

## VİRAL İMMÜNOLOJİYE GENEL BAKIŞ

Emin KANSU

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, ANKARA  
ekansu@ada.net.tr

### ÖZET

Virüsler hücre içine girerek uzun süre saklanabilen ve çoğalabilen mikroorganizmalardır. Virüsler, canlı organizmalar için çok kuvvetli antijenik özellikler taşırlar ve organizmaya girdikten sonra hümmoral ve hüccresel olmak üzere iki türde immün yanıt oluştururlar. Hümmoral immün yanıt virüslerin infektivitesini bloke ve nötralize eder. Virüslere karşı oluşan IgM ve IgG türü antikorlar viremi sonucu gelişen viral infeksiyonları kontrol etmeyi amaçlarken, IgA sınıfındaki antikorlar da mukozadaki viral infeksiyonları sınırlayarak yayılımlarını durdurmaktadır. Buna karşın, virüslerle infekte hücreleri ortadan kaldırmayı amaçlayan ve hüccresel immün cevapta rol alan sitotoksik hücreler ise virüslerin zarf proteinlerine veya kor proteinlerine yönelik aktivite gösterirler. Viral infeksiyonlarda gelişen immün reaksiyonlar, virüslerin yapılarına ve bireyin genetik yapısal biyolojik özelliklerine bağlıdır.

**Anahtar sözcükler:** CD+ T-lenfositleri, doğal öldürücü hücreler, interferonlar, viral immünite

### SUMMARY

#### Overview on Viral Immunology

In recent years, there have been very exciting advances in viral immunity include the increased understanding of the role of innate immune mechanisms, interaction between innate and adaptive immunity, pathogen manipulation of host responses and activation of immune responses as well as generation of immune memory. Basic mechanisms of anti-viral immunity in chronic infections are not well understood. It will be highly critical to understand immunological memory to develop effective anti-viral vaccines.

Acute viral infections include two types of memory; namely humoral immunity and cellular immunity. In cellular immunity, T-cells activated by specific viral antigens kill the virus-infected cells and produce cytokines. The immune system has several diverse mechanisms which can attack the virus in both these phases of its life cycle, and which involve both non-specific and specific effector mechanisms. Both humoral and cell mediated arms of the immune response play a role as specific effector mechanisms in anti-viral immunity.

**Keywords:** anti-viral immunity, CD8+ T lymphocytes, interferons, natural killer cells

Virüsler, küçük ve hücre içine yerleşim gösteren mikroorganizmalardır. Hücre içinde çoğaldıktan sonra vücuda yayılırlar ve farklı dokulara yerleşirler. İmmün sistem virüsleri değişik fazlarında atake ederek yaşam sikluslerini bloke ederler. Virüsler canlı organizmalar için çok kuvvetli antijenik özellikler taşırlar. Virüsler organizmaya girdikten sonra hümmoral ve hüccresel olmak üzere iki türde immün yanıt oluştururlar. Hümmoral immün yanıt virüslerin infektivitesini bloke ve nötralize eder. Virüslere karşı oluşan IgM ve IgG türü antikorlar viremi sonucu gelişen viral infeksiyonları kontrol etmeyi amaçlarken, IgA sınıfındaki antikorlar da

mukozadaki viral infeksiyonları sınırlayarak yayılımlarını durdurmaktadır. Buna karşın, virüslerle infekte hücreleri ortadan kaldırmayı amaçlayan ve hüccresel immün cevapta rol alan sitotoksik hücreler ise virüslerin zarf proteinlerine veya kor proteinlerine yönelik aktivite gösterirler. Viral infeksiyonlarda gelişen immün reaksiyonlar, virüslerin yapılarına ve bireyin genetik yapısal biyolojik özelliklerine bağlıdır.

#### Özgül-olmayan mekanizmalar

**İnterferonlar:** Viral infeksiyon sürecinde hücre içine giren virüsler interferon adı verilen

önemli bir mediatörün sentezine ve salınmasına neden olurlar. Tip 1 interferonlar viral infeksiyon sonrasında özgül-olmayan bir biçimde değişik hücrelerden sentezlenir. Tip 1 interferonlar, antijenik uyarılar sonucu CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinden sentezlenen gama interferondan farklıdır. Tip 1 interferonlar hücrelerde "anti-viral durum" yaratırlar. Anti-viral durumda hücrenin proliferasyonu ve replikasyonu inhibe olur ve doğal öldürücü hücreler tarafından virüsle infekte olan hücrelerin lizis ile yok edilmeleri kolaylaşır.

**Doğal öldürücü hücreler (NK-cells):** Doğal öldürücü (Natural killer) hücreler lenfositlerin kan ve dokularda bulunan bir alt grubudur. NK hücreleri T-hücre reseptörü veya immünglobulin reseptörü gibi antijene özgül yüzey reseptörleri taşımazlar. Fenotipik olarak NK hücreleri, T lenfositleri veya B lenfositleri gibi çok özgül yüzey işareti taşımazlar. Bu nedenle NK hücreleri insanlarda periferik kandaki lenfositlerin % 2-5'i büyük granüler lenfositler (LGL) olarak tanımlanan NK-hücreleridir. LGL'ler ile K-hücreleri arasında bazı hücreler ortak fonksiyonlara sahiptirler. NK-hücrelerinin Fc reseptörleri litik süreçte yer almaz. İnterferon-gama ve IL-2 sitokinleri, NK-hücrelerinin potent uyarıcılarıdır. NK-hücreleri, virüs ile infekte hücreleri lizise uğratmanın yanısıra alfa-interferon (alfa-IFN) da sentezleyerek viral immünite de görev alırlar.

NK-hücrelerinin hedef molekülleri tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte bazı hedef antijenler her hücrede sıklıkla bulunurken, diğerlerinin dağılımı çok kısıtlıdır (restricted). NK-hücre duyarlılığının MHC antijenleri gibi bazı önemli hücre yüzey antijenlerinin kaybına bağlı olabileceğine de inanılmaktadır. Özellikle fare sistemlerinde NK-hücrelerinin deplesyonu sonucunda CMV infeksiyonlarının artışı izlenmektedir. Hücreler üzerinde "self MHC" antijenlerin bulunması durumunda NK-hücre atışından korunduğu kabul edilmektedir. Anti-viral immünitinin gerçekleşmesinde NK-hücrelerinin virüsle infekte hücreleri gördükten sonra klonal çoğalma için bir "lag" fazından geçmeleri antijene-özgül lenfositlere göre önemli

bir avantajdır. Böylece NK-hücreleri efektör görevlerini daha hızlı ve etkin bir şekilde yerine getirirler. Buna karşın antijene özgül T- ve B-lenfositleri viral antijenleri tanıdıktan sonra klonal çoğalma dönemine geçene kadar uzunca bir "lag" fazını tamamlamak zorundadırlar.

Viral infeksiyon başladıktan hemen sonra NK-hücreleri en erken harekete geçen efektör hücrelerdir ve infeksiyonun yayılımını önemli oranda sınırlamaktan sorumludurlar; ve sonrasında T- ve B- lenfositlerinin devreye girmeleri beklenir.

## Özgül mekanizmalar

### Hücrel immünite

**Sitotoksik T-hücreleri:** Viral infeksiyonların lokalizasyonu, kontrolü, eliminasyonlarında ve iyileşme döneminde hücrel immünite (CMI) çok önemli bir yere sahiptir. Viral infeksiyonlardan ortalama 6 gün içinde primer sitotoksik T-hücreleri ortaya çıkarlar ve infeksiyon geçtikten sonra kaybolurlar. Ancak, hafıza T-hücreleri (Memory T-Cells) sürekli kalırlar. Sitotoksik T-hücreleri (CTL) hücre yüzeylerinde virüslerin zarf, kor ve non-virion proteinlerine karşı gelişebilmektedir. Hümorale immünitede olduğu gibi CTL'ler tipe-özgül veya grup-özgül olarak ortaya çıkabilirler.

Viral infeksiyonları etkin bir süreç sonunda ortadan kaldıran hücreler sitotoksik T-lenfositleri (Cytotoxic T-Lymphocytes). CTL'ler hücre içine girerek çekirdek veya sitozole yerleşen virüslerin degradasyonu sonucunda açığa çıkan antijenik parçacıkları kolaylıkla tanımakta ve özgül=spesifik hücrel immün yanıt oluşturmaktadır. CTL'ler hücre yüzeyinde self-Sınıf I MHC ile beraber kısa peptidlerin oluşturduğu "kompleks" yapıları tanıyarak özgül T-lenfosit yanıtını başlatmaktadır. Bu nedenle CD8+ T-lenfosit yanıtı CD4+ T-lenfosit cevabından daha farklı bir şekilde oluşmaktadır.

Viral infeksiyon sonrasında virüslerin hücre-içinde oluşturdukları antijenik yapılar yalnızca Sınıf I MHC molekülleri ile birlikte yüzeyde eksprese oldukları için CD8+ CTL'ler MHC Sınıf I kısıtlılık (restriction) gösterirken, CD4+ T-lenfositleri MHC Sınıf II ile sunulan an-

tijenik yapılara karşı immün yanıt gösterirler. MHC Sınıf I molekülleri tüm somatik hücrelerimizde yaygın olarak bulunur.

İnaktive virüsler ve non-infeksiyöz virüsler de viral zarfların, virüs penetrasyon sonrasında hücre plazma membranıyla füzyonu sonucunda anti-viral hücresel yanıt ortaya çıkarabilirler. Makrofajların virionları fagositozu sonrasında ortaya çıkan internal virion proteinlerin ve non-virion proteinlerin CTL'ler tarafından tanınmasıyla hücresel immün yanıtın gelişimine yol açarlar. Viral yüzey proteinlerine karşı gelişen antikorlar CTL'lerin reaksiyona girdiği viral antijenleri bloke etmezler, çünkü humöral ve hücresel immün yanıtlar farklı epitoplara tanımaktadırlar.

**Antikora-bağımlı hücresel sitotoksisite (ADCC):** Virüslere karşı etkin rol alan Killer Hücreler (K-cells) ADCC reaksiyonunun efektör hücreleridir. İn-vitro sistemlerde, K-hücreleri immün donörlerden elde edilen IgG ile duyarlı hale getirilmiş virüs-infekte hücreleri kolayca lizise uğratmaktadır. ADCC, herpes simpleks ve VZV ile infekte hücreleri ortadan kaldırmakta ve komşu hücrelere yayılmalarında çok etkin rol oynar. K-hücreleri, vaccinia infeksiyonunda gelişen immünitede temel yanıtı oluşturur.

### Antikorlar

Virüslere karşı özgül antikorlar, viral antijenik yapılara karşı yüksek duyarlılık ve özgüllükte plazma hücreleri tarafından IgG, IgM veya IgA izotiplerinden birinde sentezlendikleri için viral infeksiyonlarda çok önemli bir korunma mekanizmasıdır. Virüslere karşı sentezlenen en etkin antikorlar "nötralizan" türdeki antikorlardır. Özellikle aşılama sonrasında dolaşımda bulunan "pre-formed nötralizan" antikorlar virüslerin hücreyi infekte etmesinden önce virüsü bloke ettiği için çok etkin bir koruma mekanizmasıdır. Virüs hücreye girdikten sonra antijenik epitopu tanıyarak işleme başlayan B-lenfositleri plazma hücrelerine dönerler ve "lag" fazını tamamlayarak uygun izotipte (örneğin IgM) antikor molekülünü sentezlerler. Bekleneceği üzere arada geçen sürede virüs infeksiyonu yayılabilir veya patojenitesini arttırabilir. Bu ne-

denle günümüzde viral infeksiyonlara karşı en ideal korunma yöntemi anti-viral antikor sentezini temin etmek amacıyla kullanılan aşılardır. Hepatit-B aşısının sağladığı anti-HbSAg'ye karşı etkin immün cevap buna en güzel örnektir.

Anti-viral antikorlar intakt virionların internal parçalarına, hücre yüzeyindeki proteinlere veya hücrelerden salınan proteinlere karşı sentezlenmektedir. Antikorlar, virüsleri ortadan kaldırmakta, Nötralizasyon, Reversible Nötralizasyon veya Stabil Nötralizasyon görevlerini yerine getirmektedir. İmmünitede önemli bir sorun ise zamanla virüslerin antijenik determinantlarının mutasyonlarının ortaya çıkması ile antikorların etkinliklerinin azalmasıdır. Böylece viral infeksiyonlarda virüslerin orijinal yapısının giderek değişmesi ve bazı antijenik epitoplarının aynı kalırken bazı antijenik bölgelerinin mutasyonu, humöral immün yanıtın etkinliğini önemli ölçüde değiştirmektedir. Viral antijenik varyasyonların en sık görüldüğü türler ise lenti-virüsler ve influenza virüsleridir. Virüslere karşı oluşan antikorların çeşitliliği aşağıdaki tip farklılıklar yaratabilir:

- Öldürülmüş virüs preparasyonları virionların doğrudan yüzeylerine karşı antikorların oluşmasına yol açar. Viral zarfın antijenlerine karşı presipitan ve kompleman fikse edici antikorlar olarak ortaya çıkan antikorlar nötralizan edici görevler de yapabilirler.
- Canlı virüs preparasyonları virüslerin bütün internal ve eksternal antijenlerine karşı antikor oluşumunu sağlar.
- Virionların internal komponentleri ile yapılan immünizasyonlarda kompleman-fiksasyonu yapan ve presipite edici antikorların sentezi sağlanır.
- Virion proteinlerinin segmental proteinleri ile indüklenen immünizasyonlar da proteinlerin yapısal ve sekans niteliklerine bağlı olarak anti-viral antikorlar sentezlenir.

### ÖNERİLEN KAYNAKLAR

1. Hamilton SE, Harty JT: Quantitation of CD 8+ T-cell ex-

- pansion, memory and protective immunity after immunization with peptide-coated dendritic cells, *J Immunol* 2002;169(9):4936-44.
2. Ludwig B, Ehl S, Karrer U, Odermatt B, Hengartner H, Zinkernagel RM: Dendritic cells efficiently induce protective anti-viral immunity, *J Virol* 1998;72(5):3812-8.
  3. Probst HC, Dumrese T, van den Broek MF: Cutting edge: Competition for APC by CTLs of different specificities is not functionally important during induction of anti-viral responses, *J Immunol* 2002;168(11):5387-91.
  4. Schirmbeck R, Reimann J: Modulation of gene gun-mediated TH2 immunity to hepatitis-B surface antigen by bacterial CpG motifs or IL-12, *Intervirology* 2001;44(2-3):115-23.