

Doğal Immunitate

Dr. Burak Deveci

Doğal İmmun Sistem

- Doğuştan itibaren var olan, öğrenilmeyen, non spesifik immün sistem.
- Oldukça hızlı yanıtı.
- Mikropları ve hasarlı hücreleri pattern tanıyıcı reseptörler(**Pattern Recognition Receptors- PRRs**) aracılığıyla tanır.

Doğal İmmun Sistemin Bileşenleri

- Fiziksel bariyerler
- Fagositik ve epitelyal hücre enzimleri (lizozim gibi)
- Enflamasyon ilişkili serum proteinleri (kompleman, C- reaktif protein, lektinler..)
- Hücreleri yüzeyinde ve fagosit granüllerinde bulunan antimikrobiyal peptidler (defensin..)
- Savunma yanıtı oluşturan ve mikroorganizmayı tanıyan hücre reseptörleri (Toll like receptors)

- Fagositler (nötrofil, monosit, makrofaj)
- Sitokin ve diğer enflamatuvar mediatörleri salgılayan hücreler (makrofaj, NK hücreleri, mast hücreleri)
- Mikrobiyata: Flora canlıları (MSKNS -> S. Aureus)

Fonksiyonlar

- Mikroorganizmanın tanınip birinci basamak savunma mekanizması oluşturulması.
- Enflamasyonun regülasyonu
- Antiviral savunma
- İmmunolojik dengenin devamı
- Adaptif immün sistemin aktifleştirilip yönlendirilmesi.

ÖRGÜ(PATTERN) TANIMA İLE MİKROBİYAL TESPİT

- 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.

ÖRGÜ(PATTERN) TANIMA İLE MİKROBİYAL TESPİT

- Enfeksiyona karşı doğal bağışıklık yanıtı büyük ölçüde mikrobiyal bileşenleri tanıyan çeşitli proteinler aracılığıyla eder ve bu proteinler mikroplara özgü bileşenlerle etkileşime girer.
- İşte bu proteinler "pattern recognition receptors" "örgü tanıma reseptörleri" aracılığıyla işlev görürler. **(PRR)**

- Mikroorganizma yüzeyinde bulunan ve PRR tarafından tanınan patojen ilişkili moleküller
 - 1) Patojen ilişkili moleküler örgüler(**PAMP**)
 - 2) Hasar ilişkili moleküler örgüler (**DAMP**)

PAMP

- PRR'ler ayırt edebilir yüksek oranda korunmuş PAMP'leri tanıyarak kendi kendine doku ve mikroplar arasında.
- Her tip PAMP spesifik bir mikrop grubunun karakteristiğidir.

PAMP ların ortak özellikleri

- PAMP'lar tipik olarak tüm patojen sınıfları tarafından paylaşılan değişmez yapılardır.
- PAMP'lar sadece mikroplar tarafından üretilir.
- PAMP yapıları, genellikle mikroorganizmanın bütünlüğü, hayatta kalması ve patojenitesi için esastır.
- Bir mikrop konakçının savunmasını önlemek için mutasyonla PAMP'larını değiştiremez

- PAMP için prototip; bakteriyel endotoksindir.
- Diğer PAMP örnekleri;
 - Büyük bakteri kategorilerinde ortak membran bileşenleri: Peptidoglikan, lipoteikoik asit ve mannanlar.
 - Metile edilmemiş mikrobiyal DNA.
 - Viral kaynaklı çift sarmallı RNA
 - Glukanlar, polisakkaritler gibi mikroplarda yaygın olan ancak hayvanlar veya insanlar için özgül olmayan proteinler.

DAMP

- DAMP lar veya “alarmin”ler doku zedelenmesi veya enfeksiyon sonucu konakçı hücrelerden salınan, nükleer, mitokondriyal veya sitozolik proteinlerdir.
- Bu moleküller arasında “high mobility group box 1” (HMGB1), S100 proteinleri, ısı şok proteinleri (HSP) ve adenosin trifosfat (ATP) sayılabilir.

- Hücre dışına bırakıldığında, alarminler (DAMP), doğal bağışıklık sisteminin hücreleri üzerindeki PRR'ler tarafından tanınmaktadır.
- Proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur.

PRR

- PRR'ler iki geniş gruba ayrılabilir: Serbest ve hücre içi.
- Salgılanan ve dolaşan PRR'ler (serbest); antimikrobiyal peptitleri (AMP'ler), kollektinleri, lektinleri, pentraksinleri ve komplemanın C1q komponentini içerir.

Major pattern recognition receptors (PRRs) in humans: Secreted and circulating*

PRR	Recognize	Functions
Antimicrobial peptides		
Defensins	Microbial membranes	Microbial cell lysis Opsonization Chemoattraction Link to adaptive immunity
Cathelicidin (LL-37)		
Collectins		
Clq	Microbe-fixed antibody Microbial and DAMPs membranes	Complement activation, opsonization, efferocytosis [¶] , embryonic tissue development
MBL	Microbial mannan	Complement activation, microbial lysis, and opsonization
Surfactant proteins A and D	Microbial membranes	Opsonization, lysis of bacteria and fungi, efferocytosis [¶]
Lectins		
MBL	Microbial carbohydrates	Activation of lectin pathway of complement with microbial lysis and opsonization
Ficolins 1, 2, 3		
Galectins		
Pentraxins		
C-reactive protein (CRP)	Bacterial carbohydrate	Activation of classical pathway of complement with microbial lysis and opsonization
Pentraxin 3 (PTX3)		

PRR: pattern recognition receptor; Clq: first component of the C1 complex; DAMPs: damage-associated molecular patterns; MBL: mannose-binding lectin.

* This table includes major examples but is not exhaustive.

¶ Efferocytosis (Latin for "to take to the grave, to bury") refers to the process by which apoptotic cells are removed by phagocytosis.

Original figure modified for this publication. Reproduced from: Liu AH, Zasloff MA, Johnston RB Jr. Innate immunity. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed, Adkinson NF Jr, Busse WW, Bochner BS, et al (Eds), Elsevier 2008. Illustration used with the permission of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Hücre içi PRR

- Membrana bağlı patern tanıma reseptörler (PRR'ler) yapısal olarak birçok doğal bağışıklık hücresi türünde ve profesyonel (en aktif) antijen sunan hücreler (makrofajlar, dendritik hücreler, monositler ve B lenfositleri) bulunurlar.
- Tüm bu hücrelerde, transmembran sinyal PRR'leri başlatıcı olarak işlev görür. Ayrıca diğer PRR'lerin hızlı up regülasyonuna neden olurlar.

Major pattern recognition receptors (PRRs): Cell-associated*

PRR	Recognize	Functions
Plasma membrane-bound		
TLRs 1, 2, 4, 5, 6	Variety of microbial PAMPs and tissue-derived DAMPs	Cytokine release, activation of immune cells
Macrophage scavenger receptor	Gram-negative and gram-positive bacteria	Cytokine release, activation of immune cells
Macrophage mannose receptor	Microbial mannan	Opsonization of bacteria, fungi
Dectin-1 and 2	Fungal beta-glucan	Opsonization of bacteria, fungi
Formyl peptide receptor	Bacterial membrane N-formylmethionine	Opsonization and microbial lysis
Intracellular (cytoplasmic or endolysosomal)		
TLRs 3, 7, 8, 9, 10	Variety of microbial PAMPs	Cytokine release, activation of immune cells
NLRs (NOD1 and 2)	Bacterial cell wall peptidoglycan, MDP	Cytokine release, immune cell activation
RLRs (RIG-1)	Viral dsRNA	Clearance of RNA and DNA viruses
MDA5	Viral dsRNA	Clearance of RNA viruses
LGP2	Viral RNA	Clearance of RNA viruses

Additional plasma membrane receptors that typically do not react directly with microbes but play an important role in innate host defense are the complement receptors that bind activated (cleaved) C3 (C3b and C3bi), which mediate opsonization, and the macrophage receptor for phosphatidyl serine, which aids recovery from inflammation by removing apoptotic cells. Complement receptor 3 (CR3) can bind beta-glucan in the fungal cell wall at a site distinct from its complement-binding site, but the biologic significance of this binding is not proven.

* This table includes major examples but is not exhaustive.

PRR: pattern recognition receptor; TLRs: toll-like receptors; PAMPs: pathogen-associated molecular patterns; DAMPs: damage-associated molecular patterns; NLRs: NOD-like receptors; NOD: nucleotide-binding oligomerization domain; MDP: muramyl dipeptide; RLRs: RIG-1-like receptors; RIG-1: retinoic acid-inducible gene 1; dsRNA: double-stranded RNA; MDA5: melanoma differentiation-associated gene 5; LGP2: laboratory of genetics and physiology 2.

Original figure modified for this publication. Reproduced from: Liu AH, Zasloff MA, Johnston RB Jr. Innate immunity. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed, Adkinson NF Jr, Busse WW, Bochner BS, et al (Eds), Elsevier 2008. Illustration used with the permission of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Toll benzeri Reseptörler (TLR)

- 11 tane reseptör tanımlanmış. 10 tanesi iyi biliniyor.
- TLR4 ilk tanımlananı.
- TLR4 bakteriyel endotoksine (LPS) son derece spesifik ve sensitif.
- TLR'ler, memeli interlökin-1 (IL-1) reseptörü ile homologdur.

- TLR; NF-kappa-B transkripsiyon faktörlerini indükleyen (nükleer B hücrelerinde kappa-hafif zincir arttırıcı) ve aktive edici protein-1 (AP-1) için indükleyici faktör.
- Bu faktörler tümör nekroz faktörü de dahil olmak üzere güçlü proenflamatuar sitokinlerin salgılanmasını uyarır (TNF), interlökin-6 (IL-6) ve pro-IL-1-beta.

- 10 TLR'den beşi (TLR'ler 3, 4, 7, 8 ve 9) tip 1 interferonların (IFN alfa, beta, lambda) üretimini tetikleyebilir (antiviral aktivite).
- Bunlardan bazılarının eksikliği ciddi viral enfeksiyonlar, özellikle herpes simpleks virüsü-1 ensefaliti ile ilişkilendirilmiştir.

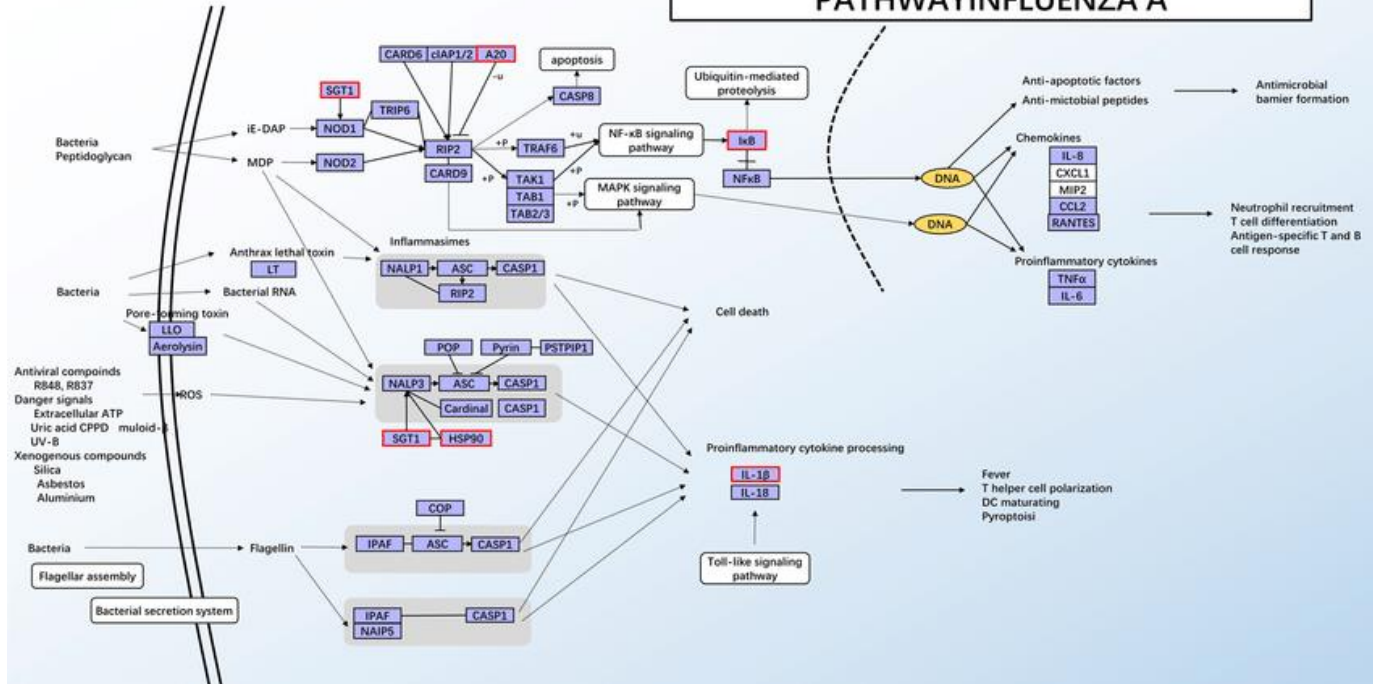
- Hepatositler, TLR 2, 3 ve 4 gibi PRR'leri eksprese ederler.
- Hepatositler patojenlerle karşılaştıklarında, sistemik veya akut faz cevabı ile doğal bağışık yanıt oluşturabilir.
- Hepatositler, hepatit B ve hepatit C'ye karşı doğuştan gelen savunmada doğrudan rol oynar

- TLR'lerde bulunan polimorfizmler, solunum yollarına dirençte bozulma ile RSV enfeksiyonunda ve invaziv mantar enfeksiyonu riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.
- Aksine, TLR3'teki polimorfizm HIV-1 enfeksiyonuna karşı koruma sağlar.

NOD benzeri reseptörler

- Geniş bir sitozolik reseptör ailesi.
- Prototipi NLRP3
- Apoptozu gösteren ATP, ürik asit, kolesterol kristalleri gibi maddelerin birikimini sağlar.
- NLRP3 bir adaptör protein ve kaspaz 1 enziminin pro formu ile polimerize olur . Bunu takiben kaspaz 1 enzimi aktifleşir. Bu IL 1 betayı aktifleştirir. IL 1 ise akut enflamasyonu uyarır, ateşi yükseltir. Bu şekilde NLRP3+adaptör protein+kaspaz1 kompleksine inflamazom adı verilir.

NOD-LIKE RECEPTOR SIGNALING PATHWAY IN FLUENZA A



Doğal bağışıklığın hücreleri

- Fagositik Hücreler: Nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit/makrofajlar, dentritik hücreler, mast hücreleri, NK hücreleri.
- Nötrofiller:
 - 4.000-10.000/mL (en çok bulunan hücre)
 - CSFs etkisiyle üretilir.
 - Bakteri ve mantara karşı.
 - Akut enflamasyonun baskın hücresi.
 - Damar dışına çıkabilirler. Dokuda birkaç saat canlı kalabilirler.

Eozinofiller

- Zayıf fagositlerdir
- Parazitlere karşı savunmada önemli
- Allerjik reaksiyonlarda önemli
- Membranlarında IgG, IgM, IgE antikorlarına özgü reseptörler var
- Parazitlerin yakalanması ve bağlanması kolaylaşır.
- Allerjik ve paraziter hastalıklarda sayıları artar

- Parazitin genç formlarına bağlanır ve öldürürler .
 - Modifiye lizozomlar olan granüllerinden hidrolitik enzimleri salarak
 - Oksijenin özellikle öldürücü olan reaktif formlarını salarak
 - Granüllerinden “büyük bazik protein” larvasidal polipeptidi salarak

Eozinofillerin allerjik reaksiyondaki etkisi

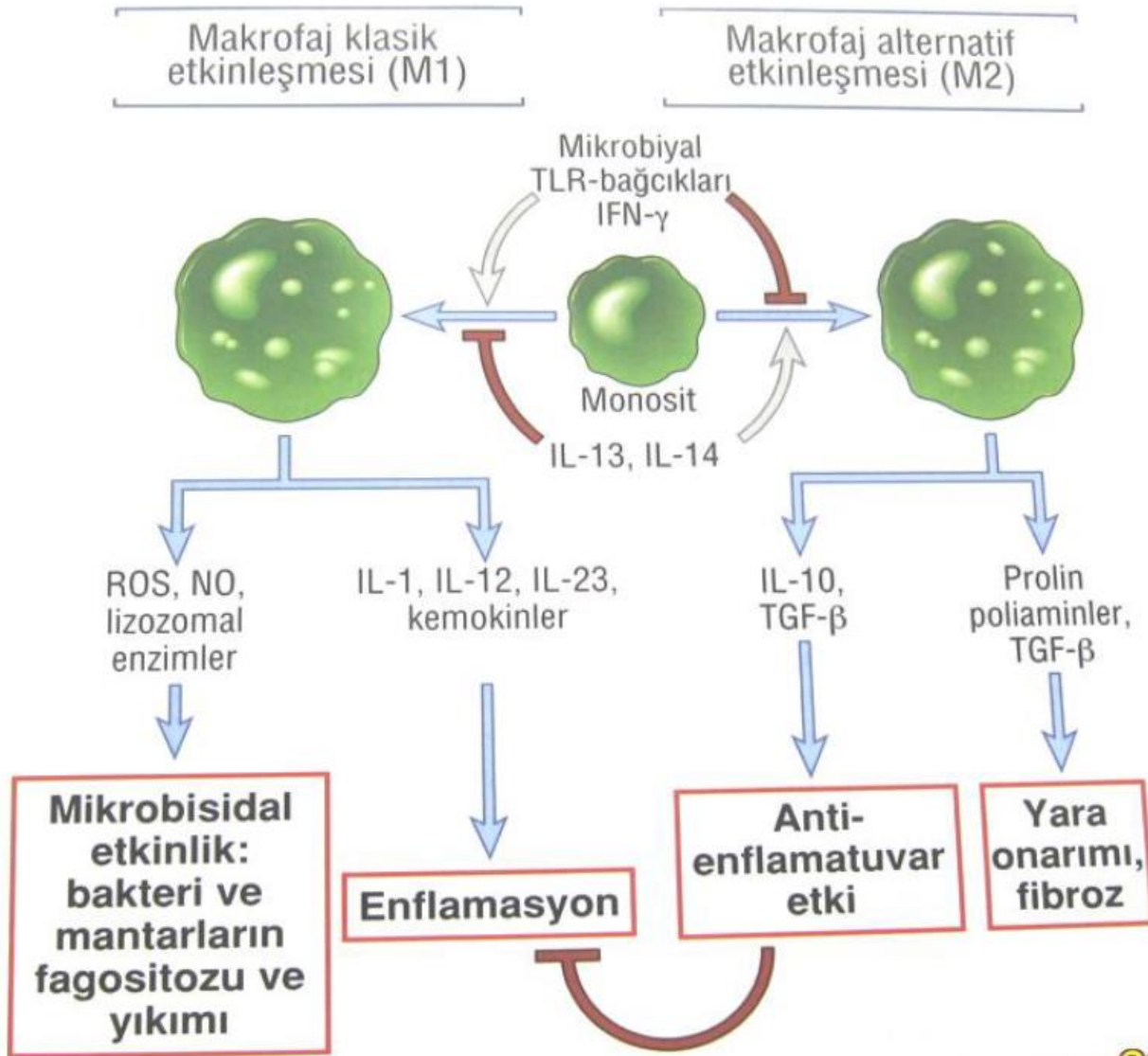
- Bazofil ve mast hücreleri
- Eozinofil kemotaktik faktör
- Eozinofiller allerjik reaksiyon oluşın bölgeye gider
- Allerjen-antikör kompleksini fagosite eder
- Lokal inflamatuvar sürecin yayılmasını önler

Bazofiller

- Histamin,
- Heparin,
- Serotonin,
- Bradikinin,
- Anafilaksinin yavaş etkili maddesi/ lökotrien,
- Eozinofil kemotaktik faktör,
- Proteaz enzimler salgılar.
- Lokal vasküler ve doku reaksiyonlarına yol açarlar
- IgE reseptörleri vardır
- Reseptör + IgE duyarlık kazanır
- Sekresyon / degranülasyon

- Monositler:
 - 500-1000/mL
 - Mikroorganizmaları yutarlar
 - Damar dışına yerleşerek dokularda farklılaşıp makrofaj adını alırlar.
 - Dolaşımdaki monositlerle dokulardaki makrofajlar birlikte “mononükleer fagositik sistemi” oluştururlar

- Makrofajlar:
 - Enflamasyonu başlatan ve düzenleyen sitokşnleri üretirler.
 - Fagositoz yaparlar.
 - Doku onarımı yaparlar.
 - TLR ve NLR gibi PRR' e mikroorganizmanın bağlanması ile makrofaj aktive olur.
 - Fagositik işlevi; mannoz reseptörleri, kompleman aktivasyonu ürünleri, antikor reseptörleri ya da mikroorganizmaya doğrudan bağlanan çöpçü (scavenger) reseptörlerle olur.



Klasik makrofaj etkinleşmesi

- M1 aktivasyonu da denir
- TLR ve IFN-gamma üzerinden
 - M.o parçalanır
 - İnflamasyon tetiklenir

Alternatif makrofaj etkinleşmesi

- M2 de denir.
- Güçlü TLR uyarılarının olmadığı koşullarda
 - IL-4 ve IL-13 sitokinleri ile oluşur.
 - İnflamasyon denetlenmesinde
 - Doku onarımında önemlidir.

Dentritik hücreler

- Subepitelyal dokuda yaygın
- Kan ve lenfoid organlarda da bulunur
- Plazma hücrelerine benzer
- İki alt grubu var
- Antijen sunan hücrelerdendir
- Tip I IFN lerin ana üreticisidir
- Mikroorganizmayı endositozla alır, TLR ve makrofajlar aracılığı ile doğal bağışıklığı uyarır
- Aldıkları antijenik yapıyı T lenfositlerle karşılaşma olasılığı en yüksek alanlara taşır

- Mo karşı çok sayıda sitokin üretirler
- İnflamasyonu başlatırlar
- Mo'ları algılar ve T hücreleri uyarır
- Doğal bağışıklık ile kazanılmış bağışıklık arasındaki koordinasyonu sağlar ve edinsel bağışıklığı desteklerler .

Tablo 7. Dentritik hücreler

Sınıflandırma	Karakteristikleri	Fonksiyon
Myeloid*	Kan ve dokularda lokalizedir. Nispeten, kısa ömürlüdür ve kemik iliği ön hücreleri tarafından doldurulur.	Olgunlanmadığında fagositler lenfoid organlara ve dokulara göç eder, ilk CD4 ⁺ T lenfositlere ana antijen sunan hücrelerdir, immün cevapları düzenler.
Plazmasitoid	Kemik iliğinde ve periferal organlarda bulunur; genellikle uzun ömürlüdür.	Virüslere maruz kalmayı takiben fazla miktarda tip 1 interferonları üretirler, CD4 ⁺ T lenfositlere antijen sunabilir, immün cevapları düzenler.

Mast hücreleri

- Bol miktarda granüllü sitoplazmaları var
- Deri ve mukoza epitelinde bulunurlar
- TLR e bağlanan mikroorganizma ürünleri veya özel bir antikora bağımlı mekanizma ile etkinleşir
- Histamin ve proteolitik enzimler içerir (allerjik reaksiyon)
- TNF, prostaglandinler üretir ve salar
- Helmintlere karşı savunmada ve allerjik hastalıklarda rol alırlar

Tablo 6. Salınan ana mediatörler ve etkileri

	Mediatörler	Etki
Önceden	Histamin	Damarların genişlemesi, damar geçirgenliği
<i>De novo</i> sentezlenmiş	Sitokinler, örnek	
	TNF α , IL-8, IL-5	Nötröfilleri ve eozinofilleri çeker
	PAF	Bazofilleri çeker

TNF α , tümör nekrozis faktör α ; IL, interlökin; PAF, trombosit aktive eden faktör.

NK hücreleri

- Lenfositlerin %10 unu oluşturur.
- Enfekte hüceyi direkt yok eder
- Makrofajları etkin kılan sitokin, IFN gama salgılar
- Kendilerine özgü yüzey reseptörleri taşırlar
- T ve B lenfosit antijenik reseptörleri taşımazlar
- Antikor kaplı hücrelerin tanınması ve yok edilmesinden sorumlu

Sitokin	Başlıca hücre(ler) kaynakları	Başlıca hedef hücreler ve biyolojik etkiler
Tümör nekroz faktör (TNF)	Makrofajlar, T hücreler	Endotelial hücreler: etkinleşme (enflamasyon koagülasyon) Nötrofiller: etkinleşme Hipotalamus: ateş Karaciğer: akut faz proteinleri üretimi Kas, yağ: katabolizma (kaşeksi) Pekçok hücre tipi: apoptoz
İnterlökin-1 (IL-1)	Makrofajlar, endotelial hücreler, bazı epitelyal hücreler	Endotelial hücreler: etkinleşme (enflamasyon, koagülasyon) Hipotalamus: ateş Karaciğer: akut faz proteinleri üretimi T hücreleri: TH17'e farklılaşma
Kemokinler	Makrofajlar, dendritik hücreler, endotelial hücreler, T lenfositler, fibroblastlar, Trombositler	Lökositler: İntegrin afinitesinde artış, kemotaksi, etkinleşme
İnterlökin-12 (IL-12)	Makrofajlar, dendritik hücreler	NK hücreleri ve T hücreleri: IFN- γ üretimi, artmış sitolitik etkinlik T hücreleri: TH1 farklılaşması
İnterferon- γ (IFN- γ)	NK hücreleri, T lenfositleri	Makrofajların etkinleşme, bazı antikor yanıtlarının uyarılması
Tip I IFN'lar (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : Dendritik hücreler, makrofajlar IFN- β : Fibroblastlar	Tüm hücreler: antiviral konum, sınıf I MHC sergilenmesinde artış NK hücreler: etkinleşme
İnterlökin-10 (IL-10)	Makrofajlar, dendritik hücreler, T hücreler	Makrofajlar, dendritik hücreler: IL-12 yapımını baskılanması, eş-uyaran ve sınıfı II MHC moleküllerinin sergilenmesinde azalma
İnterlökin-6 (IL-6)	Makrofajlar, endotelial hücreler, T hücreleri	Karaciğer: akut faz proteinlerinin üretimi B hücreleri: antikor-yapıcı hücrelerin çoğalması
İnterlökin-15 (IL-15)	Makrofajlar ve diğerleri	NK hücreleri: çoğalma T hücreleri: çoğalma
İnterlökin-18 (IL-18)	Makrofajlar	NK hücreleri ve T hücreleri: IFN- γ üretimi
GF- β	Birçok hücre tipleri	Enflamasyonun baskılanması T hücre: TH17, farklılaşması T, regülatör hücreleri