



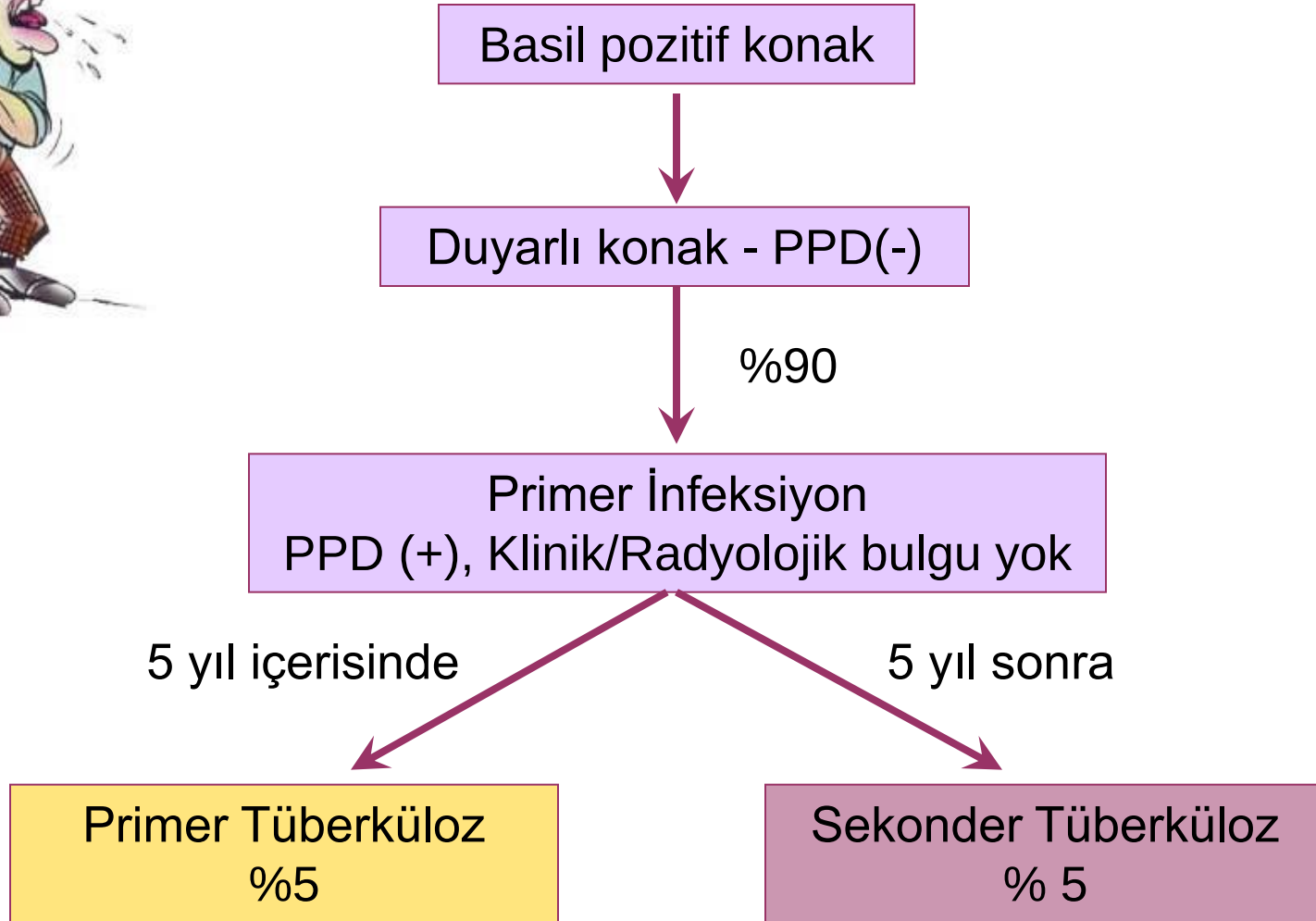
TÜBERKÜLOZ İMMÜNOPATOGENEZİ

Prof. Dr. Ayşe Yüce 9 MART 2016

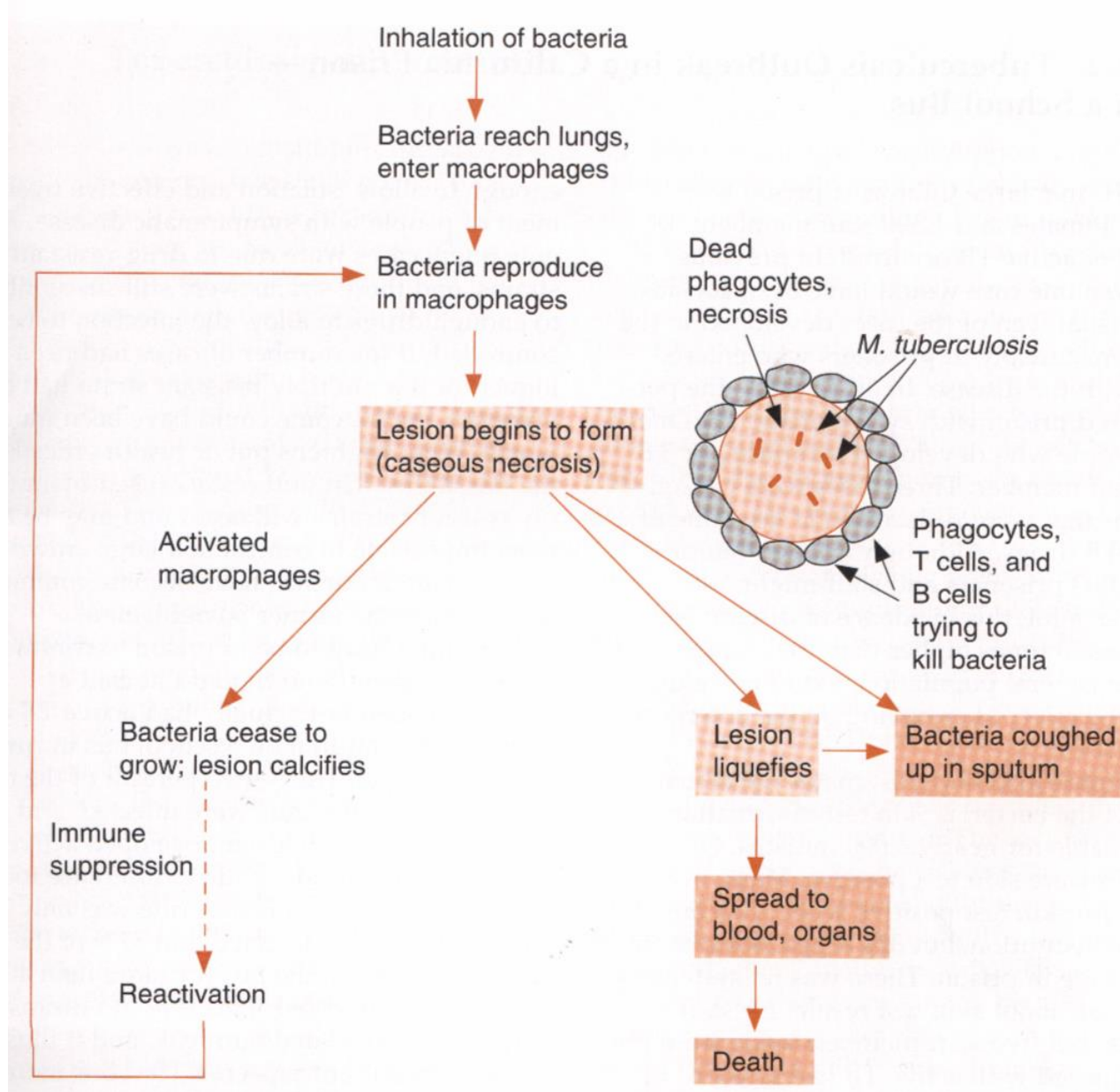


Tüberküloz oluşumunu:

- Basilin virölansı
- Konakçı yanıtı belirler
- Basil ile karşılaşan kişilerin büyük kısmında hastalık gelişmeyebilir
- Aktif hastalık gelişen hastaların çoğunda belirgin immün baskılanma yoktur
- Sağaltım almayan hastaların 1/3'ü kendiliğinden iyileşebilir



Tüberküloz gelişme basamakları



Bağıışıklık

- Doğal bağışıklık
- Kazanılmış bağışıklık
 - Humoral
 - Hücreesel



Doğal bağışıklık:

- **Alveolar makrofaj**

- Fagositoz
- Sitokin (TNF α , β , IL1, IL12), kemokin salımı (MIP-Makrofaj inf.protein) IL-8)
- Apoptoz

- **Doğal katil (NK) hücreler**

- **$\gamma\delta$ T hücreler** (Fas/fasL, perforin, ...)

- **Çeşitli moleküller**

- Kompleman (C3b ile opsonizasyon ve fagositoz),
- Akut faz proteinleri
- γ -IFN, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler
- D vitamini (makrofajın, basil çoğalmasını süprese etmesine yardımcı)



M.tuberculosis için başlıca reseptörler

- C tipi lektin reseptörler (CLR)
- Scavenger reseptors(SR)
- Complement reseptörler(CR)
- Toll like reseptörler(TLR 1-12, **2,4,9**)
PRR ailesinden olup PAMPs tanır
- CLR'ler
 - Makrofaj mannoz reseptörü(MMR)
 - Dendritic cells-spesifik intracellular adhesion molecule-3 grapping nonintegrin(DC-SIGN)
 - Dektin-1

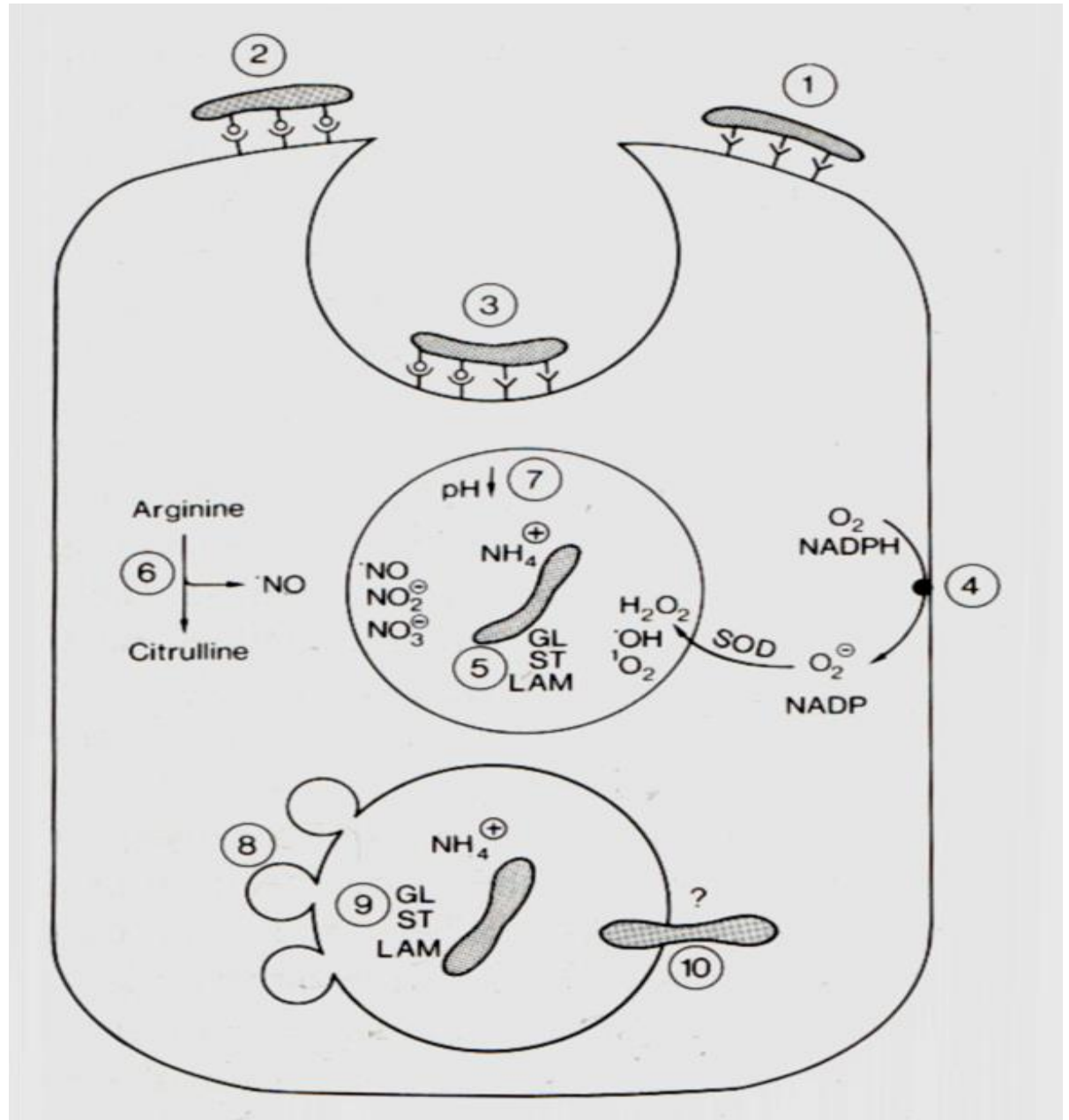
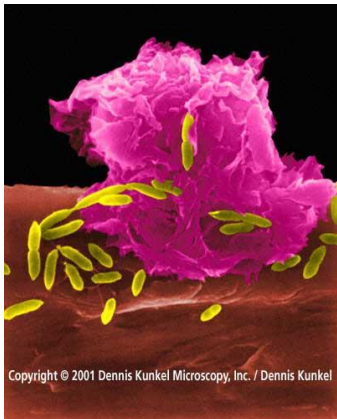
M.tuberculosis reseptör özellikleri

- MMR ve DC-SIGN : -LAM tanır
-fagositoz,fagozom olgunlaşması
-sitokin sinyali
- Dektin-I: Hangi yapıyı tanıdığı bilinmiyor(sitokin-kemokin salınımı)
- Makrofaj-indüklenebilir C tip lektin (Mincle):
-trehaloz dimikolat(TDM)tanır
-sitokin sinyali
- TLR: Makrofaj ve DC de bulunur, M.tb doğal tanınması (12kadar TLR var)
- PRR ailesinden transmembran proteini
-spesifik mikobakteri ürünlerini (PAMPs)tanır
- FcR, solubl Ctip lektinler(SpA,SpD), VDR, Mannozy binding lektin(MBL) gibi reseptörler
- Makrofaj membranında bulunan kolesterol de bakterinin hücre içine alımında görevli

- Mikobakterinin hücre içine girmek için kullandığı reseptör ve seçtiği hücre tipi,onun hücre içindeki akibetini belirler.
- MMR ile girmiş ise bakteri fagozom olgunlaşmasına direnç gösterir ve yaşamaya-üremeye devam eder.
- DC-SIGN veya Fc R ile girmiş ise lizozomal yola girer
- TLR2 ile girerse hücreiçi ölüm fazla olur

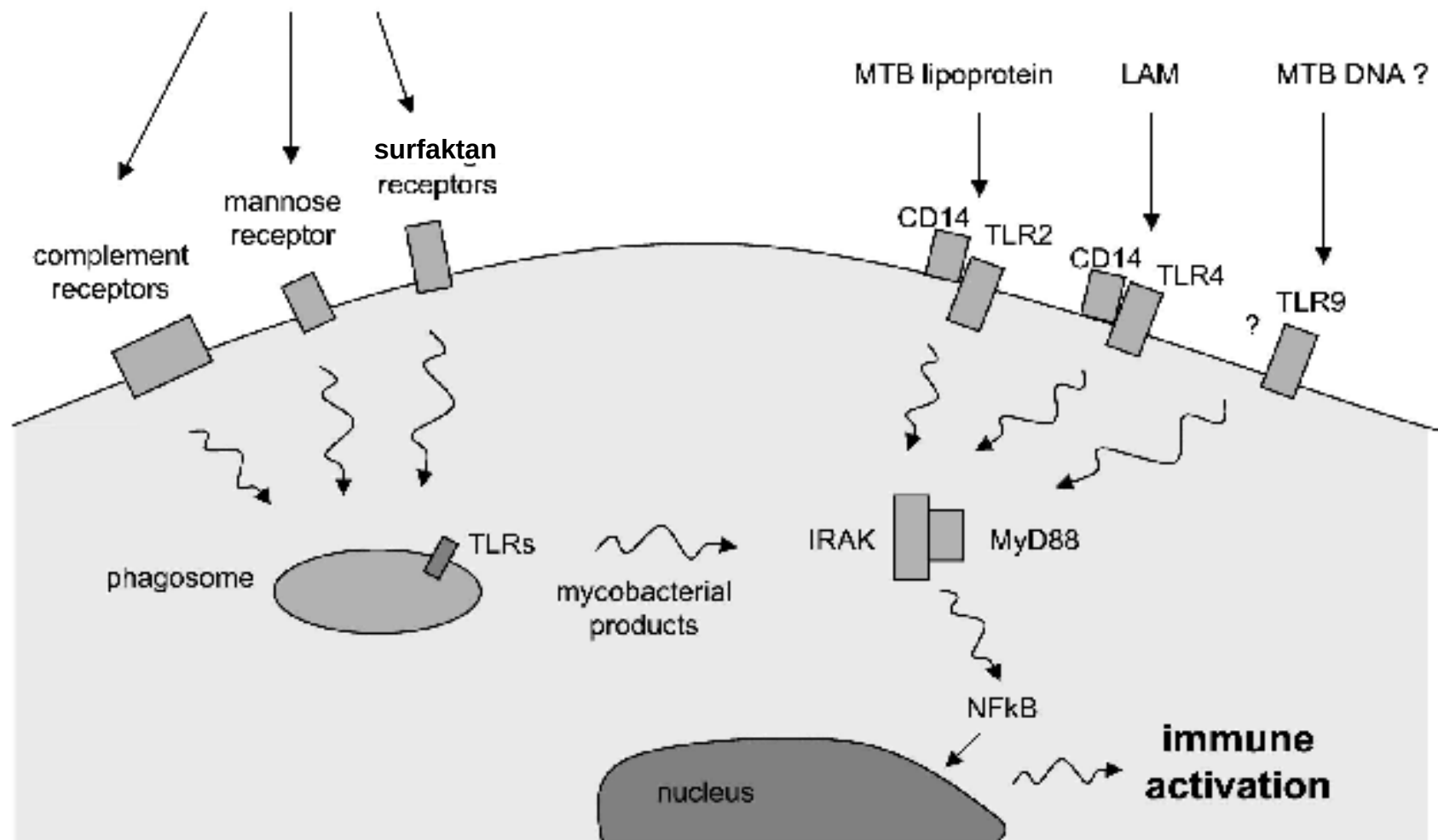
**Alveolar
makrofajda
fagositoz ve
intraselüler
öldürme**

**&
İntraselüler
yaşama**



uptake of *M. tuberculosis*

immune recognition of *M. tuberculosis*



SLC11A1-solute carrier family 11 member 1 (Nramp I)

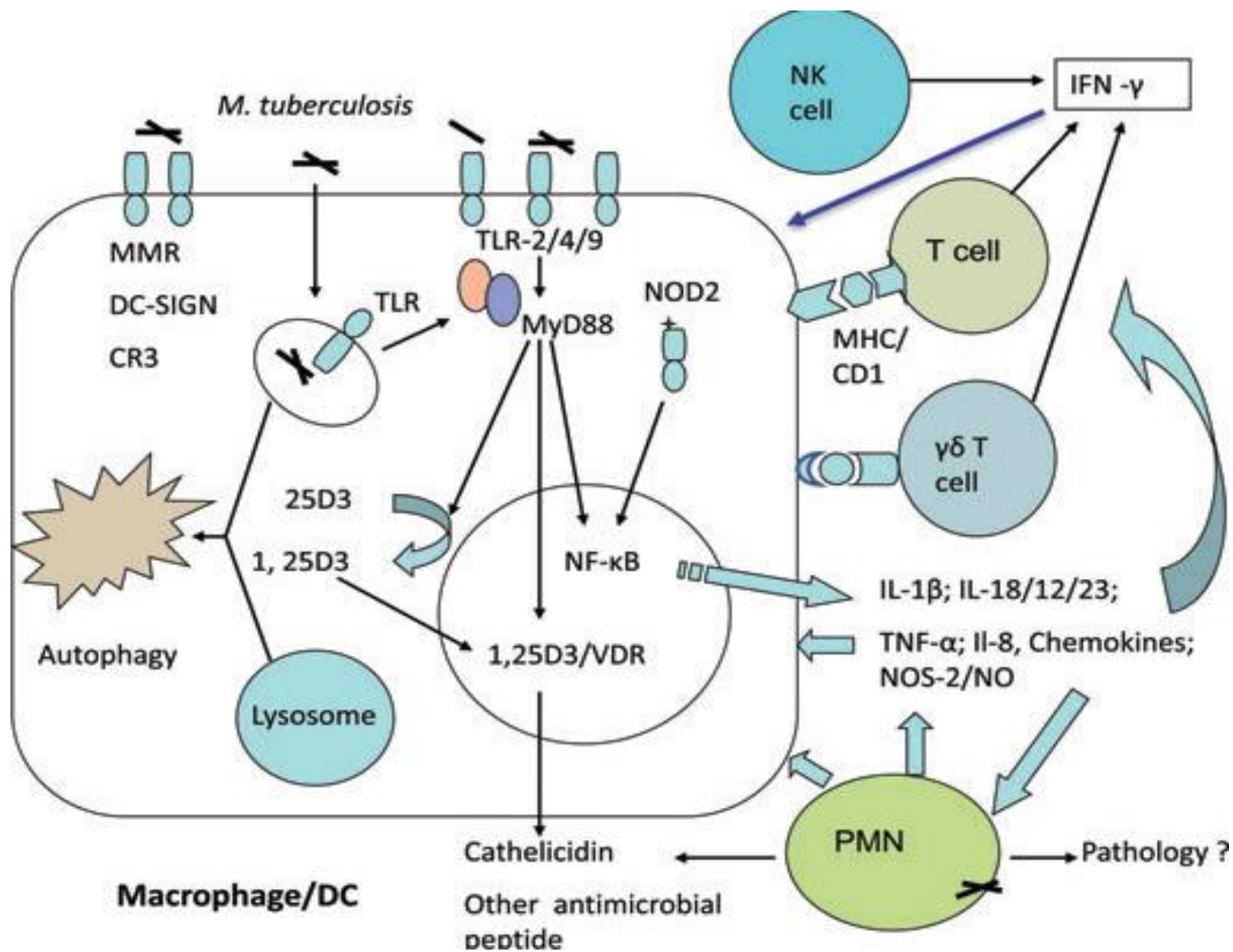
- İntegral membran proteini
- Sitozolden fagolizozoma nitritin taşınmasında rol oynar, bu nitrit orada NO çevrilir
- Fagolizozom içine alınmış Mikobakteri için gerekli Fe'i sitoplazmaya pompalayarak mikobakterinin üremesini önler
- Nramp-I geninde bir defekt M.tuberculosis'e duyarlılığı artırır

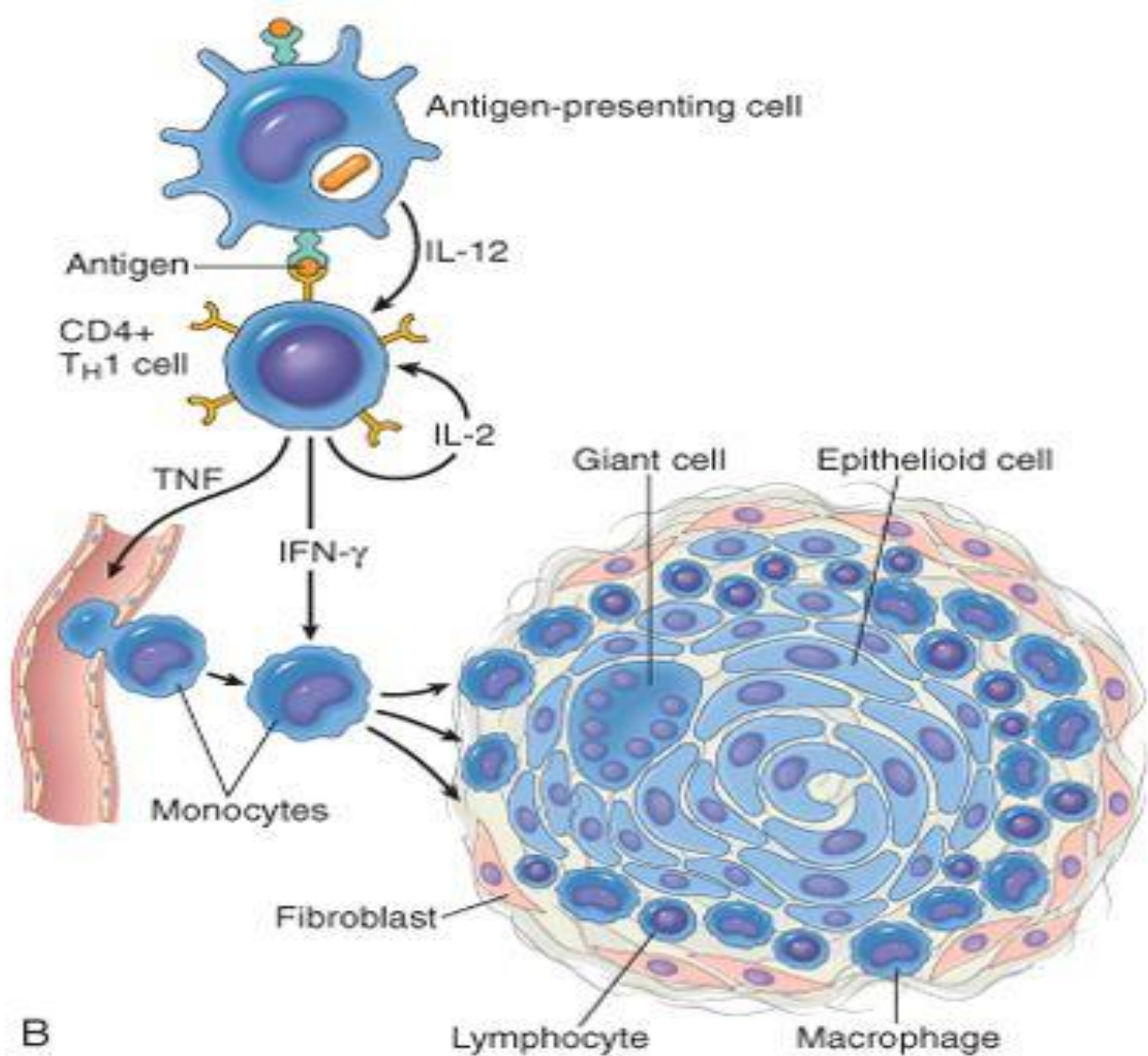
Makrofaj Apoptozu

M.Tuberculosis ile enfekte makrofajlardan TNF- α üretilir.

Bu sitokin apoptozdan sorumludur

Enfekte makrofajın apoptozu ile canlı basil sayısı azalır





Fagositoza karşı tüberküloz basillerinin savunması:

- Fagozom-lizozom birleşmesinin önlenmesi
- Lizozom içeriğinin alkalizasyonu
- Fagolizozomdan sitoplazmaya kaçış
 - sülfolipidler, Esx I geni, hemolizin
- Lizozomal enzimlere direnç
 - yüksek mol. ağırlıklı lipidler ile
- ROI'nin inhibisyonu
 - katalaz üretimi ve kalın lipid duvar
- Makrofaj aktive edici moleküllerin yapımının önlenmesi
- Isı şok proteinlerinin sentezi

Kazanılmış Bağışıklık-1

- Antijen sunumu
- Ko-stimülasyon
- Sitokin sentezi
- Hücresel bağışık yanıt
- Sıvısal bağışık yanıt (savunmada anlamlı değil)
- Geçikmiş tip aşırı duyarlılık

Kazanılmış Bağışıklık-2

1. Hücresel immun yanıt-CMI

- CD4 T lenfositleri

- » Th1(IL12, γ -IFN, TNF- α)

- » Th2 (IL4, IL6, IL10)

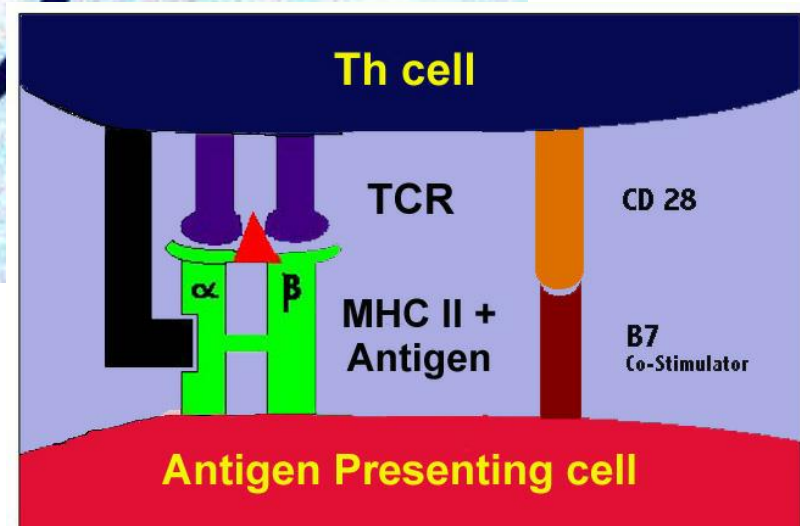
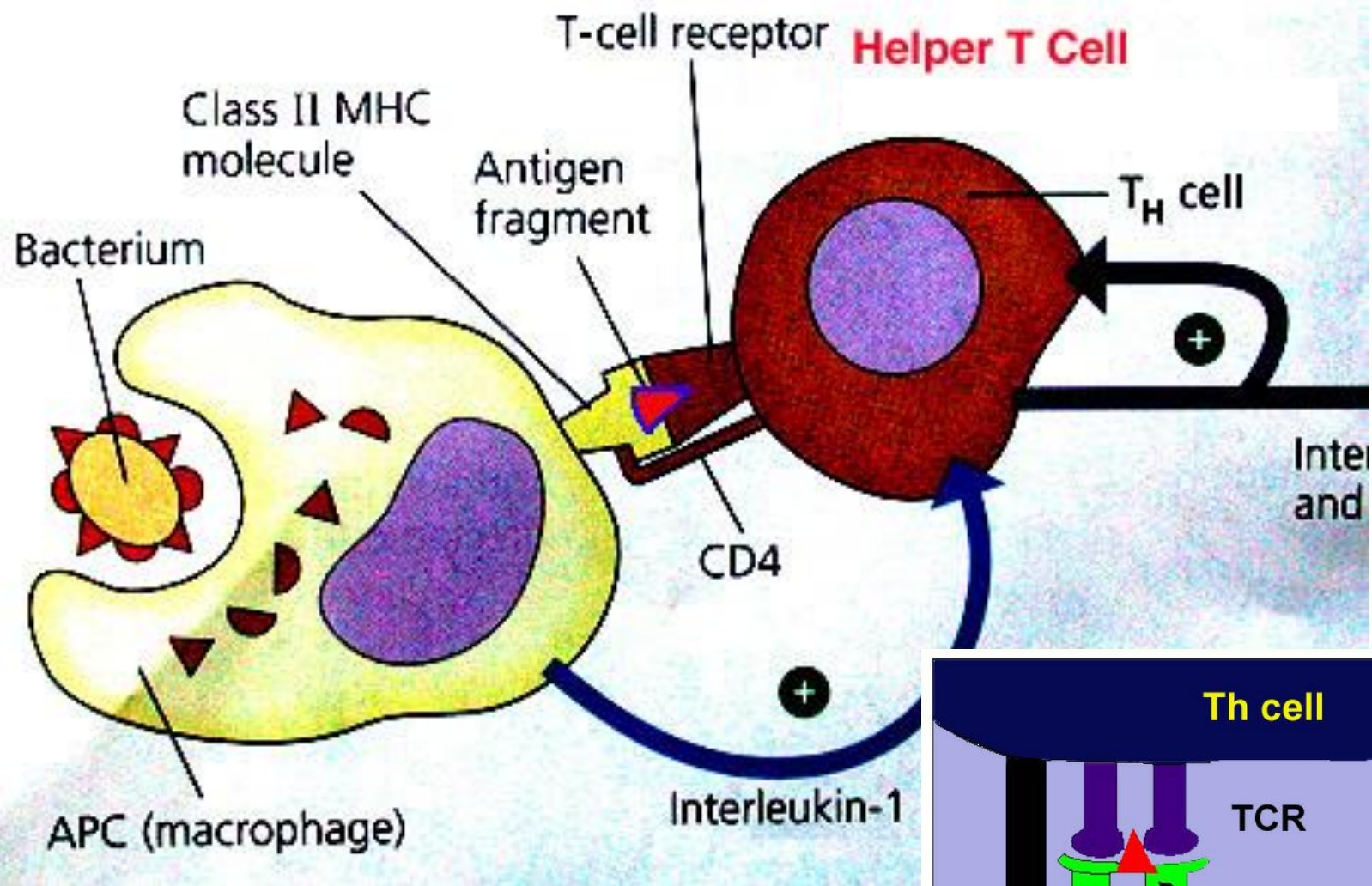
- CD8 T lenfositleri

2. Geçikmiş tip aşırı duyarlılık-DHT

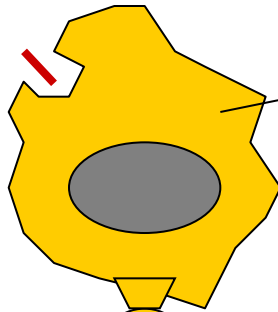
İmmun inflamatuvar patolojik yanıt (doku hasarı,kazeöz nekroz,erime vb.)

Antijen Sunumu

- α/β TCR CD4 + (MHC Klas II) – Eksojen Antijen(peptit) → Sitokin üretimi
- α/β TCR CD8+ (MHC Klas I) – Eksojen-Endojen Antijen → Hedef hücre erime
- α/β TCR CD4-CD8 (DN) – (CD1 mol.aracılığı ile) – mikobakteriyel glikolipid antijeni tanır (nonpeptit antijenler) .
IFN γ üretir, Fas-Fas L ile sitotoksik aktivite gösterir
- γ/δ TCR CD4-CD8(DN) nonpeptid antijenleri doğrudan erken immün yanıtta rol oynar,latent enfeksiyonda koruyucu immunité oluşumunda etkili. Kronik olgularda apoptoz ile ortadan kalkar
- NK hücreleri CD 16 FcR-IgG kaplı hedef hücreyi eritir



M. tuberculosis



Makrofaj

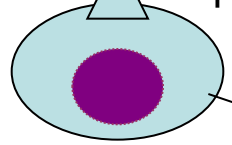
Class II MHC



Basile ait antijenik peptit



T Hücre reseptörü



CD4 T Hücresi



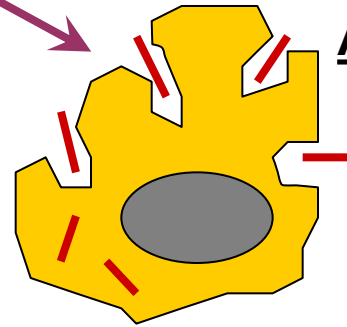
SİTOKİNLER



Gecikmiş tip aşırı duyarlılık



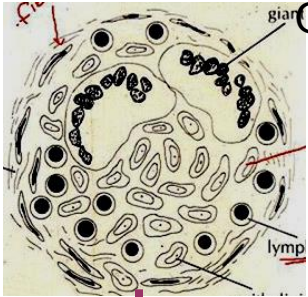
Hücre aracılı immünite



Aktive olmuş Makrofaj

↑↑ Fagositoz

↑↑ Bakterisidal aktive

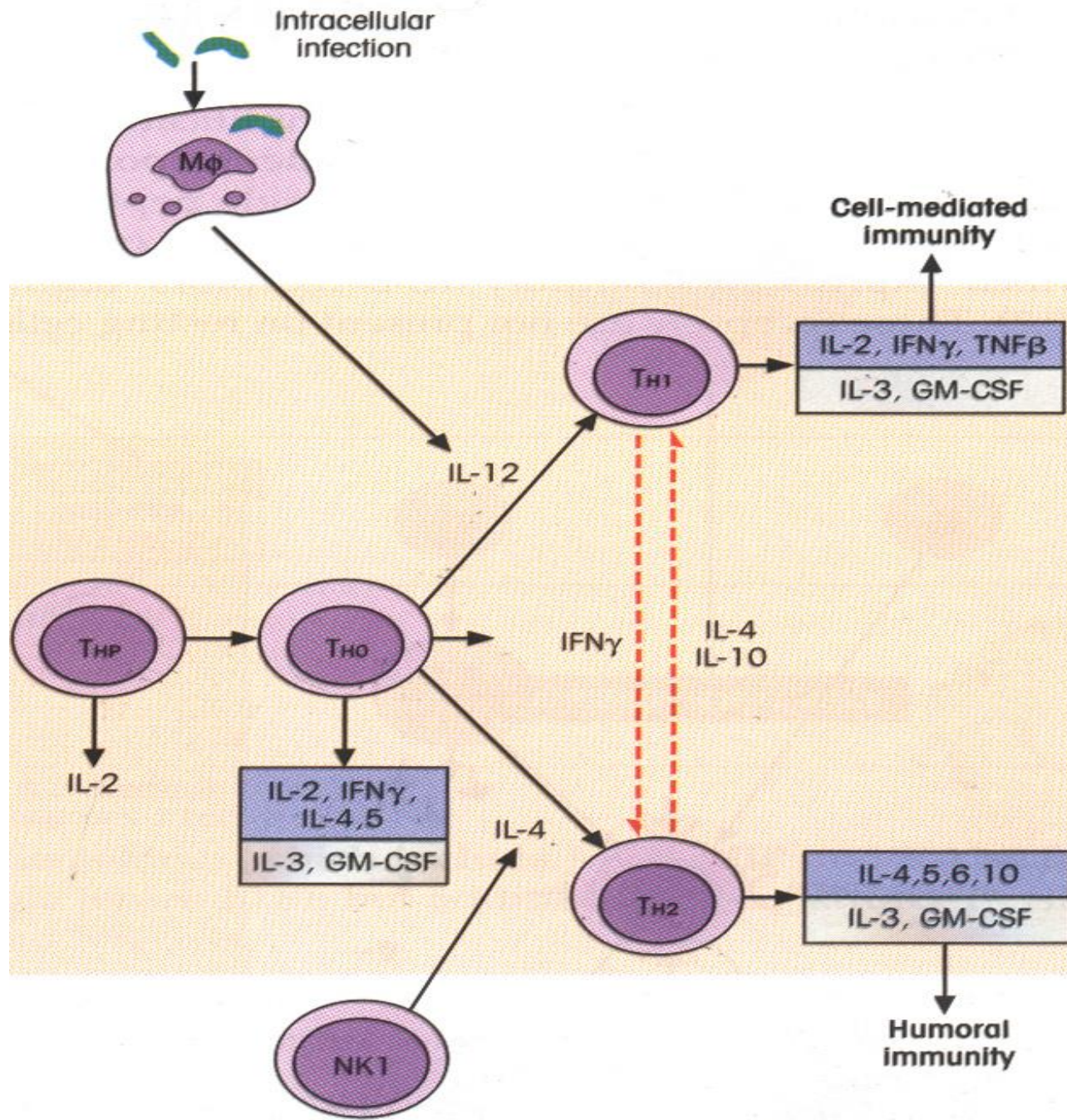


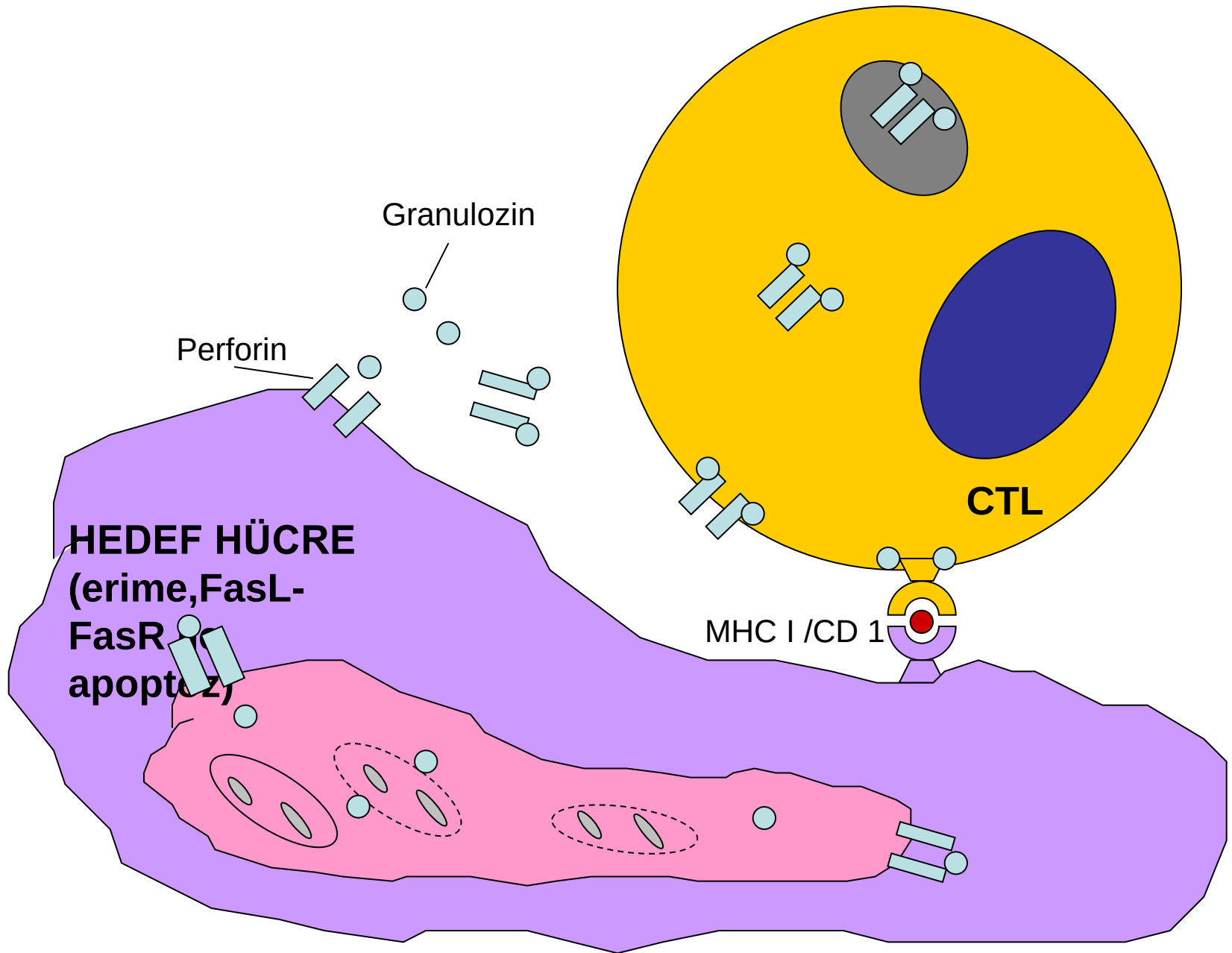
Granülom

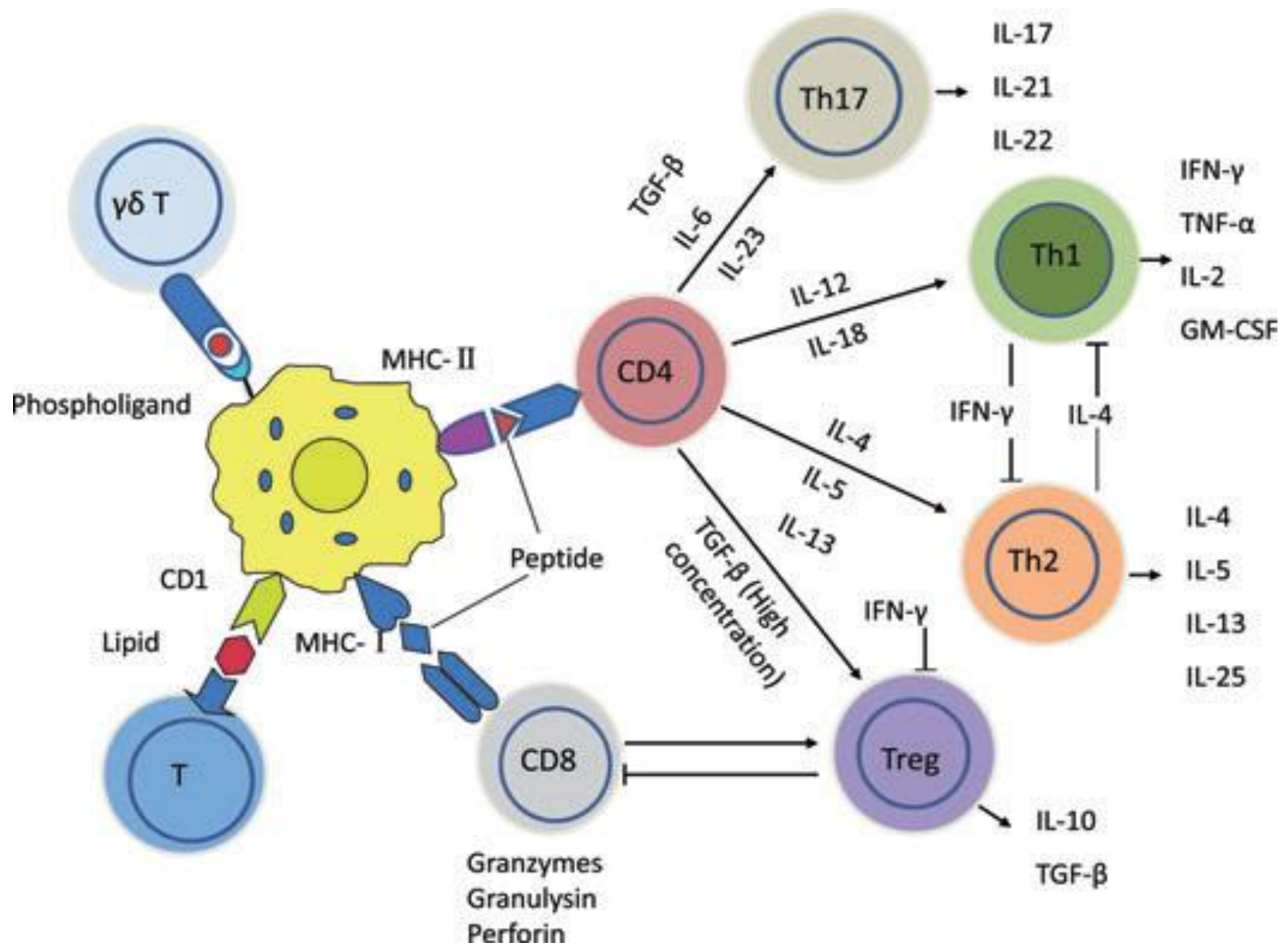
Epiteloid hücre

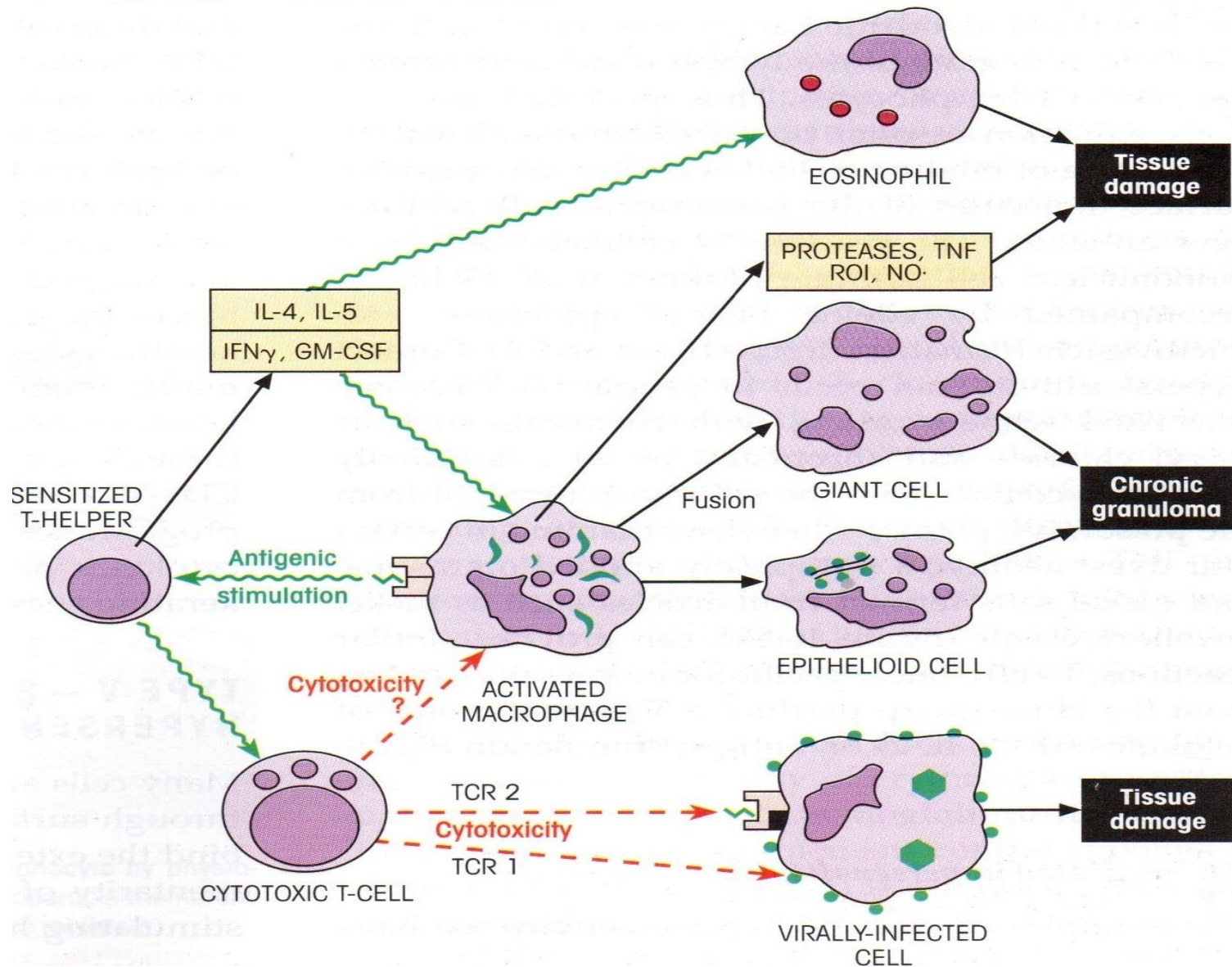
lenfosit

KAZEÖZ NEKROZ







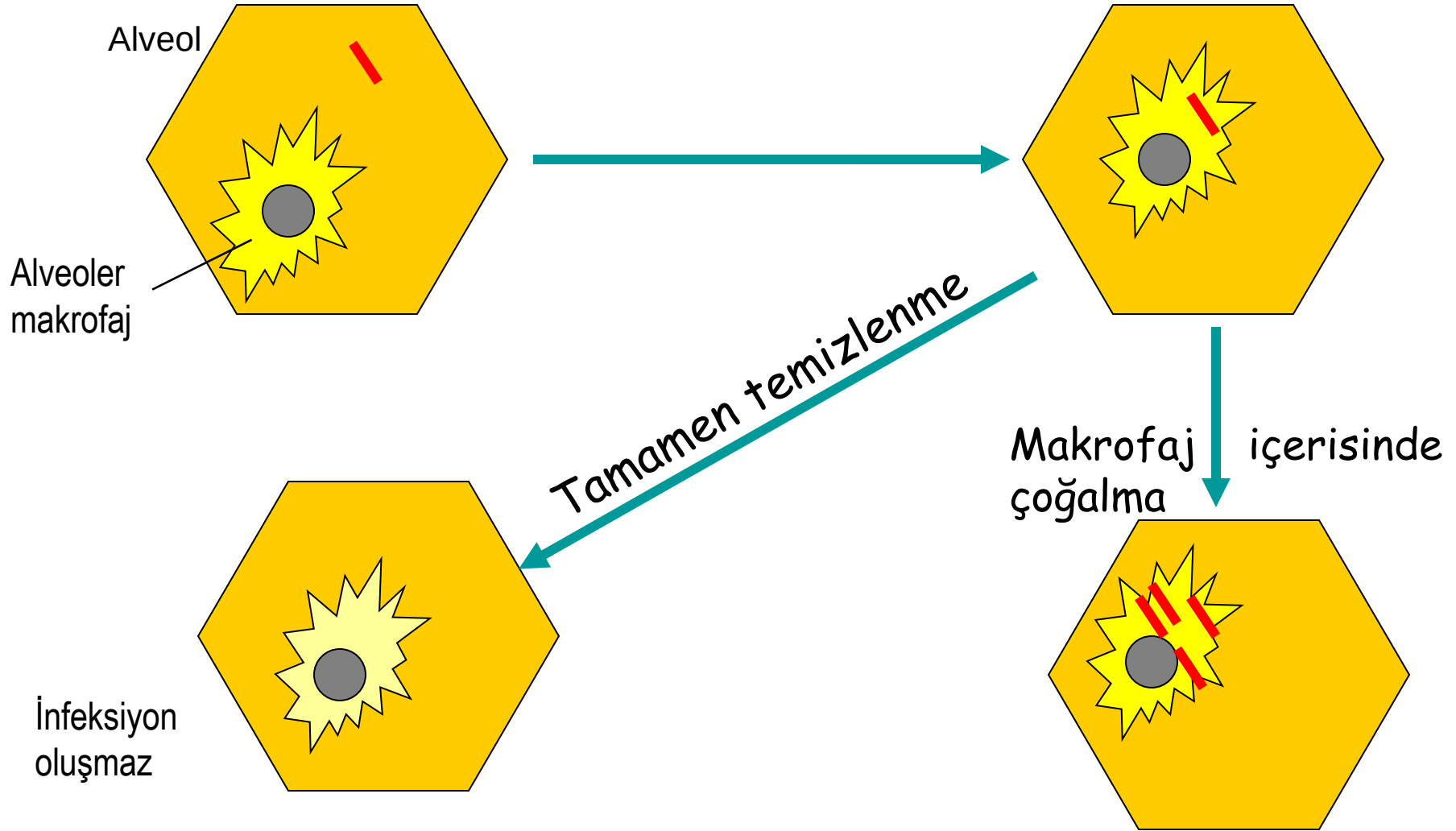


KOCH Fenomeni (1891)

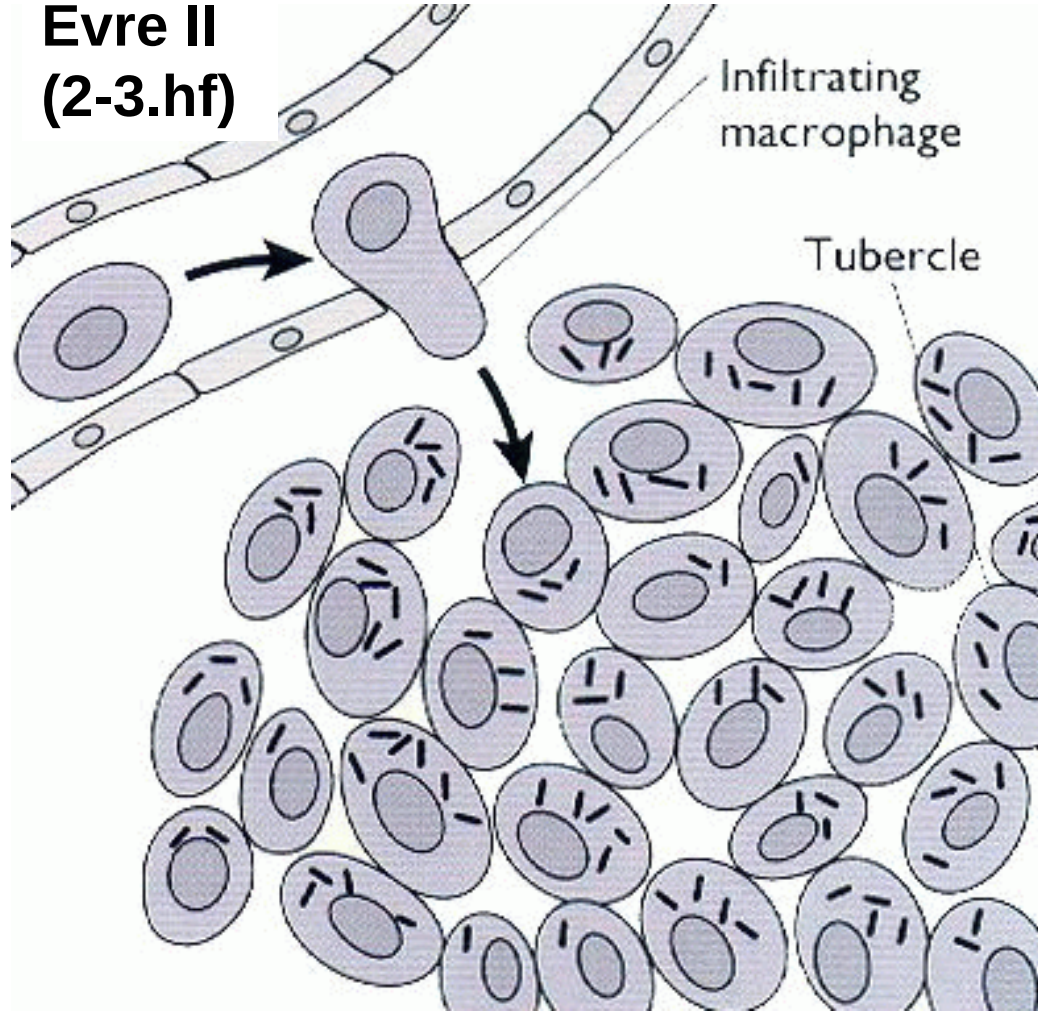
Bir kobaya canlı **virülan TB basili** $\Rightarrow$ bir süre sonra gelişen, uzun süre devam eden yara $\Rightarrow$ bölgesel lenf bezleri şişme- yayılma – (6-15hf ölüm)

- Aynı kobaya 15-20 gün sonra farklı bir bölgeye 2.kez **virulan TB basili** verilirse $\Rightarrow$ birinciden daha çabuk gelişen yara hızla kapanır, nekroz olur, bölgesel lenf bezleri olaya katılmaz(CMI)
- Aynı kobaya farklı bölgeye **PPD verilirse** $\Rightarrow$ birinciden daha çabuk gelişen yara hızla kapanır, nekroz olur, bölgesel lenf bezleri olaya katılmaz (DTH)

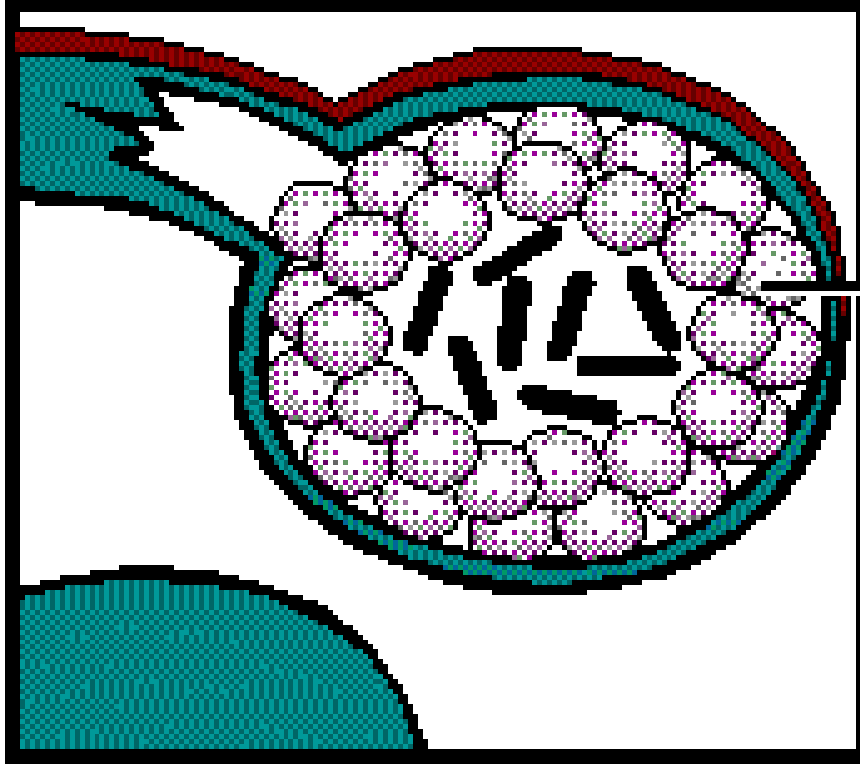
Patoĝenez :Evre I – Bařlangıç dönemi (1.hf)



1. Evrede alveolar makrofajlar tüberküloz basilinin akcięere yerleřip yerleřmeyeceęinde belirleyici rol oynar !



**Nötrofil ve makrofajlar olay yerine gelir,fagositoz yapar
ancak öldüremez - basiller çoğalır(symbiosis)**

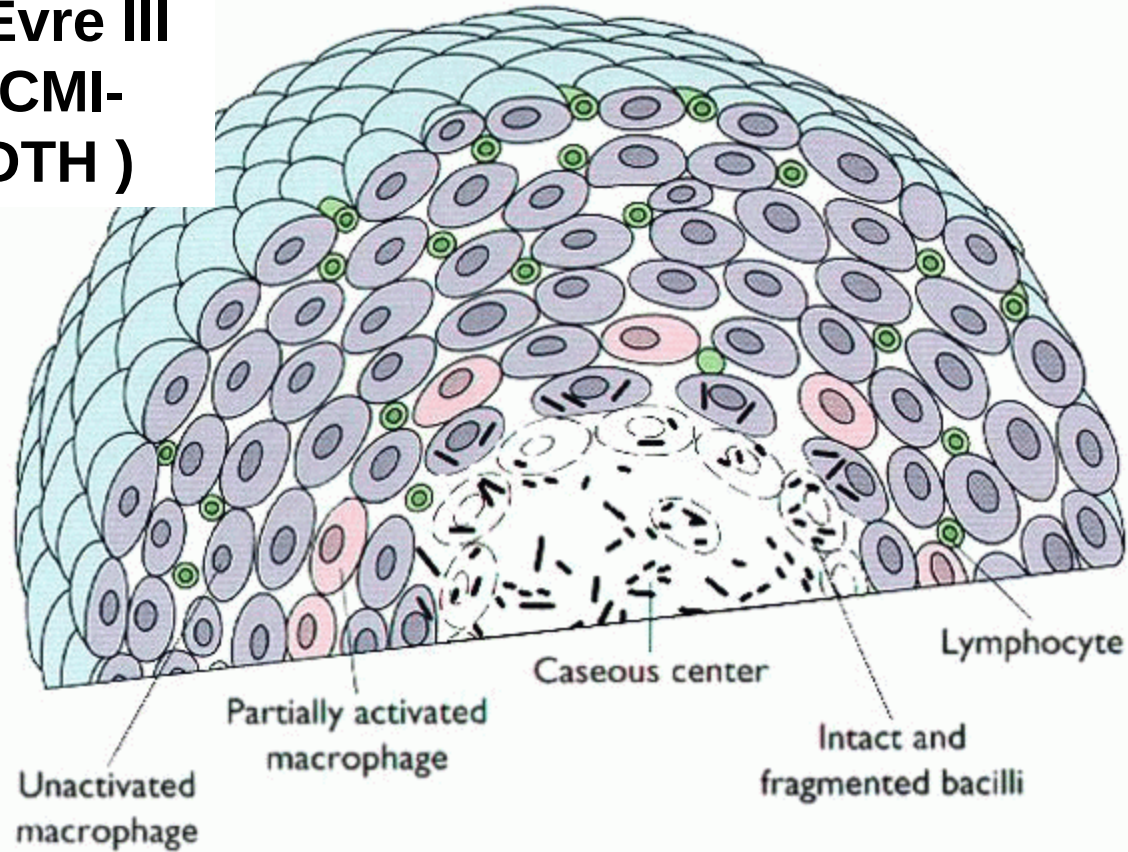


Alveollere kandan
gelen monositler
ve çeşitli hücreler
basillerin çevresi
sert bir kabuk gibi
çevrelenir

GRANULOM BAŞLANGICI

(orta-alt
AC,subpelvral,gen
ellikle tek)

Evre III (CMI- DTH)



3. haftadan sonra hücresel immün yanıt ve aşırı duyarlılık başlar. Makrofaj ve lenfositler nekroz ve basilin etrafını sarar.DHT ile kazeöz nekroz oluşur. Oksijensiz ortam, düşük pH ve toksik yağ asitleri basil üremesini önler, basiller canlıdır ancak çoğalamaz(Dormant basil. PPD +,(primer enfeksiyon)

Evre IVa

Susceptible rabbit, weak CMI

Lymphocyte

Unactivated
macrophage

Partially
activated
macrophage

Large
caseous
center

Bacilli-laden
macrophage

Evre IVb

Resistant rabbit, strong CMI

Partially
activated
macrophage

Highly
activated
macrophage

Small
caseous
center

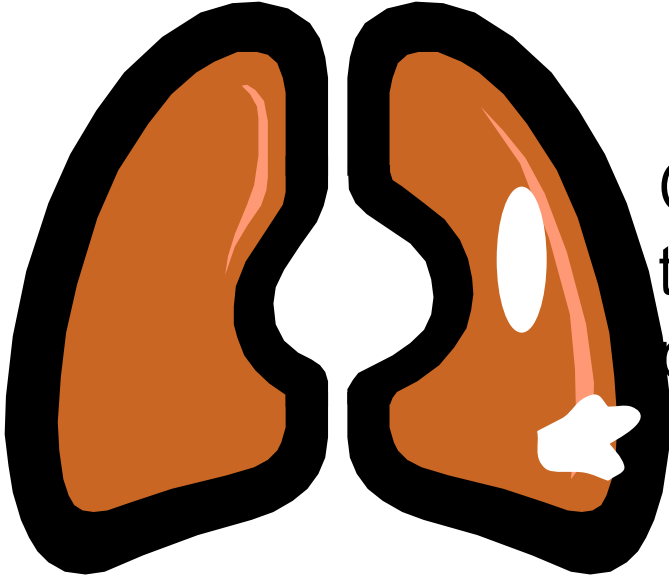
Fragmented
bacilli

4-5. Haftada basillerin çoğalması kontrol altına alınmıştır.

Daha sonraki olaylar immünitinin durumuna bağlıdır

Primer tüberküloz, milier tüberküloz, dissemine tüberküloz

Primer Tüberküloz

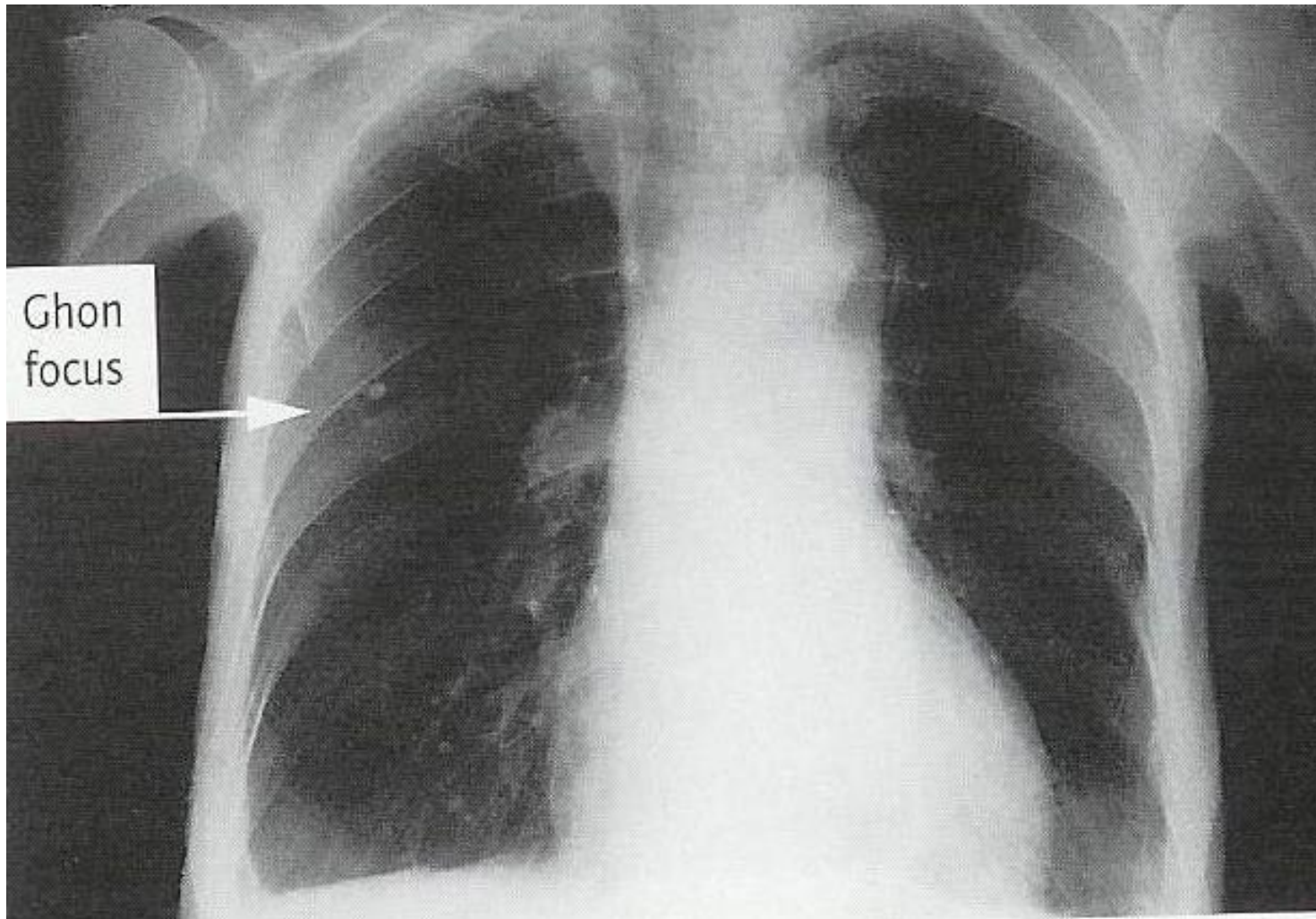


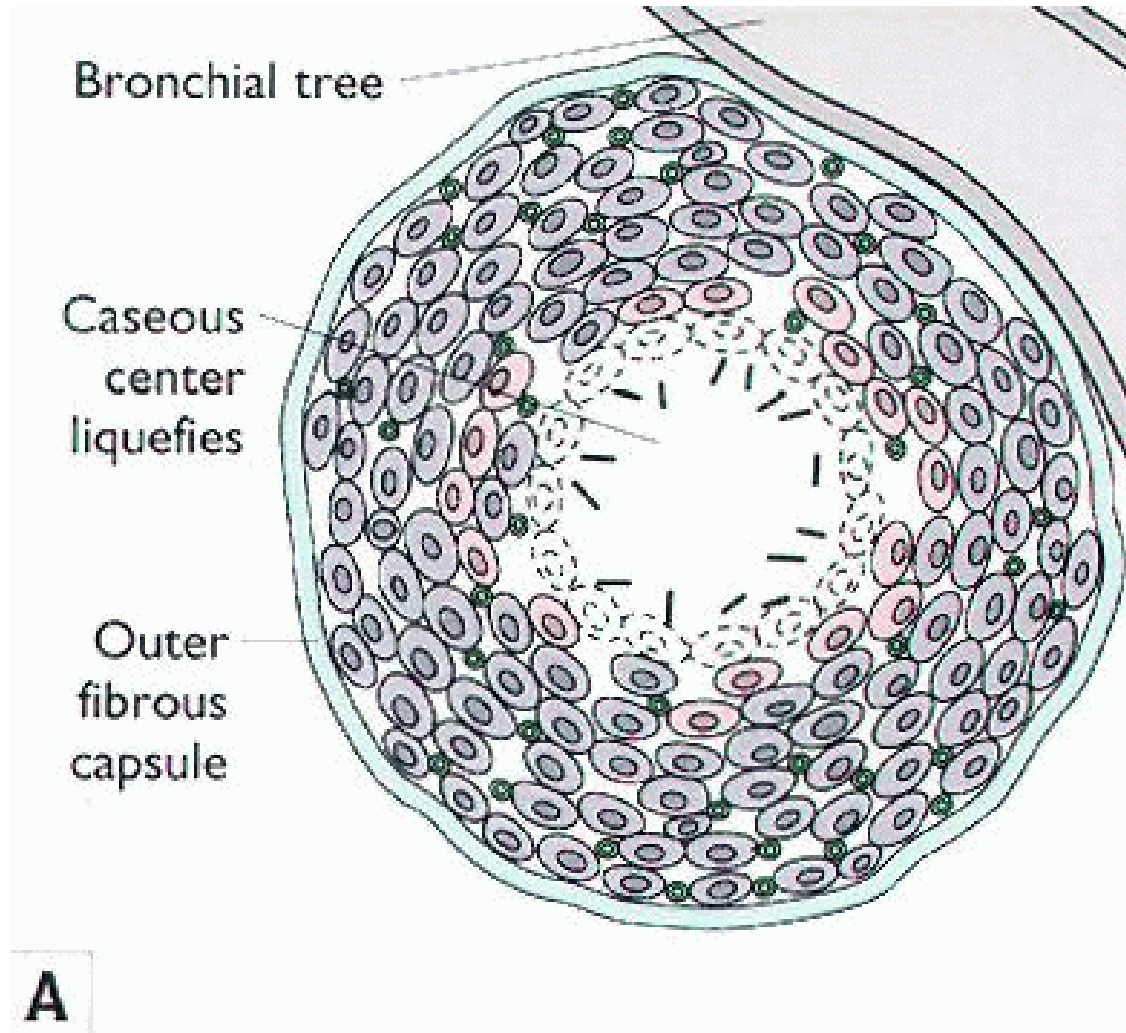
Genellikle aynı
tarafa hiler-
paratrakeal LAP (+)

Basilin ilk yerleştiği
yer(orta-alt Ac) (Ghon Odağı)
Primer lezyon

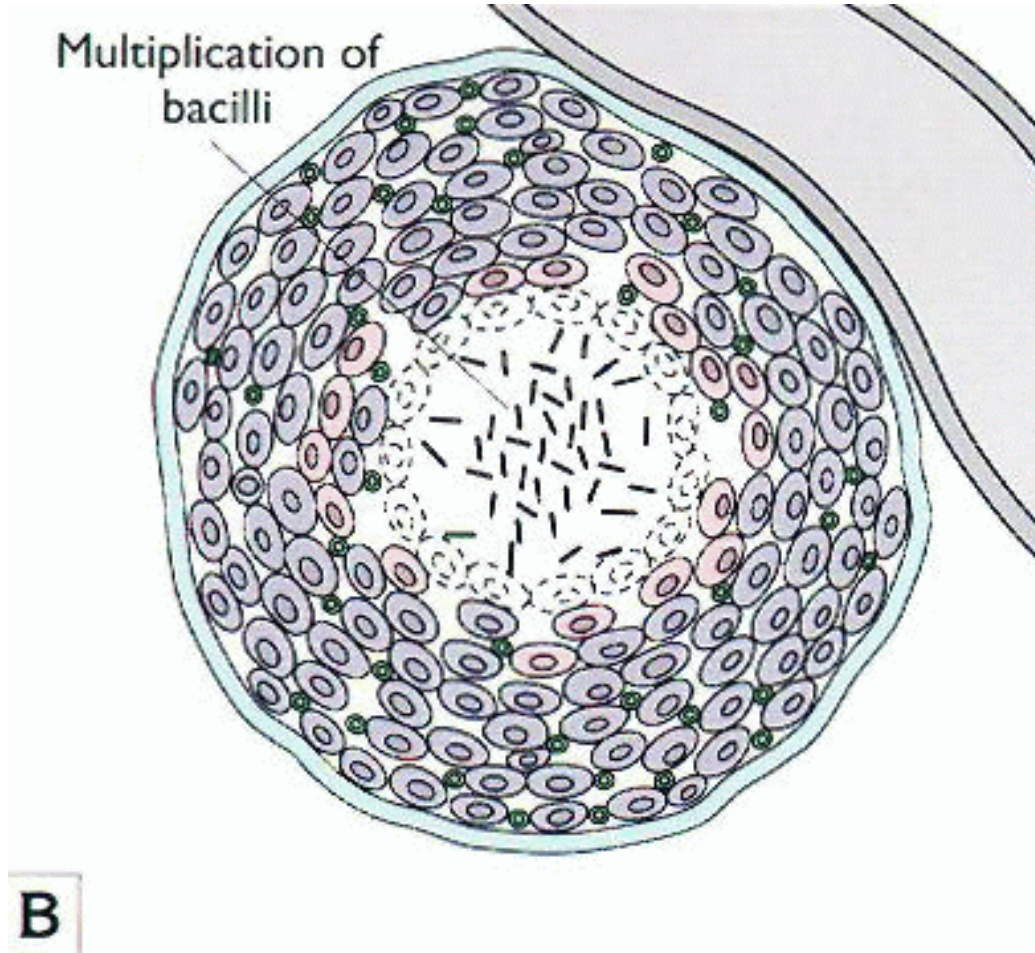
GHON KOMPLEKSİ

Primer tüberküloz- Ghon Kompleksi

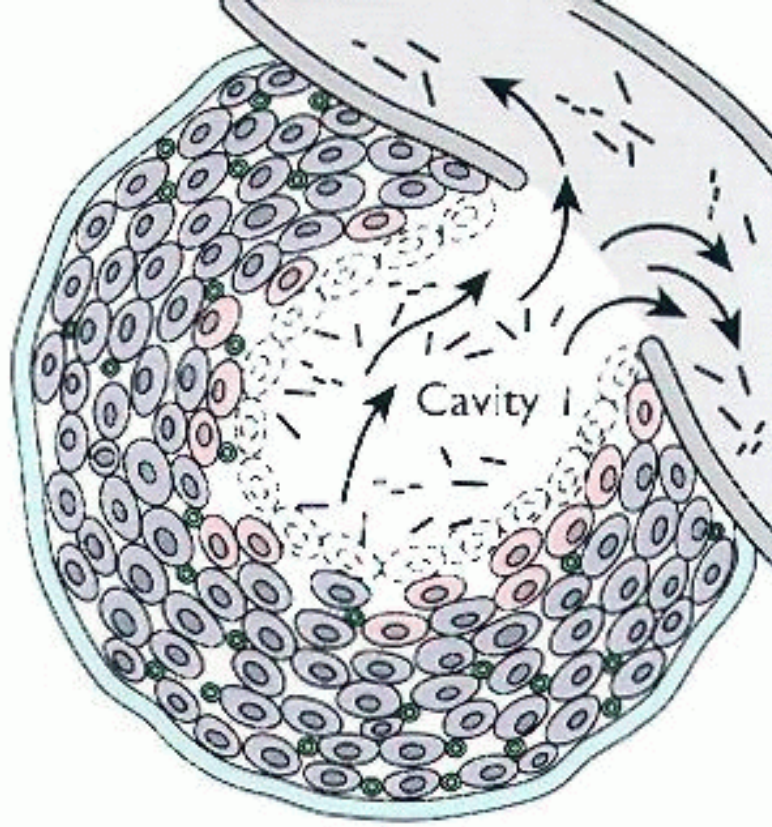




Evre 5.Erime ve kavite oluşumu:Primer TB kontrol edilemez ise ilerleyici TB ve kavite oluşur.Genellikle sekonder TB de görülür



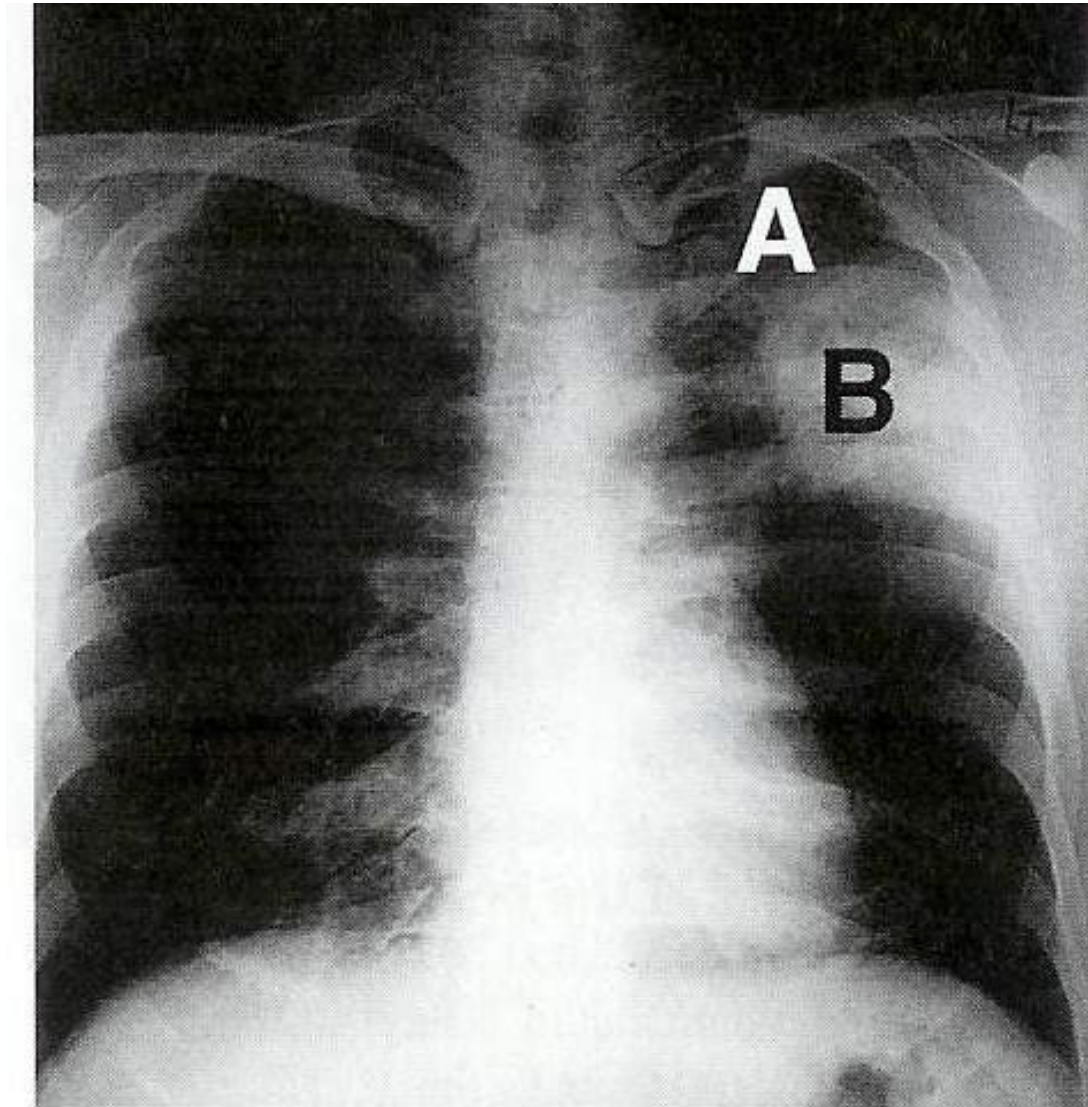
Basil antijenlerinin ortamda çoğalması, gecikmiş tipte aşırı duyarlılığı ortaya çıkarır



C

**Kazeöz nekroz bronşa açılırsa tüberküloz pnömonisi ,
damara açılır ise ekstrapulmoner tüberküloz başlamış olur**

Sekonder Tüberküloz



*“Il bacillo non é ancora tutta la
tuberculosi.”*

G. Bacelli, ca 1882

**“Basil; tek başına tüberküloz
hastalığını açıklayamaz”**

Kaynaklar

- Crevel RV et al. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis. Clin Microbiol Rev. 2002
- Dheda K et al. Immunology of tuberculosis: From bench to bedside. Respirology 2010
- Wang J et al. Mycobacterium tuberculosis suppresses innate immunity by coopting the host ubiquitin system. Nature Immunology 16, 237-245 (2015)
- Mayer-Barber KD, Barber DL. Innate and Adaptive cellular immune responses to Mycobacterium tuberculosis infection. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2015
- Kulchavenya E. Innate and acquired responses on tuberculosis. J Clin Cell Immunol 2013
- Natarajan K et al. Innate immune responses to M. tuberculosis infection. 2011
- Kleinnijenhuis J et al. Innate Immune recognition of Mycobacterium tuberculosis. Clinical and developmental immunology, 2011
- Brighenti S et al. How Mycobacterium tuberculosis Manipulates Innate and Adaptive Immunity: New Views of an Old Topic, in Understanding Tuberculosis:

www.inTechOpen.com 2012