

Orijinal Soru: Temel Bilimler 75

75. Uyarılmış T hücrelerde eksprese olan ve CD28 molekülü ile yapısal benzerliği nedeniyle dendritik hücrelerdeki ko-stimülatörlere bağlanarak T hücre aktivasyonunu inhibe eden molekül aşağıdakilerden hangisidir?

- A) CD80
- B) B7-2
- C) CD40
- D) CD22
- E) CTLA-4

Doğru Cevap:E

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

Temel Bilimler 75. soru
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 539

- Antijen sunucu hücre (APC) yüzeyindeki **B7 proteini**, CD4 T-lenfosit üzerindeki **CD28** ile etkileşerek etkili olur.
- Bu ko-stimülasyon **IL-2 sentezini** uyarak kilit rol oynar ve sonuçta düzenleyici, eylemci ya da **bellek işlevlerini** yerine getirecek hücreler belirlenir.
- 1.set sinyali:** CD3-TCR
- 2.set sinyali:** B7-CD28
- Ko-stimülasyon gerçekleşmezse **anergi olur** ve yanıt gelişmez.

Antijen sunucu hücreler (APC)

- Makrofajlar
- B-lenfositleri
- Dalağın dendritik hücreleri
- Derinin Langerhans hücreleri

540

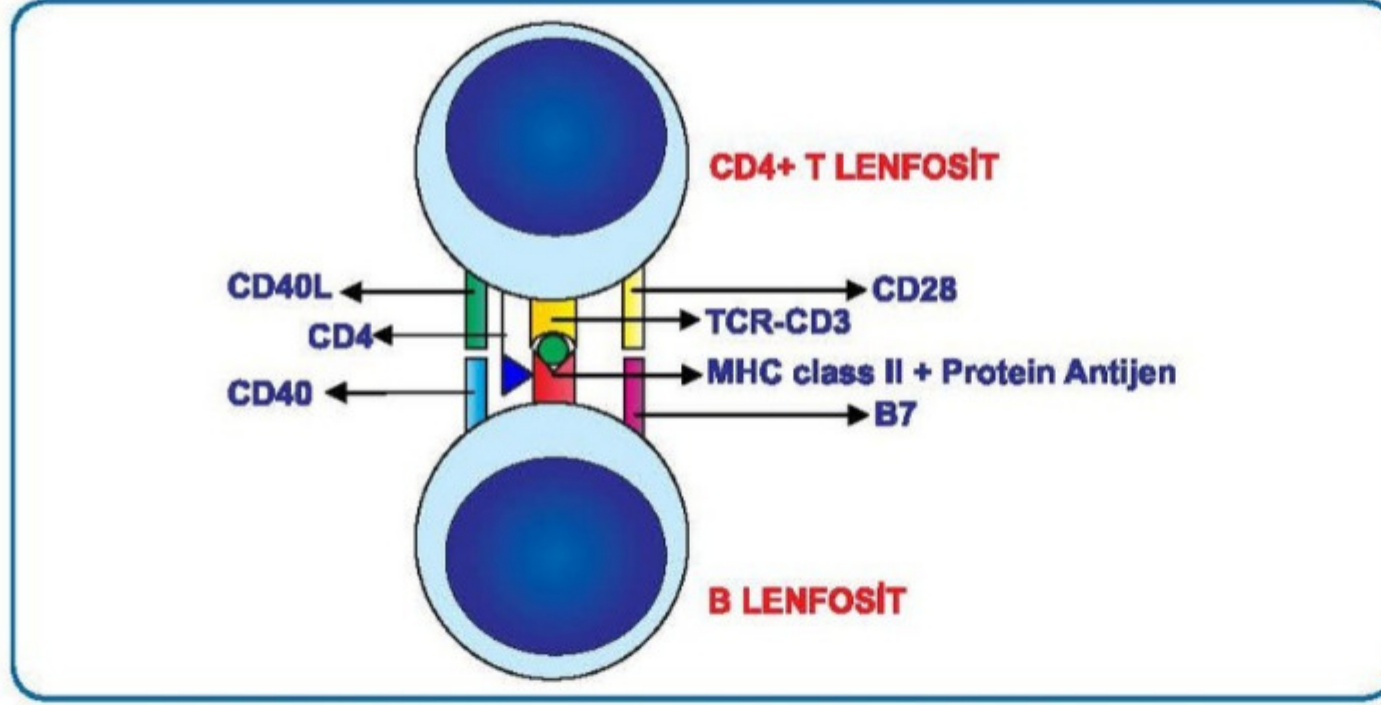
TUS H

Temel Bilimler 75. soru
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 540

- Bir süre sonra **CD28** yerine **CTLA-4** oluşur ve **IL-2 salınımı durur**. Durmazsa otoimmünite gelişir.
- Virüsle enfekte hücreler uygun peptid antijenleri **MHC I** peptidleriyle birlikte **CD8 (sitotoksik) T-hücrelerine sunar**. Bu işlevi tüm çekirdekli hücrelerin gerçekleştirebileceği düşünülmektedir.
- B-lenfositleri**, yüzey immünglobülinleri (**IgM ve IgD**) yoluyla direkt olarak (**MHC**

İLGİLİ NOTLAR

“Bu kadarı da olmaz artık” dediğinizi duyar gibiyiz... Sınavın **ultra zor ve kazık** sorularından biridir bu... **TUSDATA** bu referansı gururla sunar...



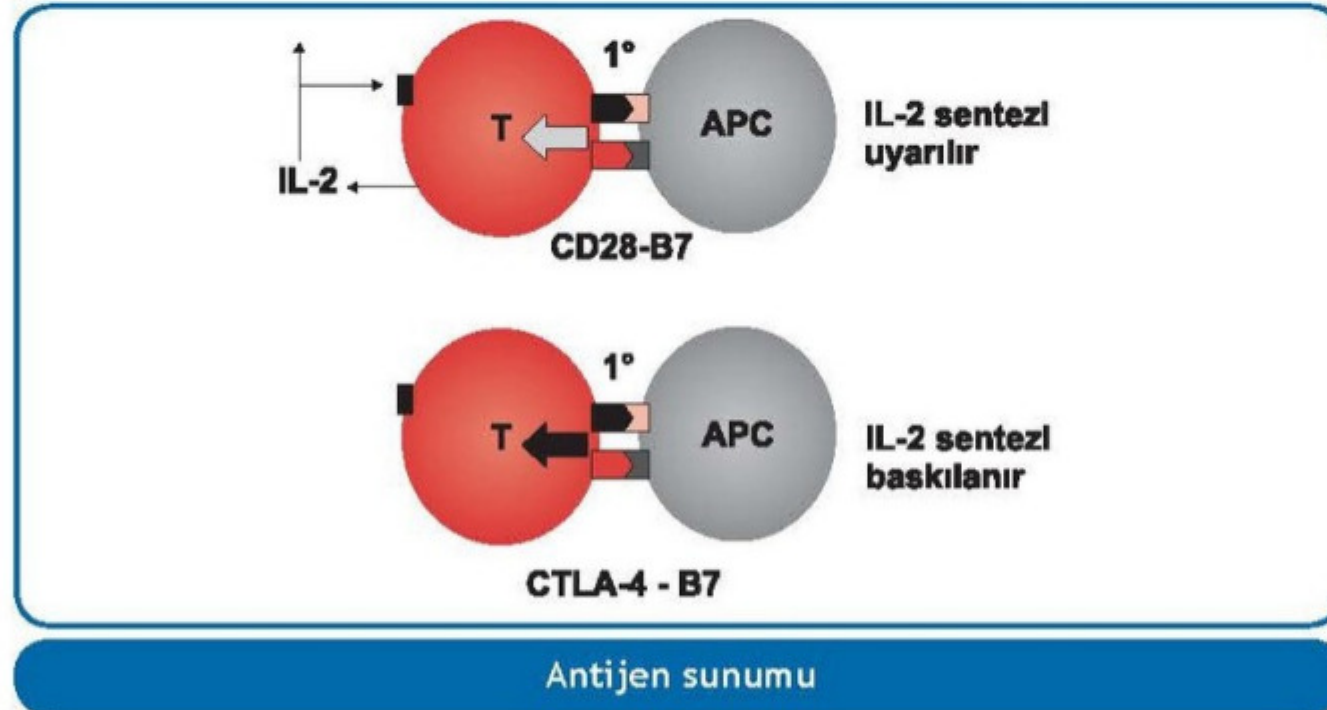
B lenfositlerin T lenfositlere protein yapıtlı antijenleri sunması
(CD40L: CD40 ligand)

- **MHC class II-antijen kompleksi ile TCR-CD3 kompleksinin etkileşimi:** CD4+ T lenfositlerden lenfokin (IL-2, IL-4, IL-5) sentezi başlar. Bu lenfokinler, B lenfositlerin 6-7 saatte bir bölünerek çoğalmasına, bazılarının plazma hücrelerine farklılaşmasına, bazılarının ise yıllarca yaşayacak olan

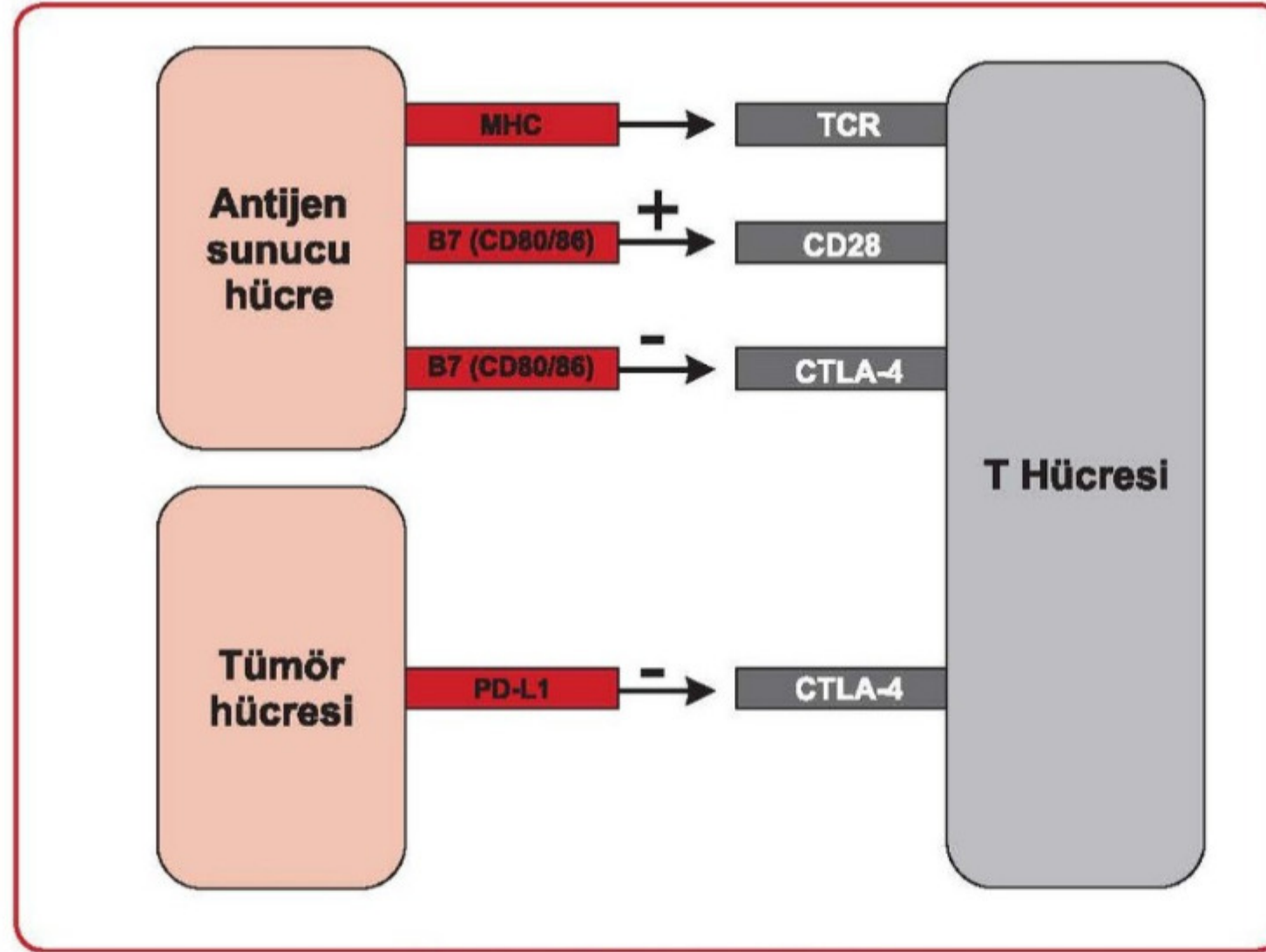
Temel Bilimler 75. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Entegre İmmünoloji 1. Fasikül Sayfa 047

- **B7-CD28 etkileşimi, ko-stimülasyon:** B lenfositlerdeki B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) ko-stimülatör proteinleri ile T lenfositlerdeki CD28 bağlanır. Bu uyarım sonucunda T lenfositte aktive edici sinyaller iletilir ve T lenfositlerin **güçlü olarak uyarılmasıyla daha fazla IL-2 sentezi sağlanmış olur**. Bu ko-stimülasyon gerçekleşemezse, T lenfositlerin yüzeyinde bulunan ve CD28'e alternatif bir molekül olan **sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein-4 (CTLA-4)** molekülü B7 proteinini ile bağlanır. Bunun sonucunda T lenfositte inhibitör sinyaller iletilir, IL-2 yapımı inhibe edilir ve **anergi** geliştirilmiş olur (Benzer örnek; PD-L1, PD-L2 tümör hücresinde; PD-1 T lenfositte).
- **CD40-CD40L etkileşimi:** CD4+ T lenfositlerin yüzeyindeki CD40 ligandları (CD40L) CD40 molekülleri ile bağlanır. Bunun sonucunda, diğer antikor izotiplerinin (IgG, IgA, IgE) de sentezlenmesi için **izotip değişimi** (class switching) mekanizması çalıştırılmaya başlanır. Dolayısıyla, gelişen immünite de belleğe dayalı olacaktır. Böylece **güçlü bir IgG yanıtı** sağlanır. Bu tür antijenlerle ikinci karşılaşma durumunda da erkenden spesifik IgM yapımının ardından güçlü ve uzun süreli bir IgG yanıtı (**sekonder yanıt, affinite olgunlaşması**) elde edilir. Profesyonel APC'lerin yüzey işaretleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.



Antijen sunumu



İmmün check ve point noktaları

- T hücresi; immün yanıt oluşturur ve tümör hücrelerini öldürür.
- PD-1 VE CTLA-4 immün check point noktalarıdır ve T hücre fonksiyonlarını inhibe ederler.
- CTLA-4 preparatları immünsüpresif etki oluşturur ve otoimmün hastalıklarda kullanılır. CTLA-4, PD-L1, PD-1 inhibitörleri ise kanser tedavisinde kullanılırlar ancak immün aracılı yan etki oluşturabilirler.

RA tedavisinde (DMARDS) ve immünsupresan olarak kullanılan ilaçlar

İlaç	Etki mekanizması	Klinik kullanım / önemli özellik
T hücre Ko-stimülasyon inhibitörleri		
Abatacept	Füzyon proteindir. Birinci jenerasyon CTLA-4'dür. CD 28'in antijen sunucu hücre üzerindeki CD80 ve 86'ya (B7 protein) bağlanmasını inhibe ederek T hücre ko-stimülasyonunu inhibe eder.	RA, enfeksiyon (tüberküloz...) ve muhtemelen lenfoma riski artışı
Belatacept	İkinci jenerasyon CTLA-4'dür.	Renal transplantasyon, lenfoproliferatif hastalık ve EBV risk artışı
Pürin ve pirimidin antagonistleri		
Azatioprin	Pürin sentez inhibitörü	RA, PA, BE, SLE, PM
Mikofenolat Mofetil	Bir ön ilaçtır ve mikofenolik asid'e dönüşür. İnozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörü / Pürin sentez inhibitörü / T hem de B lenfosit proliferasyon ve fonksiyonlarını inhibe eder.	RA, WG, SLE
Lenflunomid	Primidin sentetaz inhibitörü/Dihidroorotat dehidrogenaz inhibitörü / Teriflunomid, Leflunomid'in aktif metabolitidir. Yarı ömürleri 19 gündür. Gebe kalmadan 3 ay önce kes.	RA



T HÜCRE RESEPTÖRÜ-CD3 (TCR-CD3) KOMPLEKSİ

- ✓ **T hücre reseptörü (TCR, THR):** MHC ile antijen kompleksini tanıma ve bağışık yapışmada rol oynar. Antikorların ağır zincirlerine benzer yapıdadır. Taşıdığı TCR tiplerine göre T lenfositler iki tipe ayrılmıştır.
- ↳ Dolayındaki T lenfositlerin %5'i **γδ reseptörü (TCR-1)** taşır. **Kanda, sindirim ve solunum mukozalarında bulunurlar. MHC bağımlılığı olmadan,** enfeksiyonun erken döneminde mikroorganizma metabolitleri ile aktive olurlar. IFN-gamma sentezleyerek makrofaj ve dendritik hücreleri uyarırlar. Tüberküloz patogeneğinde rol oynayan aktörlerdendirler.
- ↳ Organizmadaki arta kalan T lenfositlerin (ör. CD4+, CD8+, Treg, NKT) tamamı **αβ reseptörü (TCR-2)** taşır. MHC molekülleri ile sunulmuş olan protein yapısındaki yabancı antijenlere bu TCR-2'leri ile bağlanırlar. Bu şekilde, T lenfositlerin antijen ile uyarılmalarını sağlarlar.
- ✓ **CD3 molekülü:** En az beş parçadan oluşan bir transmembran proteinidir. **MHC molekülleri ile αβ T lenfositlere** sunulmuş olan protein yapısındaki antijenler ile TCR-2'nin temas ettiğini, hücre içine bir sinyal ileti sistemi ile iletirler. Buna **1. sinyal letisi** adı verilir.

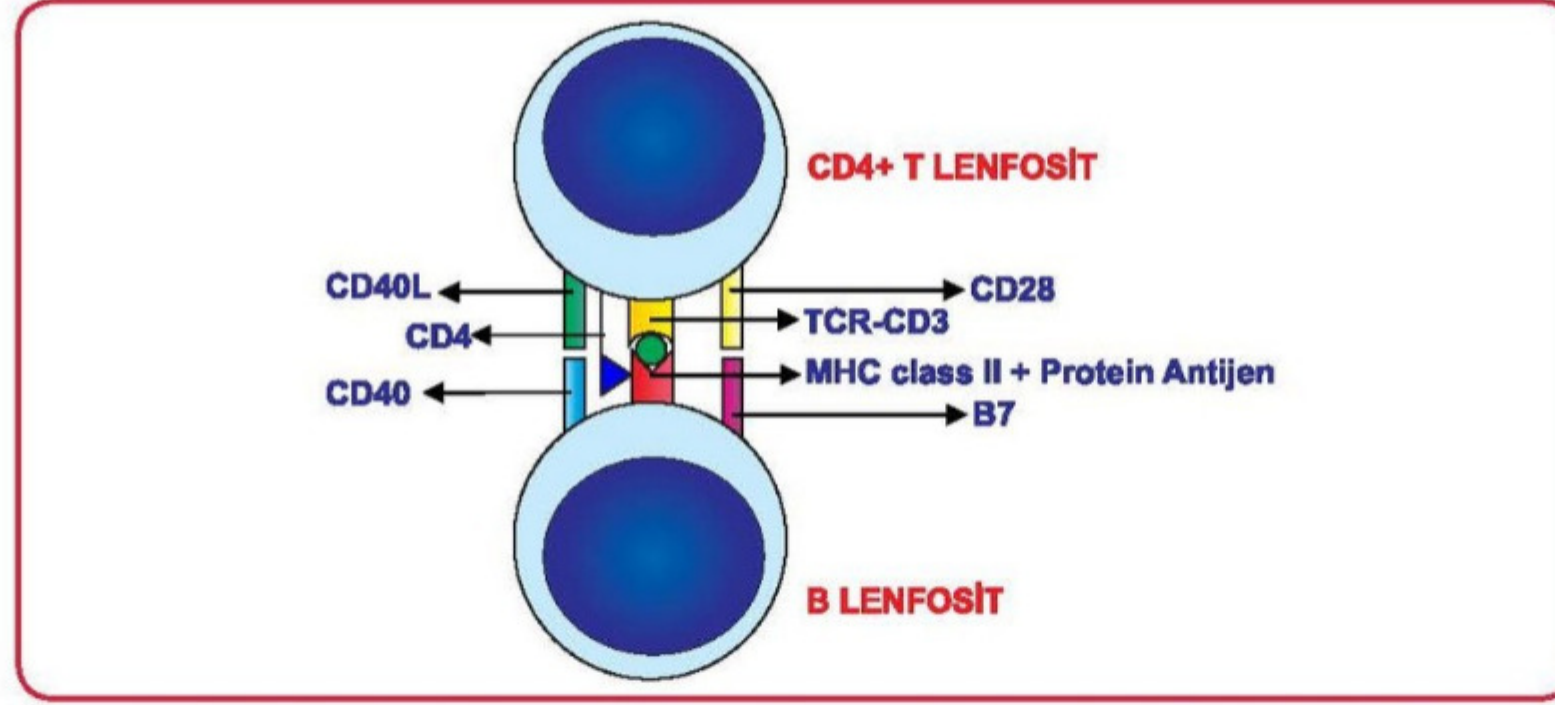
CD4+ T Lenfositler (Yardımcı T Hücreleri, T_H):

- Enfekte hücrelerle ya da mikroorganizmalarla direkt bir ilişkisi yoktur.

Temel Bilimler 75. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 2. Fasikül Sayfa 490

- **T regülatör hücreler (Treg):** CD3+ CD4+ CD25+ hücrelerdir. İnsanlarda CD4+ T lenfositlerin yaklaşık %5'ini oluştururlar. Etkinlikleriyle bağışık yanıtı baskılayan ya da düzenleyen hücrelerdir. Geliştirilen bağışık yanıtın kendi dokularına zarar vermesini önlemek için yüzeylerindeki **sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein-4 (CTLA-4)** molekülleri aracılığıyla antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki B7 ko-stimülör proteinlere bağlanırlar ve **anerji gelişimini sağlarlar.**
- **Hafıza T_H hücreleri:** Bu hücreler, daha önce bağışık yanıt geliştirilmiş olan yabancı antijenlere ait bilgileri daha sonra kullanabilecek hafızaya sahiptirler.
- Karşılaştıkları antijenlerin türüne göre davranışlarında da bazı farklılıklar söz konusudur:
 - Sunulan antijen; *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* ve *Histoplasma capsulatum* gibi **intraseküller patojenlere** ait ise **IL-12 – IFN-gamma aksı** çalışır ve hücrel immünite ön plana çıkar.
 - ☑ **Naif (bakir) CD4+ (T_H0) T lenfositler**, makrofajlardan salınan **IL-12** ile T_H1'e dönüştürülür.
 - ☑ **T_H1 lenfositler**; salgıladıkları sitokinler aracılığıyla üç önemli aktivite gösterirler:
 - a) **IL-2 + IFN-gamma:** CD8+ T lenfositleri uyarak **sitotoksik T lenfositlere (CTL)**, NK hücrelerinin ise **katil hücrelere (lenfokinle aktive killer, LAK)** dönüşmesini sağlar.
 - b) **IFN-gamma:** İnaktif makrofajları aktive eder (**makrofaj uyarıcı faktör**). Uyarımın devam etmesi halinde, uzun süreçte tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu ve **granülom** gelişimine neden olur.
 - c) **IFN-gamma:** Hümmoral immünitenin temel hücreleri olan T_H2 lenfositlerin proliferasyonunu önler.
 - *Streptococcus pneumoniae* gibi **kapsüllü bakteriler** ya da **büyük parazitler (ör. nematodlar)** gibi **ekstrasellüler canlılara** ve **allerjenlere** ait bir uyarı durumunda ise, T_H0 lenfositler, IL-4'ün etkisiyle T_H2 alt gruplarına farklılaşırlar: **T_H2 lenfositler**; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ve TGF-beta salgırlar (Şekil III-8).



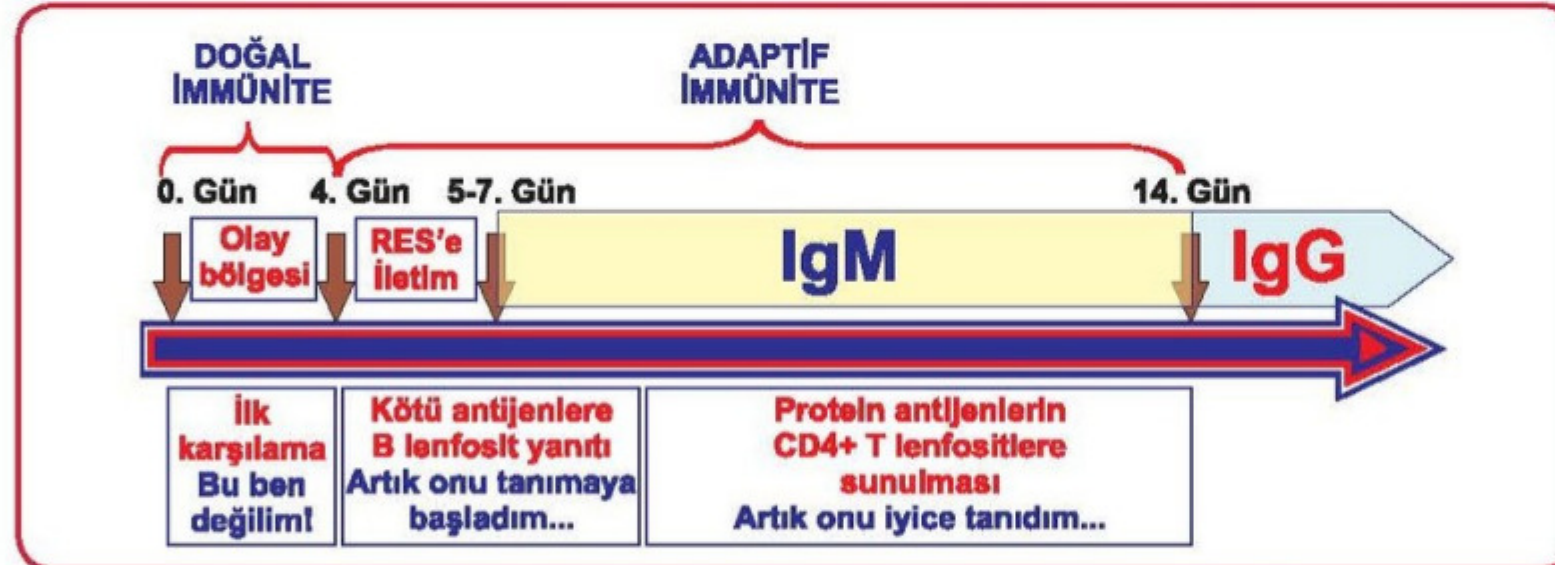
Şekil III-23: B lenfositlerin T lenfositlere protein yapıli antijenleri sunması (CD40L: CD40 ligand)

- **MHC class II-antijen kompleksi ile TCR-CD3 kompleksinin etkileşimi:** CD4+ T lenfositlerden lenfokin (IL-2, IL-4, IL-5) sentezi başlar. Bu lenfokinler, B lenfositlerin 6-7 saatte bir bölünerek çoğalmasına, bazılarının plazma hücrelerine farklılaşmasına, bazılarının ise yıllarca yaşayacak olan hafıza B lenfositlerine dönüşmesine neden olur.

Temel Bilimler 75. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 2. Fasikül Sayfa 512

- **B7-CD28 etkileşimi, ko-stimülasyon:** B lenfositlerdeki B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) ko-stimülasyon proteinleri ile T lenfositlerdeki CD28 bağlanır. Bu uyarım sonucunda T lenfositte aktive edici sinyaller iletilir ve T lenfositlerin güçlü olarak uyarılmasıyla daha fazla IL-2 sentezi sağlanmış olur. Bu ko-stimülasyon gerçekleşmezse, Treg lenfositlerin yüzeyinde bulunan ve CD28'e alternatif bir molekül olan sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein-4 (CTLA-4) molekülü B7 proteini ile bağlanır. Bunun sonucunda T lenfositte inhibitör sinyaller iletilir, IL-2 yapımı inhibe edilir ve enerji geliştirilmiş olur.
- **CD40-CD40L etkileşimi:** CD4+ T lenfositlerin yüzeyindeki CD40 ligandları (CD40L) CD40 molekülleri ile bağlanır. Bunun sonucunda, diğer antikor izotiplerinin (IgG, IgA, IgE) de sentezlenmesi için izotip değişimi (class switching) mekanizması çalıştırılmaya başlanır. Dolayısıyla, gelişen immünite de belleğe dayalı olacaktır. Böylece güçlü bir IgG yanıtı sağlanır (Şekil III-25). Bu tür antijenlerle ikinci karşılaşma durumunda da erkenden spesifik IgM yapımının ardından güçlü ve uzun süreli bir IgG yanıtı (sekonder yanıt, affinite olgunlaşması) elde edilir. Profesyonel APC'lerin yüzey işaretleri Tablo III-7'de verilmiştir.



Şekil III-25: Tind ve Tdep antijenlere antikor yanıtının zamanlaması