

TÜBERKÜLOZ İLE İLGİLİ HÜCRELERİN DAVRANIŞLARI

Müge Karakayalı^{1*}, Işıl Aydemir¹, Fatma Öztürk², Alican Gumurdu²,
Dila Hatun Sal², Mahmud Özkut², Mehmet İbrahim Tuğlu²

Özet:

Tüberküloz çevresel etkenlerle belirlenen ve bu nedenle bakteriyel etkenlere açık bir ortamda gerçekleşir. Oluşan enfeksiyon sonrasında gelişen patoloji immun sistemi tetikleyerek aktive eder ve bir çok hücre hem kendi katkıları hem de salgıladıkları faktörler ile bu ortamı oldukça karmaşık bir hale getirirler. Birçok farklı hücrenin birbiri ile etkileşerek gerçekleştirdikleri cevaplar hastalığı ve gelecekteki gidişatın belirleyicisi olmaktadır. Bu derlemede tüberküloz enfeksiyonu ile ortaya çıkan hücresel cevap ve hücreler arası etkileşim ile hücrelerin ortama salgıladıkları faktörlerin etkileri incelenmiş ve literatürdeki bilgiler ışığında tartışılmıştır.

HÜCRE VE TÜBERKÜLOZ

Tüberküloz (Tbc), 90'dan fazla antijene ve değişik virülans faktörlerine sahip *Mycobacterium tuberculosis* basili (Mtb) ile konağın mononükleer fagositleri ve T lenfositlerinin ilişkisine bağlı olarak gelişen kronik granülomatöz bir enfeksiyon hastalığıdır. Basiller, hücre debris, C5a gibi konak kemotaktik faktörleri ile dolaşımdan monositler ve lenfositler bu bölgeye çekilir. Bölgeye gelen monositler makrofajlara diferansiye olur; bunlar basilleri daha kolay fagosit eder, ama tahrip edemez. Bu devrede mikobakteriler logaritmik olarak çoğalır, monositler birikmeye devam eder. Basiller lenf yoluyla komşu lenf bezlerine taşınır; kan akımına karışan basiller kemik iliği, dalak, böbrek, karaciğer, kemik, merkezi sinir sistemine (MSS) yayılır (1).

Tüberküloz erken başlangıçlı inflamatuvar bir cevap olup T hücrelerinin bağışık yanıt oluşturmada çalışmaması sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Bu istilacı basillere cevap olarak duyarlı, tanıyıcı ve uyarıcı alveolar makrofajlar tepki oluştururlar. Tüberküloz durumunda bu hücrelerin fonksiyon kaybetmesi sonucu akciğere antijen sunan hücrelerin gecikmesine neden olur. Bunun sonucunda MHC sınıf II antijen ve böylece efektör T hücre gecikmesi durumu oluşur. Bu olay sadece akciğer interstisyumunda değil aynı zaman hava yolu lümeninde de gerçekleşir (2).

* Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AbD, Manisa. ²Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AbD, Manisa. Yazışmalardan sorumlu yazarın e-posta adresi: mugekarakayal@hotmail.com

Böylesi mikrobial patojen ile istila ettiği konakçı arasında oluşan hücresel ve moleküler etkileşimler hem hastalığın mekanizmalarını açıklamak hem de tedavide etkin yol bulmak için gerekli unsurlardır. Örneğin antijen sunumu ile Toll reseptörlerinin etkileşimi bozulduğunda immün sistem gerekli cevabı oluşturamaz. Ortamda oluşan stres cevabı hücrelerin siklusa girmemelerini ve düşük metabolik duruma geçmelerine neden olur. Daha da önemlisi köpüksü makrofajlarda basilin uzun süre canlı kalmasına izin verir. Bu olayların ilerlemesiyle akciğer bağ dokusunda gelişen fibrosiz drenajı engelleyerek gidişatın daha da kötüleşmesini sağlar (3). Bu kötü gidişat inflamasyon, nekroz ve pulmoner kavitasyonla doku erezyonuna neden olur. Doku oluşmasındaki faktörlerden birisi matriks metallo proteinaz (MMP) olup proteolitik enzim ailesi olan bu faktörler hem doku invazyonuna sebep olup hem de sitokin ve kemokin gibi sinyal molekülleri ile hastalığın daha da ilerlemesini sağlar (4).

Akciğerde oluşan bu kötü durumun, histolojik olarak açıklaması eksudatif bir inflamasyon ve bundan kaynaklanan bir çoğalma ile nekrotik merkezli granülomatöz oluşumların meydana gelmesidir. Bu tipik granülom içinde epiteloid makrofajlar, langhansın çok nükleuslu dev hücreleri, lenfositler ve fibrositler bulunmakta olup salgıladıkları sitokin, kemokin ve transkripsiyon faktörleri ile mekanizmaların karmaşıklaşmasına neden olur (5). Bu histolojik ortamda önemli bir hücre de makrofaj olup, solunum yolu ile giren Mtb alveolar makrofajları infekte eder. Akciğer makrofajları özel ve kritik bir hücre içi ortamı oluşturarak Mtb'nin ihtiyacı olan konağı hazırlar. Bu parazitik ilişki Mtb'nin doku makrofajına girdikten sonra fagozom olgunlaşması ile ortadan kaldırılmasını engeller. Böylece basil oluşan bu güzel ortamda çoğalmaya devam eder. Son yıllarda başka hücrelerce sıklıkla kullanılan ve bir hücre intiharı olan apoptoz, basille infekte olmuş makrofajın da kullanabileceği bir mekanizma olarak düşünülmeye başlanmıştır. Hücre ile çevresindeki sinyallerin etkileşmesi şimdilik bu programlanmış hücre ölümünü durdurmakta olsa da, altında yatan mekanizmanın anlaşılması gelecekte tedavi için kullanılabilirliğini düşündürmektedir (6).

Tüberküloz granülomu mikobakteriyel enfeksiyonda gerekli olsa da her zaman mikroorganizmayı ortadan kaldıramayabilir. Bu nedenle konak için yararlı olduğu fakat bağışıklık yanıtı nedeniyle etkinliğinin yetersiz olabileceği düşünülmektedir. Mikobakterilerin RD1 lokusları, bilinmeyen mekanizma ile virulansı arttıran özelleşmiş gizleme sistemini kodlamaktadır. Enfeksiyon sürecini gerçek zamanlı olarak takip etmek için zebra balığı embriyosu kullanılmıştır. RD1'den yoksun bakterinin enfekte makrofaj içinde üreyebilme yeteneğine rağmen etkin bir granülom yapamadığı saptanmıştır. Virulan mikobakterilerle enfekte makrofajların RD1'e bağımlı sinyal ürettiği böylece makrofajların granülom oluşturmak üzere bir araya toplandıkları gösterilmiştir. Mikobakteriler tarafından indüklenen makrofaj agregasyonu hücreler arasında bakteriyel yayılım ve bakteri sayısının artışı ile sıkı bir ilişki içindedir (7). Enfekte olmuş alveolar makrofajların basil için iyi ortam olmasına karşılık T hücreleri ve dendritik hücrelerin enfeksiyon sonrası yetersizlikleri de basil için büyük bir destektir. Özellikle dendritik hücrelerin enfekte olmasından sonra salgıladığı sitokin ve kemokinler bir başka mekanizma karmaşıklığına neden olur (8).

Makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından antijen sunumu farklı mekanizmaları kapsar.

İlk olarak, MHC II molekülüleri mikobakteriyel proteinleri CD4+ T hücrelerine sunar. Bu antijenler profesyonel antijen sunan hücreler içinde fagolizozomal bölümlerde işlenir. İkinci olarak, bütün nükleuslu hücrelerde eksprese edilen MHC sınıf I molekülüleri mikobakteriyel proteinleri antijen özgül CD8+ T hücrelerine sunabilir. Bu mekanizma, bazı mikobakteriyel antijenlerin fagozomdan bir yolunu bulup kaçabilmeleri nedeniyle önemli olabilen sitozolik antijenlerin sunumuna imkân sağlar. Üçüncüsü, makrofaj ve dendritik hücrelerde eksprese olan tip I CD1 molekülüleri gibi nonpolimorfik sınıf I MHC molekülüleri mikobakteriyel lipoproteinleri CD1-kısıtlı T hücrelerine sunabilir. Bu antijen sunum mekanizması antijen özgüllüğü gelişmeden önce enfeksiyonun erken döneminde T hücrelerinin büyük bir bölümünü aktive edebilir. Dördüncü yol nonpolimorfik MHC sınıf Ib molekülüleri içerebilir. Antijen sunumunun ancak özel ortak sinyallerin varlığında T hücre uyarısına yol açtığı bilinmektedir. T hücre uyarılması için en iyi bilinen ortak sinyaller B-7.1 (CD80) ve B-7.2 (CD86)'dir. Bu molekülüleri makrofajlar ve dendritik hücrelerde eksprese edilir ve T hücreler üzerindeki CD28 ve CTLA-4'e bağlanır. İlginç olarak, *M.tuberculosis*'le monositlerin in vitro enfeksiyonu azalmış B-7.1 ekspresyonuna yol açar. Bu molekülüleri makrofajlar ve dendritik hücrelerde eksprese edilir ve T hücreler üzerindeki CD28 ve CTLA-4'e bağlanır. Diğer taraftan, dendritik hücrelerin *M.tuberculosis* enfeksiyonu B-7.1, CD40 ve ICAM-1 ekspresyonunu indükler. Uygun ortak sinyallerin yokluğunda antijen sunumu T hücrelerin artmış apoptozuna yol açabilir (1). Makrofajlar , epitelyal hücreler, dendritik, nötrofil ve eozinofil dışında akciğer bağışıklığını sağlayan B ve T lenfositlerdir. Özellikle B hücrelerinin Mtb enfeksiyonunda kullandığı mekanizmalar hala tam anlaşılmamıştır. B hücreleri granülomatöz reaksiyon düzeyinin belirlenmesinde, sitokin salgılanmasında ve T hücre cevabında düzenleyici rol oynar. Bu ilişkinin iyi anlaşılması özellikle dirençli suşlar için efektif aşı üretiminde rol oynayacaktır (9). Mikobakteri komponentlerine karşı tanıma ile bir sitokin cevabı oluşturarak enfeksiyonun gelişmesinde rol oynar ve bu tanıma reseptörleri olarak da Toll benzeri (TBR), nükleotit oligomerizasyon bölgesi benzeri reseptörler ve C tipi lektinler kullanılmaktadır (10). Bu reseptörlerin yanı sıra uyarıcı reseptörler olarak yer alıp, CD 28 ve IL-4R alfa patojen spesifik cevabının hacmini ve kalitesini belirler. Efektif bir primer T hücre yayılımı için CD 28 iletimli sitümülasyon gerekli olup immüno patolojiden koruyan T düzenleyici hücrelerinin üretim ve aktivasyonunu sağlar. Benzer şekilde IL-alfa makrofaj aktivasyonunun farklı yolları ve inflamasyonunu tip cevabı için gereklidir. Bu iki faktör CD 28 sinyali ile oluşan yardımcı T2 hücrelerinin IL-4 üretimi için ortak noktada buluşurlar. Hayvan deneylerinde ya da monoklonal antikor kullanılan tüberküloz modellerinde bu ilişkilerin ve sonucunda oluşan yararların ve hatta ikincil CD8+ T hücre cevabının meydana gelmesi gösterilmiş (11). Tbc oluşumunda bir başka faktör TNF alfa olup dokuda oluşan patolojik değişim de savunma mekanizmalarını başlatması açısından gerekli olduğu anlaşılmıştır. Ancak tbc gibi durumlarda iki yönlü etkisi bulunan bu faktörün patolojik durumun oluşmasında da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktör sadece Mtb'i kontrol etmekle kalmayıp oluşan doku hasarının daha da kötüleşmesini sağlamaktadır. Sadece salgıladığı kemokinler ile değil aynı zamanda granülom formasyonundaki hücre hareketliliğini yönetmesi ile de bu faktör tbc ve diğer enfeksiyon hastalıklarda da teröpötik etkinin olacağı düşünülür (12).

Benzer şekilde diğer faktörler de Mtb patogenezinde rol oynar. TBR, makrofaj ve dendritik hücrelerde mikrop tanınması için esas olan doğal direnç araçlarından biridir. TBR ailesi üyeleri transmembran proteinleri olup hücre dışı bölgelerde tekrarlayan lösinden zengin motifler vardır.

TBR sitoplazmik bölgesi IL-1 reseptör sinyal bölgesi homologdur. Ayrıca IL-1 ilişkili kinaza (IRAK) bağlıdır ve bu da sitokin oluşumunu sinyal vermek için NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eden bir serin kinazdır. Bugüne kadar en az 10 TBR ayrılmıştır. TLR2, TLR4 ve TLR9 sırasıyla peptidoglikan, bakteri lipopeptidleri ve gram negatif endotoksinlerine karşı hücrel immün cevaptan sorumludur. Mtb ile etkileşen faktörlerle hücreler arası ilişkinin bir örneği de TBR ve myeloid differentiation protein 88 (MyD88) faktörlerinin farklı etkileşimleridir. Tbc karşı immün cevapta TBR benzeri hücreler gerekli değilken MyD88 kesinlikle gerekli olup bunu sadece TBR için aldığı sinyalleri iletmesi ile değil aynı zamanda bağışıklığa yaptığı adaptasyonla gerçekleştirmektedir. Birlikte T hücre iletimli immün yanıtta çalışırken makrofaj efektörlü bağışıklıkta TLR yer almaktadır. MyD88'in bu farklı etkileşimde ana rolü IL-1RV IFN-gama yolakları rol oynamaktadır (13). TLR aracılığıyla, *M. tuberculosis* lizati veya çözünen mikobakteri hücre duvarı ilişkili lipoproteinler kuvvetli bir pro inflamatuvar sitokin olan IL-12 salınımını uyarır. MyD88 bütün TBR tarafından IRAK için bağlantı sağlayan belirli sinyal komponenti, *M. tuberculosis* tarafından indüklenen makrofaj aktivasyonu için esastır.

TBR için patojenin tanımlanmasındaki rolünde yer alması nedeniyle Mt basilinin makrofagozomda yaşaması ve lizozomal enzimlerle reaktif serbest radikallerin oluşturduğu toksisiteden kurtulması ile ilişkili gözükmektedir. Dendritik hücrelerce akciğer mukozasından lenf noduna götürülen Mt basili CD4 ve CD8 + T hücresi tarafından yok edilme sürecinde bu reseptör yer almaktadırlar. Bu aşamaları organize eden bellek T hücreleri de bu reseptör aracılığıyla iş görmektedir. Benzer şekilde latent enfeksiyon oluşumunda da bu reseptörler yer almaktadırlar (14).

Bakteri ve makrofajlar arasındaki ilk etkileşim hem yardımcı T (CD4+) hem de sitotoksik T (CD8+) hücre yanıtına neden olur. Her ne kadar enfeksiyonun kontrol altına alınmasında iki tip T hücre yanıtları arasında farklılıklar olsa da her ikisi de konak savunmasına katkıda bulunmaktadır. *M. tuberculosis* fagositler içinde çoğaldığından CD4+ T hücrelerinin antikor üretimini uarması yararsızdır. Fakat salınımına neden olduğu IFN, enfeksiyonun başlangıcında makrofaj aktivasyonunu uarmaktadır. IFN endotel hücrelerini de uyarır, böylece T hücrelerine bağlanmasını sağlayarak damar içinden komşu dokuya geçmesini ve enfekte bölgeye yönlenmesine neden olur. Daha az IFN salınımına neden olan CD8+ T hücreleri ise bakteriyi yok edemeyen enfekte fagositleri öldürür. Böylece serbest kalan bakteriler aktif makrofajlar tarafından alınarak öldürülür. Makrofaj ve dendritik hücreler; *M. tuberculosis*'in ilk enfeksiyonunda doğal immün yanıtta rollerine ek olarak hem yayılmayı sağlayan hem de konak dokularının yıkımına katkıda bulunan Th1 tarafından yönetilen, kuvvetli hücrel bağışıklık yanıtı sağlar(7). T hücrelerinin fonksiyonel çeşitliliği de farklılıkla ilişkili olabilir. Mikobakteriyel enfeksiyonlarda Th1 yanıtı koruyucu bağışıklık için esastır. Nitekim γ-IFN geni çalışmasına engel olunmuş fareler *M. tuberculosis* enfeksiyonuna oldukça duyarlıdır ve γ-IFN reseptörü olmayan kişilerde tekrarlayan ve bazen öldürücü mikobakteri enfeksiyonları gelişir. Th2 tipi sitokinler İL-4 γ-IFN uyarımını ve makrofaj aktivasyonunu in vitro inhibe eder; buna göre konak yanıtını zayıflatabilir. Tüberküloz hastalarında Th2 tipi sitokinlerde artış saptanmıştır. Bu konu henüz tam netleşmemiş olup daha ayrıntılı bilgilere ihtiyaç vardır (1). Mtb doku makrofajındaki oluşabilecek apoptozu inhibe edip nekrozu tetikleyerek adaptif bağışıklığın başlamasını geciktirir. Yapılan son çalışmalarda Mtb ile enfekte olmuş makrofaj eikazonoidlerin pogramlanmış hücre ölümünü düzenledikleri görülmüştür.

Ayrıca prostaglandin E2' nin (PGE2) bir pro-apoptotik doku lipid ileticisi olarak nekrozise karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Buna karşın lipoksin A4 (LPA4) bir pronekrotik lipid ileticisi olarak PGE2 sentezini baskılayarak mitokondride hasar oluşturur. Plazma membranında gerçekleşen tamir mekanizmasının inhibisyonu ile nekrosiz başlar. Bu iki faktör arasındaki dengenin Mt basili ile enfekte olmuş makrofaj da hücreyi intihara sürüklenme yolu ile bir tedavi protokolü olacağı düşünülmüştür (15). Mt basilinin epitelyal hücrelere invaze olması makropinositoz ile gerçekleşir. Makropinositoz aşamasındaki hücre de aktin mikrofilamentleri yeniden organize olur. Lamella lipodia oluşumu ile artmış sıvı faz alımı izlenir. Sitokolin D ve amirolid makropinositozun inhibitörleri olup hücre invazyonunu önleyebilecekleri düşünülür. Makropinositoz ile Mt basilinin internalizasyonu çözünebilir faktörlerle sağlanır. Bu mekanizmada tedavi için olasılık olarak gözükmemektedir. Mtb'ye bağlı granüloma ile ilişkili lenfoid hücrelerinin yoğun bir sentez ve salgılama aktivitesinin de olduğu bunların içerisindeki bir grubun da absorpsiyon fonksiyonu olan pinositik hücreler olduğu taramalı elektron mikroskopu ile gösterilmiştir (16). *M.tuberculosis*, mononükleer fagositlere, kompleman reseptörleri (CR1, CR3, CR4), mannoz reseptörleri ve diğer hücre yüzey reseptör molekülleri aracılığıyla tutunur. Basilin endositozunda fagositik hücreler üzerindeki farklı reseptörler rol alır; fagositler opsonize olan veya olmayan *M.tuberculosis*'e bağlanır. Mikobakteriler, kompleman faktörle opsonizasyondan sonra CR1, CR3 ve CR4 aracılığıyla tutunup konak makrofajları tarafından alınabilir. CR3 yokluğunda insan makrofajları ve monositleri tarafından basil fagositozu %70-%80 azalır (1). Sürfaktan protein A (Sp-A), ya makrofaj tip II pnömositlere ya da nötrofillere bağlanarak *M.tuberculosis*'in alımına aracılık eder. Diğer bir kollektin üyesi olan plazma faktör MBL fagositlerce mikobakterilerin alımına katkıda bulunabilir. MBL değişik patojenler üzerindeki karbonhidrat yapıları tanır ve doğrudan (henüz belirlenmemiş reseptörler aracılığıyla) ya da dolaylı (kompleman sistem aktivasyonu olarak) fagositozu uyarır. MBL geninde genetik polimorfizm farklı popülasyonlardaki serum MBL miktar değişkenliklerini izah eder. MBL artışı Mtb enfeksiyonu için nispi dezavantajdır.

Bütün ökaryotik hücrelerde otofaji bir denge unsuru olarak hücre içi komponentlerin degrade edilmesinde kullanılır ve aynı zamanda patojenlere karşı savunma oluşturur. Son zamanlarda gittikçe artan otofaji ve otofagozom mekanizmaları özellikle apoptotik süreçte rol oynamakta ve Mt basilinin enfekte ettiği bir ürün yolu olarak ön görülmektedir. Basilin bu süreçten kaçabiliyor olması yaşaması için en önemli etken olup bu ilişkide genler de rol oynamaktadır. IRGM geni otofaji geni olarak bilinir ve bir çok değişik genle birlikte tüberkülozda yer almaktadır. Otofaji ile ilgili genlerde polimorfizmin Mtb'nin kompleks mekanizmalarını yönlendirdiği düşünülmektedir (17). Otofaji ile tbc arasındaki ilişki de basilin invazyonu için UB-p62-LC3 ve NOD1 yolağının ilişkili olduğu ve böylece aktin polimerizasyonu indüklenmesi ile hücreler arası yayılımın gerçekleştiği düşünülmektedir (18).

Doğal dirençle ilişkili makrofaj proteini kodlayan SLC11A1(solute carrier family 11 member 1; daha önceki adı NRAMP1: natural resistance-associated macrophage protein1), enfeksiyon erken devresinde makrofaj aktivasyonu ve mikobakteri öldürülmesine katkıda bulunan ilginç bir gendir. SLC11A1, IL-10 düzenlemesi ile tüberküloza karşı duyarlılığı etkiler. Protein metal iyon taşıyıcılar ailesine ait integral membran proteindir. Bu metal iyonların (özellikle Fe²⁺) makrofaj aktivasyonu ve toksik antimikrobik radikallerin oluşumunda katkıları vardır.

Fagositoz sonrasında, SLC11A1 (NRAMP1) fagozomun bir parçası olur. LC11A1(NRAMP1) mutant fareler azalmış fagozomal olgunlaşması ve asidifikasyon gösterir. Sürpriz bir şekilde bu hayvanlarda mikobakteri üremesi etkilenmez. İnsanlarda SLC11A1(NRAMP1) promoter bölgesinde fonksiyonel polimorfizm azalmış gen ekspresyonu ile ilişkili olup, tüberküloza karşı duyarlılık oluşturur (1).

Mt basili H (37) RV oldukça başarılı bir patojen olup fagositozdan kurtulabilmektedir. Bunu gerçekleştirmede fagozom lizozom inhibisyonunu, fagozom asidifikasyon ve inhibisyonunu, triptofanaspartam içeren kaplayıcı proteinin fagozomda azaltılmasını ve böylece lizozoma olan iletiyi önlemeyi ayrıca son olarak da tekrarlayıcı glisinden zengin protomin ailesinin üyelerini salgılamayı sağlayarak rol oynar. Bu dört fonksiyonun oluşmasını sağlayan mekanizmaları anlamak bu patojene ve dolayısıyla tbc'ye karşı savunma da önemli bir ilerlemeyi sağlayacaktır (19). Epitel bariyerini geçtiğinde Mtb invazyonunu sağlayan makrofajlar asidik ve hidrolitik ortamlar ile kullandıkları fagolizozomlar sayesinde öldürmeyi gerçekleştirir. Fagozomun olgunlaşmasında da pH değişikliği, fagozomlizozom füzyonu, proteolisis, lipolisis ve beta- galaktosidaz aktivitesi rol alır. Konkanamisin A gibi faktörle pH 6.4 olarak düşürülerek bakteriye karşı olan cevabı değiştirir. Fagozom olgunlaşmasında kullanılan bu faktörlerin manüplasyonu da dirençli suşlara karşı tedavide önemli silahlar olacaktır(20).

M. tuberculosis tüm organ ve dokularda hastalık oluşturabilmesine rağmen hücrel yönelimi makrofajlar, monositler ve dendritik hücreler gibi mononükleer fagositlerdir. Tüberküloz patogeneğinde esas olarak *M. tuberculosis* ile makrofajlar arasındaki etkileşim rol oynamaktadır. Fagozomun bakterisidal fagolizozoma olgunlaşması makrofajlar ve fagositik lökositlerde doğal bağışık yanıtın esas mekanizmasıdır. Fagolizozom zarla çevrili kapalı bir bölüm oluşturarak aktif makrofajların antimikrobial yanıtlarının yoğunlaşmasını sağlarken sitotoksik ürünlerin konağın bileşenlerine erişimini kısıtlamaktadır (7). Tüberkülozun patogeneğinde rol oynadığı düşünülen hücre içi sinyal iletim sisteminin değerlendirilmesinde bazı kriterler aranmaktadır. Bunlar; normal koşullarda fagozom olgunlaşması ve antimikrobial aktivite için gerekli spesifik yolun gösterilmesi, virulan *M. tuberculosis*'le enfekte insan makrofajında bu yolun engellendiğinin gösterilmesi ve *M. tuberculosis*'in neden olduğu fagozom olgunlaşması inhibisyonunun ortadan kaldırılması için sinyal iletim yolunun deneysel olarak inhibe edilmesinin gösterilmesidir. Mikobakterilerin makrofajda Ca²⁺ sinyal iletim sistemini engellemesinin bu üç kritere de uyduğu saptanmıştır. Bazal değeri 50-100 nM olan sitoplazmik Ca²⁺, kompleman veya antikor ile opsonize olmuş organizmaların alınmasıyla 500-1000 nM düzeylerine çıkmasına neden olur. Bu Ca²⁺ sinyal iletimi fagositoz için değil, solunum patlaması ve fagozom olgunlaşması gibi doğal bağışıklık sisteminin sonraki basamaklarında etki eden mekanizmalarda gereklidir (7). *M. tuberculosis*, Sfingozinkinazı (SK) inhibe ederek makrofajdaki Ca²⁺ sinyalini durdurmaktadır. Makrofaj yüzey reseptörlerine bağlanan ölü tüberküloz basilleri, konak hücrede SK aktivasyonuna neden olur. SK, Sfingozini Sfingozin 1 fosfata (S1F) dönüşmesini katalize eder. S1F ise endoplazmik retikulumdaki hücre içi depolardan Ca²⁺ salınmasına neden olur. Bu da makrofajlardaki Ca²⁺ düzeyini yükseltir. Buna karşın canlı *M. tuberculosis*, makrofajda SK aktivasyonunu ve fagozomal translokasyonu inhibe eder. S1F'in oluşmaması ve sitoplazmik Ca²⁺ düzeyinin yükselmemesi sonucunda fagozom olgunlaşması engellenerek *M.tuberculosis* hücre içinde canlı kalır (7). *M. tuberculosis*, Ca²⁺'e bağımlı fagozom olgunlaşmasını engellemektedir.

Ölü *M. tuberculosis* içeren fagozomun fagolizozoma olgunlaşmasında sitoplazmik Ca²⁺ düzeylerindeki artış kalmoduline (CaM) bağlanması ile saptanmaktadır. Bunun sonunda Ca²⁺-CaM fagozom membranına doğru yer değiştirir. Ca²⁺+CaM kompleksi inaktif CaMKII'yi aktif fosforile forma dönüştürmektedir. Ca²⁺/CaM/CaMKII sinyal ileten kaskat fosfotidilinositol'e (PI) özgü PI 3-kinaz fagozom membranının dış yaprağında PI 3 F'a dönüşmesini katalize eder. Kesedeki füzyonda düzenleyici olan erken endozomal antijen-1 (EEA-1) PI 3-F'a bağlanarak fagozom olgunlaşmasını artırarak asidik bakterisidal fagolizozoma dönüştürmektedir. Buna karşın makrofajda Ca²⁺ sinyal iletiminin canlı *M. tuberculosis* ile engellenmesi sonucu sitoplazmik CaM fagozom membranında toplanamayacak ve hücre içi sinyal iletimi gerçekleşemeyecektir. Sonuç olarak fagozom olgunlaşmasının engellenmesi insan makrofajlarında *M. Tuberculosis*'in canlı kalmasına katkıda bulunacaktır (7). Kanıtlar göstermektedir ki akciğerler immün düzenlenmedeki önemli bir bölgedir. Bu bölgenin immün cevaptaki yeterliliği patojenlerle enfeksiyonlardan korunmasında büyük rol oynar. Epitel hücreleri, dendritik hücreler, nötrofiller, eozinofiller ve lenfositler bu immün cevabın oluşmasında asıl faktörlerdir. Bu hücrelerin davranışının ve kullandıkları mekanizmalarının anlaşılması sadece tüberküloz için değil diğer akciğer hastalıkları için de çözüm bulunmasını sağlayacaktır. Hücre davranışının moleküler düzeyde incelenmesi ile de klinikte daha kaliteli bir yaşam ve daha etkin tedavi bekleyen hastalar için de önemli bir umut olacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Öztürk R. Tüberkülozda doğal direnç ve risk faktörleri 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kurs kitabı. 2013: 58-73
2. Shaler CR, Horvath C, Lai R, Xing Z. Understanding delayed T-cell priming, Lung recruitment, and airway luminal T-cell responses in host defense against Pulmonary tuberculosis. Clin Dev Immunol. 2012;2012: 628293.
3. Cardona PJ, Ivanyi J. The secret trumps, impelling the pathogenicity of Tubercle bacilli. Erratum in: Enferm Infec Microbiol Clin. 2012 Mar;30(3): 172.
4. Flores-Valdez MA, Barba J. [Matrix metalloproteases and their association to tuberculosis]. Rev Invest Clin. 2010 Sep-Oct;62(5): 461-5.
5. Sugawara I. Why does tuberculosis lead to specific inflammation? Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi. 2009 Sep;78(3): 263-9.
6. Lee J, Hartman M, Kornfeld H. Macrophage apoptosis in tuberculosis. Yonsei Med J. 2009 Feb 28;50(1): 1-11.
7. Esen N. Tüberkülozda Mikobakteriyel Persistans Mekanizmaları. IV. Tüberküloz Sempozyumu ve IV. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Uygulama Kurs Kitabı. 005.58-64
8. Sinha A, Salam N, Gupta S, Natarajan K. Mycobacterium tuberculosis and Dendritic cells: recognition, activation and functional implications. Indian J Biochem Biophys. 2007 Oct;44(5):279-88.
9. Kozakiewicz L, Phuah J, Flynn J, Chan J. The role of B cells and humoral immunity in Mycobacterium tuberculosis infection. Adv Exp Med Biol. 2013;783: 225-50.

10. Torrado E, Cooper AM. Cytokines in the balance of protection and pathology During mycobacterial infections. *Adv Exp Med Biol.* 2013;783:121-40.
11. Hünig T, Lühder F, Elflein K, Gogishvili T, Fröhlich M, Guler R, Cutler A, Brombacher F. CD28 and IL-4: two heavy weights controlling the balance between Immunity and inflammation. *Med Microbiol Immunol.* 2010 Aug;199(3): 239-46.
12. Mootoo A, Stylianou E, Arias MA, Reljic R. TNF-alpha in tuberculosis: a Cytokine with a split personality. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009 Mar;8(1):53-62.
13. Reiling N, Ehlers S, Hölscher C. MyDths and un-TOLled truths: sensor, Instructive and effector immunity to tuberculosis. *Immunol Lett.* 2008 Feb 15;116(1):15-23.
14. Yoshikai Y. [Immunological protection against Mycobacterium tuberculosis infection]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso.* 2009 Jun; 54 (8 Suppl):1014-9.
15. Divangahi M, Behar SM, Remold H. Dyingtolive: how the death modality of the Infected macrophage affect simmunity to tuberculosis. *Adv Exp Med Biol.* 2013;783:103-20.
16. García-Pérez BE, Mondragón-Flores R, Luna-Herrera J. Internalization of Mycobacterium tuberculosis by macropinocytosis in non-phagocyticcells. *Microb Pathog.* 2003 Aug;35(2): 49-55.
17. Songane M, Kleinnijenhuis J, Netea MG, vanCrevel R. The role of autophagy in Host defence against Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb).* 2012 Sep;92(5): 388-96.
18. Ogawa M, Mimuro H, Yoshikawa Y, Ashida H, Sasakawa C. Manipulation of Autophagy by bacteria for their own benefit. *Microbiol Immunol.* 2011 Jul;55(7): 459-71.
19. Meena LS, Rajni. Survival mechanisms of pathogenic Mycobacterium tuberculosis H37Rv. *FEBS J.* 2010 Jun;277(11): 2416-27.
20. Rohde KH, Abramovitch RB, Russell DG. Mycobacterium tuberculosis invasion of macrophages: linking bacterial gene expression to environmental cues. *Cell Host Microbe.* 2007 Nov 15;2(5): 352-64.