



İmmün Sistem ve Zona Zoster

Prof. Dr. Necla TÜLEK
Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi
16 Mart 2023

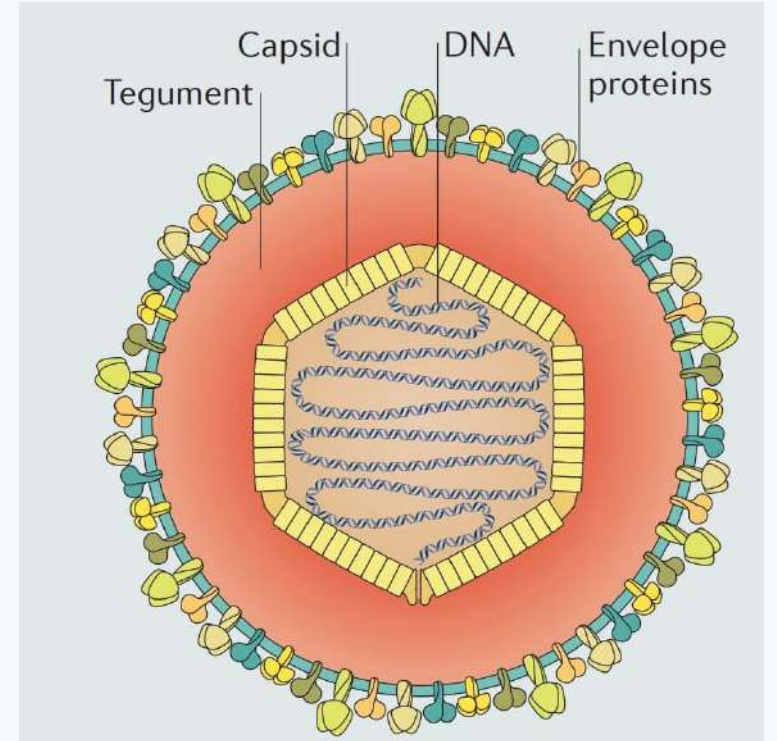


Öğrenme hedefleri

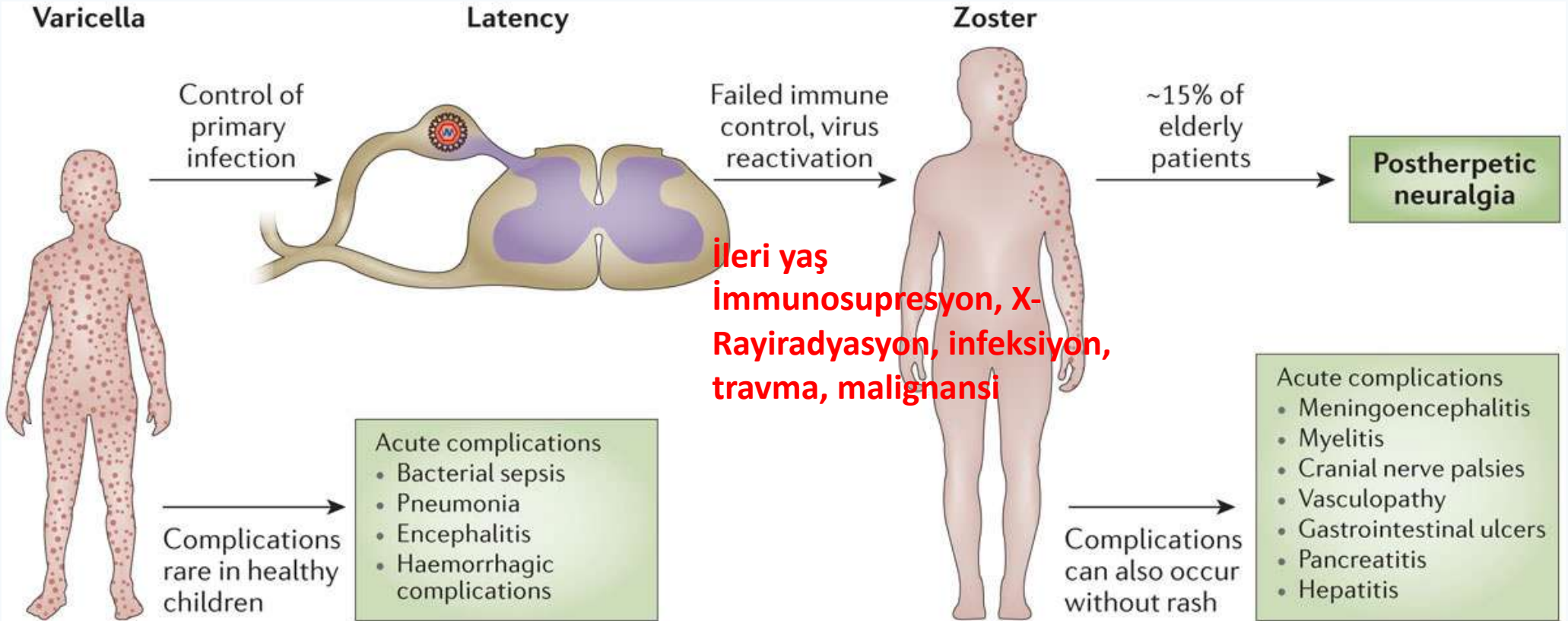
- Varicella zoster virüs infeksiyonlarına karşı immün sistemin hangi mekanizmaları koruyucu?
- VZV nasıl latent hale gelir ve reaktive olur?

Varicella-zoster virus

- Tek konak insan
- *Herpesviridae* ; nörotropik alfa herpes virüsü
- Farklı iki klinik tablo
 - Suçiçeği
 - Herpes zoster (shingles)

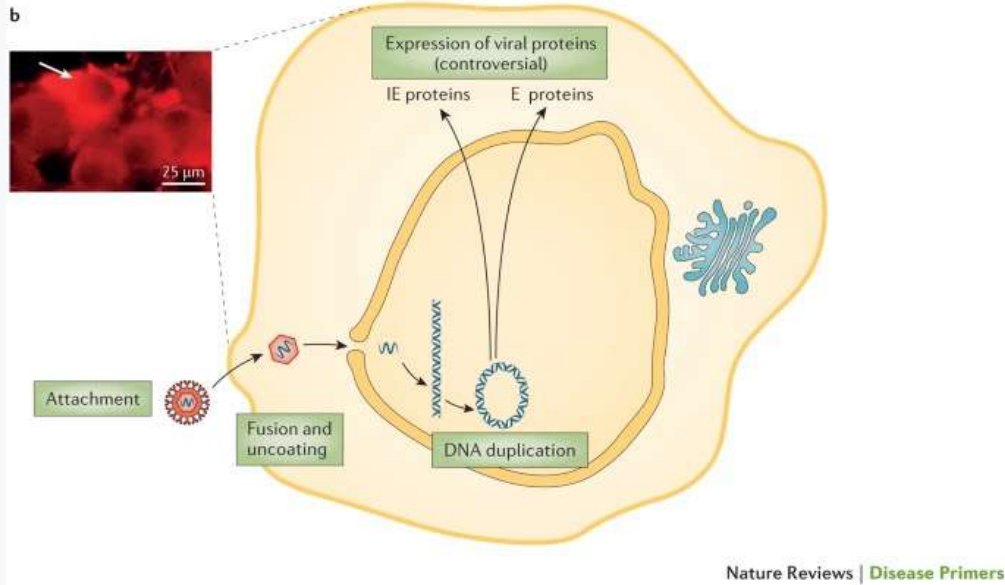
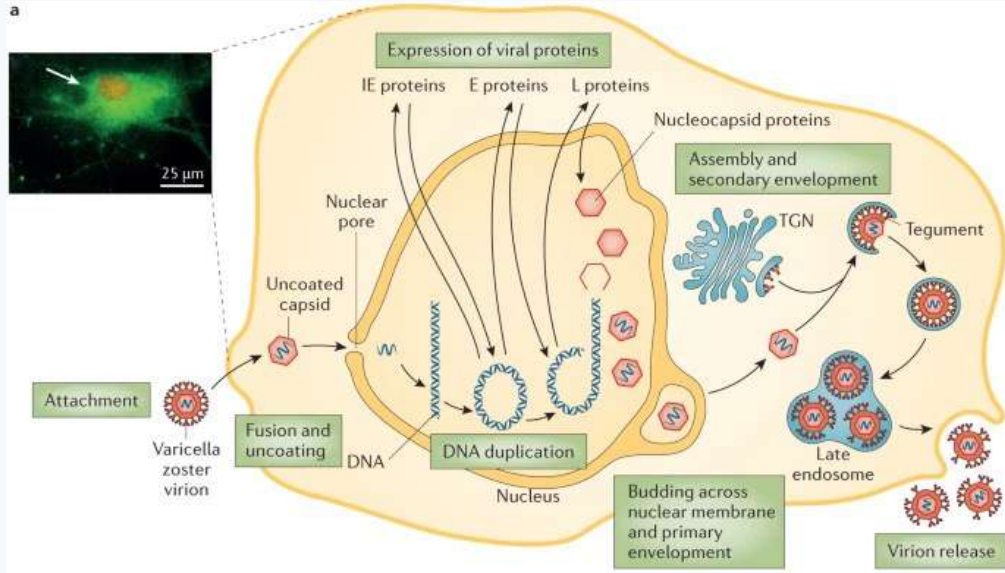


Varicella zoster virüs infeksiyonlarının farklı evreleri



conditions including a VZV vasculopathy, myelitis and focal motor weakness, a syndrome called zoster sine herpete, which is the presence of herpes zoster in the absence of a rash, Ramsay Hunt syndrome and meningoencephalitis.

Nature Reviews | **Disease Primers**

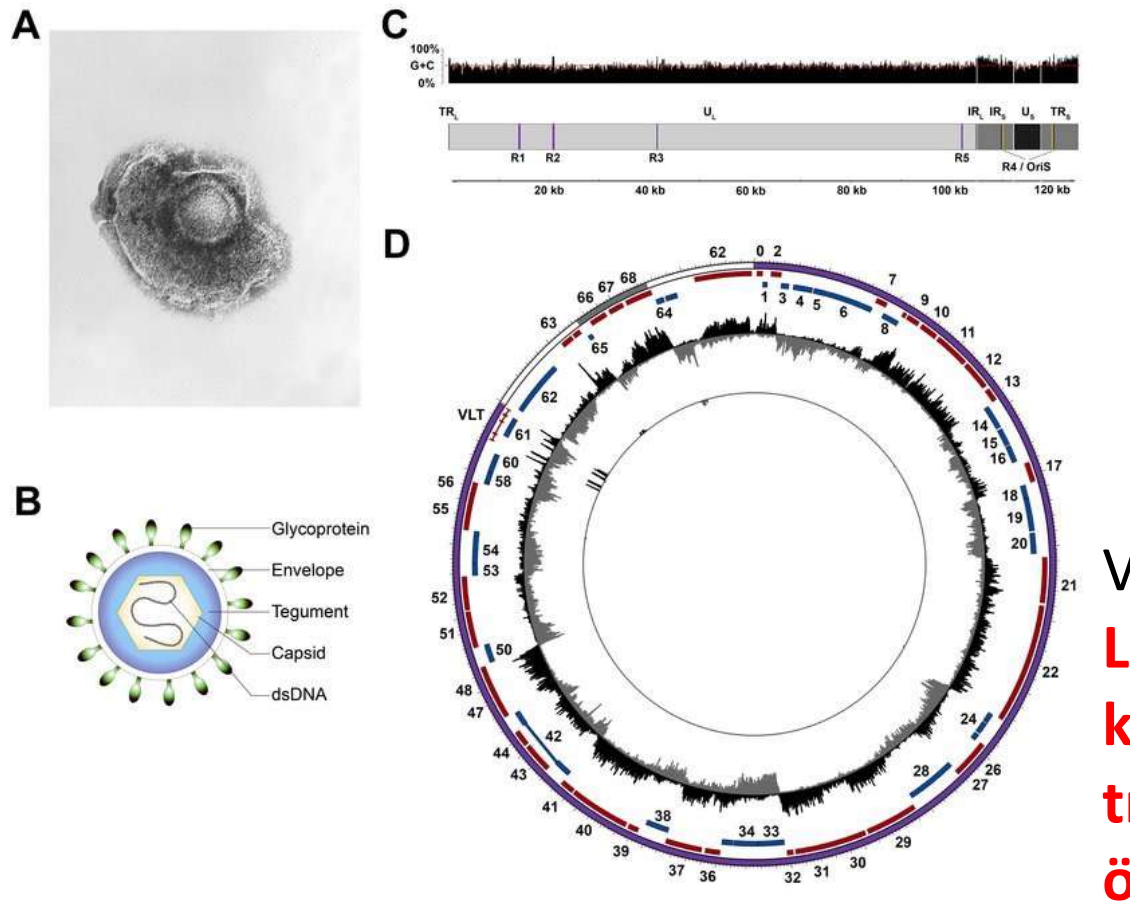


VZV litik infeksiyon

Latent infeksiyon:

Viral replikasyon cDNA aşamasında durma ve protein ekspresyonu sınırlı ya da yok
İnfeksiyöz partikül üretilmez
İmmün yanıt infeksiyonu sınırlar ama elimine etmez
Hücre morfolojisinde görünür değişim yok
Hücre çekirdeğinde immun reaktivasyon yok?
İmmün sistemde defekt olursa virüs reaktive olur
Viral DNA, konak DNA'sına integre olabilir

Varicella zoster virusunun yapısı

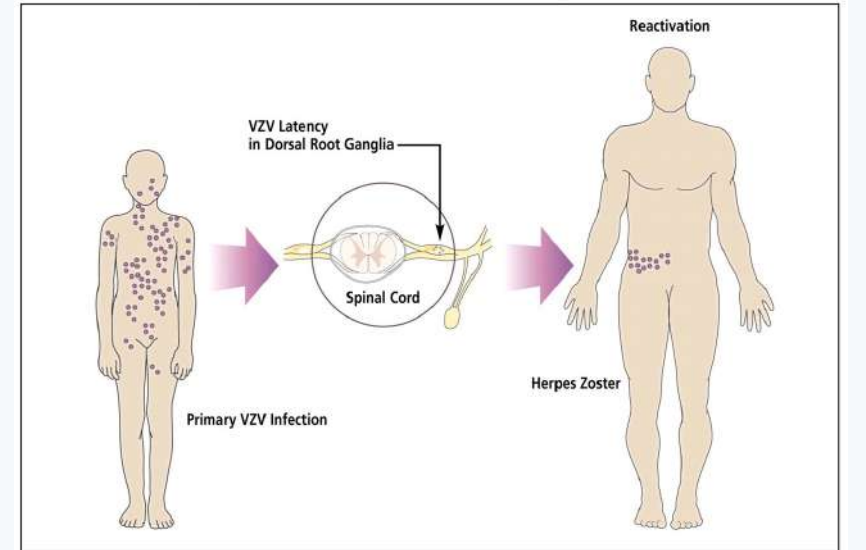


- (A) Electron microscopy image of VZV.
(B) Schematic representation of the VZV virion.
(C) Schematic representation of the VZV genome structure and G + C content.
(D) The VZV transcriptome profile during lytic infection of ARPE-19 cells (outer track) and latent infection of human TG (trigeminal ganglia; inner track).

Virüste latensi ilişkili transkriptler var
Latensi; virüs genomunun sonsuz (epizomal konfigürasyonu), virüs genlerinin sınırlı transkripsiyonu ve virusun reaktive olma özelliği

Virüsün latent kaldığı bölgeler

- Kraniyal sinir ganglionları
 - Trigeminal ganglion
 - Dorsal kök ganglionları
 - Otonomik ganglion (enterik ganglion dahil)
-
- Latent VZV nöronların %1.5 unda
 - İnfekte lenfositlerden nöronlara geçişi?
 - Hangi nöronun infekte olacağı?



VZV'ye karşı doğal immün yanıt(Primer infeksiyon)

Virüsün tanınması

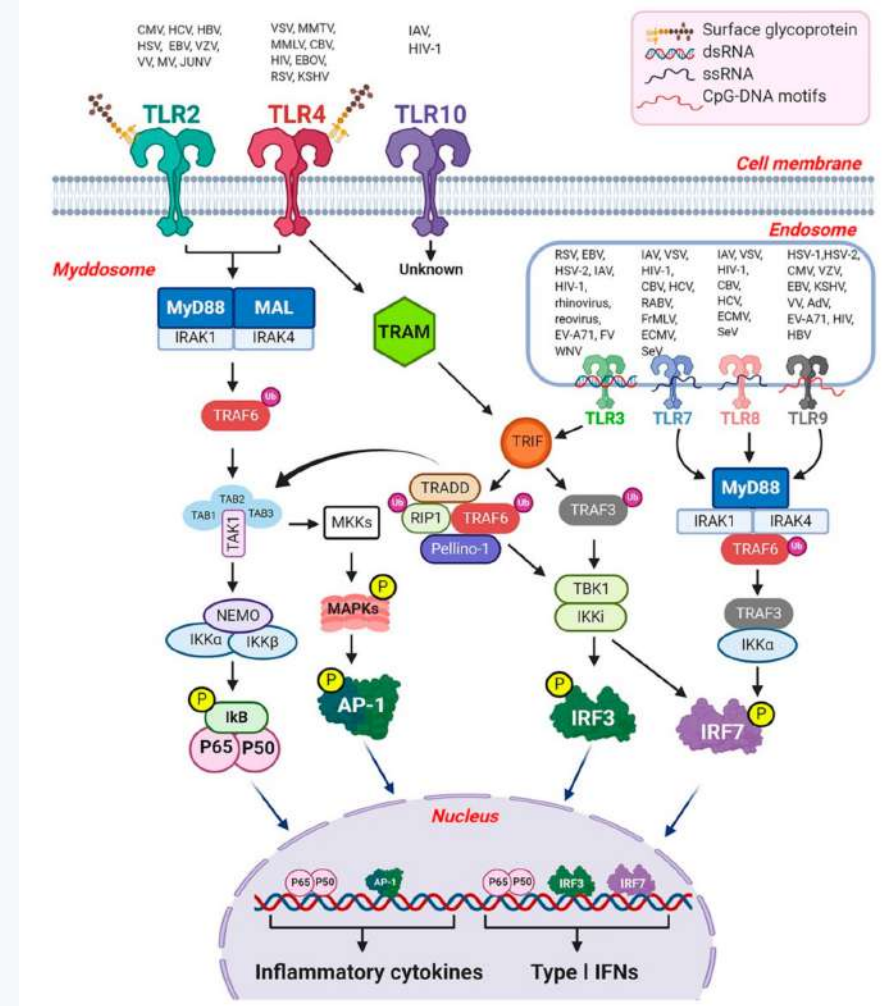
- Toll-benzeri reseptörler TLR 2, TLR 4: VZV partikülleri ve viral dUTPazları
- Endozomal TLR 9; dsDNA
- Sitozolik reseptörler (MDA5, RIG-I); dsRNA, ssRNA

Transkripsiyon faktörlerin aktivasyonu (NF- κ B), interferon (IFN) regülasyon faktör 3 (IRF3), IRF7

Tip I interferonlar ve proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonu

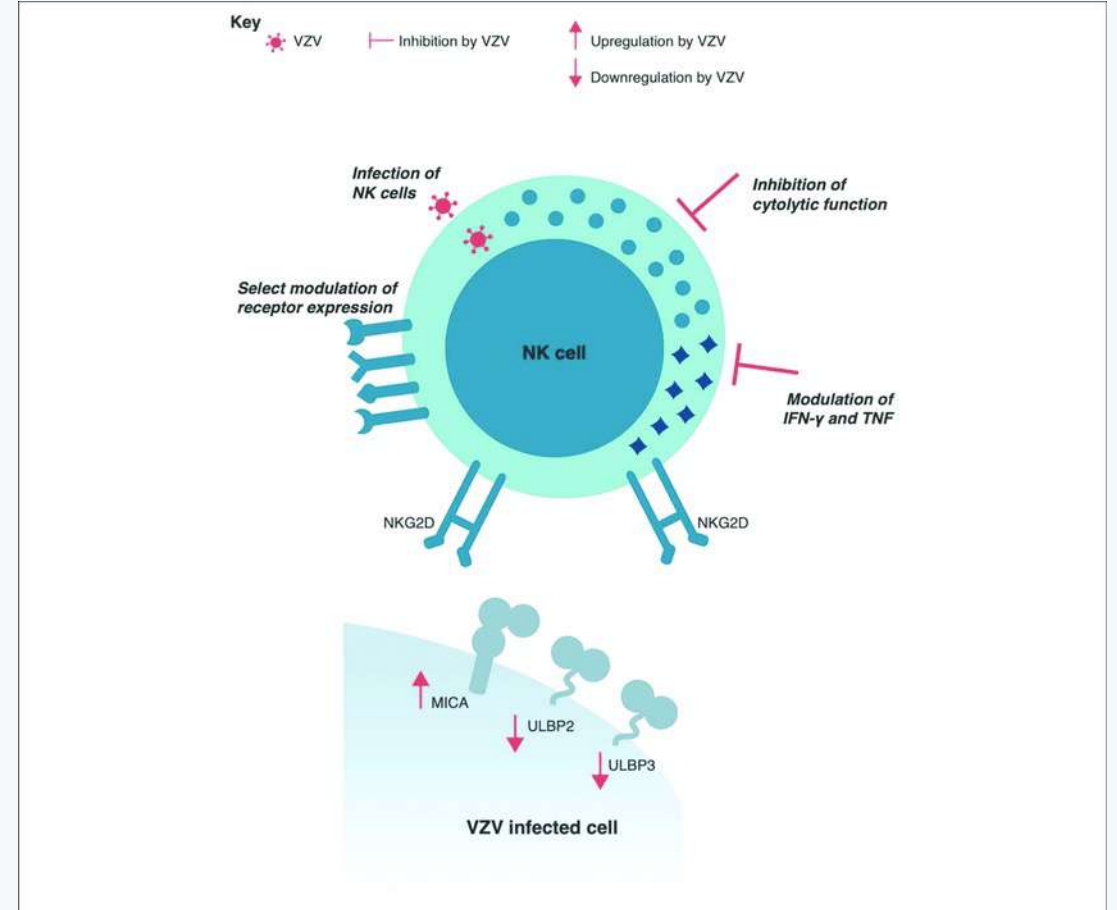
- Viral replikasyonun inhibisyonu, inflamasyon

IFN'lar duyuşal nöronal ganglionlarda latent durumu sağlamak ve reaktivasyonu önlemekte de önemli olabilir.



Doğal Öldürücü Hücreler

- Primer savunma mekanizmalarından
- NK hücre eksikliği veya işlevsel bozuklukta ağır infeksiyon
- NK hücreleri VZV yayılımında da rol oynayabilir (T ve B hücreleri de infekte)



Ganglionlarda doğal immün yanıt

- Duyusal ganglionlarda nöronal veya diğer hücrelerden oluşan bir immün yanıt var.
- Başlangıçta geçici bir virüs replikasyonu, sonradan sınırlanma düşük düzeyde viral transkripsiyon
- Nöronlarda alt tiplere göre farklı bir duyarlılık var mı?
- Lokal IFN üretimi düşük ama lokal korunma sağlayabilir.

VZV'ye karşı adaptif immünite

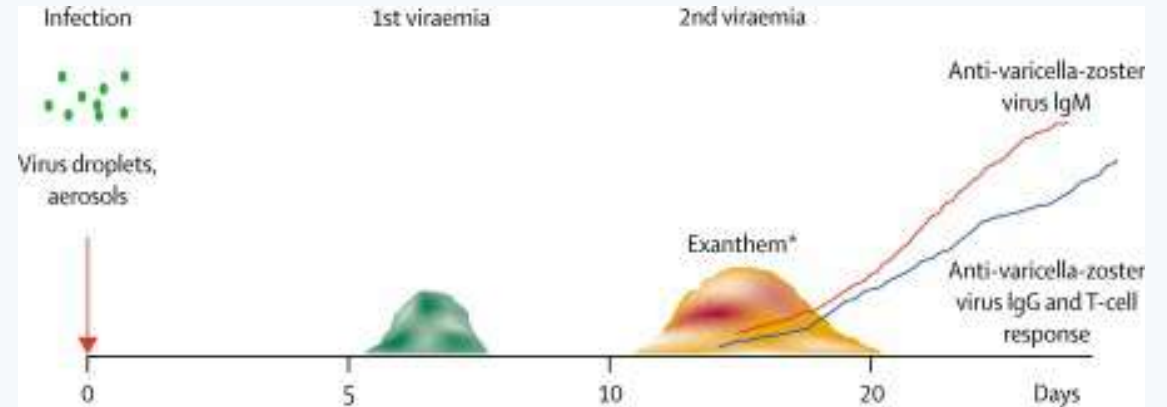
Kanıtlar:

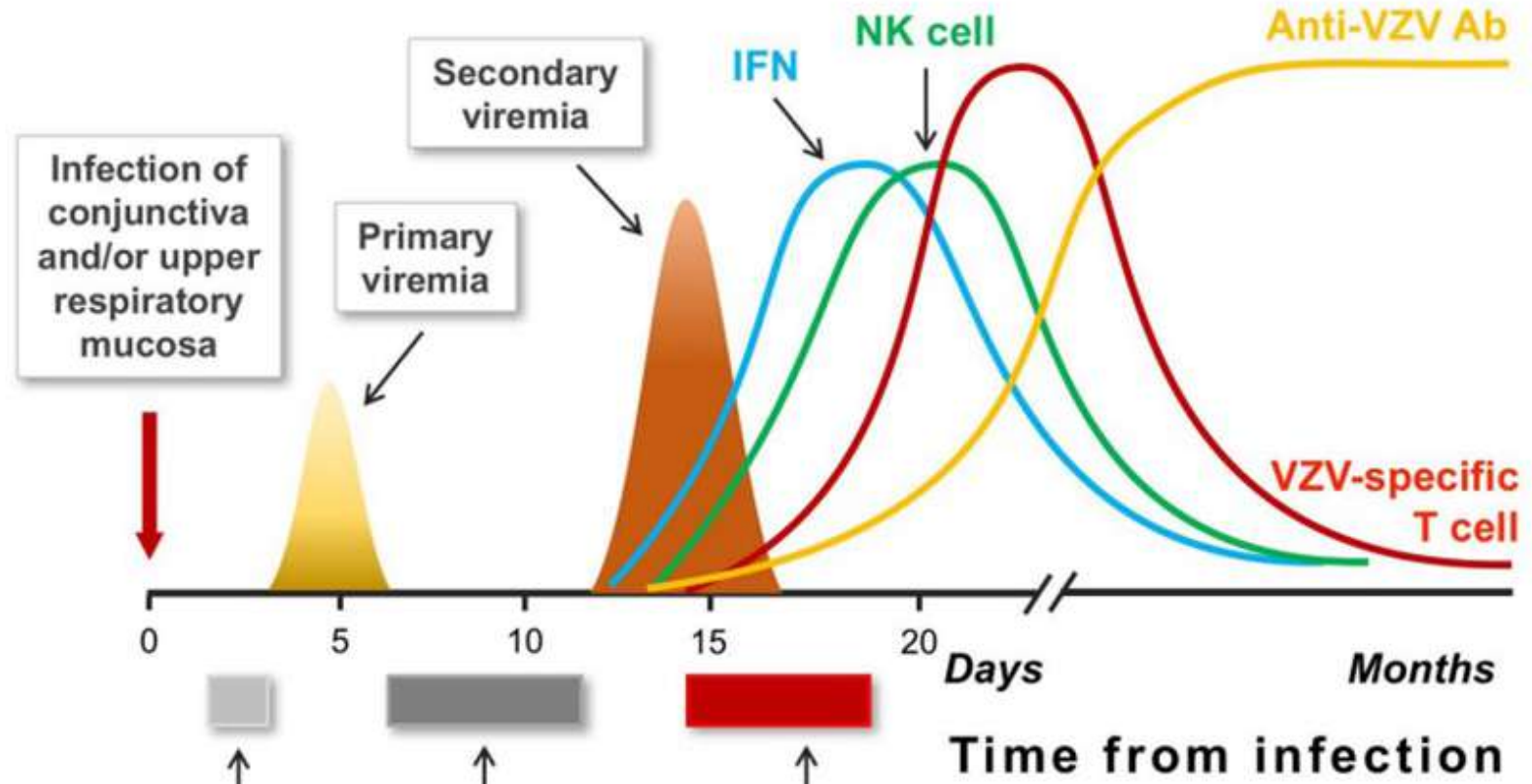
- Sekonder varisella infeksiyonlarından korunma
- Koruyucu ve tedavi edici aşıların etkinliği
- CD4 lenfopenik kişilerde ağır Herpes zoster infeksiyonları
- Yaşa bağlı VZV spesifik T hücrelerin kanda azalması ve regülatör T hücreleri (Treg) artışının sonucunda artmış Herpes zoster riski

Humoral Immunitite

- Herpes zoster ya da varisellada antikorlar VZV'nin spesifik bölgelerine bağlanıyor : Ör. gB (ORF31) ve gE (ORF68). Antkorlar primer VZV infeksiyonu ve aktivasyonuna karşı koruyucu
- Anneden bebeğe geçen transplasental VZV IgG bebekleri primer infeksiyondan koruyor
- VZV IgG'nin pasif verilmesi koruyucu ya da şiddetini azaltıyor

- Antikor aracılı hücresel sitotoksisite
- Hücre dışı virüslerin nötralizasyonu
- Hücreden hücreye yayılımın önlenmesi





Viral replication in regional lymphoid tissues

Viral replication in liver, spleen, and other organs (?)

Skin rash, virus

Anti-VZV Ig genelde döküntüden 3-7 gün sonra
Birinci ayda pik

CD4 T-Hücre Yanıtı

Primer Th1 yanıtı; döküntüden 3-7 gün sonra (interlökin (IL)-2, IL-12, tumor nekroz faktör (TNF)- α ve IFN- γ primer sitokinler)

CD4 pozitif hücrelerin azalması:

- Yüksek viral yük
- Uzamış viremi
- Daha ağır infeksiyon
- (İyileşme sonucunda latent viral yük artmıyor)
- Gecikmiş ve azalmış antikor yanıtı
- CD8 T hücre yanıtında azalma

CD8 T-Hücre Yanıtı

- CD8 T hücreler VZV infekte hücreleri tanır
- VZV spesifik CD4 ve CD8 efektör bellek hücreleri yaşla ters korelasyon gösterir.
 - Düşük sitolitik aktivite
- Herpes Zoster sırasında CD8 dinamikleri ve lokasyonu hakkında bilgi az.

Bellek hücreleri

Latent infekte bireylerde ;

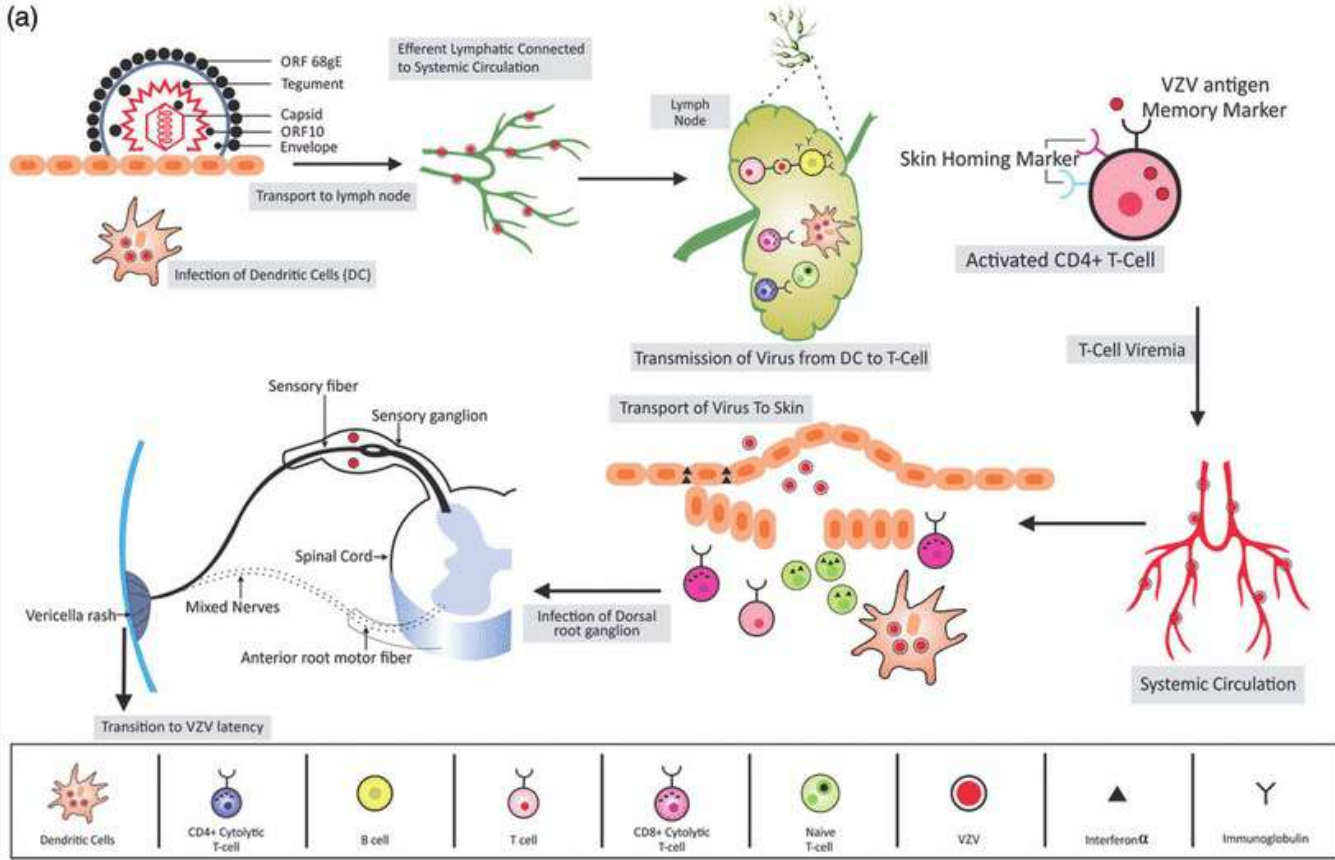
- Antijen spesifik Th1 yanıtı(IFN- γ , IL-2, TNF- α eksprese eden)
- Sitotoksik T lenfositler
- Deride konuşlanan fenotipler (CLAhiCXCR3pos) fenotipi
- Post varisella dolaşımdaki VZV spesifik CD4 hücre belleği uzun süreli
 - Boosting etki

Dokuda Bellek T Hücreleri : İnfeksiyon veya aşılanma sonrası çeşitli anatomik bölgelerde

- Dokularda VZV spesifik CD4 bellek hücrelerinde dansitede ve IFN- γ azalma. PD-1 ekspresyonunda artma (Tregler)

- Akut varisellada T ve B hücre yanıtı var ve erken VZV-spesifik T hücre yanıtı (antikorlar değil) klinik semptom şiddetinde azalmayla korelasyon
- Varicella zoster immunoglobulin (VariZIG) temas sonrası 96 saat içinde etkili

VZV İnfeksiyonunun dorsal kök ganglionlarında latent olması

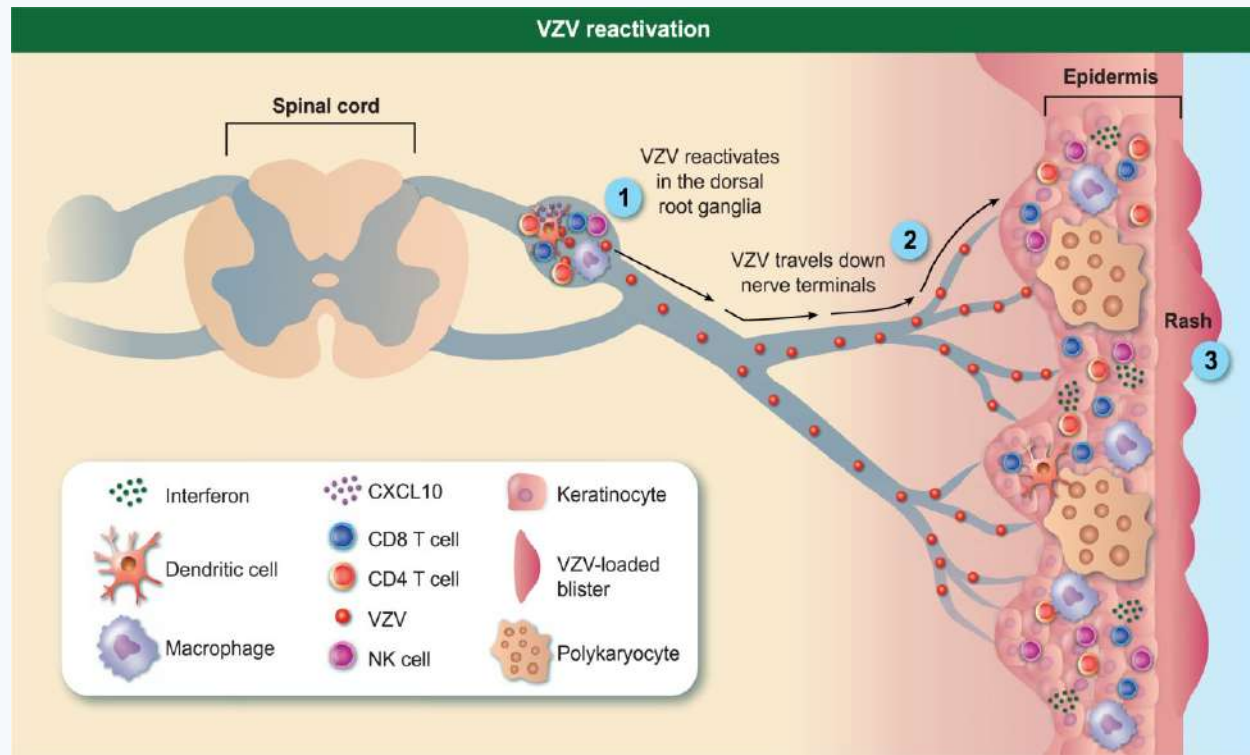


- Dendritik hücrelerin infeksiyonu:
- Efferent lenfatiklerle lenf nodlarına transport
- Virüsün dendritik hücrelerden T hücrelerine geçişi
- VZV infekte bellek hücresi tipinde aktive CD4+ T hücreler
- T hücre viremişi: Infekte T hücreler immün sürveyans yapar ve virüsün kapiller endotelden deriye transportunu sağlar
- Latent döneme geçiş: Epidermiste viriyonlar intra epiteliyal duyu sinirlerine geçer

Viriyonlar retrograd aksonal transportla dorsal kök ganglionlarındaki nöronlara geçer ve latent dönem başlar.

Latent Dönem

- Latent dönemde VZV transkripsiyonu ORF68 ile sınırlı
- Viral protein tespit edilmiyor
- Latent infekte ganglionlarda VZV-spesifik T hücreler bilinmiyor
 - HSV-1 infekte kişilerde lenfositik infiltrasyon var
- Aşıların latent ganglionlarda etkisi?



Varicella zoster virus (VZV) immune response during reactivation. When immune responses weaken, VZV reactivates by travelling anterograde towards nerve endings, replicates in keratinocytes and epithelial cells causing the formation of polykaryocytes, leading ultimately to a dermatomal rash. **The local immune response in the ganglia is characterized by the infiltration of CD8, CD4, natural killer (NK) cells, macrophages and B cells. The immune response in the skin is characterized by CD4, CD8, NK cells and macrophages along with increased expression of interferon (IFN)- γ , tumour necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-6.**

Reaktivasyon

- Reaktivasyonda CD4 T hücreleri inflamasyon ve rezolüsyon sürecinde yer alır
- Kanda VZV-spesifik CD4 T hücreleri ~ 4 kat yükselir (2 haftada yükselme, 3-6 haftada azalma ve yıllarca persistan)
- Herpes zoster sırasında fenotip farklı (TNF- α ve IL-2 sekresyonu yetersiz ama IFN- γ var)
- T hücre inhibitör belirteçleri (CTLA-4 , PD-1) yüksek
- Rezolüsyon sonrası daha önceki fenotipe dönüş.

VZV'nin İmmün Yanıttan Kaçışı

VZV doğal ve kazanılmış immün yanıttan kaçış için birçok mekanizmayı kullanır:

- PRR sinyal mekanizmalarının VZV proteinleriyle inhibisyonu(NF- κ B yolağı),
- Varicella zoster virüsle indüklenen STAT3 fosforilasyonu survivin ekspresyonunu arttırır o da virüs replikasyonu ve deriye yayılımını teşvik eder
- VZV NK hücre aktivatör reseptör ligand ekspresyonunu modüle ederek NK hücre öldürmesinden kaçar.
- Dendritik hücrelerin T hücre uyarmasını bozar
- IFN- γ sinyal mekanizmasını bozar böylece IFN- γ -ile indüklenen MHC-II ve ICAM ekspresyonunu önler
- VZV gE/gI heterodimer viral Fc reseptörü gibi fonksiyon görür ve antikor aracılı sitotoksiteyi engeller.



- VZV'nin immÜN sistemden kaçışı ve konak immÜN yanıtı arasındaki denge virüsün çoğalması ve yayılımı önler.
- Çok bilinmeyenli denklem!!!

VZV infeksiyonu ve reaktivasyonuna doğuştan yatkınlık sağlayan koşullar

“ inborn errors of immunity ”

- Ağır kombine immün yetmezlik
- NK hücre eksikliği (Myeloid transkripsiyon faktör GATA2 varyant)
- T hücre alt gruplarını etkileyen defektler
- B hücrelerde defekt
- Makrofajlarda intraselüler virüs klirensini etkileyen defektler (IFN γ receptor, STAT1 gibi)
- RNA polimeraz III defekti (Defektif tip 1 IFN yanıtı): latent virüs aktivasyonunda da önemli
- Defektif otofaji-yüksek viral titre

VZV virüs infeksiyonlarının reaktivasyonuna yol açan predispozan faktörler.

- İleri yaş, erkek cinsiyet
- İmmunosupresyon
 - Hastalık; kanser, otoimmün hastalık
 - İlaçlar; Sitotoksik ilaçlar, immunosupresifler
 - Radioterapi
 - Transplantasyon
 - Travma
- Ko-morbid koşullar
 - Diabetes mellitus
 - Son dönem böbrek yetmezliği
 - Kronik obstrüktif solunum yolu hastalıkları
 - Depresyon

Ganglionlarda İmmun Histoloji

- VZV DNA varlığı
- İmmunolojik hücre infiltrasyonu (CD4 T hücreler, CD8 T hücreler ve CD20 B hücreleri)
- Reaktivasyondan sonra devam eden düşük derecede immünolojik reaksiyon ve inflamasyon?

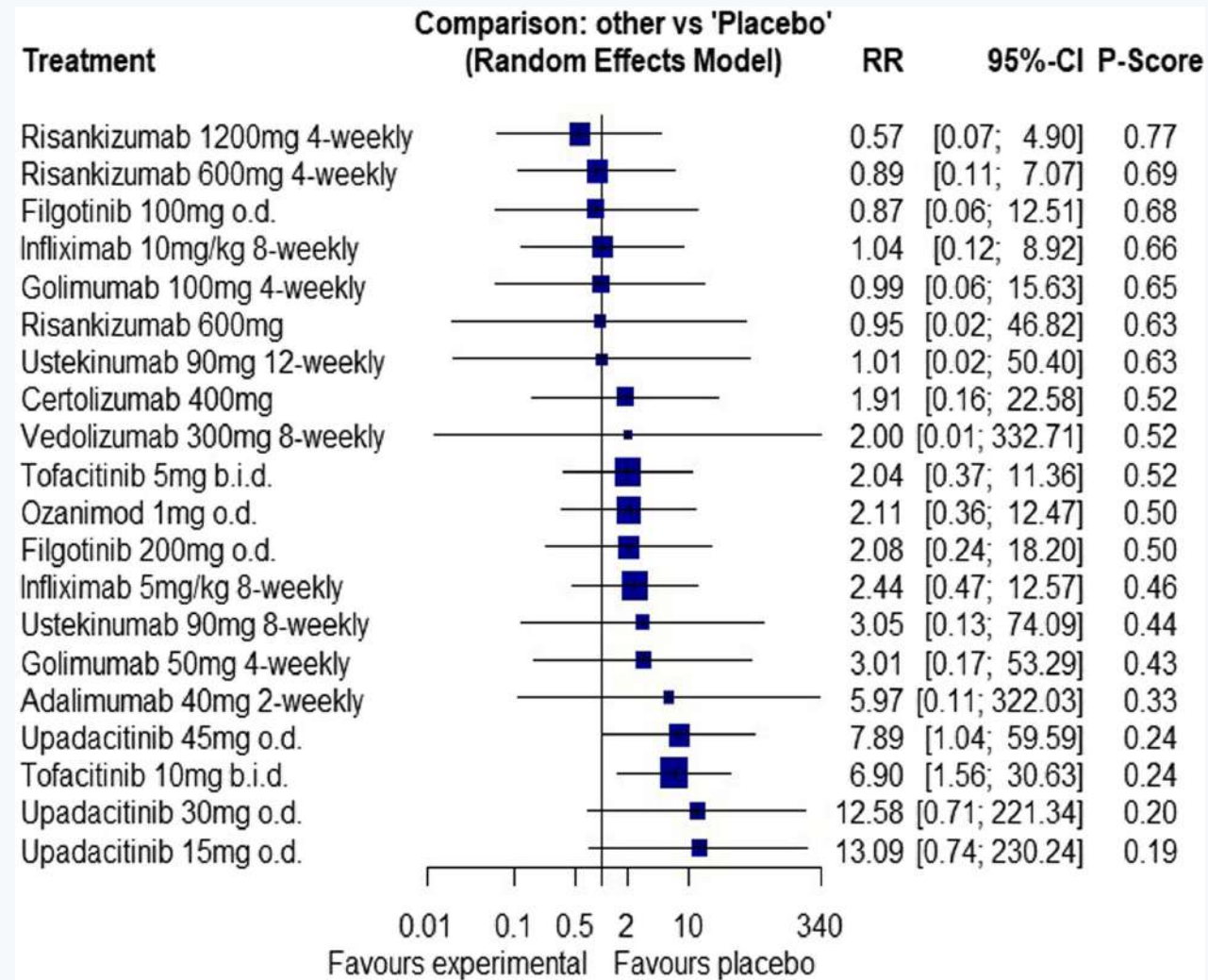
Varicella-Zoster virus reactivation following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination or infection: New insights

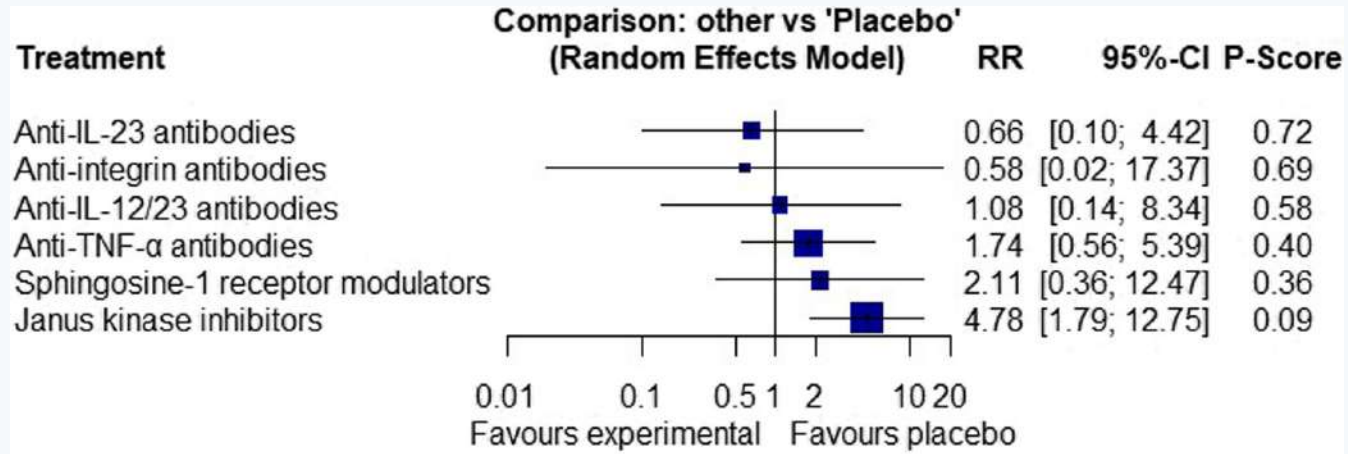
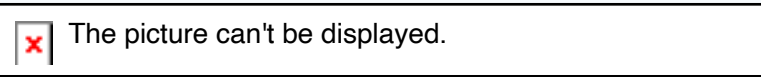
[Eur J Intern Med.](#) 2022 Oct; 104: 73–79.

Outcomes of subjects with varicella zoster reactivation after SARS-CoV-2 vaccine (33 studies) or COVID-19 disease (22 studies).

	SARS-CoV-2 vaccine (n = 179 ^a)	COVID-19 disease (n = 39)
Latency, median (interquartile range)	6 (3–10)	7 (5–20)
Varicella zoster virus manifestations^a, n (%)	177	41
Uncomplicated infections, events	157 (88.7)	31 (75.6)
Dermatomal herpes zoster rash	153 (86.4)	28 (68.3)
Disseminated rash	4 (2.3)	3 (7.3)
Serious infections, events	20 (11.3)	10 (24.4)
<i>Herpes Zoster ophthalmicus</i>	10 (5.6)	7 (17.1)
Post-herpetic neuralgia	6 (3.4)	1 (2.4)
Encephalitis-meningitis	1 (0.5)	1 (2.4)
Vasculitis	1 (0.5)	1 (2.4)
Acute retinal necrosis	1 (0.5)	0
Ramsay-Hunt Syndrome	1 (0.5)	0
Pneumonia	0	0

Systematic review with network meta-analysis: Risk of Herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease





Yanıtlanamamış Sorular

- Hangi PRR'ler VZV'nin doğal immün yanıtla kontrolunda yer alır?
- VZV latensini doğal immün yanıt mı, kazanılmış immün yanıt mı kontrol ediyor?
- Yaş nasıl etkili?
- Aşı VZV-spesifik immünitede nasıl düzeltme yapabilir?
- Korunmada hangi faktörler önemli?
- VZV infeksiyonu ya da aşı deri ve ganglionlarda koruyucu virüs spesifik bellek yanıt oluşturuyor mu?

.....

Teşekkürler

