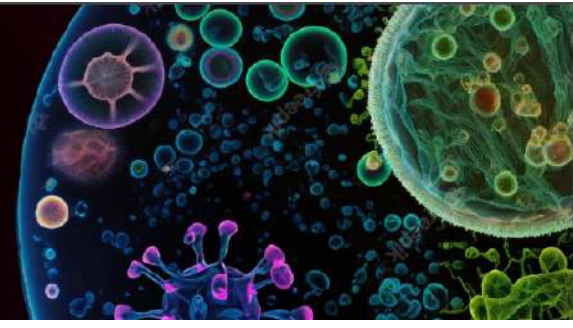


I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE  
BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL



# Cinsel Yolla Bulaşan Viral İnfeksiyonlarda İmmünopatogenez

Dr. Selcan Arslan Özel

SBÜ Derince Eğitim Araştırma Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

# CYBVi İmmünopatogenez

- Vücudun bağışıklık sisteminin virüse karşı verdiği tepkiyi ve bu tepkinin hastalığın seyri üzerindeki etkilerini inceleyen bir süreç
- İmmünopatogenez süreci, virüsün türüne ve infekte ettiği hücrelere göre değişiklik gösterir
- Cinsel yolla bulaşan viral İnfeksiyonlar;
  - Human Papillomavirus (HPV)
  - Herpes simpleks virus Tip 1, 2 (HSV)
  - Monkey pox virüs (MPOX)
  - HIV
  - HBV

# Bağışıklık-İmmün Sistem

Bağışıklık sistemi



Doğal Bağışıklık sistemi

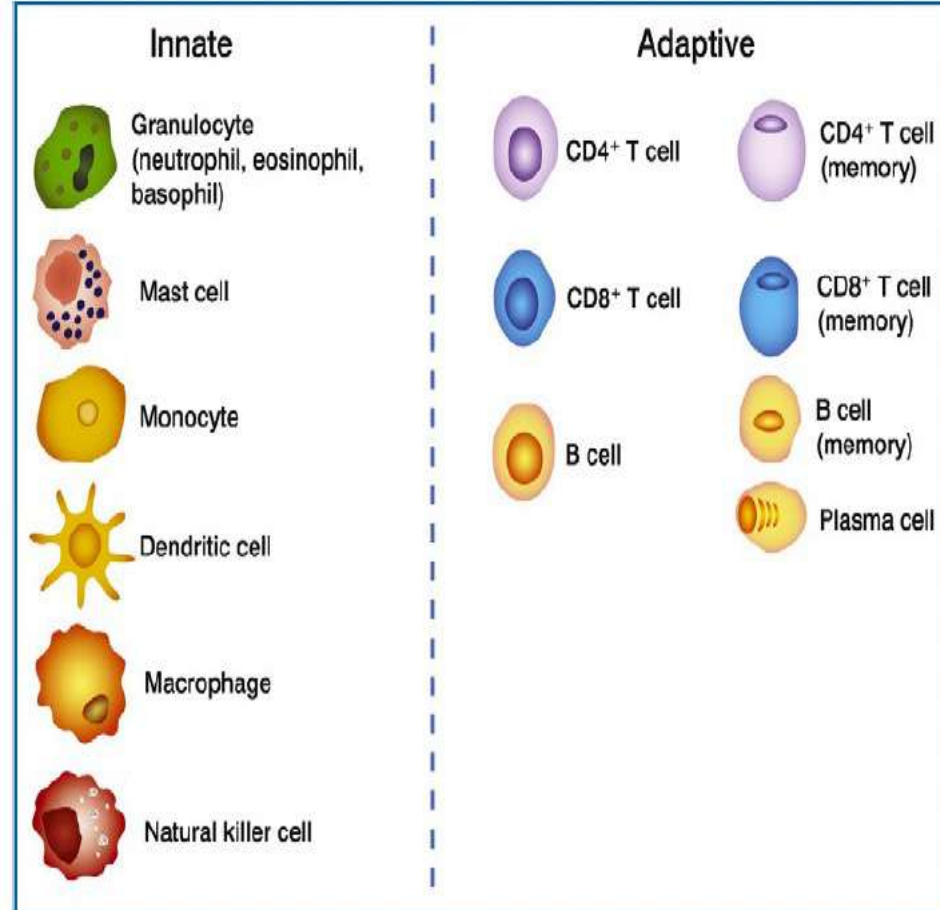


Adaptif-Kazanılmış Bağışıklık sistemi

# Bağıışıklık-İmmün Sistem

## ▪ Doğal immünite

- Anatomik bariyerler
- Humoral bariyerler
- Hücresel bariyerler

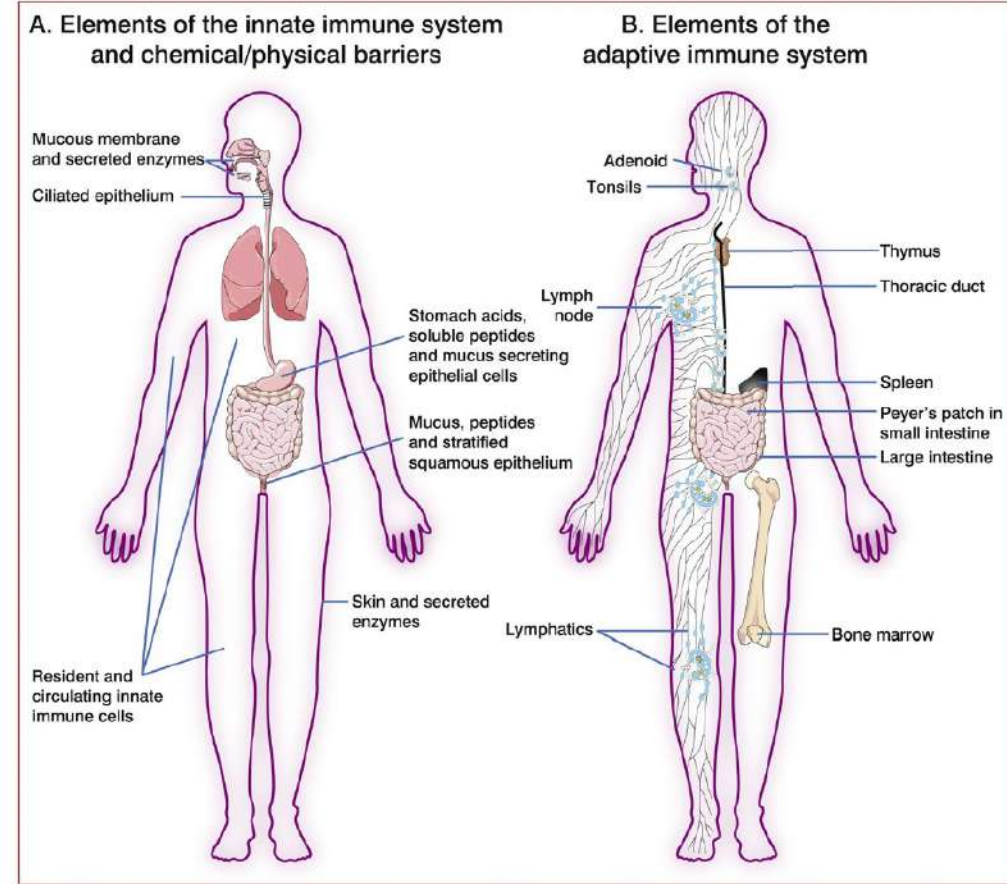


## ▪ Adaptif İmmünite

- iki ana lenfosit alt grubu vardır:
- B hücreleri kemik iliğinde
- T hücreleri ise timusta gelişir
- Kanda/lenfte dolaşımında ve lenf düğümleri ve dalak gibi ikincil lenfoid organlarda bulunurlar

# Bağıışıklık- İmmün sistem

- Canlıyı fiziksel ve kimyasal bariyerlerini aşabilecek faktörlere karşı savunmak için koordineli bir şekilde çalışan hücreler, dokular ve organlardan oluşan bir ağdır
- Fiziksel ve kimyasal bariyerler;
  - Deri, silli epitel
  - Mukoza zarları
  - Mide asitleri ve salgılardaki litik enzimler



# İmmün Yanıtın İşleyişi



# Bağışıklık- İmmün sistem

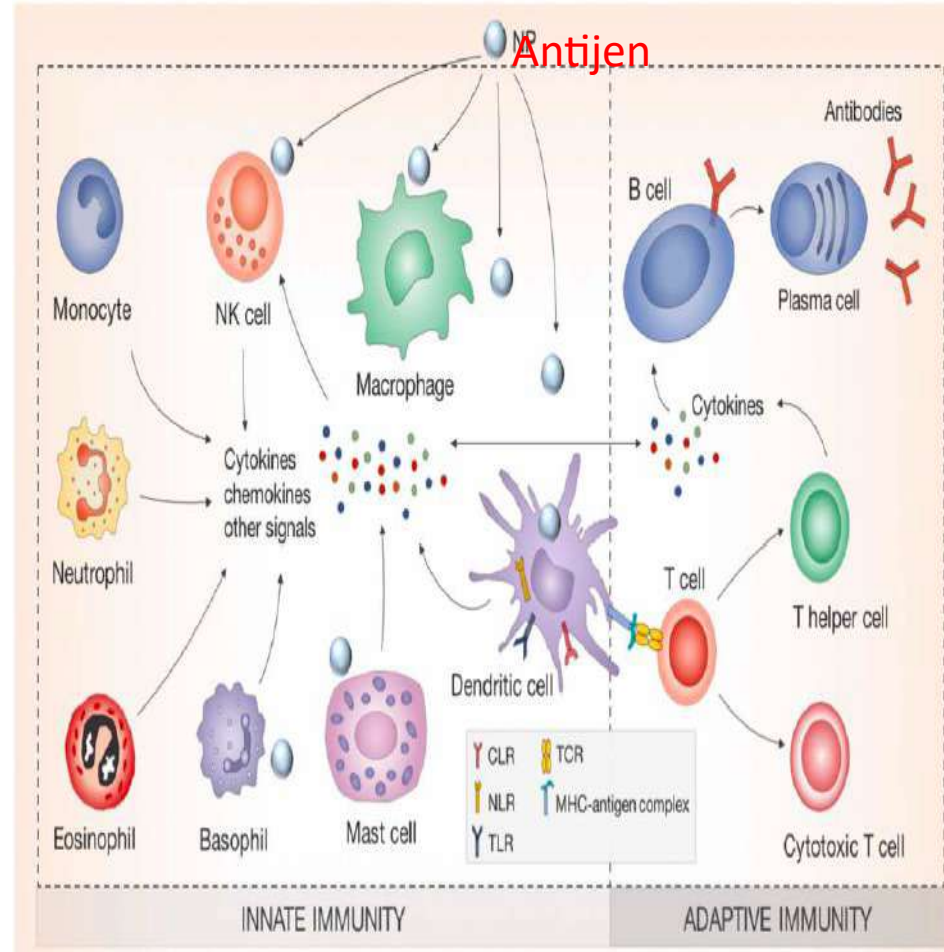
TABLO 2.2. DOğAL VE ADAPTİF BAğIŞIKLIK ARASINDAKİ TEMEL FARKLAR

Doğuştan gelen bağışıklık	Adaptif bağışıklık
Patojenlere karşı ilk savunma hattı	Patojenlere karşı ikinci savunma hattı
Hızlı hareket eder (saatler/günler), adaptif tepkilerin tetiklenmesi için hayati önem taşır	GeliŐmesi nispeten yavaŐ (günler/haftalar)
Tehdit/hasar tarafından tetiklenir	Spesifik antijene maruz kalma ile tetiklenir
Mikrobiyal genel modeller ve hasar tarafından aktive edilir	Çok odaklı, belirli bir patojeni hedefler
Patojen sınıfına özgü nötralizasyon/kontrol mekanizmaları aracılığıyla hareket eder	Antijene özgü ve özgül olmayan efektörler aracılığıyla hareket eder
Aynı tehdide daha sonra maruz kalındığında hatırlama tepkisi yok	Aynı antijene daha sonra maruz kalındığında hızlı hatırlama yanıtı (immünolojik hafıza)
Doku onarımı süreçlerini başlatır	

# Bağışıklık- İmmün sistem

## Doğal Bağışık Yanıt

- Bu hücreler mikroorganizma üzerindeki özel bölgeleri (PAMPs) tanır
- Tanıma PRR denilen reseptörleri aracılığı ile olur
- Aktive olan hücreler anti mikrobiyal, fagositik etkinlik gösterirler
- Bazıları ise Antijen sunan hücre (ASH) rolünü üstlenirler ve antijeni edinsel yanıtı sunarlar



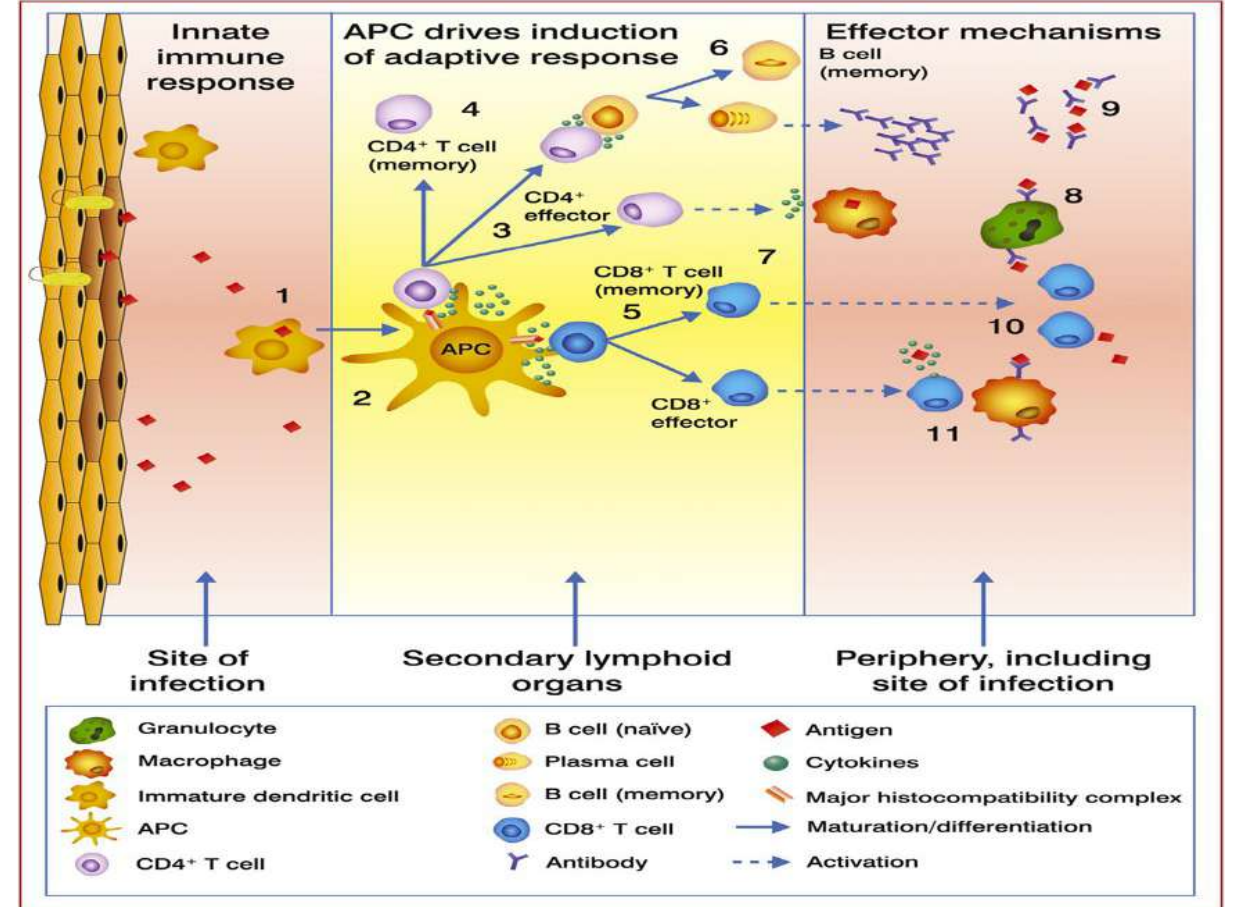
## Edinsel Bağışık Yanıt

- **Hümmoral yanıt**
- Serbest olarak dolaşımda bulunan mikroorganizmalara karşı B lenfositlerinin ürünü olan antikor üretimi
- Enfeksiyondan korunmada etkilidir
- **Hücreyel yanıt**
- Enfekte hücelere ve mikroorganizmalara karşı T lenfositleri etkilidir
- Th; Sitokin üreterek yanıtı düzenlerler
- Tc; doğrudan enfekte hüceleri yıkıma uğratırlar
- Viral temizlik yaparlar



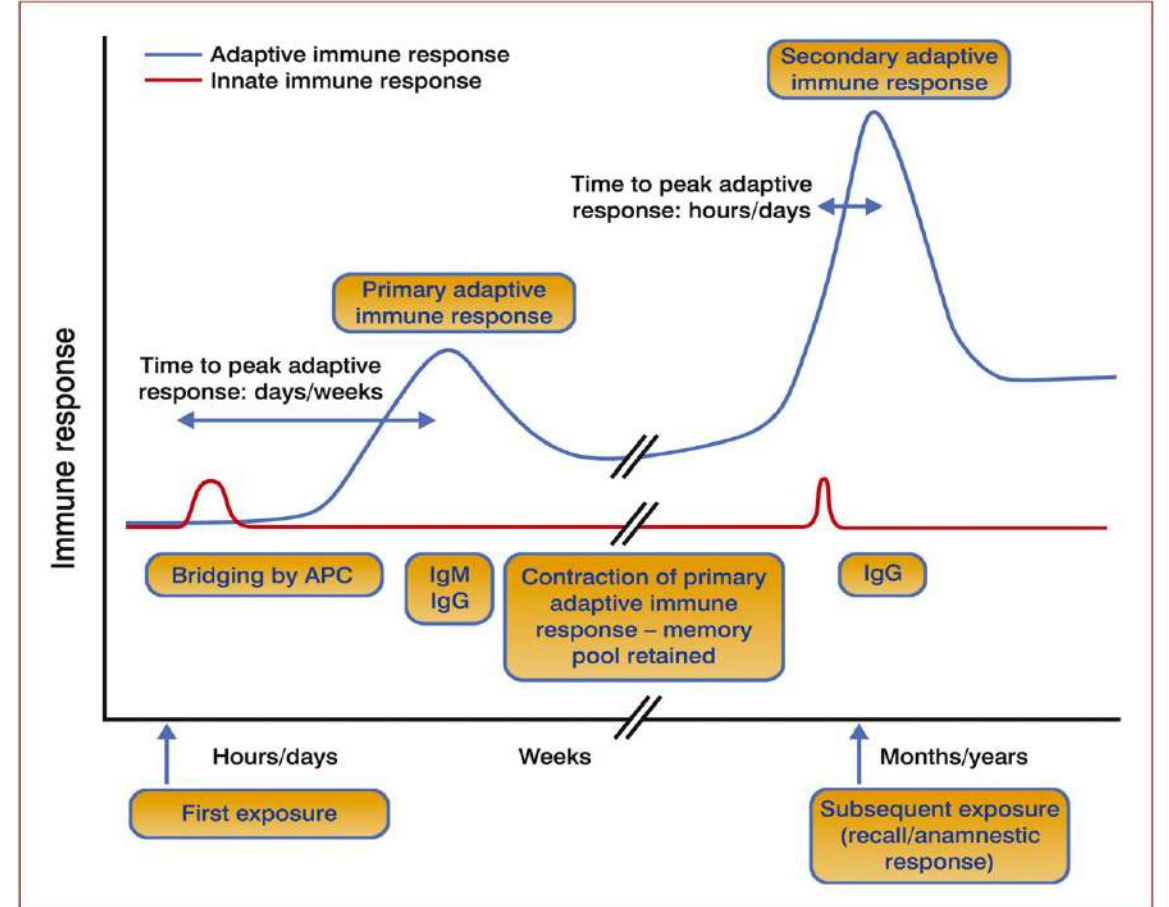
# Doğal-Edinsel Bağışıklık İşbirliği

- Antijen ilk karşılaşmada doğal bağışıklık yanıt aktive olur
- Doğal bağışık yanıt hücreleri lenf düğümlerine göç ederken olgunlaşmaya ve farklılaşmaya başlar
- ASH'ler, T hücrelerinin efektör hücrelere aktivasyonunu ve T hücrelerinin hafıza hücrelerine farklılaşmasını içeren adaptif immün yanıtı indükler
- Naif B hücreleri;
  - CD4+ Th hücrelerinin aktivasyonunu takiben antikor salgılayan plazma hücrelerine ve hafıza B hücrelerine farklılaşır
  - Aktive Th dokuda yerleşik makrofajlar aktive ederek fagositozu aktive eder
- Antikorlar;
  - Doğuştan gelen hücrelerin efektör işlevlerini artırabilir
  - Patojenleri doğrudan nötralize eder
- CTL;
  - Moleküler ve kimyasal sinyaller yoluyla enfekte doku/hücreleri doğrudan öldürür
  - Enfekte hücreleri/fagositleri hücre içi patojenlerin öldürülmesini veya patojen replikasyonunun engellenmesini sağlar



# Bağışıklık- İmmün sistem

- ASH'lerin köprüleme eylemleri yoluyla gerçekleşir ve günler/haftalar sürer
- Sorunun çözülmesinin ardından geriye özelleşmiş bir hafıza hücre popülasyonu kalır
- Bu popülasyondaki hücreler uzun bir süre korunur
- Aynı antijene daha sonra maruz kalındığında doğuştan gelen bağışıklık yanıtı daha önce olduğu gibi tetiklenir
- Ancak artık hafıza hücre popülasyonları naif hücrelerle aynı aktivasyon sürecinden geçmeleri gerekmediğinden daha büyük ve daha hızlı bir yanıt verebilir



# Human Papillomavirus (HPV)

- Zarfsız, epiteliotrop, 55 nm'lik bir ds.DNA virüsü
- Dokuya / türe özgüllük
- Genom: 7,9 kb, 8 adet ORF taşır
- Ürünler:
- 6 NS / "early" protein;
  - E1, E2, E4, E5, E6, E7
- 2 "late" protein;
  - L1, L2
  - L1 genine göre >200'den fazla HPV genotipi
- URR; The upstream regulatory protein:
  - Gen transkripsiyonunu kontrol ederek DNA replikasyonunun düzenlenmesine
  - Transkripsiyon faktör bağlayıcı kodlayan ve gen ekspresyonunda görevli bir bölge

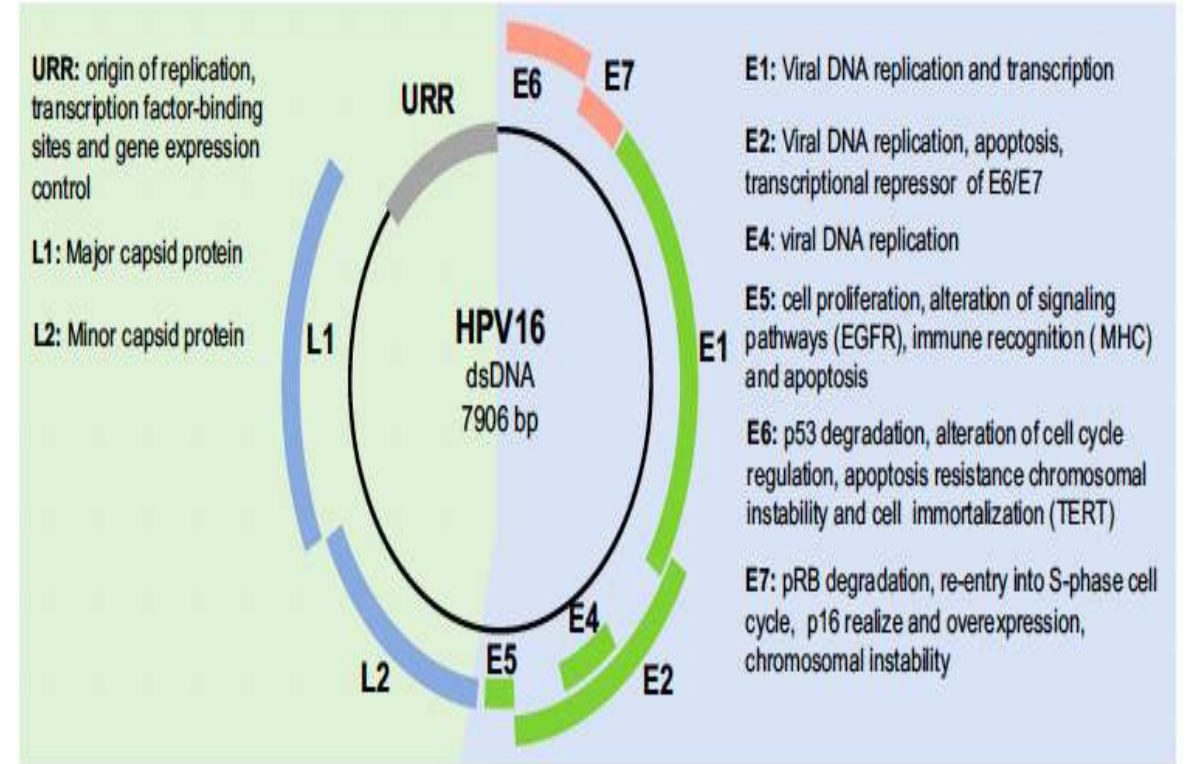


Fig. 1. HPV 16 structure and viral proteins.

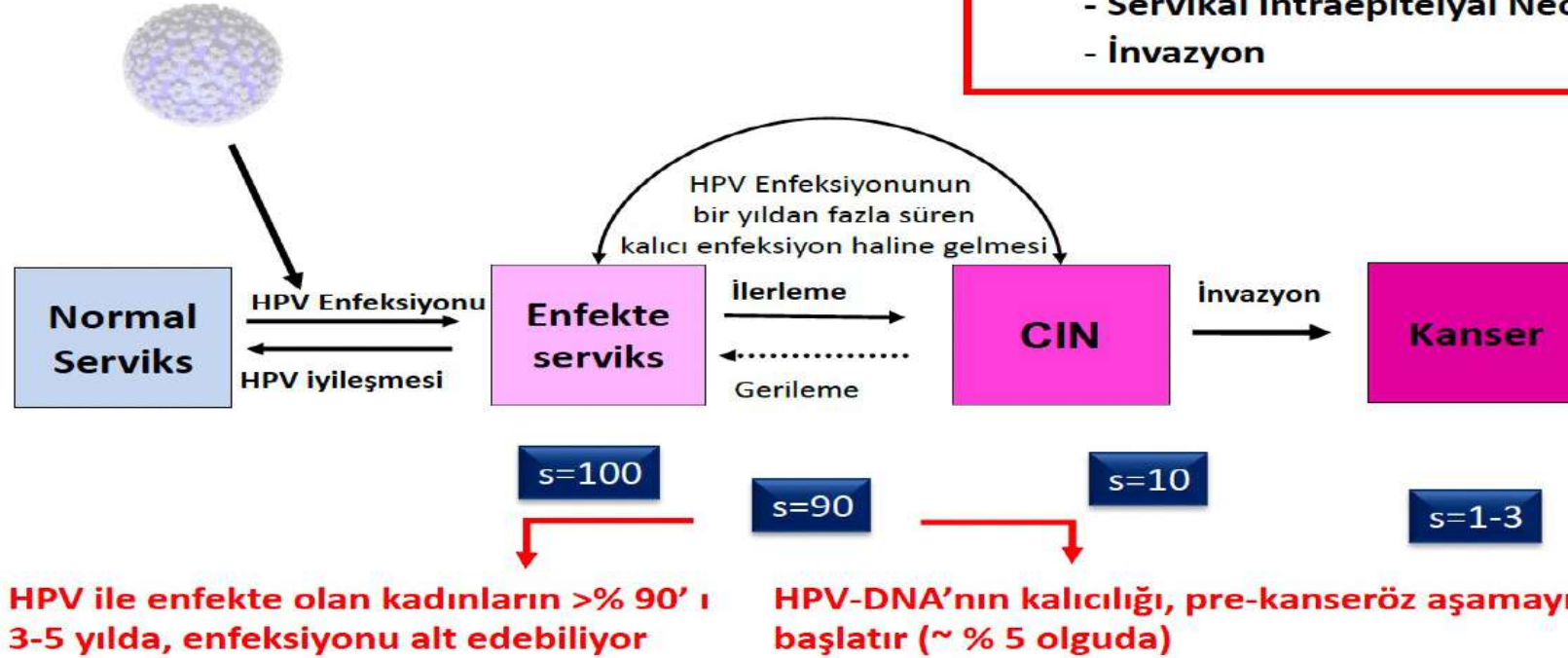
# Human Papillomavirus (HPV)

Uluslararası Kanser Araştırmaları Değerlendirme Ajansı'na göre onkojenik risk ve ilişkili hastalıklara göre insan papilloma virüsünün (HPV) geniş sınıflandırması.

İnsan papilloma virüsü	Genotipler	İlişkili hastalık
Yüksek riskli veya onkojenik	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Servikal, anal, vajinal, vulvar, penil ve orofarengeal kanser ve ilişkili öncül lezyonlar
Düşük riskli tipler	HPV 6, 11	Genital siğiller, tekrarlayan respiratuar papillomatozis
Muhtemel kanserojen	HPV 68	Rahim ağzı kanseri
Olası kanserojen	HPV 5, 8	Epidermodisplazi verrüsiformis h a s t a l a r ı n d a skuamöz hücreli deri karsinomu
Olası kanserojen	HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85 ve 97	Belirsiz

# Human Papillomavirus (HPV)

Nasıl Gelişir?



**Serviks Kanseri gelişiminde üç aşama:**

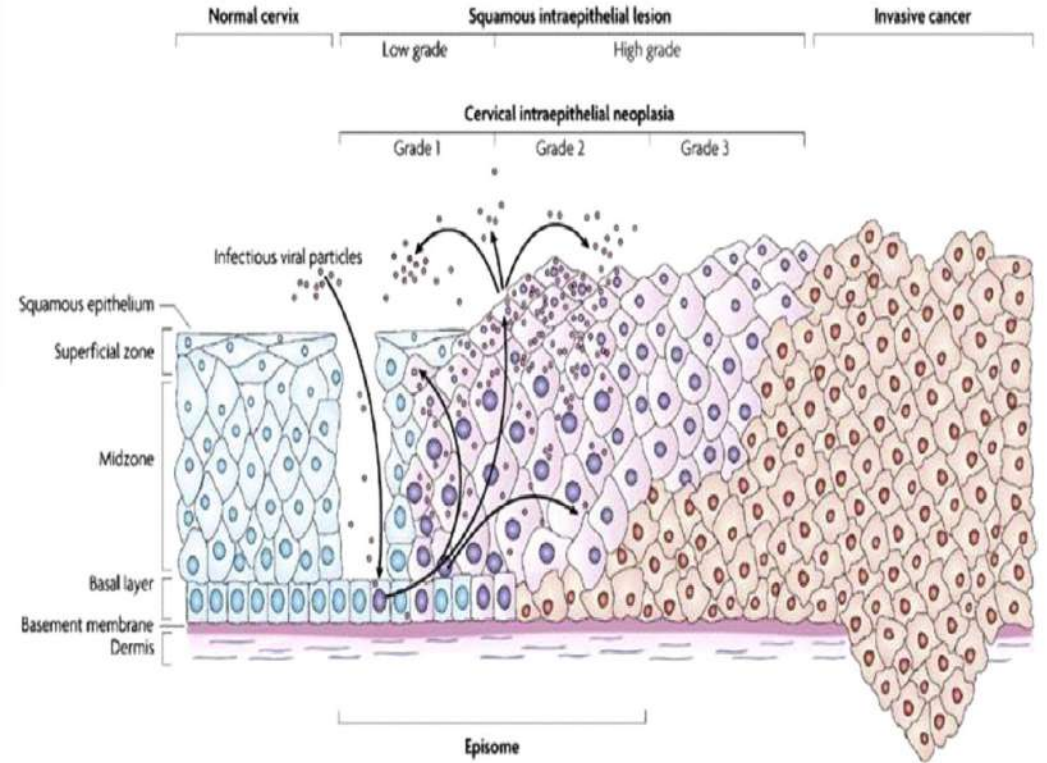
- HPV enfeksiyonu
- Servikal İntraepitelyal Neoplazi gelişimi (CIN)
- İnvazyon

Viral yük ve viral tipe ek olarak;

Sigara kullanımı, hormon kullanımı ve HIV ile koenfeksiyon, genetik faktörler, erken cinsel ilişki, çok eşlilik, immün sistemin baskılanması, beslenme gibi faktörler HPV enfeksiyonlarının kansere ilerlemesinde etkili

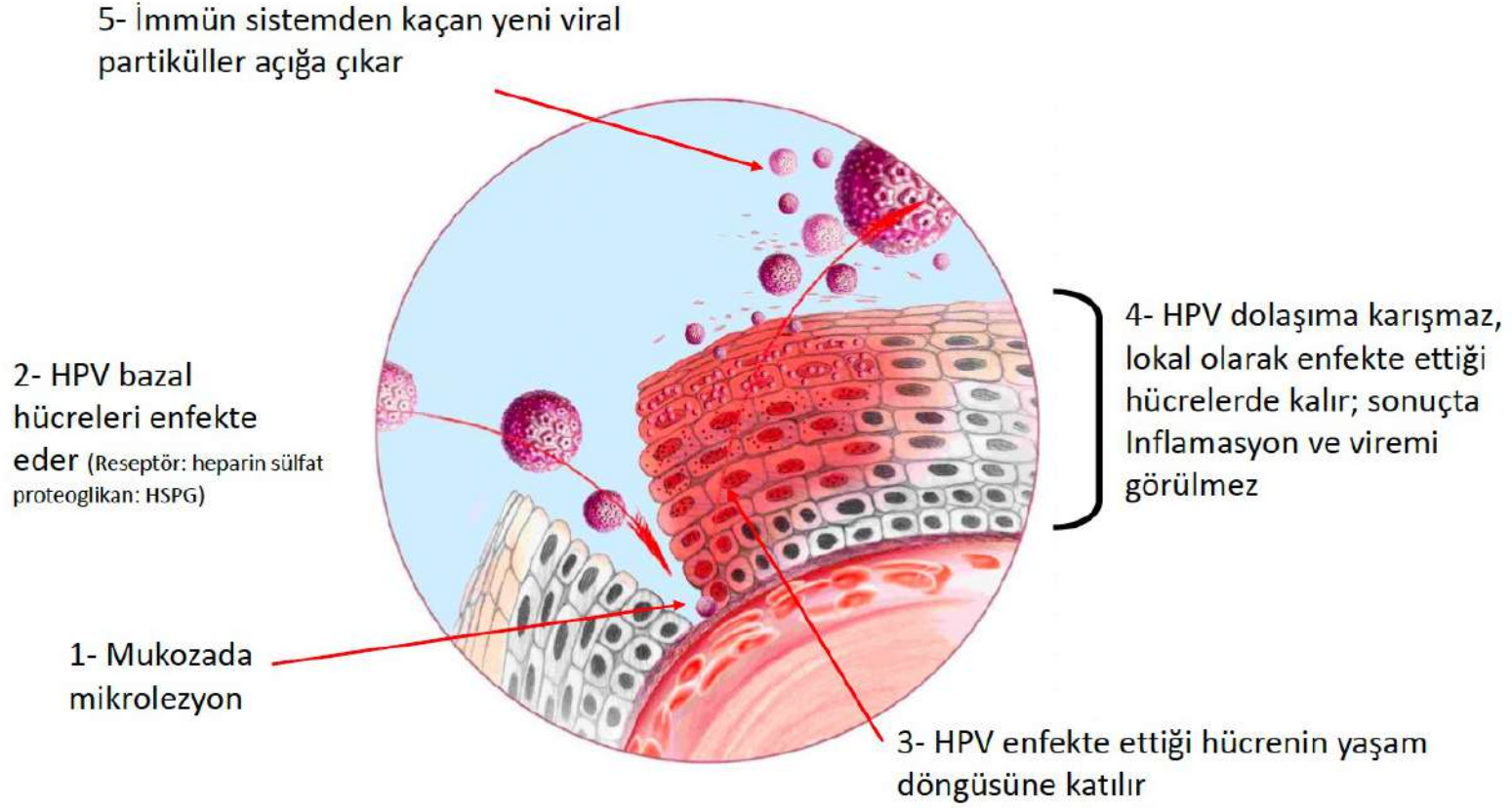
# Serviksde HPV Yaşam döngüsü

- Mikrotravmalar yoluyla HPV bazalmembrana ulaşır
- Viral kapsid değişime uğrar;
- Bazal membrana bağlanır ve L2 parçalanır
- Kapsid epitel yüzeye geçer
- HPV yaşam döngüsü epitel tabakasında gerçekleşir
- Kapsid genlerini (L1 ve L2) eksprese eder, bu da epitel yüzeyinden salınan yeni virionların üretimiyle sonuçlanır
- Yüksek riskli tipler, bazal ve farklılaşmış katmanlarda hücre çoğalmasını aktive etmeye daha yatkındır
- HPV16 tipinin artan onkojenik kapasitesinden sorumlu E6 ve E7 onkoproteinlerinin aktivitesi ve etkinliği artmaktadır



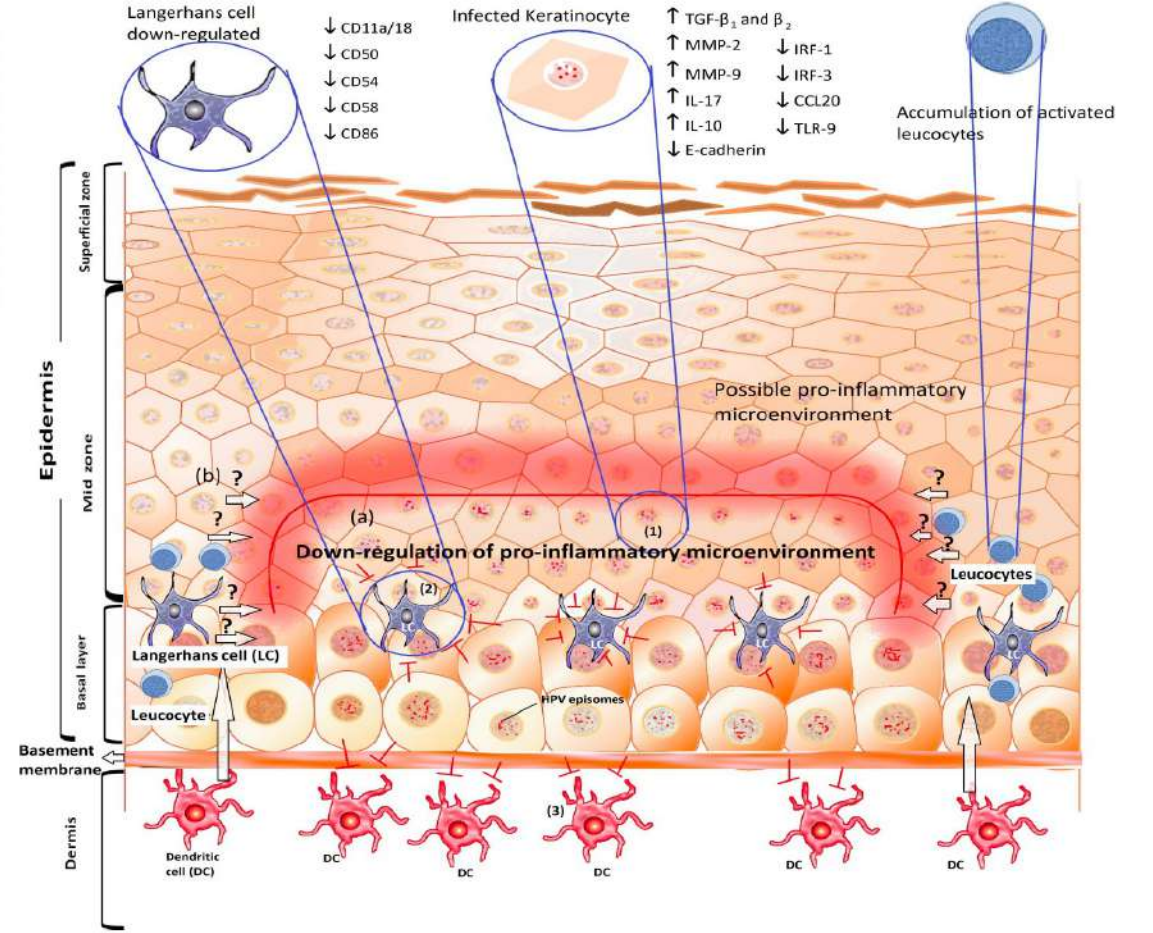
Şekil 2. Servikal mukozada HPV enfeksiyonu Servikal mukozadaki HPV enfeksiyonunun ve farklı potansiyel skuamöz intrepitelial lezyonlarının şematik gösterimi.

# HPV Enfeksiyonunun gelişimi



# HPV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

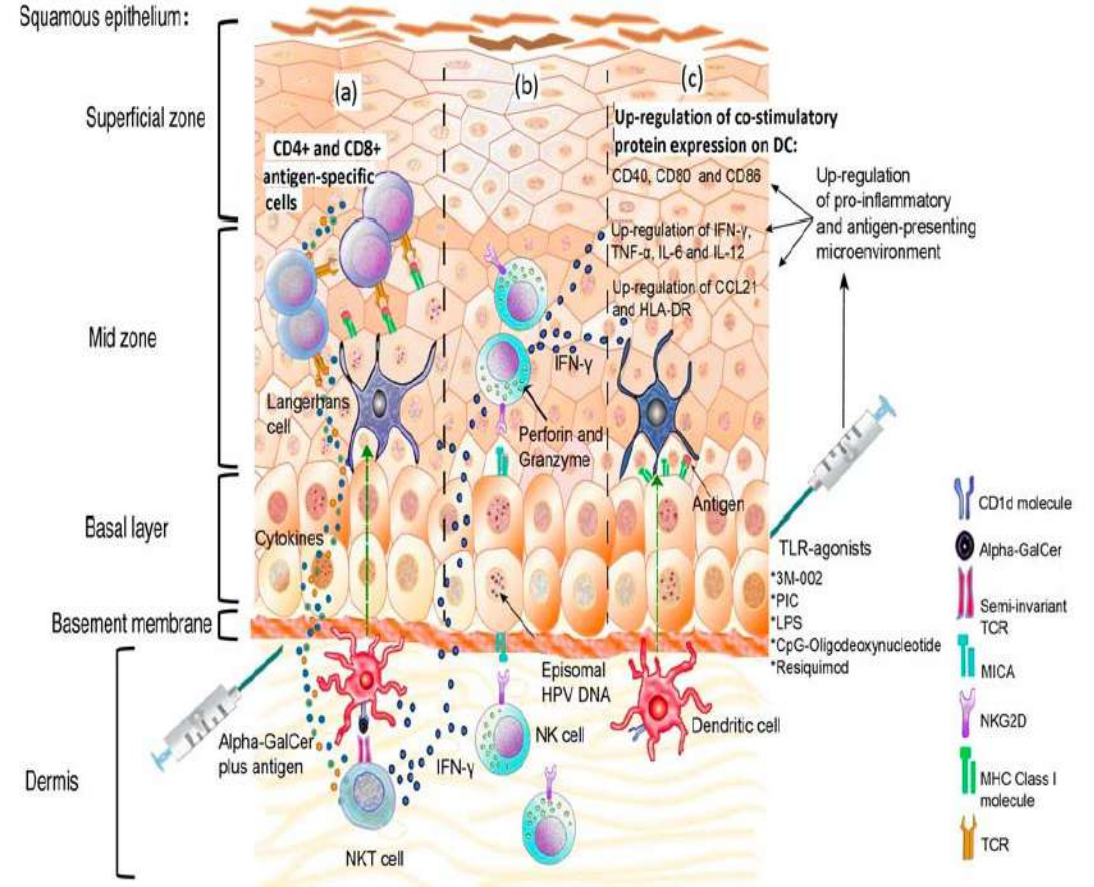
- HPV servikal epitelin bazal tabakasındaki keratinositleri ve kök hücreleri enfekte eder
- Keratinositlerde çeşitli TLR'ler (özellikle TLR 3,7,8, 9) PAMP'ler tarafından aktive edilerek doğal ve adaptif immün yanıtlar aktive edilir
- Endozomal TLR'ler viral enfeksiyonlarla mücadelede ve viral nükleik asitlerin tanınmasında önemli bir rol oynar
- TLR-9'un aktivasyonu TNF- $\alpha$ , IL-8, CCL2, CCL20, CXCL9 ve IFN üretimiyle sonuçlanır





# HPV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

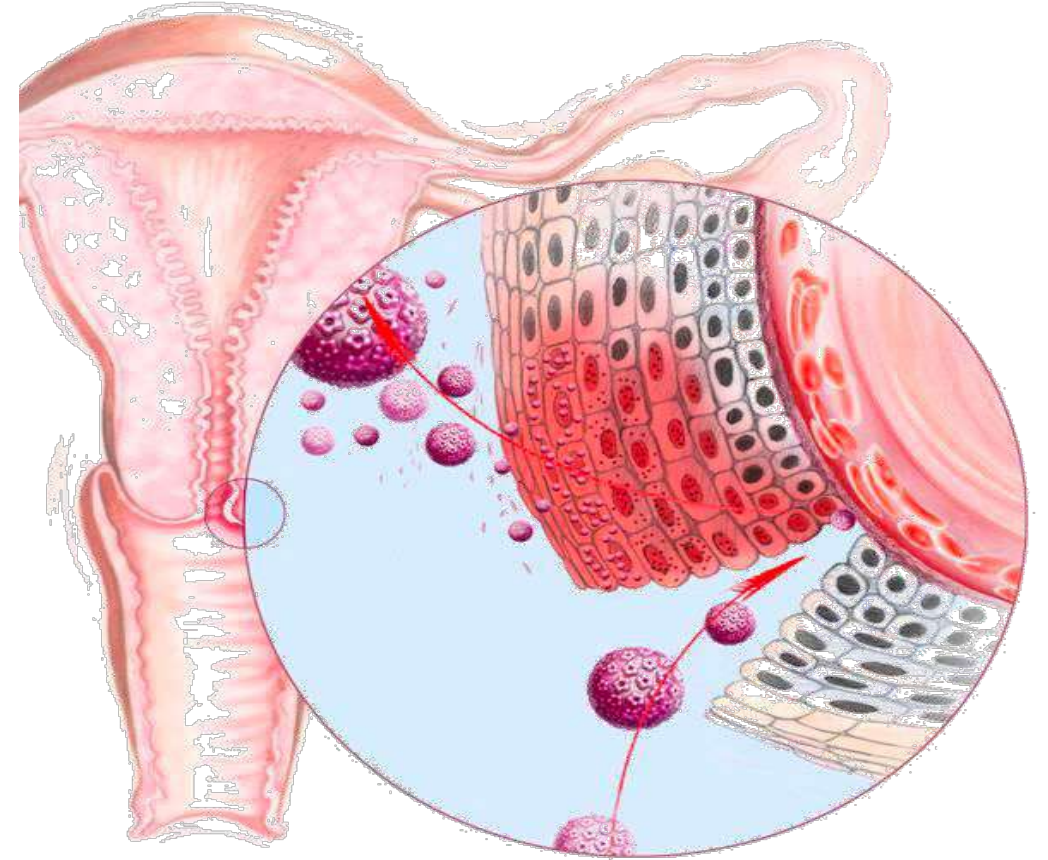
- Keratinositler, Dentritik hücreler ve langerhans hücreleri ASH gibi fonksiyon görür;
- CD4+ ve CD8+ bellek T hücrelerinde Th1 ve Th2 tipi sitokinleri ve sitotoksik yanıtları indükler
- Hücresel yanıt aktive edilir



# HPV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

- **HPV'ye karşı hümoral yanıt:**

- HPV'ye karşı antikor yanıtı geç ve zayıftır
- En iyi tipe-özel antikor uyarıcısı: L1
- Doğal enfeksiyon sırasında antikorlar geç dönemde ve düşük titrede görülür
- Enfeksiyonu izleyen 18. ayda kadınların 2/3 ünde antikor yanıtı saptanır
- Reenfeksiyonun görülmesi hümoral yanıtın tam koruma sağlayamadığını gösterir



# HPV'nin İmmün Sistem Üzerine Etkisi

- HPV kendini savunma sistemine karşı korumaya çalışır
- Hem pasif olarak kaçır, hem aktif olarak saldırır
- Bu savunmayı, çeşitli gen ürünleri aracılığı ile gerçekleştirir

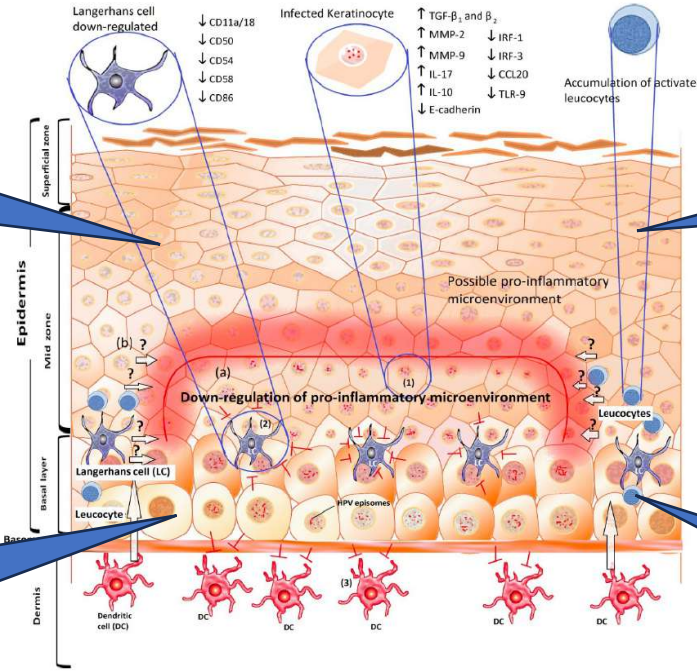
## HPV İmmün Sistemi Yeterince Uyaramaz

Erken dönemde: uyarı yetersizliği

- TLR'ler (TLR9) devre dışı bırakılır
- Langerhans hücre (DH) sayısı azalır

Geç dönemde: tanıma olmuyor

- Replikasyonu hücre sitolizine ve ölümüne neden olmaz
- Güçlü aktivasyon ve antijen sunumu yok



## HPV İmmün Sistemden Kaçar

Treg'ler erken ve bol sentezlenir

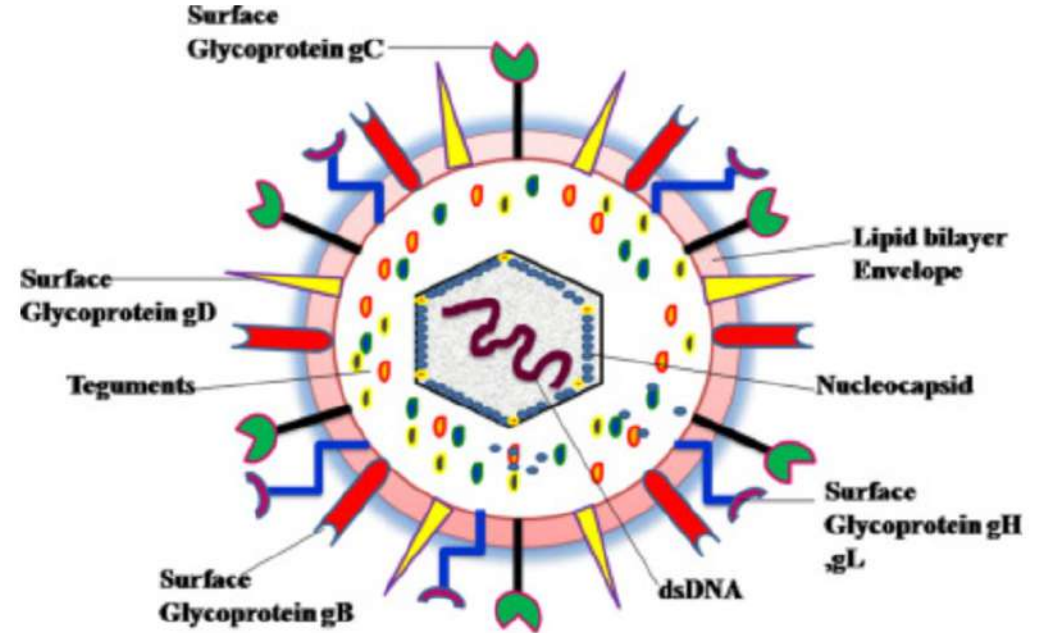
- Onkoproteinlerin (E5, E6, E7) immünomodülatör etkisi
- Treg'lerin IL-10 ve TGF sentezi uyarılır

CTL işlevi bozulur/çalışmaz

- MHC-I ekspresyonu azalır
- CTL'leri yeterince devreye giremez
- Th1 / Th2 dengesi bozulur

# Herpes Simpleks Virüsü (HSV)

- HSV-1 ve HSV-2 oral ve genital herpesin en sık etkenleridir
- Herpesviridae ailesinin alfa alt grubuna ait
- İkozahedra protein kapsidle kaplı çift sarmallı, ikinci en büyük zarflı DNA virüsü
- 94 adet ORF bölgesi içerir
- Zarf;
  - 10 çeşit glikoprotein mevcut
  - Yüzey glikoproteinleri virüs hücreye bağlanma ve
  - Bağışık yanıt oluşması
- Tegument;
  - Zarf ve kapsid arasındaki boşluk
  - Replikasyondan sorumlu proteinler ve enzimler içermektedir



Herpes simplex virus

# HSV Enfeksiyonunun

Table 1 Herpes simplex virus types and manifestations	
Type	Clinical Manifestations
HSV-1	Gingivostomatitis Keratoconjunctivitis Cutaneous herpes Genital herpes Encephalitis Herpes labialis Meningitis Esophagitis Pneumonia <sup>a</sup> Hepatitis <sup>a</sup>
HSV-2	Genital herpes Cutaneous herpes Gingivostomatitis Neonatal herpes Meningitis Hepatitis <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Immunocompromised patients.

Data from Whitley, R.J. and Roizman B. Herpes simplex virus infections. Lancet. 2001 May 12;357(9267):1513-8.



# HSV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

- HSV deri ve mukozadaki çatlaklardan içeri girer
- Epitel hücrelerine bağlanır ve çoğalmaya başlar
- Dermiste bulunan duyuşal sinir uçları tarafından alınır
- Retrograd aksonal akışla duyuşal gangliondaki çekirdeğe taşınır
- İlk enfeksiyonda HSV ayrıca lenfatik sistem yoluyla yerel ve bölgesel lenf düğümlerine yayılır.
- Deri bulguları eritematöz taban üzerinde veziküler lezyonlar şeklindedir
- Enfeksiyonların %10-30'u semptomatiktir
- Konağın yaşamı boyunca duyuşal ganglionda latent olarak kalır
- Virüs periyodik olarak latent durumdan reaktif olur

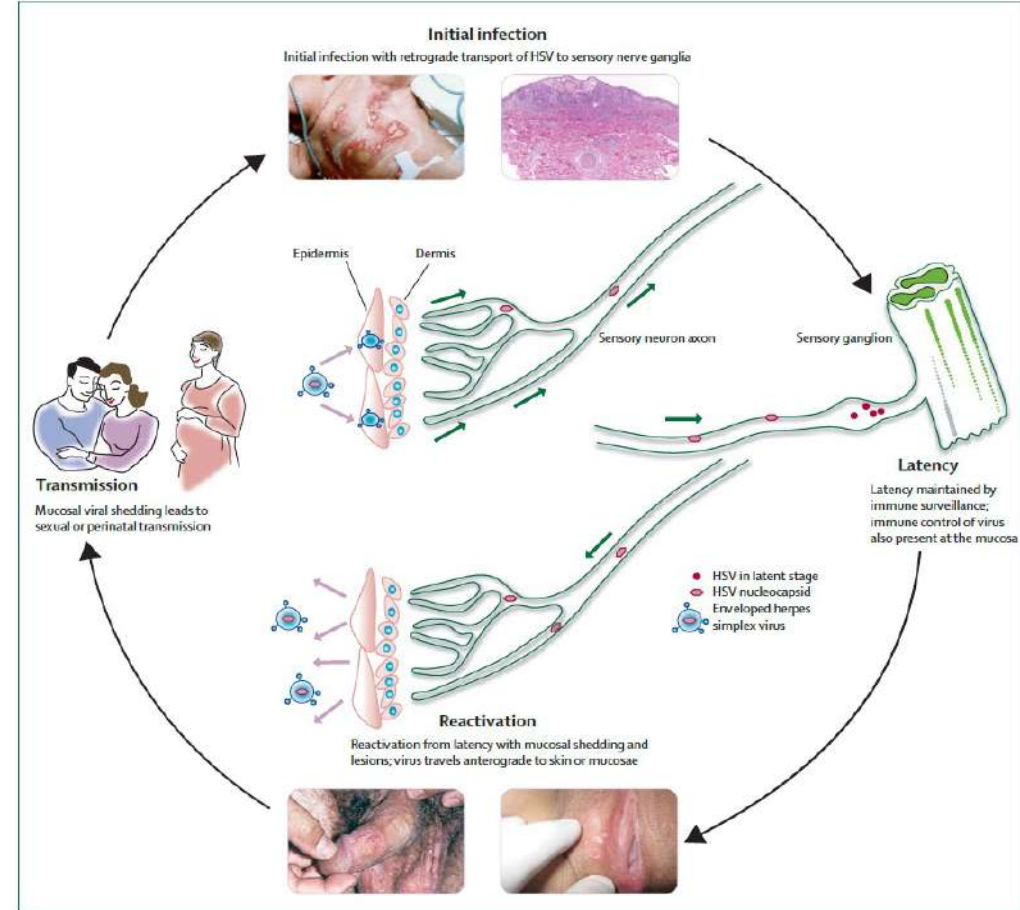


Figure 2: Epidemiology and pathogenesis of mucocutaneous HSV Infection

# HSV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

- Klinik reaktivasyon ya da subklinik reaktivasyon olabilir
- Reaktivasyonlar cinsel bulaşmaya yol açar
- Genital HSV saçılımı;
  - Asemptomatik HSV-2 enfeksiyonu olan kişilerde %10,2 iken
  - Semptomatik kişilerde %20,1 görülür
- Latent virüsün reaktivasyonundan kaynaklanan salgınlar, genellikle daha hafif seyreder

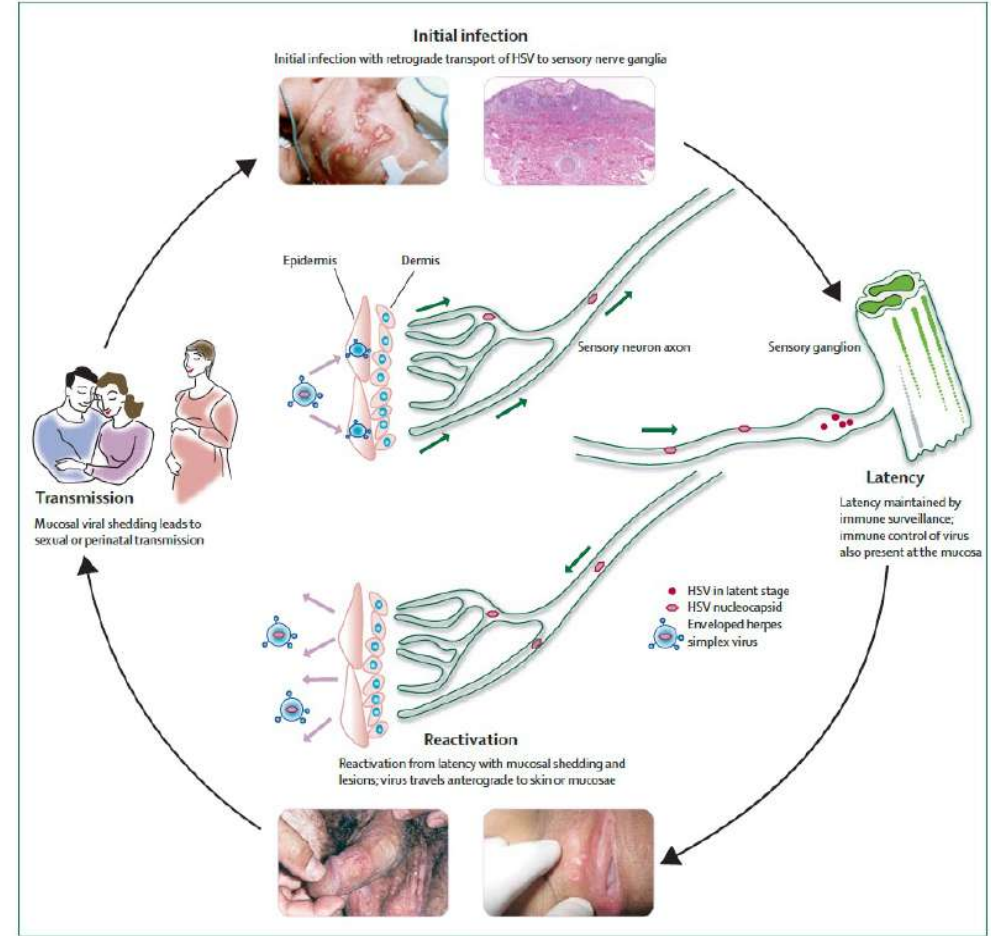


Figure 2: Epidemiology and pathogenesis of mucocutaneous HSV infection

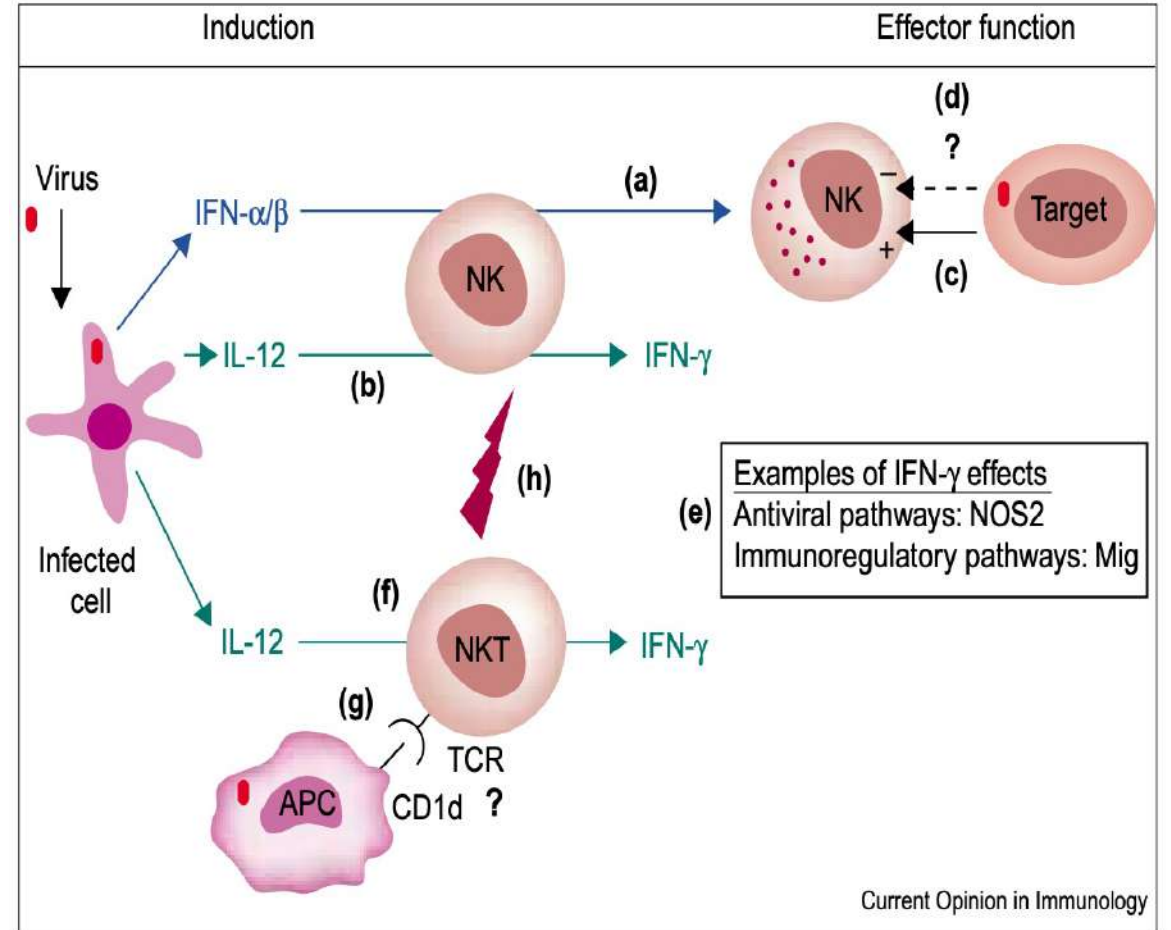


# HSV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

- HSV'nin yeniden aktive olmasını tetikleyen çeşitli uyaranlar vardır
  - Dokularda lokal yaralanma
  - Sistemik fiziksel veya duygusal stres
  - Ateş
  - Mikrobiyal enfeksiyon
  - UV ışınlarına maruz kalma
  - Hormon dengesizlikleri
  - İmmünosupresyon

# HSV İnfeksiyonunun İmmünopatogenezi

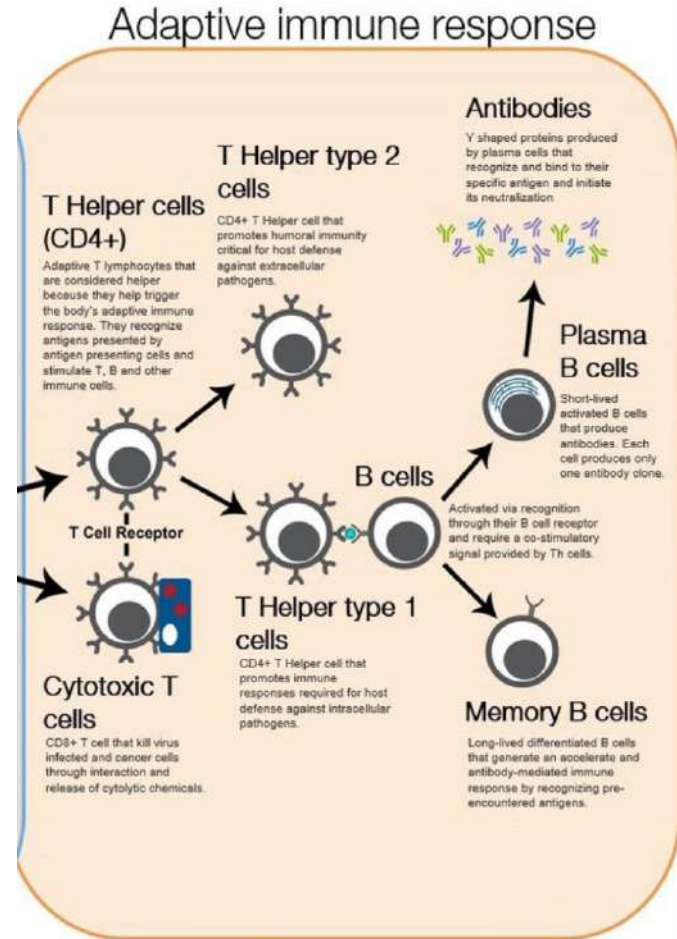
- HSV'ye karşı hem doğal gelen hem de adaptif immün mekanizmaları etkilidir;
- Doğal İmmünite;
  - Viral bileşenlerin tanınması PRR'ler aracılığıyla olur (özellikle TLR3-9) içerir
  - Tip I INF yolağını aktive eder
  - IFN $\alpha$  ve IFN $\beta$  üretimi başlar ve doğal immün sistem aktive edilir
  - DC lerin ASH dönüşümü ile NKT ve NK aktive edilir ve IFN $\gamma$  gibi sitokinler üretilir



# Adaptif/Edinsel Bağışık Yanıt

## ▪ Hümorale bağışık yanıt:

- HSV nin patogenezi ve yayılmanın kontrolünde humoral yanıtın rolü tartışmalıdır
- Antikor seviyeleri insanlarda HSV enfeksiyonunun sonucunu belirlemez
- Pasif bağışıklığı olan bebekler HSV ile enfekte olabilmekte
- Nötrale edici antikorlar enfeksiyona karşı bağışıklık sağlamada başarısız

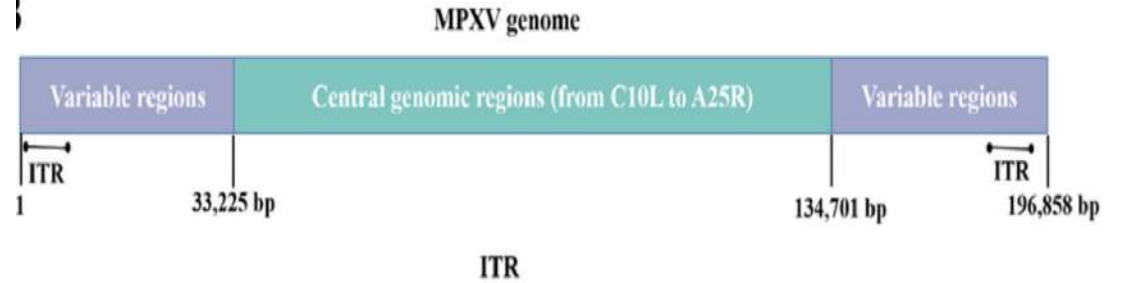
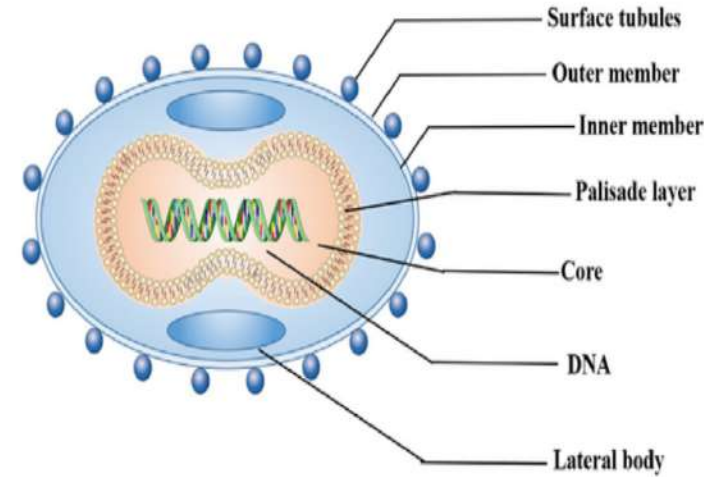


## ▪ Hücresel bağışık yanıt;

- En önemli görev CD8+ T hücrelerinin;
  - Tip II interferon yolak aktivasyonu ile IFN $\gamma$  aktivasyonu ve
  - Sitolitik aktiviteden sorumlu
  - Reaktivasyonda da viral enfeksiyonun kontrolünde görevli
- İnfeksiyonun kontrolünde CD4+ T hücreleri CTC kadar etkili olmasada CD4 rolü olduğu kanıtlanmıştır
- Hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerinin lokal mukozada HSV-2 replikasyonunu azaltmaya katkıda bulunduğunu gösterilmiş

# Monkey Pox Virüs (MPOX/MPXV)

- Monkeypox virüsü (MPXV), variola, vaccinia ve cowpox virüslerini içeren Orthopoxvirus cinsine ait zoonotik bir virüstür
- Çift sarmallı zarflı DNA virüsü
- 197 KB, 200 yakın ORF
- Genom gen bölgeleri
  - Erken genler: Viral DNA replikasyonunu başlatır
  - Orta ve geç genler: Yapısal proteinler üretir ve yeni virüs partiküllerinin oluşumuna katkı sağlar
  - Konak bağışıklık sisteminden kaçmak için kullanılan çeşitli proteinleri kodlayan genler vardır.
  - Antiviral interferon yanıtlarını baskılamak veya sitokin sinyallemesini engellemek gibi işlevler görür

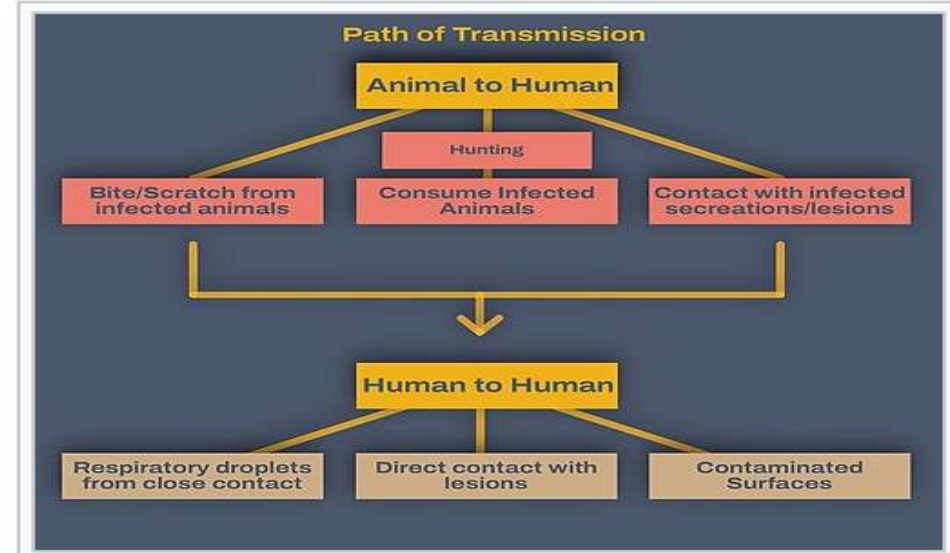


# MPOX

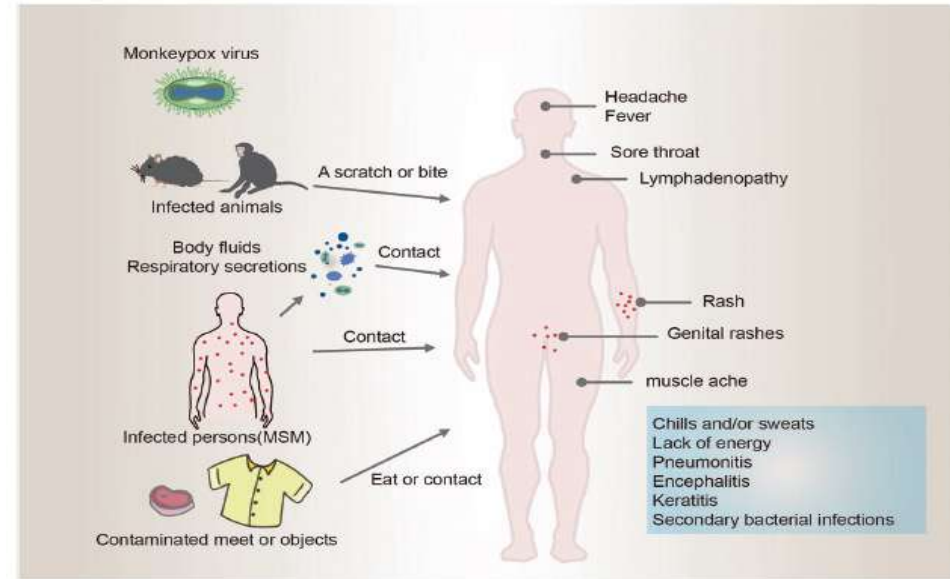
- MPOX iki ana klad içerecek şekilde sınıflandırılır;
- Klad I virüsü;
  - Ia ve Ib sub grupları vardır
  - Orta Afrika ülkelerinde bildirilmiştir
- Klad II;
  - IIa ve IIb subgrupları vardır
  - Batı Afrika'da görünmektedir
  - Klad IIb suşları cinsel olarak aktif eşcinsel, biseksüel ve erkeklerle seks yapan erkekleri etkileyen 2022-2023 küresel salgınında görülmüştür

# MPOX

- Maymun çiçeği virüsünün en olası doğal rezervuarı kemirgenlerin olduğu tahmin edilmekte
- Hayvandan insana bulaş;
  - İnfekte hayvanlar tarafından ısırılma, tırmalanma
  - Kanı, vücut sıvıları, yaraları veya mukozal lezyonları ile doğrudan temas
  - Uygun şekilde pişirilmemiş et yemek



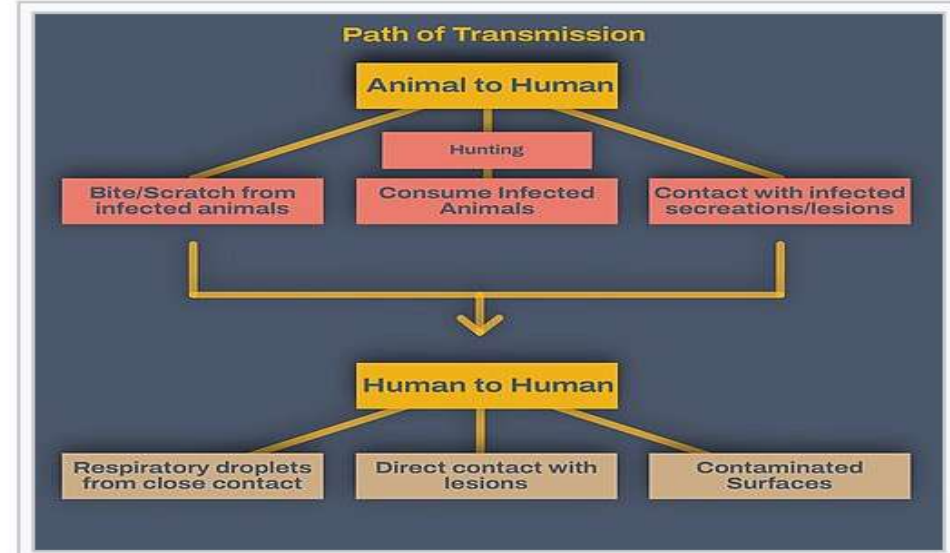
and prevention



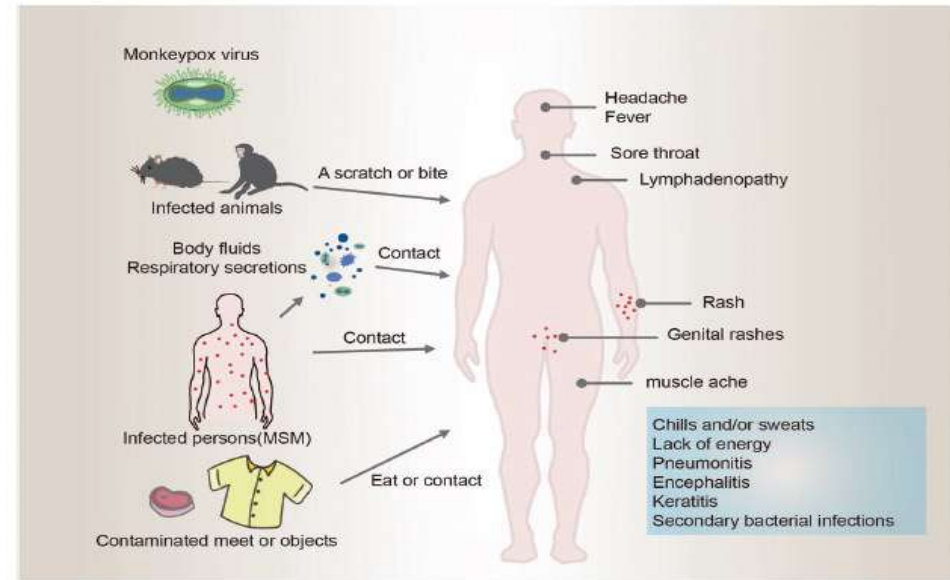
# MPOX

## ▪ İnsandan İnsana Bulaş;

- Doğrudan Fiziksel Temas:
  - İnfekte kişinin cilt lezyonları veya döküntüleriyle doğrudan temastır
  - Döküntülerin sıvıları veya kabukları bulaşıcı olabilir.
  - Gözler, ağız, burun ve genital bölge gibi mukozalarda virüs bulaşabilir.
- Solunum Yolu Damlacıkları
- Kontamine Nesnelere (Fomitler)
- Cinsel Yolla; Mpox DNA'sı deri, orofaringeal mukozada, tükürük, idrar, dışkı dışında semende de saptanmıştır
- Anneden Fetüse Bulaş

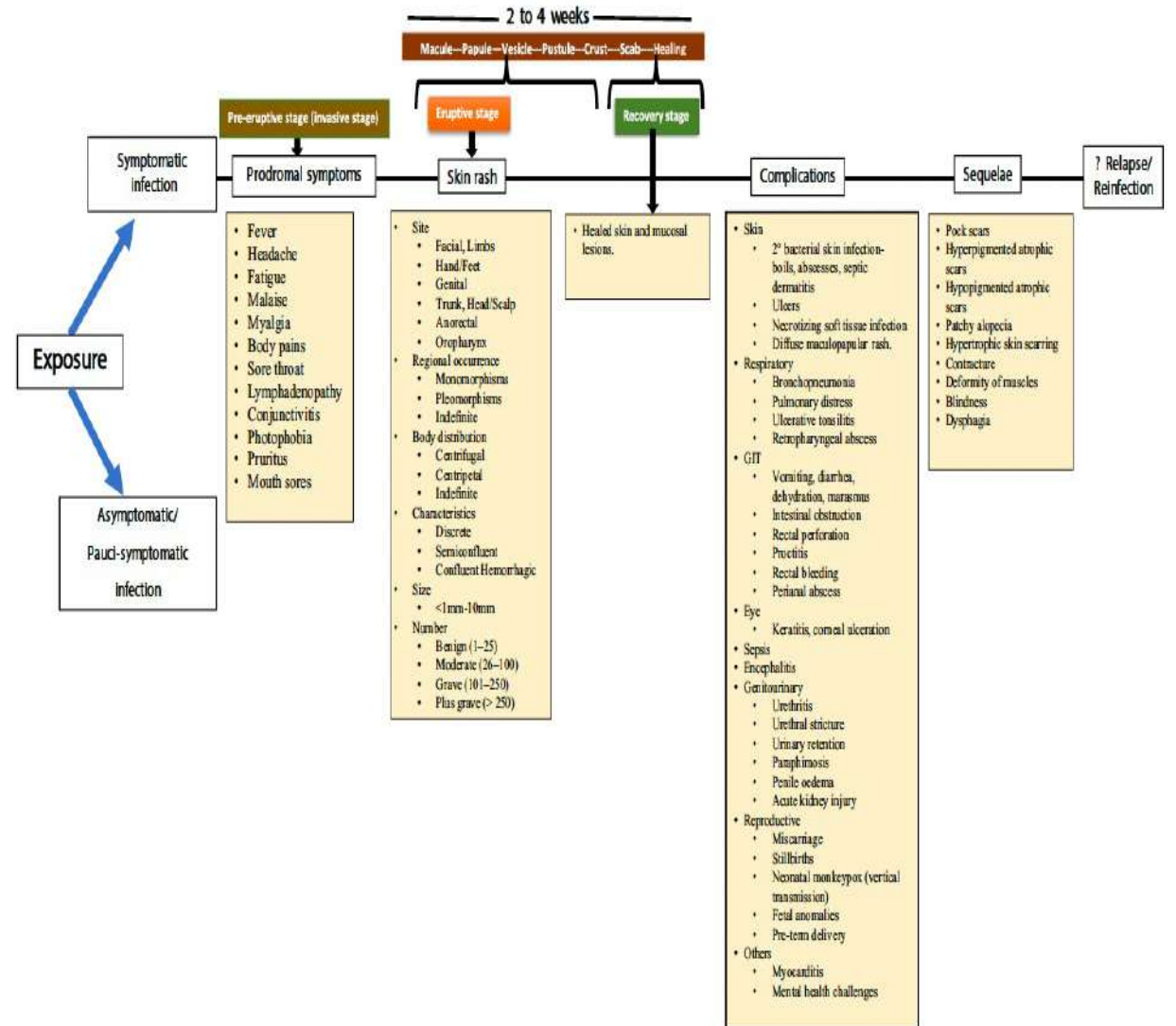


and prevention



# MPOX

- Klinik hastalık üç aşamadan oluşur;
  - Prodromal dönem
  - Erüptif dönem; maküller, papüller, veziküller, püstüller ve kabuklanma
  - İyileşme; komplikasyonlar ve sekel gelişebilir
- Mpox reaktivasyon bildirilmiştir ancak yeterli veri yoktur



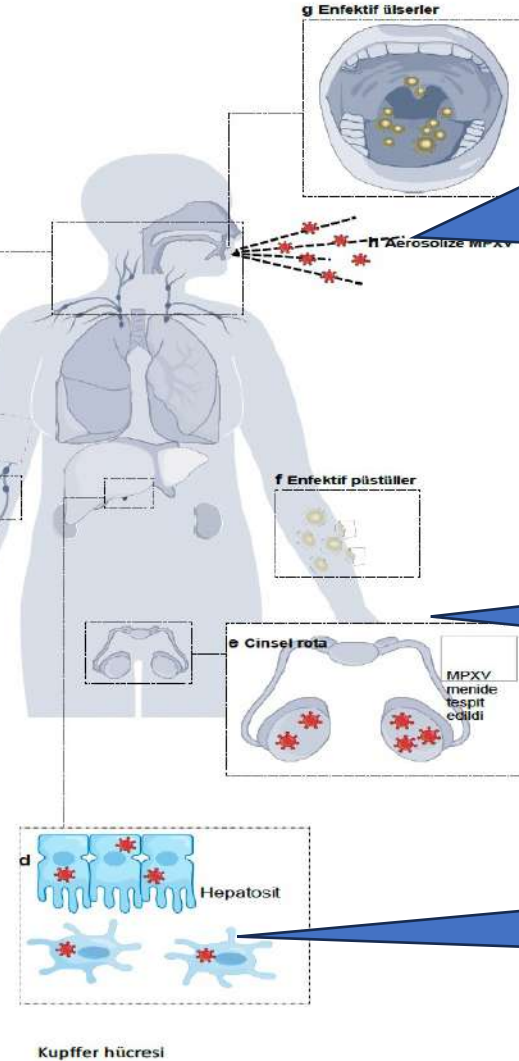
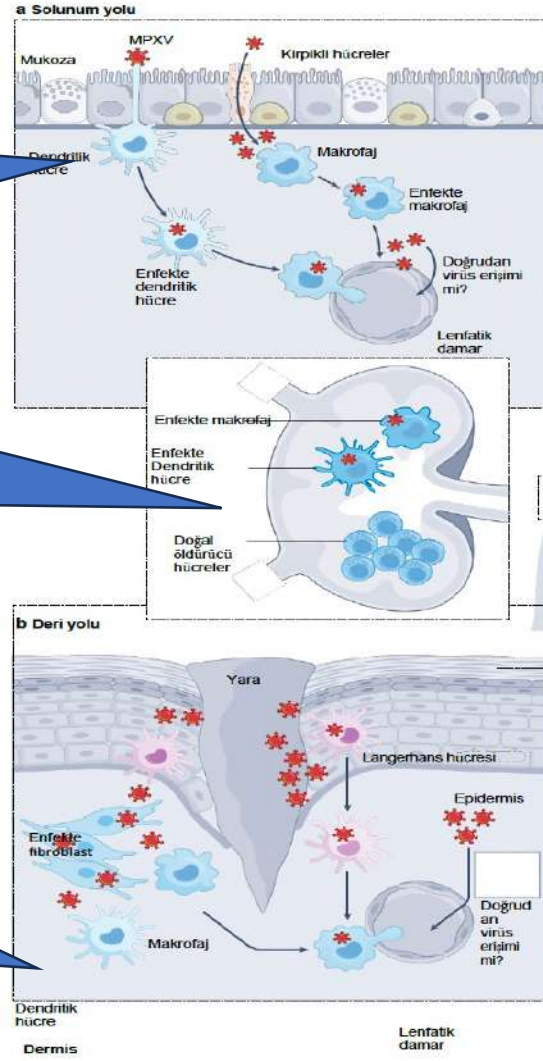


# MPOX

1 -MPOX solunum yoluyla girer  
-Hava yolu epitel hücrelerini enfekte eder  
-Dendritik hücreler ve makrofajlar gibi ASH hücreleri aktive eder

3 ASH yakındaki lenf düğümlerine gider ve lenfatik sistem yoluyla yayılır  
-Lenfatiklere doğrudan viral erişim de tahmin edilmektedir  
-MPOX buna bağlı olarak LAP görülür

2 MPOX Deri yoluyla girdikten sonra virüs keratinositleri ve fibroblastları enfekte eder  
Langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajları da hedef alarak ASH dönüştürür



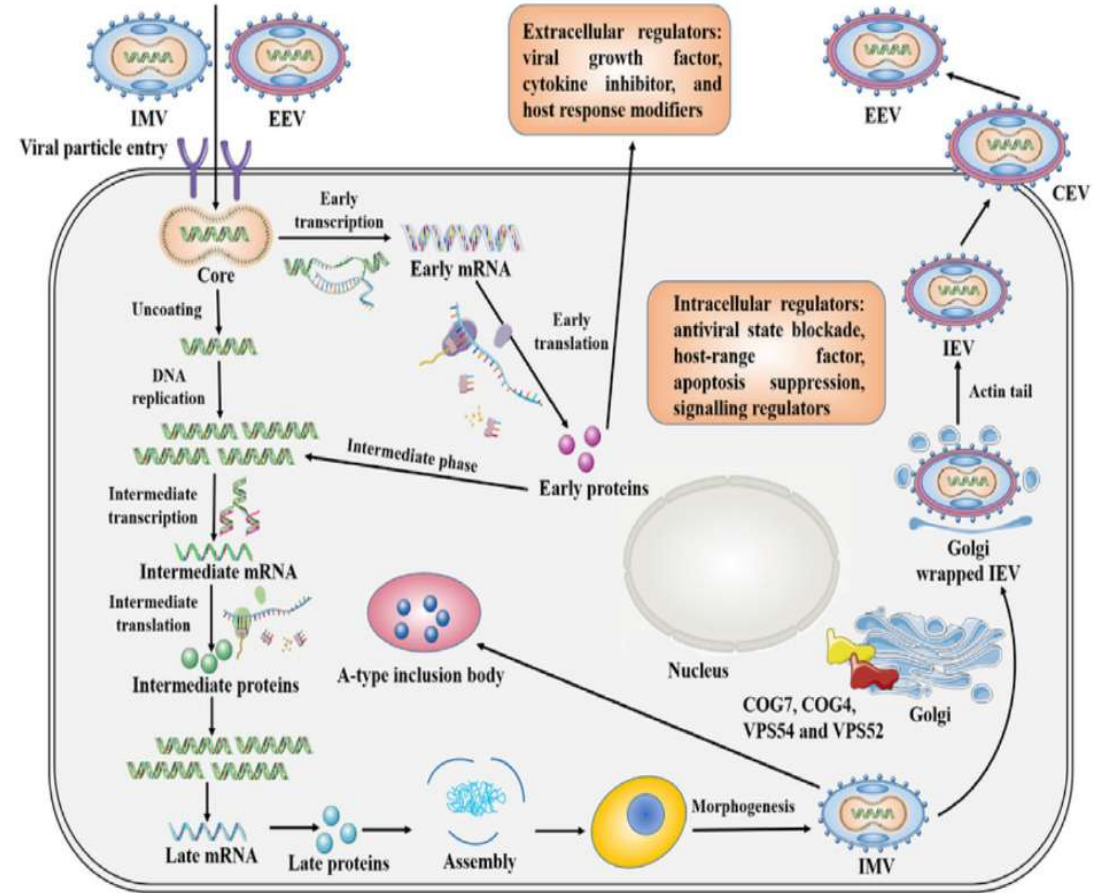
6 Deri ve mukozanın enfeksiyonu, enfektif püstüllerin ve ülserlerin ortaya çıkmasına neden olur  
Bu ülserler tükürüğe yüksek miktarda virüs salarak MPXV'nin aerosolize bulaşmasına yol açabilir

5 Viremi sonrası virüsün deri ve gonadlar gibi uzak organlara yayılmasını sağlayabilir

4 MPXV, lenfoid doku yoluyla yayılmasının ardından dalak ve karaciğer gibi diğer büyük organları da hedef alabilir

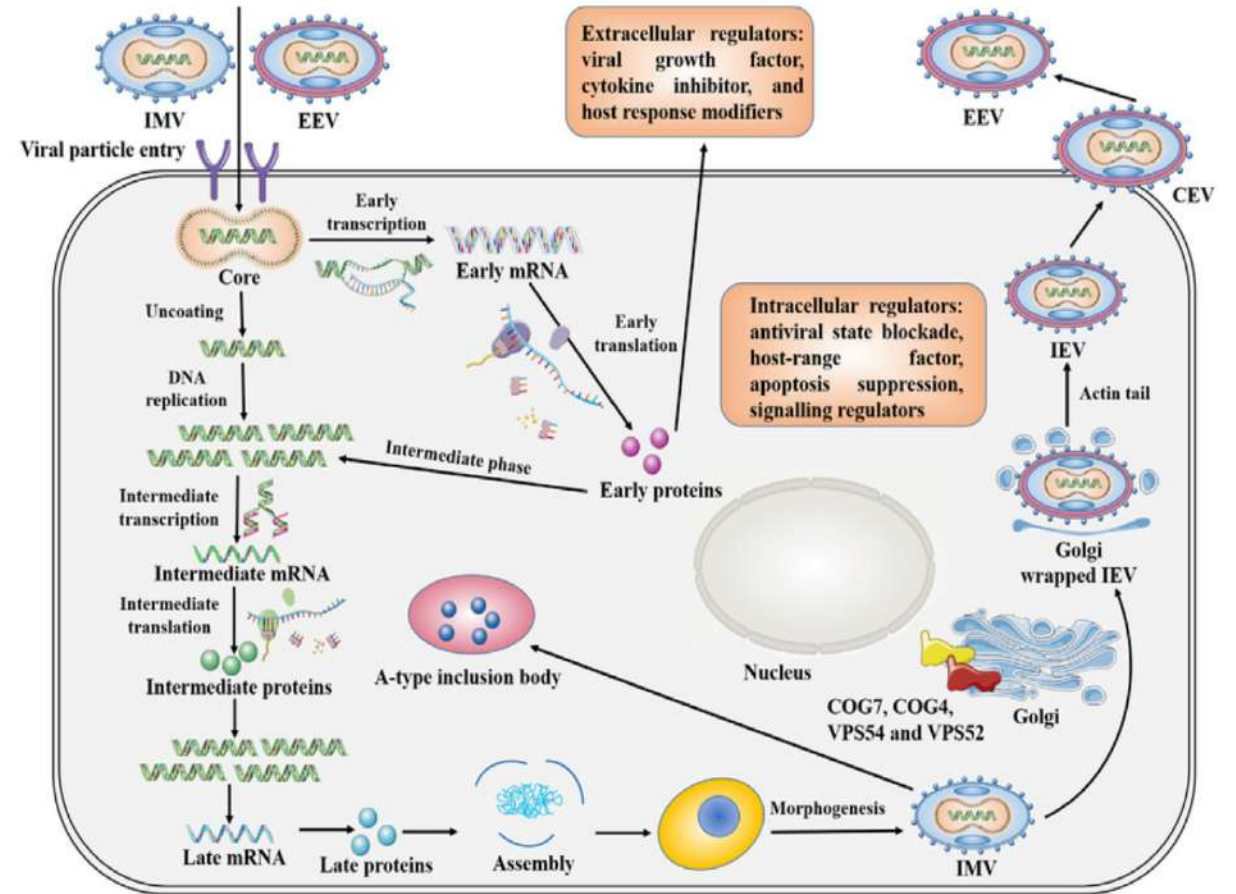
# MPOX İnfeksiyonunun Doğal Seyri

- **Olgun viryonlara (MV);**
- Mikropinositoz veya füzyon kullanır
- Viral çekirdeği saran bir dış lipoprotein zarf ve proteinler içeren bir yan gövde ile karakterizedir
- Dış ortamda stabil kalır ve konaklar arasında bulaşmaya aracılık etmede birincil rol oynar
- **Zarflı viryonlara (EV);**
- Hücreye füzyon yoluyla girer
- Golgi aparatından veya endozomların lipid membranı tarafından oluşturulur



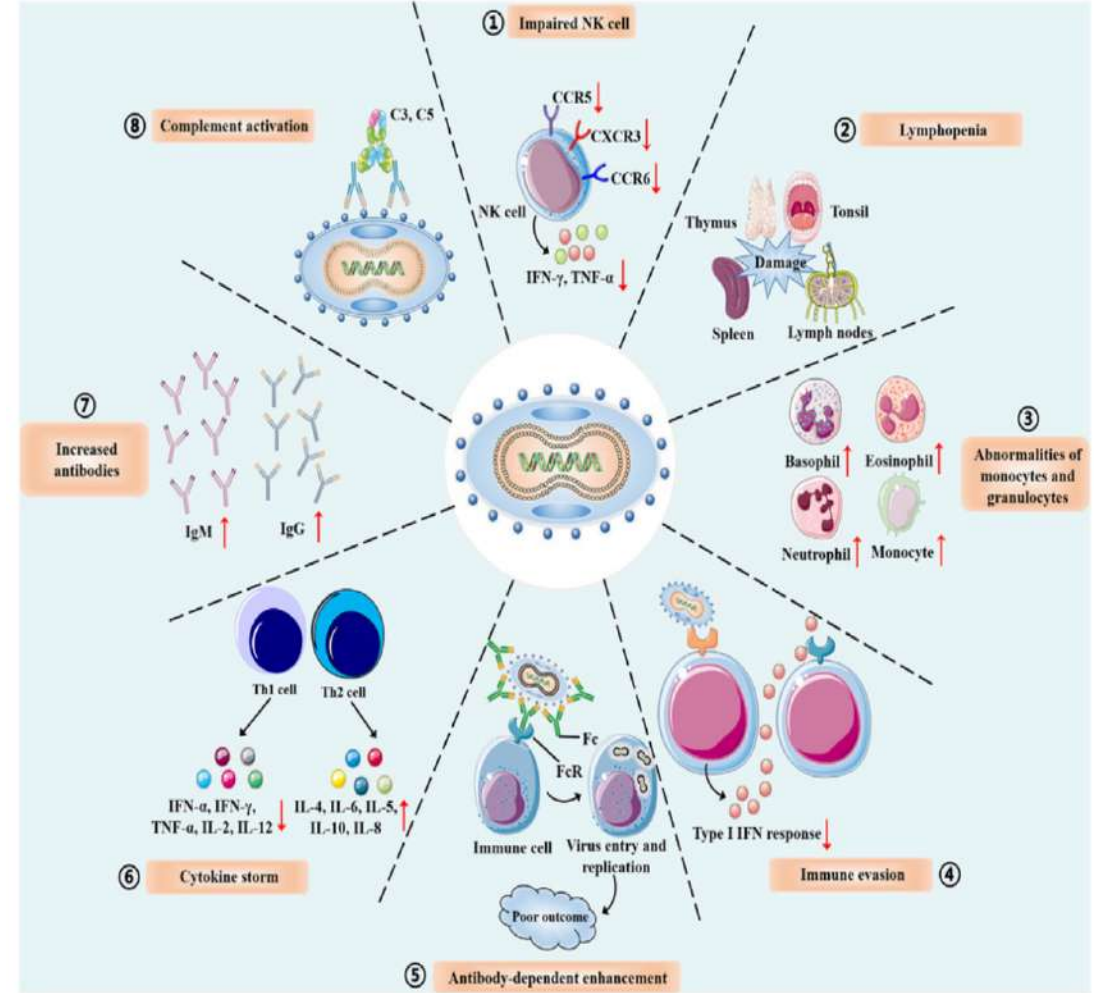
# MPOX İnfeksiyonunun Doğal Seyri

- Viral DNA replikasyonundan sonra;
  - MV hücre lizisi yoluyla
  - EV ekzositoz yoluyla hücreden çıkar



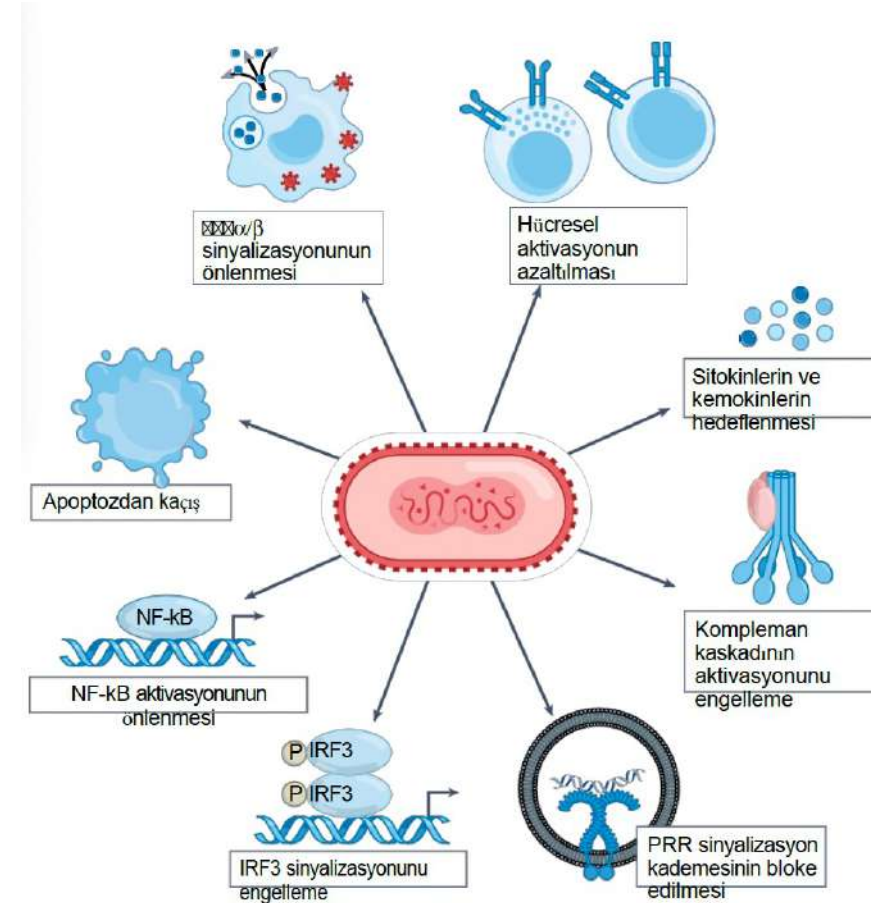
# MPOX İnfeksiyonunun Doğal Seyri

- **Doğal Bağışıklık:**
- PAMP'ler PRR'ler aracılığıyla virüsü tanınır
- Tip I interferonların ve inflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan bir dizi sinyal yolunu tetikler
- **Adaptif Bağışıklık:**
- Patojene özgüdür.
- B-hücreleri ve T-hücreleri aktive edilir
- B hücreleri;
  - virüsü nötralize edebilen antikorlar üreterek hücrelere girişini engeller
- T hücreleri;
  - infekte hücreleri öldürerek enfeksiyonu kontrol altına almaya çalışan sitokin üretirler



# MPOPX İmmün Sistem Üzerine Etkileri

- MPOX replikasyonunu sitoplazmada gerçekleştirdiği için konağın nükleer savunma mekanizmasından kaçmasına olanak sağlar
- Konakçı bağışıklığından kaçınmada rol oynayan viral proteini kodladığı bilinmektedir;
  - İnterferon düzenleyici faktör 3 ve Nükleer Faktör Kappa B enflamatuar genlerini bozarak patojen tanıma reseptörlerinin sinyal kaskadını bozar
  - IFN $\alpha/\beta$  bağlanmasını bloke ederek interferon sinyalizasyonuna bozar
  - Apoptotik yolları hedef alarak enfekte hücrelerde apoptozu önler
  - Kompleman kaskadının aktivasyonunu bloke eder
  - T hücresi aktivasyonunu ve proliferasyonunu baskılayarak ve B hücresi antikor üretimini inhibe ederek konağın adaptif bağışıklığı baskılar





TEŞEKKÜRLER...