



Journal of

Molecular Virology and Immunology

Viral Enfeksiyonlarda Doğuştan Gelen Bağışıklık Yanıt ve İmmün Kaçış Innate Immune Response and Immune Evasion in Viral Infections

Hasan KARAKUŞ¹ [ID]

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Gulhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey].

Article Info: Received; 29.12.2021. Accepted; 13.01.2022. Published; 20.01.2022.

Correspondence: Hasan Karakuş; MD, Department of Medical Microbiology, Gulhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey. E-mail: drhasankarakuş@gmail.com

Özet

Virüsler insanlarda çoğunlukla asemptomatik veya geçici hastalıklara neden olurlar. Bununla beraber bazı virüsler kalıcı hasar, kronik veya persistan enfeksiyonlar, ciddi seyirli ve yüksek mortaliteli enfeksiyonlar ve neoplastik transformasyona neden olabilmeleri nedeniyle önem taşırlar. Virüsler neden oldukları salgınlarla insanlık tarihinde yıkıcı etkileri ile toplumsal hafızalarda da önemli izler bırakmışlardır. En önemli halk sağlığı sorunları arasında yer alan viral enfeksiyonlarla mücadele (çocuk felci, kızamık, kızamıkçık gibi) ulusal sağlık otoriteleri ve uluslararası kuruluşların büyük çabaları ile devam etmektedir. Bağışıklık sistemimiz fetal dönemden başlamak üzere yaşam boyu viral enfeksiyon tehditleri ile karşı karşıya kalmakta ve immün öğrenme süreçlerinden geçerek mücadelesini sürdürmektedir. İmmün sistem geleneksel bakışla doğuştan (nonspesifik) ve edinil/adaptif (spesifik) bağışıklık alt başlıklarına ayrılır. Bununla beraber bu iki sistem arasında keskin bir sınır bulunmamakta ve her iki sistem birbiri ile birçok noktada kesişmektedir. Doğuştan gelen bağışıklığın bir derece özelleşmiş reseptörleri (TLR alt tipleri gibi) veya görece spesifik görevler için farklılaşan hücre tipleri (dendritik hücre alt tipleri) patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturan bu sistemin fiziksel ve kimyasal bariyerlerden başlamak üzere giderek artan derecelerde spesifik görevler üstlendiğini de göstermektedir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi ayrıca uzun süreli hafıza, klonal çoğalma ve yüksek derecede özgül antikor yanıtları ile etkene spesifik ve hızlı yanıtlar üreten adaptif immün sistemi aktive etmekle de görevlidir. Viral enfeksiyonların temizlenmesi için efektif yanıtların üretilmesinde bu iki sistemin koordineli ve dengeli çalışması önem arz eder. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler veya sitotoksik ve süpressör hücreler arasındaki dengeler bunun bir örneğidir. Bu denge bozulduğunda veya eksik kaldığında ciddi seyirli, kronik veya yüksek mortaliteli enfeksiyonlar gelişebildiği gibi, aşırı ve kontrolsüz yanıtlar da doku ve organlarda ciddi ve kalıcı hasarlara neden olabilmektedir. Son derece karmaşık bir sistem içerisinde başarılı bir enfeksiyon için virüslerin immün sistemin defans mekanizmalarından, kontrol ağlarından ve klerens süreçlerinden kaçması gerekmektedir. Farklı doku ve organlara tropizm gösteren her bir virüs immün sistemden kaçışını ve enfeksiyon oluşturabilmesini sağlayan spesifik özelliklerle donatılmıştır. Viral enfeksiyonlar sırasında virüslere ait proteinler insan vücudunda yüzlerce protein ile etkileşmekte (virüs-konak etkileşim ağı) ve viral replikasyon enfekte hücrelerin veya bazı durumlarda olduğu gibi doku ve organ düzeyinde temel fonksiyonların kaybedilmesine neden olmaktadır. Viral enfeksiyonlara karşı gelişen immün yanıtın iyi anlaşılması bu enfeksiyonlarla mücadelede bireysel korunma, etkinliği yüksek aşılarda üretilmesi ve koruyucu sağlık politikalarının geliştirilmesi için büyük önem taşır. Bu derlemede insan enfeksiyonları ile ilişkili virüslere karşı verilen doğuştan immün yanıtta genel bir bakış sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Doğuştan immünite, İnterferon, Sitokin, İmmün kaçış.

Abstract

Viruses cause mostly asymptomatic or transient illnesses in humans. However, some viruses are important because they can cause permanent damage, chronic or persistent infections, serious infections with high mortality, and neoplastic transformation. Viruses have left important traces in social memories with their devastating effects in human history with causing epidemics. The fight against viral infections (such as polio, measles, rubella), which are among the most important public health problems continues with great efforts of national health authorities and international organizations. Our immune system is faced with lifelong, starting from the fetal period, viral infection threats and continues its struggle by going through immune learning processes. The immune system is traditionally divided into innate (nonspecific) and acquired/adaptive (specific) immunity parts. However, there is no sharp boundary between these two systems, and both systems intersect with each other at many points. In addition, partially specialized receptors of innate immunity (such as TLR subtypes) or cell types that differentiate for relatively specific tasks (dendritic cell subtypes) show that this system, which is the first line of defense against pathogens, performs increasingly specific tasks, starting with physical and chemical barriers. The innate immune system is also responsible for activating the adaptive immune system, which produces agent specific and rapid responses with long-term memory, clonal expansion, and highly specific antibody responses. The coordination and balance of these two systems is important in generating effective responses for clearing viral infections. The balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines or cytotoxic and suppressor cells is an example of this situation. When this balance is disrupted or deficient, serious, chronic, or high-mortality infections may develop, and severe and permanent damages to tissues and organs could have been caused by excessive and unregulated responses. For a successful infection in an extremely complex system, viruses must escape from the defense mechanisms, control networks and clearance processes of immune system. Each virus that shows tropism to different tissues and organs is equipped with specific characteristic that enable it to escape from the immune system and cause infection. During viral infections, viral proteins interact with hundreds of proteins in the human body (virus-host interaction network), and viral replication causes the death of infected cells or, in some cases, essential functions at the tissue and organ level. A better understanding of the immune response against viral infections is of great importance for individual protection in the fight against these infections, for the production of highly effective vaccines and the development of preventive health policies. This review provides an overview of the immune response to viruses associated with human infections.

Keywords: Innate immunity, Interferon, Cytokine, Immune escape.

Giriş

İyi işleyen bir bağışıklık sistemi bakteriyel, fungal, paraziter ve viral patojenlerden korunmada ve tümör gelişimini baskılamada kritik öneme sahiptir [1]. Bağışıklık sisteminin temel görevlerinden biri de endojen bileşenleri (self antijenler ve normal flora bakterileri) yabancı bileşenlerden (non-self antijenler) ayırt etmektir [2]. İnsanlar yaşamlarının her döneminde farklı enfeksiyöz etkenlere maruz kalırlar, ancak enfeksiyonun bulaşması, hastalık sürecine ilerlemesi ve sonuçları bireyler arasında farklılıklar gösterir [3]. Viral patojenler, genetik materyal olarak DNA veya RNA içeren enfeksiyöz partiküllerdir [4,5]. Çeşitli ailelere ait çok sayıda virüs, insanlarda hafif ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlardan, akut ölümcül veya kronik hastalıklara kadar değişen spektrumda klinik tablolara neden olabilirler [3,6]. Konakçı açısından

bakıldığında viral enfeksiyonların önlenmesi, hastalık etkilerinin sınırlandırılması ve etkenin temizlenme süreçleri; enfeksiyona önceden maruz kalma veya immünizasyon durumu, ilgili bağışıklık genlerindeki genetik varyasyonlar, primer immün yetmezlikler ve sekonder risk faktörlerinin (yaş, malnutrisyon, hemodiyaliz, immünosüpresyon, komorbid hastalıklar, baskılayıcı veya uyarıcı olabilecek ilaçların kullanımı, psikolojik stresörler gibi) varlığı ile ilişkilidir [1-3,7,8]. Başarılı bir viral enfeksiyon için maruz kalınan etkenin dozu ve giriş yolu, viral virülans faktörleri (doku tropizmi, reseptör afinitesi ve immün kaçış özellikleri gibi), antijenik özelliklerin değişim hızı (yüksek antijenik heterojenite) ve etkenin çevresel koşullara dayanıklılığı gibi faktörler de önemlidir [3,8,9].

Patojen mikroorganizmalara karşı immün yanıtın doğuştan ve adaptif bağışıklık tepkisi olmak üzere iki temel ayağı bulunmaktadır [1,7].

Patojenlere karşı savunma sisteminin ilk basamağı olan doğuştan gelen bağışıklık tepkisi inflamatuvar bileşenlere sahip olan patojenlerin hızlı ve spesifik olmayan savunma mekanizmaları ile uzaklaştırılmasından sorumludur [1]. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtı antijen sunumu ve proinflamatuvar sitokinler ve interferon (IFN) sentezinin uyarılması yolları ile immün sistemin ikinci ayağı olan adaptif immün yanıtı uyarır. Uzun süreli ve etken spesifik bağışıklık yanıtından sorumlu olan adaptif immün yanıtın ise hümmoral ve hüccresel bağışıklık yanıtlarını olmak üzere iki komponenti vardır [1]. Bağışıklık sisteminin her iki yolağı, etkili bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için iş birliği yapan farklı bağışıklık hücrelerinden oluşur ve bu hücreler interferonlar ve sitokinler gibi çok sayıda immün molekül aracılığıyla süreklilik gösteren bir etkileşim durumunda bulunurlar [1,10].

Fiziksel bariyerler (epitel dokusu), kimyasal moleküller, salgısal enzimler, nötrofiller, makrofajlar, interferonlar, kompleman proteinleri ve sitokinler doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel öğeleri iken, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemleri arasında köprü kuran en önemli hücrelerdir [1,2].

Doğuştan gelen bağışıklık germ hattıyla kodlanmıştır ve savunma direnci alt nesillere aktararak devam eder ve bir organizmanın yaşamı boyunca belirgin değişiklik göstermez [2]. Doğuştan gelen bağışıklık hafızası şeklinde bir fenomen tanımlanmış olmakla beraber, buradaki hafızanın spesifik bir özellik taşınamaması ve kısa ömürlü olması nedeniyle bu fenomen adaptif bağışıklık hafızasından farklı bir olgudur [11].

Edinsel veya kazanılmış (*kalıtsal olmayan, adaptif*) bağışıklığın temel bileşenleri ise T hücreleri, B hücreleri ve antikorlardır [2]. Adaptif bağışıklık yanıt doğuştan gelen bağışıklıktan farklı olarak oldukça spesifiktir ve bu sistemin hücreleri gelişimleri sırasında rekombinasyonlar yoluyla varyasyona uğrayarak olgunlaşması uzun süreler alan bir bellek tepkisi oluştururlar [2]. Doğal bir enfeksiyon veya aşılama ile bir bellek yanıtı oluşturulduktan sonra, daha önce karşılaşılan bir antijene tekrar maruz kalma durumu daha güçlü ve hızlı bir bağışıklık yanıtı ile sonuçlanır [12].

Viral Enfeksiyonlarda Doğuştan Bağışıklık

Başlıca mukozal yüzeyler, deri ve salgısal faktörler (gözyaşı, kulak salgısı, mukus ve mide asidi) gibi fiziksel ve kimyasal bariyerlerden ve enfeksiyonun erken döneminde görevli çeşitli fagositik hücreler, sitokin grupları, interferonlar gibi temel unsurlardan oluşan doğuştan gelen bağışıklık sistemi viral enfeksiyonlar için ilk savunma hattını oluşturur [4]. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtı enfeksiyonların erken evrelerinde viral invazyonu önlemede kritik öneme sahip olduğu gibi, adaptif bağışıklığın uyarılması için de önemli görevler üstlenir [13].

Patern tanıma reseptörleri (*pattern recognition receptors*, PRR) ve inflamazomlar patojenle ilişkili moleküler paternleri (*pathogen-associated molecular pattern*, PAMP) saptayan ve immün yanıt sürecini başlatan doğuştan gelen antiviral bağışıklık sisteminin önemli parçalarıdır [4,13,14]. Viral enfeksiyonlara karşı başarılı konak immün yanıtında başta viral DNA, RNA ve replikasyon ürünleri olmak üzere viral yapıların PRR'ler tarafından tanınması ve ilk aktivasyonu kritik öneme sahiptir [4,14].

PRR'lerin uyarılması mitokondriyal antiviral sinyal proteini (MAVS), IFN gen uyarıcısı (*stimulator of interferon genes*, STING) veya MYD88 (*myeloid differentiation primary response 88*) ve "interferon düzenleyici faktörler (*interferon regulatory factors*, IRF3/5/7), nükleer faktör-kappa B (NF-kB) , AP1" gibi transkripsiyon faktörleri de dahil olmak üzere immün yanıtta görevli primer moleküllerin aktivasyonuna neden olur [4]. PRR'ler tarafından aktive edilen sinyal yolları nötrofiller, monositler ve doğal öldürücü hücreler de dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinin toplanması (*recruit*) için proinflamatuvar sitokinlerin ve tip I ve tip III IFN'lerin ekspresyonuna ve interferon ile uyarılan genlerin (ISG) indüklenmesine yol açar [4,14]. ISG'lerin indüklenmesi "antiviral durum" oluşturan güçlü virüs restriksiyon faktörlerinin üretilmesini uyarır ve salgılanan IFN'ler, ilgili reseptörlerine bağlanarak Janus protein tirozin kinaz (JAK) sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon aktivatörünü (*signal transducer and activator of transcription*, STAT) uyarır ve bu süreç MX1, ISG15, IFITM3 ve viperin gibi viral

enfeksiyonunu engellemek için görevli yüzlerce antiviral molekülün üretilmesiyle sonuçlanır (Şekil 1) [4,14].

Doğuştan gelen bağışıklığın bir diğer önemli parçası olan inflamazomlar ise interlökin (IL)-1 ve IL-18'in olgunlaşması ve piroptotik hücre ölümünün tetiklenmesi yoluyla antiviral yanıtta katkıda bulunurlar [14]. Viral enfeksiyonlarla mücadele sırasında, lokal ve sistemik inflamasyon ile ilişkili olan proinflamatuvar süreç ve bu süreci baskılayan antiinflamatuvar yanıtlar arasında hassas ve dinamik bir denge bulunur. Bu dengede immün hücrelerin aktivasyon ve deaktivasyonu, interferonların yukarı regülasyonu veya baskılanması gibi çeşitli immün yanıt yönelimleri viral patogenezin derecesini ve hastalık tablosunun seyrini belirler [4].

Patern tanıma reseptörleri

PRR'ler, makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, nötrofiller ve epitel hücreleri dahil olmak

üzere enfeksiyona karşı savunmanın ön hattındaki hücreler ve ayrıca adaptif bağışıklık sistemi hücreleri tarafından eksprese edilir [15]. PRR'ler hastalık durumlarında hücre ve doku hasarı sırasında salınan molekülleri tespit etmekle görevlidir, bu reseptörler aynı zamanda invaziv mikroorganizmalarda bulunan moleküler paternleri de tanır ve enfeksiyonla ilişkili inflamasyonda merkezi bir rol oynarlar [16]. Viral nükleik asitler (DNA ve RNA), replikasyon ara ürünleri ve viral proteinler PRR'ler tarafından algılanan PAMP modelleri olarak görev yaparlar [4,13]. PRR'ler esas olarak toll benzeri reseptörler (*toll like receptors*, TLR), nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (*nucleotide binding oligomerization domain*, NOD) benzeri reseptörler (*NOD like receptors*, NLR), C tipi lektin reseptörleri (CLR), retinoik asit ile indüklenebilir gen I (RIG-I) benzeri reseptörler (*RIG-I like receptors*, RLR) ve sitoplazmada bulunan serbest moleküler reseptörleri içerir [13,17].

Tablo 1. Viral enfeksiyonlarda toll benzeri reseptörler [4,13,14,18].

Virüs	Zarf	Genom	Karşılık gelen PRR'ler
Chikungunya virus	+	+ssRNA	TLR3, TLR7, TLR8
CMV	+	dsDNA	TLR2/1*, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 TLR9
Dengue virus	+	+ssRNA	TLR2, TLR3, TLR4, TLR9, TLR6
Ebolavirus	+	-ssRNA	TLR3, TLR4, TLR7, TLR9
Hantavirus	+	-ssRNA, segmentli	TLR3, TLR4
HCV	+	+ssRNA	TLR2/1*, TLR2/6*, TLR3, TLR2, TLR7, TLR8
HIV	+	+ssRNA	TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TLR10
HSV-1 ve HSV-2	+	dsDNA	TLR2, TLR3, TLR4 TLR9
Influenza	+	-ssRNA, segmentli	TLR3, TLR7, TLR8 TLR9
Measles virus	+	-ssRNA	TLR2, TLR4
Poliovirus	-	+ssRNA	TLR3
Rotavirus	-	dsRNA, segmentli	TLR3, TLR7, TLR8
RSV	+	-ssRNA	TLR3, TLR4, TLR2, TLR6, TLR7, TLR8
SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2	+	+ssRNA	TLR3, TLR4, TLR7
VSV	+	-ssRNA	TLR7, TLR4
VZV	+	dsDNA	TLR2, TLR3, TLR9
WNV	+	+ssRNA	TLR3, TLR7, TLR8

*Dimer formasyonu. Kısaltmalar: CMV, sitomegalovirus; dsDNA, çift iplikçikli DNA; HCV, hepatit C virusu; HIV, insan immünyetmezlik virusu; HSV, herpes simpleks virusu; MERS-CoV, Ortadoğu respiratuvar sendrom koronavirusu; PRR, patern tanıma reseptörleri; RSV, respiratuvar sinsityal virusu; ssDNA, tek iplikçikli DNA; ssRNA, tek iplikçikli RNA; TLR, toll-benzeri reseptör; SARS-CoV, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirusu; VSV, veziküler stomatit virusu; VZV, Varicella zoster virusu; WNV, Batı Nil virusu.

TLR'ler (insanlarda TLR1-10) hücre zarı, endozomal zar ve endolizozomal zar üzerinde bulunan yüksek oranda korunmuş tip I transmembran proteinleri olup, hücre yüzeyinde

bulunan TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 ve TLR10 ve hücre içi endozomal kompartmanlarda yerleşik TLR3, TLR7, TLR8 ve TLR9 reseptörleri proteinler ve lipidler gibi mikrobiyal membran bileşenlerini

tanırlar [4,13,14,18]. TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 ve TLR10 reseptörleri viral proteinlerin tanınmasında görevlidirler (Tablo 1) [4,13]. TLR3 çift sarmallı RNA'yı, TLR7 ve TLR8 tek sarmallı RNA'yı, TLR9 hipometile CpG DNA'yı tespit ederken, TLR2 ve TLR4 virüs yüzey proteinlerinin tanınmasıyla ilişkilidir [14]. Viral moleküler paternlerin TLR'lere bağlanması, hücre içi sinyal kaskadlarının uyarılması ve nihai olarak transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve sitokinlerin, kemokinlerin ve vazoaktif moleküllerin salgılanması ile sonuçlanır [16].

RIG-I ve melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5 (*melanoma differentiation-associated protein*, MDA5) sitozolde bulunan viral RNA'nın temel hücre içi sensörleridir, RNA helikaz özelliği taşıyan bu moleküller dsRNA'nın tanınması yoluyla viral replikasyonunun engellenmesinde kritik antiviral roller üstlenirler [4,18]. RIG-I, ortomiksoviruslar, rabdoviruslar ve arenaviruslar gibi çeşitli virüslerin saptanmasında önemli bir rol oynarken, MDA5 tercihen pikornavirusları saptar [4]. Ek olarak flaviviruslar, paramiksoviruslar, reoviruslar ve birçok başka virüs de hem RIG-I hem de MDA5 tarafından tespit edilir [4]. SARS-CoV (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*), SARS-CoV-2 ve MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*) gibi akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan viral patojenler, TLR3 ve 7 dahil olmak üzere endozomal PRR'ler ve/veya RIG-I ve MDA5 tarafından saptanırlar [4].

Konakçı doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir diğer reseptör grubu olan NLR'ler geniş bir hücre içi PRR ailesidir ve insanlarda 20'den fazla üyesi vardır [4,19,20]. NLR'ler, NF- κ B ve mitojenle aktive olan protein kinaz (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) sinyal yollarını tetikleyen ve inflammatuar kaspazların aktivasyonunu kontrol eden sinyal platformlarını bir araya getiren proteinler olarak işlev görürler [20]. NLRP1, NLRP3 ve NLRP4 dahil olmak üzere bazı NLR ailesi üyelerinin proinflammatuar uyaranlara yanıt olarak kaspaz-1 aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [20]. Bu süreçte NLR proteinleri inflamazom olarak adlandırılan büyük multiprotein komplekslerini oluşturmak üzere birleşirler [4,19]. Rotavirus, Sendai virus ve influenza A virus da dahil olmak

üzere birçok virüs, bu reseptörleri uyarabilmektedir [4].

Döngüsel-GMP-AMP (cGAMP) sentaz (cGAS) ve gama-IFN ile indüklenebilir protein 16 (IFI16) DNA virüslerinin ve viral DNA ara ürünlerinin hücre içi dedektörleri olarak iyi karakterize edilmiş diğer PRR'lerdir [4].

İnflamazom

Doğuştan gelen bağışıklığın önemli bir kolunu oluşturan inflamazom ilk kez 2002 yılında Jürg Tschopp ve ark. tarafından bir hücre içi multiprotein kompleksi (kaspaz aktive edici kompleks) olarak tanımlanmıştır [21]. İnflamazomlar, patojenler ve endojen hasar ile ilişkili sorunlara karşı inflammatuar yanıtlar üreten moleküler makinelerdir [22]. İnflamazom bileşenleri, bağışıklık ve bağışıklık dışı hücrelerde eksprese edilir, patojen ve endojen hasar sinyallerinin algılanmasına katkıda bulunarak inflamasyonu ve hücre ölümünü (*piroptoz*) tetikler ve enfeksiyöz hastalıkların, otoimmünitenin, kanserlerin ve metabolik hastalıkların gelişimini şekillendirirler [23]. PAMP'lara ve hücre veya doku hasarı ile ilişkili moleküler paternlere (*damage-associated molecular patterns*, DAMP) yanıt olarak birleşen ve inflammatuar reaksiyonu indükleyen inflamazomların NLRP1, NLRP3, NLRC4 ve AIM2 gibi farklı protein kombinasyonlarını içeren alt tipleri bulunur ve her bir inflamazomun oluşumu farklı uyaranlar (bakteriyel flagellin, dsDNA, dsRNA DAMP'lar, bakteriyel ve viral proteazlar, lipoteikoik asit ve diğer mikrobiyal metabolitler, toksinler) tarafından indüklenir [22-24]. İnflamazom aktivasyonu proinflammatuar sitokinlerin işlenerek aktif formlarına dönüştürülmesi (pro-IL-1 β ve pro-IL-18 moleküllerinin kaspaz-1 aracılığı ile IL-1 β ve IL-18'e dönüşmesi) ve salgılanmasına ve ayrıca piroptoz adı verilen inflammatuar programlanmış hücre ölümüne (kaspaz-1 aracılı gözenek oluşturunucu protein aktivasyonu ile hücre zarında delikler oluşması ve hücrenin parçalanması) yol açar [25,26]. Bu doğuştan gelen bağışıklık süreçleri ve parçalanmış hücrelerden açığa çıkan mediatörler konakçı inflammatuar makinelerini enfeksiyon veya yaralanma bölgesine getirir ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerini köprülemek için

lenfositler gibi ek bağışıklık hücrelerini çağırmakla sorumludur. İnflamazom aktivasyonu ile ilişkili piroptoz olarak bilinen hızlı, proinflamatuvar hücre ölümü süreci virüslerin çoğalması için gerekli olan hücresel koşulları ortadan kaldırdığı için viral enfeksiyonların yayılmasını daha da sınırlanır [25].

İnterferonlar

Patojenlere karşı bir dizi doğal bağışıklık tepkisi başlatmaktan sorumlu bir sitokin sınıfı olan bir grup protein ilk keşfedildiklerinde viral replikasyona "müdahale-interferans" işlevlerine atfen interferonlar olarak isimlendirilmişlerdir [4,27]. Yapılan ileri çalışmalarda sekans özdeşlikleri, genetik lokusları, orijin hücresi, doğası ve reseptörlerinin dağılımı ve immün yanıtındaki görevlerindeki farklılıklar baz alınarak çok sayıda interferon proteini tanımlanmış ve bu alt tipler günümüzde üç ayrı aile içerisinde (tip I, II ve III; veya IFN I, II ve III) gruplandırılmıştır [27,28]. Antiviral, antitümör ve immün modülatör etkilere sahip pleiotropik sitokinler olan IFN'ler

immün yanıtın merkezi koordinatörleridirler [28]. Viral enfeksiyonlar sırasında IFN üretimi doğuştan gelen bağışıklığın anahtar antiviral sürecidir [4]. Farklı ailelerde bulunan interferon tipleri epitel hücreleri ve makrofajlar gibi memeli konakçı hücrelerinde antiviral aktiviteleri indüklemek için sinerjik bir şekilde çalışırlar [27,29]. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtının başlangıcında viral PAMP'lar, PRR'ler tarafından algılanır ve bu süreç aktive olan hücre içi sinyal yolları aracılığı ile enfekte immün hücreler veya epitelyal hücreler tarafından IFN sentezinin indüklenmesine ve salgılanmasına yol açar [27]. Hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerce eksprese edilebilen IFN'ler, komşu hücreler ve/veya immün sistem hücrelerinin yüzeylerinde bulunan IFN reseptörlerine bağlanır ve bir dizi "IFN ile uyarılan genin" (*IFN-stimulated genes*, ISG) uyarılması için bir sinyal kaskadını tetiklerler [27]. Her IFN tipine özgü farklı görevler için anahtar rolü üstlenen farklı reseptörler, ekspresyon paternleri ve farklı aşağı akış genleri gibi özellikler bulunur (Şekil 1) [27].

Tablo 2. Tip I, II ve III IFN'lerin farklı rollerine katkıda bulunan temel moleküler özellikler [27–29].

	Tip I	Tip II	Tip III
İnsandaki üyeleri	IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- ω , IFN- κ	IFN- γ	IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, IFN- λ 4 (değişken psödojenik)
Reseptörü	IFNAR1, IFNAR2	IFNGR1, IFNGR2	IL-28R α /IFNLR1 IL-10R2
Reseptör ekspresyonu	Tüm çekirdekli hücrelerde	Çeşitli hücreler; özellikle hematopoetik orijinli hücreler (T hücre, B hücre, NK hücre ve antijen sunan hücreler)	Tüm çekirdekli hücrelerde; özellikle epitel hücreleri, periferik kan lökositleri, nötrofiller, plazmasitoid DH'ler
Eksprese edildiği hücreler	IFN- α /IFN- β : Plazmasitoid DH'ler, makrofajlar, fibroblastlar, epitelyal hücreler IFN- ϵ : Kadın reproduktif yolları IFN- κ : Keratinositler	NK hücreleri, T hücreleri, tip I doğal lenfoid hücreler	Bağırsak ve akciğer epitel hücreleri, plazmasitoid DH'ler, Konvansiyonel DH'ler, karaciğer hücreleri

Kısaltmalar: DH, dendritik hücre, IFN, interferon; IFNAR interferon alfa-beta reseptörü; IFNGR, interferon gama reseptörü; IFNLR, interferon lambda reseptörü; IL, interlökin, NK, doğal öldürücü.

Tip I IFN ailesi (Tablo 2) tüm patojen sınıflarına karşı bağışıklık tepkilerinde üretilen sitokinlerdir ve 17 farklı proteinden oluşmaktadır [28,30]. Bununla beraber tip I IFN'ler (*esas olarak IFN- α ve IFN- β*) özellikle viral enfeksiyonlara karşı konak savunmasında immün sistemin temel öğeleri olarak kabul edilmektedir [30]. Tip I IFN üretiminden sorumlu hücre popülasyonları, patojenlerin tipine, doku tropizmlerine ve vücuda

giriş yollarına göre değişir [30]. Vücuttaki birçok hücrenin tip I IFN üretebildiği bilirse de, plazmasitoid dendritik hücreler (pDH), nükleik asit algılamaya (*sensing*) benzersiz moleküler adaptasyonları ve yüksek miktarda tip I IFN üretme yetenekleri nedeniyle "doğal (*major*) IFN üreten hücreler" olarak adlandırılmıştır [30]. Tip I IFN'lerin, özellikle de erken sentezlenen IFN- β 'nın üretimi, çeşitli hücre tipleri tarafından

gerçekleştirilir ve esas olarak pDH'lere atfedilemez [30]. Tip I IFN'ler, DH aktivasyonunu, olgunlaşmasını, göçünü ve hayatta kalmasını etkileyebilir, aynı zamanda doğal öldürücü (*natural killer*, NK) hücrelerin ve T ve B lenfositlerin aktivitesini doğrudan arttırdığı ve böylece çeşitli doğuştan gelen ve adaptif immün efektör fonksiyonları düzenlediği de gösterilmiştir [30]. Tip I IFN'ler virüs replikasyonunu antagonize edebilen moleküllerin yukarı regülasyonu yoluyla enfekte hücre ile bu hücrenin çevresinde yer alan hücrelerde antiviral yanıtı doğrudan indüklerler ve enfeksiyonun çok erken dönemlerinde üretildikleri için NK hücre efektör işlevleri gibi antiviral doğuştan gelen bağışıklık tepkisini etkinleştirmeleri viral enfeksiyonlara karşı erken immün yanıtta kritik öneme sahiptir [29]. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ayrıca, tip I IFN üretiminin virüsün tipine ve enfeksiyonun seyrine bağlı olarak immünopatolojiye veya immünoşüpresyona yol açabileceği gösterilmiştir [29,30]. Örneğin, tip I IFN'ler akut viral enfeksiyonlar sırasında, inflammatuar monositlerde ölüm reseptörü ligandı olan tümör nekrozis faktörü (TNF) ile ilişkili apoptoz indükleyici ligandın (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*, TRAIL) ekspresyonunu artırırken aynı zamanda bu reseptörün karşılığı olan TRAIL reseptörünün yani ölüm reseptörü 5'in (*death receptor 5*, DR5) epitel hücrelerindeki ekspresyonunun yükselmesine yol açar. Bu sürecin sonunda TRAIL eksprese eden inflammatuar monositler immünopatolojiyi indükler ve epitel hücrelerini öldürerek morbidite ve/veya mortaliteyi tetikler [31]. Tip I ve III IFN'ler antiviral enfeksiyonlar üzerindeki benzer işlevlerine rağmen, her bir IFN'nin göreceli katkısı viral tropizm ile belirlenir, ayrıca hemen hemen tüm çekirdekli hücreler tip I IFN'ye yanıt verirken, tip III IFN'lerin yanıtı mukozal yüzeyler gibi viral maruziyet ve enfeksiyon riski yüksek dokularla sınırlıdır [28].

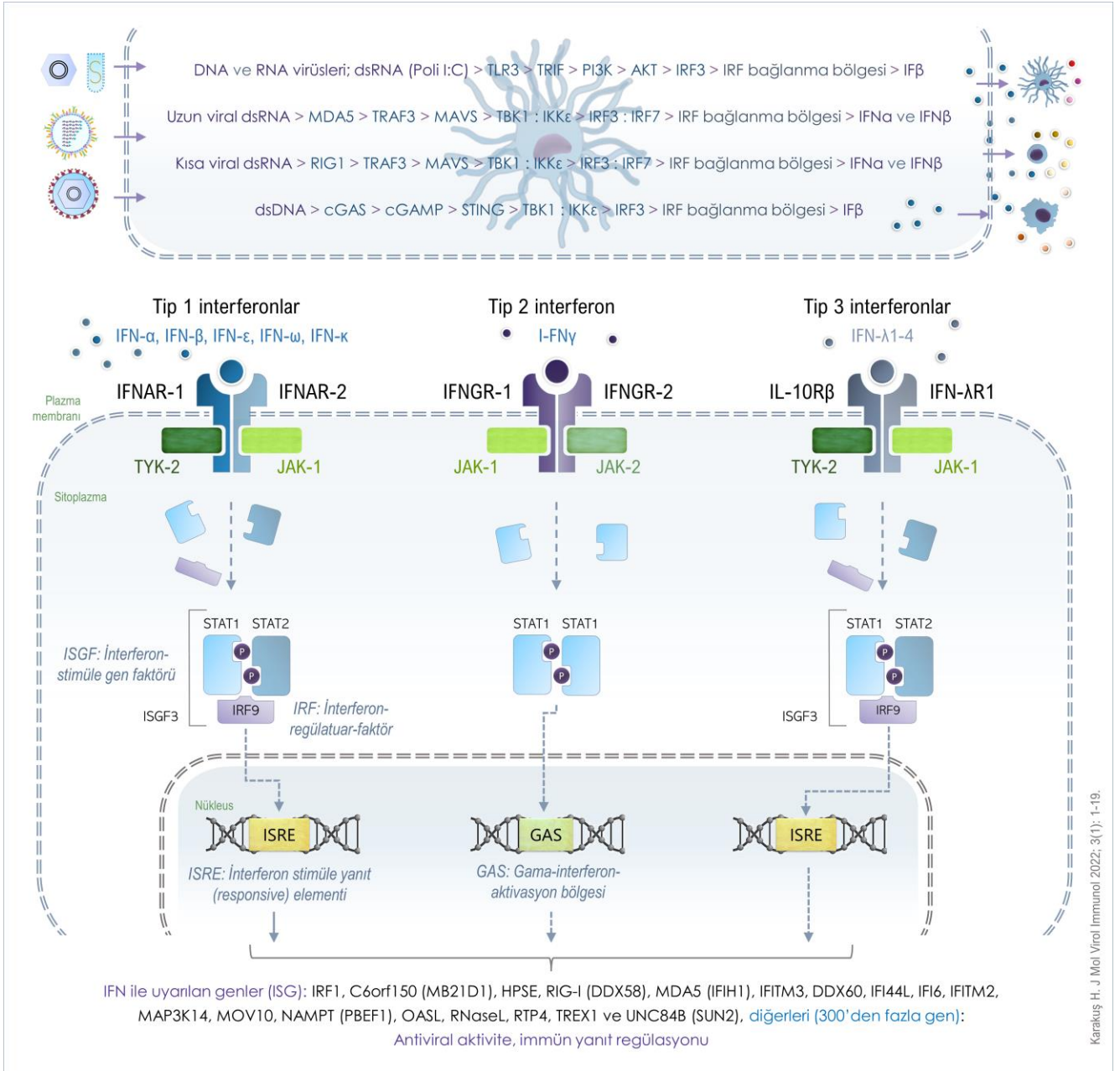
IFN- γ tip II IFN ailesinin tek üyesidir [28]. IFN- γ tip I interferonlara göre daha kısıtlayıcı bir şekilde (*belirli hücrelerden*) eksprese edilir ve diğer IFN türlerinden yapısal ve işlevsel olarak farklıdır [28,29]. IFN- γ başlıca CD4⁺ T yardımcı tip 1 (Th1) hücreleri ve CD8⁺ sitotoksik T hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri gibi aktif lenfositler ve NK hücreleri

tarafından ve daha az miktarda ise doğal öldürücü T hücreleri (NKT), B hücreleri ve profesyonel antijen sunan hücreler (*antigen-presenting cell*, APC) tarafından salgılanır [28]. IFN- γ üretimi IL-12, IL-15, IL-18 ve tip I IFN gibi mitojenler ve sitokinler tarafından indüklenir [28]. IFN- γ , tip I IFN'lere benzer şekilde, doğuştan gelen bağışıklık tepkisi üzerindeki düzenleyici etkileri aracılığıyla antiviral bağışıklığı destekler ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisi ile adaptif bağışıklık tepkisinin aktivasyonu arasında anahtar bir bağlantı görevi görür, bununla beraber farklı bir reseptör aracılığıyla sinyal üretir ve tip I IFN'den bağımsız etkilere sahiptir [29]. Antiviral etkilerinin ötesinde, tip I ve tip II IFN'lerin, immünopatojenik mekanizmaların sönümlenmesi ve enfeksiyondan kaynaklanan hasarın en aza indirilmesi için kritik olan immün düzenleyici fonksiyonlara sahip oldukları da gösterilmiştir [29].

IFN'lerin tipik özelliği, JAK-STAT sinyal yolu aracılığıyla ISG'ler olarak adlandırılan çok çeşitli hücre içi antiviral efektörlerin yukarı regülasyonunu uyarmasıdır [4,18]. Ek olarak, IFN'ler hücre göçünü, çapraz sunumu, CD4⁺ T hücresi stimülasyonunu veya CD8⁺ T hücresi klonal genişlemesini ve B hücresi aktivasyonunu etkileyen ve antiviral humoral tepkileri artıran immün modülatör işlevler görebilirler [4]. Bu nedenle IFN aracılı doğuştan gelen bağışıklık tepkisi virüs istilasını ortadan kaldırmada etkili adaptif bağışıklık başlatılmadan önce kritik görevler üstlenir (Tablo 3) [4].

Proinflammatuar ve antiinflammatuar sitokinler

Doğuştan gelen bağışıklık sadece hızlı viral temizlenmede kritik bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda bağışıklık aracılı konak doku hasarına yol açarak hastalığın ilerlemesine de neden olabilir [4]. Viral enfeksiyonlar sırasında doğuştan gelen bağışıklığın optimal aktivasyonu virüs klerensi için çok önemlidir, bununla birlikte akut viral enfeksiyonlar genellikle doğuştan gelen bağışıklığın aşırı aktivasyonuna neden olmaktadır [4,7]. Bağışıklık sisteminin hücresel hücreye düzenlenmesi ve optimizasyonu başlıca sitokinler aracılığı ile belirlenir ve çok sayıda sitokin varlığı ile oluşan "sitokin ortamı" bağışıklık yanıtının hangi yöne ilerleyeceğinin belirleyicisidir [2].



Şekil 1. İnterferon sinyal yollarına genel bakış. İnterferonların (IFN) üretimi, viral nükleik asitler gibi patojen kaynaklı moleküllerin hücre yüzeyine veya patern tanıma reseptörlerine (PRR) bağlanmasıyla başlar. Ortaya çıkan sinyal kaskadı, IFN'lerin transkripsiyonunu ve salgılanmasını aktive eder. Salgılanan IFN molekülleri aynı veya yakın hücrelerdeki ilişkili IFN reseptörlerine bağlanır. IFN'lerin reseptörlerine bağlanması, Janus tirozin kinazlar (JAK) ve tirozin kinaz (TYK) tarafından STAT1 ve/veya STAT2'nin fosforilasyonuna yol açan sinyal kaskadını aktive eder. Tip I ve III IFN'ler için, STAT1 ve STAT2 proteinleri IRF9 ile kompleks yapar ve IFN ile uyarılan yanıt (*responsive*) elemanlarına (ISRE) bağlanırlar ve sonraki basamakta IFN ile uyarılan genler (ISG) aktive edilir. Tip II IFN'ler ise fosforile edilmiş STAT1 dimerlerinin gama ile aktive olan bölge (GAS) elementlerine bağlanmasını uyarır ve süreç ISG'lerin uyarılması ile devam eder. Sonraki aşamalarda tip I, tip II veya tip III IFN'ler ile aktive edilen ISG'ler (*300'den fazla gen*) enfekte hücrelerdeki geniş kapsamlı veya belirli virüsler için spesifik antiviral etkilere doğrudan aracılık edebilir veya doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkilerini indükleyebilir (*pozitif regülasyon*) veya inflamasyonun baskılanması (*negatif regülasyon*) gibi farklı mekanizmalarla immün yanıtı düzenleyebilir [4,16,18,27,32-35]. (Çizim: Hasan Karakuş, Fatih Şahiner)

Sitokinler inflammatuar yanıtı aktive etme veya inhibe etme özelliklerine göre proinflammatuar sitokinler veya antiinflammatuar sitokinler olarak iki ana gruba ayrılır. IL-2, IFN'ler, TNF, IL-1β, IL-6,

IL-8, IL-12, IL-17, CCL2, CCL3 ve CXCL2 gibi çok sayıda sitokin ve kemokin proinflammatuar etkinlik gösterir [3]. Bunların dışında, çeşitli kimyasal mediatörler (prostoglandinler, siklooksijenazlar

ve histaminler), reaktif oksijen türleri ve bazı proteinazlar da proinflamatuvar süreçlere katkıda bulunur [3]. İnflamatuvar reaksiyonları inhibe eden (*antiinflamatuvar*) sitokinler de bulunmaktadır, bu tür sitokinlerin en iyi bilinenleri IL-10, IL-35 ve TGFβ'dir [3]. Bu sitokinler dışında kimyasal

mediatörler (rezolvin, protektin, galektin 1 ve galektin 9), inhibitör reseptörler (PD1, LAG3, TIM3 ve CTLA4) ve doğuştan gelen bağışıklık yanıtının çeşitli regülatuar proteinleri (PRR reseptör inhibitörleri) de antiinflamatuvar yanıtta görev alırlar [3].

Tablo 3. Tip I, II ve III IFN'lerin immün yanıt üzerine aktivatör ve inhibitör etkileri [28,31,36-40]

Tip I IFN: İmmün aktivatör görevler	<ul style="list-style-type: none"> o ISG'lerin aktifleştirilmesi ile viral replikasyonun baskılanması. o T lenfositlerde ve DH'lerde MHC II ekspresyonunun indüklenmesi. o İmmün koreseptörlerin sentezinin artırılması. o Viral enfeksiyonu takiben DH'lerin aktifleştirilmesi ve lenfositlerin kan dolaşımından lenf nodlarına çağırılması (geçici lenfopeni) o Viral antijenlere spesifik T hücreleri ve NK hücrelerin, çoğalması ve hayatta kalması. o Akut viral enfeksiyonlar sırasında inflamatuvar monositlerin epitel hücrelerini ortadan kaldırmasını indüklenmesi. o B hücrelerinin aktivasyonu, antikor salgılamasının artırılması ve sınıf değişiminin uyarılması.
Tip I IFN: İmmün baskılayıcı görevler	<ul style="list-style-type: none"> o Monosit ve makrofajlarda IFN-γR ekspresyonunun baskılanması. o B hücre gelişiminin süprese edilmesi. o Kronik viral enfeksiyon sırasında, IL-10 gibi immünoşüpresif sitokinlerin üretimini indükleyebilir. o APC'leri, T hücre inhibitör reseptörleri (PD1, PDL1 reseptörü gibi) için ligandları eksprese etmesi için indükleyebilirler. Bu faktörler, T hücre fonksiyonunun baskılanmasına yol açar.
Tip II IFN: İmmün aktivatör görevler	<ul style="list-style-type: none"> o Hücre içi antiviral yolların uyarılması. o Makrofaj ve MHC II salgılanması ile DH aktivasyonu. o T hücre ve NK hücre aktivasyonu. o Nitrik oksit (NO) üretiminin indüklenmesi. Bağışıklık hücrelerinin ekstrasvazasyonunu sağlamak için kan damarlarında NO aracılı vazodilatasyon. o Plasma hücrelerinden IgG salınmasının uyarılması. o Enfeksiyon yanıtının, hafıza oluşumunun, MHC I reseptörüne yüklenen peptitlerin etkinliği, miktarı, kalitesi ve çeşitliliğinin artırılarak antijen sunumunun uyarılması.
Tip II IFN: İmmün baskılayıcı görevler	<ul style="list-style-type: none"> o Antiviral yanıtın optimize edilmesi ve ikincil hasara yol açabilecek aşırı yanıtların sınırlandırılması. o IL-5, IL-6 ve IL-13 üretiminin azaltılması. o Spesifik hücre tipleri üzerindeki kendi reseptörünün ekspresyonunun düzenlenmesi. o Th2 hücre farklılaşmasının ve IL-4 üretiminin inhibe edilmesi. o Treg hücre farklılaşmasının ve fonksiyonlarının inhibisyonu.
Tip III IFN: İmmün aktivatör görevler	<ul style="list-style-type: none"> o Antiviral etkilerin artırılması. o Viral replikasyonun sınırlandırılması. o Mukozal immünitenin uyarılması. o NK hücrelerinin maksimum IFN-γ üretiminin indüklenmesi .
Tip III IFN: İmmün baskılayıcı görevler	<ul style="list-style-type: none"> o Nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünü engelleyebilir. o IL-1 ve IL-17 üretimini azaltabilir.

Kısaltmalar: APC, antijen sunan hücre; DH, dendritik hücre; IFN, interferon; Ig, immünoglobulin; IL, interleukin; ISG, interferon ile uyarılan genler; MHC, doku uygunluk kompleksi; NK, doğal öldürücü; PD1; Programlanmış hücre ölümü proteini 1.

Akut viral enfeksiyonlarda, IFN'lerin aşırı üretimi viral patogenezin birincil nedenidir [4]. Bu tür aşırı aktivasyon, IFN'lerin, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin güçlü ve aşırı (*hiper*) üretimini indükleyebilir ve sitokin fırtınalarına yol açabilir. Akut viral enfeksiyon sırasında salınan sitokin fırtınaları, tek veya çoklu

organ hasarına ve hatta ölüme neden olabilir [4]. Ebolavirus hastalığı, influenza A virus enfeksiyonundan kaynaklanan ciddi akciğer hasarı, respiratuvar sinsityal virus (RSV) ve SARS-CoV gibi çeşitli akut viral enfeksiyonların neden olduğu hastalıklarda geniş bir proinflamatuvar sitokin ve kemokin dizisinin yüksek seviyeleri

gözlenmiştir [4]. Örneğin; H5N1 influenza virus enfeksiyonları sırasında indüklenen abartılı sitokin yanıtı pulmoner konjesyona neden olur ve nihayetinde hava yolu gaz değişimini tehlikeye atarak ölüme yol açabilir [25]. Bu nedenle immün yanıtların regülasyonu ve çözülmesi de viral klerens ve immünopatolojinin sınırlandırılmasında kritik öneme sahiptir [7]. Treg hücreler de dahil olmak üzere bir dizi bağışıklık hücresi tarafından üretilen IL-10, inflamatuvar sitokin üretimini baskılamak dahil olmak üzere antiinflamatuvar etkilere sahiptir [7]. Viral patogenezi belirleyen dengesiz IFN ekspresyon seviyeleri ve ISG ürünlerinin diferansiyel üretimi virüs türleri arasında farklılıklar gösterir. Örneğin, hepatit virüsleri arasında, hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu çok sayıda ISG'nin ekspresyonunu indüklerken, hepatit A virusu (HAV) enfeksiyonu ISG ekspresyonunu minimal olarak indükler ve hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu ISG ekspresyonunu indüklemeyebilir [4,41]. Tip I IFN'lerin viral enfeksiyonların önlenmesinde, virüs replikasyonunun sınırlandırılmasında ve virüslerin ortadan kaldırılmasında çok önemli rolleri bulunmakla birlikte, kronik tip I IFN sinyali inflamasyonun sürmesine neden olarak bağışıklık tükenmesine yol açtığı gibi, enfeksiyon ilerledikçe kritik antiviral işlevler sağlamaya devam ederken aynı anda aşırı immünopatolojiyi sınırlayan karşı düzenleyici işlevleri de tetikler (*negatif feedback*), öyle ki aşırı ve uzun süreli tip I IFN sinyalinin otoimmünite ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir [33].

Antiinflamatuvar sitokinler immün yanıt mekanizmalarının regülasyonu ve doku hasarının sınırlandırılmasında önemli roller oynarlar. Bu sitokinlerden biri olan ve güçlü antiinflamatuvar etkiler gösteren IL-10 makrofajlar, DH'ler, NK hücreler, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri ve çeşitli B hücre alt kümeleri de dahil olmak üzere doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık hücreleri tarafından üretilir [42]. Konak kaynaklı IL-10, proinflamatuvar sitokin ve kemokin üretimini ve majör doku uygunluk kompleksi (*major histocompatibility complex*, MHC) sınıf II ekspresyonunu bloke edebilir ve ayrıca proinflamatuvar sitokin üretimi ile sonuçlanan birçok sinyal yolunu engelleyebilir [3]. IL-10 ayrıca STAT1'in tip I IFN ile indüklenen tirozin fosforilasyonunu baskılar ve ayrıca

makrofajlar ve nötrofiller tarafından sitokin sinyalleycisi 3 baskılayıcısının (SOCS3) ekspresyonunu indükler, bu da ilgili hücrelerin inflamatuvar aktivitelerini bozar [3].

Doğuştan Gelen Bağışıklığın Hücreleri

Doğuştan gelen yanıt hızlıdır, ancak özelleşmemiştir ve genellikle adaptif immün yanıtta daha az etkilidir [7]. Bağışıklık sisteminin hücreleri genel olarak doğuştan gelen bağışıklık hücreleri ve adaptif bağışıklık yanıtı olanlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri arasında fagositler (örneğin makrofajlar ve monositler), nötrofiller, dendritik hücreler, mast hücreleri ve eozinofiller bulunur [7]. Savunma hattının en önünde yer alan doğuştan gelen bağışıklık hücreleri viral proteinleri ve viral replikasyon ara ürünlerini tanır ve bu antijenik proteinleri işleyerek lokal lenf düğümlerine taşırlar ve adaptif bağışıklığın düzenleyicisi olan T hücrelerine sunarlar [3]. Hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığın nitelikleri olan karmaşık biyolojik işlevler gören NK hücreleri ise bağışıklık tepkisinin bu iki kolu arasındaki işlevsel sınırları bulanıklaştırmakta ve bir derece ortadan kaldırmaktadır [43]. Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri virüsü temizlemeye yardımcı olmanın yanı sıra doku hasarına katkıda bulunan proinflamatuvar sitokinler de salgırlar [3].

Makrofajlar

Makrofajlar, doku gelişimi, homeostaz, doku onarımı ve invaziv patojenler ve kansere karşı bağışıklık gibi çok sayıda fonksiyona katkıda bulunan miyeloid hücrelerdir [44]. Makrofajlar, doğuştan gelen bağışıklığın çok işlevli bileşenleridir ve farklı olgunlaşma evreleri ve doku yerleşimi olan farklı alt gruplardan oluşurlar [45].

Embriyonik yolk kesesi (*yolk sac*, YS), fetal karaciğer (FK) ve doğum sonrası dönemde kemik iliği olmak üzere farklı gelişimsel hematopoetik bölgelerden farklı makrofaj türleri gelişir. YS'den kaynaklanan makrofajların bir grubu hematopoetik kök hücre (*hematopoietic stem cell*, HSC) öncülerinden bağımsız bir yol ile mikrogliya hücreleri olarak beyin dokusuna yerleşirler [44]. YS'den türetilen ve FK'e yerleşen makrofaj popülasyonu ise karaciğer, akciğer, dalak, pankreas ve böbrekte bulunanlar dahil olmak

üzere dokuda yerleşik makrofajlar (*tissue-resident macrophage*, TRM) için ana kaynağı oluşturur. YS ve FK'den türetilen bu makrofajlar, embriyonik gelişim sırasında dokularda bulunurlar (doku makrofajları), yetişkinlik dönemine geçişte dokulardaki varlıkları devam eder ve yetişkinlik döneminde Myb (*myeloblastosis*) geninden bağımsız bir çoğalma mekanizması yoluyla (HSC'lerden bağımsız ikinci bir yol) tehlike durumunda dokularda kendilerini yenilerler [44].

Makrofajların temel işlevleri fagositoz ve inflammatuar sitokinlerin üretimi yoluyla patojenlere karşı birincil savunmadır. Enfeksiyon bağlamında makrofajlar, TLR'ler ve Th1 sitokinler (örn., IFN- γ) tarafından uyarıldıklarında M1-fenotipine doğru polarize edilirler (Şekil 2). M1 makrofajlar, IL-12, IL-23 ve TNF- α gibi proinflammatuar sitokinler üretir ve MHC-II ve kostimülatör moleküllerin ekspresyonunu artırarak daha yüksek kapasitede antijen sunma yeteneği kazanırlar. Tersine, IL-4 ve IL-13 gibi Th2 sitokinleri, makrofajları M2-fenotipine doğru polarize eder. M2 makrofajlar ise IL-10 ve adaptif bağışıklığın immünosüpressif metabolitlerinin üretimi ile belirgin antiinflammatuar etkilere sahiptir ve doku yeniden şekillenmesi (*remodeling*) ve anjiyogeneze güçlü bir şekilde yer alırlar. Bu iki makrofaj alt grubu, enfeksiyon patogenezinin iki farklı evresine katılır. M1 makrofajlarının bağışıklık tepkisini oluşturmada kilit bir rol oynadığı akut evre ve M2 makrofajlarının bağışıklık tepkisini azaltmaya ve doku onarımına katıldığı rezolüsyon evresi [45].

Dendritik hücreler

Kemik iliğinden kaynaklanan ve hematopoetik progenitör hücrelerden sürekli olarak yenilenen dendritik hücreler (DH), işlevleri hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkilerine entegre edilmiş heterojen bir özelleşmiş profesyonel antijen sunan hücre grubudur [45,46]. Antijenleri yakalama, işleme ve sunma yetenekleri, antijene özgü bağışıklığın başlatılması ve aynı zamanda bağışıklık toleransının uyarılması için gereklidir [45]. İnflammatuar uyarıların yokluğunda DH'ler olgunlaşmamış veya tolerojenik olarak tanımlanırlar [45]. Bu durumdayken (*state*), DH'ler CD40, CD80 ve CD86 gibi kostimülatör ve

bağışıklık arttırıcı molekülleri düşük seviyelerde eksprese eder ve bağışıklık toleransına katkıda bulunurlar [45]. Olgunlaşmamış DH'lerin, tümöre özgü T hücrelerinin toleransını ve anerjisini indükleyen tümör mikro ortamına sızdığı (*infiltrate olduğu*) bilinmektedir. Tersine, inflammatuar uyarıların mevcudiyetinde, bakteriyel veya viral ürünler veya spesifik reseptörler (örn., CD40) ile ligasyon yoluyla DH'ler olgunlaşmaya uğrar ve adaptif immün hücrelerin güçlü bir uyarıcısı haline gelirler [45]. Aktive DH'ler, kostimülatör molekülleri ve kemokin reseptörlerini eksprese eder ve T hücrelerini uyarabilir ve patojenlere ve kanser hücrelerine karşı T hücresi öldürme aktivitesini tetikleyebilirler [45].

Dendritik hücreler morfolojileri ve işlevsel özellikleri açısından konvansiyonel DH'ler (cDH'ler) ve pDH'ler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar ve bu hücreler eksprese ettikleri yüzey markırları ile kolayca ayırt edilebilirler [46]. DH'lerin sınıflandırılmasında kökenleri ve ayrıca transkripsiyon faktörü ekspresyonu için gereksinimleri dikkate alınır. Miyeloid kaynaklı DH'ler (cDH ve pDH), ortak bir DH progenitöründen (*common DC progenitor*, CDP) farklılaşırken, pDH'lerin ayrıca, pDH veya B hücre dönüşüm potansiyeline sahip hücreleri içeren IL-7R⁺ FLT3⁺ öncül popülasyonundan türetilen bir lenfoid hücre progenitöründen kaynaklandığı da gösterilmiştir [46]. Konvansiyonel ve plazmasitoid DH'lerde viral enfeksiyonu tanınması ve tip I IFN'lerin indüksiyonu farklılık arz eder [47]. cDH alt kümeleri hem hücre dışı hem de hücre içi patojenleri tanır, ekzojen antijenleri verimli bir şekilde işler ve naive CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerine sunar ve etkili adaptif bağışıklığı ortaya çıkarırlar, böylece TLR'den bağımsız bir sistemin kullanılması yoluyla IFN sentezi gerçekleşir [46,47]. pDH'ler, esas olarak TLR'ler yoluyla hücre içi viral nükleik asitleri ve konağın kendi DNA ve RNA'sını algılamada ve hızla büyük miktarlarda tip I ve III IFN'ler üretmede oldukça etkilidirler. Böylece antiviral bağışıklık ve sistemik otoimmünitede önemli roller oynarlar [46].

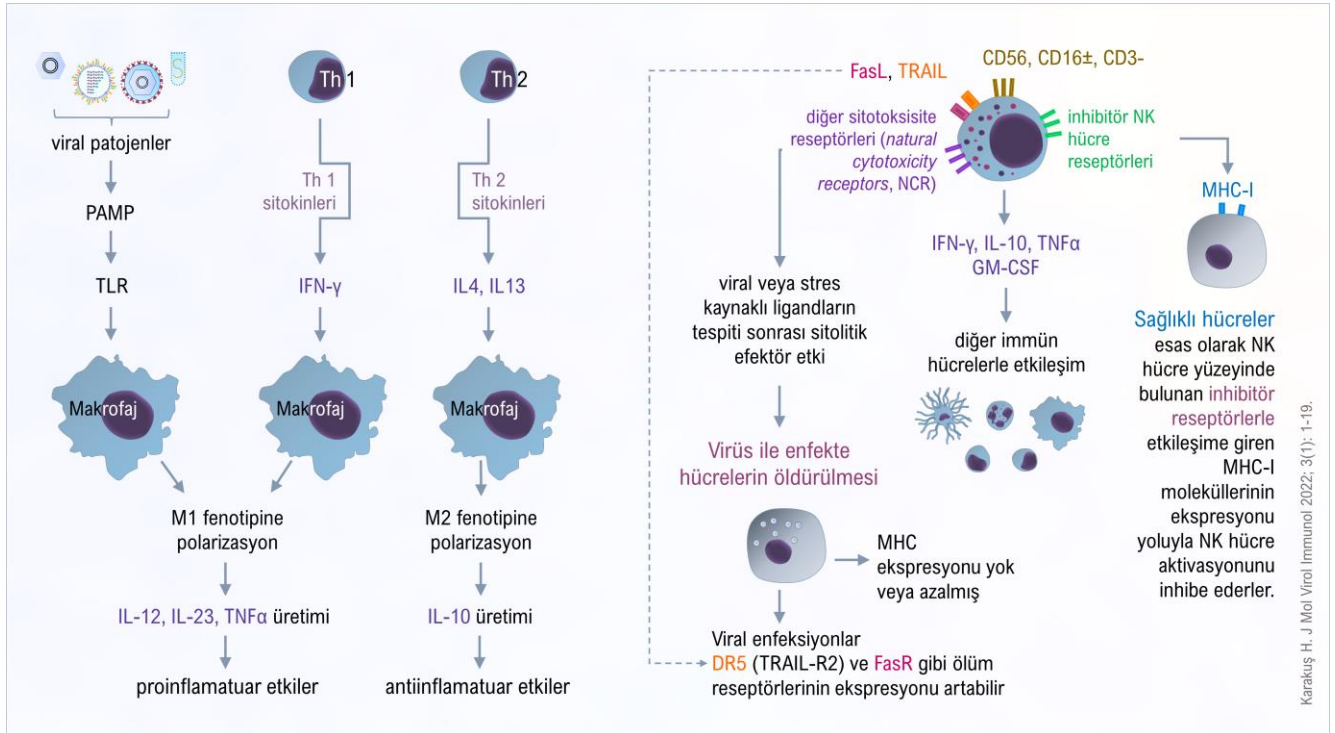
DH'lerin viral patojenleri algılama ve uygun bağışıklık tepkisi düzenleme yeteneği, onları antiviral bağışıklıkta kilit oyuncularından biri yapar [48]. Farklı DH alt kümeleri viral enfeksiyonlar sırasında tamamlayıcı işlevlere sahiptir, bazıları

antijen sunumu ve çapraz sunumda ve diğerleri tip I IFN'ler gibi antiviral aktiviteye sahip sitokinlerin üretiminde uzmanlaşmıştır [48]. Çok sayıda immün reseptör tarafından başlatılmış olmasına rağmen, DH aracılı antiviral tepkiler sıklıkla aynı son noktaya, yani proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve adaptif bir bağışıklık tepkisinin aktivasyonuna doğru birleşir. Bununla birlikte, DH'lerin doğal migratör özellikleri onları iki ucu keskin bir kılıç yapar ve DH'ler tarafından sıklıkla viral tanıma, virüslerin lenf nodlarına taşınmasıyla yakalanan virüsün daha fazla yayılması ile sonuçlanır [48].

Doğal öldürücü hücreler

NK hücreler 1975 yılında iki farklı grup tarafından MHC kısıtlaması veya önceden sensitizasyon olmaksızın (*T hücrelerinin aksine*) tümör hücrelerini öldürebilen immün hücreler (*sitolitik efektör lenfositler*) olarak tanımlandı [44]. NK hücrelerinin viral enfeksiyon ve tümörlere erken yanıtın merkezinde görev aldığı ve ayrıca organ transplant reddinde rol oynadığı kabul edilmektedir. NK hücreleri, önceden sensitizasyon olmaksızın enfeksiyonlara erken tepki vermeleri ve antijene özgü hücre yüzeyi

reseptörlerinin olmaması nedeniyle doğuştan gelen bağışıklık hücreleri olarak kabul edilirken, aktivitelerini düzenleyen bir dizi "aktif edici" ve "inhibitör" reseptör repertuarını eksprese etmeleri ile doğuştan bağışıklığın diğer hücrelerinden ayrılırlar (Şekil 2) [43,44]. NK hücreleri, tümör hücreleri ve virüsle enfekte hücreler üzerindeki anahtar elementleri tanımak ve güçlü sitolitik aktiviteye ve sitokin üretimine aracılık etmek için bu reseptörleri kullanırlar [44]. Bunun yanında NK hücreleri birçok fizyolojik ve patolojik koşulda major sitokin üreticisi hücreler olarak da kabul edilmiştir [43]. Bu hücreler IFN- γ başta olmak üzere TNF- α ve IL-10 gibi hem proinflamatuvar hem de immünoşüpressif çok sayıda sitokin ve GM-CSF (granülosit makrofaj kolonisi) gibi büyüme faktörlerini üretmektedir [43]. Ayrıca, NK hücrelerinin çevrelerine uyum sağlayarak değişken immün yanıtlar oluşturabildiği de gösterilmiştir. Son olarak, yeni çalışmalar, NK hücrelerinin bir tür antijene özgü immünolojik bellek oluşturabildiğini ortaya çıkarmıştır. NK hücre aracılı sitotoksikite ve sitokin üretimi DH, makrofajlar ve nötrofilleri etkiler ve antijene özgü T ve B hücre yanıtlarını etkileyen düzenleyici fonksiyon sağlar [43].



Şekil 2. Viral enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtında makrofajlar ve doğal NK hücreler [43,45,49–52]. Kısaltmalar: DR5, ölüm reseptörü 5; IFN, interferon, IL, interlökin; MHC, major doku uygunluk kompleksi; NK, doğal öldürücü; Th, yardımcı T hücre; TNF, tümör nekrozis faktör. (Çizim: Hasan Karakuş, Fatih Şahiner)

Doğuştan Gelen Bağışıklıktan Viral Kaçış

Antiviral doğuştan gelen bağışıklığın unsurları viral invazyona karşı koymak için programlanmış olsa da, virüsler başarılı enfeksiyonlar oluşturmak için konakçı bağışıklık gözetiminden kaçmak için çeşitli özelliklerle donatılmıştır [4]. Akut enfeksiyon sırasında viral klerens, doğuştan gelen bağışıklığın hızlı tepkisi, özellikle ISG'lerin indüklenmesi ve ardından adaptif bağışıklık tepkilerinin indüklenmesi ile ilişkilidir [4]. Tropizm gösterdikleri organ ve dokulara uygun yollardan konağa bulaşan-giren virüslerin başarılı bir enfeksiyon oluşturabilmeleri için ilk olarak ilk basamak bağışıklık bariyerlerini aşmaları ve doğuştan gelen bağışıklığın sensörlerinden ve immün sürveyansın primer hücrelerinden kaçmaları gerekmektedir [4,6]. Konakçı hücrelerine ulaşmayı başaran viral partiküller hücre içerisine girdikten sonra PRR'lerin ve bunların aşağı akış sinyalleşme basamaklarının bastırılmasına neden olan yapısal olmayan erken viral proteinleri sentezlerler [4]. Viral replikasyon sırasında üretilen yapısal ve yapısal olmayan viral proteinler interferon yanıtının farklı basamaklarını engelleme, sitokin aktivasyonunu yönlendirme, MHC ekspresyonunu ve antijen sunumunu kısıtlama, apoptozisi engelleme ve immünolojik tolerans indüksiyonu yollarıyla immün yanıtı devre dışı bırakmaya çalışırlar (Tablo 4) [53–55]. Örneğin, influenza viruslar, flaviviruslar, filoviruslar ve koronavirüslerin yapısal olmayan proteinleri tip I IFN sinyalini güçlü bir şekilde engeller ve böylece enfeksiyonun başlangıç döneminde viral partiküller immün klerensten kaçabilecek kopya sayılarına ulaşırlar [4,56,57]. Örneğin ZIKV, MAVS ve STING proteinlerini hedefleyerek doğuştan gelen bağışıklığı atlatır [58]. Enteroviruslar, PRR'leri (RIG-I ve MDA5) ve bağışıklık adaptör moleküllerini (MAVS ve TRIF) parçalamak için viral proteinazlarını (3Cpro ve 2Apro) kullanır ve böylece tip I ve III IFN'lerin üretimini azaltır [59]. Koronavirüslerin NSP1 ve NSP3 proteinleri enfeksiyonun erken döneminde interferon antagonisti olarak görev alırlar [56].

Doğuştan gelen bağışıklık yanıtından kaçmayı başaran virüsler enfeksiyonun devamı için bir sonraki aşamada adaptif immün yanıtı gizlenmek ve lenfosit fonksiyonlarını engellemek

zorundadır. Bu aşamada humoral yanıtı (antikor salınımını) engelleme, antikor nötralizasyonundan kaçma (güvenli hücrelerde saklanma, latentlik süreci, hücre füzyonu, hücreden hücreye direkt geçiş) ve antijenik yapıların değişimi gibi farklı kaçış stratejileri izlenir [60–63].

Bazı virüsler doğuştan gelen bağışıklığın ilk savunma hattı olan fiziksel bariyerleri farklı yollarla aşabilmektedir [4]. Örneğin, koksakivirus, adenovirus, reovirus ve diğer bazı viruslar apikal bağlantı kompleksi proteinlerini hedefleyerek mukozayı aşabilmektedir. İnsan immün yetmezlik virusu (*human immunodeficiency virus*, HIV) farklı yollarla fiziksel bariyerlere penetrasyon gösterebilirken, Zika virus, Dengue virus ve Batı Nil virusu gibi flavivirus türleri tolerans gösteren hücreleri enfekte ederek deri bariyerinin aşılması yolu ile fiziksel bariyer engelini aşarlar [4].

Viral İmmünopatogenez ve Hastalık Gelişimi

Viral etkenler immün yanıtın farklı bariyerlerini aşmayı başaramadığında konakçı hücrelerinde çoğalamazlar ve enfeksiyon yetersiz kalabilir (abortif enfeksiyon). Başarılı bir viral enfeksiyon hücre ve organizma düzeyinde farklı şekillerde seyreder. Bazı viral etkenlerle gelişen enfeksiyonlarda süreç hücrenin ölümü ile sonuçlanırken (litik enfeksiyon), bazı durumlarda viral etken konakçı hücre ve dokularına ciddi hasarlar vermeden uzun süre çoğalmaya devam edebilir. İmmün klerens başarısız olduğunda viral enfeksiyonlar persistan, kronik, tekrarlayan veya latent enfeksiyonlar şeklinde seyredebileceği gibi, uzun süren enfeksiyonlarda viral onkojenik proteinler farklı organ ve dokularda benign hiperplazilere veya neoplastik transformasyona neden olabilir [5]. Viral genomun konakçı hücre genomu ile bütünleşmesi de kalıcı kronik enfeksiyonlara ve onkolojik transformasyona öncülük edebilir [64,65]. İmmün yetmezlik durumlarında enfeksiyonların seyri önemli ölçüde değişiklik gösterir ve bazı viral enfeksiyonlar latent durumdan reaktif olarak dissemine enfeksiyonlara neden olabilirler [64,66,67]. Doğrudan immün sistem hücrelerine tropizm gösteren viral enfeksiyonlar immün sistemi fırsatçı enfeksiyonlara ve tümör gelişimine karşı savunmasız hale getirebilir [68–70].

Tablo 4. Doğuştan gelen immün yanıtta viral kaçış stratejileri [4,71-76]

PRR sinyallerine müdahale	
CMV	Genomundaki kısa (<i>unique short</i>) parçalar ile TLR3 ve TLR4'ü baskılar.
DENV	DENV-RNA'sını, RIG-I ve MDA5'ten uzaklaştıran membran modifikasyonlarını indükleyerek tip I IFN'nin zayıf indüklenmesine neden olur.
Enterovirus	3C ^{pro} ve 2A ^{pro} viral proteinazları ile RIG-1 ve MDA-5'i hedefleyip, PRR sinyaline karşı koyar.
HBV	Genomunu viral kapside paketleyerek cGAS algılamasından kaçır.
MARV ve EBOV	VP35 proteini, RIG-1 ve MDA-5 tarafından viral algılanmayı inhibe etmek için viral dsRNA genomlarına bağlanır.
HCV	Ekstrasellüler veziküller HCV dsRNA'sını maskeleyip, TLR3 aktivasyonunu azaltırlar.
HCV	NS5A proteini, MYD88 (<i>myeloid differentiation primary response 88</i>) ile birleşerek TLR sinyalini inhibe eder.
SARS-CoV	Viral papain-benzeri proteaz ile, TNF reseptör ilişkili faktörlerin (TRAF3 ve TRAF6) Lys63-bağlantılı poliubikitinasyonunun engellenerek, TLR7 sinyalinin antagonize edilmesi.
IAV	E3L ve NS1 proteinleri ile PRR'ler tarafından algılanmaktan kurtulmak için viral dsRNA'yı sekestre eder.
IRF3/7, NF-κB ve AP1 transkripsiyonel faktörlerin inhibisyonu	
EBOV	VP35 proteini, IRF3 fosforilasyonunu ve devamındaki dimerizasyonu inhibe eder.
Enterovirus	Viral 3C proteazlar ile IRF7'yi parçalar.
HCV	NS5A viral proteini, Grb2 ile etkileşime girerek AP-1'in nükleer translokasyonunu inhibe eder.
HPV	IRF-3 yukarı akışında kritik ubiquitinasyon aşamalarına ve hücresel UCHL1 deubikitinazı up-regüle ederek NF-κB'ye interferans gösterir.
HPV-16	Viral E6 onkoproteini IRF3'ü bağlayarak transkripsiyonel aktivitesini engeller.
IAV	NS1 proteini, IRF'lerin ve NF-κB'nin çekirdeğe translokasyonunu inhibe eder.
MERS-CoV	ORF8b aksesuar proteini MDA-5 ve TBK1 ilişkili NF-κB sinyalini baskılar. M proteini IRF3'ün TBK1-bağımlı fosforilasyonunu baskılar.
Poxvirus, MCV	MC132 proteinini kullanarak NF-κB'nin p65 alt birimini parçalar.
SARS-CoV	Viral M proteini, TBK1/IKKε'ü hedefleyerek IRF3/7 aktivasyonunu inhibe eder.
SARS-CoV-2	TRAF3 ve TRAF3 aktivasyonunu baskılar, böylece IRF3/7 ve NF-κB aktivasyonunu inhibe eder.
JAK-STAT sinyaline müdahale	
EBOV	EBOV VP24, nükleer transport için esansiyel bir komponent olan importinin α5 ve α6 alt birimlerini bağlayıp fosforile STAT1'in çekirdeğe translokasyonunu engeller.
HPV-18	Viral E6 onkoproteini Tyk2'yi bağlayarak JAK-STAT aktivasyonunun bozar.
HSV-1	SOCS3'ü indükleyerek JAK-STAT sinyalini inhibe eder.
Mumps virus	V proteini ile STAT-1 ve STAT-3'ün yıkımını indükler.
Nipah-Hendra virus	Nükleoproteinler, STAT1 ve STAT2'nin nükleer birikimini ve kompleks oluşumlarını engeller.
PIV-1	C proteini, geç endozomdaki perinükleer agregatlarda STAT1'i bağlar ve tutar.
Rotavirus	NSP1 proteini STAT1 aktivasyonunu inhibe eder.
Sendai virus	C proteini, STAT1 ve STAT2 fosforilasyonunu inhibe eder.
ZIKV, DENV	STAT2 yıkımını indükler.
ZIKV	NS2B3 proteini Jak1'in yıkımını artırır.
ISG antagonizasyonu	
Chikungunya virus	NSP2 aracılığıyla konağın ISG transkripsiyon ürünlerinin oluşumunu bloke eder.
HCV, HIV, IAV	E2/NS5A, Tat, NS1 ve E31/K3L viral proteinleri, PKR ile etkileşime girer.
HIV-2	Viral zarf glikoproteinleri tetherini antagonize eder.
MERS-CoV	NS4b proteini OAS-RNAaz (oligodiadenilat sentetaz)'ın enzimatik yıkımına sebep olur.
Poxvirus	IFIT proteinlerinden 2'-O-metilasyonuna bağlı kaçış.
SARS-CoV	NSP16 ile 2'-O-metiltransferaz (2'-O-MT) kodlar.
WNV	NS5 proteini, cap 1 yapısı oluşturan 2'-O-MT aktivitesi içerir. Bu özel kapak yapısı enfeksiyon sırasında IFIT1 tarafından algılanmaz, bu sayede virüsün IFIT1 ile yıkımından kaçmasına izin verir.
Kısaltmalar: CMV, sitomegalovirus; DENV, Dengue virus; EBOV, Ebolavirus; HBV, Hepatit B virusu; HCV, Hepatit C virusu; HIV, insan immünyetmezlik virusu; HPV, human papilloma virus; HSV, herpes simpleks virus; IAV, influenza A virus; IFIT, tetratrikopeptid tekrarlı interferonla indüklenen protein; IRF, interferona yanıt faktörü; ISG, interferonla uyarılan gen; Jak, Janus protein kinaz; MARV, Marburg virus; MCV, molluscum contagiosum virus; MDA5, melanom farklılaşması ile ilişkili protein-5; MERS-CoV, Ortadoğu solunum sendromu koronavirus; NF-κB, nükleer faktör kappa B; PIV-1, parainfluenza virus tip 1; PKR, protein kinaz R; RIG-1, retinoik asit ile indüklenbilir gen I; SARS-CoV, ciddi akut solunum yetmezlik sendromu koronavirus; STAT, sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon aktivatörü; TLR, toll-benzeri reseptör; TNF, tümör nekrozis faktör; Tyk, tirozin kinaz; WNV, Batı Nil Virüsü; ZIKV, Zika virus	

Deneyssel enfeksiyon modellerinde gösterildiği gibi, bulaşan virüsün dozu ve bulaş yolu, viral enfeksiyonun sonucunu önemli ölçüde etkiler [3]. Minimal dozlar, doğuştan gelen savunma mekanizmaları tarafından subklinik olarak kontrol edilebilir [3]. Büyük dozlar, bağışıklık savunmasını alt edebilir ve bazı durumlarda viral bileşenlerin doğrudan sitotoksik etkileri ile ciddi hastalığa ve hızlı ölüme neden olabilir [3]. Hem aerosol hem de yüzey kontaminasyonu ile bulaşabilen norovirus için enfektif doz 10 ila 100 parçacık kadar düşük olabilir [77,78]. Benzer şekilde, rotavirus için enfektif doz 10 virüs partikülü kadar olabilir ve kişiden kişiye bulaşması endemik hastalığı sürdürür [79,80]. Poliovirus için 10 plak ünite biriminden daha düşük bir minimum enfektif doz olduğu gösterilmiştir [80]. Enfeksiyon yolu, ortaya çıkan doku hasarının derecesini de etkileyebilir, örneğin, insanlarda oral veya genital herpesvirus enfeksiyonu genellikle uzun süreli hasar olmadan düzelen lezyonlarla sonuçlanırken, göz enfeksiyonları körlüğe neden olan kronik inflamatuvar lezyonlara neden olabilir [3].

Viral enfeksiyonların immünopatolojisini ve hastalık prognozunu belirleyen faktörler etkene spesifik özelliklerle sınırlı değildir, aşırı veya regüle edilemeyen immün yanıtın neden olduğu hasar da birçok enfeksiyonda klinik sonucu belirleyicidir. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtı ile ilişkili immün hasar (yukarıda detaylarına değinildiği gibi) yanında, adaptif immün efektör hücreler de doku hasarına katkıda bulunabilirler. Örneğin T hücreleri, virüs bulaşmış hücreleri doğrudan yok edebilir veya hücrelere zarar veren TNF gibi sitokinleri serbest bırakabilir [3]. HCV ve HBV gibi sitopatik olmayan bazı viral enfeksiyonlarda, enfekte olmuş hücrelerin CD8⁺ efektör T hücreleri tarafından yok edilmesi, karaciğerdeki hasarın ana nedenidir. Farklı tipteki CD4⁺ T hücrelerinin enfekte olmuş hücrelere verdiği yanıtlar, inflamatuvar süreci dokuya zarar verebilecek şekilde devam ettirir ve bu yanıtlar persistan virüslere karşı kronik hale gelebilir [3]. Konakların viral enfeksiyonlara karşı klinik tepkilerindeki çeşitlilik, konakçı genotipinden de etkilenebilir. Viral enfeksiyonların sonucunun eksprese edilen MHC alellerinden etkilendiğine dair kanıtlar vardır, ancak etki genellikle orta

düzeydedir [3]. Viral reseptör ve koreseptörleri kodlayan genlerin mutasyonları da hastalığa yatkınlığı etkileyebilir. Örneğin, CC-kemokin reseptörü 5'te (CCR5) homozigot 32 baz çifti delesyonu olan bireyler, HIV'e karşı heterozigot bireylerden daha fazla dirence sahiptir [3]. Diğer bir örnek olarak, insan hücrelerinin yüzeyinde bulunan Landsteiner'in ABO kan gruplarını belirleyen karbonhidrat yapılı epitoplardan Norovirus, HIV, HBV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi çeşitli viral enfeksiyonlara karşı duyarlılık ile ilişkili olduğu bulunmuştur [8,81,82].

Bir virüsün ciddi doku hasarına neden olup olmadığı genellikle enfeksiyonun meydana geldiği yaşa da bağlıdır [3]. Genel olarak, mevsimsel influenza virusu ile enfeksiyonu takiben yüksek morbidite ve mortalite oranlarının da gösterdiği gibi enfeksiyondan en çok etkilenen gruplar yenidoğanlar da dahil olmak üzere küçük yaşta çocuklar ve yaşlılardır [3]. Küçük yaşlı çocukların, özellikle yenidoğanların artan duyarlılığı, bağışıklık sisteminin (temelde doğuştan gelen bağışıklığın bileşenlerinin) olgunlaşmamış tepkisine bağlanmıştır [3]. Örneğin, RSV genellikle bir yenidoğanın karşılaştığı ilk patojendir ve RSV enfeksiyonunun klinik belirtileri sıklıkla bebekler 2-3 aylıkken görülür. Prematüre bebeklerde RSV enfeksiyonunu takiben gelişen ciddi solunum yolları patolojilerinde esas olarak yetersiz tip I IFN tepkisi ile birlikte CD8⁺ T hücre ve Th1 hücre aracılı koruyucu tepkileri indükleyen DH'lerin alt kümelerinin etkinleştirilmemesi sorumlu tutulmuştur [3]. Maternal immün sistemin fetüse karşı toleransı ve gebelikte ilişkili fizyolojik değişiklikler nedeni ile gebelik sürecindeki viral enfeksiyonlar maternal ve fetal morbidite ve mortalite açısından çok farklı klinik özellikler sergileyebilirler. Gebelikte geçirilen enfeksiyonlar hepatit E virusu enfeksiyonlarında olduğu gibi fulminan seyredebilir veya intrauterin enfeksiyonlar, kızamıkçık virusu (*rubella virus*) ve sitomegalovirus enfeksiyonlarını takiben olduğu gibi ciddi doku hasarlarına neden olabilir [3,83,84].

Sonuç

Ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkili viral enfeksiyonlarda viral etkenin erken temizlenmesi ve persistan veya kronik enfeksiyonların gelişimini

önlemede başarılı bir doğuştan gelen bağışıklık yanıtı kritik öneme sahiptir. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtı adaptif immün yanıtı uyarma ve yönlendirme fonksiyonları nedeni ile de ayrıca önemlidir. Günümüzde yeni geliştirilen tekniklerle birlikte viral enfeksiyonlara karşı immün yanıt farklı yönleriyle incelenmekte ve burada genel özelliklerini ele aldığımız viral enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtı ile ilgili temel bilgiler viral enfeksiyonlara karşı immün yanıt mekanizmalarının ve sinyal yollarının birçok

noktada benzer özellikler taşıdığını ortaya koymaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık yanıtının regülasyonunda ortak yolları hedefleyen genel immün modülatör ilaçların kullanılması ile immün aracılı istenmeyen hasar minimize edilebilirken, her bir etkenin immün sistemden kaçış için farklı stratejiler izlediği dikkate alındığında bu temel bilgiler üzerinden her bir etkene özgü yolların incelenmesi etken spesifik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde ve viral enfeksiyonların yönetiminde alternatifler sunacaktır.

Çıkar beyanı: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir. **Teşekkür:** Yazar makalede yer alan şekillerin (Şekil 1 ve Şekil 2) düzenlenmesine katkılarından dolayı Fatih Şahiner'e [ID] teşekkür eder.

Kaynaklar

1. Bouwman W, Verhaegh W, Holtzer L, van de Stolpe A. Measurement of Cellular Immune Response to Viral Infection and Vaccination. *Front Immunol* 2020; 11: 575074. [Crossref]
2. Bou Zerdan M, Moussa S, Atoui A, Assi HI. Mechanisms of Immunotoxicity: Stressors and Evaluators. *Int J Mol Sci* 2021; 22(15): 8242. [Crossref]
3. Rouse BT, Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat Rev Immunol* 2010; 10(7): 514-26. [Crossref]
4. Rai KR, Shrestha P, Yang B, Chen Y, Liu S, Maarouf M, et al. Acute Infection of Viral Pathogens and Their Innate Immune Escape. *Front Microbiol* 2021; 12: 672026. [Crossref]
5. Hoşbul T, Şahiner F. Viruses and the importance of virus detection (Chapter 1). In: Denizli A, Saylan Y (eds), *Biosensors for Virus Detection* (1st edition). 2021, IOP Publishing, Bristol. pp:1-17. [Crossref]
6. Rodrigues RAL, Andrade ACSP, Boratto PVM, Trindade GS, Kroon EG, Abrahão JS. An Anthropocentric View of the Virosphere-Host Relationship. *Front Microbiol* 2017; 8: 1673. [Crossref]
7. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and Immune Function. *Nutrients* 2019; 11(8): 1933. [Crossref]
8. Sümbül HE, Şahiner F. Rapid Spreading of SARS-CoV-2 Infection and Risk Factors: Epidemiological, Immunological and Virological Aspects. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(2): 36-50. [Crossref]
9. Şahiner F, Cebeci İ. Hepatitis C Virus: Genetic Characteristics, Advances and Current Challenges for Vaccine Development. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(1): 1-13. [Crossref]
10. Barra NG, Gillgrass A, Ashkar AA. Effective control of viral infections by the adaptive immune system requires assistance from innate immunity. *Expert Review of Vaccines* 2010; 9(10): 1143-7. [Crossref]
11. Boraschi D, Italiani P. Innate Immune Memory: Time for Adopting a Correct Terminology. *Front Immunol* 2018; 9: 799. [Crossref]
12. Palm AE, Henry C. Remembrance of Things Past: Long-Term B Cell Memory After Infection and Vaccination. *Front Immunol* 2019; 10: 1787. [Crossref]
13. Zhou R, Liu L, Wang Y. Viral proteins recognized by different TLRs. *J Med Virol* 2021; 93(11): 6116-23. [Crossref]
14. Carty M, Guy C, Bowie AG. Detection of Viral Infections by Innate Immunity. *Biochem Pharmacol* 2021; 183: 114316. [Crossref]
15. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell* 2010; 140(6): 821-32. [Crossref]
16. Hennessy C, McKernan DP. Anti-Viral Pattern Recognition Receptors as Therapeutic Targets. *Cells* 2021; 10(9): 2258. [Crossref]
17. Hosseini A, Hashemi V, Shomali N, Asghari F, Gharibi T, Akbari M, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomed Pharmacother* 2020; 132: 110859. [Crossref]
18. Hudu SA. An Overview of Innate Immune Response to Human Rhinovirus Infection. *J Mol Virol Immunol* 2021; 2(3): 75-85. [Crossref]
19. Babamale AO, Chen ST. Nod-like Receptors: Critical Intracellular Sensors for Host Protection and Cell Death in Microbial and Parasitic Infections. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11398. [Crossref]
20. Franchi L, Warner N, Viani K, Nuñez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunol Rev* 2009; 227(1): 106-28. [Crossref]
21. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The Inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002; 10(2): 417-26. [Crossref]

22. Wang L, Sharif H, Vora SM, Zheng Y, Wu H. Structures and functions of the inflammasome engine. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(6): 2021-9. [[Crossref](#)]
23. Pandey A, Shen C, Feng S, Man SM. Cell biology of inflammasome activation. *Trends Cell Biol* 2021; 31(11): 924-39. [[Crossref](#)]
24. Abais JM, Xia M, Zhang Y, Boini KM, Li PL. Redox Regulation of NLRP3 Inflammasomes: ROS as Trigger or Effector?. *Antioxid Redox Signal* 2015; 22(13): 1111-29. [[Crossref](#)]
25. Mifsud EJ, Kuba M, Barr IG. Innate Immune Responses to Influenza Virus Infections in the Upper Respiratory Tract. *Viruses* 2021; 13(10): 2090. [[Crossref](#)]
26. Gedefaw L, Ullah S, Lee TMH, Yip SP, Huang CL. Targeting Inflammasome Activation in COVID-19: Delivery of RNA Interference-Based Therapeutic Molecules. *Biomedicines* 2021; 9(12): 1823. [[Crossref](#)]
27. Walker FC, Sridhar PR, Baldrige MT. Differential roles of interferons in innate responses to mucosal viral infections. *Trends Immunol* 2021; 42(11): 1009-23. [[Crossref](#)]
28. Castro F, Cardoso AP, Gonçalves RM, Serre K, Oliveira MJ. Interferon-Gamma at the Crossroads of Tumor Immune Surveillance or Evasion. *Front Immunol* 2018; 9: 847. [[Crossref](#)]
29. Lee AJ, Ashkar AA. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons. *Front Immunol* 2018; 9: 2061. [[Crossref](#)]
30. Ali S, Mann-Nüttel R, Schulze A, Richter L, Alferink J, Scheu S. Sources of Type I Interferons in Infectious Immunity: Plasmacytoid Dendritic Cells Not Always in the Driver's Seat. *Front Immunol* 2019; 10: 778. [[Crossref](#)]
31. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(2): 87-103. [[Crossref](#)]
32. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med* 2019; 6(1): e000270. [[Crossref](#)]
33. Lukhele S, Boukhaled GM, Brooks DG. Type I interferon signaling, regulation and gene stimulation in chronic virus infection. *Semin Immunol* 2019; 43: 101277. [[Crossref](#)]
34. Schoggins JW, Wilson SJ, Panis M, Murphy MY, Jones CT, Bieniasz P, et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. *Nature* 2011; 472(7344): 481-5. [[Crossref](#)]
35. Yang E, Li MMH. All About the RNA: Interferon-Stimulated Genes That Interfere With Viral RNA Processes. *Front Immunol* 2020; 11: 605024. [[Crossref](#)]
36. Seo YJ, Hahm B. Type I interferon modulates the battle of host immune system against viruses. *Adv Appl Microbiol* 2010; 73: 83-101. [[Crossref](#)]
37. Murira A, Lamarre A. Type-I Interferon Responses: From Friend to Foe in the Battle against Chronic Viral Infection. *Front Immunol* 2016; 7: 609. [[Crossref](#)]
38. Zhou JH, Wang YN, Chang QY, Ma P, Hu Y, Cao X. Type III Interferons in Viral Infection and Antiviral Immunity. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51(1): 173-85. [[Crossref](#)]
39. Wack A, Terczyńska-Dyla E, Hartmann R. Guarding the frontiers: the biology of type III interferons. *Nat Immunol* 2015; 16(8): 802-9. [[Crossref](#)]
40. Broggi A, Granucci F, Zanoni I. Type III interferons: Balancing tissue tolerance and resistance to pathogen invasion. *J Exp Med* 2020; 217(1): e20190295. [[Crossref](#)]
41. Shin EC, Sung PS, Park SH. Immune responses and immunopathology in acute and chronic viral hepatitis. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(8): 509-23. [[Crossref](#)]
42. Upasani V, Rodenhuis-Zybert I, Cantaert T. Antibody-independent functions of B cells during viral infections. *PLoS Pathog* 2021; 17(7): e1009708. [[Crossref](#)]
43. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science* 2011; 331(6013): 44-9. [[Crossref](#)]
44. Bernareggi D, Pouyanfar S, Kaufman DS. Development of innate immune cells from human pluripotent stem cells. *Exp Hematol* 2019; 71: 13-23. [[Crossref](#)]
45. Ginefra P, Lorusso G, Vannini N. Innate Immune Cells and Their Contribution to T-Cell-Based Immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12): 4441. [[Crossref](#)]
46. Musumeci A, Lutz K, Winheim E, Krug AB. What Makes a pDC: Recent Advances in Understanding Plasmacytoid DC Development and Heterogeneity. *Front Immunol* 2019; 10: 1222. [[Crossref](#)]
47. Klechevsky E, Kato H, Sponaas AM. Dendritic cells star in Vancouver. *J Exp Med* 2005; 202(1): 5-10. [[Crossref](#)]
48. Marongiu L, Valache M, Facchini FA, Granucci F. How dendritic cells sense and respond to viral infections. *Clin Sci (Lond)* 2021; 135(19): 2217-42. [[Crossref](#)]
49. Hackstein H, Thomson AW. Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(1): 24-34. [[Crossref](#)]
50. Van Acker HH, Capsomidis A, Smits EL, Van Tendeloo VF. CD56 in the Immune System: More Than a Marker for Cytotoxicity? *Front Immunol* 2017; 8: 892. [[Crossref](#)]
51. van Erp EA, van Kampen MR, van Kasteren PB, de Wit J. Viral Infection of Human Natural Killer Cells. *Viruses* 2019; 11(3): 243. [[Crossref](#)]

52. Pegram HJ, Andrews DM, Smyth MJ, Darcy PK, Kershaw MH. Activating and inhibitory receptors of natural killer cells. *Immunol Cell Biol* 2011; 89: 216-24. [[Crossref](#)]
53. Alcamí A. Viral Anticytokine Strategies. In: Ratcliffe MJH (ed), *Encyclopedia of Immunobiology* (Volume 2). 2016, Academic Press, Cambridge, Massachusetts. pp:597-604. [[Crossref](#)]
54. Kaminskyy V, Zhivotovsky B. To kill or be killed: how viruses interact with the cell death machinery. *J Intern Med* 2010; 267(5): 473-82. [[Crossref](#)]
55. Holtappels R, Schader SI, Oettel O, Podlech J, Seckert CK, Reddehase MJ et al. Insufficient Antigen Presentation Due to Viral Immune Evasion Explains Lethal Cytomegalovirus Organ Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 157. [[Crossref](#)]
56. Hoşbul T, Şahiner F. Genomic and Biologic Characteristics of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(1): 18-29. [[Crossref](#)]
57. Şahiner F, Ardiç N. An update on Ebola virus epidemiology and experimental modalities. *Disease and Molecular Medicine* 2016; 4(4): 43-50. [[Crossref](#)]
58. Li W, Li N, Dai S, Hou G, Guo K, Chen X, et al. Zika virus circumvents host innate immunity by targeting the adaptor proteins MAVS and MITA. *FASEB J* 2019; 33(9): 9929-44. [[Crossref](#)]
59. Feng Q, Langereis MA, Lork M, Nguyen M, Hato SV, Lanke K, et al. Enterovirus 2A pro Targets MDA5 and MAVS in Infected Cells. *J Virol* 2014; 88(6) 3369-78. [[Crossref](#)]
60. Sebina I, Pepper M. Humoral immune responses to infection: common mechanisms and unique strategies to combat pathogen immune evasion tactics. *Curr Opin Immunol* 2018; 51: 46-54. [[Crossref](#)]
61. Schmolke M, García-Sastre A. Evasion of innate and adaptive immune responses by influenza A virus. *Cell Microbiol* 2010; 12(7): 873-80. [[Crossref](#)]
62. Ye J, Zhu B, Fu ZF, Chen H, Cao S. Immune evasion strategies of flaviviruses. *Vaccine* 2013; 31(3) 461-71. [[Crossref](#)]
63. Labudová M. Cell-to-cell transport in viral families: faster than usual. *Acta Virol* 2020; 64(2): 154-66. [[Crossref](#)]
64. Cohen JI. Herpesvirus latency. *J Clin Invest* 2020; 130(7): 3361-9. [[Crossref](#)]
65. Desfarges S, Ciuffi A. Viral Integration and Consequences on Host Gene Expression. In: Witzany G. (eds), *Viruses: Essential Agents of Life*. 2012, Springer, Dordrecht. pp:147-75 [[Crossref](#)]
66. Alcendor DJ. BK Polyomavirus Virus Glomerular Tropism: Implications for Virus Reactivation from Latency and Amplification during Immunosuppression. *J Clin Med* 2019; 8(9): 1477. [[Crossref](#)]
67. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol* 2021; 17(1): 37-51. [[Crossref](#)]
68. Naif HM. Pathogenesis of HIV infection. *Infect Dis Rep* 2013; 5(Suppl1): e6. [[Crossref](#)]
69. Pang W, Shang P, Li Q, Xu J, Bi L, Zhong J, et al. Prevalence of Opportunistic Infections and Causes of Death among Hospitalized HIV-Infected Patients in Sichuan, China. *Tohoku J Exp Med* 2018; 244(3): 231-42. [[Crossref](#)]
70. Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer?. *Front Immunol* 2014; 5: 197. [[Crossref](#)]
71. Nelemans T, Kikkert M. Viral Innate Immune Evasion and the Pathogenesis of Emerging RNA Virus Infections. *Viruses* 2019; 11(10): 961. [[Crossref](#)]
72. Beachboard DC, Horner SM. Innate immune evasion strategies of DNA and RNA viruses. *Curr Opin Microbiol* 2016; 32: 113-9. [[Crossref](#)]
73. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun* 2020; 12(1): 4-20. [[Crossref](#)]
74. Eiermann N, Haneke K, Sun Z, Stoecklin G, Ruggieri A. Dance with the Devil: Stress Granules and Signaling in Antiviral Responses. *Viruses* 2020; 12(9): 984. [[Crossref](#)]
75. Albarnaz JD, Ren H, Torres AA, Shmeleva EV, Melo CA, Bannister AJ, et al. Molecular mimicry of NF-κB by vaccinia virus protein enables selective inhibition of antiviral responses. *Nat Microbiol* 2022; 7(1): 154-68. [[Crossref](#)]
76. Park A, Ra EA, Lee TA, Choi HJ, Lee E, Kang S, et al. HCMV-encoded US7 and US8 act as antagonists of innate immunity by distinctively targeting TLR-signaling pathways. *Nat Commun* 2019; 10(1): 4670. [[Crossref](#)]
77. Hassan E, Baldrige MT. Norovirus encounters in the gut: multifaceted interactions and disease outcomes. *Mucosal Immunol* 2019; 12(6): 1259-67. [[Crossref](#)]
78. Lucero Y, Matson DO, Ashkenazi S, George S, O’Ryan M. Norovirus: Facts and Reflections from Past, Present, and Future. *Viruses* 2021; 13(12): 2399. [[Crossref](#)]
79. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17083. [[Crossref](#)]
80. Yezli S, Otter JA. Minimum Infective Dose of the Major Human Respiratory and Enteric Viruses Transmitted Through Food and the Environment. *Food Environ Virol* 2011; 3: 1-30. [[Crossref](#)]
81. Czerwiński M. Grupy krwi-minusy i plusy. Blood groups - minuses and pluses. Do the blood group antigens protect us from infectious diseases?. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015; 69: 703-22. [[Crossref](#)]
82. Batool Z, Durrani SH, Tariq S. Association of ABO and Rh Blood Group Types to Hepatitis B, Hepatitis C, HIV and Syphilis Infection, A Five Year' Experience in

Healthy Blood Donors in a Tertiary Care Hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017; 29(1): 90-2. [[PubMed](#)]

83. Şahiner F. Current Approaches in the Diagnosis and Management of Congenital Cytomegalovirus Infections and the Situation in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2020; 54(1): 171-90. [[Crossref](#)]

84. Bigna JJ, Modiyinji AF, Nansseu JR, Amougou MA, Nola M, Kenmoe S, et al. Burden of hepatitis E virus infection in pregnancy and maternofetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20(1): 426. [[Crossref](#)]