

## AIDS Patogenezi

Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı SAMSUN

- ✓ Human immunodeficiency virus (HIV) CD4+ hücrelerle etkileşime girerek, konak immun yanıtından kaçır ve akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS)'na neden olur. Hastalığın ilerlemesinde kompleks immunopatojenik mekanizmalar rol oynar. Bu yazıda HIV enfeksiyonunun patogenezi ile ilgili görüşler gözde geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** AIDS, HIV, Patogenez

### Pathogenesis of AIDS

- ✓ Human immunodeficiency virus (HIV) causes acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) by acting with CD4+ cells and escaping host response against it. A complex of immunopathogenic mechanisms are involved in the progression of disease. In this article opinions about pathogenesis of HIV infection was reviewed.

**Key words:** AIDS, HIV, Pathogenesis

**H**uman immunodeficiency virus (HIV) retrovirus ailesinden bir lentivirusdur. HIV-I ve HIV-II olmak üzere başlıca iki tipi belirlenmiştir. Her iki virusda %50 homoloji gösteren viral ve genomik yapıya sahiptir.

### HIV'in yapısı

Olgun virus partikülü küresel, 100-140 nm çapında ve zarflıdır. En içte virusun genomunu oluşturan RNA, bununla sıkı ilişkide bulunan bir protein (p15) ve revers transkriptaz enzim molekülü bulunur<sup>(1)</sup>. Bunun dışında ikosahedral simetri gösteren bir nükleokapsid, nükleokapsidin dışında ise bir ara membran (p17) ve en dışta glikoproteinlerden meydana gelmiş (gp120+gp41) zarf veya kılıfı bulunur. Ara membran, nükleokapsid, genom ve genomla ilgili proteinlerle birlikte kor (core) olarak adlandırılır<sup>(2)</sup>.

### Strüktürel genler

Gag strüktürel kapsid proteinidir, p17, p24'ü içerir (Tablo 1). Pol geni revers transkriptaz enzim aktivitesini sağlar. RNase, endonukleaz fonksiyonları vardır. İntegraz

ve edonukleaz provirus DNA'nın hücre kromozom DNA'sına integrasyonunu sağlar. Env geni gp160'ı bulundurur. gp160 eksternal protein gp120 ve trans membran protein gp41'e ayrılır. gp120 konak hücrelerine girişte CD4 lenfositte tutunmayı sağlar. gp120 ve gp41 immunojeniktir.

### Regulatuvar genler

tat, rev ve nef genleri bulunur. tat geni replikasyonda etkilidir. rev mRNA yapımını kontrol eder. nef invivo replikasyon için mutlak gerekli değildir, fakat nef taşımayan viruslar daha yavaş ürer ve daha az patojeniktir<sup>(3)</sup>.

### Aksesuar genler

Aksesuar proteinler enfeksiyonun geç döneminde oluşur. vif, vpr, vpx ve vif genleri bulunur. vif infektivite ile ilişkilidir. Vpx viral replikasyon için gereklidir<sup>(1)</sup>.

### Viral replikasyon

HIV enfeksiyonunda ilk basamak virusun duyarlı CD4+ hücreye tutunmasıdır. Bu hücreler T helper, mononükleer hücreler,

**Tablo 1:** Viral Genler

Proteinler	İsim	Reseptör	Fonksiyon	Lokalizasyon
Envelop proteinleri	env	gp 160	(env protein precursors)	Plazma membran
		gp 120	(outer env protein)	Envelop
		gp 41	(transmembrane protein)	
Polimeraz enzimleri	pol	p 65	(reverse transcriptase)	virion
		p 51	(reverse transcriptase)	
		p 31	(endonuclease)	
Strüktürel proteinler	gag	p 55	(core protein precursor)	virion
		p 24	(core)	
		p 18	(core)	
Regülatuar proteinler	tat		viral transaktivatör, transkripsiyon	Nutleolus/nukleus
	rev		mRNA ekspresyonu	Nukleolus/nukleus
	nef		viral ekspresyonun regülasyonu	Sitoplazma
Aksesuar proteinler	vif		infektivite faktörü viral tomucuklanmada etkili	Golgi?
	vpx		viral replikasyon için gerekli	virion

EBV ile infekte B hücreler, Kİ progenitor hücreleri, Langerhans hücreleri, folliküler dentritik hücreler, glial hücreler ve astrositlerdir<sup>(1)</sup>. Virus yüzeyinde bulunan gp120 reseptörü ile konak hücresindeki CD4 reseptörüne bağlanır. Tutunma ve füzyon sonrası virus hücre içine alınır. Revers transkriptaz enziminin etkisi ile viral RNA'dan çift zincirli DNA oluşur. DNA, viral integras ve revers transkriptaz hücre nükleusuna taşınır. Viral integrasın etkisi ile DNA

konak DNA'sına integre olur. Proviral DNA olarak adlandırılan integre HIV DNA'sı hücrede uzun süre sessiz olarak kalabilir. Oluşan RNA ve virion proteaz enziminin etkisi ile infekte hale gelir ve oluşan yeni virus tomucuklanma ile hücreden ayrılır ve yeni hücreleri infekte eder<sup>(4)</sup>.

#### HIV varyantları

HIV'in her replikasyon siklusunda 10 hata oluşmaktadır ve virusun konak

hücresine tutunmasını sağlayan envelop proteinlerinde değişme daha hızlıdır. Oluşan yeni varyantlar antikorların nötralizan etkisinde korunmakta ve viremiye neden olmaktadır<sup>(5)</sup>. Varyant viruslarda replikasyon daha hızlıdır ve monositleri daha kolay infekte ederler. Süperantijen gibi davranabilmeleri ile çok sayıda hücrenin infekte olmasına neden olurlar<sup>(6,7)</sup>. Ayrıca gelişen apoptozis ile hücre ölümü fazladır. Varyant viruslarda antiviral direnç de sık rastlanır<sup>(4)</sup>.

#### **Hücrelerde görülen değişiklikler**

T4 hücre sayısında azalma görülür. T4/T8 oranı azalır. T hücre sayısında azalma hastalığın ilerleyişinin iyi bir göstergesidir. Sayının 200/mm<sup>3</sup>'ün altına inmesi AIDS tanımlayıcı bulgudur. T4 sayısında azalmanın en önemli nedeni virusun direkt sitopatik etkisidir<sup>(8,9)</sup>. Otoimmünite, apoptozis ve süperantijen etkisi de hücre ölümünde rol oynar. İnfekte hücrelerin infekte olmayan hücrelerle birleşerek sinsityum oluşturması hücre ölümünün diğer bir nedenidir. İnfekte hücrelere bağlanmış olan gp120 proteini komşu infekte olmayan hücrelere de bağlanabilir, sonuçta bu hücreler antikor bağımlı hücre sel sitotoksiste (ADCC) için hedef haline gelirler<sup>(10)</sup>. Viral replikasyonu baskılayıcı tedaviye rağmen T4 lenfositlerde azalmanın devam etmesi bu hücrelerin defektif olduğunun göstergesidir.

Hücre ölümünde otoimmünitenin etkisi gösterilmiştir. gp120 molekülü ile MHC Sınıf II moleküllerinin  $\beta$  zinciri arasında ayrıca zarf proteinleri ile IL-2 arasında benzerlik mevcuttur. HIV proteinlerine karşı gelişen antikorlar bu molekülleri taşıyan infekte olmayan hücrelerin ölümüne neden olur.

Lenfoid dokuda hücre sel maturasyon

sırasında klonal seleksiyon olur ve hücreler programlı hücre ölümü (apoptoz) ile ortadan kaldırılır. HIV infeksiyonunda bu normal programlı hücre ölümü daha hızlanmıştır. Aynı zamanda HIV infeksiyonu infekte hücreleri apoptozdan korurken, infekte olmayan CD4+ hücrelerin yıkımı artmaktadır<sup>(11)</sup>.

T4 hücrelerinde fonksiyonel defekt vardır. T hücre sitotoksit aktivitesinde ve anti-jene özgül yanıtta azalma görülür. Otolog ve allojenik yanıtta azalma olur<sup>(12)</sup>. Th 1-2 balansında değişiklik ortaya çıkar. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte Th 2 aktivitesi artar<sup>(13)</sup>.

Monosit ve makrofajların kemotaktik aktivitesinde bozulma ortaya çıkar<sup>(9)</sup>. Alveoler makrofaj aktivitesinde bozulma olur. Oksidatif patlamada bozukluk ve sitostatik aktivitede azalma görülür. İmmun yanıtta rol oynayan IFN- $\gamma$  yapımı azalır.

Naturel killer (Doğal öldürücü) hücreler virus ile infekte hücrelerin ve tümör hücrelerinin öldürülmesinde etkilidir. Doğal öldürücü hücre sayısında azalma görülmese de, aktivitesinde azalma belirgindir<sup>(14)</sup>.

B hücrelerinde sayısal artış, serum Ig'lerde poliklonal artış olmasına rağmen B hücreleri fonksiyonel olarak yetersizdir ve antijenlere karşı spesifik antikor yanıtı azalır. Serum immunkompleks düzeyi artar<sup>(14)</sup>.

#### **Kofaktörler**

HIV infeksiyonu sırasında bazı endojen sitokinlerin virus ekspresyonunu artırdığı, diğerlerinin ise virus replikasyonunu baskıladığı gözlenmiştir. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF VE G-CSF virus ekspresyonunu artıran sitokinlerdir<sup>(13,15)</sup>. Tersine IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  viral protein yapımını azaltarak virusun çoğalmasını önlerler. Transfor-

ming growth factor (TGF)- $\beta$  HIV ekspresyonunu önler.

Mycoplasma fermentans infeksiyonunda nefropati ve sitotoksikite riskini artırır(8). Human Herpes virus 6 ise tat geni ile sinerjistik eti gösterir. Hepatit B Virus X proteini ise transaktivasyonu artırır. Cytomegalovirus ve HTLV-I infeksiyonları da AIDS'de progresyonu artırır(1).

#### **İmmun yanıt**

HIV infeksiyonunun kronik ve progresif seyri immün yanıtının yetersizliğinin göstergesidir.

#### **Humoral İmmun yanıt**

HIV'in vücuda alınmasından sonra sıklıkla 3-6 ay içinde antikor yanıtı görülür. ELISA ile saptanabilen bu antikorların tanısal değeri vardır. Bununla birlikte nötraizan ve sitolitik antikorlar infeksiyondan iki hafta sonra serumda belirlenebilir(16). p24 antijenine karşı gelişen antikorlar hastalığın ilerlemesi ile birlikte azalır. Antikorların azalması p24 antijenemesinin göstergesidir(14).

#### **Nötralizan antikorlar**

Akut infeksiyon sonrasında vireminin hızla kaybolmasının nedeninin nötralizan antikorlar ve gelişen antijen/antikor kompleksleri olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla gp120 ve gp41'e karşı nötralizan antikorlar oluşur(1). Başlangıçtaki viremiyi önleyici etkilerine rağmen hastalığın gidişi sırasında viral replikasyonu önlemede yetersiz kalmaktadır. Etkinin azalmasında HIV varyantlarının rolü olabileceği düşünülmektedir.

#### **Antikor bağımlı hücresel sitotoksikite**

Antikor bağımlı hücresel sitotoksikite direk olarak gp120 ve gp41'e karşıdır(17)

ADCC için efektör hücre CD16+ doğal öldürücü hücrelerdir. Doğal öldürücü hücreler antikor ve antijenle kaplı hücreleri tanır ve hücreler sitotoksik mekanizmalar ile parçalanır.

#### **Hücresel immünite**

##### **Sitotoksik T hücre (CTL) yanıtı**

CTL aktivitesi primer HIV infeksiyonu sırasında saptanabilir ve CD8+T lenfosit sayısında artış ile karakterizedir(18). Strüktürel ve reglatuvar proteinler CTL yanıtına neden olabilir. Özellikle gp120, gp41, p24, p17 ve nef proteini CTL yanıtı oluşmasında etkin rol oynar. Primer infeksiyon sırasındaki CTL yanıtı başlangıçtaki vireminin temizlenmesinde başlıca rol oynar. İnfeksiyonun erken döneminde HIV spesifik CD8+ CTL yanıtı HIV replikasyonunun kontrolünde etkilidir fakat hastalığın ilerlemesi ile bu etki kaybolur ve CD8+ hücre sayısında azalma görülür.

#### **KAYNAKLAR**

1. Levy JA. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus infection. Microbiological Reviews 1993; 57: 183-289.
2. Pavlakis GN. The AIDS virus: structure and function. Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology 1991; (pilot issue): 7-13.
3. Smith DK, Rogers MF. Immunopathogenesis and detection of HIV infection in women and newborns. Clinical Obstetric and Gynecology 1996; 39: 277-291.
4. Kaplan MH. Pathogenesis of HIV. Infection Disease Clinics of North America 1994; 8: 279-288.
5. Ho DD, Kaplan JC, Rackauskas IE et

- al. Second conserved domain of gp 120 is important for HIV infectivity and antibody neutralization. *Science* 1988; 239-1021.
6. Imberti L, Sottini A, Bettinardi I et al. Selective depletion in HIV infection of T cells that bear specific T cell receptor V<sub>β</sub> sequences. *Science* 1991; 254: 860.
  7. Johnson HM, Russell JK, Pontzer CH. Superantigens in human disease. *Sci Am* 1992; 266: 42-48.
  8. Weiss RA. How does HIV cause AIDS. *Science* 1993; 260: 1273-1278.
  9. Zunich KM, Lane HC. Immunologic abnormalities in HIV infection. *Hematology Oncology Clinics of North America* 1991; 5: 215-228.
  10. Weinhold KJ, Lyerly HK, Matthews TJ et al. Cellular anti-gp 120 cytolytic reactivity in HIV-1 seropositive individuals. *Lancet* 1988; 1: 902-905.
  11. Finkel TH, Banda NK. Indirect mechanism of HIV pathogenesis: How does HIV kill T cells? *Current Opinions in Immunology* 1994; 4: 605-15.
  12. Lane HC, Depper JM, Greene WC et al. Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 79-84.
  13. Andrews CA, Koup RA. The immunopathology of HIV infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996; 37 (Suppl 5): 13-25.
  14. Noel GJ. Host defence abnormalities associated with HIV infection. *Pediatric Clinics of North America* 1991; 38: 37-43.
  15. Panteleio G, Graziosi G, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 327-335.
  16. Gaines H, Sonnerborg A, Czajkowski J et al. Antibody response in primary human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 1987; 41: 1249-1253.
  17. Evans LA, Thomson-Honninger G, Steimer J, et al. Antibody dependent cellular cytotoxicity is directed against both the gp120 and gp41 envelope proteins of the human immunodeficiency virus AIDS; 1989: 1357-1360.
  18. Schooley RT. HIV-1-specific cytotoxic T-cell responses. *AIDS* 1995; 9(suppl A): 113-116.

