



ENFEKSİYONA KARŞI İMMÜN YANIT

İlker İnanç Balkan

ilker.balkan@iuc.edu.tr



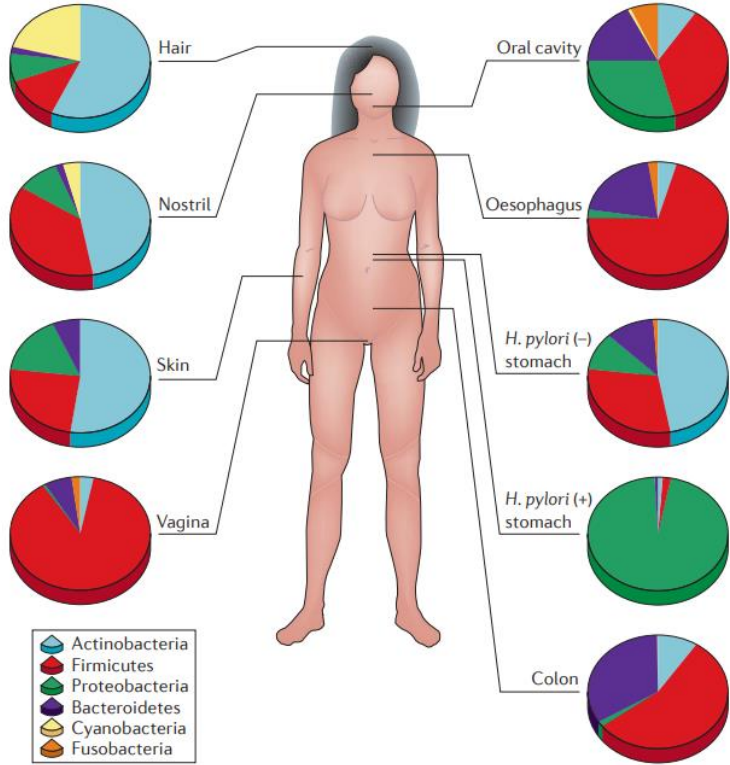


Figure 1 | Compositional differences in the microbiome by anatomical site.

Cho I., Blaser M. The human microbiome: at the interface of health and disease. Nat Rev Genet 13, 260–270 (2012).

- «Patojen baskısı» immün sistemin gelişiminde son derece önemli
- Ancak immün sistem «patojenlere karşı savunma»nın çok ötesinde işlevlere sahiptir
- Doğal bağışıklığın ek görevleri
 - Doku homeostazisi
 - Simbiyoz
 - Pek çok fizyolojik işlevler
- İmmün sisteme yardımcı mekanizmalar
 - Hastalığa karşı tolerans
 - Simbiyont aracılı bağışıklık
 - Davranışsal bağışıklık

REVIEWS

Effect of maternal exposures

- Environment
- Antisepsis
- Antibiotics
- Diet
- Other hosts
- Epigenetics

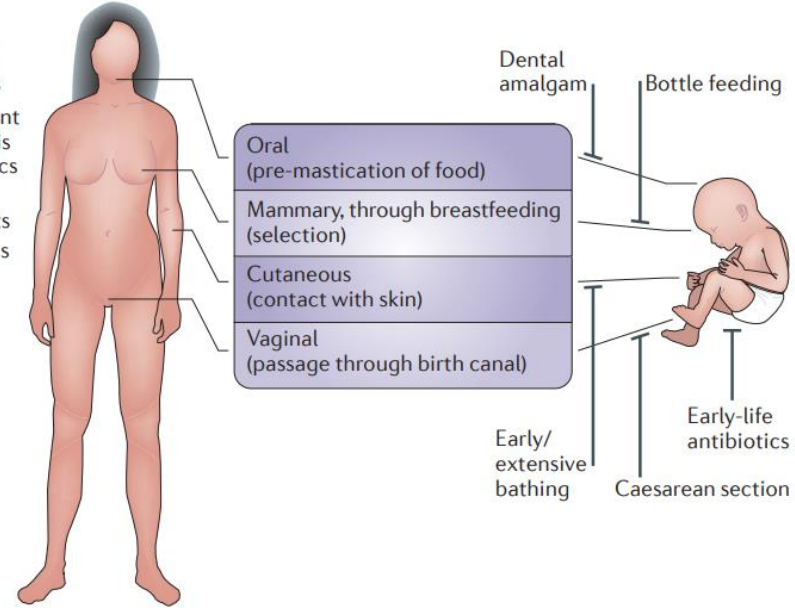
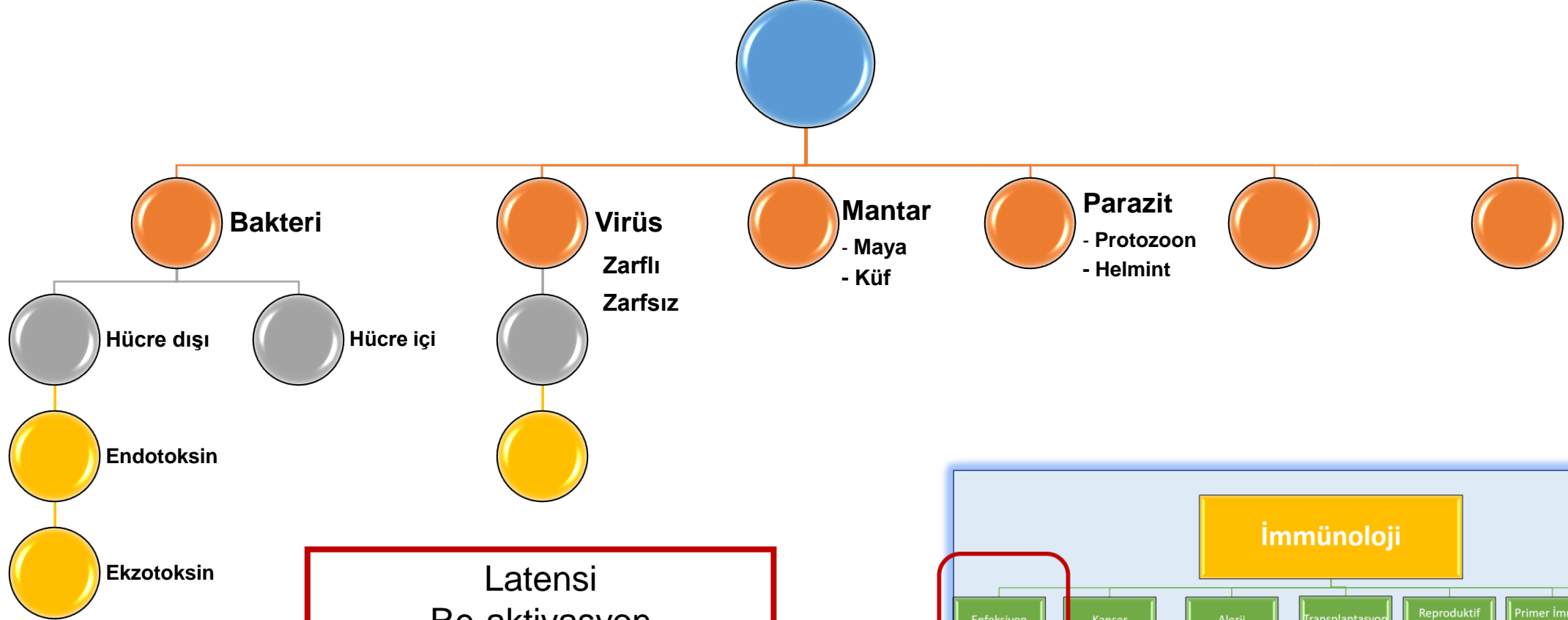


Figure 3 | Acquisition of the microbiome in early life by vertical transmission, and factors modifying mother-to-child microbial transmission. Through

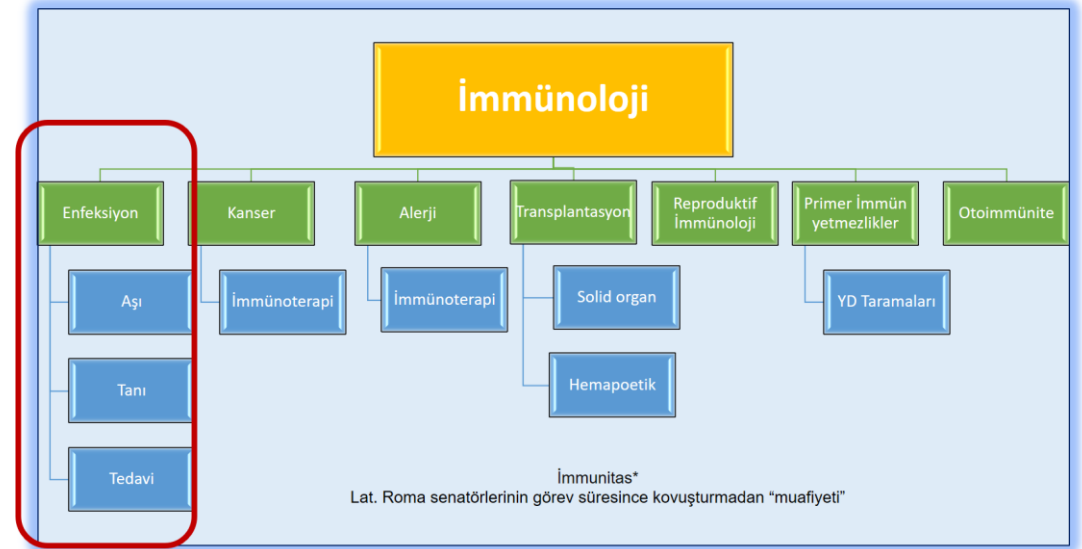
Simbiyont Aracılı Bağışıklık

- Simbiyont aracılı bağışıklık iki şekildedir: Doğrudan ve dolaylı.
- Doğrudan:
 - «Kolonizasyon direnci» = Simbiyont mikroorganizmalar (flora), bir nişi işgal ederek o sahayı yabancılar için daha az erişilebilir hale getirir
 - Var olan besin kaynaklarını tüketerek patojen bakterinin çoğalmasına engel olur
 - Ürettiği maddeler ile patojeni hedef alır, zayıflatır, öldürür
 - Bu fenomen, 1960'lar ve 70'lerden beri bağırsak mikrobiyotası için tanımlanmıştır. Omurgasızlarda ve bitkilerde de mevcuttur.
- Dolaylı = Konakçı aracılığı ile
 - Yerleşik mikropların varlığı, konakçıyı potansiyel olarak saldıran patojenlere karşı daha dirençli hale getirir.
 - Bağırsak simbiyontları, gelişim sırasında mukozal bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını uyarır ve bağışıklık sisteminin bazal düzeyde aktifleşmesini sağlar.
 - Simbiyontlar ayrıca konakçıların metabolizmasını dolaylı olarak iyileştirerek hayatta kalmasını teşvik edebilir, böylece bağışıklık sisteminin enfeksiyonla savaşmak için kullanabileceği enerji kaynaklarını artırır.

MİKROP



Latensi
Re-aktivasyon
Post-enfeksiyöz sendromlar
Onkogenez



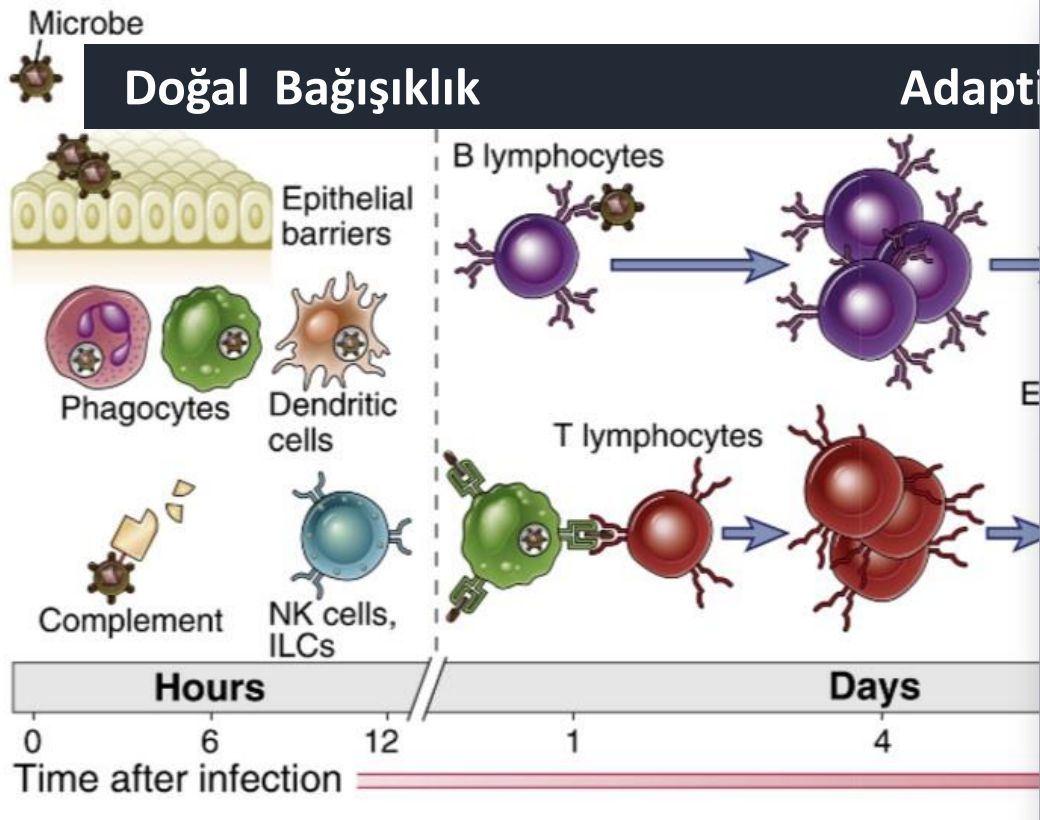


TABLE 4.1 Specificity of Innate and Adaptive Immunity

	Innate Immunity	Adaptive Immunity
Specificity	For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns)	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens
Number of microbial molecules recognized	About 1000 molecular patterns (estimated)	>10 ⁷ antigens
Receptors	Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors)	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity
Number and types of receptors	<100 different types of invariant receptors	Only 2 types of receptors (Ig and TCR), with millions of variations of each
Distribution of receptors	Nonclonal: Identical receptors on all cells of the same lineage	Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors
Genes encoding receptors	Germline encoded, in all cells	Formed by somatic recombination of gene segments only in B and T cells
Discrimination of self and nonself	Yes; healthy host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions	Yes; based on elimination or inactivation of self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)

Ig, Immunoglobulin; *TCR*, T cell antigen receptor.

Bakteriyle İlk Karşılaşma

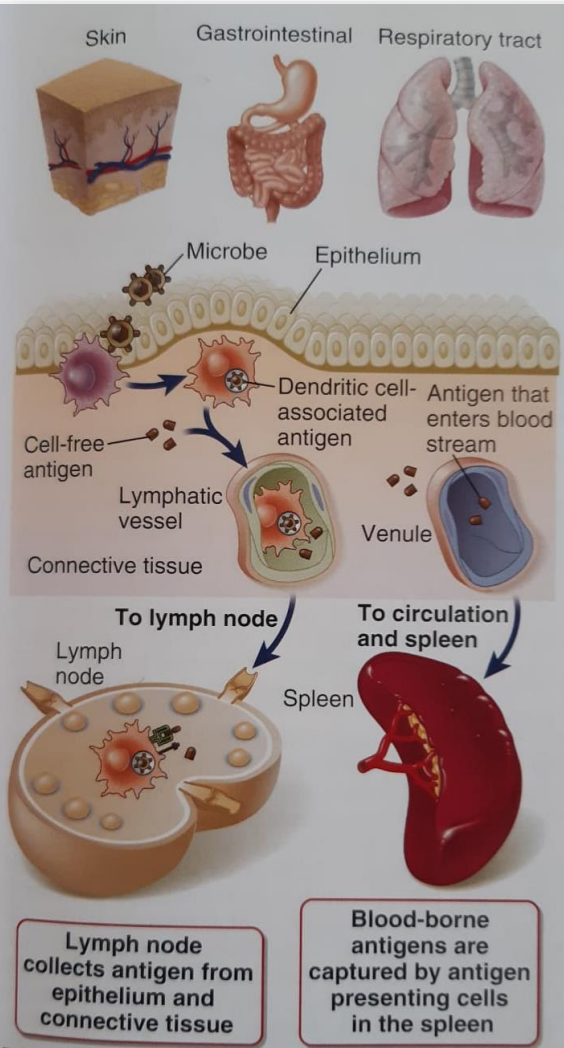
TLR → Fagositoz → Ag sunumu → Antikor

İkinci karşılaşma

Antikor ile opsonize bakteri

FcγR1 ile bağlanıp → fagositoz

Mikropların Girişi



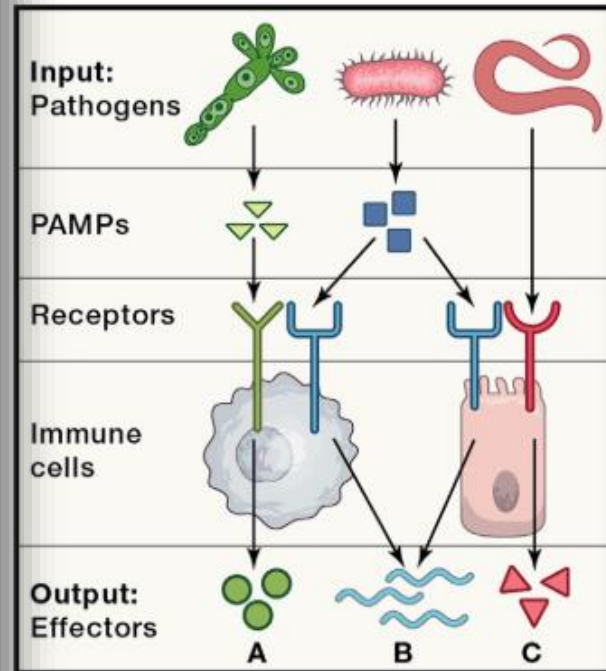
PAMP = Pathogen Associated Molecular Pattern

- **MAMP = Microbe Associated Molecular Pattern**

• Nükleik asitler, proteinler (pilin, flagellin gibi), hücre duvarı lipidleri (LPS, LTA), mannan, glukan...

DAMP = Damage Associated Molecular Pattern

- Hasar ilişkili moleküler patern, değişime uğramayan motifler
- Isı şok protein, monosodyum urat, ATP
- Enfeksiyona bağlı hücre hasarı
- **Steril hücre hasarı** → kimyasal toksinler, yanık, travma, kan akışında bozukluk
 - Apoptoz ile ölen hücreden genellikle DAMP dökülmez



Target specificity of innate immune response

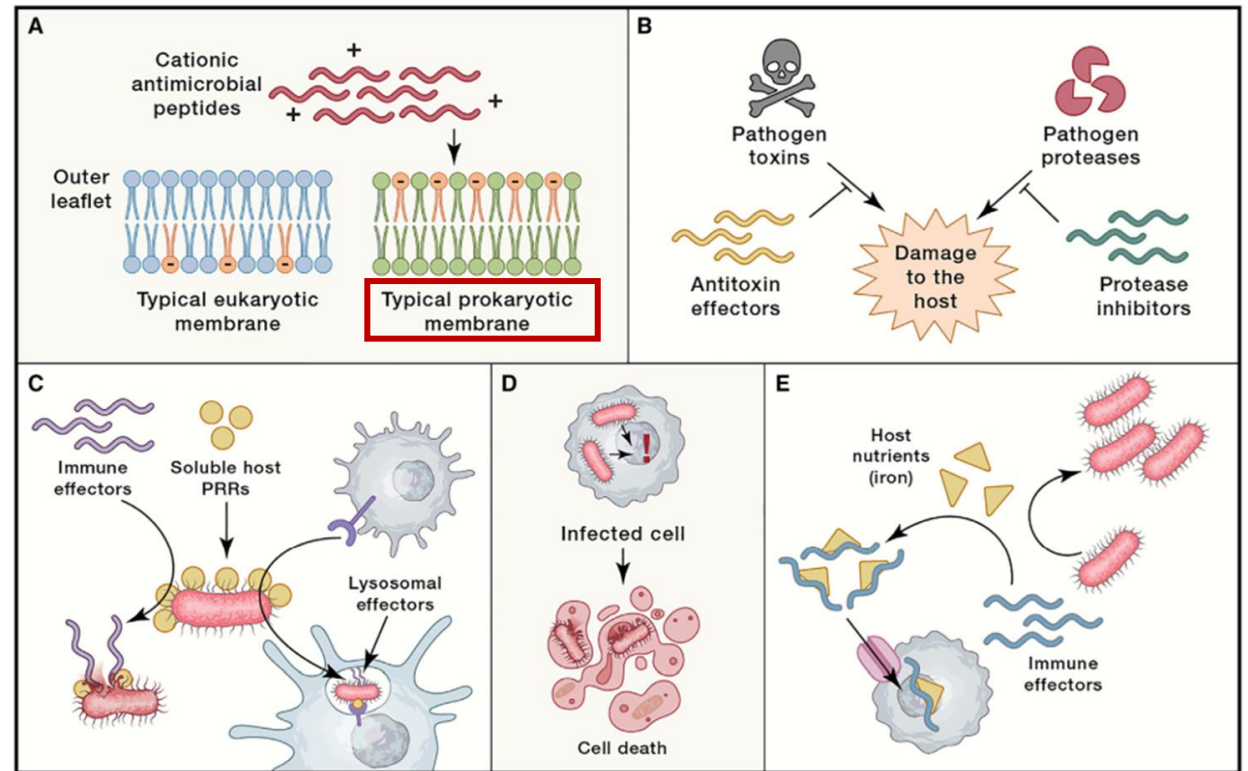


Figure 3. Common principles of innate immune effector mechanisms

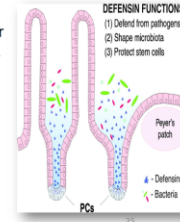
Immune effectors involved in innate immunity rely on a limited number of mechanisms that revolve around a few principles. (A) Destruction of the radically different (e.g., anti-microbial peptides recognizing negatively charged membrane of bacteria), (B) Anti-virulence, (C) PRR-assisted elimination (e.g., complement activation guided by C3b binding to pathogen or phagocytosis of opsonized microbe), (D) Suicide of the infected cells, and (E) Nutritional immunity.

DOĞAL BAĞIŞIKLIK MEDYATÖRLERİ

- Defensin-Lizozim-Katolisidin
- Pentraksinler
 - C-reaktif protein
 - Serum amiloid protein
 - PTX3
- Kolektin ve Fikolinler
 - MBL
 - Sürfaktan A ve D
- Kompleman Sistemi
 - Klasik yol, Alternatif yol
 - Lektin yolu (MBL)

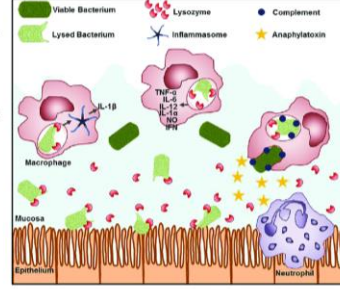
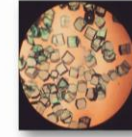
DEFENSİNLER

- Sisteinden zengin **sitotoksik peptidlerdir**
- Sahip oldukları disülfid bağlarına göre : **Alfa ve beta defensin**
- Yapısı kemokine benzer
- Katyonik ve hidrofobik kısımları bulunur
- **Kalın bağırsak, solunum mukozası, deride**
- **Mukoza epitel hücreleri, nötrofil, makrofaj, NK ve CD8'ler** tarafından üretilir
- İnce bağırsak kriptalarındaki **Paneth Hücrelerinin** ürettiği alfa defensin: → **KRIPTOSİDİN** olarak adlandırılır
 - Lümendeki epitelyal bariyere yakın mikropları durdurur
- IL-1, ve TNF-alfa gibi sitokinler ve mikroplar defensin üretimini artırır
- **Bakteri, maya, küf, zarflı virüslere direkt toksisite** + savunma hücre aktivasyonu
- Mikrop membranına yerleşip fonksiyonlarını bozarak etki ederler



LIZOZİM

- Makrofaj ve nötrofil sitoplazmik granüllerinde var
- Gözyaşı, tükürük, mukus, sütte bol miktarda bulunur
- Yumurta beyazında bol miktarda var
- Sütteki alfa laktalbümin'e benzer yapı ve özelliktedir
- Gram pozitif bakteri duvar yapısındaki peptidoglikan parçalar, bakteri lizisi gerçekleşir



27

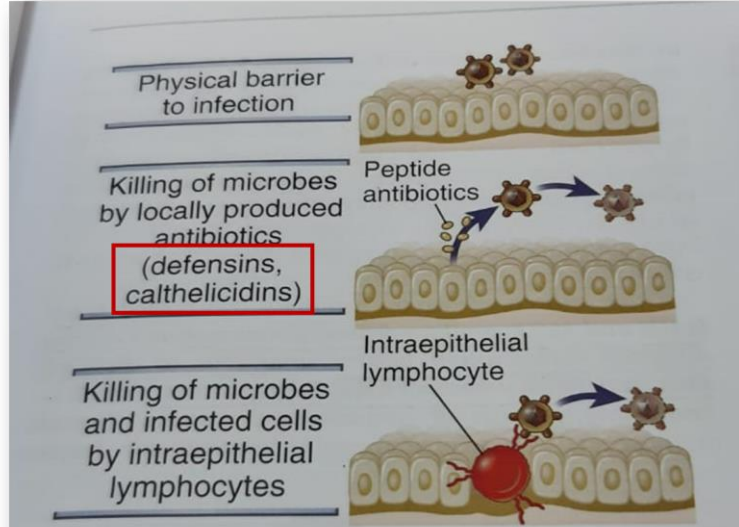
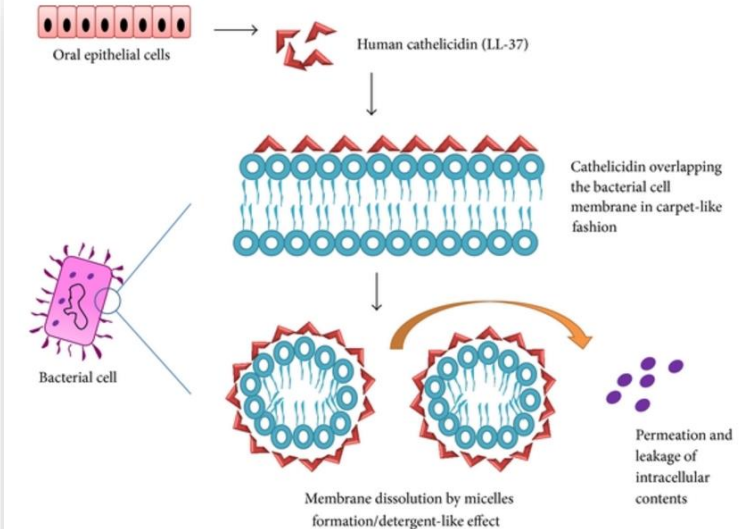
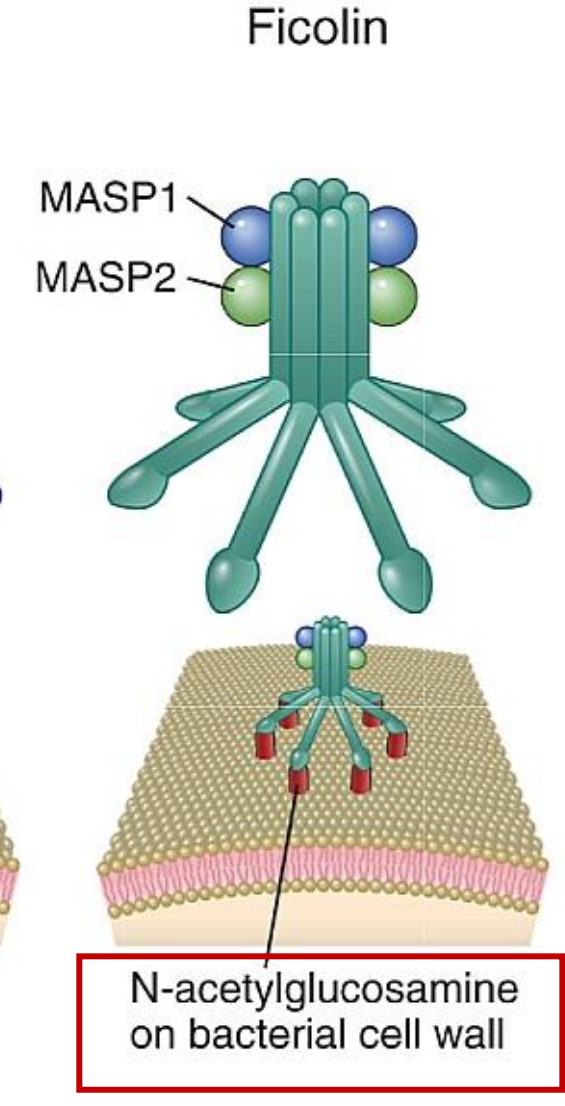
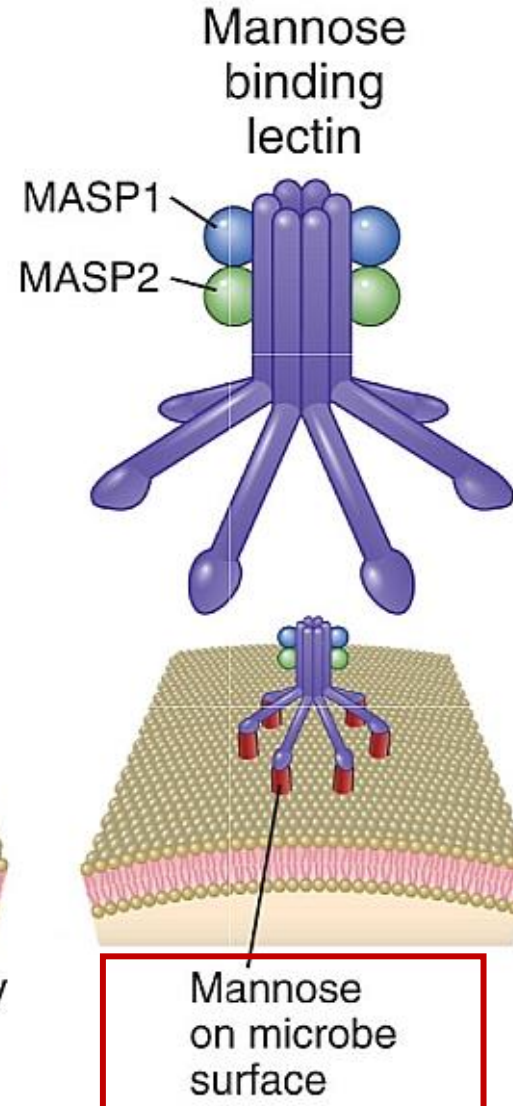
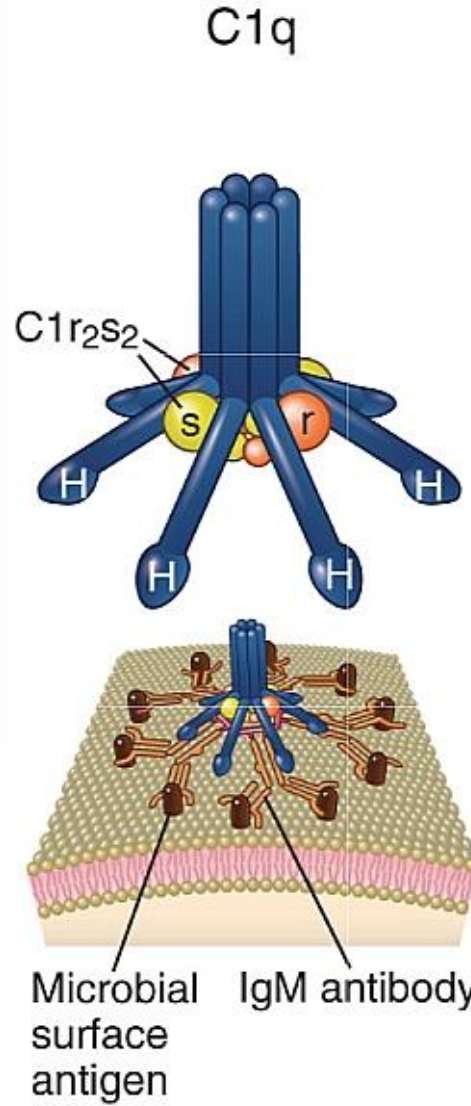
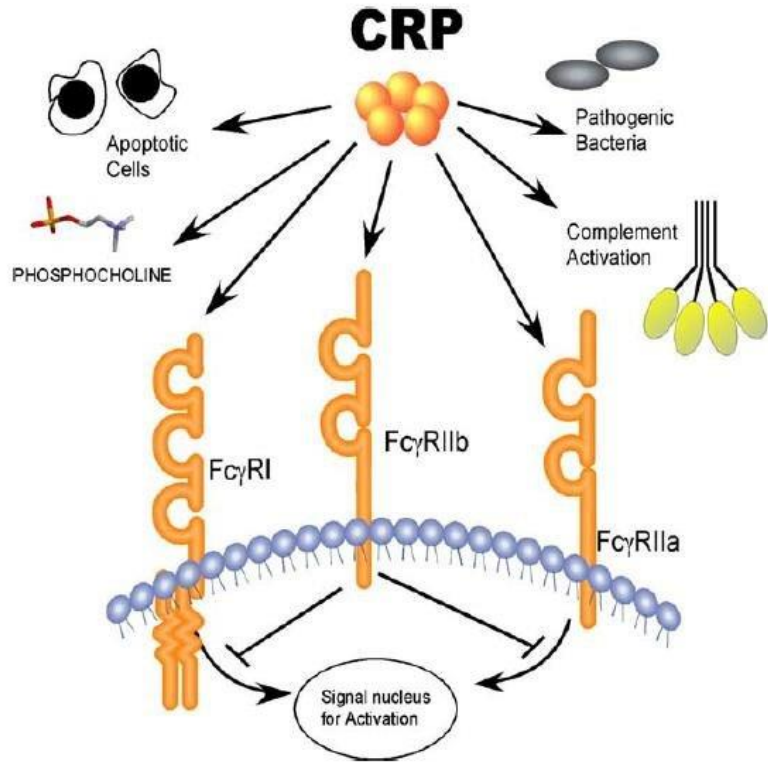


FIGURE 4.7 Epithelial barriers. Epithelia at the portals of entry of microbes provide physical barriers, produce antimicrobial substances, and harbor intraepithelial lymphocytes that are believed to kill microbes and infected cells.

Katolisidin

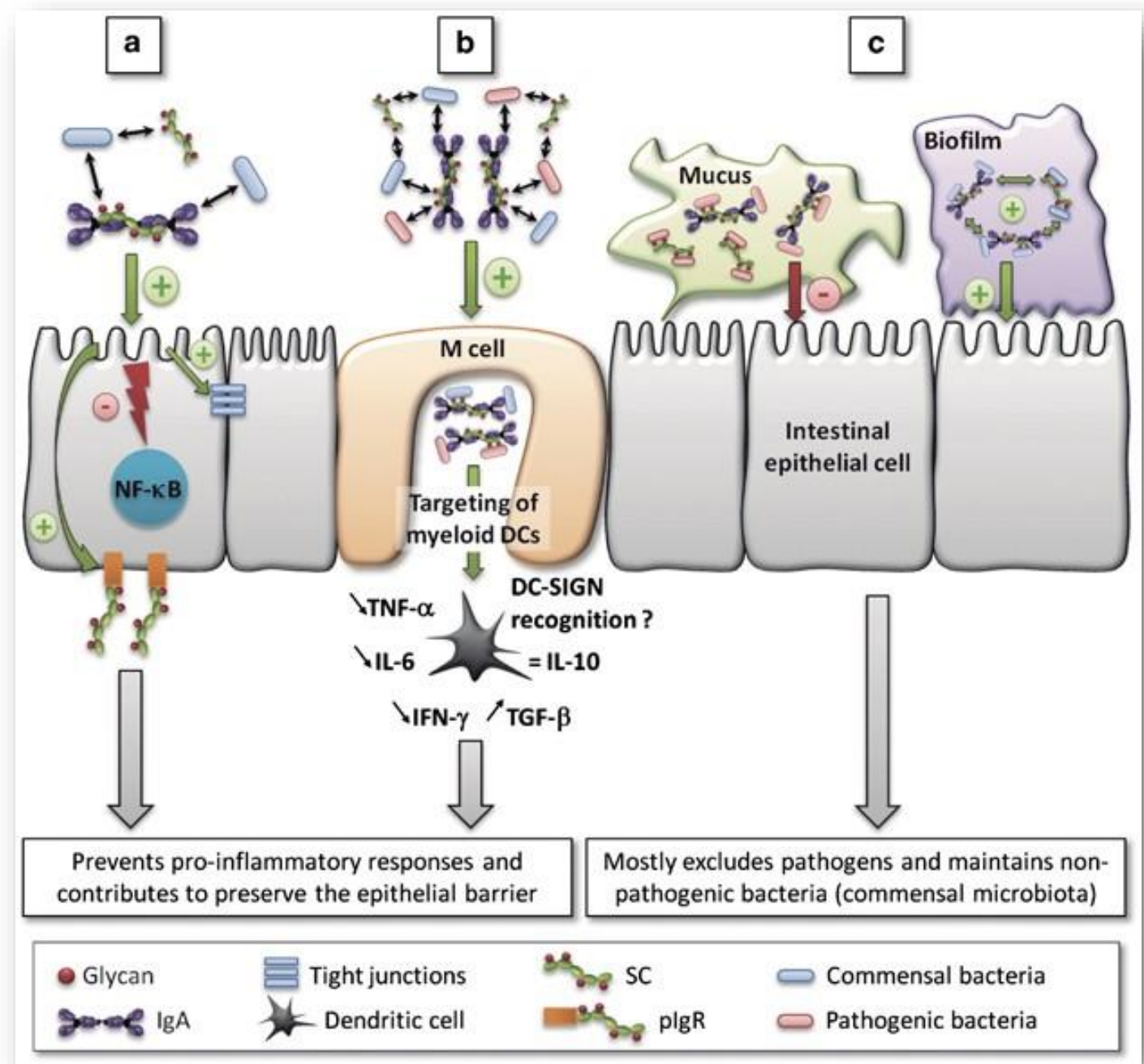
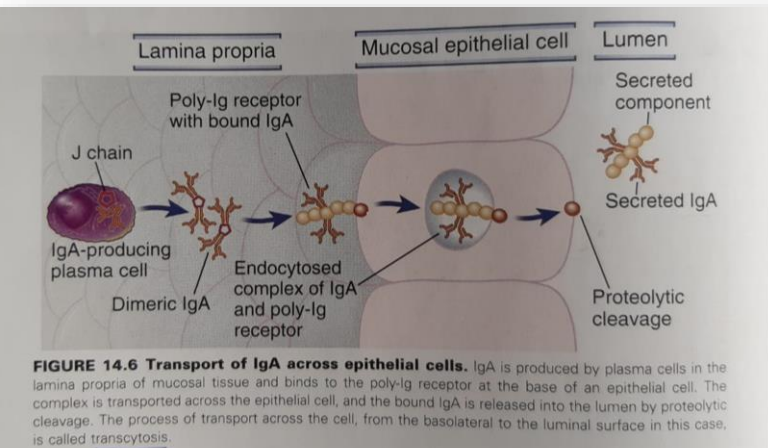
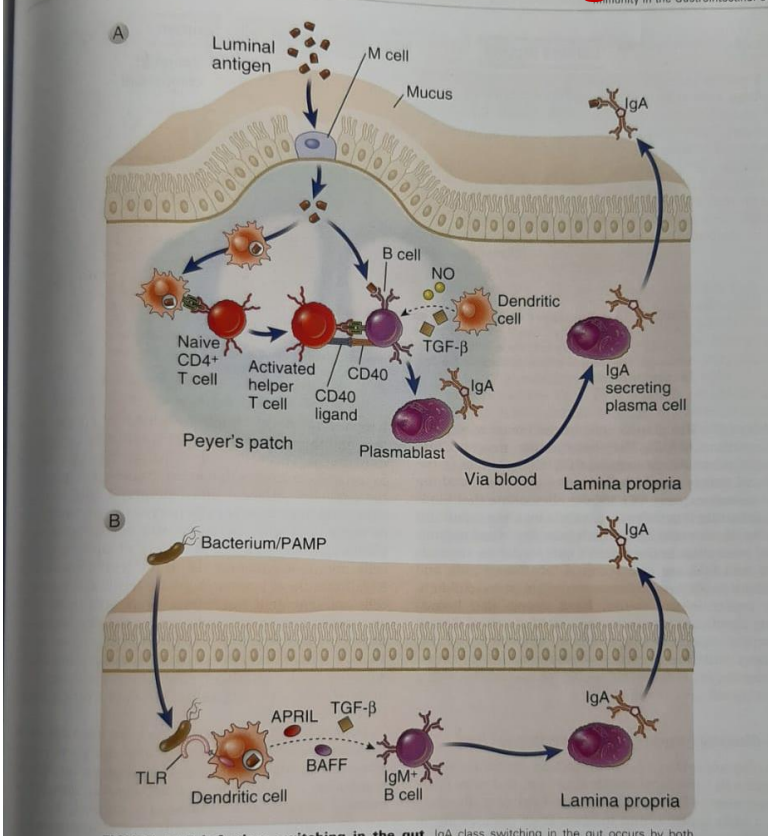


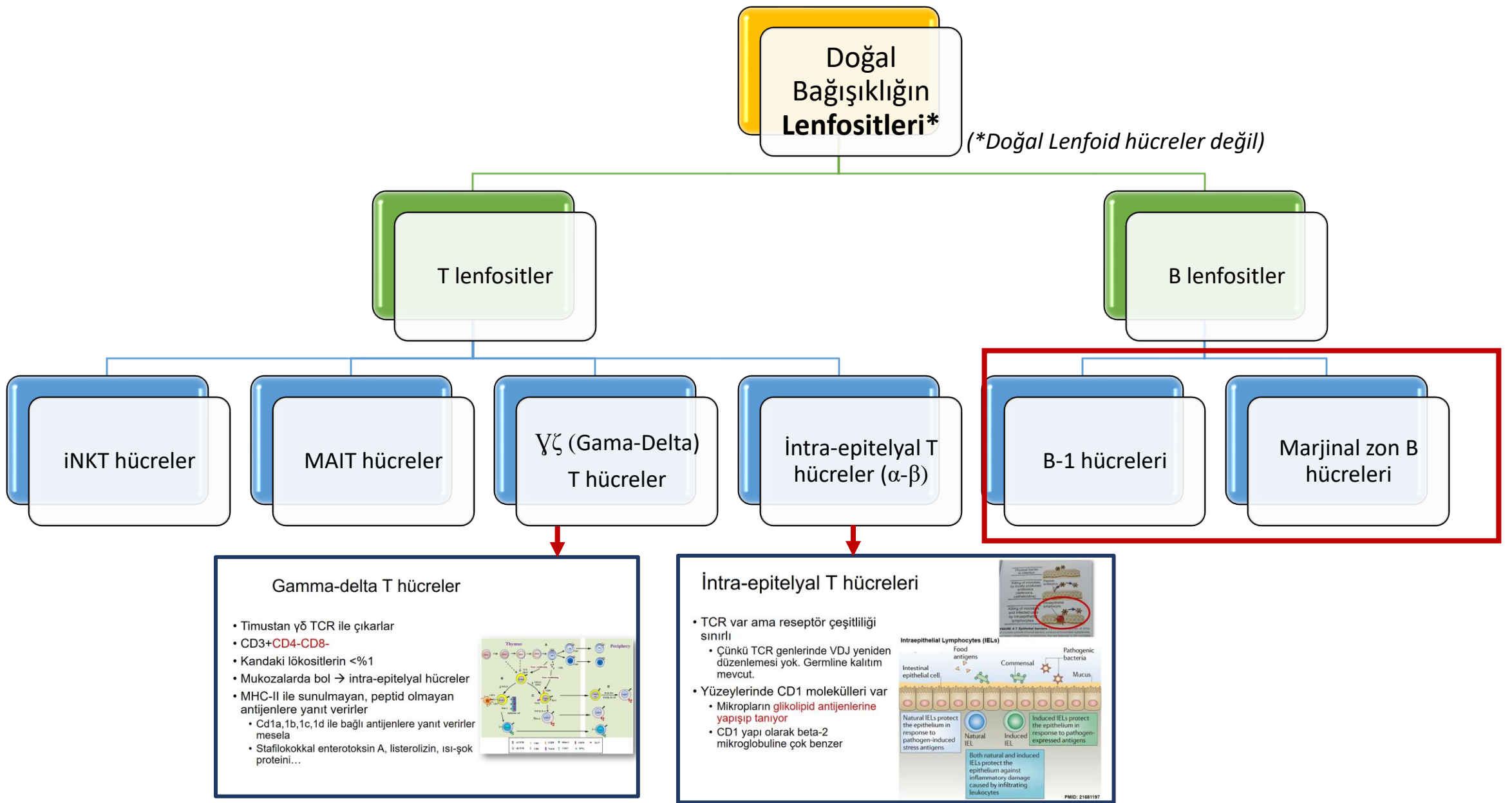
Kolektin = Kollajen + Lektin



Kısa zincirli pentraksinlerden IL-6 ve IL-1'e yanıt olarak hızla yükselir Bakteri, mantar ve apopitotik hücre yüzeyindeki fosforilkolin'e bağlanır C1q üzerinden klasik kompleman yolunu aktive eder Enflamasyon başlangıcında 4-6 saat içinde yükselir, 36-50 saatte zirveye çıkar, yarı ömrü 18-24 saat

Mukozaların antikoru IgA

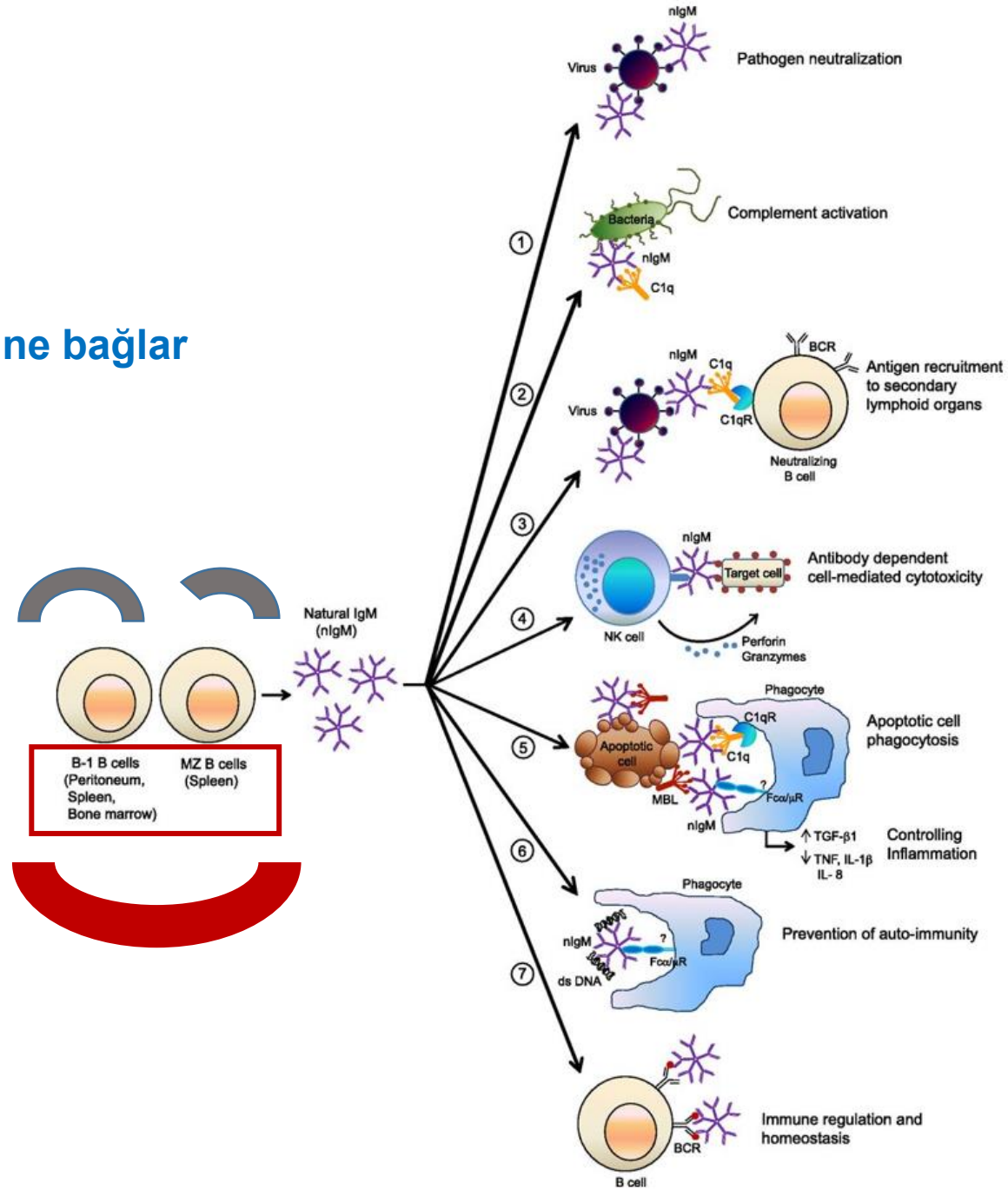




Çok sınırlı sayıdadırlar, çok sınırlı antijen çeşitliliğine sahiptirler

Doğal antikorlar Doğal bağışıklık ile Adaptif bağışıklığı birbirine bağlar

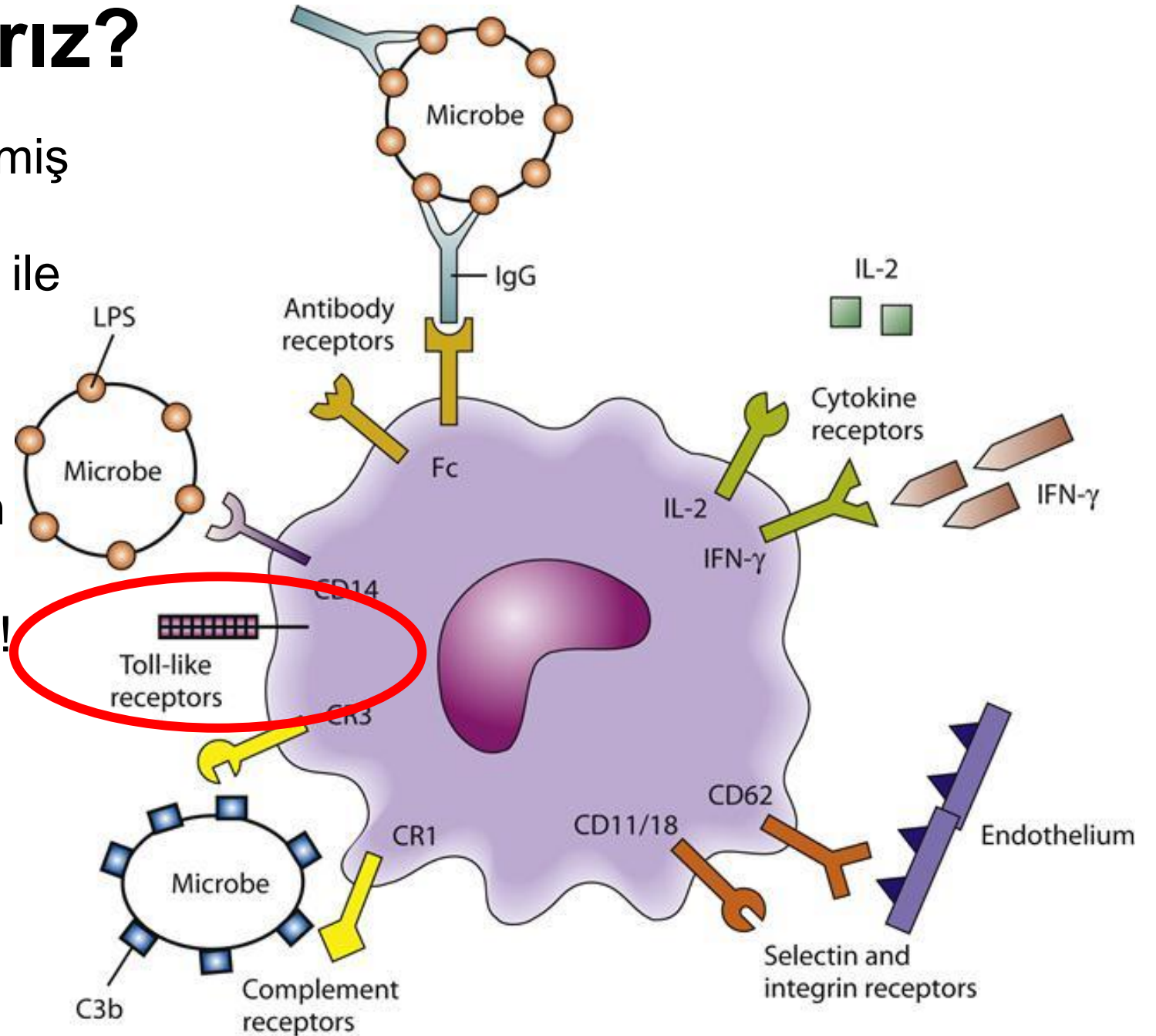
Doğal antikorların
2 hücreyel kaynağı
ve
7 fonksiyonu →



Natural Antibodies Bridge
Innate and Adaptive Immunity
Saswati Panda and Jeak L. Ding
<http://www.jimmunol.org/content/194/1/13>
doi: 10.4049/jimmunol.1400844
J Immunol 2015; 194:13-20; ;

Bakteriyi nasıl tanırız?

- DNA'sındaki tekrarlı metillenmemiş CpG nükleotid dizilerinden
- Proteinlerinin N-formil metyonin ile başlamasından
- LPS, teikoik asit gibi yüzey karbonhidratlarından
- Mannoza zengin glikanlardan
- Fosforilkolinden
 - İşte **CRP** bu yapıya bağlanır!



PATERN TANIMA RESEPTÖRLERİ

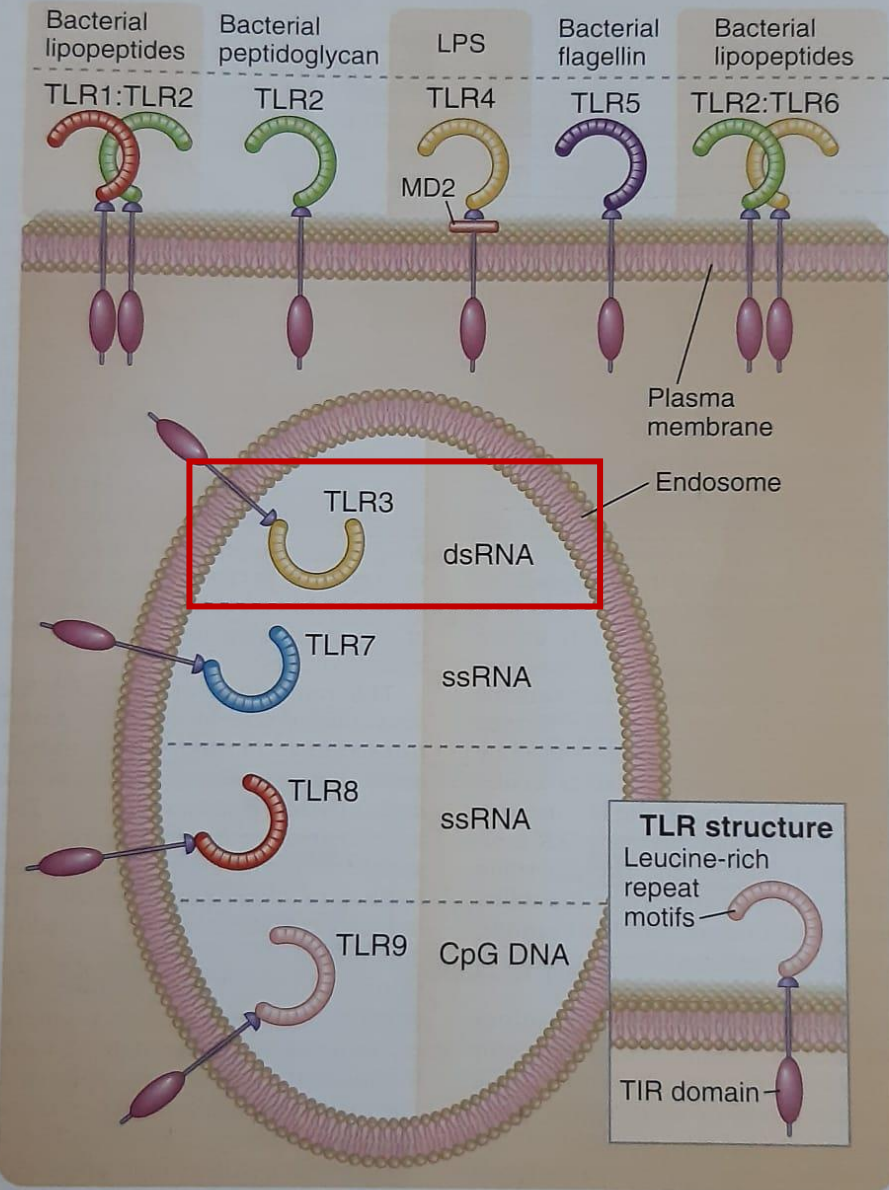
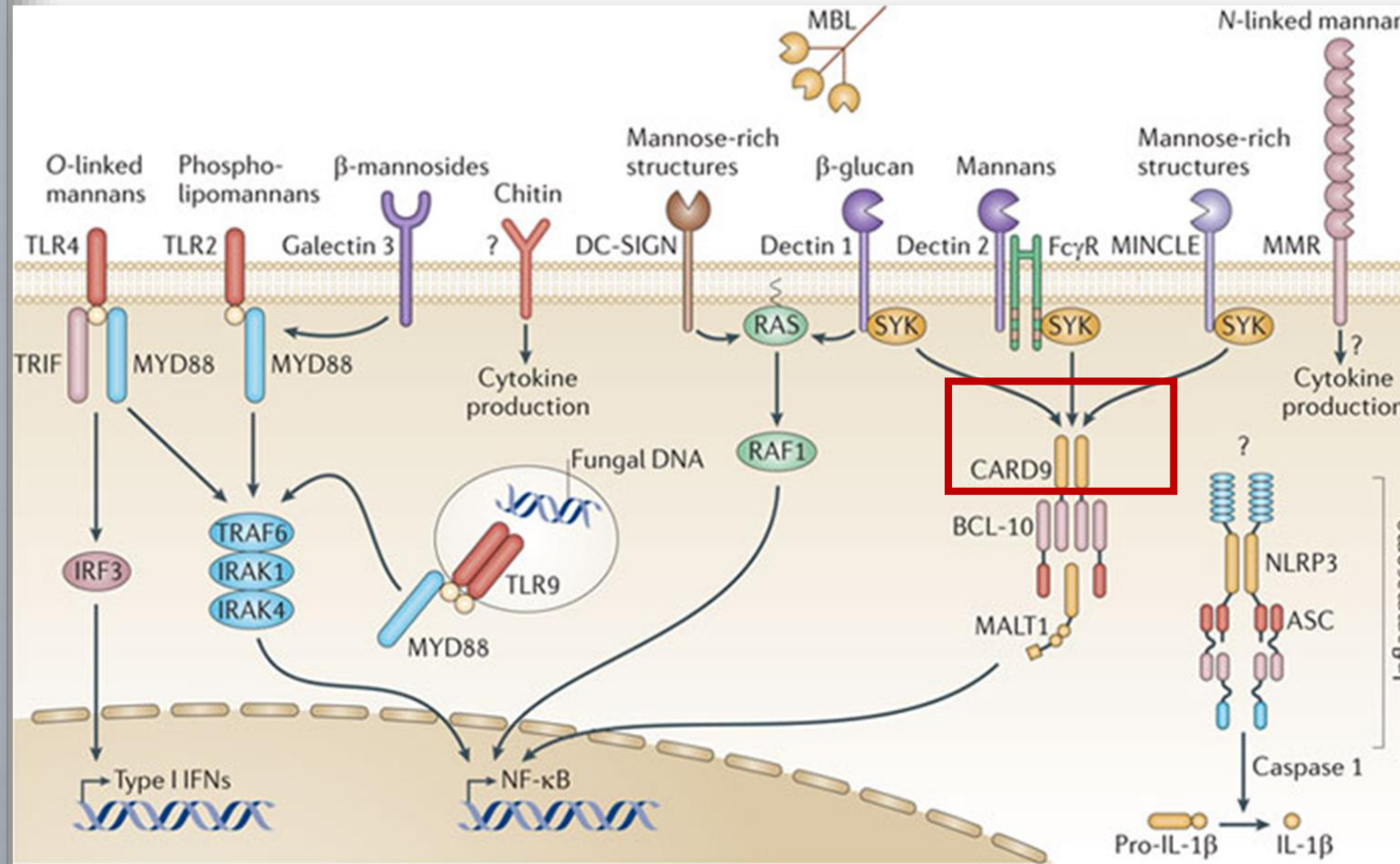


FIGURE 4.2 Structure, location, and specificities of mammalian TLRs. Note that some

TLR 3 Defekti → Rekürren Herpes Ensefaliti

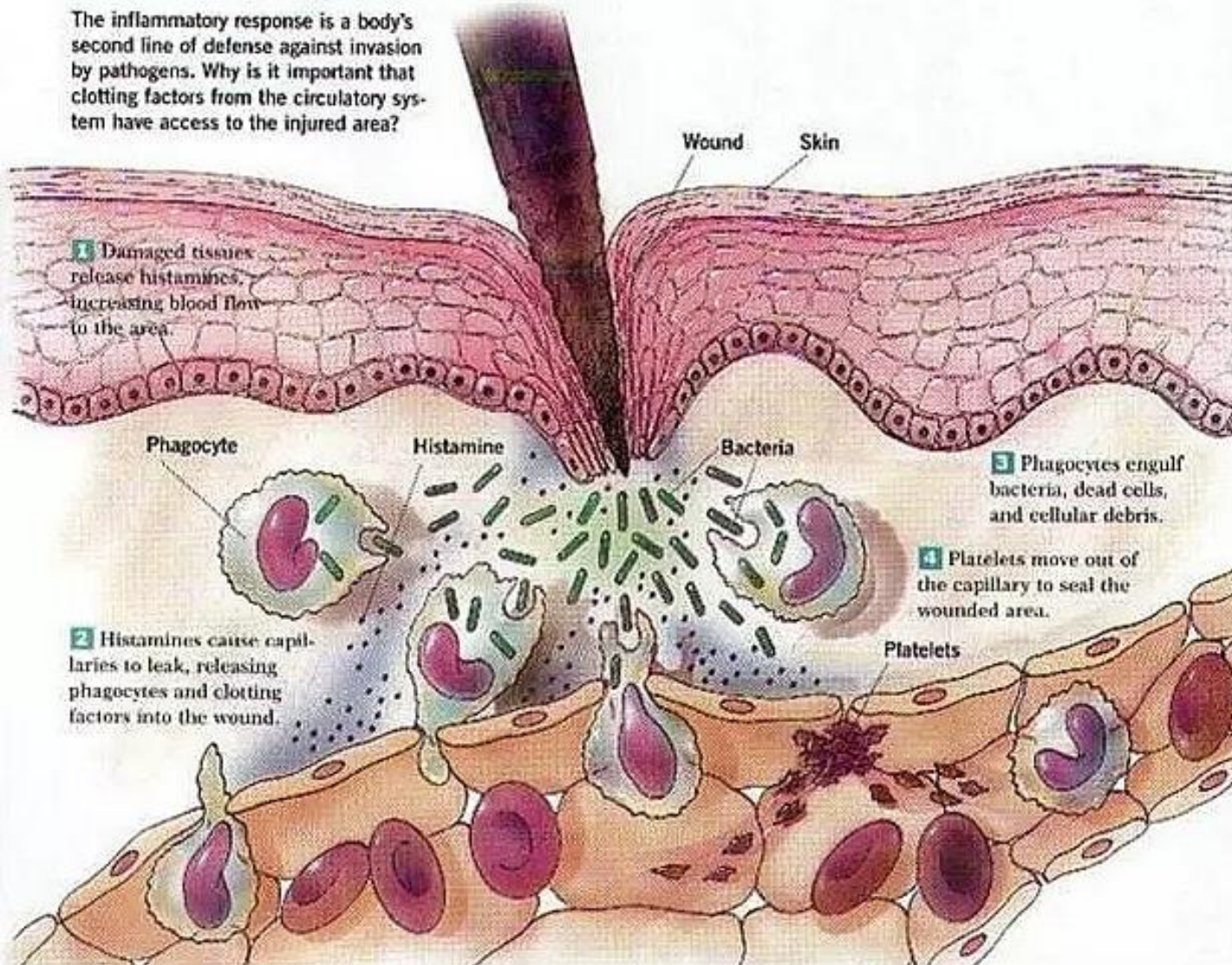


CARD9 mutasyonu → Sistemik ve rekürren mantar enfeksiyonu

AKUT PYOJENİK ENFEKSİYON ve ENFLAMASYON

Steps of the Inflammatory Response

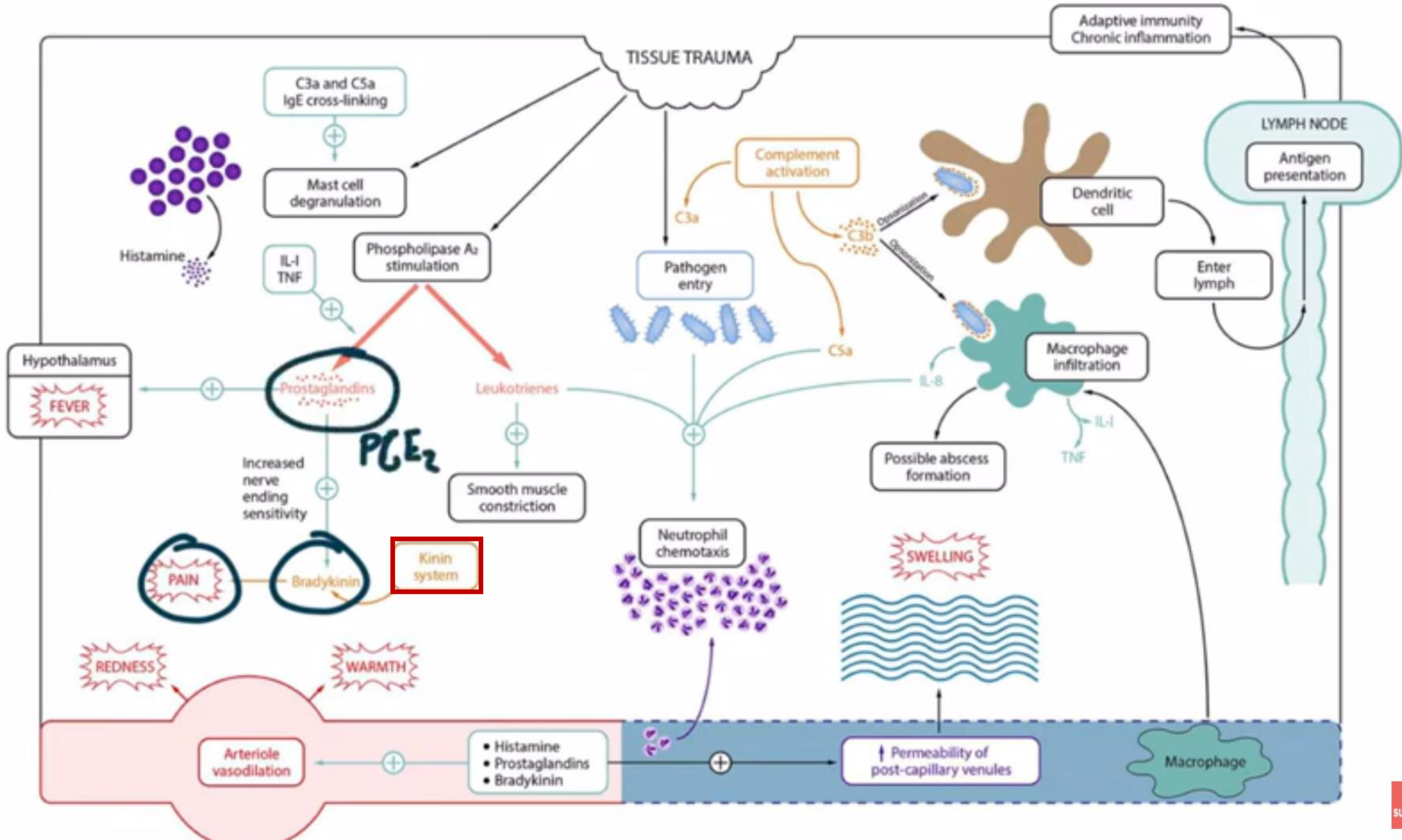
The inflammatory response is a body's second line of defense against invasion by pathogens. Why is it important that clotting factors from the circulatory system have access to the injured area?



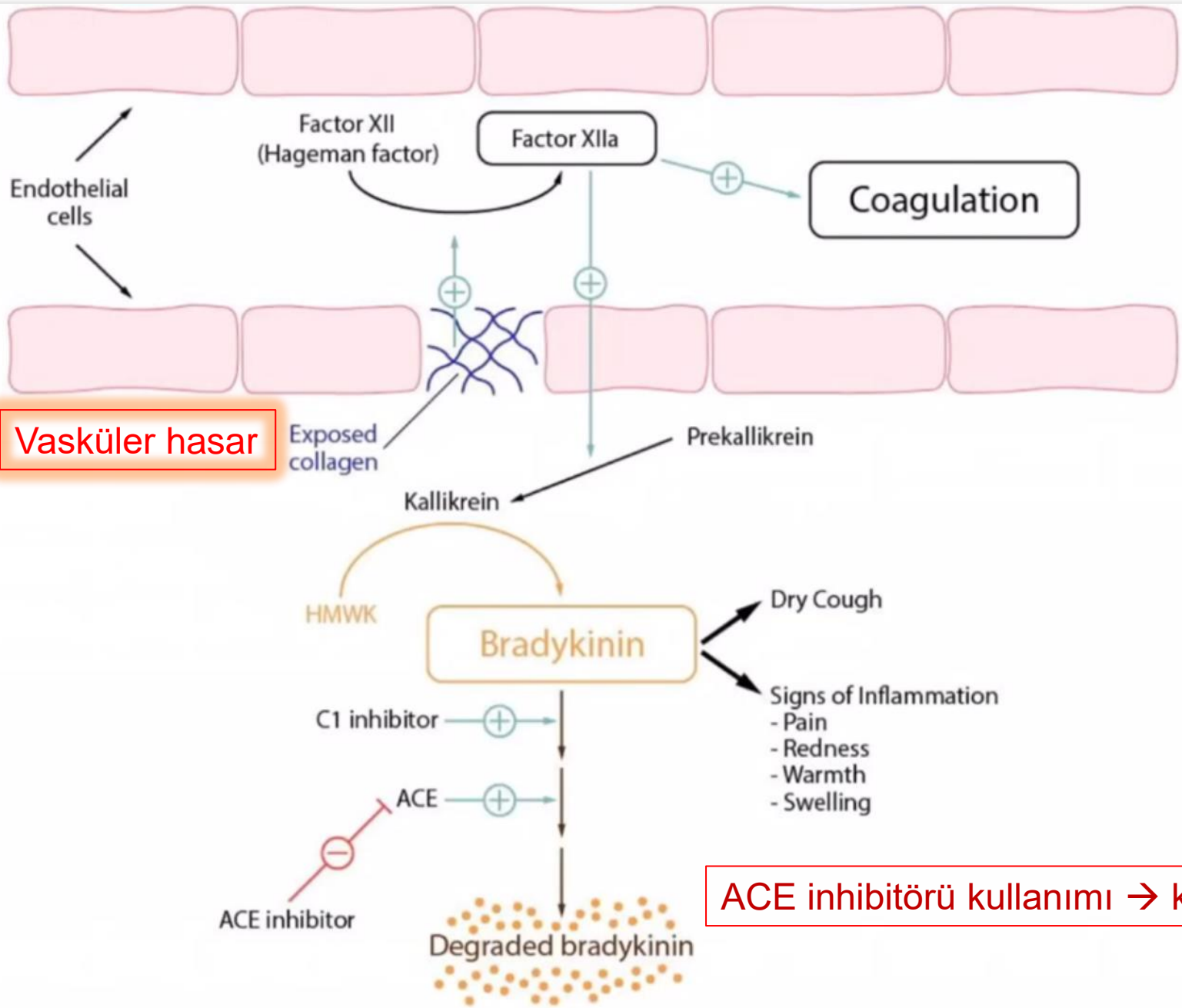
Acil Uyarı Sistemleri :

3 proteolitik kaskad:

- Kinin-Kallikrein
 - Vasküler geçirgenliği ayarlar
- Koagulasyon
- Kompleman



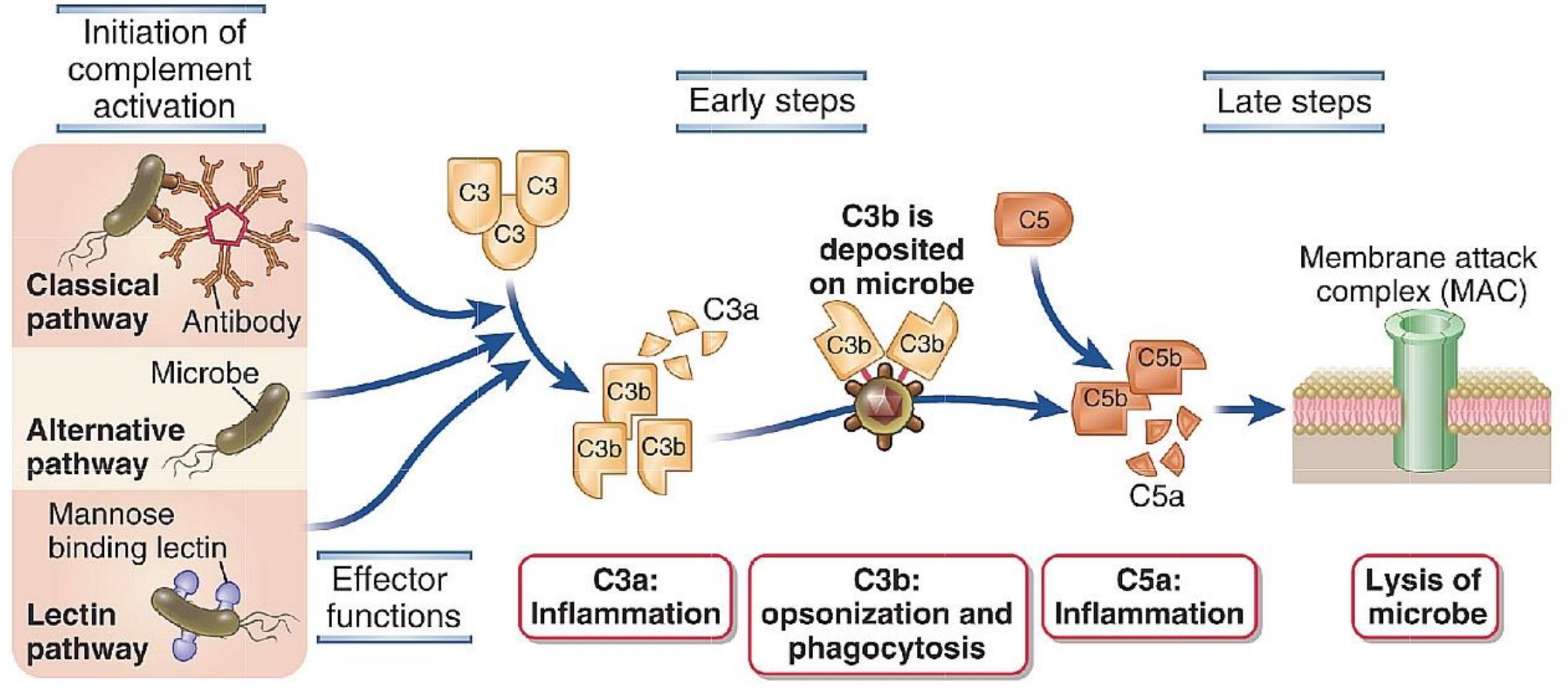
Vasküler hasar



ACE inhibitörü kullanımı → kuru öksürük



KOMPLEMAN SİSTEMİ



İnaktif prekürsör enzimler (zimojen) → Aktif proteaza dönüşür → Bir sonraki proteinin klivajını sağlayarak proteolitik hale getirir. **2-3 dakika içinde milyonlarca C3b molekülü** mikrobiyal yüzeylerde birikir.

Bol miktarda C3a ve C5a üretilir = Kemotaksi, vazodilatasyon: **Nötrofil göçü!**

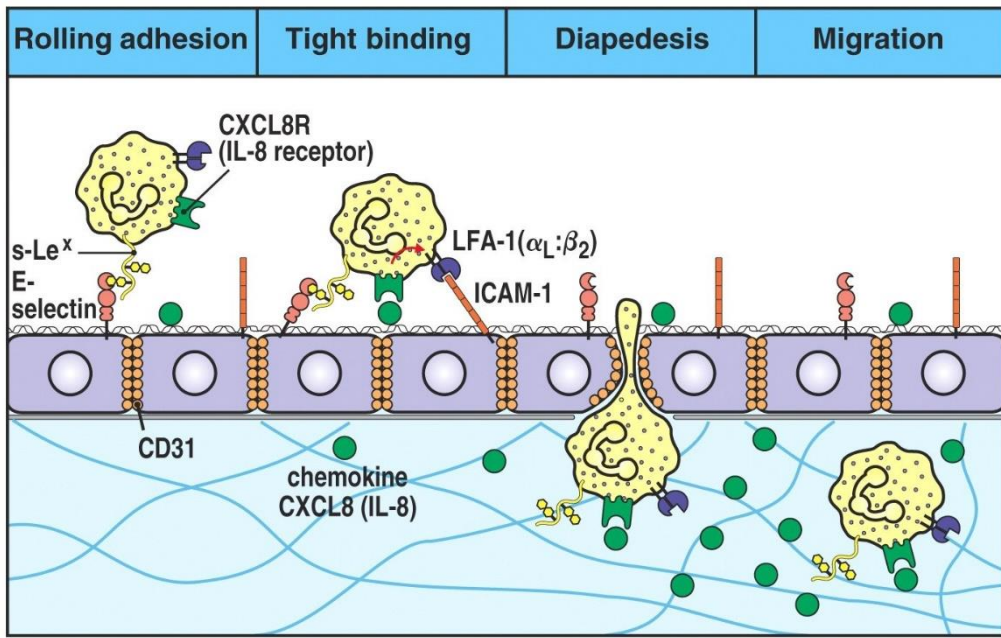
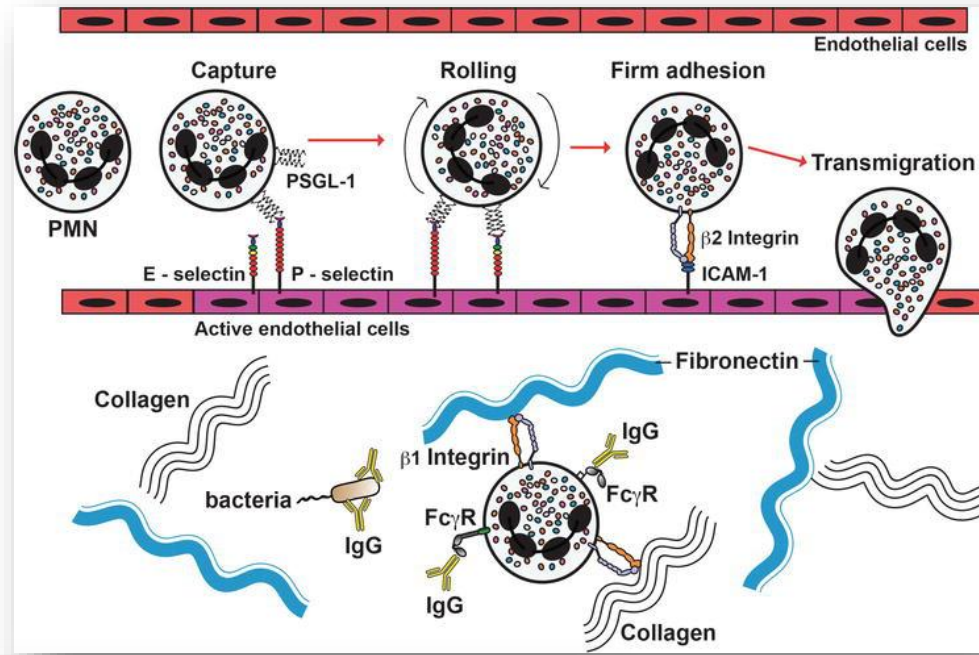
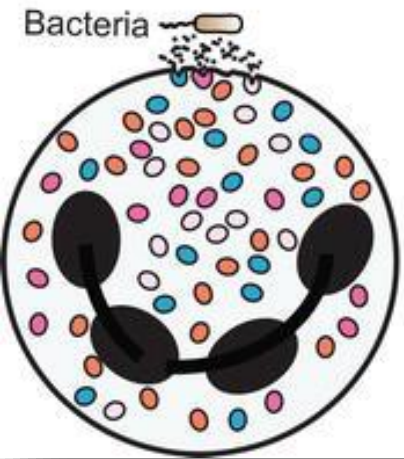


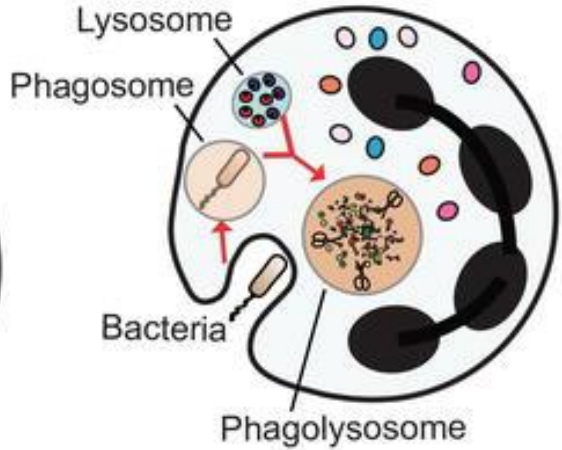
Figure 2-44 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



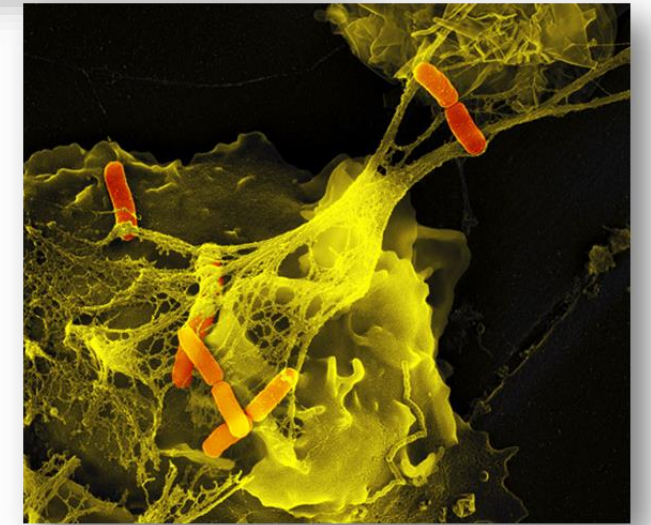
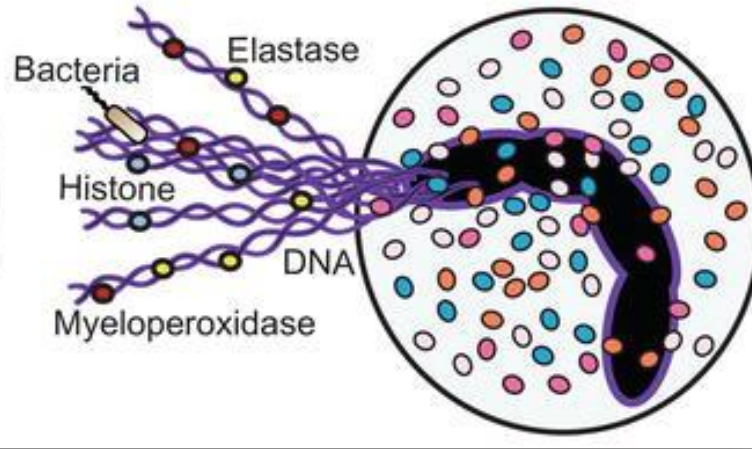
Degranulation



Phagocytosis

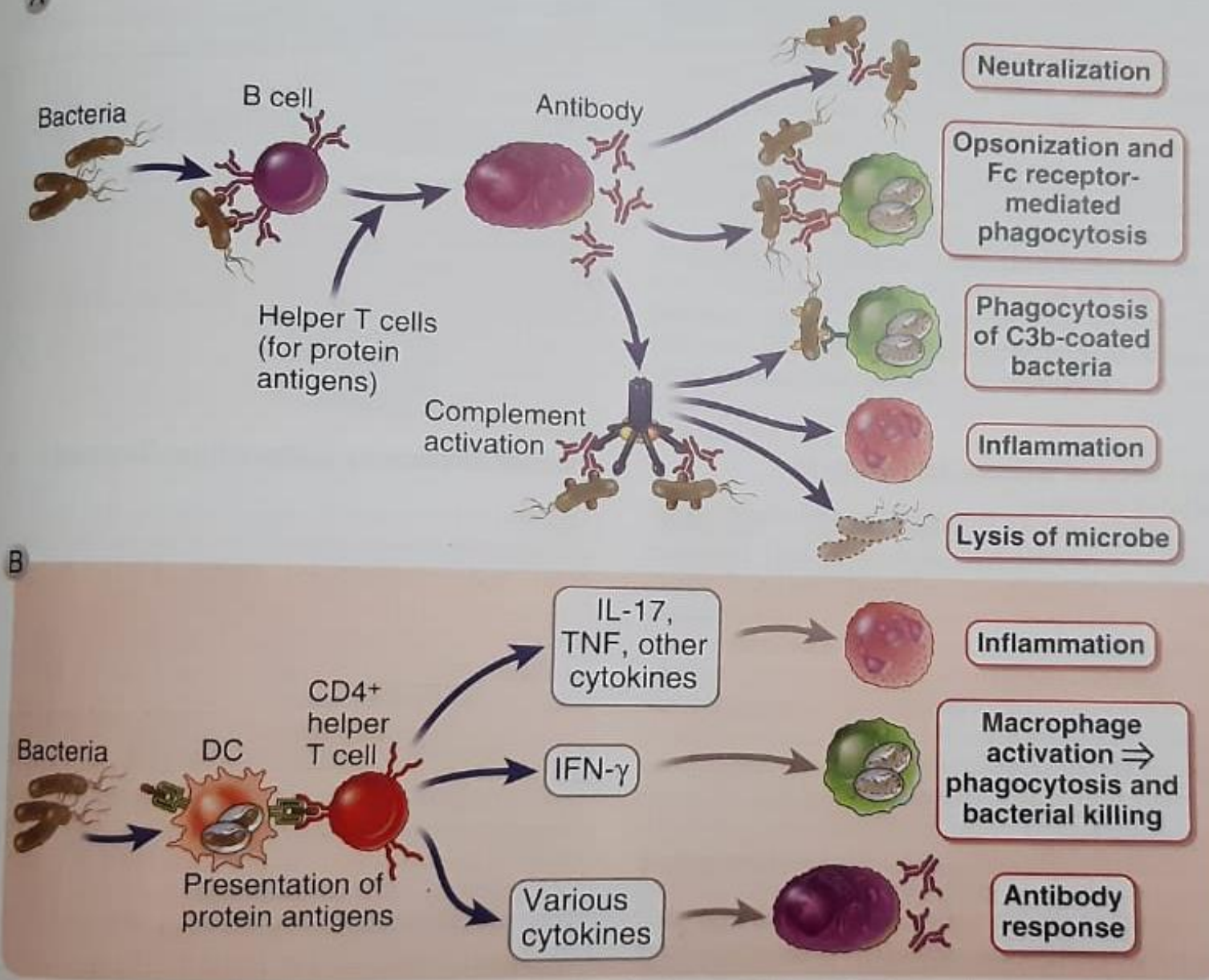


NETosis



Nötrofil Cevabı Nasıl Durdurulur?

Nötrofillerin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 6,5 saat iken dokuda bu süre 4-5 güne uzayabilir. Yaşlı hücreler doku makrofajları tarafından temizlenmeden önce spontan olarak apoptoza uğrayabilirler. Apoptotik nötrofiller doku makrofajlarınca tanınıp yok edilir.



Hücre dışı mikroplara (Ör. bakteri ve toksinlerine) karşı adaptif immün yanıt:

A. B hücre \rightarrow Nötralizan antikor üretimi

B. Dendritik hücre \rightarrow Enflamasyon, makrofaj aktivasyonu, B hücre yanıtı

Hücre içi Bakteriye Yanıt

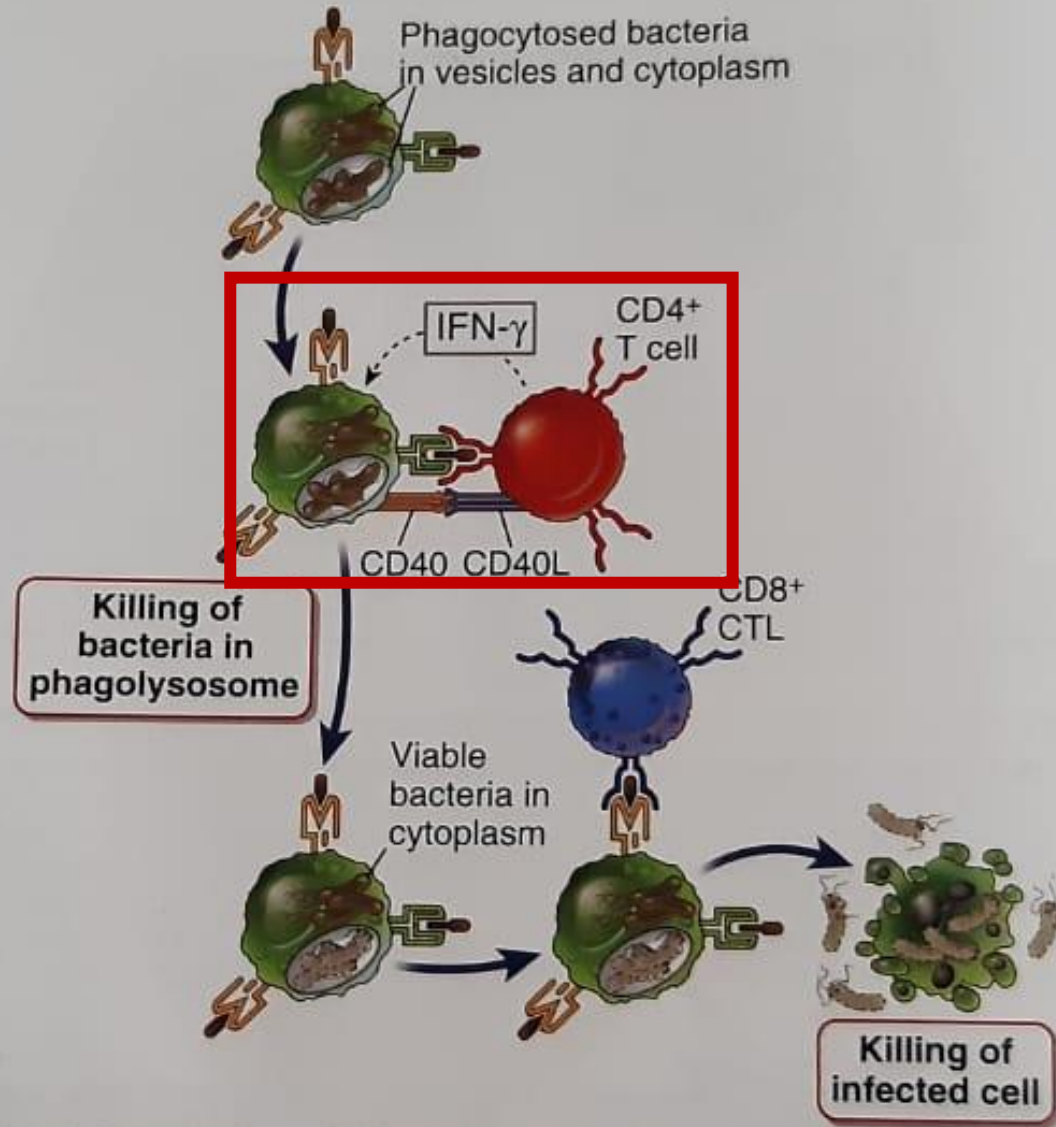
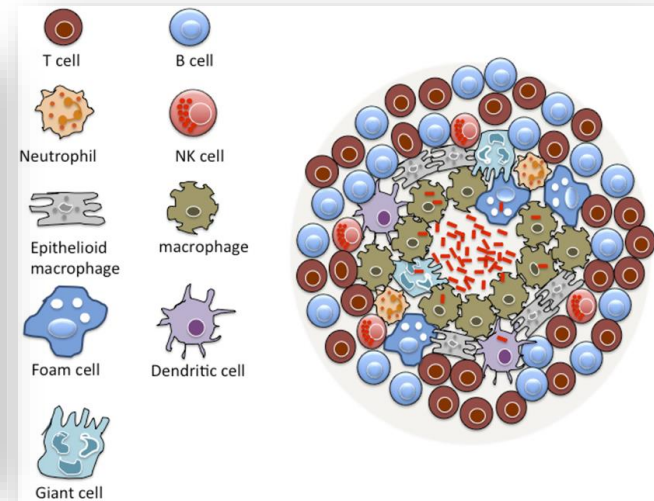
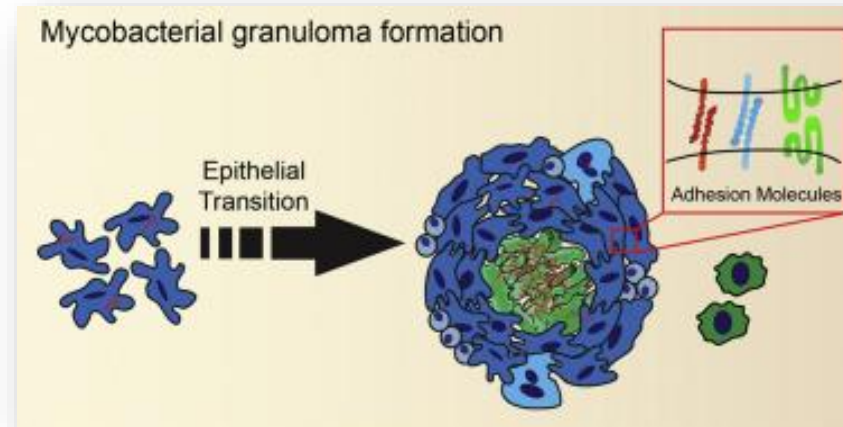
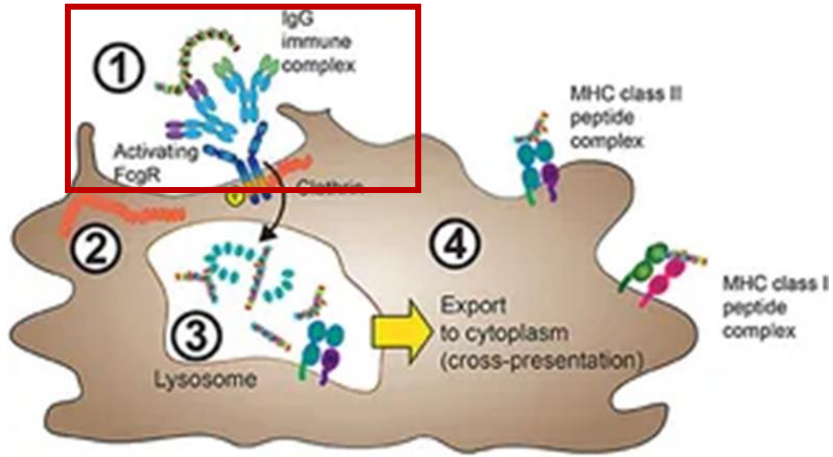


FIGURE 16.6 Cooperation of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in defense against intracellular microbes. Intracellular bacteria such as *L. monocytogenes* are phagocytosed by macrophages and may survive in phagosomes and escape into the cytoplasm. CD4⁺ T cells respond to class II MHC-associated peptide antigens derived from the intravesicular bacteria. These T cells produce IFN- γ and express CD40L, which activates macrophages to destroy the microbes in phagosomes. CD8⁺ T cells respond to class I-associated peptides derived from cytosolic antigens and kill the infected cells.

Sınırsız güç Güç değildir
Lepramatöz lepra
Tüberküloid lepra

Makrofaj Aktivasyonu

- **Klasik aktivasyon → M1 makrofaj → Etkin mikrop öldürücü**
 - Th1 yanıtı= IL-12, IL-15, IL-18 → NK, T ile B hücrelerinde INF γ yapımı artar
 - INF γ ve GCSF → Makrofaj, DH ve PNL'de **Fc γ R1 (CD64) üretimini artırır**
 - Fc γ R1 → IgG1 ve IgG3'ü güçlü bağlar
 - Oponize patojenin **fagositozu artar**, iltihap alevlenir
- **Alternatif aktivasyon → M2 makrofaj → Doku onarımı → Daha fazlası var...**
- Aktive Makrofajlar gelen Mikrobiyal uyarıya göre şekil değiştirebilir:
- **Epiteloid hücreler** → Epitel hücresi gibi dizilim → **Dev sitoplazma**
- Multinükleer dev hücreler → Aktive makrofajlar birleşir → **Mikobakteriye, sindirilemeyen yabancı cisimlere yanıt : GRANÜLOM!**



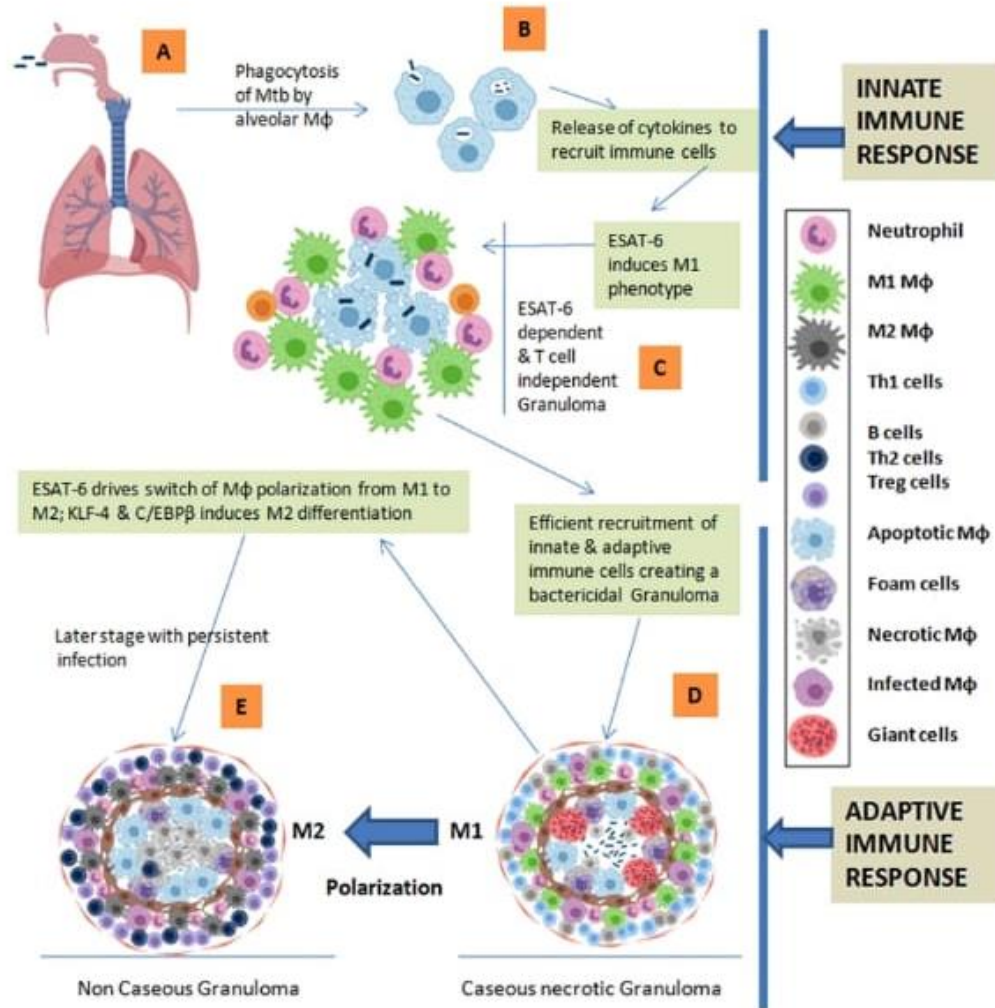


Fig. 1. *Mtb* invasion and granuloma formation: (A) *Mtb* entering through airway mucosa are phagocytosed by alveolar Mφs; (B) These alveolar Mφs then release

M. tuberculosis

Fagozom maturasyonunu bozar

ESAT-6 aracılığı ile M1 tipi makrofaj yanıtını indükler

Th1 + M1 + dev hücreler → Kazeöz granülom

ESAT-6 : M1 → M2 polarizasyonu

Non-kazeöz granülom: Enfekte M2 + Treg + B hücreler + Apoptotik makrofajlar

KLF4 (transkripsiyon faktörü) → fagozom – lizozom füzyonunu bozar, otofajiyi önler ve *M. tuberculosis* kronikleşir / latent kalır

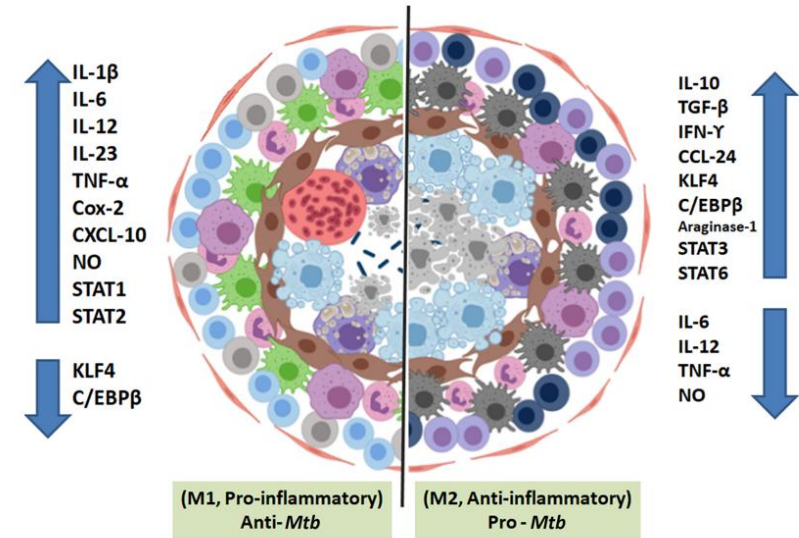
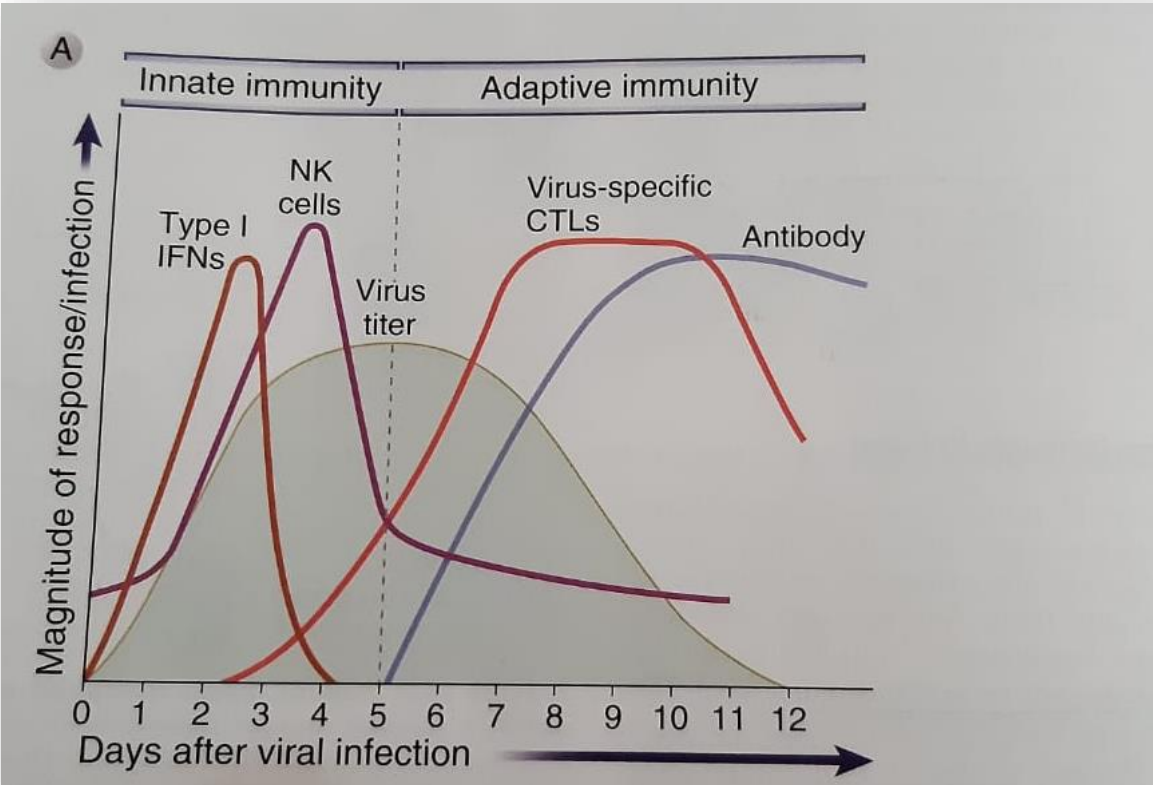


Fig. 2. Cytokines and mediators involved in Anti-*Mtb* response & Pro-*Mtb* response. The upregulated cytokines and mediators are shown with upward arrows and the downregulated ones with downward arrows during M1 and M2 polarization.

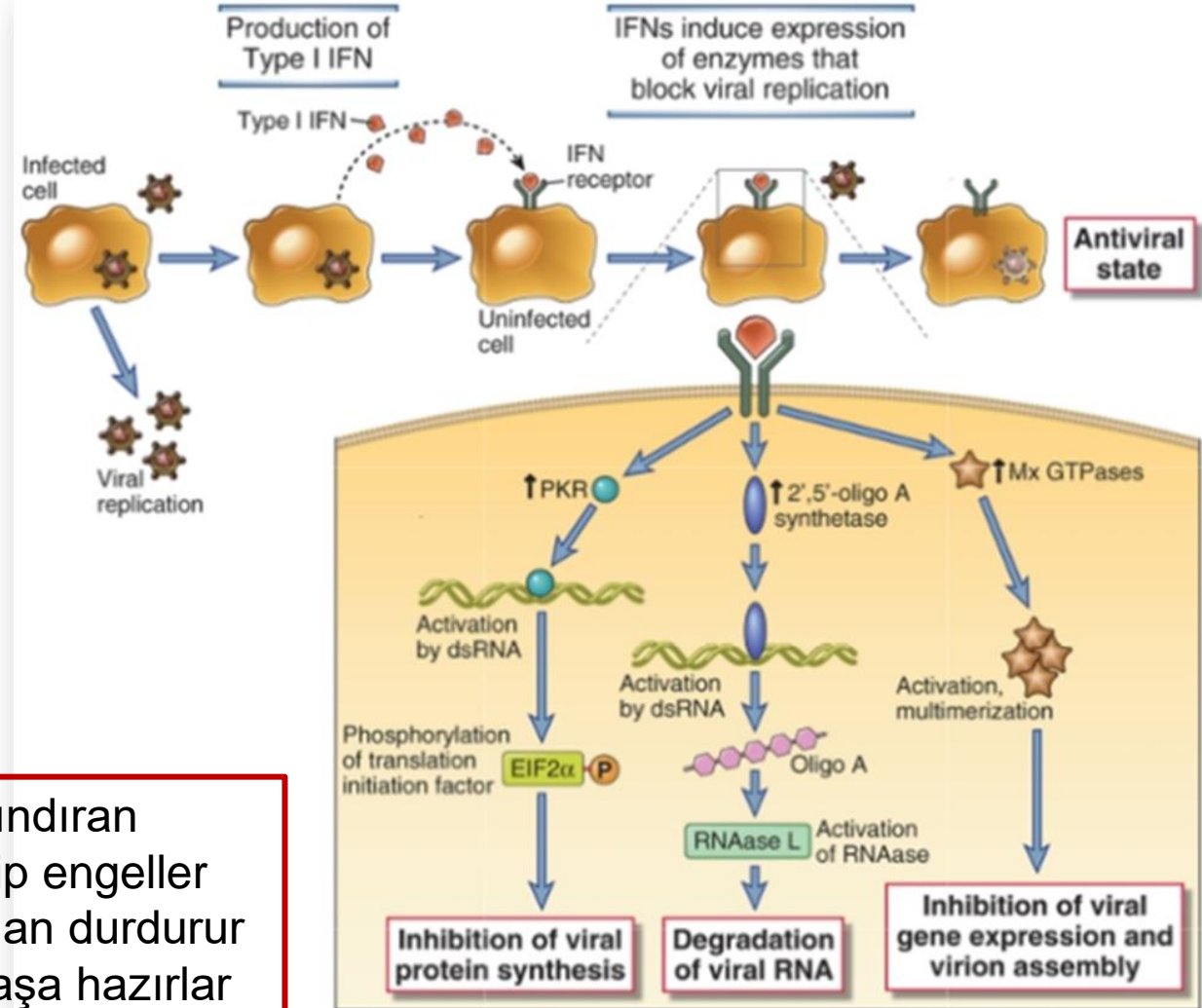
BCG Aşısı = TLR 7 ve 9'u uyarır → NFκB → Kromatin yeniden programlanır → Doğal Bağışık yanıt «farklı solunum enfeksiyonlarına karşı» **Eğitilmiş** hale gelir: Trained Innate Immunity. Rekombinant *Mtb* aşı çalışmaları...

Virüse Karşı İmmün Yanıt



Tip 1 INF: Virüs, tümöral protein... barındıran hücrelerin çoğalmasını «interfere» edip engeller
INF α \rightarrow virüsle enfekte hücreyi doğrudan durdurur
INF β \rightarrow makrofaj ve B lenfositleri savaşa hazırlar

Tip I Interferon Yanıtı



Virüs

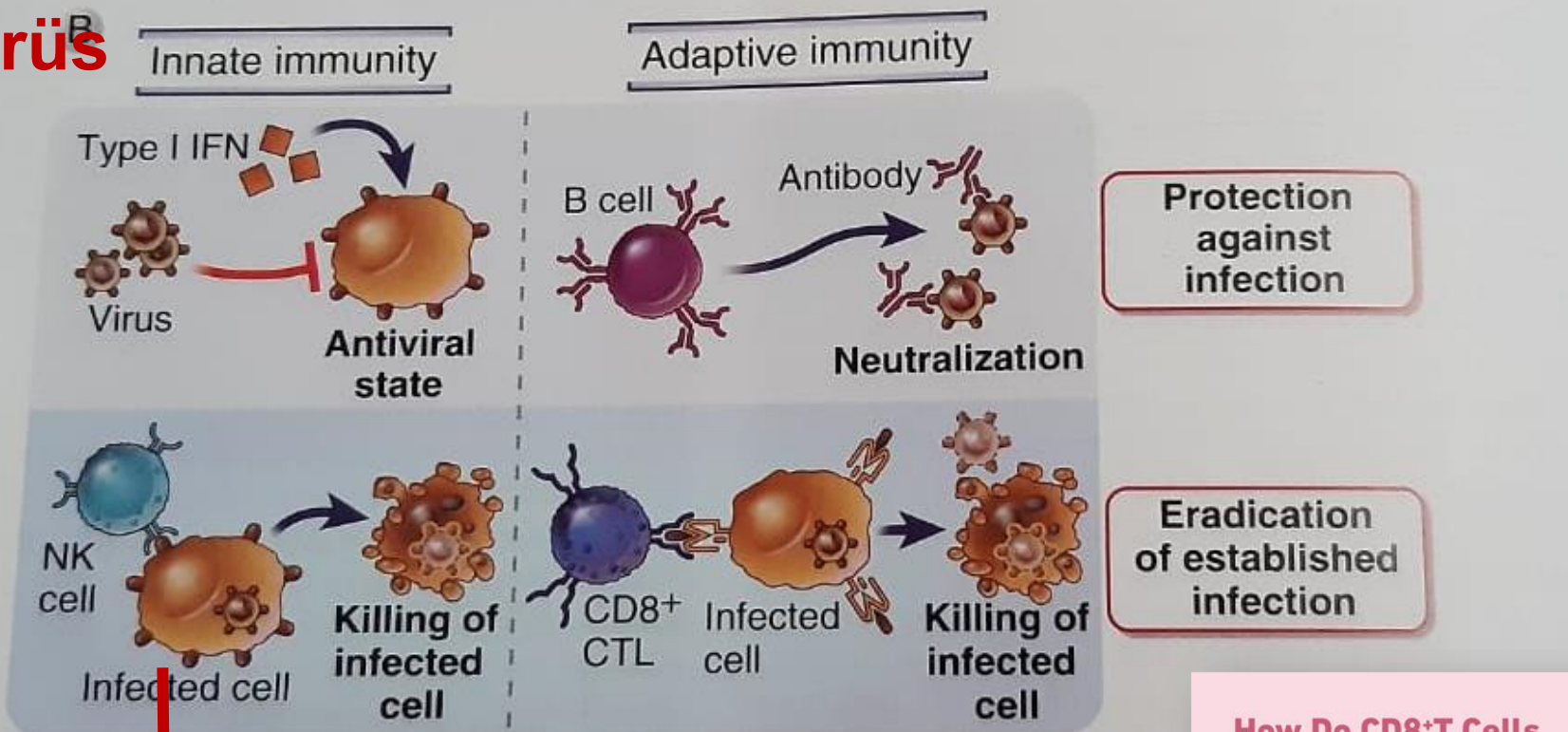
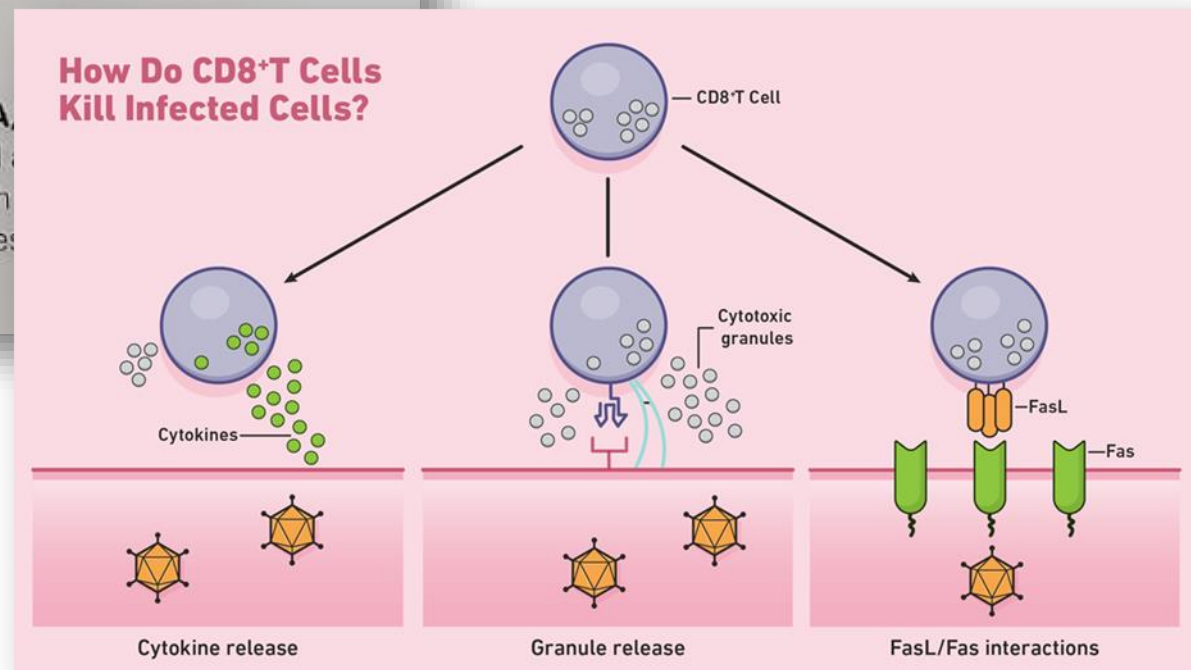


FIGURE 16.8 Innate and adaptive immune responses against viruses. A, and adaptive immune responses to a virus infection. B, Mechanisms by which innate and prevent and eradicate virus infections. Innate immunity is mediated by type I IFN, which and NK cells, which eliminate infected cells. Adaptive immunity is mediated by antibodies block infection and kill infected cells, respectively.

Th1 yanıtı= IL-12, IL-15, IL-18 → NK, T ile B hücrelerinde INF γ yapımı artar

INF γ → Hedef hücrede **FAS antijen (CD95)** yapımını artırır
CD8'ler FasL ile bağlanıp öldürür

ADCC



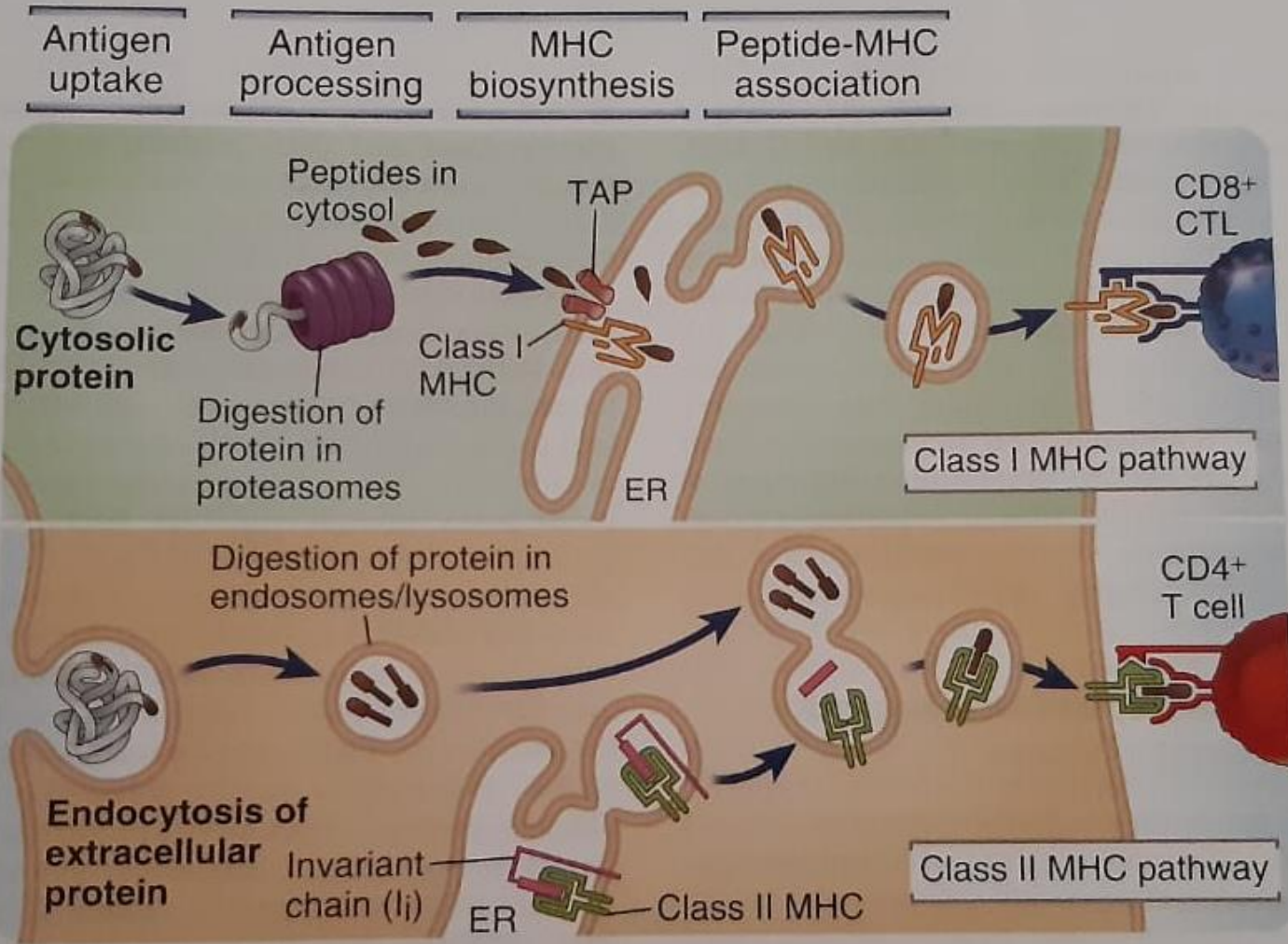
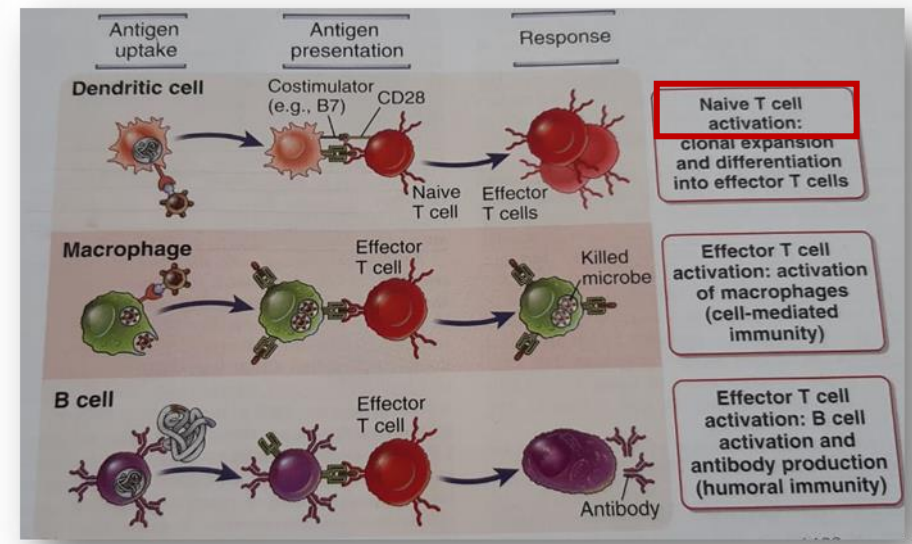
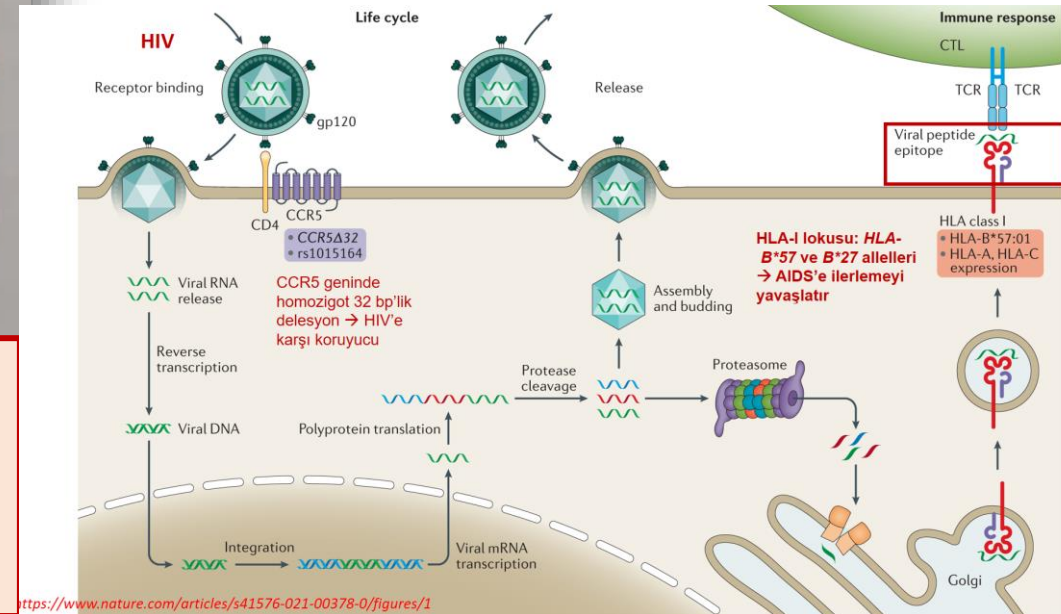


FIGURE 6.13 Pathways of antigen processing and presentation. In the class I MHC pathway, peptides are processed by proteasomes, and peptides are transported into the ER, where they bind to Class I MHC. In the class II MHC pathway, peptides are processed in endosomes/lysosomes, and peptides are transported into the ER, where they bind to Class II MHC (with an invariant chain (Ii)).

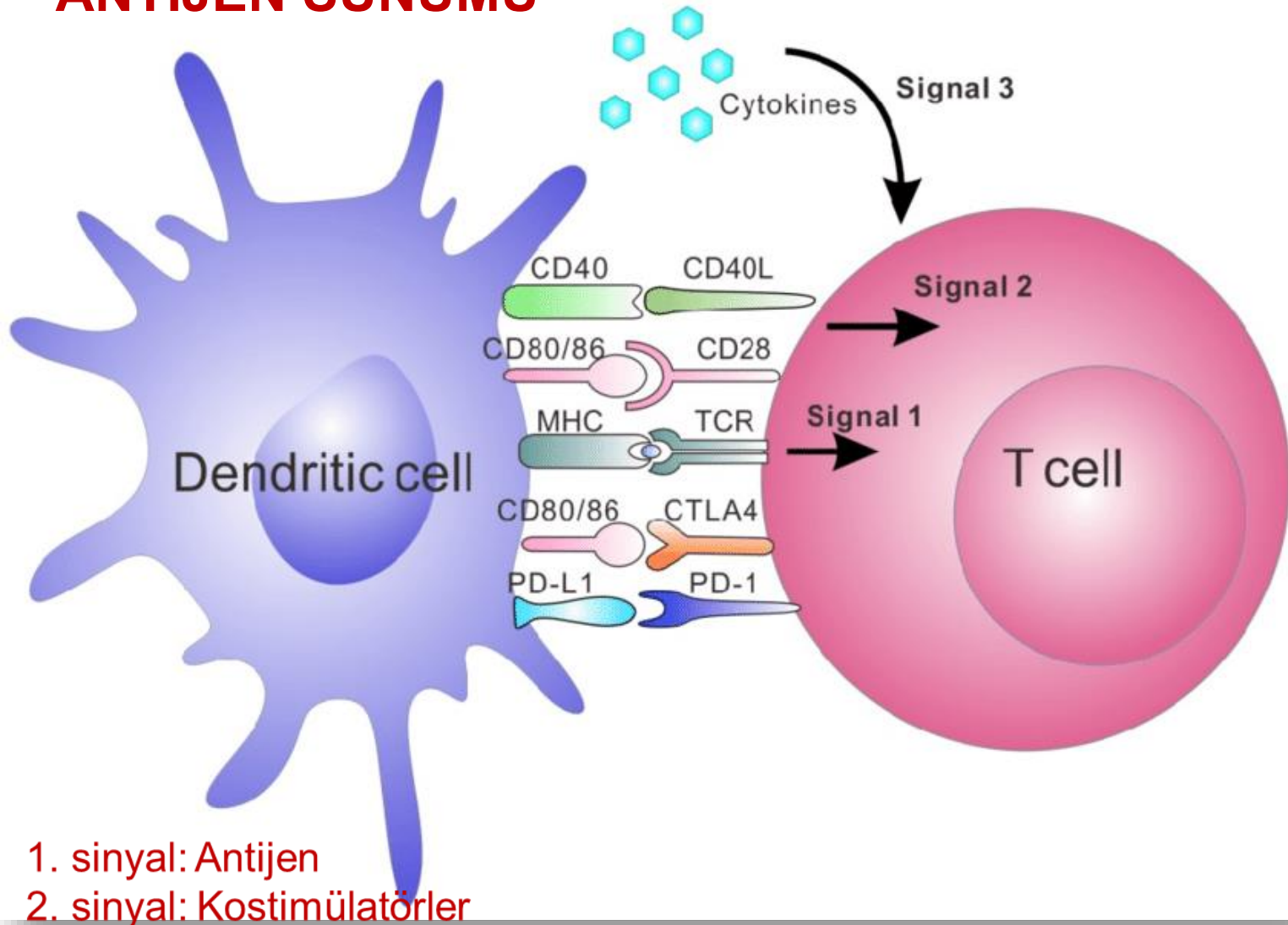


Bazı HLA alelleri Enfeksiyonun ilerlemesini durdurur



EBV, CMV : Proteozom aktivitesini bozar
HSV : TAP Transportunu bozar
CMV : MHC-I'in ER içinde kaybına neden olur
 IL-10 benzeri protein ile CD8 aktivitesine engel olur

ANTİJEN SUNUMU



[Naiv T hücre uyarımında çok önemli, efektör ve hafıza T hücrenin re-stimülasyonunda çok önemli değil]

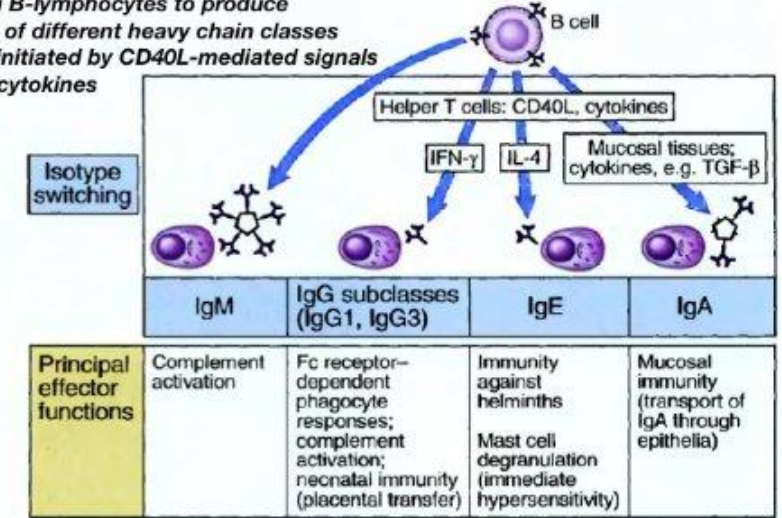
3. sinyal : sitokinler

[APC'lerden salınıp naiv T hücreyi efektör T hücreye yönlendirir]

Antijen Sunumunda Nihai Amaç:
Nötralizan ve Opsonizan Antikorlar
CD40L – CD40 birleşmesi ile
İzotip IgM → IgG'ye değişir

ISOTYPE SWITCHING

Helper T-cells stimulate the progeny of IgM+ IgD expressing B-lymphocytes to produce antibodies of different heavy chain classes (isotypes) initiated by CD40L-mediated signals and other cytokines



Thursday, July 19, 2012

IgG'nin yarı ömrü neden uzundur?

IgG Anneden bebeğe nasıl geçer?

Endotel hücresi

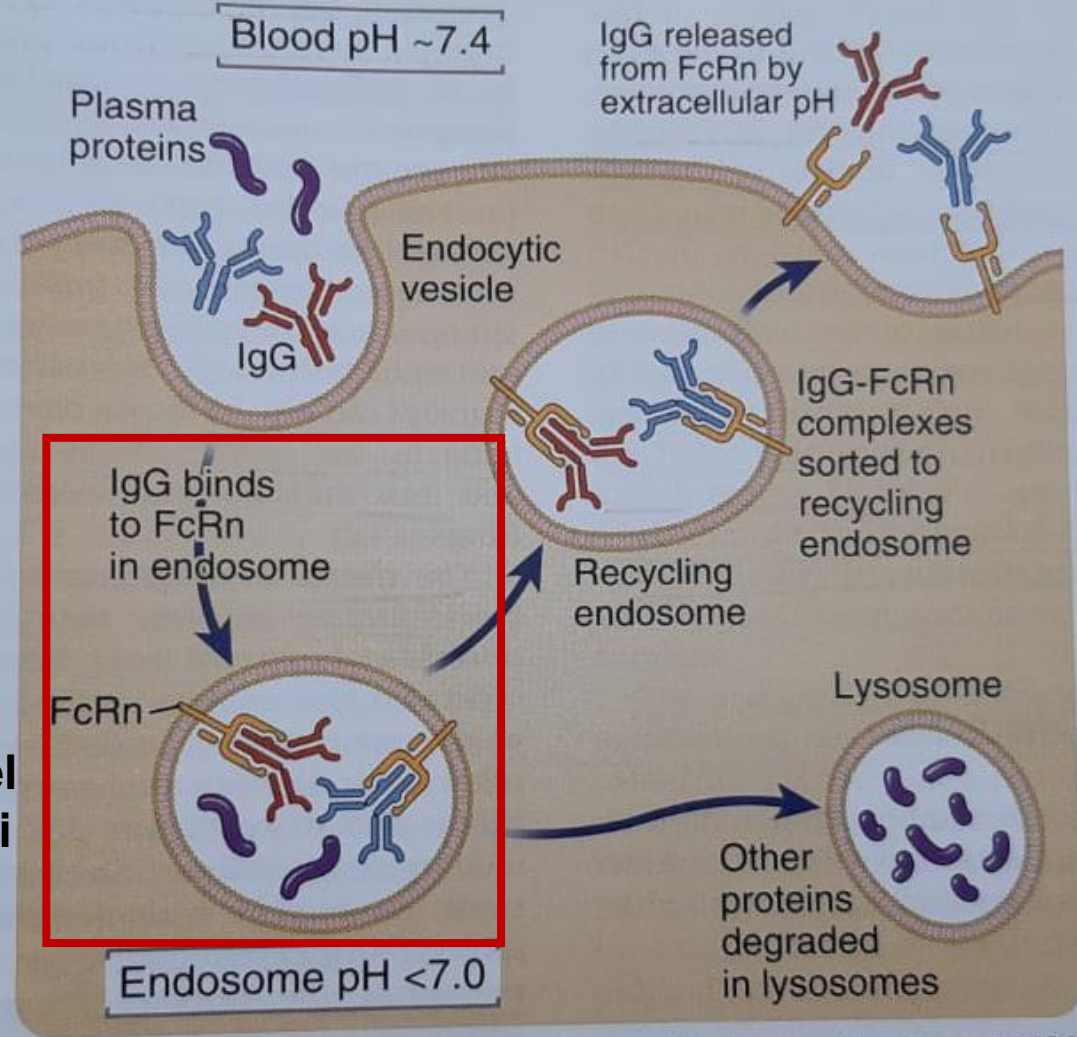
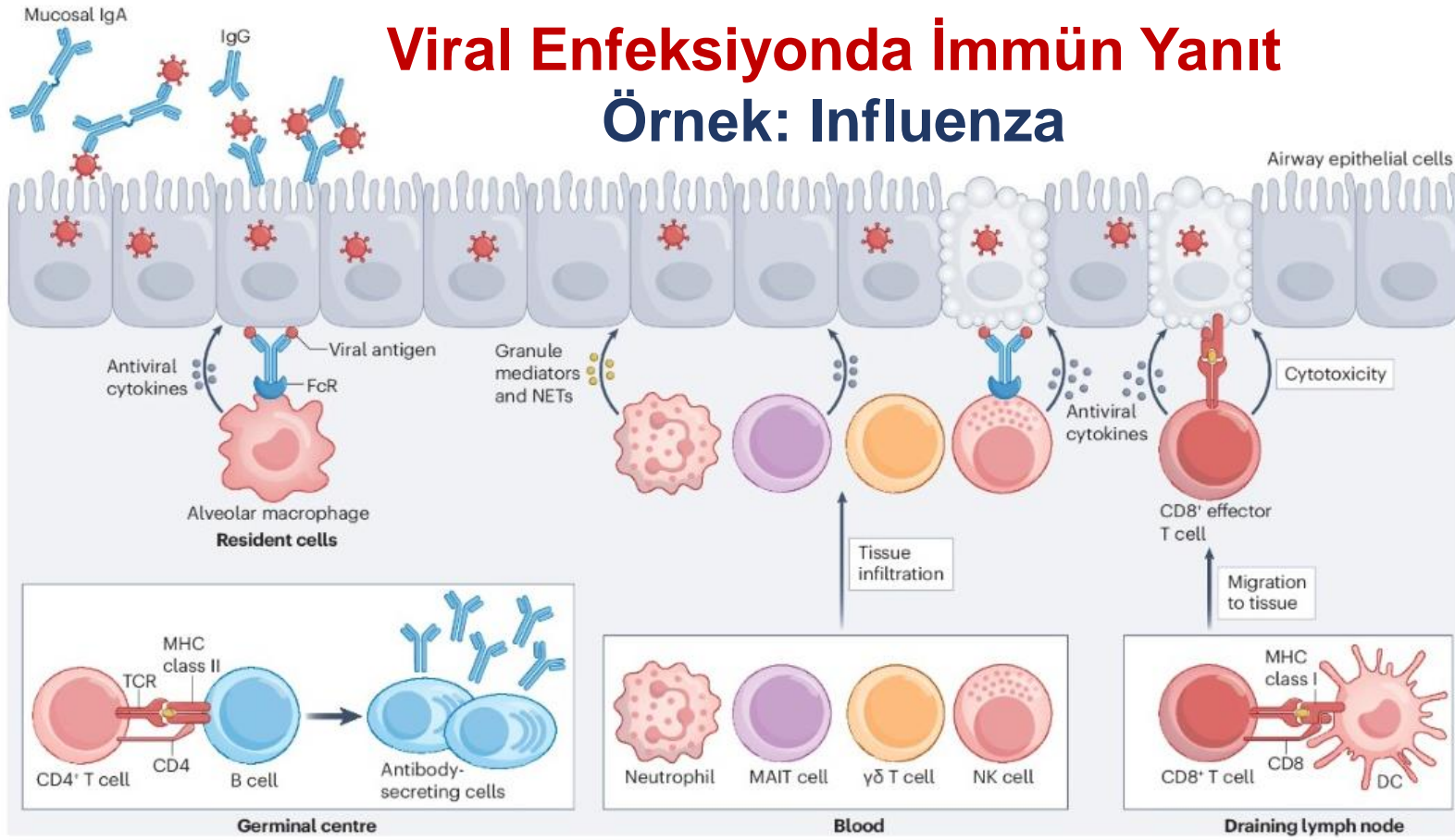


FIGURE 5.11 FcRn (neonatal Fc receptor) contributes to the long half-life of IgG molecules. Micropinocytosed IgG molecules in endothelial cells bind the FcRn, an IgG-binding receptor in the acidic environment of endosomes. In endothelial cells, FcRn directs the IgG molecules away from lysosomal degradation and releases them when vesicles fuse with the cell surface, exposing FcRn-IgG complexes to neutral pH.

Viral Enfeksiyonda İmmün Yanıt Örnek: Influenza



Immune responses to influenza virus infection involve a plethora of innate and adaptive immune cell activity within the respiratory tract, blood and lymph nodes. In the respiratory tract, resident alveolar macrophages and early infiltrate of neutrophils and natural killer (NK) cells are present to kill virally infected cells. Infiltrating mucosal-associated invariant T (MAIT) cells and $\gamma\delta$ T cells can produce the potent pro-inflammatory cytokine IL-18, which promotes immune cells to produce antiviral cytokines such as interferon- γ (IFN γ). Mucosal IgA present in the respiratory tract can limit virus spread.

H7N9 Kuş gribi (2013, Şangay, Çin) → Yüksek IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyelerinin yol açtığı hipersitokinemi, enfeksiyondan ölüme ilişkilendirilirken, düşük sitokin seviyeleri ve belirgin CD8+ T hücre yanıtları, iyileşmeyle ilişkilidir.

COVID ile Influenza benzer.

Viruses 2019, 11, 762

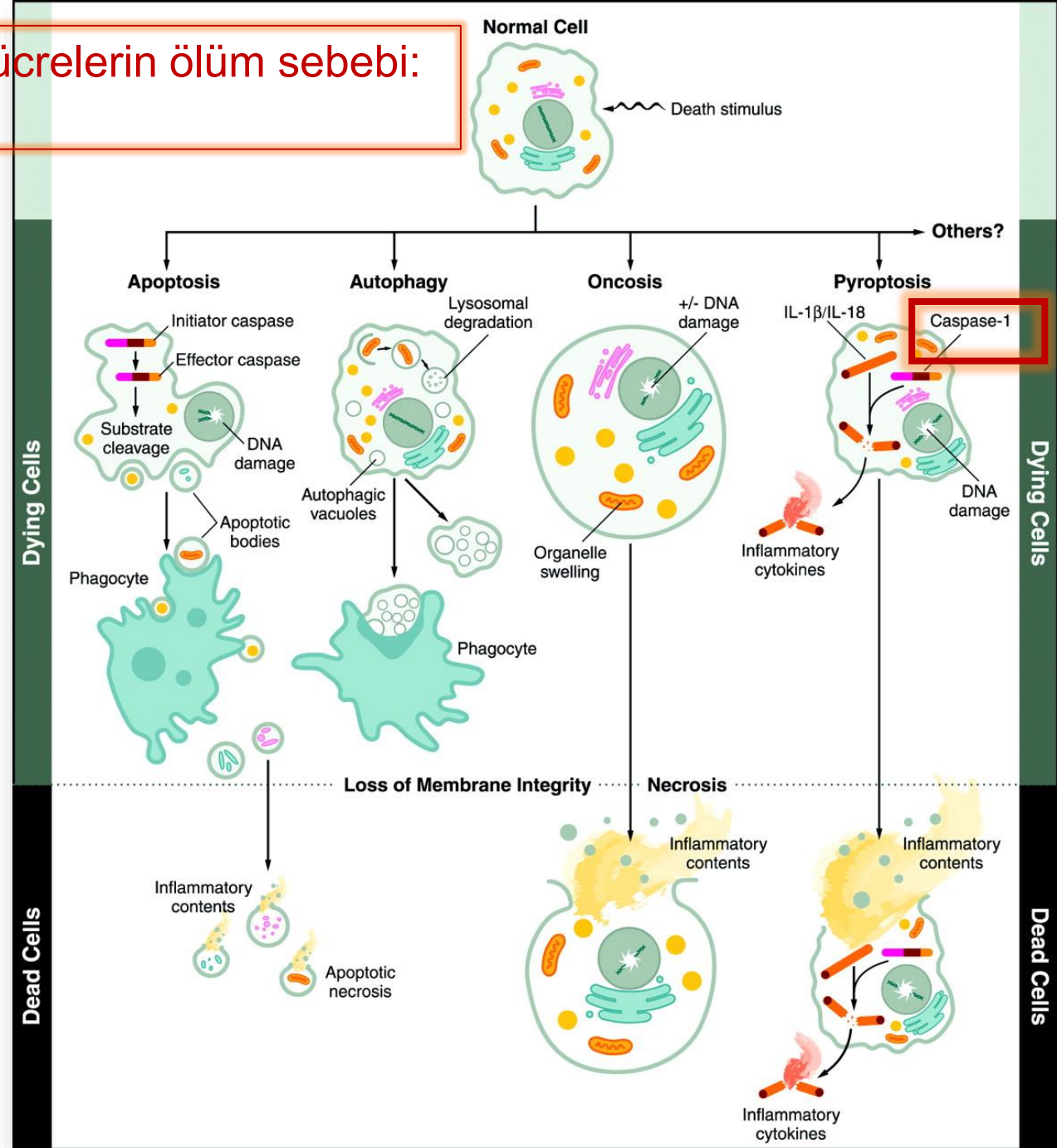
HIV enfeksiyonunda enfekte olmayan hücrelerin ölüm sebebi: Enfekte hücrelerin piropitozu

Apopitoz versus Piropitoz

Apopitoz ile nekroz arasındaki en temel fark **apoptotik hücrenin** sitoplazma zarı bozulmadan önce, komşu sağlıklı hücrelerden farklı olarak ve vücutta **yabancı (non-self) olarak algılanmasına** yol açacak morfolojik değişiklikler geçirmesidir.

Piropitoz, enflamatuar kaspaz 1 'in agresif şekilde aktivasyonunu takiben **hücre lizisi** ile **pro-enflamatuar programlanmış bir hücre ölümü**dür.

Bu, apopitoz ile piropitoz arasındaki temel farktır.



Virüs ilişkili otoimmünite [Otoreaktif T lenfositler var!]

- **Moleküler benzerlik** : Çapraz reaksiyon
- **Bystander Aktivasyon**: Non-spesifik aşırı
- immün yanıtla bağlı doku hasarı → self antijen ve enflamatuvar sitokinler
- **Epitop saçılımı**: Viral hasara veya Non-nötralizan antikörlerin yol açtığı hasara bağlı epitop saçılımı

Timüstan kaçan Oto-reaktif T Hücreler

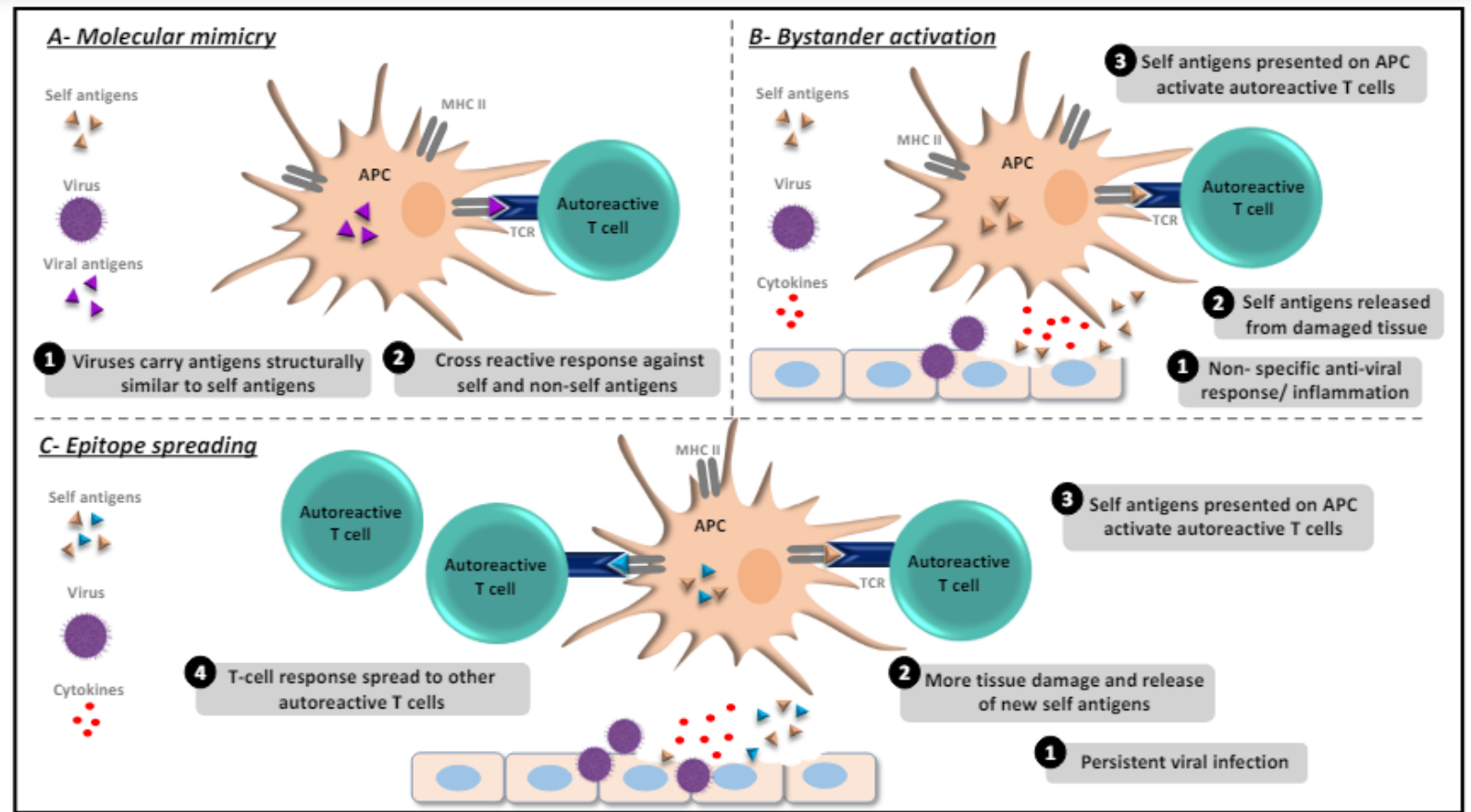
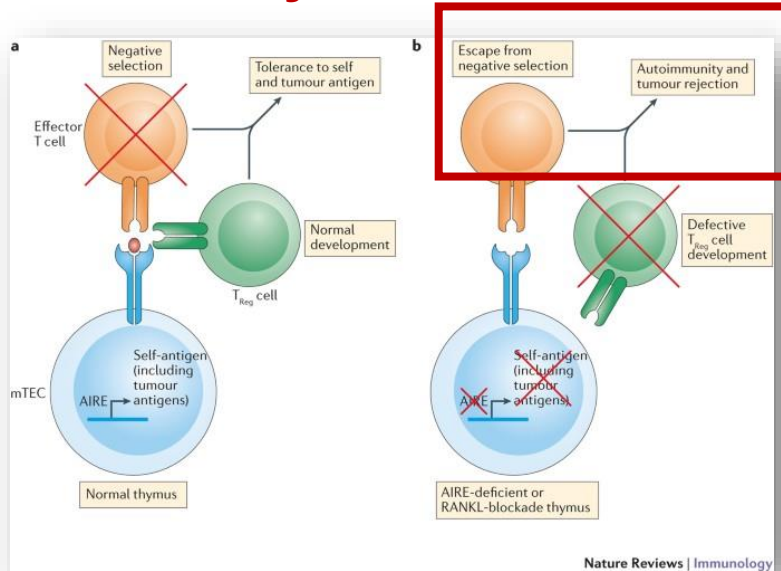


Figure 1. Mechanisms of virus-induced autoimmunity. (A) Molecular mimicry model: (1) Viruses carry epitopes structurally similar to self-epitopes. (2) Presentation of viral epitopes by antigen presenting cells (APCs) activate autoreactive T cells that bind to both, self and non-self-antigens, and induce tissue damage. (B) Bystander activation model: (1) Non-specific and over reactive antiviral immune responses lead to the liberation of self-antigens and release of inflammatory cytokines from the damaged tissue. (2) Self-antigen is taken up and presented by APCs. (3) Autoreactive T cells activated by APCs, leading to tissue destruction. (C) Epitope spreading model: (1) Persistent viral infection. (2) Continued tissue damage and release of new self-antigens. (3) Self-antigens are taken up and presented by APCs. (4) Nonspecific activation of more autoreactive T cells leading to autoimmunity.

Viral Enfeksiyonlar ile İlişkilendirilen Oto-immün Hastalıklar

Table 1

Examples of viral infections that have been linked to autoimmune diseases in different organisms.

Autoimmune Disease	Virus	Organism	Proposed Mechanism	Study
Acute disseminated encephalomyelitis	Influenza ^a	Homo sapiens	Bystander activation & molecular mimicry	Sanderson et al., 2017 [100]
Autoantibodies in acquired immunodeficiency syndrome	Human Immunodeficiency virus	Homo sapiens	Bystander activation	Root-Bernstein et al., 2017 [101]
Autoimmune demyelinating disease	Semliki forest virus	Mus musculus	-	Mokhtarian et al., 2012 [102]
Autoimmune encephalitis	Herpes simplex virus	Homo sapiens	Molecular mimicry	Bradshaw et al., 2015 [103]
Autoimmune hepatitis	Esptein-Barr virus	Homo sapiens	Molecular mimicry	Cabibi et al., 2008 [104]

Table 1. Cont.

Autoimmune Disease	Virus	Organism	Proposed Mechanism	Study
Autoimmune myocarditis	Coxsackievirus B3	Mus musculus	Bystander activation	Rose, 2011 [106]
Autoimmune thyroiditis	Human herpesvirus 6A (HHV-6A)	Homo sapiens	-	Caselli et al., 2017 [107]
Cryoglobulinemia	Hepatitis C virus	Homo sapiens	-	Ogishi et al., 2016 [108]
Encephalitis (Human herpes encephalitis)	Herpes simplex virus	Homo sapiens	Molecular mimicry	Armangue et al., 2014 [109]
Encephalitis and chronic neurological sequelae	Herpes simplex virus	Homo sapiens	-	Kothur et al., 2017 [110]
Encephalitis, myasthenia gravis	Japanese encephalitis virus	Mus musculus	Molecular mimicry	He et al., 2018 [111]
Experimental autoimmune encephalomyelitis	Murine Gamma-Herpesvirus 68	Mus musculus	-	Casiraghi et al., 2015 [112]
Grave's disease	Epstein-Barr virus	Homo sapiens	-	Nagata et al., 2017 [113]
Guillain-Barré syndrome	Zika virus	Homo sapiens	Molecular mimicry	Lucchese and Kanduc, 2016 [114]
Hashimoto's disease	Epstein-Barr virus	Homo sapiens	-	Janegova et al., 2015 [115]
Immune thrombocytopenia, autoimmune hepatitis	Hepatitis C virus	Homo sapiens	-	Tampaki and Koskinas, 2014 [116]
Encephalomyelitis	Coronavirus	Mus musculus	-	Pewe and Perlman, 2002 [117]
Induced type 1 diabetes	Encephalomyocarditis-D virus	Mus musculus	Molecular mimicry	Choi et al., 2001 [118]
Islet autoimmunity	Enteroviruses	Homo sapiens	Molecular mimicry	Honkanen et al., 2017 [119]
Lung-restricted autoimmunity	Sendai virus	Mus musculus	-	Chiu et al., 2016 [120]
Multiple sclerosis	Epstein-Barr virus	Homo sapiens	Molecular mimicry	Guan et al., 2019 [121]
Multiple sclerosis	Theiler's virus	Homo sapiens	-	Miller et al., 2001 [122]
Multiple sclerosis	Varicella-zoster virus	Homo sapiens	-	Sotelo and Corona, 2011 [123]

Autoimmune Disease	Virus	Organism	Proposed Mechanism	Study
Pulmonary inflammation in lupus-prone mice	Influenza A virus	Mus musculus	Bystander activation & epitope spreading	Slight-Webb et al., 2015 [132]
Sjogren syndrome	Hepatitis C virus	Homo sapiens	Bystander activation	Ramos-Casals et al., 2005 [133]
Stromal keratitis	Herpes simplex virus	Homo sapiens	-	Deshpande et al., 2001 [134]
Stromal keratitis	Herpes simplex virus	Homo sapiens	-	Farooq and Shukla, 2012 [135]
Symmetric polyarthritis	Chikungunya virus	Homo sapiens	Epitope spreading	Goupil and Mores, 2016 [136]
Systemic lupus erythematosus	Cytomegalovirus	Homo sapiens	Epitope spreading	Chen et al., 2015 [137]
Systemic lupus erythematosus in porphyria cutanea tarda	Hepatitis C virus	Homo sapiens	Epitope spreading	Stölzel et al., 2002 [138]
Systemic lupus erythematosus	Parvovirus B19	Homo sapiens	-	Ribeiro et al., 2015 [139]
Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis	Dengue virus	Homo sapiens	Epitope spreading	Steed and Stappenbeck, 2014 [140]
Systemic Vasculitis	Lassa Virus	Cynomolgus Macaques	-	Cashman et al., 2018 [141]
Thrombocytopenia	Hepatitis C virus	Homo sapiens	-	Dahal et al., 2017 [142]
Thyroiditis	Hepatitis C virus	Homo sapiens	Bystander activation	Ferri et al., 2017 [143]
TMEV-induced demyelinating disease	Theiler's murine encephalomyelitis virus	Mus musculus	Molecular mimicry	Olsberg et al., 1993 [144]
Type 1 diabetes mellitus	Coxsackievirus	Homo sapiens	Molecular mimicry	Eizirik and Op de Beeck, 2018 [145]
Type 1 diabetes mellitus	Coxsackievirus B1	Homo sapiens	Molecular mimicry	Laitinen et al., 2014 [146]
Type 1 diabetes mellitus	Cytomegalovirus	Homo sapiens	-	Pak et al., 1988 [77]
Type 1 diabetes mellitus	Rotavirus	Mus musculus	Bystander effect	Pane et al., 2014 [41]
Type 1 diabetes mellitus	Enteroviruses	Homo sapiens/Mus musculus	-	Stene and Rewers, 2012 [147]
Vasculitis	Hepatitis C virus	Homo sapiens	-	Cacoub et al., 2014 [148]

Post-Enfeksiyöz İmmün Hastalıklara Örnek: REAKTİF ARTRİT

Table 1 Arthritogenic agents associated with the development of reactive arthritis

Enteric infections	Urogenital infections
<i>Salmonella enterica</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Serovars: <i>Typhimurium enteritidis</i> <i>paratyphi B, C</i> , others	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Shigella:</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>S. Flexneri</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>S. dysenteriae</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>S. sonnei</i>	<u>Respiratory infections</u>
<i>Yersinia</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	Group A beta-hemolytic Streptococcus
<i>Y. enterocolitica</i> (O:3, O:8, and O:9)	<u>Miscellaneous</u>
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	HIV
<i>Campylobacter jejuni</i>	B-19 parvovirus
<i>C. jejuni</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>C. coli</i>	<i>Brucella abortus</i>
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Calmette-Guerin Bacillus</i>
<i>Escherichia coli</i> : diarrhogenic strains	<i>Chikungunya virus</i>
<i>Bacillus cereus</i>	
Amoebae	
<i>Cryptosporidium</i>	
<i>Giardia lamblia</i>	
<i>Helicobacter pylori, cinaedi</i>	
<i>Strongyloides</i> spp	
<i>Tropheryma whippelii</i>	

Box 5

Diagnosis of reactive arthritis

History and physical examination

Prior infection, articular and extraarticular manifestations

Confirmation of triggering infection

Enteric: Stool culture/enzyme immunoassay: *Campylobacter, Salmonella, Shigella, or Yersinia*

Polymerase chain reaction: *C difficile*

Genitourinary: nucleic acid amplification of urine or a urethral swab—*Chlamydia trachomatis*

HLA-B27 testing **HLA –B27: %50-80 Pozitifdir**

Acute phase reactants

Modest with genitourinary source; higher when enthesitis present

Synovial fluid analysis

5000 to 50,000 white blood cells per high-powered field; predominance of neutrophils, negative cultures

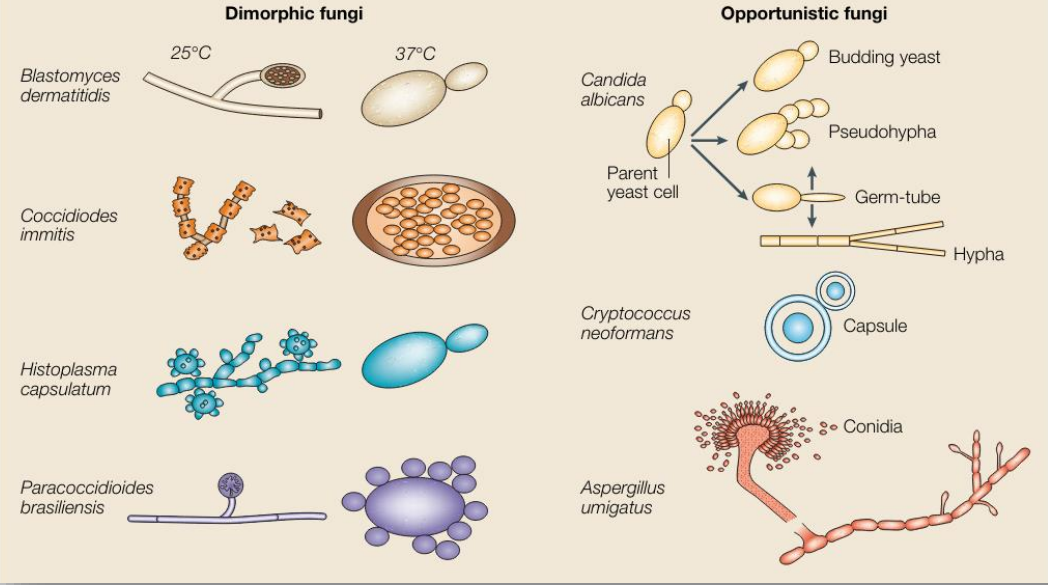
Imaging

Plain radiographs: soft tissue swelling, irregular periosteum at entheses; osteopenia, bony spur formation or joint erosion in chronic disease

MRI: sacroiliac bone edema and inflammation, contrast enhancement of synovia or entheses

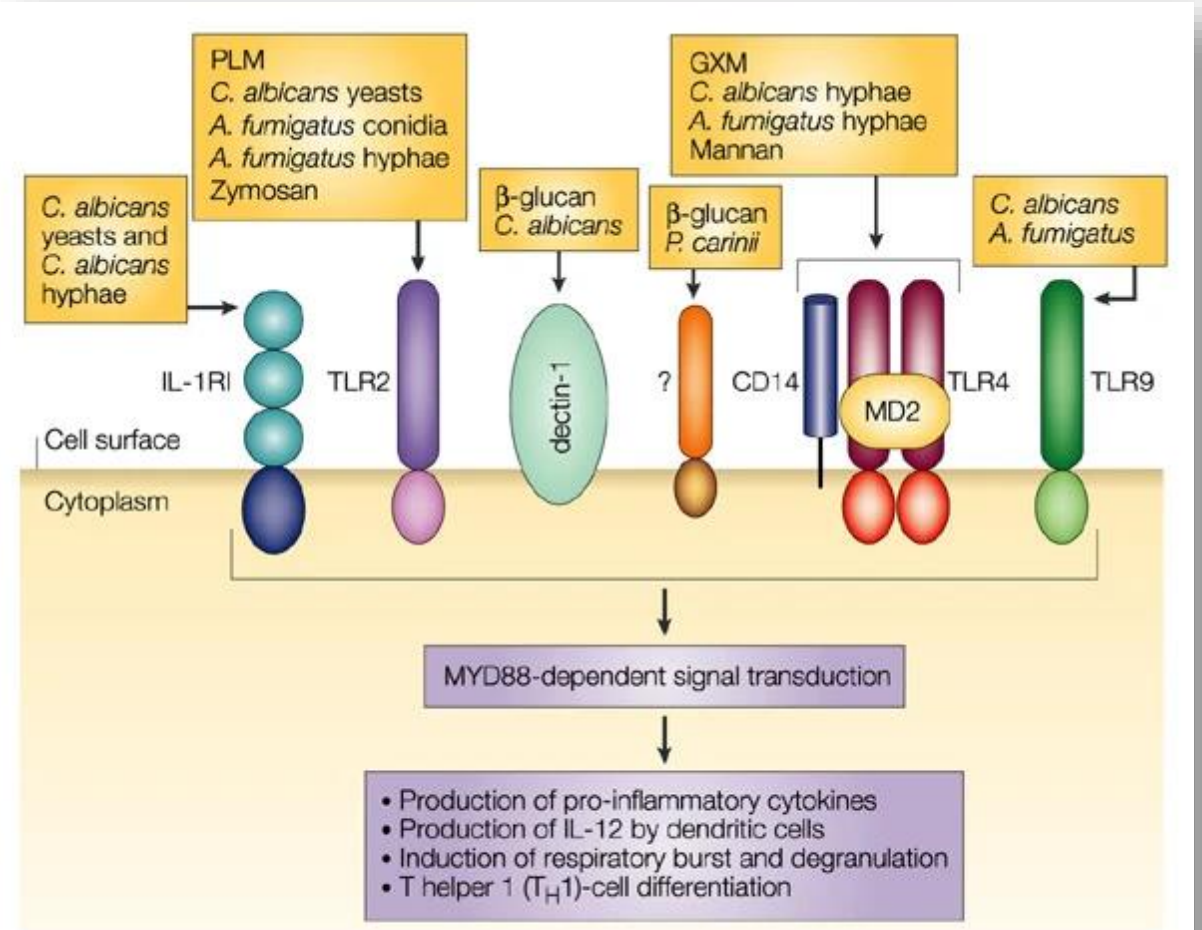
Mantarlara İmmün Yanıt

Box 2 | Fungal infections: morphogenesis and virulence



İnsanlar mantarlarla sürekli iç içe

- Çoğu mantar patojen değil
- Doku hasarına yol açan virülans faktörleri
 - Konak dokularına ve ekstrasellüler matrikse bağlanma özelliği, fosfolipaz, proteaz ve elastazların üretimi; hücre içi hayatta kalım için gereken metabolik yollara geçiş yapabilme yeteneği; (37°C'de büyüme yeteneği olan) termotolerans, ve enfeksiyon sırasında farklı formlarda var olabilme ve birinden diğerine dönüşebilme yeteneği.
 - Dimorfik mantarlar → Konakta saprofitik filamentöz küf formlarından tek hücreli mayalara dönüşür
 - *Candida*'nın bazı türleri, enfeksiyon bölgesine bağlı olarak maya, blastospor, psödohip ve hif formlarında çoğalabilir
 - *Cryptococcus neoformans* mayaları bir kapsülle kaplanır
 - *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. ve *Zygomycetes* gibi filamentöz mantarlar, tek hücreli konidyumlar olarak inhalasyonla alındıklarında akciğerlerde dallanan hiflere dönüşebilirler
 - Metabolik esneklik → Fungal morfogenez çeşitliliği : Antijenik çeşitlilik, fenotipik ve dimorfik geçişkenlik
- Farklı vücut bölgelerinde fungal enfeksiyonlara karşı pek çok patern tanıma ve efektör mekanizma bulunur



Mantar

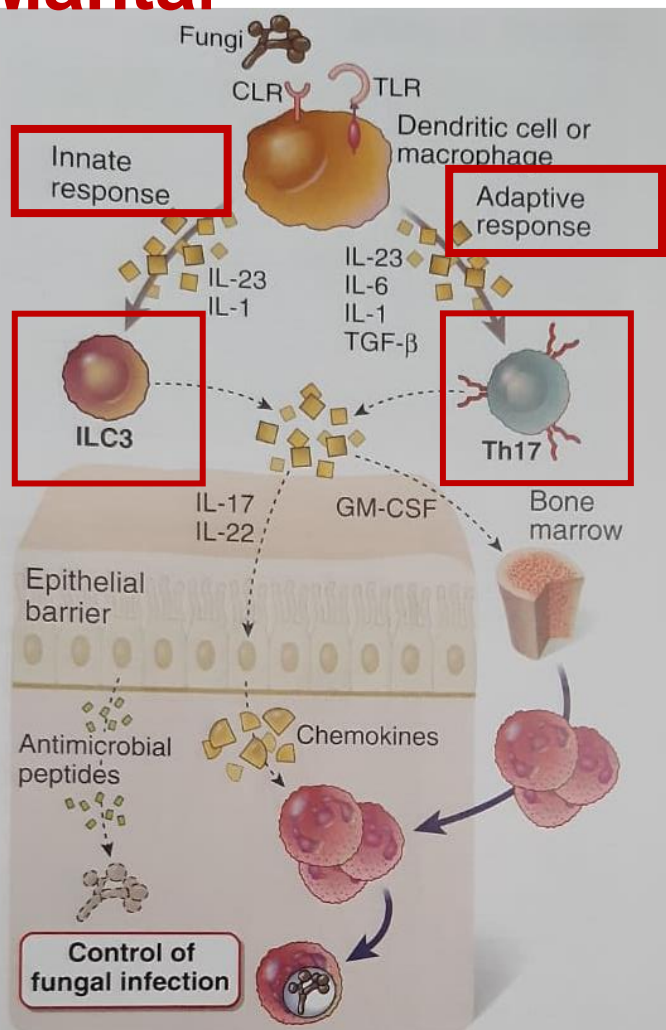
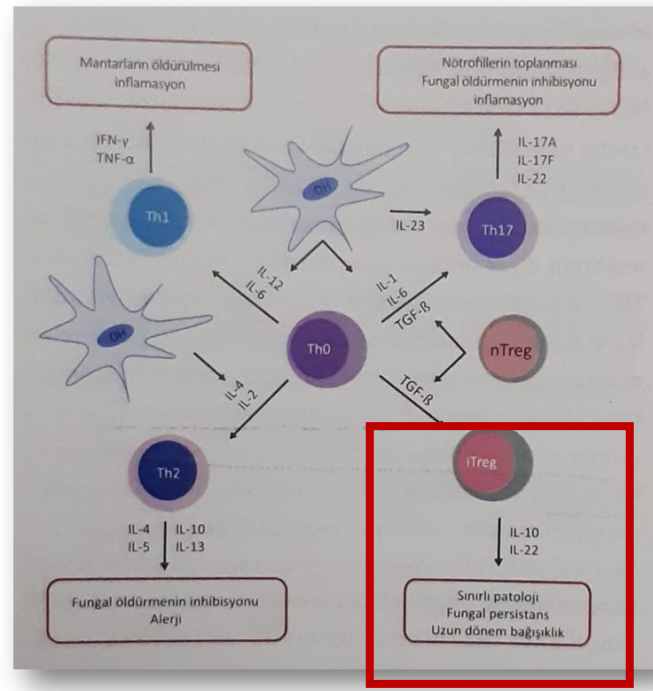


FIGURE 16.7 Role of innate immunity and Th17 cells in defense against fungal infection. Dendritic cells and macrophages (not shown) recognize fungal glucans and liberate cytokines that stimulate innate lymphoid cells (ILC3s) resident in the tissues to release cytokines, mainly IL-17, which recruit neutrophils and induce the production of antimicrobial peptides that protect against the infection. Cytokines may directly recruit neutrophils as well. The dendritic cells also stimulate the differentiation of naive fungal antigen-specific CD4⁺ T cells into Th17 cells in draining lymph nodes, and the Th17 cells migrate back to the site of infection. GM-CSF produced by the ILCs (and perhaps Th17 cells) may contribute to recruitment of neutrophils. CLR, C-type lectin receptor (e.g., dectin-1); TLR, Toll-like receptor.



Mantarlara karşı koruyucu bağışıklık:

Makrofaj → IL-12 → TH1 → IFN-γ → Aktive makrofaj → Fagositoz
Oponizan antikorlar → Nötrofil fagositozu

Koruyucu bağışıklık ile immünopatoloji arasında denge:

Treg hücrelerin oluşturulması
IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin üretimi

Romani, L. Immunity to fungal infections. Nat Rev Immunol (2004)

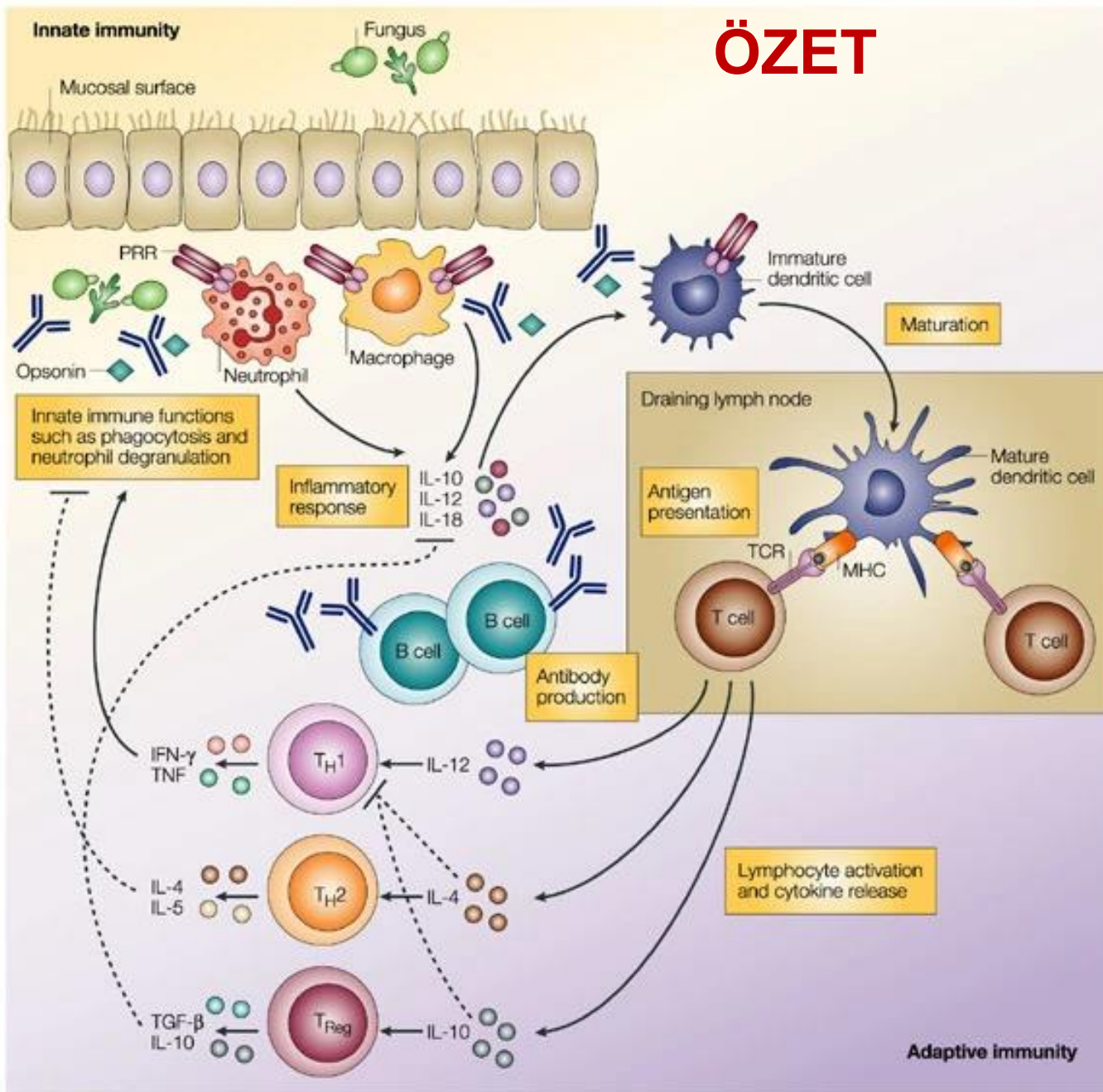
- Th17 farklılaşmasında bozukluk → Kronik mukokutanöz kandidiyazis
HIV önce Th17'yi hedef alır... → Yüzeysel Mantar Enfeksiyonları
- Enfeksiyonun erken döneminde IL-17A, defensinler ve nötrofiller aracılığı ile anti-mantar yanıtta rol alırken daha sonraki dönemde IL-17A ekspresyonu aşağı çekilemezse hastalık kronik enflamasyonla seyreden bir enfeksiyona dönüşür
- Mantarlara hücrel immün yanıt
 - Mantarların çoğu oldukça immünojeniktir
 - Th1 → IL-12 - INFγ → Artmış fagositoz → hafif hastalık
 - Th2 → Mantar ilişkili alerjik yanıtlar → hücrel yanıtın baskılanması → artmış antikor yanıtı → Th1 yanıtına destek ... **Nötralizasyon, opsonizasyon, ADCC**
 - Güçlü hücrel yanıt: Geç tipte aşırı duyarlılık (Tip IV) deri reaksiyonu

İD Reaksiyonu

[Egzema disseminasyonu / Oto-duyarlanma dermatiti]

- Birincil uyarandan uzak bölgede ortaya çıkan egzantematöz reaksiyon
- Çoğunlukla staz dermatiti veya **Tinea pedis ile ilişkili**
- **T hücrelerinin**, keratinosit hasarı ile açığa çıkan **antijenlere karşı reaktif** olduğu varsayılıyor
 - Otoekzematizasyon





Patojen olarak tanınma:

Dendritik hücrelerde farklı TLR'lere bağlanma → pro-enflamatuvar sitokinler

IL-6 eksik farelerde

antifungal TH1-hücre yanıtları aktive edilemiyor, IL-10 üretimi baskın

Kolonizasyon:

Treg hücreleri toleranstan sorumlu

İMMÜNOTERAPİ

TH1/TH2-hücre dengesi, immünoterapinin hedefi olabilir. **TH2-tipi sitokinlerin inhibisyonu veya TH1-tipi sitokinlerin eklenmesi**, polienler ve azoller gibi antifungal ilaçların etkinliğini deneysel mantar enfeksiyonlarında artırabilir.

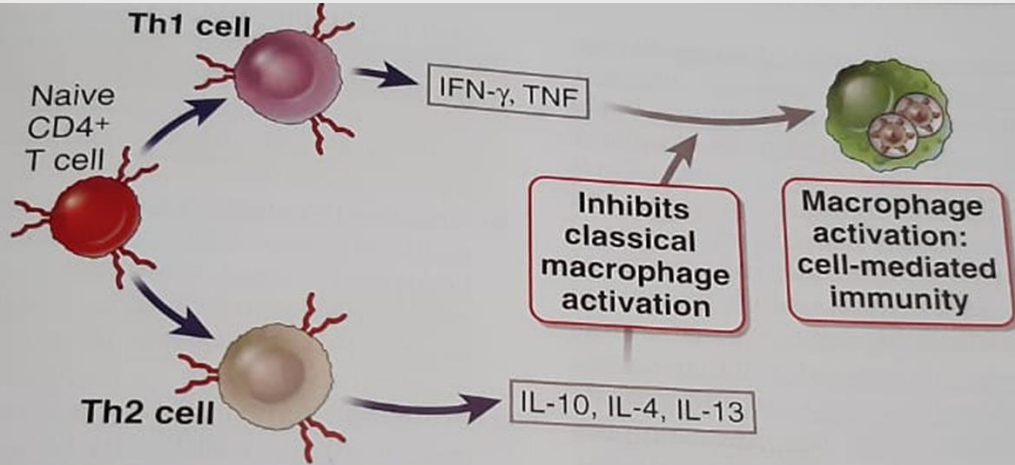
AŞI

DH'ler, enfeksiyon sahasından aldığı mantar antijenlerini → Lenf düğümüne taşır → Farklı mantar morfortiplerine karşı farklı Th-hücre yanıtlarını başlatır

Mantar RNA'sı ile transfekte edilmiş DH'lerin allogeneik kemik iliği nakilli fare modelinde koruyucu antifungal bağışıklık geri getirilmiştir:

Mantar aşıları için DH'ler kullanılabilir

Parazite Karşı İmmün Yanıt



Infection	Response	Outcome
<i>Leishmania major</i>	Most mouse strains: Th1 BALB/c mice: Th2	Recovery Disseminated infection

FIGURE 16.11 Role of T cells and cytokines in determining the outcome of infections.

• Th1 yanıtı

- CD4 → Th1 → IL-2, INF-γ (Tip 1 sitokinler)
 - Makrofaj aktivasyonu
 - Sitotoksik CD8 T hücrelerin aktivasyonu
 - Opsonizan antikorlar
 - **Protozoonlar için çok önemli**

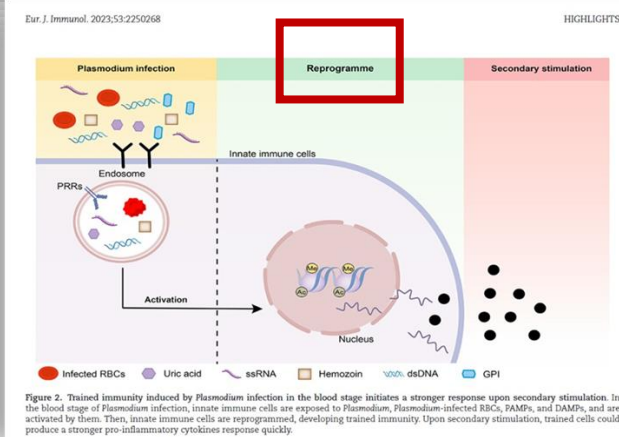
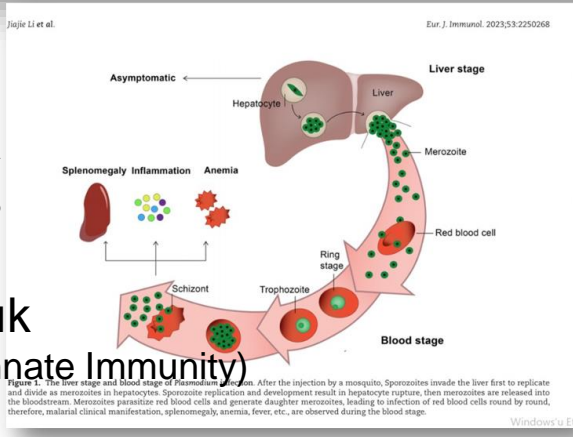
• Th2 yanıtı

- CD4 → Th2 → IL-4, IL-5, IL-13 (Tip 2 sitokinler)
- B hücre aktivasyonu
- Non-opsonizan antikorlar
- Alerjik reaksiyonlar

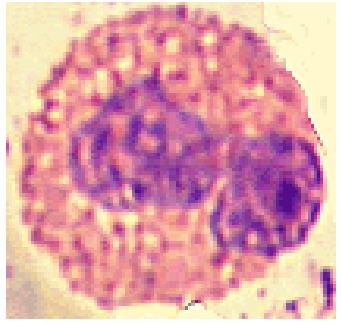
Hücre dışı parazitin atılması (dokudan, bağırsaktan)

Helmintler için çok önemli

Sıtmda
Eğitilmiş
Doğal
Bağışıklık
(Trained Innate Immunity)



İnvaziv Helmintlere **Eozinofil** Yanıtı

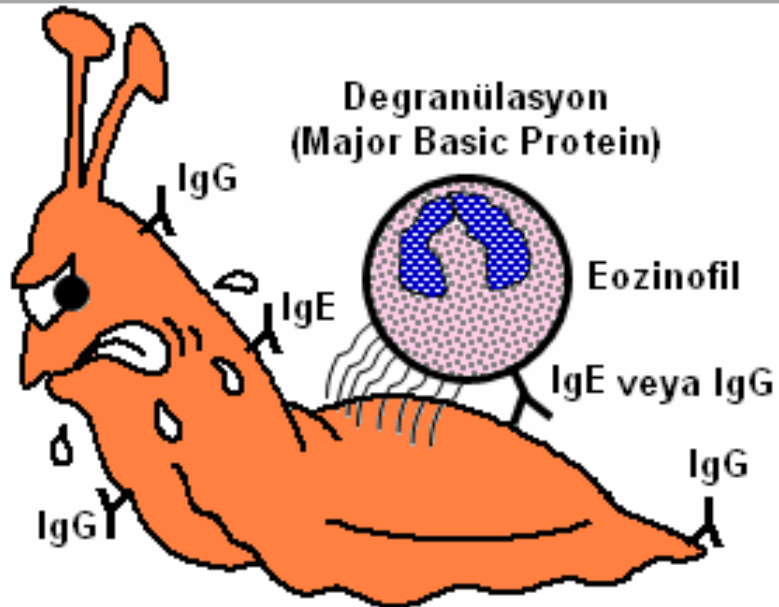
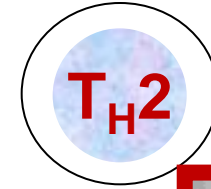


Ascaris
Trichinella
Strongiloides
Toxocara
Fasciola
...



**Sistein
Proteaz**

IL-5



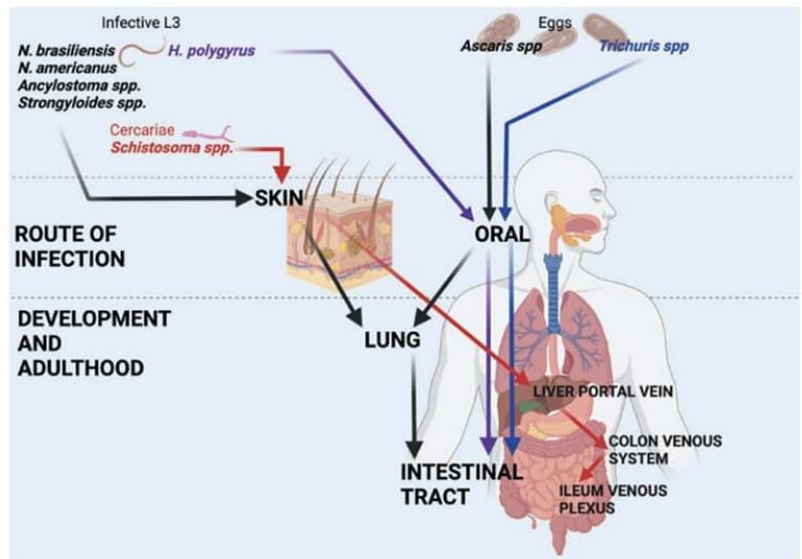


Fig. 1 Hookworm life cycle. Infective larvae (iL3) survive in warm

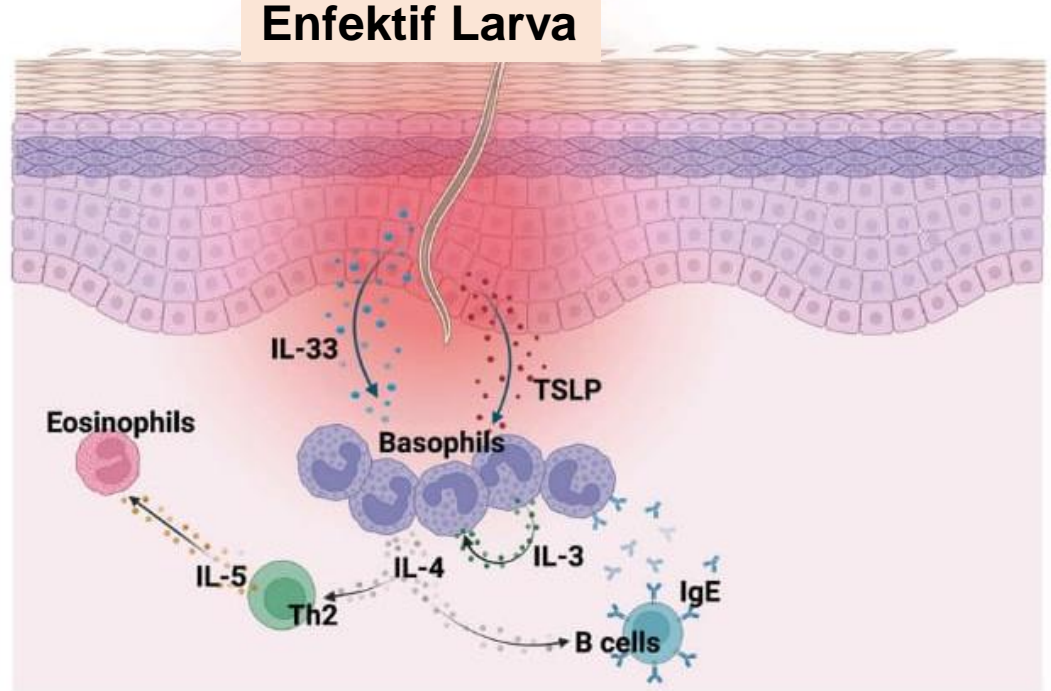


Fig. 2 Basophil responses in the skin. Infective L3 penetrate the

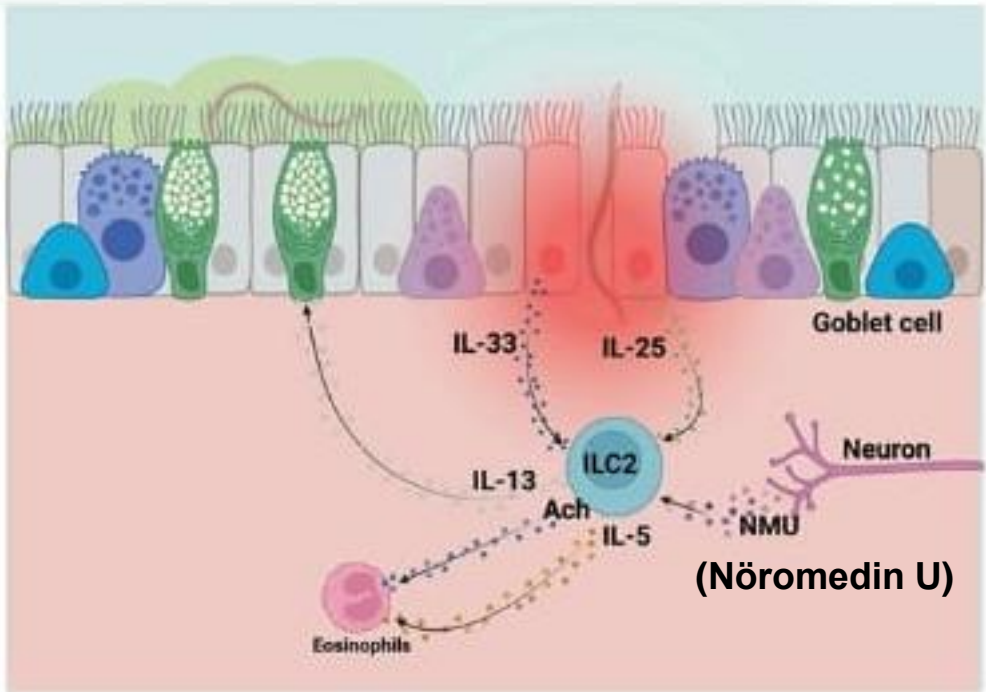


Fig. 3 Immune responses against invading parasite in the lung.

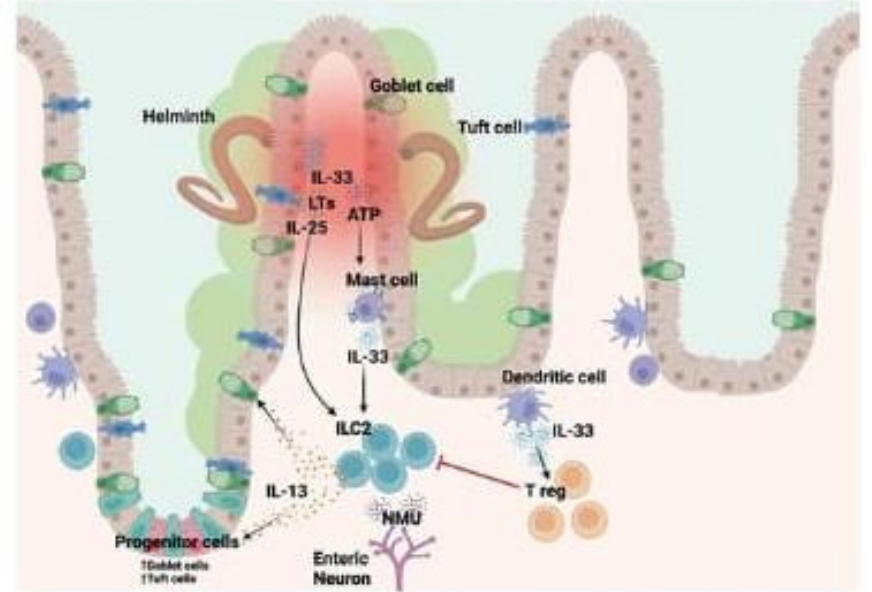


Fig. 4 Intestinal ILC2 activation during helminth infection. Adult

DİKKAT : OLGUN BİR PARAZİT, HAYATI KOLAYLAŞTIRABİLİR

Helmint enfeksiyonlarının endemik olduğu bölgelerde (Ör. Sahra-altı Afrika):

Şiddetli atopik hastalıkların sıklığı oldukça düşüktür

Şiddetli COVID-19 sıklığı oldukça düşüktür

Olası sebep: TH2 regülatuvar yanıt

Dahası var:

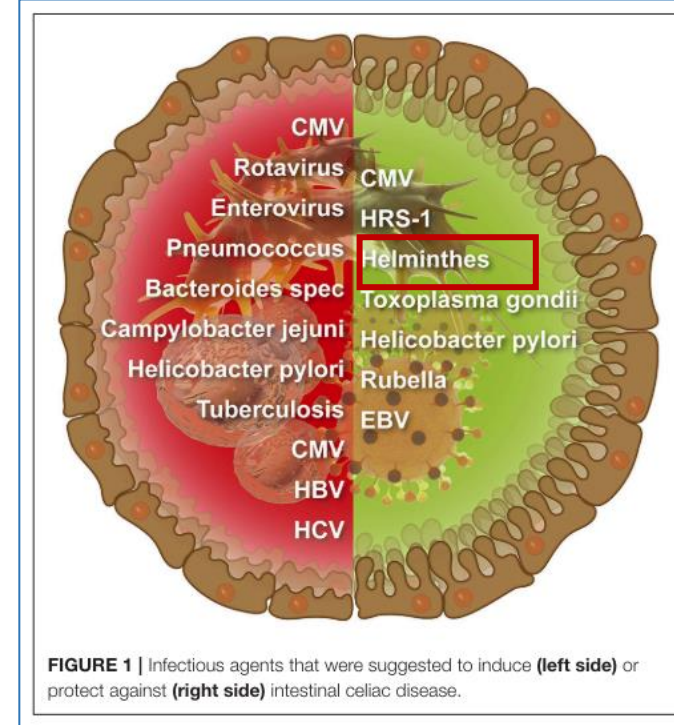
Heligmosomoides polygyrus ile kronik enfeksiyon modeli:

- Astım enflamasyonunda
- Deneysel oto-immün ensefalomyelit bulgularında
- Kontakt hipersensitivitede **DÜZELME SAĞLANDI**

Helmintler konağın enflamatuvar yanıtını modüle ediyorsa:

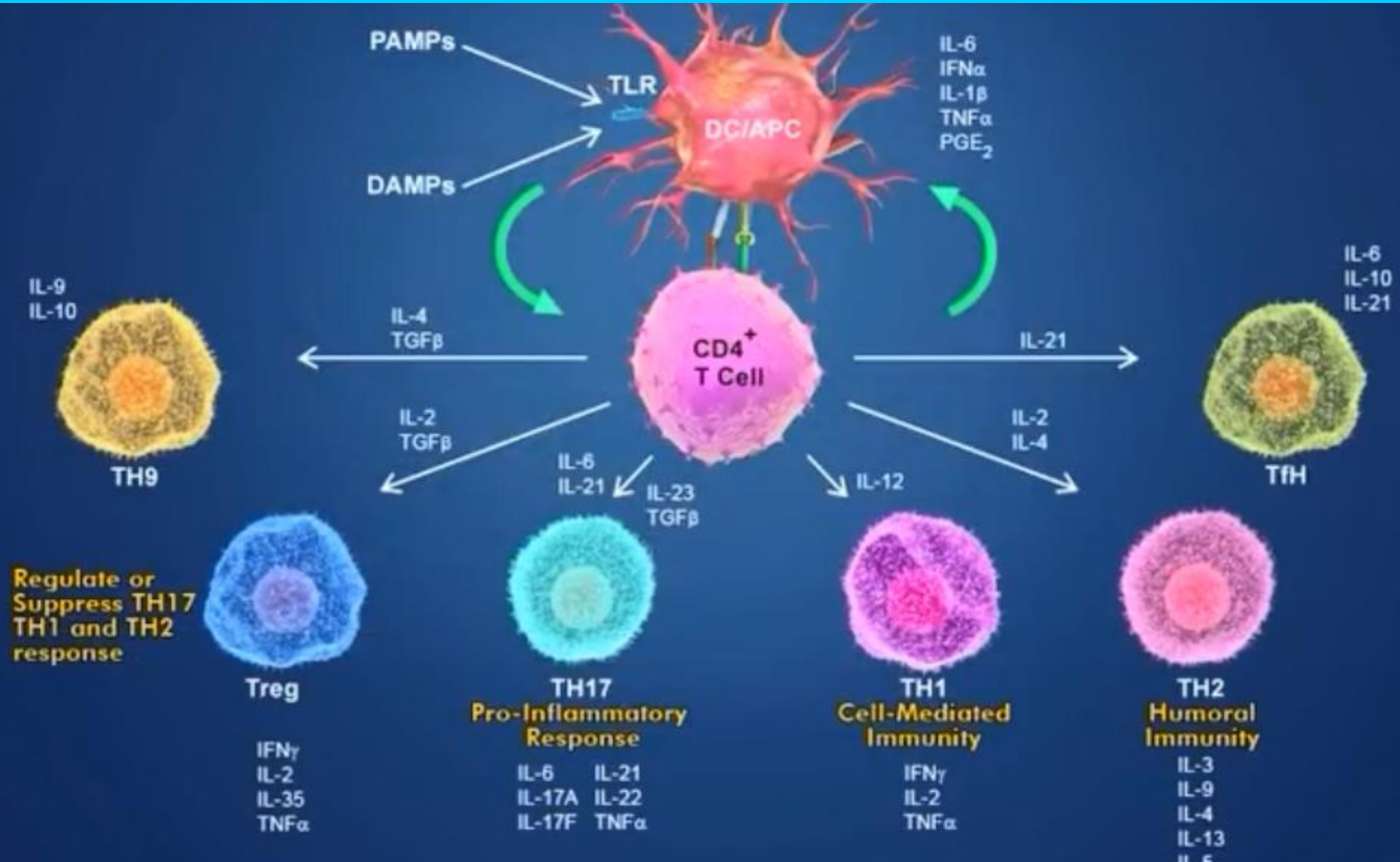
- Crohn Hst, Çöliak hst, Astım, Multipl Skleroz tedavisinde kullanabilir miyiz?

Fasciola hepatica erişkin formları monosit ve makrofajların anti-enflamatuvar fenotipe dönüşmesini uyarıyor: **Eğitilmiş Doğal Bağışıklık (Trained Innate Immunity)**

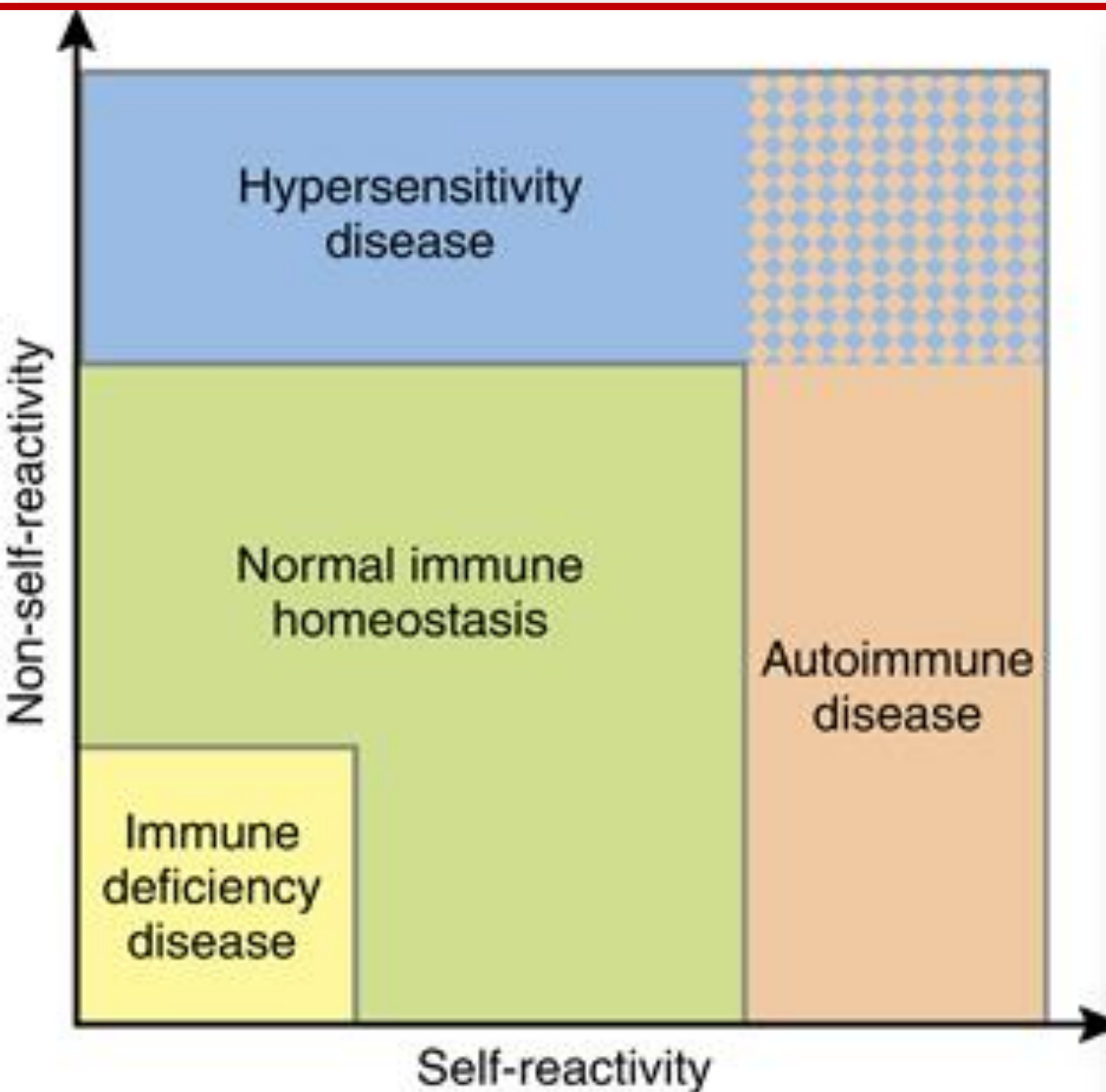


SONUÇ:

Mikroplar, taşıdıkları ortak paternler ile DH'ler üzerindeki TLR'ler tarafından algılanır ve T hücre yanıtı uygun şekilde Yoluna Devam Eder



Immün-Denge



Immün-Yaşlanma

