



Aşı İmmünolojisi

Bağışıklamada Temel Tanımlar

Dr. Resul Karkuş
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji AD

İzmir, 30 Mayıs 2015

Temel Tanımlar – 1

Antijen → “**Anti**(body) **generating**”

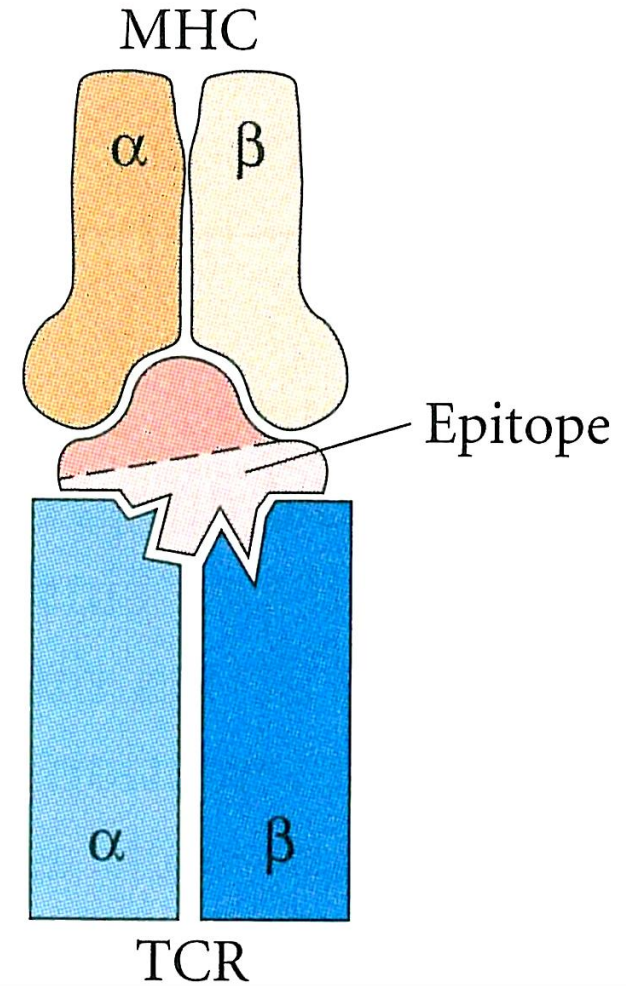
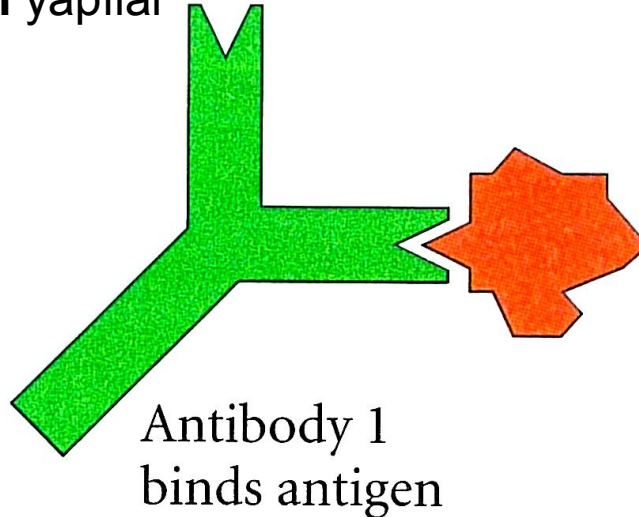
T-lenfosit Reseptörü (TCR)

ve/veya

B-lenfosit membran Ig'i (mIg) / serbest Ab

tarafından **bağlanabilen molekül bütünüdür**

~= **spesifik** (=adaptif=edinsel) **yanıtların ürünleri ile reaksiyona giren yapılar**



Temel Tanımlar – 2

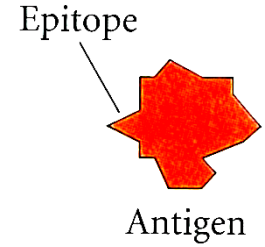
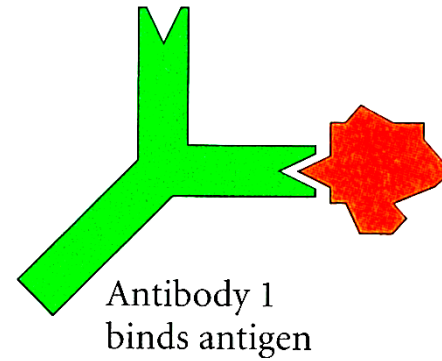
Epitop / Antijenik Determinant

Antijenin,

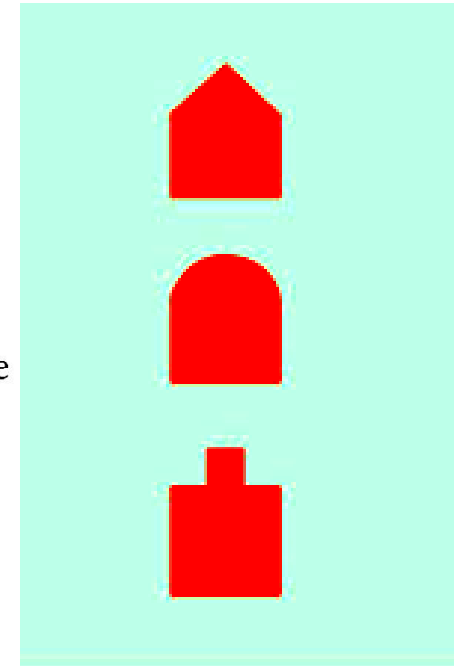
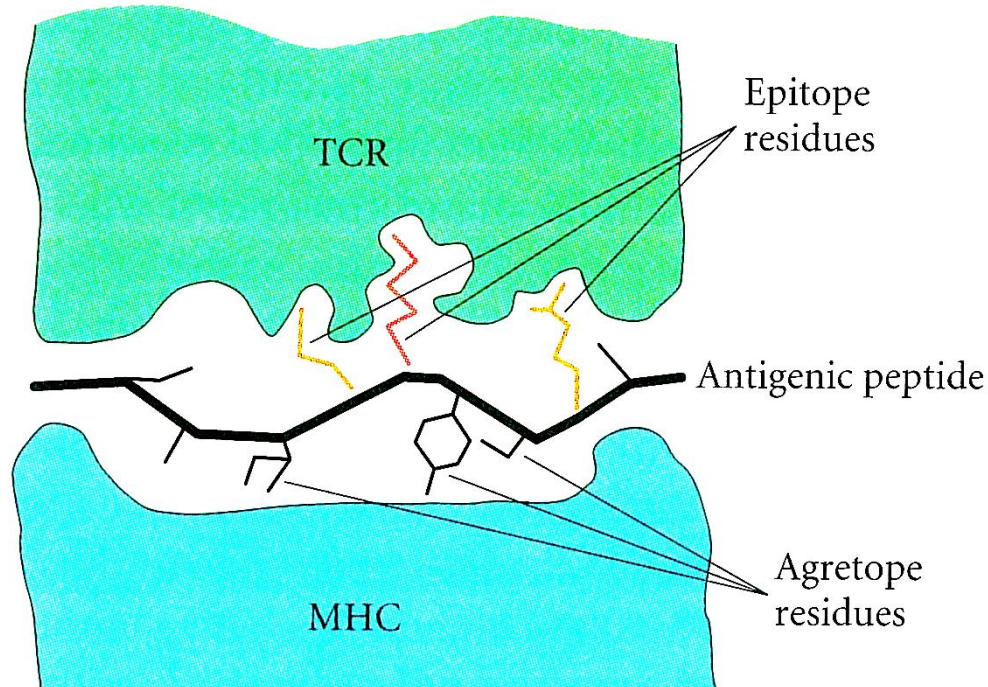
TCR / Ab bağlama bölgeleri ile

tanınabilen-bağlanabilen kısmı / bölümüdür

("T-hücre epitopu", "B-hücre epitopu")



Antijenik
Determinantlar



Temel Tanımlar – 3

Immünojen

adaptif bir immün **yanıt oluşturabilen** moleküler yapılar

→ her bir immünojen bir Ag'dir

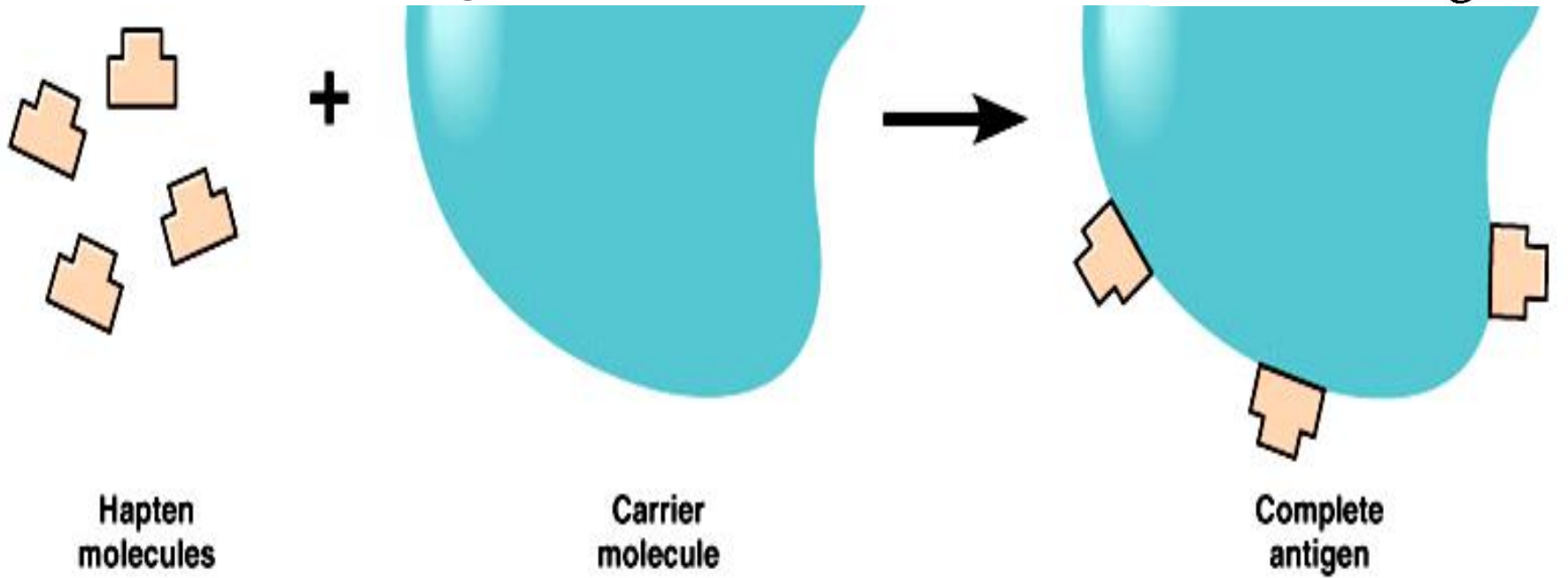
→ ancak: bir **Ag belirli özellikleri taşıdığı**nda immünojen'dir

eğer “immünojen” vurgusu yok ise → eş anlamlı

Temel Tanımlar – 4

Hapten - “tam olmayan Ag”, “kısmi Ag”

Kendileri, **tek başlarına immünojenik olmayan**, ama bir **taşıyıcı-moleküle kovalent bağlanıp** verildiklerinde **immünojenik olabilen düşük moleküler ağırlıklı moleküllerdir**



Temel Tanımlar – 5

Antikor (Ab) = İmmüoglobulin

Antijen – immünojen veya haptendeki ulaşılabilir **epitopları**

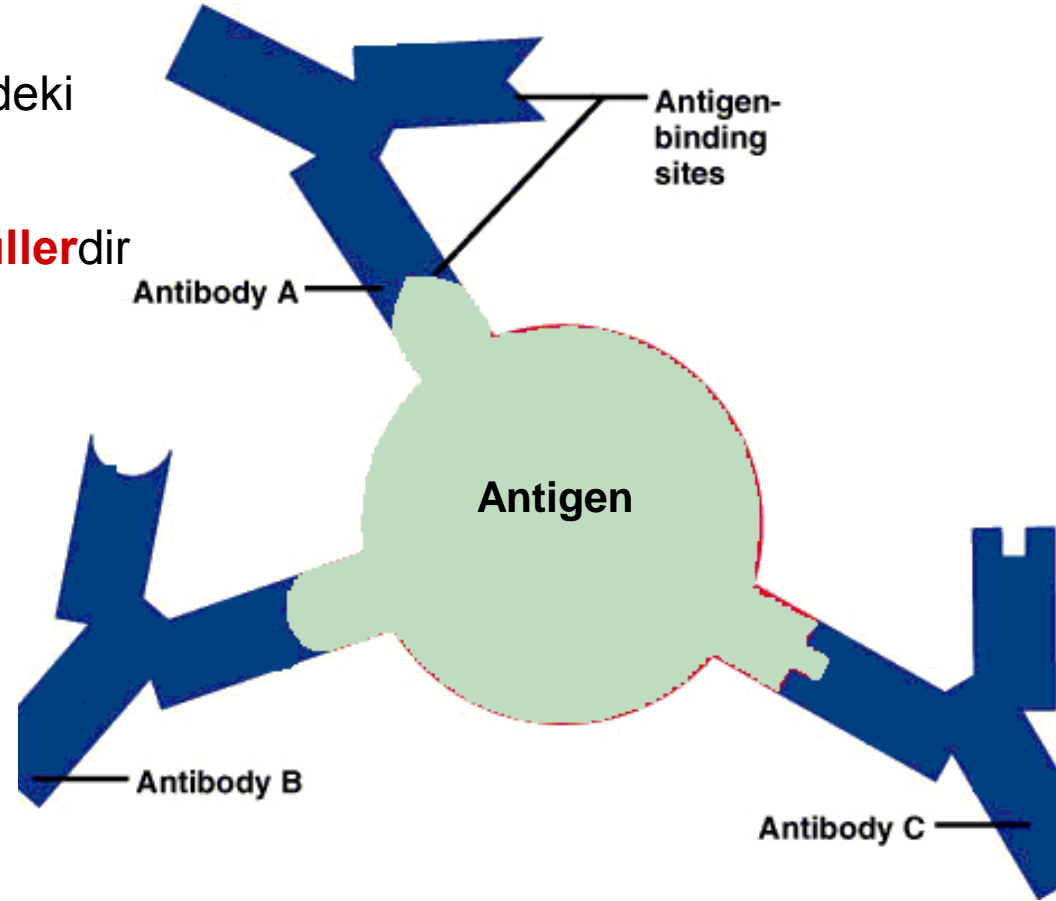
tanıyabilen, bağlayabilen **moleküller**dir

B-lenfosit membranında (**mlg**) & **serbest** olarak vücut sıvılarında +

Epitopları **bağlama biçimi**:

→ “**Anahtar - Kilit**”

→ “**indüklenen uyum**”



Temel Tanımlar – 6

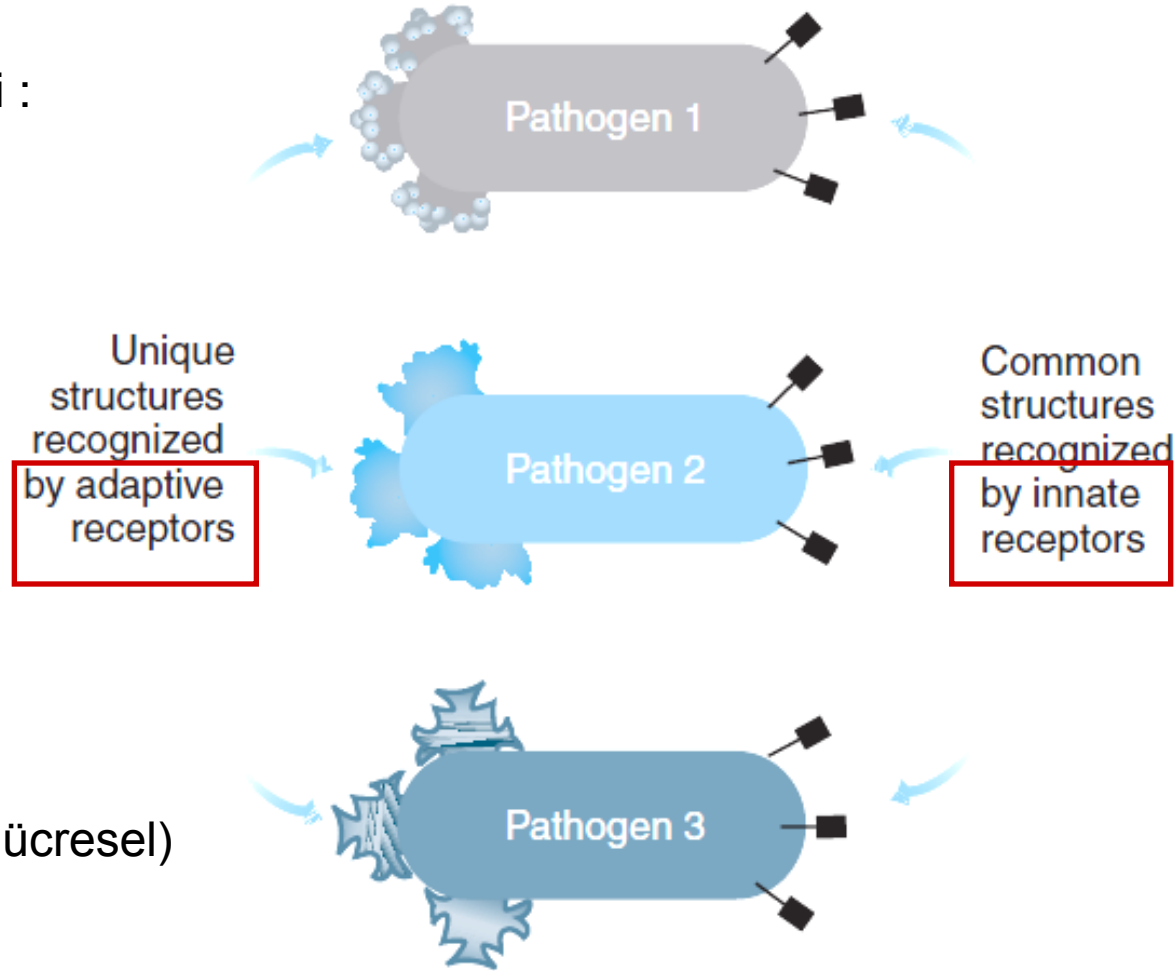
Adaptif İY'ların genel özellikleri :

* **Spesifite:**

“... yanıtın **tüm fazları**,
tek bir Ag'e spesifiktir”

- Ag'in **tanınması** :

- **Antikor (Ab)** (hümmoral)
- **T-hücre reseptörü**,
(T-cell receptor, **TCR**) (hücreesel)



Temel Tanımlar – 7

Adaptif İY'ların genel özellikleri :

* **Çeşitlilik:**

>10¹² farklı Ag tanınabilir (teorik ol.)

(Ab & TCR'ı kodlayan **genlerden tahmin**)

→ **>10¹² tekil hücre klonu**

→ **özel mekanizmaların** (ontogeni sırasında) tümleşik etkisi ile

- somatik rekombinasyon (=somatik gen rearanjmanı)
- ek mutasyon mekanizmaları

Bu tekil klonlar = **bireyin lenfosit (=immün) repertuarı**

Temel Tanımlar – 8

Adaptif İY'ların genel özellikleri :

* **İmmün Bellek**: “**bellek lenfositler**” denilen farklılaşmış lenfositlerce sağlanır

- “Ag-X” ile **karşılaşma**
- **naive lenfos.** ile spes. **reax.** (“anti-X”) (=“**klonal seleksiyon**”)
- **aktivasyon** ve **proliferasyon** (=“**klonal ekspansiyon**”)
- **farklılaşma** :
 - efektör** (kısa ömürlü) ve
 - bellek lenfos.** (long-lived)
 - (hümmoral immünite bağlamında: + plazma hücreleri)

Primer İY
(belleğin oluşumu)

- “Ag-X” ile **yeniden temas** →
- **bellek lenfos.**'lerin **aktivasyonu**
- Ag spesifik **efektör hücrelere** hızlı **diferansiyasyon**

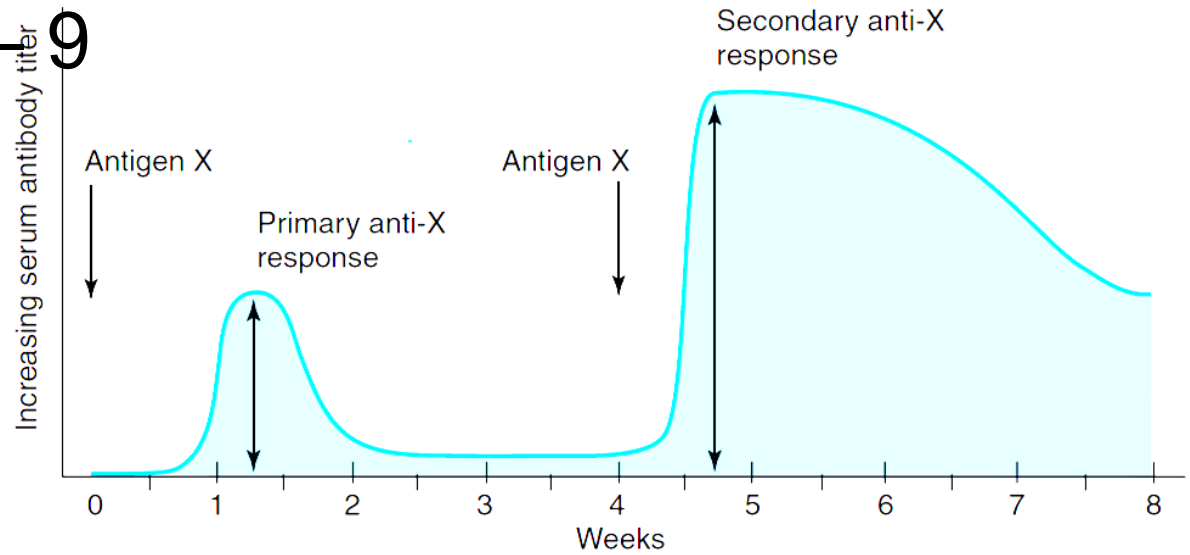
Sekonder İY
(bellek işlevseldir)

Temel Tanımlar — 9

Adaptif İY'ların genel özellikleri :

* **Bellek:**

“**primer**” ve
“**sekonder**” İY'lar
karşılaştırıldığında
kendini belli eder



Property	Primary response	Secondary response
Type of B cell involved	Naive B cell	Memory B cell
Lag time after B cell encounters antigen	4–7 days	1–3 days
Time of peak response after antigen challenge	7–10 days	3–5 days
Magnitude of peak antibody response	Depends on antigen	100-1000x higher than primary response
Isotype produced	IgM predominates	IgG predominates
Antibody affinity	Lower	Higher

İmmünojenlerin genel özellikleri – 1

* Her türlü **organik madde** Ag olabilir

(proteinler, karbonhidratlar-CHO, lipidler ve nükleik asitler)

* Ancak:

yalnızca **makromoleküller**

'iyi bir immünojen' olmak için gerekli özellikleri sergiler

(temelde **proteinler** ve bazı **CHO**'lar)

→ İlgili **molekülün yapısının** lenfosit aktivasyonu için

gerekli epitoplara sağlayabilmesi gerektiği için (T&B-lenfos.için)

→ epitoplara da,

MHC'ye uyması ve bunlarla sunulabilmesi gerekli (T-lenfos.için)

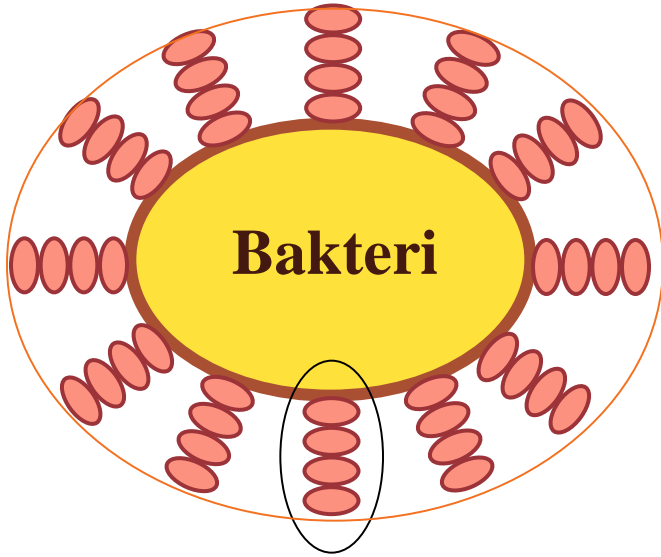
İmmünojenlerin genel özellikleri – 2

- * **inorganik maddeler** kendilerinden **immünojenik** değildir
- * **en güçlü** immünojenler **proteinler**dir
 - güçlü bir immün yanıt için **gerekli epitop** **barındırırlar**
(hem T- hem B-lenfositler için)
- * **Polisakkaritler B-lenfositler için** epitop sunabilir
- * **Doğal bir infeksiyon**da:
 - etken olan patojenik bakteri veya virus,
immün sisteme bir “**epitop havuzu**” sunar
(birçok protein, polisakkarit vd makromoleküller)

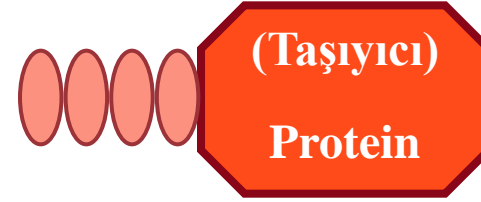
İmmünojenlerin genel özellikleri – 3

Konjugasyon

Polisakkaritin bir proteine kovalen bağlanmasıdır



Polisakkarit



İmmünojeniteyi belirleyen faktörler

“immünojen”

“konak”

“veriliş yolu ve formülasyonu”na **dair faktörler** →

→ **Ag**'in

bir **immünojen** olarak

değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini

(davranıp davranmayacağını)

belirler

İmmünojeniteyi belirleyen faktörler – 1

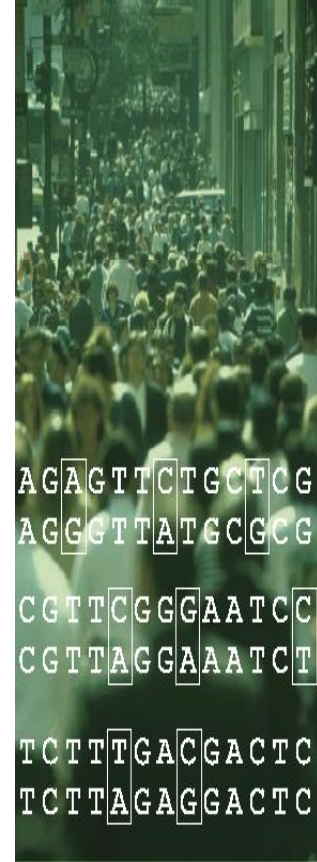
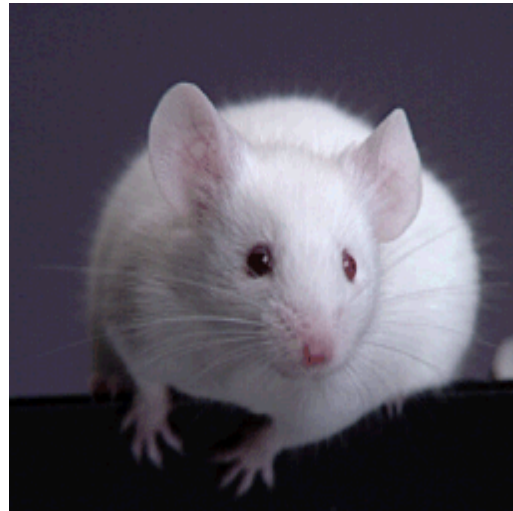
* “**immünojen**”e atfedilebilen faktörler:

→ “**yabancılık**”

- konak için “**yabancı**” (“non-self”) **olmalıdır**

- konağa göre **filogenetik uzaklık**

→ ne kadar **fazla ise** o oranda **immünojenik**



İmmünojeniteyi belirleyen faktörler – 2

* “immünojen”e atfedilebilen faktörler:

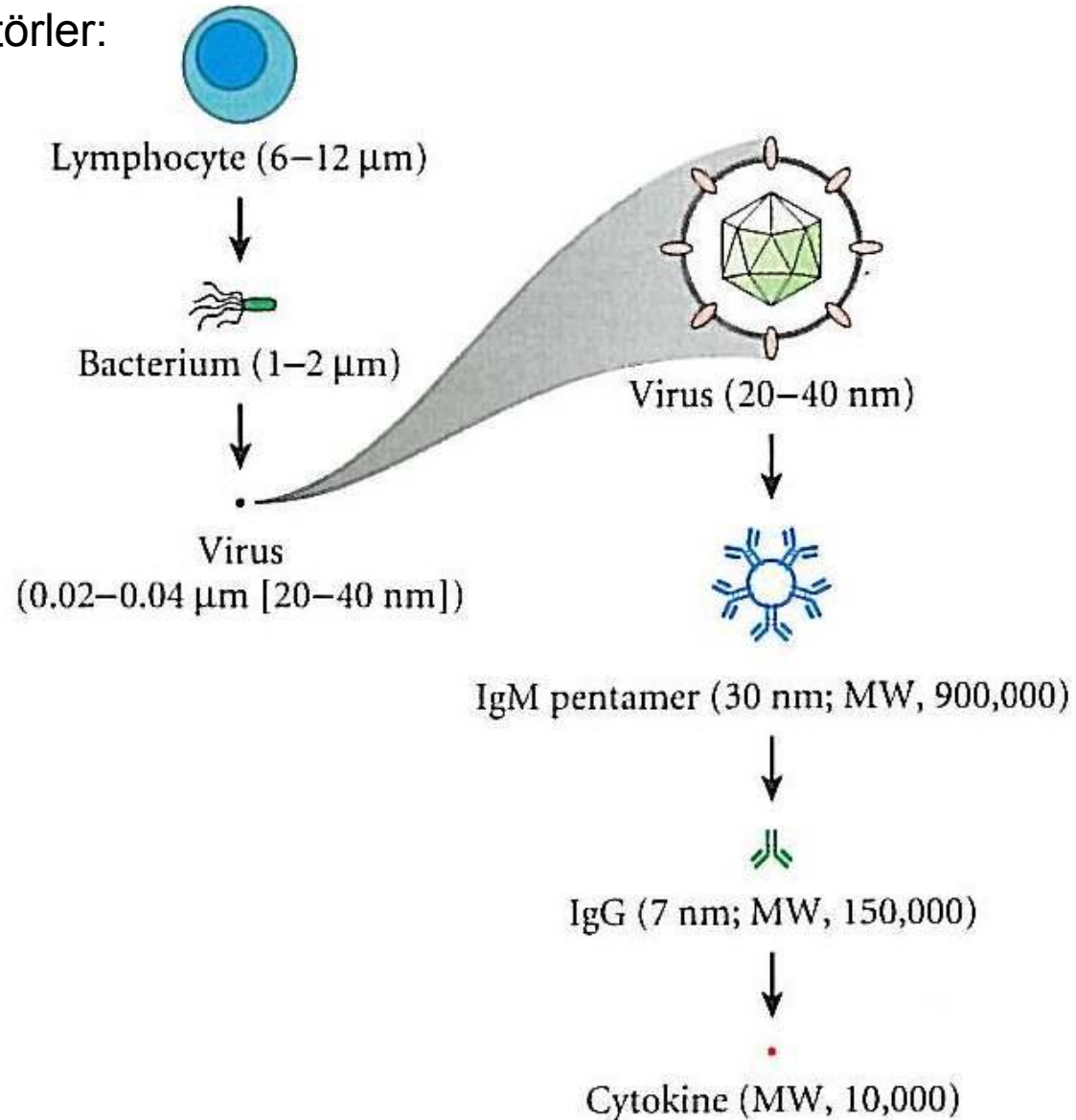
→ “**Kompleks moleküler yapı**”

- moleküler büyüklük / ağırlık
- bileşimi / kompozisyon
- konformasyon
- fiziksel özellikler
- yıkılabilirlik potansiyeli

- **Moleküler büyüklük / ağırlık:**

min. 10kDa

optimal: ~100kDa



İmmünojeniteyi belirleyen faktörler – 3

* “immünojen”e atfedilebilen faktörler:

→ “**Kompleks moleküler yapı**”

protein içermelidir

kuarterner yapı

denatüre form, natif forma göre

partiküler, çözünüre göre

yıkılabilir olmalıdır



daha immünojen

İmmünojeniteyi belirleyen faktörler – 4

* “Konak” kaynaklı faktörler:

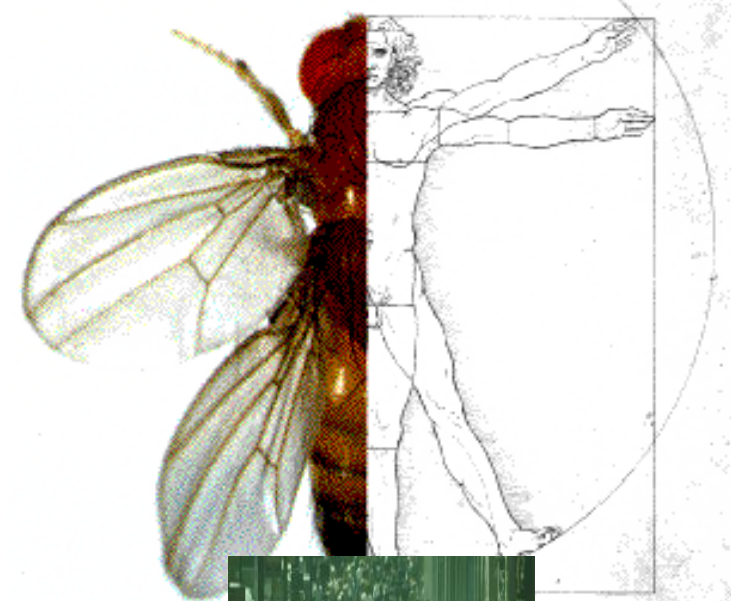
→ “Genetik”

- Türler arası farklılıklar:

- Tür içi farklılıklar (bireyler arası varyasyon)
(aşılar ve yanıtsızlık)

→ “Yaş”

- Yenidoğan ve yaşlılarda,
immün yanıtlar optimal değildir



AGAGTTCTGCTCG
AGGGTTATGCGCG
CGTTCGGGAATCC
CGTTAGGAAATCT
TCTTTGACGACTC
TCTTAGAGGACTC

İmmünojeniteyi belirleyen faktörler – 5

* “Veriliş yolu & Formülasyonu”:

→ **Doz:**

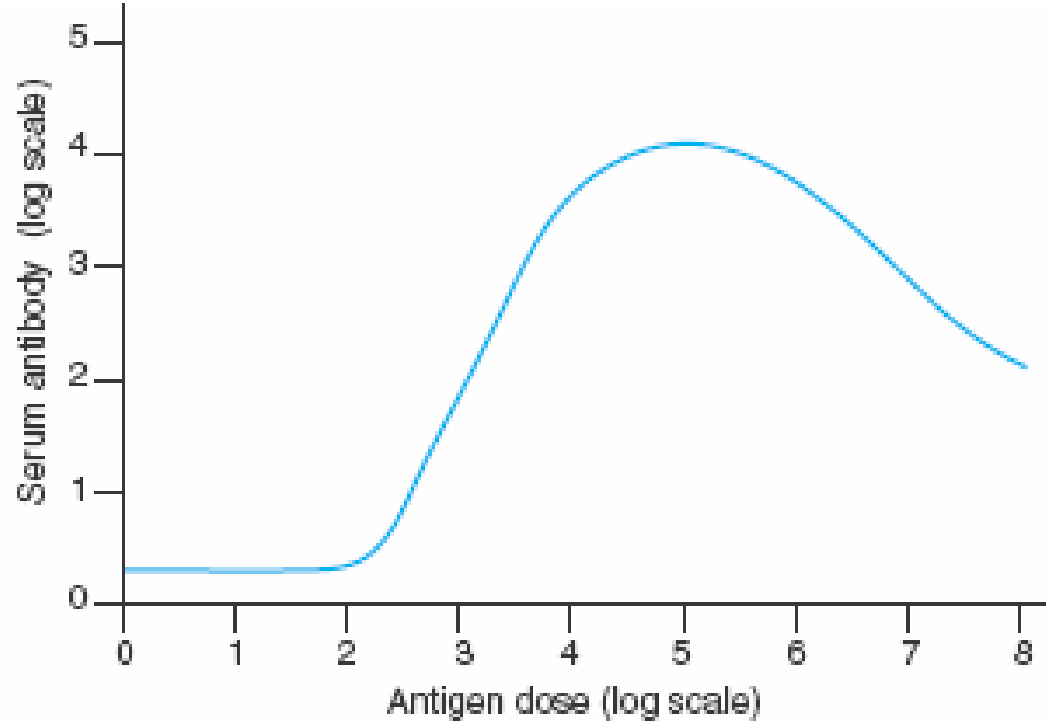
belirli bir “eşik değeri” geçerlidir

→ “optimal aralık”

→ “**Adjuvan**” kullanımı

→ **Veriliş Yolu:**

Subkütan, intraperitoneal,
intravenöz, intranazal, per oral

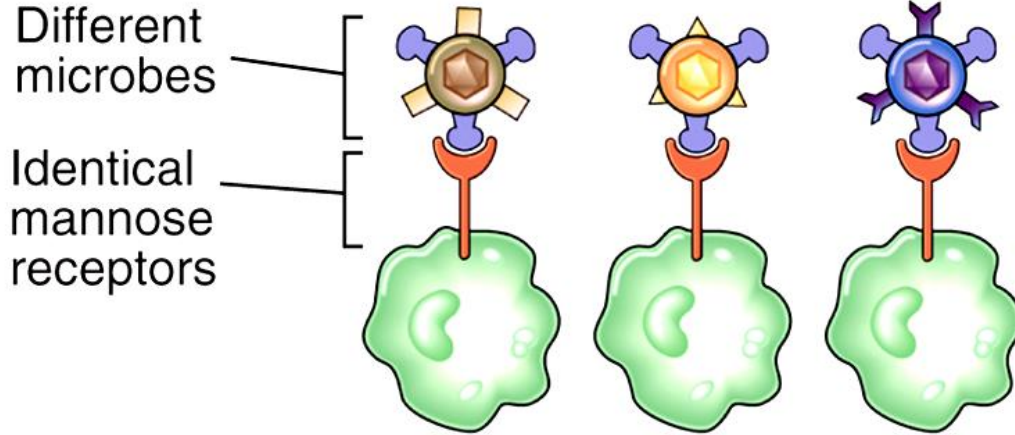


Antijenik Yapıların Tanınma İlkesi

Doğal İmmünite

ortak mikrobiyal motif / paternler

→ “PAMP”



“Pattern Recognition Receptor” (PRR)

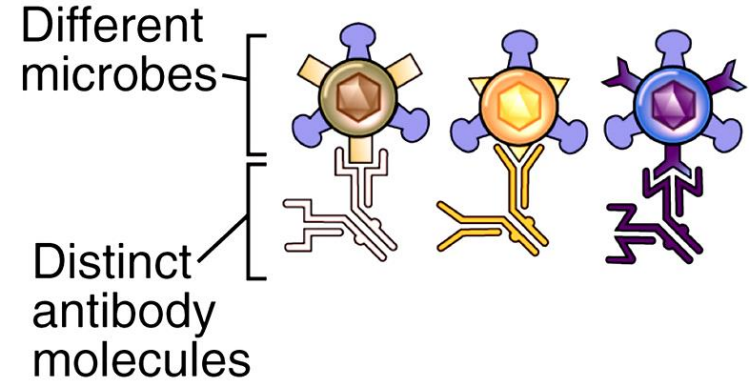
“Pattern” = “Pathogen-Associated Molecular Pattern” (PAMP)

- “self” hücre hasarlı / “stressed” ise,
(hsp’ler, değişmiş membran fosfolipidleri)

→ DAMP = “Danger-AMP”

Adaptif İmmünite

özgün antijen / epitopa dayalı



Antijen Sunucu Hücreler

İmmün Yanıt oluşumunda rol alan majör ASH'ler:

- Dendritik hücreler

yapısal yüksek MHC c II xpr'u +

naive T lenfositlerine **etkin** şekilde antijen sunumu yaparlar

“**profesyonel ASH**” olarak kabul edilirler

- Makrofajlar

MHC c II xpr'u, bakteri / SK'lerin **uyarımı ile +**

DC'lere göre daha düşük oranda MHC sınıf II xpr edebilirler

- B-lenfositler

yapısal MHC c II xpr'u +

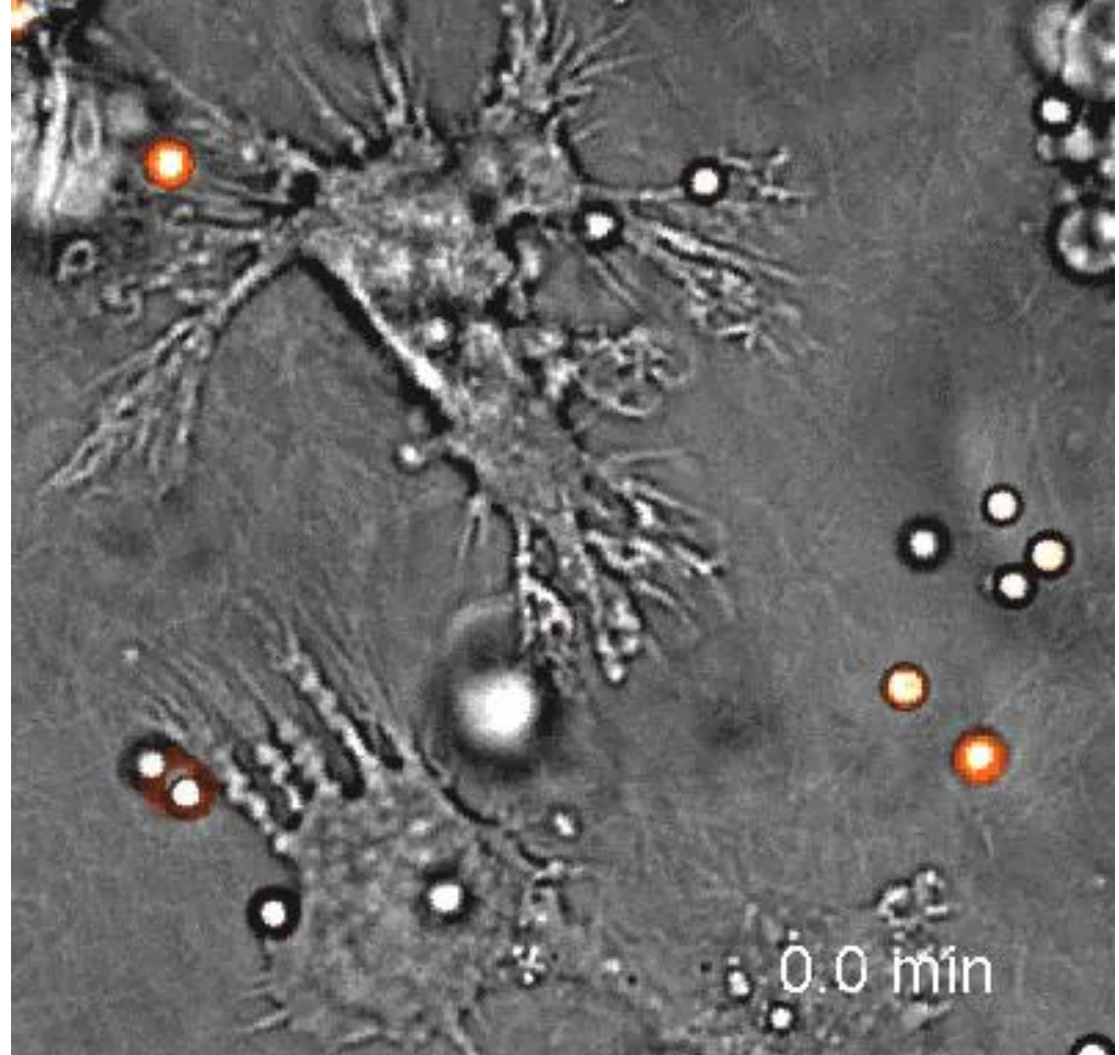
hümmoral immün yanıt gelişimine paralel,

Th'lere Ag sunumu yaparlar

Antijen Sunucu Hücreler

Dendritik Hücre ve *conidia*'lar – kolajen faz – frame/30s, # 3h

- * geniş doku dağılımı
 - * ko-stim molekül xpr'u
 - * T-alanlarına göç özelliği
 - * potent SK sekr. kapasitesi
- “Profesyonel ASH”

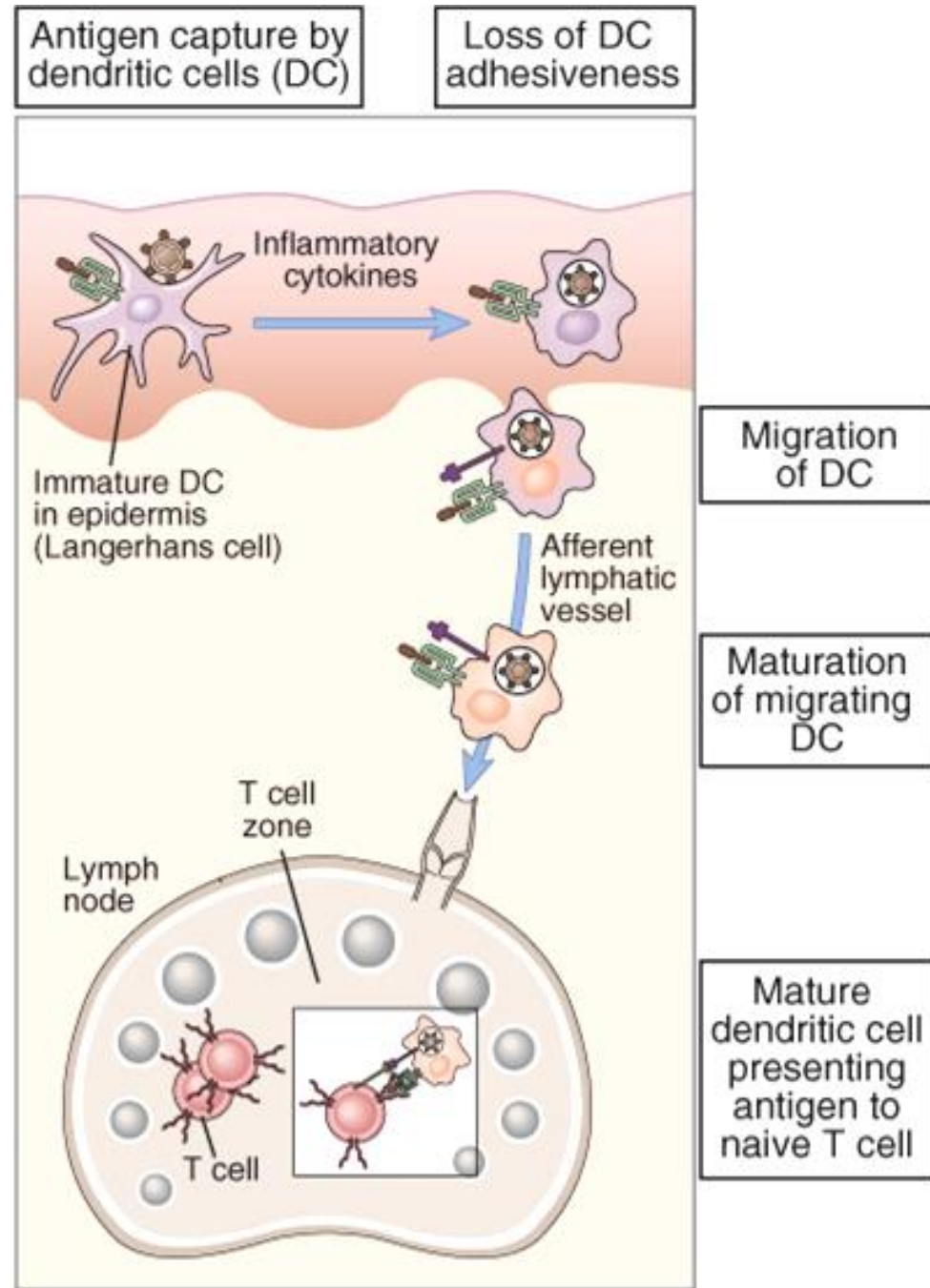


Antijenin Sunumu

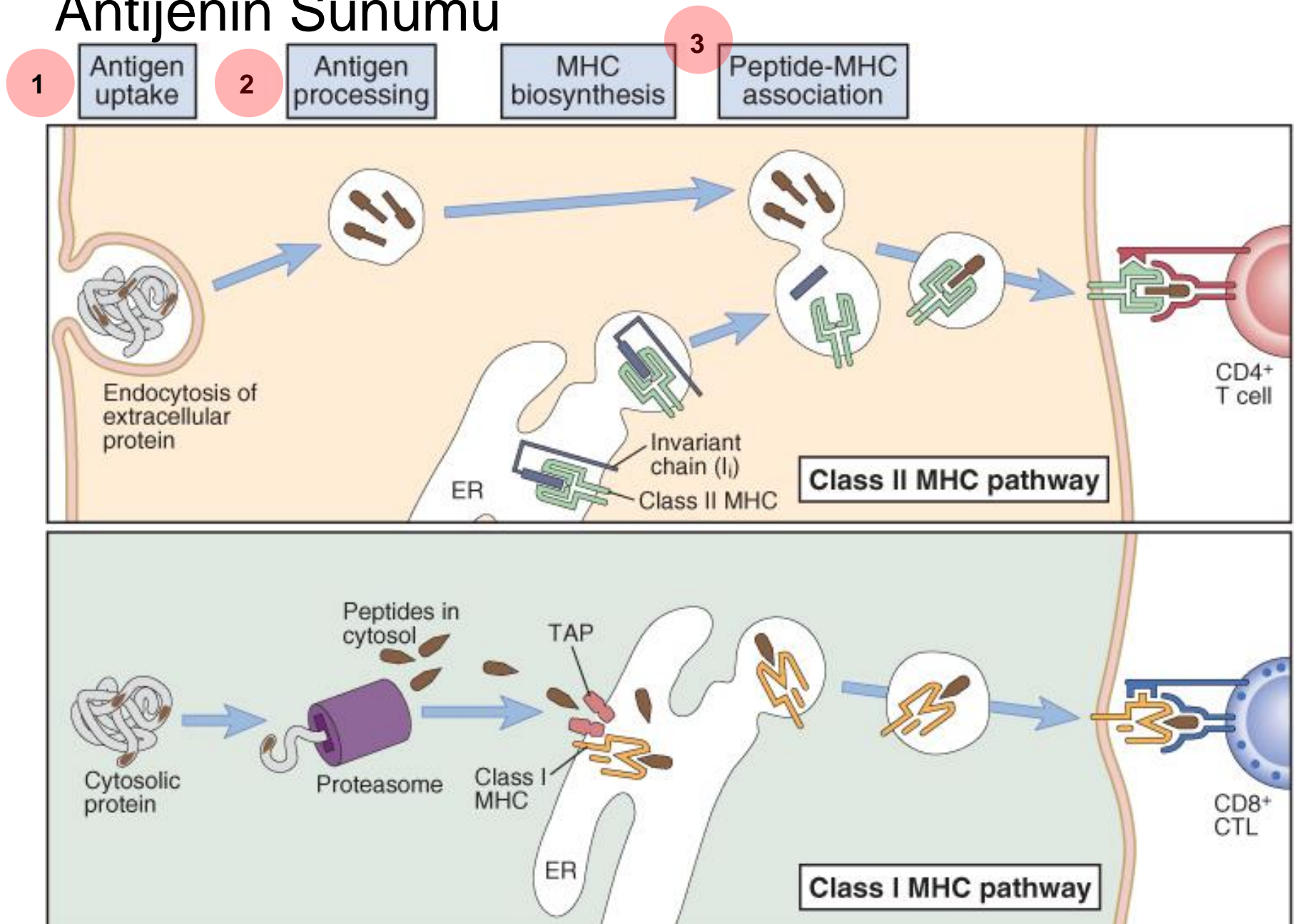
- * DC Ag'i **yakalar**
- * **Konsantre** eder
- * 2nd lenfoid doku / organlara **göç**
CC-L - CCR / CXCR

LN'unun "Plastisitesi":

- * **kan akımı & aff. lenf akımı** artar
- * lenf sıvısındaki **hücre oranı** artar
- * **HEV gen xpr'u** artar
- * **lenfanjiogenez** artar
- * 72-96h: **LN'unda büyüme** +
- * **efferent lenfatik akım,**
ilk birkaç saat içinde azalır,
sonra artar



Antijenin Sunumu



Ag'in Tanınması – B-Lenfosit Aktivasyonu – 1

→ B-lenfositler aktivasyon için “**İKİ SİNYAL**”e gerek duyarlar

→ **mIg'ine** bağlanabilen **Ag'ler**

* T-hücre **yardımı olmadan** B'leri **aktive edemiyorlar** ise
= “**T-bağımlı**” Ag'ler (“T-dependent”, **Td**)

* T-hücre **yardımı olmadan** B'leri **aktive edebiliyor** ise
= “**T-bağımsız**” Ag'ler (“T-independent”, **Ti**)

Ag'in Tanınması – Lenfosit Aktivasyonu – 2

“T- bağımsız” (Ti)

= B-hücre aktivasyonu için gerekli

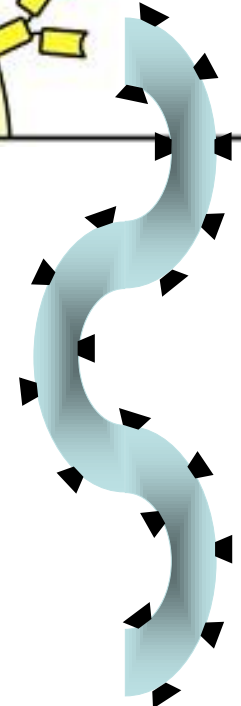
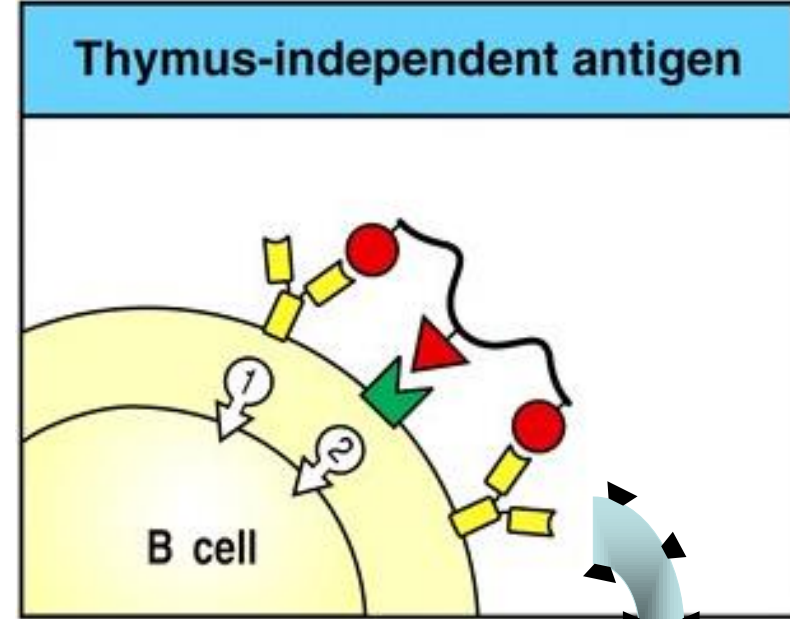
1. ve 2. sinyalleriin ikisini de **sağlayabilen Ag**'ik yapılardır

- kendini **tekrar eden moleküler motif** taşır
örn. **Polisakkaritler**, polimerik proteinler
lipid ve nükleik asitler **de** Ti gibi davranabilir

- **sekonder immün yanıt** indükleyemezler (genellikle)

- **immün hafızayı** indükleyemezler (genellikle)

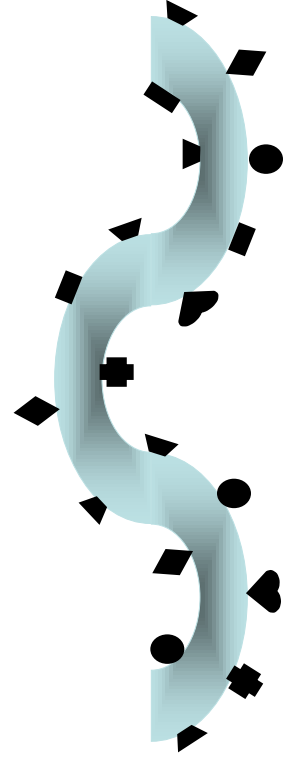
- oluşan **Ab izotipi** IgM'dir (genellikle)



Ag'in Tanınması – Lenfosit Aktivasyonu – 3

* “**T-bağımlı Ag'ler**”in genel özellikleri:

- **repetitif epitop** barındırmak **durumunda değiller**
- güçlü **sekonder immün yanıtlar +**
- **izotip dönüşümü +**
- **yüksek afiniteli Ab'lar +**
- “**hafıza B-hücreleri**”nin oluşumu



Ag'in Tanınması – Lenfosit Aktivasyonu – 4

T&B etkileşiminde basamaklar :

- **Ag**, spesifik B-hücrelerce **tanınır** ve **internalize** edilir (**1.sinyal**)
- peptidlerine **degrade** edilir
- **peptidler**, B-hücre yüzeyinde MHC ilişkili olarak **sunulur**
- sunulan epitopu spesifik **Th-hücresi tanır**

- hücre:hücre etkileşimi ↑
- T-hücreler daha fazla aktive olur
- **sitokin** sekrete ederler / bazı başka **ligand:reseptör etkileşimi** olur (**2.sinyal**)

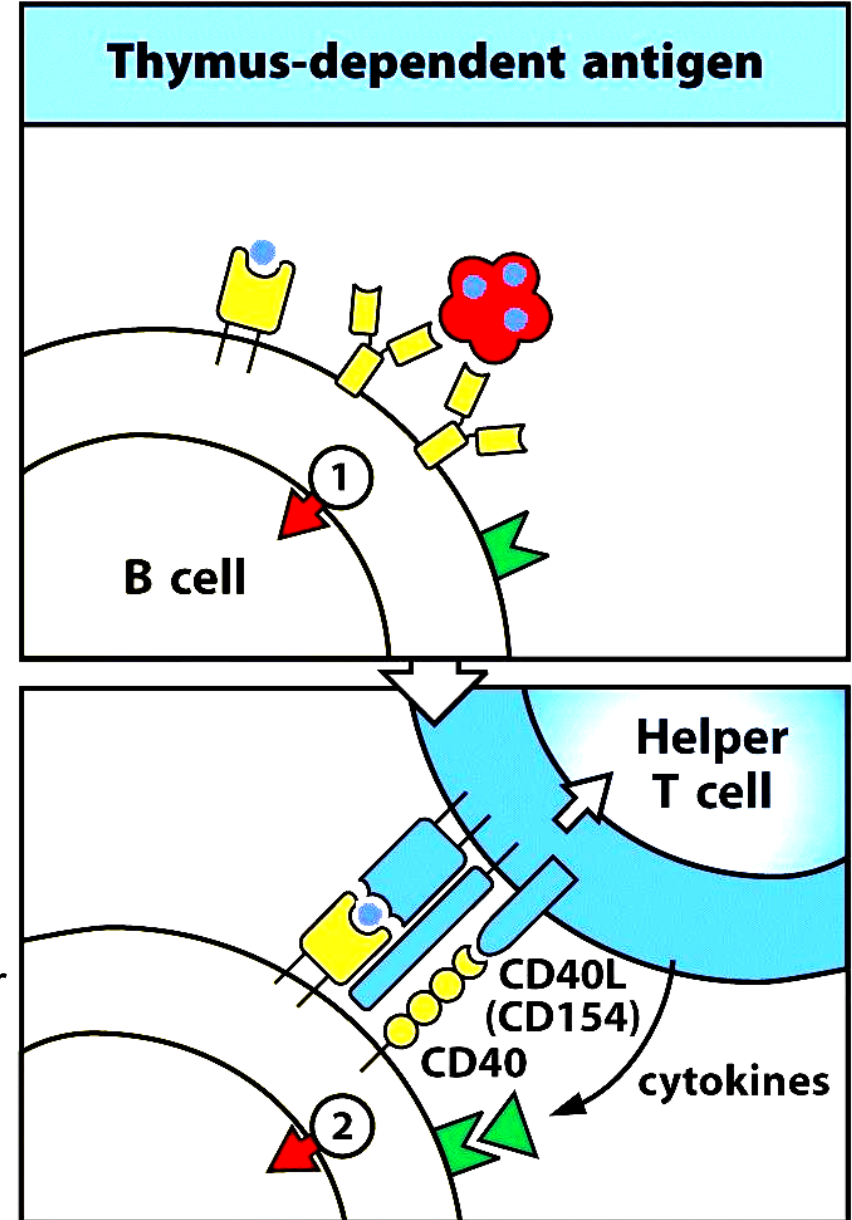
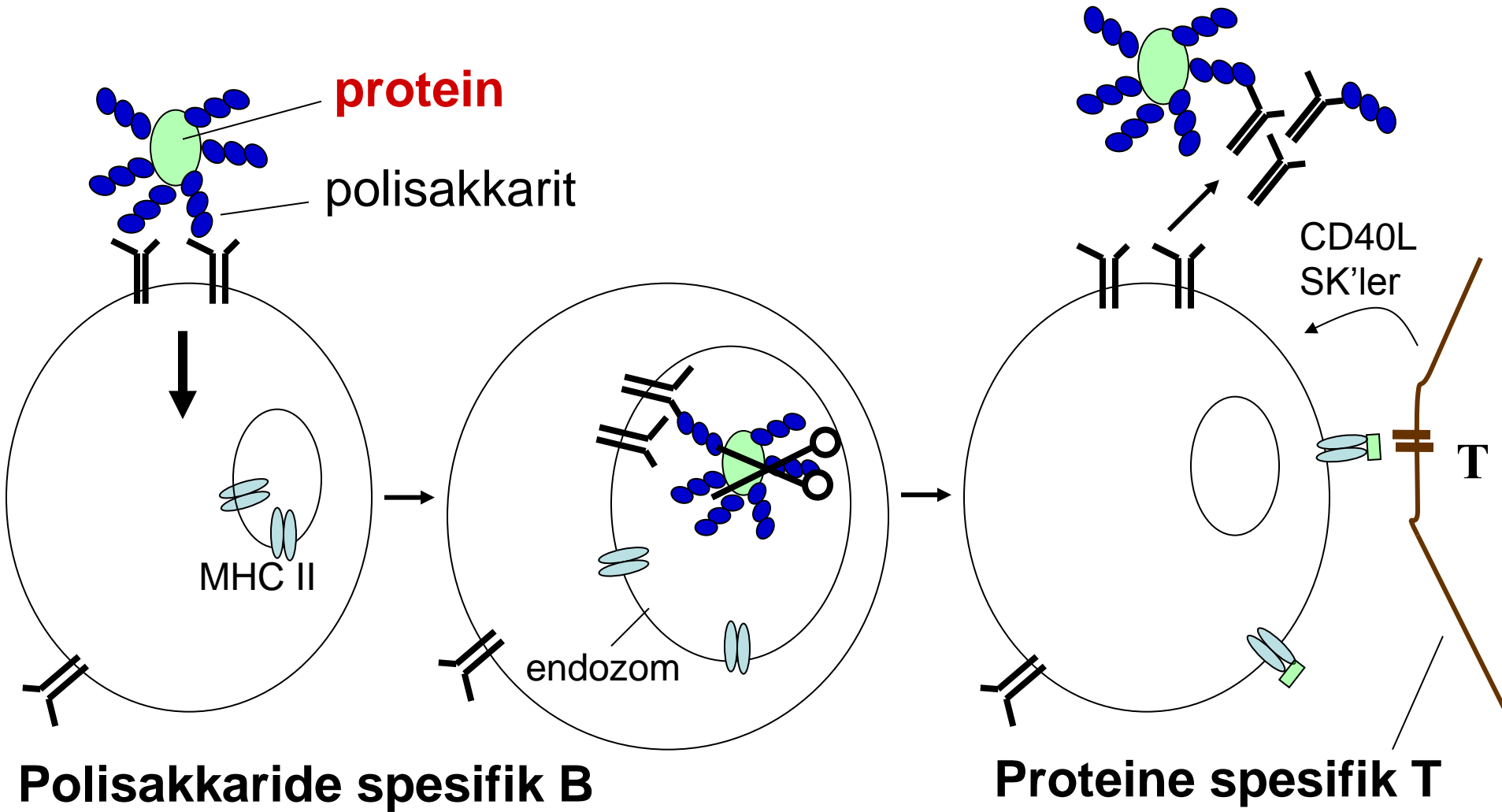


Figure 9-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Konjugattaki Polisakkarite, T-dep Ab Yanıtı



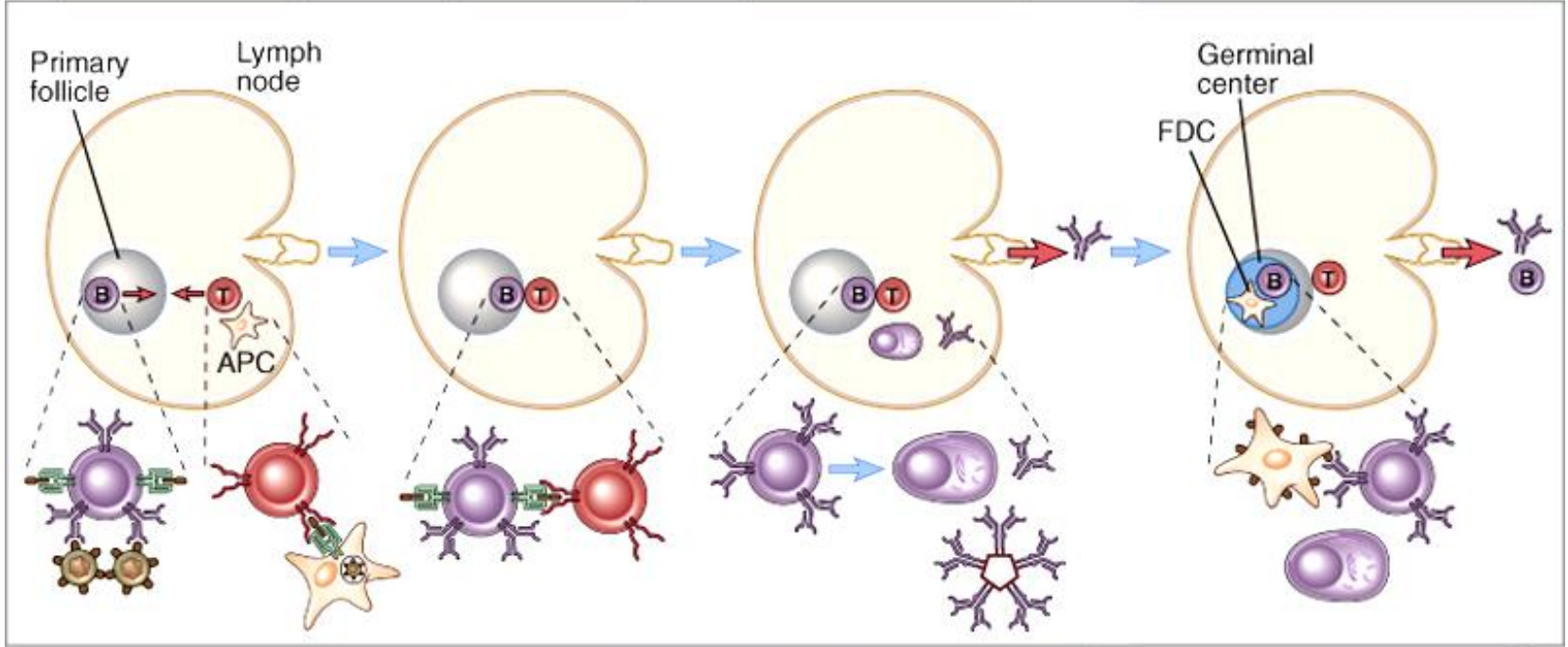
T & B Lenfositlerin Etkileşimi

Activation and migration of T and B lymphocytes

T:B cell interaction

B cell differentiation: Ig secretion, isotype switching

Germinal center reaction: affinity maturation, long-lived plasma cells, isotype switching, memory B cells



Early events

Late events

Etkileşimin indükledikleri :

minimal B-hücre farklılaşması & proliferasyon, Ab sentezi (değişken afinite), izotip dönüşümü, kısa-ömürlü plazma hücreleri

Etkileşimden sonra :

B-hücreler tekrar foliküllere döner → **GM reaksiyonunu başlatır**

T & B Lenfositlerin Etkileşimi

Germinal Merkez (GM) reaksiyonu :

- tüm bu reaksiyonlar:

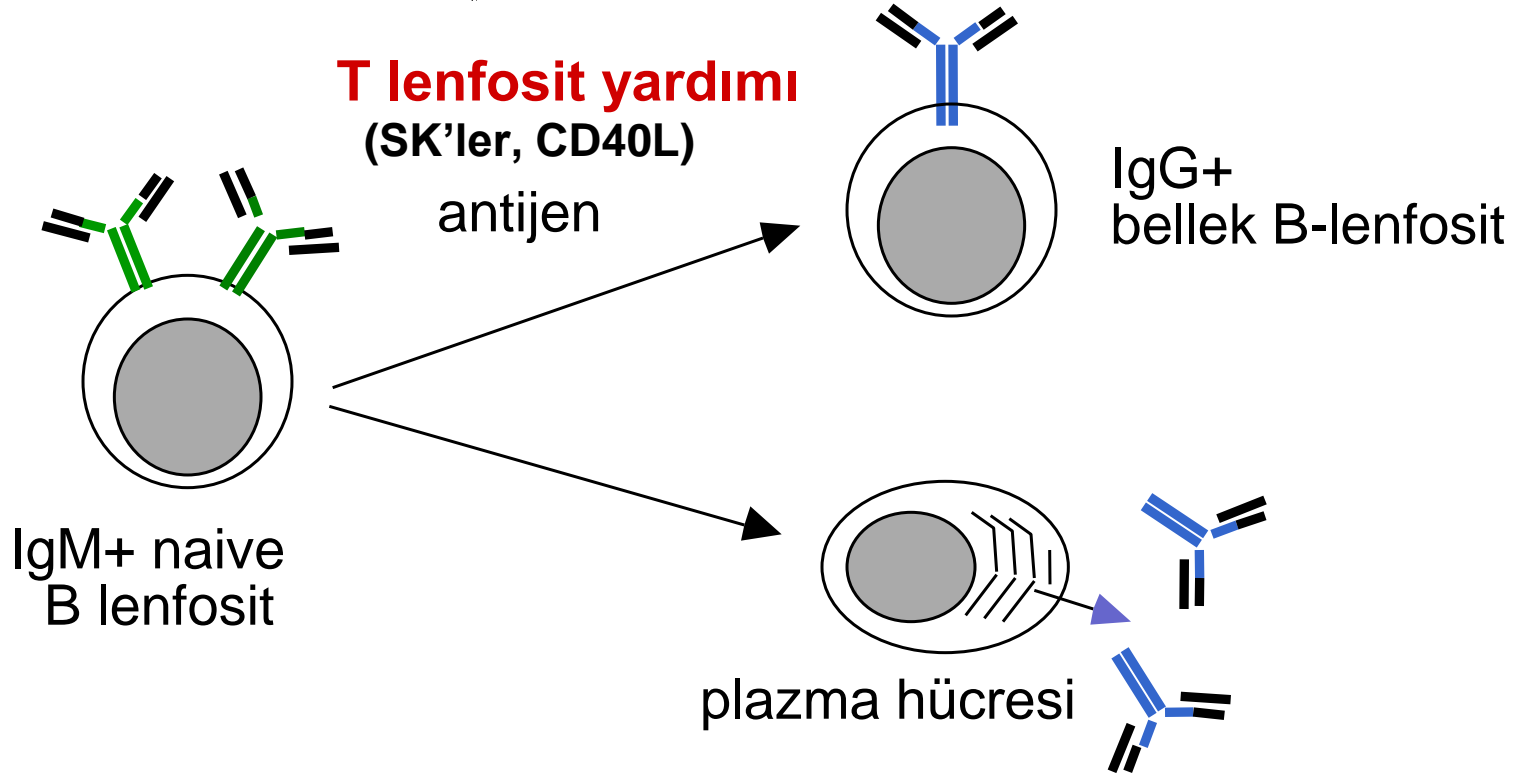
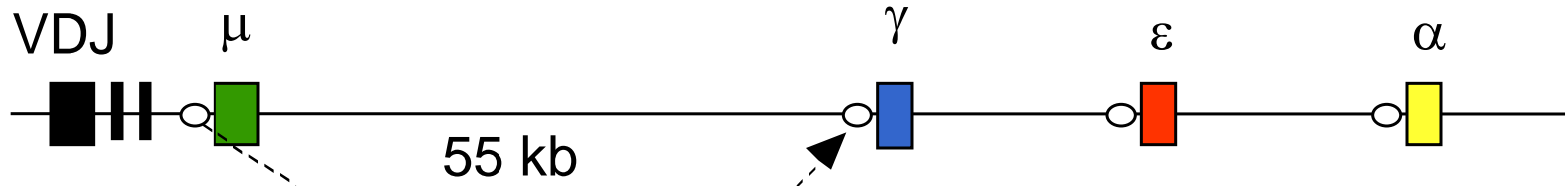
T-hücre yardımına bağlıdır (CD40L:CD40; SK'ler)

&

sonuçta:

- * daha **yüksek afiniteli klonun ekspansiyonu**
- * **izotip dönüşümü** (T'lerin sekrete ettiği & B'lere etki eden SK'lere bağlı)
- * **afinite matürasyonu** (“somatik hipermutasyon” mekanizması ile)
- * **bellek B-lenfositler**in indüksiyonu
- * **uzun-ömürlü plazma hücrelerinin** indüksiyonu

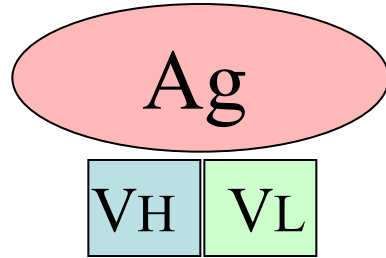
İzotip Dönüşümü



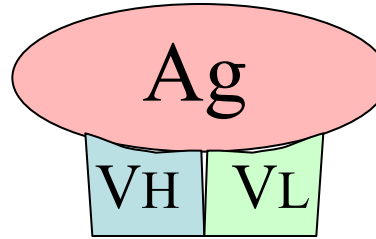
Afinite Matürasyonu

Afinite matürasyonu, indükleyen Ag'e karşı antikorun "**uyumu**"nu iyileştirir

önce



sonra



Bağla(n)ma afinitesi (gücü) artar

Bellek B-lenfositler

GM'lerde oluşurlar

- Bu nedenle yalnızca T-dep Ag'lere karşı güçlü hümmoral belleğe sahip olabiliriz

Küçük, **resirküle** olan hücreler

Genellikle **izotip dönüşümü +** (IgG⁺ veya IgA⁺)

Ag'e karşı tipik olarak daha **yüksek afinite**

Uzun ömürlü hücreler



Dr. Kamil Furtun

29.05.2015 Cuma 18:09

metin
boyutu



Haber: **DHA**

Samsun'da, Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi'nde, uğradığı silahlı saldırı sonucu ağır yaralanan doktor hayatını kaybetti.

Samsun'da, Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi'nde, uğradığı silahlı saldırı sonucu ağır yaralanan doktor hayatını kaybetti.

Samsun Sağlık İl Müdürlüğü'nce yapılan yazılı açıklamada, hastanenin başhekimlik idari katının koridorunda İsmail K. tarafından silahla üç el ateş edilerek vurulan hastanenin göğüs cerrahisi uzmanı Opr. Dr. Kamil Furtun'un (56) yapılan tüm müdahalelere rağmen hayatını kaybettiği belirtildi.

resul_karakus@yahoo.com

rkarakus@gazi.edu.tr

0312-2024630 / 2026979