

BÖLÜM 1

DOĞAL VE KAZANILMIŞ BAĞIŞIKLIK

Koray AYAR¹

GİRİŞ

Canlılar mikroorganizmaların yoğun olarak bulunduğu bir ortamda yaşamaktadır. Bu mikroorganizmaların birçoğu canlılar için zararlıdır. Canlılar bu mikroorganizmalara karşı güçlü savunma mekanizmalarına sahip olmadan yaşamlarını sürdüremezler. Canlıların patojen mikroorganizmalara karşı sahip oldukları veya kazandıkları direnme yeteneklerine *bağışıklık* denir. Bağışıklığın temel olarak 2 bileşeni vardır; doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık. Mikroorganizmaların yüzyıllardır değişmez bazı yapıtaşlarını doğuştan bizlere miras kalmış olan tanıma mekanizmaları yolu ile algılamamızı ve bu mikroorganizmalara direnmemizi sağlayan yolların bütününe *doğal bağışıklık* denir. Daha önce hiç karşılaşmadığımız bir patojene ait antijenik yapının çok çeşitli genetik yeniden düzenlemeler ile rastgele oluşturulmuş T ve B hücre reseptörleri tarafından tanınarak özgül ve güçlü bir

bağışıklık yanıtının oluşturulduğu yolların bütününe de *kazanılmış bağışıklık* denir.

BAĞIŞIKLIK YANITINDA DOĞAL VE KAZANILMIŞ BAĞIŞIKLIĞIN ROLÜ

Medzhitov ve Janeway doğal bağışıklığı, doğuştan var olan, zamanla değişikliğe uğramayan, geçici ancak hızlı bir bağışıklık yanıtı olarak tanımladılar (1-3). Doğal bağışıklık tüm çekirdekli çok hücreli canlılarda bulunan evrimsel olarak eski bir sistemdir. T hücreleri ile özel bir bağışıklık yanıtının ancak günler, haftalar içinde gerçekleşebileceğini göz önünde bulundurursak, hızla çoğalabilme kabiliyetine sahip mikroorganizmalara karşı konağın hızlı bir bağışıklık yanıtı vermesi gerekmektedir. Doğal bağışıklık kazanılmış bağışıklık devreye girene kadar canlıyı mikroorganizmalara karşı korur. Doğal bağışıklık sistemi patojen mikroorganizmalara ait olan ve patojen ilişkili moleküler patern (patogen

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD., Romatoloji BD., ayarkoray@hotmail.com



inhibitör sinyaller ile dengelenmektedir. Örneğin bir inhibitör reseptör kompleksi olan CTLA-4, CD28 ile aynı ligand için yarışır ve TCR aktivasyonunu inhibe eder. Buna benzer pek çok kostimulatuvar molekül keşfedilmiştir (52).

T hücrelerinin görevleri

T hücrelerinin farklı fonksiyonlar gösterebilen birçok çeşit alt grubu bulunmaktadır ve bu alt grup T hücrelerindeki bozukluklar karşımıza romatolojik hastalıklar olarak çıkabilmektedir (55-57). Sitotoksik CD8+ T hücrelerinin temel görevi mutasyona uğramış veya hücre içi patojenler ile hastalandırılmış olması nedeniyle konağa ait antijenik yapıları sunamaz hale gelen hücrelerin ortadan kaldırılmasıdır. Bu ortadan kaldırılma işlemi perforin ve granzim enzimleri ile veya programlanmış hücre ölümü ile sonuçlanan FAS ligand yolağı vasıtası ile gerçekleştirilir (58). CD8+ T hücrelerinin sitotoksik etkileri yanında düzenleyici etkileri de bulunmaktadır (59). Birçok alt tipi bulunan CD4+ T hücrelerinin bağışıklık yanıtında esas olarak yardımcı görevleri bulunur ve bunu ürettikleri bazı sitokinler vasıtası ile gerçekleştirirler (55, 58, 60). CD4+ T hücre popülasyonunun alt hücrelerinden olan yardımcı T hücresi 1 (T helper 1: Th1) hücre içi patojenlere karşı oluşan bağışıklık yanıtında, Th2 hücresi parazit enfestasyonlarında, Th17 hücresi çeşitli otoimmün hastalıkların patogeneğinde ve düzenleyici T hücreleri de (T reg) oluşan inflamasyonun düzenlenmesinde olarak rol alırlar (10).

SONUÇ

Doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık farklı ancak birbirini tamamlayan yollar ile bağışıklık yanıtını oluştururlar. Doğal bağışıklık genetik olarak organizmaya miras kalan mekanizmalar ile patojeni algılar ve yanıt verir, özellikle hücre içi patojenlere karşı tip 1 İFN yanıtının oluşmasında önemli rol oynar. Kazanılmış bağışıklıkta ise daha özelleşmiş bağışıklık hücreleri olan B ve T hücreleri görev alır.

Bu hücreler reseptör çeşitlilikleri sayesinde daha önce hiç karşılaşmadıkları antijenleri de tanıyabilirler. B hücreleri antikor oluşturabilir ve antijen sunumu yaparlar. Hücre içi antijenler CD8+ T hücrelerine sunulurken dışsal patojenlere ait işlenmiş antijenler genellikle CD4+ T hücrelerine sunulurlar. Antijen sunumu ile aktive olan T hücreleri enfekte olmuş veya kanserleşmiş hücreleri öldürürler veya bağışıklık yanıtında yardımcı roller üstlenerek güçlü ve özgül bir bağışıklık yanıtının oluşturulmasını sağlarlar.

KAYNAKLAR

1. Janeway CA, Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1989;54 Pt 1:1-13.
2. Medzhitov R. Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity. J Immunol. 2013;191(9):4473-4.
3. Medzhitov R, Janeway CA, Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. Cell. 1997;91(3):295-8.
4. Travis J. Origins. On the origin of the immune system. Science. 2009;324(5927):580-2.
5. Netea MG, Dominguez-Andres J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):375-88.
6. Mantovani A, Netea MG. Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(11):1078-80.
7. Divangahi M, Aaby P, Khader SA, Barreiro LB, Bekkering S, Chavakis T, et al. Trained immunity, tolerance, priming and differentiation: distinct immunological processes. Nat Immunol. 2021;22(1):2-6.
8. Biering-Sorensen S, Aaby P, Lund N, Monteiro I, Jensen KJ, Eriksen HB, et al. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2017;65(7):1183-90.
9. de Laval B, Maurizio J, Kandalla PK, Brisou G, Simonnet L, Huber C, et al. C/EBPbeta-Dependent Epigenetic Memory Induces Trained Immunity in Hematopoietic Stem Cells. Cell Stem Cell. 2020;26(5):657-74 e8.
10. Tsuneyasu Kaisho SA. Principles of innate immunity. In: Marc C. Hochberg EMG, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman, editor. Rheumatology, 7th edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 63-9.
11. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Nat



- Rev Immunol. 2001;1(2):135-45.
12. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:335-76.
 13. Wagner H. Bacterial CpG DNA activates immune cells to signal infectious danger. *Adv Immunol.* 1999;73:329-68.
 14. Krieg AM. The role of CpG motifs in innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 2000;12(1):35-43.
 15. Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imai-zumi T, Miyagishi M, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol.* 2004;5(7):730-7.
 16. Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature.* 2006;441(7089):101-5.
 17. Roers A, Hiller B, Hornung V. Recognition of Endogenous Nucleic Acids by the Innate Immune System. *Immunity.* 2016;44(4):739-54.
 18. Ting JP, Lovering RC, Alnemri ES, Bertin J, Boss JM, Davis BK, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity.* 2008;28(3):285-7.
 19. Stuart LM, Ezekowitz RA. Phagocytosis: elegant complexity. *Immunity.* 2005;22(5):539-50.
 20. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine.* 2003;21 Suppl 2:S43-7.
 21. Muller-Eberhard HJ. Molecular organization and function of the complement system. *Annu Rev Biochem.* 1988;57:321-47.
 22. Taniguchi T, Takaoka A. The interferon-alpha/beta system in antiviral responses: a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors. *Curr Opin Immunol.* 2002;14(1):111-6.
 23. Heath WR, Carbone FR. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:47-64.
 24. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(7):499-511.
 25. Qi Q, Liu Y, Cheng Y, Glanville J, Zhang D, Lee JY, et al. Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(36):13139-44.
 26. Atamas S. Principles of adaptive immunity. In: Marc C. Hochberg AJS, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman editor. *Rheumatology.* Seventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 70-8.
 27. Ebert A, Hill L, Busslinger M. Spatial Regulation of V-(D)J Recombination at Antigen Receptor Loci. *Adv Immunol.* 2015;128:93-121.
 28. Schatz DG, Ji Y. Recombination centres and the orchestration of V(D)J recombination. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(4):251-63.
 29. Melchers F. Checkpoints that control B cell development. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2203-10.
 30. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):959-71.
 31. Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(2):118-32.
 32. Pillai S, Cariappa A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(11):767-77.
 33. Ubelhart R, Jumaa H. Autoreactivity and the positive selection of B cells. *Eur J Immunol.* 2015;45(11):2971-7.
 34. Lino AC, Dorner T, Bar-Or A, Fillatreau S. Cytokine-producing B cells: a translational view on their roles in human and mouse autoimmune diseases. *Immunol Rev.* 2016;269(1):130-44.
 35. Gorosito Serran M, Fiocca Vernengo F, Beccaria CG, Acosta Rodriguez EV, Montes CL, Gruppi A. The regulatory role of B cells in autoimmunity, infections and cancer: Perspectives beyond IL10 production. *FEBS Lett.* 2015;589(22):3362-9.
 36. Ding T, Yan F, Cao S, Ren X. Regulatory B cell: New member of immunosuppressive cell club. *Hum Immunol.* 2015;76(9):615-21.
 37. Burmester GR, Feist E, Dorner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(2):77-88.
 38. Rickert RC. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(8):578-91.
 39. Avalos AM, Meyer-Wentrup F, Ploegh HL. B-cell receptor signaling in lymphoid malignancies and autoimmunity. *Adv Immunol.* 2014;123:1-49.
 40. Ciofani M, Zuniga-Pflucker JC. Determining gammadelta versus alphabeta T cell development. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(9):657-63.
 41. Yui MA, Rothenberg EV. Developmental gene networks: a triathlon on the course to T cell identity. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(8):529-45.
 42. Shah DK, Zuniga-Pflucker JC. An overview of the intrathymic intricacies of T cell development. *J Immunol.* 2014;192(9):4017-23.
 43. Seo W, Taniuchi I. Transcriptional regulation of early T-cell development in the thymus. *Eur J Immunol.* 2016;46(3):531-8.
 44. Koch U, Radtke F. Mechanisms of T cell development and transformation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:539-62.
 45. Carpenter AC, Bosselut R. Decision checkpoints in the thymus. *Nat Immunol.* 2010;11(8):666-73.
 46. Rossjohn J, Gras S, Miles JJ, Turner SJ, Godfrey DI, McCuskey J. T cell antigen receptor recognition of antigen-pre-

- senting molecules. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:169-200.
47. Van Rhijn I, Godfrey DI, Rossjohn J, Moody DB. Lipid and small-molecule display by CD1 and MR1. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(10):643-54.
 48. Salio M, Silk JD, Jones EY, Cerundolo V. Biology of CD1- and MR1-restricted T cells. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:323-66.
 49. Godfrey DI, Uldrich AP, McCluskey J, Rossjohn J, Moody DB. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol.* 2015;16(11):1114-23.
 50. Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:443-73.
 51. Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(4):203-16.
 52. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):227-42.
 53. Brownlie RJ, Zamoyska R. T cell receptor signalling networks: branched, diversified and bounded. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):257-69.
 54. Rossy J, Williamson DJ, Benzing C, Gaus K. The integration of signaling and the spatial organization of the T cell synapse. *Front Immunol.* 2012;3:352.
 55. Wan YY, Flavell RA. How diverse—CD4 effector T cells and their functions. *J Mol Cell Biol.* 2009;1(1):20-36.
 56. Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(1):24-35.
 57. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;74(1):5-17.
 58. Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(6):388-400.
 59. Gravano DM, Hoyer KK. Promotion and prevention of autoimmune disease by CD8+ T cells. *J Autoimmun.* 2013;45:68-79.
 60. Tripathi SK, Lahesmaa R. Transcriptional and epigenetic regulation of T-helper lineage specification. *Immunol Rev.* 2014;261(1):62-83.