

Gizemli bakteri lejyonella: Büyük silah cephanesine sahip bir ordu mu?

Mysterious bacteria legionella: An army with a big arms armory?

Gönül ASLAN¹ (ID)

ÖZET

Lejyonella cinsi bakteriler ilk olarak 1976 yılında Philadelphia'da düzenlenen Amerikan Lejyonu kongresi sırasında, (Bellevue-Stratford Hotel'dekalanlar arasında) görülen büyük bir şiddetli pnömoni salgını sonrasında Dr. Joseph McDade tarafından izole edilmiştir. Lejyonellalar, insanlarda kendiliğinden iyileşen ateşli hastalık (Pontiac ateşi) ve ölümcül pnömoniye (Lejyoner hastalığı) neden olabilen çevresel Gram-negatif bakterilerdir. *Legionella pneumophila* toplum ve hastane kökenli pnömoninin önemli bir nedenidir. Lejyonella ile kontamine olmuş aerosollerin solunması ile alveolar makrofajlar veya epitel hücreleri tarafından basiller fagosite edilir. Lejyoner hastalığı, alveolar makrofajlar içine alınan basilin Dot/Icm genleri tarafından kodlanan Tip 4 Sekresyon Sistemi sayesinde fagolizozomal füzyonu önleyerek, lejyonella içeren vakuol oluşturması bu vakuol içinde konak immün mekanizmalarından kaçarak çoğalmasından kaynaklanır. Lejyonella türü bakterilerinin genomunun en ilgi çekici yönü, amiplerdeki parazitliği sırasında gen transferi yoluyla kazandığı, çoğu ökaryotik kökene sahip olan motiflerdir. Lejyonellalar horizontal gen transferi ile kazandıkları bu motifler sayesinde çevresel faktörlere

ABSTRACT

The bacterium of the genus Legionella were first detected during the American Legion convention held in Philadelphia in 1976, following a large outbreak of severe pneumonia (among residents of the Bellevue-Stratford Hotel) isolated by Dr. Joseph McDade. Legionella is an environmental Gram-negative bacterium that can cause spontaneously healing febrile illnesses (Pontiac fever) and fatal pneumonia (Legionnaires' disease) in humans. *Legionella pneumophila* is an important cause of community- and hospital-acquired pneumonia. It is phagocytosed within alveolar macrophages or epithelial cells by inhalation of aerosols contaminated with Legionella. Legionnaires' disease is caused by the bacilli engulfed in alveolar macrophages forming a vacuole containing Legionella by preventing phagolysosomal fusion, thanks to the Type 4 Secretion System encoded by the Dot/Icm genes, and its proliferation within this vacuole by escaping the host immune mechanisms. The most interesting aspect of the Legionella bacterium's genome is the motifs, most of which are of eukaryotic origin, that it acquired through gene transfer during its parasitism in amoebae. Thanks to the motifs obtained by horizontal

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Mersin, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Gönül ASLAN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Çiftlikköy, Mersin - Türkiye
E-posta / E-mail : drgaslan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 12.12.2023
Kabul Tarihi / Accepted : 18.04.2024

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2024.04864

Aslan G. Gizemli bakteri lejyonella: Büyük silah cephanesine sahip bir ordu mu? Turk Hij Den Biyol Derg, 2024; 81(4): 477 - 492

ve konak immünesine karşı direncini artıracak inanılmaz sayıda virülans faktörüne başka bir deyişle adeta “büyük silah cephanesine sahip bir ordu”ya sahip olmuşlardır. Ayrıca bu ökaryotik motifler bakterilere; olağanüstü adaptasyon stratejileri geliştirme kapasitesi kazandırır. Biyofilm ve amip içinde hayatta kalmaları, onları yoğun dezenfeksiyon uygulamalarından koruyarak, çevresel faktörlere karşı dirençlerinin artışına da neden olur. Lejyonellaların, bulaşıcı faz ve enfektif olmayan replikatif faz olmak üzere bifazik yaşam döngüsü; fizyolojik, morfojenetik ve metabolik değişim yeteneklerini de ortaya koymaktadır. Amip ve makrofajlar içindeki enfeksiyon döngüsü benzerliği çevresel amiplerin adeta bir “eğitici” görevi yaptığını düşündürmektedir. Bu derlemede, lejyonellanın amipleri ve makrofajları enfekte etme yetenekleri, virülans/hayatta kalma stratejileri, enfeksiyon mekanizmaları, konak immünesi ve lejyonella immünopatogenezine ait güncel bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lejyonella, *Legionella pneumophila*, virülans faktörü, immünopatogenez

gene transfer, Legionella bacteria have an incredible number of virulence factors that will increase their resistance to environmental factors and host immunity, that is, “an army with a huge arsenal”. Moreover, these eukaryotic motifs also apply to bacteria; Provides the capacity to develop exceptional adaptation strategies. Their survival in biofilms and amoebae protects them from intensive disinfection practices and increases their resistance to environmental factors. The two-phase life cycle of Legionella includes the infectious phase and the non-infective replicative phase; It also reveals physiological, morphogenetic and metabolic change abilities. Amoebae and macrophages suggests that environmental amoebae act as an “educator” the similarity of the infection cycle between. It is aimed to review current information on the abilities of Legionella to infect amoebae and macrophages, virulence/survival strategies, infection mechanisms, host immunity and Legionella immunopathogenesis.

Key Words: Legionella, *Legionella pneumophila*, virulence factor, immunopathogenesis

GİRİŞ

Lejyonella cinsi bakteriler ilk kez 1976 yılında Philadelphia’da, Amerika’nın bağımsızlık yıldönümü kutlamaları sırasında, Amerikan Lejyonerleri arasında oluşan atipik pnömoni salgınından izole edildi. Temmuz 1976’da, Philadelphia Pensilvanya’da Amerikan Lejyonu kongresinde, Bellevue-Stratford Hotel’de kalanlar arasında ciddi bir solunum yolu hastalığı salgını meydana geldi. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) hastalık kontrol ve önleme merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC), salgının nedenini belirlemek için kapsamlı bir epidemiyolojik ve mikrobiyolojik araştırma yürüttü. Aylar süren yoğun araştırmaların ardından (6 ay sonra),

CDC mikrobiyoloğu Dr. Joseph McDade tarafından otopsi yapılan akciğer dokusundan, salgının kaynağı Gram-negatif organizma izole edildi (1-3). Toplamda 34 ölümün gerçekleştiği ve 200’den fazla kişinin etkilendiği bu gizemli pnömoniye, Lejyoner toplantısı sırasında olduğu için Lejyoner hastalığı (LH), izole edilen Gram negatif bakteriye; pnömoni oluşturduğu ve salgın Philadelphia’da Amerikan Lejyonerleri’nde ortaya çıktığı için *Legionella pneumophila* adı verilmiştir (4). 1977’de Lejyonella’nın keşfi ve ardı ardına kültür ortamlarının geliştirilmesi, lejyonellanın çevresel örneklerden izolasyonu daha önce çözülmemiş solunum yolu hastalığı salgınlarının geriye dönük incelenmesine yol açmıştır. Bakteri kültürünün yapılabilmesi ve izolasyonu

pnömoni ile ilişkili diğer lejyonella türlerinin hızlı bir şekilde sınıflandırılmasını sağlamıştır (5). Salgın sonrası hayatta kalanlarda lejyonellaya karşı oluşan antikörlerin tespit edilmesiyle, solunum yolu enfeksiyonu salgınından sorumlu ajanının lejyonella olduğu kanıtlanmıştır. Lejyoner hastalığının nedeni kesin olarak belirlendikten sonra, bilim adamları 1976'dan önce meydana gelen sebebi belirlemediği benzer salgınların kaynağının lejyonella ile ilişkisini araştırmaya başladılar. CDC araştırmacıları, böylece Philadelphia ve Pontiac'ta görülen ateşli hastalık salgınlarının aynı organizmadan kaynaklandığını tespit ettiler. "Pontiac ateşi", ismini ilk vakanın görüldüğü Michigan'daki Pontiac şehriden almıştır. Pontiac Sağlık Departmanında 1968 temmuz ayında [inkübasyon süresi 36 saat olan, yaklaşık 2-5 gün içinde geçen, ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik ve hafif grip ile karakterize] bir salgın hastalık meydana gelmiş, sağlık departmanda görevli 100 kişiden 95'inin dahil olduğu toplamda 144 kişi etkilenmiştir. 32 Pontiac ateşi vakasından alınan serumlarda lejyonella antikörlerinin tespit edilmesiyle lejyonellanın; pnömoni yanı sıra Pontiac ateşine de neden olduğu ortaya konulmuştur (2,6).

Bundan sonra, diğer birçok lejyonella türü ardı ardına tanımlanmış ve artık tanımlanan türlerin neredeyse yarısının [72 tür, LPSN-List of Prokaryotic Names with Nomenclature, www.bacterio.net (12 Şubat 2024'de erişildi) temel alınmıştır] hastane kökenli veya toplum kökenli pnömoniden sorumlu ajanlar olduğu belirlenmiştir. *L. pneumophila* dünya çapında LH vakalarının %91.5'ine neden olarak ilk sırada yer alır ve serogrup 1 (LP sg1) en büyük oranı (%84) oluşturur. *Legionella bozemanæ*, *Legionella micdadei* ve *Legionella longbeachæ* ikinci en yaygın etiyolojik ajanlardır ve dünyadaki lejyonellozis vakalarının yalnızca %2-7'sini oluştururlar (7,8). *L. longbeachæ* dünya çapındaki vakaların yaklaşık %1'ini oluştururken, ilginç bir şekilde Avustralya ve Yeni Zelanda'daki vakaların %50-60'ını oluşturmaktadır. Ancak son 10 yılda *L. longbeachæ* enfeksiyonunun neden olduğu vakalar Avrupa'da da giderek artan

oranda rapor edilmektedir (9,10). *L. longbeachæ*, kapsüllü ve toprakta doğal olarak bulunan tek tür olması nedeniyle diğer lejyonellalardan ayrılır. *L. pneumophila* ve *L. longbeachæ* arasında insan hastalığının ciddiyeti açısından farklılıklar belgelenmemiş olsa da toprak metazoaları ile birlikte evrimleşmesinin bir sonucu olarak *L. longbeachæ* ile enfeksiyonun daha öldürücü olduğu düşünülmektedir (11).

Lejyonellalar büyük ölçüde çevresel patojenlerdir ve doğal yaşam alanları tatlı su rezervuarları, nemli toprak, saksı toprağı/kompost ve gübrelerdir. Ayrıca sıhhi tesisat sistemleri, klima üniteleri, küvetler ve duşlar gibi insan yapımı su sistemlerinde de bulunmaktadır (12). Duyarlı konağın lejyonella içeren aerosol halindeki suyu soluması veya aspire etmesiyle insanlarda solunum yolu hastalığına neden olur (13). Şu ana kadar yalnızca bir şüpheli vaka dışında insandan insana bulaş bildirilmemiştir (12). İnsandan insana bulaş vakasının bildirilmemesi, *L. pneumophila*'nın insanları enfekte etmeye tamamen adapte olmadığını göstermektedir (14). Hayvanların serumunda lejyonella antikörleri tespit edilmesine rağmen belgelenmiş hiçbir zoonotik bulaşma vakası bildirilmemiştir. Lejyonellanın çevresel kaynaklarına uzun süren maruziyet, insanlarda birkaç ay boyunca ve herhangi bir klinik semptomu neden olmadan 10 yıla kadar ölçülebilir seviyelerde kalabilen antikörlerin üretimini tetikler. Çalışmalar, sağlıklı popülasyonlarda lejyonella antikör düzeylerinin %1-45 arasında olduğunu göstermiştir (12,15).

Fakültatif hücre içi patojeni olan *L. pneumophila* toplum ve hastane kökenli pnömoninin önemli bir nedenidir. Enfeksiyon için belirlenen risk faktörleri; 50 yaşından büyük olma, erkek cinsiyet, kronik akciğer hastalığı, sigara ve alkol kullanımı, immün sistemi baskılayan herhangi bir hastalığın olması veya immüsupresyona neden olacak ilaç kullanılması (organ transplantasyonu, kortikosteroid ve benzeri ilaçların kullanımı, maligniteler, diabetes mellitus vb), hastanelerde cerrahi işlemler sırasında uygulanan genel anestezi ve endotrakeal entübasyonlardır (9).

Lejyonella enfeksiyonu aynı zamanda toplumsal ortamlarda şiddetli pnömoninin en yaygın nedenlerinden biridir ve lejyonella, hastane kaynaklı pnömoni vakalarının %40'undan izole edilmiştir (14,15).

Lejyonellanın patojenik türleri, lejyonella içeren aerosoller yoluyla insanda lejyonelloz adı verilen bir hastalığa neden olabilir; kendini sınırlayan grip benzeri Pontiac ateşi ve alveolar makrofajları enfekte ederek ciddi pnömoni oluşturan LH olmak üzere hastalığın iki biçimi vardır. Lejyonella, su ortamlarında sıklıkla biyofilm içerisinde veya protozoa paraziti olarak bulunan fırsatçı bir patojendir (7,13,16,17). Çeşitli amip cinsleri ile uzun süreli etkileşim ve kapsamlı ortak evrim, lejyonellayı insanları enfekte etmek için patojenik hale getirir ve ayrıca virülans farklılaşması ve heterojenite de kazandırır. Geleneksel olarak replikasyon süreçlerinin ve insan makrofaj enfeksiyonlarının başlatılmasında rol oynayan patogeneze ile ilişkili proteinler virülans faktörleri olarak kabul edilir. "Virülans faktörleri" hem doğal hem de tesadüfi konakların enfeksiyonunda etkilidir. Bu faktörler lejyonellanın yaşam döngüsünde önemli roller oynarlar ve bakterilerin hayatta kalması için gereklidirler. *L. pneumophila* ökaryotik hücrelerde hayatta kalabilmek ve çoğalabilmek için Dot/Icm genleri tarafından kodlanan özel bir Tip IV salgılama sistemine (T4SS) ihtiyaç duyar (7,16).

Bu derlemede, lejyonellanın amipleri ve makrofajları enfekte etme yetenekleri, virülans ve hayatta kalma stratejileri, enfeksiyon mekanizmaları, konak immünitesi ve lejyonella immünopatogeneze ait güncel bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Lejyonella virülans faktörleri ve patogenezi

L. pneumophila'nın protozoa ve memeli konak hücrelerine bağlanması, hücre içinde hayatta kalması, replikasyonu ve hücreden hücreye yayılma özellikleri lejyonella enfeksiyonlarının patogenezinde etkilidir. Çevresel su örneklerindeki suşlar, serbest yaşayan amiplerde de hayatta kalabildiği için seçici baskıya bağlı olarak daha fazla virülans genleri ve faktörleri

edinebilir. Bu nedenle lejyonella virülansının evriminde amiplerin "eğitim alanı" olarak önemli olduğu vurgulanmaktadır (14).

Lejyonella yüzey virülans faktörleri

L. pneumophila'nın konak hücreye (makrofajlar ve protozoan hücreler) yaklaşması, bağlanması ve istilası hücresel enfeksiyon döngüsündeki kritik adımlardır. Adezinler, T4SS ve T2SS proteinleri, flagellum, pili, enzimler, bazı dış zar proteinleri ve lipopolisakaritler (LPS) dahil olmak üzere çok sayıda faktör bu süreçlere katkıda bulunur. *L. pneumophila*'nın hücre yüzeyinde, dış membran kesecikleri (OMV'ler), peptidoglikanla ilişkili lipoprotein (PAL), majör hücreyle ilişkili fosfolipaz A/lisofosfolipaz A (PlaB), majör salgılanan fosfolipaz (PlaA), PlaC, MOMP, makrofaj enfektivite güçlendirici (macrophage infectivity potentiator: Mip), Hsp60 ve FeoB bulunmaktadır. Bu faktörler *L. pneumophila*'nın konak hücrelerine başarılı bir şekilde kolonizasyonu, sonrasında hücreye giriş, replikasyon ve LH oluşumunda etkili olmaktadır (Tablo-1) (14,18).

Yüzeyle ilişkili bakteriyel proteinler hücre dışı ve hücre içi konak proteinlerini hedef alır ve enfeksiyonun farklı aşamalarına katkıda bulunur. *L. pneumophila*'nın hücre yüzeyindeki proteinler, patojen-konak etkileşimlerinde merkezi bir rol oynar. *L. pneumophila*'nın makrofaj tarafından tanınması, adezyonu ve kompleman aracılı fagositozu, konak hücre reseptörleri CR1 ve CR3 aracılığıyla gerçekleşir (19).

Yüzey virülans faktörlerinden, MOMP; Lejyonellanın konak hücrelere bağlanmasını, OMV; paketlenmiş materyallerin ökaryotik hücrelere bağlanmasını ve girişini sağlar. LPS ve PAL proinflatuar sitokinlerin salgılanmasını uyarır, FeoB, Fe²⁺ alımında etkili olur. Mip ise bakterilerin doku bariyerlerini aşmasında etkin rol oynamaktadır. PlaB ise *L. pneumophila*'nın akciğerlerde replikasyonunu ve dalağa yayılmasını teşvik etmektedir (Tablo 1)(14).

Tablo 1. Lejyonella virülans faktörleri (14)

Virülans geni/faktörü	Genin kazandırdığı virülans özelliği
LPS	İnsan monositik hücrelerinden proinflatuar sitokinlerin salgılanmasını indükler
MOMP: Major Dış Membran Proteini	Lejyonellanın konak hücrelere bağlanmasında önemli bir rol oynar
Flagella (<i>flaA</i>)	Basilin alveoller ve akciğerde yayılması, biyofilm oluşturma ve çevre koşulları uygun olmadığında hayatta kalma yeteneğini düzenler
Mip geninin kodladığı protein	Memeli ve protozoan fagositlerine karşı hücre içi öldürmeye direnç kazandırır
<i>cpxRA</i>	Tip IVB salgılama sistemi tarafından efektör proteinlerin salgılanması için gerekli faktörü düzenler
<i>iraA</i> gen lokusu tarafından kodlanan metil transferaz	Bakteriyel hücre içi enfeksiyon için gereklidir
<i>iraB</i> lokusu tarafından kodlanan varsayımsal demir-peptit taşıyıcısı	Demir yüklü peptitler aracılığıyla yüksek değerlikli demirin alımında rol oynayabilir
<i>RtxA</i> geninin kodladığı protein	Yapışma, istila, sitotoksiste ve gözenek oluşumunu sağlar
<i>Lvh</i> geni	Virülan bakterinin konak hücreye bağlanmasına yardımcı olan tip IVA salgı sisteminden türetilen bir proteini kodlar
Dot/Icm geni	Konak hücrelerde lejyonellanın replikasyonundan sorumlu olan TIVB salgı sisteminden türetilen bir proteini kodlar.
<i>enhC</i>	Hücre duvarı bütünlüğünün korunması, lejyonellanın hücre içi büyümesinin kolaylaştırılması
<i>Hsp60</i>	<i>L. pneumophila</i> 'nın fagositozuna aracılık eder
Tip IV pili (<i>lpnE</i>)	<i>L. pneumophila</i> 'nın makrofaj içine girişi, <i>L. pneumophila</i> vakuolünün replikasyonunda, biyofilm gelişiminde etkili
<i>LpnE</i> (<i>rtxA</i>)	<i>L. pneumophila</i> 'nın insan hücrelerine bağlanmasına aracılık eder
<i>LadC</i>	Makrofajlara yapışma

LPS

LPS *L. pneumophila*'nın serogrubunu ve patojenik özelliklerini belirlemektedir. LPS, oligosakkarit yapıda bir O zinciri ve glikolipit yapıda lipit A'dan oluşur. Yüksek heterojeniteye sahip O zinciri, *L. pneumophila*'nın sınıflandırılmasını (15 serogrup) sağlamaktadır (18). *L. pneumophila*'nın LPS'si, bileşimi ve düşük endotoksik potansiyeli nedeniyle diğer bakterilerinkinden önemli ölçüde farklıdır. Membrana bağlı lipit A, özellikle uzun zincirli ve dallanmış yağ asitlerinden oluşur. Bu

nedenle LPS, bakteriyi konak hücre zarına sabitleyen bir yapışma faktörü olarak görev yapabilir. Ayrıca patojenin lizozomal sindirimden kaçmasına da katkı yapar. Lejyonellanın LPS'leri diğer Gram (-) bakterilerinkinden farklıdır. Enfeksiyonun evresine bağlı olarak hidrofilik/hidrofobik olmak üzere iki farklı formunu ifade edebilir. Daha hidrofilik varyant, lejyonellanın fagozoma yakınlığını kolaylaştırırken, hidrofobik form, konak hücre zarlarına yapışmanın yanı sıra bakterinin aerosollerde hayatta kalmasını ve bulaşmasını kolaylaştırır (19,20).

Flagella

Legionella spp. genelde polar ve/veya lateral flagella aracılığıyla hareket eder. Flagella hareketi sayesinde bakterinin yeni konak hücrelere erişimi kolaylaşır, akciğer ve alveollere yayılımı artar. Flagellin geni *flaA*'nın transkripsiyonu, alternatif sigma faktörü σ^{28} *fliA* tarafından sıcaklığa bağlı olarak düzenlenir. *flaA* ekspresyonunda aminoasit miktarı, ortamın viskozitesi ve ozmolaritesi gibi çevresel faktörler de etkilidir. *fliA*, *L. pneumophila*'nın biyofilm oluşturma yeteneğini ve çevre koşulları uygun olmadığında hayatta kalma yeteneğini düzenler. Flagella aynı zamanda konak bağışıklığını etkiler. *flaA* delesyonunda amip ve insan hücrelerinde bakterinin proliferasyonunun zayıfladığı gösterilmiştir. Flagella, hücre yüzeyindeki Toll benzeri reseptör 5 (TLR5) gibi çeşitli konak reseptörler tarafından tanınarak doğal bağışıklıkta etkin rol oynayan alveolar makrofajları aktive eder. TLR5, polimorfonükleer nötrofillerin (PMN'ler) alveollerde toplanmasını uyararak bakteri klirensini sağlar (19,20).

Mip

Mip, 24 kDa'lık temel bir yüzey proteindir. *L. pneumophila*'nın genetik olarak tanımlanmış ilk virülans faktörüdür. *L. pneumophila* Mip mutantlarında, makrofajlar, epitelyal hücreler ve amipler dahil olmak üzere ökaryotik hücrelerde replikasyon kapasitesinin zayıfladığı gösterilmiştir. Yaklaşık 20 yıldır lejyonellanın moleküler tanı ve tiplendirilmesi için bir hedef olarak Mip nükleotid dizisi kullanılmaktadır (19).

Tip I, II ve IV Salgı Sistemleri

Lejyonellanın protistlerde ve çevrede hayatta kalma süreçleri, bakteriye hücre içi replikasyon dahil sayısız virülans özelliği kazandırmıştır. *L. pneumophila* yüzey proteinleri aracılığıyla konak hücre membranıyla etkileşim sağlayarak virülans faktörlerini hücre dışı boşluğa veya doğrudan konak hücre sitozolüne salgılayabilmektedir. Lejyonellalar, hücresel ve doku patogenezinde etkili farklı salgı sistemlerine sahiptir (19).

T1SS; Lss sT1SSlssXYZABD lokusu tarafından kodlanır. Basilin konak hücreye kayma hareketiyle girişine, istila ve hücre içi replikasyona katkıda bulur. Çeşitli amip türlerinde, alveoler makrofajlarda ve akciğer epitel hücrelerinde hücre içi yaşam döngüsünde önemli bir rol oynar. Patojenin akciğer dokusunda persistensine katkıda bulunur ve konağın kemokin ve sitokin tepkisini azaltır. Ayrıca düşük sıcaklıklarda *L. pneumophila*'nın üremesini ve biyofilm oluşumunu düzenler (7,19).

T2SS; lsp lokusu tarafından kodlanır. Kayma hareketinin oluşumunda ve yüzey aktif maddelerin salgılanmasında rol oynar. Bu yüzey aktif maddeler ayrıca antibakteriyel özellik sergiler ve *L. pneumophila* için diğer lejyonella türlerine göre seçici bir avantaj yaratır. T2SS, farklı amip türlerinin optimal enfeksiyonu için gerekli olan M4 çinko metaloproteazProA, PlaAPlaC, RNazlar ve NttA-E gibi 25'ten fazla efektör proteinin düzenlemesini yapar (19).

T4SS; Dot/Icm genleri tarafından eksprese edilir, *L. pneumophila*'nın tüm yaşam döngüsü için gerekli olan en önemli salgı sistemidir. *L. pneumophila* tarafından serbest yaşayan protozoaları parazitleştirmek için geliştirilen virülans stratejileri, memeli makrofajları içinde çoğalma yeteneği kazandırmıştır. *L. pneumophila* fagositoz sırasında, lizozomal bozulmayı önlemek için vakuolünü hızla yeniden şekillendirir ve LCV adı verilen hücre içi replikatif bir niş oluşturur. *L. pneumophila* LCV biyogenezi ve hücre içi replikasyon için, T4SS tarafından konak hücrelerde salgılanan üç yüzden fazla bireysel efektör proteini kullanır (21,22). Bu proteinlerin tümü virülans faktörleri olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, özellikle insan makrofajları içinde enfektivite veya replikasyon için gerekli olan genlere sahip *L. pneumophila* mutantları, aynı zamanda protozoalarda bakteriyel enfektiviteyi ve hücre içi sağkalımı ciddi şekilde zayıflatmıştır. Virülans faktörleri hem doğal hem de tesadüf konak enfeksiyonlarında rol almaktadır ve bakterilerin hayatta kalması için gereklidir (7). T4SS besin alımı, lizozomal etkiyi önleme, LCV'nin biyogenezi ve hücre içi replikasyon için gereklidir. Bazı *L. pneumophila*

efektörleri, paradoksal olarak makrofajlardaki pro-inflamatuar bağışıklık tepkilerini güçlendirir (22).

Efektör proteinler bakterinin hücre içine giriş-çıkışını kontrol eder, fagolizozom füzyonunu bozar ve ökaryotik hücredeki vezikül taşınması, sinyal iletimi, gen ekspresyonu ve protein translasyonu, hücre iskeleti dinamiği, otofaji, apoptoz yolları gibi birçok kritik süreci manipüle eder. İlginç bir şekilde, T4SS efektörlerinin yakın zamanda mitokondriyal FoF1-ATPase aktivitesinin ATP hidrolizini tersine çevirdiği gösterilmiştir. Bu, patojenin konak hücre ölümünü tam olarak zamanlamasını bile sağlayacağını göstermektedir (19,23).

Başlıca salgı proteini ProA

ProA ilk olarak 1981'de Thompson ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve *L. pneumophila* 1-6 serogruplarında analiz edilmiştir. Kobaylarda ProA'nın bakteriyel replikasyondaki, hastalığın seyri ve akciğer dokusunun nekrozu üzerindeki etkileri gösterilmiştir. ProA, virülans düzenlemesine, konak doku bozulmasına ve bağışıklıktan kaçınmaya aracılık eder. Lejyoner hastalığı sırasında, bazal laminadaki kollajen IV ve hücre yapışma proteini vitronektin gibi yapısal konak hedeflere bağlı olarak doku bozulmasına neden olur. ProA aynı zamanda konak proteazların kontrolü için önemli olan α 1-antitripsin'i de parçalar. Ayrıca ProA hemolitik özellikler sergiler ve bağışıklıktan kaçınmaya önemli ölçüde katkıda bulunur. Çinko metalloproteaz-ProA sadece humoral serum bileşenlerini ve kemokinleri (IL-2, IL-6, TNF- α) parçalamakla kalmaz, aynı zamanda spesifik yüzey reseptörlerinin bu sinyal molekülleri aracılığıyla çeşitli bağışıklık hücrelerini uyarmasını ve çoğalmasını da etkiler. Proteaz, konak hedeflerinin yanı sıra, *L. pneumophila*'nın hücre içi yaşam döngüsü sırasında önemli bir rol oynayan diğer bakteriyel proteinleri de etkiler. Ekzojen flagellanın bölünmesi yoluyla TLR5 aracılı bağışıklık tepkisi ve dolayısıyla sitokin ekspresyonu azaltır. ProA, LCV'de lipid bozulmasına ve amino asit sentezine katkıda bulunan PlaA/PlaC ve LapA gibi virülans faktörlerini aktive edebilir. ProA'nın PMN ve monosit kemotaksisini

bozarak, reaktif oksijen radikalleri üretimini engelleyerek dolayısıyla da oksidatif patlamayı engelleyerek bakteriyel eliminasyonu engelleyebildiği gösterilmiştir (19).

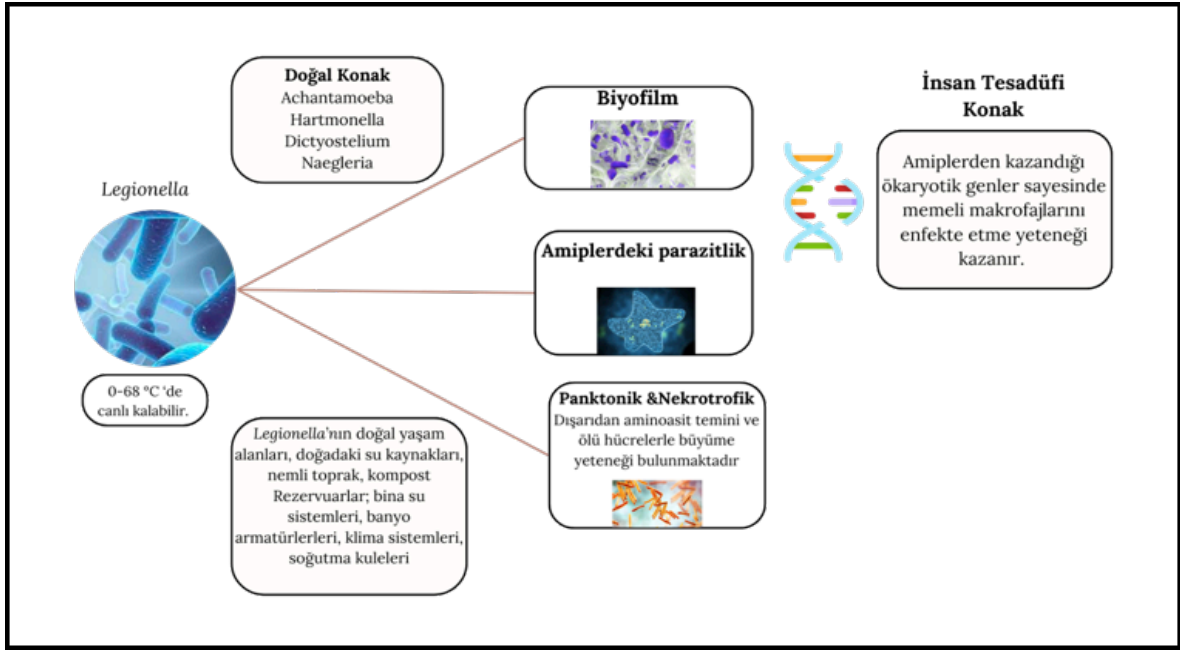
Lejyonellalar üzerinde çok sayıda çalışmalar yapıldığı için ayrıntılı olarak bahsettiğimiz ve Tablo 1'de ismi ve fonksiyonu geçen faktörler dışında "büyük silah cephanesine sahip gizemli bakteri" olarak anılabilecek nitelikte çok sayıda virülans faktörüne sahiptir.

Lejyonella türlerinin çeşitli ortamlarda adaptasyon stratejileri: *Legionella* spp., sıcaklık, besinlere erişim, metabolitlerin varlığı ve habitat gibi çeşitli çevresel faktörlere bağlı olarak pleomorfizm (çubuk şeklinde, kokoid ve filamentli formlar olarak) sergileme ve farklı trofik seviyelerde gelişme yeteneğine sahiptir. Lejyonella cinsine ait bakteriler 0-68°C arasındaki sıcaklıklarda hayatta kalabilmekte ve 20-42°C arasında fizyolojik gelişim sürdürebilmektedir. Antarktika'daki Japon araştırma istasyonu Syowa yakınındaki buzul göllerinde yaşayan mikrobiyal topluluklarda bile lejyonella türlerinin varlığı gösterilmiştir (Şekil 1)(12) .

Lejyonella, genellikle biyofilmlerle ilişkili veya amiplerin içinde çoğalan tatlı su ekosistemlerinde bulunur. *L. pneumophila* klinik izolatu ile yapılan çalışmalar bu bakterinin, *Klebsiella pneumoniae*, *Flavobacterium* spp. ve *Pseudomonas fluorescens* gibi mikroorganizmalar tarafından oluşturulan biyofilm içerisinde girme yeteneği olduğunu göstermiştir (12).

Lejyonellanın doğal rezervuarı ve barınağı sulu ortamlarda serbest yaşayan amiplerdir (Şekil 1)(5,14). *L. pneumophila*, çevredeki *Acanthamoeba castellanii*, *Verbamooeba vermiformis* veya *Hartmanella vermiformis* gibi çevresel protozoalarda yaşayan ancak fırsatçı bir şekilde tesadüfen alveolar makrofaji enfekte edebilen fakültatif bir hücre içi patojendir (10).

Lejyonellaların biyofilm oluşturmaları ve amip içinde hayatta kalmaları, onları yoğun dezenfeksiyon uygulamalarından koruyarak, çevresel faktörlere karşı dirençlerinin artışına böylece de halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmalarına neden olmaktadır (12).



Şekil 1. Lejyonella türlerinin çeşitli ortamlarda adaptasyon stratejileri*

*Bu çizim Selin Sezer Güllü tarafından yapılmıştır.

Lejyonella, hem doğal konağı olan protozoayı hem de insan makrofajlarını benzer moleküler mekanizmaları kullanarak enfekte eder (7). *L. pneumophila* Dot/Icm genleri tarafından kodlanan T4SS sistemi sayesinde tek hücreli amipler ve insan monosit / alveolar makrofajları içindeki çoğalma ve fagolizozom oluşumundan kaçarak konak bağışıklık fonksiyonlarını manipüle edebilme yeteneği kazanır (10). Besinlerini endoplazmik retikulum ve mitokondriden alırlar. Patojen için birincil karbon kaynağı olan aminoasitlerin seviyesi düştüğünde, bakteri, hücreyi terk etmesine ve yeni bir konak aramasına olanak tanıyan bir flagellum üretir (Şekil 2). Lejyonella türlerinin protozoadaki parazitliği sırasında gen transferi yoluyla kazandığı ökaryotik motifler çevresel faktörlere ve konak immünesine karşı direncini artırır. *Legionella* spp. aynı zamanda dışarıdan aminoasit temini ile ölü hücrelerde nekrotrofik olarak büyüme yeteneği de göstermektedir (12).

Antropojenik ortamlar: Banyo armatürleri, duşlar, jakuziler, sıhhi tesisat ağları, yüzme havuzları, sağlıklı yaşam merkezleri, su rekreasyon alanları, soğutma kuleleri ve klima sistemleri gibi insan yapımı su kaynakları klinik açıdan önemli lejyonella suşları için rezervuar oluşturabilmektedir. İnsanlarda enfeksiyon, bu kaynakların ürettiği lejyonella bakterilerini içeren aerosollerin solunmasıyla oluşmaktadır. Teknolojik dolaşımdaki suyun sıcaklığını düşürmek için kullanılan soğutma kuleleri, lejyonella içeren biyoaerosollerin jeneratörü olarak nitelendirilmektedir (5,12,14).

Lejyonella virülansında genom çeşitliliği ve korunmuş proteinler: *L. pneumophila* suşlarında yapılan karşılaştırmalı genomik analizler, genomların oldukça yüksek esneklik ve çeşitliliğe sahip olduğunu, yaklaşık 3000 proteinin kodlandığını ve her suş için yaklaşık 300 genin (%10) spesifik olduğunu göstermiştir. Farklı lejyonella türleri arasında daha yüksek genomik farklılıklar vardır. Örneğin, *L. longbeachae*, *L. pneumophila* Paris, Lens,

Philadelphia ve Corby suşları ile karşılaştırıldığında, genlerinin %65,2'si ortologken, yalnızca %34,8'inin spesifik olduğu ortaya konmuştur. Genomların son derece dinamik doğası, lejyonella genomunun genetik materyallerinin horizontal kalıtım dışında başka yollarla da elde edebileceğini düşündürmektedir. *L. pneumophila* genomunda çok sayıda korunmuş ökaryotik benzeri protein ve işlevsel olarak konak hücre proteinlerini taklit eden virülans genleri tanımlanmıştır. İnsan makrofajlarının ve protozoanın hücre içi replikasyonunda önemli roller oynayan Dot/Icm T4SS kodlayan genlerin büyük çoğunluğu ökaryotik-homologdur. Horizontal gen transferi ve mutasyonlar ökaryotik benzeri proteinlerin birikmesine katkıda bulunmuştur (3,7,21). Lejyonella genomları arasındaki çeşitliliğe rağmen Dot/Icm T4SS yüksek oranda korunmuştur ve tüm virülen türlerde mevcuttur. Ancak lejyonella efektör repertuarlarının boyutu ve bileşimi oldukça değişkendir. Örneğin, *L. pneumophila* ve *L. longbeachae*'nin efektör repertuarlarında yalnızca %50'lik bir örtüşme bulunmaktadır (3,23).

Patogenez

Lejyonellanın konak hücrelerine bağlanması, geleneksel ya da sarmal fagositozu, endositik yolu kullanarak fagolizozomal füzyondan kaçışı ve bifazik yaşam döngüsü patogenez için önemli basamaklardır. Patojen kökenlerin genomunda bulunan ve patojen olmayan kökenlerde bulunmayan, patojenite ada lokusu olarak adlandırılan bir dizi virülans faktörü, lejyonella patojenitesi ile ilişkilendirilmiştir (14).

Konak Hücrelerine Bağlanma

L. pneumophila'nın konak hücrelerine ilk bağlanması çeşitli bakteriyel faktörler tarafından güçlendirilir. *L. pneumophila*'nın hem amip hem de memeli hücrelerine adezyonunu ve invazyonunu kolaylaştıran faktörler; T1SS, tip IV pili, iç zarla ilişkili bir protein, periplazmik proteini kodlayan *rtxA* lokusu, *pilEL* lokusu, *ladC* ve *enhC*'dir. Majör dış membran proteini olan porin proteini (MOMP) ve kollajen

benzeri bir protein olan Lcl, *L. pneumophila*'nın memeli hücre adezyonuna katkıda bulunur. Bununla birlikte, *L. pneumophila*, hücre içine alınmada, MOMP, Fc reseptörleri ile kompleman reseptörleri CR1 ve CR3'e bağlanarak konak faktörlerden de yararlanır. Kompleman ve Fc reseptörleri *L. pneumophila*'nın makrofajlara girişi için önemlidir. Çünkü CR1, CR3 veya Fc reseptörleri, antikor aracılığıyla fagositozu ve nötralizasyonu bozar. *L. pneumophila*'nın konak hücrelerine ilk bağlanması hem konak hem de bakteriyel faktörler tarafından kolaylaştırılmaktadır (3).

Lejyonella Fagositozu

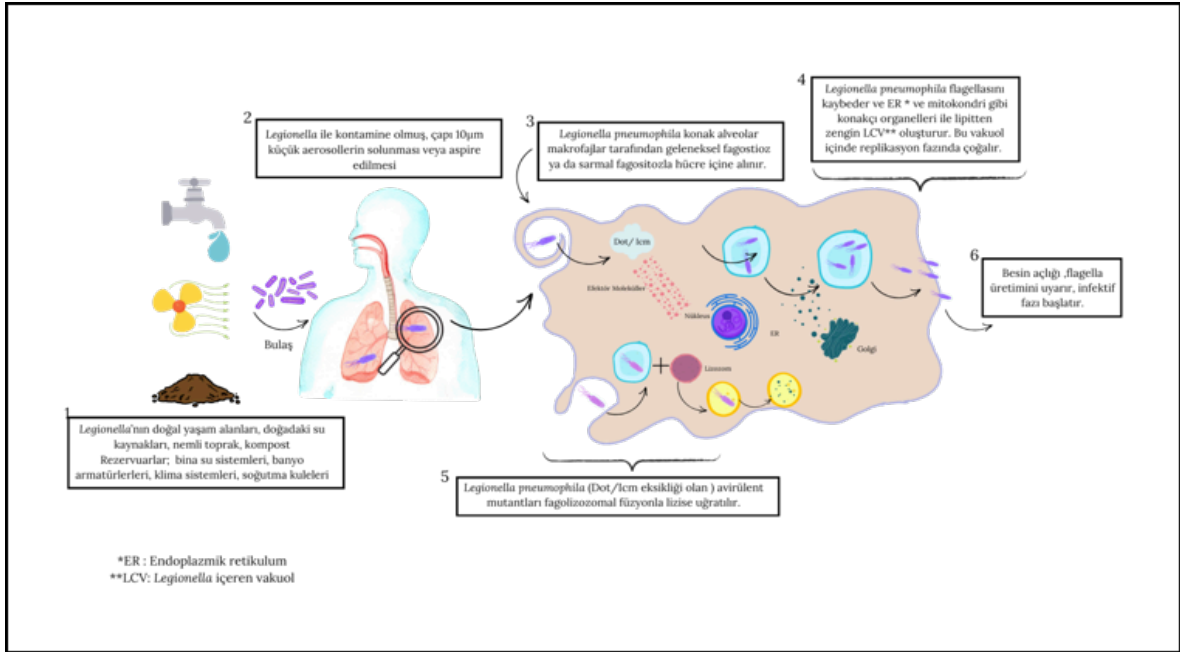
L. pneumophila konak hücreye bağlandıktan sonra geleneksel fagositoz veya lejyonellaya özgü sarmal fagositoz (Şekil 2) olarak adlandırılan özel bir mekanizma ile hücre içine girer. *L. pneumophila*'nın fagositozu, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) aracılı aktin polimerizasyonuna dayanan aktif bir işlemdir. PI3K'nin veya aktin polimerizasyonunun kimyasal inhibisyonu, *L. pneumophila* fagositozunu bozar. Koroninler adı verilen aktin bağlayıcı proteinler de *L. pneumophila*'nın patogenezinde önemli olan atipik fagositozu destekler. Ayrıca bu aşamada Dot/IcmT4SS de etkin rol alır (3,16).

Endositik Yoldan Kaçmak

L. pneumophila, endositik yoldan kaçmak, fagolizozomal füzyonunu önlemek, konakta türetilen besinleri almak ve lejyonella içeren vakuol (LCV) biyogenezi için sayısız virülans mekanizmasını kullanır. Lizozomal öldürmeye karşı ilk savunma hattı, patojen içeren fagozomların endolizozomal olgunlaşmasının önlenmesidir. Bunların çoğuna, Dot/Icm T4SS tarafından konak hücrelere transloke edilen bakteriyel efektör proteinler aracılık eder (Şekil 2). Avirülen (Dot/Icm eksikliği olan) *L. pneumophila* içeren fagozomlarda alımdan 15 dakika sonra lizozomal membran belirteçlerinin aracılık ettiği endolizozomal olgunlaşma hızla gerçekleşerek bakteri lizise uğratılmaktadır (Şekil 2) (16). Virülen

L. pneumophila'nın efektör proteinleri; bakterinin fagolizozomal füzyondan kaçınmasına, konak hücrede vakuoler asitleşmenin baskılanmasına ve veziküler trafiğin modüle edilmesine aracılık eder. Konaktan kaynaklı amino asitleri kullanarak LCV oluşturur. *L. pneumophila* efektörü olan SidK, lizozomlara yerleşir ve v-ATPaz aktivitesini modüle ederek vakuolar asitleşmeyi (SidK, WipB, Lem4)

baskılar, otofajiyi bloke eder, veziküler trafiği (VipD, SidK, RidL) modüle ederek LCV biyogenezinde (LidA, Sec22 ve Arf1'in tümü) rol oynar; dolayısıyla ER'den türetilen keseciklerin toplanması ve endolizozomal olgunlaşmayı bloke edip lizozomal füzyonun inhibisyonuyla, *L. pneumophila*'nın replikatif nişini oluşturur (3,11).



Şekil 2. *L. pneumophila* Patogenezini*

*Bu çizim Selin Sezer Güllü tarafından yapılmıştır.

L. pneumophila'nın Bifazik Yaşam Döngüsü

Lejyonellanın bir bulaşıcı fazı ve bir de enfektif olmayan replikatif fazı arasında değişen bifazik / iki fazlı bir yaşam döngüsü bulunmaktadır (Şekil 2). Bifazik yaşam bakterinin fizyolojik, morfojenetik ve metabolik değişikliklerini ifade eder. Aslında, bakteri hücre duvarında, şeklinde ve hareketliliğinde belirgin morfojenetik değişikliklerle beraber hücrede enerji açısından zengin polimerlerde artar. Virülan lejyonella, konvansiyonel ya da sarmal fagositoz mekanizması ile fagosite edilir (Şekil 2), *L. pneumophila* flagellasını kaybeder, fagolizozomdan kaçır, ardından mitokondri, ER gibi konak hücre

organelleri ve lipitten zengin LCV oluşturur ve bu vakuol içinde replikasyon fazında çoğalmaya başlar (Şekil 2). Konak hücrede besin maddelerinin tükenmesi *L. pneumophila*'da besin açlığı oluşması morfolojik değişimi uyarır, bakteri flagella üretmek enfektif ve sitotoksik faza geçiş yapar (Şekil 2), vakuoler membranı parçalayarak hücre dışı ortama salınır, serbest yaşayan bakteriler ya yeni bir döngü başlatır, ya planktonik formda kalır ya da yapay ortamda biyofilm içinde canlılığını sürdürür. Dış ortamda hayatta kalmak ve yeni uygun bir konağın istilası için gerekli olan enfektif özelliklerin ekspresyonunu aktive eder. Başarılı bir şekilde yeni

bir hücre içi niş oluşturduktan sonra *L. pneumophila* replikatif formuna geri dönerek yeni bir döngü başlatır. Özetle, bakteriler besin açısından zengin koşullarda replikatif faza ve besin kıtlığı durumunda durağan faza girerler. Besin eksikliği olan konaktan çıktıktan sonra lejyonella çevreye dağılır ve replikasyon için uygun, koruyucu bir hücre içi niş sunan yeni bir konak hücrede enfeksiyonu yeniden oluşturur (16,24).

Lejyonella, fagositoz yapma yeteneği bulunan çok sayıda amip türünde ve memeli hücrelerinde çoğalma yeteneğine sahiptir. Burada LCV olarak bilinen, membrana bağlı ayrı bir replikatif niş oluştururlar. Bu karmaşık hücre içi bölme, bakterilerin fagolizozomal bozulmadan kaçmasını, hücre içi savunmalardan korunmasını ve replikasyonu desteklemek için besinlerin kullanılmasını sağlar. Bunları yapabilmek için lejyonella, virülansla ilişkili proteinleri, farklı salgı sistemlerini kullanır. T2SS ve T4SS tüm lejyonella suşları tarafından kodlanırken, T1SS yalnızca *L. pneumophila* tarafından salgılanır. T2SS ve T4SS, *L. pneumophila* enfeksiyon patogenezinde önemli rol oynadıkları için daha kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (9).

L. pneumophila'nın hastalığa neden olan temel bakteriyel virülans faktörlerinden biri, üç yüzden fazla bakteriyel efektör proteini konak sitozolüne ileten T4SS'dir. T4SS, Dot/Icm genleri tarafından kodlanır. T4SS eksikliği olan suşlar, hızla endositik yola gidip lizozomlarla birleşerek parçalandıkları için hücre içinde çoğalamazlar. Fonksiyonel T4SS'ye sahip bakteriler, konak membran trafiğini manipüle ederek, fagolizozomal füzyondan hızla kaçır ve bakteriyel replikasyonu destekleyen ER türevli organel olan LCV içinde çoğalırlar (4).

İmmün Mekanizmalar

L. pneumophila enfeksiyonu genellikle doğal bağışıklık mekanizmaları tarafından kontrol edilir, ancak enfeksiyonun başlangıç döneminde bakteriyel replikasyon kısıtlanamazsa ciddi pnömöniye neden olabilir (25).

Konak, patojeni algılamak/tanımak ve yok etmek

için doğal bağışıklık mekanizmalarını kullanır. Konak hücreleri *L. pneumophila*'yı / patojeni tanımada birden fazla patern tanıma reseptörlerini (PRR'lerini) kullanır. Konak-patojen ilişkisinde ilk tanıma patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler) ve PRR'leri arasındaki güçlü moleküler etkileşim yoluyla gerçekleşir. PRR'ler, plazma membranında veya endozomal membranlarda bulunan TLR'lerden oluşmaktadır. PAMP'lerin PRR (TLR2, TLR4, TLR5 ve TLR9) tarafından tanınması, enfeksiyonun kontrol altına alınmasına katkıda bulunacak NF-κB yolağı ile sinyal üretim basamaklarını ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini aktive eder. TLR5, bakteri flagellasını tespit ederek enfeksiyonun başlangıcında nötrofillerin akciğere göçünü artırır (3,22,26).

Nükleotid bağlama ve oligomerizasyon domain proteini (Nucleotide-binding and oligomerization domain protein: NOD) 1 ve NOD2, sitozolik peptidoglikanı tespit eder ve protein kinaz 2'nin (Receptor Interacting Protein Kinase 2:RIP2) aracılığıyla NF-κB'nin aktivasyonunu sağlar (Şekil 3). RIP2 aracılı sinyal iletim bozulması, akciğerde nötrofil sayısının azalmasına dolayısıyla da *L. pneumophila* yükünün artmasına neden olur. Uzun süreli NF-κB ve mitojenle aktiveleşen protein kinaz [mitogen-activated protein kinas (MAPK)] aktivasyonu proinflamatuvar yanıtı indükler (Şekil 3)(3, 22).

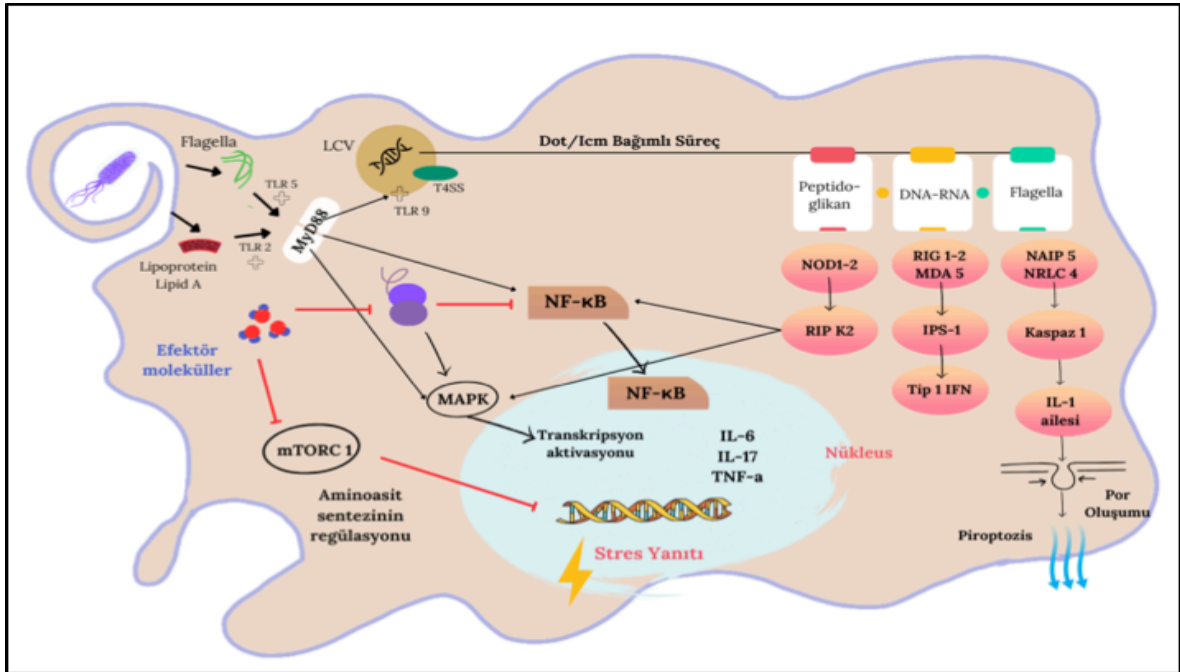
Retinoik asitle indüklenebilir gen-1 (Retinoic-acid inducible gene-1:RIG-I) benzeri helikazlar (like helicases:RLH'ler), melanom farklılaşmasıyla ilişkili gen-5 (melanoma-differentiation-associated gene-5: MDA5) ve RIG-I tarafından sitozolik nükleik asitlerin tanınması makrofajın *L. pneumophila*'yı tespit etmesini sağlar. RIG-I/MDA5'in interferon-β promoter stimülatörü-1 (interferon-β promoter stimulator-1: IPS-1) aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin ve tip-I interferonların (IFN-I) üretimi artar (Şekil 3) (3,22)

Bakteriyel enfeksiyona karşı konakçı savunmasında kritik rol oynayan sitozolik reseptörler NAIP5(NLR family, apoptosis inhibitory protein 5) /NLR4 (NLR-family, CARD domain-containing protein 4)

bakteri flagellası etkileşime girer. NAIP5 ve NLRC4 reseptörlerinin patojeni algılamasıyla efektör kaspaz-1 ve kaspaz-8 aktive olur; bunun sonucunda, IL-18 ve IL-18 salgılanır, konak hücre duvarında porlar oluşur, piroptosis ve hücre ölümü gerçekleşir (Şekil 3) (3,22).

Enfekte makrofajlar tarafından üretilen sitokinler ve kemokinler aracılığı ile Plazmasitoid dendritik hücreler (Plasmacytoid dendritic cell: pDC) akciğere toplanır. Bakterilerin TLR/NLR aracılığıyla pDC'yi aktive etmesi ya da enfekte makrofajların sitokin üretimini uyarması; *L. pneumophila*'nın doğrudan veya dolaylı olarak öldürülmesi için nötrofilleri, NK'ları ve makrofajları aktive eder. Fare modellerinde, *L. pneumophila* enfeksiyonu nötrofiller, monositler ve dendritik hücreler dahil inflamatuvar miyeloid hücrelerin ve NK, NKT, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin akciğere toplanmasıyla karakterize güçlü hücresel cevaba neden olur. CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri, *L. pneumophila*'ya karşı konak savunmasına katkıda bulunur (3,4,19)

L. pneumophila'ya karşı konak savunmasında proinflamatuvar sitokinler çok önemli bir rol oynar. Bu sitokinlerden özellikle IFN- γ ve TNF- α , lejyonellanın immün temizlenmesinden sorumludur. *L. pneumophila*, replikasyonunu engelleyen (immün sistemi aktive edici) sitokinlerin (IFN- γ , TNF- α) ve hayatta kalmasını sağlayan (immünsüprese edici) sitokinlerin (IL-10) lokal dengesini kontrol eder. Monositler tarafından üretilen IL-12 ve lejyonella ile enfekte akciğerdeki NK hücrelerinin ürettiği IFN- γ , alveoler *L. pneumophila* enfeksiyonunun eliminasyonunda çok önemlidir. *L. pneumophila* enfeksiyonuna yanıt olarak yüksek seviyelerde TNF- α üretilir. TNF aracılı sinyal iletimi kaybı, akciğerde bakteriyel klirensi olumsuz etkiler. TNF- α akciğerde, enfekte olmamış inflamatuvar monositler ve nötrofiller tarafından üretilir ve enfekte makrofajlarda antimikrobiyal savunmayı aktive eder. TNF- α , *L. pneumophila* eliminasyonunda için IFN- γ ve IFN-1 ile sinerji oluşturur (3,4,19).



Şekil 3. *L. pneumophila*'nın konak hücresi tarafından tanınması ve doğal bağışıklık yanıtı *

*Bu çizim Selin Sezer Güllü tarafından yapılmıştır.

Edinsel immünite

Her ne kadar LH sırasında akciğerdeki bakteriyel enfeksiyonu sınırlamak için güçlü bir inflamatuvar yanıt kritik olsa da enfeksiyonun temizlenmesi için T ve B lenfositlere de ihtiyaç vardır. Primer enfeksiyon sırasında, CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositleri immün kontrol için kritik öneme sahiptir, çünkü CD4⁺ ve/veya CD8⁺ T lenfositlerin tükenmesi bakteriyel yükün ve mortalitenin artmasına neden olmuştur (4,5).

Primer enfeksiyonun kontrolünde antijene spesifik bir T lenfosit yanıtının etkisi henüz açıklanmamış olsa da LH'dan iyileşen hastalarda *L. pneumophila*'ya spesifik edinsel immün yanıt gelişmektedir. Edinsel immünitenin başlamasıyla, farklılaşmış Th17 ve Th1 lenfositler akciğerlere gelir ve IL-17 ve IFN- γ üretir. CD8⁺ T hücreleri ek olarak bir IFN- γ kaynağıdır ve makrofajların, M1 makrofajlara (M1'ler fagositoz yapar, M2'ler düzenleyici) polarizasyonunu sağlar (3,4,19).

Hem hastalar hem de laboratuvar hayvanları, *L. pneumophila* enfeksiyonuna yanıt olarak antikorlar üretir. Karakterize edilen başlıca antijenler lipopolisakkarit, Msp/ProA proteaz, flagellin, Hsp60 ve OmpS'dir. İlk çalışmalar, *L. pneumophila*'ya karşı aşılarda geliştirilmesinde bu antijenlerden bazılarının potansiyellerini araştırmış ve bazı antijenlerle hayvan enfeksiyon modellerinde önemli umut vaat eden sonuçlar alınmıştır. Ayrıca aşı çalışmaları, *L. pneumophila* enfeksiyonunda bakterilerin akciğerden temizlenmesinde hem antikor hem de hücre aracılı bağışıklığın rolü olduğunu destekleyen bilgiler vermiştir. Bakterilerle aktif aşılama veya hiperimmün serumla pasif immünizasyon, akciğerdeki bakteri yükünün azalmasına önemli katkı sağlamıştır. LH'de enfeksiyon başlangıcında IgM antikorları ve ardından da IgG üretilir. Spesifik antikorların varlığı fagositozu güçlendirir (5, 27). A/J fare modelinde yapılan çalışmalarda *L. pneumophila* ile birincil enfeksiyonlarda, bronşiyolu-alveoler lavaj sıvısında yalnızca IgA bulunurken, serumda önce IgM sonrasında IgG saptandığı belirtilmiştir. Bunu akciğerde hafıza

B hücrelerinin oluşumu takip eder. Hem IgG hem de IgA alt sınıfları *L. pneumophila* enfeksiyonuna karşı koruyucudur (3,4,28). *L. pneumophila* antikorlarının LH önlemeye ve tedavi etmeye yardımcı olacağı düşünülmektedir (26).

L. pneumophila bakteriyel membranın bileşenlerini içeren 30 yeni spesifik B lenfosit antijeni tanımlanmıştır. Kobayların *L. pneumophila* Hsp60 veya OmpS ile aşılması *L. pneumophila* enfeksiyonuna kısmi koruma sağlar. Ancak lejyonella enfeksiyonuna karşı kazanılmış bağışıklık tepkisi oldukça zayıftır ve uzun süreli bağışıklık sağlamaz (3,21).

Dünya Sağlık Örgütü'nün Eylül 2022 raporuna göre Lejyoner hastalığının genel ölüm oranı, enfekte olan tüm kişiler arasında %5-10 ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda %40-80'dir. Doğru vaka yönetimi, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ölüm oranını %5-30'a düşürebilir (29). Konak risk faktörleri, geç tanı ve yetersiz bakım yapılan yapay su sistemleri gibi çeşitli değişkenlerin bir sonucu olarak Lejyoner hastalığının görülme sıklığı her yıl artmaktadır. İnsidansları kontrol etmek ve hastalık yönetimini iyileştirmek için bakteriyel virülans faktörlerini, konak savunma mekanizmalarını ve konak-patojen etkileşimini anlamak hayati önem taşımaktadır (30,31).

SONUÇ

L. pneumophila, 0-68 °C arasındaki sıcaklıklarda hayatta kalabilen, amipleri, diğer protozoaları doğal konak olarak kullanan, ancak aynı zamanda insan makrofajlarını da enfekte edebilen, tedavi edilmediğinde duyarlı bireylerde genellikle ölümcül seyreden ciddi bir zatürre olan Lejyoner hastalığına neden olan hücre içi fırsatçı bir patojendir. *L. pneumophila*, planktonik formda veya biyofilm oluşturarak tatlı su habitatlarında hatta dışarıdan aminoasit temin ederek ölü hücrelerde nekrotrofik olarak büyüme yeteneğini de göstermektedir. *L. pneumophila*, yaşam döngüsü boyunca karşılaştığı çevresel koşullara güçlü adaptasyon yeteneği ile farklı konak nişlerinde başarılı bir şekilde çoğalmak

ve ayrıca hücre dışı ortamlarda hayatta kalmak için karmaşık mekanizmalar geliştirmiştir. *L. pneumophila* iki fazlı virülan olmayan replikatif ve virülan enfektif yaşam döngüsü arasındaki geçişte, karmaşık süreçleri yönetir. LCV içerisindeki besinden zengin ortam bakterilerin çoğalmasını destekler. Besin ve aminoasit tükenmesiyle *L. pneumophila*, tükenmiş konaktan kaçmak, hücre dışı ortamda belirsiz bir süre boyunca

hayatta kalmak ve sonunda yeni bir enfeksiyon döngüsü başlatmak için en uygun donanıma sahiptir. Sayısız virülans mekanizması, salgı sistemleri, efektör molekülleri adeta “büyük silah cephanesine sahip bir ordu gibi” replikasyonu engelleyecek konak immün sistem mekanizmalarını inhibe etme ve hayatta kalma yeteneği geliştirmiştir.

TEŞEKKÜR

Şekillerin çizimini yapan Doktora Öğrencim Selin Sezer Güllü'ye teşekkür ediyorum.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Zazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. <https://thelegionnaireslawyer.com/history-legionnaires-disease/>
2. Cunha BA. Legionnaires' disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. *Infect Dis Clin North Am*, 2010; 24(1):73-105.
3. Chauhan D, Shames SR. Pathogenicity and Virulence of Legionella: Intracellular replication and host response. *Virulence*, 2021; 12(1):1122-1144.
4. Liu X, Shin S. Viewing Legionella pneumophila Pathogenesis through an Immunological Lens. *J Mol Biol*, 2019; 4;431(21):4321-44.
5. Newton HJ, Ang DK, van Driel IR, Hartland EL. Molecular pathogenesis of infections caused by Legionella pneumophila. *Clin Microbiol Rev*, 2010; 23(2):274-98.
6. Glick TH, Gregg MB, Berman B, Mallison G, Rhodes WW Jr, Kassanoff I. Pontiac fever. An epidemic of unknown etiology in a health department: I. Clinical and epidemiologic aspects. *Am J Epidemiol*, 1978; 107(2):149-60.
7. Yang JL, Li D, Zhan XY. Concept about the Virulence Factor of Legionella. *Microorganisms*, 2022; 11(1): 74.

8. Ülger M, Tezcan Ülger S, Bekçi A, Nar Ötgün S, Delialioğlu N, Aslan G. Gemilerin Su Sistemlerinden İzole Edilen Legionella Türleri ve Moleküler Karakterizasyonu [Legionella Species Isolated in the Water Systems of Ships and Their Molecular Characterization]. *Mikrobiyol Bul*, 2022; 56(1):11-24.
9. Mondino S, Schmidt S. Legionnaires' Disease: State of the Art Knowledge of Pathogenesis Mechanisms of Legionella. *Annu Rev Pathol*, 2020; 24;15:439-66.
10. Gomez-Valero L, Buchrieser C. Intracellular parasitism, the driving force of evolution of Legionella pneumophila and the genus Legionella. *Genes Immun*, 2019; 20(5):394-402.
11. Shames SR. Eator Be Eaten: Strategies Used by Legionella to Acquire Host-Derived Nutrient and Evade Lysosomal Degradation. *Infect Immun*, 2023; 18;91(4):e0044122.
12. Kanarek P, Bogiel T, Breza-Boruta B. Legionellosis risk-an overview of Legionella spp. habitats in Europe. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022; 29(51):76532-42.
13. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev*, 2002; 15(3):506-26.
14. Zhu QY. Legionella pathogenesis and virulence factors. *Annals of Clinical and Laboratory Research*, 2015; 3(2):15.
15. Graham FF, Hales S, White PS, Baker MG. Review Global seroprevalence of legionellosis a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2020; 10(1): 7337.
16. Lama A, Drennan SL, Johnson RC, Rubenstein GL, Cambronne ED. Identification of Conserved ABC Importers Necessary for Intracellular Survival of Legionella pneumophila in Multiple Hosts. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017; 30;7:485.
17. Palusińska-Szys M, Cendrowska-Pinkosz M. Pathogenicity of the family Legionellaceae. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2009; 57(4):279-90.
18. Kowalczyk B, Petzold M, Kaczyński Z, Szuster-Ciesielska A, Luchowski R, Gruszecki WI, et al. Lipopolysaccharide of Legionella pneumophila Serogroup 1 Facilitates Interaction with Host Cells. *Int J Mol Sci*, 2023; 27;24(19):14602.
19. Scheithauer L, Karagöz MS, Mayer BE, Steinert M. Protein sociology of ProA, Mip and other secreted virulence factors at the Legionella pneumophila surface. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023; 2;13:1140688.
20. Talapko J, Frauenheim E, Juzbašić M, Legionella pneumophila-Virulence Factors and the Possibility of Infection in Dental Practice. *Microorganisms*, 2022; 24;10(2):255.
21. Franco IS, Shuman HA, Charpentier X. The perplexing functions and surprising origins of Legionella pneumophila type IV secretion effectors. *Cell Microbiol*, 2009; 11(10):1435-43.
22. Ngwaga T, Chauhan D, Shames SR. Mechanisms of Effector-Mediated Immunity Revealed by the Accidental Human Pathogen Legionella pneumophila. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021; 3;10:593823.
23. Schuelein R, Ang DK, vanDriel IR, Hartland EL. Immune Control of Legionella Infection: An in vivo Perspective. *Front Microbiol*, 2011; 3;2:126.
24. Oliva G, Sahr T, Buchrieser C. The Life Cycle of L. pneumophila: Cellular Differentiation Is Linked to Virulence and Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018; 19;8:3.
25. Ataide MA, Manin GZ, Oliveira SS, Guerra RO, Zamboni DS. Inflammasome activation and CCR2-mediated monocyte-derived dendritic cell recruitment restrict Legionella pneumophila infection. *Eur J Immunol*, 2023; 53(2):e2249985.

26. Misch EA. Legionella: virulence factors and host response. *Curr Opin Infect Dis*, 2016 ; 29(3):280-6.
27. Iliadi V, Staykova J, Iliadis S, Konstantinidou I, Sivykh P, Romanidou G, et al. Legionella pneumophila: The Journey from the Environment to the Blood. *J Clin Med*, 2022; 18;11(20):6126.
28. Joller N, Spörri R, Hilbi H, Oxenius A. Induction and protective role of antibodies in Legionella pneumophila infection. *Eur J Immunol*, 2007; 37(12):3414-23.
29. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/legionellosis>.
30. Ayesha A, Chow FW, Leung PH. Role of Legionella pneumophila outer membrane vesicles in host-pathogen interaction. *Front Microbiol*, 2023; 25;14:1270123.
31. Bozok T, Kurt CB, Bekci A, Ülger ST, Aslan G. “Çevresel Su Örneklerinden İzole Edilen Legionella Türlerinde Virülansta Etkili Olan Rtxa, Enhc Ve Mip Genlerinin Varlığının Araştırılması” 7. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 4. Ulusal Viroloji Günleri 1-5 Kasım 2023, LaBlanche Island Bodrum Oteli, 187: 673.