



T hücre immunitesi

T cell immunity

Emel Bülbül Başkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Görükle, Bursa, Türkiye

Özet

Doğumdan itibaren organizmamız sürekli olarak self antijenler ve yabancı patojenlerle bombardımana maruz kalmaktadır. Sağlıklı kalabilmek için immün sistemimiz yabancı patojenlerle savaşacak ancak kendine tolerans gösterecek stratejiler geliştirmiştir. Efektör T hücreleri immün cevapları düzenleyen ana oyunculardır. Efektör T hücreleri başlangıçta sadece immün cevabı tetikleyen hücreler olarak bilinse de güncel çalışmalar hem edinsel hem de doğal immünitede negatif düzenleyici rollerini de göstermiştir. İmmün sistemi kontrol etmedeki kritik ve farklı rollerinden dolayı T hücrelerinin fonksiyonları ve düzenlenmeleri yoğun araştırmalara konu haline gelmiştir. Bu derlemede T hücre immunitesine ait anahtar bilgiler özetlenecektir. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 1: 18-23)

Anahtar Kelime: T hücre, Treg, Tfh, Th1, Th2, Th9, Th17

Summary

Since birth, our immune system is constantly bombarded with self-antigens and foreign pathogens. To stay healthy, complex immune strategies have evolved in our immune system to maintain self-tolerance and to defend against foreign pathogens. Effector T cells are the key players in steering the immune responses to execute immune functions. While effector T cells were initially identified to be immune promoting, recent studies unraveled negative regulatory functions of effector T cells in modulating adaptive as well as innate immunity. Owing to their critical and diverse functions in controlling immune responses, the functions and regulation of effector T cells have been a subject of intense investigation. In this review, key information about T cell immunity is summarized. (Turkderm 2013; 47: Suppl 1: 18-23)

Key Words: T cell, Treg, Tfh, Th1, Th2, Th9, Th17

Giriş

Doğumdan itibaren organizmamız sürekli olarak self antijenler, yabancı patojenlerle bombardımana maruz kalmaktadır. Sağlıklı kalabilmek için immün sistemimiz yabancılar antijenlerle savaşacak ancak kendine tolerans gösterecek stratejiler geliştirmiştir. Bu stratejiler arasında efektör T hücreleri immün cevapları düzenleyen ana oyunculardır. T hücreleri ürettikleri çözünür medyatörler ve yüzeylerindeki reseptör-ligand etkileşimlerle immün sistemin birçok yolağını düzenleyici role sahiptir. Bu derlemede T hücre immunitesine ait anahtar bilgiler özetlenecektir.

T hücre aktivasyonu

T hücresi reseptörüne (TCR) antijenin bağlanması ve sinyal iletimi ile aktifleşir. Çözünür antijenlere reaksiyon veren B hücrelerinin aksine, T hücreleri diğer hücrelerin yüzeylerinde sunulan küçük peptidlerle uyanır. Bu peptidler major histokompatibilite kompleksinin (MHC) protein oluşuna bağlandığında antijen sunumu gerçekleşebilir. TCR için gerekli ligand antijenik peptidin aminoasitleri ve MHC molekülünün residülerinden oluşur. Peptid- MHC kompleksinin TCR'ne bağlanması T hücre aktivasyonuna yol açacak bir seri biyokimyasal olayı tetikler¹.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emel Bülbül Başkan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Görükle, Bursa
E-posta: bbemel@uludag.edu.tr

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



Antijen sunumu: TCR ligandı oluşumu

Patojen bakteri ve virüsler enfekte konakta sağkalım için farklı stratejiler uygular. Stafilokok, streptokok ve birçok gram negatif basil hücre dışı ortamda sağkalırken virüsler ve bazı Listeria benzeri bakteriler hücre içinde yaşar. Farklı yerleşimdeki patojenlerin temizlenmesi için farklı stratejiler gerekir. T hücreleri hem hücre içi hem de hücre dışı patojenlerin kontrolünde farklı alt grupları ile anahtar rol oynar. CD4 yüzey markırı eksprese eden T hücreleri hücre dışı patojenleri, CD8 yüzey markırı eksprese eden T hücreleri hücre içi patojenleri kontrol eder. Uyarılmış CD4+ T hücreleri sitokin ve çözünür medyatörler üreterek hücre dışı patojenleri temizlerken CD8+ T hücreleri hücre içi organizmalarla enfekte hücreleri doğrudan lize eder. Bir antijenik peptidin CD4+ veya CD8+ T hücrelerinden hangisini uyaracağına peptidi sunan MHC proteinleri belirler¹⁻³.

Doğal immün sistemin profesyonel antijen sunan hücrelerinde, B hücreleri ve timik epitelde Klas II MHC proteinleri bulunur. Profesyonel antijen sunan hücreler, dendritik hücreler ve çeşitli doku makrofajlarını kapsar. MHC klas II kompleksi tek α ve β zincirinden oluşan bir dimerdir. Her iki zincirde peptid bağlanmasına katkıda bulunur ve TCR ile etkileşir. MHC klas II kompleksi hücre içinde endoplazmik retikulumda (ER) sentez edilir ve bağlanma oluşunu stabilize etmesi için invaryant zincir (Ii) eklenir. Hücre içi veziküle alındığında katepsin S'li zincirini parçalar ve böylece MHC kompleksin bağlanma bölgesinde küçük bir fragman kalır. Bu fragmana klas II ilişkili invaryant zincir peptidi (CLIP) denir. MHC klas II içeren vezikül endositoz ile alınan partiküllerin peptid parçalarını içeren diğer veziküller ile birleşir. CLIP peptidle yer değiştirir ve CD4+ T hücreleri ile birleşecek şekilde hücre yüzeyine ulaştırılır³. Vücutumuzdaki tüm nükleuslu hücrelerin hücre içi patojenlerle enfekte olma veya transformasyon riski olduğundan tümü CD8+ T hücrelerine antijen sunan klas I MHC kompleksi eksprese eder. Klas I MHC kompleksi de bir dimerdir ancak sadece α zinciri değişkendir. Bu α zinciri β mikroglobulin ile ilişkilidir, kompleksi stabilize eder ancak antijen sunumunda rol oynamaz. MHC klas I'i oluşturan proteinler ER'da sentezlenir ve sitozole verilir. Bu sitozolik proteinlerin bazıları E3 ubiquitin ligazlar tarafından ubiquitinasyona uğrar ve proteozom tarafından proteolize uğramak üzere hedef haline getirilir. Parçalanmış küçük peptid fragmanları TAP-1 ve TAP-2 denilen antijen işleme ile ilişkili transportörler tarafından tekrar ER'e alınarak MHC klas I molekülü üzerine yüklenir. Peptid yüklü MHC klas I molekülü veziküllerle birleşerek plazma membranına yönelir ve CD8+ T hücreleri tarafından tanınacak şekilde hücre yüzeyinde eksprese edilir^{4,5}. T hücreleri ancak MHC klas I ve II oluşuna bağlanan peptidlere reaksiyon verir. Antijen sunum çeşitliliği üç farklı MHC klas I alleli (HLA A,B,C) ve klas II alleli (HLA DR,DP,DQ) ekspresyonu ile arttırılır. Ancak yine de patojenler MHC oluşuna birleşmeyecek proteinlere sahip olacak şekilde evrimleşebilir. Bu sorunu aşmak için MHC lokusu oldukça polimorfik bir yapıda oluşturulmuştur. MHC klas I ve Klas II kompleksleri oluklarına bağlandığı sürece konak peptidini yabancı peptidden ayıramaz. Birçok MHC kompleksi self antijenlerle doludur. Bu durumda T hücreleri self olanla olmayana birbirinden ayırmak zorundadır¹.

T hücre reseptör kompleksi

TCR multimoleküler bir komplekstir ve liganda bağlanma ile hücreyi aktifleştirici sinyal üretme yeteneği vardır. TCR'in peptid-MHC kompleksi ile bağlanma bölgesi çoğunlukla α/β heterodimerinden oluşur; küçük bir alt grubunda γ/δ heterodimeri vardır. α/β ve γ/δ değişken ve sabit bölgelerden oluşur. Antikorlara benzer şekilde TCR antijen bağlayan değişken bölgeleri T hücre gelişimi sırasında birleşen gen segmentlerinin rearranjanmanından ortaya çıkar. Bu süreç antijen reaktivitesi potansiyeli açısından sıradışı bir çeşitlilik sağlar. Toplamda 10^{18} farklı TCR elde edilebilir ancak timustaki olgunlaşma sırasında elenmeden dolayı fonksiyonel populasyon beklenenden daha azdır. Gelişim programını tamamlayan her bir T hücresi gen segmentlerinin kombinasyonu tarafından kodlanan kendine özgü TCR taşır. Lenfatikler, lenf nodları ve dalakta dolaşan T lenfositleri neredeyse karşısına çıkan tüm patojenleri tanıyacak çeşitliliktedir ve tanıdığına da sayıca artacak kapasitede donatılmıştır. Yapılan çalışmalar α/β heterodimerin ligand bağlandıktan sonra hücre içi sinyal iletimini sağlama kapasitesi taşımadığını gösterdi. Bu iletimi sağlayan α/β heterodimere kovalan olmayan şekilde bağlanan ve CD3 denilen protein kompleksidir. CD3 heterodimer olarak eksprese edilen ve δ,ϵ,γ denen üç alt üniteden ve onlara homodimer olarak bağlı ζ alt ünitesinden oluşur. Her bir alt ünite tirozin rezidülerini münferit yerleştiren amino asid yapısı olan immünoresptör tirozin temelli aktivasyon motifleri (ITAM) içerir. δ,ϵ,γ bir ITAM, ζ üç ITAM içerir. ITAM tirozinleri CD3 için anahtardır ve ζ zincirleri sinyali iletir. α/β TCR zincirleri peptid-MHC kompleksi ile birleştiğinde fosforile olur. Fosforilasyon sonrası ITAM'lar T hücre aktivasyonunda sinyal kaskadını başlatacak diğer proteinler için liman haline gelir⁶.

CD4 ve CD8 proteinleri de sinyal iletiminde rol oynar. Bu eş-reseptörler kendileri için uygun MHC kompleksi (CD4-MHC klas II, CD8-MHC klas I) ile sitoplazmik kuyrukları aracılığıyla ITAM'ları fosforile edebilen kinazlardan biri olan sinyal molekülü Lck'i bağlar^{6,7}.

T hücre reseptör sinyal iletimi

T hücresinde ne ligand bağlayıcı domainlerin ne de CD3 proteinlerinin intrinsik enzimatik fonksiyonu yoktur. Bu yüzden TCR'ün peptid-MHC kompleksi ile bağlandıktan sonra protein tirozin kinaz (PTK) aktivasyonunun nasıl yaptığı net değildir. Ancak hücre yüzeyinde TCR'lerin birikimi CD3 proteinlerinde konformasyonel değişikliklere yol açar ve bu durum süreçte kritik rol oynar. T hücre uyarımından hemen sonra PTK'ların Src ailesi (Lck ve Fyn) aktifleşir. CD3'deki tirozinler ve ζ ITAM'ları bu kinazları için substrattır. ITAM tirozinlerin fosforilasyonu bu rezidüleri diğer proteinlerin Src homolog 2 (SH2) domainlerine bağlanabilir hale getirir. En önemli SH2 domain içeren protein ζ -ilişkili 70 kDa'luk Zap-70'dir ve bir PTK olup Syk protein ailesinin bir elemanıdır⁸. Böylece TCR ligandın bağlanması sitozolik proteinlerin aktivasyonu ve toplanması sonucu enzimatik olarak inaktif reseptör kompleksinin aktif PTK haline dönüşmesini sağlar.

Zap-70 aktivasyonu birçok substratın tirozin fosforilasyonuna yol açarak T hücre aktivasyonunda önemli ikincil habercilerin oluşumunu tetikler. T hücre immünesinin etkili olabilmesi için T hücreleri sadece patojen antijeni tanıyacak TCR ile donatılmış olmalıdır. TCR gen segmentlerinde

random değişikliklerle oluştuklarından self antijene reaksiyon verecek TCR oluşumunu engellemek mümkün değildir. Timustaki T hücre gelişim programı self antijene reaksiyon veren T hücreleri elimine etse de bu süreç %100 başarılı değildir. Bu yüzden konak hücrelerini koruyacak ek mekanizmalara gereksinim vardır. Bunlardan ilki T hücre aktivasyonu için biri TCR diğeri eş-uyaran reseptörü aracılığı ile olmak üzere iki sinyale birden gereksinim olmasıdır. Bu eş uyanarlardan en çok bilineni CD28 yüzey proteini'dir. Bu eş-uyaran gereksinimi T hücre aktivasyonunun otoimmüniteyi engellemesini sağlar. Zira antijen sunan hücrelerde CD80/CD86 ligandları sadece tehlike sinyalleri varlığında up regüle edilir. CD28, TCR uyarımlı yolların çoğunu artırır ve özellikle fosfotidilinositol-3 kinazı aktifleştirir. CD28 sinyali olmadan TCR bağlanması T hücrelerinde anergi adı verilen bozuk fonksiyonel duruma yol açar⁹.

İmmunolojik sinaps

İmmunolojik sinaps oluşmasında ilk adım T hücre yüzeyindeki integrinlerle ASH'lerin yüzeyindeki ligandlar arasında iki hücreyi birbirine yakınlatacak etkileşimin kurulmasıdır. Bu etkileşim kurulduktan sonra TCR'ler gelişen sinapsın ortasında birikir ve integrinler kümelenen TCR'lerin etrafını bir yüzük gibi sarar. Bu sırada T hücrenin aktin sitoskeletoninde reorganizasyon olur ve yapı stabilize hale gelir. İmmunolojik sinaps dinamik bir yapılanmadır ve TCR ve integrinler dışında birçok sinyal molekülünü de kapsar. İlk tanımlandığında immünolojik sinapsın TCR kümelenmesi ve inaktif sinyal moleküllerinin başlatılmasına yol açtığı düşünüldü ancak TCR sinyali immünolojik sinapstan önce gelişir ve aktif reseptörler internalize edilerek cevap verme kabiliyetleri durduruluyor olabilir. TCR ligand aviditesinin düşük olduğu durumlarda sinaps teması koruyarak sinyalin gelişmesine yol açabilir. Sinapsın bir diğer önemli fonksiyonu T hücrelerinden sitokin salınımına odaklanarak efektör fonksiyonlarını gösterme yeteneklerini arttırmak olabilir¹⁰.

T hücre çoğalması

Belli bir peptid antijene cevap veren naif T hücre sayısı azdır, patojenle baş edebilmek için çoğalma gerekir. Dolayısıyla TCR-peptid MHC kompleksi birleşimi ve eş-uyaran reseptörü ile uyarımın diğer bir sonucu klonal çoğalmadır. TCR ve CD28 uyarımında ortaya çıkan ikincil haberci kaskadının bir sonucu IL-2 üretimidir ve bu sitokin T hücre çoğalması için hayati öneme sahiptir. Diğer bir sonuç IL-2 için yüksek afinite reseptörünün upregulasyonudur. Böylece aktif T hücreleri bu sitokinin lokal artışına cevap verebilir. IL-2 reseptör aracılığı ile sinyal iletimi çoğalma için gereklidir. TCR'ne benzer şekilde IL-2 reseptörü sitoplazmik PTK kullanarak ikincil haberci kaskadını başlatır¹¹.

T hücre gelişimi

T hücre immünitesinin yeterli olabilmesi için ikincil lenfoid organlarda çok sayıda olgun T hücresi yerleşmelidir. Bu hücre topluluğunun yaşam boyu karşılaşılabilecek tüm yabancı antijenleri tanıma yeteneğine sahip zengin bir TCR repertuarı olmalıdır. Sadece yabancı antijeni tanıyan T hücrelerinin periferde dağılması ve kendi antijenlerine reaksiyon verenlerin gelişimini tamamlamaması önemlidir.

T hücreleri timusta gelişir. Birçok T hücre alt tipi vardır. Bunların içinde en çok bilineni α/β T hücreleridir. γ/δ T hücrelerindeki antijen reseptörü hem NK hem de T hücrelerinin ortak özelliklerini taşıyan ve timusta gelişen doğal öldürücü T hücrelerinde (NKT) bulunur. Kemik iliği kökenli timik progenitor hücreler kortikomedüller bağlantıdan timusa girer ve bu

dönemde TCR, CD3, veya CD4 veya CD8 ekspresye etmezler ve çift negatif timositler olarak adlandırılır. Gelişimin ilk aşamasında diğer hücrelere farklılaşma kapasitelerini kaybederler ve Thy-1, CD44 ve CD25 gibi bazı T hücre markırlarını ekspresye etmeye başlarlar. TCR α , β lokuslarında TCR gen rearranjmanı başlatılır. Bu arada korteksten subkapsüler zona geçerler. Gelişen T hücrelerindeki notch reseptörleri ve özgül notch ligandları arasında sinyalleşme IL-7 reseptörü aracılığı ile gerçekleşerek farklılaşma ve progresyon düzenlenir. Bu aşamadan itibaren T hücre gelişimi, çoğalması ve sürvisi TCR sinyallerine dayanır. Artık hem CD4 hem de CD8 ekspresye eden timositler çift pozitif olarak isimlendirilir ve pozitif ve negatif seleksiyona hazır hale gelir. T hücrelerinin tam gelişimi için iki kontrol noktasının aşılması gerekir. Timik ASH tarafından sunulan peptid-MHC kompleksi ile uyarılmayan TCR olan T hücreleri apoptozis ile ölüme terk edilir. Düşük avidite ve afinite ile tanıyanlar ise tek pozitif olgun T hücresi haline gelir (pozitif seleksiyon). MHC klas I ile uyarılan TCR olan T hücreleri CD8+, MHC klas II ile uyarılan TCR olan T hücreleri CD4+ hale gelir¹².

Timositler timik epitelyal hücreler ve diğer timik ASH'ler ile yüksek aviditede TCR-peptid MHC kompleksi oluşturuyorsa timositler apoptozise uğrar (negatif seleksiyon)¹³. Negatif seleksiyon immün tolerans gelişimi için önemli bir mekanizmadır ancak %100 etkili bir sistem değildir. Timustan ayrılan T hücrelerinin periferde efektör fonksiyonlarını ortadan kaldırmaya yönelik bir mekanizma regülatör T hücrelerinin (Treg) gelişimidir. Treg'lerin bir alt grubu da timusta gelişir ve yüzeylerinde CD4 ve CD25 ekspresyonu vardır ve transkripsiyonu Foxp3'e bağlıdır.

T hücre fonksiyonları

T hücreleri timusu terk ettiğinde ikincil lenfoid organlarda dolaşır. Antijen ile henüz etkileşime girmemiş bu hücrelere naif T hücreleri denir. Naif T hücresi özgül antijeni ile karşılaşmazsa lenfoid dokuyu terk eder ve tekrar kan dolaşımına katılır.

Naif T hücresi ASH ile temas edince proliferasyon ve farklılaşma programı efektör T hücrelerine dönüştürür. Böylece antijene karşı hızlı yanıt verir hale gelir. Naif ve aktif T hücreleri arasındaki fark hücre yüzeyindeki kemokin reseptörleri ve integrin ekspresyonudur.

CD4+ ve CD8+ T hücreleri fonksiyonel olgunluğa ulaşmak için benzer farklılaşma sürecine uğrar fakat enfeksiyona karşı edinsel immün cevapta farklı roller oynarlar. Her iki serinin naif hücreleri TCR ile peptid MHC kompleksi etkileşimi aracılığıyla aktifleşir. Farklılaşma, TCR'ün sinyal gücü, diğer T hücre yüzey reseptörleri ile etkileşen ligandların eş-uyarımı ve antijenle karşılaşma sırasında lokal sitokin ortamı gibi şartlardan etkilenir. Bu sinyallerin bir araya gelmesi ile imza transkripsiyon faktörleri ve anahtar efektör moleküllerin ekspresyonu güçlenerek olgun T hücrelerinin fonksiyonlarını göstermesi sağlanır¹⁴.

Th1 hücreler

Th1 hücreler makrofajları, NK hücreleri ve CD8+ T hücrelerini aktifleştirerek hücre içi patojenlerle savaşır. Th1 hücreler B hücrelerinden IgG2a antikör üretimi için immunglobulin sınıf dönüşümünü uyararak virüs ve hücre dışı bakterilerin temizlenmesini de sağlar. Th1 yolağını güçlendiren faktörler antijenin yapısı, ASH'deki eş-uyaran sinyaller ve sitokin mikroçevresidir. Th1 farklılaşmasındaki en önemli sitokin IFN- γ ve IL-12'dir. IFN- γ doğal immün sistem hücrelerinden salgılanarak sinyal iletili ve transkripsiyon 1 aktivatörü (STAT1) aktifleştirerek T-bet'i

düzenler ve Th1 farklılaşmasını güçlendirir. Aktif ASH ve diğer immün sistem hücrelerinden üretilen IL-12 farklı bir STAT4-bağımlı yolak ile hareket ederek IFN- γ üretimini güçlendirir. IL-12 kendi reseptörünü de up-regüle edecek sinyali verir ve IL-18 reseptörü aracılığıyla IFN- γ üretimini artırarak Th1 cevabını arttıracak bir döngü oluşturur.

T-bet T-box ailesinin bir üyesidir ve Th1 farklılaşma ve fonksiyonları ile ilişkili anahtar transkripsiyon faktörüdür. T-bet eksik T hücreleri Th1 hücrelerine farklılaşamaz. Farklılaşmadan sonra Th1 efektör hücreler IFN- γ , TNF- α gibi makrofaj, NK hücreleri ve CD8+ T hücrelerini uyaran proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile karakterizedir ancak Th1 fonksiyonları dengelenmezse inflamatuvar hastalıklar ve doku hasarı ortaya çıkabilir¹⁵.

Th2 hücreler

Th2 hücreler hücre dışı parazitlere karşı immün cevapta kritik role sahiptir ve IL-4,5,13 üretir. Paraziter enfeksiyonların giriş yeri olan deri, akciğer ve bağırsaklardaki epitelyal hücreler ve doğal immün sistemin residan hücreleri parazit ürünlerini tanıyarak timik stromal lenfoprotein, IL-4, IL-25 ve IL-33 dahil Th2 tetikli sitokinleri üretir. Bu sitokinler doğal immün sistem hücrelerini örneğin bazofil ve dendritik hücreleri etkiler veya doğrudan naif T hücrelerinin Th2'e farklılaşmasını sağlar.

IL-4 reseptörü ile etkileşerek STAT6'yı aktifleştirir. STAT6 Th2 farklılaşmasında önemli role sahiptir. STAT6 aktivasyonu nükleer translokasyon ve GATA3 denilen transkripsiyon faktörünün indüksiyonunu güçlendirir. GATA3 Th2 farklılaşmasında başlıca düzenleyicidir. GATA3 IL-4,5,13'ü kodlayan genleri de kapsayan Th2 lokusuna bağlanarak ve aktifleştirerek Th2 sitokin üretimini düzenler. GATA3 fonksiyonu bozulduğunda Th2 farklılaşması gerçekleşmez. Fare çalışmaları TCR'ün peptid ligandlarına afinitesi azaldığında azalan uyarımın Th2 hücre farklılaşmasına yol açtığını gösterdi. Eş-uyarımdaki farklılıklarda Th2 yolağına farklılaşmayı etkiler. CD28 veya CD80/86 eksik farelerde Th2 cevabı defektlidir.

Olgun Th2 hücrelerinden üretilen IL-4, antijenle karşılaşma sonrası daha fazla naif T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasını teşvik eder. IL-4 B hücrelerinde IgE sınıf dönüşümüne aracılık eder. Th2 hücrelerinden üretilen IL-5 eozinofilleri toplar ve Th2 kaynaklı IL-13 helmintlerin atılmasına ve havayolu aşırı duyarlılığının artmasına neden olur. Aşırı Th2 yanıtı alerji ve havayolu duyarlılığı ile ilişkilidir¹⁶.

Th9 hücreler

T helper hücrelerinin yeni bir grubudur. Bu hücreler yüksek miktarda IL-9 ve IL-10 üretir. Th2 hücrelerine benzerler ancak IL-9 üretimi ile onlardan ayrılır. Th9 hücrelerinin helmintlere ilk yanıtta etkili olduğu düşünülmektedir¹⁷.

Th17 hücreler

IL-17 üreten hücreler hücre dışı bakteriyel ve fungal enfeksiyonların kontrolünde önemli role sahiptir. Aşırı yanıtılık durumunda ise psoriasis, romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynar ve IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 dahil proinflamatuvar sitokinler üretir.

IL-23, Th17 hücrelerinin anahtar düzenleyicisidir. IL-23 reseptörü naif CD4+ hücrelerde ekspres edilmez. Farelerde transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) IL-16 veya IL-21 ile beraber Th17 farklılaşmasına yol

açarken insanlarda IL-6, IL-1 veya IL-23 farklılaşma için yeterlidir. STAT3 Th17 transkripsiyon faktörü ROR γ t indüksiyonunda önemlidir. ROR γ t IL-17 gen transkripsiyonunu tetikler ve IL-23 reseptör ekspresyonunu güçlendirir¹⁶.

Tfh hücreler

Tfh hücreleri CXCL13 kemokin reseptörü olan CXCR5'i yüksek miktarda ekspres eden hücrelerdir. CXCR5 ekspresyonu T hücre zonundan CXCL13'den zengin B hücre folikülüne göç etmede Tfh hücrelerinin farklılaşmasını sağlar. Böylece Tfh hücreleri B hücreleri ile etkileşerek fonksiyonlarını gösterir. Tfh hücreleri diğer T hücre alt gruplarından daha fazla miktarda CD40L, ICOS, ve OX40 gibi eş-uyaran molekülleri ekspres eder. Bu eş-uyaran moleküller B hücre farklılaşmasına yol açtığından Tfh hücrelerde bu molekülün yüksek ekspresyonu B hücrelerinin antikor üretimini artırır. Tfh gelişimi bcl-6 denilen transkripsiyon faktörüne bağlıdır¹⁸.

CD8+ Sitotoksik T hücresi

CD8+ sitotoksik T hücreleri (CTL) patojenle enfekte veya malign dönüşüme uğramış konak hücrelerini öldürür. CTL hücre ile hedef hücre arasında immünolojik sinaps benzeri yapı oluşur. CTL özelleşmiş granüller içerir ve bu granüllerini doğrudan hücre teması ile ortama salar. Bu granüller modifiye lizozomlar olup perforin, granzim ve granulozin gibi efektör proteinler içerir. Perforin hedef hücre sitozole granzimlerin geçişini kolaylaştırır. CTL IFN- γ , TNF- α ve IL-2 gibi sitokinleri üretir. IFN- γ , viral replikasyonu baskılar ve MHC klas I ekspresyonu tetikler. CTL üzerinde TCR uyarımı kabiliyetini artırır. IFN- γ , makrofaj aktivasyonu için TNF- α ile sinerjik etki gösterir. CD8+ T hücre farklılaşması için önemli transkripsiyon faktörleri T-bet ve Ömesodermindir¹⁵.

T hücre aracılı immünitenin olgunlaşması

T hücre hafızası

Enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra antijene özgü T hücrelerinin küçük bir kısmı sebat eder. Bu uzun ömürlü T hücreleri naif ve aktif T hücrelerinden farklıdır ve homeostatik çoğalma ile kendini yenileme ve antijenle tekrar karşılaştığında hızla çoğalarak efektör fonksiyon kazanma yeteneğine sahiptir. Naif T hücrelerinden nasıl hafıza hücresi geliştiği tam olarak belli değildir. Bir modele göre hafıza T hücreleri aktif efektör T hücrelerinden gelişir. Diğer modele göre ise naif T hücreleri aktifleştirmede random olarak efektör veya hafıza hücrelerine dönüşürler. Hafıza hücreleri efektör hafıza ve merkezi hafıza olarak iki gruptur. Efektör hafıza hücrelerinde lenf nodu yönlendirici olarak CD62L ve CCR7 molekül ekspresyonu yoktur ve önceki antijenle tekrar karşılaştığında hızla sitokin üretirler. Bu hücreler daha çok akciğer ve bağırsak mukozası gibi patojen giriş alanlarında bulunur. Merkezi hafıza hücreleri ise yüksek oranda CD62L ve CCR7 ekspres eder, lenfoid dokularda çoktur ve antijenle karşılaşınca hızla çoğalır. IL-2 hafıza hücre farklılaşması için gerekli iken, IL-7 ve IL-15 hafıza hücrelerinin devamlılığı için gereklidir^{14,15}.

T hücre yorgunluğu

Normal şartlarda akut enfeksiyon patojene özgü T lenfositlerin ekspresyonu, patojenlerin temizlenmesi ve hafıza T hücrelerinin gelişimi ile sonuçlanır. Ancak HBV, HCV ve HIV gibi bazı patojenler tamamen temizlenemez ve patojene özgü T lenfositlerine rağmen ömür boyu

sebat eder. Bu persistan enfeksiyonlar kronik antijen maruziyetine yol açarak T hücrelerinin öldürme kabiliyetini bozar ve enfeksiyonları kontrol etmeye yarayan sitokinlerin üretimini durdurmasına yol açar. Yorgun CD8+ T hücreleri IL-2 veya TNF- α üretmez ve enfekte hücreleri lize edemez. Takiben CD8+ T hücreleri tamamen cevapsız hale gelir ve sonunda apoptoziye uğrar. Fonksiyonel cevabın kaybı ile yorgun hücreler inhibitör hücre yüzey reseptörlerini up-regüle eder. Bunlardan en çok bilineni ise programlı hücre ölümü 1(PD1)'dir. PD-1'in uyarılması T hücre cevabını baskılar^{19,20}.

T hücre aracılı immünitenin baskılanması

Uygunsuz T hücre cevabının önlenmesi

Efektör hücrelerin dokulara hasar verme gücü düşünülürken immün sistemin kendine tolerans göstermesinin önemi anlaşılabilir. Timusta merkezi olarak kontrol noktaları bulunmakla beraber yeterli değildir ve periferde T hücrelerinin selfe karşı aktif efektör hücreler haline gelmesini engelleyen iki mekanizma vardır: anerji ile T hücreleri bazı hücre yüzey reseptörlerine bağlı olarak kendi cevaplılığını kısıtlar; regülatör T hücrelerinin aktivitesi ile efektör hücreler susturulur.

Anerji

Eş-uyaran CD28 yokluğunda tek başına TCR uyarımı haline T hücreleri IL-2 üretmez veya bu sitokin için yüksek afiniteli reseptörleri upregüle edemez. Anerjik hale gelen hücreler TCR ve CD28 ile tekrar uyarılsa dahi yanıt veremez. Anerji devamlı bir olay gibi görünse de bazı durumlarda plastisite olabilir, örneğin yüksek IL-2 konsantrasyonunda T hücreleri anerjik durumdan çıkarak fonksiyonellik kazanabilir²¹.

Regülatör T hücreler

Treg'ler CD4+ T hücrelerinin bir alt grubu olup peptid-MHC ile eşuyan varlığında uyarılan TCR'ler aktif T hücrelerinin çoğalmasını ve sitokin üretimini baskılar. İntrinsik şekilde işleyen anerjiden farklı olarak Treg, cevaplılığı diğer hücrelerin cevabını düzenleyerek engeller. Treg'ler iki şekilde ortaya çıkar. Doğal Treg (nTreg) timustaki gelişim sırasında fonksiyon kazanır, indüklenemez Treg (iTreg) periferde naif CD4+ T hücrelerin farklılaşması sırasında gelişir. Hem nTreg hem de iTreg transkripsiyon faktörü Foxp3 ekspresyonu ve CD25 yüzey ekspresyonu ile karakterizedir. Treg'ler immün baskılayıcı etkilerini IL-10 ve TGF- β gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımı, IL-2 lokal konsantrasyonunun tüketimi, apoptozisin tetiklenmesi ve hücre-hücre temasında hücre döngüsünün durdurulması ile gösterir²².

Yabancı antijenle uyarılmadan sonra T hücre cevabının sınırlandırılması

Kontrolsüz T hücre efektör fonksiyonları konak için tehlike oluşturur. İkincil habercilerin sinyal moleküllerinin aktivasyonu, T hücre yüzeyinde aktifleştirici reseptörlerle yarışan yüzey reseptörlerinin ekspresyonu, aktifleştirici proteinlerin hedeflenmesi ile T hücre efektör fonksiyonları sınırlandırılır. Ayrıca T hücrelerinin bulunduğu lokal çevre değişiklikleri de T hücre cevabını azaltabilir¹.

T hücre aktivitesinin intrinsik mekanizmalarla sınırlandırılması

Protein tirozin fosfatazlar: TCR-peptid MHC birleşimi ile ilk ortaya çıkan biyokimyasal olay Lck ve Zap-70 dahil PTK'ların aktivasyonudur. Dolayısıyla TCR sinyalini bloke etmek için PTK aktivasyonunu deaktive edecek protein tirozin fosfatazların engellenmesi ile T hücre aktivasyonuna yol açan fosforilasyonun tersine çevrilmesi gerekir. Bunlar arasında SH2 domain içeren fosfataz 1 (SHP-1) ve protein tirozin fosfataz nonreseptör tip 1 (PTPN1) vardır.

CTLA4: T hücre aktivitesini sonlandıran ikinci strateji baskılayıcı hücre yüzey reseptörlerinin ekspresyonu ve aktivasyonudur (sitotoksik T lenfosit antijeni-4, CTLA-4). T hücre aktivasyonundan günler sonra CD28 süperailisinin diğer bir ferdi olan CTLA4 upregüle olur. CTLA-4 ile etkileşim T hücre aktivitesini baskılar. CTLA-4 CD80/86'ya CD28'den daha yüksek afinite ile bağlanır⁹.

E3 ubikuitin ligazlar: TCR sinyal iletimi için gerekli proteinlerin yıkımı ile TCR sinyali sınırlandırılır. E3 ubikuitin ligazlar hücre proteinlerini proteozomlar tarafından yıkım için hedef haline getiren proteinlerdir.

Diasil gliserol kinazlar: T hücre aktivitesinin intrinsik hücre bileşenleri T hücre sinyal iletimindeki ikincil habercileri yıkarak sınırlandırılır.

Hücre dışında T hücre aktivitesinin sınırlandırılması

Ekstrinsik faktörler T hücrelerin fonksiyonunu ve aktivasyon durumunu sınırlandırabilir. IL-10 ve TGF- β buna hizmet eden iki sitokindir. IL-10 immün efektör fonksiyonların başlıca negatif düzenleyicisidir. Aktivasyon sırasında hem doğal hem de edinsel immün sistem hücrelerinden üretilir. IL-10'un reseptörüne bağlanması JAK aracılı sinyali tetikleyerek STAT proteinlerin nükleer translokasyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda azalmaya yol açacak transkripsiyonel programın başlamasına yol açar. IL-10 monositlerde inflamatuvar medyatör üretimi ve antijen sunumunu azaltır. T hücrelerinde çoğalma kapasitesini ve sitokin salma kapasitesini azaltır.

TGF- β Treg'lerdeki Foxp3 upregulasyonu için önemlidir. Bu sitokin immün baskılanmaya yönelik değişikliklere neden olur. TGF- β hücre yüzey reseptörüne bağlanarak fosforilasyonu, hücre içi Smad proteinlerin aktivasyonu ve nükleer transportunu sağlar. TGF- β IL-10'a benzer şekilde efektör T hücre farklılaşmasını baskılar, naif T hücrelerinin Treg'e dönüşümünü tetikler. T hücrelerinden IL-2 çoğalma ve üretimini baskılar ve makrofaj, DH ve ASH'lerde aktiviteyi baskılar¹⁶.

Patojenin ortadan kaldırılması ile immün cevabın sonlandırılması

T hücre popülasyonunun ortadan kaldırılması aktivasyon tetikli hücre ölümü (AICD) aracılığı ile gerçekleşir. AICD'nün T hücre yüzeyindeki reseptörü CD95 (Fas)'dir ve birçok immün hücrede eksprese edilen ligandı ile birleştiğinde başlatılır. CD95, TNF reseptör ailesindedir ve uyarıldığında multimoleküler bir kompleks oluşturarak DNA hasarı ve apoptoziye yol açan birçok hücre içi kaspazların aktivasyonunu tetikler²³.

Kaynaklar

1. Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and molecular immunology. 5.baskı. Philadelphia.Elsevier Saunders; 2005:163-188.
2. Ackerman AL,Crosswell P: Cellular mechanisms governing cross-presentation of exogenous antigens. Nat Immunol 2004;5:678-84.
3. Bryant PW, Lennon-Dumenil AW, Fiebiger E, Lagaudriere GC., Ploegh HL: Proteolysis and antigen presentation by MHC class II molecules. Adv Immunol 2002;80:71-114.
4. Hewitt EN: The MHC class I antigen presentation pathway: strategies for viral immune evasion. Immunology 2003;110:163-169.
5. Jewdell JW, Norbury CC, Bennink JR: Mechanisms of exogenous antigen presentation by MHC Class I molecules in vitro and in vivo: implications for generating CD8+ T cell responses to infectious agents, tumors, transplants and vaccines. Adv Immunol 1999;73:1-77.
6. Malissen B: An evolutionary and structural perspective on T cell antigen receptor function. Immunol Rev 2003;191:7-27.
7. Hennecke J, Wiley DC: T cell receptor-MHC interactions up close. Cell 2001;104:1-4.
8. Chan AC, Iwashima M, Turk CW. Zap-70: a 70 kd protein tyrosine kinase that associates with TCR zeta chain. Cell 1992;71:649.



9. Salamon B, Bluestone JA: Complexities of CD28/B7: CTLA4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Ann Rev Immunol* 2001;19:225-252.
10. Dustin ML, DePoi D: New insights into T cell synapse from single molecular techniques. *Nat Rev Immunol* 2011;11:672.
11. Anderton SM, Wraith DC: Selection and fine tuning of the autoimmune T cell repertoire. *Nat Rev Immunol* 2002;2:487-98.
12. Germain RN: T cell development and the CD4-CD8 lineage decision. *Nat Rev Immunol* 2002;2:309-22.
13. Palmer E: Negative selection-clearing out the bad apples from the T cell repertoire. *Nat Rev Immunol* 2003;3:383-391.
14. Zhu J, Paul WE: Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. *Immunol Rev* 2010;238:47.
15. Williams MA, Bevan MJ: Effector and memory CTL differentiation. *Annu Rev Immunol* 2007;25:171.
16. Wan YY, Flavell RD: How diverse- CD4 effector T cells and their functions. *J Mol Cell Biol* 2009;1:20-36.
17. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, et al: IL-4 inhibits TGF- β -induced Foxp3+ T cells and, together with TGF- β , generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol* 2008;9:1347-55.
18. Crotty S: Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol* 2011;29:621.
19. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al: PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006;443:350.
20. Jin HT, Ahmed R, Okazaki T: Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011;350:17.
21. Schwartz RH: T cell anergy. *Ann Rev Immunol* 2003;21:305-34.
22. Sakaguchi S: Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self tolerance and negative control of immune responses. *Ann Rev Immunol* 2004;22:531-62.
23. Wajant H, Pflizenmaier K, Scheurich P: Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differentiation* 2003;10:45-65.