

Doğal İmmünite, Kazanılmış İmmünite

Dr Göksal Keskin

İMMÜNOLOJİ

- **Kendine yabancı maddeleri ayırt edebilecek yeteneğindeki organizmaların, bu maddelere karşı göstermiş oldukları tepkimelerin tümü ile ilgilenen bilim dalıdır.**

Bağışık Yanıt (immun cevap):

- Konağın kendine yabancı maddeyi tanıması ve buna karşı yanıt vermesidir.
- Immunoloji bu bağışık yanıt ve buna bağılı klinik, patolojik ve laboratuvar olayları ile ilgilenir.

Tarihçe;

- 17. yüzyılın sonlarına doğru Türkiye'de hafif çiçek hastalığı geçirenlerden alınan örneklerle sağlam kişilere hastalık aktarılmış
- Edward C. Jener'in 1798'de inek çiçeği ile ilgili gözlemi ve çiçek aşısı uygulamasını ortaya atması.
- Pasteur'ün (1880), hayvanlar için **şarbon**, insan ve hayvanlar için **kuduz** aşısını;
- Salmon ve Smith'in **ölü bakteri** aşılarını;

Tarihçe-2

- Ehrlich, Löwenstein ve Ramon'ün **toksoid** aşılarını;
- Pfeiffer'in **komplemanı**;
- Metchnikoff'un **fagositoz ve fagositoza etkili antikorları** bulması
- P.Ehrlich (1897) antikorların nasıl oluştuğunu açıklamak üzere "**yan zincirler teorisini**" ortaya atmıştır.
- 1902 yılında Ricket ve Portier tarafından **anafilaksi** tarif edilmiş,

Tarihçe-3

- 1937 yılında Tiselius antikörlerin **gamaglobulin** yapısında olduklarını göstermiştir.
- 1975 yılında Milstein ve Köhler **monoklonal antikörleri** elde etmişlerdir.
- 1976'da Japon araştırmacı S. Tonegawa, antikör molekülünün antijene olan özgüllüğünün bir genetik olay olduğunu ve antikör farklılığının B lenfositlerinin DNA molekülü üzerinde yer alan gen düzenlenmeleriyle oluştuğunu göstermiştir.

İmmunoloji bilimi;

- Mikroorganizma-konak ilişkisini
- Enfeksiyon hastalıklarından korunma, bunları tanıma ve tedavi etme
- Allerjik olaylar,
- Kan grupları,
- Otoimmün hastalıklar,
- Tümör immunolojisi,
- Organ transplantasyonu,
- Sitoloji v.b. gibi konuları kapsayan bilim dalı haline gelmiştir.

İmmün Sistemin 2 kolu

Doğal İmmünite

Kazanılmış İmmünite

Fagositler

Lenfositler

Nötrofiller

Makrofajlar

T lenfositler

B lenfositler

patojenler

patojenler

Antijen
prezentasyonu

Antijen
prezentasyonu

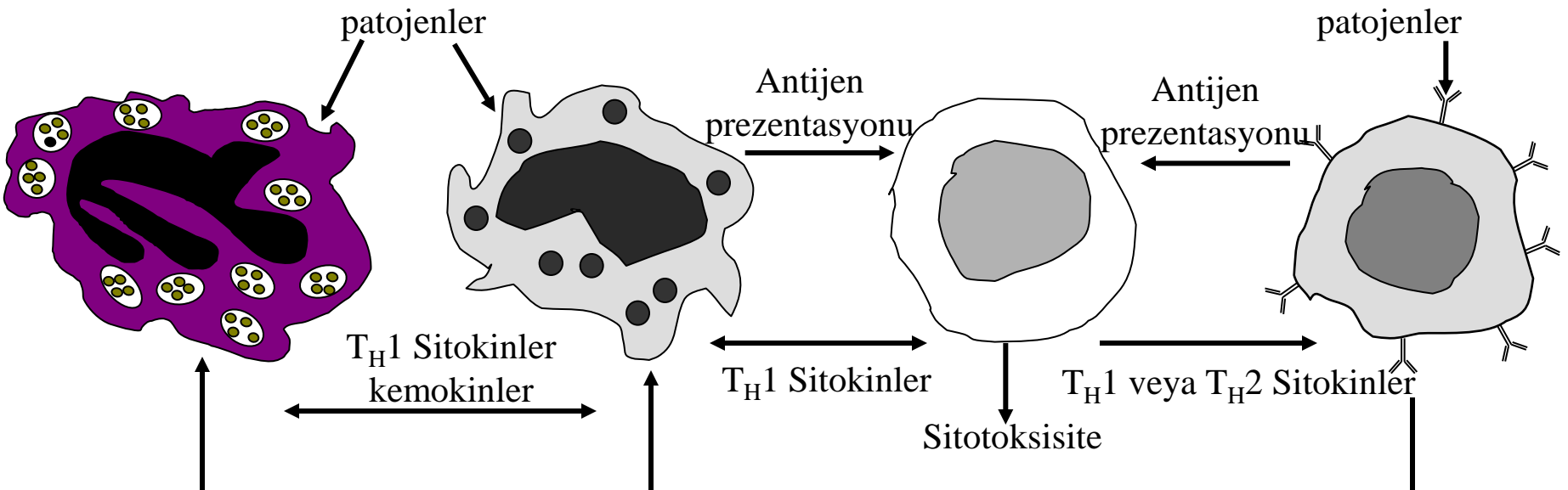
T_H1 Sitokinler
kemokinler

T_H1 Sitokinler

T_H1 veya T_H2 Sitokinler

Sitotoksisite

Antikorlar



IMMUNOJEN VE ANTİJENLER

- Immun cevap oluşturan yabancı maddeler *antijen* veya *immunojen* olabilir.
- ***Immunojen***; sadece immun yanıt meydana getirme kabiliyetindeki herhangi bir madde için kullanılır.
- ***Antijen*** ise; özgül bir bağışık yanıt oluşturan ve oluşan bağışık yanıt ile in vivo ve in vitro reaksiyona giren maddeler için kullanılır.

İmmun yanıt

- İmmün sistemin asıl görevi yabancı Ag leri tanımak ve kendisine zarar vermesini engellemek üzere onları yok etmektir.
- Bunun için ortaya çıkan olaylar dizisi de immün yanıtı oluşturur.
- Ag ile karşılaşmadan önce var olan Ag spesifik olmayan hücreler ve moleküller ise doğal immunitiyi oluşturur.

İmmün yanıtın safhaları

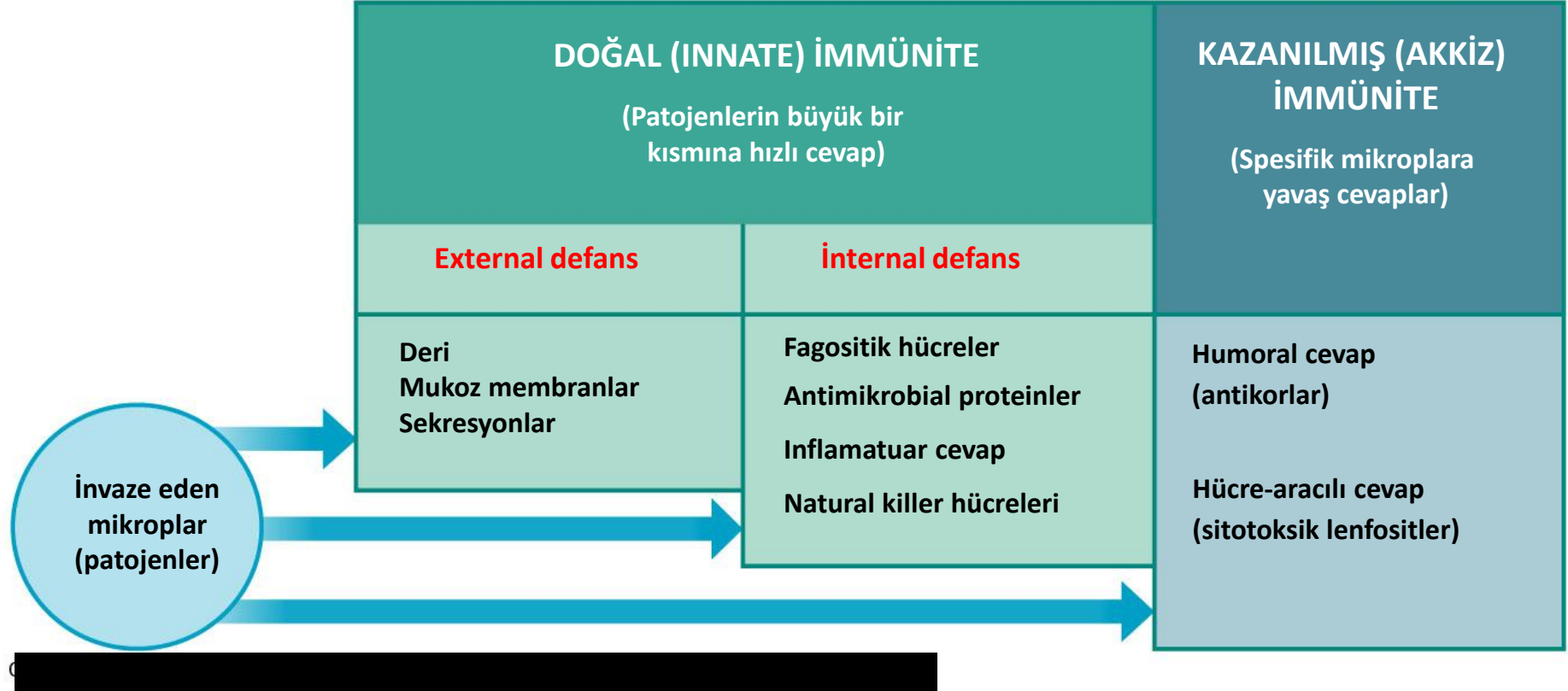
- 1-TANIMA: Ag.nin bir bütünü veya bir bölümünün lenfositlerdeki reseptörlere bağlanması ile başlar.
B lenfositleri yabancı proteinleri, polisakkridleri, veya solubl formdaki lipidleri tanıırken, T lenfositleri sadece protein antijenlerdeki kısa peptid dizilerini tanıyabilirler.
- 2-AKTİVASYON: Spesifik antijeni tanıdıktan sonra lenfositlerde başlayan olaylar dizisidir. Lenfositlerde iki tür değişiklik oluşur:
 - a.proliferasyon, b.diferansiasyon
- 3-EFEKTÖR SAFHA: Antijeni yok etme. Efektör hücreler ve solubl moleküller görev alır (Ig, kompleman, sitokinler...)
(Nötralizasyon, Fagositoz, Sitotoksik reaksiyonlar).

Antijenlerin vücuda girişi

İmmün yanıt oluşturabilen antijenler organizmaya **üç yolla** girerler

- ■ **Mukozalar** : Solunum, sindirim ve genitoüriner sistem mukozaları gibi. Buralardan giren antijenler mukozalarla ilişkili bölgesel lenfoid dokulara ulaşırlar.
- ■ **Deri** : Deriye sürülerek, deri içine, deri altına ve doku içlerine enjekte edilerek antijenler organizmaya giriş yapabilir. Deri ve doku yoluyla giren antijenler lenf yolları ile en yakın bölgesel lenf düğümlerine ulaşırlar.
- ■ **Kan** : Antijen, enjeksiyonlar veya böcek ısırması gibi olaylarla doğrudan damar içine girebilir ve kana karışabilir. Kana karışan antijenler ise **dalakta** tutulum gösterirler.
- Antijenik maddelerin ilk tutulum yerleri olan mukozal lenfoid dokular, lenf düğümleri ve dalakta bol miktarda immün sistem hücreleri (makrofaj, T ve B lenfositler gibi) bulunur.

İmmün Sistem



Doğal İmmün Yanıtlar

- Bellek ve özgünlük (spesifite) özelliği yoktur,
- Antijene yanıt hep aynıdır,
- İmmünolojik belleğe sahip olmayan tüm immün defans mekanizmalarını içerir.
- Önemli mi??
 - Gelişimindeki bir defekt fatal olabilir (Örn. Kr. granülomatöz hastalık)

Doğal immün yanıt mekanizmaları

1. Yapısal bariyerleri
2. Myeloid hücreler
 - 1. Fagositik hücreler ;Nötrofil, monosit ve makrofajlar
 - 2. NK (naturel killer) hücreler
 - 3. İnflamatuar mediatörleri salan hücreler; Bazofiller, mast hücreleri ve eozinofiller
3. Sistemik dolaşımdaki solubl faktörleri (akut faz proteinleri, sitokinler, kompleman) içerir.

I) Yapısal bariyerler

- Deri
- Mukozal hücreler
- Eksternal sekresyonlar;
 - Tükrük,
 - Gastrik asit,
 - Lipidler
- Sekrete edilen makromoleküler defans ajanları;
 - Müsin; Bakteriyel patojenlere karşı mekanik bariyer
 - Laktoferrin; Bakteriostatik ve bakterisidal etki
 - Lizozomal enzimler; Bazı bakterileri lize eder.

Özgül olmayan direnç

Mekanik Bariyerler

- Deri ve mukoza önemli bariyer
- Asit pH,
- Toksik oleik asit
- Lizozim
- Oto dezenfeksiyon

Deri ve mukozal -2

Solunum yollarında savunma

- Mukus tabakası ve kıllar
- Lizozim ve IgA
- Solunum yolu epitelinde bulunan titretilmiş tüylü hücreler
- Alveol makrofajlar

Deri ve mukozal -3

- Sindirim yolu;
- Ağız epiteli oldukça dirençli
- Salya ağız boşluğunu yıkar
- *Salyada bulunan:*
 - H_2O_2 , salgısal IgA , lizozim ,
 - lakto peroksidaz

Deri ve mukozal-4

- Sindirim yolu
- Mide özsuyunun asitliği
- Barsaklarda bulunan mukus,
- Barsak normal florası
- Barsağın mukoid salgısında
 - *lizozim*,
 - *Sekretuar IgA*
 - Diğer proteolitik enzimler
 - *Safra*

Deri ve mukozal-5

- Ürogenital sistem
- İdrarın yıkayıcı etkisi ve asit pH'sı
- Üretra salgısının antimikrobiyal etkisi
- İdrar kesesi epitelinin yapısı
- Vajinanın epitel yapısı ve pH
- Prostat sekresyonunda lizozim ve spermin

Deri ve mukozal-6

- Konjunktiva,
- Göz yaşının yıkayıcı etkisi,
- Lizozim
- Sekretuar IgA
- Dış kulak-- mum özelliğindeki madde

- Floranın antagonistik etkisi:

- Ağızda bulunan streptokoklar → H_2O_2
- *Propionibacterium acne* → propionik asit
- Laktobasiller → asit pH
- Barsak florasındaki bakteriler → yağ asitleri
- Doğal antikorlar yapımının stimülasyonu

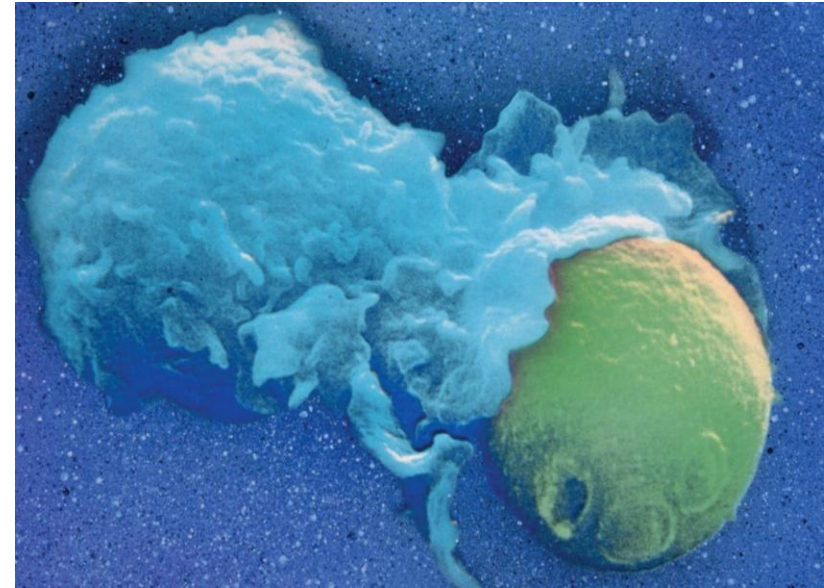
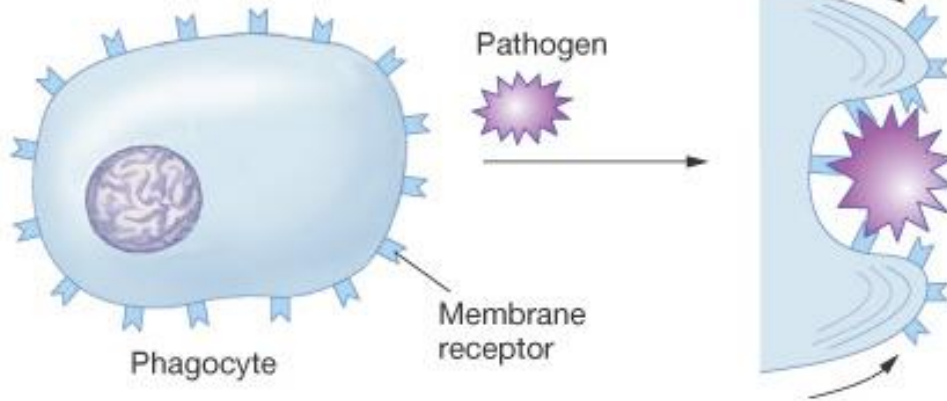
II) Miyeloid hücreler

1. Fagositik hücreler;

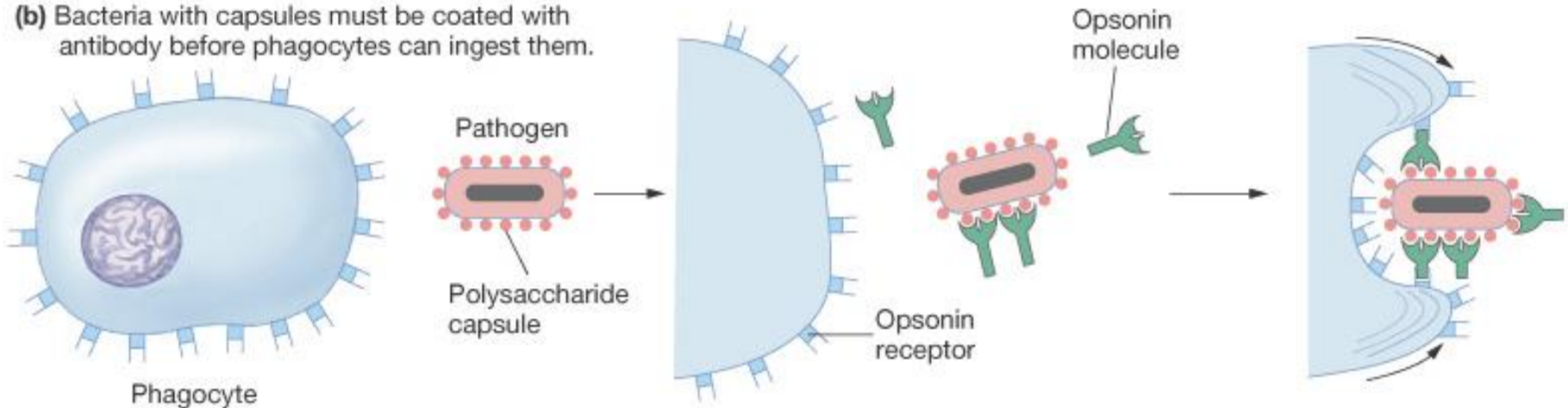
- Makrofajlar, karbonhidratlar için reseptörlere (mannoz res) sahiptir ve yabancı -self molekül arasında ayırım yapabilir
- Ayrıca, hem makrofajlar ve hem de nötrofiller antikor ve kompleman reseptörlerine sahiptir (**opsonizasyon**).
- Fagosit edilen mo.lar çeşitli enzimler ve serbest oksijen radikalleri gibi toksik intrasellüler moleküller ile yok edilir.

Fagositoz

(a) Pathogen binds directly to phagocyte receptors.



(b) Bacteria with capsules must be coated with antibody before phagocytes can ingest them.



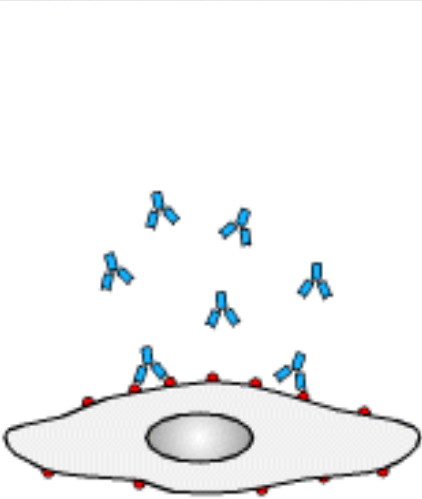
2. NK (Doğal öldürücü) hücreler;

- İnfekte ve malign hücreleri yokeder.
- Bu hücreler hedefini 2 yolla tanır;
 - IgG- Fc reseptörleri yoluyla hedefi ADCC denilen yolla,
 - KAR (öldürmeyi aktive eden) ve KIR (öldürmeyi inhibe eden) reseptörler yoluyla (NK hücreleri için daha karakteristik)

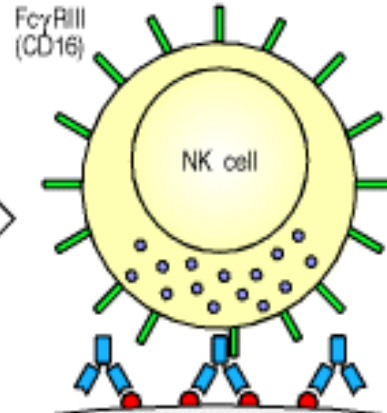
Antikora Bağımlı Hücresel Sitotoksisite

Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity, (ADCC)

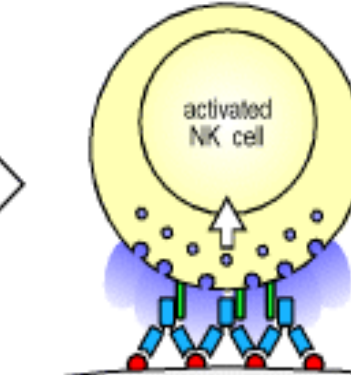
Ab hedef hücre yüzeyindeki antijene bağlanır



NK hücre üzerindeki Fc res.leri bağlı antikorları tanır

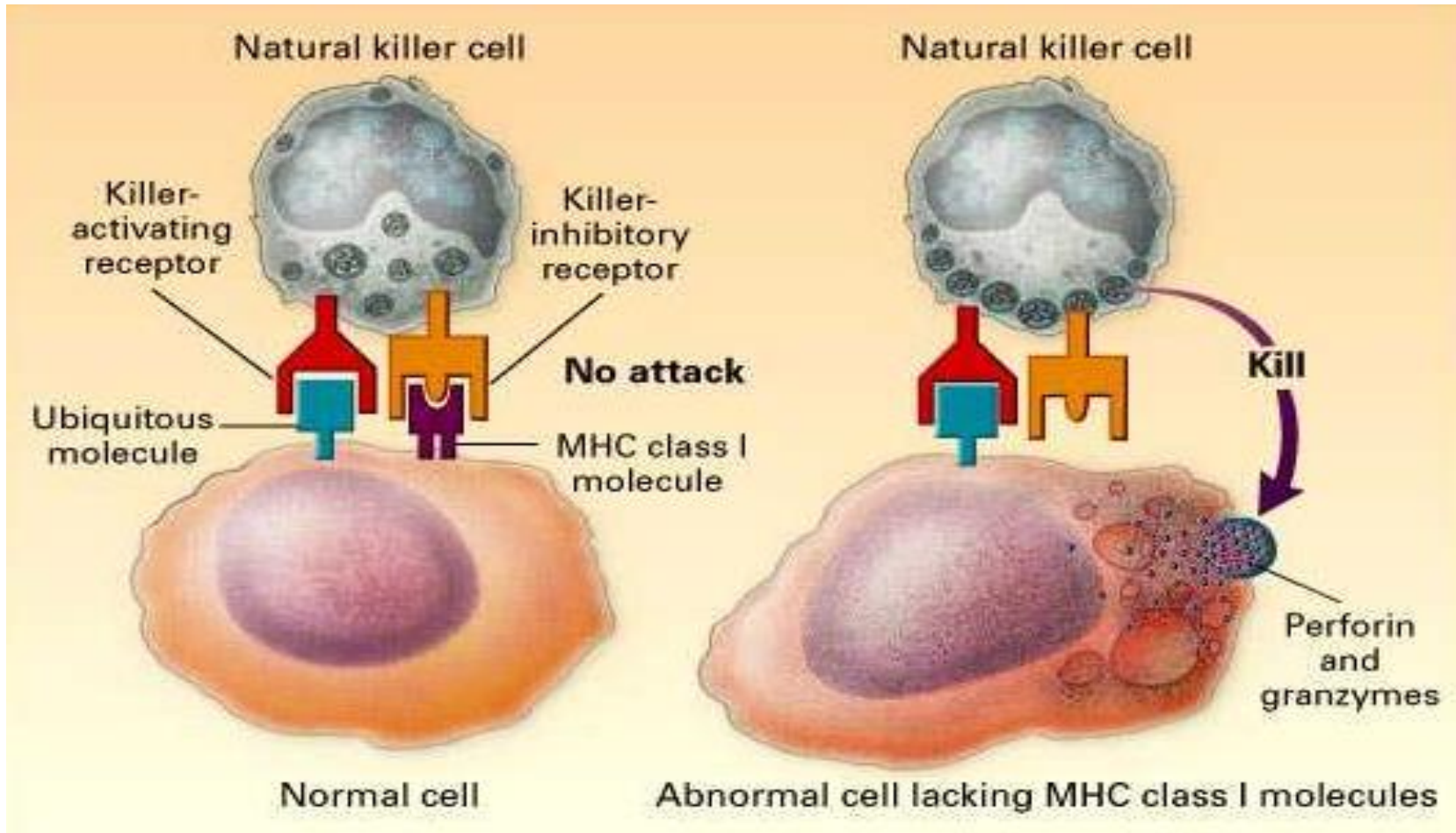


Fc res.nin çapraz bağlanması NK hc.lerine hedef hc.yi öldürmek için sinyal gönderir



Apoptozis ile hedef hücre öldürülür





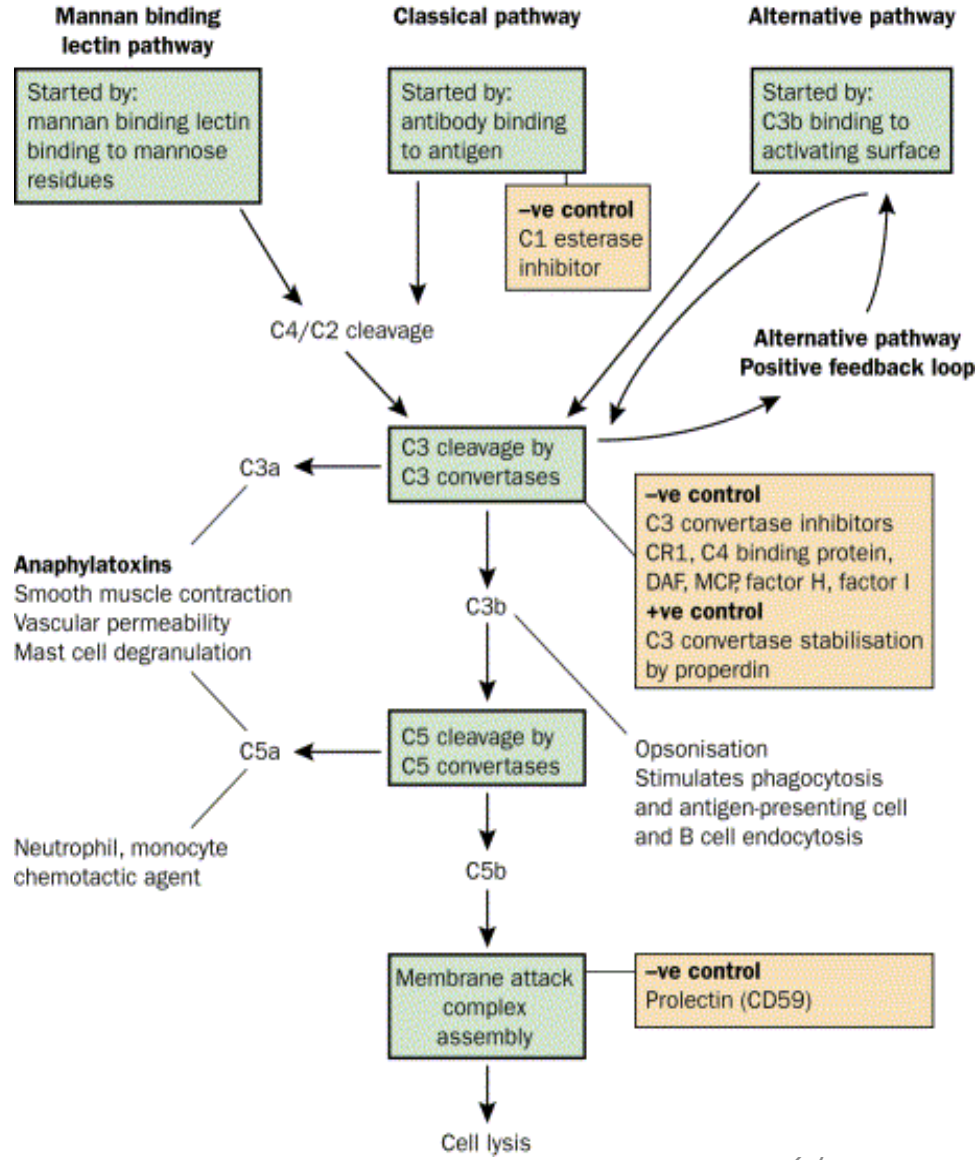
- KAR aktive olursa, öldürme emri NK hücrelerine gönderilir, fakat bu sinyal sınıf I mol. tanıyan KIR tarafından inhibe edilir.
- Eğer hücre, mikrobial enfeksiyon veya malign değişim sonucu MHC mol.nü kaybederse;
 - KIR'den inhibitör sinyal gitmez ve bu anormal hücreler öldürülür

III) Solubl faktörler

1. Kompleman Sistemi

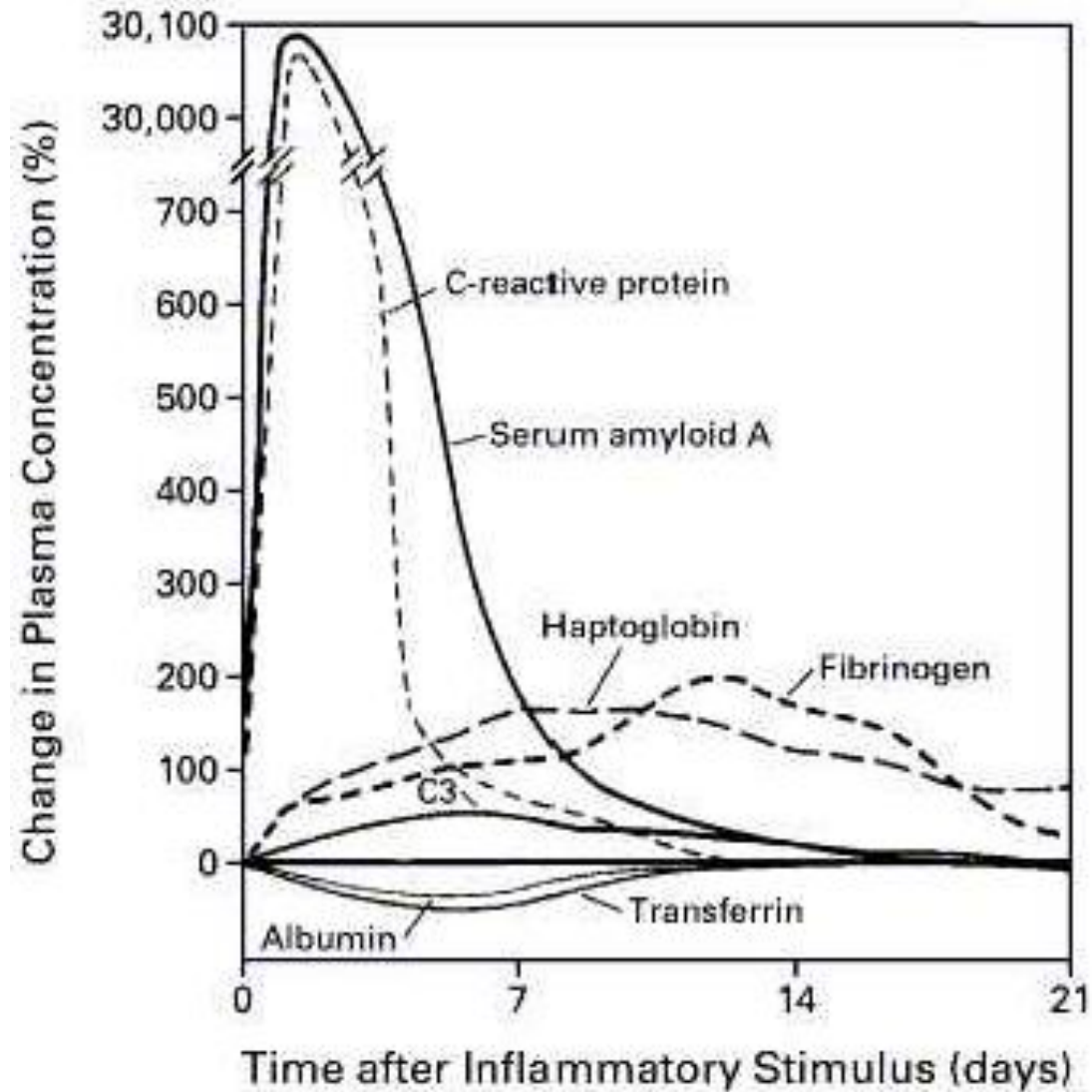
3 yolla aktive olur;

- Klasik yol
 - İK, apoptotik hücreler, bazı virüs ve gr (-) bakteriler
- Alternatif yol
 - Bakteri, virüs, mantar ve tümör hücreleri
- Lektin yolu;
 - MBP (mannoz-bağlayıcı protein) - mikrobial karbonhidrat etkileşimi ile aktive olur.



2. Akut faz proteinleri;

- Kan seviyeleri infeksiyon, inflamasyon ve doku hasarına cevap ile hızla artar,
- İnfeksiyona direnci artırır
- Hasarlı dokunun tamirini uyarır



Ateş:

- Eksojen pirojenler: Endotoksinler, Ag+Ak..
- Endojen pirojenler: Interlökin 1

İnterferon

- **INF α** : Lökositler tarafından oluşturulur ve lökosit interferonudur. Antiviral aktivitesi var
- **INF β** : Fibroblast, epitalial hücre ve makrofajlar tarafından oluşturulur, Epithelial-fibroblast veya fibroepithelial interferondur. NK aktivasyonu var
- **INF γ** : Lenfositlerce salınır, immun interferon olarak bilinir.
 - Makrofaj, NK ve diğer mononükleer hücre aktivasyonu yapmaktadır.
 - Antiviral etkinliği azdır.

Doğal Özgöl Direnç

- Türe özgö direnç
- Irka bağlı direnç
- Genetiđe bağlı direnç
- Yaşıa bağlı direnç
- Hormon ve metabolizmaya bağlı direnç

EDİNSEL (SPESİFİK) BAĞIŞIKLIK

- **A-Aktif bağışıklık:**
 - *a) Doğal aktif bağışıklılık*
 - *b) Yapay aktif bağışıklık*
 - *Hümöral (Sıvısal) bağışıklık*
 - *HücreSEL bağışıklık*

EDİNSEL (SPESİFİK) BAĞIŞIKLIK

- **B- Pasif bağışıklıklar**
- *a) Doğal pasif bağışıklık*
- *b) Yapay pasif bağışıklık*

SPESİFİK İMMÜN CEVAP-1

- SPESİFİK İMMÜNİTE

- Bir yabancı ajan ile karşılaşıldığında uyarılan ve sadece ona spesifik olarak gelişen ve aynı ajanla tekrar karşılaşıldığında daha güçlü olarak cevap verilmesini sağlayan sistemdir.

- Bu sistemin başlıca elemanları;

- *Lenfositler

- *Antikorlar

- *Sitokinler

SPESİFİK İMMÜN CEVAP-2

- Spesifik immünite **iki yolla** oluşabilir;
 - 1-Aktif immünite: Organizmanın yabancı antijene karşı aktif immün cevap vererek geliştirdiği immüniteye denir.
 - 2-Pasif immünite: Spesifik olarak immünize olmuş bir bireyden serum ya da hücrelerin immün olmayan bireye nakli ile geliştirilen immüniteye denir.

İMMÜN CEVAP

- Spesifik immün cevaplar, cevabı oluşturan immün sistem elemanlarına göre **iki grupta** incelenir;
- A- Hümmoral immünite: Antijeni spesifik olarak tanıyan ve ortadan kaldırılmasını sağlayan moleküller olan Antikorlar (B lenfositler) başlıca rolü oynar.
- B- Hüccresel immünite: Antijeni spesifik olarak tanıyan T LENFOSİT'ler başlıca rolü oynarlar

İMMÜN CEVAP

- SPESİFİK İMMÜN CEVABIN ÖZELLİKLERİ

1- Spesifisite:

*İmmün cevap, kompleks protein ve polisakkaritlerin değişik yapısal elemanlarına spesifiktir.

*Antijen organizmaya girdiğinde kendine has yüzey reseptörü taşıyan klonu seçer ve aktive eder.

2- Diversity (çeşitlilik):

*immün sistemde yaklaşık 10^9 değişik antijenik determinantı tanıyabilecek kapasitededir. Buna Lenfosit repertuarı denir.

*Bir lenfositten türeyen lenfositlerin hepsine bir lenfosit klonu denir.

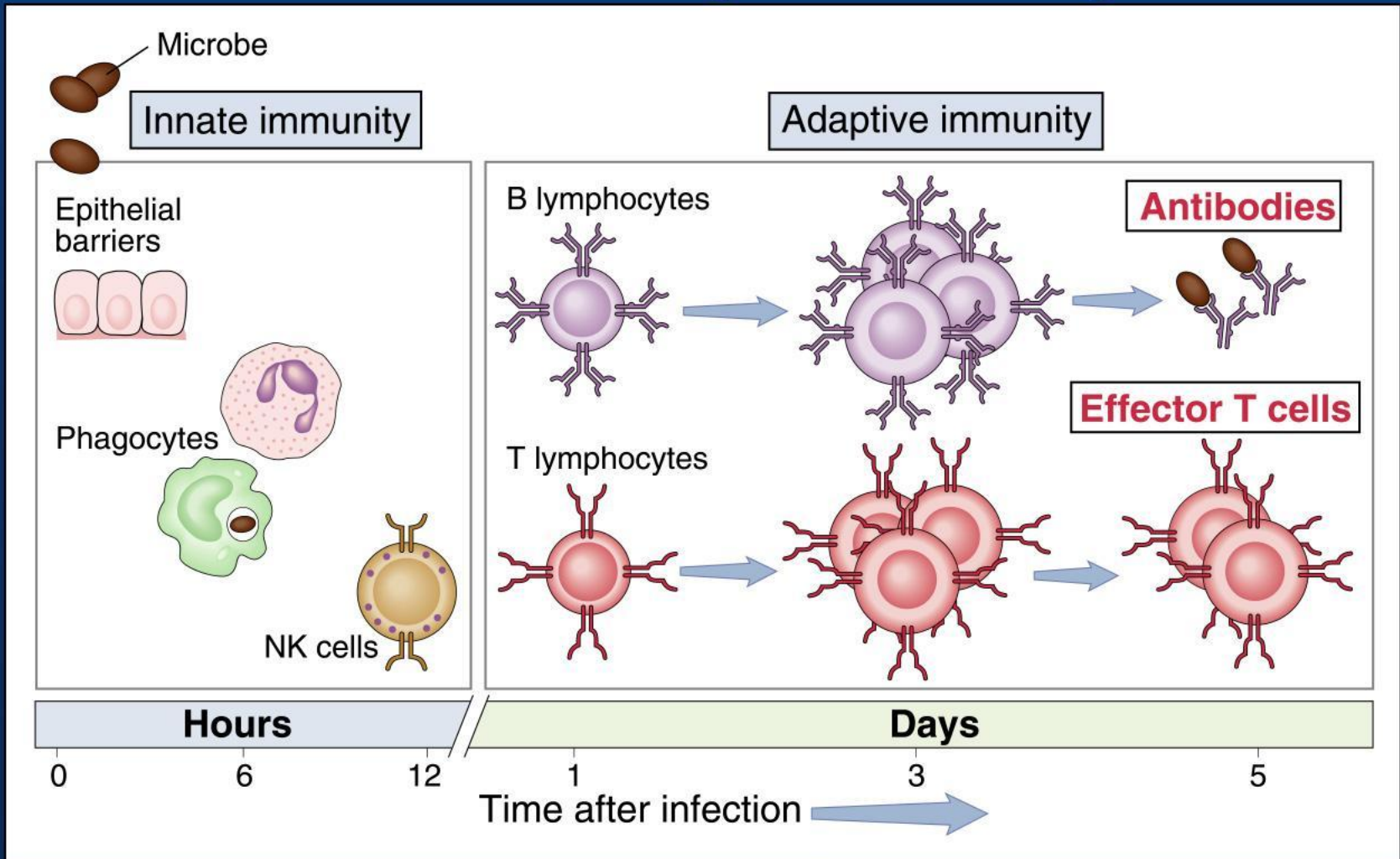
SPESİFİK İMMÜN CEVABIN ÖZELLİKLERİ

3- Hafıza (Bellek)

4- Self-Nonself ayırımı

5- Oto-regülasyon

Innate and adaptive immunity



From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 1-1

immün yanıtın özellikleri-ÖZET

- Doğal
- Antijen spesifik değil
- Anatomik bariyer.mekanik-biyokimyasal (mide)
- Antimikrobiale Peptidler
- Fagositler (Makrofaj, PMNs, Monosit, DCs, NK hücreleri)
- Kompleman Sistemi
- Kazanılmış
 - Antijen spesifik
 - Bellek
 - Önceden var olan klonlar, spesifik cevabı oluşturur—Humoral-hücresele
 - B Lenf
 - Antikor
 - T lenf
 - Sitotoksikite
 - Antikor yapımına yardım
 - Sitokin