

Doğumsal ve Edinsel İmmün Yetersizlikler

Doç. Dr. Emrah Şefik Abamor

İmmün Yetersizlikler

- ❖ İmmün sistemin normal işlevi bireyleri enfeksiyonlara ve bazı kanserlere karşı savunmaktır. Bozuk immünitinin neden olduğu hastalıklara **immün yetersizlik hastalıkları** denir.

İmmün Yetersizlikler

1. Doğumsal (Primer) İmmün Yetersizlikler
2. Kazanılmış (Sekonder) İmmün Yetersizlikler

Doğumsal (Primer) İmmün Yetersizlikler

- Bu hastalıklardan bazıları immün sistemin bir ya da daha çok bileşenindeki genetik anomaliler yüzünden oluşur ki bunlara **doğumsal (primer) immün yetersizlikler** denilmektedir.

Kazanılmış (Sekonder) İmmün Yetersizlikler

- İmmün sistemdeki diğer bozukluklar, immün sistemin değişik bileşenlerinde işlevin hiç olmaması veya yetersiz olmasına neden olan tedaviler, beslenme bozuklukları ve enfeksiyonlar sonucunda oluşur ki bunlara **kazanılmış (sekonder) immün yetersizlikler** denir.



Doğumsal Primer İmmün Yetersizlikler

- Tüm doğumsal immün yetersizliklerin ortak yönü enfeksiyona bağlı komplikasyonlardır.
- Farklı doğumsal immün yetersizlik hastalıklarının klinik ve patolojik yönden değişik özellikleri mevcuttur.
- Bu hastalıklardan bazıları doğumdan hemen sonra ortaya çıkar ve immünolojik eksiklik giderilmediği takdirde ölümcül seyreder.

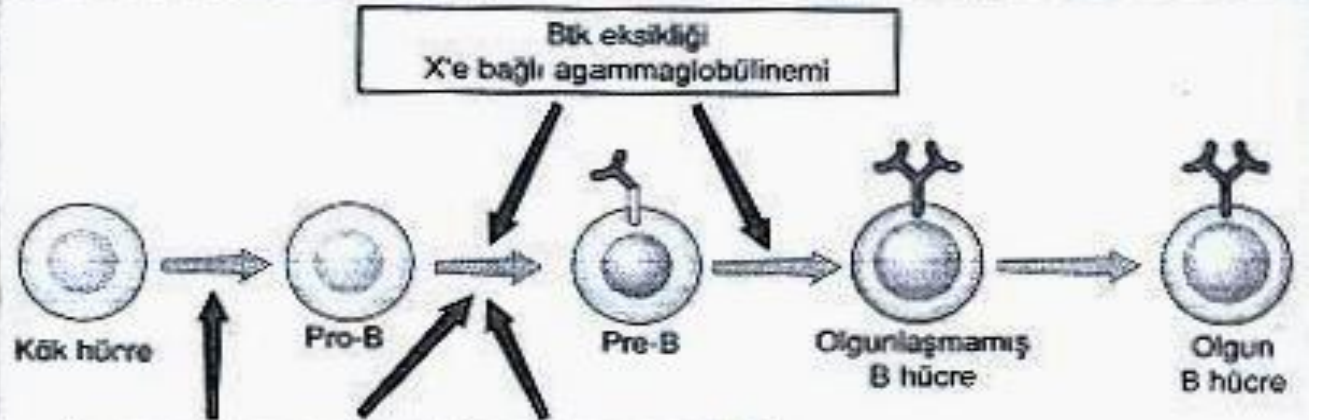
İmmün Yetersizlik Hastalıklarının Özellikleri

İmmün yetersizlik tipi	Histoloji ve laboratuvar anormallikleri	Enfeksiyon nedenleri
B hücre yetersizlikleri	Lenfoid organlarda germinal merkez ve folikül azlığı veya yokluğu Serum Ig seviyesi azalmış	Piyojenik bakteriyel enfeksiyonlar
T hücre yetersizlikleri	Lenfoid organlarda T hücre bölgeleri azalmış Bilinen antijenlere karşı DTH reaksiyonu azalmış <i>In vitro</i> mitojenlere eksik T hücre çoğalma cevabı	Viral ve diğer intrasellüler mikrobiyal enfeksiyonlar (örnek: Pneumocystis carinii, atipik mikrobakteri, mantar) Virüs ilişkili maligniteler (örneğin EBV ilişkili lenfomalar)
Doğal immün yetersizlik	Doğal immün sistemin hangi bileşeninin eksik olduğuna bağlı olarak değişir	Değişkendir, piyojenik bakteriyel enfeksiyonlar

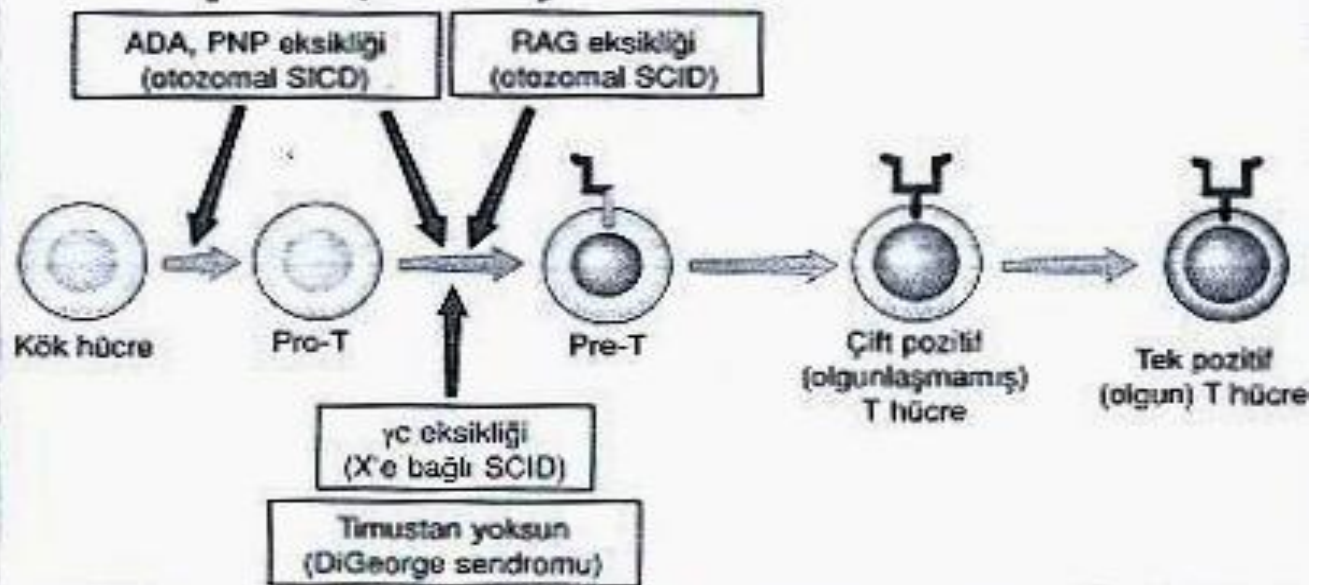
Lenfosit Olgunlaşmasında Eksiklikler

- Doğumsal İmmün yetersizliklerin çoğu B lenfosit, T lenfosit veya her ikisinin olgunlaşmasında kesintiye sebep olan genetik anomalilerin sonucudur.
- Edinsel immün sistemin hem B hem de T hücre kolunda eksikliğe sahip hastalıklar ağır kombine immün yetersizlik (SCID) olarak sınıflandırılır.

B hücre
olgunlaşması



T hücre
olgunlaşması



Ağır Kombine İmmün Yetersizlik

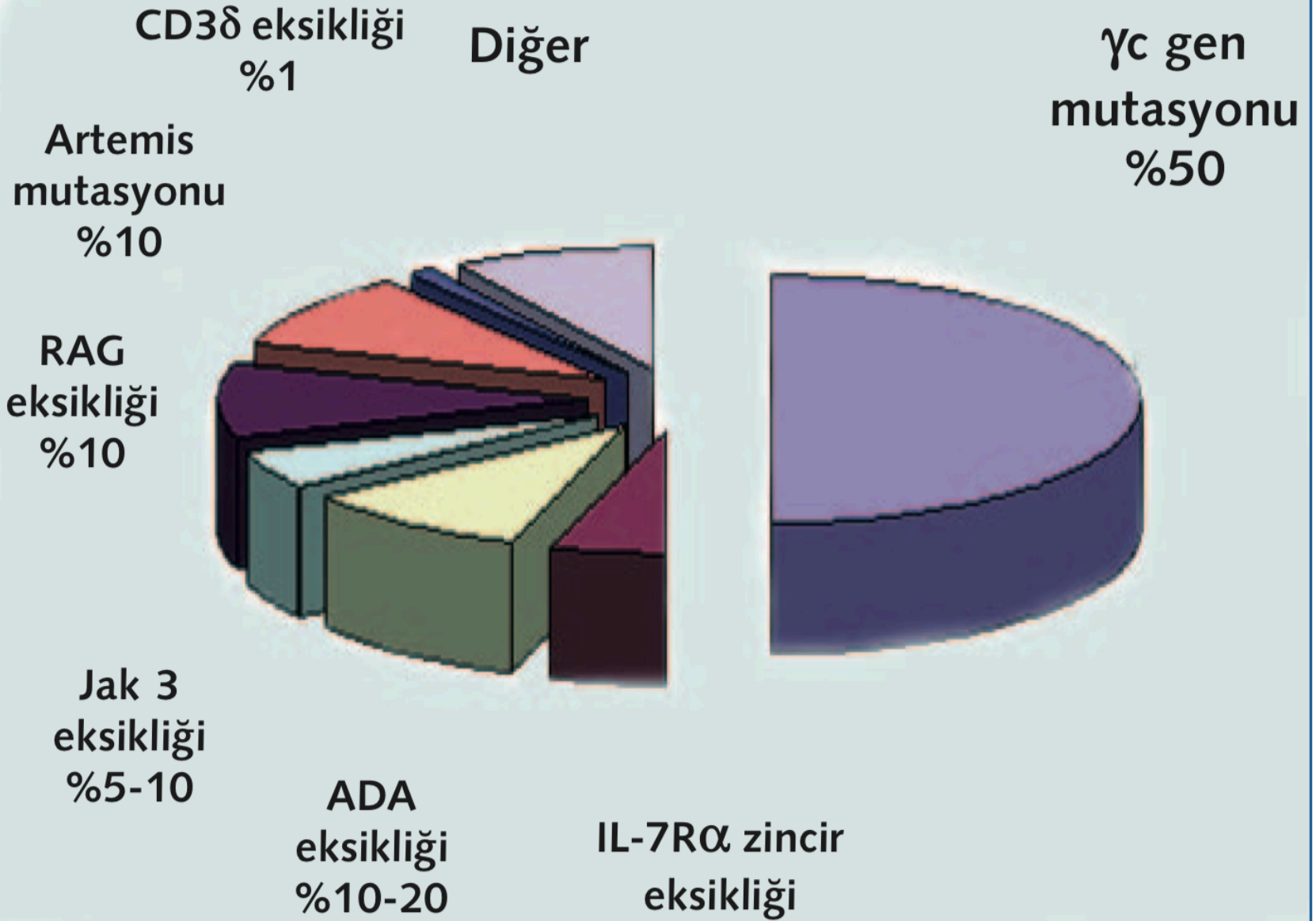
- Ağır Kombine İmmün Yetmezlik Sendromu; T ve B lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin gelişim ve fonksiyonlarında bozukluk ile karakterize bir grup hastalığı temsil eder.
- Primer immün yetmezlik sendromlarının en ağır formunu oluşturur.

Ağır Kombine İmmün Yetersizlik

- Ağır kombine immün yetmezlik genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkan, hayatı tehdit eden bakteriyel, viral (özellikle sitomegalovirus, parainfluenza ve rotavirus) ve Pneumocystis pneumoniae, Candida, Aspergillus gibi fırsatçı enfeksiyonlarla karakterizedir.

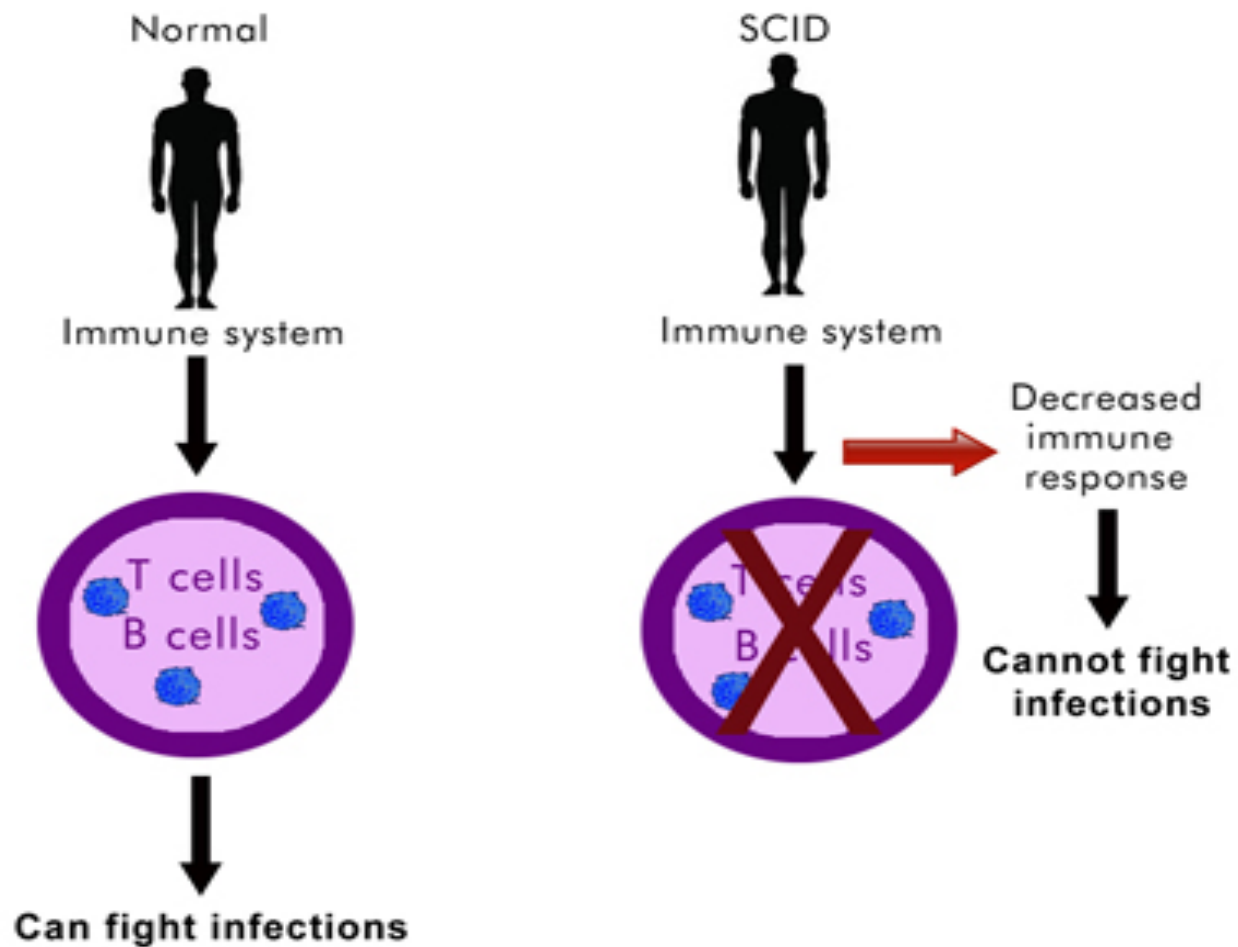
Ağır Kombine İmmün Yetersizlik

- Erken tanı bu hastalar için yaşamsal önem taşımaktadır. Bu enfeksiyonlar genellikle solunum yolu ve gastrointestinal sistemi tutarken, menenjit, artrit, idrar yolu enfeksiyonları da görülebilmektedir



Şekil 1. AKİY'te farklı genetik tiplerin sıklığı (20).

SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY (SCID)



Ağır Kombine İmmün Yetersizlik

- X'e bağlı ağır kombine immün yetersizlik
olgularının yaklaşık %50'si sitokin reseptörünün bir sinyal alt ünitesindeki mutasyonu nedeniyle oluşur ve sadece erkek çocukları etkiler.
 - Bu subunit ortak γ zincir (γ c) olarak adlandırılmaktadır, çünkü IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 ve IL-15 gibi birçok sitokin reseptörünün yapısına giren ortak zincirdir.

The common gamma chain and X-SCID

Cytokine produced by:

IL-2: T cells
and DCs

IL-4: T cells,
NKT cells,
eosinophils
and mast cells

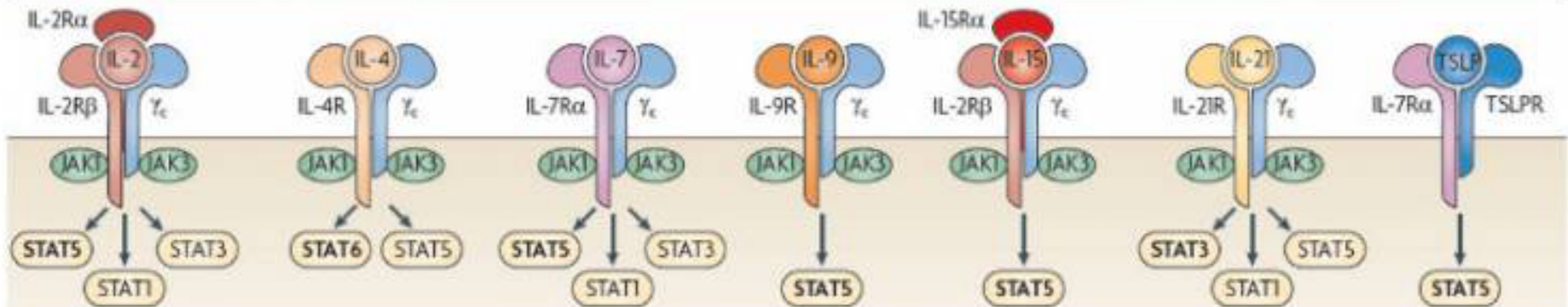
IL-7: stromal cells,
epithelial cells
and fibroblasts

IL-9: T cells

IL-15: monocytes,
DCs and epithelial
cells

IL-21: CD4⁺ T cells
and NKT cells

TSLP: stromal cells,
epithelial cells,
fibroblasts, mast
cells and basophils



Receptor expressed by:

T cells, B cells
and NK cells

T cells, B cells,
NK cells, mast cells
and basophils

T cells, pre-B cells
and DCs

T cells, mast cells,
epithelial cells and
eosinophils

T cells and
NK cells

T cells, B cells,
NK cells and DCs

T cells, B cells,
DCs, NKT cells
and mast cells

Nature Reviews | Immunology

- γ c zinciri işlevini yapamadığı zaman pro-T hücre ve pro-B hücre evresindeki olgunlaşmamış lenfositler, IL-7 gibi bu hücreler için majör bir büyüme faktörüne varlığında bile çoğalamazlar.

– Bu eksiklik sonucunda olgun T hücre sayısında belirgin azalma, hücre aracılı immünitelerde eksiklik ve eksik hümmoral immünite oluşur.

Unaffected
father

Unaffected
carrier
mother

LEGEND



Recessive
gene



Dominant
gene



Unaffected child



Unaffected child

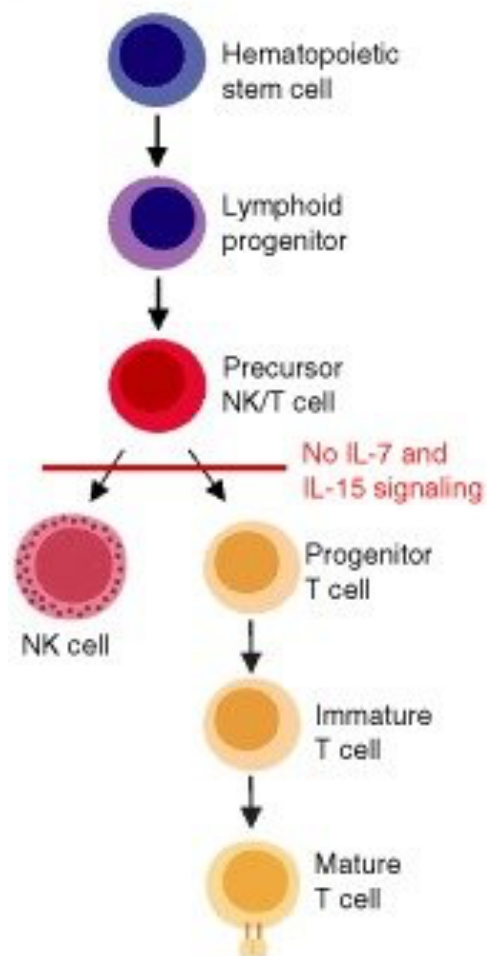


Unaffected
carrier
child

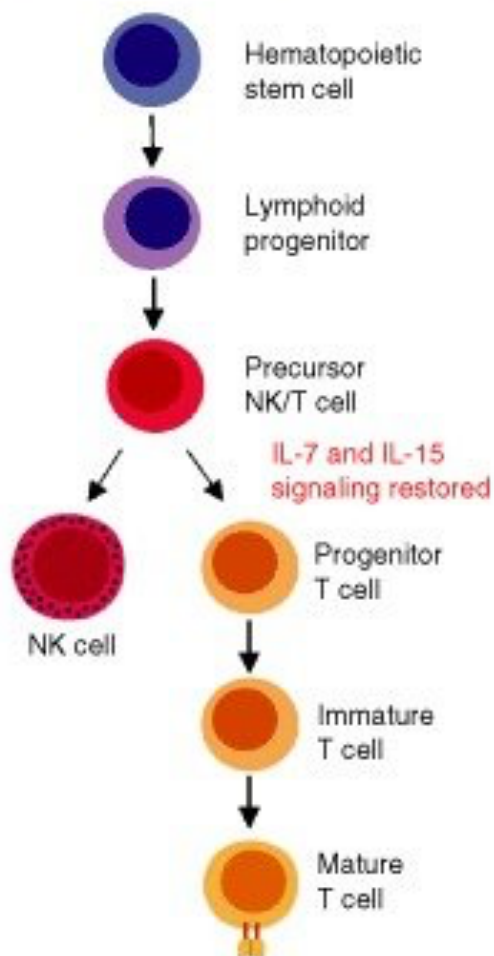


Affected child

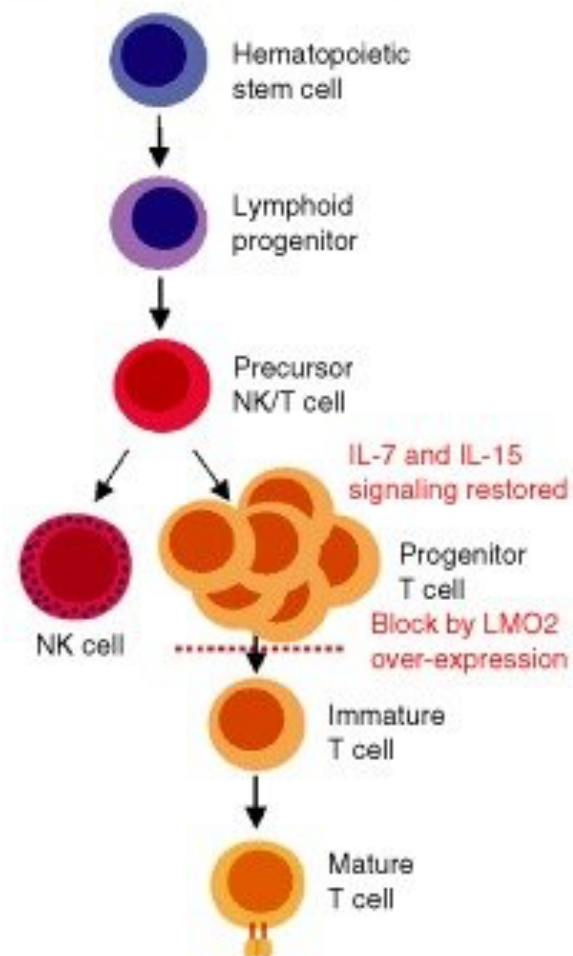
SCID-XI patient



Gene therapy of SCID-XI patient



Retroviral insertion near LMO2 in SCID-XI patient

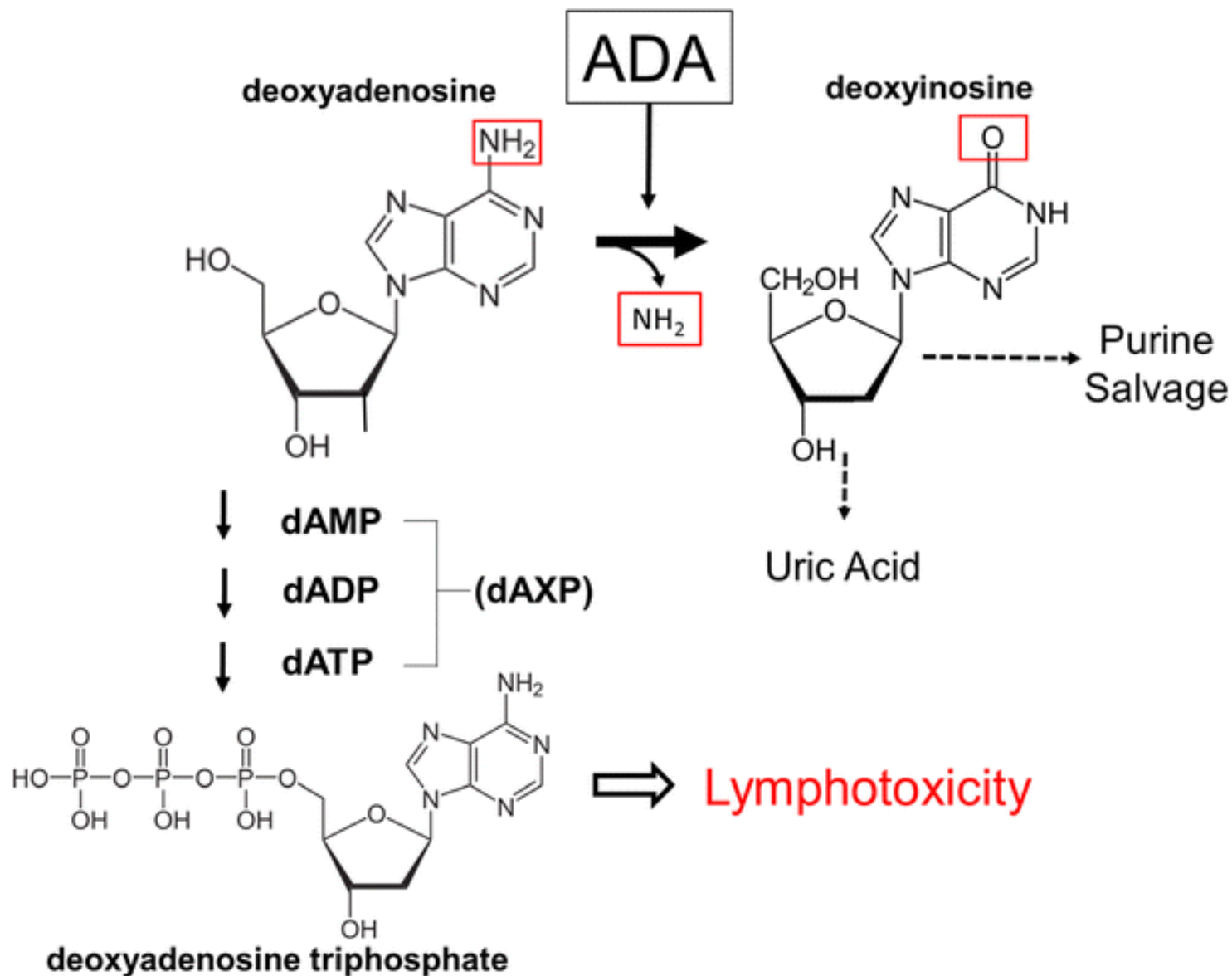


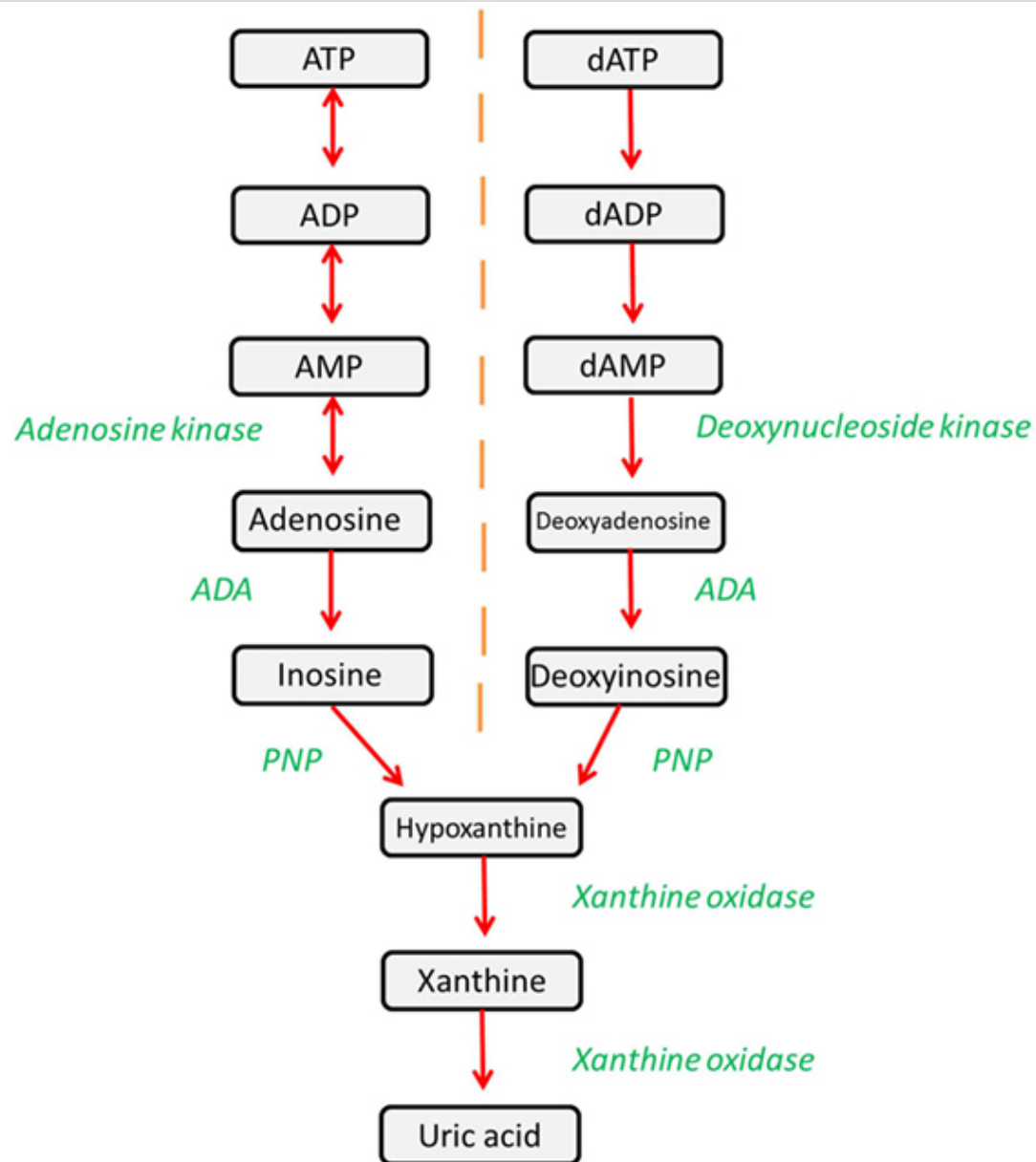
ADA (Adenozin deaminaz) Eksikliği

- ADA hücrelerde pürin metabolizmasında yer alan bir enzimdir. Adenozinin inozine parçalanmasını katalizlemektedir. Bütün memeli hücrelerinde bulunmasına rağmen primer olarak immün sistem hücrelerinde görev aldığı bilinmektedir.

ADA (Adenozin deaminaz) Eksikliği

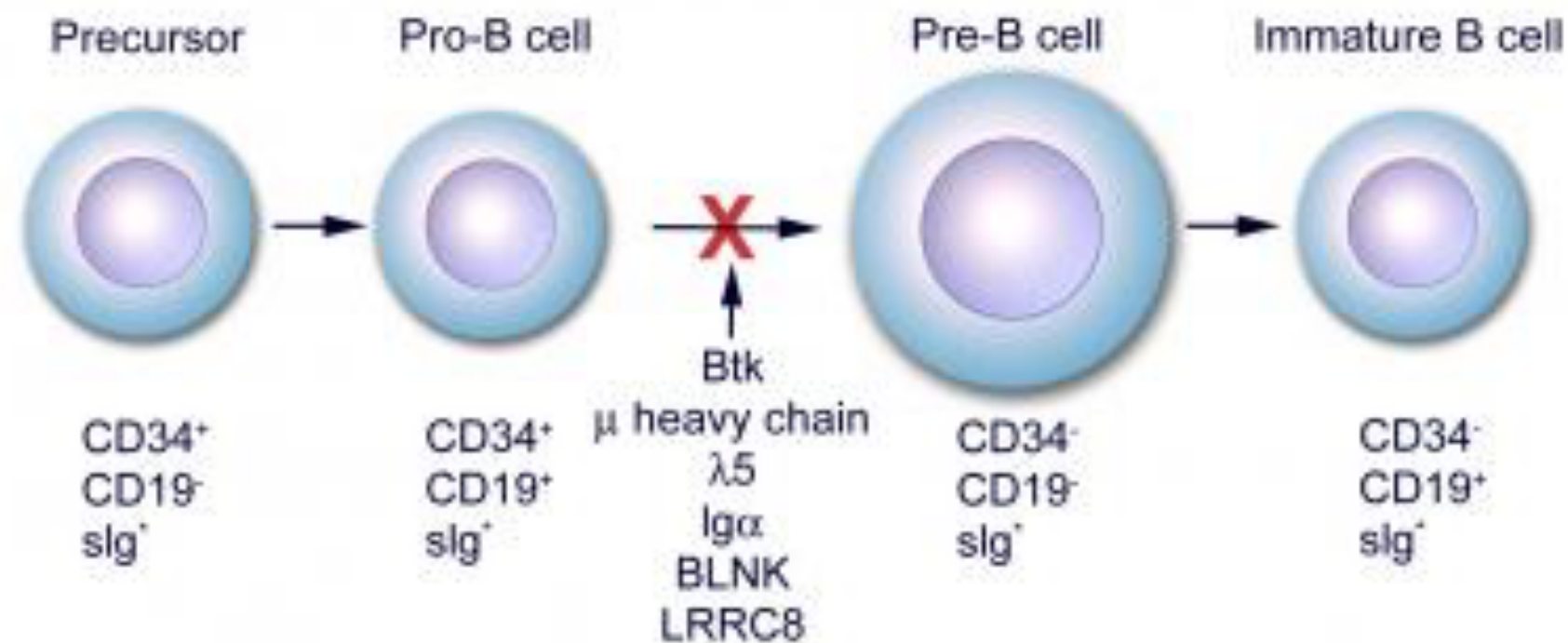
- ADA eksikliği aktif olarak DNA sentezleyen yani çoğalan hücrelerde toksin purin metabolitlerinin birikimine yol açar ve T hücre olgunlaşmasını durdurur.
- Hastalarda dolaşımda T ve B lenfositlerin yanında NK hücreleri de bulunmamaktadır





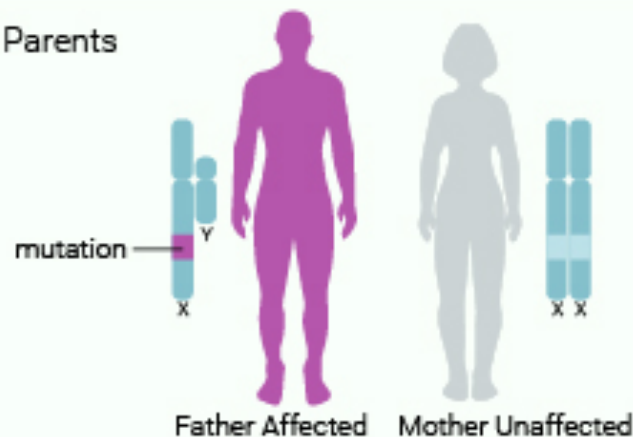
B hücre İmmün Yetersizlikleri

- B hücre olgunlaşmasında kesinti ile oluşan en sık klinik sendrom X kromozomu ile geçiş gösteren **agammaglobülinemidir.**
- Hastalık B hücre tirozin kinazı (Btk) kodlayan gendeki bir mutasyona bağlıdır. Enzim geni X kromozomları üzerindedir.
- X kromozomlarından birinde Btk mutant allelini taşıyan kadınlar hastalığın taşıyıcısıdır ve onların anormal X kromozomlu erkek çocukları hastalanır.

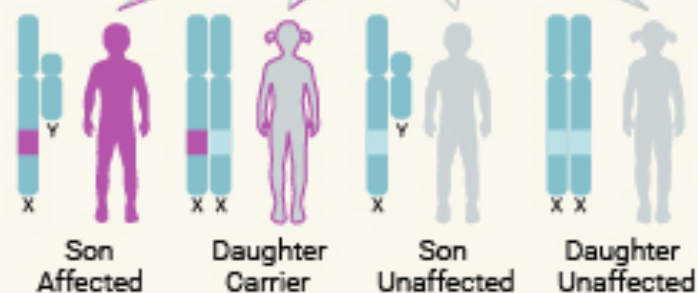
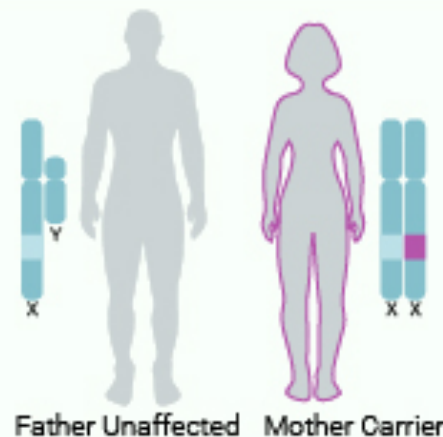
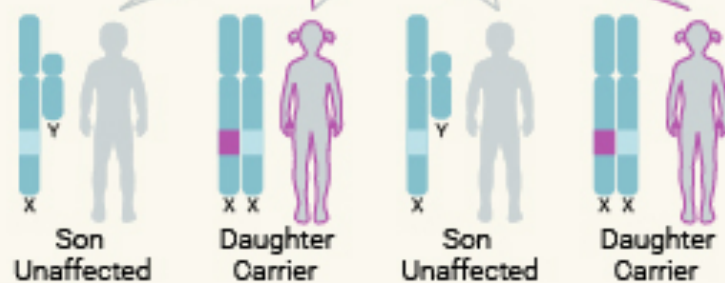


X-Linked Recessive

Parents



Children



Lenfosit Aktivasyonu ve Fonksiyon Defektleri

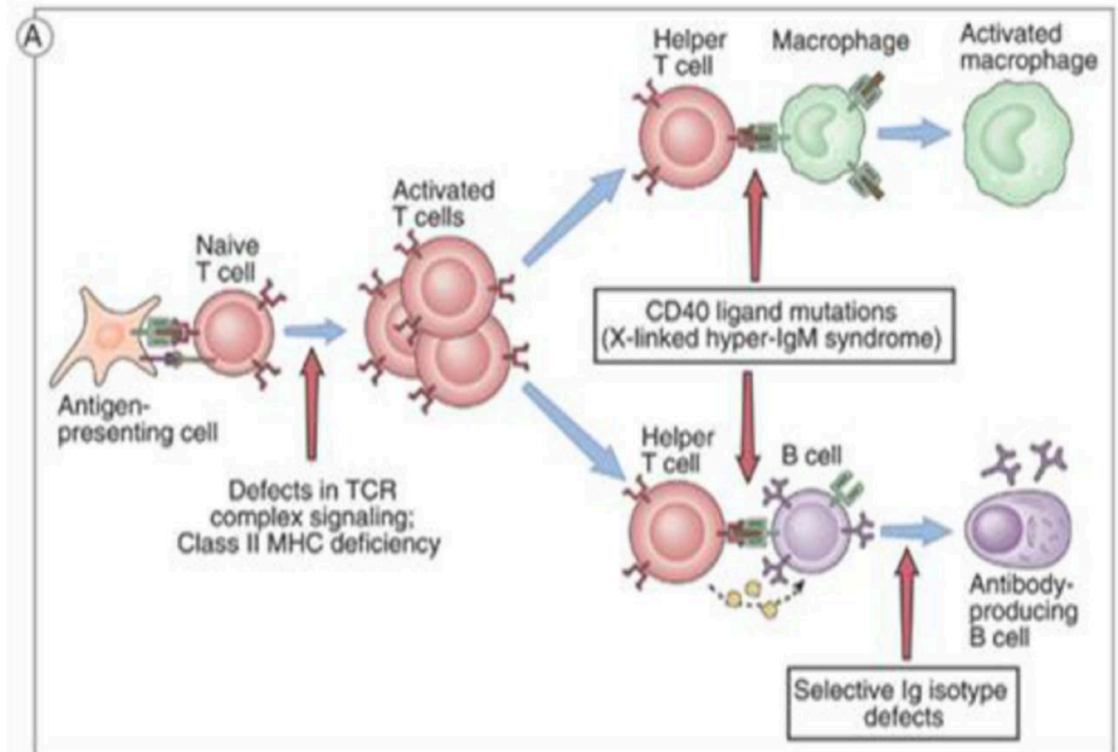
□ **X'e bağlı hiper-Ig M sendromu**, hücre içi mikroorganizmalara karşı hücresel aracılık immünitede ciddi eksiklikle sonuçlanan, B hücrede ağır zincir izotip dönüşümünde bozuklukla karakterizedir.

- Hastalık CD40 ligandındaki mutasyonlardan kaynaklanır. CD40 ligandı, B hücre ve makrofajlar üzerindeki CD40'a bağlanan yardımcı T hücre proteinidir ve bu şekilde B hücrelerin ve makrofajların T hücre bağımlı aktivasyonunu sağlar.

❑ Sık rastlanan değişken immün yetersizlik (CVID), heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar, enfeksiyonlara karşı zayıf antikor cevabı ve sıklıkla IgG olmak üzere IgA ve IgE'nin serum seviyelerinde azalma ile seyretmektedir.

❑ IgM seviyesi düşük kalabileceği gibi çoğu durumda yüksek seviyede seyreder.

- Focus on defects related to impaired helper TcR function
- These defects impair B cell, macrophage activation



B

Disease	Functional Deficiencies	Mechanisms of Defect
X-linked hyper-IgM syndrome	Defects in helper T cell-dependent B cell and macrophage activation	Mutations in CD40 ligand
Selective immunoglobulin isotype deficiencies	Reduced or no production of selective isotypes or subtypes of immunoglobulins; susceptibility to bacterial infections or no clinical problems	Unknown; may be defect in B cell differentiation or T cell help

T hücre İmmün Yetersizlikleri

- DiGeorge sendromu ise timusun gelişim noksanlığından kaynaklanır ve T hücre olgunlaşmasında eksiklik yaratır.
- Tedavilerde yaygın olarak kemik iliği transplantasyonu yapılır.

Severe combined immunodeficiency (SCID)		
Disease	Functional deficiencies	Mechanism of defect
X-linked SCID	Markedly decreased T cells; normal or increased B cells; reduced serum Ig	Cytokine receptor common γ chain gene mutations, defective T cell maturation due to lack of IL-7 signals
Autosomal recessive SCID due to ADA, PNP deficiency	Progressive decrease in T and B cells (mostly T); reduced serum Ig in ADA deficiency, normal B cells and serum Ig in PNP deficiency	ADA or PNP deficiency leads to accumulation of toxic metabolites in lymphocytes
Autosomal recessive SCID due to other causes	Decreased T and B cells; reduced serum Ig	Defective maturation of T and B cells; may be mutations in <i>RAG</i> genes and other genes involved in VDJ recombination or IL-7R signaling

B cell immunodeficiencies		
Disease	Functional deficiencies	Mechanism of defect
X-linked agammaglobulinemia	Decrease in all serum Ig isotypes; reduced B cell numbers	Block in maturation beyond pre-B cells, because of mutation in Bruton tyrosine kinase (BTK)
Ig heavy-chain deletions	IgG1, IgG2, or IgG4 absent; sometimes associated with absent IgA or IgE	Chromosomal deletion involving Ig heavy-chain locus at 14q32

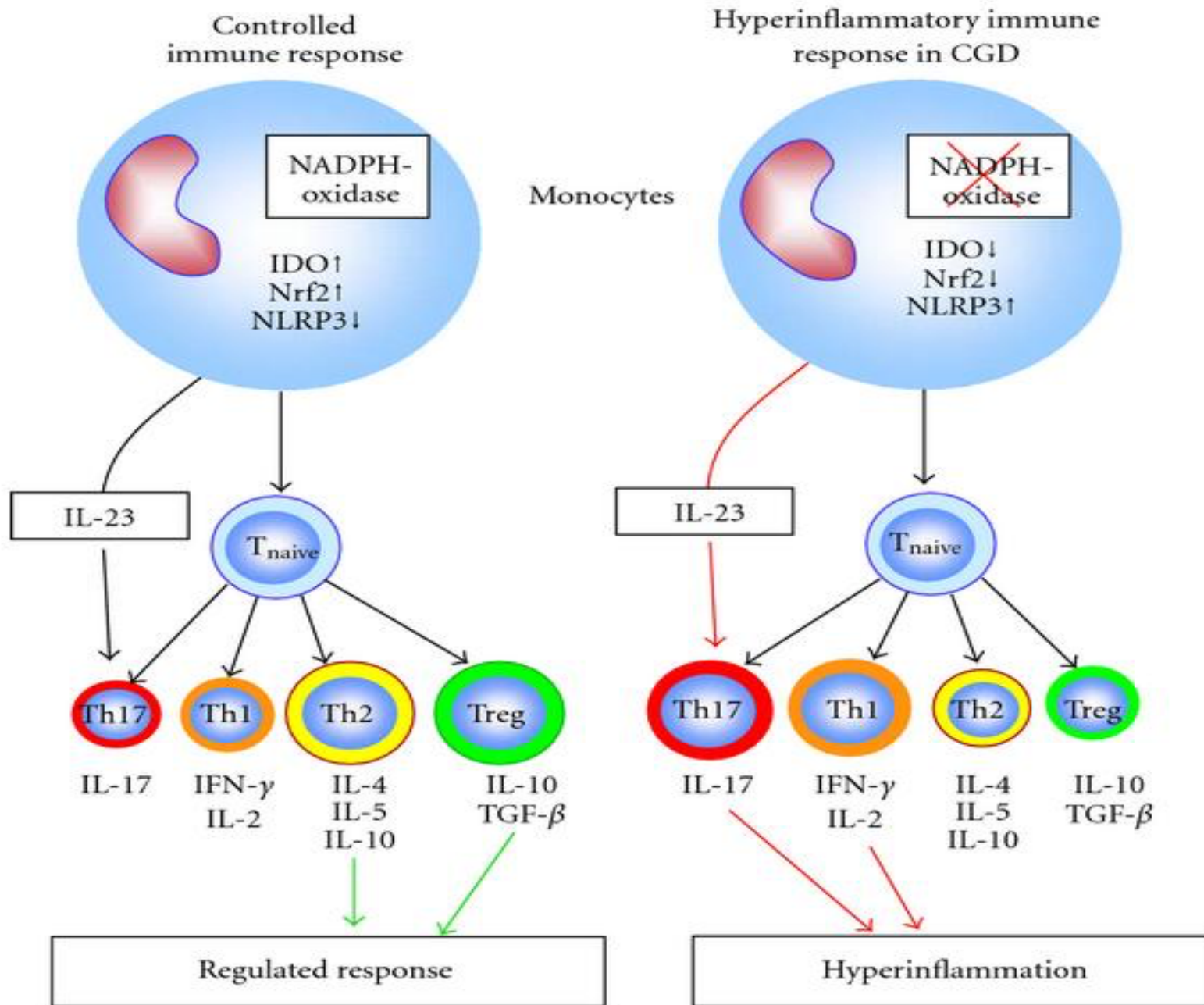
T cell immunodeficiencies		
Disease	Functional deficiencies	Mechanism of defect
DiGeorge syndrome	Decreased T cells; normal B cells; normal or decreased serum Ig	Anomalous development of 3rd and 4th branchial pouches, leading to thymic hypoplasia

Doğal İmmünitedeki Eksiklikler

Doğal immüitenin iki bileşeninde; fagositoz ve kompleman sistem anormallikleri immün yetersizliğin önemli nedenleridir.

Lizozomlarda mikrobisidal reaktif oksijen ara ürünlerini kataliz eden fagosit oksidaz enzim mutasyonu **kronik granulomatöz** hastalığına neden olur.

- Lizozomlarda mikrobisidal reaktif oksijen ara ürünlerini kataliz eden fagosit oksidaz enzim mutasyonu **kronik granulomatöz** hastalığa neden olur.
- Bunun sonucunda nötrofil ve makrofajlar fagosit edilen mikroorganizmaları öldüremez.



- İmmün sistem, mikrobiyal öldürmeyi başaramadığı için daha fazla makrofajı ortama çağırarak ve daha fazla fagositin aktive olmasını uyaran T hücreleri aktive ederek bu eksikliği gidermeye çalışır.
- Bu nedenle fagosit birikimi olur, fakat mikroorganizmalar efektif bir şekilde ortadan kaldırılamaz.
- Bu birikim hastalığa ismini veren **granuloma benzeri oluşuma neden olur**

Doğal İmmünitede Eksiklikler

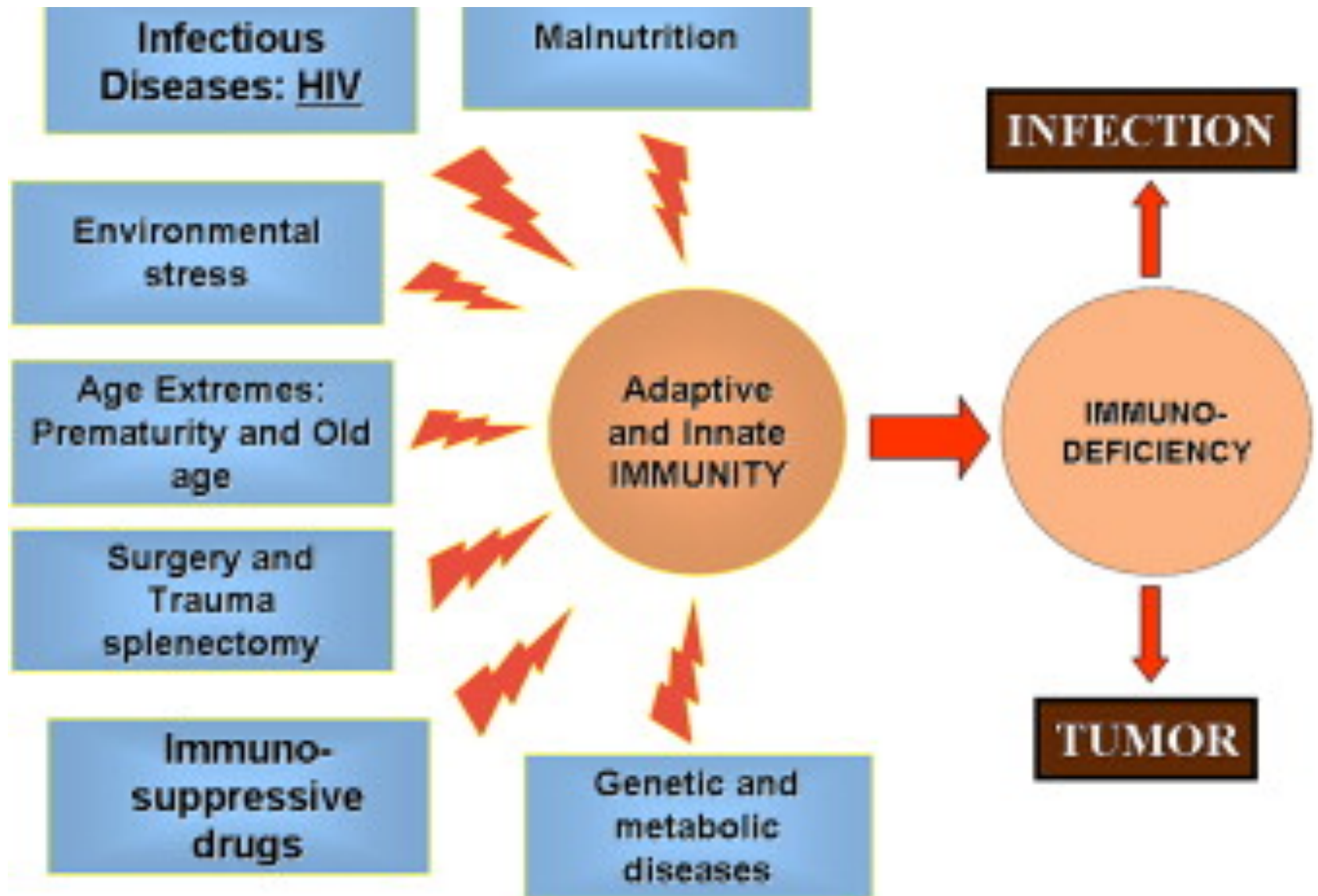
- Selektin için ligand ekspresyonunda gerekli olan enzim veya integrinleri kodlayan genlerin mutasyonu **lökosit adezyon eksikliğine** neden olur.
- İntegrin ve selektin, lökositlerin diğer hücreleri yapışmasında rol oynarlar. Bu mutasyonlar sonucunda lökositler vasküler endotele kuvvetli bağlanamazlar ve enfeksiyon bölgesinde birikemezler.

- Kompleman proteinlerden C3 eksikliği genelde ağır enfeksiyonlara yol açar ve ölümcüldür.
- Kompleman yolağının iki bileşeni olan C2 ve C4 eksikliği immün yetersizlikle sonuçlanmaz, fakat lupusa benzeyen immün kompleks aracılık hastalıklara yol açar.
- **Chediak Higashi Sendromu**; lökositlerin lizozomal granüllerinin işlev bozukluğu olduğu immün yetersizlik hastalığıdır.

Kazanılmış (İkincil) İmmün Yetersizlikler

- İmmün sistem eksiklikleri sıklıkla genetik olmayan ancak yaşam sırasında kazanılan anormallikler yüzünden gelişebilir.
- Bu anormalliklerin en önemlisi HIV enfeksiyonudur.
- Protein-kalori malnutrisyonu immün sistemin aslında tüm elemanlarında eksiklik ile sonuçlanır ve az gelişmiş ülkelerde en sık immün yetersizlik nedenidir.

- Kemoteropötik ajanlarla ve radyoterapi ile kanser tedavisi kemik iliği öncül hücre ve olgun lenfositler de dahil olmak üzere çoğalan hücrelere zarar verir
ve immün yetersizliğe neden sebep olur.
- Diğer tedaviler (örnek yama reddini önlemek için) immün cevabı baskılamak için düzenlenir.
- Bu yüzden immün yetersizlik bu tarz tedavilerin sık rastlanan komplikasyonudur.



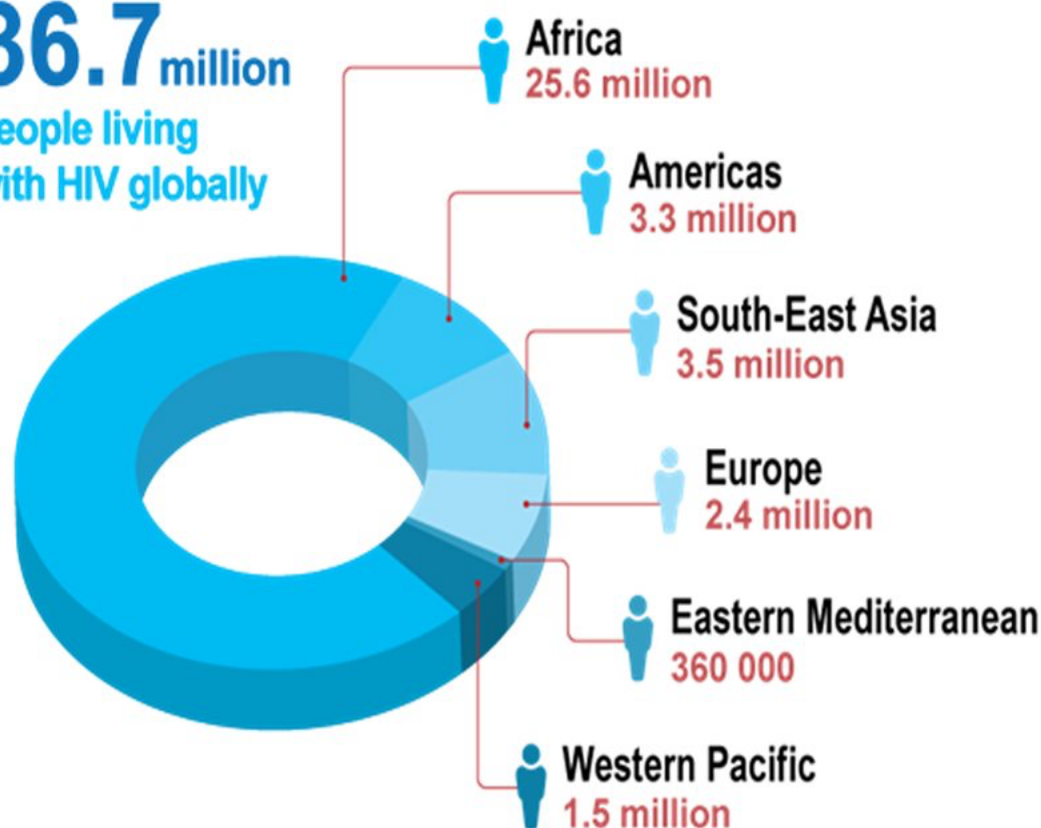
Kazanılmış İmmün Yetersizlik Sendromu (AIDS)

- AIDS insan immün yetersizlik virüsünün (HIV) sebep olduğu bir enfeksiyondur.
- Dünyada 35 milyondan fazla insanın HIV virüsü ile enfekte olduğu ve her yıl 3 milyondan fazla ölümün bu hastalık yüzünden gerçekleştiği tahmin edilmektedir.

Global estimates by WHO region

36.7 million

people living
with HIV globally



World Health
Organization

CD4 reseptörü taşıyan ve HIV in infekte ettiği başlıca hücreler

- Kan monositleri
- Doku makrofajları
- T lenfositleri
- NK lenfositleri
- Dendritik hücreler
 - epiteliyal Langerhans hücreleri
 - lenf nodundaki folliküler dendritik hücreler
- Hematopoyetik stromal hücreler
- Beyin mikroglial hücreleridir

CD4⁺ yardımcı T-lenfositlerin 5 alt tipi var

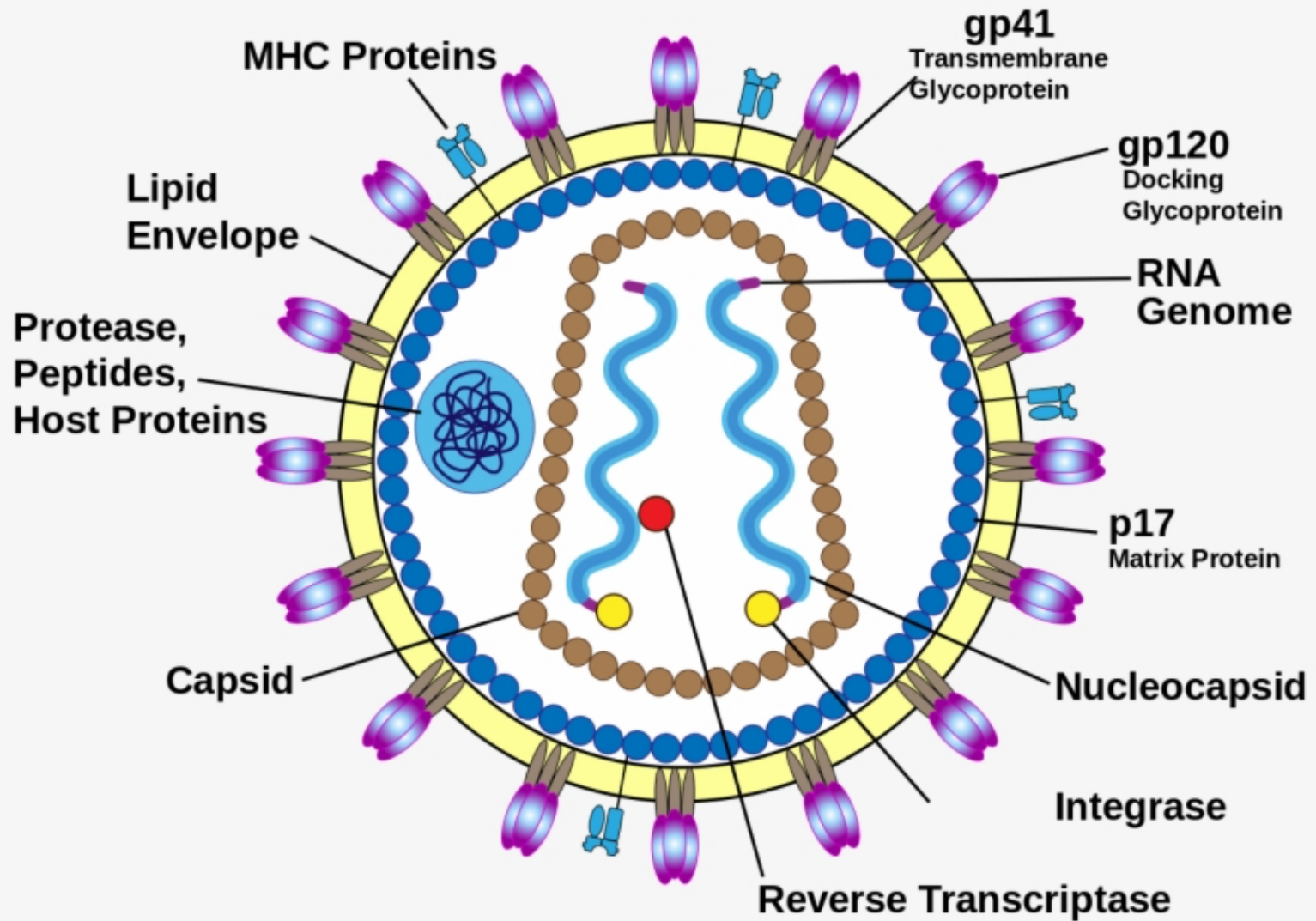
- **Th1** hücresel yanıt, sitotoksik CD8+ lenfosit yanıtının yönetilmesi
- **Th2** humoral yanıt, sitotoksik lenfosit cevabını azaltır ve antikor yapımını artırır
- **Th17** mukozal imüniteyi destekler
- **Treg** CTL baskılayarak etki eder
- **Tfh** folliküler helper humoral cevabın merkezinde yer alır

TH1 cevabı baskın olan bireyler daha uzun yaşarlar.
AIDS evresinde TH1 cevabı TH2'ye dönüşür

Uzun süreli nonprogresör kalan bireylerde
daha yüksek TH17 hücre düzeyleri saptanmıştır

İnsan İmmün Yetersizlik Virüsü (HIV)

- HIV immün sistem hücrelerini, genellikle de CD4⁺ T lenfositlerini enfekte eden retrovirüstür ve bu hücrelerde ciddi harabiyete yol açar.
- Enfeksiyöz HIV partikülü proteinden oluşan kapsidin içindeki çift iplikli RNA içerir. Viral kapsid konak hücrelerden elde edilen lipid bir örtü ile sarılıdır.
- Viral RNA yapısal proteinleri, çeşitli enzimleri ve viral genlerin transkripsiyonunu ve virüsün yaşam döngüsünü düzenleyen proteinleri kodlar.



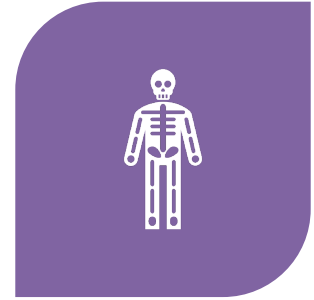
HIV'in yaşam d ng s  ařaęıdaki basamaklardan oluşur:



H CRELER N
ENFEKS YONU

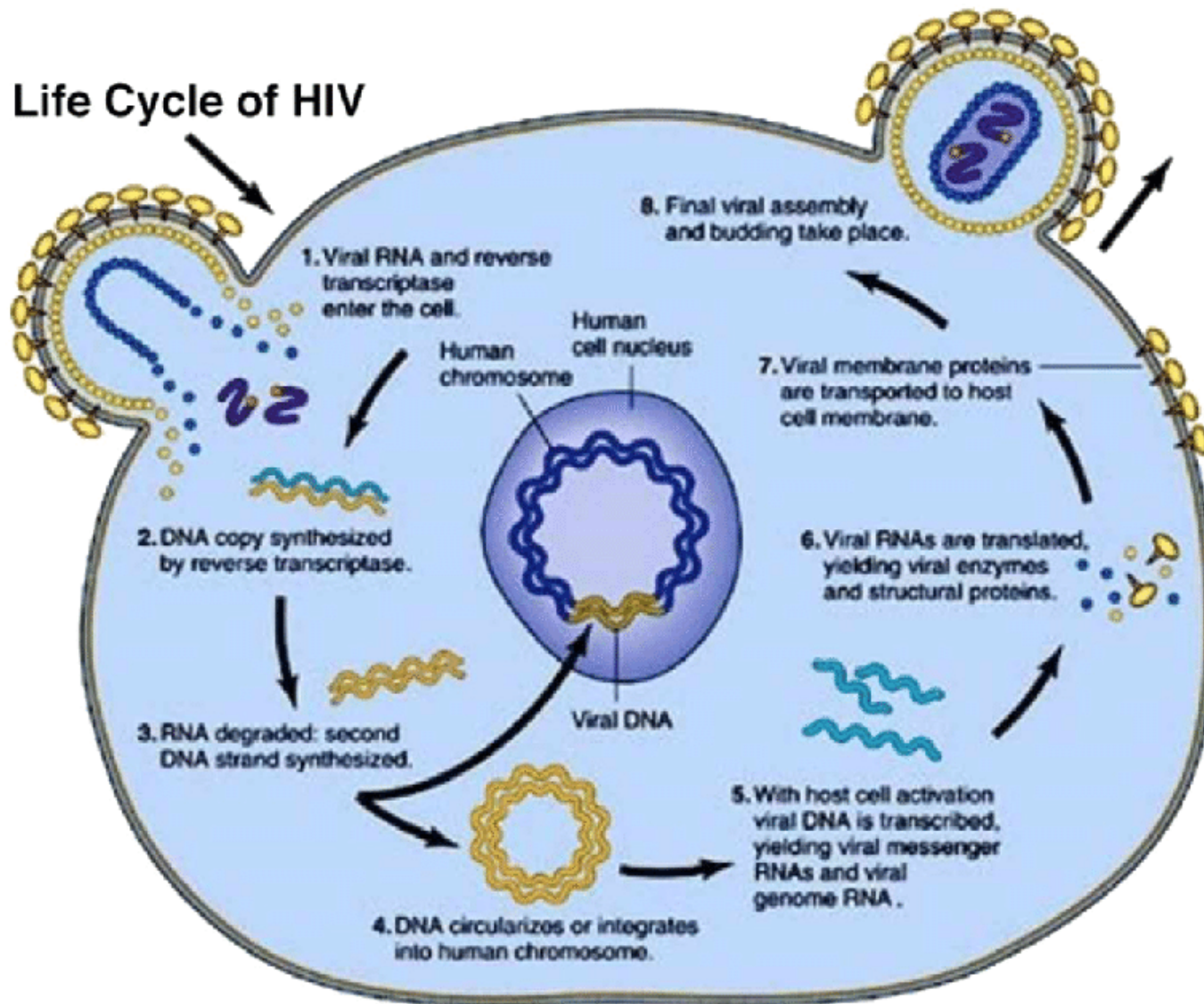


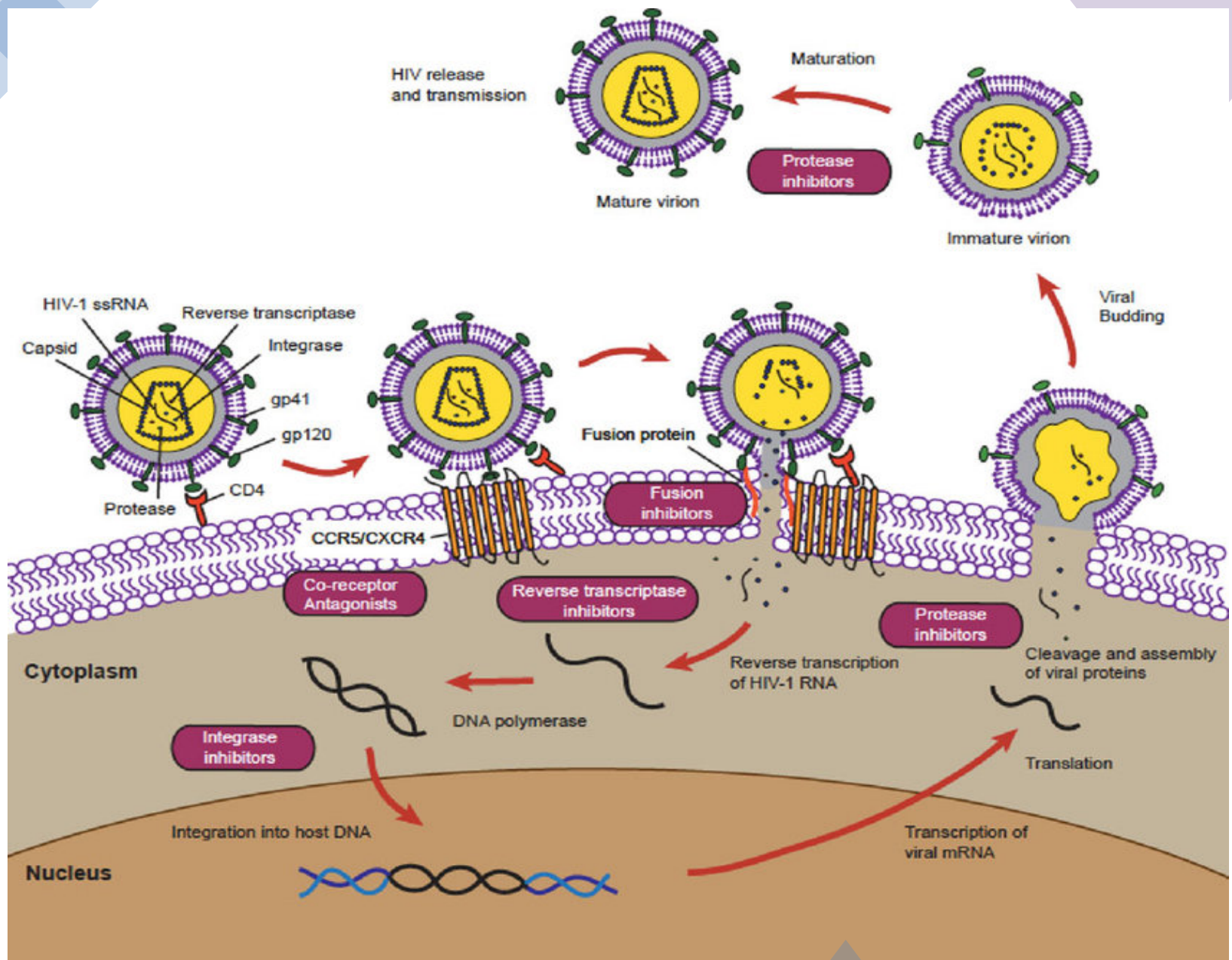
V RAL DNA  RET M  VE
KONAK GENOMU İLE
ETK LEř M



V RAL GENLER N
EKSPRESYONU VE V RAL
PART K LLER N  RET M 

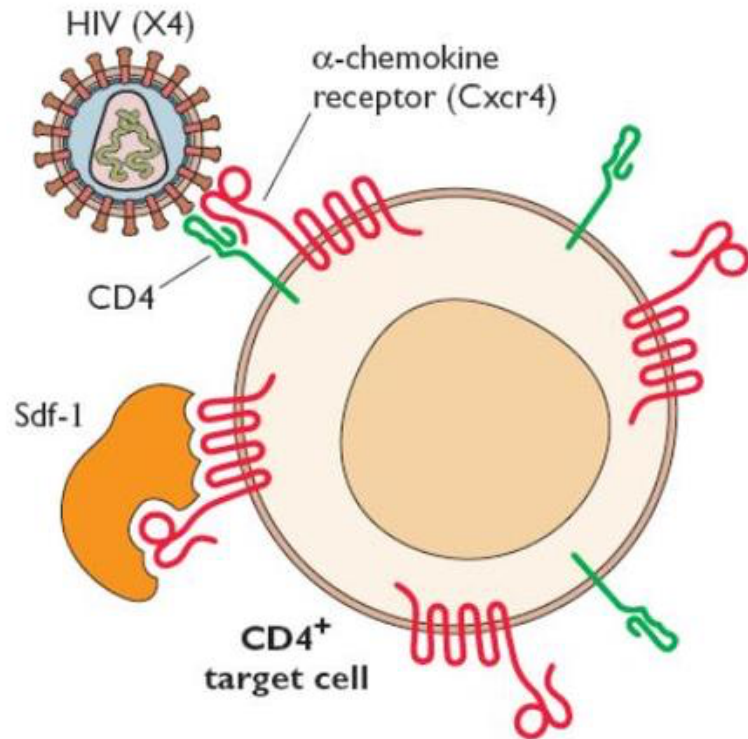
Life Cycle of HIV



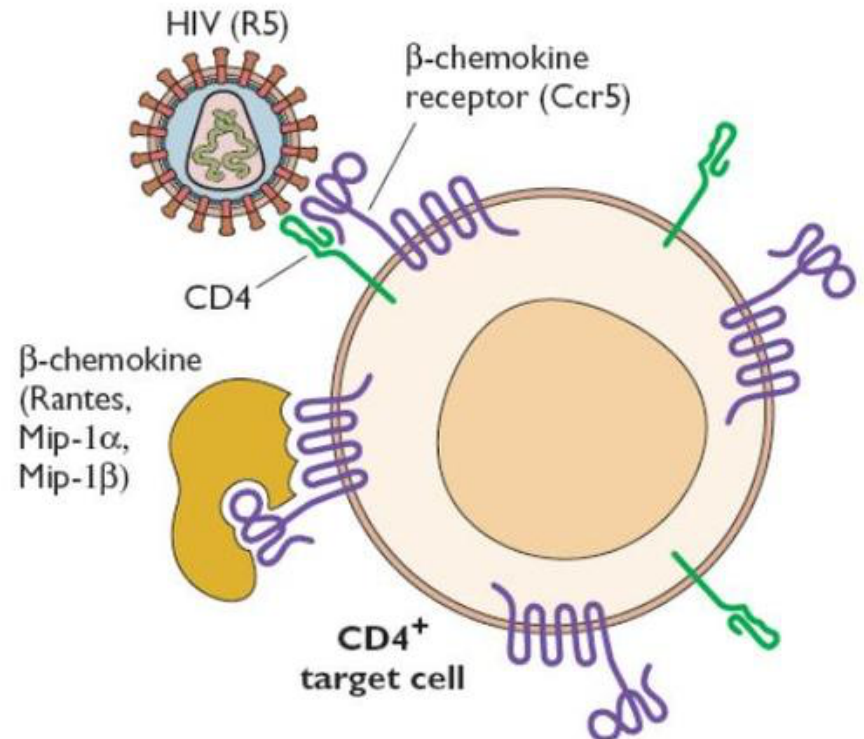


Co-receptors

T cell-tropic strain of HIV-1



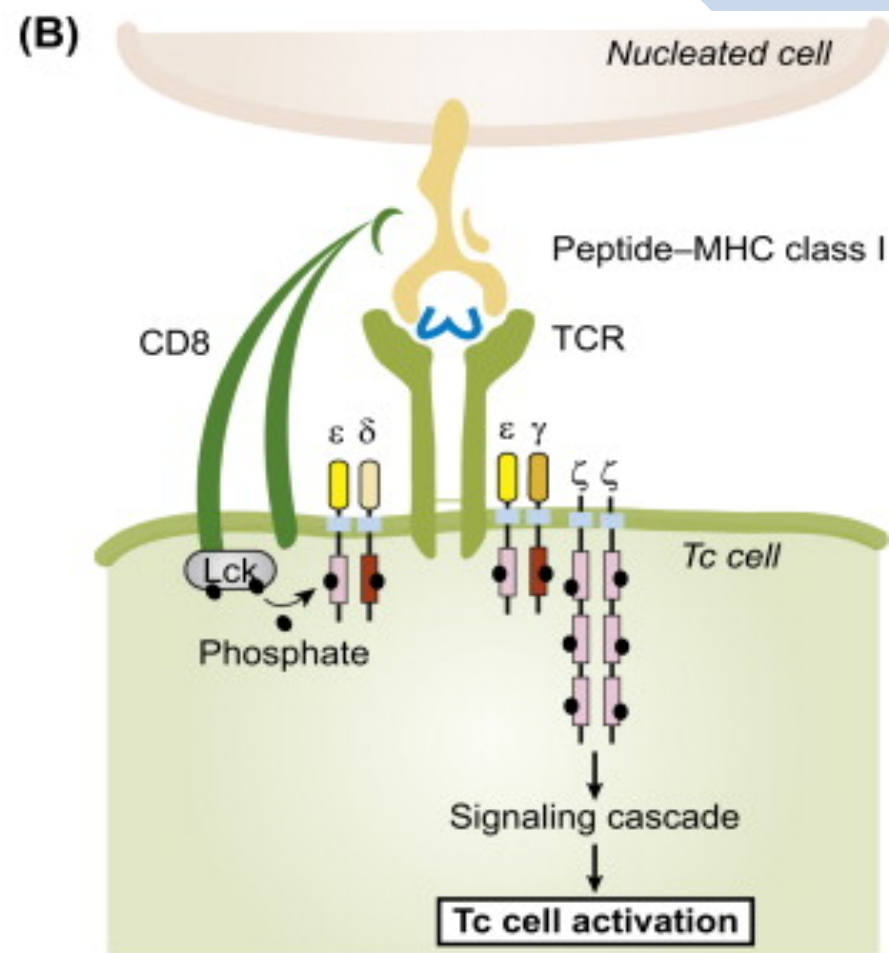
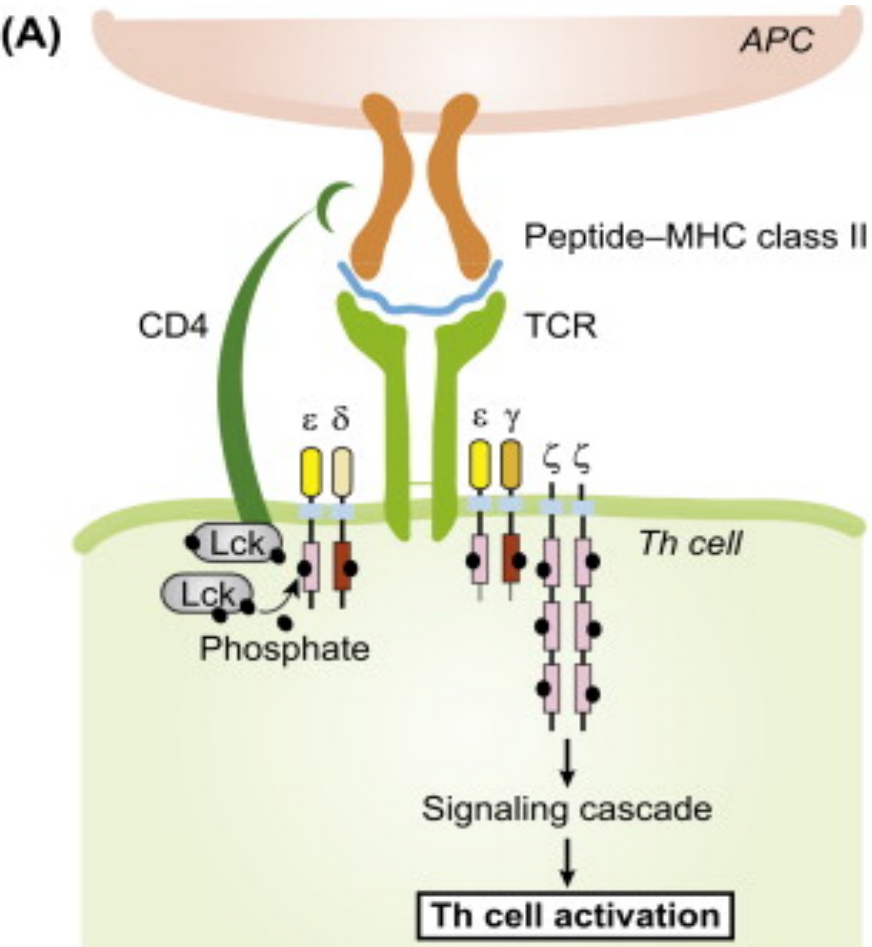
Macrophage-tropic strain of HIV-1

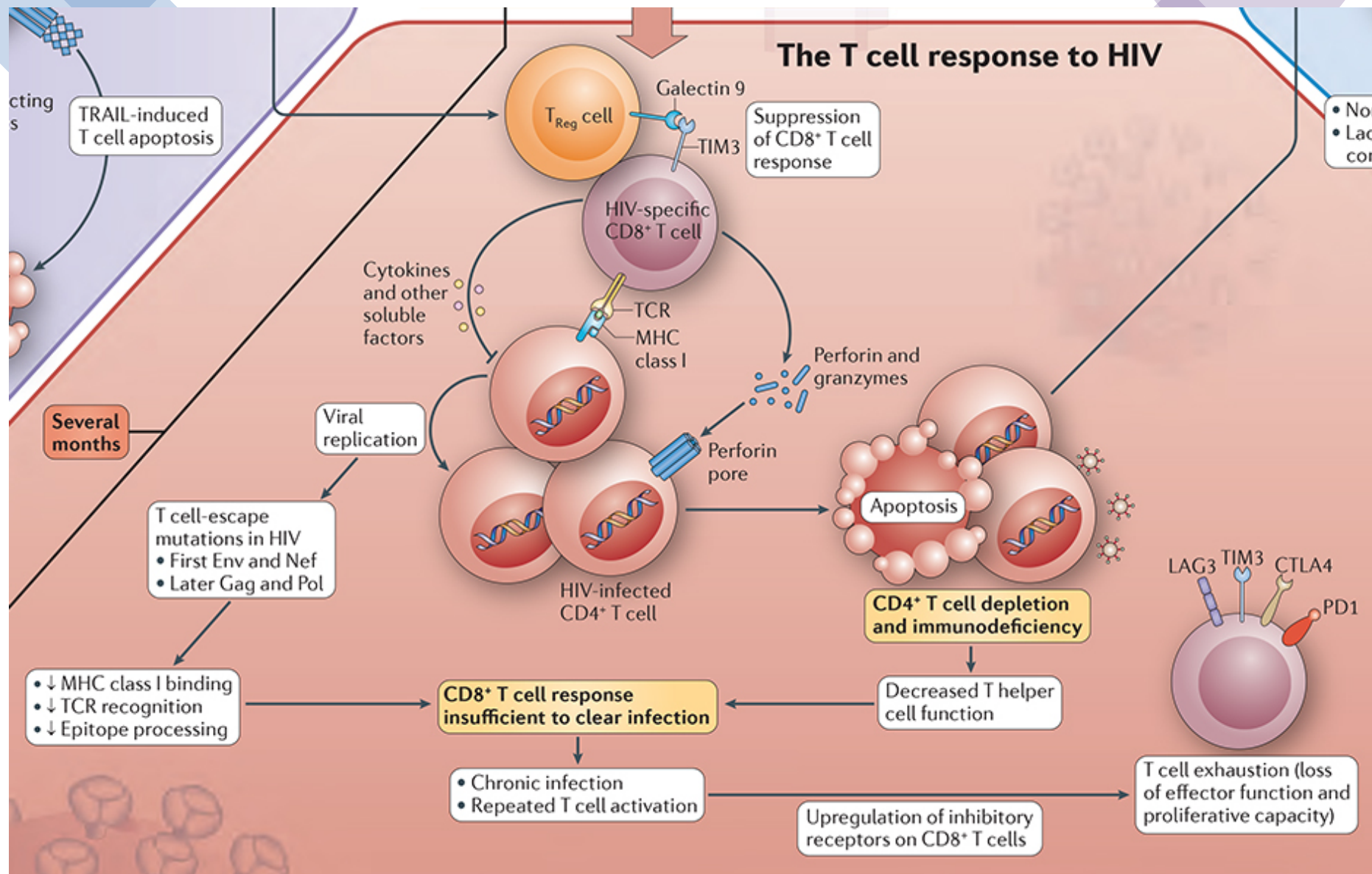


- HIV immün sistem hücrelerini gp120 denilen majör zarf glikoproteini aracılığı ile enfekte eder ki bunu insan hücrelerindeki özellikle kemokin reseptörleri (CXCR4 ve CCR5) ve CD4'e bağlanarak yapar. Böylece virüs sadece CD4 ve bu kemokin reseptörlerin eksprese eden hücreleri enfekte eder.
- ❖ HIV ile enfekte olabilen major hücre tipi CD4 T lenfositir, **fakat makrofaj ve dendritik hücreler de virüsle enfekte olurlar.**
- ❖ Farklı hücre popülasyonları virüsün farklı suşlarına bağlanmak için farklı kemokin reseptörleri kullanabilirler.

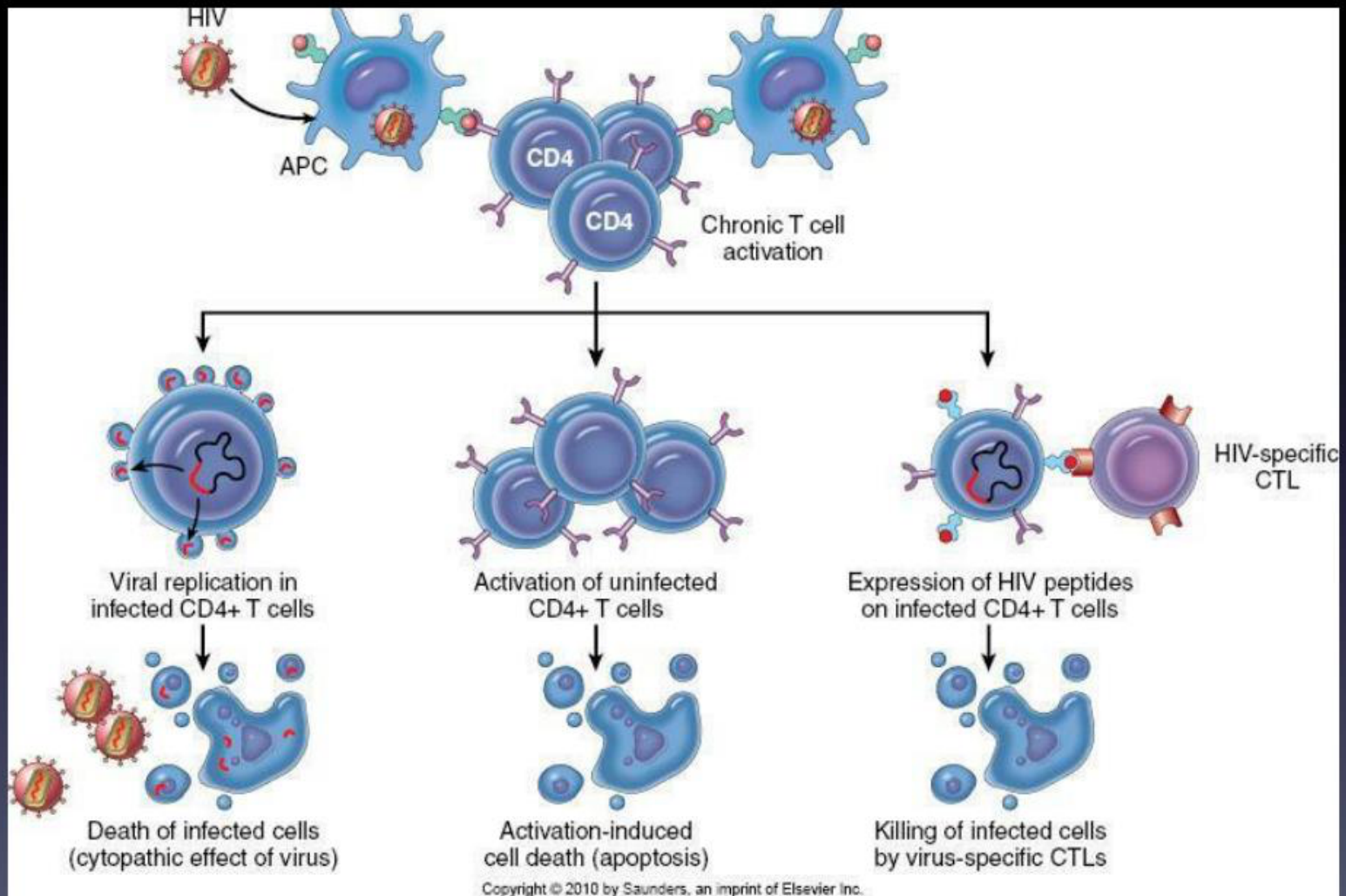
- Hücre reseptörüne bağlandıktan sonra, viral membran konak hücre membranı ile füzyona uğrar ve virüs hücre sitoplazmasına girer.
- Burada virüs içerdiği viral proteaz ile kendi yapısını bozar ve viral RNA hücre içerisine salınır.
- Viral revers transkriptaz enzimi vasıtasıyla viral RNA'nın bir DNA kopyası yapılır ve DNA, integraz enzimi aktivitesiyle konak hücrenin DNA'sına entegre olur.
- Bu entegre olmuş viral DNA provirüs olarak adlandırılır.

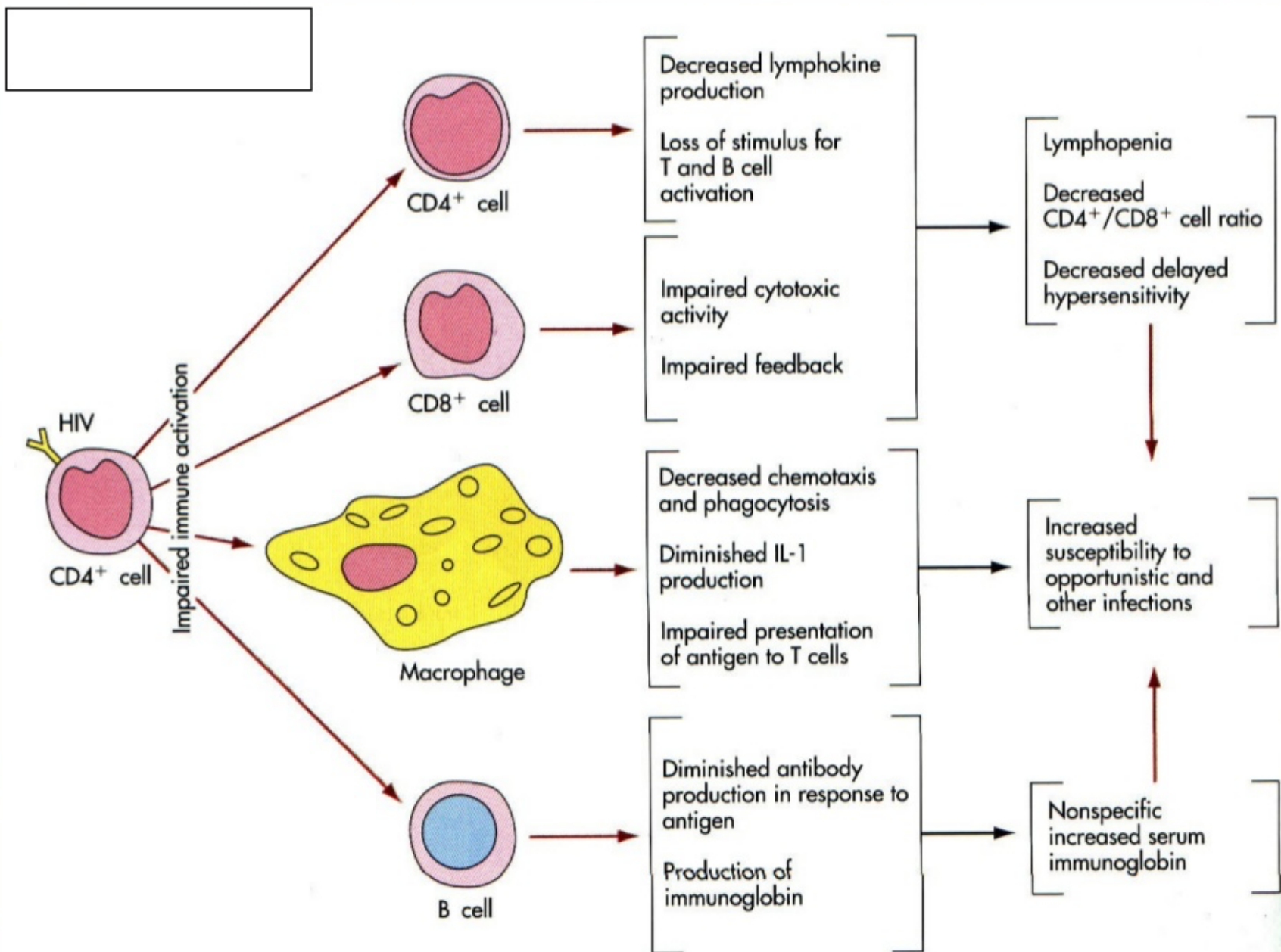
- Eğer enfekte bir T hücresi, makrofaj veya dendritik hücre başka bir enfeksiyöz mikroorganizma gibi dışarıdan gelen uyarılar ile aktive olursa, hücre yoğun bir biçimde sitokinler üretir ve uyarılara karşı kendi geninin transkripsiyonunu başlatarak cevap verir.
- Bu normal cevabın talihsiz sonucu ise, hücrelerin aktivasyonun provirüsü de aktive ederek viral RNA'ların ve daha sonra proteinlerin üretilmesine yol açmasıdır.

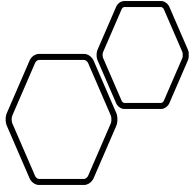




Mechanism of CD4 T cell depletion in HIV infection







Human Immunodeficiency virüs (HIV)

Böylece virüs çekirdek yapısını oluşturup hücre membranına göç eder, konaktan bir lipid zarf edinir ve diğer bir hücreyi enfekte etmeye hazır enfeksiyöz bir viral partikül olarak yayılmaya hazırdır.

Entegre olmuş HIV provirüsünün, hastanın immün sisteminden saklanarak enfekte hücrelerde aylar veya yıllarca **latent kalması** mümkündür.

AIDS olgularının çoğunluğunun sebebi HIV-1'dir. Onunla ilişkili bir virüs olan HIV-2 bazı olgularda hastalığın sebebi olarak karşımıza çıkar.

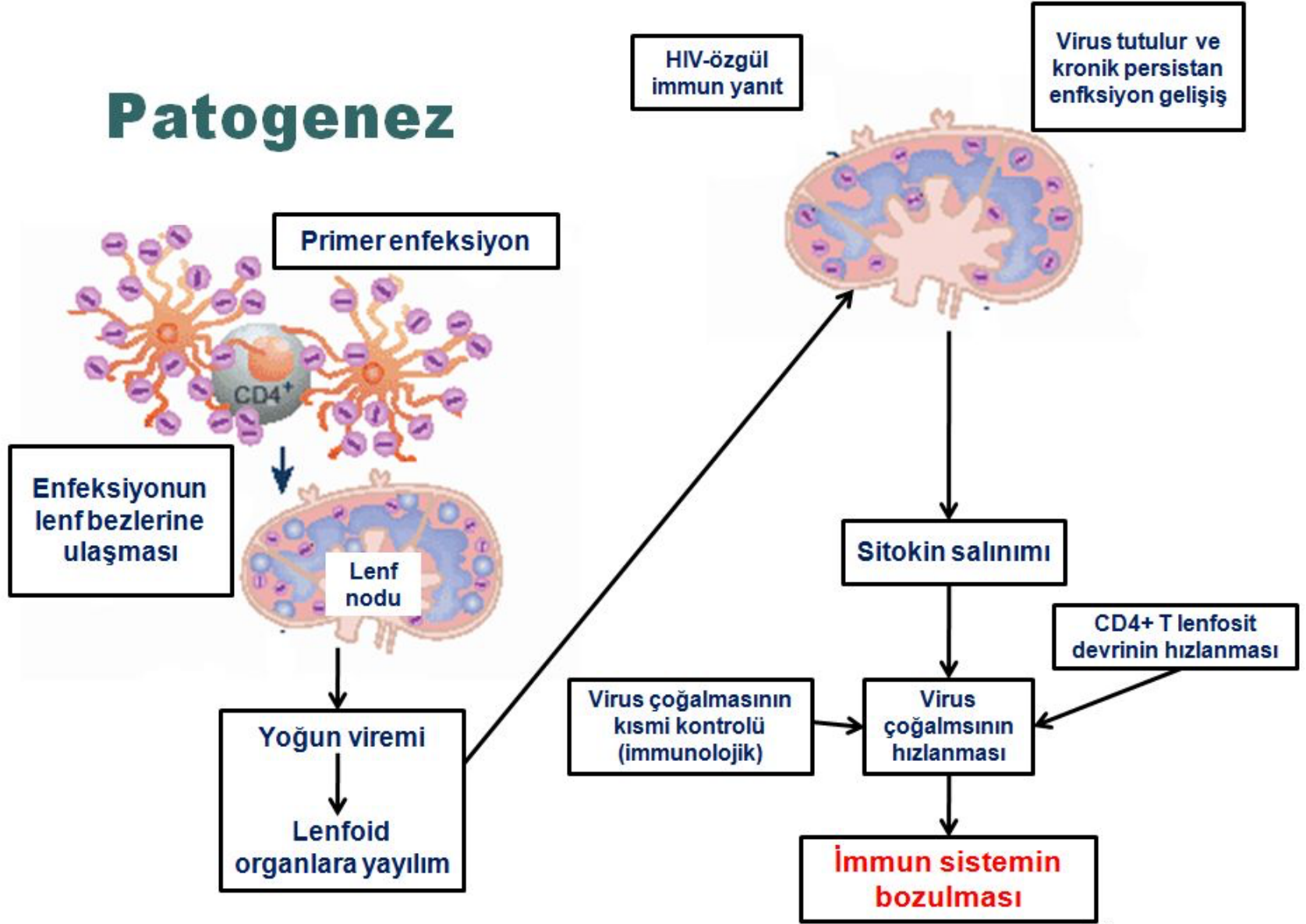
AIDS PATOGENEZİ

- HIV immün sistem hücrelerinde latent bir enfeksiyon oluşturur ve enfeksiyöz virüs üretmek için yeniden etkin olabilir.
- Bu viral üretim, enfekte hücrelerin ölümüne yol açtığı gibi sitotoksik T hücrelerin etkinliği ile enfekte olmayan lenfositleri de öldürür ve takiben immün yetersizlik ve AIDS kliniği gelişir.
- HIV enfeksiyonu cinsel ilişki, intravenöz ilaç kullananlarda kontamine iğnelerin kullanılması, transplasental geçiş veya enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşır.

AIDS PATOGENEZİ

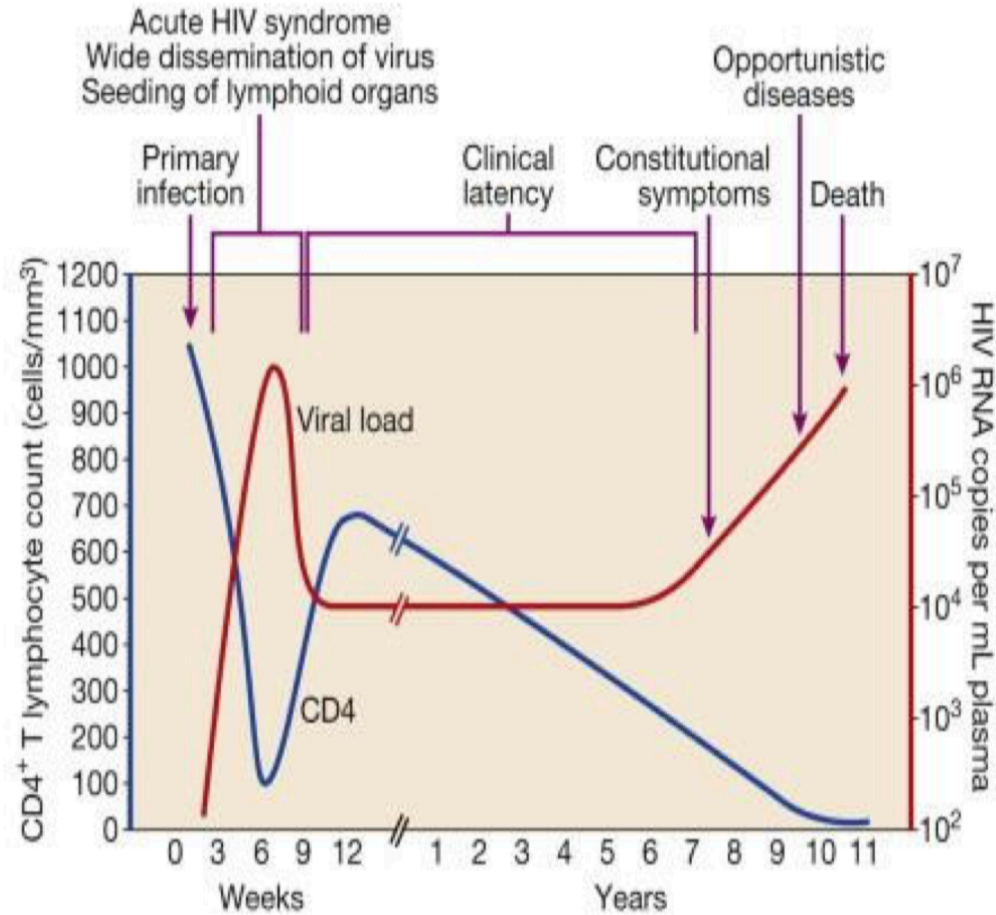
1. Enfeksiyondan sonra virüs kanda tespit edildiği zaman kısa süreli akut bir viremi olabilir ve konak buna herhangi bir hafif viral enfeksiyondaki gibi cevap verir.
2. Virüs kandaki CD4 T hücreler, dendritik hücreleri ve makrofajları, epitel yoluyla giriş yerlerini ve en fazla lenf düğümü gibi lenfoid organları enfekte eder.
3. Dendritik hücreler virüsü epitelden girdiği zaman yakalar ve virüsü T hücrelerini enfekte ettiği yer olan periferik lenfoid organlara taşır.
4. Entegre olmuş provirüs diğer bir enfeksiyon ile aktive olabilir ve bu da viral partiküllerin üretimine ve enfeksiyonun yayılımına sebep olur.

Patogenez



İmunopatogeneze

- Akut infeksiyonda doğal bağışık yanıt patojene karşı ilk savunma hattıdır
- Anatomik bariyerin aşıldığı bölge mukozal yüzeylerdir
 - Genital
 - Rektal
 - Oral
 - Plasental



- ✓ HIV enfeksiyonunun seyri esnasında enfeksiyöz viral partiküllerin esas kaynağı aktive olmuş **CD4 T hücrelerdir; dendritik hücreler ve makrofajlar enfeksiyonun rezervuarıdır.**
- ✓ HIV enfeksiyonundan sonra CD4 T hücrelerin tükenmesi virüsün sitopatik etkisi ile ilişkilidir
- ✓ Viral partiküllerin üretimi sonrasında sitopatik etkiyle enfekte olmayan hücrelerin de ölümü T hücrelerinin sayıca azalmasına neden olur

- ✓ Aktif viral gen ekspresyonu ve protein üretimi T hücrelerin yapımını bozabilir. Bu yüzden virüsün içinde çoğaldığı enfekte T hücreler bu işlem sırasında öldürülür.
- ✓ AIDS'e doğru gidiş esnasındaki T hücre kaybı enfekte hücre sayısından çok daha fazladır.

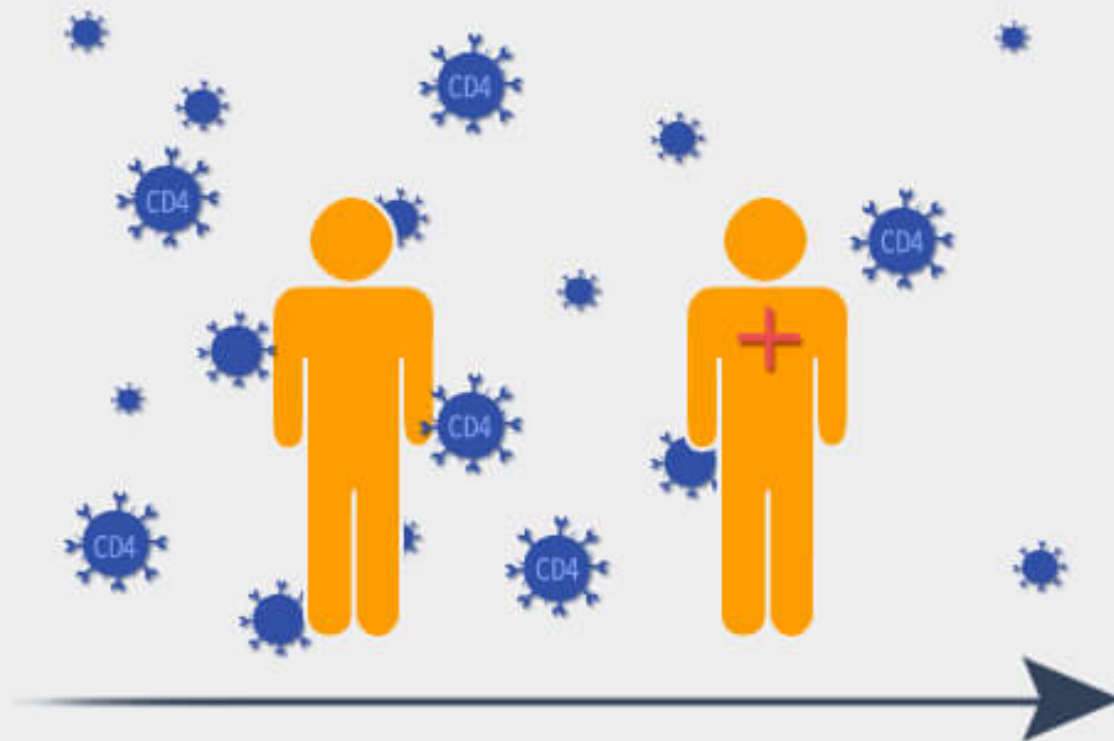
HIV Enfeksiyonunun ve AIDS'in Klinik Özellikleri

- HIV enfeksiyonunun klinik seyri immün yetersizlik ile karakterizedir.
- HIV enfeksiyonundan sonra, erken dönemde vireminin başlaması ile ilişkili olarak hastalarda ateş ve halsizliğin eşlik ettiği hafif bir akut hastalık hali görülebilir.
- Bu hastalık hali birkaç günde geriler ve hastalığın latent dönemi başlar.

HIV Enfeksiyonunun ve AIDS'in Klinik Özellikleri

- Latent dönem boyunca lenfoid dokularda genellikle sürekli CD4 T hücre kaybı olur ve lenfoid dokusunun yapısı bozulur.
- **AIDS'in kronik bir hal almasıyla immün yetersizliğin birincil sonucu olarak vücut enfeksiyonlara ve bazı kanserlere karşı yatkınlık göstermeye başlar**

CD4 T-cells Before and After



healthy range:
500 - 1200 cells/mm³

stage 3 infection (AIDS):
= < 200 cells/mm³

HIV

- Hastalarda, normalde T hücre aracılıklı immünite ile savaşılan virüsler, Pneumocystis carinii gibi mantarlar ve atipik mikobakteri gibi hücre içi mikroorganizmalarla enfeksiyonlar sık olarak görülür
- Bazı mikroorganizmalar ise vücut içerisinde bulunur fakat immün sistemi sağlam olan sağlıklı bireyleri enfekte etmezler.
- Bu mikroorganizmalar enfeksiyon oluşturma fırsatını immün yetersizliği olan bireylerde yakalar ki bu enfeksiyonlara **fırsatçı (oportunistik) enfeksiyonlar** adı verilir.

Human Immunodeficiency Virus (HIV)

- AIDS hastaları hücre dışı bakteriyel enfeksiyonlara karşı risk altındadır, çünkü bakteriyel antijenlere karşı gelişen yardımcı T hücre bağımlı antikor cevabı bozulmuştur.

- Hastalar, onkojenik virüsler ile oluşan kanserlere karşı da yatkınlık gösterebilir.
- En sık iki kanser tipi Epstein Barr virüsün sebep olduğu B hücreli lenfoma ve herpes virüsünün sebep olduğu Kaposi sarkomu'dur.
- İlerlemiş dönemdeki AIDS hastaları, metabolizmanın değişmesi ve azalmış kalori alımı nedeniyle ciddi kilo kaybı yaşarlar yani Wasting sendromuna tutulurlar.
- Bazı AIDS hastalarında beyindeki makrofajların (mikroglia) enfeksiyonu nedeniyle bir demans gelişir.

Human Immunodeficiency Virus (HIV)



- HIV'e karşı immün yanıt virüsün yayılımını ve patolojik etkisini denetlemekte yetersiz kalır.
- Enfekte bireyler, viral antijenlere karşı antikorlar ve CTL'ler üretirler ve erken akut HIV sendromunu sınırlamaya bu yanıt yeterlidir.
- Ancak bu immün yanıtlar genellikle hastalığın kronik ilerleyişini önleyemez.

- GP120 gibi zarf glikoproteinlerine karşı gelişen antikorlar etkisizdir çünkü virüs birçok antikorun hedefi olan gp120 bölgesini hızlı bir şekilde mutasyona uğratır.
- CTL'ler kronik AIDS'te enfekte hücreleri öldürmekte etkisiz kalırlar, **çünkü virüs enfekte hücreler tarafından MHC sınıf I moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder.**
- HIV'e karşı olan immün yanıt enfeksiyonun yayılımını tersine arttırır.

- Antikor ile çevrili virüs partikülleri lenfoid organlardaki makrofajlar ve foliküler dendritik hücreler üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanabilir ve böylece bu hücrelere virüs girişini arttırarak enfeksiyon için ilave rezerv yaratır.
- Eğer CTL'ler enfekte hücreleri parçalayabilseydi, bu virüs parçacıklarının salınımın ve daha çok hücrenin enfeksiyonuna sebep olabilirdi.

Tedavi ve Aşılama Stratejileri

- AIDS'in günümüzdeki tedavi amacı HIV'in çoğalmasını ve hastalığın enfeksiyöz komplikasyonlarını kontrol etmektir.
- Viral ters transkriptaz, proteaz ve integras enzimlerinin aktivitesini durduran ilaç karışımları günümüzde enfeksiyonun erken döneminde uygulanmaktadır ve hatırı sayılır bir fayda sağlamaktadır.
- Bu tedaviye yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi denir.

Tedavi ve Aşılama Stratejileri

- ✓ Bu tedavi pahalıdır ve uzun dönem etkinliği bilinmemektedir. Virüs bu ilaçlara direnci azaltabilecek mutasyonlar yapabilir ve ilaç tedavileri latent virüs rezervlerini yok edemez.

Tedavi ve Aşılama Stratejileri

- HIV'in dünya çapında kontrol edilebilmesi için etkili aşı geliştirilmesine ihtiyaç vardır.
- Başarılı bir aşı doğal bir immün cevabı, yüksek titrede nötralize edici antikor seviyesini, güçlü bir T hücre cevabını ve güçlü bir mukozal immüniteyi oluşturabilmelidir.
- Diğer bir yönü ise HIV'in tüm alt gruplarına karşı koruma sağlayabilmektir.

Tedavi ve Aşılama Stratejileri

- İlk denemeler immünojen olarak gp120 üzerinde yoğunlaşmıştır, ancak bu denemeler büyük oranda başarısız olmuştur.
- Daha güncel çalışmalar çeşitli HIV proteinlerini kodlayan rekombinant çiçek (pox) virüsleri ile DNA aşısının kombine edilmesini kapsamaktadır.
- Klinik çalışmalar ile yeni aşıların etkinliğinin kanıtlanması uzun yıllar sürecektir.