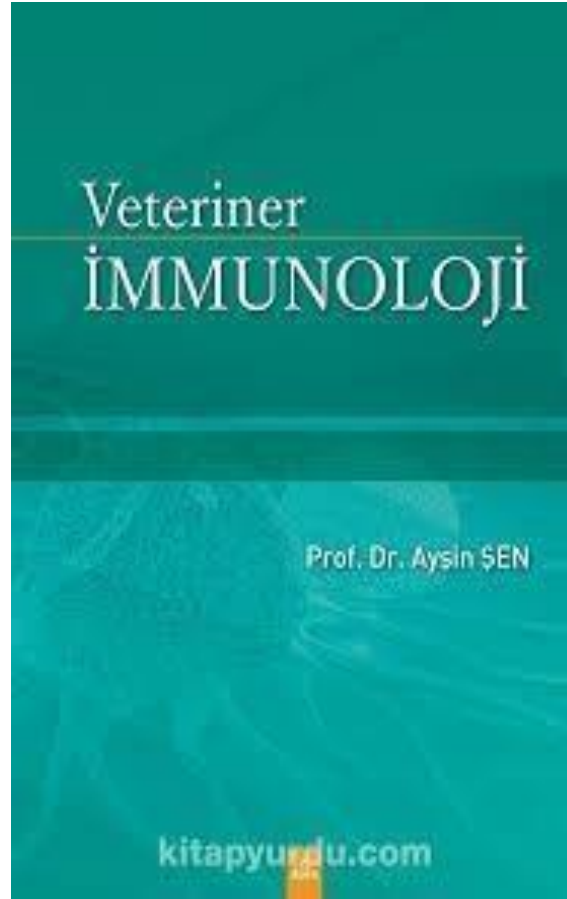


İMMUNOLOJİ

Kaynak Kitap



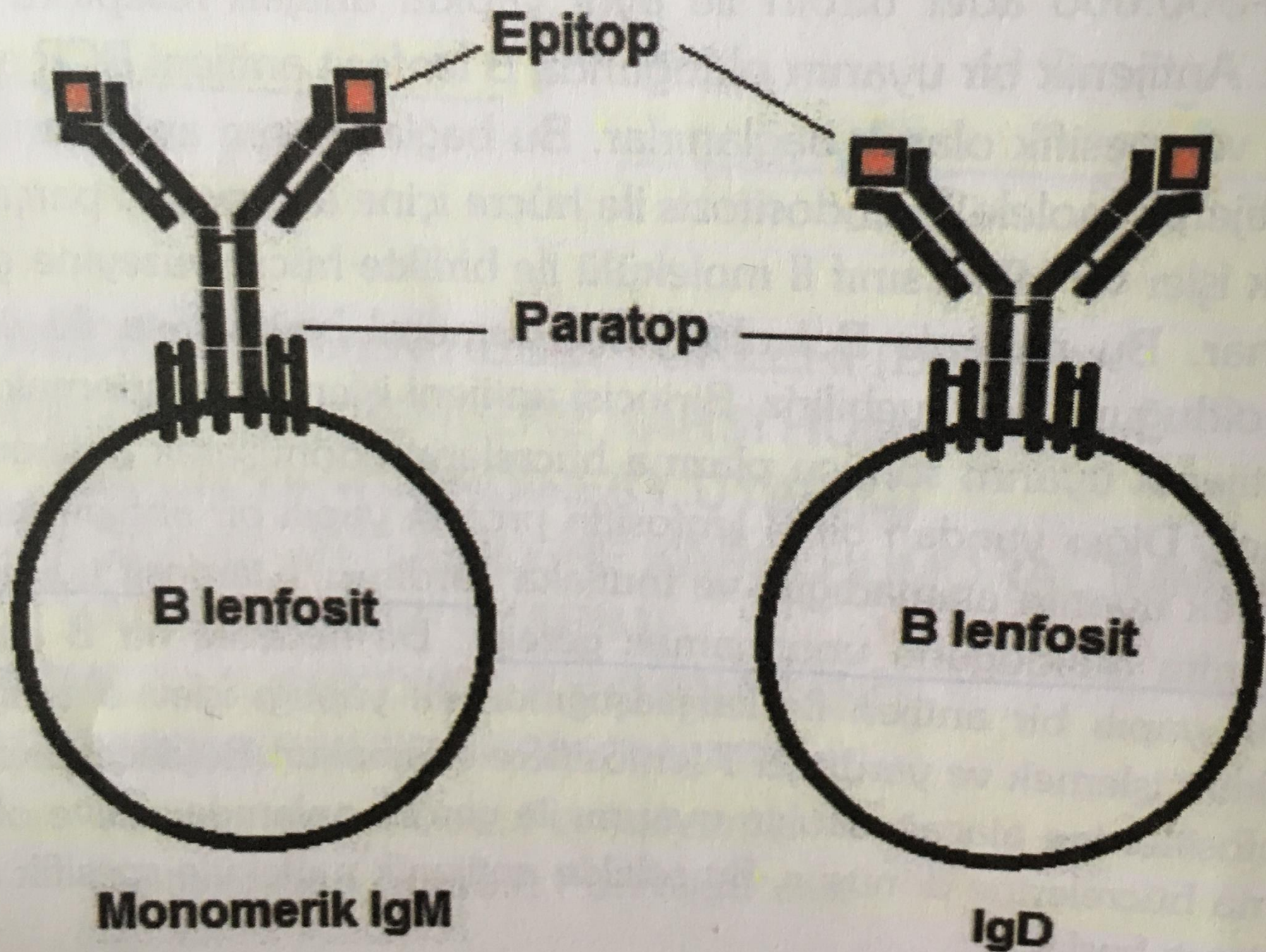
B LENFOSİTLER ve HUMORAL İMMUN YANIT

B LENFOSİTLER ve HUMORAL İMMUNYANIT

Humoral İmmun yanıt, B lenfositlerin uyarımıyla başlayan ve oluşan bir dizi değişim sonucu spesifik antikorların üretimiyle süren, kazanılmış bağışıklığın etki yollarından bir tanesidir.

B lenfositlerin humoral bağışıklıkta iki önemli görevi olduğunu söyleyebiliriz. Birincisi antijeni işlemek ve sunmak, ikincisi antijenik uyarım sonucu plazma hücrelerine dönüşerek antikor sentezlemektir.

Diğer yandan bir B lenfositin protein yapılı bir antijen tarafından direk uyarım alamadığını ve mutlaka yardımcı T lenfosit uyarımına gereksinim duyduğunu unutmamak gerekir.

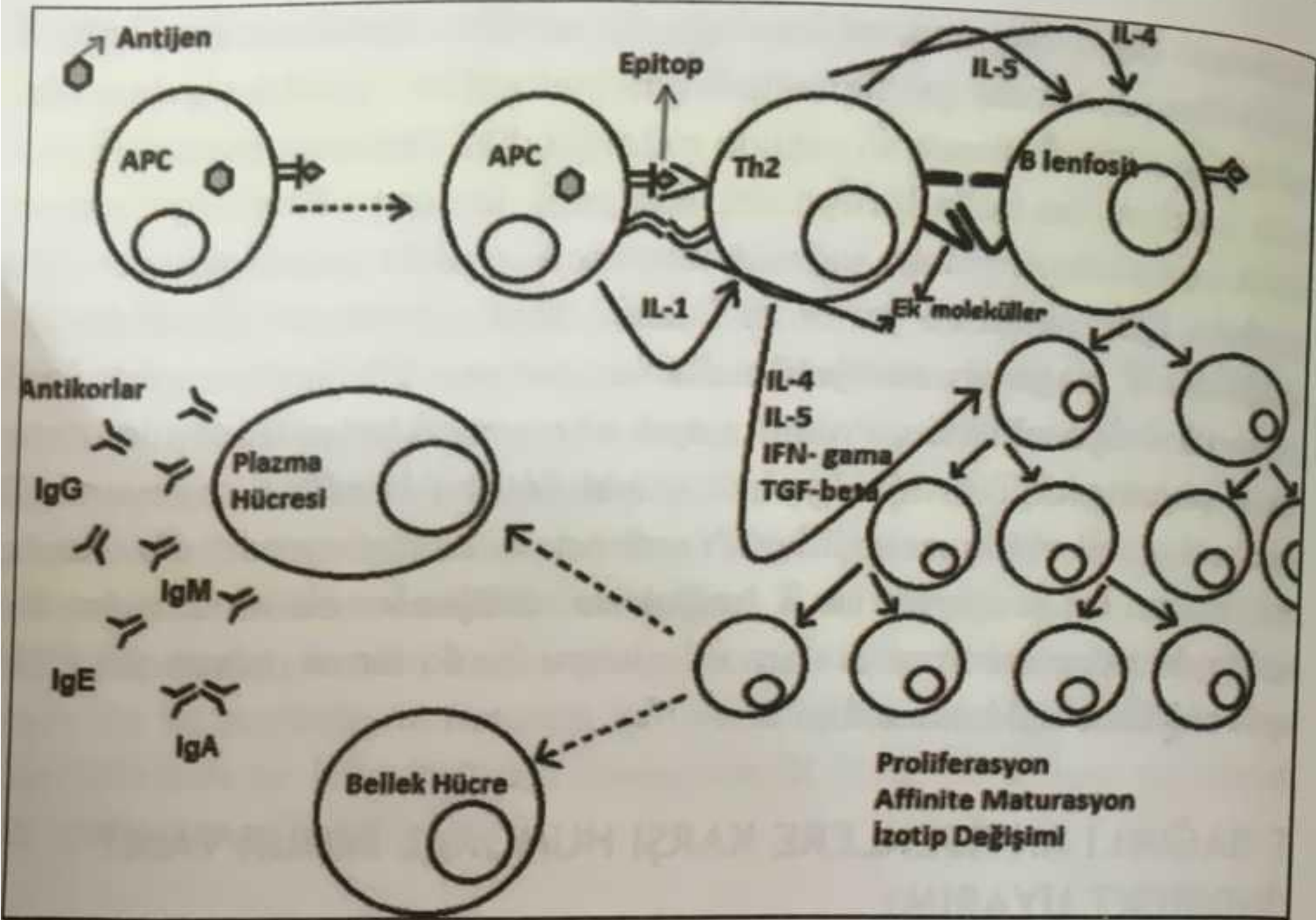


B LENFOSİTLER ve HUMORAL İMMUN YANIT

- Humoral bağışıklığın uyarılması için öncelikle antijenik moleküllerin B lenfositleri uyarması gerekmektedir.
- B lenfositlerin gerekli uyarımı alabilmesi ise temel olarak iki şekilde mümkündür.
- Birincisi yardımcı T lenfosit yardımı ile indirekt uyarım, ikincisi T lenfosit yardımı olmaksızın direk uyarımdır. Protein yapılı antijenler kompleks yapılı oldukları için mutlaka işlenmeleri ve yardımcı T lenfositlere sunulmaları gereklidir. Bu antijenler T bağımlı antijenlerdir ve yardımcı T lenfosit aracılığı ile B lenfositleri uyarabilirler.
- Protein yapılı olmayan diğer antijenler ise daha basit yapılı oldukları için gerekli sinyal iletisini kendileri sağlayarak B lenfositleri direkt uyarabilirler. Yardımcı T lenfosit yardımına ihtiyaç duymayan bu antijenler ise T bağımsız antijenler olarak bilinirler.

T-BAĞIMLI ANTİJENLERE KARŞI HUMORAL İMMUN YANIT(İNDİREK UYARIM)

- T bağımlı antijenler protein yapıdadırlar ve immun yanıtı uyarabilmeleri için mutlaka işlenmeleri ve yardımcı T lenfositlere sunulmaları gereklidir.
- Yardımcı T lenfosit bu uyarımı aldıktan sonra B lenfositleri uyararak humoral bağışıklığın başlamasını sağlar.
- Bu aşamadan sonra B lenfositleri aktive olur ve bir dizi değişim geçirirler.
- Bu aktivasyon ve değişim aşamalarından sonra B lenfositler plazma hücrelerine dönüşerek uyarımı yapan antijene spesifik antikor sentezlerler.
- Bu arada uyarım alarak farklılaşan B lenfositlerin bir kısmı ise bellek hücrelerine dönüşerek kemik iliğinde depolanır.



İNDİREK UYARIMIN AŞAMALARI

- *1- Antijenlerin işlenmesi ve sunulması:* Proteinler kompleks yapılı moleküller oldukları için direkt olarak spesifik immun yanıtı uyaramazlar. Bu nedenle mutlaka işlenmeleri gereklidir. Bilindiği gibi başlıca makrofajlar, dendritik hücreler ve B lenfositler T bağımlı antijenleri işlerler.
- *2-Yardımcı T lenfosit (Th2 Aktivasyonu):* Th2 hücrelerin aktivasyonunda APC ile hücreleri arasındaki yüzey reseptörlerinin ve adhezyon moleküllerinin büyük önemi vardır. Öncelikle her iki hücre yüzeyindeki adhezyon molekülleri aracılığı ile ilk bağlantı kurulur. Ardından APC yüzeyindeki MHC sınıf II molekülü üzerindeki antijenik epitop ile hücre yüzeyindeki spesifik TCR (T hücre antijen reseptörü) arasında bağlanma gerçekleşir.

- **3-B lenfosit Aktivasyonu:** B lenfositler Th2 hücrelerden aldıkları sitokin uyarımı ile aktive olurlar.
- Bu amaçla öncelikle Th2 ile B lenfositler arasında yüzey molekülleri aracılığı ile bir bağlanma gerçekleşir.
- Bu bağlanma ile beraber hücreler sentezledikleri sitokinleri, (IL4 ve IL5) B lenfositlere göndererek bu hücreleri aktive ederler.
- B lenfosit aktivasyonu aslında; B lenfositlerin hücrelerden aldıkları sitokin uyarımı ile başlayan ve ardından bir dizi değişimi içeren bir bütündür.
- B lenfositler aldıkları bu uyarım sonucu bir takım değişimleri geçirerek plazma hücrelerine dönüşür ve antikor sentezlerler. Ancak burada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta; APC tarafından işlenip hücreler sunulan antijen ile B lenfositleri uyaran antijenin aynı olmasıdır.

- B lenfositler aldıkları bu uyarım sonucu aşağıda açıklanan değişimleri geçirerek plazma hücrelerine dönüşür ve antikor sentezlerler.
- **3a- B lenfosit proliferasyonu;** Sitokin uyarımı alan B lenfositler aktif çoğalma fazına girerler ve hızla çoğalırlar. (Klonal Seleksiyon)
- **3b-Affinite maturasyon;** B lenfositlerin yüzeyindeki antijen reseptörlerinin (BCR) antijenlebağlanma gücünün artması affinite maturasyon olarak tanımlanır.
- **3c-İzotip değişimi;** Henüz antijenik uyarım almamış bir B lenfosit sadece monomerik IgM sentezlerken (BCR fonksiyonu taşıyan), antijenik uyarım aldıktan sonra IL4, IL5, IFN gama, TGF beta gibi sitokinlerin etkisi ile IgG, IgA ve IgE gibi farklı antikor izotiplerini sentezlemeye başlar.

- *3d-Plazma hücrelerine dönüşüm ve antikor sentezi;* Antijenik uyarım alan B lenfositler yukarıda açıklanan değişimleri geçirdikten sonra plazma hücrelerine dönüşürler. Plazma hücreleri yapısal olarak B lenfositlerden farklıdır. B lenfositler önce plazmablast adı verilen öncü plazma hücrelerine daha sonra ise plazma hücrelerine farklılaşırlar.
- *3e-Bellek hücre oluşumu;* Bilindiği gibi spesifik immun yanıtın temel özelliklerinden biri de bellek (anımsama)'dir.

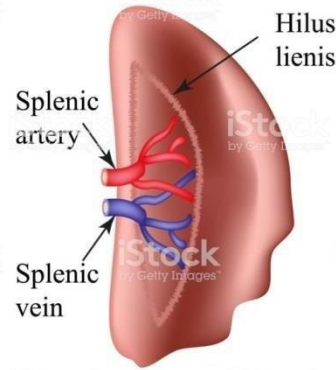
PLASMA CELL



NOT

- Sekonder lenfoid organlar immun yanıtın oluştuğu yerlerdir. Dolayısıyla T bağımlı antijenlere karşı humoral immun yanıt oluşumu sekonder lenfoid organlarda meydana gelir.

The structure of the spleen



T-BAĞIMSIZ ANTİJENLERE KARŞI HUMORAL İMMUN YANIT (DİREKT UYARIM)

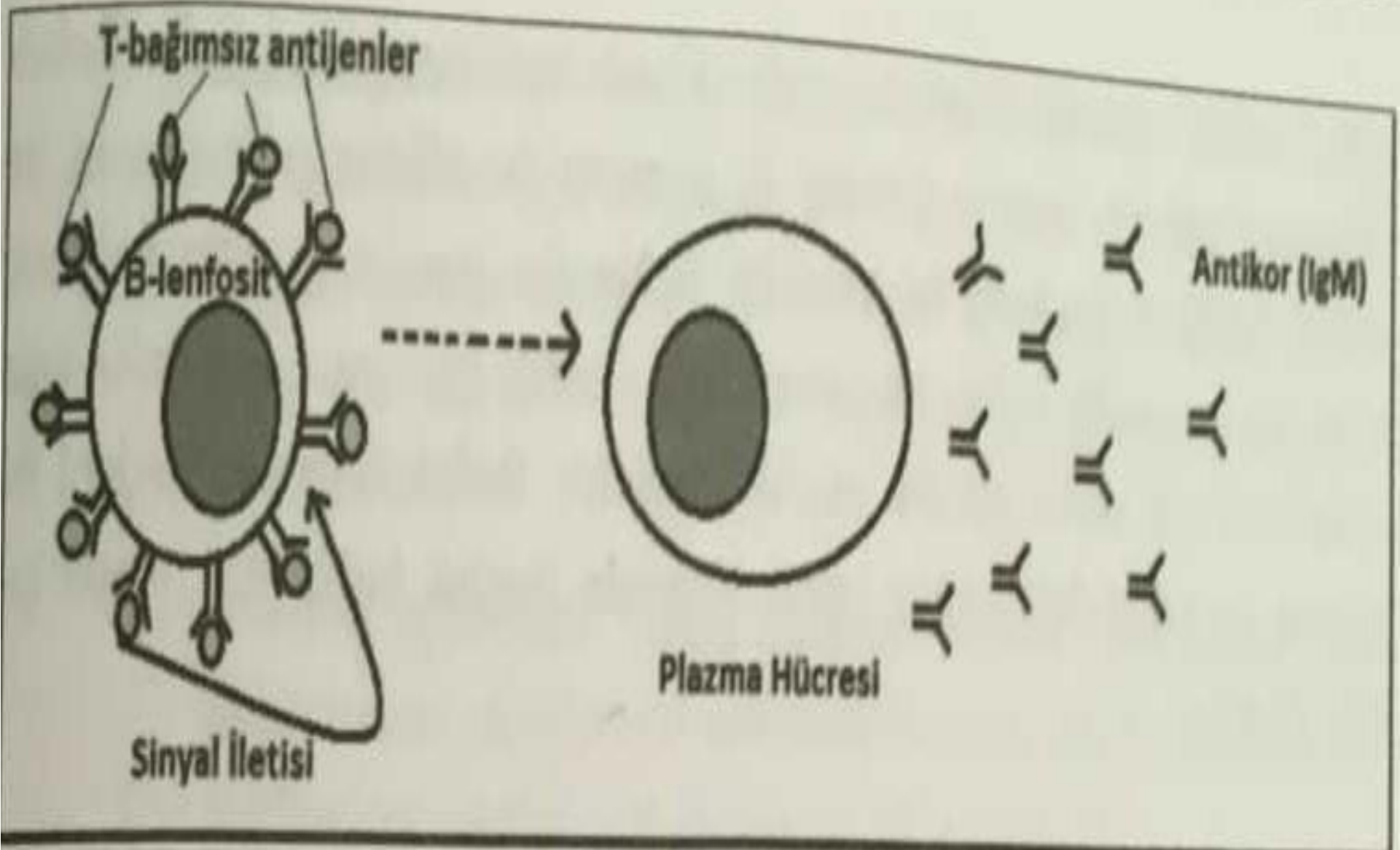
- Protein yapılı antijenler dışındaki diğer bazı antijenler T_h olmadan da B lenfosit uyarımı yapabilirler. Bakterilerin hücre duvarındaki veya kapsül yapısında yer alan polisakkarider örnek olarak verilebilir.
- Bu şekilde humoral yanıtı direkt olarak uyarabilen antijenlere "T bağımsız antijenler" adı verilir.
- Bu antijenler birbirini tekrar eden polimerize moleküller oldukları için B lenfosin yüzeyindeki BCR lere direkt olarak bağlanırlar ve B hücreleri aktive edecek yeterli sinyal iletisi sağlayabilirler.

KARŞI HUMORAL İMMUN YANIT

Ancak oluşan (DİREKT UYARIM) immün yanıtın niteliği açısından T-bağımlı antijenlere göre önemli farklar vardır.

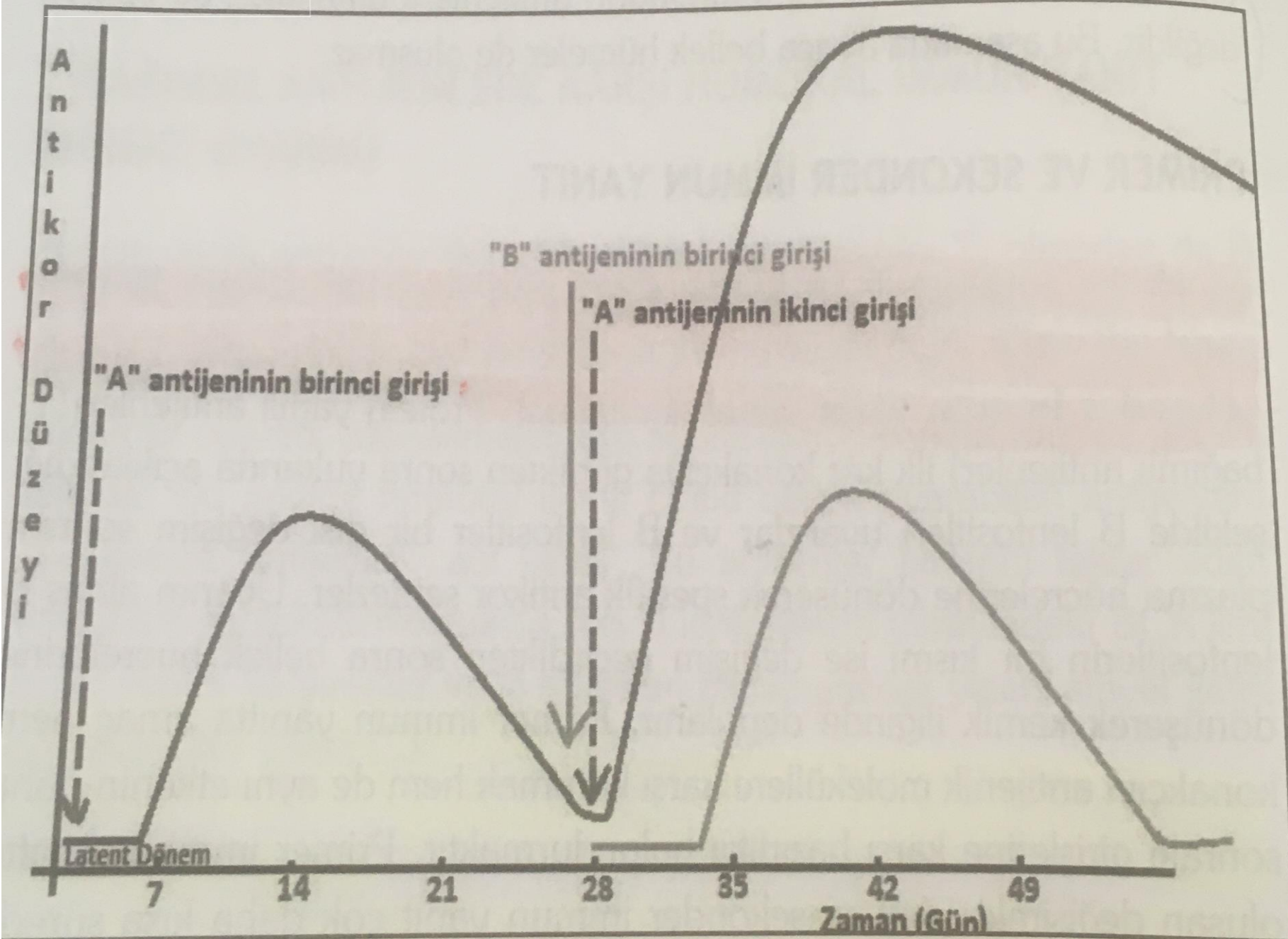
- T bağımsız antijenler, affinite maturasyonu ve izotip değişimi gibi önemli değişimleri geçirmez. Direkt olarak plazma hücrelerine dönüşerek antikorsentezler.
- Bellek hücreleri oluşmaz

B LENFOSİTLER ve HUMORAL İMMUN YANIT



PRİMER ve SEKONDER İMMUN YANIT

- Konakçıya antijenin ilk girişinden sonra oluşan yanıtta **primer immun yanıt** adı verilir.
- Aynı antijenin tekrar girmesinden sonra oluşan yanıt ise **sekonder immun yanıt** olarak tanımlanır.



PRİMER ve SEKONDER İMMUN YANIT ARASINDAKİ FARKLAR

- **Süre:** Primer immün yanıtta antijenin konakçıya girişinden sonra ilk birkaç gün içinde hiç antikor yanıtı oluşmaz .(latent dönem) Daha sonra gittikçe artarak antikor sentezi gerçekleşir. Bir süre sonra antikor düzeyi azalarak koruyucu düzeyin altına düşer. Aynı antijenin ikinci kez girişinde ise latent dönem yoktur ve antikor yanıtı çok hızlı meydana gelir. Koruyucu bağışıklık 1- 2 gün içinde oluşur ve uzun süre devam eder.
- **Immunglobulin izotipi:** Primer immün yanıtta ilk sentezlenen antikorlar IgM dir. Daha sonra IgG sentezlenir. Sekonder immün yanıtta ise bellek hücreleri izotip değişimi geçirmiş olduğu için antijenin özelliğine bağlı olarak IgG, IgE veya IgA sentezlenir.

PRİMER ve SEKONDER İMMUN YANIT ARASINDAKİ FARKLAR

- Antijen affinitesi:** Bellek hücreleri affinite maturasyon geçiren hücreler olduğu için sekonder immün yanıtta sentezlenen antikorların antijen affiniteleri de daha yüksektir.
- Yer;** Primer immün yanıtta antikor sentezi çoğunlukla lenf nodülleri ve dalakta gerçekleşir. Sekonder immün yanıtta ise antikor sentezi ağırlıklı olarak bellek hücrelerinin depolandığı yer olan kemik iliğinde olur.

Önemli Not

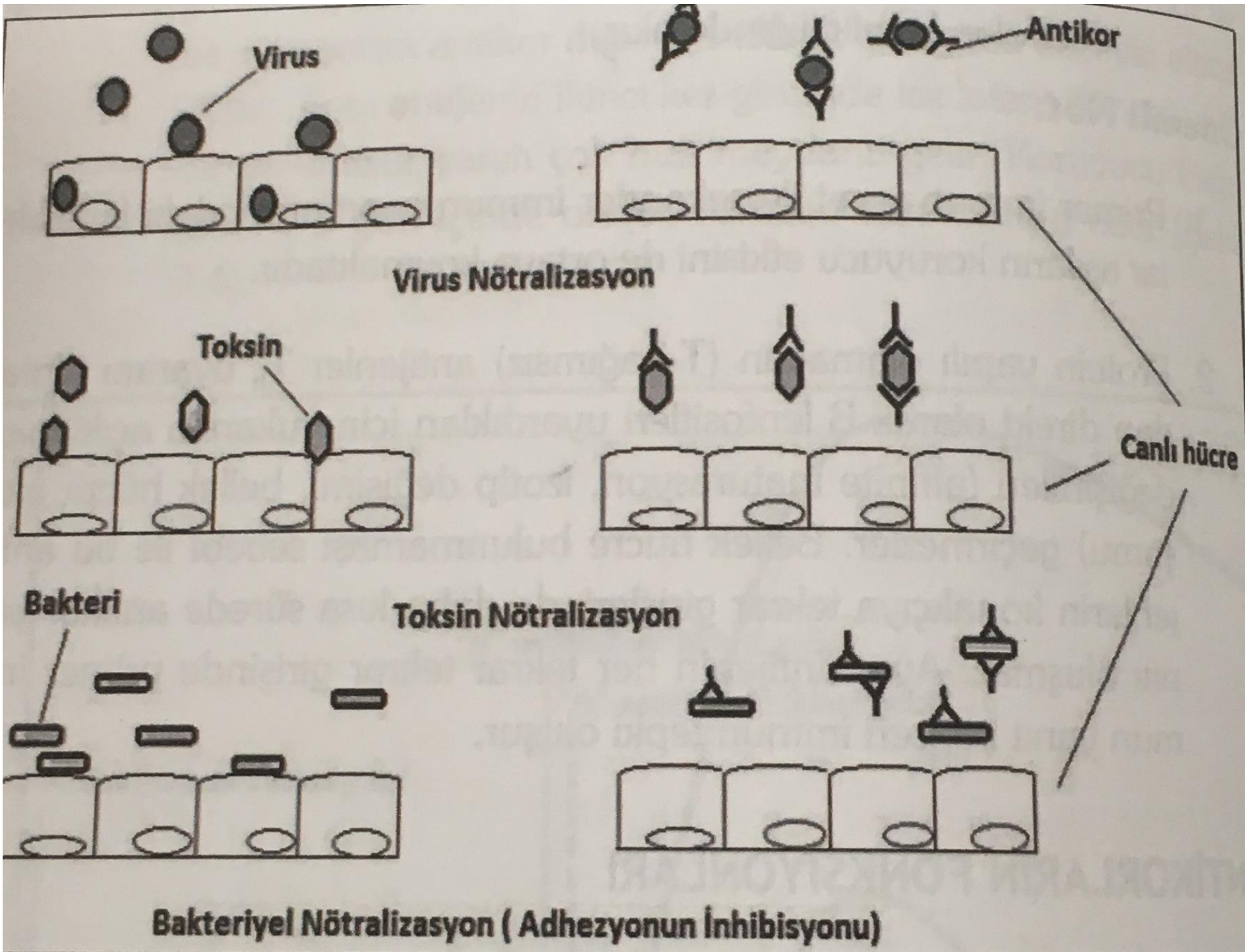
- **1.** Primer immun yanıt ile sekonder immun yanıt arasındaki farklılıklar aşuların koruyucu etkisini de ortaya koymaktadır.
- **2.** Protein yapılı olamayan (T-bağımsız) antijenler Th uyarımı almadan direkt olarak B lenfositleri uyardıkları için bahsedilen değişimleri (affinite maturasyon, izotip değişimi, bellek hücre oluşumu) geçirmezler. Bellek hücre bulunmaması sebebi ile bu antijenlerin konakçıya tekrar girişlerinde daha kısa sürede antikor yanıt oluşmaz. Aynı antijenin her tekrar tekrar girişinde primer immun yanıt benzeri immun tepki oluşur.

ANTİKORLARIN FONKSİYONLARI

- Antikorlar immün yanıtta iki farklı yolla etkili olurlar.
- Birinci yol antikorların antijenlerle **direkt** olarak bağlanması ile olur. Burada antijenik molekülün imhası mümkün değildir. Sadece bir engelleme durumu söz konusudur.
- İkinci yol ise; antikorların bir yandan Fab bölgeleri ile spesifik olarak antijene bağlanması diğer yandan Fc bölgeleri ile Fc reseptörü (FcR) taşıyan hücrelere bağlanarak bu hücreleri **indirekt** yoldan aktive etmesidir.

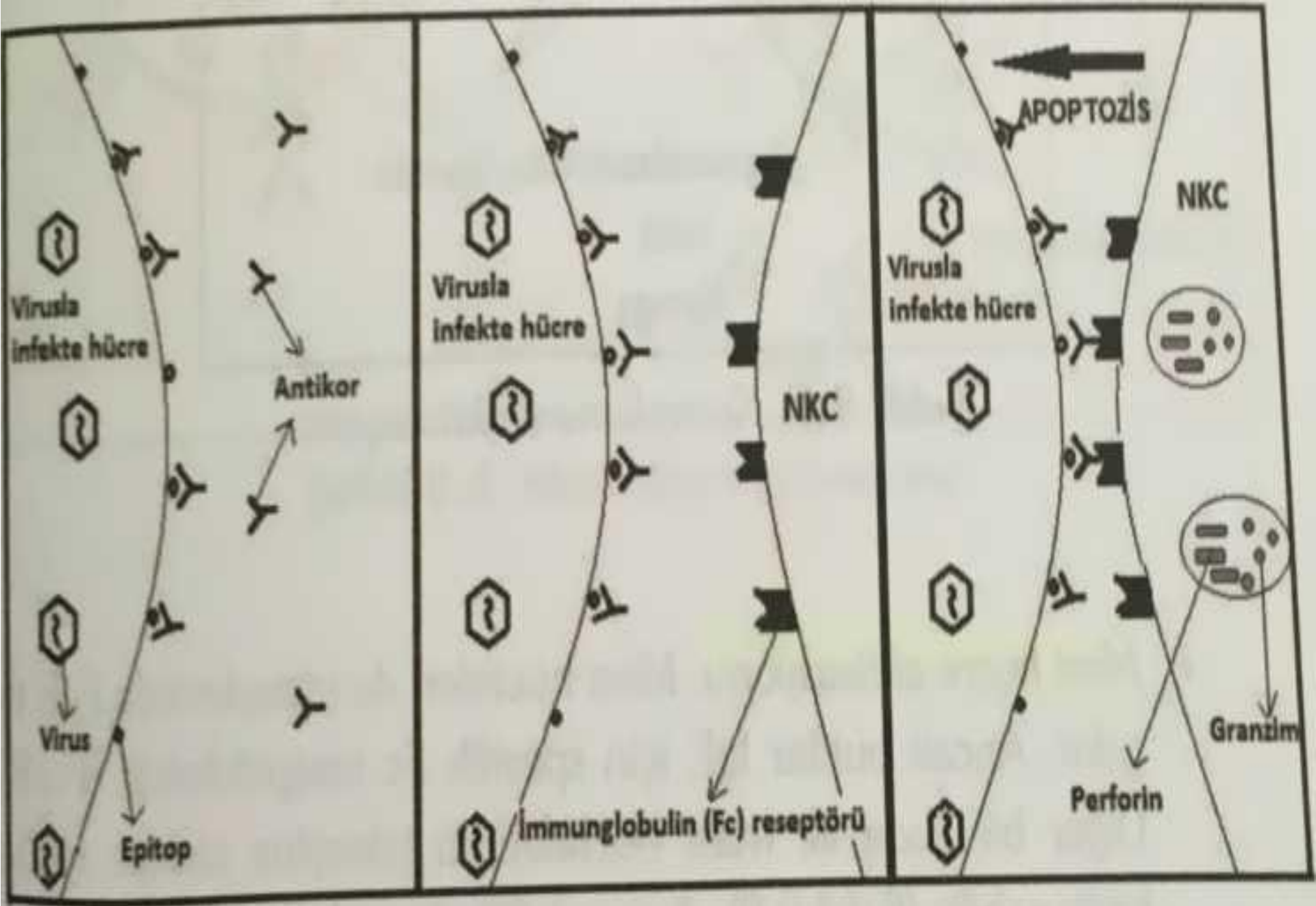
ANTİKORLARIN DİREKT FONKSİYONLARI

- **Virus Nötralizasyon:** Virusların spesifik antikorlar aracılığı ile hücrelere bağlanma özelliğini kaybetmesine virüs nötralizasyon denir. Viruslar için en önemli nötralizan antikorlar IgG ve mukozal yüzeylerde IgA'lardır.
- **Toksin Nötralizasyon:** Hücrelerle bağlanmadan önce spesifik antikorlar ile birleşen toksinler hücrelere bağlanma özelliklerini kaybederler. Buna toksin nötralizasyonu denir.
- **Bakteriyel Nötralizasyon (Adhezyonun İnhibisyonu):** Bakteriler mukozal yüzeylerde fimbriaları aracılığı ile hücrelere bağlanarak/yapışarak (adhezyon) infeksiyonları başlatırlar. Fimbrial antijenlere karşı oluşan antikorlar bakterinin adhezyon moleküllerini bloke ederek etkisiz kılar ve barsak epitelyum hücrelerine bağlanmasına engel olurlar.



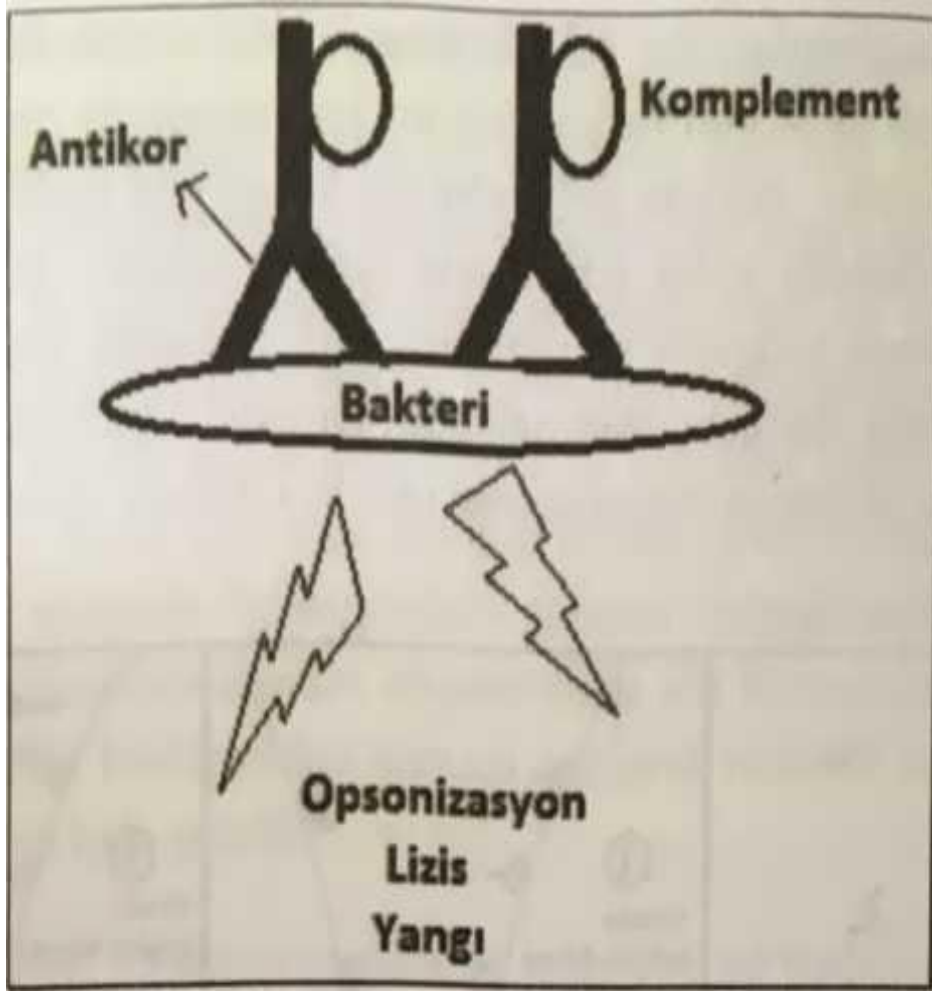
ANTİKORLARIN İNDİREK FONKSİYONLARI

- ***Opsionizasyon:***Antikor molekülleri Fab bölgeleri ile spesifik olarak antijenlerle bağlandıklarında bir yandan da Fc bölgeleri ile fagositer hücrelere bağlanarak fagositoza direnç gösteren antijenleri kolaylıkla fagositte edilebilirler.
- ***Antikora bağlı hücresel sitotoksisite (ADCC):*** Antikorlar bir yandan Fab bölgeleri ile antijene spesifik olarak bağlanırlar diğer yandan ise NKC'lere FcR aracılığı ile bağlanırlar. Bu şekilde sinyal iletisini alan NKC'ler aktive olarak antikorun bağlandığı antijeni apaptozis mekanizması ile öldürürler.

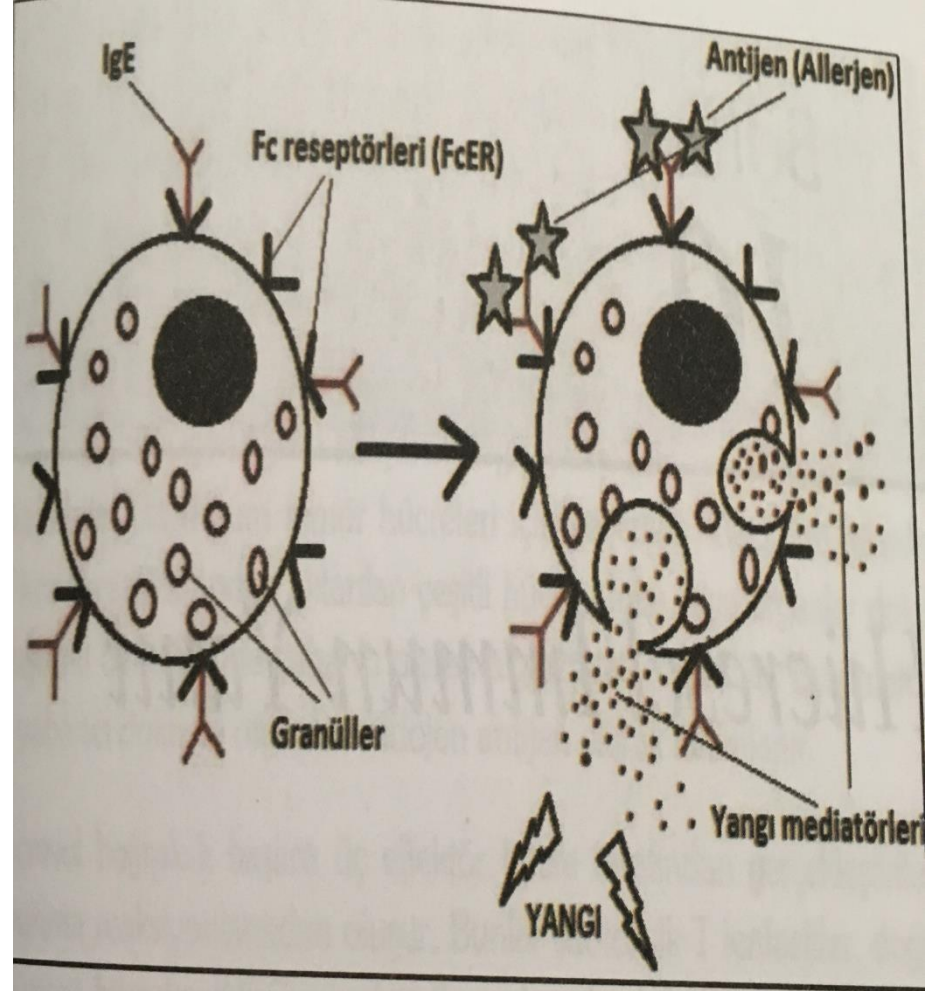


Antikora bağı hücresel sitotoksiste (ADCC)

- ***Komplement Aktivasyonu:*** Antikorlar spesifik olarak antijen ile bağlandığında immunglobulin molekülünün ağır zincirinin sabit bölgesinde bulunan komplement bağlanma bölgesi açığa çıkar ve buraya komplement sisteminin ilk molekülü bağlanarak komplement sistemini aktive eder.
- ***Mast hücre aktivasyonu:*** Hazır bekleyen mast hücre yüzeyindeki IgE'ler, antijen ile bağlandıklarında mast hücrelerini aktive eder. Mast hücreleri bu uyarım sonucunda stoplazmalarındaki granüller içinde bulunan yangı mediatörlerini dışarıya boşaltırlar (degranulasyon).



Komplementaktivasyonu



Mast Hücre aktivasyonu