

# VİRAL İNFEKSİYONLARDA İNFLAMATUAR YANITTA GÜNCEL GÖRÜŞLER: KOMPLEMAN SİSTEMİNDE OLUP BİTENLER

Selim BADUR

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

## ÖZET

*Tanımlanmasının üzerinden yaklaşık bir asır geçen kompleman sisteminin, artık sadece mikroorganizmaların yıkımında etkili olmadığı; bu özelliği dışında bir dizi farklı rolü bulunduğu anlaşılmıştır. Yabancı mikroorganizma ve hücre artıklarının temizlenmesi dışında, bu sistemin immün yanıtı ve özellikle edinsel bağışıklığı düzenlemede rol oynadığı; homeostazda ve tümör gelişiminde etkili olduğu; alerji, otoimmünite ve nihayet nörodegeneratif hastalıkların patogeneğinde yer aldığı saptanmıştır.*

**Anahtar sözcükler:** immünopatogenez, kompleman sistemi

## SUMMARY

### Current Opinions on Inflammatory Response against Viral Infections: What is going on with Complement System

*Nearly a century after the description of the complement system, we have come to realize that its functions extend far beyond the destruction of microorganisms. By eliminating cellular debris and infectious microbes, orchestrating immune responses and enhancing the adaptive immune response, complement contributes to homeostasis, to the immune surveillance of malignant tumors, pathogenesis of allergy, autoimmunity, and neurodegenerative diseases.*

**Keywords:** complement system, immunopatogenesis

Doğal bağışıklığın önemli koruyucu mekanizmalarından olan inflamasyon, doku hasarlanmalarına karşı organizmanın verdiği fizyolojik bir yanıt olarak tanımlanır. İnfeksiyon modelinde ise doku hasarını enfeksiyonun başladığı bölgede sınırlandıran inflamatuvar yanıt, erken koruma sağlaması nedeniyle önemlidir. İnflamasyonun yapıtaşlarına bakıldığında, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemlerin yanısıra, bradikinin ve fibrinopeptidler gibi enzim aracı molekülleri; histamin ve prostaglandinler gibi vazodilatasyona neden olan molekülleri; mast hücreleri, nötrofiller, monositler ve bazofiller gibi hücresel elementleri; ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerini; kemokinler ve pro-inflamatuvar sitokinleri; akut faz proteinlerini ve nihayet kompleman (C) sistemini içeren oldukça uzun bir listenin söz konusu olduğu görülmektedir.

Tüm bu komponentler arasında, yaklaşık bir asırdır çeşitli immünolojik mekanizmada

karşımıza çıkan C sisteminin ayrı bir önemi bulunmaktadır. C sisteminin öyküsü, çalışmalarını ile 1919 yılında fizyoloji/tıp dalında Nobel ödülü alan J. Bordet'in serumda saptadığı ve bakterisidal etkiye sahip protein ailesine "kompleman" adını vermesi ile başlamıştır. O günden bu güne dek geçen süreçte, önceleri sadece doğal bağışıklığın önemli bir komponenti olarak tanımlanan C sisteminin, edinsel bağışıklığın hümmoral ve hücrel kollarının düzeleyicisi olarak T ve B lenfositlerinin gelişimine katkıda bulunan; doku hasarında rol oynayan; tümör gelişimini duruma göre baskılayan ya da hızlandıran; hematopoezde etkili olan; karaciğer başta olmak üzere çeşitli organ ve dokuların rejenerasyonuna katkı veren; kısacası hem immünolojik mekanizmaların büyük bölümünü etkileyen, hem de organizmada gerçekleşen immünolojik ve inflamatuvar olayların düzenleyicisi olarak rol oynayan bir yapı olduğu anlaşılmıştır<sup>(9-11)</sup>.

### C sisteminin yapıtaşları ve harekete geçişi

Sistem, efektör yapıtaşlarının (C1, C2, C4 gibi) yanısıra regülatör komponentleri (C1-inhibitörü gibi) ve reseptörlerini (CR1, CR2 gibi) de içeren >30 molekülden oluşur ve bu elementler ardaşık biçimde aktivasyona uğrayarak bir bütün halinde çalışırlar. C sisteminin aktivatörleri ve başlangıç komponentleri farklı olan, ancak belirli bir aşamadan sonra ortak gelişme gösteren üç farklı yoldan harekete geçmesi söz konusudur. Klasik yol antijen-antikor kompleksleri ile aktive olur; ilk yapıtaşı olan C1q'nun bu komplekse bağlanması ile olaylar zinciri başlar. Proteaz aktivitesine sahip olan C1r ve C1s komponentleri C4'ü parçalayarak, C4a ve C4b oluşumuna yol açarlar; sonraki aşamada C3 konvertaz etkinliğine sahip C4b2b aktivasyonu C3'ü parçalar ve süreç membran atak kompleksi olarak da adlandırılan C5-6-7-8-9 kompleksinin oluşumuna kadar devam eder.

Lektin yolunun aktivasyonu karbonhidrat/polisakkarid moleküllerinin uyarısı ile mannoz bağlayan lektin (MBL) ya da fikolinlerin üzerinden başlar; C1r ve C1s ile benzer yapısal özelliklere sahip MBL'ye bağlı serin proteazların (MASP) C4 ve C2'yi parçalamaları ile sistem harekete geçer. Alternatif yolda ise faktör B ve D gibi başlangıç komponentleri üzerinden aktivasyon gerçekleşir<sup>(6)</sup>. Bu arada C sisteminin aktivasyonunun sadece katı yüzeylerde değil, sıvı ortamlarda da, C3b2-IgG kompleksleri üzerinden harekete geçebileceği; ayrıca C3 devreye girmeksizin C5a'nın oluşumunu sağlayan yeni bir aktivasyon yolunun da söz konusu olabileceği öne sürülmüştür<sup>(5,8)</sup>. Hangi aktivasyon süreci yaşanırsa yaşansın, sonuçta ara kademelerde oluşacak yapı taşları C sisteminin efektör özelliğinden sorumlu komponentlerdir. Bu arada söz konusu moleküllerin etki edebilmeleri için hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan CR1-CR4, CR1g, CD46, CD55 ve CD59 gibi reseptörler, efektör molekülleri bağlayarak etkili olmalarında köprü görevi yaparlar. Ayrıca sistemin çalışmasını denetleyen; gereksiz C aktivasyonunu engelleyen ve oluşacak istenmeyen hasarları engelleyecek bir dizi molekül (Faktör H, properdin, FHL1, C4BP, C1-INH, vitronektin ve klusterin gibi) sistemin regülatör ve inhibitör komponentleri olarak görev yaparlar<sup>(16)</sup>.

### C sisteminin işlevi

Sistemin yapıtaşlarının, opsonin ya da anafilatoksin gibi özellikleri uyarınca doğal bağışıklık kapsamında etkinlikleri eskiden beri bilinmektedir. Ancak C komponentlerinin edinsel bağışıklıkta rol oynayan B ve T lenfositlerinin regülasyonunda da etkili oldukları; C bağlı antijenlerin, CD21-CD19-CD81 koreseptörleri aracılığı ile B hücrelerin pozitif seleksiyonunda rolleri olduğu; self-reaktif B lenfositlerinin yıkımına katkıda buldukları; foliküler B hücrelerinin aktivasyonunu sağladıkları ve germinal merkezde B hücre reseptörlerini (BHR) harekete geçirerek bellekli B'lerin oluşumunda rolleri olduğu saptanmıştır. T lenfositleri söz konusu olduğunda ise timus aşamasından başlayarak bu hücrelerin aktivasyonuna ve farklılaşmalarına; örneğin CD3 ve CD46 üzerinden Treg hücrelerinin gelişimine katkıda buldukları; sonuçta C yapıtaşlarının edinsel yanıtın düzenleyicisi olarak da önemli bir etkinliğe sahip oldukları belirlenmiştir<sup>(2)</sup>. Ayrıca belli başlı antijen sunan hücrelerden (ASH) olan dendritik hücrelerin (DH) tolerans ya da immün yanıt geliştirme yönünde ilerlemeleri, sistemin C1q ve C3 gibi komponentlerince regüle edilmekte; yine C komponentlerinden anaflatoksin özelliğine sahip C3a ve C5a, DH'lerin antijen sunumunda düzenleyici rol oynamaktadırlar<sup>(13,15)</sup>. C sisteminin bir diğer etkinlik alanı TLR'ler ile ilişkisi üzerinden gerçekleşmektedir. Nitekim C-TLR etkileşimi sinerjist ya da antagonist etki göstererek aşırı inflamasyonu ve T hücre yanıtını düzenlemektedir<sup>(4)</sup>. Bu bağlamda C reseptörlerinin immün kompleksler ile etkileşimleri sonucunda otoimmün hastalıkların patogenezinde rolleri olduğu da gösterilmiştir<sup>(3)</sup>.

İmmün yanıt kapsamında değerlendirilecek olan bu tür etkinlikler dışında C sistemi: C5a reseptörleri üzerinden sepsis<sup>(12)</sup> ve aterosklerotik vasküler hastalıkların patogenezinde<sup>(14)</sup>; regülatör mekanizmaların aksaması durumunda özellikle böbreklerde görüldüğü şekliyle, çeşitli oto-log dokuların hasarında, kısacası bir dizi inflamatuvar sorunda rol oynamaktadır<sup>(7)</sup>. Alerjik astım, transplantasyon immünolojisi ve nörodegeneratif hastalıklarının seyirini de etkileyen kompleman sistemi, malign tümörlerin baskılanmasında olduğu kadar gelişiminde de etkili-

dir<sup>(6,10)</sup>.

C sisteminin yukarıda başlıklar halinde verilen tüm etkinlikleri göz önüne alındığında, sistemin aksaması, ya da herhangi bir yapıtaşının eksikliği durumunda yineleyen bakteri infeksiyonları başta olmak üzere, otoimmün hastalıklara, ya da daha ender görülen membranoproliferatif glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom, maküler dejenerasyon, herediter anji-oödem, paroksimal noktürnal hemaglobinüri gibi hastalıklara rastlanması olasıdır<sup>(1)</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Würzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: lessons from complement deficiencies, *Mol Immunol* 2009;46(14):2774-83.
2. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity, *Nature Immunol* 2004; 5(10):981-6.
3. Erdei A, Isaak A, Török K et al. Expression and role of CR1 and CR2 on B and T lymphocytes under physiological and autoimmune conditions, *Mol Immunol* 2009;46(14):2767-73.
4. Hajishengallis G, Lambris JD. Crosstalk pathways between Toll-like receptors and the complement system, *Trends Immunol* 2010;31(4):154-63.
5. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway, *Nature Med* 2006;12(6):682-7.
6. Klos A, Tenner AJ, Johswich K-O, Ager RR, Resi ES, Köhl J. The role of the anaphylatoxins in health and disease, *Mol Immunol* 2009;46(14):2753-66.
7. Leshner AM, Song W-C. Review: Complement and its regulatory proteins in kidney diseases, *Nephrology* 2010;15(7):663-75.
8. Lutz HU, Jelezarova E. Complement amplification revisited, *Mol Immunol* 2006;43(1-2):2-12.
9. Markiewski MM, Lambris JD. Is complement good or bad for cancer patients? A new perspective on an old dilemma, *Trends Immunol* 2009; 30(6):286-92.
10. Mastellos D, Lambris JD. Complement: more than a "guard" against invading pathogens? *Trends Immunol* 2002;23(10):485-91.
11. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immunosurveillance and homeostasis, *Nature Immunol* 2010; 11(9):785-97.
12. Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA et al. Functional roles for C5a receptors in sepsis, *Nature Med* 2008;14(5):551-7.
13. Sacks SH. Complement fragments C3a and C5a: the salt and pepper of the immune response, *Eur J Immunol* 2010;40(3):668-70.
14. Szeplaki G, Varga L, Füst G, Prohaszka Z. Role of complement in the pathomechanism of atherosclerotic vascular diseases, *Mol Immunol* 2009; 46(14):2784-93.
15. Van Kooten C, Fiore N, Trouw LA et al. Complement production and regulation by dendritic cells: molecular switches between tolerance and immunity, *Mol Immunol* 2008;45(16):4064-72.
16. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins, *Nature Rev Immunol* 2009;9(10):729-40.

*Genel Oturum 3 sunuları*

**ANTİBİYOTİKLERİN SONUNA YAKLAŞIRKEN TÜRKİYE'DE ANTİBİYOTİK KULLANIMI**

Yönetenler: **Salih HOŞOĞLU, İrfan ŞENCAN**

- Antibiyotik tüketiminde kısıtlayıcı politikalar  
**Salih HOŞOĞLU**
- Enfeksiyon hastalıkları uzmanı onaylı antibiyotik kullanımının kaliteye katkısı  
**Oğuz KARABAY**
- Antibiyotik kullanımına kamu bakışı  
**İrfan ŞENCAN**
- Rasyonel antibiyotik kullanımında mikrobiyoloji laboratuvarının rolü  
**Mustafa ALTINDİŞ**