

REVIEW / DERLEME

# Transplantasyonda Tolerans Oluşturma Stratejileri ve İmmün Mekanizmalar

## Strategies and Immun Mechanisms for Inducing Tolerance in Transplantation

 Şule Tuygun<sup>1</sup>,  Sevgi Kalkanlı Taş<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmunoloji, İstanbul, Türkiye

Geliş: 23.08.2024, Kabul: 01.06.2025

### Abstract

Organ and tissue transplantation is a life saving procedure for various end stage diseases. However, the recipient can develop a rejection process that attacks and destroys the donated foreign organ or tissue. To reduce this rejection risk, the recipient may need to use lifelong immunosuppressive drugs. The requirement for lifelong immunosuppressive drug usage comes with a series of side effects, such as infection, neoplasm development and organ toxicity. Therefore, minimizing or discontinuing immunosuppressive drugs is the primary goal in transplantation. This goal has been achieved in patients who have developed tolerance to grafts. Immune tolerance or immunological tolerance, is a condition in which the immune system of an organism loses its capacity to mount an immune response against a specific substance or tissue. In this review, we will examine the latest developments in the search for tolerance mechanisms.

**Keywords:** Transplantation, Immune Tolerance, Tolerance Mechanisms

**Corresponding Author:** Şule Tuygun, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmunoloji, İstanbul, Türkiye, E mail: [suletuygun@gmail.com](mailto:suletuygun@gmail.com)

**How to Cite:** Tuygun S, Tas SK, Transplantasyonda tolerans oluşturma stratejileri ve İmmün Mekanizmalar. *Journal of Immunology and Clinical Microbiology* 2025;10(1):23-35

©Copyright 2025 by the "International medical Education Library" The QMEL.org  
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2025 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)  
Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the Journal of Immunology and Clinical Microbiology are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

## Öz

Doku ve organ nakli, çeşitli son evre hastalıklar için hayat kurtaran bir prosedürdür. Ancak, alıcıda bağışlanan yabancı organa veya dokuya saldıran ve yok eden bir reddetme süreci yaratabilir. Bu reddetme riskini azaltmak için alıcı ömür boyu immunosupresif ilaçları kullanmak zorunda kalabilir. Ömür boyu immunosupresif ilaç gereksinimi; enfeksiyon, neoplazma gelişimi, organ toksisitesi gibi bir dizi yan etkiyle birlikte gelir. Bu nedenle immunosupresif ilaçların en aza indirilmesi veya kesilmesi transplantasyonda en önemli hedeftir. Greftlere karşı tolerans geliştirilmiş olan hastalarda bu hedefe ulaşılmıştır. Bağışıklık toleransı veya immünolojik tolerans, bir organizmada bağışıklık sisteminin, belirli bir madde veya dokuya karşı bağışıklık tepkisi oluşturma kapasitesinin kaybolduğu bir durumdur. Bu derlemede, tolerans mekanizmaları arayışındaki en son gelişmeleri gözden geçireceğiz.

**Anahtar Kelimeler:** Transplantasyon, Bağışıklık Toleransı, Tolerans Mekanizmaları

## GİRİŞ

Operasyonel tolerans, “İmmünoşüpresif ilaçların yokluğunda histolojik ret belirtisi olmayan, immün sistemi yeterli bir konakta iyi işleyen bir greft” olarak tanımlanır (1,2).

Allojenik transplantasyon yapılan birçok merkezde transplant hastalarının tam veya kısmi tolerans durumlarını indüklemeye yönelik klinik çalışmalar yürütülmektedir. İmmünoşüpresyon yapan ilaçların devam olarak kullanımına gerek kalmadan iyi bir şekilde fonksiyon gören allogreftin süresiz olarak hayatta kalmasını sağlamak araştırmacıların başlıca hedefidir. Bununla birlikte, nakilden sonra immünoşüpresif tedavinin tamamen kesilmesiyle ortaya çıkan nadir operasyonel tolerans vakaları da bildirilmiştir (3,4).

Transplantasyon toleransını başarmak için iki zorunlu bileşen bulunmaktadır. Bunlar, alloreaktif konvansiyonel T (Tconv) hücrelerinin azaltılması ve alloreaktif regülatör T (Treg) hücrelerinin

düzenlenmesidir. Greft tahribatı ile düzenleme arasındaki denge, Tconv hücrelerinin aktivitesini inhibe etme ve/veya alloantijen-reaktif Treg hücrelerinin göreceli sıklığını veya fonksiyonel aktivitesini artırma stratejileri kullanılarak değiştirilebilir. İlaç tabanlı tedavilerin başarısız olduğu durumlarda, karışık kimerik ve hücresele tolerojenik terapiler denenmektedir (5,6).

## GELİŞME

Greft kaybının nedenleri üç kategoriye ayrılabilir:

- 1- Greft dokularına karşı inflamasyonu indükleyen reaksiyonlar (özellikle iskemi-reperfüzyon hasarı),
- 2- Greft dokularına karşı immün aracılı reaksiyonlar,
- 3- İmmünoşüpresif ilaçların sebep olduğu organ toksisitesi.

Alloantijen tanındığında; doğal ve adaptif (edinsel) bağışıklık sistemleri, kontak bağimli T hücresi sitotoksitesi, yardımcı

T hücreleri 1 (Th1) veya yardımcı T hücreleri 2 (Th2) kökenli sitokinlerle granülosit aktivasyonu, Naturel Killer (NK) hücresi aktivasyonu, alloantikör üretimi ve kompleman aktivasyonu gibi yollar aracılığıyla allogrefti reddetmek için sinerjik olarak yanıt verirler (7).

Bu sebeple transplantasyon toleransını indüklemek için geliştirilecek stratejiler, vücudun bağışıklık düzenleme mekanizmalarını kullanır. Transplantasyon tolerans indüksiyon stratejileri içeren ana başlıklar şunlardır:

- 1) Doğal bağışıklık sisteminin manipülasyonu
- 2) Timik eğitimi
- 3) Lenfodepletif strateji
- 4) Düzenleyici T hücreleri (Tregs)
- 5) Düzenleyici B hücreleri (Bregs)
- 6) Kostimülasyon blokajı
- 7) Kimerizm
- 8) Tolerojenik dendritik hücreler (tolDC'ler)
- 9) T hücre anerji indüksiyonu

Bu derlemede tolerans indüksiyon stratejilerini içeren bu başlıklar doğal bağışıklık ve edinsel bağışıklık olmak üzere sırayla incelenecektir.

## 1. Doğal Bağışıklık Sisteminin Manipülasyonu

Toll-benzeri reseptörler (TLR), iskemi-reperfüzyon (I-R) yaralanmasının bir parçası olarak doğal bağışıklık tepkilerini yönlendirir ve bu ardışık adaptif alloimmün tepkilerin başlamasına neden olur; bu nedenle TLR adaptör protein MyD88 eksikliği, donör antijenine özgü toleransa yol açar. MyD88 eksikliği, toleransı teşvik eden Treg'lerin Tconv hücreleri üzerinde değişen dengeye neden olur. Bu durum reddetme yerine toleransı destekler (8).

## 2. Timik Eğitimi

Timus, kendinden olanı ve kendinden olmayanı ayırma işlevinin merkezi organı olarak hizmet eder. Timositler, pozitif ve negatif seçim süreçlerinden geçerler, bu da yabancı antijenlere geniş bir reaktiviteye sahip an-

cak kendi antijenlerine reaktif olmayan T hücreleriyle sonuçlanır. Timus aynı zamanda, negatif seçilmeyi atlayan T hücre klonlarının oto reaktivitesini inhibe eden Treg hücrelerinin bir alt kümesinin kaynağıdır. Timustaki bu işlevler birçok hayvan modelinde de toleransın indüksiyonu için önemli olduğu gösterilmiştir. Kemik iliği, dendritik hücre (DC) veya solid organ nakillerini takiben timusta uygun donör antijen sunumu, allogreftlere karşı toleransın indüksiyonunu gösterir. Pozitif-negatif seçim ve Treg hücre gelişiminin moleküler mekanizmaları, terapötik bir müdahale için etkin bir şekilde uygulanacaksa tolerans indüksiyonu iyi anlaşılmalıdır (9).

Fonksiyonel tolerans, iki koordine süreçten oluşur: Bunlardan birincisi; olgunlaşma sürecinde, olgunluğa erişmeden önce santral lenfoid organlarda oto reaktif lenfositlerin silinmesi, ikincisi ise; eliminasyondan kaçan oto reaktif lenfositlerin periferide fonksiyonel baskılanmasıdır. Bu iki süreç, santral ve periferik tolerans olarak adlandırılır. Nihai amaç, nakil hastalarında belirli bir dokuya veya organa zarar vermeden donör spesifik alloreaktif lenfositleri geri kalan homeostatik mekanizmalara müdahale etmeden silmektir. Hastalarda tolerans indüksiyonu protokolü tasarlamak için, self-antijenleri tanıma ve yabancı antijenlere karşı reaktiviteyi sürdürme konusundaki mevcut bilgilerin bilinmesi önemlidir (9).

Timusu manipüle etmek, T hücrelerini donör antijenlerine karşı toleransı teşvik edecek şekilde eğitmek potansiyel bir strateji olabilir. Timik eğitim, nakil toleransı için karmaşık bir araştırma alanı olup etkili ve güvenilir sonuçlara ulaşmak hala büyük bir zorluk olarak devam etmektedir. Bununla

birlikte, bu süreci anlama ve manipüle etme, geniş çaplı immünosüpresif ilaçlara ihtiyaç duymadan nakledilen dokulara karşı bağışıklık tepkilerini en aza indirmek için yenilikçi stratejiler geliştirmek için yapılan çalışmalar umut vaat etmektedir.

### 3. Lenfodepletif Strateji

Lenfosit sayısını azaltan veya lenfosit aktivitesini baskılayan bir süreci ifade eder. Alıcıdaki immün sistemi baskılamak veya kontrol etmek amacıyla lenfositlerin azaltılması veya etkinliklerinin kısıtlanması gerekebilir.

Lenfodepleksyon, "indüksiyon terapisi" olarak bir organ nakli sırasında alloreaktif Tconv hücrelerinin prekürsör sıklığını ele alma ve akut allograft reddini önleme konusunda etkili bir stratejidir. Bununla birlikte, post-deleksyonel hücre repopülasyonu sırasında devam eden idame ilaç tedavisi retten kaynaklanan T hafıza hücrelerinin ve alloantikörlerin oluşumlarının tetiklenmesini önlemek için gerekmektedir (10).

### 4. Düzenleyici T Hücreleri (Tregs)

Treg hücreleri, periferik toleransa aracılık eden T hücrelerinin kritik bir alt kümesidir. İki tür Treg bulunmaktadır. Bunlar; timüste gelişen doğal Tregler (nTregs) ve periferide naif CD4(+) T hücrelerinden türeyen indüklenmiş Treglerdir (iTregs). Tregler, potansiyel olarak otoimmün T hücrelerinin periferik devamlılığı için kritik öneme sahip olmalarına rağmen, etkili antitümör yanıtlarının engellenmesine sebep olabilirler. Tregler, bağışıklık yanıtını baskılamak için çeşitli mekanizmalar kullanır (11).

Bağışıklık toleransı için kritik olan Treg hücrelerinin popülasyonunu genişletmek, bağışıklık regülasyonu durumunu teşvik

edebilir ve immünosüpresif ilaç ihtiyacını azaltabilir. Tregs'in immün düzenleyici özelliklerini kullanmak, nakil toleransını indüklemek için stratejiler geliştirmede aktif bir araştırma alanıdır. Treg hücrelerinin kontrollü genişlemesi veya indüksiyonu aracılığıyla bağışıklık tepkisini dengeleme, immünosüpresif ilaçlara olan bağımlılığı azaltmak ve organ nakillerinin uzun vadeli başarısını artırmak için umut verici bir yol sunar.

Treglerin çeşitli hastalıklardaki rolleri ile nTreg ve iTreg gelişimi ve baskılama için kullandıkları mekanizmalar aşağıdaki gibidir;

#### 4.1 Doğal Tregs (nTregs)

Doğal veya timik Tregs (nTregs) olarak bilinen Treg'ler, T hücrelerinin normal olgunlaşma süreci sırasında timusta gelişir ve periferik dokulara yayılarak efektör hücrelerin aktivasyonunu bastırabilirler. Bu Treg'ler Hücre yüzeyinde CD4+ CD25+ FoxP3+ reseptörleri taşırlar ve büyük miktarda interlekin-10 (IL-10) üretirler (11). Bunlar, self antijenleri tanırırlar. Potansiyel olarak zararlı bağışıklık tepkilerini baskılayarak bağışıklık toleransını sürdürmeye yardımcı olurlar. Nakil bağlamında ise bu Treg'ler reddin önlenmesine katkıda bulunabilirler.

Doğal CD4+, CD25+, Foxp3+ düzenleyici veya baskılayıcı Treg hücreleri, baskılayıcı CD4+ T hücrelerinin en çok çalışılan alt grubudur. Bu hücreler, immün tolerans kontrolü, allojenik greft reddi ve alerjide rol alırlar. Aynı zamanda enfeksiyonlar ve tümöral olgularda etkileyici işlevlerin inhibisyonunda önemli rolleri vardır. Hayvan deneyi çalışmalarında normal kemirgen-

lerden Treg hücrelerinin çıkarılması otoreaktif immün hücrelerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını aktif olarak baskılamaları nedeniyle çeşitli otoimmün hastalıkların gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (11).

#### 4.2 İndüklenmiş Treg'ler (iTregs)

Tolerans ayrıca periferik mekanizmalar yoluyla da sağlanabilir. Birçok çalışma, T hücre reseptörünün (TCR) antijenle bağlanması ve dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) varlığında Foxp3'ün CD4+Foxp3- T hücrelerinde de indükleyebileceğini göstermiştir; böylece iTreg'ler oluşturulmuştur. iTreg'lerin, artmış miktarlarda IL-10 ve TGF- $\beta$  ürettikleri ve hem temas bağımlı hem de bağımsız yollarla T hücre çoğalmasını baskılayabildikleri gösterilmiştir (12).

#### 4.3 Antijen-Spesifik Baskı

Treg hücreleri, baskılayıcı etkilerini antijen-spesifik bir şekilde uygular. Treg'ler, nakledilen dokularla ilgili belirli antijenleri tanır, bu da onlara bu antijenlere karşı bağışıklık tepkilerini seçici bir şekilde baskılamalarını sağlar, ancak tehdit olmayan diğer antijenlere karşı tepkisizliklerini korurlar.

Çeşitli Treg'ler tarafından immün efektör hücrelerin baskılanması, periferik toleransta ana mekanizmadır. Daha önce uyarılmış bir immün yanıtın antijene özgü baskılanması, immünoterapi için büyük bir zorluktur. Ayrıca, mevcut otoimmün veya diğer immün yanıtların kontrolü için antijen sunan hücreler (APC) tarafından antijen sunumunun düzenlenmesinin ana belirleyicilerini anlamak da önemlidir (13).

Treg hücreleri aracılığıyla sağlanan toleransta, CD4+ Foxp3+ Treg hücreleri timusta T hücre gelişimi sırasında ayrı bir

hücre soyundan türeyen timik veya nTreg hücreleri ile uzmanlaşmış ekstra-timik nişlerde Tconv hücrelerinden farklılaşan periferik veya iTreg hücrelerini içerir. Self-antijenlerin immünolojik olarak tanınmasına nTreg hücreleri yatkınken; iTreg hücreleri, Tconv hücrelerinden türetildiklerinden kendine özgü olmayan antijenlerin tanınmasına yatkındırlar. Bu iki alt tip, periferik toleransın sağlanmasında birbirini tamamlayıcı rol oynarlar (14).

Antijen spesifik Treg'lerin tolerans oluşturmada kullandıkları mekanizmalar:

- 1) Treg'ler antijen tanınmasıyla aktive olduklarında; antijen sunan hücrelerde CD80/86 ekspresyonunu CTLA-4 aracılığıyla baskılayarak yanıt veren T hücreleri için ortak uyarı moleküllerinin mevcudiyetini azaltırlar. CD80/86'nın aktive edici kostimulatör CD28 ilgisi, süpresif etkili CTLA-4'e göre çok daha az olduğundan, hücre aktivasyonu yerine süpresyona uğrar. CD80'in baskılanmasıyla CD80'e bağlı Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1'i (PD-L1) ayrılır ve Programlanmış Hücre Ölümü-1 (PD-1) eksprese eden efektör T hücreleriyle etkileşime giren serbest PD-L1'i artar.
- 2) Treg'ler, yüksek afiniteli IL-2 reseptörlerinin ekspresyonu yoluyla çevredeki IL-2'yi emerler ve yanıt veren T hücrelerinden IL-2'yi mahrum bırakırlar. Böylece efektör T hücrelerini apoptoza teşvik ederek onların inhibisyonlarına yol açarlar.
- 3) Treg'ler IL-10, TGF- $\beta$  ve IL-35 gibi immünosüpresif sitokinler salgılar ve CD39/CD73 aracılığıyla adenosin üretimini katalizlerler. Bu çözünür faktörler,

APC'lerin aktivasyonunu/olgunlaşmasını ve yanıt veren T hücrelerinin aktivasyonunu engelleyebilirler.

- 4) Treg'lerin APC'lerin CD80/86 ekspresyonunu baskıladığı durumda, yüksek afiniteli TCR'lere sahip Tconv'ler apoptoz ile ölür, orta afiniteli TCR'lere sahip olanlar anergiye yönlendirilir ve düşük afiniteli TCR'lere sahip olanlar naif Tconv'ler olarak hareketsiz kalırlar (15).
- 5) Treg hücreleri efektör T hücrelerinin apoptozuna neden olabilecek granzyme B salgılayabilmektedirler.
- 6) Ayrıca, Treg hücrelerinin, efektör T hücrelerinin inhibisyonu için hücreler arası bağlantılar (gap junctions) aracılığıyla T hücrelerine aktarılabilen yüksek lokal Siklik Adenozin Monofosfat (cAMP) seviyeleri ürettiği de gösterilmiştir (16).

#### 4.4 Homeostazın Korunması

Tregs'ler, aşırı veya uygun olmayan bağışıklık tepkilerini önleyerek bağışıklık sistemi homeostazına katkıda bulunur. Nakilde, nakledilen organ veya dokunun reddine neden olabilecek bağışıklık reaksiyonlarını baskılayarak toleransın sürdürülmesine yardımcı olurlar.

Genel olarak, insan T hücreleri antijen sunumundan sonra CD25 ve Foxp3 eksprese eder ve hücre aktivasyonu gerçekleşir. Buna karşılık, Treg hücreleri timustan göç ederken bu aktivasyon reseptörlerini yüksek düzeyde eksprese eder ve periferik bölgede sürekli proliferasyonu sürdürürler. Homeostazdaki bu ayırt edici özellik, Treg hücrelerinin küçük çevresel değişikliklere duyarlı bir şekilde yanıt vermesini sağlayarak gerekli ve yeterli immün baskıyı uygular (17).

Ayrıca, DC'lerin, ortak uyarıcı ve humoral faktörlerin de Treg homeostazında önemli rolleri vardır ve bu mekanizmaların farklı Treg popülasyonlarının homeostazını sürdürmesindeki katkıları vardır (18).

#### 4.5 Terapötik Infüzyon

Treg hücreleri hastadan izole edilebilir, genişletilebilir ve ardından hastaya geri infüze edilebilir. Bu terapötik yaklaşım, Treg popülasyon miktarını ve baskılayıcı işlevlerini artırmayı amaçlar, böylece nakil toleransının oluşumunu teşvik eder.

Treg'ler, donörden, alıcıdan hatta üçüncü taraflardan (raf ürünü) izole edilebilir. Bu izolasyon alanları periferik kan mononükleer hücreler (PBMC'ler), göbek kordonu kanı (UCB) ve pediatrik timustur. İn vivo ve ex vivo genişletilmiş poliklonal Treg'lerden in vitro uyarılmış antijen özgül ve genetik olarak modifiye edilmiş Treg'lere kadar uzanan ön klinik çalışmalar, immünosüpresyon tedavisinin en aza indirgenmesi bağlamında uzun vadeli greft sağkalımının iyileştirilmesi için umut verici sonuçlar sağlamıştır. Şu anda insan deneylerinde etkinlik ve güvenlik açısından değerlendirilen çeşitli Treg tabanlı tedavi yaklaşımları bulunmaktadır (19).

Transplantasyonda benimsenen Treg hücresi etkinliğinin klinik olarak doğrulanması zorlu bir süreçtir. Ancak, infüzyonla Treg uygulaması, organ naklinde regülatuar immün hücre tedavisini test etmede öncü konumdadır. Memeli modellerde, Treg'lerin patojenik T hücrelere oranını arttırmanın T hücresi toleransını sağlayacağını ve immünosüpresif ilaç tedavisine olan bağımlılığı azaltacağını desteklemiştir (20).

Otoimmün karaciğer hastalıklarında, infüze edilen Treg'lerin neredeyse dörtte biri kara-

ciğere yönelir ve doku hasarına neden olan efektör T hücrelerini baskılar. Dolayısıyla, Treg'ler erken dönem otoimmün karaciğer hastalıkları için potansiyel olarak iyileştirici bir immün hücre tedavisidir (21) .

### 5. Düzenleyici B Hücreleri (Bregs)

B hücrelerinin immünolojik toleransta düzenleyici bir rol oynadığı bilinmektedir. Ancak Treg'lerin aksine, B regülatör hücreleri (Breg) tanımlamak için doğrulanmış moleküler veya fenotipik belirteçler bulunmamaktadır; bu nedenle şu anda IL-10 üretimine dayalı olarak fonksiyonel olarak tanımlanmaktadırlar (22). Özellikle B hücre alt grubundan, transisyonel B hücrelerinin rolü önemlidir ve artan IL-10 üretimlerine dayalı olarak düzenleyici bir B hücre popülasyonunu temsil ederler. Aynı zamanda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında B hücre alt grupları arasında, inhibe edici sitokinler (IL-10 ve TGF $\beta$ ) arasında fark bulunmadığı görülmüştür (23). Öte yandan, B hücreleri, donör özgü alloantikorlara bağlı kronik ret ve uzun vadeli greft başarısızlıklarında rol oynamaktadırlar (24–27). Geleneksel immünoterapiyi B hücrelerini azaltan antikorlar kullanarak uzun vadeli allogreft kabulü elde etmek mümkündür (28). B hücrelerinin hayatta kalması, çoğalması ve olgunlaşmasıyla ilgili bir rol oynayan B hücre aktivasyon faktörü (BAFF), artan Panel Reaktif Antikorlar (PRAs), Donör Spesifik Antikorlar (DSA), B hücre repopülasyonu ve C4d+ renal allogreft reddi ile ilişkilendirilmiştir (29–31). İnsan rekombinant mAb Belimumab'ın kullanımıyla BAFF'ın bloke edilmesi, fare modellerinde toleransın desteklendiğini göstermiştir. Etki yolları ise aşağıdaki gibidir:

1. Foliküler ve alloreaktif B hücrelerini azaltma

2. İmmatür/transisyonel B hücre fenotipini teşvik etme

3. Alloantikör yanıtını iptal etme

4. Düzenleyici sitokin ortamını sürdürme (32,33)

### 6. Kostimülasyon Blokajı

Alloreaktif T hücre aktivasyonu için sinyal-1 ve sinyal-2 gereklidir (34). Sinyallerle aktivasyon yolları aktif hale gelir. Kostimülasyonun bloke edilmesi etkili bir şekilde T hücre aktivasyonunu ve allogreft reddini önler. Böylelikle T hücreleri anerjik hale gelir ve İndüklenebilir Kostimülatör (ICOS) ekspres eder. Böylelikle düzenleyici bir rol oynarlar. CD28:B7 (CD80/86) ve CD40:CD40L'nin kostimülasyon sinyalleri kostimülasyon blokajı için en önemlileridir. CTLA-4, B7'ye bağlanarak T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Aynı zamanda bu bağlanma, CTLA-4 düzenleyici CD4+ hücrelerde immünosüpresif faktör olan indoleamine 2,3-dioxygenase'yi (IDO) indükler. Kostimülasyon blokajında CD28:B7 (CD80/86) sinyal yolağında etkili ajanlar olan Abatacept ve Belatacept kullanılmaktadırlar ve bunlar CTLA-4 ve IgG1'in birleşim proteinlerinden oluşan füzyon proteinleridir. Alloreaktif T hücre tepkilerini güçlü bir şekilde inhibe ederler. Belatacept, Abatacept'e kıyasla daha etkilidir (35). Ancak, belatacept ile tedavi edilen hastalarda lenfoproliferatif bozukluklara, kalsinörin blokerlerinden daha fazla rastlandığı görülmüştür (36–38).

### 7. Kimerizm

Bu yaklaşım, sürekli immünosüpresyon gerektirmeyen dengeli bir bağışıklık sistemi oluşturmayı amaçlar.

Kimerizm tabanlı yaklaşımlar farklı donör kökenli hücrelerin alıcı hücrelerle

aynı organizmada bir arada var olabilme konseptidir. Kimerizm, “Karışık” veya “mikrokimerizm” ve “tam” veya “makrokimerizm” olarak ayrılabilir. Karışık kimerizm (mikrokimerizm); alıcı kemik iliğinde hem donör hem de alıcı hücre hatlarının bir arada bulunması olarak tanımlanır. Tam kimerizm (makrokimerizm); alıcı hematopoetik hatlarının tamamen ortadan kaldırılmasını ve alıcı kemik iliğinin %100 donör hücreleri ile doldurulmasını ifade eder (39). Ana hedef, alıcıya saldırabilecek ve Graft Versus Host Hastalığına (GVHD) neden olabilecek donör hücrelerinin ortadan kaldırılması, aynı zamanda enfeksiyonlara karşı savunma yapabilen alıcının bağışıklık popülasyonlarını koruma ihtiyacıdır. Mikrokimerizm alıcının T hücrelerinin kısmi radyasyonu ile alıcının kemik iliğinin donör ve alıcı hematopoetik hücrelerinin gelişmesine ve donör dokusuna toleransın indüklenmesine izin verildiğinde gerçekleştirilebilir ve de tam miyeloablasyon gerekli olmadan gerçekleştirilebilir (40–42).

## 8. Tolerogenik Dendritik Hücreler (tolD-C'ler)

Dendritik hücreleri immunojenik olmaktan çok tolerogenik olacak şekilde değiştirmek, bağışıklık toleransını teşvik edebilir. Böylece, tolerogenik DC'ler (tolDC'ler), antijenleri bağışıklık tepkisi yerine tolerans indükleyecek şekilde sunar.

DC'ler, memelilerin bağışıklık sisteminde savunmanın ilk basamağında görev alan ve antijen sunan immunojenik veya tolerogenik doğal hücrelerdir. Bunlar antijenleri yakalayıp, işleyip T hücrelerine sunabilirler. Patojen ya da tümör hücresi gibi yabancı hücrelere karşı immün yanıtı başlatırlar. Dendritik hücrelerin son zamanlarda immün toleran-

sın düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları gözlenmiştir. Yeni çalışmalarda verilere göre DC'lerin allo- veya oto-antijenlerin toleransının indüklenmesinde ve hatta korunmasında da yer aldıkları bildirilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda DC'lerin, immünosüpresif tedavi yokluğunda gerçekleştirilen organ nakli sonrasında Majör Histokompatibilite Kompleks (MHC) engeline rağmen sağkalım süresini uzattığı tespit edilmiştir. DC alt gruplarından tolDC'lerin terapötik uygulama potansiyeline sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (43).

Çeşitli mekanizmalarla dendritik hücreler tolerogenik olarak işlev görürler:

DC'lerin T hücrelerini etkili bir şekilde uyarak immün yanıtlara yol açması, DC'lerin özel patern tanıma reseptörleri aracılığıyla proinflamatuvar çevreden ek sinyaller almayı gerektirir; bunlar TLR'ler aracılığıyla uygun DC'ler (mDC'ler) tarafından algılanabilir. Buna karşılık, proinflamatuvar uyarıcıların yokluğunda T hücrelerinin uyarılmasının eksikliği, DC'lerin başlangıçta durağan durum koşullarında potansiyel olarak tolerogenik olgunlaşmamış yan ürünler olarak ortaya çıkmalarına yol açar (olgunlaşmamış DC'ler; iDC'ler). Apoptotik hücreler tarafından indüklenen yarı-toleranslı DC'ler, özel bir sitokin çevresi (örneğin IL-10 ve TGF- $\beta$ ) veya farmakolojik ajanlar tarafından da tolerogenik özellikler gösterebilir. Vücuttaki tolD-C'ler, merkezi ve periferik toleransta önemli rol oynarlar, bu da devam eden immün yanıtların çözülmesine ve otoimmüniteye karşı korunmaya destek olur. DC'ler, merkezi toleransın kazanılması sırasında timusta oto reaktif T hücrelerinin negatif seçilimi ve Treg hücrelerinin oluşturulması yoluyla immün toleransı teşvik ederler. Ayrıca çeşitli meka-



nizmalarla, periferde efektör T hücrelerinin farklılaşmasını sınırlar ve Treg'lerin oluşmasını teşvik ederler. Tolerogenik DC'ler, immünomodulator molekülleri eksprese eder ve IL-10, TGF- $\beta$ , IL-35 ve IDO gibi immüno-süpresif faktörler üretirler, bu da T hücresi anejisi ve apoptozunu ve Treg'lerin indüksiyonunu sağlar (44).

Anerji; CD80/CD86'nın bağlanmasından kaynaklanan kostimulatuar sinyallerin olmaması durumunda antijeni tanıyan T hücrelerinde indüklenir. Sonuç olarak, IL-2 üretimi engellenir ve T hücreleri aynı antijene yanıt veremezler (44).

Ayrıca anejji, PD-1 reseptörü ve sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) gibi koinhibitor sinyaller tarafından da oluşabilir. PD-1, DC'ler üzerindeki PD-L1 ve PD-L2'ye bağlanırken, CTLA-4 ise DC'ler üzerindeki CD80/CD86 ile etkileşime girerek anejjiye sebep olur (44).

TolDC popülasyonu, olgunlaşmamış DC'ler yani iDC'ler ve indüklenabilir olarak aktivasyonla karşı karşıya kalan DC'ler (yarı-olgun) olmak üzere iki gruba ayrılır (44) .

iDC'lerin temel özelliği, sürekli olarak durağan durumda gerçekleşen yabancı antijenler ve apoptotik hücreler de dahil olmak üzere endositoz ve fagositoz kapasiteleridir. Olgunlaşmayı sağlayan uyarıcılarının eksikliği nedeniyle DC'lerin olgunlaşmamış bir halde tutulması, T hücre silinmesi, anejji ve düzenleyici bir fenotipe doğru polarizasyon yolu toleransa yol açar (44).

Tolerogenik DC'ler, CD80/CD86, ICOS-L, ILT3 ve ILT4 gibi birkaç yüzey molekülü aracılığıyla Treg oluşturabilirler. DC'lerin, MHC sınıf II antijenini CD80/CD86 ve ICOS-L gibi ek kostimulatuar sinyaller olmaksızın PD-L1/2 ve

ILT3/4 gibi bir koinhibitor sinyal ile birlikte sunarak toleransı indükleyebileceği bilinmektedir. Ayrıca, CTLA-4 tarafından CD80/CD86'nın bağlanması Treg diferansiyasyonunu teşvik ederken, CD80/CD86'nın CD28 tarafından yetersiz bağlanması tolerans indüksiyonuna yol açar. DC'ler tarafından eksprese edilen ICOS-L, T hücrelerindeki reseptörüne bağlanır ve Treg'lerin homeostazını sürdürülmesine katkı sağlarlar (44).

## 9. T Hücre Anejji İndüksiyonu

T hücresi anejjisinin, T hücresi toleransının korunmasında oynadığı rol tam olarak açık olmasa da, otoimmün hastalıkların önlenmesinde, aşı reddinin önlenmesinde ve tümörlerin bağışıklık tahribatından kaçma yeteneğini kolaylaştırmada rol oynayabileceği gösterilmiştir (45). T hücre anejjisinde rol oynayan birçok mekanizma ortaya konmuştur. Bunlar:

1) Anejji, T hücrelerinde, TCR sinyalinin ve IL-2 ekspresyonunun aktif baskılanması ile ortaya çıkan, uzun süreli tepki vermeme durumudur. Anejjinin çeşitli biçimleri tanımlanmış ve son birkaç yılda artan sayıda "anejji faktör" gün ışığına çıkarılmıştır. Yakın zamanda mTOR, diğer ilgili metabolik sensörler ve düzenleyicilerin rolünün ortaya konulmasıyla anejjiyi indükleyen sinyallere ilişkin görüşümüzü genişletmemiz gerektiğinin önemi artmıştır (45).

2) T hücresi klonal anejjisinin, CD28 ligasyonunun aracılık ettiği ikinci bir kostimulator sinyalin yokluğunda, sinyal 1 olarak adlandırılan antijene spesifik reseptörü yoluyla T hücresi aktivasyonunun sonucu olarak tanımlanmıştır. Öte yandan, yalnızca sinyal 1'i içeren T hücresi aktivasyonu, yetersiz IL-2 transkripsiyonuna ve Kalsinörin (CaN)/

NFAT yolağının aktive edilmemesi sonucu T hücre anejisi gerçekleşir (46).

3) T hücre klonal anejisinin belirgin özelliklerinden biri, tekrar tetiklenme durumunda, rasMAP-kinaz yolaklarının aktivasyonunda bir engel oluşturmastır. Bu durumun en dikkat çekici yönlerinden biri de uzun ömürlü olmasıdır. Yani, ilk uyarıdan bir hafta ila 10 gün sonra, tekrar tetiklenme durumunda, anejik T hücreleri normal  $Ca^{++}$  ve NF-KB aracılı sinyalizasyona sahip olmalarına rağmen azalmış ERK fosforilasyonu sergilerler ve anejik olmaya devam ederler (45).

4) Baskın negatif baskılama da, anejiyi uygulamanın bir yolu olarak önerilmiştir; Anejiden kaynaklanan bir baskılayıcının, anejik T hücreleri ile ölümsüzleştirilmiş bir T hücre hattı olan Jurkat hücreleri arasında heterokaryonlar oluşturularak, anejik hücrelerden elde edilen bir baskılayıcının Jurkat kaynaklı IL-2 üretimini inhibe edebileceği gösterilmiştir (45).

5) Anejik T hücreleri, indüklenebilir Treg hücrelerinin bir havuzunu oluşturabilir. Anejisi ile Treg hücreleri arasındaki kesin bağlantı hala biraz tartışmalı olmasına rağmen, hem in vitro hem de in vivo ortamlarda oluşturulan Treg hücrelerinin anejik olduğu gösterilmiştir. Treg hücrelerinin antijene yanıt olarak proliferasyon yeteneğine sahip olduğu modellerde bile, bu hücrelerin fonksiyonel olarak anejik olduğu ortaya konmuştur. IL-2 ve IFN- $\gamma$  üretememeleri bunun göstergesidir. Bu nedenle, T hücresi kostimülasyon eksikliğinde antijenle karşılaştığında veya IL-10 ve TGF- $\beta$  varlığında yalnızca anejik hale gelmekle kalmayabilir, indüklenebilir Treg hücresi haline de gelebilir (45).

Anejinin oynadığı kesin rol ne olursa olsun,

in vivo anejisi modelleri, potansiyel farmakolojik hedefler açısından önemli kavramlar sunmaktadır. Otoimmünite ve nakil durumunda amaç T hücresi aktivasyonunu inhibe etmek ve aynı zamanda TCR tarafından indüklenen tolerans indüksiyonuna izin vermektedir (45).

### SONUÇ

Doku ve organ nakli, son evre hastalıklar için hayat kurtarıcı bir çözüm sunarken, bu süreçte bağışıklık sisteminin verdiği tepkiler nedeniyle birçok zorlukla karşılaşmaktadır. Bağışıklık sistemi, yabancı dokuya karşı tepki göstererek grefti reddedebilir ve bu da hastaların yaşam boyu immünosüpresif ilaç kullanmasını gerektirebilir.

Bu derleme, bağışıklık toleransı mekanizmalarına odaklanarak, tolerans indüksiyon stratejilerindeki gelişmeleri kapsamlı bir şekilde ele almıştır. Graft toleransını artırmayı amaçlayan doğal bağışıklık sisteminin manipülasyonu, timik eğitim, lenfodepletif strateji, düzenleyici T ve B hücreleri, kostimülasyon blokajı, kimerizm, tolerojenik dendritik hücreler ve T hücre anejisi gibi birçok farklı yaklaşım incelenmiştir.

Özellikle düzenleyici T hücreleri (Tregs) ve tolerojenik dendritik hücrelerin (tolD-C'ler) immünolojik toleransın sağlanmasında önemli roller oynadığı ve bu hücrelerin klinik uygulamalarda potansiyel tedavi seçenekleri sunduğu görülmektedir. Ayrıca, T hücre anejisi gibi mekanizmalar da immün yanıtın kontrolünde önemli bir rol oynayabilir.

Tüm bu stratejiler, immünosüpresif ilaçlara olan bağımlılığı azaltma ve organ nakli sonrası uzun vadeli başarı oranlarını artırma potansiyeline sahiptir. Gelecekteki araştır-

malar, bu stratejilerin klinik uygulamalara entegrasyonu ve hastalar üzerindeki etkilerini daha da derinleştirmeye yönelik olacaktır. Organ nakli alanında bu tür gelişmeler, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve nakil sonrası komplikasyonları en aza indirmek adına büyük bir umut vaat etmektedir.

## BİLDİRİMLER

### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bildirilmemiştir.

### Finansal Destek

Bu çalışmada maddi destek alınmamıştır.

### Yazar Katkıları

Çalışma konsepti/tasarımı: ST, SKT, Veri toplama: ST, SKT Veri analizi ve yorumlama: ST, SKT, Yazı taslağı: ST, SKT, İçeriğin eleştirisel incelenmesi: ST, SKT Son onay ve sorumluluk: ST, SKT

## KAYNAKLAR

- Orlando G, Hematti P, Stratta RJ, Burke GW, Cocco P Di, Pisani F, et al. Clinical Operational Tolerance After Renal Transplantation. *Ann Surg*. 2010 Dec;252(6):915–28.
- Ashton-Chess J, Giral M, Brouard S, Souillou JP. Spontaneous Operational Tolerance After Immunosuppressive Drug Withdrawal in Clinical Renal Allograft Transplantation. *Transplantation*. 2007 Nov 27;84(10):1215–9.
- Brent L. The discovery of immunologic tolerance. *Hum Immunol*. 1997 Feb;52(2):75–81.
- Owen RD. Immunogenetic Consequences of Vascular Anastomoses Between Bovine Twins. *Science* (1979). 1945 Oct 19;102(2651):400–1.
- Feng G, Wood KJ, Bushell A. Interferon- $\gamma$  Conditioning Ex Vivo Generates CD25+CD62L+Foxp3+ Regulatory T Cells That Prevent Allograft Rejection: Potential Avenues for Cellular Therapy. *Transplantation*. 2008 Aug 27;86(4):578–89.
- Francis RS, Feng G, Tha-In T, Lyons IS, Wood KJ, Bushell A. Induction of transplantation tolerance converts potential effector T cells into graft-protective regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2011 Mar 17;41(3):726–38.
- Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP. Alloreognition and the alloresponse: clinical implications. *Tissue Antigens*. 2007 Jun 23;69(6):545–56.
- Salisbury EM, Game DS, Lechler RI. Transplantation tolerance. *Pediatric Nephrology*. 2014 Dec 10;29(12):2263–72.
- Griesemer AD, Sorenson EC, Hardy MA. The Role of the Thymus in Tolerance. *Transplantation*. 2010 Sep 15;90(5):465–74.
- Page E, Kwun J, Oh B, Knechtle S. Lymphodepletional Strategies in Transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Jul 1;3(7):a015511–a015511.
- Lourenço E V., La Cava A. Natural regulatory T cells in autoimmunity. *Autoimmunity*. 2011 Feb 23;44(1):33–42.
- Hoffman BE, Martino AT, Sack BK, Cao O, Liao G, Terhorst C, et al. Nonredundant Roles of IL-10 and TGF- $\beta$  in Suppression of Immune Responses to Hepatic AAV-Factor IX Gene Transfer. *Molecular Therapy*. 2011 Jul;19(7):1263–72.
- Martin E, O’Sullivan B, Low P, Thomas R. Antigen-Specific Suppression of a Primed Immune Response by Dendritic Cells Mediated by Regulatory T Cells Secreting Interleukin-10. *Immunity*. 2003 Jan;18(1):155–67.
- Abdel-Gadir A, Massoud AH, Chatila TA. Antigen-specific Treg cells in immunological tolerance: implications for allergic diseases. *F1000Res*. 2018 Jan 10;7:38.
- Sakaguchi S, Kawakami R, Mikami N. Treg-based immunotherapy for antigen-specific immune suppression and stable tolerance induction: a perspective. *Immunotherapy Advances*. 2023 Jan 1;3(1).
- Chruscinski A, Sadozai H, Rojas-Luengas V, Bartczak A, Khattar R, Selzner N, et al. Role of Regulatory T Cells (Treg) and the Treg Effector Molecule Fibrinogen-like Protein 2 in Alloimmunity and Autoimmunity. *Rambam Maimonides Med J*. 2015 Jul 30;6(3):e0024.

17. Ikegawa S, Matsuoka K ichi. Harnessing Treg Homeostasis to Optimize Posttransplant Immunity: Current Concepts and Future Perspectives. *Front Immunol.* 2021 Aug 30;12.
18. Shevyrev D, Tereshchenko V. Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis. *Front Immunol.* 2020 Jan 14;10.
19. Steiner R, Pilat N. The potential for Treg-enhancing therapies in transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2023 Mar 16;211(2):122–37.
20. Sasaki K, Kubo M, Wang Y chao, Lu L, Vujević V, Wood-Trageser MA, et al. Multiple infusions of ex vivo-expanded regulatory T cells promote CD163+ myeloid cells and kidney allograft survival in non-lymphodepleted non-human primates. *Kidney Int.* 2024 Jan;105(1):84–98.
21. Oo YH, Ackrill S, Cole R, Jenkins L, Anderson P, Jeffery HC, et al. Liver homing of clinical grade Tregs after therapeutic infusion in patients with autoimmune hepatitis. *JHEP Reports.* 2019 Oct;1(4):286–96.
22. Redfield RR, Rodriguez E, Parsons R, Vivek K, Mustafa MM, Noorchashm H, et al. Essential role for B cells in transplantation tolerance. *Curr Opin Immunol.* 2011 Oct;23(5):685–91.
23. Newell KA, Asare A, Kirk AD, Gisler TD, Bourcier K, Suthanthiran M, et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *Journal of Clinical Investigation.* 2010 Jun 1;120(6):1836–47.
24. Eng HS, Bennett G, Tsiopelas E, Lake M, Humphreys I, Chang SH, et al. Anti-HLA Donor-Specific Antibodies Detected in Positive B-Cell Crossmatches by Luminex® Predict Late Graft Loss. *American Journal of Transplantation.* 2008 Nov;8(11):2335–42.
25. Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C, et al. Clinical Relevance of Preformed HLA Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplantation. In: *Humoral Immunity in Kidney Transplantation.* Basel: KARGER; 2008. p. 1–12.
26. Terasaki PI, Cai J. Human Leukocyte Antigen Antibodies and Chronic Rejection: From Association to Causation. *Transplantation.* 2008 Aug 15;86(3):377–83.
27. Lee PC, Zhu L, Terasaki PI, Everly MJ. HLA-Specific Antibodies Developed in the First Year Posttransplant are Predictive of Chronic Rejection and Renal Graft Loss. *Transplantation.* 2009 Aug 27;88(4):568–74.
28. Liu C, Noorchashm H, Sutter JA, Naji M, Prak EL, Boyer J, et al. B lymphocyte-directed immunotherapy promotes long-term islet allograft survival in nonhuman primates. *Nat Med.* 2007 Nov 28;13(11):1295–8.
29. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al. BAFF, a Novel Ligand of the Tumor Necrosis Factor Family, Stimulates B Cell Growth. *J Exp Med.* 1999 Jun 7;189(11):1747–56.
30. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF and APRIL: A Tutorial on B Cell Survival. *Annu Rev Immunol.* 2003 Apr;21(1):231–64.
31. Xu H, He X, Liu Q, Shi D, Chen Y, Zhu Y, et al. Abnormal High Expression of B-Cell Activating Factor Belonging to the TNF Superfamily (BAFF) Associated With Long-Term Outcome in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2009 Jun;41(5):1552–6.
32. Zarkhin V, Li L, Sarwal MM. BAFF May Modulate the Rate of B-Cell Repopulation After Rituximab Therapy for Acute Renal Transplant Rejection. *Transplantation.* 2009 Nov 27;88(10):1229–30.
33. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and Intravenous Immune Globulin for Desensitization during Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine.* 2008 Jul 17;359(3):242–51.
34. Jenkins MK, Schwartz RH. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo. *J Exp Med.* 1987 Feb 1;165(2):302–19.
35. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobert E, et al. Rational Development of LEA29Y (belatacept), a High-Affinity Variant of CTLA4-Ig with Potent Immunosuppressive Properties. *American Journal of Transplantation.* 2005

Mar;5(3):443–53.

36. Larsen CP, Grinyó J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Breshahan B, et al. Belatacept-Based Regimens Versus a Cyclosporine A-Based Regimen in Kidney Transplant Recipients: 2-Year Results From the BENEFIT and BENEFIT-EXT Studies. *Transplantation*. 2010 Dec 27;90(12):1528–35.

37. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH, et al. Belatacept-Based Regimens Are Associated With Improved Cardiovascular and Metabolic Risk Factors Compared With Cyclosporine in Kidney Transplant Recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT Studies). *Transplantation*. 2011 May 15;91(9):976–83.

38. Medina Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-Year Outcomes From BENEFIT-EXT: A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys. *American Journal of Transplantation*. 2012 Mar;12(3):630–9.

39. Carbone M, M. Neuberger J. Solid Organ Transplantation. In: *Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation*. Elsevier; 2014. p. 17–28.

40. Ildstad ST, Sachs DH. Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone marrow leads to specific acceptance of allografts or xenografts. *Nature*. 1984 Jan;307(5947):168–70.

41. Sharabi Y, Sachs DH. Mixed chimerism and permanent specific transplantation tolerance induced by a nonlethal preparative regimen. *J Exp Med*. 1989 Feb 1;169(2):493–502.

42. Kaufman CL, Ildstad ST. Induction of donor-specific tolerance by transplantation of bone marrow. *Ther Immunol*. 1994 Apr;1(2):101–11.

43. Erdal Y. Dendritic cells and clinical applications in transplantation. *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Transplantation Journal*. 2017 Nov 20;2(2):45–51.

44. Hasegawa H, Matsumoto T. Mechanisms of Tolerance Induction by Dendritic Cells In Vivo. *Front Immunol*. 2018 Feb 26;9.

45. Powell JD. The induction and maintenance of T cell anergy. *Clinical Immunology*. 2006 Sep;120(3):239–46.

46. Chappert P, Schwartz RH. Induction of T cell anergy: integration of environmental cues and infectious tolerance. *Curr Opin Immunol*. 2010 Oct;22(5):552–9.