

İMMÜN CEVAP FAZLARI

İMMÜN CEVAP FAZLARI

Organizmadaki bütün cevaplar antijenin tanınmasıyla başlar. Böylece lenfositlerin aktivasyonu başlar, gelişir ve Ag'leri elimine eder. İmmün cevaplar üç aşamada gerçekleşir.

1- TANIMA FAZI

2- AKTİVASYON FAZI

3- EFFEKTÖR FAZ

1. Tanıma (kognitif) Fazı:

- Bu fazda antijenlerin organizmaya girmesi ile lenfositlerin üzerindeki reseptör moleküller antijenleri bağlar. Humoral immünyetede görev alan B lenfositlerinin yüzeyinde antikorlar bulunur. Bunlar çözünür haldeki yabancı proteinleri, karbohidratları ve lipitleri bağlarlar.
- Hücresel bağışıklıktan sorumlu T lenfositleri ise protein yapısında olan kısa peptidleri tanıyan reseptörleri vardır. T lenfositleri aynı zamanda yüzeylerinde peptid antijenleri taşıyan diğer hücreleri tanırlar.

2. Aktivasyon Fazı:

Lenfositlerin antijenleri tanımasından sonra meydana gelen olayları bulunduran fazdır. Bütün lenfositler antijenlere karşı verilen cevapta iki önemli reaksiyon gösterirler. Bunlar **proliferasyon (çoğalma) ve Differensiyasyon (Farklılaşma) reaksiyonları**'dır.

- Proliferasyonda, spesifik antijenlerle uyarılan lenfositler, spesifik lenfositleri meydana getirmek üzere çoğalırlar ve bu hücrelerin koruma özellikleri artar.
- Differensiyasyon ise antijeni tanıyan lenfositlerin antijeni yok etmek üzere geçirdikleri değişikliklerdir. Böylece antijen tanıyan B lenfositleri antikor sentezleyen ve bu antikorları hücre dışına göndererek immün sistemin başlamasına neden olan **Plazma hücrelerine** değişmektedirler.
- Bazı T lenfositleri ise hücre içi mikropları öldürmek üzere fagositleri aktive ederler. Diğer bazı T lenfositleri de viral proteinler gibi yabancı Ag üreten hücrelere yönelen ve onları doğrudan doğruya eriten hücrelere farklılaşırlar. T hücrelerinin hücrelere bağlı antijenleri tanımak üzere yönelmeleri hücre sel bağışıklık reaksiyonudur.
- Lenfosit aktivasyonu için genellikle iki tip sinyale gereksinim vardır. Bunlardan birisi ortamda antijenlerin bulunması ikincisi ise yine ortamda Helper=yardımcı hücrelerin bulunmasıdır.
- Lenfositler iki önemli görev yaparlar. Birincisi bağışıklık sağlama ve antijen tanıma ve ikincisi ise çeşitli mekanizmaları artırıcı yönde etki yaratma ve spesifik olarak cevap veren hücreleri faaliyete geçirmektir.

3. *Effektör Faz:*

- Bu fazda lenfositler Ag'ler tarafından spesifik olarak aktifleşmiş olup antijeni elimine edecek fonksiyonu yaparlar. Bu fazdaki hücrelere efektör hücreler denir. Bu efektör hücrelere diğer hücreler hatta lenfoid olmayan hücreler de katılırlar. Örneğin antikorların antijenlere bağlanması ile kan nötrofilleri ve mononükleer sistem hücrelerinin de fagositik faaliyetleri artar. **Antikorlar aynı zamanda kan serumunda bulunan ve kompleman adı verilen molekülleri de aktive ederler. Çünkü komplemanlar mikropların fagositozunda ve eritilmesinde önemli rolleri vardır.**
- Diğer bazı antijenler de mast hücrelerinin granüllerini boşaltmasına neden olur. Özellikle inflamasyon olayında bu durum gözlenir.
- Aktifleşmiş T lenfositleri **Sitokin** denilen protein yapısındaki hormonları salgırlar. Bunlar fagositlerin fonksiyonlarını ve enflamasyon cevaplarını artırır.
- Fagositik hücreler, komplemanlar, mast hücreleri, sitokinler ve enflamasyonda görev alan lökositler doğal bağışıklığın birer elemanıdır çünkü bunlarda spesifik olarak tanıma ve yabancı antijeni birbirinden ayırma gibi özellikler yoktur. Spesifik immüntenin efektör fazında esas olan spesifik immün cevabın artırılması ve çeşitli efektör mekanizmaları yabancı antijenler üzerine yöneltmesidir. Hatta bu aktivitesini lenfosit aktivasyonu olmadan da yapabilmektedir.

KLONAL SELEKSİYON HİPOTEZİ

- Hayvanlarda B ve T lenfositlerinin çok sayıda antijen-reaktif klonları meydana gelir ve bu klonların her biri antijenlere karşı özel oluşurlar. Klon lenfositlerinin membranlarında antijen bağlayan reseptörlerin spesifikliğı antijenlere karşı hücrenin oluştuğunu gösterir. Antijen A veya B olabilir.
- Her antijen için proliferasyon ve diferensiyasyon (farklılaşma) olayları gelişerek antijen tipleri için hem hafıza hem de efektör hücre grupları meydana gelir . Buna **klonal seleksiyon** denir.
- Bu olayda antijen hücrelere bağlanır ve bu antijene özel reaksiyon olarak B ve T lenfositleri mitoz bölünme geçirir ve aynı antijene özel olarak hücre klonları meydana gelir. Klonal seleksiyon, özel bağışıklığın kendinden olanı ve olmayanı tanıması ve antijene özel reaksiyon geliştirilmesi olaylarının anlaşılmasını sağlar.

- **Spesifiklik**, lenfositlerin membranlarında bulunan reseptörler ile antijenin epitop bölgesiyle bağ oluşturmalarıdır. Bağlanma ile birlikte klon genişlemesi olur ve immün cevap için hareket başlar. Kendinden olanı veya olmayanı tanıma ayrımı, erişkinlerde lenfositlerin fonksiyonunun baskılanmasıyla, lenfositlerin kendi reaktif reseptörlerini taşımasıyla, lenfositlerin gelişmesi sırasında veya klonal eliminasyonla olur.
- İmmunolojik hatırlama, klonal seleksiyonun bir sonucudur. Antijene verilen özel cevap için lenfositlerin klonal seleksiyonla çoğalması, oldukça yüksektir. Üstelik, bu lenfositlerin çoğu, hafıza hücreleri olarak organizmanın yaşamı boyunca organizmada kalırlar. Organizmaya giren antijenlere karşı lenfositlerin gösterdiği ilk reaksiyon primer cevap olarak bilinir. Aynı antijenle hafıza hücreleri tekrar karşılaştıklarında hızlı ve kolay reaksiyon gösterirler, buna **sekonder cevap** denir.

- B lenfositlerinin klonal seleksiyonu ve olgunlaşmaları antijen yokluğunda meydana gelir. Tek bir antijene karşı, antikör meydana getirirler. Klonal seleksiyon antijenin epitop bölgesiyle B lenfositinin membranında bulunan reseptöre bağlanmasıyla meydana gelir.
- Antijenle aktive olan B lenfositinin klonal genişlemesi, efektör B hücreleri (plazma hücreleri) ve hafıza hücrelerinin klonlaşmasıyla devam eder ve bu genişleyen klondaki bütün hücreler antijene özel olarak meydana gelmektedir. Plazma hücreleri bu antijene özel antikörler sentezler. Benzer sonuçlar, T hücrelerinde de görülür. Aynı şekilde antijenin T lenfositine bağlanmasıyla klonal seleksiyon başlar ve büyür.
- Sonuçta o antijene özel hafıza hücreleri ve efektör hücreler meydana gelir. **Effektör T hücreleri, antijenle aktive olan yardımcı T hücreleri ve Sitotoksik T hücreleridir. Yardımcı T hücreleri sitokin molekülünü sentezler ve salgılar.** Sitokinler hem salgılandığı hücreyi hem de yakınlarındaki diğer hücreleri özellikle B lenfositlerini aktive eder ve antijen ortadan kaldırılır.

MONOKLONAL ANTİKORLAR

- Kullanılan klasik yöntem, laboratuvar hayvanlarına antijen verilmesi sonrasında oluşan antikörlerin toplanmasıdır. Ancak, bu yöntemde iki önemli sorunla karşı karşıya kalınır. Elde edilen antiserum içerisinde istenmeyen birçok maddenin bulunması ve bu nedenle de elde edilen kullanılabilir antikör miktarının oldukça düşük olması.

Bu amaç için kullanılan yöntem şu şekildedir:

- Öncelikle, istenen antikörleri doğal olarak üreten hücreler elde edilir. Daha sonra bu hücrelere sonsuz bölünme yeteneği kazandırılır ve kültür ortamında, istenen antikörü üretecek hibrid (melez) hücreler geliştirilir. Bu şekilde doğal hücreler, kültür ortamında birer antikör fabrikasına dönüştürülmüş olur.

- Bu hücreler tek bir tip hibrid hücreden türedikleri için de “**monoklonal hücreler**” olarak adlandırılırlar. Geleneksel yöntemlerle üretilen antikorsalra, birçok hücreden elde edildikleri için, “poliklonal” olarak adlandırılırlar. Monoklonal antikor teknolojisi ile, antikorsalrın saf halde ve oldukça büyük miktarlarda üretilmesi olanaklı hale gelmiş bulunuyor.
- Bu melez hücreler bir hücre içerisine iki hücrenin farklı özelliklerinin birleştirilmesi yoluyla elde edilir. Bu hücrelerden bir tanesi laboratuvar farelerinden elde edilen normalde antikor üreten bir hücre (B-lenfosit), diğeri bir tümör hücresidir. Tümör hücreleri normal hücreye sınırsız ve bir oranda normal hücre gelişimine sahip yetenekle donatabilir. Böylece, melez hücreler laboratuvarda geliştirildiğinde vücutta normal antikor üreten hücrelerden daha hızlı kopyalanır ve özel melez hücre belirsiz bir zaman periyodu içinde özel antikorsalr üretir.
- Antikor üretiminin uyarılması için, seçilen özel antijenin enjeksiyonu ile bir fare bağışık kılınır. Daha sonra, antikor kalıplayan hücreler fare dalağında seçilerek ayrılır. Seçilen bu antikor kalıplayan hücrelerin, kültürde geliştirilen tümör hücrelerine kaynaştırılması ile antikorsalr üretilir. Her bir melez hücre benzer antikor moleküllerinin oldukça geniş miktarlarını üretir. Seçilen tek bir antijeni hedefledikleri için bu hücreler yalnız o hedef yönelik tek-klon hücreler, (**monoklonal**) hücrelerdir.

Monoklonal Antikorların Kullanım Alanları

- Hastalıkların teşhisinde,
- Hastalıkların tedavisinde,
- Hastalıklardan korunmada (pasif bağışıklık),
- Antijenlerin saflaştırılmasında,
- Tanı kitlerinin hazırlanmasında,
- Araştırma ve teşhis çalışmalarında,
- Tümörle ilgili çalışmalarda,
- Aşı suşlarının hazırlanmasında.