

İmmün Sistem Gelişimi ve Elemanları

Prof.Dr. Göksal Keskin
28/09/2019 Aydın

İmmünite nedir?

- Vucudun zararlı yabancı materyalleri veya anormal hücreleri ortadan kaldırma ve onlara direnç gösterme kabiliyetidir.
- Bu işlemleri immün sistem içerisinde yapar
- Bu sistem dinamik ve fonksiyonel bir sistemdir, fakat tek bir organ değildir

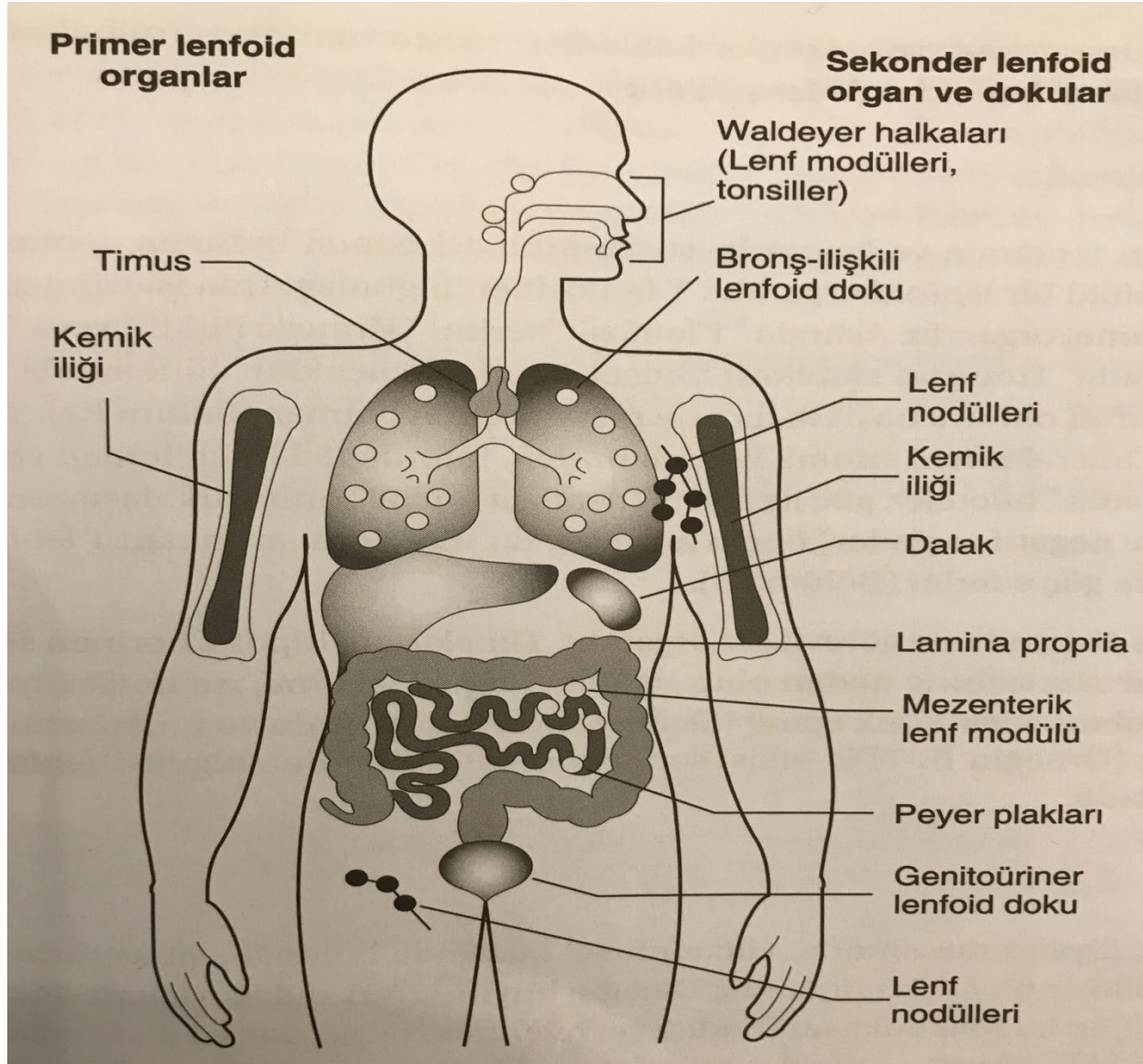
İmmün Sistemin Elemanları

- Deri: Fiziksel bariyer
- Mukozal membranlar: fiziksel bariyer
- Sekresyonlar: mukuz, göz yaşı, ter
- Kan hücreleri
- Kemik iliği
- Karaciğer: kompleman yapımı
- Lenfatik sistem ve lenfoid organlar
- Diğer birçok dokular: İmmün hücreleri barındırarak

Lenfoid Sistemin Özellikleri

- İmmün sistemde rol oynayan hücreleri bulundurma
 - Lenfositler
 - Mononükleer fagositler
 - Diğer yardımcı hücreler (mast hücre, NK vs)
- Bu hücrelerin eğitilmesi
- Yabancı antijenlerin tanınması ve taşınması
- Antijenin işlenmesi ve sunulması
- Antijenin yok edilmesi

Lenfoid sistemde yer alan organlar



İmmün sistemde yer alan organlar

Primer lenfoid organlar (santral):

Lenfositlerin kök hücrelerden **prolifere** olduğu **fonksiyonel ve fenotipik** olarak olgunlaştığı organlar

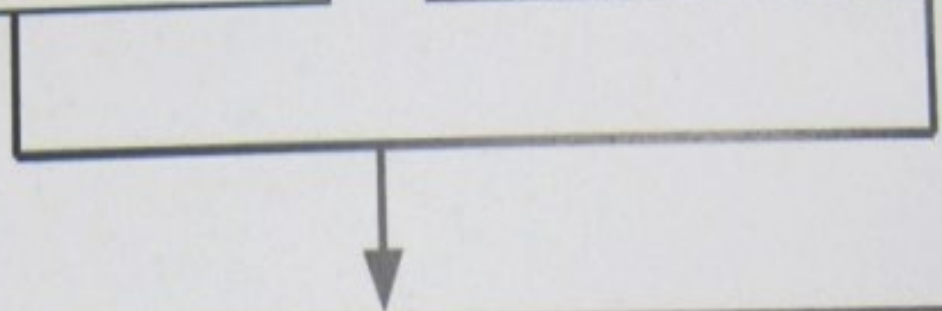
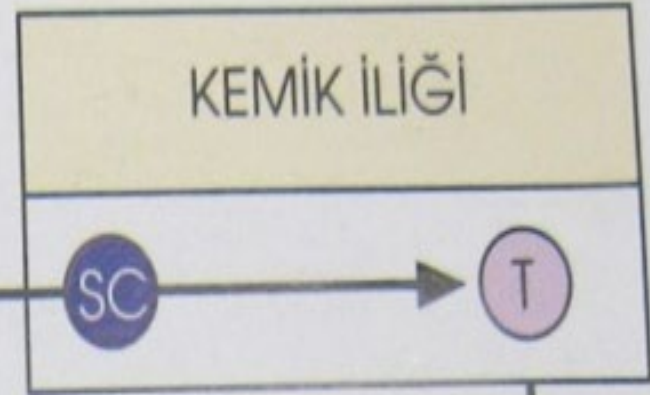
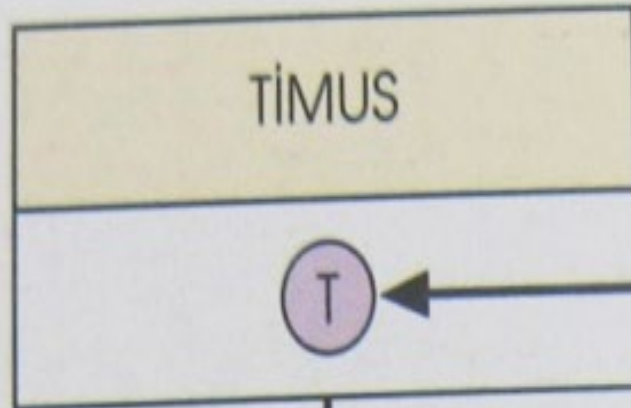
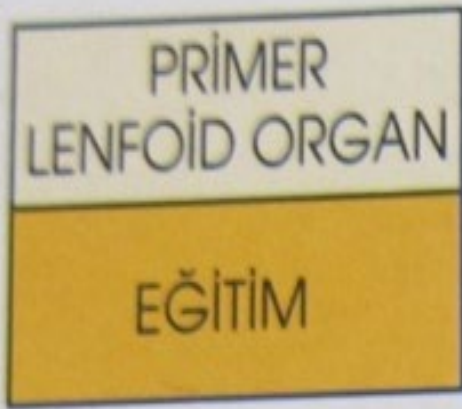
Sekonder lenfoid organlar (periferik):

Lenfositlerin:

Olgunlaşmalarının düzenlendiği

Antijene spesifik **aktifleştiği**

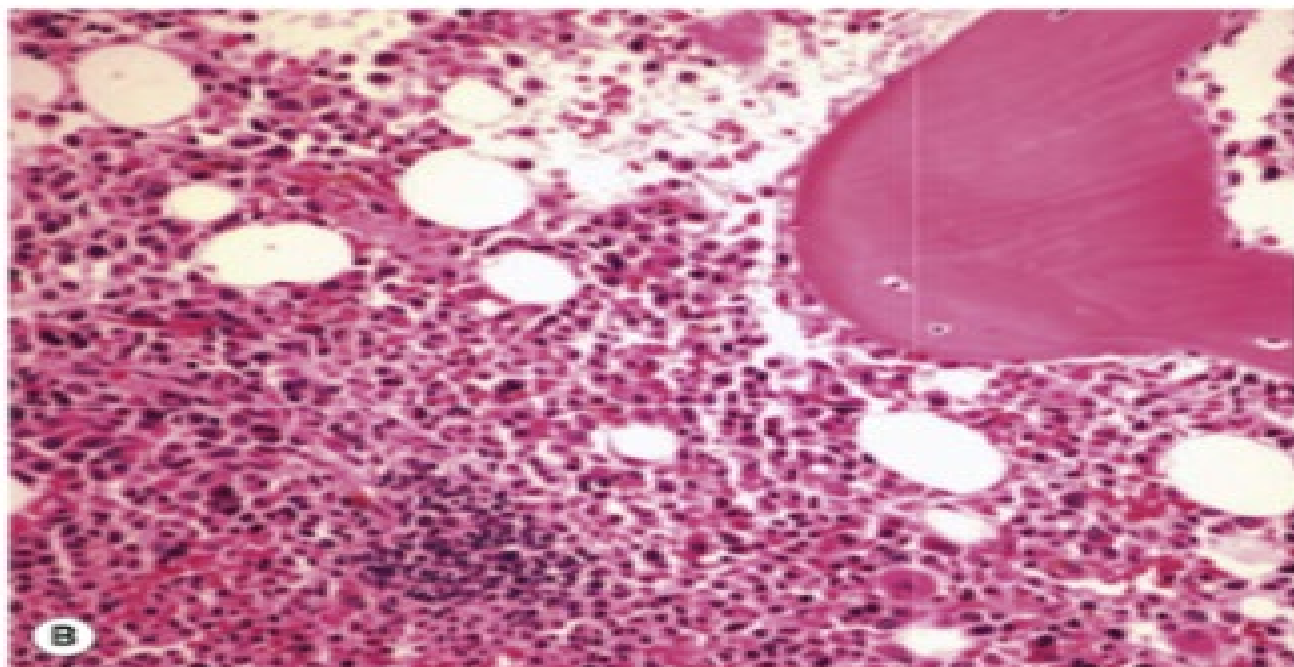
Yabancı antijene **spesifik yanıt gösterdiği**



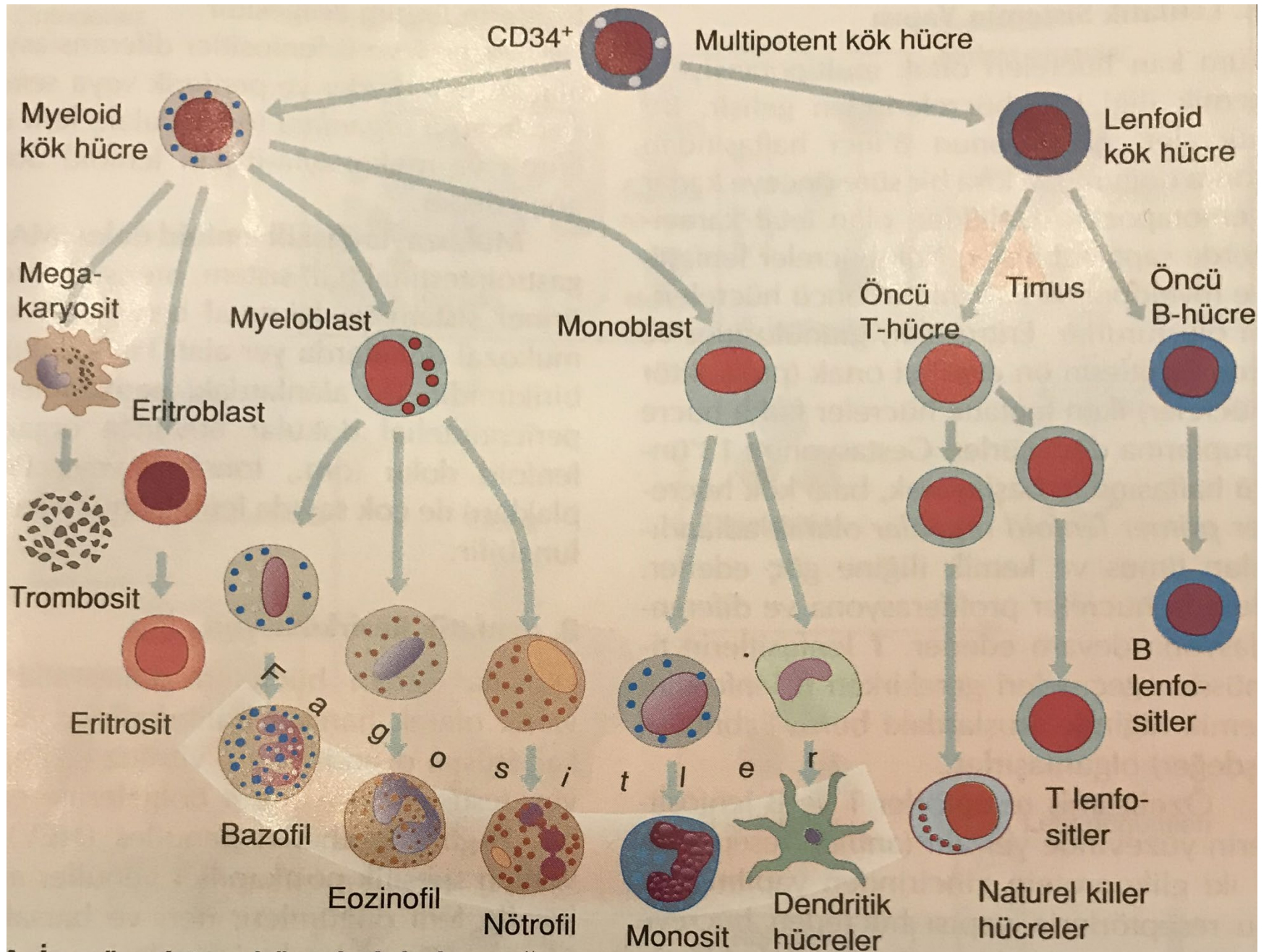
SEKONDER LENFOİD ORGAN	Kapsüllü		Kapsülsüz
	Lenf nodu	Dalak	MALT
İMMUN YANIT	Dokulardaki antijenlere	Kandaki antijenlere	Mukozaal yüzeyindeki antijenlere

PRİMER LENFOİD ORGANLAR: KEMİK İLİĞİ

- Kök hücrelerin gelişmesi embriyogenezisin 1. ayında Yolk Sac mesanşiminden başlar
- Daha sonra 5. aya kadar fetal KC ve dalak bu görevi sağlar
- Bir dönem plasenta da kök hücre kaynağı olur
- Fötal hayatın 5. ayından itibaren tüm kan hücrelerinin yapım yeri kemik iliğidir
- Doğumda kırmızı ilik şeklindedir
- Tibia ve femurda yağ infiltratları varken kosta, sternum, krista iliaka kemik iliğinin hücrelere katkısı %30-50 dir
- Lenfositlerin bir kısmı timusa giderek T hücrelerini oluştururken, kalanlar olgun B lenfositlerine dönüşürler
- Sekonder immün yanıt sonrasında da aktive olmuş B lenfositler plazmositlere farklılaşırlar.

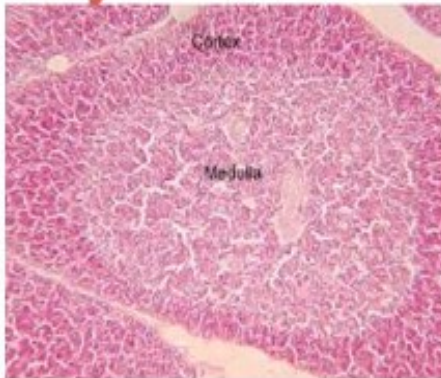


- Hematopoezisi azaltan ve artıran çeşitli sitokin ve adezyon molekülleri var
- Olgun kemik iliğinde bazı hücreler salgıladıkları sitokinlerle de hemopoezisi yönlendirebilir
- Kemik iliği hücrelerinin
 - %50-70' i myeloid,
 - %15-40'ı eritroid
 - Diğer hücreler %5
- Matur lökositlerin %70'i CD3+, CD14+, CD20+ ve CD11b+ hücrelerdir

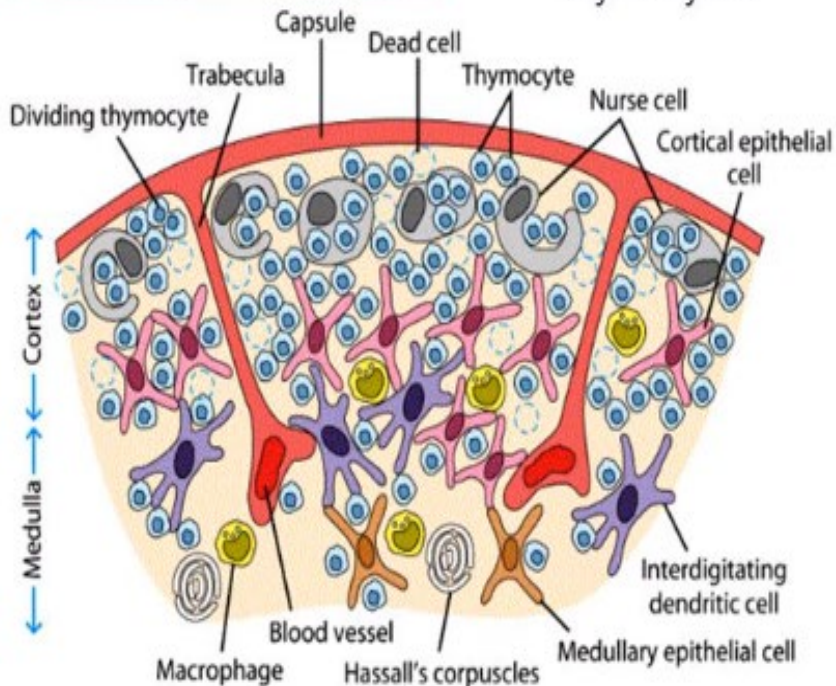
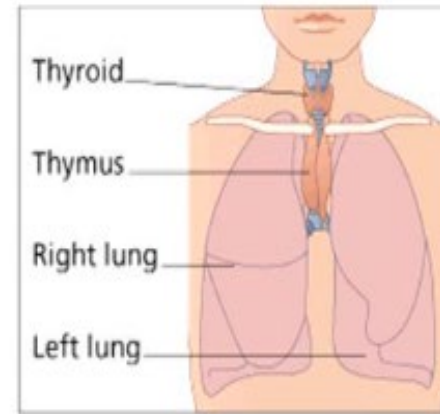


PRIMER LENFOİD ORGANLAR

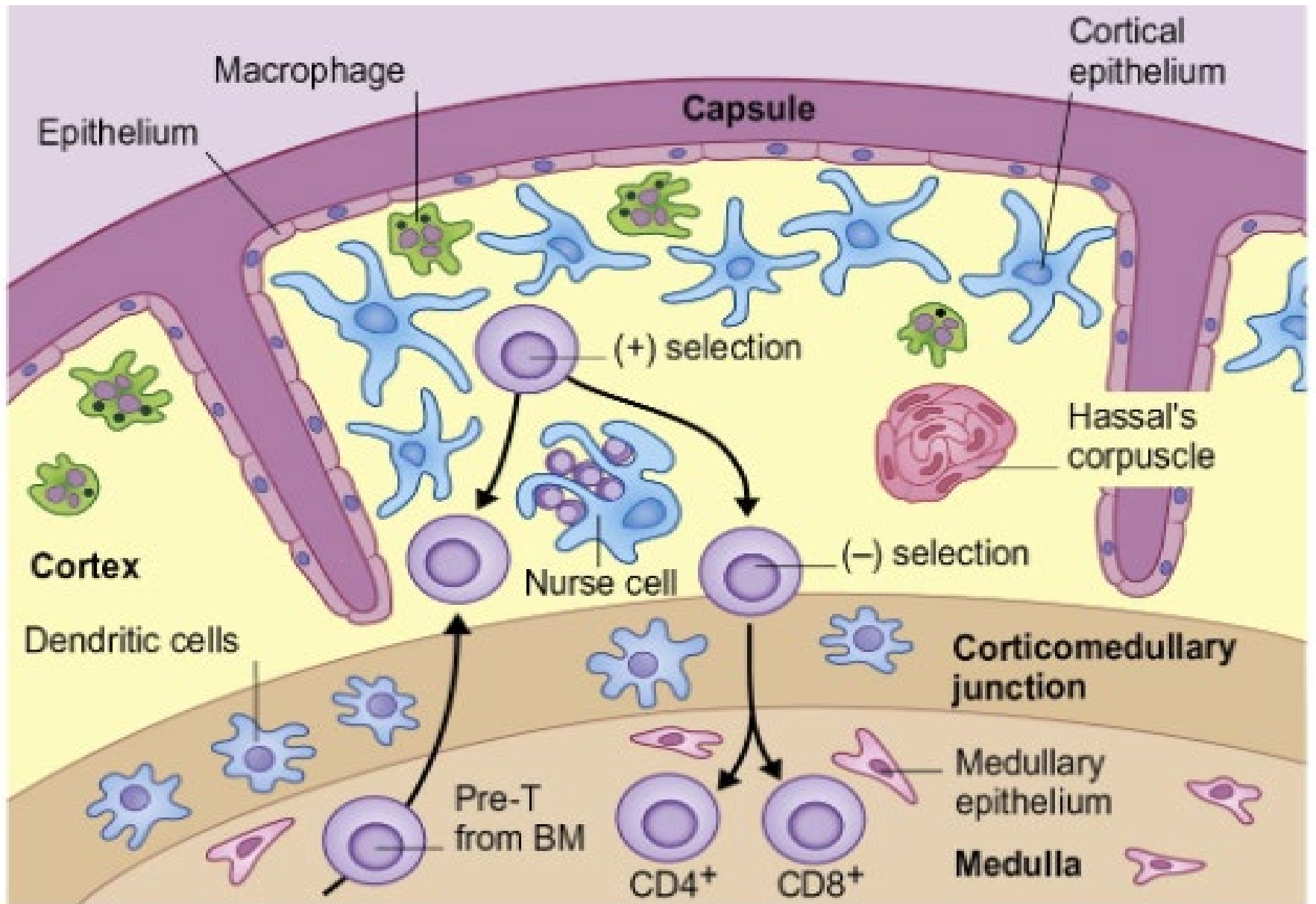
Thymus-site of T cell maturation

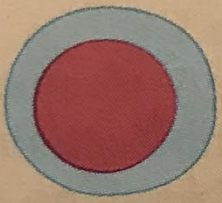
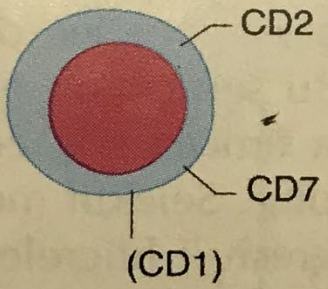
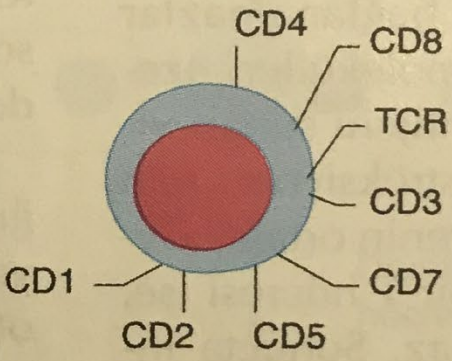
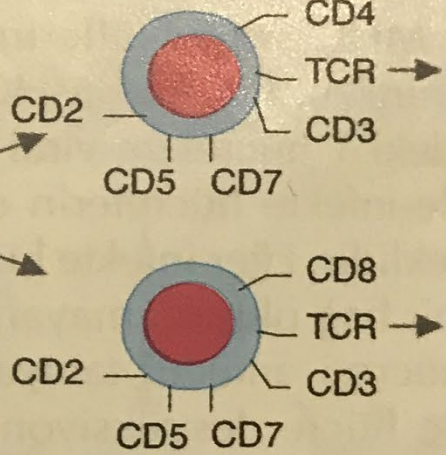


- Cortex-densely packed with immature T cells (thymocytes)
- Medulla-fewer thymocytes



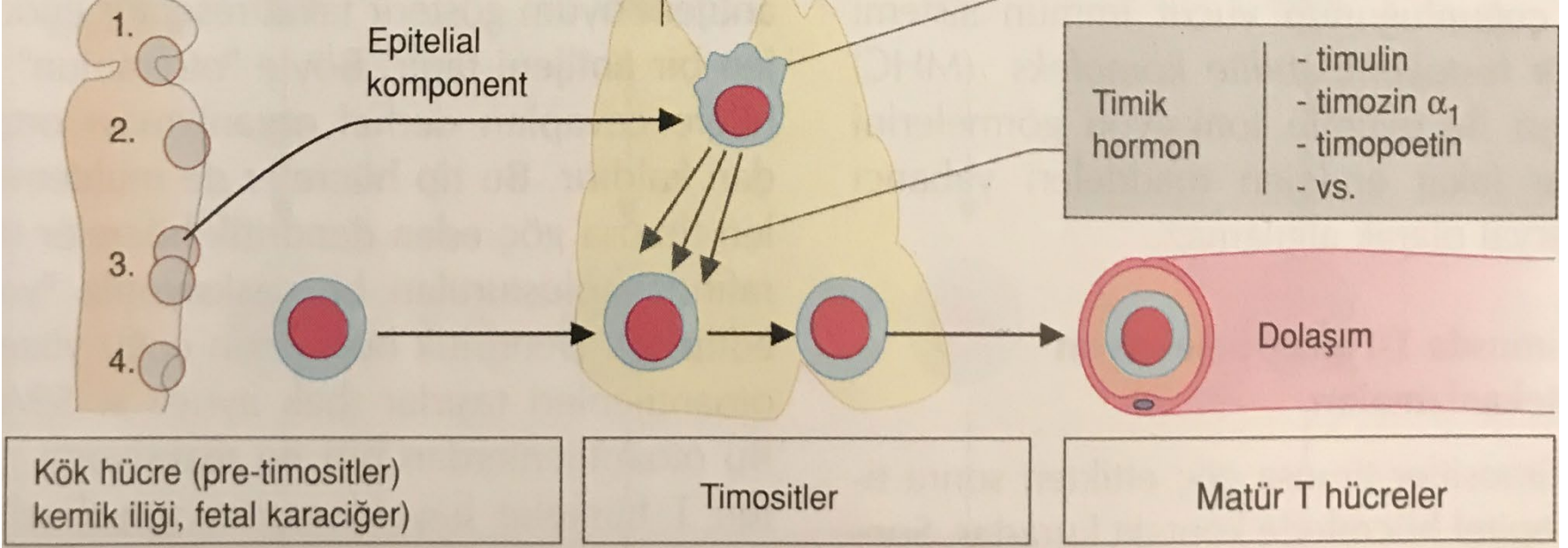
- Stromal cell network interaction with developing thymocytes
- Production of thymic hormones
- Expression of MHC molecules important in positive and negative selection of T cells



Lokalizasyon	Fetal karaciğer kemik iliği	Timus		
Hücre	Pre-timositler	Erken timosit	Genel timosit	Matür timosit
				
TCR	TCR γ 'nin yeniden düzenlenmesi	TCR γ transkripsiyonu TCR β 'nin yeniden düzenlenmesi	TCR α,β 'nin hücre yüzey ekspresyonu	Başlıca TCR α,β ekspresyonu
Markır	TdT enzim	TdT, CD2, CD7 (CD1) Çift negatif	TdT, CD1, CD2, CD3, CD5, CD4 and CD8 Çift pozitif	T _H : CD2, CD5, CD7, CD3, CD4 T _C : CD2, CD5, CD7, CD3, CD8 Tek pozitif

B. Timosit gelişim fazları

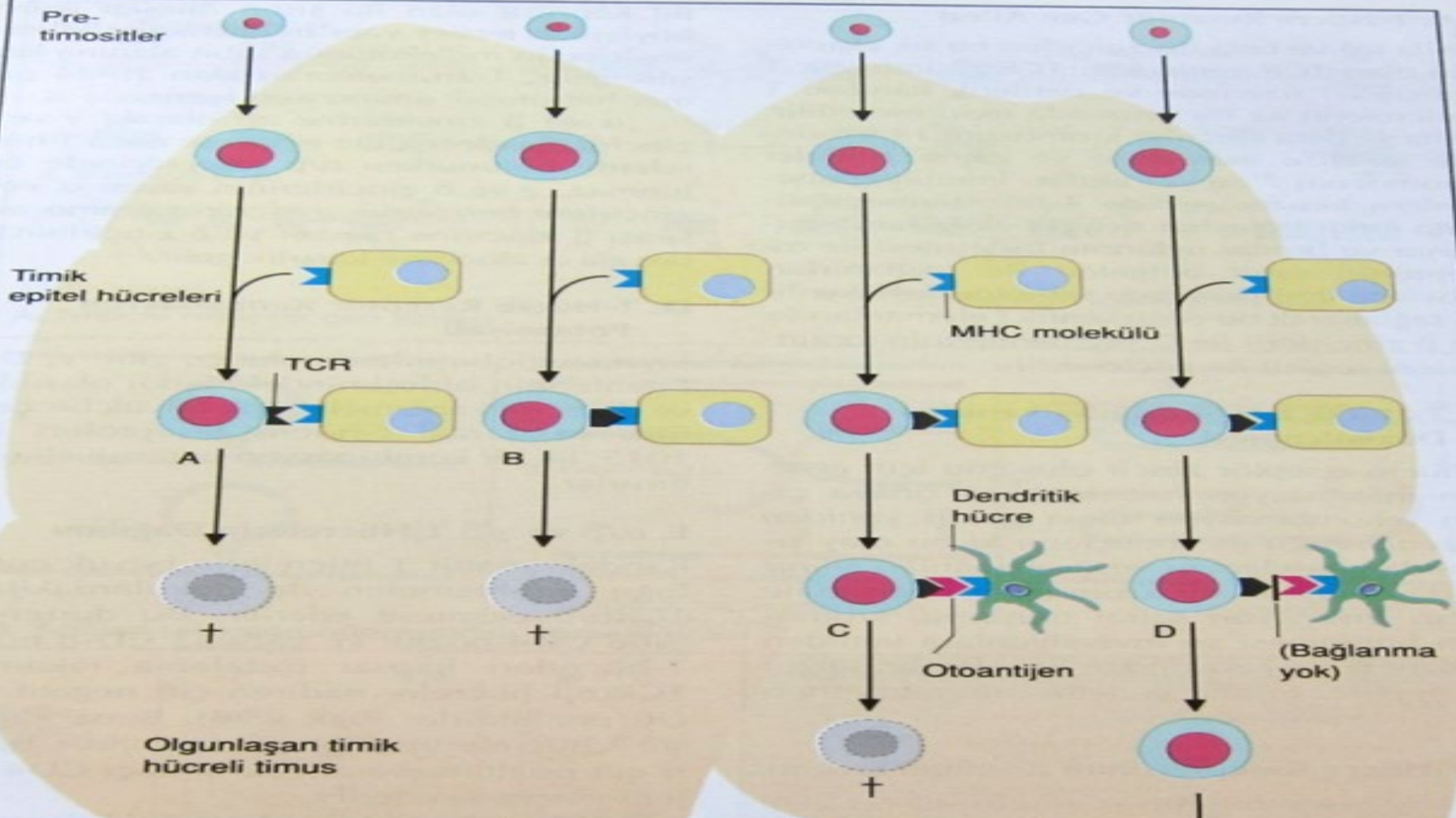
3. Brakial kese



A. T hücrelerin gelişimi

Timus-T hücre olgunlaşması

- Timusa gelen lenfosit öncü hücreleri korteksten medullaya geçiş sırasında epitelyal hücreler, makrofajlar ve dendritik hücrelerle etkileşerek **olgun T lenfositler** şeklinde farklılaşırlar. (CD4+ veya CD8+)
- Timositlerin **%90-95'i** timusta ölmekte, olgunlaşan lenfositlerin ancak **%5-10** kadarı canlı kalarak dolaşıma katılabilmektedir (**Pozitif seleksiyon**).

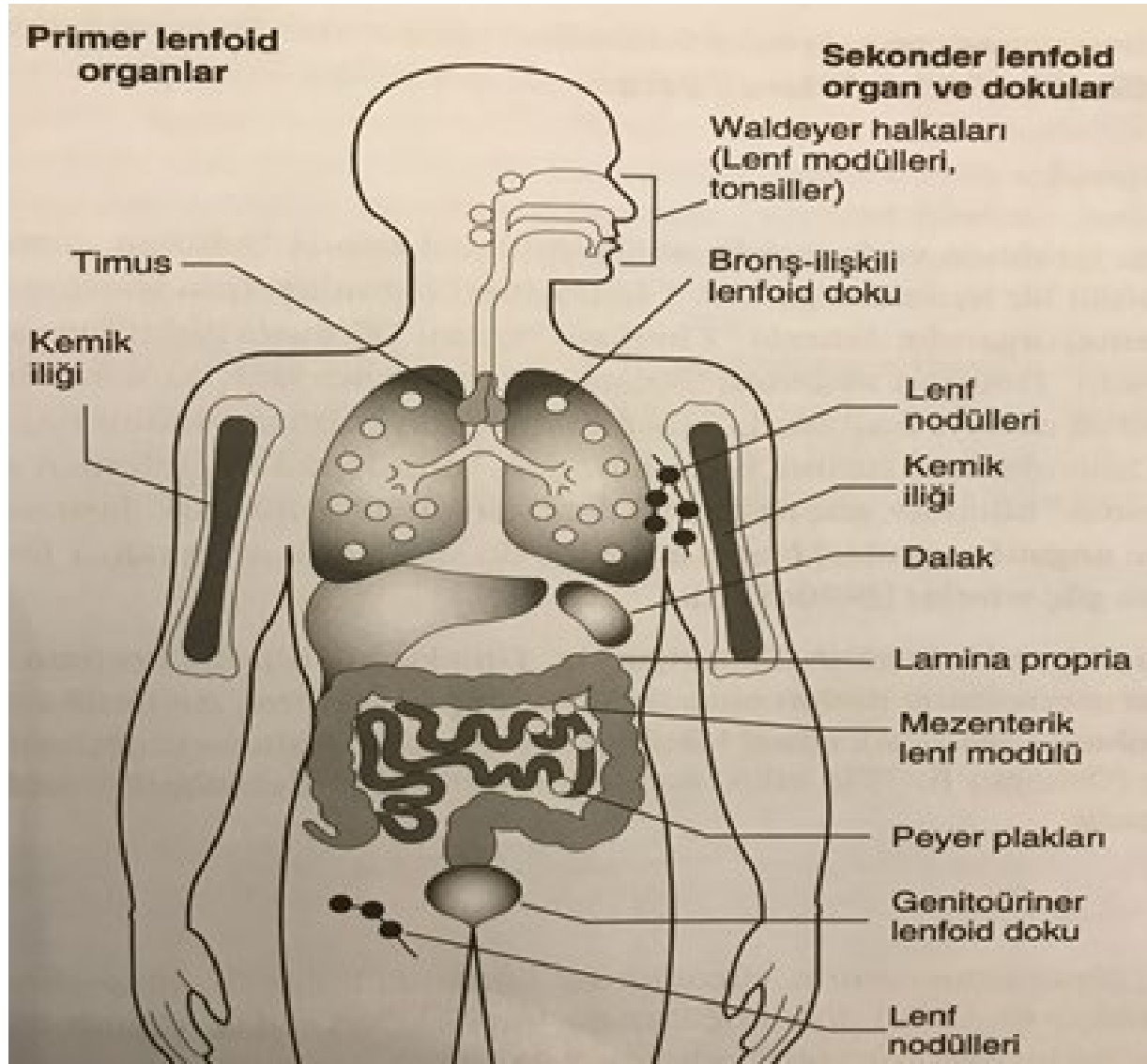


Timosit (tip)	MHC bağlanması	Otoantijeni tanıma	Sonuç
A	Zayıf veya eksik	-	Hücre ölümü †
B	Güçlü	-	Hücre ölümü †
C	Orta	Evet	Hücre ölümü †
D	Orta	Hayır	Tam matürasyon

A. Timuste T-hücre seçimi mekanizmaları

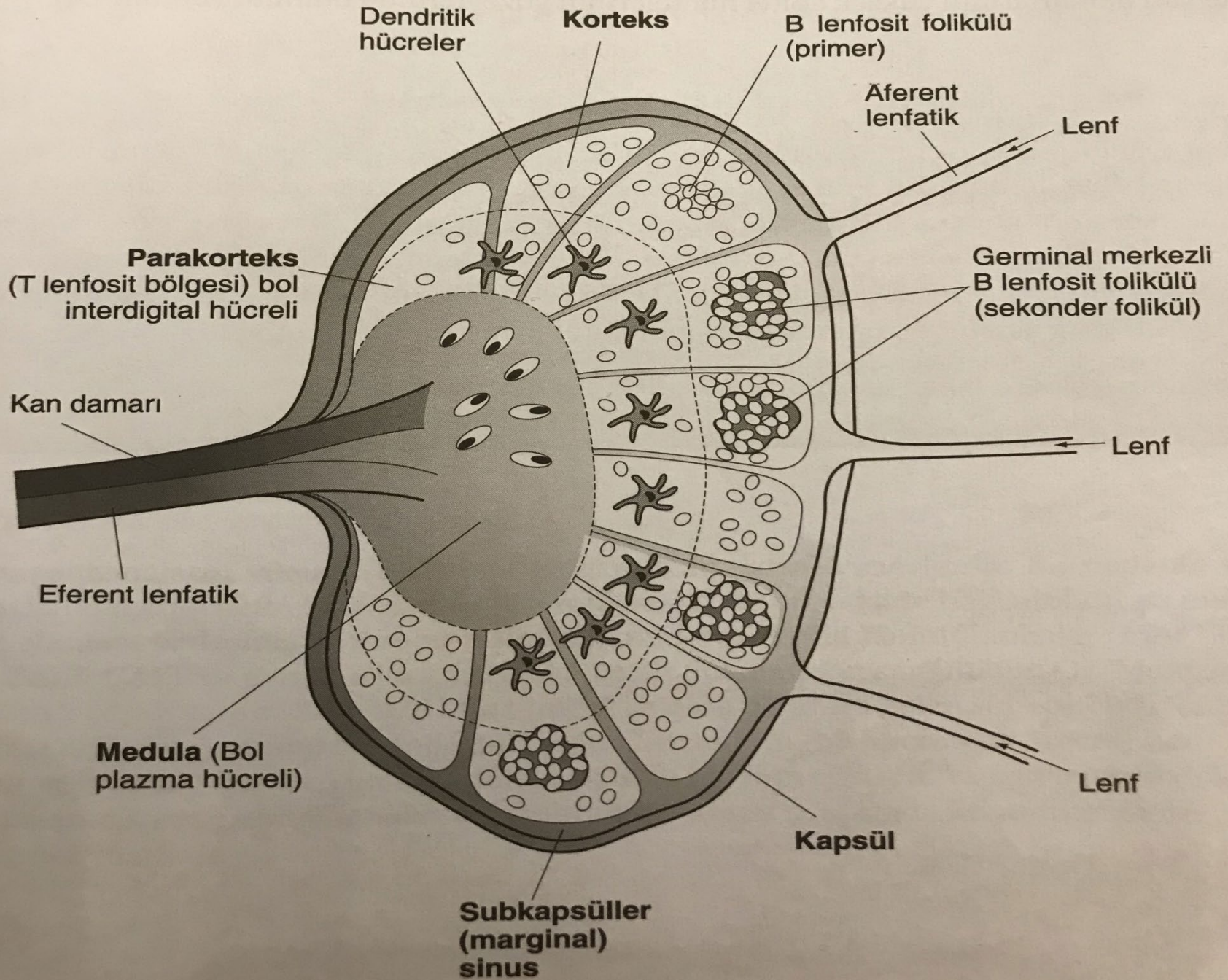
SEKONDER LENFOİD ORGANLAR

1. Lenf nodülleri



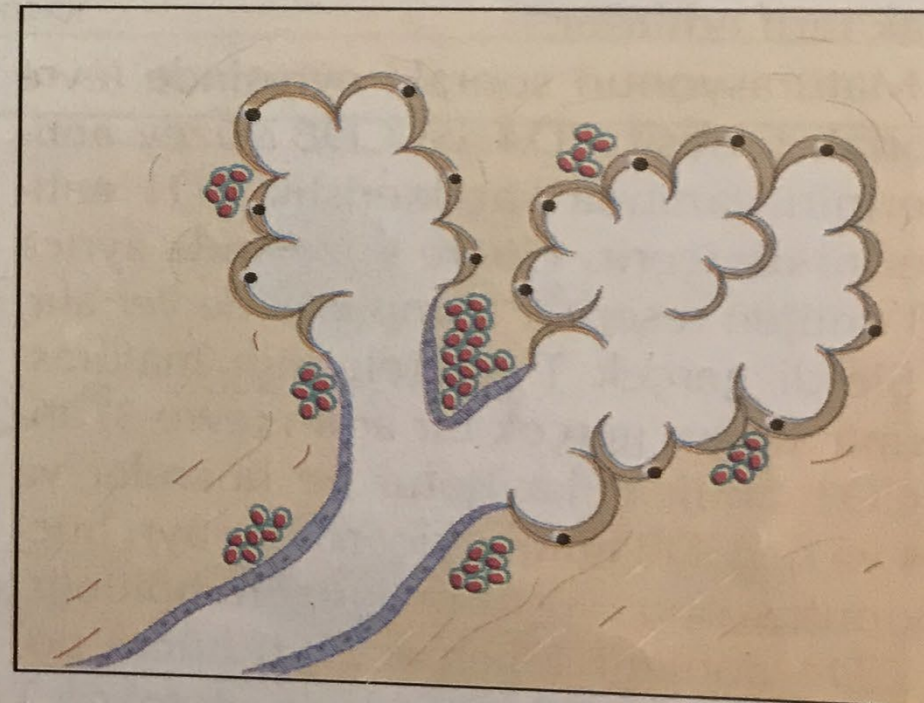
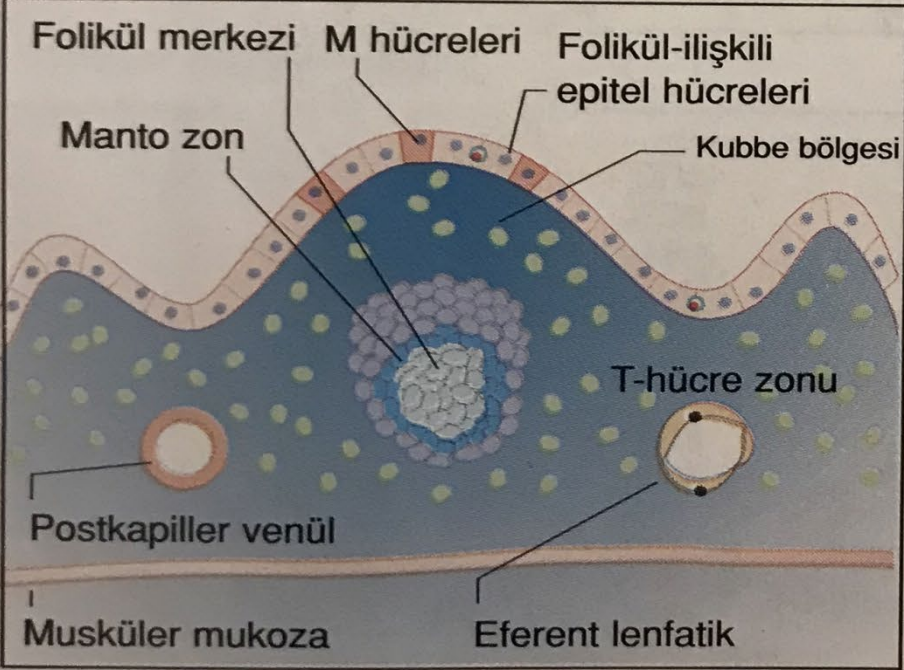
Lenf düğümlerinin yapısı

- Organizmanın çeşitli yerlerinde dağınık veya küçük gruplar halinde bulunurlar.
- Gelen antijenlere karşı immun yanıt oluşturmak
- Çapları **1-25mm** dir ve lenfatik damarlar üzerindedirler
- Oval veya fasulye Őeklindedirler
- Bağ dokusundan yapılmış bir kapsüle evrilidirler. Kaps lden uzantılarla loblara ayrılır.
- Lenf düğümlerinin iç yapısı 3 bölgeye ayrılır:
 - korteks**: B lenfosit paketleri
 - parakortikal bölge**: T lenfositleri yođun
 - medulla**: lenfosit, makrofaj ve dendritik hücre içerir



Mukoza-ilişkili lenfoid doku

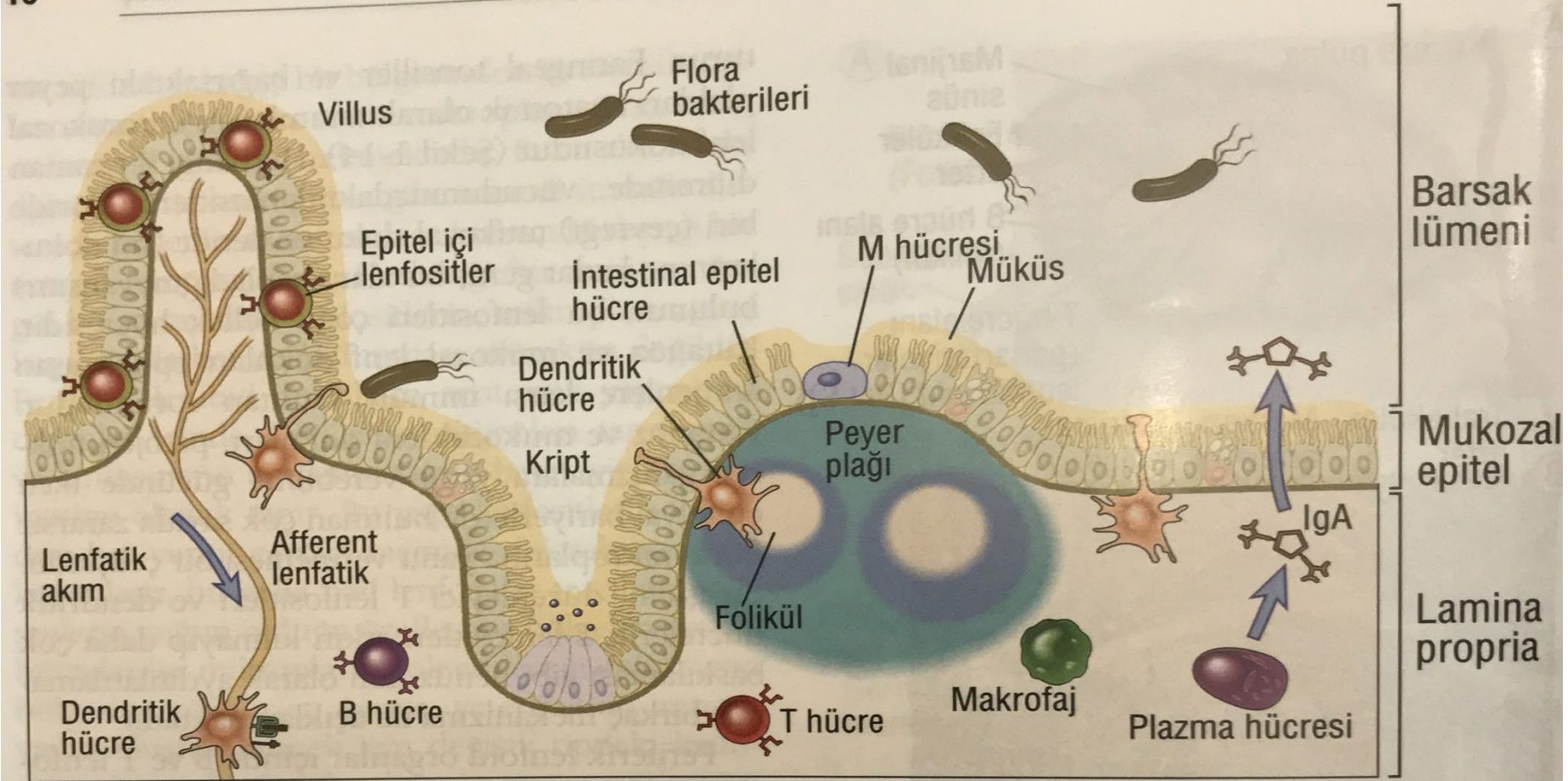
- GIS,
- solunum sistemi,
- üriner sistem,
- lakrimal bezlerin submukozasında
- tonsil ve peyer plaklarında
 - Küçük T, B ve plazma hücreler topluluğundan oluşan gevşek yapılardır
 - IgA salgılama ön planda



1. GALT: Barsak-ilişkili lenfoid doku; Peyer plağı

2. BALT: Bronş-ilişkili lenfoid doku

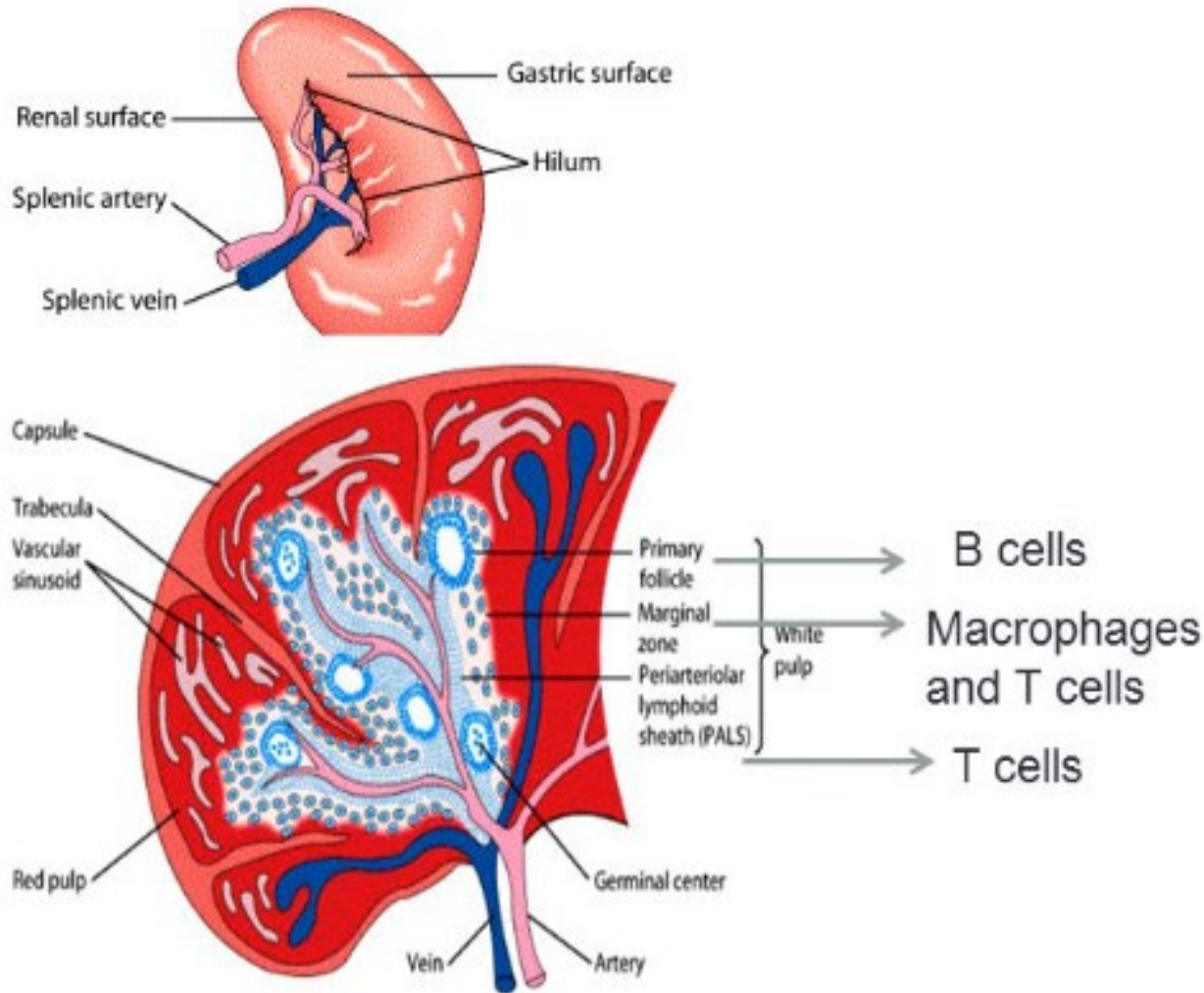
C. Mukoza-ilişkili lenfoid doku



3. Dalak

- Sekonder lenfoid organların en büyüğü (100-200gr)
- Dolaşıma girmiş tüm mikroorganizmalara karşı önemli bir savunma bölgesidir.
- Bağ dokusundan yapılmış bir kapsül ile çevrilmiş, uzantılarla loblara ayrılmıştır.
 - Kırmızı Pulpa: Bol miktarda sinüsler, eritrositler, makrofajlar bazı lenfositler ve az miktarda diğer hücreler
 - Beyaz Pulpa: Lenfoid hücreler
- Dalaktaki hücrelerin yaklaşık %50'si B lenfositleri, %30-40'ı T lenfositleridir.

Spleen-site where an immune response is mounted



- The spleen, which is about 5 inches long in the adult, is the largest lymphoid organ. It is specialized for trapping blood-borne antigens.
- Diagrammatic cross section of the spleen. The splenic artery pierces the capsule and divides into progressively smaller arterioles, ending in vascular sinusoids that drain back into the splenic vein. The erythrocyte-filled red pulp surrounds the sinusoids. The white pulp forms a sleeve, the periarteriolar lymphoid sheath (PALS), around the arterioles; this sheath contains numerous T cells. Closely associated with PALS is the marginal zone, an area rich in B cells that contains lymphoid follicles that can develop into secondary follicles containing germinal centers.

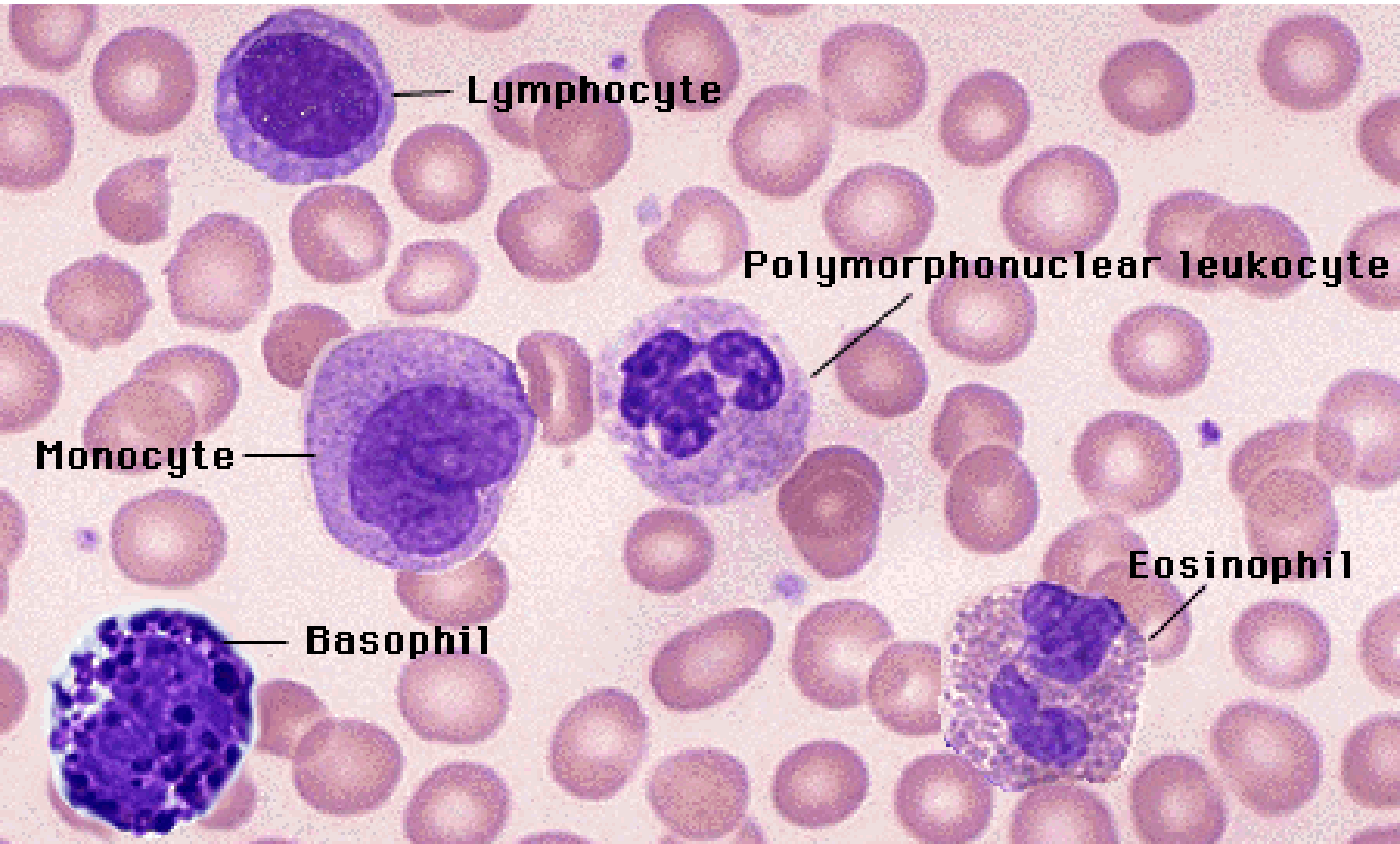
Dalađın grevleri

- Eritrositleri depo etmek ve yaşı eritrositleri yok etmek
- Ftal hayatta kan hücrelerinin yapımına katılmak
- B lenfositleri aracılığı ile antikor oluşumuna katkıda bulunmak
- Makrofajları aracılığı ile fagositoz yapmak
- İmmün kompleksleri ortadan kaldırır

İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ

- Polimorfonükleer nötrofiller -----% 62
- Lenfositler -----% 30
- Monositler -----% 5.3
- Polimorfonükleer eozinofiller -----% 2.3
- Polimorfonükleer bazofiller -----% 0.4
- NK hücreleri -----% 5-10

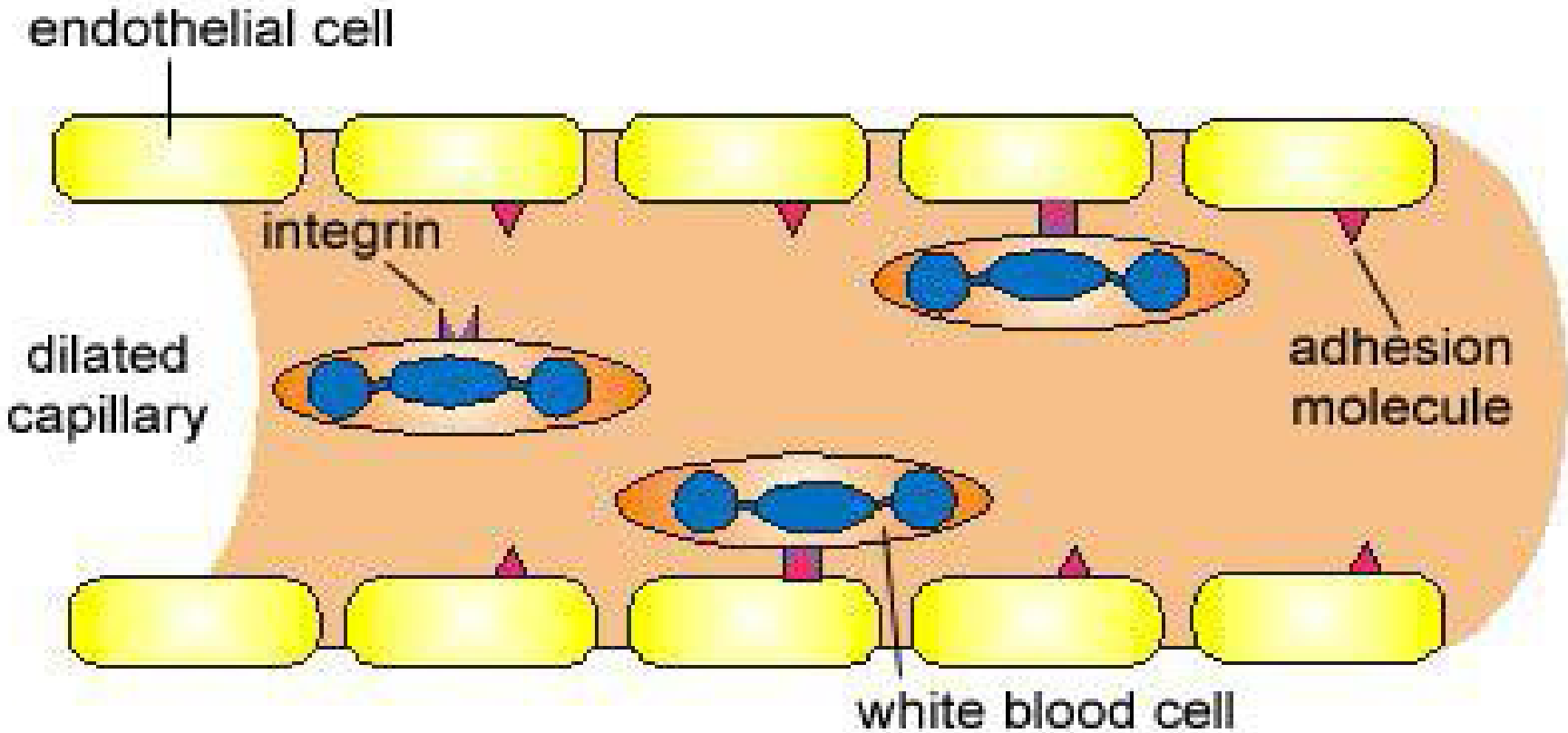
Yaymada görünüm



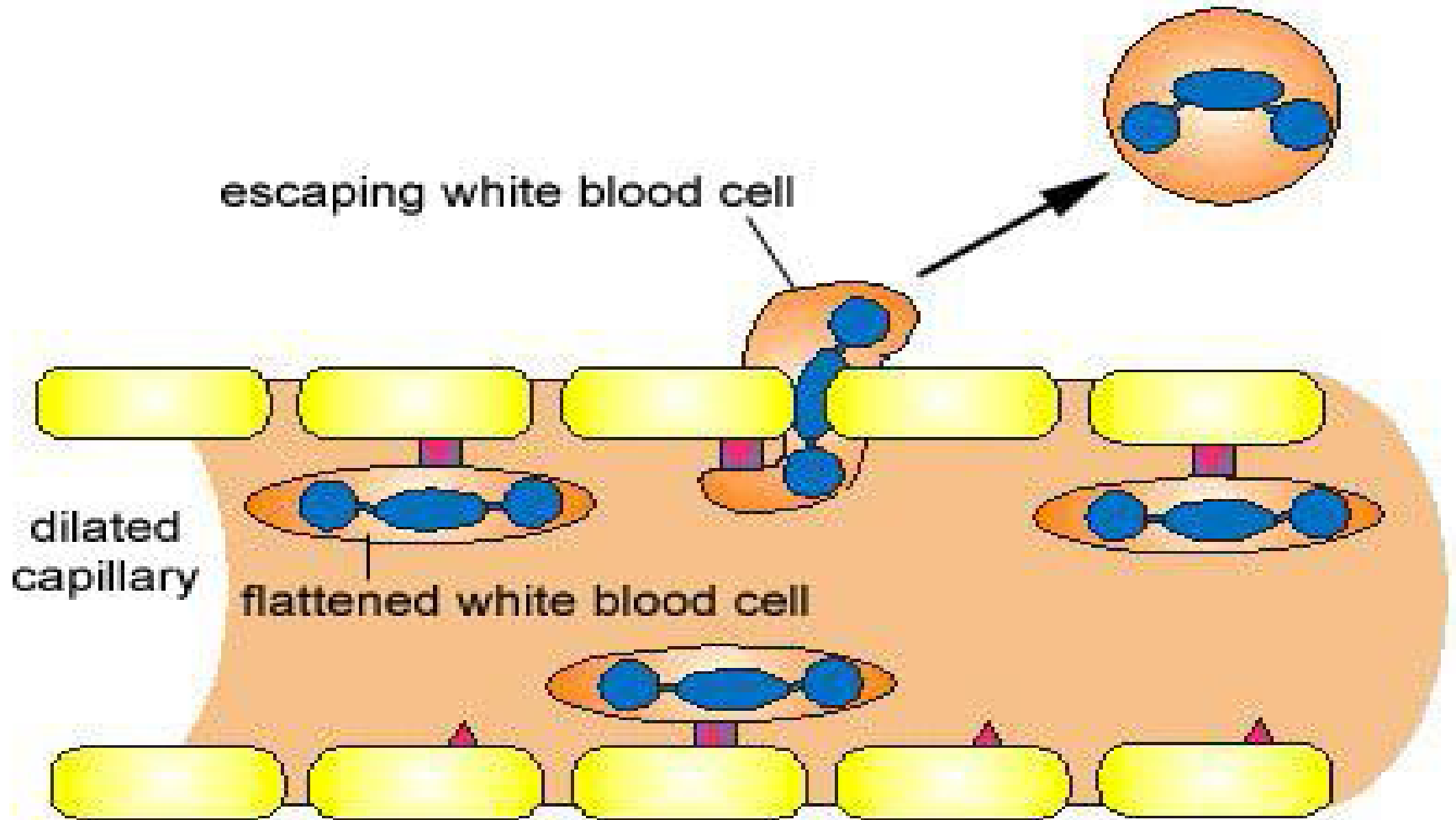
FAGOSİTİK HÜCRELER: Nötrofiller

- Polimorf çekirdeklidirler
- Sayıları en fazla olan grub
- Üretimleri koloni stimule edici sitokinlerle artar
- Akut inflamasyonda artarlar
- Damar içi ve dışı mikroorganizmaları temizlerler
- Ömürleri kısadır (birkaç saat)

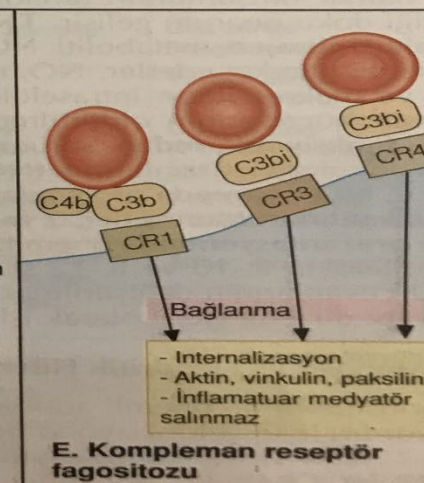
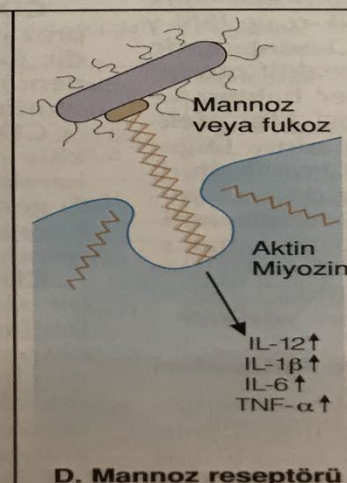
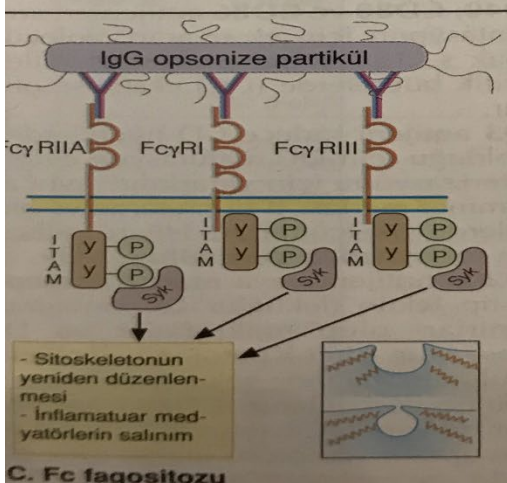
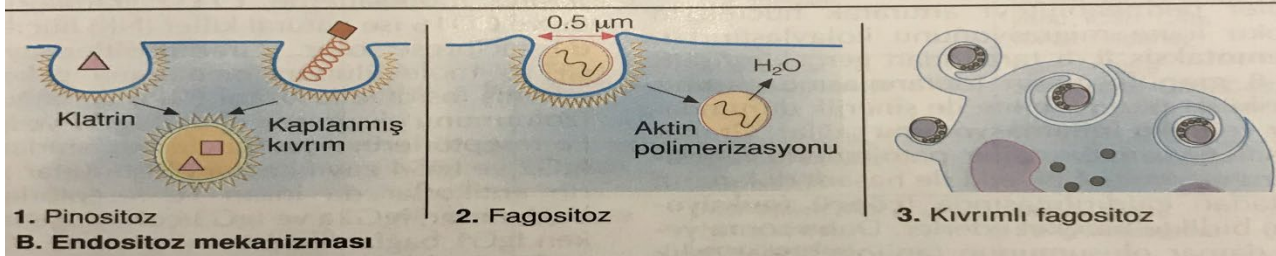
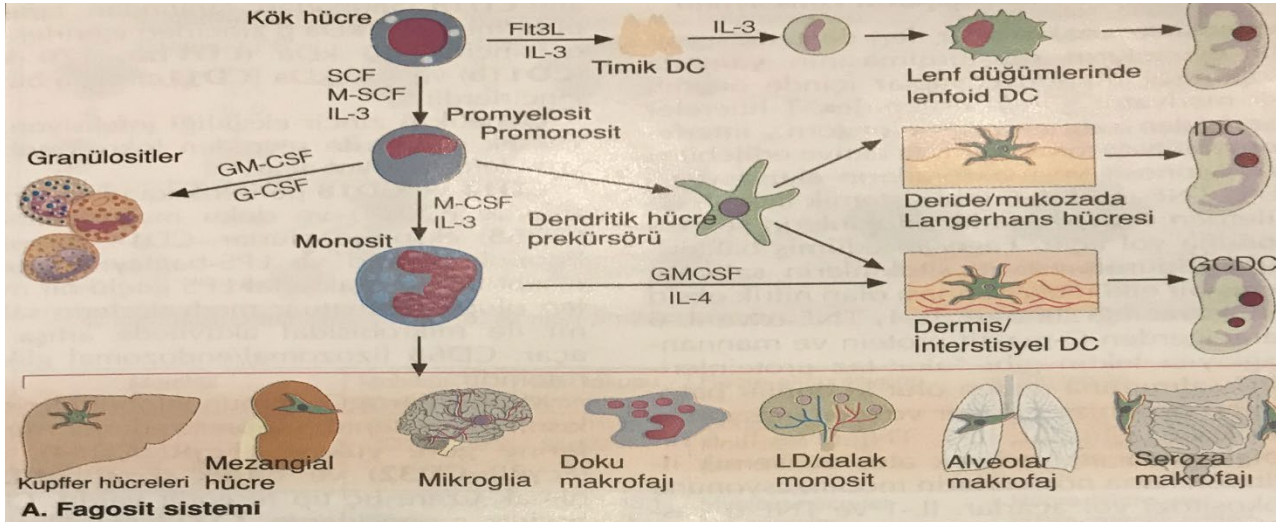
Marginasyon



Diyapedez ve Kemotaksis

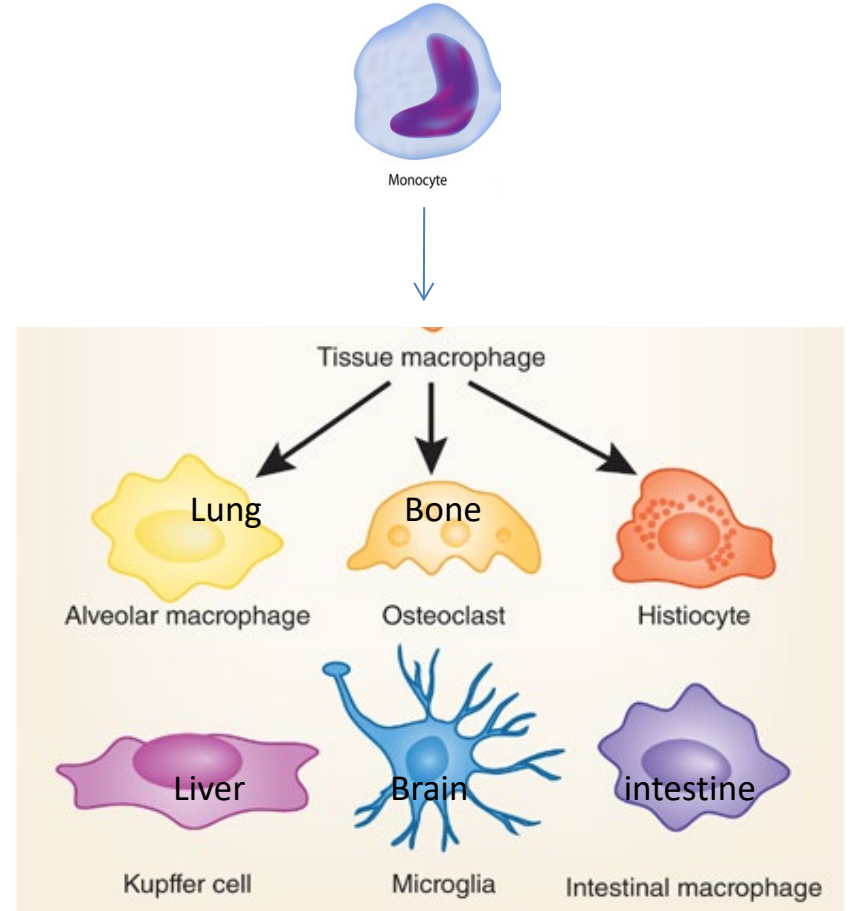


Fagositoz

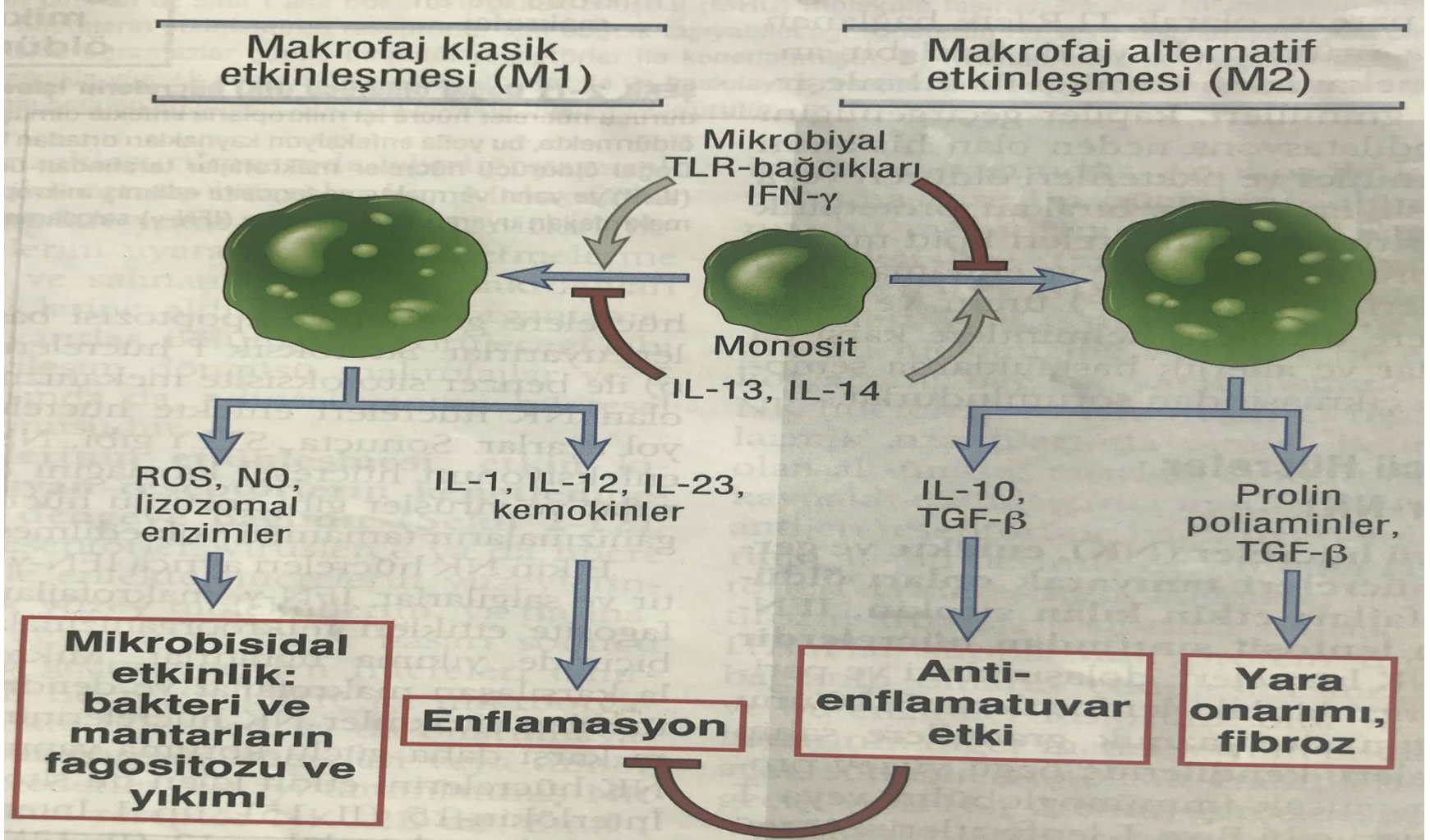


Monosit

- Lökositlerin %5'i
- Dokularda makrofaj
- Dokuda m.o fagositozu
- Antigen sunumu
- sitokin üretimi
- scavenger reseptörü
- Doku onarımı



Makrofaj Aktivasyonu



Monosit/Makrofaj yüzey reseptörleri

Yüzey molekülleri	Fonksiyon
Ortak tanıma reseptörleri	
TLR'ler*, NLR'ler, MR'ler, ve diğerleri	Sitokin üretimine aracılık eder ve kazanılmış bağışıklık cevabı uyarır. Bazıları fagositoza aracılık eder.
IgG için Fc reseptörleri	
CD16 (FcγRIII), CD32 (FcγRII), CD64 (FcγR1)	Fagositoz ve sitokin üretimine aracılık ederek IgG-antijen komplekslerine ve IgG-kaplı hedef hücrelere bağlanır.
IgA için Fc reseptörleri	
CD89 (FcαR)	Fagositoz ve sitokin üretimine aracılık ederek IgA-antijen komplekslerine bağlanır.
Kompleman reseptörleri	
CD35 (CR1)	Komplemanın aktive edilmesi üzerine IgG/IgG-kaplı mikropların artan fagositozda ilgilenir.
CR3 (CD11b/CD18)	C3b, iC3b'ye bağlanır, kompleman kaplı antijenlerin ve mikropların uzaklaştırılmasını sağlar (opsonizasyon).
Adezyon reseptörleri	
CD18/11a,b,c (LFA-1, CR3, CR4)	Diğer hücrelerle etkileşimi sağlayan adezyon molekülleri, ekstrasvazasyon için endotelial hücrelere bağlanması dâhil (monosit)
VLA-4	Ekstrasvazasyon için endotelial hücrelerindeki VCAM-1'e bağlanır.
Antijen sunan moleküller (HLA)	
MHC sınıf I (HLA A,B,C)	Tc lenfositlere peptidlerin sunulması
MHC sınıf II (HLA D)	Ty lenfositlere peptidlerin sunulması
(MHC-like) CD-1	NKT hücrelerine peptidlerin sunulması**

Dentritik hücreler

- Subepitelyal dokuda yaygın
- Kan ve lenfoid organlarda da bulunur
- Plazma hücrelerine benzer
- Antijen sunan hücrelerdendir
- Tip I IFN'lerin ana üreticisidir
- Doğal bağışıklığı uyarır
- Aldıkları antijenik yapıyı T lenfositlerle karşılaşma olasılığı en yüksek alanlara taşır

Özellik	Myeloid Dendritik Hücreler	Plazmositoid Dendritik Hücreler
Ana yerleşim	Dokular	Kan ve dokular
Yüzey işaretleri	CD11c yüksek CD11b yüksek	CD11c düşük CD11b negatif B220 yüksek
Toll benzeri reseptör	4,5,8 yüksek	7,9 yüksek
Üretilen ana sitokin	TNF, IL-6, IL-12	Tip I IFN
Ana işlev	Birçok Ag 'e karşı T hücre yanıtı uyarısı	Antiviral doğal bağışıklık ve virüslere karşı T hücre yanıtı uyarısı

Natural Killer Hücreler

- Lenfositlerin %10' unu oluşturur.
- Makrofajları etkin kılan sitokin, IFN gama salgılar
- Kendilerine özgü yüzey reseptörleri taşırlar
- T ve B lenfosit antijenik reseptörleri taşımazlar
- Antikorla kaplı hücrelerin tanınması ve yok edilmesinden sorumlu

NK Hücre Yüzey Reseptörleri

Moleküller	Fonksiyon
Aktivasyon/inhibitör reseptörleri	
KIR'lar	ITIM'leri içerir ve kendi peptidleri ilişkili MHC sınıf -1-gibi moleküllere bağlanır ve öldürmekten NK hücreleri korur.
KAR'lar	Kendi antijenlerine bağlanır (örnek, kendi hücrelerindeki karbonhidrat) ve ITAM'ları içeren diğer moleküllerle ilişkilidir. KAR bağlanarak aktivasyonla (KIR'ların eş zamanlı çarpışma yokluğunda) NK hücrelerden sitotoksik moleküllerin salınmasını başlatırlar
Fc reseptörleri	
CD16 (FcγRIII)	IgG kaplı hedef hücrelere bağlanır ve ADCC aracılık eder
Adezyon/yardımcı reseptörler	
CD2	LFA-3'e bağlanır
CD56 (NCAM)	Fibroblastlar tarafından sentezlenen ve bağlı FGFR-12e bağlanır
LFA-1	ICAM-1'e bağlanır

EOZİNOFİLLER

- Zayıf fagositlerdir
- Parazitlere karşı savunmada önemli
- Allerjik reaksiyonlarda önemli
- Membranlarında IgG, IgM, IgE antikorlarına özgü reseptörler var

Bazofiller

- Çeşitli mediatörler salgırlar
 - Histamin,
 - Heparin,
 - Serotonin,
 - Bradikinin,
 - Anafilaksin yavaş etkili maddesi/ lökotrien
 - Eozinofil kemotaktik faktör,
 - Proteaz enzimler salgırlar.
- Lokal vasküler ve doku reaksiyonlarına yol açarlar

Mast hücreleri

- Bol miktarda granüllü sitoplazmaları var
- Deri ve mukoza epitelinde bulunurlar
- TLR' e bağlanan mikroorganizma ürünleri veya özel bir antikora bağımlı mekanizma ile etkinleşir
- Histamin ve proteolitik enzimler içerir
- TNF, prostaglandinler üretir ve salar
- Alerjik hastalıklarda rol alırlar

Teşekkürler