

# Dendritik Hücreler ve Enfeksiyonlardaki Rolü

Emine YEŞİLYURT, Işıl FİDAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Dendritik hücreler, primer immün yanıtta antijen sunucu hücreler arasında en etkili hücrelerdendir. Sahip oldukları uzun sitoplazmik uzantılarından dolayı ağaç anlamına gelen “dendron” sözcüğünden türetilmiştir. Mononükleer hücrelerin %0.1-1’ini oluşturur. Antijenlerin sunumu ve T hücrelerinin uyarılmasında primer rol alırlar. Bu derlemede dendritik hücrelerin yapı, fonksiyon ve enfeksiyonlardaki rolü ele alınmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Dendritik hücre, enfeksiyon

## SUMMARY

### *Dendritic Cells and Their Role in Infections*

Dendritic cells which are the most effective cells in the primary immune response are the members of antigen presenting cells. The name “dendritic” was originated from the word “dendron” which means tree since these cells have long cytoplasmic branching processes. Dendritic cells constitute approximately 0.1 to 1 percent of the blood mononuclear cell population. Dendritic cells play a primary role in antigen capture and T cell stimulation. In this review article the structure and function of dendritic cells and their roles in infections were reviewed.

**Key words:** Dendritic cell, infection

## GİRİŞ

Dendrit, Yunanca “dendron” sözcüğünden türetilmiş olup, ağaç anlamına gelir. Uzun sitoplazmik uzantılarından dolayı nöronların dendritik uçlarına benzer.

Dendritik hücreler (DH) immün yanıtın düzenlemesinde önemli rol oynayan; beyin, testis ve göz haricinde tüm dokularda bulunan; deri, burun mukozası, solunum ve gastrointestinal sistem gibi vücudun dışı açılan bölgelerinde antijen sunan hücrelerdir.

DH’lerin öncelikli fonksiyonu antijen sunmak olduğundan bu hücrelere “profesyonel antijen sunan hücreler (ASH)” de denilmekte ve farklılaşmamış T lenfositleri uyararak primer immün yanıtın oluşmasına yol açmaktadır. Bu fonksiyonlarını gerçekleştirebilmek için antijeni yakalama, antijeni işleme ve uygun ko-stimülan moleküllerle T hücreye sunma yeteneğine sahiptir. Aynı zamanda DH’ler B hücre fonksiyonlarının oluşumunda da etkili olduklarından humoral immünitinin gelişiminde de önemli rol oynamaktadır <sup>(1,2)</sup>.

## TARİHÇE

DH’ler ilk olarak 1868 yılında Langerhans tarafından cilt epitelinde gözlemlenmiştir. Takiben, 1973 yılında Ralph Steinman ve Cohn tarafından dalak ve lenf düğümlerinde ışık ve elektron mikroskobu ile çok sayıda sitoplazmik uzantısı olan, yuvarlak çekirdekli hücre grubu olarak tanımlanmıştır. DH’lerin 1970’lerde ASH’ler oldukları düşünülmüş ve bundan hemen sonra 1980’lerde T ve B hücrelere profesyonel olarak antijen sundukları gösterilmiştir. Yüzeysel antijenlerine (CD) bakılarak, 1990’larda DH’lerin in vitro olarak CD34+ progenitör kemik iliği hücrelerinden ya da CD14+ monositlerden çoğaldığı saptanmıştır. Ardından DH üzerine çalışmalar yoğunlaşmış ve son dönemlerde de klinik uygulamalara konmaya başlanmıştır.

## TANIM

DH’ler, immün sistemin önemli bir parçası olup, antijenin işlenip sunulması görevini üstlenir. Primer T hücresine bağımlı immün yanıtın oluşumunda en etkili hücrelerdir.

**Alındığı tarih:** 18.04.2011

**Kabul tarihi:** 25.06.2011

**Yazışma adresi:** Emine Yeşilyurt, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

**e-posta:** emineyesilyurt2001@yahoo.com

Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1 ve 2 molekülü eksprese ederler. ATPaz aktiviteleri mevcut olup, çok az pinositik aktiviteleri de vardır. Buna karşın peroksidaz aktiviteleri yoktur. Hareketli olabilirler. Örneğin, deriye temas eden antijeni alan Langerhans hücreleri (LH), dermal lenfatikler yoluyla bölgesel lenf düğümlerinin T hücre zonlarına geçerek antijeni T hücrelerine sunar<sup>(2,4)</sup>.

DH'lerin ana morfolojik görünümleri hücre yüzeyinden dışarı doğru çok miktarda membran uzantılarının bulunmasıdır. Ancak, bunun yanında antijenin işlenmesi için bol miktarda hücre içi yapıları (endozom, lizozom ve Birbeck granülleri gibi) da mevcuttur. DH'ler, lokalizasyonlarına göre farklı isimlerle (Örn. derideki DH = LH) adlandırılır<sup>(2,5)</sup>.

## KÖKEN

Diğer hemopoetik hücreler gibi kemik iliği progenitör hücrelerinden köken alırlar. Hücreler daha sonra dalak ve deride özelleşir. DH progenitörleri, kemik iliği dışında periferik kan, kord kanı ve timustan da kaynaklanabilir. Genel olarak ASH'lere benzer ve yüzey antijeni taşır.

DH'lerin gelişimi oldukça karışıktır. Basitçe, kemik iliğinde makrofajlarla ortak prekürsörlerden (CD14+, CD11a+), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve interlökin (IL)-4 aracılığı ile veya CD34+ hücrelerden, GM-CSF ve tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  aracılığı ile gelişir<sup>(6,7)</sup>.

## RESEPTÖR VE SİTOKİNLERİ

DH'leri yalnızca morfolojik görünümüleriyle tanımlamak yeterli olmayıp, morfolojik görünümünün yanında yüzeylerindeki çeşitli moleküllerin varlığının veya yokluğunun ve fonksiyonel yeteneklerinin tanımlanması gerekmektedir.

DH'lerin saptanmasındaki başlıca zorluk, henüz DH'yi spesifik olarak tanımlayan hücre yüzey belirleyicisinin tespit edilememiş olmasıdır<sup>(2,3)</sup>. Bu yüzden DH'yi tanımlamak için çeşitli yüzey belirleyicilerinin varlığı veya yokluğunun birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunlar:

a. CD11a (LFA-1), CD11c, CD50 (ICAM-3), CD54

(ICAM-1), CD102 (ICAM-2) ve CD58 (LFA-3)'yi içeren adezyon moleküllerinin varlığı

- b. Ko-stimulan moleküllerden aktivasyon belirleyici olarak CD40, CD80, CD83 ekspresyonu
- c. Reseptör aracılı antijen alımı için Fc reseptörleri (CD32, CD64), immün kompleks endositozu için C3bi kompleman reseptörleri, CD11b gibi reseptörleri içerirler. Aynı zamanda bakteri karbonhidratlarına bağlanan DEC-205 ve makrofaj mannoz reseptörleri (CD206), C-tipi lektin reseptörleri (CD209), BDCA2 (blood DC antigen), patojen tanıyıcı reseptörler (PPR), patojen associated molecular patterns (PAMP), antijen alımında görevli toll-like reseptörleri (TLR); CD44, CCR gibi migrasyon reseptörleri de mevcuttur.

DH'lerin HLA-DR pozitif hücreler olduğu ve gelişim evrelerine göre önce erken evrede CD86 eksprese ederken, takiben matürasyonla birlikte CD54, CD58, CD80, CD83 ekspresyonunun oluştuğu ve antijenik uyarıyı takiben erken evrede başlayan CD11a ekspresyonunun matürasyonla birlikte belirginleştiği görülmektedir. Özetle; spesifik yüzey belirleyicileri (CD3, CD14, CD4, CD8, CD19, CD56, CD66b, CD20, CD11a, CD40, CD80, CD83, CD86) olarak tanımlanır. HLA-DR, CD80 veya CD83 pozitifliği matür DH için; HLA-DR, CD86 pozitifliğinin ise immatür DH tanımlamakta kullanılan temel yüzey molekülleridir. Bu yüzey belirteçleri flow sitometride iki renkli analiz ya da tek renk boyama ve pozitif yüzey belirteci şeklinde gösterilebilir<sup>(6-8)</sup>.

Halen, herhangi bir yüzey belirleyicisi tek başına DH'leri tanımlayabilmek için kullanılamamaktadır. Çok sayıda araştırmacı direkt olarak DH'lerde sunulan yüzey belirleyicilerine karşı yönlendirilmiş monoklonal antikoları izole etmeye çalışmaktadır. Bu konuda 33D1, anti-interdigitating antijen NLDC145 ve anti CD11c integrin N418 üzerinde en çok durulmakta olan antikordardır.

DH'ler ayrıca IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, TNF, transforming growth factor (TGF)- $\beta$ , IL-1, IL-4, IL-10, GM-CSF, interferon (IFN) gibi sitokinleri eksprese etme özelliğine sahiptir<sup>(7)</sup>.

## FONKSİYONLARI

DH'nin fonksiyonları, antijen sunumu ve T lenfosit aktivasyonu; immün toleransın oluşumu ve devamı; özellikle foliküler DH'de olmak üzere B lenfositler üzerinden humoral immünitinin oluşturulması olmak üzere üç başlıkta toplanabilir.

### 1. Antijen Sunumu ve T Lenfosit Aktivasyonu:

DH'ler CD4+ ve CD8+ T lenfositleri aktive etmek için antijeni yakalar, onları işleyip T lenfositlere sunar. İmmatür DH'ler kemik iliğinde yapılıp tüm vücuda dağılır. Bu sırada DH'ler henüz herhangi bir patojen veya yabancı bir yapıyla karşılaşmadığından immatür halde vücutta hazır olarak beklemektedir<sup>(1,7)</sup>. Aynı zamanda immatür DH'ler yabancı antijenleri daha kolay yakalamak için organların yüzeyine yerleşmiş olarak bulunur. Aktivasyon sinyali olarak;

1. *Escherichia coli*, *Mycobacterium* türleri gibi bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritler (LPS), TLR 2 ve 4'ü etkileyerek DH'yi aktive eder<sup>(9,10)</sup>.
2. Enfeksiyon veya doku hasarı sonucu ölü veya hasarlı hücrelerden salınan faktörler DH'leri aktive eder. Bu matürasyonda IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  etkilidir ve CD36 ile oluştuğu belirtilmektedir. Özet olarak in vivo LPS, dsRNA, apoptotik hücre, immün kompleksler, TNF- $\alpha$  ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi ekzojen uyarılarla DH matürasyonu gelişir.

Matürasyon aşamasında DH'ler periferik dokudan sekonder lenfoid yapılara doğru harekete başlar ve orada T hücreleri uyaran matür DH'lere dönüşür. Matürasyon sürecinde MHC molekülleri endositik kompartmandan hücre yüzeyine doğru çıkmaya başlar; antijenlerin ve patojenlerin hücre içine alınımında selektif bir azalma ve T hücreleri için DH hücre yüzeyindeki ko-stimülatör moleküllerde bir artış izlenir<sup>(1,7,11)</sup>.

Genelde, bir kez olgunlaşan ve lenf düğümüne giren DH, T hücreye 10 saate kadar antijen sunma yeteneğine sahiptir. T hücre stimülasyonu gerçekleşince de DH'ler apoptotik ölüme uğrar ve böylece geliştirilen immün yanıt dengelenir.

DH'ler fazla miktarda ko-stimülan moleküller taşıdığından 100-3000 kat kadar T lenfositleri uyarabilir; bundan dolayı diğer ASH'lere göre 100 kat daha fazla antijen sunumu sağlayabilmektedir. DH'lerin yüzeylerinde bulunan CD58 (LFA-3), CD54 (ICAM-1), CD50 (ICAM-3), CD102 (ICAM-2), CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) gibi adezyon ve ko-stimülan moleküller ile T lenfositlerde bulunan CD2 ve CD28 gibi moleküller ilişkiye girerek primer immün yanıtın başlaması için gerekli sekonder sinyalleri oluşturur<sup>(5-7)</sup>.

DH'ler aynı zamanda IFN- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-7, IL-12 ve IL-15 eksprese ederek primer immün yanıtta etkili olur. DH'lerin IL-12 ile Th1; IL-10 ile Th2 sitokin yanıtını oluşturduğu gözlenmiştir. IL-12, IFN- $\gamma$  ekspresyonunu artırıp T lenfositleri Th1 fenotipine yönlendirerek T ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin sitotoksik etkilerini artırır. IL-12 üretiminin IL-10, IFN- $\alpha$ , nitrik oksit, TGF- $\beta$  gibi sitokinlerle inhibe olduğu görülmektedir. IL-10 ise ko-stimülan moleküllerin ekspresyonunu azaltıp IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve GM-CSF gibi inflamatuvar sitokinleri baskılayarak Th yanıtını Th2'ye yönlendirmekte, böylece DH matürasyonunu inhibe etmektedir<sup>(3,4)</sup>.

### 2. İmmün Toleransın Oluşumu ve Devamı:

Spesifik bir antijene karşı immün sistemin yanıt oluşturamamasına tolerans denir. Bu olay iki şekilde oluşmaktadır.

- a. **Santral tolerans:** T lenfositler timusta, B lenfositler ise kemik iliğinde oluşmaktadır. T lenfositlerinde santral toleransı oluşturan primer mekanizma T hücre ölümünün gerçekleşmesidir.

Matür DH'ler timusta bol miktarda bulunup, burada yeni üretilmiş T lenfositleri fonksiyonel CD8+ ve CD4+ hücreler olarak eğitirken aynı zamanda kendi vücuduna karşı geliştirebilecekleri immünitelyi engellemek için onları seleksiyona uğratar. Dolayısıyla da kendi antijenlerine karşı düşük afiniteye sahip T lenfositleri seçip, perifere çıkmasına ve yaşamasına olanak sağlar. DH'lerinin taşıdığı proteinlerle (self antijen) etkileşime giren T lenfositler timusta negatif seleksiyonla ortadan kaldırılır. Bu işlemlerin sonunda MHC peptitlerini çok

iyi tanıyan ancak self antijenlere duyarsız T lenfositler oluşmaktadır. Bu negatif seleksiyon işleminde timusta mevcut olan epitel hücreleri rol oynamaktadır (7,12).

- b. **Periferik tolerans:** T lenfositlerindeki periferik tolerans T lenfosit ölümü, anergi ve regülatör T lenfositlerin baskılmasıyla gerçekleşir. Th2 yanıtına yönelmiş DH, IL-10 üreterek T lenfositlerde apoptoza ve regülatör Th2 T lenfositlerin oluşumuna neden olmaktadır. Periferik toleransta ko-stimulan molekülleri eksik olan immatür karakterdeki DH'ler etkili olmaktadır.

- 3. B lenfosit Uyarımı:** DH'ler, lenf düğümünün T lenfosit alanlarında ve B lenfositlerin bulunduğu germinal merkezde uyarıyı, salgıladıkları çeşitli sitokin ve faktörler ile sağlar. Lenf düğümünün germinal merkezinde bulunan foliküler DH'ler, B lenfositlerin belleğinin gelişiminde önemli rol oynar. Foliküler DH'ler yabancı cisme karşı başlangıç antikor yanıtta etkili olmayıp, antikor yanıtı geliştikten sonra çok sayıda antijen antikor kompleksleri oluşturmaktadır. Foliküler DH'lerin antikorlar için depo ve B lenfosit uyarımının devamını sağlayan kaynak olarak görev yaptığı bilinmektedir. Bu B lenfositler antijeni foliküler DH'den alıp T lenfositlere sunabilir. Foliküler DH'lerdeki antijen antikor kompleks deposunun aylar hatta yıllarca sürebilen uzun bir süreçte tüketilebileceği sanılmaktadır (12).

## DENDRİTİK HÜCRE TİPLERİ

DH'ler ilk olarak hematopoetik kök hücrelerden kaynaklanıp, takiben kemik iliğinde myeloid ve lenfoid seriden köken alan farklı iki tipte DH oluşmaktadır. İki DH arasındaki en belirgin fark ise lenfoid DH'lerde CD8 $\alpha$  yüzey belirleyicisi mevcutken, myeloid DH'lerde bu belirleyici yoktur.

- 1. Myeloid DH'ler:** İnsanda myeloid DH'lerin klasik (konvansiyonel=cDH) DH'ler olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler CD34+ myeloid kök hücreden ve monositlerden başlıca GM-CSF, IL-4 ve TNF- $\alpha$  varlığında oluşmaktadır. Oluşan DH matür hale geldiğinde "interstisyel DH" olarak bilinir. Bu hücreler başlangıçta CD14+, DR+,

CD11a+ iken, matür hale gelince CD14 negatifleşir, DR ekspresyonu artar ve CD11c ile CD83 pozitifleşir. Bu hücrelerin, farklılaşmamış CD4 ve CD8 T lenfositleri aktive etme yetenekleri olduğu gibi, aynı zamanda B lenfositlerin plazma hücrelerine doğru farklılaşmasını sağlama yetenekleri de vardır (7,11).

Myeloid DH'ler, cilt epitelinde bulunan LH'leri ve cildin dermisinde veya solid organların interstisyumunda bulunan dermal veya interstisyel DH olmak üzere başlıca iki tiptir.

LH'leri, antijenik uyarı aldığında lenfoid yapılarda T hücrelerinden zengin parafoliküler alanlara gider ve burada interdigitating DH olarak adlandırılır. İnterstisyel veya dermal DH ise germinal merkeze göç eder ve orada germinal merkez DH olarak adlandırılır. İnterstisyel DH'ler lenfoid foliküllere göç edip orada foliküler DH'leri oluşturmaktadır. CD14-CD34+ myeloid kök hücreler GM-CSF, TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$ 'nin varlığında LH olarak adlandırılan DH'ye dönebilmektedir. Bu hücrelerde CD14- iken, DR+, CD11a+ ve langerin+ olup, matürasyonla birlikte CD83+ gözlenir. LH ise farklılaşmamış T lenfositleri aktive ederken, B lenfositlere karşı etkisizdir. LH DH'ler antijeni yakalayıp lenfoid dokuya gider ve orada antijeni T lenfositlere sunar (3,4).

- a. **Langerhans hücresi (LH):** En iyi tanınmış DH tipi olan LH, ilk kez 1868 yılında bir tıp öğrencisi olan Paul Langerhans tarafından gösterilmiştir. Epiderminin tüm tabakalarında olmakla beraber, özellikle stratum spinosumun üst bölümünde tanımlanmıştır. Kemik iliğindeki CD34+ kök hücresinden kaynaklanır. Vücuttaki birçok epitelde, deri (epidermis), konjunktiva, rektal ve vaginal mukozaya, nazofarengeyal mukozada % 3-8 oranında bulunur. Lenfositlere ASH'lerin fonksiyonuna sahiptir. Antijeni yakalar ve lenf düğümüne taşır. Işık mikroskopu ile soluk açık pembe sitoplazmalı ve koyu granüler kromatinli çekirdeği seçilebilir. Asit fosfataz ve nonspesifik esteraz ile LH'leri boyanabilir ve immün işaretleme ile (CD11a+) gösterir. Hücreler arasında hücreyi komşu hücreye bağlayan desmozomlar ile tonofilament ve melanozom

yoktur. Elektron mikroskopisinde ise irregüler plazma membranı, lizozom, endoplazmik retikulum, lipid ve glikojen granülleri görülebilir. Çekirdek girintili çıkıntılıdır. LH'lerinin en önemli özelliği Birbeck granülleridir (Langerhans Granülleri-Vermiform granül). Yüzeylerinde MHC sınıf 1 ve 2 bulunur. ATPaz aktiviteleri vardır. Bakteriyel ya da viral patojenlere bağlı lokal inflamasyonda salgılanan faktörler (IL-2 ve IL-6) LH'leri aktive eder ve LH'ler kan yoluyla sekonder lenf düğümlerine gider. Burada parmaksı çıkıntılar gösteren "tam diferansiye olmuş formlarına = interdigitating DH"lere dönüşerek T hücre bölgelerine (parakorteks) yerleşir ve T hücrelerini antijene özgül olarak aktive eder. E-kadherin, Langerin, Birbeck granülleri, CD11a ekspres eder. TGF- $\beta$  in vitro olarak CD34+ progenitör hücrelerden LH'lere dönüşümünde gereklidir<sup>(5,6)</sup>.

- b. **Foliküler DH:** Lenf düğümlerinin germinal merkezinde bulunur. Çok sayıda, ince, saç teli gibi sitoplazmik dallar ile B lenfositlerin arasına uzanır. Bu hücreler yalnızca primer ve sekonder lenfoid folliküllerde bulunur. Kemik iliğinden türemez, antijen sunamaz, endositoz yapamaz. Fagositik aktivitesi yoktur. Bununla birlikte antijeni yakalamada ve antikor ile birleşmesinde oldukça etkindir. Bu hücreler IgG için Fc reseptörleri taşır. Antijen endositozla alınmaz, sitoplazmik uzantılar arasında yüzeyde kalır. Foliküler DH'ler, ASH'ler değildir ve yüzeylerinde MHC sınıf 2 antijeni yoktur. CD45-, CD21+, CD35+ olan bu hücreler antijenleri yüzey membranlarında uzun bir süre (haftalar ve aylar) tutarlar ve B hücreleri tarafından bu antijenler tanınır ve böylece immünolojik hafızanın devamına katkıda bulunur. Asit fosfataz ve non-spesifik esteraz ile boyanmaz. İmmün işaretlemeye bu hücreler CD11a (-) izlenir<sup>(7,11,12)</sup>.
- c. **İnterdigitating DH (Parksı Foliküler DH):** Özellikle timusta bulunur. Lenf düğümünün T hücre zonunda (parakorteks) da bulunmakla beraber sayıları çok fazla değildir. Görünüm olarak ince sitoplazmik uzantıları vardır ve yandaki diğer hücrelerle yakın temas halinde-

dir. Bu nedenle bu hücrelere "interdigitating DH"ler denir. Deriye temas eden antijeni alan LH'leri dermal lenfatikler yoluyla bölgesel lenf düğümlerinin T hücre zonlarına geçerek antijeni interdigitating hücre vasıtasıyla T hücrelerine sunar. İnterdigitating hücreler immün işaretlemeye CD11a ile boyanır. Timusta yer alan timik DH'ler ise T hücrelerin negatif seleksiyonunu sağlar.

2. **Lenfoid DH'ler (Plasmasitoid DH):** Lenfoid DH'ler CD34+ hücrelerden köken alıp lenfoid hücre yapısına yönelen ve IL-3, CD40L ile oluşumu gerçekleşen CD11c-, CD11a, CD8-/CD4+ ve CD83+ hücrelerdir. Bunlar "plasmasitoid DH" (pDH) olarak da adlandırılır ve lenfoid dokudaki T lenfosit bölgesinde bulunur. CD123+ olan bu hücreler Th2 immün yanıtı açar. In vivo toleransta görev alır<sup>(5,6)</sup>.

pDH'ler etkin olarak antijen sunamaz. Yüksek miktarlarda IFN- $\alpha$  ve IL-12 sekrete ederek antiviral yanıtta önemli oldukları düşünülmektedir. Antijen sunmaktan ziyade, IFN- $\alpha$  ve IL-12 sekresyonlarını dengeleyerek kazanılmış immün yanıtın düzenlenmesinde ve Th1 yanıtı yerine Th2 yanıtının gelişimini sağlayarak allerjik hastalıklara karşı korumada görev alır. Lenf düğümlerine drene olup, T hücre proliferasyonunu baskılar. Bu özellikleri CD19 ile belirlenir. Lenfoid gelişim yönünde yüzey belirteçleri ekspres ettikleri için "lenfoid DH" denir. pDH'ler CD45RA+, MHC sınıf 2+, BDHA-2/CD303 ve BDCA-4/CD304+ hücrelerdir.

3. **İnterferon-Üreten Katil DH (İnterferon-producing Killer DC=IKDC):** Yeni tanımlanan hücre tipidir. MHC sınıf 2, CD80/86, CD40, CD116, CD11c, B220 gibi yüzey belirteçleri ekspres eder. Belirgin olarak IFN- $\alpha$  ve IL-12 üretir, ayrıca NK hücrelere benzer mekanizmada hedef hücreyi öldürmeye yönelik yetenekleri vardır. Antijenle temas sonrası IKDC hücreleri öldürme aktivitesine geçer, antijen sunma özellikleri konkomitant olarak artış gösterir ve bu hücreler IFN- $\alpha$ , IL-15, IL-12 sekrete eder. Böylece viral patojenlere karşı doğal immün yanıtın oluşumu ve kuvvetlendirilmesinde görev alır<sup>(7,11)</sup>.

## DENDRİTİK HÜCRELERİN OLGUNLAŞMA VE FARKLILAŞMASI

DH'lerin matürasyon fenotipi, immün yanıtın düzenlenmesinde ve Th1/Th2 yanıtlarının oluşumunda önem taşır. Son çalışmalarda DH'lerin gelişim aşamalarına göre immatür ve matür olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. İmmatür DH'ler antijeni yakalayıp işler, yüksek oranda IL-10 salgılayarak Th2 yanıtı oluşturur ve IL-12 salınımı da baskılar. Antijenik uyarı devam ettikçe DH'ler matürasyona uğrar, sekonder lenfoid organlara göç eder, burada antijeni sunarken yüksek oranda IL-12 salgılayarak Th1 yanıtını tetikler<sup>(7)</sup>.

**Matür ve İmmatür DH'ler:** DH'ler birçok organda bulunmaktadır. Derideki LH ve mukozadaki DH'ler, ekzoantijenleri işleme yeteneğine sahip hücrelerdir ve "immatür DH" olarak adlandırılır. DH'ler antijen alımından hemen sonra büyük olasılıkla TNF- $\alpha$  etkisiyle antijen işlemenin azalmasının da içinde bulunduğu bir dizi değişime uğrar ve "matür DH" adını alır. Bu değişikliklerden sonra da antijeni T hücrelerine sunacakları bölgesel lenf bezine göç eder. Periferik dokuda DH immatür karakterde iken, matür formları timus ve sekonder lenfoid organlarda bulunur. Bu işlem yaklaşık 48 saat içinde gerçekleşmekte ve bu zaman sürecinde DH'lerde bir takım morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler gözlenmektedir. Bunun sonucunda matür DH denilen immün yanıtın oluşmasını sağlayan aktif hücreler oluşmaktadır. Kemokinler bu olayda önemli rol oynar. İmmatür DH'ler CC ve CXC kemokinlerce (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MIP-3 $\alpha$ , MIP-5, MCP-3,4, RANTES) uyarılırlar. DH matür hale geldiğinde birçok inflamatuvar kemokine yanıtını kaybeder<sup>(6,7)</sup>.

Matür ve immatür DH'lerin morfolojik ve fonksiyonel olarak farklı özelliklere sahip olduğu saptanmıştır.

- İmmatür DH'ler kan ve dokularda bulunup, CD4+, CD11c+, MHC sınıf 1/2+/, CD40+, CD80+, CD86+ olan; sitoplazmik çıkıntıları oluşmaya başlamış; antijen alımı için reseptörlere sahip; yüksek intrasellüler MHC sınıf 2, yüksek CCR1-CCR5-CCR6 ve düşük CCR7'ye sahip antijeni tanıma ve yakalama

özelliği olan hücrelerdir. Ek olarak lektinler, scavenger reseptörler ve patojen tanıyıcı reseptör gibi fagositik reseptörler de içerir<sup>(10,13)</sup>.

- Matür DH'ler ise lenfoid organlarda yerleşmiş, CD4+, CD11c+, MHC sınıf 1/2+/, CD40+, CD80+, CD86+, CD83+, p55+, CD1+, ICAM1+, belirgin sitoplazmik uzantıları ve hızlı hareket yeteneği olan; antijen alımı için reseptörleri azalmış; düşük CCR1-CCR5-CCR6 ve yüksek CCR7'ye sahip, T lenfosit sitokinlerini üretebilen özellikleriyle, T lenfositleri uyaran hücrelerdir. Endotoksik ve fagositik reseptörleri azalmıştır. DC-LAMP (DC-lysosomal associated membrane proteine) seviyeleri artarken inflamatuvar kemokin (CCL3, CCL5, CCL20) ile homeostatik kemokin (CCL19, CCL21) seviyeleri azalmıştır<sup>(14)</sup>.

## DENDRİTİK HÜCRE MİGRASYONU

Farklı kemokin reseptörleri aracılığıyla DH'lerin migrasyonu değişir. Örneğin CCR2, kontakt allerji ve enfeksiyon sırasında T hücreden zengin lenf düğümlerine DH'lerin translokasyonunu sağlarken CCR5, DH'lerin inflamasyon bölgesine toplanmasına yardım eder. CCR6, DH'lerin epitelyal yüzeylerdeki konumu ile ilişkilidir ve CCR7, lenfatiklere girişi sağlar ve T hücrelerin zengin bölgelere migrasyonunda artış gösterir. Enfeksiyon ve inflamasyon sırasında DH'lerin migrasyonunda aydınlatılması gereken noktalar olabilir. Buna karşın genel olarak CCR7 reseptör varlığı sayesinde DH'nin gerekli olduğu bölgelerde etkin olarak bulunabildiği söylenmektedir<sup>(7)</sup>.

## DENDRİTİK HÜCRELERİN Th1 YA DA Th2 YANITINI İNDÜKLEMESİ

DH'lerin, naif Th hücrelerin farklılaşması üzerine etkisi oldukça güçlüdür. DH'ler prekürsör T hücrelerinin ilk aktivasyon sinyallerini oluşturur. DH'ler yüzeylerindeki ko-stimulatör ve adezyon molekülleri ile Th1/Th2 dönüşümünde etkindir. CD86, Th2 yanıtının oluşumunda CD80'den daha ön planda tutulur<sup>(6)</sup>. DH'lerin T hücre yanıtını uyarmasında çeşitli sitokinler ve mediyatörler etkilidir. IL-12 eksikliği sonucu DH'lerin Th2 yönüne kaydıkları düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli patojenlerin (Schistozo-

ma türleri, mantarlar, kolera toksini) DH'leri Th2 yanıtına yönlendirdiği gösterilmiştir. Histamin de DH'leri Th2 yanıtına indükler ve IL-10 üretimini artırır <sup>(2,15,16)</sup>.

Invitro olarak DH kökenlerinin oluşumunda IL-4'e gereksinim vardır. IL-6, ASH'lerden salınarak Th2 yanıtının aktivasyonunu indükler. IL-10; IL-12 ve Th1 farklılaşmasını inhibe eder ve immatür DH'de bol miktarda IL-10 reseptörü bulunmaktadır. Ayrıca, yapılan hayvan modeli çalışmalarında DH kökenli IL-10'un immün toleransı indüklediği gösterilmiştir. PGE2'de hem fare hem insan DH tarafından eksprese edilerek Th2 yanıtı indükler <sup>(5)</sup>. Antijen dozu, mikrobiyal stimülasyon gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak DH aracılıklı immün yanıt oluşturulur.

### **İNSAN DENDRİTİK HÜCRELERİNİN IN VİTRO ÜRETİLMESİ VE FARKLILAŞMASI**

DH'ler vücudun her tarafına yayılırlar ve izole edilmeleri zordur. Araştırmalar sonunda periferik kan kök hücrelerinden (CD34+ hücreler) veya periferik kan progenitor hücrelerinden kültür ortamına GM-CSF, IL-4, TNF- $\alpha$  diğer sitokinler ekleyerek çok miktarda DH elde edilmektedir.

Olgunlaşma ile birlikte CD83+, MHC sınıf 2+ hale dönüşür. Olgunlaşma LPS gibi bakteriyel ürünler ya da TNF- $\alpha$  gibi proinflatuvar sitokinlerle sağlanır. Olgunlaşan hücreler TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve PGE2 eksprese eder <sup>(12)</sup>.

### **MİKROORGANİZMA KOMPLEKSİĞİ VE İMMÜN SİSTEMDEN KAÇIŞ MEKANİZMASI**

Antijenik komplekslilik ve immün sistemden kaçış mekanizmaları nedeniyle DH ile mikroorganizma arasındaki etkileşim oldukça karmaşık hal almıştır. DH'lerin bakterileri yok etme çalışmalarından biri psödopodları ile etrafını kuşatmaktır. Fc reseptör ya da komplementer reseptör varlığında gerçekleşen bu işlemde DH psödopodlardaki aktin bağlayıcı proteinler görev alır. DH içine alınan bakteri hücresi fagozom içinde yer alır ve ilerleyen aşamalarda fagozom hücre içi diğer granül ya da vakuollerle füzyon edilir. Bakteriyel komponentlerin antijen sunum için hazırlanması diğer fagozomlarla füzyon ile birlikte lizo- zom içinde gerçekleşir <sup>(9,10)</sup>. Bu işlem saatler alabilir

fakat bakteriyel antijenlerin sunumu enfeksiyonu takiben altı saatten erken gözlenmemiştir.

**DH'ler ile bakteriler arası etkileşim:** Birçok bakteri vücuda oral ya da hava yolu ile girer ve konağın ve kendisinin çeşitli faktörlerine göre vücutta kalır ya da uzaklaştırılır. Konak savunma sistemlerinde görev yapan hücrelerin başında DH gelmektedir. Daha önce de söz edildiği gibi çeşitli rollere sahip DH'lerin yapılarının aydınlatılması ile birlikte bakterilere karşı oluşturulan yanıt mekanizması da belirlenmiştir <sup>(1,8)</sup>.

**DH yüzey moleküllerinin bakteri alması:** Bakteri ilk olarak fagositoz öncülü reseptörler ile işaretlenir. Bu yolla ya mikrobiyal adezinler ve fagositik reseptörlerle direkt etkileşim (non-opsonic uptake) ya da opsoninler ile antikor ya da kompleman ile yok edilmeye çalışılır. Bu etkileşimler mikrobiyal yüzey ve fagositlerin yüzeyindeki opsonin reseptörleri arasında gerçekleştirilir <sup>(9)</sup>.

DH'ler, olgunlaşma süresince şekillenmeyen çok sayıda Fc reseptörü içerir. Ayrıca DH'ler komplemanla çevrilmiş bakterinin fagositozunu sağlayan CR3 kompleman reseptörlerinden Mac-1 molekülü (CD11b/CD18:  $\alpha$ M $\beta$ 2 integrin) de eksprese eder. Bu molekül, DH aktivasyonu süresince değişime uğramaz ve adezyon ve kemotaksis de görev alır <sup>(13)</sup>.

DH yüzeyindeki BDCA2, PPR, PAMP vb. molekülleri ile bakteriye özgül yapılar tanınır. Bakteri ürünlerinden LPS ile DH'ler in vivo olarak aktive edilir. Ayrıca LPS ile indüklenmiş immün yanıtta TLR-2'nin, TLR-4'ün ise LPS ve lipoteikoik asitte rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir. TLR-4 buna ek olarak LPS ile indüklenmiş DH matürasyonunda görev alır ve yokluğunda gram negatif bakterilere karşı DH yanıtının oluşturulmadığı bildirilmiştir <sup>(17,18)</sup>.

### **BAKTERİ ENFEKSİYONUyla UYARILAN DENDRİTİK HÜCRELERDE OLGUNLAŞMA VE SİTOKİN ÜRETİMİ**

Bakteriyel enfeksiyondan birkaç saat sonra, DH'ler çeşitli sitokin ve kemokinler salgılamaya başlar. TNF- $\alpha$  ve IL-6, gram pozitif ve negatif bakterilere karşı salınır. Şaşırtıcı olarak, DH'ler ölü bakteriden daha çok ısı ile öldürülmüş bakteriler tarafından daha

iyi olgunlaşma için indüklenmektedir.

IL-12 aracılığıyla oluşturulan IFN yanıtı intraselüler patojenlerin (DH yeniden uyarılmasa bile) temizlenmesini sağlamaktadır. Bu verilere dayanarak inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde ve patojenlere karşı oluşturulan immün yanıtta DH'lerin oldukça önemli olduğu söylenmektedir <sup>(16,17,19)</sup>.

TNF- $\alpha$  üretimi enfeksiyonla birlikte hızlıca artar. Bu olay da DH'lerin fenotipik ve fonksiyonel olarak olgunlaşmasını tetikler ve 24 saat içinde bakterilerin DH içine alınıp gerekli sitokinlerin üretilme aşaması başlatılır. Çeşitli bakterilerin de cins ve doz bağımlı olarak DH'lerde farklı moleküller açığa çıkardığı belirlenmiştir.

TLR, IL-1, IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinler de bakteri enfeksiyonunun ardından uyarılan DH üzerine etkilidir <sup>(20)</sup>.

**Salmonella türleri:** Antijen sunan hücreleri taşıyıcı olarak kullanan patojenlerden *Salmonella*'ya karşı CD4 ve CD8 T hücre yanıtı oluşturulur. Lenf düğümüne yüksek afinite gösteren bir serotipi ile yapılan deneylerde in vitro olarak infekte edilmiş DH'ler kullanılarak patojenin periferde dağılmasının engellenmesi yönünde çalışmalar başlatılmıştır. Bu noktadan yola çıkarak oluşturulan aşılarda da enfeksiyonun önlenmesi açısından büyük bir adım olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca intestinal ortamda çeşitli hücre etkileşimleri ile durdurulmaya ve yol edilmeye çalışılan *salmonella* enfeksiyonunda, DH'ler tarafından yoğun miktarlarda TNF- $\alpha$ , IFN ve IL-12 salınmaya başlandığı bildirilmiştir <sup>(16)</sup>.

**Legionella türleri:** Fagositoz yeteneği olan hücrelerde yaşama özelliğine sahip *Legionella* türleriyle oluşturulan hayvan modellerinde DH'lerde CD40, CD86 ve MHC sınıf 1-2 molekül ekspresyonunun ve TLR2-4 reseptörlerinin arttığı bildirilmiştir. Özellikle TLR artışı DH aracılıklı immün yanıtın hızlanmasını sağlamaktadır. Ayrıca sitokin seviyelerindeki değişim de legionella enfeksiyonunun ilerlemesinde değerli kabul edilmektedir. IL-12 artışı ile birlikte seyreden TLR-9 seviyeleri de DH'lerin bu tür mikroorganizmalara karşı ayırt etme gücünü temsil etmektedir <sup>(18)</sup>.

**Listeria türleri:** Daha önceki bilgiler ışığında *Listeria monocytogenes* enfeksiyonuna DH'lerden yanıt olarak IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  kombinasyonu kullanılmaktaydı. Son verilere göre ise bu yanıtta ek olarak IL-12, IL-18 de ekspresyone edilmektedir. DH ve NK hücreleri tarafından da yok edilemeye çalışılan listeriyaya karşı yanıt yalnızca bakteri canlı verildiğinde gerçekleşmekte, ısıtılarak öldürülmüş bakteri ile oluşturulan enfeksiyon modelinde herhangi bir yanıt oluşturulamamaktadır.

*Listeria* türleri, sitozolde çeşitli enzimlerini kullanarak yaşayabilme özelliğine ve fagozom aktivitesinden kaçış özelliğine sahiptir. Son çalışmalarda bu özelliğinin bilinenin tersine DH aktivitesini kısıtlamadığı yalnızca olgunlaşması ve T hücre yanıtında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir <sup>(9,13)</sup>.

**Mycobacterium türleri:** IFN- $\gamma$ 'nın hücrel immünitede, ASH'lerin aktivasyonunda ve özellikle son çalışmalarda da intraselüller mikroorganizmalara yanıtta oldukça etkin olduğu bildirilmektedir. DH'lerin IFN- $\gamma$  aracılıklı *M. bovis*'e karşı yanıtta nasıl bir adımı gerçekleştirdiklerini test etmek amacıyla yapılan çalışmada IFN- $\gamma$  mRNA'sı saf olarak elde edilmiş ve saf DH kültürü ile yapılan karşılaştırma sonucu DH'lerden TLR-2, IL-12, IL-15, IL-18 ekspresyonlarının hızla arttığı ve bu sitokinlerden en önemli rolü de TLR-2'nin üstlendiği bildirilmiştir <sup>(10,21)</sup>.

## DENDRİTİK HÜCRELER İLE VİRÜS ETKİLEŞİMİ

DH'ler çeşitli vücut girişlerinde yer alarak virüslerin vücuda girişini engelleyen hücrelerdir (örn: LC ve dermal DH). Bu bölgelerde tutulan virüs veya viral antijenler T hücrelerden zengin sekonder lenf düğümlerine iletir. T hücrelerin virüsler yönünden olgunlaşmalarında primer rol DH'lere aittir. Genel mekanizma DH'ler virüsler tarafından infekte edilmesi ile başlatılır. Bu olayda viral proteinler MHC sınıf 1 önderliğinde CD8+ hücrelere sunulur (örn: HSV, kızamık virüsü). İkinci bir mekanizma olarak DH'ler otofagozom yolu ile viral ürünleri alıp işledikten sonra MHC sınıf 2 yolu ile CD4+ hücrelere iletilebilirler. Bu aşamalar gerçekleşirken DH içinde virüs partikülleri lizozomlarla ya da hücre içi çeşitli ürünlerle füzyona uğrayabilir <sup>(21)</sup>. Üçüncü bir yol olarak da



DH'ler viral partikülleri virüsle infekte apoptotik- nekrotik hücreler olarak sindirebilir. Bu olayda, viral partiküller endolizozomal yolağa sunulur ve büyük bir olasılıkla da MHC sınıf 2 yolu ile CD4+ hücrelere iletilir. Normalde anti-viral yolda görevli olan CD8+ hücrelere bu aşamada sunumun yapılamamasının temel nedeni MHC sınıf 1 molekülünün olmayışdır. Bu nedenle endolizozomal yolla işlenen antijenlerin sunumunda CD8+ hücrelerde yetersizlik görülmektedir. Buna karşın apoptotik veya nekrotik hücre aspartik proteinaz ve katepsin D yolu ile MHC sınıf 1 yolu ile sunum gerçekleştirilebilir. Katepsin D sitoplazmadaki endozomal proteinlerin indüklenmesini artırarak apoptotik reseptörlerin hücre yüzeyinde belirmesini sağlar. Bu işlem de TAP transporter proteinleri ile endoplazmik retikulumdan iletinin geçiş sinyalinin oluşturulması ile gerçekleştirilir. Böylece MHC sınıf 1 yolu ile sunulum mekanizması da tamamlanarak DH ile T hücreleri arasında iletişim sağlanmış olur ve inflamatuvar olaylarda immün yanıt da düzenli olarak oluşturulur<sup>(21,22)</sup>.

Dördüncü bir mekanizmayla da, DH yüzeyinde bulunan C-tip lektin reseptörleri aracılığıyla nonspesifik integrin molekülleri (CD209=DC-SIGN) ile HIV, CMV, HCV gibi çeşitli virüsler bağlanabilir. Bu tip reseptörler genellikle infekte olmayan myeloid DH'lerde bulunmaktadır.

Virüsler DH'lerin fonksiyonlarını apoptozis, olgunlaşmanın durdurulması, sitokin üretiminin iptali, göç etme özelliğinin durdurulması ve T hücre aktivasyonunu engelleme gibi çeşitli yollara baskılamaya çalışır. DH'ler ayrıca ekprese ettikleri NKR (NK reseptörü) ve TRAIL (tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand) ile virüsleri direkt ya da indirekt olarak tanıyıp NK hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlerler. Ayrıca virüsler tarafından kodlanan çok sayıda protein de DH'leri etkilemektedir. Viral enfeksiyonu takiben DH'lerde çok sayıda kemokin ve sitokinin üretilmeye başlandığı çalışmalarda gösterilmiştir. IFN- $\alpha$  genellikle pDH ve cDH tarafından farklı yollarla üretilir. pDH'lerde TLR-7 ile bağlanan viral RNA endozom IFN- $\alpha$  üretimini artırır ve pDH bu sayede fagosite edilmeye hazır hücre olarak tanımlanır. cDH ise TLR-7'den bağımsız olarak iş görür<sup>(21-23)</sup>.

**HBV:** Görevi T hücre uyarımı yapmak olan DH'ler,

kronik HBV hastalarında düşük seviyelerde yer alır ve T ve B hücrelerinde düşük yanıt oluşur. Büyük olasılıkla hastalık patogenezinde de DH'lerin virüse karşı defektli olması yatıyor olabilir. HBcAg'nin spesifik CD8+ T hücre ile Th1 yanıtı uyandırdığı, DH'lerin enfeksiyon sonrası MHC sınıf 2 ekspresyonunda değişim olmadığı; IFN- $\alpha$  tedavisi alanlarda CD40, CD86, HLA-DR, CD80 ve ICAM-1 ekspresyonunun DH'lerde hızla artış gösterdiği belirlenmiştir<sup>(22,24,25)</sup>.

**HCV:** Yapılan çalışmalarda kronik HCV hastalarının in vitro olarak DH'leri çoğaltığında normal ekspresyon paternine sahip olmadığı ve olgunlaşma fenotipinde bozukluklar olduğu bildirilmektedir. DH'lerde CD83, CD86, HLA-DR oldukça düşük miktarlarda; TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8'in yüksek miktarlarda, IL-10'un farklı oranlarda ekprese edildiği söylenmektedir. Ayrıca HCV-core ve NS proteinleri de DH apoptozunu uyarmakta ve TNF- $\alpha$  ve IL-10 üretimi ile IFN- $\alpha$  yanıtını baskıladığı bildirilmiştir<sup>(23)</sup>.

**HIV:** CCR5 reseptörü kullanarak hücreleri infekte eden virüsün, in vitro koşullarda yalnızca CD11c+ mDH hücreleri infekte ettiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda DC-SIGN taşıyan DH'lerin akut enfeksiyonda etkili olduğu; virüse ait Nef ve Tat proteinlerinin immatür DH aktivasyonunu etkileyerek MHC sınıf 1 ve CD11a moleküllerini baskıladığı; LH'lerinin enfeksiyonun cinsel yolla geçişinde aracı olarak kullanıldığı ve C-tip lektin reseptör mutasyonunda enfeksiyonun daha hızlı yayılabildiği bildirilmiştir<sup>(8,25)</sup>.

**HSV:** İmmatür DH'lerin enfeksiyonu ile birlikte kendiliğinden LPS salınır ve böylece DH matürasyonu engellenmiş olur. İnfekte hücrelerden TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-6 ve IL-10 üretiminde başarısızlıklar saptanmış, buna karşın düşük seviyelerde de olsa halen hücrelerin IFN- $\alpha$  ekprese edebildikleri belirlenmiştir. Viral antijenlerin konak tarafından tanınmasını ve uygun immün yanıtın oluşturulmasını da TLR2 ve TLR9 sağlamaktadır<sup>(26)</sup>.

**RSV:** Çalışmalarda RSV virüsün cDH içinde replike olduğu, prekürsör DH gelişimini akciğerde baskıladığı bildirilmiştir. Böylece DH tarafından RSV'ye karşı oluşturulan yanıt da yetersiz kalmaktadır. IFN ve pDH ile RSV'ye karşı oluşturulan direnç konusu

henüz açıklığa kavuşturulmamıştır fakat virüsün NS1 ve NS2 proteinlerini kullanarak bu işlemi gerçekleştirebileceği tahmin edilmektedir <sup>(21)</sup>.

**CMV:** Çalışmalarda CMV'nin DH ile replike olamadığı, buna karşın MHC sınıf 1-2 ve ko-stimülator diğer moleküllerde baskılama oluşturduğu bildirilmektedir. Ayrıca CMV antijeni pozitif hücrelerde matürasyona yönelik yüzey belirteçlerinde inhibisyon meydana gelmektedir. TLR7 aracılıklı yanıt oluşturulur <sup>(27)</sup>.

## MANTARLAR VE DENDRİTİK HÜCRE ETKİLEŞİMLERİ

DH'ler *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* ve *Candida albicans* da dahil olmak üzere bir dizi patojen mantara karşı ortaya konulan doğal ve kazanılmış immün yanıtların birbirine paralel olarak gelişmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bir anlamda, DH'ler konağın antifungal immün yanıtını yönetmektedirler. Değişik hücre yüzeyi işareti taşıyan DH alt tipleri olmakla birlikte, bunların farklı tipte T hücre yanıtlarını başlatma yeteneğine sahip olup olmadıkları konusunda çalışmalar sürmektedir <sup>(27)</sup>.

**Candida türleri:** DH ile karşılaştırılan *C. albicans*, hücreden IFN- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-10 ve PGE2 salmaya başladıkları, myeloid ve pDH'lerde mekanizmanın içerdikleri TLR'lerden kaynaklı olarak farklı olduğu bildirilmiştir. Maya formlarının koruyucu yanıtta önemli olan DH'lerde IL-12 üretimini artırırken hif formlarının IL-12 ve IL-2 üretimini baskılayarak IL-4 ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir <sup>(11,14)</sup>.

**Aspergillus türleri:** Olgunlaşmamış DH'ler çevre dokularında patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP=pathogen associated molecular patterns) ile karşılaşınca olgunlaşmak üzere aktive olurlar. Patojenle ilgili bilgiyi değerlendirerek, işleme olarak ASH'ler olarak davranmaya yönelirler. Diğer taraftan patojene uygun Th hücre ve inflamatuvar yanıtı geliştirmeye başlar. Bu etkileri *Aspergillus* türlerinin morfolojisi ve enfeksiyonun giriş yoluna göre değişiklikler gösterir. Mantarların farklı komponentleri veya canlı konidyalardan kendileri tarafından farklı sitokin paternlerinin aktivasyonunun enfekte konağın verdiği klinik yanıt ve gidişat ile ilişkili olabildiği ortaya

konmuştur. DH'lerin başlıca iki TLR(2-4) aracılığıyla mantarları tanıyarak aktive edildiği bilinmektedir. Ancak, konidyalardan her iki reseptörü de kullanılmasına karşılık hiflerin sadece TLR-2 ile etkileşebildiği rapor edilmiştir. *A. fumigatus*'un da bu reseptörleri kullanmanın yanı sıra lektinler ve dektin-1 gibi galaktomannan ve  $\beta$ -glukanı tanıyan reseptörlerin de olabileceği ortaya konmuştur. Özellikle TLR-2 aktivasyonu IL-10 ekspresyonunu sağlayarak immünsupresyona neden oluyor gibi görünmektedir. *A. fumigatus* konidyalardan ile enfekte edilen farelerde DH'lerin Th1 yanıtına yönlendirme yaparken hifleriyle enfekte edilenlerde Th2 yanıtının gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir.

*Aspergillus* türlerinin konidya ve hifleri belirli fagositoz mekanizmalarının yardımı ile DH içine alınır ve karşılaşılan morfolojiye (konidya/hif) bağlı olarak verilen yanıt farklılık gösterir. Fagosite edilen ve işlenen *Aspergillus* antijenleri bu hücrelerin aktivasyonunu ve matürasyonunu başlatırlar. DH'ler *Aspergillus* türleriyle karşılaşmalarının ardından dalağa ve çevresel lenf bezlerine giderler ve sonrasında bu mantara karşı bölgesel ve periferik Th ve sitotoksik T hücre yanıtlarını başlatırlar. Yapılan bir çalışmada pulmoner DH'lerin *A. fumigatus* konidya ve hiflerinin ayrımını yapabildikleri; konidyalardan fagositozundan sonra IL-12, IL-23, IL-27, hiflerin fagositozundan sonra ise IL-4 ve IL-10 ekprese ettikleri bildirilmiştir. *Aspergillus* türlerine karşı doğal immün yanıtlarda TLR benzeri reseptörler ve PRR'lerin rolleri henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. *Aspergillus*'a ait yeni PAMP'lerin ve bunlarla etkileşen PRR'lerin ortaya konması ile yeni immünterapötik yaklaşımlar gündeme gelebilecektir <sup>(11,28)</sup>.

## DENDRİTİK HÜCREYLE PARAZİT ETKİLEŞİMİ

İntestinal nematodlardan *Trichinella spiralis* ve diğer nematodlara karşı koruyucu yanıtta IL-9 oldukça etkindir ve bu sitokin sayesinde Th2 yanıtı oluşturulmaktadır. Yapılan bir çalışmada yeni kullanım alanları açılan ve eks-vivo olarak uyarılmış DH'lerden oluşturulan DH aşısının intestinal nematodlara karşı koruyucu olduğu, IL-9'un adjuvant gibi davranarak antijen sunumunu hızlandırıp Th2 yanıtını erkenden oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca Th2 yanıtı ile birlik-

te salınan IL-4, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin özellikle bağırsaktaki erişkin solucanlar üzerinde etkili olduğu da çalışmada gösterilmiştir (9,17).

## DENDRİTİK HÜCRELERİN KLİNİKTE KULLANIMLARI

**Aşılama:** İmmünite kontrolünde DH'lerin merkezi role sahip olmaları, aşılama tekniklerinin ilgisinin bu alana yönlendirilmesini ve bu hücrelerin vektör olarak tasarlanmalarını sağlamıştır. Aşılar henüz deneme aşamasında olmasına rağmen, in vitro/in vivo olarak antijenle uyarılma sonrası hücrelerin tekrar hastaya verilerek T hücre yanıtının oluşumu ya da artırılması esasına dayanmaktadır.

**Aşı uygulama yöntemi:** Genel olarak hastadan birinci günde kan (50 ml) alınır. Kan işleminden geçirilir, monositler toplanır ve altı günlük periyot süresince, hücrelere çeşitli mediyatör ve sitokinler de eklenerek gelişimi ve farklılaşmaları sağlanır. Aktive edilmedikçe DH'ler immün yanıtı indüklemeye yeteneğine sahip değildir. Ayrıca bu aşamada hastalığa göre hangi antijenin ya da peptidin kullanılması gerektiği dikkat edilmesi gereken noktalardandır. İstenilen özellikte antijenle karşılaştırılan hücreler in vitro olarak matürasyona geçer. Bu programlanan DH'ler yedinci günde hastaya tekrar enjekte edilir. Hastanın en az altı kere aşılınması önerilmektedir. Genellikle, iki DH infüzyonu arasında dört haftalık bir süre bulunmalıdır. DH aşıları intradermal, subkütanöz veya intravenöz uygulanır. Aşılamada kullanılacak hücre miktarı uygulama alanının özelliğine bağlı olarak değişir. Hayvan modelleri ve klinik çalışmalarda, her aşılamada 100.000 ile (ender olarak) 100.000.000 adet DH (ortalama 5.000.000-15.000.000 adet) DH kullanılmaktadır. DH sayısı, bir hastanın 100 ml periferik kanından alınan monositlerin sayısına ve uygunluğuna göre değişir. Ek olarak, lökorez ile daha fazla monosit alınabilir, böylece bir aşılama için daha fazla DH üretilebilir (14,17,20).

Yapılan çalışmalar, in vitro olarak uyarılan DH'lerin yeniden hastaya verilmesi aşamasında bazı sıkıntılar olabileceğini göstermektedir. İn vitro ve in vivo uyarım arasında uyumsuzluk sonucu istenilen özellikte T hücre yanıtı bazı çalışmalarda alınamamıştır. Bu yüzden daha çok in vivo olarak uyarımın yapılmasının uygun olduğu söylenmektedir. Son araştırmalarda,

istenilen özelliğe sahip yapılar faj display tekniği ile oluşturulduktan sonra bu peptitlerin sadece DH ve alt tiplerine bağlanması hedeflenmektedir. DH yüzeyinde patojenle füzyon yeteneğine sahip bölgelerin DNA sekanslama ile çoğaltılarak *Lactobacillus* gibi probiyotik mikroorganizmalara verilerek çoğaltılması deri ve mukozal yüzeylerde yanıtın daha hızla geliştirilmesini sağlar.

HBV taşıyıcılarına yönelik yapılan bir aşı çalışmasında, fare dalak hücreleri ile saflaştırılmış HBsAg karşılaştırılıp hayvana verildiğinde serum örneklerinde HBsAg düzeylerinin oldukça azaldığı ve anti-HBsAg yanıtının arttığı görülmüştür. Gönüllülere uygulama sonucunda ise kronik HBV hastalarının yalnızca ALT düzeylerini kontrol altına almada yardımcı olabileceği söylenmektedir (14,20). Malaryada yapılan bir çalışmada DC-Tag adlı inert taşıyıcı adjuvan ile farklı evrelerdeki kan hücresi lisatları veya rekombinant bir protein MSP4/5, solid inert bir taşıyıcı içinde in vivo olarak enjekte edilerek DH cevabı oluşturulması hedeflenmektedir.

Oldukça popüler alanlardan HIV aşısında DEC-205-targeted proteini kullanılmaktadır. HIV için oluşturulan protein, peptit, DNA ve viral vektör aşılarının tamamında DH'lerin antijen alımı ve sunumunun kazandırılması hedeflenmektedir. Kemiricilerde deneme aşamasının sonuçlarına göre aşıların oldukça etkili olduğu ve bu aşıların özellikle anti-HIV tedavisinin yetersiz olduğu hasta gruplarında tedavi olanağı sunacağı söylenmektedir (7).

İmiquimod (imidazoquinoline türevi), HPV ilişkili anogenital siğil tedavisinde topikal olarak lisans alan bir preparattır. DH ve alt tiplerinin yüzeylerinde de bulunan TLR7 reseptörü bağlayabilen preparat injekte edilen bölgede DH matürasyonunu, hücrelerin lenf düğümüne migrasyonunu tetiklemektedir (3,5).

DH'lerin in vitro yöntemlerle antijenik uyarımlarla yüklenmesi ve yine in vitro olarak DH'lerin çoğaltılabilmesi bu konuda çok önemli gelişmelerin sağlanmasına yol açmıştır. Bu buluşlar eşliğinde çeşitli peptitlerin ve immünojenlerin antijen ve DH'lerin adjuvan olarak kullanıldığı modeller oluşturulmaktadır. Bu sayede birçok hastalık ve tedavisinde önemli aşamalar DH'ler ile kaydedilebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. **Ardavin C, Amigorena S, Reis e Sousa C.** Dendritic cells: immunology and cancer immunotherapy. *Immunity* 2004; 20:17-23. PMID:14738761
2. **Steinman R.** Some interfaces of dendritic cell biology. *APMIS* 2003; 111:675-97. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0463.2003.11107802.x> PMID:12974772
3. **Efron P, Moldawer LL.** Sepsis and the dendritic cell. *Shock* 2003; 20:386-401. <http://dx.doi.org/10.1097/01.SHK.0000092698.10326.6f> PMID:14560102
4. **Wright-Browne V, McClain KL, Talpaz M, Ordonez N, Estrov Z.** Physiology and pathophysiology of dendritic cells. *Hum Pathol* 1997; 28:563-79. [http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177\(97\)90079-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(97)90079-4)
5. **Foti M, Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P.** Dendritic cell interactions and cytokine production. In: Cytokines as Potential Therapeutic Targets for Inflammatory Skin Diseases. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2006; 56:61-80. [http://dx.doi.org/10.1007/3-540-37673-9\\_4](http://dx.doi.org/10.1007/3-540-37673-9_4)
6. **Hochrein H, O'Keefe.** Dendritic cell subsets and toll-like receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 183:153-79. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-72167-3\\_8](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-72167-3_8) PMID:18071659
7. **Lipscomb MF, Wilder JA, Masten BJ.** Dendritic cells and their role in linking innate and adaptive immune responses. In: Gessani S, Belardelli F eds. The biology of dendritic cells and HIV infection. *Springer* 2007:45-84. [http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-33785-2\\_2](http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-33785-2_2)
8. **Moll H.** Dendritic cells and host resistance to infection. *Cell Microbiol* 2003; 5:493-500. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1462-5822.2003.00291.x> PMID:12864809
9. **Chen C, Louie S, McCormick B, Walker WA, Shi H.** Helminth-primed dendritic cells alter the host response to enteric bacterial infection. *J Immunol* 2006; 176:472-83. PMID:16365440
10. **Rescigno M.** Dendritic cells and the complexity of microbial infection. *Trends Microbiol* 2002; 10:425-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X\(02\)02425-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X(02)02425-3)
11. **Randolph GJ, Jakubzick C, Qu C.** Antigen presentation by monocytes and monocyte-derived cells. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:52-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2007.10.010> PMID:18160272 PMCid:2408874
12. **Söker S.** Dendritik hücreler. *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32:158-60.
13. **Kis Z, Pallinger E, Endresz V, et al.** The interactions between human dendritic cells and microbes; possible clinical applications of dendritic cells. *Inflamm Res* 2004; 53:413-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-004-1274-0> PMID:15550994
14. **Sato K, Fujita S.** Dendritic cells-nature and classification. *Allergo Int* 2007; 56:183-91. <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.R-06-139> PMID:17646733
15. **Dolganıuc A, Chang S, Kodys K, et al.** Hepatitis C virus (HCV) core protein-induced, monocyte-mediated mechanisms of reduced IFN- $\alpha$  and plasmacytoid dendritic cell loss in chronic HCV infection. *J Immunol* 2006; 177:6758-68. PMID:17082589
16. **Chan SS, Mastroeni P, McConnell I, Blacklaws BA.** *Salmonella* infection of afferent lymph dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2008; 83:272-9. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0607401> PMID:17986631
17. **Leech MD, Grecnis RK.** Induction of enhanced immunity to intestinal nematodes using IL-9-producing dendritic cells. *J Immunol* 2006; 176:2505-11. PMID:16456011
18. **Rogers J, Hakki A, Perkins I, et al.** *Legionella pneumophila* infection up-regulates dendritic cell toll-like receptor 2 (TLR2)/TLR4 expression and key maturation markers. *Infect Immun* 2007; 75:3205-8. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01950-06> PMID:17371856 PMCid:1932887
19. **Bahjat KS, Liu W, Lemmens EE, et al.** Cytosolic entry controls CD8-T-cell potency during bacterial infection. *Infect Immun* 2006; 74:6387-97. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01088-06> PMID:16954391 PMCid:1695486
20. **Mohamadzadeh M, Luftig R.** Dendritic cells: in the forefront of immunopathogenesis and vaccine development. *J Immune Based Ther Vaccines* 2004; 2:1. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-8518-2-1> PMID:14720301 PMCid:324568
21. **Grayson MH, Holtzman MJ.** Emerging role of dendritic cells in respiratory viral infection. *J Mol Med* 2007; 85:1057-68. <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-007-0212-3> PMID:17891367
22. **Bertoletti A, Gehring J.** The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2006; 87:1439-49. <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.81920-0> PMID:16690908
23. **Gelderblom HC, Nijhuis LEJ, Jong EC, et al.** Monocyte-derived dendritic cells from chronic HCV patients are not infected but show an immature phenotype and aberrant cytokine profile. *Liver International* 2007; 27:944-53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01507.x> PMID:17696933
24. **Akbar SMF, Horiike N, Onji M.** Immune therapy including dendritic cell based therapy in chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2876-83. PMID:16718812
25. **Yu YS, Tang ZH, Han JC, Xi M, Feng J, Zang GQ.** Expression of ICAM-1, HLA-DR, and CD80 on peripheral circulating CD1  $\alpha$  DCs induced in vivo by IFN- $\alpha$  in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2006; 12:1447-51. PMID:16552819
26. **Sato A, Linehan MM, Iwasaki A.** Dual recognition of herpes simplex viruses by TLR2 and TLR9 in dendritic cells. *PNAS* 2006; 103:17343-8. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0605102103> PMID:17085599 PMCid:1859932
27. **Martin H, Mandron M, Davrinche C.** Interplay between human cytomegalovirus and dendritic cells in T cell activation. *Med Microbiol Immunol* 2008; 197:179-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00430-008-0079-0> PMID:18264717
28. **Bozza S, Perruccio K, Montagnoli C, et al.** A dendritic cell vaccine against invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic transplantation. *Blood* 2005; 102:3804-7.