

T Hücre Aracılı İmmünite

Hücre Aracılı Antijenlerle T
Lenfositlerin Etkinleşmesi

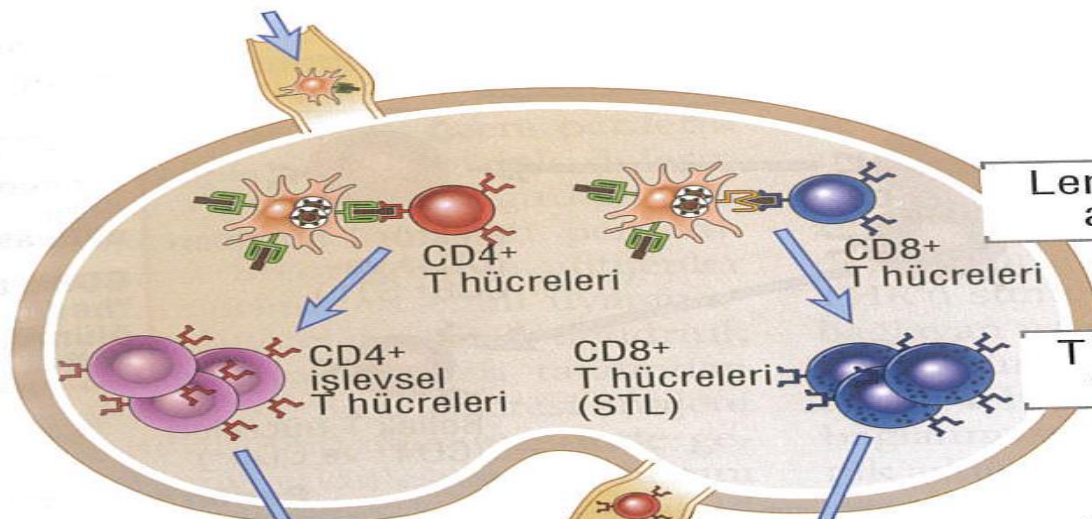
- T lenfositler farklı mikropların neden olduğu enfeksiyonlara karşı mücadelede birden fazla işlev yaparlar. T lenfositlerin esas rolü hücre içi mikropların neden olduğu enfeksiyonlara karşı korumayı sağlayan **hücre-aracılı immünite (CMI)**'dedir.
- Bu bölümde T lenfositlerin hücresel antijenler ve diğer uyarılarla enkinleşme yolu tartışılmakta ve aşağıdaki sorular irdelenmektedir.

- T lenfosit etkinleşmesi için hangi sinyallere gerek vardır ve bu sinyallere yanıt oluşturmak için hangi hücresel reseptörler kullanılmaktadır?
- Herhangi bir mikrop için özgül birkaç naif T hücresinin mikropları ortadan kaldırabilme yeteneğine sahip çok sayıdaki etkin T hücrelerine dönüşümü nasıl gerçekleşir.
- T lenfositlerin makrofajlar ve B lenfositleri gibi diğer hücreler ilişkisinde hangi moleküller üretilir?

- **T Hücre Yanıtlarının Evreleri**

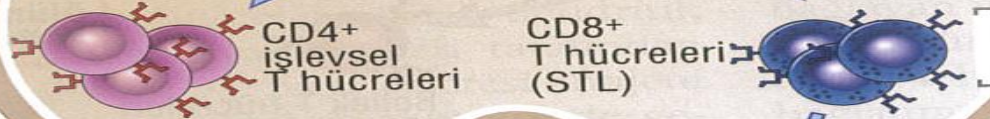
- Naif T lenfositleri çoğalmalarını ve işlevsel ve bellek hücrelerine farklılaşmalarını uyaran periferik lenfoid organlardaki antijenleri tanırırlar ve işlevsel hücreler periferik dokular veya lenfoid organlardaki aynı antijenlerle etkin olurlar.

- Naif lenfositler mikropları barındıran hücrelerin tanınmasında etkili antijen ve eş-uyarım reseptörlerini hücre yüzeyinde sergiler. Fakat naif lenfositler mikropların yok edilmesinde etkin değildir.
- Farklılaşan işlevsel hücreler lenfodi organlarda ve periferde bu özelliğini gösterme yeteneğindedir.

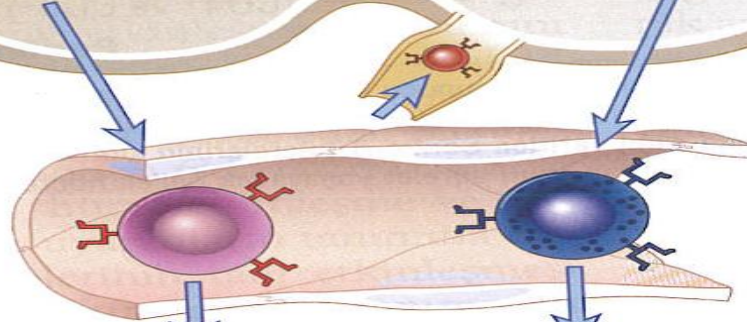


Yanıtın
tetiklenmesi

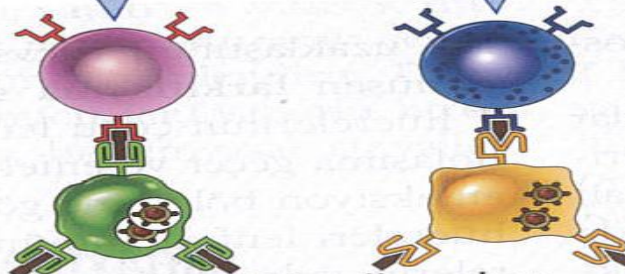
Lenfoid organlarda
antijen tanıma



T hücre çoğalması
ve farklılaşması



Farklılaşmış işlevsel
T hücreleri
dolaşıma girer



Enfeksiyon bölgesine
işlevsel T hücreleri
ve diğer lökositlerin
göçü



Periferik dokularda
işlevsel T hücreleri
antijenle karşılaşır

Sitokinler

Hücre içi mikropları
içeren hücreler

İşlevsel T hücrelerinin
etkinleşmesi

T hücre efektör
fonksiyonları

Lökosit aktivasyonu
(enflamasyon); fagositoz ve
mikropların öldürülmesi

Enfekte hücrelerin
STL ile öldürülmesi

- **Hücre aracılı mikrobial antijenlere naif T lenfositlerin yanıtları, antijen spesifik T hücrelerinin sayısındaki artış işlevsel ve bellek hücrelerine dönüşümü ile sonuçlanan bir seri basamaklar dizisini içerir.**
- En erken yanıtlardan biri CMI'deki birden fazla işlevi olan sitokinlerin salgılanmasıdır. Bazı sitokinler antijene özgül lenfositlerin sayısında gizli bir artışla sonuçlanan, antijen ile etkileşen T hücrelerinin çoğalmasını uyarırlar bu süreç klonal gelişme olarak adlandırılır. Etkinleşen hücreler işlevsel T hücreye doğru farklılaşmaya gider.

- Antijene yanıt olarak çoğalan diğer t hücreleri uzun ömürlü, işlevsel olarak etkin değildirler. Aynı mikropla tekrar karşılaştığında hızlıca yanıt verebilen aylar veya yıllarca dolaşımda kalan bellek T hücrelerine dönüşür. T hücreleri enfeksiyona neden olan etkeni ortadan kaldırdığında T hücre genişlemesi kaybolur ve farklılaşmasını sağlayan uyarıda kaybolur. Sonuç olarak çok fazla genişlemiş antijene özgül lenfosit klonu ölür böylece sistem bazal dinlenme safhasına geri döner.

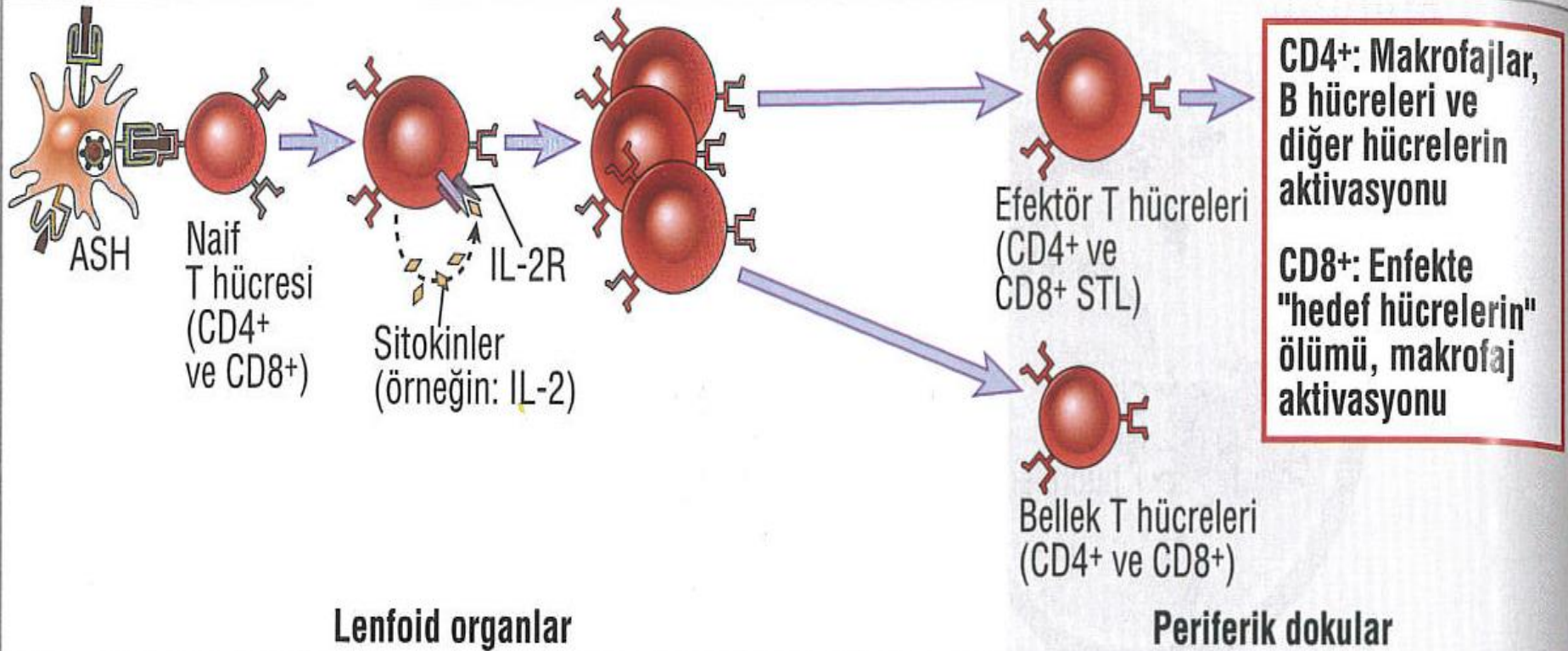
Antijen
tanıma

Etkinleşme

Klonal
genişleme

Farklılaşma

Etkinleşen
işlevler



- T hücresi antijeni tanıdığı zaman denritik hücreler üzerinde geçici olarak tutunur ve etkileşme programını başlatır. Etkinleşmeyi takiben hücreler lenfoid organlardan ayrılabilir ve antijenin kaynağı olan ana iltihaplı dokuya öncelikli olarak göç ederler.

- T hücrelerinin tam etkinleşmesi için üç tip uyaran çok kritiktir. Antijeni tanıma bu süreci başlatır, eş uyaran yanıtı en yüksek düzeye çıkarır ve sitokinler yanıtı arttırarak çeşitli özelleşmiş yollar boyunca yönlendirir.

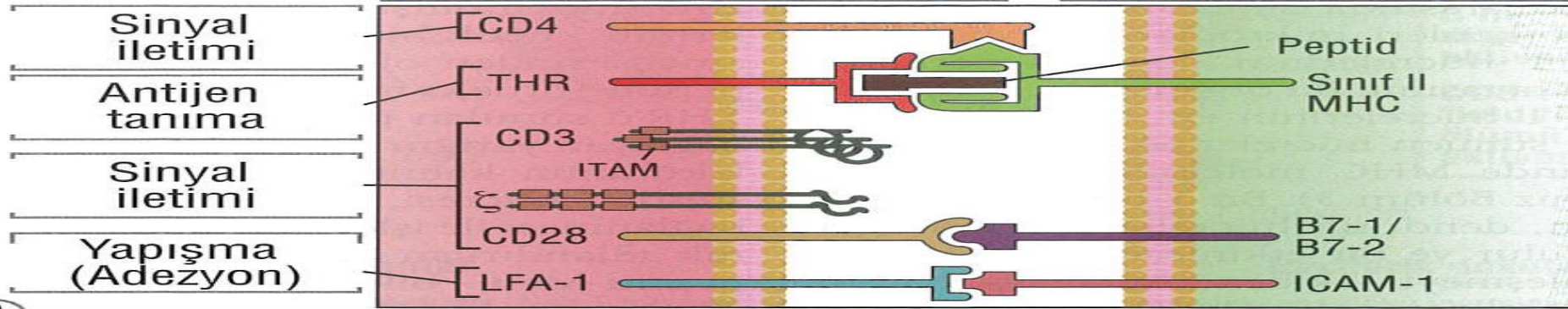
- **Antijen Tanıma ve Eş Uyarım**

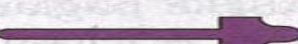
- T hücre yanıtlarının başlanması için T hücrelerinde ASH'deki ligandları tanıyan birden fazla reseptöre gereksinim vardır. THR, MHC-ilişkili peptid antijenlerini, CD4 veya CD8 eş reseptörleri ise MHC moleküllerini tanır, adezyon molekülleri T hücrelerinin ASH bağlanmasını arttırır ve eş-uyaran reseptörler ASH tarafından sağlanan ikinci sinyalleri tanır.

(A)

CD4+ T lenfosit
sinyal molekülleri
ve reseptörleri

Yüzeylerinde
sınıf II MHC sergileyen
ASH bağcıkları

**(B)**

T lenfosit yüzey molekülleri	İşlev	Bağcık (Ligand)	
		İsim	Yüzeyinde Sergilenen
CD3 	TH1 kompleksi ile sinyal iletimi	Yok	
ζ 	TH1 kompleksi ile sinyal iletimi	Yok	
CD4 	Sinyal iletimi	Sınıf II MHC 	Antijen sunan hücreler
CD8 	Sinyal iletimi	Sınıf I MHC 	Tüm çekirdekli hücreler
CD28 	Sinyal iletimi (eş-uyarım)	B7-1/B7-2 	Antijen sunan hücreler
CTLA-4 	Negatif düzenleme	B7-1/B7-2 	Antijen sunan hücreler
LFA-1 	Adezyon, sinyal iletimi	ICAM-1 	Antijen sunan hücreler, endotel
VLA-4 	Adezyon, sinyal iletimi	VCAM-1 	Endotel

- **MHC-ilişki Peptidlerin tanınması**
- Antijen için T hücre reseptörü (THR) CD4 veya CD8 eş reseptörleri ile birlikte, ASH'deki MHC molekülleri ve peptid antijen bileşimini birlikte tanır ve bu tanıma T hücre etkinleşmesi için birinci veya başlatan sinyali oluşturur. T hücre yanıtını başlatabilmek THR ve eş reseptörlerin eş zamanlı olarak kenetlenmeleri gereklidir ve T hücre muhtemelen birden fazla THR tetiklenmelidir. Bir kere bu koşullar sağlandığında T hücreleri etkinleşme programına başlarlar.

- **T hücre etkileşmesine neden olan biyokimyasal sinyaller, THR kompleksinin bir parçası olan THR'e bağlı bir dizi proteinler ve CD4 veya CD8 eşreseptörleri tarafından tetiklenir.**
- Lenfositlerde antijen tanıma ve bunu takip eden sinyal iletimi farklı dizi moleküller tarafından gerçekleştirilir. THR $\alpha\beta$ heterodimeri antijenleri tanır fakat biokimyasal sinyalleri hücre içine iletemez.

- THR; non-kovalan olarak üç CD3 proteini ve ζ zinciri adı verilen bir proteinden oluşan transmembran sinyal molekül bileşimi ile ilişkilidir. T hücre klonları arasında değişik antijenleri tanımaları içi farklı α ve β THR ları olmasına rağmen THR'lerin sinyal iletim fonksiyonları tüm klonlarda aynıdır ve bu neden CD3 ve ζ proteinleri farklı T hücreleri arasından değişmez (invariant bölge)

ASH

Sınıf II MHC

Antijen tanıma

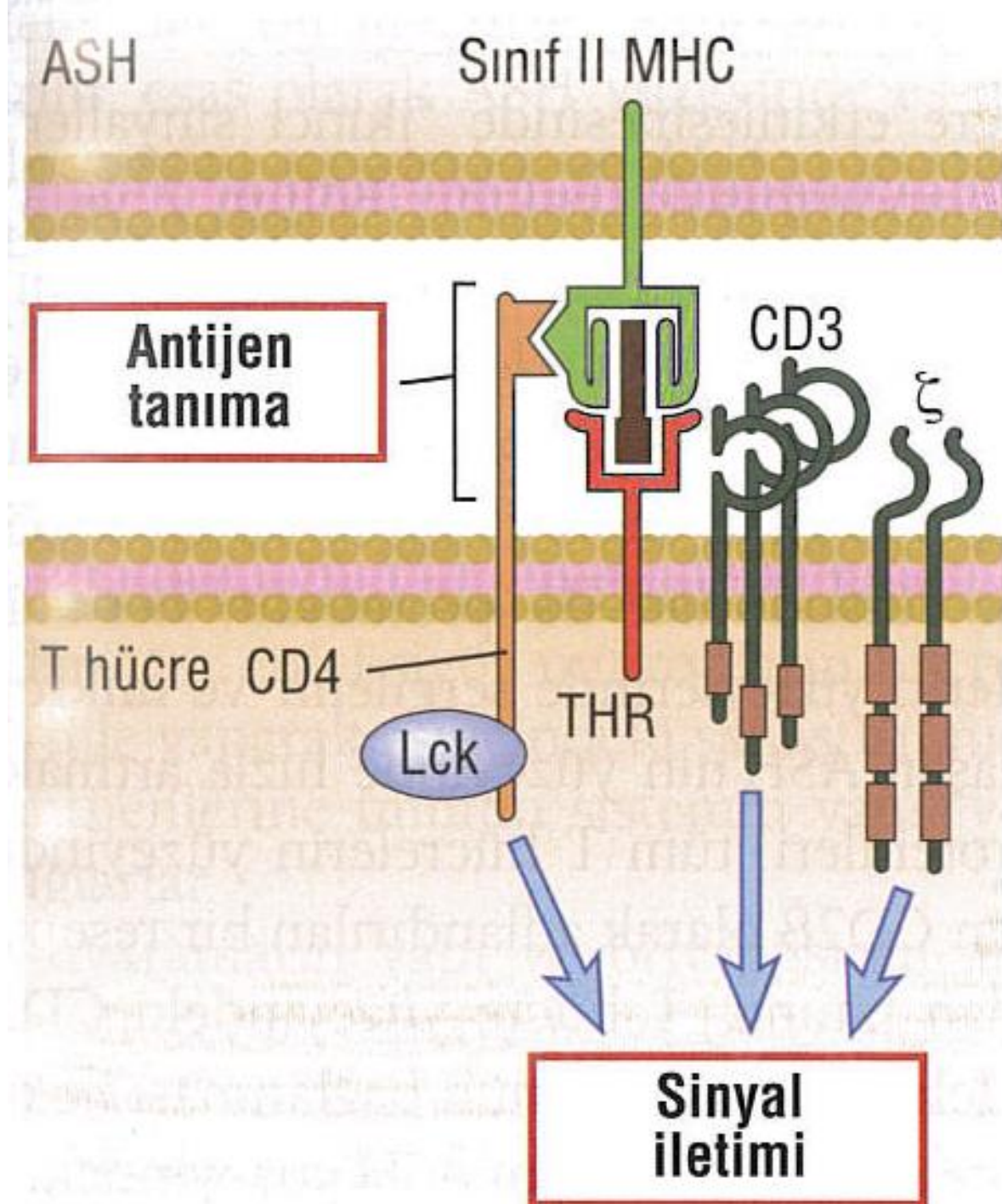
CD3

T hücre CD4

Lck

THR

Sinyal
iletimi



- **T hücre yanıtlarında Adezyon Moleküllerinin Rolü**
- T hücrelerindeki yapışma (adezyon) molekülleri ASH'deki bağcıkları tanır ve T hücrelerinin ASH'e bağlanmasını sabitler.
- Bir yanıtın tetiklenmesi için T hücresi ve ASH arasındaki bağlantıyı gerekli sinyal iletim eşiğine ulaştıran yeterli uzunlukta zaman diliminde kalması gerekmektedir. Bu bağlantının kalıcı olması ASHlerin yüzeyinde sergilenen bağcıklara T hücrelerinin yüzeyinde bulunan yapışma (adezyon) moleküllerinin bağlanması ile gerçekleşir.

- Bu adezyon moleküllerinin en önemlisi integrinler olarak adlandırılan heterodimerik (iki-zincir)protein ailesinin üyesidir. Ash'e bağlanmasında rol oynayan ana T hücre integrini lökosit fonksiyon ilişkili antijen -1 (LFA-1) 'in ASH'deki bağcığında hücrelerarası adezyon molekülü -1 (ICAM-1) olarak adlandırılır.

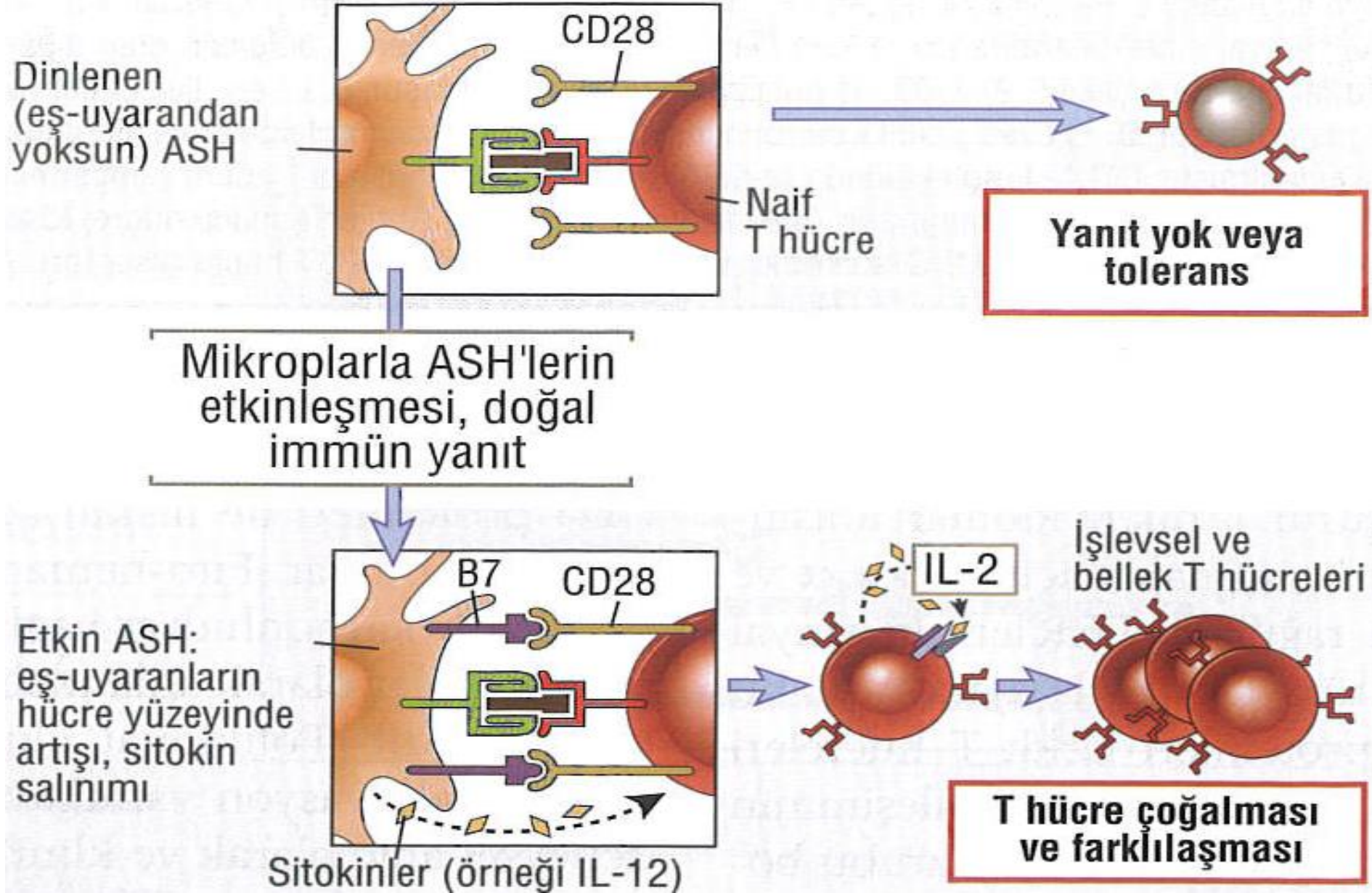
- Daha önce antijeni tanımamış naif T hücrelerinde LFA-1 düşük affinitelidir. T hücrelerinin antijeni tanınması bu hücrelerde LFA-1 affinitesi artar. Bu nedenle, T hücreleri antije ile birkez karşılaşınca, pozitif geri bildirim (feedback) sağlayarak bu antijeni sunan ASH'e bağlama gücünü arttırır. Böylece integrin aracılı adezyon mikrobial antijenleri sunan ASH'lere T hücrelerinin bağlanma yetisinde de önemlidir. İntegrinler işlevsel T hücreleri ve diğer lökositlerin dolaşımdan enfeksiyon alanına göçünde de önemli rol oynar.

- **T hücre Etkinleşmesinde Eş-uyarımın rolü**
- T hücrelerinin tam etkinleşmesi ASH'deki antijene ek olarak eş-uyaranların tanınmasına bağlıdır. Eş uyaran adı bu moleküllerin antijen uyararı ile eş zamanlı olarak T hücrelerini uyarması nedeniyle kullanılmaktadır. T hücreleri için en iyi tanımlanmış eş uyaranlar B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) olarak adlandırılan iki proteindir, her ikisinde ASH'lerin yüzeylerinde sergilenir ve mikroplarla karşılaşan ASH'nin yüzeyinde hızlıca artmaktadır.

- B7 proteinleri tim T hücrelerinin yüzeyindeki CD28 olarak adlandırılan bir reseptör tarafından tanınır.
- CD28 aracılı sinyal iletimi naif T hücre yanıtları için gereklidir ve CD28-B7 bağlantısının yokluğunda THR'ü tarafından antijen tanınması T hücre etkinleşmesi için yeterli değildir.

Antijen tanıma

T hücre yanıtı



- Ayrıca T hücrelerinde bulunan CD40 ligand ve ASH üzerinde bulunan CD40 molekülü doğrudan T hücre etkinleşmesini arttırmazlar. Bunun yerine ASH nin daha fazla B7 eş-uyaran sergilemesini ve T hücre farklılaşmasını arttıran sitokin sekresyonunu sağlar. Böylece CD40 kompleksi T hücre etkinleşmesini kolaylaştırır.

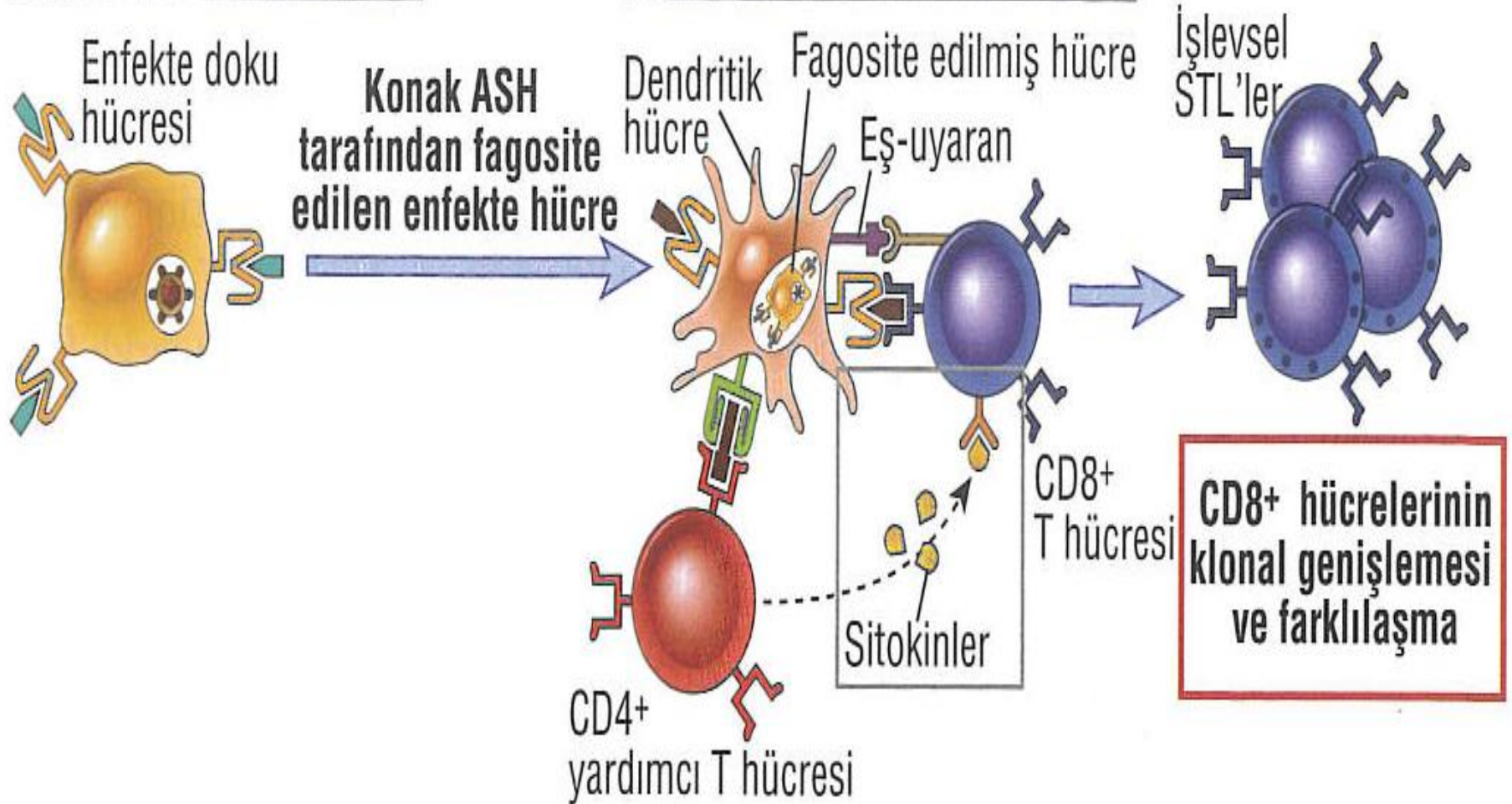
- CD28 e benzer proteinler immün yanıtlarının sınırlandırılması için kritik önem taşır. Çünkü CD28 ailesinin farklı üyeleri T hücrelerinin etkinleşmesi ve baskılanmasında görev alır.

- **CD8+ T hücrelerinin Etkinleşmesi için Uyaran**
- CD8+ T hücrelerinin etkinleşmesi sınıf I MHC-ilişkili peptidlerin tanınması ile uyarılır ve/veya yardımcı T hücrelerinden eş-uyarıma gereksinim duyar. CD8+ T hücre etkinleşmesinin başlaması için sıklıkla denritik hücreler tarafından çarpaz sunulan bir hücrenin (örnek virus enfekte hücreler) sitoplazmik antijenine gerek vardır. CD8+ T hücrelerinin diğer bir özelliği tamamen etkin sitotoksik T lenfositlerine (STL) ve bellek hücrelerine farklılaşması için aynı zamanda CD4+ T yardımcı hücrelerin etkinleşmesi gerekir.

- Virüsle enfekte hücreler dedntritik hücreler tarafından yutulduğunda ASH sitozoldeki antijenleri sınıf I MHC molekülleri ile vezikullerdeki antijeni sınıf II MHC molekülleri ile sunabilir. Böylece viran antijenler iin özgül olan CD8+ T hücreleri hemde CD4+ T hücreleri biribirini aktive eder.

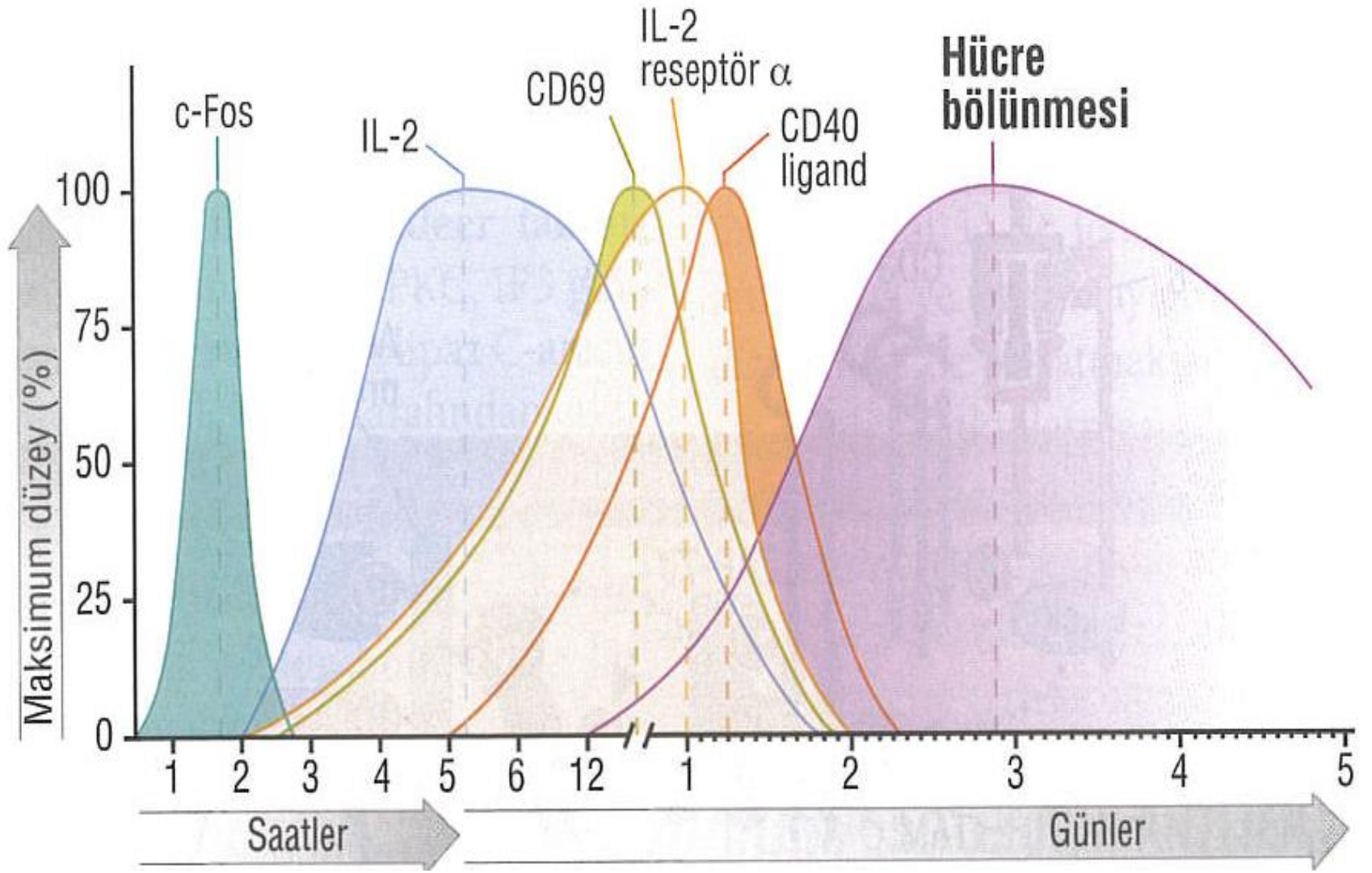
Mikrop ile enfekte
dendritik hücre
veya doku hücresi

CD8+ ve CD4+ T hücreleri
ASH tarafından sunulan
antijeni tanırırlar



- **T Hücre Etkinleşmesinde Biyokimyasal Yollar**

- Antijen ve eş-uyaranların tanınmasında, T hücreleri hücrenin çoğalması, farklılaşması ve işlevsel olabilmelerini sağlayan proteinleri yüzeylerinde sergilerler.
- Antijenle karşılaşmamış naif T hücrelerinde protein yapımı düşük düzeydedir. Antijen tanınmasını takiben birkaç dakika içinde etkinleşen T hücrelerinde yeni gen transkripsiyonu ve protein yapımı görülür. Bu yeni sergilenen proteinler T hücrelerinin birçok yanıtına aracılık ederler.



- T hücre yanıtları ile antijen tanınmasındaki bağlantıda etkili biyokimyasal yollar enzimlerin etkinleşmesi, adaptör proteinlerin birikimi ve etki transkripsiyon faktörlerinin üretimini içerir.
- Bu yollar THR bileşimi ve uygun eş-reseptörlerin bir araya gelerek ASH yüzeyindeki MHC-peptid bağlantısı olduğu zaman başlar.

- Ayrıca hücre-hücre temasının olduğu noktada örneğin THR kompleksi, CD4/CD8 eş-reseptörler ve CD28 in merkezde birleşmesi ve integrinlerin periferik halkayı oluşturmak üzere hareket etmesi gibi hem ASH hemde T hücre membranında diğer proteinlerin düzenli bir sırayla yeniden dağılımı söz konusudur.

- ASH ve T hücre arasındaki bu temas bölgesi tekrar düzenlenen membran proteinlerini de içerir ve immünolojik sinaps olarak adlandırılır.
- Bazı işlevsel moleküller ASH ı hedef alarak bu bölge boyunca salgılanır.
- Sinyal iletimin moleküllerini baskılayan ve ya parçalayan enzimlerde bu bölgede yer alırlar, böylece lenfosit etkileşmesinin sonlandırılmasında yer alırlar.

ASH

CD4/
CD8

CD3

 ξ

T hücre

Adaptör
proteinlerTHR-aracılı
sinyallerin
başlanması

Lck

ZAP-70

ITAM

PLC γ 1

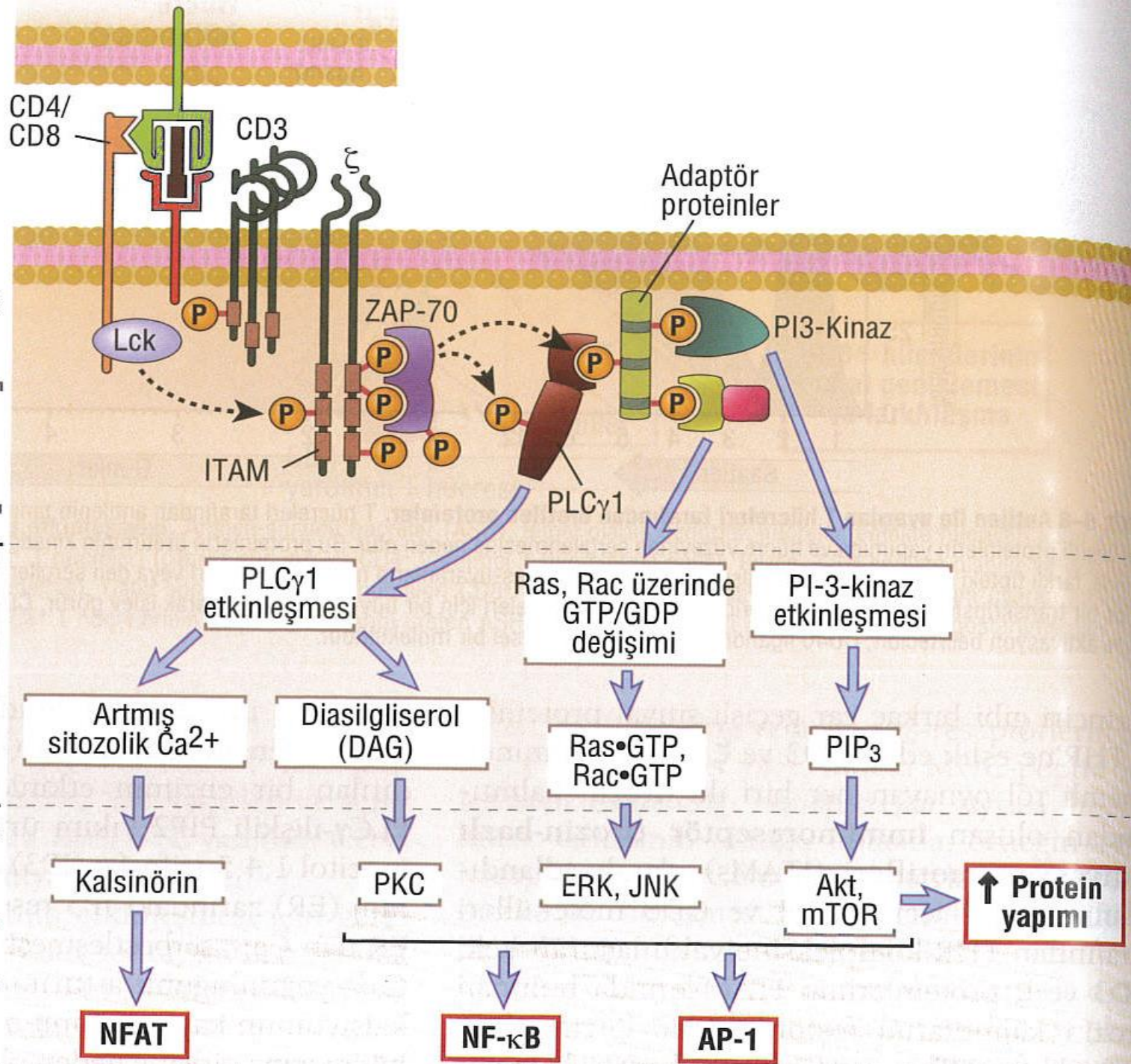
PI3-Kinaz

Biyokimyasal
ara ürünlerPLC γ 1
etkinleşmesiRas, Rac üzerinde
GTP/GDP
değişimiPI-3-kinaz
etkinleşmesiArtmış
sitozolik Ca^{2+} Diasilgliserol
(DAG)Ras•GTP,
Rac•GTPPIP₃Aktif
enzimler

Kalsinörin

PKC

ERK, JNK

Akt,
mTOR**↑ Protein
yapımı**Transkripsiyon
faktörleri**NFAT****NF- κ B****AP-1**

- <https://www.youtube.com/watch?v=ry8X5TQMZ1w&t=29s>

– <https://www.youtube.com/watch?v=iVMIZy-Y3f8>

- **Sitokin Salgılanması ve Sitokinlerin Reseptörlerinin Hücre Yüzeyinde Sergilenmesi**
- Antijen ve eş-uyaranlara yanıt olarak T lenfositleri özellikle CD4+ T hücreleri hızlıca farklı etkilere sahip birkaç farklı sitokin salgırlarlar.
- Sitokinler immünite ve enflamasyona aracılık edip yöneten geniş bir protein grubudur.

- Farklı sitokinler ayrıcalıklı etkinliğe sahip olmaları ve immün yanıtlarda farklı roller üstlenmelerine karşılık bu proteinler bazı önemli özellikleri paylaşırlar.

A

T hücre sitokinlerinin genel özellikleri

Özellik	Önemi
Antijene yanıtta geçici olarak üretilir	Gerekli olduğu zaman sitokin sağlar
Genellikle sitokini üreten aynı hücreye (otokrin) veya yakınındaki hücreye (parakrin) etki gösterir	Sitokinlerin sistemik etkileri genellikle ciddi enfeksiyonları veya otoimmüniteyi yansıtır
Pleotropizm: her sitokinin birçok biyolojik etkisi mevcuttur	Failiyetlerin çeşitliliğini sağlarlar fakat istenmeyen etkiler görülebileceği için sitokinlerin klinik kullanımı sınırlıdır
Çoklu etki (redundancy): birçok sitokin aynı veya benzer biyolojik etkileri paylaşır	Herhangi bir sitokinin engellenmesi beklenen etkinin oluşumunu engellemeyebilir

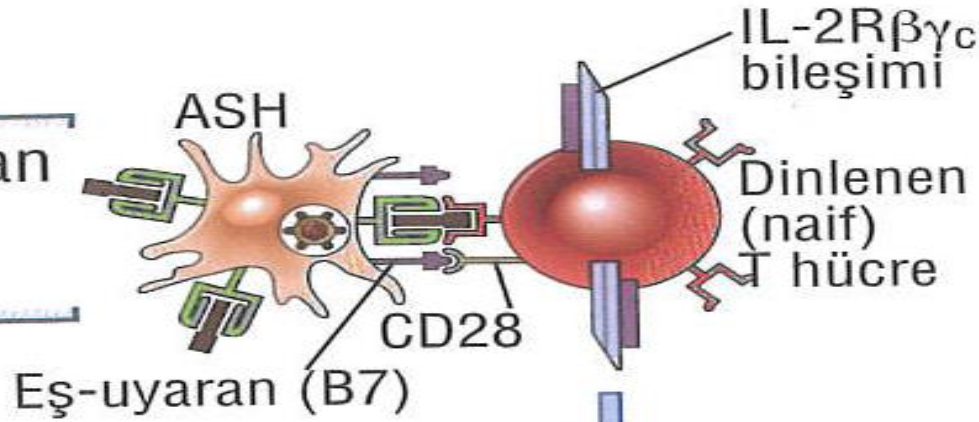
B

Seçilmiş T hücre sitokinlerinin biyolojik etkileri

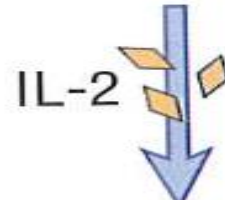
Sitokin	Temel rolü	Hücrel kaynaklar
İnterlökin-2 (IL-2)	İşlevsel ve düzenleyici T hücrelerinin yaşamı sürdürmesi, çoğalması ve farklılaşması	CD4 ⁺ ve CD8 ⁺ T hücreleri
IL-4	B hücrelerinde IgE'ye dönüşüm	CD4 ⁺ T hücreleri, mast hücreleri
IL-5	Eozinofillerin etkinleşmesi	CD4 ⁺ T hücreleri, mast hücreleri
İnterferon- γ (IFN- γ)	Makrofajların etkinleşmesi	CD4 ⁺ ve CD8 ⁺ T hücreleri, doğal öldürücü hücreler
IL-17	Akut enflamasyonun uyarılması	CD4 ⁺ T hücreler; Diğer hücreler
TGF- β	T hücre etkinleşmesinin baskılanması; düzenleyici (regulatory) T hücrelerinin farklılaşması	CD4 ⁺ T hücreleri; birçok diğer hücre tipi

- Etkinleşmeyi takiben 1-2 saat içinde CD+4 T hücrelerinden salgılanan ilk sitokin interlökin-2 dir. T hücre tarafından üretilen IL-2 T hücrelerine bağlanıp etkisini gösterir. Otokrin sitokin bir örneğidir. IL-2 nin başlıca rolü antijene özgül T hücre sayısında artışla sonuçlanan T hücrelerinin yaşamını sürdürmesi ve çoğalmasını uyarmaktır. IL-2 esas olarak T hücre büyüme faktör olarak da adlandırılır.

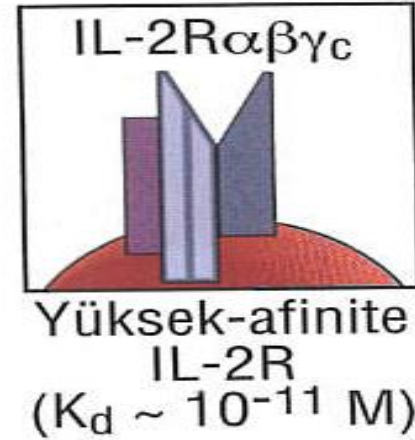
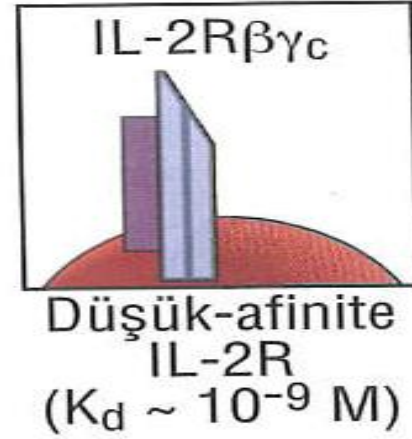
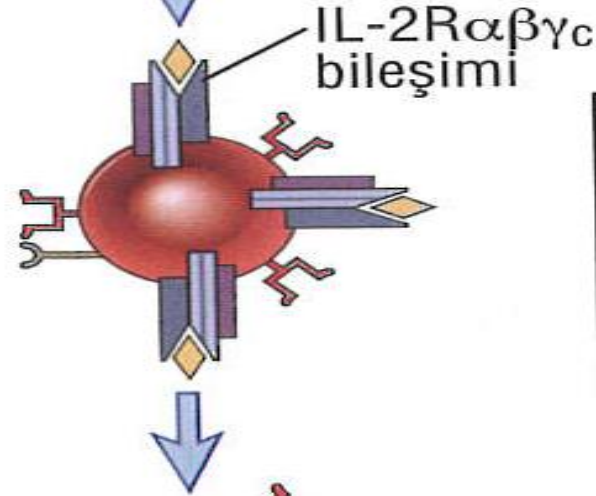
Antijen + eş uyaran
ile T hücre
etkinleşmesi



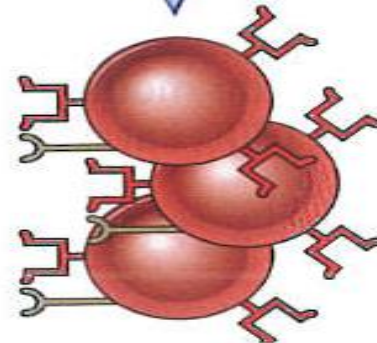
IL-2 salınımı



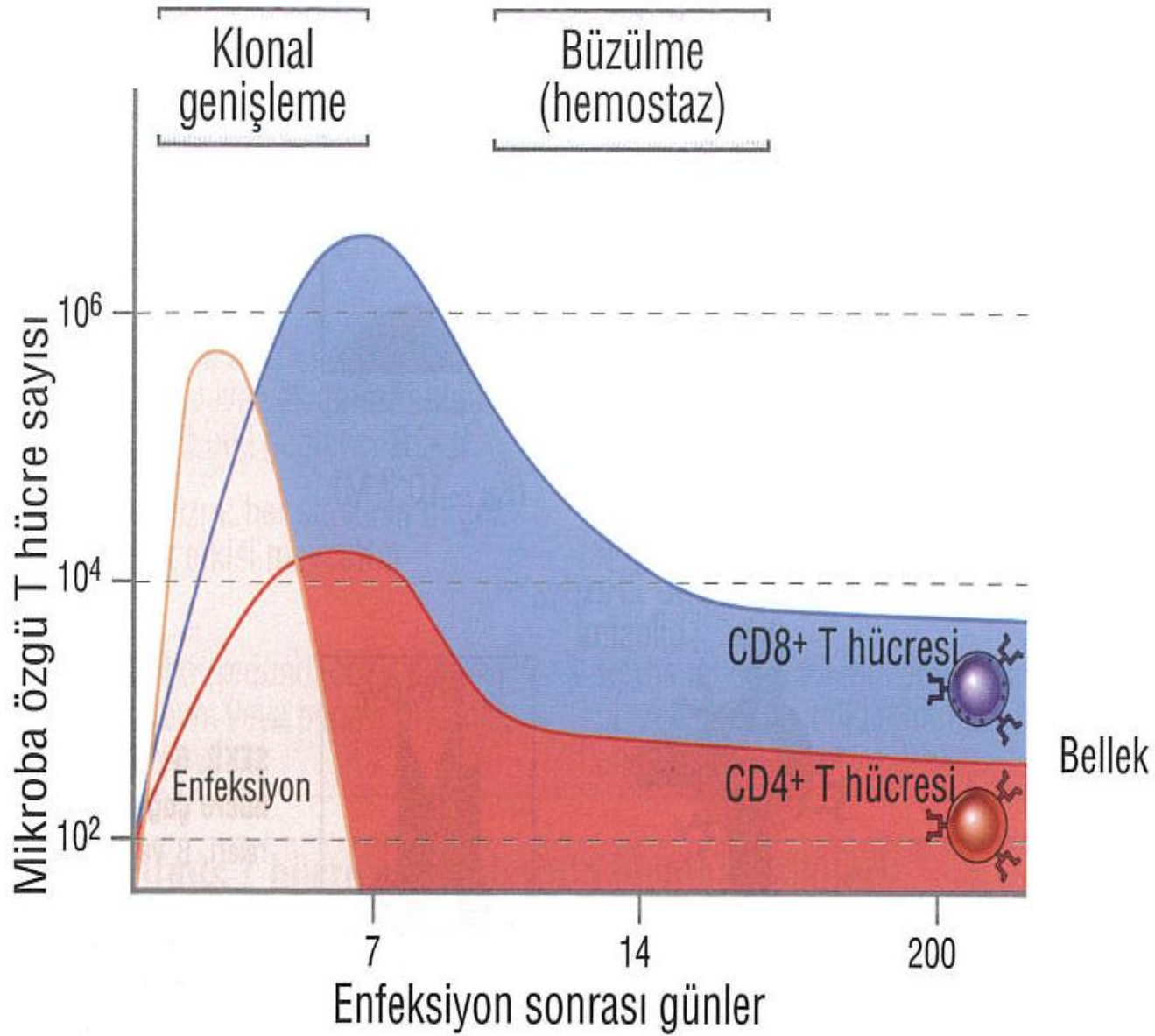
IL-2R α zincir
sergilenmesi:
yüksek afiniteli
IL-2R $\alpha\beta\gamma$
bileşimi
oluşumu



IL-2 ile tetiklenen
T hücre
çoğalması



- **Klonal Genişleme**
- Antijen ve eş uyararla etkinleşen T lenfositleri 1 veya 2 gün içinde çoğalmaya başlarlar ve bu da antijene özgül büyük bir lenfosit havuzunun oluşumunu başlatır.



ŞEKİL 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 büzülmesi gösterilmiştir. Sayılar inbred farede, insanda model mikroplar ve diğer antijenlerle yapılan çalışmalar temel alınarak oluşturulmuş ortalama değerlerdir, insanlarda lenfositlerin sayısı 1000 kat daha fazladır.

- **Naif T hücrelerin işlevsel gruplara farklılaşması**
- Antijenik uyarı ile çoğalan T hücreleri enfeksiyonları yok etmek üzere işlevsel hücrelere farklılaşmaya başlar. Bu farklılaşma işlevi gen ekspresyonunda, örneğin CD4+ hücrelerinde sitokinler kodlayan genlerin aktivasyonunda CD8+ da ise sitotoksik proteinlerde değişiklikler sonucu oluşur.

- Bu işlemler klonal gelişme ile başlar ve mikroplarla karşılaştıktan 3-4 gün sonra farklılaşmış işlevsel hücreler gelişir.
- Daha önce anlatıldığı gibi hücrelerin çoğu periferik lenfoid organlardan ayrılır ve enfeksiyon bölgesine göç eder. Burada işlevsel hücreler kendilerini uyaran mikrobial antijenle tekrar karşılaşır.

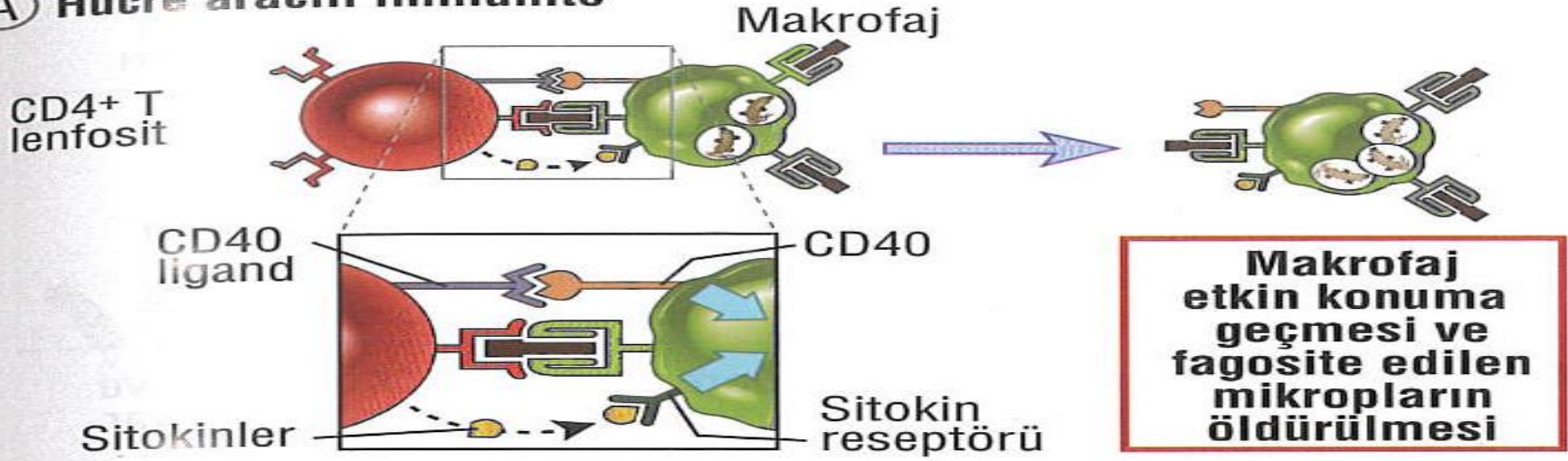
- **Yardımcı CD4+ de işlevsel hücreler çeşitli yüzey molekülleri ve sitokinler salgılayarak fagositlerin ve B lenfositlerin etkinleşmesinde görev yapar.**
- CD4+ T hücrelerinin işlevsel fonksiyonunda rol oynayan önemli hücre proteini CD40 ligand dır.
- CD40L geni, CD4+ T hücrelerinde antijeni tanıma ve eş uyarımdan sonra transkripsiyonel olarak aktifleşir ve bunun sonucunda CD40 ligandı yardımcı T hücrelerin yüzeyinde sergilenir.

- CD40L, makrofajlar, B lenfositler ve dendritik hücrelerin yüzeylerinde sergilenen CD40 reseptörüne bağlanır. CD40 ın bağlanması bu hücreleri etkin kılar, bu nedenle CD40L makrofajların ve B lenfositlerin yardımcı T hücreleri ile aktivasyonunda önemli rol oynar.

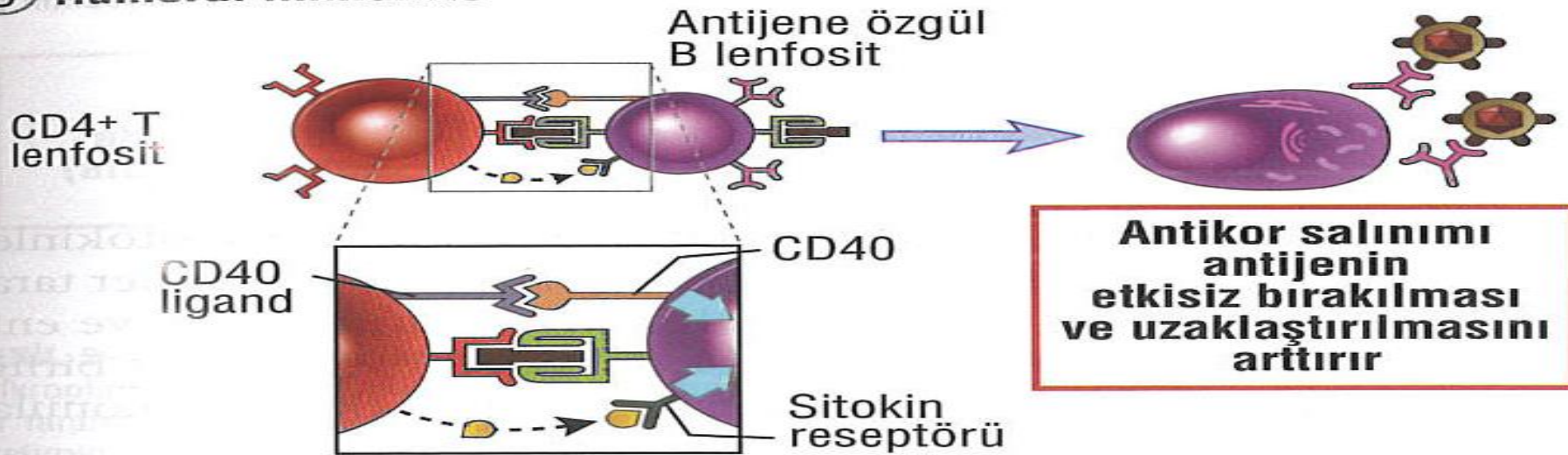
CD4+ T hücreleri,
makrofajları ve B
lenfositleri etkin
kılar

Etkinleşen
makrofajların
ve B lenfositlerinin
işlevleri

① **Hücre aracılı immünite**



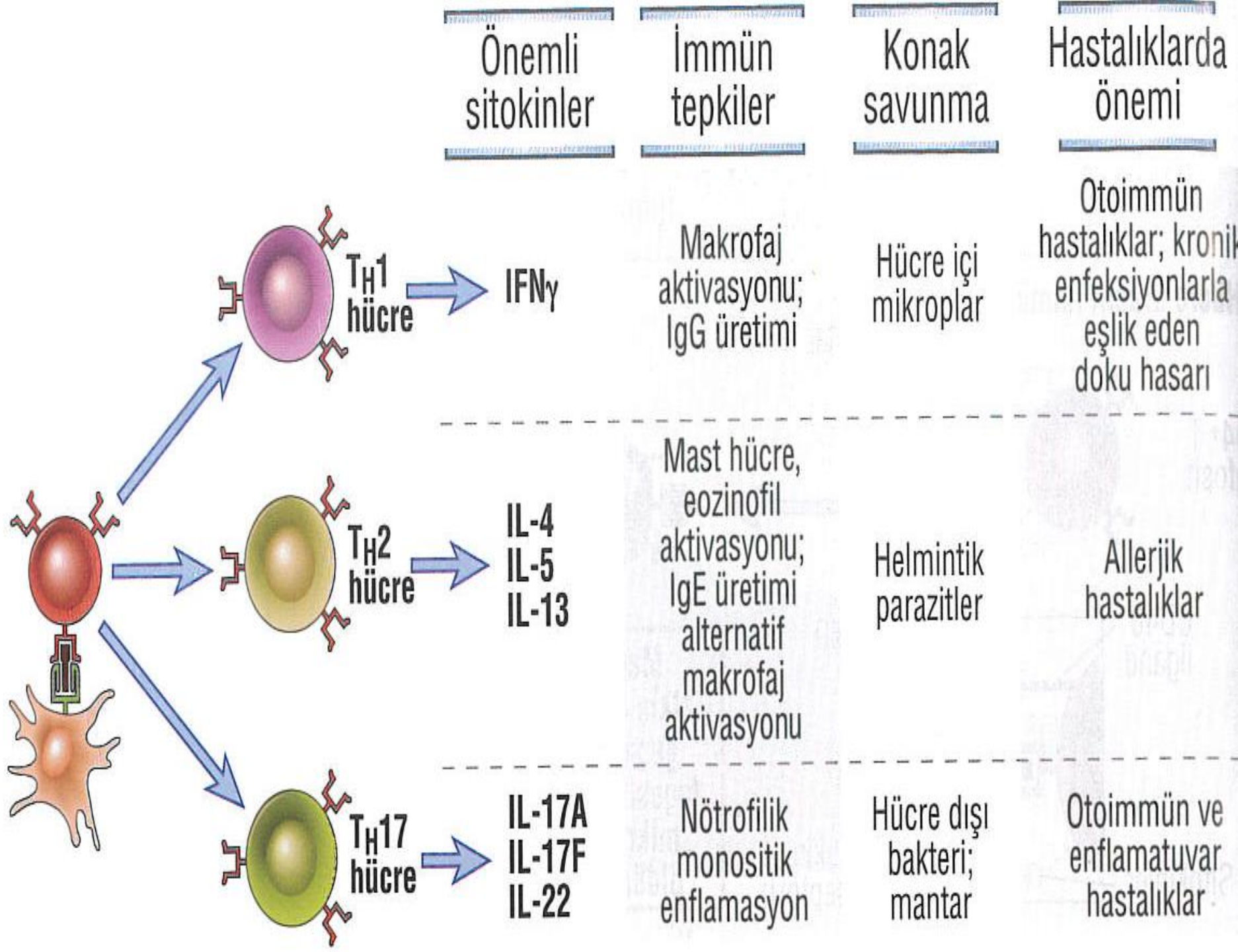
② **Hümmoral immünite**



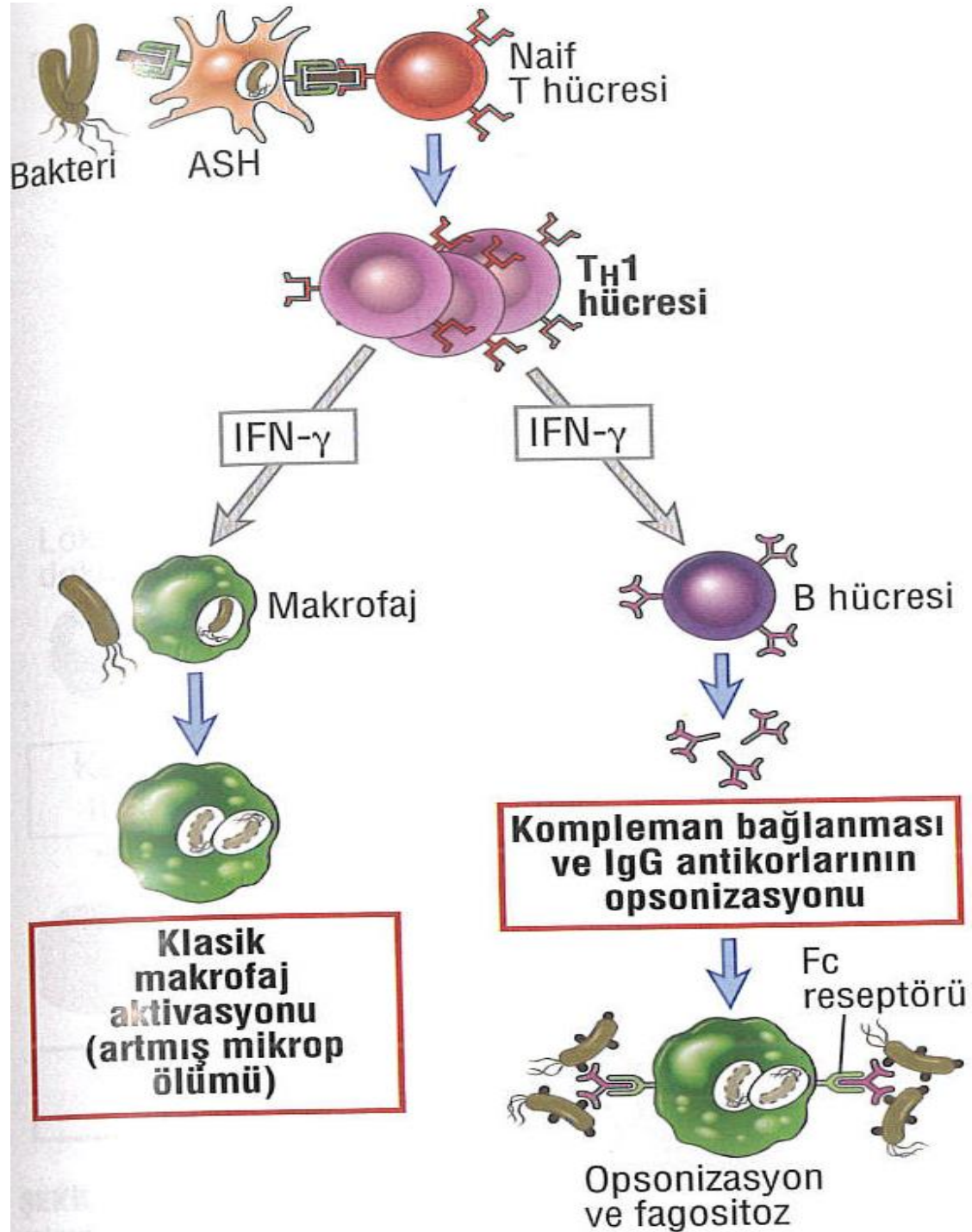
- **Sitokin profillerine göre CD4+ yardımcı T hücre alt grupları**
- T hücreleri ürettiği sitokinlere göre ayırt edilebilen işlevsel olarak farklı CD4+ hücre alt grupları vardır.
- Örneğin; mikobakteri gibi hücre içi mikroplar fagositler tarafından parçalanır, fakat hücre içi öldürmeye dirençlidir. Bu tür mikroplara karşı gelişen edinsel immün yanıt hücre içine alınan mikropların öldürülmesi için fagositleri etkin kılar

- Bunun aksine helmintik parazitler fagositoz için çok büyüktürler ve helmintlere karşı immün yanıtta IgE antikor üretimi ve eozinofillerin aktivasyonu baskındır. IgE antikoru helminte bağlanır ve eozinofil helminti yok eder.
- Her iki tip immün yanıt CD4+ yardımcı hücrelerine bağımlıdır.

- CD4+ hücreleri farklı bir seri sitokinleri üreten ve farklı işlevler yapan en az üç etkin hücre alt gruplarına dönüşebilir.
- Bu alt gruplar TH1 hücreleri TH2 ve TH 17 hücreleridir.



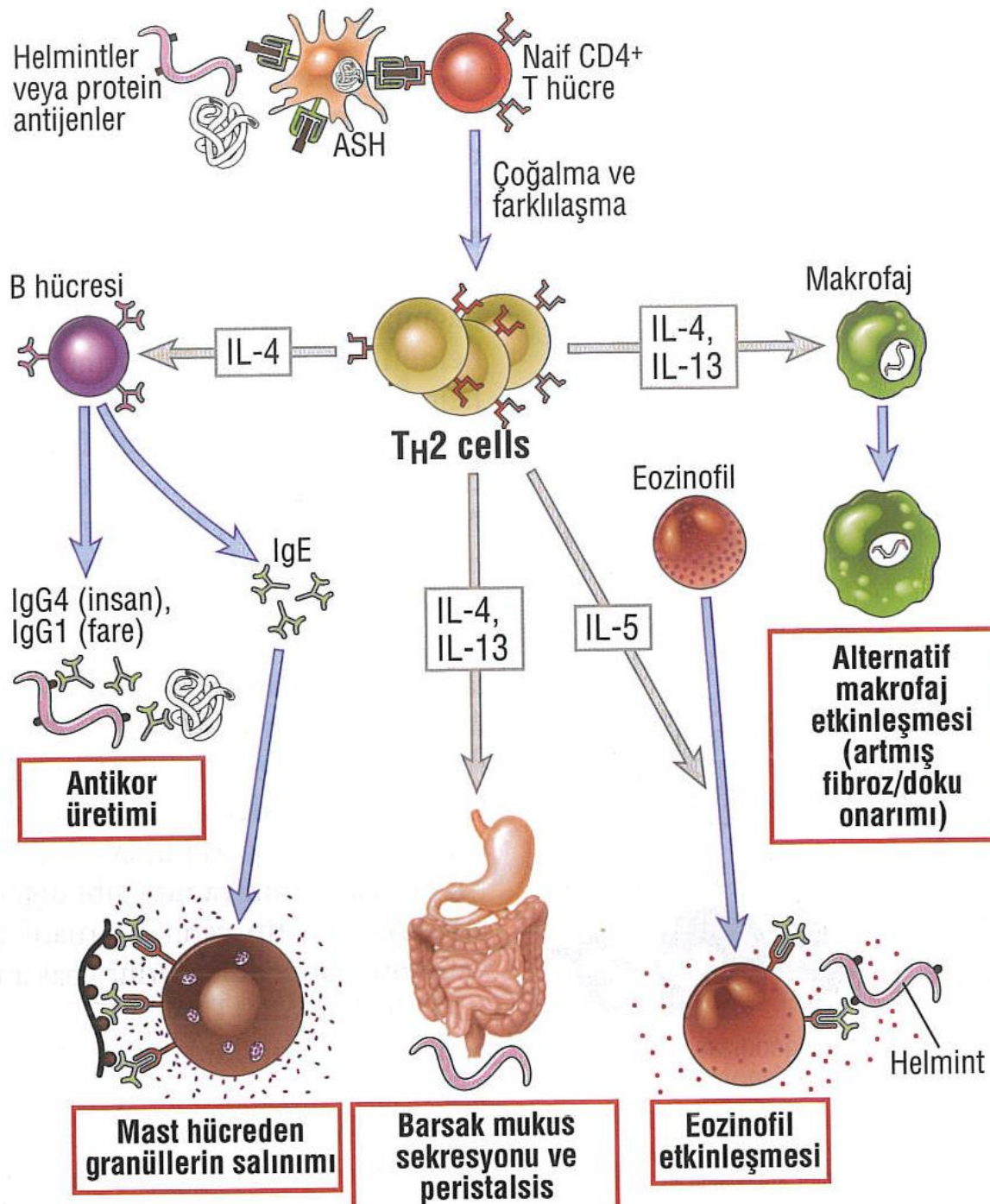
- **CD4+ T hücre alt gruplarının fonksiyonları**
- **Th1 alt grubu**
- Th1 hücreleri mikropların fagosit aracılı yok edilmesini tetikler, hücre aracılı (hücre sel) immünitenin en önemli yapı taşıdır.
- Th1 hücreleri tarafından üretilen en önemli sitokin interferon- γ (IFN- γ) dır ve viral enfeksiyonu baskılayan sitokin olarak tanımlandığı için bu ad verilmiştir. IFN- γ makrofajların güçlü bir uyarandır, özellikle makrofajların yutulan mikropları öldürme yeteneğini arttırır. IFN- γ bu özelliğinden dolayı TH1 hücreleri hücre içi mikropların fagosit aracılı sindirimi ve öldürülmesinde önemlidir.



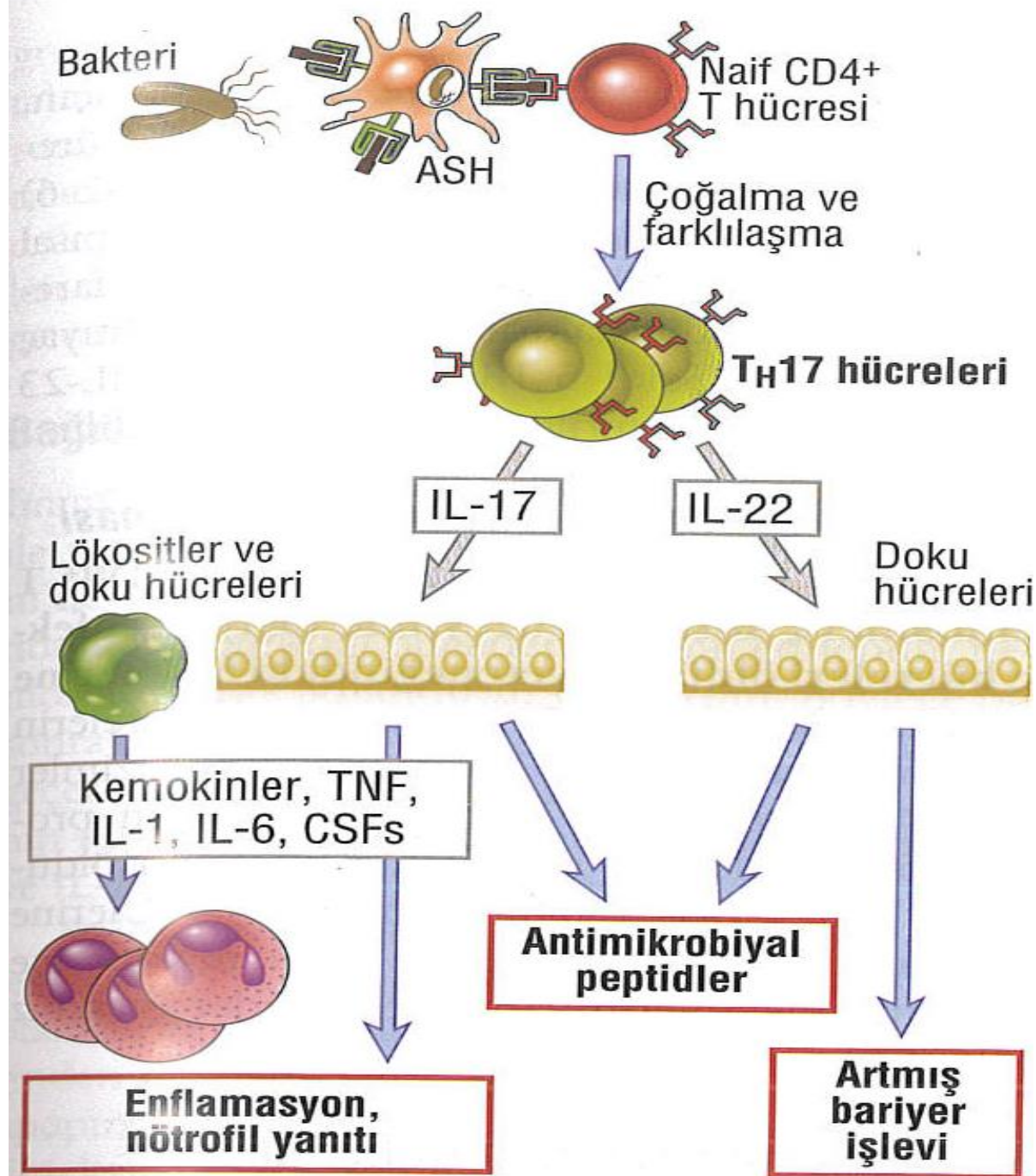
- **Th2 Alt grubu**
- Th2 hücreleri özellikle helmintik parazitlere karşı etkili fagositten bağımsız eozinofil aracılı immüniteyi uyarır.
- TH2 hücreleri IgE antikor üretimini başlatan IL-4 ile eozinofilleri etkin kılan IL-5 üretirler. IgE mast hücrelerini etkin kılar ve eozinofillere bağlanır. IGE helmintlerini etrafını sarar eozinofiller IgE ye bağlanır, granül enzimleri ile parazitleri öldürür. Ek olarak Th2 hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin bazıları mukozal organlardan mukus sekresyonunu uyararak mikropların girişini inhibe eder.

Makrofajların mikropları öldürme yeteneğini arttıran Th1 in aksine Th2 makrofaj aktivasyonunu doku onarımında etkili olan alternatif makrofaj etkileşmesini arttırır.

Bazı durumlarda Th2 aktivitesi Th1 hücre aracılı immüniteyi baskılar. Bu nedenle bir mikroba karşı hücre aracılı immün yanıtların etkisi bu mikroba yanıtta Th1 ve Th2 hücrelerinin etkinleşmesi ile sağlanır.

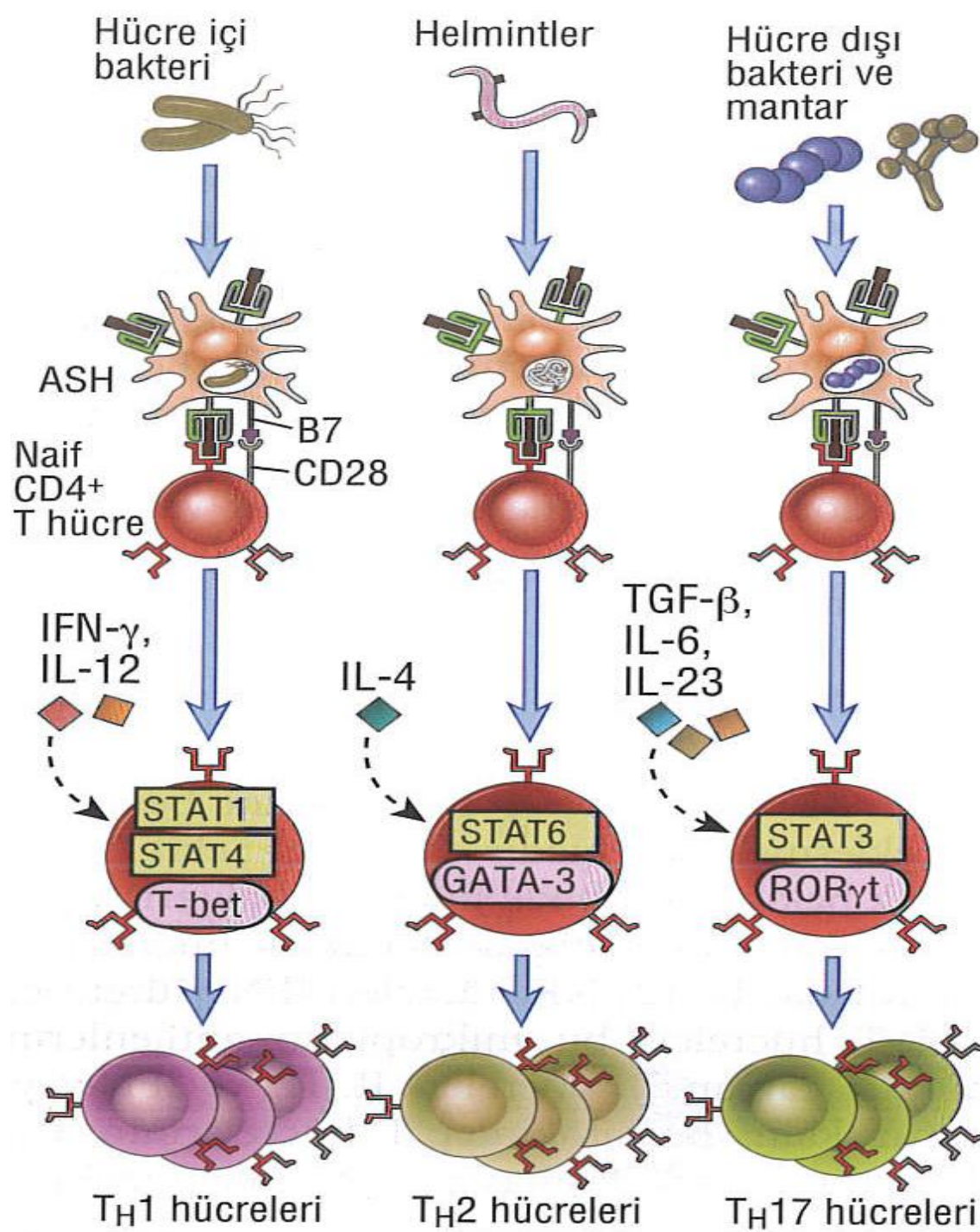


- **Th17 Alt grubu**
- Th17 hücreleri hücre dışı bakteri ve mantarları yok etmek üzere enflamasyonu tetikler ve enflamatuvar hastalıklarda rol oynar.
- Th17 hücrelerinden salınan sitokinler esas olarak nötrofilleri fakat monositleri de antijen tanıma bölgesine toplarlar. Bu nedenle bu hücreler hücre dışı bakteri ve mantar enfeksiyonuna karşı korumada önemlidir.



- **Th1,Th2 ve Th17 alt gruplarının gelişimi**
- Bu alt grupların gelişimi naif CD4+ T hücrelerinin mikrobial antijenlere karşılaştığı zaman aldığı uyarı tarafından düzenlenir.
- Naif Cd4+ T lenfositlerin etkin hücre alt gruplarına farklılaşmasında en önemli uyarılar antijen uyarısında ASH ler ve diğer hücreler tarafından salgılanan sitokinlerdir. ASH ler tarafından salgılanan sitokinler mikropların tipine göre değişkenlik gösterir. Bu nedenle CD4+ T hücre farklılaşmasının yolları oluşan etkin T hücre alt grupları enfeksiyonu yapısına göre değişir.

- Her bir etkin T hücre alt grubu diğer alt grupları baskılar ve kendi etkisini arttıran sitokinler üretir.
- Bu alt grupların farklılaşması farklı sitokinlerini üretimini uyaran transkripsiyon faktörlerin etkinleşmesi ile ilişkilidir.



- **TH1 farklılaşması**
- CD4+ T hücrelerinin Th1 alt grubuna farklılaşmasını IL-12 ve IFN- γ sitokinleri beraberce gerçekleştirmektedir. Birçok bakteri virüslere karşı yanıt olarak dendritik hücreler ve makrofajlar IL-12, Nk hücreleri IFN- γ üretirler. Naif T hücreleri bu mikropların antijenlerini tanıdığı zaman Th1 alt grubunu uyararak transkripsiyon faktörlerini etkin kılar. TH1 sadece mikropları öldürmek üzere etkinleşmez aynı zamanda Th2 ve Th17 hücrelerinin gelişimini de baskılayan IFN- γ üretir.

- **Th2 farklılaşması**
- Th2 hücrelerinin farklılaşması interleokinin 4 sitokini tarafından uyarılır. Eğer enfeksiyona neden olan mikrop ASH den IL12 salınımına neden olmuyorsa T hücreleri IL-4 üretirler. IL-4 Th2 alt grubuna farklılaşmayı sağlayan transkripsiyon faktörlerini etkinleştirir daha fazla IL-4 üretimini sağlayarak Th2 yanıtının daha çok artmasını sağlar.

- **TH17 Farklılaşması**
- Th17 hücrelerinin gelişmesi ve devamlılığı için makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilen enflamatuvar sitokinler IL-6 ve IL-1 IL23 mantar ve bazı bakterilere karşı yanıtta üretilir.

- **Bellek T lenfositlerin Gelişimi**

- Antijen ile etkileşen T lenfositlerin bir kısmı uzun ömürlü bellek T hücrelerine farklılaşır. Bellek hücreleri enfeksiyon ortadan kaldırıldıktan sonra antijen ortamda olmasa bile yaşamaya devam ederler.
- Bellek T hücrelerinin canlılıklarını devam ettirebilmek için IL-7 gibi bazı sitokinlere ihtiyaç vardır.
- Bellek T hücreleri sitokinleri üretmeye veya enfekte hücreleri öldürmeye devam etmezler fakat antijen ile tekrar karşılaştıklarında antijeni tanıyıp hızla yanıt verirler.

- **Bağışıklık Yanıtının sönmesi**
- Yanıt süresince T hücrelerin yaşam ve çoğalmasını antijen Cd28 eş-uyaran ve IL-2 gibi sitokinlerin aracılığı ile sağlanır.
- Enfeksiyon temizlendiğinde ve lenfosit etkinleşmesini uyaran yok olduğunda antijene yanıt olarak çoğalan hücreler çoğu apoptoz ile ölür.