

LENFOSİT ARACILIĞI İLE OLUŞAN SİTOLİZ MEKANİZMASI

Bu mekanizma sitotoksik hücreler aracılığı ile sağlanır.

Sitotoksik T lenfositleri (CTL), spesifik antijeni taşıyan hedef hücreleri öldürebilen T lenfosit alt grubudur.

CD8+ T lenfositlerinin büyük bölümü, CD4+ T lenfositlerinin küçük bir bölümü ve doğal öldürücü (NK =Natural Killer) hücreler sitotoksik hücrelerdir.

Sitotoksik T lenfositleri viral ve bazı bakteri infeksiyonlarında ve malign hastalıklarda organizmayı korur.

Otoimmün hastalıklarda ve organ tranplantasyonlarında ise istenmeyen etkileri de görülebilir.

Lenfosit aracılığı ile oluşan 2 sitoliz mekanizması tanımlanmıştır.

1-Perforin bağımlı sitoliz mekanizması

Granül ekzositozu ile gerçekleşen sitoliz olayıdır.

2-Perforin bağımsız sitoliz mekanizması

Yüzey molekülleri Fas-FasL aracılığı ile gerçekleşen sitolizdir.

Perforine bağımlı sitoliz mekanizması sitolitik hücrenin hedef hücreye teması ile başlar.

Sitolitik hücreler perforin ve granzim denilen sitolitik mediyatörleri taşıyan sitoplazmik granüllere sahiptir.

Granül içeriğini oluşturan sitolitik mediatörler serin proteazlardır.

Hücreler aktive olunca, granüller hücre zarına doğru hareket ederler ve granülleri çevreleyen zar hücre zarıyla birleşerek içeriğini hedef hücreye boşaltır. Bu granül ekzositozu denilen olaydır.

Granüllerde yer alan bir perforin monomeri sitolizin, kalsiyum iyonlarının aracılık ettiği bir mekanizma ile, hedef hücrenin zarında agregasyonlar yaparak zara girerler ve polimerize olarak, aralarında porlar oluştururlar.

Bir por oluşması için en az 3-4 perforin monomerinin bir araya gelmesi gerekmektedir.

Oluşan porlar kolloid-osmotik lizis ile hücrenin ölümüne neden olurlar.

Sitotoksik T hücreleri tarafından oluşan lizis 4 aşamada gerçekleşir.

1- Tanıma

Spesifik antijen ve MHC Klas I molekül kompleksi sitotoksik T hücrelerindeki T hücre reseptörleri (TCR'ler) tarafından tanınır.

2- Sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonu

T hücre reseptörlerine ligandının bağlanmasıyla reseptör aktive olur ve hücre içerisine sinyal gönderir.

3- Hedef hücrenin öldürülmesi

Por oluşturan protein ile gerçekleşen lizis olayıdır.

Hedef hücrenin lizisinde ileri sürülen bir diğer mekanizma, hedef hücrenin apoptotik ölüme gitmesini sağlayan bir toksinin salgılanmasıdır.

Por oluşturan protein ozmotik şişme yolu ile lizise yol açarken, hücre toksini apoptoz ile lizise yol açar.

4- Sitotoksik T hücrelerin hedef hücreden ayrılması

Hedef hücrelerin lizisi sırasında T hücrelerin kendisinde hasar oluşmaz.

Kendi kendilerine hasar vermeden hedef hücreden ayrılırlar.

Lenfosit granüllerinde yer alan granzimlerin kendileri sitolitik değildir ve hedef hücrenin öldürülmesine dolaylı olarak katılırlar.

Sitolitik etki için perforinle birlikte olmaları gerekir.

Perforin granzimlerin hücreye girişini kolaylaştırır.

Perforinin tek başına sadece nekrotik hücre ölümü oluşturabilir.

Perforin ancak granzimle birlikte olduğunda apoptotik hücre ölümünü uyarabilir.

Perforine bağımlı olmayan yüzey molekülleri (Fas-FasL) aracılığıyla gerçekleşen sitoliz mekanizması

Fas-Fas Ligand yoludur.

Apopitozun uyarılmasıyla olur.

Aktive T lenfosit üzerinde FasL ortaya çıktığında, hedef hücre üzerindeki Fas reseptörü ile bağlanır ve hedef hücre apoptozunu aktive eder.

Bu yol immün cevapların gerektiğinde susturulmasını sağlayan başlıca mekanizmadır.

Fas veya FasL mutasyonları otoimmün hastalıklara yol açar.

Lenfosit aracılığıyla sitoliz, hücre içi patojen, otoantijen veya tümör antijeni taşıyan hücrelere karşı mücadelede önem taşımaktadır.

Hepatit B virusu ile enfekte hepatositlere karşı oluşan spesifik sitolitik T lenfosit cevabı, hem karaciğerin virüsten temizlenmesi için gerekli olmakta hem de oluşan karaciğer hasarının temel nedenini oluşturabilmektedir.

Lenfosit aracılığı ile sitoliz otoimmün bazı hastalıkların patogenezeine katılır.

Deneysel allerjik ensefalomyelit'te, merkezi sinir sisteminde lenfosit infiltrasyonu olup, yaygın astrosit hasarı görülür.

Postviral miyokardit'te miyokard dokusunda, romatoid artrit'te sinoviyal sıvıda, Hashimoto tiroiditi'nde tiroid dokusunda, perforin ve granzim ekspresse eden öldürücü lenfositler yer alır.