

Virüslerin İmmün Sistemden Kaçış (Viral Evazyon) Stratejileri

Viral Immune Evasion (Viral Evasion) Strategies: Review

Serpil YANBAKAN^a

^aViroloji AD Laboratuvarı,
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 24.01.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 24.03.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Serpil YANBAKAN
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Viroloji AD Laboratuvarı, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
serpilyanbakan@gmail.com

ÖZET Canlı hücreleri ve organizmayı hedef alan virüsler, diğer enfeksiyöz ajanlar gibi, enfeksiyon oluşturabilmek, çoğalmak ve yayılmak için bir konakçıya ihtiyaç duyarlar. Kendilerine uygun hedef organizmada virüsün devamlılığının sağlanabilmesi için gerçekleştirilen bu ölüm-kalım savaşında, virüse özgü replikasyon stratejileri ve konakçıya ait hücrel ve humoral bağışıklık sistemleri anahtar rol oynamaktadır. Virüsler, immün sisteme ait doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin her ikisini birden hedef alarak enfekte hücrenin kontrolünden ve virüsün yıkımlanması mekanizmalarından kurtulmaya çalışırlar. Bir tarafta özenle hazırlanmış sitotoksik T hücreleri, doğal öldürücü hücreleri, B hücrelerine ait antikör yanı ve immünolojik hafıza mekanizması ile yeterli savunma sistemi elemanlarına ve donanımına sahip immün sistem; diğer tarafta immün sistem bariyerlerini kolayca aşabilen, sitokin yanı, genetik bilgiler, apoptozis gibi önemli hücrel kontrol mekanizmalarını yönlendirebilen, immün sistem elemanlarından kurtularak çoğalma ya da persistan özellikle kalabilme kabiliyetine sahip virüsler. Bu derlemede, virüs ile enfekte konakçı hücredeki genetik, fizyolojik, biyokimyasal, enzimatik kontrol mekanizmalarının virüse mi yoksa konakçı hücreye ait immün sisteme mi bağlı olduğu sorusuna, virüslerin immün sistemden kaçış (evazyon) stratejileri ve viral aktivasyonlara ait son verilerle cevap verilmeye çalışılmıştır. Bu bilgiler, konakçı hücre-viral patojenlerin ilişkisinde, virüslerin immün kontrol mekanizmalarını kendi lehine daha iyimser koruyucu bir yanıta dönüştürebilmeyi nasıl öğrendikleri konusuna ışık tutabilecek niteliktedir. Viral proteinler, genler, viral enfeksiyonun reaktivasyonu gibi çeşitli etki mekanizmalarının bilinmesi, virüslerin konakçı hücre mekanizmanın işleyişinin hangi adımlarında işe karıştıklarının aydınlatılması bakımından önemlidir.

Key Words: Virüs aktivasyonu; konak-patojen ilişkileri

ABSTRACT Viruses target live cells and organisms need to be a host to make an infection, replication and spread such as other infectious agents. Specific replication strategies of virus and cellular and humoral immune system of host play key role for virus death-survival war continuity on an appropriate target organism. Viruses target both innate and acquired immunity branches of immune system, to avoid detection and clearance from infected host. On one hand carefully crafted cytotoxic T cells, natural killer cells, B cells of antibody response and immunological memory mechanism with adequate and equipped immune defense system elements, on the other side the viruses that can easily overcome, the barriers of immune system, and directed important cellular control mechanisms as cytokine response, genetic information, apoptosis, to get rid of the immune system components and gain multiplication ability or stay at persistent properties. It was aimed to answer question of whether genetic, physiological, biochemical, enzymatic control mechanisms are connected to virus or immune system of the host cell and who has responsibility, with latest data of viral escape (evasion) strategies from immune system and viral activations that mentioned in this review. This informations may shed light on the host cell-viral pathogen relationship, how the viruses learn to convert the host's immune control mechanisms and turn into in favor of a more optimistic and protective response. To known the mechanisms involved in viral proteins, genes, reactivation of viral infection is important for elucidate the viruses action steps on cellular mechanisms of the host cell.

Anahtar Kelimeler: Virus activation; host-pathogen interactions

Virüsler, çoğalabilmek için seçtikleri konakçı hücrelerin immün kontrolünden nasıl kurtuluyorlar? Son zamanlarda viral genler üzerinde yapılan çalışmalar, hücre biyolojisi ve bağışıklık sisteminin işleyişi ile ilgili prensiplerin aydınlatılmasına olanak vermiştir. Oysaki virüsler, hücre biyolojisi ve immunoloji ile milyonlarca yıl boyunca süren etkileşimleri neticesinde kendilerine özgü evazyon (kaçış) stratejileri yardımıyla immün kontrol mekanizmaları ile mücadele edebilmeyi öğrenmişlerdir.

Virüsler, konakçı bağışıklık mekanizması karşısında kendi savunma mekanizmalarını geliştirmişlerdir, geliştirilen immün sistemden kaçış ve hayatta kalma mekanizmalarının çoğunluğunu, virüsler tarafından kodlanan genler tarafından oluşturulan ve immün sistemi yönlendiren viral proteinler ya da protein inhibitörleri oluşturmaktadır. Konakçı hücre üremesinin kontrolünün kaybına yol açabilmesi ve viral enfeksiyonun reaktivasyonu gibi olasılıklar anti-viral kemoterapi ile viral enfeksiyonların eradikasyonunu sınırlı hale getirmektedir. Bu nedenle, viral enfeksiyonlarda özellikle konakçı hücreye ait genetik kontrolün kimin elinde olduğunun bilinmesi önemlidir ve viral enfeksiyonları önlemeye yönelik çalışmaların gelecekte evazyon stratejilerinin aydınlatılması üzerinde yoğunlaşacağı düşünülmektedir.¹⁻⁴

Bu derlemede, insan ve hayvanları enfekte eden çeşitli virüslerin konakçı immün sistem engelini aşarak organizmaya yayılmaları için uygun bir ortam sağlayan çeşitli viral evazyon stratejileri konu edilmiştir. Özet halinde sunulan bilgilerin konakçı-viral patojen ilişkisinin anlaşılmasına ışık tutacak nitelikte olduğu düşünülmektedir.

■ SIVİSAL YANITIN

(ANTİKOR SALINIMININ) ENGELLENMESİ

Virüsler, kompleman sistemini düzenleyici proteinlere ait genetik kodları şifreleyerek oluşturdukları proteinlerle komplemanın işleyişini çeşitli yollarla engelleyerek nötralizasyonun gerçekleşmesine izin vermeyebilirler. Örneğin; Cowpox (inek çiçeği) virüsüne ait kompleman inhibitör geni, makrofajların yangının olduğu bölgeye göç etmesini sağlayan kemokin faktörlerinin üretimlerini

durdurarak kemotaksi olayının patojene olan müdahalesini engellemiş olurlar. Bu olayda viral kemokin bağlayıcı proteinler, hücre kemokinleri bağlayarak kemotaksi olayını engellerler. Böylece enfeksiyon bölgesinde doku hasarı engellenerek, doku bütünlüğü korunmuş olur. Diğer bir mekanizmada ise virüs, enfekte hücreye ait membranları korumakla, kendi viral kılıflarını da kompleman sisteminin lize edici etkisinden korumuş olur. Örneğin Vaccinia virüsü (VV)'ne ait kompleman kontrol proteini, hücresel kompleman sistemini durduran proteinlere bağlanmak suretiyle kompleman enzimlerini inhibe ederler. Böylece kompleman, asıl hedefi olan membran hasarını etkinleştiremez.^{5,6} İnsan varisella virüsü (HVS), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve diğer bazı virüsler, bunu membran-saldırı kompleksine ait inhibitör homologlarını şifreleyerek gerçekleştirebilirler. HIV ve insan sitomegalovirüs (HCMV) ise daha akıllıca bir strateji kullanırlar ki, normalde hücreyi komplemanın lize edici etkisinden korumakla görevli hücre faktörleri (Clusters of Differentiation- CD59 gibi) "ödünç" olarak bunları viral zarlara dahil ederler.

Antikorlar, enfekte hücrelere ve virüs partiküllerine Fc reseptörleri sayesinde tutunup bağlanabilirler. Bazı virüsler, Fc reseptörüne ait homologları kodlayarak, antikora bağımlı hücresel sitotoksitesiteyi engellerler. Dolayısıyla Fc reseptörüne sahip lenfoid hücreler olan sitotoksik T lenfositleri, doğal öldürücü [natural killer (NK)] hücreleri ve makrofajlar viral patojeni tanıyamaz ve etkisiz hale getiremezler.¹

■ ANTİKOR NÖTRALİZASYONUNDAN KAÇMA

Filovirüsler ve Arenavirüsler gibi bazı virüsler geliştirdikleri stratejilerle nötralizasyon olayından kaçabilmektedirler. Açığa kavuşmamış bir dizi mekanizma ile bu virüsler, konvalesans (iyileşme dönemine ait) serumda meydana gelen antikorlar tarafından gerçekleştirilen nötralizasyon olayına karşı koyabilirler. Bununla ilgili olarak bir varsayım, Ebola virüsüne ait "immün tuzak" mekanizmasıdır ki virüs bu mekanizmayı nötralizan antikorlardan kaçmak amacıyla kullanır. Bu virüs tarafından sentezi gerçekleştirilen iki proteinden birisi, virüsün

yüzey peplomerlerini şekillendirir, diğeri ise bu peplomerlerin farklı bir versiyonudur ve çok daha fazla miktarda ekstraselüler olarak sentezlenir. Farklı yapıya sahip olan bu ikinci protein, antikorumları kendine çekerek virüsün antikordan korunmasını sağlar. Filovirüs, Arenavirüs ve birçok Bunyavirüs'e (Rift Valley Fever virüsü gibi) ait glikoproteinler, ağırlıklı olarak glikolize edilmiş molekül ağırlıkları fazla olan karbonhidratlar, yüzey peplomerlerinin 1/3'ünü oluşturabilmektedir. Virionlardaki epitoplarmın ve enfekte hücreye ait plazma membranı üzerindeki virion tomurcuklanma bölgelerinin bu viral karbonhidratlarla maskelenip kapatıldığı varsayılmaktadır. Böylece B ve T lenfositlerine ait hücre savunması ile hücreler arası haberleşme engelleneceğinden immün yanıtın başlaması için gerekli olan unsurların oluşumu gerçekleşmektedir.^{7,8}

■ İMMÜN SİSTEMDE ETKİN OLAN HÜCRELERİN ENFEKSİYONU SONUCU İMMÜNSÜPRESYON

Pek çok virüs, persiste enfeksiyon gerçekleştirdiği retikuloendotelial sistem hücrelerinde (monosit/makrofaj) üretken bir şekilde replike olabilir. Lenfositler ve monosit/makrofaj serisi hücreler her virüs için çekici bir hedefdir. Çünkü bu hücrelerin içerisine yerleşen virüsler, vücutta dolaşarak her organı kolayca enfekte edebilirler. İmmün sistemin anahtarı niteliğindeki bu hücreleri güçsüz bırakmak virüsler için persiste olabilmenin garantisidir. Bu durum, fagositoz, antijen işlenişi ve antijenlerin T hücrelerine sunumu gibi önemli immunolojik işlevleri de etkiler. Örneğin; Epstein-Barr Virüs (EBV), konakçıda B lenfositleri enfekte ederek yayılır.⁸

HIV enfeksiyonu, immün sistemin yıkımlanmasının önemli bir örneğidir. Virüs, CD4⁺ T hücrelerinde ve monosit/makrofaj serisi hücrelerde ürer. Yardımcı T lenfositlerinin vücuttan tamamen elimine edilmesi immün yanıtı öylesine baskılar ki, hasta diğer fırsatçı patojenlerin yol açtığı enfeksiyonlardan veya kanserden ölür.²

■ NÖTRALİZAN OLMAYAN ANTİKORLARCA ENGELLENME

Pek çok kronik enfeksiyonun karakteristik özelliklerinden biri de çok yüksek titrelerde antikor salı-

nımına neden olmasıdır. Bu titreler öylesine yüksektir ki antikorumlar ve antikor-antijen kompleksleri, böbrek glomeruluslarındaki bazal membranlara ve diğer bölgelere toplanarak değişik immün kompleks hastalıklara neden olurlar ve bu aşamada virüs elimine edilemez. Bu antikorumların pek çoğu, viral proteinlerin nötralizasyonla ilgisi olmayan epitoplarmına yöneliktir. Nötralizan olmayan antikorumlar viriona bağlanarak nötralizan antikorumların bağlanmasını engellerler. Örneğin; minklerin ölümcül seyirli "Aleution disease" ve pek çok retrovirüs enfeksiyon etkenleri bu mekanizmayı kullanırlar.^{8,9}

■ İNTERFERONLARIN ENGELLENMESİ

İnterferonlar (IFN α , β , γ), hücreleri viral enfeksiyonlardan korumakla görevlidirler. Pek çok virüs, α , β ve γ interferonlara karşı anti-interferon stratejileri geliştirmişlerdir. Konakçuya ait birçok proteinin sentezini bloke ederek, viral replikasyonu sınırlayacak olan unsurları daha transkripsiyon basamağında engellerler. Bazı virüsler (Adenovirüsler gibi) ürettikleri kısa RNA segmentleri ile interferon fosforilasyonunu bloke ederek interferonun viral replikasyonu durdurmasını engellemiş olurlar.¹⁰⁻¹²

■ SİTOKİN AKTİVASYONUNUN YÖNLENDİRİLMESİ

Sitokinler, bağışıklık sisteminde yangısal cevaplarda kritik role ve öneme sahip olan hormon benzeri protein yapısında düzenleyicilerdir. Pozitif ya da negatif yönde rol oynayarak, hedef hücrenin aktivitesini artırabilir ya da azaltabilirler. Hedef hücreler, belirli sitokine özgü reseptör taşırlar. Tek bir sitokin, birden fazla hücre tipi üzerinde etkisini gösterebilir veya farklı sitokinler benzer etki göstererek sinerji oluşturabilirler.²

Bazı virüsler, bir kısım hücrel sitokinleri kodlayabilmektedirler. Örneğin; poksivirüs ve herpesvirüsler gibi çift sarmal DNA genomuna sahip virüs ailelerinin kendilerine ait sitokin düzenleme ve yönlendirme stratejileri vardır.¹¹ Sitokinlerin ve sitokin reseptör taklitlerin (viro reseptörler) çoğu; son yıllarda virüs genom dizilimlerinin açığa çıkarılmasıyla ortaya konmaya başlanmıştır. Konakçuya

ait protein dizilimi ve virüs genomuna ait dizimler karşılaştırıldığında benzerlikler belirlenmiştir. Böylece bu genlerin immün sistem fonksiyonunu düzenleyen genler olduğu açığa çıkmıştır.¹⁰

İnterlökin (IL)-10, “sitokin sentez inhibitörü” olarak bilinir ve makrofajlar tarafından sitokin üretiminin baskılanmasında görev alır. Virüs tarafından kodlanan viral IL-10 homologları, sitokin sentezini inhibe etmek sureti ile NK hücre aktivitesini de engeller, böylece virüs enfekte hücrede yaşamını sürdürür. Örneğin; Burkitt’s lenfoma ve nazofaringeal karsinomu tarafından kodlanan viral sitokinler, hücresel sitokin olan IL-10 ile %84 oranında aminoasit benzerliği gösterirler.¹¹

ANTİJENİK DRİFT/ANTİJENİK SHİFT

İnsanlarda düzenli mevsimsel epidemilere yol açanlar da dâhil olmak üzere bütün influenza virüs A tipleri, genetik olarak çok değişken bir yapıdadır ve bu sayede vücudun savunma mekanizmalarından kolaylıkla kaçabilirler. İnfluenza virüsleri, replikasyon sırasında meydana gelen baz dizilim hatalarını düzelterek geri bildirim prova okuma mekanizmasından yoksundur. Düzeltilmeyen bu hataların sonucu olarak, insan ve hayvanlarda çoğalırken virüslerin genetik yapıları değişmekte ve mevcut suşun yerini antijenik değişime uğramış yeni bir suş alabilmektedir. İnfluenza A tipi virüslerin antijenik yapısında meydana gelen bu devamlı, kalıcı ve çoğunlukla küçük değişiklikler “antijenik drift” adını alır. Antijenik drift, özellikle virüsün hemagglütinin veya nöraminidaz proteinini kodlayan RNA segmentinde küçük noktasal mutasyonlar sonucu oluşur. Sonuçta virüsün protein yapısında bir veya birkaç aminoasiti ilgilendiren değişiklikler meydana gelir. Bu durum bir influenza alt tipinde her yıl veya birkaç yılda bir oluşur. Antijenik drift, influenza virüsünün epidemilerinden sorumludur.

İnfluenza virüslerinin toplum sağlığını ilgilendiren önemli bir diğer karakteristik özelliği daha vardır. Bu da farklı türlere özgü alt grupların, birbirinden genetik materyal alışverişine açık ve böylece farklı bir virüsün oluşmasına son derece elverişli olmasıdır. Avian influenza (tavuk vebası, kuş gribi) virüsünün 16H ve 9N tiplerinin hepsi su kuşlarında bulunur. İnsanlarda ise genellikle H1,

H2, H3; N1 ve N2 tipleri bulunur. A tipi grip virüsleri, yüzeylerinde bulunan iki proteine göre, sözelimi H5N1 gibi adlarla anılır. H, virüsün hücrelere girmesini sağlayan hemagglütini; N ise virüsün salınımını sağlayan nöraminidazı simgeler. Bu proteinler aynı zamanda antijen işlevi de görür. Vücut bunları tanıdığı anda, bağışıklık sistemi savunma mekanizmasını harekete geçirir.

Eğer bir kuş ve bir insan influenza tipi, aynı insanda enfeksiyon yapmış ise; viral genomun segmentli yapısından dolayı, yeni bir antijenik yapı ortaya çıkar. Örneğin; insan tipi H3N2; kuş tipi ise H5N1 olsun. Aynı hücrenin enfeksiyonu sırasında insan tipi gen parçaları, kuş tipine geçebilir ve H5N2 gibi yeni bir alt tip oluşabilir. Oluşan yeni virüs, insana özgü bir influenza virüsten gen alırsa, insandan insana bulaşma özelliği de kazanabilir. “Antijenik shift” olarak da bilinen bu yöntem sonucunda asıl virüsten farklı ve tamamen yeni bir alt tip ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan bu değişim, antijenik drifte göre çok daha köklü bir değişikliktir. Hemagglütinin, nöraminidaz veya her ikisini de kodlayan RNA segmentinde tamamen farklı bir genetik yapılanma meydana gelir. Antijenik shift geçiren influenza virüsünün orijinal virüs ile serolojik yakınlığı çok azdır veya yoktur. Popülasyonların bu yeni alt tipe karşı hiçbir bağışıklığı olmadığı ve mevcut grip aşularının da bu yeni alt tipe karşı koruma sağlayamayacağı için antijenik shiftler tarih boyunca son derece ölümcül pandemilere yol açmışlardır.

Maedi/visna ve equine enfeksiyöz anemi virüsleri de konakçıya ait immün yanıtta antijenik drift yolu ile kaçabilmektedirler. Persiste enfeksiyon boyunca, bir dizi antijenik varyant (antijenik değişken) üretilir. Equine enfeksiyöz anemi enfeksiyonunda klinik belirtiler döngüsel seyirli olup; her bir döngü yeni bir varyant ile başlatılır. İmmün sistemden kurtulmak amacıyla ortaya çıkan her bir yeni varyant, öncekilerden daha fazla virülan olup hastalığın ciddiyetini ve zorlu seyrini arttırmaktadır.⁸

MHC-I MOLEKÜLÜNÜN ANTİJEN SUNUMUNUN KISITLANMASI

Proteozomlar tarafından küçük peptidlere ayrılan viral patojene ait proteinler, peptid transportunu

gerçekleştiren taşıyıcılarla endoplazmik retikulum içinde MHC-I molekülleri ile birleşirler ve sitotoksik T lenfosit (CD8⁺) hücrelerine antijenin sunumu sonucu sitoliz gerçekleştirilir.⁵ Virüsler, bahsedilmiş olan bu immün kontrolden, MHC bağlanması için kritik olan bağlanma noktalarındaki sitotoksik T lenfosit epitoplarna ait farklı genleri kodlayarak oluşturdukları mutant genlerle kaçış stratejisi gösterebilmektedirler.⁹

MHC-I moleküllerinin transkripsiyonel evresinde viral etkenler tarafından yapılan düzenlemelerle bu moleküllerin sentezinin azaltıldığı ve antijen sunumunun kısıtlanmasıyla birlikte virüslerin hayatta kalmayı başardıkları düşünülmektedir.¹²

Sitotoksik T lenfositleri, viral peptitleri MHC-I molekülüne bağlı olarak tanıyabildikleri için hücre yüzeyindeki MHC-I'in inhibisyonu, antijen sunumunu engellemekte ve viral peptitler T lenfositlerin sitotoksik etkisinden korunmuş olmaktadır. Örneğin; sitomegalovirüs, Bovin Herpes virüs tip-1 tarafından izlenen viral evazyon stratejisinde olduğu gibi.^{1,7}

Virüsler tarafından gerçekleştirilen diğer bir stratejide, T lenfositler ve antikorlar tarafından tanıyan antijenin hücre yüzeyinden sunumu azaltılır. Bu strateji, virüsün persiste kalmasına yardımcı olur.² Örneğin; Adenovirüse ait bir protein (gp 19), yeni sentezlenen MHC-I moleküllerine bağlanarak, kendisine ait genlerin normal işleyişini ve dolayısıyla hücre yüzeyindeki sunumunu engellemektedir.

■ NK HÜCRELERİNİN GERÇEKLEŞTİRDİĞİ ENFEKTE HÜCRE YIKIMININ ENGELLENMESİ

Patojen bir viral etken karşısında direkt hücresel sitotoksisite özelliği göstererek etkili olan NK hücreleri, yangı bölgesinde sitokin salınımına neden olurlar. NK hücreleri, CD8⁺ T hücresine bağımlı olarak sitotoksisite görevini yürütürler. Virüsün buradaki taktiği, büyük olasılıkla NK hücreleri tarafından meydana getirilen yıkımın kontrol altına alınması şeklinde bir aktivitedir. Bu da IFN- γ üretiminin baskılanması ile mümkün olabilir.⁵ Bu yön-

temle, IFN- γ tarafından gerçekleştirilen makrofajların yangı bölgesine göçü ve T hücre aktivasyonu engellenmiş olmaktadır.¹²

NK hücrelerinin aktivitesi, yüzeyinde MHC-I molekülleri bulunmayan hücrelerde gerçekleşebilir, aksi takdirde enfekte hücrelerin yıkılması gerçekleştirilemez. Bazı virüsler tarafından MHC-I moleküllerinin homologları oluşturularak, NK aktivitesi için gerekli olan IFN- γ sinyallerine engel olunur.⁴

Betaherpesvirüsler, sitotoksik T lenfositleri tarafından gerçekleştirilen enfekte hücrelerin lizisinden kaçınmak amacıyla MHC-I ekspresyonunun yeniden düzenlenmesini sağlarlar. Bu virüsler, MHC-I benzeri molekülleri sentezlemek suretiyle tuzak hazırlamakta ve böylece NK hücrelerinin lizis aktivasyonundan da kurtulmaktadır.⁸

■ APOPTOZİSİN ENGELLENMESİ

Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozis; fizyolojik koşullarda pek çok sisteme ait hücre popülasyonunun dengede kalmasını sağlayan önemli bir mekanizmadır. Apoptozis, hasarlı ya da enfekte hücrelerin yok edilmesinde bir savunma mekanizması olarak rol oynar. Bu savunma mekanizması ile virüsle enfekte olan hücreler ölüme sürüklenmekte ve sonuçta replikasyonu engellenen virüsün yayılması önlenmiş olmaktadır.^{4,12}

Virüsün yapı bileşenlerini tamamlayarak hücrenin ölümüne neden olması, virüs için iyi bir avantaj sağlamaz. Çünkü konakçı hücrenin ölümü ile birlikte yeni, olgun virüs partiküllerinin üretimi için gerekli olan zaman sınırlanacak, latentlik için gereken ortam ortadan kalkmış olacaktır. Bu durumda virüsün geliştirdiği evazyon stratejisine göre, viral gen homologları derhal devreye sokularak apoptoziste rol oynayan genlere ait protein ve enzimlerin işleyişi engellenmekte ve apoptozis başlatılmamaktadır.¹²

Apoptotik programın işleyişini, proteolitik etkililerle indükleyen proteazlar olan kaspazlar, hücre ölümünün son safhasından sorumlu enzimlerdir. Virüsler tarafından homologları oluşturulan kaspaz inhibitörleri ile apoptozis engellenir ve sonuçta hücre ölümü gerçekleşmez.⁴

Bcl-2 gen ailesine ait proteinler, programlanmış hücre ölümünde kritik role sahip proteinlerdir. İyon geçirgenliğini ve mitokondrial membran potansiyelini düzenlerler. Bcl-2 geninin virüslerce kodlanan homologları (adenovirüse ait E1B 19K) da kaspaz inhibitörleri gibi enfekte hücreleri apoptozisten koruyabilirler.¹²

■ GÜVENLİ YERLERDE (SİĞİNAKLARDA) SAKLANMA

Belirgin bazı virüsler özellikle luminal yüzeylerin epitel hücrelerinde çoğalırlar. Örneğin sitomegalovirüsler böbrek, tükürük ve meme bezlerinde replike olurlar ve bu organlara ait salgılar içinde az veya çok miktarda etrafa saçılırlar.⁸ Salgı bezlerinde çok az MHC-I molekülü açıklandığından dolayı virüsün organizmadan arındırılması için gereken CD8⁺ T hücreleri, virüsün yıkılmasını gerçekleştiremez. Böylece bu virüsler luminal yüzeyde yer alan hücrelerden salındıkları için hücrel immüniteden ve yangısal reaksiyonlardan sakınmış olurlar.³ Bu bölgelerdeki salgılarda mevcut olan salgısal immunglobulin (IgA), komplemanı etkinleştirmez, dolayısıyla kompleman tarafından yürütülen sitoliz veya viroliz gerçekleşmez. Virüsün vücut sıvıları içinde (anne sütü, sperma, servikal sıvılar) saçılması sureti ile korunma sağlanmış olur.⁸

■ VİRAL GENOMUN KONAKÇI HÜCRE GENOMU İLE BÜTÜNLEŞMESİ

“Virüsün klinik belirti göstermeksizin vücuda girip hücre kromozomuna entegre olarak kalması ve daha sonra çeşitli faktörlerle aktive olup klinik belirtiler oluşturması,” bazı tümörjenik virüs enfeksiyonlarında görülür. Örneğin; lentivirüslere ait proviral DNA, viral replikasyon döngüsü süresince sadece somatik hücrelere entegre olur. Lentivirüsler, plasenta aracılığı ile ya da doğum esnasında bulaşmazsa, anneden yavruya transfer edilmezler. Ancak lenfositleri ya da makrofajları tahrip ederek fırsatçı enfeksiyöz ajanların organizmaya kontrolsüz ve izinsiz olarak girmesine zemin hazırlarlar.⁸

■ HÜCRE FÜZYONU

Herpesvirüs (CMV gibi), lentivirüs (equine enfeksiyöz anemi virüsü gibi), morbillivirüs (köpek dis-

temper ve kızamık virüsü) ve HIV gibi virüsler konakçıda birbirine komşu hücre membranlarının füzyonuna (erimesine) neden olurlar. Böylece, virüs ekstraselüler sıvıda bulunan antikora maruz kalmadan hücreden hücreye devamlı olarak yayılabilir. Bu mekanizma virüsün konakçıdan konakçıya bulaşmasında rol oynamaz, fakat merkezi sinir sistemindeki enfeksiyonlarda viral saçılım açısından önem taşır.⁸

■ İMMÜNOLOJİK TOLERANS İNDÜKSİYONU

Yaşın ilerlemesine bağlı olarak bazı akut enfeksiyonlar ve immunolojik toleransa neden olan konjenital enfeksiyonlar neticesinde virüsler, persiste enfeksiyon oluşturabilmektedirler. Örneğin; CMV, HIV, hepatit B ve kızamıkçık virüsünde doğuştan gelen plasental bulaşma ile oluşan enfeksiyonları takiben, uzun süreli enfeksiyonlar gelişir. Bu durum muhtemelen, immunolojik toleransın bir göstergesidir. HIV'e ait zar glikoproteini, T hücrelerinin antijene olan proliferatif yanıtlarını baskılayan gen dizilimleri ihtiva eder. Bovin viral diarreya, Hog cholera, arenavirüs enfeksiyonları ve bazı retrovirüs enfeksiyonları, yenidoğanlarda etkin bir bağışıklık oluşmadığı için kronik virüs saçılımı göstererek önemli bir problem oluştururlar. Bu enfeksiyonlar tarafından meydana gelen birçok olayda B hücre toleransı görülmezken T hücre yanıtında farklı düzeylerde azalma gözlenmektedir. Örneğin; lymphocytic choriomeningitis virüs enfeksiyonunda yenidoğan fareler uterusunda enfekte olurlarsa T hücre yanıtı gerçekleşmemektedir.⁸

■ SONUÇ

Virüslere ait evazyon ve hayatta kalma stratejileri gösteriyor ki, aktif bir immun cevabın varlığında bile bir virüs bazı mekanizmalar geliştirip immun sistemi gölgede bırakabilmektedir. Bu derlemede özet halinde sunulan virüslere ait evazyon stratejileri, virüslerin enfekte hücre işleyişinin hangi adımlarında işe karıştıklarını da aydınlatacak niteliktedir. Kuvvetli bir anti-inflamatör özellik geliştirme, sentezlenen steroidlerle immun sistemin baskılaması, eritrosit hemadsorbsiyonundan sorumlu adezyon moleküllerinin salınımı gibi daha aydınlatılmamış pek çok evazyon stratejisi de bu-

lunmaktadır. Virüs, konakçının istilası için hangi genlere öncelik veriyor? Replikasyon için ya da başka bir konakçıya transfer için gerekli genler hangileri? Bu sorulara verilebilecek cevaplar, virüs-konakçı etkileşimi ve immün sistemin işleyişinin

düzenlenip yönlendirilmesi ve yeni antiviral stratejilerin geliştirilmesi için belirleyici olabilecek keşiflere ışık tutabilir ayrıca insan ve hayvan sağlığını tehdit edecek yeni ve büyük viral salgınlara önlenmesinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Alcamí A, Koszinowski UH. Viral mechanisms of immune evasion. *Mol Med Today* 2000; 6(9):365-72.
2. Fenner FJ, White DO. Evasion of the immune response. *Medical Virology*. 4th ed. San Diego: Academic Press; 1994. p.164-9.
3. Hengel H, Brune W, Koszinowski UH. Immune evasion by cytomegalovirus--survival strategies of a highly adapted opportunist. *Trends Microbiol* 1998;6(5):190-7.
4. Hilleman MR. Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(Suppl 2):14560-6.
5. Kotwal GJ. Poxviral mimicry of complement and chemokine system components: What's the end game? *Immunol Today* 2000;21(5): 242-8.
6. Lee SH, Jung JU, Means RE. 'Complementing' viral infection: mechanisms for evading innate immunity. *Trends Microbiol* 2003;11(10):449-52.
7. Lorenzo M E, Ploegh HL, Tirabassi RS. Viral immune evasion strategies and the underlying cell biology. *Semin Immunol* 2001;13(1):1-9.
8. Murphy FA. Viral immune evasion. In: Murphy FA, Paul E, Gibbs MC, Studdert J, eds. *Veterinary Virology*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 1999. p.145-9.
9. Paroli M, Accapezzato D, Barnaba V. Virus escape from immune control: mechanisms of persistence within the host. *Res Virol* 1995;146(4):267-71.
10. Seow HF. Pathogen interactions with cytokines and host defence: an overview. *Vet Immunol Immunopathol* 1998;63(1-2):139-48.
11. Spriggs MK. Virus-encoded modulators of cytokines and growth factors. *Cytokine Growth Factor Rev* 1999;10(1):1-4.
12. Tortorella D, Gewurz BE, Furman MH, Schust DJ, Ploegh HL. Viral subversion of the immune system. *Annu Rev Immunol* 2000;18:861-926.