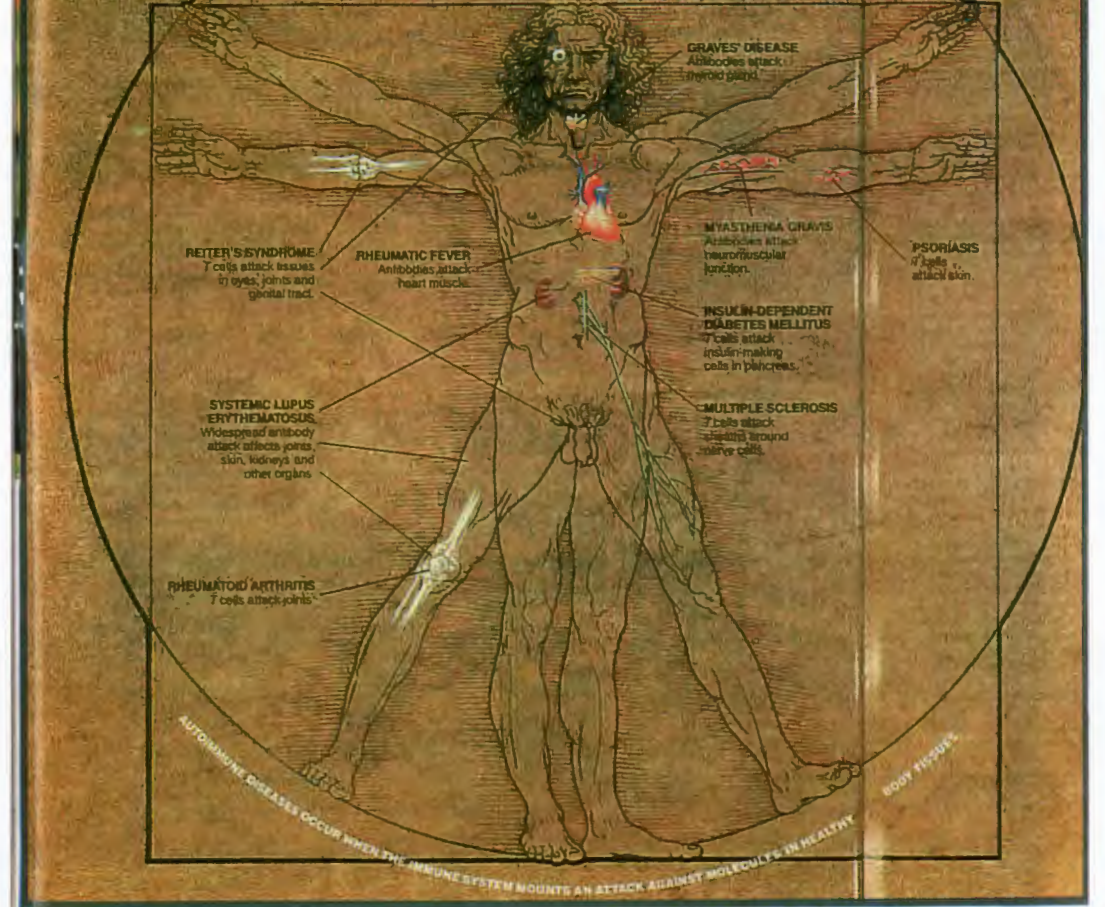


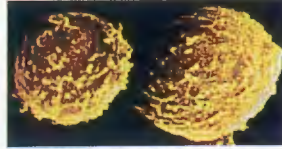
VÜCUT KENDİNE KARSI



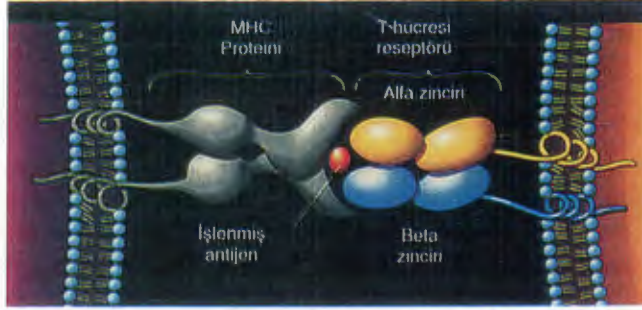
İmmün sistemin sağlıklı vücut dokularında bulunan protein ya da hücrelere saldırması sonucu ortaya çıkan klinik tablolar *otoimmün* hastalıklar adı altında değerlendirilmektedir.

KATİLLER VE YARDIMCILARI

T lenfositleri (sağda) vücuttaki enfekte olmuş yabancı hücreleri yok ettikleri gibi immunolojik tepkilere de neden olurlar. Sitotoksik (katil) T hücreleri hedeflerine doğrudan saldırırlar. Yardımcı T hücreleri de immün tepkilerini geliştiren birçok madde sentezler. T hücreleri antijen reseptörü hücre etkinliğinin anahtarıdır. Bir alfa bir de beta halka proteine sahip olan reseptör sadece yüzeyinde özel MHC proteini taşıyan antijene bağlanır.



Antijen reseptörü sadece yüzeyinde özel MHC proteini taşıyan antijene bağlanır.



Doç. Dr. Adil Denizli
Hacettepe Üniversitesi Kimya Böl.
Biyokimya ABD Başkanı
Ahmet Gürzumar
Hacettepe Üniversitesi
Biyomühendislik ABD

İmmün sistemin sağlıklı vücut dokularında bulunan protein ya da hücrelere saldırması sonucu ortaya çıkan klinik tablolar otoimmün hastalıklar adı altında değerlendirilmektedir. En çok tanınan otoimmün hastalıklardan olan multiple sclerosis (MS) sendromuna, sinir hücrelerinde impuls iletiminde görevli olan miyelin proteinine karşı hassas olan T lökositleri sebep olmaktadır. Normal insanlarda mekanizması tam olarak bilinmese de T lökositlerinin sayısı immün sistem tarafından kontrol altında tutulurken MS hastalığında T lökositleri miyelin tabakasına zarar vermekte ve hastanın merkezi sinir sisteminde felç gibi semptomların görülmesine yol açmaktadır.

MS, romatizmal kireçlenme, şeker hastalığı gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde; sorunlu hücreleri bulup yok eden antikorların sentezi, protein külrü, organ nakli gibi yöntemler kullanılmakta ve

araştırılmaktadır. İdeal bir tedavinin, tehdit altındaki dokunun direncini kalıcı ve güvenli olarak sağlaması beklenirken günümüzde kullanılan kürlerde bulunan steroid gibi immün sistem baskılayıcıları pahalı oldukları gibi birçok istenmeyen yan etkiye de sahiptirler. Geliştirilmeye çalışılan yeni stratejiler, hastalığa neden olan hücreleri baskıladığı varsayılan hücrelerin kullanılması üzerinedir; fakat henüz böyle bir hücre tam olarak tanımlanamamıştır.

Yeni bir görüş

1930-1950 yılları arasında, makrofaj gibi beyaz kan hücrelerinin immün sistem tepkisindeki rolünün önemi bilinse de immün sistemin zararlı-zararsız antijenleri nasıl ayırt ettiği bilinmemekte idi. 1955 yılında F. Macfarlane Burnet, kendisine Nobel ödülü kazandıran çalışmasında her lökositin sadece bir tür antijenle etkileşeceğini; lökosit çeşitliliğinin ise immün sistem tarafından olası antijenlere karşı gelişigüzel lökosit sentezlemesi sonucu oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Burnet'e göre immün sistem tepkileri lökosit klonlarının seçimli

çoğalması ile oluşmaktadır. Antijeni ile karşılaşan bir hücrenin seçimli çoğalması immün sistemin gelecekte de aynı antijene karşı etkili olmasını sağlayacaktır. Dolayısı ile immün sistem zararsız antijenlere karşı da antikor üretmektedir.

Lökositlerin, kemik iliğinde sentezlenen ve antijenler karşısında antikor üretici haline dönüşen B hücreleri ve anormal hücrelerden salınan antijenlerle etkileşen antikorları üreten ve timus'ta sentezlenen T hücreleri olmak üzere iki tipi vardır. T hücreleri de enfekte dokulara saldıran sitotoksik 'katil' ve immün sistem tepkilerinin gelişmesinde etkili olan yardımcı T hücreleri olarak ikiye ayrılırlar. Zararsız antijenlere karşı olan hücrelerin klonal silinme ile yok edildiğinden emin olmak için vücuttaki hücrelerin antijen afinitesinin ve ömrünün bilinmesi gerekmektedir; bu da 1950-60'lı yıllarda mümkün olmamıştır.

Klonal silinme ile ilgili yapılan ilk çalışmalar olumsuz olmuştur. Sağlıklı insanların kanında insüline karşı antikorların bulunması antikorların silinmediğinin bir göstergesidir. 1971'de öne sürülen bir diğer görüş ise zararlı hücreleri baskı altında tutan özelleşmiş T hücrelerinin var olduğu yönündedir. 1980'li yılların başına kadar etkili olan bu görüş, baskılayıcı hücrelerde bulunduğu varsayılan olağan dışı reseptörlerin bulunmaması, ayrıca yöntemsel ve teknolojik gelişmelerin de yardımıyla, yerini tekrar klonal silinme akımına bırakmıştır.

Klonal silinme; kullanılması karışımına göre daha verimli olan homojen T hücre klonlarının laboratuvarlarda geliştirilmesine olanak sağlayan tekniklerin bulunması, hedef proteinlerin vücutta bulunmasına olanak sağlayan monoklonal antikorların üretilmesi ve gen-

lenin izole edilip değiştirilmesini sağlayan rekombinat DNA teknolojisinin geliştirilmesi gibi yeni keşiflere olanak sağlayan ilerlemeler ile yeniden ele alınmaya, ayrıca T hücrelerinin tepki verdiği reseptör moleküller tanımlanıp yapısal ve genetik analizleri yapılmaya başlanmıştır.

Hücrelerin elenmesi

Klonal silinmeyi tam olarak tanımlayan çalışma ise 1988 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada, olgunlaşan zararlı T hücrelerinin timusta silindiği kanıtlanmıştır. Silinme prosesinin aydınlatılabilen noktalarından birisi de zararlı olan T hücrelerinin iki aşamada ayrıldığıdır. Pozitif seçim adı verilen birinci aşamada, bu aşamayı geçen tüm hücrelerin hemen hemen tüm vücut hücrelerinde bulunan majör histouyumculuk kompleksini (MHC) tanıdığı kesinleştirilir. Negatif seçim adı verilen ikinci basamakta ise zararsız antijenlere bağlanan afinitesi yüksek T hücreleri ölür. Tam olarak bilinmeyen ölüm mekanizması için yapılan bir öneride, T hücrelerinin aşırı uyarılmadan dolayı öldüğü düşünülmüştür. Afinité teorisi, sağlıklı insanlarda bulunan insülin karşıtı T hücrelerinin afinitelerinin patolojik immün tepkisine sebep olacak kadar yüksek olmadığını ve timusdaki elemenden geçebileceğini önermiştir. Bu mantığa göre otoimmün hastalıklar, seçici mekanizmadaki bir takım sorunlar sebebi ile ortaya çıkmaktadır.

T hücre afinitesi, T hücre reseptörlerinin kompleks yapılarına ve fonksiyonlarına bağlı olduğundan, basit biyokimyasal terimlerle açıklanamamaktadır. Ayrıca vücutta bulunan tüm antijenlerin kendini timusa tanıtmaya zorunluluğunun olması, bazı antijenlerin timusa ulaşmamasından dolayı, problem teşkil etmektedir. T hücrelerinin antijenler tarafından et-

killeştirilmesi ve ardından tekrar etkileştirilebilmesi ile bu olumsuzluk aşılabilmektedir.

İki sinyal modeli adı altında önerilen modelde T hücre reseptörünün antijene bağlanmasının tepkiye sebep olmayacağı; tepki için antijen ya da antijeni temsil eden bir uyarıcıdan ikinci bir sinyale ihtiyaç olduğu savunulmaktadır. İkinci sinyalin gelmediği durumlarda ya hücre etkisiz kalmakta, ya da yardımcı hücreler tarafından etkinleştirilmektedir. Makrofajlar dışında vücutta bulunan çoğu antijen ikinci sinyali gönderemediğinden timustaki elemeyen kaçan T hücreleri etkisizleşmektedir. Bu modelin baskılama modelinden farkı ise, baskılama modelindeki gibi bir hücrenin diğerini engelleyici etkilere sahip olmaması, sadece T hücrelerinin çoğalması için gereken tüm şartların oluşmamasıdır.

Otoimmün hastalığa özgü T hücrelerinin bilinmesi immünolojistleri, bu hücreleri silecek ya da baskılayacak, etkin T ya da MHC hücrelerine bağlanan yüksek seçiciliğe sahip monoklonal antikor ve peptitleri içeren seçici tedavilere yönlendirebilir. Tedavinin etkinliğini, hedeflenen hücrenin toksik bileşiklerle immünokonjüge edilip öldürülmesi artırır. İdeal bir tedaviden otoimmün tepkileri, diğer komplikasyonlara sebep olmadan immün sistemi genel olarak zayıflatmadan, durdurması beklenir.

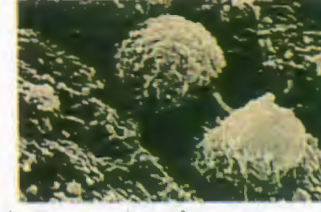
Aşılama

Hatalı çalışan immün sistemin tedavisi yine sistemin içinde saklıdır. İmmün sisteme dışardan yapılacak yardımlar ya vücuttaki baskılayıcı sistemleri geliştirme üzerine, ya da yeni baskılayıcı sistemler oluşturmak üzerine olmalıdır.

Hayvanlarda MS hastalığının modellenmesi için yapay olarak yaratılan Allerjik Ensefalomyelit'in (EAE) monoklonal antikorlarla te-



davisi, elde edilen başarıların ve karşılaşılan zorlukların bir özeti gibidir. EAE hastalığı, sıçanlara miyelin enjekte edilerek yaratılır. Sıçanların immün sistemi, miyelini antijen olarak algıladığından, kendi sinir sistemine zarar vermeye başlar. Yapılan çalışmada EAE sırasında T hücrelerinde bulunan antijen reseptörlerinin her zaman iki beta zincir proteininden birisini içerdiği bulunmuş ve sıçanlara bu reseptöre karşı bir antikor enjekte edilmiştir. Tedavi sonunda ise çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Kısmi olarak ya da tamamen felce uğramış olan fareler yeniden sağlıklarına kavuşmuşlardır ve bu da insanlarda görülen MS gibi otoimmün hastalıkların tedavisi için küçük çapta klinik çalışmaların başlamasını sağlamıştır.



leri derecede MS hastası üört kişilik bir grupta yürütülen çalışmada hastaların kanından alınan T hücreleri laboratuvarında çoğaltılıp kimyasallarla etkisiz hale getirilmiş ve hastalara geri enjekte edilmiştir. Henüz bir yan etkiye rastlanmamış olsa da grubun küçüklüğü, başarının genellenmesini olanaksız kılmaktadır. Romatizmal kireçlenme için de benzer bir çalışma yürütülmüştür.

In-vitro çalışmalarda antijenin hedef antijen olup olmadığının

kesin olarak bilinmemesi, T hücrelerinin her hastadan ayrı olarak elde edilip farklı kültür ortamında yetiştirilmesi ve özelliklerin değiştirilmesi; beraberinde yüksek maliyet ve iş gücü dezavantajlarını getirmektedir.

Organ nakillerinde sıklıkla görülen MHC proteini reddi, diyabet hastalarına 1970 yılından bu yana yapılan insülin salgılayan pankreatik goblet hücresi nakillerinde de görülmektedir. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda T hücrelerini öldüren antikorların yanı sıra goblet hücreleri doğrudan timusa verilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Özgül T hücresi peptitlerinin büyük ölçeklerde kimyasal olarak sentezlenip birçok hastada kullanılabilir olması fikrinden yola çıkılıp hazırlanan EAE hastalığına sebep olan T hücresinin antijen reseptörünün kısa peptit parçaları, sıçanların EAE hastalığına direnç kazanmalarını sağlamıştır. Açıklanan mekanizmaya göre aşılama sıçanların miyeline zarar veren T hücrelerini yok eden T hücreleri gelişmesine yol açmıştır. Fakat bazı durumlarda peptit aşılmasının hastalık semptomlarını kötüleştirme ve bilinmeyen noktaların bulunması insanlarda klinik deney ve uygulamaların kısa vadede mümkün olmadığını göstermektedir. Her ne kadar yavaş bir gelişme görülsede otoimmün hastalıkların tedavisi için yapılan araştırmalarda elde edilen başarılar gelecek için ümit vericidir.

Kaynak:

Scientific American ●

