

## VİRAL PATOGENEZDE YENİ GÖRÜŞLER

Şemsettin USTAÇELEBİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA  
semus1@myynet.com

### ÖZET

*Viruslar konağı infekte ettiklerinde farklı mekanizmalarla hastalık oluştururlar. Virusların konakta hastalık oluşturma mekanizmalarına viral patogenezi adı verilir. Viral patogenezi konakta infekte ettiği hücre ve dokular belirler. Bazı viruslar konağa girdikleri bölgede çoğalarak lokal infeksiyon oluşturmalarına karşın diğerleri primer replikasyondan sonra farklı doku ve organlara yayılarak viral üreme sergilerler. Viruslar konakta akut, kronik, persistan, latent ve yavaş infeksiyon gibi farklı hastalıklara neden olabilirler. Özellikle virusların konakta immün cevaba rağmen kalıcı olması birçok çalışmaya konu olmuştur. Viral patogenezi belirleyen en önemli faktör virusların hücreye girip çoğalarak hücreyi öldürmeleridir. Bu tablo akut infeksiyonlarda gözlenir. Ancak virusların konakta kalabilmeleri, konak cevabına karşı savunmaları ile mümkün olmaktadır. Bu nedenle viruslar konak immün cevabını bozmak için farklı stratejiler geliştirmişlerdir. Özellikle antijenik değişim, moleküler mimikri, konak protein sentezinin inhibisyonu, konak protein homologlarının sentezi, interferon inhibisyonu, konakta immünsüpresyon oluşması ve apoptozisin önlenmesi virusların savunmada kullandıkları en önemli stratejilerden bazılarıdır. Böylece viruslar konak immün cevabını yalıtarak daha etkin bir patogenezi sergilemektedirler.*

**Anahtar sözcükler:** viral mimikri, viral patogenezi, viral sitokinler

### SUMMARY

#### New Trends in Viral Pathogenesis

*Viruses produce an infectious disease in host by different mechanisms. The mechanism of infectious disease production in the host is called viral pathogenesis. Viral pathogenesis is determined by the type of cell and tissue infected by the virus. Some viruses only cause a disease at the site of entry and produce local infection, however others can disseminate by different ways to various tissue and organs and cause systemic infections. Viruses may produce acute, chronic, persistent, latent and slowly progressive disease in the host. Despite to host immune response, viruses persistently stay in the host and this has been subjected to many research studies. Most important factor determining viral pathogenesis is that viruses kill the host cell after multiplication. This is the case in acute viral infections. Viral persistence is possible if a virus escape from host immune response or counterdefence to immune response. For this, viruses developed various strategies against host immune response. Particularly antigenic variation, molecular mimicry, inhibition of host protein synthesis, synthesis of host protein homologous inhibition of inteferon, immunsuppression in the host and inhibition of apoptosis are considered most important strategies utilised by viruses. Viruses exert pathogenesis by inhibition of the host innate and adaptive immune responses.*

**Keywords:** viral cytokines, viral mimicry, viral pathogenesis

Virusların infekte ettikleri konakta hastalık oluşturmaları farklı parametrelere bağlıdır. Virusları konakta hastalık oluşturma mekanizmalarını viral patogenezi olarak tanımlanır. Virusların konağa giriş için çeşitli yolları kullandıkları bugün için çok iyi çalışılmış ve tanımlanmıştır. Virusun oluşturduğu hastalık, infekte eden etkenin konağın çeşitli hücrelerinde başarılı bir şekilde üremesine bağlı olarak gelişir. Birçok virus konağa girdiği bölgede primer replikasyon

gösterdikten sonra çeşitli yollarla organizmanın farklı bölgelerine taşınarak yeniden ikinci bir çoğalma sergilerler. Hastalığa özgül belirtiler virusun konakta çoğalmasına bağlıdır. Ancak virusun konakta çoğalmasını kısıtlayan en önemli faktör, konağın korunma mekanizmalarıdır. Konağın korunma mekanizmaları denilince hemen aklımıza doğal ve kazanılmış bağışıklık gelmektedir. Bir yerde viral patogenezi virusun tipi, konak hücreleri ile ilişkileri ve konağın

buna olan cevabı saptar<sup>(1,7)</sup>.

Virusların konakta oluşturdukları infeksiyon tipleri akut, kronik, persistan, latent ve yavaş infeksiyon gibi çeşitli kategorilere ayrılmıştır. Akut infeksiyonda genellikle virusun konaktan tamamı ile temizlenmesine ve hayat boyu immun cevap oluşmasına karşın, diğer infeksiyonlarda virus konakta kalıcılık gösterir. Özellikle immun cevaba rağmen virusların konakta nasıl kaldıkları ve immun sistemden nasıl kaçtıkları araştırma konusu olmuştur. Son yıllarda viral patogeneze rol oynayan faktörler geniş çapta çalışılmış ve yeni mekanizmalar ortaya konmuştur<sup>(9)</sup>.

Virusların konak hücrede oluşturdukları primer patoloji infekte ettikleri hücrede çoğalarak hücrenin ölümüne neden olmalarıdır. Diğer bir terimle virus çoğalması apoptotik mekanizmaların çalıştırılmasına yol açmakta ve serbest kalan viruslar da yeni hücreleri infekte edebilmekte, ancak bu gelişim konağın immun sistemini durdurmaktadır. Çoğu kez hücrenin apoptozise gitmesi virusun işine gelmemektedir. Özellikle bazı viruslar apoptozisi inhibe ettikleri gibi immun sistemde rol alan bazı mekanizmaları da ortadan kaldırarak immun sistemden kaçmaktadırlar. Örneğin; bazı viruslar MHC sınıf I moleküllerinin sentezlerini önleyerek virusla infekte hücrenin sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınmalarını önlerler. Bazı viruslar ise immun sistem hücrelerinde üreyerek konağın immun cevabını baskırlar. Son yıllarda virusların konakta oluşturdukları immun patoloji üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır. Özellikle bazı viral proteinler çeşitli mekanizmalar ile hücreleri aktive ederek infeksiyonu hızlandırır ve hatta virusların konak hücrede kalmalarını sağlarlar<sup>(6)</sup>.

Viruslar konak immün sistemi bozmak için bazı stratejiler geliştirmişlerdir. Bazı virusların immün sistem tarafından konaktan temizlenememeleri için "latent" infeksiyon oluştururlar. Bu bir yerde konak immün cevabından kaçış ve saklanma anlamına gelir. Virusların sıklıkla kullandıkları strateji, immün sistemin efektif fazını işlemez hale getirmeleridir. Bazen bunu immün cevabın oluşum evrelerini inhibe ederek gerçekleştirirler. Immün cevabı etkisiz

hale getirmek için düzenlenmesinde (Th1 ve Th2) gelişen dengeyi bozarlar<sup>(5)</sup>. Virusların konak savunma sistemini etkisiz hale getirme stratejileri aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. Antijenik değişim (varyasyon): HIV ve influenza A virus örneğinde olduğu gibi "ANTIJENİK DRIFT", influenza A virus örneğinde olduğu gibi "ANTIJENİK SHIFT" virusların oluşan immün cevaptan kaçışlarına neden olur<sup>(9)</sup>.
2. Moleküler mimikri (taklid): Otoimmun bazı reaksiyonların oluşması ile sonuçlanır<sup>(3)</sup>.
3. Viral genlerin kısıtlı ekspresyonu: Viral gen ekspresyonu ve sentez edilen proteinlerin konak savunma mekanizması tarafından algılanamayacak düzeyde az olması. Örneğin; latent infeksiyonlar (HIV latentliği)<sup>(1)</sup>.
4. Konağın savunmasında yer alan moleküller gibi görev yapan viral moleküllerin sentezi. Bu moleküller "decoy" veya inhibitör olarak görev yapmaktadırlar. Özellikle poks veya herpes grubu viruslar tarafından sentezlenen TLR'ler, sitokinler, sitokin reseptörleri veya antikör molekülleri gibi<sup>(4,8)</sup>.
5. Konak proteinleri sentezlerinin kısıtlanması. Örneğin; poks ve herpes grubu viruslar tarafından MHC sınıf I ve adezyon moleküllerinin sentezi<sup>(1,3)</sup>.
6. Bazı konak proteinlerinin homologlarının sentezi gibi. Bunlar arasında herpes grubu viruslar tarafından sentezlenen MHC sınıf I molekülleri yer alır<sup>(1,3)</sup>.
7. İnterferon alfa ve beta'nın sentezi ve etkilerinin inhibisyonu<sup>(6,8)</sup>.
8. Kompleman aracılığı ile oluşan erimenin önlenmesi (özellikle vaksinia ve herpes simpleks virusları)<sup>(2)</sup>.
9. Konakta immünsüpresyon oluşması (HIV, kızamık virusu, EBV ve CMV)<sup>(1,9)</sup>.
10. Immün cevabın yanlış yönlendirilmesi (Th1 cevabından ziyade Th2 cevabının polarizasyonu)<sup>(6)</sup>.
11. "İmmünprivilege" bölgelerinin infeksiyonu (HSV ve beyin infeksiyonu)<sup>(1,4,9)</sup>.
12. Apoptozis ve hücre siklus kontrolünün inhibisyonu (SV-40 Large T antijeni ve adeno-virus E1A)<sup>(1,4,9)</sup>.

13. Hücre siklusünde rol alan p53 ve Rb proteinlerini inibe eden onkoproteinlerin sentezi (insan papillomavirusu)<sup>(1,4,9)</sup>.

Son yıllarda patogeneizde en fazla üzerinde çalışılan konular arasında yukarıda sıralanan "immune evasion" stratejileri ön sırayı almaktadır. Özellikle birçok farklı virus gruplarında bulunan viral ajanlar konağın doğal bağışıklıkta önemli rol alan interferon sinyal ve transkripsiyonel cevabı bozmaktadırlar. Örneğin; poks grubu viruslar soluble IFN alfa/beta ve gamma reseptörleri sentezleyerek uygun hücresele reseptörlere IFN bağlanmasını inhibe etmektedirler. Diğer bir mekanizma da JAK / STAT yolağının inhibisyonudur<sup>(1)</sup>.

Diğer önemli bir invazyon mekanizması da kompleman aktivasyon yolağının inhibisyonudur. Örneğin herpes simpleks virusları immünglobulin Fc bölgesi için reseptör molekülü gibi görev yapan moleküller sentez ederek kompleman C1q molekülünün bağlanmasını önlerler.

Viruslar ayrıca çeşitli viral kemokin homologlarını, viral kemokin reseptör homologunu ve viral kemokin bağlayan proteinlerin sentezini gerçekleştirerek immün sistemi modüle etmektedirler.

EBV ve CMV gibi herpes grubu viruslar IL-10 sentezleyerek (vIL-10) Th2 cevabını güçlendirmektedirler. Ancak bu virusların kontrolünde Th1 cevabı daha önemlidir<sup>(8)</sup>.

Birçok virus tarafından kodlanan proteinler MHC I ve MHC II moleküllerinin sentezi,

ekspresyonu ve antijenik sunumu üzerinde inhibisyon oluştururlar.

Yukarıda özetle bahsedilen bu stratejilerin viruslar tarafında sergilenmesi, viral patogeneizde rol oynadığı gibi özellikle kronik infeksiyonların oluşmasına da neden olmaktadır. Ancak virus için önemli olan strateji virusun konakta kalıcı olmasıdır. Bazı viruslar ise ilerleyen süreç içerisinde bu yollarla onkojenik etkilerini göstermektedirler.

## KAYNAKLAR

1. Alcami A, Ghazal P, Yewdell JW: Viruses in control of the immune system. Workshop on mechanisms of immune modulation: lessons from viruses, EMBO Rep 2002;3(10):927-32.
2. Bernet J, Mullick J, Singh AK, Sahu A: Viral mimicry and the complement system, J Biosci 2003;28(3):249-64.
3. Boulanger MJ, Chow D, Brevnova E et al: Molecular mechanisms for viral mimicry of a human cytokine: activation of gp130 by HHV-8 interleukine-6, J Mol Biol 2004; 335(2):641-54.
4. Dietz M: Viral cytokines, Stem Cells 2000;18(1): 60-72.
5. Dietz M: Viral cytokines, Oncologist 2000;5(1):77-80.
6. Dower SK: Cytokines, virokines and evolution of immunity, Nat Immunol 2000;1(5):367-8.
7. Goncalves J, Santa-Marta M: HIV-1 Vif and APOBEC3G: multiple roads to one goal, Retrovirology 2004;1(1):28-33.
8. Seet BT, McFadden G: Viral chemokine-binding proteins, J Leukoc Biol 2002;72(1):24-34.
9. Staruss JH, Strauss EG (eds): Viruses and Human Disease. Viral Counterdefenses, s.332-43, Academic Press, London (2002).