



# İmmünolojiye giriş, konağın genel savunma yolları

# Doğal ve edinsel immünite

- Konak savunma mekanizması,
  - enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan **doğal immünite** ve
  - sonrasında daha yavaş olarak devreye giren ancak enfeksiyonlara karşı daha etkili savunma sağlayan **edinsel (adaptif) immüniteyi** kapsar

# Doğal ve edinsel immünite

- Doğal immünite (doğuştan immünite) terimi,
  - mikropların girişini engelleyen ve
  - konak dokulara girmeyi başaran mikropları yok eden
  - konak savunmasının sağlıklı bireylerde her zaman bulunduğunu belirtir
- Edinsel immünite (adaptif, özgül veya kazanılmış immünite)
  - dokuları istila eden mikroplarla harekete geçen bir tip konak savunmasıdır,
  - bu nedenle istilacı mikroplara göre uyarlanmaktadır

# Doğal ve edinsel immünite

- Doğal immüntenin mikropların girmesini engelleyen ilk savunma hattını, epitel, epitelde bulunan özelleşmiş hücreler ile doğal antibiyotikler oluşturur
- Mikroplar epiteli deler ve dokulara ya da dolaşıma girerlerse
  - fagositler, doğal öldürücü (natural killer-NK) hücreler denen özelleşmiş lenfositler ve kompleman sisteminin proteinlerini de içeren bazı plazma proteinleri tarafından saldırıya uğrarlar

# Doğal ve edinsel immünite

- Doğal immüntenin bütün bu mekanizmaları, mikropları özgül olarak tanır ve tepki verirler, ancak enfeksiyona yol açamayan yabancı maddelere tepki vermezler
- Doğal immüntenin, değişik türde mikroplar tarafından üretilen moleküllere özgül başka mekanizmaları olabilir

# Doğal ve edinsel immnrite

- Dođal bağışıklık yanıtları enfeksiyonlara karşı etkin savunma sağlamasının yanı sıra, enfeksiyona yol ačan maddelere karşı gelişen edinsel immün yanıtları da güçlendirir
- Doğal immnrite birçok enfeksiyona karşı efektör olarak savaşsa da, insanlar için patojenjenik olarak mikroplar doğal immün yanıtı karşı direnecek şekilde gelişirler

# Doğal ve edinsel immünite

- Enfeksiyona yol açan maddelere karşı savunma oluşturmak edinsel immün yanıtın görevidir,
  - bu nedenle edinsel immün sistemdeki bozukluklar enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasıyla sonuçlanır
- Edinsel immün sistem, lenfositler ve onların antikor gibi ürünlerinden oluşur

# Doğal ve edinsel immünite

- Doğal immün yanıtın mekanizmaları mikrop tiplerini tanırken, edinsel immüntenin hücreleri (lenfositler) mikropların ürettiği değişik maddeleri ve enfeksiyona yol açmayan molekülleri de tanıyan reseptörler taşırlar
- Bu maddelere **antijen** denir
- Edinsel immün yanıtlar, ancak mikroplar ya da onların antijenleri epitelyal bariyerleri aşır, lenfositler tarafından tanındıkları lenfoid organlara taşınırlarsa tetiklenir



# Doğal ve edinsel immünite

- Edinsel immün yanıtlar değişik tipteki mikroplarla savaşmak üzere özel mekanizmalar oluşturur
  - Örneğin, antikolar hücre dışında, T lenfositler hücre içinde yaşayan mikropları yok eder
- Edinsel immün yanıtlar mikropları yok etmek için genellikle doğal immün sistemin hücreleri ile moleküllerini kullanır ve edinsel immünite, doğal immünitinin bu mekanizmalarını kuvvetlendirir

# Doğal ve edinsel immünite

## • Örneğin

- antikorlar (edinsel immüntenin bir öğesi) mikroplara bağlanır, antikorla kaplanan mikrop fagositlere kolayca bağlanarak (doğal immüntenin bir hücreci) onları harekete geçirir ve
- mikroplar bu yolla fagositler tarafından sindirilip yok edilir

# Edinsel immüntenin çeşitleri

- Değişik hücre ve moleküllerin oluşturduğu, hücre dışı ile hücre içi mikroplara karşı savunma sağlayan iki türlü edinsel immünite;
  - hümmoral immünite
  - hücreesel immünite

# Edinsel immüntenin çeşitleri

## ● Hümorale immünite

- B lenfositlerin ürettiği **antikor** denilen proteinler tarafından oluşturulur
- Antikorlar dolaşım ve mukoza sıvılarına salgılanarak kanda ve gastrointestinal, solunum yolları gibi mukozal organların lümenlerinde mevcut olan mikropları ve mikrobik toksinleri etkisiz hale getirirler

# Edinsel immüntenin çeşitleri

- Antikorların en önemli özelliklerinden bir tanesi mukozal yüzeylerdeki ve kandaki mikropların konak hücrelere ve ilgili dokulara erişmesini ve yerleşmesini engellemektir
- Bu şekilde, antikorlar enfeksiyonları yerleşmeden engeller
- Antikorlar enfekte hücrenin içinde yaşayan ve bölünen hücrelere erişemezler
- Böyle hücre içi mikroplara karşı savunmaya **hücre sel immünite** denir,
  - çünkü T lenfosit hücreleri tarafından oluşturulurlar

# Edinsel immüntenin çeşitleri

- Bazı T lenfositler, fagositik veziküller tarafından yutulan mikropları yok etmek için fagositleri aktive eder
- Diğer T lenfositleri sitoplazmasında enfeksiyona yol açan mikropları barındıran tüm konak hücrelerini öldürürler
- B lenfositler tarafından üretilen antikorlar özellikle hücre dışı mikrobik antijenleri tanımak için tasarlanmışken, T lenfositler hücre içindeki mikropların ürettiği antijenleri tanırlar

# Edinsel immüntenin çeşitleri

- T ve B lenfositler arasındaki başka bir önemli fark ise;
  - çoğu T hücrenin sadece mikrobik protein antijenleri tanımasına karşın,
  - antikörlerin; protein, karbohidrat ve lipid de içeren pek çok değişik mikrobik molekül tiplerini tanımasıdır

# Edinsel immüntenin çeşitleri

- Konak immüntesi,
  - enfeksiyonu geçirerek ya da aşılama ile (aktif immünte) veya
  - daha önce enfeksiyon geçirerek bağışıklık kazanmış bireylerden alınan antikorlar ve lenfositler bireye verilerek (pasif immünte) güçlendirilebilir



# Edinsel immüntenin çeşitleri

- Bir mikrobun antijenine maruz kalan konak, enfeksiyonu yok etmek için bir yanıt oluşturur ve aynı mikrobun daha sonra oluşturacağı enfeksiyona karşı direnç gelişimine neden olur
- Böylece konak o mikroba karşı '**immün**' olurken, mikropla daha önce karşılaşmamış birey '**naif**' kalır

# Edinsel immüntenin çeşitleri

- Pasif immünitete,
  - naif birey enfeksiyona immün olan bir bireyin hücrelerini (örneğin lenfositler) ya da moleküllerini (örneğin antikor) taşıdığı süre içinde yani antikor veya hücrelerin sınırlı ömürleri süresince alıcı enfeksiyona karşı savaşıabilir
- Bu nedenle pasif immünite, birey aktif bir yanıt oluşturmada hızla immüniteyi sağlaması açısından çok kullanışlıdır, ancak enfeksiyona karşı uzun süreli direnç sağlamaz

# Edinsel immüntenin çeşitleri

- Pasif immüntenin mükemmel bir örneği,
  - immün sistemleri birçok patojene yanıt verecek kadar olgun olmayan ama annelerinden plasenta ve süt yoluyla antikor temin eden yeni doğanlarda görülür

# Edinsel immün yanıtın özellikleri

- Edinsel immüntenin en önemli özelliği;
  - yapısal olarak birbirlerinden farklı antijenlere gösterdiği **özüllük** ve
  - antijenle daha önceki karşılaşma sonucu gelişen **bellektir**

# Edinsel immün yanıtın özellikleri

## Özgüllük

- Daha önce maruz kalınan bir antijenle yeniden karşılaşıldığında
  - artmış immün yanıtın oluşması ve
  - ilk antijene benzerlik gösterse dahi başka bir antijene benzer bir cevabın gösterilememesi, immün yanıtın özgüllüğünün göstermektedir

# Edinsel immün yanıtın özellikleri

## Özgüllük

- İmmün sistemin, en az bir milyar farklı antijeni veya antijen parçasını birbirinden ayırt edebilme yeteneği vardır
- Pek çok antijene özgül yanıtın gelişebilmesi toplam lenfosit özgüllüğünün (buna lenfosit repertuarı da denir) son derece çeşitli olduğunu işaret eder
- Bu dikkate değer özgüllüğün ve çeşitliliğin temelinde, lenfositlerin pek çok farklı klondan oluşması ve her klonun diğer klondaki lenfositlerden farklı bir antijen reseptör dağılımına sahip (bu klonların her biri bir hücre soyundan gelmektedir) olması yatar

# Edinsel immün yanıtın özellikleri

## Özgüllük

- 1950'lerde ortaya konan klonal seçilme varsayımı,
  - çeşitli antijenlere özgü lenfosit klonlarının bu antijenlerle karşılaşmadan önce oluştuğu ve
  - her antijenin özgül bir klonun lenfositlerini seçip aktive ederek immün yanıt oluşturduğunu, ortaya konmuştur

# Edinsel immün yanıtın özellikleri

## Bellek

- İmmün sistem, aynı antijenle tekrar tekrar karşılaştığında daha fazla ve daha etkili bir yanıt oluşturur
- Antijen ile ilk kez karşılaşmada;
  - immün yanıt antijenle ilk defa karşılaşan naif lenfositler tarafından oluşturulur ve buna **primer (birincil) immün yanıt** adı verilir



# Edinsel immün yanıtın özellikleri

## Bellek

- **Naif lenfosit** terimi, bu hücrelerin
  - immünolojik olarak deneyimsiz olduklarını,
  - antijenlerle daha önce karşılaşmadıklarını ve
  - immün yanıt oluşturmadıklarını vurgulamak için kullanılır

# Edinsel immün yanıtın özellikleri

## Bellek

- Aynı antijen ile tekrar karşılaşıldığında ise **sekonder (ikincil) immün yanıt** adı verilen,
  - primer yanıtta göre daha hızlı, büyük ve
  - antijeni daha iyi ortadan kaldırabilen bir immün yanıt ortaya çıkar
- Sekonder yanıt, primer immün yanıt sırasında oluşan uzun ömürlü **bellek lenfositlerin, efektör** konuma geçişi sonucunda oluşur

# Edinsel immün yanıtın özellikleri

## Bellek

- İmmün bellek, immün sistemin yenileyen ve süreğen enfeksiyonlarla mücadele etme yeteneğini en yüksek düzeye taşır
- Çünkü bir mikropla her karşılaşma,
  - daha fazla sayıda bellek hücresi oluşumuna ve
  - daha fazla sayıda önceden oluşmuş bellek hücresinin aktivasyonuna yol açar
- Bellek, aynı zamanda neden aşıların enfeksiyonlara karşı uzun süren koruma oluşturabildiklerini de açıklar

# Edinsel immün yanıtın özellikleri

## Bellek

- İmmün sistem, çok fazla sayıda ve çeşitte mikrop ile diğer yabancı antijenlere yanıt verebilirken, konağın potansiyel olarak antijenik olabilecek kendi antijenlerine (öz-antijenler) yanıt vermez

# Edinsel immün yanıtın özellikleri

## Bellek

- Tüm immün yanıtlar kendi kendini sınırlandırır ve enfeksiyon ortadan kalkınca azalarak kaybolur
- Bu durum immün sistemin dinlenme durumuna geçmesi ve başka bir enfeksiyona yanıt verebilmek için hazırlanmasına olanak sağlar

# İmmün sistem hücreleri

- İmmün sistem hücreleri

- mikrobiyal antijenleri yakalayıp yüzeyinde eksprese eden özelleşmiş hücreler olan lenfositlerden ve
- mikropları ortadan kaldıran efektör hücrelerden meydana gelir

# İmmün sistem hücreleri

## Lenfositler

- Lenfositler, antijenlere özgül reseptörler taşıyan tek hücre grubudur
  - edinsel immüniteyi düzenleyen anahtar hücrelerdir
- Lenfositler morfolojik olarak birbirine çok benzerler
- Ancak işlevsel anlamda, köken aldığı dizi ve fenotip olarak birbirlerinden farklıdır
- Bu nedenle kompleks biyolojik yanıtlara ve aktivitelere neden olurlar

# İmmün sistem hücreleri

## Lenfositler

- B hücreleri antikor üretebilen tek hücre grubudur;
  - bunlar hümoral bağışıklığı düzenleyen hücrelerdir
- B hücreleri yüzeylerinde antijenleri tanıyan ve hücre aktivasyon işlemlerini başlatan reseptörler olarak görev alan antikorlar içerirler
- Çözünür antijenler ve mikropların veya diğer hücrelerin yüzeylerindeki antijenler B hücre yüzeylerindeki bu antijen bağlayan reseptörlere bağlanabilirler ve hümoral immüniteyi aktive edebilirler



# İmmün sistem hücreleri

## Lenfositler

- T hücreleri ise, hücre sel immünitenin hücreleridir
- T hücrelerinin antijen reseptörleri ise, yalnızca peptid yapılı antijenleri tanır;
  - bu peptidler majör histokompatibilite antijenleri (MHC) adı verilen özel peptid-sunan moleküllere bağlı durumdadırlar
- Bu moleküller antijen-sunan hücreler (ASH) adı verilen bir grup özelleşmiş hücrelerde bulunurlar

# İmmün sistem hücreleri

## Lenfositler

- T lenfositleri arasında, CD4+ T hücrelerine **yardımcı T hücreleri** adı verilmektedir, çünkü bu hücreler
  - antikor yapımı için B lenfositlerine ve
  - yutulmuş mikropların yıkımı için fagositlere yardım ederler

# İmmün sistem hücreleri

## Lenfositler

- CD8+ hücreler ise **sitotoksik veya sitolitik T lenfositleri (CTL)** olarak adlandırılırlar,
  - çünkü bu hücreler hücre içi mikropları taşıyan hücreleri öldürür, diğer hücreleri eritirler (lizis)

# İmmün sistem hücreleri

## Lenfositler

- Üçüncü bir sınıf lenfosit ise **doğal öldürücü (natural killer – NK) hücreler** olarak bilinirler, bu hücreler doğal immünitinin bir parçasıdır
  - B ve T lenfositlerinde bulunan antijen reseptörlerine sahip değildir

# İmmün sistem hücreleri

## Lenfositler

- Naif lenfositler,
  - mikrobiyal antijenleri tanımaları ve aynı zamanda mikrobun uyardığı ek (ikincil) tehlike uyarılarını da algıladıkları zaman, antijene özgül lenfositler çoğalır (prolifere olur), efektör hücreler ve bellek hücrelerine dönüşürler

# İmmün sistem hücreleri

## Lenfositler

- Naif lenfositler antijenler için reseptör taşımalarına rağmen antijeni ortadan kaldıracak işlevleri yapamazlar
- Bu hücreler periferik organlara yerleşir veya periferik organlar arasında dolanır ve antijeni bulmak ve yanıt vermek için birkaç gün veya ay bekleyerek yaşamını sürdürür
- Hücrelerin efektör hücrelere ve bellek hücrelere dönüşmeleri, antijeni tanımasıyla başlar.

# İmmün sistem hücreleri

## Lenfositler

- **Bellek hücreleri,**

- antijen-uyarısı ile çoğalan lenfositlerden gelişen hücrelerdir,
- antijenin yokluğunda dahi uzun süre yaşamlarını sürdürürler

- İşlevsel olarak bellek hücreleri sessizdir ve antijen ile uyarılmadıkça işlevlerini yerine getirmezler

- Bellek hücresi, gelişimini uyaran ve daha önce tanıdığı aynı antijen ile karşılaştığında, hücreler ikincil immün yanıtı vermek üzere hızla harekete geçer

# Antijen sunan hücreler

- Mikropların, vücuda giriş yerleri yani deri, GİS ve solunum sistemi, epitel içine yerleşmiş ve antijenleri yakalayıp periferik lenfoid dokulara taşıyan özgül hücrelerle döşelidir
- Antijen yakalama işlevleri en iyi dendrit-benzeri çıkıntıları nedeniyle **dendritik hücreler** adı verilen hücrelerde tanımlanmıştır



# Antijen sunan hücreler

- Dendritik hücreler, epitele ulaşan mikropların protein antijenlerini yakalar ve antijeni bölgesel lenf düğümüne taşırlar
- Lenf düğümünde, antijen taşıyan dendritik hücreler antijeni parçalara ayırarak T lenfosit tarafından tanınır hale getirir

# Antijen sunan hücreler

- T hücrelerine antijeni sunan bu özelleşmiş hücreler ‘profesyonel ASH (APC)’ler olarak adlandırılırlar
  - profesyonel ASH’lerin prototipi dendritik hücrelerdir,
  - fakat makrofajlar ve bazı hücre tipleri de aynı işlevi yürütebilir

# İmmün sistem dokuları

- İmmün sistem dokuları;
  - Üretken lenfoid organlar (primer veya merkezi)
    - T ve B lenfositlerin olgunlaştığı ve antijene yanıt verebilecek hale ulaştığı organlar
    - Kemik iliği, Timüs
  - Periferik lenfoid organlar (sekonder)
    - Mikroplara karşı kazanılmış immün yanıtın başlatıldığı periferik organlar
    - Lenf düğümleri, Mukozal ve kutanöz lenfoid dokular, Dalak

