

ADAPTİF İMMÜNİTE

Dr. Esmâ Nur Aktepe
Sezgin

GİRİŞ

Adaptif immünite; doğal immünite ile çözümlenememiş bir enfeksiyonun varlığında antijen sunumuyla başlayan olaylar zinciridir

Doğal immüniteye göre çok daha güçlüdür. Dört önemli özelliği bulunmaktadır

- I. Gelişen immünite antijene özgüdür.
- II. Milyarlarca farklı antijeni birbirinden ayırt edebilme yeteneğine sahiptir.
- III. Antijenin türüne bağlı olmakla birlikte, immünolojik hafıza geliştirilmesini amaçlar.
- IV. Kendisine ait (self) ve kendisine yabancı olan (nonself) antijenleri birbirinden ayırt edebilir.

Bu olayda rol oynayan ögeler:

- Hücresel İmmünite: T helper ve Tsitotoksik
- Hümmoral İmmünite: B lenfositler ve plazma hücreleri
- Klasik kompleman aktivasyonu: Özgül antikorlar sentezlendikten sonra görev alır

ALERJİK HASTALIKLARDA ADAPTİF İMMÜNİTE

Adaptif immünite, omurgalılardaki immün sistemin bir özelliğidir ve patojenler tarafından üretilen nonself antijenleri self antijenlerden ayırt etme merkezidir.

Gelişen immün tolerans ve immün yanıt arasında hassas bir denge bulunur. Otoimmünite ve alerjide bu denge bozulur.

Otoimmünite, self-antijenlere karşı immün toleransın kaybolduğu ve immün sistemin konak dokularına karşı aktive edildiği bir durumdur

Erken hipersensitivite reaksiyonları, alerjen olarak adlandırılan nonself antijenlere karşı immün yanıtların sonucudur. Bu erken reaksiyonlar bir alerjene spesifik IgE antikoru tarafından aktive edilir.

Mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki alerjene spesifik IgE'ye alerjen bağlanması, alerjik hastalığın klinik belirtilerini ortaya çıkaran bir dizi olayı tetikler.¹¹

ALERJİK HASTALIKLARDA ADAPTİF İMMÜNİTE

IgE aracılı immünite, parazitlere karşı savunma için kritik öneme sahiptir; ancak modern toplumlarda parazitik enfeksiyonların düşüklüğü, dikkati alerjik bozukluklarda IgE'nin rolüne çekmiştir. Dahası, yaşamın erken dönemlerinde meydana gelen parazitik enfeksiyonların, alerjik hipersensitivite gelişimini azaltan regülatuar mekanizmalarla sonuçlandığı öne sürülmüştür.²

Adaptif immünite, çok sayıda molekülün her birini ayırt etmek ve aynı patojene veya moleküle tekrarlayan maruziyetlerle yanıtı güçlendirmek için tasarlanmıştır.

Adaptif immüntenin dikkat çekici özelliği, olaylar yıllar önce gerçekleşse bile zararlı mikrobiyal ajanlara karşı yanıtı hızlandırarak tekrarlanan maruziyetlerde bile etkili koruma sağlayan hafızasıdır.

İmmünolojik hafıza, belirli antijen uyarımına yanıt olarak lenfositlerin klonal genişlemesiyle oluşur

ALERJİK HASTALIKLARDA ADAPTİF İMMÜNİTE

İnsan immün sistemi fetal yaşamda farklılaşmaya başladığı andan itibaren, antijen reseptörlerini kodlayan genlerin rekombinasyonu ile benzersiz lenfositler yaratılır ve bunlar daha sonra lenfosit hücre membranında ifade edilir.

Bu benzersiz reseptörler, her lenfositte belirli bir antijene bağlanma ve onun tarafından aktive olma yeteneği sağlar.

Antijenle etkileşim, efektör T ve B hücrelerinin gelişmesiyle sonuçlanır ve uzun ömürlü, antijene spesifik hafıza hücre klonları üretilir.

Aynı antijen tekrar vücuda girdiğinde, bu hafıza hücreleri tarafından hemen tanınır. Antijene karşı hücresel ve humoral tepkiler daha hızlı ve ilk karşılaşmada olduğundan daha fazla hafıza hücresi üretilir.

ALERJİK İMMÜNİTEYİ ETKİLEYEN ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Kentsel topluluklarda alerjik bozuklukların sıklığı artmaktadır.^{4,5}

Çevre kirliliği,⁶ iç mekan alerjenlerinin artan konsantrasyonu, diyet ve sanitasyonun iyileştirilmesi nedeniyle mikroplara maruziyetin azalması gibi faktörler bunun olası nedenleridir

İnsan mikrobiyomunun yaşamın erken dönemlerinde rol oynadığı ve genetik olarak duyarlı bireylerin alerjik hastalık gelişmesini etkilediği düşünülmektedir.

Alerjinin artan yaygınlığını açıklamaya çalışan hijyen hipotezi, bebeklik döneminin başlarında bakteriyel ve viral enfeksiyonlar tarafından indüklenen immünmodülasyona dayanmaktadır. Enfeksiyonların azalmasının veya yokluğunun Th1 sitokinlerini azalttığı, bunun sonucunda Th2 sitokini oluştuğu ve dolayısıyla alerjik yanıtların gelişmesini desteklediği düşünülmektedir.

ALERJİK İMMÜNİTEYİ ETKİLEYEN GENETİK FAKTÖRLER

Alerjik ebeveynlerin çocuklarının alerjik hastalık geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir

Genetik çalışmalarla, alerjik hastalığa karşı artan duyarlılık sağlayabilecek, şiddetini değiştirebilecek¹⁰ veya ilaçlara yanıtı etkileyebilecek¹¹ aday genler içeren birkaç lokus tanımlandı.¹² Örneğin, IL-13 kodlayan gendeki R130Q polimorfizmi, ligand-reseptör etkileşiminde artışa neden olur ve alerjik rinit ve astım riskini artırır.¹²

Epigenetik, çevresel uyaranlara sekonder oluşan DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi gen ekspresyonunu düzenleyen DNA modifikasyonlarını ifade eder.

Epigenetiğin önemi, hava kirlenici partiküllere maruz kalma ve pediatrik astım hastalarında gözlenen IL-4 genindeki metilasyon değişiklikleri arasındaki ilişki ile gösterilmiştir; bu hastalarda artmış IL-4 ekspresyonu ve Th2 yönelimi vardır.¹³

ADAPTİF İMMÜN SİSTEM BİLEŞENLERİ

İmmün sisteminin tüm hücreleri kemik iliğinde bulunan pluripotent hematopoietik kök hücrelerden üretilir.

Pluripotent kök hücreler ,lenfoid ve miyeloid kök hücreleri oluşturur

Lenfoid kök hücre T , B ve NK hücreler olmak üzere 3 tür hücreye diferansiye olur ve dendritik hücre subgruplarının gelişimine katkıda bulunur.

Miyeloid kök hücre, dendritik hücre, mast, bazofil, nötrofil, eozinofil, monosit, makrofaj; ayrıca megakaryosit ve eritrositlere dönüşür. Bu potent kök hücrelerin diferansiasyonu bir dizi sitokin ve hücre-hücre etkileşimine bağlıdır.

İmmün sistem hücrelerinde giderek artan sayıda önemli yüzey membran proteini tanımlanmıştır. Bu moleküllerin çoğuna CD (cluster of differentiation) isimlendirmesine dayalı olarak sıralı bir numara atanmıştır ve bu isimlendirmeler hücreleri ve bunların gelişim aşamalarını tanımlamak için kullanılmaktadır.

T HÜCRELERİ

Adaptif immüitenin temel elemanlarıdır.

T lenfositler için primer lenfoid organ timustur. Timus, antikor sentezlenmeyen tek lenfoid organdır.

TdT (Terminal Deoksinükleotidil Transferaz) enzimi sadece primitif lenfositlerde saptanabilen bir DNA polimeraz enzimidir ve hücre nükleusunda yer alır.

T lenfositlerin olgunlaşma sürecinde; kortikal timositlerde yeni sentezlenmekte olan T hücre reseptör genlerinin düzenlenmesini sağlar. (B lenfositlerin olgunlaşma sürecinde immünglobülin genlerinin düzenlenmesinde rol alır)

Normalde, sözü edilen genlerin kurgulanma aşamasını geçirmiş olgunluktaki hücrelerde, artık görevi sona erdiği için saptanamaz

T HÜCRELERİ

Kemik iliğinden timus korteksine, T lenfosit olmak üzere ulaşan lenfoid progenitörlerde TdT pozitifken; CD3, CD4, CD8 yüzey reseptörleri ve T hücre reseptörleri (TCR, THR) negatiftir (CD4-CD8-TCR-).

Daha sonra CD4 ve CD8 yüzey reseptörleri birlikte pozitifleşir (çift pozitif). TCR moleküllerini edinirler ve dolayısıyla görevi bitmiş olan TdT enzimleri de negatifleşir (CD4+ CD8+ TCR+ timositler).

CD4+ CD8+ TCR+ timositler, olgunlaşıncaya kadar timusta çok önemli iki sınavdan geçerler.

İlk sınav timik subkortikal epitelyal hücrelerde yapılır. CD4+ CD8+ TCR+ timositlerin, epitelyal hücrelerdeki class I ve class II MHC molekülleri ile bağlanıp bağlanamadıkları kontrol edilir.

Neredeyse tüm çekirdekli hücrelerden eksprese edilen MHC I molekülleri CD8+ molekülleri ile,

APC olarak adlandırılan monositler, makrofajlar, B hücreleri ve dendritik hücrelerde bulunan MHC II moleküllerini ise CD4+ ü ile tanıyıp bunlara bağlanan aday timositler sınavdan geçmiş olurlar. Bu uyumu gösteremeyen, yani uygun yüzey molekülü ile doğru MHC molekülüne bağlanamayan hücreler ise öldürülürler (**pozitif seçim**)

T HÜCRELERİ

İlk sınavdan geçmiş olan timositler, medullaya göçleri sırasında, medulla-korteks sınırındaki interdigitating dendritik hücreler tarafından ikinci bir sınavdan geçirilirler. Burada, aday timositlerin TCR'leri ile konağın kendi protein antijenlerini tanıyıp tanımadıkları sorgulanır. Konak antijenlerine karşı TCR bulunduran, yani onlara karşı immün tepkimeye girebilme tehlikesi taşıyan hatalı timositler apoptoz ile öldürülürler (**klonal silinme, negatif seçim**).

Olgunlaşma süreci boyunca pozitif ve negatif seçimlerle timositlerin %99 gibi çok büyük bir kısmı kaybedilmiş olur.

Bu aşamalardan sonra çift pozitif hücreler CD4 veya CD8 reseptörlerinden birini kaybederler ve tek pozitif (ya CD4+ ya da CD8+) hale geçerler. Böylece hatasız olarak olgunlaşmış T lenfositler, dolaşım yolu ile perifere gönderilirler.

T HÜCRELERİ

T Hücre Reseptörü-CD3 (TCR-CD3) Kompleksi

T hücre reseptörü (TCR, THR): MHC ile sunulmuş olan antijen kompleksini tanımda rol oynar. Antikorların ağır zincirlerine benzer yapıdadır. Taşıdığı TCR tiplerine göre T lenfositler ikiye ayrılır.

Organizmadaki T lenfositlerin büyük çoğunluğu $\alpha\beta$ reseptörü (TCR-2) taşır. MHC molekülleri ile bu $\alpha\beta$ T lenfositlere sunulmuş olan protein yapısındaki yabancı antijenlere bağlanır. Bu şekilde, T lenfositlerin antijen ile uyarılmalarını sağlar.

Dolaşımdaki T lenfositlerin %5'i $\gamma\delta$ reseptörü (TCR-1) taşır. Bu T $\gamma\delta$ lenfositlerin fonksiyonları çok iyi bilinmemektedir. Kanda, sindirim ve solunum mukozalarında bulunurlar. MHC bağımlı olmadan çalıştıkları, mikroorganizma invazyonunu engelledikleri ve tüberküloz immünopatogenezinde rol aldıkları sanılmaktadır.

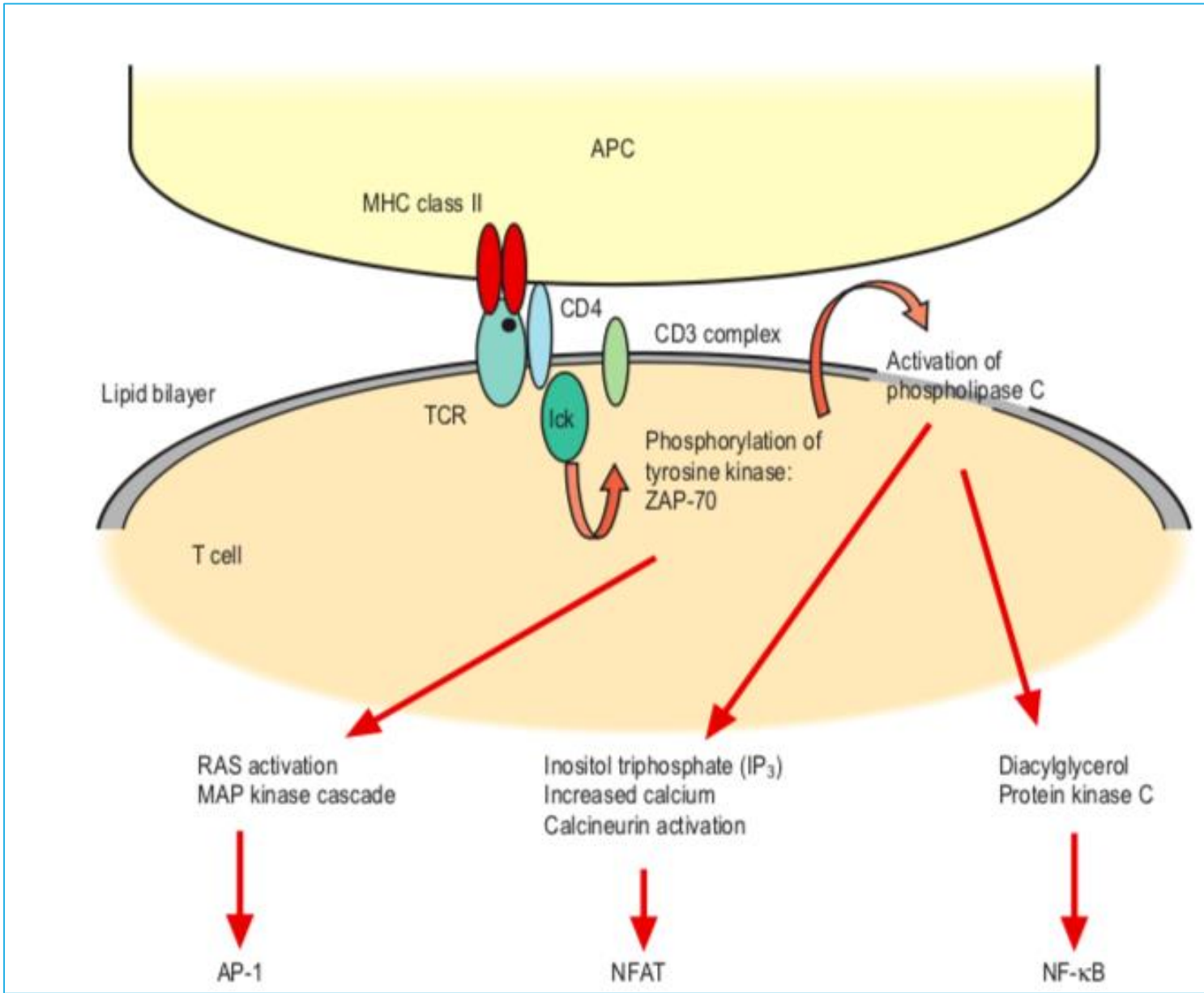
CD3 molekülü: En az beş parçadan oluşan bir transmembran proteinidir. MHC molekülleri ile $\alpha\beta$ T lenfositlere sunulmuş olan protein yapısındaki antijenler ile TCR-2'nin temas ettiğini hücre içine bir sinyal ileti sistemi ile iletirler. Buna 1. sinyal iletisi adı verilir.

T HÜCRELERİ

Birkaç glikoprotein adezyon molekülü, tanıma fazında T hücrelerinin APC'ye veya efektör fazında hedef hücreye bağlanmasını stabilize eder ve T hücresi aktivasyonu için gerekli olan kostimülatör sinyali sağlar (Tablo 2.1).

TABLE 2.1 Major Receptor-Ligand Pairs That Participate in T Cell Binding to Antigen-Presenting Cells

T Cell	Antigen-Presenting Cell
T cell receptor	HLA and peptide
CD4	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP (class II MHC)
CD8	HLA-A, HLA-B, HLA-C (class I MHC)
CD11a (LFA-1 α), CD18	CD54 (ICAM-1), ICAM-2, ICAM-3
CD2 (LFA-2)	CD58 (LFA-3)
CD40L	CD40
CD28	CD80 (B7-1), CD86 (B7-2)
CD152 (CTLA-4)	CD80 (B7-1), CD86 (B7-2)
CD278 (ICOS)	CD275 (ICOSL)
CD279 (PD-1)	CD274 (PDL-1), CD273 (PDL-2)



- TCR- $\alpha\beta$ 'nin uygun bir MHC molekülü bağlamında sunulan belirli bir peptide bağlanma süreci, hücre aktivasyonunu başlatmak için ikinci bir yardımcı uyarıcı sinyal gerektirir

- Hücre aktivasyonu birkaç adımla ilerler:

- (1) Lipit çift tabakasının fosfolipid bileşeni olan fosfatidil inositol bifosfatın inositol trifosfata (IP₃) ve diasilgliserole (DAG) hidrolizi;
- (2) Kısmen IP₃ tarafından üretilen hücre içi kalsiyum seviyelerinin yükselmesi;
- (3) DAG ile etkileşim yoluyla protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonu; ve
- (4) Tirozin kinazların fosforilasyonu ve aktivasyonu

- Bu aktivasyon olayları uygun hedef genlere mesajlar iletir; bunlar birlikte T hücre aktivitesini ve sitokin ekspresyonunu düzenler. IL-2 ekspresyonu ve salgılanması, T hücresi aktivasyonunu, sağ kalımı ve çoğalmasını düzenler.

AP-1, Aktivatör protein 1; Lck, tirozin kinaz; MAP, mitojenik ilişkili çoğalma; MHC, majör histokompatibilite kompleksi; NFAT, aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü; NF- κ B, aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktörü κ -hafif zincir güçlendirici, ZAP-70, zeta ilişkili protein 70.

T HÜCRELERİ

Karmaşık T hücresi aktivasyon olayları alerji ve immünolojinin klinik uygulamaları için önemlidir, çünkü hastalara onlarca yıldır verilen etkili tedavilerin altında yatan mekanizmaları açıklarlar.

Örneğin glukokortikoidler, promotor yanıt elemanları bölgesindeki DNA dizilerine bağlanan proteinlerin indüksiyonu yoluyla erken T hücresi gen aktivasyon olaylarını engellerken,

Siklosporin ve takrolimus, serin-treonin-spesifik bir protein fosfataz olan kalsinörini inhibe eder ve sonuç olarak IL-2 ve IL4 gibi sitokinlerin ve CD40L gibi hücre zarı proteinlerinin ekspresyonunu engeller.

B HÜCRELERİ

B hücresi kemik iliğinde olgunlaşır, ancak fetal yaşam sırasında olgunlaşma karaciğerde gerçekleşir.

B hücresinin diferansiyasyonu sırasında, immüoglobulin hafif zincir ve ağır zincir genlerinin bir dizi DNA rearanjmanı, zarla bağlı ve salgılanan immüoglobulin moleküllerinin üretiminden önce gelir (Tablo 2.2).

TABLO 2.2 B Hücresi Diferansiyasyon Evreleri

TABLE 2.2 Characteristics of B Cell Differentiation Stages						
Parameter	Stem Cell	Pre-B Cell	Immature B Cell	Mature Naive B Cell	Activated Memory B Cell	Antibody-Secreting B (Plasma) Cell
Antigen dependency	–	–	–	–	+	+
Compartment	BM	BM	BM + PB	PB	PB	PB
Intracellular proteins		RAG-1, RAG-2 μ chain, TdT				
Heavy-chain genes	Germline	VDJ	VDJ	VDJ	Isotype switch	Isotype switch
Light-chain genes	Germline	Germline	VJ	VJ	VJ	VJ
Surface markers	CD45 CD34	CD45R MHC II CD10 CD19 CD20 CD38 CD40	CD45R MHC II IgM CD19 CD20 CD22 CD40	CD45R MHC II IgM, IgD CD19 CD20 CD21, CD22 CD40, CD27	CD45R MHC II IgM CD19 CD20 CD21, CD22 CD40	PC-1 CD20 CD38 CD138
Immunoglobulin production	None	Cytoplasm μ chain	Membrane IgM	Membrane IgD, IgM	Low-rate Ig (G, A, M, D, E)	High-rate Ig (G, A, M, D, E)

BM, Kemik iliği; D, diversity çeşitlilik gen segmenti; Ig, immüoglobulin; J, joining birleştirici gen segmenti; MHC II, majör histokompatibilite kompleksi sınıf II; PB, periferik kan; PC-1, plazma hücre antijeni 1; RAG, rekombinasyon aktive edici gen kodlu protein; TdT, terminal deoksinükleotidil transferaz; V, variable değişken gen segmenti; –, hayır; +, evet.

B HÜCRELERİ

Pre-B Hücre:

Antikor genlerinde rearanjmanın başladığı hücrelerdir.

İnsanlarda antikorların kappa (κ) hafif zincir genleri 2., lambda (λ) hafif zincir genleri 22., bütün antikor izotiplerinin ağır zincir genleri ise 14. kromozomda yer alır. Kök hücrelerde, antikorları kodlayacak olan hafif ve ağır zincir genleri (ekzonlar), intron dizileri ile birbirinden ayrılmış halde bulunurlar. B lenfosit ve plazmositler dışında kalan hücrelerde aradaki bu intron parçalarını kesip çıkartacak rekombinaz enzimleri bulunmadığı için bu genler kullanılamaz.

Pre-B hücrelerde ise rekombinaz enzimleri ile genler arasındaki intron bölgeleri koparılarak temizlenir. Böylece antikor genleri yeniden düzenlenerek bir araya toplanırlar ve transkripsiyon için kullanılabilir hale getirilirler.

Pre-B hücrelerde ilk olarak IgM ağır zincir genlerinin rearanjmanı yapılır. Böylece Pre-B hücrelerin sitoplazmasında IgM'nin "mü" ağır zinciri sentezlenmeye başlanır. Pre-B hücreler, görevini tamamlamış olan TdT'lerini kaybederler.

Pre-B hücrelerde henüz membran immünglobülin molekülü bulunmaz.

B HÜCRELERİ

İmmatür B Hücre:

Hafif zincire ait κ ya da λ genlerinin rearanjmanı ve sentezlenmesi ile tam bir IgM sentezi gerçekleştirilmiş olur. Oluşan IgM molekülleri hücre yüzeyine taşınır. Bu antikörlara membran IgM (mIgM) molekülleri denir. mIgM molekülü, serum IgM (sIgM) molekülünün pentamerik yapısının aksine monomeriktir. Bu mIgM molekülleri, antijen reseptörü (B hücre reseptörü, BCR, BHR) olarak görev yaparlar. Bu hücrelere immatür B lenfositler adi verilir.

Membran IgM molekülünün edinilmesinden sonra IgD izotipi genlerinin yeniden düzenlenmesi yapılır ve sitoplazmada IgD'nin "delta" ağır zinciri sentezlenmeye başlanır.

Hatalı yapım nedeniyle organizmanın kendi antijenlerine karşı BCR sentezi gerçekleştirmiş olanlar, T lenfosit olgunlaşma sürecinde de olduğu gibi, klonal silinmeye uğrarlar. Böylece otoimmün reaksiyonlar, daha gelişmeden engellenmiş olur.

B HÜCRELERİ

Matür B Hücre:

Sentezlenen IgD molekülleri de hücre yüzeyine taşınır. Böylece mIgD, yüzeydeki mIgM molekülleri ile birlikte BCR olarak görev yapmaya başlar. Bu hücreye de matür B lenfosit adı verilir

IgD sentezi, bir B lenfositin yaşamındaki en önemli dönüm noktasıdır.

Yüzeyinde mIgM'ye ek olarak mIgD de bulunan olgun B lenfositler, timusa bağımlı (Tdep) protein bir antijenle karşılaşınca, aktivasyon süreci sonrasında öncelikle buna spesifik IgM sentezi yaparlar.

B hücrelerinin maturasyon ve diferansiasyonu sitokinlerin kontrolü altındadır. Örneğin, IL-2 B hücresi aktivasyonunu ve büyümesini teşvik eder ve IL-4 IgE izotip değişimini indükler.

B HÜCRELERİ

İzotip Değişimi:

Antijen sunulacak bölgeye çağrılan ve bu protein antijene karşı duyarlı hale gelmiş olan CD4+ T lenfositler, ilgili adezyon molekülleri ve sitokinleriyle B lenfositleri uyarırlar.

Bunun sonucunda, daha önce kendisine karşı IgM sentezlenmiş olan bu protein yapıda antijen için IgG, duruma göre IgA ya da IgE izotipleri de sentezlenmeye başlanır. Buna izotip değişimi adı verilir.

Polisakkaritler gibi CD4+ T lenfositlere sunulamayan timusa bağımsız (Tind) antijenlere karşı ise izotip değişimi yapılamaz. Sadece IgM yapısında antikor sentezi yaparlar.

ANTİJEN SUNAN HÜCRELER: MONOSİTLER, MAKROFAJLAR VE DENDRİTİK HÜCRELER

Dolaşımdaki periferik kan monositleri, doku makrofajları ve dendritik hücreler, antijenleri T hücrelerine sunma görevleri nedeniyle adaptif immün yanıtın temel bileşenlerindedir.

Bu antijen sunan hücreler (APC'ler), IgG moleküllerinin Fc bölgesine özgü birkaç önemli reseptör ve antijen sunumunu kolaylaştıran üçüncü tamamlayıcı bileşen içerir.¹⁸

APC'ler, sınıf I ve sınıf II MHC moleküllerini eksprese eder ve antijen tanıma sırasında CD8+ veya CD4+ T hücrelerindeki TCR- $\alpha\beta$ + reseptörlerine antijenik epitoplara sunar.

Dendritik hücreler deri ve mukozal alanlarda bulunur ve karakteristik görünüşleri ve yüzey fenotipleriyle tanınırlar.

ANTİJEN SUNAN HÜCRELER: MONOSİTLER, MAKROFAJLAR VE DENDRİTİK HÜCRELER

Monositler kemik iliğinde üretilir, kanda birkaç gün dolaşırlar ve karaciğer ve dalak gibi farklı dokularda makrofajlara veya dendritik hücrelere dönüşürler.

Monosit makrofaj sisteminin genel inflamatuvar yanıtı ve spesifik bağışıklık yanıtına katkıları çeşitlidir ve hücre içi patojenler için fagositik hücreler ve özellikle antikor bağımlı hücrel sitotoksikite (ADCC) efektörleri olarak sitotoksik efektör hücreler olarak işlev görürler.

Bu hücreler ayrıca IL-1, IL-12 ve TNF dahil olmak üzere inflamatuvar immün yanıtlarının merkezinde yer alan birden fazla sitokin üretir.

Foliküler dendritik hücreler, sekonder lenfoid dokularda B hücreleriyle etkileşime giren stromal hücrelerdir. Hücre morfolojileri ve antijenleri antijen antikor kompleksleriyle sunma yetenekleri bakımından DC'lere benzerler ve yüksek afiniteli antikorlar üreten B hücrelerinin olgunlaşması için gereklidirler.

SİTOKİNLER VE KEMOKİNLER

Sitokinler, lenfositlerin gelişimi, aktivasyonu ve farklılaşması için gerekli olan T hücrelerini uyarır.

APC'lerin dinlenme halindeki (G0) T hücrelerine bağlanması, IL-1, IL-4, IL-6 ve TNF- α , IL-2 salgılayan ve IL-2 reseptörlerinin ekspresyonunu upregüle eden aktif T hücrelerine (G1) dönüşümü kolaylaştırır.

G1 faz T hücreleri tarafından üretilen IL-2, diğer T hücrelerini hücre yüzeylerinde IL-2 reseptörleri eksprese eder ve daha fazla aktivasyonu artırır.

IL-2 tarafından sürekli stimüle olan G1 faz T hücreleri, immünite ve inflamatuvar yanıtları düzenleyen ek sitokinler sekrete etmeye başlayan aktif replike olan hücreler haline gelir.

IL-7, T hücresi farklılaşmasında ve hayatta kalmasında, tercihen naif T hücrelerinde rol oynayan bir diğer önemli sitokindir. Kemik iliğindeki ve timustaki stromal hücreler tarafından üretilir.

SİTOKİNLER VE KEMOKİNLER

TABLE 2.3 Effects of Cytokines on Human Cells Involved in Immediate Hypersensitivity (IgE-Induced) Reactions

Activity	IL-3	IL-4	IL-5	IL-9	IL-13	IL-33	SCF
B cell proliferation	-	++	-	+	++	-	-
IgE production	-	+	-	+	++	-	-
MHC class II	-	+	-	+	+	-	-
CD23 (FcεRII)	-	+	-	+	+	-	-
B cell differentiation	+	++	-	+	+	-	-
Mast cell maturation	+	+	-	+	+	++	+++
Eosinophil maturation	+	+	+++	+	+	++	-
Basophil maturation	++	+	+	+	+	++	+

IgE, İmmünoglobulin E; IL, interlökin; MHC, majör histokompatibilite kompleksi; SCF, kök hücre faktörü; -, etkisiz; +, küçük etki; ++, orta etki; +++, büyük etki.

Birkaç T hücresi kaynaklı sitokin (yani, IL-3, IL-4, IL-5 ve IL-13) ani hipersensitivite reaksiyonları ve IgE kaynaklı reaksiyonlar üzerinde önemli etkilere sahiptir (Tablo 2.3).¹⁹

IL-4, B hücresi aktivasyonu sırasında önemlidir ve immünoglobulin üretiminin IgE'ye geçişini başlatır.

IL-3, bazofillerin çoğalmasını uyarır.

IL-5, eozinofillerin büyümesini ve hayatta kalmasını stimüle eder

SİTOKİNLER VE KEMOKİNLER

İmmün sistem self-stimülasyon için güçlü bir kapasiteye sahip olduğundan, immün yanıtları azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak için contr-regülatuar bir tarafın varlığı gerekir.

Aşırı stimülasyonu engelleyen immün networkler, sitokinleri (örn. TGF- β , IL-10) ve regülatuar T hücrelerini (Treg'ler) kullanır. Bu networkler, immün yanıtın büyüklüğünü ve süresini yönetmeye olanak tanır ve kısmen programlanmış hücre ölümü (yani apoptoz) olarak adlandırılan bir sürece bağlı görünmektedir.

İmmün sistemde rol oynayan iki genel apoptoz yolu, yaşamı sürdüren büyüme faktörlerinin ortadan kaldırılmasıyla başlatılan pasif bir hücre ölümü süreci ve hücre ölümünü aktif olarak indükleyen özel reseptörler ve ligandları arasındaki etkileşimi içeren ekstrinsik bir yoldur.

Apoptoz, immün yanıtı kontrol etmek için bir mekanizmadır ve otoreaktif lenfositlerin eliminasyonunda merkezde yer alır

Apoptoz ayrıca immün yanıtta yer alan diğer inflamatuvar hücreleri kontrol etmek için bir mekanizma ve sitolitik lenfositler için bir efektör yol gibi görünmektedir.²⁰

SİTOKİNLER VE KEMOKİNLER

Cilt ve mukozal yüzeyler gibi bariyer bölgelerinde epitel hücreleri, atopik dermatit, gıda alerjisi ve alerjik astımda rol oynayan IL-33, IL-25 ve timik stromal lipoprotein (TSLP) salgılar.

IL-33, dendritik hücreler, Th2 hücreleri, foliküler T hücreleri ve Treg'ler ile etkileşime girerek kronik hava yolu iltihabı ve remodellingine neden olur.^{21,22}

IL-33'e benzer şekilde, IL-25 Th2 hücreleri üzerinde etki eder ve eozinofilik infiltrasyonu teşvik eder.²³

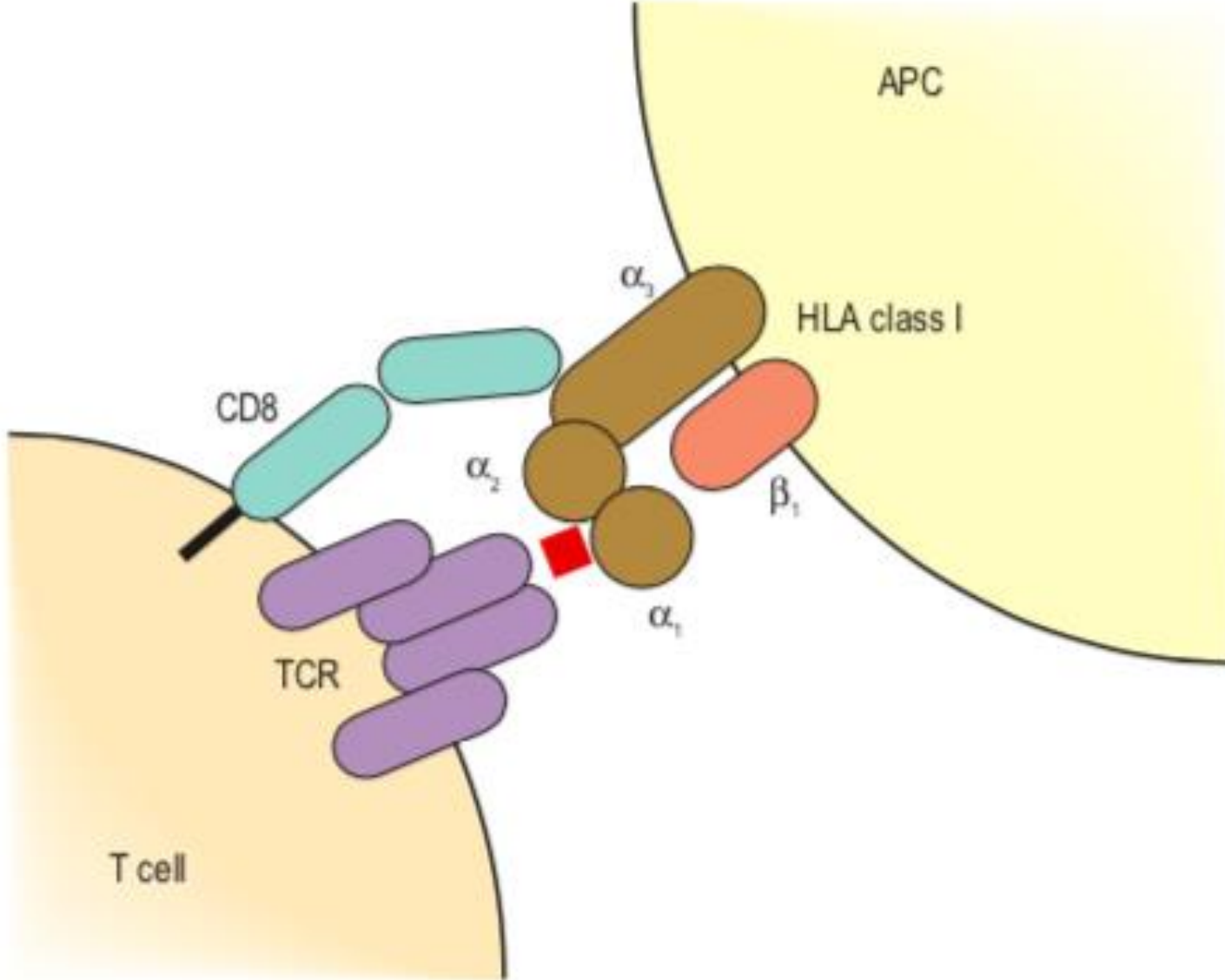
TSLP, sitokin sekresyonunu artırmak ve CD4+ T hücrelerinde Th2 diferansiyasyonunu indüklemek için DC'lerle etkileşime girer ve ayrıca doğrudan CD8+ T hücreleri ve Treg'ler üzerinde etki ederek hücre proliferasyonunu ve hayatta kalmasını destekler.²⁴

ADAPTİF İMMÜNİTE ÖZELLİKLERİ ANTİJEN SUNUMU

APC'ler antijeni MHC moleküllerinin antijen bağlayıcı bir oluğunda işler ve presente eder.

Bu olaylar, antijenlerin yakalanması ve endositozu ile APC hücre yüzeyinde başlar, ardından antijenik peptitlerin MHC molekülleriyle endositozuna ve hücre yüzeyine geri ekspresyonuna yol açan karmaşık bir enzimatik aktivite dizisi gelir.

CD4+ T hücreleri, uygun kostimülatör sinyallerle birlikte bir MHC II molekülü ile sunulduğunda antijenik peptitleri tanır ve monosit kaynaklı IL-1 ve IL-2 tarafından otokrin uyarım dahil diğer sitokinlere yanıt olarak aktive olur.



Şekil 2.2 Bir antijen sunan hücre (APC) üzerindeki bir insan lökosit antijeni (HLA) sınıf I molekülünün bir CD8+ T hücresiyle etkileşimi.

Antijen reseptörü (T hücresi reseptörü [TCR]) kompleksi (mor), bir antijen peptidi (kırmızı) ve bir HLA molekülünün (kahverengi ve turuncu) bir kombinasyonunu tanır. T hücrelerindeki CD8 molekülü (mavi), HLA molekülünün α_3 alanıyla etkileşime girer.

MHC I moleküllerinin üç external alanı vardır. Antijen bağlama bölgesi, MHC I molekülünün α_1 ve α_2 external alanlarının oluşturduğu bir olukta bulunur ve CD8+ T hücrelerindeki uygun TCR, antijenik peptidi bu epitoplarla birlikte tanır. α_3 alanı, CD8 ile etkileşimde rol oynar (Şekil 2.2).

ADAPTİF İMMÜNİTE ÖZELLİKLERİ ANTİJEN SUNUMU

Aktive CD4+ T hücresi, IL-2 salgılanması yoluyla CD4+ veya CD8+ T hücrelerini etkiler ve B hücresi büyüme ve diferansiasyon faktörlerini (IL-2, IL-4, IL-6 ve IFN- γ) sekrete ederek B hücrelerini aktive eder.

CD4+ T hücreleri, antijen tarafından aktive edilen B hücrelerini stimüle ederek ve MHC I molekülleri bağlamında spesifik antijenik peptidin bağlanmasıyla duyarlı hale gelen CD8+ T hücrelerini stimüle ederek immün yanıtları artırır.

B hücreleri ayrıca antijen sunabilir.

ANTİJEN TANIMA

MHC molekülleri aracılığıyla antijen tanınmanın temeli, kendi ve kendi olmayan arasındaki ayrımdır.

İnsanlarda, MHC gen kompleksi 6. kromozomda bulunur ve HLA'ları kodlayan genleri içerir.

MHC I molekülleri genellikle antijen işlenmesinden sonra endojen olarak üretilen antijenik peptitleri, örneğin viral epitoplari, CD8+ T hücrelerine sunarken, MHC II molekülleri soluble bakteriyel protein derivesi antijenik peptit gibi ekzojen olarak üretilen antijenik peptitleri, CD4+ T hücrelerine sunar.

MHC I ve II gen ürünleri kodominant eksprese olan basit Mendel kalıtım gösterir.

ANTİJEN TANIMA

MHC moleküllerinin biyolojik rolü, uygun TCR'lerle etkileşime girmek için antijenik peptitler sergilemektir.

Bu etkileşimin gücü, immün yanıtın yönünü etkilemektedir; düşük afinite zayıf hücre aktivasyonunu takip ederken ve çok yüksek afinite, aktive olmak için yüksek antijen ekspresyonu gerektiren rölatif toleransla sonuçlanır.

T hücrelerinin antijen kaynaklı aktivasyonu, iki sinyalin kombinasyonunu gerektirir. Birincisi, reseptör ve uygun MHC-antijenik peptit kompleksi arasındaki TCR tabanlı bir etkileşim tarafından sağlanır. Antijen kaynaklı T hücresi aktivasyonu için ikinci veya kostimülatör bir sinyal gerekir; örneğin, T hücresi üzerindeki CD28 ile APC üzerindeki CD80 arasındaki etkileşim, T hücresi aktivasyonu için bir kostimülatör sinyal sağlar.

ANTİJEN TANIMA

Etkili bir immün yanıt oluşumu, bir MHC II molekülünün oluğunda sunulan bir antijenik peptidin CD4+ T hücresi TCR tarafından tanınması ile aracılık edilen Th fonksiyonuna bağlı olduğundan, bir immün yanıt oluşturma potansiyeli MHC II gen repertuarına ve uygun bir T hücresi reseptör gen repertuarına bağlıdır.

MHC II molekülünde kritik bir noktadaki tek bir amino asit kadar ince değişiklikler, bozulmamış antijenden türetilen bir immünojenik peptit dizisini sunma kapasitesini değiştirebilir.

ANTİJEN TANIMA

Sınıf II MHC moleküllerindeki bu değişiklikler amino terminal alanında meydana gelir ve yanıt veren veya yanıt vermeyen bir durumla ilişkilendirilebilir ve hastalık direncine veya duyarlılığına dönüşebilir.

Örneğin, çocukluk çağında başlayan diyabetin ortaya çıkışı ve ilerlemesi HLA-DR3-DQ2 veya HLA-DR4 DQ8 haplotipleriyle ilişkilidir.²⁵ Benzer şekilde, romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıkların gelişimine yatkınlık, HLA-DR4B1 haplotipindeki spesifik amino asit kalıntılarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir.²⁶

Alerjik bozukluklar için HLA duyarlılık genlerini belirleme çabaları karışık sonuçlar vermiştir; insan immün yetmezlik virüsü (HIV) inhibitörü abakavir²⁷ gibi ilaçlara karşı aşırı duyarlılık için ilişkiler bulunurken, gıda alerjileri için kesin bir sonuç bulunamamıştır.²⁸

TH1, TH2 VE TH17 YANITLARI

Alerjik süreçlerin immün regülasyonu, patogenezlere rol alan hücrelerin (örn. eozinofiller, mast hücreleri) toplanmasını ve IgE üretiminin düzenlenmesini içerir.

Th1, IFN- γ ve IL-12 tarafından aracılık edilen hücre aracılı immün yanıtlarla ilişkilidir

Th2, IL 4, IL-5 ve IL-13 aracılığı ile IgE üretimi ve eozinofilik infiltrasyonu içerir.

Th17 immün yanıtı da inflamasyonla ilişkilidir, IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 aracılık eder

TH1, TH2 VE TH17 YANITLARI

Th1 hücreleri, viral enfeksiyonlara ve diğer hücre içi patojenlere karşı etkili bir savunma sağlayan ve T hücresi ve monosit/dendritik hücre etkileşimlerine bağlı olan bir immün cevap üretir.

Th2 hücreleri, IgE üretiminden kaynaklanan inflamasyonun artması ve eozinofilik infiltrasyonu desteklemesiyle parazitlere ve alerjenlere karşı immünolojik yanıtlar üzerinde etkilerini gösterir.

IL-33, akciğerde Th2 yanıtlarının güçlü bir indükleyicisidir ve astımda merkezi bir rol oynar.

Th17 hücreleri, nötrofilik infiltrasyonla ilişkili ekstraselüler patojenlere karşı korumada ve fungal ve stafilokok enfeksiyonlarına karşı mukokutanöz konak savunmasında rol oynar. Ayrıca otoimmün hastalıkların patogeneğinde de rol oynarlar.

TH1, TH2 VE TH17 YANITLARI

Hücre içi moleküler yollar, her biri transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile tetiklenen bu sitokin ekspresyon modellerine özgüdür: Th1, Th2 ve Th17 için sırasıyla T-bet, GATA-3 ve ROR γ .

Bu transkripsiyon faktörleri, sitokin sinyallerini ileten ve Th hücre diferansiyasyonu temel rollere sahip olan spesifik STAT (sinyal transducer ve transkripsiyon aktivatörü) proteinlerinin hedefleridir.

Örneğin, IL-12, STAT4 transkripsiyon faktörünü aktifler, bu da Th1 polarizasyonunu sağlayan T-bet transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu indükler

IL-4, GATA-3'ü hedef alan ve Th2 polarizasyonunu indükleyen STAT6'yı aktive eder.

Th17 polarizasyonu, IL-6 tarafından aktive edilen ve ROR γ 'yi aktive eden STAT3 tarafından indüklenir.

TH1, TH2 VE TH17 YANITLARI

Foliküler T helper hücreleri (TFH), B hücrelerinin plazma ve memory hücrelerine diferansiyasyonunda merkezi bir role sahip T hücrelerinin bir subgrubunu oluşturur.³¹

Th1 ve Th17 sitokinlerine maruz kaldıktan sonra farklılaşırlar ve sekonder lenfoid organların germinal merkezinde bulunurlar.

TFH hücreleri, CXCR5 ve diğer kemokinleri, ICOS (indüklenebilir kostimülatörü) ve T hücresi inhibitör reseptörü PD-1'i eksprese eder.

ICOS'un önemi, hipogamaglobulinemi, azalmış B memory hücreleri ve lenfoid dokularda bozulmuş germinal merkezlerle sunulan ICOS eksikliği olan hastalar tarafından gösterilmiştir.

İMMÜN TOLERANS VE TREG HÜCRELERİ

İmmün sistem, proinflamatuvar yanıtını dengelemek ve gereksiz doku hasarını en aza indirmek için bir mekanizmaya ihtiyaç duyar.

Birkaç süreç, farklı immün efektör hücrelerinin konak dokularına ve zararsız maddelere karşı aktive olmamasını ve tehdit ortadan kalktıktan sonra yanıtı downregüle edebilmelerini sağlar.

Tüm bu süreçler, primer lenfoid organlarda meydana geldiğinde santral, diğer dokularda meydana geldiğinde periferik olarak tanımlanan immün toleransın temelini oluşturur.

Santral toleransın bir örneği, selfantijenleri için yüksek afiniteli antijen reseptörlerinin ekspresyonu ile timustaki selfreaktif T hücrelerinin veya kemik iliğindeki B hücrelerinin delesyonudur.

İMMÜN TOLERANS VE TREG HÜCRELERİ

Toleransın santral indüksiyonu sırasında tüm selfantijenler eksprese edilmediğinden, periferde diğer selfreaktif T hücrelerinin inaktive edilmesi gerekebilir.

Lenfoid organlarda, antijenlere karşı yüksek afinitesi olan lenfositler selfantijenlerle karşılaştıklarında silinir.

Diğer periferik dokularda, immün tolerans anerji adı verilen bir yanıtızsızlık durumunun indüksiyonuyla meydana gelebilir. T hücreleri, antijen stimülasyonu varlığında yetersiz kostimülasyon nedeniyle anerjik hale gelebilir.

İMMÜN TOLERANS VE TREG HÜCRELERİ

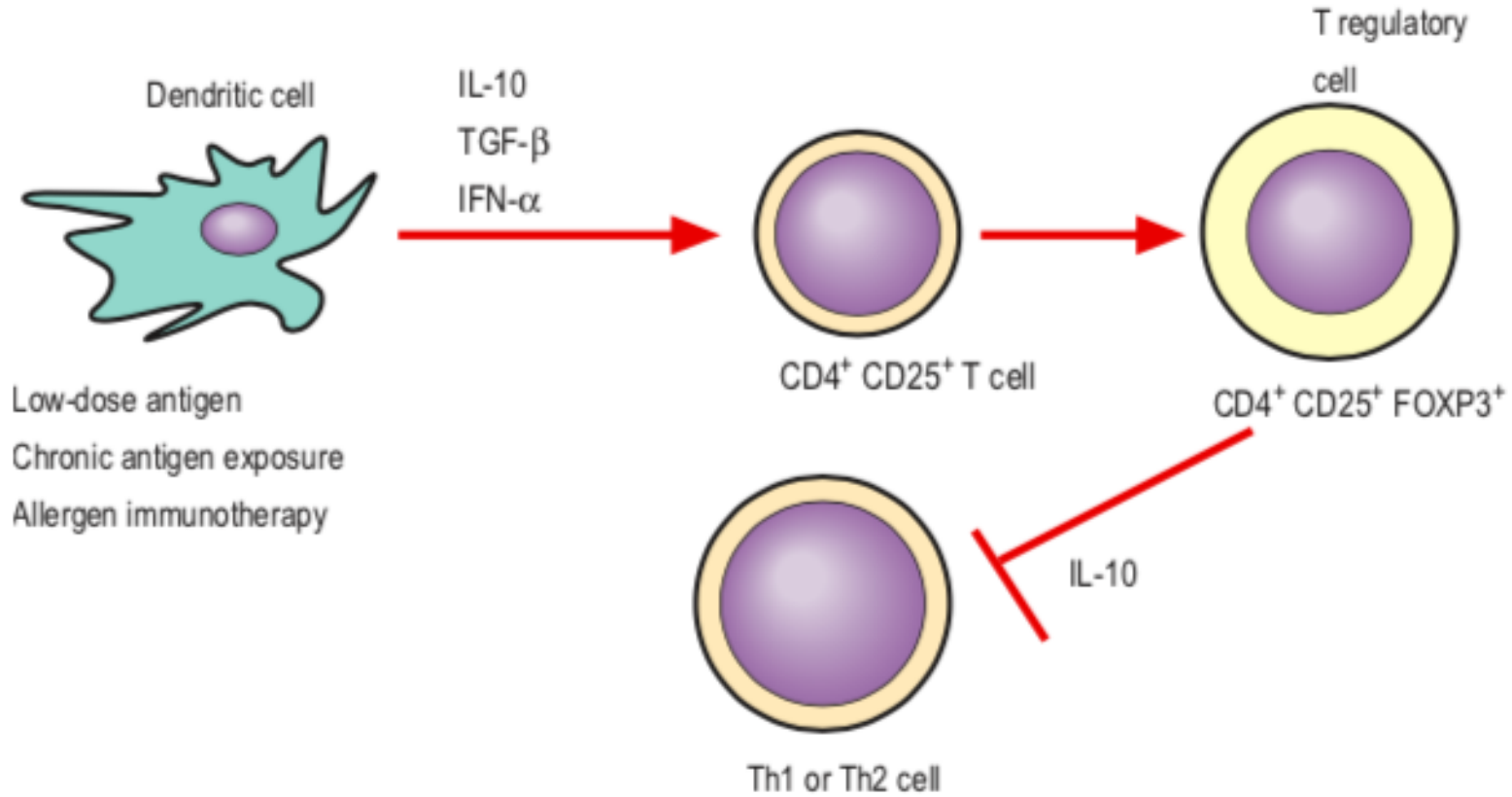
CD25 (IL-2R α chain) ve FOXP3 (forkhead box P3 protein) transkripsiyon faktörü eksprese eden T hücreleri, aynı bölgede mevcut olduklarında diğer T hücrelerinin işlevini baskıladıkları için T regülatuar hücreleri (Treg) olarak tanımlanmıştır (Şekil 2.3).^{32,33}

Treg'lerin varlığında T hücresi proliferasyonu ve sitokin yanıtları azalır.

Treg'ler IL-10 veya TGF- β veya her ikisinin salgılanması yoluyla işlev görerek hücre ölümünü veya anerjiyi indükler.

FOXP3 genindeki mutasyonların neden olduğu nadir bir hastalık olan IPEX (immünodisregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı) sendromu, CD4+CD25+ Treg eksikliği ile karakterizedir. Klinik fenotip, insüline bağımlı diabetes mellitus, inflamatuvar kolit, atopik dermatit ve astım gibi şiddetli otoimmünitelerden oluşur.³⁴

İMMÜN TOLERANS VE TREG HÜCRELERİ



Şekil 2.3. Treg hücreleri, APCler ve T hücrelerinin etkileşimi ile üretilir ve bu etkileşim, IL-10, TGF-β ve IFN-α aracılığıyla gerçekleşir. Bu sitokinler, antijen belirli koşullar altında sunulduğunda salgılanır, örneğin düşük konsantrasyonda kronik antijen maruziyeti şeklinde uygulanan alerjen immünoterapisi. Treg hücreleri IL-10 salgılar ve benzer antijen spesifikliğini paylaşan T efektör hücrelerini inhibe eder.

SONUÇ

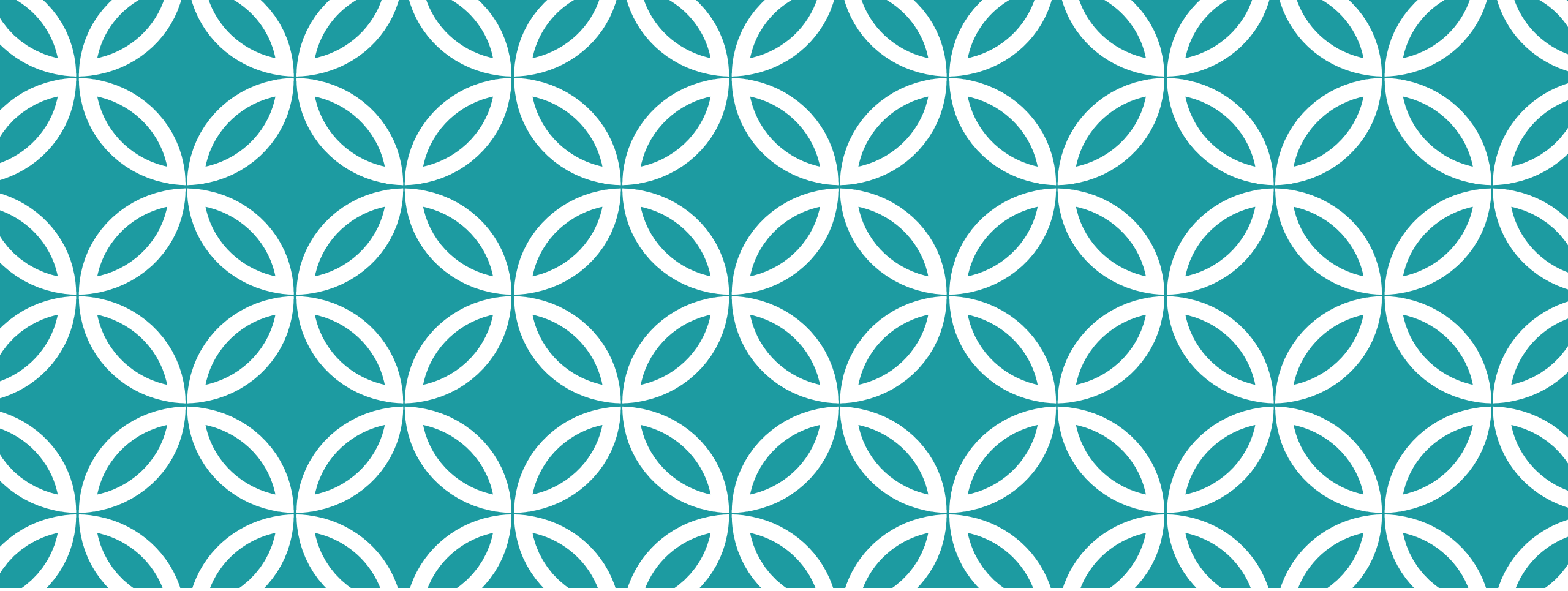
Adaptif immüitenin unsurlarını ve mekanizmalarını anlamak, alerjik ve immünolojik hastalıkların yönetimine yaklaşım için temeldir.

Adaptif immün yanıtın merkezinde, karakteristik olarak antijen evreninin her birini tanıyarak immün tolerans da dahil olmak üzere çeşitli immün yanıtlardan birini geliştirebilen T ve B hücreleri bulunur.

Alerjik durumlar, abartılı bir Th2 tipi immün yanıtla açıklanır. Bu yanıtı indükleyen sitokinler, hücre zarındaki reseptörlerine bağlandıktan ve STAT6 gibi sinyal transducerlar aktive ettikten sonra IL-4 ve IL-13'tür.

Antijen reseptörünün bağlanmasıyla STAT6 ile birlikte aktive edilen sinyal transducerlar, Th2 hücre diferansiyasyonları için temel bir transkripsiyon faktörü olan GATA3 dahil olmak üzere alerjik yanıtı üreten çeşitli proteinlerin ekspresyonunu teşvik eder.

Tüm bu moleküler süreçler, alerjik hastalıkların yönetimi için potansiyel terapötik hedeflerdir.



TEŞEKKÜRLER 😊

