

## Doğal Bağışıklık:

### Doğal Bağışık Yanıtların Özellikleri:

- Herkeste doğumdan itibaren bulunur
- Her an göreve hazırdır
- Uyarılması gerekmez
- Sadece mikroorganizmaları tanır ve onlara cevap verir
- Mikroorganizmalar veya hasarlanan konak hücrelerince tetklenir
- Hızlıdır (saatler içerisinde ortaya çıkar)
- Özgül değildir (tüm etkenlere aynı yanıtı oluşturur)
- Hafızası yoktur (tekrarlayan karşılaşmalarda aynı tip cevap oluşturur)
- Edinsel immün sistemin uyarılmasında görev alır.
- Edinsel immün sistem tarafından efektör olarak kullanılır

Doğal bağışıklık sisteminin hücreleri, konak hücrelerinde bulunmayan ancak çeşitli mikroorganizmalarda bulunan “**ORTAK MOLEKÜLER MOTİFLERİ**” tanır. Bu moleküler motifler arasında bakteriyel lipopolisakkaritler, bakteri glikoproteinlerinde bulunan terminal mannoz rezidüleri (konak glikoproteinleri mannoz taşımaz, bunun yerine sialik asit veya N-asetil glikozamin taşır), virüslerde bulunan çift iplikçikli RNA (ds-RNA), bakteri DNA’sında bulunan metillenmiş CpG nükleotidleri yer alır. Bu motifler sıklıkla mikroorganizmanın yaşaması için esansiyel yapılardır. Bu nedenle doğal bağışık yanıtı kaçmak için mikroorganizmanın bu yapılarında mutasyon oluşturması gerekir ki bu mikroorganizma için yaşamla bağdaşmayacağından bunları eksprese etmekten vazgeçemez (oysa edinsel bağışıklık sisteminin tanıdığı antijenler esansiyel değildir ve mikroorganizma bu antijenlerde mutasyon oluşturarak edinsel bağışık yanıt mekanizmalarından kaçabilir). Bu motifleri tanıyan doğal bağışıklık sistemi reseptörleri, *motif tanıma reseptörleri* (“*Pattern Recognition Receptors*”, PRR) olarak adlandırılır. PRR, genetik olarak kodlanır ve somatik rekombinasyon gözlenmez (lenfosit reseptörleri ise lenfositlerin olgunlaşması esnasında reseptör genleri arasında rastgele somatik rekombinasyon sonucu oluşur ve bu nedenle tanıdığı antijenik çeşitlilik çok daha

fazladır). Doğal bağışık yanıt reseptörleri belli bir hücre tipinin (makrofaj vb) bütün elemanlarının hücre yüzeyinde bulunur (oysa edinsel immün sistemin reseptörleri klonal olarak dağılmıştır ve her klon farklı reseptör taşır).

### **Doğal Bağışıklık Elemanları:**

1. **Epitelyal bariyerler:** Mikroorganizmalar vücuda sıklıkla ciltten (temasla), gastrointestinal sistemden (yutulularak), solunum sisteminden (solunarak) ve genitoüriner sistemden (cinsel ilişki veya inokülasyon ile) girer. Bu sistemlerin yüzeyini döşeyen epitel hücreleri, enfeksiyon etkenlerine karşı fiziksel ve kimyasal bir bariyer oluşturur.

### **2. Dokularda ve dolaşımda bulunan hücreler:**

- a. Fagositler → Monositler, makrofajlar, nötrofiller
- b. Doğal öldürücü hücreler ("Natural killer cells, NKC)

Nötrofiller (polimorf nüveli lökositler, PNL), perifer kanda  $\text{mm}^3$ 'de 4.000-10.000 adet bulunur. Enfeksiyonda birçok hücreden salınan koloni uyarıcı faktörler kemik iliğini uyararak hızla PNL sayısının artmasını sağlar ( $>10.000/\text{mm}^3$ ). PNL, damarlardan hızla çıkarak enfeksiyon alanında toplanır ve etkeni fagosite ederler. Kısa ömürlüdür.

Monositler, bir  $\text{mm}^3$  kanda 500-1000 adet bulunur. Kan ve dokudaki mikroorganizmaları fagosite ederler. Damar dışına çıktıklarında hızla farklılaşarak makrofajlara dönüşürler. Ayrıca her dokuda ev sahibi olarak yerleşmiş makrofajlar da bulunmaktadır. Subepitelyal bölgeye bir enfeksiyon etkeni ulaştığında dokudaki ev sahibi makrofajlar etkeni fagosite eder → aktive olan makrofajlardan çeşitli sitokinler ( $\text{TNF-}\alpha$  ve interlökin- $1\beta$  [IL- $1\beta$ ] vb) salınır. Bu sitokinler endotel hücrelerini uyarır ve sonuçta endotelde P-selektin ve E-selektin adı verilen adezyon molekülleri eksprese edilmeye başlanır. Dolaşımda bulunan monosit ve nötrofiller, yüzeylerinde eksprese ettikleri karbonhidratlarla gevşek bir şekilde selektinlere bağlanır → kan akımı etkisiyle tutuna kopa damar boyunca yuvarlanmaya başlarlar: Yine  $\text{TNF-}\alpha$  ve IL- $1\beta$ 'ya cevap olarak doku makrofajları ve endotelial hücreler de kemokinler üretir, bu kemokinler lökositlerdeki "integrin" adı verilen adezyon (tutunma) moleküllerinin endotele olan ilgisinde artışa neden olur. İntegrinlerin endoteldeki ligandına sıkıca bağlanması sonucu yuvarlanmakta olan lökositler damar duvarına sıkıca tutunur (adezyon) ve kemokin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu enfeksiyon bölgesine doğru göç eder. Kısaca sıralamak gerekirse önce selektin aracılı yuvarlanma, daha sonra integrin aracılı adezyon ve en sonunda da kemokin aracılı dokuya göç gerçekleşmiş olur. Damarlarda dilatasyon ve permeabilite artışının eşlik ettiği, enfeksiyon bölgesinde lökosit birikimi "**inflamasyon (iltihap, yangı)**" olarak adlandırılır.

Nötrofil ve makrofajların PRR'leri olan N-formil methionil reseptörü, "toll like" reseptörler (TLR), mannoz reseptörü (MBL), integrinler (Mac1), çöpçü reseptörler, sitokin reseptörleri (IFN- $\gamma$ R), kompleman reseptörleri ve immünglobulin reseptörleri ile mikrobiyal ürünleri tanır. Mikroorganizmaların fagosit reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkan sinyaller, makrofajda birçok enzimi aktive eder. Fagosit oksidaz aktivasyonu sonucu moleküler oksijen,

toksik etkili süperoksit anyonu ve reaktif oksijen radikallerine dönüştürülür. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enziminin aktivasyonu, arjinini nitrik okside çevirir. Aktive olan lizozomal proteazlar da mikrobiyal proteinleri parçalar. Fagositoz sonucunda mikroorganizma fagozom içerisine alınır. Fagozomun lizozomla birleşmesi sonucunda lizozomal enzimlerce mikroorganizma öldürülür. Aktive olan makrofajlar sitokin (TNF- $\alpha$  ve IL-12) salgılayarak inflamasyonun artmasına ve edinsel bağışık yanıtın uyarılmasına neden olur. Büyüme faktörleri ve metalloproteinazların salınımı hasarlanan dokunun onarımını ve hasarlanan alanda bağ dokusu oluşumunu sağlar. Antijeni işleyerek T-lenfositlere sunar. Böylece edinsel immün yanıt devreye sokulmuş olur. Ayrıca edinsel immün yanıt uyarımının efektör hücresi olarak da görev alır.

Doğal öldürücü hücreler (NKC), intraselüler mikroorganizmalarla enfekte olan hücreyi öldürerek ve makrofajları aktive eden sitokin (IFN- $\gamma$ ) salgılayarak görev yapar. Tüm lenfosit popülasyonunun yaklaşık %10'unu NKC'ler oluşturur. Hücrelerinin içerisinde sitoplazmik granüller bulunur ve karakteristik yüzey belirteçleri vardır. Ancak Ig salgılamaz ve T hücre reseptörü (TCR) eksprese etmezler. Yüzeylerinde konak hücrelerin üzerinde bulunan moleküller için de reseptörler taşırlar. Bu reseptörlerden bazıları NKC'leri aktive ederken bazıları inhibe eder. Stres altındaki konak hücreleri (virüsle/hücre içi bakterilerle enfekte hücreler) tarafından eksprese edilen yüzey molekülleri, NKC'leri aktive eder. İnhibitör reseptörler MHC-sınıf I molekülleri ile bağlandığı zaman reseptörler fosforile olur ve NK hücrelerin aktivatör reseptörlerce aktive edilmesini engeller. Bu nedenle, MHC-sınıf I molekülleri ile karşılaşan NK hücreleri çalışmaz.

Birçok virüs hücre içine girdiği zaman, hücre tarafından oluşturulan sitoplazmik viral proteinler, MHC-sınıf I molekülleri ile Tc lenfositlere sunulur. Virüslerin bağışıklık sisteminden kaçma mekanizmalarından biri MHC-sınıf I ekspresyonunu baskılamalarıdır. Ancak bunun sonucunda MHC-sınıf I ile karşılaşmayan NKC'nin inhibitör reseptörleri doldurulmadığından, stres altındaki hücrenin aktivasyon sinyalleri NKC'yi aktive eder. Aktive olan NKC'nin sitoplazmik granüllerinde bulunan proteinler enfekte hücrelere boşaltılır. Bu proteinlerden bazıları enfekte hücrenin membran geçirgenliğini bozarken (Tc'ye benzer) bazıları enfekte hücrede apoptozu indükleyen enzimleri aktive eder. Sonuçta enfekte hücre öldürülmüş olur.

Makrofajlarca salgılanan IL-12, NKC etkinliğini artırır. Aktive olan NKC'den salınan IFN- $\gamma$  da makrofajları aktive ederek fagosite ettikleri mikroorganizmaları daha etkin bir şekilde öldürmelerini sağlar. Sonuçta NKC ve makrofajlar birlikte çalışarak hücre içi mikroorganizmaları ortadan kaldırır.



### 3. Plazma proteinleri

- a. Kompleman sistemi
- b. Sitokinler
- c. Diğer proteinler: Mannoza bağlayan lektin (MBL), sürfaktan, C-reaktif protein (CRP).

**Kompleman sistemi**, bir grup proteinin oluşturduğu, mikroplara ve antikor aracılı doku hasarına karşı konağı savunan önemli bir sistemdir. Bu proteinler, antikorların antimikrobiyal aktivitesine katkıda bulunurlar. Kompleman sistemi mikroplar tarafından doğrudan aktive edilebileceği gibi (doğal bağışıklık elemanı), mikroplara bağlanan antikorlar tarafından da aktive edilebilir (edinsel bağışıklık elemanı). Kompleman sistemi aktivasyonu, bu sistemde yer alan proteinlerin birbiri ardına parçalanması sonucunda çeşitli şekillerde mikropları elimine eden efektör moleküllerin oluşmasına neden olur. Kompleman sisteminin aktivasyonu konak hücrelerince sıkı bir denetim altında tutulur.

Kompleman sisteminin üç ana aktivasyon yolu vardır. Bunlardan ikisi doğrudan mikroorganizmalarca başlatılır, üçüncü yol ise antijene bağlanan antikor izotiplerince aktive edilir:

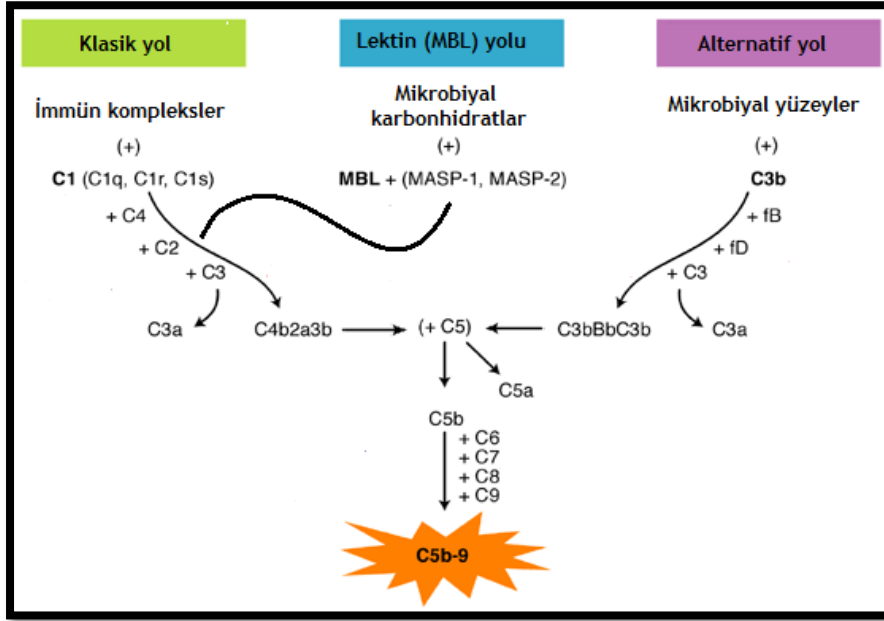
- Alternatif yol
- Lektin yolu
- Klasik yol

Plazmada en bol bulunan kompleman proteini C3'dür. C3, plazmada devamlı olarak, düşük düzeyde yıkıma uğrar. Yıkım ürünleri stabil değildir ve hızla parçalanır. Parçalanma ürünlerinden biri olan C3b, mikrobiyal proteinler ve polisakaritlerle kovalent bağ oluşturabilir ve bu durumda onları stabilize ederek parçalanmadan korur. Ortamda bir mikroorganizmanın bulunması halinde C3 parçalanması sonucu ortaya çıkan ürünlerden biri olan C3b, mikrobun üzerine tutunur. Bu tutunma "**alternatif yol**"un uyarılmasına neden olur (Şekil 1). C3b, plazma proteazı (Faktör D) ile parçalanarak Faktör B2nin Bb fragmanına bağlanarak C3bBb kompleksi (alternatif yolun C3 konvertazı) oluşturur. Properdin tarafından C3bBb molekülleri stabilize edilir. C3 konvertaz, çok daha fazla C3b oluşumuna neden olur, ortamda C3bBb ve C3b molekülleri giderek artar. Bunların birbirine bağlanması ile C3bBb3b kompleksi (C5 konvertaz) oluşur. C5 konvertaz, C5'i parçalar. Bundan sonraki basamaklar (**ortak yol = geç basamaklar**) diğer aktivasyon yolları ile ortaktır.

IgM veya IgG'nin mikrobiyal antijene tutunması ile "**klasik yol**" tetiklenir. Bu tutunma sonucu antikorun Fc bölgesi kompleman proteinlerinin hedefi haline gelir. İki antikorun Fc bölgesine tutunan C1, enzimatik olarak aktif hale geçer, kendisine C2 ve C4'ü bağlayıp bunları parçalayarak C4b ve C2b oluşmasını sağlar. C4b2b kompleksi, klasik yolun C3 konvertazı olarak görev yapar ve C3'ü parçalar. Açığa çıkan C3b, mikrop üzerine tutunmaya başlar ve C4b2b3b kompleksi oluşur. Bu kompleks, C5 konvertaz olarak çalışarak C5'i parçalar.

Plazmada bulunan MBL'nin, antikor yokluğunda mikroorganizmaya tutunması ile "**lektin yolu**" aktive olur. MBL, yapısal olarak C1'e benzer ve C1 gibi davranarak C4 ve C2'yi aktive eder. Takip eden basamaklar klasik yol ile ortaktır.

**Ortak yol (geç basamaklar)**, C5'in C5 konvertaz tarafından parçalanması ile başlar. Parçalanma sonucunda C5b oluşur. C5b'ye peşpeşe sırasıyla C6, C7, C8 ve C9 bağlanır. Bu kompleks "membran saldırı kompleksi" olarak adlandırılır. C9'un polimerize olması ile bağlı bulunduğu hücrenin membranında bir delik (por) oluşur. Hücre içine su ve iyon girişi ile hücre parçalanır. Kompleman kaskadı şekilde, kompleman proteinlerinin özellikleri tabloda verilmiştir.



**Tablo 2:** Kompleman sistemi proteinleri

	Protein	Serum konsantrasyonu	Görevi
Alternatif Yol	<b>C3</b>	1000-1200 g/ml	Oponin C3b: C3 ve C5 konvertazların komponenti C3a: İnflamasyonu uyarır
	<b>Faktör B</b>	200 g/ml	Bb: Serin proteaz, C3 ve C5 konvertazların aktif enzimi
	<b>Faktör D</b>	1-2 g/ml	Plazma serin proteazı Faktör B, C3b ile bağlanınca Fb'yi parçalar
	<b>Properdin</b>	25 g/ml	C3 konvertazı (C3bBb) stabilize eder
Klasik yol/Lektin yolu	<b>C1</b>		Klasik yolu başlatır C1q: Antikorun Fc kısmına bağlanır C1r ve C1s: Proteazdır. C4 ve C2 aktivasyonuna neden olur
	<b>C4</b>	300-600 g/ml	C4b: Mikrop veya hücrede antikorun bağlandığı yüzeye kovalent olarak bağlanır, C2'yi bağlar, C1s'yi parçalar C4a: İnflamasyonu uyarır
	<b>C2</b>	20 g/ml	C2b: Serin proteaz, C3 ve C5 konvertazların aktif enzimi
Ortak Yol	<b>C5</b>	80 µg/ml	C5b: Membran saldırı kompleksi toplanmasını başlatır C5a: İnflamasyonu uyarır
	<b>C6</b>	45 µg/ml	C5b'ye bağlanır, C7'yi bağlar
	<b>C7</b>	90 µg/ml	C5b6'ya bağlanır ve lipit membran içine girer
	<b>C8</b>	60 µg/ml	C5b67'ye bağlanır, C9'u bağlar ve polimerize eder
	<b>C9</b>	60 µg/ml	C5b678'e bağlanır ve polimerize olur Membranda por (delik) oluşturur

Kompleman sistemi, hem doğal hem de edinsel immün sistemde mikropların ortadan kaldırılmasında görev alır. Üç önemli fonksiyonu vardır:

1. Oponizasyon ve fagositoz
2. Kompleman aracılı sitoliz (Membran saldırı kompleksi ile)
3. İnflamasyon (C3a, C4a, C5a ile)

C3b ile kaplanan mikroplar (opsonizasyon), fagositlerin yüzeyinde bulunan kompleman reseptörü ile bağlanır. Bunun sonucunda fagositoz gerçekleşir. Membran saldırı kompleksi, hücrenin ozmotik parçalanmasına neden olur. Kompleman proteinlerinin yıkımı sırasında açığa çıkan C3a, C4a ve C5a, nötrofiller için kemotaktiktir, lökositlerden inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur, lökositlerin ve plazma proteinlerinin doku göçünü artırır ve inflamatuvar reaksiyonları uyarır. Bunların dışında, C3 yıkımı sonucu oluşna C3d, B-lenfositlerin yüzeyindeki reseptörlere tutunarak o mikroba karşı B-lenfosit cevabını artırır. Antijen-antikor kompleksine bağlanan kompleman proteinleri, lenf nodunun germinal merkezindeki folliküler dendritik hücreler tarafından tanınır, bunlar B-lenfositlere sunulur ve böylece yüksek afiniteli B-lenfositlerin seçilmesini sağlar (afinite olgunlaşması!).

**Sitokinler**, immün ve inflamatuvar reaksiyonları yönlendiren çözünebilir proteinlerdir. Başta makrofajlar olmak üzere, mikoplara cevap olarak birçok hücreden salgılanır. İmmün sistem hücreleri arasındaki ve immün sistem hücreleri ile diğer hücreler arasındaki iletişimden sorumludur. En önemlileri, interlökinler (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 ve IL-18), tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), kemokinler ve interferonlardır (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ). Bakteriyel lipopolisakkaritlerin makrofajların yüzeyindeki PRR'lere bağlanması, makrofajların sitokin üretimini uyarır. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve kemokinler, dolaşımdaki monosit ve nötrofilleri enfeksiyon bölgesine toplar. Hiptalamusu uyararak ateş oluşumuna, karaciğeri uyararak akut faz proteinlerinin sentezlenmesine neden olur. IL-12, makrofaj ve dendritik hücrelerden salınır. NKC'leri aktive ederek bu hücrelerin IFN- $\gamma$  üretmesine yol açar. IFN- $\gamma$ , hem doğal hem de edinsel bağışıklıkta görev alan bir sitokindir. NKC ve T-lenfositlerce sentezlenir. Makrofajları aktive ederek fagositozu kuvvetlendirir, antikor yanıtını uyarır. Tip 1 sitokinler olan IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ , virüsle enfekte hücrelerden ve makrofajlardan salgılanır ve viral replikasyonu inhibe ederek enfeksiyonun enfekte olmamış hücrelere yayılmasına engel olur.

#### **Mikroorganizmaların Doğal Bağışık Yanıttan Kaçışı:**

1. *Fagositoza direnç:* Örn; Pnömonokokların kapsüler polisakkaritleri fagositozu inhibe eder.
2. *Fagositlerde oluşan reaktif oksijen mediyatörlerine direnç:* Örn; Stafilokokların katalaz enzimi bu mediyatörleri parçalar.
3. *Kompleman aktivasyonuna direnç:* Örn; Meningokoklar, sialil transferaz enzimi ile insan şekerlerinden sialik asidi ayırıp kendi lipooligosakkaritlerinin terminal galaktozuna bağlayarak C3 ve C5 konvertazları inhibe eder. Streptokokların M proteini, organizmanın C3'e bağlanmasını engeller.

4. *Fagozomdan kaçış*: Örn; Listerialar listeriolizin adlı bir enzim üreterek fagozomların membranını parçalayarak sitoplazmaya kaçır. Böylece fagolizozomal mediyatörlerin toksik etkilerinden kurtulmuş olur.
5. *Fagolizozomal birleşmenin engellenmesi*: Örn, Mikobakterilerin hücre duvar lipidleri fagozomla lizozomun füzyonunu engeller.

**KAYNAK:**

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, fifth ed. Elsevier Inc. 2016, Canada.