

İmmünoloji

1. Ders: İmmünolojiye Giriş

Doç. Dr. Emrah Şefik Abamor

İmmünoloji

- İmmünoloji, yabancı materyalin tanınması ve uzaklaştırılmasından sorumlu moleküller, hücreler, organlar ve sistemlerin incelenmesi olarak tanımlanır.
- Bulaşıcı hastalıkların incelenmesi ve vücudun bunlara tepkisi, immünolojinin gelişmesinde önemli bir role sahiptir.

Bağıışıklık sistemi

Bağıışıklık sistemi, vücudu bakteri, virüs, parazit ve mantar gibi "yabancı" istilacıların saldırılarına karşı korumak için birlikte çalışan bir hücre, doku ve organ ağıdır.

Bağıışıklık:

Bağıışıklık, vücudun kendisini patojen mikroorganizmaların istilasından koruyabilmesi ve zararlı etkilerine karşı savunma sağlayabilmesi olarak tanımlanabilir. Bağıışıklık iki ana gruba ayrılır:

Spesifik olmayan bağıışıklık (Doğuştan Bağıışıklık).

Spesifik bağıışıklık (Kazanılmış Bağıışıklık).

Antijen

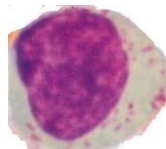
Bir bağışıklık tepkisi üretebilen **canlı (örneğin virüsler ve bakteriler) veya inaktive edilmiş bir madde.**

Antikor

Bir antijeni ortadan kaldırmaya yardımcı olmak için **B lenfositleri tarafından üretilen protein molekülleri (immünoglobulinler).**

Bağıışıklık sisteminin özellikleri

- Geniş spektrumlu yanıt:
 - Bakteri
 - Toksinler
 - Virüsler
 - Parazitler
 - Tümör hücreleri
 - Mantarlar
 - Yabancı hücreler
 - Partiküller
- Yüksek spesifisite
 - Patojen türleri
 - Öz ve öz-olmayan antijenler
 - Hafıza
- Geniş dağılım
 - Her doku ve sistemde
- Oldukça akıcı
 - Geniş hareket alanı



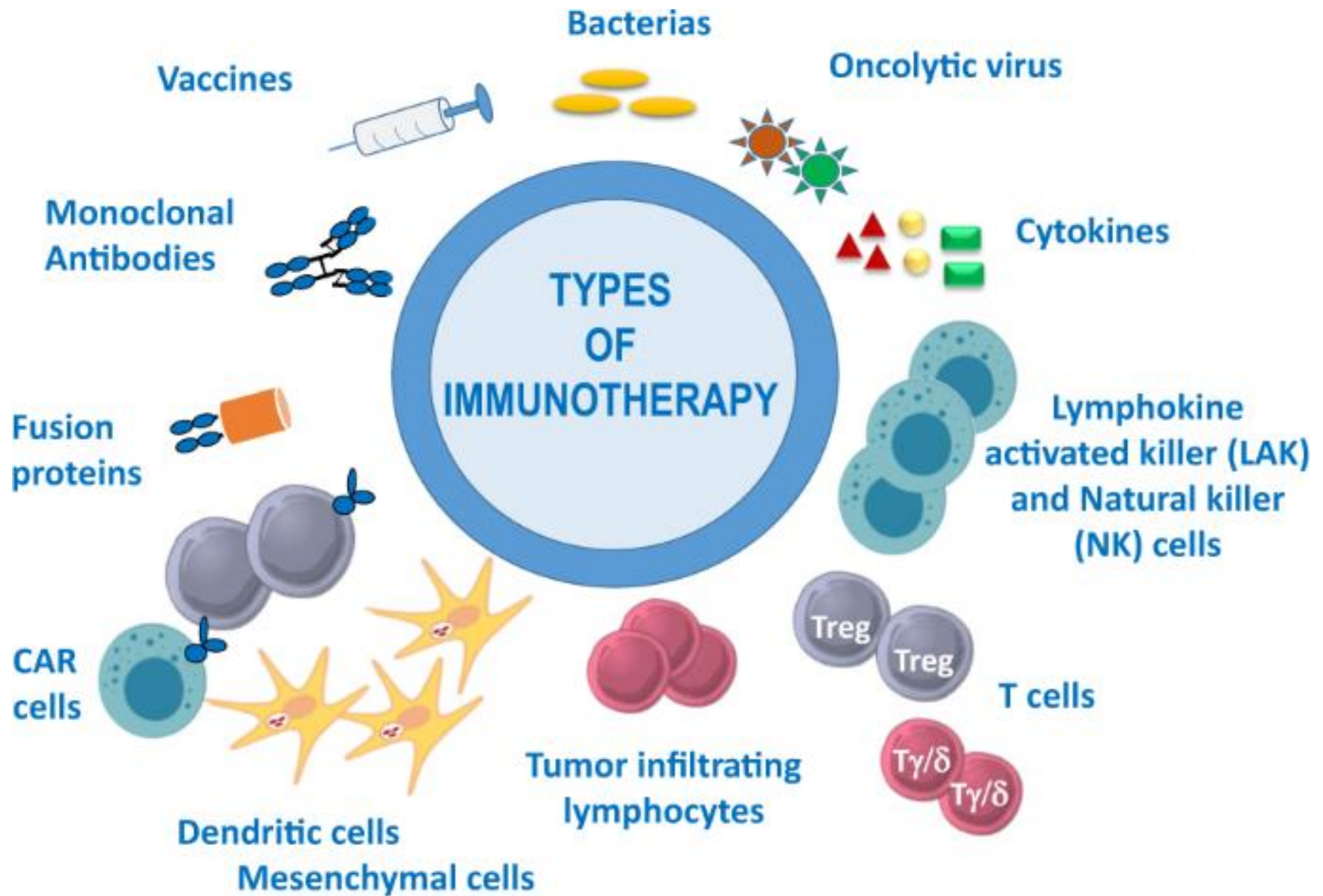
The functional importance of the immune system

Role of the immune system	Implications
Defense against infections	Deficient immunity results in increased susceptibility to infections; exemplified by AIDS Vaccination boosts immune defenses and protects against infections
Defense against tumors	Potential for immunotherapy of cancer
Clearance of dead cells and tissue repair	Deficient immunity can lead to secondary infections after injury, and excessive immune responses can lead to fibrosis and organ dysfunction
The immune system can injure cells and induce pathologic inflammation	Immune responses are the cause of allergic, autoimmune, and other inflammatory diseases
The immune system recognizes and responds to tissue grafts and newly introduced proteins	Immune responses are barriers to transplantation and gene therapy

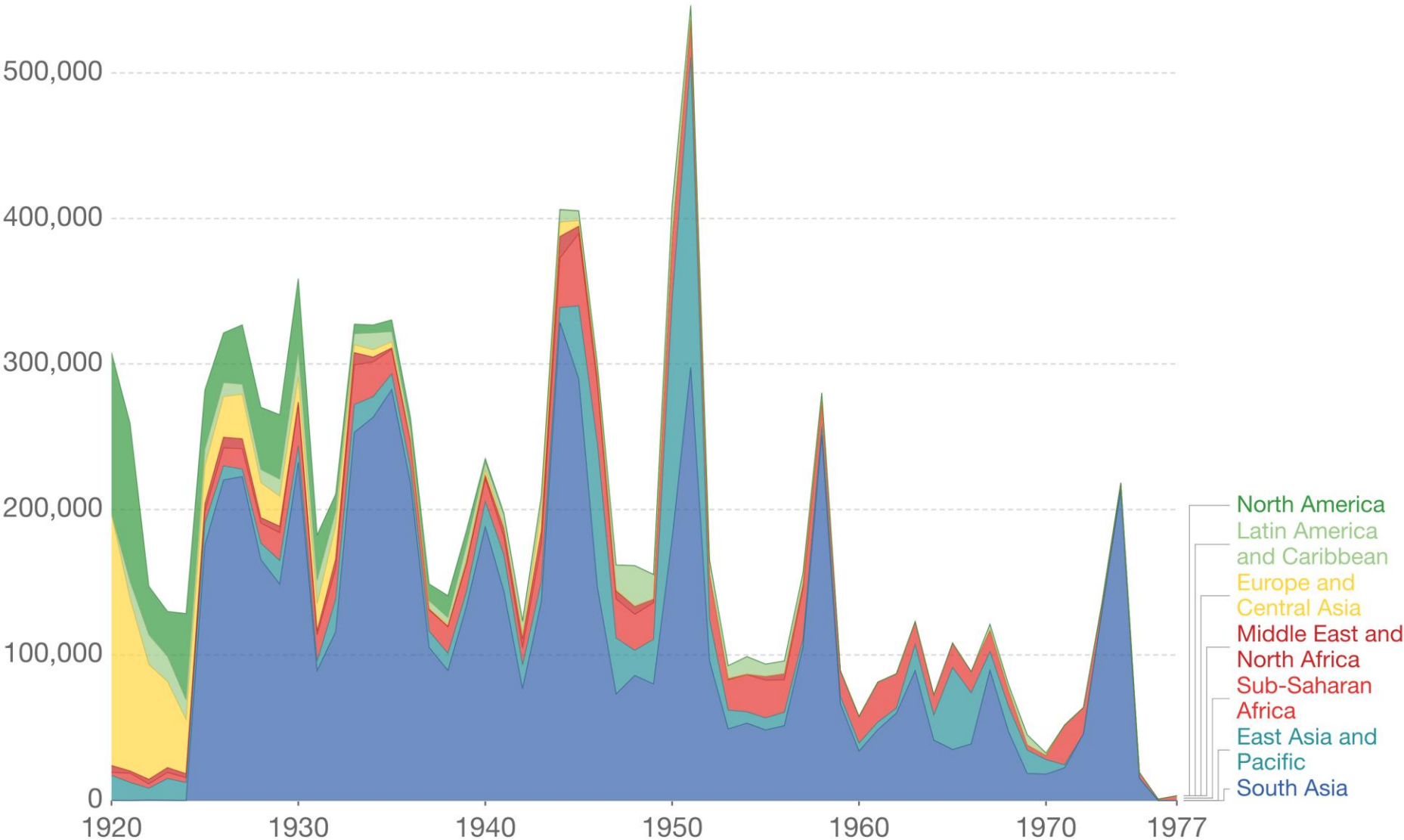
Subjects In Immunology

- Cell mediated host defense functions
- Antibody related defense mechanisms
- Hypersensitivity reactions (Including Allergy)
- Auto Immunity
- Immunodeficiency
- Transplantation



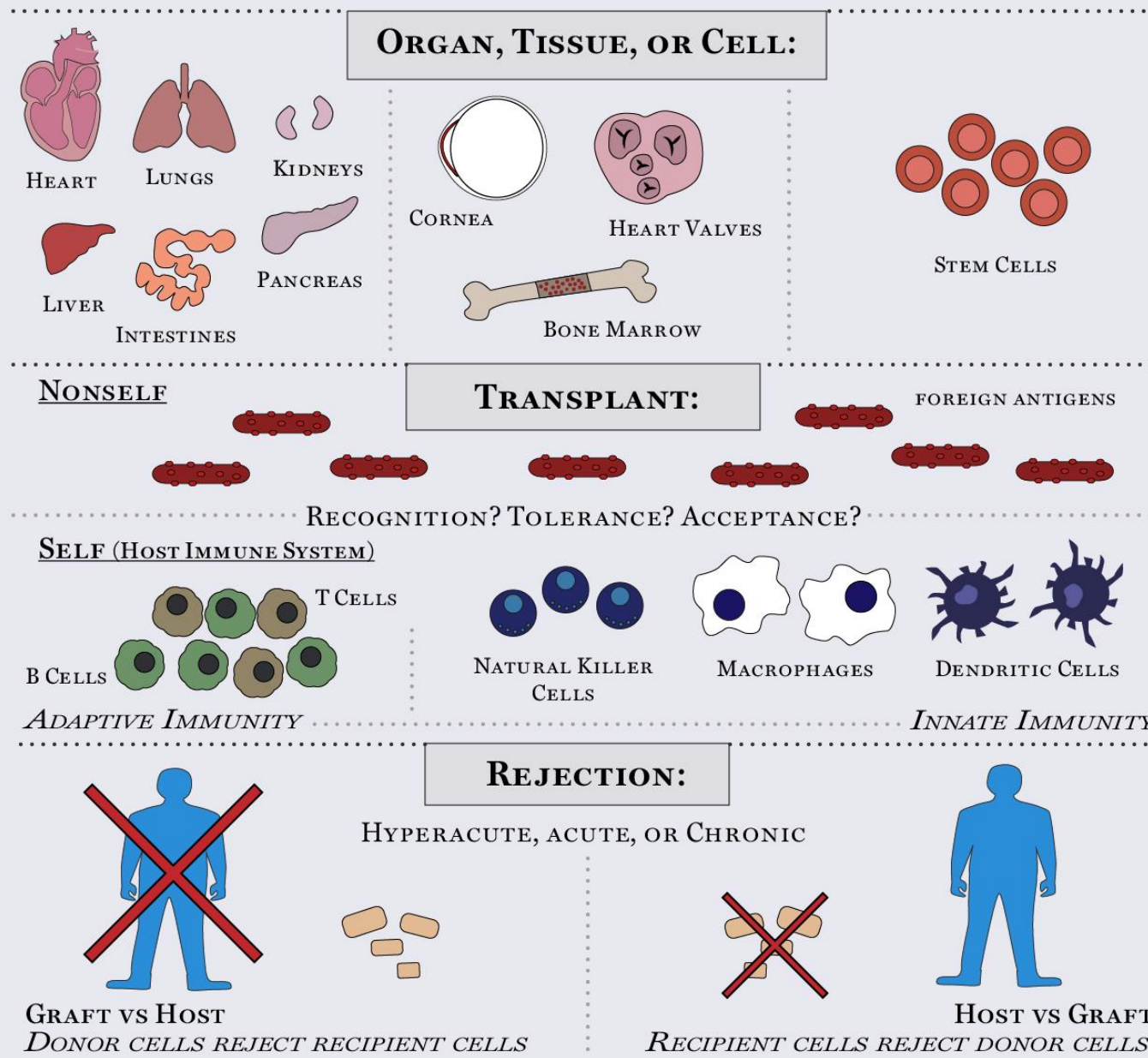


Reported number of smallpox infections by world region, 1920 to 1977



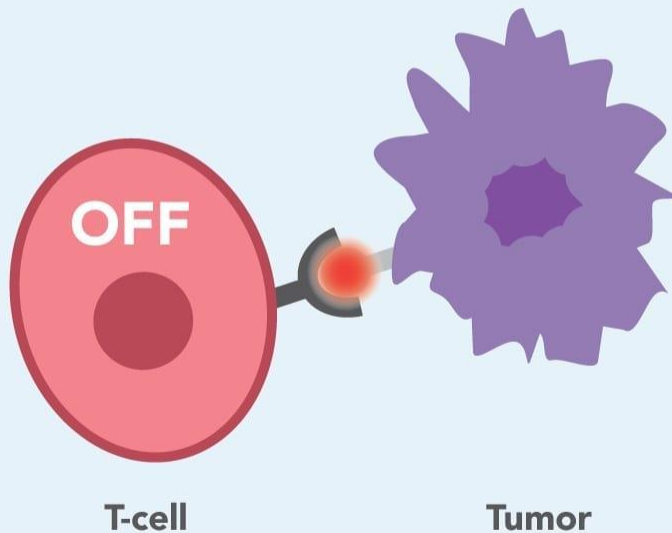
Source: World Health Organization (1969-1988)

THE MANY COMPONENTS OF ORGAN TRANSPLANTATION

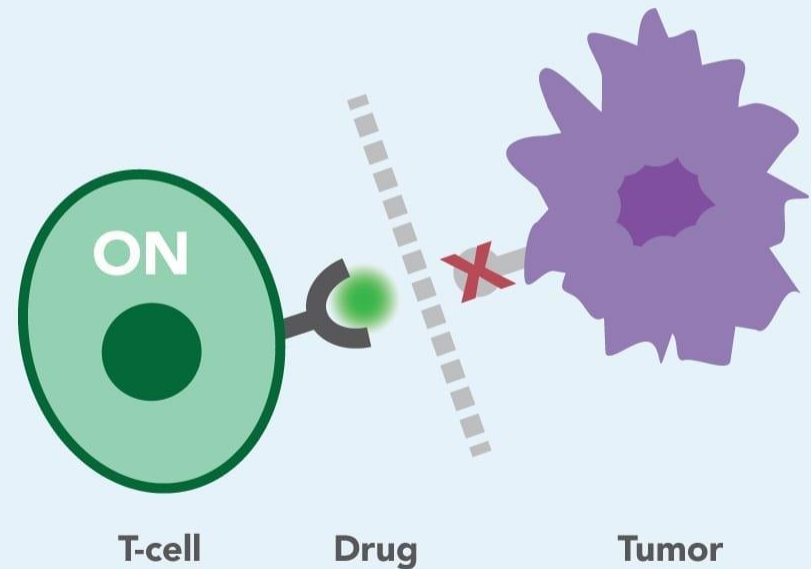


How Does Immunotherapy Work?

Tumor cells bind to T-cells
to deactivate them



Immunotherapy drugs can block
tumor cells from deactivating T-cells

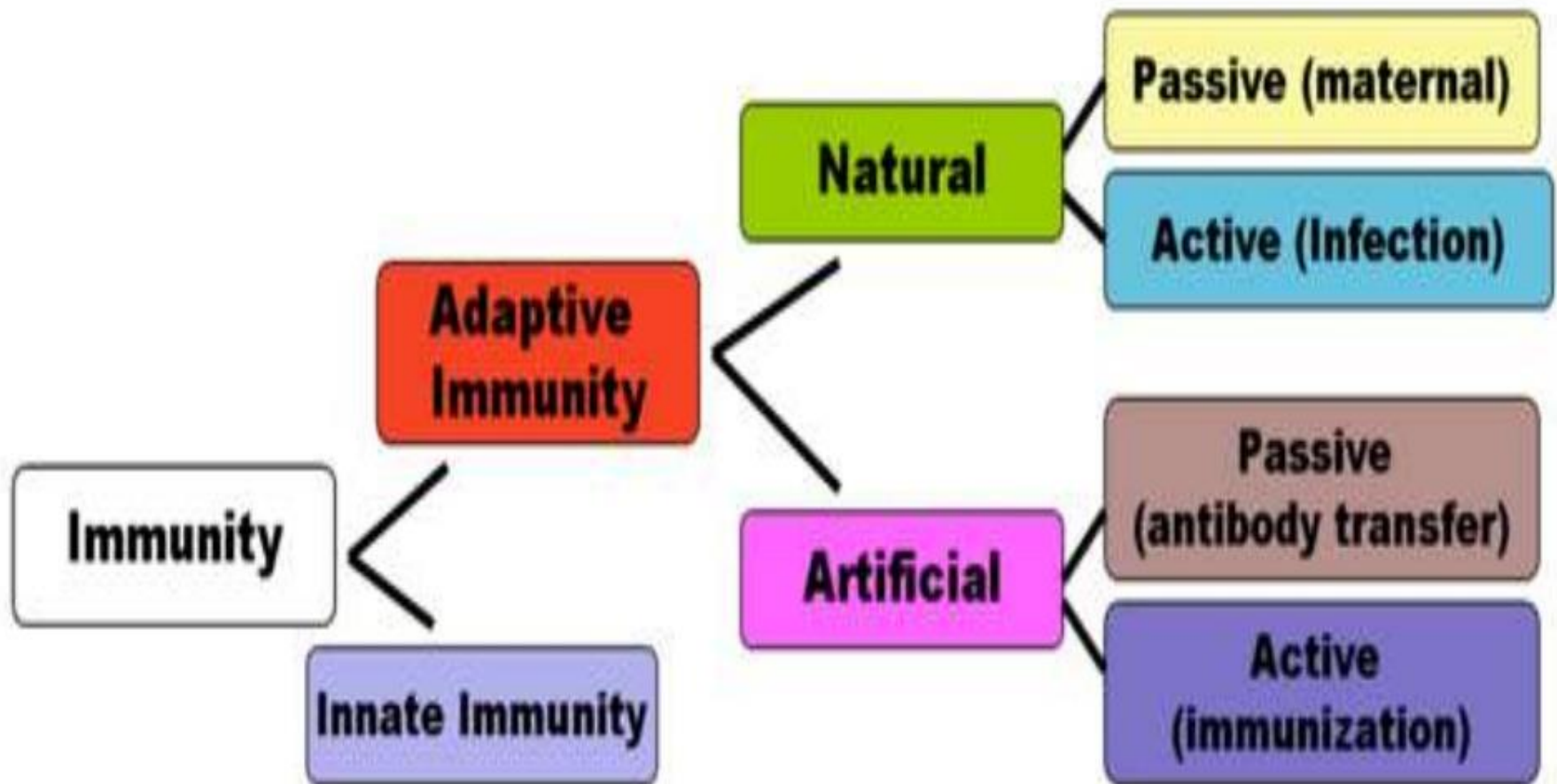


COLUMBIA UNIVERSITY
MEDICAL CENTER

**Immunotherapy - New form of Cancer Treatment
Now available for patients in India**



Basic classification of Immunity



Passive Immunity

Develops after you receive antibodies from someone or somewhere else



Natural

Antibodies received from mother, e.g., through breast milk



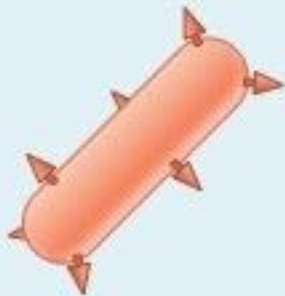
Artificial

Antibodies received from a medicine, e.g., from a gamma globulin injection or infusion



ACTIVE IMMUNITY

Natural



Infection

Artificial



Vaccination

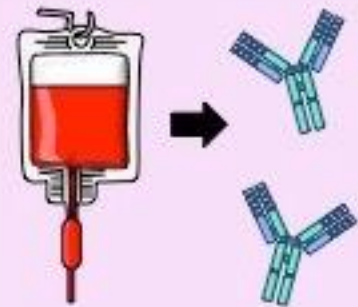
PASSIVE IMMUNITY

Natural



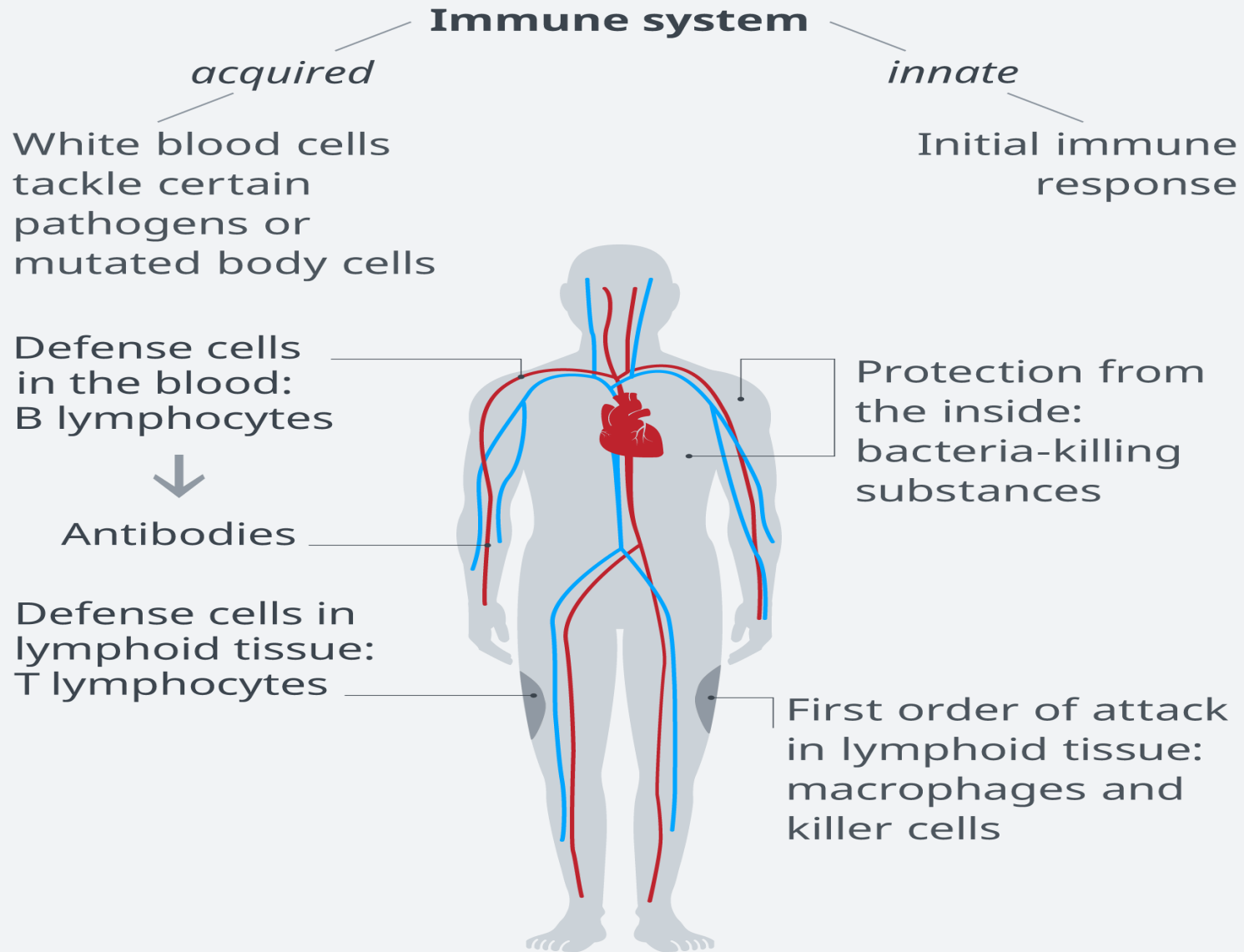
Maternal
antibodies

Artificial



Monoclonal
antibodies

The human immune system

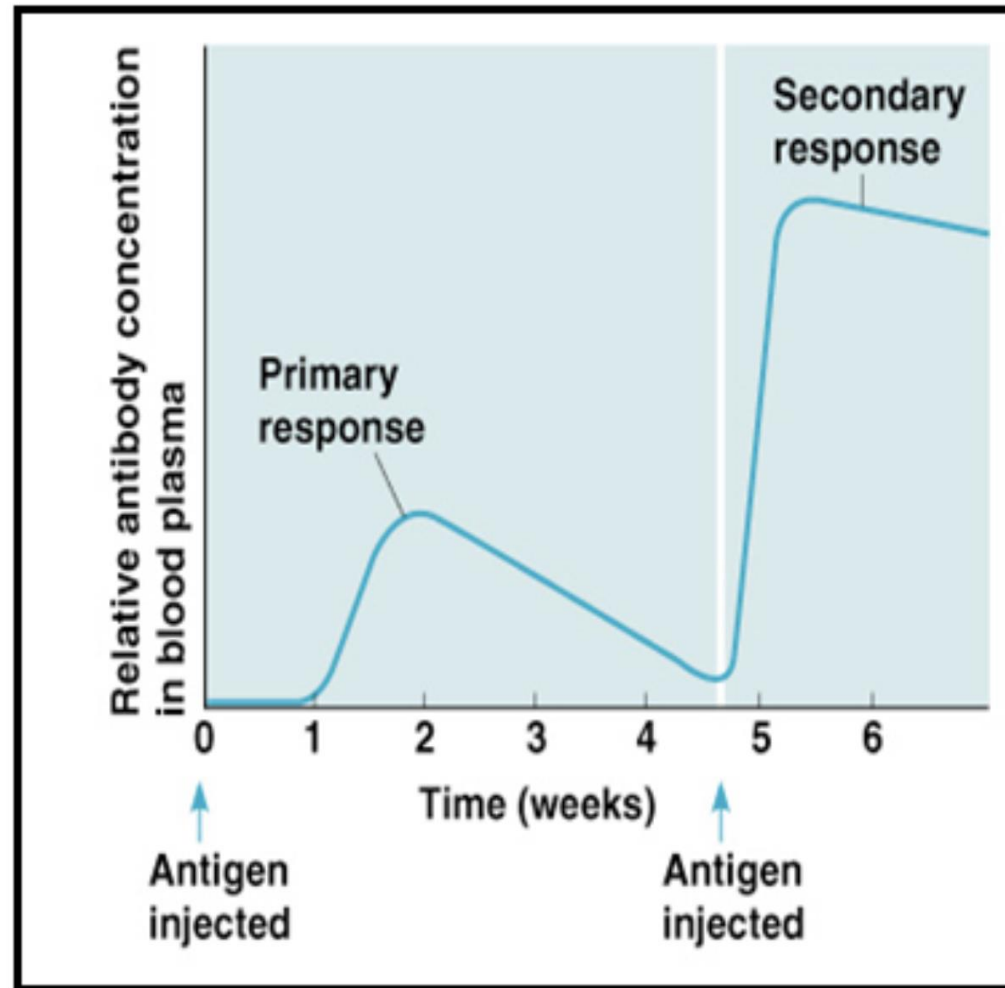


Primary vs. Secondary Immune Response

The initial immune response to a particular antigen is called **Primary Response**,

It takes approximately 10 to 14 days for antibodies to be produced. Primary response result in the production of memory cells

The second immune response to the same antigen is called **Secondary Response**, it is characterized by large quantities of antibodies which take less time to be developed than primary immune response.

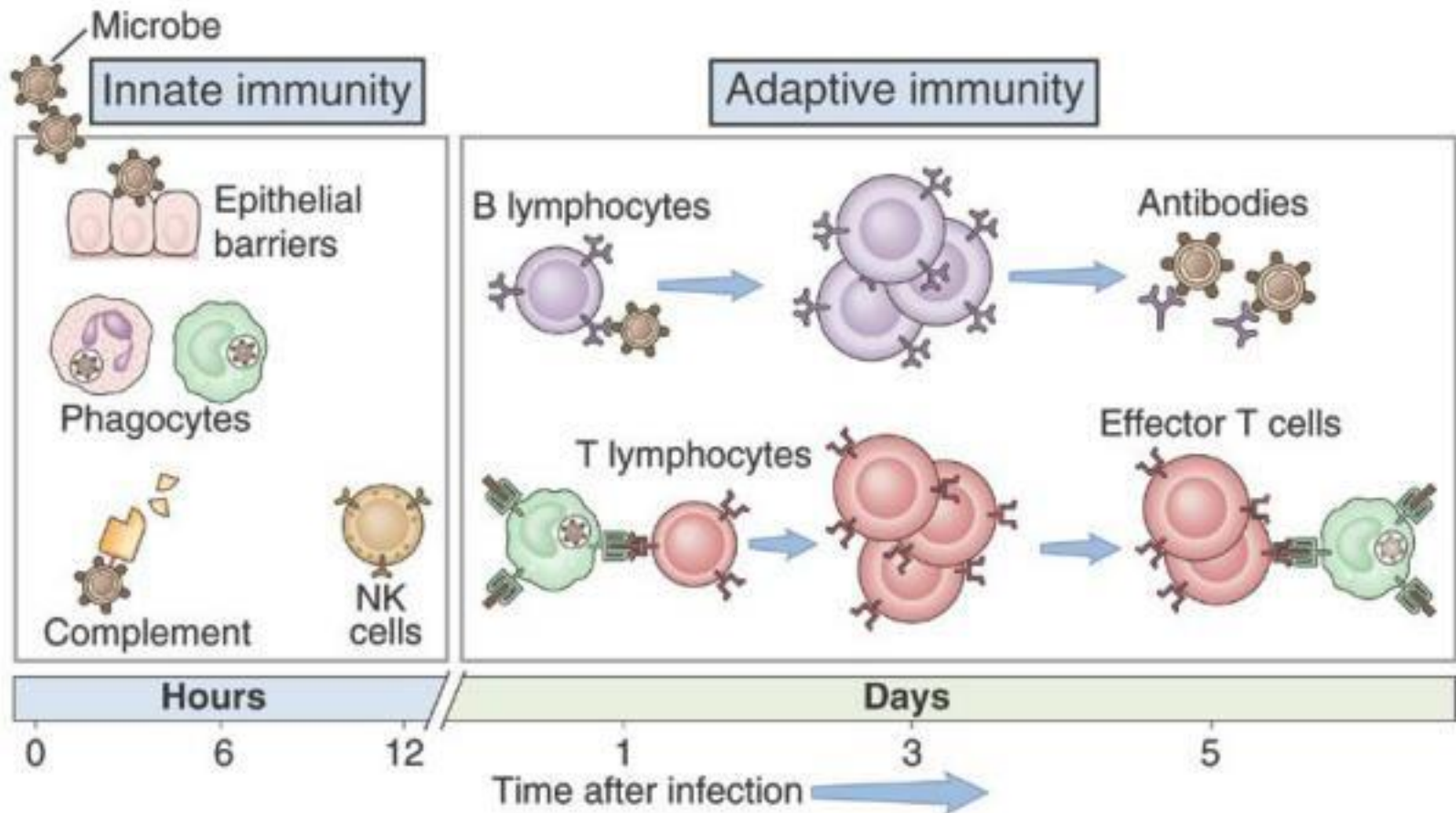


Doğal ve Kazanılmış İmmünite

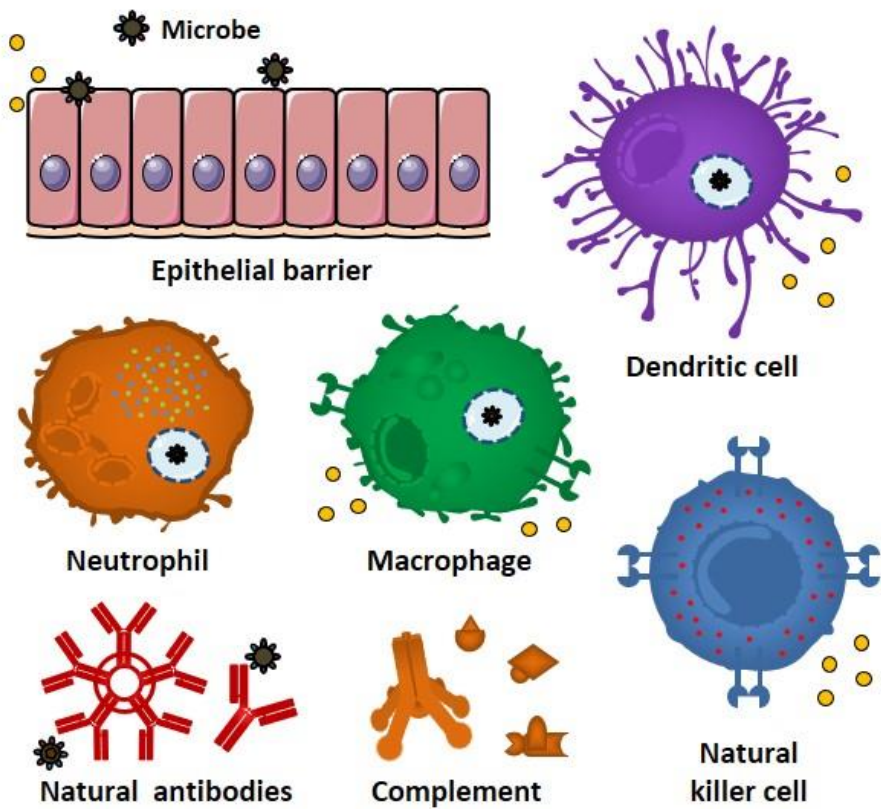
- Doğuştan gelen bağışıklık, enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu bariyerdir.

- Enfeksiyondan sonra yavaş yavaş devreye giren ancak enfeksiyonlara karşı daha etkili savunma sağlayan bağışıklık tepkisine adaptif bağışıklık denir.

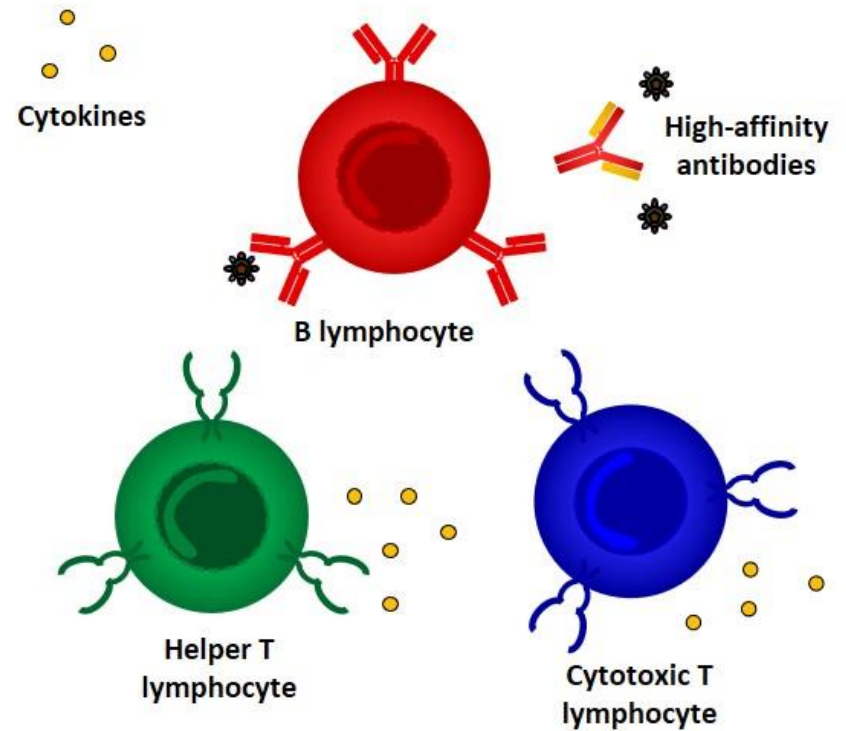
Innate and Adaptive Immunity



Innate Immunity



Adaptive Immunity



Doğal ve Kazanılmış İmmünite

- Antikorlar, serumdaki bulaşıcı ajanları yakalar ve mikroorganizmaları yok eder
- T lenfositleri, hücre içindeki mikropları nötralize eder
- Doğal ve edinilmiş bağışıklık tepkilerinin kinetiği benzerdir ve farklı enfeksiyonlara göre değişebilir.

Doğal İmmünite

- Doğuştan gelen bağışıklık terimi, mikropların girişini engelleyen ve konak dokulara girmeyi hedefleyen mikropları yok eden konak savunmasıdır.
- **Bu savunma sağlıklı bireylerde her zaman mevcuttur.**

Doğal İmmünite

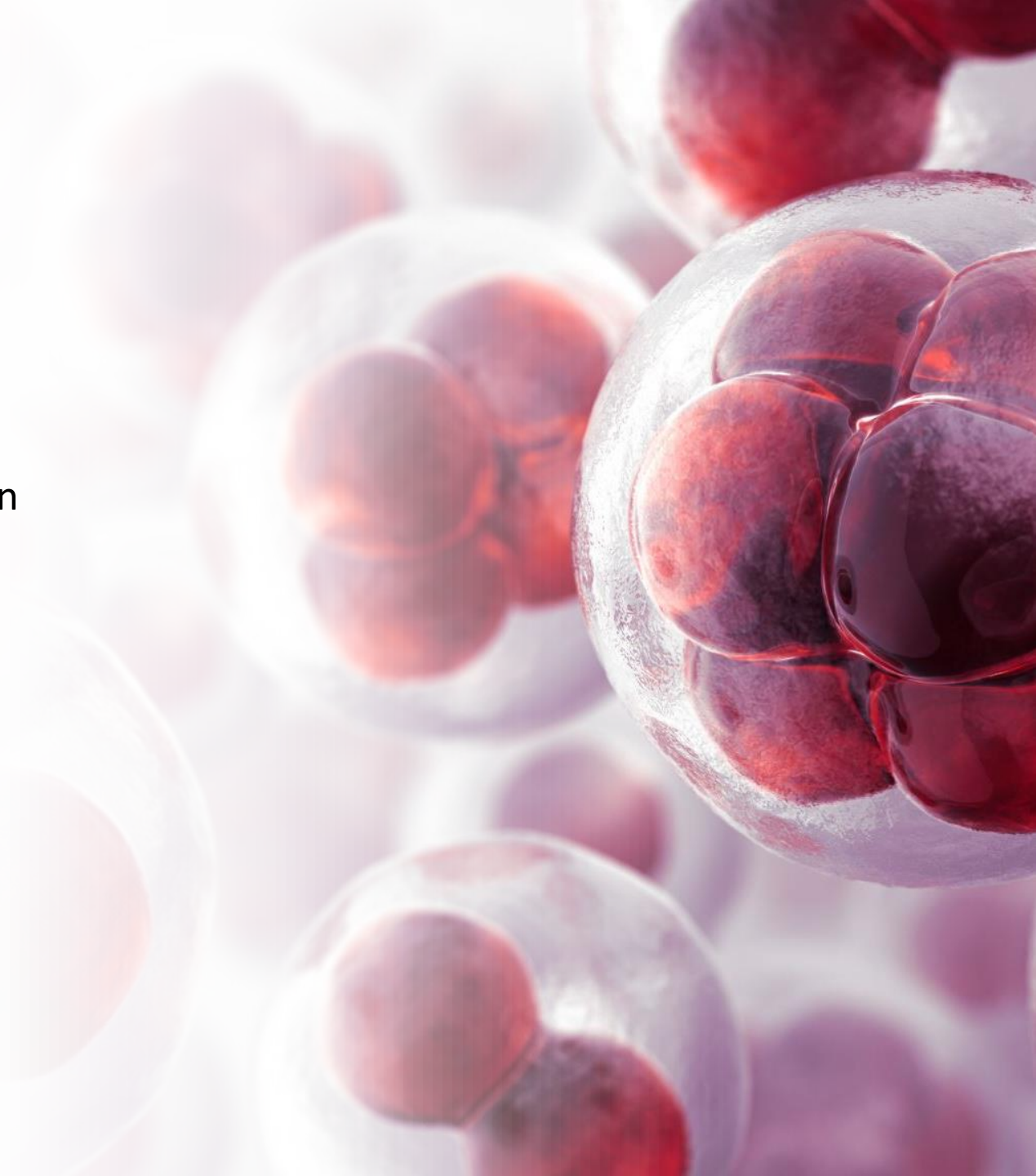
- Mikropların içeri girmesini önlemek için fonksiyonelleşmiş doğuştan gelen bağışıklığın ilk savunma hatları;
- **Epitel bariyer,**
- **Epitelyumdaki spesifik hücreler**
- **Doğal antibiyotikler**

Doğal İmmünite

- Mikroplar epitelden geçip dolaşıma girerse, fagositler, doğal öldürücü (NK) hücreler olarak adlandırılan özel lenfositler ve kompleman sistemin proteinleri tarafından saldırıya uğrarlar.

Doğal immünite

- Doğuştan gelen bağışıklık, birçok enfeksiyona karşı efektör olarak savaşsa da, insanlar için patojen olan mikroplar, doğuştan gelen bağışıklık tepkisine direnmek için evrimleşirler.
- Bulaş gerçekleştiren ajanlara karşı gelişen savunma geliştirilmesi kazanılmış bağışıklığın görevidir.
- **Bu nedenle, edinilmiş bağışıklık sistemindeki bozukluklar enfeksiyonlara karşı artan duyarlılıkla sonuçlanır.**



Adaptif İmmünite

Adaptif immünitinin en önemli elemanları

- Antikorlar
- Lenfositler
- Antijen sunucu hücreler
- Sitokinler

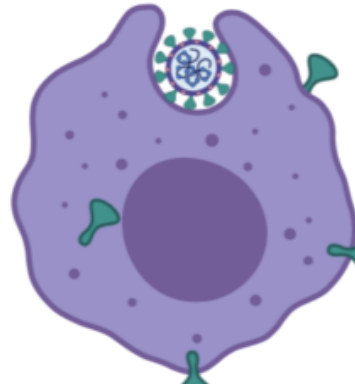
Edinilmiş bağışıklık

- Kazanılan bağışıklık tepkileri, yalnızca mikroplar veya antijenleri epitel bariyerini geçerse ve lenfositler tarafından tanındıkları lenfoid organlara taşınırsa tetiklenir.
- Edinilmiş bağışıklık tepkileri, farklı mikrop türleriyle savaşmak için özel mekanizmalar oluşturur.
- **Örneğin, antikorlar hücre dışında yaşayan mikropları, T lenfositler ise hücre içindeki mikropları yok eder.**

virus



**white blood
cell**



viral antigen



B cell

↓
produces
antibodies



T helper cell
signals
stimulate B
cells

T helper cell



T helper cell
signals
stimulate
cytotoxic T
cells

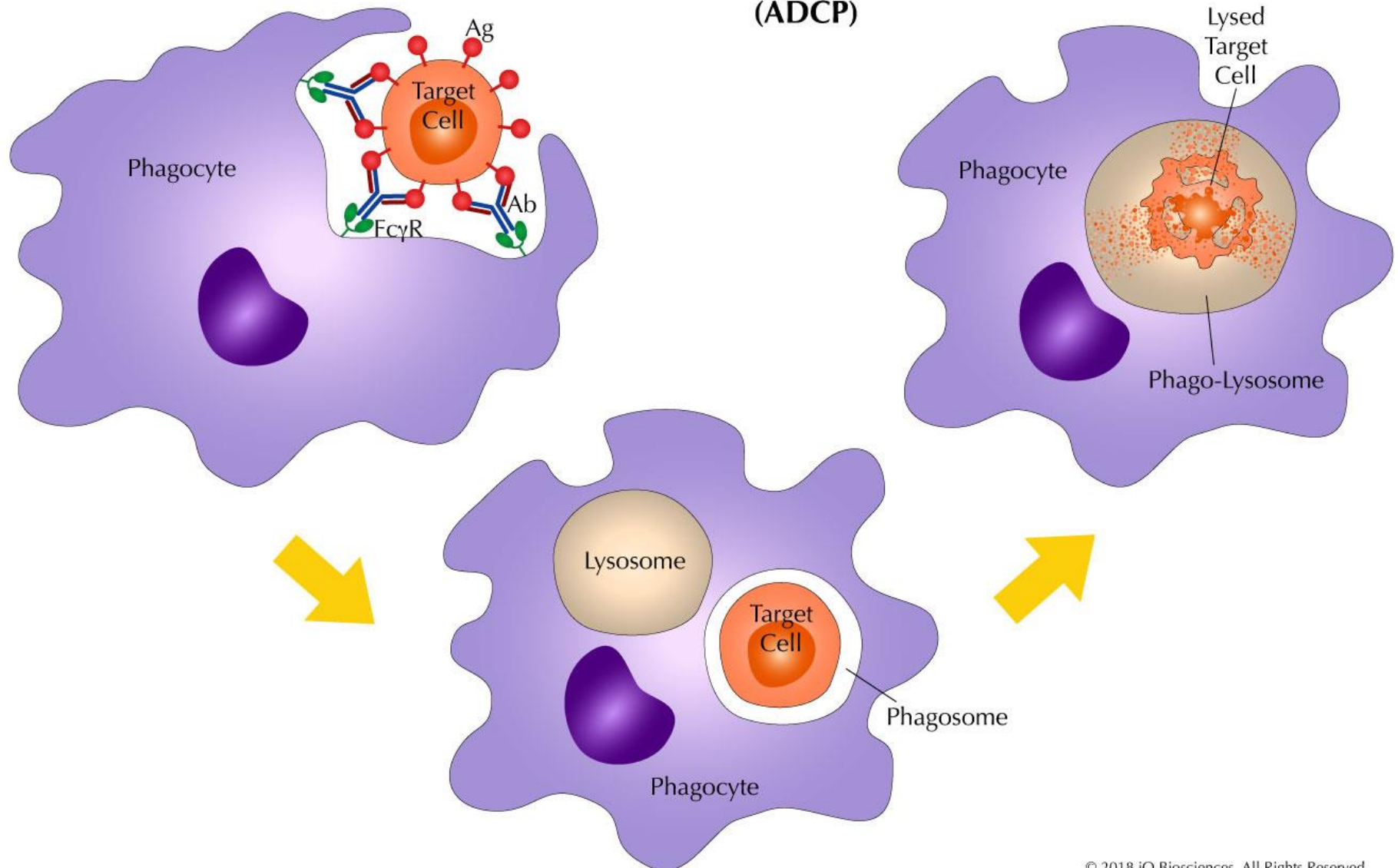
cytotoxic T cell



↓
kills infected
cells

Innate and Adaptive Immunity Interactions

Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis (ADCP)



Doğal ve Kazanılmış İmmünite Etkileşimleri

- Örneğin, antikorlar (edinilmiş bağışıklığın bir bileşeni) mikroplara bağlanır.
- Antikorla kaplı mikrop, kolayca fagositlere (doğuştan bağışıklığın hücresi) bağlanır ve onları aktive eder, böylece mikroplar fagositler tarafından sindirilir ve yok edilir.

Aktif Adaptif İmmünite

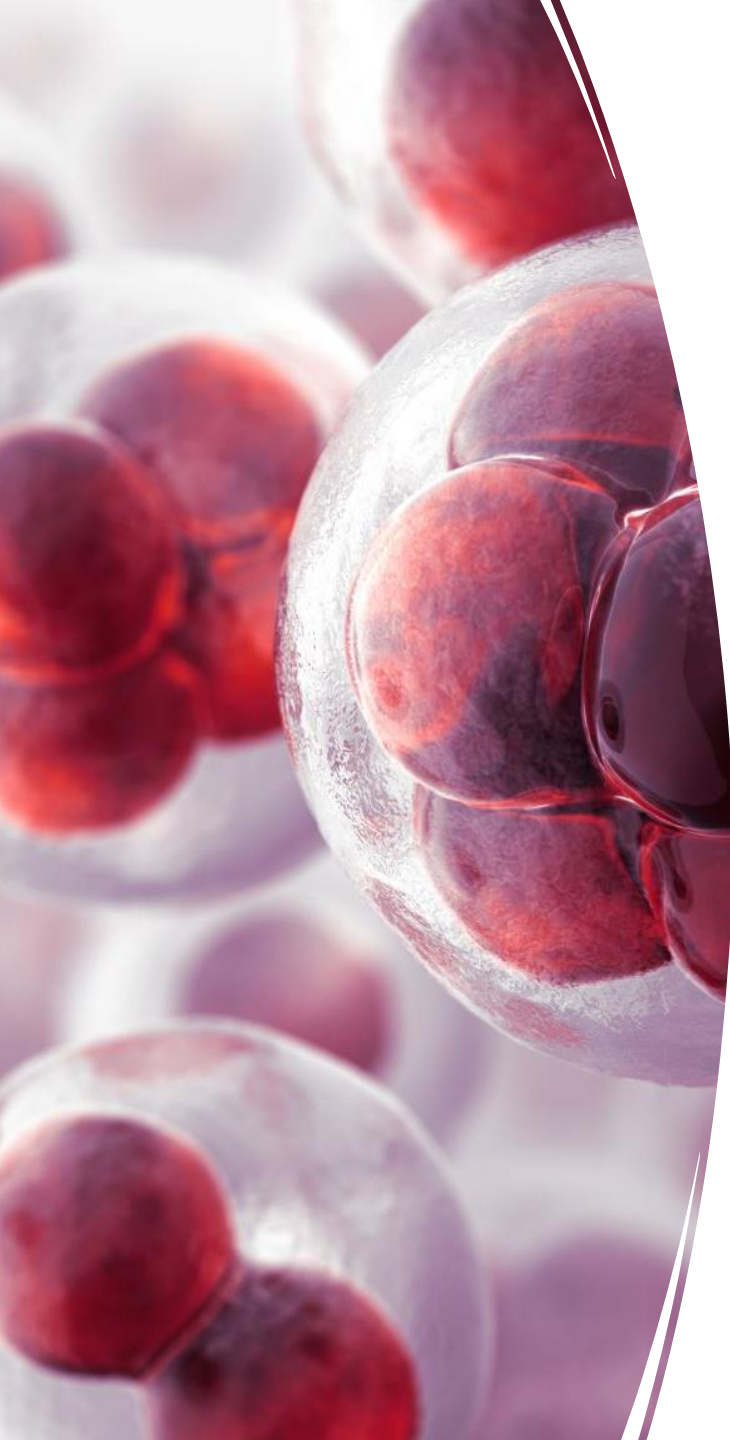
- Hümmoral İmmünite
- Hücreşel İmmünite

Hümmoral İmmünite

- Humoral bağışıklık, **B lenfositleri** tarafından üretilen antikor adı verilen proteinler tarafından oluşturulur.
- Antikorlar, kanda, mukoza sıvılarında ve mide-bağırsak ve solunum yolu gibi mukoza organlarının lümenlerinde bulunan mikropları ve mikrobiyal toksinleri nötralize eder.

Hümmoral İmmünite

- Antikorların önemli özelliklerinden biri, mukozal yüzeydeki mikropların ve kanın konakçı hücrelere ve ilgili dokulara ulaşmasını ve buralara girmesini önlemesidir.
- Bu şekilde, antikorlar istila etmeden önce enfeksiyonları önler.

A detailed microscopic image of several red blood cells, showing their characteristic biconcave disc shape and reddish-pink color. The cells are clustered together, with some in sharp focus and others blurred in the background.

Hücresel İmmünite

- Antikorlar, enfekte hücre içinde yaşayan ve bölünen mikroorganizmalara ulaşamaz.
- Hücresel bağışıklık, bu tür hücre içi mikroplara karşı savunmayı sağlar.
- Hücresel bağışıklık, T lenfosit hücreleri tarafından oluşturulur

Hücresel İmmünite

- Bazı T lenfositleri, mikropları yok etmek için fagositleri aktive eder.
- Diğer T lenfositleri, sitoplazmalarında bulaşıcı mikroplar içeren tüm konakçı hücreleri öldürür.
- B lenfositleri tarafından üretilen antikorlar, hücre dışı mikrobiyal antijenleri tanımak için özel olarak tasarlanırken, T lenfositleri, hücre içindeki mikroplar tarafından üretilen antijenleri tanır.

B versus T Lymphocytes

Characteristic	B Lymphocytes	T Lymphocytes
Ancestral Origin	Bone marrow	Bone marrow
Site of Maturation Processing	Bone marrow	Thymus
Receptors for Antigen	B-cell receptors are antibodies inserted in the plasma membrane; highly specific	T-cell receptors present in the plasma membrane are not the same as antibodies; highly specific
Bind with	Extracellular antigens such as bacteria, free viruses, and other circulating foreign material	Foreign antigen in association with self-antigen, such as virus-infected cells
Types of Active Cells	Plasma cells	Cytotoxic T cells, helper T cells, regulatory T cells
Formation of Memory Cells	Yes	Yes
Type of Immunity	Antibody-mediated immunity	Cell-mediated immunity
Secretory Product	Antibodies	Cytokines
Functions	Help eliminate free foreign invaders by enhancing innate immune responses against them; provide immunity against most bacteria and a few viruses	Lyse virus-infected cells and cancer cells; provide immunity against most viruses and a few bacteria; aid B cells in antibody production; modulate immune responses
Life Span	Short	Long

- T ve B lenfositleri arasındaki bir diğer önemli fark, çoğu T lenfositinin yalnızca mikrobiyal protein antijenlerini tanımasına rağmen, antikorların protein, karbonhidrat ve lipid dahil olmak üzere birçok farklı mikrobiyal molekülü tanımasıdır.

Adaptif İmmünitinin Özellikleri

En önemli 2
özellik:

özgülük

bellek

Features of Innate and Adaptive immunity

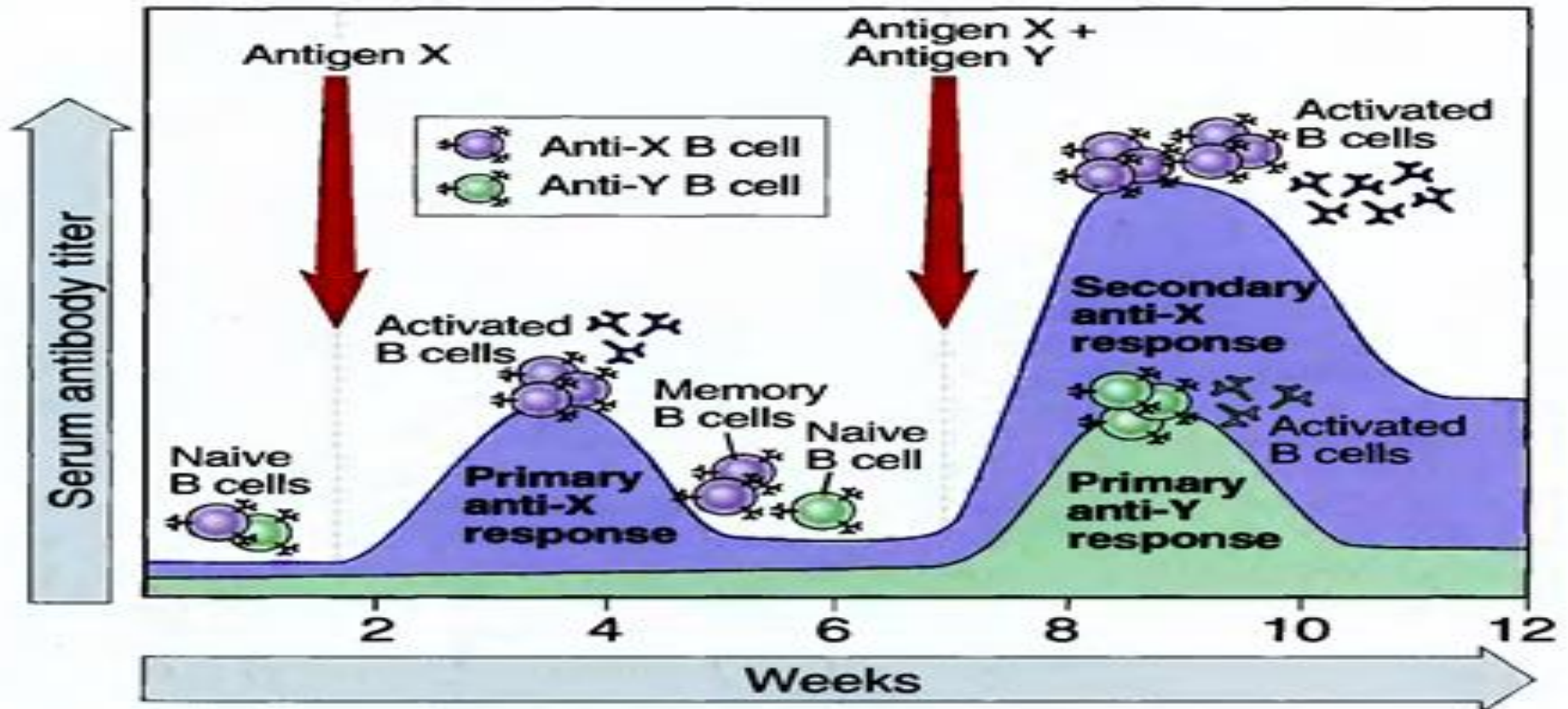
Characteristics	Innate	Adaptive
Specificity	Microbes and products of damaged host cells	Microbial and non microbial antigens
Diversity	Limited; germline encoded	Very large; receptors are produced by somatic recombination of gene segments
Memory	None	yes
Non-reactivity to self	Yes	Yes
Components		
Cellular and chemical barriers	Skin, mucosal epithelia; antimicrobial molecules	Lymphocytes in epithelia; antibodies secreted at epithelial surfaces.
Blood Proteins	Complements, others	Antibodies
Cells	Phagocytes, natural killer cells	Lymphocytes

Properties of adaptive immune responses

Feature	Functional significance
Specificity	Ensures that distinct antigens elicit specific responses
Diversity	Enables immune system to respond to a large variety of antigens
Memory	Leads to enhanced responses to repeated exposures to the same antigens
Clonal expansion	Increases number of antigen-specific lymphocytes to keep pace with microbes
Specialization	Generates responses that are optimal for defense against different types of microbes
Contraction and homeostasis	Allows immune system to respond to newly encountered antigens
Nonreactivity to self	Prevents injury to the host during responses to foreign antigens

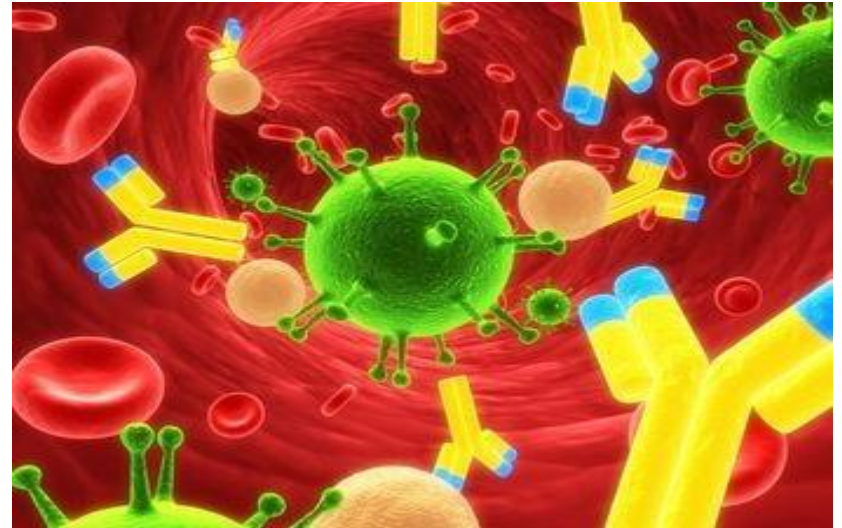
The two features that best distinguish adaptive and innate immunity are specificity and memory

Specificity and Memory in Adaptive Immunity



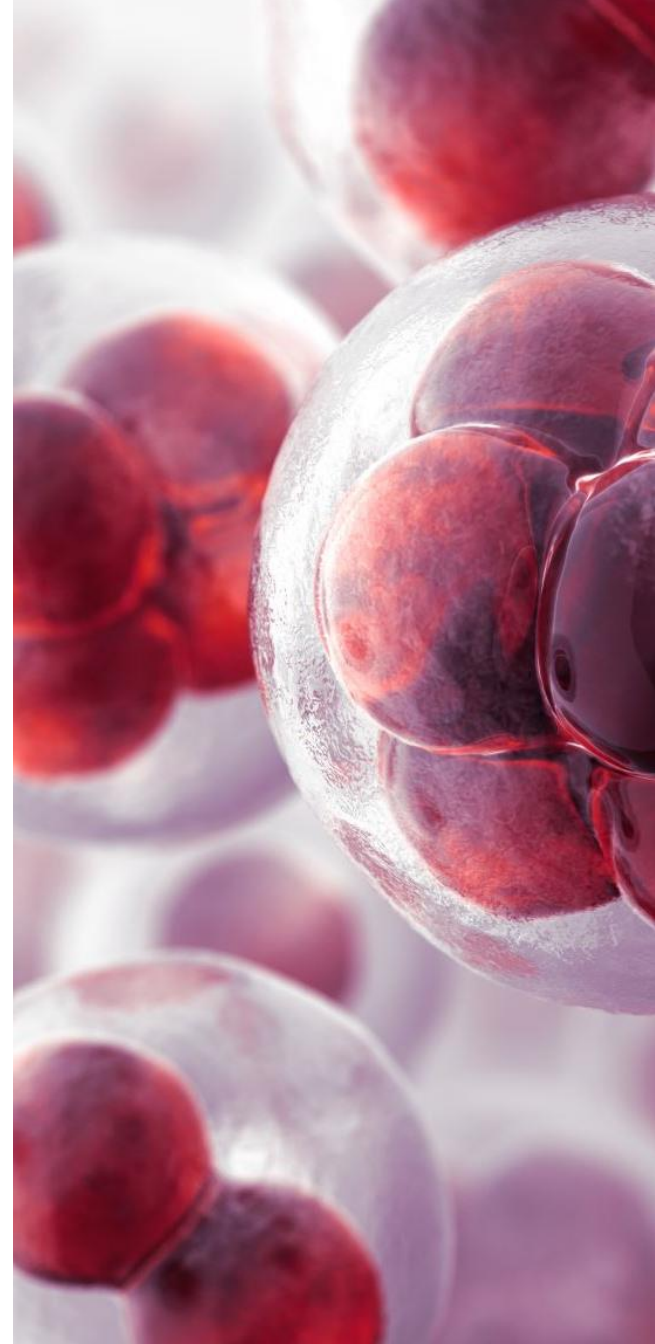
Özgüllük

- Bağıışıklık sistemi, en az bir milyar farklı antijen ve antijen fragmanını ayırt etme yeteneğine sahiptir.

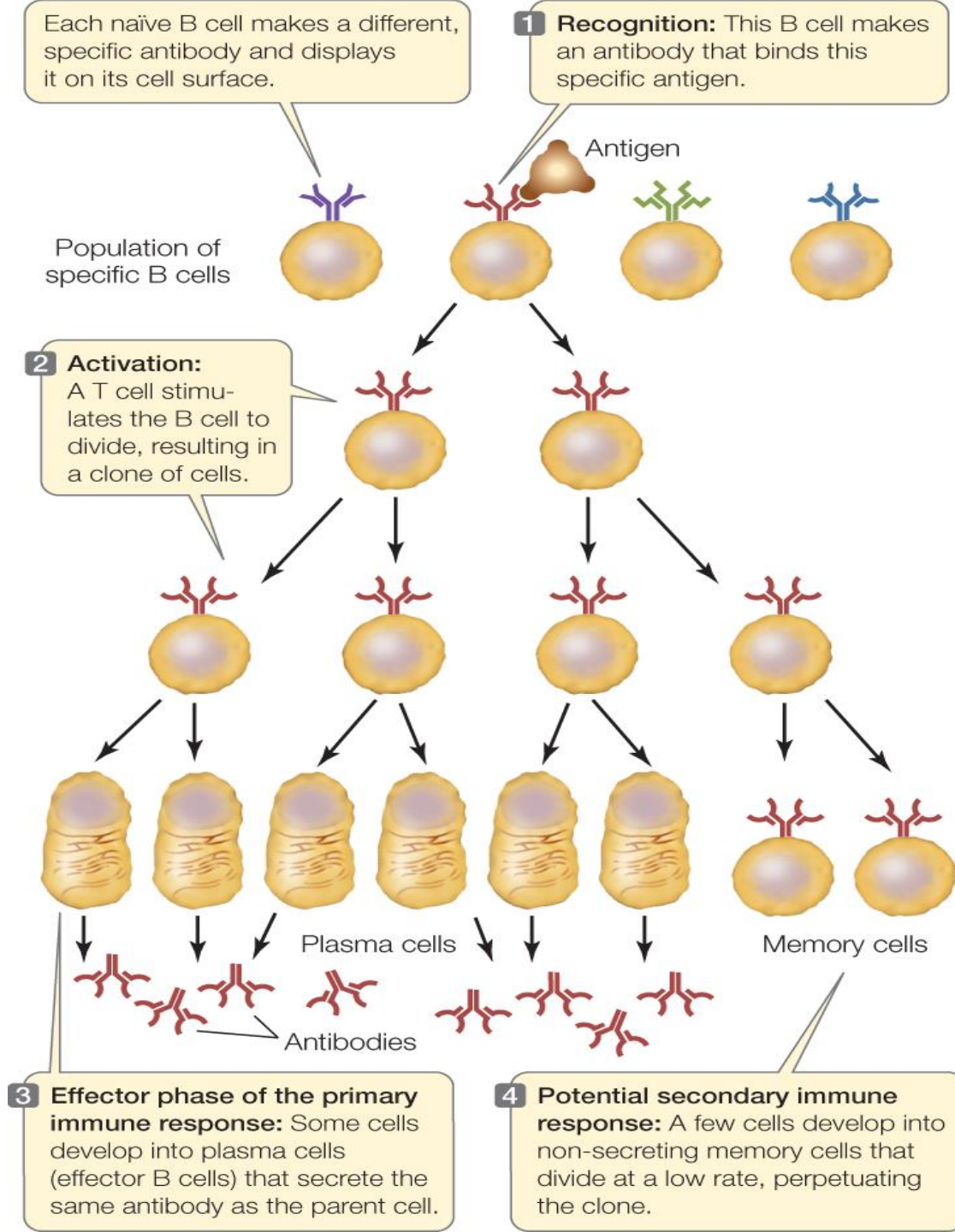


Özgüllük ve çeşitliliğin nedenleri

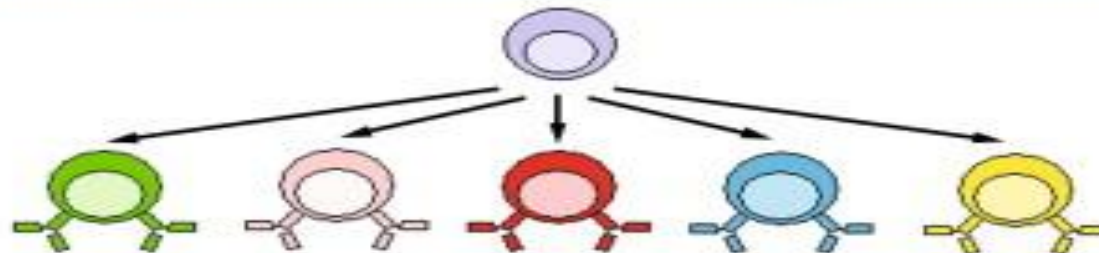
- **Lenfositler birçok farklı klondan oluşur**
- Her klon, diğer klondaki lenfositlerden farklı bir antijen reseptör dağılımına sahiptir.



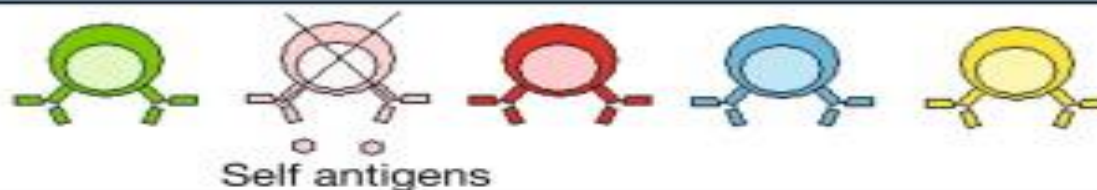
Clonal Selection Theory



Lymphoid progenitor cell gives rise to a large number of lymphocytes, each bearing a distinct antigen receptor



Elimination of self-responsive immature lymphocytes by clonal deletion



The repertoire of mature lymphocytes of an individual



Clonal expansion of antigen-specific activated lymphocyte and differentiation into effector cells with same specificity



Hafıza

- Bağışıklık sistemi aynı antijenle defalarca karşılaştığında, daha büyük ve daha etkili bir yanıt oluşturur.
- Antijenle ilk karşılaşmada, bağışıklık tepkisi naif lenfositler tarafından oluşturulur ve buna birincil (primer) bağışıklık tepkisi denir.

Naif Lenfositler

- Naif lenfositler
 1. İmmünolojik olarak tecrübesizdir,
 2. Daha önce antijenle karşılaşmamıştır
 3. İmmün yanıt göstermezler

Stages of lymphocyte activation

- **Naïve lymphocytes**

- Mature lymphocytes that have not previously encountered antigen; function -- antigen recognition
- Preferential migration to peripheral lymphoid organs (lymph nodes), the sites where immune responses start

- **Effector lymphocytes**

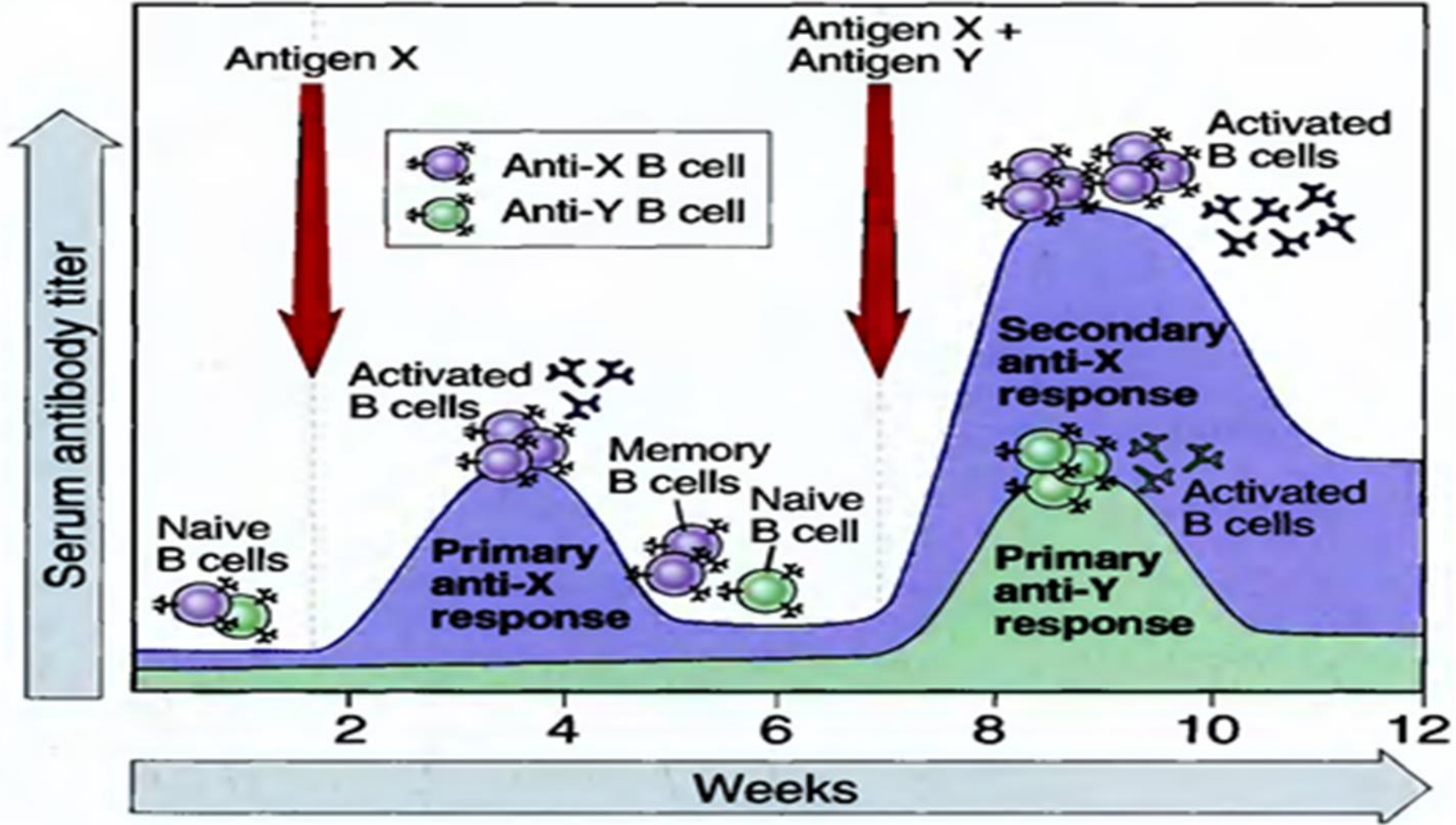
- Activated lymphocytes capable of performing the functions required to eliminate microbes ('effector functions')
- Effector T lymphocytes: cytokine secretion (helper cells), killing of infected cells (CTLs)
- B lymphocytes: antibody-secreting cells (e.g. plasma cells)

- **Memory lymphocytes**

- Long-lived, functionally silent cells; mount rapid responses to antigen challenge (recall, or secondary, responses)

Sekonder İmmün Yanıt

- Aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında, **ikincil (sekonder) immün yanıt** olarak adlandırılan birincil tepkiden daha hızlı, daha büyük ve antijeni daha iyi ortadan kaldıracılen bir bağışıklık tepkisi oluşur.



İkincil yanıt, uzun süreli hafıza lenfositlerinin efektör lenfositlere dönüşmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar.

İmmün Yanıtın Basamakları

1. Antijen tanıma,
2. Lenfosit aktivasyonu,
3. Antijenlerin ortadan kaldırılması,
4. İmmün yanıtın sonlanması,
5. Hafıza

Adaptif İmmünitinin Basamakları

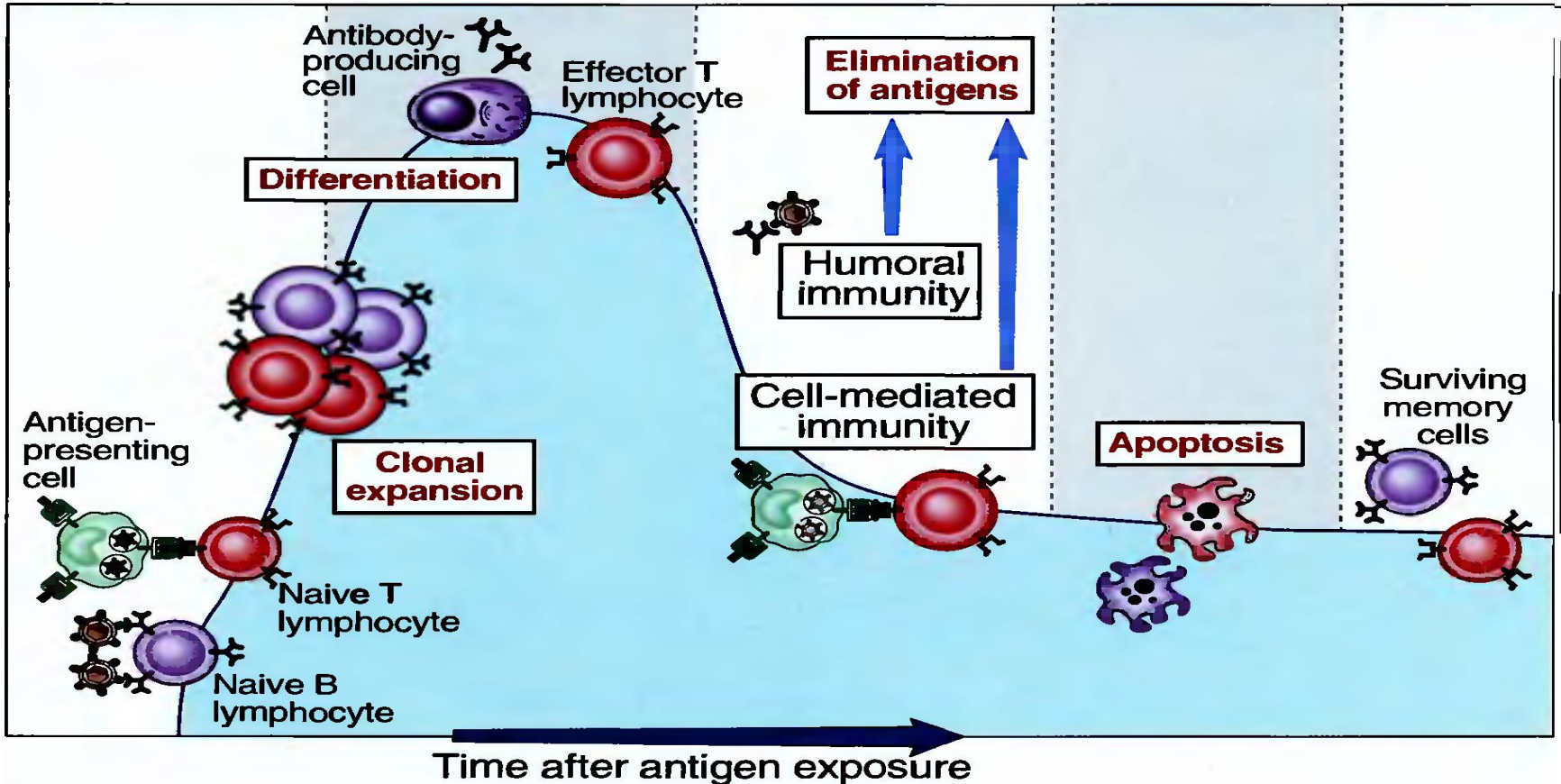
Tanıma
evresi

Etkinleşme
evresi

Efektör
evre

Sönme
(Homeostas)

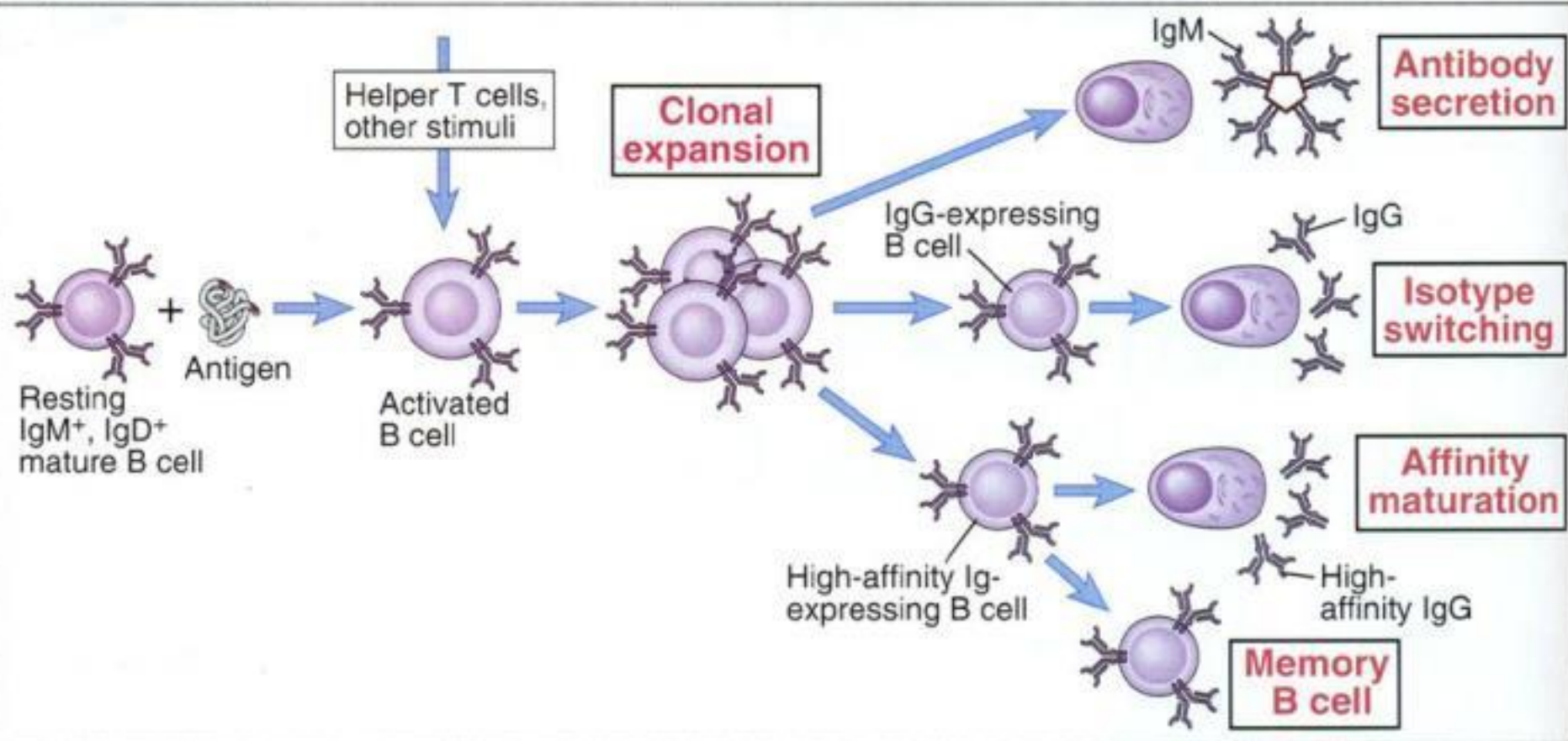
Bellek



Phases of the humoral immune response

Recognition phase

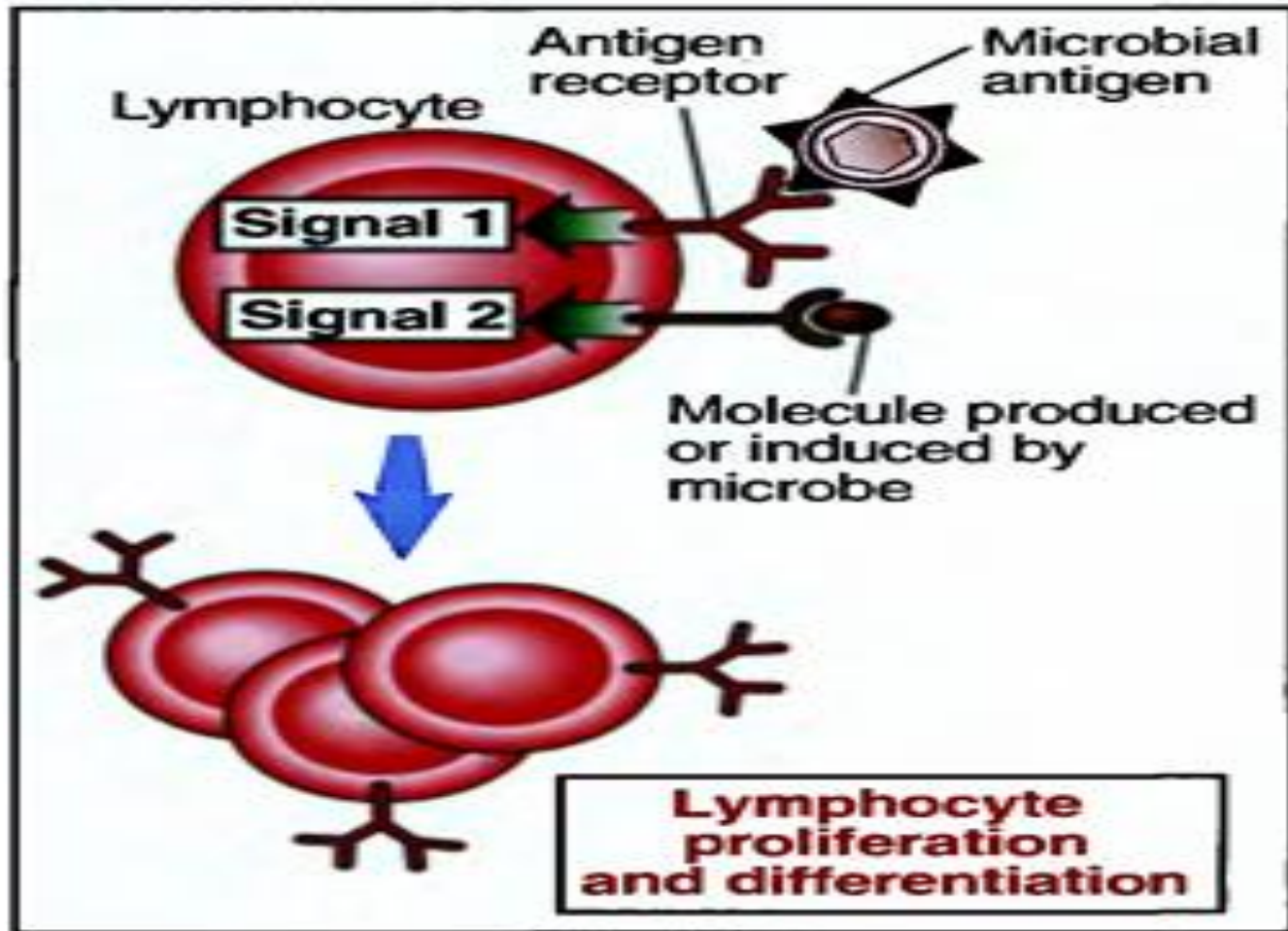
Activation phase: B cell proliferation and differentiation



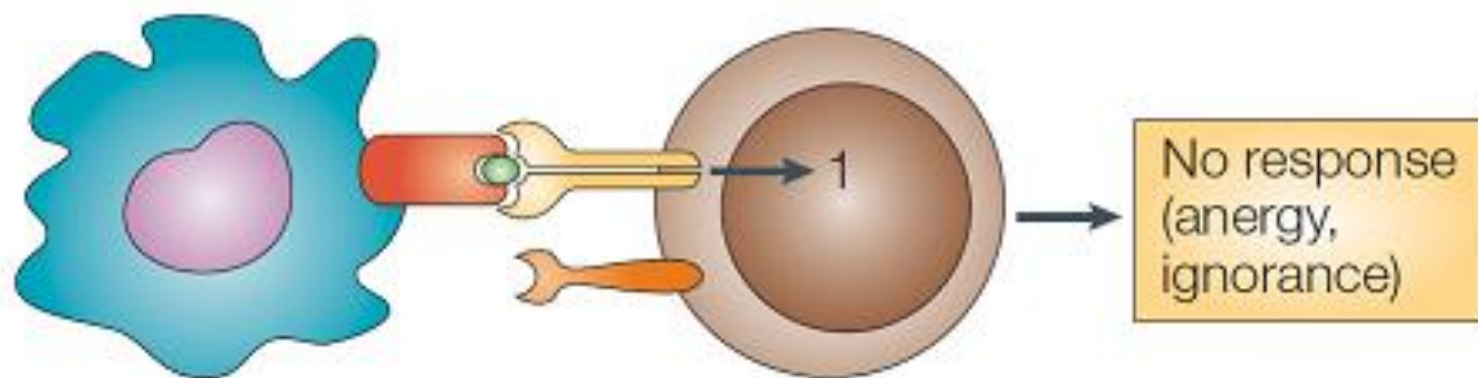
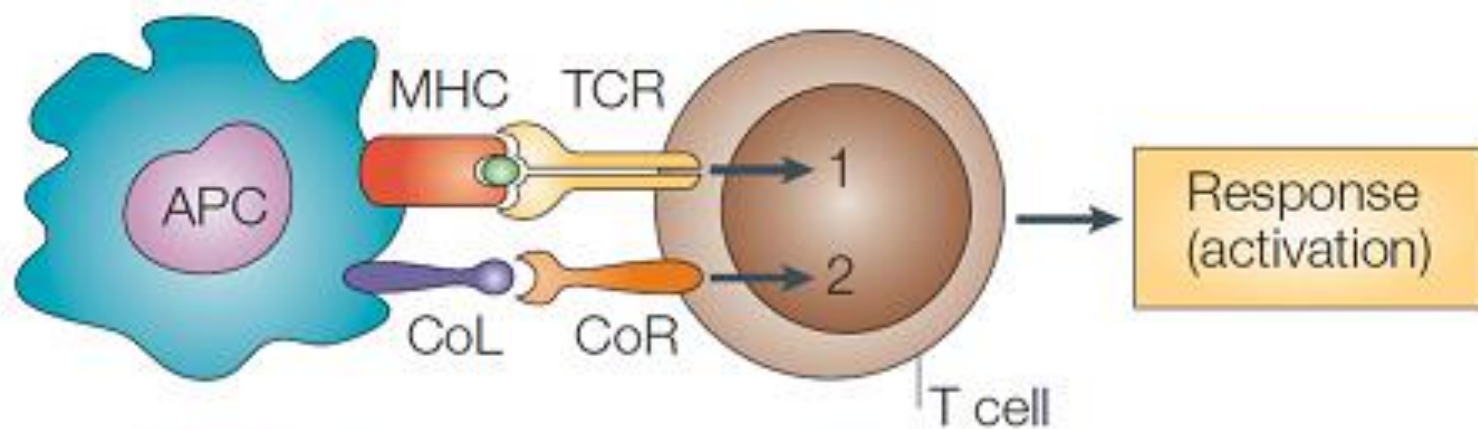
Eş Uyarım

- Lenfositlerin aktivasyonu için en az iki tür sinyal gereklidir:
- Antijenlerin lenfosit reseptörlerine bağlanması (sinyal 1)
- Mikroplara karşı immün yanıt oluşumu sırasında üretilen ürünlerin lenfositlere bağlanması (sinyal 2)

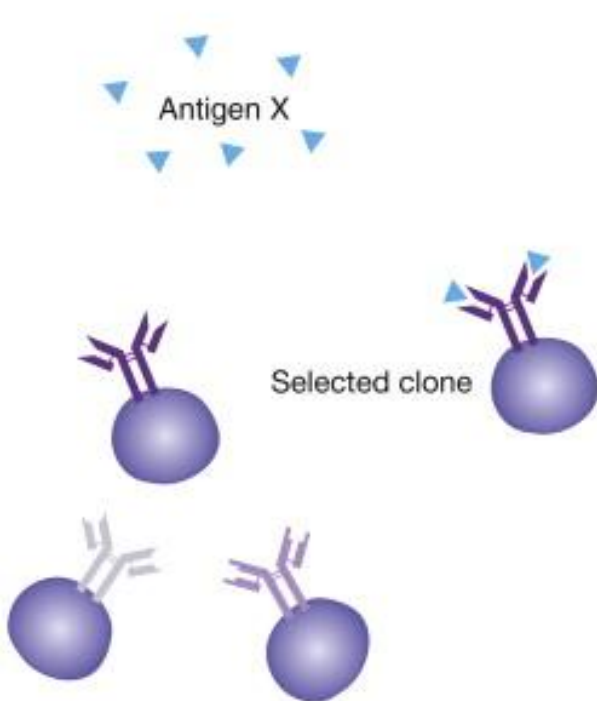
Lenfosit aktivasyonu



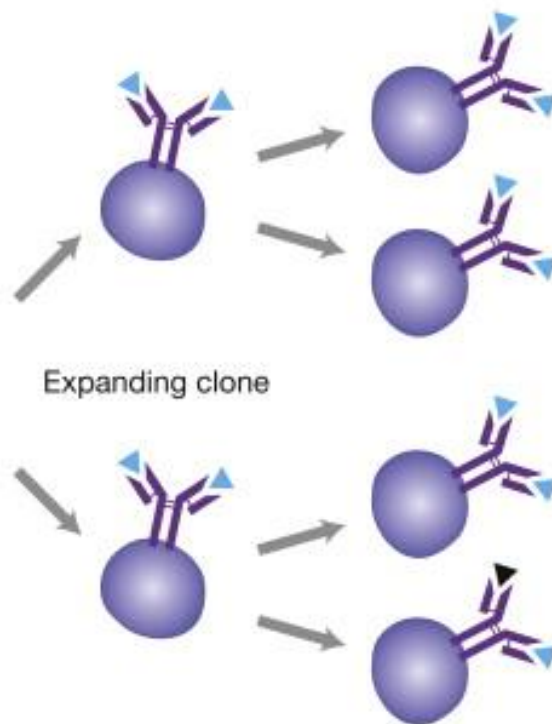
- İkinci sinyaller aynı zamanda **"eş-uyaran moleküller"** olarak da adlandırılır.
- Çünkü hücreleri harekete geçirmek için antijenlerle birlikte çalışırlar.
- İkinci sinyallere duyulan bu ihtiyaç, edinilen bağışıklık tepkisinin diğer zararsız bulaşıcı olmayan antijenlere karşı değil, yalnızca mikroplara karşı üretilmesini sağlar.



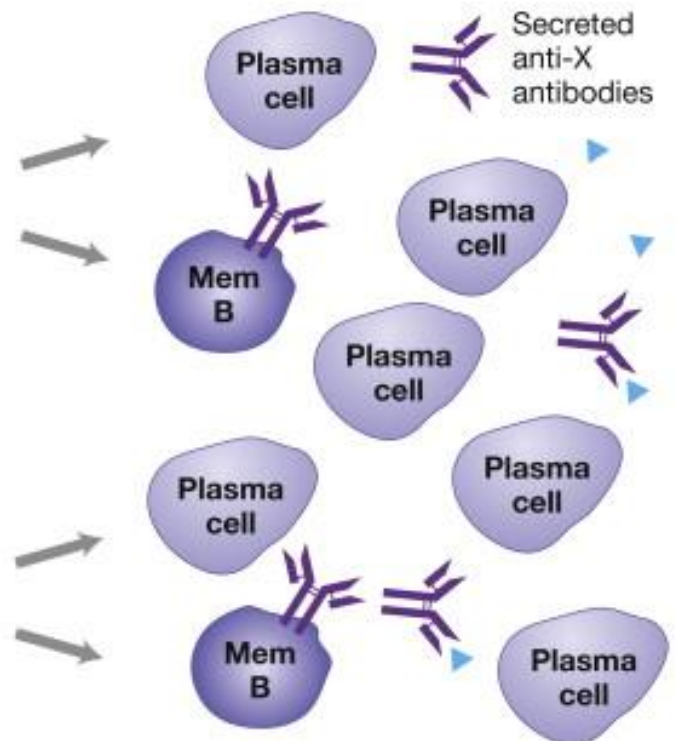
CLONAL SELECTION



CLONAL EXPANSION



DIFFERENTIATION



Circulating B lymphocyte pool

Daughter cells

Memory and effector cells specific for antigen X

B cells that
differ in
antigen
specificity

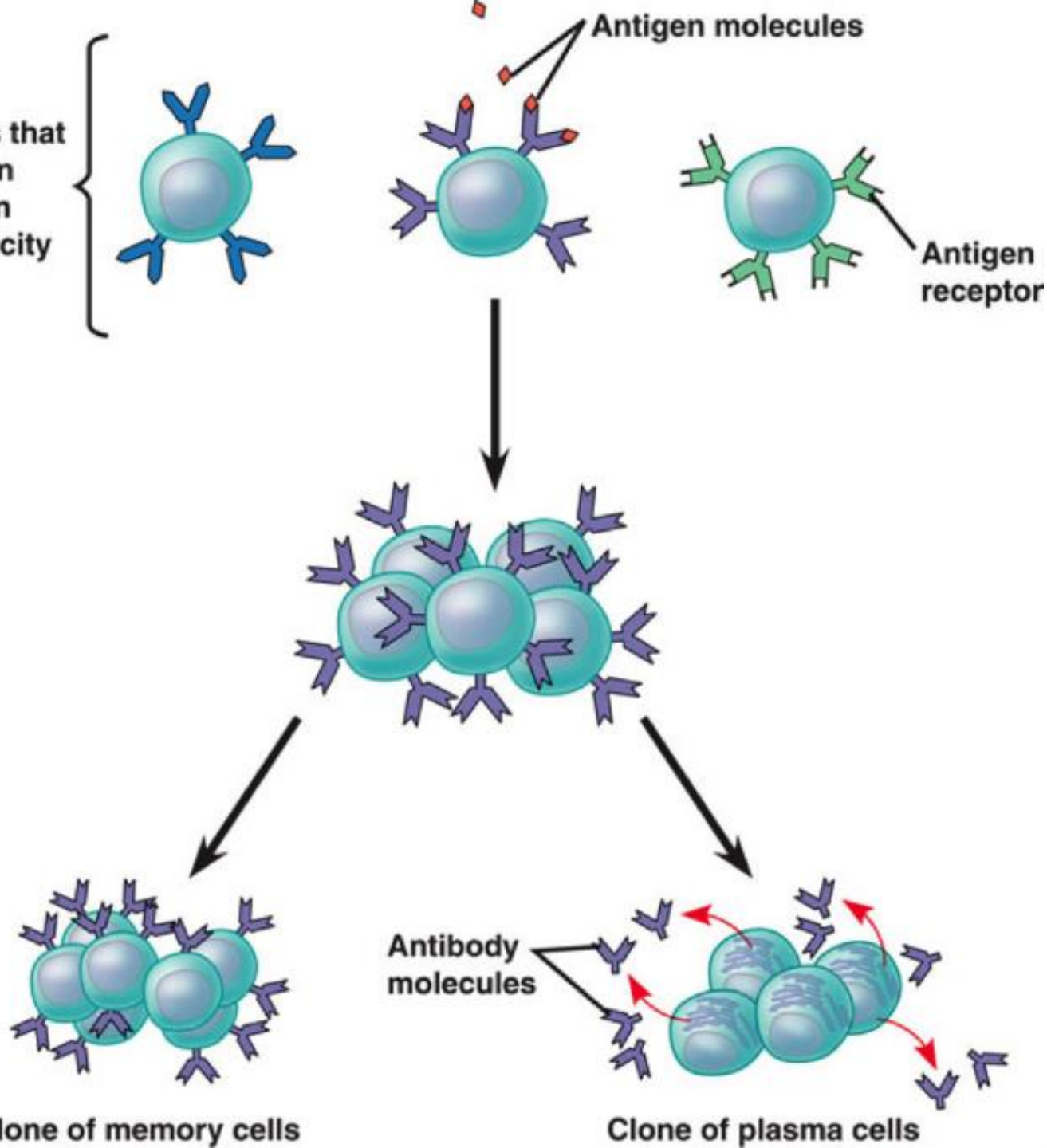
Antigen molecules

Antigen
receptor

Antibody
molecules

Clone of memory cells

Clone of plasma cells

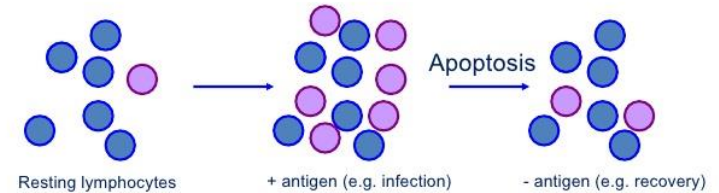


Apoptoz

- Enfeksiyon temizlendikten sonra lenfosit aktivasyonuna yol açan uyarı sona erer.
- Sonuç olarak, antijenler tarafından aktive edilen hücrelerin çoğu apoptoz ile elimine edilir.
- Ölü hücreler, zararlı bir reaksiyon başlatmadan önce fagositler tarafından temizlenir.

Apoptosis: importance in adults

Tissue remodeling (eliminates cells no longer needed):





LYMPHOID ORGANS

Primary lymphoid organs:

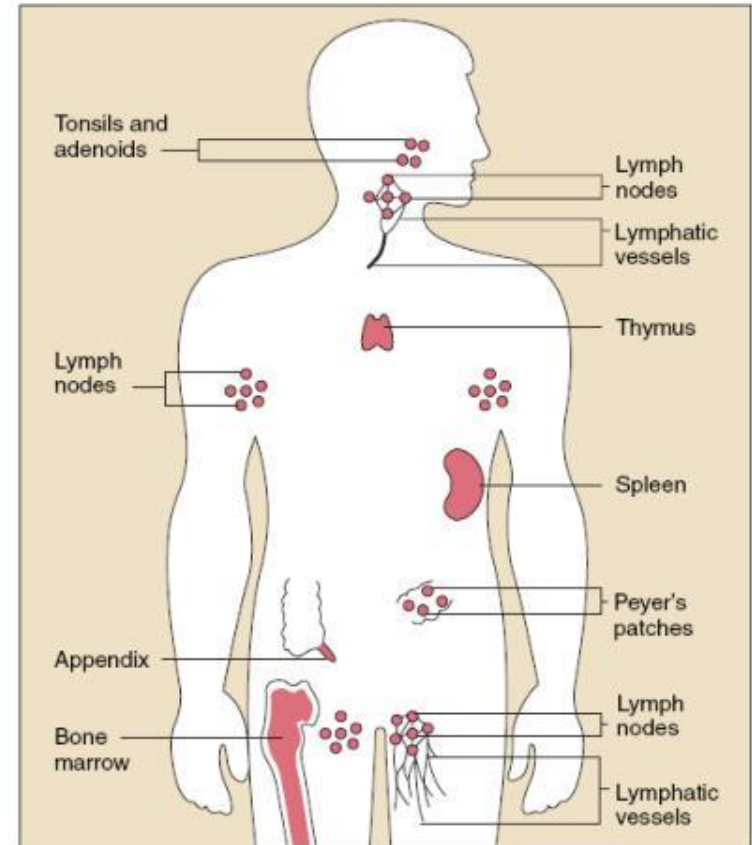
- Bone marrow
- Thymus

the cells of the immune system originate
in and mature here

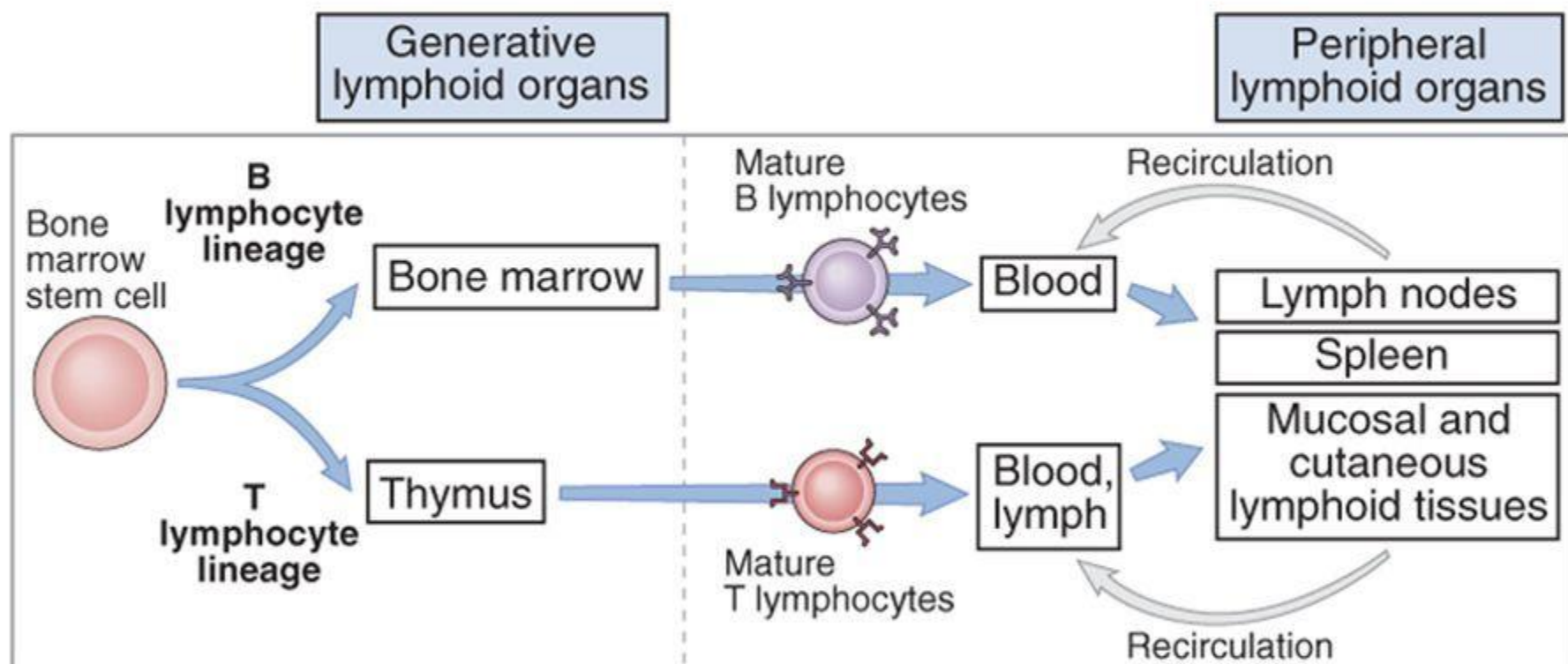
Secondary lymphoid organs:

- Spleen
- Lymphatic vessels
- Lymph nodes
- Adenoids and tonsils
- MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue)
 - GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue)
 - BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissue)
 - SALT (Skin Associated Lymphoid Tissue)
 - NALT (Nasal Associated Lymphoid Tissue)

not for cell development. (final differentiation, activation may be
performed) The cells of the adaptive immune system recognize
here the pathogens



Lymphocyte maturation



Primary lymphoid organs:

1- Thymus:

-T Lymphocytes develop within this lymphoid organ.

-**Function:** The clonal selection of T lymphocytes.

(Lymphocyte educational Center)

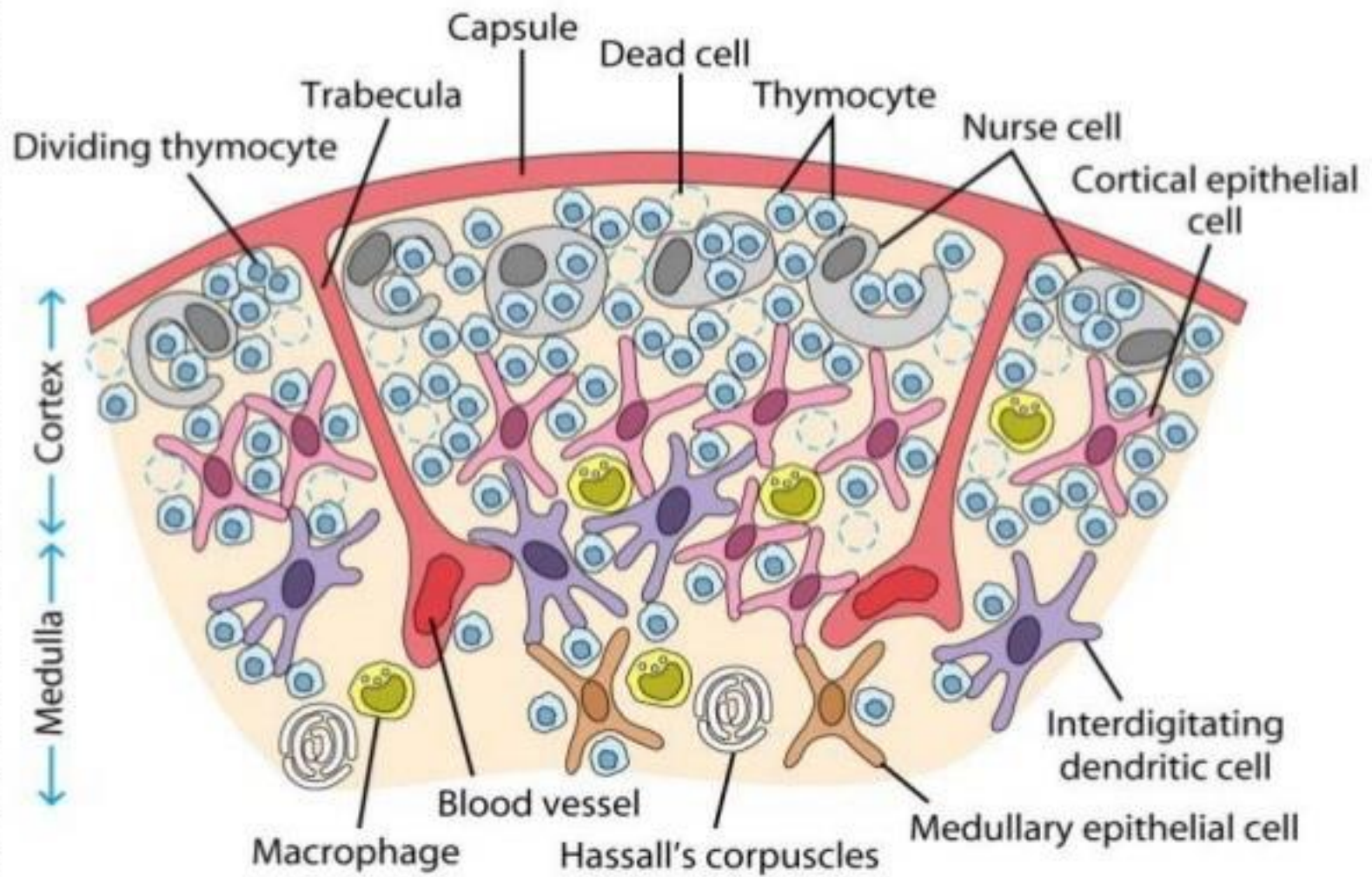
-It increases in size during fetal and neonatal life.

-It is progressively inactivated (curved spirally) following puberty.

-Two important parts:

1-Thymic Cortex.

2-Thymic Medulla.



2-Bone marrow:

-B lymphocytes are “home schooled” within this organs.

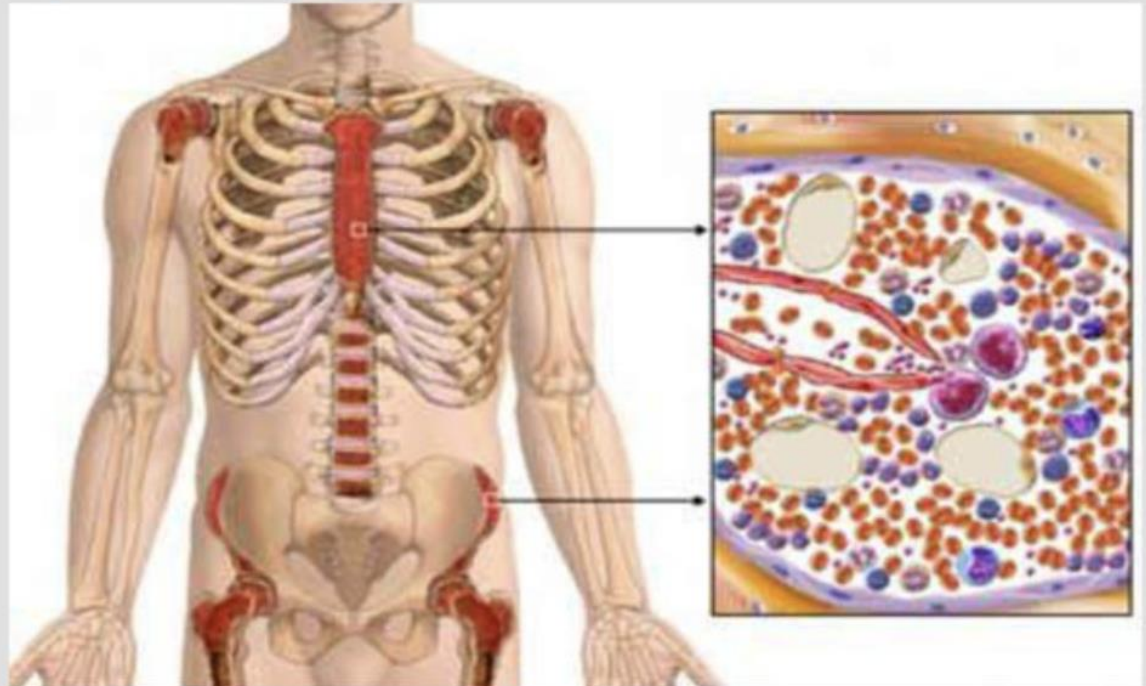
-Function:

Primary **differentiation** of **B** lymphocytes.

B lymphocytes begin to display **IgM** on their surfaces.

-The **primary site** for **cytokines-Immune cell interactions**.

-Bone marrow
removes the **B cells**
that show **self-**
reactivity by
apoptosis.



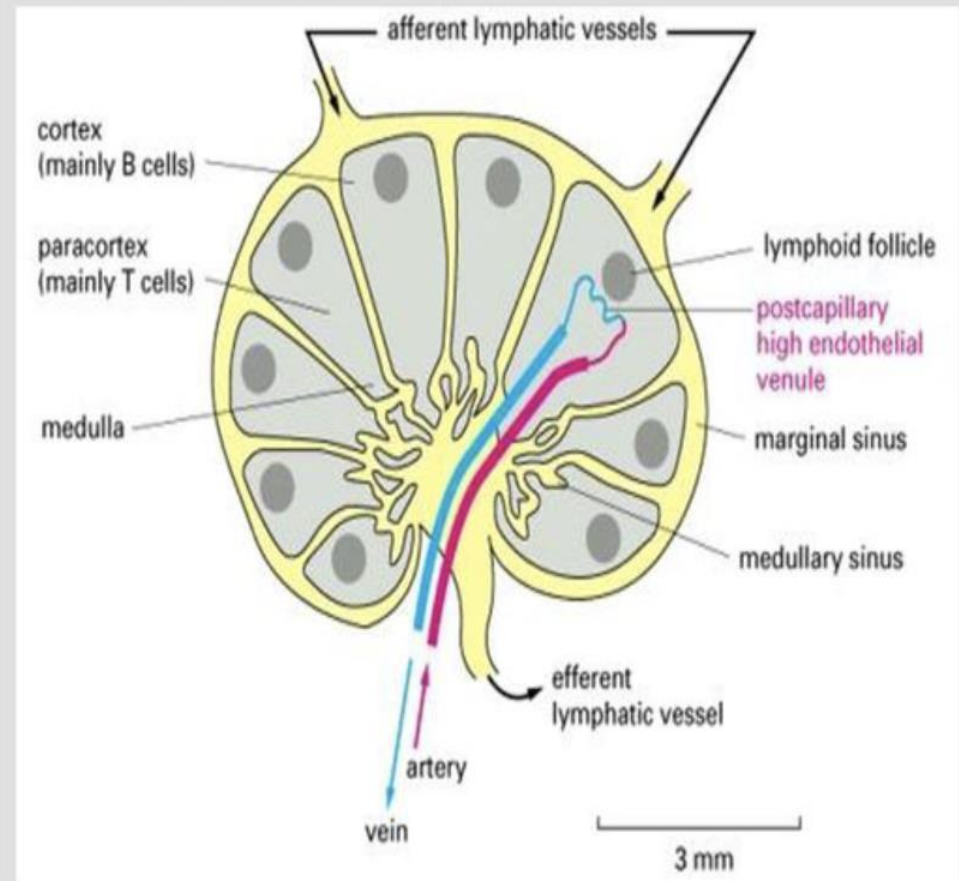
Secondary Lymphoid Organs:

1-Lymph nodes:

- It acts as filters to purify lymph.
- Divided into the cortex and medulla.

-The **superficial cortex** contains lymphocyte-rich **nodules (follicles)** (mainly B cells).

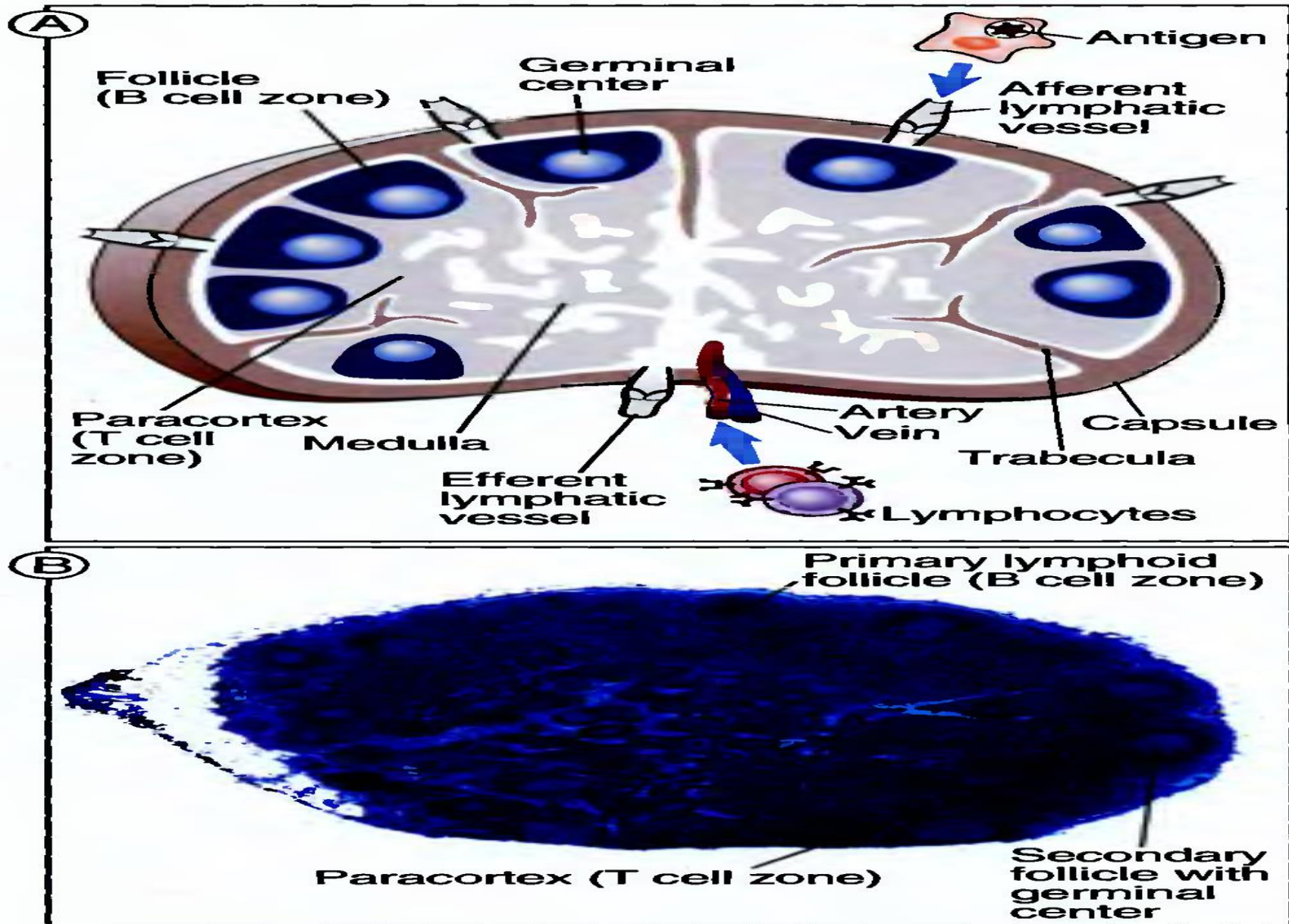
-The **deep cortex** is the T-cell-rich area.



Lenf düğümleri

- Lenf düğümleri, vücuda yayılan lenfatik kanalların çevresinde bulunan lenfoid dokuların toplanmasıyla oluşan nodüler yapılardır.
- Tüm epitelden, bağ dokusundan ve çoğu parankimal organdan gelen sıvılar lenfatiklerle boşaltılır.
- Dokulardan lenf düğümüne boşaltılan bu sıvıya lenf denir.

Lymph node morphology



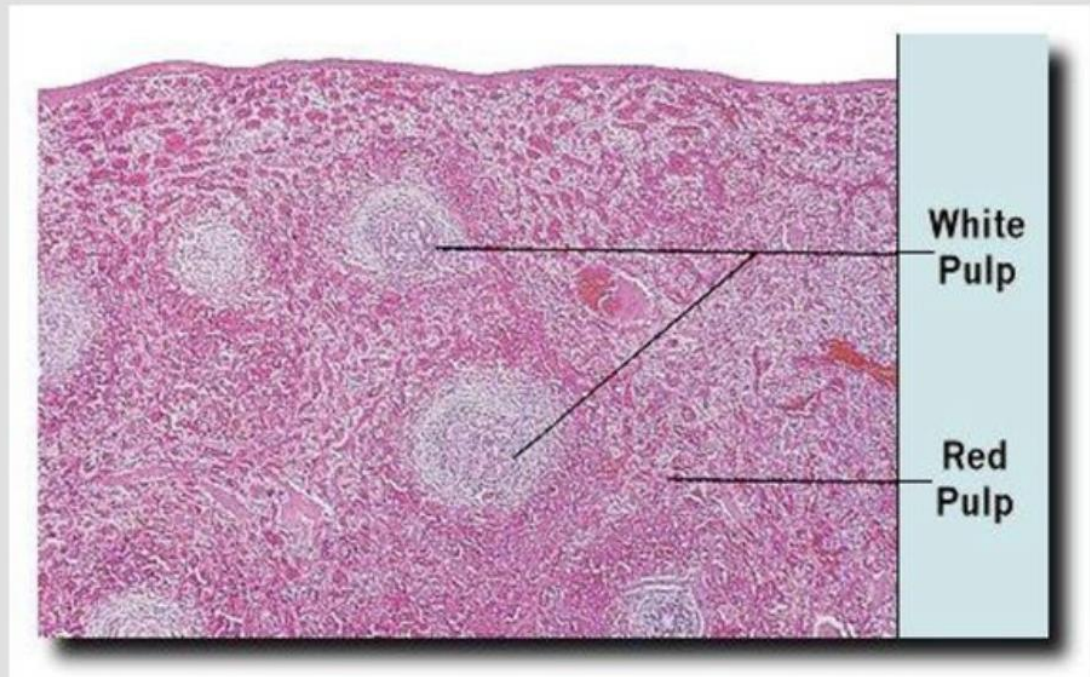
2-The Spleen:

- The largest lymphoid organ.
- Concentrates blood-borne antigens and microbes.
- Contains T cells, B cells, and Large numbers of **plasma** cells (secreting immunoglobulins into the circulation).

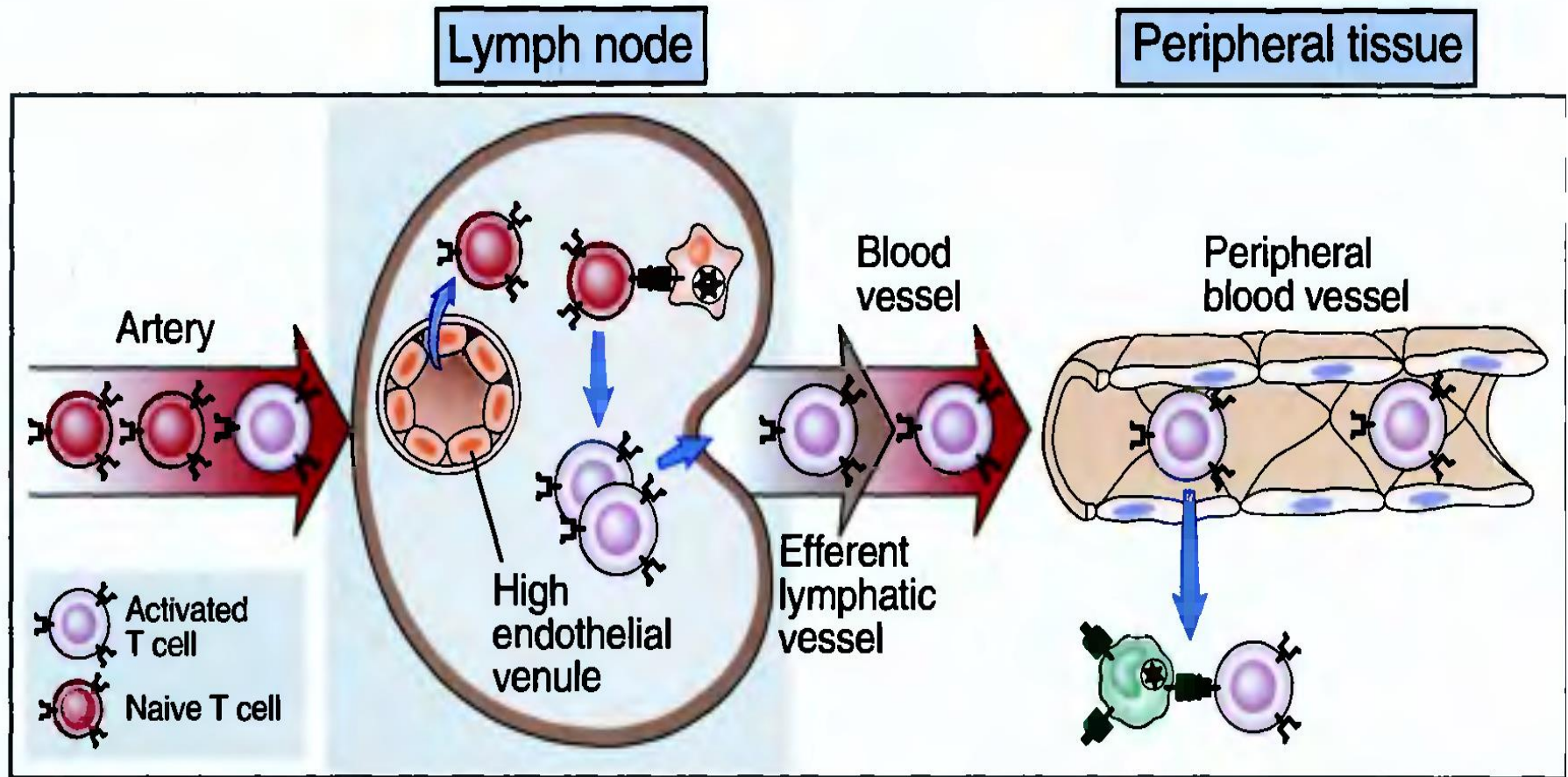
-**Divided into:**

1-Lymphocyte-rich
white pulp.

2-Erythrocyte-rich
red pulp (also
contains
macrophages).



Circulation of T lymphocytes



- Efektör T hücreleri mikropu herhangi bir enfeksiyon bölgesinde bulup yok ettiğinden, kan çoğunlukla T lenfositlerle ilişkilidir.
- Bunun aksine, **B lenfositleri lenfoid organlarda kalır ve enfeksiyon bölgesine göç etmeleri gerekmez.**
- Bunun yerine, B lenfositleri antikor üretir ve bu antikorlar, dolaşımdaki veya uzak bölgelerdeki mikropları ve mikrobiyal toksinleri bulmak için kan dolaşımına girer.