

VIROLOJİ -I

Antiviral İmmunite

Prof.Dr. Yılmaz Akça

Prof.Dr. Feray Alkan

Prof.Dr. Aykut Özkul

Prof. Dr. Seval Bilge-Dağalp

Prof.Dr. M. Taner Karaoğlu

Prof.Dr. Tuba Çiğdem Oğuzoğlu

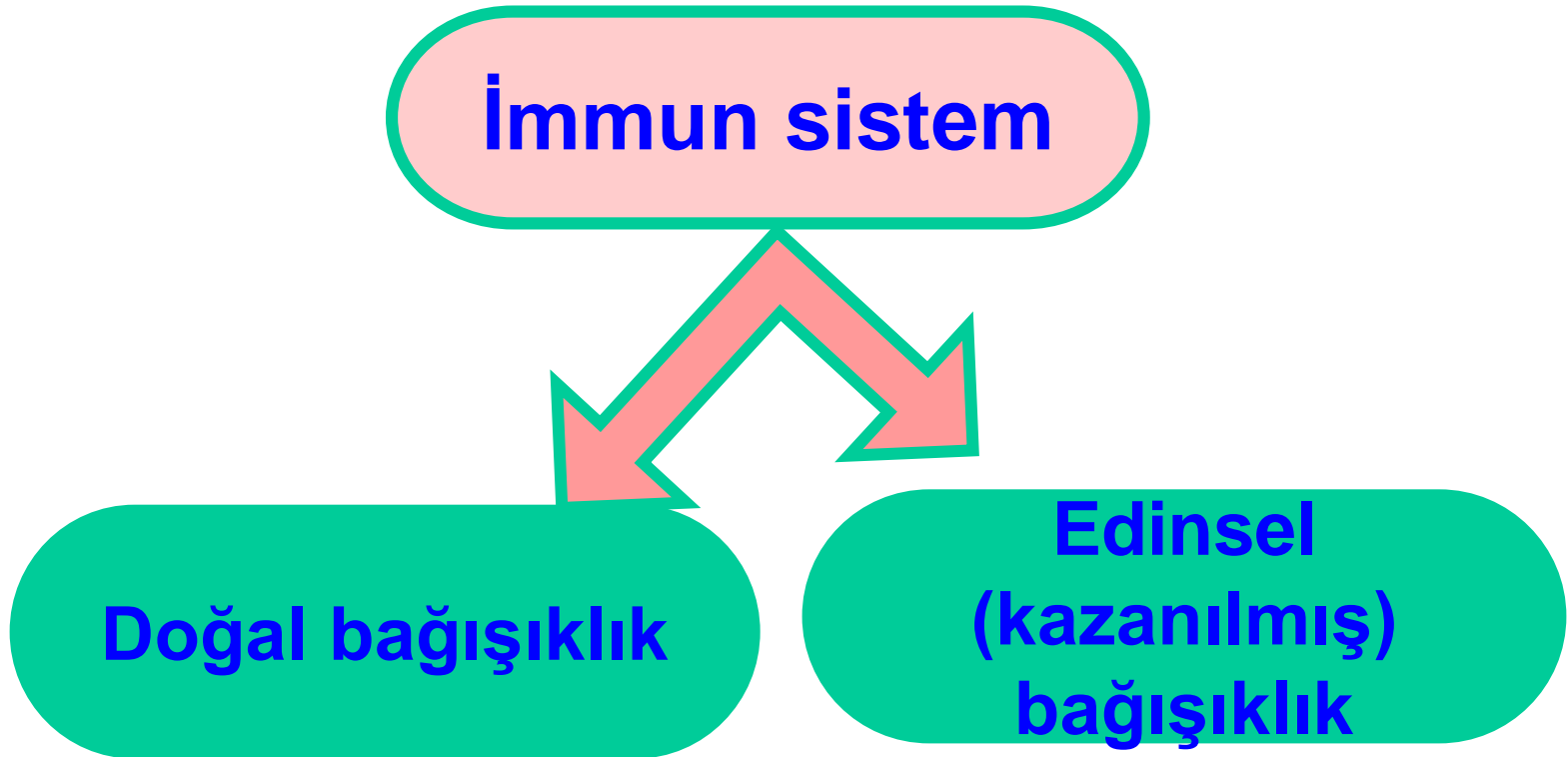
DOĞAL SAVUNMA HATLARI-DOĞAL BARIYERLER



Deri, Mukoza, Çeşitli vücut sekretleri (Göz akıntısı, Ter, Burun akıntısı, Balgam), Öksürük, Cilial epitel, Diyare vb., Kimyasal bariyerler (Lizozim, sindirim enzimleri)

KONAK İMMUN KONTROL MEKANİZMALARI

- ✦ Virusun konakta çoğalmasını kısıtlayan en önemli faktör, konağın korunma mekanizmalarıdır



İmmun Sistemin İşleyişi

Tanıma (Kendisinden/Yabancı) - Self/Non-self kavramı

Eliminasyon

İmmun yanıtın kontrolü ve regülasyonu

Allerji/Otoimmün yanıt

Hafıza

VİRAL ENFEKSİYONLARDA İMMUNİTE

Nonspesifik bağışıklık (doğal bağışıklık)

Doğal engelleri aşan mikroorganizmalar, vücutta hazır olarak bulunan, m.o.'lar arasında ayırım yapmadan çalışan ve immun sistemin bir parçası olan hücre ve moleküllerle karşılaşırılar. Bu hücreleri kullanan mekanizmalarla sağlanan korunmaya nonspesifik-doğal bağışıklık denir.

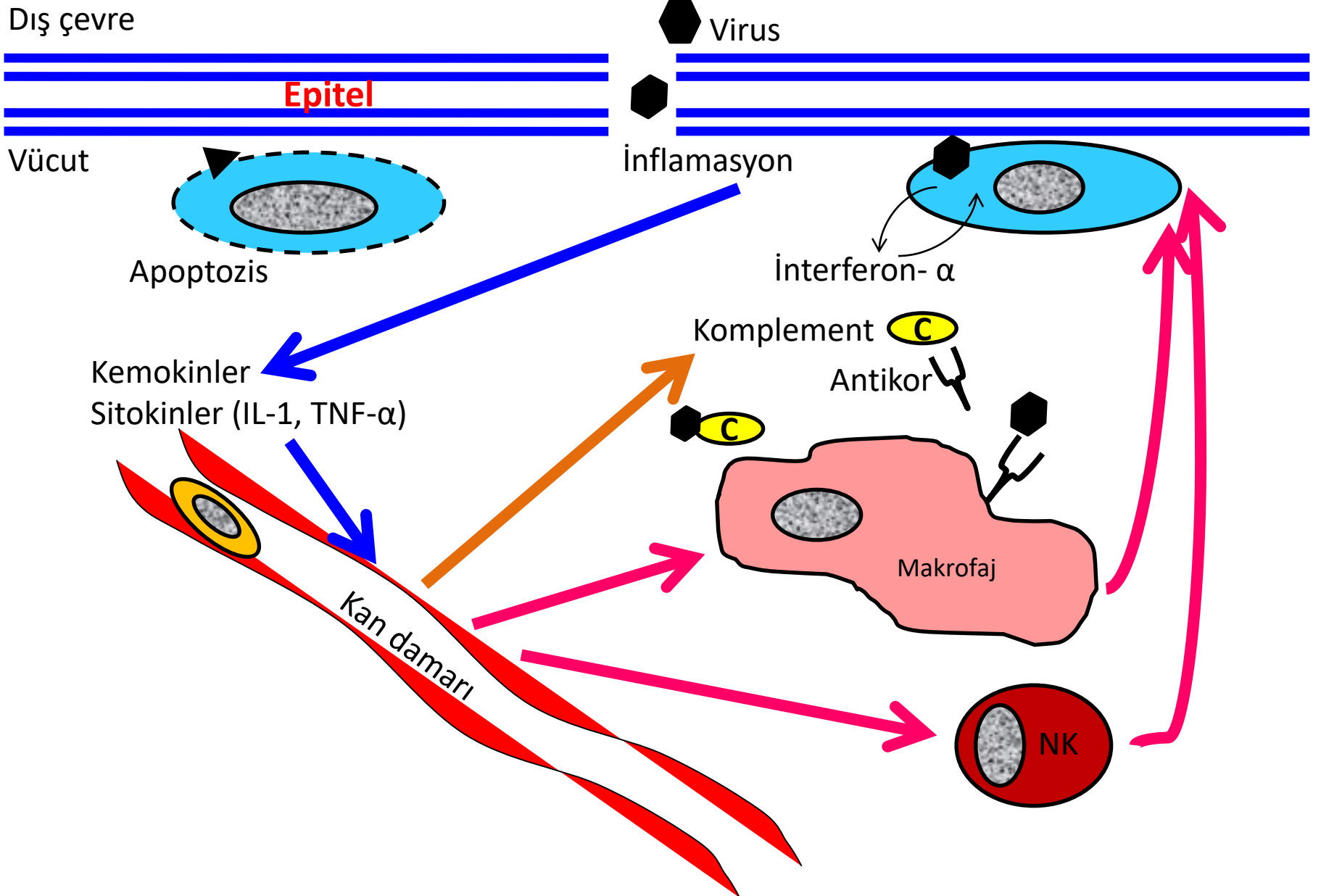
Spesifik bağışıklık (kazanılmış bağışıklık)

Vücutun diğer savunma sistemi, yabancı etkenler vücuda girdikten sonra uyarılır, bu etkenlerin moleküllerini özel olarak tanır ve bu etkenlerle her karşılaşmasında güçlenir. Buna spesifik-kazanılmış bağışıklık denir.

Bağışıklık eřitleri ve zellikleri

	Nonspesifik Bağışıklık (Innate – Doğal)	Spesifik Bağışıklık (Adaptive – Kazanılmış)
Hücre Tipi	Monosit, Makrofaj, Polimorf'lar (PMNG)	Dentritik hücreler Lenfositler
Moleküller	Komplement Sitokinler	Antijen reseptörleri Antikorlar
Antijene Yanıt	Non spesifik	Antijene spesifik
İmmunolojik Bellek	YOK	VAR

Viral infeksiyonlara karşı doğal immün yanıt



SPEŞİFİK (Adaptive) BAĞIŞIKLIK ŐEKİLLERİ VE TEMEL ÖZELLİKLERİ

	Humoral BađıŐılık	Hücreşel BađıŐılık
Uyarıcı Antijen	Hücre dışı virus, viral antijenler	Hücre içi antijenler
Antijenin Yapısı	Protein Karbonhidrat	Protein
Yanıt Veren Hücre Tipi	B Lenfosit	T Lenfosit
Etkin Elemanlar	Antikor Komplement	CTL, NK Hücreler, Aktive Makrofaj
Etkin Mekanizma	Nötralizasyon Eleminasyon	Sitotoksisite Fagositoz

Anti-Viral İmmunite

1) Humoral immunitite:

a- Virus nötralizasyon

- * Enfeksiyonların viremi dönemlerinde (varsa), Antikorlar virusu nötralize eder, onların duyarlı hücre reseptörlerine bağlanmalarını engeller.
Örn. P1-3, distemper, pestivirus enf.
- * Yüzeysel viremik enfeksiyonlarda (influenza)
Sekretorik IgA'lar virusları mukoza yüzeylerinde nötralize ederler

Anti-Viral İmmunite

1) Humoral immunitite:

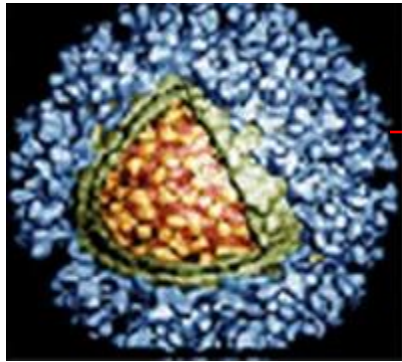
b- Antikorlar serbest viral partikülleri şu yollarla direkt olarak tahrip ederler:

i- Virus agregasyonu ve opsonizasyon

ii- Komplement aracılı lizis

* Her iki mekanizma aynı zamanda virusla enfekte hücrelerde de etkir.

Antijen



Epitop Reseptör

Antikor



https://www.shutterstock.com/search?search_source=base_s
earch_form&language=tr&searchterm=antibody+molecule&image_type=all

Lökositler

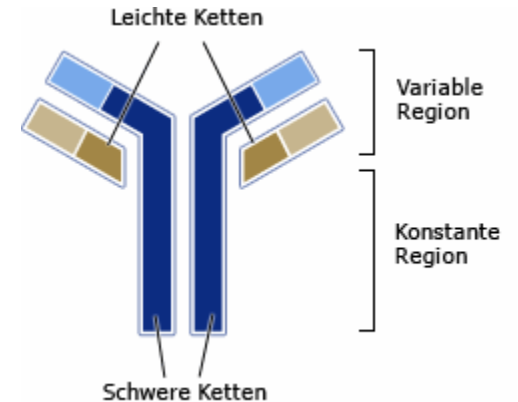
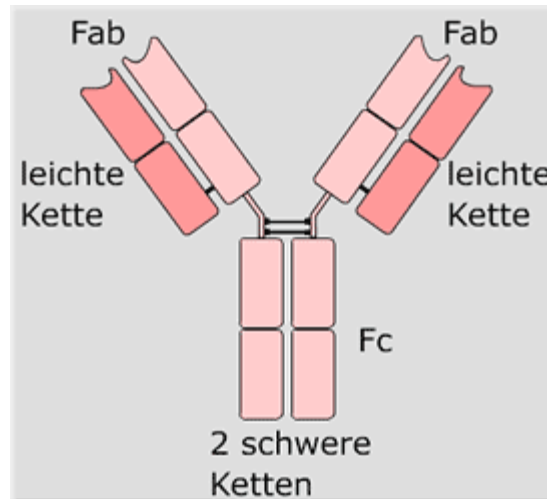
Granülositler- Nötrofil, Eozinofil, Bazofil

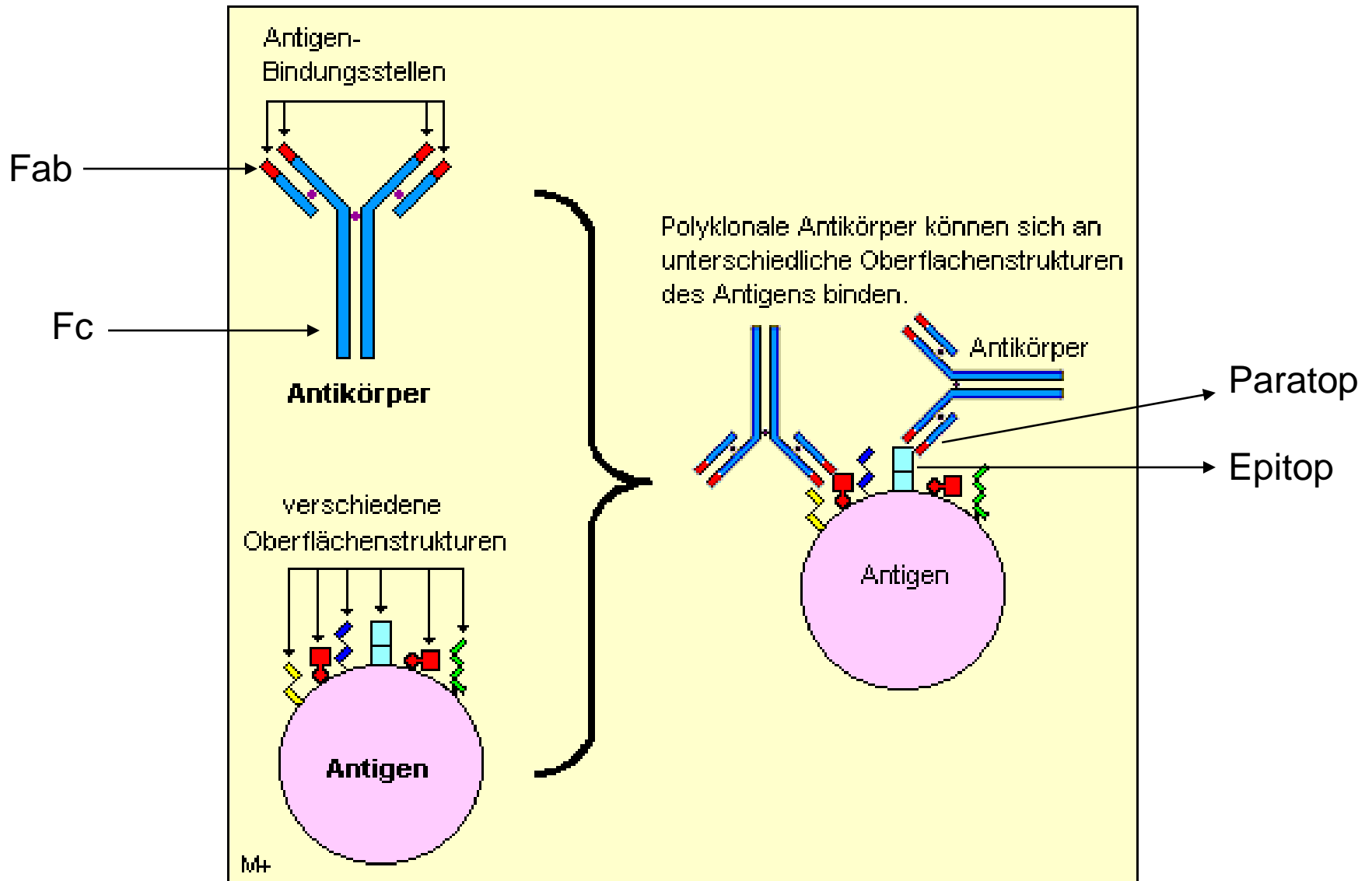
Agronülositler- **Lenfosit**, Monositler

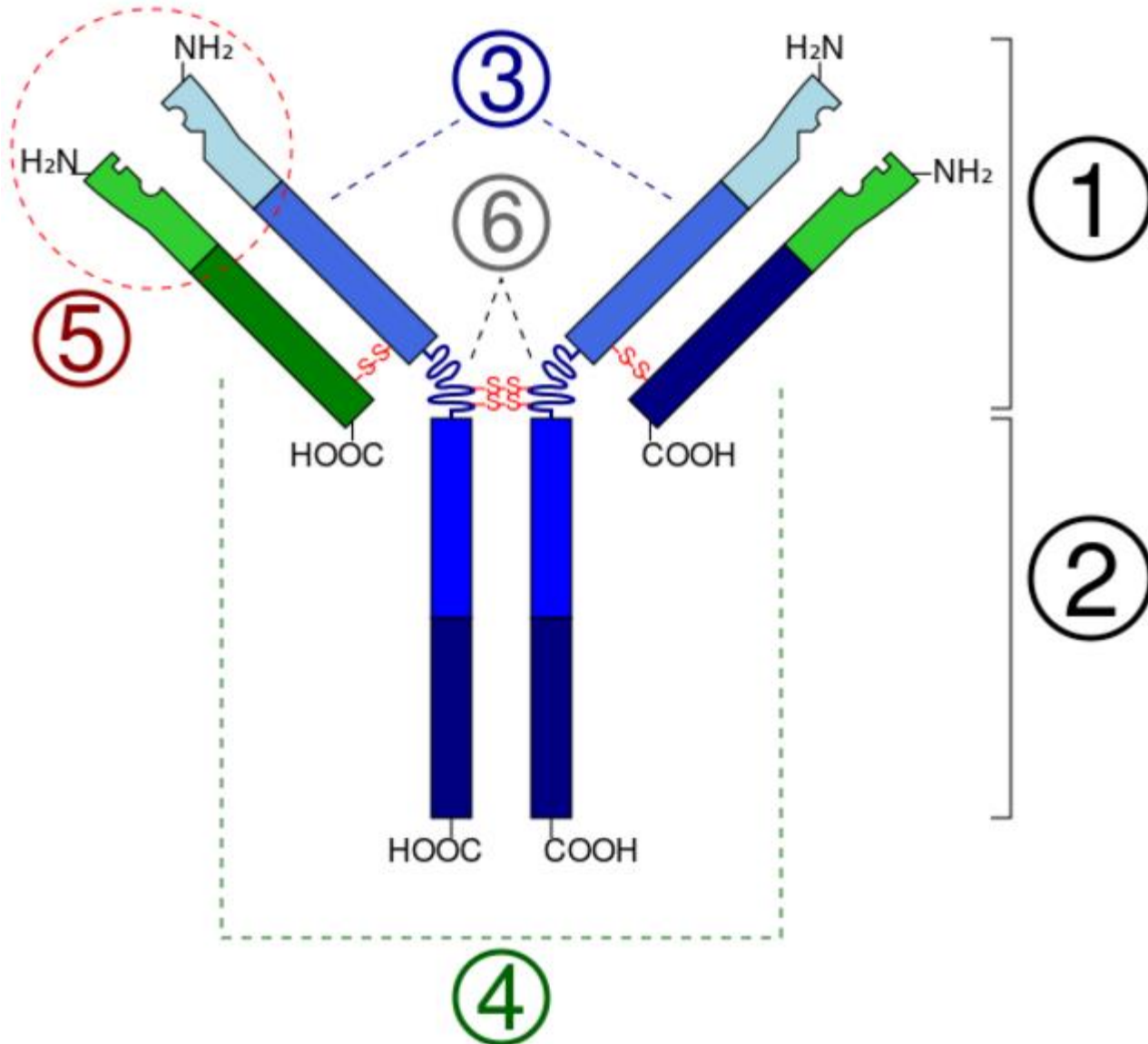
Lenfositler

B lenfositler - Plazma Hücresi - Antikor Sentezi (Immunglobulin)

T Lenfositler







https://en.wikipedia.org/wiki/Immunoglobulin_G#/media/File:Immunoglobulin_basic_unit.svg

MEMELİLERDE İMMUNGLOBULİN SINIFLARI

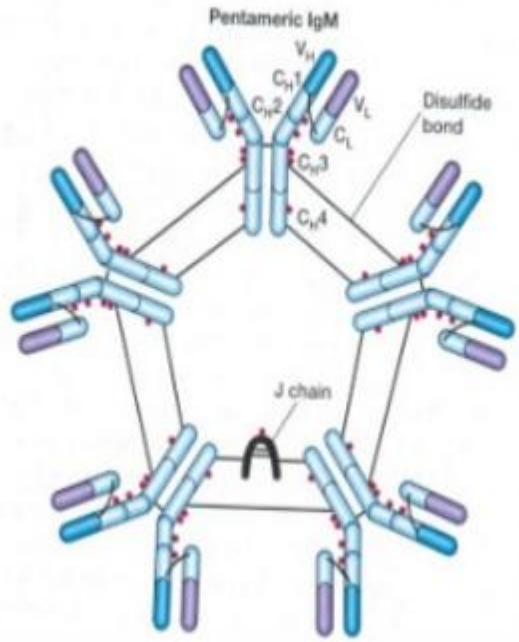
İmmunglobulin G (IgG-gamma): Kanda en yüksek konsantrasyonda bulunan (%70-80) Ig sınıfıdır. En küçük Ig sınıfı olduğu için damardan diğer sınıflara göre daha kolay geçer. En önemli fonksiyonları mikroorganizmaları etkisiz hale getirmesi ve toksinleri nötralize etmesidir. En yoğun olarak sekonder immün yanıtta oluşturulur. Dimer yapıdadır.

İmmunglobulin M (IgM-mu): İkinci yüksek konsantrasyonda (%5-15) bulunan immunglobulin sınıfıdır. En büyük immunglobulin sınıfıdır. IgM primer immün yanıt sırasında ilk oluşturulan immunglobulin sınıfıdır. Sekonder immün yanıtta IgM yerini IgG alır. Pentamer yapıdadır.

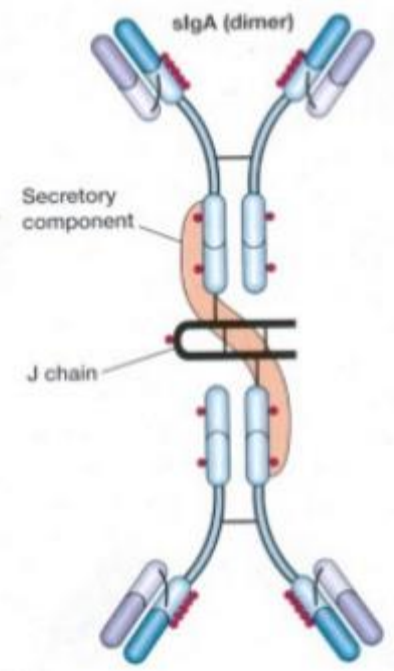
İmmunglobulin A (IgA-alpha): Kanda düşük konsantrasyonda (%5-15) bulunan, fakat çoğunluğu mukozal yüzeylere salınan bir immunglobulin sınıfıdır. Mukozal yüzeydeki mikroorganizmalara bağlanır ve toksinleri nötralize ederler. Dimer yapıdadır.

İmmunglobulin E (IgE-epsilon): Kanda en düşük konsantrasyonda (% 0,005-2) bulunan Ig sınıfıdır. Parazitlere karşı oluşan reaksiyonlarda ve allerjik reaksiyonlarda görev alan en önemli Ig sınıfıdır.

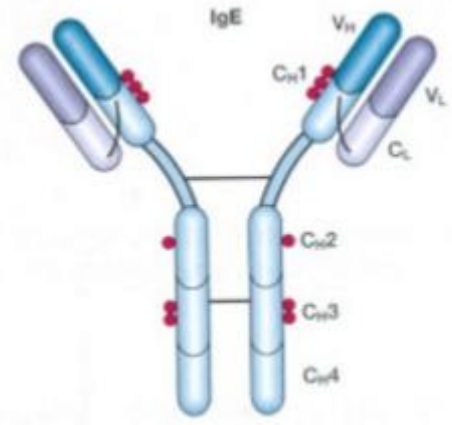
İmmunglobulin D (IgD-delta): Başlıca fonksiyonu B hücreleri üzerinde antijen reseptörü olarak çalışmaktır. B hücresi üzerinde IgM ile aynı zamanda bulunur.



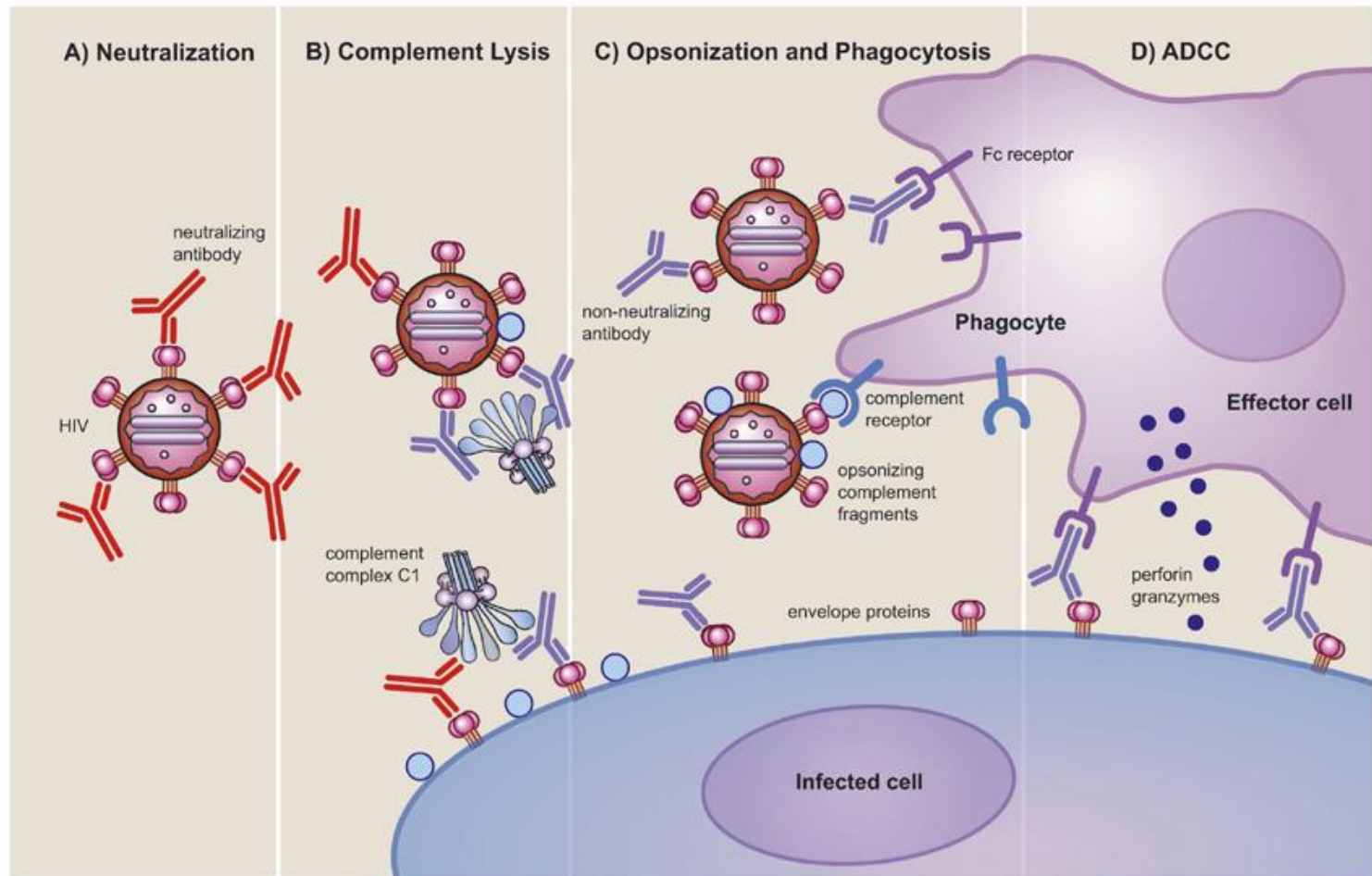
IgM



IgA, IgG



IgD, IgE



○ proteins = neutralizing antibody = non-neutralizing antibody ● opsonizing complement fragments complement complex C1 ● envelope proteins ● perforin granzymes Fc receptor complement receptor

from M. Huber & A. Trkola (2007) *Journal of Internal Medicine*, 262(1)

Anti-Viral İmmunite

2) Hücre aracılı (cell mediated) immunité:

Hücre aracılı sitotoksisite, şu hücrelerin iş birliği ile oluşur:

- Sitotoksik T-hücreler (CTLs)
- NK hücreler
- Aktif makrofajlar

VİRAL ENFEKSİYONLARDA HÜCRESEL ANTİVİRAL YANIT

■ Th1 hücrelerinin aktivasyonu ile bazı sitokinlerin üretimi

- IL-2
 - CTL'lerin öncülerinin salınımına indirekt olarak yardımcı olur.
 - NK hücrelerinin aktivasyonu
- IFN- γ
 - Direkt olarak hücrelerde antiviral etkiye neden olur.
 - NK hücrelerinin aktivasyonu
- TNF

■ CTL aktivitesi

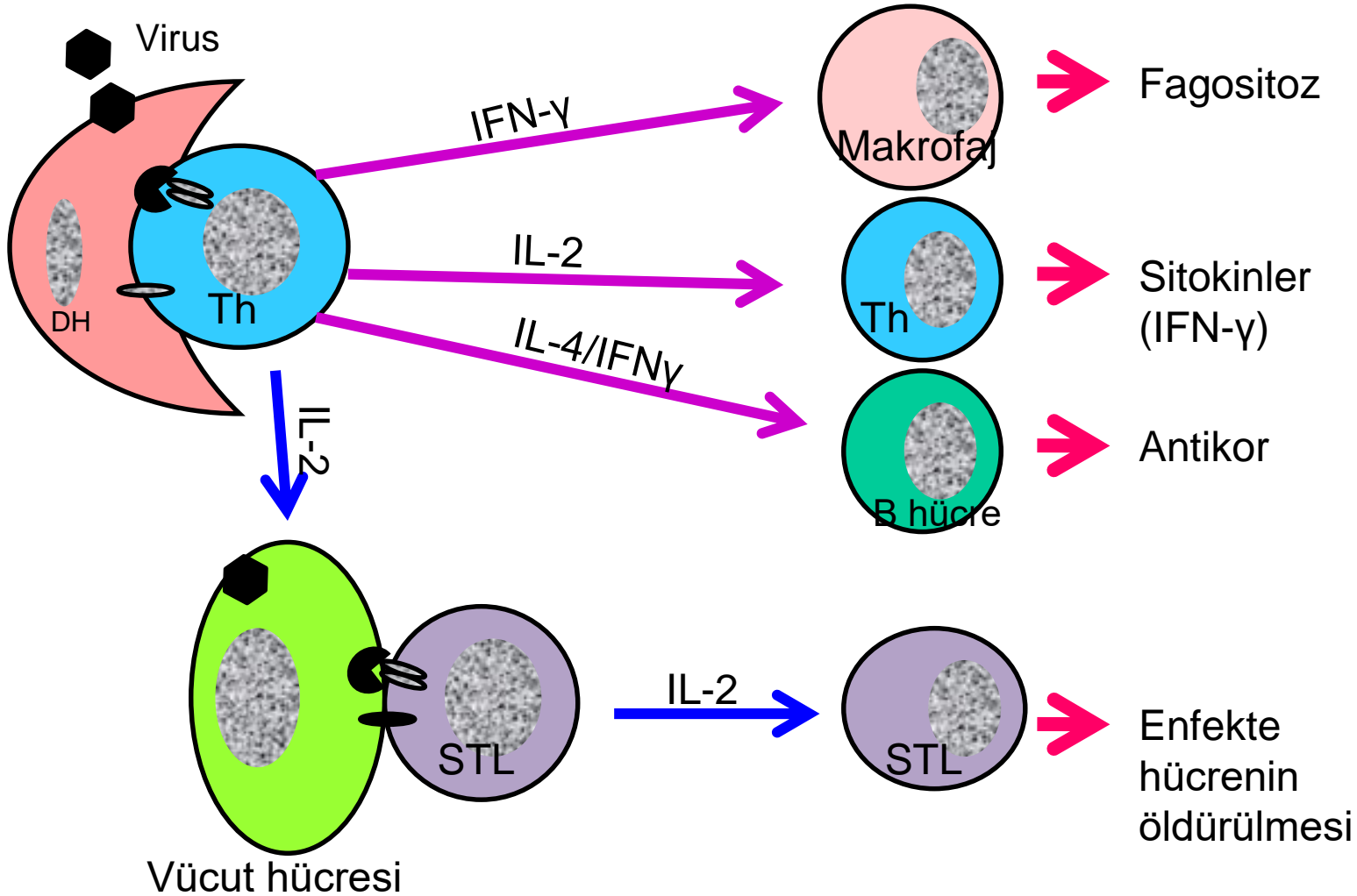
- Enfeksiyondan sonraki 3-4 günlerde ortaya çıkar.
- 7-10 günlerde pik yapar ve sonra azalır.
- Viral spesifitesi vardır.
 - Virusla enfekte hücreleri ortadan kaldırır, böylece potansiyel yeni virus kaynaklarından kurtulur.

Kazanılmış immun yanıt. Hücresel mekanizmalar.

MHC molekülü

T hücre reseptörü

Ko-sitimülasyon



Anti-Viral İmmünite

CMI etkisini virusla enfekte hücre üzerinde şu şekilde gösterir:

- **CTL**'ler viral antijenleri MHC-I ile sergileyen, virusla enfekte hücreleri öldürür
- Viral antijenler tarafından uyarılan **Th-hücreler** sitokinleri salarlar, Sitokinler virusla enfekte hücreleri öldürmek üzere makrofajları uyarını ve aktive eder.
- **NK-hücreler** virusla enfekte hücreleri antikorların oluşumundan önce erken enfeksiyon döneminde tahrip ederler
- **Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC):**
Antikorlar virusla enfekte hücre yüzeyine bağlanarak, bu hücrelerin NK hücreler, makrofajlar ve polimorf'lar tarafından lize edilmesini sağlarlar.

Anti-Viral İmmünite

3) İnterferonların (INFs) anti-viral aktivitesi

1- Virusla enfekte (bazı) hücreler INF- α üretir;

- INF- α hücre içi virus replikasyonunu engeller

- INF- α virusla enfekte hücreleri öldürmesi için NK aktive eder

- INF'ların hücre dışı viruslar üzerine direkt etkisi yoktur.

- INF'lar antikor yanıtından önce viral hastalıkların erken döneminde etki eder.

- INF aktivitesi spesifik değildir.