

HÜCRESEL İMMÜNİTE



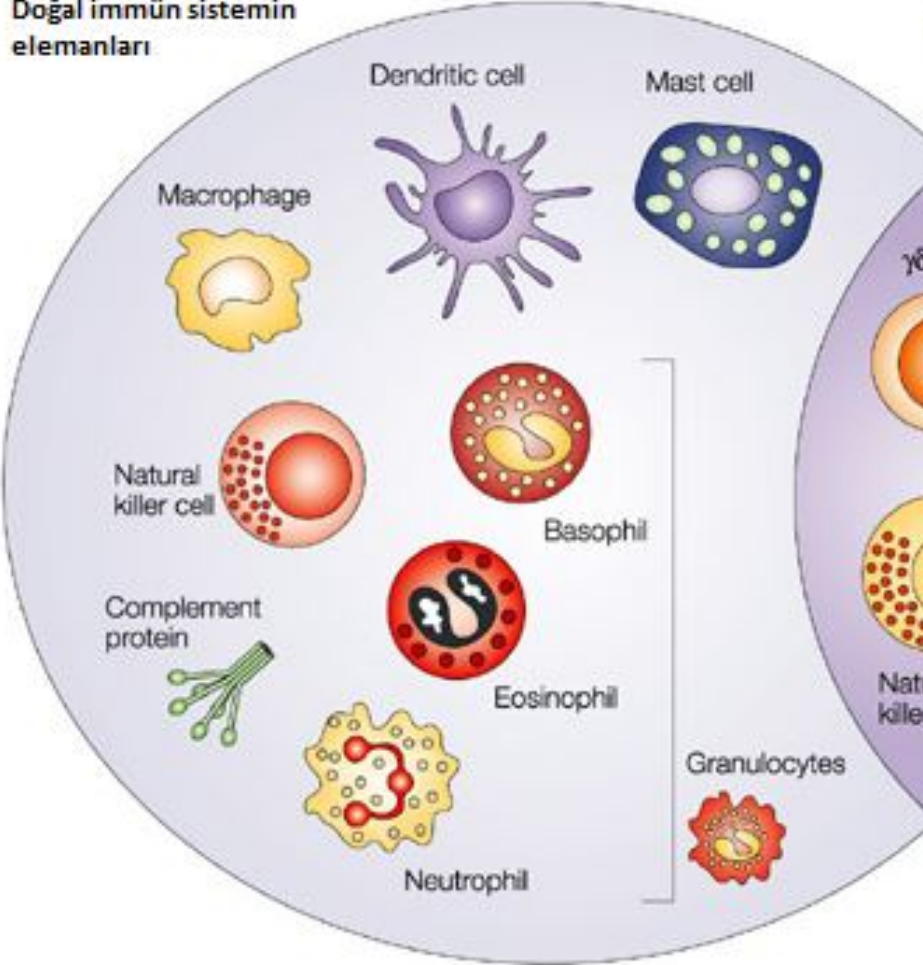
DOÇ. DR. SONGÜL ÇILDAĞ
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
İMMÜNOLOJİ-ROMATOLOJİ BİLİM DALI

AyRG

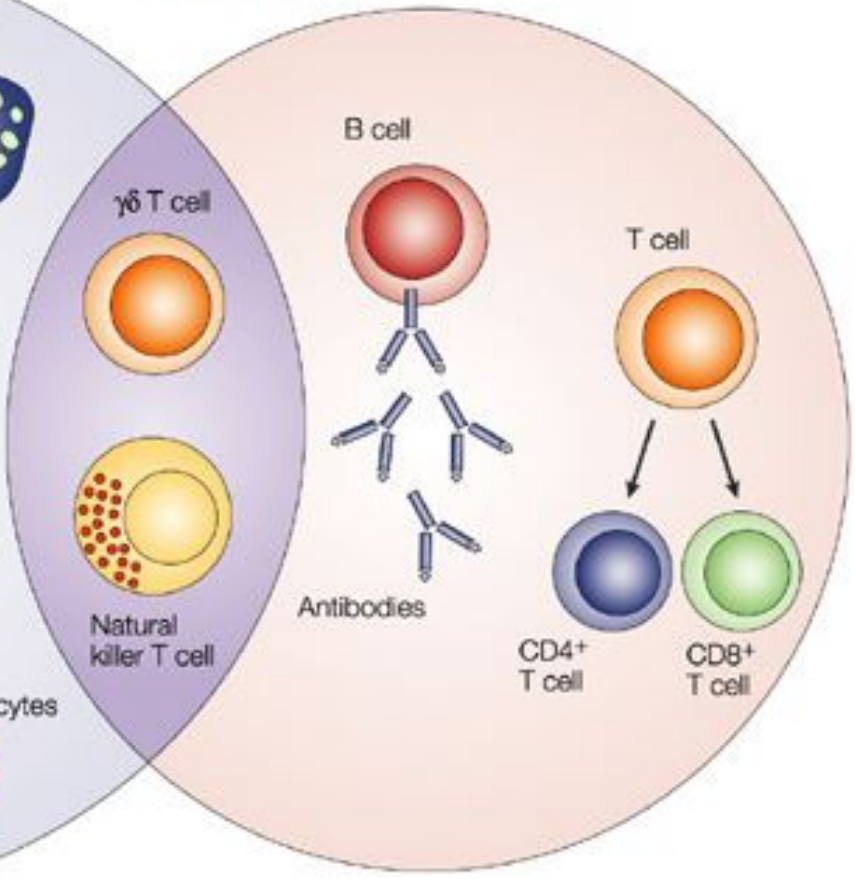


AYDIN ROMATOLOJİ
GÜNLERİ

Doğal immün sistemin elemanları



Kazanılmış immün sistemin elemanları



Kazanılmış immünite



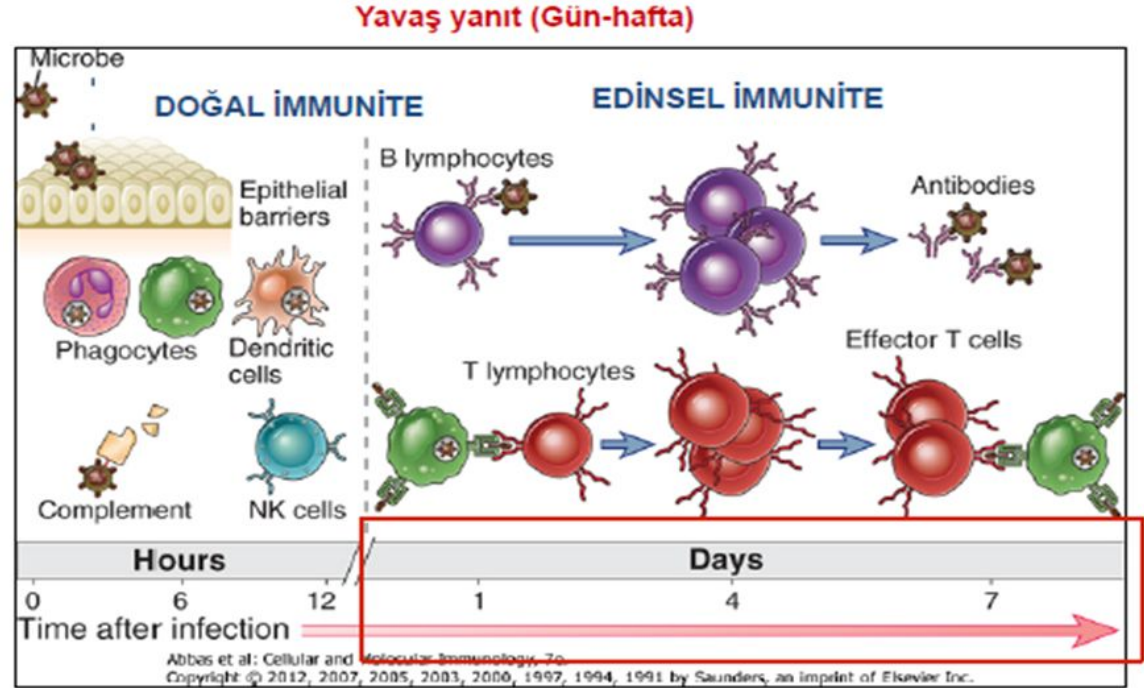
- Yavaş gelişen,
- Uzun süreli,
- Antijen spesifik yanıt
- Hafıza

Hücresel immünite;

T lenfositler ve
sitokinler

Humoral immünite;

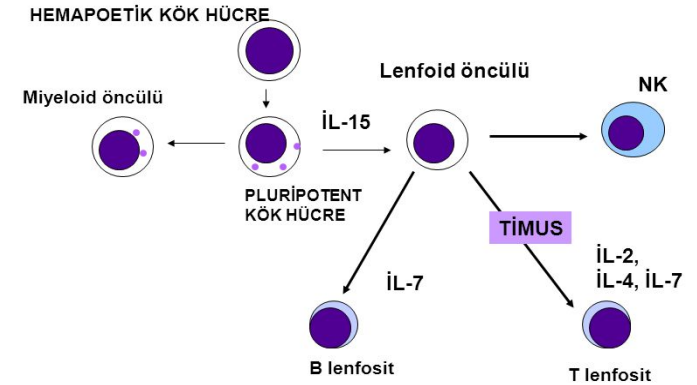
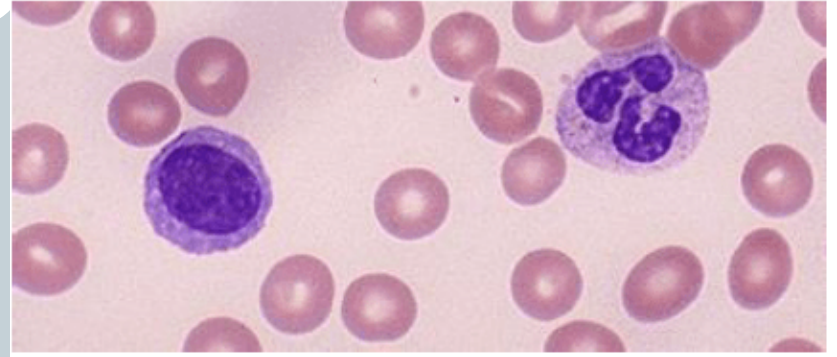
B lenfositler ve
antikorlar



Hücresel immünite

T lenfositler;

- 7-15 μm
- Yuvarlak çekirdekli
- Dar sitoplazmalı
- Granülsüz (az miktarda azurofilik granül)
- Dolaşımdaki lenfositlerin %60-80'ni oluşturur
- Yarı ömrü uzun-yıllar



Hücresel İmmünite



T lenfositlerin fonksiyonu;

- Diğer immün sistem hücrelerinin proliferasyonu ve aktivasyonunu düzenler (makrofaj, nötrofil, B lenfosit. vb)
- Antikorların ulaşamayacağı yerlerde defansı sağlar;

"hücre içi antijenler"

bakteri, virüs

parazit, mantar

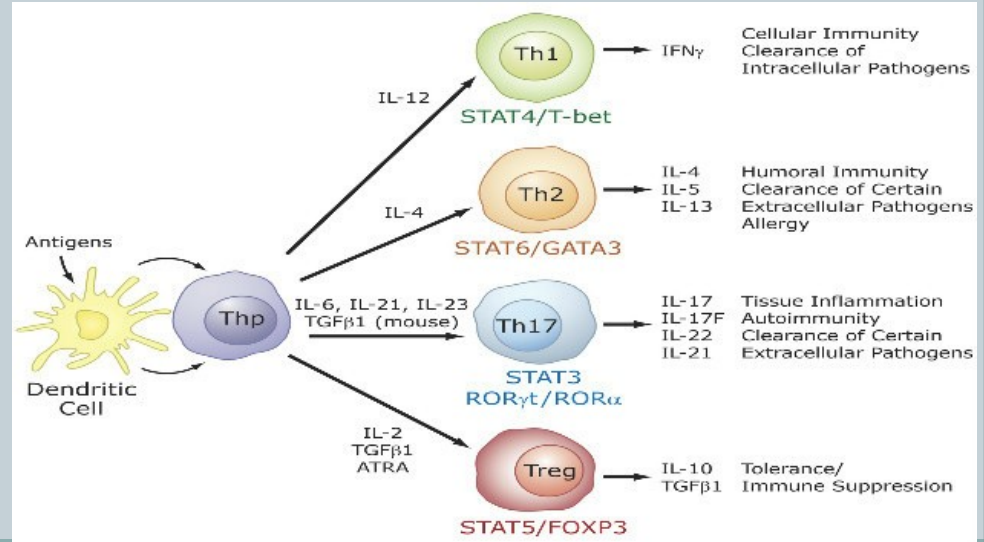
tümör hücresi

transplante hücre

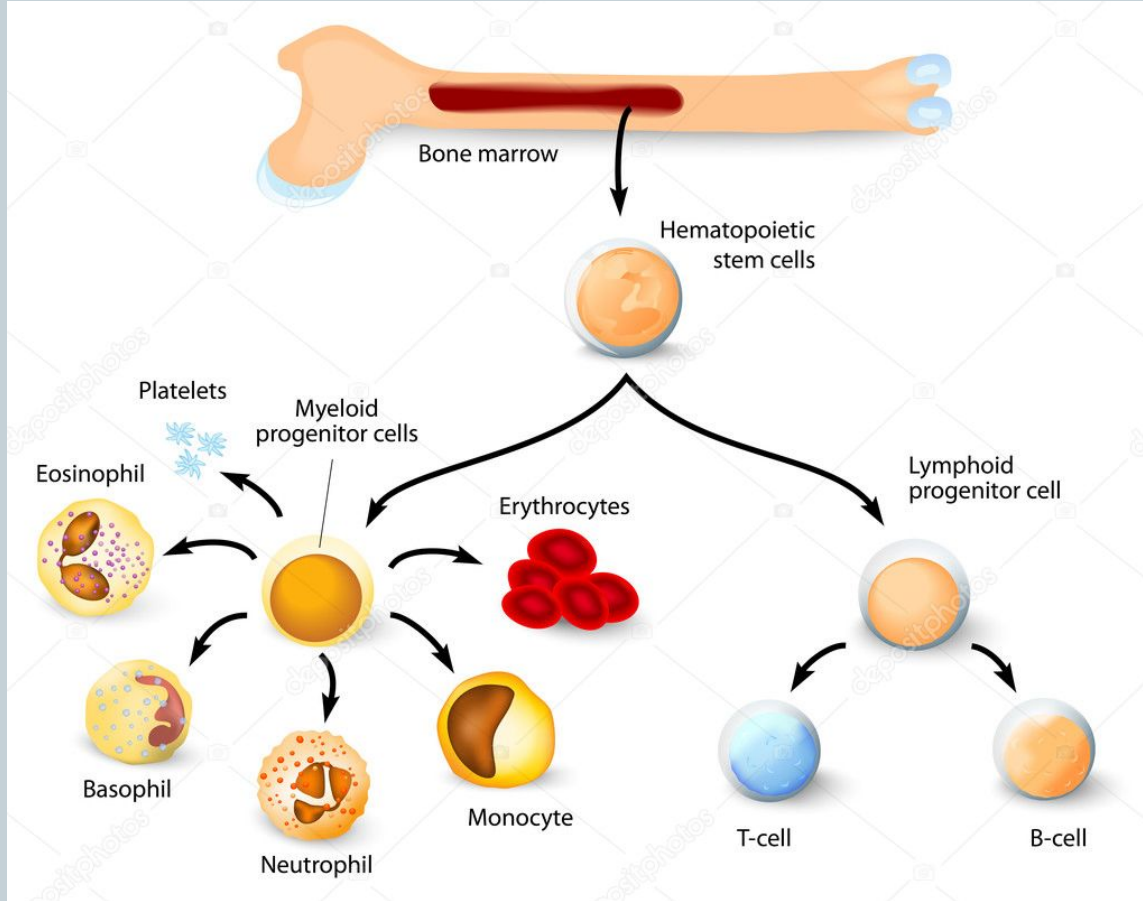
Hücresel İmmünite



- Direkt **sitotoksositeye** sahip
- İmmün yanıtları düzenleyen/uyaran **sitokinler** üretir
 - İnterferonlar**; viral enf. karşı koruyucu
 - İnterlökinler**; lökositler arasında iletişim
 - Kemokinler**; lökositleri enfekte bölgelere çeker



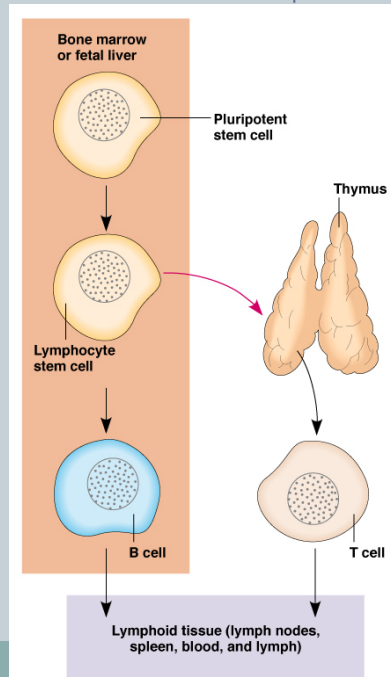
Yetiřkinlerde bütün kan hücreleri kemik iliğinde hematopoetik kök hücrelerden oluřur



Hücresel immünite-T lenfosit gelişimi

- T lenfosit dışı tüm kan hücreleri **kemik iliğinde** olgunlaşır
- Kemik iliği progenitör hücrelerinin hayatta kalma , proliferasyon ve farklılaşmaları k. i. niş'te gerçekleşir (mikroçevre)

- T lenfositini oluşturacak progenitör hücreler **timusta** olgunlaşır
- T lenfosit gelişimi timusun değişik stromal hücrelerden oluşan çoklu mikroçevresi tarafından desteklenir



Hücresel immünite-T lenfosit gelişimi



- Kemik iliğinden gelen lenfoid öncüller timusta immün yanıtta etkin olacak hücrelere farklılaşır
- Tüm T lenfositlerin yüzeyinde CD-3 antijeni ve TCR bulunur (timusta kazanır)
- Her T lenfosit kendine özgü TCR taşır

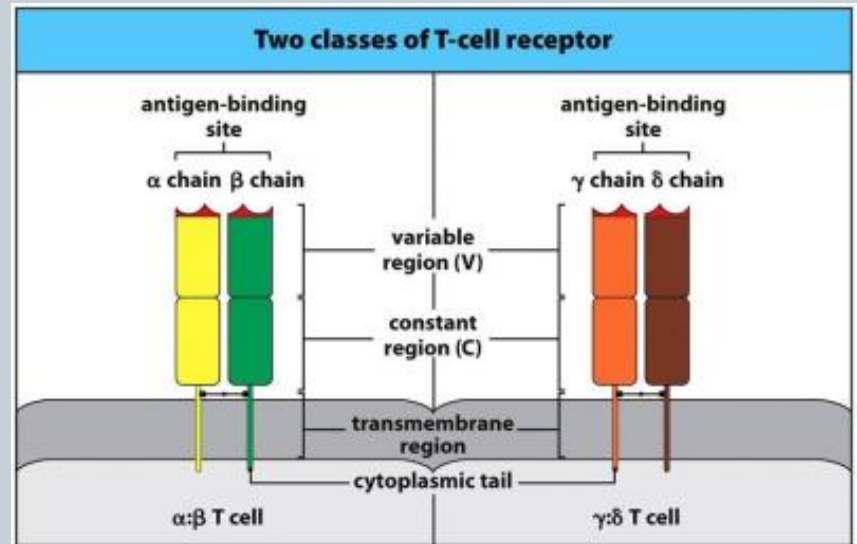


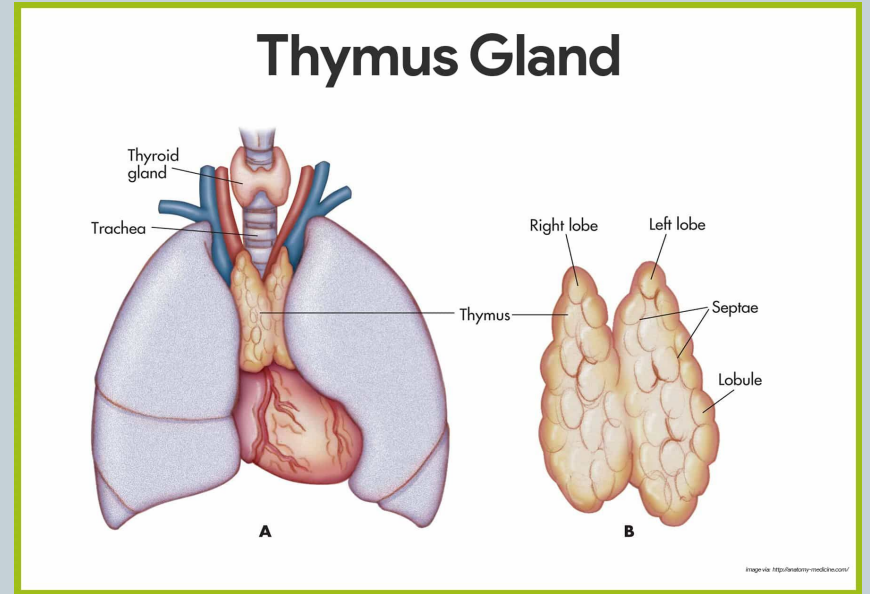
Figure 5.7 The Immune System, 3ed. © Garland Science 2009

Timus

- **Kortex;** Olgunlaşmamış çok sayıda lenfosit (timosit) kümesi bulunur ve hızla çoğalır ancak çoğu ölür
- **Medulla;** Daha seyrek ama olgun lenfositler bulunur

Olgunlaşma Timusta gerçekleştiği için **T lenfosit** ismini alır

Timusta olgunlaşma? Timik makrofaj ve epitel h'den salınan hormonlar
timulin
timozin
timopoetin



Timus ve T lenfosit olgunlaşması++

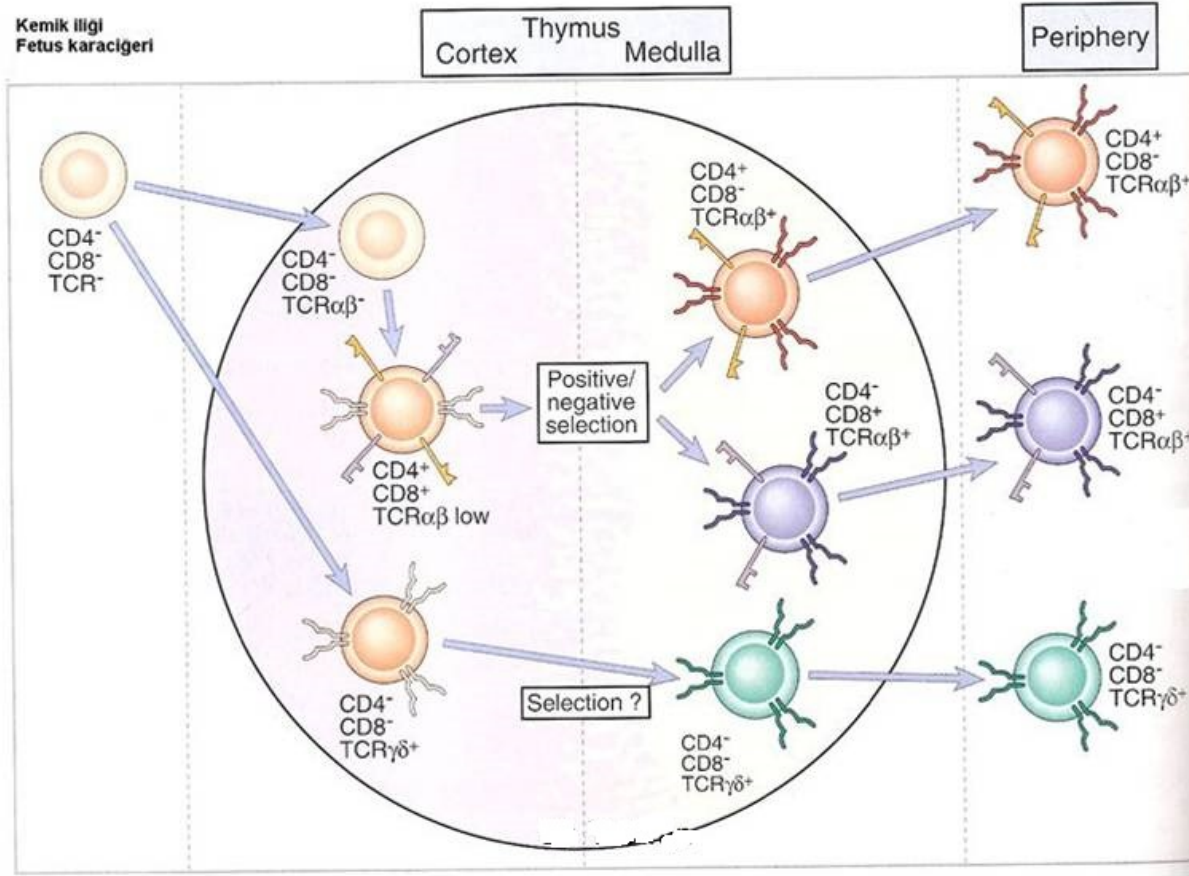


Timusa giren öncül hücrelerin CD4 ve CD8 yüzey molekülü bulunmamaktadır

Timusta T lenfosit öncülleri gelişim aşaması;

- I) Çift negatif hücreler(CD4-,CD8-)
- II) Çift pozitif hücreler(CD4+,CD8+)
- III) Tek pozitif hücreler(CD4+,CD8- / CD4-,CD8+)

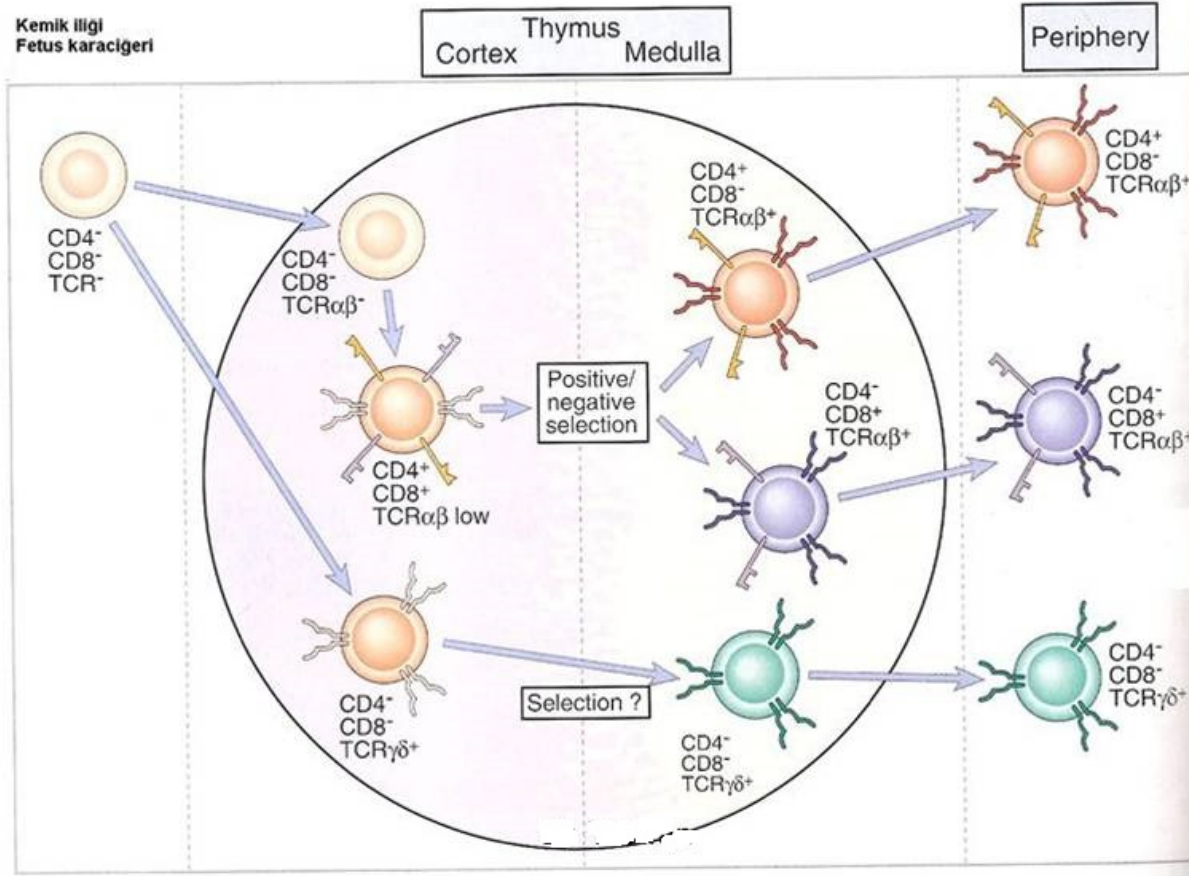
T Lenfosit Olgunlaşması



Çift pozitif timositler-düşük oranda TCRαβ içerirler-MHC içeren stromal hücreler-düşük afinite gösterenler bir sonraki basamak için indüklenir- tek pozitif hücre tipine dönüşürler CD4⁺,CD8⁻ veya CD4⁻,CD8⁺

POZİTİF SELEKSİYON

T Lenfosit Olgunlaşması

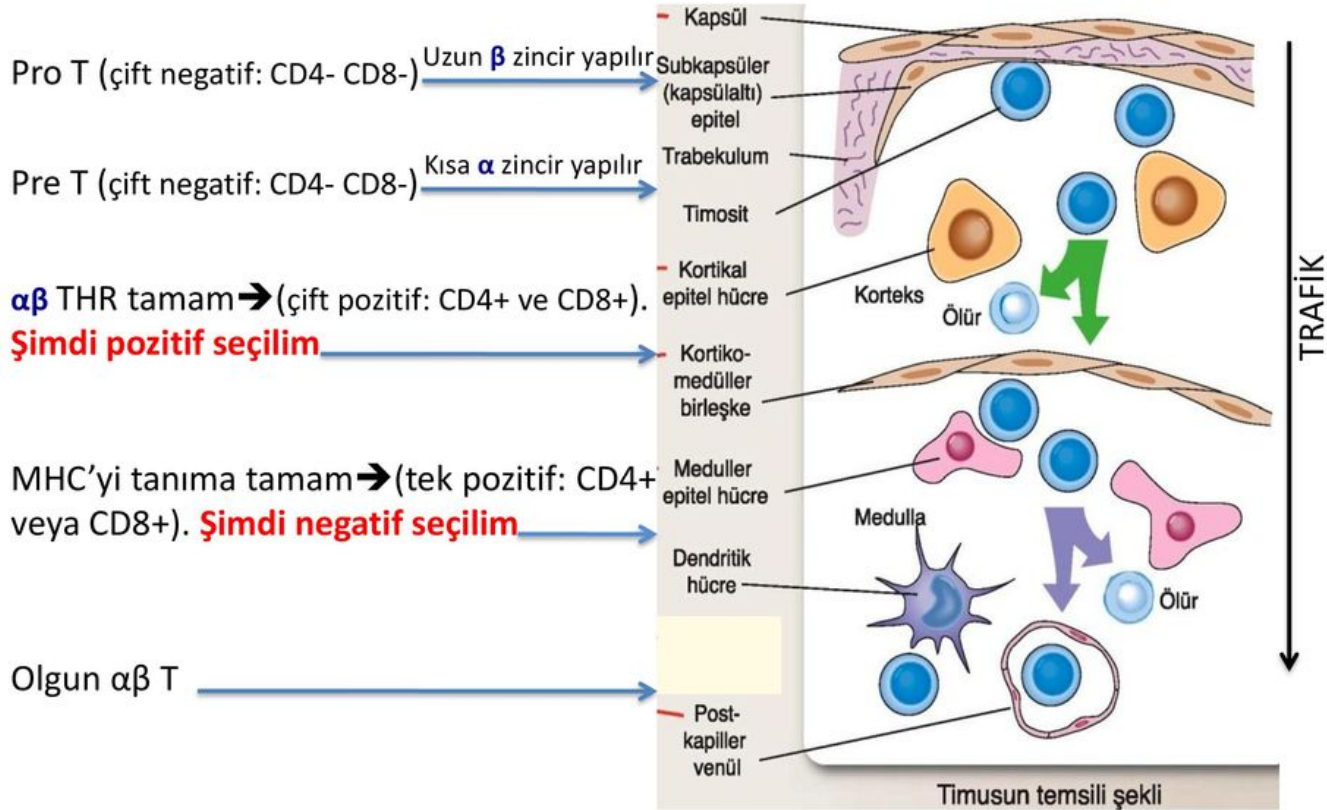


Pozitif seleksiyonla oluşan tek pozitif hücreler $CD4^+, CD8^-$ veya $CD4^-, CD8^+$, medullaya hareket ederler. Medulladaki MHC içeren stromal hücrelere yüksek afinite gösterenler, değişik mekanizmalarla ölüme sürüklenirler

NEGATİF SELEKSİYON

T lenfosit olgunlaşması

$\alpha\beta$ T hücre gelişim basamakları ve Merkezi Tolerans

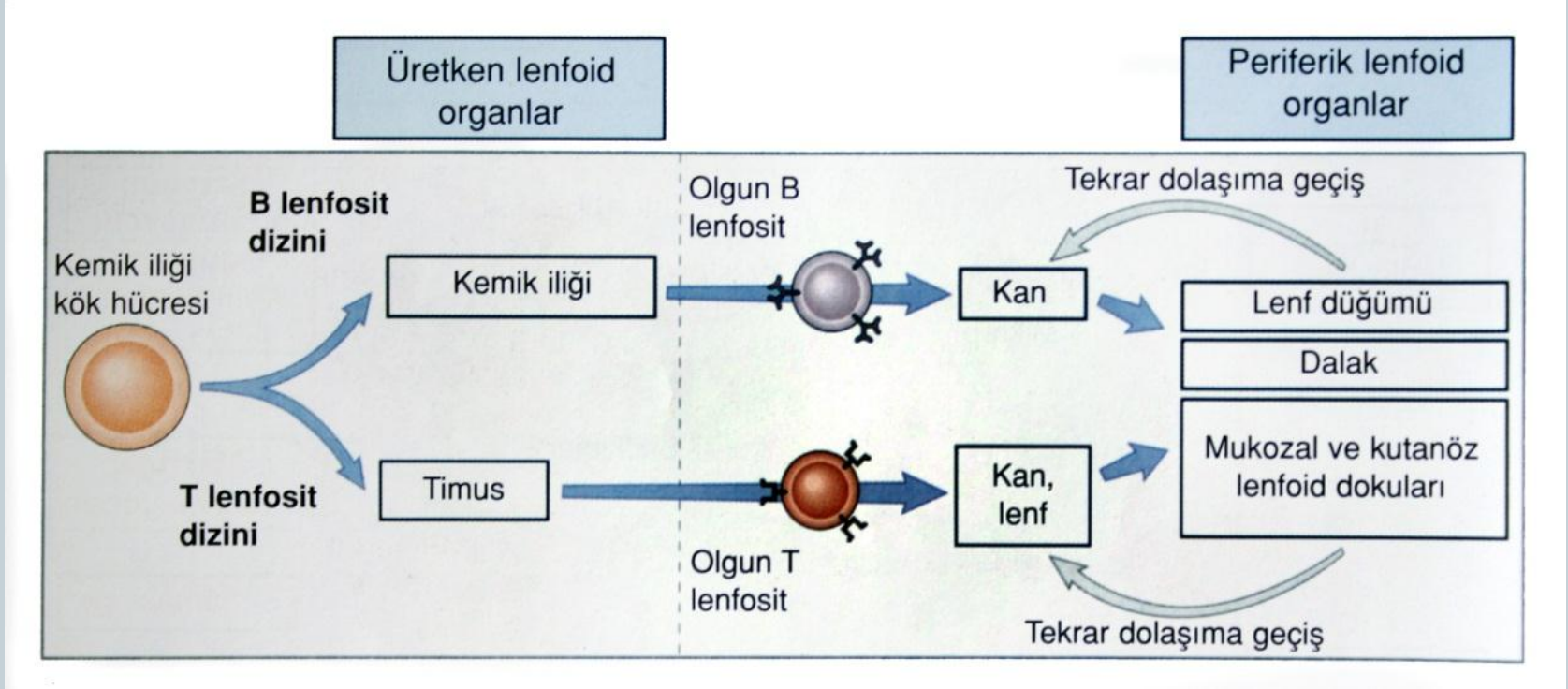


T lenfosit olgunlaşması



- **Negatif seleksiyon** organizmanın kendi antijenlerine karşı yüksek affinite gösteren olgunlaşmamış timositleri elimine etme yollarından birisidir.
- Normalde bağışıklık sistemi kendi antijenlerine karşı reaksiyon göstermez = **Self tolerans**
- Merkezi lenfoid organlardaki self tolerans= **Santral tolerans**

Timusta gelişimini tamamlamış olgun T lenfositler dolaşım ile periferik lenfoid organlara gönderilir



Lenfosit dağılımı

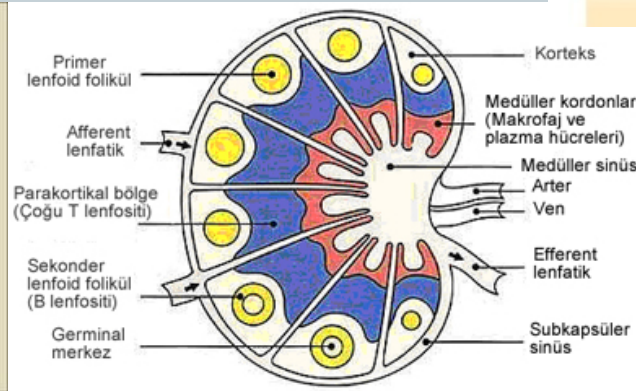
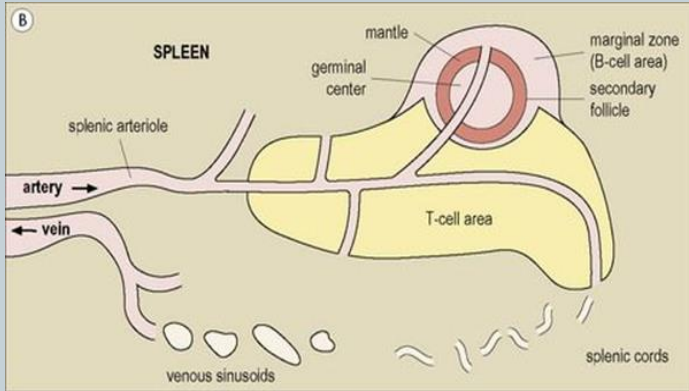
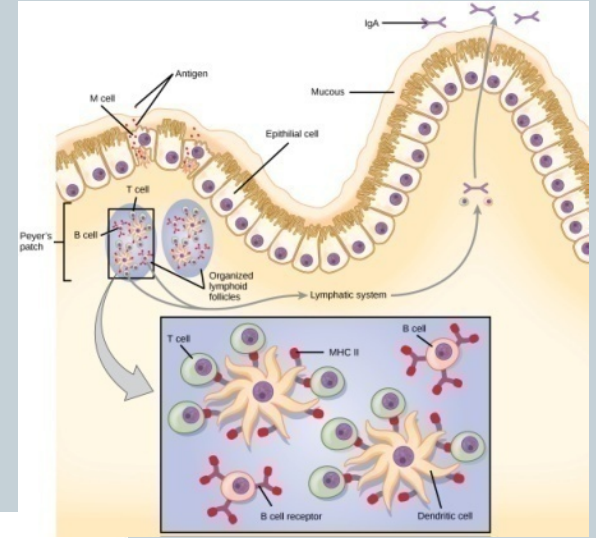


Lenfoid Organ	T lenfosit (%)	B lenfosit (%)
Kemik iliği	10	90
Timus	100	0
Dalak	45	55
Lenf nodu	60	40
Kan	70	30

T-Lenfositler Sekonder lenfoid organlar

Naif T lenfositlerin antijenle karşılaşma bölgesi

- **Dalak-beyaz pulpa**
- **Lenf nodları-parakortikal bölge**
- **Mukoza lenfoid doku**



T lenfositler-sekonder lenfoid organlar

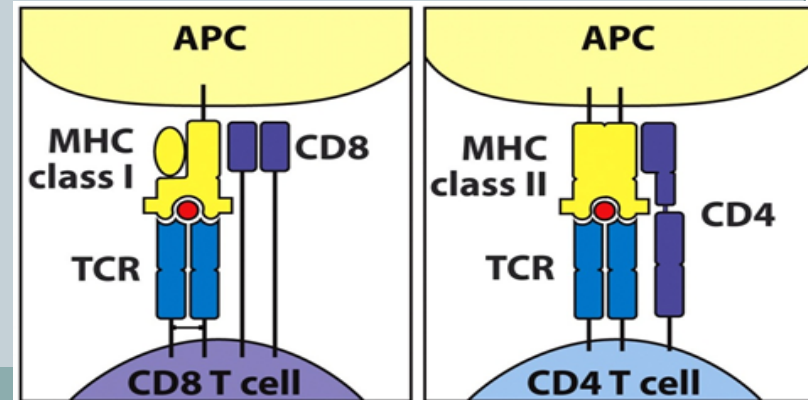
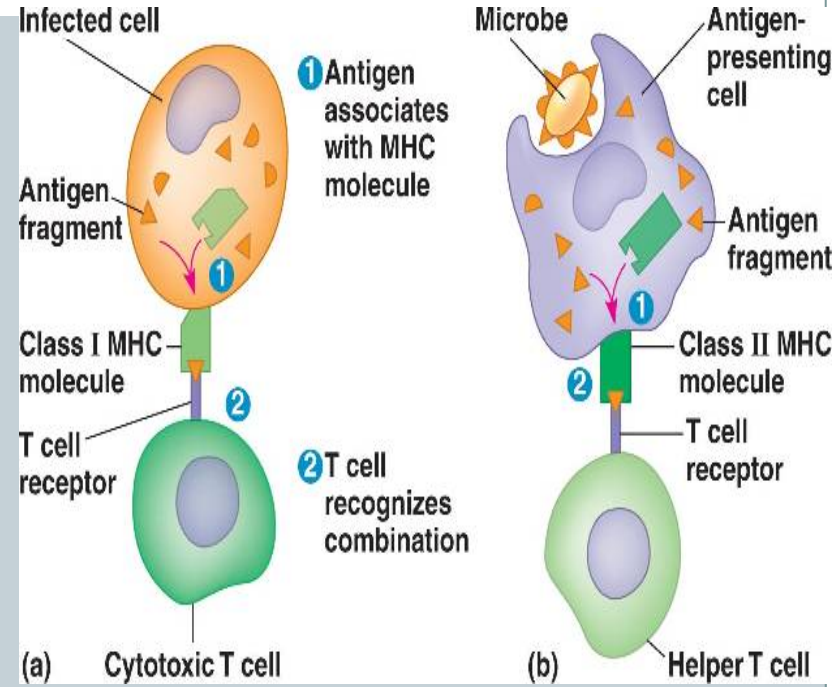
Tip 1 MHC; HLA A,B,C

(tüm çekirdekli hücrelerde -
intraselüler peptidleri CD8+T
lenfositlere sunar)

Tip 2 MHC; HLA DP,DQ,DR

(sadece profesyonel ASH ve B
lenfositlerde,timik epitelyal -
extraselüler peptidleri CD4+T
lenfositlere sunar)

MHC tipi, hücre tipini belirler



T lenfosit aktivasyonu

İlk sinyal

MHCI/II-antijen kompleksi+TCR etkileşimi
(spesifite)

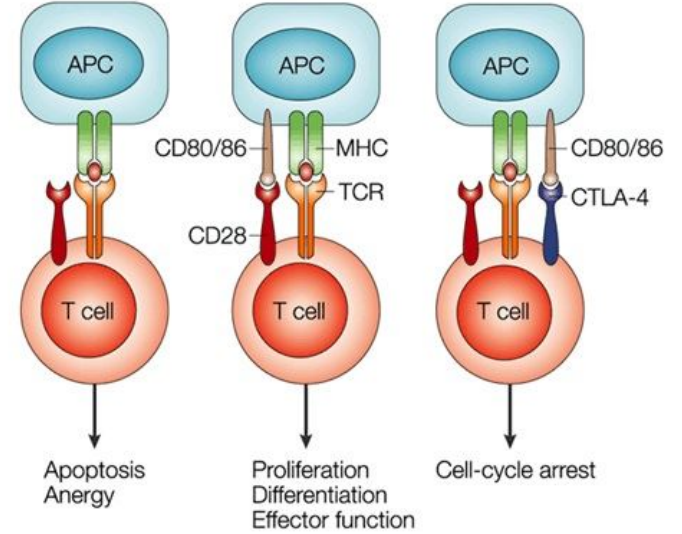
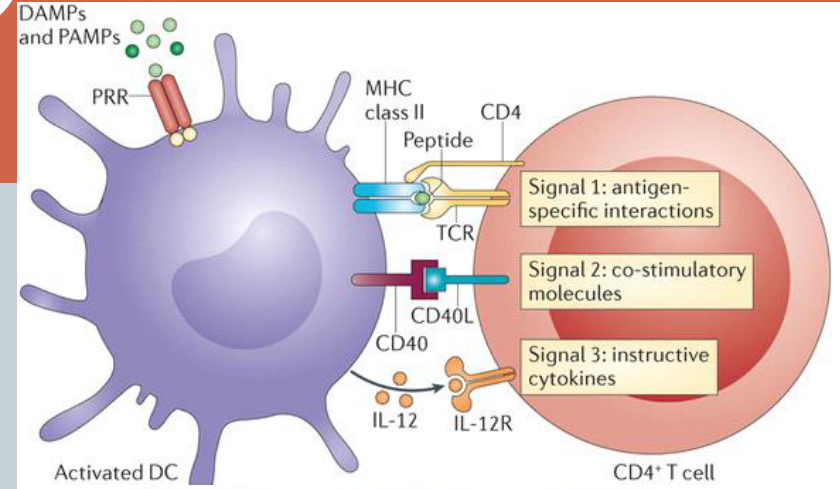
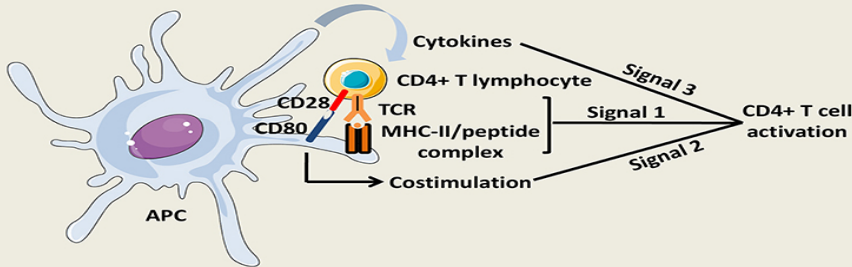
(Anahtar kilit modeli)

İkinci sinyal

Ko-stimülatör etkileşimi (aktivasyon)
CD40L-CD40, CD28-CD80/86(B7-1,B7-2)

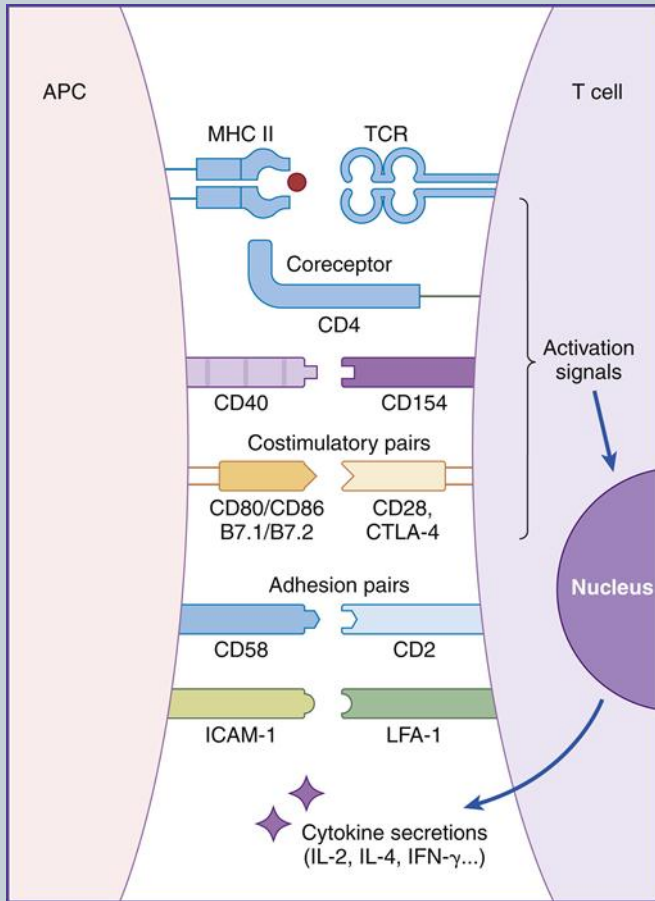
Üçüncü sinyal

Sitokin üretimi (diferansiyasyon)



T hücre aktivasyonu ve ko-stimülatör moleküller

T lenfosit aktivasyonu



Key Adhesion Molecules in T-Cell Activation

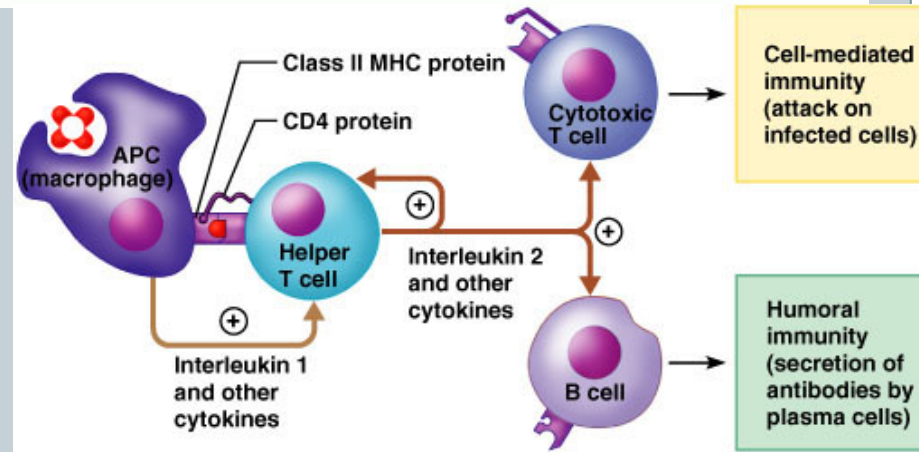
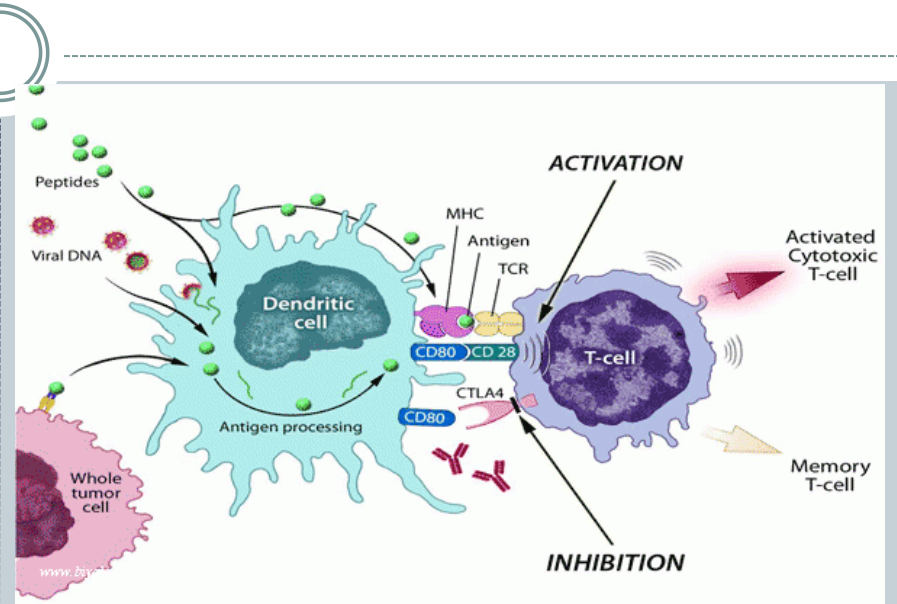
Ig Superfamily Adhesion Molecule	Tissue Distribution	Integrin Legend
CD2 (LFA-2)	T cells	LFA-3 on APC
ICAM-1 (CD 54)	Activated endothelium dendritic cells T cells	LFA-1 on T cells MAC-1 on macrophages
ICAM-2 (CD102)	Resting endothelium	LFA-1 on T cells
ICAM-3 (CD50)	Naïve T cells	DC-SIGN on dendritic cells
LFA-3 (CD58)	Lymphocytes APC	CD2 on T cells

T lenfosit yanıtı-effektör faz

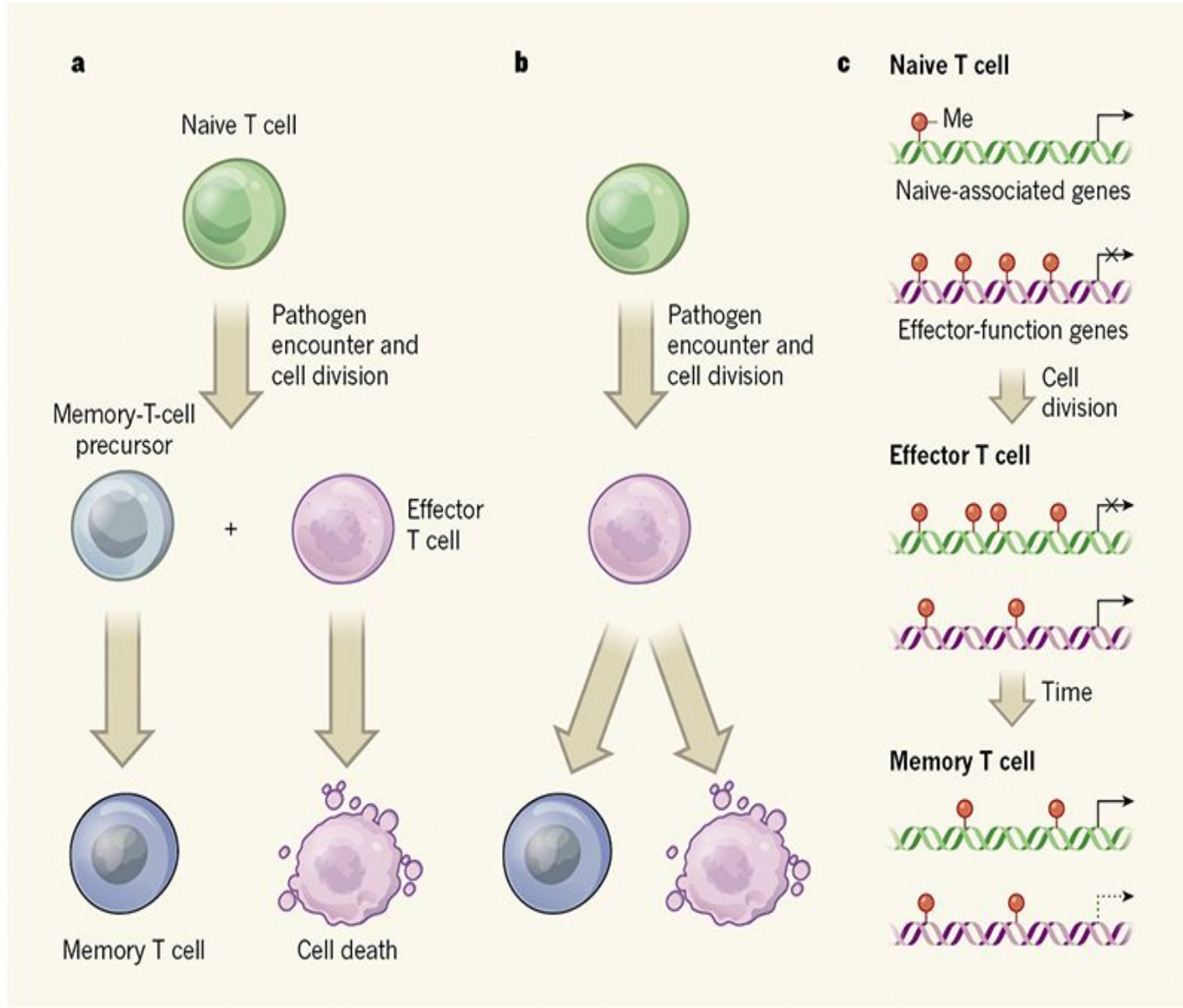
- Antijenle uyarılan T lenfositlerin antijeni yok etmek için kazandığı fonksiyon-antijen spesifik klonal proliferasyon-

CD8+T: Ag taşıyan hedef hücre lizisi

CD4+T: ASH ve diğer lenfosit akt. sağlayan sitokin



Hafıza Hücreleri



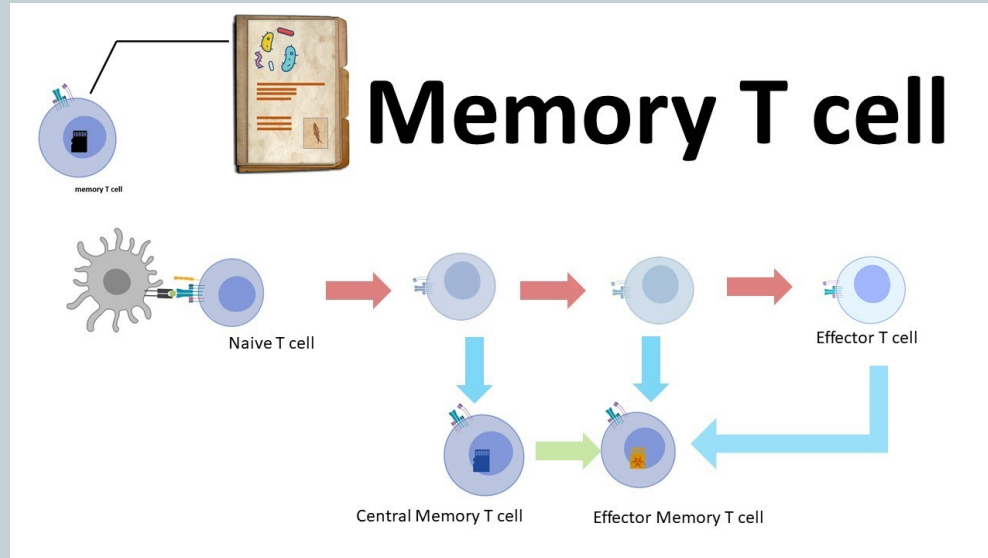
İnflamasyon kontrol altına alındıktan sonra T lenfositlerin küçük bir kısmı sebat eder Kendini yenileme ve antijenle tekrar karşılaştığında hızla çoğalarak eff fonk. kazanma yeteneğine sahip hücreler



• Hafıza hücreleri;

Efektör hafıza hücreleri: Lenf noduna yönlendirici CD62L ve CCR7 mol. exp. yoktur, aynı antijenle tekrar karşılaşmada hızlı sitokin (AC, barsak mukozası gibi antijen giriş yerinde)

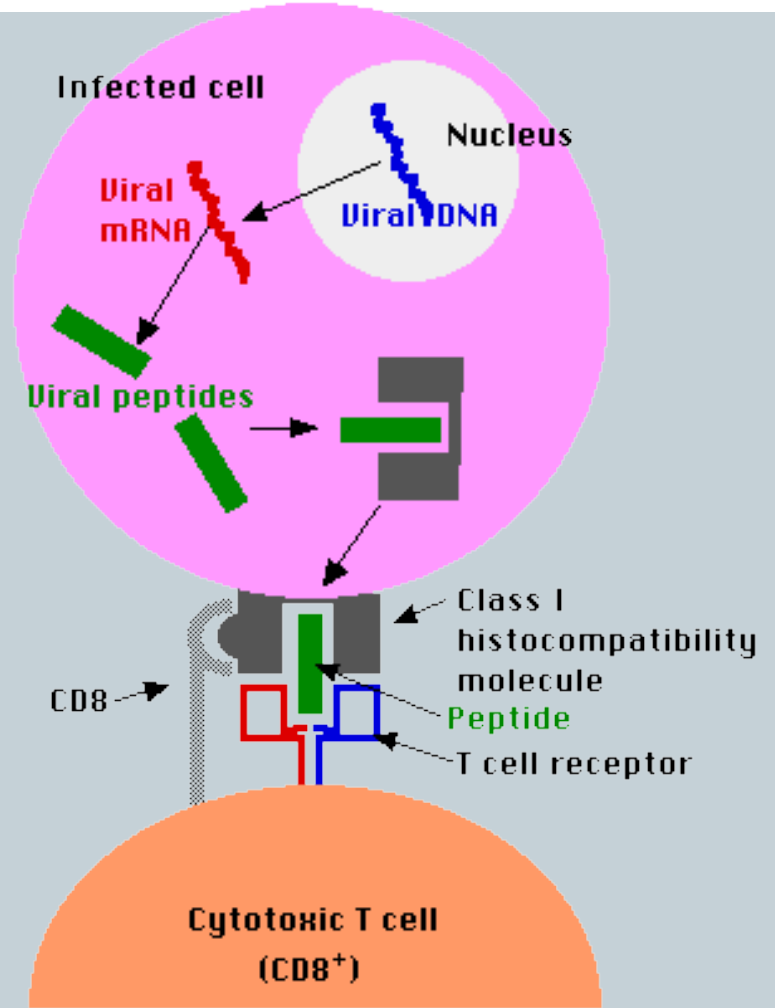
Merkezi hafıza hücreleri: CD62L ve CCR7 mol. exp. ederek bol miktarda lenfoid dokuda, antijenle tekrar karşılaşma ile hızla çoğalır



CD8+T lenfosit (T sitotoksik)

CD8+T, timustan çıkışta sitotoksik T lenfositlere farklılaşmaya programlanmıştır

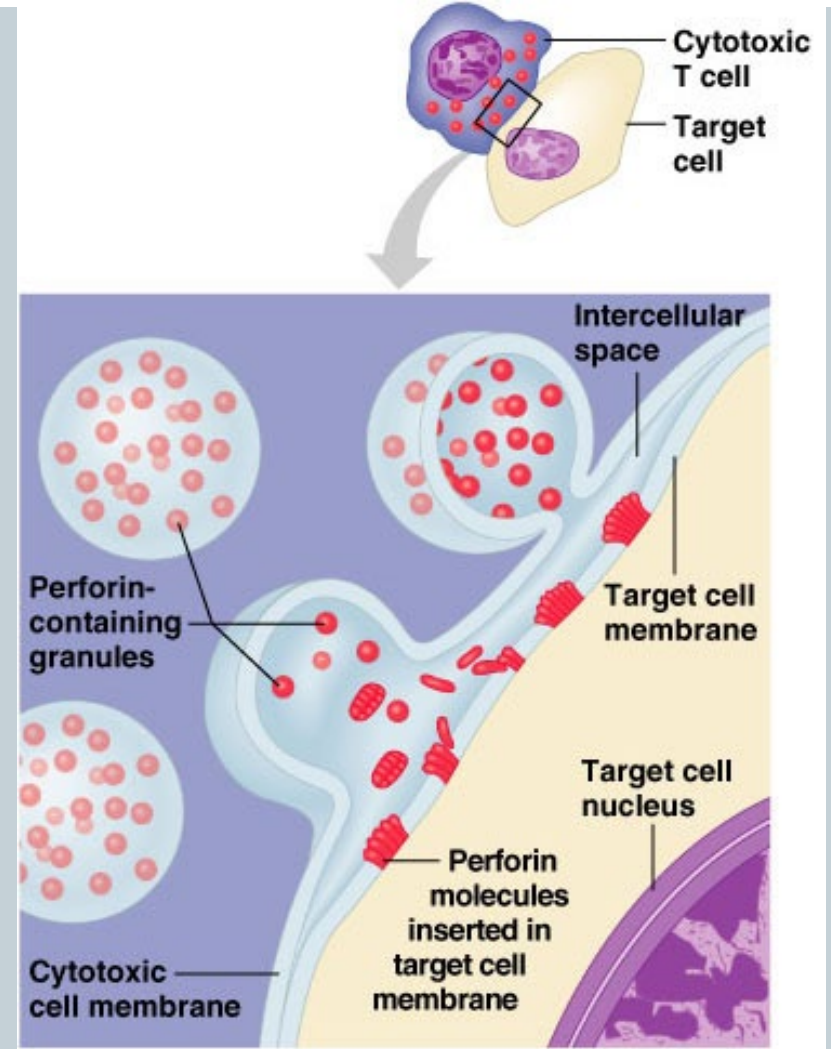
- Virüs veya bakteri ile enfekte konakçı hücreleri öldürür
- Kanser hücrelerini tanır ve öldürür
- Nakledilen dokuyu tanır ve yok eder



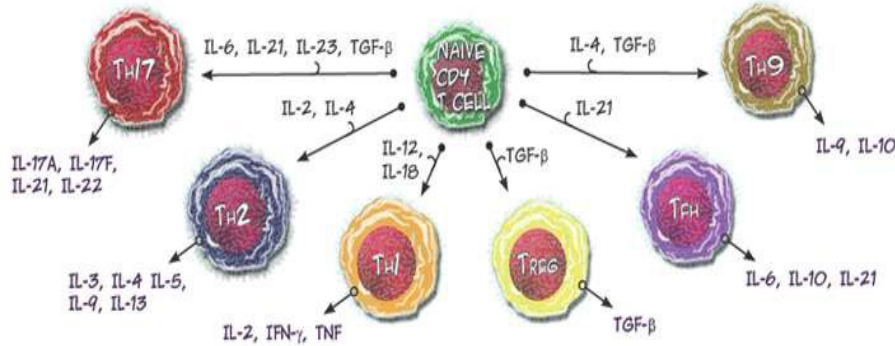
Tc öldürme mekanizması

1. Hedef hücreye bağlanır ve hedef üzerine **perforin** salar; Transmembran porlar oluşturarak hücre lizisine neden olur
2. Hedef hücre DNA' sını parçalayan **granzim (serin proteaz)** salar; Apoptozis

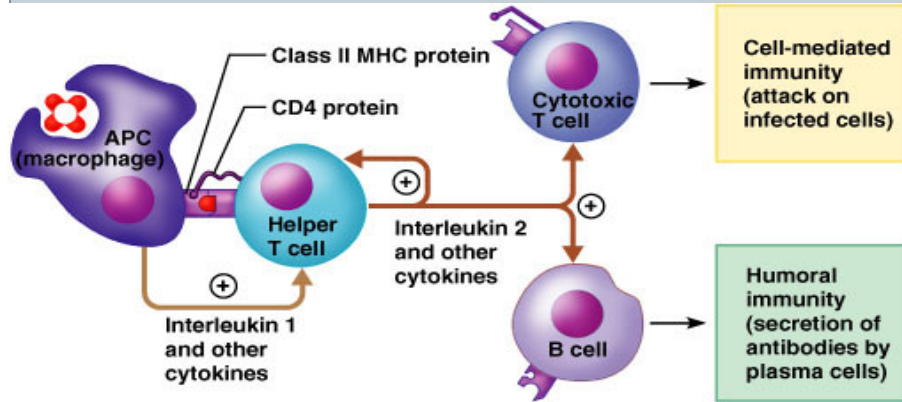
IFN- γ , IL-2, TNF- α



CD4+T lenfositler



- Nonfagositik, nonsitotoksik
- Diğer immün sistem hücrelerini yönlendiren, immün aktivasyonu düzenleyen **sitokinler** salgılar



CD4+T lenfositler

- **Th1 lenfositler;**

STAT4 sinyal yolunu kullanır
IL-12 ve IFN- γ etkisiyle gelişir

Temel sitokinleri;

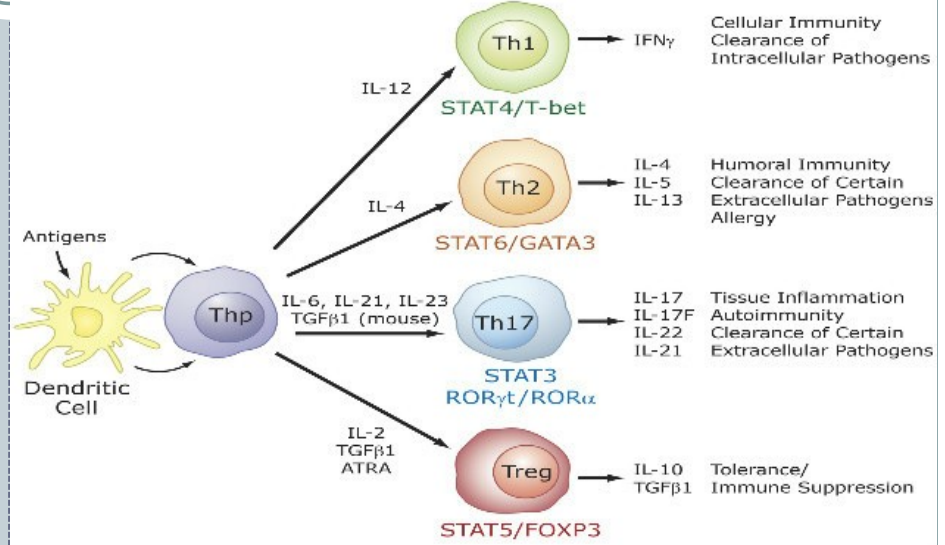
IFN- γ , IL-2, IL-6, TNF- α

Antiviral etkinlik,

Makrofajların bakterisidal akt. artışı,

Tc ve Treg stimülasyonu

B lenfositlerin opsanizasyon antikoru
üretimi(IgG2a)



Hücresel immünete düzenleyici
H.içi patojenlerin temizlenmesi

CD4+T lenfositler

- **Th2 lenfositler;**

STAT6 sinyal yolunu kullanır

IL-4 etkisiyle gelişir

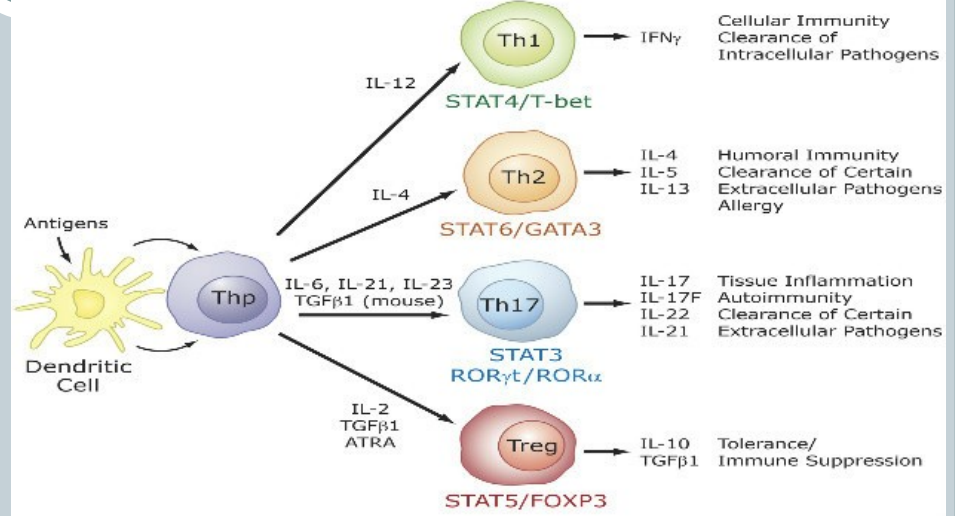
Temel sitokinleri;

IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13

IgE tipi antikor üretimi

Eozinofil aktivasyonu-parazit

Th1 yanıtı süpresyonu



**Humoral immünite düzenleyici
H.dışı patojenlerin temizlenmesi
ve alerjik hastalıklar**

CD4+T lenfositler

- **Th17 lenfositler;**

STAT3 sinyal yolunu kullanır

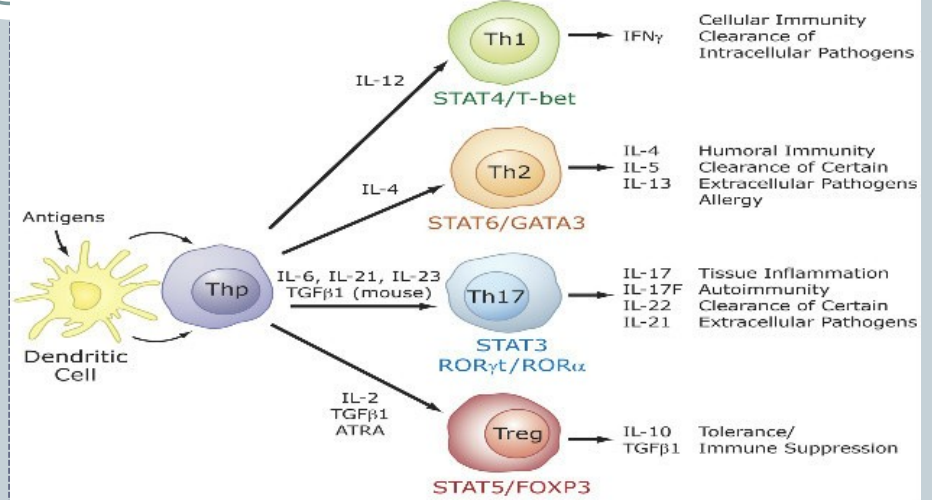
IL-6, IL-21, IL-23 etkisiyle gelişir

Temel sitokinleri:

IL-17, IL-21, IL-22

Dirençli h. dışı patojenlerin yok edilmesi (fungal-bakteriyel)

Doku inflamasyonunun temel tetikleyicisi (Ps, RA, Chron vb.)



Otoimmün hastalıklar

CD4+T lenfositler

- **Th9**

STAT 6 sinyal yolunu kullanır
IL-4 ve TGF- β etkisiyle gelişir

Temel sitokinleri;

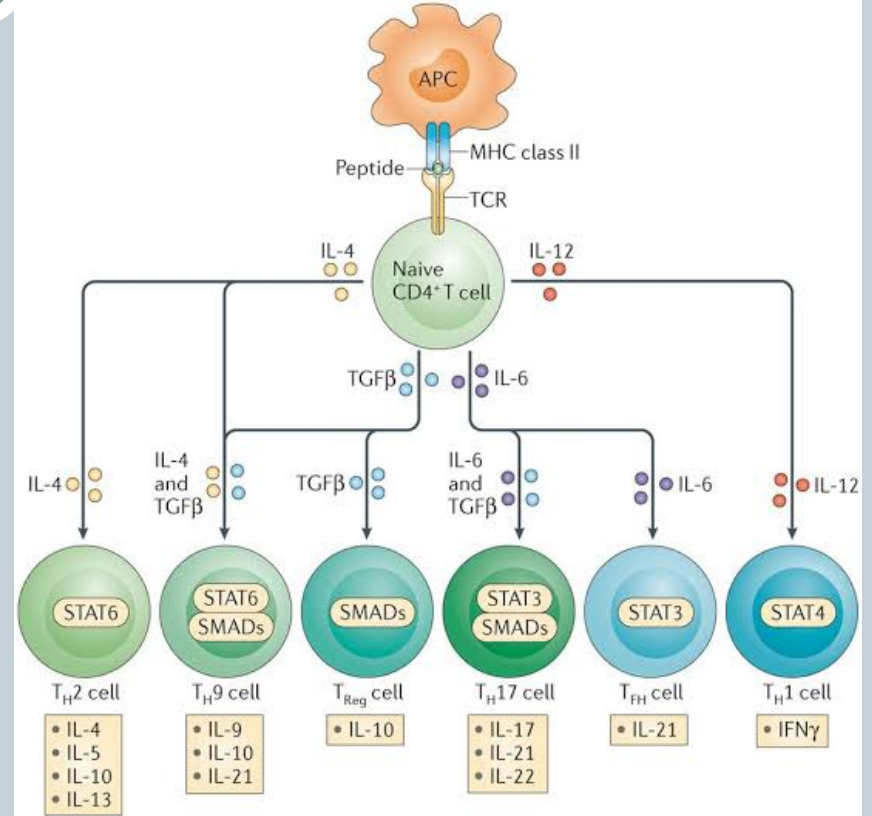
IL-9,IL-10

Paraziter enf.koruyucu

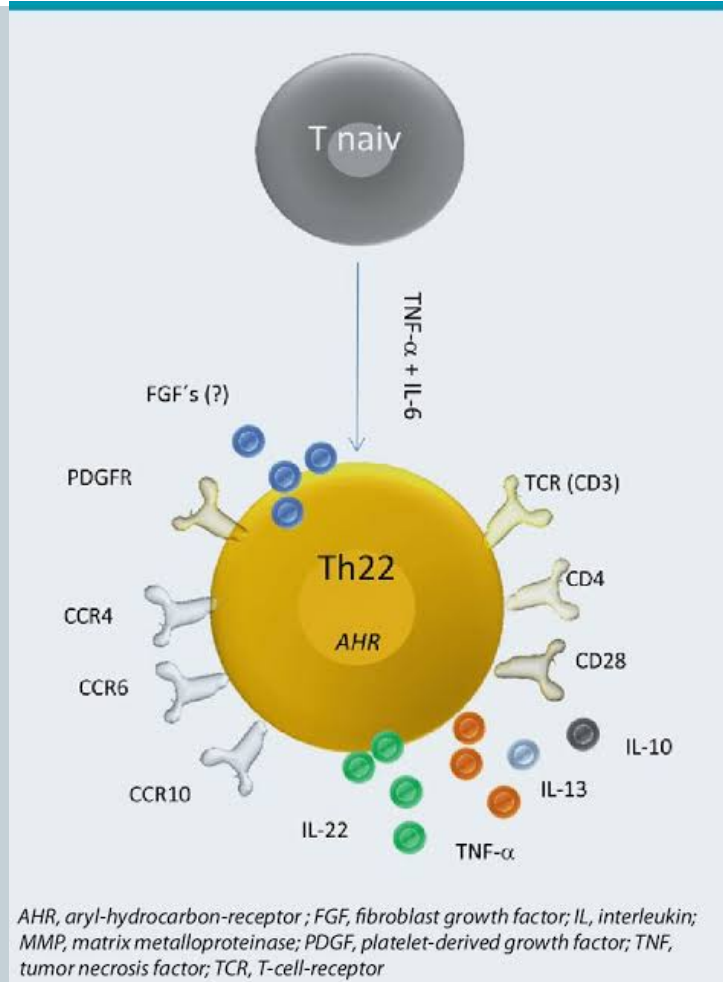
Kr. alerjik inflamasyon, havayolu
remodelling, otoimmün hastalıklara
gelişimine katkıda bulunur

- **Th17**; CXCL13 reseptörü olan **CXCR5**
ekspres eder,

B lenfosit etkileşimi-B lenfosit
antikor üretimini artırır



CD4+T lenfositler



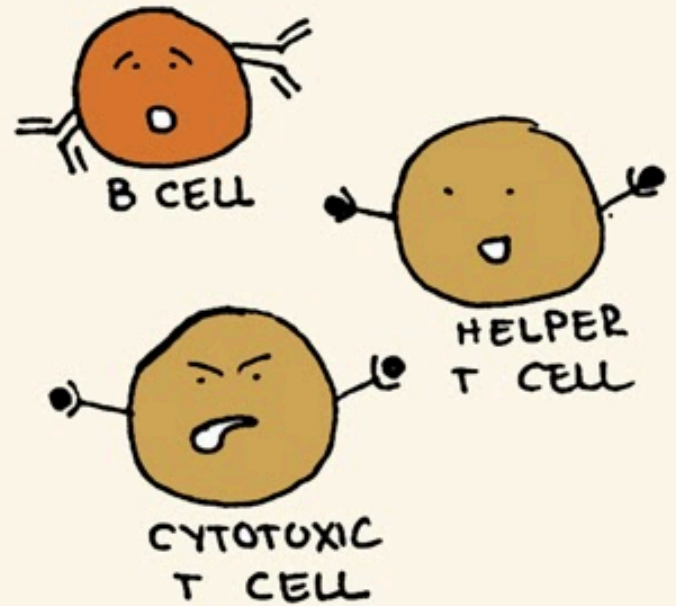
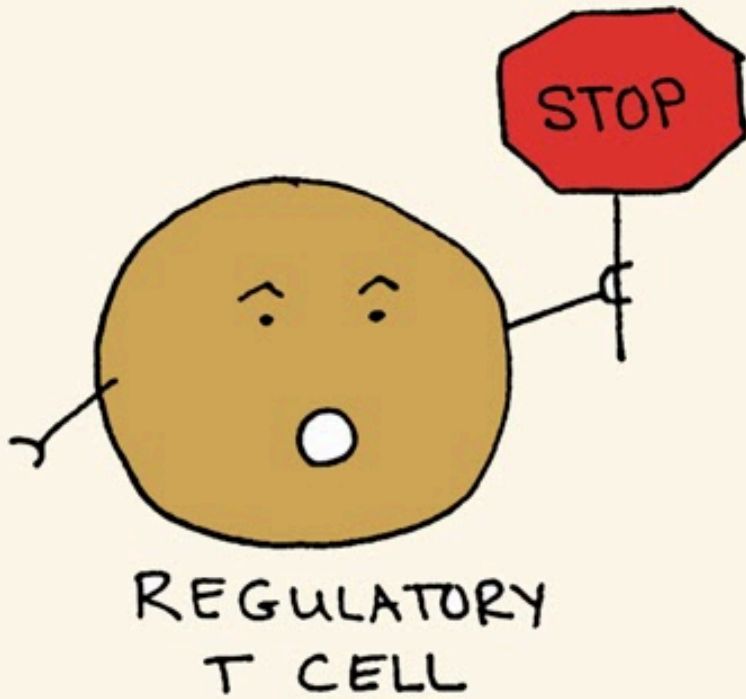
- **Th22**

IL-6- ve TNF-α etkisiyle gelişir

Temel sitokini;

IL-22

- Doğal bariyer-ciltte toplanır
İnflamatuvar cilt hst (Ps, AKD, AD)



CD4+T lenfositler

- **Treg hücreler;
(T süpresör)**

CD4+ ve CD25+,
STAT 5 sinyal yolunu kullanır

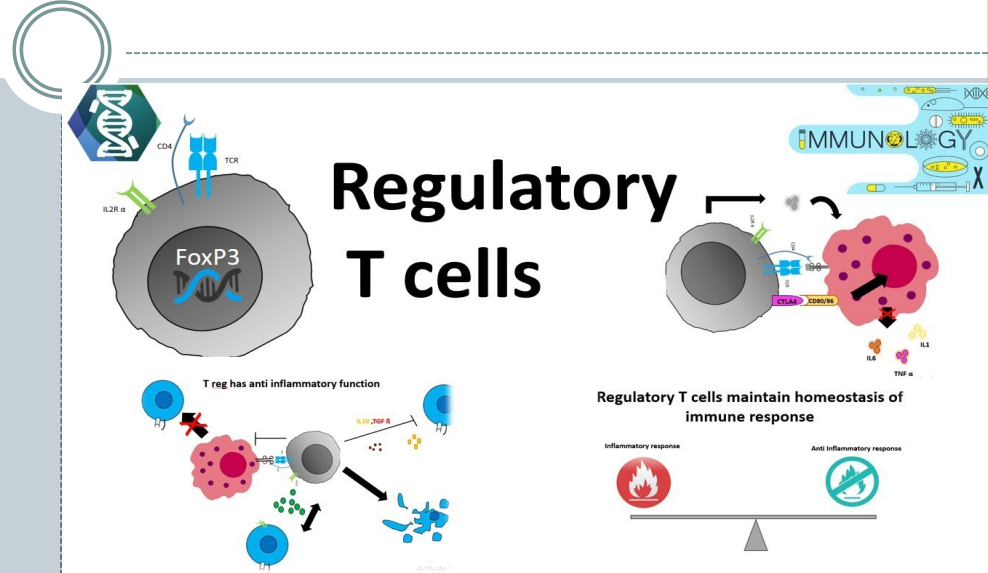
TGF- β etkisiyle gelişir ve
Foxp3 exprese eder,

CD4+ T lenfositlerin %5-10'u
İmmün homeostaz

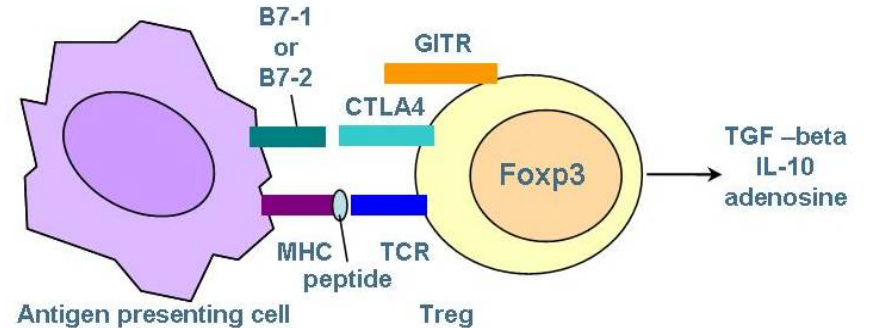
Temel sitokinleri;

IL-10 ve TGF- β

n Treg hücreler (timik fonksiyon)
iT reg hücreler (periferik fonksiyon)

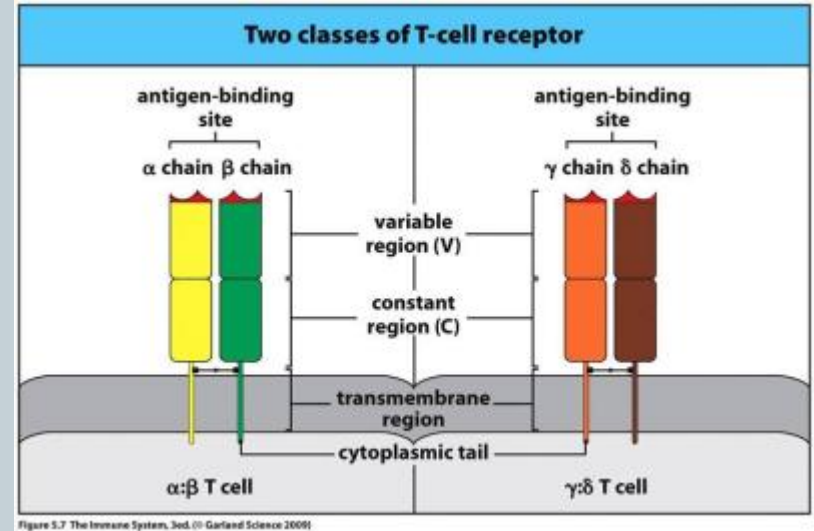


İmmünsüpresyon Tolerans



Gamma/delta ($\gamma\delta$) T Hücreler

- TCR γ ve δ zincirinden oluşan T hücreleri
- Fonksiyonu?
- Proteinleri veya peptid olmayan bileşikleri (fosfoantijenleri) tanımlayabilir
- CD4- CD8- veya CD4- CD8? tip hücre
- Periferal kanda dolaşan T lenfositlerinin %1-10'u



Gamma/delta ($\gamma\delta$) T Hücreler



- **$\alpha\beta$ TCR T lenfositler;** yoğun olarak periferik lenfoid dokuda
- **$\gamma\delta$ TCR T lenfositler;** periferal kanda düşük, epitelyal yüzeylerde yoğun olarak bulunmakta

Mukozal yüzeylerde intraepitelyal lenfositlerin %10-40'ını oluşturur ve mukozal yüzeylerin korunmasında önemli

İki alt tipi ;

V γ 9V δ 2 T hücreler perifer kandaki $\gamma\delta$ T hücrelerinin % 80-90' Mikroorganizma veya tümör kaynaklı fosfo antijenleri tanımakla

V δ 1 T hücreler mukozalardaki $\gamma\delta$ T hücrelerinin %10-40'ı stresle indüklenen MHC ile ilişkili molekülleri tanırlar.

Hücresel immünite-

Nonspesifik hücresel komponentler



1-Aktif makrofajlar (uyarılmış fagosit)

Antijenin fagosite edilmesiyle uyarılır

Daha büyük ve daha efektif fagositler

Kanser hücreleri, virüsle enfekte hücreler ve hücre içi bakterileri yok etme kabiliyeti

2- Doğal öldürücü hücreler (NK)

Tümör hücreleri, virüsle enfekte olan hücreleri yok edebilen geniş lenfosit

Nonspesifik (antijen stimülasyonu gerekmiyor)

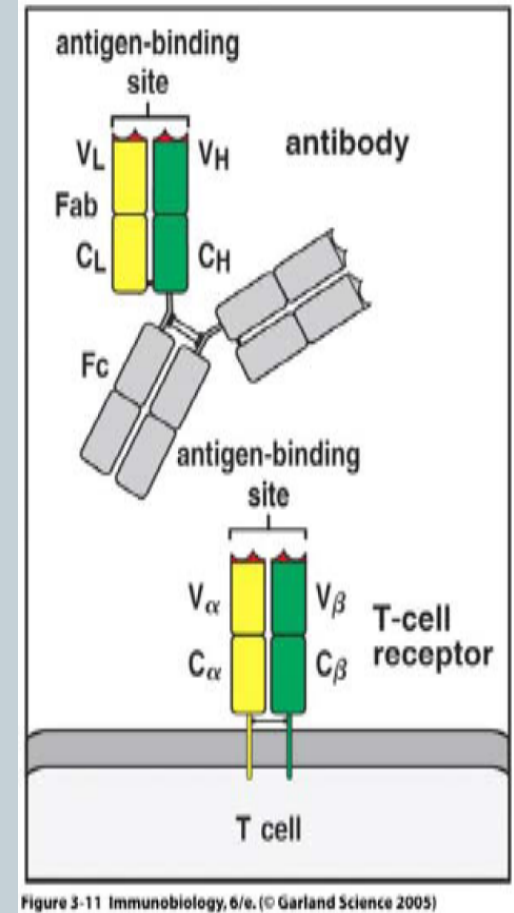
Nonfagositik, ancak lizis için hücre teması gerekli

Hücresel İmmünite-Humoral İmmünite İlişkisi

TCR

- $\alpha\beta$ TCR T lenfositler (T lenfositlerin %90'da)
- $\gamma\delta$ TCR T lenfositler (fonk??)

Ig yapısal benzerlik



Hücresel İmmünite-Humoral İmmünite İlişkisi

Antikor Üretimi

- **Th bağımlı antijenler;**

Fagosit-T-B lenfosit

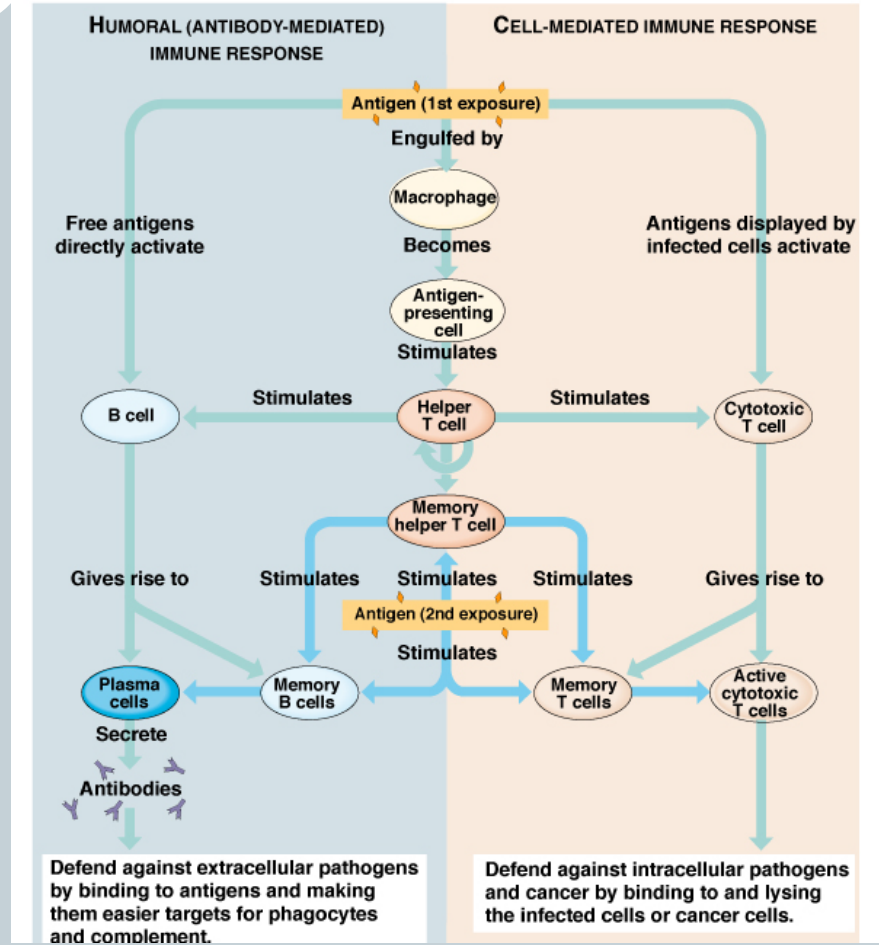
Protein yapılı antijenler
(virüsler, bakteriler, yabancı eritrositler, haptan taşıyıcı molekül)

- **Th bağımsız antijenler;**

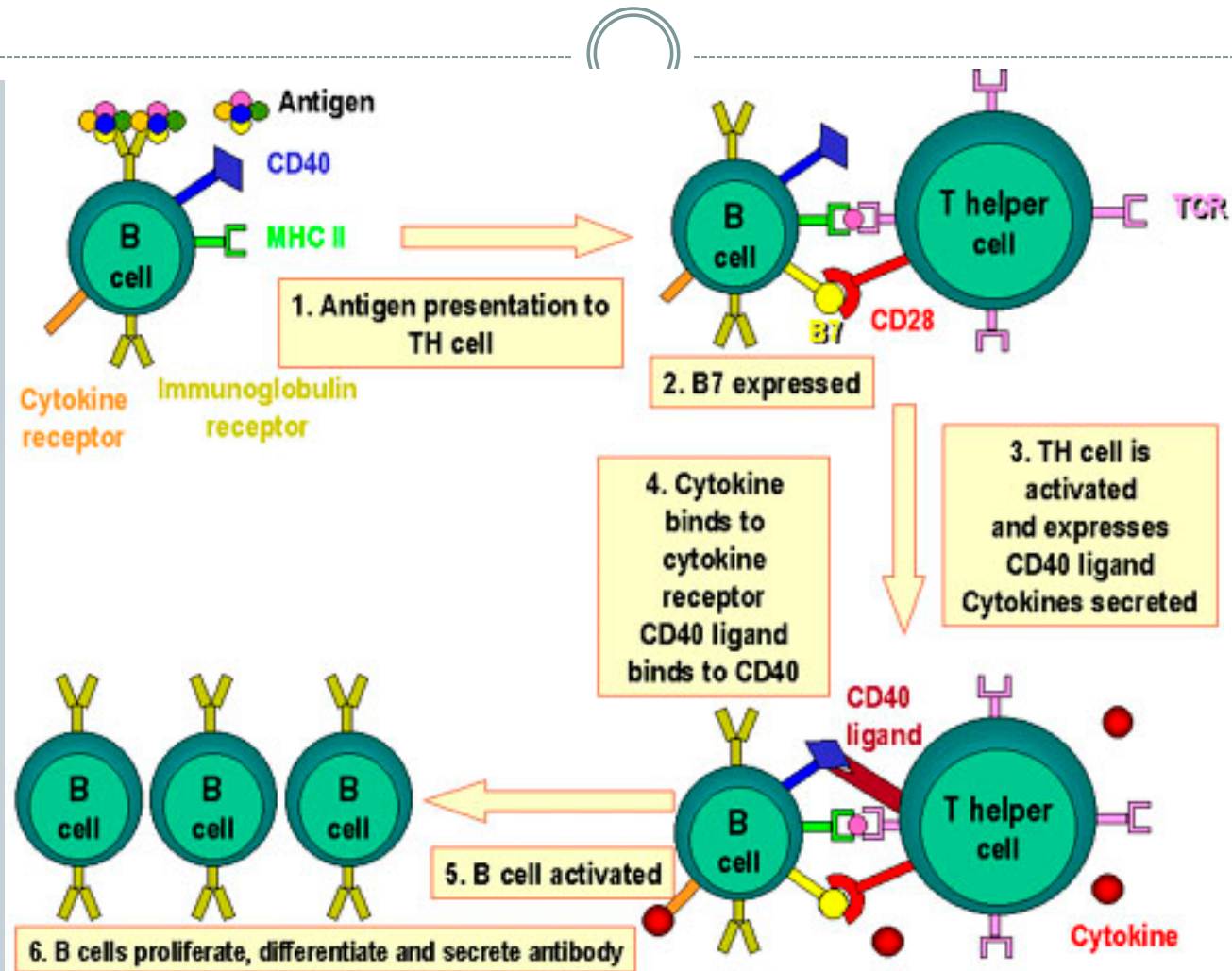
Th uyarısı gerektirmez

Polisakkarid, lipopolisakkarid antijenler (bakteri kapsülü)

Th bağımlı'dan daha zayıf immün yanıt



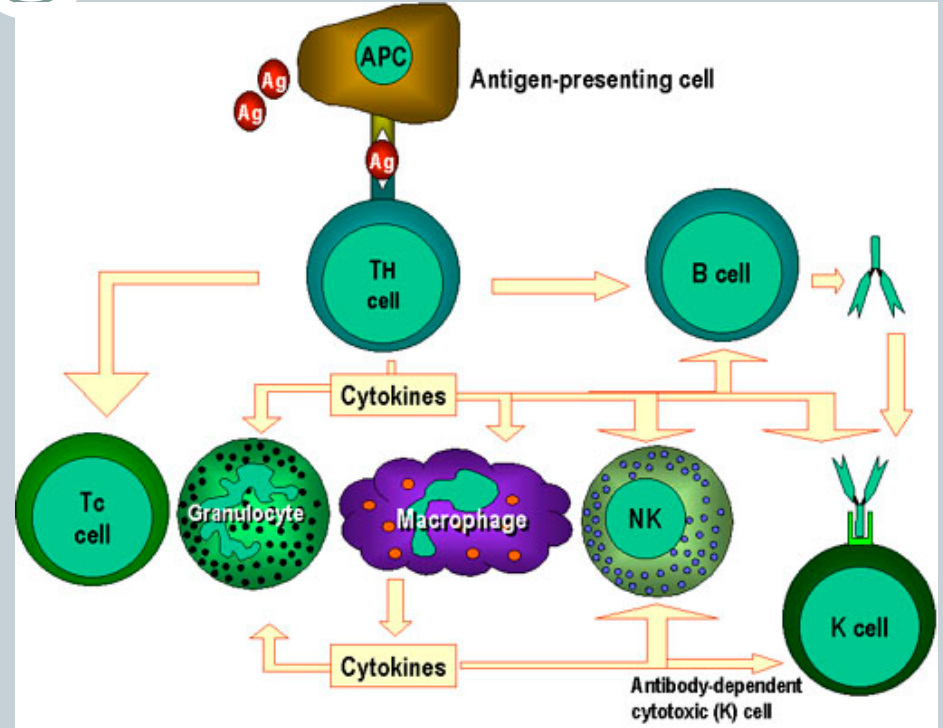
Hücresel İmmünite-Humoral İmmünite İlişkisi



Hücresel İmmünite-Humoral İmmünite İlişkisi

Antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite

Antijenin etrafını saran Ig Fc parçası, NK ve diğer nonspesifik hücrelerdeki Fc res. etkileşimi ile hedef hücrenin lizise uğraması (fagosite edilemeyecek büyük organizmalar)





LENFOSİTLERİNİZ SİZİ

BAĞIŞIKLASIN