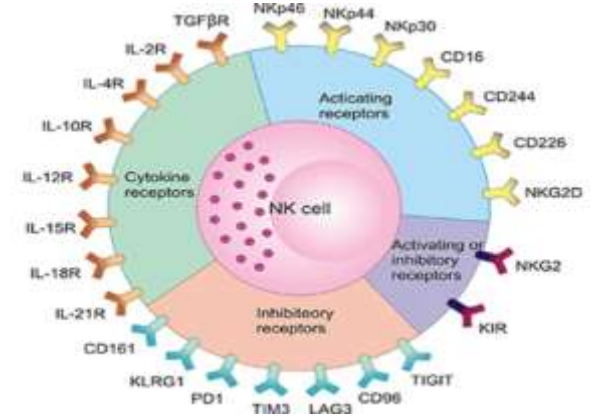


Anti-Viral NK Hücre Yanıtları ve Virüslerin NK Hücrelerden Kaçış Mekanizmaları

Dr. MELEK YAMAN
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI

NK (Natural killer cells, Doğal Öldürü Hücreler)



- **NK** hücreleri doğuştan gelen bağışıklık sisteminin (innate immün sistem) efektör hücreleridir (ILC) .

Transforme olmuş (kanser) ve/veya virüs ile enfekte olmuş hücrelere karşı;

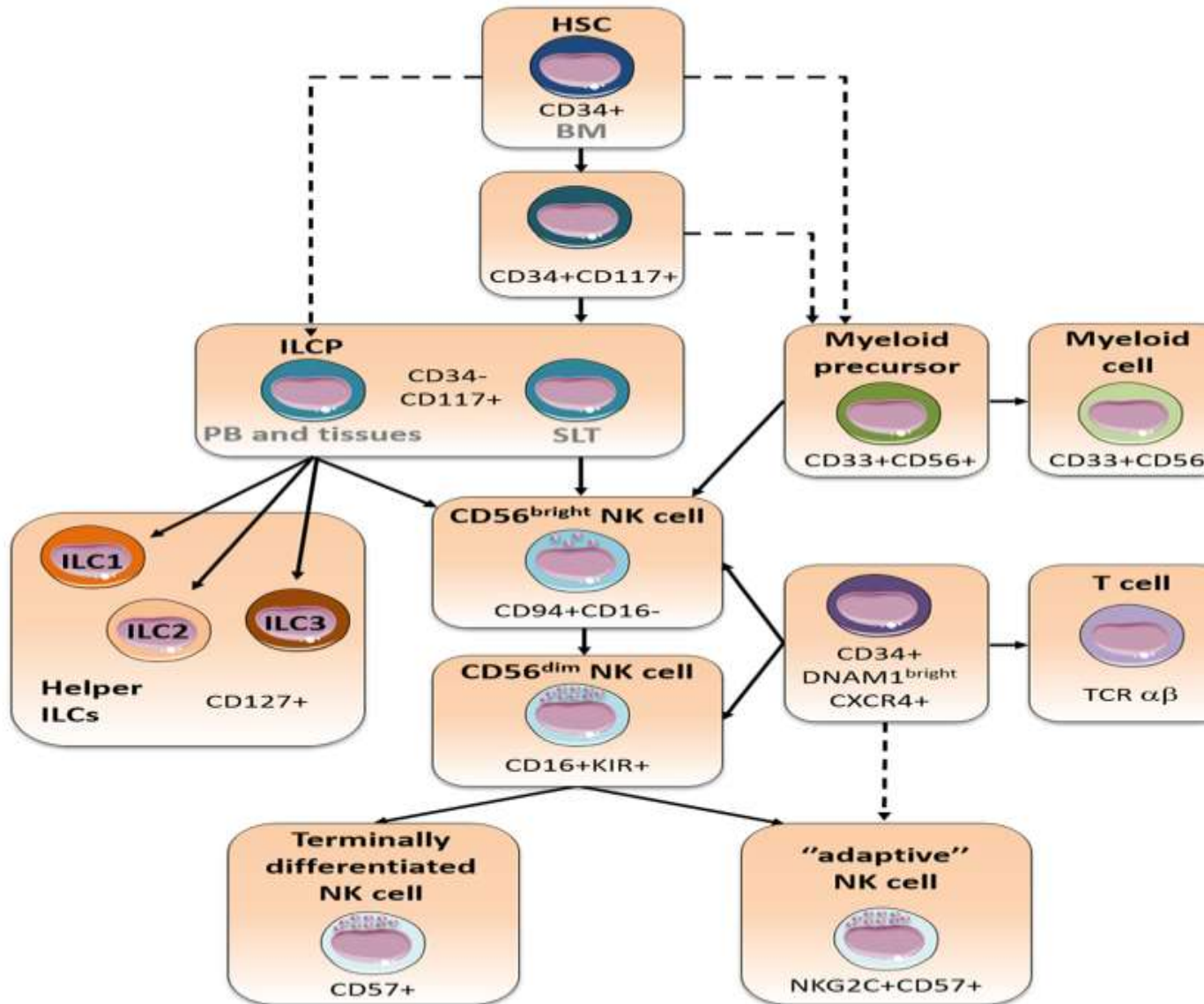
- I. Erken yanıt verebilen (first line defence)
- II. Sitotoksik aktivitesi ile hedefindeki hücreyi lize edebilen
- III. Salgıladıkları sitokinler ile doğal ve adaptif immün yanıtı şekillendirebilen

NK (Natural killer cells, Doğal Öldürü Hücreler)

- Somatik rekombinasyon ile yeniden düzenlenmiş ve antijeni spesifik olarak tanıyan reseptörleri yoktur.
- Aktivasyonu için daha önceden antijen ile uyarılmasına gerek yok.
- Büyük granüler lenfositlerdir.
- Kandaki lenfositlerin %5-20'sini oluşturur.
- kemik iliği, ikincil lenfoid dokular, akciğer, karaciğer, dalak ve rahim dokularında da bulunur.

Viral enfeksiyondaki önemi

- Konjenital NK hücre eksikliği olan hastalarda tekrarlayan ve ağır viral enfeksiyonlar: Özellikle herpesvirüsler (CMV, HSV, VZV, EBV).



1-Kemik iliği

2- Sekonder lenfoid dokular
(dalak, lenf nodu, tonsil)

Yüzey belirteçleri ve transkripsiyon faktörleri

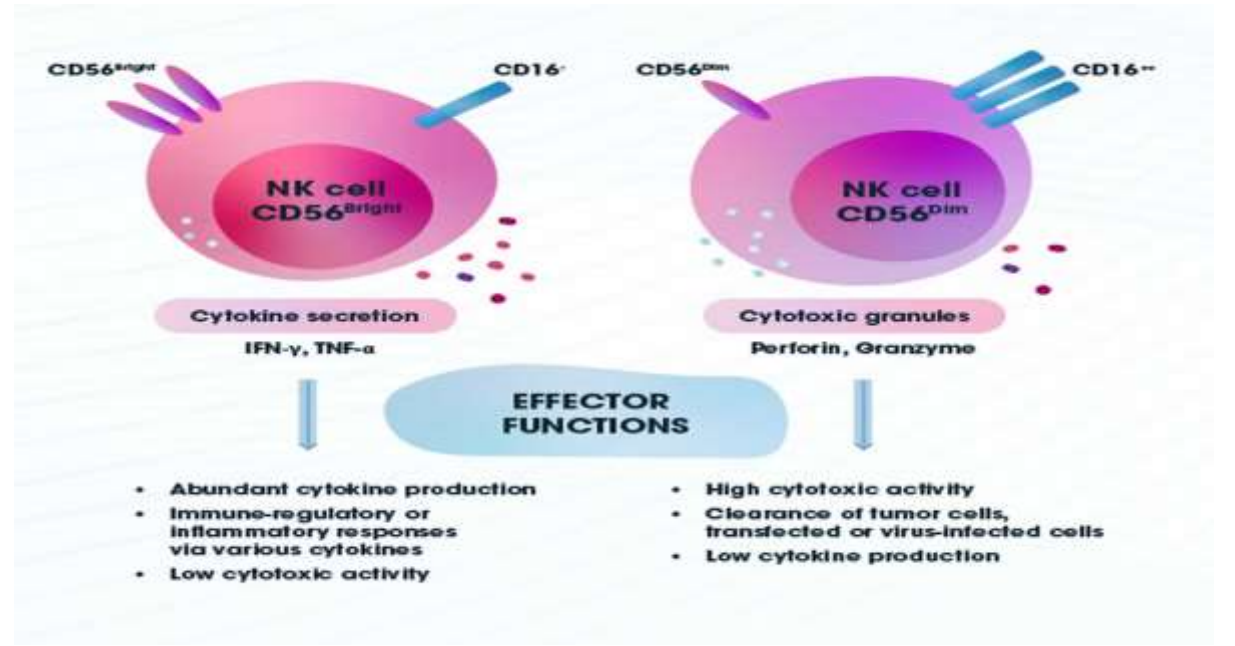
CD56 → NK marker

Diğer immün hücreler gibi CD34
hematopoietik kök hücreden köken alırlar.

CD56 ekspresyonlarına göre
CD56^{bright} ve CD56^{dim}

CD56^{bright}

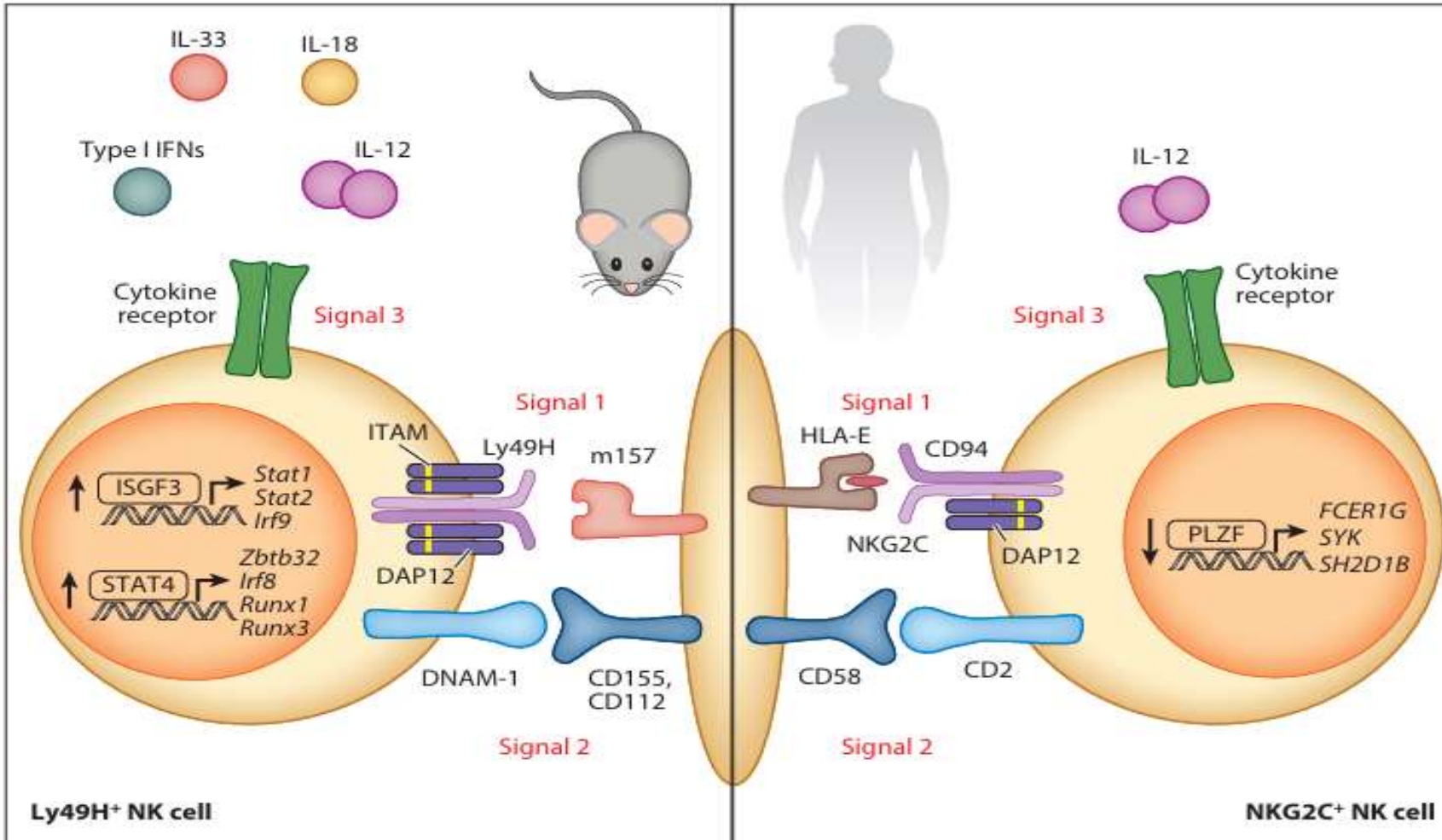
- Kanda %2-10
- Sekonder lenfoid organda bulunur
- CD16 /FcγRIII exp. düşük ya da negatif
- ADCC (antikor bağımlı hücresel sitotoksosite) düşük
- Sitotoksik aktiviteleri düşük
- Sitokin ekspresyonları yüksek : IFN-γ, TNF-α, GM-CSF, IL-10, IL-13 üretimi yüksek



CD56^{dim}

- Kanda %90 bulunur
- CD16 /FcγRIII exp. yüksek
- ADCC (antikor bağımlı hücresel sitotoksosite) yüksek
- Sitotoksik aktiviteleri yüksek
- Sitokin ekspresyonları düşük

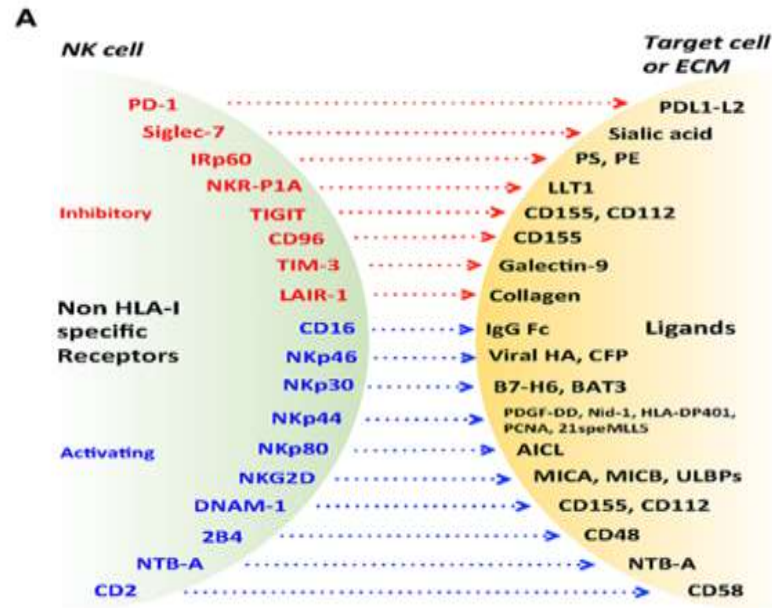
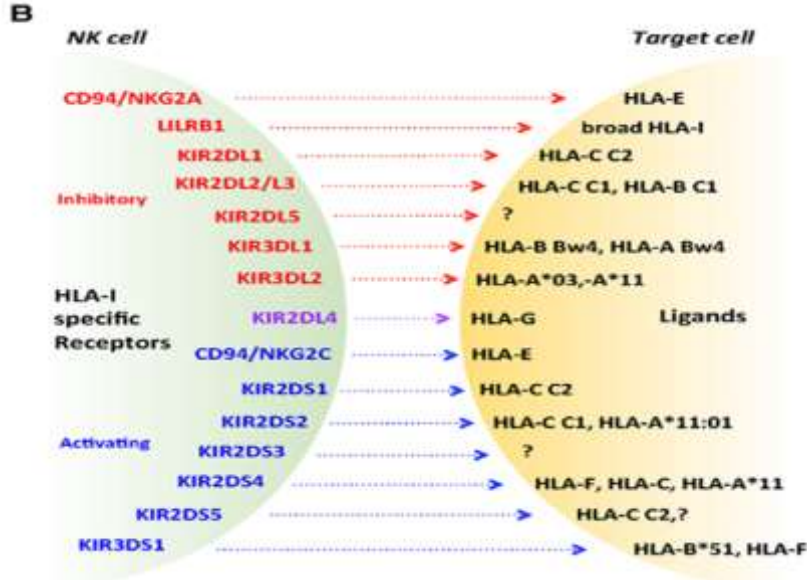
Adaptif NK / Hafıza NK



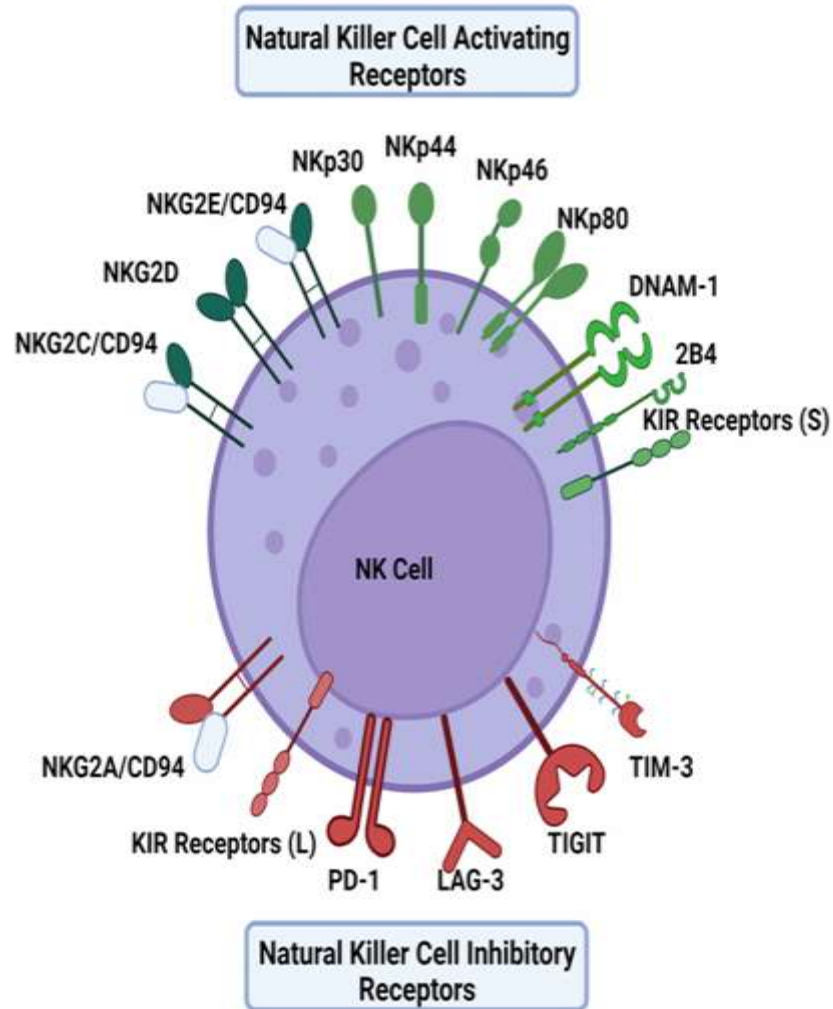
HCMV UL40 proteini HLA-E ile NKG2C/CD94 aktivatör reseptöre sunuluyor.

Aktive olan NK hücre expansion ve bir kısmı hafıza hücre olarak kalıyor.

NK Yüzey Reseptörleri



- NK hücrelerinin aktivasyonu ve fonksiyonları, germ-line ile kodlanmış yüzey reseptörlerinin dengesine bağlıdır.
- Bu reseptörler **aktivatör** veya **inhibitör** reseptörler
- **Inhibitör reseptörler:** Self-HLA class I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ve Class I benzeri molekülüleri ve hücre yüzeyindeki bazı spesifik ligantları tanırırlar.
- **Aktivatör reseptörler:** Virüs ile enfekte ya da transforme olmuş hücrelerin yüzeyindeki ligantları tanır.



Aktivasyon Reseptörleri:

- Aktive edici öldürücü İmmunoglobulin-benzeri reseptörleri: **KIR**
- C-type lektin- benzeri reseptörleri: **NKG2D**
CD94/NKG2C, NKp80
- Doğal sitotoksikite resptörleri (**NCR**): **NKp30, NKp44, NKp46**
- **CD16 /FcγRIII**
- Ig superfamily reseptörleri: **DNAM-1**
- Signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) family of receptors: **2B4, CD48, NTB-A, and CRACC**

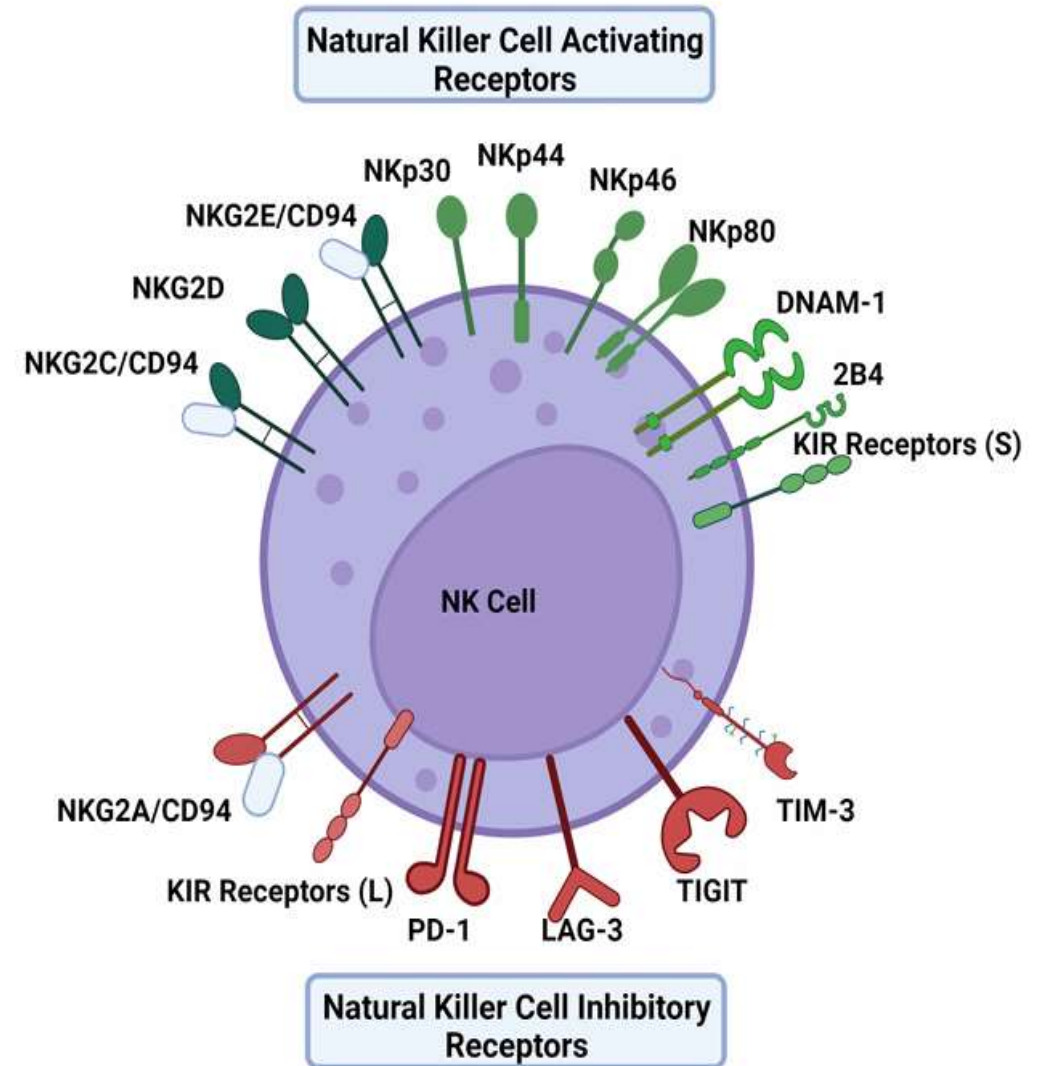
• İnhibitör reseptörler:

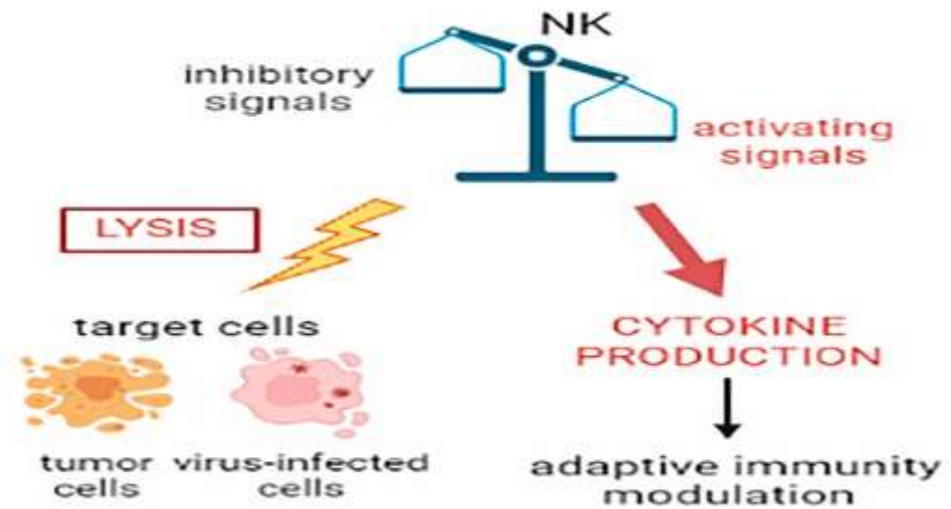
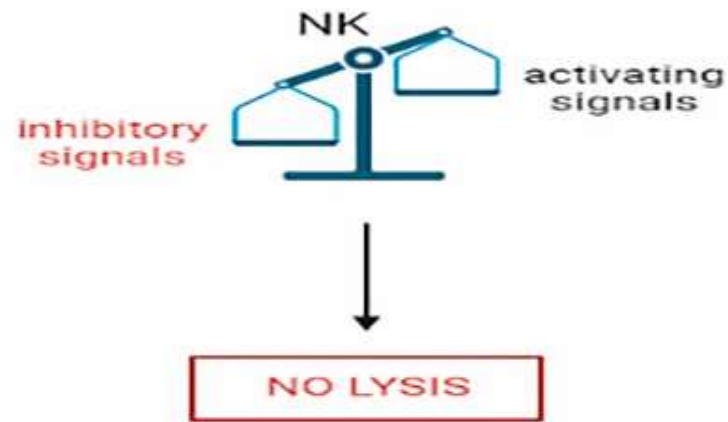
1- Killer immunoglobulin-like reseptörler (KIR): HLA-A, HLA-B, HLA-C

Not: Bazı KIR reseptörleri NK hücrelerini aktive edebilir.

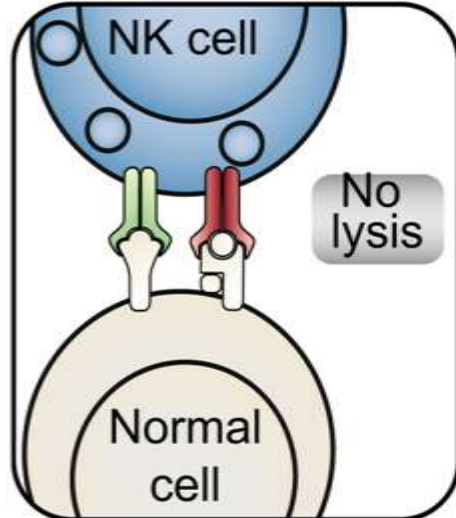
2- CD94/NKG2A : HLA-E

3- TIGIT, Tim-3, PD-1, CD161

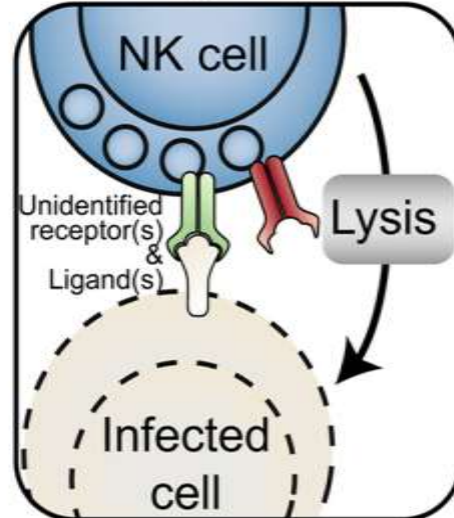




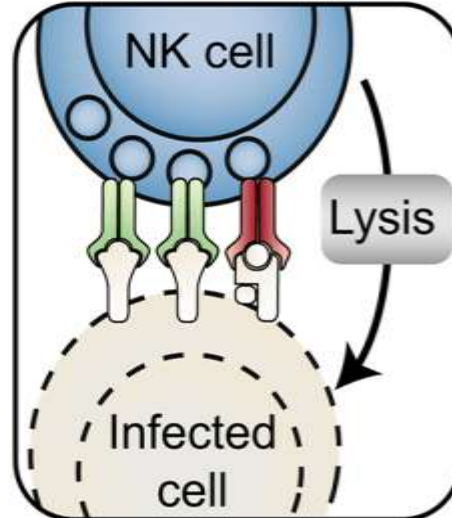
A Steady state



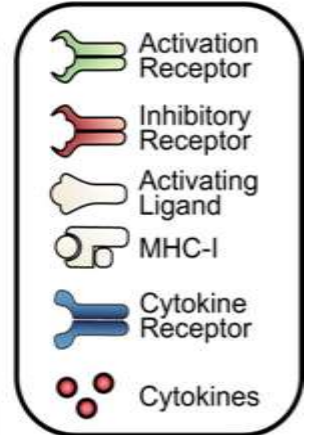
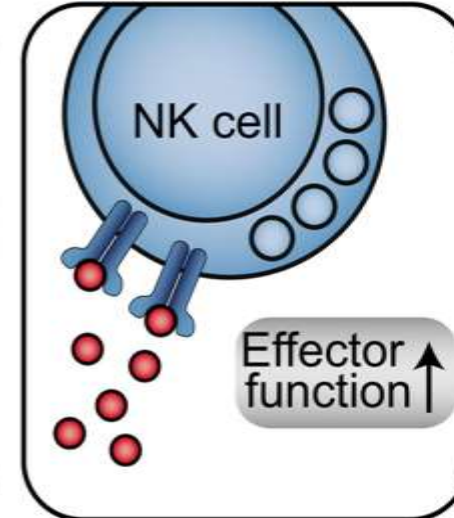
B 'Missing-self'

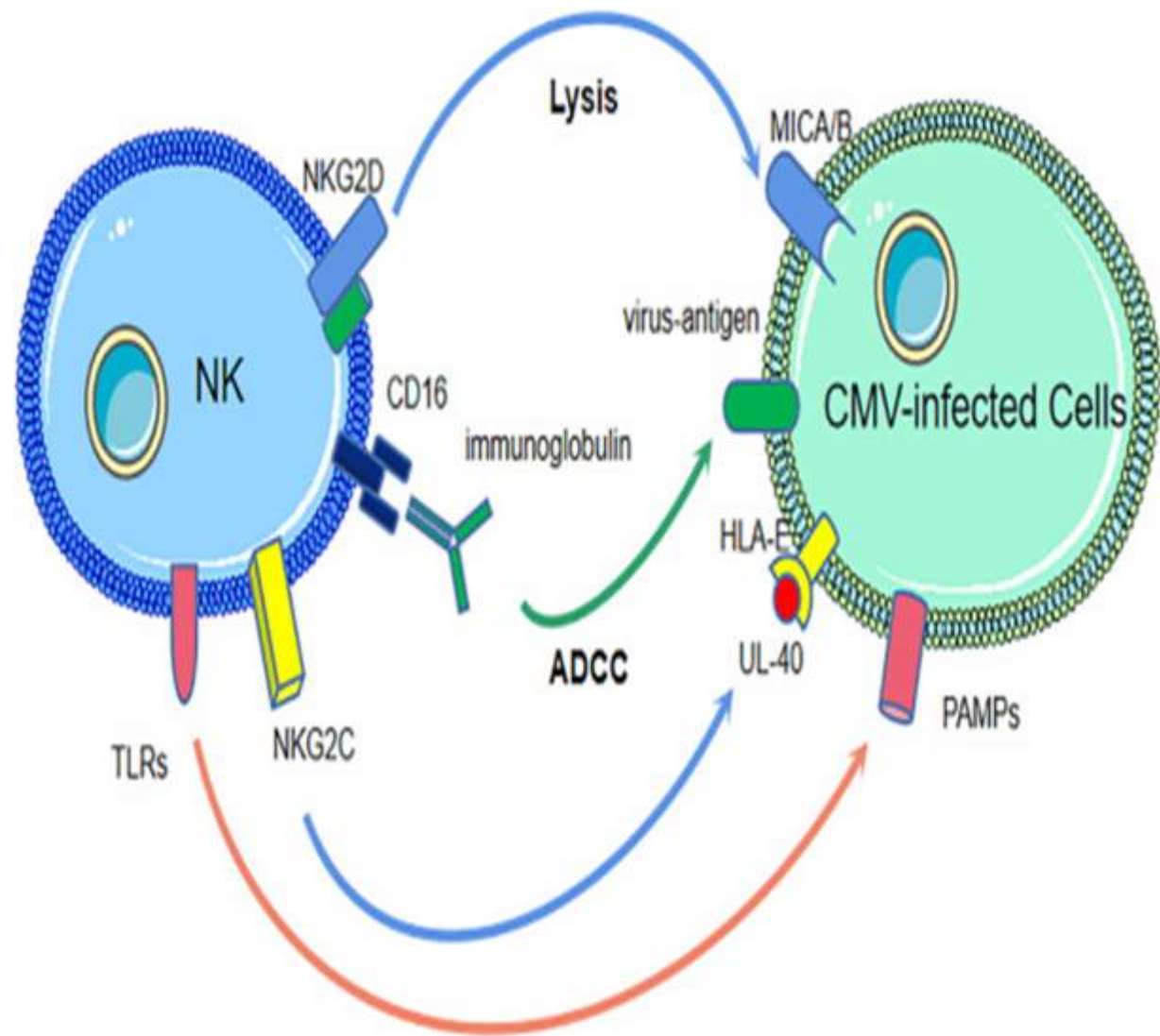
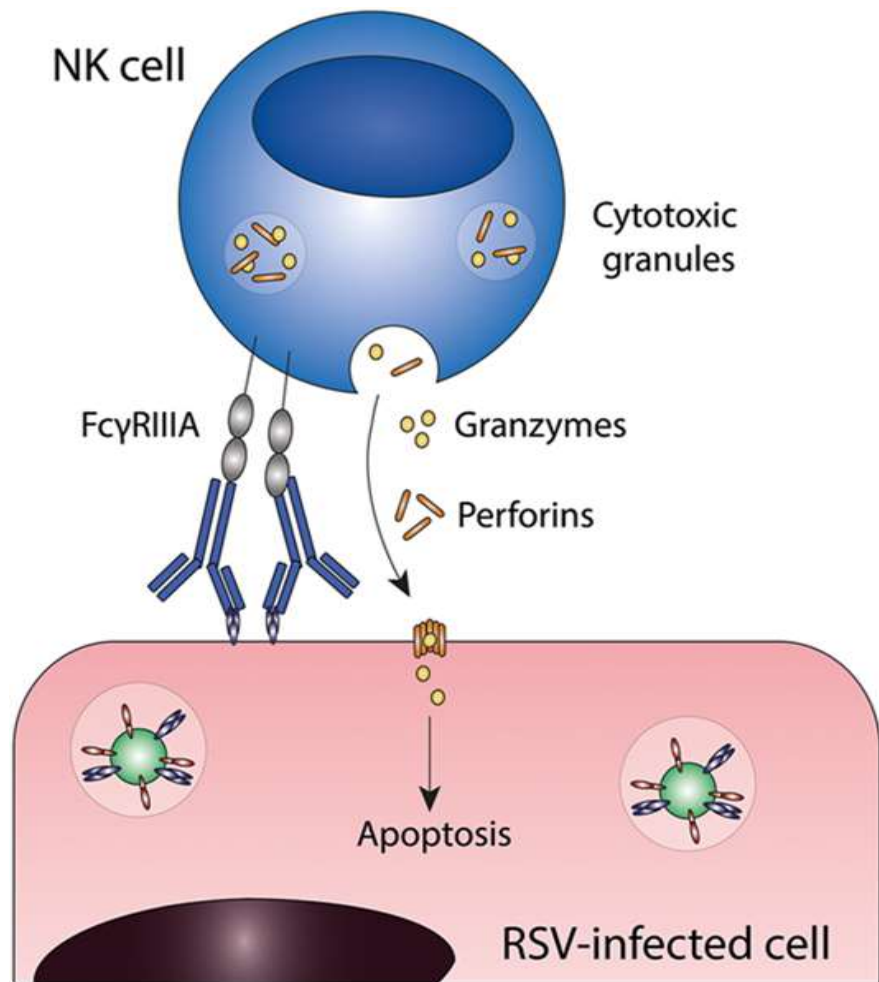


C Activation receptor

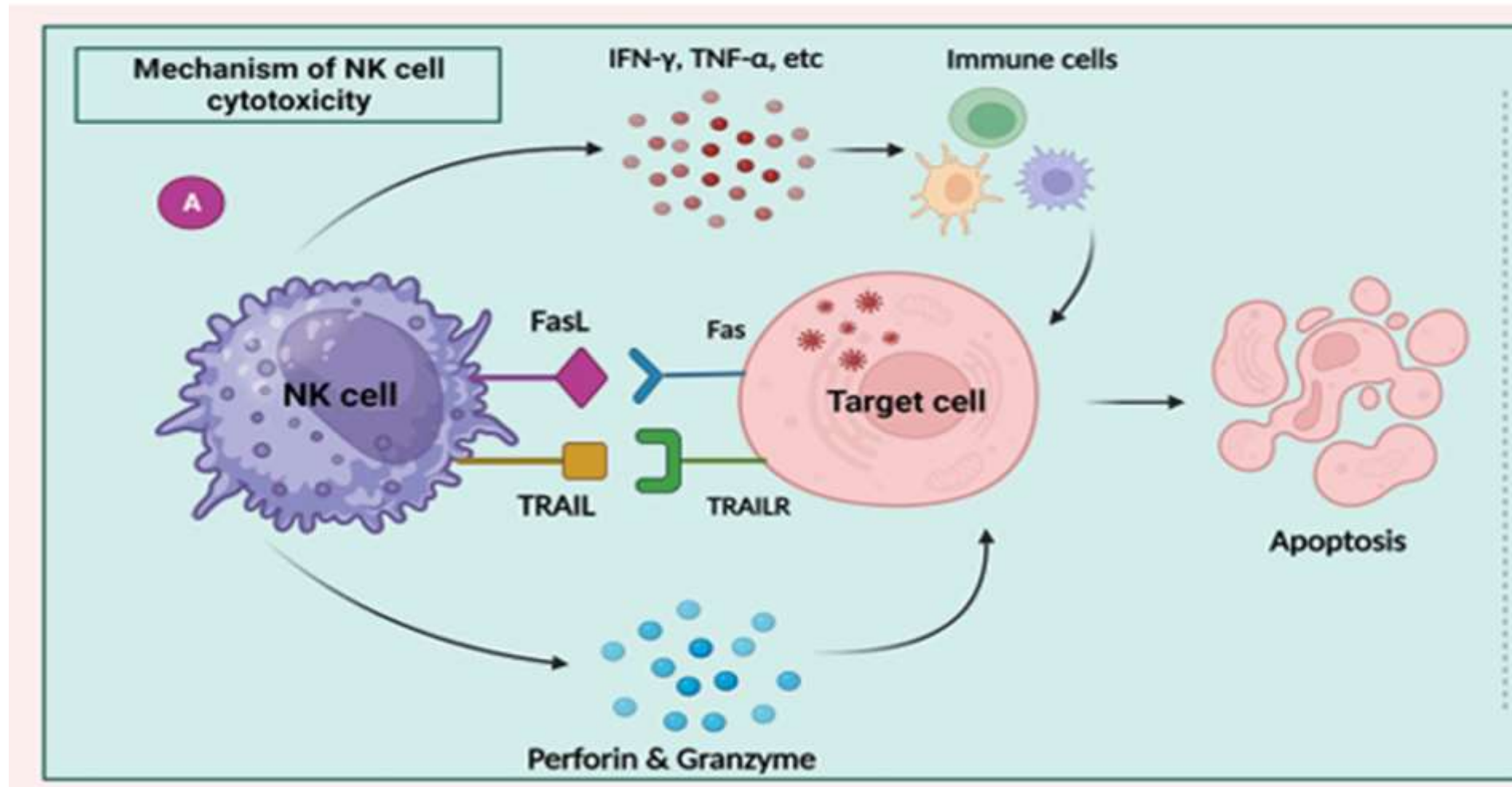


D Cytokines

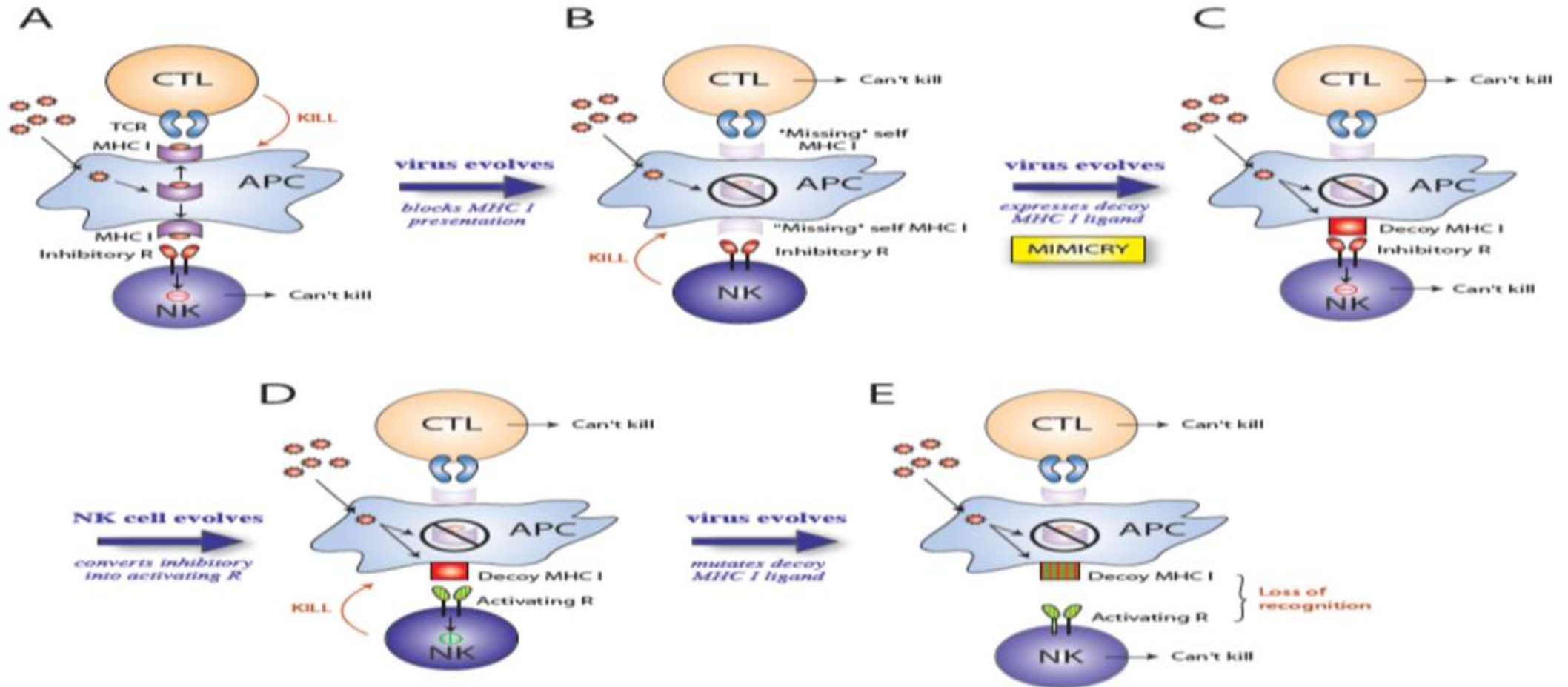




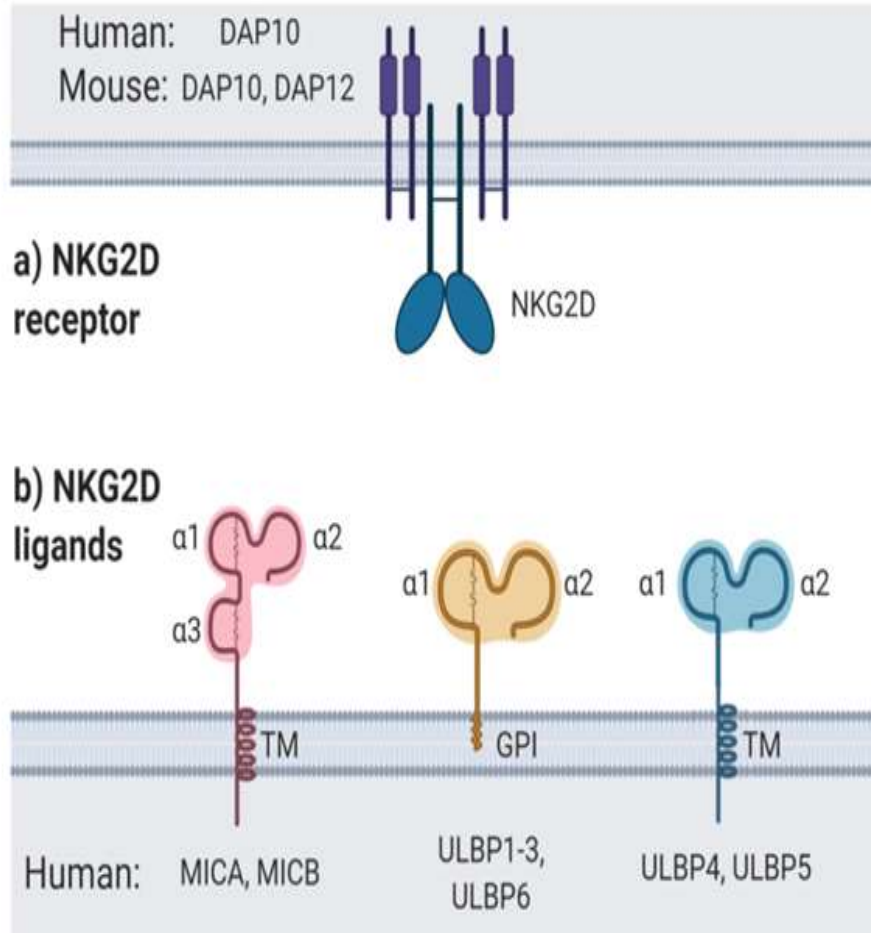
Viral Enfeksiyonlarda NK Aktivasyonu



Virüslerin NK Hücrelerinden Kaçış Mekanizmaları



NKG2D aracılı mekanizma:



- Aktive edici bir reseptördür.
- Hücre yüzeyinde strese bağlı olarak artan ligandlar → MICA, MICB, ULBP

Stres-indüklenmiş bir MHC sınıf I benzeri proteinler

- MICA, MICB → MHC class I polypeptide-related sequence
- ULBP → UL16 Binding Protein
-

Viral Protein Temelli NKG2D Ligand Baskılanması

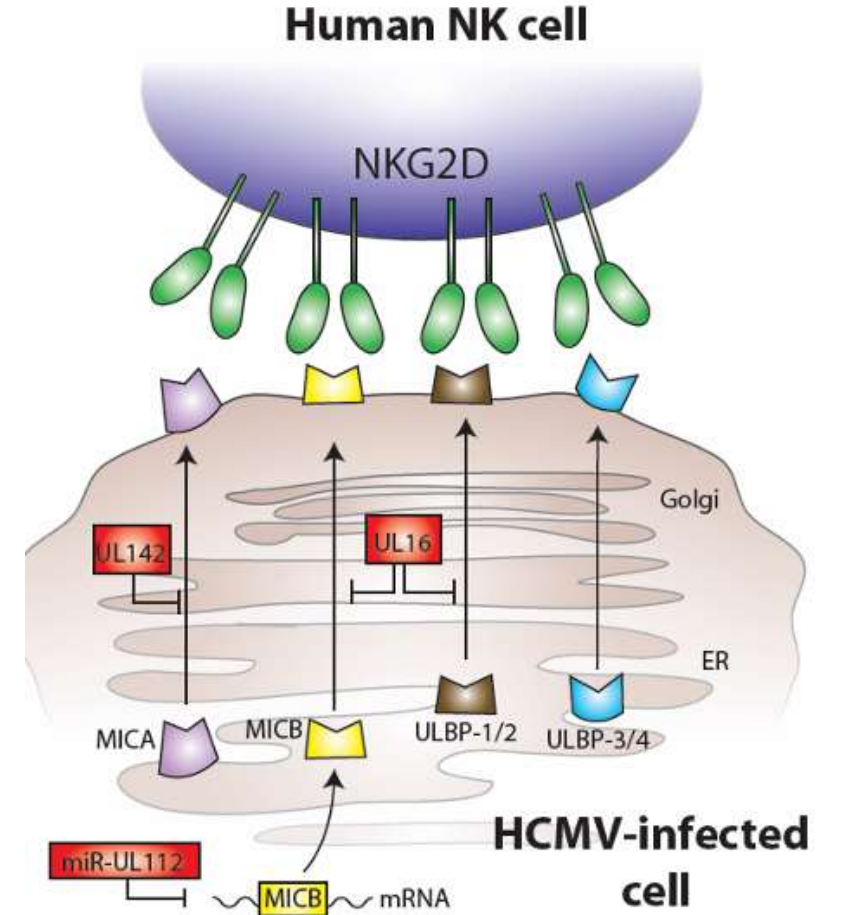
Bazı virüsler, özgül viral proteinler üreterek bu ligandların ekspresyonunu düşürür veya yüzeye ulaşmasını engeller, böylece NK hücresinin aktive olmasını önler.

Viral proteinler ligandları ER veya Golgi'de tutar → yüzeye çıkış olmaz.

HCMV (Human Cytomegalovirus) UL16 → ULBP1, ULBP2, MICB'yi bağlayıp yüzeye ulaşmasını engeller.

HCMV UL142 → MICA'yı yüzeyden indirir.

Adenovirüs E3/19K MICA ve MICB'yi ER'de tutar



- **NKG2D ligandlarının yıkıma uğratılması, NK hücre aktivasyonunu engellemek için kullanılan bir diğer etkili stratejidir.**

HCMV US18 ve US20 → MICA'yı lizozomal yıkıma yönlendirir.

US9 → MICA*008 alelini hedef alır. Proteazomal yıkım ile ekspresyonu azaltır.

HHV-7 (human herpesvirus-7) U21 → ULBP1'i lizozomlara taşır ve yıkar.

MICA & MICB yüzey ekspresyonunu destabilizasyon ile baskılar.

KSHV (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) K5 → MICA, MICB ve NKp80 ligandı AICL'yi ubiquitinleyerek proteazomal yıkıma yönlendirir.

- Bazı viral proteinler NKG2D ligandlarını henüz tam olarak açıklanamayan mekanizmalarla baskılar.

HIV

- Nef proteini → MICA, ULBP1 ve ULBP2 ekspresyonunu baskılar
- Vpu proteini → Ko-aktivasyon ligandı NTB-A'yı downregüle eder.

Bu, NK hücrelerinin ve T/B hücrelerinin aktivasyonunu azaltır.

- Nef & Vpu → DNAM-1 ligandı PVR'yi ekspresyonunu azaltarak NK hücrelerinin virüsü hedefleme kapasitesini sınırlar.

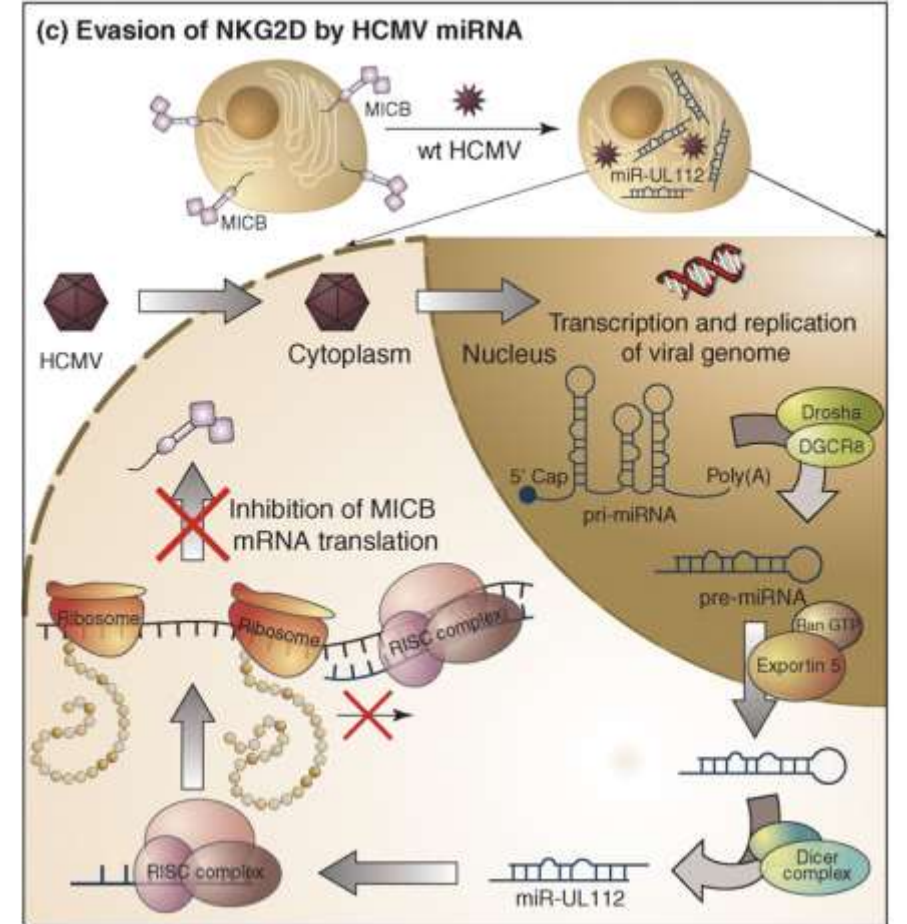
HCV

- NS2 & NS5B proteinleri → MICA ekspresyonunu azaltır.

• Viral miRNA ile NKG2D Ligand Baskılanması

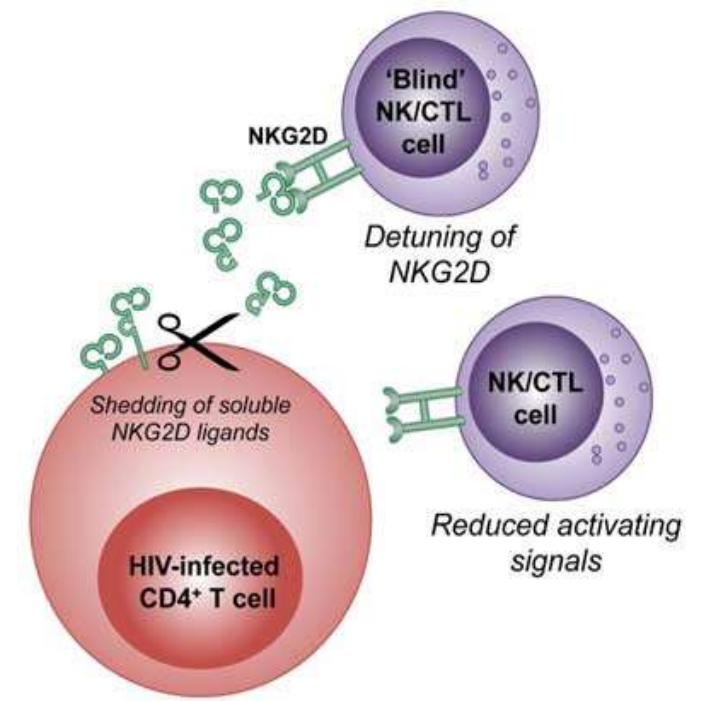
- Virüsler tarafından üretilen **miRNA**'lar, NK hücrelerinin enfekte hücreyi tanımasını engelleyerek bağışıklıktan kaçış sağlayabilir. DNA virüsleri birçok viral miRNA üretir. Çoğunun fonksiyonu henüz büyük ölçüde bilinmiyor.

- **HCMV-miR-UL112** → MICB translasyonunu inhibe eder
- **EBV- miR-BART2-5p** → MICB translasyonunu inhibe eder
- **KSHV- miR-k12-7** → MICB translasyonunu inhibe eder
- Polyomavirüsler →
- **JCV (John Cunningham Virus)** ve **BK virus (BKV)** →
- **3p* miRNA** → ULBP3 ekspresyonunu azaltır.



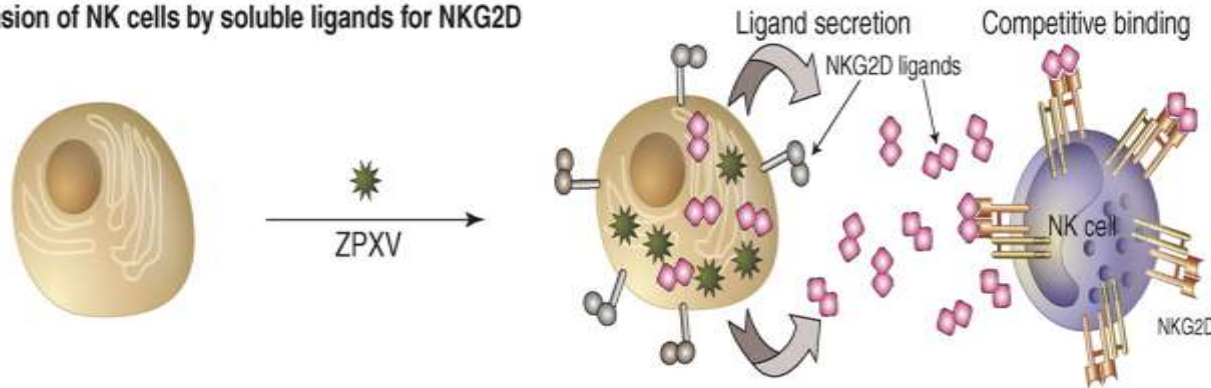
Çözünebilir (Soluble) NKG2D Ligandları

- HIV ile enfekte $CD4^+$ T hücrelerinde, hücresel matriks metalloproteinazlar aracılığıyla ligandlar yüzeyden kesilerek salgılanır.



Zoonotik ortopoks virüsleri → OMCP (orthopoxvirus MHC class I-like protein)

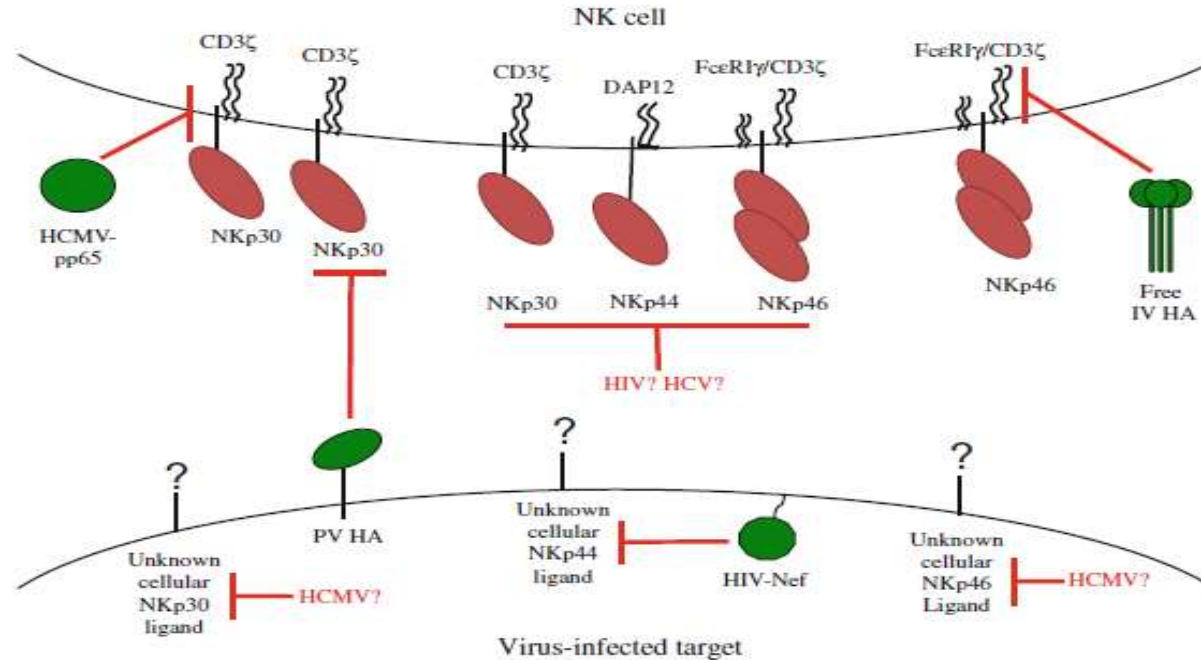
d) Evasion of NK cells by soluble ligands for NKG2D



SARS-CoV-2 proteini ORF6, diğer viral proteinler arasında özellikle MIC-A/B'nin yüzeyden shedding yoluyla kaybını tetikliyor.

- **NRC (Natural Cytotoxicity Receptors) aracılı kaçış:**

- NKp30, NKp44, NKp46 (aktivatör reseptörler)
- Bazı virüsler, NCR'ların ligandlarını baskılar veya bloke eder.
- Böylece NK hücrelerinin aktivasyonu engellenir.



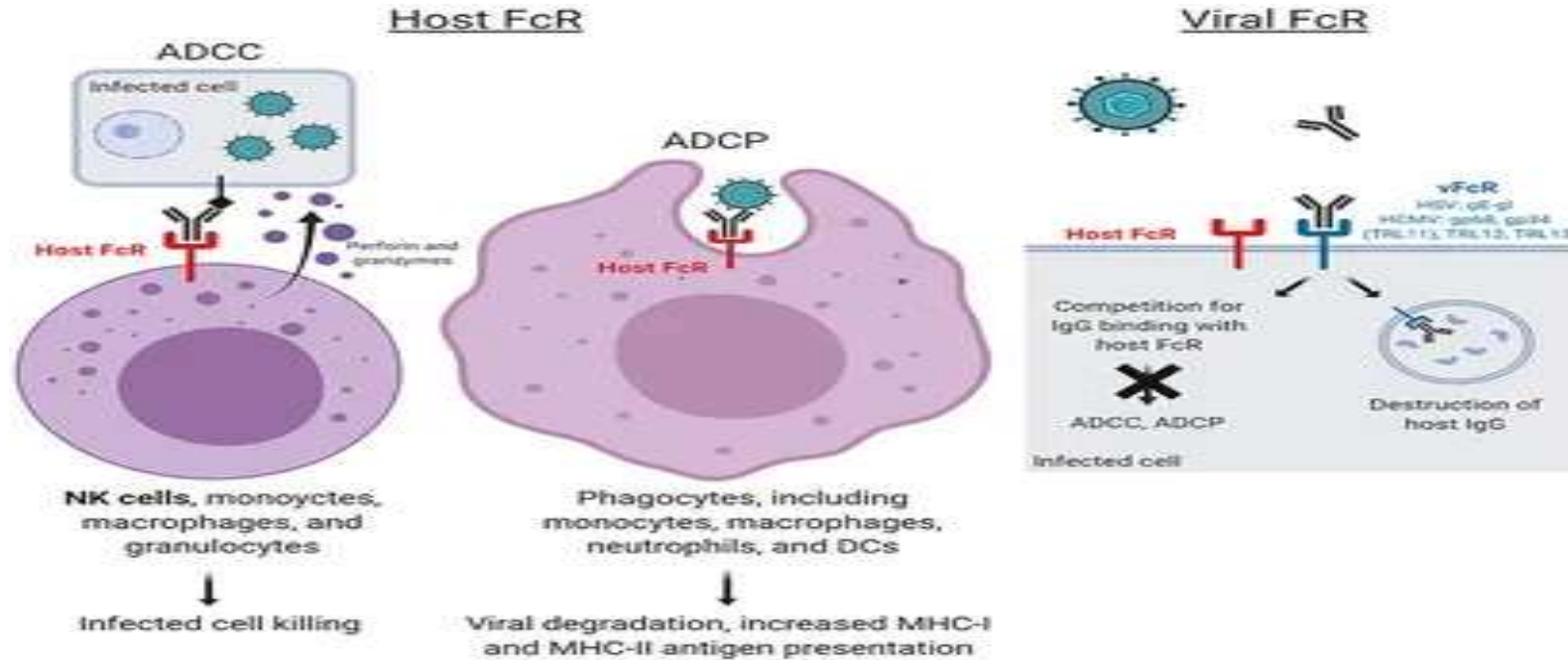
IV: influenza virüs
PV HA: poxvirus hemagglutinin

Sitokinlerin, Kemokinlerin ve bunların reseptörlerinin modülasyonu

- **HCMV'nin UL111A** geni ve **EBV'nin lytik döngü geni BCRF1**, anti-inflamatuvar sitokin **IL-10'un** viral benzerlerini (homologlarını) üretir. Bu viral IL-10'lar, insan IL-10 gibi işlev görür ve inflamatuvar yanıtın zayıflamasına yol açar.
- **Molluscum contagiosum (MSV)** : MC053L ve MC054L adlı gen ürünleri **IL-18'i** yakalayarak bağlar ve NK hücreleri gerektiği kadar aktive olamaz, IFN- γ üretmez.
- **HPV-16'nın** E6 ve E7 onkoproteinleri, IL-18R α 'ya bağlanarak **IL-18'in** reseptörüne tutunmasını engeller. IL-18'e bağımlı IFN- γ üretimi baskılanır.
- **(human herpesvirus 6)HHV-6 / HHV-7**, NK hücrelerinden kaçmak için viral sahte kemokin reseptörleri üretir. U51 proteini enfekte hücre yüzeyinde bulunur ve **CCR5, CCR7, XCR1'i** taklit eder. **NK hücreleri enfeksiyon bölgesine göç edemez ve aktive olamaz.**

FcγR modülasyonu

- VZV → gpl
 - HSV → gE ve gI
 - HCMV → RL11, L119/118
- Bu glikoproteinler, **IgG antikorlarının Fc kısmına bağlanır.**



Kaçış mekanizmalarını bilmek neden önemli?

- NK hücrelerinin aktivasyon ve inhibisyon yolları hakkında daha derin bilgi sağlar.
- Konak ile patojenin adaptasyonunu ve evrimsel etkileşimlerini anlamayı kolaylaştırır.
- Aşı ve antiviral ilaç geliştirmede strateji oluşturma.
- Kronik ve latent enfeksiyonların anlaşılmasına katkı sağlar.
- Kanser immünolojisine ışık tutmak.
- Klinik tanı ve tedavide biyomarker ve hedefler oluşturma.