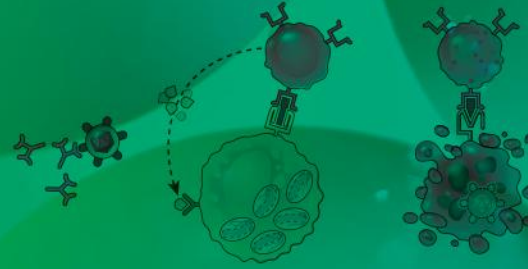
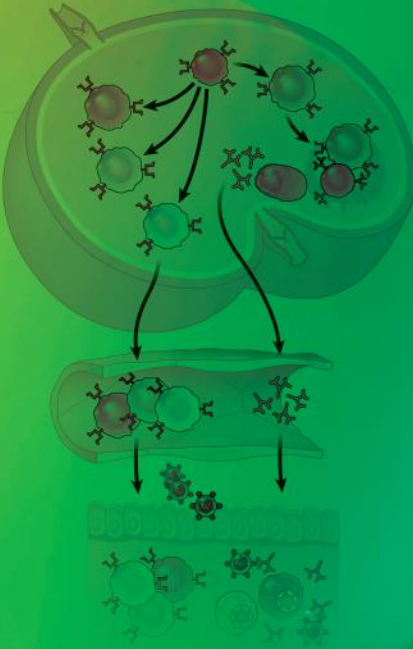


Temel İMMÜNOLOJİ

ALTINCI BASKI

İMMÜN SİSTEMİN İŞLEVLERİ VE BOZUKLUKLARI



ABUL K. ABBAS
ANDREW H. LICHTMAN
SHIV PILLAI

Çeviri Editörleri

GÜNNUR DENİZ
YILDIZ CAMCIOĞLU

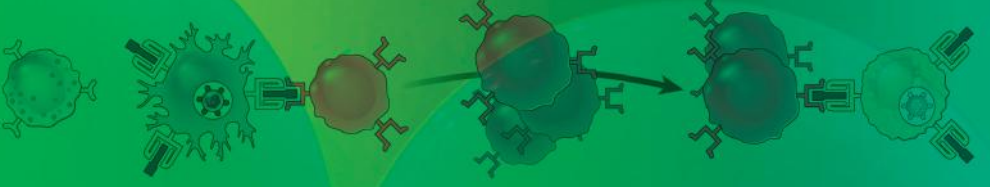


GÜNEŞ TIP
KİTAPBEVLERİ

Temel İMMÜNOLOJİ

İMMÜN SİSTEMİN İŞLEVLERİ VE BOZUKLUKLARI

ALTINCI BASKI



Temel İMMÜNOLOJİ

İMMÜN SİSTEMİN İŞLEVLERİ VE BOZUKLUKLARI

Editörler

Abul K. Abbas, MBBS

Professor Emeritus, Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California

Andrew H. Lichtman, MD, PhD

Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Shiv Pillai, MBBS, PhD

Professor of Medicine and Health Sciences
and Technology
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

*Illustrations by David L. Baker, MA
DNA Illustrations, Inc.*

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Günnur Deniz

İstanbul Üniversitesi
Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü
İmmünoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi



**GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ**

© 2022 Elsevier Limited

Temel İmmünoloji, İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları, Altıncı Baskı
978-975-277-912-9

Türkçe 1. Baskı

Elsevier Inc. ile yapılan anlaşma ile ABUL K. ABBAS, ANDREW H. LICHTMAN VE SHIV PILLAI tarafından hazırlanan BASIC IMMUNOLOGY: FUNCTIONS AND DISORDERS OF THE IMMUNE SYSTEM, sixth edition, kitabının bu Türkçe baskısı Elsevier Ltd. tarafından üstlenilmiştir.

Tüm Hakları Saklıdır. 5846 ve 2936 Sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Gereği Herhangi Bir Bölümü, Resmi veya Yazısı, Yazarların ve Yayıncısının Yazılı İzni Alınmadan Tekrarlanamaz, Basılamaz, Kopyası Çıkarılamaz, Fotokopisi Alınamaz veya Kopya Anlamı Taşıyabilecek Elektronik ve Mekanik Hiçbir İşlem Yapılamaz.

BASIC IMMUNOLOGY: FUNCTIONS AND DISORDERS OF THE IMMUNE SYSTEM, SIXTH EDITION

Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

ISBN: 978-0-323-54943-1



Previous editions copyrighted © 2016, 2014, 2011, 2009, 2006, 2004 and 2001 This Turkish edition of BASIC IMMUNOLOGY: FUNCTIONS AND DISORDERS OF THE IMMUNE SYSTEM, sixth edition, by ABUL K. ABBAS, ANDREW H. LICHTMAN and SHIV PILLAI was undertaken by Elsevier Limited by arrangement with Elsevier Inc.

Çeviri Güneş Tıp Kitabevi'nin tek sorumluluğunda yapılmaktadır. Uygulayıcılar ve araştırmacıların, burada açıklanan her türlü bilgi, yöntem, bileşik veya deneyin değerlendirilmesinde ve kullanımında her zaman kendi deneyim ve bilgilerine dayanmaları gerekmektedir. Tıp bilimindeki hızlı gelişmeler nedeniyle, özellikle teşhis ve ilaç dozajlarının bağımsız olarak doğrulanması yapılmalıdır. Yasalar ölçüsünde Elsevier, yazarlar, editörler veya katkıda bulunanlar, tercümeden veya burada yer alan herhangi bir yöntem, ürün, talimat veya fikirlerin kullanımı veya işletilmesinden veya ürünlerin yükümlülüğü, ihmali veya başka bir sebeple kişilerde veya mülkte oluşabilecek herhangi bir yaralanma ve/veya zarardan ötürü sorumluluk kabul etmez.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. A.Ş.

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara

Telefon: 0312 802 00 53-54

Sertifika No: 49599

GENEL DAĞITIM GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



www.guneskitabevi.com
www.mea.elsevierhealth.com

Öğrencilerimize

Temel İmmünoloji'nin altıncı baskısı immün sistem alanındaki son gelişmeleri kapsayacak şekilde yenilenmiştir. Bu kitabın ilk baskıdan itibaren orijinal hedefleri, hastalığın patogenezi ve temel immünoloji bilimine dayalı yeni tedavilerin geliştirilmesini içeren klinik yönlerini de vurgulayarak, immünolojideki güncel kavramları inandırıcı şekilde ve bu disiplin öğrencilerinin anlamasına yetecek ayrıntıda sunmaktır.

Bu amaçlar doğrultusunda çabalarımızı sürdürüyoruz. Normal immün yanıtın anlaşılmasındaki gelişmeler ile, temel bilgiyi daha özlü bir yoldan sunmanın mümkün olduğuna inanıyoruz. İlaveten, tıp öğrencileri ve sağlık çalışanları için çok önemli bir konuda, temel ilkelerin insan hastalıklarının anlaşılması ve tedavisinde uygulanan heyecan verici ilerlemeler de olmuştur. Bu son ilerlemeler arasında en önemlisi, temel bilimin klinik uygulamaya nasıl taşındığını dramatik olarak gösteren kanser immünoterapisindeki gelişmelerdir.

Daha özgün olarak, sıradaki amaçlara odaklandık. Birincisi, immünoloji alanında çok geniş sayıdaki deneysel verilerden elde edilen anahtar kavramların üretilmesiyle, immün sistem işlevlerini yöneten en önemli ilkeleri sunduk. En önemlisinin hangisi olduğu hakkındaki yargımız, büyük oranda bilimsel araştırmalarda en iyi şekilde aydınlatılmış olan ve immün sistemin ana işlevlerinin anlaşılması için gereken bilgilere dayanmaktadır. Ayrıca insan sağlığı ve hastalıklarıyla ilgili içeriklere de öncelik verdik. Karmaşık olayların kısa ve öz bir tartışmasında, istisnaların ve uyarıların ayrıntılı olarak ele alınmayacağını kaçınılmaz olduğunun farkına vardık, böylece bunları büyük oranda atladık. İkincisi, bulaşıcı mikro-organizmalara karşı oluşan immün yanıtlara odaklandık ve bizim immün sistem tartışmalarımızın büyük çoğunluğu bu bağlamdadır. Üçüncüsü, önemli ilkeleri vurgulamak için görselleri özgürce kullandık, ancak daha geniş kapsamlı kitaplarda bulunabilecek olgusal ayrıntıları azalttık. Dördüncüsü, immüno-lojik hastalıkları, normal immün yanıtlarla ilişkilerini vurgulayarak ve klinik sendromlar

ve tedavilerin ayrıntılarından sakınarak, ilkel pencerelerinden tartıştık. Sık görülen insan hastalıklarında immünoloji ilkelerinin nasıl uygulanabileceğini göstermek için, seçili klinik olgular ek kapsamına alınmıştır. Son olarak, her bir bölümü kendi başına okunabilir kılmak için, kitabın farklı yerlerinde anahtar fikirleri tekrarladık. Biz, bu tekrarların, öğrencilerin önemli kavramları anlamalarına yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Bu yeni Temel İmmünoloji baskısını, öğrencilerin açıklayıcı, ikna edici, yönetilebilir ve keyifle okunabilir bulmasını ümit ediyoruz. İmmünoloji alanının nasıl evirildiği ve insan sağlığı ve hastalıklarına uygun olarak nasıl büyümeyi sürdürdüğü hakkında duyduğumuz heyecanı bu kitabın sizlere taşımalarını ümit ediyoruz. Sonuç olarak, tıp fakültelerindeki derslerimiz nedeniyle bu projeyi ele almamıza rağmen, kitabın sağlık çalışanları ve biyoloji öğrencileri tarafından da değerlendirileceğini ümit ediyoruz. Kitap öğrencilerin immün sistem hakkındaki birçok sorusuna yanıt verebilir ve aynı zamanda onları immünolojiyi daha derin araştırmak için cesaretlendirir ise bizler başarılı olacağız.

Bu kitabın yazılmasında birkaç kişi anahtar rol oynadı. Editörümüz James Merritt, yürek lendiren ve coşkulu bir teşvik kaynağı olmuştur. Yetenekli görsel çizeri David Baker, fikirlerimizi etkili olarak öğretici ve estetik olarak memnun eden resimlere çevirmeyi sürdürdü. Geliştirme editörümüz, Rebecca Grulio, projeyi yönetti ve zaman ve ulaşım baskılarına rağmen her şeyin düzenli ve yolunda gitmesini sağladı. Clay Broeker, etkili ve profesyonel şekilde kitabın üretim işlemlerini yönlendirdi. Hepsine, çok teşekkür borçluyuz. Sonuç olarak hepimiz, sarsılmaz destekleri ve yürekledirmeleri için ailelerimize müteşekkirimiz.

Abul K. Abbas
Andrew H. Lichtman
Shiv Pillai

ÇEVİRİ EDITÖRLERİ ÖNSÖZÜ

İmmünoloji alanındaki heyecan verici gelişmeler ışığında yenilenen Temel İmmünoloji'nin altıncı baskısını Türkçe olarak sizlere sunmanın mutluluğunu yaşıyoruz.

İmmün sistemin temel bilgileri ve klinik uygulamaları, bilimsel alandaki gelişmelerden en çok etkilenen konulardır. İlk baskısından itibaren Temel İmmünoloji kitabının amacı, görsel olarak zenginleştirilen çizimler ile immün sistemin güncel anahtar kavramları ve ilkelerini tüm öğrencilerin ve sağlık çalışanlarının anlamasına yetecek ayrıntıda sunmak olmuştur. Kitapta, immün sistemin bilimsel araştırmalar ile aydınlatılmış karmaşık işlevleri, kısa ve öz bilgiler ile ele alınmış, konuya ilişkin istisnalar eklenmemiştir. Bulaşıcı mikroorganizmalara karşı oluşan özgün immün yanıtların önemli ilkeleri vurgulanmıştır.

Bu kitabın çevirisi için bizleri yüreklen-diren immünolojiye gönül veren sizlere teşekkür ederiz. Daha önceki baskılarda da bölüm çevirilerini üstlenen, konusunda uzman öğretim üyesi meslektaşlarımız kendi araştırma konularına uygun bölümlerin Türkçe çevirilerini yapmışlardır. Bölümlerin Türkçe'ye çevrilmesinde değerli zamanlarını esirgemedен emek veren tüm öğretim üyelerine sonsuz teşekkürler ediyoruz. Önceki baskılarda 'Aşırı Duyarlılık Bozuklukları' bölümünü çeviren sevgili arkadaşımız Prof. Dr. Işıl Barlan'ı da özlem ve sevgi ile anıyoruz.

Bizler, yenilenen bu Temel İmmünoloji baskısında, immünoloji alanının nasıl evirildiğini, gelişen immün sistem bilgilerinin sağlıkta ve hastalıkta uygulanabilir yöntemler ile insan sağlığına büyük hizmetlerini Türkçe'ye çevirerek yeniden gözden geçirilmesine aracı olduk. Kitapta aktarılan bilgilerin, tıp fakültesi öğrencileri için olduğu gibi, eczacı, veteriner, biyoloji öğrencileri, tüm sağlık çalışanları ve okuyucular için yararlı olacağını ve immünolojiyi daha derin araştırmak için fikir vereceğini ümit ediyoruz.

Kitabın amacına ulaşması dileğiyle,

Sevgilerimizle...

Prof. Dr. Günnur Deniz

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

ÇEVİRİYE KATKIDA BULUNANLAR

Prof. Dr. Elif Karakoç Aydın

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Selim Badur

İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Günnur Deniz

İstanbul Üniversitesi
Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü
İmmünoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Emel Ekşioğlu Demiralp

Memorial Şişli Hastanesi
Doku Tipleme ve İmmünoloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Güher Saruhan Direskeneli

İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Haner Direskeneli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Dicle Güç

Hacettepe Üniversitesi
Kanser Enstitüsü
Temel Onkoloji Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. K. Aydan İkinciogulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Barbaros Oral

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gaye Erten Yurdağül

İstanbul Üniversitesi
Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü
İmmünoloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

1 İmmün Sisteme Giriş, 1

Terimler, Genel Nitelikler ve Öğeler
Dr. Yıldız Camcioğlu

2 Doğal Bağışıklık, 23

Enfeksiyonlara Karşı Erken Savunma Sistemi
Dr. Selim Badur

3 Antijenin Toplanması ve Lenfositlere Sunumu, 51

Lenfositler Ne Görür?
Dr. Güher Saruhan Direskeneli

4 Edinsel İmmün Sistemde Antijen Tanıma, 73

Lenfosit Antijen Reseptörlerinin Yapısı ve İmmün Repertuarın Gelişimi
Dr. Emel Ekşioğlu Demiralp

5 T Hücre Aracılı İmmünite, 96

T Lenfositlerin Aktivasyonu
Dr. Günnur Deniz

6 T Hücre Aracılı İmmünitenin İşlevsel Mekanizmaları, 119

Konak Savunmasında T Hücre İşlevleri
Dr. Günnur Deniz

7 Hümmoral İmmün Yanıtlar, 137

B Lenfosit Etkinleşmesi ve Antikor Üretimi
Dr. K. Aydan İkincioğulları

8 Sıvısal Bağışıklığın Etkili Mekanizmaları, 158

Hücre Dışı Mikropların ve Toksinlerin Uzaklaştırılması
Dr. Barbaros Oral

9 İmmünolojik Tolerans ve Otoimmünite, 177

İmmün Sistemde Öz ve Öz Olmayan Ayırımı ve Bunun Başarısızlığa Uğradığı Durumlar
Dr. Haner Direskeneli

10 Tümörlere ve Nakil Dokularına Karşı İmmün Yanıtlar, 196

Kanser Hücrelerine ve Normal Yabancı Hücrelere Karşı Bağışıklık
Dr. Dicle Güç

11 Aşırı Duyarlılık, 218

İmmün Yanıtların Neden Olduğu Rahatsızlıklar
Dr. Elif Karakoç Aydınar

12 Doğuştan ve Edinsel İmmün Yetersizlikler, 235

Yetersiz Bağışıklığın Neden Olduğu Hastalıklar
Dr. Yıldız Camcioğlu

Önerilen Okumalar, 252
Dr. Gaye Erten Yurdağül

Açıklayıcı Sözlük, 260
Dr. Gaye Erten Yurdağül

EK I: Seçilmiş CD Moleküllerinin Temel Özellikleri, 288
Dr. Günnur Deniz

Ek II: Sitokinler, 296
Dr. Gaye Erten Yurdağül

Ek III: Klinik Olgular, 300
Dr. Gaye Erten Yurdağül

İçindekiler, 313

Temel İMMÜNOLOJİ

İMMÜN SİSTEMİN İŞLEVLERİ VE BOZUKLUKLARI

İmmün sistemin rolü	Sonuçları
Enfeksiyonlara karşı direnme	Kusurlu immün sistem, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır; örneğin AIDS, aşılama, immün direnci kamçılar ve enfeksiyonlardan korur
Tümörlere karşı direnme	Kanser immünoterapisinde kullanılabilir
Doku yenilenmesi ve yara izinin denetimi	Zedelenmiş dokuların onarımı
İmmün sistem hücrelere hasar verebilir ve patolojik enflamasyonu tetikleyebilir	İmmün yanıtlar, allerjik, otoimmün ve diğer enflamatuvar hastalıkların nedenidir
İmmün sistem doku yaması ve yeni oluşan molekülleri tanır ve yanıt verir	İmmün yanıtlar, organ nakli ve gen tedavisi önünde duran engellerdir

Şekil 1.1 İmmün sistemin sağlıkta ve hastalıkta önemi. Bu tabloda immün sistemin bazı fizyolojik işlevleri ile bunların hastalıktaki görevleri özetlenmiştir. *AIDS*, Edinsel immün yetersizlik sendromu.

Yararlı görevlerinin aksine, normalden sapan immün yanıt, ciddi morbidite ve mortalite ile birçok enflamatuvar yanıtlara neden olur. İmmün yanıt, organ yetersizliği tedavisinde sıkça kullanılan organ nakillerinin başarısının önündeki en büyük engeldir. İmmün hücrelerin ürettikleri ürünler de geniş kapsamlı kullanılabilir. Örneğin, belirli immün sistem hücreleri tarafından üretilen antikorlar, klinik laboratuvar incelemelerde ve dolaşımda, hücre ve dokularda bulunan çok çeşitli molekülleri saptamak için yüksek özgüllükte bir ayıracı (reagent) olarak araştırmalarda kullanılmaktadır. İmmünolojik hastalıklar, kanserler ve diğer rahatsızlıkların tedavisinde, zararlı olabilecek moleküller ve hücreleri durdurmak veya uzaklaştırmak üzere tasarlanmış antikorlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı, bağışıklık bilimi klinisyen, bilim adamları ve halkın ilgisini çekmiştir.

Bu bölümde bağışıklık terimleri, immün yanıtın genel nitelikleri ve immün sistemin başlıca öğeleri olan hücreler ve dokular tanıtılacaktır. Özellikle aşağıdaki sorulara değinilmiştir:

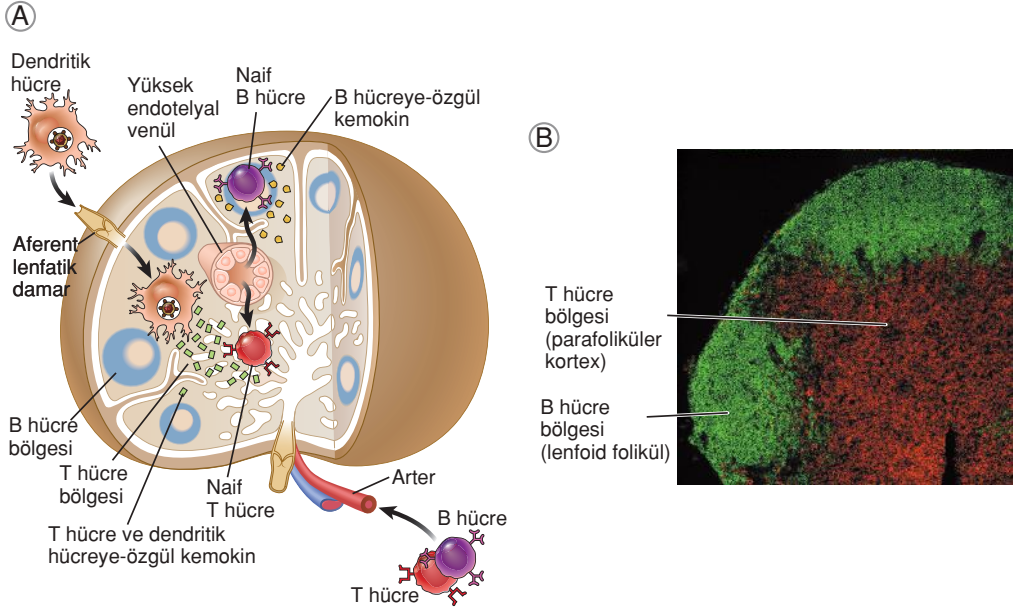
- Bireyleri, enfeksiyonlardan hangi tip immün yanıt korur?
- Bağışıklığın önemli nitelikleri nelerdir ve bu niteliklerden hangi mekanizmalar sorumludur?

- İmmün sistem hücreleri ve dokuları mikropları yakalayıp, onları yok edecek yanıtı vermek üzere nasıl düzenlenmiştir?

Burada anlatılan temel ilkeler, sonraki bölümlerde immün yanıtların daha detaylı aktarılmasında hazırlık oluşturmaktadır. Bu kitapta kullanılan önemli terimler rehberi kitabın sonunda verilmektedir.

DOĞAL VE EDİNSEL İMMÜNİTE

Konak savunması, mikroorganizma istilasına karşı hemen korumayı sağlayan ‘doğal immünite’ ve ardından olaya daha yavaş katılan ve enfeksiyonlara karşı daha özgül savunma sağlayan ‘edinsel immünite’ olarak gruplandırılır (Şekil 1-3). Doğal immünite, doğuştan immünite veya doğal olarak sağlıklı bireylerde var olan bağışıklık olarak da anılır (zaten doğal terimi bundan dolayı kullanılmaktadır), mikropların konak dokularına girişini engellemeye ve konak dokularına girmeye başaran mikropları hızla yok etmeye hazırlıklıdır. Edinsel immünite sonradan edinilen, özgül veya kazanılmış immünite olarak anılır, mikroplara karşı etkin savunmayı sağlamadan önce lenfositlerin çoğalması ve farklılaşması gerekir (böylece lenfositler istilacı mikroplara göre uyarlanmaktadır). Doğal immünite filogenetik olarak daha yaşlıdır, daha özgül ve güçlü edinsel immün yanıt daha sonra gelişir.

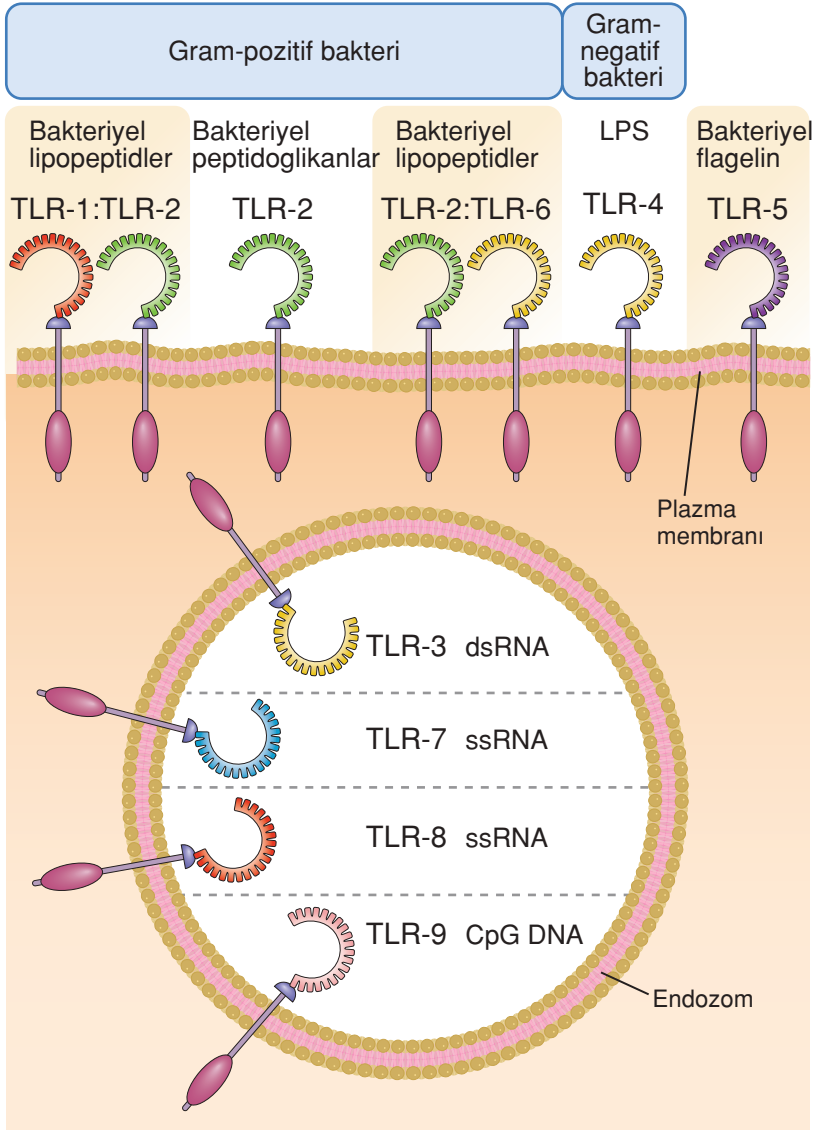


Şekil 1.18 Periferik lenfoid organların farklı bölgelerinde T ve B lenfositlerinin ayrışması. A, Bu şemada naif T ve B lenfositlerinin lenf düğümünde göç ettiği yollar görülmektedir. Kesitte görüldüğü gibi naif T ve B lenfositler HEV yoluyla girer, bu özel alanlarda üretilen kemokinler, lenfositleri lenf düğümünün farklı bölgelerine çeker ve her bir hücre tipini seçerek bağlar. Dendritik hücrelerin göçü de gösterilmiştir, dendritik hücre epitelden antijeni alır, aferent lenfatik damardan girer ve lenf düğümünün T hücreden zengin bölgesine göç eder (Bölüm 3). B, Lenf düğümünün histolojik kesitinde immüno Floresan kullanarak foliküldeki B lenfositleri yeşil renkte ve parafoliküler kortekste T hücre kırmızı renkte boyanmıştır. Bu yöntemde doku kesitleri, uygun dalga boyunda farklı renklerde boyanan florokromlar ile eşleşmiş T veya B hücrelerine özgül antikorlar ile boyanır. T ve B hücrelerinin anatomik ayrışması dalakta da olur (gösterilmemiştir). (Drs. Kathryn Pape ve Jennifer Walter'in izniyle; University of Minnesota, Medical School, Minneapolis, MN).

ler: kemokinler ve diğer sitokinler daha sonraki bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılacaktır) adı verilen moleküllerin etkisiyle foliküllere yönelirler ve yerleşirler. Folikülde bulunan FDH'ler, özel bir kemokin salgırlar ki, naif B hücreleri bu kemokin için CXCR5 adı verilen reseptör taşırlar. CXCR5 reseptörüne bağlanan kemokin, B lenfositlerini kandan, lenfoid organ folikülünün içine çeker. Benzer şekilde, naif T lenfositleri de lenf düğümü parakorteksi ve dalağın periarteryoler lenfoid kılıfında üretilen kemokinleri tanıyan CCR7 adı verilen yüzey reseptörleri taşırlar ve böylece T hücreleri lenf düğümünün parakorteksi ve dalakta periarteryoler kılıfa doğru yönelip bu bölgelerde yoğunlaşırlar. Lenfositler, antijenler ile etkin konuma geçince, yüzeylerindeki kemokin reseptörlerini değiştirirler. Sonuç olarak, antijen ile etkinleşen T ve B lenfositleri birbirle-

rine doğru hareket etmeye başlarlar ve folikülün sınırında, T yardımcı hücrelerinin B lenfositleri ile iletişim kurduğu ve antikor salgılayan hücrelere dönüşümüne yardımcı olduğu yerde birleşirler (bakınız Bölüm 7). Şöyle ki, bu lenfosit toplulukları, antijene maruz kalıp birbirleri ile iletişimin faydalı olacağı zamana kadar birbirlerinden ayrı tutulmaktadırlar. Lenfoid organlar, antijeni tanıyan ve ona yanıt veren hücrelerin sadece gerekli olduğunda birbirleri ile temas edip karşılıklı nasıl iletişim kurduklarını gösteren muhteşem bir örnektir.

Etkili T lenfositlerinin büyük çoğunluğu, lenf düğümünden eferent lenfatik damarlar ve dalaktan venler yoluyla ayrılırlar. Etkili lenfositler dolaşıma girerler ve enfeksiyonun bulunduğu uzak bölgelere doğru gidebilirler. Bazı etkili T lenfositleri, geliştik-



Şekil 2.3 Toll-benzeri reseptörlerinin yapıları ve özgüllüğü. Çeşitli TLR'ler mikroorganizmaların, yapısal olarak farklı ürünlerine yanıt verir. Endozomal TLR'ler sadece nükleik asitlere yanıt verir. Tüm TLR'ler lösinden zengin motiflerin oluşturduğu bağcık-bağlayan bölüme (ligandbinding domain) ve sitoplazmik uyarı iletim sistemine sahiptir. Toll-benzeri interlökin-1 (IL-1) reseptör (TIR) bölümü. *ds*, çift-sarmallı; *LPS*, lipopolisakkarit; *ss*, tek sarmallı.

in kompleksleridir ve enflamatuvar sitokin IL-1 β ve IL-18'in proteinlerini ayırarak etkin formlarını oluştururlar. IL-1 β ve IL-18 etkisiz ön maddeler olarak üretilirler, etkili sitokinlere dönüşerek enflamasyonu uyarmaları için hücre tarafından salınan kaspaz-1 enzimi ile kesilmeleri gereklidir. İnflamazom, bir algılayıcı oligomer, kaspaz-1 ve ikisini birbirine bağlayan bir adaptörden ibarettir. Çok çeşitli tipte inflamazomlar vardır, çoğu 10 farklı NLR-ailesi

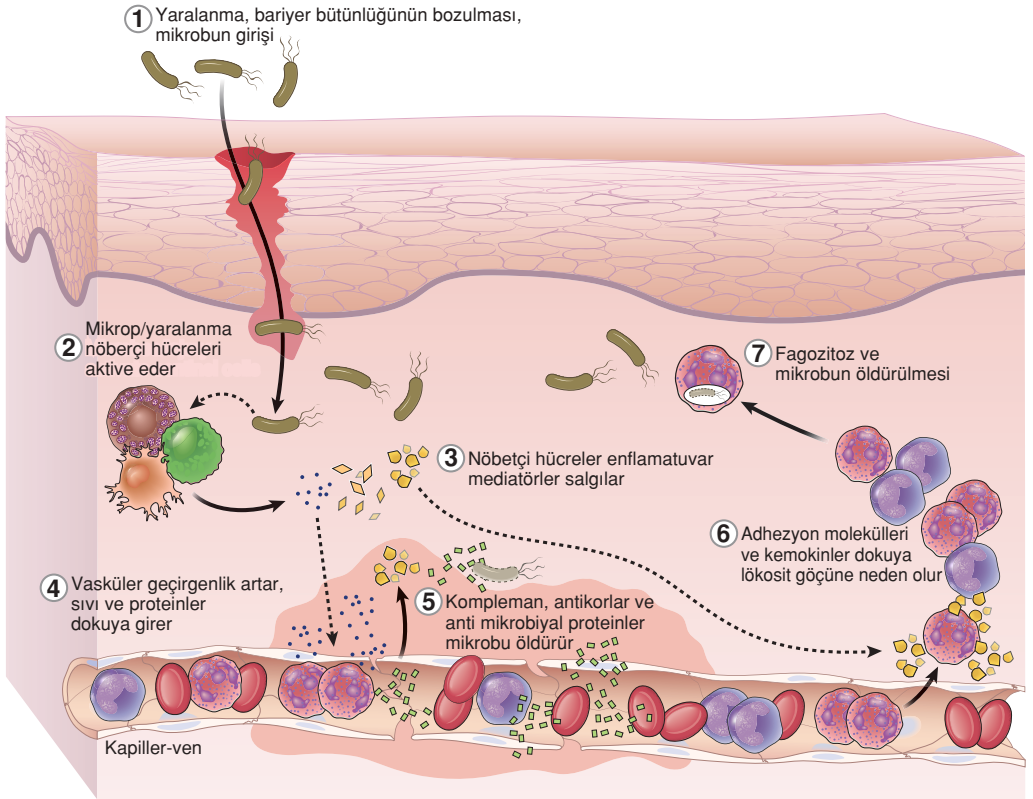
proteinlerinden birini algılayıcı molekül olarak kullanır. Bu algılayıcılar, sitozoldeki mikroorganizma ürünlerini ya doğrudan tanırlar veya sitozoldeki endojen moleküllerin veya iyonların miktarlarındaki değişimi algılayarak enfeksiyonun ya da hasarlı hücrenin varlığını dolaylı yoldan belirler. Bazı inflamazomlar, AIM-ailesinden DNA algılayıcılarını veya pirin adı verilen bir protein gibi, NLR ailesinden olmayan algılayıcıları kullanırlar. Mikrobiyal ya

- Fagositler içinde sağ kalımını sürdüren hücre içi bakteriler, sitokinler kadar, toll benzeri reseptörler ve diğer doğal algaçları aracılığı ile etkin kılınan fagositler tarafından yıkıma uğratılırlar.
- Virüslere karşı savunma, tip I interferonlar ve NK hücrelerince gerçekleştirilir.

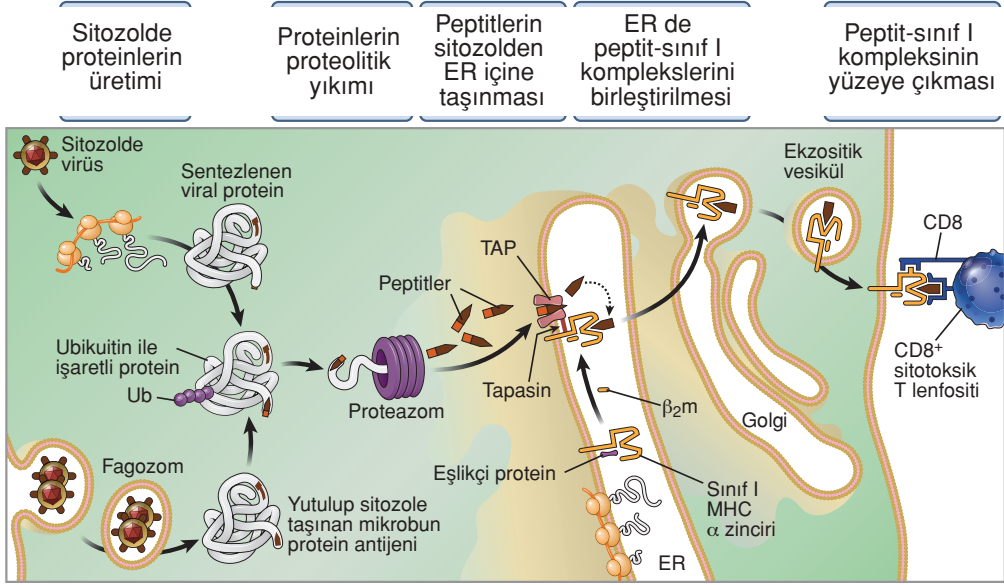
Enflamasyon

Enflamasyon, enfeksiyon bölgesi ve doku hasarına karşı konak savunmasının yolladığı -dolaşımdaki hücreler ve proteinler- aracı maddelerin gerçekleştiği doku reaksiyonudur (Şekil 2.16). Enflamasyon işlemi, hücrelerin birikimi ve kan damarlarından plazma proteinlerinin sızması ve damar dışı dokularda bu hücrelerin ve proteinlerin etkinleşme-

sinden ibarettir. Mast hücreleri ve makrofajlardan ilk önce histamin, TNF, prostaglandinler ve diğer mediyatörlerin salınımı, bölgesel kan akımını artırır ve plazma proteinlerinin damar dışına çıkışına yol açar. Böylece, enflamasyonun başlıca nitelikleri olan kızarıklık, sıcaklık ve şişliğin oluşumuna katkıda bulunur. Bu aşamayı takiben, sitokinlere yanıt olarak çoğunluğu nötrofillerden oluşan fagositler ve monosit-kökenli makrofajlar dokuda lokal olarak yığılırlar, bunlardan ilerde bahsedilecektir. Etkinleşen fagositler mikroorganizmaları ve nekrotik materyali yutarlar ve zararlı olabilecek bu maddeleri yıkıma uğratırlar. Bundan sonra tipik bir enflamatuvar yanıtta gelişen hücresel olayları anlatacağız.



Şekil 2.16 Akut enflamatuvar yanıt. Sitokinler ve diğer mediyatörler; makrofajlar, dendritik hücreleri, mast hücreleri ve dokudaki diğer hücreler tarafından mikrobiyal ürünler ve hasarlı konak hücreye yanıt olarak üretilir. Bu mediyatörlerin bazıları (örn. histamin, prostaglandinler) kan damarlarının geçirgenliğini artırır ve plazma proteinlerinin dokuya girişini sağlar (örn. kompleman proteinleri), diğerleri (IL-1, TNF) endotelial adhezyon moleküllerinin ve lökositlerin kandan dokuya hareketini sağlayan kemokinlerin ekspresyonunu artırır, lökositler dokuda mikropları yok eder, hasarlı hücreleri temizler ve daha fazla enflamasyon sağlar ve tamir eder.



Şekil 3.14 Sitozolik antijenlerin sınıf I MHC yolu ile işlenmesi. Proteinler hücre sitoplazmasına mikropların fagosite edilmesi ya da enfekte hücrenin sitoplazmasında bulunan virüsler gibi mikropların endojen olarak yapılması yoluyla girer. Sitozomik proteinlerin katları açılır, proteinler ubiquitinlenir (Ub) ve proteazomlarda parçalanır. Oluşan peptitler antijen işlenmesi ile ilişkili taşıma proteini (TAP) ile endoplazmik retikulumun (ER) içine taşınır ve burada daha da tıraşlanabilir. Yeni yapılan MHC proteinleri tapasin adı verilen bir bağlayıcı protein (linker) ile TAP'a iliştilir ve böylece TAP aracılığıyla ER'ye taşınan peptitleri bağlayarak uygun bir konuma gelir. Peptid-sınıf I MHC molekül kompleksi hücre yüzeyine taşınır ve CD8⁺ T hücrelerince tanınır. $\beta_2\text{-m}$, β_2 -mikroglobülin.

lekülü bağlayabileceği bir peptit bulmaz ise, boş molekül dayanıksız olacağı için sonuç olarak ER içinde yıkılır. Bir proteinden çok sayıda peptit oluşabilir, ancak bunlardan bir ya da birkaç tanesi o bireyin MHC molekülüne bağlanabilir ve immün yanıtı uyandırabilir. MHC sınıf I-peptit kompleksi CD8⁺ T hücrelerince tanınır.

Konak ile mikroplar arasındaki sürekli mücadele en iyi virüslerin sınıf I MHC yoluyla antijen sunma yollarını bloke etme stratejilerinde gözlenir. Bu stratejiler yeni sentezlenen sınıf I moleküllerinin ER'den uzaklaştırılması, MHC genlerinin transkripsiyonunun inhibe edilmesi ve TAP aracılığıyla yapılan peptit taşınmasının bloke edilmesi gibi mekanizmaları içerir. Virüsler sınıf I yolunu inhibe ederek kendi antijenlerinin CD8⁺ T hücrelerine sunulmasını zayıflatır ve edinsel immün sistemden kaçır.

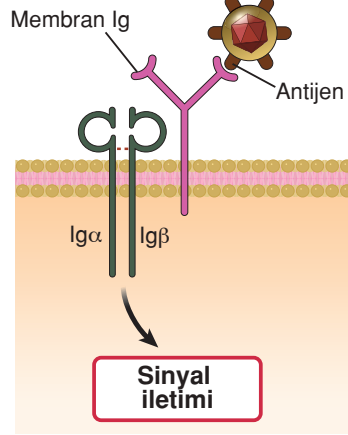
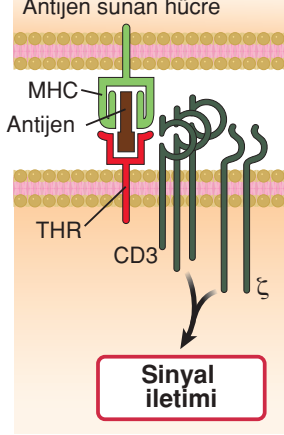
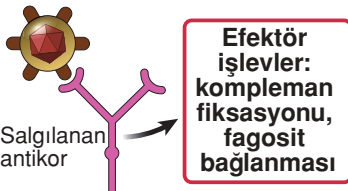
rüslerin immün sistemi ele geçirme mekanizmaları ile ilgili tartışma Bölüm 6'da bulunabilir.

Hücre İçine Alınan Proteinlerin Sınıf II MHC Moleküllerinde Gösterilmek İçin İşlenmesi

Peptitlerin sınıf II MHC molekülleri ile sunulmasının ana basamakları antijenin hücre içine alınması, endositik vesiküllerde yıkılması, sınıf II molekülleri ile birleşmesi ve peptid-MHC komplekslerinin hücre yüzeyine taşınmasıdır (Şekil 3.15).

Antijenlerin Hücre İçine Alınması ve Yıkılması

Sınıf II MHC yolağına yönlendirilen antijenler çoğunlukla hücre dışı çevreden hücreye alınmıştır. Dendritik hücreler ve makrofajlar hücre dışı

İşlev özelliği	Antikor (immünoglobulin)	T hücre reseptörü (THR)
	 Membran Ig Antijen Igα Igβ Sinyal iletimi	 Antijen sunan hücre MHC Antijen THR CD3 ζ Sinyal iletimi
	 Salgılanan antikor Efektör işlevler: kompleman fiksasyonu, fagosit bağlanması	
Tanınan antijen biçimleri	Makromoleküller (proteinler, polisakkaridler, lipidler, nükleik asitler) küçük kimyasallar, Üç boyutlu ve doğrusal epitoplar	ASH yüzeyinde MHC cebinde sunulan peptidler Doğrusal epitoplar
Çeşitlilik	Her klon biricik bir özgüllüğe sahiptir; 10^{11} 'den fazla farklı özgüllük	Her klon biricik bir özgüllüğe sahiptir; 10^{16} 'den fazla farklı özgüllük
Antijen tanınmasını sağlayan bölgeler	Membran immünoglobulin molekülünün ağır ve hafif zincirlerinin değişken (V) bölgeleri	THR'nin α ve β zincirlerinin değişken (V) bölgeleri
Sinyal işlevine katılan moleküller	Membran immünglobulin ile ilişkili proteinler (Igα ve Igβ)	THR ile ilişkili proteinler (CD3 and ζ)
Efektör işlevlere katılan moleküller	Salgılanan Ig'lerin sabit (C) bölgesi	THR efektör işlev göstermez

Şekil 4.1 Antikor ve T hücre antijen reseptörleri (THR) Özellikleri. İmmünoglobulin olarak da adlandırılan antikorlar, ya membran reseptörleri olarak hücre yüzeyinde taşınır ya da salgılanırlar. THR'leri sadece membran reseptörleri olarak bulunur. Ig veya THR molekülleri antijenleri tanıdığına, sinyaller lenfositlere antijen reseptörleriyle ilişkili proteinler tarafından iletilir. Antijen reseptörleri ve onlara ilişmiş sinyal proteinleri B hücre reseptör (BHR) ve THR komplekslerini oluşturur. Şekilde tek bir antijen reseptörünün antijeni tanıma biçimde canlandırıldığını, fakat gerçekte sinyal iletimi için iki ya da daha fazla reseptörün komşu antijen yapılarına bağlanması gerektiği gerçeğini göz önüne almayı unutmayın. Şekilde antijen tanıyan moleküllerin önemli karakteristikleri özetlenmiştir. *Benzersiz bağlanma bölgelerine sahip olası reseptörlerin toplam sayısı çok büyüktür, ancak yetişkinlerde farklı özgüllüklere sahip yalnızca $\sim 10^7$ – 10^9 klon mevcuttur. ASH'ler, Antijen sunan hücreler; Ig, immünoglobulin; MHC, majör doku uyumu kompleksi.

Enflamatuvar (immünolojik) hastalıklar		
Hedef	Etki	Hastalık
CD20	B hücrelerinin yok edilmesi	Romatoid artrit, multipl skleroz, diğer otoimmün hastalıklar; B hücreli lenfoma
IgE	IgE işlevini engelleme	Allerjiye bağlı astım
IL-6 Reseptörü	Enflamasyonu engelleme	Romatoid artrit
TNF	Enflamasyonu engelleme	Romatoid artrit, Crohn hastalığı, sedef hastalığı
Kanser		
Hedef	Etki	Hastalık
CD52	Lenfositlerin tüketilmesi	Kronik lenfositik lösemi
CTLA-4	T hücrelerinin aktivasyonu	Melanom
EGFR	Epitelyal tümörlerin büyümesinin baskılanması	Kolorektal, akciğer ve baş ve boyun kanserleri
HER2/Neu	EGF sinyalleşmesinin engellenmesi; tümör hücrelerinin tüketilmesi	Meme kanseri
PD-1	Efektör T hücrelerinin aktivasyonu	Pek çok tümörde
PD-L1	Efektör T hücrelerinin aktivasyonu	Pek çok tümörde
VEGF	Tümör anjiyogenezini engelleme	Meme kanseri, kolon kanseri, yaşa bağlı makula dejenerasyonu
Diğer Hastalıklar		
Hedef	Etki	Hastalık
Glikoprotein IIb/IIIa	Trombosit agregasyonunun engellenmesi	Kardiyovasküler hastalıklar

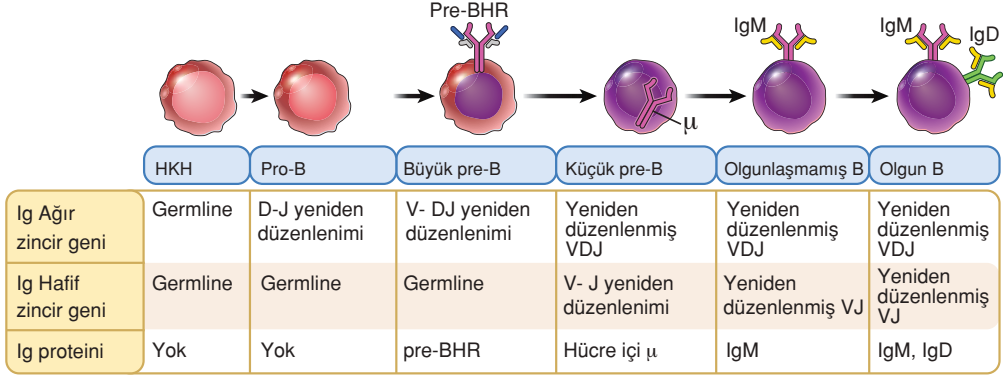
Şekil 4.6 Klinik kullanımda olan monoklonal antikorlardan bazıları. Şekil, çeşitli hastalık türlerinin tedavisi için onaylanmış bazı monoklonal antikorları listeler.

gerektirir. Bu THR ile ilişkili proteinlerin ve eş reseptörlerin işlevleri Bölüm 5'te tartışılmaktadır.

B ve T lenfosit reseptörleri tarafından antijenin tanınması, önemli yönleriyle farklılık gösterir (Şekil 4.9). Antikorlar, birçok farklı tipde kimyasal yapıya sıklıkla yüksek afiniteyle bağlanır, bu nedenle antikorlar dolaşımında veya mukozal organların lümenlerinde düşük konsantrasyonlarda bulunan birçok farklı mikrop ve toksine bağlanabilir ve etkisiz (nötralize) bırakabilirler. THR'ler yalnızca peptid-MHC komplekslerini tanır ve bunlara nispeten düşük afinite ile bağlanır, bu nedenle T hücreleri ASH'ler ile bağlantısını, ek hücre yüzey adezyon (yapışma) molekülleri ile güçlendirmek zorundadır (bakınız

Bölüm 5). THR'nin üç-boyutlu yapısı, Ig molekülünün Fab bölgesine benzerdir. Yalnızca ağır zincirin membrana kenetlendiği membran antikorlarının aksine, THR'nin her iki zinciri de plazma membrana kenetlenir. THR'ler salgılanacak biçimde üretilmez ve bir T hücresi ömrü boyunca izotip değişimine veya afinite olgunlaşmasına uğramaz.

Vücuttaki T hücrelerinin %5-10'u yüzeylerinde gamma (γ) ve delta (δ) zincirlerinden oluşan reseptörler sergilerler. Bu reseptörler yapısal olarak aβ THR'e benzer ancak çok farklı özgülüklere sahiptir. $\gamma\delta$ THR, genellikle klasik MHC molekülleri tarafından sunulmayan çeşitli protein ve protein olmayan antijenleri tanıyabilirler. $\gamma\delta$ THR'leri sergileyen T hücreleri epitelde bol miktarda bulunur. Bu gözlem, $\gamma\delta$ T hücrelerinin genellikle epitel yüzeylerinde kar-



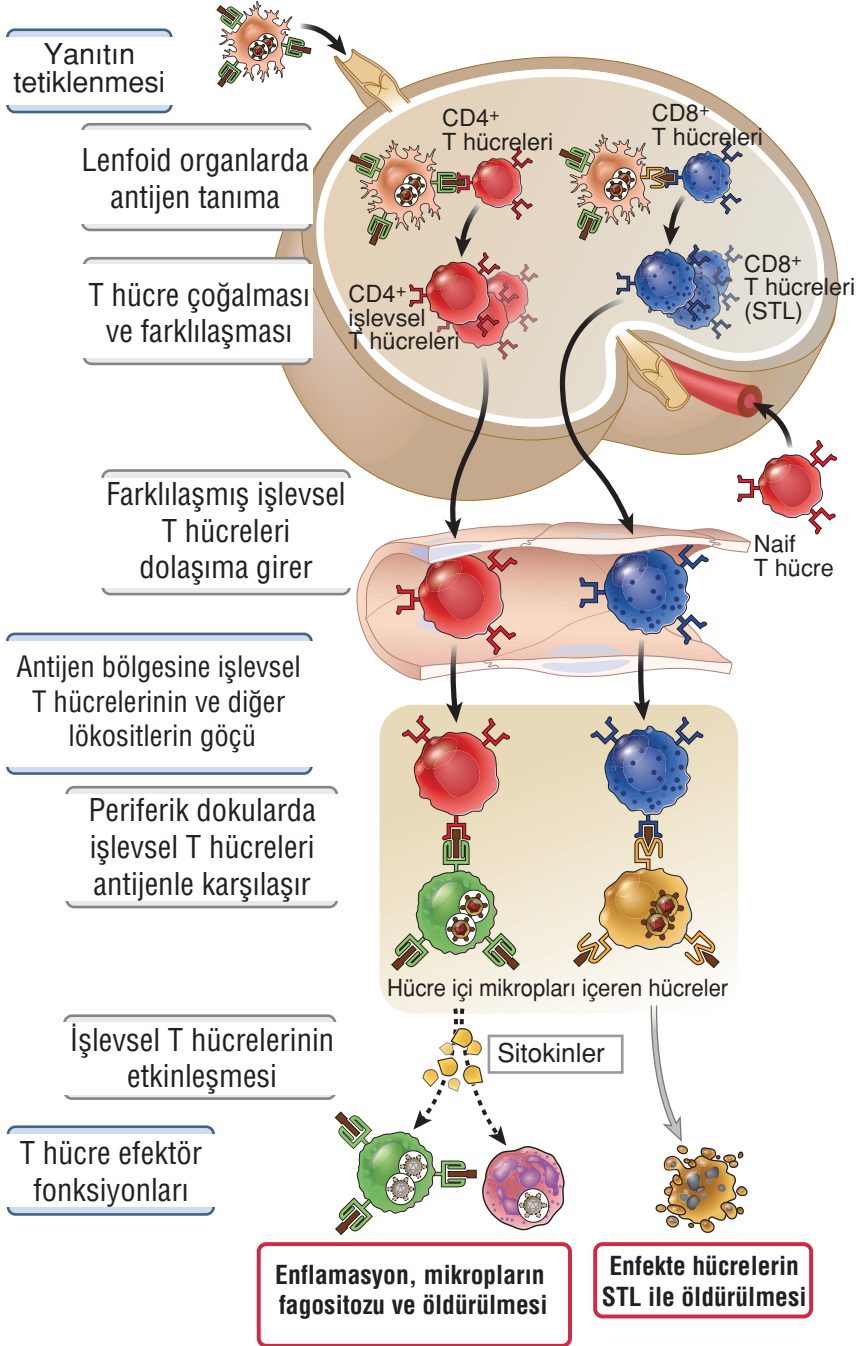
Şekil 4.14 B lenfositlerinin olgunlaşması ve seçimindeki adımlar. B lenfositlerinin olgunlaşması, her biri immüoglobülin (Ig) gen ekspresyonunda ve Ig protein ekspresyon modellerinde belirli değişikliklerle karakterize edilen ardışık aşamalardan geçer. Pro-B hücreleri, Ig ağır zincir genlerini yeniden düzenlemeye başlar ve bir Ig ağır zincir genini başarılı bir şekilde yeniden düzenlerler ve bir pre-BHR oluştururlarsa hayatta kalmaları ve çoğalmaları için büyük pre-B hücreleri seçilir. Pre-BHR, tam bir Ig molekülünde hafif zincirin yerini aldıkları için, vekil hafif zincirler olarak adlandırılan diğer iki proteine bağlanan zara bağlı bir Ig μ proteininden oluşur. Küçük pre-B hücreleri, Ig hafif zincir gen yeniden düzenlemesini başlatır, olgunlaşmamış B hücreleri tam bir membran IgM reseptörünü birleştirir ve olgun B hücreleri, üretilen ilk Ig'deki ile aynı V bölgeleri ve özgüllük ile IgD'yi birlikte eksprese eder. BHR, B hücre reseptörü; HKH, hematopoietik kök hücre; mRNA, haberci RNA.

Pro-B hücreleri bölünmeyi durdurur ve daha sonra Ig ağır zincir bölgesinin herhangi bir D segmenti, aynı bölgede rastgele seçilmiş bir J segmentiyle birleştirilir. Sonra, rastgele bir Ig V gen segmenti, her pro-B hücresinde önceden yeniden düzenlenen DJ birimiyle yeniden bir araya getirilir. Bağlantı nükleotidlerinin, hem D-J birleştiğinde hem de bir V segmenti bir DJ ünitesi ile kenetlendiğinde, rastgele eklendikleri göz önüne alınırsa, hücrelerin çoğunda bağlantı nükleotitlerinin sayısı üçün üstüne çıkmayacaktır. Üç nükleotid bir amino asidi kodladığı için, sadece bazı pro-B hücreleri işlevsel bir Ig ağır zincir proteininin yapılmasına izin veren bağlantılar oluşturacaktır. Başarılı bir şekilde fonksiyonel ağır zincir gen yeniden düzenlemelerini yapan ve Ig ağır zincir μ proteinini üreten hücrelere pre-B hücreleri denir. Pre-B hücreleri bu nedenle Ig μ ağır zincir proteininin varlığı ile tanımlanır. Hücreler pre-B hücreler haline geldiklerinde, hafif zincirlere benzediği ve μ ağır zincirine eşlik ettikleri için, 'vekil' hafif zincirler adı verilen diğer iki değişmez proteinle birlikte hücre yüzeyinde μ proteinini sergilerler. m zinciri ve vekil hafif zincir kompleksi, Ig α ve Ig β sinyal molekülleri ile birleşerek pre-B hücre reseptörü (pre-BHR) kompleksini oluştururlar.

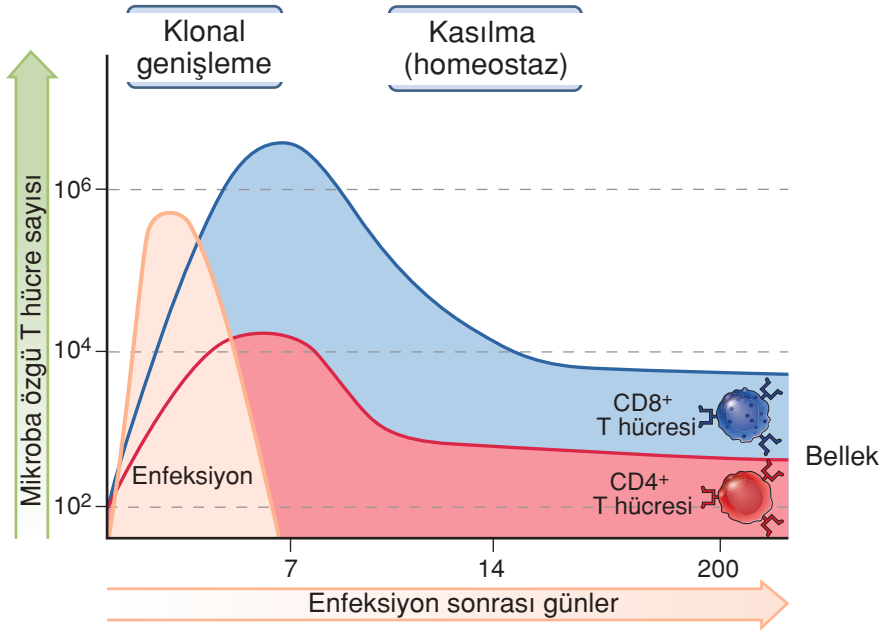
B Hücresi Olgunlaşmasında Pre-BHR Kompleksinin Rolü

Birleşik pre-BHR, B hücrelerinin olgunlaşmasında temel işlevlere hizmet eder:

- Öncü-BHR (Pre-BHR) kompleksinden gelen sinyaller, Ig H zinciri bölgesinde verimli bir yeniden düzenleme yapan B soyu hücrelerinin, sağkalımını ve çoğalmasını kolaylaştırır. Bu, B hücresi gelişimindeki ilk denetim noktasıdır ve yüzeyinde işlevsel bir μ ağır zinciri (öncü-BHR ve BHR'nin önemli bir yapıtaşı) sergileyen pre-B hücrelerini seçer ve artırır. Ağır zincir bölgesinde çerçeve dışı (üretken olmayan) yeniden düzenlemeler yapan öncü-B hücreleri, μ proteinini yapamaz, yüzeyinde bir öncü-BHR sergileyemez veya öncü-BHR sinyalleri alamaz ve programlanmış hücre ölümü (apoptoz) ile ölür. Öncü-BHR sinyal yolağı, X kromozomu üzerinde kodlanan Btk adı verilen bir tirozin kinazı içerir. Erkek çocuklarda Btk mutasyonları, pre-B hücrelerinin sağkalımını engeller ve ardından B hücrelerinin yokluğuna neden olur. Bu hastalığa **X'e bağlı agammaglobulinemi** denir.
- Öncü-BHR kompleksi, ikinci kromozomdaki Ig ağır zincir genlerinin yeniden birleşmesini durdurmak için sinyaller verir, böylece her B hücre-si yüzeyinde, kalıtılan iki ebeveyn allelinden



Şekil 5.2 Hücre aracılı immünitenin uyarılması ve etkin fazları. Yanıtın uyarılması: Naif CD4⁺ T ve CD8⁺ T hücreleri protein antijenlerden kökenlenen ve periferik lenfoid organlarda dendritik hücreler (DH'ler) tarafından sunulan peptidleri tanır. T lenfositleri çoğu dolaşıma katılacak olan işlevsel hücrelere farklılaşmak ve proliferasyon üzere uyarılırlar. Aktive CD4⁺ T hücrelerinin bir kısmı lenf düğümünde kalır, foliküllere göç eder ve B hücrelerinin antikor üretmesine yardımcı olur (Şekil 5.13'te gösterilmiştir). İşlevsel T hücreleri ve diğer lökositlerin antijen bölgesine göçü: İşlevsel T hücreleri ve diğer lökositler enfeksiyona yanıt olarak üretilen sitokinlerle etkinleşen endotel hücrelerine bağlanarak kan damarları boyunca periferik dokulara göç ederler. T hücre etkin işlevleri: CD4⁺ T hücreleri mikropları yok etmek için bir araya gelir ve fagositleri etkin kılarlar, CD8⁺ sitotoksik T lenfositleri (STLs) enfekte hücreleri öldürür.



Şekil 5.12 T hücre yanıtlarının genişlemesi ve azalması. Farklı antijenler için özgün CD4⁺ T ve CD8⁺ T hücre sayıları ve immün yanıt süresince klonal genişleme ve kasılması inbred farelerde gösterilmiştir. Sayılar inbred farede, insanda model mikroplar ve diğer antijenlerle yapılan çalışmalar temel alınarak oluşturulmuş ortalama değerlerdir; insanlarda lenfositlerin sayısı 1000 kat daha fazladır.

antijene özgül klonların genişlemesi ile sonuçlanır (Şekil 5.12). Bu genişleme hızla, enfeksiyonda savaşacak işlevsel hücreleri üretebilen antijene özgül büyük bir lenfosit havuzunun oluşumunu sağlar.

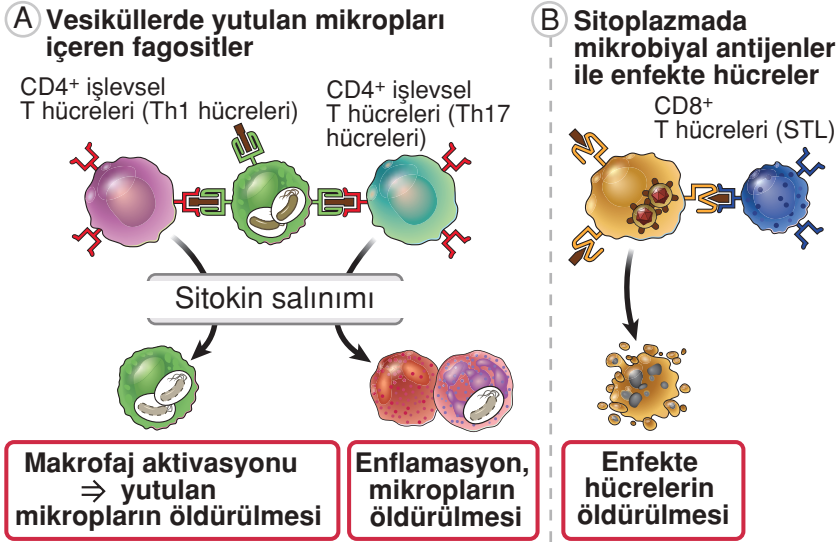
Klonal genişlemenin büyüklüğü özellikle CD8⁺ T lenfositlerinde, oldukça dikkat çekicidir. Enfeksiyon öncesinde vücutta herhangi bir mikrobiyal protein antijene özgül CD8⁺ T lenfosit sıklığı tüm vücutta yaklaşık 10⁵ veya 10⁶ lenfositte 1'dir. Bazı viral enfeksiyonların tepe yaptığı dönemde, muhtemelen enfeksiyondan sonraki bir hafta içinde, lenfoid organlardaki tüm lenfositlerin %10-20 kadarı bu virüs için özgül olabilir. Bu durum antijene özgül klonların yaklaşık her 6 saatte iki katına çıkarak, 10.000 kattan fazla arttığını göstermektedir. Mikropa özgül T hücrelerinin inanılmaz sayıda genişlemesine, mikropu tanımayan komşu hücrelerde saptanabilir bir artış eşlik etmez.

CD4⁺ T hücrelerinin genişlemesi, CD8⁺ T hücrelerinden 100 ila 1000 kat daha az gibi görünmektedir. Bu fark, iki tip T hücrelerinin fonksiyonlarındaki farklılıkları yansıtır olabilir. CD8⁺ STL ler, enfekte ve tümör hücrelerini doğrudan temas ile öldürebilen etkin hücrelerdir ve çok sayıda enfekte veya tümör hücrelerini öldürebilmek için çok miktarda

STL gerekebilir. Buna karşılık, her bir işlevsel CD4⁺ hücre çok sayıda diğer işlevsel hücreleri etkinleştiren sitokinler salgılar, böylece nispeten az sayıdaki sitokin üreten hücre yeterli olabilmektedir.

Naif T Hücrelerinin İşlevsel Hücrelere Farklılaşması

Antijenik uyarı ile çoğalan T hücreleri enfeksiyonları ve bazı kanserleri yok etmek üzere işlevsel hücrelere farklılaşmaya başlarlar. Bu farklılaşma işlemi gen ekspresyonunda, örneğin sitokinleri kodlayan genlerin aktivasyonu (CD4⁺ T hücrelerinde) veya sitotoksik proteinlerdeki (CD8⁺ T hücrelerinde) değişiklikler sonucu oluşur. Bu işlemler klonal genişleme ile başlar ve mikroplarla karşılaştıktan sonra 3-4 gün içinde farklılaşmış işlevsel hücreler gelişir. CD4⁺ soyunun efektör hücreleri, farklı sitokin profillerini üretme kapasitesi kazanırlar. T hücreleri salgıladıkları sitokin profillerine göre Th1, Th2 ve Th17 olarak adlandırılan alt gruplara ayrılırlar (Şekil 5.13). Bu hücrelerin çoğu periferik lenfoid organlardan ayrılırlar ve enfeksiyöz ajanları yok eden diğer lökositlerin toplandığı enfeksiyon bölgesine göç ederler. Bu efektör hücrelerin gelişimi ve



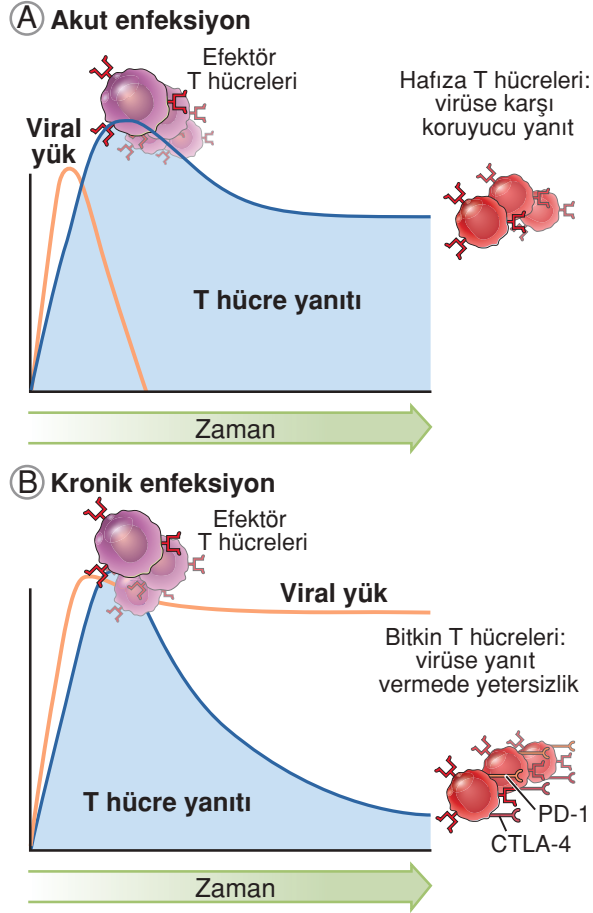
Şekil 6.1 Hücre aracılı immünite. A, CD4⁺ efektör T hücrelerinin Th1 ve Th17 alt grupları işlevsel mikrobiyal antijenleri tanıır ve lökositleri toplayan (enflamasyon) sitokinleri salgılar ve mikropları öldürmek için fagositleri aktive eder. Th2 alt grubun efektör hücreleri (gösterilmemiştir), helmintik parazitleri yok eden eozinofilleri bir araya getirir. B, CD8⁺ sitotoksik T lenfositleri (STL), sitozoldeki mikrobiyal antijenlerle enfekte olmuş hücreleri öldürür. CD8⁺ T hücreleri ayrıca enflamasyonu indükleyen ve makrofajları aktive eden sitokinler de üretirler (gösterilmemiştir).

yerinde görülebilir ve bazı enfeksiyöz patojenler, konak hücrelerini enfekte etme ve yerleşme yeteneğine sahiptirler. Konak hücreleri enfekte eden ve yaşamlarını bu hücrelerde sürdürebilen patojen mikroorganizmalar; (1) fagositler tarafından alınan, ancak fagositlerin yok etme mekanizmalarına dirençli olan ve vezikül veya sitoplazmalarda yaşamaya devam eden birçok bakteri, mantar ve protozoa ve (2) fagositik ve non-fagositik hücreleri enfekte eden ve bu hücrelerin sitoplazmalarında yaşayan virüsler olarak sınıflandırılabilir (bakınız Bölüm 5, Şekil 5.1). CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri, farklı hücresel bölmelerdeki mikropları tanırlar ve oluşturdukları yanıtın tipine göre farklılık gösterirler. Genellikle CD4⁺ T hücreleri hücre içi veya hücre dışı (mikropların hayatta kaldığı ve çoğaldığı yere bağlı olarak), ancak endositik veziküllerde internalize olan antijenleri tanırlar, oysa CD8⁺ T hücreleri sitozoldeki mikrobiyal antijenleri tanıır ve bu enfekte hücreleri yok ederler.

Patojenlere karşı hücre-aracılı bağışıklık, hücreler (şimdi T lenfositleri olarak bilinir) tarafından bağışık hayvanlardan saf hayvanlara aktarılabilen,

ancak serum antikorları tarafından aktarılamayan hücre içi bakteriyel bir enfeksiyona karşı bir bağışıklık biçimi olarak keşfedilmiştir (Şekil 6.2). Farklı mikroplara karşı hücre aracılı bağışıklıktan lenfositlerin sorumlu olduğu daha önceki çalışmalardan biliniyordu, ancak mikropların ortadan kaldırılması, aktive makrofajların bir işlevidir. Daha önce bahsedildiği gibi, CD4⁺ T hücreleri bu klasik hücre aracılı bağışıklıktan esas sorumlu hücrelerdir, oysa CD8⁺ T hücreleri, fagositlere ihtiyaç duymadan enfeksiyonları yok edebilir.

T hücre aracılı immün reaksiyonlar, birden fazla adımdan oluşur (bakınız Bölüm 5, Şekil 5.2). Naif T hücreleri, periferik (ikincil) lenfoid organlardaki mikrobiyal antijenler tarafından uyarılır, uyarım sonrası fonksiyonu enfeksiyonları ortadan kaldırmak olan efektör T hücreleri oluşur. Farklılaşan T hücreleri, daha sonra enfeksiyonun olduğu bölgeye göç eder. Mikropları veya mikrobiyal proteinleri hücre içi veziküllere alan bu bölgelerdeki fagositler, hücre yüzeyinde sınıf II MHC moleküllerine bağlı protein antijenlerinin peptid parçalarını CD4⁺ efektör T hücrelerine sunarlar. Enfekte hücrelerin sito-



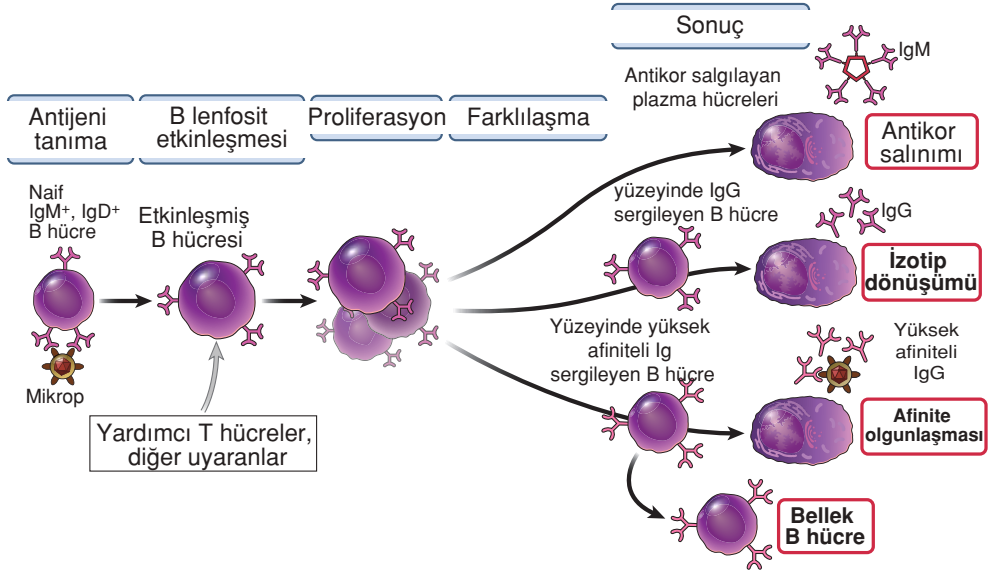
Şekil 6.15 T hücre aktivasyonu ve tükenmesi. **A**, Akut viral enfeksiyonda, virüse özgü CD8⁺ T hücreleri çoğalır, efektör STL'lere ve bellek hücrelerine farklılaşır ve virüsü temizler. **B**, Bazı kronik viral enfeksiyonlarda, CD8⁺ T hücreleri başta bir tepki oluşturmazlar, fakat inhibitör reseptörleri (PD-1 ve CTLA-4 gibi) eksprese etmeye başlarlar ve böylece etkisiz hale getirilerek virüsün kalıcılığına yol açarlar. Bu sürece tükenme denir çünkü T hücreleri bir tepki verir, ancak bu kısa ömürlüdür.

sini sonlandırdığı bir mekanizmadır. Yine diğer virüsler, bağışıklık hücrelerini doğrudan enfekte eder ve öldürürler; bunun en iyi örneği, enfekte kişilerde CD4⁺ T hücrelerini öldürerek hayatta kalabilen insan immün yetmezlik virüsüdür (HIV).

Enfeksiyonların sonucu, konak savunmasının gücünden ve patojenlerin bu savunmaya karşı direnç yeteneğinden etkilenir. Hümorale bağışıklığın efektör mekanizmaları göz önüne alındığında da aynı prensip geçerlidir. Konak ve mikroplar arasındaki dengiyi koruyucu immünite lehine çevirmek için bir yaklaşım, hücreli immün yanıtı arttırmak

için bireyleri aşılaktır. Aşılama stratejilerinin altında yatan ilkeler, hümorale bağışıklığın tartışılmasından sonra Bölüm 8'in sonunda açıklanmıştır.

Bölüm 10'da tartışacağımız gibi, enfeksiyöz patojenler gibi tümörler de CD8⁺ T hücre aracılı immün yanıtı önlemek veya direnmek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Bu mekanizmalar, sınıf I MHC moleküllerinin ekspresyonunu inhibe etmeyi ve T hücre tükenmesini indüklemeyi içerir. Bu kaçma mekanizmalarından bazılarının bloke edilmesi, anti-tümör immüniteyi serbest bırakmak için etkili stratejiler sağlar (bakınız Bölüm 10).

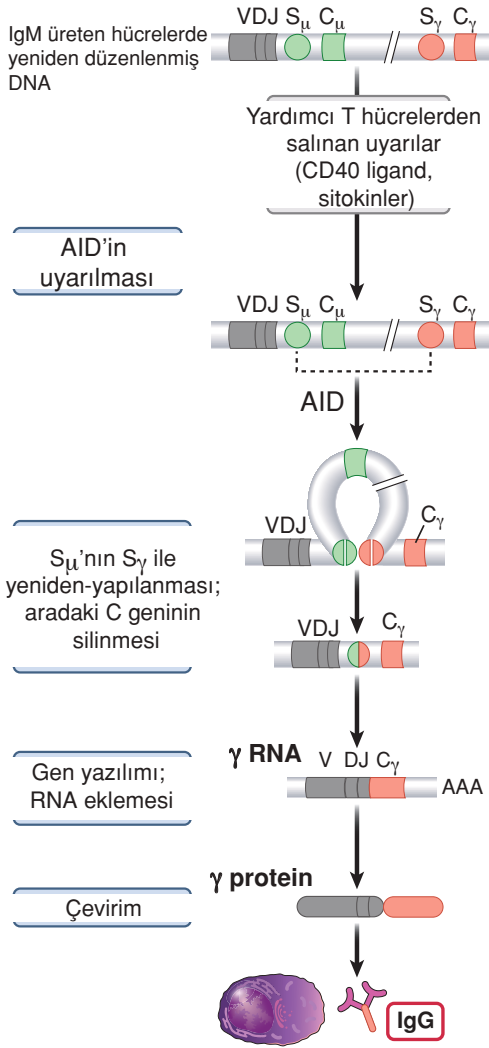


Şekil 7.1 Hümmoral immün yanıtların evreleri. Naif B hücreler antijenleri tanıır ve yardımcı T hücreler ve diğer uyarıların (gösterilmemiştir) etkisi altında çoğalmak, klonal genişleme ve antikor salgılayan etkili (efektör) hücrelere dönüşmek üzere etkin konuma geçer. Etkinleşen B hücrelerinin bazıları, ağır zincir sınıf dönüşümü ve afinite olgunlaşmasını gerçekleştirirken, bazıları ise uzun ömürlü bellek hücrelerine dönüşürler.

etkinleşir. Salgılanan antikorlar, antijeni tanıyarak immün yanıtı başlatan naif B hücre yüzey reseptörleri ile aynı özgüllüğe sahiptir. Etkinleşen tek bir B hücresinden saatte binlerce antikor üretebilen birkaç bin plazma hücresi gelişebilir. Böylece, hümmoral bağışıklık sistemi hızla çoğalan mikroorganizmalara karşı ayak uydurabilir. Farklılaşmaları sırasında, bazı B hücreleri değişik görevleri olan (efektör) etkili işlevlere aracılık eden ve farklı mikroorganizma türleri ile mücadele etmek için özelleşmiş olan ağır zincir sınıfı (veya izotip) farklı olan antikorlar üretmeye başlayabilir. Bu işleme ağır zincir sınıf dönüşümü (class switching) denir. Bir enfeksiyona B hücre yanıtı sırasında, mikrobiyal proteinlere özgül antikorların çekim gücü (afinite) zamanla artar. Bu işlem afinite olgunlaşması olarak adlandırılır ve Böylece yüksek bağlanma yetenekleri ile mikroorganizmaları ve toksinlerini nötralize ederek etkisiz hale getiren antikorların üretimi gerçekleşir.

Farklı antijenlere karşı gelişen antikor yanıtları, T hücre yardımı gereksinimine göre, T bağımlı veya T bağımsız olarak sınıflandırılır (Şekil 7.2). B lenfositler proteinler, polisakkaritler, lipitler, nükleik asitler ve küçük kimyasalları kapsayan çok geniş çeşitlilikte kimyasal antijenleri tanıır ve onlar tarafın-

dan etkin kınırlar. Yardımcı T lenfositleri, protein yapısındaki antijenlerle tetiklenen B hücre etkinleşmesinde önemli rol oynarlar. (Yardımcı tanımı, bazı T hücrelerinin B lenfositlerin uyarılmasına veya antikor üretmesine yardım ettiklerinin keşfedilmesi nedeniyle). T hücreler B hücrelere, sadece proteinlerden elde edilen ve peptid- ana hücre uyumluluk (MHC) kompleksi halinde sunulan peptidlere yanıt vermede yardım ederler. T hücre yardım etmez ise, protein yapısındaki antijenler antikor yanıtına yol açmazlar veya zayıf yanıt oluşur. Bu nedenle, protein yapısındaki antijenlere ve bu antijenlere verilen antikor yanıtlarına **T bağımlı** denir. Polisakkaritler, lipitler, nükleik asitler ve diğer çok-bileşenli antijenler (aynı yapıya sahip tekrarlayan motifler içeren), yardımcı T hücrelerinin katkısı olmaksızın antikor üretimini uyarırlar. Bu nedenle, protein yapısında olmayan bu çok-bileşenli (multivalan) antijenlere ve onlara verilen antikor yanıtlarına **T bağımsız** adı verilir. Proteinlere yanıt olarak gelişen antikorlar, T bağımsız antijenlere karşı gelişen antikora kıyasla daha fazla sınıf (izotip) dönüşümü ve afinite olgunlaşması gösterirler. Sonuçta, en özgül ve uzun ömürlü antikor yanıtları yardımcı T hücreler sayesinde ortaya çıkarken, T bağımsız yanıtlar göreceli olarak

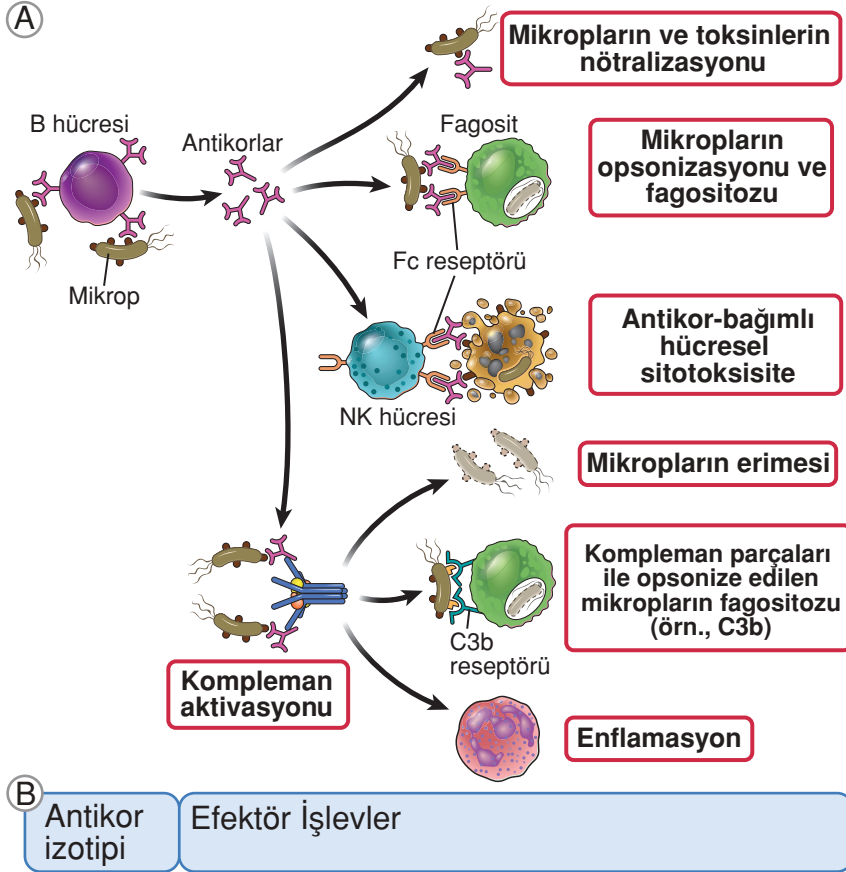


Şekil 7.13 İmmünoglobulin ağır zincir izotip dönüşümünün mekanizması. IgM üreten bir B hücresinde, V bölgesini kodlayan yeniden düzenlenmiş VDJ, μ sabit bölge genlerinin (C μ) bitişiğinde yer alır. Yardımcı T hücrelerinden salınan uyarılar (CD40L ve sitokinler), dönüşüm (S) bölgelerinde yeniden-yapılanmaya yol açar, şöyleki yeniden düzenlenmiş VDJ DNA, C μ 'nün aşağısındaki, örnekte sunulan C γ genlerindeki gibi, bir C geninin bitişiğine taşınır. Tfh'den gelen uyarıları sonucunda, B hücrelerinde oluşan etkinleşmeyi-tetikleyen deaminaz enzim geni (Activation induced-deaminase; AID), dönüşüm bölgelerindeki nükleotitleri değiştirir ve böylece diğer enzimler tarafından parçalanıp daha sonraki dönüşüm bölgelerine katılmaları sağlanır. Ardından, ağır zincir geni kopyalandığında, VDJ ekzonu aşağıdaki C geni ekzonlarına eklenir, yeni sabit bölgeye sahip bir ağır zincir ve böylece yeni bir Ig sınıfı üretilmiş olur. C bölgesinin değişmesine rağmen, VDJ bölgesi ve böylece antikorun özgüllüğünün korunmuş olduğuna dikkat edin. (Her C bölgesi geni çok sayıda eksondan oluşmuşsa, sadeleştirmek adına sadece bir tanesi gösterilmiştir).

aracılı makrofaj etkinleşmesi ve dendritik hücreler tarafından T hücre yanıtlarının arttırılması işleminde de önemli olduğundan, bu hastaların hücre içi mikroorganizmalara karşı verdiği hücrel immün yanıt da yetersizdir (bakınız Bölüm 6).

İzotip dönüşümünün moleküler mekanizmaları, dönüşümlü yeniden-yapılanma olarak adlandırılmaktadır, Ig μ ağır zincirin V bölgesini kodlayan ve önceden oluşmuş VDJ eksonunu alır, aşağısındaki C bölgesi bitişiğine taşır (Şekil 7.13). İzotip dönüşümüne uğramamış, IgM üreten B hücreleri, Ig ağır zincir bölgelerinde ilk sabit bölge olan C μ 'ye bitişik, yeniden düzenlenmiş bir VDJ geni içerir. Ağır zincir mRNA'sı bir VDJ eksonunun, C μ 'e eklenmesi ile üretilmektedir; gen yazılımı tamamlanmış RNA ve μ ağır zinciri üretmek üzere şifrelenmiş ulak RNA (mRNA), bir IgM antikorunu oluşturmak için bir hafif zincir ile birleşir. Bu nedenle, B hücrelerinin ürettiği ilk antikor IgM'dir. Her sabit bölgenin, 5' intronunda yer alan guanin-sitozin (GC)'den zengin dizilime dönüşüm bölgesi adı verilmektedir. CD40 ve sitokin reseptörlerinden gelen uyarılar, C μ 'nün aşağısındaki sabit bölgelerden biri yolu ile gen yazılımını (transcription) uyarır. Sınıf dönüşümü sırasında, yukardaki C μ dönüşüm bölgesi, gen yazılımıyla etkinleşen aşağıdaki sabit bölgenin yanına bitişir ve aradaki DNA silinir. Bu işlemde anahtar rolü, CD40'ın uyarıları ile ortaya çıkan etkinleşmeyi-tetikleyen deaminaz (AID; activation-induced deaminase) isimli enzim üstlenir. AID, gen yazılımı

CD40L-aracılı uyarılar ve sitokinler birlikte, Ağır zincir izotip dönüşümünü uyarırlar. Bu uyarılar, antijenle uyarılan B hücrelerini ve izotip dönüşümünü tetiklerler. CD40 veya CD40L yokluğunda, B hücreleri yalnızca IgM salgırlar ve diğer izotiplere dönüşüm yapamazlar, bu da izotip dönüşümünde bu reseptör-bağcık çiftinin ne denli gerekli olduğunu göstermektedir. X kromozom üzerinde yer alan CD40L genindeki mutasyonlar, **X'e bağlı hiper IgM sendromu** adı verilen hastalığa neden olur ve kalıtsal mutasyonu taşıyan erkek çocuklarda işlevsiz CD40L molekülleri üretilir. Bu hastalıkta ağır zincir dönüşümü olamadığından, serum antikorlarının büyük çoğunluğu IgM yapısındadır. CD40L, T hücre

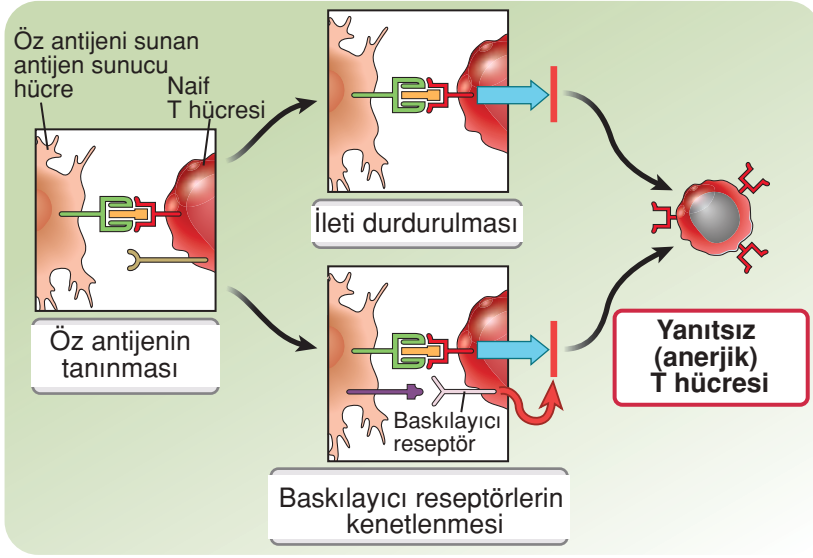


Şekil 8.1 Antikorların Efektör İşlevleri. Antikorlar, antijenler veya diğer sinyaller (şekilde gösterilmemiştir) tarafından B lenfositlerin aktivasyonu sonucu üretilir. Farklı ağır zincir sınıflarından (izotiplerinden) antikorlar, panel A'da şematik olarak gösterilen ve panel B'de özetlenen farklı efektör işlevleri görür. (Antikorların bazı özellikleri Bölüm 3, Şekil 4-3'de listelenmiştir.) Ig, immüoglobülin; NK, doğal öldürücü.

B Alternatif yolak proteinleri		
Protein	Serum kons. (µg/mL)	İşlev
C3	640–1660	C3b opsonin, C3'ün ve C5 konvertazların bir yapıtaşı olarak işlev gördüğü mikrobun yüzeyine bağlanır C3a enflamasyonu uyarır
Faktör B	200	Bb bir serin proteazdır, C3 ve C5 konvertazların aktif enzimidir
Faktör D	1–2	C3b'ye bağlandığında Faktör B'yi kesen plazma serin proteaz

C Klasik ve Lektin yolak proteinleri		
Protein	Serum kons. (µg/mL)	İşlev
C1 (C1qr ₂ s ₂)		Klasik yolağı başlatır; C1q antikorun Fc kısmına bağlanır; C1 r ve C1 s, C4 ve C2'nin aktivasyonuna yol açan proteazlardır
C4	150–450	C4b antikorun bağlı olduğu mikrobun veya hücrenin yüzeyine bağlanır ve komplemanı aktive eder. C4b C1s tarafından parçalanması için C2'ye bağlanır C4a enflamasyonu uyarır
C2	20	C2a bir serin proteazdır, C3 ve C5 konvertazların aktif enzimi olarak işlev görür
Mannoz bağlayan lektin (MBL)	0.8–1	Lektin yolağını başlatır; MBL mikrobiyel karbonhidratlardaki terminal mannoz artıklarını bağlar. MBL ilişkili proteaz, klasik yolaktaki gibi C4 ve C2'yi aktive eder

Şekil 8.9, devamı B, Kompleman aktivasyonunun alternatif yolak erken basamaklarında yer alan proteinlerin önemli özellikleri. C, Klasik ve lektin yollarının erken basamaklarında yer alan proteinlerin önemli özellikleri. Alternatif yol proteinleri arasında (B) yer verilmiş olan C3'ün klasik ve lektin yollarının da temel yapıtaşı olduğuna dikkat ediniz.



Şekil 9.4 T hücre anejrisi. Eğer bir T hücresi antijeni kuvvetli eş-uyarı olmadan tanırsa T-hücre reseptörleri aktive edici sinyal verme yeteneklerini kaybederler ya da CTLA-4 ve PD-1 gibi aktivasyonu bloke eden baskılayıcı reseptörleri aktive ederler. *ASH*, Antijen sunucu hücre.

- Öz antijenleri tanıması esnasında T hücresi, bölüm 5’de anlatılan CD28 ailesinden bir baskılayıcı reseptör olan sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4 ya da CD152) veya programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1, CD279) kullanmayı tercih edebilir. Anergik T hücreleri daha sonra antijen tanımayı baskılayan bu reseptörleri daha yüksek düzeyde eksprese edebilirler. Bu reseptörlerin işlevleri ve etki mekanizmaları aşağıda daha geniş verilmiştir.

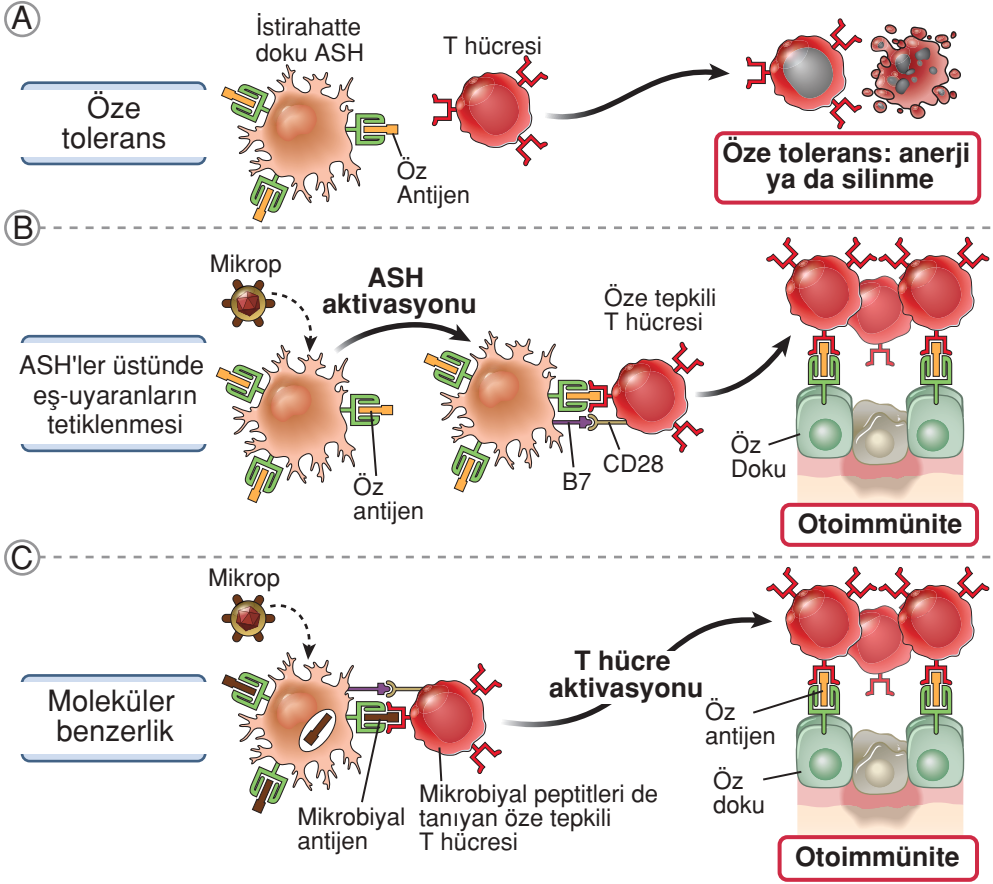
T hücre Yanıtlarının Baskılayıcı Reseptörler ile Düzenlenmesi

İmmün yanıtlar, etkinleştirici ve baskılayıcı reseptörlere kenetlenme arasındaki dengeden etkilenmektedirler. Bu hipotez, T, B lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücreleri için gösterilmiştir. T hücrelerinde etkinleştirici ana reseptörler THR kompleksi ve CD28 gibi eş-uyaran reseptörlerdir (bakınız Bölüm 5). Eş-baskılayıcı olarak tanımlanan CTLA-4 ve PD-1 ise en iyi tanımlanmış inhibitör reseptörlerdir. Bu inhibitörlerin işlev ve etki mekanizmaları tamamlayıcıdır (Şekil 9.5).

- **CTLA-4.** CTLA-4 geçici olarak etkinleşen CD4⁺ T hücrelerinde ve yapısal olarak düzenleyici T hücrelerinde (daha sonra anlatılacak) sergilenir. Yanıt veren T hücrelerinin etkinleşmesini baskılar. CTLA-4, ASH yüzeylerinden B7 molekülünü engeller ve yok eder, böylece CD28 ile eş uyarı ve

T hücre etkinleşmesini azaltır (Şekil 9.5A). T hücresinin CTLA-4 yada CD28 molekülüne kenetlenmesi için, ikisinden birinin seçilmesi B7’nin bu reseptörlere afinitesi ve sergilenme düzeyi ile belirlenir. CTLA-4, B7 molekülüne CD28’e göre daha yüksek afinitelidir, böylece B7’ye sıkıca bağlanır ve CD28’in bağlanmasını engeller. Bu yarışma, B7 düzeyinin düşük olduğu durumlarda (ASH’nin öz ya da tümör antijenlerini sunduğu zamanlar), daha etkilidir. Bu durumda, tercihen yüksek afiniteli engelleyici reseptör olan CTLA-4’ye kenetlenir. Ancak, B7 düzeyleri yüksek olduğunda (enfeksiyonlarda olduğu gibi) CTLA-4 tüm bağcıklara kenetlenip dolduramaz ve boşta kalan bazı B7’lere düşük-afiniteli etkinleştirici CD28 reseptörü bağlanabilir ve T hücre eş uyarısı gerçekleşir.

- **PD-1.** PD-1, antijen ile uyarı sonrasında CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerin yüzeyinde sergilenir. PD1’in sitoplazmik kuyruğu, PD-L1 ve PD-L2’in bağcıklarının tanınması sonrası fosforile olan tirozin artıklarını içeren inhibitör uyarı ileti motiflerine sahiptir. Fosforile olan bu tirozinler, CD28 ve THR kompleksinden gelen kinaz-bağımlı etkinleştirici uyarıları baskılayan bir tirozin fosfataza bağlanırlar (Şekil 9.5B). Kronik T hücre etkinleşmesi ile T-hücreleri üzerinde PD-1’in artması ve uzamış enflamasyon sırasında üretilen sitokinler tarafından ligandların hücre yüzeylerinde sergi-



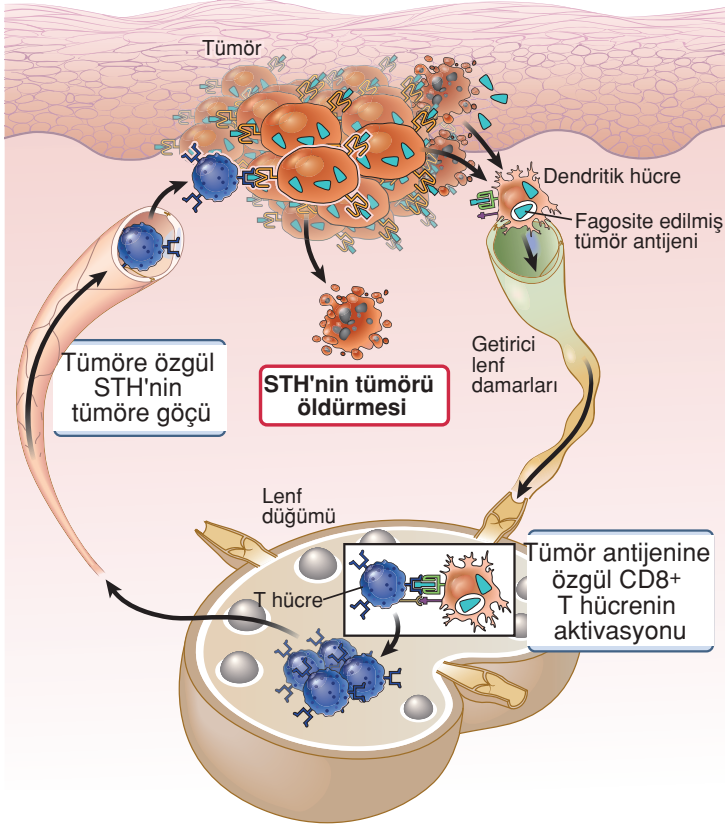
Şekil 9.14 Mikropların otoimmünite oluşturma mekanizmaları. A, Normalde istirahat halindeki antijen sunucu hücrelerin (ASH) öz antijeni olgun T hücrelerine sunması periferik toleransa yol açar. B, Mikroplar ASH'lerin eş-uyaranların tetiklenmesine yol açar. Bu ASH'ler öz antijenleri sunduklarında T hücreleri tolerans yerine aktive olurlar. C, Bazı mikrobiyal antijenler öz antijenlerle çapraz reaksiyon verirler (benzerlik). Bu durumda mikropların başlatmış olduğu immün yanıtlar öz hücre ve dokulara yönelebilirler. Bu şekil T hücrelere yönelik varsayımları gösterir. Moleküler benzerlik öz-tepkili B hücreleri için de olabilir.

eşlik etmektedir. IFN, lenfositler ya da ASH'leri etkin kılabilir ama kendi üretimini neyin uyardığı ve otoimmüniteye nasıl katkı sağladığı henüz tam olarak anlaşılmamıştır.

- Bazı enfeksiyöz mikroorganizmalar, öz antijenlerimize çok benzeyen veya çapraz tepkime gösteren peptidler üretebilirler. Bu mikrobiyal peptidlere yönelik immün yanıtlar öz antijenlere yönelik immün saldırıya neden olabilir. Mikroorganizma peptidleriyle bizim antijenlerimiz arasındaki bu çapraz tepkime olayı **moleküler benzeşme (mimicry)** olarak adlandırılmaktadır. Moleküler benzeşmenin otoimmün hastalıkların gelişimindeki katkısı immunologların çok ilgisini çekmekle

beraber çoğu otoimmün hastalığın gelişimindeki gerçek önemi bilinmemektedir. Bazı hastalıklarda, mikrobiyal proteinlere karşı üretilen antikorlar öz proteinlere bağlanırlar. Örneğin, antibiyotikler öncesi sık rastlanan bir hastalık olan romatizmal ateşte, streptokoklara karşı üretilen antikorlar miyokardiyal antijenlerle çapraz tepkimeye girerek kalp hastalığına neden olurlar.

- Enfeksiyonlara karşı gelişen doğal immün yanıt, öz antijenlerin kimyasal yapısını değiştirebilir. Örneğin bazı periodontal bakteriyel enfeksiyonlar romatoid artrit ile birlikte görülürler. Bu bakterilere karşı iltihabi yanıtın, öz proteindeki arginin'in enzimatik değişimle sitriline dönüşmesine yol



Şekil 10.3 Tümörlere karşı immün yanıtlar. Tümör antijenleri, konak dendritik hücreler tarafından içeri alınır ve periferik (sekonder) lenfoid organlarda yanıtlar başlatılır. Tümöre özgül STL'ler, dönüp tümöre göç eder ve tümör hücrelerini öldürürler. Tümör immünitesinin diğer mekanizmaları gösterilmemiştir. STL, Sitotoksik T lenfosit.

Naif CD8⁺ T hücreleri, etkili STL'lere farklılaştığında, tümör hücrelerinin büyüdüğü herhangi bir yere dönüp göç edebilmekte ve ilgili antijenleri taşıyan tümör hücrelerini eş-uyanlara veya T hücrelerinin yardımına ihtiyaç duymaksızın öldürebilmektedir.

Tümör reddinde, STL'lere ek olarak birkaç immün düzenek de rol oynayabilir. Hastalarda anti-tümör CD4⁺ T hücre yanıtları belirlenmiştir ve tümör içine sızan artmış CD4⁺ etkili T hücresi, özellikle Th1 hücreleri, iyi prognozla ilişkilidir. Bazı kanser hastalarında anti-tümör antikollarına da rastlanmıştır, ancak bu antikolların bireyleri tümör büyümesine karşı koruyup korumadığı kanıtlanmamıştır. Deneyisel çalışmalar, etkin kılınmış makrofajların ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin tümör hücrelerini öldürebildiğini göstermiştir, makrofajların etkinleşmesinde Th1 yanıtı işlev görmektedir, yine de bu etkili mekanizmaların tümörlü bireylerdeki koruyucu rolü aydınlatılamamıştır.

Tümörlerin İmmün Yanıtlardan Kaçışı

İmmün yanıtlar, tümör büyümesinin denetiminde çoğu zaman başarısızdır, çünkü tümörler

immün tanınmadan kaçır ya da etkili immün mekanizmalara dirençlidir. Malign tümörlere karşı savaşılan immün sistem zorlu bir mücadele ile karşı karşıyadır, çünkü immün yanıtlar etkili olabilmek için tüm tümör hücrelerini öldürmelidir, tümörler ise hızlı büyüyebilirler. Çoğunlukla, tümör büyümesi bağışıklık cevabını yetersiz kılar. Sürpriz olmayan, konağın immün cevabından kaçan tümör hücrelerinin sağkalım ve büyümek üzere seçilmesidir. Tümörler, immün sistemin saldırısından korunmak için birkaç mekanizmayı kullanırlar (Şekil 10.4).

- Bazı tümörler, MHC sınıf I moleküllerinin veya antijen işlenmesine veya MHC bileşenine katılan moleküllerin hücre yüzeyinde sergilenmesini durdururlar, böylece antijenler CD8⁺ T hücrelerine sunulamaz. Tümörün immün sistemden kaçışında, MHC Sınıf I ilişkili antijen sunumunu etkileyen mutasyonlar, tümör yeni-antijen kaybindan daha fazla etkili olur, zira her tümör hücresi yüzeyinde birçok immünojenik yeni-antijen sergileyebilir, hemen hepsi mutasyonludur veya

Kanıt	Sonuç
Verici MHC molekülüne önceden maruz kalmak hızlanmış nakil dokusu reddine neden olur	Yama reddi, edinsel immünitinin bellek ve özgüllük gibi en önemli iki özelliğini gösterir
Nakil yamayı hızlı bir şekilde reddetme yetisi, duyarlanmış bir bireyden alınan lenfositler ile naif bir bireye aktarılabilir	Nakil yama reddine lenfositler aracılık eder
İlaçlar veya antikorlar ile T lenfositlerin tüketilmesi veya etkisiz bırakılması, yama reddinin azalması ile sonuçlanır	Nakil yama reddi için T lenfositler gereklidir

Şekil 10.9 Doku nakillerinin reddedilmesinin immün bir tepki olduğunu gösteren kanıtlar. Klinik ve deneysel kanıtlar, yama reddinin edinsel immün sistemin bir reaksiyonu olduğunu gösterir. MHC, ana doku uyumluluk bileşeni.

gını taklid eder ve tümör hücrelerine özgül STH'ler geliştirir. Daha önce bahsedilen kontrol noktası engelleyici tedavilerin başarısı, immün düzenlenmeyi durduran tedaviler ile aşılarda birlikte kullanımının yararlı olacağına dair umudu arttırmıştır.

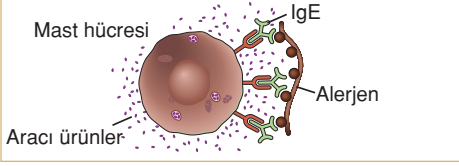
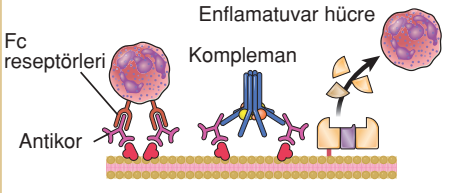
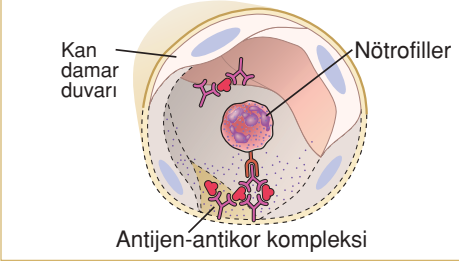
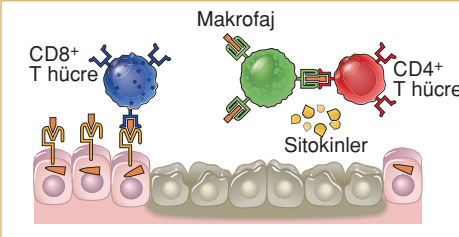
Onkogenik virüslerle oluşan tümörler bu virüslere karşı geliştirilen aşılarla önenebilir. Kayda değer derecede etkili iki aşından birisi hepatit B virüs aşısı (karaciğer kanserlerinin bir türünün oluşma nedenidir) diğeri insan papilloma virüs aşısıdır (serviks ve bazı orofarinks kanserlerinin nedenidir). Bunlar tümöre neden olan virüsleri bireyler enfekte olmadan önlemek amacıyla uygulanan profilaktik aşılardır.

NAKİL DOKULARINA KARŞI İMMÜN CEVAP

Hasarlı dokuların yenilenmesi ile ilgili ilk girişimler 2. Dünya Savaşı sırasında uçak kazalarında ciddi cilt yanıkları olan pilotlarda gerçekleştirildi. Bu şekilde, bireylerin kendilerine başka bireylerden nakledilen dokuları reddettiği hemen anlaşıldı. Red, nakledilen dokuda hasara neden olan enflamatuvar tepkiler sonucunda gerçekleşir. 1940 ve 1950'lerden beri gerçekleştirilen çalışmalar, özgüllük ve bellek özelliği gösterdiği ve lenfositlere bağlı olduğu için, nakil dokusu reddine edinsel immün sistemin aracılık ettiğini göstermiştir (Şekil 10.9). Transplantasyon immünolojisi hakkındaki bilgilerin çoğu özellikle eş-soylu fare gibi kemirgen hayvanların çalışmalarından gelmiştir. Eş-soylu grubun tüm üyeleri genetik olarak birbirinin aynı, ancak diğer soyların bireylerinden farklıdır. Yapılan ilk çalışmalar, eş-soy üyeleri arasında aktarılan doku yamalarının kabul edildiğini ve bir soydan farklı bir soya aktarılan

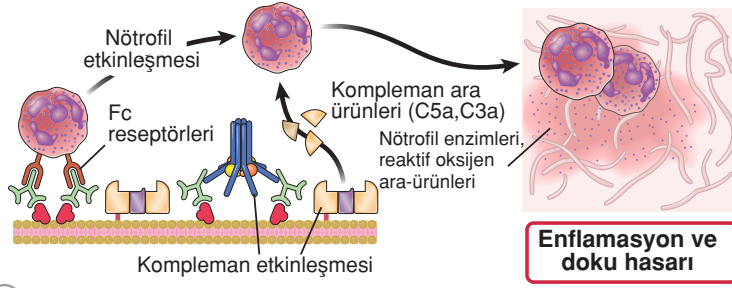
doku yamalarının ise reddedildiğini göstermiştir, böylece red olayının hayvan genleri ile kontrol edilen bir süreç olduğunu kesin olarak kanıtlanmıştır. Daha sonraki deneylerde, gen ürünleri tüm dokularda sergilenen ve nakledilen doku reddinden sorumlu tutulan kalıtsal genlerin doğal yapısı gösterilmiştir.

Daha önce Bölüm 3'te bahsedildiği üzere, farklı fare soyları arasında yapılan yama değişimlerinde, doku reddinde en etkin genler **ana doku uygunluk kompleksi [majör histokompatibilite kompleks, (MHC)]** genleri olarak adlandırılır. Transplantasyon immünolojisi mesleki dili, deneysel çalışmalar sonucunda gelişmiştir. Nakledilecek dokuyu sağlayan bireye "**verici**" (donör) denir, doku yamasının yerleştirileceği birey ise "**alıcı**" veya "**konak**"dır. Birbiriyle özdeş (identik) olan hayvanlar (ve bunlar arasında değiştirilen doku yamaları) **sinjenik**; aynı türden olup bu türdeki diğer hayvanlardan farklı olan hayvanlar (ve doku yamaları) **allojenik** ve farklı türlerden hayvanlar (ve doku yamaları) **ksenojjenik** olarak adlandırılır. Allojenik ve ksenojjenik olarak nakledilen dokular, bunlara **allograft** ve **kse-nograft** da denir, normal bir immün sistemi olan alıcı tarafından her zaman reddedilir. Doku reddinde hedef olan antijenlere alloantijenler ve ksenoantijenler denir, bu antijenlerle etkileşen antikorlar ve T hücreleri sırasıyla, alloreaktif ve ksenoreaktif olarak adlandırılır. Klinik uygulamalarda, transplantlar genellikle aynı türün genetik olarak farklı (outbred) üyeleri ve birbirinden farklı (tek yumurta ikizleri hariç) allojenik bireyler arasında değiştirilir. Bundan sonraki tartışmaların, büyük bölümü allograftlara karşı immün yanıtlara odaklanmıştır.

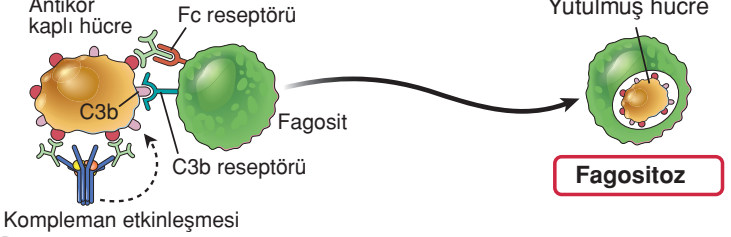
Aşırı duyarlılık tipleri	Patolojik immün mekanizmalar	Doku hasarı ve hastalığın mekanizmaları
Ani tip aşırı duyarlılık (Tip I)	Th2 hücreleri, IgE antikorları, mast hücreleri, eozinofiller 	Mast hücre-tarafından üretilen aracı ürünler (vazoaktif aminler, lipid aracı ürünler, sitokinler) Sitokin-aracılı enflamasyon (eozinofiller, nötrofiller)
Antikor aracılı hastalıklar (Tip II)	Hücre yüzeyi ya da hücre dışı matris antijenlerine karşı IgM, IgG antikorları 	Lökositlerin kompleman-ve Fc reseptör-aracılı toplanması ve etkinleşmesi (nötrofiller, makrofajlar) Hücrelerin opsonizasyonu ve fagositozu Hüresel işlevlerin normalden sapması, örneğin, hormon ya da nörotransmitter reseptör uyarı iletiminde
İmmün kompleks-aracılı hastalıklar (Tip III)	Dolaşan antijenlerin immün kompleksleri ve damar bazal membranında depolanan IgM ya da IgG antikorları 	Lökositlerin kompleman-ve Fc reseptörü-aracılı toplanması ve etkinleşmesi
T hücre-aracılı hastalıklar (Tip IV)	1. CD4 ⁺ T hücre (sitokin-aracılı enflamasyon) 2. CD8 ⁺ STL'ler (T hücre-aracılı sitoliz) 	1. Makrofaj aktivasyonu, sitokin-aracılı enflamasyon 2. Doğrudan hedef hücrelerin eritilip yok edilmesi sitokin-aracılı enflamasyon

Şekil 11.1 Aşırı duyarlılığın tipleri. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının 4 ana tipi, farklı immün etkin mekanizmalar ile doku hasarı ve hastalığa neden olur. STL, Sitotoksik T lenfositleri; Ig, immünoglobulin.

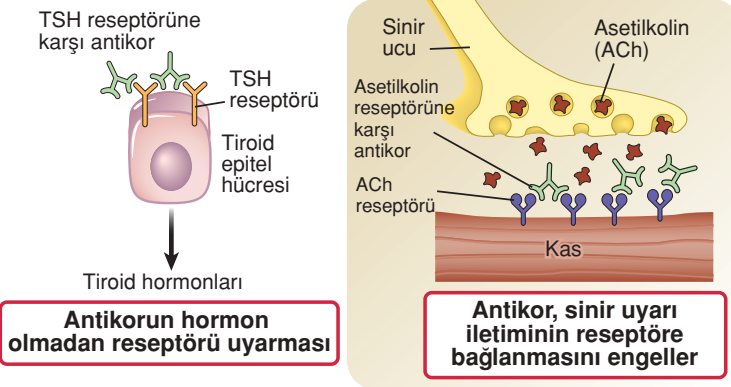
A) Kompleman- ve Fc reseptör-aracılı enflamasyon



B) Opsonizasyon ve fagositöz



C) Hücre/doku hasarı olmadan normal olmayan fizyolojik yanıtlar –



Şekil 11.8 Antikor aracılı hastalıklarda etkili mekanizmalar. Antikorlar hastalıklara A, Birlikte olduğu bölgede enflamasyonu başlatarak; B, Hücreleri (kırmızı kan hücreleri gibi) fagositöz için kaplayarak ve C, hormon reseptör uyarısında olduğu gibi, normal hücresel işlevlerine müdahale ederek neden olur. Her üç mekanizmada, antikorun hedef antijene doğrudan bağlanması ile görülür, fakat immün kompleksler temel olarak enflamasyonu tetikleyerek hastalığa neden olur (A). *TSH*, Tiroid-uyarıcı hormon.

- **Anormal hücresel yanıtlar.** Bazı antikorlar, doğrudan doku hasarına yol açmadan hastalığı neden olabilir. Örneğin pernisiyöz anemide, vitamin B12'nin emilimi için gerekli olan bir proteine karşı gelişen özgül antikorlar, B12 eksikliğine bağlı çoklu- sistem hastalığına yol açar. Bazı myastenia gravis olgularında, asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorlar nöro-

müsküler iletimi engelleyerek, felce neden olur. Diğer antikorlar, onların fizyolojik bağlarını taklit ederek doğrudan reseptörleri etkin kılabilir. Bilinen tek örnek, graves hastalığı denilen hipertiroidinin bir tipinde, tiroid-uyarıcı hormon reseptörüne karşı olan antikorların, tiroid hücrelerini hormon yokluğunda bile etkin kılmasıdır.

İmmün yetersizliğin tipi	Histopatoloji ve laboratuvar bozukluklar	Yaygın görülen enfeksiyonlar
B hücre yetersizlikleri	Lenfoid organlarda folikül ve germinal merkez sıklıkla yoktur veya küçülmüştür Serum Ig düzeyleri düşüktür	Piyojenik enfeksiyonlar, enterik bakteriyel ve viral enfeksiyonlar
T hücre yetersizlikleri	Lenfoid organlarda T hücre bölgesi küçülebilir Bilinen antijenlere DTH yanıtı azalmıştır <i>İn vitro</i> koşullarda mitojenlere T hücre proliferatif yanıtı yetersizdir	Viral ve diğer hücre içi bakteriyel enfeksiyonlar (<i>Pneumocystis jiroveci</i> , diğer mantarlar, tüberküloz dışı mikobakteriler) Bazı kanserler (örneğin, EBV-ilintili lenfomalar, deri kanserleri)
Doğal immün sistem yetersizlikleri	Değişken, doğal bağışıklığın hangi yapıtaşının eksik olduğuna bağlıdır	Değişken; piyojenik bakteriyel ve viral enfeksiyonlar

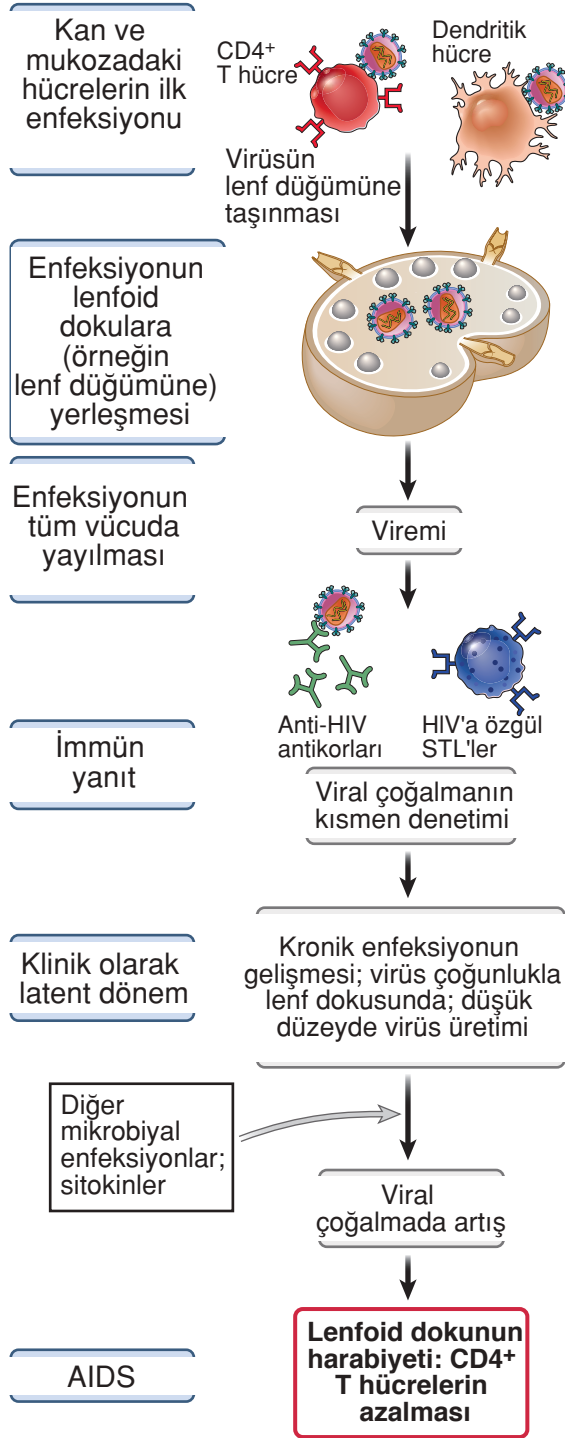
Şekil 12.1 İmmün yetersizlik hastalıklarının nitelikleri. İmmün sistemin farklı yapıtaşlarının etkilendiği immün yetersizliklerde önemli tanısal özellikler ve klinik bulgular tabloda özetlenmiştir. Her grup içinde, farklı hastalıklar ve hatta aynı hastalığı olan farklı hastalar çok fazla değişiklik gösterebilir. Bu hastalıklardan bazılarındaki dolaşan B ve T hücreleri sıklıkla azalmış sayıda saptanmaktadır. DTH, gecikmiş tip aşırı duyarlılık; EBV, Epstein Barr virüsü; Ig, immünglobulin.

DOĞUŞTAN (PRİMER) İMMÜN YETERSİZLİKLER

Doğuştan immün yetersizlikler, immün sistemin farklı yapıtaşlarının olgunlaşması veya işlevinde duraklamaya yol açan genetik bozuklukların neden olduğu hastalıklardır. Birleşik Devletler ve Avrupa'da 500'de 1 kişinin değişen ağırlıklarda doğuştan immün yetersizliği olduğu öngörülmektedir. İmmün yetersizlikler, birkaç niteliği paylaşmaktadırlar, bunlardan en yaygın olanı enfeksiyonlara artmış duyarlılıktır (Şekil 12.1). Ancak, doğuştan immün yetersizlik hastalıkları, klinik ve patolojik belirtileri yönünden oldukça değişkenlik gösterir. Bu hastalıklardan bazılarında enfeksiyon sıklığı oldukça yüksektir, doğumdan hemen sonra ortaya çıkar ve immünolojik eksiklik giderilmediği takdirde ölümcül seyreder. Diğer doğuştan immün yetersizlikler hafif enfeksiyonlara neden olur ve hatta ilk kez erişkin yaşta belirlenebilir.

Primer immün yetersizliğe neden olan 300'den fazla mutasyon saptanmıştır. Tahmin edileceği gibi, bu genlerin büyük çoğunluğu immün hücrelerde sergilenmektedir. Bu mutasyonların bazı ilginç nitelikleri dikkate değer. Birincisi, X'e bağlı genler, otozomal genlerden daha sık immün yetersizliğe neden

olmaktadır. Erkekler tek bir X kromozomu taşıdıkları için, sadece tek gendeki mutasyon erkeklerde hastalığa neden olacaktır (ve mutasyon olan kızlarda iki X kromozomu olduğu için etkilenmeyecekler fakat taşıyıcı olacaklardır). Otozomal resessif hastalıklar, akraba evliliği yaygın olan topluluklarda görülmektedir ve tüm genom dizileme yönteminin yaygın kullanımı ile artık bu hastalıklar daha sık saptanmaktadır. İkincisi, bir genin tam işlev-yitimi (loss-of-function) bir hastalığa neden olur iken, aynı gende hipomorfik mutasyon, kodlanan protein işlevinde kısmi yetersizliğe yol açarak, çok farklı bir hastalığa yol açabilmektedir. Örnek olarak aşağıda tartışılan, RAG1 veya RAG2 geninde tam işlev-yitimi mutasyonu ağır kombine immün yetersizliğe yol açar iken, bu genlerden birinde hipomorfik mutasyon, otoimmünitenin egemen olduğu çok farklı bir hastalığa (Omenn sendromu olarak adlandırılan) yol açabilir. Üçüncü ilginç özellik ise, belirli gen dizilerindeki mutasyonlar, bazı özel patojen gruplarına bireyi duyarlı kılar. Örneğin, Toll-benzeri reseptör 3 (TLR3) ve TLR3 uyarı yolağındaki proteinleri etkileyen mutasyonlar, beyinde herpes simpleks virüs enfeksiyonuna (anşefalit) yol açar iken, interlökin-12 (IL-12) ve Th1 gelişimi ve işlevleri ile ilintili genlerdeki mutasyonlar atipik mikobakteri



Şekil 12.9 İnsan immün yetersizlik virüsünün (HIV) neden olduğu hastalığın patogenezi. HIV hastalığının gelişmesi, HIV'in ilk giriş yeri enfeksiyon bölgesinden vücudun tüm lenfoid dokularına yayılımı ile oluşur. Konağın immün yanıtı geçici olarak akut enfeksiyonu denetim altında tutar, fakat lenfoid dokulardaki hücrelere kronik enfeksiyonun yerleşmesini önleyemez. HIV'e ve diğer mikroorganizmalara karşı yanıt olarak üretilen sitokinler, HIV'ın hızla çoğalmasına ve edinsel immün yetersizlik sendromuna (AIDS) doğru ilerlemesine hizmet eder. STL, sitotoksik T lenfosit.

Temel İMMÜNOLOJİ

İMMÜN SİSTEMİN İŞLEVLERİ VE BOZUKLUKLARI

ALTINCI BASKI

ABUL K. ABBAS, MBBS
ANDREW H. LICHTMAN, MD, PhD
SHIV PILLAI, MBBS, PhD

Karmaşık bir alan olan insan immünolojisinin kliniğe odaklı, kapsamlı ve kolay erişilebilir bir incelemesi...

Günümüz tıp öğrencileri için titizlikle gözden geçirilmiş ve güncellenmiş *Temel İmmünoloji* altıncı baskısı, en çok satan, geniş kapsamlı metin içeren *Hücreyel ve Moleküler İmmünoloji*'nin aynı seçkin yazarlar ekibi tarafından ustalıkla yazılmış kısa bir incelemedir. Bu odaklanmış, kolay anlaşılır kitapta, tam-renkli resimler ve klinik görüntüler, faydalı tablolar kullanılmış ve maddeleri işaretlenmiş özet kutuları, bölüm sonu gözden geçirme soruları, terimler sözlüğü gibi pratik nitelikler eklenmiş ve klinik olgular-**tümü bu karmaşık konuyu en etkili, olabildiğince etkin tarzda öğrencilerin ustalık kazanmasına yardımcı olmak için tasarlanmıştır.**

- Hastalığın patogenezi, temel bilime dayalı yeni tedavilerin geliştirilmesi ve gerçek-dünya uygulamaları için klinik olgular ek bölümünü de kapsayarak **immünolojinin klinik bakış açısı vurgulanmaktadır.**
- Deneyimli öğretmenler, kurs yöneticileri ve konuşmacılardan oluşan uzman yazarlar ekibi ile **rakipsiz eğitim** sağlamaktadır.
- Günümüz immün sistem anlayışında, en son önemli gelişmeleri yansıtmak üzere **tamamen yenilenmiş içeriğe ve güncellenmiş görüntülere**, oldukça rahat okunabilen yazım tarzına ve pratik düzenlemeye önem verilmiştir.
- Tıp, sağlık alanı ve biyoloji alanında çalışan öğrencilere ve öğretmenlere **yararlılığı en yüksek düzeye çıkaran kalıp ve tarzda** bilgiler sunmaktadır.
- **Öğrencilerin, anahtar immünolojik kavramları anlamasına yardım etmek için** tasarlanmış çok sayıda nitelik içermektedir: yüksek kaliteli resimler, pratik tablolar, bölüm özetleri, kalın harfler ile belirtilen anahtar püf noktaları ve öz-değerlendirme ve gözden geçirmek için her bölüme odaklanmış sorular yer almaktadır.

Orijinali "**Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System Sixth Edition**" olarak yayınlanan bu kitabın Türkçe çevirisi Elsevier sözleşmesi altında yayınlanmaktadır



ELSEVIER

elsevierhealth.com



ISBN 978-975-277-912-9

9 789752 779129