

İNTRASELÜLER İNFEKSİYONLARDA İMMUN PATOGENEZ

Nükhet TÜZÜNER

Bir grup bakteri fagositik hücreler içinde yaşamlarını sürdürebilme yetenekleri sayesinde konak savunma mekanizmalarından kaçabilmektedir. Bu tip hücre içi yaşamı, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium leprae* fagolizozom oluşumunu engelleyerek, *Mycobacterium avium* ve *Chlamydia* fagolizozom ile lizozom füzyonunu engelleyerek, bazı bakterilerse fagolizozom içinde oluşan oksidatif olaylara direnç göstererek sağlarlar. Bu gibi durumlarda bakterilerin öldürülmesi hücreyel immun mekanizmalar, özellikle gecikmiş tipte aşırı duyarlık reaksiyonları ile sağlar.

Virus infeksiyonlarında viral DNA konakçı kromozomal DNA'sına entegre olduktan sonra virusun yok edilmesi antikorlar aracılığı ile sağlanamaz ve hücreyel immun mekanizmalar devreye girer.

Bu yazıda intraselüler bakteri infeksiyonlarına prototip olarak tüberküloz infeksiyonu alınarak tüberkülozun immun patogenezi üzerinde geniş olarak durulacak, ayrıca hücreyel immun yanıt aracılığı ile gerçekleşen anti-viral mekanizmalara da değinilecektir.

Tüberkülozda immun patogenezi

Tüberküloz insanın ortaya çıkışı ile birlikte var olan bir hastalık olmakla birlikte infeksiyon sırasında gelişen immun yanıt hâlâ birçok bilinmeyen nokta taşımaktadır. Konunun bu ölçüde karmaşık oluşu ortaya çıkan immun yanıtın basile ve konakçıya ait özellikler içermesinden kaynaklanmaktadır.

Basile özgü faktörler:

Basillerin makrofajların öldürücü etkilerinden kaçmaları ve gecikmiş tipte aşırı duyarlığın oluşmasındaki katkıları *M.tuberculosis* hücre duvarında bulunan yapılara bağlıdır (3,10).

- 1- **Kord faktör:** Bir yüzey glikolipidi olup basillerin in-vitro serpantin kordlar şeklinde büyümesini sağlar. Basilin virulansı ile ilgilidir. Virulan suşların duvarında kord faktör bulunmasına karşın avirulan olanlarda yoktur. Safleştirilmiş kord faktörün fareye enjeksiyonu ise granülomların oluşmasına yol açmaktadır.
- 2- **Lipoarabinomannan (LAM):** Yapı olarak Gram negatif bakterilerin endotoksinine benzeyen heteropolisakarittir. IFN-gamma ile sağlanan makrofaj aktivasyonunu baskılar. Makrofajlardan TNF-alfa ve IL 10 sekresyonunu uyarır. TNF-alfa ateş, kilo kaybı ve doku zararının gelişmesini sağlarken, IL 10 mikobakterinin oluşturduğu T hücre çoğalmasını baskılar.
- 3- Mikobakteri yüzeyinde aktive olan kompleman, opsonizasyonu sağlayarak basilin makrofaj **kompleman reseptör CR3 (Mac-1 integrin)** tarafından ve öldürme mekanizmalarını uyarmadan hücre içine alınmasını kolaylaştırır.
- 4- **65kD M. tuberculosis heat-shock proteini:** İnsanlardaki heat-shock proteinlerine benzer ve *M.tuberculosis*'in uyardığı otoimmun reaksiyonlarda rol alır.

Mikobakterilerin hücre içinde yaşayabilme mekanizmaları

M.tuberculosis fagozomlar içinde yaşamını sürdürür. Bu olay fagozomla lizozomların

birleşmesi (fagolizozom oluşumu) ve asitleşmenin önlenmesi ile sağlanır. Asitleşmenin durdurulması mikobakteri tarafından sekrete edilen üreaz enzimi ve mikobakterilerin Fc reseptörleri dışında kompleman ya da mannoz bağlayan reseptörlerle makrofaj içine alınması sonucudur (2).

Primer infeksiyon

İnfeksiyonun primer fazı basillerin solunum yolundan alınması ile başlar. Basillerin alveole ulaşması ancak içinde 1-3 basil taşıyan 1-5 mikron çapındaki damlacıklar içinde olabilir. Alveole ulaşan basiller alveoler makrofajlar tarafından yutulur, ancak bu makrofajlar henüz uyarılmadıkları için öldürme kapasiteleri çok düşüktür. Basiller makrofajlar içinde üremelerini sürdürürler. Metabolik olarak aktif olan bu basiller makrofajlarda apoptozu uyarak makrofaj ölümüne yol açarlar ve dağılan basiller yeni makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Basillerin spesifik T hücrelerine tanıtılması gerçekleşmeden önceki dönemde ortaya çıkan iltihabi yanıt herhangi bir bakteri infeksiyonunda olduğu gibi nonspesifiktir. Spesifik yanıtın ortaya çıkışı 2-3 hafta içinde olur. Bu dönemde makrofajlar basili parçalayarak oluşturdukları antijenik peptitleri HLA klas II molekülleri üzerinde peptitler için spesifik antijen reseptörü taşıyan CD4+ T hücrelerine sunarlar. Uygun CD4+ yardımcı T hücresi bulunduğu T hücre aktivasyonu başlar. Bu aktivasyondaki en önemli nokta gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın oluşmasını sağlayacak Th1 hücrelerinin çoğalmasındır. Aktive CD4+ hücrenin Th1 hücrelerine dönüşümünde en önemli etken antijenin tanınması ile birlikte makrofajdan sekrete edilen IL 12'dir. IL 12 Th0 hücrelerden Th1 hücrelerin oluşumunu sağladığı gibi aktive Th1 ve NK hücrelerinde IFN- γ sekresyonunu sağlar. IFN ise Th1 hücreleri farklılaşmasını artırır.

Th1 hücreleri tarafından sekrete edilen ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık oluşumunu sağlayan sitokinler: a) IFN- γ : Güçlü bir makrofaj aktivatörü olup daha fazla IL 12 sekresyonunu uyarır. Aktive makrofajların fagositoz ve öldürme kapasiteleri çok artar. Yüzeylerinde klas II moleküllerinin ekspresyonu da arttığından antijen sunumu artar. Aktive makrofajlar TGF- β ve PDGF (platelet kökenli büyüme faktörü) sekrete ederler. Bunlar fibroblast çoğalması ve kollagen sentezini uyarır. Böylece bir taraftan basillerin öldürülüp antijenin yok edilmesi sağlanırken öte yandan fibrozis meydana gelir. Aktive makrofajlar ayrıca basil lipopolisakaritlerinin de etkisi ile TNF- α ve IL 1 sekrete ederler. b) IL 2: T hücre büyüme faktörü olan bu sitokin gecikmiş aşırı duyarlılık bölgesinde hem antijen spesifik Th1 hücrelerinin (otokrin etki) hem de çevrede bulunan diğer T hücrelerinin (parakrin etki) çoğalmasını sağlar. c) TNF- α ve lenfotoksin: Bu iki sitokinin etkisi başlıca endotel hücreleri üzerinedir: 1- Prostatiklin sekresyonunu artırarak kan akımı artışı ve lokal vazodilatasyon sağlar. 2- Endotel hücreleri yüzeyinde bir adezyon molekülü olan E-selektin ekspresyonunu artırarak lenfosit ve monositlerin endotele yapışmaları dolayısı ile damar dışına çıkma- larını kolaylaştırır. 3- IL 8 gibi düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörlerin oluşumu ve sekresyonunu uyarır. Endotel üzerine olan bu etkiler sayesinde lenfosit ve monositlerin gecikmiş aşırı duyarlılık bölgelerine çekilmeleri, endotele yapışarak kolayca damar dışına çıkışları sağlanır. Tüberküloz infeksiyonunda gecikmiş tip aşırı duyarlılık başlıca Th1 hücreleri tarafından sağlanmakla birlikte Th2 hücrelerinin de geliştikleri ve IL 4, IL 5 ve IL 10 gibi sitokinlerin de sekrete edildikleri gösterilmiştir. Th2 hücrelerinin ortaya çıkışı daha çok antijen (basil) miktarının fazla oluşu ile ilişkilidir (4,5,8,9).

Tüberkülozda oluşan doku zararı

Gecikmiş tip aşırı duyarlılık sonucu ortaya çıkan histopatolojik tablo koagülasyon nekrozunun eşlik ettiği granulomatöz iltihap ve fibrozisdir. Kazeifikasyon nekrozunun yaygınlığı basil miktarı ile doğru orantılı olup TNF- α sekresyonu ile ilgili olduğu düşünülmekte-

dir. Geniş nekrozlar kaviteleşme ile sonlanır. Granulom oluşması bir taraftan kord faktör, diğer yandan IFN- γ sekresyonu sonucudur. Fibrozis ise PDGF ve TGB-b sekresyonu ile ilgilidir. Doku zararına kompleman aktivasyonu, makrofajlardan açığa çıkan oksijen metabolitleri ve enzimlerle basile ait kord faktör gibi toksik etmenler de katkıda bulunur. IL 1'in ayrıca dissemine tüberküloz sırasında ortaya çıkan immunsupresyondan da sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Tüberküloz patogeneğinde CD8+ hücrelerin de rol aldıkları anlaşılmıştır (6,11). Bu hücreler basil taşıyan makrofajları spesifik olarak öldürür. Ancak CD8+ hücreler de aşırı duyarlık ve doku yıkımına katkıda bulunur. Bunlar hedef hücrelerin aşırı öldürülmesine bağlı doku kayıpları, hücre içi bakterilerin fazla miktarda serbestleşmeleri sonucu hematojen ve lenfojen yayılmaların oluşmasıdır.

Son yıllarda $\delta\gamma$ T hücrelerinin de tüberküloz patogeneğinde rol aldığına dair bilgiler edinilmiştir (1). Bu hücrelerin basili (antijen) tanımları HLA klas II moleküllerinden bağımsızdır. Önceden de belirtildiği üzere tüberküloz basilleri yüzeyinde stres proteinleri (heat-shock) vardır. Bu proteinler doğrudan $\delta\gamma$ T hücrelerini uyarır. Bu hücrelerin sekrete ettikleri sitokinler Th1 hücre kökenli olanlarla benzerlikler taşır.

Görüldüğü gibi tüberkülozda koruyucu ve doku zararı oluşturan mekanizmalar büyük ölçüde örtüşmektedir. Bunlar arasındaki denge ise henüz iyi anlaşılmayan, bu yüzden mühim sayılabilecek faktörlere göre kurulmaktadır. Basit olarak basil (antijen) miktarı az ise daha çok koruyucu mekanizmalar ön plana çıkmakta, doku yıkımı az olmakta ve enfeksiyon sınırlanmaktadır. Basil miktarı fazla ise basillerin öldürülebilmesi için yaygın nekroz gibi doku yıkımını arttıran faktörler öne çıkmakta, bu ise bir taraftan basil ölümünü sağlarken, öte yandan enfeksiyonun yayılmasına da katkıda bulunmaktadır. Konakçıya ait faktörler de doku yıkımı ve enfeksiyon yayılmasında önemlidir. AIDS, diabet, yaygın kanserler, immunsupresyon gibi durumlarda basil üremesi ve doku yıkımı fazladır.

Mycobacterium leprae'de de virulans basilin hücre duvar özelliklerine bağlıdır. Basil duvarındaki 10kD heat-shock protein basilin CD4+ hücrelerce tanınmasında önemlidir. Konakçının immun yanıtına bağlı olarak hastalık iki formda gözlenir. 1- Tüberküloid lepra: Konakta uyandıran immun yanıt enfeksiyonu sınırlamaya yeterli olup tüberkülozda olduğu gibi granulomlar oluşur. Makrofajlar içindeki basil miktarı azdır. İmmunolojik olarak Th1 hücre oluşumu ve granulom yapımı tüberkülozdaki gibidir. 2- Lepromatöz lepra: Burada Th2 hücreleri ve CD8+ hücreler artmıştır. Th2 hücrelerin sekrete ettiği IL 10 Th1 hücre oluşumunu engeller, öte yandan aynı hücrelerce sekrete edilen IL 4 ve IL 5 B hücre çoğalması ve antikor oluşumunu sağlar. Oluşan antikorların koruyucu özelliği olmamakla birlikte immunkompleks oluşumuna neden olarak eritema nodosum, glomerulonefrit, vaskülit gibi lezyonların gelişimine yol açar. Th1 yanıtı oluşmadığı için lepromin testine enerji vardır ve makrofaj aktivasyonu gerçekleşmediğinden basiller hücre içinde çoğalmalarını sürdürürler (12).

Histoplasmosis ve koksidiomikosis tüberküloza benzeyen granulomatöz lezyonlarla ayırd edilirler. Her ikisinde de enfeksiyona yol açan mantarlar ısıya bağımlı farklılıklar gösterirler. Dış ortamlarda sporlar oluşturan hifler şeklinde gelişirken vücut ısısında maya şeklinde ürerler. Bu mayalar makrofajlar tarafından yutulur ve fagolizozom içinde çoğalarak konakçı hücreyi eritirler. Enfeksiyonun kontrolü mantar duvarındaki antijenler ve heat-shock proteinlerini tanıyan CD4+ hücreler tarafından sağlanır. Mekanizma Th1 hücreleri oluşumu olup tüberkülozdaki gibidir.

Anti-viral hücresel immun yanıt

Virus enfeksiyonlarına direnç ve virusla infekte hücrelerin yok edilmesinde CD8+ sitotoksik T hücreleri (CTL) ile CD4+ Th1 hücreleri esastır. Aktive Th1 hücreleri IL 2, IFN- γ ,

TNF- α gibi sitokinler sekrete ederler. IL 2 sitotoksik T hücrelerinin uyarılma ve çoğalmalarını sağlar. IFN- γ infekte hücrelerde doğrudan anti-viral etki gösterir. IFN- γ ve IL 2 birlikte NK hücrelerini aktive ederler. NK hücreleri sitotoksik T hücreleri oluşana kadar geçen süre içinde savunmada önemli rol oynar.

Spesifik CTL yanıtının ortaya çıkışı infeksiyondan 3-4 gün sonra başlar ve 7-10 gün içinde en yüksek düzeye ulaşır. CTL ile öldürme son derecede spesifik olup virus taşıyan self hücreleri doğrudan öldürerek yeni viral çoğalma odaklarını yok eder.

CTL ile öldürme iki yolla sağlanır: 1- Perforin-granzim aracılığı ile öldürme: Bu da iki şekilde sağlanır. CD8+ CTL klas I antijenleri üzerinde sunulan virus antijenlerini (target hücre) antijen reseptör uyumu sayesinde spesifik olarak tanır. CTL sitoplazmasında lizozim benzeri yapılar da bulunan eriyik halindeki mediatörler hücre membranına doğru ilerler ve target hücre membranına açılarak burada delikler oluşturur. Target hücre bu deliklerden su alarak şişer ve patlar (ozmotik lizis) veya target hücre membranında açılan deliklerden granzim target hücre sitoplazmasına geçerek target hücrede apoptozu uyarır. 2- Fas ligand aracılığı ile apoptoz: Aktive olan CTL Fas ligand eksprese eder, bu ligand ile Fas eksprese eden target hücreye bağlanarak Fas taşıyan hücrenin ölümü gerçekleşir (7).

Viruslara direnç ve virus eliminasyonu yukarıdaki mekanizmalarla gerçekleşmekle birlikte birçok virus değişik mekanizmalarla spesifik konakçı yanıtından kaçmaya çalışır. İnfluenza virusunda olduğu gibi virus immun yanıtı antijenik yapısını değiştirerek kaçabilir. Aynı özellik HIV'de de mevcuttur.

Bir dizi virus ise immun supresyon yaratarak immun yanıtı engeller. Bu viruslar arasında EBV, CMV, HIV ve kızamık virusları sayılabilir. Bazı olgularda immunsupresyon, lenfosit ve makrofajların doğrudan virus ile infekte edilmeleri sonucudur. Burada etkin hücreler olan makrofaj ve lenfositler ya sitolitik mekanizmalarla doğrudan tahrip edilir, ya da işlevleri değiştirilir. Diğer durumlarda immun supresyon sitokin sekresyonları arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişir. Örneğin EBV, IL 10'a eşdeğer olan BCRF1 oluşturur. Bu da Th1 hücrelerini baskılayarak IL 2, IFN- γ ve TNF- α sekresyonunu durdurur. CMV β 2 mikroglobuline bağlanarak hücre yüzeyinde klas I ekspresyonunu engelleyen bir protein üreterek klas I ekspresyonunu baskılar. Retrovirus infeksiyonlarında ise p15E olarak bilinen viral zarf proteini T hücre aktivasyonu sırasında gerekli olan ve protein kinaz C ile sağlanan sinyal iletimini bloke eder.

KAYNAKLAR

- 1- Balıko Z, Szereday L, Szecker-Artho J: Gamma/Delta T lymphocytes in Mycobacterium tuberculosis infection, *Thorax* 52:375 (1997).
- 2- Clemens DL: Characterization of the Mycobacterium tuberculosis phagosome, *Trends Microbiol* 4:113 (1996).
- 3- Doffe M, Etienne G: The capsule of Mycobacterium tuberculosis and its implications for 1-pathogenicity, *Tuber Lung Dis* 79:153 (1999).
- 4- Dunlap NE, Briles DE: Immunology of tuberculosis, *Med Clin North Am* 77:1235 (1993).
- 5- Kaplan G, Freedman VH: The role of cytokines in the immune response to tuberculosis, *Res Immunol* 147:565 (1996).
- 6- Klein MR, McAdam KP: CD8+ T lymphocytes against Mycobacterium tuberculosis, *Arch Immunol Ther Exp* 47:313 (1999).

- 7- Lui C-C, Young LHY, Young JD-E: Lymphocyte mediated cytolysis and disease, *N Engl J Med* 335:1651 (1996).
- 8- Ottenhoff TH, Spierihgs E, Nibbering PH, deJong R: Modulation of protective and pathological immunity in mycobacterial infections, *Arch Allergy Immunol* 113:400 (1997).
- 9- Piesens WF: Introduction to the immunology of tuberculosis, *Rev Infect Dis* 11:5436 (1989).
- 10- Saunders BM, Frank AA, Orme IM: Granuloma formations is required to contain bacillus growth and delay mortality in mice chronically infected with *Mycobacterium tuberculosis*, *Immunology* 98:324 (1999).
- 11- Stengers S, Mazzaccaro RJ, Uyemura K, et al: Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infections, *Science* 276:1684 (1997).
- 12- Yamamura M, Uyema K, Deans RJ, et al: Defining protective response to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions, *Science* 254:277 (1991).