese eden THP-1, HL-60, U937 hücreleri ko-kültürlerden FACS ile saflaştırılmıştır. Ko-kültürlerden saflaştırılan id AML hücreleri veya wt AML hücreleri (THP-1, HL-60, U937) CFSE ile işaretlenerek ve sağlıklı donörlerden izole edilmiş CD4+ T veya CD8+ lenfositler eFluor670 ile işaretlenmiş farklı oranlarda (1:0, 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2, 1:4) anti-CD3 monoklonal antikor uyarımıyla 72 saat boyunca ko-kültür edilmiştir. 48 ve 72 saat sonra id ve wt AML hücrelerinin hücre siklusu analizi serumlu besiyerinde yapılmıştır. HLA-DR, PD-L1, PD-L2 ve CD14 ekspresyonları akım sitometri ile bakılmıştır.

Bulgular: İmmün deneyimli (id) AML hücreleri ile ko-kültür edilen CD4+ ve CD8+ T lenfosit proliferasyonunun az olduğu ama özellikle THP-1 olmak üzere wt AML hücreleri ile ko-kültür edilen CD4+ ve CD8+ T lenfosit proliferasyonunun anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulunmuştur. İd AML hücrelerinin yüzeyinde HLA-DR, PD-L1, PD-L2 ve CD14 ekspresyon düzeylerinin wt AML hücrelerine göre fazla olduğu gözlenmiştir. Hücre siklusu analizlerine göre, id U937 hücrelerinde G1-G0 fazında artış görülürken, id THP-1 ve id HL-60 hücrelerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Sonuç: Bu çalışmada, AML hücre hatlarının direnç mekanizmasının PKMH'lerle ko-kültür edilerek tekrarlı uyarımlarla gösterilmesi amaçlanmıştır. AML hücreleri direnç kazanırken, CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin proliferasyonu negatif yönde etkilenmiştir. Sonuç olarak, cevapsızlık durumunun PKMH'lerle ko-kültürlerde sürekli uyarımla in vitro gerçekleştirilebileceği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: AML -akut miyeloid lösemi, PKMH-Periferik kan mononükleer hücreleri, id- immün deneyimli, wt- wild type

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-080

ISG15 PROTEİNİNİN L. MAJOR ENFEKSİYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

İsmail Cem Yılmaz¹, Emre Dünüroğlu¹, İhsan Gürsel², Mayda Gürsel¹

¹Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler, Ankara

²İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, Ankara

Amaç: Tip I interferon üretiminin, Leishmania major (L. major) enfeksiyonunda kötüleştirici etkisi birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. Tip 1 interferon tarafından üretimi en fazla artan proteinlerden biri de ISG15 proteindir. ISG15, ubiquitin gibi hedef proteinlere kovalent bağ ile bağlanır ve bu proteinlerin fonksiyonlarını ve düzenlenmelerini değiştirir. Bu çalışmanın amacı, ISG15 proteininin L. major enfeksiyonu sırasında olası görevini araştırmaktır.

Yöntem: ISG15 proteininin L. major enfeksiyonunda rolü olup olmadığını araştırmak için, vahşi tip THP-1 hücrelerindeki ISG15 geni LentiCRISPRv2 sistemi kullanılarak mutasyona uğratılmıştır. Kontrol suşu ise (LVC) ISG15 genine spesifik gRNA üretmeyen virüs enfeksiyonuyla oluşturulmuştur. Bu iki yeni hücre hattı, EGFP-LUC birleşik proteini üreten transgenik L. major ile enfekte edilmiş, enfeksiyon yüzdesi, akış sitometrisi ile ölçülmüştür. Enfeksiyon yüzdesinin fagositoz oranına bağımlı olup olmadığını anlamak için, opsonize parazit ve pHrodo yeşil zymosan bioparçacıkları kullanarak yeni oluşturulan iki hücre hattının fagositoz oranları karşılaştırılmıştır. Western blot yöntemi ile ISG15 proteininin L. major enfeksiyonu sırasında zamana bağımlı olarak değişimine bakılmıştır.

Bulgular: THP-1 hücrelerinde, ISG15 proteininin eksikliğinde, L. major enfeksiyon yüzdesinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Bu azalmanın, parazitin fagositoz edilme oranından bağımsız olduğu kontrol deneyleri ile gösterilmiştir. ISG15 proteininin miktarının, L. major enfeksiyonunun ilk saatlerinde 6 kat arttığı ama altı saatlik enfeksiyonda, enfekte edilmemiş gruplarla aynı seviyeye geldiği görülmüştür. ISG15 proteininin, L. major enfeksiyonunun erken aşamasında önemli bir görev aldığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç: ISG15 proteininin L. major enfeksiyonu sırasında parazit faydasına bir rol üstleniyor olabileceği hipotezi, LVC hücrelerinde enfeksiyonun erken aşamasında ISG15 proteininin 6 kat artış göstermesi, ISG15 eksikliği olan hücrelerde ise parazit yüklerindeki belirgin azalma ile desteklenmektedir. İleriki çalışmalarımızda L. major proteinlerinin ISG15 proteini tarafından ISGylation'a uğrayıp uğramadığına bakılacak ve ISG15 yoksunu hücrelerde gen transferi ile yeniden-ISG15 ifadesi sonrası parazit yüklerinin değişip değişmediği belirlenecektir.

Anahtar Kelimeler: ISG15, Leishmania, CRISPR/Cas9, in vitro infection

Doğal Bağışıklık

PS-081

AKTİF VE İYİLEŞEN AKUT ROMATİZMAL ATEŞ (ARF) HASTALARINDA MAIT HÜCRE SAYISI VE AKTİVİTESİ ARTTI

Mehmet Özkaya¹, Ali Baykan², Mustafa Çakır³, Cagdas Vural⁴, Süleyman Sunkak⁵, Ekrem Ünal⁶, Ahmet Eken⁷

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKOK), Kayseri, Türkiye, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁵Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, Kayseri, Türkiye

⁶Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKOK), Kayseri, Türkiye, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁷Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKOK), Kayseri, Türkiye d Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Akut romatizmal ateş (ARF), grup A β-hemolitik streptokokların (GAS) neden olduğu bir otoimmün hastalıktır ve romatizmal kalp hastalığına (RHD) dönüşebilir. ARF ve RHD'nin patogenezinin moleküler benzerlik (mimicry) ve antikor aracılı mekanizmaları içerdiği düşünülmektedir. T hücre tutulumu hastalığın çeşitli evrelerinde tanımlanmaktadır. Mukozal ilişkili invariant T (MAIT) hücreleri mukozada çoğalır ve kanda bulunur ve GAS ile aktive edilebilir. Bugüne kadar, MAIT hücre aktivitesi veya sayıları ARF veya RHD bağlamında değerlendirilmemiştir.

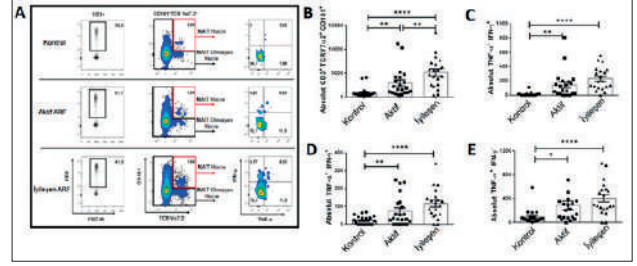
Amaç: Amacımız aktif ve iyileşmiş ARF hastalarında ve sağlıklı kontrollerde MAIT hücrelerinin miktarını ve aktivitesini araştırmaktır.

Yöntem: Yirmi yeni teşhis konmuş, 20 iyileşmiş ARF hastası ve 20 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Periferik kan mononükleer hücreleri, Ficoll-Paque yoğunluk gradyanı ile izole edilmiştir. MAIT hücre alt grupları, IFN-γ ve TNF-α üretimi, akış sitometri deneyleri ile incelenmiştir.

Bulgular: Aktif ve iyileşmiş ARF hastalarının periferik kanlarında önemli ölçüde artmış MAIT hücresi sayısı vardır (Şekil 1). MAIT hücrelerinin hem CD4+ hem de CD8+ alt grupları artmıştır. Ayrıca, toplam MAIT hücre sayıları, iyileşmiş hastaların periferik kanında aktif ARF hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir. Sayısal genişlemeye ek olarak, hem aktif hem de iyileşmiş hastalarda MAIT hücreleri önemli ölçüde daha fazla IFN-γ ve TNF-α üretmiştir ve bu nedenle aktive edilmiştir. MAIT dışı CD3+ T hücresi, CD4+ ve CD8+ T hücresi alt grupları da aktif ve iyileşmiş ARF hastalarında artmış ve sitokin salınımda MAIT hücrelerine paralel olmuştur.

Sonuç: Verilerimiz, MAIT hücrelerinin yükseldiğini ve aktif ve iyileşmiş ARF hastalarında aktif olarak IFN-γ ve TNF-α ürettiğini ortaya koymaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu, ARF hastalarında MAIT hücrelerini araştıran ilk rapordur.

Anahtar Kelimeler: Akut romatizmal ateş, ARF, mukozal ilişkili invariant hücre, MAIT



Şekil 1. ARF hastalarının periferik kanında MAIT hücre sayıları ve sitokinleri A) İnsan MAIT hücreleri ve MAIT olmayan T hücreleri için geçit stratejisi, kontrol, aktif ve iyileşmiş hasta kanından temsili bir grafik. B) ARF hastalarının periferik kanında MAIT (CD3+CD161+TCRVa7.2+) hücre sayıları kontrol ile karşılaştırılması, C) ARF hastalarının periferik kanında IFN-γ+TNF-α+ MAIT hücre sayıları kontrol ile karşılaştırılması, D) ARF hastalarının periferik kanında IFN-γ+TNF-α+ MAIT hücre sayıları kontrol ile karşılaştırılması, E) ARF hastalarının periferik kanında IFN-γ+TNF-α+ MAIT hücre sayıları kontrol ile karşılaştırılması, Student T testine göre (*) bir yıldız p değerini <0,05, (**) iki yıldız p <0,01, (***) üç yıldız p <0,001, (****) dört yıldız olduğunu göstermektedir p <0,0001.

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

PS-082

SCHISANDRİN B VE ALANTOLAKTON MADDELERİ TH17/TREG DENGESİNİ DÜZENLEYEREK DENEYSEL OTOİMMÜN ENSEFALOMİYELITİS GELİŞİMİNİ HAFİFLETMEKTEDİR

Mustafa Çakır¹, Mehmet Onder Karayigit², Ahmet Eken³, Hamiyet Dönmez Altuntaş³

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKOK), Kayseri, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Van

²Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Sivas

³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKOK), Kayseri

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin kronik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. Özellikle MS genç erişkinlerde görülen, omurilik beyaz cevherini birçok lokasyonda etkileyen bulgularla karakterize olan kronik bir hastalıktır. MS 20-40 yaş arasında başlar ve dünya genelinde yaklaşık 2.5 milyon kişiyi etkilemektedir. MS tedavisinde kullanılan birçok anti-inflamatuvar, immünomodülatör ve immünosüpresif ilaç, relapsları azaltmakta fakat progresif hastalıkta sınırlı etki göstermektedir. Bu anlamda MS'yi tedavi etmek ya da önlemek için akson koruyucu yaklaşım gösterebilecek yeni ajanların keşfedilmesi gerekmektedir.

Amaç: Çalışmamızda, Schisandra chinensis bitkisinde en bol bulunan Schisandrin B (Sch-B) ve Inula helenium'dan izole edilen bir seskiterpen lakton olan Alantolakton (ALT) etken maddelerin MS gelişimine etkilerini araştırmaktır.

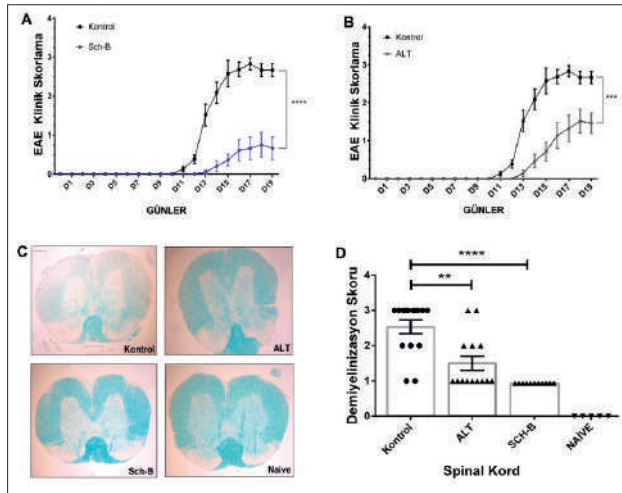
Yöntem: Deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) fare modeli MOG35-55 peptidi immünizasyonu ile C57BL/6 farelerde oluşturulmuştur. Oluşturulan EAE fare modeline Sch-B ve ALT ayrı ayrı profilaktik olarak verilmek üzere etkileri, klinik skorlama, histopatolojik skorlama ve akım sitometri boyama yöntemleri ile incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda, Sch-B ve ALT, EAE klinik skorunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürmüştür. Aynı zamanda bu iki molekülün demiyelinizasyonu da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı luxol fast blue boyaması ile gösterilmiştir. Beyin, spinal kord, dalak ve lenf nodundan alınan hücreler

akım sitometri ile analiz edilmiştir. Sch-B beyindeki CD4+ T ve Th17 hücrelerini azaltmış ve CD4+ Foxp3+ ve CD4+ IL-10+ hücrelerini de artırmıştır. ALT de beyindeki CD4+ Foxp3+ ve CD4+ IL-10+ T hücrelerini artırmıştır. Ayrıca, lenf nodu ve dalakdaki CD4+ T hücreleri üzerinde de bu iki molekülün etkileri bulunmuştur.

Sonuç: Sonuçlarımızdan elde edilen bilgilerin ışığında, klinik skorlama, histolojik analiz ve fare dokularında yapılan çalışmalar ile Sch-B ve ALT'nin EAE fare modelinde etkili terapötik ajanlar olabileceği değerlendirilmiş, terapötik kullanım konusunda fare ve insan hücreleri ile detaylı çalışmalar planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: EAE, Multipl Skleroz, Schisandrin B, Alantolakton, Th1, Th17



Şekil 1. C57BL/6 farelerinin klinik ve demiyelinizasyon skorlaması. A) Kontrol (n:16) ve Sch-B (n:11) B) Kontrol (n:16), ve ALT (n:14) gruplarının karşılaştırılması. C) Fare spinal kordlarının Luxol fast blue ile boyanmış kesitleri, D) Kontrol, ALT, Sch-B ve Naive gruplarındaki farelerin spinal kord demiyelinizasyon skorları. ** p<0,01, *** p<0,001, **** p<0,0001; EAE (Experimental autoimmune encephalomyelitis), ALT (Alantolakton), Sch-B (Schisandrin B), D (Gün).

İmmunoterapiler ve Eş-stimülasyon

PS-083

EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATOZİS VE POLİANJİTİS OLGUSU

Nurgul Naurzvai¹, Haluk Şaban Türktaş²

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Gazi Üniversite Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Eozinofilik granülomatosis ve polianjitis (EGP) astma eşlik eden periferik kan ve doku eozinofili ile karakterize sistemik küçük damar vaskülitidir. EGP üst ve alt solunum yolları, periferik sinir sistemi ve kalbi tutar. Genellikle 40-60'lı yaşlarda görülen nadir bir hastalıktır. Etiyolojisi tam aydınlatılmamıştır. HLA-DRB4 gibi immünojenetik faktörlerin EGP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak eksojen faktörlerin de (çevresel ajanlar ve ilaçlar) hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, TH-2 mediatör aracılı gelişen bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. TH-2 ilişkili sitokinler (IL-4, IL-13 ve IL-5) EGP hastalığında upregüle olmaktadır. Kan ve dokudaki eozinofiliye epitel ve endotel hücreleri tarafından üretilen eotak-

sin-3 neden olmaktadır. EGP'nin birincil tedavisi glukokortikoidlerdir (GK) ve genellikle GK tedavi ile hastalık remisyona girer. İmmüno-supresif ilaçlar (siklofosamid) multiorgan tutulumunda GK ile kombine verilir. Ayrıca EGP'de hedefe yönelik tedaviler olan rituksimab ve mepolizumab (IL-5 blokörü) kullanılmaktadır. Mevcut tedaviler EGP'de her zaman etkili olmamakta ve bu tedaviler sırasında görülen yan etkiler hastalarda gelişen önemli morbidite ile ilişkilidir. Omalizumab (anti-IgE monoklonal antikor) ağır astımı olan hastalarda kullanılan hedefe yönelik tedavi yöntemidir. Omalizumab eozinofil büyüme faktörlerini (IL-5, GM-CSF) azaltarak, eozinofil apoptozunu artırarak etki etmektedir. Ağır astım ve eozinofili ile seyreden EGP'li hastalarda alternatif tedavi olarak omalizumab da kullanılmaktadır. Elli dört yaşında 7 yıldır astım tanısı ile izlenen hastaya 2014 yılında ağır astım, kanda >2000 eozinofili, üst ve alt solunum yolu tutulumları olması nedeniyle EGP tanısı konulmuş. O dönemde uzun süre steroid tedavisi verilmiş. Ancak takibinde tekrarlayan astım atakları ve kan eozinofili devam etmiş. Atakları sırasında derin hipoksisi gelişen, aldığı GK tedavisinin ciddi yan etkileri görülen, sık hastane başvurusu ve yatış öyküsü olan bu olguya omalizumab tedavisi uygun görülmüş. Hasta iki yıldır omalizumab tedavisi ile semptomları kontrol altına alınabilmiştir ve hastane yatış gerektiren atak geçirmemiştir. Olgumuzu nadir görülmesi ve hedefe yönelik yeni tedavi ile atakları kontrol altına alınmış olması nedeniyle sunmayı uygun gördük.

Anahtar Kelimeler: Eozinofilik Granülomatosis ve Polianjitis, eozinofilik akciğer hastalığı, ağır astım

Otoimmünite ve Nöroimmünoloji

PS-084

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA OTOİMMÜN HASTALIK GELİŞİMİ İLE TANI ALMADA GECİKME SÜRESİ VE İLERİ HASTA YAŞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Filiz Sadi Aykan, Fatih Çölkesen

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Amaç: Primer İmmün Yetmezlik (PİY)'ler hem kazanılmış hem de doğal immüniteyi etkileyen, heterojen bir hastalık grubudur. Yaklaşık 350 farklı gen mutasyonunun eşlik ettiği, 400'den fazla PİY hastalığı tanımlanmıştır. PİY'ler rekürren enfeksiyon, otoimmün hastalıklar (OİH), kronik akciğer hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları ve maligniteler ile klinik prezentasyon gösterebilir. Çalışmamızda PİY hastalarında OİH sıklığı, tanı konulana kadar geçen süre ve ileri hasta yaşı ile OİH gelişimi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada kliniğimizde 2015-2020 tarihleri arasında takip edilmiş PİY hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Arşiv kayıtlarından tanı ve izlem sürelerine ait verilerin yanısıra OİH öyküleri taranmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 94 hastanın 49'u (%52.1) kadın idi. Ortanca tanı yaşları 34 (3-74) yıl olan hastalarımızda en sık görülen PİY tipinin %78.7 oranında görülen yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) olduğu saptandı. Tüm hastaların %39.4'ünde OİH olduğu görüldü. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. OİH'li hastaların tanı alma yaşlarının daha ileri olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Öte yandan OİH varlığının tanı alma sürelerini anlamlı olarak uzattığı

görüldü ($p=0,031$). PİY tiplerine göre OİH varlığı değerlendirildiğinde de gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 2).

Sonuç: PİY genel popülasyonda 1/10.000-1/100.000 oranında görülmektedir. Türkiye’de prevalansı 30.5/100.000 olarak bildirilmiştir. COVID hastalarında %30, selektif Ig A eksikliği vakalarında %36’ya varan OİH yüzdeleri rapor edilmiştir. Çalışmamızda OİH sıklığının literatür verilerinin üzerinde olduğu görülmüştür. Otoimmünite özellikle erken yaşlarda, PİY’lerin enfeksiyonlardan önce ilk bulgusu olabilir ve hastalarda tanı konmasında önemli gecikmelere yol açabilir. Çalışmamızda da OİH varlığının tanı alma süreçlerini olumsuz etkilediği görülmüştür. Gecikmiş tanı-tedavi süreçleri neticesinde komplikasyonların gelişmesi ile hastaların yaşam kaliteleri etkileneneceği gibi ek tedavi maliyetleri gibi olumsuzluklara da yol açacaktır. Dolayısıyla atipik seyirli OİH varlığı klinisyenlere romatolojik hastalıkların yanı sıra otoimmünite ile kendini gösteren PİY’i de düşündürmelidir. Sonuç olarak; OİH’lerin takibinde PİY’ler akılda tutulmalı, şüphe halinde bu hastalar İmmünoloji biriminin de bulunduğu multidisipliner yaklaşım yapabilecek deneyimli kliniklere yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmünite, Primer İmmün Yetmezlik, Selektif Ig A eksikliği, Tanı Almada Gecikme Süresi, Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

Tablo 1. Primer İmmün Yetmezlikli Hastaların Genel Özellikleri	
Hasta sayısı (n)	94
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	49 (52.1)
Erkek	45 (47.9)
Primer immün yetmezlik tipi, n (%)	
COVID	74 (78.7)
Selektif IgA eksikliği	12 (12.8)
NK eksikliği	5 (5.3)
Hiper IgE Sendromu	2 (2.1)
X Geçişli Agamaglobulinemi (Bruton)	1 (1.1)
Tanı yaşı, ortalama (aralık)	34 (3-74)
Otoimmün hastalık varlığı, n (%)	
Var	38 (40.4)
Yok	56 (59.6)

Tablo 2. Primer İmmün Yetmezlikli Hastaların Otoimmün Hastalık Varlığına Göre Genel Özellikleri			
	Otoimmün Hastalık		p
	Var	Yok	
Cinsiyet			
Kadın, n (%)	20 (40.8)	29 (59.2)	0.53
Erkek, n (%)	18 (40)	27 (60)	
Tanı yaşı (yıl), ortalama (aralık)	35 (19 - 74)	33 (3-66)	0.89
Tanıda gecikme süresi (ay), ortalama \pm standart sapma	90 \pm 28	62 \pm 21	0.031*
Primer İmmün Yetmezlik Tipi, n (%)			
COVID	29 (39.2)	44 (59.5)	0.66
Selektif IgA eksikliği	6 (50)	6 (50)	
NK eksikliği	2 (20)	4 (80)	
Hiper IgE sendromu	1 (50)	1 (50)	
Bruton Hastalığı	0 (100)	1 (100)	

PS-085

ENFEKSİYONA YATKIN OLAN VE OLMAYAN OMURİLİK YARALANMASI BULUNAN HASTALARIN İMMÜN YANITLARININ ARAŞTIRILMASI

İrem Evcili¹, Bilgehan İbibik¹, Aslı Gülce Bartan¹, Gökhan Yardımcı², Bilge Yılmaz², İhsan Gürsel¹

¹Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara

²S.B.Ü. Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara

Amaç: Omurilik yaralanması (SCI), omurilikte ve omurga kanalında bulunan sinirlerde oluşan hasarlar olup, kalıcı olarak yaralanma bölgesinin altında duyu kaybına neden olmaktadır. SCI hastalarında travma sonrası yaralanma bölgesinde kontrolsüz bağışıklık yanıtı oluştuğu ve kontrolsüz bağışıklık yanıtının lezyon tarafından oluşan zararı arttırdığı bilindiği için SCI hastalarında bağışıklık sistemlerinin işleyişinin incelenmesi önemlidir. Biz bu çalışmamızda enfeksiyona yatkın olan ve olmayan SCI hastalarının doğal ve edinsel bağışıklık sistemlerinin yanıtlarının nasıl farklılıklar gösterdiğini belirlemeye çalıştık.

Yöntem: İki enfeksiyona yatkın olmayan SCI, üç enfeksiyona yatkın olan SCI hastalarından ve iki sağlıklı kontrollerden alınan kanlardan tam kan boyaması yapılarak immün hücrelerinin yüzdeleri belirlendi. Hastaların ve sağlıklıların kanlarından izole edilen periferik mononükleer hücreler PMA/İyonominin ile 2 saat, Brefeldin A ile 4 saat inkübe edilerek Th1, Th17 ve Treg cevapları; IFN γ , IL17 ve IL10 seviyelerinin hücre içi boyaması yapılarak akış sitometrisinde okunmasıyla saptandı. Hastaların ve sağlıklıların kanlarından izole edilen nötrofiller ise PMA ile muamele edilerek, NETotik aktivitelerine mikroskopik ve florometrik olarak bakıldı ve ROS üretimi de akış sitometrisi ile saptandı.

Bulgular: Enfeksiyona yatkın olmayan SCI hastaların kanında yüksek oranda B ve makrofaj hücreleri bulunurken, enfeksiyona yatkın olan hastalarda yüksek miktarda Treg, NK, monosit hücrelerinin bulunduğu tespit edildi. Enfeksiyona yatkın hastaların Treg hücrelerinden salınan IL10 miktarının ve Th17’den gelen IL17 miktarının hem sağlıklılara hem de enfeksiyona yatkın olmayan SCI hastalarına göre daha yüksek olduğu bulundu. Bütün hastaların nötrofillerinin NETotik aktiviteleri sağlıklılarda benzerlik gösterse de florometrik sonuçlar enfeksiyona yatkın hastaların sağlıklılara ve enfeksiyona yatkın olmayan hastalara göre daha fazla NETotik aktiviteleri olduğunu gösterdi. Aynı zamanda enfeksiyona yatkın hastaların PMA ile muamelesi sonucu daha düşük miktarda ROS ürettiği bulundu.

Sonuç: Bu sonuçlar, bazal seviyede artmış nötrofil aktivitesine rağmen patojene verilen yanıtın düşük olmasından dolayı ve fazla Treg aktivitesinin yol açtığı IL10 miktarının immün baskılayıcı etkisinden ötürü hastaların enfeksiyona daha yatkın hale geldiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Doğal Bağışıklık, Edinsel Bağışıklık, Enfeksiyon, Omurilik Yaralanması

İmmün Yetersizlikler, Enfeksiyon ve Bağışıklama

PS-086

RLTPR DEFEKTİ OLAN HASTADA İMMÜN SİSTEM YANITLARININ ARAŞTIRILMASI

Bilgehan İbibik¹, İrem Evcili¹, Aslı Gülce Bartan¹, Çağman Tan², Elif Soyak Aytekin², Begüm Özbek², Deniz Çağdaş Ayyavaz², İlhan Tezcan², İhsan Gürsel¹

¹Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Amaç: CARMIL2 olarak da bilinen RLTPR; CD28 ile beraber uyarılma, T hücreleri farklılaşması, T hücreleri aktivasyonu ve regülatör T hücrelerinin gelişimi için gerekli olan sitozolik proteindir. Son zamanlarda bu proteindeki mutasyonların, değişken fenotipik özellikler gösteren yeni bir birincil immün yetmezlik bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir. Biz bu çalışma ile RLTPR defekti olan hastanın immün hücrelerinin TLR ve inflamatuvar ligandlara verdikleri yanıtları inceledik.

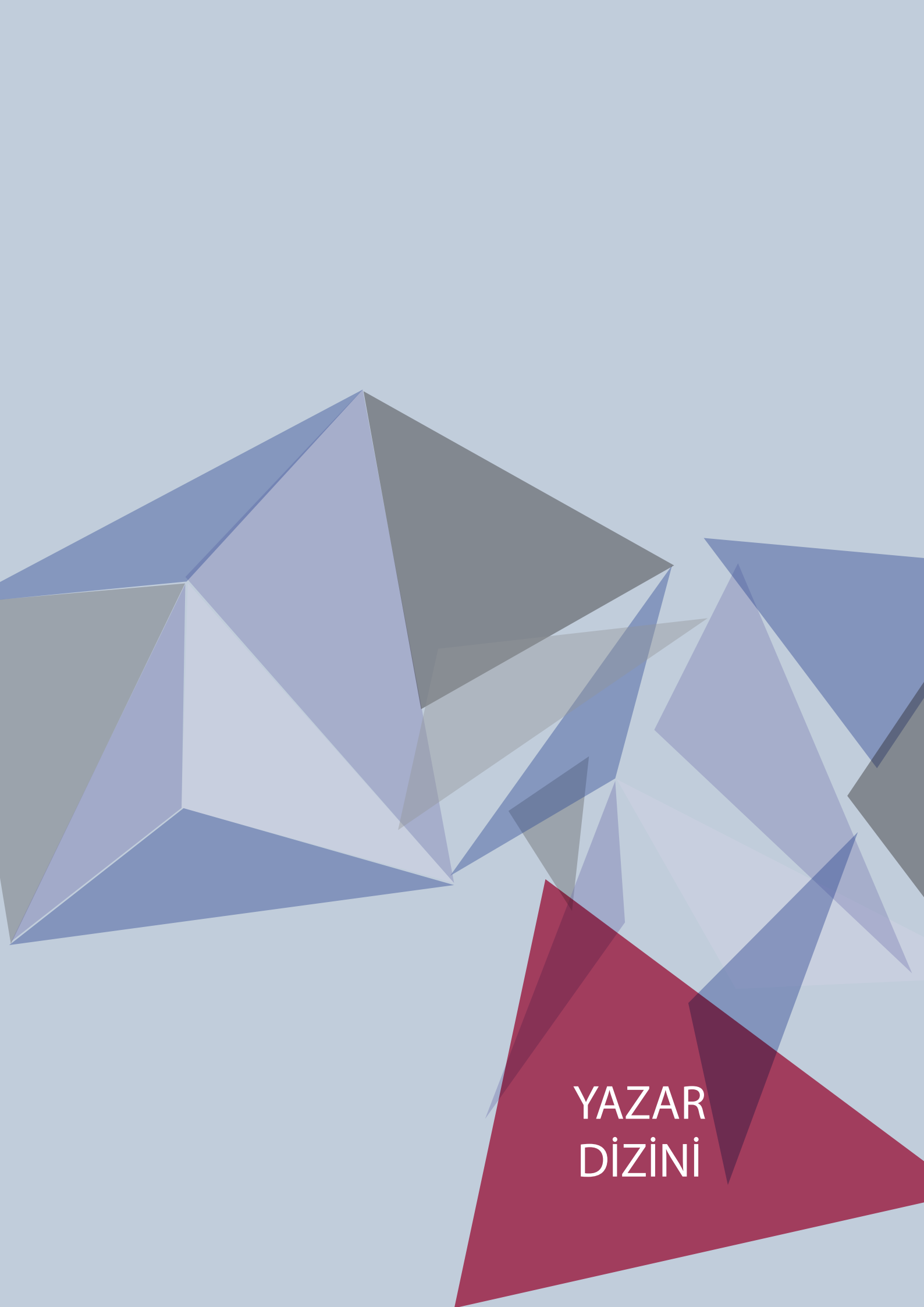
Yöntem: RLTPR defekti olan 1 hasta ve 2 sağlıklı kontrollerin tam kanlarından regülatör T hücrelerinin yüzdelere hücre akış sitometrisi ile bakıldı. Hasta ve sağlıklılardan izole edilen periferik mononükleer hücreler, TLR1:2 (PAM3CSK4), TLR3 p(I:C), TLR4 (LPS), TLR5 (Flagellin) TLR7 (Resiquimod), TLR7/8 (R848), TLR9 (K ve D ODN) ve sitozolik ligandlar (cGAMP, HSV) ile 24 saat muamele edilerek, hücrelerden salınan IL1 β , IFN γ , IFN α , TNF α ve IL10 seviyeleri sitokin ELISA'sı ile tespit edildi.

Bulgular: Hastanın kanından yapılan boyamalarda sağlıklılara göre düşük Treg hücreleri tespit edildi. Hasta hücrelerinin endozomal TLR ligandları (p(I:C), R848 ve CpG ODN) ile uyarımı sonucunda, daha düşük seviyede IL1 β , IFN γ , IFN α ve TNF α salımının olduğu saptandı. Hastada cGAS-STING ve kanonik olmayan enflamazom sinyal yolak yanıtlarının sağlıklı bireylere göre azaldığı ve buna bağlı olarak düşük seviyede IFN γ ve IFN α üretildiği bulundu.

Sonuçlar: Bu sonuçlar RLTPR defekti olan hastanın endozomal sensörlere bağlı immün yanıtlarının değiştiğini, NF- κ B'ye bağlı pro-inflamatuvar sitokin salımının azaldığını ve hastanın bu yüzden viral enfeksiyonlara karşı elverişli hale geldiğini göstermektedir.

Not: Bu Araştırma TÜBİTAK 315S125/315S131 kodlu proje ve UMRAM Kalkınma Bakanlığı Aşı Projesi tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Primer immün yetmezlik, RLTPR, TLR



YAZAR
DİZİNİ

A

- Acik, Didar Yanardag 64
Adıgüzel, Yekbun 36
Akalin, Emin Halis 20, 24, 44, 45, 46, 47, 57, 58
Akan, Onur 20
Akbulut, Hakan 26
Akçakoyunlu, Merve 56
Akçam, Bengü 23, 28, 32, 65
Akçeşme, Faruk Berat 28
Akdeniz, Nilgün Okumuş 53, 54, 62
Akdis, Mübaccel 49
Akdiş, Cezmi A. 22
Akgün, Gamze 23, 28, 32, 65
Akıncı, Melih 52
Akidağı, Zeynep 39
Akkaya, Ilgın 30
Aksaray, Sebahat 29
Aksoy, Güneş Gür 40
Aktaş, Esin Çetin 54
Alkendi, Amani 33
Alragabi, Jalal M.M. 55
Altıntaş, Derya Ufuk 23, 28
Altunkanat, Derya 55
Altuntaş, Hamiyet Dönmez 56, 67
Andjus, Pavle 52
Arslan, Aslı 64
Arslan, Gözde 20, 24, 57, 58
Aru, Başak 52
Asan, Ali 24, 44, 46, 57, 58
Aslanhan, Ümit 54
Aslan, Kübra 53, 56
Atar, Gürol 21
Ayanoğlu, İhsan Cihan 50
Aydın, Büşra 15, 22
Aydiner, Elif Karakoç 23, 28, 32, 50, 65
Aydın, Yağmur 59, 65
Aydil, Serra 65
Aydoğan, Gönül 33
Aydoğmus, Çiğdem 23, 28
Aykan, Filiz Sadi 68
Aykut, Gamze 48
Aykut, Veysel 21
Aymak, Figen 43
Aytekin, Elif Soyak 35, 70
Ayvaz, Deniz Çağdaş 23, 28, 35, 70
Azizoğlu, Zehra Büşra 33, 53, 56, 62

B

- Bagayoko, Salimata 16
Balı, Dilara Fatma Akın 40
Bal, Salih Haldun 20, 24, 41, 42, 44, 46, 47, 57, 58
Barış, Safa 19, 23, 28, 32, 50, 65

- Bartan, Aslı Gülce 35, 69, 70
Başer, Dilek 23, 28, 32, 65
Başer, Sümeyye 26
Batur, Şebnem 38, 61
Baydemir, İlayda 60
Baykan, Ali 67
Bayoğlu, Melike Silik 27
Bayram, Feyza 28, 32
Bedir, Erdal 27, 34
Berktaş, Mustafa 29
Beyaz, Gizem Kaynar 41
Biçer, Ayten 33, 56
Bildik, Kadriye Tuğçe 48, 60
Bilgin, Hüseyin 19, 50
Bisgin, Atıl 62
Boral, Barış 63, 64
Bordignon, Pierre-Jean 16
Bozbeyoğlu, Naz 48
Bozdoğan, Sevcin Tuğ 62
Budak, Ferah 18, 20, 24, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 57, 58
Bulut, Özlem 35
Bulut, Pelin Demirel 39
Büyüktiryaki, Betül 23

C

- Camcıoğlu, Yıldız 23, 28, 64
Canatan, Halit 33, 56
Canavar, Tuğçe 60
Can, Fatma Ezgi 41
Cansever, Murat 23, 28, 32
Can, Yasemin 28, 32
Celkan, Tülin Tiraje 55
Cevhertaş, Laçin 42, 49
Ceylaner, Gülay 32
Ceylaner, Serdar 32
Cinel, İsmail 19, 50
Coşkun, Necmiye Funda 44

Ç

- Çağan, Eren 24, 44, 45, 46, 57, 58
Çağiltay, Eylem 28
Çağır, Ali 34
Çakır, Büşra 16
Çakır, Erkan 54
Çakır, Mustafa 56, 67
Çalış, İhsan 16
Çatak, M. Cihangir 32
Çebi, Merve 20
Çebi, Nuşin 27
Çekiç, Şükrü 23, 28
Çelik, Elif 19, 22, 50
Çelmeli, Fatih 23, 28
Çetin, Esin Aktaş 21, 38, 51, 53, 61, 62
Çıkman, Duygu İlke 38, 51, 61

- Çınar, Suzan 33, 55
Çıracı, Ceren 30
Çölkesen, Fatih 68
Çöven, Fethiye 27
Çöven, Furkan Ozan 27
Çöven, Nejdet 27

D

- Demirdögen, Ezgi 44
Demirel, Gülderen Yanıkkaya 52
Demir, Halil İbrahim 44, 46
Demir, H. İbrahim 44, 46
Demirkol, Yasemin Kendir 23, 28
Demir, Nesrin 45
Deniz, Günnur 21, 33, 38, 51, 53, 54, 55, 61, 62
Deniz, Kemal 53
Dilektaşlı, Aslı Görek 46
Dilmen, İrem 30
Dinçer, Şölen 29
Dingiloğlu, Baran 19, 50
Direskeneli, Güher Saruhan 20
Direskeneli, Haner 21
Dirican, Melahat 49
Doğanay, Gizem Dinler 19, 50
Doğruel, Dilek 23, 28
Dombaz, Fatma 24, 44, 46, 49, 57, 58
Duralı, Deniz 17, 19
Dünüroğlu, Emre 56, 59, 66

E

- Ediger, Dane 46
Eken, Ahmet 32, 33, 53, 56, 62, 67
Ellergezen, Pınar Hız 42, 45, 47
Eltan, Sevgi Bilgiç 23, 28, 50, 65
Engin, Ayşe 38, 51, 61
Erdal, Gülçin Şahingöz 17
Erdal, Yonca 36, 43
Erdem, Şerife 32, 33, 53, 56
Erdoğan, Merve 62
Eren, Canan 19, 50
Eren, Elif 16
Ergün, Ebru Zeynep 19, 50
Ermiş, Diğdem Yöyen 15, 20, 24, 41, 44, 46, 57, 58
Esendağlı, Güneş 15, 52, 59, 66
Esen, Fehim 21, 38, 51, 61
Eskiocak, Yusuf Cem 36
Etgü, Onur 24, 49, 57, 58
Evcili, İrem 35, 48, 69, 70

F

- Fındık, Duygu 51
Finsen, Bente 21
Flatz, Lukas 49

G

- Geçkin, Büşranur 50, 60, 65
Gelmez, Metin Yusuf 33, 51, 53, 54, 55, 62
Genç, Rükân 27
Genel, Ferah 23, 28
Göçer, Işinsu Melis 18
Göksu, Ahmet Zahid 41
Göktaş, Serdar 62
Göncü, Ebru 31
Göral, Güher 42
Güçlüler, Gözde 48
Gülçelik, Mehmet Ali 52
Güleryüz, Celal 55
Güleç, Nesrin 23, 28
Gül, Gizem Engin 20
Gülkaya, Deniz Koşay 41
Günalp, Sinem 15, 34, 43, 47
Günay, Büşra 31
Gündoğdu, Ayca 56
Güner, Şükrü Nail 23, 28
Güngör, Hatice Eke 62
Gürbüz, Burçak 27
Gürel, Gizem 52
Gürer, Ümran Soyoğul 27
Gürsel, İhsan 35, 48, 56, 60, 66, 69, 70
Gürsel, Mayda 48, 50, 56, 59, 60, 65, 66
Gür, Tuğba Nur 56, 62
Güvençli, Neşe 48
Güven, Deniz Can 59
Güzeloğlu, Eren 41

H

- Haliloğlu, Yeşim 32, 33, 53, 56
Hamaloğlu, Erhan 15
Hancıoğlu, Gonca 23, 28
Hauck, Fabian 32
Hayran, Yıldız 39, 40
Helvacı, Derya Göksu 15, 34, 43, 47
Heper, Yasemin 41, 42, 44
Hessel, Audrey 16
Horzum, Utku 15, 52

I

- Işık, Mehmet Emirhan 55, 57
Işıksaçan, Nilgün 17
Işıldak, Şenol 54

İ

- İbibik, Bilgehan 35, 69, 70
İlgar, Elifnaz 29
İpekoğlu, Emre Mert 48

J

- Jansen, Kirstin 49

K

- Kahraman, Resul 57
Kalkanlı, Nevin 55
Kanbur, Ertan 18
Karaca, Mert 20, 24, 49, 57, 58
Karaca, Neslihan Edeer 23, 28
Karaçay, Mehmet 24, 41, 57, 58
Karahana, Zeynep Sena 19, 50
Karakoç, Derya 15
Karakukcu, Musa 33
Karakuş, İbrahim Serhat 28
Karakükçü, Musa 53
Karakülâh, Gökhan 15
Karayigit, Mehmet Onder 67
Karayigit, Mehmet Önder 56
Kasap, Nurhan 23, 28, 50, 65
Kasapoğlu, Pınar 17
Kaya, Göksu Gökberk 48
Kayaoğlu, Başak 48, 50, 65
Kaynak, Kamil 38, 61
Kazak, Esra 46
Keleş, İrem 30
Keleş, Sevgi 23, 28
Keşli, Recep 26
Khalafkhany, Davod 37
Kılıçkap, Saadetin 59
Kılıç, Ömer 33
Kılıç, Sara S. 23, 28
Kırkık, Duygu 28, 55, 57
Kıyım, Ayça 23, 28, 50
Kızmaz, Muhammed Ali 24, 41, 43, 44, 46, 47, 57, 58
Kızmaz, Muhammed Ali 45
Kocamış, Burcu 23, 28
Kombak, Levent Erim 30
Korkmaz, Aslı 15, 34, 43, 47
Korkusuz, Ramazan 17
Korkut, Melek Günindi 40
Kökçü, İlknur 23, 28
Köker, Mustafa Yavuz 39
Köker, Nezihe 39
Köse, Murat 53, 62
Köse, Oğuzhan 19
Kuloğlu, Zeynep Ece 30
Kumaş, Levent Tufan 41, 42
Küçüksezer, Umut Can 53, 54, 62
Kütükçüler, Necil 23, 28
Kütük, Serdar 33

M

- Macunluoğlu, Aslı Ceren 20

- Macunoğlu, Aslı Ceren 49
Mandacı, Barış Can 19
Martin, Luke 21
Metaxas, Athanasios 21
Metin, Ayşe 23, 28
Meunier, Etienne 16
Milićević, Katarina 52
Mirza, Meral 56

N

- Nain, Ercan 23, 28
Nalbantoğlu, Özkan Ufuk 56
Nalbantsoy, Ayşe 16, 27
Narin, Ceren 39
Naurzvai, Nurgul 68
Nsangou, Ahmed Moustapha 51

O

- Oğuz, Halit 21
Okuş, Fatma Zehra 33, 56, 62
Oral, Haluk Barbaros 20, 24, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 52, 57, 58
Oukka, Mohamed 56
Oylumlu, Ece 30

Ö

- Öğülür, İsmail 22, 23, 28
Öktelik, Fatma Betül 53, 54, 55, 62
Öktem, Ayşe 39, 40
Örmeci, Burcu 52
Özarslan, Özcan Yeniay 33
Özaslan, Esra Kunt 20
Özbay, Feyza Gül 59
Özbek, Begüm 35, 70
Öz bilgiç, Resul 15, 34, 36, 43
Öz, Büge Aysim 38, 61
Özcan, Alper 32, 33
Özdemir, Handan 18
Özden, Güzin 63
Özek, Esra 23, 28
Özel, İrem 30
Özen, Ahmet 22, 23, 28, 32, 50, 65
Özen, Selime 23, 28
Özgün, Gonca 18
Özkalemkaş, Fahir 20, 24, 57, 58
Özkaya, Hilal 29
Özkaya, Mehmet 67
Özkocaman, Vildan 24, 57, 58
Özmen, Füsün 18, 22, 39
Özören, Nesrin 19, 37, 50
Özsoy, Sevil 39
Öztatlıcı, Mustafa 16
Öztürk, Gülyüz 65
Özyigit, Leyla Pür 54

P

Pamukcu, Cevriye 19, 50
Parveen, Mubaida 66
Patiroğlu, Türkan 32, 53, 62
Per, Sedat 53
Pınar, İbrahim Ethem 24, 57, 58
Purcu, Duygu Ünüvar 15, 34, 43

R

Radenović, Lidija 52
Reisli, İsmail 23, 28

S

Saçkesen, Cansın 23, 65
Sağ, Duygu 15, 34, 36, 43, 47
Sağkan, Rağsan İlıkçı 40
Samadzade, Rugiyya 51
Saraydar, Berfu 35
Satitsuksanoa, Patraporn 49
Senkal, Naci 53, 62
Sözeri, Betül 50
Spits, Hergen 49
Suna, Pınar Alişan 53
Suner, Aslı 43
Sunkak, Süleyman 67
Süder, İlke 19
Sümbül, Orhan 61
Sütlü, Tolga 19, 50

Ş

Şahin, Mehmet Furkan 59
Şanlı, Hatice 39
Şaşıhüseyinoğlu, Ayşe Şenay 23, 28
Şen, Bilge 26
Şili, Uluhan 19, 50
Şimşek, Abdurrahman 24, 44, 46, 47,
49, 57, 58
Şimşek, Türkey 52

T

Tahralı, İlhan 33, 62
Tan, Çağman 35, 70
Tanoglu, Alpaslan 55
Tarhanlı, İlhan 53
Tas, Sevgi Kalkanlı 55
Taşdemir, Abdulkadir 53
Taş, Sevgi Kalkanlı 28, 57
Tatlı, Özge 19
Tavukçuoğlu, Ece 15, 52
Tezcan, Gülçin 44, 46
Tezcan, İlhan 23, 28, 35, 70
Thygesen, Camilla 21
Turay, Nilso 60
Turna, Akif 19, 38, 51, 61
Tuygun, Şule 57
Tümer, Emrah 18
Türkkan, Emine 55
Türктаş, Haluk Şaban 68
Türkyılmaz, Özlem 21

U

Uludağ, Semih Zeki 33
Uslupehlivan, Muhammet 31
Utkan, Güngör 26
Uzunoğlu, Aylin Seher 55
Uzunoğlu, Merve Saide 55
Uzun, Oğuz 29

Ü

Üçler, Serap 20
Ünal, Ekrem 32, 33, 53, 62, 67
Üner, Ayşegül 15
Üzel, Göksu 30
Üzülmez, Öykü 49

V

Vatandaşlar, Emre 19

Veen, Willem Van De 49
Vural, Çağdas 67

W

Wingender, Gerhard 47

Y

Yağcı, Fuat Cem 48
Yakuboğulları, Nilgün 27, 34
Yalçın, Başak 39
Yanık, Hamdullah 15, 52
Yardımcı, Gökhan 69
Yazıcı, Duygu 23
Yekeler, Erdal 59
Yenigürbüz, Fatma Deniz 65
Yerlikaya, Azmi 18
Yetkin, Mehmet Fatih 56
Yıldıran, Alişan 23, 28
Yıldırım, Muzaffer 48, 60
Yıldız, Eray 37
Yılmaz, Abdullah 38, 53, 61, 62
Yılmaz, Bilge 69
Yılmaz, Ebru 53
Yılmaz, Emel 46
Yılmaz, Emine Serap 29
Yılmaz, İsmail Cem 56, 59, 66
Yılmaz, İzel 42, 52
Yılmaz, Kerim Bora 15, 52
Yılmaz, Naz 65
Yılmaz, Naz Sürücü 50
Yılmaz, Özer 47
Yılmaz, Özlem 65
Yılmaz, Vuslat 54
Yüksel, Mine 54

Z

Zibandeh, Noushin 23



İTÜ



Uluslararası Katılımlı

XXV. ULUSAL İMMÜNOLOJİ

20-22 Kasım 2020

KONGRESİ

✓
DİJİTAL KONGRE

Organizasyon Sekreteryası



D Event Turizm Organizasyon
Küçükbakkalköy Mah. Albay Sk. No: 24
Ataşehir / İstanbul
Tel: 0216 573 18 36 Faks: 0216 573 83 18
E.mail: info@immunoloji2020.org



dijitalkongre.com

www.immunoloji2020.org

