

# İmmün sisteme giriş

Prof.Dr.Gülşah Kaygusuz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı



2018

# İmmün Sistem Tanıtımı Genel Özellikler ve Elemanlar

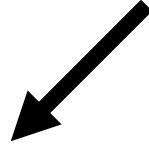
*İmmünite*: Hastalıktan korunma

*İmmün Sistem*: İmmüniteden sorumlu hücre ve moleküller

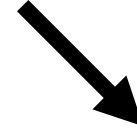
*İmmün cevap*: Yabancı maddelere karşı koordineli korunma cevabı

İmmün Sistemin fizyolojik fonksiyonu enfeksiyöz mikroorganizmalara ve tümöre karşı defanstır. Öte yandan enfeksiyöz olmayan yabancı maddeler de bu cevabı uyarabilir.

# İmmün sistem



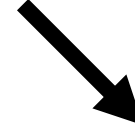
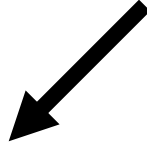
Doğal  
immünite



Adaptif/edinsel  
immünite

- Mikroorganizmalara karşı defans, erken dönemde-ilk savunma hattı-doğal ve geç dönemde adaptif immün reaksiyonlar ile gerçekleştirilir.
- Doğal bağışıklık mekanizmaları mo'ın taşıdığı ortak yapıları tanırken, adaptif bağışıklık mekanizmaları mo'ın ürettiği **antijen** adı verilen reseptörleri tanır.

# İmmün sistem



## Doğal immünite

- Non-spesifik
- Çeşitlilik sınırlı
- İmmünolojik hafıza yok
- Self reaktivite yok

## Adaptif/edinsel İmmünite

- Spesifik
- Çeşitlilik fazla (klonal seleksiyon hipotezi)
- İmmünolojik hafıza var
- Self reaktivite yok (Tolerans)
- Klonal genişleme

# İmmünite Nasıl Kazanılır ?

1. Enfeksiyonu geçirerek
2. Aşılama (Aktif bağışıklama): Bireye antijen uygulanır
3. Pasif bağışıklama: Bağışık bireye ait antikor veya lenfositlerin transferi  
(Örn; Yenidoğan immün sistemi)

# Doğal immünite komponentleri

1. Anatomik bariyerler
2. Humoral bariyerler
3. Hücresel bariyerler

# Doğal immünite komponentleri

## 1. **Anatomik bariyerler:** dokularda mikroorganizma kolonizasyonunu engellerler

- Mekanik: Deride deskuamasyon, GIS'de peristaltizm, Solunum yollarında silya
- Kimyasal: Terdeki yağlı asitler; gözyaşı, tükürük ve nazal sekresyonlardaki lizozim ve fosfolipaz; akciğer ve GIS'de defensinler; akciğerde surfaktan
- Biyolojik: deri ve GIS'de normal flora

# Doğal immünite komponentleri

**2. Humoral bariyerler:** Hasarlı dokularda anatomik bariyeri aşan organizmalar dokuya penetre olunca diğer bir doğal defans olan akut inflamasyon gerçekleşir. Ödem ve fagositik hücrelerin göçü ile karakterli olan inflamasyonda humoral faktörler önemli rol oynar.

Bunlar;

- Kompleman sistemi
- Koagülasyon sistemi
- Laktoferrin ve transferrin
- İnterferonlar
- Lizozim
- IL-1



# Doğal immünite komponentleri

**3. Hücresel bariyerler:** İnflamatuar cevapta rol oynayan polimorfonükleer lökositler ve makrofajlardır. Bu hücreler, non-spesifik immün sistemin asıl defansif komponentidir.

- Nötrofiller: İnfeksiyon bölgesine gelerek organizmaları fagositoz ve intrasellüler öldürme ile ortadan kaldırırılar
- Makrofajlar: Fagositoz ve intrasellüler öldürme yanında ekstrasellüler olarak infekte veya modifiye hücreleri öldürebilirler
- NK hücreleri: Virüsle infekte ve modifiye (tümöral) hücreleri öldürürler
- Eozinofiller: Protein yapıda granülleri ile parazitleri ortadan kaldırırılar

## Natural Killer- NK Hücresi

- Dolaşımdaki lenfositlerin %10'nu oluşturur
- Sitoplazmik granüller içerirler (LGL)
- Ag reseptörü taşımazlar

İki temel fonksiyonları vardır:

1. Virüsle enfekte veya transforme hücreyi ortadan kaldırmak
2. IFN- $\gamma$  salgılayarak makrofajların fagositik aktivitelerini uyarmak

# Natural Killer- NK Hücresi

- NK hc'in etkinleşmesi, inhibitör ve aktive edici reseptörlerin kenetlenmesi arasındaki dengeye bağlıdır
- En iyi tanımlanmış NK hc etkinleştirici reseptörler, NKG2D ve CD16'dır
- MHC-I taşıyan sağlıklı Hücreler NK hc'in öldürücü etkisinden korunmuş olur.

# **Doğal immünitinin 2 temel sonucu;**

1. İnflamasyon
2. Antiviral defans

# Adaptif/Edinsel immünite

- Edinsel immünite, humoral ve hücre sel immüniteden oluşur ve bu iki yolla hücre dışı ve hücre içi mikroplara karşı savunmayı sağlarlar

# Adaptif/Edinsel immünite

1. Humoral immünite: Antikorlar aracılığıyla ekstrasellüler patojen ve toksinlere karşı savunma
  - Nötralizasyon
  - Opsonizasyon
  - Kompleman aktivasyonu
2. Hücresel immünite: İntrasellüler patojenlere karşı savunma
  - T helper hc cevabı (Mikroorganizma makrofaj içinde)
  - T sitotoksik hc cevabı (Mikroorganizma konak hc içinde)

# Adaptif/edinsel immüntenin kardinal özellikleri

1. Edinsel immün sistem, milyonlarca antijeni veya bunların parçalarını ayırt edebilir, yani **antijene spesifiktir**
2. Çok çeşitli antijenlere karşı reaksiyon gösterebilir...**Klonal seleksiyon hipotezi**
3. İmmünolojik hafıza vardır ve tekrarlayan maruziyetlerde daha hızlı ve etkin cevap oluşur
4. Reaksiyonlar sırasında konağı doku hasarına karşı korur
5. Klonal genişleme

# Adaptif İmmün sistemin komponentleri:

1. Hücreler
2. Dokular
3. Moleküller



T lenfositler  
B lenfositler  
Dendritik hc  
Makrofajlar



# T lenfositler

Çoğu T lenfositlerin reseptörleri  
Yalnızca protein yapısındaki  
antijenlerin peptid parçalarını tanırlar

## **B lenfositler**

Hücre yüzey ilişkili  
ve soluble Antijenleri tanırlar

- Adaptif immün cevabın spesifik olması T ve B hc'in yüzeyindeki reseptörlerden ileri gelir
- Her bir B ve T hc'in reseptörü, belli bir antijen için spesifiktir. Bu çeşitlilik nasıl sağlanır ?

Klonal seleksiyon hipotezi: Kalıtımsal olarak çok sayıda farklı reseptörler kodlanır ve antijen kendine uygun reseptörü taşıyan hücreyi seçer

- T ve B hc'in yüzeyindeki reseptörlerin çeşitliliği reseptörü kodlayan genlerdeki somatik yeniden düzenlenmelerle sağlanır (RAG1, RAG2)
- B hc reseptörü divalent, T hc reseptörü monovalent olduğundan B hc'ri antijenle bağlanabilirken T hc'ri bağlanamaz

## Dendritik hc

1. Dendritik hc
2. Folliküler dendritik hc

- Dendritik hc'ler subepitelyal yerleşimlidir
- Antijeni yakalayıp lenf nodüllerinde T zonlara gelir ve bu antijeni T lenfositlere sunarlar
- Folliküler dendritik hc'ler lenf nodülü, dalak ve diğer mukozal lenfoid dokularda Follikül germinal merkezlerinde bulunurlar
- Germinal merkezlerde antijeni B lenfositlere sunarlar

# **Adaptif İmmün sistemin komponentleri:**

1. Hücreler
2. Dokular
3. Moleküller

## **1. Santral lenfoid organlar:**

- Kemik iliđi
- Timus

## **2. Periferel lenfoid organlar:** Antijenler, antijen sunan hc'ler ve lenfositlerin bulunduđu adaptif immün cevabın geliřtiđi bölgelerdir

- Lenf nodülleri
- Dalak
- Mukozal ve kutanöz lenfoid dokular

## **Periferal lenfoid organlar:**

- Lenf nodülleri: Lenf kökenli antijenlerin konsantre olduğu, lenfatik zincirler boyunca yerleşmiş nodüler lenfoid doku agregatlarıdır
- Dalak: Kan kökenli antijenlerin konsantre olduğu abdominal organ
- Mukozal ve kutanöz lenfoid dokular: Farengeal tonsil, İncebarsakta Peyer plakları.

# Periferal lenfoid organlar:

- Periferal lenfoid organlarda T ve B lenfositler farklı bölgelerde yerleşir
- Lenf nodülünde B lenfositler, periferde/kortekste follikül adı verilen yapılar oluşturur. Folliküler B hc'ri antijenler karşılaştıklarında germinal merkez adı verilen bir sentral zon içerirler
- Folliküller, folliküler dendritik hc'ri de içerirler ve bu hücreler B hc'ni aktive ederler
- T lenfositler folliküllere komşu parakortekste yerleşir
- Parakortekste de dendritik hc'ler bulunur ve bunlar antijeni T hc'ne sunarlar
- B ve T hc'in yerleşimleri lokal kemokinlerle düzenlenir



# Lenfosit dolaşımı ve dokulara göçü

Naif lenfositler, sürekli kan ve periferik lenfoid organlar arasında dolanırlar. Dolaşım sırasında Ag ile karşılaşırlarsa etkin formlara dönüşebilirler. Etkinleşen lenfositler mo'ru yok etmek üzere lenfoid dokudan enfeksiyon bölgesine göç ederler.

# Adaptif immün sistemin komponentleri:

1. Hücreler
2. Dokular
3. Moleküller



MHC Molekülleri  
Sitokinler

## MHC (Major histocompatibility complex) molekülleri

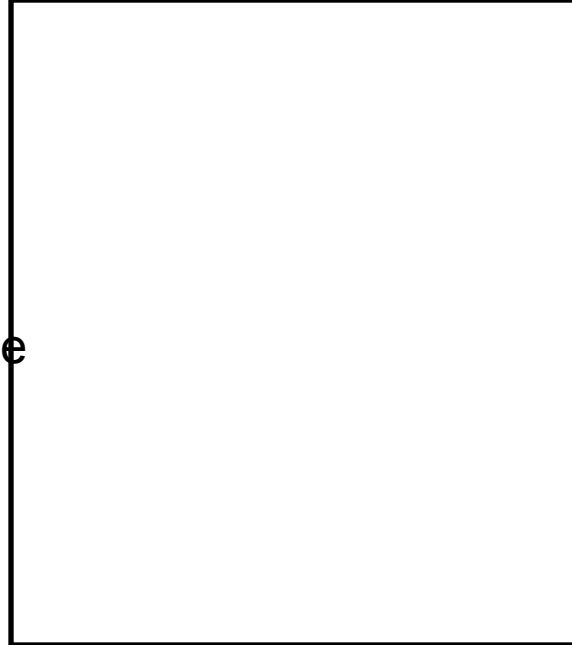
- MHC molekülleri, T lenfositlerin tanınması için peptid Ag'ni sunan ASH'ler üzerindeki zar proteinleridir
- MHC lokusu tüm memelilerde bulunan bir gen koleksiyonudur ve İnsan lökosit antijenleri (HLA) adını alır

# MHC (Major histocompatibility complex) molekülleri

6.kromozom

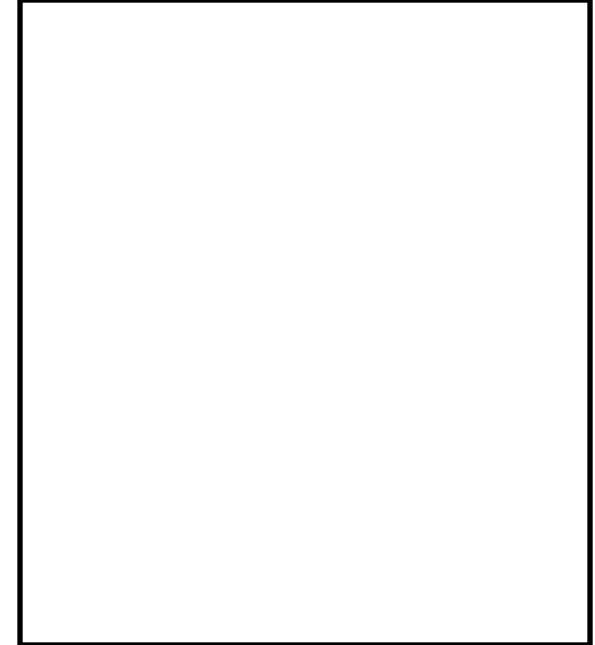
## Class I MHC molekülleri:

- Tüm nükleuslu hc'ler ve Plateletlerin yüzeyinde bulunur
- Sitozolik yerleşimli protein yapıda antijenlerin sitotoksik T hc'ne sunulmasını sağlar



## Class II MHC molekülleri:

- Makrofaj ve B hc'in yüzeyinde bulunur
- Veziküllerde yerleşimli antijenlerin T helper Hc'ne sunulmasını sağlar



Belli HLA alellerinin kalıtımı çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (Mekanizma ?, belli HLA alellerinin kalıtımı T hc cevabını etkiliyor mu?)

- HLAB27...Ankilozan spondilit, postgonokokal artrit, akut anterior uveit
- HLADR4... Romatoid artrit
- HLADR3....Sjogren sendr., Tip1 DM

## Sitokinler:

- Doğal bağışıklık: TNF, IL1, IL12, INT
- Adaptif bağışıklık: IL2, IL4, IL5, IL17, INT  
gamma

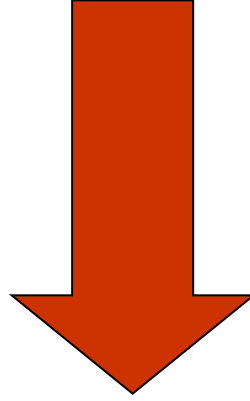
**Lenfosit Aktivasyonu ve İmmün Cevaplar:**

# Lenfosit Aktivasyonu ve İmmün Cevaplar:

Adaptif bağışıklık cevabı gelişimi;

1. Antijenin tanınması
2. Spesifik lenfositlerin aktivasyonu sonrası proliferere olmaları, efektör ve memory hc'ne dönüşmeleri
3. Antijenin ortadan kaldırılması
4. Cevabın azalması ve immünolojik hafıza

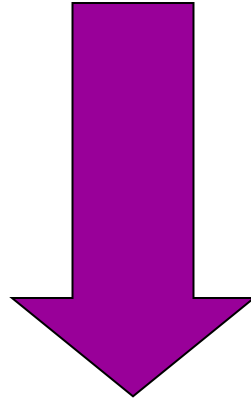




T lenfosit aktivasyonu ve  
İntrasellüler mo eliminasyonu

**HÜCRE ARACILI  
BAĞIŞIKLIK**

- Enfeksiyon etkeni temizlendiğinde ve lenfositleri aktive eden uyaran yok olduğunda, antijene yanıt olarak çoğalan hc'ler yaşam sinyallerinden mahrum kalırlar. Sonuç olarak bu hücreler apopitoz ile ölür.
- Enfeksiyon yok edildikten sonra 1-2 hf içinde yanıt azalır ve geriye yaşayan memory (bellek) T lenfosit havuzu kalır.



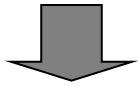
B lenfosit aktivasyonu ve  
ekstrasellüler  
Mo eliminasyonu

**HUMORAL BAĞIŞIKLIK**

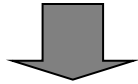
# Lenfosit Aktivasyonu ve İmmün Cevaplar:

Adaptif bağışıklık cevabı gelişimi;

1. Antijenin tanınması



2. Spesifik lenfositlerin aktivasyonu sonrası proliferasyon olmaları, efektör ve memory hücre'ne dönüşmeleri



3. Antijenin ortadan kaldırılması



4. Cevabın azalması ve immünolojik hafıza