



Aşı İmmünolojisi

Bağışıklamada Temel Tanımlar

Dr. Resul Karkuş
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji AD

İstanbul, 6 Aralık 2014

Temel Tanımlar – 1

Antijen → “**Anti**(body) **gen**erating”

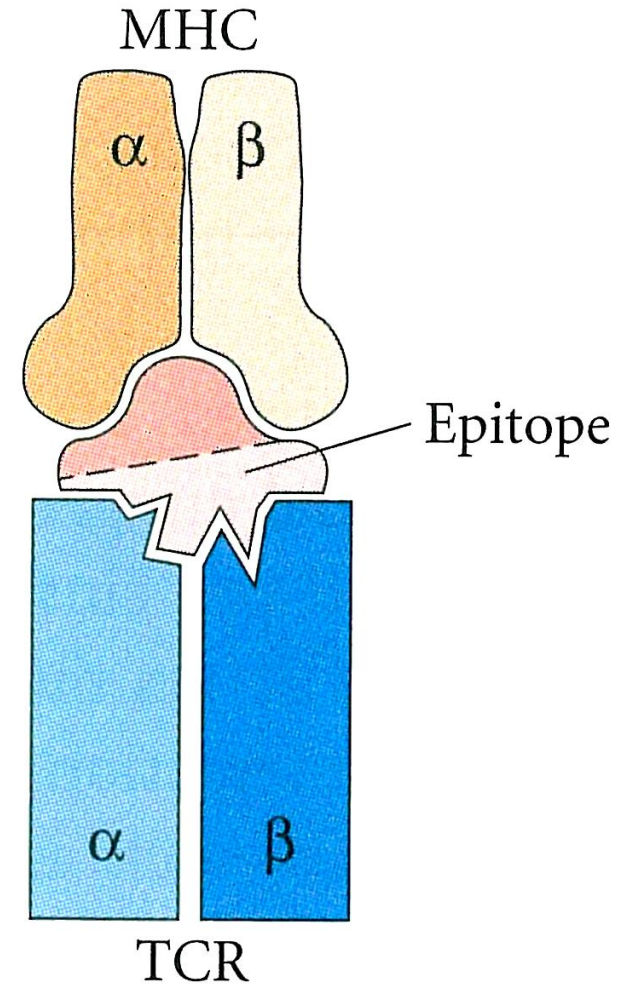
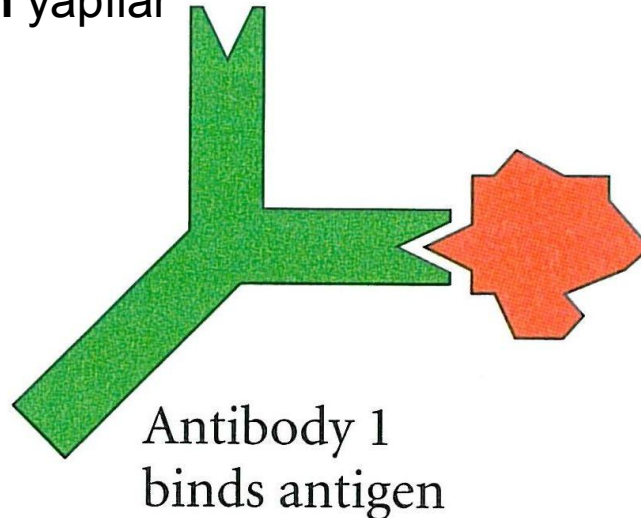
T-lenfosit Reseptörü (TCR)

ve/veya

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

tarafından **bağlanabilen molekül bütünüdür**

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

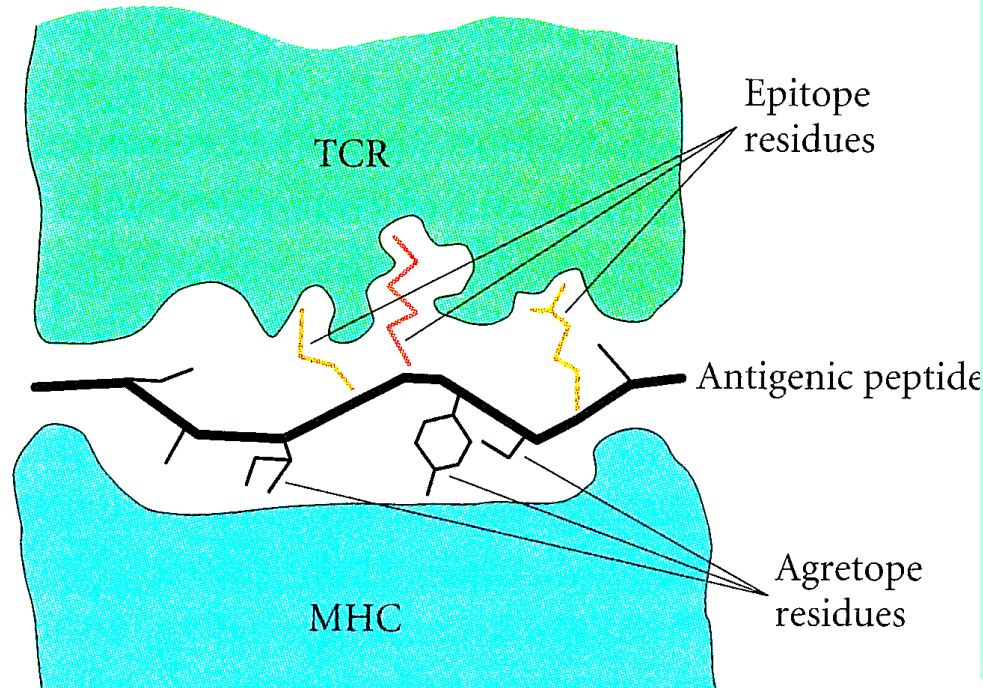
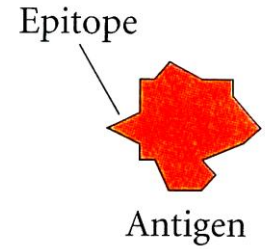
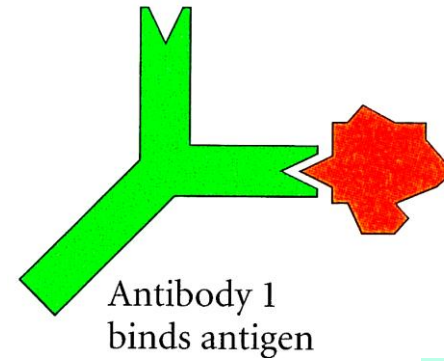


Temel Tanımlar – 2

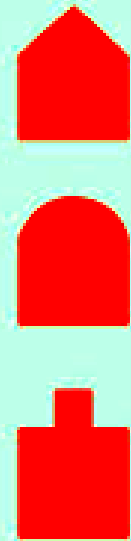
Epitop / Antijenik Determinant

Antijenin,

TCR / Ab bağlama bölgeleri ile
tanınabilen-bağlanabilen **kısmı / bölümü**dür
("T-hücre epitopu", "B-hücre epitopu")



Antigenic determinants



Temel Tanımlar – 3

Immünojen

adaptif bir immün **yanıt oluşturan** moleküler yapılar

→ her bir immünojen bir Ag'dir

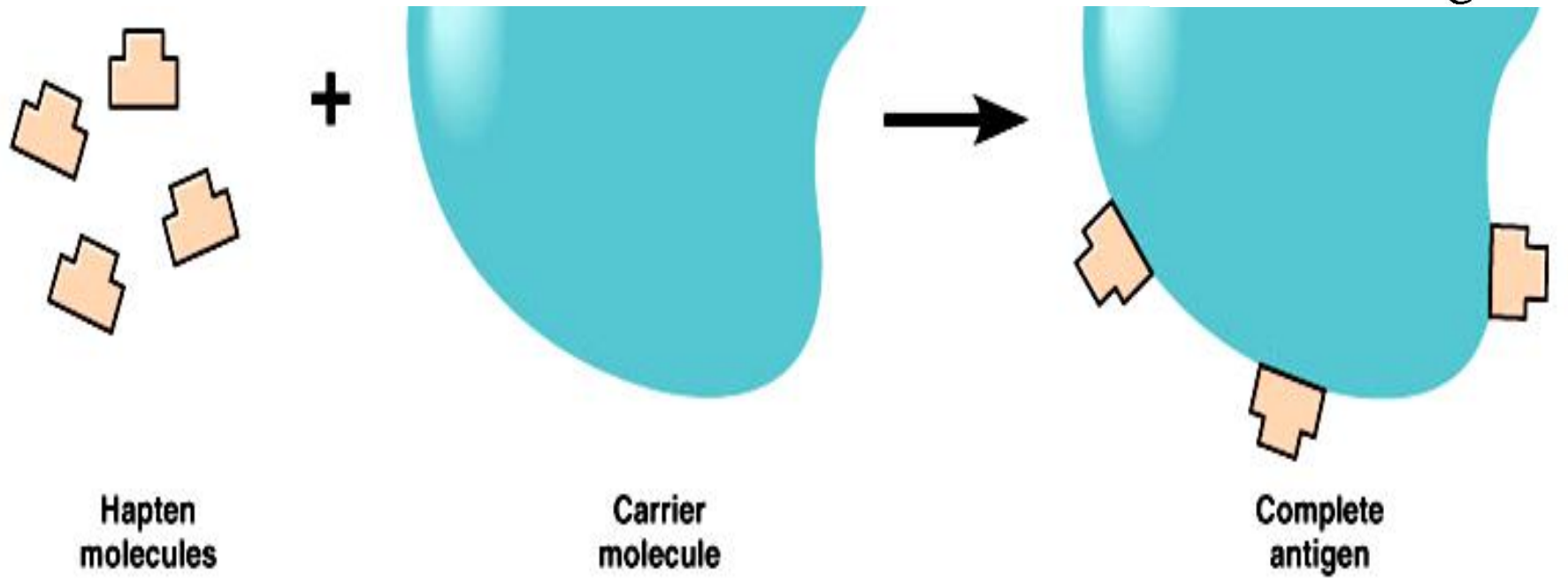
→ ancak: bir **Ag belirli özellikleri taşıdığı** immünojen'dir

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**

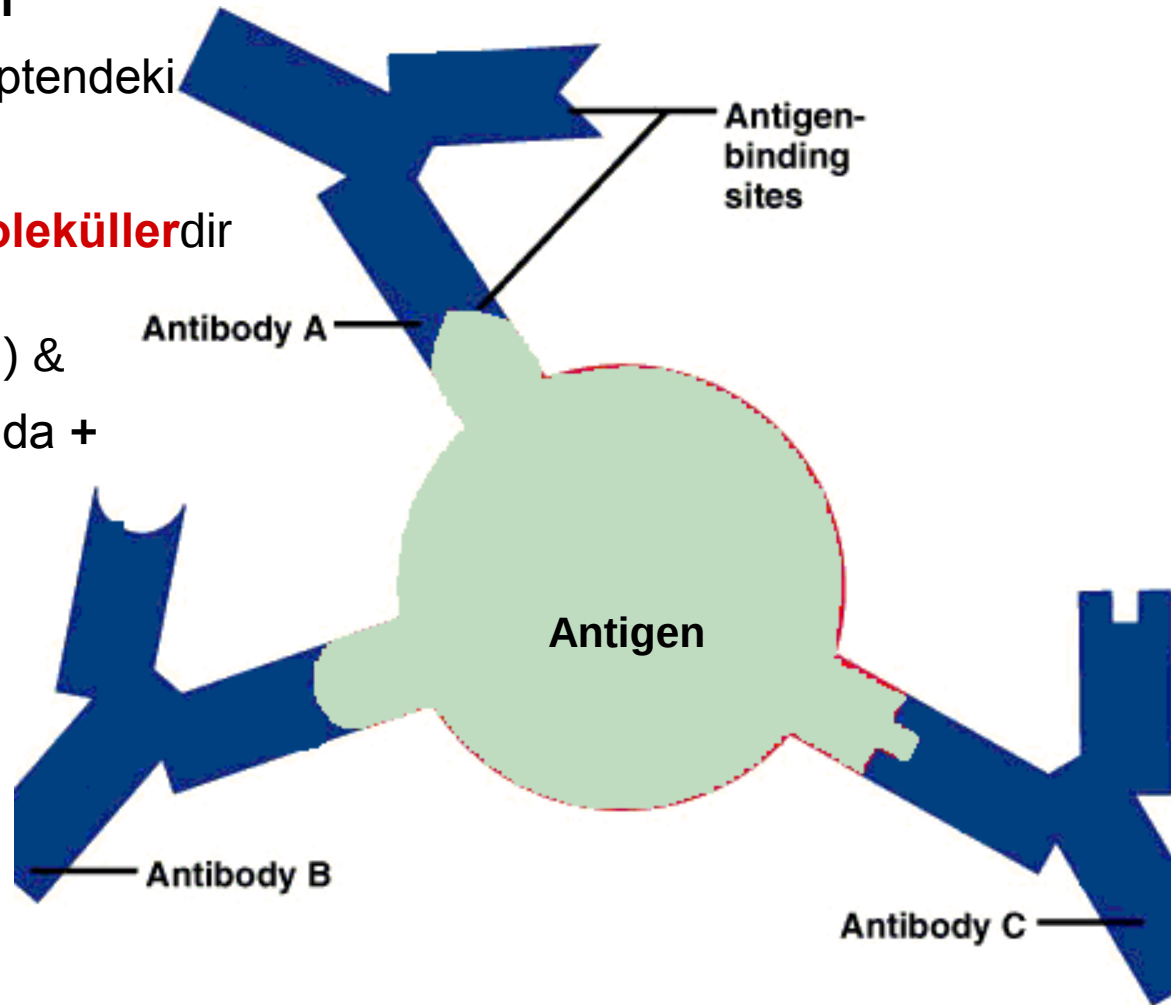
tanıyabilen, bağlayabilen **moleküller**dir

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

Epitopları **bağlama biçimi**:

→ “**Anahtar - Kilit**”

→ “**indüklenen uyum**”



Temel Tanımlar – 6

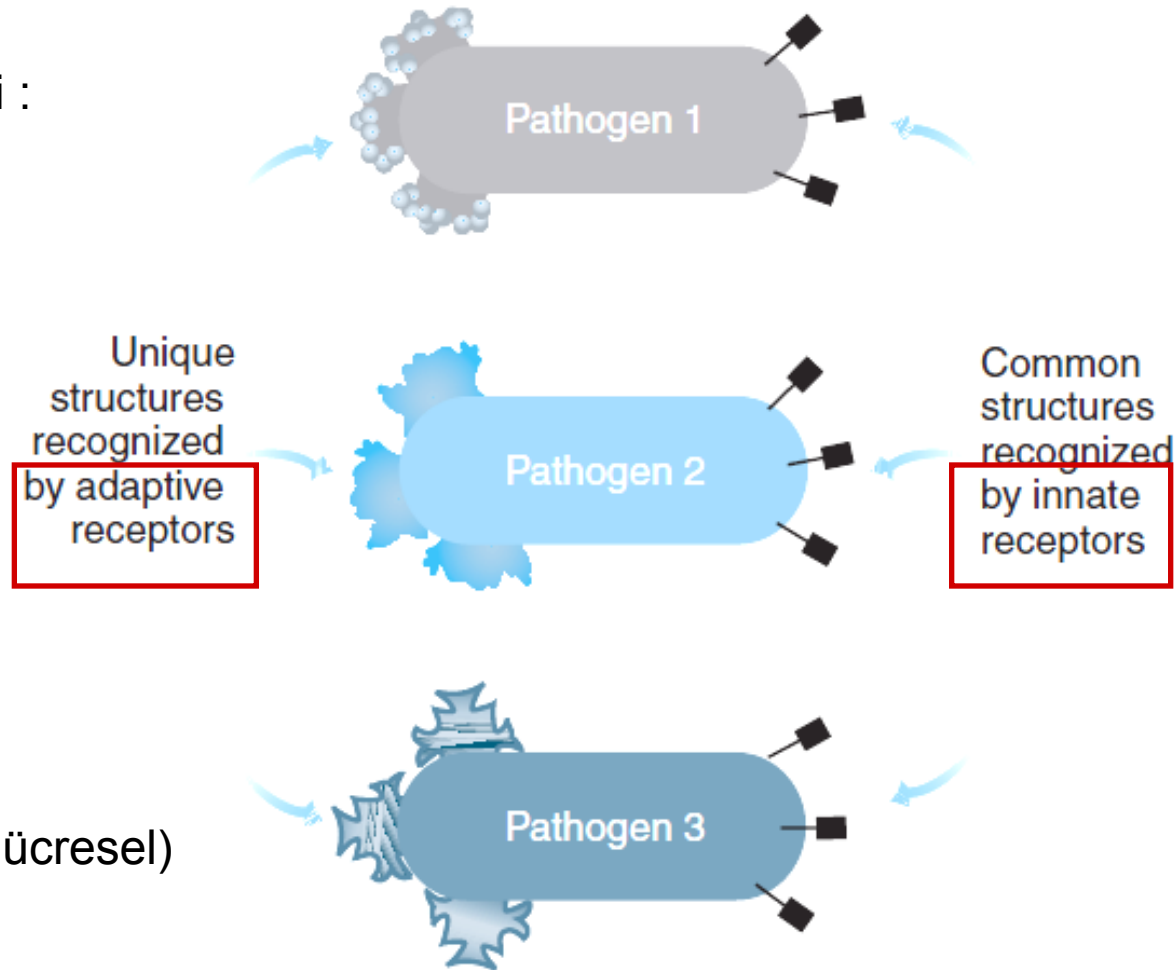
Adaptif İY'ların genel özellikleri :

* **Spesifite**:

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

- Ag'in **tanınması** :

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



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 lenfositler**ce sağlanır

Adımlar:

- “Ag-X” ile **karşılaşma**
- **naive lenfos.** ile spesifik **reaksiyon** (“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**

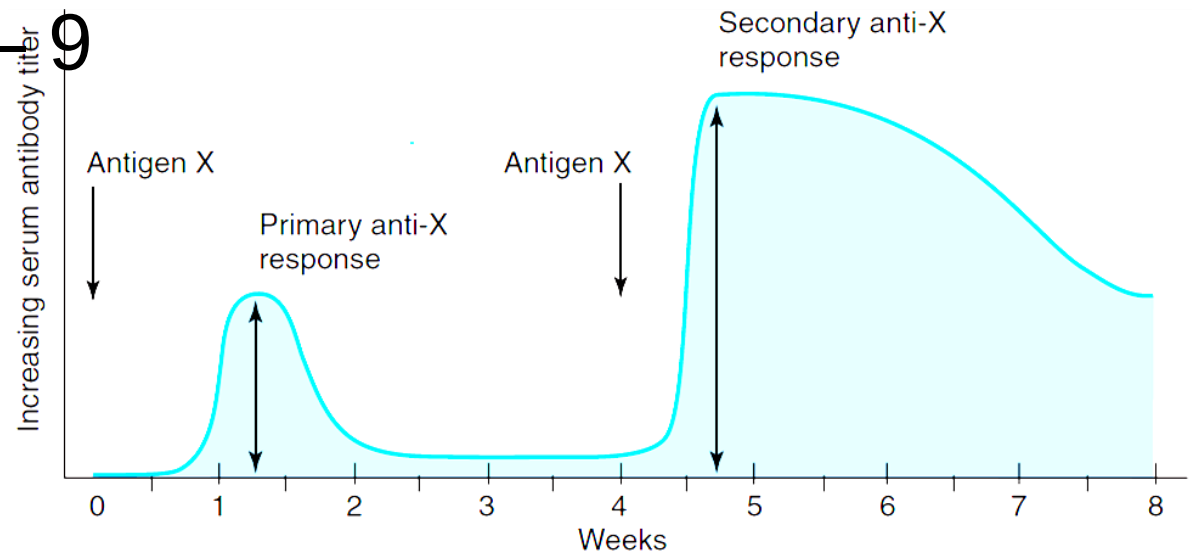
Sekonder İY
(bellek işlevseldir)

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)

→ epitopların da,

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

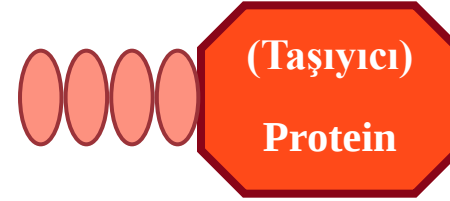
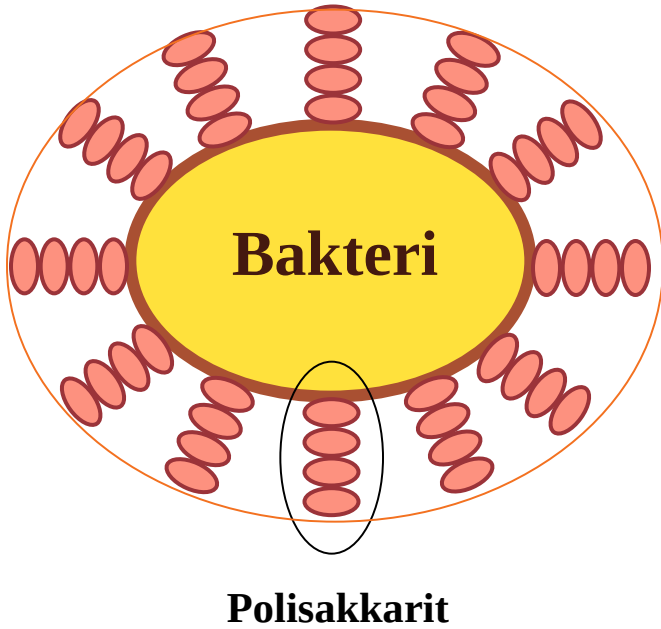
İmmünojenlerin genel özellikleri – 2

- * **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



İmmünojeniteyi belirleyen faktörler

“immünojen”

“konak”

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

→ Ag’in

bir **immünojen** olarak

değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini

(davranıp davranmayacağını)

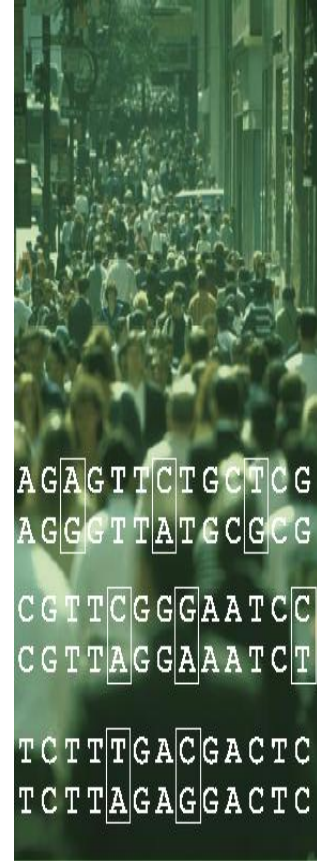
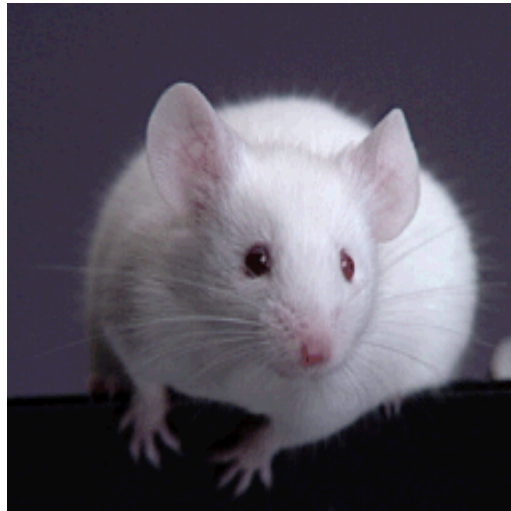
belirler

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

* “İmmünojen”e atfedilebilen faktörler:

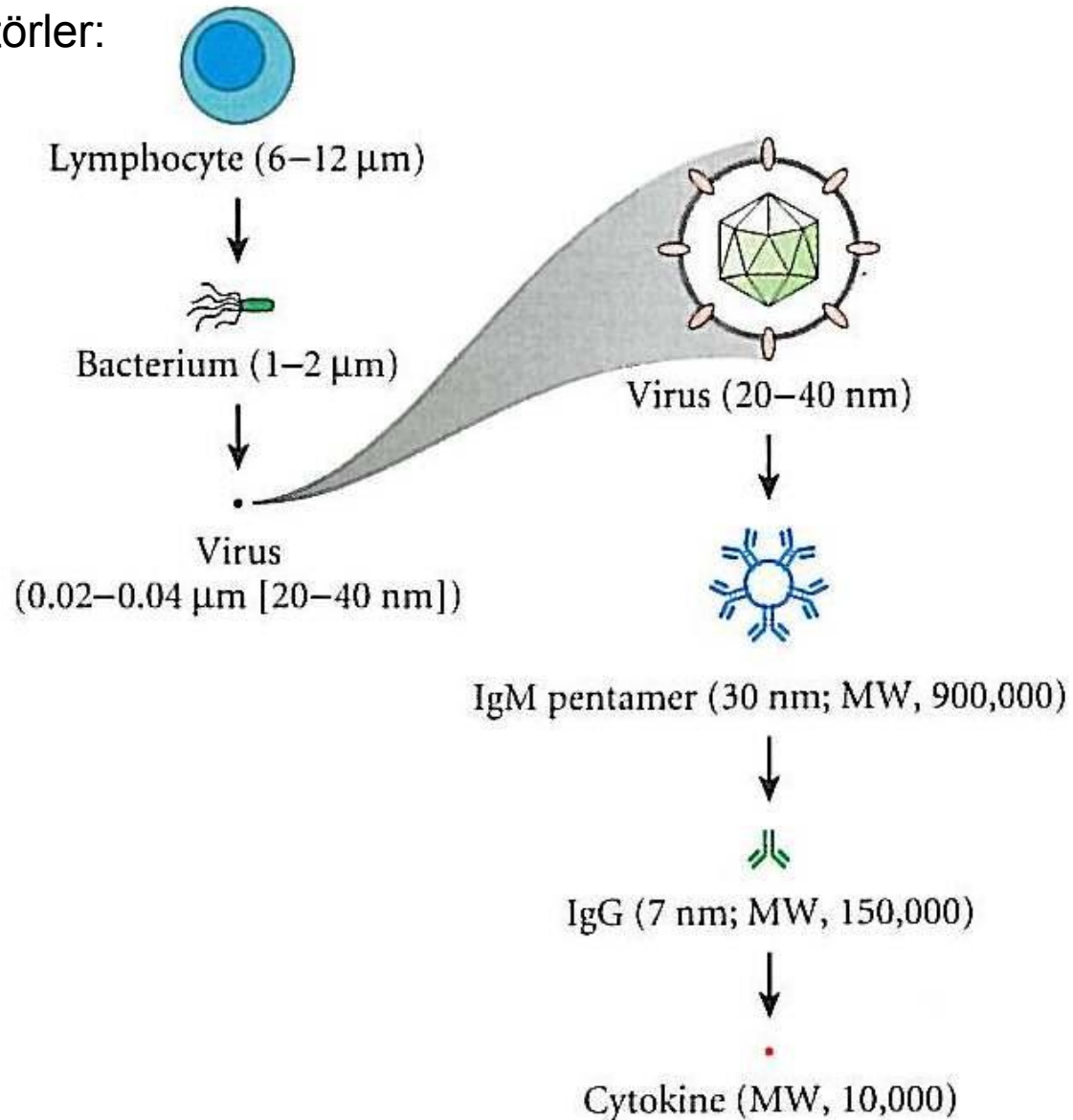
→ “**Kompleks moleküler yapı**”

- 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

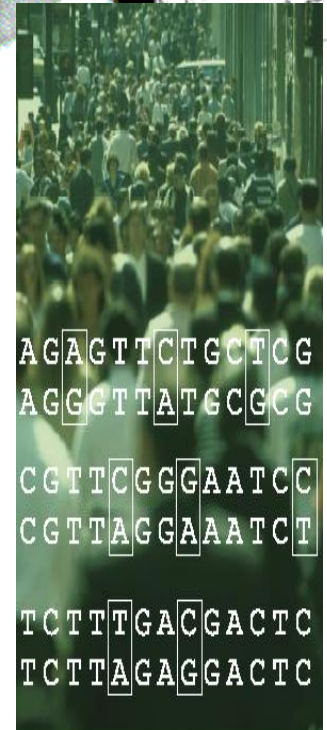
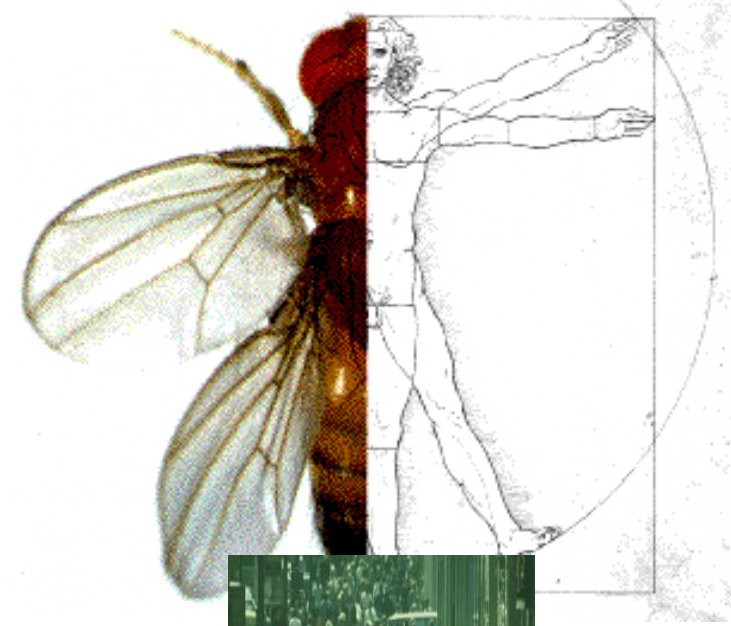
* “**Konak**” kaynaklı faktörler:

→ “**Genetik**”

- **Türler arası** farklılıklar:
- **Tür içi** farklılıklar (bireyler arası varyasyon)
(aşılar ve yanıtızsızlık)

→ “**Yaş**”

- Yenidoğan ve yaşlılarda,
immün yanıtlar optimal değildir



İmmünojeniteyi belirleyen faktörler – 5

* “Veriliş yolu & Formülasyonu”:

→ **Doz:**

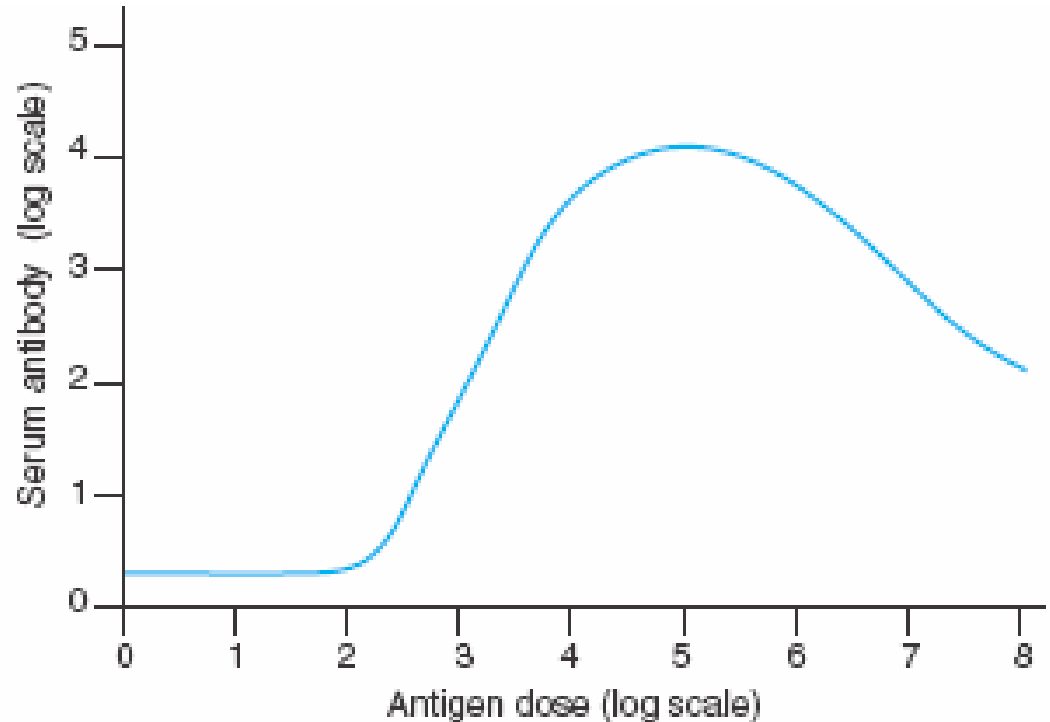
belirli bir “eşik değeri” geçerlidir

→ “optimal aralık”

→ “**Adjuvan**” kullanımı

→ **Veriliş Yolu:**

Subkütan, intraperitoneal,
intravenöz, intranazal, per oral

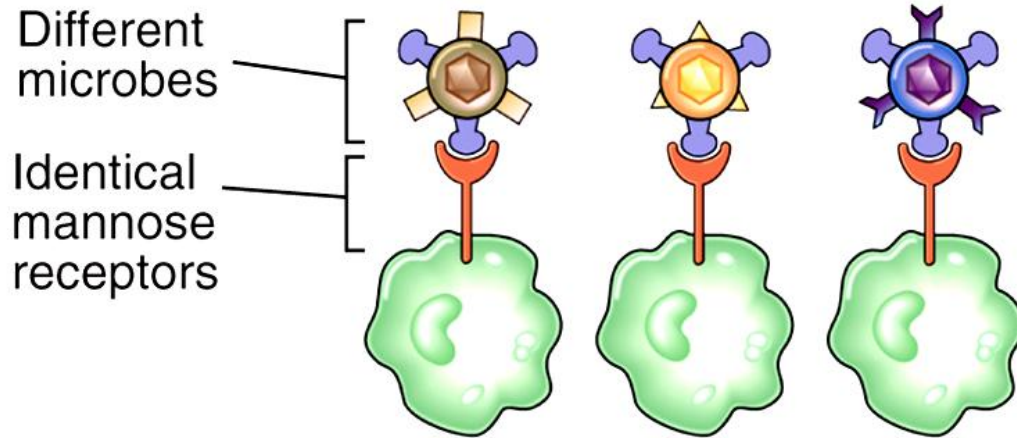


Antijenik Yapıların Tanınma İlkesi

Doğal İmmünite

ortak mikrobiyal motif / paternler

→ “PAMP”



“Pattern Recognition Receptor” (**PRR**)

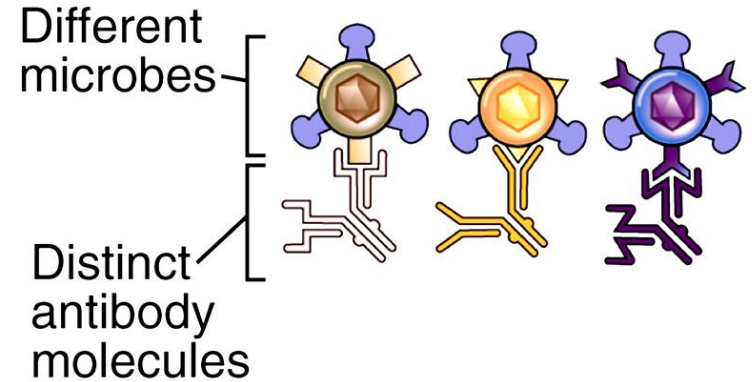
“Pattern” = “Pathogen-Associated Molecular Pattern” (**PAMP**)

- “**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 +

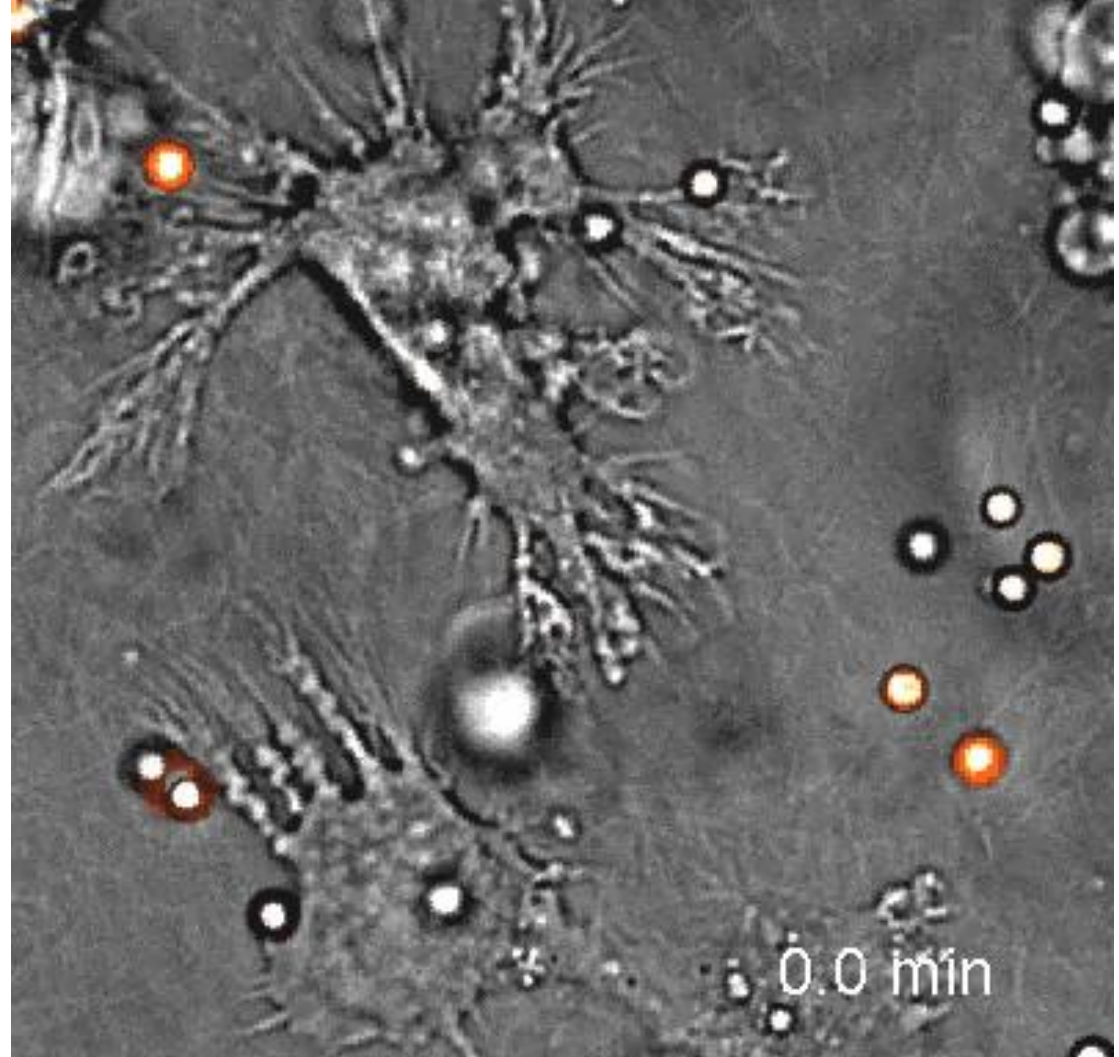
hümmoral immün yanıt gelişimine paralel,

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**”

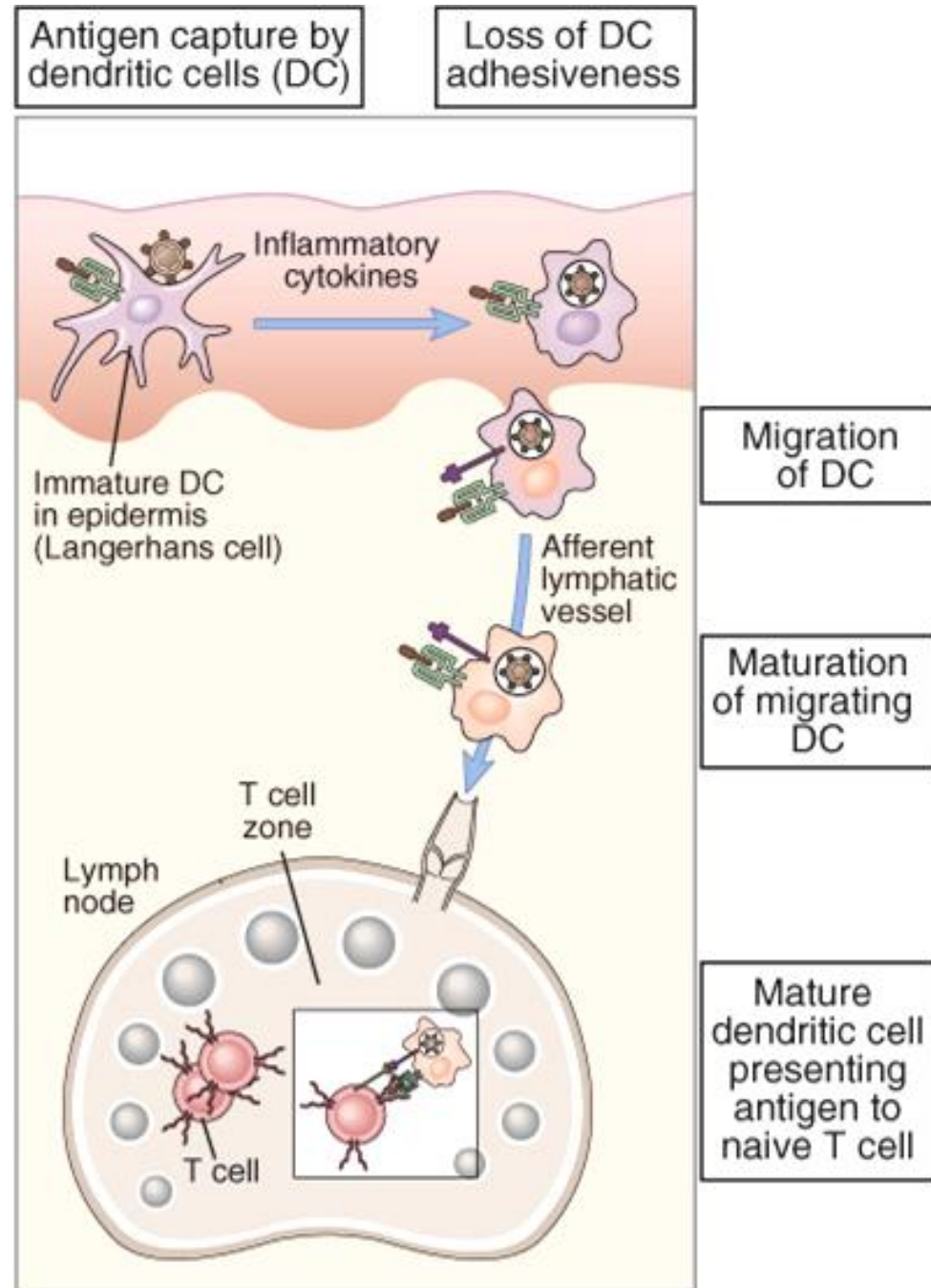


Antijenin Sunumu

- * 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

1

Antigen uptake

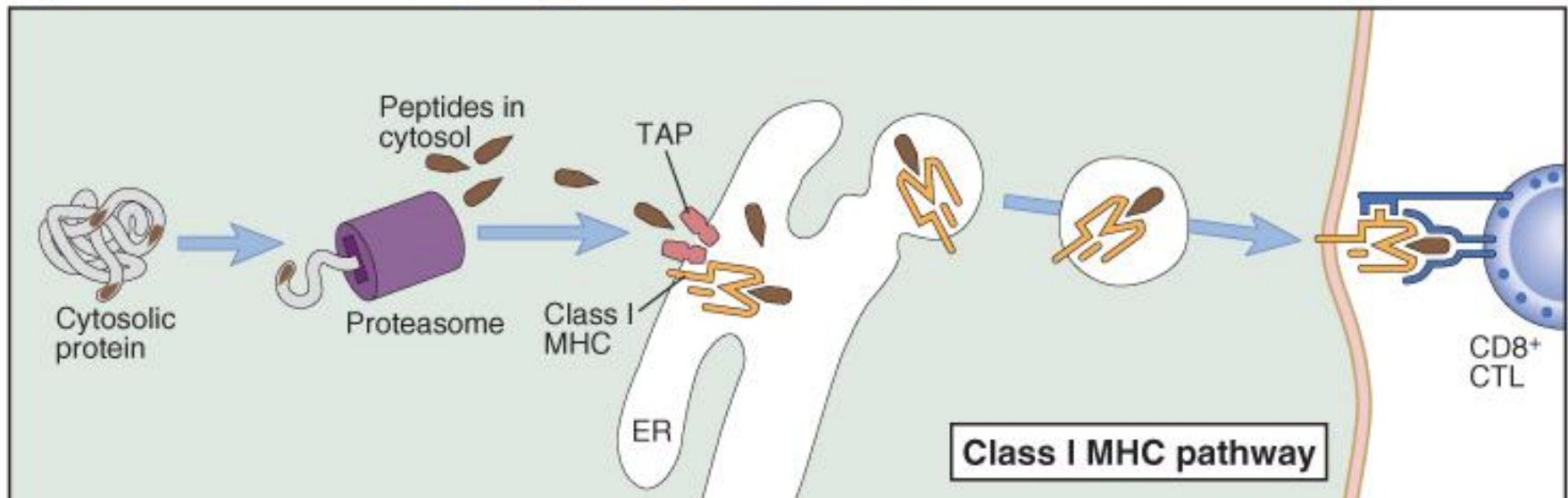
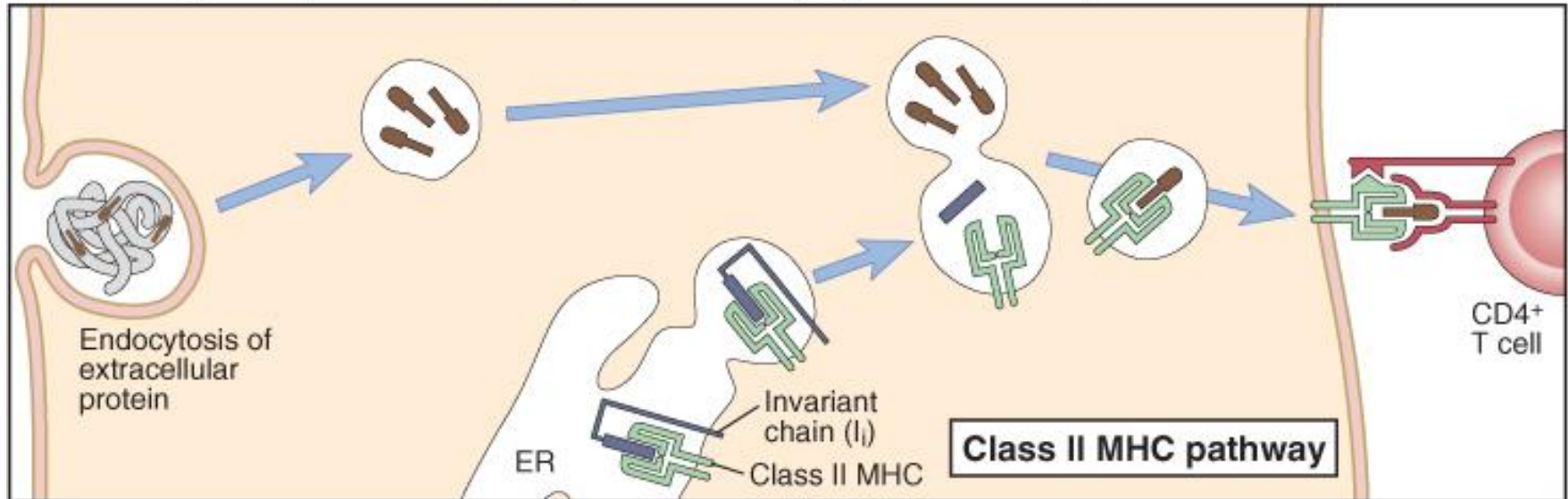
2

Antigen processing

MHC biosynthesis

3

Peptide-MHC association



Ag'in Tanınması – B-Lenfosit Aktivasyonu – 1

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

→ **mlg'ine** bağlanabilen **Ag'ler**

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

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

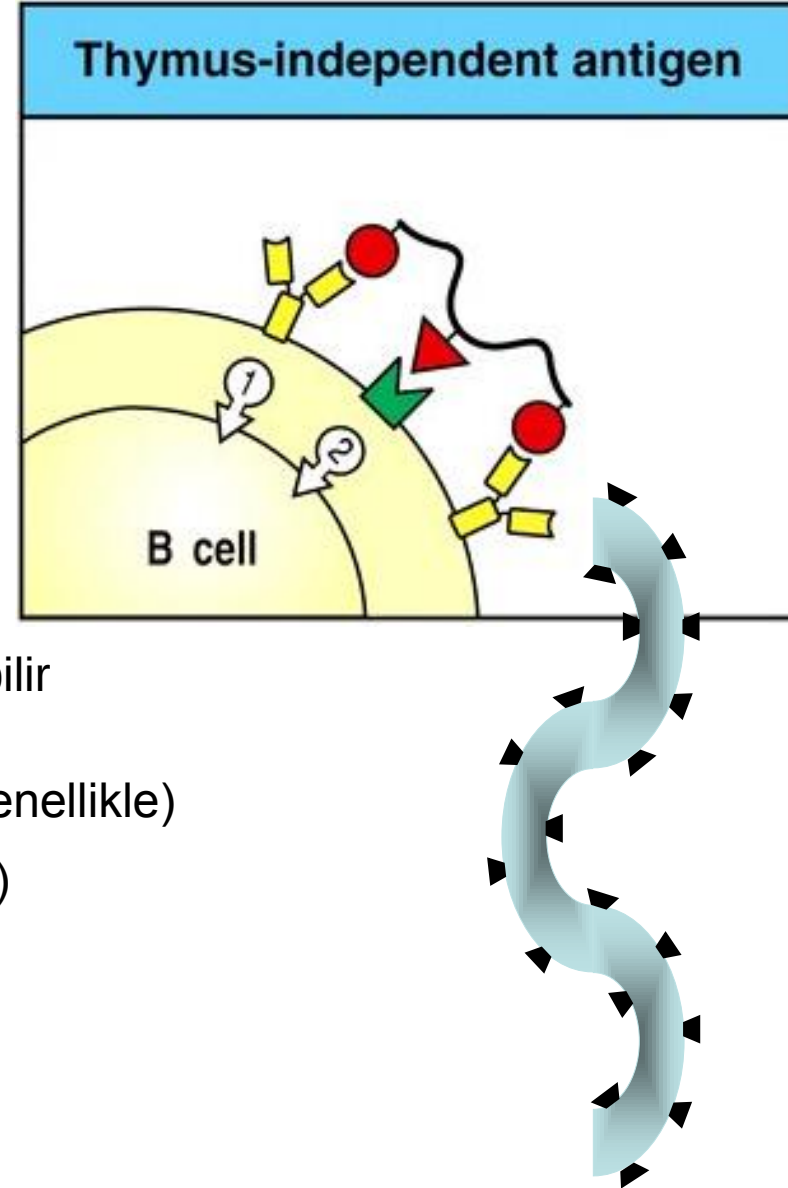
Ag'in Tanınması – Lenfosit Aktivasyonu – 2

“T- bağımsız” (Ti)

= B-hücre aktivasyonu için gerekli

1. ve 2. sinyallerin ikisini de
sağlayabilen Ag'ik yapılardır

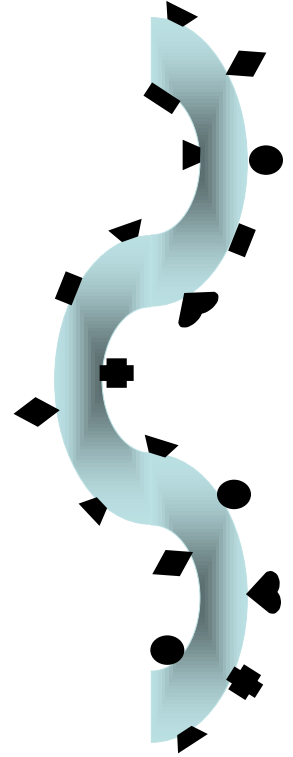
- kendini **tekrar eden moleküler motif** taşır
örn. **Polisakkaritler**, polimerik proteinler
lipid ve nükleik asitler **de** Ti gibi davranabilir
- **sekonder immün yanıt** indükleyemezler (genellikle)
- **immün hafızayı** indükleyemezler (genellikle)
- oluşan **Ab izotipi** IgM'dir (genellikle)



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-hücre**si **tanır**

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

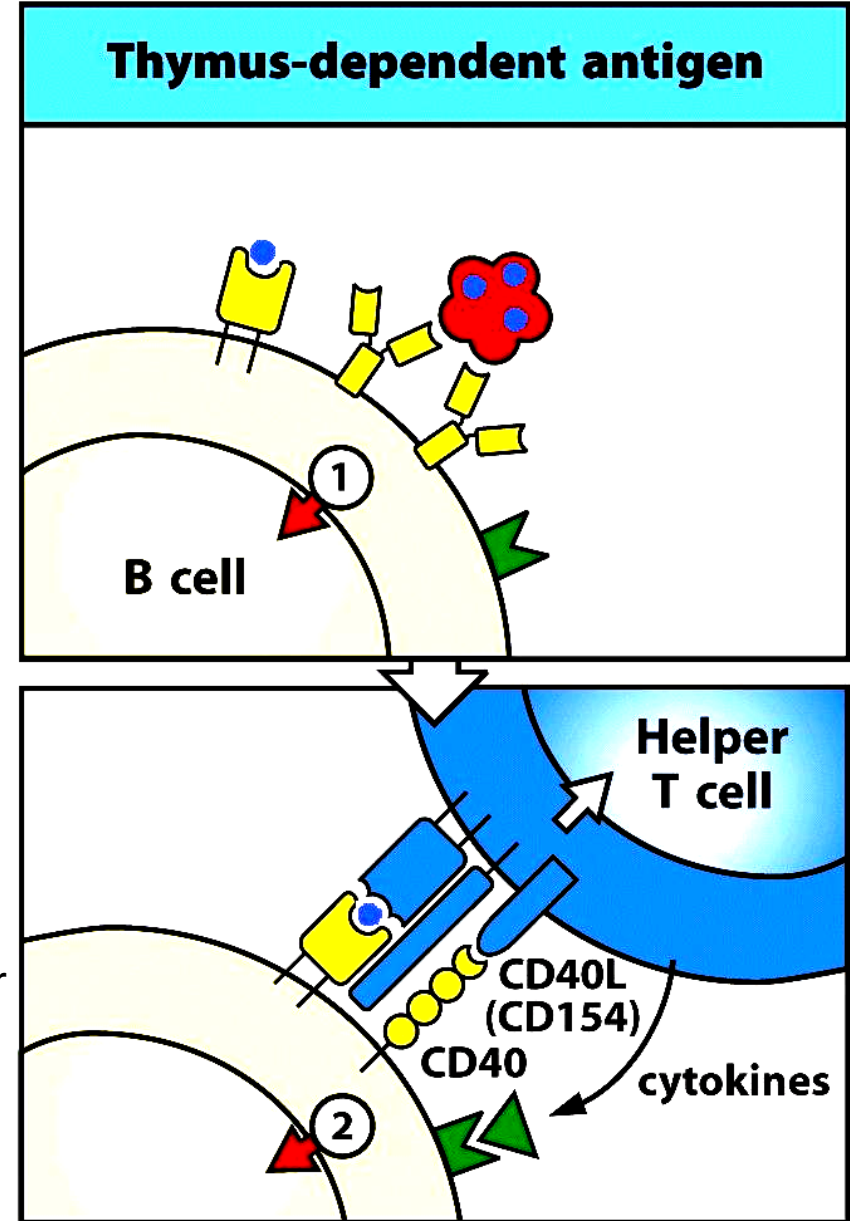
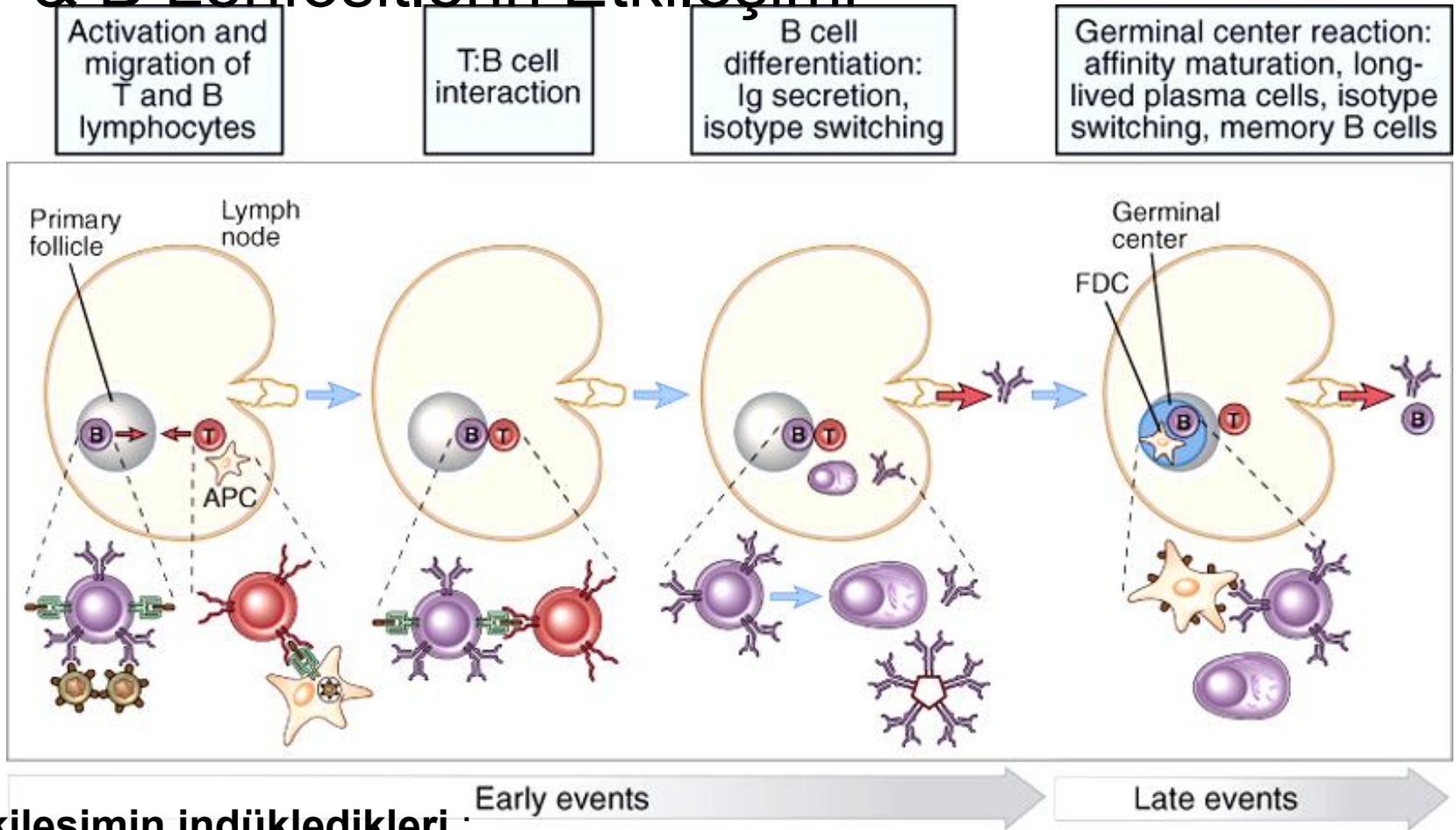


Figure 9-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

T & B Lenfositlerin Etkileşimi



Etkileşimin indükledikleri :

minimal B-hücre farklılaşması & prolifer., 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 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-lenfositlerin indüksiyonu**
- * **uzun-ömürlü plazma hücrelerinin indüksiyonu**

Rosetta Taşı



Rosetta Uydusu



Philae Taşı



Philae modülü

