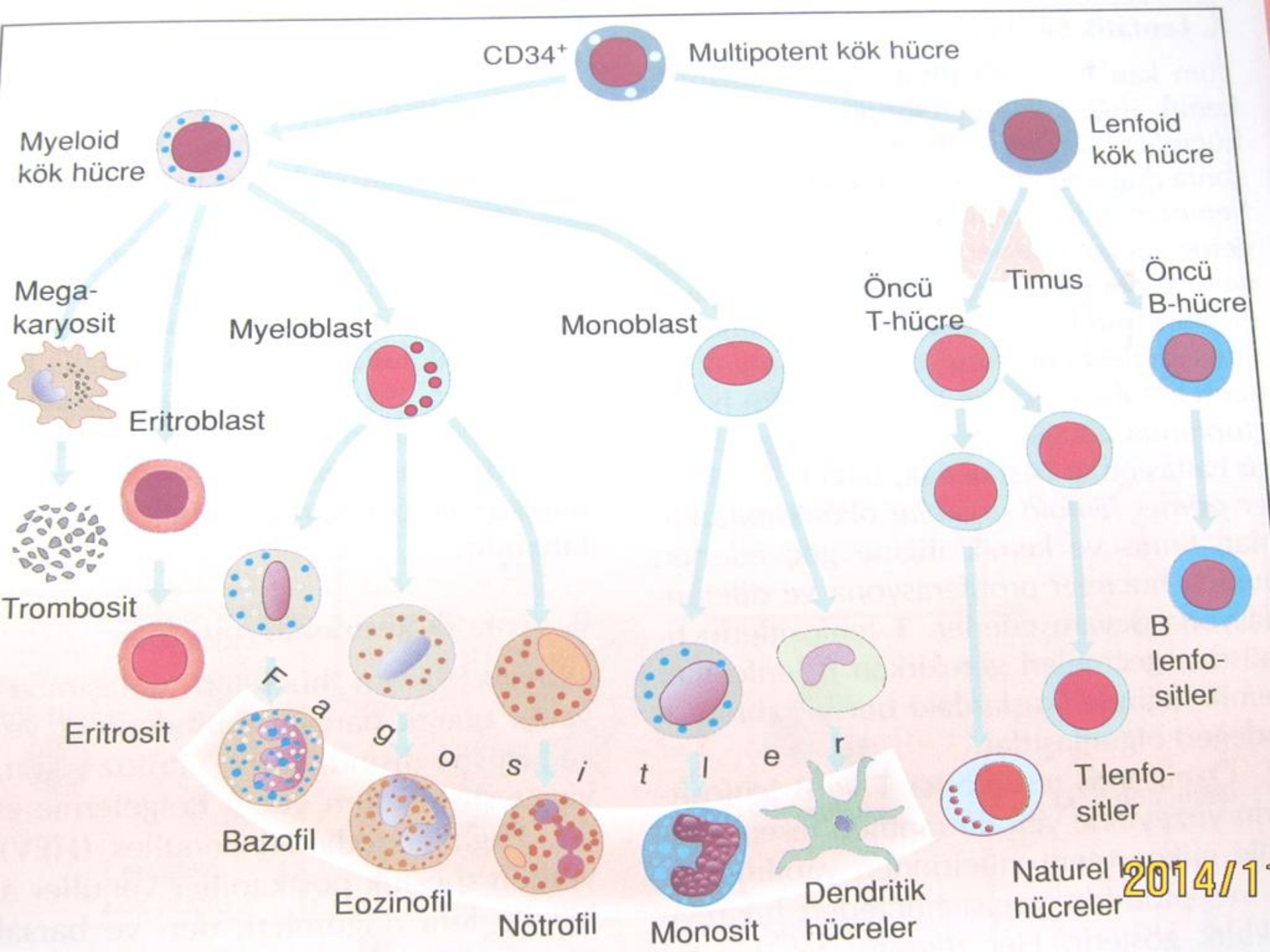
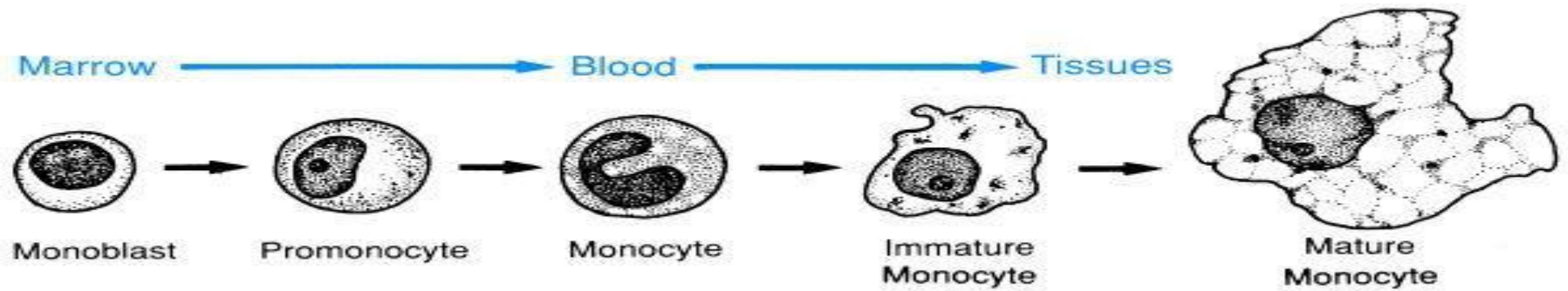
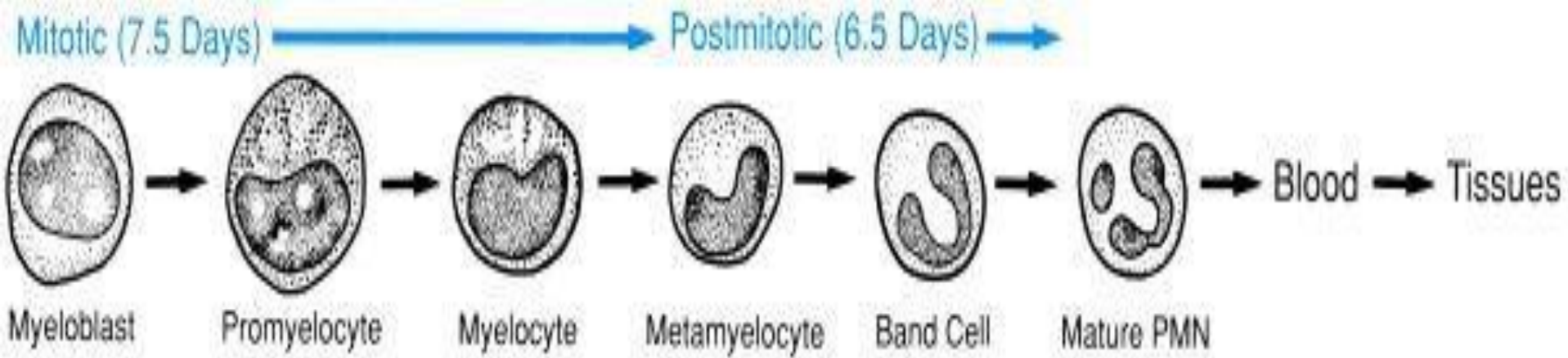


İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ

- Lenfositler
- Monosit-makrofajlar
- Granülositler
- NK hücreleri
- Mast hücreleri ve bazofiller
- Dentritik hücreler



2014/1



- **LÖKOSİTLER**
- **Fizyolojik koşullarda sayıları 7000/ mm³**
- **10000 lökositoz**
- **4000 lökopeni**

GRANULOCYTES OR POLYMORPHONUCLEAR LEUCOCYTES

Neutrophil



Eosinophil



Basophil



MONONUCLEAR CELLS

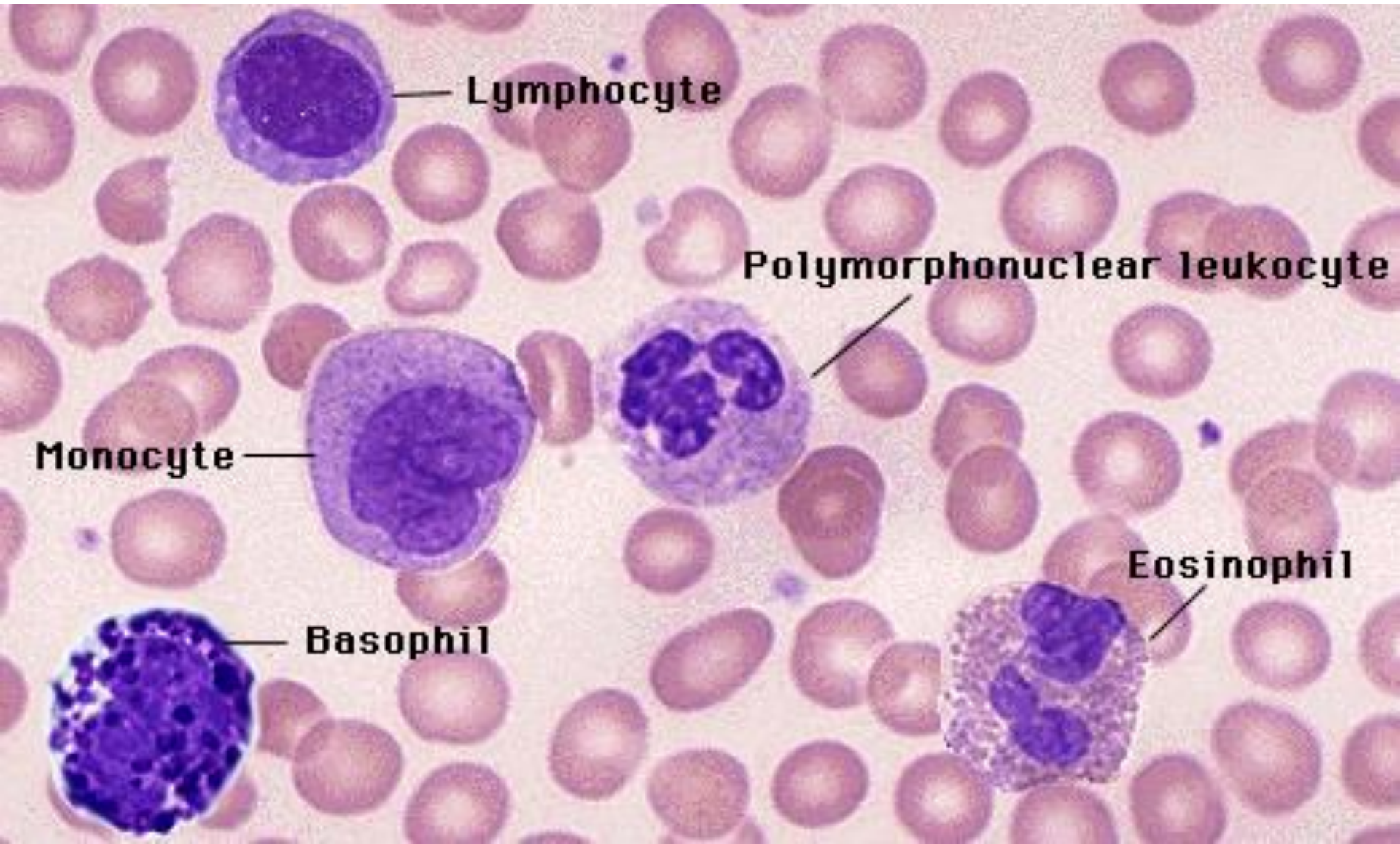
Lymphocyte



Monocyte



Yaymada görünüm



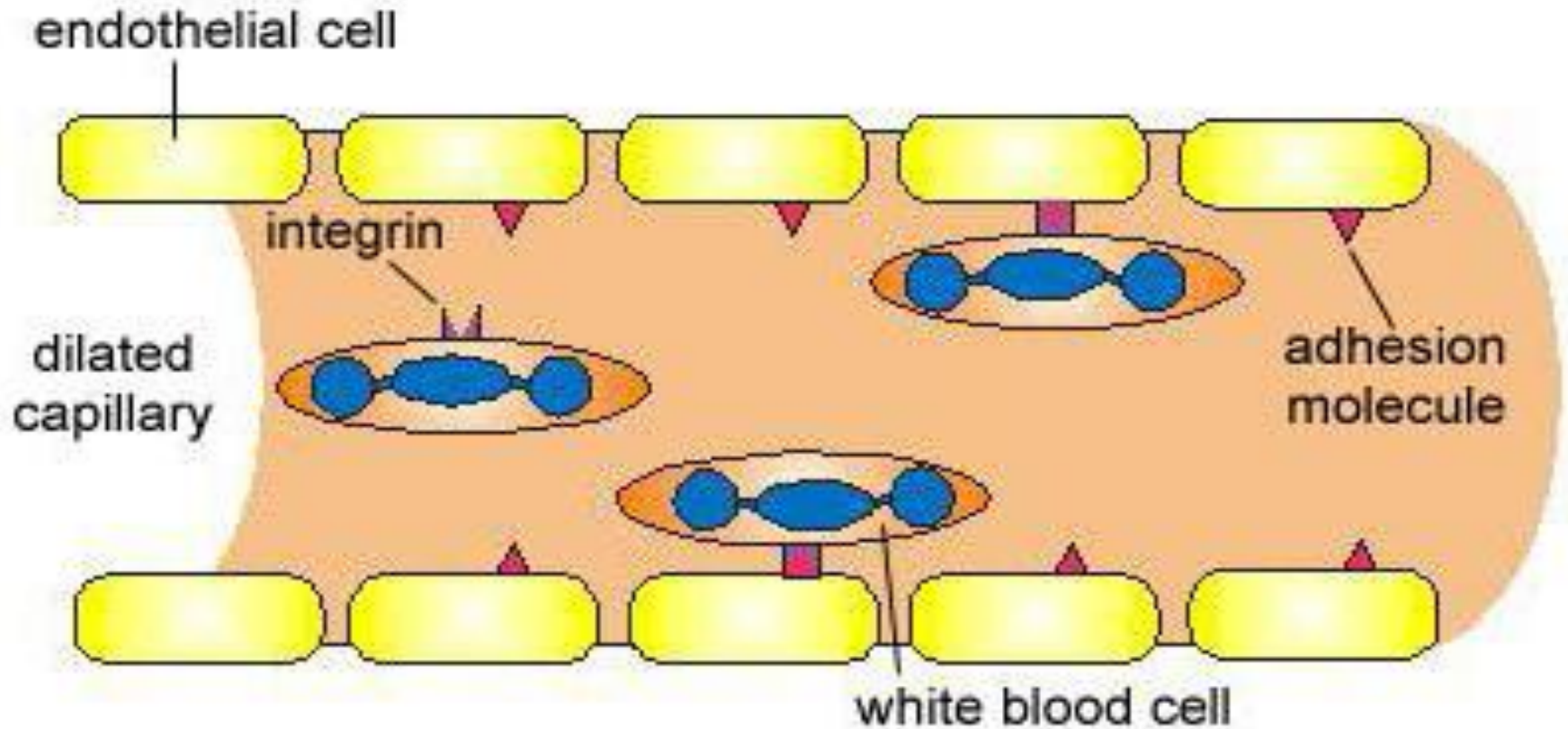
Lökosit tipleri

- Polimorfonükleer nötrofiller -----% 62
- Polimorfonükleer eozinofiller -----% 2.3
- Polimorfonükleer bazofiller -----% 0.4
- Monositler -----% 5.3
- Lenfositler -----% 30

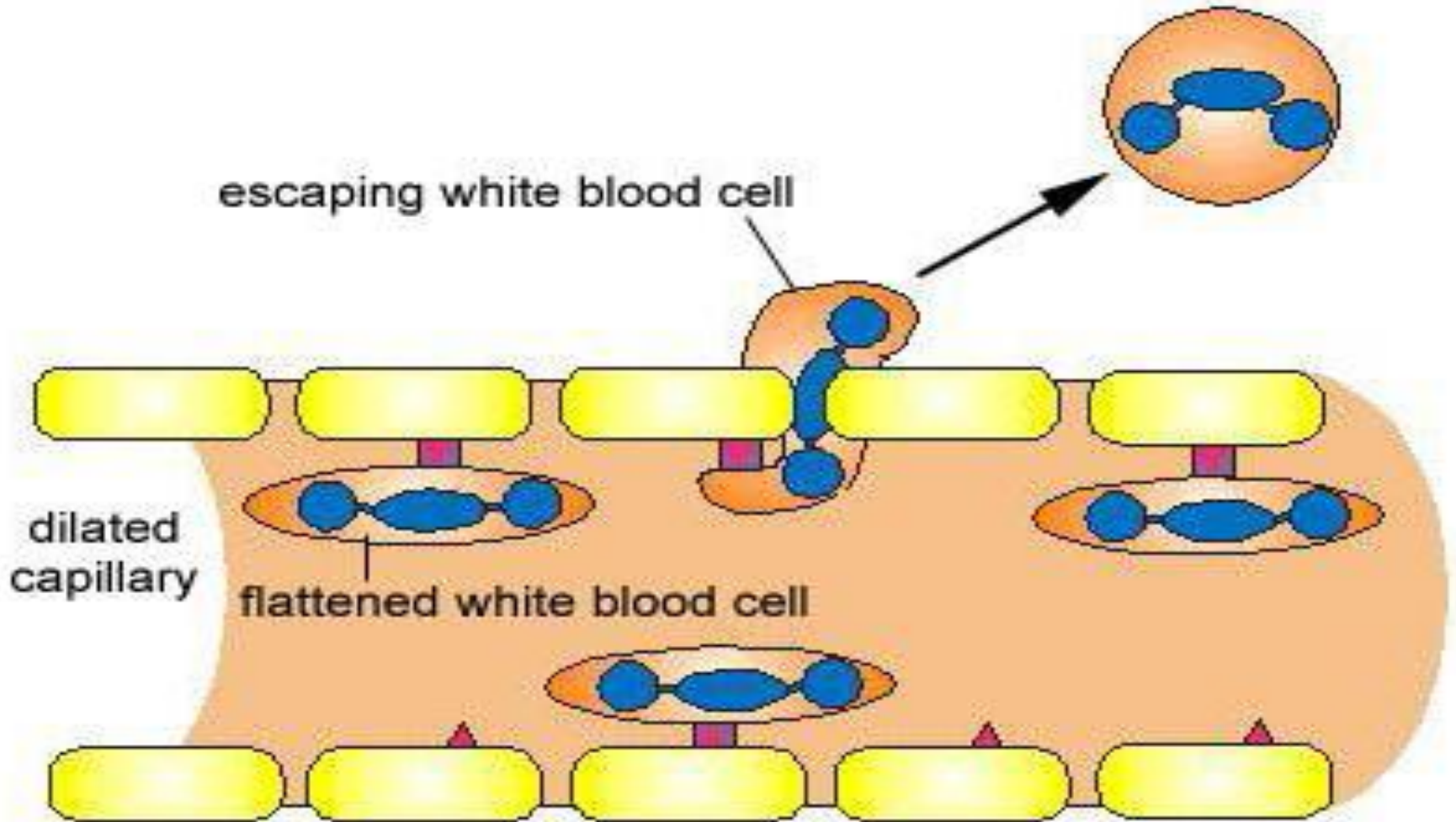
NÖTROFİL ve MONOSİTLERİN ÖZELLİKLERİ

- * **Marginasyon**
- * **Diyapedez**
- * **Kemotaksi**
- * **Fagositoz**

Marginasyon



Diyapedez ve Kemotaksi



FAGOSİTİK HÜCRELER: Monositler

- Kan ve dokudaki m.o ları yok ederler
- Sayıları 500-1000 arasındır.
- Dokudakiler; makrofaj
- Dokudakilerin ömürleri uzun

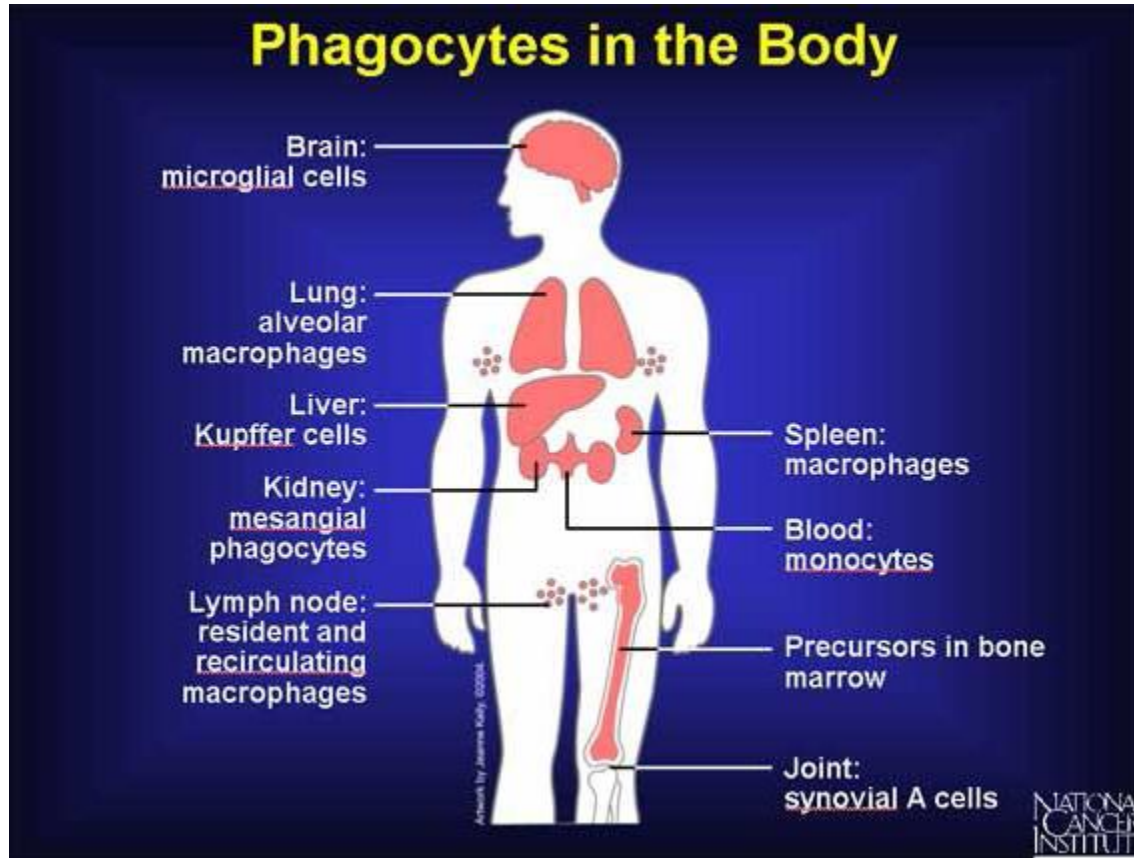
Monositler

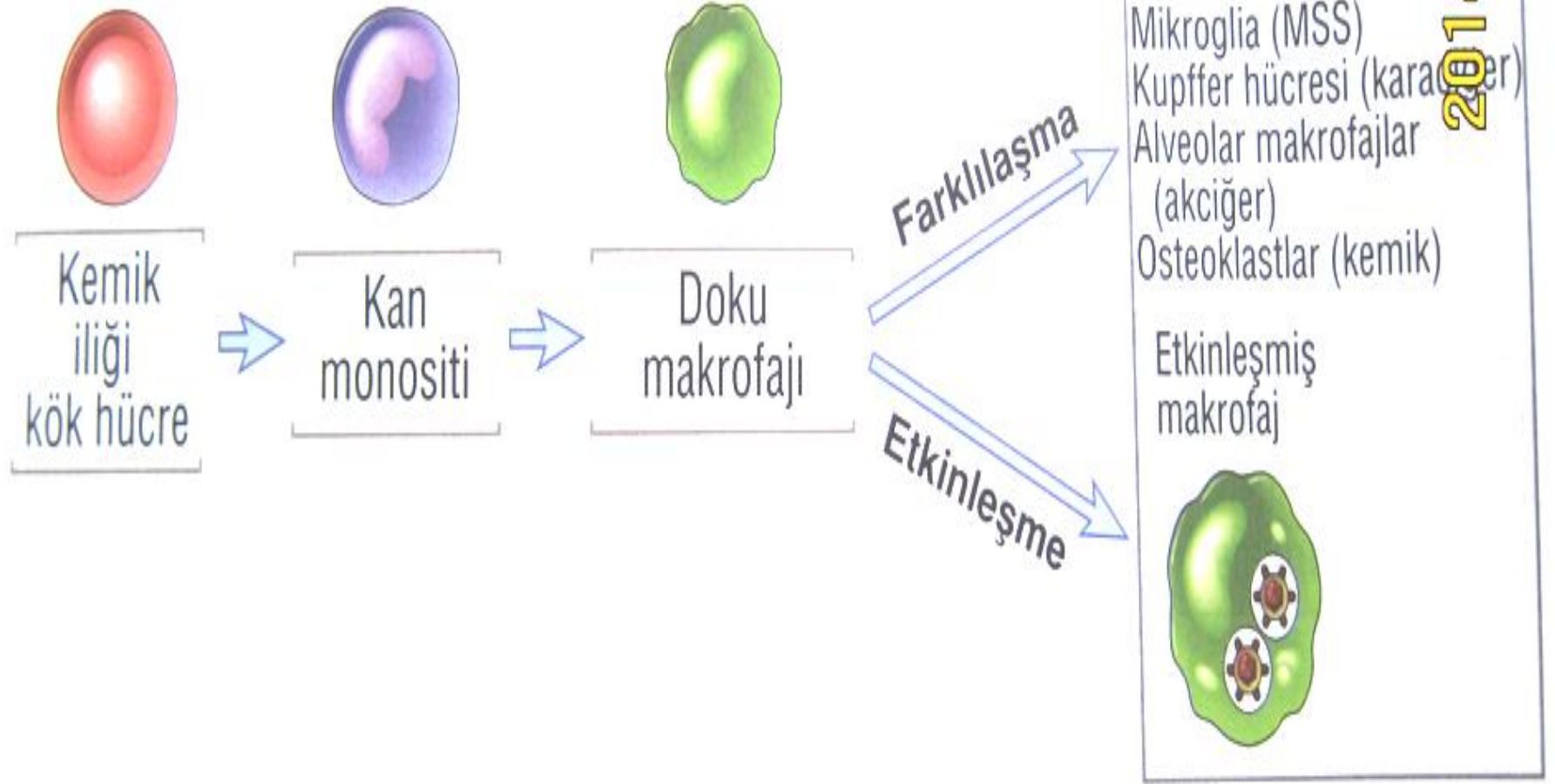
- **Monosit -Makrofaj Sistemi**
- **Mononükleer Fagositik Sistem**
- **Retiküloendotelyal Sistem**

Mononükleer Fagositik Sistem

- İki temel hücre tipi vardır:
 - * Fagositik makrofajlar
 - * Antijen sunan hücreler: Epidermis, lenfoid dokularda

Makrofaj





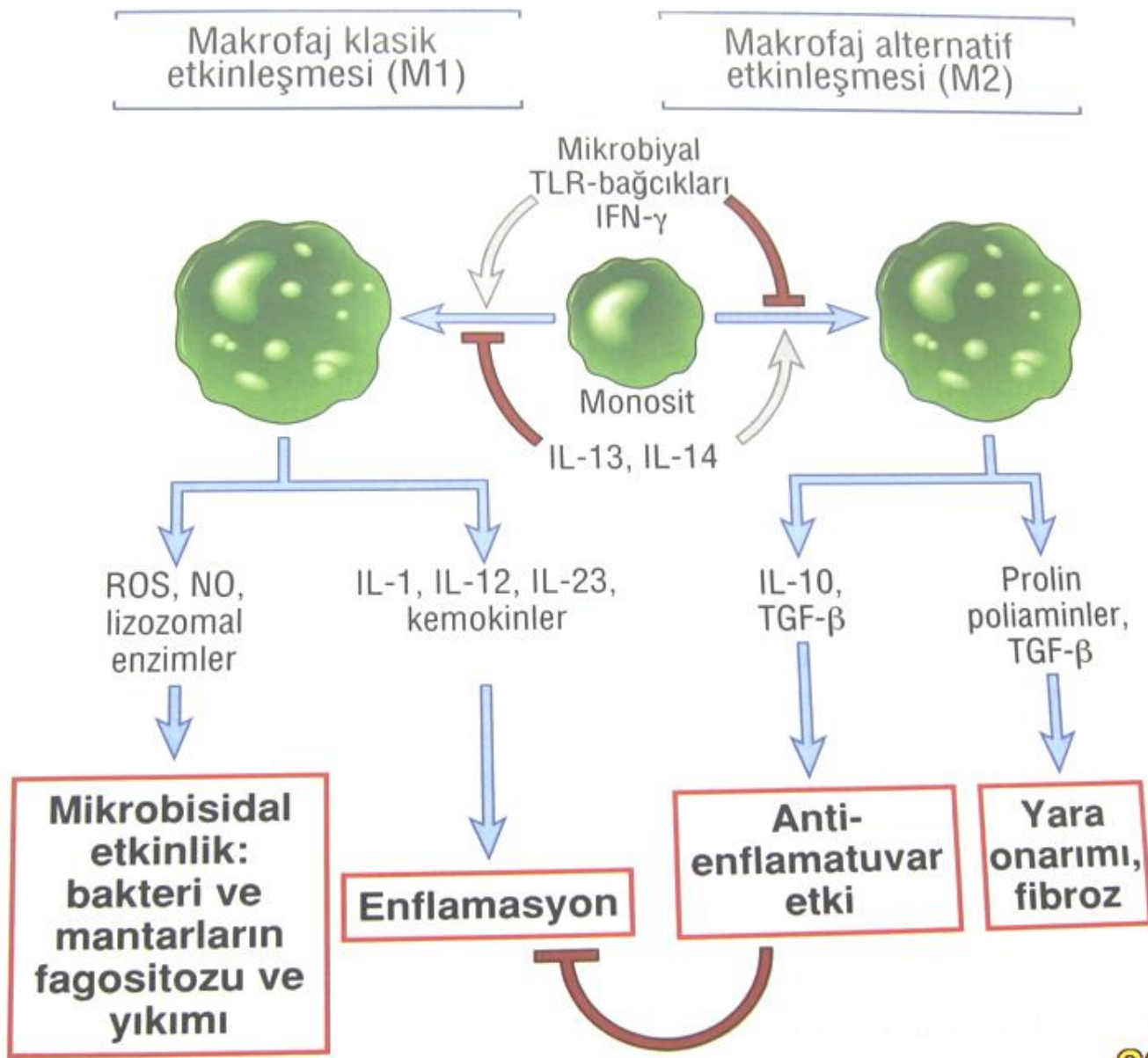
ŞEKİL 2-8 Mononükleer fagositlerin olgunlaşma evreleri. Mononükleer fagositler kemik iliğindeki öncüllerden köken alır. Monosit, kanda dolaşım evresidir. Dokuda, bu hücreler makrofaj haline gelir; mikroorganizmalar tarafından etkin kılınabilir ve farklı dokularda yerleşen özelleşmiş hücrelere farklılaşabilir. SSS, merkezi sinir sistemi.

Makrofajlar

- İnflamasyonu başlatan ve düzenleyen sitokinleri üretirler
- Ölü dokuları temizler, doku onarımında rol alır
- Toll like ve nod like reseptörler aracılığı ile makrofajların etkinliği artar.
- Makrofajların fagositik etkinliği mannoz reseptörleri, scavenger (çöpçü) reseptörler, kompleman aktivasyon ürünleri ve antikor reseptörleri ile artar.

Hücrelerin yüzeylerinde;

- **Fc reseptörleri: IgG antikoruna özgü**
- **HLA antijenleri:**
- **Antijenler bu yapılara bağlanarak sunulur**
- **Mac-1 antijeni- Monoklonal antikorlar tarafından tanınan antijenler**



ŞEKİL 2-10 Makrofajların klasik ve alternatif yoldan etkinleşmesi. Klasik yoldan etkinleşen (M1) makrofajlar, mikrobisidal ve proenflamatuvar özelliktedir. Alternatif makrofaj organizma ürünleri ve sitokinler, özellikle interferon- γ (IFN- γ) ile tetiklenir ve mikrobisidal ve proenflamatuvar özelliktedir. Alternatif makrofaj aktivasyonu (M2) interlökin-4 (IL-4) ve IL-13 (belli T hücre alt grupları ve diğer lökositler tarafından üretilir) tarafından uyarılır ve doku onarımı ve fibrozisde önemlidir. NO, nitrik oksit; ROS, reaktif oksijen ara ürünleri; TGF- β , değişimi sağlayan büyüme etmeni (transforming growth factor).

2014/11/23

1.Klasik makrofaj etkinleşmesi

- M1 aktivasyonu da denir
- TLR ve IFN-gamma üzerinden
 - M.o parçalanır
 - İnflamasyon tetiklenir

2. Alternatif makrofaj etkinleşmesi

- M2 de denir.
- Güçlü TLR uyarılarının olmadığı koşullarda
 - IL-4 ve IL-13 sitokinleri ile oluşur.
 - İnflamasyon denetlenmesinde
 - Doku onarımında önemlidir.

Tablo 4. Monositler/makrofajlardaki yüzey reseptörleri

Yüzey molekülleri	Fonksiyon
Ortak tanıma reseptörleri	
TLR'ler*, NLR'ler, MR'ler, ve diğerleri	Sitokin üretimine aracılık eder ve kazanılmış bağışıklık cevabı uyarır. Bazıları fagositoza aracılık eder.
IgG için Fc reseptörleri	
CD16 (FcγRIII), CD32 (FcγRII), CD64 (FcγR1)	Fagositoz ve sitokin üretimine aracılık ederek IgG-antijen komplekslerine ve IgG-kaplı hedef hücrelere bağlanır.
IgA için Fc reseptörleri	
CD89 (FcαR)	Fagositoz ve sitokin üretimine aracılık ederek IgA-antijen komplekslerine bağlanır.
Kompleman reseptörleri	
CD35 (CR1)	Komplemanın aktive edilmesi üzerine IgG/IgG-kaplı mikropların artan fagositozda ilgilenir.
CR3 (CD11b/CD18)	C3b, iC3b'ye bağlanır, kompleman kaplı antijenlerin ve mikropların uzaklaştırılmasını sağlar (opsonizasyon).
Adezyon reseptörleri	
CD18/11a,b,c (LFA-1, CR3, CR4)	Diğer hücrelerle etkileşimi sağlayan adezyon molekülleri, ekstrasvazasyon için endotelial hücrelere bağlanması dâhil (monosit)
VLA-4	Ekstrasvazasyon için endotelial hücrelerindeki VCAM-1'e bağlanır.
Antijen sunan moleküller (HLA)	
MHC sınıf I (HLA A,B,C)	Tc lenfositlere peptidlerin sunulması
MHC sınıf II (HLA D)	Ty lenfositlere peptidlerin sunulması
(MHC-like) CD-1	NKT hücrelerine peptidlerin sunulması**

TLR, Toll-gibi reseptör; NLR, nücleotid-bağlayıcı oligomerizasyon domain-gibi reseptör; MR, mannoz reseptör; PAMP'ler, model ilişkili moleküler model; FMLP, formil-metionil-lösil-fenilalanin; MDP, muramil dipeptid; LFA-1, lökosit fonksiyon antijen-1; VLA-4, çok geç aktivasyon antijeni-4; VCAM-4, damar hücre adezyon molekülü-4.

*Bazı TLR'ler ve bütün NLR'ler hücreler arasındır.

**Bölüm C'de detaylandırılacaktır.

FAGOSİTİK HÜCRELER: Nötrofiller

- Polimorf çekirdeklidirler
- Sayıları en fazla olan grub
- Üretimleri koloni stimule edici sitokinlerle artar
- Akut inflamasyonda artarlar
- Damar içi ve dışı M.O ları temizlerler
- Ömürleri kısadır, birkaç saat gibi

Tablo 3. Fagositozun aşamaları

Aşama	Mekanizma
1. Mikroplara doğru fagositlerin hareketi	Kemotaktik sinyaller, örnek MDP, kompleman (C5a)
2. Fagositlerin yüzeyine mikropların iliştirilmesi	Mannoz, kompleman ve /veya Fc resptörlerine bağlanır
3. Mikropların endositozu bir fagozomun oluşumuna yol açar	Yüzey membranların invaginasyonu
4. Lizozim ile fagozomun füzyonu	Mikrotubuller içerir
Mikrobun öldürülmesi	Oksijene bağımlı öldürme, örnek, O ₂ radikalleri, nitrit oksit; oksijen-bağımsız, örnek, myeloperoksidaz

EOZİNOFİLLER

- Zayıf fagositlerdir
- Parazitlere karşı savunmada önemli
- Allerjik reaksiyonlarda önemli
- Membranlarında IgG, IgM, IgE antikorlarına özgü reseptörler var
- Parazitlerin yakalanması ve bağlanması
- kolaylaşır

Eozinofiller

- **Sayı artışına eozinofili**
 - **Allerjik ve paraziter hastalıklarda sayıları artar**

EOZİNOFİLLER

- **Parazitin genç formlarına bağlanır ve öldürürler**
 - **Modifiye lizozomlar olan granüllerinden hidrolitik enzimleri salarak**
 - **Oksijenin özellikle öldürücü olan reaktif formlarını salarak**
 - **Granüllerinden “büyük bazik protein” larvasidal polipeptidi salarak**

Eozinofillerin allerjik reaksiyondaki etkisi

- **Bazofil ve mast hücreleri**
- **Eozinofil kemotaktik faktör**
- **Eozinofiller allerjik reaksiyon oluşın bölgeye gider**

Eozinofiller

- **Allerjen-antikor kompleksini fagosit eder**
- **Lokal inflamatuvar sürecin yayılmasını önler**

Bazofiller

- **Histamin,**
- **Heparin,**
- **Serotonin,**
- **Bradikinin,**
- **Anafilaksinin yavaş etkili maddesi/ lökotrien,**
- **Eozinofil kemotaktik faktör,**
- **Proteaz enzimler salgılar.**
- **Lokal vasküler ve doku reaksiyonlarına yol açarlar**

Bazofiller

- **IgE reseptörleri vardır**
- **Reseptör + IgE duyarlık kazanır**
- **Sekresyon / degranülasyon**

Mast hücreleri

- Bol miktarda granüllü sitoplazmaları var
- Deri ve mukoza epitelinde bulunurlar
- TLR e bağlanan mo ürünleri veya özel bir antikora bağımlı mekanizma ile etkinleşir
- Histamin ve proteolitik enzimler içerir
- TNF, prostaglandinler üretir ve salar
- Helmintlere karşı savunmada ve allerjik hastalıklarda rol alırlar

Mast hücreleri

Tablo 6. Salınan ana mediatörler ve etkileri

	Mediatörler	Etki
Önceden	Histamin	Damarların genişlemesi, damar geçirgenliği
<i>De novo</i> sentezlenmiş	Sitokinler, örnek	
	TNF α , IL-8, IL-5	Nötröfilleri ve eozinofilleri çeker
	PAF	Bazofilleri çeker

TNF α , tümör nekrozis faktör α ; IL, interlökin; PAF, trombosit aktive eden faktör.

Dentritik hücreler

- Subepitelyal dokuda yaygın
- Kan ve lenfoid organlarda da bulunur
- Plazma hücrelerine benzer
- İki alt grubu var
- Antijen sunan hücrelerdendir
- Tip I IFN lerin ana üreticisidir
- Mo endositozla alır, TLR ve makrofajlar aracılığı ile doğal bağışıklığı uyarır
- Aldıkları antijenik yapıyı T lenfositlerle karşılaşma olasılığı en yüksek alanlara taşır

Dentritik hücreler

- Mo karşı çok sayıda sitokin üretirler
- İnflamasyonu başlatırlar
- Mo'ları algılar ve T hücreleri uyarır
- Doğal bağışıklık ile kazanılmış bağışıklık arasındaki koodinasyonu sağlar ve edinsel bağışıklığı desteklerler

Dentritik hücreler

Tablo 7. Dentritik hücreler

Sınıflandırma	Karakteristikleri	Fonksiyon
Myeloid*	Kan ve dokularda lokalizedir. Nispeten, kısa ömürlüdür ve kemik iliği ön hücreleri tarafından doldurulur.	Olgunlanmadığında fagositler lenfoid organlara ve dokulara göç eder, ilk CD4 ⁺ T lenfositlere ana antijen sunan hücrelerdir, immün cevapları düzenler.
Plazmasitoid	Kemik iliğinde ve periferal organlarda bulunur; genellikle uzun ömürlüdür.	Virüslere maruz kalmayı takiben fazla miktarda tip 1 interferonları üretirler, CD4 ⁺ T lenfositlere antijen sunabilir, immün cevapları düzenler.

Özellik	Geleneksel dendritik hücreler	Plazmasitoid dendritik hücreler
Yüzey işaretleri	CD11c yüksek CD11b yüksek	CD11c düşük CD11b negatif B220 yüksek
Ana yerleşim	Dokular	Kan ve doku
Toll-benzeri reseptör ekspresyonu	TLRs 4, 5, 8 (yüksek)	TLRs 7, 9 yüksek
Üretilen ana sitokin	TNF, IL-6, IL-12	Tip I interferonlar
Öngörülen ana işlev	Birçok antijene karşı T hücre yanıtı uyarısı	Antiviral doğal bağışıklık ve virüslere karşı T hücre yanıtı uyarısı

Natural Killer (Doğal öldürücü) hücreler

- Lenfositlerin %10 unu oluşturur.
- Enfekte hüceyi direk yok eder
- Makrofajları etkin kılan sitokin, IFN gama salgılar
- Kendilerine özgü yüzey reseptörleri taşırlar
- T ve B lenfosit Ag ik reseptörleri taşımazlar
- Ab kaplı hücrelerin tanınması ve yok edilmesinden sorumlu

Tablo 5. Doğal katil hücrelerdeki yüzey reseptörleri

Moleküller	Fonksiyon
Aktivasyon/inhibitör reseptörleri	
KIR'lar	ITIM'leri içerir ve kendi peptidleri ilişkili MHC sınıf -1-gibi moleküllere bağlanır ve öldürmekten NK hücreleri korur.
KAR'lar	Kendi antijenlerine bağlanır (örnek, kendi hücrelerindeki karbonhidrat) ve ITAM'ları içeren diğer moleküllerle ilişkilidir. KAR bağlanarak aktivasyonla (KIR'ların eş zamanlı çarpışma yokluğunda) NK hücrelerden sitotoksik moleküllerin salınmasını başlatırlar
Fc reseptörleri	
CD16 (FcγRIII)	IgG kaplı hedef hücrelere bağlanır ve ADCC aracılık eder
Adezyon/yardımcı reseptörler	
CD2	LFA-3'e bağlanır
CD56 (NCAM)	Fibroblastlar tarafından sentezlenen ve bağlı FGFR-12e bağlanır
LFA-1	ICAM-1'e bağlanır

KIR, öldürme durdurma reseptörü; KAR, öldürme aktivasyon reseptörü; ADCC, antikora-bağımlı hücrel sitotoksiste; ITIM, immünoresptör tirozin-tabanlı durdurma motifi; LFA-3, lökosit reseptör tirozin-tabanlı aktivasyon motifi; NCAM, sinir hücre adezyon molekülü; LFA-3, lökosit fonksiyon antijen-3; FGFR-1, fibroblast üreme faktör reseptör-1; ICAM-1, hücreler arası adezyon molekül-1.

2014/11/23