

GÖREVİNİ TAMAMLAYAN İMMÜN YANIT NASIL DURUR ? (Viral immünite örneği)

Selim BADUR

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

ÖZET

Bizi yabancı saldırılara karşı koruma görevini üstlenmiş olan immün sistem, işlevini tamamlayıp, saldırganı yıkıma uğrattıktan sonra aktivitesine son vermektedir. Gereksiz yere ya da gereğinden uzun süre çalışmaya devam etmesi durumunda konak için zararlı etkiler doğuracak olan immün yanıtın durdurulmasında bir dizi molekül, reseptör ve hücre görev yapar. Bu yazıda söz konusu denetim mekanizmaları konusunda son yıllarda kaydedilen gelişmeler özetlenerek immün sistemin nasıl durdurulduğu tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: immün sistem, immünoregülasyon

SUMMARY

How Does Immune System Stop after Completing its Mission: An Example of Viral Immunity

Immune system ceases its activity after fighting and protecting the organism from foreign invaders. Series of cells, molecules and receptors play a role in inhibiting the immune response after it finishes its mission of clearing the body from invaders. Unnecessary prolonged immune response can cause damage to the organism. In this article most recent studies on control mechanisms of immune system have been summarized.

Keywords: immune response, immunoregulation

Bir dizi farklı işlevinin yanı sıra, immün sistemin bizleri mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarından korumada rol oynadığını biliyoruz. Söz konusu etkenlere karşı mücadelede doğal direnç ve özgül bağışıklık olarak tanımlanan ve tamamen kuramsal bir yaklaşımla birbirlerinden ayrılan; aslında dayanışma içinde ve birbirlerine katkıda bulunarak çalışan iki mekanizma, savunma sistemini oluşturmaktadır. Teknolojik gelişmeye paralel olarak her iki immün yanıt tipinin çalışma mekanizmalarının ayrıntıları daha iyi anlaşılmakta; sistemde rol oynayan hücrelerin birbirleri ile nasıl haberleştikleri ve “konuştukları” ortaya konmaktadır. Bu konudaki çalışmalar devam ederken işlevini tamamlayan immün yanıtın nasıl sonlandığı, gereksiz yere çalışmasını engellemek ve sistemi durdurmak için hangi parametrelerin devreye girdiği de yavaş yavaş daha iyi anlaşılmaktadır. Bu yazıda immün yanıtı “dur-

duran” belli başlı molekülleri ve mekanizmaları ele alarak, immün yanıtın nasıl sonlandırıldığına bakacağız.

Yıllar önce immün sistemin yabancı “düşmana” karşı nasıl saldırdığı incelenirken, sistemin kendimize özgü (self) antijenlere yanıt vermeme özelliği ve tolerans mekanizması da ayrıntıları ile irdelenmiştir. Örneğin timusda T lenfositlerinin gelişme sürecinde, “self” antijenlere özgü hücreler yıkıma uğrayarak immün yanıtın “kendimize” zarar verme olasılığı, negatif seleksiyon uyarınca işin başından yok edilmektedir. Böylece henüz lenfositlerin olgunlaşma aşamasında otoimmün hastalıklara neden olabilecek gelişmeler önlenmekte; bir diğer tanımlamayla immün yanıtın gereksiz ve zarar verecek şekilde çalışmasının önüne geçilmektedir. Buna karşın ortadan kaldırılması gereken yabancı bir antijene karşı yanıt oluşturacak hücreler yollarına devam etmekte ve “temizleme” görevlerini

kademeli olarak yerine getirmektedirler. Peki sonra bu hücreler nasıl durmakta, hangi mekanizma uyarınca görevlerini başarıyla tamamladıklarını anlayarak inaktif hale geçmektedirler ?

Viral enfeksiyonlar örneğinden hareket edersek, genel hatlarıyla yabancı virüse karşı devreye giren immün sistemde önce proinflatuar sitokinler ile kemokinlerin üretimi gerçekleşmekte; inflammatuar hücreler enfeksiyon odağına doğru yönelmekte; hücreler arasında gerçekleşen işbirliği sonucu işlem tamamlanmakta; örneğin, yeni viral partiküllerin üretim merkezine dönüşmüş olan infekte hücreler, sitotoksik T lenfositlerinin (Tc) ya da doğal öldürücü (natural killer; NK) hücrelerin saldırısı sonucu ortadan kaldırılmaktadır. İşlevlerini bu şekilde başarıyla tamamlayan immün sistem yapıtaşları artık aktivitelerine son vermelidirler. İsterseniz artık sistemin belli başlı efektör mekanizmalarının nasıl durdurulduğuna bazı örnekler verelim.

1. Öncelikle bir viral etkene karşı ilk savunma sistemini oluşturacak **doğal direnç** baskı ve sadece etki ettiği hücreler üzerinde “membran atak kompleksi (MAK)” adı verilen delikler açarak hücrelerin lizisini; ya da aktivasyonu sürecinde oluşan ara ürünler ile (C3a, C5b gibi) inflamasyon ve fagositoza katkı sağlamakla kalmayan; ayrıca sonraki aşamada devreye girecek özgül yanıtın hem humoral hem de hücrelerel mekanizmalarına etki eden **kompleman sisteminin** nasıl durduğunu ele alalım. Klasik olan üç farklı yoldan (klasik, alterne ve lektin aktivasyon yolları) aktive olabilen kompleman sistemi yaklaşık 30 adet inaktif yapıtaşından oluşmaktadır. Bu yapıtaşları arasında sistemin gereksiz yere çalışarak organizmaya zarar vermesini engelleyen bir dizi regülatör molekül de yer alır. Sistemin aşırı ve gereğinden uzun çalışması doku ve hücrelere zarar vereceğinden, **kompleman aktivasyonu regülatörleri** (regulators of complement activation; **RCA**) olarak tanımlanan bu proteinler organizmayı korumakla görevlendirilmişlerdir. Bu moleküllere örnek olarak plazmada bulunan faktör H ve C4bp’yi; membranlarda yer alan CR1 (CD35) gibi reseptörleri ve nihayet membran kofaktör proteinle-

rini (MCP, CD46) sayabiliriz. Söz konusu moleküller, sistemin yapıtaşları arasındaki ilişkiyi keserek komplemanın aktivasyon döngüsünde önemli ve hayati bir aşama olan C3 konvertaz oluşumunu engellerler. Aynı RCA’lar, serin proteaz etkinliğine sahip faktör I kofaktörü işlevi görerek, enzimatik yoldan C4b ve C3b gibi yapıtaşlarını inaktif bileşenlere dönüştürürler. Benzer bir aktivite DAF (CD55) üzerinden ancak bu kez enzimatik olmayan yoldan gerçekleşir ve sonuçta C3 konvertaz yapıtaşları inaktive olurlar⁽⁷⁾.

Doğal direnç hücrelerinden olan **NK hücreleri**, infekte hücreleri perforin ve granzimler aracılığı ile yıkıma uğratmanın yanı sıra, immün yanıtta önemli işlevlere sahip çeşitli sitokinleri (IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , IL-5, IL-10 gibi) salgılayarak ve nihayet dendritik hücrelerin (DC) aktivasyonuna katkı sağlayarak görev yaparlar⁽²⁾. Bu tip önemli işlevlere sahip NK’ların etkinliklerini, yüzeylerinde yer alan bir dizi aktivatör ve inhibitör reseptör düzenler⁽⁴⁾. “Killer Ig-like” homodimerleri, CD94/NKG2 lektin benzeri heterodimerler ve Ly49 lektin benzeri homodimerler NK hücrelerinin inhibitör reseptörlerini oluştururlar ve infekte olmamış ya da NK’ların “ilgi alanına” girmeyen hücrelere (örneğin MHC-I taşıyanlara) saldırımlarını engellerler. Bu tip bir özellik NK hücrelerinin etki gösterip göstermemelerini belirleyen ve bir açıdan NK’ların inhibisyonuna yol açan mekanizmalar olarak değerlendirilir.

Gelelim immün sistemde hücreler arası iletişimi sağlayan sitokinlerin çalışma düzenine. İmmünokompetan hücrelerin çoğalmalarında, farklılaşmalarında ve uyarılarak etkinlik göstermelerinde görev yapan bu moleküller, hedef aldıkları hücrelerin yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre içinde sinyal ileti mekanizmasını aktive ederler. Kısaca SOCS proteinleri adı verilen bir grup molekül, sitokin sinyal transdüksiyon regülatörleri olarak görev yaparlar ve sinyal iletimine farklı aşamalarda müdahale ederek sitokinlerin aktivitelerini durdururlar⁽⁵⁾. SOCS ailesinden proteinler günümüzde sekiz grup altında toplanmaktadır: CIS ve SOCS1-SOCS7. Söz konusu moleküllerin etkinliklerine örnek vermek gerekirse: SOCS1 ve 3’ün, Toll benzeri re-

septörler (Toll-like receptors, TLR) üzerinden, DC olgunlaşma ve aktivasyon aşamasına müdahale ederek inhibisyona yol açtıklarını; aynı moleküllerin tip I ve II interferonların (IFN) antiviral ve proinflatuar etkinliğini bozdukları ve nihayet IL-12 ve IL-4'ün rol oynadığı Th-1/2 farklılaşmasına engel olarak CD4+ hücre aktivitesini engellediklerini söyleyebiliriz⁽¹⁶⁾.

2. Gelelim işlevlerini tamamlayan özgül bağışıklık yapıtaşlarının hangi mekanizma uyarınca devre dışı kaldıklarına. Özgül yanıtın merkezinde, kendilerine bir antijen sunan hücre (ASH) tarafından "takdim edilen" antijen uyarısını alan **CD4+ T lenfositlerinin (T_H)** aktivasyon aşaması bulunmaktadır. Bu nedenle "orkestra şefi" işlevi gördüğü söylenen Th'lar, farklı sitokin paternleri üreterek, diğer immünokompetan hücrelerin uyarılmasında hayati bir rol üstlenmişlerdir. Savunma sistemi açısından bu denli önemli bir işleve sahip olan Th'lerin aktivasyon aşamasında: bir yandan ASH'lerin MHC-II molekülleri oluşturma sırasında kendilerine sunulan işlenmiş antijen uyarısına (1. sinyal), öte yandan yine ASH'ler ile aralarında kurulacak kostimülasyon bağlantılarına (2. sinyal) gerek vardır. Kostimülatör moleküller dendiğinde Th'lerin yüzeyindeki CD28 reseptörü ile ASH üzerindeki B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) reseptörleri ilk sırada yer alır. Nitekim MHC-II aracılığı ile antijen sunumu yapılsa bile, CD28 eksikliğinde enerji tablosu ya da apoptozis uyarınca yıkım söz konusu olur ve Th uyarısı gerçekleşmez. Aktivasyon için gerekli olan CD28 reseptörü, işlevini tamamlayan T hücresi üzerindeki yerini **CTLA-4** (CD152) molekülüne bıraktığında, bu kez Th'lerin artık uyarı sinyali alamadıkları ve devre dışı kaldıkları saptanmıştır⁽¹⁾. CD28 molekülü ile % 30 oranında homoloji gösteren CTLA-4 reseptörünün devreye girmesi, sonuçta immün yanıtın sonlanmasına yol açar. CTLA-4'ün, Th'lerin aktivasyonu için ortamda bulunması gereken IL-2 üretimini ve IL-2 reseptör ekspresyonunu baskılayarak, ayrıca T hücrelerinin gelişimini G1 fazında bloke ederek etki gösterdikleri kabul edilir. Ayrıca CTLA-4'ün: T hücre reseptörünün (THR) işlevini bozarak, THR-CD28 arasındaki ilişkiye müdahale ederek

ve nihayet CD28 sinyalini etkisiz kılarak inaktivasyona yol açtığı öne sürülmüştür⁽¹⁴⁾. Bu arada son olarak B7-CD28 ailesinden "programlanmış ölüm reseptörü-1" (programmed death-1, **PD-1**) ve iki ligandının (PD-1L ve PD-2L) etkileşiminin de immün yanıt inhibisyonuna neden olduğu saptanmış; söz konusu ilişkinin HIV başta olmak üzere bir dizi enfeksiyon hastalığında Tc etkinliğini baskılayarak süregen sürecin başlamasına neden olduğu kabul edilmiştir⁽¹⁰⁾.

Özgül yanıtın işleyişi sadece CTLA-4 örneğindeki gibi bazı **inhibitör reseptörlerin** devreye girmesi ile sonlanmaz. İmmünokompetan hücreler arasında, yıllar önce süpressör T lenfositleri olarak adlandırılmış olan, günümüzde ise **regülatör T hücreleri (T_{reg})** olarak isimlendirilen bir grup hücre yer alır⁽¹¹⁾. 1995 yılında ilk kez CD4+ hücrelerin % 10'unda IL-2R α zinciri (CD25) taşıyan bir özel grup saptanmış ve otoreaktif T hücrelerinin denetleme özellikleri belirlenmiştir. Daha sonra T_{reg} olarak isimlendirilen bu grup hücrenin homojen bir topluluk olmadığı; bir kısmı (**doğal T_{reg}'ler**) direkt olarak timustan kaynaklanırken, bir diğer grubun (**uyarı sonucu oluşan T_{reg}'ler**) naif CD4+ veya CD8+ hücrelerden antijen ile temas sonrası ortaya çıktıkları gösterilmiş; doğal olanların: **CD4+ CD25+ FOXP3+** fenotipinde; antijen ile uyarı sonrası beliren **CD4+ CD25-** hücrelerin ise kendi aralarında **T_H3** ve **T_R1** olarak adlandırılmalarına karar verilmiştir⁽⁸⁾. Söz konusu hücrelerin bazı özelliklerine baktığımızda: bir transkripsiyon faktörü olan FOXP3'ün doğal T_{reg}'lerin önemli bir yüzey markırı olduğu; bu hücrelerin CD25- T hücre proliferasyonunu inhibe ettikleri; ve etkilerini yüzeylerinde taşıdıkları inhibisyon reseptörünün (CTLA-4) yanı sıra, salgıladıkları TGF- β ve IL-10 üzerinden gerçekleştirdikleri görülmektedir. Adı geçen sitokinlerin üretimi T_H3 ve T_R1 hücreleri için de geçerli bir özelliktir ve bunlar aracılığı ile **T_H1**, **T_H2** ve **CD8+** hücrelerin baskılanmasına yol açarlar. Bu arada Treg etkinliğinin belirtildiği gibi sitokinler üzerinden gerçekleşmesinin yanı sıra, söz konusu hücrelerin TLR aşamasına müdahale ederek de inhibisyon yapabilecekleri ileri sürülmüştür⁽¹²⁾.

Regülatör hücreler dendiğinde sadece T

hücreler düşünülmemelidir. Son yıllarda kısaca NKT olarak tanımlanan özel bir T hücre grubunun da otoimmün reaksiyonları önlemede devreye girdikleri; bu hücrelerin klasik olarak NK hücrelerinde bulunan yüzey reseptörlerinin yanı sıra THR'üne de sahip oldukları saptanmıştır⁽⁶⁾.

Yukarıda değindiğimiz belli başlı regülatör reseptör ve hücre dışında: miyeloid hücreler yüzeyinde yer alan sinyal-regülasyon protein ailesinin (signal-regulatory protein family; **SIRP**) membranda bulunan regülatör proteinler olarak görev yaptıkları⁽³⁾; anerjik T hücrelerinde eksprese olan anti-proliferatif gen ailesinden **Tob geninin** T hücre proliferasyonunu ve sitokin transkripsiyonunu baskılamada rol oynadığı⁽¹⁵⁾; antijen bağlama özelliğine sahip Fcγ reseptörlerinin (**FcγR**), antikorları bağlayarak immün kompleksler üzerinden immün yanıt regülasyonunda etkili oldukları⁽⁹⁾; ve nihayet **semaforinler** denilen yeni saptanan bir grup immüno-regülatör proteinin, immün sistemin işleyişinde organizatör görevi yaptıkları saptanmıştır⁽¹³⁾.

Sonuç olarak yıllardan beri efektör mekanizmaları üzerinde durulan ve bizleri “yabancı saldırısına” karşı koruyan immün sistemin işlevini yerine getirmesini takiben, bir dizi molekül-reseptör-hücre grubunca durdurulduğu ve işlevsiz kılındığı anlaşılmakta; bu tür regülasyon etkinliğinde rol oynayan parametrelere ait bilgi birikimi her geçen gün daha da zenginleşmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alegre M-L, Frauwirth KA, Thompson CB: T-cell regulation by CD28 and CTLA-4, *Nature Rev Immunol* 2001;1(1):220-8.
2. Andoniou CE, Andrews DM, Delgi-Espoti M: Natural killer cells in viral infection: more than just killers, *Immunol Rev* 2006;214:239-50.
3. Barclay AN, Brown MH: The SIRP family of receptors and immune regulation, *Nature Rev Immunol* 2006;6(6):457-64.
4. Kirwan SE, Burshtyn DN: Regulation of natural killer cell activity, *Curr Opin Immunol* 2007;19(1):46-54.
5. Kubo M, Hanada T, Yoshimura A: Suppressors of cytokine signaling and immunity, *Nat Immunol* 2003;4(12):1169-76.
6. La Cava A, Van Kaer L, Shi F-D: CD4+ CD25+ Tregs and NKT cells: regulators regulating regulators, *Trends Immunol* 2006;27(7):322-7.
7. Lee SH, Jung JU, Means RE: Complementing viral infection: mechanisms for evading innate immunity, *Trends Microbiol* 2003;11(10):449-52.
8. Mills KH: Regulatory T cells: friends or foe in immunity to infections ?, *Nat Rev Immunol* 2004;4(11): 841-55.
9. Nimmerjahn F, Ravetch JV: Fcγ receptors as regulators of immune responses, *Nat Rev Immunol* 2008;8(1):34-47.
10. Sauce D, Almeida JR, Larsen M et al: PD-1 expression on human CD8 T cells depends on both state of differentiation and activation status, *AIDS* 2007;21(15):2005-13.
11. Shevach EM: CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers, *Nat Rev Immunol* 2002;2(6):389-400.
12. Suttmüller RP, Morgan ME, Netea MG, Grauer O, Adema GJ: Toll-like receptors on regulatory T cells: expanding immune regulation, *Trends Immunol* 2006;27(8):387-93.
13. Suzuki K, Kumanogoh A, Kikutani H: Semaphorins and their receptors in immune cell interactions, *Nature Immunol* 2008;9(1):17-23.
14. Teft WA, Kirchhof MG, Madrenas J: A molecular perspective of CTLA-4 function, *Annu Rev Immunol* 2006;24:65-97.
15. Tzachanis D, Freeman GJ, Hirano N et al: Tob is a negative regulator of activation that is expressed in anergic and quiescent T cells, *Nat Immunol* 2001;2(12):1174-82.
16. Yoshimura A, Naka T, Kubo M: SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation, *Nat Rev Immunol* 2007;7(6):454-65.

