

# HIV İnfeksiyonunun İmmünopatogenezi

Dr. Gülay SAIN  
Prof. Dr. Emin KANSU

HIV biyomedikal araştırma alanında belki de en yoğunlukla çalışılan virüs olmuştur. Pek çok izolat klonlanmış, virüsün genleri ve bu genlerin protein ürünleri tanımlanmış ve hastalığa yol açan patojenik mekanizmalar belirlenmiştir. Genel olarak verilen karar HIV'in bizzat patojenik prosesin başlamasında ve ilerlemesinde primer rolünün olduğu yolundadır. Ancak virolojik ve immünolojik açıdan patogenezi ilgilen-diren pek çok konu tam olarak aydınlatılamamıştır.

İmmünoregülatuvar dengede CD4+T hücreleri çok önemli role sahiptirler. CD4+T hücreler, B hücreleri ile, antijen takdim eden monosit/makrofaj hücreleri, sitotoksik hücrelerle ve natural killer (NK) hücreleri ile yakın ilişki içerisinde. HIV infeksiyonunda da esas olan CD4+T sayısının progresif azalması olmasına rağmen, pek çok hücre tipinin immün fonksiyonunda farklı derecelerde değişiklikler olur.

## HIV İNFEKSİYONUNUN SEYRİ

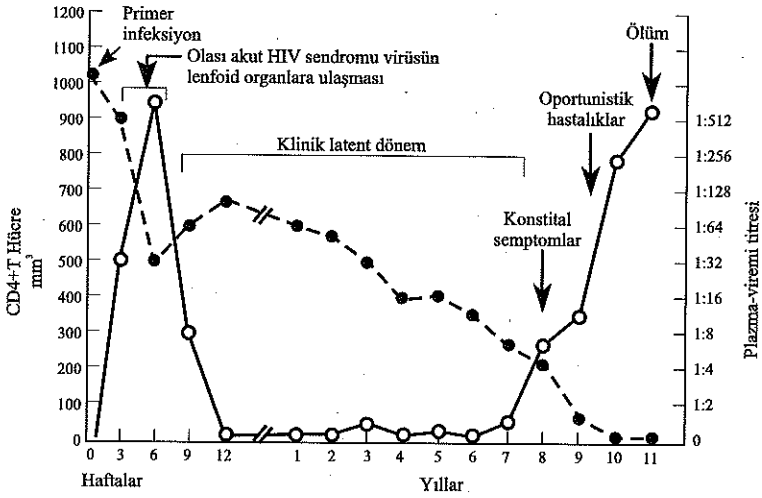
HIV-1 infeksiyonunun bireysel farklılıklara rağmen ortak bir seyri vardır. Bu seyir Şekil 1'de özetlenmiştir. HIV-1 ile primer infeksiyonu takiben virüse karşı humoral ve sellüler immünite gelişir. Daha sonra hastaların çoğunlukla asemptomatik oldukları, klinik olarak latent döneme girilir. Bu dönemin sonunda konstitüsyonel semptomlar başlar, bunu oportunistik infeksiyonlar ve ölüm izler.

## HIV İNFEKSİYONUNA İMMÜN YANIT

### Primer İnfeksiyon

HIV ile infeksiyonu takiben, HIV-1 önce CD4 molekülü taşıyan hücreleri infekte eder, sonra da serbest viral partiküller olarak veya infekte CD4+T hücreleri içinde bölgesel lenf nodlarına ulaşır.

HIV infeksiyonu günler içerisinde dolaşan CD4+T hücre sayısının akut olarak azalması ile lenfopeni gelişimine neden olur. Bu erken dönemde virüs ve p24 gibi virüs proteinleri kanda yüksek oranda bulunur. İki-dört hafta içinde ise CD8+T hücre sa-



**Şekil 1. HIV İnfeksiyonu Seyri.**

Primer enfeksiyonu takip eden akut dönemde virüs dissemine olur ve periferik kan CD4+T hücre sayısında düşüş olur. HIV'e karşı immün yanıtla beraber viremide düşüş olur ve klinik olarak latent döneme girilir. Bu dönem boyunca CD4+T hücre sayısı düşmeye devam eder ve belli kritik noktalara ulaşınca oportünistik enfeksiyonlar izler.

yısındaki önemli artışlarla total lenfosit sayısı artar. CD4+T hücre sayısı da normale yakın seviyelere ulaşır. HIV'e spesifik antikor yanıtı, genellikle 2 ile 3. haftalarda tespit edilirken, yanıtın gelişmesi için geçen süre 6 aya kadar uzayabilir. Nötralizan antikor yanıtı ise birkaç ayda ortaya çıkar.

Akut fazdan sonra kanda tespit edilen HIV miktarında çok önemli düşüş olur. Bu kontrolün esas mekanizması bilinmemekle beraber pek çok araştırmacı HIV proteinlerine karşı yüksek oranda sitotoksik T hücre aktivitesi tespit etmişlerdir. Sitotoksik T hücre yanıtının nötralizan antikor yanıtından önce olması, bu düşüşte HIV infekte hücrelerin, CD8+T hücrelerince lizisinin rolü olduğunu düşündürmektedir. Şekil 2'de akut enfeksiyon sırasında sitotoksik T hücre aktivitesi, antikor yanıtı ve viral yükte düşüşün ilişkisi gösterilmiştir.

### Asemptomatik Dönem

Akut fazdan sonra infekte insanların çoğu klinik olarak asemptomatik döneme girer. Ancak bu dönem boyunca CD4+T hücre kaybı devam eder ve immün sistemin diğer hücrelerinde değişiklikler gözlenir. Bu değişiklikler konunun devamında ayrı başlıklar altında incelenecektir.

## İmmün Sistemin Kontrolünün Kaybolması

Aseptomatik dönemin sonuna doğru immün sistem virüsle savaşımı kaybeder. Bu mekanizma çok iyi bilinmemekle beraber CD4+T hücre sayısının azalması ve fonksiyonunun kaybolması önemlidir. Ayrıca daha hızlı çoğalan, daha patojenik HIV suşlarının ortaya çıkmasının ve sitotoksik T hücre yanıtının kaybolmasının da rolü olduğu düşünülmektedir. Şekil 3'te HIV enfeksiyonu seyri sırasında görülen T hücre değişiklikleri özetlenmiştir.

HIV enfeksiyonundan sonra en erken 2 haftada ama genellikle 3-6 ay arasında glikoproteinlere, core ve regülelanuar proteinlere karşı antikor yanıtı oluşur. İnfeksiyonun seyri boyunca değişik titrelerde nötralizan antikor yanıtı tespit edilmesine rağmen bu yanıtın viral replikasyonu inhibe etmediği çalışmalarla gösterilmiştir.

## T HÜCRE DEĞİŞİKLİKLERİ

### A. CD4+T Hücre Sayısının Azalması ve Disfonksiyonu

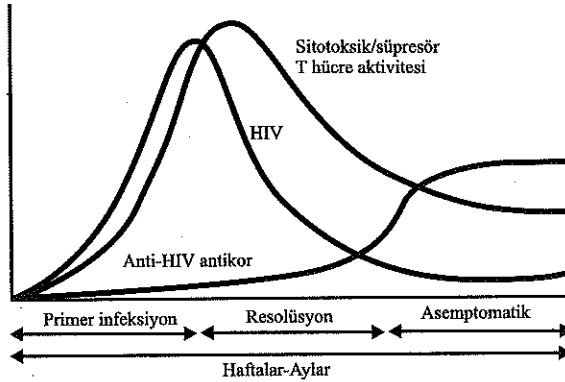
Hastalığın ilerlemesiyle CD4+T hücre sayısının hızla düşmesi en çok araştırılan konulardan biridir. İnfeksiyondan hemen sonra CD4+T hücre sayısı düşer. Bu dönem viremi ve akut viral sendromun belirti ve bulguları eşlik eder. Viremi kontrol altına alınınca CD4+T hücreleri normal seviyelerine yakın seviyelere ulaşır. Klinik olarak latent dönem boyunca da CD4+T hücre sayısı düşmeye devam eder.

CD4+T hücre sayısının azalmasına neden olan potansiyel mekanizmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

**1. Direkt sitopatik etki:** HIV-1, CD4+T hücrelerinin in vitro enfeksiyonu sırasında yoğun hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu sitopatik etkinin in vivo da benzer olduğu düşünülmektedir. Direkt hücre ölümünün mekanizmaları, tomurcuklanan fazla miktardaki virüs nedeniyle hücre membran bütünlüğünün bozulması, fazla miktardaki

**Tablo 1.** CD4+T Hücre Azalmasının Potansiyel Mekanizmaları

1. HIV-1'in direkt sitopatik etkisi,
2. Syncytia formasyonu,
3. HIV-1'e spesifik immün yanıt,
  - a. HIV-1 spesifik sitolitik T lenfositleri,
  - b. Antikor bağımlı sellüler toksisite,
  - c. Natural killer hücre aktivitesi.
4. Otoimmün mekanizmalar,
5. Aneji,
6. Süperantijenler,
7. Apoptozis.



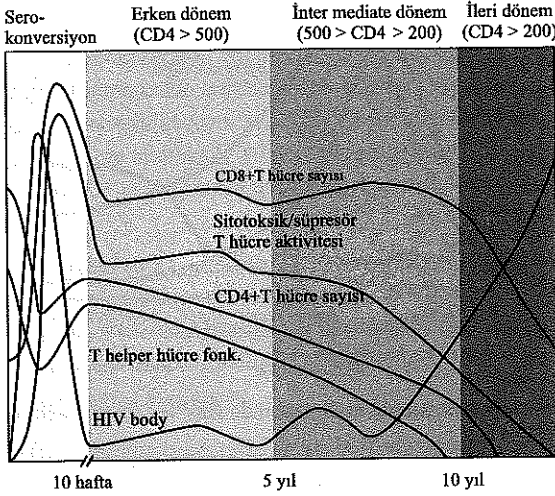
Şekil 2. Primer İnfeksiyon Sırasında ve Sonrasında HIV İnfeksiyonu İmmünopatogenezi.

viral RNA nedeniyle sellüler RNA prosesin ve sellüler protein sentezinin engellenmesi ve integre olmayan DNA'nın sitopatik etkisidir. Ayrıca yeni sentezlenen HIV-1 zarf glikoproteinini gp160'm konakçı hücre CD4 molekülü ile interaksiyona girip onu endoplazmik retikulum içinde tutmasının da hücre membran bütünlüğünün bozulmasında rolü olduğu gösterilmiştir.

**2. Syncytia oluşumu:** Syncytia formasyonu, birkaç HIV-1 ile infekte hücrenin füzyon yaparak pek çok infekte olmamış CD4+T hücresinin eliminasyonuna yol açtığı önemli bir mekanizmadır.

Doku kültüründe, HIV ile infekte hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen zarf glikoproteininin, infekte olmamış CD4+ hücre yüzeyindeki CD4 molekülleri ile ilişkiye girerek hücrelerin füzyonuna neden olduğu gösterilmiştir. İn vivo olarak ise belki de bu aberran multinükleer dev hücrelerin dolaşımdan hızlıca temizlenmesi nedeniyle, syncytia post mortem beyin dokusu haricinde nadiren tespit edilebilirdi. Yakın zamanda, adenoid mukozal yüzeyinde dendritik hücre kökenli syncytia gösterilmiştir.

HIV-1 izolatlarının farklı biyolojik özellikler (syncytia uyarma kapasitesi, replikasyon hızı, sitotropizm gibi) taşıyabileceği Maarten Koot ve başka araştırmacılar tarafından tanımlanmış, bu fenotipik varyantların prevalansının da infeksiyonun evresine bağlı olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur. Syncytia uyarmayan izolatlar HIV-1 infeksiyonu seyri boyunca tespit edilirken syncytia uyaranlar infeksiyonun seyri sırasında ortaya çıkmaktadırlar. Koot ve arkadaşlarının syncytia indükleyen varyantların ortaya çıkışının, hızlanmış CD4+ düşüşüne neden olduğuna dair çalışmaları mevcuttur. Ancak syncytia oluşumunu indükleyen hücrelerin, CD4+ hücre kaybının sonucunda mı ortaya çıktığı yoksa bu olayın öncesinde mi geliştiği henüz kesinlik kazanmamıştır. Çünkü; syncytia indükleyen varyantlar tipik olarak azalmış CD4+ sayılarında ortaya çıkmaktadır ki bu da varyantların overt replikasyonu için belli derecede immün disfonksiyona ihtiyaç duyduklarını göstermektedir. Ama öbür taraftan, sadece syncy-



Şekil 3. HIV İnfeksiyonu Sırasında Değişik Hücre Tiplerinin Seviye ve Fonksiyonları.

tia uyarmayan varyantların olduğu hastalarda yavaş CD4+ hücre kaybı tespit edilirken syncytia uyaran varyantların varlığında kayıp hızı üç katına çıkmaktadır.

### 3. HIV-1'e spesifik immün yanıt:

*a. HIV-1 spesifik sitolitik T lenfositler:* CD8+T hücre sayısı akut HIV enfeksiyonu sırasında düşer; 3-4 hafta içinde ise normale hatta normalden yüksek değerlere ulaşır ve klinik olarak asemptomatik dönem boyunca öyle kalır.

CD8+T hücre sayısındaki artışın, HIV'e karşı artan sitotoksik T lenfositleri ile oluştuğu iddia edilmiştir. Alternatif görüş ise vücudun T hücre homeostazını sağlamaya çalışması şeklindedir. Çok merkezli AIDS çalışmasında [Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)] elde edilen klinik data ile indirekt olarak desteklenen bu alternatif teoriye göre immün sistem CD4+ veya CD8+ hücrelerdeki spesifik değişiklikler yerine total CD3+T hücre sayısındaki değişiklikleri algılayarak T hücre homeostazını regüle etmektedir. Kan kaybı gibi T hücrelerinin dengeli kaybında bu strateji hem CD4+ hem de CD8+ hücre replasmanına neden olur. HIV-1 enfeksiyonunda olduğu gibi CD4+ hücrelerin selektif kaybında ise total CD3+T hücre replasmanı, CD8+ hücrelerin akümülyasyonu ile sağlanır.

HIV-1 enfeksiyonu sırasında viral proteinlere yönelen kuvvetli ve spesifik sitotoksik T hücre yanıtı olmaktadır. Primer HIV-1 enfeksiyonu sırasında artan sitotoksik T lenfosit yanıtı ile beraber viral yükte düşüş kaydedilir. Nötralizan antikorların hastalığın seyri sırasında daha geç ortaya çıktığı dikkate alınırsa vireminin ilk kontrolünde hücresel immünite humoral immüniteden daha önemli gibi durmaktadır. İn vitro koşullarda sitotoksik T lenfositlerinin HIV-1 ile infekte hücreleri lizize uğrattığı ve viral

replikasyonu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Uzun dönem progresyon göstermeyen hasta grubunda kuvvetli bir sitotoksik T lenfosit yanıtının immün yanıtın majör komponenti olduğu gösterilmiştir.

Mackewicz ve arkadaşları CD8+ hücrelerin aynı zamanda salgıladıkları HIV-1 süpresör faktörler ile enfeksiyonu kontrol etmeye çalıştıklarını göstermişlerdir. Cocchi ve arkadaşları CD8+ hücrelerinden salınan bu kemokinleri [(Macrophage Inflammatory Protein (MIP)-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , regulated on activation normal T cell expressed and secreted (RANTES)] tanımlamışlardır. CD8+T hücrelerinin in vivo ortamda bu faktörleri sekrete etmelerinin HIV-1 enfeksiyonu progresyonunu nasıl etkilediği ise araştırılmaktadır.

HIV-1'e karşı sitotoksik T hücre yanıtını anlamakta önemli adımlar atılmış olmasına rağmen asemptomatik HIV enfekte hastalarda bu kuvvetli immün yanıtı rağmen devam eden virüs replikasyonunu açıklamak mümkün olamamaktadır. Bu konu ile ilgili değişik hipotezler mevcuttur. Sitotoksik T lenfositlerin hücreyi tanıması için gereken yüzey class I HLA moleküllerinin down regülasyona uğraması, klonal tükenme, viral sekestrasyon, HIV-1'in direkt immünoşüpresif etkileri, sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınan epitoplarda sekans varyasyonu bu hipotezlerden bazılarıdır.

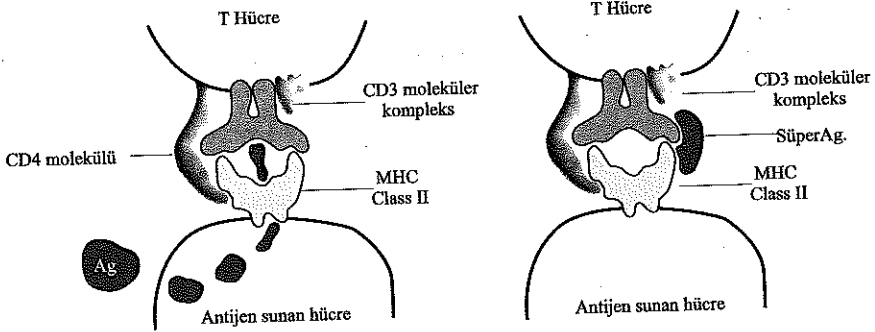
*b. Antikora bağlı sellüler toksisite (ABST):* HIV-1'e karşı antibiyotik bağımlı sellüler toksisite özellikle gp120 ve gp41'e karşıdır. Effektör hücreler ise CD16+ natural killer hücreler ile monositlerdir.

ABST'nin HIV-1'e karşı immün yanıtındaki rolü çelişkilidir. ABST aktivitesi enfekte lenfositleri matür virüs partikülleri oluşmadan öldürerek faydalı olabileceği gibi pasif olarak gp120 bağlanan enfekte olmamış CD4+ hücre ölümüyle hastalık ilerlemesini hızlandırabilir.

İlk çalışmalarda, hastalığın ilerlemesi ile HIV-1 enfekte hedef hücrelere karşı olan ABST aktivitesi arasında pozitif korelasyon tespit edilmesine rağmen MACS'de yüksek titrede HIV-1 gp120 antikor titresini saptananlarda hastalığın daha yavaş seyrettiği sonucu çıkmıştır. Bu çalışmadan sonra yapılan başka araştırmalarda ise HIV-1'e gp120'ye karşı ABST'nin CD4+ hücre azalmasına neden olduğu gösterilmiştir.

*c. Natural killer hücre aktivitesi:* Natural killer hücreler, tümör hücrelerini ve virüs ile enfekte hücreleri öldürme fonksiyonuna sahip hücrelerdir. Bu hücrelerin çoğu CD16 antijeni taşıyan large granular lenfositlerdir, bir kısmı da T hücre reseptörü taşımaktadır.

**4. Otoimmün mekanizmalar:** T hücrelerine antijen prezentasyonunda, antijen prezente eden hücre üzerindeki Major Histocompatibility Complex (MHC) class II molekülü ile beraber antijen, T hücre yüzeyindeki T hücre reseptörü ile ilişkiye girer. T hücre reseptörü MHC class II molekülü ile beraber sunulan antijeni tanıdığı zaman, hem T hücre reseptörü hem de CD4 molekülü class II MHC proteinleriyle ilişkiye girer. CD4 molekülünün varlığının antijene karşı yanıtı arttırdığı ortaya konmuştur.



Şekil 4. HIV enfeksiyonu immünopatogenezinde süperantijenlerin rolü.

MHC class II moleküllerinin polimorfik olmayan determinantları olan HLA-DR ve HLA-DQ'nun, HIV-1'in gp120 ile gp41 proteinleri ile yapısal homoloji gösterdiği Golding ve arkadaşlarınca gösterildi. Dolayısıyla HIV proteinlerine karşı oluşan antikolar HLA class II molekülleriyle kros reaksiyona girmekte ve CD4 molekülü ile antijen sunan hücreler üzerindeki class II moleküllerinin interaksiyonuna neden olmaktadır. Bunun sonucunda da CD4+T hücreler tarafından yürütülen antijen spesifik immün fonksiyonlar engellenmektedir.

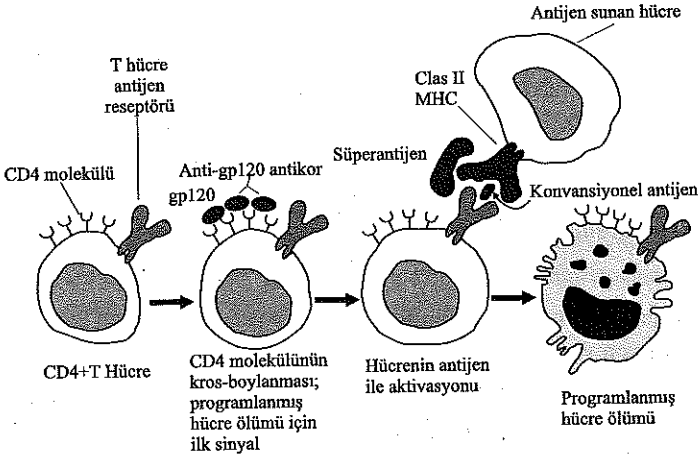
**5. Anerji:** HIV-1, hücrelere viral zarf glikoproteini gp120 ile hücre yüzeyindeki CD4 molekülünün interaksiyonu sonucu bağlanmaktadır. İn vitro çalışmaların ışığında in vivo ortamda da çözülmüş gp120 proteinin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kornfeld ve arkadaşları in vitro ortamda gp 120'nin CD4+T hücrelerinde kalsiyum mobilizasyonuna neden olduğunu, inositol fosfat turnover'ını arttırdığını ve kinaz aktivitesini aktive ettiğini gösterdiler.

Rosenstein ve arkadaşları da in vitro koşullarda gp120'nin CD4'e bağlanarak, CD4 molekülü ile class II molekül adhezyonunu bloke ettiğini gösterdiler.

Linetti ve arkadaşları ise in vitro olarak HIV inoküle edilen periferik kan mononükleer hücrelerinin anti-CD3 antikolarla stimülasyona yanıt vermediklerini gösterdiler. Bu da CD4 molekülünün gp120 veya gp120-anti-gp120 kompleksleriyle reaksiyona girmesiyle, CD4+ hücrelere negatif bir sinyal ulaştığı yolundaki hipotezleri güçlendirdi.

AIDS'li hastalarda, CD4+ lenfositler üzerinde anti-gp120 antikoları tespit edildikten sonra Weinhold ve arkadaşları in vitro ortamda gp120'nin CD4 adsorbsiyonunu gösterdiler ve bunun konak sitolitik elemanlarını harekete geçirecek lenfosit yıkımına neden olacağını belirttiler.

**6. Süperantijenler:** Süperantijenler, T hücre antijen reseptörünün zincirinde spesifik değişken bölgeye sahip, T hücrelerinin hemen hemen hepsine bağlanabilen mikrobiyal veya viral antijenlerdir. Konvansiyonel antijenik peptidlerin MHC class II mo-



Şekil 5. HIV İnfeksiyonunda Apoptozis.

lekülünün oluşturduğu çukura bağlanmaları ve T hücre antijen reseptörünün  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerinin spesifik değişken komponentleriyle ilişkiye girmeleri gerekmektedir. Bu da sadece az miktarda T hücre fraksiyonunun uyarılmasına neden olur. Sadece T antijen reseptörünün  $\beta$  zincirinin değişken bölümüne bağlanan süperantijenler ise bu T hücre grubunun masif stimülasyonuna neden olur. İmberti ve arkadaşları, daha sonra da Pantaleo ve arkadaşları HIV ile infekte hastalarda spesifik değişken bölgeleri taşıyan T hücre alt gruplarının düşüş gösterdiğini saptadılar. Alternatif bir görüş de HIV-1 ile infekte hastalarda süperantijen maruziyeti ile spesifik değişken  $\beta$  bölgeleri taşıyan T len-tositlerinin aktive olması ve HIV-1'in sitopatik etkisine veya apoptozise daha duyarlı hale gelmesidir.

**7. Apoptozis:** Apoptozis (apo-toe-sis) eski Yunan'da "sonbaharda yaprakların dökülmesi" anlamına gelir. Bu isim konağın yaşaması için istenen bir hücre kaybı olduğunu ifade etmek için seçilmiştir. Yetişkin insanlarda hücre çoğalması, hücre ölü-müyle dengelenmezse doku veya organlarda büyüme meydana gelirdi. Bu dengenin sağlanamaması kontrolsüz büyüme anlamına gelir ki neoplazi için uygun bir tanımlama olur. Örneğin; yetişkin insanda herhangi bir anda dolaşımında  $50 \times 10^9$  polimorfonük-leer nötrofil vardır ve bu hücrelerin ortalama beklenen yaşam süresi bir gündür. Üre-tim hızı gözönüne alındığında beyaz küre sayısını sabit tutabilmek için bu hücrelerin ölmesi gerekmektedir ve bu programlanmıştır. Eğer hücreler ölmezse de sonuç "löse-mi" olacaktır.

Her ne kadar önceleri programlanmış hücre ölümünün morfolojisi apoptozis ola-rak adlandırılrsa da daha sonraları bu iki terminoloji birbirinin yerine kullanılmaya baş-lanmıştır.

Apoptozisle hücreler önce büzülür. Plazma membranı bağlarını koparır ve "zeio-sis" (plazma membranının, sito iskelette meydana gelen modifikasyon sonucunda hızlı



balonlaşması) denilen işlem gerçekleşir. Ardından çekirdek kollaps olur ve kromatin nükleozomal parçalara ayrılır. Hücre hemen fagositler tarafından tanınır ve fagosite edilir. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) yaşamaya devam ettikleri takdirde zararlı etkileri olabilecek belli hücre topluluklarının (örneğin, konağın kendi antijenleriyle reaksiyona girip, otoimmün fenomeni başlatacak lenfositler gibi) eliminasyonu içinde normal bir mekanizmadır. Apoptozis için iki basamak gerekmektedir:

1. *Priming: Lenfositlerin apoptozis için sensitizasyonu,*

2. *Aktivasyon uyarısıdır.*

Bu iki basamak birbiriyle bağlantılıdır. Priming olmadan aktivasyon uyarısı sadece lenfosit aktivasyon ve proliferasyonunu sağlar ama apoptozise neden olamaz. Öte yandan priming sonrası apoptozis başlayabilmesi için ikinci basamağa ihtiyaç vardır.

HIV-1 infeksiyonunun neden olduğu kronik immün stimülasyon, apoptozis için sensitize etmek yolu ile enfekte olmamış CD4+T hücrelerin kaybına neden olabilir. HIV-1 ile enfekte hastalardan alınan T hücre kültüründe aktivasyon sonrası apoptozis gözlemlenmiştir. Daha sonraki zamanda Finkel ve arkadaşları apoptozise uğrayan hücrelerin çoğunun enfekte olmamış hücreler olduğunu göstermiştir.

McConkey ve arkadaşları, solubl gp120'nin in vitro ve in vivo ortamlarda enfekte olmamış hücreler üzerindeki CD4 molekülüne bağlanarak apoptozisi tetikleyecek hücre aktivasyonuna neden olabileceğini söylediler. Ancak in vivo CD4 hücre azalmasında apoptozisin yeri için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

CD4+T hücre sayılarında önemli düşüşler olmadan da fonksiyonel değişiklikler tespit edilmektedir, bu değişiklikler aşağıda gruplanarak anlatılmıştır:

- Fauci ve arkadaşları, HIV-1 ile enfekte insanlarda klinik olarak asemptomatik dönemin hemen başlarında tetanoz toksoidi, influenza gibi "recall" antijenlere karşı T hücre proliferasyonunun azaldığını gösterdiler. Daha sonra yapılan çalışmalarla da bundan sonra sırasıyla alloantijenlere ve mitojenlere karşı proliferasyon yanıtının kaybolduğu tespit edildi.

- HIV gp120'nin CD4 molekülüne bağlanmasının IL-2 yapımını ve IL-2 reseptör ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.

- Viral gp120 CD4 molekülü ile kompleks oluşturup antijen spesifik yanıt için gerekli olan MHC class II-CD4 bağlanmasını inhibe eder.

- Viral gp120'nin CD4 molekülüne bağlanması, CD4 molekülü ile ilişkili p56 tirozin fosforilaz enzim aktivitesini arttırmaktadır. Bu enzim aktivitesi ile fosforlanan proteinlerin hücreye negatif bir sinyal gönderdiği düşünülmektedir.

- T hücrelerinin fonksiyonel değişikliklerinde, iki farklı T yardımcı hücre grubu ve salgıladıkları sitokinler arasındaki dengenin de önemli olduğu düşünülmektedir. İki farklı T yardımcı hücre grubu tanımlanmıştır: Th1 ve Th2. Th1 hücreleri IL-2, IFN- $\gamma$ , Tümör Nekrozis Faktör (TNF)  $\beta$  salgılayan, Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-9,

IL-10 ve IL-13 salgılamaktadır. IL-3, TNF- $\alpha$ , Granülosit Makrofaj Koloni Stimulan Faktör (GM-CSF) ise her iki hücre grubundan da salgılanmaktadır. Th1 hücreleri mikroorganizmalara karşı hücresele immüniteden, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonundan ve IgG 2a tipi antikor yapımının uyarılmasından sorumludur. Th2 hücreler ise IgE ve IgG 1 antikor yapımını, mast hücre çoğalmasımı, eozinofil aktivasyonunu uyarır ve bazı makrofaj fonksiyonlarını inhibe eder. Th1 ve Th2 hücre popülasyonlarından hangisinin baskın olacağında antijen yapısı, miktarı, antijen takdim eden hücreler ve bunların sitokinlerinin, mikroçevrenin rolü olduğu düşünülmektedir. HIV-1 ile infekte insanlarda da bu iki hücre grubu arasında denge olmadığı ve hastalık ilerledikçe Th2 hücre yanıtının baskın hale geldiği düşünülmektedir.

### B. CD8+T Hücre Değişiklikleri

HIV enfeksiyonun akut sendromu sırasında CD8+T hücre sayısı düşer. Üç ile dört hafta içinde ise normal hatta normalden yüksek seviyelere yeniden ulaşır. Klinik olarak asemptomatik dönem boyunca normalden yüksek seviyeyi muhafaza eder. Bir grup araştırmacı CD8+T hücre sayısındaki artışı, artan sitotoksik T lenfosit sayısını yansıttığını ileri sürerken diğer bir görüş de vücudun T hücre homeostazını sağlamaya yönelik mekanizmalarının sonucu olduğu yolundadır. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)'de elde edilen klinik detayla indirekt olarak destekleyen bu ikinci teoriye göre, immün sistem, CD4+, CD8+T hücre sayılarındaki spesifik değişiklikleri değil de toplam CD3+T hücre sayı değişikliklerini algılayıp, buna göre T hücre homeostazını regüle etmektedir. HIV enfeksiyonunda CD4+T hücre azalmasında olduğu gibi bir T hücre grubunun selektif kaybında, toplam CD3+T hücre replasmanı, CD8+T hücre akümülyasyonu ile sonuçlanacaktır. Ancak in vivo ortamda bu homeostaz mekanizmasının geçerliliği için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

CD4+T hücre sayısının önemli oranda düştüğü ve oportunistik enfeksiyonların gözleendiği AIDS hastalarında, CD8+T hücre sayılarının da düştüğü tespit edilmiştir. CD8+T hücre sayısının azalma nedeni tam izah edilememekle beraber, progenitor hücrelerinin olgunlaşmış T lenfosit rejenerasyon kapasitelerini kaybetmelerinin ya da varolduğu iddia edilen homeostatik mekanizmanın gittikçe azalan T hücre sayısı karşısında iflas etmesinin sonucu olduğu düşünülmektedir.

Pantaleo ve arkadaşları, hastalık ilerledikçe CD8+T hücrelerinin klonal potansiyellerinin bozulduğunu ortaya koydular ve bu klonal olmayan hücrelerin HLA DR(+), CD25 (IL-2 reseptörü) (-) olduğunu gösterdiler. 1989'da in vivo ortamda CD8+T hücrelerinin infekte olmadığı ileri sürülmüştür. Ancak 1996'da CD8+T hücrelerinin de HIV-1 ile infekte oldukları ortaya konmuştur. Bu farklılık muhtemelen daha önce yapılan çalışmada kullanılan tekniğin yetersizliğine bağlanmıştır.

### B LENFOSİTLERDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

AIDS hastalığının ilk tanındığı dönemlerde yapılan immünolojik incelemeler sonucu, hücresele immünitenin nispeten korunduğu düşünülmüştü. Ancak daha sonraki

yıllarda yapılan çalışmalar AIDS hastalarında önemli B lenfosit bozuklukları olduğunu ortaya koymuştur.

HIV ile infekte insanlarda tespit edilen *in vivo* B hücre defektleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

AIDS hastalarında B hücre aktivasyonu mevcuttur. Bu aktivasyon *in vitro* olarak B hücrelerinin spontan proliferasyonu ve *in vivo* olarak da artmış serum Ig G, A, D düzeyleri ile kendini göstermektedir.

AIDS hastalarında B hücrelerinde böyle poliklonal bir aktivasyon olmasına rağmen, B hücreleri ayrılıp bir B hücre mitojeni olan Poke Weed Mitojen (PWM) ile uyarlacak olursa *in vitro* immünglobulin sentezinin az olduğu gözlenmiştir.

B hücrelerinin poliklonal hiperaktivitesinden pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır. EBV ve CMV B hücrelerinin poliklonal aktivatörleridir. HIV-1 enfeksiyonunun seyri sırasında EBV&CMV enfeksiyon insidansının artmış olması bu fenomene katkıda bulunmaktadır.

Bu paradoksikal poliklonal B hücre stimülasyonunda HIV-1 tarafından kodlanan protein ve peptidlerin de rolü vardır. Zarf gp41 molekülünün karboksil ucunun stimülatör etkisi varken, gp41’den derive başka iki peptidin; fitohemaglutin ve alloantijenlere karşı proliferatif yanıtı inhibe edici özellikleri vardır.

HIV kökenli bu peptidler aynı zamanda “natural killer” hücre aktivitesini baskılamaktadırlar. Natural killer hücreler aktive B hücrelerin süpresyonundan ve lizisinden sorumlu oldukları için bu regülasyon bozulmasının da poliklonal B stimülasyonun da rolü olduğu düşünülmektedir.

Nakajima ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalar ışığında, poliklonal B hücre aktivasyonun da, HIV enfeksiyonu seyri sırasında monosit-makrofajlar tarafından salınan

**Tablo 2. HIV İnfeksiyonunda B Hücre Defektleri**

- Artmış poliklonal aktivasyon,
- Artmış serum immünglobulin seviyeleri,
- Artmış serum B<sub>2</sub> mikroglobulin,
- Azaltılmış spesifik antikor yanıtı [hem yeni karşılaşılan antijenlere (örnek proteinler) hem de önceden karşılaşılan antijenlere (örnek polisakkaridler) karşı],
- Dolaşımda immatür hücre sayısının artması,
- EBV ile infekte hücrelerin artması,
- Lenf nodu germinal merkezlerindeki B hücre zonunda histolojik anormallikler,
- B hücre lenfoid tümörü.

IL-6 miktarının artmasının da rolü olabileceğini belirtmişlerdir. IL-6 farklı uyarılarla değişik hücre grupları tarafından salınabilmektedir. [Tümör Nekrozis Faktör (TNF), IL-1, Platelet Drived Growth Factor (PDGF) ile stimüle edilen fibroblastlar; lipopolisakkaridler ile stimüle edilen monosit/makrofajlar]. HIV enfeksiyonu seyri sırasında da HIV ile infekte olan ve/veya infekte olan hücrelerden açığa çıkan HIV'e maruz kalan monosit ve makrofajlardan salınan IL-6 miktarı artmaktadır. Dolayısıyla, B hücre büyüme ve differansiyon faktörlerinden biri olan IL-6'nın artmasının poliklonal B stimülasyonunda payı olabilir.

## MONOSİT MAKROFAJ (M/M) HÜCRE SİSTEMİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

### 1. HIV ile İnfeksiyon

Monosit ve makrofajların bazı popülasyonları CD4 moleküllü taşıdıkları için HIV ile infekte olabilmektedirler. Ancak M/M enfeksiyonunun CD4+T hücre enfeksiyonundan farklılıkları vardır. Birincisi, M/M enfeksiyonu CD4+T hücre enfeksiyonunun aksine önemli miktarda hücre ölümü ile sonuçlanmaz. İkincisi, virüs tomurcuklanması CD4+T hücrelerinde sadece dış membranda olurken M/M sisteminde hem hücre membranından hem de hücre içi organellere doğru tomurcuklanma gözlenir. Bu hücre içi tomurcuklanma, infekte M/M'nin immün sistem etkisinden kaçmasına neden olur. HIV ile infekte makrofajlar pek çok dokuda tespit edilebilir. Bu özellikler nedeniyle M/M hücreleri virüsün adeta rezervuarı olarak görev yapmaktadırlar.

Monositlerin HIV ile enfeksiyonu adhezyon moleküllerinden yüzey  $\beta_2$  integrinin up-regülasyonuna neden olur. İnfekte monositler mikrovasküler endotel hücrelerine daha çok adhezyon gösterirler. Monosit fonksiyonlarında saptanan bu değişiklikler inflamatuvar yanıt sırasında saptananlara benzer. Lokal olarak açığa çıkan sitokinler, monositlerden, ekstrasellüler matriksi parçalayarak metalloproteinaz (MMP) sentezini arttırmalar, böylelikle monositlerin vasküler bazal membrandan geçişi kolaylaştırır. Böylelikle M/M dokuda toplanır, MMP'lerin de yardımı ile doku hasarı ortaya çıkar. İn vitro, HIV-*tat* proteine maruz kalan monositler de  $\beta_2$  integrin miktarının normalin 3 katına çıktığı gösterilmiştir.

HIV'in monosit gen ekspresyonunu nasıl değiştirdiği ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak viral genomun protein ürünlerinden biri olan HIV-*tat*'ın rolü olduğuna dair çalışmalar vardır. *tat* proteinin antijene bağlı T hücre proliferasyonu inhibe ettiği ve *tat*'a maruz bırakılan lenfositlerde TNF, IL-6; monositlerde IL-6 genlerinin aktive olduğu gösterilmiştir.

### 2. Monosit ve Makrofajlarda Fonksiyonel Anomaliler

HIV ile infekte olmadan da, M/M fonksiyonlarında önemli değişiklikler olmaktadır. Sıklıkla tespit edilen, bozulmuş kemotaktik aktivitedir. İn vitro HIV gp120'ye maruz kalan M/M'lerde kemotaktik faktörlere ait reseptörlerde down-regülasyon olduğu gösterilmiştir.

İn vitro M/M enfeksiyonu bozulmuş ABST aktivitesine ve intrasellüler mikroorganizmaların öldürülmesinde yetersizliğe neden olmaktadır.

Sitokin yapımı, IFN- $\alpha$  haricinde bozulmamaktadır. IFN- $\alpha$  yapımı azalmıştır. Ayrıca, bir makrofaj ürünü olan ve T hücre IFN- $\gamma$  yapımını artırıp, Th1 immün yanıtında önemli olan IL-12'nin azaldığı tespit edilmiştir.

IL-1 ve TNF- $\alpha$ , immün uyarılar sonucu (immün kompleks, LPS) makrofajlardan salınan sitokinlerdir. Bu sitokinler, nötrofil aktivasyonuna, prostaglandin E'nin uyarılmasına ve ateşin ortaya çıkmasına, vasküler permeabilite artışına, MHC antijen ve IL-2 reseptör ekspresyonun artmasına neden olurlar. Santral sinir sisteminde ateş ve uykunun indükleyicileridir. IL-1 astrositlerin aktivasyon ve proliferasyonuna, TNF, serebral kan damarlarının nekrozuna ve demiyelinizasyona neden olur.

Mononükleer fagositler HIV-1 ile maruz bırakılırsa IL-1 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin arttığı ve bu artış için viral replikasyonun gerekli olmadığı gösterilmiştir (HIV-1'in CD4 molekülüne bağlanması ile olmaktadır).

### 3. M/M Enfeksiyonunun Sonuçları

Mononükleer fagositlerden salınan IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın ikisinde endojen pirojen özellik taşımaktadır ve AIDS hastalarında izlenen kronik ateşi izah etmekte yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Kaşeksi ve kilo kaybının da TNF- $\alpha$ 'nın rolü olabileceği düşünülmektedir.

Lewin ve arkadaşları alveolar makrofajların da HIV ile enfekte olduklarını göstermişlerdir. AIDS hastalarında sık görülen *Pneumocystis* pnömonisine izah getirebilir.

AIDS hastalarının %40-60 nörolojik disfonksiyon gelişmektedir. AIDS hastalarının beyin dokularında yapılan araştırmalar, HIV ile enfekte olan hücrelerin çoğunlukla M/M olduğunu göstermiştir. İnfekte M/M viral protein veya sitokin açığa çıkararak inflamasyona ve doku yıkımına neden olabilirler. Ayrıca glial hücre çoğalmasına neden olacak faktörler salgılar. Glial hücrelerin HIV ile enfekte olabileceği in vitro olarak gösterilmiştir.

HIV zarf proteini gp120 in vitro olarak sinir büyümesini engellemektedir. Nörolokin ile gp120 arasında parsiyel dizin homolojisi vardır. Nörolokin reseptörüne bağlanmak için gp120 ile nörolokin yarışmasının sinir büyümesini engelleyebileceği düşünülmektedir. Beyindeki enfekte M/M'den açığa çıkan fazla miktarda gp120 nöron büyümesini engelliyor olabilir.

Kemik iliğindeki enfekte makrofajların, muhtemelen sitokinler aracılığı ile CD34+ prekürsör hücreleri baskılayarak, HIV enfekte hastalarda tespit edilen pantsitopenide rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

### NATURAL KİLLER HÜCRELERDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Natural killer (NK) hücreleri, tümör hücrelerini, allojenik hücreleri ve virüs ile enfekte hücreleri öldürme görevi olan, çoğu yüzeyinde CD16 antijeni taşıyan büyük granüler lenfositlerdir.

HIV infeksiyonunun erken döneminde NK hücre sayısının azaldığı tespit edilmiştir. HIV (+) hastalarda, NK hücrelerinin sitotoksitesinin de azaldığı gösterilmiştir.

IL-2'nin, NK hücre sitotoksitesini artırıcı etkisi vardır. Dolayısıyla, IL-2'nin azalması, azalmış NK hücre fonksiyonuna neden olabilir. İn vitro çalışmalarda, HIV proteinlerinin NK hücre fonksiyonunu süprese ettiği de gösterilmiştir. Ayrıca, HIV (+) hastalardan alınan mononükleer hücre kültürlerine IL-12 ilave edildiğinde NK hücre fonksiyonunun arttığı gösterilmiştir. HIV (+) hastalarda IL-12 düzeyinin düşük olmasının da azalmış NK sitotoksitesinde rolü olabileceği düşünülmüştür.

### DENDRİTİK HÜCRELER

İlk defa 1974'te Steinmann ve arkadaşları tarafından tanımlanan dendritik hücreler, kemik iliğindeki az sayıdaki kök hücreden köken alan ve T hücrelerine antijen sunma fonksiyonuna sahip hücrelerdir.

Dendritik hücreler, makrofajlarla aynı kök hücre prekürsörüne sahiptir, ancak bu hücre gruplarının hangi noktadan itibaren farklı yollar izlediği tam olarak bilinmemektedir. Dendritik hücrelerin bir kısmı yüzeylerinde CD83 antijeni taşır ama çoğunluğuna ait spesifik bir marker yoktur. Dendritik hücrelerin değişik sitokinler [Makrofaj İnflammatory Protein (MIP-I $\alpha$ , MIP-I $\beta$ ), IL-12] salgıladıkları tespit edilmiştir. Kemik iliği kök hücrelerinden dendritik hücre oluşumunda da GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-4'ün rolü olduğuna dair çalışmalar vardır.

HIV infeksiyonunun başında, mukozal dendritik hücreler virüsü alıp lenf nodlarına taşıyor olabilirler. İn vitro ve in vivo çalışmalar dendritik hücrelerin HIV ve peptidlerine karşı T hücre yanıtını başlatabildiğini göstermişlerdir.

HIV infeksiyonunun seyri sırasında dendritik hücre sayısının azaldığı, kalan hücrelerinde T hücre proliferasyonunu stimüle edici etkilerinin zayıfladığı tespit edilmiştir. İntestinal lamina propria dendritik hücrelerin sayısı da HIV infeksiyonunun tüm evreleri boyunca azalmış olarak saptanmıştır. Bu mukozal immünite eksikliğini izah edebilir.

### KEMİK İLİĞİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

Kemik iliği, CD4 antijeni taşıdığı için HIV ile infekte olabilecek hücrelere (CD34+ hücreler, megakaryositler, monosit/makrofajlar, dendritik hücreler, T hücreleri) sahiptir.

CD34+ kök hücrelerin ve megakaryositlerin HIV-1 ile infekte olabildikleri değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Kemik iliği stroma hücrelerinden fibroblastların da HIV-1 için rezervuar görevi üstlendiğine dair çalışmalar mevcuttur.

AIDS hastalarının kemik iliği morfolojik olarak analiz edildiğinde miyelodisplazi, hipoplazi, plazmasitoz, fibrozis saptanır ki bu değişiklikler kliniğe anemi, lenfopeni ve trombositopeni olarak yansır.

## HIV-1 İNFEKSİYONUNDA LENFOİD ORGANLARIN ROLÜ

### 1. Lenf Nodları

Lenfoid organlar HIV patogeneğinde çok önemli bir yere sahiptir.

Lenf nodlarının HIV ile infeksiyonu, infeksiyonun tanımlanmasının hemen arkasından değişik araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Pantaleo ve arkadaşları ise DNA PCR tekniğiyle, aynı HIV infekte hastalardan alınan lenf nodu ve kan örneklerini çalışmışlardır. Tüm vakalarda lenf nodu hücrelerinin, aynı miktardaki periferik kan hücrelerine göre 5 ile 10 misli fazla viral DNA içerdiğini göstermişlerdir. Daha da önemlisi, HIV infeksiyonu klinik olarak latent olduğu dönem boyunca viral replikasyonun lenf nodlarında aktif olarak sürdüğü RNA PCR teknikleri ile gösterilmiştir.

Bütün bu bilgilerin ışığında HIV infeksiyonunda lenfoid organların rolü konusunda şöyle bir hipotez oluşturulabilir: Primer infeksiyon dönemindeki yoğun viremi sırasında virüs pek çok lenf noduna ulaşmaktadır. Antijene maruz kalan B hücreleri çoğalır ve aktive CD4+T hücreleri de lenf nodunu infiltre ederler. Lenf nodun germinal merkezinde yer alan foliküler dendritik hücreler (FDH) B hücrelerine antijen sunan ve prosesleri üzerinde antijen/antikor/komplement komplekslerini hapseden (trap) hücrelerdir. Aktive T hücreleri, FDH proseslerinde tutulan virionlarla daha çabuk infekte olurlar. Aktive germinal merkez B hücreleri tarafından salınan sitokinler de lenf nodu içinde viral replikasyonu kolaylaştırır.

Viremi, ilk immün yanıtla ve/veya virüsün lenf nodunda tutulmasıyla azalır ve hasta klinik olarak latent döneme girer. Ancak lenf nodunun yukarıda açıklanan özel ortamı nedeniyle virüs infekte hücrelerde çoğalmaya devam eder.

Hastalık ilerledikçe, FDH ağı ve lenf nodunun yapısı bozulur. FDH artık antijen tutamaz hale gelir ve HIV nodlardan dolaşıma geçer. FDH ağının bozulmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. HIV-1 ile infeksiyonunun direkt toksik etkisinden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca FDH destrüksiyon alanlarında, CD8+ sitotoksik T lenfositleri tespit edilmiştir. Bu hücrelerden salınan IFN- $\gamma$ 'nda lenfoid foliküler liziste payı olduğuna dair çalışmalar vardır.

### 2. Timus

**a. Fetal Timus:** Fetal timus doğum öncesi T hücre immün sistemin gelişiminde çok önemli role sahiptir. Fetal karaciğer kaynaklı CD4+T lenfosit öncülleri timusa ulaşır, çeşitli aşamalardan sonra olgunlaşırlar. Öncü hücrelerin HIV-1'le infeksiyonu daha dramatik seyretmektedir.

HIV-1 ile infekte çocukların %10'unda 3 aylık olmadan CD4/CD8 oranı tersine dönmektedir.

Timositler ve/veya öncü hücreler direkt olarak viral infeksiyon veya virüsün neden olduğu sinyallerle indirekt olarak ölebilir. Timik makrofaj, dendritik ve epitelyal hücrelerinin HIV-1 infeksiyonun sitopatik etkisine duyarlı oldukları gösterilmiştir.

Kourtis ve arkadaşları da 9 aylık iken ölen AIDS hastası bebeğin otopsisinde timusun stromal yapısının bozulduğunu ve timositlerin azaldığını tespit etmişlerdir.

**b. Adult Timus:** Yetişkin insanlarda timusun T hücre yapımındaki rolü ve kapasitesi tam olarak bilinmemektedir. Ancak neonatal dönemde yapılan timektomileri iyi tolere edilmesi, T hücre gelişimi için ekstratimik yerler olduğunu düşündürmektedir. Puberte sonrası timus küçülür ve yetişkinde timopoiezde çok sınırlı rolü vardır. Ancak CD4+T hücrelerinin hızla destrüksiyona uğradığı bir ortamda bu minör rol önem kazanabilir.

### HIV-1'İN KORESEPTÖRLERİNİN İMMÜNOPATOGENEZDEKİ ROLÜ

AIDS ile ilgili araştırmaların erken dönemlerinde, CD4 molekülünün HIV-1'in primer reseptörü olduğu, in vitro çalışmalarda CD4 molekülüne karşı monoklonal antikorların varlığında HIV-1 replikasyonunun engellendiği gösterilerek tespit edilmiştir.

Virionlar hücresele reseptörlerine bağlanıp, plazma membranı ile füzyon sonrası hücreye girerler. HIV-1, CD4 molekülü ile bağlantıyı yüzey glikoproteini gp120 ile sağlar. CD4 molekülünün rolü pek çok araştırmayla gösterilmesine rağmen, CD4 molekülü taşıyan murine fibroblastlarda gp120 bağlanmasına rağmen virüsün hücre içine girememesinin tespit edilmesiyle, HIV-1'in hedef hücreleriyle füzyonu için CD4 molekülünün gerekli olduğu ama yetersiz kaldığı sonucuna ulaşılmıştır.

Bundan sonra yapılan çalışmalar sonucunda, CD8+T hücrelerden salınan  $\beta$ -kemokinlerin (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES) M-trofik virüslerin replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bilindiği gibi HIV-1 virüsleri, makrofaj trofik (M-trofik) ve T hücre trofik olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. M-trofik virüsler, makrofajlarda replike olmakla beraber CD4+T hücreleri de infekte edebilirler. Ancak bu virüsler T hücrelerinde syncytia oluşumuna neden olmazlar. T-trofik virüsler ise esas olarak T hücrelerine girerler ve syncytia oluşumuna neden olurlar. Beta-kemokinlerin, M-trofik virüs replikasyonunu engellemesinden yola çıkılarak yapılan çalışmalar sonucunda, M-trofik virüslerin hücre içine girmesi için koreseptör fonksiyonu gören bir  $\beta$ -kemokin reseptörü, CCR5 tanımlandı. Hemen hemen aynı zamanlarda, T-trofik virüsler için koreseptör görevi gören  $\alpha$ -kemokin reseptörü CXCR4 tespit edildi. CD4 molekülü ile koreseptörlerin ilişkisini inceleyen çalışmalar, M-trofik virüslerin CCR5 reseptörünü kullanabilmeleri için düşük CD4 konsantrasyonları yeterli olurken, T-trofik virüslerin CXCR4 koreseptörünü ancak yüksek CD4 konsantrasyonlarında kullanabildiğini göstermiştir. HIV-1 virüs, koreseptörlerine de gp120 aracılığı ile bağlanmaktadır, bu kompleks ilişki yapılan araştırmalarla aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

HIV-1, makrofaj ve dendritik hücreleri de infekte edebilmektedir. Bu hücre gruplarında yapılan çalışmalar, M-trofik virüslerin makrofajlar üzerindeki majör koreseptörünün de CCR5 olduğu yolundadır. T-trofik virüsler ise esas olarak makrofajları infekte etmemektedirler. Bunda makrofajlar üzerindeki CD4 miktarının koreseptör fonksiyonu için yetersiz kalmasının payı olabileceği düşünülmektedir.



Dendritik hücreler hem CCR5 hem de CXCR4 koreseptörüne sahiptirler. Dolayısıyla T ve M-trofik virüsler bu hücrelere girebilmektedirler.

HIV-1 koreseptörleriyle ilgili öğrenilen bu bilgilere rağmen hala açıklama bekleyen pek çok konu vardır. CCR5 ve CXCR4 reseptörlerinin hastalığın seyirindeki rolünün belirlenmesi, bu reseptörlerin antiviral tedavinin hedefleri olup olamayacağı araştırmacıların ilgilendiği konulardır.

### **HIV İNFEKSİYONU ve SİTOKİNLER**

Viral replikasyon, HIV enfeksiyonu boyunca devam etmesine rağmen bazı hücrelerin latent olarak infekte kaldıkları ve ancak immünojik aktivasyon sonucu virüsü eksprese ettikleri açıktır. Bu olayın regülasyonu çok araştırılmıştır ve sitokinlerin önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Sitokinlerin bir kısmı virüs ekspresyonunu artırırken bir kısmı inhibe etmekte, bazıları da bimodal etki göstermektedirler.

TNF- $\alpha$ , üzerinde en çok araştırma yapılan sitokinlerden biridir. TNF- $\alpha$ 'nın hem T hücrelerinde hem de monosit/makrofajlarda virüs ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Duth EJ ve arkadaşları, TNF- $\alpha$ 'nın, sellüler nükleer faktör (NF)-kB'nin entegre provirüse bağlanmasını artırıp transkripsiyonu başlatarak etki ettiğini göstermişlerdir.

HIV-1 ile infekte hastalarda serum TNF- $\alpha$  düzeyinin ve periferik kan mononükleer hücrelerinin spontan veya değişik uyarılar sonucu salgıladığı TNF- $\alpha$  miktarının arttığı tespit edilmiştir.

TNF- $\alpha$ 'nın pirojenik etkisi, kemotaktik özelliği ve T ile B lenfositlerin olgunlaşmasını uyarıcı etkisi vardır. Ayrıca TNF- $\alpha$ 'nın in vitro şartlarda adipositlerde lipoprotein lipazı inhibe etmesi, AIDS hastalarında görülen kilo kaybında rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Akciğerlerde de alveolar makrofajlar TNF- $\alpha$  salgılamaktadırlar. Yapılan çalışmalar *Pneumocystis carinii* pnömonisi sırasında alveolar makrofaj TNF- $\alpha$  yapımının arttığını göstermiştir.

Bilindiği gibi HIV-1, santral sinir sistemine girip primer nörolojik hastalıklara yol açabilmektedir. HIV-1 ile infekte olan hücreler beyin makrofajları ve mikroglial hücreleri olmasına karşın, diğer hücreler de indirekt mekanizmalarla etkilenmektedirler. HIV-1 ile infekte makrofaj ve mikroglial hücrelerden salınan ve nöron hasarına yol açan faktörlerden biri de TNF- $\alpha$ 'dır. Astrofitler santral sinir sisteminde en çok bulunan glial hücrelerdir ve nöronal mikroçevrenin regülasyonundan sorumludur. Bu regülasyonda, beyindeki en önemli nörotransmitter olan glutamatın ekstrasellüler seviyesinin ayarlanması önemli yer tutar. Ekstrasellüler ortamda glutamat düzeyinin artması nöronları oksidatif hasara daha duyarlı hale getirir. Fine ve arkadaşları kültürde TNF- $\alpha$ 'nın fetal astrofitlerin glutamat alımını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ancak inhibisyonun mekanizması tam olarak izah edilememektedir.

IL-1, infekte monosit, makrofaj ve T hücrelerinden HIV-1 ekspresyonunu arttırmaktadır.

IL-6, HIV-1 ekspresyonunu arttıran sitokinlerdendir. Aktive B hücrelerinin Ig sekrete eden hücelere differansiyonunda önemli role sahiptir. HIV-1'in periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-6 salımını arttırdığı gösterilmiştir. Daha önce de bahsedildiği gibi artmış IL-6 düzeyinin poliklonal B hücre stimülasyonunda rolü olabilir.

GM-CSF (Granülosit Makrofaj-Koloni Stimülan Faktör)'de HIV-1 ekspresyonunu artırır.

IL-3, IL-4 ve M-CSF (Makrofaj-Koloni Stimülan Faktör)'nin de HIV-1 ekspresyonunu arttırdığına dair yayınlar mevcuttur.

IL-10 immün sistemde önemli regülatuar görevlere sahip bir sitokindir. Barcellini ve arkadaşları in vitro ortamda IL-10'un monositik hücrelerde HIV ekspresyonunu endojen TNF- $\alpha$  yapımı yoluyla arttırdığını göstermiştir. Ancak IL-10'un etkisinin TNF- $\alpha$ 'dan bağımsız olduğunu belirten araştırmalarda mevcuttur.

Sitokinlerin bir kısmı da HIV ekspresyonunu azaltmaktadır. Bunlar IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , Transforming Growth Factor (TGF)- $\beta$  ve IL-16'dır. IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  akut infeksiyonda viral protein yapımını inhibe ederek, kronik infekte hücre membranlarından da virion salımını baskılayarak etki etmektedir. TGF- $\beta$ 'nın süpresyon mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir. IL-16, CD8+T hücrelerden salgılanmakta ve süpresör etki göstermektedir.

IFN- $\gamma$  ise bimodal etki gösteren bir sitokindir. IFN- $\gamma$ 'nın monositlerde virüs ekspresyonunu arttırdığına dair çalışmalar vardır. G. Poli ve arkadaşları da IFN- $\gamma$ 'nın T hücrelerindeki HIV ekspresyonu üzerine süpresif etkisini göstermişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Baier M, Werner A. HIV suppression by IL-16. *Nature* 1995;378:563.
2. Balotta C, et al. Antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotids targeted to the vpr gene inhibit HIV-1 replication in human macrophages. *J of Virology* 1993;67:4409-14.
3. Barcellini W, Rizzardi GP, Marriotti JB, et al. Interleukin-10 induced HIV-1 expression is mediated by induction of both membrane-bound tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and TNF receptor type 1 in a promonocytic cell line. *AIDS* 1996;10:835-42.
4. Bartz S, Rogel M, Emerman M. HIV-1 cell cycle control: vpr is cytotoxic and mediates G2 accumulation. *J of Virology* 1996;70:2324-31.
5. Baum LL, Cassutt KJ, Knigge K, Khattri R, et al. HIV-1 gp120-specific antibody dependent cell mediated cytotoxicity correlates with rate of disease progression. *J of Immunol* 1996;157:2168-73.
6. Bilello JA, Stellrecht Kathleen, Drusano GL, et al. Soluble Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Receptor Type II correlates with Human Immunodeficiency Virus (HIV) RNA copy number in HIV-Infected Patients. *The Journal of Infectious Diseases* 1996;173:464-7.

7. Bonyhadi ML, Rabin L, Salimi S, et al. HIV induces thymus depletion in vivo. *Nature* 1993;363:728-32.
8. Boyd JE, James K. B cell responses to HIV and development of human monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 1992;88:189-202.
9. Breen EC, Rezal AR, Nakajima K, et al. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production. *J Immunol* 1990;144(2):480-4.
10. Cocchi F, DeVico AL, et al. Identification of RANTES, MIP-1 alpha and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+Tcells. *Science* 1995; 270:1811-5.
11. Cohen JJ, Duke RC. Apoptosis and Programmed cell death in immunity. *Annu Rev Immunol* 1992;10:267-93.
12. Crise B, Rose J. HIV-1 glycoprotein precursor retains a CD4-p56Ick complex in the endoplasmic reticulum. *J Virology* 1992;66:2296-301.
13. Connor RI, Paxton WA, Koup RA. Macrophages and CD4+T lymphocytes from two multiply exposed, uninfected individuals resist infection with primary NSI isolates of HIV-1. *J Virology* 1996;70:8758-64.
14. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD. Transient high levels of virmia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:961-4.
15. D'addario M, Roulston A, et al. Coordinate enhancement of cytokine gene expression in HIV-1 infected promonocytic cell lines. *J of Virology* 1990;64.
16. Dalgleish AG, Beverly PCL, et al. The CD4 antigen is an essential componenet of the receptor for HIV. *Nature* 1984;312:763-6.
17. Dragic T, Litwin V, Allaway GP. HIV-1entry into CD4 cells is mediated by the chemokine receptor CCR5. *Nature* 1996;381:667-73.
18. Dudhane A, Conti B, Orlikowsky T, et al. Monocytes in HIV-1 infected individuals lose expression of costimulatory B7 molecules and acquire cytotoxic activity. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1996;12(10):885-92.
19. Duth EJ, Maury WJ, et al. TNF- $\alpha$  activates HIV-1through induction of nuclear factor binding to the NF-kB sites. *Proct Natl Acad Sci* 1989;86:5974-8.
20. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988;241:515-6.
21. Fauci AS. Immunopathogenic mechanisms in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. *Annuals of Internal Medicine* 1991;114(8):678-93.
22. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE. HIV-1 entry co-factor. *Science* 1996;272:872-7.
23. Fine MS, Angel RA, Perry SW, et al. Tumor Necrosis Factor inhibits glutamate uptake by primary human astrocytes. *The J Biological Chemistry* 271 No. 26. June 28. pp:15303-6.
24. Finkel TH, Banda NK. Indirect mechanisms of HIV pathogenesis. *Current Opinion in Immunology* 1994;6:605-15.
25. Ffrench R, Stewart GJ, et al. How HIV produces immune deficiency. *MJA* 1996; 164:166-70.
26. Golding H, Robey FA. Identification of homologous regions in HIV-1 gp41 and human MHC class II domain. *J Exp Med* 1988;167:914-23.

27. Goldsmith M, et al. Dissociation of the CD4 downregulation and viral infectivity enhancement functions of HIV-1 nef. *J of Virology* 1995;69:4112-21.
28. Haynes BF, Pantaleo G. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996;271:324-8.
29. Imberti L, Scottini A. Selective depletion in HIV infection of T cells that bear specific T cell receptor V sequences. *Science* 1991;254:860-2.
30. Juszczak RJ, Turchin H. Effect of HIV-1 gp120 on association of the protein p56 tyrosine kinase with CD4 in human T lymphocytes. *J Biol Chem* 1991;266:11176-83.
31. Knight Stella C. Bone marrow derived dendritic cells and pathogenesis of AIDS. *AIDS* 1996;10:807-17.
32. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from Aids Patients with encephalopathy. *Science* 1986;233:1089-93.
33. Koot M, Ireneus P, Keet M, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:681-8.
34. Kornfeld H, Cruikshank WW, et al. Lymphocyte activation by HIV-1 envelope glycoprotein. *Nature* 1988;335:445.
35. Kourtis AP, Ibegbu C, Nahmias AJ, et al. Early Progression of disease in HIV infected infants with thymus dysfunction. *N Engl J Med* 1996;335(19):1431-6.
36. Kozak SL, Platt EJ, Madiani N. CD4, CXCR4 and CCR5 dependencies for infection by primary patient and lab adapted isolates of HIV-1. *J Virol* 1997;71:873-82.
37. Lafrenie RM, Wahl LM, Epstein JS, et al. HIV-1 Tat modulates the function of monocytes and alters their interactions with microvessel endothelial cells. *Journal of Immunology* 1996;156:1638-45.
38. Lahdevirta J, Maury CPJ, Teppo MA, et al. Elevated Levels of Circulating Cachectin/ Tumor Necrosis Factor in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *American J of Med* 1988;85:289-91.
39. Lapham CK, Ouyang J, Golding H. Evidence for cell surface association between fusin and the CD4-gp120 complex in human cell lines. *Science* 1996;274:602-5.
40. Lewin SR, Sonza S, Irwing LB, et al. Surface CD4 is critical to in vitro HIV infection of human alveolar macrophages. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1996;12(10):877-83.
41. Linetti CP, Hartzman RJ. HIV-1 infected T cells show a selective signaling defect after perturbation of CD3/antigen receptor. *Science* 1988;241:573-6.
42. Mackewicz C, Levy J. CD8+ cell anti-HIV activity. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992;8:1039-50.
43. Maddon PJ, Dalgleish AG, et al. The CD4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain. *Cell* 1986;47:333-48.
44. McConkey DJ, Orrenius S. Cellular signalling in apoptosis. *Immunology Today* 1990;11:120-1.
45. Mellors JW, Griffith BP, Ortiz MA, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ /Cachectin Enhances Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication in Primary Macrophages. *Journal of Infectious Diseases* 1991;163:78-82.

46. Merrill JE, Koyanagi Y, Chen SY. *IL-1 and TNF- $\alpha$  can be induced from mononuclear phagocytes by HIV-1 binding to the CD4 receptor.* *J of Virology* 1989;63(10):4404-8.
47. Meyaard L, Otto SA, et al. *Programmed Death of T cells in HIV-1 infection.* *Science* 1992;257.
48. Miller MD, Feinberg MB. *The HIV-1 nef gene acts as a positive viral infectivity factor.* *Trends Microbiol* 1994;2:5142-55.
49. Moore JP, Trkola A, Dragic T. *Co-receptors for HIV-1 entry.* *Current Opinion in Immunol* 1997;9:551-62.
50. Nakajima K, Martinez-Maza O, Kishimoto T. *Induction of IL-6 production by HIV.* *J of Immunol* 1989;142(2):531-6.
51. Otto OY, Kalams SA, Rosenzweig M. *Efficient lysis of HIV-1 infected cells by cytotoxic T lymphocytes.* *J of Virology* 1996;70(9):5799-806.
52. Pantaleo G, Antony SF. *The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection.* *N Engl J Med* 1993;4:327-35.
53. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS, et al. *HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease.* *Nature* 1993;362:355-8.
54. Pantaleo G, Rebai N. *Perturbation of the T cell receptor V repertoire in peripheral blood T cells of HIV infected individuals.* *Clin Res* 1992;40:253.
55. Price RW, Brew BJ. *The AIDS Dementia Complex.* *Journal of Infectious Diseases* 1988;158(5):1079-83.
56. Rameshwar P, Denny TN, Gascon P. *Enhanced HIV-1 activity in bone marrow can lead to myelopoietic Suppression Partially contributed by gag p24.* *Journal of Immunology* 1996;157:4244-50.
57. Rayment N, Miller RF, Nabeel A, et al. *Synthesis of Tumor Necrosis Factor mRNA in bronchoalveolar lavage cells from Human Immunodeficiency Virus infected persons with Pneumocystis Carinii Pneumonia.* *Journal of Infectious Diseases* 1996;174:654-9.
58. Romagnani S, Maggi E. *Th1 versus Th2 responses in AIDS.* *Current Opinion in Immunology* 1994;4:616-22.
59. Rosenstein Y, Burakoff SJ, Herrmann SH. *HIV-gp120 can block C-class II mediated adhesion.* *J of Immunol* 1990;144(2):526-31.
60. Sipsas NV, Kalams SA, Trocha A, et al. *Identification of type specific cytotoxic T lymphocyte responses to homologous viral proteins.* *J Clin Invest* 1997;99(4):752-62.
61. Sloand EM, Young NS, Kumar P, et al. *Role of Fas ligand and Receptor in the Mechanism of T-Cell Depletion in Acquired Immunodeficiency Syndrome: Blood* 1997;89(4):1357-63.
62. Trkola A, Dragic T, Arthos J, et al. *CD4 dependent interactions between HIV-1 and its co-receptor CCR5.* *Nature* 1996;384:184-6.
63. Walker BD, Chakrabarti S, Moss B, et al. *HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals.* *Nature* 1987;328:345-8.
64. Walker ER, Spooner KM, Kelly G, et al. *Inhibition of Immunoreactive Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  by a Chimeric Antibody in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1.* *The Journal of Infectious Diseases* 1996;174:63-82.

65. Weinhold Kent J, Lyerly HK, et al. HIV-1 gp-120 mediated immune suppression and lymphocyte destruction in the absence of viral infection. *J of Immunol* 1989;142(9):3091-7.
66. Wright SC, Jewett A, Mitsuyasu R, Bonavida B. Spontaneous cytotoxicity and Tumor Necrosis Factor production by peripheral blood monocytes from AIDS patients. *Journal of Immunology* 1988;141(1):99-104.