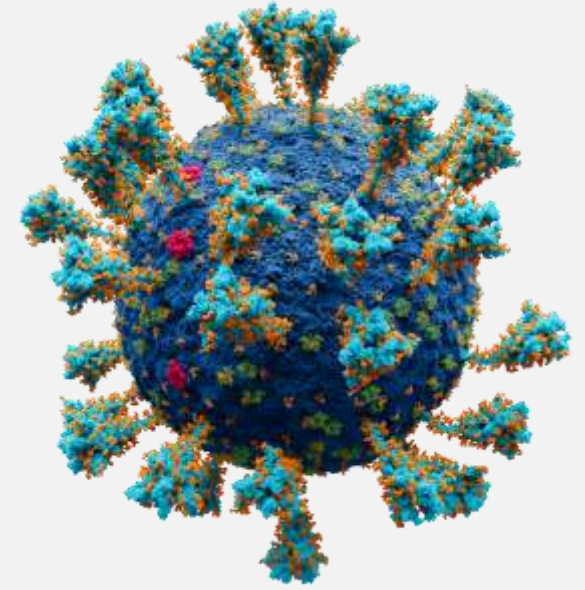




Viral Paternlerin Tanınması ve Anti-viral Doğal İmmün Yanıtların Temel Özellikleri

Dr. Resul Karakuş
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji AD
18 Eylül 2025, Ankara
resul_karakus@yahoo.com

Viruslar :



* Virus açısından :

konak hücresi yapıtaşlarını kullanarak **replike olur**;
bunun sağlanması temel amaçtır;

* Konak açısından :

konak için ise **infeksiyon/hastalık** anlamına gelir
temel amaç bu '**içindeki yabancı**'yı **tanıyabilmek**
(**fonksiyonel bir hasar oluşmadan**)

* Evrimsel açı :

gelişen **her yeni PRR**,
bunu aşabilen bir **mutant virus için** seçilme/seleksiyon oluşturur;
tanıma ve tanınmadan kaçma mekanizmalarının gelişimi paralel +
Milyonlarca yıl içinde :
adaptasyon → karşıt adaptasyon mekanizmasının çalıştığı varsayılıyor



Kavramsal Temel : Öz / Öz-olmayan ayrımı

*İmmün sistemin **temel itkisi** :

öz (**konak molekülleri**) ve

öz-olmayanı (**yabancı/patojenik**) ayırt edebilmektir

***Bu ayrım**,

otoimmüniteye yol açmadan,

koruyucu **bir immün yanıtın en önemli ayağını** oluşturur

***Evrimsel açı** :

konağın **doğal immünitesi** açısından görece **çözüm**,

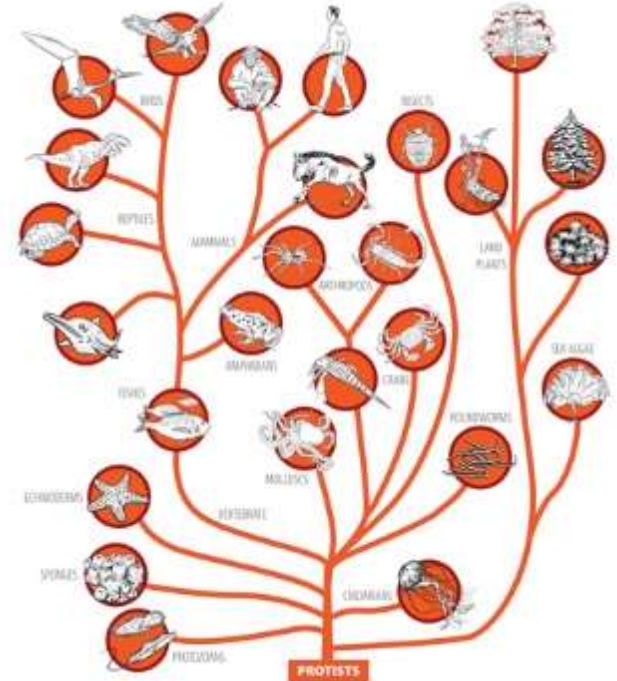
virusun yaşam döngüsü için **vazgeçilmez/yaşamsal** olan ve

bu yüzden **mutasyonla kolay değişmeyecek motifleri tanıyabilmekten** geçiyor



PAMP : 'İnfeksiyonun moleküler imzası'

- * **PAMP** : **mo'larda** evrimsel olarak **ortaklaşan moleküler yapılar**
- * ilk ol patojenlerde tanımlandığı için **P-AMP**;
MAMP (microbe-associated...)
- * Yapısal olarak **konak moleküllerinden farklı**
- * **Viral PAMP örnekleri:**
 - **dsRNA**:
birçok virus için replikasyonda bir ara ürün
 - **5'-trifosfat ssRNA**
 - **DNA** :
hipometile, CpG'den zengin DNA
 - **Farklı yapı kompleksleri**:
viral kapsid / zarf **proteinleri**
(belirli patern taşıyan viral glikoproteinler)



2) Organisms that do similar things may need similar instruction manuals

PRR : Konaktaki tanıma sensörleri

- * **Doğal (innate) immün sistem:**

Konağın **ilk savunma hattı**;
korunmuş, kalıtılan reseptörler

- * **PRR:**

- **PAMP'ları tanıyan,**

bağlayan, genellikle **sinyalizasyon proteinleri ile ilişkili**

- Evrimsel olarak **korunmuş yapılar** (sineklerden insana kadar);

konak savunmasındaki **temel belirleyici rolünü** gösterir

- Hücrede **stratejik bir konumlanma** sergiler

(plazma membranı, endozomlarla ilişkili, sitoplazmada)

- Vücut sıvılarında **serbest formda** bulunan **PRR'ler** de +



PRR : PAMP etkileşiminin ilk sonuçları

*Tanıma-bağlama ile :

hücrede çok sayıda **adaptör protein** üzerinden,
çok hızlı bir **sinyalizasyon kaskadı** oluşur

*Sinyal **transkripsiyon faktörleri** üzerinden **nükleusa** ilerler

***Yeni gen bölgeleri** okunur;

***Bazal** sentezlenen bazı moleküllerin **sentezi artar**

*Sentezlenen SK ve KK'ler ile **inflamatuar** bir durum oluşur

*Çevre hücre / dokuda «**anti-viral durum**» indüklenir

Bu **hızlı yanıt**:

→ viral replikasyon ve yayılımı **önlemeye yöneliktir** ve

→ yavaş gelişen adaptif yanıtların gelişimi için **zaman kazandırır**



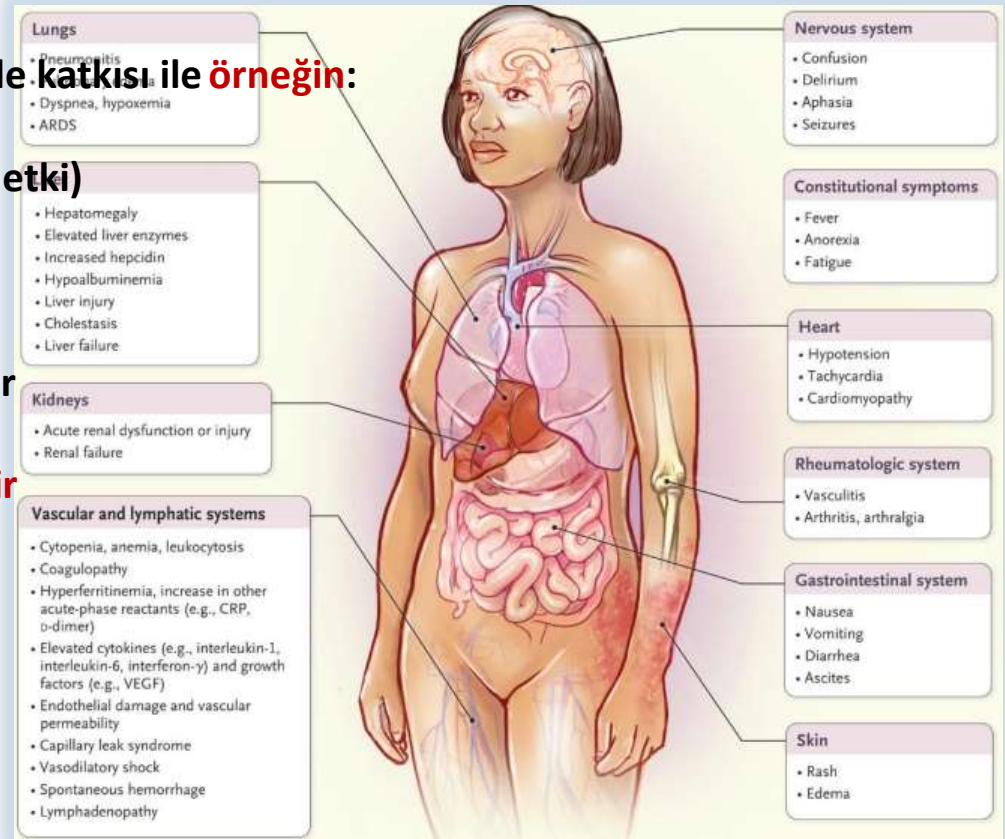
Etkin bir savunma ile ikincil zararların dengesi

- * **Korunma** ve **immünpatoloji** aynı nesnenin iki keskin yüzü gibidir
- * Doğal yanıtlar çok **sıkı regüle edilmelidir**
- **Disregüle / aberan yanıt** ağır **immünpatolojilere** gidebilir

* Gelişmekte olan adaptif yanıt hücrelerinin de **katkısı ile örneğin:**

* **Sitokin Fırtınası:**

- **TNF α , IL-1 β , IL-6** ekseninde yürür (sistemik etki)
- Anti-inflamat SK'ler **yetersiz** kalır
- Decoy SK-reseptörleri **etkisizleşir**
- Vasküler bütünlük bozulması, **kaçış**
- Oluşan hasar **yeni inflammat sinyalleri** tetikler
 - inflammat SK sentezi artar
- Regüle edilemeyen bir **kısır döngü** tetiklenir
- **Yeni bölgeler/organlar** etkilenir
- Masif hücre infiltrasyonu
(**infex bölgesinden bağımsız**)
- Organ yetmezliği
- Multi-organ disfonksiyon kliniği



TLR :

* **Plazma** membranında: TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10

* **Endozomal** yerleşimli: TLR3, TLR7, TLR8, TLR9

* **Fonksiyon:**

Proinflammat SK (TNFa, IL-1b, IL-6), KK (IL-8) **ve**

Tip I, Tip III **IFN** sentezini artırır

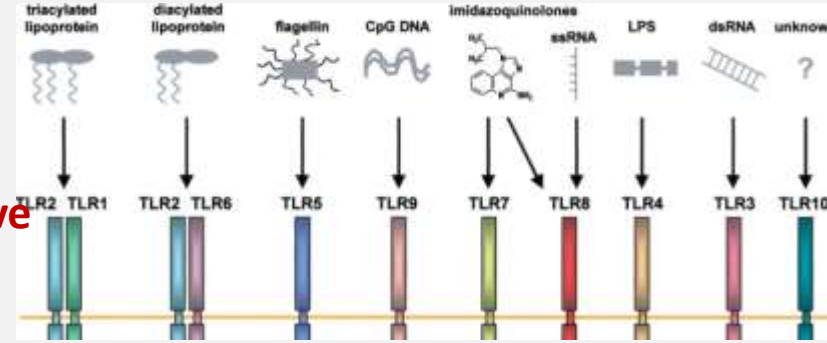
(**anti-viral savunmada** çok önemli;

ayrıca **adaptif yanıtlara bir köprü** görevi görürler)

* TLR'lerin **ekspresyon profili** oldukça **hücre-spesifiktir**.

örneğin **pDC**'ler yüksek oranda **TLR7 ve TLR9** xpr eder

→ güçlü tip I ve III IFN yanıtı oluştururlar



TLR spesifitesi :

TLR	Ligand / PAMP	Örnek virus
TLR2	Viral gp'ler	CMV, HBV, HSV, HCV, Kızamık
TLR3	dsRNA	RSV, Rhinovirus, EBV, HSV, Enterovirus A71
TLR4	Viral gp'ler, füzyon proteinleri	RSV, SARS-CoV2, HIV-1, VSV, Ebola
TLR7   TLR8	ssRNA	Influenza, HIV-1, HCV, Coxsackie
TLR9	Unmetile CpG motifli DNA	HSV-1/2, CMV, EBV, VZV

TLR : Sinyalizasyon ve nihai çıktı

TLR3 dışındakiler MyD88,

TLR3 TRIF,

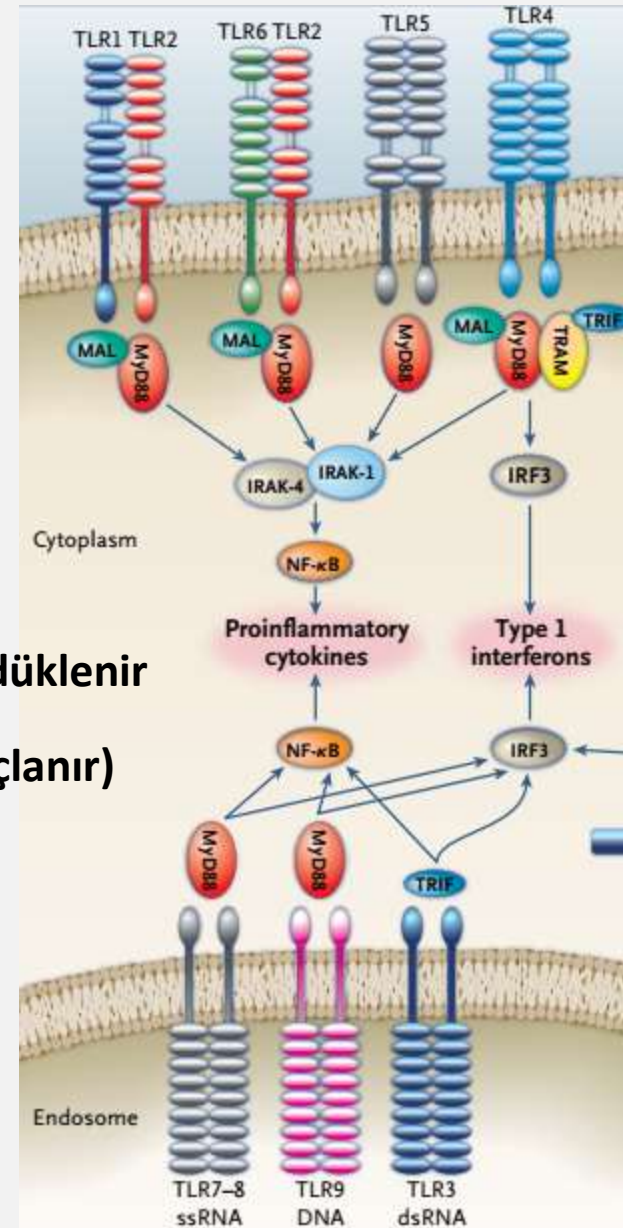
TLR4 her iki sinyal yolağını kullanır

* **MyD88 üzerinden :**

→ TNF α , IL-1 β ve IL-6 olmak üzere **proinflammat SK'ler** indüklenir

(pDC'lerde MyD88 yolağı Tip I IFN sentezi ile de sonuçlanır)

* **TRIF üzerinden** → güçlü **IFN yanıtları** oluşur



TLR : Sinyalizasyon ve nihai çıktı

* Sonuçta :

- infx'un **sınırlandırılması**
- immün hücre **aktivasyonu** (DC matürasyonu, Ag sunumu artar)
- **Adaptif yanıtlar** geliştirilir

* İmmünpatoloji gelişebilir :

- **Aşırı aktivasyon** bazı viruslarda **yayılımı artabilir**
(**WNV**: aşırı TLR3 aktivasyonu KBB'nde hasara neden olabilir
→ **viral nöroyayılım** kolaylaşır)
- TLR**7/8/9** sinyal yollarında **disregülasyon** :
otoimmün hastalıklarla ilişkili ?

TLR : Sinyalizasyon ve nihai çıktı

*** TLR sinyal çıktısında:**

Yanıtın **koruyucu / patolojik gelişimini belirleyen unsurlar** söz konusu:

- **viral yük**
- oluşan **inflamatuvar yanıtın çapı**
- SK etkisinin **regüle edilememesi** doku hasarını artırabilir
- **regüle edici faktörlerin** zamanlaması ve miktarı
- **doku mikroçevresi...**

RIG-I benzeri reseptörler :

- * **Sitozolik PRR'lerdir**
- * **RIG-I: kısa, 5'-PPP ssRNA, 5'-PP ssRNA, dsRNA'ları bağlar**

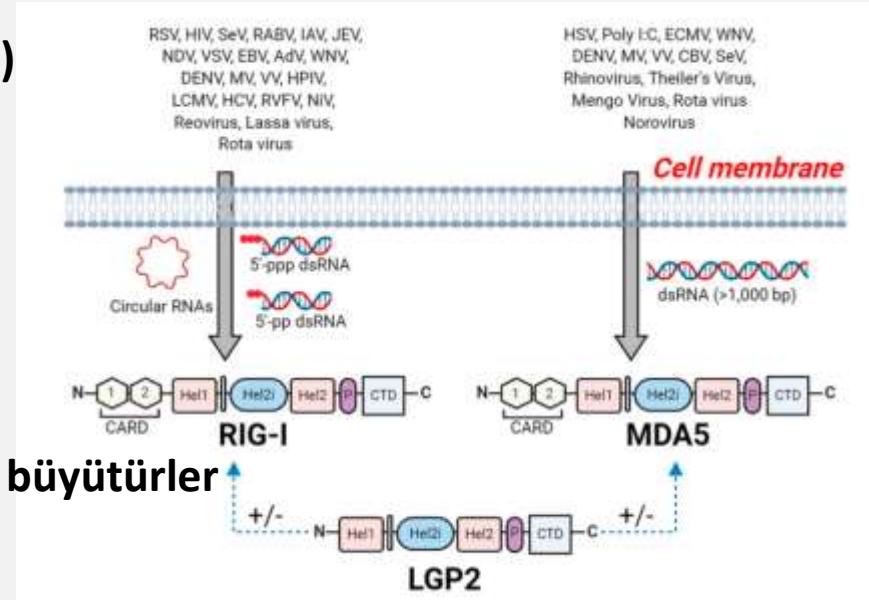
(HSV; IAV, HCV viruslarının ara ürünlerini)

- * **MDA5: uzun (1-2kb) dsRNA'ları tanır**

- * **Ligandın bağlanması ile aktive olurlar**

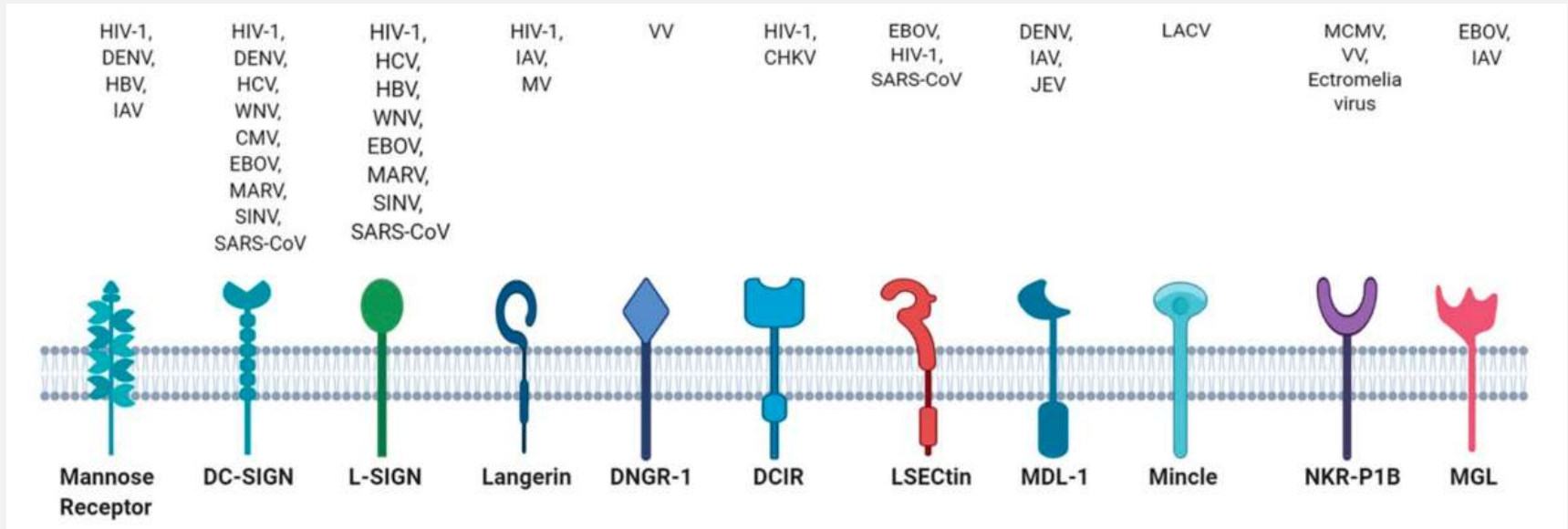
IRF3/7 ve NF-κB tf'leri üzerinden,

Tip I, III IFN ve proinflammat SK yanıtlarını büyütürler



C-tip lektin reseptörleri :

- * **DC, makrofaj** gibi myeloid ve **Langerhans** hücrelerinde xpr olur
- * Korunmuş CHO (**mannoz ve fukoz**) ünitelerini **tanır**



2021;13:170

- * Viral yapının bağlanması ile birlikte **internalize olur**
- Bağlama (**bağlam**; **CLR tipi**, **xpr olduğu hücre grubu**) göre **farklı sonuçlanır**:

C-tip lektin reseptörleri :

Koruyucu, anti-viral yolak

(**degradasyon** ve Ag sunumu):

- lizozomal **yıkıma** veya **otofajik** degradasyona yönlendirilir

→ degrade Ag'ler **MHCcII** ile **CD4+T'**leri aktive etmek üzere **sunulur**;

→ çapraz-sunum üzerinden **MHCcI** ile **CD8+T'**leri aktive edebilirler

Proviral yolak

(**yayılım** ve evazyon)

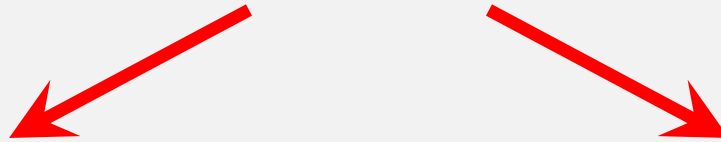
- birçok virüs degradasyon yolağından **kaçabilir** (örneğin HIV, HCV, Dengue **non-lizozomal kompartmanlara** yönlendirilir ve daha sonra hücrelere bir **Truva atı** biçiminde aktarılır)

C-tip lektin reseptörleri :

* Adaptif immün yanıtları yönlendirmede (Th1 / Th2) anahtar bir önemleri var:

CLR tarafından **ağırlıklı olarak tanınan yapı belirleyici** olabilir:

Örneğin **DC-SIGN** :



Ağırlıklı olarak **Mannoz bağlandığında:**

IL-12 sentezini **destekler**
→ **Th1** polarizasyon +

Ağırlıklı olarak **Fukoz bağlandığında:**

IL-12 sentezini **inh eder**
→ **Th2** polarizasyon +

NLR inflamazomları :

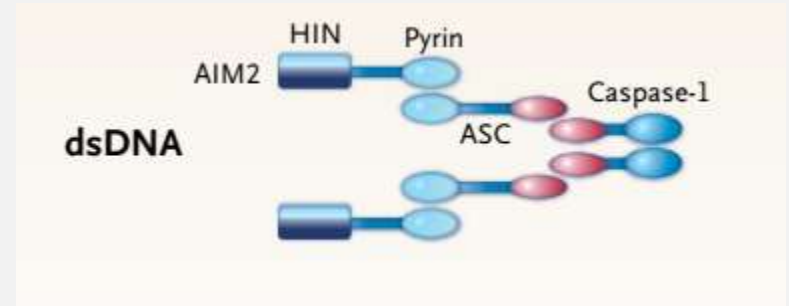
- * **NLR**, Nod-benzeri reseptörler
sitoplazmik **PRR**'lerdir; 20'nin üzerinde üyesi var
- * **NLRP1** (dsRNA), **NLRP3** (çeşitli viral RNA formları) **viral paternler ile ilişkili**

* Aktive olduklarında **oligomerler** oluştururlar

→ + adaptör protein (ASC)

→ + pro-kaspaz-1

→ **inflamazom kompleksi** oluşur



* Çeşitli **aktivasyon yolları** mevcut:

- Doğrudan **viral RNA** veya çeşitli **yapısal proteinler**le etkileşim
- **Viroporinler** (IAV, SARS-CoV2, Dengue) ile iyon girişi olduğunda
- **ROS artışı** (IAV, HCV, HIV)
- **Lizozomal hasar** olduğunda (IAV, Adenovirus)

NLR inflamazomları ve pyropitozis:

* İnflamazom kompleksi ile birlikte:

pro-kaspaz-1 → aktif Kaspaz-1 oluşur

→ IL-1b ve IL-18'in fonksiyonel formu oluşur → inflamasyon

→ Gasdermin proteini serbestleşir → membranda por → hücre ölümü

* Viral infx'da epitel hücreleri dahil birçok hücrede pyropitozis gözlenebilir

Pyropitozis iki yönlü çalışır:

- infekte hücreler ölür, viral habitat ortadan kaldırılır
- Yoğun SK sekresyonu ile immün hücrelerin inflame alana gelmesi artırılır

- Aşırı inflam ve doku hasarı oluşabilir
- Regülasyon mekanizmaları yetersiz kaldığında → SK fırtınası tetiklenmesi (ağır Covid, influenza)
- Doku hasarı yaygınlaştıkça viral yayılım artar, sekonder infx'lara zemin hazırlanır

Kompleman sistemi :

- * Kompleman proteinleri (**C3b, C4b**) virus yüzeyinde **birikir**:
 - Virus-reseptör **ilişkisini önler** (Ebola)
 - Virion **agregatlarının oluşmasını** tetikler
 - Fagositoz için **opsonize** eder
- * MAC oluşumu ile **doğrudan hedef lizisi**:
 - Viral **zarf bütünlüğünü bozabilir** (Zika)
- * **Hücre içi etki**:
 - **kapsid üzerinde birikebilir** (C3)
 - fagositozla birlikte **IL-1b, IL-6 ve IFNb aktivasyonuna** neden olur (Adenovirus; «**Complosome**»)

Viral infeksiyonlarda otofaji :

*Sitoplazmik kargoları lizozomlara yönlendiren **hücre içi degradasyon** süreci

Otofaji **iki yönlü** çalışır:

*Antiviral:

viral partiküller **degrade**
edilir (HSV-1, HCV);
IFN sentezini artırır
(ssRNA'ları endozomlardaki
TLR ile buluşturarak);
Ag sunumunu destekler

*ProViral:

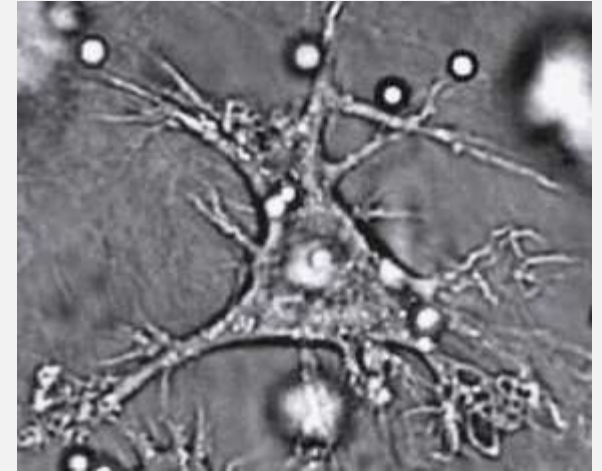
Viruslar **otofajik**
membranları replikasyon
için kullanır (SARS-CoV2,
Polio, Coxsackie);
IY'lardan **kaçış**;
non-litik yayılım için araç

*Viruslar, otofajide **otofagozom-lizozom** birleşmesi **bloke ederek**,
bir niş oluşturabilirler

-HerpesViruslar, IAV, Parainfluenza Tip 3, SARS-CoV2

Dendritik Hücreler :

- * Dendritik hücre (DC) :
doğal immün yanıtların merkezinde yer alır (**profesyonel ASH**)
T ve B-lenfositleri **aktive etme** özelliğine sahip bir **köprü** işlevi görür
- * **cDC1** : Viral Ag'lerin **CD8+T-hücrelere çapraz-sunumunda** özel bir yeri vardır
TLR3'ü yüksek oranda xpr eder
→ **Tip III (lambda) IFN'**ların **potent** bir üreticisi
Lenfoid ve non-lenfoid dokularda +
- * **cDC2** : **CD4+T-hücreleri** aktive etmede üstün
Çok çeşitli viral PAMP tanıyabilir
(**geniş bir TLR repertuarı +**)
Dolaşım, cilt, mukozal yüzeyler, lenfoid organlar +
- * **pDC** : **Ag sunumunda zayıflar**
Neredeyse yalnızca **TLR7 ve TLR9** xpr ederler
Güçlü **Tip I IFN** üreticisidir (+ Tip III)
Dolaşım, Kİ, inflame dokulara göç özelliği +



Nötrofiller :

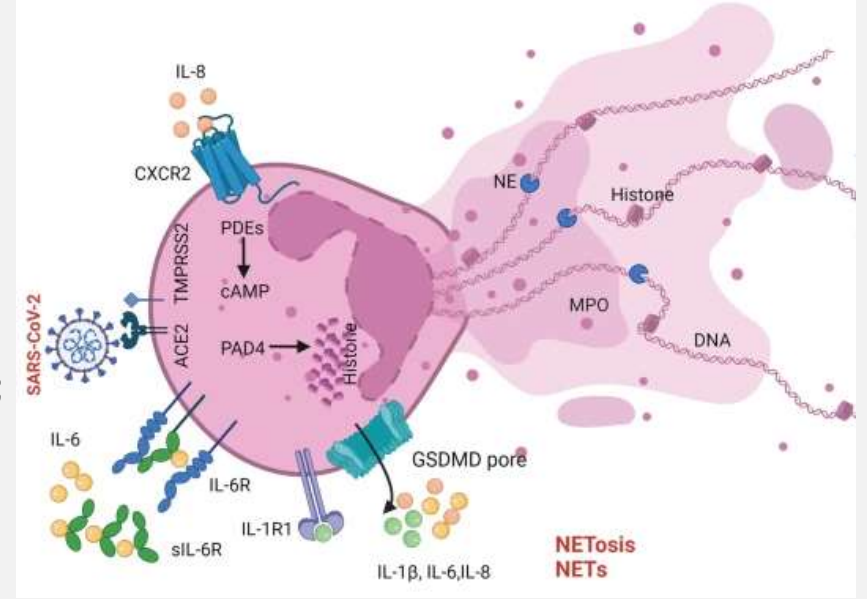
- * **Nötrofiller** infx bölgesine **ilk göç eden hücre grubudur**
- * Solunum yolu infx'larında (RSV, IAV, SARS-CoV2) **yoğun infiltrasyon** olb
- * Epitel **hücre tutulumu ile orantılı** biçimde göç gözlenir
- * Dokuda **aktive olurlar** (çok geniş PAMP ve DAMP PRR'leri xpr eder)

- * **Aktivasyonla birlikte:**
 - **Fagositoz** (viral yapılar; infekte, apoptotik hücreler)
 - **Proinflam mediyatör** (TNF- α , IL-1 β , IL-8) $\rightarrow$ **döngüyü** ciddi biçimde **artırır**
 - **Degranülasyon**
(Laktoferrin-SARS-CoV2;
Defensin ve Katelisidinler-IAV ve RSV'de doğrudan nötralizan etki)
 - **NETosis**

Nötrofiller :

*NET ve NETosis:

- Antimikrobiyal peptide bulanmış,
DNA'nın ağ-benzeri yapısı
- **viral partikülleri bağlar** (RSV; SARS-CoV2);
yayılımını önler, toksik etki gösterir



- Bazı viruslar (RSV) **doğrudan NET oluşumunu tetikler**
- **Mukozal IgA** viral yapılarla immun kompleksler oluşturur
→ PNL'deki **Fc-αRI** ile bağlandığında **NETosis indüklenir**
- **Regülasyon** gerekir → patolojik **döngü artar**

2022;7;186

Nötrofiller :

*NET ve NETosis – **Patolojik Yönü:**

- **COVID-19:** NET düzeyleri **hastalık şiddeti** ile orantılı;
Trombo-inflamatuvar kaskadı tetikler → hiperkoagulasyon, **tromboz**
- İnfluenza: Ağır olgularda **alveolar epitel** ve **endotel hasarı** ile ilişkili
- RSV: **Mukusun viskozitesini artırır**,
bronşiolitte **fiziksel blokajlara** neden olur
- **Sekonder infx'lar** için zemin oluşur
- Genel ol: içerdiği histon ve proteazlar **konak hücrelerine doğrudan toksiktir**;
otoimmünite ilişkili olabilir

IFN-λ (lambda) : Mukoza spesifik IFN

- * **Tip III IFN** olarak sınıflandırılır

- * Reseptörü: **IFNLR1**

Dokuya özgü, özell respiratuar mukozal epitelde çok yüksek xpr

(bazı immün hücrelerde de – PNL, DC, makrofaj, NK)

(IFNα reseptörü çok yaygındır;

dol ile **IFNα etkisi sistemik** gözlenir; **IFN-λ lokal inflamasyon** oluşturur)

- *Epiteldeki PRR'ler (**TLR3, RIG-I**) viral komponent ile etkileşince sentezlenir

otokrin ve parakrin etkide bulunabilir

- *Lokal etkili olması virusun giriş yerinde bir «anti-viral durum» oluşmasını sağlar
(sistemik bir inflamasyon tetiklemeden)



Teşekkürler...