

HÜCRESEL SİTOTOKSİSİTE

3- HÜCRESEL SİTOTOKSİSİTE

- Sitotoksitenin hücrel olarak gelişmesine TC (sitoksik)lenfositleri, lenfoid hücreler ve myeloid hücrelerde görev alırlar. Hücrelerin bağlanmasını sağlayan, TC ile kompleks oluşturmada bazı moleküller mevcuttur. Bunlar: Lenfosit Function Antigen (LFA-1), CD2, diğer adezyon molekülleridir.
- CD8, CD2, TCR-CD3 aracılığıyla, CD11 α ve LFA'ların 1,2,3 tipleri, intersellular adezyon molekülleri (ICAM gibi) aracılığıyla TC cell ile hedef hücre arasında kompleks oluşur. Dolayısıyla iki hücre birbirine sıkı sıkı yapışır. Bunlar yapışınca aralarında bazı olaylar gelişir. Sitoksik T Lenfositleri diğer hücrenin düzenini bozar. Bozulma şu aşamalarda gerçekleşir:
 - 1) Adezyon molekülleri ile kompleks yapar.
 - 2) Sitoplazmik organellerde yeniden düzenlenme olur.
 - 3) Hücreyi letal duruma sokacak aktiviteler gösterir.

TC ile hedef hücre (kanser hücresi veya bakteri) birleştiği zaman hücresel bağışıklıkta 3 esas mekanizma gelişir;

- **1)** TC hücresi dışarı hem perforin molekülleri hem de polimerize yapan enzim salgılar. Bu polimerize yapan enzim aracılığıyla perforin molekülleri Ca^{+2} iyonları konsantrasyona bağlı olarak kanal proteinleri oluşturur. Kanal proteinlerini oluşturunca çeşitli enzimler bir hücreden hedef hücre içine girerek o hücre içindeki düzeni bozar.
- **2)** TC hücreleri bazı enzimler yani toksik maddeler salgılayarak hedef hücre içinde bozucu etki gösterir. Örn: Bu enzimlerden Granzimler A, B, C, D, E, F, G, H bunlar proteolitik enzimlerdir. Tyriptaz, Asit fosfataz, Katepsin gibi enzimler salgılar.
- **3)** TC'ler sitokinler salgılar özellikle IFN- γ ve TNF salgılayarak hedef hücre üzerinde etkili olurlar.

TC'lerden başka sitotoksisite görev alan myeloid hücreler de bazı maddeler salgılayarak sitotoksisiteye katkıda bulunurlar. Örn:

- 1) Katyonik proteinler
- 2) Kompleman C3a
- 3) Hidrolitik enzimler
- 4) Nitrik asit
- 5) TNF salgırlarlar.

Myeloid Hücreler; Makrofaj ve nötrofillerdir. Çünkü makrofajlar, T-hücreleriyle birlikte görev yaparlar. Özellikle makrofajların birçok fonksiyonları mevcuttur. Bunlar sırasıyla şöyledir:

- 1) Çeşitli sitokinler salgılayarak diğer hücreleri aktive ederler ve koordineli bir şekilde hücrel bağışıklıkta rol oynar. Örn: Eğer bir organizma ile karşılaşırsa sitokin salgılar.
- 2) Makrofajlar, APC ile karşılaşırsa uyarılırlar ve buna bağlı olarak T-hücrelerini uyarır.
- 3) Yine APC hücreleriyle karşılaşırsa fagositik yolla anti tümör ve sitokin salgılayarak hücrel bağışıklıkta görev yapar.
- 4) Makrofajlar bozulan dokularda Hidrojen Peroksit (toksik-hücrel faaliyet esnasında oluşur, katalazla ortadan kaldırılır.) Süperoksit anyon aktivitesi gösterir.
- 5) Asit hidrolazlar, TNF ve kompleman C3a ile T hücreleri ve bunların subpopulasyonlarını aktive ederler.
- 6) Makrofajlar heterojen hücrelerdir, bazı makrofajlar bazı bakterileri fagosit ederken bazıları etmez.
- 7) Makrofajlar aktive olduklarında TH1, TH2 hücreleri arasındaki faaliyetleri regüle ederler.
- 8) Makrofaj hücreleri IFN- γ ile uyarılınca α -1-hidrolaz enzimleri salgılar. Bu enzimlerin salgılanmasıyla makrofajlar organizmada inflamasyon, lenfokinler, endotoxin gibi çeşitli sinyal mekanizma ve molekülleriyle sitolitik makrofajlar şekline dönüşerek sitotoksik hücrel bağışıklık olayı oluşturulur.

4- KANSERE KARŞI VÜCUDUN BAĞIŞIKLIĞI

- Kanser anormal hücre çoğalmasına neden olan ağır bir hastalıktır. Endüstriyel ülkelerde %20 oranında ölüme neden olur. Her yıl dünyada 6 milyon insan kansere yakalanır ve bunların neredeyse yarısı hayatını kaybeder. Kanser hücreleri normal hücrelere benzerler ve immün sistem bunların saldırılarına yeterli olmaz. Kanser tedavisinde ameliyat, radyasyon ve sitotoksik ilaçlar kullanılır.
- Bu tedavilere rağmen çoğunlukla bazı hastalarda kanser hücrelerinin eliminasyonu mümkün değildir. Bunun için kanser immünoijistleri hayvanlar üzerinde düzenli olarak yüz yıldan daha fazla zamandır çalışmaktadırlar. Organizmalar patojenlere karşı cevap verirler, hasarlı dokularını tamir ederler, hücre bölünmelerini sürdürürler. Vücuttaki her hücre DNA çoğalmasını ve hücre bölünmesini kontrol altında tutar; ancak DNA yapısındaki mutasyonlar baskılanmadığı takdirde, kanser ortaya çıkar. DNA'nın yapısal olarak değişmesi mutasyon olarak bilinir.
- Sitotoksik T hücrelerinin daha güçlü anti-tümör etkiye sahip olabilmeleri için sayıca arttırılabilmeleri ve aktive olabilmeleri yani duyarlaşmaları mümkündür. Duyarlaşmak (sensitizasyon) tümörün saldıdığı bir takım yabancı maddeleri bu T lenfositlerinin algılayabilmesi demektir. Sitotoksik T hücreleri insan vücuduna yabancı olan hücrelerin yüzey antijenlerini tanıyarak hedef hücreyi öldürürler.

- Mutasyon, nükleotitlerin kaybı veya fazla olması nedeniyle ortaya çıkar. Tümör (genişleme) ve neoplasm (yeni büyüme) anormal çoğalmayı belirtir. Kanserle ilgilenen bilim dalına **onkoloji** denir. Tümörler 2 şekildedir. İyi huylu olanlarına **benign tümör**, kötü huylu olanına **malignant tümör** denir. Gerçekte sürekli çoğalan hücreler etraflarındaki bazal laminayı yırtarak diğer dokulara sıçrarlar.
- İmmünolojik tanıma, normal hücre farklılaşmasında kaybolan ancak tümör hücrelerinde yeniden salgılanarak onları organizmaya yabancı gösteren Tümör antijenler ve mutasyonlar sayesinde sadece tümör hücrelerinden salgılanan Tümör spesifik antijenlerle olur. Tümör hücrelerine karşı savunma yapan hücreler NK hücreleri ve sitotoksik T lenfositleridir (CTL).
- Bunlardan NK hücreleri sitotoksik T hücrelerinden farklı olarak MHC kısıtlamasına bağlı olmadan tümör hücrelerine saldırırlar. Normalde MHC I molekülleri tarafından NK hücreleri inhibe edildiği için normal hücreleri fagosite etmezler, ancak MHC I moleküllerini salgılamayan veya bozuk salgılayan tümör hücrelerini veya enfekte olan hücreleri NK hücreleri yabancı kabul edip, ortadan kaldırır.

- Kanserler nadiren immün sistem tarafından sonlandırılırlar. Çoğu zaman başarısızlıkla sonuçlanır. Hücrelerin genomlarındaki farklılıktan dolayı hücreler kansere dönüşürler. Onkojenik virüslerle değişen hücreler, genetik olarak tümör süpresyon genleri veya bazı onkogenlerin nokta mutasyonuna uğramasıyla meydana gelirler. Tümör hücrelerinin yüzeyindeki antijenik değişimler tümör hücrelerinde bazı mutasyonlarla olur ve bu değişimler immün sistem tarafından tanınır. Bu antijenlere **tümör antijen** denir.
- Normal hücrelerde olmayan fakat tümör hücrelerinde bulunan antijenler **spesifik tümör antijenler**dir. Tümör antijenleri yaygın olarak MHC I molekülleriyle bağlanan peptidlerdir ve böylece sitotoksik CD 8 T hücreleri tarafından tanınırlar. Tümör spesifik antijen peptidler aminoasit dizilerinden oluşur ve normal hücrelerde bulunmazlar. Bunlar viral proteinlerden farklılaşırlar veya mutant hücre proteinlerinden bir parçadırlar. Tümörle birleşmiş peptid antijenler, konakçı genomu tarafından kodlanan mutant olmayan protein zincirinden farklılaşmışlardır. Aynı mutant protein tümörle birleşmiş peptid antijenleri ve tümör spesifik antijenleri oluştururlar.

TÜMÖR HÜCRELERİNE KARŞI İMMÜN CEVAP YETERSİZLİĞİNİN NEDENLERİ (Kılıçturgay K, 2003)

1. Tümör Hücrelerini tanımda yetersizlik

- Tümör antijenlerinde yüksek sıklıkta mutasyon
- Antijen sunumunda hasar
- Antijen salgılamayan tümör hücrelerinin çoğalması

2. Zayıf T Hücreleri Cevabı

- Çoğu tümör antijeninin self-antijen oluşu
- Tümör hücrelerinde kostimülatör molekül yokluğu
- T Hücrelerinde CD40L hasarı

3. Tümör Karşı- Saldırısı (Kontr-atak)

- Tümör hücrelerinde FasL salgılanması sonucu T hücre ölümü
- Tümör hücrelerinde baskılayıcı sitokin yapımı