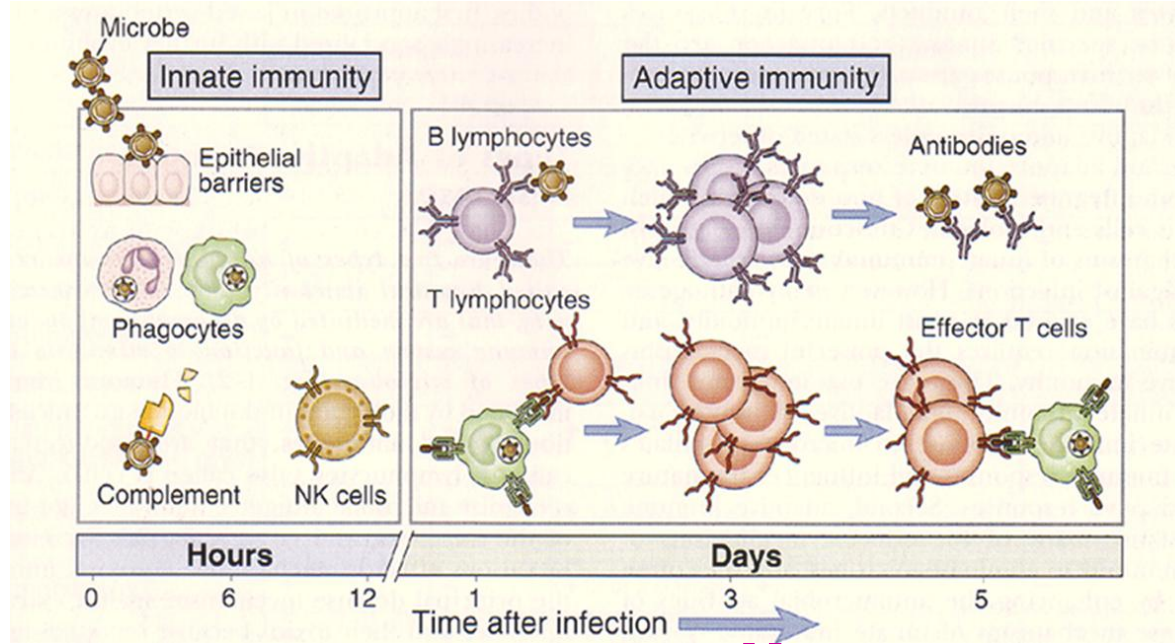
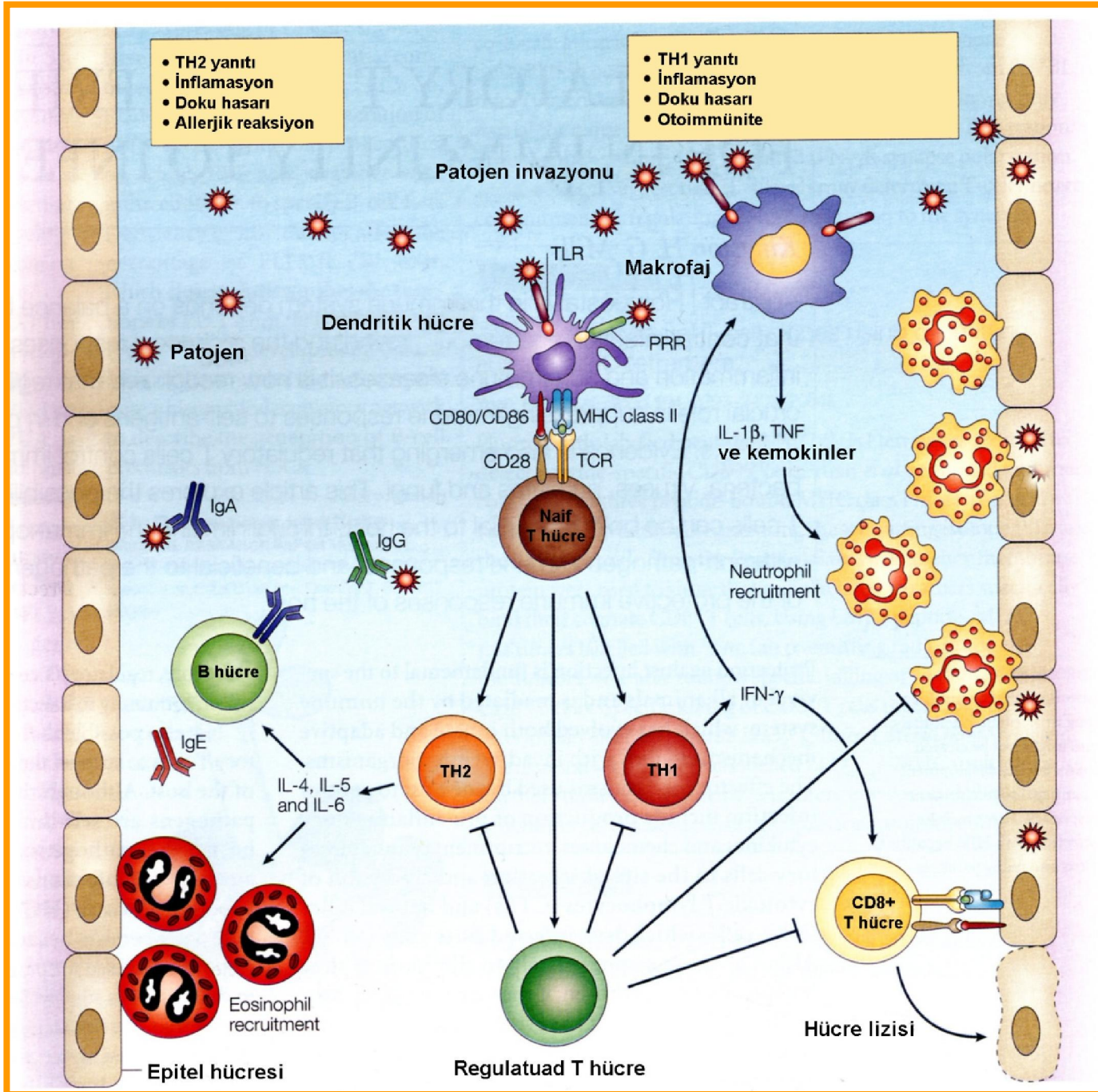


Savunma Sistemi: İmmün Yanıt

- Etkeni ilk karşılayan: Doğal Bağışıklık

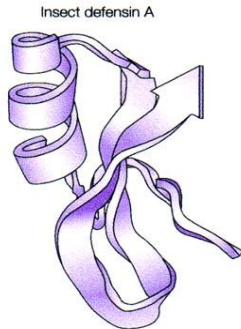
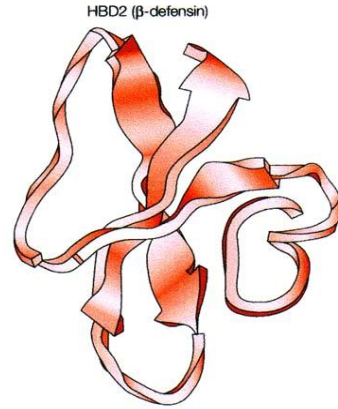
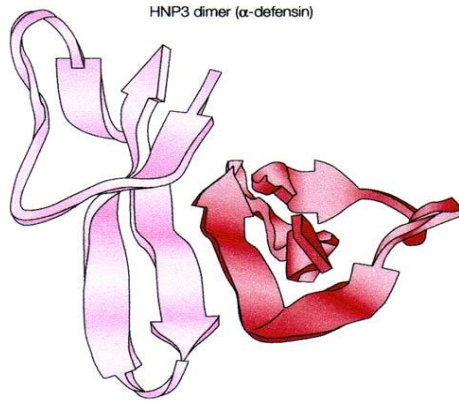


- İkinci aşamada : Özgül bağışıklık



ANTİMİKROBİK PEPTİDLER

- Defensinler
- Katelisidinler
- Eozinofil kökenli nörotoksin

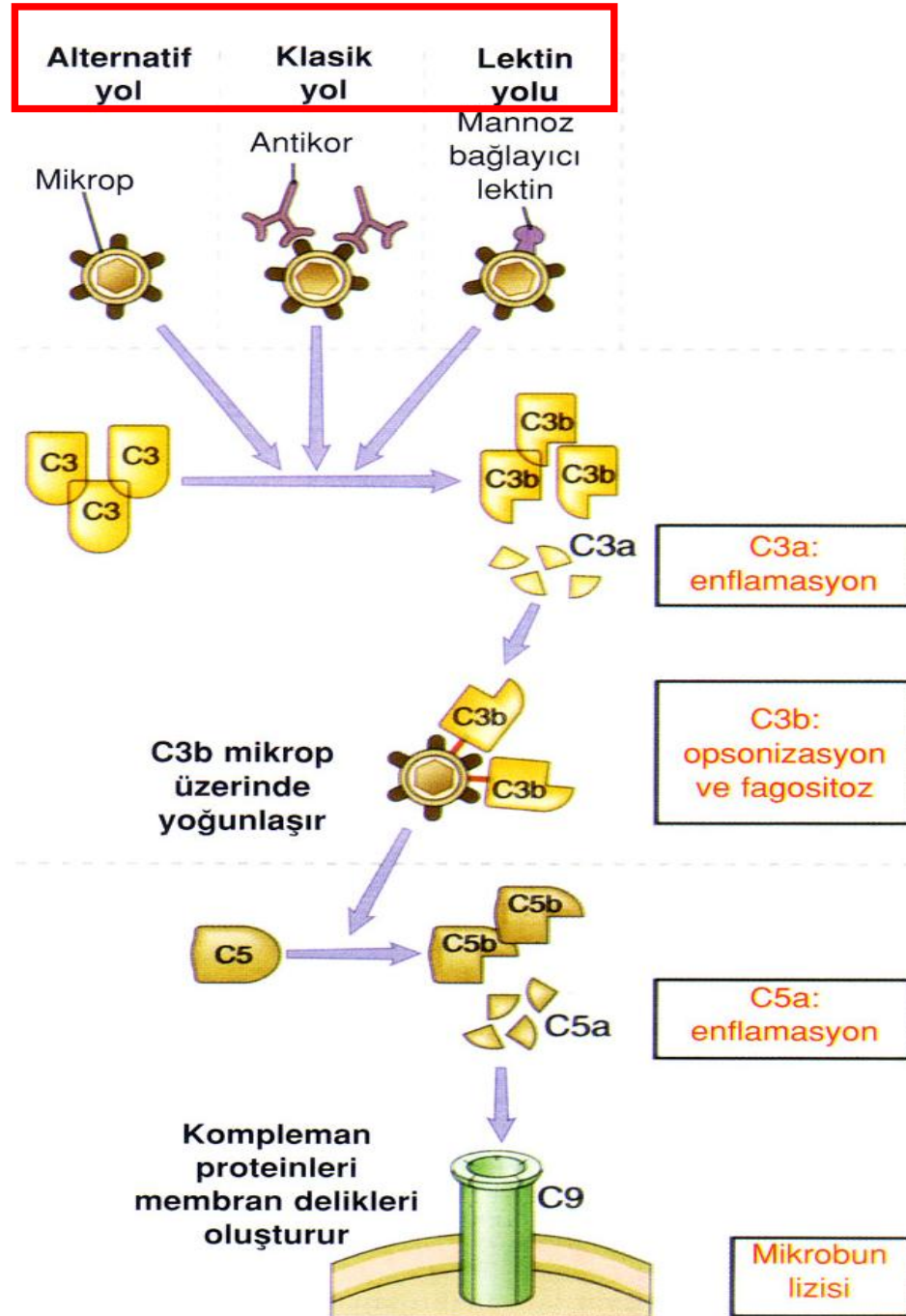


İnsanda / memelilerde en önemliler bunlar. Ayrıca histatin, dermsidin, aniyonik peptidler. İNSANDA en önemlisi: DEFANSİN. Katlanmış Beta tabaka şeklinde buna 6 disülfid bağlı sisteinler var. 1960 larda kobaylarda arjinince zengin katyonik peptidler saptanmış. İnsanlarda benzer yapı önce lökositlerde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

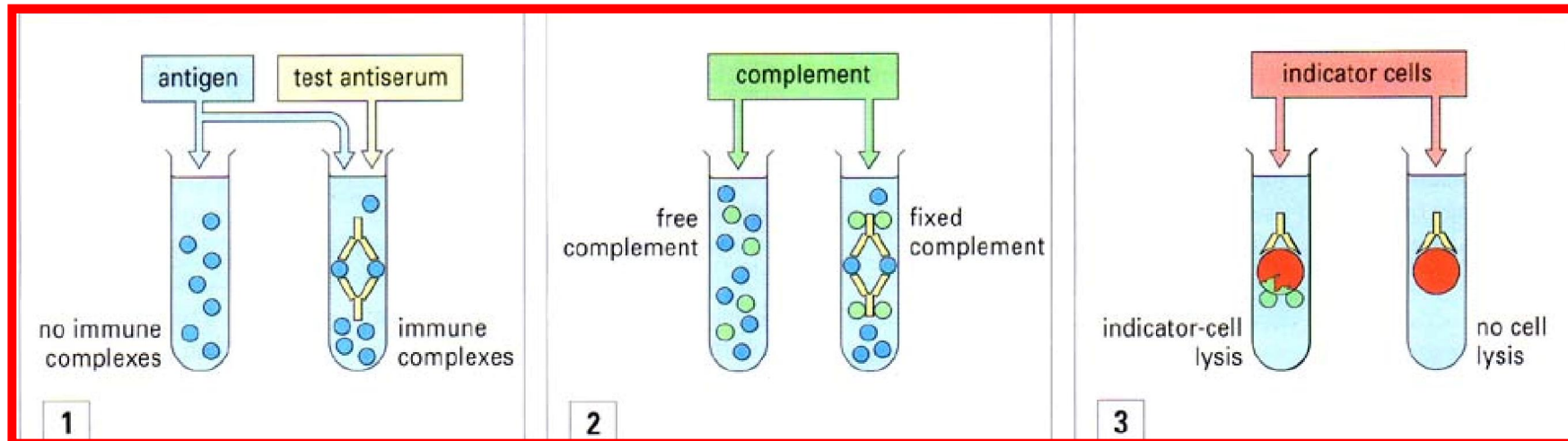


İlk deneyler ve bulgular
BORDET (1899)

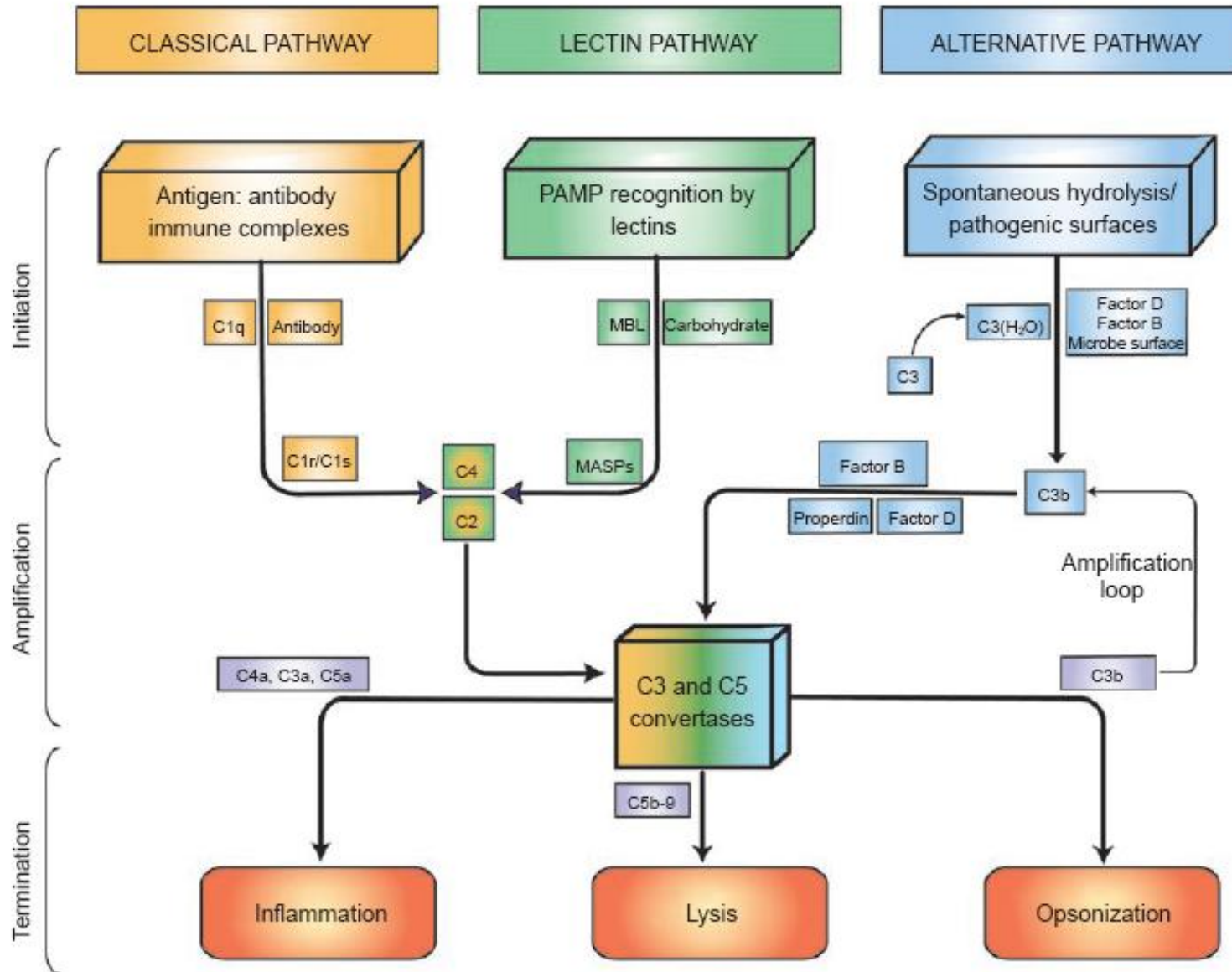


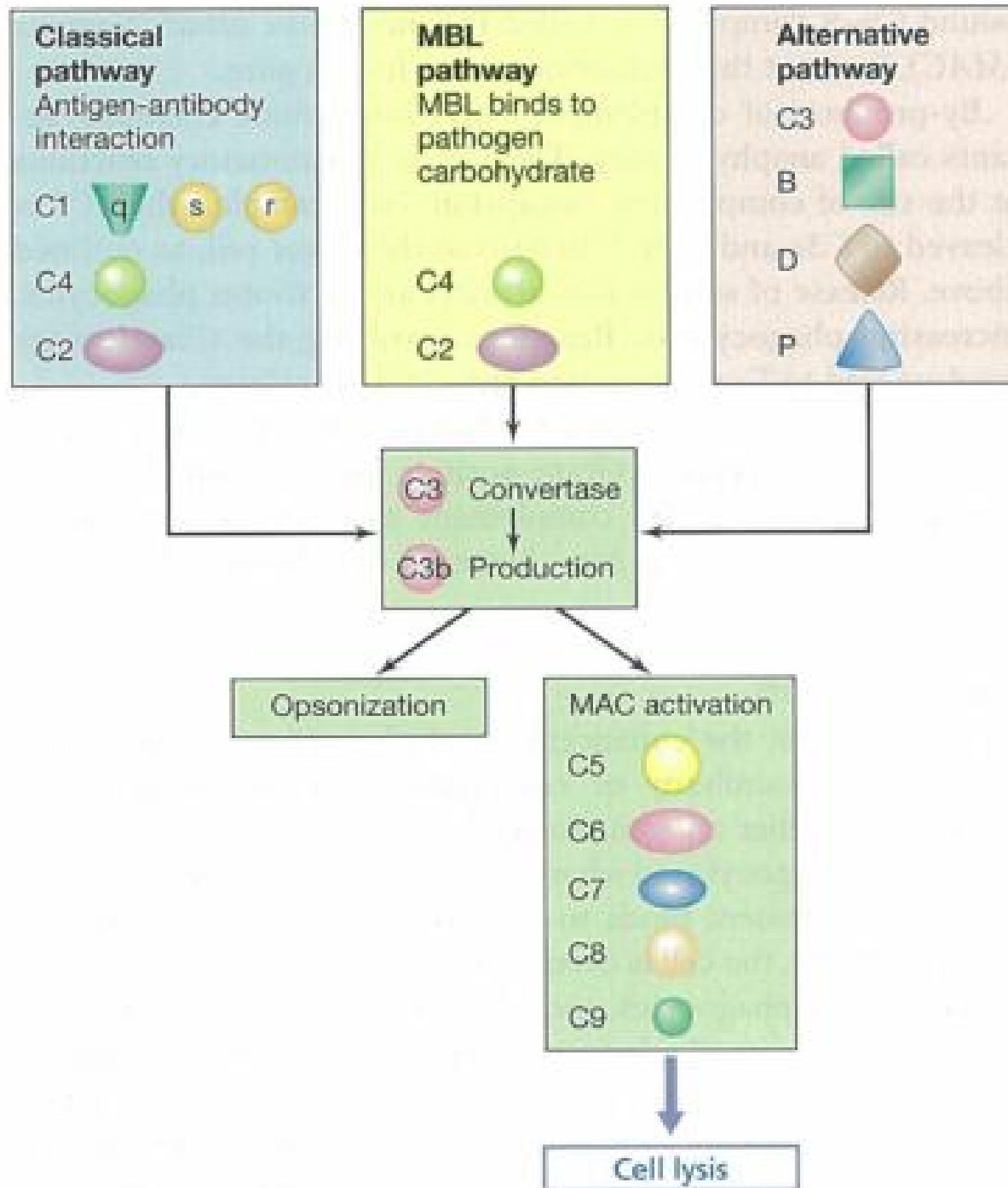
Komplemanın antikorların işlevini tamamlayıcı özelliği...

KOMPLEMAN BİRLEŞMESİ DENEYİ



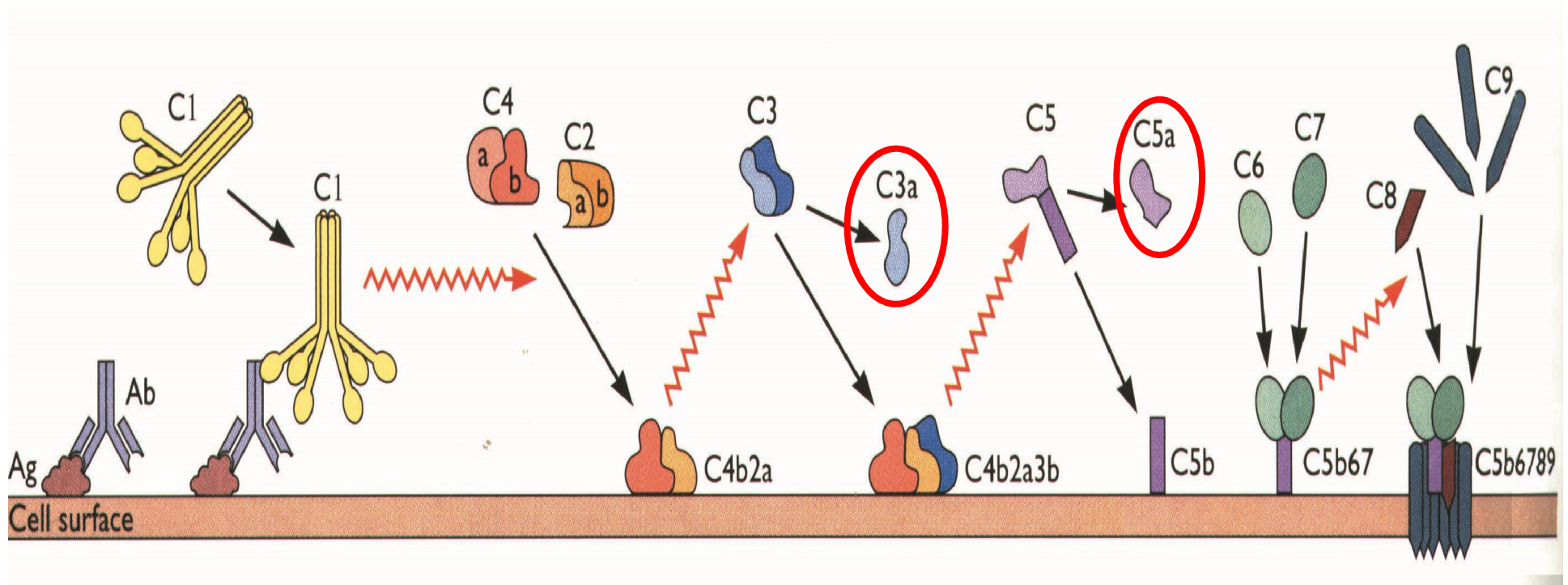
Kompleman sistemi



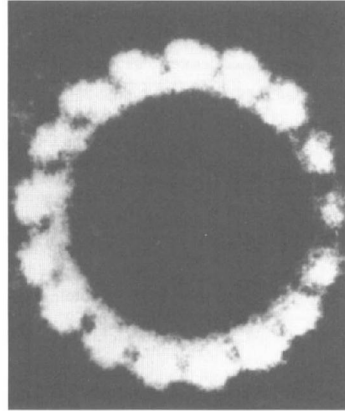


Aktive yapıtaşı 2'ye ayrılır:

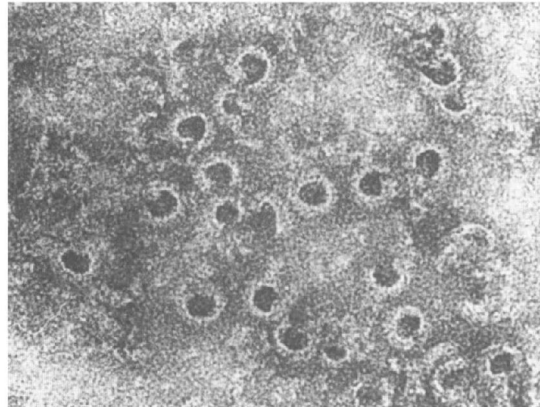
- 1- Enzimatik aktiviteye sahip bölüm
- 2- Biyolojik işlevi olan bölüm



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



(b)



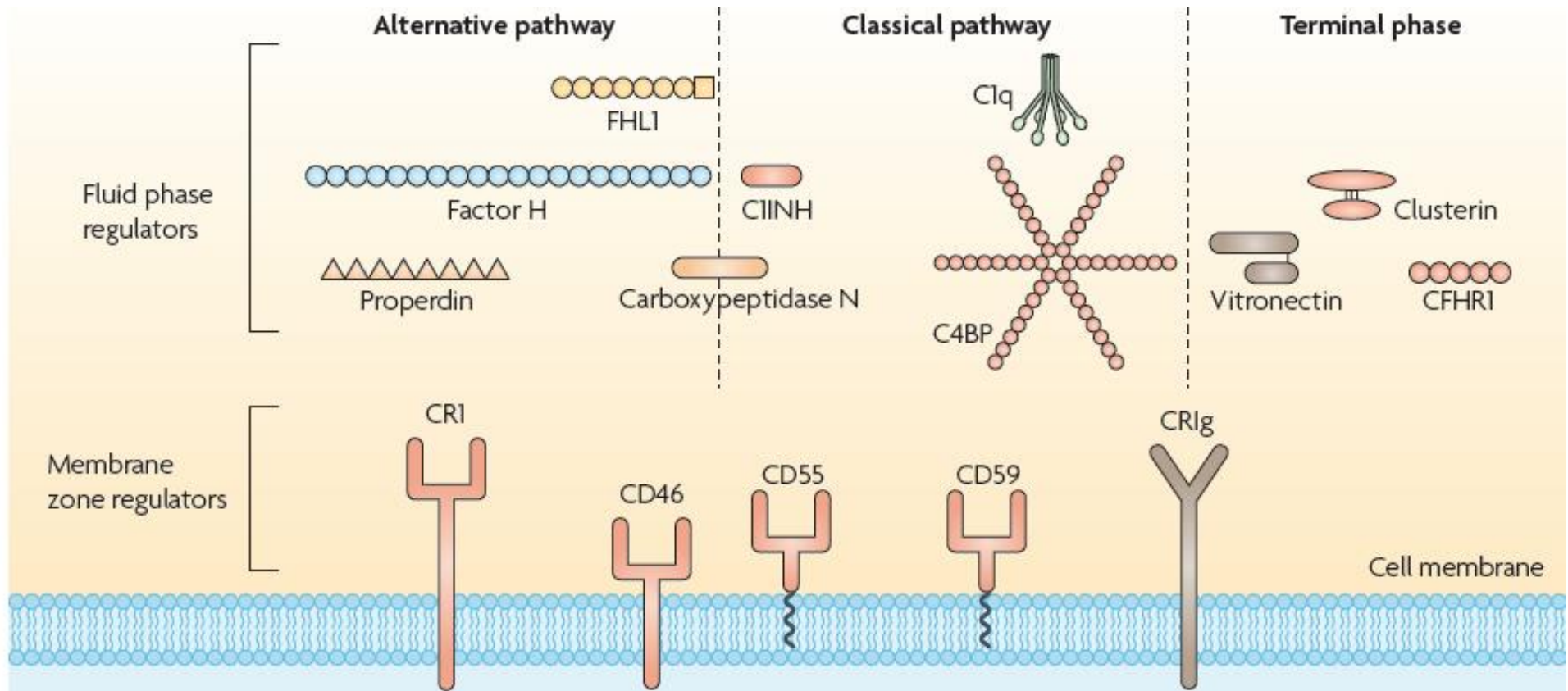
Sistemin işlemlerini düzenleyen yapıtaşları var...

- 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

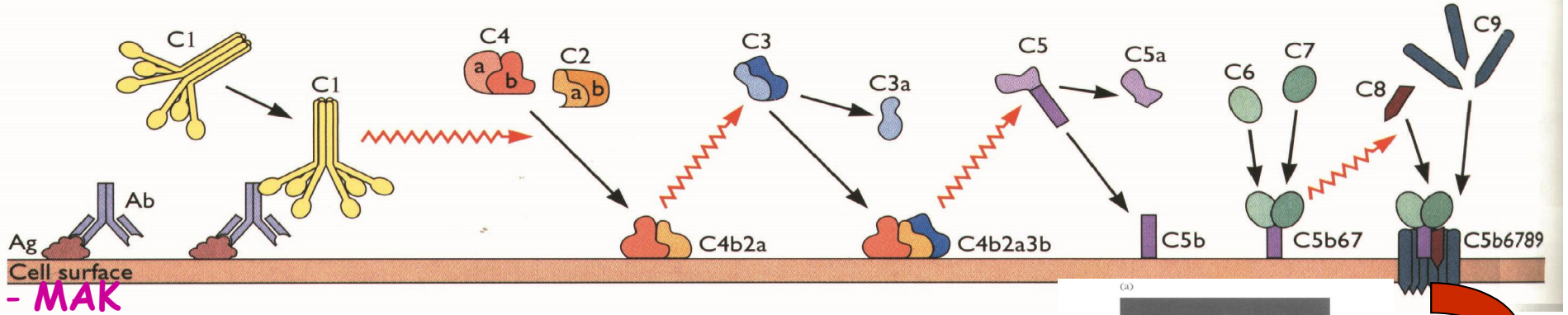
3- Diğer görevleri

- 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 salınımına neden olur. Monosit/makrofajlarda ise proinflamatuvar sitokin/kemokinlerin salınımına yol açar: IL-1 / 6 / 8 gibi. C3a ise anti-inflamatuvar molekül gibi davranıp, proinflamatuvar sitokin salımını (IL-1 , TNF gibi) baskılar.

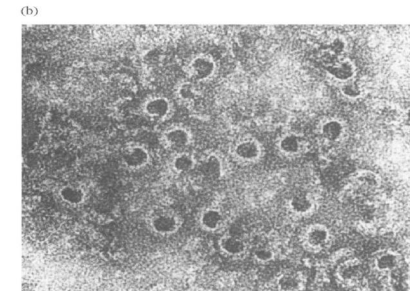
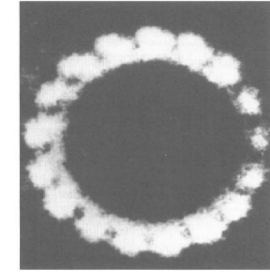


- MAK

- * 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

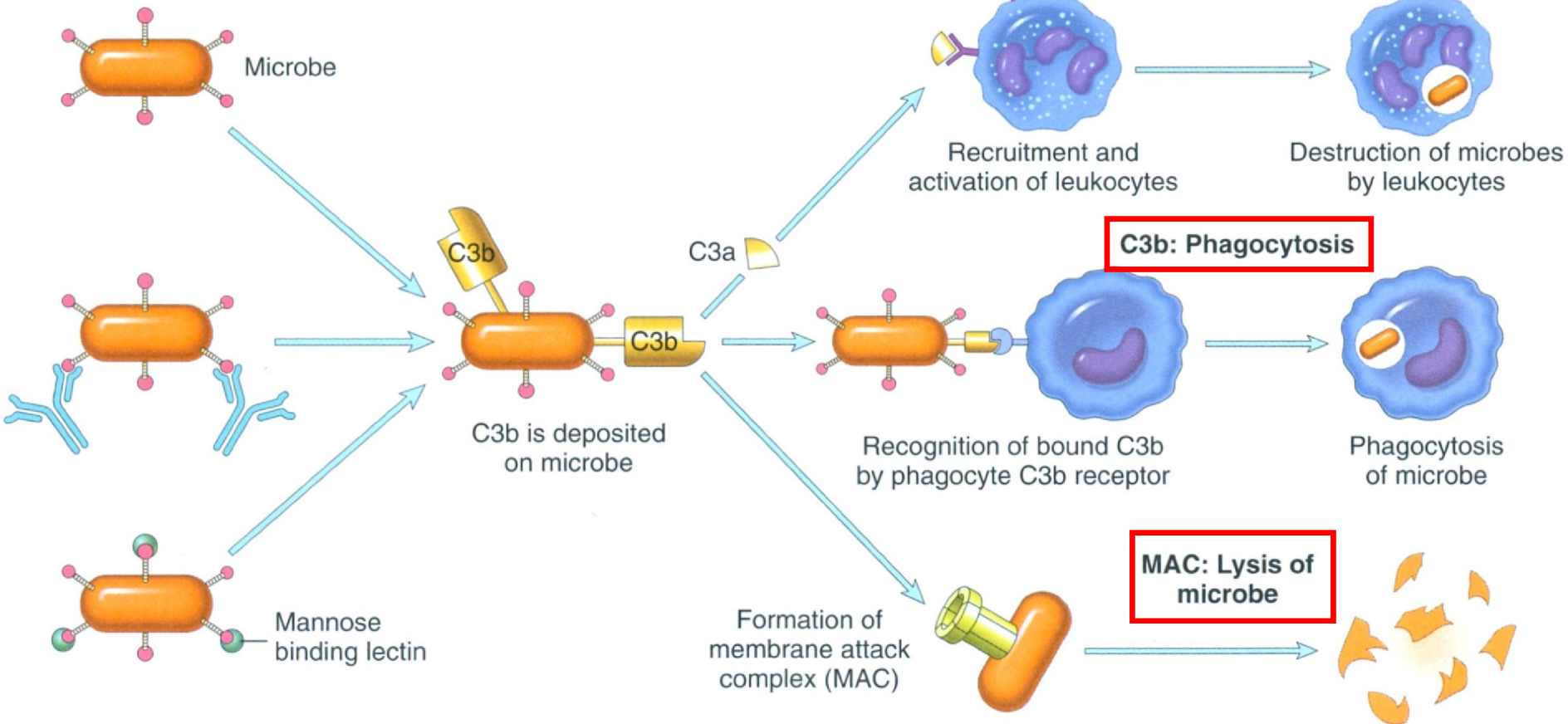
C3b: Phagocytosis

Recognition of bound C3b by phagocyte C3b receptor

Phagocytosis of microbe

MAC: Lysis of microbe

Formation of membrane attack complex (MAC)



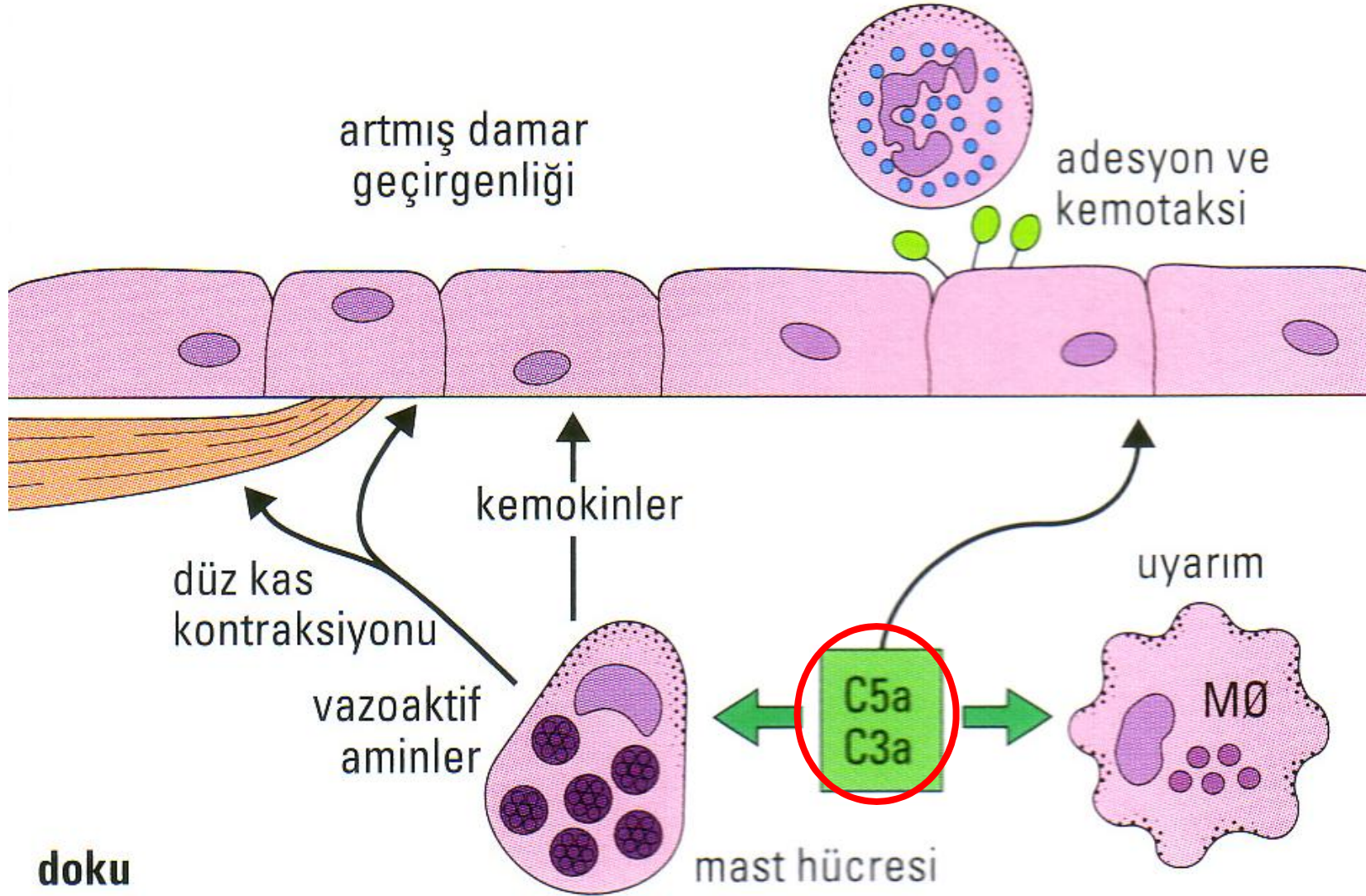
Anaflatoksinlerin etkisi

plazma

nötrofiller ve monositler

artmış damar geçirgenliği

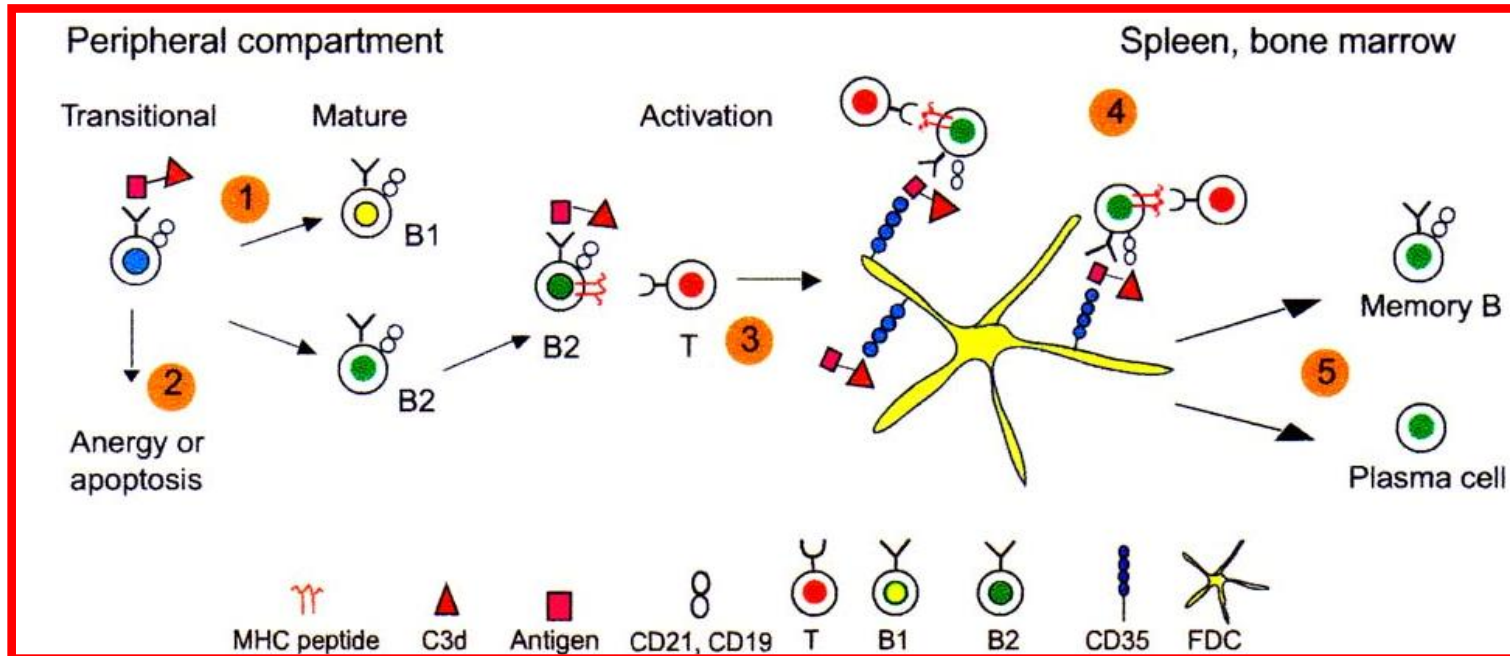
adesyon ve kemotaksi



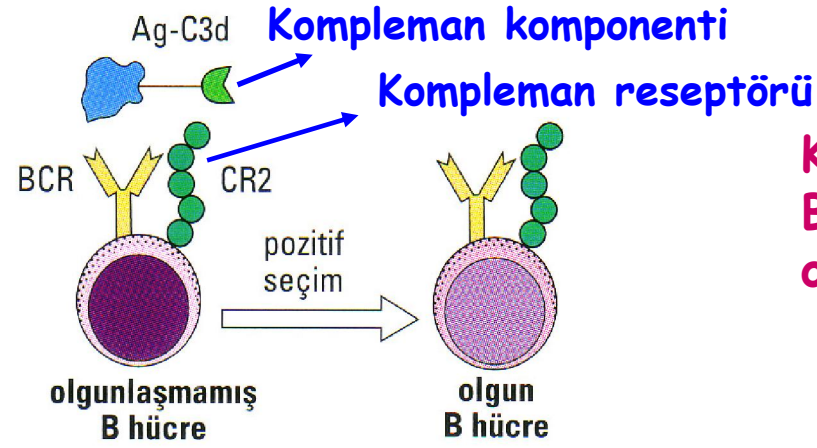
Kompleman sisteminin edinsel bağışıklığa katkısı-1

1- Hümorale yanıtta etki:

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

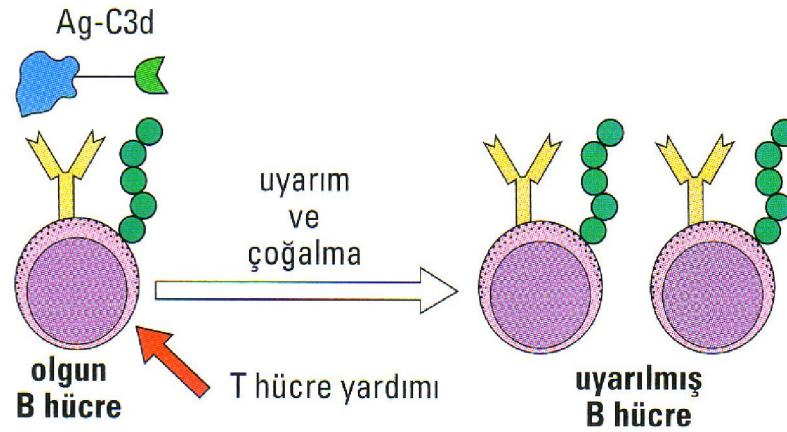


1



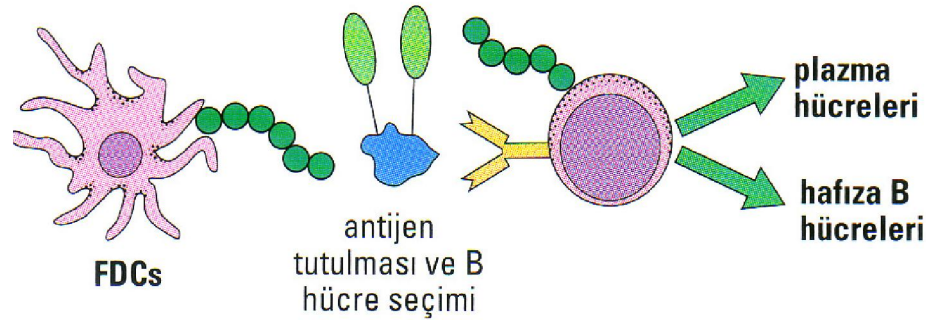
Komplemanın B hücrelerini olgunlaştırması

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

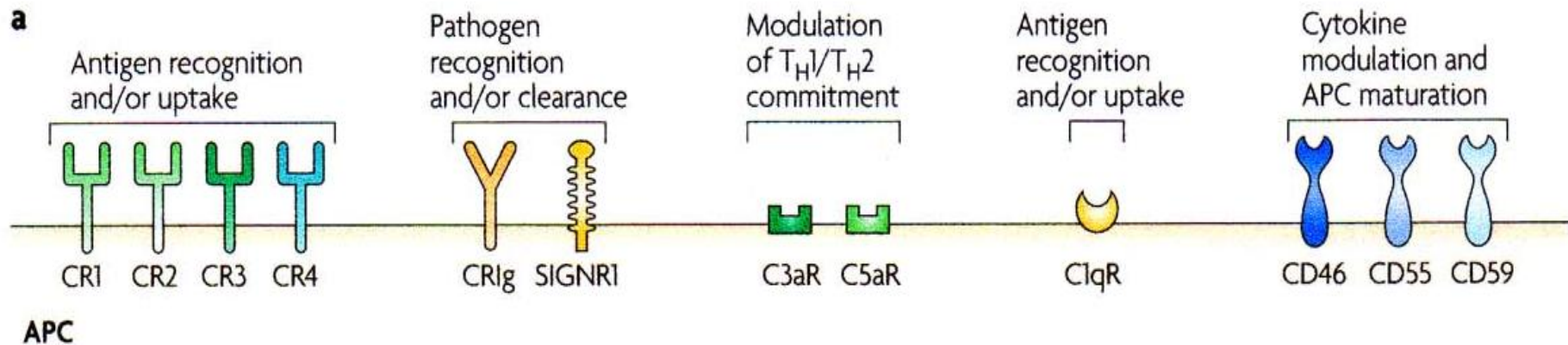
Geç dönemde:

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

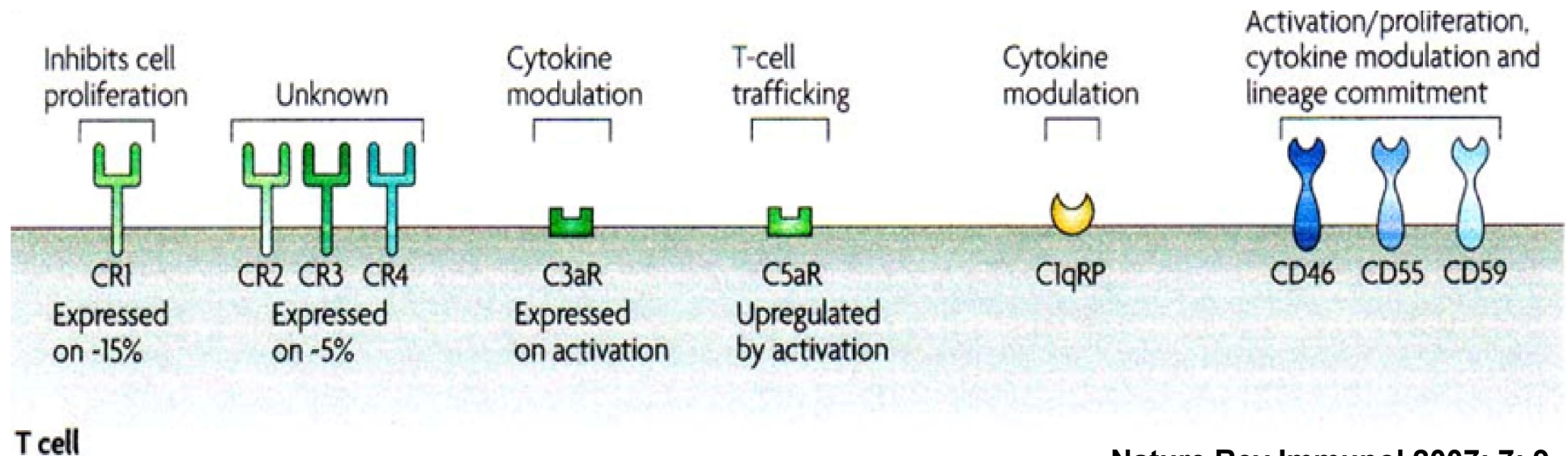
Kompleman sistemi T hücre yanıtını değiştirir

Kompleman sisteminin T hücre yanıtına etkisi

1) İndirekt yoldan ASH'ler üzerinden...



2) Direkt olarak T hücrelerine direkt etki:

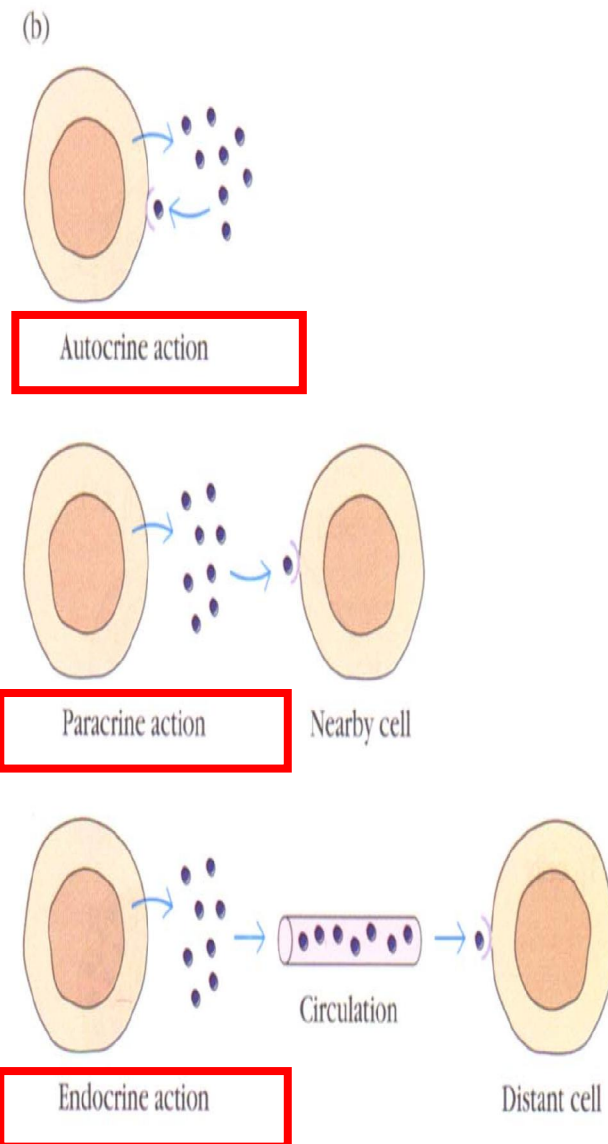
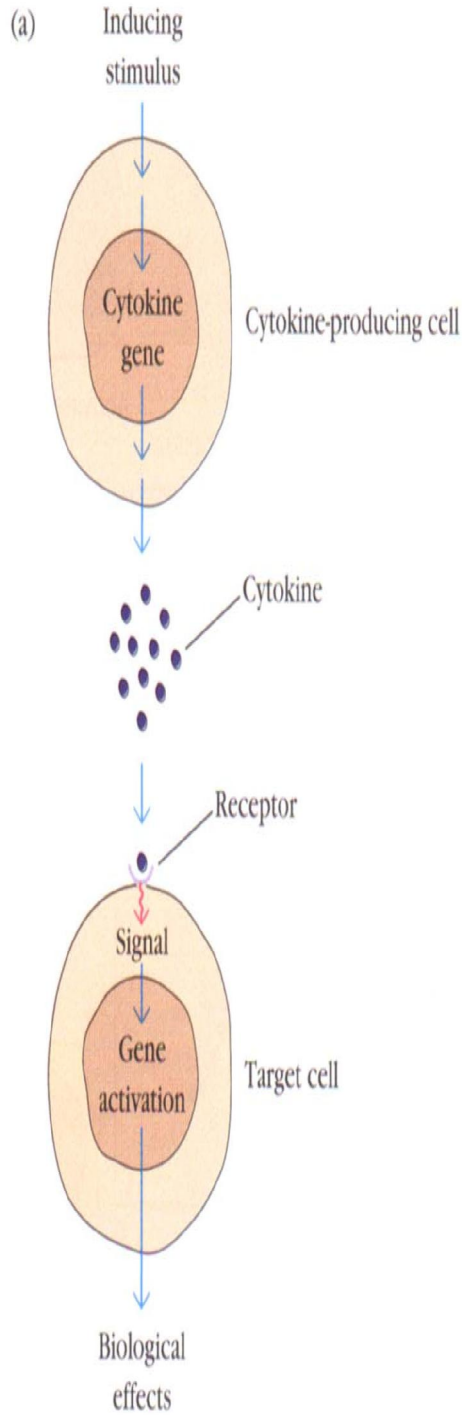


Kompleman sisteminin aksaması...

- 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

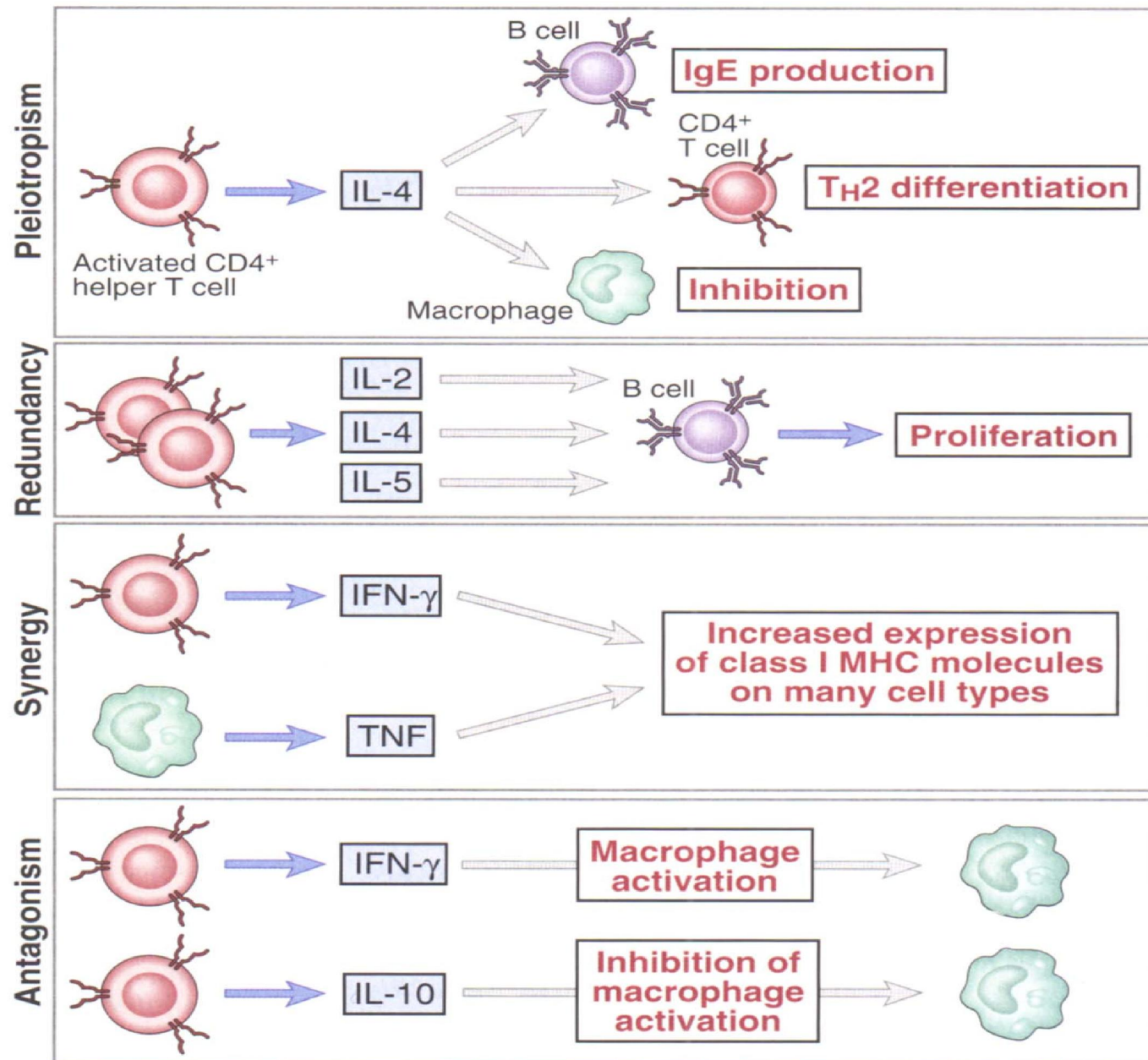
Antijene yanıtta geçici olarak üretilir

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

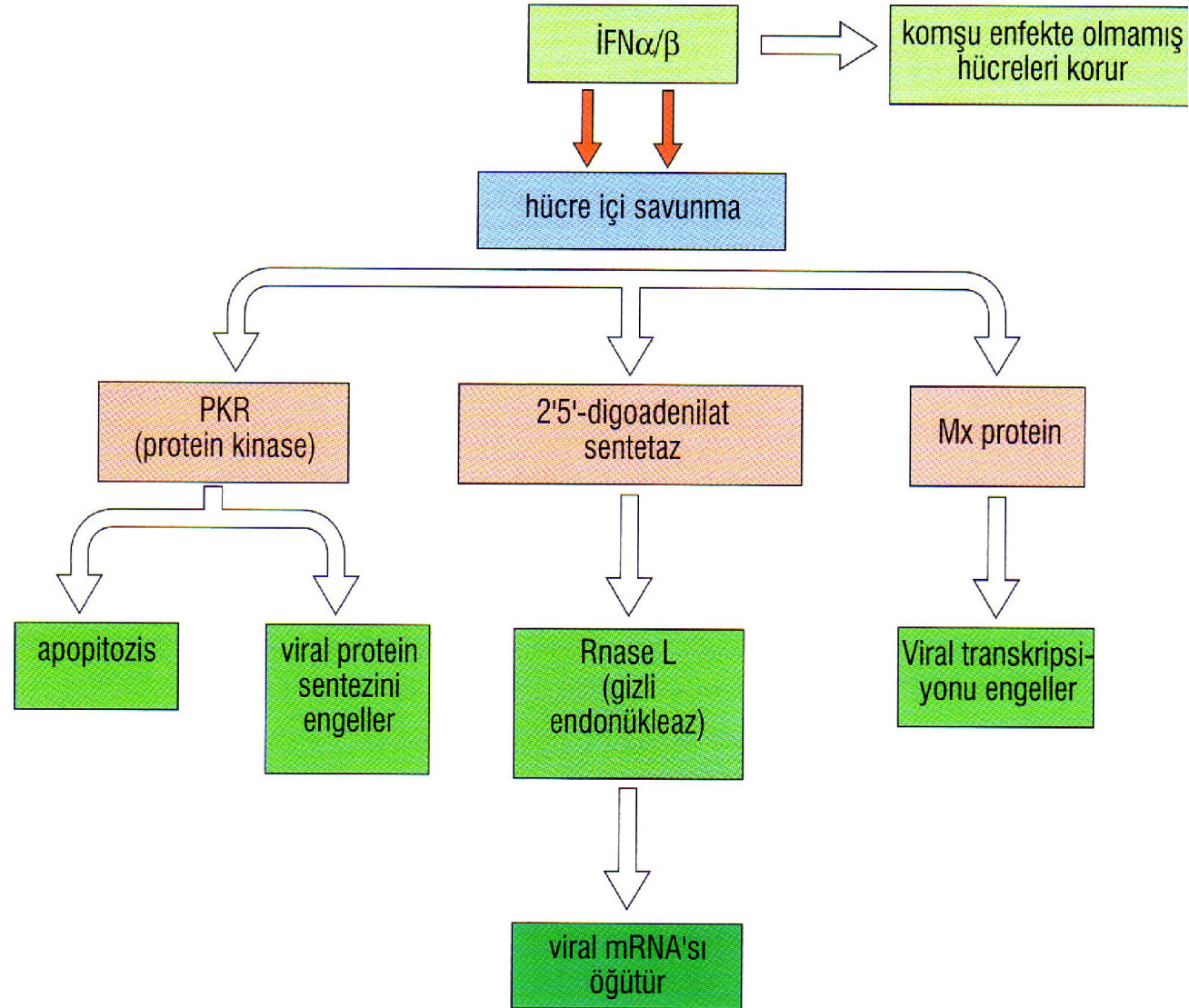
SİTOKİNLERİN ÇEŞİTLİ İŞLEVLERİ



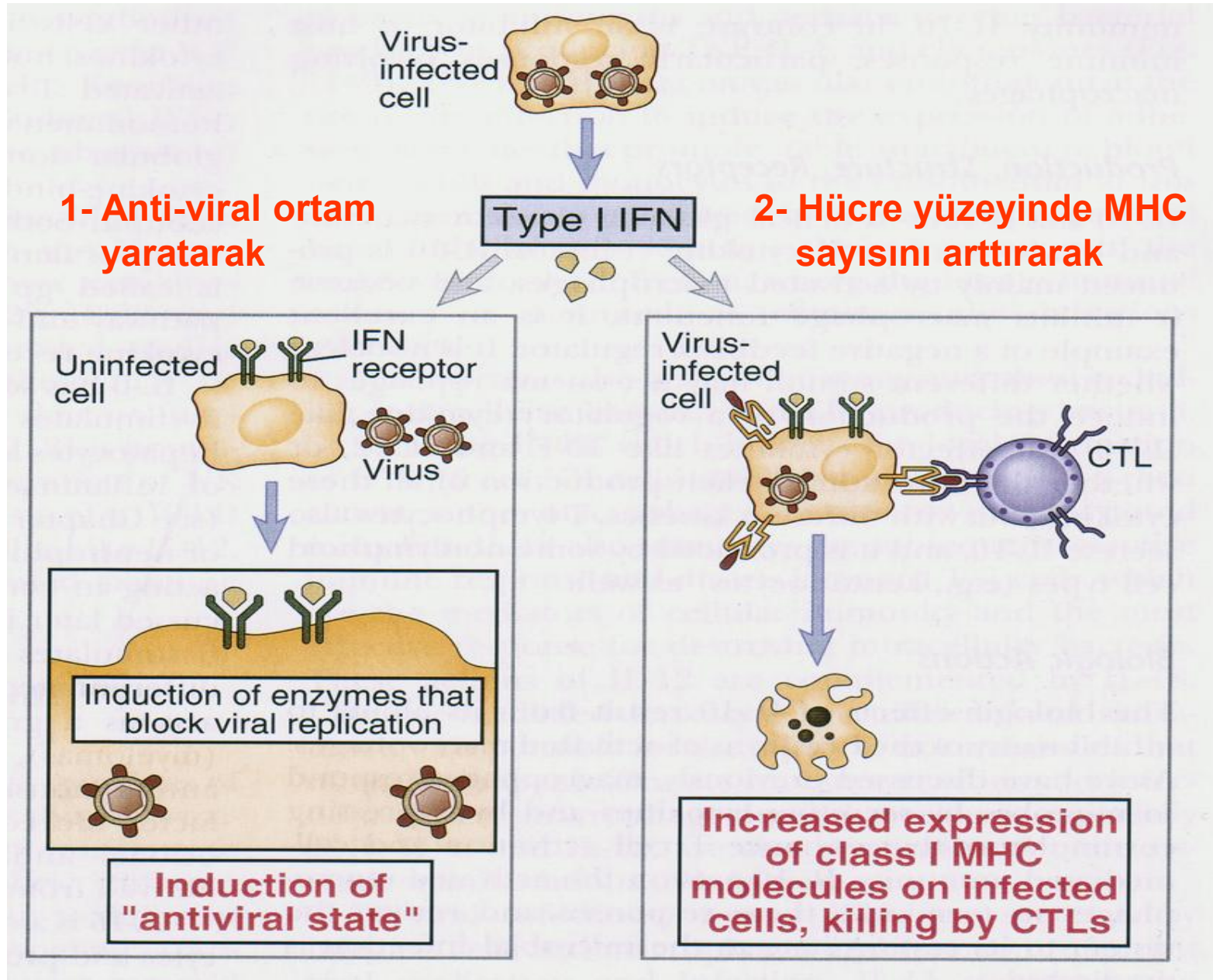
B) Seçilmiş T hücre sitokinlerinin biyolojik etkileri

Sitokin	Temel rolü	Hücrenel kaynaklar
İnterlökin-2 (IL-2)	T hücre büyümesinin uyarılması	CD4 ⁺ ve CD8 ⁺ T hücreleri
IL-4	B hücrelerinde IgE'ye dönüşüm	CD4 ⁺ T hücreleri, mast hücreleri
IL-5	Eozinofillerin aktivasyonu	CD4 ⁺ T hücreleri, mast hücreleri
İnterferon- γ (IFN- γ)	Makrofajların aktivasyonu	CD4 ⁺ ve CD8 ⁺ T hücreleri, doğal öldürücü hücreler
TGF- β	T hücre aktivasyonunun inhibisyonu	CD4 ⁺ T hücreleri; birçok diğer hücre tipi

IFN' ların antiviral etkileri...



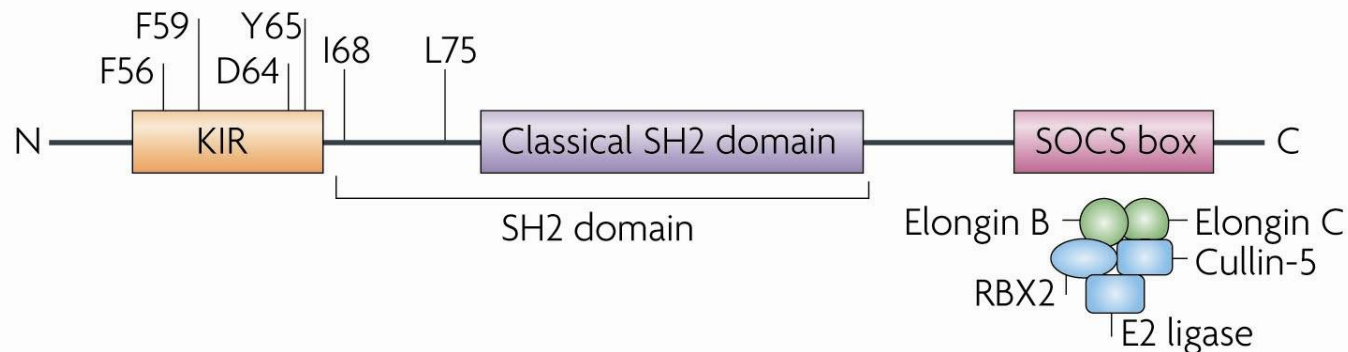
Interferonların bağışık yanıtındaki rolleri



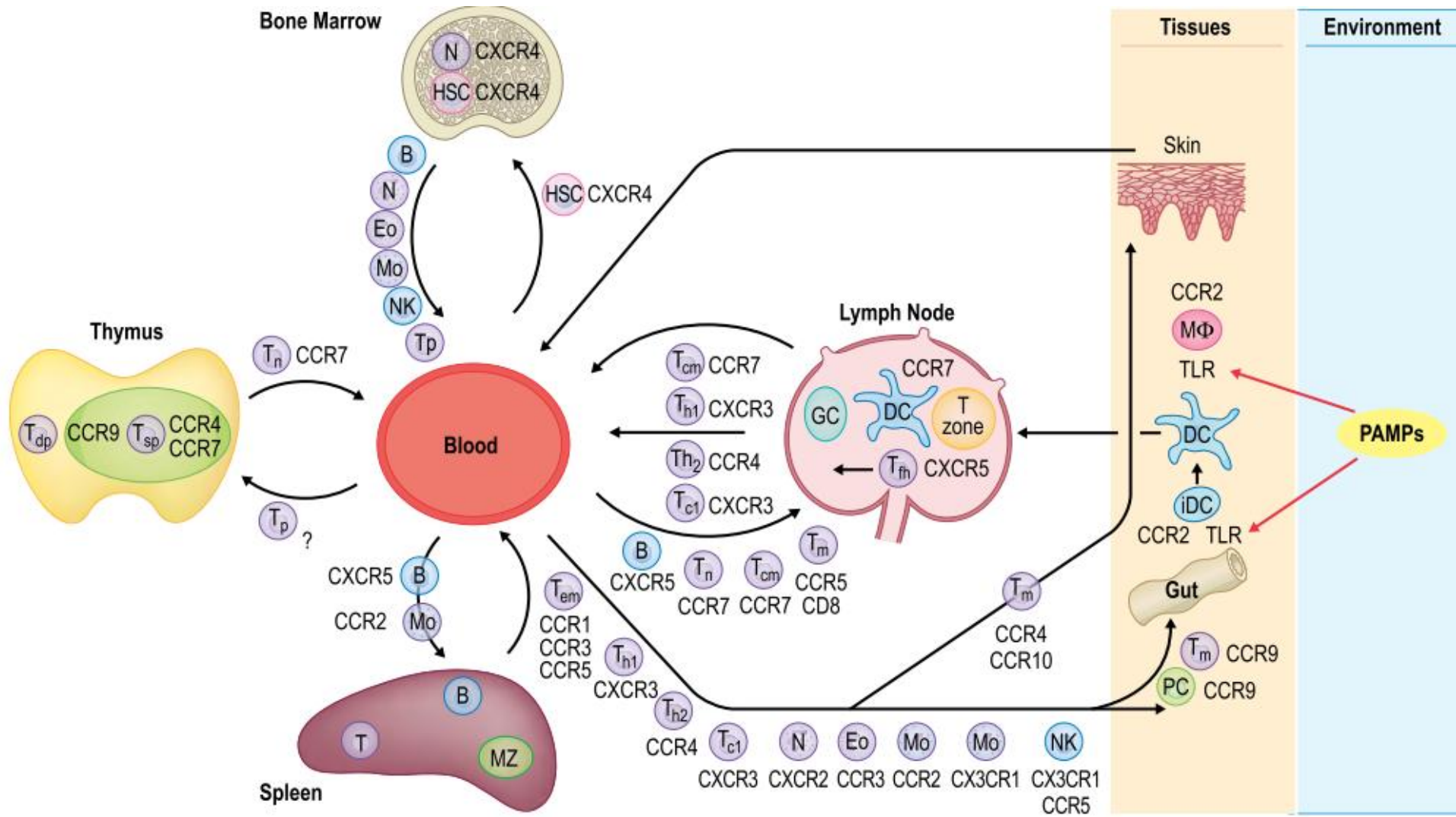
Sitokinlerin etkisini baskılayan moleküller

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

a



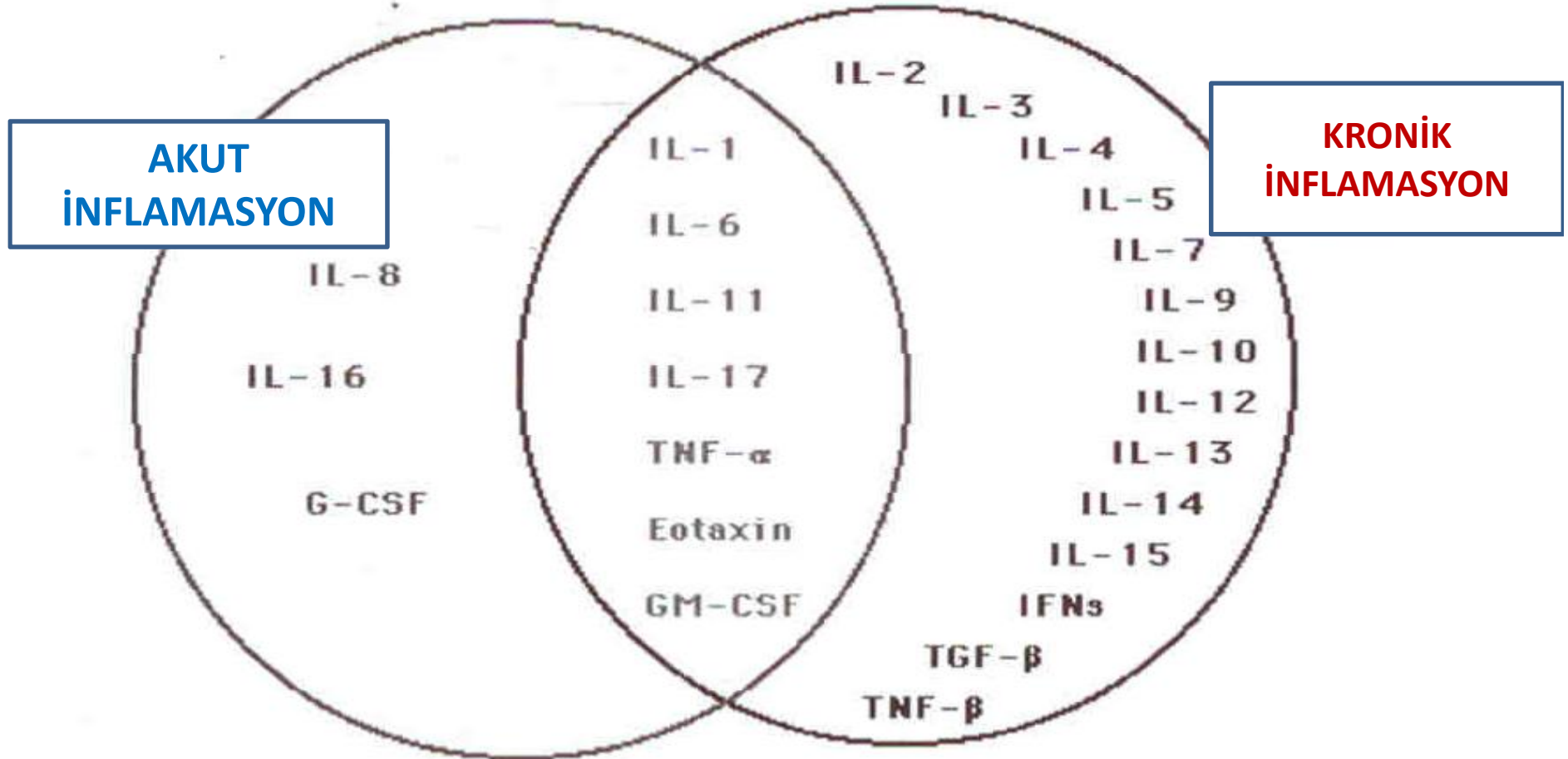
Özel bir sitokin grubu: KEMOKİNLER

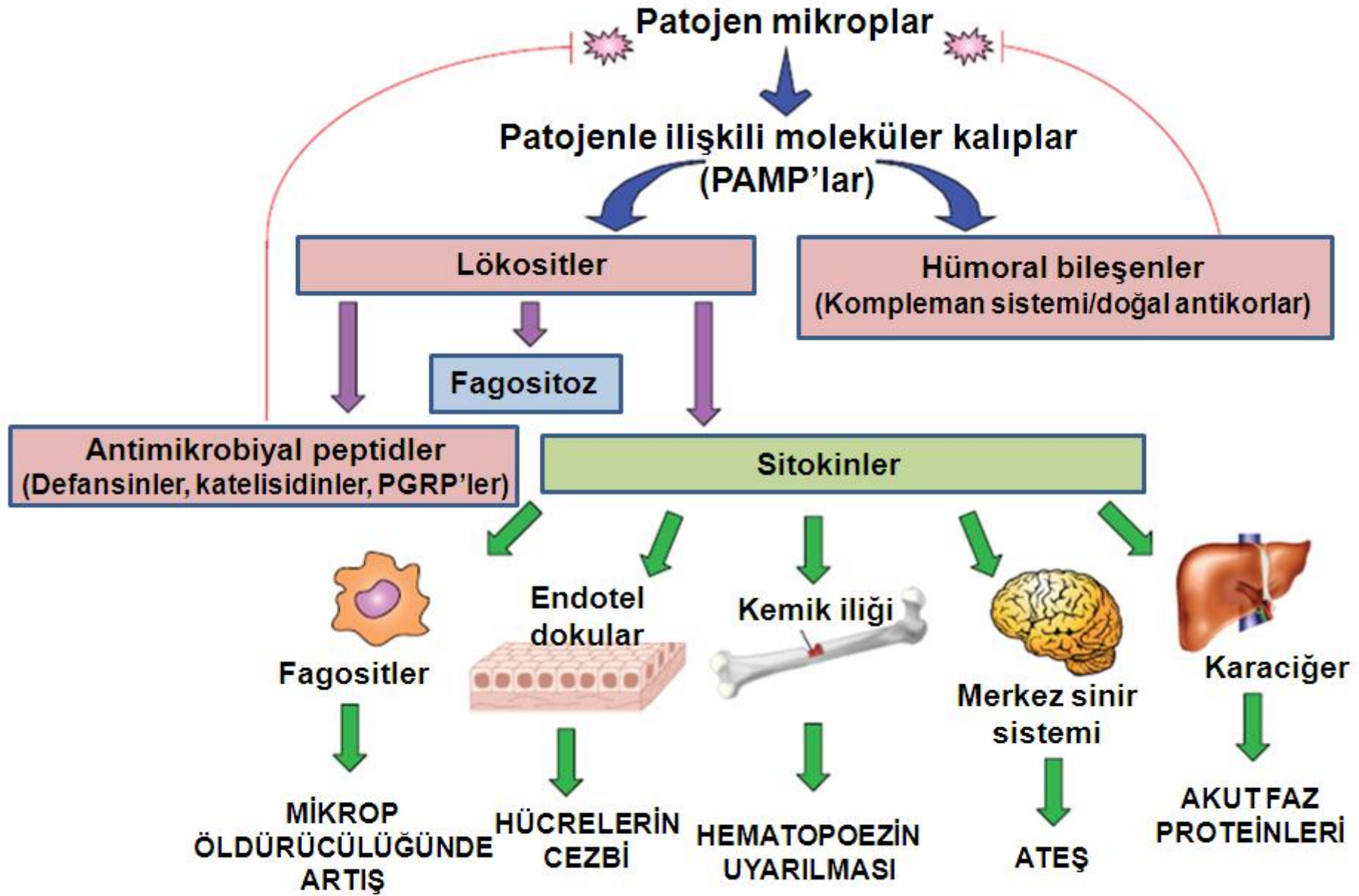


İNFLAMASYON

- 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.

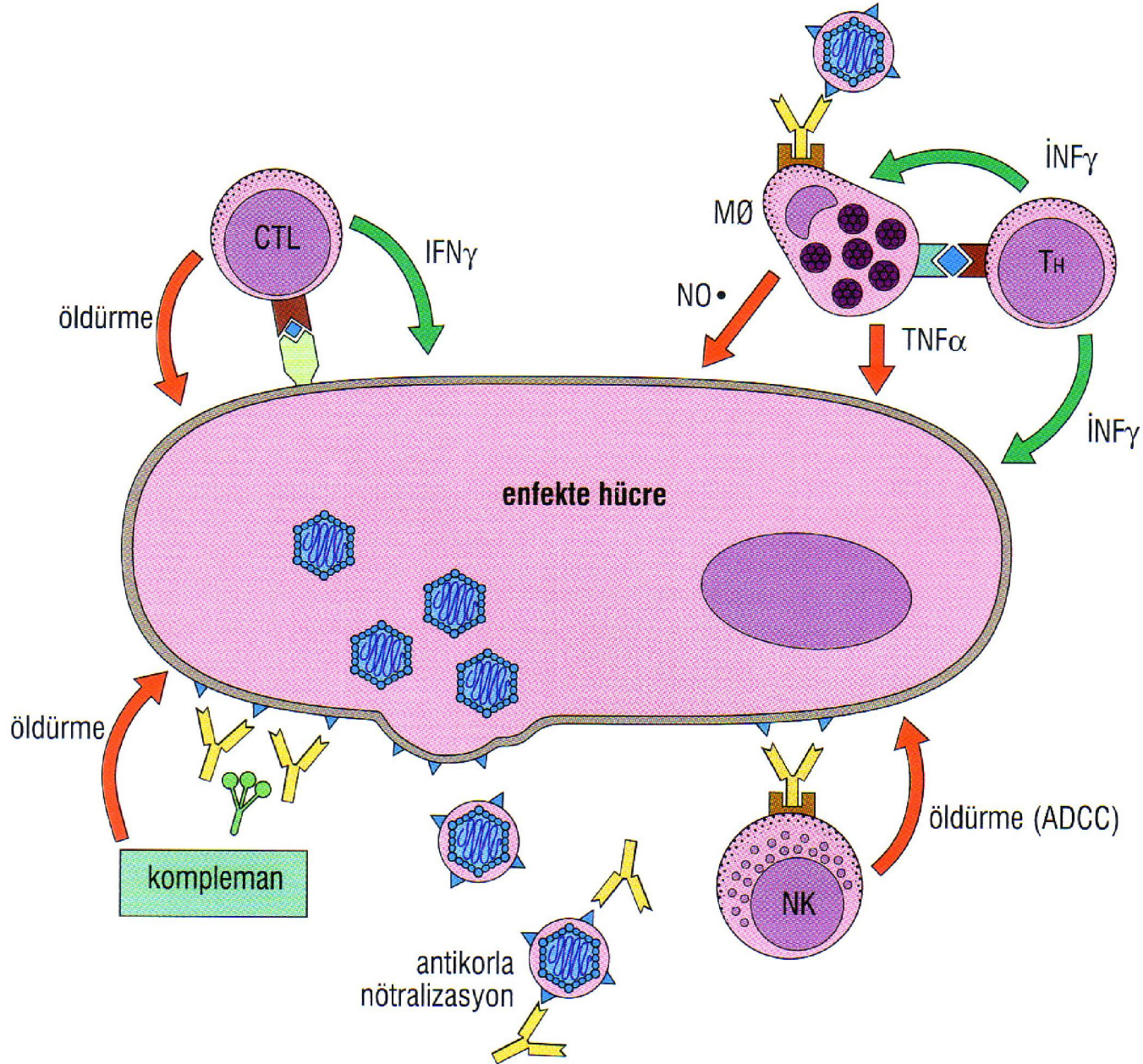
İNFLAMASYONDA SİTOKİNLER





(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-

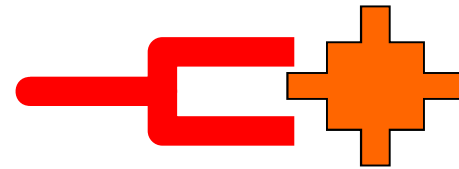
- Genetik harita: Hastalıklarla ilgili genetik varyantların saptanması: faktör H, B ya da I; MCP, C3 vs

Otoimmünite

- Organizmanın kendi doku antijenlerine karşı immün yanıt oluşturması:

otoimmünite

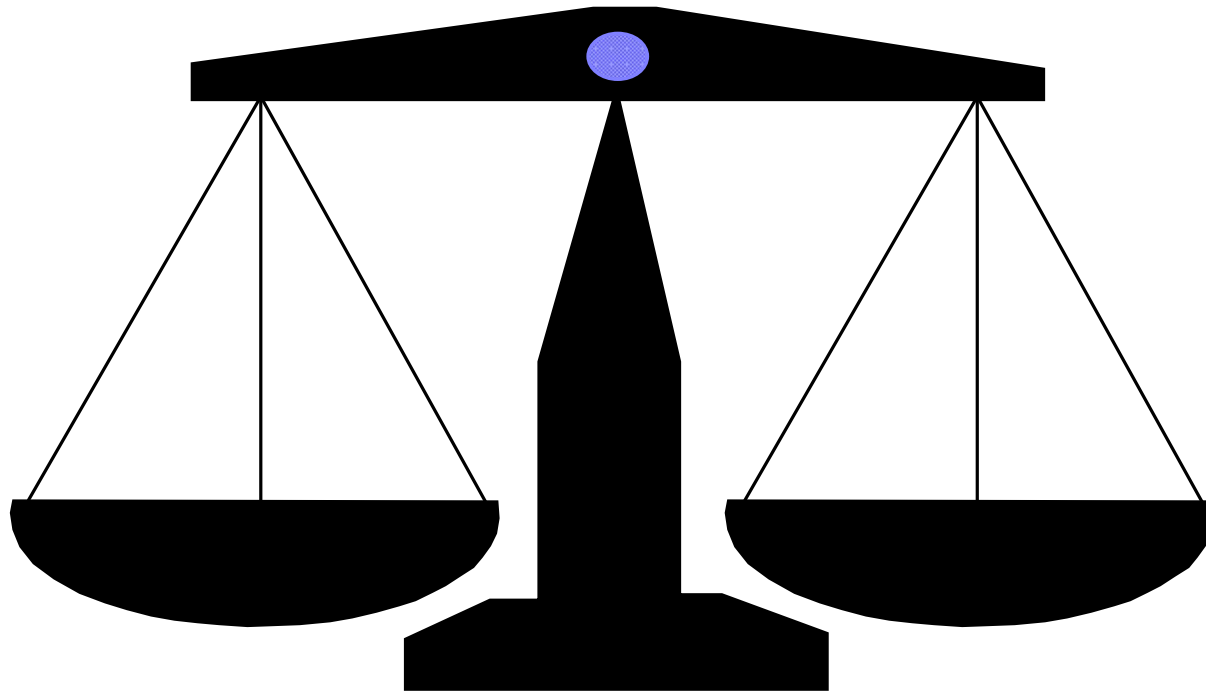
- **Otoantikorlar:** bir organ/dokuya özgü ya da bir çok farklı doku ile reaksiyona girebilir



- otoimmün hastalıklar

- tolerans

otoimmünite



- *****yardımcı T hücrelerindeki tolerans bozuklukları**
- **1. Yardımcı T hücre toleransından kaçma:**
- **A) antijen moleküllerinde değişiklikler**
 - Örn. Bazı ilaç moleküllerinin eritrosit yüzeyine bağlanmasından sonra otoimmün hemolitik anemi
- **B) moleküler benzerlik: Streptokok M proteini ile kalp kası M proteini benzer**

- 2. Poliklonal B hücre aktivasyonu
- B lenfositlerin özgül olmayan uyarımı ve çoğalması (Endotoksin ve Epstein Barr virüs)

- 3. Süpressör T hücre
fonksiyonlarında dengesizlik
- B hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmasına yol açar

- 4.Saklı kalmış antijenlerin açığa çıkması
- Merkezi sinir sistemi, testis ve göz dokusundaki antijenlerin immün sistemle karşılaşması



- **Genetik faktörler**
- **Oİ hastalıklar bazı ailelerde sık**
- **Bazı Oİ hastalıklar belirli histokompatibilite antijenleri ile birlikte**

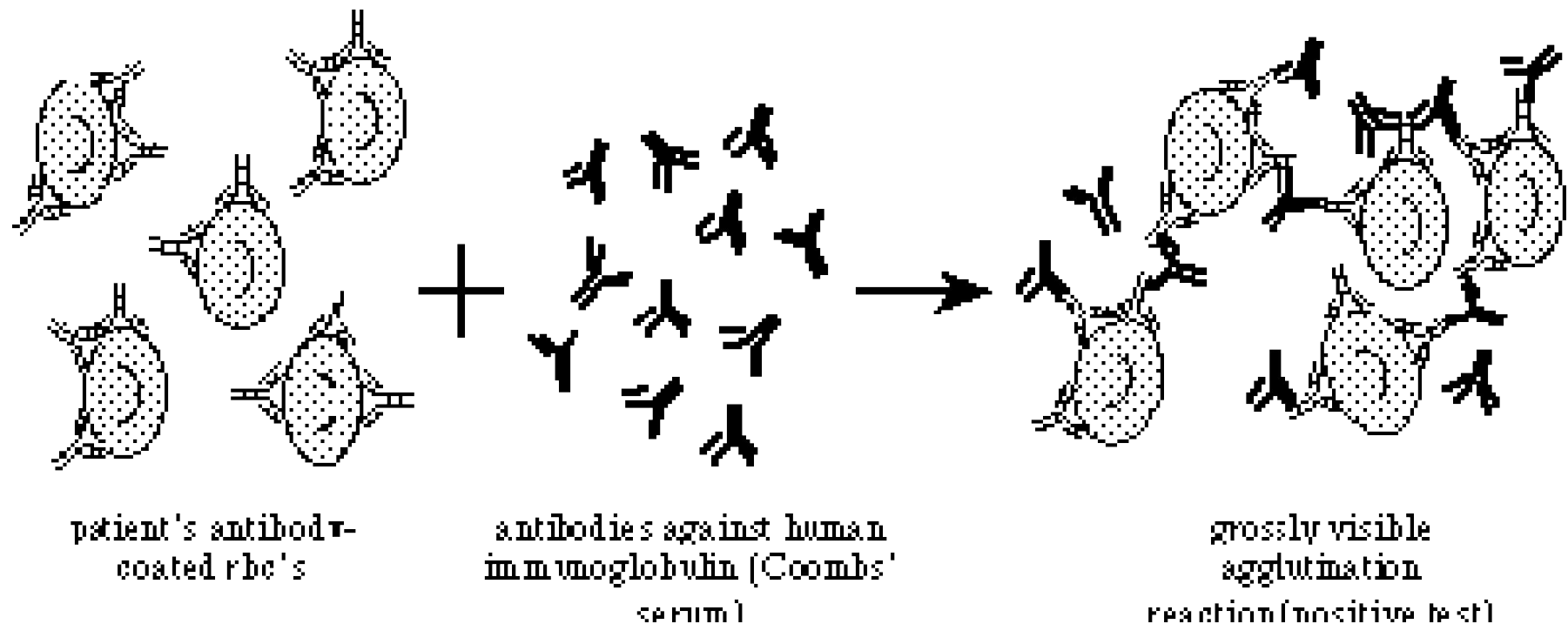


- **İnfeksiyon etkenleri**
- Organizmanın kendi antijenleri veya HLA antijenleri ile moleküler benzerlik (Beta hemolitik streptokoklar)
- T hücreleri ile ortak antijenler: Kızamık virüsü T hücre fonksiyonlarında azalmaya neden olur

- **Moleküler değişikliğe uğrayan doku antiijenleri:** Fiziksel, kimyasal etkenler, ilaç kullanımı, viral infeksiyonlar



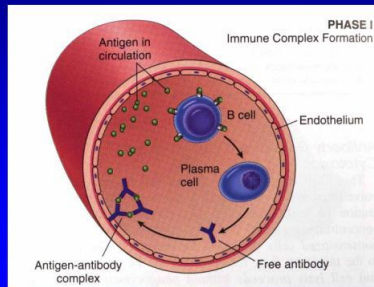
- **Sivisal immün yanıt:** eritrositlere karşı gelişen antikorlar+eritrositler+kompleman aktivasyonu- sitolitik etki ile doku hasarı (otoimmün hemolitik anemi)



- **İmmün kompleksler:** doku antijenlerine karşı oluşan antikolar ile anti-nükleer antikoların kanda dolaşan immün kompleksleri oluşturmaları bunların glomerül kapillerlerinde ve damar endotelinde birikimi

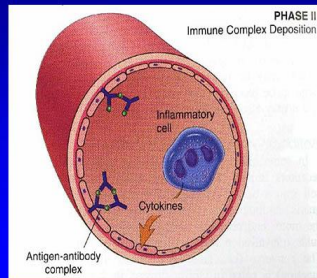
Type III Hypersensitivity Reactions Immune Complex Vasculitis

Phase I: Immune complex formation in antigen excess.



Type III Hypersensitivity Reactions Immune Complex Vasculitis

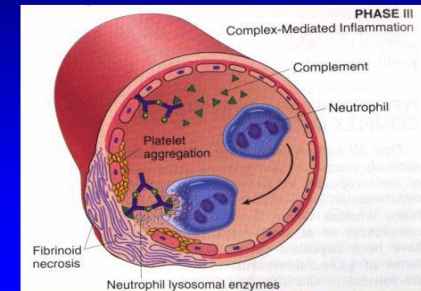
Phase II: Immune complex deposition



- Leukocytes bind complexes
- Release mediators
 - vasoactive amines
 - Leukotrienes
 - PAF
- Increased permeability of endothelial cells allows deposition in vessel wall

Type III Hypersensitivity Reactions Immune Complex Vasculitis

Phase III: Immune complex-mediated inflammation



Otoimmün hastalıklar

- **I. Tek organ tipi**
- Hashimoto tiroiditi
- otoimmün hemolitik anemi
- Otoimmün atrofik gastrit(pernisiyöz anemi)
- Otoimmün ensefalomyelit
- Goodpasture sendromu
- Otoimmün trombositopeni
- Myasthenia gravis
- Graves hastalığı
- İnsüline bağımlı Diabetes mellitus

- **II. Sistemik tip**
- **Sistemik lupus eritematozus**
- **Romatoid artritis**
- **Sjögren sendromu**
- **Reiter sendromu**
- **Sistemik skleroz**
- **Poliarteritis nodosa**
- **Polimiyozitis-dermatomyozitis**

- *Bağ dokusunun otoimmün hastalıkları*
- **Sistemik lupus eritematozus (SLE)**
- **deri döküntüleri, seröz yüzeylerin yangısı, böbrek tutulumu, kan hücrelerinde azalmalar,**
- **eklem, damar, merkezi sinir sis. tutulumu (+diğer dokular da tutulabilir)**
- **T ve B hücre fonksiyonlarında bozukluk**