



Anti-Viral İmmünite ve Latent Enfeksiyonlar

H. Barbaros Oral

BUÜ Tıp Fakültesi İmmünoloji A.D.

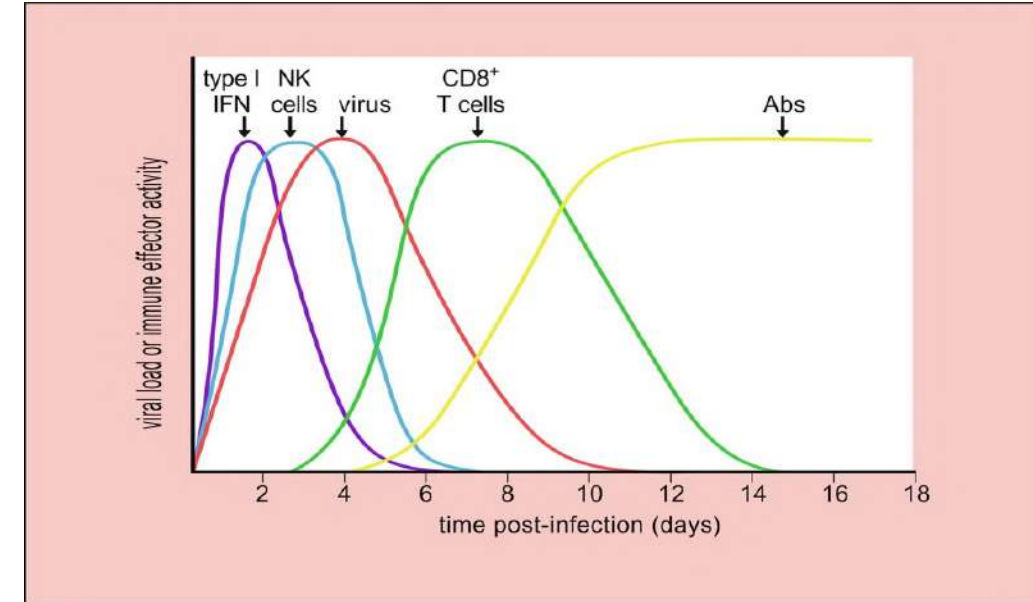
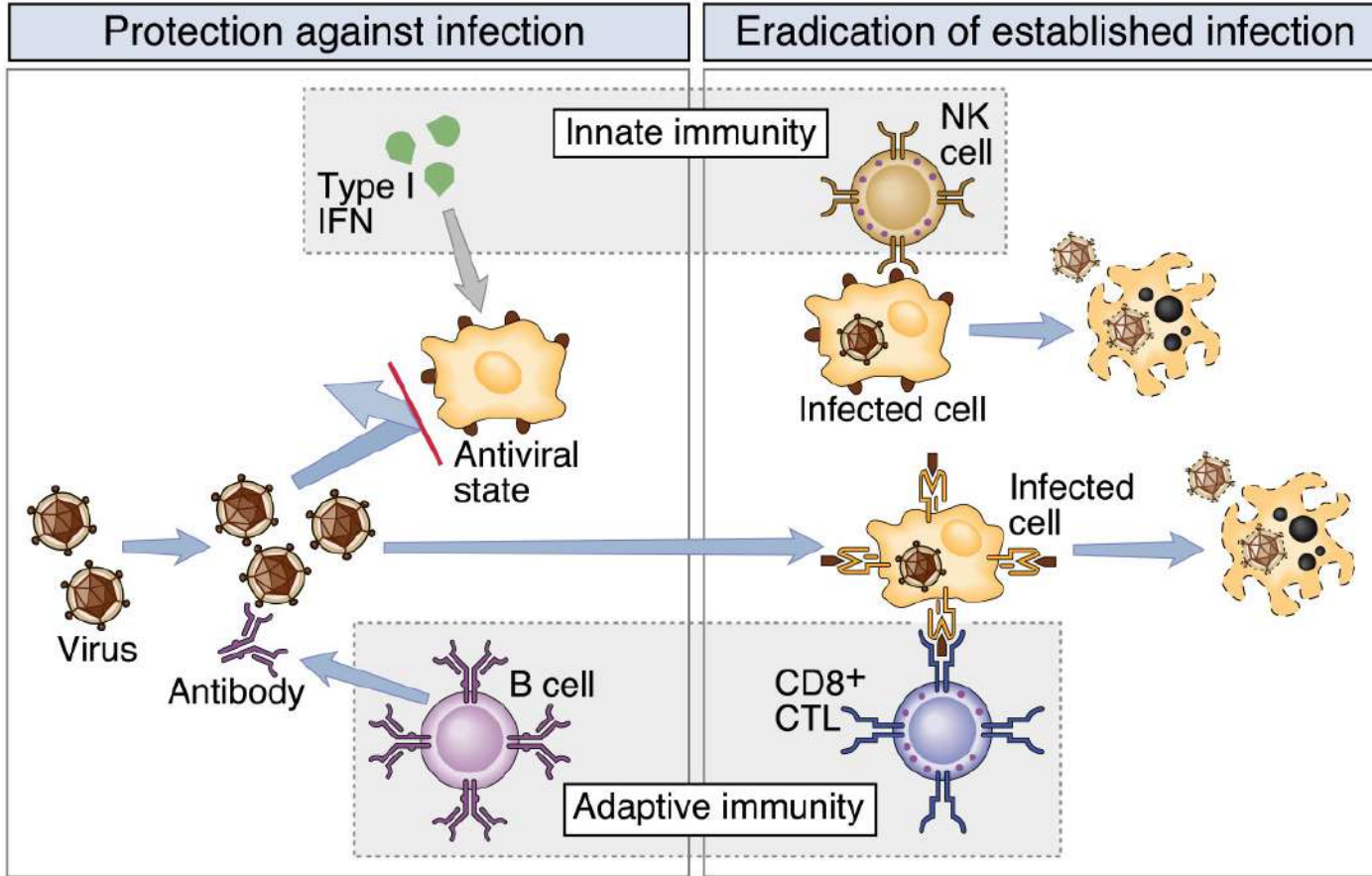
oralb@uludag.edu.tr

Sunum Planı

- Virüslere karşı doğal immün yanıtlar
 - İnterferon yanıtı
 - NK aracılı yanıtlar
- Virüslere karşı edinilmiş immün yanıtlar
 - T hücre yanıtları
 - Antikor aracılı antiviral yanıtlar
- Virüslerin immün yanıtlardan kaçışı ve Latensi

VİRÜSLERE KARŞI İMMÜNİTE

Virüsler konağın nükleik asit ve protein sentez mekanizmalarını kullanarak hücre içinde replike olabilen zorunlu intrasellüler mikroorganizmalardır.



İnterferonlar; Antiviral ve İmmün sistem uyararı

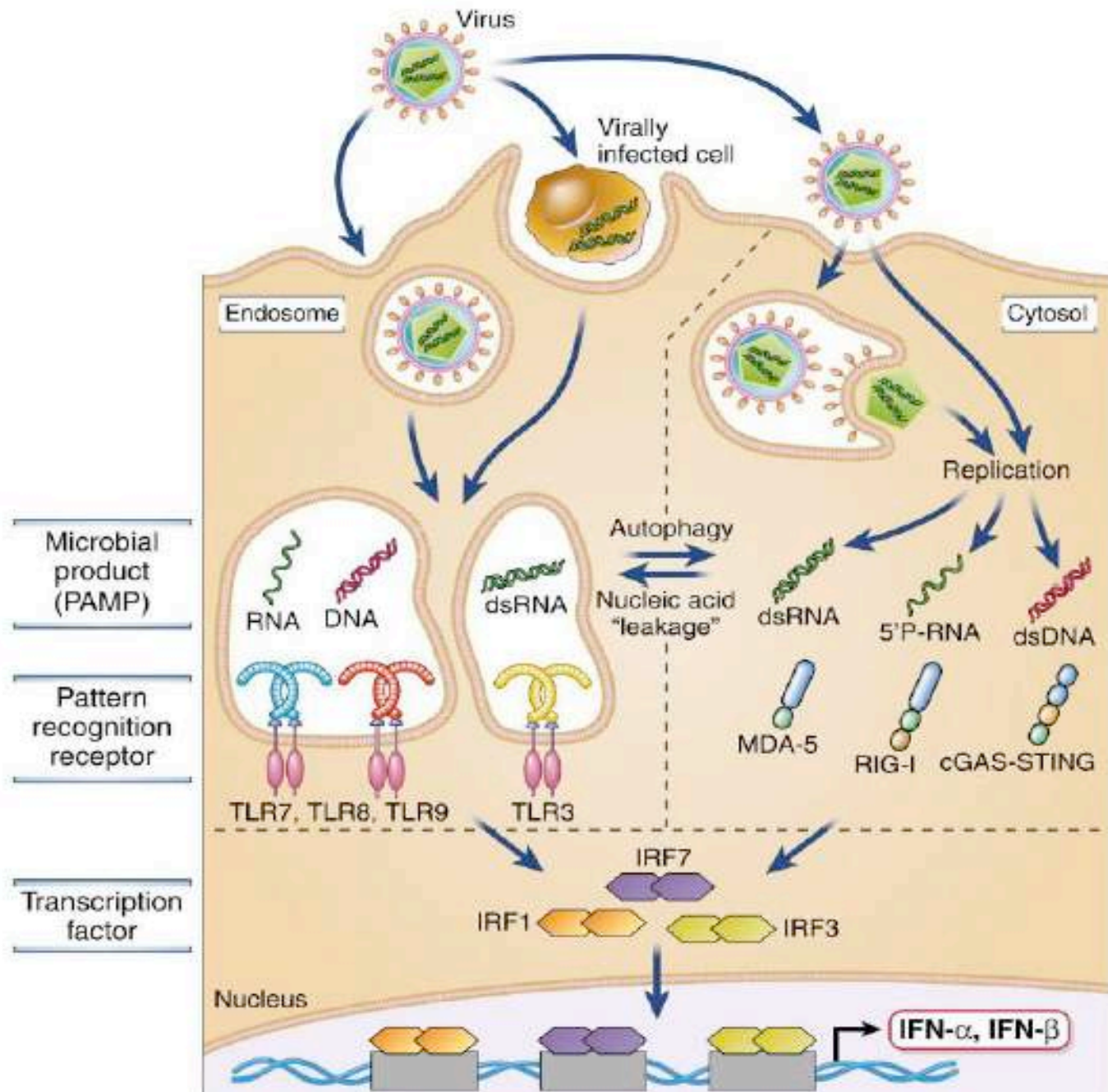
IFN sisteminin aktivasyonu, viral enfeksiyonun ilk aşamalarındaki en önemli savunmadır.

IFN'lerin üç ana ailesi vardır:

- **tip I** (IFN- α 'nın çoklu alt tipleri, ayrıca IFN- β ve IFN- ω dahil);
- tip II (IFN- γ); ve
- **tip III** (IFN- λ 1, IFN- λ 2 ve IFN- λ 3, ayrıca IL-29, IL-28a ve IL-28b olarak da bilinir).

Tip I IFN'ler, virüs ile enfekte olursa vücuttaki hemen hemen her hücre tipi tarafından üretilebilir.

Ayrıca, özelleşmiş interferon üreten hücreler, plazmasitoid DC'ler ve kendileri enfekte olmadan virüse maruz kaldıktan sonra yüksek seviyelerde tip I IFN üretmek için tetiklenebilen inflamatuvar monosit alt grupları vardır.



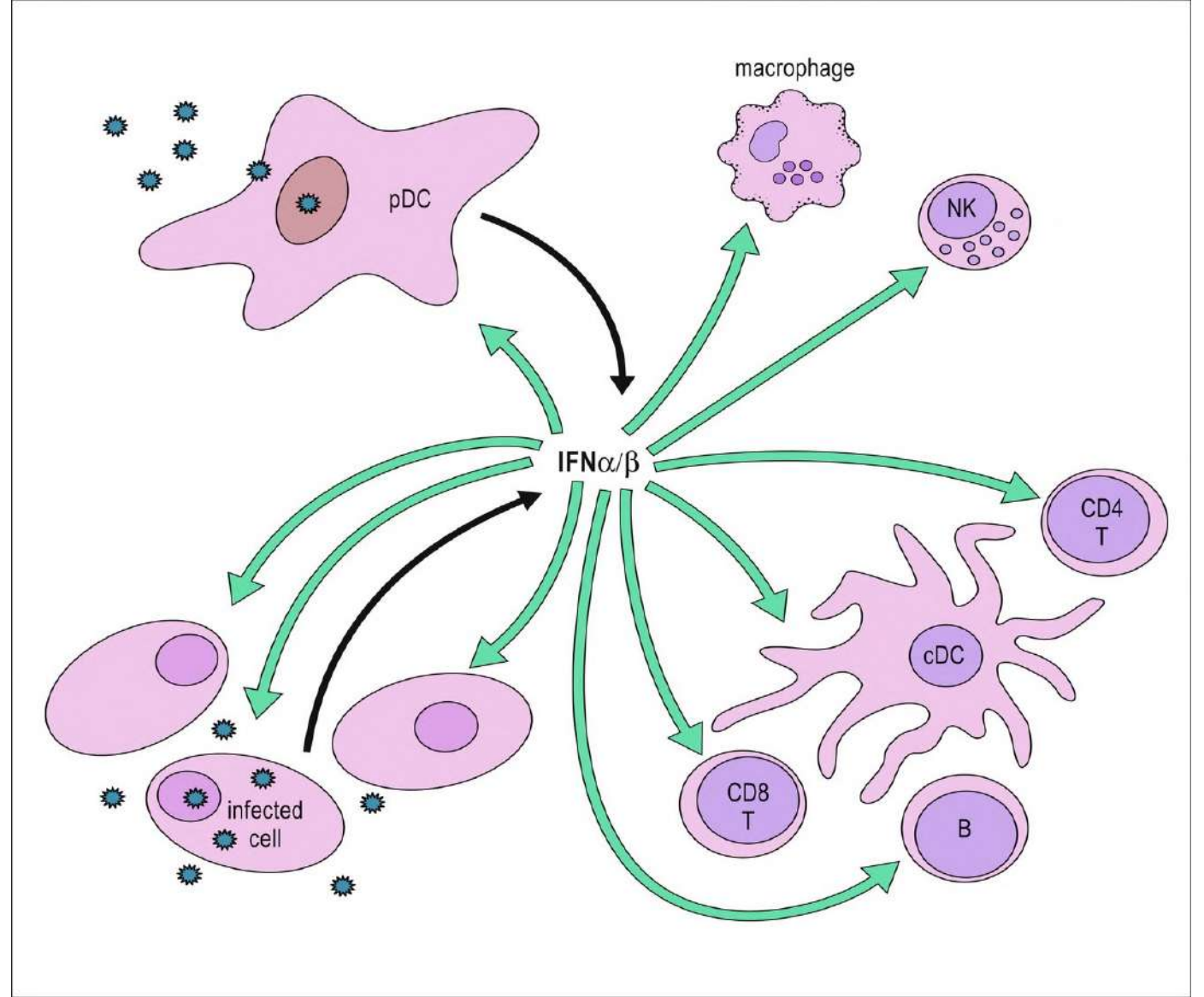
- Endozomal TLR'ler
- RIG-benzeri reseptörler
- cGAS-STING Yolađı

İnterferonlar, antiviral yanıtlar için hücreler üzerinde hareket eder

Salınan IFN, hem onu üreten hücreye hem de antiviral bir durum oluşturduğu komşu hücrelere etki ederek onların viral enfeksiyona direnmelerini sağlar.

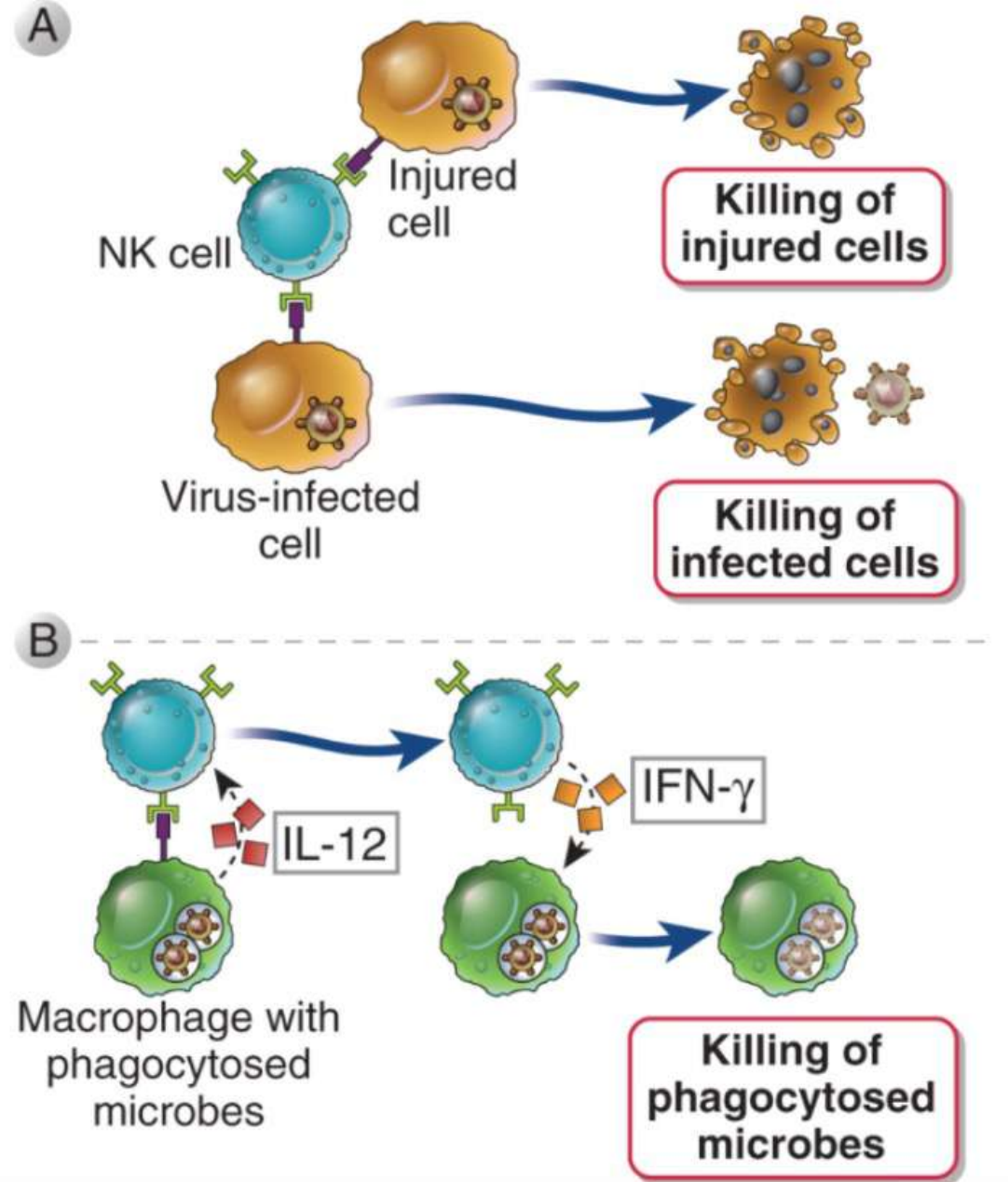
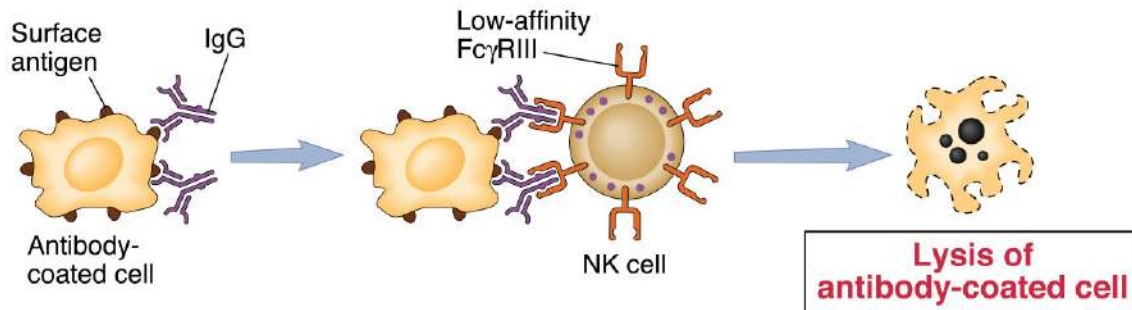
IFN ile uyarılmış genler (ISGs)

- Mx proteinleri
- IFITM'ler
- Protein kinaz R (PKR) ve 2',5' oligoadenilat sentetaz
- Teterin (CD317)



NK'ların efektör fonksiyonu

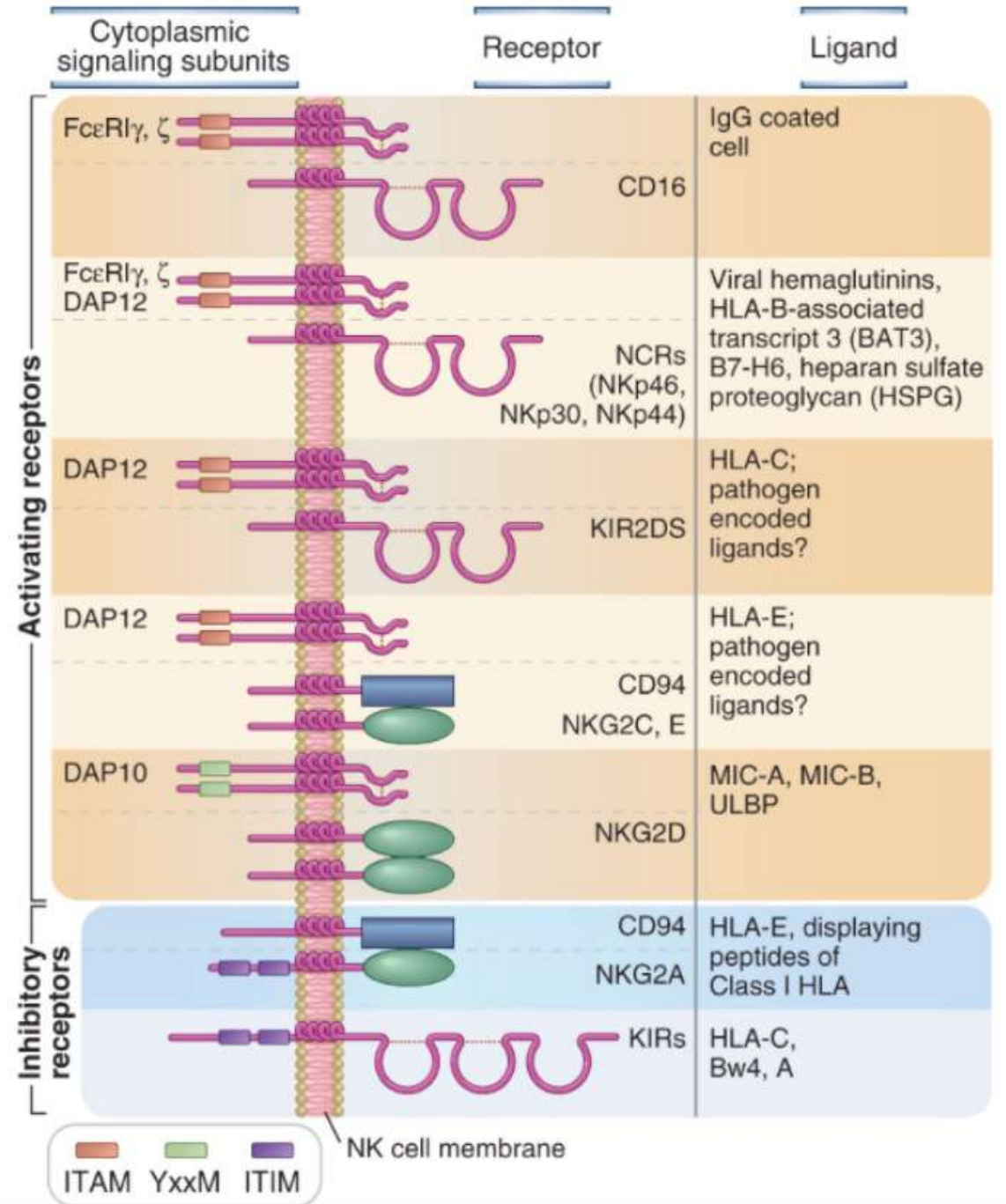
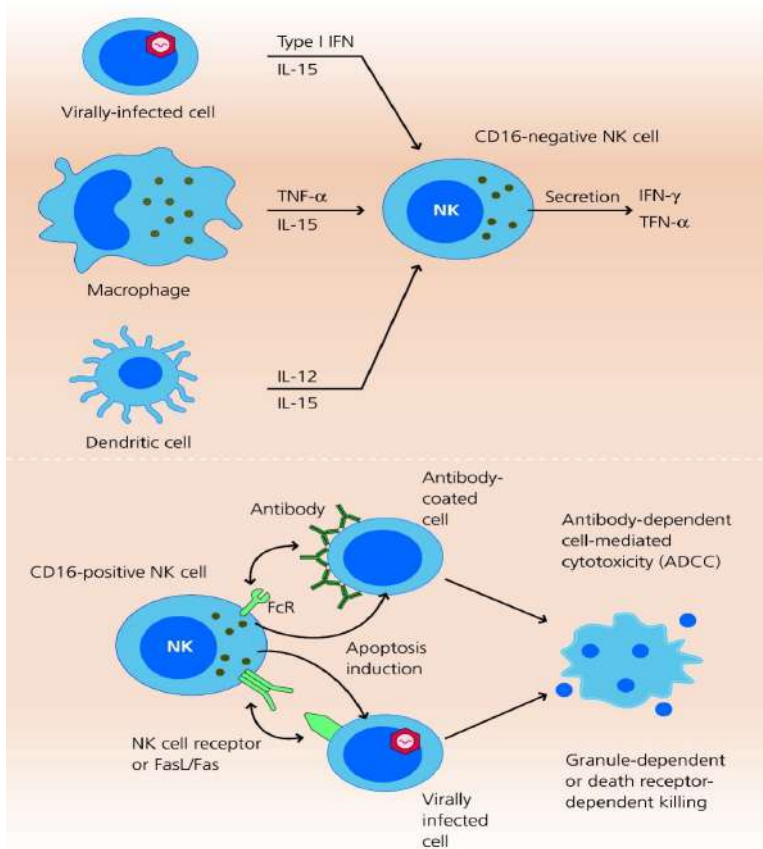
1. Enfekte hücreyi öldürmek (ve bazı tümör hücrelerini)
2. Makrofajları fagosite edilmiş mikropları öldürmek için aktive etmek
(NK kaynaklı IFN γ aracılığıyla)



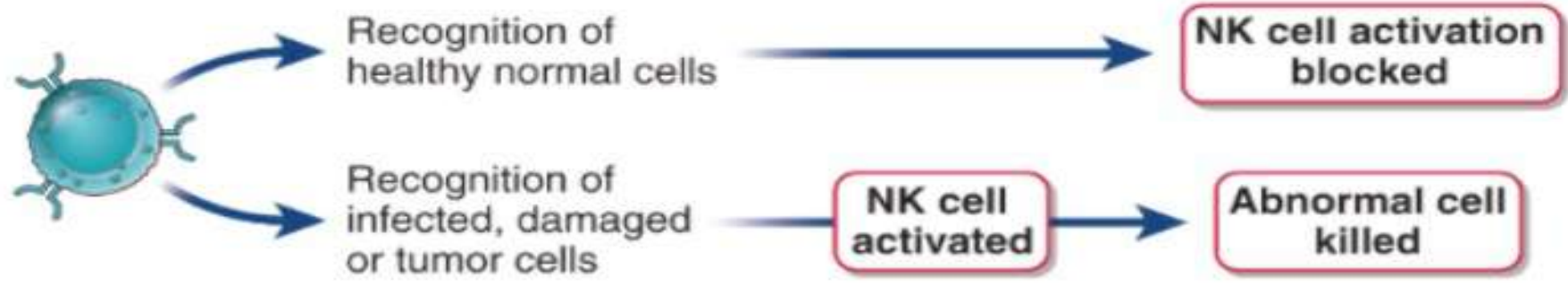
- **NK aktivasyonu, aktive edici ve inhibe edici reseptörlerden kaynaklanan sinyaller arasındaki bir denge tarafından düzenlenir.**

ITIMs (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)

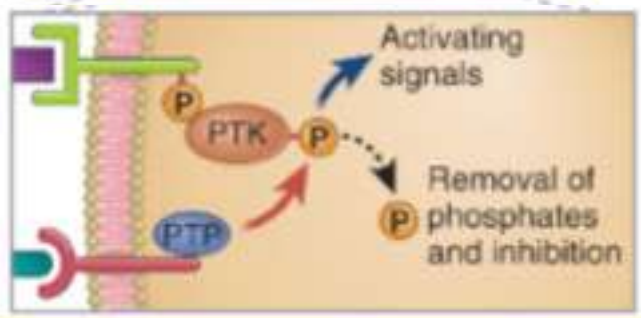
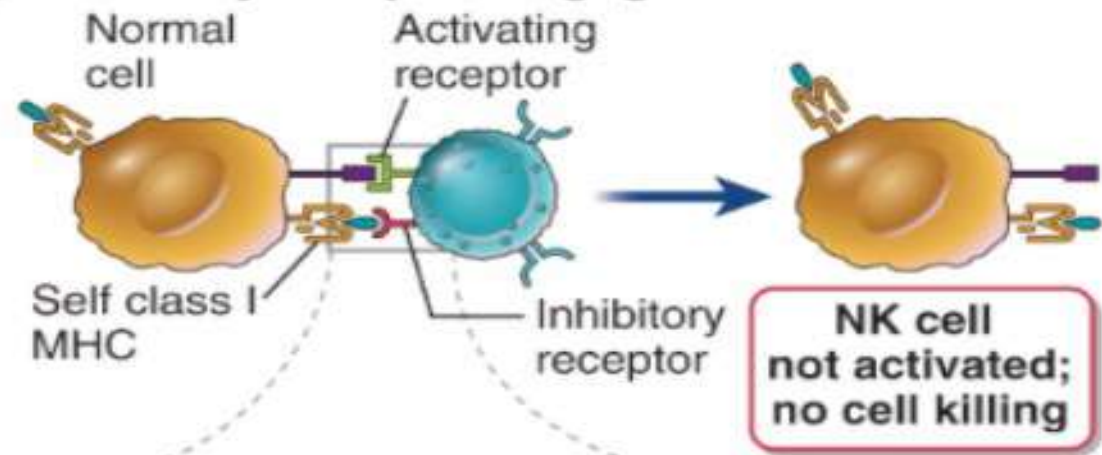
ITAMs (immunoreceptor tyrosine-based activation motif)



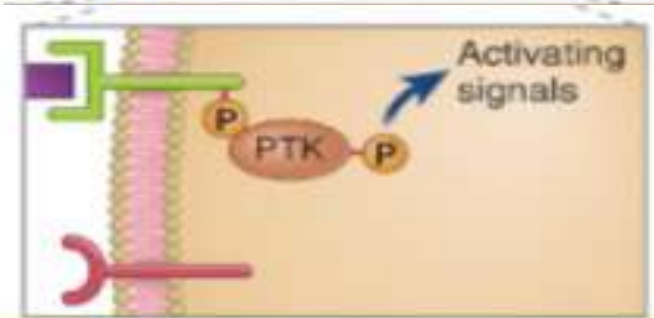
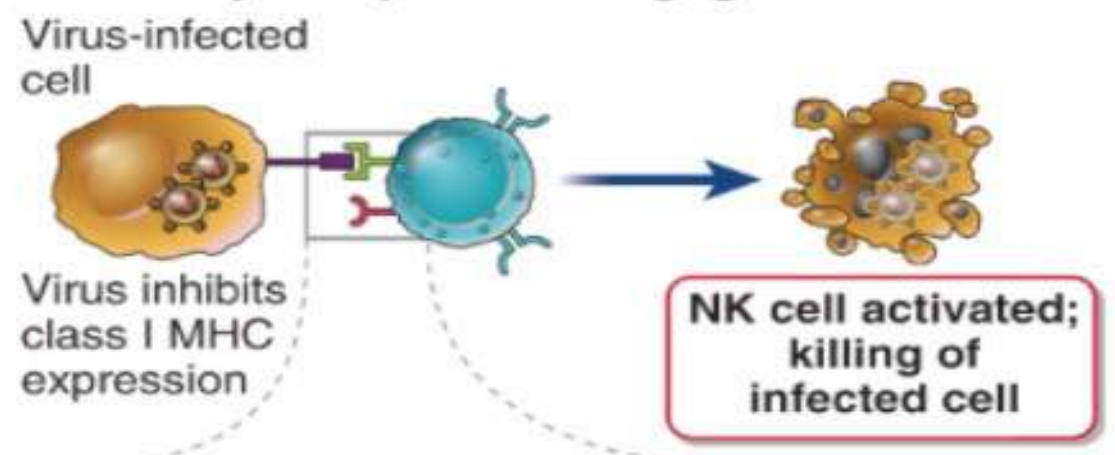
A NK cell activation overview



B Inhibitory receptor engaged



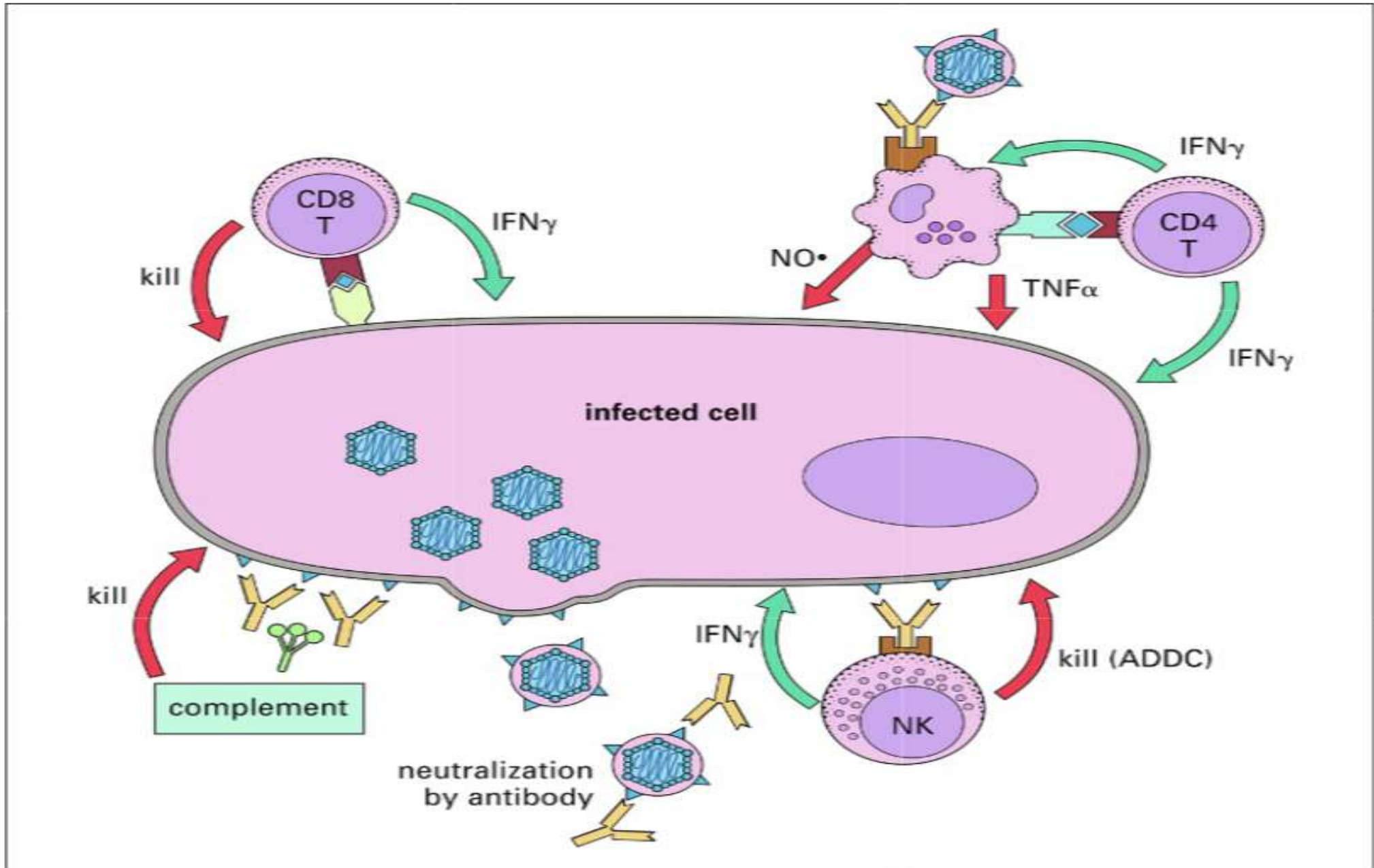
C Inhibitory receptor not engaged



Virüslere karşı edinsel immün yanıtlar

- *Viral enfeksiyonlara karşı adaptif immünite enfekte hücreleri öldürerek enfeksiyonu elimine eden **CTL** 'ler veya virüsün konak hücreye bağlanmasını ve girişini bloke eden **Ab** 'lar aracılığıyla olur.*
- Virüsler enfeksiyonun erken döneminde konak hücreye girmeden önce ya da sitopatik virüslerin lize edilmiş enfekte hücrelerden serbest kalmasıyla ekstrasellüler olarak bulunabilirler.
- Antiviral Ab'lar esas olarak virüslerin konak hücrelerine yapışması ve girişini engelleyen **nötralizan Ab**'lar olarak fonksiyon görebilirler. Bu nötralizan Ab'lar viral zarfa veya kapsid Ag'lerine bağlanırlar.
- Opsonizasyon ve kompleman aracılı lizis

- *Hücre içinde yaşayan virüsler enfekte hücreleri öldüren CTL'ler aracılığıyla elimine edilir.*
- Virüs-spesifik CTL'lerin büyük çoğunluğu MHC klas I ile sunulan sitozolik (genellikle endojen olarak sentezlenen) viral Ag'leri tanıyan CD8⁺ T hücreleridir.
- CTL'lerin anti-viral etkileri esas itibariyle enfekte hücrelerin lizisidir;
- Ancak, enfekte hücreler içindeki viral genomları degrade eden nükleazların aktivasyonu ve IFN aktivitesiyle sitokinlerin sekresyonu da anti-viral etkide yer alırlar.



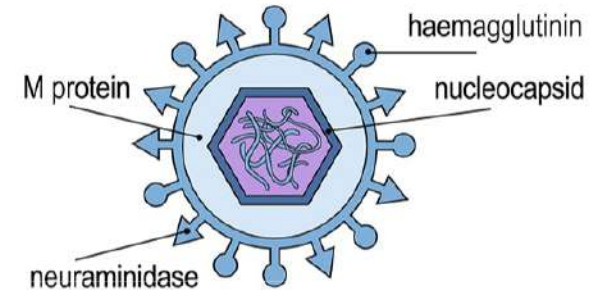
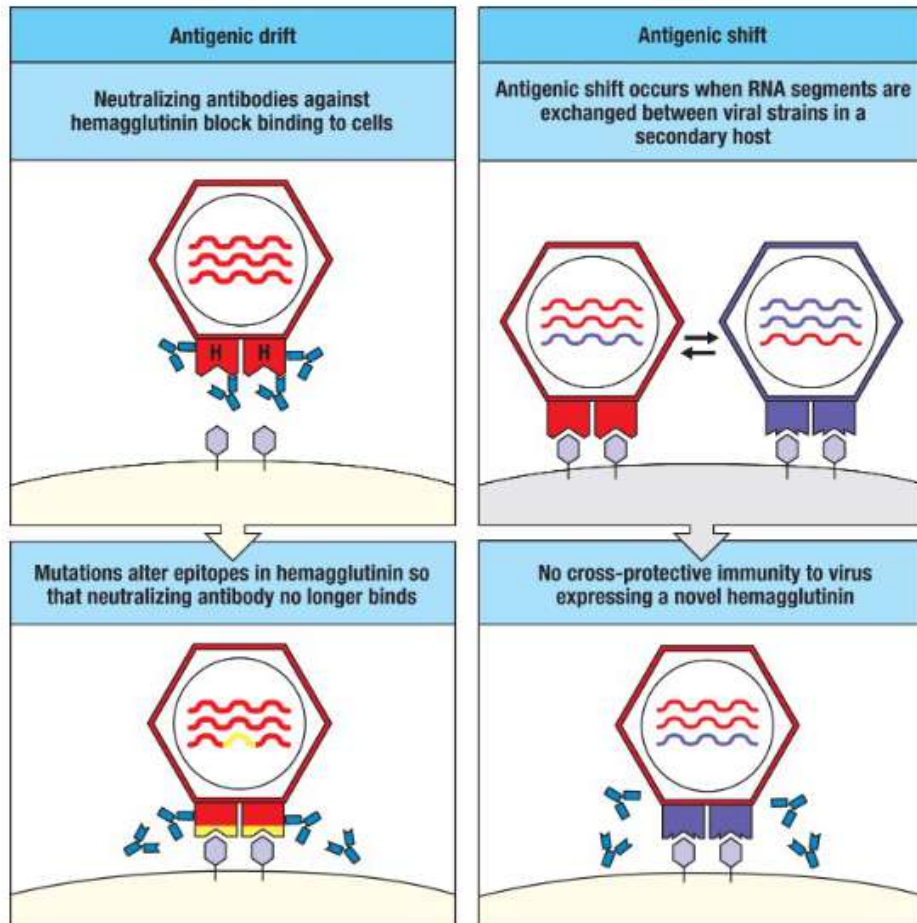
İmmün Sistemin Kaçış ve Latensi

Latent ve persistan enfeksiyon

- **Latent Enfeksiyon:** Rekürens epizotları arasında virüsün saptanamadığı enfeksiyondur. Bu virüsler genomlarını replike olmaksızın enfekte hücrelerin çekirdeğinde hayat boyunca tutabilirler.
- **Persistan Enfeksiyon:** Primer enfeksiyonu takiben enfeksiyöz virüsün saptanabildiği enfeksiyon
- İnsanlarda latent enfeksiyona neden olan virüslerin büyük bir çoğunluğu zarflı DNA virüsleri olan Herpesvirüslerdir.
- Bu virüsler bağışıklık sisteminde kaçmak için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir.

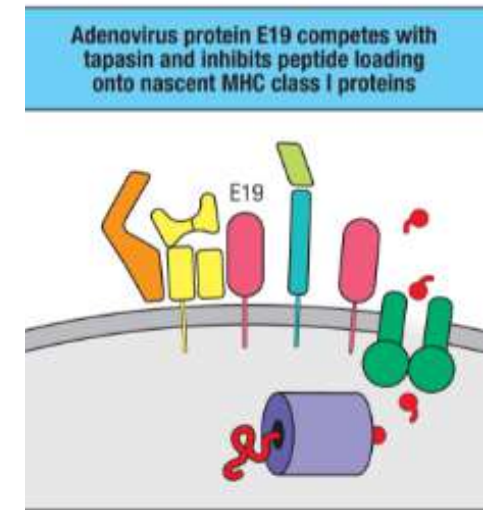
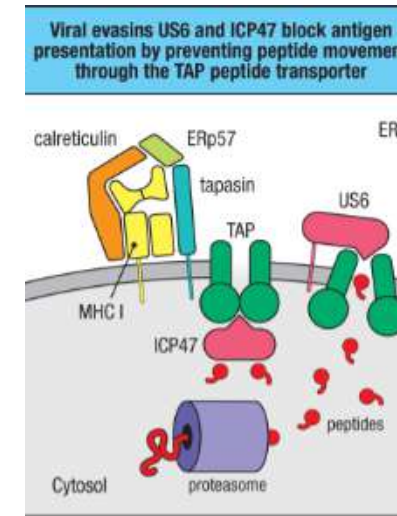
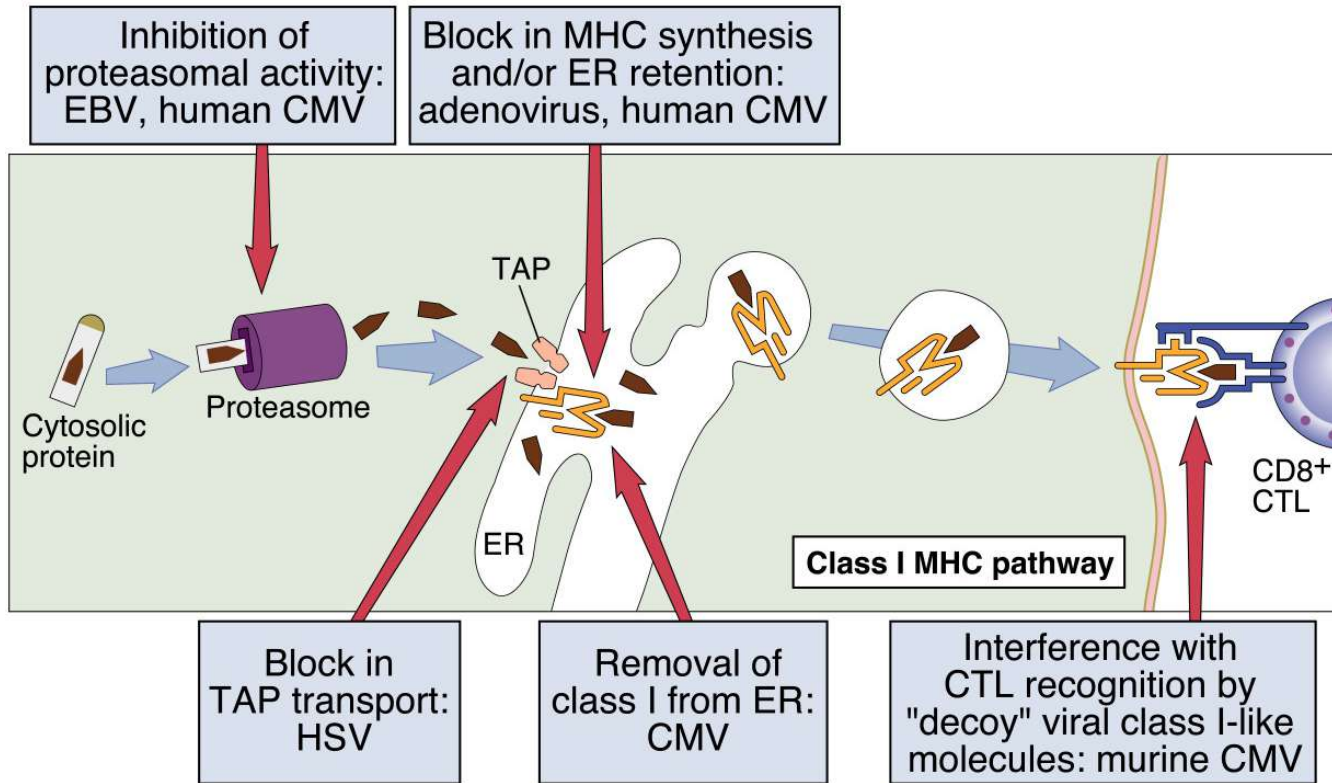
Virüslerin immün sistemden kaçış mekanizmaları

- *Virüsler nokta mutasyonlarla veya RNA genom reassortment ile (RNA virüslerinde) antijenlerini değiştirirler.*

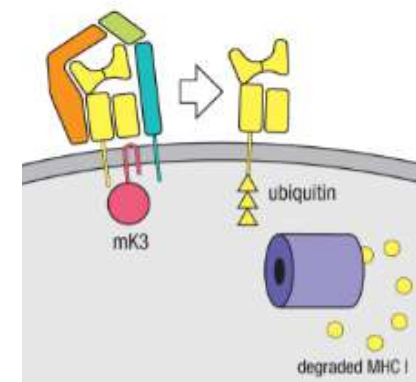


Pandemic	Date	Subtype	Deaths
Asiatic	1889–1890	? (H3N8 or H2N2)	~1 million
Spanish	1918–1919	H1N1	20–100 million
Asian	1957–1958	H2N2	1–1.5 million
Hong Kong	1968–1969	H3N2	0.75–1 million
Russian	1977–1978	H1N1	low
Global	2009–2010	H1N1/09	150–600 thousand

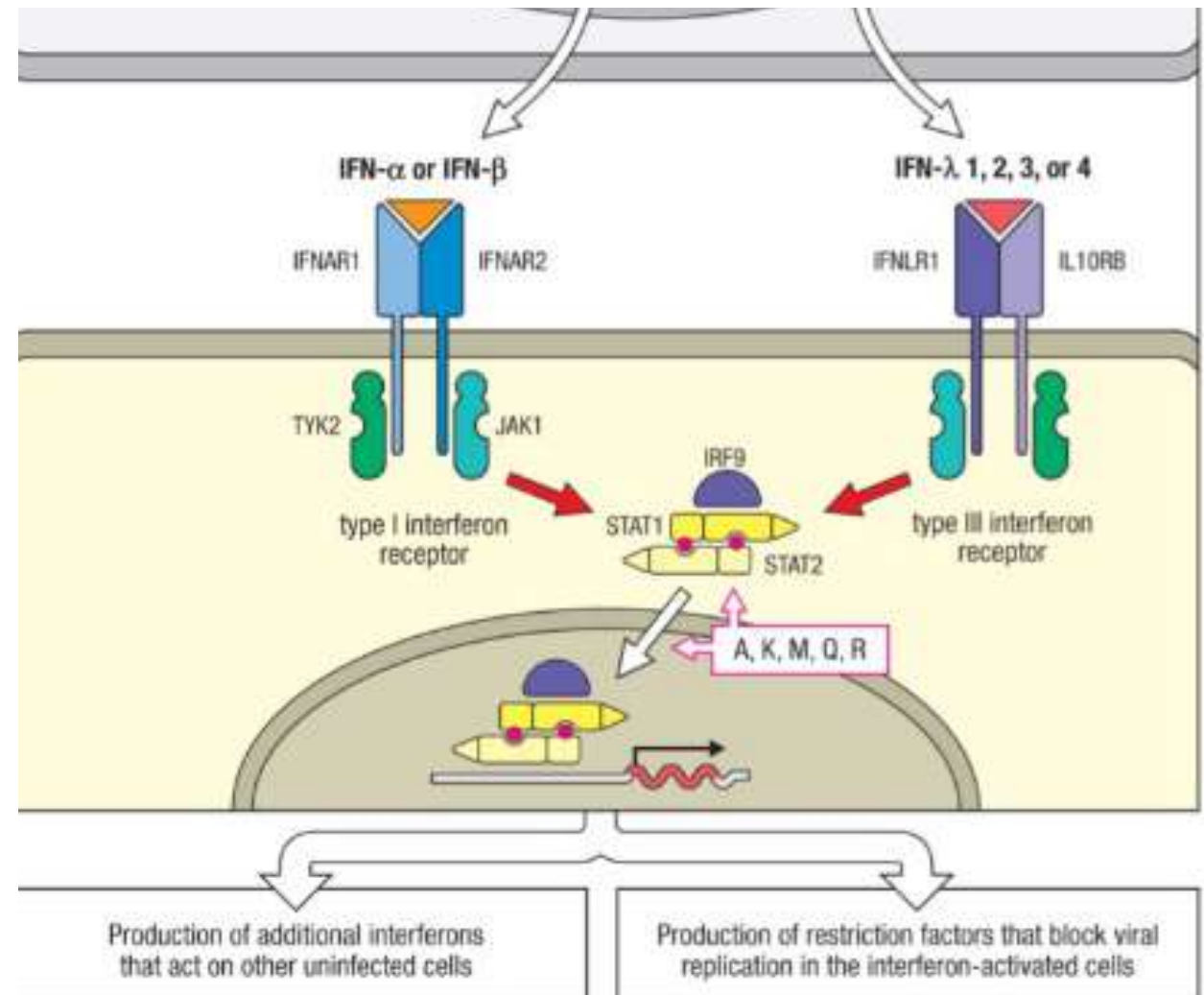
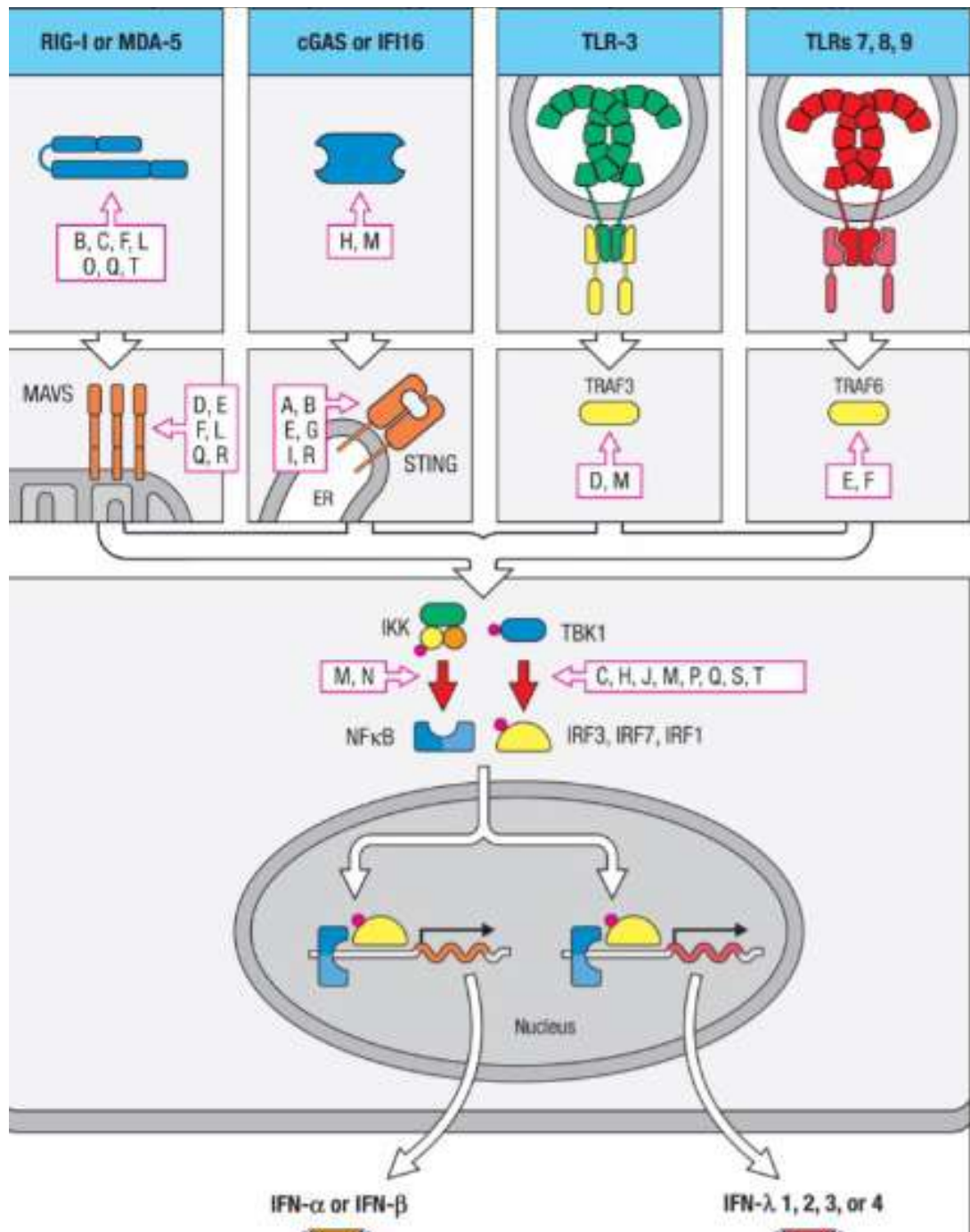
- **Bazı virüsler sitozolik protein Ag'lerin klas I MHC-ilişkili prezentasyonunu inhibe eder.**



The mK3 protein of murine γ -herpesvirus is an E3 ubiquitin ligase that targets MHC class I for degradation by the proteasome



- *Bazı virüsler doğal veya edinsel immüniteyi inhibe eden moleküller üretir.*
- Pox virüsler **IFN- γ** , **TNF** ve **IL-1**'i içeren çeşitli sitokinlerin **reseptörlerine** homolojisi olan molekülleri kodlayan genleri taşırlar; ve bu moleküller enfekte edilen hücrelerden salınır.
- EBV ve CMV bir makrofaj süprese edici sitokin olan IL-10 homolog bir protein (vIL-10) üreterek makrofaj fonksiyonunu ve hücrel immüntenin gelişmesini inhibe edebilir.
- *Virüsler immünokompetan hücreleri enfekte ederek onların lize veya inaktive edebilir.*
- En iyi örnek CD4⁺ T hücreleri enfekte ve elimine ederek yaşayan HIV'dir.

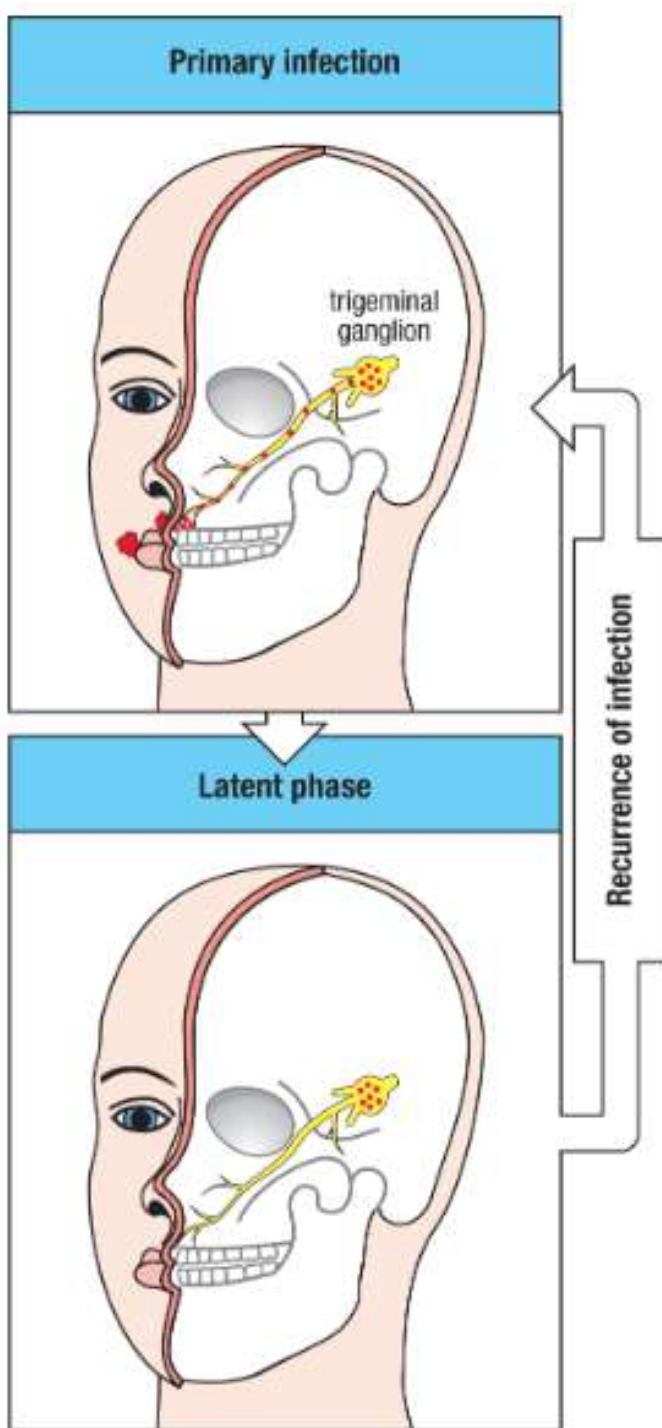


A – Adenovirus	K – HSV-2
B – Dengue virus	L – Influenza A virus
C – Ebola virus	M – KSHV
D – HAV	N – Measles virus
E – HBV	O – Poliovirus
F – HCV	P – Rotavirus
G – HCoV	Q – RSV
H – HIV-1	R – SARS-CoV
I – HPV	S – Sendai virus
J – HSV-1	T – Vaccinia virus

Latent Viral Enfeksiyonlarda İmmünite

- Latent virüsler immün yanıtı bozacak ve genomlarını sonsuza kadar replike olmaksızın enfekte hücrelerin nükleusu içerisinde tutacak mekanizmalar geliştirmek üzere evrilmişlerdir.
- Litik veya produktif virüsler konak hücrelerinde çoğalıp lizae ederlerken, herpes virüsleri Latensi ile ilişkili transcript (LAT) adı verilen geni ifade ederler.

- **LAT diğer viral genlerin ekspresyonunu baskılayan faktörleri kodlar. Bu genler tarafından eksprese edilen viral proteinler immün sistem tarafından tanınamaz.**
- **Ayrıca, konak hücresinin apoptotik ölümünü de engelleyerek viral genomun yerleşmiş olduğu konak hücresinin yaşam süresinin uzmasına yol açar.**

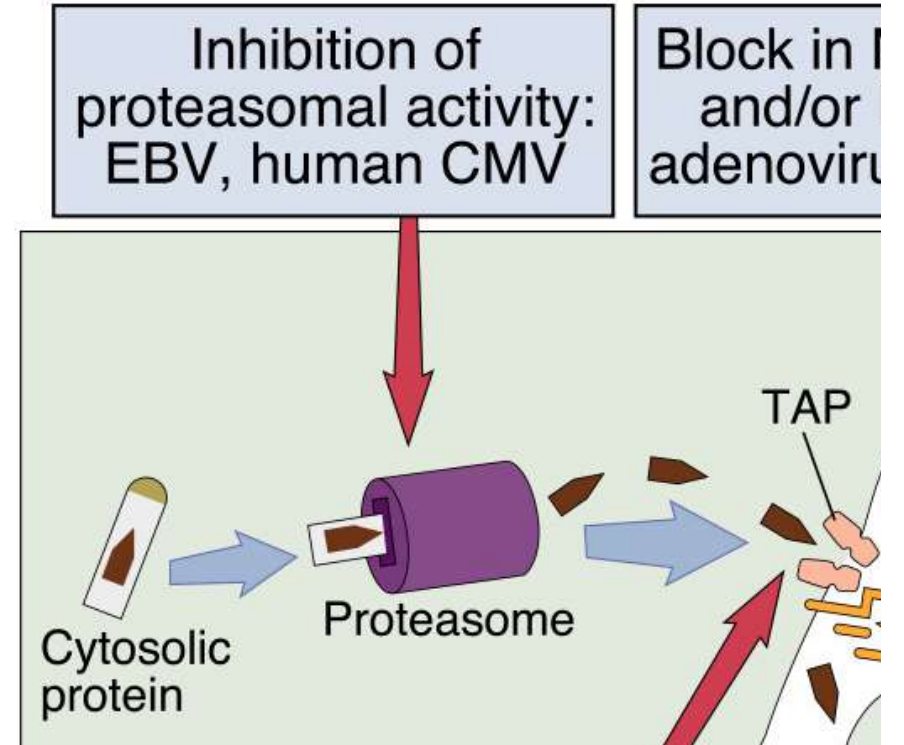


Sensory nöronlar neden enfekte olarak kalırlar?

- Virüs istirahat halindedir ve MHC sınıf I ile sunulabilecek çok az protein üretir,
- Nöronlar çok düşük düzeyde MHC sınıf I molekülü ifade ederler ve bu nedenle CTL'lerin hedefi olmazlar.

Diğer bir örnek Enfeksiyöz Mononükleozis?

- EBV ile primer enfeksiyon çoğunlukla tanı konmadan geçirilir ve sonrasında B hücrelerinde latent olarak kalır.
- Konağın B hücrelerinde sakin yaşamını sürdüren virüsün çok sınırlı sayı ve çeşitlilikte proteini ifade edilir.
- Bunlardan biri ENV-nükleer antijen-1 (EBNA-1)'dir. Bu protein proteozom ile etkileşerek kendi degradasyonunu önler ve böylece T hücre yanıtından kaçır.



- **EBV ile enfekte hücrelerde TAP-1 ve TAP-2 ekspresyonu da engellenir ve dolayısıyla CTL yanıtından kaçalar.**
- **EBV ile enfekte kalan bu hücreler sonunda malign transformasyona uğrayarak Burkitt's Lenfomaya yol açabilir.**
- **T hücre fonksiyonu bozuk kişiler de EBV-ilişkili B hücre lenfoması geliştirmeye yatkındırlar.**

Latent enfeksiyonların immünopatogenezendeki sırların çözülmesi;

- **Reaktivitenin önlenmesini sağlayacak stratejiler geliştirilebilir mi?**
- **Latent virüs eradikasyonu mümkün olacak mı? (Epigenetik hedefli tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ile, nanobodilerle CTL'lerin devreye sokulması)**
- **Terapötik aşıların geliştirilmesi mümkün mü?**
- **Kombine tedavi edici yaklaşımlar mı gerekecek?**



Teşekkürler