

# **Tip I İnterferon Yanıtları ve Virusların Sitokinlerden Kaçış Mekanizmaları**

**Öğr. Gör. Dr. Nihan ÖRÜKLÜ**

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı**

**Ankara 2025**

- 
- The diagram illustrates the experiment to determine whether the protein coat or nucleic acid of a virus is responsible for infection. It shows three sequential steps:
- Heat-inactivated influenza:** A syringe injects orange liquid (heat-inactivated influenza) into a test tube containing a green liquid and a brown membrane (Chorioallantoic membrane). After an **overnight** period, the membrane remains brown and intact.
  - Transfer medium:** A yellow dropper transfers green liquid (medium) from a test tube into another test tube containing a brown membrane (Fresh membrane). The medium is then **discarded**.
  - Live virus:** A syringe injects purple liquid (Live virus) into a test tube containing a green liquid and a brown membrane. After an **overnight** period, the membrane remains brown and intact, indicating **NO REPLICATION**.

# Virus interference. I. The interferon

BY A. ISAACS AND J. LINDENMANN\*

*National Institute for Medical Research, London*

*(Communicated by C. H. Andrewes, F.R.S.—Received 7 March 1957)*

During a study of the interference produced by heat-inactivated influenza virus with the growth of live virus in fragments of chick chorio-allantoic membrane it was found that following incubation of heated virus with membrane a new factor was released. This factor, recognized by its ability to induce interference in fresh pieces of chorio-allantoic membrane, was called interferon. Following a lag phase interferon was first detected in the membranes after 3 h incubation and thereafter it was released into the surrounding fluid.

# Virus interference. II. Some properties of interferon

BY A. ISAACS, J. LINDENMANN\* AND R. C. VALENTINE

*National Institute for Medical Research, London*

*(Communicated by C. H. Andrewes, F.R.S.—Received 7 March 1957)*

Interferon could be titrated by the amount of interference induced in fragments of chorio-allantoic membranes challenged with influenza A virus. Over a ten-fold range, inverse proportion between interferon concentration and haemagglutinin titre reached by the challenge virus was observed.

Interferon proved stable at 2°C for 2 weeks. Marked inactivation took place after 1 h at 60°C.

Interferon was not measurably sedimented by 100 000 *g* for  $\frac{1}{2}$  h. It was held back by gradocol filters of a.p.d. 0.6  $\mu$ . It was not dialyzable.

Interferon was active against influenza A, Sendai, Newcastle disease and vaccinia viruses. It was not neutralized by anti-MEL rabbit serum and only slightly inhibited by pooled human serum rich in complement-fixing antibody to influenza A soluble antigen.

# STUDIES ON THE PRODUCTION, MODE OF ACTION AND PROPERTIES OF INTERFERON

J. LINDENMANN,\* D. C. BURKE AND A. ISAACS

\* In receipt of a fellowship from the Swiss Academy of Medical Sciences.

*From the National Institute for Medical Research, Mill Hill, London, N.W.7*

Received for publication July 23, 1957

- Yasuichi Nagano ve Yasuhiko Kojima
  - 1954: virüs inhibitör faktörü
  - İnterferon hakkında ilk raporu ancak çok daha sonraları anlaşıldı.
  - Japonya'da yapılmış ve ilk olarak bir Fransız dergisinde yayınlanmış olduğundan hak ettiği ilgiyi görmemiştir.
- 1960'larda interferonun bir anti-kanser ilacı olarak test edilebilmesi için büyük bir talep vardı.
  - Finlandiya'dan Kari Cantell, büyük tanklarda lökosit interferonu üretti
  - Bu sayede sınırlı bazı klinik denemeler için yeterli miktarlarda interferon elde edildi.
- 1962 yılında ilk klinik araştırma: Salisbury Common Cold Center / İngiltere
  - Daha önce aşılanmamış insanlara interferon ile vaccinia virus enjekte ederek replikasyonun incelenmesi
- 1980 yılında IFN- $\alpha$  geni *E. coli*'ye klonlandı, kullanılan metodoloji bu bakteride memeli genlerinin klonlanmasında standart haline geldi.



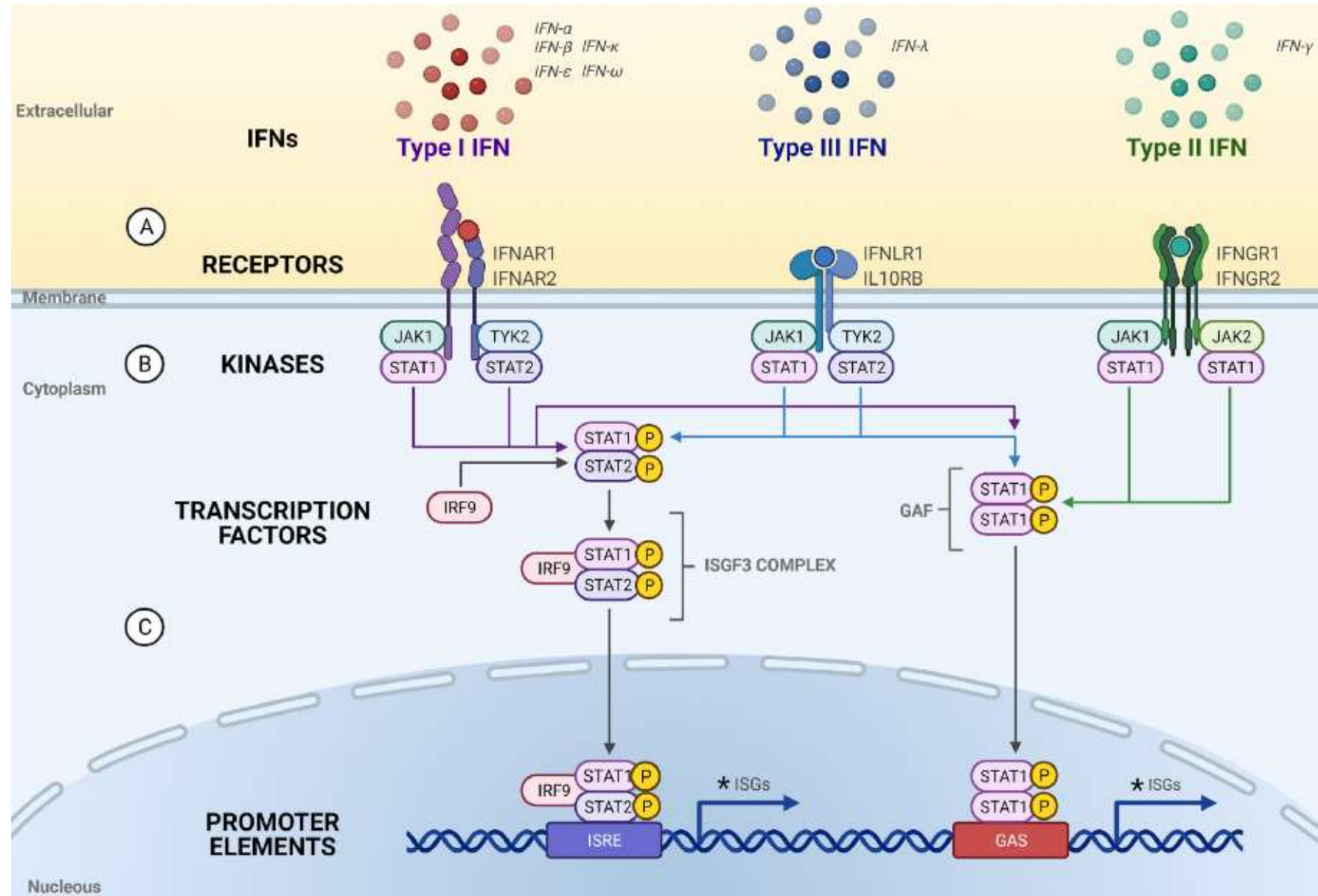
- IFN alt grupları

- Tip I IFN'ler:  
İnsanlarda IFN- $\alpha$ 'nın 13 alt tipi, IFN- $\beta$ , IFN- $\epsilon$  ve IFN- $\omega$

- IFN  $\alpha/\beta$

- Tip II IFN'ler: IFN- $\gamma$

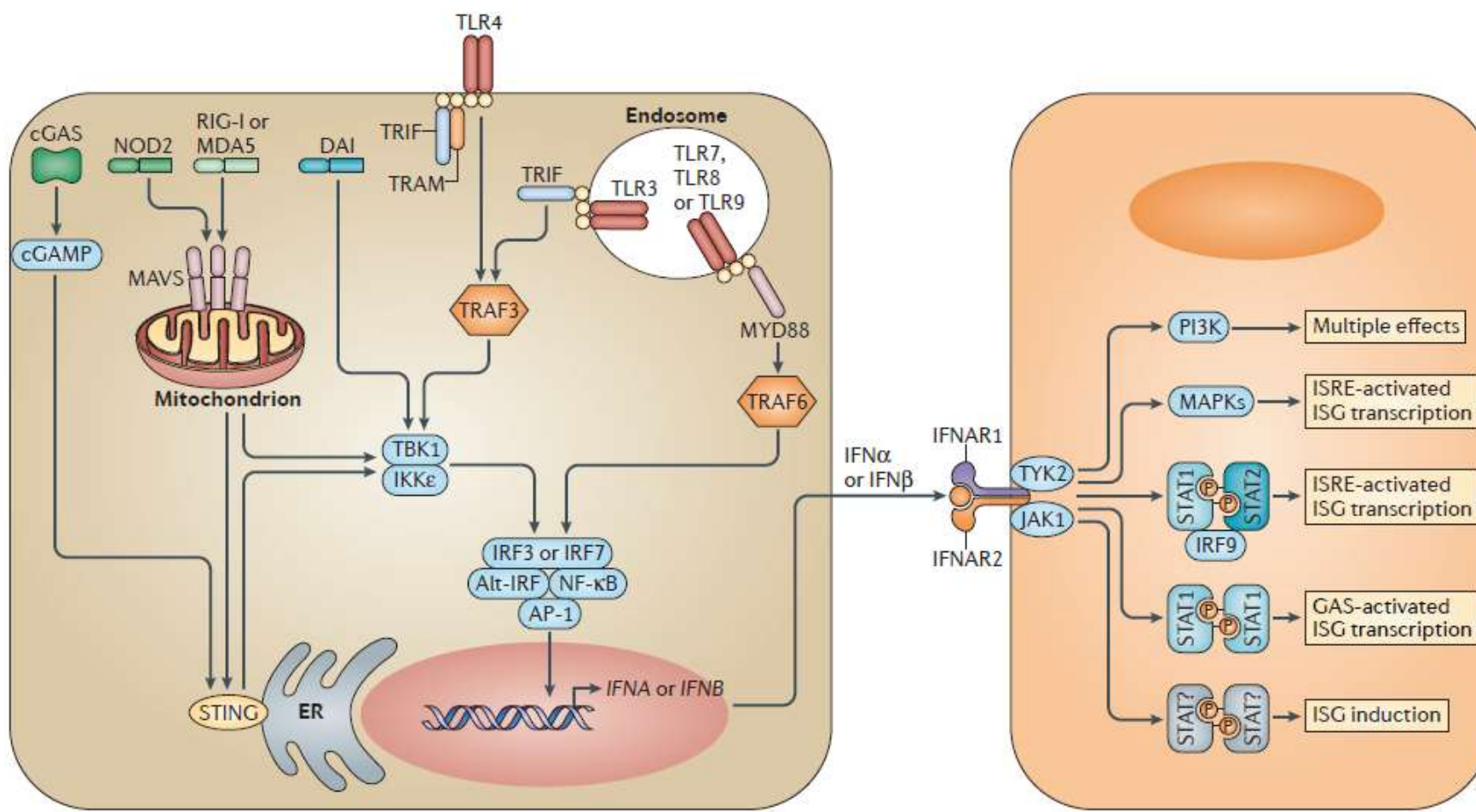
- Tip III IFN'ler: IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2, IFN- $\lambda$ 3, IFN- $\lambda$ 4



# Tip I İnterferonlar

- İndüklenebilir
- Genler
  - İnsanda 9. kromozom kısa kolunda (9p), farede 4. kromozomda
  - İntron içermez
    - Ekzonlar arasında boşluk yok, direkt protein sentezleyen diziler
    - hızlı ve etkin xpr
- Pek çok çeşitli hücre tarafından sentezlenir
  - İnfekte hücreler
  - pDC

| IFN type | Name (no. of genes)                                                                                | Location in human chromosomes | Receptors                                                             |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Type I   | IFN $\alpha$ (14)<br>IFN $\beta$ (1)<br>IFN $\kappa$ (1)<br>IFN $\omega$ (1)<br>IFN $\epsilon$ (1) | Chromosome 9                  | IFN $\alpha$ R1 and IFN $\alpha$ R2 (also known as IFNAR1 and IFNAR2) |
| Type II  | IFN $\gamma$ (1)                                                                                   | Chromosome 12                 | IFN $\gamma$ R1 and IFN $\gamma$ R2 (also known as IFNGR1 and IFNGR2) |
| Type III | IFN $\lambda$ (3)                                                                                  | Chromosome 19                 | IFN $\lambda$ R1 (also known as IL-28RA) and IL-10R2                  |

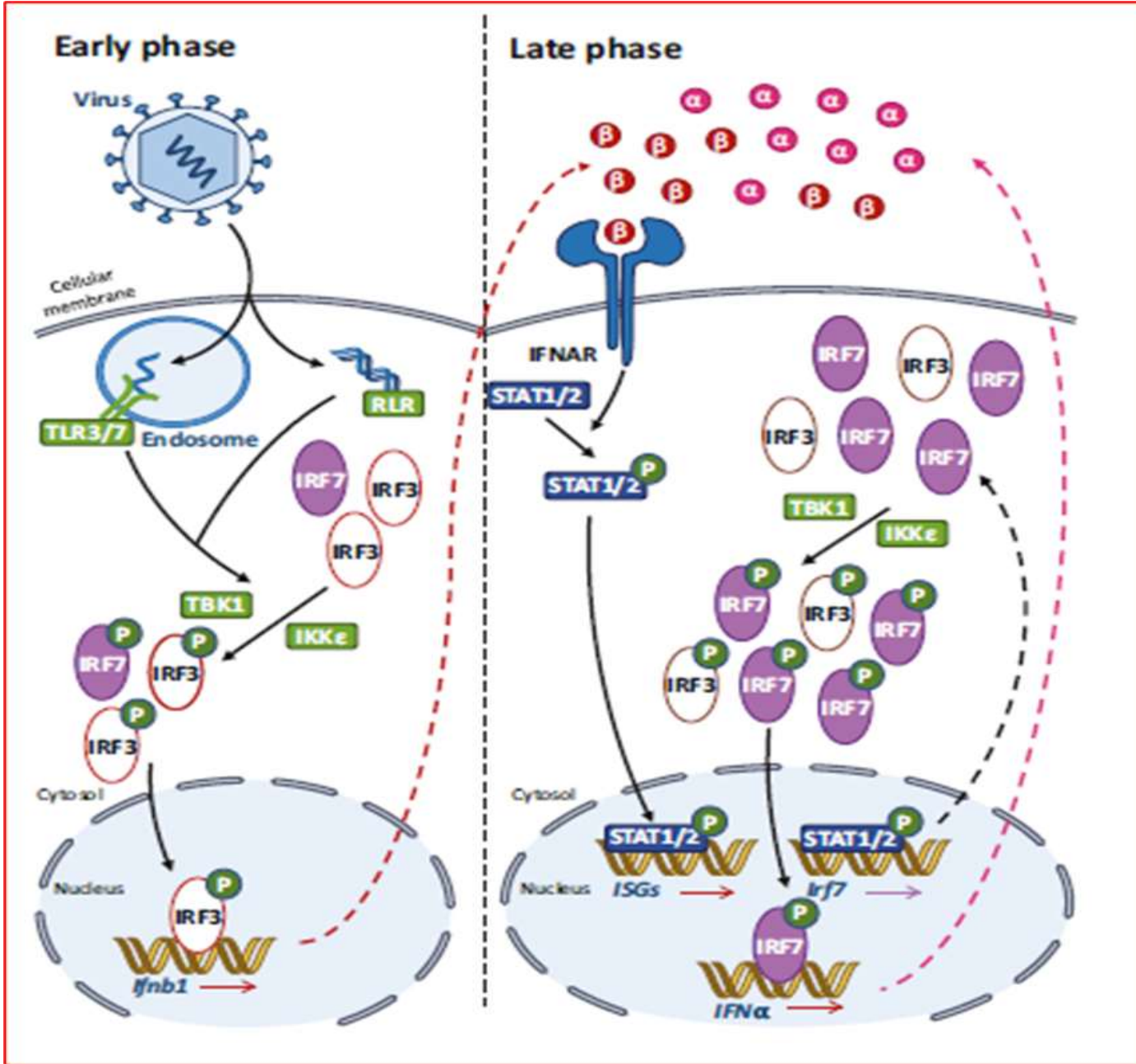


Ana sinyal yollarını tetikler:

- **TANK-binding kinase 1 (TBK1) ve IKKε kinazları**, IRF3 ve IRF7 transkripsiyon faktörlerini fosforile eder.
- **NF-κB** de aynı anda aktive olur.

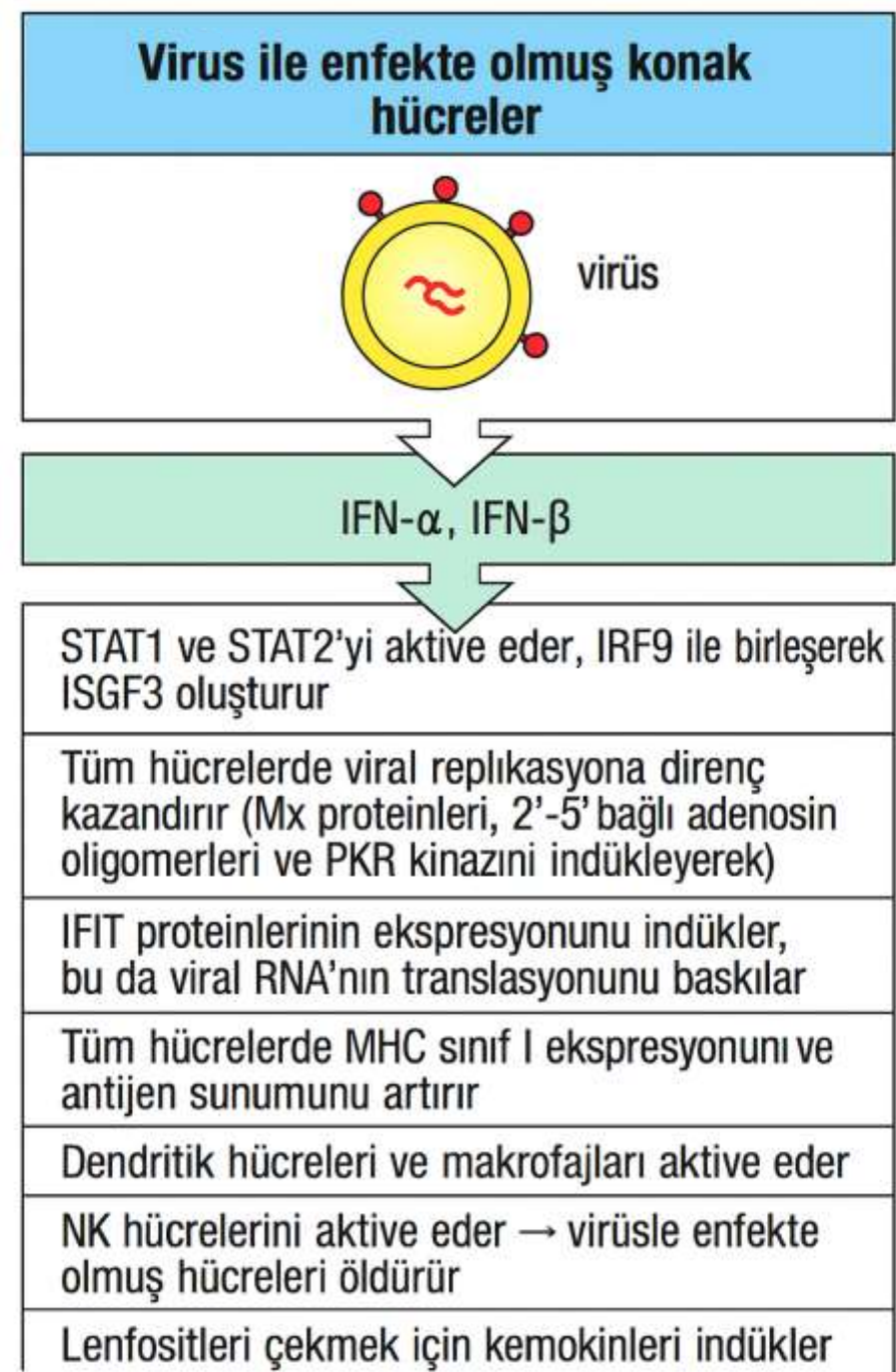
- RNA'yı: TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 endozomlarda RIG-I-benzeri reseptörler (RIG-I, MDA5) sitozolde
- cGAS-STING yolu, sitozolde viral DNA'yı algılar.
- Adaptör proteinler:
  - TLR3 → TRIF
  - TLR7/8/9 → MyD88
  - RIG-I/MDA5 → MAVS
  - cGAS → cGAMP üretimi → STING aktivasyonu





- 1. İnfeksiyonun erken fazı
- viral RNA/DNA tanınır.
- TBK1 ve IKKε kinazları, IRF3'ü fosforile eder (P).
- P-IRF3 dimerleşir, çekirdeğe girer.
- Çekirdekte **IFN-β gen** aktivasyonu ve **IFN-β üretimini** başlatıyor.
- 2. Geç faz
- Salınan **IFN-β**, **IFNAR** bağlanır
- **STAT1/STAT2/IRF9 (ISGF3 kompleksi)** aktivasyonu
- ISGF3 kompleksi çekirdeğe girerek **ISG'lerin ekspresyonunu** artırır.
- Bu aşamada ayrıca **IRF7** sentezlenir.
- P-IRF7, çekirdeğe gidip **IFN-α genlerini** aktive eder.
- Böylece bir **pozitif geri besleme döngüsü** oluşuyor
  - IFN üretimi giderek artar ve antiviral yanıt güçlenir

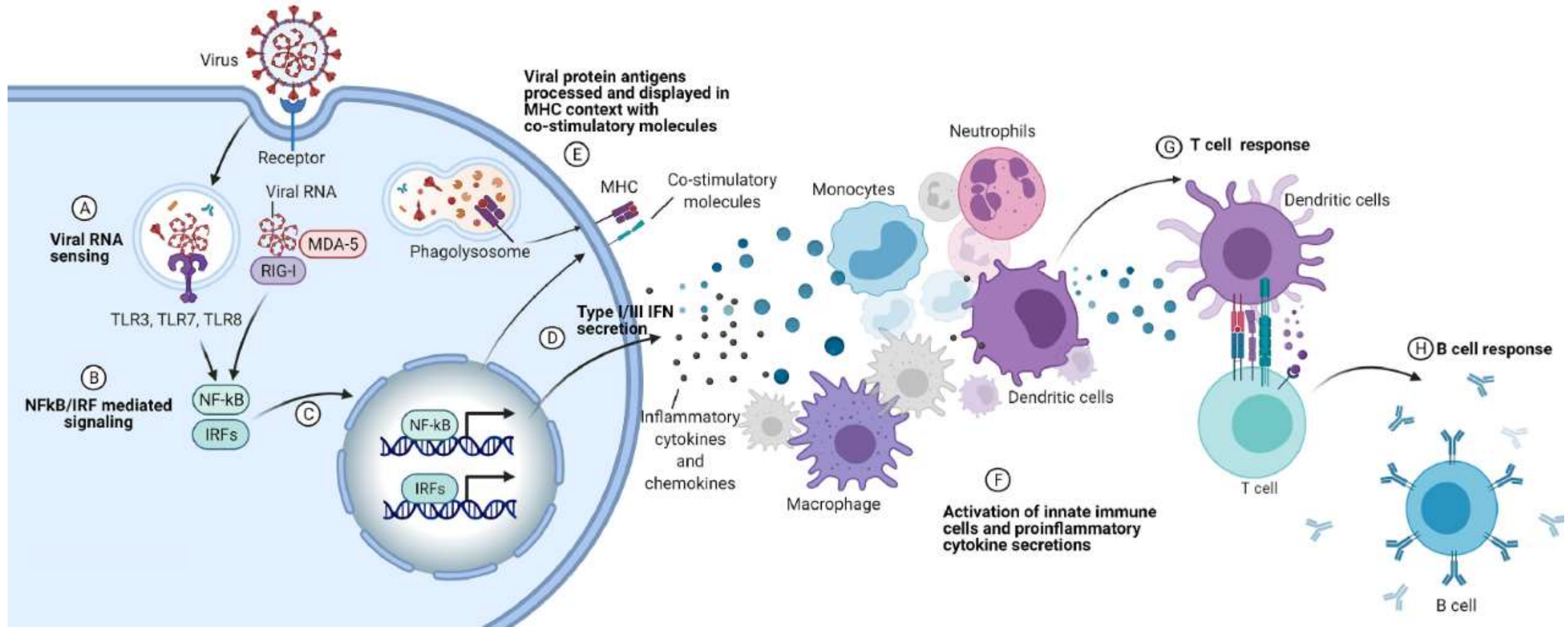
- ISG'ler sayesinde hücreler **antiviral durum** kazanır:
  - Viral RNA yıkımı (örn. OAS/RNase L sistemi),
  - Viral protein sentezinin baskılanması (örn. PKR aracılığıyla translasyon inhibisyonu),
  - MHC sınıf I ekspresyonunun artmasıyla T hücre yanıtının güçlenmesi,
  - Doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivasyonunun artması.



## Viral entry, sensing and cellular response

## Innate immune response

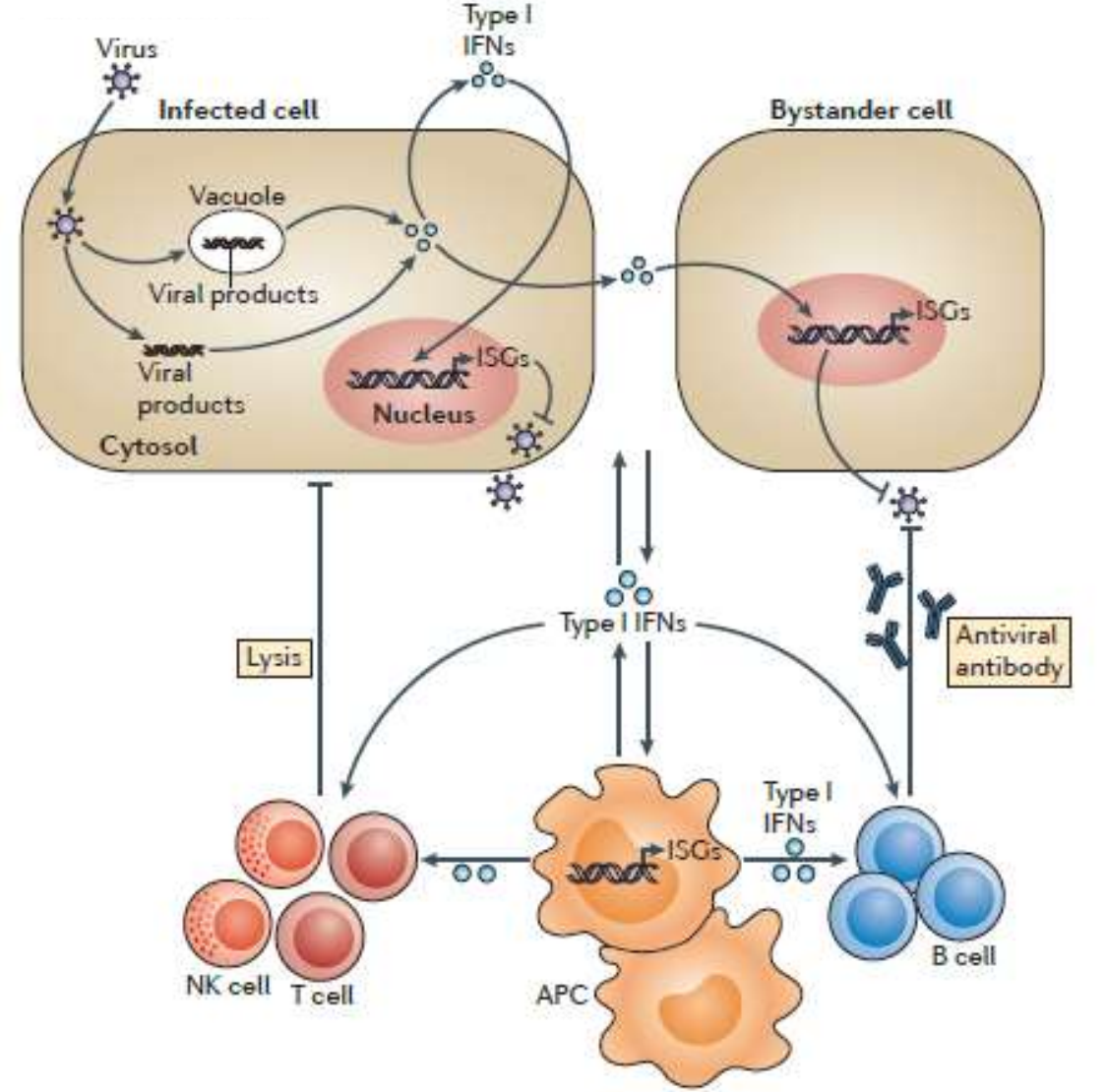
## Adaptive immune response



# Viral İnfeksiyonlarda Tip I İnterferonların Rolü

## Konak savunması

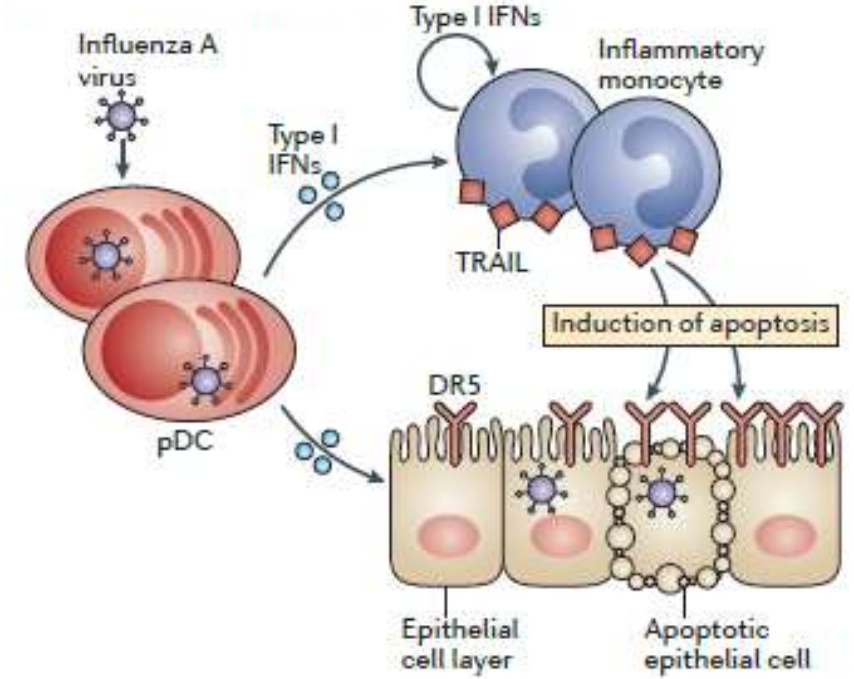
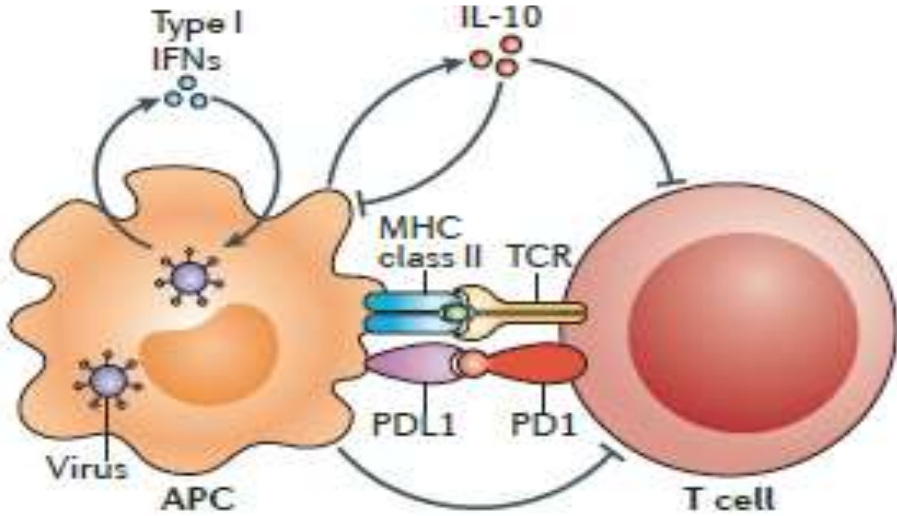
- İnfekte hücre, tip I IFN salgılar.
- Bu IFN'ler hem infekte hücrede hem de komşu (bystander) hücrelerde **ISG'leri (interferon-stimüle genler)** aktive eder, antiviral durum oluşur.
- Böylece viral ürünlerin yayılması engellenir.
- Ayrıca:
  - **MHC I xpr artışı ile NK hücreleri ve T hücreleri** infekte hücreleri öldürür (lisis).
  - **APC (antijen sunan hücreler)** ve **B hücreleri** de aktive olur, antikor üretimi ve daha güçlü immün yanıt sağlanır.



## Kronik immünosupresyon

APC'ler MHC II ile T hücrelerini uyarır

- aynı zamanda **PD-L1/PD-1** sinyali ile T hücre aktivitesini baskılar.
- **IL-10** gibi antiinflamatuvar sitokinler de bu baskıyı artırır.
- Sonuç: **T hücre işlev kaybı (exhaustion)** ve zayıf antiviral bağışıklık.
- Uzun süreli tip I IFN sinyali bağışıklık sistemini baskılayabilir.



## Akut immüнопатoloji (Acute immunopathology)

• Özellikle influenza A gibi virus infeksiyonlarında:

- pDC (plazmasitoid dendritik hücre) tip I IFN salgılar.
- Bu sinyal, **inflamatuvar monositlerin** aktivasyonuna yol açar.
- Monositler **TRAIL** salgılayarak **epitelyal hücrelerin apoptozuna** neden olur.

• Sonuç: Konak dokusunda zarar (immüнопатoloji).

- Başarılı viral infeksiyonlar, infekte olmuş ve komşu hücrelerde antiviral durumun oluşması için gerekli olan Tip I IFN'lerin üretimini ve sinyal iletimini bozma yeteneğine bağlıdır.
- Viruslar, IFN üretimi için gerekli olan mekanizmaları baskılar
- SARS-CoV-2, Ebola ve Zika gibi emerging ve re-emerging viral patojenler, Tip I IFN yanıtını kullanarak, konak immün yanıtlarını bozduğu için küresel sağlık üzerinde önemli etkilere sahiptir.

- 1) Doğal immün yanıt sensör veya adaptör proteinlerini inhibe ederek
- 2) Viral immüностimülatör DNA/RNA'yı koruyarak
- 3) Sensörleri veya sinyal aracılarını parçalayarak veya keserek
- 4) Doğal immün yanıt sinyal proteinlerini yeniden konumlandırarak veya «ele geçirerek»
- 5) IFNAR sinyallemesini bozarak



# Sensör/adaptör proteinlerin inhibisyonu

- PRR'ler, memeli hücrelerinin “alarm sistemi”dir
  - Birçok virus PRR'leri devre dışı bırakır veya adaptör proteinleri (MAVS, STING) bloke eder!
    - Paramiksovirus V proteini
      - Mda-5'e bağlanır, inhibe eder ve infekte hücreler tarafından üretilen interferon miktarını sınırlar.
    - Yeni Dünya (NW) arenavirusu (Junin, Machupo, Guanarito, Sabia) Z proteinleri
      - RIG-I'e bağlanır, MAVS ile etkileşimi bozar. Ayrıca aktive B hücrelerinin NF- $\kappa$ B ve IRF-3 aktivasyonunu engeller.
    - influenza A virüsü (IAV) PB1-F2 proteini, mitokondride MAVS'i hedef alır
    - dengue virüsü (DENV) NS4B proteini mitokondride morfolojik değişikliklere yol açar ve bu organellerin MAVS için iskele platformu olarak görev yapma yeteneğini zayıflatır

| <b>Virus</b>                                 | <b>Proteinler</b> | <b>Mekanizma</b>                                                |
|----------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Herpesvirus                                  | ORF52             | cGAS ile etkileşip DNA bağlama ve enzimatik aktiviteyi bozar    |
| Kaposi Sarkomu ilişkili Herpes Virusu (KSHV) | LANA              | cGAS ile etkileşerek KSHV reaktivasyonunu teşvik eder           |
| KSHV                                         | vIRF1             | STING'e bağlanarak TBK1'in bağlanmasını engeller                |
| HSV-1                                        | VP22, UL31        | cGAS ile etkileşerek viral algılamayı inhibe eder               |
| HCMV                                         | UL37x1            | TBK1 ile etkileşip TBK1–STING–IRF3 sinyallemesini önler         |
| HCMV                                         | UL83              | cGAS ve IFI16'ya bağlanarak IFN- $\beta$ indüksiyonunu baskılar |

## Virusların PTM Mekanizmalarını Hedefleme Stratejileri



Viruslar bağışıklık sensörlerini (RIG-I, MDA5, cGAS, IFI16, STING) baskılamak için **ubikuitilasyon, deamidasyon ve fosforilasyon** gibi konağın Post Translasyonel Mekanizmalarını manipüle eder. Özellikle TRIM25, Riplet ve STING gibi **kritik düzenleyici enzimler** hedef alınır.

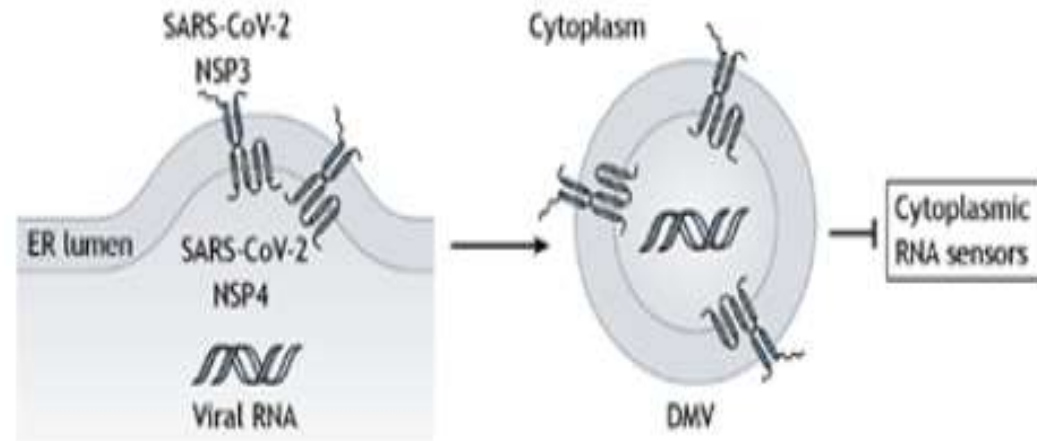


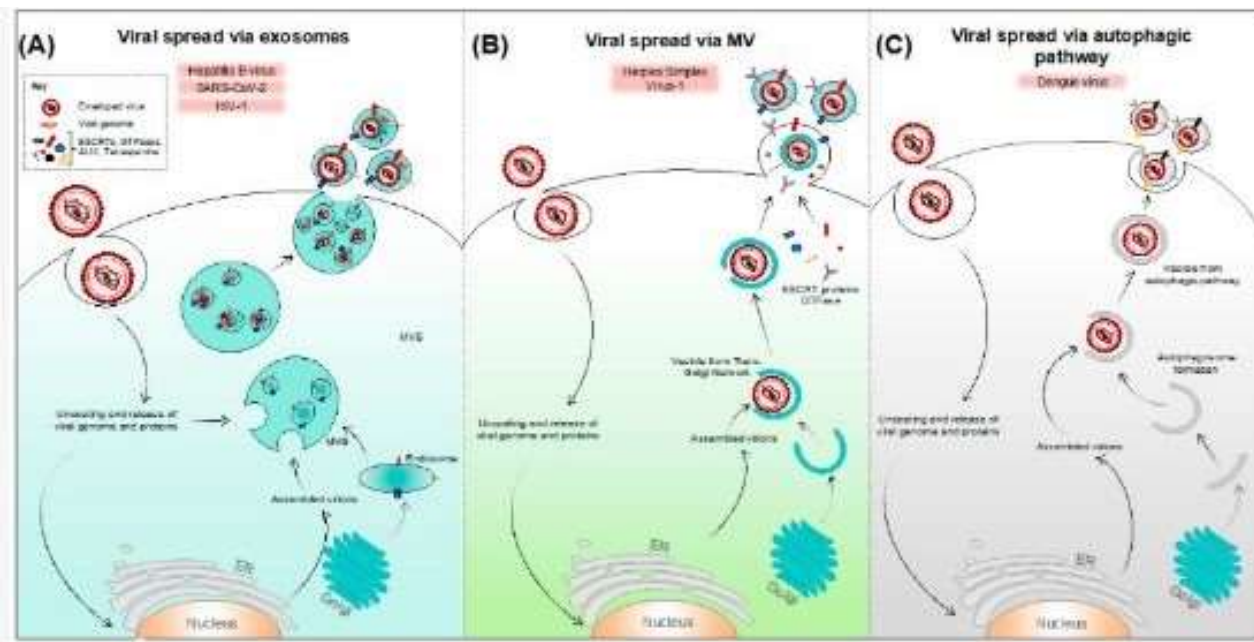
# İmmünostimülan viral RNA'nın korunması veya işlenmesi

- RLR'ler ve DNA sensörleri, viral RNA veya DNA ligandlarını belirli hücre bölgelerinde (sitoplazma ve/veya çekirdek) algılar.
- Buna karşılık olarak, viruslar bağışıklık algısını engellemek için viral nükleik asitleri – özellikle de viral RNA'yı – işler veya değiştirir
  - Böylece PRR aktivasyonu için kritik olan bazı özellikler ortadan kaldırılır.
  - Ayrıca, bazı viruslar viral RNA'yı membranöz yapılarda veya belirli veziküllerde saklayarak bağışıklık tespitinden kaçar

## Virusların IFN Yanıtından Kaçış Mekanizmaları: RNA'yı Saklama / İşleme

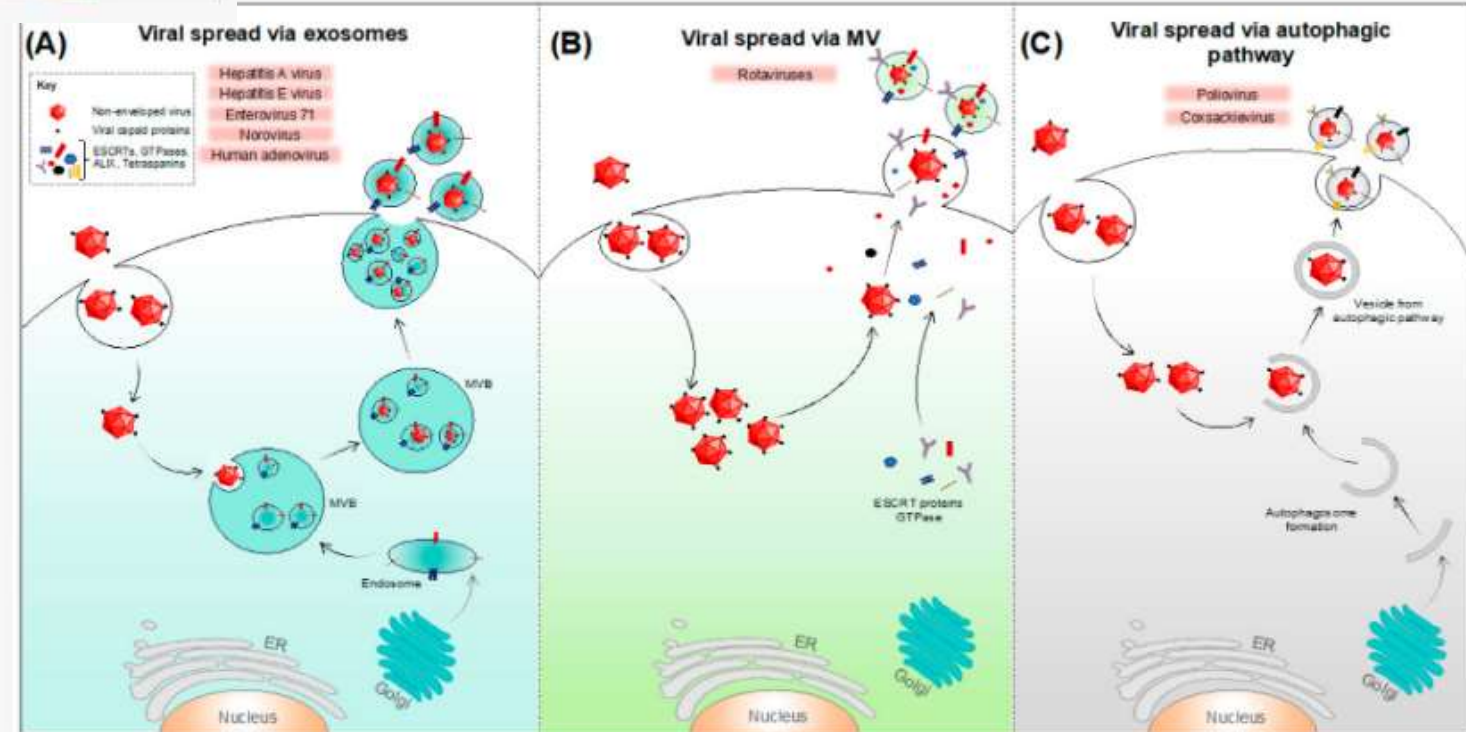
|                             |                                                  |                                                    |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Hantaviridae & Bornaviridae | 5'-ppp → 5'-monofosfat dönüşümü                  | RIG-I algısı engellenir                            |
| Arenavirus dsRNA            | Eşleşmemiş 5'-ppp nükleotid                      | Tip I IFN uyarılamaz, RIG-I agonistleriyle rekabet |
| Lassa virus NP              | 3'-5' ekzonükleaz aktivitesi ile dsRNA sindirimi | RIG-I tespiti önlenir                              |
| IAV NP & PB2                | Viral RNA kapsülenmesi ve bağlanması             | RIG-I bağımlı baskılama engellenir                 |
| HMPV RNA                    | m6A modifikasyonu                                | Hücresel RNA'yı taklit → IFN yanıtı baskılanır     |
| HBV & HCV transkriptleri    | m6A modifikasyonu                                | RIG-I tanınması engellenir                         |
| Ebola VP35                  | dsRNA bağlanması                                 | Bağırsıklık kaçışı                                 |
| Marburg VP35                | dsRNA bağlanması                                 | Bağırsıklık kaçışı                                 |
| IAV NS1                     | dsRNA bağlanması                                 | Bağırsıklık kaçışı                                 |
| VACV E3L                    | dsRNA bağlanması                                 | Bağırsıklık kaçışı                                 |
| HPIV1 C proteini            | Sitoplazmik dsRNA birikiminin engellenmesi       | MDA5 aktivasyonu önlenir                           |





- Hem zarflı hem de zarfsız viruslar, konak hücrelere girmek ve bağışıklık tepkilerinden kaçınmak için EV'leri kullanır
- EV'ler, enfeksiyöz viral genomları, hedef hücrelere taşımak için, viral bileşenleri veya tüm viral partikülleri hücre dışı boşluğa salgılayabilir.

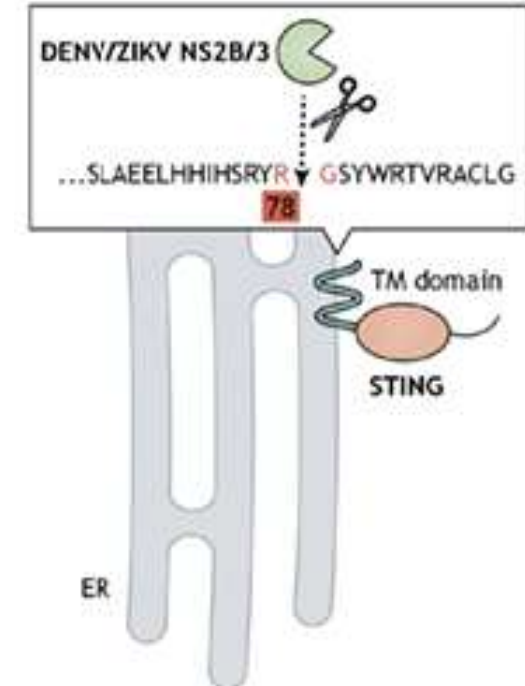
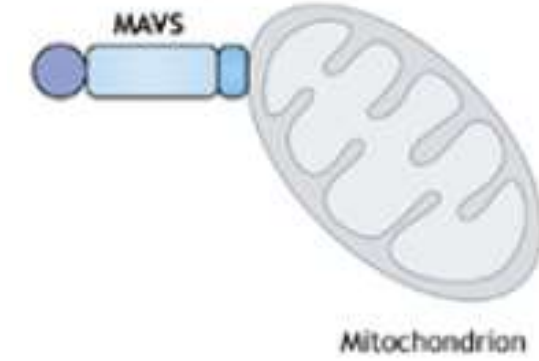
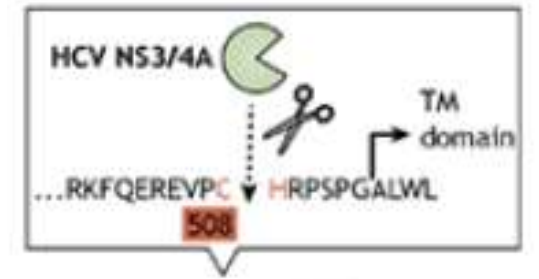
- Zarflı ve zarfsız viruslar, hücresel vezikülleri kullanarak kendilerini korur.
- Bu sayede **bağışıklıktan gizlenir, hücreler arası taşınır ve enfeksiyon yayılır.**
- Kullanılan yollar: **ekzozomlar, mikroveziküller, otofajik veziküller.**



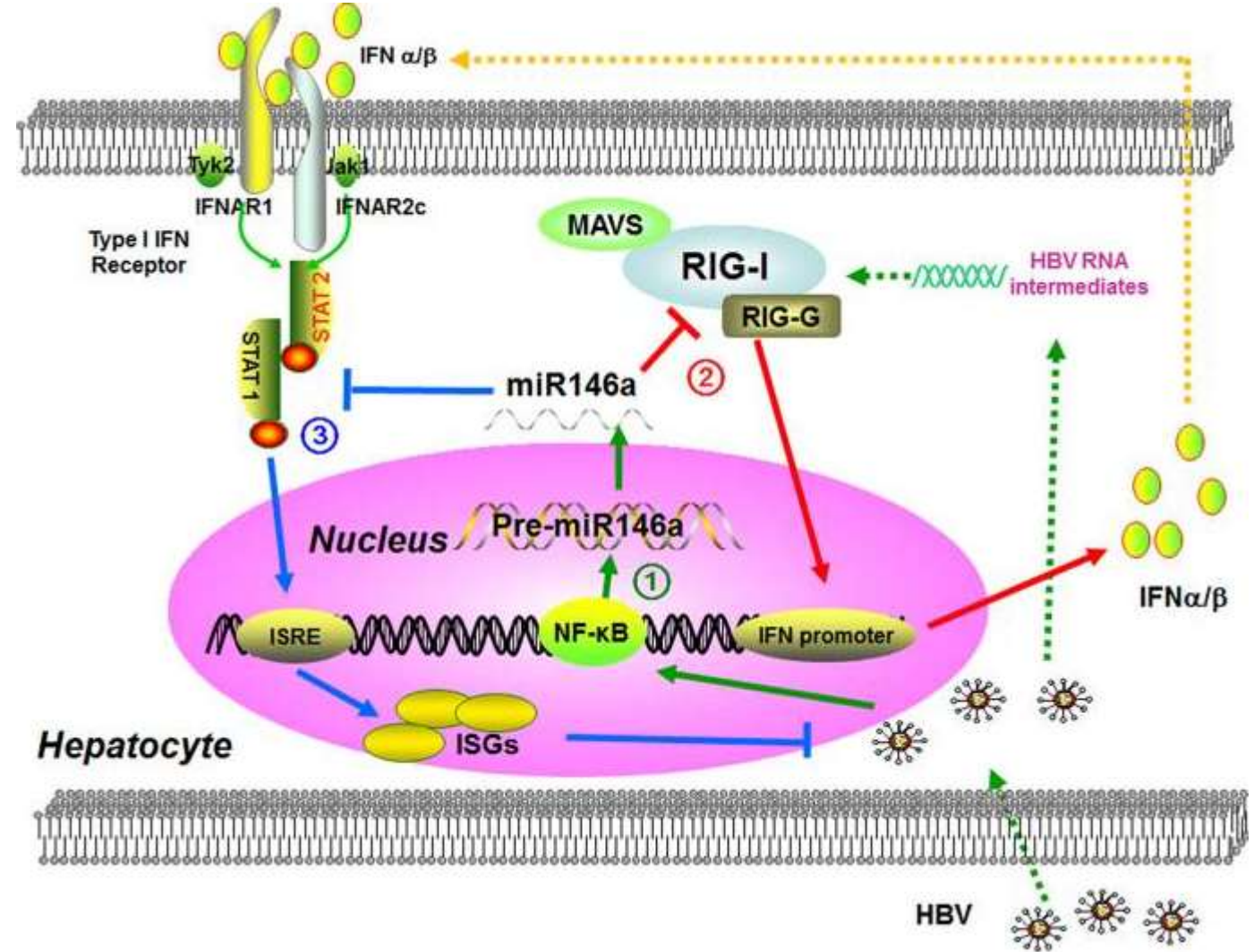
# Sensörlerin veya sinyal düzenleyicilerinin parçalanması ya da kesilmesi

- Virusların etkili stratejilerinden biri de doğrudan, **doğal bağışıklık yanıtta kritik rol oynayan proteinleri yok etmektir.**
  - Bunun için; proteazom, lizozom veya otofajiye bağlı yıkım mekanizmalarını devreye sokar ya da düzenleyici proteinleri doğrudan keserler
  - Ayrıca, viral infeksiyon bazı özel **mikroRNA'ların (miRNA)** üretilmesini tetikleyebilir; bunlar da doğal immün yanıt elemanlarının xpr baskılar.

| Virus / Protein                      | Mekanizma                                                     | Hedef                       | Sonuç                                                   |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| HCV NS3/4A                           | Proteolitik kesim                                             | MAVS                        | MAVS mitokondriden kesilir<br>→ IFN yanıtı engellenir   |
| DENV & ZIKV NS2B/3                   | Proteolitik kesim                                             | STING (insan)               | Tip I IFN yanıtı baskılanır                             |
| CVB3, EV71, Poliovirus (3Cpro/2Apro) | Proteolitik kesim                                             | MDA5, MAVS                  | RLR sinyali engellenir                                  |
| Echovirus, Rinovirus, EMCV 3Cpro     | Proteolitik kesim                                             | RIG-I                       | RIG-I inaktive edilir                                   |
| EMCV VP2                             | Proteazomal ve lizozomal yıkım                                | MDA5, MAVS, TBK1            | RLR sinyali ortadan kaldırılır                          |
| ZIKV NS1                             | Caspase-1 stabilizasyonu → yıkım                              | cGAS                        | cGAS parçalanır, DNA algısı engellenir                  |
| DENV NS2B                            | Lizozomal yıkım                                               | cGAS                        | cGAS parçalanır                                         |
| HSV-1 ICP0                           | Proteazomal yıkım                                             | IFI16                       | IFI16 ortadan kaldırılır, viral kaçış kolaylaşır        |
| KSHV                                 | Latensiye sürdürmek için IFI16'yı parçalama                   | IFI16                       | Latent infeksiyon korunur                               |
| SARS-CoV ORF9b                       | PCBP2 & AIP4/ITCH aracılığıyla K48-ubikuitinlenme             | MAVS                        | MAVS yıkılır, IFN sinyali engellenir                    |
| IAV PB1                              | RNF5 aracılı ubikuitinleme + NBR1 aracılığıyla otofajik yıkım | MAVS                        | MAVS otofagozomlarda parçalanır                         |
| TOSV NSs                             | E3 ubiquitin ligaz aktivitesi                                 | RIG-I                       | RIG-I doğrudan ubikuitinlenir ve parçalanır             |
| EV71 3Cpro                           | miRNA baskısı (miR-526a↓)                                     | CYLD (dolaylı olarak RIG-I) | CYLD regülasyonu kaybolur<br>→ RIG-I sinyali baskılanır |
| HBV                                  | miR-146a indüksiyonu                                          | RIG-I                       | RIG-I ifadesi susturulur                                |



- (1) HBV infeksiyonu hepatositlerde endojen miR146a transkripsiyonunu destekler
- (2) miR146a doğrudan RIG-I ve RIG-G mRNA'yı hedef alarak RIG-I yolağı eksenli kaynaklı tip I IFN üretimini bozar.
- (3) miR146a ayrıca STAT1'i diziye bağlı bir şekilde inhibe ederek, IFN kaynaklı antiviral gen ekspresyonunu zayıflatır.
- Nihayetinde anti-HBV yanıtı zayıflar.

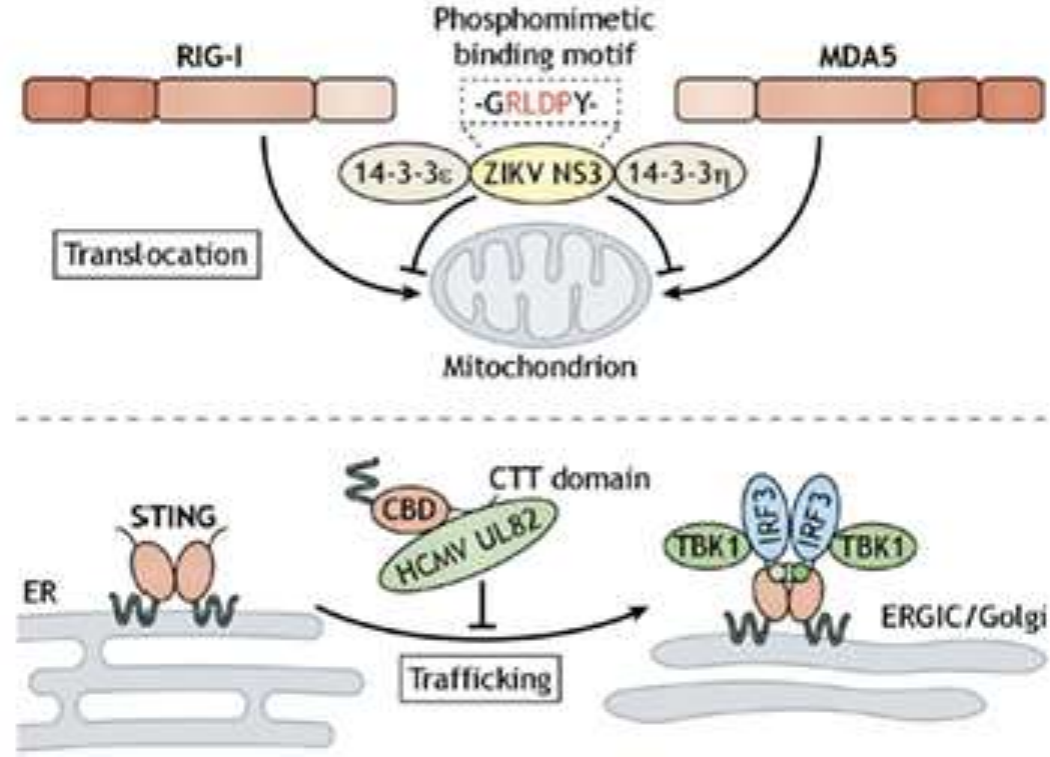


# Doğal İmmün Yanıt Sinyal proteinlerinin yeniden konumlandırılması veya alıkonması



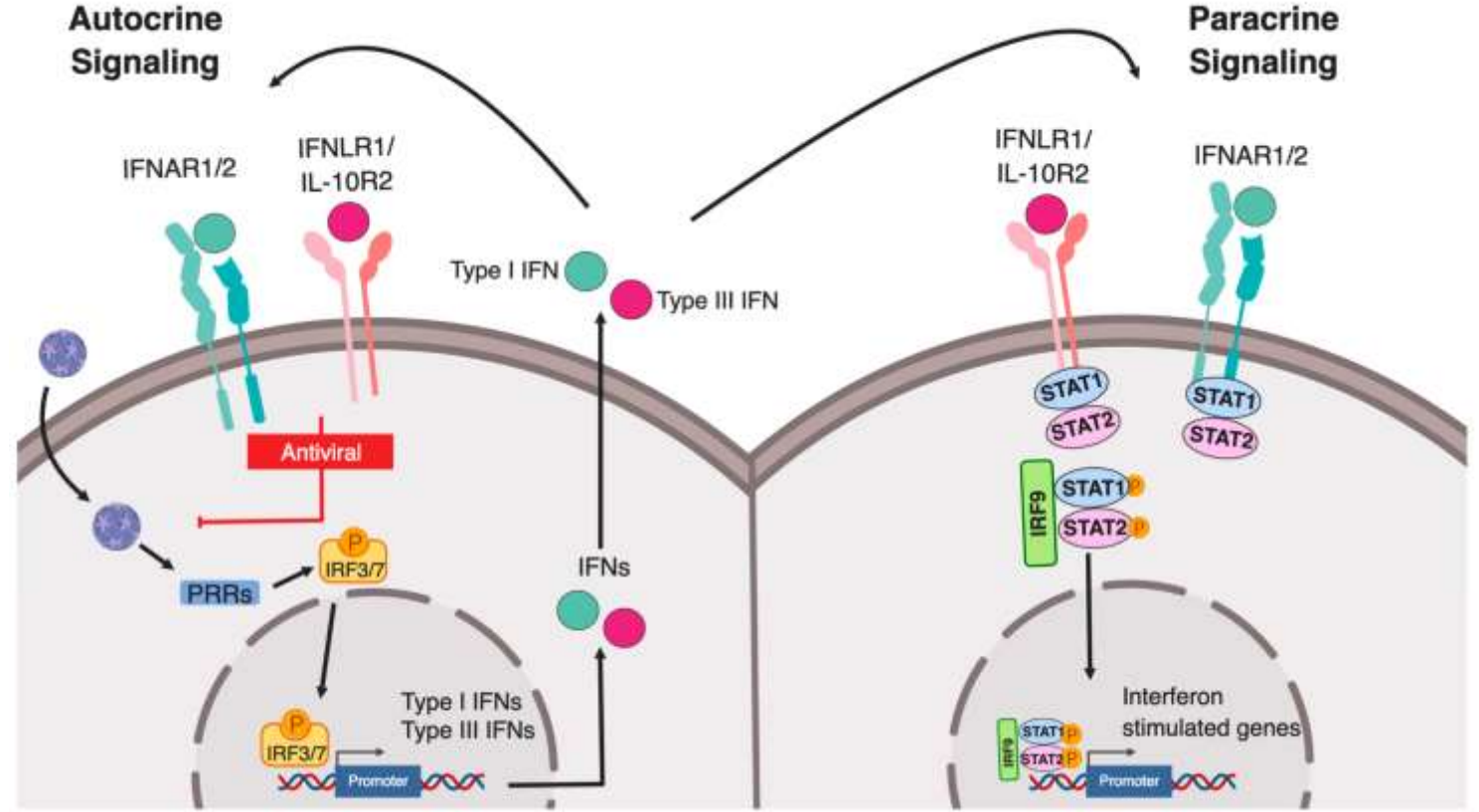
- Bazı viruslar proteinleri parçalamak yerine,
  - **yeniden konumlandırır veya**
  - **viral inklüzyon cisimciklerinde hapseder.**
  - Böylece konak proteinler, doğru hücresel bölgelerde normal görevlerini yerine getiremez.

| Virus / Protein                     | Mekanizma                                                                  | Hedef       | Sonuç                                                                   |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>SFTSV (Dabie bandavirus) NSs</b> | TRIM25'i viral inklüzyon cisimciklerinde hapsedme                          | TRIM25      | K63-bağlantılı ubiquitinlenme engellenir → RIG-I aktivasyonu baskılanır |
| <b>HRSV N proteini</b>              | MDA5 ve MAVS'i inklüzyon cisimciklerine toplama                            | MDA5, MAVS  | Tip I IFN ekspresyonu azalır                                            |
| <b>ZIKV NS3</b>                     | RLDP motifi ile 14-3-3η ve 14-3-3ε'ye bağlanarak RIG-I ve MDA5 ile rekabet | RIG-I, MDA5 | Mitokondriye taşınma engellenir → RLR sinyali bloke edilir              |
| <b>DENV NS3, WNV NS3</b>            | 14-3-3 proteinlerini kullanarak bağışıklık sinyalini ele geçirme           | RIG-I, MDA5 | RLR sinyali baskılanır                                                  |
| <b>HCMV UL82</b>                    | STING'e bağlanıp ER'den perinükleer membrana taşınmasını engelleme         | STING       | TBK1 ve IRF3 ile etkileşim kesilir → IFN sinyali bloke edilir           |
| <b>HCMV UL94</b>                    | STING'in dimerleşmesini ve perinükleer mikrozomlara taşınmasını bozma      | STING       | TBK1 toplanması ve tip I IFN transkripsiyonu engellenir                 |

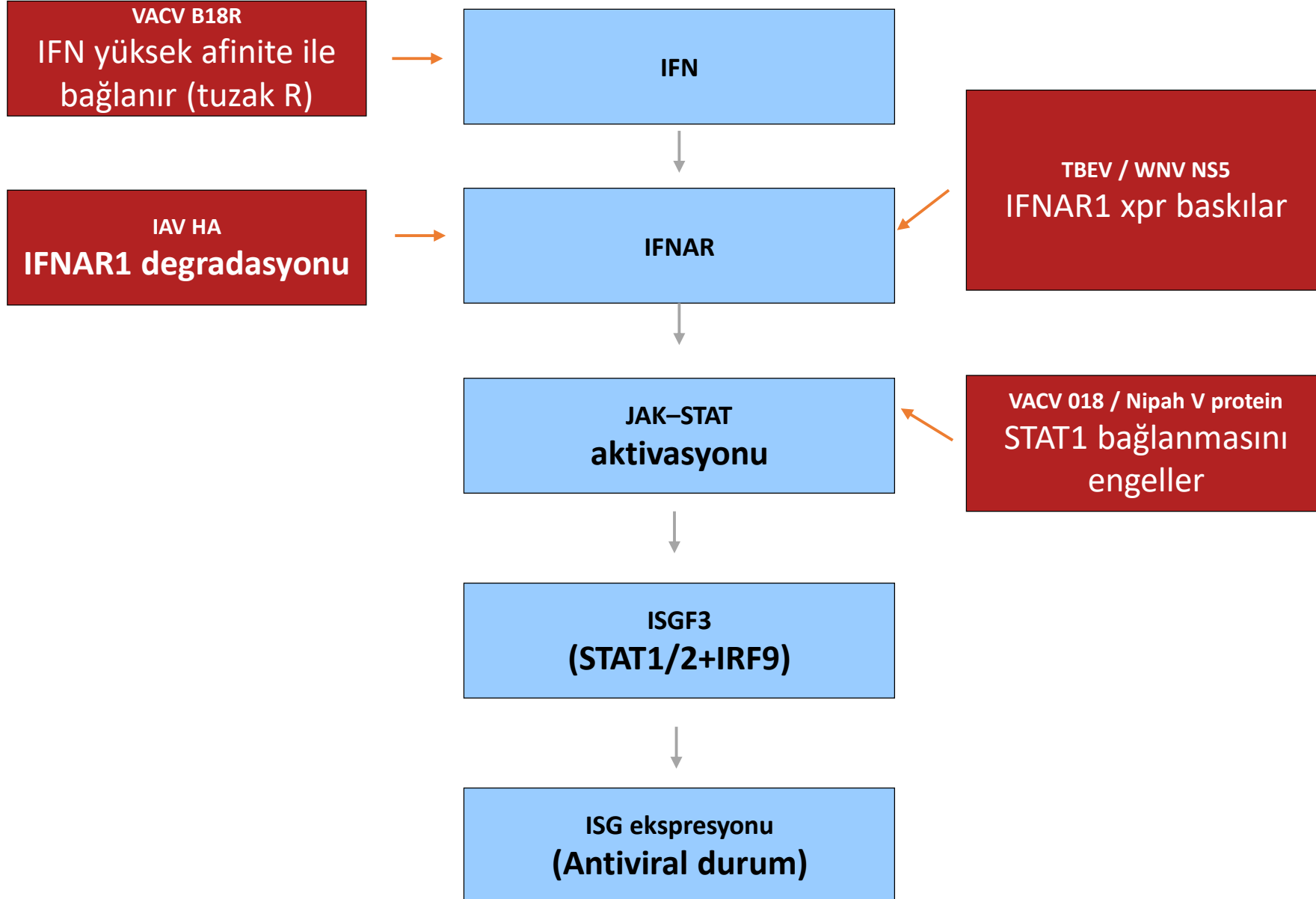


# IFNAR sinyal inhibisyonu

- İnfeksiyon sonucu salgılanan IFN'ler, hem **otokrin** hem de **parakrin** etki ile **IFNAR'a bağlanarak antiviral yanıtları aktive eder**.
- Bu bağlanma, hücre içindeki **JAK-STAT yolunu** harekete geçirir. Bu süreçte **STAT1 ve STAT2 fosforile olur** ve **IRF9** ile birleşerek **ISGF3 transkripsiyonel kompleksini** oluşturur.
- ISGF3, tip I IFN'e bağımlı gen promotörlerindeki **ISRE dizilerine bağlanır** ve **ISG ekspresyonunu** tetikler.
- Bu genler antiviral durumun oluşması için hayati öneme sahiptir
- Ancak, bu koruyucu yanıt, viral proteinler tarafından sürecin farklı aşamalarında antagonize edilebilir

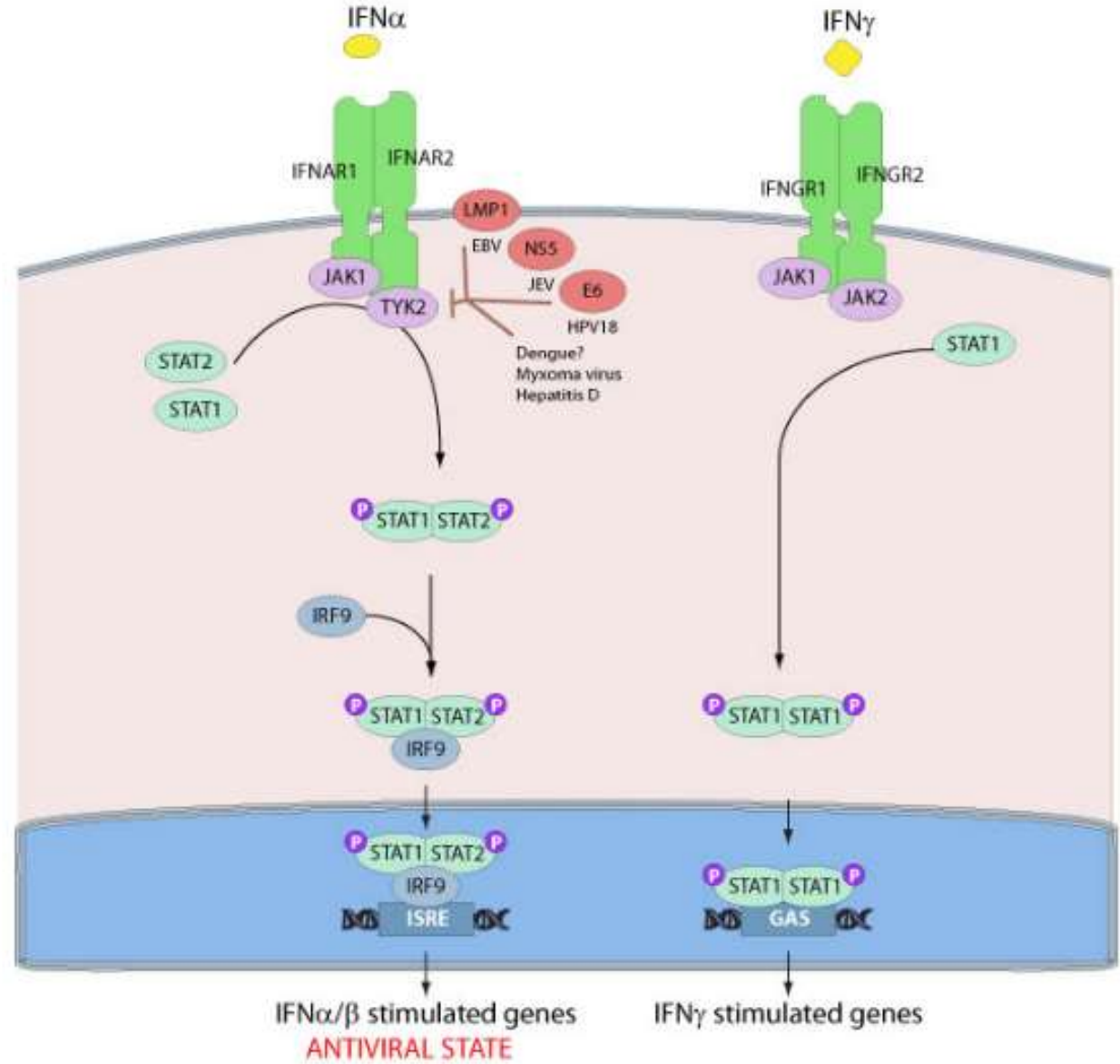


## Virusların IFNAR–JAK/STAT Yolunu Hedefleme Stratejileri



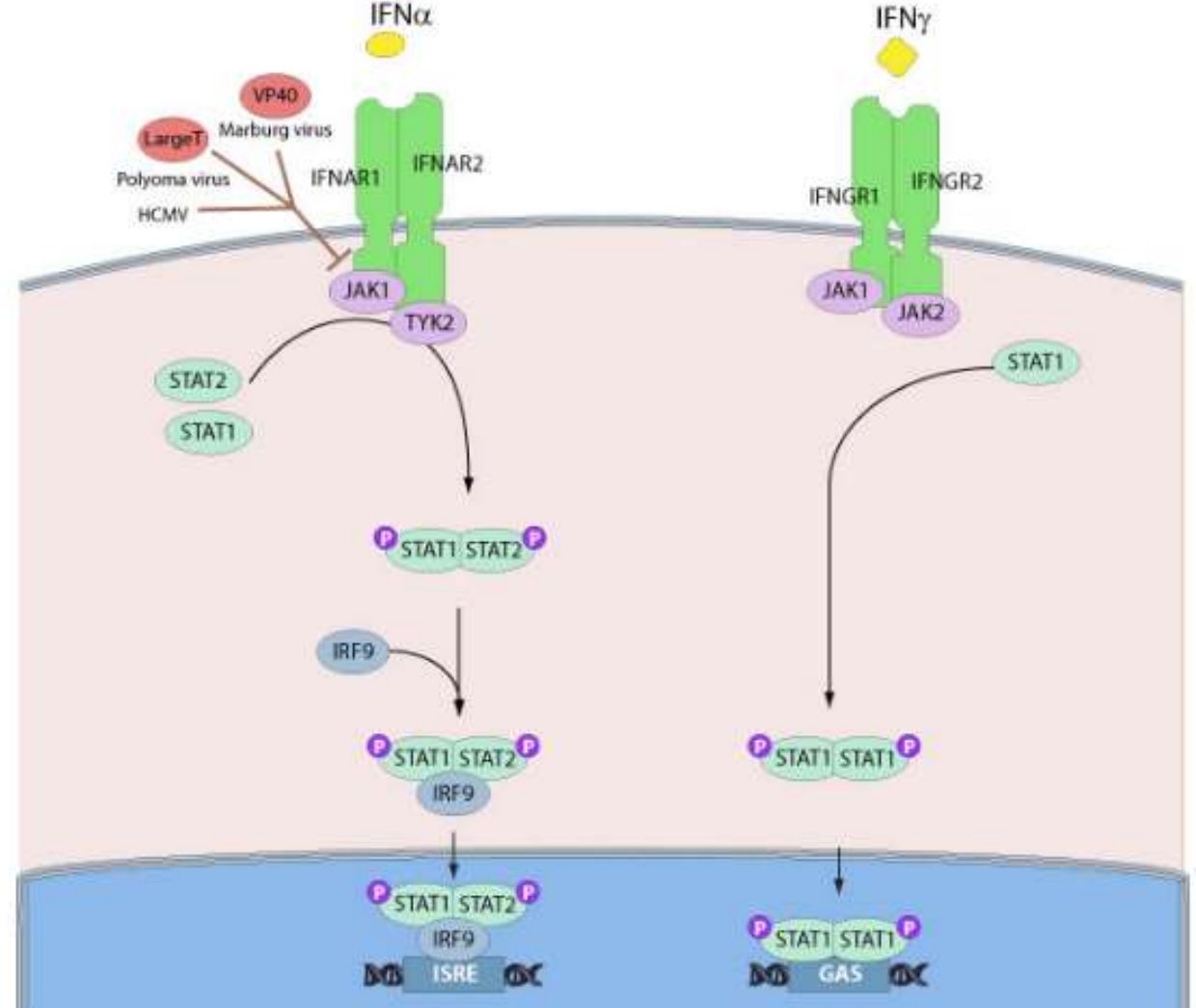
# TYK2

- Tirozin kinaz 2 (TYK2), Janus kinaz (JAK) ailesine ait IFN $\alpha$ / $\beta$  sinyal iletiminin bir üyesidir.
- TYK2'nin IFN $\alpha$ / $\beta$  uyarımı ile aktivasyonu, bir dizi fosforilasyon olayına yol açarak STAT1, STAT2 ve IFN düzenleyici faktör 9 IRF9'dan oluşan IFN uyarılı gen faktörü 3 (ISGF3) komplekslerinin oluşumuna neden olur.
- Daha sonra, ISGF3 çekirdeğe taşınır ve IFN uyarılı yanıt elemanlarına (IRF/ISRE) bağlanır; bu da birkaç yüz IFN'ye yanıt veren genin transkripsiyonunu aktive eder.
- Birçok virüs, TYK2 aktivitesini inhibe etmek ve sinyalizasyon ortakları STAT1 ve STAT2'nin aktivasyonunu önlemek için mekanizmalar geliştirmiştir.
- Epstein-Barr virüsü LMP-1 proteini, TYK2 ile etkileşime girer ve fosforilasyonunu engeller.
- İnsan papilloma virüsü E6 da TYK2 aktivasyonu ile etkileşime girer ve onu bozar.

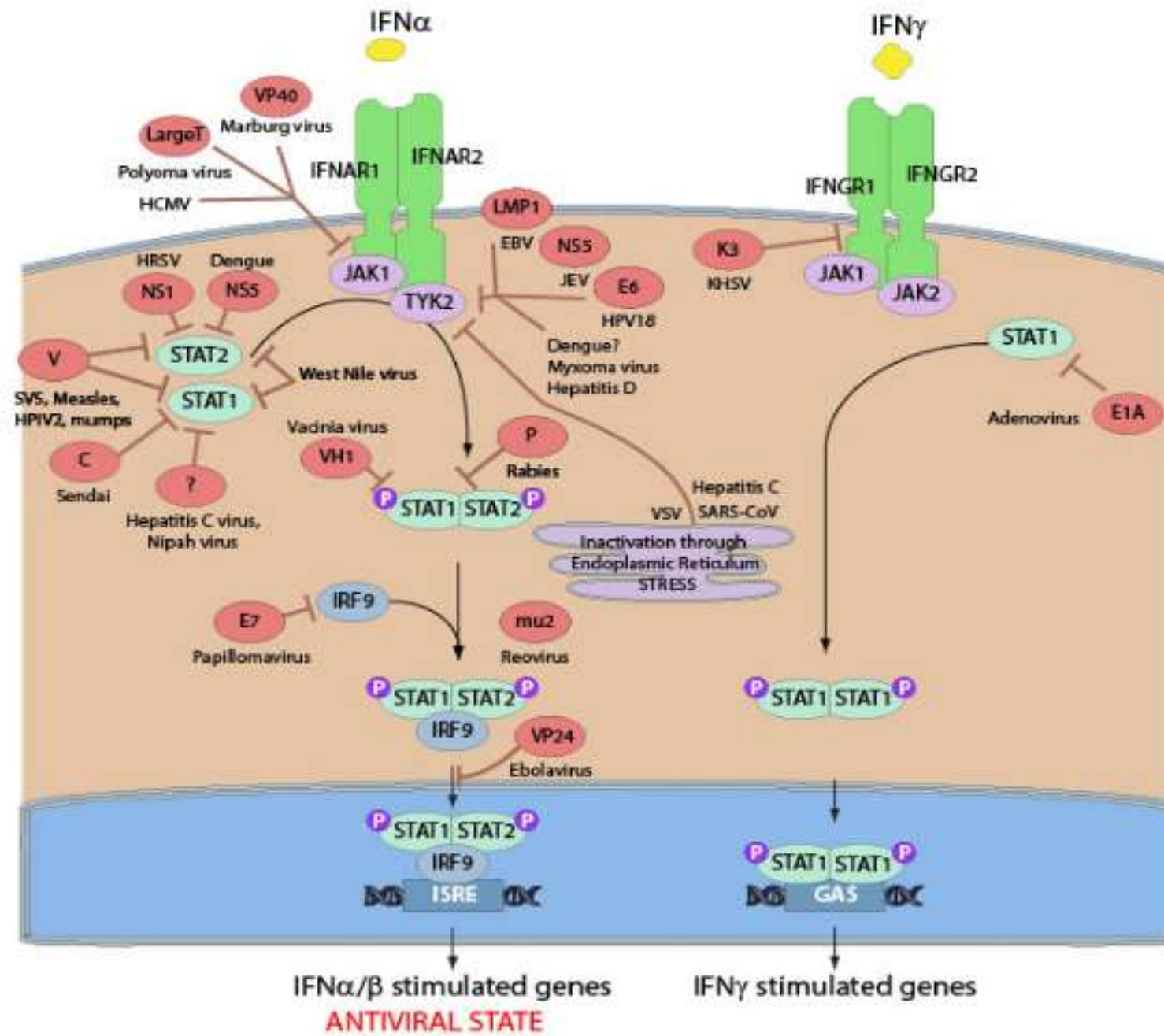


# JAK1

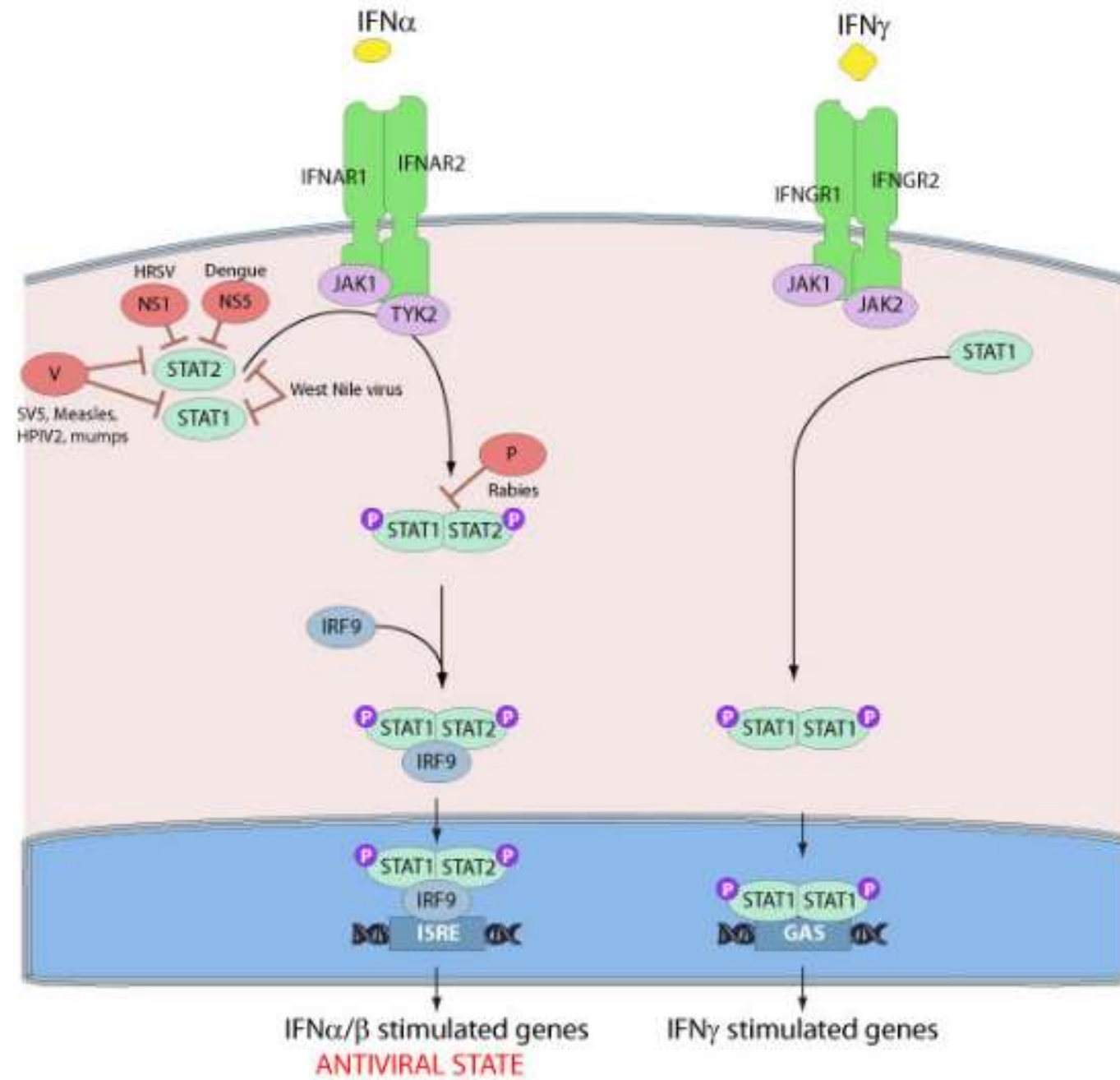
- JAK1, interferon-alfa/beta ve -gama sinyal iletim yollarında yer alan, yaygın olarak ifade edilen membranla ilişkili bir fosfoproteindir.
- JAK1 ve TYK2, interferon-alfa/beta yolunda yer alırken, JAK1 ve JAK2 interferon-gama yolunda rol oynar.
- Birçok virus, sinyal yolunun temel bileşenlerini inhibe ederek antiviral bir durum oluşmasını önlemek için spesifik mekanizmalar geliştirmiştir.
  - Poliomavirüs büyük T antijeni, Janus tirozin kinaz 1'e bağlanır ve IFN reseptörleri aracılığıyla sinyal iletimini inaktive eder.
  - Marburg virusu VP40 proteini, JAK1'in tirozin fosforilasyonunu ve ardından STAT1 ve STAT2'nin fosforilasyonunu önler



# STAT1

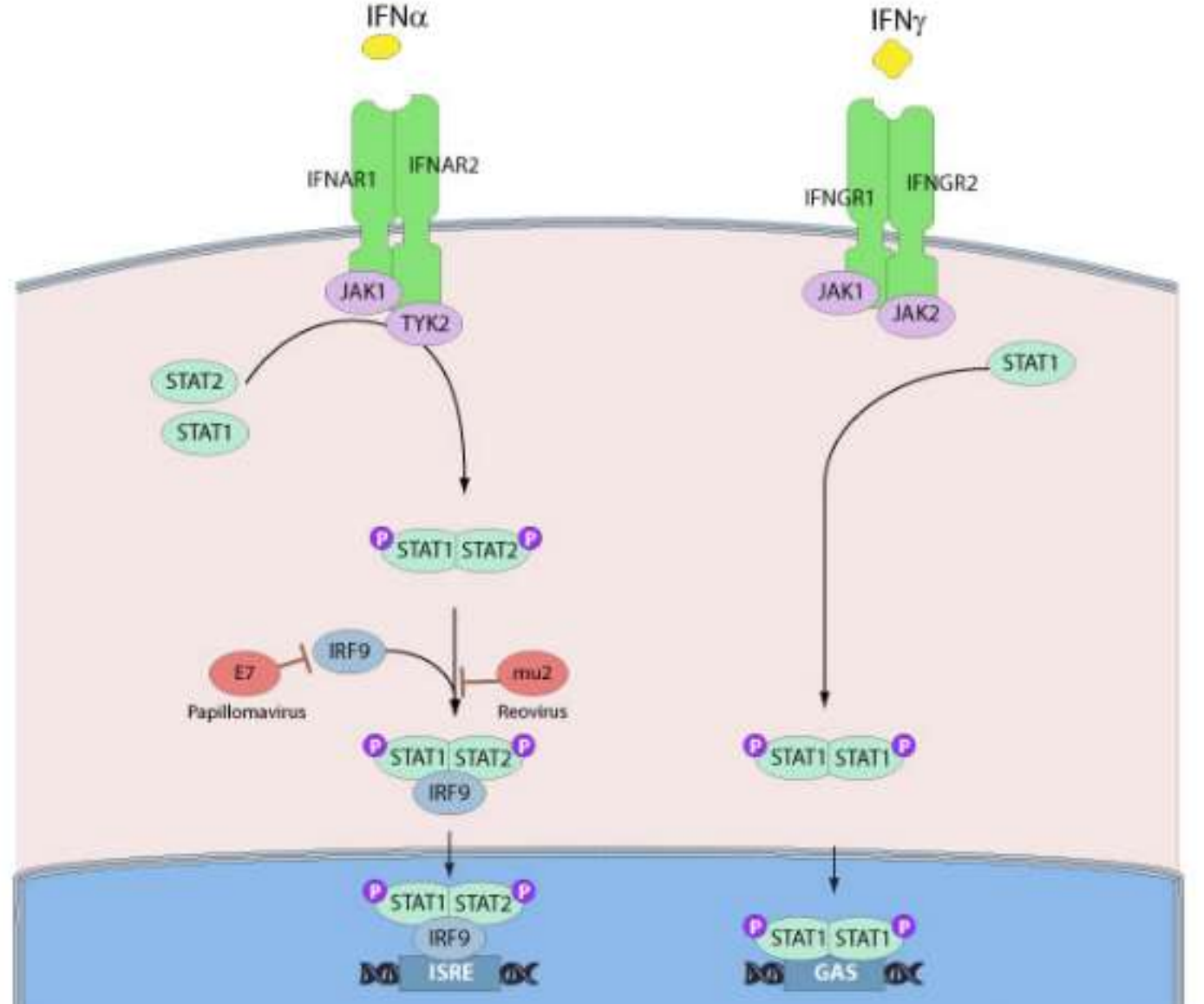


# STAT2



# IRF9

- IRF9, yüzlerce interferon uyarılı genin (ISG) ekspresyonuna yol açan sinyal yolunda yer alan önemli bir transkripsiyon faktördür.
- Normal koşullar altında IRF9, sitoplazmada latent formda bulunur. Viral infeksiyon, STAT1 ve STAT2'ye bağlı IRF9'un aktivasyonunu tetikleyerek ISGF3 kompleksini oluşturur.
- ISGF3 kompleksi çekirdeğe taşınır ve IFN uyarılı yanıt elemanları (ISRE'ler) adı verilen spesifik düzenleyici DNA dizilerine bağlanır. ISGF3'ün ISRE'lere bağlanması, birçok IFN uyarılı genin (ISG) transkripsiyonunu başlatır.
- Tip I ve III interferon yolunun atlatılmasında rol oynayan birçok virüs, interferon düzenleyici faktör-9 proteinini inhibe eder.
- İnsan papilloma virüsü E7 onkoproteini, interferon-alfa aracılı sinyal iletimini ortadan kaldırır.
- Reovirus  $\mu 2$  proteini, IRF9'un alışılmadık nükleer birikimini tetikler ve IFN uyarılı gen (ISG) ekspresyonunu baskılar.



## Virusların IFNAR–JAK/STAT Yolunu Hedefleme Stratejileri

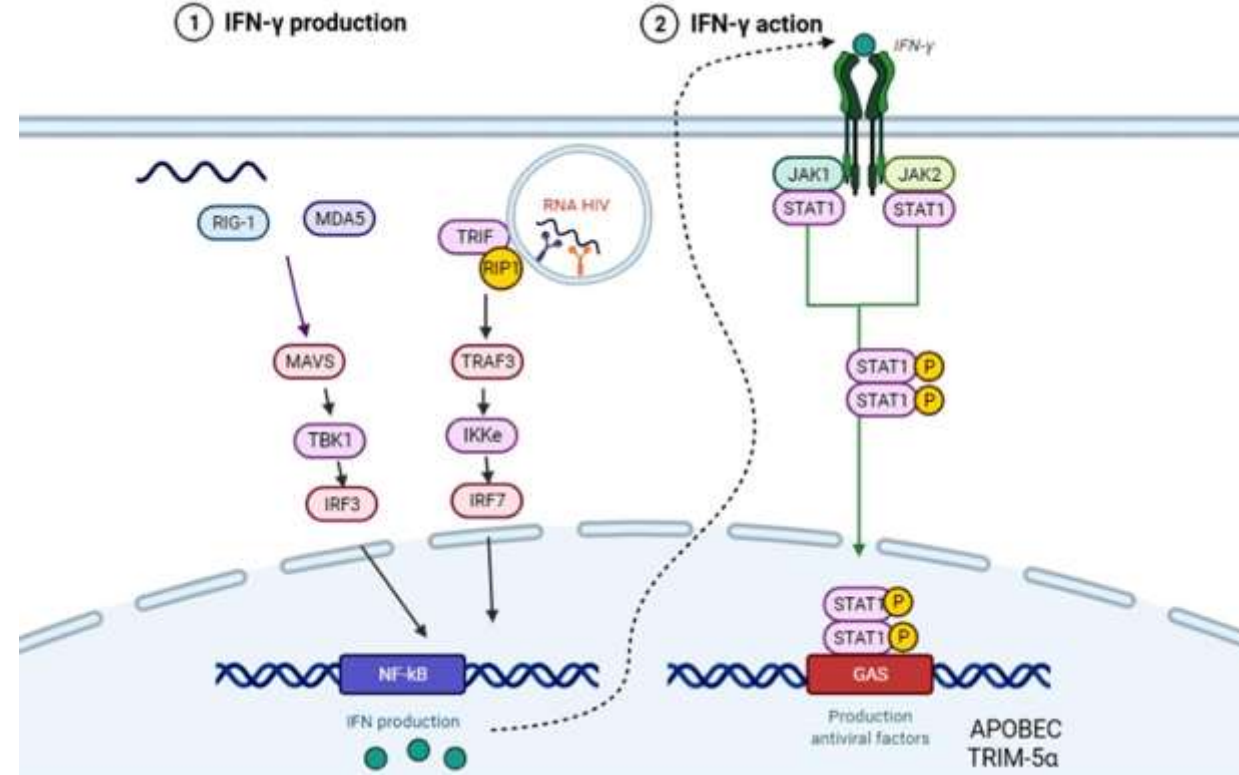
- Viruslar, **JAK–STAT yolağını** baskılamak için ya «The Suppressor of Cytokine Signalling» **SOCS ailesine ait negatif geri-bildirim inhibitör proteinlerini manipüle eder**, ya da **STAT1 ve STAT2'nin fosforilasyonunu veya nükleusa taşınmasını engeller**.
  - **WNV**, dendritik hücrelerde **SOCS1 ve SOCS3** xpr uyarır : **JAK1 inhibisyonuna** yol açar.
  - **Varisella-zoster virusu (VZV)** infeksiyonu, **SOCS3 ekspresyonunu** indükler
  - **HRSV NS1 ve NS2**, hem **SOCS1** hem de **SOCS3'ün** up regülasyonuna neden olur, böylece **ISG indüksiyonunu baskılar**
  - **Ebola virusu VP24**, **STAT1'in** nükleer translokasyonunu engeller

# Virusların IFNAR–JAK/STAT Yolunu Hedefleme Stratejileri

- Çok sayıda diğer viral protein (hem RNA hem DNA viruslarından) doğrudan **JAK1, STAT1 ve/veya STAT2'yi inhibe eder.**
  - Flavivirus NS proteinleri
  - HCMV UL23
  - HMPV SH proteini
  - SFTSV NSs
  - Heartland virus (HRTV) NSs
  - Adenovirus (AdV) E1A
  - Alfavirus nsP2
  - Paramyxovirus V ve W proteinleri
  - Rabies virusu P proteini
  - VACV C6 proteini

# IFN- $\gamma$

- **Antiviral etki**
- M $\phi$  aktive ederek fagositoz ve antiviral mediatör üretimini artırır.
- APC MHC sınıf I ve II xpr artırarak T hücre yanıtını güçlendirir
- Hücre içi patojenlere karşı lizozomal aktiviteyi artırır.
- **Hücreyel immüniteyi yönlendirme**
- Th1 yanıtını güçlendirir, humoral (antikor) yanıt yerine hücreyel yanıtı ön plana çıkarır.
- CD8+ T hücrelerinin etkinliğini artırarak viral olarak enfekte hücrelerin öldürülmesini kolaylaştırır.
- **İmmünolojik hafıza**
- Bellek T hücrelerinin oluşumunda rol oynar, böylece tekrar karşılaşıldığında daha hızlı ve güçlü yanıt sağlanır.



# IFN- $\gamma$

| Virus             | Proteinler                         | Kaçış Mekanizması                     |
|-------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| CMV               | US2, US3, US6, US11; UL18          | MHC baskılanması                      |
| EBV               | BNLF2a                             | MHC baskılanması                      |
| Adenovirüs        | E3-19K                             | MHC baskılanması                      |
| Poksvirüsler      | B8R (IFN- $\gamma$ decoy receptor) | Sitokin antagonistleri üretme         |
| Paramiksovirüsler | V proteinleri, C proteinleri       | Sinyal yollarını bozma (JAK-STAT)     |
| HCV               | NS5A                               | Sinyal yollarını bozma (JAK-STAT)     |
| HIV               | Nef                                | Sinyal yollarını bozma (JAK-STAT)     |
| HIV               | Nef, IL-10 indüksiyonu             | İmmün baskılayıcı sitokin indüksiyonu |
| HBV               | HBx                                | İmmün baskılayıcı sitokin indüksiyonu |
| CMV               | UL18, m152                         | NK hücrelerinden kaçış                |
| EBV               | BCRF1 (vIL-10)                     | NK hücrelerinden kaçış                |

# TNF- $\alpha$

## Proinflamatuvar sitokin

**Kaynak:** m $\phi$ , DC, NK hücreleri ve T lenfositler

### •Görevi:

- Enfekte hücrelerin ölümünü (apoptoz/nekroz) indükler.
- Damar geçirgenliğini artırarak immün hücrelerinin bölgeye göçünü sağlar.
- İnterferon yanıtını güçlendirir ve interferonla sinerjistik etki gösterir.

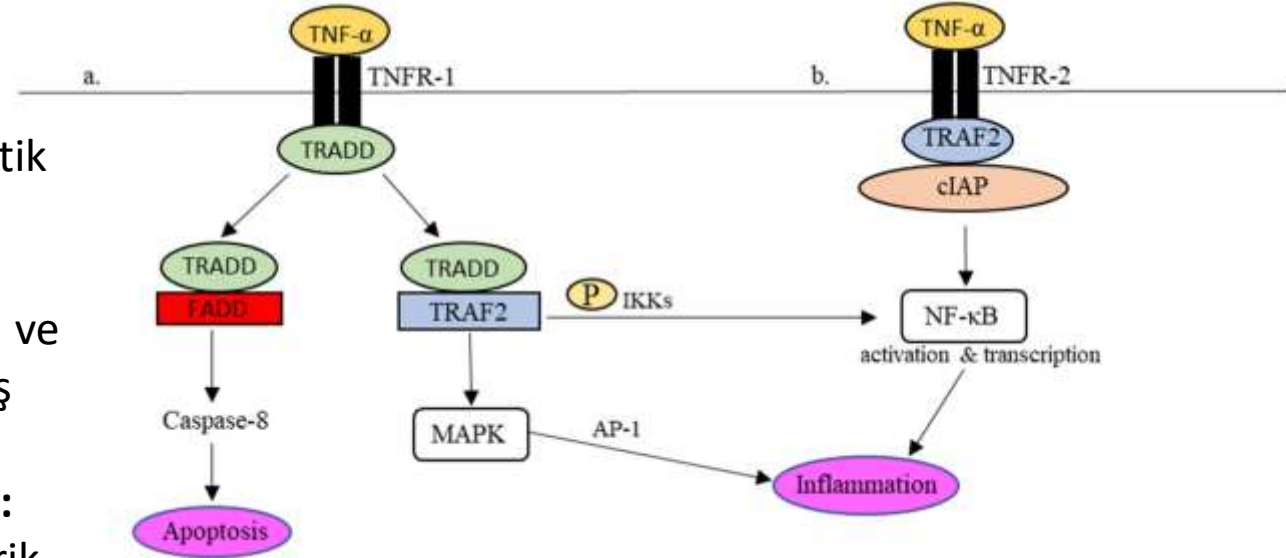
## Makrofaj Aktivasyonu

**Fagositozun artırılması:** TNF- $\alpha$ , makrofajlarda Fc reseptörleri ve kompleman reseptörlerinin xpr yükselterek, opsonize edilmiş virüs partiküllerinin daha etkin fagositozunu sağlar.

## Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS):

TNF- $\alpha$ , ROS üretimini artırır. Aynı zamanda indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) xpr uyarır ve **NO (nitrik oksit)** sentezini yükseltir. Bu moleküller **doğrudan viral replikasyonu baskılar** ve **enfekte hücreleri öldürür**.

**Sitokin üretimi:** TNF- $\alpha$ , m $\phi$  IL-1 $\beta$ , IL-6 ve kemokin üretimini artırarak daha fazla bağışıklık hücrelerini enfeksiyon bölgesine çeker.



# TNF- $\alpha$

- **NK Hücreleri**

- **Sitotoksik fonksiyonlar:** NK'lardan perforin ve granzim salınımını destekler.
- **IFN- $\gamma$  üretimi:**
  - IL-12 ve IL-18 ile birlikte NK'lardan **IFN- $\gamma$  salınımı** başlatır. IFN- $\gamma$ , makrofajları daha da aktive eder ve antiviral adaptif immün yanıtı şekillendirir.

- **T Hücreleri**

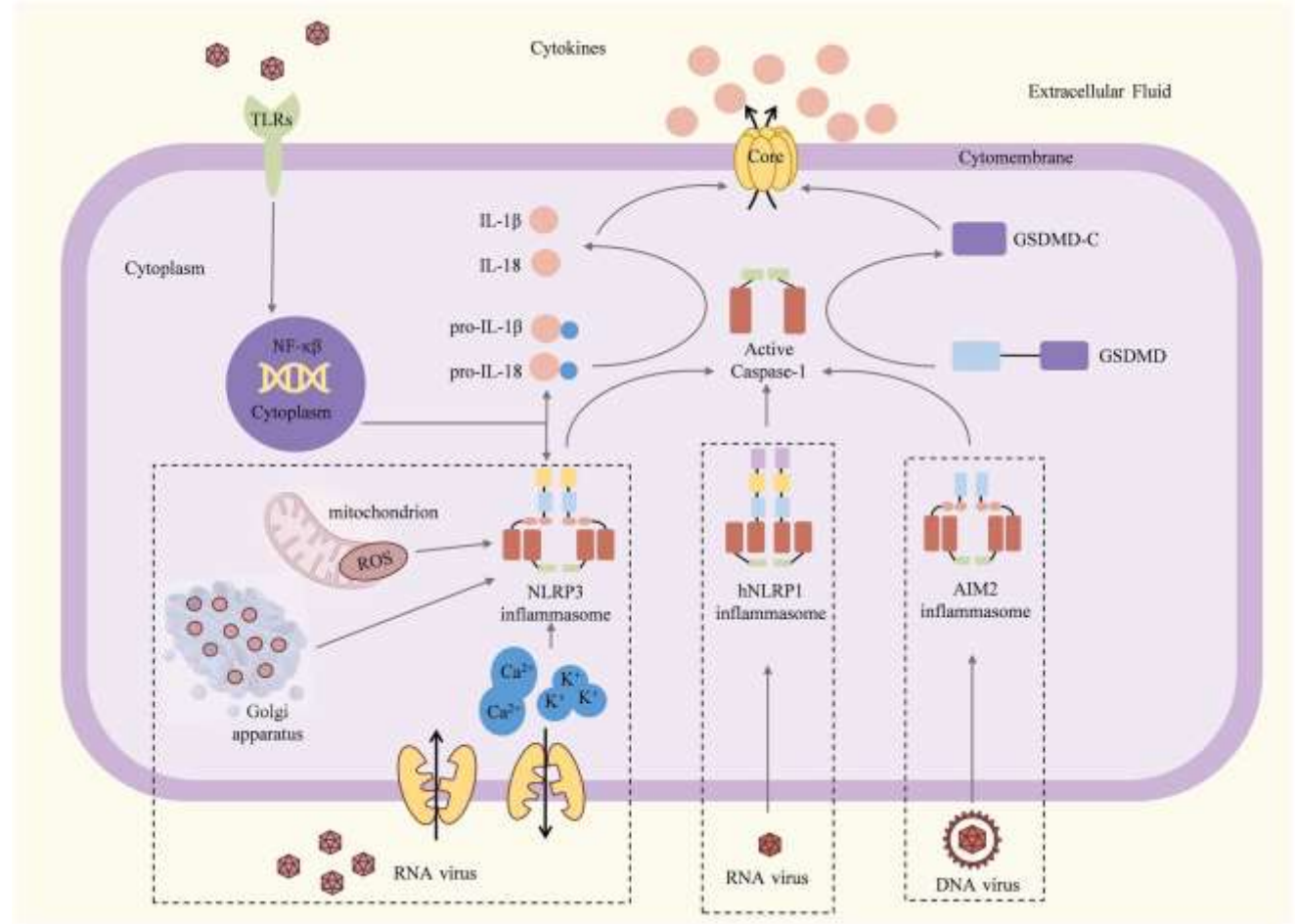
- **Antijen sunumunun kolaylaşması:** DC ve m $\phi$  MHC sınıf I ve sınıf II moleküllerinin xpr artırır.
- **CD8<sup>+</sup> T hücre aktivasyonu:** CD8<sup>+</sup> T hücrelerin klonal büyümesi ve efektör fonksiyonlarını destekler. Enfekte hücrelerin perforin/granzim yoluyla öldürülmesi hızlanır.
- **CD4<sup>+</sup> T hücre yanıtı:**
  - Th1 farklılaşmasını destekler. Th1 hücreleri daha fazla IFN- $\gamma$  salgılayarak hem m $\phi$  hem de CD8<sup>+</sup> T hücrelerini güçlendirir.

# TNF- $\alpha$

- **Virusların Kaçışı:**
  - **Poxvirüsler** (ör. Vaccinia): TNF- $\alpha$ 'ya bağlanan **sahte çözünabilir TNF reseptörleri** üretir → TNF sinyalini bloke eder.
  - **Adenovirus:** TNF ile indüklenen hücre ölümünü engelleyen proteinler salgılar.
    - RID (E3-10.4K/14.5K) → TNF reseptörünü hücre yüzeyinden uzaklaştırır.
    - E3-14.7K → TNF sinyal yolunu baskılar.
    - E1B-19K → Mitokondri aracılı apoptozu engeller.

# IL-1 $\beta$ & IL-18

- Virus infeksiyonu  $\rightarrow$  PRR tanıması  $\rightarrow$  pro-IL-1 $\beta$  / pro-IL-18 üretimi
- Inflamazom aktivasyonu (özellikle NLRP3+ASC)  $\rightarrow$  caspase-1 aktivasyonu
- Caspase-1  $\rightarrow$  IL-1 $\beta$  ve IL-18'in olgunlaşması + pyroptoz
- Sonuç: Güçlü inflamatuvar yanıt ve antiviral savunma
- IL-1 $\beta$
- Enflamasyonu tetikler, ateşi yükseltir.
- Nötrofil ve makrofajları infeksiyon alanına çeker.
  - Vaccinia virus: IL-1 reseptör antagonistine benzer protein üretir  $\rightarrow$  IL-1'in etkisini bloke eder.
  - HSV : IL-1 üretimini baskılayan proteinler salgılar.
- IL-18
- NK ve CD8+ T hücrelerini aktive eder.
- IFN- $\gamma$  üretimini artırır  $\rightarrow$  antiviral yanıt güçlenir.
  - Poxvirus ( Vaccinia, Molluscum contagiosum): IL-18'e bağlanan sahte bağlayıcı proteinler üretir  $\rightarrow$  IL-18 işlevsiz hale gelir.
  - NK ve T hücre aktivasyonu baskılanır.

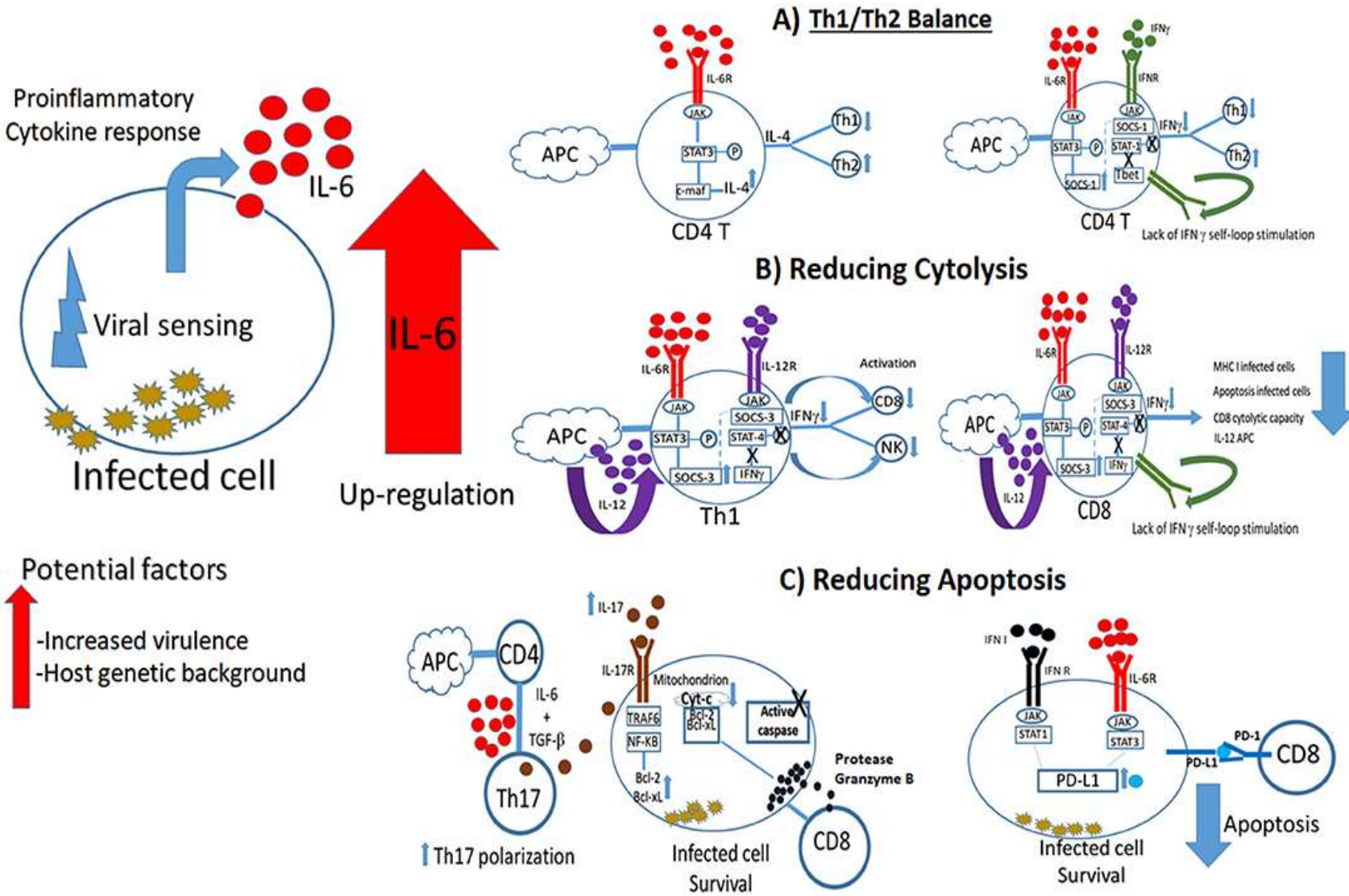


# IL-6



- IL-6, IL-1 ve tümör TNF-a, ile birlikte virus infeksiyonu sırasında en önemli sitokinlerden biri
- Viral infeksiyonlarda hem **koruyucu** (akut faz yanıtı, antikor üretimi) hem de **zarar verici** (aşırı inflamasyon, damar sızıntısı, pıhtılaşma bozukluğu) etkileri olabilen, duruma göre “iki yüzlü” bir sitokindir.
- **Doz, süre ve bağlam** belirleyicidir: erken ve kontrollü IL-6 faydalı; **uzamış/çok yüksek** IL-6 ise doku hasarı ve “sitokin fırtınası”na katkı sağlar.
- Kaynak hücreler: Monosit/makrofaj, DC, endotel, fibroblast, epitel; bazı T/B hücreleri.
- Tetikleyiciler: PAMP/DAMP tanıyan reseptörler (RIG-I/MDA5, TLR’ler, cGAS-STING) → NF-κB, AP-1 ve IRF yolları → IL-6 transkripsiyonu.

# IL-6



Viral infeksiyon sırasında IL-6'nın aşırı artmasının immün sistemi üzerindeki **olumsuz** etkileri:

- 1. **Th1/Th2 Dengesinin Bozulması:** IL-6, STAT3 yolunu aktive ederek Th2 hücrelerini artırıyor. Bu süreçte IL-4 üretimi ve SOCS-1 proteini yükseliyor. SOCS-1, STAT1 fosforilasyonunu engelleyerek IFN-γ üretimini düşürüyor. Sonuç: Th1 yanıtı zayıflıyor, bu da antiviral savunmayı (özellikle hücresel bağışıklığı) zayıflatıyor.
- 2. **Sitotoksitenin Azalması:** Normalde IL-12 → Th1 → IFN-γ eksen, CD8 T hücreleri ve NK hücrelerini aktive eder. Ancak IL-6'nın aşırı üretimiyle **SOCS-3** artar, bu da **STAT4 fosforilasyonunu** bozar. Böylece **IFN-γ üretimi azalır**, CD8/NK hücrelerinin sitotoksik kapasitesi düşer.
- 3. **Apoptozisin Azalması :** IL-6 ve TGF-β etkisiyle **Th17 hücreleri** artar, daha fazla **IL-17** salgılanır. IL-17, anti-apoptotik proteinler (**Bcl-2, Bcl-xL**) üretimini artırır. Bu proteinler, mitokondriden **sitokrom c (Cyt-c)** salınımını engelleyerek **apoptozu durdurur**. Ayrıca IL-6 ve tip I interferonlar birlikte **PD-L1** üretimini artırır. PD-L1, CD8 hücrelerindeki **PD-1** ile etkileşerek onları baskılar. Sonuç: **infekte hücreler ölmez, hayatta kalır** → virüs yayılımı kolaylaşır.

Böylece virus vücuttan temizlenemez, **persistan (kalıcı) veya kronik infeksiyonlar** gelişebilir.

# IL-6

| Virus                          | Viral Protein / Faktör       | Mekanizma                                                                                                 | IL-6 Yanıtına Etki                                                                                              |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İnfluenza A                    | NS1, PB1-F2                  | RIG-I/TRIM25 baskısı, inflammazom manipülasyonu                                                           | IL-6 transkripsiyonu baskılanır → erken yanıt azalır; ağır olgularda aşırı IL-6 yükselir → akciğer hasarı       |
| Hepatit C (HCV)                | NS3/4A proteaz               | MAVS yolunu keser                                                                                         | NF-κB aktivasyonu düşer → IL-6 üretimi azalır; kronik infeksiyonda düşük düzey kronik IL-6 inflamasyonu görülür |
| SARS-CoV-2                     | NSP1, ORF6, ORF3a, E         | NSP1: translasyon baskısı; ORF6: STAT1/2 nükleer giriş engeli; viroporinler inflammazom aşırı aktivasyonu | Erken IL-6 üretimi baskılanır; geç dönemde aşırı IL-6 (sitokin fırtınası)                                       |
| HIV                            | Tat, Nef                     | NF-κB aktivasyonu ↑                                                                                       | IL-6 aşırı üretimi → kronik inflamasyon, immün tükenme                                                          |
| HHV-8 (KSHV)                   | vIL-6 (viral IL-6)           | gp130 üzerinden reseptör bağımsız sinyal                                                                  | IL-6 eksenini taklit eder; proliferasyon, anjiyogeneze, immün kaçış (Kaposi sarkomu ile ilişkili)               |
| Poxvirüsler (Vaccinia, Cowpox) | Sitokin bağlayıcı proteinler | IL-6 dahil birçok sitokini nötralize eden çözünebilir reseptörler                                         | IL-6 biyoyararlanımı düşer → inflamasyon azalır                                                                 |

# IL-10

## Akut Enfeksiyondaki Rolü:

- Enfeksiyon başlarken, viral patojenler APC'ler tarafından algılanır; bu hücreler pro-inflamatuar sinyaller üretir
- NK hücreleri ve diğer doğal bağışıklık bileşenleri de bu pro-inflamatuar ortama katkı sağlıyor.
- Eş zamanlı olarak erken dönemde IL-10 üretilmesi başlar. DC'ler ve makrofajlar ile birlikte NK ve bazı T hücreleri IL-10 salgılar.
- IL-10'un işlevi:
  - inflamasyonu fazla büyümeden kontrol etmek, doku hasarını önlemek :“denge mekanizması”
- Enfeksiyon temizlendikten sonra IL-10, bağışıklık tepkisinin sonlanmasına, inflamasyonun çözümlenmesine yardımcı olur

## Kronik / Persistent Enfeksiyonlardaki Rolü

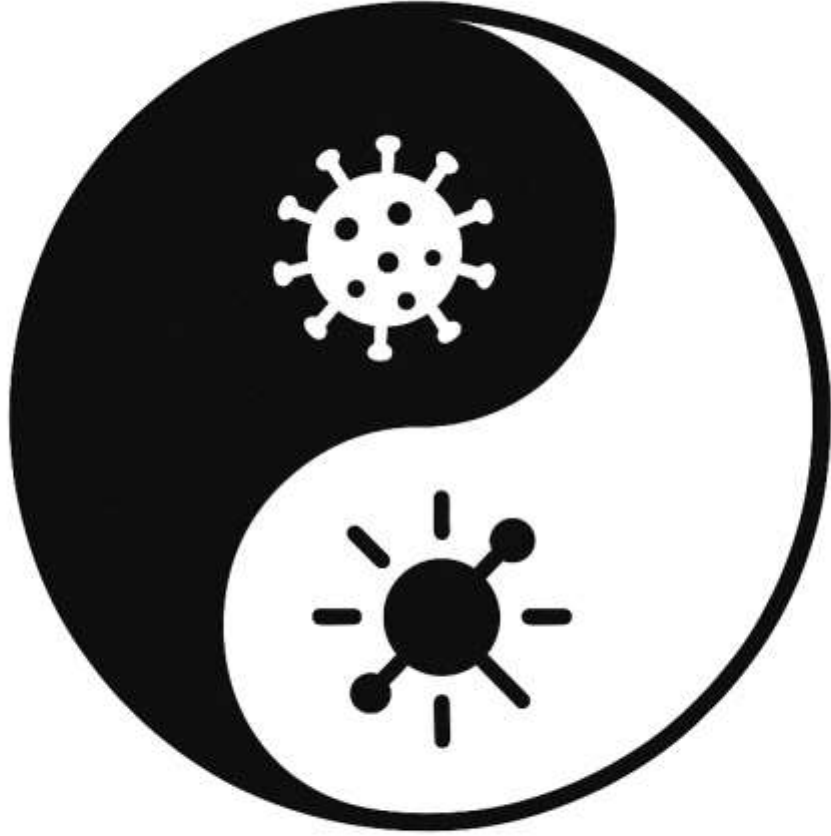
- Virus tamamen temizlenemezse ve antijen sürekli varlığını korursa, IL-10 üretimi devam eder ya da artar.
- DC'lerin antijen sunma kapasitesi IL-10 yüksek olduğunda baskılanır. Böylece T hücreleri yeterince uyarılamaz, antiviral T hücre yanıtı zayıflar.
- T hücreleri “exhausted” (yorgun, fonksiyonlarını kaybetmiş) hale gelebilir; IL-10 yüksekliği bu süreçte önemli rol oynar.
- Viruslar bazen kendi IL-10 benzeri homologlarını da üretir (“viral IL-10”) — bunlar, bağışıklık sistemini daha da baskılamak, antiviral yanıtı engellemek için kullanılır. Örnek: sitomegalovirüsün ürettiği cmvIL-10 ve LAcmvIL-10.

# IL-10

- Viruslar IL-10 yolunu üç ana şekilde bozar:
- **Taklit (vIL-10 homologları üretmek)**
- **Konak IL-10 üretimini arttırmak**
- **IL-10 reseptör sinyalini abartmak**
- Bunların sonucu: antijen sunumu zayıflar, T hücre yanıtı baskılanır, T hücreleri yorgunlaşır → virus kronikleşir.

# IL-10

- **Epstein–Barr Virus (EBV)**
  - **Protein:** vIL-10 (BCRF1 geninden)
  - **Mekanizma:** Konak IL-10'un baskılayıcı fonksiyonlarını taklit eder → inflamasyonu azaltır, T hücre cevabını zayıflatır, virüs latent kalır.
- **Sitomegalovirus (HCMV)**
  - **Protein:** cmvIL-10 ve LAcmvIL-10
  - **Mekanizma:** Dendritik hücrelerin antijen sunumunu baskılar, proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır. Ayrıca konak hücre IL-10 düzeylerini de yükseltir → bağışıklık baskısı iki yönlü artar.
- **Hepatit C Virus (HCV)**
  - **Protein:** Core proteini
  - **Mekanizma:** Monositlerde IL-10 üretimini artırır → CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücreleri zayıf aktive olur, infeksiyon kronikleşir.
- **HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virus)**
  - **Protein:** Viral proteinler (özellikle gp120, Nef gibi faktörler dolaylı etkiler yapar)
  - **Mekanizma:** Monosit/makrofaj ve CD4<sup>+</sup> T hücrelerinde IL-10 üretimini artırır → CD8<sup>+</sup> T hücre fonksiyonlarını baskılar, T hücre “yorgunluğu” hızlanır.
- **LCMV (Lenfositik Koriomenenjit Virus)**
  - **Protein:** Spesifik vIL-10 üretmez, fakat IL-10–IL-10R yolunu aşırı aktive eder
  - **Mekanizma:** IL-10 reseptör sinyali sürekli çalışır → CD8<sup>+</sup> T hücreleri “exhausted” (yorgun) hale gelir, antiviral yanıt düşer.



- ✓ Yeni tanı ve tedavi geliştirilmesi
- ✓ Aşı geliştirilmesi ve aşı yanıtları
- ✓ Hastalıkların şiddeti ve seyri
- ✓ Dengenin nasıl bozulduğunu anlamak

*Teşekkür ederim...*