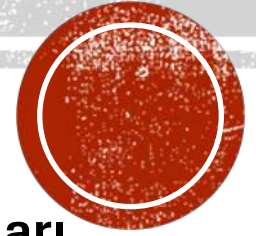


VİRUSLARIN KONAK HÜCRELERİNE GİRİŞİ, SİTOPATOJENİSİTESİ

Dr. Özlem Alhan
Enfeksiyon Hastalıkları
Koç Üniversitesi Hastanesi, İstanbul



oalhan@kuh.ku.edu.tr

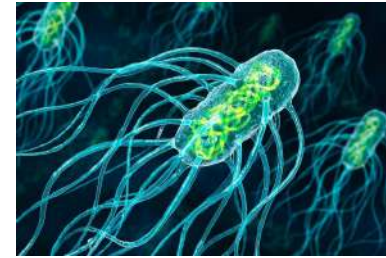
Sunum planı

- Virüslerin keşfi
- Virüs yapısı ve sınıflandırılması
- Virüs - konak ilişkisini belirleyen faktörler
- Virüsün bulaş yolları
- Konakçının bağışıklık yanıtı
- Virüsün hedef hücre ve doku ile etkileşiminin sonuçları





8×10^9



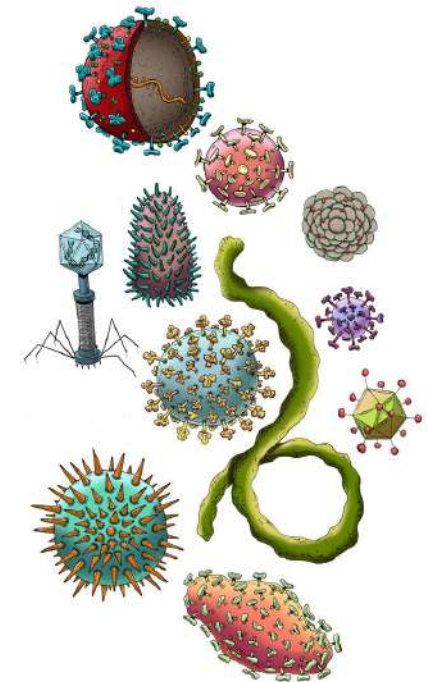
3×10^{30}



10^{11} to 10^{12}



$>10^{31}$



Virüslerin Keşfi

Virüsler, enfeksiyöz hastalıklara bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri

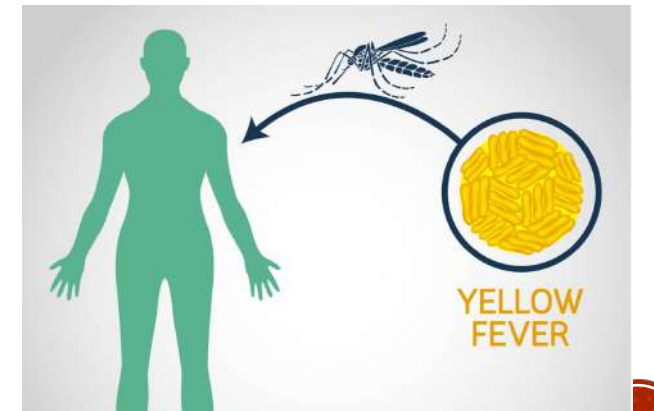
İlk virüsler 19. yüzyılın sonunda tanımlandı

- Bitkilerde hastalık yapan → tütün mozaik virüsü (1892)



- Hayvanlarda hastalık yapan → ayak ve ağız hastalığı (şap) virüsü (1898)

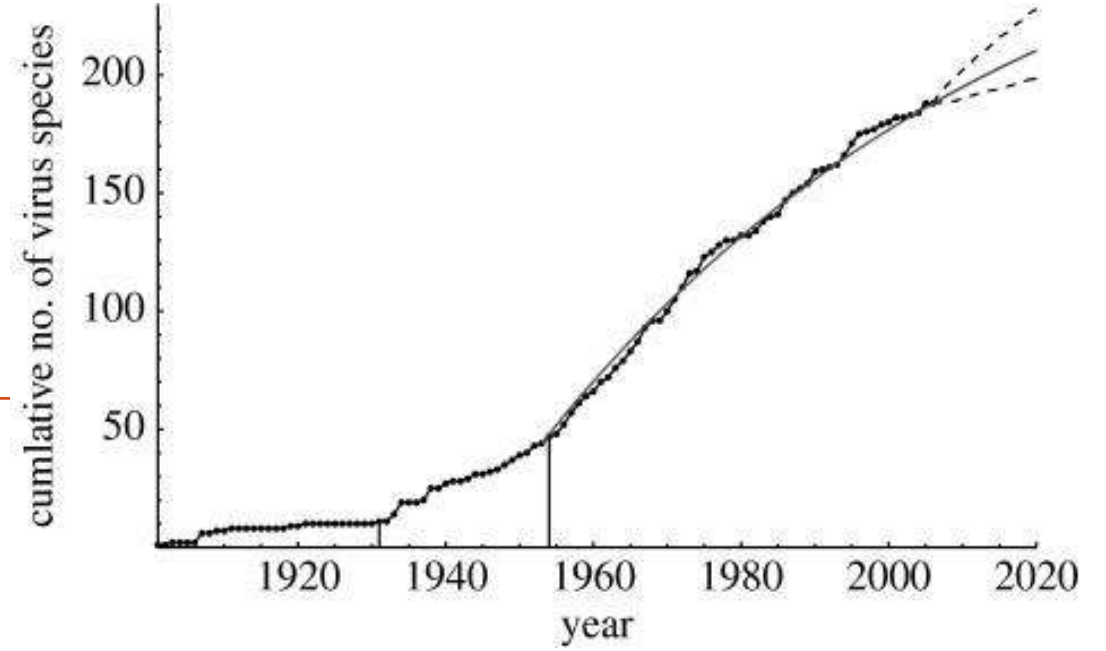
- İnsanlarda hastalık yapan → sarı humma virüsü (1901)



Yaklaşık **270 virüsün** insanları enfekte ettiği bilinmekte

Ortalama olarak **her yıl 3-4 yeni insan virüsü** türü rapor edilmekte ve virüsler, tüm yeni insan patojenlerinin üçte ikisinden fazlasını oluşturmakta

Keşif eğrisinin ekstrapolasyonu, hala **önemli bir keşfedilmemiş insan virüs türü havuzunun** bulunduğunu göstermekte



Virüs keşif teknolojisindeki önemli gelişmeler

Yıl	Teknoloji
1890 +	Filtreleme
1929	Komplement fiksasyonu
1948	Doku kültürü
1970 +	Monoklonal antikolar
1985	PCR
2000 +	Yeni nesil dizileme



Virüslerin sınıflandırılması

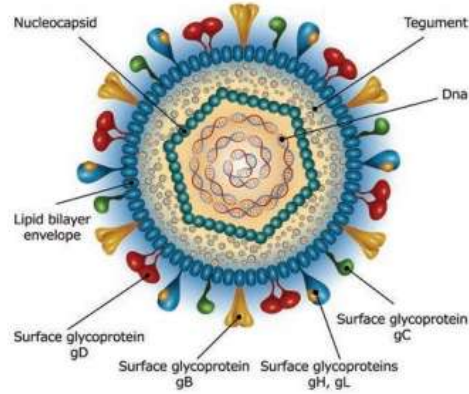
(1) Viral nükleik asidin türü & yapısı & replikasyonunda kullanılan strateji

DNA veya RNA
Tek veya çift sarmallı
Dairesel veya lineer
RNA virüsleri için pozitif veya negatif polariteli, ters transkripsiyon

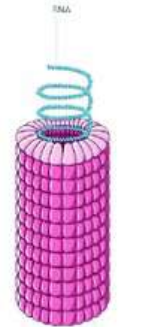
(2) Virüs kapsidinin simetri türü

Helikal
Küresel
İkosahedral

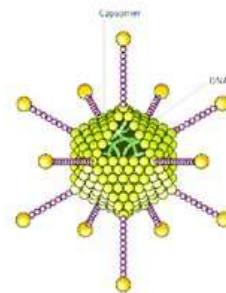
(3) Lipit zarfının varlığı veya yokluğu



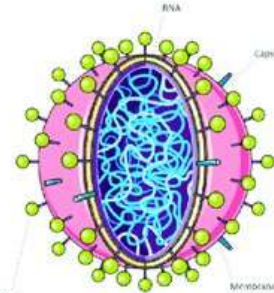
Structure of Herpes Simplex Virus



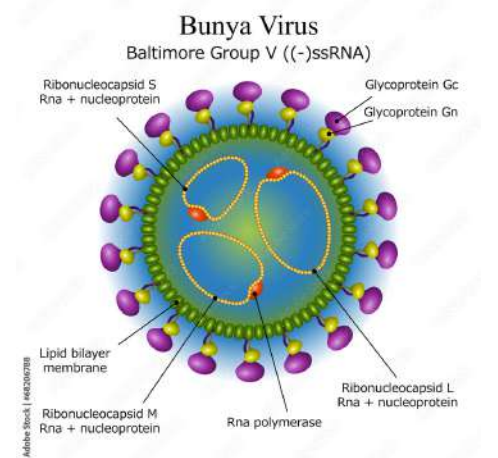
HELICAL
Tobacco
Mosaic Virus



POLYHEDRAL
Adenovirus



SPHERICAL
Influenza Virus



Virüs - konak ilişkisini belirleyen faktörler

- Bulaşma yolları
- Hücre/Doku tropizmi
 - Virüsün replikasyon için belirli hücre ve doku türlerini tercih etmesi
- Viral yük, replikasyon stratejisi
- Reseptör Afinitesi
- Konakçının genetik yapısı, yaşı, bağışıklık durumu
 - CCR5-delta32 homozigot genotipine sahip bireylerin HIV enfeksiyonuna karşı direnç göstermesi



Virüsün Konağa Bulaşı

■ Horizontal

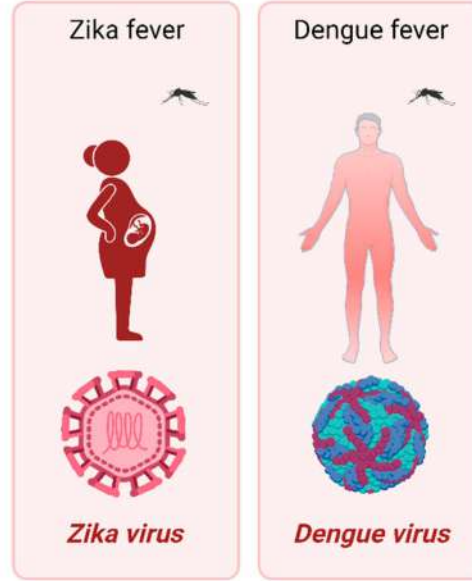
- Solunum damlacıkları
- Kontamine besin
- Enfekte vücut sıvısı ya da doku ile temas

■ Vertikal

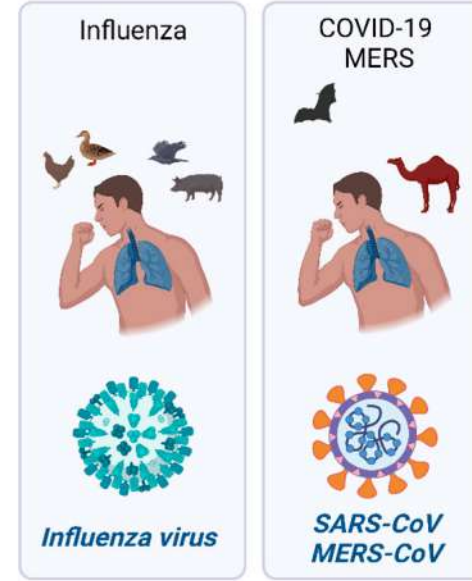
- Gebelikte, doğum sırasında, emzirme

■ Vektör

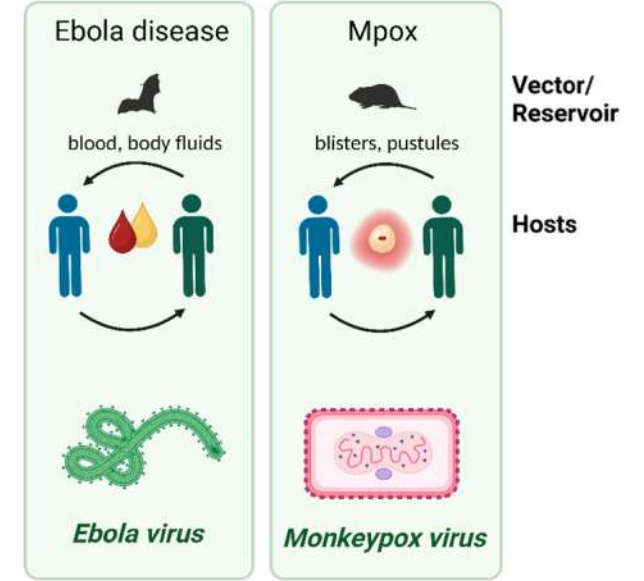
Vector-borne & vertical transmission



Droplet transmission



Direct contact transmission



Patogeneze etkisi:

- Fekal-oral yolla yayılan virüslerin çoğu zarfsızdır
- Lipid zarflar içeren virüsler ise, çoğunlukla solunum, parenteral ve cinsel yolla bulaşır

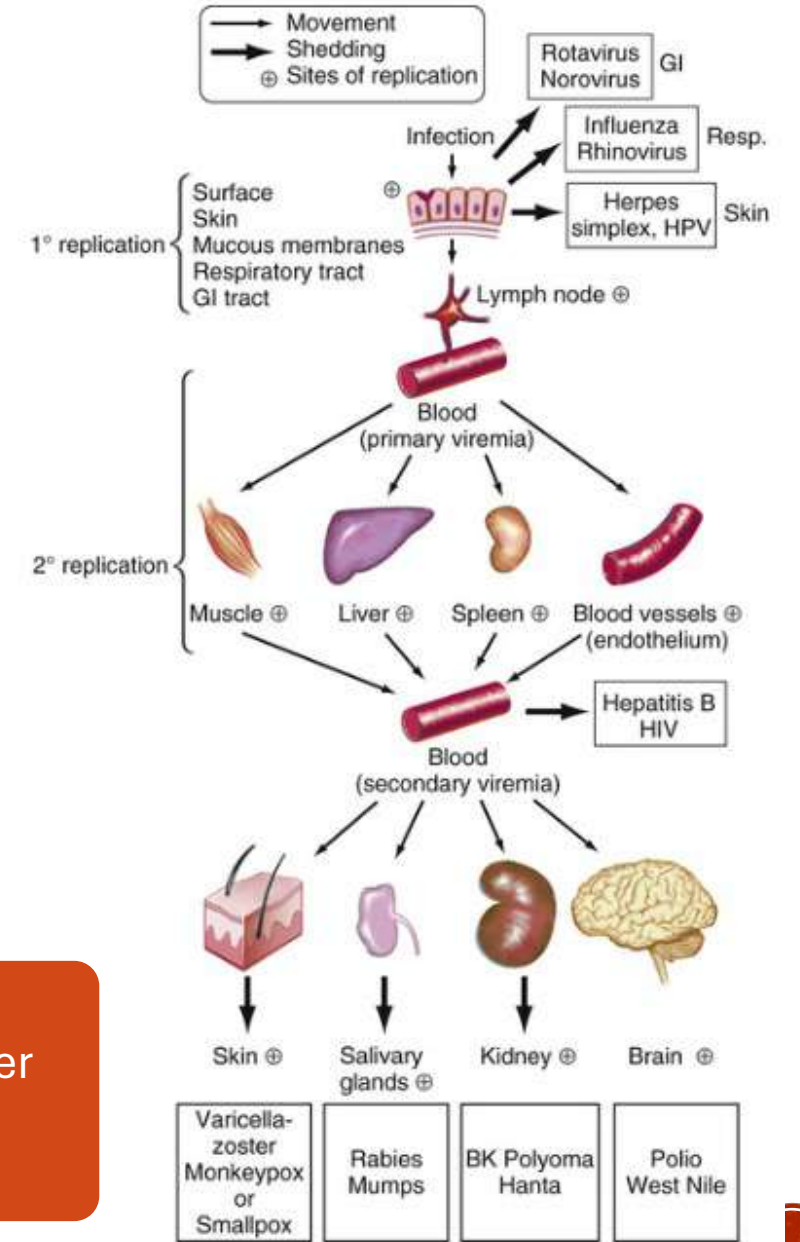


■ Lokalize enfeksiyon

- İnfluenza virüsü, rinovirüs ve RSV & solunum yolu

■ Sistemik enfeksiyon

- Hematojen yol (HBV, HCV)
- Nöral yol (HSV, Polio, kuduz virüsü)



Virüs giriş
yerindeki
hücrelerde
çoğalır

Primer viremi
ile sistemik
yayılım

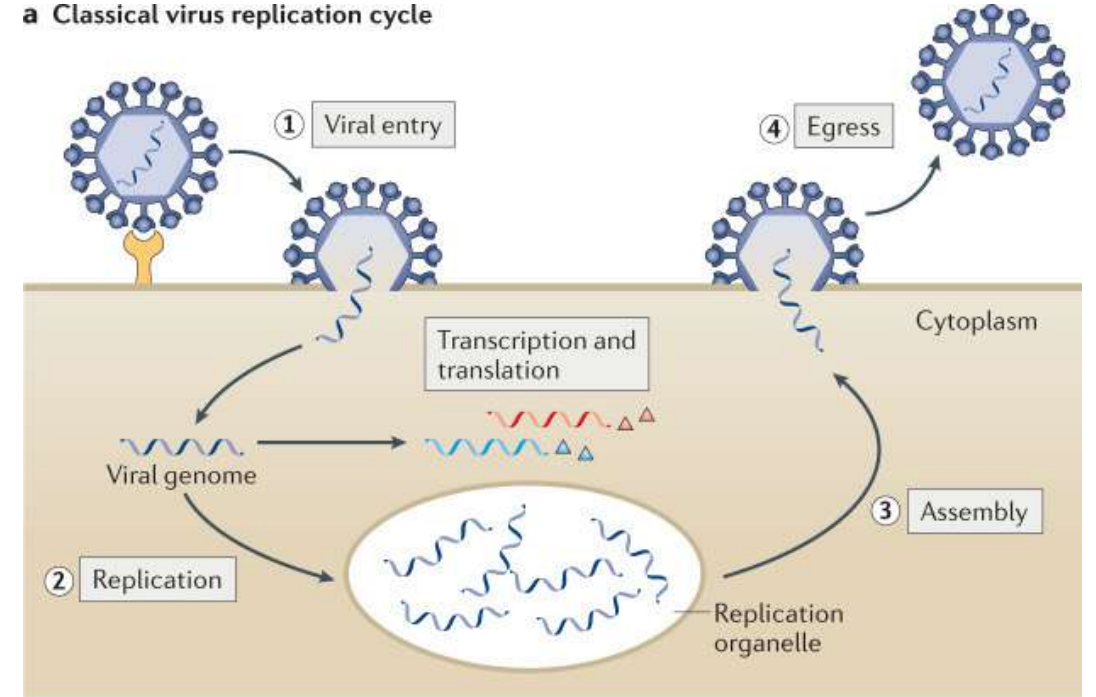
Hedef
dokuda
çoğalır

Sekonder
viremi

Viral Replikasyon Döngüsü

- Virüsler zorunlu hücre içi parazitler
- Hedef hücrelere girer ve konakçının hücresel mekanizmalarını ele geçirerek çoğalır

a Classical virus replication cycle



Viral replikasyon döngüsü dört ana adımdan oluşur:

Hedef hücreye bağlanma ve giriş

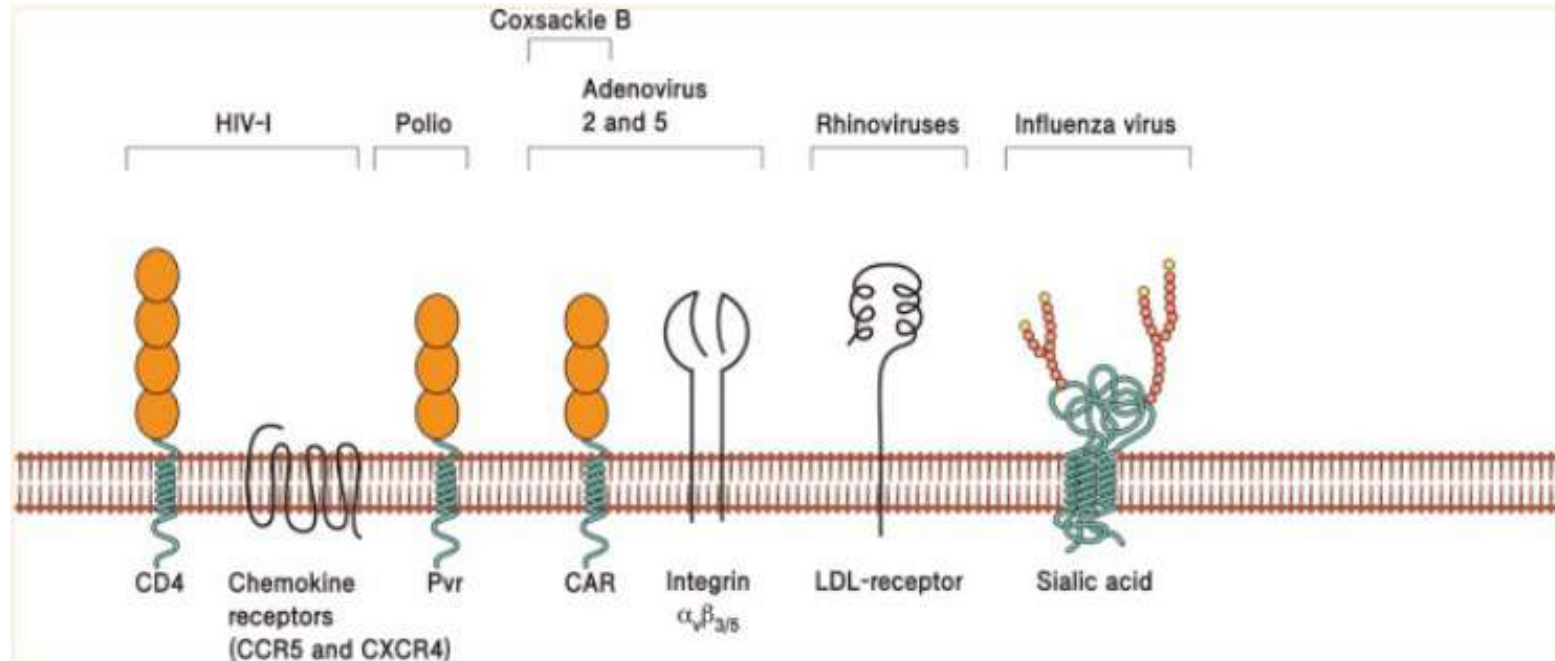
Viral genomun replikasyonu

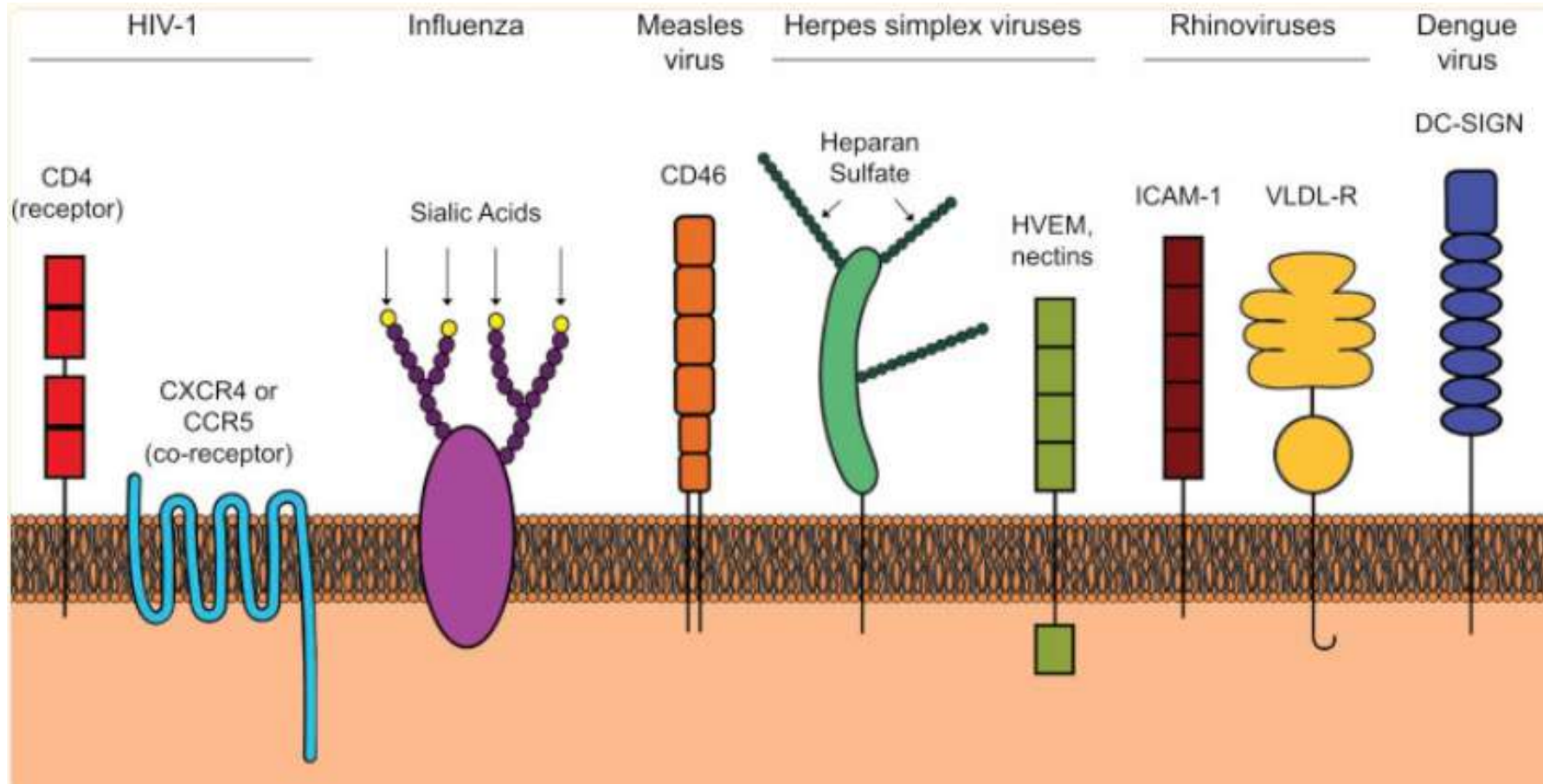
Viral proteinlerin sentezlenmesi ve genomun infeksiyöz progeni içinde paketlenmesi

Hücreden çıkış

Hedef Hücreye Bağlanma Ve Hücreye Giriş

- Bir hücreyi enfekte etmek için, virüsün konakçı hücreye bağlanması kritik öneme sahiptir
- Virüs bağlanma proteini, hücre yüzeyindeki spesifik reseptör ile etkileşir
- Hücre yüzeyindeki hedef reseptör molekülleri, hücresel işlevler için gerekli olan moleküllerdir



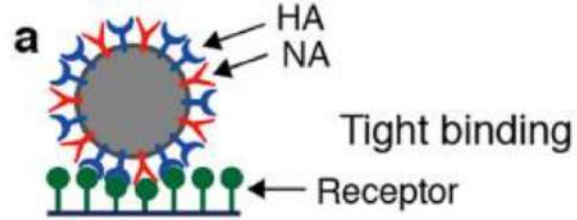


- HIV-1 → reseptör olarak CD4 ve **koreseptör** olarak kemokin reseptörleri CCR5 veya CXCR4
- Influenza → hücre yüzeyi glikoproteinlerinde bulunan terminal sialik asit kalıntıları
- Kızamık → CD46
- HSV-1 → GAG'lar üzerindeki heparan sülfata
- Rinovirüslerin %90'ı reseptör olarak ICAM-1'i kullanırken, %10'u VLDL reseptörünü kullanır

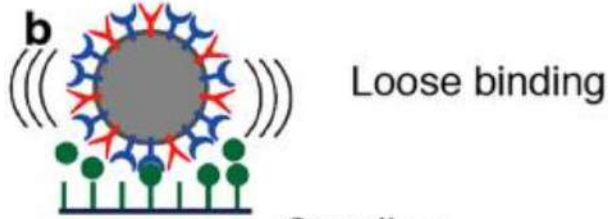


Virüs-konak reseptörü bağlanmasını etkileyen faktörler

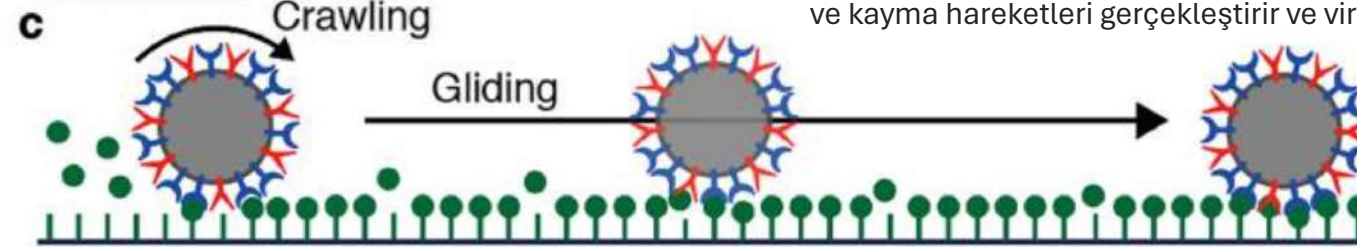
Konakçı hücre yüzeyi boyunca Influenza A partiküllerinin hareketinin hemagglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) proteinleri tarafından koordine edildiğini gösteren bir çalışma:



Virüs yüzeye bağlandıktan sonra, çoklu HA-reseptör etkileşimleri virüsü yüzeye sıkı bir şekilde bağlar



Viral NA, virüs bağlanma bölgesinin yakınındaki reseptörleri bozar. HA-reseptör çiftlerinin sayısı böylece azalır ve virüs, hücre yüzeyine gevşek bir şekilde bağlanır



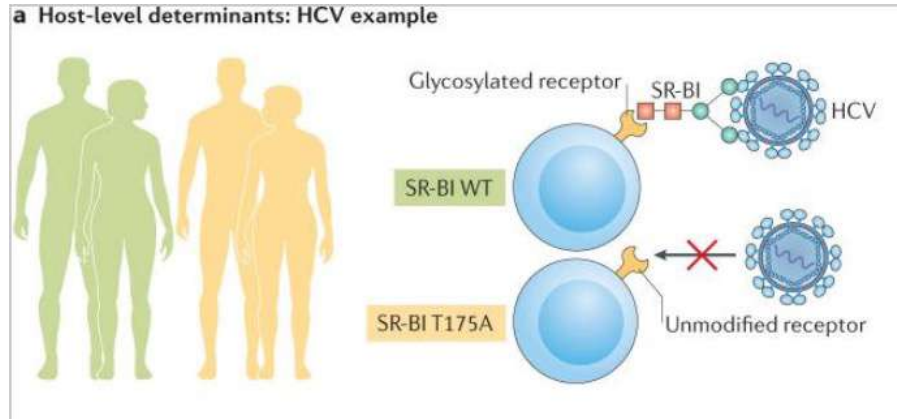
HA-reseptör etkileşimlerinin yinelenmeli birleşmesini ve ayrışmasını sürükleyici bir mekanizma olarak kullanarak, gevşek bir şekilde bağlanan virüs, birden fazla HA-reseptör çiftinin oluşabileceği bir bölgeye ulaşana kadar sürünme ve kayma hareketleri gerçekleştirir ve virüsü yüzeye tekrar sıkı bir şekilde bağlar

Influenza A partiküllerinin fetuin kaplı yüzeyler üzerinde gezinme ve kayma hareketlerine yönelik modeller

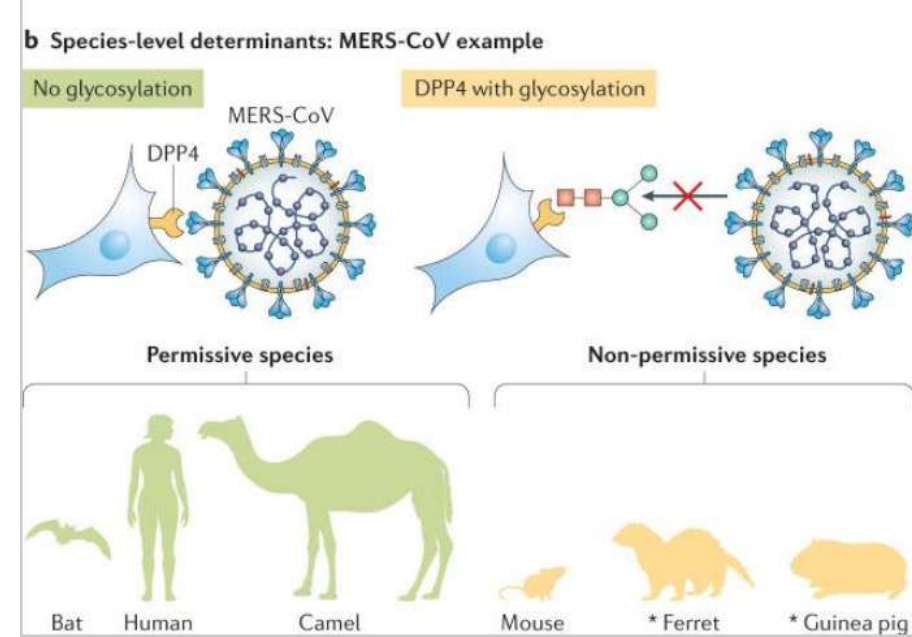
HA ve NA moleküllerinin bir virion üzerindeki yoğunluğu & dağılımı ve sialik asit bağlanması ve salınımına yönelik ilgili afinite, virüslerin hücre yüzeyleri boyunca hareketini ve virüs girişini etkiler.



- Reseptör glikozilasyonu, hücre tipleri arasında ve farklı konakçılarda değişiklik göstererek viral enfeksiyona karşı farklı reseptör aviditesine yol açar



HCV, ko-reseptörü olan scavenger reseptör class B tip I (SR-B1) varyantları için farklı afinitelere sahiptir

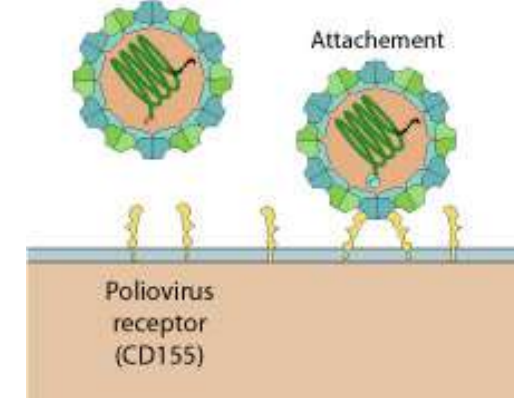


Farklı türlerde hücre reseptörünün glikosile olup olmamasına göre MERS-CoV'un bağlanma durumu değişir

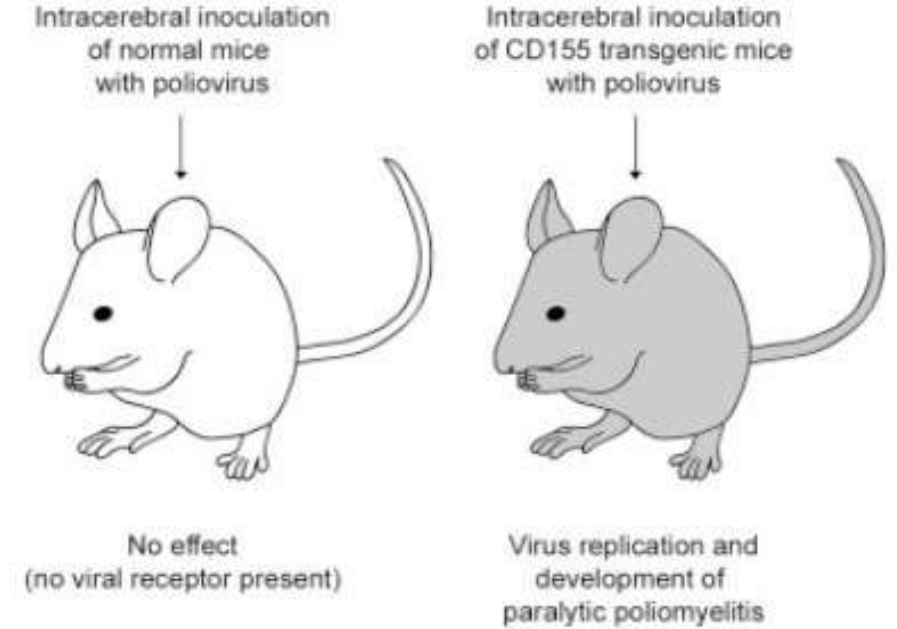


- İnsanlar poliovirüsün bilinen tek doğal konakçısı

- CD155 (poliovirüs reseptörü) fareler gibi küçük hayvan modellerinde mevcut değil



- 1990 yılında, insan CD155 molekülünü eksprese edecek şekilde transgenik bir fare suşu tasarlandı
- Bu fareler enfeksiyona duyarlıyken normal transgenik olmayan fareler duyarlı değildi



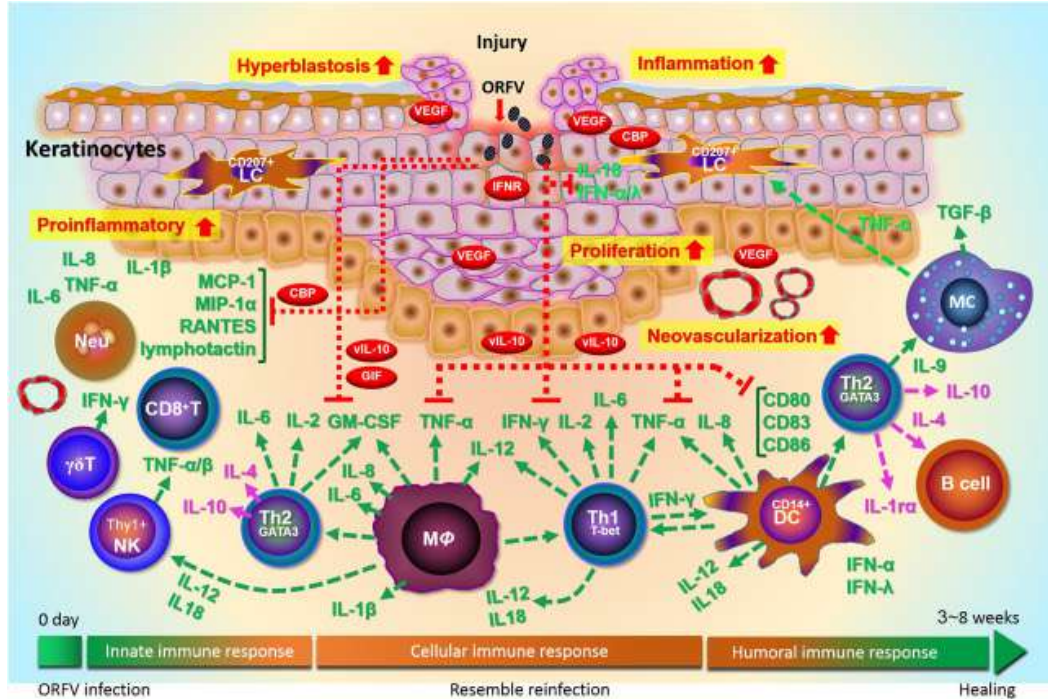
Orf virüs / VEGF-E

- Zoonoz (koyun ve keçilerin derisinde)
- İnsanların ise el ve kollarında
- Kan damarı oluşumu ve epidermal hiperplazi ile karakterize proliferatif cilt lezyonlarına neden olur

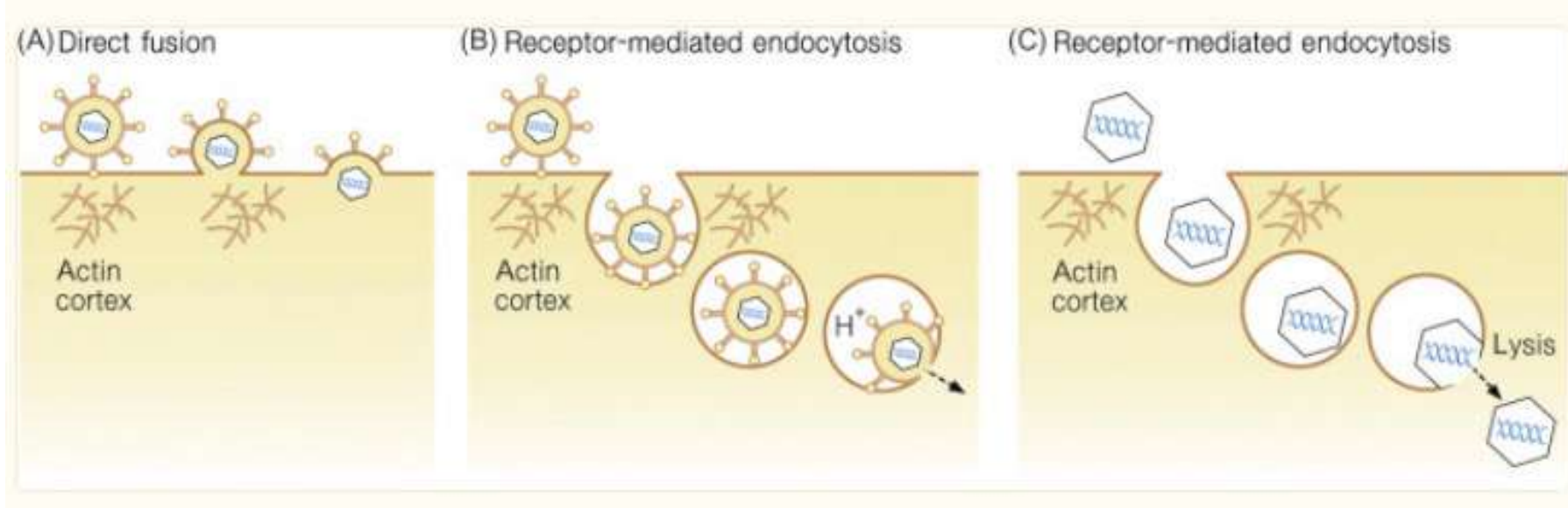


ORFV132 geni tarafından kodlanan vasküler endotelial büyüme faktörünün bir homoloğu (**VEGF-E**)

- kan damarı oluşumu, keratinosit çoğalmasını ve epidermal hiperplaziye düzenleyerek cilt lezyonlarının oluşumuna neden olur



Hücreye Giriş



Doğrudan füzyon

Viral nükleokapsidler, viral zarf ve plazma zarı arasındaki füzyon yoluyla hücreye girer

Zarflı virüsler için **reseptör aracılı endositoz**

Zarfsız virüsler için **reseptör aracılı endositoz**

Endositoz yoluyla alınan virüsler, viral zarf glikoproteinlerini plazma zarı üzerinde bırakmayarak, **bağışıklık sistemi tarafından tespit edilmelerinde gecikmeye** neden olabilirler



Hücreler arası bulaş

- Hücre-hücre bulaş mekanizmalarının dört farklı modu tanımlanmıştır:

- **(A) Plazma membranının füzyonu**

- Retrovirüs, Herpesvirus

- **(B) Tight junction boyunca**

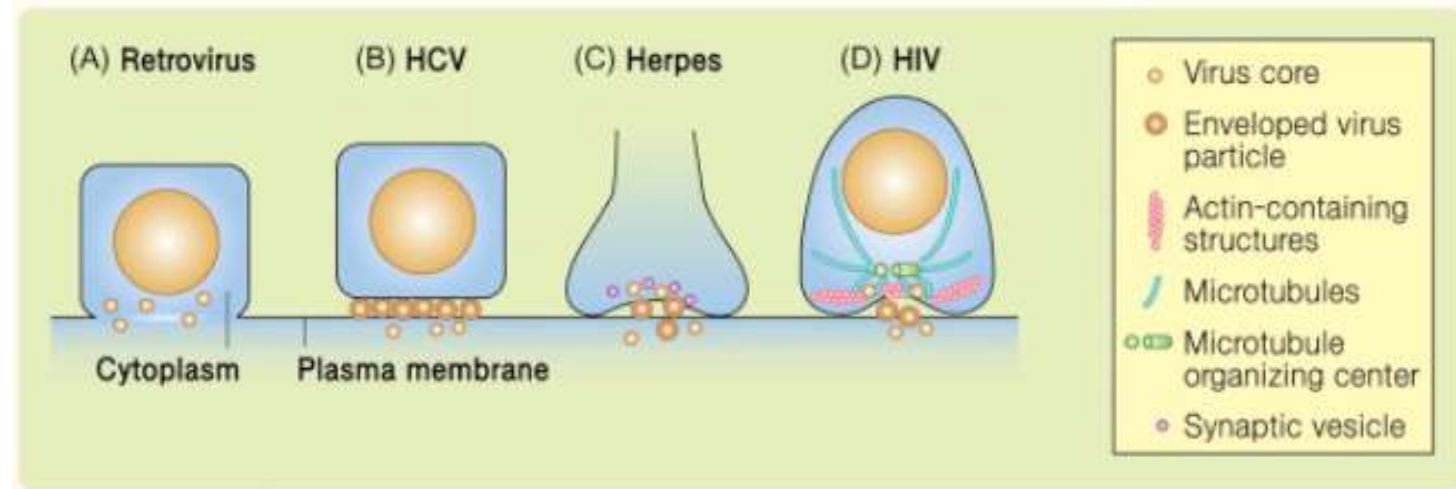
- Herpesvirus ve HCV

- **(C) Nöral sinaps boyunca**

- Rhabdovirüs, Herpes virüsleri ve Paramiksovirüsler

- **(D) Virolojik bir sinaps boyunca**

- HIV ve HTLV-1



Hücreler arası bulaşın avantajı nedir?

- Virüsün doğrudan hücreler arası temas yoluyla yayılmasını kolaylaştırır
- Nötralize antikorlardan korunma



Konakçının bağışıklık yanıtı

- **Virüslerde ‘patojen ilişkili moleküler yapılar’ (PAMP)**

- viral RNA ve DNA , glikoproteinler, lipoproteinler



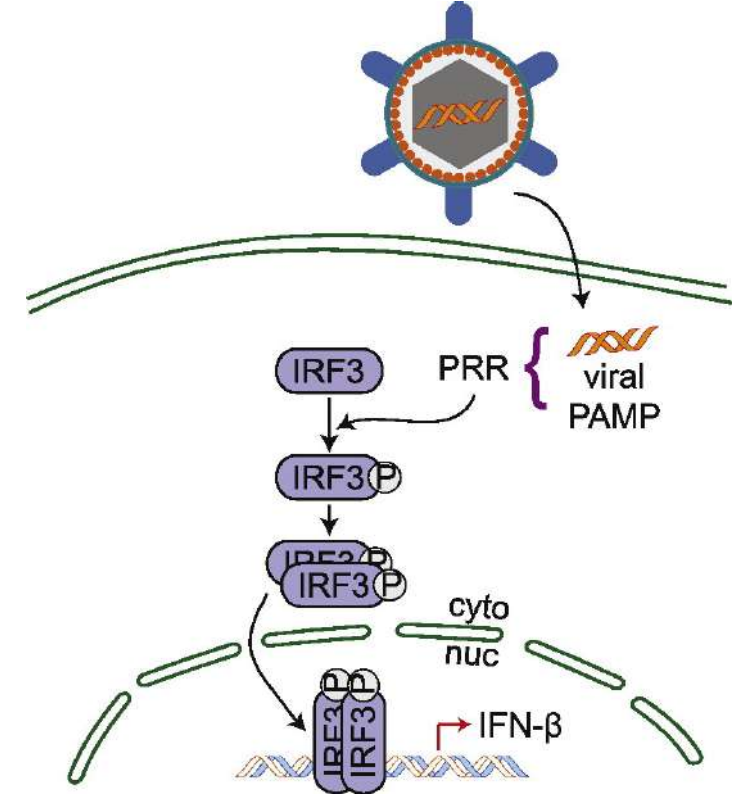
- **Konak hücrenin ‘patern tanıma reseptörleri’ (PRR)**

- Toll benzeri res (TLR), RNA helikaz-tip retinoik asid indüklenebilir gen-1 (RIG-1)

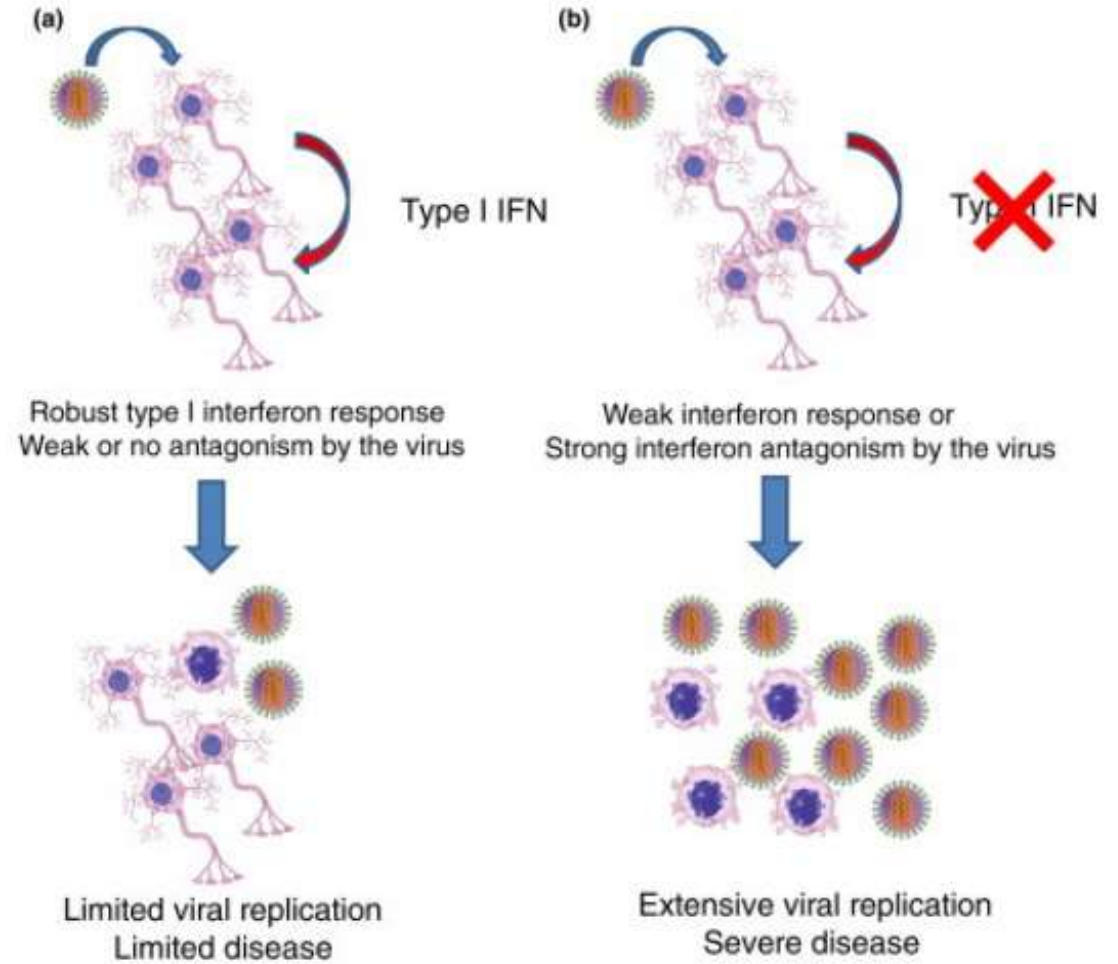


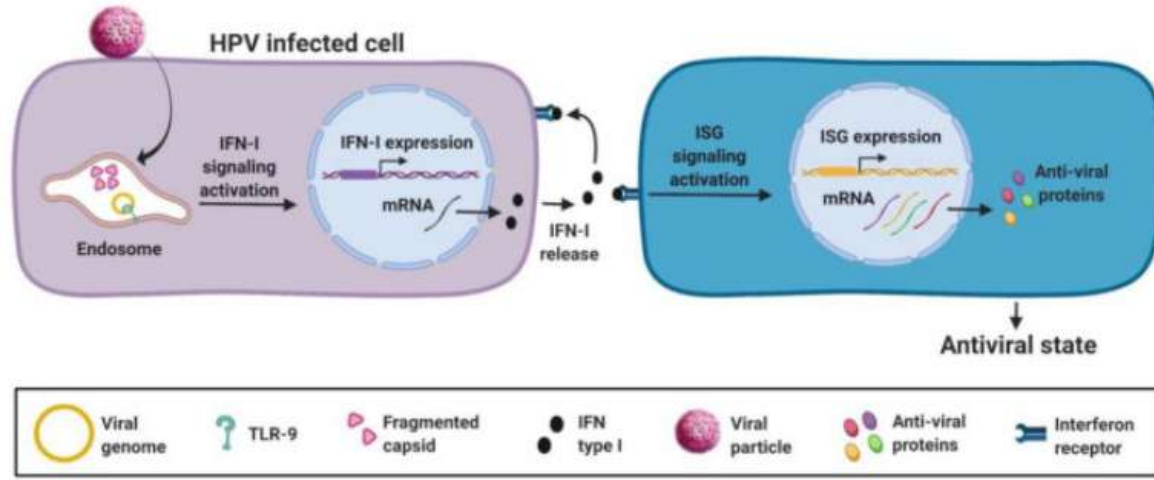
- **Interferon** molekülleri ve **proinflamatuvar sitokinlerin** yapımını tetikleyen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur

- IRF (Interferon düzenleyici faktör), NF- κ B



- Virüs ile enfekte hücreler, **Tip I ve III IFN** molekülleri üretir ve salgılar
- ↓
- Bu moleküller hücrelerde, kendilerine özgü **IFN reseptörlerine** bağlanır
- ↓
- Sinyal iletimleri sonucunda **antiviral etkili proteinler** sentezlenir





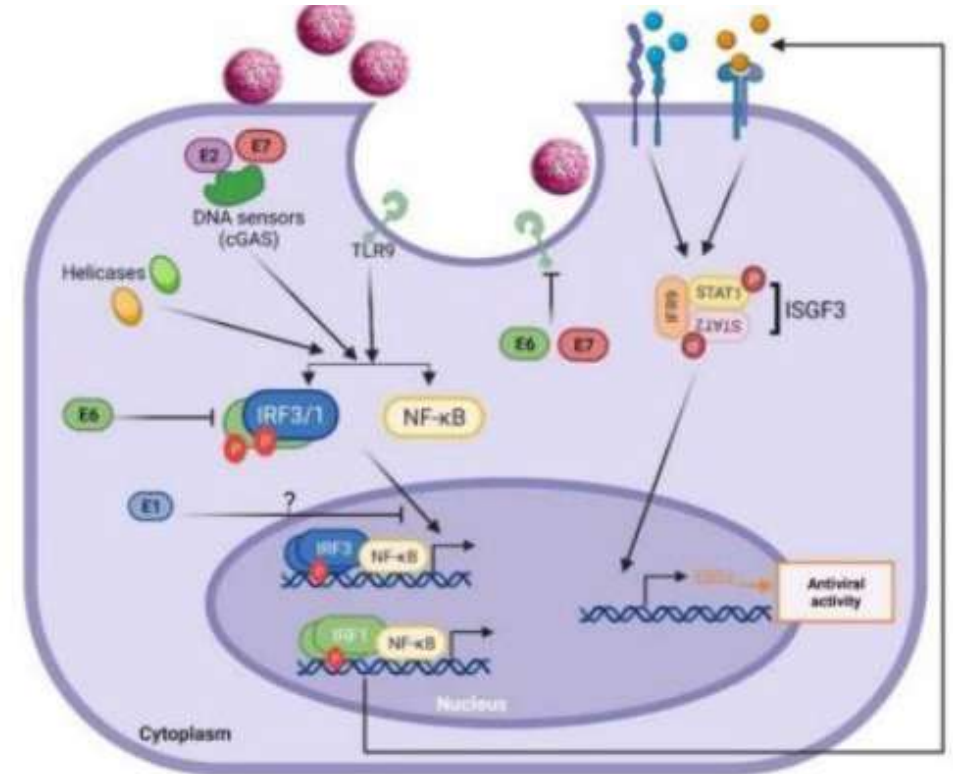
- İnterferon aracılı yanıt, HPV ile enfekte olmuş hücrelerin ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynar

HPV E proteinleri IFN üretimini bloklar:

- E6 ve E7 onkoproteinleri
 - TLR ve cGAS reseptörleri
 - IFN üretimini bloke eden IRF-3 ve -1 gibi transkripsiyon faktörleri
- E1 proteini IFN- β ve IFN- λ 'nın ekspresyonunu engeller

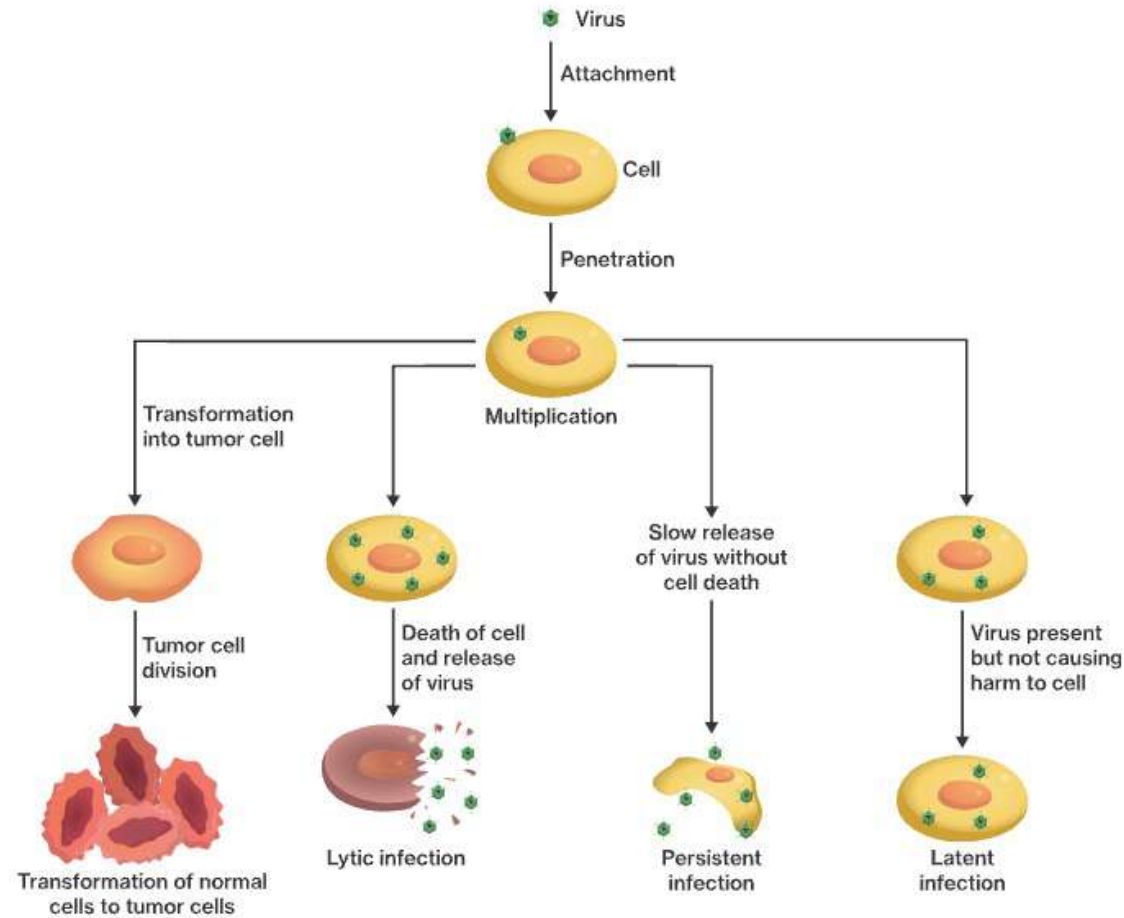


- HPV kleransı önlenir
- Latent enfeksiyon ve kansere zemin hazırlar



Virüsün hedef hücre ve doku ile etkileşiminin sonuçları

Doğrudan virüs kaynaklı hücre ölümü (Litik enfeksiyon)	Latent enfeksiyon	Kanser gelişimi	Bağışıklığın aşırı uyarılması sonucu hücre ölümü
--	-------------------	-----------------	--

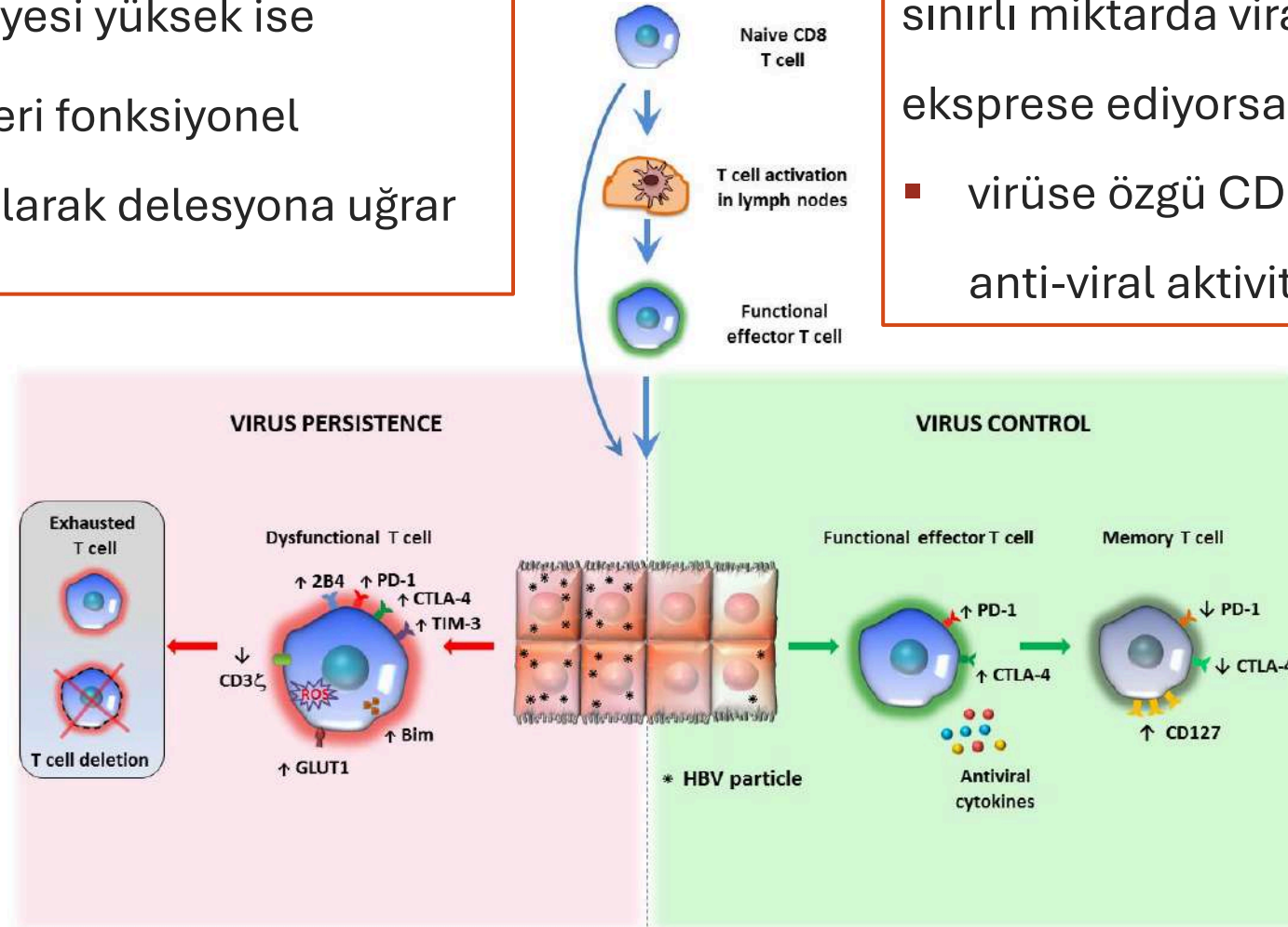


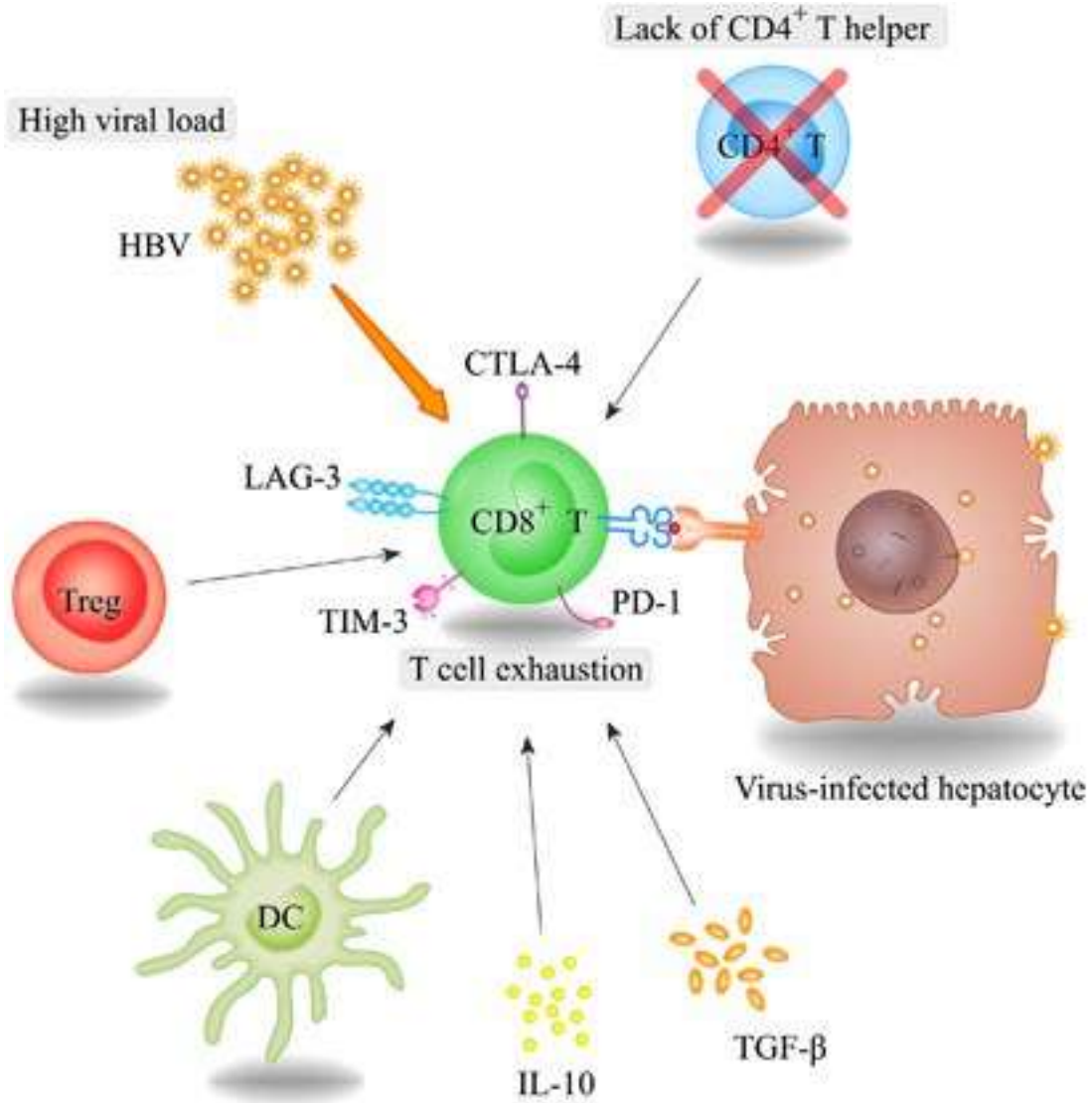
Kronik enfeksiyon

- Hepatositlerin çoğunluğu enfekte olursa ve eksprese edilen antijen seviyesi yüksek ise
 - virüse özgü CD8 T hücreleri fonksiyonel bozulmaya veya fiziksel olarak delesyona uğrar

Karaciğer hücrelerinin az bir kısmı sınırlı miktarda viral antijen eksprese ediyorsa (fare modeli)

- virüse özgü CD8 hücreleri etkili anti-viral aktiviteyi korur

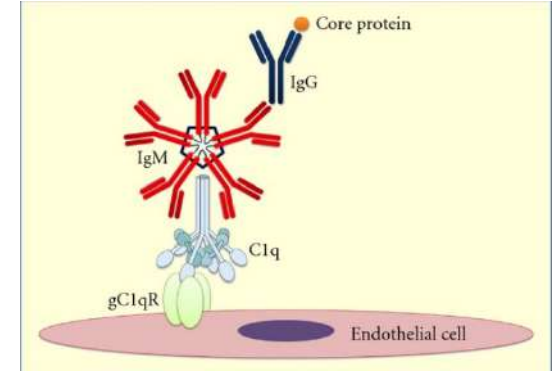
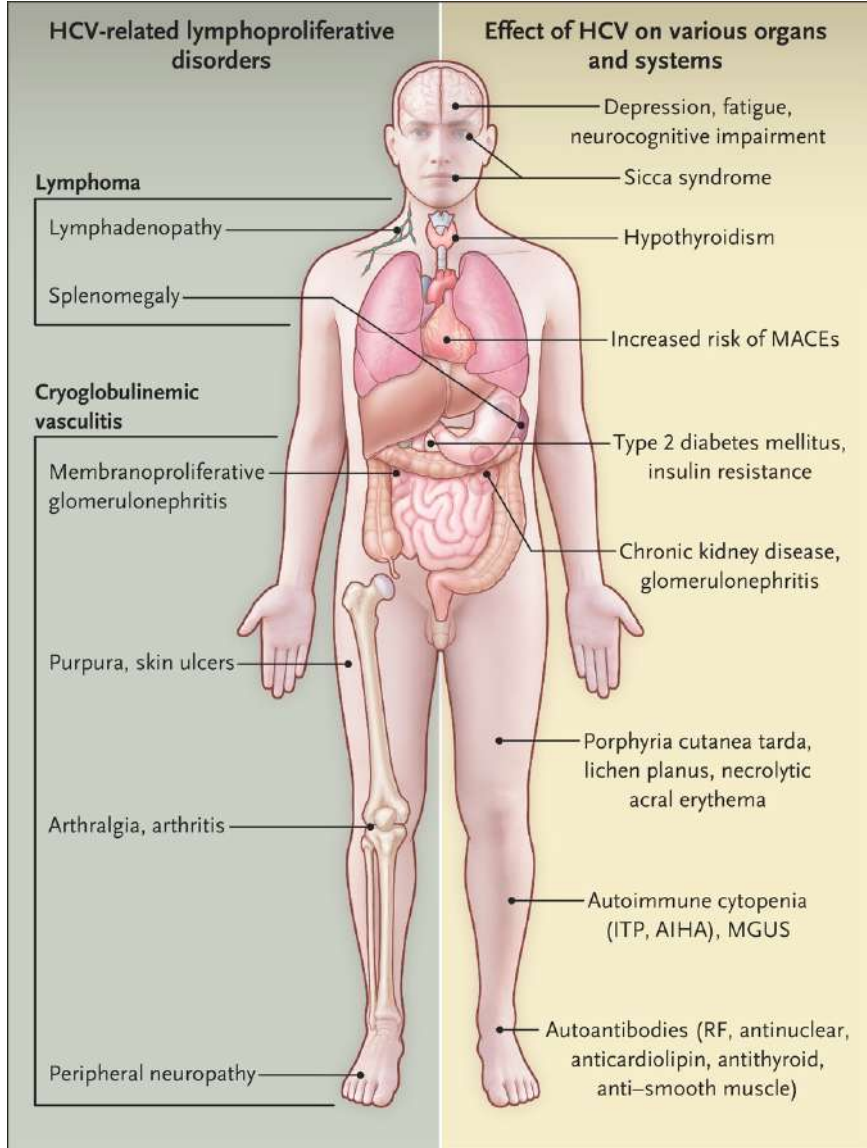




- HBV'ye özgü CD8+ T hücrelerinin tükenmesine katkıda bulunan mekanizmalar:
- Yüksek viral (veya antijen) yükü
- CD4+ T hücresi kaybı
- Baskılayıcı sitokinler IL-10 ve TGF-β ve DC'ler
- Pro-apoptotik moleküllerin aşırı ekspresyonu
- CD3ζ zincirinin aşağı regülasyonu
- Çeşitli metabolik değişiklikler



Bağışıklığın aşırı uyarılması

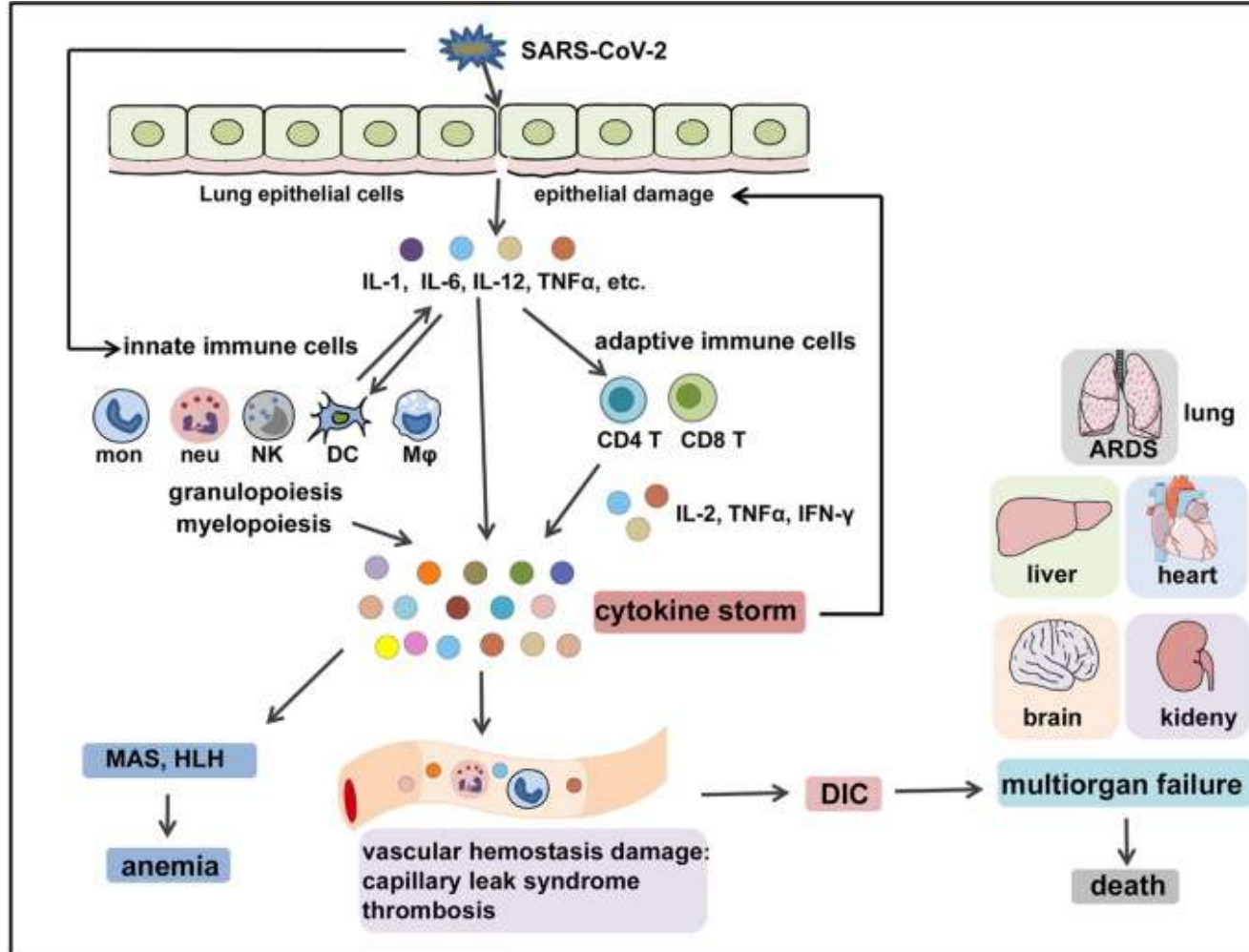


- Hepatit C virüsü enfeksiyonu
 - Bağışıklık komplekslerinin gelişimi ile ilişkili
 - **Virüs + antikor kümeleri** küçük kan damarların içinde çökelir ve **vaskülit** gelişimine yol açar
- Konakçı bağışıklık yanıtının **aşırı aktif veya uygunsuz aktive edilmiş bileşenleri**, virüsün neden olduğu hastalığın patogenezeine doğrudan katkıda bulunabilir

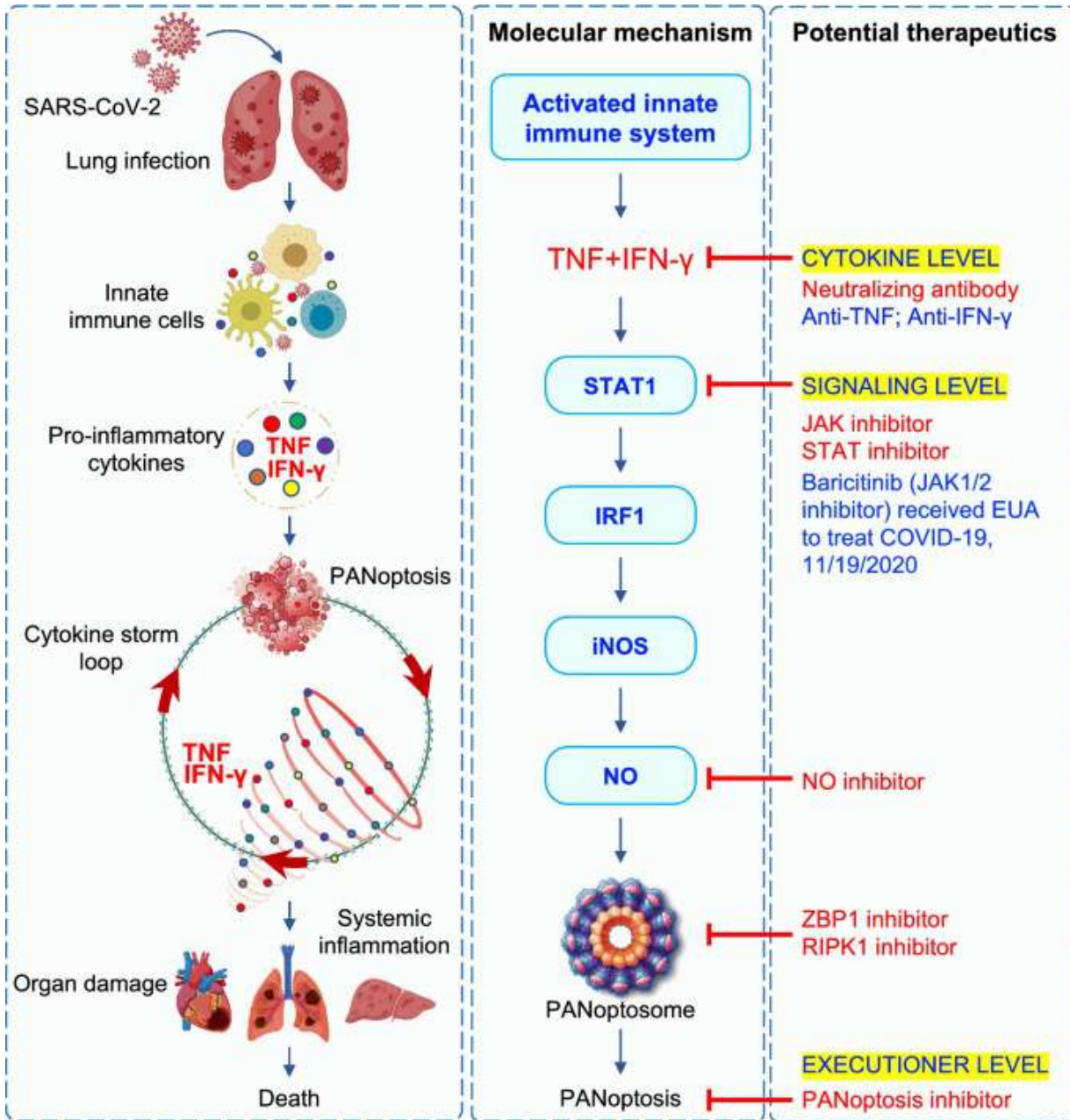


Sitokin fırtınası

- Hem lokal hem de sistemik olarak proinflamatuvar belirteçlerin akut aşırı üretimi ve kontrolsüz salınımı



- SARS-CoV-2 \rightarrow epitel/bağıışıklık hücreleri
- Doku hasarı ve inflamatuvar sitokinlerin salınması
- Doğuştan gelen ve edinsel bağıışıklık hücrelerini aktive eder, sürekli ve aşırı sitokin üretimine neden olur
- Makrofaj aktivasyon ve hemafagositik sendrom
- Anemi, kapiller sızıntı sendromu, tromboz ve DIC
- ARDS, çoklu organ yetmezliğı ve ölüm



- **PANoptosis:**
- Spesifik tetikleyiciler tarafından aktive edilen
- **Piroptoz, apoptoz ve/veya nekroptozun** temel özelliklerine sahip olan ancak herhangi biri tarafından tek başına açıklanamayan
- **PANoptozom kompleksi** tarafından düzenlenen inflamatuvar programlı hücre ölümü yolu
- **TNF ve IFN- γ kombinasyonu**, PANoptosis aktive ederek sitokin fırtına döngüsüne yol açar



TEŞEKKÜRLER

