



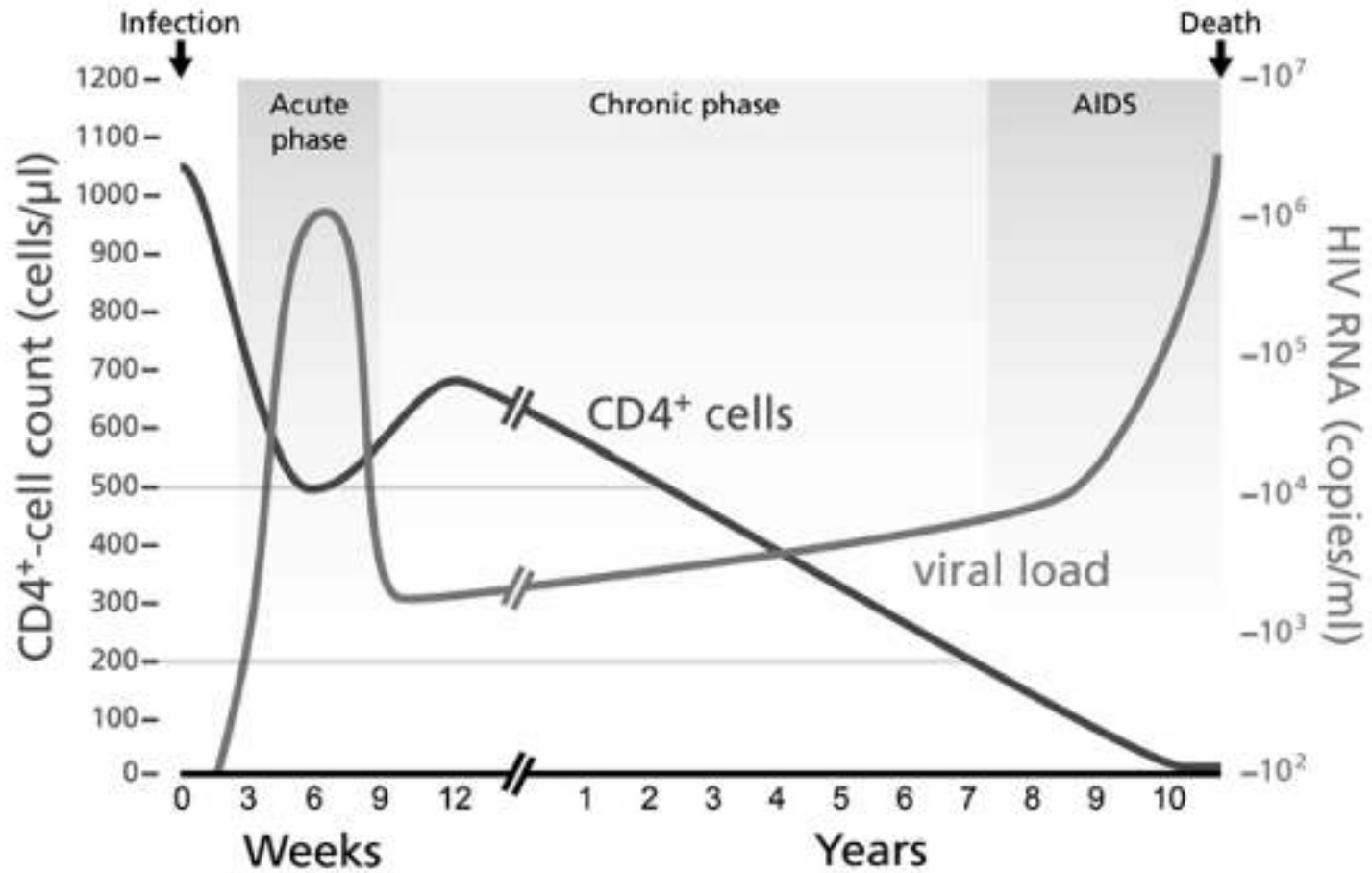
HIV Enfeksiyonu ve İmmün Sistem İlişkisi

.....
Doç. Dr. Aslıhan CANDEVİR ULU

Giriş

- HIV virüsü insan bağışıklık sistemi arasındaki ilişki çok karmaşıktır
- Çok farklı progresyon hızları mevcut
 - Farklı reseptörler hücreye giriş ve çoğalmayı etkiler
- İmmün sistemi bozar
 - CD4 T lenfositleri enfekte eder
 - İmmün sistemi aktive ederek kendi replikasyonunu indükler

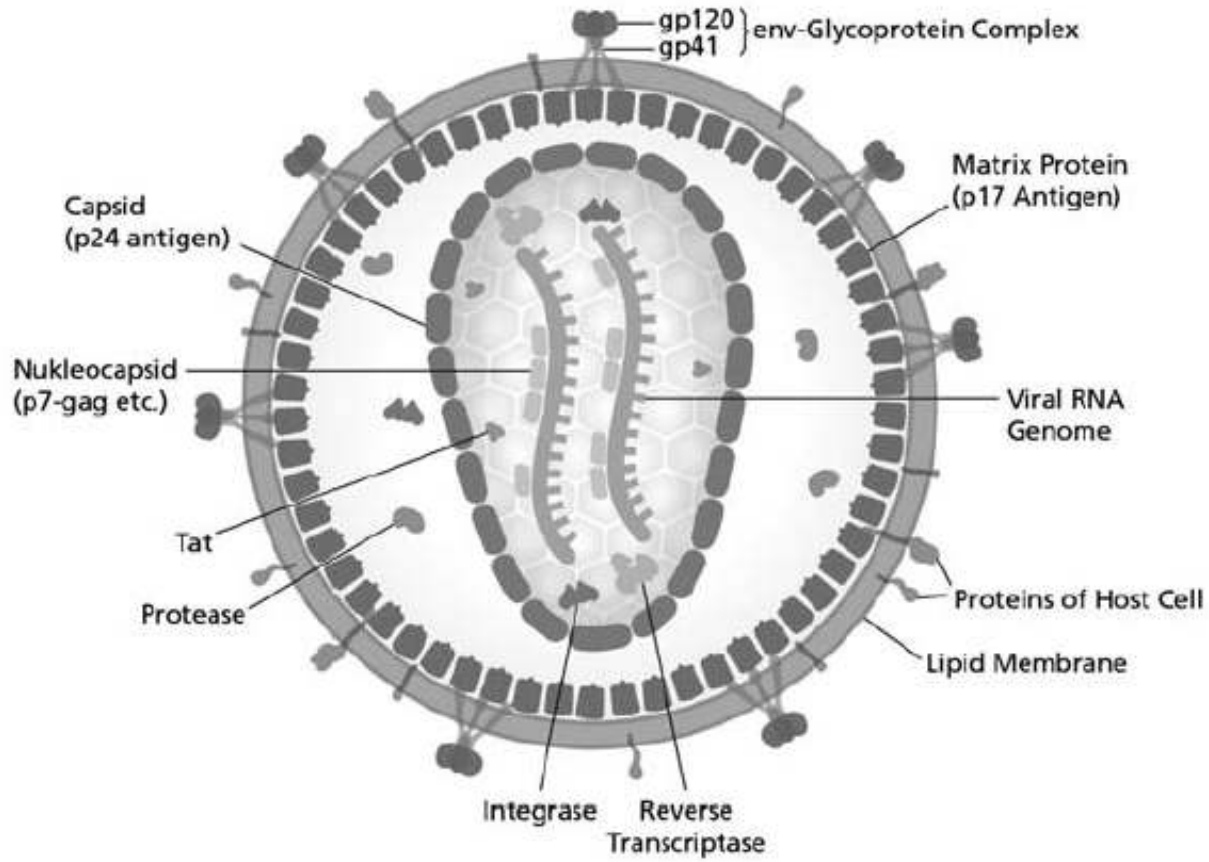
Giriş



HIV'e immün cevap

- Çoğu hastada güçlü hümmoral ve hücresele bağışıklık yanıtı vardır
- Çoğu tedavisiz hastada hastalık ilerler ve belirgin immünsüpresyon gelişir
- Virüs spesifik bağışık yanıtın kantitatif ve kalitatif özellikleri önem kazanmakta

HIV virüsü yapısı



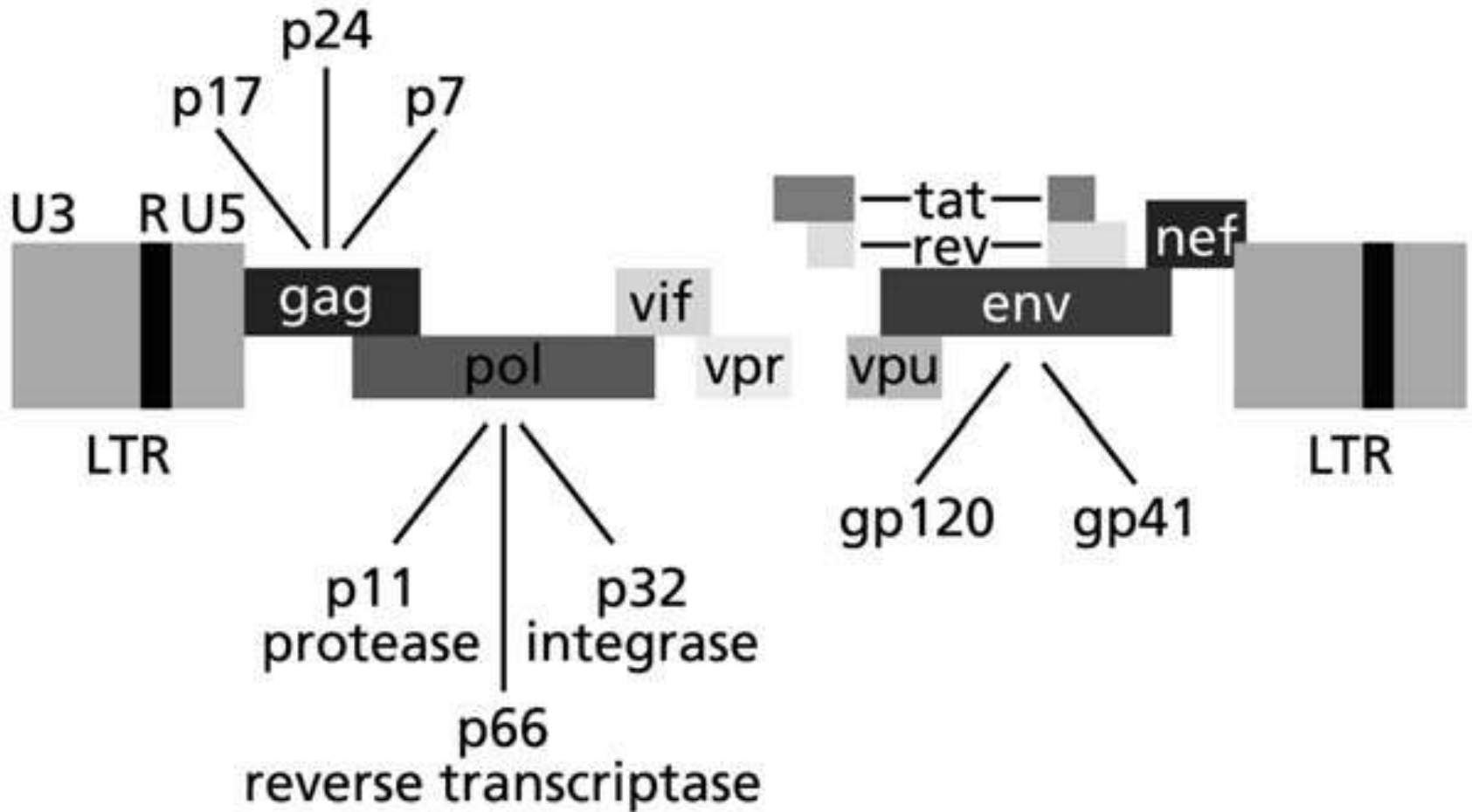
HIV virüsü

- 120–150 nm boyutunda partikül lipoprotein membran ile çevrili
- Lipid membrana integre 72 glikoproteine sahip
 - Eksternal glikoprotein gp120
 - Transmembran protein gp41
- Matrix protein p17 lipoprotein membranın iç kısmına gömülüdür
- 200 p24 kopyasından oluşan kapsid
- 2 kopya HIV-1 RNA

HIV-1 RNA

- Protein-nükleik asid kompleksi
 - Nükleoprotein p7
 - reverse transcriptase p66
- Viral partikül replikasyon için gerekli enzimleri içerir
 - RT p66
 - Integraz p32
 - Proteaz p11

HIV genomu



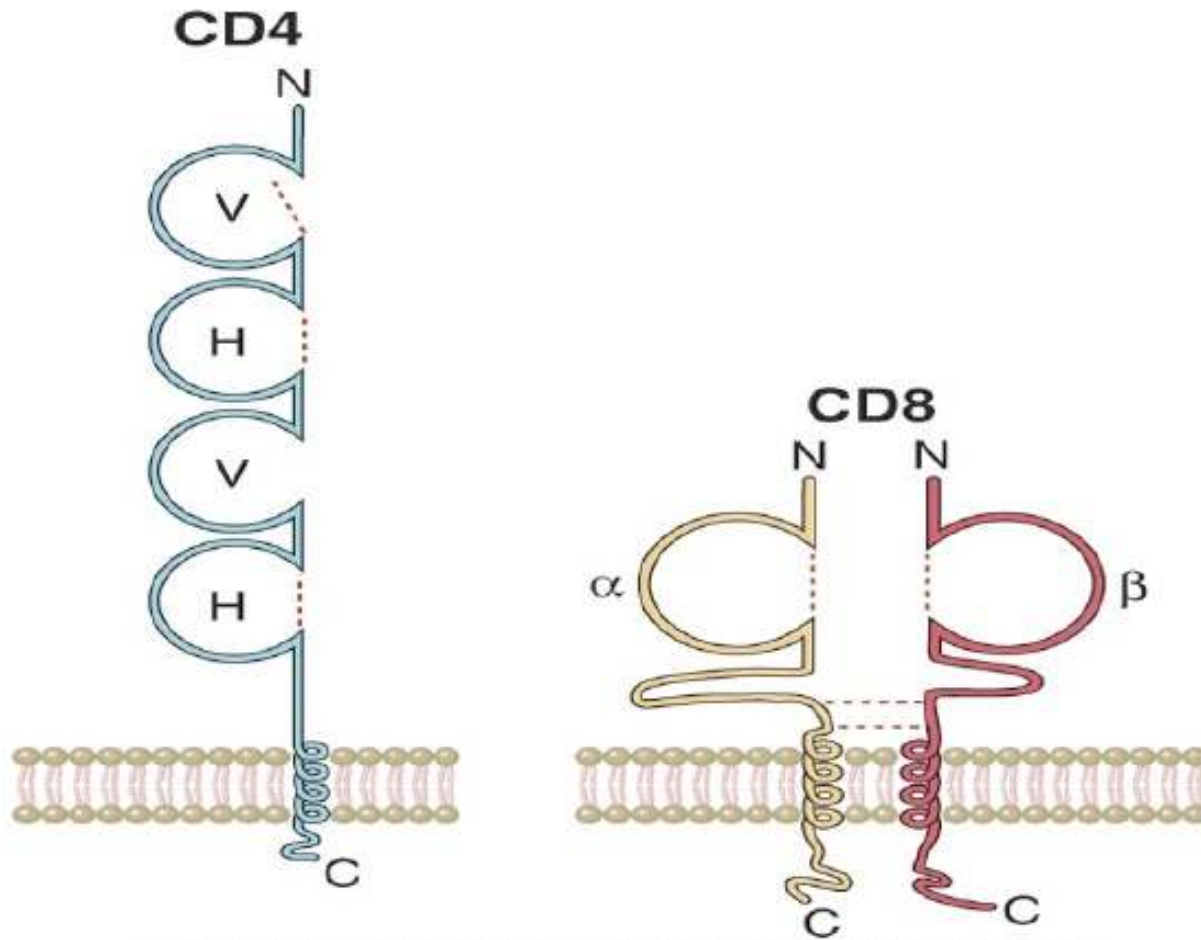
HIV virüsünün hücre içine girişi ve yayılımı

.....



Hücre içine giriş

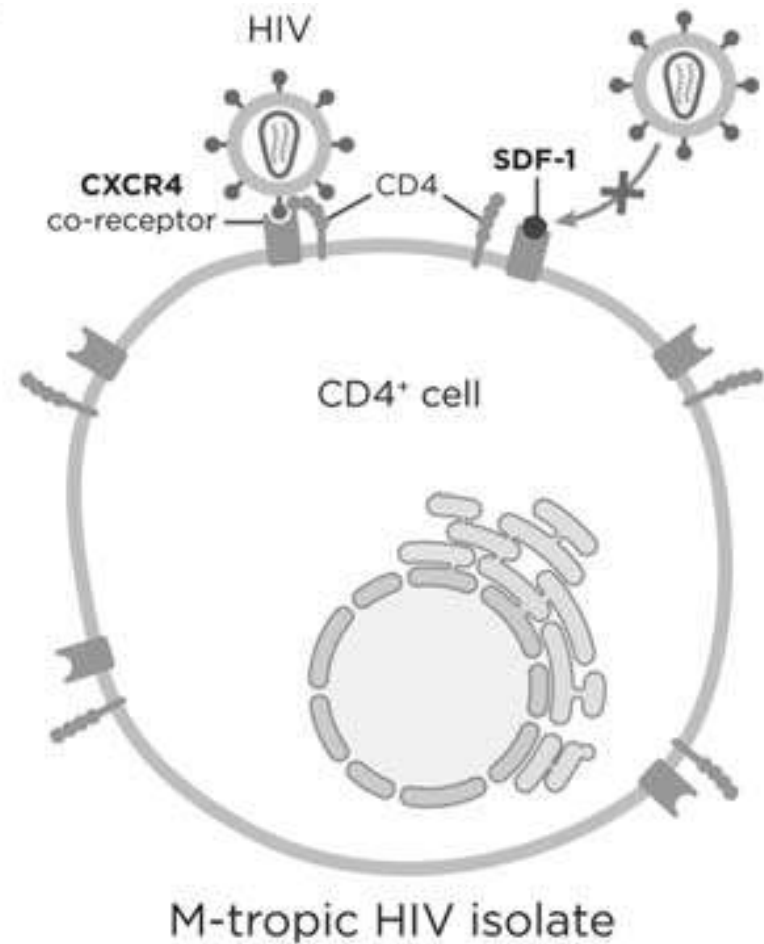
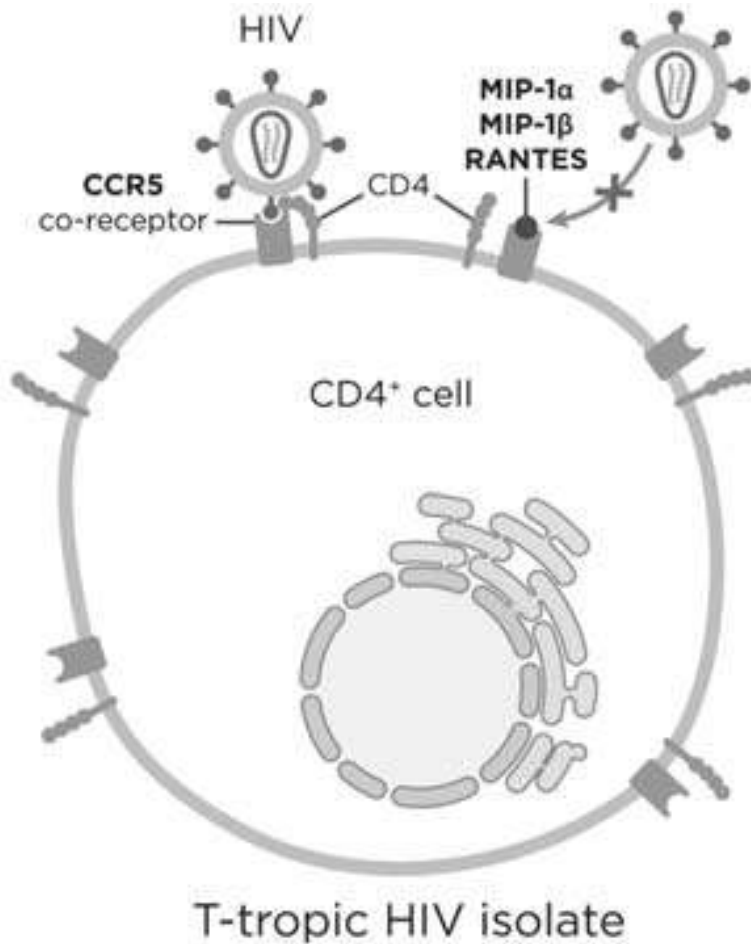
- CD4 ana reseptördür
 - T hücrelerinin %60'ında
 - Kemik iliğindeki ve timustaki T hücre öncüllerinde
 - Monosit, makrofaj, eozinofil, dendritik hücreler
 - SSS mikroglial hücreleri
- CD4'ün V2 bölgesindeki rezidüer gp120 ile bağlanmada önemlidir
 - bu bölge HLA sınıf II moleküllerinin de bağlandığı bölgedir
 - Bu bağlanma aynı zamanda intraselüler sinyal transdüksiyonunuda bozar ve apoptoza neden olur



Hücre içine giriş

- Kemokin reseptörleri
 - CCR5; MIP-1 α , MIP-1 β , ve RANTES
 - CXCR4; SDF-1



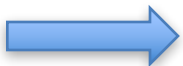
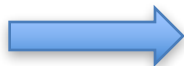
Kemokin reseptörleri



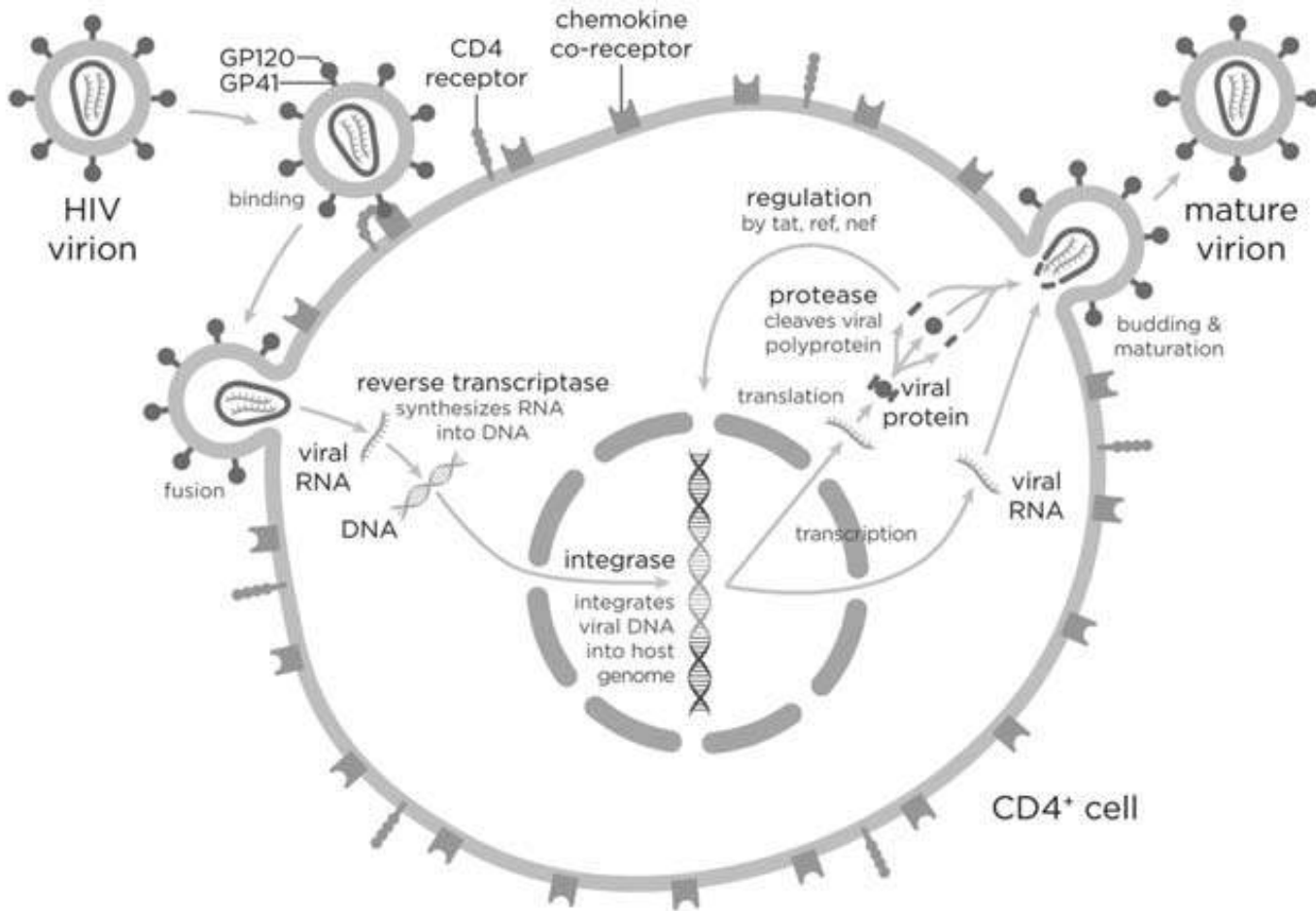
Füzyon sonrası olaylar

- Membran füzyonu sonrası viral kapsidin sitoplazmada soyunması
- Viral RNA proviral RNA'ya çevrilir
- Preintegrasyon kompleksin nükleusa transportu
- Hücresel aktivasyon ile HIV DNA'nın konak genomuna integrasyonu
- Yeni virionların sentezi

Füzyon sonrası olaylar

- *env*  gp160  gp120, gp41
proteaz
- *gag*  53 kD öncül  p24, p17, p9, p7
proteaz
- Yeni viral partikül hücre yüzeyine doğru göç eder ve tomurcuklanarak ayrılır
- Günde 10^9 yeni virüs partikülü oluşur
- Yüksek mutasyon hızı

HIV Hayat Siklüsü



İmmün sistem



Doğal imm nrite

- İlk savunma mekanizması
- Nonspesifik
- Evrimsel olarak eskidir
- Tüm geliřmiř organizmalarda bulunur

Dendritik hücreler

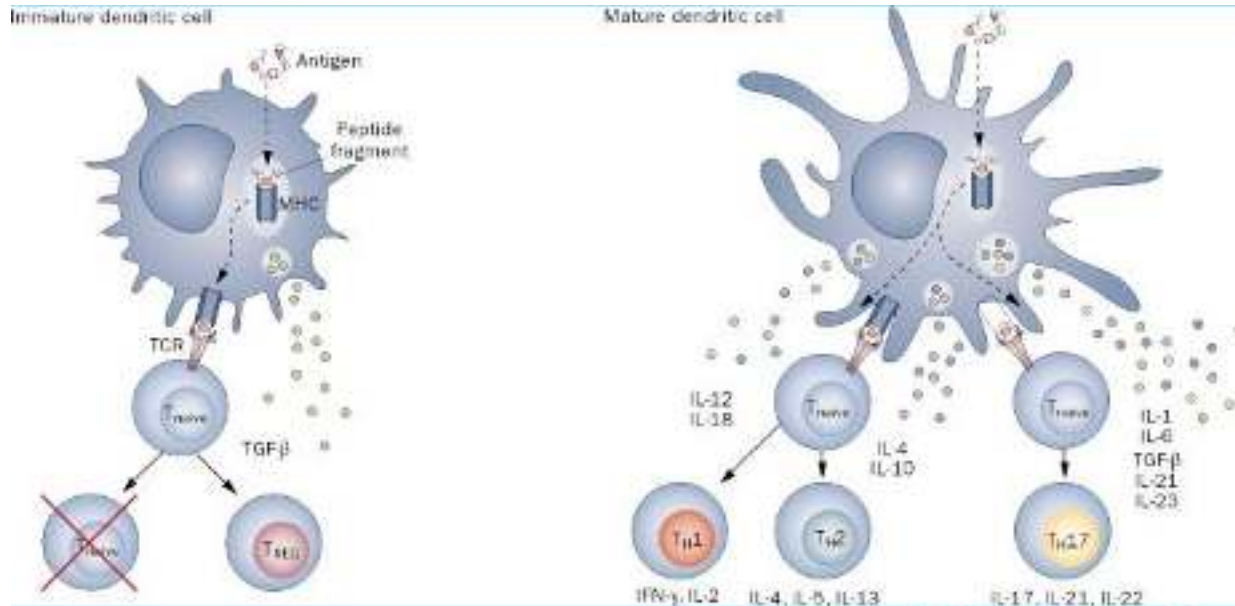
- Kemik iliğinde miyeloid seri öncül hücrelerden
- En önemli subtipleri miyeloid DC ve plazmasitoid DC
- Profesyonel antijen sunan hücrelerdir
- Çok sayıda HLA sınıf II antijenlerini ifade ederler
- Değişik doku ve organlarda bulunup antijenleri aldıktan sonra lenfoid dokuya göç ederler
- Edinsel bağışık yanıtta rol alır

Dendritik hücreler

- HIV enfeksiyonu sıklıkla vajinal ve rektal mukozada başlar
- Mukoz membranlar DC den zengindir ve ilk hedef olarak düşünülür
- Primer HIV enfeksiyonunda rol oynarlar
- Latent rezervuarlardan (hafıza T hücreleri) aktivasyonda rol oynarlar

Dendritik hücreler

- HIV-1 DC fonksiyonunu etkiler
 - Etkin bağışık yanıt oluşmasını engeller
 - Immün aktivasyona neden olur



Natural Killer (NK) hücreleri

- T ve B olmayan ve antijen spesifik reseptör ifade etmeyen lenfositlerdir
- Virüslerin ve kanserin kontrolünde rol alır
- Doğal bağışık yanıtın elemanı
- Bir çok reseptör ifade eder
 - TLR
 - KIR

Natural Killer (NK) hücreleri

- HIV ile enfekte hücreleri sitoliz veya sitokin sekresyonu ile hızlı bir şekilde ortadan kaldırabilir
- Genetik değişiklikler hastalık progresyon hızını etkilemekte

$\gamma\delta$ T hücreleri

- T hücre ailesine ait
- T hücre gelişiminin erken fazlarında ayrılırlar
- Primitif timositlerde TCR- $\gamma\delta$ bulunur
- Özel bir grup peptidik antijeni tanır
- Doğal bağışıklıkta rol alır

$\gamma\delta$ T hücreleri

- Erken HIV enfeksiyonunda $V\gamma 2V\delta 2$ TCR-taşıyan $\gamma\delta$ T hücreleri azalır
- BU hücrelerin azalması ile hastalık progresyonu ilişkili
- “Elite controler”larda sayıca fazlalar

Edinsel bağışıklık

- Direk olarak mikroorganizmaları ortadan kaldıramaz
- Yabancı patojenleri tanımayı öğrenmesi gerekir ve ikinci sıra savunmayı oluşturur
- Bazı parçaları kalıtsaldır (HLA allelleri)
- Diğerleri (T hücre reseptörleri) tekrar düzenlenme yoluyla oluşur

HLA sistemi

- Membrana bağımlı reseptörlerden oluşur
- Edinsel bağışık yanıtın TCR'e antijen sunarlar
- 6. kromozomda 40 genle kodlanırlar
- İmmünolojik olarak önemlidir ve fonksiyonel ve yapısal olarak 2 gruba ayrılır
- HLA sınıf I A,B,C alleleri tüm somatik hücrelerde ifade edilir ve CD8 hücreler için antijen sunarlar

HLA sistemi

- HLA sınıf II ise 3 harfle isimlendirilir;
 - sınıf için D, aile için M, O, P, Q ve R, sıradaki zincir için de A ve B (Ör: HLA-DRB1)
- HLA sınıf II alleleri sadece bazı hücrelerce ifade edilir
 - B lenfositler, aktive T lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler
- CD4 hücreler için antijen sunarlar

HLA sistemi

- HLA sınıf I allelleri ile HIV enfeksiyonunun kontrolü arasındaki ilişki çalışılmış
 - B57, B58:01, B27 viremi kontrolü ile ilişkili
- Indirek olarak CD8 hücre cevabının HIV kontrolündeki rolünün kanıtı
- HLA-B35 ve B07 ile hızlı progresyon arasında ilişki var

CD8 T hücreleri

- CD4 T hücrelerinden timusta ayrılırlar
- Ana görevi sitotoksikite ve virüsle enfekte hücreleri ortadan kaldırır
- Çeşitli sitokin ve kemokinleri salgırlar
 - MIP-1, interferon-, TNF- and IL-2
- TCR ile HLA sınıf I ile sunulan antijeni tanırlar

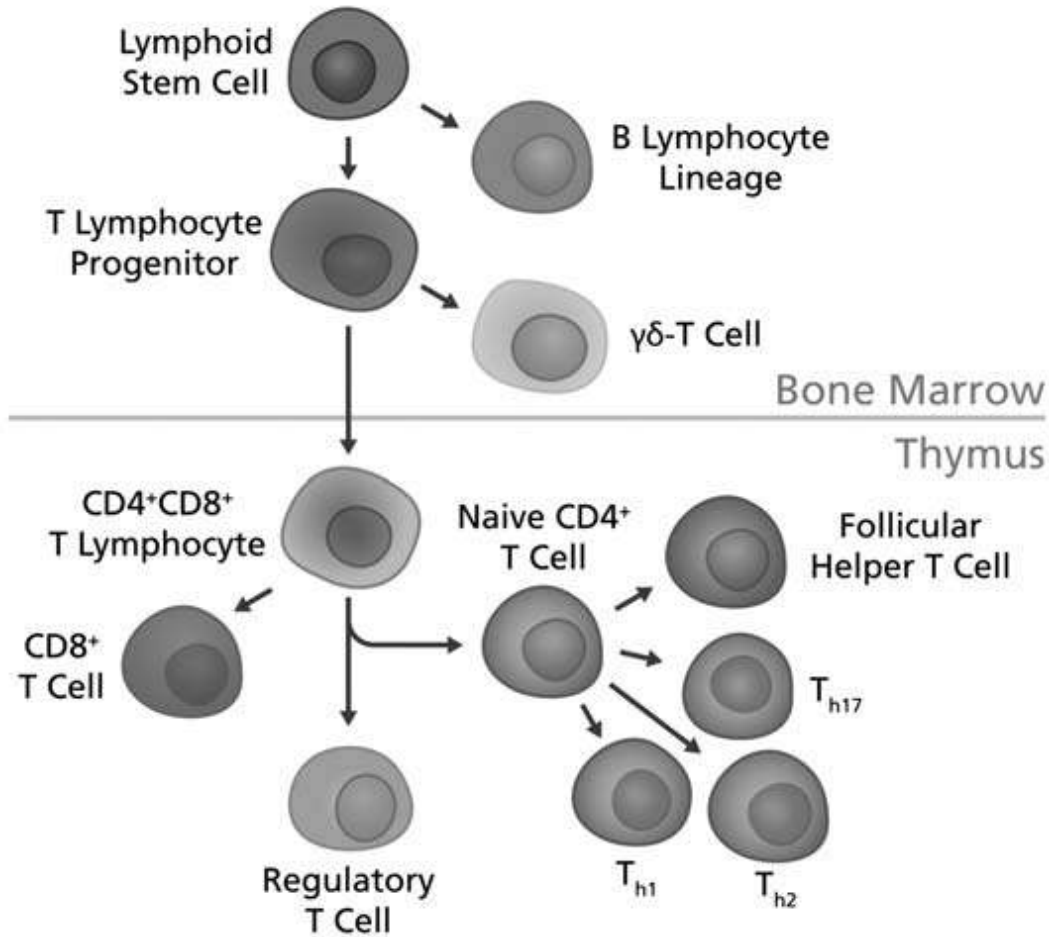
CD8 T hücreleri

- Virüs spesifik CD8 T hücreleri vireminin kontrolünde çok önemli
- Bazı HLA alelleri ve hastalığın yavaş ilerlemesi ilişkili. Özellikle B27 ve B57
- Güçlü CD8 baskısından kaçış mutasyonları oluşmakta
 - erken HIV enfeksiyonunda daha çok
- “controler”lar polifonksiyonel CD8 T hücre cevabı var

CD8 T hücreleri

- “controler”ların efektif CD8 T hücreler ex vivo üreyebilirken ilerleyici hastalığı olanarınki üreyemiyor
- BU efektör fonksiyonun kaybına immün tükenmişlik deniyor
 - Inhibitör sinyal yolaklar; programmed death-1 (PD-1)
 - Tim-3 and CD244 (2B4)
 - myeloid-derived suppressor cells (MDSC),

B ve T lenfositlerin gelişimi



CD4 T hücreleri

- Maturasyonunun devamını timusta geçirir
- Fenotip ve fonksiyon olarak farklı subgruplara ayrılır
- Timusta tamamen farklı bir subgrup da düzenleyici T hücrelerini oluşturur (Treg)
- Naiv CD4 T hücreleri de 4 gruba ayrılır
 - Th1, Th2, Th17 and “folliküler helper T hücreleri” (TFH).

CD4 T hücreleri

- Th1
 - interferon, lymphotoxin (LT) and IL-2 salgılar
 - Intraselüler patojenler
- Th2
 - IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-25 and amphiregulin salgılar
 - Ekstraselüler patojenler
- T helper hücreleri etkin CD8 T hücre ve B hücre cevabı için gereklidir

CD4 T hücreleri

- “elite controller”ların HIV spesifik CD4 hücreleri progresif hastalığı olanlarınkinden daha iyi çalışmakta
- CD4 hücrelerde de inhibitör moleküllerin rol oynadığı immün tükenmişlik söz konusu
 - CTLA-4 and TIM-3

Düzenleyici T hücreleri (Treg)

- CD4 ve CD25 pozitif T hücreleridir
- Baskılayıcı aktiviteye sahiptirler
- Hücrelerin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve fonksiyonunu inhibe eder
 - CD4 ve CD8 T hücreler, NK hücreler, B hücreler hücreler antijen sunan hücreler (dendritik hücreler ve makrofajlar)
- Vücudu zararlı immün yanıttan korurlar
- HIV enfeksiyonunda sayıları azalır, oranı artar

Th17

- Naiv CD4 T hücrelerinden gelişir
- IL-17 salgılar
- Mukoza ve cilde olabilecek patojenlere karşı vücudu korur
- HIV pozitif kişilerin kolon mukozasında azalır,
- Mukozal bariyer zayıflaması
- Mikrobiyal ürünlerin kana karışması
- Immün aktivasyon

Hümmoral İmmün Cevap

- Hayat boyunca kemik iliğinde yeni B hücreleri yapılır
- Matür B hücreleri kemik iliğini terk edip lenfoid organlara göç ederler
- Antijenle karşılaştıktan sonra maturasyon devam eder
- Oluşan plazma hücreleri antikor üretir
- İmmünglobulinin hafif ve ağır zincirlerinin bir araya gelmesi TCR'ye benzer

Hümmoral İmmün Cevap

- Nötralizan antikolar hücreesel bir reseptörü veya patojenin hücre içine girmesini engelleyerek savaşır
- Nötralizan olmayan antikolar ise kompleman veya efektör hücrelere yardım ederek korurlar
- Doğal HIV enfeksiyonu hem nötralizan hem de nötralizan olmayan antikoları indükler
- Kaçış mutasyonları ile virüs bir adım öndedir

Hümmoral İmmün Cevap

- Bu antikorlar vireminin kontrolünde etkisiz
- Son yıllarda broadly neutralizing antibodies (bNAK) keşfi
- Hedefi HIV-1'in viral çıkıntısı (gp120 ve gp41)
- Hastaların %20'sinde 2 yıldan sonra gelişiyor
- Aşı hedefi

Mukozaal bağışıklık

- Gut-associated lymphoid tissue (GALT) en büyük lenfoid organ
- Yüksek CD4 hücre içeriđi ile ana hedeflerden biri
- Erken HIV'de aşırı CD4 hücre kaybı mikrobiyal translokasyon ve immün aktivasyona neden

Mukozaal bağışıklık

- Son yıllarda mukozanın T hücre cevabı ile vireminin kontrolü ilişkili bulunmuş
- HIV spesifik CD8 hücreleri mukozada gösterilmiş ve “elite controller”larda daha etkin CD8 hücre cevabı gösterilmiş
- Bağırsakta NK hücreleri de azalmış

Mukozaal bağışıklık

- İntestinal mukoza aynı zamanda önemli bir HIV rezervuarı
- Viral yükü <50 olan hastalarda bile intestinal mukozada virüs gösterilmiş

İmmün aktivasyon

- İmmün yanıt olarak çeşitli sitokin ve kemokin salgılayan bir sinyal yolağı dizisidir
- Patojen eliminasyonu sonrasında kapanır
- Son yıllarda persistan immün aktivasyonun HIV patogenezinde önemli yer oynadığı gösterildi
- İmmün aktivasyonun derecesi viral yükten bağımsız hastalık progresyonunun en iyi göstergesi

İmmün aktivasyon

- Etkilenenler CD38 ifade eden T lenfositler ve aktive olduğunda HLA-DR
- Proinflamatuvar sitokinlerde artış
 - Interferon α , IL-6, TGF β , IL-8, IL1 α , IL-1 β
- İnflamatuvar göstergelerde artış
 - sCD14, CRP, cystatin C, and D-dimer

İmmün Aktivasyon Nedenleri

- Bağırsaktaki CD4 hücrelerin yıkımı ve azalması ile mikrobial ürünler için bağırsak permeabilitenin artışı
 - LPS seviyesinde artış, TLR4 ile doğal bağışıklık sistemini aktive diyor
 - Flagellin, peptidoglycan ve bakteriyel CpG-rich DNA domains, TLR2,5,9
- HIV'in kendisi immün aktivasyon nedeni, TLR7,8, NK

İmmün aktivasyonun sonuçları

- Artmış CD4 kaybı
- HIV spesifik bağışık yanıtın bozulması
- Persistan bağışık yanıtı bağı diğer hastalıklar
 - Kardiyovasküler olaylar
 - Non-alkolik hepatosteatoz
 - Böbrek bozukluğu
 - Osteoporoz
 - İnsülin direnci
 - Metabolik sendrom
 - Nörokognitif bozukluklar

Teşekkürler

