

T Lenfosit Gelişimi

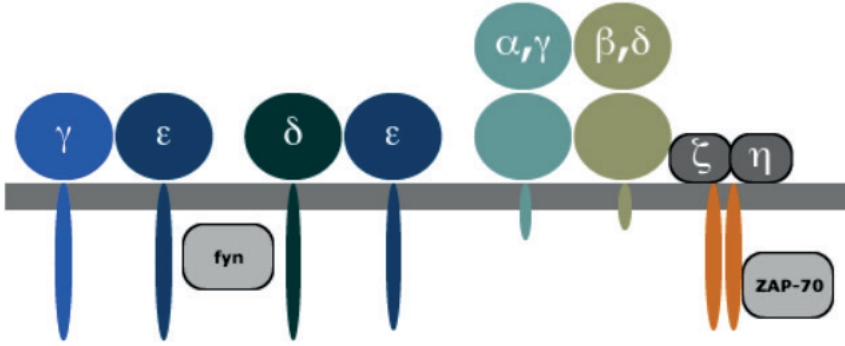
Hülya Köse¹

Özet

T lenfositler hücrel savunmada görev alan hücrelerdir. Bu hücrelerin öncülleri kemik iliğinde bulunan hematopoietik kök hücrelerden köken almaktadır. Olgunlaşma aşamaları ise timusta gerçekleştiğinden, timus T lenfositlerinin gelişimi için çok önemli bir organdır. Timusta membranlarında TCR (T hücre antijen reseptörü) ve CD (Yüzey farklılaşma antijenleri) gibi spesifik yüzey reseptör moleküllerini kazanırlar ve spesifik immün yanıtı meydana getirme yeteneğine sahip T Lenfositler halini alırlar. Bu hücre yüzey molekülleri CD4, CD8, CD25 ve CD44'tür. Timusa giren olgunlaşmamış T hücrelerinin çoğu erken T hücre öncülleri olarak tanımlanmaktadır. Bu hücreler CD4 ve CD8 yüzey molekülüne sahip değildirler. Timik epitelyal hücreler (TEC) tarafından üretilen sitokin ve ligandlar etkisiyle bazı gelişim aşamalarından geçen T hücreleri, bu yüzey moleküllerine sahip olarak aktifleşirler. MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülü ile de etkileşime girerek pozitif ve negatif seçilime uğrarlar. Bu şekilde timusta gelişimini tamamlamış olgun T lenfositleri olarak dolaşım ile periferel lenfoid organlara gönderilirler.

Dolaşımdaki T hücrelerinin çoğunluğu α ve β (TCR α / β aynı zamanda TCR2 olarak da adlandırılır) olarak adlandırılan zincirleri içeren T hücresi reseptörünü (TCR; CD3) hücrelerin geri kalanı, homolog gama ve delta zincirlerini (TCR γ/δ veya TCR1) içeren reseptörleri eksprese eder (1) (Şekil1).

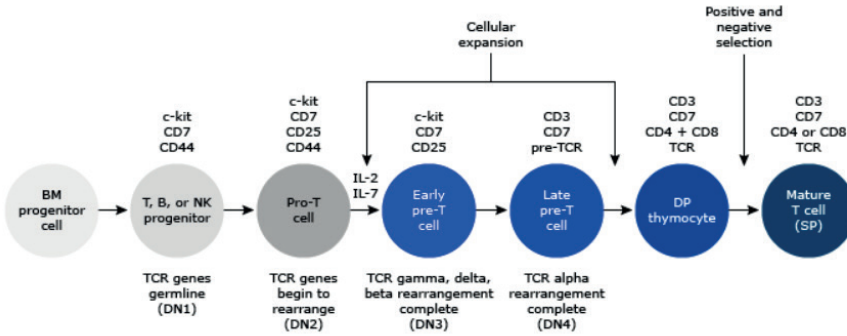
1 Uzm. Dr., Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji, Bursa Uludağ Üniversitesi İmmunoloji ABD



Şekil1: TCR, alfa ve beta (veya gama ve delta) olmak üzere iki disülfid bağlı zincirden oluşur; CD3 kompleksi, her biri gama ve deltadan, ikisi epsilon ve iki zeta zincirinden oluşan disülfid bağlı bir homodimerden (yuzeta) 2 veya zeta ve etadan oluşan bir heterodimer polipeptitten oluşur . Bu proteinlerin karboksil terminalleri intrasitoplazmikdir. ZAP-70 ve fyn, T hücresi aktivasyonunda önemli olan tirozin kinazlardır:

CD3, flow sitometride CD4 ve CD8 hücreleri de dahil olmak üzere toplam T hücrelerini tanımlamak için en yaygın olan belirteçtir.

T hücre gelişimi timusta gelişir. (Şekil 2)



Şekil 2: Timustaki T hücresi gelişiminin şematik gösterimi. Olgunlaşmanın çeşitli aşamaları DN aşamalarını (1, 2, 3 ve 4), DP aşamasını ve SP aşamasını içerir.

BM: kemik iliği; c-kit: mast kök hücre büyüme faktörü; CD: farklılaşma kümesi; NK: doğal öldürücü; TCR: T hücresi reseptörü; DN: çift negatif; IL: interlekin; DP: çift pozitif; SP: tek pozitif; TCR2: T hücresi reseptörü tip 2 veya T hücresi reseptörü alfa-beta.

Gama-delta ve α / β T hücresi gelişimi, timustaki gelişimin erken aşamalarında farklılık gösterir ve olgun α / β ve γ / δ T hücreleri, doku dağılımları, antijen tanıma mekanizmaları, bağışıklık yanıtındaki rolleri açısından farklılık gösterir.

T hücresi gelişimi

İnsan fetal gelişimi sırasında, lenfoid öncül hücrelerin yapımı, başlangıçta gebeliğin altıncı haftasında karaciğerde ,beşinci ayda ise kemik iliğinde gerçekleşir. Öncül hücreler kan yoluyla timusa ulaşır, kortikomedüller bileşke yakınındaki venüller yoluyla timusa girer ve daha sonra dış kortekse göç eder. İnsanlarda, T hücresi öncülleri gebeliğin dokuzuncu haftasında timusta tespit edilebilir ve olgun T hücreleri gebeliğin 24. haftasında periferik lenfoid organlarda belirir (2).

İnsanlarda timopoez, yaşamın erken dönemlerinde, özellikle de ergenlikten sonra azalmaya başlar ve periferik kandaki T hücresi üretimi 40 yaş üstü çoğu bireyde minimum düzeydedir.

Belirli hücre yüzeyi molekülleri, T hücresi farklılaşmasının belirteçleri olarak görev yapar.

Kemik iliğindeki öncül hücrelerde en erken ifade edilen yüzey belirteci CD7'dir. CD7'nin T hücre farklılaşmasındaki rolü bilinmemektedir. Fizyolojik işlevleri net olmayan galektinler adı verilen bir glikoprotein ailesi için ligand olabilir (3). Bazı CD7+ hücreleri ayrıca hematopoietik kök hücrelerin ve erken T, B ve miyeloid hücre öncüllerinin bir belirteci olan CD34'ü de ekspres eder (4).

İntratimik düzenleyici faktörler

Uzmanlaşmış timik epitelyal hücreler (TEC) timik T hücresi gelişiminde kritik roller oynar. Timus içindeki konumlarına, fiziksel görünümüne, yüzey boyama özelliklerine ve salgılanan ürünlere göre sınıflandırılırlar (Tablo 1) (5).

Tablo1:Timik epitel hücrelerinin (TEC) özellikleri

Büyüme faktörleri
IL-1, EGF, beta-FGF
TEC'lerin salgıladıkları sitokinler
Kortikal TEC: IL-1, IL-7
Medüller ve subkapsüler TEC : IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF, M-CSF, TGF-beta, alfa ve beta timosinler, timulin, nöropeptitler
TEC'ler tarafından salgılanan adezyon molekülleri
LFA-3 (CD58), ligand CD2; ICAM-1 (CD54), ligand LFA-1 (CD11a/CD18)

CSF: koloni uyarıcı faktör; EGF: epidermal büyüme faktörü; FGF: fibroblast büyüme faktörü; G: granülozit; ICAM: hücreler arası yapışma molekülü; IL: interlökin; LEA: lökosit fonksiyon antijeni; M: monosit; TGF: dönüştürücü büyüme faktörü.

T hücre gelişimi; transkripsiyon faktörlerine , büyüme faktörlerine ve hücreler arası iletilen sinyallere bağlıdır. T hücresi gelişiminin çok erken basamaklarında GATA-3, TCF-1 ve Bcl11b gibi transkripsiyon faktörleri gereklidir. Bu faktörlerden TCF-1'in, T hücresinin kromatin ağının oluşturulmasında ve özellikle Notch sinyali ile farklılaşmanın indüklenmesinde önemli olduğu bilinmektedir(6). Timik epitel hücreleri (TEC) ile gelişmekte olan T hücreleri arasındaki etkileşimlere, spesifik membran ligandlarına ve salgılanan faktörlere aracılık eder. En önemli ligandlar arasında erken T hücresi öncüllerindeki Notch1 reseptörünü aktive eden DLL4 ve Jagged2 yer alır. Notch sinyali olmadığında, erken öncül hücrelerin T hücresine dönüşümü gerçekleşmez (7). İnterlökin-7 (IL-7) aynı zamanda TEC'ler tarafından da üretilir ve timustaki T hücresi gelişiminde erken dönemdeki proliferasyona katkıda bulunur (8). Fonksiyonel IL-7 reseptörünün yokluğunda hem B hem de T hücresi gelişimi tamamen bloke olur, bu da ağır kombine immün yetmezliğe (AKİY) yol açar (9). TEC'ler ve timositler ayrıca endokrin ve sinir sistemi tarafından da düzenlenir (10). Timik gelişim, hipofiz ve tiroid bezi fonksiyonunun sağlam olmasına bağlıdır; gonadal veya adrenal steroidlerin aşırı üretimi, gelişmekte olan T hücrelerinde ve timusta involüsyona yol açabilir.

Timik epitel hücreleri ayrıca T hücresi farklılaşması için gerekli olan timusa özgü çeşitli hormonları ve sitokinleri de üretir:

1-Timopoietin (TP): TP, T hücresi gelişimini destekler, B hücresi gelişimini engeller, asetilkolin reseptörleri ile etkileşime girerek hipofiz bezi

tarafından adrenokortikotropik hormon ve beta-endorfin salınmasını uyarır (11).

2-Timozinler: Timik T hücresi farklılaşmasını da destekleyen, düşük molekül ağırlıklı (3-4 kD) proteinlerden oluşan bir gruptur.

3-Timulin: IL-2 reseptörü yoluyla sinyalizasyonu güçlendiren ve IL-2 reseptör pozitif timositlerin gelişimini destekleyen, çinko bağlayıcı bir nonapeptiddir (12).

Timusta T hücresi gelişimi

Timustaki T hücresi gelişiminin genel şeması şekil 2'de gösterilmektedir. Erken T hücresi öncülleri dış kortekste büyürler ve hızla çoğalmaya başlarlar. Bu olgunlaşmamış öncüler, timus içindeki toplam hücre sayısının yalnızca yüzde 2 ila 3'ünü temsil eder (13). Proliferatif fazdan sonra hücreler, dinlenme halindeki küçük lenfositlerin görünümünü alır ve korteksten medullaya doğru göç eder. Notch ve IL-7'ye ek olarak, çeşitli sitokinler ve kemokinlerin yanı sıra adezyon molekülleri ve hücre dışı matrisin bileşenleri, timosit gelişimini sağlamak için gereklidir (14).

Gelişimin farklı aşamalarındaki T hücreleri, çeşitli yüzey moleküllerinin ekspresyonuyla tanımlanabilir. En olgunlaşmamış T hücresi CD7+'dır. CD7'ye ek olarak, erken T hücresi öncülleri, T hücreleri ile bağışıklık yanıtına katılan önemli bir adezyon molekülü olan CD2'yi eksprese eder. T hücre olgunlaştıkça, glikolipid antijenleri ile etkileşime girebilen ve bunları γ/δ T hücrelerine sunabilen, MHC sınıf I'e homolog bir molekül olan CDI'yi eksprese etmeye başlarlar (15).

Gelişimin erken aşamalarında, T hücreye çift negatif (DN) adı verilir, çünkü bu hücreler asdece CD3'ü eksprese eder, ancak CD4 veya CD8'i eksprese etmez. Bu süre zarfında gama/delta ve beta zincir geninin yeniden düzenlenmesi meydana gelmektedir. CD44 ve CD25'in ekspresyonuyla ayırt edilen dört DN aşaması (DN1-DN4) vardır (şekil2) (16).

CD44 bir hiyalüronan reseptörü ve E-selektin için ligandır . CD25 ise IL-2 (17) reseptörün alfa zinciridir . DN3 aşaması, α/β T hücresi gelişimi sırasında kritik bir gelişimsel kontrol noktasıdır. Bu aşamada hücreler RAG1/RAG2 DNA rekombinazını eksprese eder ve TCR β genlerini yeniden düzenler. Üretken yeniden düzenlemelere sahip hücreler, bir psödo- α zinciri olan pre-TCR- α ile kompleks halinde TCR beta zincirlerini eksprese eder. Pre-TCR kompleksi, CD3 kompleksi ile birleşir ve çoğalmayı sağlayan sinyalleri iletir (13). TCR- β genlerini başarılı bir şekilde yeniden düzenleyemeyen hücreler, DN3 aşamasında kalır ve ölür. Ayrıca CD3'ün değişmez bir zinciri

olan δ zincirinin varlığının T hücresi gelişimi için gerekli olduğunu öne süren veriler de mevcuttur (18).

Pre-TCR yoluyla sinyalizasyon, CD4 ve CD8 ekspresyonunu (yani çift pozitif (DP) aşamasına geçişi), TCR β zinciri gen lokusunun allelik dışlanmasını, TCR α genlerinin yeniden düzenlenmesini ve hücrel çoğalmayı artırır (14).

T hücre herhangi bir fonksiyonel α zinciri üretmezse daha fazla gelişemez ve apoptoz yoluyla ölür. α geninin yeniden düzenlenmesi başarılı olursa, α zincirleri β zincirleriyle birleşir ve yüzeyde tam bir α - β TCR-CD3 reseptör kompleksi olarak ifade edilir. CD4 ve CD8 antijenleri daha sonra düşük seviyelerde görünür ve hücre, TCR^{low}CD3^{low}CD4^{low}CD8^{low} fenotipine sahiptir.

T hücresi yardımcı reseptörleri CD4 ve CD8

Yüzey antijenleri CD4 ve CD8, CD3-pozitif T hücrelerinin iki ana alt kümesini oluşturur. Normal olgun hücreler bu moleküllerden birini eksprese eder. CD8 antijeni, MHC sınıf I moleküllerini eksprese eden hücrelerle T hücresi etkileşimi için ; CD4 ise MHC sınıf II moleküllerini eksprese eden hücrelerle etkileşim için gereklidir.

1-CD4, kromozom 12 üzerindeki bir gen tarafından kodlanan 55 kD'lik bir transmembran glikoproteindir. İmmüoglobulin (Ig) süper ailesinin bir üyesidir ve dört hücre dışı Ig benzeri alana sahiptir. CD4'ün en dıştaki iki alanı, MHC sınıf II moleküllerinin bir determinantı ile etkileşime girer. CD4 aynı zamanda CD4'ü eksprese eden hücreler için kemo-aktrantan bir faktör olarak görev yapan interlökin-16 için de bir reseptördür (19).

2-CD8, α ve β olarak adlandırılan iki polipeptitten oluşu ve iki zincir de 32 kD'dir ve kromozom 2 üzerindeki genler tarafından kodlanır. CD8, MHC sınıf I moleküllerinin membran-proksimal alanına bağlanır. T hücrelerindeki CD8'in çoğu α/β heterodimer formundadır, ancak aynı zamanda bir $\alpha 2$ homodimer olarak da bulunabilirler. Her iki form da işlevseldir ancak sinyal iletimi ve T hücresi gelişimindeki rolleri açısından farklı davranırlar.

Hem CD4 hem de CD8'in sitoplazmik alanları, Src tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan protein tirozin kinaz Lck ile ilişkilidir. γ/δ veya α/β seçiminin belirlendiği mekanizma bilinmemektedir. Fonksiyonel bir γ/δ reseptörünün ekspresyonunun, α/β yönüne doğru daha fazla gelişmeyi engellediğini öne süren veriler vardır (20).

Geç timik faz

Kendi MHC'si ile etkileşime giremeyen hücreler apoptoz yoluyla ölür. Buna **pozitif seçim** adı verilir. Pozitif seçimin ardından , T hücreleri DP hücreleri haline gelir (TCRhiCD3hiCD4hiCD8hi). Bu aşamada, α geninin yeniden düzenlenmesi durur. Timik T hücresi gelişiminin son aşamasında, hücreler tek pozitif (SP) hale gelir, yani yalnızca CD4 (MHC sınıf II-kısıtlı) veya CD8 (MHC sınıf I-kısıtlı) eksprese ederler. T hücrelerinin DP'den SP'ye geçişini nasıl düzenlediği tam olarak bilinmemektedir.

T hücresi repertuarı

T hücresi repertuarı kavramı, B hücresi repertuarınıninkiyle aynıdır. B hücreleri ve T hücrelerinin antijen ile etkileşime girme yollarının farklı olması nedeniyle, her hücre tipi tarafından tanınan antijenik belirleyiciler farklıdır (21). Bağışıklık sisteminin etkili olabilmesi için T hücrelerinin vücudun karşılaştığı çok sayıda yabancı molekülü tanıyabilmesi gerekir.

Pozitif seçim

Timusta eksprese edilen MHC molekülleri, T hücrelerinin tanıyabildiği antijen çeşitliliğini belirler; bu sınırlamaya **MHC kısıtlaması** adı verilir. MHC kısıtlaması, timustaki pozitif seçim sürecinden kaynaklanır (pozitif çünkü T hücreleri bu seçim sonucunda yaşar). Pozitif seçimde timositlerde eksprese edilen TCR'ler ile timik epitelyal hücrelerde eksprese edilen MHC antijenleri arasındaki etkileşim gerçekleşir (22). Pozitif seçim, timositleri, gelişmekte olan T hücrelerini apoptozdan kurtarır.

Negatif seçim

Negatif seçim, gelişmekte olan T hücrelerinin MHC antijenleri üzerinde sunulan öz peptitlerle yüksek afiniteli etkileşimlerinden kaynaklanır. Bu süreç, otoimmün tepkileri aktive edebilecek T hücrelerinin apoptoz ile ölmesini sağlar. Kemik iliğinden kaynak alan profesyonel antijen sunan hücrelerin negatif seçimde önemli olduğu görülmektedir. Pozitif ve negatif seçimin bir sonucu olarak, timositlerin yalnızca yüzde 1 ila 5'i timustan olgun T hücreleri olarak çıkar; geri kalanı ölür (23).

Olgun faz

Olgun timositler, medulladaki venüller yoluyla timustan çıkar ve kan, ikincil lenfoid organlar ve lenf yoluyla yeniden dolaşarak vücudu yabancı antijenler açısından tararlar.

T hücrelerinin timik çıktısı, T hücresi reseptör yeniden düzenleme eksizyon çemberi (TREC) analizi ile değerlendirilebilir. TREC'ler, DNA döngülerinin kromozomdan çıkarılmasıyla timustaki TCR'nin yeniden düzenlenmesi sırasında oluşur. Bu eksizyon halkaları stabildir ve sonraki mitozlar sırasında kopyalanmaz; dolayısıyla her hücre bölünmesinde periferik kan T hücresi bölünmesinde seyreltilirler. Yüksek sayıda TREC içeren hücre popülasyonları, yeni timik göçmen hücrelerdir (24,25). Topuk kanından TREC ölçümü, şiddetli T hücresi lenfopenisi (ciddi kombine immün yetmezlik) için yenidoğan taramasında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır (26).

T hücrelerinin ömrü uzundur. Antijen uyarımı üzerine T hücreleri büyür ve hızlı çoğalmaya uğrar. Stimülasyondan sonra T hücreleri efektör hücrelere dönüşür. Bazı T hücreleri de bellek T hücreleri haline gelir. T hücrelerinin antijene bağımlı gelişiminin bu yönleri aşağıda tartışılmaktadır:

Gama-delta(γ/δ) hücrelerinin gelişimi

γ/δ reseptörü taşıyan T hücreleri, tüm türlerde ilk ortaya çıkan hücrelerdir (20). Olgun $\gamma-\delta$ T hücreleri esas olarak DN hücreleridir (ne CD4 ne de CD8'i eksprese etmezler) ve $\alpha-\beta$ T hücreleriyle aynı DP gelişim aşamasından geçmezler. T hücrelerinin gelişimi $\gamma-\delta$ TCR'lerin aracılık ettiği sinyalleri gerektirirken, bu sinyaller niteliksel olarak $\alpha-\beta$ hücre gelişimini yönlendiren sinyallerden çok farklı görünmektedir.

γ/δ T hücreleri timus içinde çok az hücresele çoğalmaya uğrar, ancak periferde önemli ölçüde genişleyebilir. $\gamma-\delta$ T hücrelerinin ne ölçüde pozitif ve/veya negatif seçilime uğradığı bilinmemektedir (20). Bir çalışma, timusta eksprese edilen bir otozomal dominant gen varyantının, fare kutanöz γ/δ T hücreleri popülasyonunun pozitif seçimine aracılık edebildiğini ileri sürmektedir (27).

Matür T hücrelerinin özellikleri

Matür T hücreleri, diğer lenfosit alt popülasyonlarıyla aynı görünüme sahip küçük lenfositlerdir. Tamamlayıcı bir peptid-MHC kompleksi taşıyan antijen sunan hücrelerle teması bekleyerek sürekli olarak kandan lenfoid dokulara ve lenfoid dokulara dolaşırlar.

Tüm olgun T hücreleri, CD2, CD3, TCR kompleksi, CD5 ve CD28 antijenlerini taşır . CD4 ve CD8 gibi diğer yüzey moleküllerinin yanında çeşitli sitokin ve kemokin reseptörleri, matür T hücrelerinin fonksiyonel olarak farklı birçok alt popülasyonunu ayırt etmeye yarar. Matür T

hücrelerinin alt popülasyonları morfolojik olarak benzerdir; bu hücrelerin birbirinden ayırt edilebilmesi için işaretleyicilere ihtiyaç vardır.

CD4 T hücrelerinin iki ana kategorisi vardır:

Bağışıklık yanıtlarını destekleyen (yardımcı T hücreleri) veya bu yanıtları baskılayan (düzenleyici T hücreleri veya Treg'ler) hücreler immüniteye aracılık eden efektör hücreler, (sitotoksik T hücreleri, Tc; veya sitotoksik T lenfositleridir. Düzenleyici T hücrelerinin çoğu CD4'ü eksprese ederken ve sitotoksik T hücrelerinin çoğu CD8'i eksprese eder, ancak istisnalar da vardır. CD4'ü eksprese eden sitotoksik T hücreleri, greft reddinde belirgindir ve ayrıca tümör immün yanıtlarında da gözlemlenmiştir (28). CD8'i eksprese eden sitokin üreten hücreler aynı zamanda normal veya patolojik immün yanıtlarda da görülebilir (29,30).

T hücre alt grupları

Timusta üç ana tipteki saf T hücreleri gelişir:

1-MHC sınıf II kısıtlı CD4+ T yardımcı hücreleri,

2-MHC sınıf II kısıtlı CD4+ Treg'ler (transkripsiyon faktörü FoxP3 ve yüksek afiniteli IL-2 reseptörünün ekspresyonuyla tanımlanır)

3- MHC sınıf I,kısıtlı CD8+ T hücreleri

Saf CD4+ T yardımcı hücreleri, öz MHC sınıf II molekülleri ile aktive edilmiş antijen sunan hücrelerde (örn., dendritik hücreler veya B hücreleri) eksprese edilen antijen tarafından uyarıldıktan sonra, belirli sitokinlerin ekspresyonuyla ilişkili birkaç farklı efektör fonksiyon kazanabilir. Antijenle uyarılan CD4+ T yardımcı hücrelerinin, farklı bağışıklık uyarılarına yanıt olarak hangi tip efektör hücrelere dönüşeceklerini nasıl "seçtikleri", devam eden bir araştırma alanıdır. Transkripsiyon faktörleri bu seçimde katkıda bulunur; örneğin Th1 hücrelerinin üretimi için Tbet gereklidir. Bununla birlikte, Tbet aynı zamanda CD8+ T hücrelerinin farklılaşmasını da etkiler (31,32).

Sitotoksik T hücreleri

Sitotoksik T hücreleri (Tc) esas olarak CD8'i eksprese eder ve MHC sınıf I tarafından sunulan antijen moleküllerini tanır ve öldürür.

T yardımcı hücreleri

T yardımcı hücreleri genellikle CD4'ü eksprese eder ve MHC sınıf II molekülleriyle ilişkili antijenleri tanır. Th1 ve Th2 T yardımcı hücreleri, T foliküler yardımcı (Tfh) hücreleri, Th9 hücreleri ve Th17 hücreleri dahil olmak üzere CD4+ T hücrelerinin alt tipleri tanımlanmıştır. Bu hücreler ürettikleri sitokinler ve bazı yüzey belirteçleri ile ayırt edilirler. Th0 olarak adlandırılan "farklılaşmamış" olgun bir T hücresi, antijen uyarımı sırasında salınan sitokinlere bağlı olarak efektör hücrelere dönüşebilir.

Th1 hücreleri

Th1 hücreleri ağırlıklı olarak gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları üretir, ancak aynı zamanda B hücresine yardım da sağlayabilirler.

Th2 hücreleri

Th2, antikor üretimi, özellikle IgE yanıtları için önemli yardımcılarıdır ve eozinofil gelişimini ve aktivitesini destekler.

Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler)

Treg'ler, "ana" bir gen olan transkripsiyon faktörü FoxP3'ün ekspresyonu ile ayırt edilir. Treg'ler ayrıca CD25'i (IL-2 reseptör α zinciri) eksprese eder ve IL-2'ye bağımlıdır. CD4+CD25+FoxP3+ Treg'ler alerjik ve otoimmün hastalıkların gelişimini önlemede önemlidir. FoxP3 mutant fareler ve insanlar hava yolu inflamasyonu, eozinofili ve yüksek serum IgE seviyeleri geliştirir. Treg'lerin aynı zamanda graft reddinin ve graft-versus host hastalığının (GVHD) önlenmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir (33).

Foliküler T hücreleri (Tfh hücreleri)

Germinal merkez B hücrelerinin somatik hipermutasyona uğraması ve yüksek afiniteli antikorlar eksprese eden hücrelere olgunlaşması için T hücresi yardımı gereklidir. Bu yardım, özel foliküler yardımcı T hücreleri (Tfh hücreleri olarak adlandırılır) tarafından sağlanır (34). Germinal merkez B hücreleri gibi, Tfh hücrelerinin gelişimi de transkripsiyon faktörü Bcl6'ya bağlıdır ve ayrıca foliküler dendritik hücrelerde eksprese edilen Notch ligandı DLL4 tarafından sağlanan Notch sinyalini gerektirmektedir (35). Diğer T yardımcı hücreleri gibi, Tfh hücreleri de CD4'ü ve CXCR5, CXCR13, PD-

1, SAP (SH2D1A), IL-21 ve ICOS dahil olmak üzere diğer birkaç ayırt edici belirteç eksprese eder. Tfh hücreleri yalnızca germinal merkezlerin oluşumu için değil, aynı zamanda germinal merkez B hücrelerinin plazma hücrelerine ve hafıza B hücrelerine farklılaşması için de önemlidir. Ayrıca antijene yeniden maruz kalmanın ardından oluşan bir bellek Tfh hücreleri havuzu da tanımlanmıştır (36).

Th9 hücreleri

Th9 hücreleri IL-9'u eksprese eder ve tümör bağışıklığında rol oynar, ancak işlevleri iyi karakterize edilmemiştir (37).

Th17 hücreleri

Th17 hücreleri, bazı otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynayan proinflamatuar T hücreleridir (38,39). Th17 hücreleri IL-17, IL-22, IL-26, IFN-gamma ve CCL20'yi üretir ve IL-23 reseptörünü ve CD45RO'yu eksprese eder. İnsanlarda Th0 hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşması, IL-1 beta ve IL-23 veya IL-6 'ı ekspresyonunu gerektirir (40,41). ROR-gamma t, bu T hücresi alt kümesini düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür

Th17 hücreleri ayrıca alerjik rinit ve konjonktivit, gıda proteini kaynaklı enterokolit, atopik dermatit, kontakt dermatitte de rol oynayabilir ve mantarlara (örneğin Candida türleri) karşı etkili mukozal bağışıklık için gereklidir (42).

“Lökosit ortak antijeni” olarak da adlandırılan saf T hücreleri

CD45, tirozin kinaz Lck'nin defosforilasyonu yoluyla T hücresi aktivasyonunda kritik bir role sahip olan bir protein tirozin fosfatazdır. CD45RA ve CD45RO izoformları, lenfosit gelişiminin farklı aşamalarında eksprese edilir, bu da onu lenfosit alt tiplmesi için yararlı bir belirteç haline getirir. Saf T hücreleri, CD45RA adı verilen bir CD45 izoformunu eksprese eder ve aktivasyon sonrasında eksprese edilen ikinci bir izoform olan CD45RO taşımazlar.

T hücresi aktivasyon belirteçleri

T hücreleri, antijen reseptörü yoluyla aktivasyondan sonra çeşitli yüzey moleküllerini eksprese eder. Bunlar arasında CD69, CD40 ligandı, CD28, CD25, MHC sınıf II ve CD45'in CD4RO adı verilen bir izoformu bulunur.

Bellek T hücreleri

Farelerde ve insanlarda T hücresi bağışıklık tepkileri üç aşamada meydana gelir:

1-Klonal genişleme

2- Antijene spesifik T hücrelerinin farklılaşması; çoğu efektör T hücresinin apoptoz yoluyla yok olması

3-Antijene maruz kalan T hücrelerinin bellek T hücresine dönüşmesidir.

Bellek T hücreleri CD45RO'yu ve (bellek B hücreleri gibi) CD27'yi eksprese eder. İnsanlarda viral aşılarda gibi antijenlere karşı hafıza T hücreleri, T hücrelerinin yaklaşık yüzde 5'ini oluşturur ve ilk maruziyetten sonra 25 yıl veya daha uzun süre kalıcı olabilir . Saf T hücre veya hafıza T hücrelerinin oranları, otoimmün veya inflamatuvar durumların ve immün yetmezliğin tanısında yer alır (43).

İnsanlar yaşlandıkça ve saf T hücre sayıları azalır, hafıza T hücreleri, T hücrelerinin daha büyük bir kısmını oluşturur. Bu, birçok insan dokusunda bulunan ve benzersiz bir transkripsiyonel imzaya sahip olan CD69'u eksprese eden, dokuda yerleşik hareketsiz hafıza T hücreleridir (44). Aktivasyon üzerine bu dokuda yerleşik hafıza hücrelerinin yardımcı, sitotoksik ve düzenleyici fonksiyonlara sahip T hücrelerini oluşturma potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmektedir (45).

Referanslar:

- Guerder S, Flavell RA. T-cell activation. Two for T. *Curr Biol.* 1995 Aug 1;5(8):866-8. doi: 10.1016/s0960-9822(95)00175-8. PMID: 7583143.
- Haynes BE, Markert ML, Sempowski GD, Patel DD, Hale LP. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:529-60. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.529. PMID: 10837068.
- Pace KE, Hahn HP, Pang M, Nguyen JT, Baum LG. CD7 delivers a pro-apoptotic signal during galectin-1-induced T cell death. *J Immunol.* 2000 Sep 1;165(5):2331-4. doi: 10.4049/jimmunol.165.5.2331. PMID: 10946254.
- Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood.* 1996 Jan 1;87(1):1-13. PMID: 8547630.
- Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. Molecular biological ontogenesis of the thymic reticulo-epithelial cell network during the organization of the cellular microenvironment. *In Vivo.* 1999 May-Jun;13(3):267-94. PMID: 10459506.
- Johnson JL, Georgakilas G, Petrovic J, Kurachi M, Cai S, Harly C, Pear WS, Bhandoola A, Wherry EJ, Vahedi G. Lineage-Determining Transcription Factor TCF-1 Initiates the Epigenetic Identity of T Cells. *Immunity.* 2018 Feb 20;48(2):243-257.e10. doi: 10.1016/j.immuni.2018.01.012. PMID: 29466756; PMCID: PMC5824646.
- Radtke F, Fasnacht N, Macdonald HR. Notch signaling in the immune system. *Immunity.* 2010 Jan 29;32(1):14-27. doi: 10.1016/j.immuni.2010.01.004. PMID: 20152168.
- Schüler T, Hämmerling GJ, Arnold B. Cutting edge: IL-7-dependent homeostatic proliferation of CD8+ T cells in neonatal mice allows the generation of long-lived natural memory T cells. *J Immunol.* 2004 Jan 1;172(1):15-9. doi: 10.4049/jimmunol.172.1.15. PMID: 14688303.
- Puel A, Leonard WJ. Mutations in the gene for the IL-7 receptor result in T(-) B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency disease. *Curr Opin Immunol.* 2000 Aug;12(4):468-73. doi: 10.1016/s0952-7915(00)00122-9. PMID: 10899029.
- Klein L, Hinterberger M, Wirnsberger G, Kyewski B. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nat Rev Immunol.* 2009 Dec;9(12):833-44. doi: 10.1038/nri2669. PMID: 19935803.
- Singh VK, Biswas S, Mathur KB, Haq W, Garg SK, Agarwal SS. Thymopentin and splenopentin as immunomodulators. Current status. *Immunol Res.* 1998;17(3):345-68. doi: 10.1007/BF02786456. PMID: 9638477.

- Hadden JW. Thymic endocrinology. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 May 1;840:352-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09574.x. PMID: 9629262.
- Haks MC, Oosterwegel MA, Blom B, Spits HM, Kruisbeek AM. Cell-fate decisions in early T cell development: regulation by cytokine receptors and the pre-TCR. *Semin Immunol.* 1999 Feb;11(1):23-37. doi: 10.1006/smim.1998.0153. PMID: 9950750.
- Anderson G, Harman BC, Hare KJ, Jenkinson EJ. Microenvironmental regulation of T cell development in the thymus. *Semin Immunol.* 2000 Oct;12(5):457-64. doi: 10.1006/smim.2000.0260. PMID: 11085178.
- Ulrichs T, Porcelli SA. CD1 proteins: targets of T cell recognition in innate and adaptive immunity. *Rev Immunogenet.* 2000;2(3):416-32. PMID: 11256748.
- Haks MC, Oosterwegel MA, Blom B, Spits HM, Kruisbeek AM. Cell-fate decisions in early T cell development: regulation by cytokine receptors and the pre-TCR. *Semin Immunol.* 1999 Feb;11(1):23-37. doi: 10.1006/smim.1998.0153. PMID: 9950750.
- Gaffen SL. Signaling domains of the interleukin 2 receptor. *Cytokine.* 2001 Apr 21;14(2):63-77. doi: 10.1006/cyto.2001.0862. PMID: 11356007.
- Dadi HK, Simon AJ, Roifman CM. Effect of CD3delta deficiency on maturation of alpha/beta and gamma/delta T-cell lineages in severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2003 Nov 6;349(19):1821-8. doi: 10.1056/NEJMoa031178. Erratum in: *N Engl J Med.* 2004 Apr 22;350(17):1803. PMID: 14602880.
- Richmond J, Tuzova M, Cruikshank W, Center D. Regulation of cellular processes by interleukin-16 in homeostasis and cancer. *J Cell Physiol.* 2014 Feb;229(2):139-47. doi: 10.1002/jcp.24441. PMID: 23893766.
- Hayday AC. [gamma][delta] cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:975-1026. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.975. PMID: 10837080.
- Nikolich-Zugich J, Slifka MK, Messaoudi I. The many important facets of T-cell repertoire diversity. *Nat Rev Immunol.* 2004 Feb;4(2):123-32. doi: 10.1038/nri1292. PMID: 15040585.
- von Boehmer H, Aifantis I, Azogui O, Saint-Ruf C, Grassi F. The impact of pre-T-cell receptor signals on gene expression in developing T cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1999;64:283-9. doi: 10.1101/sqb.1999.64.283. PMID: 11232298.
- Palmer E. Negative selection--clearing out the bad apples from the T-cell repertoire. *Nat Rev Immunol.* 2003 May;3(5):383-91. doi: 10.1038/nri1085. PMID: 12766760.

- Ye P, Kirschner DE. Measuring emigration of human thymocytes by T-cell receptor excision circles. *Crit Rev Immunol.* 2002;22(5-6):483-97. PMID: 12803323.
- van den Dool C, de Boer RJ. The effects of age, thymectomy, and HIV Infection on alpha and beta TCR excision circles in naive T cells. *J Immunol.* 2006 Oct 1;177(7):4391-401. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4391. PMID: 16982874.
- Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3):607-16. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.032. Epub 2012 Jan 29. PMID: 22285280; PMCID: PMC3294074.
- Lewis JM, Girardi M, Roberts SJ, Barbee SD, Hayday AC, Tigelaar RE. Selection of the cutaneous intraepithelial gammadelta+ T cell repertoire by a thymic stromal determinant. *Nat Immunol.* 2006 Aug;7(8):843-50. doi: 10.1038/ni1363. Epub 2006 Jul 9. PMID: 16829962.
- Prezzi C, Casciaro MA, Francavilla V, Schiaffella E, Finocchi L, Chircu LV, Bruno G, Sette A, Abrignani S, Barnaba V. Virus-specific CD8(+) T cells with type 1 or type 2 cytokine profile are related to different disease activity in chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Immunol.* 2001 Mar;31(3):894-906. doi: 10.1002/1521-4141(200103)31:3<894::aid-immu894>3.0.co;2-i. PMID: 11241295.
- Tsuji-Yamada J, Nakazawa M, Minami M, Sasaki T. Increased frequency of interleukin 4 producing CD4+ and CD8+ cells in peripheral blood from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001 Jun;28(6):1252-8. PMID: 11409116.
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2003 Apr;4(4):330-6. doi: 10.1038/ni904. Epub 2003 Mar 3. PMID: 12612578.
- Kallies A, Good-Jacobson KL. Transcription Factor T-bet Orchestrates Lineage Development and Function in the Immune System. *Trends Immunol.* 2017 Apr;38(4):287-297. doi: 10.1016/j.it.2017.02.003. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28279590.
- Albert MH, Anasetti C, Yu XZ. T regulatory cells as an immunotherapy for transplantation. *Expert Opin Biol Ther.* 2006 Apr;6(4):315-24. doi: 10.1517/14712598.6.4.315. PMID: 16548760.
- Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol.* 2011;29:621-63. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101400. PMID: 21314428.

- Fasnacht N, Huang HY, Koch U, Favre S, Auderset F, Chai Q, Onder L, Kalbert S, Pinschewer DD, MacDonald HR, Tacchini-Cottier F, Ludewig B, Luther SA, Radtke F. Specific fibroblastic niches in secondary lymphoid organs orchestrate distinct Notch-regulated immune responses. *J Exp Med*. 2014 Oct 20;211(11):2265-79. doi: 10.1084/jem.20132528. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25311507; PMCID: PMC4203954.
- Kurosaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015 Mar;15(3):149-59. doi: 10.1038/nri3802. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25677494.
- Purwar R, Schlapbach C, Xiao S, Kang HS, Elyaman W, Jiang X, Jetten AM, Khoury SJ, Fuhlbrigge RC, Kuchroo VK, Clark RA, Kupper TS. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nat Med*. 2012 Aug;18(8):1248-53. doi: 10.1038/nm.2856. Epub 2012 Jul 8. PMID: 22772464; PMCID: PMC3518666.
- Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006 Jun;24(6):677-688. doi: 10.1016/j.immuni.2006.06.002. PMID: 16782025.
- Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev*. 2007 Jan;6(3):169-75. doi: 10.1016/j.autrev.2006.10.002. Epub 2006 Nov 14. PMID: 17289553.
- Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol*. 2007 Sep;8(9):942-9. doi: 10.1038/ni1496. Epub 2007 Aug 5. PMID: 17676045.
- Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, Basham B, Smith K, Chen T, Morel F, Lecron JC, Kastelein RA, Cua DJ, McClanahan TK, Bowman EP, de Waal Malefyt R. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*. 2007 Sep;8(9):950-7. doi: 10.1038/ni1497. Epub 2007 Aug 5. PMID: 17676044.
- Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S. Th17 and allergy. *Allergol Int*. 2008 Jun;57(2):121-34. doi: 10.2332/allergolint.R-07-160. PMID: 18427165.
- Perniola R, Lobreglio G, Rosatelli MC, Pitotti E, Accogli E, De Rinaldis C. Immunophenotypic characterisation of peripheral blood lymphocytes in autoimmune polyglandular syndrome type 1: clinical study and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Feb;18(2):155-64. doi: 10.1515/jpem.2005.18.2.155. PMID: 15751604.

- Kumar BV, Ma W, Miron M, Granot T, Guyer RS, Carpenter DJ, Senda T, Sun X, Ho SH, Lerner H, Friedman AL, Shen Y, Farber DL. Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal Sites. *Cell Rep.* 2017 Sep 19;20(12):2921-2934. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.078. PMID: 28930685; PMCID: PMC5646692.
- Behr FM, Beumer-Chuwonpad A, Kragten NAM, Wesselink TH, Stark R, van Gisbergen KPJM. Circulating memory CD8⁺ T cells are limited in forming CD103⁺ tissue-resident memory T cells at mucosal sites after reinfection. *Eur J Immunol.* 2021 Jan;51(1):151-166. doi: 10.1002/eji.202048737. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32762051.

