

Bağıışıklık, tarihçe ve doğal bağıışıklık (direnç)

Prof. Dr. Oktay GENÇ

Tarihçe

- İmmünoloji tanım
- (immunitas: vergiden muaf)
- Edward Jenner, 1796 inek çiçeği cowpox (vacca) ile insan çiçeğine (small pox) karşı koruma sağlamıştır.
- Jennerin bu prosedürü “vaksinasyon” olarak adlandırmıştır.



Figure 1-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Edward Jenner

small pox aşılaması esnasında



Tarihçe

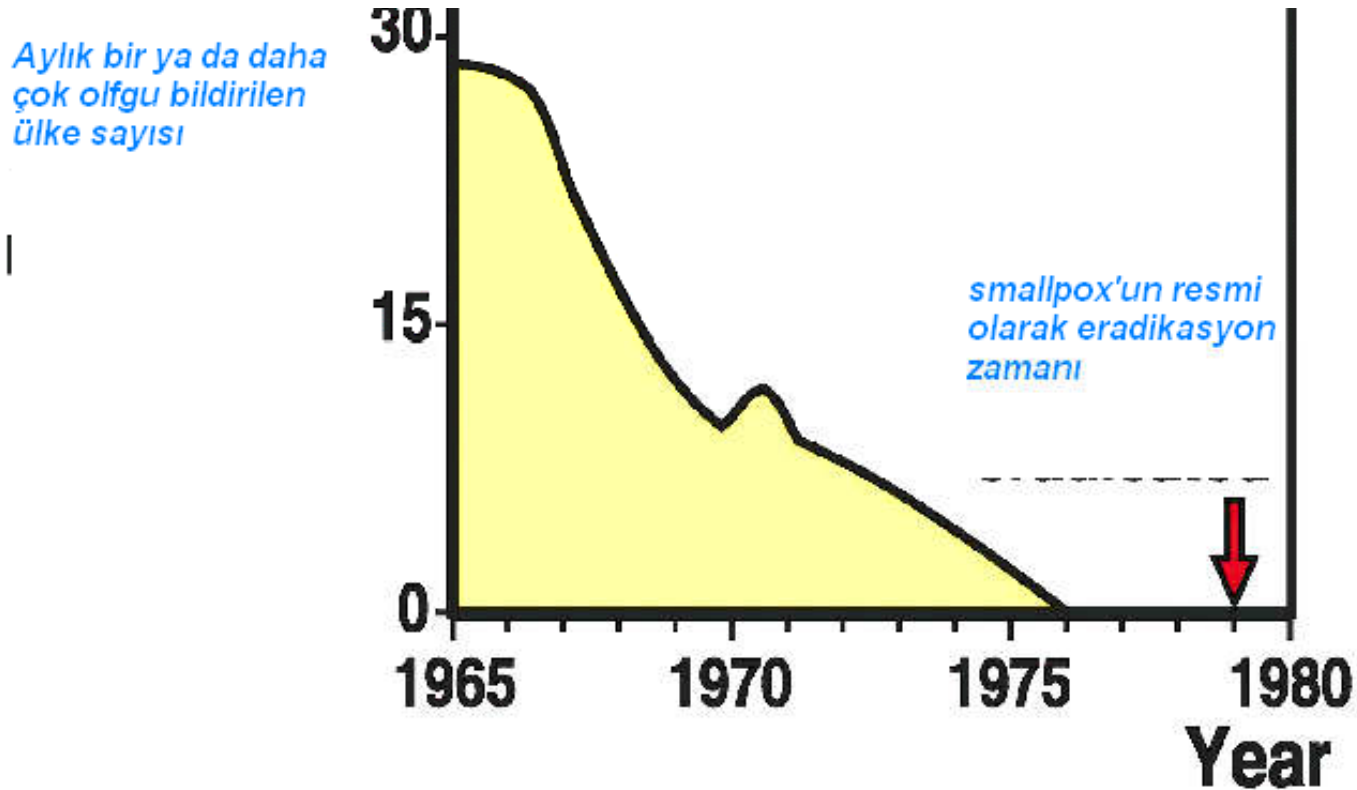



Figure 1-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tarihçe

- Tarihsel süreçte hastalıklara karşı
- **inaktif aşılar, doğal attenüe aşılar ve immünserum ile korunma sağlanmıştır.**
- 1880; Louis Pasteur kanatlılarda koleraya karşı aşı geliştirmiştir. (attenüe aşı)
- Bu uygulamalar korunma mekanizması ve immünoloji bilimi üzerine ilgiyi toplamıştır.
- 1890; Emil von Behring ve Shibasaburo Kitasato aşılanan bireylerin serumunun “**antikorları**” içerdiğini göstermiştir.

Aşının gelişim süreci-1

 1885

 Kuduz
aşısı(Pastör)

 1934

 Boğmaca

 1920s

 Difteri ve Tetanoz
toksoid

 1955

 Salk polio
attenüe

Aşının gelişim süreci-2

 1960s

 Kabakulak,
kızamık ve rubella
virus

 Sabin polio (çocuk
felci)

 1985

 Haemophilus

 1990s

 Hepatitis ve
varicella

Aşı çeşitliliği

1. İnaktif aşılar: Influenza (flu), kolera, bubonik veba, polio (çocuk felci), hepatitis A ve kuduz aşıları

Toksoid: tetanoz ve difteri.

Subunit aşılar: Hepatitis B virus
influenza virusunun hemaglütinin ve nöraminidaz subunitleri.

Konjugat aşılar: *Haemophilus influenzae* tip B aşısı

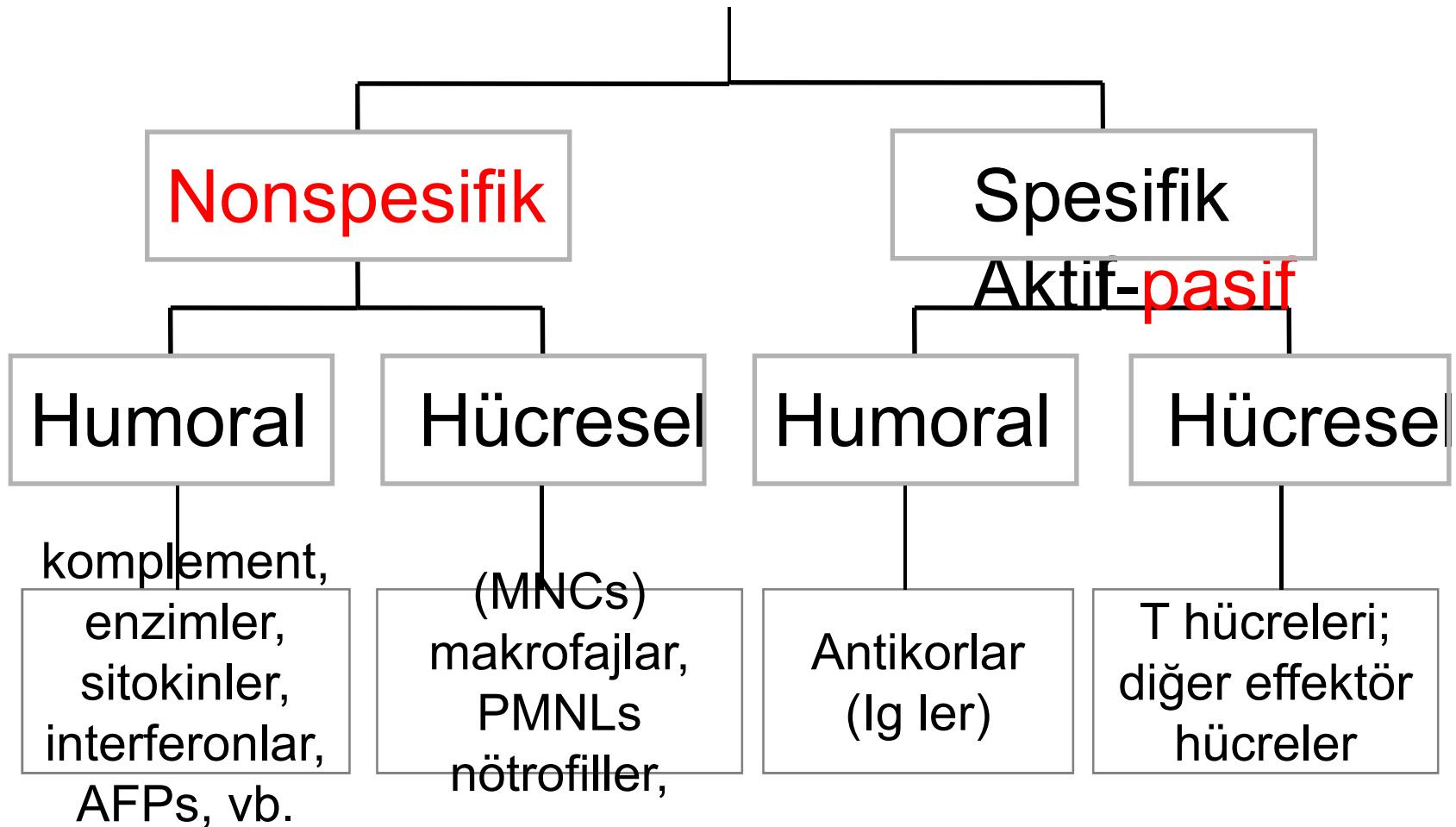
2. Attenüe aşılar: yellow fever, kızıl, kızamık, kabakulak, tifoid, tüberküloz

- **CDC; çocuklarda:** hepatit A, hepatit B, polio (çocuk felci), kabakulak, kızamık, rubella, difteri, boğmaca, tetanoz, HiB, tavuk çiçeği, rotavirus, influenza, meningococcal enfeksiyon ve pnömoni.
- **Tekrar booster (rapel) yapılanlar:** kızamık, tetanoz, influenza ve pnömoni
- **İmmün sistemi zayıflatan durumlar:** şeker, steroid kullanımı, HIV enfeksiyonu, ileri yaşlar
- <https://www.cdc.gov/>

Bağıışıklık

- 1-Doğal bağıışıklık (non-spesifik)-innate immünite
- Doğal direnç (absolut-relatif)
- 2-Kazanılmış (edinsel bağıışıklık)(spesifik)-acquired immünite

İmmün sistemin komponentleri



Spesifik bağışıklık

(kazanılma şekline ve yollarına göre)

- 1-Aktif bağışıklık (hücresel/humoral)
 - a-Doğal aktif (geçirilen enfeksiyonlar, mikrofloraya karşı, gıdalara karşı)
 - b- Yapay aktif (aşılama ile)
- 2-Pasif bağışıklık (hücresel/humoral)
 - a-Doğal pasif bağışıklık (plasental, yumurta, kolostrom)
 - b-Yapay pasif bağışıklık (immünserum, hiperimmünserum, bağışık serum, hücresel-adoptif bağışıklık)

Doğal ve kazanılmış immünite

Özellik	Doğal immun yanıt	Kazanılmış immun yanıt
Reseptörler	genomda sabit yeniden düzenlenmez	gen segmentlerinde kodlanır yeniden düzenleme gereklidir
Tanıma	korunmuş sabit moleküler yapılar (LPS, LTA, mannans, glycans)	moleküler yapılar (proteins, peptides, carbohydrates)
Self-nonself ayırımı	Perfekt: evrimsel süreçte tamamlanır	İmperfekt: somatik hücrelerde tamamlanır.
aktivasyon süresi	effektörlerin çabuk aktivasyonu	effektörlerin geç aktivasyonu
Yanıt	kostimülatör moleküller sitokinler (IL-1 β , IL-6) kemokinler (IL-8)	klonal expansion ya da anergi IL-2 effektör sitokinler : (IL-4, IFN γ)



Antijen bağımsız



İmmünolojik

bellek yok



Lag (bölünme)
süresi yok



Antijen bağımlı



Bölünme periyodu var



Bellek gelişimi
vardır

Nonspesifik bağışıklığın sağlanması

- 1- Yangı
- 2- Ateş (düşük-orta-yüksek)
- 3- Sitokinler (IFN, IL-1, IL-6, $\text{TNF}\alpha$, ...)
- 4-Fagositoz-Opsonizasyon
- 5-Doğal bariyerler (mukozalar ve sahip oldukları sıvısal enzimler, proteinler, safra tuzları, pH, ter-yağ bezleri, mikroflora, hücre tabakaları, ...)

Doğal bariyerler

- 1-Deri ve mukoz membranlar
- 2- Mide asiditesi (pH: 2-3- tek midelilerde)
- 3- Safra tuzları (zarflı lipidleri ve bazı bakterileri yıkımlar)
- 4-Barsak enzimleri (tripsin, pepsin, proteazlar, karbonhidrazlar, lipazlar)
- 5-Mikrobiyal flora (kompetetif eksluzyon-yarışla dışlama,...) – probiyotik

Doğal ve Kazanılmış İmmünitenin komponentleri

Doğal immunité

Kazanılmış immunité

Fiziksel bariyerler

deri, barsak villileri, AK
siliumu,vb

hücreler

Solubl faktörler

birçok protein ve
protein olmayan sekresyonlar

İmmünglobulinler
(antikor)

hücreler

fagositler, NK hücresi
eozinofiller, K hücreleri

T ve B lenfositler

Doğal bağışıklıkta effektör (etkin) mekanizma

<u>Kaynak</u>	<u>Komponent</u>	<u>Fonksiyon</u>
Deri	skuamoz hücreler ter	deskuamasyon flushing, yağ asitleri
GIS	kolumnar hücreler	Peristalsizm, düşük pH, safra tuzları, yağ asitleri
Akciğer	traheal silyum	mukosiliar aktivasyon surfaktanlar

Doğal bağışıklıkta etkin mekanizma

Kaynak	komponent	fonksiyon
Nazofarinks ve göz	mukus, saliva, gözyaşı	yıkama, lizozim
Kan ve lenfoid organlar	FAGOSİTLER NK & LAK hücreler	Fagositoz ve intraselüler yıkım direkt ve antikor bağımlı sitoliz

Doğal bağışıklıkta etkin mekanizma

Serum ve diğer
serözal sıvılar

laktoferrin,
transferrin

Fe yetmezliği

interferonlar

antiviral proteinler

TNF- α

fagosit aktivasyonu

lizozim

peptidoglikan hidrolizi

Fibronektin &
komplement

opsonizasyon
(kolaylaştırılmış fagositoz),
yangı

Non-spesifik Öldürücü Hücreler

ADCC (K) hücresi

NK ve LAK hücreler

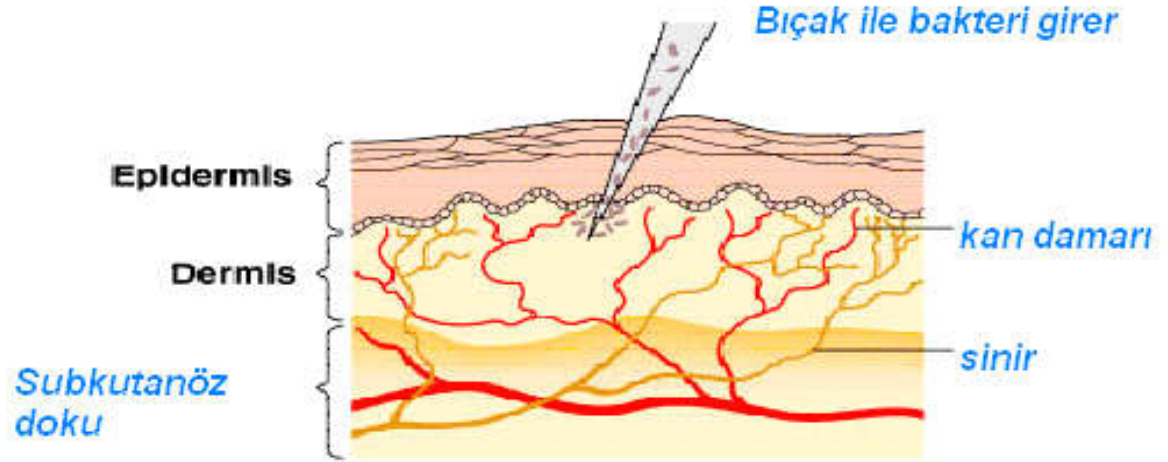
Aktive makrofajlar

Eozinofiller, nötrofiller

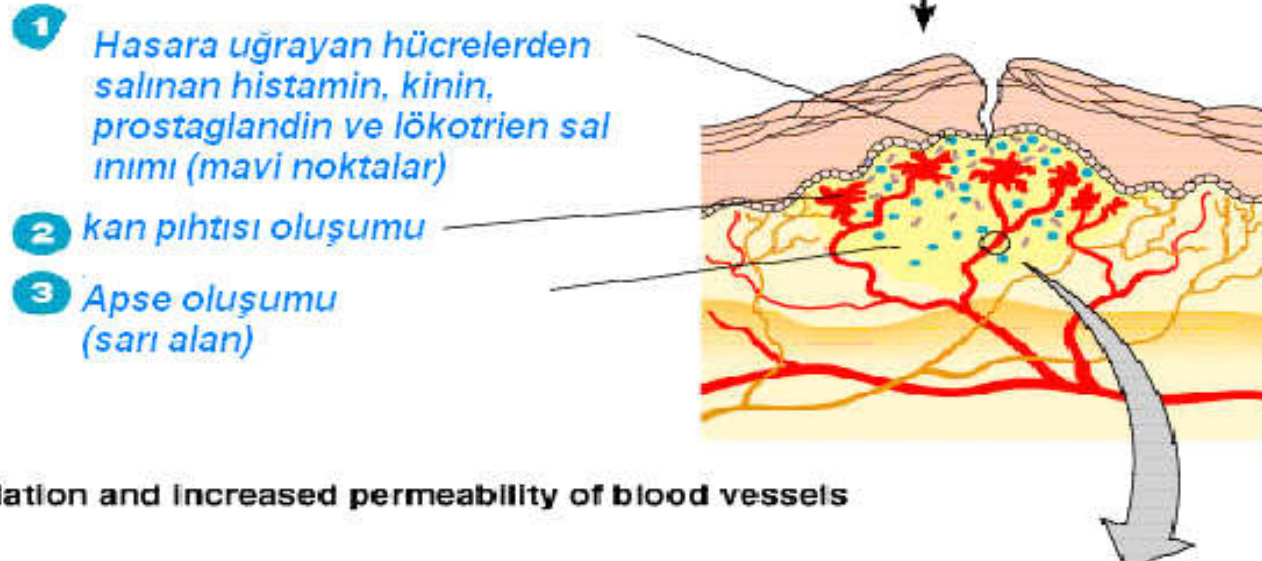
Tüm yabancı ve
değişmiş self
antijenleri tanırırlar.

(self-nonsel self ayırımı
tamamlanmıştır)

Yangı (İnflamasyon)

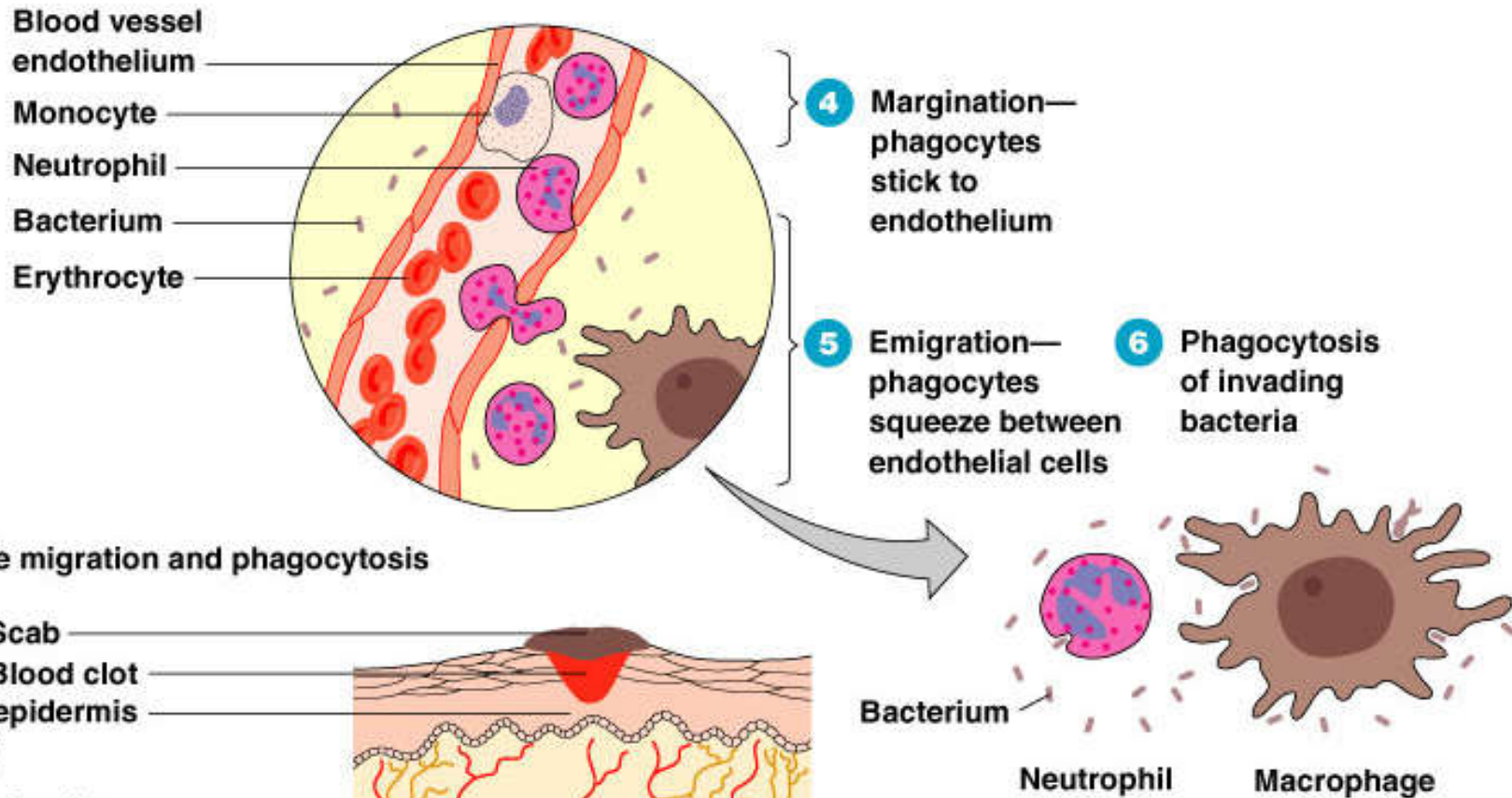


(a) Doku hasarı



(b) Vasodilation and increased permeability of blood vessels

Yandi



(d) Tissue repair

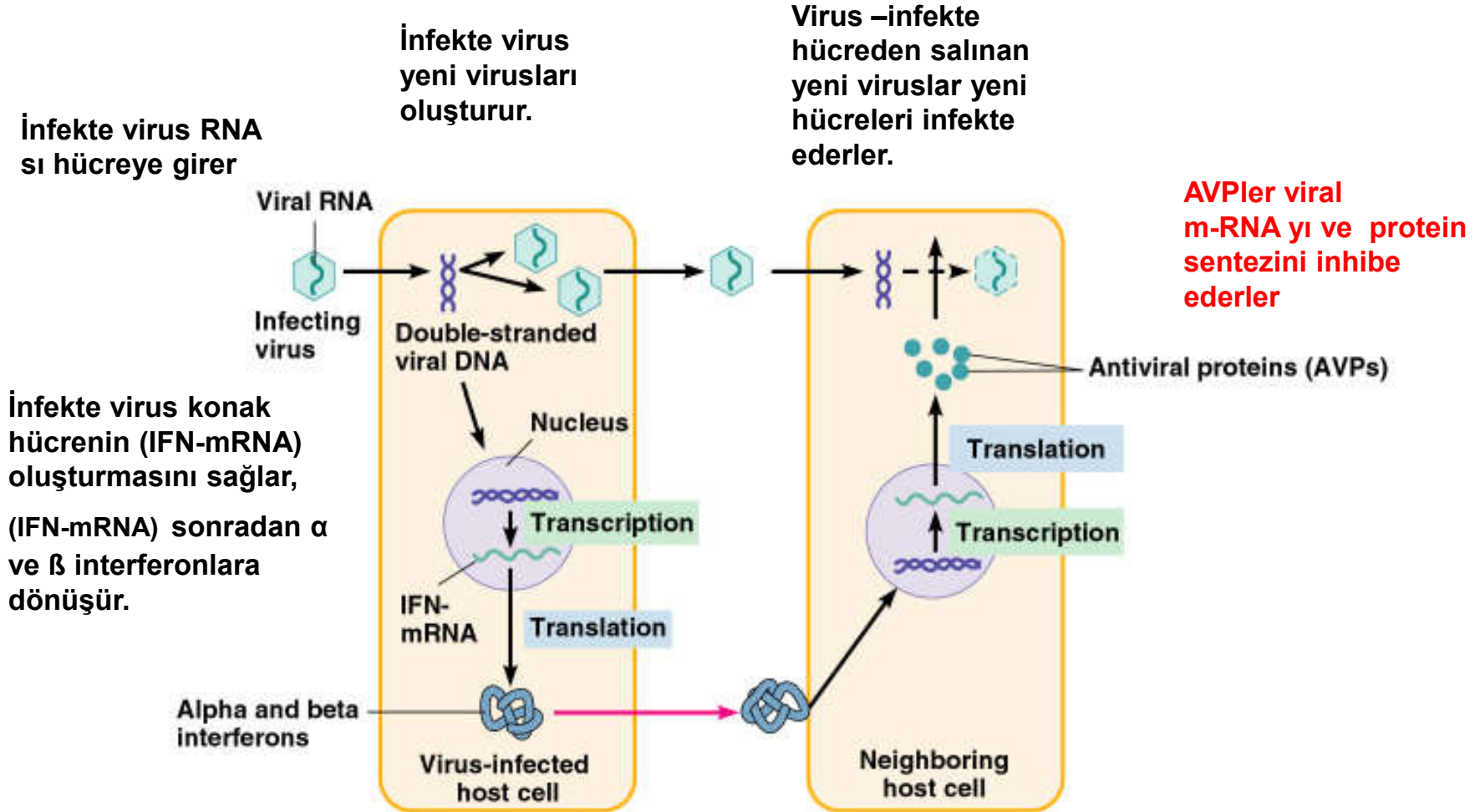
Ateş

- Hipotalamus normal olarak 37°C de çalışır.
- Gram-negatif **endotoksin** fagositlerden IL-1 salınımına neden olur.
- Hipotalamus prostaglandin salgılar ve bu da hipotalamusu yüksek ısıda çalışacak şekilde düzenler.
- Vücut metabolizma hızını artırır ve ısı artışını azaltmaya çalışır.
- IL-1 elimine edildiğinde, vücut ısısı düşer.

Sitokinler-İnterferon (IFN)

- Alfa IFN & beta IFN (tip 1): Viral replikasyonu engelleyen antiviral proteinlerin sentezini sağlar.
- Gama IFN (tip 2): nötrofil ve makrofajların fagositoz yeteneklerini artırır.
- Antiviral ajanlar? Hangi aşamada etkilidirler?
- Antibakteriyel ajanlar?

IFN'ların etki mekanizması



Virus-infekte hücreden salınan interferonlar infekte olmayan hücre plazma membranına ya da nüklear membran reseptörlerine bağlanarak, antiviral proteinlerin sentezini sağlar(AVPs). AVPlar: oligoadenilat sentetaz, ve protein kinaz.

Fagositoz

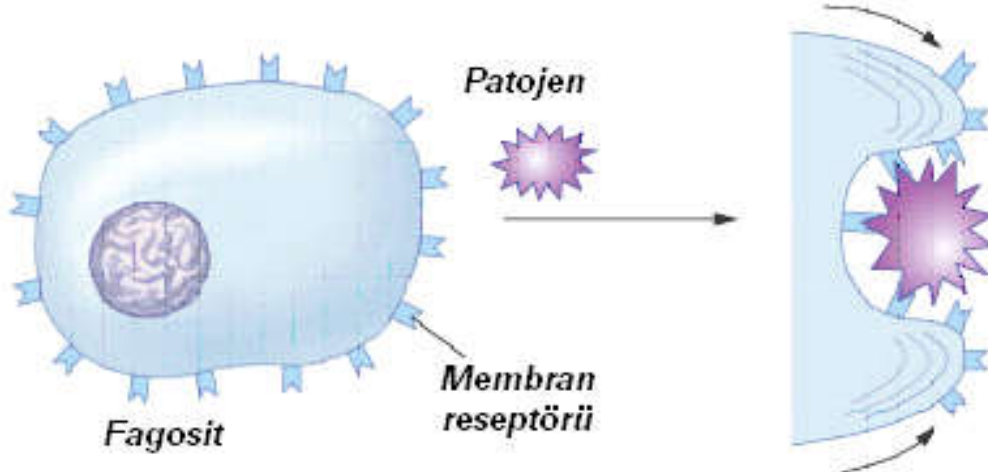
- *Phago*: yemek
- *Cyte*: hücre
- Hücre yenilmesi
- Fagositik hücrelerce mikroorganizmaların ya da partiküllerin yıkımlanması

Nonspesifik bağışıklık-Fagositoz

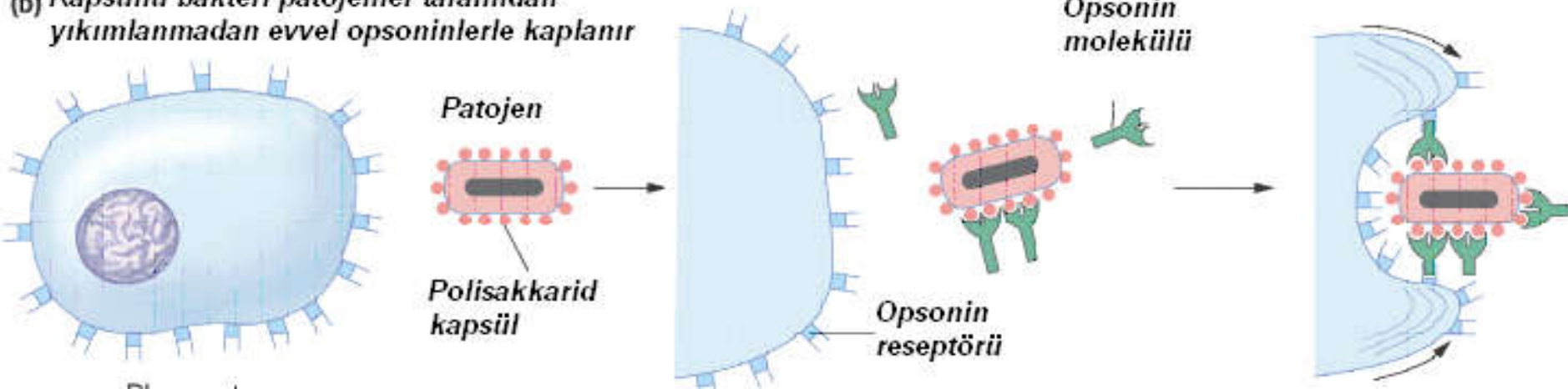
Mikroorganizmalar lokalizasyonuna göre;

1. ekstraselüler 2. intraselüler

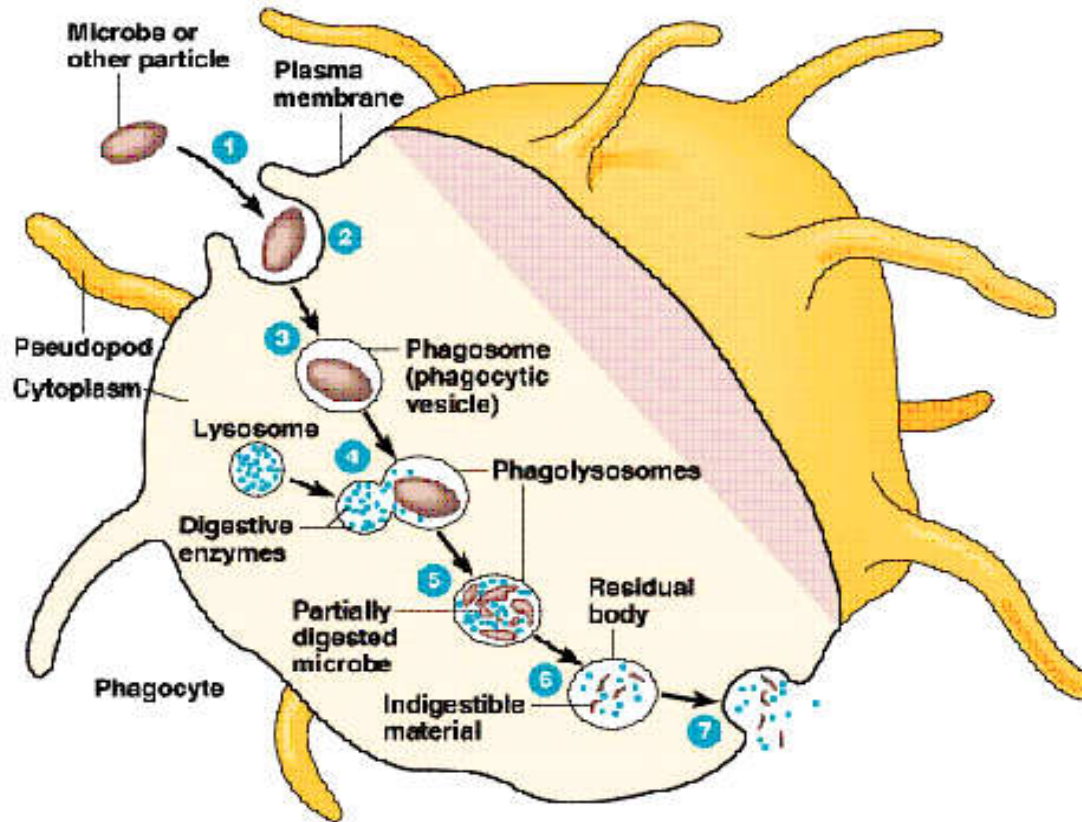
(a) *Patojen direkt fagosit reseptörlerine bağlanır.*



(b) *Kapsüllü bakteri patojenler tarafından yıkılmadan evvel opsoninlerle kaplanır*



Fagositoz

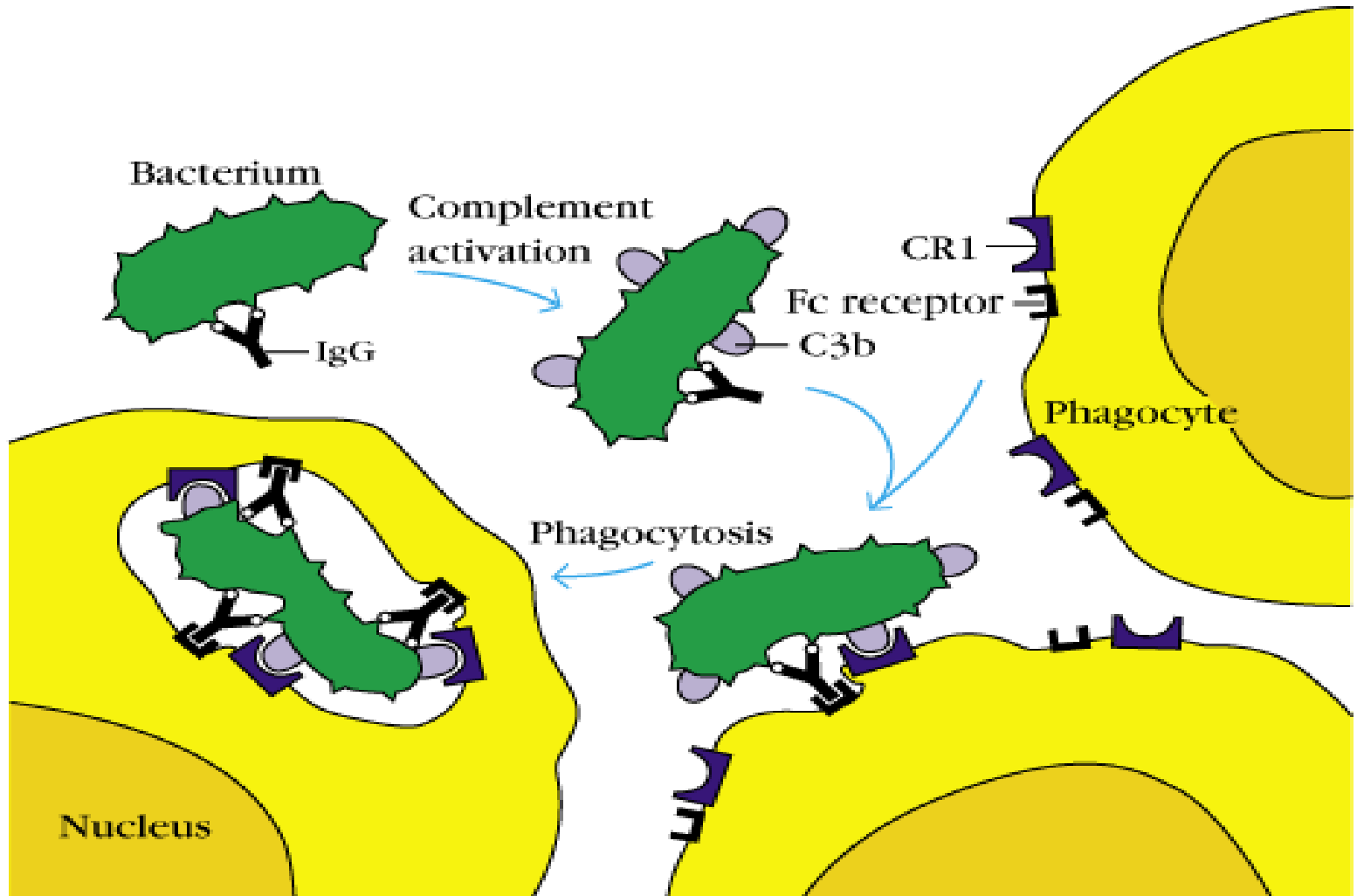


[a] Phases of phagocytosis

- 1 kemotaksis ve adherens
- 2 fagosit tarafından mo nin alınması
- 3 fagozom oluşumu
- 4 fagolizozom oluşumu
- 5 enzimlerle mo nin yıkımı
- 6 rezidual body oluşumu
- 7 atık materyalin uzaklaştırılması

Opsonizasyon

(a)



Fagositozdan kaçış yolları

• adherens inhibisyonu: M protein, kapsüller	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i>
• Fagosit ölümü: Lökositinler	<i>Staphylococcus aureus</i>
• fagositlerin lizisi: Membran atak kompleks	<i>Listeria monocytogenes</i>
• fagozomdan kaçış	<i>Shigella</i> , <i>Brusella</i> <i>S</i> suşları
• fagozom-lizozom birleşmesinin engellenmesi	HIV
• fagolizozomda yaşam	<i>Coxiella burnetti</i>

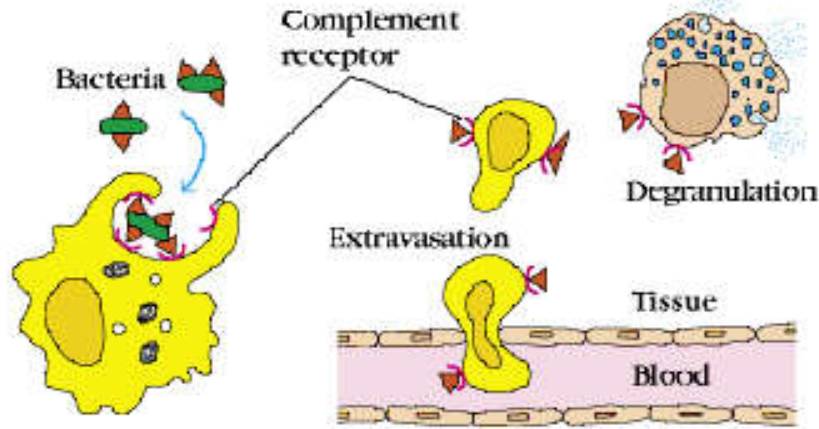
Komplement

lizis



hedef hücre

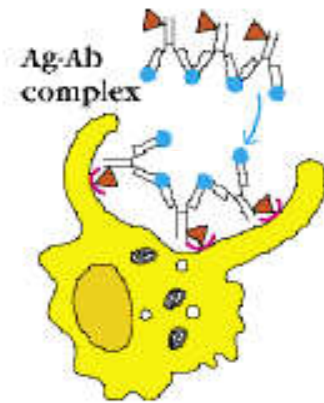
opsonizasyon



fagosit

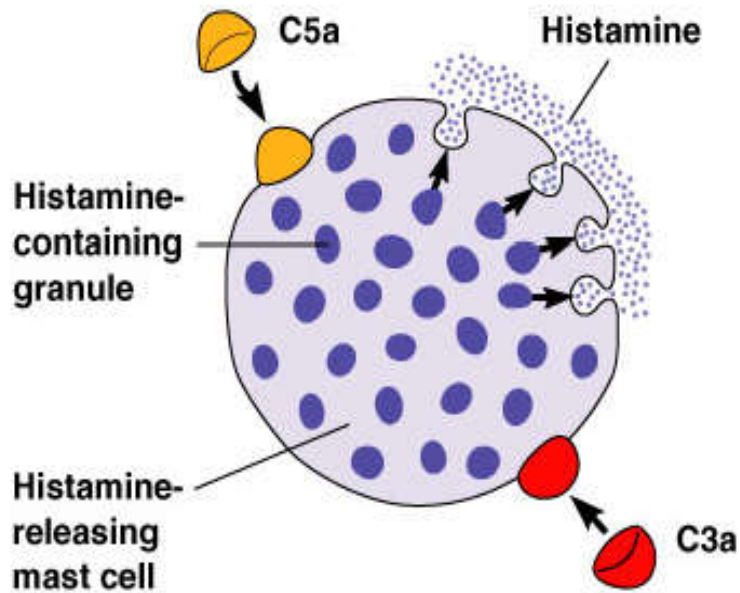
yangısal yanıtın aktivasyonu

immunkompleksin uzaklaştırılması

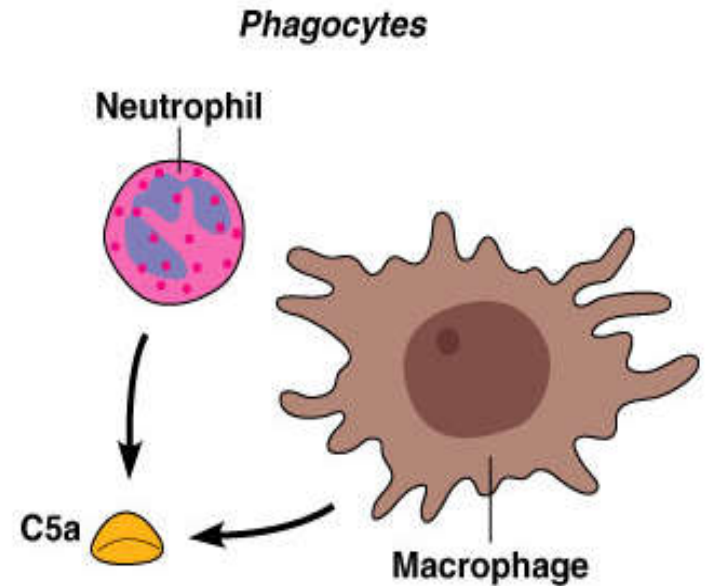


fagosit

Komplement aktivasyonu

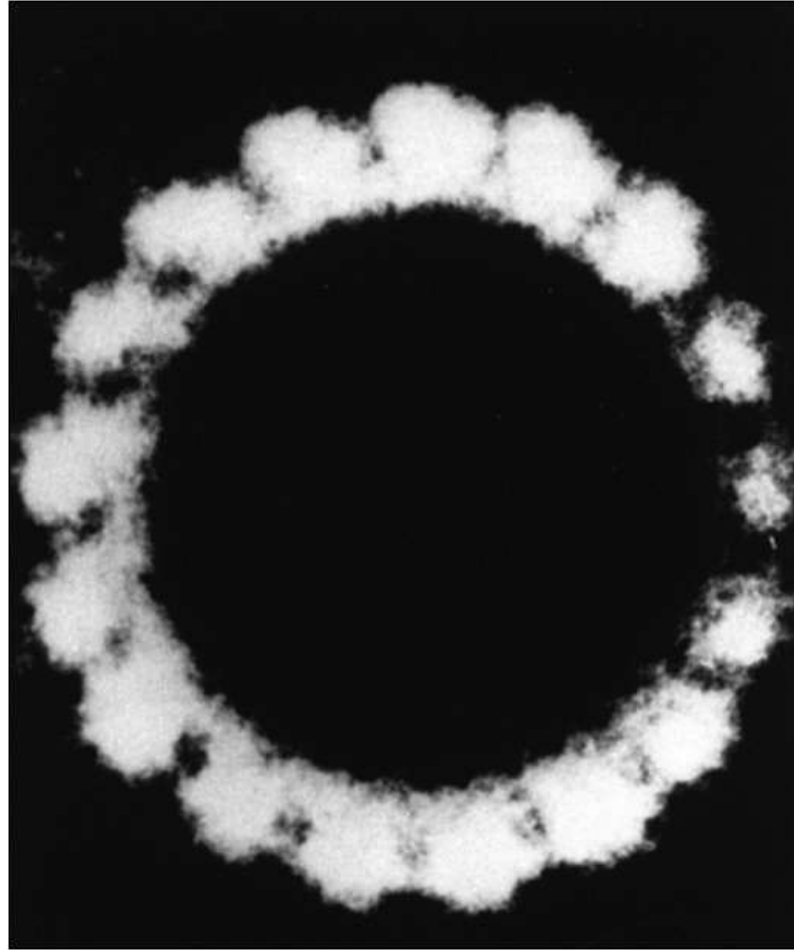


(a)



(b)

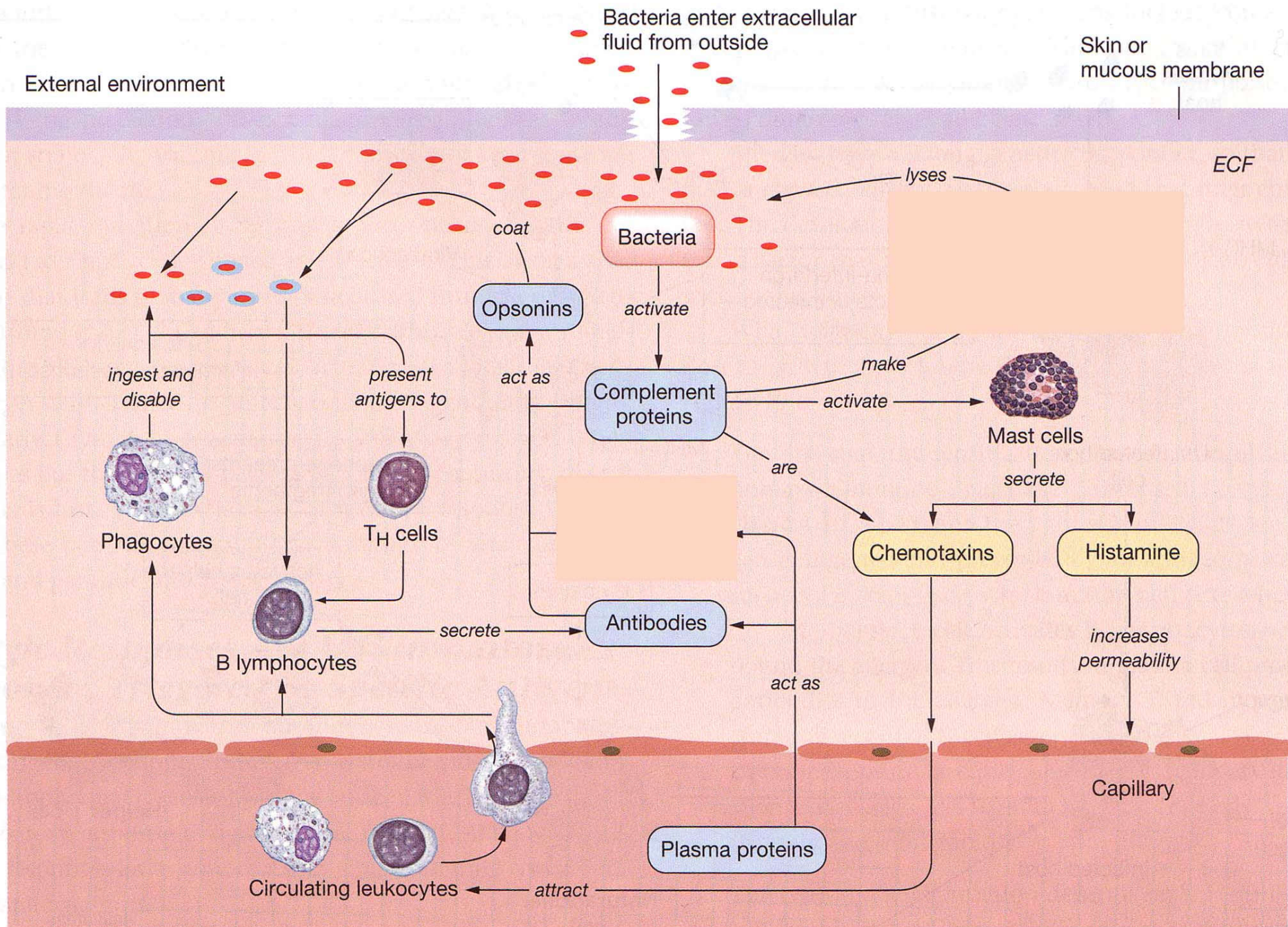
Poli C9 kompleks (MAC) ve hücre ölümü



Spesifik bağışıklık

nasıl kazanılır?

- 1-Aktif bağışıklık (hücresel-humoral)
 - a-Doğal aktif
 - b- Yapay aktif
- 2-Pasif bağışıklık (hücresel-humoral)
 - a-Doğal pasif bağışıklık
 - b-Yapay pasif bağışıklık



Ders çıktıları

- * Bağışıklık kazanma yolları
- * Aktif ve pasif bağışıklığın hekimlikteki önemi ve uygulamaları
- * Non-spesifik bağışıklığı spesifikden ayıran özellikler
- * Non-spesifik bağışıklığın sağlanmasında rolü olan

sıvısal faktörler ve fonksiyonları

hücreşel faktörler ve fonksiyonları

Haftaya konu

- İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ