

# MİKROORGANİZMALARIN İMMÜN SİSTEMDEN KAÇIŞ MEKANİZMALARI

Selim BADUR

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL  
selimbadur@hotmail.com

## ÖZET

*Mikroorganizmalar immün sisteme yakalanmamak ve etkisinden kaçabilmek için bir dizi yöntem geliştirmişlerdir. Bu amaçla kendilerini sistemden kaçırmaya çalışmalarının yanı sıra, çeşitli yollardan sisteme saldırarak aktif olarak immün yanıtı işlevsiz kılmaya da çalışırlar. Virüs örneğinden hareketle "kaçış" yollarını tanımlayarak, hem immünolojik mekanizmaları, hem de virüslerin bu "yaşam mücadelesini" irdelemek ilginç olacaktır.*

**Anahtar sözcükler:** immün sistem, virüs

## SUMMARY

### Microbial Escape Mechanisms from the Immune System

*Microorganisms have developed different mechanisms to evade detection and destruction by the host immune system. These escape strategies have been described as "camouflage" and "sabotage". Using these concepts and the model of viruses, it is possible to describe the spectrum of viral escapology, giving credit not only to the immunologists but also to the viruses themselves, who still have a few lessons to teach.*

**Keywords:** immune system, virus

Son 50 yıldır tıp dünyasının bir yandan hastalıkları alt etmeye çalışırken, bir yandan da insanların yaşam sürelerini olabildiğince uzatmak için yoğun çaba gösterdiği yadsınmaz bir gerçektir. Bu amaçla vazoaktif maddelerin kullanımı, yapay solunum ve dializ gibi yaşam destekleri ile karakterize yoğun bakım ünitelerinin geliştirilmesinin yanı sıra, anti-aging tekniklerinin yaygınlaştırılması ya da sıra dışı bir örnek olarak verebileceğimiz ve hibernasyon olarak tanımlanan uygulama ile henüz tedavisi bulunmayan hastalıklardan ölen veya ölmek üzere olan hastaların dondurularak, ileride olası tedaviler gündeme geldiğinde, bu kişileri "çözerek" tedaviden yararlandırmayı öngörece kadar farklı alanlarda uğraş verildiğini gözlüyoruz. Peki insanlar için bu denli yoğun uğraş verilirken, infeksiyon hastalıklarına yol açan mikroorganizmalar kendi yaşam sürelerini uzatmak için acaba ne yaparlar, hangi yollardan yararlanırlar?

Burada milyonlarca yıldan beri varlıkları-

nı bir arada beraberce sürdüren ve adeta ko-evrim süreci yaşayan **virüsler** ve **konaklarının immün sistemleri** arasındaki mücadeleye, etken açısından bakmak ve virüslerin immün sistemin o karmaşık ve ayrıntıları her gün daha iyi anlaşılabilir mekanizmalarından nasıl kaçmaya çalıştıklarını özetlemek istiyorum.

Her şeyden önce, özellikle RNA yapısında olanlarda sıklıkla görüldüğü şekliyle, kimlik değiştirme olarak tanımlayabileceğimiz **mutasyonlar** ile, virüslerin immün sistemin etkisinden kaçmaya çalıştıklarını biliyoruz. Ancak virüs-immün sistem mücadelesinde, **etkenin** üstün geldiği her durumu bu **pasif savunma** olayı ile açıklamaya çalışmak, doğrusunu isterseniz olup biteni *hafife almak* ve virüslere biraz *haksızlık etmek* olacaktır. İsterseniz bu *akıllı canlıların* nasıl **aktif biçimde immün sisteme saldırdıklarına**, hangi yöntemleri kullanarak savunma mekanizmalarına müdahale ederek onları etkisiz kıldıklarına dair bazı örnekler verelim.

Günümüzde, savunma sistemini inceleyen, tamamen kuramsal biçimde bu sistemi ikiye ayırmaktayız: doğal direnç ve özgül bağışıklık. Ancak pratikte bu iki sistemin iç içe geçmiş biçimde çalıştıklarını ve her iki sistemin yapıtaşlarının diğer sisteme katkıda bulduklarını biliyoruz. İsterseniz öncelikle ilk savunma aşamasını oluşturan, daha sonra devreye girecek **özgül bağışıklığın** çalışmasına yardım eden ve önemi gittikçe daha iyi anlaşılan doğal direncin çeşitli parametrelerini virüslerin nasıl etkilediklerine bakalım.

### 1. Virüslerin doğal direnç üzerine etkileri

**Doğal direnç** kavramı kapsamında farklı yapıtaşlarının rol oynadıklarını biliyoruz. Örneğin **kompleman sistemi** sadece patojen mikroorganizmaları veya infekte hücreleri “membranı zedeleyen yapı” (*membrane attack complex - MAC*) oluşturarak eritmekle kalmayıp, sistemin harekete geçmesi sırasında ortaya çıkan ve biyolojik etkinliğe sahip bir dizi aktif **kompleman komponenti** (C3a, C4a, C5a, C3b... gibi) aracılığı ile savunmanın farklı aşamalarında önemli görevler üstlenmektedir. İşte bazı virüslerin **kompleman sisteminin** aktivasyonunu farklı dönemlerde bloke eden moleküller sentezledikleri ve sonuçta sistemi etkisiz kıldıkları belirlenmiştir. Örneğin *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Coronaviridae* ve nihayet *Retroviridae* ailelerinden bazı virüslerin, farklı yollardan kompleman sistemine müdahale ettikleri ve çalışmasını etkiledikleri gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. Bu tür etkilere bir örnek olarak *Vaccinia* virusunun sentezlediği *komplemanı denetleyen proteinin* (*Vaccinia virus complement control protein-VCP*) C3 konvertaz aşamasında devreye girdiğini ve C3b ile C4b yapıtaşlarını parçaladığını söyleyebiliriz; benzer şekilde *Herpesvirus* ailesinden bazı etkenler, ya ORF51 (vCD59) proteini üreterek MAC oluşumunu engellemekte; ya da “komplemanı denetleyen protein homologu” (*complement control protein homolog-CCPH*) olarak tanımlanan bir proteini sentezleyerek C3 konvertaz aktivitesini bloke etmekte ve sonuçta C3’ün hücre yüzeyine yerleşmesini engellemektedirler. Aynı grupta yer alan ve Kaposi sarkomu ile ilişkili olduğu kabul edilen Human Herpes virus-8 (HHV-8), *kaposica*

şeklinde tanımlanan “komplemanı denetleyen protein” (*complement control protein - CCP*) sentezleyerek C3 konvertaz aşamasında devreye girmekte ve sistemi etkisiz kılmaktadır; aynı protein, C3d-CR2 etkileşimi katkısıyla ortaya çıkacak B hücrelerinin antikör üretimine de dolaylı yoldan müdahale etmekte ve B hücre işlevini de baskılamaktadır. Tüm bu örnekler, bir dizi virüsün doğal direncin önemli bir mekanizması olan **kompleman sisteminin** etkisinden kaçabilmek için geliştirdikleri stratejileri ortaya koymaktadır.

Doğal direnç kapsamında ele alınan ve tüm immün sistem organizasyonunda oynadıkları rol ile ilgi çeken **sitokinler** de, virüslerin kendilerini korumak için geliştirdikleri savunma mekanizmalarından pay alırlar. Özellikle DNA virüsleri, sentezledikleri **sitokin ve kemokin benzeri maddeler** ya da onların **reseptörlerinin homologları** aracılığı ile **sitokinleri** etkisiz kılmaktadırlar<sup>(1)</sup>. Virüslerin bu tip etkilerine bazı örnekler verelim; örneğin *Cowpoxvirus*, “sitokin yanıtı değiştiricisi A” (*cytokine response modifier A - CrmA*) proteini üreterek kaspaz-1 sentezini bozmakta ve dolaylı olarak pro-interlökin-1β’nin, olgun interlökin-1β’ya dönüşümünü engellemektedir; *Poxvirus*’lar **serpin benzeri proteinler** (serpine like proteins) aracılığı ile IL-1β ön maddesini ayrıştıran enzimi yıkıma uğratarak IL-1β sentezini engellemekte, böylece inflamasyon mekanizmasında aksaklıklara yol açmakta; kızamık virüsü ise IL-12 üretimini engellemektedir. Bazı virüsler, konağın sentezledikleri **sitokinleri** kendi replikasyonları için kullanmakta ve sonuçta, örneğin inflamatuvar yanıt sırasında *Adenovirus*’ların E3 proteinlerinin üretimi artmaktadır. EBV’nin BARF1 geni, koloni stimüle eden faktöre (*colony-stimulating factor - CSF-1*) özgü çözülmüş bir reseptör üreterek, sitokinin buraya bağlanmasına ve dolaylı yoldan işlevsiz kalmasına neden olur. Ayrıca bir dizi virüsün çeşitli **sitokin antagonistleri** üreterek, sitokinlerin efektör işlevlerini bloke edebildikleri saptanmıştır; örneğin bu tip bir üretim sonucunda interferonların (IFN) oluşturacakları anti-viral özellik gerçekleşmez veya tümör nekrozis faktörün (TNF) başlatacağı apoptozis mekanizması aksar. Çok sayıda DNA virüsü (*Pox*

*virus*'lar ve *Herpesvirus*'lar gibi) sitokinlerin benzeri **virokinler** ya da sitokin reseptörlerinin benzeri **viroseptörler** üreterek sitokinlerin aktivitesinde farklılaşmalara yol açarlar. RNA virüslerine ait benzer tip etkinlikler daha ender görülür; ancak HIV'in *tat proteini* ve RSV'deki *G proteini*, **kemokin benzeri** aktiviteye sahip maddelerdir. Sonuçta **sitokin/kemokin homologue proteinler** ya da **sitokin/kemokin reseptörleri ligandları** üretebilen virüslerin, bu önemli maddelerin gerçekleştireceği her türlü anti-viral aktiviteyi bozabildikleri görülmektedir<sup>(6)</sup>.

Gelelim doğal direncin hücrelerine ve özellikle virüs enfeksiyonlarında önemli bir savunma gücünü oluşturan, infekte hücreleri yıkma uğratma kapasitesi ile ünlü **doğal öldürücü** (Natural killer-NK) **hücrelere**... Hedef aldığı infekte hücreleri, yüzeyindeki aktivatör ve inhibitör reseptörleri aracılığı ile algılayan ve özellikle MHC-I taşımadıkları için sitotoksik T hücrelerinden (Tc) kaçabilen hedef hücrelere etkili olan NK hücreleri, bir dizi virüsün müdahalesi ile karşı karşıyadır<sup>(4)</sup>. Örneğin bazı *Cytomegalovirus* (CMV) suşlarının UL18 ve UL40 gibi proteinler kodladıkları ve MHV-1 homologue olan bu yapıların, NK aktivitesini ortadan kaldırdıkları; aynı virüsün UL16 proteininin ise NK aktivatör reseptörü olan NKG2D ligand yapısını bozarak, NK saldırısının ortadan kalkmasına yol açtığı gösterilmiştir<sup>(11)</sup>. CMV dışında, HIV'a özgü Nef proteini, hepatit C virusuna (HCV) özgü E2 kılıf proteininin de, NK aktivitesini dolaylı yollardan inhibe ettikleri gösterilmiştir. Sonuçta çeşitli virüslerin gen ürünlerinin, ya ligandları taklit ederek, ya da inhibitör reseptörleri uyararak NK aktivitesini bozduklarını söyleyebiliriz.

Antijen sunumu başta olmak üzere, immün yanıtın oluşumunda bir dizi önemli fonksiyona sahip dendritik hücreler (dendritic cell-DC) üzerine, bazı virüslerin yıkıcı etkileri bilinmektedir. DC üzerindeki Toll-benzeri reseptörler (*Toll-like receptors*-TLR) patojenleri tanımada rol oynarken, aynı hücreler üzerindeki C-tipi lektin reseptörleri (*C-type lectin receptors*-CLR) antijeni içlerine alma ve sunma aşamalarında görev yaparlar. İşte, başta HIV, HCV, CMV ve Ebola virusları olmak üzere bir dizi etken, DC-SIGN gibi CLR tipi reseptörlerin hücre içine gir-

melerine ve DC'lerin aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır<sup>(10)</sup>.

## 2. Virüslerin özgül bağışıklık üzerine etkileri

Bu bölümde klasik olarak bazı virüslerin, özgül yanıtın başlangıç aşaması sayılan **antijen sunumu** evresinde devreye girerek, savunma sistemini işlevsiz hale getirdiklerini söyleyebiliriz. İmmün yanıtın oluşumunda, **antijen sunan hücrelerin** (ASH) ya da infekte hücrelerin yüzeyinde yer alan MHC moleküllerinin oluşuna yerleşen peptidlerin CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> hücrelerine sunulması, efektör hücrelerin harekete geçmelerinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. İşte bu sunum mekanizmasının her kademesinde virüslerin kendilerini korumak amacıyla devreye girdikleri ve özgül bağışıklığın bu başlangıç noktasını bozmaya çalıştıkları görülmektedir. Örneğin Epstein-Barr virusu (EBV) nükleer antijeni (EBNA), yapısında yer alan çok sayıda Gly-Arg domeni nedeniyle parçalanmaya direnmekte ve MHC oluşuna yerleşecek küçük parçalara ayrılmamaktadır; ya da CMV'nin 72 kDa'luk proteini, matriks proteinine bağlı olduğunda peptidlere ayrışmamakta ve sunum gerçekleşmemektedir. Antijen sunumunun bozulduğu bir diğer aşama HSV enfeksiyonlarında görüldüğü şekliyle, virüsün *infekte hücre proteini* - 47 (ICP47) antijeninin sunum için gerekli olan ve **TAP yoluyla gerçekleşen peptid-MHC** birleşmesi aşamasında devreye girmesi ve sunumu bu dönemde durdurması ile gerçekleşmektedir; aynı gelişme CMV US6 gen ürünü nedeniyle de oluşmaktadır. Daha sonraki aşama sayılabilen, **MHC ve oluşunda taşıdığı peptidlerin hücre yüzeyine çıkma** kademesi *Adenovirus* E19 proteini tarafından bozulmakta; benzer şekilde CMV US1 ve US2 proteinleri MHC-1 molekülünün **proteazomda** yıkımına yol açmakta; EBV'ye ait EBNA - 1 proteini **proteazomda** oluşacak parçalanmayı aksatmakta ve nihayet HIV'in Vpu ve Nef proteinleri, farklı yollardan hücre yüzeyine MHC'lerin yerleşmesini engelleyerek sunumu aksatmaktadır<sup>(9)</sup>.

CD4<sup>+</sup> T hücrelere sunum için gerekli olan MHC-II ekspresyonu da virüslerin saldırısına uğrayabilmekte ve sonuçta yardımcı T lenfosit aktivasyonu, dolayısıyla bu hücrelerin sağla-

çağı sitokin uyarısı aksamaktadır. Bu tip bir etki, CMV US2 proteinleri ve EBV BZLF2 glikoproteininin etkisiyle gerçekleşmektedir. Endositik yoldan sunum, *Papillomavirus* E6 ya da HIV nef proteininin etkisiyle bozulmakta; *Adenovirus* E1A antijeni MHC-II ekspresyonunu bozmaktadır. Bu arada immün sistem üzerine olumsuz etkisi ile tanınan HIV in *nef* gen ürünü CD4<sup>+</sup> hücrenin yüzeyini bozmakta; Vpu proteini ise CD4<sup>+</sup> hücre sentezinin aksamasına yol açmaktadır. CD4<sup>+</sup> hücre aktivasyonunun bozulmasında önemli bir diğer mekanizma MHC-II transaktivatör ekspresyonunun ve IFN sinyal transdüksiyonunun viruslarca bozulması ile de gerçekleşir<sup>(2)</sup>. Elbette, hangi yoldan olursa olsun CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin işlevsel bozuklukları, yeterli CD4<sup>+</sup> uyarısı alamayan CD8<sup>+</sup> lenfositlerinin üstlendiği **hücrel sitotoksiteyi** dolaylı yoldan aksatmakta; özellikle infekte hücrelerin yıkımı zayıflamaktadır<sup>(8)</sup>. Özgül bağışıklıkta humoral yanıt aşaması da virüslerin hedefi olabilir. Özellikle kompleman sistemindeki işlevsizlik durumu, antikor sentezini etkileyebilmekte; antikorların sentezindeki yetersizlik durumu **antikora bağımlı hücrel sitotoksite** (ADCC) etkinliğini bozmakta ve bu gelişmeler "sitokin sentezini baskılayan proteinlerin" (*suppressor of cytokine signalling protein- SOCS*) ekspresyonundaki artışın sağlanması ile gerçekleşmektedir<sup>(5)</sup>.

Virüslerin kendilerini immün sistemden korumak amacıyla farklı yolları kullandıklarını gördük; ancak yukarıda örnekleri verilen bu "klasik" kaçış stratejileri dışında, oldukça ilginç yöntemlerden de yararlandıkları anlaşılmaktadır; örneğin hücre membranında sinyal iletimi için gerekli olan, kolesterol ve glikospengolipidce zengin özel yapılar bulunmakta; kısaca **raft** olarak tanımlanan bu yapılar, bir süzgeç görevi üstlenerek proteinler arası ya da lipid-protein molekülleri arası ilişkiyi denetlemektedirler. İşte bazı virüsler, örneğin *Simianvirus* 40 ve HIV, bu yapıları kapatarak hücreler arası iletişimi

kesmekte; ya da bu yapılardan yararlanarak hücreler içine gizlenip, kendilerini efektör hücrelerin etkilerinden korumaktadırlar<sup>(7)</sup>.

Sonuç olarak, virüsler ile immün sistem ilişkisini, küçük ölçekli bir **ölüm-kalım savaşı**na benzetmek pek de abartılı olmayacaktır. İnsanlar için birer "düşman" olsalar da, virüslerin kendi içlerindeki mücadele evreni, bizlerin yaşama çabalarımıza yol gösterecek örnekler içermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Alcami A: Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors, *Nat Rev Immunol* 2003;3(1):36-50.
2. Hegde NR, Chevalier MS, Johnson DC: Viral inhibition of MHC class II antigen presentation, *Trends Immunol* 2003;24(5):278-85.
3. Lee S-H, Jung JU, Means RE: "Complementing" viral infection: mechanisms for evading innate immunity, *Trends Microbiol* 2003;11(10):449-52.
4. Lodoen MB, Lanier LL: Viral modulation of NK cell immunity, *Nat Rev Microbiol* 2005;3(1):59-69.
5. Lucas M, Karrer U, Lucas A, Klenerman P: Viral escape mechanisms – escapology taught by viruses, *Int J Exp Path* 2001;82(5):269-86.
6. Mahalingam S, Friedland JS, Heise MT, Rulli NE, Meanger J, Lidbury BA: Chemokines and viruses: friends or foes ?, *Trends Microbiol* 2003;11(8):383-91.
7. Manes S, del Real G, Martinez-A C: Pathogens: Raft hijackers, *Nat Rev Immunol* 2003;3(7):557-68.
8. Suhrbier A, La Linn M: Suppression of antiviral responses by antibody-dependent enhancement of macrophage infection, *Trends Immunol* 2003;24(4):165-8.
9. Tortorella D, Gewurz BE, Furman MH, Schust DJ, Ploegh HL: Viral subversion of the immun system, *Annu Rev Immunol* 2000;18(1):861-926.
10. Van Kooyk Y, Engering A, Lekkerkerker AN, Ludwig IS, Geijtenbeek TBH: Pathogens use carbohydrates to escape immunity induced by dendritic cells, *Curr Opin Immunol* 2004;16(4):488-93.
11. Welte SA, Sinzger C, Lutz SZ et al: Selective intracellular retention of virally induced NKG2D ligands by the human cytomegalovirus UL16 glycoprotein, *Eur J Immunol* 2003;33(1):194-203.