

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS ETYOPATOGENEZİNDE VİRÜSLERİN ROLÜ

THE ROLE OF VIRUSES IN THE ETIOPATHOGENESIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Bahar ARTIM-ESEN, Murat İNANÇ*

ÖZET

Sistemik lupus eritematozus (SLE) çok sayıda otoantikor ve farklı klinik tablolarla karakterize, kronik, inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. İnfeksiyon ajanlarından virüslerin SLE patogeneğinde çevresel tetikleyici etkenler olabilecekleri öne sürülmüş, konağın immün sistemi ile olan ilişkisi ve şimdiye kadar yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarda elde edilen kanıtlar nedeniyle de Epstein Barr virüs (EBV) bu virüslerin en çok ilgi çekenini olmuştur. EBV infeksiyonunun tüm dünyada yaygın olması, EBV'nin infeksiyondan sonra yaşam boyu konakta varlığını sürdürebilmesi ve bağışıklık sistemini uyaran sürekli bir kaynak oluşturması EBV'nin SLE gelişimi için risk oluşturan özelliklerinden başlıcaları olarak ileri sürülmektedir. Bu yazıda virüslerin otoimmünite gelişimindeki rolleri ve SLE-EBV ilişkisi şimdiye kadar yapılan önemli çalışmalar ışığında özetlenmiştir.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by a broad variety of autoantibodies and different clinical presentations. Viruses have long been accused of being one of the potential environmental triggers of SLE and Epstein Barr virus (EBV) has been the most attractive of these agents based on the evidences obtained from clinical and laboratory studies. Its being ubiquitous in many populations, ability to produce a life-long latent infection and its ability to stimulate the immune system continuously are the features of EBV considered to be consistent with an etiologic role in SLE. In this work, the potential mechanisms of virus-induced autoimmunity and SLE-EBV relationship are reviewed in the context of important papers on this subject.

OTOİMMÜNİTE

İmmün sistem, organizmayı infeksiyonlara ve diğer dış etkenlere karşı savunmakla görevli özelleşmiş işlevleri bulunan hücreler ve moleküllerden oluşur. Organizmayı infeksiyondan koruyup yabancı maddelerin ortadan kaldırılmasını sağlayan mekanizmaların kendisi doku hasarı ve hastalık yaptığında otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. İmmün yanıt doğal ve adaptif olmak üzere iki türlüdür. Doğal immüntenin ana bileşenleri fiziksel ve kimyasal bariyerler, fagositik hücreler, doğal katil hücreler, kompleman gibi kan proteinleri ve sitokinlerdir. Adaptif immün yanıt ise antijene özgü B ve T lenfositlerinin yanı sıra lenfosit aktivasyonu için antijen sunan hücrelerin ve antijenleri ortadan kaldıran efektör hücrelerin varlığına dayanır. Doğal immünteği oluşturan elemanlar tekrarlayan infeksiyonlara aynı yanıtı verirken adaptif immünite antijene özgüdür ve antijenle tekrarlayan karşılaşmalar bu özgünlüğü artırır

(immünolojik hafıza). Patojenlerin ortadan kaldırılmasında doğal ve adaptif immünite birlikte çalışır. Yabancı antijenlerin T ve B lenfositleri tarafından tanınması immün yanıtın önemli bir bölümünü oluşturur. T hücreleri T hücre reseptörü (TCR) taşırlar ve antijen sunan hücrelerin majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri ile sundukları antijenleri tanırlar. B hücreleri antijen için B hücre reseptörü (BCR) görevini yapan yüzey immünoglobulini ile ayırt edilirler. TCR ve BCR repertuarı çok geniştir; T ve B lenfositler sayısız yabancı antijene karşı yanıt oluşturabilirler. Bu durum antijenle tetiklendikten sonra genişleyen bir hücre klonunun organizmaya ait peptidler dahil çok sayıda epitoplara reaksiyon verebileceği anlamını taşımaktadır (6,7). Normal koşullarda otoantijenlere karşı yüksek afiniteli reseptörleri olan hücreler immün repertuardan çıkarıldıklarından ya da aktive edilmediklerinden kişinin kendi dokularına karşı yanıt oluşmaz. Oto-

Dergiye geldiği tarih/ Date received: 08.04.2005

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

antijenlere karşı bu seçici cevapsızlık “self-tolerans” olarak tanımlanır ve normal immün sistemin ana özelliklerinden biri olarak bilinir. Tolerans gelişiminin ana mekanizmaları apoptoz yoluyla delesyon, fonksiyonel inaktivasyon (anerji) ve düzenleyici T hücreleri ile baskılanmadır. Tolerans bozulduğu zaman immün sistem yabancı ve otoantijen ayrımını yapamaz; otoreaktif lenfositler aktive olur, klonal ekspansiyona uğrar ve otoantikör üretirler. Otoimmün hastalıklar organa özgü ve sistemik olarak sınıflandırıldığı gibi otoimmün yanıtın gelişiminde ön planda otoantikörlerin veya otoreaktif T hücrelerinin yer alışına göre de yani otoimmün yanıtın niteliğine göre de sınıflandırılırlar. Otoimmün hastalıkların ortaya çıkışında genetik faktörlerin yanı sıra aynı HLA fenotipini taşıyan insanlarda hastalığın düşük penetransı ve klinik bulgularının değişken olması nedeniyle çevresel faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (22).

Sonuçta otoimmün hastalık başlangıcının genetik ve çevresel faktörlerin de katılımıyla otoimmün hücre repertuarının oluşması, otoreaktif hücrelerin aktivasyonu, otoreaktif elemanları dengeleme konusunda immün sistemin yetersizliğini kapsamak üzere üç basamaktan oluştuğu söylenebilir.

SLE ETYOPATOGENEZİ

SLE, genetik yatkınlığı olan bireylerde hormonal ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, aktivasyon ve remisyon dönemleriyle seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır. SLE’de temel patolojinin otoantikörler, immün kompleksler ve T lenfositler tarafından oluşturulan doku hasarı olduğu düşünülmektedir. B lenfositlerde hiperaktivasyon, poliklonal immünoglobulin üretimi; T lenfositlerde sayıca azalma, alt grup oranlarında değişme ve fonksiyonlarında bozulma söz konusudur. Mononükleer fagositöz fonksiyonu ve apoptoz mekanizmalarında defektler, sitokin profilinde değişiklik immünopatogenezde yer alan diğer önemli noktalar. SLE’li hastalarda T hücre immün yanıtlarını baskılayan, B hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasını uyaran IL-10’un arttığı, B hücre aktivitesini ve IL-10 üretimini baskılayan TGF-β’nin ise azaldığı gösterilmiştir (25).

SLE’de çevresel faktörlerin hastalık immünopatogenezine B hücrelerinde poliklonal aktivasyona ve otoantikör yapımına neden olmak, hücre ölümü yoluyla otoantijenlerin açığa çıkmasını sağlamak gibi çeşitli yollarla katkıda buldukları düşünülmektedir. Ultraviyole ışınları, hormonlar, gıdalar, ilaçlar ve infeksiyon ajanları hastalık patogenezinde rolü olduğu öne sürülen çevresel etkenlerdir (18). İnfeksiyon ajanlarından virüsler SLE patogenezinde rolleri konusunda en çok araştırma yapılan çevresel etkenlerin başında gelmektedirler.

OTOİMMÜNİTE GELİŞİMİNDE VİRÜSLERİN ROLÜ

Hayvan deneyleri ve çalışmalardan elde edilen indirekt kanıtlar toplumun %3-5’ini etkileyen otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde virüslerin önemli bir yeri olabile-

ceğini göstermektedir. Virüs-otoimmün hastalık ilişkisindeki patojenik mekanizmalar tam aydınlatılmamış olsa da bu konuda şimdiye kadar önerilenler başlıca iki kategoride inceleyebilir:

1. Virüsle konak antijenler arasında çapraz reaksiyon gelişmesi (moleküler benzeşme)

2. Antijenik benzeşme gerektirmeyen mekanizmalar.

Virüs-otoimmün hastalık ilişkisi konusunda öne sürülen patojenik mekanizmaların temelinde periferik T hücre havuzunda otoreaktif potansiyeli olan T hücrelerinin bulunduğu, ancak aktif hale gelmelerinin virüsler gibi tetikleyici bir faktörle mümkün olduğu savı bulunmaktadır.

Virüs ve konak tarafından paylaşılan benzer epitoplardan varlığı moleküler benzeşme olarak tanımlanır. Konağın T hücreleri bu benzerlik nedeniyle yabancı antijenlerin yanı sıra endojen moleküllere de reaksiyon verebilir. Konak antijenlerine karşı gelişen otoimmün yanıt zamanla farklı epitoplara içerecek şekilde genişleyebilir; immün yanıt yelpazesinde yer alan konak antijenlerin sayısı düzenli bir artış gösterir ve sonunda virüsün tetiklemeyle başlayan olay virüs ortadan kaldırdıktan sonra bile konak antijenlerine karşı sürebilir. Bu fenomen “epitop yayılımı” olarak isimlendirilir (8, 36, 37).

Bu konuda yapılmış en iyi hayvan modellerinden biri pankreas adacık hücrelerinde lenfositik koryomenenjit virüsünün (LCMV), nükleoprotein (NP) veya glikoproteininin (GP) ekspresyonudur. Spontan diabet geliştirmeyen farelerde, LCMV enfeksiyonu sonrası diabet geliştiği gözlenmiştir. Viral enfeksiyonun bu modelde toleransı kırdığı ve viral antijenler ile benzer epitoplara bulunan beta hücrelerinin yıkımına neden olan T hücrelerini tetiklediği ileri sürülmüştür (32). Obez olmayan diyabetik farelerde diyabetin klinik başlangıcından önce pankreas adacık antijeni glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve ısı şok proteini 60 gibi adacık antijenlerine otoreaktif yanıtlar gözlenmiştir. Cocksackie virüs CB4 suşunun glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ile molekül benzerliği gösteren bir aminoasit dizinine sahip olduğu gösterilmiş ve bu benzerliğin duyarlı kişilerde insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) gelişimine yol açabileceği öne sürülmüştür (14). Virüslerin, otoimmün hastalık gelişimini moleküler benzeşme dışında mekanizmalarla da tetikleyebileceği öne sürülmüştür. İnfeksiyonun konak protein yapısını değiştirerek onu antijenik hale getirmesi, normalde sadece çekirdek ve sitoplazmada bulunan saklı otoantijenleri açığa çıkarması, sessiz olan bir genin ekspresyonuna neden olması, rejeneratif kapasitesi olmayan hücrelerin immün yıkımına neden olması ve normal hücre fonksiyonu ile etkileşmesi bu mekanizmalar arasında yer almaktadır.

Mikroorganizmalardan kaynaklanan süperantijenlerin patojenik T hücre klonlarında TCR V_β ile etkileşerek otoimmüniteye yol açabileceği öne sürülmüştür. Hastalığın başlangıcında olan IDDM’lu bir hastadan elde edilen pankreas dokusundaki T lenfositlerin büyük kısmındaki TCR V_β’nin virüs kaynaklı süperantijen özelliği gösteren bilinmeyen bir yapı ile aktive edildiğinin gösterilmesi bu düşüncüyü desteklemiştir (14, 27).

Tablo 1. SLE etyopatogenezinde rolü olduğu öne sürülen virüsler

- HCV
- Parvovirüs B19
- JC Polyoma virüs
- Retrovirüsler
- CMV
- EBV

Tablo 2. EBV'nin otoimmünite gelişiminde rolü olduğunu düşündüren özellikleri

- EBV enfeksiyonunun toplumdaki yüksek insidansı
- Primer olarak B lenfositlerde enfeksiyon yapması ve bu hücrelerin proliferasyonunu indüklemesi
- Yaşam boyu latent enfeksiyona yol açması
- Kronik immün stimulusyona neden olması
- İnfekte ettiği B lenfositlerde apoptoza direnç geliştirmesi
- Otoantijenlerle çapraz reaksiyon veren antikor oluşumuna yol açması

SLE ETYOPATOGENEZİNDE VİRÜSLERİN ROLÜ

SLE'nin patogeneğinde birçok virüs potansiyel tetikleyici etken olarak öne sürülmüştür. Bunlar arasında konağın immün sistemine olan etkileri nedeniyle retrovirüsler, sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüs (EBV) en çok ilgi çekenleri olmuştur (Tablo 1).

Virüslerin direkt izolasyonu kolay sağlanamadığı için retrovirüslerin SLE ile ilişkisinin incelenmesi daha çok indirekt yöntemlere dayanmaktadır. Yapılan çalışmalarda çok sayıda hastada retrovirüs gag proteinlerine karşı antikorlar belirlenmiş, bu antikorlardan p24 ve p30'a karşı gelişmelerin sırasıyla Sm ve RNP proteinleri ile çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir (11, 13).

SLE'li hastalarda CMV seropozitifliğinin kontrollere göre daha yüksek olduğunun saptanması CMV'nin SLE patogeneğinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmüştür (31). CMV enfeksiyonunun SLE'li hastalarda interstisyel pnömoni, trombositopeni, hepatit ve vaskülit gibi hastalık seyrinde ortaya çıkabilecek patolojilere neden olduğu olgular bildirilmiştir (16, 10). Bazı olgularda ise SLE aktivasyonu aktif CMV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (12). Virüs ve konak proteinleri arasındaki moleküler benzeşmenin SLE indüksiyonuna neden olabileceği öne sürülmüştür (31).

EBV

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların sayısı ve ulaşılan sonuçların tutarlılığı dikkate alınır SLE ile ilişkisi araştırılan virüsler arasında EBV'nin özel bir yeri olduğu söylenebilir. Bu nedenle EBV ile ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi yerinde olacaktır.

Epstein, Achong ve Barr tarafından 37 sene önce Burkitt

lenfomalı dokudan elde edilen hücre kültürünün elektron mikroskopisi ile incelenmesi sırasında keşfedilen EBV, herpesvirüs ailesi içinde yer alan ve lymphocryptovirus genusuna ait zarflı, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. İmmün sisteme olan önemli etkileri EBV'nin otoimmünite patogeneğinde yer alabileceğini düşündürmüştür (Tablo 2).

Orofarengeal epitel hücrelerini ve B lenfositleri CR2 ve CD21 reseptörlerini kullanarak infekte eden EBV, latent ve litik olmak üzere iki tip enfeksiyona neden olur. EBV'nin MHC II'yi kofaktör olarak kullanıp infekte ettiği B lenfositlerdeki enfeksiyon çoğunlukla latenttir ve lenfoproliferasyonla sonuçlanır. Normalde erişkinlerde her bir milyon B lenfositten 1-50 tanesi EBV ile infektidir. EBV tarafından infekte edilen B lenfositlerinin proliferasyonu EBV-spesifik sitotoksik T hücreleri tarafından kontrol altında tutulur. Viral replikasyon latent olarak infekte olan B hücrelerinin küçük bir yüzdesinde oluşur. Epitel hücrelerinin enfeksiyonu ise genelde sitolizle sonuçlanan viral replikasyona neden olur (litik enfeksiyon) (5, 9).

Lineer bir DNA molekülü olan EBV genomu değişik işlevleri olan ve enfeksiyonun farklı formlarında ekspresyonları yapılan yaklaşık 100 viral protein kodlamaktadır. Latent enfeksiyonda ve konağın immün yanıtlarının kontrol altına alınmasında önem taşıyan EBV proteinleri Tablo 3'de görülmektedir.

EBV ile enfeksiyon, virüse karşı hem hücresel hem de humoral immünite gelişimi ile sonuçlanır. EBV enfeksiyonunun kontrolünde hücresel immün yanıt daha önemlidir. EBV enfeksiyonu tanısında virüsün yapısal proteinlerine karşı gelişen antikorların gösterilmesi gereklidir.

Tablo 3. Latent infeksiyonda ve konağın immün yanıtlarının kontrol altına alınmasında önem taşıyan EBV proteinleri (5, 9)

EBNA-1	EBV genomunun B hücresindeki varlığının devamı
EBNA-2	B hücre proliferasyonu, immortalizasyonu, LMP 1 ve 2'nin ekspresyonunun arttırılması
EBNA-3	B hücre proliferasyonu, EBNA-2'nin LMP-2 üzerindeki etkisinin inhibisyonu
LMP-1	Apoptoz inhibitörü bcl-2 geninin ekspresyonunun arttırılması, B hücre proliferasyonu
LMP-2	Reaktivasyonun engellenmesi
BHRF-1	Direkt apoptoz inhibisyonu
BARF-1	İnfekte B hücrelerinin çoğalmasını engelleyen α -IFN'lerin blokajı
BCRF-1	İnfekte B hücrelerinin çoğalmasını engelleyen γ -IFN'lerin blokajı

Tablo 4. SLE'li hasta ve kontrol grupların Anti-EBV antikor prevalansının belirlendiği çalışmaların sonuçları

Grup	Yıl	Yöntem	İncelenen antikor	SLE % seropozitif	Kontrol seropozitif %	p
Tsai ve ark (35)	1995	ELISA	VCA IgG	81	75	AD
James ve ark (20)	1997	ELISA	VCA IgG	99	70	<10 ⁻¹¹
James ve ark (21)	2001	ELISA	VCA IgG	99,5	94,4	0.014

AD: Anlamlı değil

SLE'NİN PATOGENEZİNDE EBV'NİN YERİ

SLE-EBV ilişkisi konusunda yapılan çalışmalar basit klinik gözlemlerden ayrıntılı biyolojik ve immünolojik çalışmalara kadar geniş bir spektrumda incelenebilir.

Lenfoma ile ilgili 1969 yılında yapılan bir çalışmada kontrol grubu olarak kullanılan SLE hastalarında anti-EBV antikor seropozitifliğinin yüksek saptanması SLE-EBV ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışma için başlangıç noktası olmuştur. Daha sonra yapılan çalışmaların önemli bir kısmında SLE hastalarında yüksek oranda anti-EBV antikor yanıtı gösterilmiş fakat kullanılan immüno Floresan yönteminin anti-EBV antikorlar ile SLE'li hastaların %95'inde bulunan antinükleer antikor (ANA) arasında seçici olmayışı, çalışmaların hasta sayısının yetersiz olması ve EBV ile karşılaşma olasılığı düşük olan genç nüfusun kullanılmamış oluşu sonuçların güvenilirliğini tartışılır hale getirmiştir. Bu nedenle virüsle konak arasındaki ilişkinin farklı açılardan incelenmesi gündeme gelmiş, daha büyük hasta grupları ve farklı kontrol gruplarıyla çalışmalar yapılmıştır. Bu konuda 1986 yılında yapılan öncü çalışmada SLE'li hasta serumlarının infeksiyöz mononükleozlu (IM) ve romatoid artritli (RA) hastaların serumlarına göre bazı spesifik virüs peptidlerine daha fazla yanıt verdiği gözlenmiştir. SLE'li serumların %64'ünün EBV EA 36 ve 38 kd'lik peptidlerine yanıt verdikleri, kontrol serumlarında ise farklı peptidlere yanıt oluştuğu gösterilmiştir (34). İzleyen yıllarda Kitagawa ve arkadaşları SLE'lilerin özellikle EBNA-2 ve EBNA-3'e karşı kontrollerden daha fazla yanıt

geliştirdiklerini göstermişler, bu virus proteinlerinin işlevlerini de göz önüne alarak bu sonucun SLE'li hastalarda önemli sayıdaki latent olarak infekte B lenfositlerinin varlığını gösterdiğini öne sürmüşlerdir (30). Vaughan ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları çalışmada, SLE'li hasta serumlarında EBNA-1'in glisin ve alaninden zengin 368-381 ve 451-463 aminoasitlik dizinlerine karşı antikor bulunduğu saptanmıştır (33).

Yakın dönemde yapılan serolojik çalışmaların önemli bir kısmında EBV VCA'ya karşı immün yanıt değerlendirilmiştir (Tablo 4).

1997 yılında James ve arkadaşları çocuklar ve 20 yaşın altındaki SLE'liler, 2001 yılında da erişkin SLE'lilerden oluşan büyük hasta gruplarında yaptıkları çalışmalarda ELISA yöntemi ile anti-EBV VCA yanıtını belirlemişler ve SLE'lilerdeki serokonversiyon oranının kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu serolojik bilgi SLE'lilerde serumda EBV DNA yükünün daha yüksek olduğunun gösterilmesiyle desteklenmiş ve bu sonuçların EBV infeksiyonu ile SLE arasındaki bir ilişkinin göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (20, 21). Huggins ve arkadaşları 2003 yılında 36 SLE'li hasta ve 50 kontrolde VCA ve EBNA antijenlerinin yanında EA'ya karşı immün yanıtı değerlendirmiş, SLE'li grupta anti-EBV EA IgG yanıtının anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (15). Bu sonucun SLE'li hastalarda EBV reaktivasyonunu gösterdiğini öne sürmüşlerdir. İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda 2004 yılında 198

Tablo 5. SLE'li ve kontrol gruplarda EBV DNA pozitifliğinin belirlendiği önemli çalışmalar

Grup	Yıl	Yöntem	SLE % DNA pozitif	Kontrol % DNA pozitif	p
Tsai ve ark (35)	1995	PCR	15	0	AD
James ve ark (20)	1997	PCR	100	72	0.002
Lau ve ark (24)	1998	PCR+Sb*	59	73	AD
Incaprera ve ark (17)	1998	PCR	53	21	0.046
Yu ve ark (36)	2004	PCR+Sb	81,6	48,9	<0.0001

*Southern blot

SLE'li hastada yaptığımız çalışmamızda EBNA, EA, VCA'ya karşı gelişen IgG tipi antikörlerin varlığı değerlendirilmiş ve anti-EA yanıtının SLE'de, sağlıklı kontrollerden yüksek oranda pozitif bulunduğu saptanmıştır (1). Sonuç SLE'de EBV reaktivasyonunda artış veya moleküler benzerlik nedeniyle ortaya çıkan çapraz reaksiyon bulunması şeklinde yorumlanmıştır. Yeni bir çalışmada SLE'lilerde EBV-VCA'ya karşı IgA yanıtının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Anti-VCA IgA pozitif hastaların hastalık aktivitesinin daha yüksek olduğu belirlenmiş ve EBV reaktivasyonunun SLE hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (4).

SLE'li hastalarda anti-EBV immün yanıtının hastalığın kendisinden veya tedaviden etkilenebileceği dikkate alındığında serolojik çalışmaların SLE-EBV arasındaki olası bir ilişkiyi açığa çıkarmak konusunda yeterli olmayabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla hastalardan elde edilen hücrelerde artmış viral DNA yükünün gösterilmesi gibi değişik kanıtların ortaya konması gereklidir. Periferik kan mononükleer hücrelerde veya orofaringeal lavaj sıvısında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve/veya PCR yönteminden daha duyarlı ve spesifik olan PCR/Southern blot yöntemleri kullanılarak SLE'li hastalar ve kontrol gruplarında viral DNA yükü belirlenmiştir (Tablo 5).

Bu konuda yapılan altı çalışmanın dördünde SLE'li hastalarda viral DNA yükünün hastalıklı ve sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır. Yeni bir çalışmada Monon ve arkadaşları semikantitatif PCR yöntemi ile SLE'li hastalarda viral yükün sağlıklı kontrollere göre 15 kat fazla olduğunu göstermişlerdir (26).

EBV enfeksiyonunun otoimmünite indüksiyonunda direkt rol aldığı gösteren araştırmalarda SLE-EBV ilişkisi konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir. EBV proteinleri (EBNA-1 ve 2) ve "spliseosomal" otoantijenler (Sm D) arasında moleküler benzerlik olduğu gösterilmiş, Sm D1 proteininin 95-119 aminoasitleri ile EBNA-1'in 35-58 aminoasitleri arasında homolog bir dizin tanımlanmıştır (33). EBNA-1 35-58 peptidi ile immünizasyonun epitop yayılımı ile tüm EBNA-1 molekülünü, SmD1 95-119'u ve tüm rekombinan Sm D1'i tanıyan antikör yapımı ile sonuçlandığını gösterilmiştir (19).

EBV ile konak arasındaki ilişki virüsün ve hastalığın ken-

disinden kaynaklanan özelliklerle de açıklanmaya çalışılmıştır. EBV'nin B lenfositleri immortalize ederek kronik immün stimulusuna neden olmasının yanı sıra B lenfositlerden 10-20 kat daha fazla IL-10 salgılanmasını sağladığı gösterilmiştir (2). Virüsle indüklenen IL-10 üretiminin anti-viral immün yanıtı azalttığı ve infekte B hücrelerinin proliferasyonunu sağladığı düşünülmüştür. EBV enfeksiyonunun otoantijenlere etkisinin incelendiği bir çalışmada EBV ile infekte olan hücrelerin apoptotik membran büllelerinde Ro ve La otoantijenlerinin arttığı saptanmıştır. Bu bulgu, SLE'li hastalarda apoptotik parçacıkların temizlenmesinde sorun olduğu göz önüne alındığında EBV'nin otoantijenlere karşı toleransın kaybolmasına katkısının olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (3). Yeni bir çalışmada Kang ve arkadaşları EBV'nin SLE'lilerde ve normal kişilerde hücre fonksiyonlarına etkisini araştırmış, SLE'lilerde antikora bağımlı sitotoksitede ve EBV tarafından indüklenen B hücre proliferasyonunun T hücreleri tarafından baskılanmasında bozukluk olduğunu, latent EBV enfeksiyonunun kontrolündeki bozukluğun EBV'ye karşı T hücre yanıtlarının farklı olmasından kaynaklandığını göstermişlerdir (23). Sitotoksik T hücreleri ile ilişkili antijen 4 (CTLA-4) viral enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattını oluşturan T hücreli immünitinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. SLE hastalarında EBV seroprevalansının ve CTLA-4 polimorfizminin değerlendirildiği bir çalışmada EBV IgA seroprevalansı ve IgG antikör titresi SLE hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuş, CTLA-4'deki varyasyonların SLE-EBV IgA arasındaki ilişkide anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Özellikle -1661AA CTLA-4 genotipini taşıyan SLE'lilerin EBV-IgA ile en kuvvetli ilişkiyi sergiledikleri belirlenmiştir. CTLA-4 genotipinin SLE hastalarında EBV'ye karşı immün yanıtı etkileyebileceği öne sürülmüştür (28). SLE hastalarında B hücrelerinin EBV ile enfeksiyonunda genetik duyarlılığın rolü olabileceği de ileri sürülmüştür. Duyarlılığın oluşmasında B hücrelerinde CD21 reseptör ekspresyonunun artması ve MHC I moleküllerinin ekspresyonlarının azalması gibi mekanizmaların etkili olabileceği düşünülmüştür. Böylece virüsün B lenfositleri tarafından içeri alınmasının kolaylaşacağı ve EBV ile infekte B hücrelerinin sitotoksik CD8+ T hücreleri tarafından temizlenmesinde bozukluk olacağı öne sürülmüştür (29).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar virüslerin otoimmün hastalıkların gelişiminde ve sürmesinde önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir. SLE, etyolojisinde genetik ve farklı çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülen, çok sayıda otoantikörün varlığı ile karakterize, aktivasyon ve remisyon dönemleriyle seyreden sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastalığı tetikleyici çevresel etkenler arasında öne sürülen virüslerden immün sistemle olan farklı ilişkileri nedeniyle retrovirüsler, CMV ve özellikle EBV en çok ilgi çekenleri olmuştur. SLE-EBV ilişkisinin araştırıldığı serolojik çalışmalarda, SLE'li hastalarda anti-EBV immün yanıtının kontrol grupların ve kontrol olarak araştırılan diğer viral serolojilere göre yüksek bulunduğu dikkati çekmektedir. Seropozitiflik saptanan SLE'lilerde virüs yükü, seropozitif kontrol gruplarına göre yüksektir. EBV enfeksiyonunun tüm dünyada yaygın olması, EBV'nin enfeksiyondan sonra yaşam boyu konakta varlığını sürdürebilmesi ve bağışıklık sistemini uyaran sürekli bir kaynak oluşturması EBV'nin SLE gelişimi için risk oluşturan özelliklerinden başlıcaları olarak ileri sürülmektedir. EBV'nin B hücrelerinin immortalizasyonuna, direkt veya indirekt yollarla apoptoz inhibisyonuna neden olan, IL-10 ile homolog işlevleri bulunan ve konak immün sisteminin virüs tarafından istilasını kolaylaştıran viral proteinlerinin varlığı, EBV'nin immün sistemi çok yönlü olarak etkileyebileceğini düşündürmektedir. Viral antijenler ile SLE'li hastaların önemli bir kısmında otoimmün yanıtın geliştiği Sm ribonükleoproteini arasında homolog dizinler tanımlanmış ve bu dizinlerin genetik eğilimi olan bireylerde çapraz reaksiyona yol açarak SLE gelişimine yol açabileceği öne sürülmüştür.

Hastalığın kendisi ve uygulanan tedavilerin istenmeyen etkileri nedeniyle SLE mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu bir hastalıktır. Mevcut tedavi seçenekleri olan kortikosteroidler ve immünosupresif ajanlarla hastalık kontrol altına alınabilse de bu tedavilerin sonucunda gelişen fırsatçı enfeksiyonlar ve ciddi yan etkiler dikkate alındığında yeni tedavi seçeneklerinin gerekliliği görülmektedir. SLE'nin etyopatogenezinde viral kaynaklı mekanizmaların aydınlatılması bu konuda gelişme sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Artım-Esen B. Sistemik Lupus Eritematozus ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonunun ilişkisi. Uzmanlık Tezi 2004.
2. Burdin N, Peronne C, Banchereau J, Rousset F. Epstein-Barr virus transformation induces B lymphocytes to produce human interleukin 10. *J Exp Med* 1993; 177:295-304.
3. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994; 179:1317-1330.
4. Chen CJ, Lin KH, Lin SC, Tsai WC, Yen JH, Chang SJ, Lu SN, Liu HW. High prevalence of IgA antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen in adult patients with lupus with disease flare: case control studies. *J Rheumatol* 2005; 32:44-47.

5. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343:481-492.
6. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49.
7. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 108-117.
8. Elson CJ, Barker RN, Thompson SJ, Williams NA. Immunologically ignorant autoreactive T cells, epitope spreading and repertoire limitation. *Immunol Today* 1995; 16:71-76.
9. Fields BN. Herpesviridae. " Editörler: Fields BN. *Fields Virology*, 3.baskı, Lippincott-Raven, 1996 kitabında s. 318-346.
10. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Perez de Llano LA, Alvarez-Ferreira J. Fatal interstitial pneumonia due to cytomegalovirus following cyclophosphamide treatment in a patient with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998; 27:465-466.
11. Gül A, İnanç M, Yılmaz G, Öcal L, Koniçe M, Aral O, Badur S, Dilşen N. Antibodies reactive with HIV-1 antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5:120-122.
12. Hayashi T, Lee S, Ogasawara H, Sekigawa I, Iida N, Tomino Y, Hashimoto H, Hirose S. Exacerbation of systemic lupus erythematosus related to cytomegalovirus infection. *Lupus* 1998; 7:561-564.
13. Herrmann M, Hagenhofer M, Kalden JR. Retroviruses and systemic lupus erythematosus. *Immunol Rev* 1996; 152:145-156.
14. Horwitz MS, Sarvetnick N. Viruses, host responses, and autoimmunity. *Immunol Rev* 1999; 169:241-253.
15. Huggins ML, Todd I, Powell RJ. Reactivation of Epstein-Barr virus in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2005; 25:183-187.
16. Ikura Y, Matsua T, Ogami M, Yamazaki S, Okamura M, Yoshikawa J, Ueda M. Cytomegalovirus associated pancreatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27:2715-2717.
17. Incapera M, Rindi L, Bazzichi A, Garzelli C. Potential role of the Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:289-294.
18. İnanç M. Sistemik Lupus Eritematozus. *Modern Tıp Seminerleri:13-Artritler*, Ankara:Güneş Kitabevi, 2001; 21-40.
19. James JA, Harley JB. Linear epitope mapping of an Sm B/B' polypeptide. *J Immunol* 1992; 148:2074-2079.
20. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TA, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997; 100:3019-3026.
21. James JA, Neas BN, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, Harley JB. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1122-1126.
22. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 2001; 344:655-664.
23. Kang I, Quan T, Nolasco H, Park H, Hong MS, Crouch J, Pamer EG, Howe JG, Craft J. Defective control of latent Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus. *J*

- Immunol 2004; 172:1287-1294.
24. Lau CS, Yuen KY, Chan KH, Wong RW. Lack of evidence of active lytic replication of Epstein-Barr and cytomegaloviruses in patients with systemic lupus erythematosus. *Chin Med J (Engl)* 1998; 111:660-665.
 25. Manzi SM, Stark VE, Goldman R. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. "Editörler: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*, 3.baskı, Edinburgh: Mosby, 2003" kitabında s 1294.
 26. Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim WU, Park SH, Lee SH, Cho CS, Kim HY, Lee WK, Lee SK. Patients with SLE have abnormally elevated EBV load in blood. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:295-302.
 27. Naucleer CS, Larsson S, Moller E. A novel mechanism for virus-induced autoimmunity in humans. *Immunol Rev* 1996; 152:175-192.
 28. Parks CG, Cooper GS, Hudson LL, Dooley MA, Treadwell EL, St.Clair EW, Gilkeson GS, Pandey JP. Association of Epstein-Barr virus with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1148-1159.
 29. Pender MP. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol* 2003; 24:584-588.
 30. Petersen J, Rhodes G, Roudier J, Vaughan JH. Altered immune response to glycine-rich sequences of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990; 33:993-1000.
 31. Rider JR, Ollier WER, Lock RJ, Brookes ST, Pamphilon DH. Human cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 405-409.
 32. Rouse BT, Deshpande S. Viruses and autoimmunity: an affair but not a marriage contract. *Rev Med Virol* 2002; 12:107-113.
 33. Sabbatini A, Bombardieri S, Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA I. *Eur J Immunol* 1993; 23:1146-52.
 34. Sculley DG, Sculley TB, Pope JH. Reactions of sera from patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and infectious mononucleosis to Epstein-Barr virus-induced polypeptides. *J Gen Virol* 1986; 67:2253-2258.
 35. Tsai YT, Chiang BL, Kao YF, Hsieh KH. Detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus genome in white blood cells from patients with juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106:235-240.
 36. Yu S, Wu HC, Tsai W, Yen JH, Chiang W, Yuo CY, Lu SN, Chiang CH, Chen CJ. Detecting Epstein-Barr virus DNA from peripheral blood mononuclear cells in adult patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2005; 194:115-120.
 37. Whitton JL, Fujinami RS. Viruses as triggers of autoimmunity: facts and fantasies. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2:392-397.
-