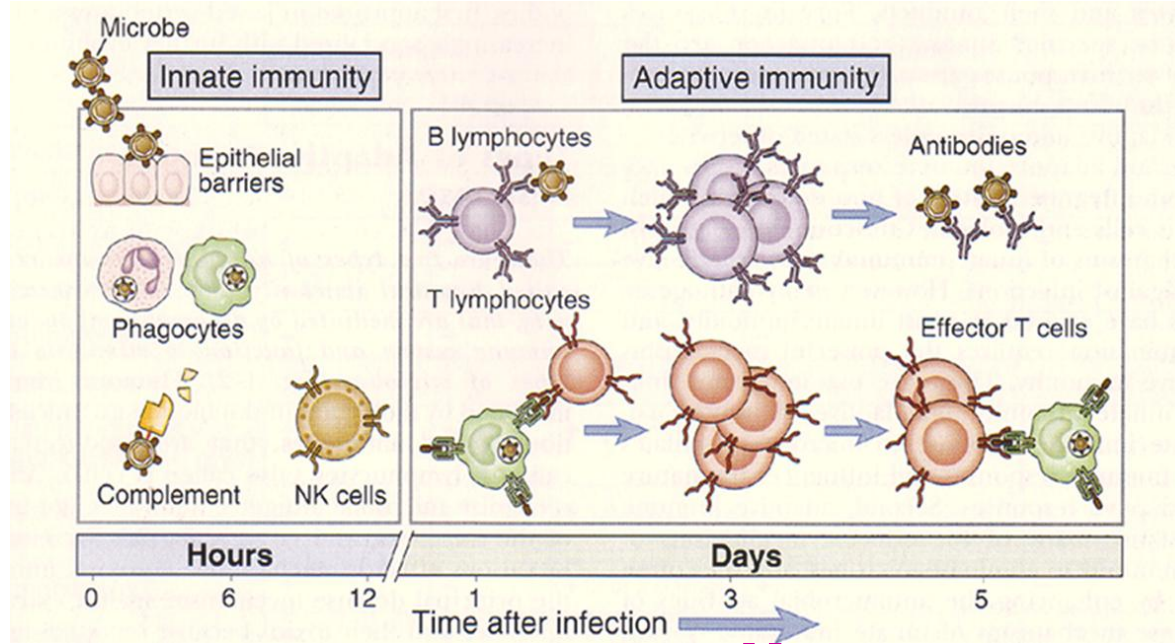
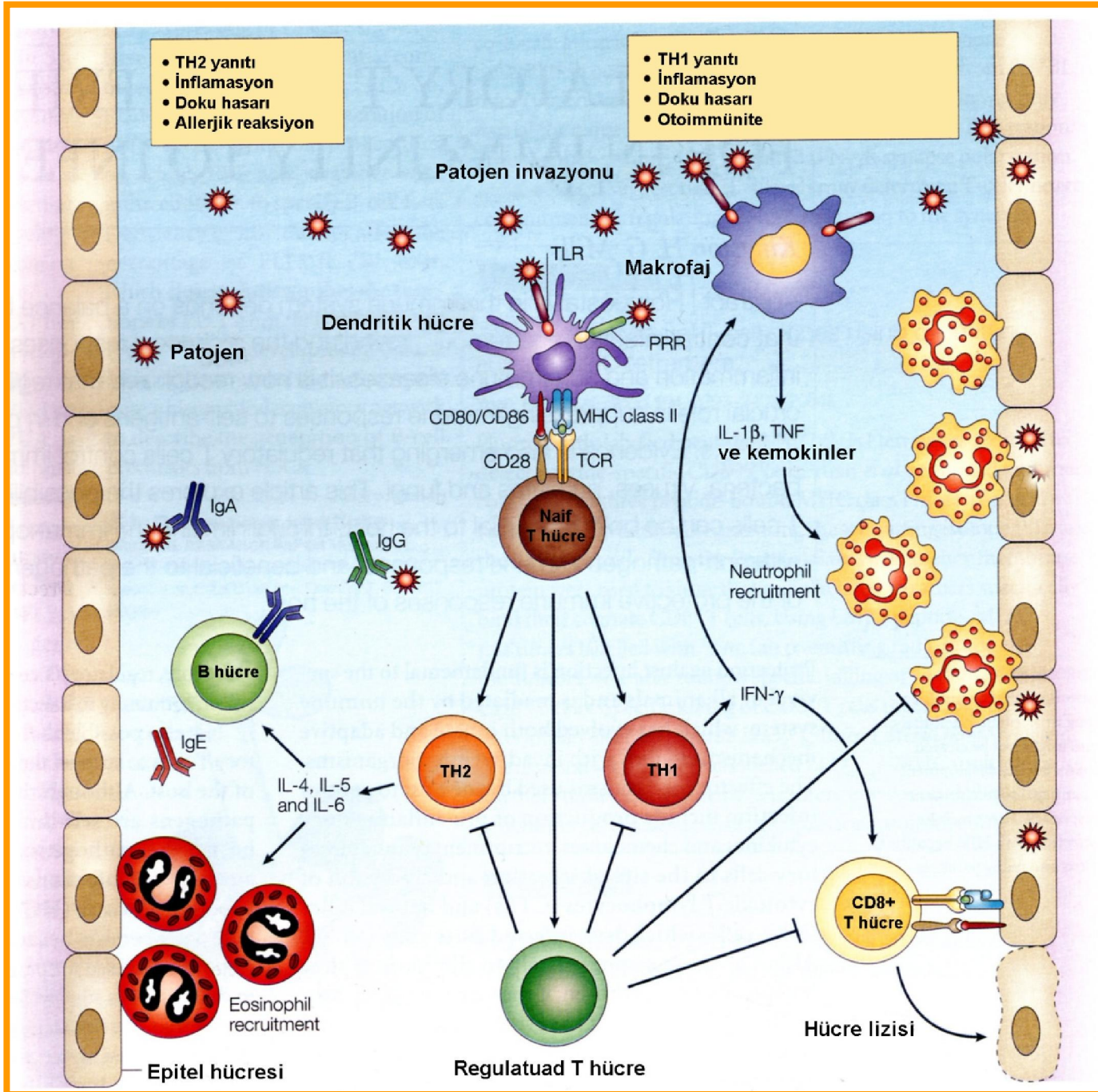


# Savunma Sistemi: İmmün Yanıt

- Etkeni ilk karşılayan: Doğal Bağışıklık

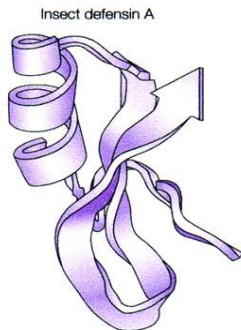
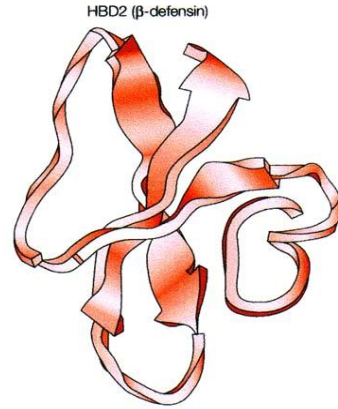
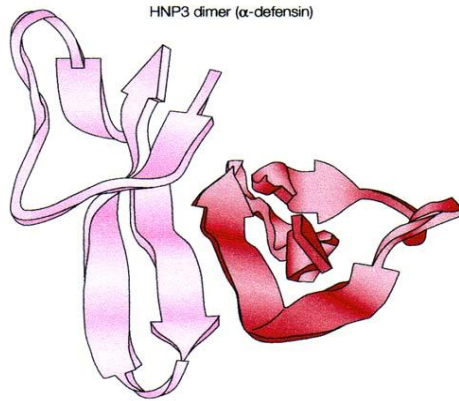


- İkinci aşamada : Özgül bağışıklık



# ANTİMİKROBİK PEPTİDLER

- Defensinler
- Katelisidinler
- Eozinofil kökenli nörotoksin



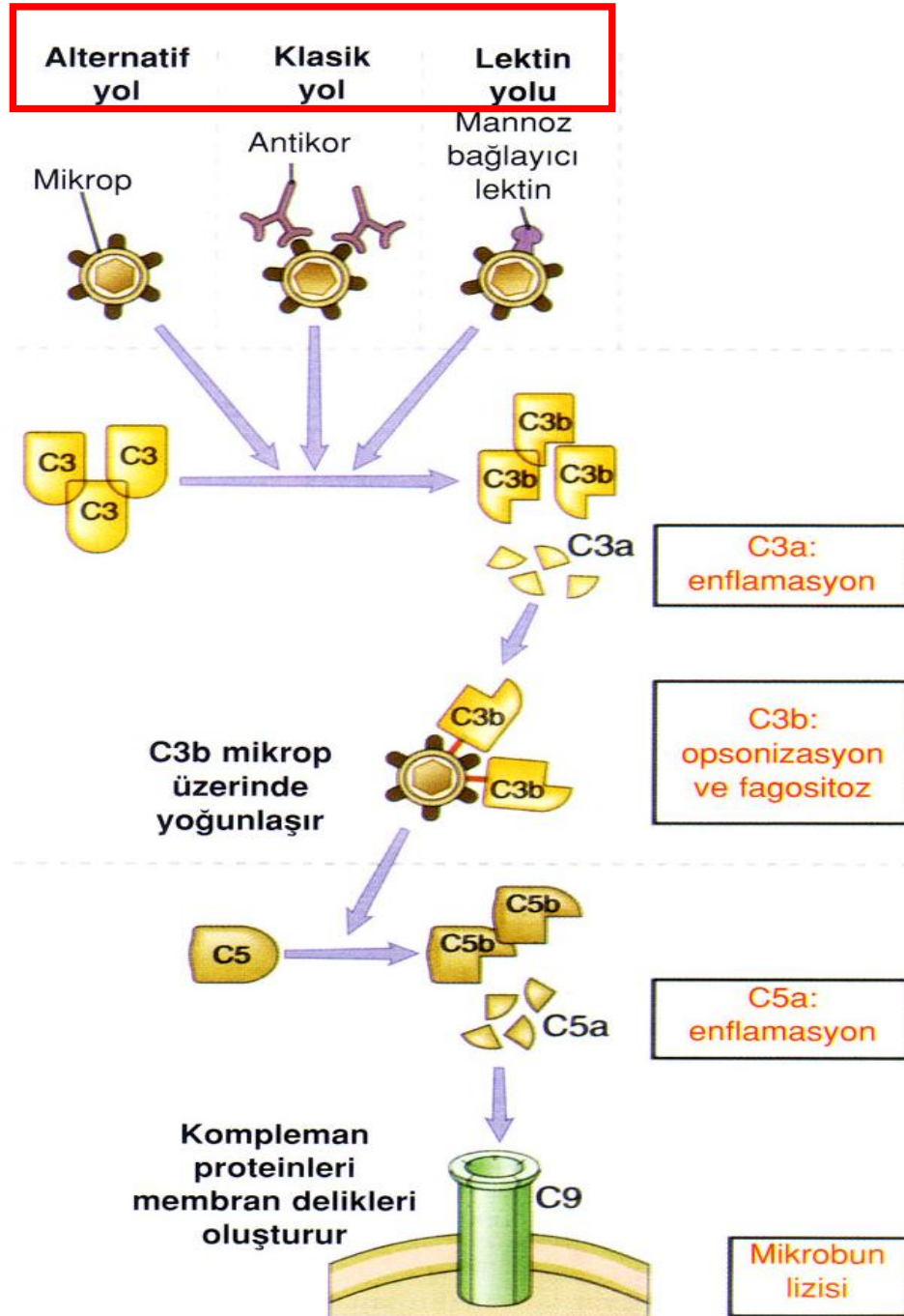
İnsanda / memelilerde en önemliler bunlar. Ayrıca histatin, dermsidin, aniyonik peptidler. İNSANDA en önemlisi: DEFANSİN. Katlanmış Beta tabaka şeklinde buna 6 disülfid bağlı sisteinler var. 1960 larda kobaylarda arjinince zengin katyonik peptidler saptanmış. İnsanlarda benzer yapı önce lökositlerde gösterilmiş.

# Defensinlerin etki mekanizmaları

---

- Direkt antimikrobik etki
- Fagositler ve mast hücrelerine kemotaktik etki
- İnflamasyon mediatörlerinin indüksiyonu
- Fagositlerin ve C sisteminin işlevlerinin düzenlenmesi
- Edinsel yanıtta etki
  - G proteinli reseptörlere,
  - DC olgunlaşmasına,
  - T lenfositlerine direkt etki,
  - Ag spesifik immün yanıtın uyarılması..





# KOMPLEMAN SİSTEMİ

- Sn. içinde aktive olur
- Isıya duyarlı
- > 30 kadar yapıtaşı
- Bir dizi regülatör protein
- Üç farklı yoldan aktivasyon

**-Eski bilgi:** Doğal direncin önemli bir sistemi

**-Yeni bilgi:** Hümmoral yanıtın ve T hücrelerinin de yardımcısı

Kompleman sistemi 3 yoldan aktive olur.; hepsinde bir aşamada C3b meydana gelir; sonuçta inflamasyonu uyaran peptitler(C5a) ve polimerize C9 meydana gelir. MAC oluşur. Arada üretilen diğer proteinlerin işlevleri şekilde var

# KOMPLEMAN SİSTEMİ

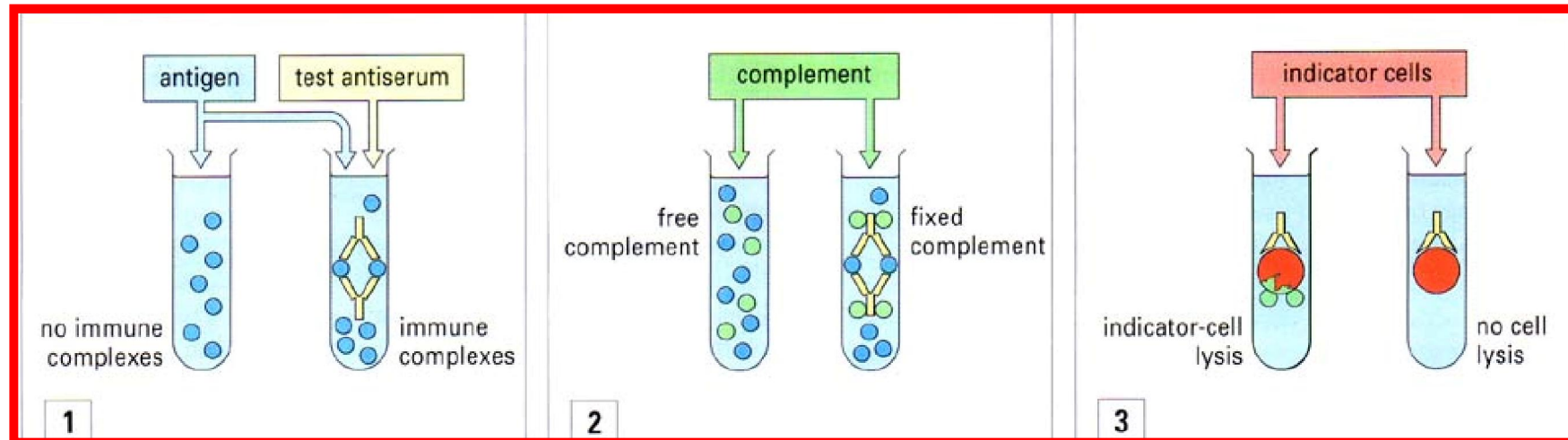


İlk deneyler ve bulgular  
BORDET (1899)

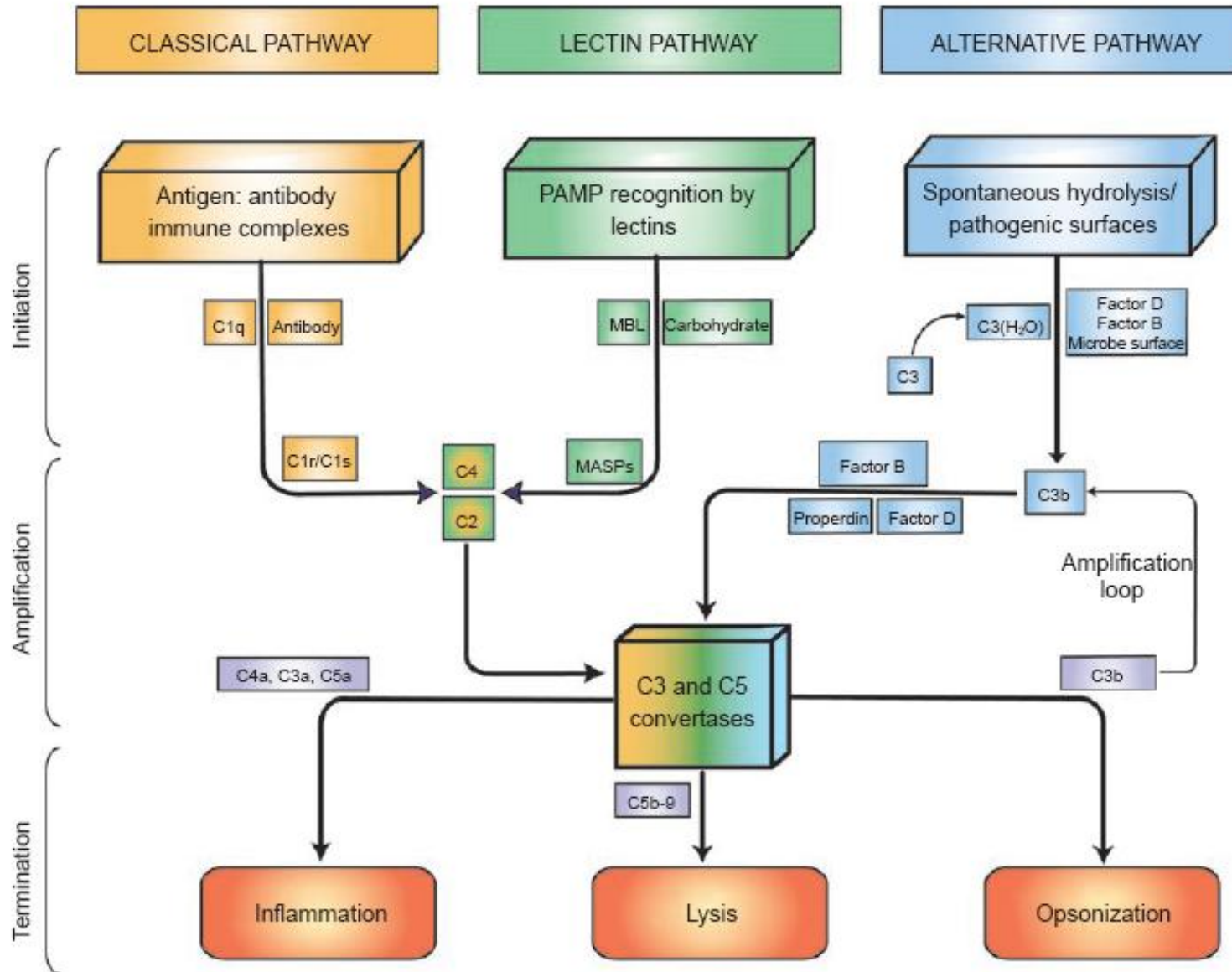


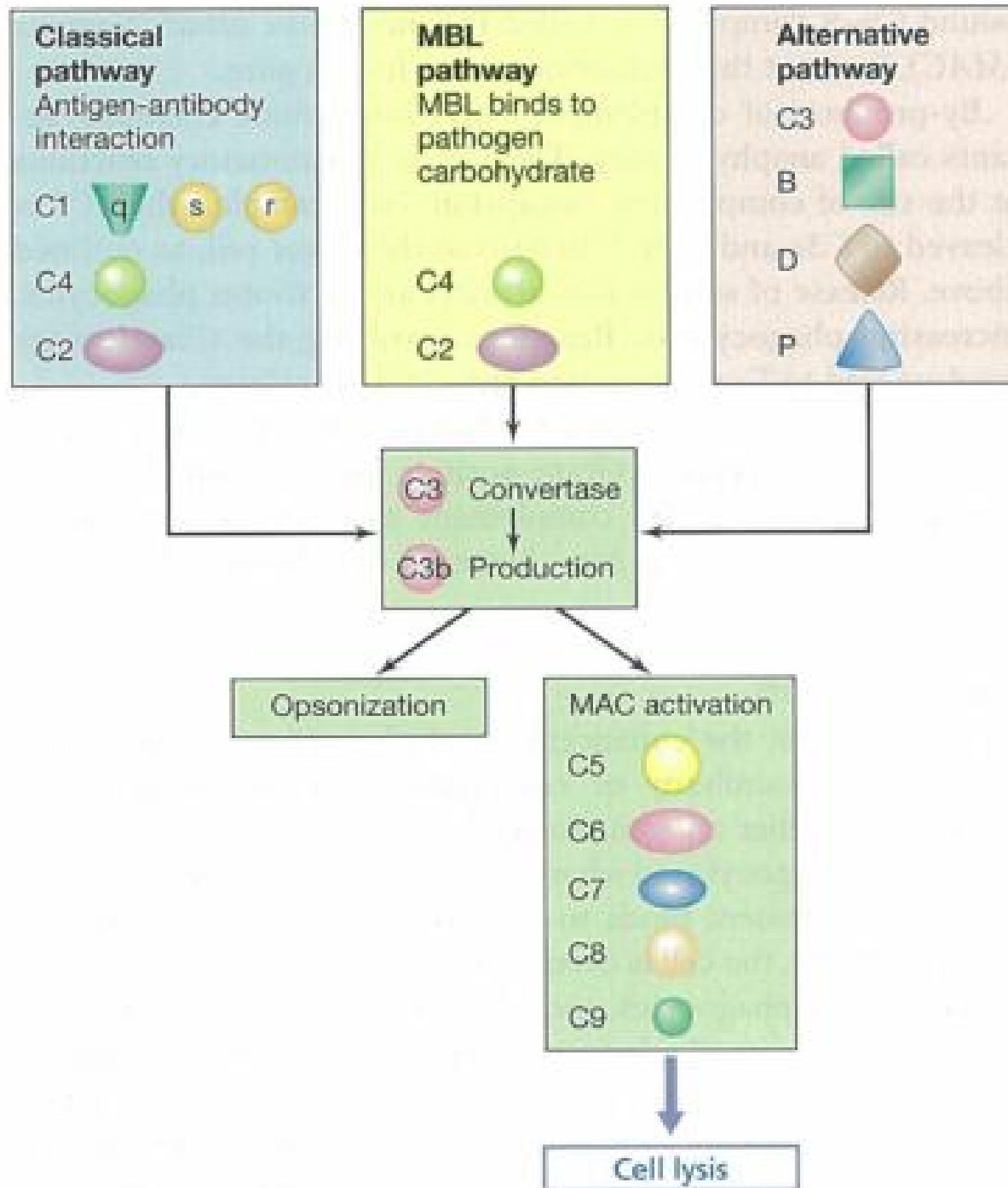
Komplemanın antikorların işlevini tamamlayıcı özelliği...

## KOMPLEMAN BİRLEŞMESİ DENEYİ



# Kompleman sistemi

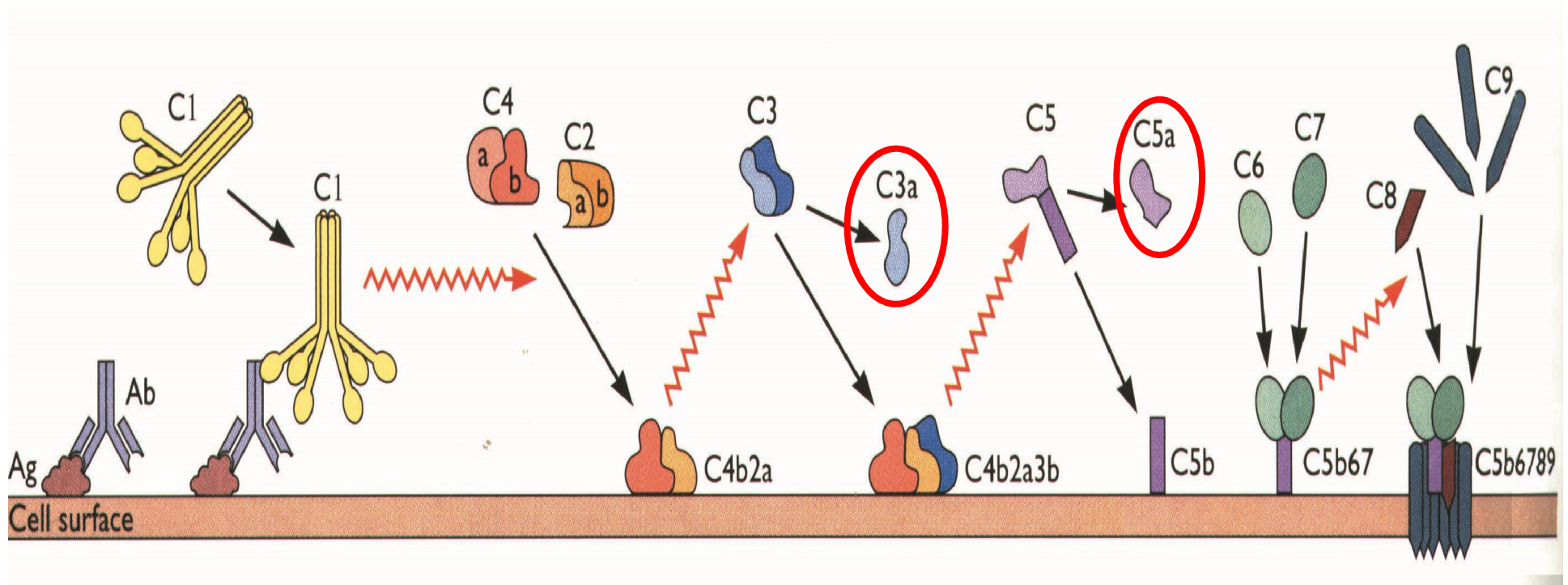




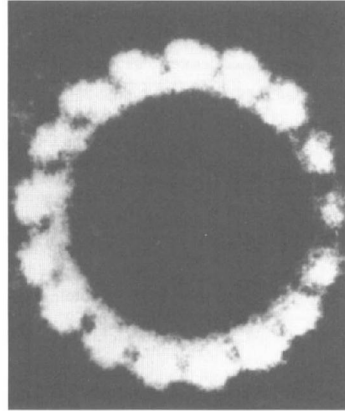


# Aktive yapıtaşı 2'ye ayrılır:

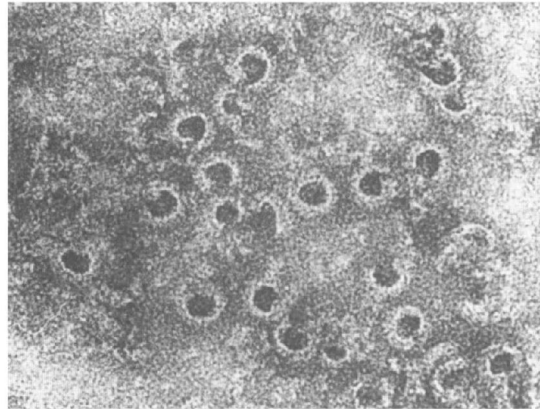
- 1- Enzimatik aktiviteye sahip bölüm
- 2- Biyolojik işlevi olan bölüm



# Kompleman sistemi aktivasyonunun sonu: MAK (Membran Atak Kompleksi) oluşumu



(b)



# Sistemin işlemlerini düzenleyen yapıtaşları var...

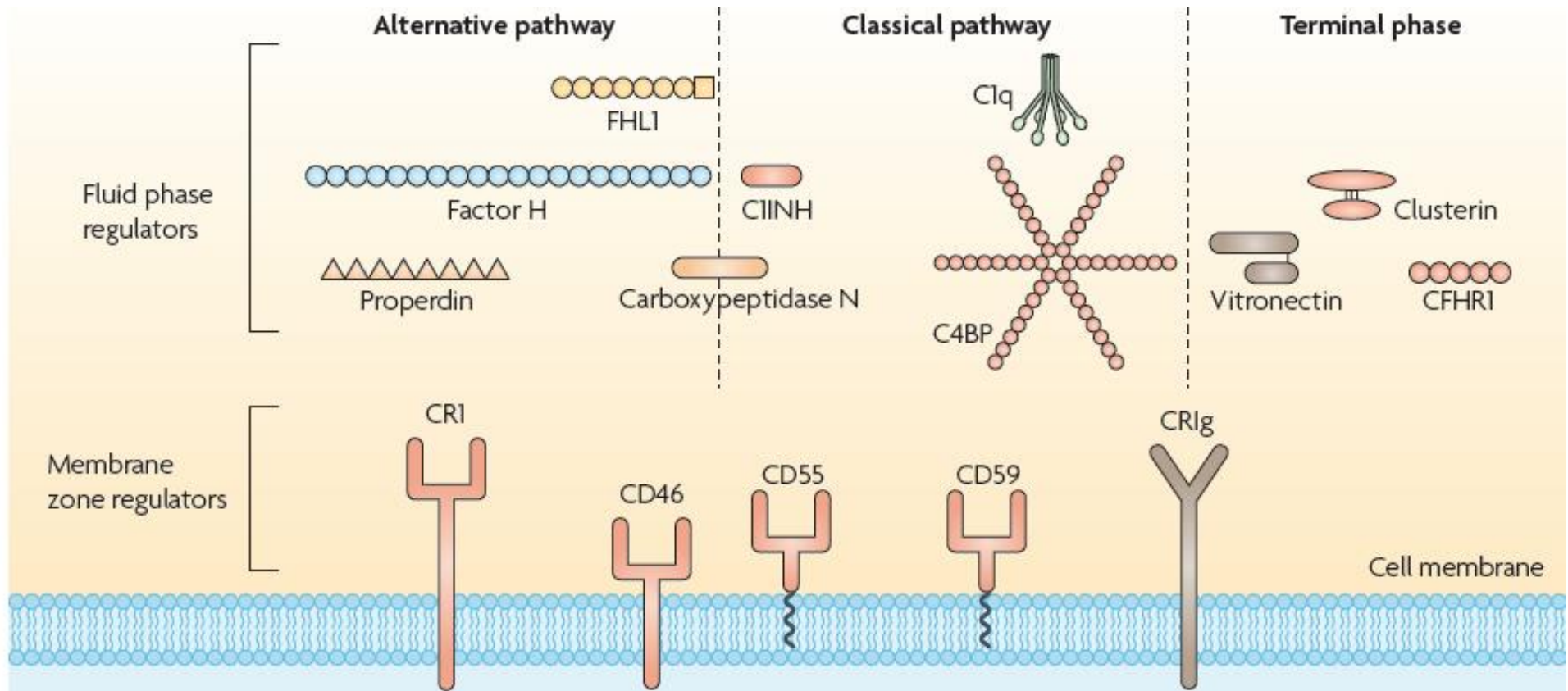
---

- Yabancı etkenin ortamdan uzaklaştırılmasında aktif rol oynar: **Yararlı**
- Ancak aşırı çalışması doku hasarı gibi olumsuzluklara yol açar: **Denetlenmeli...**
- Kompleman sisteminin gelişmesi güzel uyarılması, konak için zararlı olabilir
- Bu nedenle **regülatör proteinleri** devrede

# Kompleman Regulatorları

C1-INH	SERPIN1
sMAP	MAP19
MAP-1	MAP44
C4BP	C4-binding protein
Factor H	CFH
FHL-1	Reconectin, CFHL1

MCP	CD46
DAF	CD55
CFHR-1	FHR-1
CD59	Protectin
Vitronectin	S-protein; S40
Clusterin	Apolipoprotein J; SP-40,40
Carboxypeptidase-N	





# Komplemanın İşlevi

---

## 1- Enfeksiyonlara karşı DB kapsamında savunma:

- Opsonizasyon
- Kemotaksi ve lökosit aktivasyonu
- Bakteri / hücre lizisi

## 2- DB/Edinsel bağışıklık arasında köprü görevi:

- Hümmoral yanıtta katkı
- Hüccresel yanıtta katkı
- Bellek gelişimine katkı

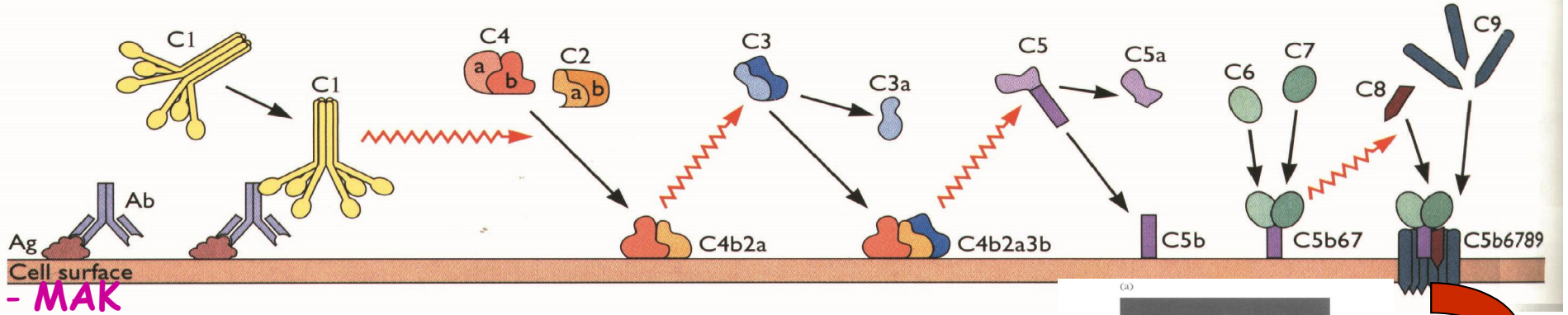
## 3- Diğer görevleri

- Dokulardan IC'lerin temizlenmesi
- Apoptoza uğramış hücrelerin temizlenmesi
- TLR'ler ile ilişkileri..

- Apoptotik hücrelerin yüzeyleri farklılaşmıştır ve CD46 ve CD59 eksprese ederler: bunlar C'ni aktive eder ve C3b ve C4b aracılığı ile opsonize ederler: fagositoza götürür. C1q, C4, C2, veya C3 eksikliği olanlarda makrofajların apoptotik hücreleri yıkması aksar.

# Kompleman sisteminin işleyişi - Klasik yol

Anafilatoksinlerin bu işlevi spesifik G proteini bağlı reseptörler üzerinden. Kemotaktik etki : C5a nötrofilleri uyarır: P seletin ve B2 integrinlerin sayısını arttırarak, ayrıca C5a, nötrofil aktivatörü olup, granül salgılamasına neden olur. Monosit/makrofajlarda ise proinflamatuvar sitokin/kemokinlerin salgınımına yol açar: IL-1 / 6 / 8 gibi. C3a ise anti-inflamatuvar molekül gibi davranıp, proinflamatuvar sitokin salgınımını (IL-1 , TNF gibi) baskılar.

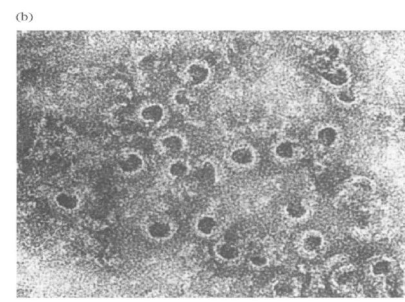
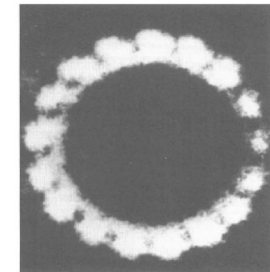


## - MAK

- \* hücre içine enzimlerin girişi
- \* hücresel homeostazın azalması
- \* proton gradientinin alevlenmesi

## - Biyolojik etkinliğe sahip ara ürünler:

- \* opsonin: C3b, C4b
- \* anafilatoksin: C3a, C5a
- \* IC / apoptotik maddelerin yıkımı



**EFFECTOR FUNCTIONS**

**C5a, C3a: Inflammation**

Recruitment and activation of leukocytes

Destruction of microbes by leukocytes

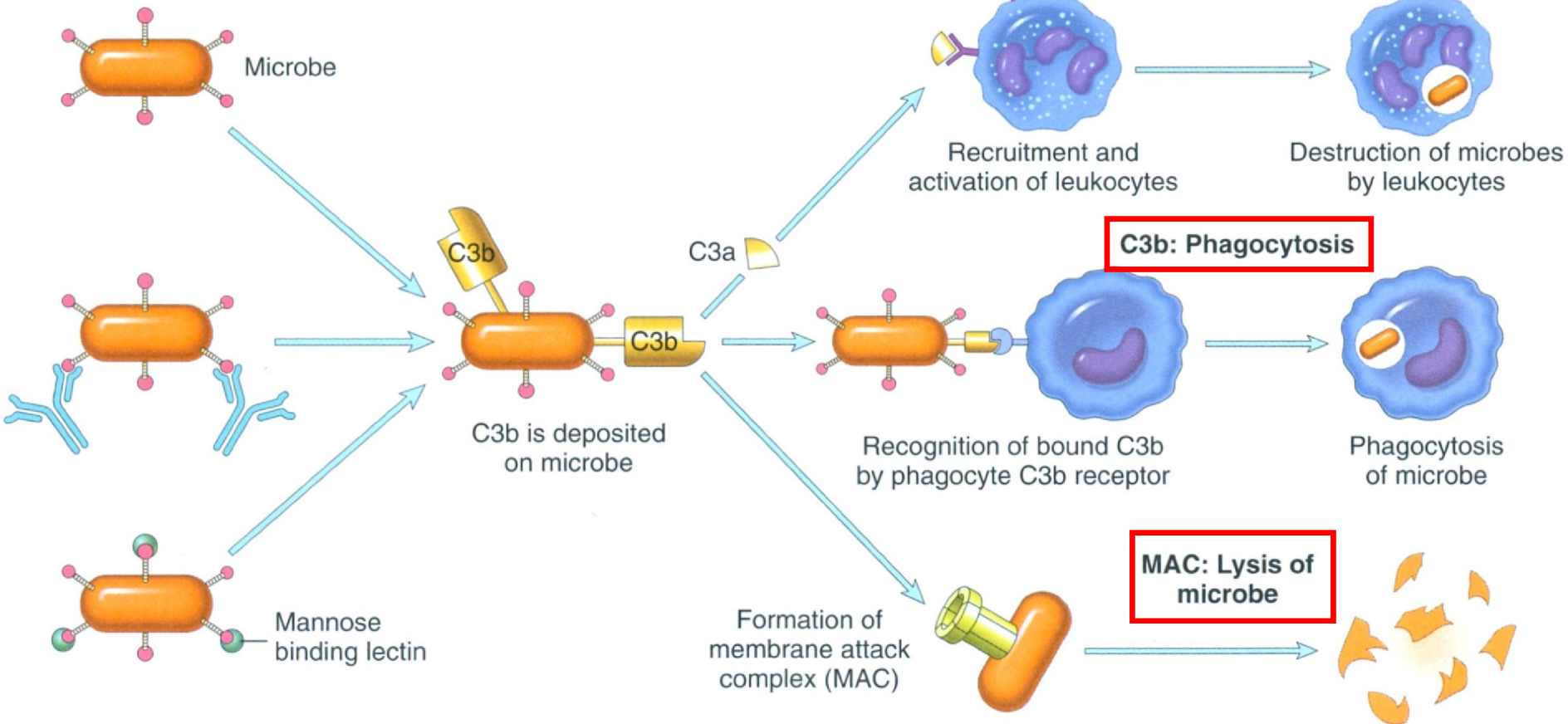
**C3b: Phagocytosis**

Recognition of bound C3b by phagocyte C3b receptor

Phagocytosis of microbe

**MAC: Lysis of microbe**

Formation of membrane attack complex (MAC)





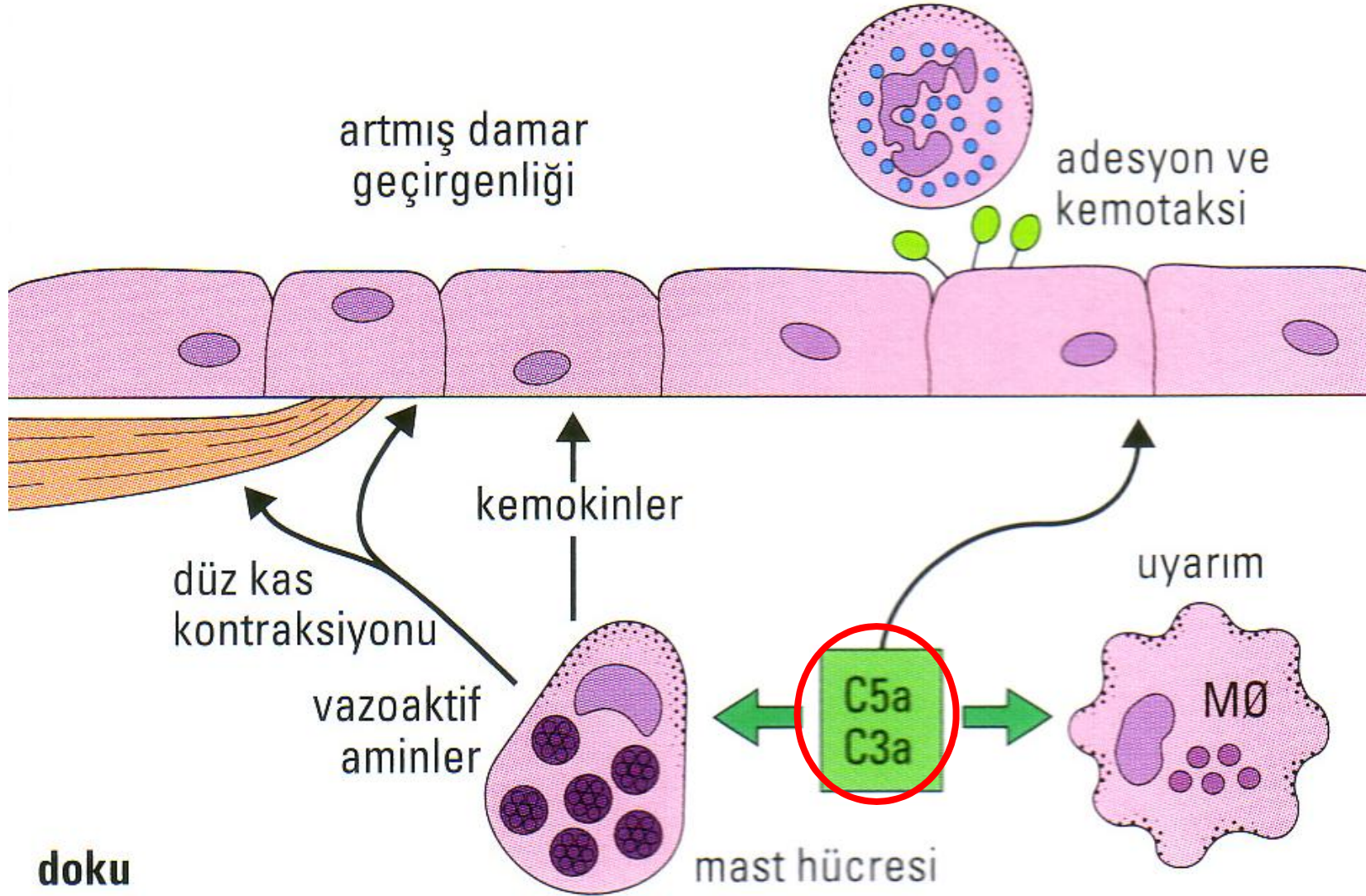
# Anaflatoksinlerin etkisi

plazma

nötrofiller ve monositler

artmış damar geçirgenliği

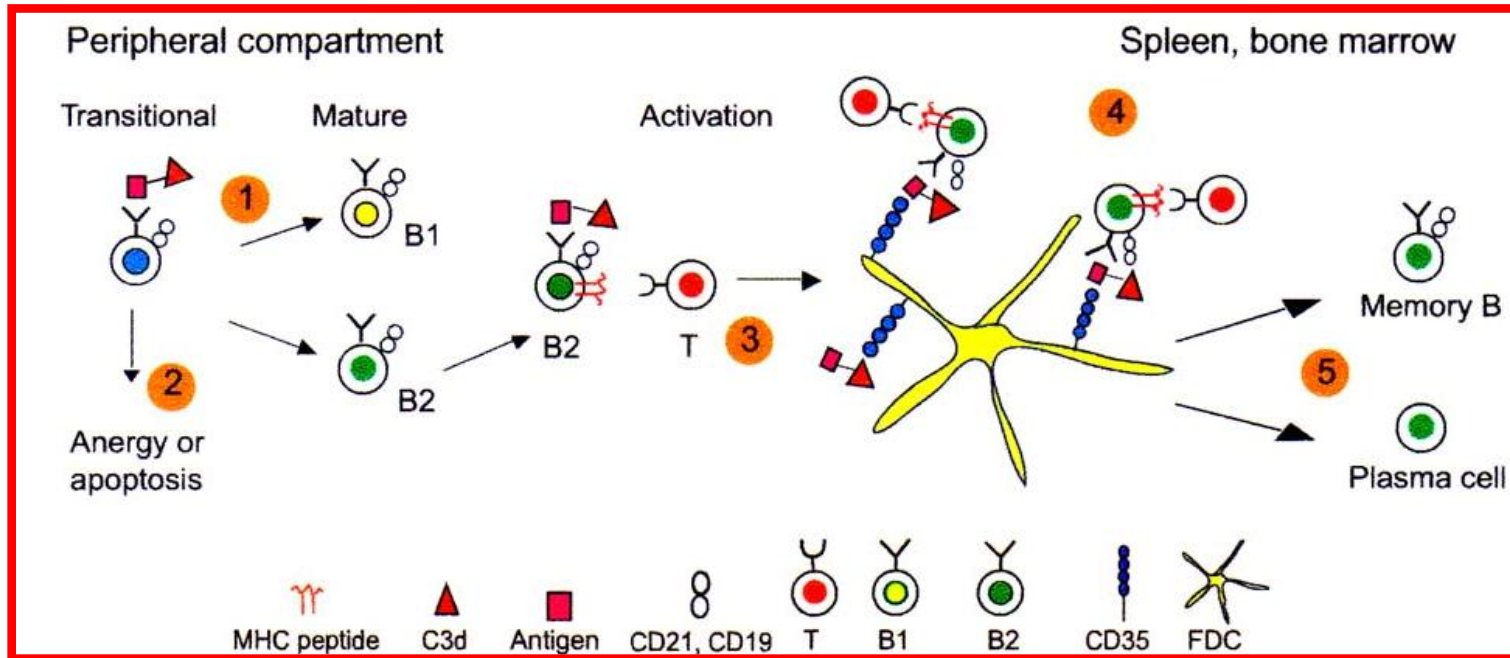
adesyon ve kemotaksi



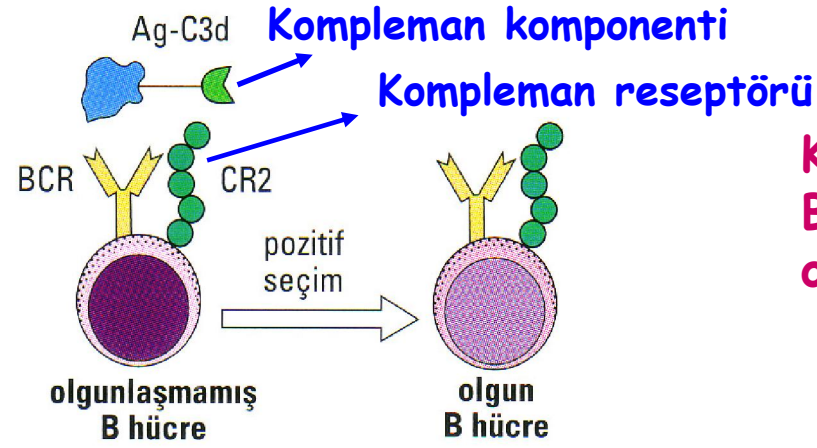
# Kompleman sisteminin edinsel bağışıklığa katkısı-1

## 1- Hümmoral yanıtta etki:

- B hücre aktivasyonunu düzenler
- Lenfoid organlarda fDC lere ag nin yerleşmesini sağlar
- Optimal B hücre belleği oluşturur

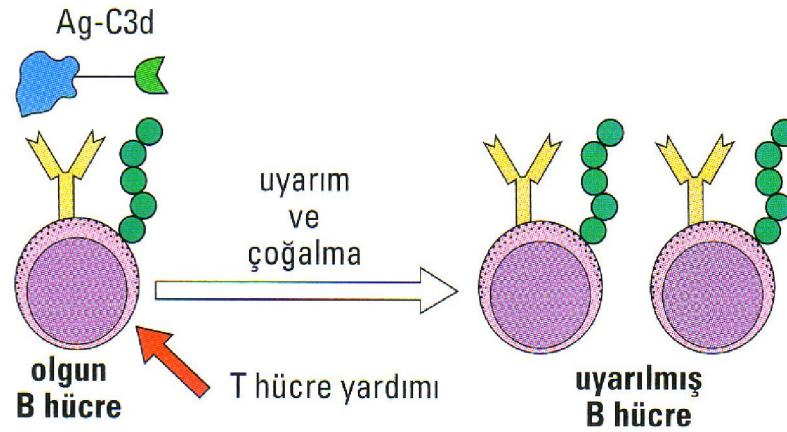


1



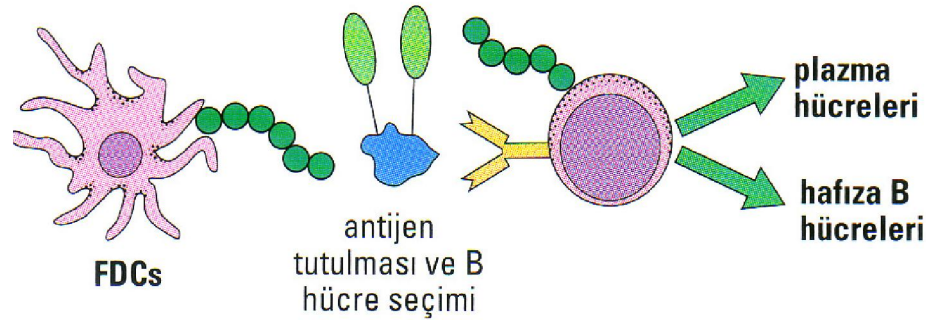
**Komplemanın B hücrelerini olgunlaştırması**

2



**Komplemanın B hücrelerini uyarması**

3



**Komplemanın B hücrelerini aktiflemesi**

# Kompleman sisteminin edinsel bağışıklığa katkısı-2

---

## 2- T hücrelerine etki:

### Erken dönemde:

- ASH lerin etkisini değiştirerek

### Aktivasyon aşamasında:

- Sitokinler üzerinden direkt olarak T hücreleri etkileyerek
- $T_h$  1/2dengesini etkileyerek

### Geç dönemde:

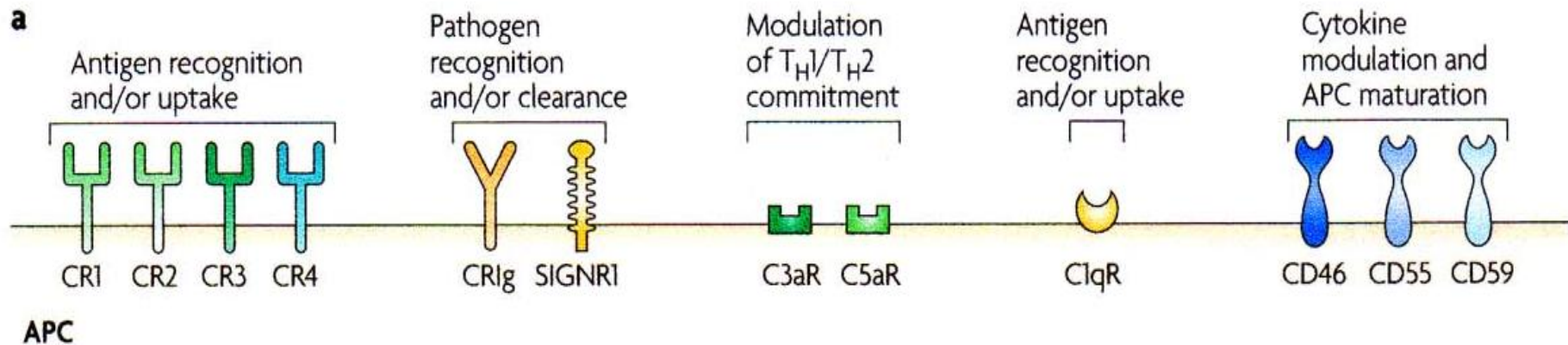
- Apoptozis sürecini değiştirerek
- $T_{reg}$  hücrelerinin etkisini bozarak

**Kompleman sistemi T hücre yanıtını değiştirir**

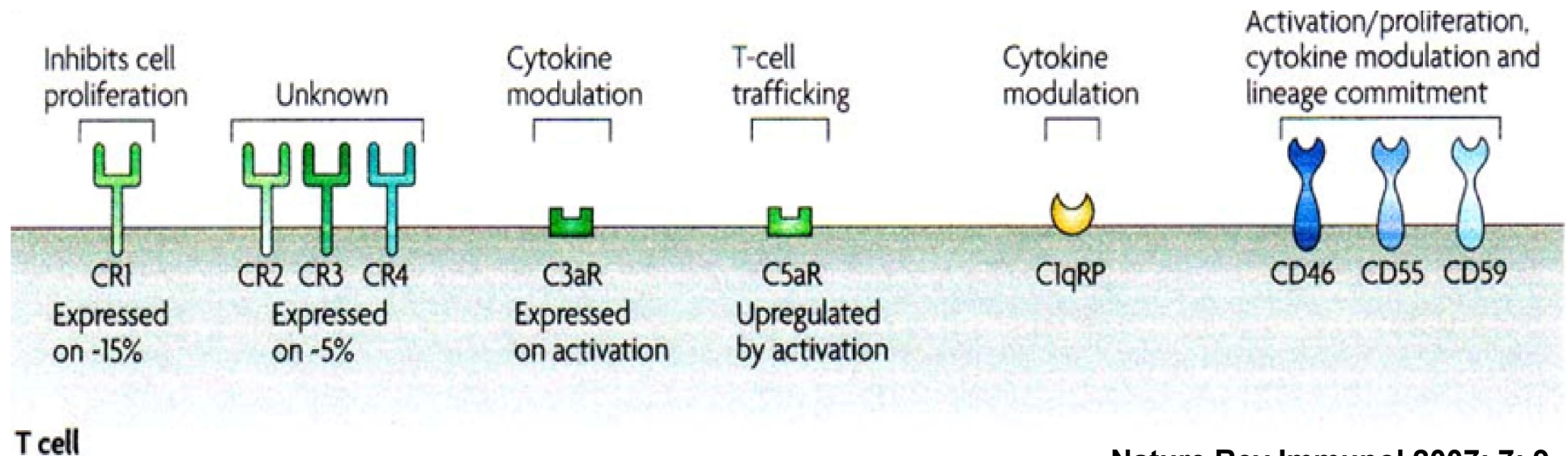


# Kompleman sisteminin T hücre yanıtına etkisi

## 1) İndirekt yoldan ASH'ler üzerinden...



## 2) Direkt olarak T hücrelerine direkt etki:



# Kompleman sisteminin aksaması...

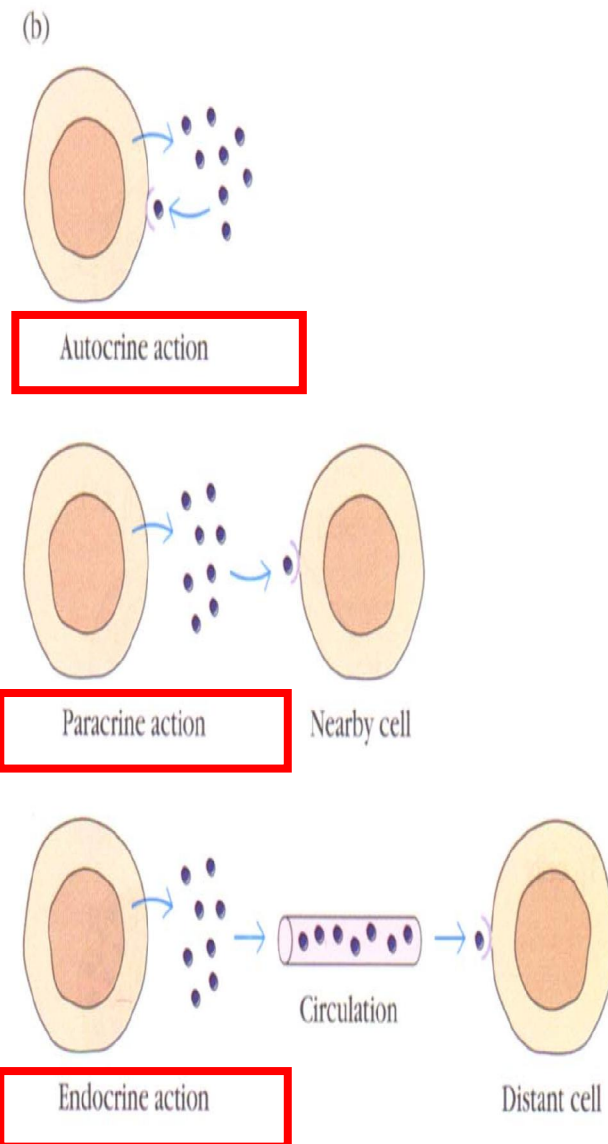
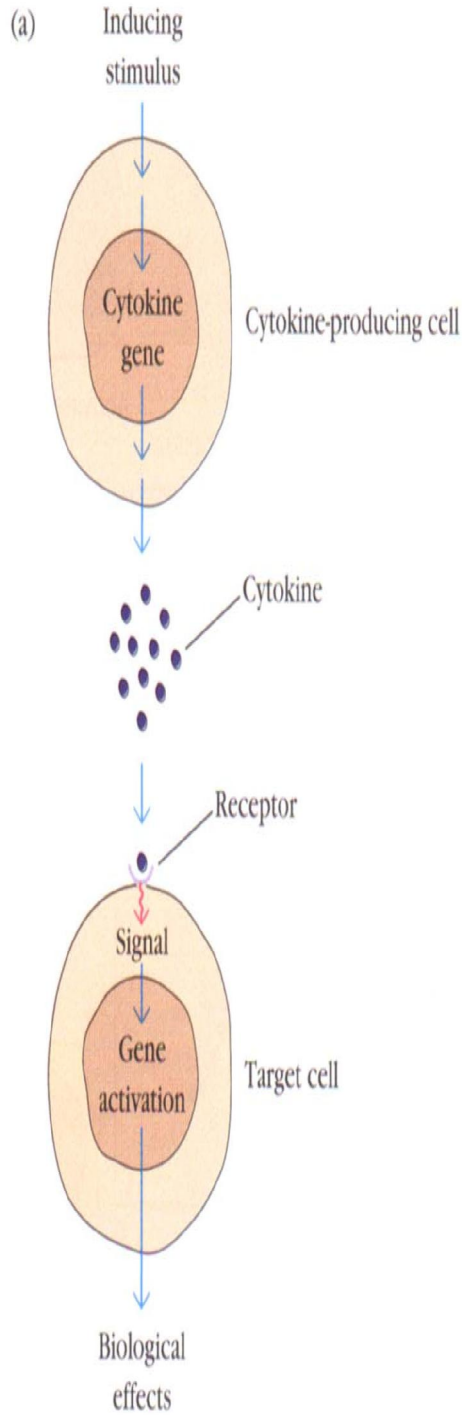
---

- Yineleyen enfeksiyonlar
- Doku hasarı ve Otoimmün sorunlar
- Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN; dense-deposit disease, DDD)
- Atipik hemolitik üremik sendrom (aHUS)
- "Age-related" maküler dejenerasyon (AMD)
- Herediter angioödem (HAE)
- Paroksimal nokturnal hemoglobinüri
- Sistemik lupus eritematozus (SLE)

# SİTOKİNLER

---

- Doğal direnç ve özgül bağışıklıkta rol oynayan hücrelerce salgılanan ve bu hücrelerin işlevlerini düzenleyen polipeptitlerdir.
- “Haberleşme” molekülleri
- Üretimleri kısa sürelidir
- Hedef hücreye özel reseptörler aracılığı ile girerler
- İçerde JAK/STAT sinyal iletimi ile görev yapar
- **SONUÇ:** Hücrede gen düzenlenmesi olur  
Hücrede yeni özellikler ortaya çıkar



## Sitokinlerin genel özellikleri

### Özellik

Antijene yanıtta geçici olarak üretilir

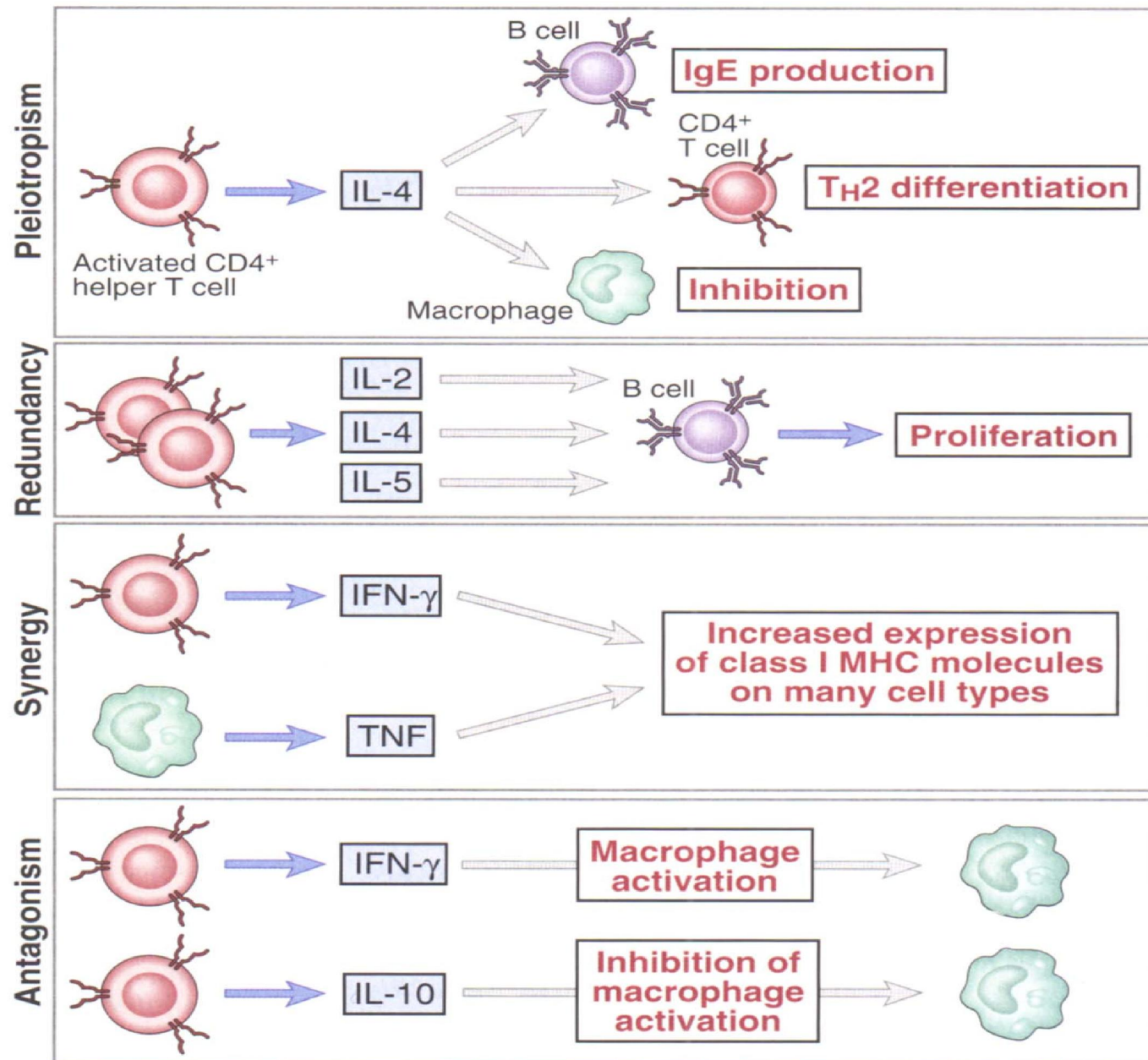
Genellikle sitokini üreten hücreye (otokrin) veya yakınındaki hücreye (parakrin) etki gösterir

Pleotropizm: her sitokinin birçok biyolojik etkisi mevcuttur

Çoklu etki (redundancy): birçok sitokin aynı veya benzer biyolojik etkileri paylaşır



# SİTOKİNLERİN ÇEŞİTLİ İŞLEVLERİ

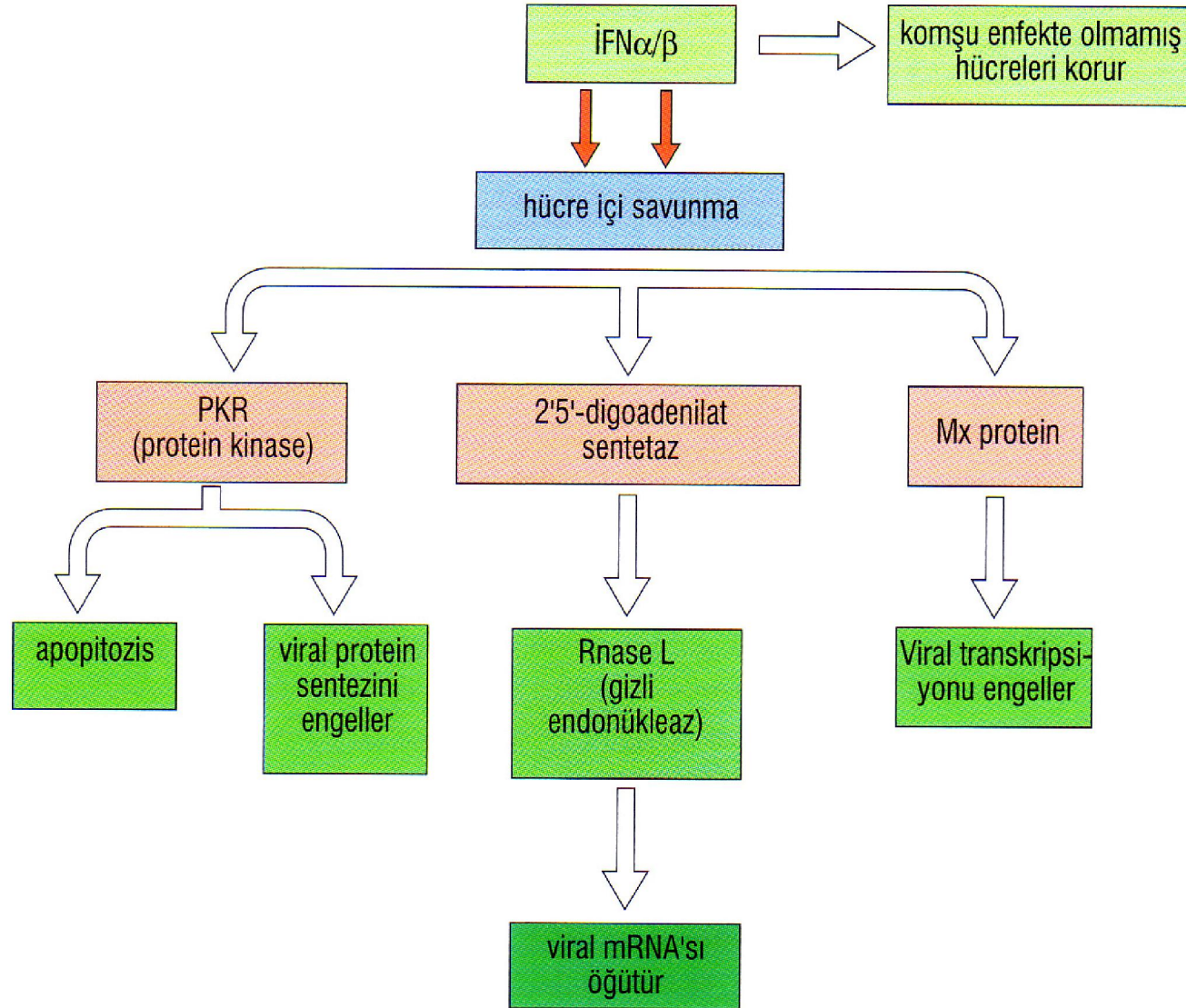




## B) Seçilmiş T hücre sitokinlerinin biyolojik etkileri

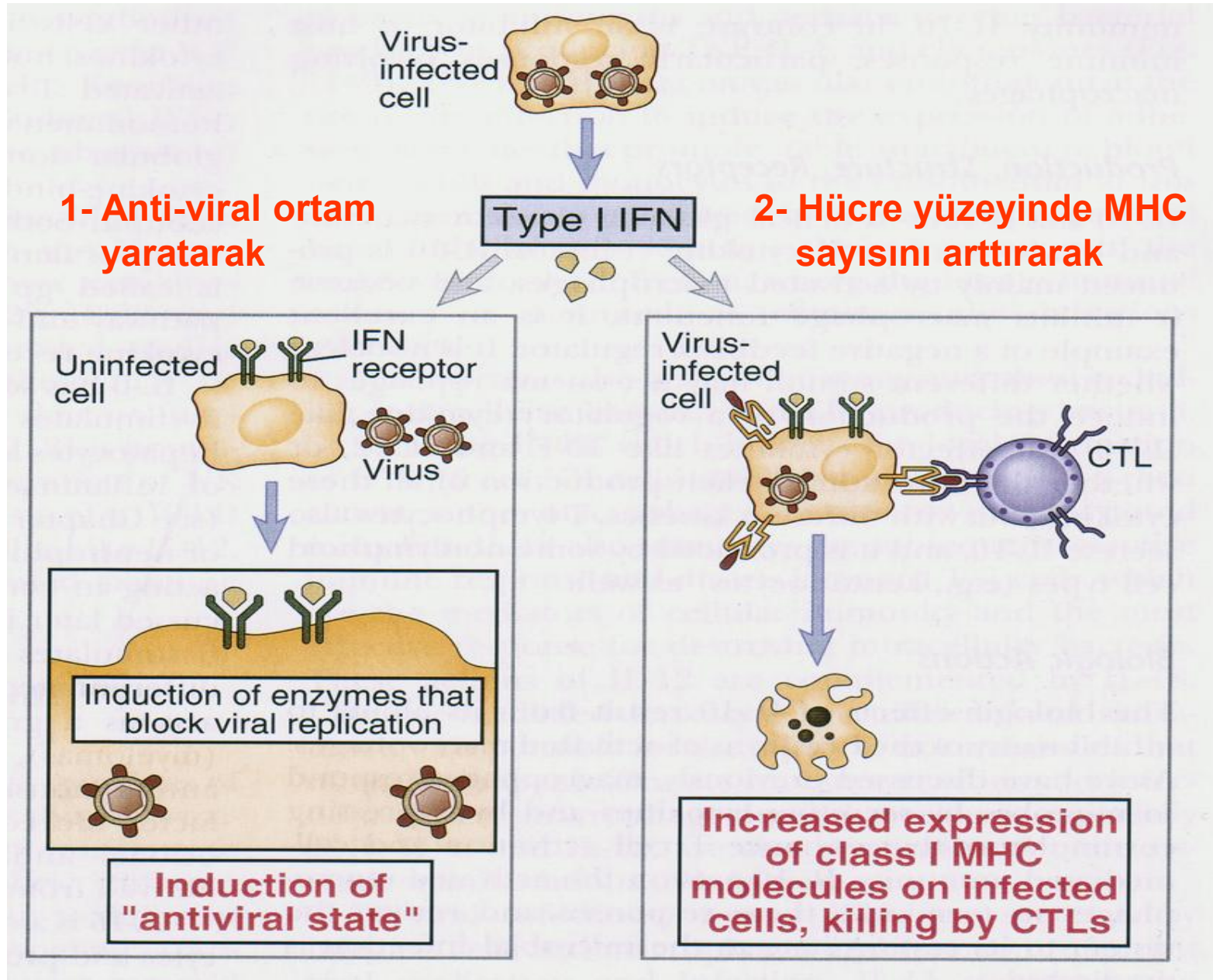
Sitokin	Temel rolü	Hücrel kaynaklar
İnterlökin-2 (IL-2)	T hücre büyümesinin uyarılması	CD4 <sup>+</sup> ve CD8 <sup>+</sup> T hücreleri
IL-4	B hücrelerinde IgE'ye dönüşüm	CD4 <sup>+</sup> T hücreleri, mast hücreleri
IL-5	Eozinofillerin aktivasyonu	CD4 <sup>+</sup> T hücreleri, mast hücreleri
İnterferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	Makrofajların aktivasyonu	CD4 <sup>+</sup> ve CD8 <sup>+</sup> T hücreleri, doğal öldürücü hücreler
TGF- $\beta$	T hücre aktivasyonunun inhibisyonu	CD4 <sup>+</sup> T hücreleri; birçok diğer hücre tipi

# IFN' ların antiviral etkileri...





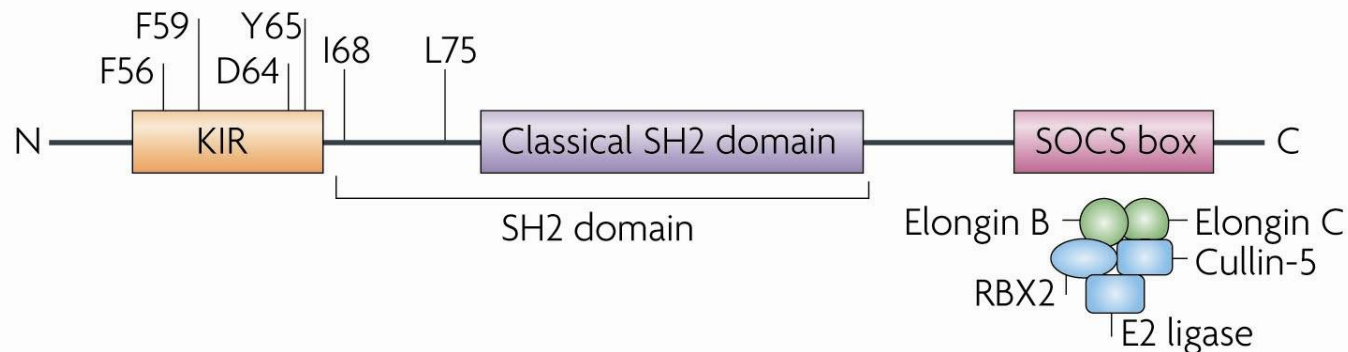
# Interferonların bağışık yanıtındaki rolleri



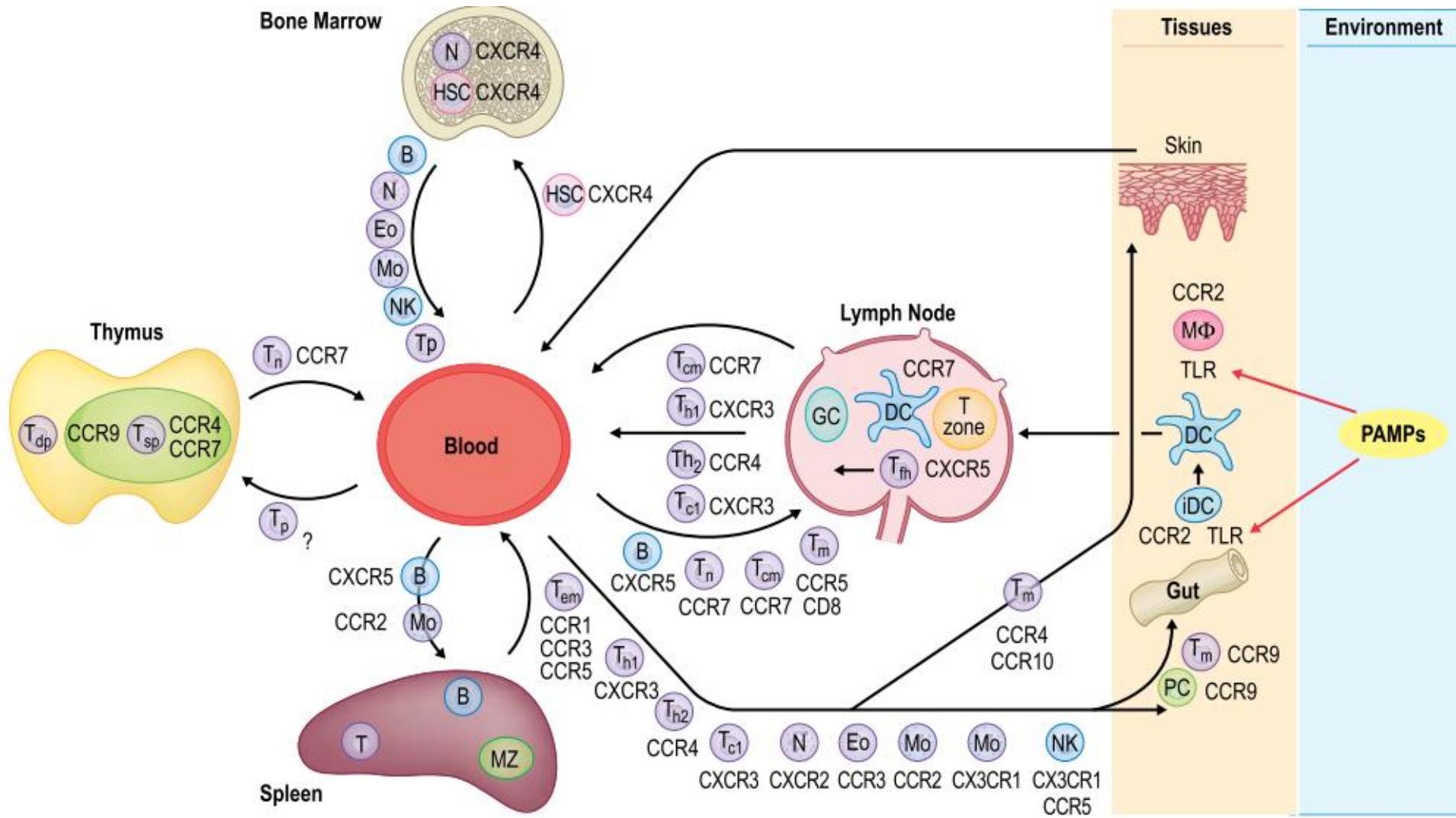
# Sitokinlerin etkisini baskılayan moleküller

- “Suppressor of cytokine signalling proteins” : (SOCS)
- Çeşitli uyarıcıların etkisi ile...
- 8 üyesi olan bir aile:
  - (CIS, SOCS1-SOCS7)
  - yapılarında “SOCS box” var...

a



# Özel bir sitokin grubu: KEMOKİNLER



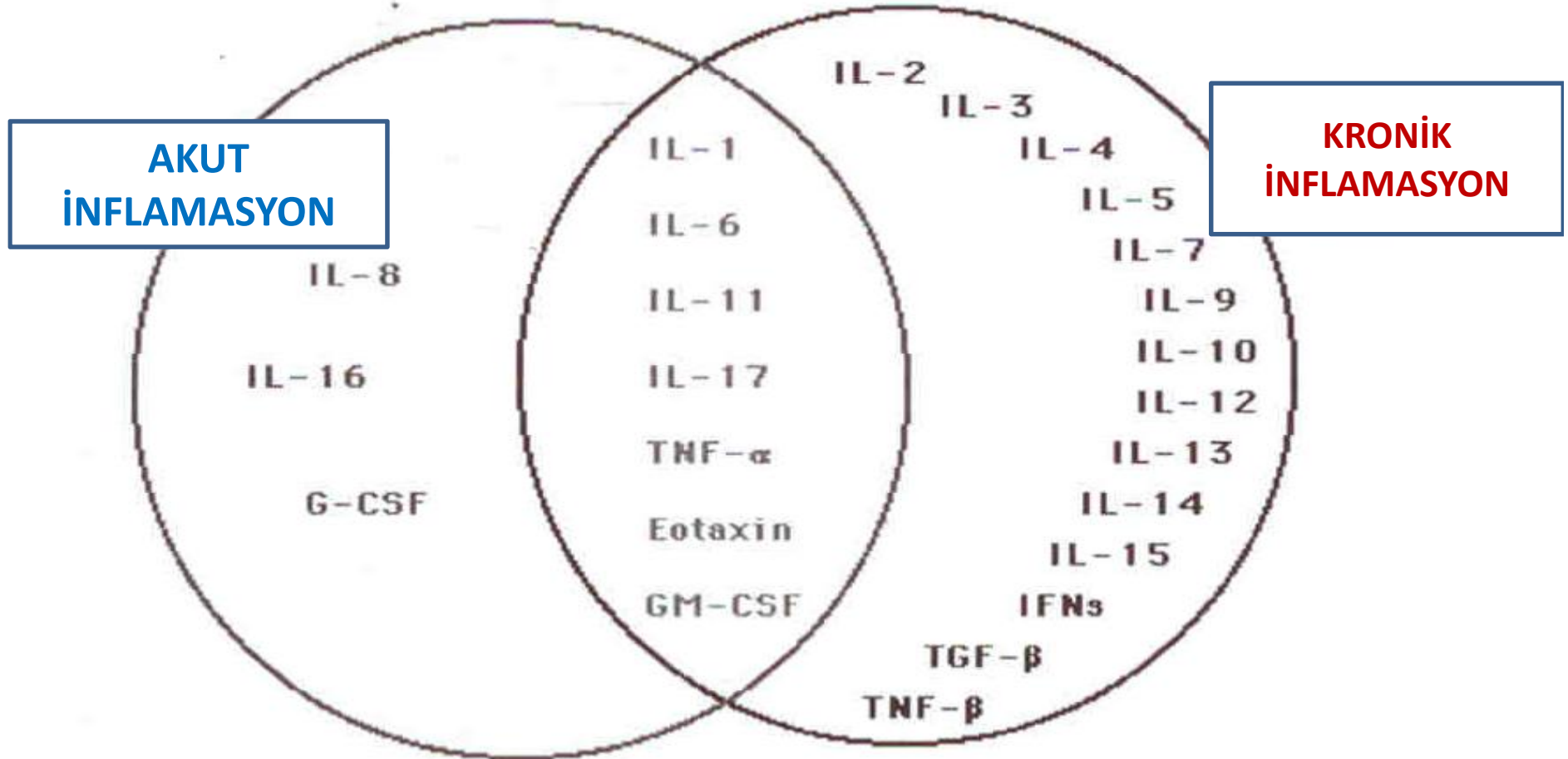


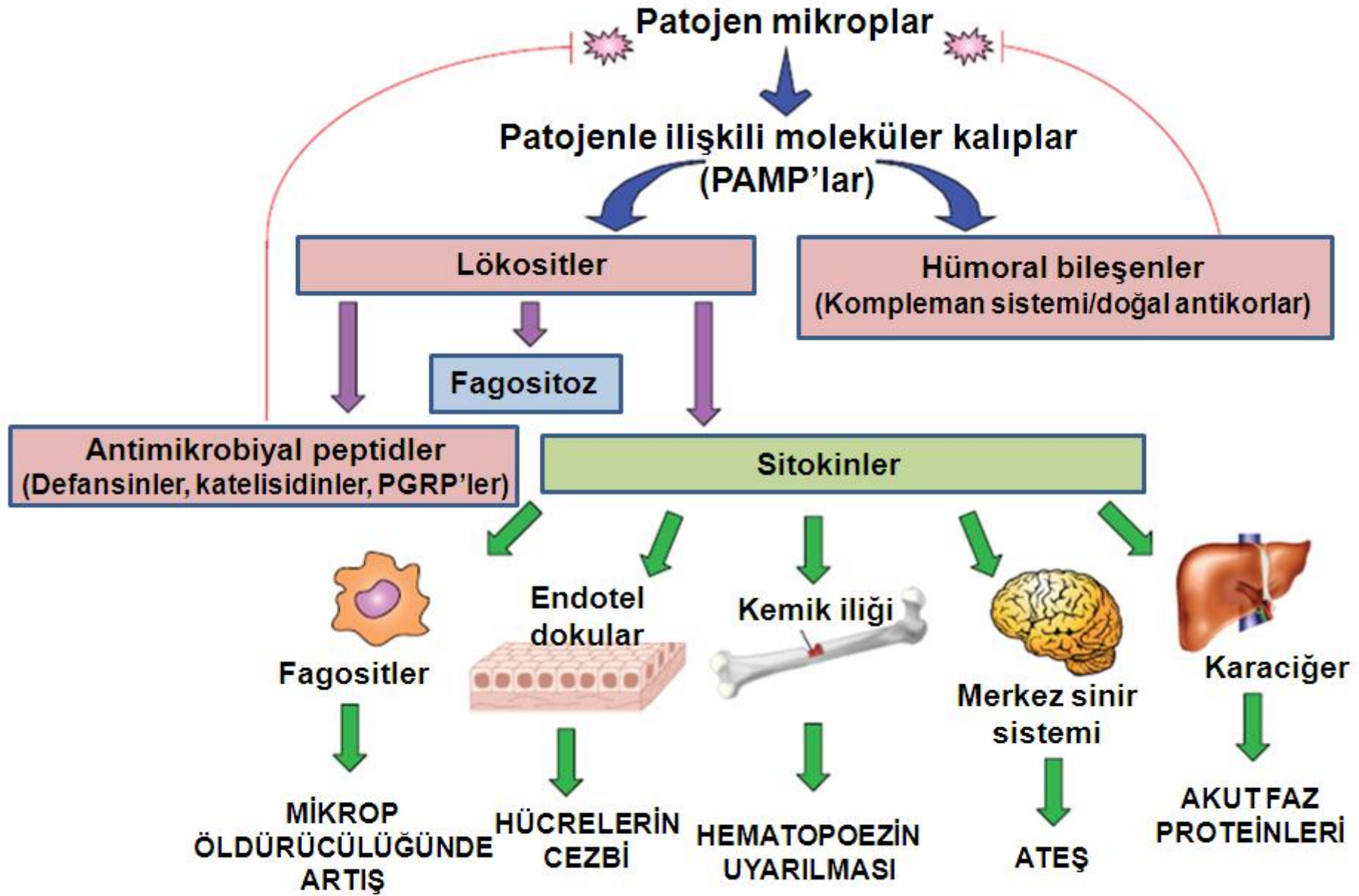
# İNFLAMASYON

---

- Enfeksiyona, toksin temasına ya da hücre hasarına karşı damarlı dokuların karmaşık bir tepkimesidir. Plazma proteinleriyle lökositlerin damar dışında birikimiyle ilgilidir.
- Akut enflamasyon doğal bağışık yanıtın ortak bir sonucudur ve lokal edinsel bağışık yanıtlar da enflamasyonu harekete geçirebilirler.
- Enflamasyon enfeksiyon kontrolünde ve doku tamirinde koruyucu bir işleve sahipken, doğrudan kendisi doku hasarı ya da hastalık nedeni olabilir.

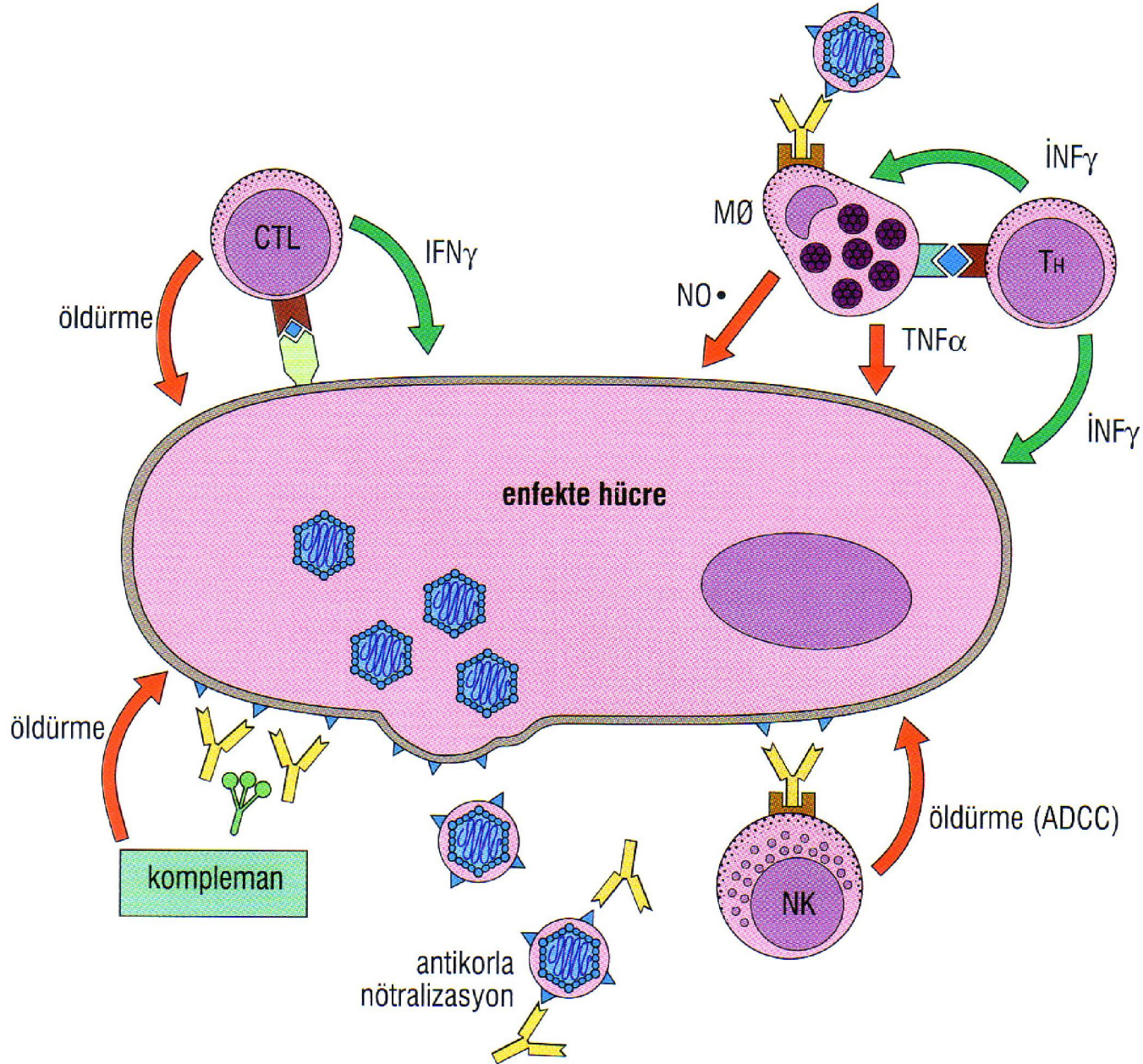
# İNFLAMASYONDA SİTOKİNLER





(Kapatenoic R, Cavaillon J-M: 2007)

# Bir Virüs enfeksiyonunda Savunma Mekanizmaları





# Kompleman sistemi-Ölçüm

---

## - Fonksiyonun ölçümü

\* Total C aktivite testleri (hemolitik testler: CH50, AH50 ve EIA ile CP, LP, AP ölçümü)

\* Tek bir yapıtaşı için aktivite testleri (C1-INH, MBL/MASP ya da tek bir komponent-C3 gibi- aktivitesinin ölçümü)

## - Protein miktar tayini

\* RID, nefelometre, ELISA, WB ile C3, C4, properdin, MBL ve C1-INH

## - Aktivasyon ürünlerinin ölçümü

\* Anti-neoepitoplar için EIA (proteolitik parçalanma sonrası ürünün; yapıtaşı ve inh. oluşturduğu IC'in; makromolekül komplekslerinin ölçümleri)

## - Komplemanı bağlayan otoantikörlerin ölçümü

\* Anti-C1q, anti-C1INH, anti-fH vb

## - Yüzey proteinleri: CD55/DAF, CD59 - flowsitometri ile-

## - Genetik harita: Hastalıklarla ilgili genetik varyantların saptanması: faktör H, B ya da I; MCP, C3 vs