

6. Hafta Mikroplara Karşı İmmün Yanıt (İlk 5 Haftanın Tekrar Dersi)

Dr. Burak Deveci

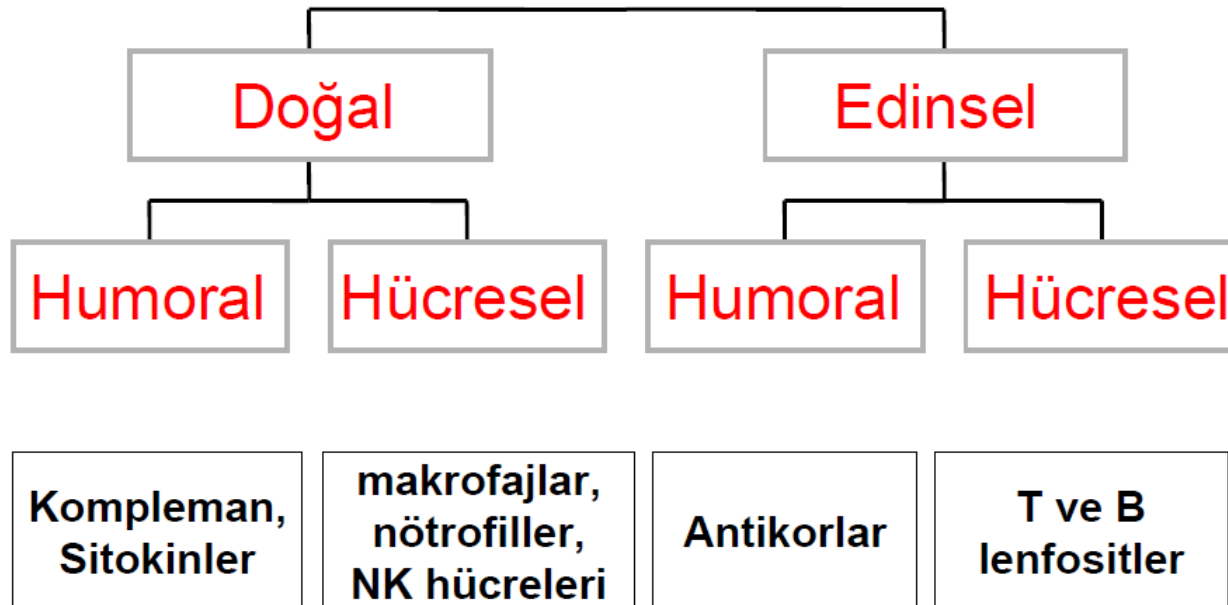
İmmun Sistem

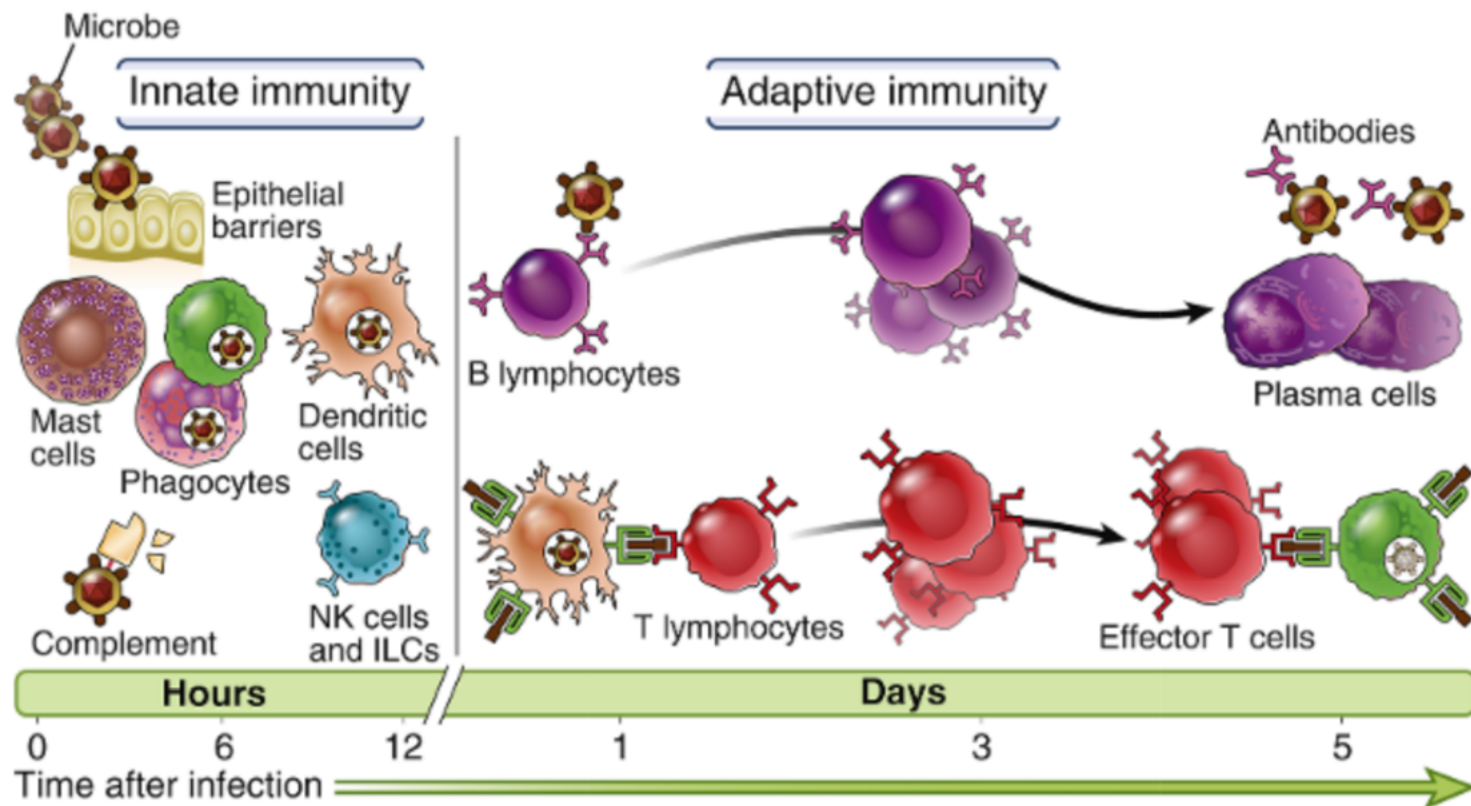
- Hayatta kalmamızı sağlayan sistemlerden.
- Temel savunma mekanizmamız.
- Doğuşta var ama tecrübeyle gelişiyor (doğal-adaptif).
- Mekanik bariyerler, hücreler, dokular, organlar, protein yapılı maddeler...
- Birinci işlevi organizmada yabancıları yok etmek.

Komponentleri

- Doğal (Innate) immun sistem
- Kazanılmış (Edinsel, Akkiz, Adaptif) immun sistem

İmmün Sistemin Komponentleri





Terminoloji

- Organizmada reaktif immün yanıt oluşturabilen maddeler **“immunojen”**
- Kendilerine özgü antikorlar ile veya T hücre reseptörü (TCR) ile ilişkiye girebilen maddelere **“antijen”** denir.
- En güçlü antijenler makromoleküler proteinlerdir.
- Polisakkaridler, sentetik peptid ve polimerler (polivinilpirolidon benzerleri) bazı uygun şartlarda antijen olabilirler.
- SLE’da olduğu gibi, bazı hallerde nükleik asitler (ssDNA) de antijenik nitelik kazanabilirler.

Primer ve sekonder immün yanıt

- **Primer immün yanıt**, bir antijene ilk maruziyeti takiben haftalar (6-10 gün) içinde gelişir. Antikor izotipi genellikle $IgM > IgG$ antikorudur. Düşük affinitelidir.
- **Sekonder immün yanıt**, aynı antijen ile tekrar karşılaşmada daha hızlı (1-3 gün) ve daha güçlü gelişir. IgG , bazen IgA veya IgE tipi antikor üretilir. Yüksek affinitelidir.

Doğal İmmun Sistem- 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 aracılık 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

- 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.
- Proinflamatuar 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
Cathelicidin (LL-37)		Opsonization Chemoattraction Link to adaptive immunity
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 interleukin-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.

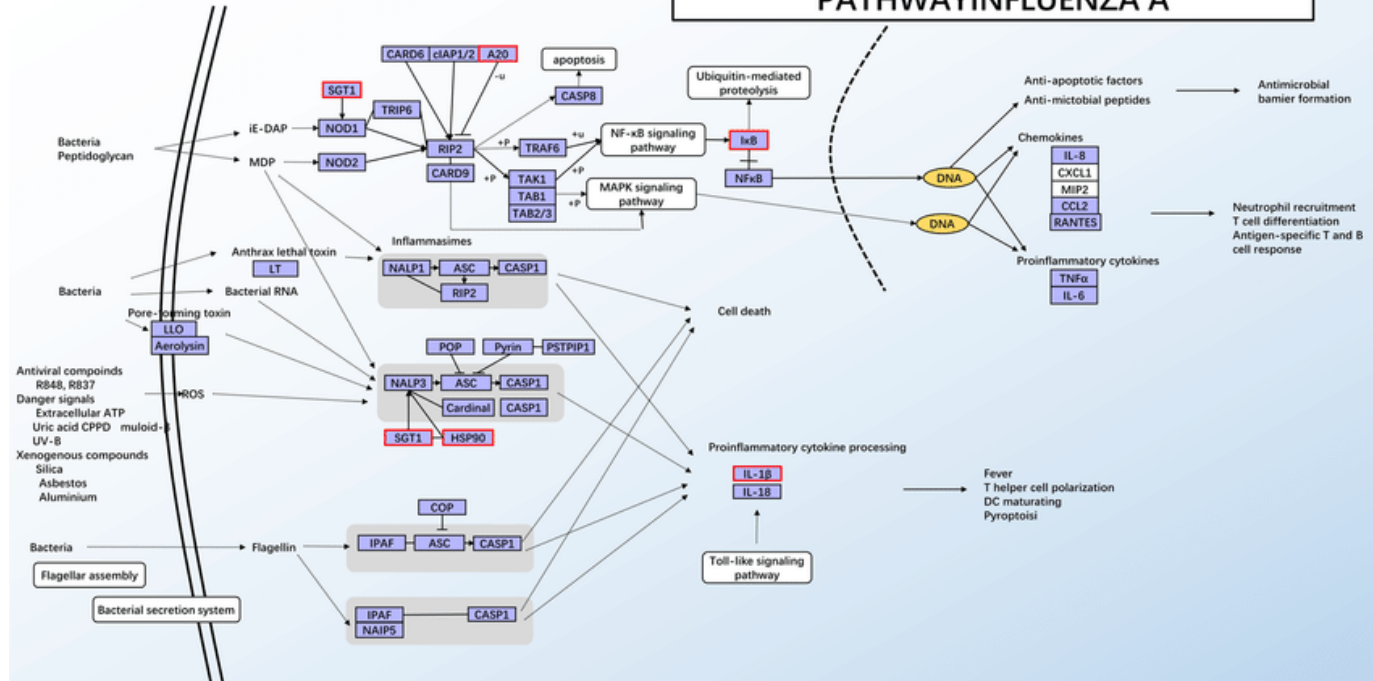
- Hepatositler, TLR 2, 3 ve 4 gibi PRR'leri eksprese ederler.
- Hepatositler patojenlerle karşılaştıklarında, sistemik veya akut faz cevabı ile doğal bağışık yanıt oluşturabilir.
- Hepatositler, hepatit B ve hepatit C'ye karşı doğuştan gelen savunmada doğrudan rol oynar

- 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 INFLUENZA A



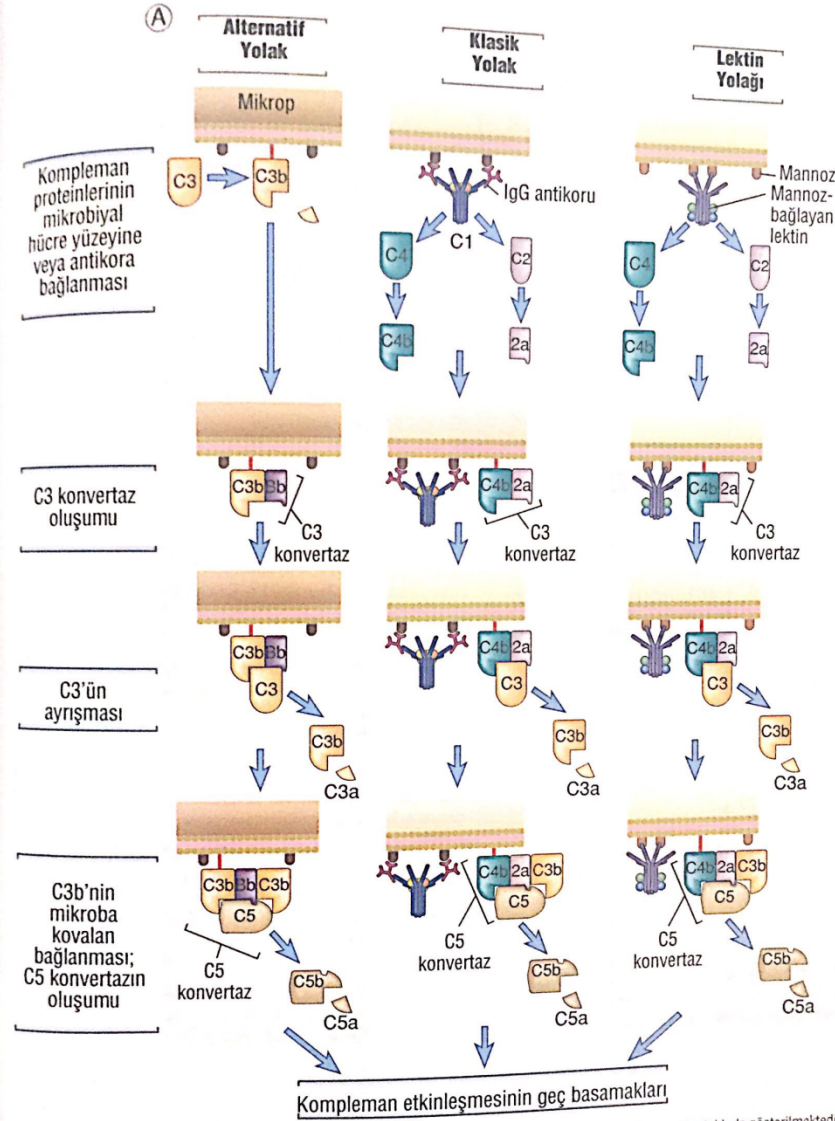
Doğal bağışıklığın hücreleri

- Fagositik Hücreler: Nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit/makrofajlar, dentritik hücreler, mast hücreleri, NK hücreleri.

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 epitelial 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: Integrin 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 sınıf 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

Kompleman Sistemi

- Sistemin uyarılmasıyla proteolitik enzimler birbirlerini belli yollarla aktifleştirerek bağışık yanıtın oluşmasını sağlarlar.
- Eğer ortamda bir uyaran yoksa sistem inaktiftir.
- Kompleman proteinleri karaciğerde sentezlenir.



ŞEKİL 8-7 Kompleman etkinleşmesinin erken basamakları. A. Alternatif, klasik ve lektin yollarındaki basamaklar tabloda gösterilmektedir. Olayların birbiri ardına akışı benzer olmasına rağmen, her 3 yolağın antikör ve kullanılan protein gereksinimi farklıdır.

Devam ediyor

KLASİK YOL AKTİVASYONU

- Klasik yolu Ig G veya Ig M ile birleşmiş antijen molekülü başlatır.
- Ig 'lerden Ig G 1-2-3 ve Ig M klasik yolu aktive eder.
- Ig G 4, Ig A,D,E komplemana bağlanmaz ve aktive etmez.
- Kompleman aktivasyonu için birbirine yakın birden fazla Ig G molekülüne ihtiyaç olmasına rağmen, tek bir Ig M bu aktivasyon için yeterlidir.

ALTERNATİF YOL

- Alternatif yol aktivasyonunda antijen antikor kompleksi rol almaz.
- Endotoksinler, immunglobulin agregatları, bazı viruslar alternatif yolu aktive ederler.
- Alternatif yolun aktivasyonunda C3 ün iki değişik formu rol oynar.
 - Birincisi klasik yoldan gelen C3b
 - Diğeri ise kanda dolaşan C3 ün internal thioester bağlarının kendiliğinden hidrolizi ile oluşan C3 (H₂O) dur.

LEKTİN YOLU

- Üçüncü bir yol olan lektin yolu ise mikroorganizmaların yüzey glikoproteinlerindeki terminal mannoz kalıntılarına bir plazma proteini olan mannoz-bağlayan lektin'in (MBL) bağlanması ile aktive edilir.

GÖREVİ

- Kompleman sistemi konak defansında başlıca üç ana işlevde rol alır. Bunlar;

1) Opsonizasyon: C3b mikropların yüzeyini kaplar ve bu mikropların yüzeylerinde C3b için reseptör taşıyan fagositlere bağlanmasını kolaylaştırır.

2) Kemotaksis: Kompleman proteinlerinin bazı yıkım ürünleri nötrofiller ve monositler için kemoatraktantlardır ve kompleman aktivasyonunun olduğu bölgede enflamasyonu ilerletirler.
Ör: C3a ve C5a

3) Mikrobiyal öldürme: Kompleman aktivasyonu sonucunda yapılan membran atak kompleksi (MAK) adı verilen polimerik protein kompleksi mikrobiyal hücre duvarına yerleşerek su ve iyon girişine neden olan kanallar açar ve mikrobun ölümüne sebep olur.

Sistemik inflamasyon

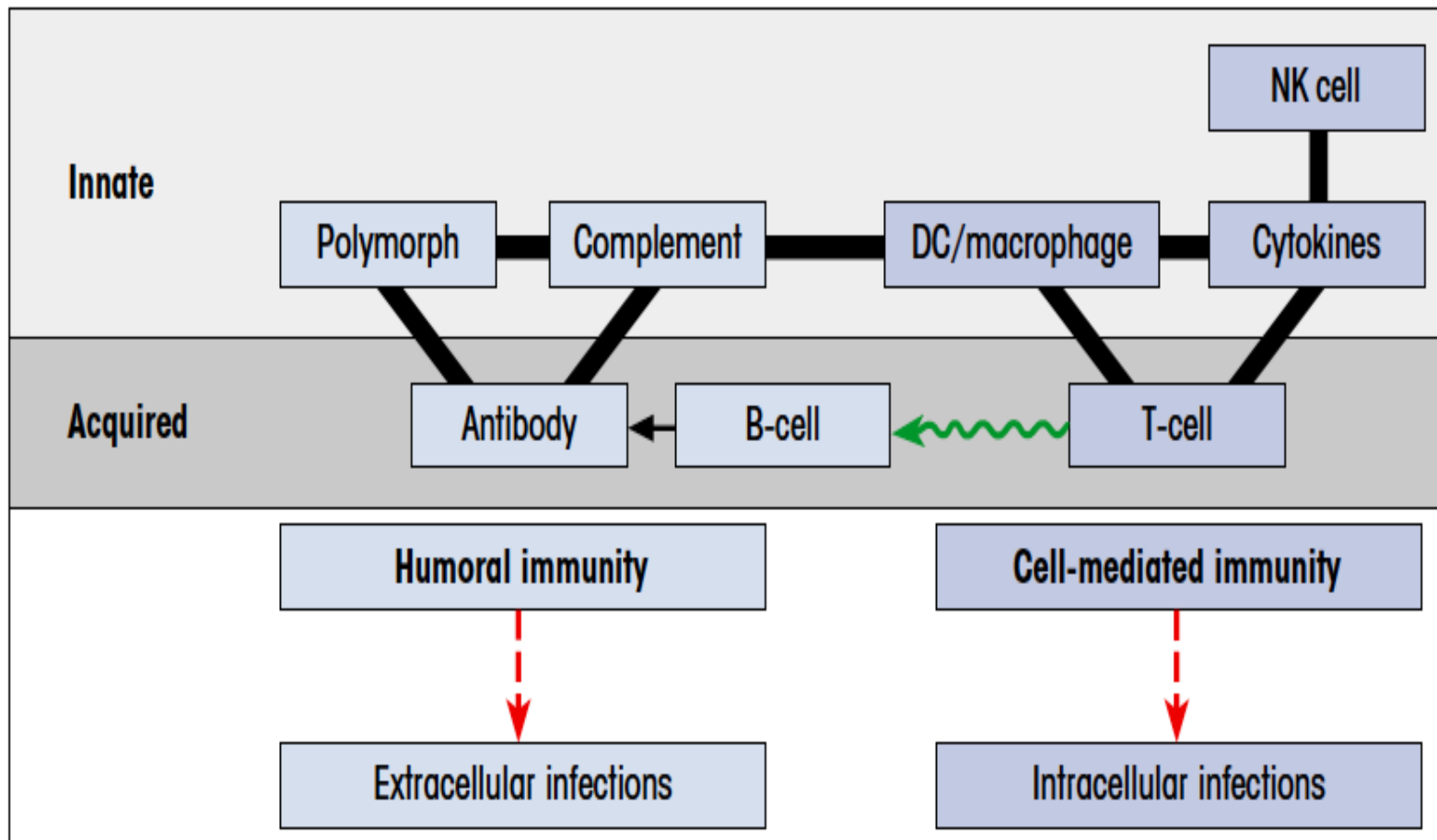
Enfeksiyon ajanı veya doku hasarı ile başlatılan büyük bir savunma reaksiyonudur.

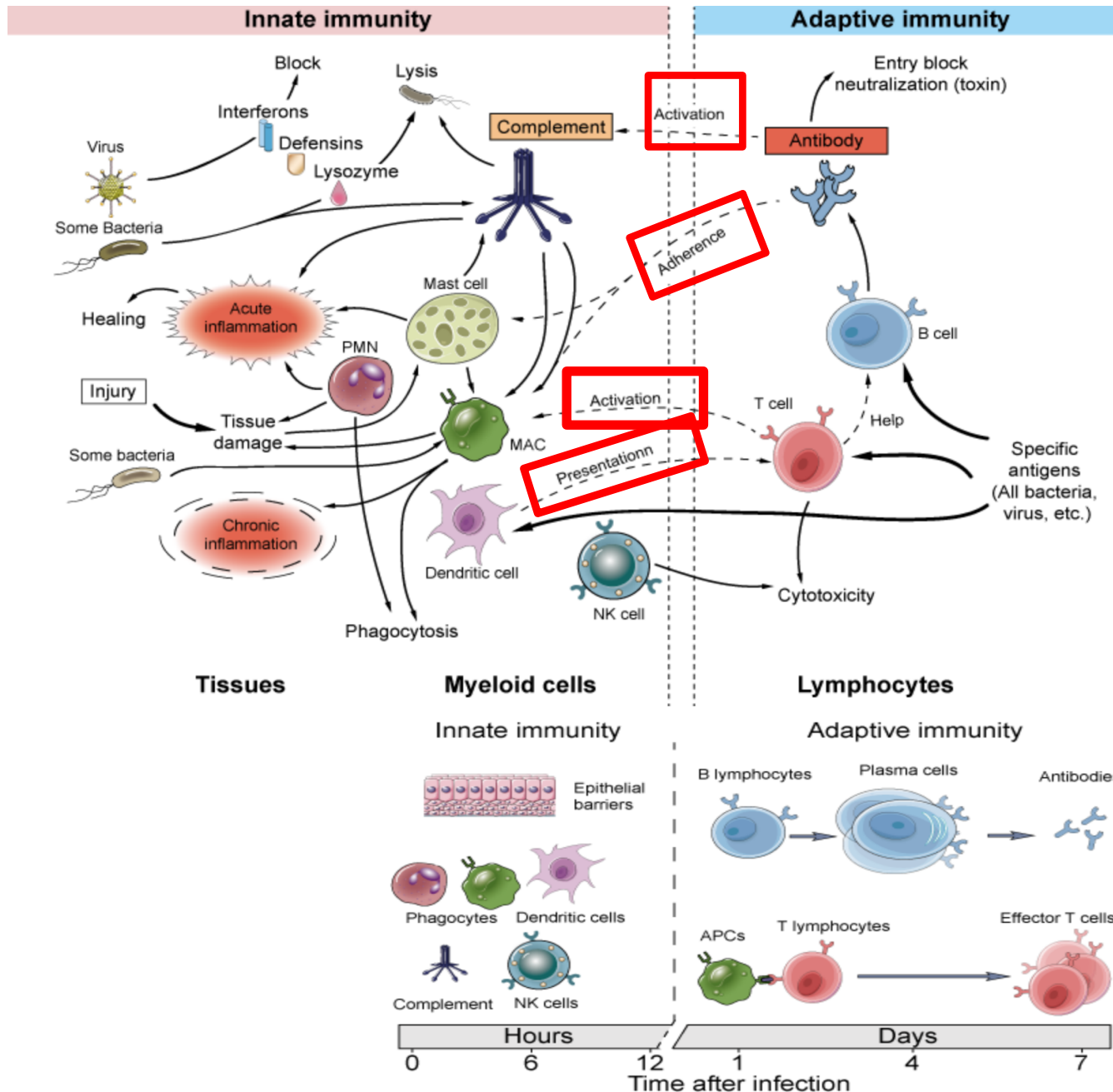
Belli bir uyarana karşı birden fazla immün yanıtın birleşimidir.

- Nötrofil, fagosit ve lenfositlerin çağırılması ve aktivasyonu
- C' aktivasyonu
- Mast hücre, eosinofil ve bazofilden inflamatuvar medyatörlerin salımı
- NK hücre aktivitesinde artış
- Damar geçirgenliğinde artış
- Dokuların sıvı (antikor ve c' içeren) ve hücrelerle (fagosit ve T lenfositler) infiltrasyonu
- Akut faz proteinlerin salgılanması
- Proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgılanması
- Tip 1 IFN ların salgılanması
- Vücut sıcaklığında artış
- Etkilenen bölgede kan akımının artışı

- İnflamasyon süresince oluşan asıl yıkıcı faaliyetlerin çoğu c' ve fagositik hücreler gibi doğal immün yanıtın elemanları tarafından oluşturulur.
- Sistemik inflamasyon doğal ve adaptif immün sistemin nasıl birlikte çalıştığını gösteren mükemmel bir örnektir.
- Adaptif immün yanıt ODAKLANDIRMA GÖREVİ GÖRÜR ve doğal yanıtı yönlendirir

DOĞAL-ADAPTİF İMMUN YANIT BAĞLANTISI





Adaptif İmmun Yanıtta Antijen Tanıma

- T ve B hücrelerin antijenleri (ag) tanımları farklılık gösterir

B Lenfositleri

- B hücreleri ile humoral yanıt direkt gelişebilir
- B hücreleri, ag reseptörleri (antikorlar) aracılığı ile protein ve protein-olmayan ag.leri hücre yüzeyinde bağlayabilir.
- Antijen
 - Protein
 - Polisakkarit
 - Lipid
 - Nükleik asit

T Lenfositler

- Yardımcı T hücreleri CD4+
- Sitotoksik T hücreleri CD8+
- T hücreleri, protein yapısındaki ag. lerin peptid parçalarının konak hücrelerinin özel peptid sunma moleküllerice (MHC) sunulması ile tanıyıp immün yanıt oluşturabilir.

**SİSTEMİK İNFLAMASYONDA
ADAPTİF İMMUN YANIT
MEKANİZMALARI
HÜCRESEL İMMUN YANIT
MEKANİZMASI**

DC lerce protein antijenlerin yakalanması ve sunumu

İki tip konvansiyonel DC:

göçebe DC'ler periferik organlarda antijeni yakalar, sonra

LN'lere göç eder

yerleşik DC'ler LN'lerde önceden konumlandırılır ve lenfatikler

yalıya drene edilen antijenini yakalar

TLR sinyal ve sitokinler

dendritik hücrelerde

yüzey reseptörleri, göç

etme özellikleri gibi

işlevsel değişiklikleri

uyarır.

Klasik DC + mikrop

Epitel adezyonu

kaybolur

CCR7 eksp. artar

LN stromasından

kemokine yanıt

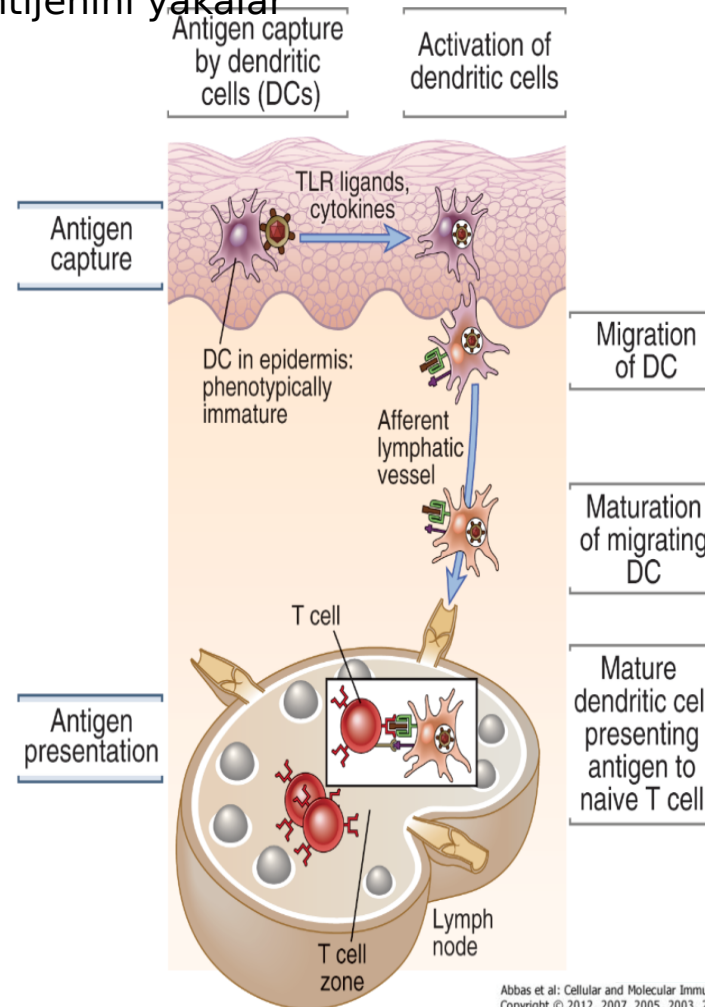
Lenfatiklerle LN a göçer

Göç sırasında

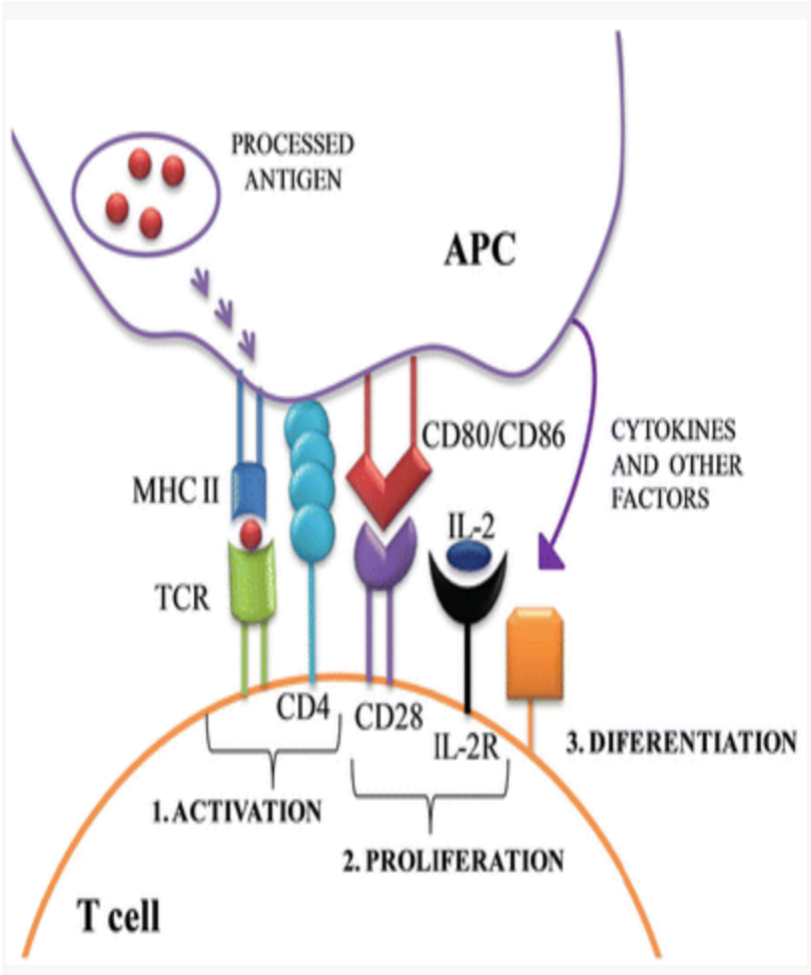
matürasyona uğrayarak

MHC ve co-stimulatör

eksp. artar



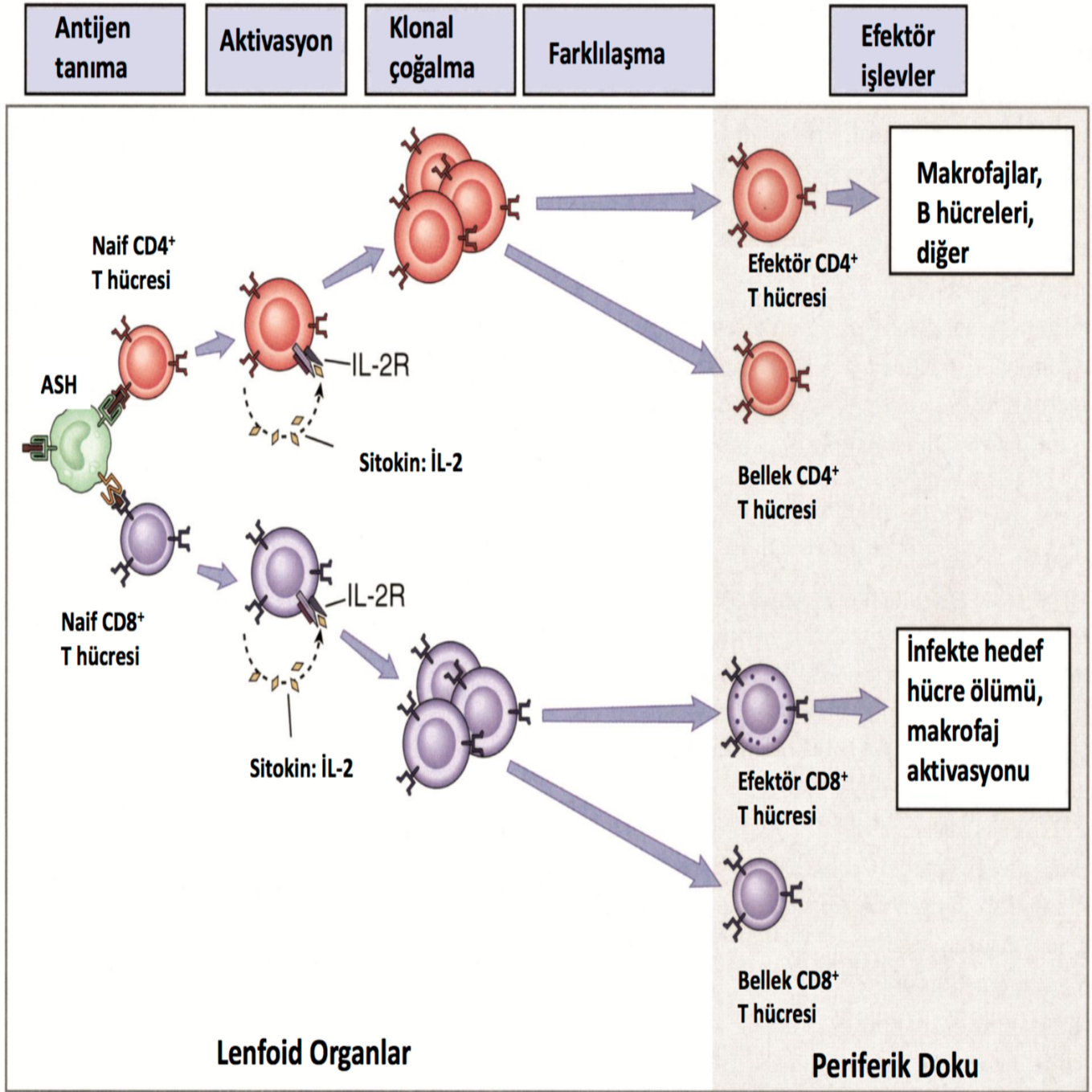
Edinsel İmmun Yanıtta CD4+ T Hücre Aktivasyonu



Sistemik inflamasyonda başarılı bir koruyucu bağışıklık oluşturabilmek için ag spesifik T hücreler, ASH ce aktive edilmeli

- 1. sinyal MHC II ile TCR ne ag sunulması (Ag TANIMA)
- 2. sinyal eş uyaran tanınması (CD28-CD80/86)
- 3. sinyal sitokin reseptörleri ile inflamatuvar sitokinlerin tanınması sonucu proliferasyonun artışı ve diferansiyasyon

Hücresel İmmün Yanıt Uyarılması ve Etkin Fazları



- Teşekkürler