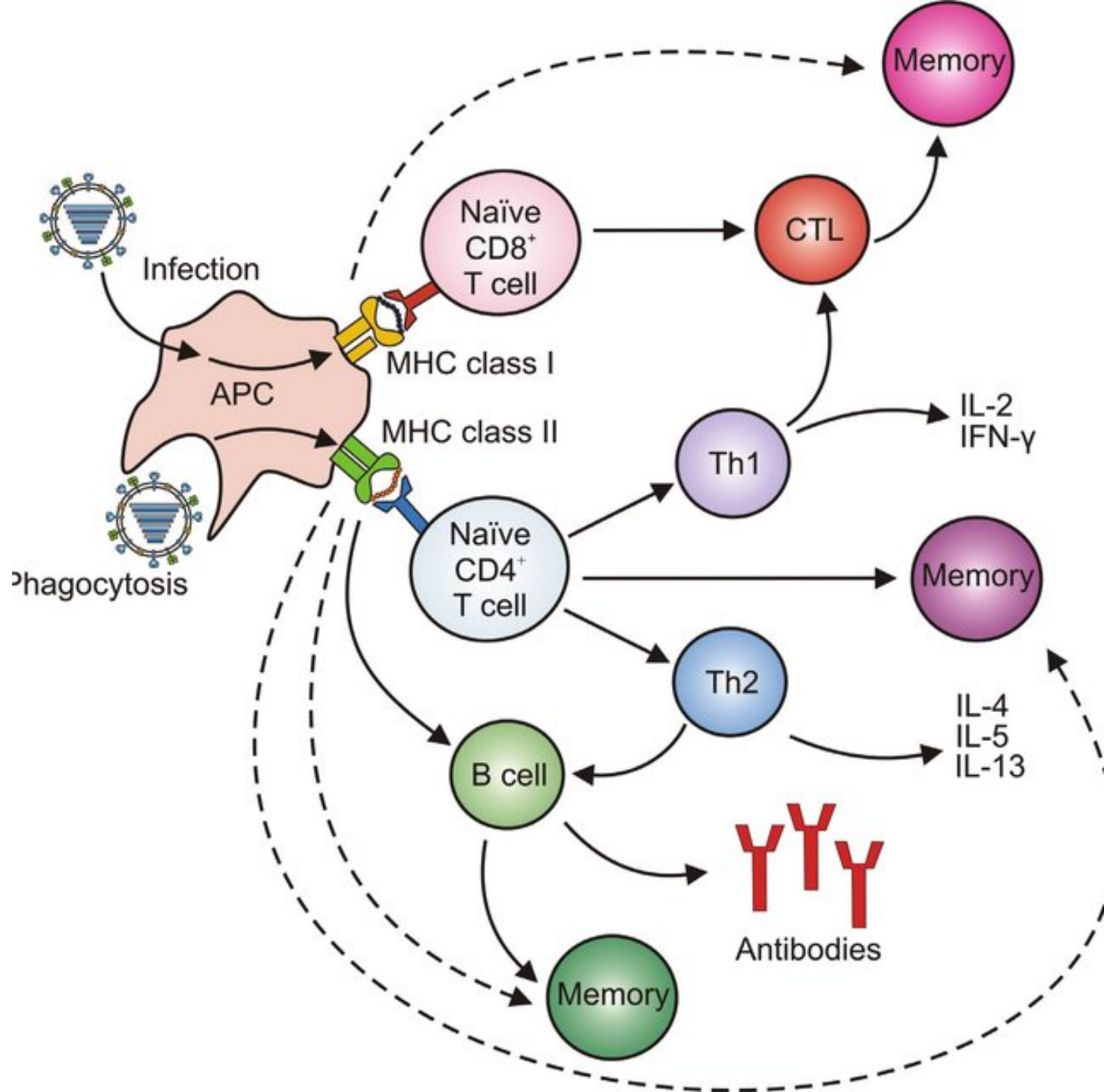


Hücresel İmmünitinin Efektör Mekanizmaları

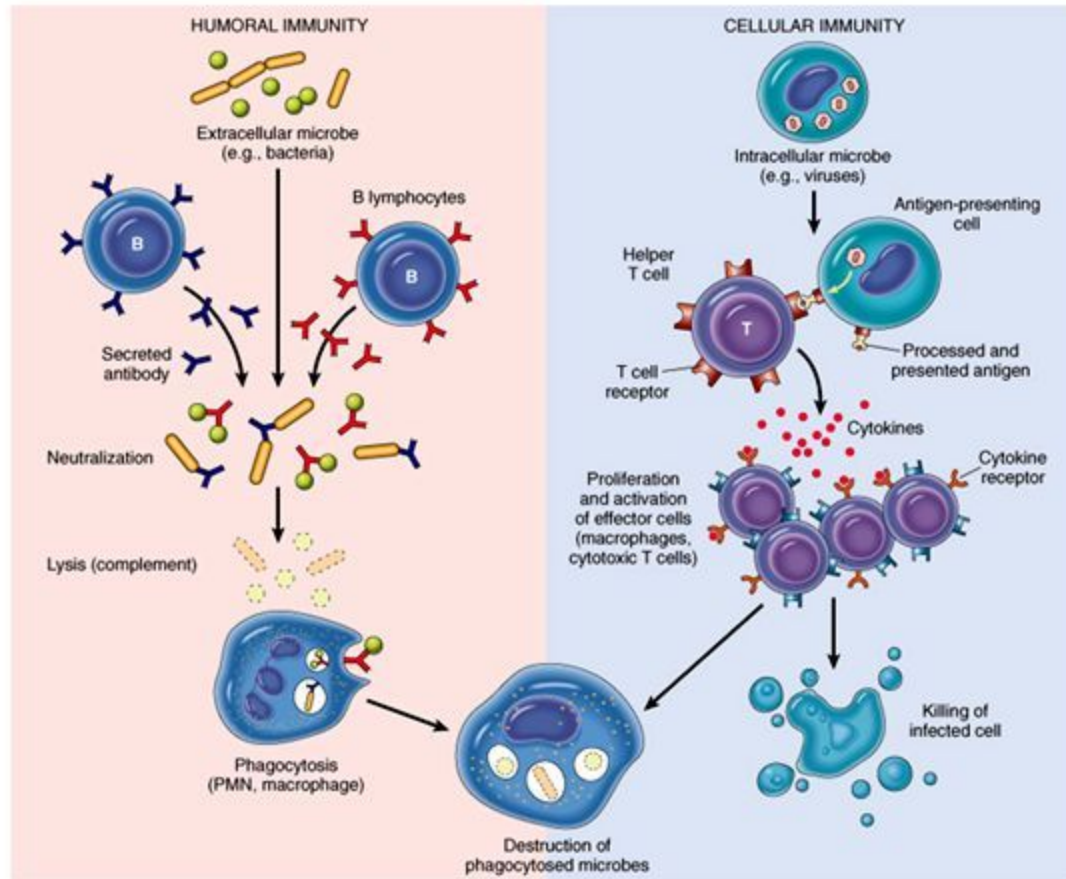
Doç. Dr. Emrah Şefik Abamor

Hücresel Bağışıklık Sistemi

- Hücresel bağışıklık sistemi, hücre içi mikroplarla oluşan enfeksiyonlara karşı savaşta rol oynar
- Edinsel immün yanıtın bir koludur.
- T lenfositler aracılığı ile gerçekleştirilir.



Humoral and Cell-mediated Immunity



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Humoral Immunity

Involves B-cell production of antibodies that bind antigens resulting in either:

1. Neutralization
2. lysis (by the complement system), or
3. phagocytosis and destruction

Cell-mediated Immunity

Involves T-cell recognition of abnormal antigens on the surface of host cells (indicating viral infection or tumorigenic change) and the killing of infected cells.

Hücre içi mikroplar 2 şekilde enfeksiyon oluşturabilirler

- **Birinci olarak** mikroplar fagositoz ile hücre içine alınır.
- Fakat bu mikropların bir kısmı fagositlerin öldürücü (mikrobisidal) aktivitelerine karşı direnç geliştirmiştir.
- Patojenik hücre içi bakteri ve potozoaların çoğu fagositlerin veziküllerinde yaşayabilme hatta çoğalabilme yeteneğindedir.

Hücre içi mikroplar 2 şekilde enfeksiyon oluşturabilirler

- Fagosit olan mikropların bazıları enfekte hücrenin sitoplazmasına girer ve burada enfekte hücrenin besinlerini kullanarak çoğalabilir.
- Sitoplazmik mikroplar mikrobisidal mekanizmalardan korunmuştur.
- Çünkü bu mekanizmalar veziküler kompartmanlarla sınırlandırılmıştır.

Hücre içi mikroplar 2 şekilde enfeksiyon oluşturabilirler

- İkinci olarak, virüsler pek çok hücrede reseptörlere bağlanabilir
- Reseptöre bağlanan virusler, bu hücrelerin sitoplazmasında enfeksiyona neden olarak çoğalabilir.
- Bu hücreler virüslerin yok edilmesinde intrinsek mekanizmalara sahip değildir.

Hücre içi mikroplar

Örnekler

A Fagosit



Fagosite olan
mikroplar
fagolizozomlar
içinde yaşar

Fagolizozomlardan
kaçan mikroplar
sitoplazmaya geçer

Intracellular bacteria:

Mycobacteria

Listeria monocytogenes

Legionella pneumophila

Fungi:

Cryptococcus neoformans

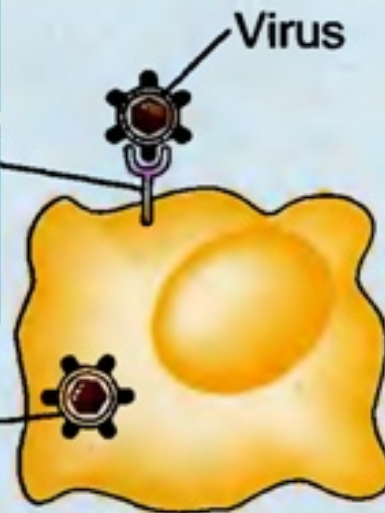
Protozoa:

Leishmania

Trypanosoma cruzi

B Non-fagositik hücre (örn epitelyal)

Virus için
hücresel
reseptör



Non-fagositik
hücreleri enfekte
eden mikroplar

Viruses:

All

Rickettsiae:

All

Protozoa:

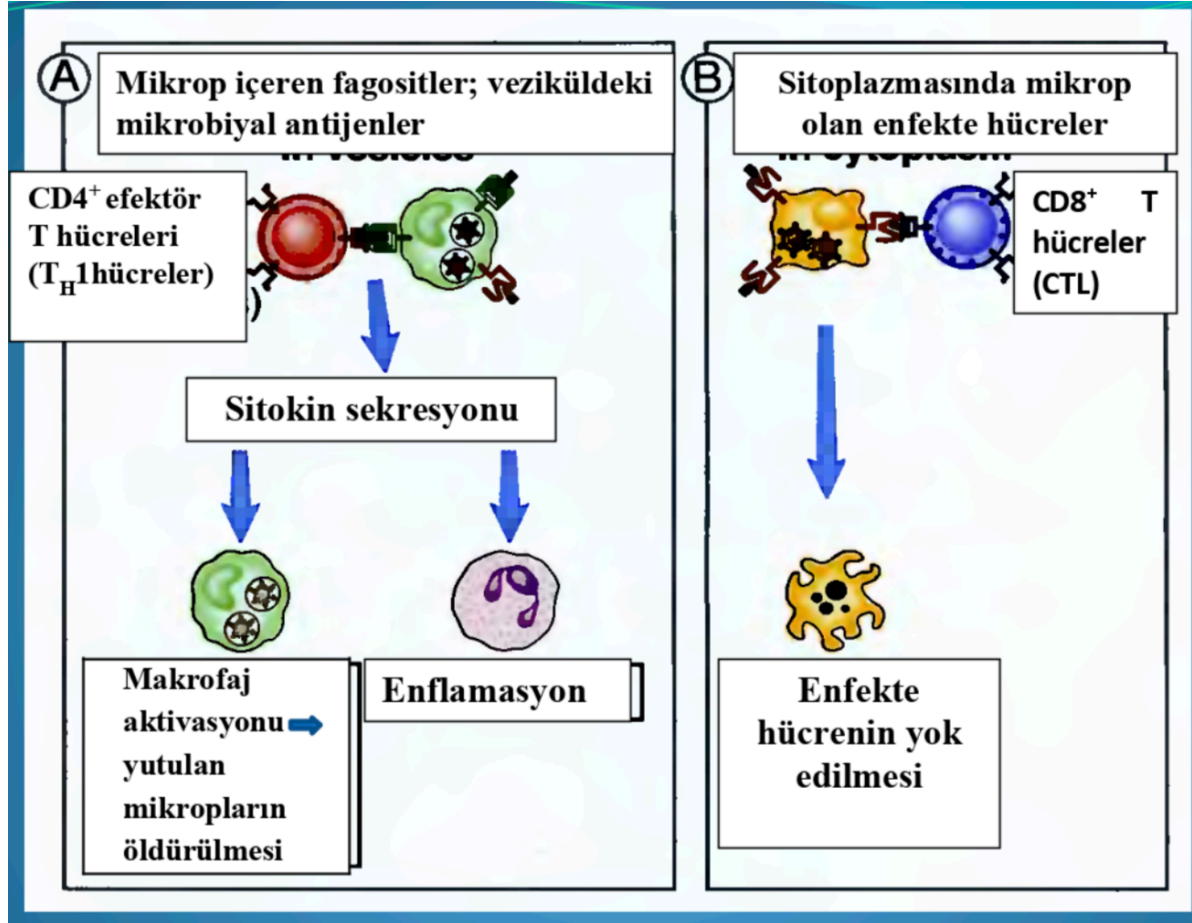
Plasmodium falciparum

Cryptosporidium parvum

Hücresel İmmünite Tipleri

- Hücre içi mikroorganizmaları elimine etmek için oluşturulmuş iki tip hücresel immünite reaksiyonu vardır.
- CD4⁺ T hücreleri, fagositleri aktive ederek bu fagositlerin veziküllerinde yer alan mikropların yok edilmesini sağlarken,
- CD8⁺ T hücreleri sitoplazmasında mikrop veya mikrobiyal protein içeren her türlü hücreyi öldürerek enfeksiyonun ortadan kaldırmaktadır.

Hücre içi mikroplara karşı hücresel immünite



- A. CD4⁺Th1 alt grubunun efektör T hücreleri, fagositlerce yutulan mikropların antijenlerini tanır, fagositleri mikropları öldürmeleri için aktive eder ve enflamasyonu tetikler.
- B. CD8⁺ CTL'ler sitoplazmasında mikrop barındıran enfekte hücreleri yok eder. CTL'ler, sitolitik T lenfositlerdir.

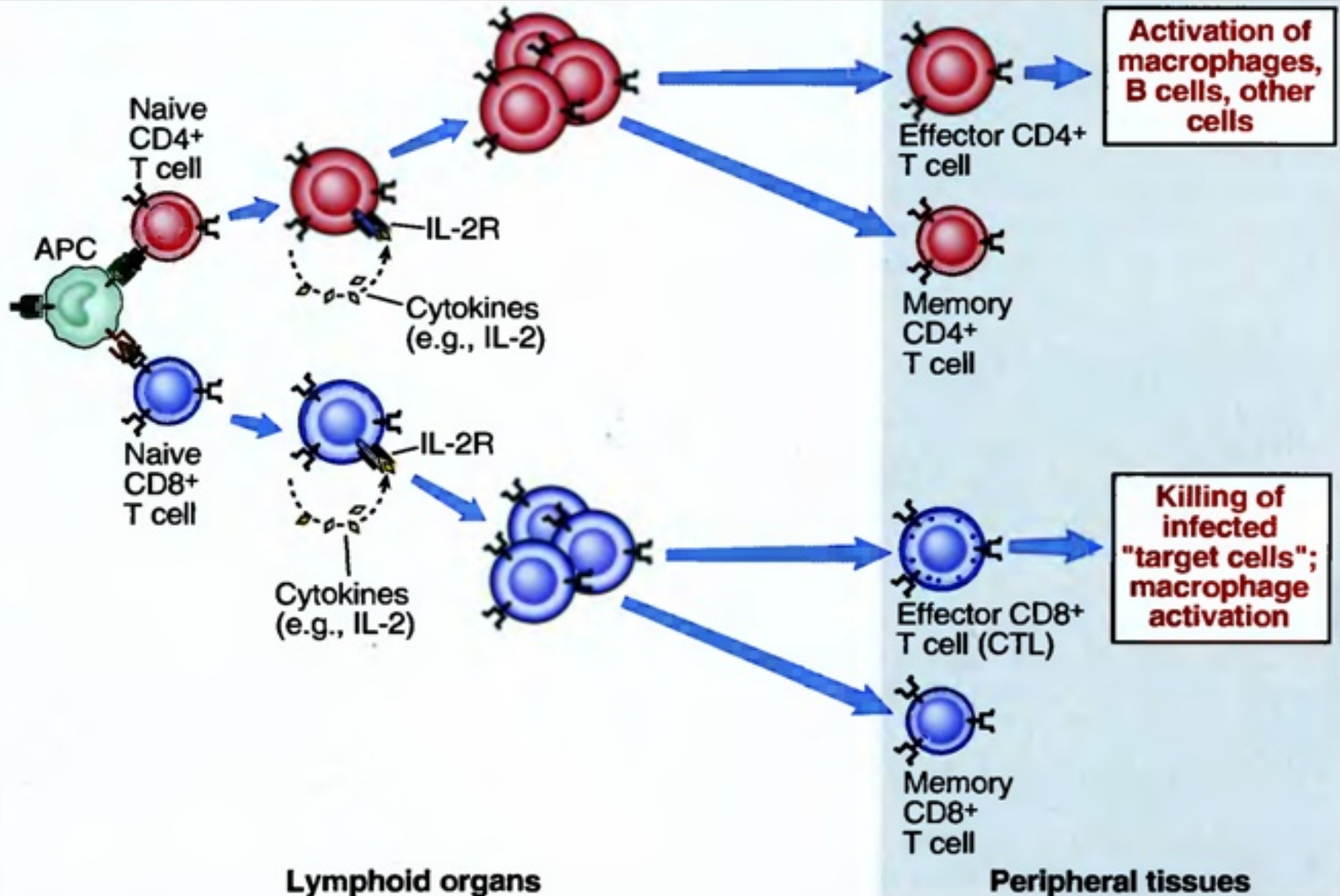
Tanım

Aktivasyon

Klonal
Genişleme

Farklılaşma

Fonksiyon



Hücresel İmmünite Tipleri

- Bazı CD4⁺ T hücreleri enfekte makrofajları öldürme yeteneğine sahipken, CD8⁺ T hücreleri fagosite edilmiş mikropları yok etmek için makrofajları aktive etmektedirler.
- Mikrobiyal enfeksiyonlar vücudun herhangi bir yerinde görülebilir.
- Bazı enfeksiyöz patojenler, konak hücrelerini enfekte etme ve yerleşme yeteneğine sahiptirler.

- Mikropları yok etmekle görevli efektör T hücreleri, mikrobiyal antijenlerle uyarılan farklılaşmamış T hücrelerinden **lenf düğümleri ve dalakta üretilir.**
- Farklılaşan T hücreleri, daha sonra enfeksiyonun olduğu bölgeye göç ederler.
- Mikroorganizmaları yutarak hücre içindeki veziküllere alan enfeksiyon bölgesindeki fagositler, mikrobiyal proteinlere ait peptid parçalarını **sınıf II MHC moleküllerine bağlayarak CD4⁺ alt grubunun T hücrelerine sunar.**

- Enfekte hücrelerin sitoplazmalarında yaşayan mikropların peptid antijenleri ise sınıf I MHC molekülleri tarafından CD8⁺ T hücrelerine sunulmaktadır.
- Efektör T hücreleri tarafından antijenlerin tanınması, bu hücreleri asıl görevleri olan enfeksiyöz patojenlerin uzaklaştırılması yönünde aktive etmektedir.

Aksesuar molekülleri

- Aksesuar molekülleri tüm T hücreleri için değişmez moleküllerdir.
- Aksesuar moleküllerin fonksiyonları :
 - tanıma,
 - sinyal iletimi ve
 - adezyon
- Farklı aksesuar molekülleri farklı ligandlara bağlanır
- Her bir bağlanma T hücre aktivasyonunda ayrı ve tamamlayıcı bir rol oynar.

Ⓐ

Receptors of CD4⁺
helper T lymphocyte

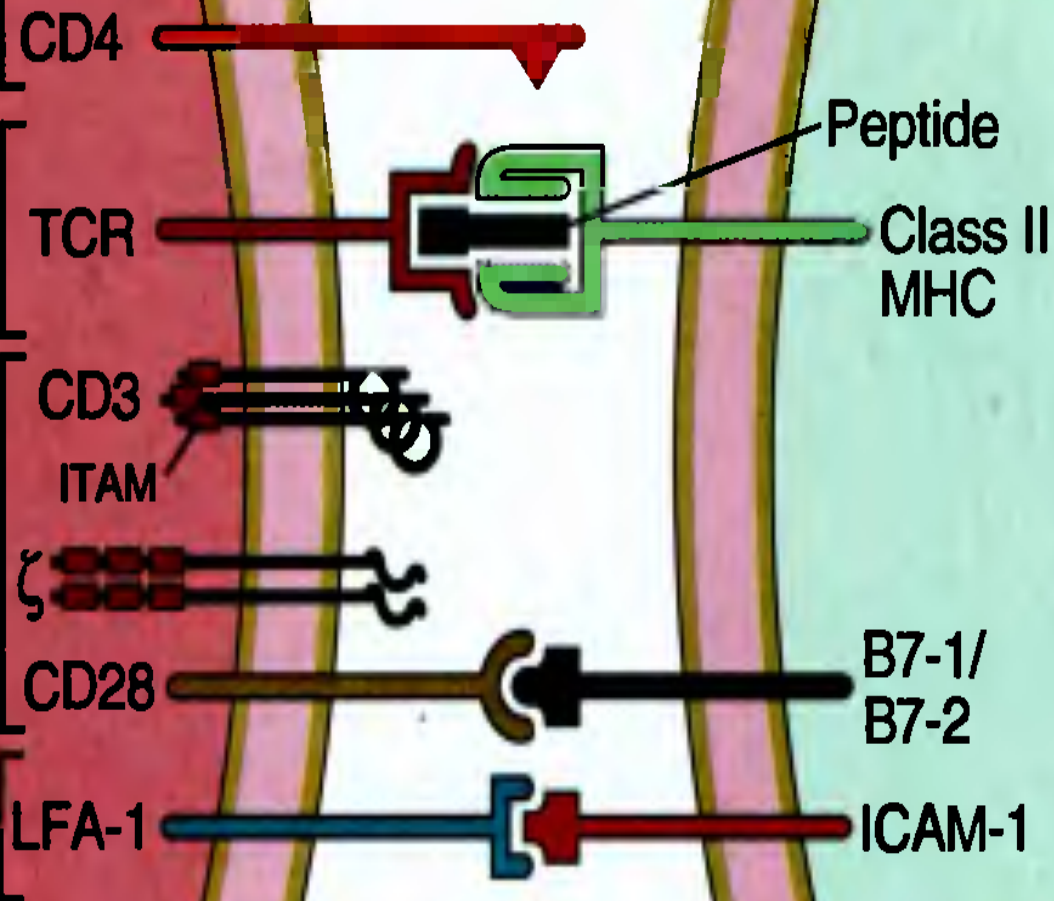
Ligands of class II
MHC expressing APC

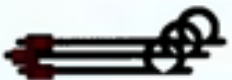
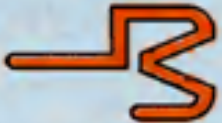
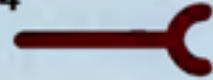
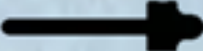
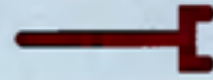
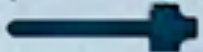
Adhesion,
signal
transduction

Antigen
recognition

Signal
transduction

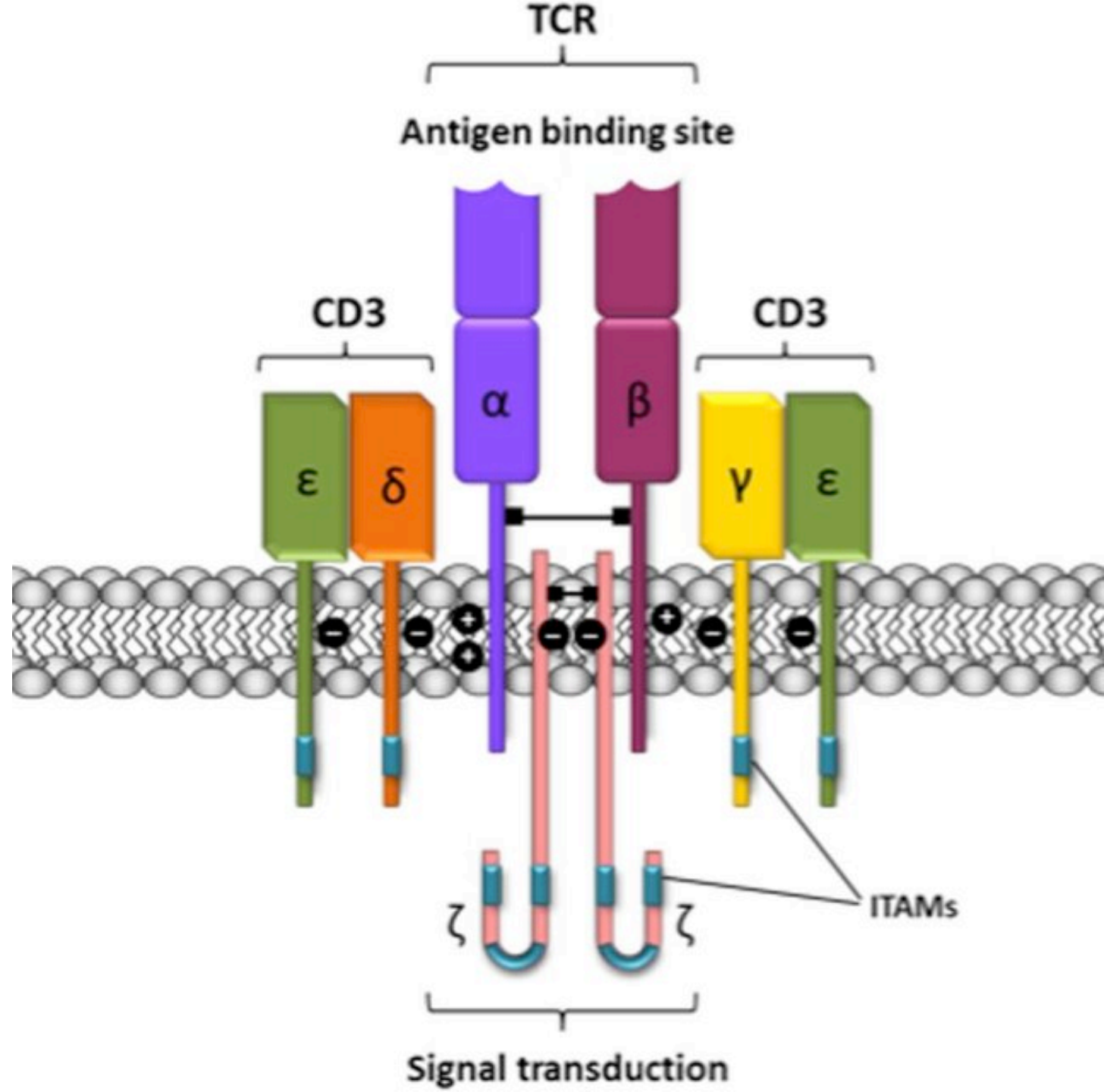
Adhesion



T hücre aksesuar molekülü	Fonksiyon	Ligand	
		Name	EKSPRESYON
CD3 	THR kompleksi ile sinyal iletimi	None	
ζ 	THR kompleksi ile sinyal iletimi	None	
CD4 	Adezyon ve sinyal iletimi	Class II MHC 	Antijen Sunan Hücreler
CD8 	Adezyon ve sinyal iletimi	Class I MHC 	Antijen Sunan Hücreler, CTL hedef hücreler
CD28 	sinyal iletimi (eş uyarım)	B7-1/B7-2 	Antijen Sunan Hücreler
CTLA-4 	sinyal iletimi (negatif düzenleme)	B7-1/B7-2 	Antijen Sunan Hücreler
LFA-1 	Adezyon	ICAM-1 	Antijen Sunan Hücreler <u>Endotel</u>
VLA-4 	Adezyon	VCAM-1 	Antijen Sunan Hücreler

T Hücre Reseptör Kompleksi

- T Hücre Reseptörü antijenleri tanır, fakat biyokimyasal sinyalleri hücrenin içine iletemez.
- T Hücre Reseptör kompleksi;
 - 3 proteinden oluşan CD3 kompleksi ile
 - ξ zinciri adı verilen sinyal proteininden oluşur



Hücresel İmmünite

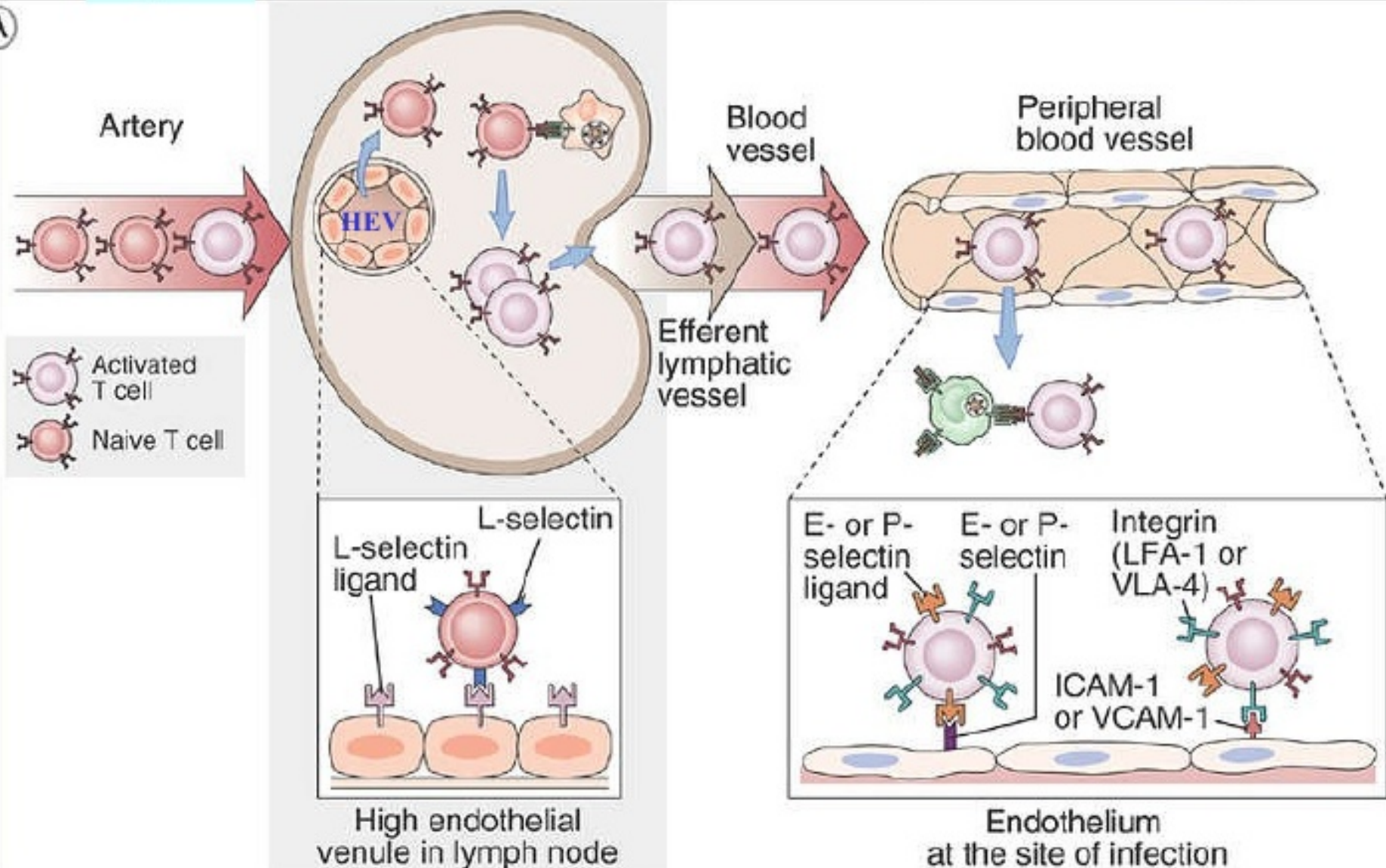
- Hücresel immünitede, T hücreleri protein antijenlerini iki evrede tanımaktadır; **naif T hücreleri** antijenleri lenfoid dokularda tanıyıp çoğalma ve efektör hücrelere farklılaşma şeklinde yanıt verirken, **efektör hücreleri** aynı antijenleri vücudun herhangi bir yerinde tanır ve bu mikroorganizmaları yok ederek görevini sürdürür.

Migration of naive and effector T cells

Fig 6-3

Lymph node

Peripheral tissue

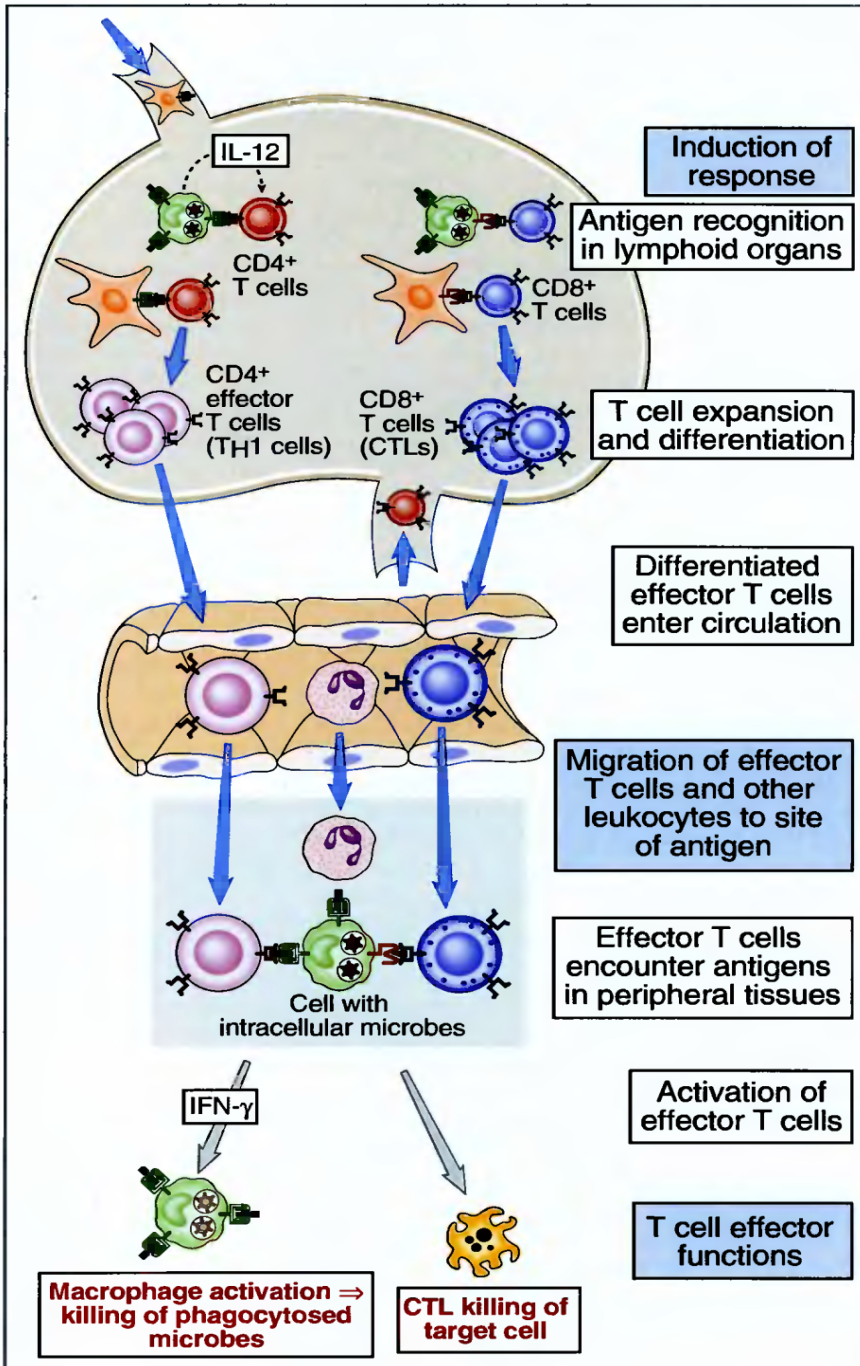


Hücresel İmmünitenin indüksiyonu ve efektör fazları

Yanıtın indüksiyonu: CD4⁺ T hücreleri ve CD8⁺ T hücreleri, protein antijenlerden üretilen ve periferik lenfoid dokularda antijen sunucu hücreler tarafından sunulan peptidleri tanırırlar.

T hücreleri, çoğalmak ve farklılaşmak üzere uyarılır ve efektör hücreler dolaşıma girer.

Efektör T hücreler ve diğer lökositlerin antijenin olduğu bölgeye göçü: Efektör T hücreler ve diğer lökositler periferik dokulardaki kan damarları aracılığıyla göç ederler ve bu dokularda enfeksiyona yanıt olarak **üretilen sitokinlerin** aktive ettiği **endotelial hücrelere bağlanırlar**.

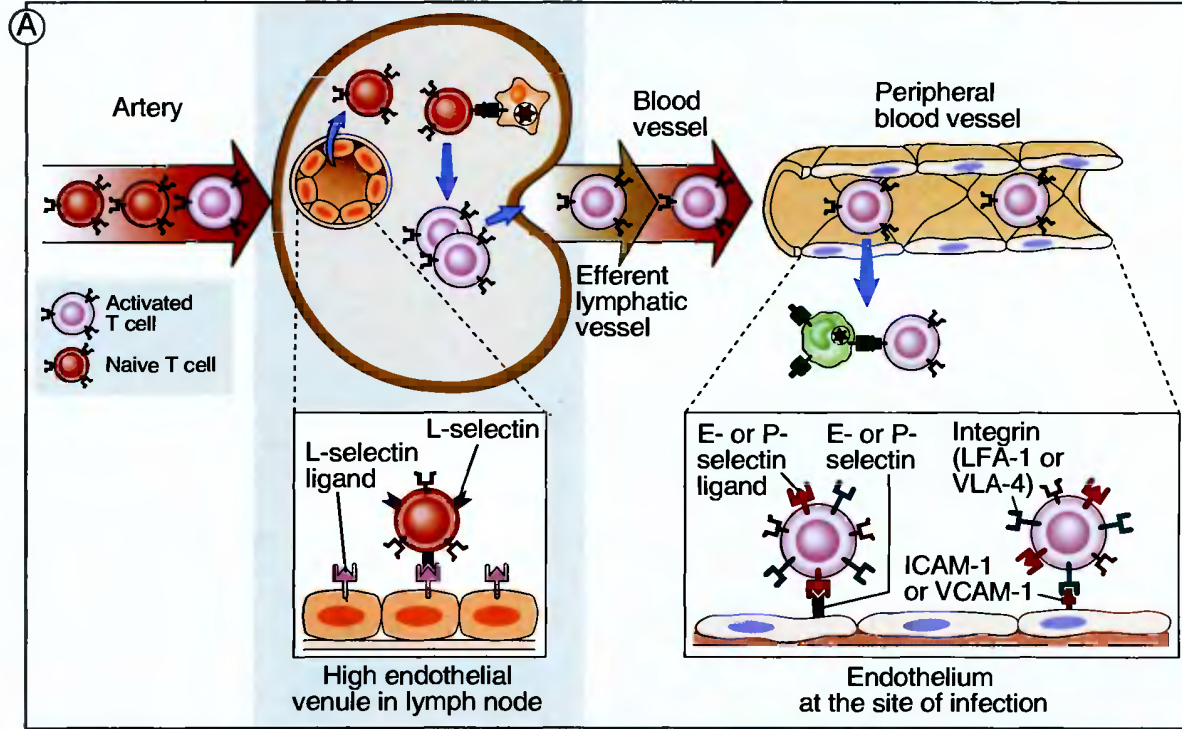


Efektör T Lenfositlerin Enfeksiyon Bölgesine Göçü

- Efektör T hücreleri enfeksiyon bölgesine göç ederler; çünkü bu lenfositler, mikroplara maruz kalan endotellerde açığa çıkan ligandlara bağlanan çok sayıda adezyon molekülü eksprese eder.
- Bir başka neden ise enfeksiyon bölgesinde üretilen kemoatraktan sitokinlerdir. Farklılaşmamış T hücrelerin efektör hücrelere dönüşümüne bu hücrelerde açığa çıkan adezyon moleküllerinin profilindeki değişim de eşlik eder.

Lymph node

Peripheral tissue



Naif ve efektör T lenfositlerin göçü

A. Farklılaşmamış (naif) T lenfositleri, **yalnızca lenf düğümlerinde bulunan yüksek endotelial venüllerdeki (HEV) ligandlara bağlanan L-selektinler vasıtasıyla lenf düğümlerine doğru yönlendirilir**. Efektör hücreler de dahil olmak üzere tüm aktive T lenfositleri, periferik dokulardaki enfeksiyon bölgesine yönlendirilir ve bu göçe E-selektin, P-selektin ve integrinler de katkıda bulunurlar. Ayrıca, lenf düğümlerinde ve enfeksiyon bölgesinde üretilen birçok kemokin de T hücrelerin bu bölgelere göçüne katkıda bulunur.

B. T hücrelerin yönlendirilmesinde etkili başlıca reseptörler ve bunların ligandları görülmektedir.

T cell homing receptor	Ligand on endothelial cell	Function of receptor: ligand pair
Naive T cells L-selectin	L-selectin ligand	Adhesion of naive T cells to high endothelial venule in lymph node
Activated (effector and memory) T cells E- and P-selectin ligand	E- or P-selectin	Initial weak adhesion of effector and memory T cells to cytokine-activated endothelium at peripheral site of infection
LFA-1 (β2 integrin) or VLA-4 (β1 integrin)	ICAM-1 or VCAM-1	Stable arrest on cytokine-activated endothelium at peripheral site of infection

Efektör T Lenfositlerin Enfeksiyon Bölgesine Göçü

- Aktive edildikten sonra, T hücreleri lenf düğümlerini terk edebilir.
- T hücre aktivasyonu, aynı zamanda, periferik dokuların mikroplarla veya sitokinlerle uyarılmış endotellerinde açığa çıkan moleküllere bağlanan adezyon moleküllerinin ekspresyonunda da artışa yol açmaktadır.

Efektör T Lenfositlerin Enfeksiyon Bölgesine Göçü

T hücre adezyon moleküllerinin en önemlileri;

- E ve P selektin
- LFA-1 (LFA, lökosit fonksiyon ilişkili antijen, leukocyte function-associated antigen)
- VLA-4 [çok geç aktivasyon molekülü (very late activation molecule); T hücre aktivasyonu sırasında LFA-1'den sonra ortaya çıkar] ligandlarıdır

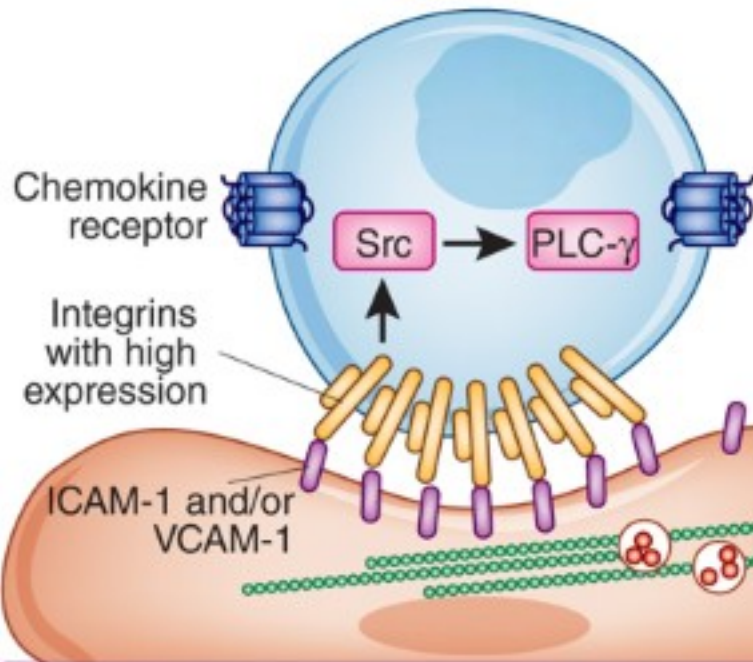
Efektör T Lenfositlerin Enfeksiyon Bölgesine Göçü

- Aynı zamanda enfeksiyon bölgesinde, enfeksiyona yönelik doğal immün mekanizmalardan bir tanesi olarak, patojene yanıt veren fagositlerden sitokin sekresyonu gözlenir.
- Makrofaj kökenli bu sitokinlerden iki tanesi olan **tümör nekroz faktörü (TNF)** ve **interlökin-1 (IL-1)**, enfeksiyon bölgesinin yakınındaki küçük damarların endotelleri üzerinde faaliyet gösterir.

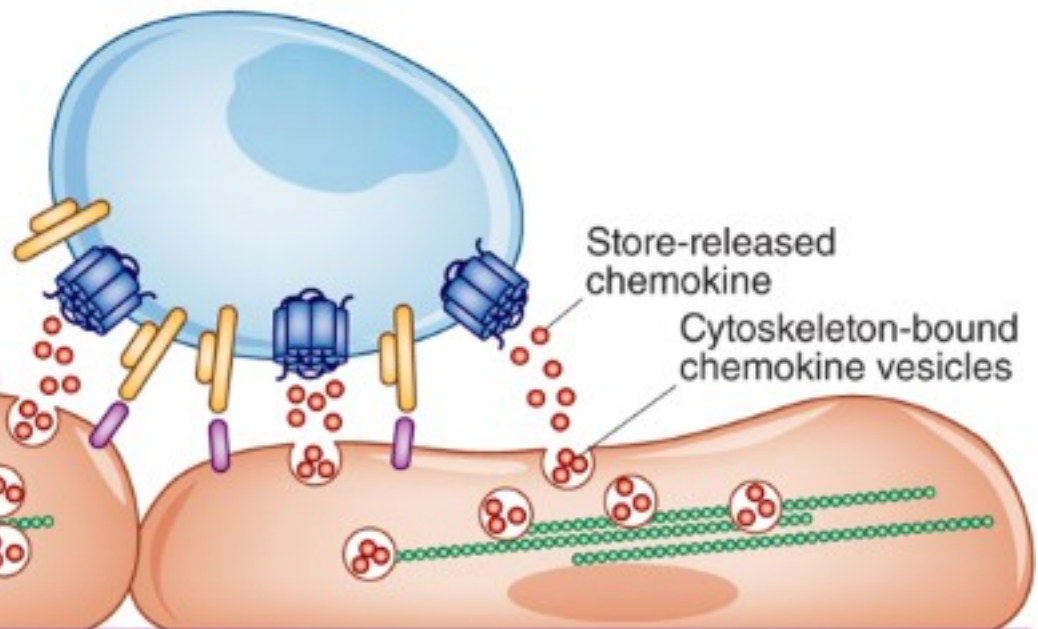
Efektör T Lenfositlerin Enfeksiyon Bölgesine Göçü

- TNF ve IL-1, endotel hücrelerini uyararak, E ve P selektinler ile, özellikle **ICAM-1** (hücre içi adezyon molekülü-1, intracellular adhesion molecule-1, LFA'nın ligandı) ve **VCAM-1** (vasküler hücre adezyon molekülü-1, vascular cell adhesion molecule-1, VLA-4'ün ligandı) gibi integrin ligandlarının ekspresyonunu arttırırlar.

Chemokine-independent arrest



Chemokine-dependent transmigration



- Enfeksiyon bölgesindeki kan damarlarından geçen efektör T hücreleri, selektinlere zayıf bağlanır ve endotelial yüzeyde yuvarlanırlar.
- Bu efektör T hücrelerin integrinleri endotelde kendi ligandları ile karşılaşınca, T hücreleri endotele daha sıkı yapışır ve kan damarlarından enfeksiyon bölgesine olan göç süreci başlar.
- Aynı moleküler etkileşimler, **nötrofil ve monosit gibi diğer lökositlerin de enfeksiyon bölgesine göçünden sorumludur.**

- Aktivasyon sırasında, T hücreleri, enfeksiyon bölgesinde damarların duvarlarına yapışmalarına yardımcı olan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmakla kalmaz, **aynı zamanda farklılaşmamış T hücrelerinin lenf düğümlerine göçünü düzenleyen L-selektin molekülünün ekspresyonunu da azaltırlar.**
- **Bu nedenle, aktive T hücreleri normal lenf düğümlerinin dışında kalmaya eğilim gösterirler.** Çünkü, farklılaşmamış T hücreleri, mikropları ve protein antijenlerini lokalize etmek ve immün yanıtı başlatmak için lenf düğümüne girmesi gerekmektedir, ancak aktive olduktan sonra buna gerek kalmamaktadır.

Efektör T Lenfositlerin Enfeksiyon Bölgesine Göçü

- Efektör hücreler endotele ulaştığı sırada, makrofajlar ve endotel hücreleri, enfeksiyöz mikroplara **kemokin** adlı başka bir sitokin çeşidi üreterek yanıt verirler.
- Kemokinlerin esas görevi, lökositleri bölgeye çekmek ve motilitelerini uyarmaktır. Kemokinler, endotelyal hücrelerde hücre yüzeyi proteoglikanlarına bağlı olarak bulunurlar ve böylece enfeksiyona yakın bölgede yüksek bölgesel konsantrasyon oluştururlar.
- Kemokinler, damar dışı enfeksiyon bölgesinde, enfeksiyöz mikropla mücadele eden lökositler tarafından üretilir ve bu durum, enfeksiyon bölgesine doğru bir kemokin konsantrasyon artışı sağlar.

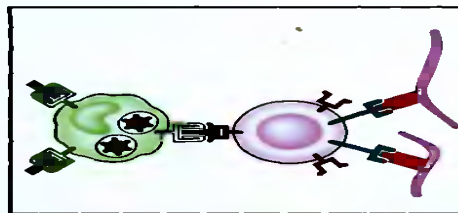
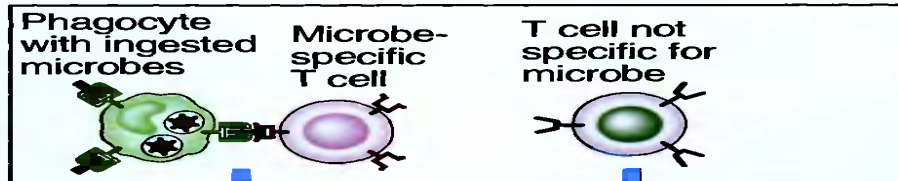
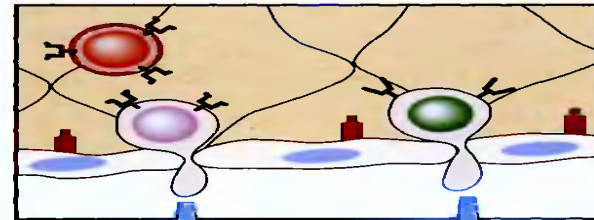
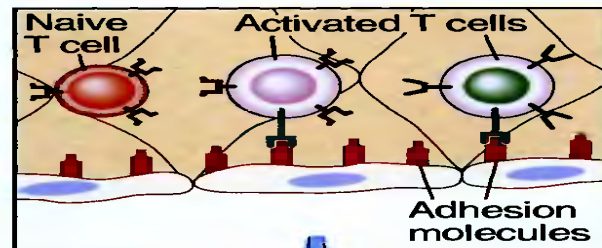
- Endotelyal hücre ilişkili kemokinler gevşekçe bağlanan T hücrelere etki ederek, integrinlerin endotelyal ligandlara afinitelerini arttırır .
- Kemokinler , sıkıca bağlanan T hücrelerine de etki ederek, bu hücrelerin motilitelerini uyarmaktadır ve oluşan konsantrasyon farkı, T hücrelerinin damar duvarlarından enfeksiyon bölgesine geçişine yol açmaktadır.
- Böylece, dolaşımdaki T lenfositleri enfeksiyon bölgesine göç eder veya "hedefe yönelir" ve bu bölgelerde çoğalırlar.

Efektör T hücrelerin enfeksiyon bölgesine göçü

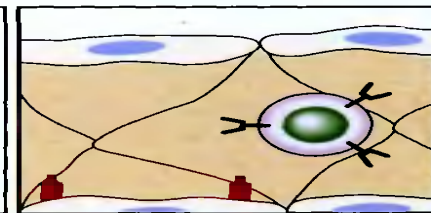
Increased expression of adhesion molecules on endothelium at site of infection $\Rightarrow$ stable binding of activated T cells

Effector T cells enter peripheral tissues

Antigen recognition by T cells specific for microbe



Activated antigen-specific T cells are retained at site of infection and perform effector functions



T cells that do not recognize antigen return to circulation

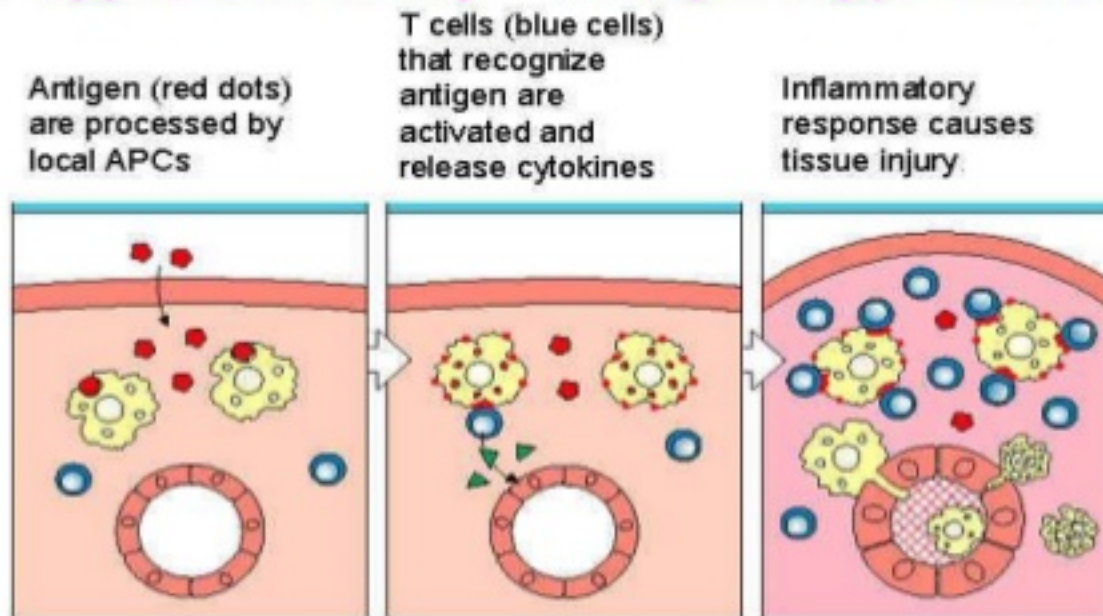
CD4⁺ T Lenfositlerin Efektör Fonksiyonları

- Hücre sel immü nite, T lenfosit vası tası yla ta şın a bilen hü cre iç i ba kte ri yel en fe k si yon la ra kar şı olu şan im m ü nite tür ü d ü r.
- Ya pı lan çalı şma lar so nu cu, hü cre sel im m ü nite nin de ği şik mi kro plar a kar şı olu şan ö zğ ü llü ğü nün len fo sit le rin bir fon k si yon u ol du ğu, an cak mi kro plar ın uzak la ştı rıl ma sı nın ak ti ve ma kro faj lar ın gö re vi ol du ğu bi lin ir.
- Hü cre sel im m ü nite de, TH1 CD4⁺ T len fo sit le ri, fa go site mi kro plar iç eren ma kro faj lar ı ak ti ve eder ve bö yle ce fa go sit le rin mi kro bi si dal ak ti vi te le ri ve yu tu lan mi kro plar ın ö l d ü r ü l me hız lar ı ar tar.

- T hücrelerin makrofajları aktive etme kapasiteleri, reaksiyonun özgülüğünü oluşturan antijen tanımasına bağlıdır. Aslında, daha önce bir mikropla karşılaşarak veya o mikroba karşı aşılansarak bağışıklık kazanmış bir bireyin derisine bu mikroba ait bir protein enjekte edildiğinde de benzer bir reaksiyon elde edilebilir.
- Bu reaksiyon **gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH)** olarak adlandırılır. Bağışıklanmış bireyin mikrobiyal proteinle karşılaşmasından 24-48 saat sonra gözlenmesi (yani geç reaksiyon) ve antijenle karşılaşmaya artmış sensitivite görülmesinden dolayı bu ismi alır.
- Gecikmenin nedeni ise, dolaşımdaki efektör T lenfositlerin antijenle karşılaşılan bölgeye doğru yönelmeleri, burada antijene yanıt vermeleri ve gözle görülür bir reaksiyon oluşturmalarının 24-48 saati bulmasıdır.

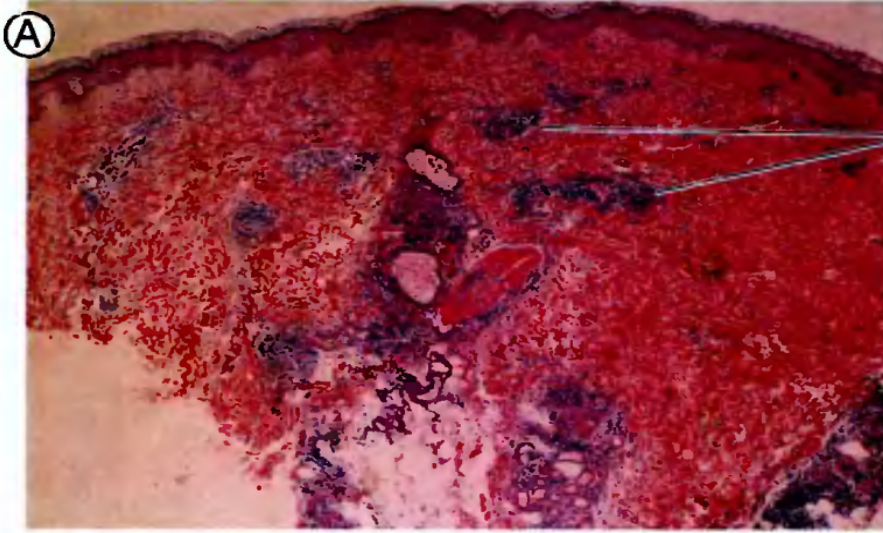
introduction

Type IV hypersensitivity – delayed-type or contact

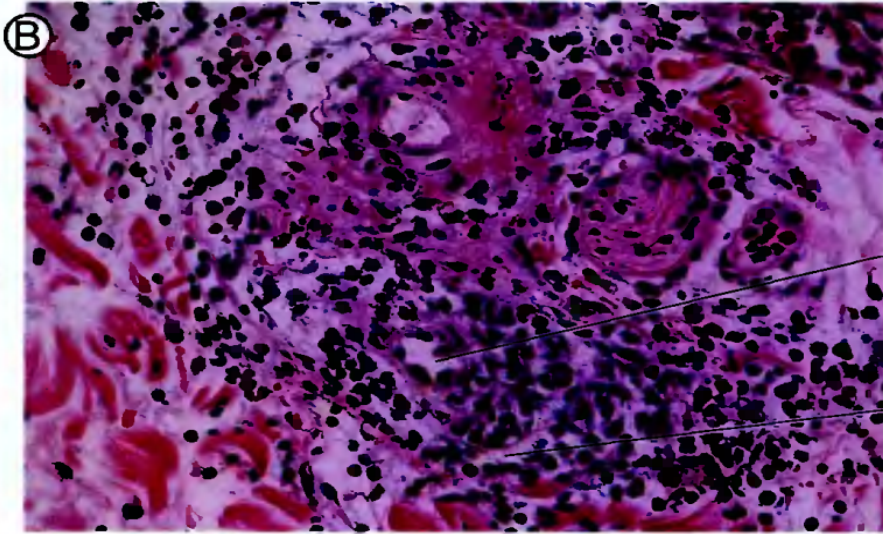


© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

Antigen is presented by APCs to antigen-specific memory T cells that become activated and produce chemicals that cause inflammatory cells to move into the area, leading to tissue injury. Inflammation by 2-6 hours; peaks by 24-48 hours.



**Perivasküler
hücre
infiltratları**



**Aktive
endotel
hücreleri
içeren
damar**

**Aktive
lenfositler ve
makrofajlar**

Gecikmiş tip bir aşırı duyarlılık (DTH) reaksiyonunun morfolojisi

Daha önce bir antijene maruz kalmış bireyin yeniden derisine aynı antijenin verilmesi bir DTH reaksiyonu meydana getirir. Bu reaksiyonun histopatolojik incelemesinde, derište perivasküler mononükleer hücre infiltratları görülür (A).

Daha büyük büyütmede, infiltratın endotel hücrelerinin aktif olduğu küçük kan damarlarının etrafındaki aktive lenfositler ve makrofajlardan meydana geldiği görülmektedir (B).

Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlık

- DTH reaksiyonları, T hücreleri ve monositlerin dokuya infiltrasyonu, CD4⁺ T hücrelerince üretilen sitokinlere yanıt olarak oluşan artmış vasküler geçirgenliğe bağlı ödem, fibrin depolanması ve T hücreleriyle aktive olan makrofajların ürünleriyle oluşan doku hasarları ile kendini gösterir.
- DTH reaksiyonları sıklıkla, bireylerin daha önce bir antijene maruz kalıp buna bir yanıt oluşturup oluşturmadığını belirlemede kullanılır. **Örneğin, mikobakteriyel antijene karşı oluşan DTH reaksiyonu, T hücrelerinin mikobakterilere yanıtının bir göstergesidir.**

DTH reaksiyonları;

- 1-T hücre ve monositlerin dokuya infiltrasyonu
- 2-CD4+T hücreleri tarafından salınan sitokinlerin etkileri sonucu vasküler geçirgenliğin artmasına bağlı ödem
- 3-Fibrin depolanması ve makrofaj aktivasyonu sonucu ortama salınan ürünlerin dokuda meydana getirdikleri hasarı ile kendini gösterir
- DTH reaksiyonları bireyin daha önce aynı antijenle karşılaşmış olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılır. Ör. **PPD** testi.

T Hücre-Aracılı Makrofaj Aktivasyonu

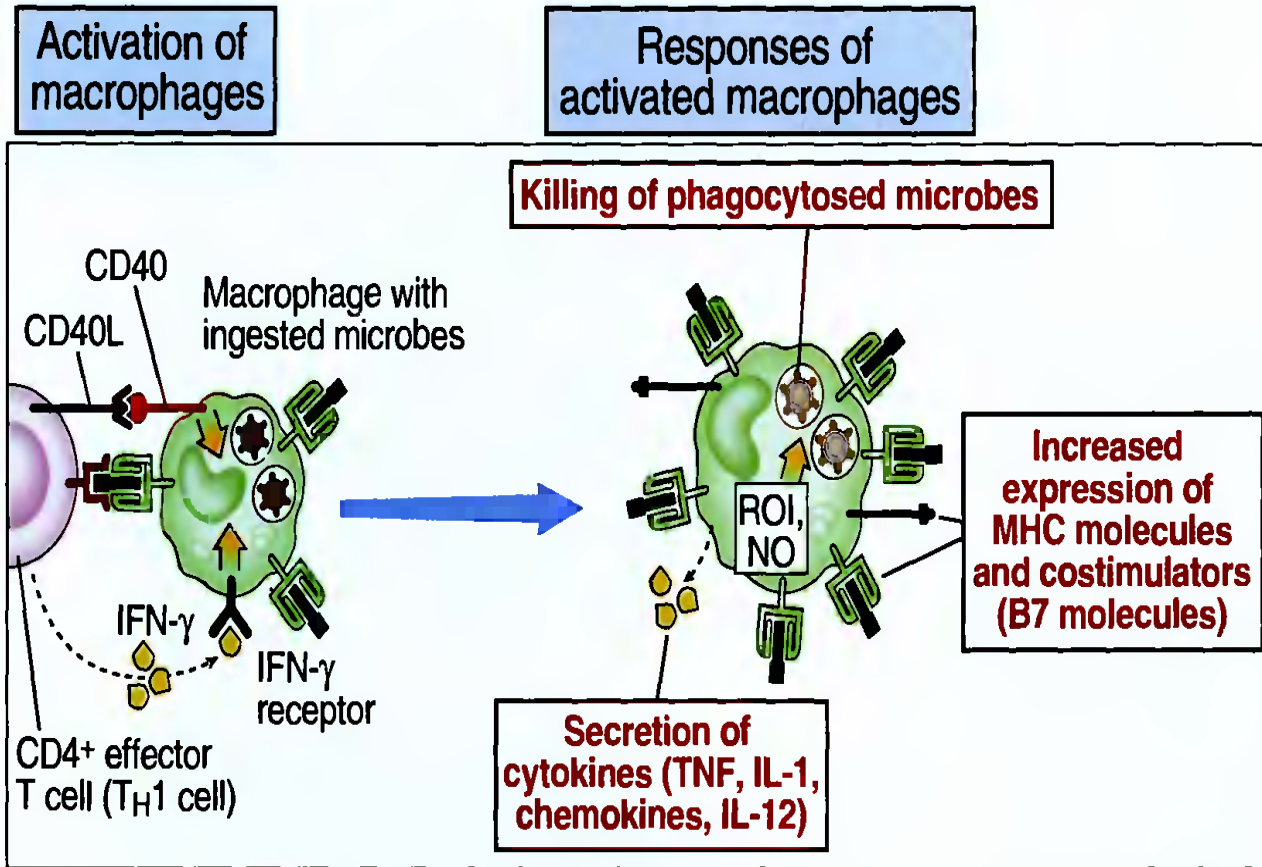
- Makrofaj-ilişkili antijenleri tanıyan T_H1 alt grubunun efektör T lenfositleri, CD40 ligand - CD40 etkileşimi ve makrofaj aktive edici sitokin interferon- γ (IFN- γ) salgılayarak makrofajları aktive ederler.
- Makrofajlar mikropları **fagozom** denilen hücre içi veziküllere alırlar. Fagozomlar lizozomlarla birleşip fagolizozomları oluştururlar. Veziküllerdeki mikrobiyal proteinler işleme tabii tutulur ve makrofajların yüzeyindeki sınıf II MHC molekülleri tarafından az sayıda mikrobiyal peptid ortama sunulur. Bu peptidlere özgül efektör $CD4^+$ T hücreleri sınıf II-ilişkili peptidleri tanır.

T Hücre-Aracılı Makrofaj Aktivasyonu

- T hücreleri, makrofajlarda açığa çıkan CD40 reseptörüne bağlanan CD40 ligand (CD40L veya CD154) efektör molekülünü yüzeyinde eksprese ederek yanıt verir. Aynı zamanda, T_H1 alt grubunun efektör T hücreleri, makrofaj aktive edici sitokin olan ve makrofajlardaki kendi reseptörlerine bağlanan IFN- γ salgılar. IFN- γ 'nın kendi reseptörüne bağlanması, CD40'ın da uyarılmasıyla, birçok transkripsiyon faktörünün üretimine yol açan biyokimyasal uyarı yollarını tetikler.

T Hücre-Aracılı Makrofaj Aktivasyonu

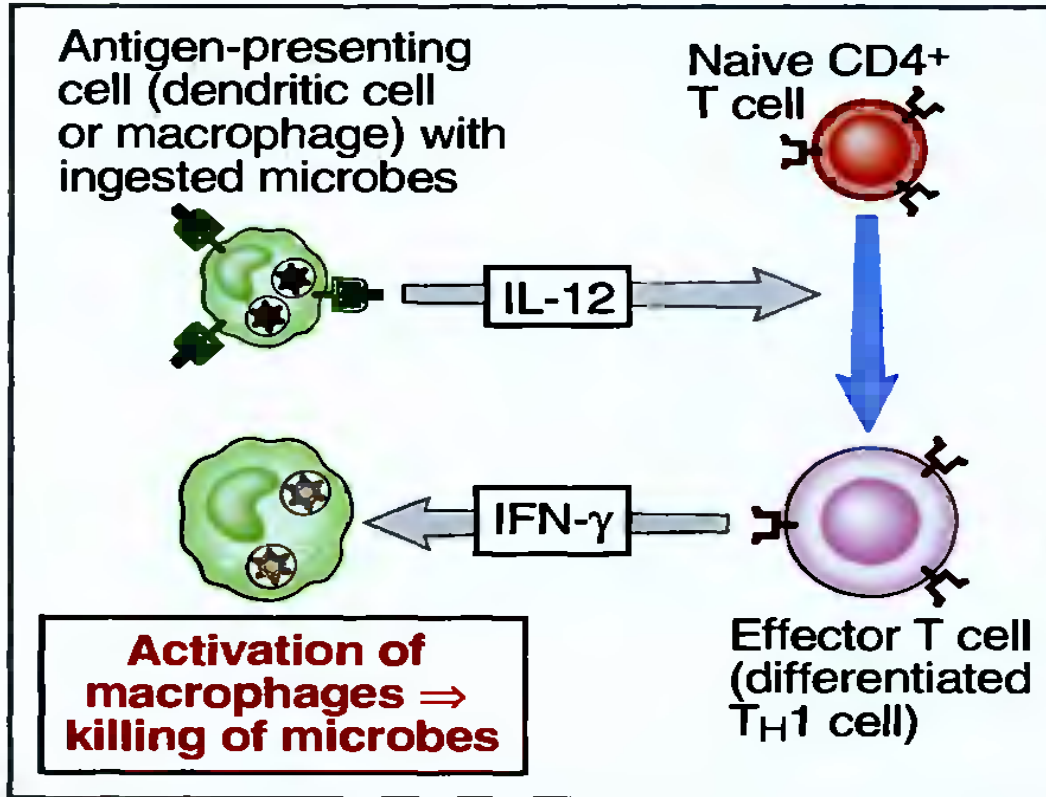
- T hücreleri ile ilişkide olan makrofajlar, aynı zamanda, fagosit mikropoların antijenlerini sunan makrofajlardır ve bunlar, aktive edilme ihtiyacı gösteren fagositlerdir.
- Salgılanan IFN- γ makrofaj aktivasyonunu, hızlandırır ve yanıtın şiddetini artırır.



Makrofajların T lenfositler tarafından aktivasyonu.

Efektör T lenfositler, makrofajlar tarafından yutulan mikropların antijenlerini tanırlar. Bunun sonucunda, bu T lenfositleri makrofajlardaki CD40'a bağlanan CD40L eksprese ederler ve yine makrofajlardaki IFN- γ reseptörlerine bağlanan IFN- γ sekrete ederler. Bu uyarıların sonucunda, makrofajlar yutulan mikropları yok etmek için gerekli olan mikrobisidal maddeleri üretmek üzere aktive olur. Aktive makrofajlar ayrıca, enflamasyonu uyaran (TNF, IL-1, kemokinler) ve T hücrelerini aktive eden (IL-12) sitokinler salgırlar ve T hücre yanıtını arttırmak için daha fazla sayıda MHC molekülü ve eş-uyaran eksprese ederler. Şekilde, bir CD4⁺ T hücresinin sınıf II MHC-ilişkili peptidi tanıyıp makrofajı aktive etmesi görülmektedir. Ancak aynı reaksiyon, sitoplazmik mikrobiyal antijenlerden türetilen peptidleri sunan sınıf I MHC moleülleri tanıyan CD8⁺ T hücreleri tarafından da oluşturulabilmektedir.

- Makrofajlar ile T lenfositler arasındaki etkileşim, doğal ve edinsel immün sistemlerdeki hücreler arasındaki iki yönlü etkileşime mükemmel bir örnektir.



Hücresel Immünitede T lenfositler ve makrofajlar arasındaki sitokin ilişkisi.

Mikroplarla karşılaşan makrofajlar, farklılaşmamış T hücrelerin IFN-γ salgılayan T_H1 hücrelere dönüşmesini uyaran IL-12 sitokini salgırlar ve IFN-γ üretimini arttırlar. IFN-γ ise yutulan mikropları öldürmeleri için makrofajları aktive eder.

- Mikropları fagosit eden makrofajlar, **IL-12** sitokinini sentezler.
- IL-12, farklılaşmamış $CD4^+$ T hücrelerin, karşılaşılan makrofaj-ilişkili mikrobiyal antijenlere karşı **IFN- γ üreten T_H1 alt grubuna** farklılaşmasını uyarır.
- IL-12 aynı zamanda, bu T hücrelerinden üretilen IFN- γ miktarını da arttırır. Üretilen IFN- γ , yutulan mikropları öldürmesi için fagositleri aktive eder ve böylece çember tamamlanmış olur.

- CD4⁺ T lenfositleri, hücresel immünitede, makrofaj aktivasyonundan başka görevler de alırlar.
- Antijenle uyarılan CD4⁺ T hücreleri, vasküler endotele etki ederek adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve kemokin üretimini arttıran TNF gibi sitokinler salgılar.
- Bunun sonucunda, daha fazla T hücresi ve nötrofil ile monosit gibi diğer lökositler enfeksiyon bölgesine çekilir. Böylece, T hücre yanıtı çoğalır ve enfeksiyonun yok edilmesi için daha fazla fagosit ortama çağrılır.
- T hücre uyarımlı bu hücresel infiltrasyon ve eşlik eden vasküler reaksiyon, enflamasyonun tipik özellikleridir.

Mikropların Aktive Makrofajlarla Uzaklaştırılması

- Makrofaj aktivasyonu, fagozom ve fagolizozomlarda mikrobisidal maddelerin üretimini katalizleyen enzimlerin ekspresyonuna yol açar.
- Makrofajların lizozomlarında üretilen en önemli mikrobisidal maddeler; reaktif oksijen ara ürünleri (ROI), nitrik oksit (NO) ve proteolitik enzimlerdir.
- Makrofajlar mikropla karşılaşınca, doğal immünitede bu mekanizmalar aktive olurlar.

Mikropların Aktive Makrofajlarla Uzaklaştırılması

- Hücre aracılı immünite konak savunması için iki durumda kritik öneme sahiptir:

1.Makrofajlar mikroplar tarafından aktive edilmediği zaman (yani doğal immünite etkisiz olduğu zaman)

2.Patojenik mikroplar doğal immünitinin savunma mekanizmalarına karşı direnç gösterdiği zaman.

Bu durumlarda, T hücreleri tarafından daha fazla makrofaj aktivasyonu yapılması, mikroplar ve konak savunması arasındaki dengeyi makrofajlar lehine çevirir ve böylece hücre içi enfeksiyonların yok edilmesine katkıda bulunur.

Mikropların Aktive Makrofajlarla Uzaklaştırılması

- Mikroplar için toksik olan maddeler, hücre dışı ortama salınırlarsa normal dokulara da zarar verebilirler, çünkü bu maddeler mikrop-konak hücre ayırımı yapmazlar.
- Sıklıkla koruyucu hücresel immünitinin eşlik ettiği **DTH reaksiyonlarında görülen doku hasarının nedeni budur.**
- Kronik hücresel immün reaksiyonlardaki uzamış makrofaj aktivasyonu ile çevredeki normal dokularda görülen ciddi zararın arasındaki ilişkinin nedeni de budur.

- Örneğin yok edilmesi zor olan mikobakteriyel enfeksiyonlarda, oluşan patolojinin büyük bir kısmı bakteriyi yok etmeye çalışan T hücre ve makrofajlardan kaynaklanmaktadır.
- Histolojik olarak, bu tür kronik hücresel immün yanıtlar çoğunlukla granülomlar şeklinde karşımıza çıkar.
- **Granülomlar**, mikroorganizmaların etrafında fibroz ve doku nekrozu ile birlikte gözlenen aktive lenfosit ve makrofaj topluluklarıdır.

Mikropların Aktive Makrofajlarla Uzaklaştırılması

- Aktive makrofajlar, mikropları öldürme dışında hücresel immünitede birçok önemli rol üstlenir .
- Aktive makrofajlar, nötrofillerin, monositlerin ve efektör T lenfositlerin enfeksiyon bölgesine göçünü uyaran TNF, IL-1 ve kemokinler gibi sitokinler salgırlarlar.

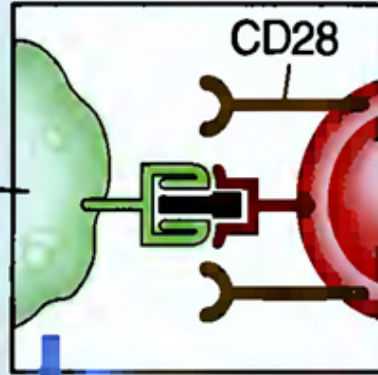
Mikropların Aktive Makrofajlarla Uzaklaştırılması

- Makrofajlar ayrıca, enfeksiyon temizlendikten sonra, oluşan doku hasarını tamir etmesi için fibroblastların büyümesi ve aktivitesini uyararak trombosit-kökenli büyüme faktörü gibi başka sitokinler de üretirler.
- Bunun yanı sıra makrofaj aktivasyonu, sınıf II MHC molekülleri ve eş-uyaranlarının bu hücrelerdeki ekspresyonu artırır ve böylece antijen sunma fonksiyonlarını çoğaltarak T hücre aktivasyonunu artırır ve hücre immün reaksiyonu güçlendirir.

Antijen Tanıma

T Hücre Yanıtı

Dinlenen
(eş uyarandan
yoksun) ASH



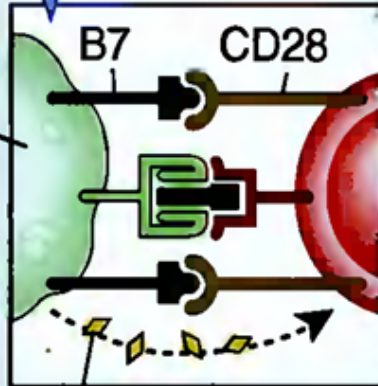
Naive
T cell



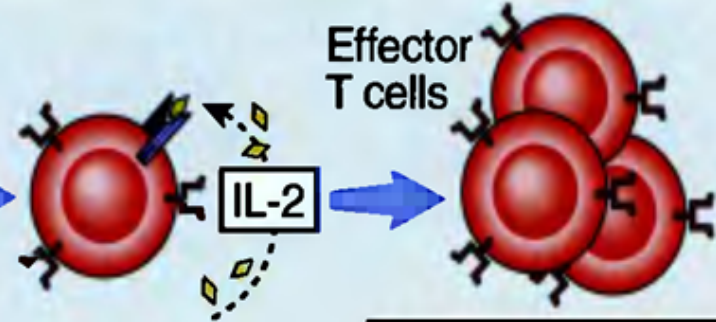
Yanıt yok veya
fonksiyonel inaktivasyon
(anergi)

Mikroplarla ASH'lerin
aktivasyonu, doğal
immün yanıt

Aktive ASH:
eş-uyaranların
ekspresyonunda
artış, sitokin
sekresyonu



Cytokines (e.g., IL-12)



Effector
T cells

IL-2

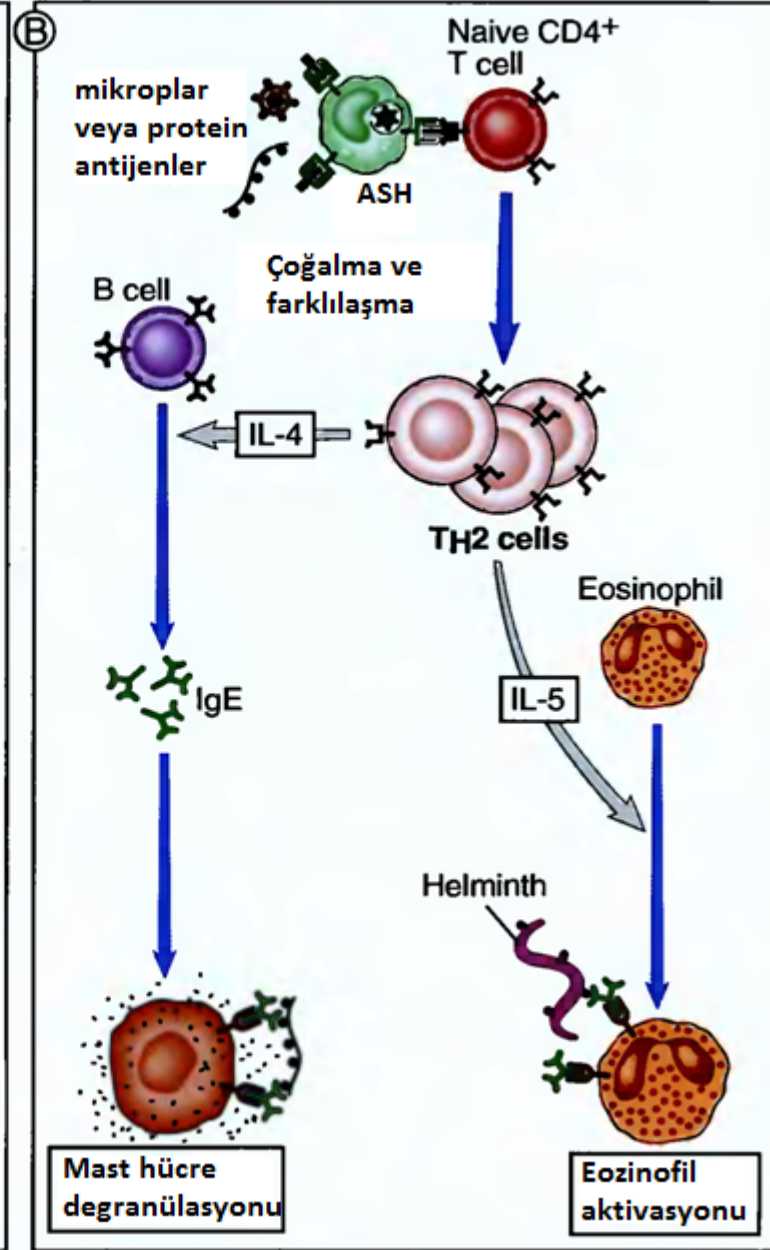
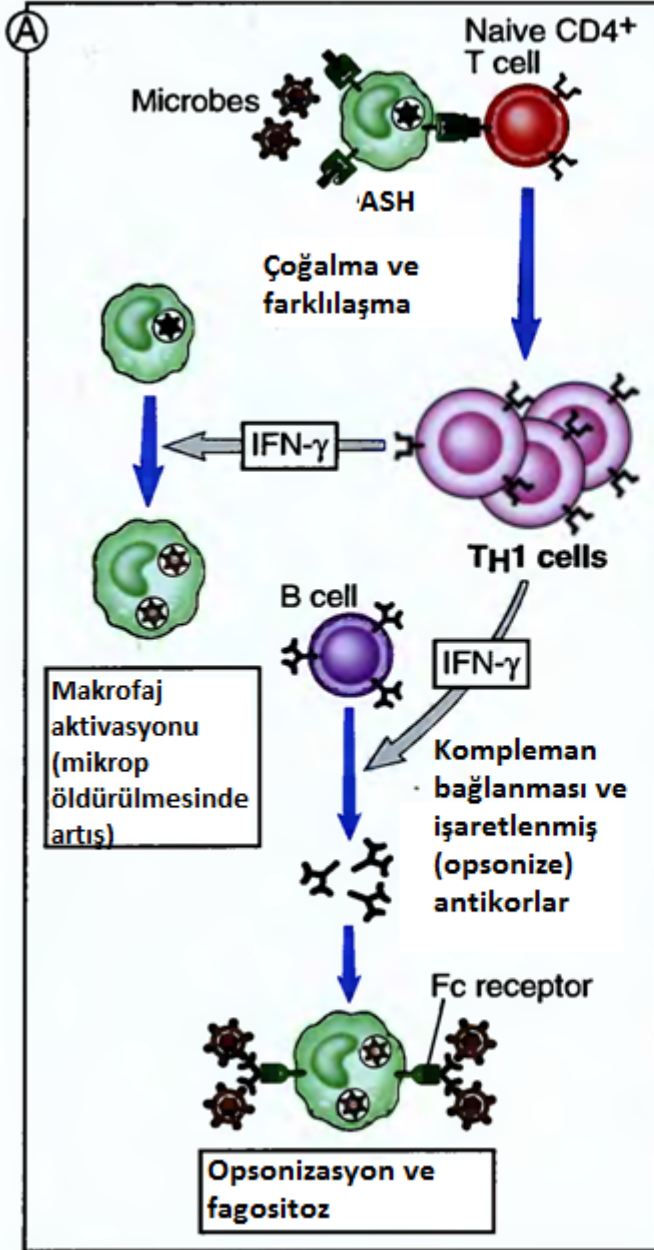
T hücre proliferasyonu
ve farklılaşması

Sitokinlerin genel özellikleri

Özellik	Mekanizma
Antijene yanıtta geçici olarak üretilir	THR sinyal ve eş-uyarımı sitokin gen transkripsiyonunu indükler
Genellikle sitokini üreten hücreye (otokrin) veya yakınındaki hücreye (parakrin) etki gösterir	T hücre aktivasyonu hem sitokinlerin hem de yüksek-afiniteli sitokin reseptörlerinin ekspresyonunu indükler
Pleotropizm: her sitokinin birçok biyolojik etkisi mevcuttur	Birçok farklı hücre tipi belirli bir sitokin için reseptör eksprese edebilir
Çoklu etki (redundancy): birçok sitokin aynı veya benzer biyolojik etkileri paylaşır	Birçok sitokin aynı sinyal yollarını kullanır

Seçilmiş T hücre sitokinlerinin biyolojik etkileri

Sitokin	Temel rolü	Hücrel kaynaklar
İnterlökin-2 (IL-2)	T hücre büyümesinin uyarılması	CD4 ⁺ ve CD8 ⁺ T hücreleri
IL-4	B hücrelerinde IgE'ye dönüşüm	CD4 ⁺ T hücreleri, mast hücreleri
IL-5	Eozinofillerin aktivasyonu	CD4 ⁺ T hücreleri, mast hücreleri
İnterferon- γ (IFN- γ)	Makrofajların aktivasyonu	CD4 ⁺ ve CD8 ⁺ T hücreleri, doğal öldürücü hücreler
TGF- β	T hücre aktivasyonunun inhibisyonu	CD4 ⁺ T hücreleri; birçok diğer hücre tipi



TH1 ve TH2 aktivasyon dengesi

- IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi TH2 hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin bazıları makrofaj aktivasyonunu inhibe eder ve TH1 hücre aracılı immüniteyi baskılar.
- Bu nedenle, bir mikroba karşı hücre aracılı immün yanıtların etkisi bu mikroba yanıtta TH1 ve TH2 hücrelerinin aktivasyonu arasındaki denge ile sağlanabilir.
- Farklılaşmış CD4+ T hücresi TH1 ve TH2 alt grupları olarak çok çeşitli sitokinleri üretmektedir.

Özellik	T _H 1 alt grubu	T _H 2 alt grubu
Salgılanan sitokinler IFN- γ , IL-2, TNF IL-4, IL-5, IL-13 IL-10 IL-3, GM-CSF	+++ - +/- ++	- +++ ++ ++
Sitokin reseptör ekspresyonu IL-12R β zinciri IL-18R	++ ++	-- --
Kemokin reseptör ekspresyonu CCR3, CCR4 CXCR3, CCR5	+/- ++	++ +/-
E- ve P- selektin için ligandlar	++	+/-
Stimüle antikör izotipleri	IgG2a (fare)	IgE; IgG1 (fare)/ IgG4 (insan)
Makrofaj aktivasyonu	+++	-

Hücresel İmmünitede TH2 Hücrelerin Rolü

- CD4⁺ T lenfositlerin TH2 alt grubu, eozinofilden zengin enflamasyonu uyarır ve makrofaj aktivasyonunun zarar verici etkilerini kontrol altına almaya çalışır.
- Farklılaşmış TH2 hücreleri antijeni tanıyınca, bu hücreler **IL-4 ve IL-5** (aynı zamanda birçok başka hücre tarafından da üretilen **IL-10**) sitokinlerini üretirler. **IL-4** IgE antikor üretimini uyarırken, **IL-5** eozinofilleri aktive eder.
- Bu reaksiyon, helmantik enfeksiyonlara karşı savunmada önemlidir, çünkü eozinofiller IgE kaplı helmintlere bağlanır ve helmintler eozinofillerin granül proteinleri tarafından öldürülür.

Hücresel İmmünitede TH2 Hücrelerin Rolü

- IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi birçok sitokin üretmenin yanında TH2 hücreleri makrofaj aktivasyonunu da inhibe etmektedir. Bu hareketi nedeniyle, TH2 hücreleri, TH1 aracılı DTH reaksiyonlarını yok etmeye yardımcı olmakta ve böylece TH1 hücresel koruyucu immünitede çoğu zaman görülen doku hasarını sınırlamaktadır.

Hücresel İmmünitede TH2 Hücrelerin Rolü

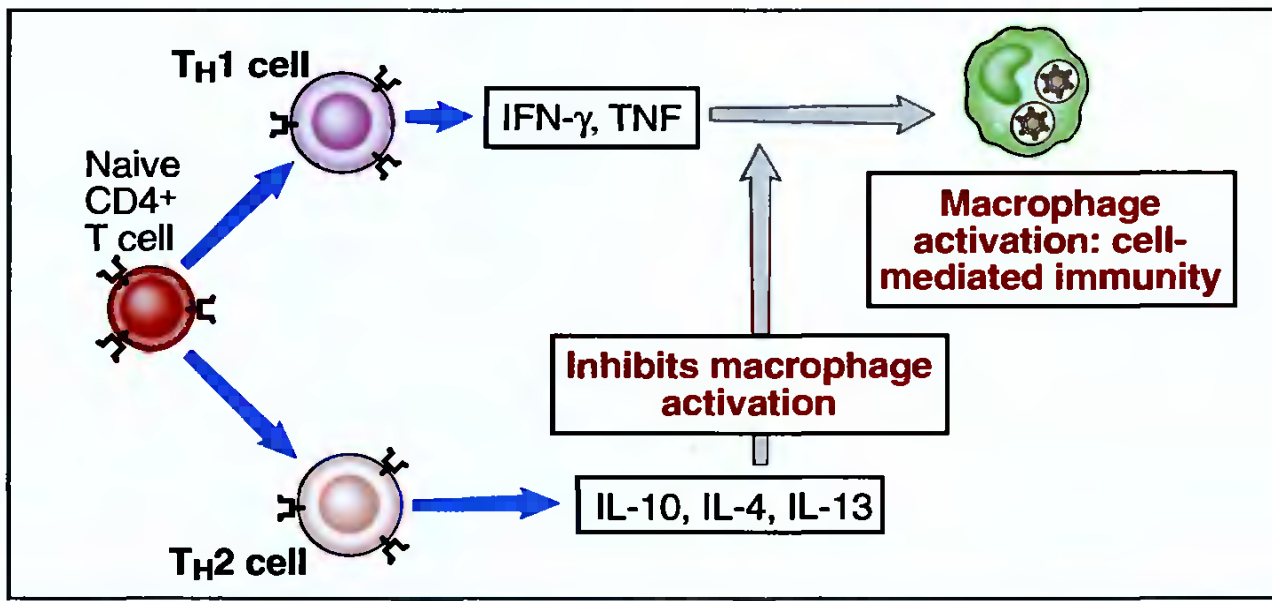
- Enfeksiyöz bir mikroba karşı TH1 ve TH2 hücrelerinin oransal aktivasyonu, enfeksiyonun sonucunu belirleyebilir.
- Örneğin protozoal bir parazit olan *Leishmania major* makrofaj içinde yaşamını sürdürür ve yok edilebilmesi için makrofajların *L. major* özgül TH1 hücreler ile aktive olması gerekmektedir.
- Çoğu eş-soylu fare türü parazite karşı güçlü bir TH1 yanıtı oluştururlar ve böylece enfeksiyonu yok etmeyi başarır. Bazı eş-soylu fare türlerinde *L. major*'e yanıtta TH2 hücreleri daha etkilidir ve bu fareler enfeksiyona karşı koyamamaktadırlar.

Hücresel İmmünitede TH2 Hücrelerin Rolü

- Lepranın etkeni olan *Mycobacterium leprae* insanlar için patojen olan ve makrofajlarda yaşayan bir bakteridir ve hücresel immünite ile uzaklaştırılabilir.
- *M. leprae* ile enfekte olan bazı bireyler enfeksiyonu yok edemezler ve **lepromatöz lepra** olarak adlandırılan tahrip edici lezyonlara maruz kalırlar.
- Lepromatöz lepranın aksine, enfeksiyonun çevresinde T hücreleri ve makrofajların aktive olmasıyla güçlü bir hücresel immünitenin oluştuğu ve çok az sayıda bakteri canlı kaldığı; daha az tahrip edici bu hastalık ise adı **tüberküloid lepradır**.

Hücresel İmmünitede TH2 Hücrelerin Rolü

- Bazı çalışmalar tüberküloid tipin *M. leprae*-özüml TH1 hücrelerin aktivasyonu ile ilişkili olduğunu, buna karşın tahrip edici tipin TH1 hücre aktivasyonunda eksiklik ve TH2 yanıtının baskınlığı ile karakterize olduğunu göstermektedir.
- Aynı prensiple, enfeksiyöz patojene olan T hücre sitokin yanıtının enfeksiyonun sonuçlarını belirlemede önemli bir belirteç olduğu düşüncesi, diğer birçok enfeksiyöz hastalık için geçerli olabilir.



Enfeksiyon	Yanıt	Sonuç
<i>Leishmania major</i>	Çoğu fare türü: TH1 => BALB/c faresi : TH2 =>	Düzelme Yaygın enfeksiyon
<i>Mycobacterium leprae</i>	Bazı hastalar: TH1 => Bazı hastalar : Defektif TH1 veya baskın TH2 =>	Tüberküloid lepra Lepramatöz lepra (yüksek bakteri sayısı)

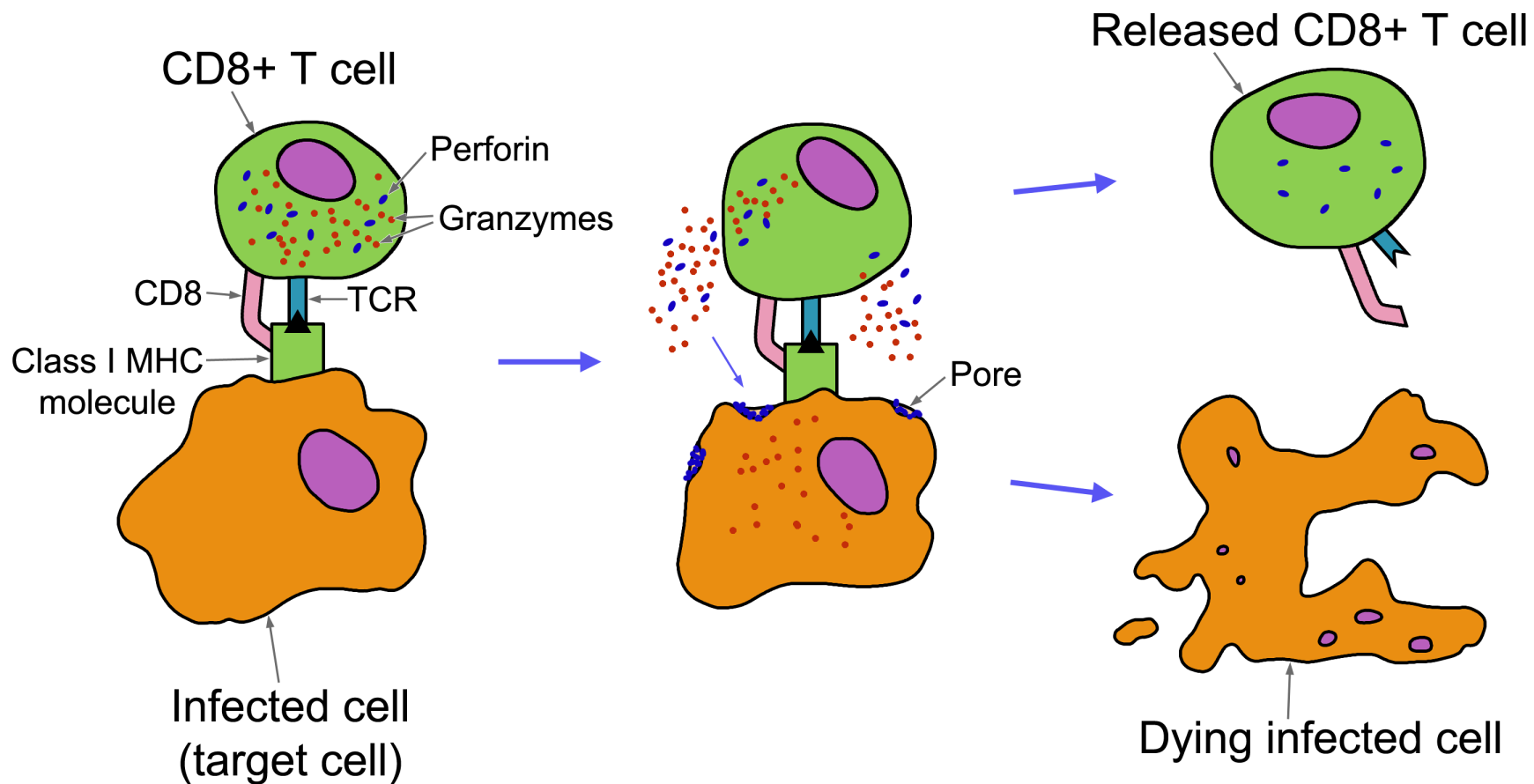
Hücre içi enfeksiyonların oluşturduğu sonuçları belirlemede TH1 ve TH2 hücre aktivasyonu arasındaki denge önemlidir.

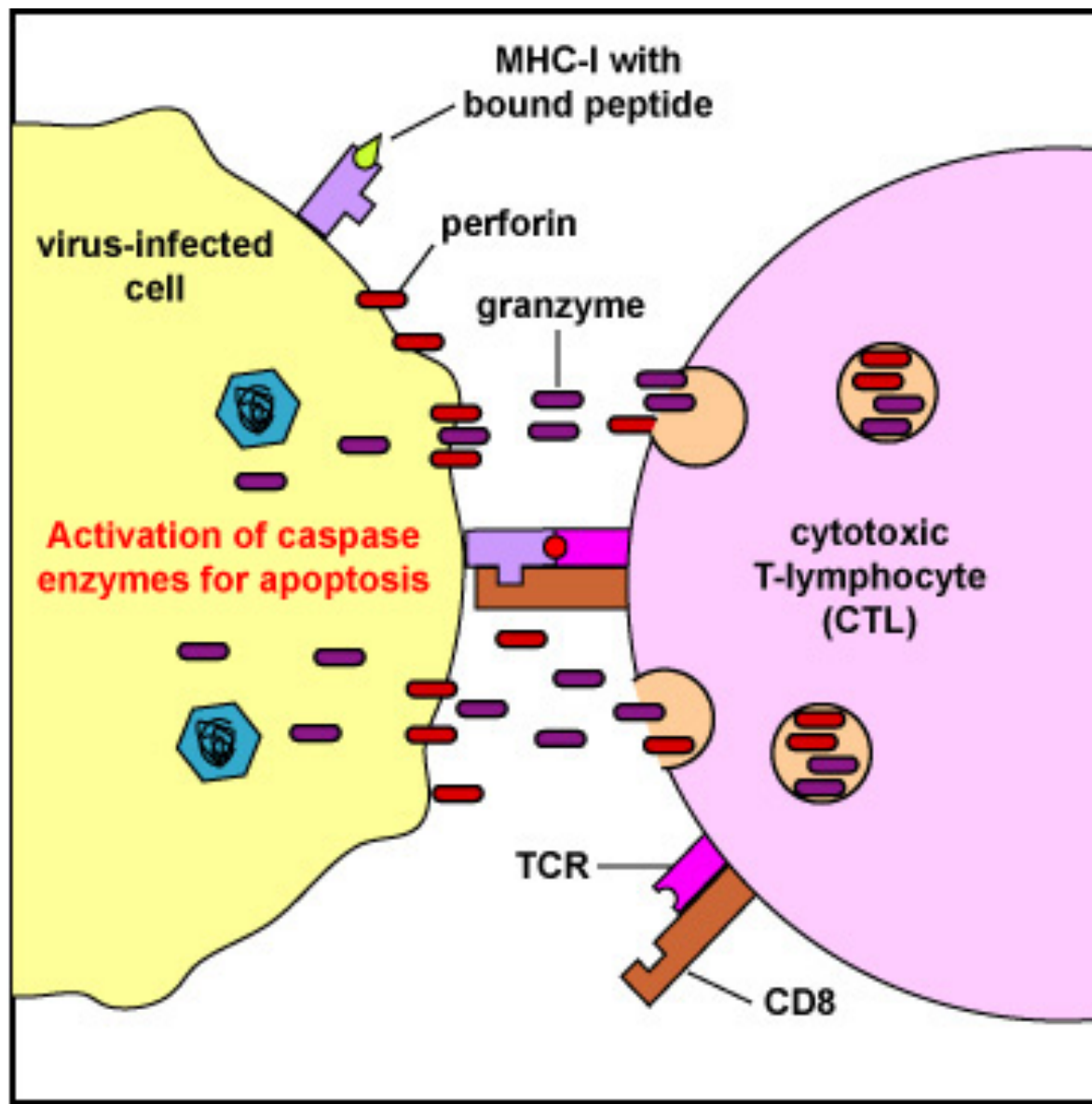
Farklılaşmamış CD4⁺ T lenfositleri, yutulan mikropları öldürmesi için fagositleri aktive eden TH1 hücrelerine veya makrofaj aktivasyonunu engelleyen TH2 hücrelerine dönüşebilirler. Bu iki alt grubun arasındaki denge, şekilde farelerdeki *Leishmania* enfeksiyonu ve insanlardaki leprada gösterildiği gibi, enfeksiyonların sonuçlarına etki edebilir.

- Aktive makrofajlar en iyi veziküllerdeki mikropları öldürürler, ancak direkt olarak sitoplazmaya giren (örneğin virüsler) veya fagozomlardan sitoplazmaya kaçan mikroplar (örneğin bazı fagositte edilmiş bakteriler) göreceli olarak fagositlerin mikrobisidal mekanizmalarına dirençlidirler.
- Bu tür patojenlerin yok edilmesi için, **sitolitik T lenfositleri; (CTLler)** olarak bilinen, hücresel immünitinin ikinci büyük efektör mekanizmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

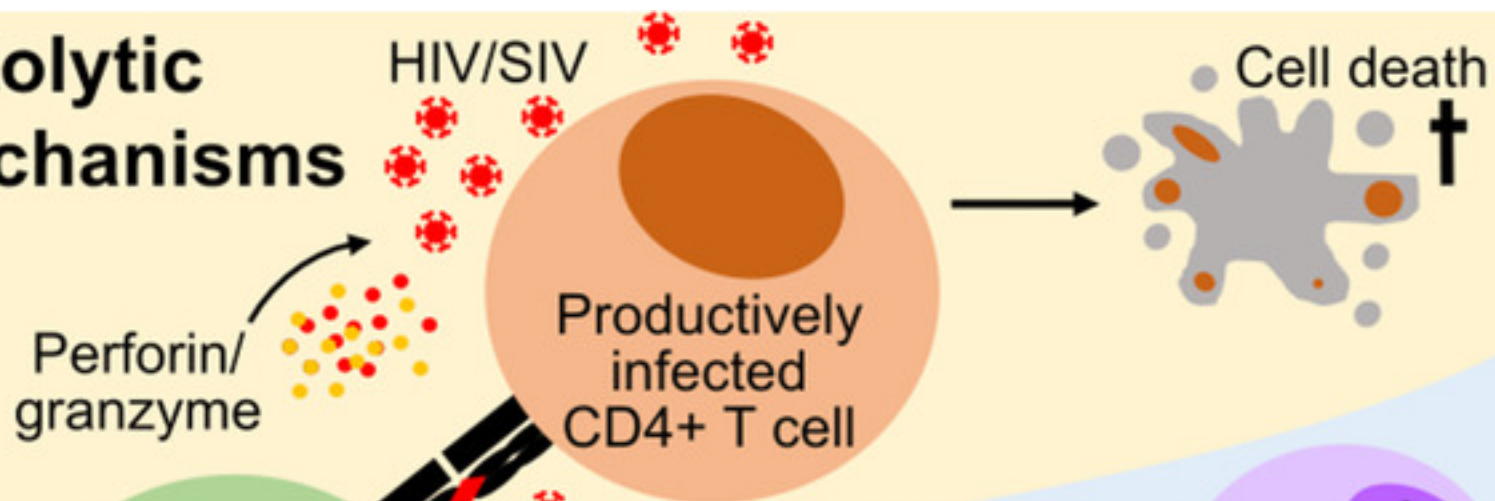
CD8⁺ Sitolitik T Lenfositlerin Efektör Fonksiyonları

- CD8⁺ CTL'ler, enfekte hücre üzerindeki sınıf I MHC-ilşkili peptidleri tanırlar ve bu hücreleri öldürerek enfeksiyonun kaynağını yok ederler. Sınıf I-ilşkili bu peptidler, sitoplazmada üretilen antijenlerden ve fagositik veziküllerden sitoplazmaya kaçan mikropların protein antijenlerinden oluşmaktadır.

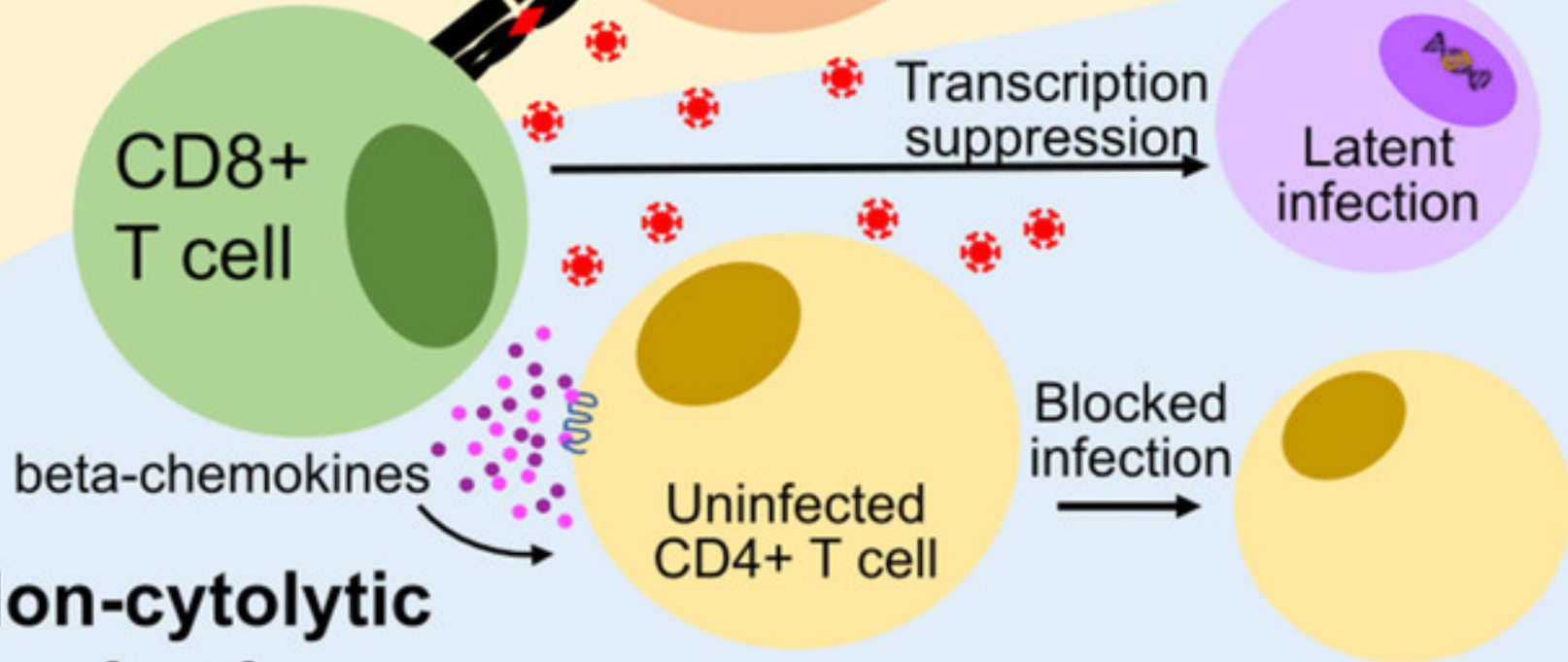




Cytolytic mechanisms



Non-cytolytic mechanisms



- Farklılaşmış CD8⁺ CTL'ler, enfekte hücrelerin yüzeyindeki sınıf I MHC-peptid komplekslerini, T hücre reseptörleri (THR) ve CD8 eş-reseptörleri ile tanırırlar.
- CTL'leri, özellikle integrinleri vasıtasıyla enfekte hücre yüzeyindeki ligandlara bağlanan CTL'leri sayesinde, hücrelere sıkıca tutunurlar.
- Antijen reseptörleri ve CTL'lerin eş-uyarana, hedef hücre ile temas edilen bölgede kümelenirler.

- CTL'ler, antijen tanıma ve sıkı bağlanma ile aktive olurlar; hayatlarının bu döneminde, aktive olmak için eş-reseptörleri veya T hücre yardımına ihtiyaç duymazlar. Bu yüzden, farklılaşmış T hücreleri, herhangi bir dokudaki herhangi bir enfekte hücreyi öldürebilmektedir.
- Efektör CTL'lerin antijeni tanıması, sinyal ileti yollarının aktivasyonuna yol açar ve böylece CTL'lerin granüllerindeki maddeler hedefle temas edilen bölgeye ekzositozla boşaltılır.
- CTL'ler temel olarak, granül içeriklerinin hedef hücre membranlarında delikler oluşturması ve hedef hücrelerde DNA parçalanmasına ve apoptoza yol açan maddeler yollanması ile hedef hücrelerini öldürürler.

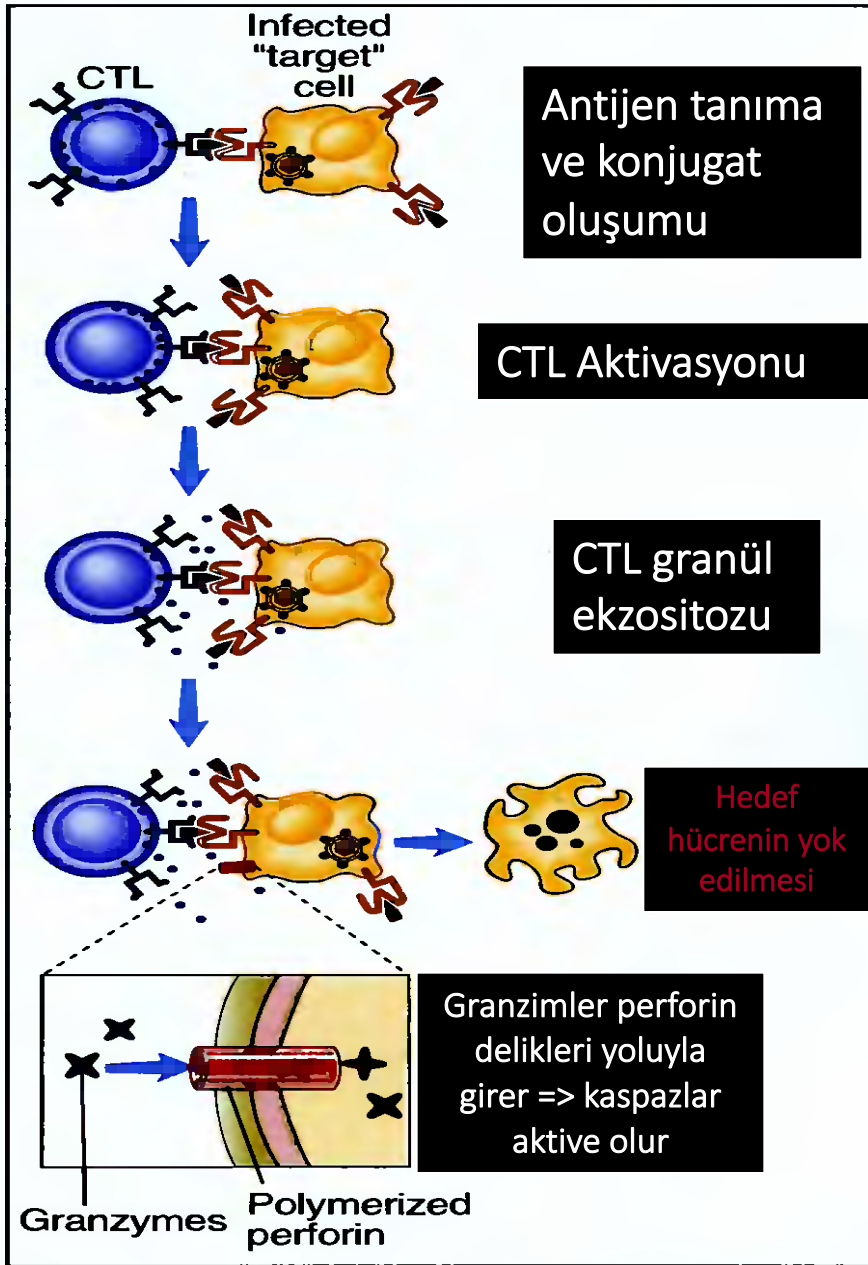
- CTL granüllerinin delik oluşturan proteinlerine **perforin** denir. CTL'lerden perforin salgılanınca, bu madde hedef hücre membranına sokulup, hücre dışı alanda bulunan yüksek Ca^{+2} konsantrasyonları sayesinde polimerize olmaktadır.
- Polimerize perforin hedef hücre membranında bir delik oluşturur. Bu sırada, CTL'ler, perforin deliklerinden geçerek hücreye giren veya hedef hücre membranlarındaki reseptörlerine bağlanarak endositozla hücreye alınan granzim adı verilen granül enzimleri salgırlar.

- Granzimler, hedef hücrelerin sitoplazmalarında bulunan kaspaz isimli enzimleri parçalayıp aktive ederler ve bu aktive kaspazlar da apoptozu uyarır.
- Aktive CTL'ler, Fas ligand denilen bir membran proteini de eksprese ederler; Fas ligand, hedef hücrelerdeki Fas (CD95) adı verilen ölüm-uyarıcı reseptörlere bağlanırlar.
- Fas'ın bağlanması, kaspazı aktive eder ve hedef hücre apoptozu uyarılır; CTL'lerin bu öldürme yolağı, granül ekzositozunu gerektirmez ve muhtemelen minör bir yoldur.

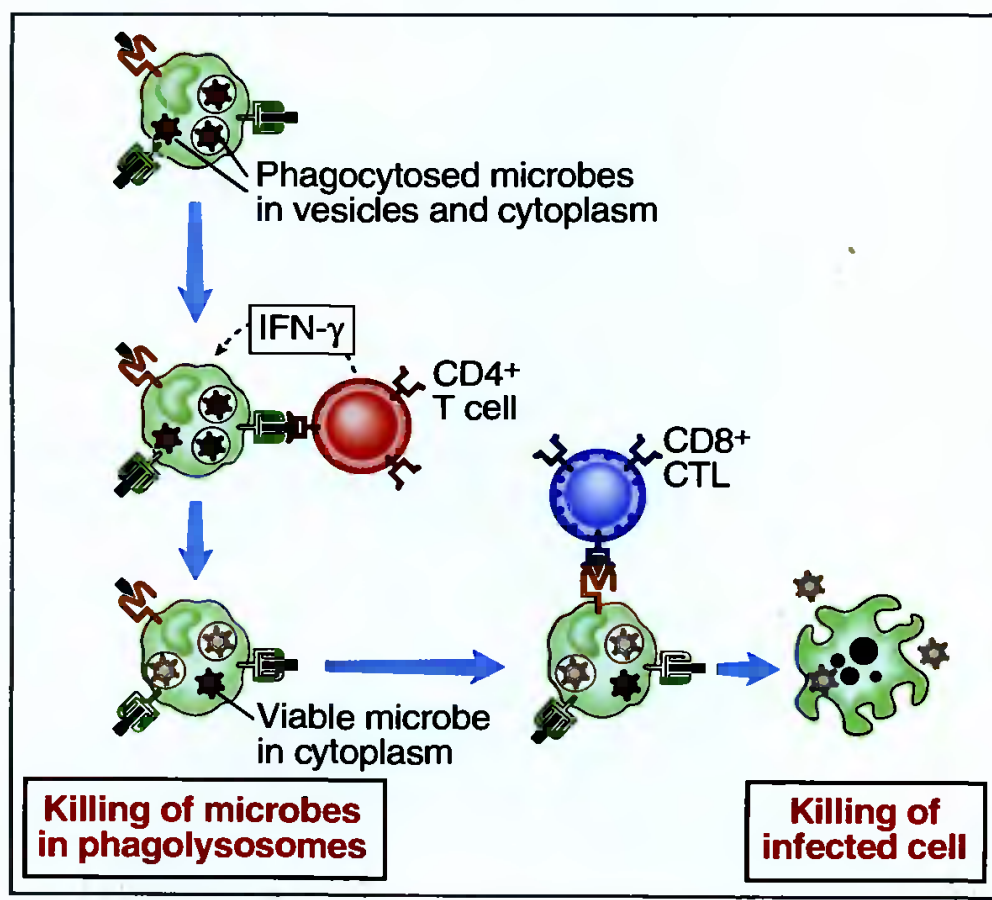
- CTL'lerin bu efektör mekanizmalarının net sonucu enfekte hücrelerin ölmesidir.
- Apoptoza giden hücreler hızla fagositte edilir ve yok edilir.
- Apoptozun en karakteristik yanı olan hedef hücre DNA'sının parçalanmasını indükleyen mekanizma, enfekte hücrelerin içinde yaşayan mikropların DNA'larını da yıkiyor olabilir. Her bir CTL, bir hedef hücre öldürüp, ondan ayrılıp, daha sonra başka hedefler öldürmeye devam edebilir.

Enfekte hücrelerin CD8⁺ CTL'ler tarafından yok edilme mekanizması.

CTL'ler, enfekte hücrelerdeki sitoplazmik mikroppların sınıf I MHC-ilişkili peptidlerini tanırlar ve bu hücrelerle sıkı bağlantılar ("konjugatlar") oluştururlar. İnteg-rin gibi adezyon molekülleri CTL'lerin enfekte hücrelerle yaptığı bağlantıları güçlendirir. CTL'ler, granül içeriklerini enfekte hücrelere doğru boşaltmak ("ekzositoz") üzere aktive edilirler. Granül içeriği, hedef hücre membranında delikler oluşturan perforin ve bu delikler yoluyla veya reseptör aracılı endositozla hedef hücreye girip apoptozu indükleyen granzimi de kapsar.



- CD8⁺ T lenfositleri aynı zamanda, fagosit mikropoların yok edilmesi için makrofajları aktive eden ve diğer lökositlerin de bölgede toplanmasını arttıran IFN- γ adlı sitokini de salgırlarlar.
- Böylece, CD8⁺ CTL'ler, CD4⁺ yardımcı T hücreleri gibi, fagositler tarafından yutulmuş mikropoların uzaklaştırılmasına yardımcı olurlar.
- CD4⁺ T hücreler ve CD8⁺ T hücrelerin efektör fonksiyonları ayrı ayrı tartışılrsa da, bu T lenfosit tiplerinin, hücre içi mikropoların uzaklaştırılmasında işbirliği ile hareket ettikleri bellidir.



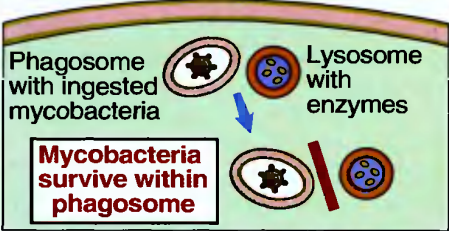
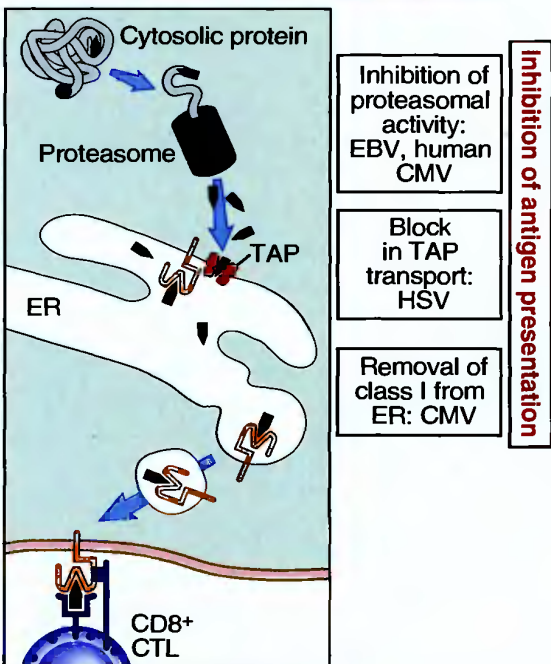
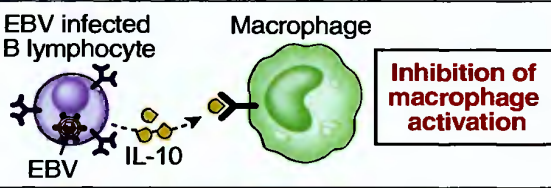
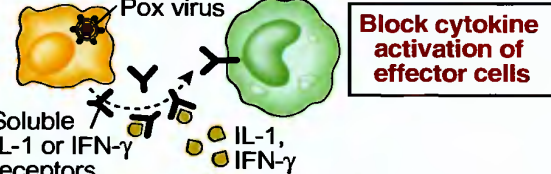
Hücre İçi enfeksiyonların uzaklaştırılmasında CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerin işbirliği

Hücre içi bakteriler tarafından enfekte edilmiş bir makrofajda, bazı bakteriler veziküllerde (fagozom) kalırken bazıları sitoplazmaya kaçabilir. CD4⁺ T hücreleri, veziküler mikroplardan türetilen antijenleri tanıyıp bu mikropları öldürmesi için makrofajları aktive eder. CD8⁺ T hücreleri, sitoplazmik mikroplardan türetilen bakterileri tanıyıp enfekte hücreyi öldürür ve böylece enfeksiyonun kaynağını ortadan kaldırır.

- Eğer mikroplar fagosit edilip makrofaj veziküllerinde tutulabilirse, $CD4^+$ T hücreleri IFN- γ salgılayarak ve makrofajların mikrobisidal mekanizmalarını aktive ederek bu enfeksiyonları yok etmede yeterli olabileceklerdir.
- Ancak, bu mikroplar veziküllerden sitoplazmaya kaçabildikleri için, T hücresel makrofaj aktivasyonuna dayanıklı hale gelmekte ve bu yüzden de yok edilebilmeleri için enfekte hücrelerin $CD8^+$ CTL'ler tarafından öldürülmeleri gerekmektedir.

Patojenik Mikropların Hücresel İmmüniteye Direnci

- Değişik mikroorganizmalar, T lenfosit-aracılı konak savunmasına karşı birçok farklı direnç mekanizması geliştirmişlerdir.
- *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila* ve *Listeria monocytogenes* gibi birçok hücre içi bakteri, fagozomların lizozomlarla birleşmesini engeller ve fagozom membranlarında delikler oluşturarak sitoplazmaya kaçarlar.
- Bu mikroplar fagositlerin mikrobisidal mekanizmalarına direnç gösterebilirler, yaşamlarını sürdürür ve hatta fagositler içinde çoğalabilirler.
-

Microbe	Mechanism	
Mycobacteria	Inhibition of phagolysosome fusion	
Herpes simplex virus (HSV)	Inhibition of antigen presentation: HSV peptide interferes with TAP transporter	
Cytomegalovirus (CMV)	Inhibition of antigen presentation: inhibition of proteasomal activity; removal of class I MHC molecules from endoplasmic reticulum (ER)	
Epstein-Barr virus (EBV)	Inhibition of antigen presentation: inhibition of proteasomal activity	
Epstein-Barr virus (EBV)	Production of IL-10, inhibition of macrophage activation	
Pox virus	Inhibition of effector cell activation: production of soluble cytokine receptors	

Mikropların hücresel immüniteden kaçış yolları

Değişik bakteriler ve virüsler, hücresel immünitenin efektör mekanizmalarına değişik yollarla direnirler. Bazı örnekler şekilde gösterilmiştir. TAP, antijen süreci ile ilişkili taşıyıcı

- Birçok virüs, sınıf I moleküllerin üretimini ve ekspresyonunu engelleyerek, antijenik peptidlerin sitozolden endoplazmik retikuluma (ER) taşınmasını bloke ederek ve ER'den yeni sentez edilmiş sınıf I molekülleri uzaklaştırarak sınıf I MHC-ilişkili antijen işlemlerini önler.
- Bütün bu viral mekanizmalar sınıf I MHC moleküllerin viral peptidlerle yüklenmesini azaltır. Bu eksik yüklenmenin sonucu, sınıf I MHC moleküllerinde azalmış yüzey ekspresyonudur. Çünkü, boş sınıf I molekülleri stabil değildir ve hücre yüzeyinde eksprese edilmezler.

- CTL'ler sınıf I MHC-ilişkili viral peptidleri tanır, virüsler sınıf I MHC ekspresyonunu önler ve NK hücreleri sınıf I MHC moleküllerinin eksikliğini tanımak üzere evrim geçirirler.
- Diğer virüsler, IFN- γ gibi sitokinleri bağlayan ve 'emici' (sop up) inhibitör sitokinler veya çözünür tuzak (decoy) sitokin reseptörleri üretirler, böylece hücresel immün reaksiyonları tetikleyebilecek sitokin miktarını azaltırlar.

- Bazı virüsler ise direkt olarak T lenfositleri enfekte eder ve öldürürler; bu tür virüslere en güzel örnek, enfekte bireylerde $CD4^+$ T hücreleri öldürerek yaşamını sürdüren HIV'dir. Enfeksiyonların etkisi, konak savunmasının gücü ve patojenlerin bu savunmaya karşı direnç yeteneğine göre ortaya çıkar. Hümmoral immüñitenin efektör mekanizmaları düşünöldüğünde de aynı prensip geçerlidir.