

İmmün sistemin yanıtları

Prof. Dr. Taşkın Şentürk

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, Aydın

Organizmanın yabancı madde (mikroorganizmalar, protein ve polisakkarit gibi makro moleküller vs) ile karşılaştığında immün sistemin değişik kompartmanlarının karşılıklı ve düzenli etkileşimleriyle ortaya çıkan cevaba immün yanıt denir. İmmün yanıt, bireyi enfeksiyonlar ve yabancı maddelerden korur. Bireyi potansiyel olarak tehlikeli ajanlardan koruyan ve çoğu bu ajanlarla karşılaşmadan önce de organizmada zaten bulunan koruyucu mekanizmalar doğal immüniteyi oluşturmaktadır. Deri ve mukoz membranların fizik bariyerleri, kan ve dokulardaki fagositik hücreler (makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller), doğal öldürücü hücreler, akut faz proteinleri ve kompleman sistemi doğal immünitenin başlıca elemanlarıdır. Bunlar yabancı maddeler arasında ayrım gözetmeksizin fonksiyon görürler ve aynı yabancı madde ile her karşılaştıklarında aynı şiddette yanıt verirler. Aktif makrofajlardan salgılanan IFN α , IFN β ve TNF α gibi sitokinler de doğal immünitenin birer elemanı olarak işlev görürler.

Spesifik immünite, bir yabancı ajan ile karşılaştığında uyarılan ve sadece ona özgü olarak gelişen ve o ajanla bir kez daha karşılaştığında daha güçlü olarak yanıt verilmesini sağlayan sistemdir. Lenfositler, antikorlar ve lenfokinler spesifik immünitenin başlıca elemanlarıdır. Spesifik immünite, doğal immünitenin koruyucu mekanizmalarını güçlendirir, bu mekanizmaları antijenin giriş yerine yönlendirerek yabancı antijenin ortadan kaldırılmasını kolaylaştırır. Spesifik immünite, aktif veya pasif olarak oluşturulabilir. Organizmanın yabancı antijene karşı aktif immün yanıt vererek geliştirdiği immüniteye “aktif immünite”, spesifik olarak immünize olmuş bir bireyden serum veya hücrelerin immün olmayan bireye nakliyle geliştirilen immüniteye ise “pasif immünite”denir. Spesifik immün yanıtlar, cevabı oluşturan immün sistem elemanlarına göre iki gruba ayrılır;

1. Humoral immünite: Antijeni spesifik olarak tanıyan ve ortadan kaldırılmasını sağlayan antikorlar başlıca rolü oynar.
2. Hücreli immünite: Antijeni spesifik olarak tanıyan T lenfositler başlıca rolü oynarlar.

İmmün tanıma

Vücut potansiyel olarak doğal ve spesifik immün sistemin reseptörleri tarafından bağlanabilen hemen herşeye karşı yanıt verebilir. Lenfositler üzerindeki reseptörler tarafından tanınabilen moleküller antijen olarak isimlendirilir ve küçük kimyasal moleküllerden oldukça yüksek kompleks moleküllere kadar değişik çeşitlerde olabilirler. T hücre ve B hücre yüzeyinde bulunan reseptörler, kompleks bir antijenin sadece antijenik epitop denilen küçük bir parçasını tanıyabilirler.

İmmün cevabı uyaran antijenlere immünojenler adı verilir. Bütün antijenler immünojenik değildir. Küçük, nonimmünojenik antijenlere haptan adı verilir ve immün yanıtı uyarmaları için taşıyıcı adı verilen büyük immünojenik moleküllere bağlanmaları gerekir. Büyük protein antijenler genellikle taşıyıcı ve haptene eşdeğer epitoplar içerirler ve bu nedenle

immünojeniktirler. Tersine karbonhidratların immünojenik olabilmeleri için proteinlere bağlanmaları gerekir. Antijen spesifik immüniteyi nonspesifik olarak artıran substanslara adjuvan denir ve büyük protein antijenleri bile daha immünojenik yapabilirler.

Doğal immün yanıtlar

Doğal immün sistem immünolojik hafızaya sahip olmayan tüm immün defans mekanizmalarını içerir. Bu nedenle, doğal immünitenin bir özelliği antijenle ne sıklıkla karşılaşılırsa karşılaşsın immün yanıtın değişmemesidir. İmmün yanıtın bu tipi gelişim esnasında spesifik yanıtlardan daha önce gelişir. Kronik granümatöz hastalıkta olduğu gibi (fagosit edilen mikroorganizmaların öldürülmesinde defekt vardır), doğal immün yanıtların gelişimindeki bir defekt fatal olabilir. Doğal immün yanıtlar antijenle karşılaşmadığı durumlarda da vardır ve bunların koruyucu etkisi yabancı ajan için spesifik değildir. Bu defans mekanizmaları özellikle mikrobial patojenle ilk temas sırasında önemlidir. Doğal immün defans mekanizmaları; yapısal bariyerleri (deri ve onun sekresyonları, GİS ve solunum sistemi epiteli), myeloid hücreleri, solubl ajanları (eksternal sekresyonlardaki gastrik asit, müsin, laktoferrin ve lizozim gibi) ve sistemik dolaşımdaki kompleman komponentlerini içerir (Tablo 1).

Patojen mikroorganizmaların konağı istila edebilmesi için, öncelikle vücudun çevre ile temasını sağlayan deri ve mukoza yüzeyindeki epitelial dokuyu geçmesi gerekir. Bütün mukoza epitel hücrelerinin yüzeyi patojen ajanların etkisinden korunmak için mukus tabakası ile örtülüdür. Vücut yüzeyleri de değişik antimikrobial ve dezenfektan maddelerle örtülüdür; Örneğin deride fazla miktarda bulunan yağ asitleri bakteri ve mantarları inhibe eder; midede hidroklorik asit bir çok gastrointestinal patojeni öldürür; vajina epitel hücrelerinde sekrete edilen glikojenin bakterilerce parçalanması sonucu oluşan laktik asit, asidik bir ortam oluşturur; mukozal salgılarda bulunan lizozim gram pozitif bakteriler için bakterisid özellik taşır; demir bağlayan bir protein olan laktoferrin, bakterilerin çoğalması için gerekli olan demiri bağlar. Ayrıca deri, ağız ve GİS’de bulunan normal flora, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu önler.

Doğal immün yanıtın hücreli komponentleri

Nötrofiller, lökositlerin en büyük grubunu oluşturur ve akut inflamatuvar olayların çoğunda inflamasyon bölgesine ilk gelen hücrelerdir. Nötrofiller çeşitli hücre adezyon molekülleri

Tablo 1. Doğal immünitenin yapısal bariyerleri.

- Deri
- Mukozal hücreler
- Eksternal sekresyonlar; Tükürük, Gastrik asit, Lipidler
- Sekrete edilen makromoleküler defans ajanları; Müsin, Laktoferrin, Lizozomal enzimler
- Kompleman sistemi (aktivasyona ihtiyaç gösterir)

rinin yardımı ile endotelden geçer ve daha sonra kemotaktik ajanların etkisiyle enfeksiyon bölgesine doğru çekilir. Makrofajlar, mannose gibi karbonhidratlar için reseptörlere sahiptir ve bu nedenle yabancı ve self moleküller arasında ayırım yapabilirler. Ayrıca hem makrofajlar ve hem de nötrofiller antikor ve kompleman reseptörlerine sahiptirler. Bu şekilde antikor, kompleman veya her ikisi ile kaplı (opsonize edilmiş) mikroorganizmaların fagositozu artar. Fagosit edilen mikroorganizmalar reaktif oksijen radikalleri, antimikrobial katyonik protein ve peptidler ve lizozimi içeren enzimlerle parçalanır.

Doğal immünitinin anahtar hücresel komponenti dendritik hücrelerdir. Derideki Langerhans hücrelerini de içeren bu tip hücreler, hücre dışı antijenleri sabit fakat yavaş bir şekilde fagosit eder ve bir antijen sunan hücre (ASH) gibi davranarak antijeni T lenfositlere sunar. Antijenler, dendritik hücrelerin yüzeyinde MHC molekülleri ile sunulmadan önce, proteolitik parçalanma ile intrasellüler olarak kısa peptidlere ayrılırlar.

Makrofajlar ve nötrofillerden farklı olarak, eozinofiller zayıf fagositiktir. Aktive olduğunda muhtemelen ekstrasellüler sıvıya katyonik proteinleri ve reaktif oksijen metabolitlerini salarak parazitleri öldürür. Bazofil ve mast hücreleri benzer fonksiyonel özelliklere sahiptir. Her iki hücre tipide yüksek afiniteli IgE reseptörlerine sahiptir ve bu nedenle IgE antikorları ile kaplıdır. Bu hücreler egzema, saman nezlesi ve astma gibi atopik allerjilerde önemlidirler.

Doğal öldürücü (NK) hücreler enfekte ve malign hücreleri yokederler. Bu hücreler hedefini ya yüzeyindeki IgG'yi bağlayan Fc reseptörleri yoluyla veya yine yüzeyinde bulunan öldürmeyi aktive eden (KAR) ve öldürmeyi inhibe eden (KIR) reseptörleri yoluyla tanıyarak yok eder.

Eritrosit ve plateletlerin immün yanıtta rolleri fazla yoktur, fakat kompleman reseptörleri taşıdıkları için özellikle antijen, antikor ve kompleman komponentlerini içeren immün komplekslerin temizlenmesinde önemli bir rol oynarlar.

Doğal immün yanıtın solubl faktörleri

Doğal yanıtlar sıklıkla kompleman, akut faz proteinleri ve sitokinleri de içerir. Kompleman aktivasyonu 3 yoldan biri ile tetiklenebilir. Klasik yol antijen-antikor kompleksi ile, alternatif yol mikrobial hücre duvarı ile ve lektin yolu plazmadaki mannoz bağlayıcı proteinle mikrobial karbonhidratların etkileşimi sonucu aktive olur.

Akut faz proteinleri olarak isimlendirilen moleküller enfeksiyona direnci artırır ve hasarlı dokunun tamirini uyarırlar. Bu proteinlerin plazma seviyeleri enfeksiyona, inflamasyona ve doku hasarına yanıtta hızla değişir. Bazı kompleman komponentlerine ek olarak, akut faz proteinleri C-reaktif protein, serum amiloid-A ve koagülasyon faktörlerini içerir.

Sitokinler solubl mediatörlerin diğer bir grubunu oluştururlar. Bunlar hem immün sistem içinde ve hem de immün sistem ile vücudun diğer sistemleri arasında mesaj iletili olarak görev yaparlar. Mesaj iletili fonksiyonlarına ek olarak, bazı sitokinler defansta direk rol oynarlar. Örneğin, virüslerle enfekte hücrelerden salınan interferonlar çevredeki hücrelerde viral direncin oluşmasını sağlarlar.

Spesifik (akkiz) immün yanıtlar

Spesifik immün yanıtın elemanları antijen ile spesifik olarak reaksiyona girerler ve bu antijenlere sonraki karşılaşmalarında daha güçlü bir cevap oluştururlar (spesifite ve hafıza özelliği). Mikroorganizmalara karşı konağın spesifik immün

yanıt, antikor olarak tanımlanan immünglobulinler (Ig) ve T lenfositler aracılığı ile olur. Lenfosit gelişiminin erken safhalarında bir antijenin varlığına gerek yoktur, fakat bu hücreler olgun bir antijen reseptörü eksprese ettikten sonra yaşamları ve daha ileri değişimleri antijene bağımlıdır.

1. B hücreleri ve immünglobulinler (antikorlar):

Gelişiminin en erken evresindeki B lenfositleri B1 hücreleri olarak isimlendirilir ve B1 hücrelerinin çoğu CD5 eksprese ederler. Bunlar doğal antikorlar da denilen IgM antikorlarının kaynağıdır ve ancak bu antikorlar nisbeten düşük bir affiniteye sahiptir. B hücrelerinin çoğu gelişiminin ileri evrelerinde CD5 molekülünü kaybeder, bunlara B2 hücreleri denir. Antijenle karşılaşmadan önce, olgun B2 hücreleri yüzeylerinde IgM ve IgD antikorlarını birlikte eksprese ederler, fakat hafıza hücresi haline gelince antijen reseptörü olarak IgG, IgA veya IgE'nin kullanımı için değişime uğrarlar. B2 hücrelerinin antikor sekrete eden plazma hücrelerine değişiminin son safhası sekonder lenfoid dokular içinde görülür.

B hücreleri terminal diferansiasyon ile plazma hücrelerine döndüğü zaman, bu hücreler antikorların yüksek seviyelerini yapma ve sekrete etme yeteneğini kazanırlar. B hücreleri tarafından yapılan antikorlar, birbirine disülfid bağları ile bağlı 2 identik ağır ve 2 identik hafif zincir içerirler. Her bir zincirin N terminali antijen bağlayan bölgeyi ve C terminal kısmı ise bölgeyi oluşturur, burası antikor sınıf veya subsınıfın özelliklerini belirler. Ağır zincirlerin sabit bölgesinin aminoasit dizilimine göre Ig'ler 5 sınıfa (IgG,A,M,D,E), IgG 4 alt gruba ve IgA 2 alt gruba ayrılır. Bu sınıflar ve alt gruplar farklı fonksiyonlara sahiptir. Antikorların her bir tipi dolaşan bir molekül olarak veya stasyonel bir molekül olarak yapılabilir. Son tip B hücre membranında B hücre reseptörü olarak fonksiyon görür.

Bütün Ig'ler glikoproteindirler ve antikor sınıfına bağlı olarak %3-13 oranında karbonhidrat içerirler. Karbonhidrat antikorun yapısının devamında esansiyeldir. Bir antikor molekülü laboratuvar ortamında proteolitik olarak parçalanırsa 2 antijen bağlayıcı bölge (Fab) ve bir sabit bölgeye (Fc) ayrılır.

IgM, primer immün cevap esnasında yapılan ilk Ig'dir ve kompleman sistemini klasik yoldan aktive eder. IgG sekonder immün cevap esnasında yapılır, plasentadan geçen tek Ig'dir ve ekstrasellüler sıvılarda dominant olarak bulunur. IgG antikorları opsonin görevi yapar ve komplemanı klasik yoldan aktive eder. IgA monomerleri esas olarak ekstrasellüler sıvılarda bulunur. Polimerik IgA'nın bir tipi olan sekretuar IgA, tükürük ve anne sütü gibi birçok eksternal sekresyonlarda esas olarak bulunan Ig'dir. Sekretuar IgA molekülleri özellikle mukozal yüzeylerdeki mikrobial ajanlara karşı etkilidir. Mukozal yüzeyde, bakteriyel toksinleri nötralize eder veya bakteriyel patojenlerin veya bunların toksinlerinin epitelial hücrelere yapışmasını önler. IgD ve IgE vücut sıvılarında sadece düşük konsantrasyonlarda bulunur. IgD olgun B hücre yüzeyinde bulunur, IgE ise bazofil ve mast hücre üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve akut allerjik reaksiyonlarda etkilidirler. Antikorlar hem spesifik hem de non-spesifik immün yanıtların ortaya çıkmasında önemli rol oynarlar (Tablo 2).

2. T hücreleri ve hücresel immünite

T lenfosit kök hücreleri devamlı olarak kemik iliğinden timusa doğru göçer ve T hücreleri gelişimini timusta tamamlar. Pubertede timusta parsiyel bir dejenerasyon görülmesine rağmen, T hücreleri yaşam boyu timusta gelişmeye devam eder. Her bir bireydeki immatür T hücreleri kendine ait MHC

Tablo 2. Antikor aracılı konak defans mekanizmaları.

- Oponizasyon
- Sitolizis; kompleman aktivasyonu ile hücre lizisi
- Enzim inhibisyonu; Örn. Influenza virüsünün nöroaminidaz enzimi gibi birçok mikrobiyal enzimi inhibe ederler.
- Nötralizasyon; mikroorganizmaların mukoza yüzeyine yapışmasını bloke ederler.
- Toksin nötralizasyonu
- ADCC (antikor bağımlı hücrel sitotoksisite)

moleküllerini tanır, fakat bunlara karşı yanıt oluşturmaz. Bu olay timik eğitimle timusta pozitif ve negatif seçim sonrasında öğrenilir. Timik korteksteki kişinin kendi epitelyal hücreleri üzerindeki MHC molekülleri ile etkileşime girme kapasitesine sahip T hücreleri pozitif seçime uğrayarak apoptozis ile yok edilir. T hücrelerinin %95'den fazlası bu evrede seçilemez ve timusta ölür.

T hücre gelişiminde CD4 ve CD8 molekülleri ile birlikte T hücre reseptör kompleksinin bir parçasını oluşturan CD3 molekülleri özellikle önemlidir. CD4 MHC sınıf II moleküllerine bağlanırken, CD8 MHC sınıf I moleküllerine bağlanır. CD4+ T hücreleri genellikle yardımcı T hücreleri (Th) olarak görev yapar ve antijeni MHC sınıf II molekülleri ile birlikte tanır. CD8+ T hücreleri ise genellikle sitotoksiktir ve antijeni MHC sınıf I molekülleri ile birlikte tanır. Timusta T hücre gelişiminin erken dönemlerinde immatür T hücreleri CD4 ve CD8'i birlikte ekspres eder. Timusta maturasyon sırasında bu moleküllerin birinin ekspresyonu kaybolur ve sadece CD4 veya CD8 pozitif T hücreleri gelişir.

CD4+ Th hücreler sentezledikleri sitokinlere göre 2 alt gruba ayrılır; Th1 hücreleri sitotoksik T hücreleri ve makrofajları aktive ederek hücrel immüniteye yol açan sitokinleri salgılar (IL-2, IFN-gama gibi). Hücrel immünite özellikle virüs, mikobakteri ve mantar gibi intrasellüler enfeksiyon ajanlarına karşı korunmada önemlidir. Th2 hücreleri ise B hücreleri tarafından antikor yapımını artıran sitokinleri yapar (IL-4, IL-6, IL-10 gibi). Humoral immünite özellikle ekstrasellüler patojenlere karşı yanıtta önemlidir.

Viral olarak enfekte hücrelerin eliminasyonunu CD8+ sitotoksik T hücreleri sağlar. Enfekte hücreler intrasellüler viral proteinlerden oluşan peptidleri yüzeylerinde ekspres ederek sitotoksik T hücreleri için bir hedef olarak kendilerini işaretlerler. Bu viral peptidler sınıf I MHC moleküllerinin peptid bağlayıcı bölgelerine bağlanırlar. Sitotoksik T hücreleri bu viral peptid-MHC kompleksine bağlanır ve sonra enfekte hücreyi öldürür. Enfekte hücreleri direk olarak öldürmesinin yanı sıra, CD8+ T hücreleri TNF-alfa ve lenfotoksini içeren bir çok sitokinde salgırlar. CD8 T hücrelerin diğer bir ürünü olan IFN-gama komşu hücrelerin enfeksiyona direncini artırarak antiviral bir etki de gösterir

İmmün yanıtın yeri

Kan yoluyla gelen antijenlere immün yanıt genellikle dalakta başlar. Dokulardaki mikroorganizmalara yanıtlar ise lokal lenf nodlarında oluşur, fakat patojenlerin çoğu inhalasyon veya oral yolla alınır. Mukozal yüzeyler yoluyla vücuda giren antijenler MALT'daki hücreleri aktive eder. İntranazal ve inhale antijenlere yanıtlar tonsillerde ve adenoidlerde görülür.

Barsaktan giren antijenler M hücreleri denilen özelleşmiş epitel hücreleri tarafından alınır. Bu hücreler antijeni epitelden Peyer plaklarına geçirir, burası injeste antijenlere mukozal cevabın uyarıldığı ana bölgedir. Peyer plaklarında bir immün yanıt uyarıldıktan sonra, lenfositler kana geçer ve sekretuar IgA'nın büyük miktarlarda yapıldığı bölgeler olan lamina propria gibi mukozal efektör bölgelere giderler. Bu migratuar yol ortak bir mukozal immün sistemi oluşturur ve bir lokalizasyonda uyarılan yanıtlar vücudun diğer mukozal bölgelerinde de görülür.

İmmün yanıtın regülasyonu

Başarılı bir immün yanıt başlatıcı antijeni elimine eder ve bu stimulus ortadan kalktıktan sonra immün yanıt bazal seviyelerine tekrar döner. Antijenin kendisinin yok edilmesine ilaveten, immün sistem aktivitesini eski haline çevirmek için diğer birçok mekanizmaları da kullanır. IgG'nin kendisi sebep olan antijene cevabı kapatabilir, bu endokrin sistemde görülen negatif feedback mekanizmasının benzeri bir olaydır.

Sitokinlerde regülasyonda rol alır. Örneğin, Th1 hücreleri tarafından IFN-gamanın sekresyonu Th2 hücrelerini inhibe eder ve Th2 hücreleri tarafından IL-10 sekresyonu Th1 hücrelerini inhibe eder. T hücre subgrupları arasındaki bunun gibi düzenleyici ilişkilerin saptanması, çeşitli hastalıklar için yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yol açmıştır. Örneğin, Th2 hücreleri tarafından IL-4 sekresyonu IgE yapımını stimüle eder, bu nedenle sistemin Th1 hücre aracılı yanıtlara çevrilmesi atopik allerjilerin düzeltilmesini sağlayabilir. İmmü-noregülasyon hem endokrin ve hemde sinir sistemi ile immün sistemin etkileşimlerini de içerir.

Kaynaklar

1. Goldman AS. Host Responses to Infection. Pediatrics in Review 2000; 21 (10): 342-9.
2. Fleisher TA. Immune Function. Pediatrics in Review 1997; 18 (10): 351-6.
3. Mills J. Mechanisms of immunity to infection. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG (eds). Medical Immunology, ninth edition. Connecticut: Appleton and Lange, 1997: 678-83.
4. Esin S. Immunity to intracellular bacteria. Turk J Immunol 1999; 4 (Supl.1): 14-16.
5. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Engl J Med 2000; 343 (1): 37-49.
6. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. N Engl J Med 2000; 343 (2): 108-117.
7. Chinen J, Shearer WT. Basic and clinical immunology. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: S813-8.
8. Medzhitov R, Janeway, C. Innate Immunity. NEJM 2000; 343: 338-44.
9. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Lancet 2001; 357: 1777-89.
10. Fleisher TA, Bleasing JJH. Immune function. Pediat Clin North Am 2000; 47: 1197-1209.
11. Alam R. A brief review of the immune system. Primary Care; Clin Office Prac; 1998; 25: 727-38.
12. Chaplin DD. Overview of the immune response. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: S442-59.
13. DeWitt RC, Kusk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. Infec Dis Clin North Am 1999; 13: 465-81.
14. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. Nature Immunology 2004; 5: 981-986.
15. Chikanza IC, Grossman AB. Reciprocal interactions between the neuroendocrine and immune systems during inflammation. Rheum Dis Clin North Am 2000; 26 (4): 693-711.