

Sistemik lupus eritematozus patogenezinde BLYS (BAFF) ve APRIL

BLYS (BAFF) and APRIL in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus

Selma Sarı¹, Murat İnanç²

¹*Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul;*

²*Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Özet

Sistemik lupus eritematozus (SLE), self antijenlere karşı immün tolerans kaybı ve aşırı aktif B ve T hücre yanıtı ile karakterize bir sistemik otoimmün hastalıktır. B lenfosit stimülatör (BLYS) ve APRIL, B hücre aktivasyonu, sürekliliği ve plazma hücrelerinin sağkalımına destek olan sitokinlerdir. Her iki molekül SLE patogenezinde rol almaktadır. Bu derlemede BLYS ve APRIL'in SLE patogenezinde olan katkısını yapılan çalışmalarla açıklamaya çalıştık.

Anahtar sözcükler: BLYS, APRIL, sistemik lupus eritematozus (SLE)

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease, characterized by overactive B and T cell responses and loss of immune tolerance against self-antigens. B lymphocyte stimulator (BLYS) and APRIL are cytokines that support B cell activation, maintenance and plasma cell survival. Both molecules play key roles in the pathogenesis of SLE. In this review, we tried to explain the contribution of BLYS and APRIL to the pathogenesis of SLE in detail.

Keywords: BLYS, APRIL, systemic lupus erythematosus (SLE)

İmmünite, yabancı ve zararlı olan her türlü maddeye (mikroorganizma, protein ve polisakkarid gibi) karşı organizmanın verdiği reaksiyondur. Konak savunma mekanizması, enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan doğal immünite ve sonrasında daha yavaş olarak devreye giren ancak enfeksiyonlara karşı daha etkili savunma sağlayan edinsel immüniteyi kapsar. Edinsel immünite ise patojene yanıt verme yöntemleri farklı olan B ve T hücreleri tarafından oluşturulur.^[1]

B hücreleri antijeni tanıdıktan sonra antikor üretirek yanıt verirler ve bu antikor patojene spesifiktir. T hücreleri iki farklı grup olarak işlev görür. Th-1 hücreler mononükleer fagositler ile işbirliği yaparak antijenin yok edilmesini sağlar. Th-2 hücreler B hücreleri ile işbirliği yaparak onların bölünmesi, çoğalması ve antikor üretimini

gerçekleştirmesini sağlar. Th-17 hücreler ise iltihap ve otoimmün yanıtta sorumludur.^[2]

Tüm lenfositler kemik iliğindeki kök hücrelerden gelişir. B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırken, T hücreleri timusta olgunlaşır. B hücreleri kemik iliğindeki gelişim süreçleri içinde sınırsız farklı antijenleri tanıyabilme yeteneğine sahip antijen reseptörleri edinir. Olgun lenfositler, yüzeylerinde taşıdıkları özgül reseptörü tanıyan antijen ile karşılaştıklarında üretken lenfoid organları terk ederek, dolaşıma geçer ve periferik lenfoid organa göç eder. B lenfositler lenf düğümünde folikül adı verilen farklı yapıda yoğunlaşmıştır.

Kemik iliğinde B hücresi yönüne olgunlaşma, immüno-globulin ağır zincir genlerindeki yeniden düzenlemeler-

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Selma Sarı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
e-posta: drselmasari@gmail.com

Geliş tarihi / Received: Ocak / January 16, 2019, Kabul tarihi / Accepted: Şubat / February 6, 2019

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org
doi:10.2399/raed.19.43434
Karekod / QR code:



le başlar (pro B hücresi). Bu yeniden düzenlemeler her bir B hücresi için farklı olup antijen tanınmasındaki farklılığı sağlar. Sonraki evre (pre B hücresi) sitoplazmada IgM sentezidir. Daha sonra hafif zincir sentezi başlatılır. Hafif ve ağır zincirler birleşerek hücre yüzeyinde IgM belirir (immatür B hücresi). Yüzeydeki bu immünooglobulin, B hücresinin antijen reseptörüdür. Self reaktif B hücrelerinin seleksiyonu bu aşamada gerçekleşir.^[3] Otoreaktif B lenfosit klonlarının negatif seleksiyona uğramaması ve sebat etmesi durumunda bu lenfositlerin poliklonal aktivasyonları çeşitli patolojik otoantikörlerin üretilmesi ile sonuçlanabilir. Otoimmünitenin gelişmesinde başlıca faktörler; öz toleransın gelişmemesine katkıda bulunabilen yakınlık genlerinin kalıtsal geçişi ve otoreaktif lenfositleri aktive eden enfeksiyon gibi çevresel tetikleyicilerdir.^[1] Otoantikör ile ilişkili hastalıklar, bu antikörlerin kişinin serumunda ya da dokularında birikmesi ile karakterizedir. Patojenite ise, otoantijenin erişilebilirliği ve değeriği, otoantikörün ise afinite ve elektriksel yükü gibi çeşitli etkenlere bağlıdır. Örneğin, sistemik lupus eritematozusta (SLE) anti-DNA antikörleri fizyolojik pH'da pozitif yüklüdür ve negatif yüklü glomerüler bazal membran ve DNA'ya kolayca bağlanır. Süreç glomerüler enflamasyon ile sonuçlanır. Buna karşılık SLE'de serumda bulunan antiSm antikörlerinin patogenezi ile ilişkisi gösterilememiştir.

SLE Etiyopatogenezi

Duyarlı genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim hastalarda değişkenlik gösteren anormal immün yanıtı neden olmaktadır. Bu anormal yanıtlar; (1) immün komplekslerdeki DNA'nın, self antijenlerdeki RNA'nın aktive olması, viral DNA/RNA tarafından doğal bağışıklığın uyarılması (dentritik hücreler, monosit/makrofajlar), (2) edinsel bağışıklık hücrelerinin anormal uyarılması ve uyarılma eşiğinin azalması ve (3) apoptotik hücrelerin ve immün komplekslerin temizlenmesinin azalmasıdır. İmmün sistemin tanıyabilmesi için self antijenler (nükleozomal DNA/protein, Sm, Ro ve La için RNA/protein; fosfolipidler) apoptotik hücrelerin yüzey kalıntılarında bulunur. Otoantijenler, otoantikörler ve immün kompleksler zamanla sebat ettikçe hastalık gelişimine ve inflamasyona neden olur. İmmün hücrelerin uyarılmasına, artmış Tip 1 ve 2 INF, TNF- α , IL-17, BLYS ve IL-10 gibi sitokinlerin artması eşlik eder. İnterferonlara bağlı gen aktifleşmesi, SLE'nin genetik imzası kabul edilmektedir. Diğer sitokinlerin azalmış üretimi de SLE'ye katkıda bulunur. SLE'de T ve NK hücreleri, CD4+ ve CD8+ T hücrelerini indükleyen TGF-B ve IL-2'nin üretimi yetersizdir. Bu anormal yanıt otoantikör ve immün komplekslerin üretimine; komplemanın uyarılması sitokin, kemokin, vazoaktif peptid, oksidanlar, pro-

teolitik enzimlerin salınımına neden olur. Bu da birçok doku hücresinin uyarılması ve T ve B hücrelerinin hedef dokuya akın etmesi ile sonuçlanır. Kronik oksidasyon ürünlerinin ve büyüme faktörlerinin birikimi; kronik inflamasyona, glomerül, arter, akciğer ve diğer dokularda fibrozis gibi geri dönüşsüz doku hasarına neden olur.

SLE, multigenik bir hastalıktır. Erken kompleman bileşenlerinin homozigot eksikliği ve X kromozomundaki TREX1 genindeki mutasyon SLE'ye güçlü predispozisyon yaratır. Genetik yakınlığı olan bireylerin çoğunda, birçok gendeki normal allel anormal immün yanıt/inflamasyon/doku hasarına katkıda bulunarak, eğer yeterli predispozan varyasyon varsa hastalık oluşumuna neden olmaktadır. Farklı çalışmalarda yaklaşık 45 yakınlık geni saptanmıştır. Bazı poliformizmler kliniğe yansımaktadır; örneğin STAT4'ün tek nükleotid polimorfizmleri ciddi hastalıkla, antiDNA ve antifosfolipid, nefrit ile ilişkilendirilmiştir. STAT4 ve CTLA4 gibi bazı gen polimorfizmleri, birçok otoimmün hastalığa katkıda bulunmaktadır. Bu gen poliformizm/transkripsiyon/epigenetik kombinasyonun tümü iç ve dış çevreye verilen immün yanıtı etkilemektedir. Bu yanıtların çok aşırı, gereğinden uzun olması otoimmün hastalıklarla sonuçlanmaktadır.

Cinsiyetler arası epigenetik farklılık, X kromozomundaki genler, hormonların etkisi ile kadın cinsiyet SLE için yakınlık oluşturmaktadır. Birçok memeli türde dişiler erkekler göre daha yüksek antikör yanıtı oluştururlar. T ve B lenfosit üzerindeki reseptörlere bağlanan östradiol, bu hücrelerin yaşam süresini ve uyarılmasını artırarak uzamış immün yanıtı neden olur.

Birçok çevresel uyarıcı SLE gelişimini etkiler. UV ışınlarına maruziyet hastaların yaklaşık %70'inde SLE'nin alevlenmesine neden olur. Muhtemelen bunu deri hücrelerindeki apoptozu artırarak ve DNA ve hücre içi proteinleri antijenik hale getirerek yapmaktadır. Bazı enfeksiyonlar da self antijenleri tanıyan T ve B hücrelerini içeren normal immün yanıtı indükler. Bu hücreler uygun bir şekilde düzenlenmezlerse otoantikör üretimi olur. Çoğu SLE hastasında ilk belirtiler çıkmadan önce 3 yıl veya daha fazla süre otoantikörler bulunmaktadır. Genetik yakınlık, çevre, cinsiyet ve anormal immün yanıt arasındaki etkileşim otoimmünite ile sonuçlanmaktadır.^[4]

BLYS ve APRIL'in SLE'deki Rolü

B lenfosit stimülatör (BLYS), B lenfosit aktivasyon faktör (BAFF) olarak da bilinmekte olup Tip 2 transmembran proteindir. BLYS proteini; dentritik hücre, T hücreleri, aktif nötrofiller ve monositler gibi birçok hücrede hem membrana bağlı hem de çözünür formda bulunmaktadır. BLYS gen ekspresyonu ve çözünür BLYS

seviyeleri, özellikle INF- γ , IL-10 gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenmektedir.^[5] APRIL ise proliferasyon uyarıcı ligand olarak bilinen bir diğer TNF ailesi üyesi olup Tip 2 transmembran proteindir ve çözünür formda bulunmaktadır.^[6]

BLyS, esas olarak B lenfositler tarafından eksprese edilen 3 reseptöre bağlanır; BAFF reseptör-3 (BR-3, BAFF-3), transmembran aktivatör ve kalsiyum ligand-interaktörü (TACI), B hücre matürasyon antijenidir (BCMA). BR-3'e tek bağlanan ligand BLYS iken, BCMA ve TACI'ye hem BLYS hem de APRIL de bağlanabilmektedir.^[7]

APRIL, BCMA ve TACI'a BLYS'den daha yüksek afinite ile bağlanarak orta düzeyde BLYS benzeri etkiye bulunur ve asıl biyolojik olay hafıza plazma hücreleri üzerinedir.^[8]

BLyS mRNA ilk önce insanda dalak, lenf nodu ve kemik iliğindeki periferik kanda mononükleer hücrelerde keşfedilmiştir.^[9,10] BLYS proteini miyeloid orijinli hücrelerin yüzeyinde de bulunabilmektedir.^[10] İnsan periferik kandan izole edilen hücrelerde (makrofaj, dentritik hücre ve nötrofil) ve miyeloid orijinli hücrelerde BLYS ekspresyonu, *in vitro* G-CSF, INF- γ , Tip 1 INF, CD-40-ligand, lipopolisakkard ve IL-10'a yanıt olarak artmaktadır.^[5,10,11]

Öncü çalışmalarda, APRIL mRNA ekspresyonu kolon, tiroid, lenfoid orijinli kanser hücrelerinde ve tümör hücrelerinde keşfedilmiştir.^[6] APRIL'in, IFN- α , INF- γ , CD-40L'ye^[11] maruz kalan granülosit,^[12] megakaryosit,^[13] eozinofil,^[14] osteoklast^[15] ve dentritik hücre gibi miyeloid kökenli hücreler tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir. APRIL ekspresyonu, kemik iliğinde hematopoez süresince uyarılmaktadır. Kemik iliğindeki immatür miyeloid hücrelerinde APRIL ekspresyonu en fazladır.^[12] BLYS ve APRIL'in ekspresyonu sadece miyeloid orijinli hücreler ile sınırlı değildir; birçok çalışmada deri,^[16] meme,^[17] tonsil^[18] ve barsak epitel hücrelerinde^[19] eksprese edildiği gösterilmiştir.

BLyS ailesi reseptörlerinin ekspresyon paternleri ve seviyeleri, farklı B hücre alt tiplerinde farklılık gösterir. B hücrelerinin gelişimi boyunca, BLYS bağlama kapasitesi BCR ekspresyonu ile eş zamanlı ortaya çıkmaktadır^[20] ve kemik iliğinden salınan CD23+ immatür B hücrelerinde daha fazladır.^[21] BLYS bağlama kapasitesi geçici evreden itibaren artar,^[22-24] en yüksek BR-3 ekspresyonu foliküler ve marginal zon B hücresi alt tiplerindedir.^[21] B hücrelerinin aktivasyonu TACI ve BR3'ün düzenlenmesini sağlar. BCMA, plazmablastlar ve plazma hücreleri tarafından eksprese edilmektedir ve plazma hücrelerinin sağkalımına destek olmaktadır.^[25]

BR3 aracılı BLYS sağkalım sinyalleri ilk defa B hücre farklılaşmasının geçiş evresinde BR3 ekspresyon başlangıcı ile eş zamanlı görülmüştür. Bu farklılaşma evresinde oluşan B hücreleri kemik iliğinden ayrılır, dolaşıma katılır ve dalağa gider. Bu evre, matürasyondan önceki potansiyel otoreaktif B hücrelerinin elendiği son ana kontrol noktasıdır.^[26,27] BR3 aracılı BLYS sinyalizasyonu bu evredeki apoptozu antagonize ederek farklılaşmayı, olgun ve preimmün B hücre kompartmanlarına yönlendirir.^[28,29] Bu hücre topluluklarının sağkalımı için BR3 aracılı BLYS sinyallerinin devamı gerekir.

Primer B hücrelerinin matürasyon ve sağkalımında BLYS-BR3 etkileşiminin önemine ilk olarak BR3 eksik ve BR3 mutant farelerde dikkat çekilmiştir.^[30-32] Bu farelerde periferik B hücre sayıları ciddi bir şekilde azalmış, geçiş ve olgun B hücre alt tiplerinde yaşam süreleri ciddi kısalmıştır.^[21,33,34] BLYS eksik fareler ile yapılan *in vivo* çalışmalarla BR-3 aracılı BLYS'nin, immatür B hücrelerinin matür B hücrelerine farklılaşmasında ve matür B hücrelerinin sağkalımında kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir.^[29,30,32,35] BLYS-BR3 etkileşiminin apoptozu karşı bir önlem veya üstesinden gelmeyi sağladığı düşünülebilir.^[36] BLYS'nin BR3'e bağlanması, B hücrelerinin, apoptozu antagonize eden hücre içi sinyal yollarını tetikleyerek bunların hayatta kalmasını desteklemektedir. Giderek artan kanıtlar, NF- κ b transkripsiyon faktör ailesi üyelerinin bu süreçte santral rol oynadığını ispat etmektedir.^[37-39]

Özetle, BLYS-BR3 bağlanması ve sinyalizasyonu, B hücrelerinin yaşamı ve geçiş kontrol noktasındaki seleksiyonu için önemlidir. Bu geçiş kontrol noktasının zayıflığı, otoreaktif ve polireaktif B hücrelerinin apoptoz ile elenmesi yerine bu hücrelerin yaşamasına neden olmaktadır. Bu durum ispat etmektedir ki; aşırı BLYS normalde geçiş kontrol noktasında ölecek olan otoreaktif klonların kaçmasına ve matürasyonuna izin vermektedir.^[40-43]

BR3'ün aksine B hücrelerinin olgunlaşması ve sağkalımı için TACI ve BCMA gerekli değildir.^[44,45] Bu iki reseptörün eksik olduğu farelerde normal preimmün B hücre alt tiplerinin geliştiği gösterilmiştir.^[46] TACI, Tip 1 ve Tip 2 antijene T hücresinden bağımsız B hücre yanıtında kritik görev üstlenmektedir.

Otoreaktif Ig reseptör sunan gelişmiş B hücreleri 2 kontrol noktasında temizlenmektedir.^[47,48] Birincisi kemik iliği, ikincisi geçiş-B hücrelerinin farklılaşmış olgun foliküler ve marjinal zon B hücrelerine dönüştüğü dalak ve dolaşımdır.^[26,27] Son çalışmalar, anti-DNA gibi humoral otoimmün sendromların karakteristik antikorlarını sunan B hücrelerinin bu kontrol noktalarında kaybolduğunu göstermektedir.^[48]

In vitro çalışmalarda, IL-10 veya TGF-beta varlığında BLYS'nin, matür B hücre yanıtında da rol oynadığı gösterilmiştir.^[11] BLYS, T hücre yanıtında da bir parça rol almaktadır. BAFF-R aracılığı ile BLYS, T hücrelerini suboptimal uyarabilmektedir.^[49] Aşırı BLYS eksprese eden transgenik farelerde, Tip 1 T helper yanıtının arttığı gösterilmiştir.^[50]

APRIL de BLYS gibi, humoral immün yanıtta anahtar rol oynamaktadır. Antijen ile uyarılmış B hücrelerinin yaşamını devam ettirmede ve fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır.^[29,30,32,35] Ancak APRIL eksik fareler, yaban tip fareler ile karşılaştırıldığında immün sistemin gelişiminde önemli farklılıklar göstermemektedir.^[46] *In vitro* ortamda, TGF-beta veya IL-10 varlığında APRIL, naif B hücrelerinin IgA veya IgG'ye immünglobulin sınıf dönüşümünü uyarabilmektedir.^[11] APRIL eksik farelerde IgA serum seviyeleri azalmıştır ve T bağımlı ve Tip 1 T bağımsız antijenlere IgA yanıtı bozulmuştur.^[44,51] APRIL'in, farelerdeki kemik iliğinde uzun ömürlü plazma hücrelerinin sağkalımını desteklediği,^[12] transgenik farelerde yapılan çalışmalarda T hücrelerinin de sağkalımına yardım ettiği ve splenik B hücrelerine antijen sunumunu da uyardığı gösterilmiştir.^[7,52]

SLE patogeneğinde apoptotik partiküllerin temizlenmesinde sorun olduğu bilinmektedir. Apoptotik cisimlerin temizlenmesi 2 olayın önlenmesi açısından önemlidir: Birincisi, makrofajlar tarafından alınan apoptotik partiküllerin intraselüler komponentlere karşı immün reaksiyon gelişmesine yol açmasını neden olacak T ve B lenfositlerine antijen sunulması;^[53] ikincisi de doğal immün hücrelere intraselüler TLR ligandların sunulmasıdır. En sık intraselüler öz antijenler ssDNA, dsDNA, dsRNA, RNP'dir ve her biri TLR'yi aktive eder. Bu da BLYS seviyelerinin yükselmesi ile sonuçlanır.^[54] Doğal immün hücrelere self antijenlerin sunumu ile BLYS seviyelerinin artması spekülasyonlar içinde en uygun olanıdır. Bundan başka, SLE'de IFN- α tamamen disregeledir. IFN- α ve IFN- γ 'nın her ikisinin de BLYS ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir.^[11,55,56]

Dışarıdan BLYS verilen farelerde artmış sayıda antikromatin B hücreleri gözlenmiştir, bu da SLE'li hastalarda yüksek BLYS seviyelerinin anti-DNA üretiminin artmasına katkıda bulunduğunu desteklemektedir.^[57] Farelerde BLYS'nin aşırı ekspresyonu insanlardaki SLE ve IgA nefritine denk olabilecek B hücre aracılı otoimmün hastalıklara sebep olmaktadır. BLYS-transgenik farelerde gözlemlenen lupus benzeri durumlar; ANA ve antidsDNA üretimi, artmış renal Ig kompleks birikimi ve artmış serum IgA, IgG, IgE seviyeleridir.^[58,59] BLYS'nin dışarıdan uygulanması ya da aşırı ekspresyonu B hücre hiperplazisine, SLE ve Sjögren benzeri semptomlara neden

olmaktadır.^[10,60] T hücresi eksik BLYS-transgenik farelerde, fonksiyonel T hücresine sahip BLYS-transgenik farelerdekine eşit SLE benzeri hastalık ortaya çıktığı gösterilmiş olup, bu da BLYS aracılı otoimmün hastalıkların T hücresi aracısız geliştiğini desteklemektedir.^[61]

Hayvan çalışmalarında; APRIL mRNA ve protein ekspresyonunun, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SLE'li farelerde kemik iliğinde arttığı gösterilmiştir.^[62] APRIL aşırı üreten transgenik farelerde B1 B hücreli neoplazi gelişirken, SLE benzeri otoimmün hastalık gelişmemiştir.^[63] Selektif APRIL blokajı, lupusa eğilimli farelerde (NZB/W F1 fareler) hastalığın gelişimini geciktirebilmiştir.^[62]

SLE'li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum BLYS düzeyleri yüksek bulunmuştur.^[64] Bazı çalışmalarda artmış BLYS düzeyleri ile antidsDNA^[64-66] ve antiSm^[67] antikor düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Bir çalışmada antidsDNA ile artmış BAFF düzeyleri ile korelasyon olmaması farklı antidsDNA çalışma yöntemine bağlanmıştır.^[68]

BLISS çalışma grubunun sonuçlarına göre, BLYS ≥ 2 ng/ml seviyelerinin orta ve ciddi lupus alevlenmesi riski için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.^[69] Artmış BLYS düzeylerinin belimumab tedavisine yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. BLYS ≥ 2 ng/ml olan hastalarda tedaviye yanıt parametreleri daha yüksek bulunmuştur.^[70] APRIL-SLE çalışmasının sonuçlarına göre ise hem BLYS hem de APRIL düzeyinin yüksek olduğu alt grupta atatissept tedavisinin etkisi daha fazla bulunmuştur.^[71]

Serum BLYS düzeyi ve SLE hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçlarında farklılıklar gözlenmektedir. Örnek olarak, bazı araştırmacılar SELENA-SLEDAI skoru^[72] ve Meks-SLEDAI skoru^[72] ile serum BLYS düzeyi arasında korelasyon olduğunu bildirirken, diğerleri de SLEDAI ve SLAM ile serum BLYS düzeyi arasında korelasyon olmadığını bildirmektedir.^[64,65,73]

Yapılan birçok çalışmada sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında SLE'li hastalarda serum APRIL düzeyinin arttığı gösterilmiştir.^[74-77] Ancak SLE'li hastalarda antidsDNA pozitifliği ile artmış APRIL düzeyleri arasında zayıf korelasyon bulunurken,^[74] bazı araştırmalarda da ters korelasyon olduğu gösterilmiştir.^[75,76] Serum APRIL düzeyleri ile SLEDAI skoru arasında ters korelasyon gözlemlenirken,^[75,76] BILAG skoru ile anlamlı pozitif ilişki gösterilmiştir.^[77] SLE'li hastalarda serum BLYS ve APRIL düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmazken, mRNA seviyelerinde paralellik bulunmuştur; bu da APRIL ve BLYS'nin farklı şekilde düzenlendiğini göstermektedir.^[75]

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı'nda 2017'de 79 lupuslu hasta ile yaptığımız çalışmada, lupuslu hastalarda serum BLYS ve APRIL düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Hem antidsDNA hem de SLEDAI ile her iki sitokin arasında bir korelasyon gözlenmemiştir. Düşük de olsa serum BLYS ve APRIL düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca renal aktiviteli hastalarda serum BLYS düzeyleri, renal aktivitesi olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. APRIL ile renal aktivite ile bir ilişki gözlenmezken, renal aktivitesi olan hastalarda proteinüri miktarı ile serum APRIL düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon vardır.^[78]

Bütün bu araştırmalar, BLYS'nin ve APRIL'in otoimmün hastalıkların gelişiminde, özellikle de SLE'de belirgin bir şekilde rol aldığını desteklemekte ancak bu biyobelirteçlerin klinikte kullanımı konusunda daha çok prospektif araştırmaya gerek duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Abbas K, Lichtman A. İmmün sisteme giriş. In: Camcioglu Y, Deniz G, editors. Temel immünoloji: İmmün sistemin fonksiyonları ve bozuklukları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2015: 1–23.
2. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. Autoimmunity and autoimmune diseases. In: Isenberg D, Peters J., editors. Immunology. Philadelphia, PA: Saunders; 2013:323–41.
3. Boehm T, Swann JB. Origin and evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Anim Biosci* 2014;2:259–83.
4. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Kasper DL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015:2124–34.
5. Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, et al. Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood* 2001;97:198–204.
6. Hahne M, Kataoka T, Schröter M, et al. APRIL, a new ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates tumor cell growth. *J Exp Med* 1998;188:1185–90.
7. Bossen C, Cachero TG, Tardivel A, et al. TACI, unlike BAFFR, is solely activated by oligomeric BAFF and APRIL to support survival of activated B cells and plasmablasts. *Blood* 2008;111:1004–12.
8. Dillon SR, Gross JA, Ansell SM, Novak AJ. An APRIL to remember: novel TNF ligands as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:235–46.
9. Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* 1999;189:1747–56.
10. Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science* 1999;285(5425):260–3.
11. Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, et al. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLYS and APRIL. *Nat Immunol* 2002;3:822–9.
12. Matthes T, Dunand-Sauthier I, Santiago-Raber ML, et al. Production of the plasma-cell survival factor a proliferation-inducing ligand (APRIL) peaks in myeloid precursor cells from human bone marrow. *Blood* 2011;118:1838–44.
13. Bonci D, Hahne M, Felli N, Peschle C, De Maria R. Potential role of APRIL as autocrine growth factor for megakaryocytopoiesis. *Blood* 2004;104:3169–72.
14. Chu VT, Frohlich A, Steinhauser G, et al. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow. *Nat Immunol* 2011;12:151–9.
15. Moreaux J, Cremer FW, Reme T, et al. The level of TACI gene expression in myeloma cells is associated with a signature of microenvironment dependence versus a plasmablastic signature. *Blood* 2005;106:1021–30.
16. Alexaki VI, Pelekanou V, Notas G, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) activation exerts specific proinflammatory effects in normal human keratinocytes and is preferentially expressed in inflammatory skin pathologies. *Endocrinology* 2012;153:739–49.
17. Pelekanou V, Kampa M, Kafousi M, et al. Expression of TNF-superfamily members BAFF and APRIL in breast cancer: immunohistochemical study in 52 invasive ductal breast carcinomas. *BMC Cancer* 2008;8:76.
18. Huard B, McKee T, Bosshard C, et al. APRIL secreted by neutrophils binds to heparan sulfate proteoglycans to create plasma cell niches in human mucosa. *J Clin Invest* 2008;118:2887–95.
19. Barone F, Patel P, Sanderson JD, Spencer J. Gut-associated lymphoid tissue contains the molecular machinery to support T-cell-dependent and T-cell-independent class switch recombination. *Mucosal Immunol* 2009;2:495–503.
20. Hardy RR, Hayakawa K. B cell development pathways. *Annu Rev Immunol* 2001;19:595–621.
21. Hsu BL, Harless SM, Lindsley RC, Hilbert DM, Cancro MP. Cutting edge: BLYS enables survival of transitional and mature B cells through distinct mediators. *J Immunol* 2002;168:5993–6.
22. Allman DM, Ferguson SE, Lentz VM, Cancro MP. Peripheral B cell maturation. II. Heat-stable antigen(hi) splenic B cells are an immature developmental intermediate in the production of long-lived marrow-derived B cells. *J Immunol* 1993;151:4431–44.
23. Allman D, Lindsley RC, DeMuth W, Rudd K, Shinton SA, Hardy RR. Resolution of three nonproliferative immature splenic B cell subsets reveals multiple selection points during peripheral B cell maturation. *J Immunol* 2001;167:6834–40.
24. Loder F, Mutschler B, Ray RJ, et al. B cell development in the spleen takes place in discrete steps and is determined by the quality of B cell receptor-derived signals. *J Exp Med* 1999;190:75–89.
25. Gorelik L, Gilbride K, Dobles M, Kalled SL, Zandman D, Scott ML. Normal B cell homeostasis requires B cell activation factor production by radiation-resistant cells. *J Exp Med* 2003;198:937–45.
26. Fulcher DA, Basten A. Reduced life span of anergic self-reactive B cells in a double-transgenic model. *J Exp Med* 1994;179:125–34.
27. Fulcher DA, Basten A. Whither the anergic B-cell? *Autoimmunity* 1994;19:135–40.

28. Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Semin Immunol* 2006;18:263–75.
29. Gorelik L, Cutler AH, Thill G, et al. Cutting edge: BAFF regulates CD21/35 and CD23 expression independent of its B cell survival function. *J Immunol* 2004;172:762–6.
30. Thompson JS, Bixler SA, Qian F, et al. BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF. *Science* 2001;293(5537):2108–11.
31. Yan M, Brady JR, Chan B, et al. Identification of a novel receptor for B lymphocyte stimulator that is mutated in a mouse strain with severe B cell deficiency. *Curr Biol* 2001;11:1547–52.
32. Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. *Science* 2001;293(5537):2111–4.
33. Harless SM, Lentz VM, Sah AP, et al. Competition for BLYS-mediated signaling through Bcmd/BR3 regulates peripheral B lymphocyte numbers. *Curr Biol* 2001;11:1986–9.
34. Lentz VM, Hayes CE, Cancro MP. Bcmd decreases the life span of B-2 but not B-1 cells in A/WySnJ mice. *J Immunol* 1998;160:3743–7.
35. Rauch M, Tussiwand R, Bosco N, Rolink AG. Crucial role for BAFF-BAFF-R signaling in the survival and maintenance of mature B cells. *PLoS One* 2009;4:e5456.
36. Amanna IJ, Dingwall JP, Hayes CE. Enforced bcl-xL gene expression restored splenic B lymphocyte development in BAFF-R mutant mice. *J Immunol* 2003;170:4593–600.
37. Bishop GA. The multifaceted roles of TRAFs in the regulation of B-cell function. *Nat Rev Immunol* 2004;4:775–86.
38. Bishop GA, Hostager BS, Brown KD. Mechanisms of TNF receptor-associated factor (TRAF) regulation in B lymphocytes. *J Leukoc Biol* 2002;72:19–23.
39. Ni CZ, Oganessian G, Welsh K, et al. Key molecular contacts promote recognition of the BAFF receptor by TNF receptor-associated factor 3: implications for intracellular signaling regulation. *J Immunol* 2004;173:7394–400.
40. Craxton A, Draves KE, Gruppi A, Clark EA. BAFF regulates B cell survival by downregulating the BH3-only family member Bim via the ERK pathway. *J Exp Med* 2005;202:1363–74.
41. Do RK, Hatada E, Lee H, Tourigny MR, Hilbert D, Chen-Kiang S. Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response. *J Exp Med* 2000;192:953–64.
42. Cyster JG, Hartley SB, Goodnow CC. Competition for follicular niches excludes self-reactive cells from the recirculating B-cell repertoire. *Nature* 1994;371(6496):389–95.
43. Fields ML, Seo SJ, Nish SA, Tsai JH, Caton AJ, Erikson J. The regulation and activation potential of autoreactive B cells. *Immunol Res* 2003;27:219–34.
44. Castigli E, Scott S, Dedeoglu F, et al. Impaired IgA class switching in APRIL-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3903–8.
45. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 2005;37:829–34.
46. Varfolomeev E, Kischkel F, Martin F, et al. APRIL-deficient mice have normal immune system development. *Mol Cell Biol* 2004;24:997–1006.
47. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science* 2003;301(5638):1374–7.
48. Nossal GJ, Pike BL. Evidence for the clonal abortion theory of B-lymphocyte tolerance. *J Exp Med* 1975;141:904–17.
49. Huard B, Schneider P, Mauri D, Tschopp J, French LE. T cell costimulation by the TNF ligand BAFF. *J Immunol* 2001;167:6225–31.
50. Sutherland AP, Ng LG, Fletcher CA, et al. BAFF augments certain Th1-associated inflammatory responses. *J Immunol* 2005;174:5537–44.
51. Xiao Y, Motomura S, Podack ER. APRIL (TNFSF13) regulates collagen-induced arthritis, IL-17 production and Th2 response. *Eur J Immunol* 2008;38:3450–8.
52. Yang M, Hase H, Legarda-Addison D, Varughese L, Seed B, Ting AT. B cell maturation antigen, the receptor for a proliferation-inducing ligand and B cell-activating factor of the TNF family, induces antigen presentation in B cells. *J Immunol* 2005;175:2814–24.
53. Munoz LE, Gaipal US, Franz S, et al. SLE—a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1101–7.
54. Sibilia J. Novel concepts and treatments for autoimmune disease: ten focal points. *Joint Bone Spine* 2004;71:511–7.
55. Crow MK, Kirou KA. Interferon-alpha in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:541–7.
56. Harigai M, Kawamoto M, Hara M, Kubota T, Kamatani N, Miyasaka N. Excessive production of IFN-gamma in patients with systemic lupus erythematosus and its contribution to induction of B lymphocyte stimulator/B cell-activating factor/TNF ligand superfamily-13B. *J Immunol* 2008;181:2211–9.
57. Hondowicz BD, Alexander ST, Quinn WJ 3rd, et al. The role of BLYS/BLYS receptors in anti-chromatin B cell regulation. *Int Immunol* 2007;19:465–75.
58. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med* 1999;190:1697–710.
59. Khare SD, Sarosi I, Xia XZ, et al. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3370–5.
60. Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature* 2000;404(6781):995–9.
61. Groom JR, Fletcher CA, Walters SN, et al. BAFF and MyD88 signals promote a lupuslike disease independent of T cells. *J Exp Med* 2007;204:1959–71.
62. Huard B, Tran NL, Benkhoucha M, Manzin-Lorenzi C, Santiago-Raber ML. Selective APRIL blockade delays systemic lupus erythematosus in mouse. *PLoS One* 2012;7:e31837.
63. Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol* 2009;9:491–502.
64. Zhang J, Roschke V, Baker KP, et al. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;166:6–10.

65. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum* 2003;48:3475–86.
66. Ju S, Zhang D, Wang Y, Ni H, Kong X, Zhong R. Correlation of the expression levels of BLYS and its receptors mRNA in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem* 2006;39:1131–7.
67. McCarthy EM, Lee RZ, Ni Gabhann J, et al. Elevated B lymphocyte stimulator levels are associated with increased damage in an Irish systemic lupus erythematosus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1279–84.
68. Elbirt D, Asher I, Mahlab-Guri K, Bezalel-Rosenberg S, Edelstein V, Sthoeger Z. BLYS levels in sera of patients with systemic lupus erythematosus: clinical and serological correlation. *Isr Med Assoc J* 2014;16:491–6.
69. Khan SA, Nowatzky J, Jimenez-Branda S, et al. Active systemic lupus erythematosus is associated with decreased blood conventional dendritic cells. *Exp Mol Pathol* 2013;95:121–3.
70. Roth DA, Thompson A, Tang Y, Hammer AE, Molta CT, Gordon D. Elevated BLYS levels in patients with systemic lupus erythematosus: associated factors and responses to belimumab. *Lupus* 2016;25:346–54.
71. Gordon C, Wofsy D, Wax S, Li Y, Pena Rossi C, Isenberg D. Post hoc analysis of the phase II/III APRIL-SLE study: association between response to atacicept and serum biomarkers including BLYS and APRIL. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:122–30.
72. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:2453–9.
73. Salazar-Camarena DC, Ortiz-Lazareno PC, Cruz A, et al. Association of BAFF, APRIL serum levels, BAFF-R, TACI and BCMA expression on peripheral B-cell subsets with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25:582–92.
74. Koyama T, Tsukamoto H, Miyagi Y, et al. Raised serum APRIL levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1065–7.
75. Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al. Inverse association between circulating APRIL levels and serological and clinical disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1096–103.
76. Morel J, Roubille C, Planelles L, et al. Serum levels of tumour necrosis factor family members a proliferation-inducing ligand (APRIL) and B lymphocyte stimulator (BLYS) are inversely correlated in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:997–1002.
77. Hegazy M, Darwish H, Darweesh H, El-Shehaby A, Emad Y. Raised serum level of APRIL in patients with systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity indices. *Clin Immunol* 2010;135:118–24.
78. Sarı S, İnanç M. Sistemik lupus eritematozus'lu hastalarda serum APRIL ve BLYS düzeylerinin hastalık aktivitesi ve organ tutulumu ile ilişkisi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul*, 2017.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Bu yazının atf künyesi: Sarı S, İnanç M. Sistemik lupus eritematozus patogeneğinde BLYS (BAFF) ve APRIL. *Ulus Romatol Derg* 2019;11(2):110–116.