

Doğadaki tüm canlılar kendilerinden olmayan doku, hücre ve moleküllere karşı savunma sistemlerine sahiptirler. Örneğin bakteriler fajlara (bakteri virüslerine) karşı kendilerini bu saldırganların genetik maddelerini (DNA ve RNA'larını) parçalayan enzimler üreterek korumaktadırlar. Yüksek canlılardaysa çok

daha karmaşık bir bağışıklık sistemi var. Omurgalılarda bağışıklık sistemi özel işlevlere sahip çok sayıda farklı hücre ve molekül içermekte.

Bağışıklık* eski çağlardan bu yana insanların ilgisini çekmiş ve bazı bağışıklama yöntemleri geliştirilmiş. Örneğim M.Ö. 430 yılında tarihçi Tukidides Atina'daki bir veba salgınında hastalara

bakan insanların arasında yalnızca daha önce veba geçirmiş insanların vebaya yakalanmadığını yazmış. XV. yüzyılda Çinli ve Türklerin çiçek hastalığı geçirenlerin yaralarındaki kabukları toz haline getirip burunlarından çekerek ya da kollarında ateşe tutulmuş bir bıçakla çizerek oluşturdukları yaraya bulaştırdıkları bilinmekte.

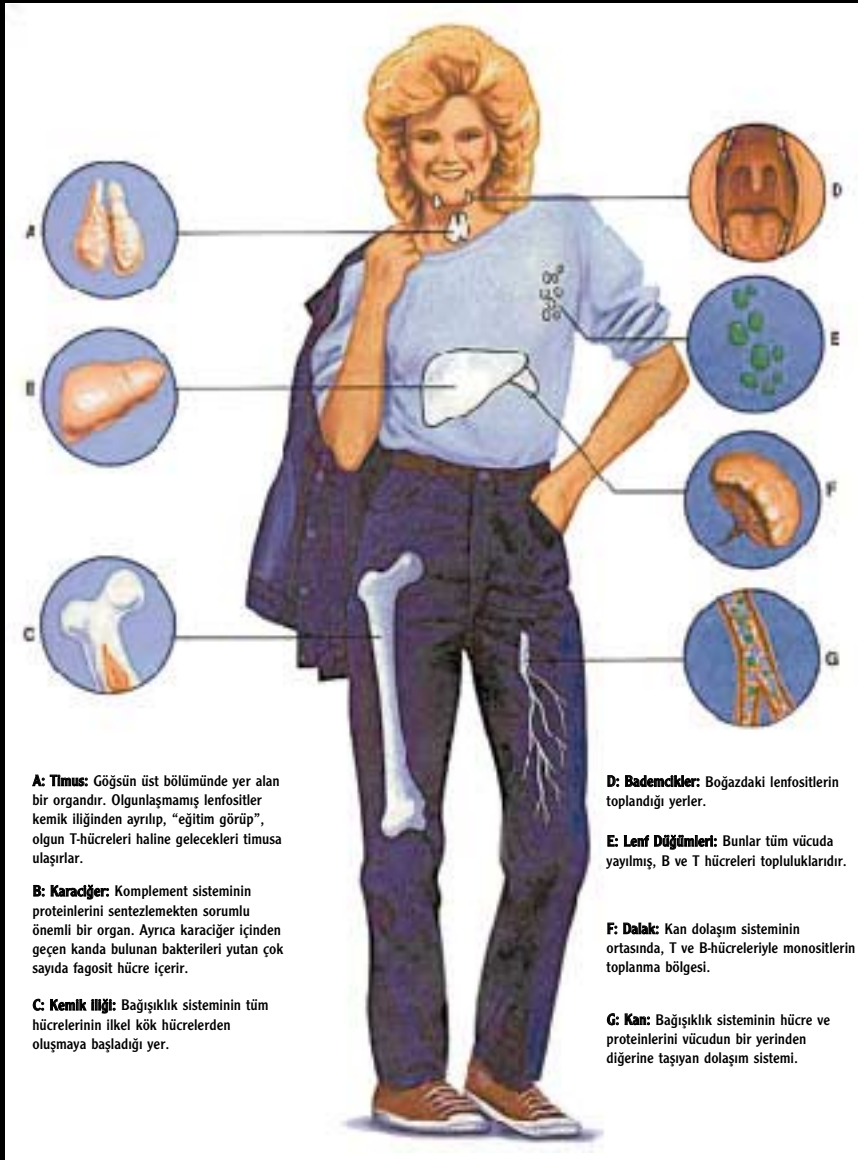
BAĞIŞIKLIK

XVIII. ve XIX. Yüzyıllarda Edward Jenner ve Louis Pasteur'ün geliştirdikleri yeni çiçek, kolera, şarbon ve kuduz aşıları önemli yararlar sağlamalarına karşın o dönemde bağışıklık sistemi hakkındaki bilgilerin henüz edinilmediği görölmekte.

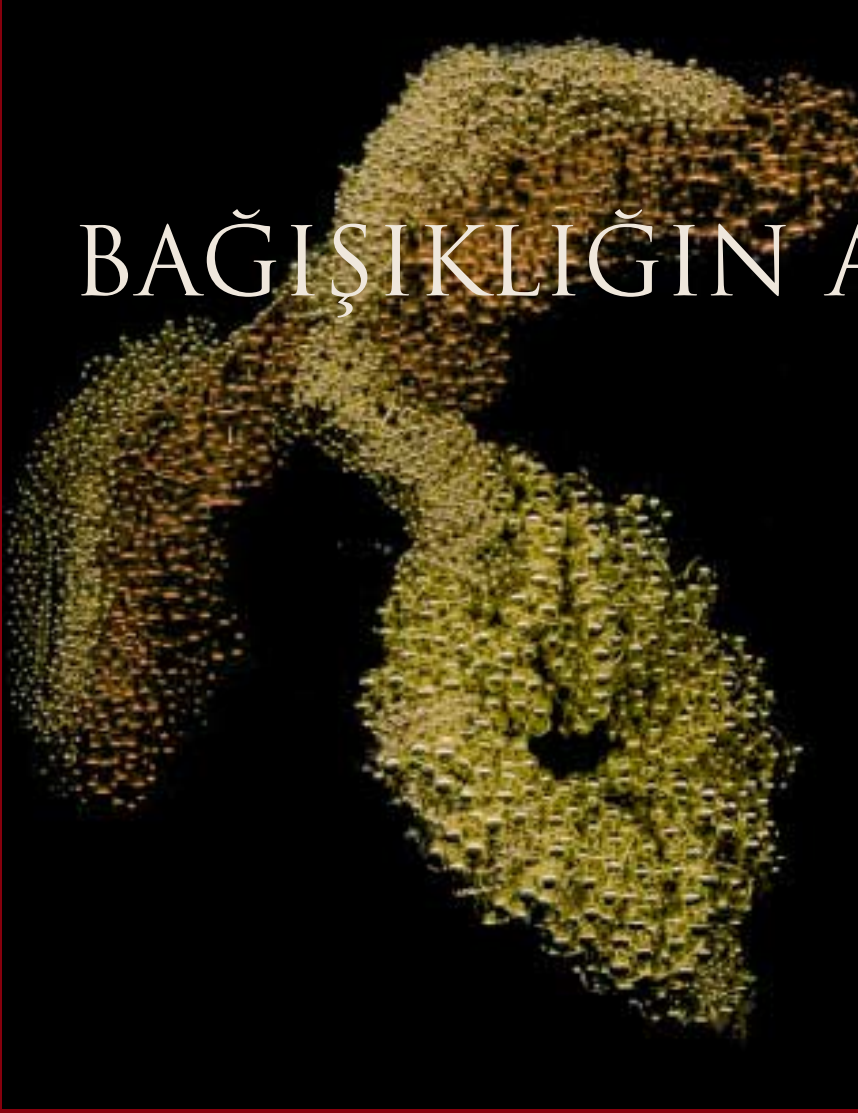
XIX yüzyıl sonlarında Paul Erlich ve Elie Metchnikoff'un kendilerine 1905 Nobel Ödülü'nü getiren çalışmalarının bağışıklık sisteminin anlaşılmasında öncü niteliğe sahipler. Günümüzde bağışıklık sisteminin çok geniş ölçüde

aydınlatışdığı söylenebilir. Bu sistemi oluşturan unsurlardan hastalıkların tanısında, tedavisinde geniş ölçüde yararlanılmakta. Bağışıklık sistemini uyarıcı (immünojenik) yabancı unsurlarla sistemin mücadelesi moleküler yöntemlerle izlenmekte ve yönelendirilmekte. Bu sistemin aksaklıklarından kaynaklanan hastalıkların temelleri günden güne aydınlanmakta ve tedavi yöntemleri geliştirilmekte. Klinik immünojinin yanısıra moleküler immünoji ve immünojenetikte önemli gelişmeler kaydedilmekte. Bağışıklık hücre ve moleküllerinden tıp ajanlarının dışında da yararlanılmakta. Yeni tanı, tedavi yöntemleri geliştirilmekte. Ancak bu karmaşık sistem ve immün hastalıkların gelişimi, tedavileri gibi tam açılımların ortaya çıkması için yıllara gereksinim olduğunun da altını çizmek gerekiyor.

* Bağışıklık Bilimi olan İmmünoji adını Eski Roma'da askerlikten muaf (korunmuş) asillere verilen İmmunitas sözcüğünden almış.



BAĞIŞIKLIĞIN AKILLI MOLEKÜLLERİ



Vücut son derece farklı hücrelerden ve moleküllerden oluşan bir savunma sistemi tarafından korunur. Bu sistemde yer alan elemanlar öncelikle organizmanın kalıtsal yapısına yabancı, antijen olarak adlandırılan her türlü hücre dışı madde ve mikroorganizmanın (bakteri, virüs vb.) vücuda girmesini engeller. Antijenler, deri, solunum ve sindirim sistemi gibi engelleri aşarak, organizmaya dahil olduklarında, savunma sistemi hemen harekete geçer. Kemik iliği, timus, lenf bezleri ve dalak gibi özelleşmiş merkezlerde yer alan fagositler, makrofajlar, lenfositler (B ve T hücreleri) gibi savunma hücreleri ve molekülleri devreye girerler.

İlk aşamada, öncü hücreler olan fagositler ve makrofajlar antijenleri yok etmeye çalışırlar; başarılı olamadıkları durumda B hücresi ve T hücresi olarak adlandırılan lenfositler devreye girerler. Antijen varlığını haber alan T hücreleri, savunma sisteminin yönetimini ellerine geçirecek, diğer hücreleri uyarırlar. Sitotoksik (öldürücü) T hücreleri antijenleri yok etmek için uğraş verirken, savunmadan sorumlu B hücreleri de bağışıklığın akıllı molekülleri olarak adlandırılan antikorları (immünglobülin) sentezlemeye başlarlar. Antikorlar, bağışıklık sisteminde enfektif ajan dediğimiz antijenleri bularak onların yok edilmesini sağlayan bir glikoproteindir. Bu moleküllerin üstünlüğü, üç boyutlu bir yapıda, tıpkı anahtarla kilit arasındaki uyumu çağrıştıracak şekilde, antijene özgün olarak bağlanmaktadır. Böylece antikorlar, organizmaya giren antijenlere bağlanarak onları etkisiz hale getirirler ya da komplement enzimleri ve diğer savunma hücrelerini harekete geçirecek antijenleri yok ederler.

Savunma sisteminde çok önemli bir rolü olan glikoprotein yapıdaki bu antikor molekülleri, ağır zincir ve hafif zincir olmak üzere 2 çift protein zincirinden yapılır. Bu ikili zincirler birbirlerine kovalent (disülfid bağları) ve non-kovalent bağlarla bağlanmış durumdadır. Ağır zincir yaklaşık 440 aminoasitten, hafif zincirse yaklaşık 220 aminoasitten oluşur. Antikor molekülleri, Y şeklindedir. Antikoronun Y kolları menteşe bölgesinde 100°'lik bir açıyla dönme, hareket etme yeteneğine sahiptir. Bu esneklik, yani antikoronun belli açılarda hareket etme yeteneği, antikor molekülünün antijen üzerinde iki bölgeye birden bağlanmasına yardım eder. Antijeni yakalayan kolları

antijen bağlayan parça (Fab), savunma hücrelerinin almaçlarıyla (reseptör) birleşen kuyruk kısmı da sabit parça (Fc) adını alır. Ağır ve hafif zincirler üzerinde, değişken (V/variable) ve sabit (C/constant) bölgeler bulunur. Değişken bölge, antijeni tanıyan kısmı oluşturmak üzere özelleşmiştir ve bir çift halinde bulunur. Buradaki aminoasit dizilimindeki farklılıklar, farklı antijen bağlanmasına yol açar. Antikorların yapısında bulunan karbonhidrat moleküllerinin, genellikle B hücresinden antikor salgılamasını kolaylaştırmak, antikorların çözünürlüğünü artırmak ve antikor molekülünü parçalanmadan korumak gibi işlevleri vardır.

Antikor molekülünde ağır ve hafif zincirler, farklı DNA bölümlerinden meydana gelmiş genler tarafından kodlanır. Bu gen parçaları, her B hücresinde farklı olan zincirleri meydana getirecek genleri yapmak üzere, yeniden düzenlenir. Gen parçalarının düzenlenmesi değişkendir ve bu nedenle vücudun yapabildiği 100 milyon kadar farklı antikor, az sayıda gen parçası tarafından oluşturulur. Yani bağışıklık sisteminin başarısının temeli, immünooglobulinin ağır ve hafif zincirlerindeki değişken bölgelerin, çok çeşitli sayıda üretilebilmesidir. Bu çeşitliliğin üretimi, çoğul genlerin varlığı, somatik rekombinasyonlarla (kromozomlar arası gen deyiş tokuşuyla) sağlanır, ki tüm bu olaylar B hücre gelişimi sırasında ortaya konur. Böylece B hücreleri, vücuda giren antijenleri durduracak antikorları, antijenik özelliklerine göre ayrı ayrı sentezler.

Antikor Çeşitleri

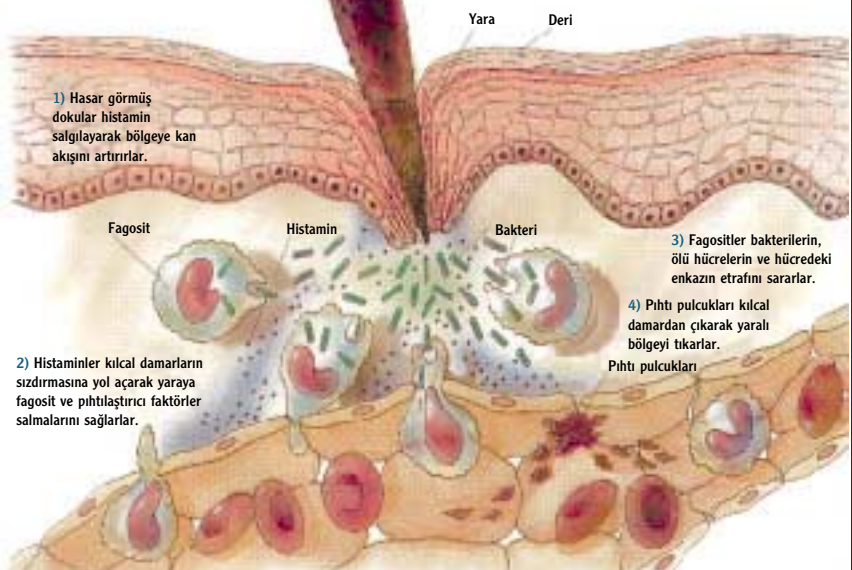
Antikor moleküllerinin hafif zincirleri benzer yapı göstermesine karşın, ağır zincirlerindeki sabit bölgeler, aminoasit dizisindeki farklılıklara göre 5 grupta incelenirler: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.

IgG Antikoru

En temel antikor olan IgG'nin molekül ağır-

Yangılı (enflamatuar) tepkinin

aşamaları: Yangılı tepki, vücudun patojenlerce istilasına karşı ikinci savunma hattıdır. Dolaşım sistemindeki pıhtılaştırıcı faktörlerin yaralı bölgeye girebilmeleri neden önemlidir?



ANTİKÖRLERİ: ANTİKÖRRLAR

İçerdiği 150.000 dalton. Her bir IgG molekülü, birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlanmış, 2 ağır ve 2 hafif olmak üzere 4 polipeptid zincirinden oluşmuş durumda. IgG moleküllerinin antijenleri bağlayan kısımlarına Fab, diğer kısmına Fc adı veriliyor. IgG, normal insan serumundaki Ig'lerin %80-85'ini oluşturan en önemli ve en fazla miktarda bulunan antikor. En önemli işlevi, doğrudan antijene bağlanarak onu etkisiz hale getirmek. Güçlü bir antibakteriyel olan IgG, antijen çöktürücü etkiye sahip. Bakterilere ve virüslere karşı vücudu korur, toksinlerin etkisini yok eder. İmmünglobulin sınıfları içinde IgG, plasentadan bebeğe geçen tek immünglobulin tipi ve yaşamın ilk döneminde savunmayı oluşturan en önemli immünglobulin.

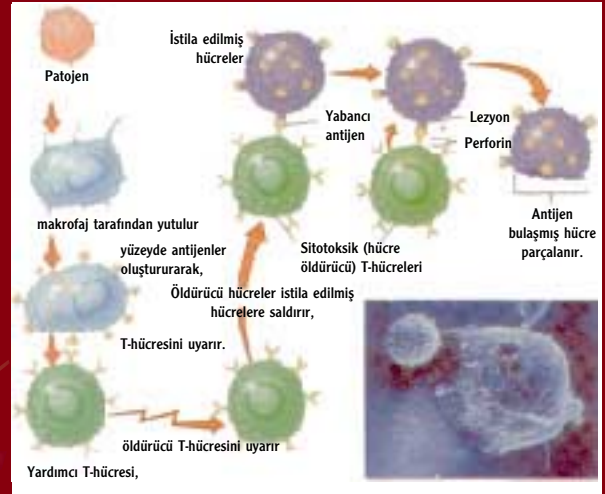
IgM Antikoru

Molekül ağırlığı 950.000 Dalton'dur. (D = Dalton = $1,65 \times 10^{24}$ g) Serumdaki immünglobulinlerin %5-10'unu oluşturur. Her biri IgG molekülüne benzeyen, birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlanmış 5 monomerden oluşan bir pentamer yapı gösterirler. IgM sınıfı antikorların ağır zincirine mü (μ) zinciri denir ve IgM molekülünde her bir molekül, iki μ zincirine disülfid bağlarıyla bağlanmış bir J (joining) zinciri içerir. Böylece tam bir IgM molekülünde 10 tane μ zinciri ve pentamerik yapı bütünlüğünü koruyan 1 tane J zinciri bulunur. Bunlarda menteşe bölgesi yoktur; bunun yerine 130 aminoasitlik ek CH_4 kanalı içerirler.

Molekül, 10 tane Fab bölgesinin olması nedeniyle 10 antijeni tutabilme yeteneğine sahip. Normal serumda monomer IgM, oldukça düşük derişimde bulunurken, bazı hastalıklarda yüksek oranda bulunur. Birincil immün cevapta sentezlenen ana immünoglobulin sınıfıdır; yani birçok antijene karşı ilk oluşan antikor sınıfıdır. Timustan bağımsız antijenlere karşı yalnızca IgM tipi antikorlar sentezlenir. İlk oluşan antikorlar olduklarından, serumda saptanmaları yeni bir enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir. IgM antikorları polyvalen özellik gösterirler. Örneğin; bağışıklık sistem bileşenlerinin enfeksiyon bölgesinde toplanmasında, komplement adlı moleküllerin sabitlenmesi olayında ve hücre öldürmede önemli etkinlikleri vardır. Komplement sistemi etkinleştirmek için antijene bağlı iki IgG molekülü gerekirken, tek bir IgM molekülünün antijenle birleşmesi komplement sistemi aktive eder.

IgA Antikoru: Serumda miktar olarak en az olan antikorudur ve serumdaki immünglobulinlerin %15'ini oluşturur. IgA, tükrük,

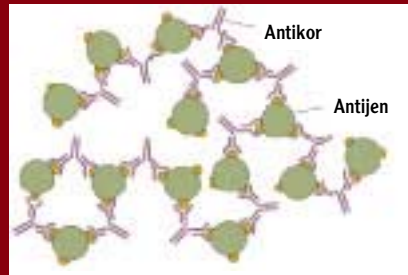
gözyaşı, anne sütü, ter, süt, salya, prostat salgısı, mide ve bağırsak salgıları gibi salgıların başlıca antikorudur. Vajinal sıvının temel antikorudur. Bakteri ve virüs için uygun nemli ortama sahip bu tip hassas bölgelerde bulunurlar. Tek (monomer) ve ikili (dimer) formda bulunabilir, ikili formda birbirlerine J proteiniyle bağlanırlar. E n -



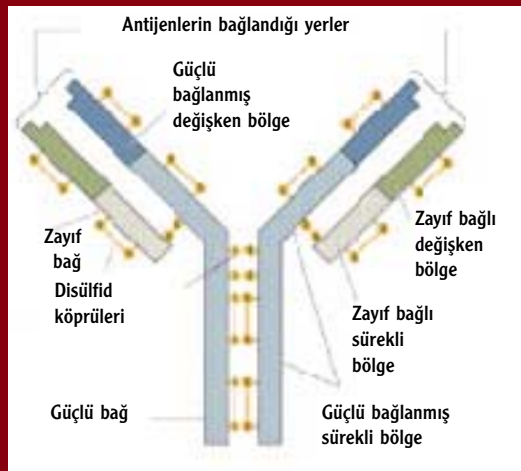
Taramalı elektron mikroskopuyla 12.000 kere büyütülmüş insan T-lenfositini.

zimlere dayanıklı olmaları nedeniyle IgA antikorları, vücut sıvılarını mikroorganizmalardan etkisinden korurlar. Ayrıca özel konumları nedeniyle salgılara yabancı moleküllerin karışmasını engellerler.

IgE Antikoru: Normalde IgE serumda oldukça düşük miktarda bulunur. Ancak parazitik enfek-



Bir antijen-antikor sistemi



Bir antikor molekülünün yapısal bölgeleri

siyonlarda ve alerjik durumlarda miktarı artar. Molekül ağırlığı 190 kD olan, monomer yapıda bir moleküldür. IgE'nin büyük bir bölümü, savunma hücreleri olan bazofil ve mast hücrelerinin yüzeyine bağlı durumdadır. Serumda IgE miktarının artması, parazitlerin makrofaq ve eozinofiller tarafından parçalanmasını kolaylaştırır. IgE herhangi bir allerjenle (alerjiye sebep olan faktör) etkinleştildiğinde, bu hücreler tarafından birtakım aracı kimyasal maddelerin salgılanması başlatılarak tepki gösterilir (örneğin, bazofil hücrelerinden histamin salgılanması gibi).

IgD Antikoru

IgD, IgG sınıfı antikorların molekül yapısına benzer. Normalde serumdaki oranı oldukça düşüktür. Isıya ve protein parçalayan enzimlere oldukça duyarlıdır. Molekül ağırlığı 184.000 dolyındadır ve kısa ömürlü bir immünglobulin sınıfıdır. Serumda az olmasına karşın, B lenfositlerin yüzeyinde antijen almacı olarak önemli rol oynar. Bu nedenle antijene uygun lenfositlerin uyarılmasında ve çoğalmalarında etkin oldukları sanılıyor. IgD'nin menteşe bölgesi uzundur ve moleküle esneklik sağlar. B lenfositlerinin olgunlaşması boyunca, önce IgM almaçları, sonra IgD almaçları oluşur ve IgD, antijenik uyarımdan sonra lenfosit yüzeyinden kaybolur.

Yapılarını tek tek incelediğimiz bu akıllı moleküller, savunma sistemimizin en önemli elemanlarından sayılabilir.

Dr. Fatıma Yücel
TÜBİTAK-Gen Mühendisliği ve
Biyoteknoloji Araştırma Enstitüsü
Gebze/Kocaeli
E-mail: fatma@rigeb.gov.tr

Kaynaklar
<http://www.med.sc.edu:85/mayer/IgStruct2000.htm> (This page last changed on October 28, 2002)
<http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html> (Last updated on 19th February 2001)
Immunoglobulins (Chapter 4) in R. A. Goldsby, T. J. Kindt, and B. A. Osborne. Kuby Immunology, 4th edition, W. H. Freeman and Co., pp. 83-113 and 149-172, 2000.
<http://www.biology.arizona.edu/immunology/tutorials/antibody/structure.html> (Monday, June 12, 2000)

İMMÜNOLOJİ



Son yıllarda gen teknolojisi ve biyoteknolojinin de katkılarıyla immünolojinin gelişme ivmesi giderek artmakta. İmmün yetmezlik ve otoimmün hastalıkların genetik ve moleküler temellerinin anlaşılmasında insan genomu projesinin önemli katkı sağlaması bekleniyor. Bu sayede bağışıklık moleküllerini kodlayan genlerin analizleri, düzenlenmeleri, etkileşimleri konusunda yeni bilgilere ulaşılabilecek. Otoimmün hastalıklarla enfeksiyonların ilişkisi, ayrı bir ilgi odağı. Bu çalışmalarda en önemli katkıysa, sözkonusu genlerin aktarılmasıyla geliştirilecek transgenik hayvan (fare) modelleri olacak.

Biyoenformatik, bağışıklık bilimiyle ilgilenenlerin de umut kaynağı. Geliştirilmeye başlanan yazılımlarla, immün yanıtın oluşturulmasında rol alan moleküler etkileşimlerin incelenmesi, simülasyonu ve bu yolla bağışıklık sisteminin daha da aydınlatılması bekleniyor.

Yakın gelecekte kanser tedavisinde, doku ve organ nakillerinde immünolojik yaklaşımların daha da gelişeceği, interferon gibi, ilaç niteliği olan bağışıklık moleküllerinin, gen teknolojisiyle kolay ve ucuz üretiminin sağlanması, AIDS, HCV (C tipi sarılık) gibi hastalıklara karşı etkin aşıların geliştirilmesi de beklentiler arasında.

Bulaşıcı hastalıklara karşı yeni önleyici unsurların geliştirilmesinin yanısıra, toplumları biyolojik ajanların etkisinden koruyacak biyoalgılayıcıların (biyosensör), aşıların ve tedavi amaçlı rekombinant antikorların geliştirilmesi için de yoğun çalışmalar sürmekte.

Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar (OiH), bağışıklık sisteminin, beden kendi dokularına karşı etkinleşmesi sonucunda gelişen bozuklukları tanımlar. "Oto" sözcüğü Yunanca'da "kendisi" anlamı

na gelir. Bugün bilinen OiH sayısı ellinin üzerinde ve etkilenenlerin yaklaşık üçte ikisi de kadındır.

OiH, birbirinden farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Örneğin multipl skleroz adlı hastalık, merkezi sinir sistemini, Crohn hastalığıysa sindirim siste-

mini etkiler; dolayısıyla belirti ve bulguları farklı olur. Bunların dışında, örneğin lupus eritematozus gibi çoklu sistem tutulumuyla ortaya çıkabilen bir otoimmün hastalık, farklı bireylerde farklı organları etkileyerek kendini gösterebilir. Ayrıca kökeni

Farklı sistemleri tutan otoimmün hastalıkların bazıları:

Merkezi Sinir Sistemi

Multipl Skleroz
Miyastenia Gravis

Sindirim Sistemi

Crohn Hastalığı
Ülseratif Kolit

Cilt

Psoriasis
Vitiligo
Kan-Kan Damarları
Behçet Hastalığı
Otoimmün hemolitik anemi

Endokrin Sistem

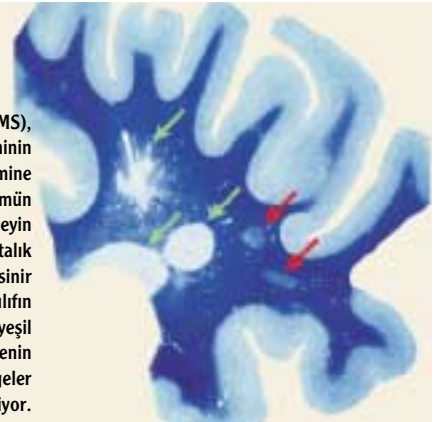
Tip I Diyabet
Grave's Hastalığı
Hashimoto Tiroiditi

Kas-İskelet Sistemi

(Bağ Doku Hastalıkları)

Romatoid artrit
Lupus eritematozus
Dermatomyozit
Ankilozan Spondilit
Skleroderma

Multiple skleroz (MS), bağışıklık sisteminin merkezi sinir sistemine saldırdığı bir otoimmün hastalıktır. Bu beyin kesitinde, hastalık sonucunda, normalde sinir liflerini saran miyelin kılıfın kaybolduğu bölgeler yeşil ok, miyelinlenmenin yeniden başladığı bölgeler kırmızı okla gösteriliyor.



VE GELECEK

otoimmün olmayan bir hastalığa da eşlik edebilir.

Bu hastalıklar genelde seyrek görülüyor ve bazı tiplerine belli ırk gruplarında daha sık rastlanıyor (ör. lupus, Afrika kökenlilerde daha sık görülen bir hastalık).

OiH, enfeksiyon hastalıkları gibi kişiden kişiye bulaşmaz. Ancak diğer hastalık tipleri için olduğu gibi, kişilerin kalıtımla kazandıkları genlerin, otoimmün hastalığa yakalanma olasılığını belirleyen bir altyapı sağladığı kabul ediliyor. Tip I Diyabet, psoriasis (sedef hastalığı) gibi hastalıklara aynı ailenin farklı kuşaklarında rastlanabilmekte. Ayrıca, yatkınlığı artırdığı kabul edilen genleri kalıtımla kazanan, aynı ailenin farklı bireylerinde değişik otoimmün hastalıklara yakalanma da söz konusu olabiliyor. Örneğin romatoid artritli olan bir bayanın ailesinden bir bireyde, dermatomyozit ya da lupus görülebilir.

Otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına yol açan özgül etkenler, örneğin bir enfeksiyon hastalığında olduğu gibi bilinmemesine karşın, bazı çevresel etkenlerin bu hastalıkların başlangıcını tetiklemede ya da seyrini hızlandırmada rol oynadığı biliniyor. Sözcüğümi, güneş ışığına maruz kalmak, viral enfeksiyonlar ya da lupus eritematozusun seyrini kötüleştiriyor. Otoimmün hastalıkların seyri üzerindeki etkileri daha az belirlenmiş olan öteki etkenler arasında yaşlanma, kronik stres, hormonlar ve gebelik sayılabilir.

Vücudun dışarıdan gelen enfeksiyon etkenlerine karşı korunmasını sağlayan bağışıklık sisteminde görevli bir hücre tipi olan B lenfositleri, bazı otoimmün hastalıklarda vücut dokularına yönelik oto-antikörler üretir. Bunlar dokunun normal işlevini engelleme ya da dokuda yapısal hasara neden olur. Örneğin, merkezi sinir sistemini tutan miyastenia gravis hastalığında, kasları besleyen sinire yönelen antikörler, kas güçsüzlüğüne yol açar.

Otoimmün hastalıkların tanısı, hastadaki belirtiler, fizik muayene bulgu-

ları ve çeşitli laboratuvar tetkiklerinin yardımıyla konulur. Ancak özellikle hastalığın erken evrelerinde tanı konulması güç olabilir; çünkü var olan belirtiler özgül nitelikte değildir (ör. yorgunluk).

Otoimmün hastalıklar kronik seyirlidir; ancak seyrin nasıl olacağını önceden tahmin etmek mümkün değildir. Hasta hekim tarafından yakından izlenmeli, hastalığı tetikleyecek ya da alevlendirecek etkenler konusunda bilgilendirilmeli ve hastalığın tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Hastalığın seyrinin ve ilaç yan etkilerinin yakından izlenmesi önemlidir. Bu şekilde izlenen çoğu hasta, normal bir yaşam sürebilir.

Tedavide amaç, enflamasyonun (bağışıklık sistemi bileşenlerinin hedef dokuda toplanması) kısa ve uzun erimli sonuçlarını engellemektir. Bağışıklık sistemini yavaşlatan ya da engelleyen, "bağışıklık baskılayıcı" olarak nitelendirilen ilaç tedavisi, ne yazık ki bağışıklık sistemimizin vücudu tehdit eden enfeksiyonlara karşı da zayıf kal-

İmmün Tedavi

İnsan son derece gelişmiş bir bağışıklık sistemine sahip olmasına karşın bazı patojenlere ya da yabancı unsurlara karşı gerekli direnci göstermekte yetersiz kalabiliyor.

Kanser de organizmada gelişen organizmaya yabancı, bir başka deyişle kökenlerindeki normal hücrelerden farklı genetik yapıya sahip tümör hücreleriyle gelişen bir hastalık. Bazı kanserli bireylerin bağışıklık sistemleri bu farklı hücreleri saptamakta ve mücadelede yeterli olamıyorlar.

Bu nedenle kanser antijenlerine (tümör hücrelerinin yüzeyindeki farklı moleküllere) karşı bağışıklık sistemi ni daha etkin hale getirmek için kanser immün tedavisi geliştirilmekte.

Bu yaklaşımda hastadan alınan tümöre ait hücreler hastaya tekrar aşı şeklinde veriliyor. Böylece bağışık sistem hücrelerinin (lenfositlerin) tümör antijenlerini çok daha iyi şekilde tanıyarak uyarılmaları sağlanıyor.

Bir sonraki aşamada lökofarez adı verilen bir yöntemle hastanın kanından lenfositler ayrılarak tekrar hastaya veriliyor. Bu yaklaşımlı hastanın tümörü yenmesi kolaylaştırılmakta.

www.karmanos.org/we/treatct/immuno

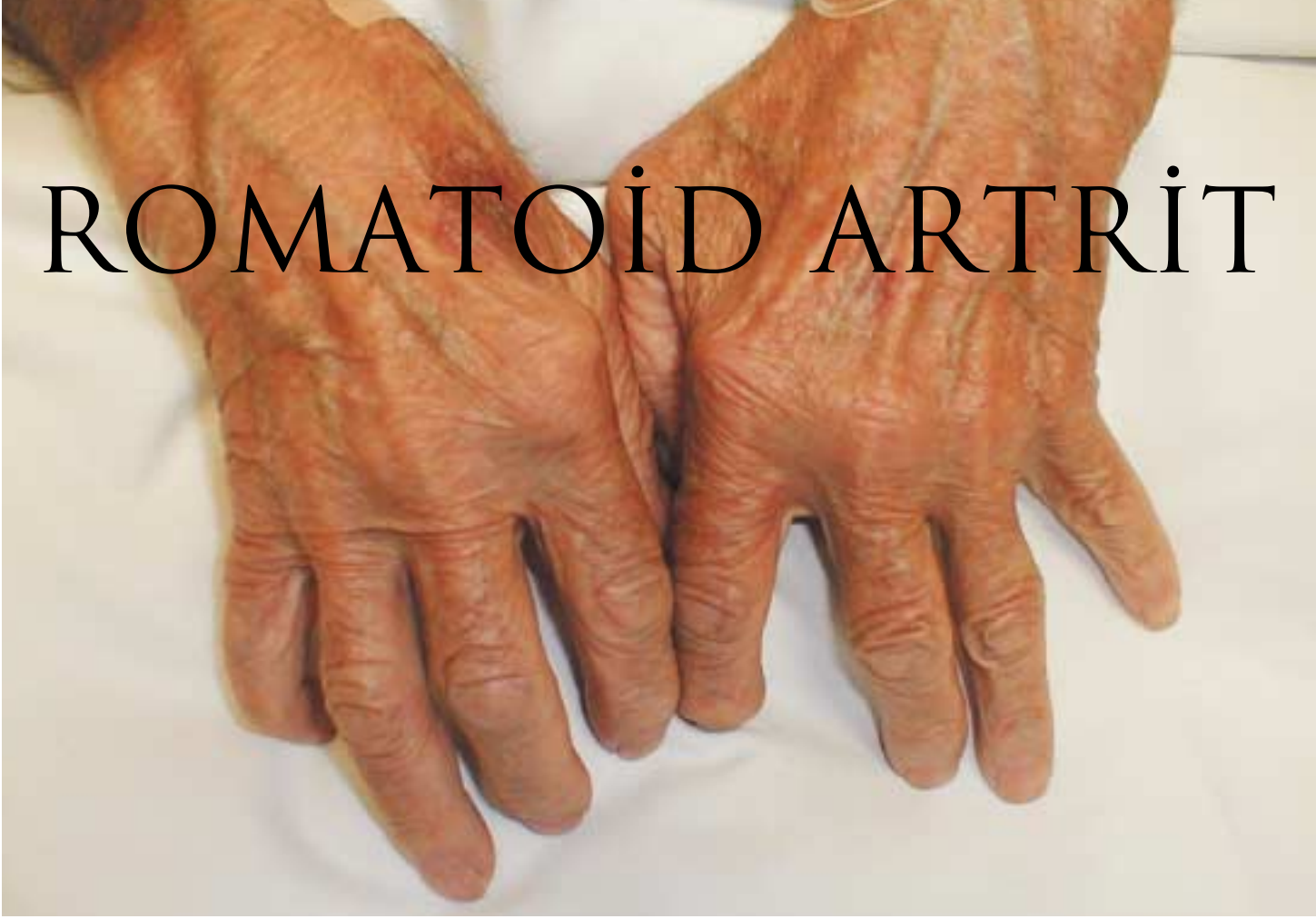


masına yol açar. Tedavinin etkinliğinin artırılması ve yan etki sıklığının azaltılması amacıyla, bağışıklık yanıtının farklı basamaklarını engellemeye yönelik tedavi seçenekleri geliştirilmeye çalışılıyor. Ancak tıp biliminin otoimmün hastalıklara yönelik en önemli amacı, diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi, hastalıkların oluşmasının engellenmesi. Bu kapsamda, bağışıklık sisteminin otoimmün hastalığın ortaya çıkışı ve gelişimi sırasındaki etkisi, enfeksiyon etkenlerinin otoimmün hastalıklardaki yeri, hayvanlarda otoimmün hastalıkların modellerinin oluşturulması ve bir otoimmün hastalığın tedavisinde bağışıklık sistemine yönelik girişimlerinin sonuçları, başlıca araştırma alanları olarak belirlenmiş durumda. Bunların yanında, belli otoimmün hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalarda, bu hastalıkların tümüne yönelik açılımların kazanılması beklenmekte.

Otoimmün hastalıkların tanı ve tedavisini aydınlatmaya yarayacak moleküler ve hücresel temellere ilişkin bilgiler, diğer hastalık türleriyle kıyaslandığında, daha az. Ancak ilerleyen insan genom araştırmalarının bu yönde önemli katkı yapması bekleniyor. Aslında bu hastalıklar hakkındaki bilgi açığından kaynaklanan merakın, beklenen gelişme lehine önemli bir kanıt olduğu söylenebilir.

Kaynaklar
<http://www.aarda.org>
<http://www.niddh.nih.gov>
<http://www.niaid.nih.gov>
<http://www.healthfinder.gov>

ROMATOİD ARTRİT



Romatoid Artrit (RA), kronik enflamatuar (yangılı) eklem hastalıklarının en yaygın olanı. İltihaplı bölgenin birden çok eklemden ve simetrik yerleşimli olması, sabah sertliğinin bulunması, eritrosit çökme hızındaki artış, eklem zarı ve kas kirişi iltihaplarıyla birlikte serumda anti-IgG globulinlerin (romatoid faktör, RF) görülmesi, tipik özelliklerdir.

Görülme sıklığı % 1-3 arasında ve en çok 40-50 yaş grubunda görülüyor. Kadınlar erkeklere oranla 3-4 misli daha çok hastalanıyorlar. Görülme sıklığı ve klinik özellikleri toplumlara göre değişiyor. Avrupa ve Kuzey Amerika'da şehirde yaşayanlarda daha yaygın ve ağır seyrederken, Afrika'da kırsal kesimde daha az ortaya çıkıyor.

Nedenler

Hastalığın kesin nedeni bilinmemekle beraber geliştiği çevreler ve kaynaklarıyla ilgili tartışmalar gittikçe azalmakta ve nedenlere giderek daha fazla yaklaşmaktadır.

Değerlendirmede önemli faktörler şunlar: 1- genetik yatkınlık, 2- olasılıkla yabancı bir antijen içeren ve eklem içi zarı (sinovya) dokusuna odaklanan bağışıklık tepkisi, 3- eklemlerde ve tendon

kılıflarında yangılı bir tepki, 4- kanda ve eklem içi zarında RF bulunması, 5- yangılı olayların süreklilik göstermesi, 6- eklem kırırdağında harabiyet.

Hastalığın, eklem romatizmalı hastaların birinci derecen yakınlarında, toplumun diğer bireylerinden daha fazla görülmesi, genetik bir yatkınlığı düşündürmektedir.

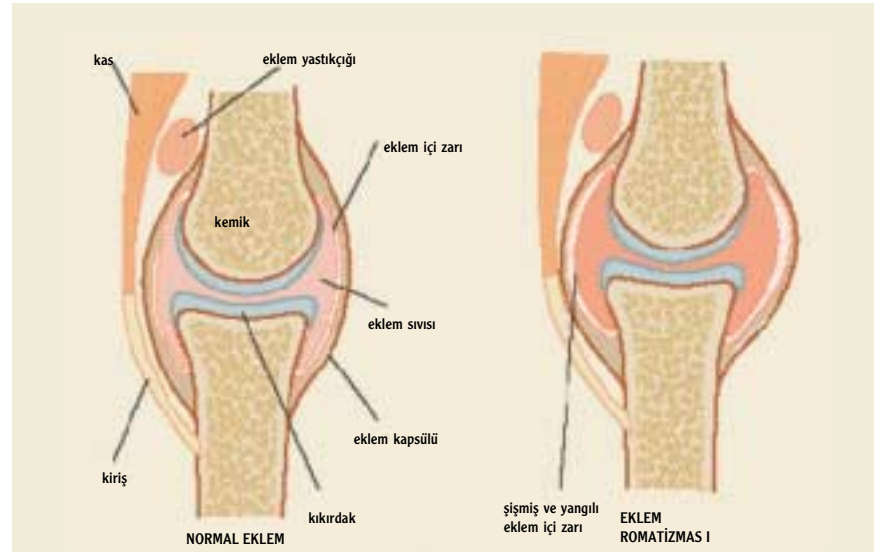
Bir bulgu da, "insan lökosit (akuyvar) antijeni" DR4'ün, bu hastaların % 70'inde bulunduğu yolunda.

Hastalıkta, eklem içi zarı ve damarlarda belirgin bir çoğalma görülür. Eklemlerde ve kas kirişi kılıflarında mey-

dana gelen bu durum (sinovit) erken tanı için önemli.

B lenfositlerinin etkinleşmesi, IgG'ye karşı antikorların üretimine neden olur ki, bu da kandaki "romatoid faktör"e (RF) karşılık gelir. RF'nin varlığı, kesin tanı koymaya yarayan bir durum.

Kronik eklem zarı romatizmasında, protein parçalayıcı enzimlerin, ağrıya neden olan prostoglandinlerin ve interlekin-1 gibi doku faktörlerinin üretimi de sözkonusu. Bu maddeler, eklem kırırdağı ve eklem için zarında birikerek yangıya neden olur ve kırırdağ dokusunda hasara yol açarlar. Kırırdağa he-



(EKLEM ROMATİZMASI)

men yakın bölgelerde damarların çoğalması ve kemik yıkımı da, kıkırdak harabiyeti ve eklem çevresinde kemik dokusu hasarına yol açar.

Eğer tanı konamaz ya da tedavi edilemezse hastalık üç aşamada seyrederek. 1-SİNOVİT (EKLEM ZARI İLTİHABI): Kanlanmanın artması, sinovya hücrelerinin çoğalması ve sinovyanın altında hücre birikmesi, en erken bulgulardır. Eklem kapsülündeki kalınlaşmayla birlikte eklem zarında da kalınlaşma, eklem ya da kas kirişi kılıfları içine, hücreden zengin sıvı birikimi oluşur. Şişlik, ağrı ve hassasiyete karşın dokular hâlâ hasar görmemişlerdir ve tedaviyle hastalık iyileşebilir. 2-HASAR OLUŞUMU: Eklem zarı iltihabı devam ederse, eklemde ve kirişlerde hasar meydana gelir, eklem kıkırdığında erozyonlar oluşur ve kiriş lifleri kopabilir. 3-ŞEKİL BOZUKLUĞU: Eklemdeki hasarlar, kapsüldeki gerilmeler ve tkirişlerdeki kopmalar nedeniyle, eklemde şekilsel bozukluklar oluşur. Eklemde dışındaki en önemli lezyon "romatoid yumru"lardır. Bunlar genellikle kemiklerin çıkıntılı kısımlarında hemen deri altında, kirişler üzerinde, gözakında ve iç organlarda görülürler. Bunun yanında lenf bezeciklerinin büyümesi, damar duvarı iltihabı, kas zayıflığı ve iç organ hastalıkları gibi sistemik bulgular da bulunabilir.

Klinik Özellikler:

Hastalık yaygın olarak sabah tutukluğuyla beraber el ve ayaklarda simetrik belirtilerle başlar. Eklem zarı iltihabı aşamasında parmakların kök eklemlerinde, bileklerde ve kiriş kılıflarında şişme ve hassasiyet görülür. Daha sonra hastalık dirsek, omuz, diz ve ayak eklemlerine yayılır. Hastalık daha seyrek olarak bir büyük eklemden başlayabilir.

Eklemde hasarlar meydana gelince hareketler sınırlanır ve kirişlerde kopmalar oluşur. Olekranon (dirsek eklemi arkasındaki kemik çıkıntısıdır) üzerinde romatoid yumrular görülebilir, ki bu tipik bir bulgudur.

Hastalık ilerledikçe el parmakları, kök eklemlerinden itibaren serçe parmağı tarafına bükülmeye başlar, dirsek eklemi tam açılmaz, omuzda yana doğru açılım azalır, diz eklemleri tam açılmaz hale gelir ve yana doğru bükülürler, ayak parmaklarında pençeleşmeler ve buna bağlı olarak da uç kısımlarında nasırlaşmalar oluşur. Hastaların 1/3 kadarında boyun omurlarında da ağrı ve sertleşme görülür.

Hastalığın uzun sürmesi sonunda damar duvarı iltihabı ve sinirlerde işlev bozuklukları da ortaya çıkabilir. İç organ tutulumları çok enderdir.

Radyolojik tetkiklerde başlangıç aşamasında yalnızca yumuşak doku gölgelerinde bir artış görülürken, daha sonra-

ları eklem aralıklarında daralmalar ve kemik dokusunda erozyonlar dikkati çeker. Daha sonraysa, eklemlerdeki hasar ve şekil bozuklukları belirgin hale gelir.

Tanı:

El ve ayakta, üst kısım eklemlerinde iki taraflı simetrik eklem iltihaplarının görülmesi ve bunların en az altı hafta devam etmesi, tipik özelliklerdir. Bunlara ek olarak deri altı yumruları da varsa tanı kesinleşmiş sayılır.

Tedavi:

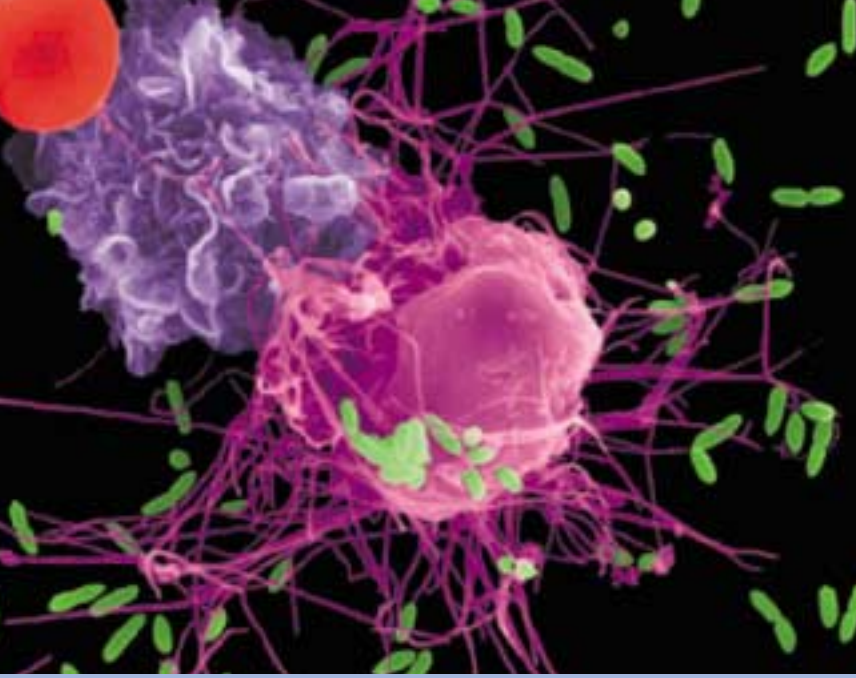
Tedavi, eklem zarı iltihabının durdurulması, şekil bozukluklarının önlenmesi, onarım ve rehabilitasyon aşamalarından ibarettir. Bu dönemlerde fizik tedavi uzmanı, ortopedik cerrah, fizyoterapist, psikoterapist gibi uzmanların bulunduğu bir ekip çalışması gereklidir.

İltihap aşamasında, ağrıyı azaltmak ve gerginliği önleyip işlevleri rahatlatmak için steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır. Temelde tedaviye yönelik olanları altın preparatları, penisilamin ve bağışıklık baskılayıcı ilaçlardır. Yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanım gerektirirler. Kortikosteroid ilaçlar da tedavide kullanılan önemli bir ilaç grubudur. Bunların da sindirim sistemi ve metabolizmaya, böbrek üstü bezi fişlevlerine, kemik metabolizmasına olan yan etkileri dikkate alınmalıdır. Hastalarda eklemlerin atellerle dinlenmeye alınması ve içlerine steroid ilaçların uygulanması da yaygın tedavi yöntemlerindedir. Eğer bütün tedbirler yetersiz kalırsa sinovyanın cerrahi olarak çıkarılması gerekir. Şekil bozukluklarının önlenmesi için fizyoterapi yanında atel uygulamaları ve küçük cerrahi girişimler gerekebilir. İleri derecede hasar oluşan eklemlerde ileri cerrahi girişimler uygulanarak artrodez (eklemlerin sabit hale getirilmesi), kemik düzeltme ameliyatları ve protezler uygulanır. Rehabilitasyon, tedavinin hemen her döneminde uygulanan temel tedavi ilkelerinden biridir. İyi motive edilebilen hastalarda tedavi sonuçları daima daha iyi olur.

Prof. Dr. Metin Türkmen
Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi



BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ



Bağışıklık, sayısız görünmez düşmanla aynı dünyayı paylaşmak durumunda olan bireyin evrimsel varoluşunu, genetik yapısında varolan kayıtlı bilgileri ve yaşam sürecinde öğrendiği yeni davranış biçimlerini uygun bir düzen içinde, gerektiğinde gerektiği kadarıyla kullanarak sağlayan bir sistem davranışı. Sistemin birimlerini, mikroorganizma ya da tümörleri savaşta yoketme eğitimi almış ve özelleşmiş, ya da yardımcı işlevlere sahip özelleşmiş birçok hücre ve ayrıca hormonlar, sitokinler, kemokinler, kompleman, immünglobulinler gibi çok sayıda sıvısal bileşen oluşturur.

İnsan bağışıklık sisteminin hücreleri, kan ve lenfte dolaşan hücreler olarak bulunmalarının yanı sıra, topluluk halinde lenfoid organlarda ve dağınık olarak merkezi sinir sistemi dışında tüm organlarda bulunur.

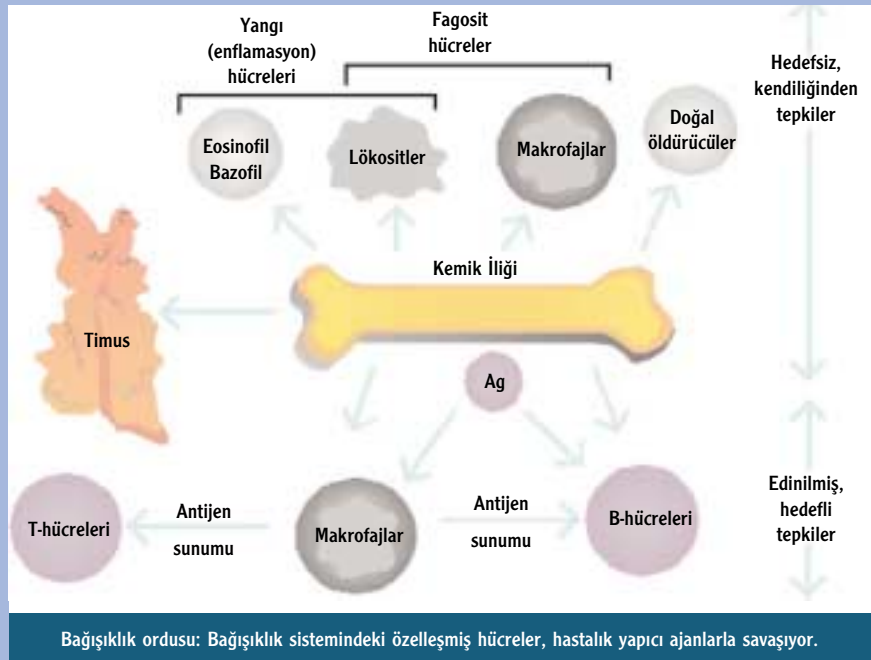
Bağışıklık sisteminin, savaştan sorumlu hücrelerinin tümü (Beyaz Kan hücreleri) kemik iliğinde 'Hematopoetik Kök Hücre' olarak adlandırılan bir hücreden oluşur. Hematopoetik kök hücre, ilk adımda miyeloid ya da lenfoid hücrelerin kaynaklarını oluşturan 'miyeloid' ya da 'lenfoid öncül hücrelere' başkalaşır. Bu öncüllerin başkalaşmalarının devam etmesiyle, miyeloid

seriden monosit, çok çekirdekli lökositler ve pıhtı keseciklerini (trombositleri) oluşturan megakaryositler ve kırmızı kan hücreleri, eritrositler, lenfoid seridense T, B lenfositleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler oluşur (Şekil 1).

Mikroorganizmalara karşı koymanın en temel yolu, ajanın vücut içine girmesine engel olmak. Engelleme, deri ve mukozalar gibi fiziksel engellerle ve bağışıklık sisteminin sıvısal bileşen-

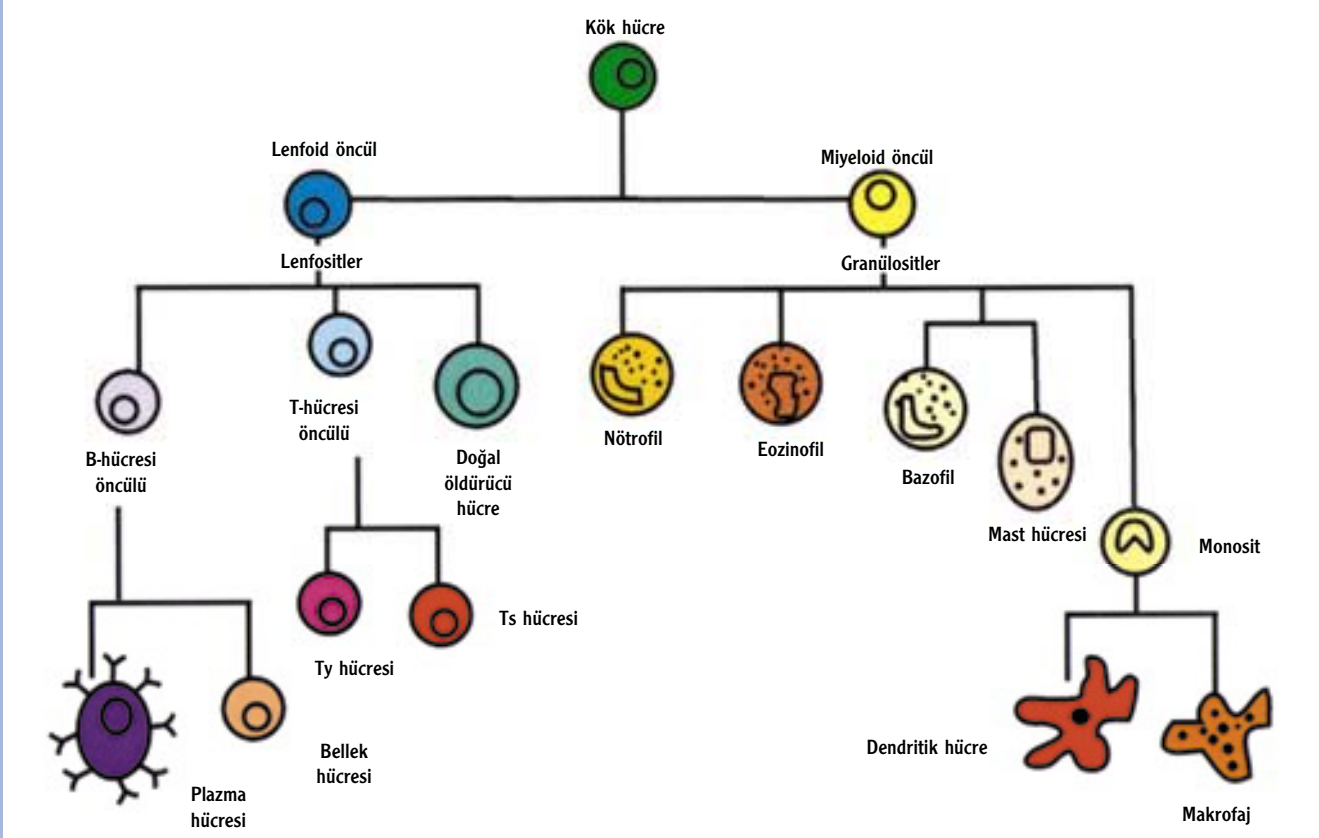
leriyle sağlanır. Bu engellere karşın, bir enfeksiyon ajanı vücut içine girebilir. Burada, bağışıklık sisteminin monosit ve %98-99'unu nötrofillerin oluşturduğu çok çekirdekli lökositler, hücrel savunmanın öncü hücreleri olarak enfeksiyon ajanını yoketmeye çalışır. Monosit ve nötrofiller enfeksiyon ajanlarını yutma (fagositoz) ve sindirme yeteneğinde olan hücrelerdir. Monosit ve nötrofillerce yutulan enfeksiyon ajanları bu hücrelerin taşıdıkları katyonik proteinler, lizozim, laktoferrin ve çok sayıda enzimle ya da serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasıyla sonuçlanan 'oksidatif patlama'yla öldürülür (Şekil 2).

Eozinofil, bazofil ve nötrofil gibi üç farklı hücre tipi olan çok çekirdekli lökositler, hücre içinde çok sayıda granül (tanecik) taşıdıkları için granülositler olarak da adlandırılır. Granülositlerin %98-99'u nötrofillerdir. Granüllerinin içinde taşıdıkları öldürücü enzimleriyle, hücre içine aldıkları mikroorganizmaları çok kısa süre içinde öldürürler. Ancak mikroorganizmaları öldüren granül içerikleri kendileri için de öldürücü olduğundan yaşam süreleri çok kısadır. Eozinofiller, parazitlerle savaşta görev yapan granülositlerdir. Bazofiller ve bazofillerin doku biçimleri olan mast hücreleri, granüllerinde allerjik



BAĞIŞIK SİSTEMİNİN HÜCRELERİ

Bağışıklık Sisteminin Hücreleri



Şekil 1. İmmün sistemin hücreleri ortak bir kök hücrenin başkalaşmasıyla kemik iliğinde üretilir. Kök hücrenin ilk değişimi Miyeloid ve Lenfoid Öncüller oluşturur. Lenfoid öncüllerden gelişen T lenfositleri, bir diğer başkalaşım aşamasından sonra Yardımcı (Ty) ve sitotoksik/süpresör (Ts) hücrelerine dönüşür. Lenfoid öncülden gelişen B lenfositleri uyarılardan sonra antikor salgılaya yeteneğindeki plazma hücrelerine (P) dönüşürler. Lenfoid öncülden gelişen bir diğer hücre Doğal öldürücü (NK) hücresidir. Miyeloid öncül hücre dokularda Makrofajlara (MF) dönüşen Monositleri, trombositleri oluşturan Megakaryositleri ve mikroorganizmalarla savaşta ön safhalarda görev yapan Eozinofil, Bazofil ve Nötrofil gibi 'Çok çekirdekli Lökositler' (PNL)'i oluşturur.

hastalıklarda görev yaptığı bilinen kimyasal maddeleri taşıyıcı ve granül içeriklerini boşalttıklarında aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açarlar.

Monositler ve monositlerin dokulara yerleşmiş biçimleri olan makrofajlar, 12-20 mikron çapında fasulye biçiminde çekirdekleri olan hücrelerdir. Makrofajlar, tüm organlarda ve destek dokularda bulunur ve buldukları yere göre farklı isimler alırlar. Örneğin, merkezi sinir sisteminde bulunan makrofajlar, mikroglia diye adlandırılırken, karaciğerde bulunan makrofajlar Kupfer hücresi olarak adlandırılır. İsimleri farklı farklı da olsa, monositler ve monosit kökenli tüm bu hücreler fagositozla enfeksiyon ajanı öldürülme yeteneğine sahip olmalarının yanı sıra, bağışıklık sisteminin diğer hücrelerini aktif-

leyen sitokinler ve ayrıca doku hasarını iyileştiren büyüme faktörleri gibi sıvısal faktörler salgılayıcı özelliklere sahiptirler. Monosit ve makrofajların bir diğer

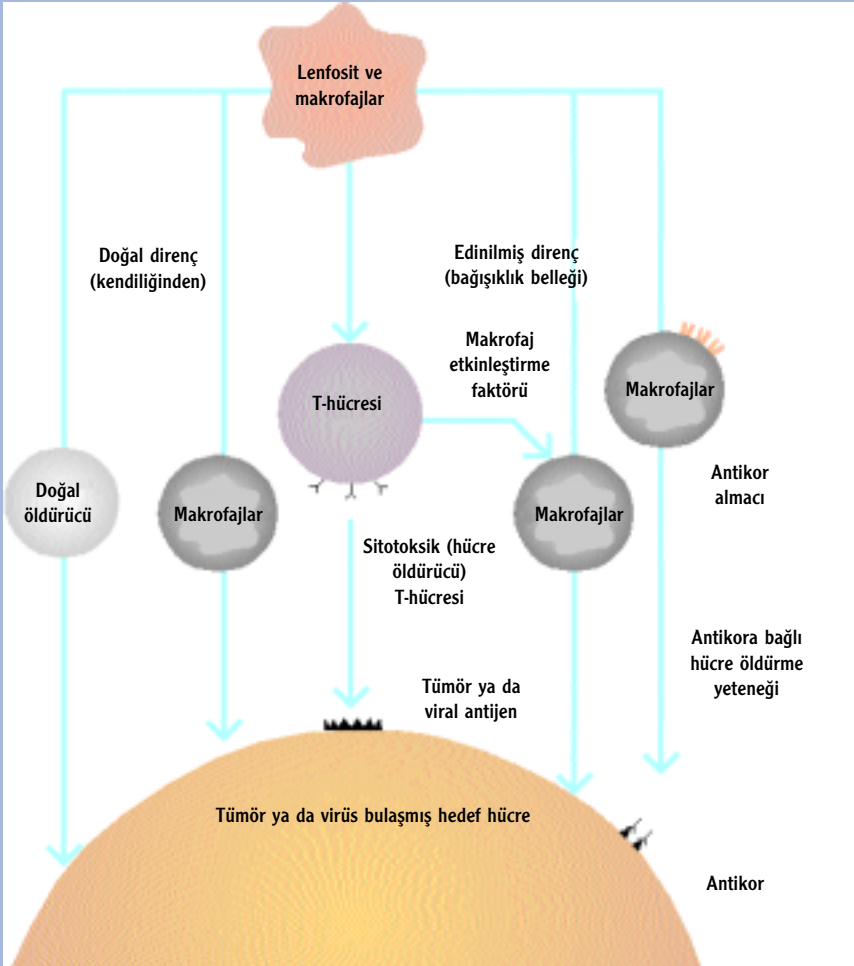


Şekil 2. Mikroorganizmaların fagositik özellikleri Monosit ve Nötrofil granülositlerle öldürülmesi. Hücre membranına yapışan bakteri bir kese içinde fagosit edilir ve bu kese hücre içinde öldürücü enzimler taşıyan granüllerle birleştirilir. Bakterinin parçalanmasının ardından parçalanmış ürünler ortama salınır.

özelliği, enfeksiyon ajanları ya da tümörleri, bağışıklık sisteminin özelleşmiş hücreleri olan T lenfositlerinin tanıyabileceği biçimde işleyip sunmalarıdır. Tümör ya da enfeksiyon ajanlarının parçalanmış T lenfositlerine sunulan küçük protein dizileri, antijen olarak adlandırılır. Bu nedenle monosit ve makrofajlar, antijen hazırlayan ve sunan hücreler olarak da isimlendirilir.

Lenfositler, 8-10 mikron (mikron: metrenin onda biri) çapında, büyük çekirdekli hücreler. T lenfositleri, yabancı ajanları ancak bireyin tamamen kendisine özgü olan bir molekülünün (doku uyum kompleksinin) cebinde küçük parçalara ayrılmış olarak sunulduğu zaman tanıyabilir (Şekil 3).

T lenfositlerinin bir grubu (Ts, sitotoksik T lenfosit), antijenlerin bir kıs-



Savaş planları: Bağışıklık hücreleri çeşitli mekanizmalarla hedef hücrelere karşı saldırı başlatıyorlar.

mını doku uyum kompleksi ailesinin özel bir sınıfında taşındığı zaman tanıyabilir ve tanıdığı zaman hücre içinde sakladığı granüllerini boşaltarak bu hücreyi öldürür. T lenfositlerinin diğer grubu (T_H, Yardımcı T lenfosit), antijenleri bu kez ikinci bir doku uyum kompleksi molekülüne bağlyken tanı-

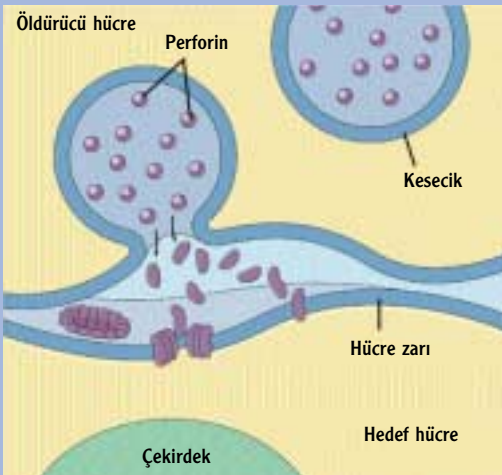
yabilir. Bu tanınmanın ardından yardımcı T lenfosit, bir yandan kendi kendisini çoğaltırken, diğer yandan sitokin adı verilen sıvısal faktörler salgılayarak tüm bağışıklık sistemi hücrelerini yabancı istilasına karşı uyarıp onların da aktiflenmelerini ve kendi yöntemleriyle savaşa katılmalarını sağlar.

B lenfositleri, bağışıklık sisteminin antikor denen özel proteinlerini salgılamakta yeteneğindeki yegane hücrelerdir. Antikorlar, mikroorganizmaları ya da tümör hücrelerinin protein yapılarını kapatarak onları etkisizleştirir ya da bağışıklık sisteminin diğer hücreleriyle öldürülmesini kolaylaştırır. Yabancı ajanların küçük protein yapılarının (antijenik determinant) B lenfositlerince tanınması, B lenfositlerin kendi kendilerini çoğaltması ve antikor salgılamakta yeteneğinde olan Plazma hücrelerine dönüşmesiyle sonuçlanır. Artan antikorlar, enfeksiyon ajanına ya da ürünlerine bağlanırlar. Böylece kompleman sistemini, mononükleer fagositik hücre ve NK hücre aktivasyonlarını artırarak enfeksiyon ajanını yoketmeye çalışan sistemi güçlendirirler (Şekil 4). Aktif B hücreleri, antikor üretmenin yanı sıra, mononükleer fagositik hücreler gibi enfeksiyon ajanının çeşitli antijenik yapılarını hücre içinde işleyip doku uyum kompleksleri aracılığıyla hücre yüzeyinde taşırlar ve T lenfositlerin aktivasyonuna yardımcı olurlar.

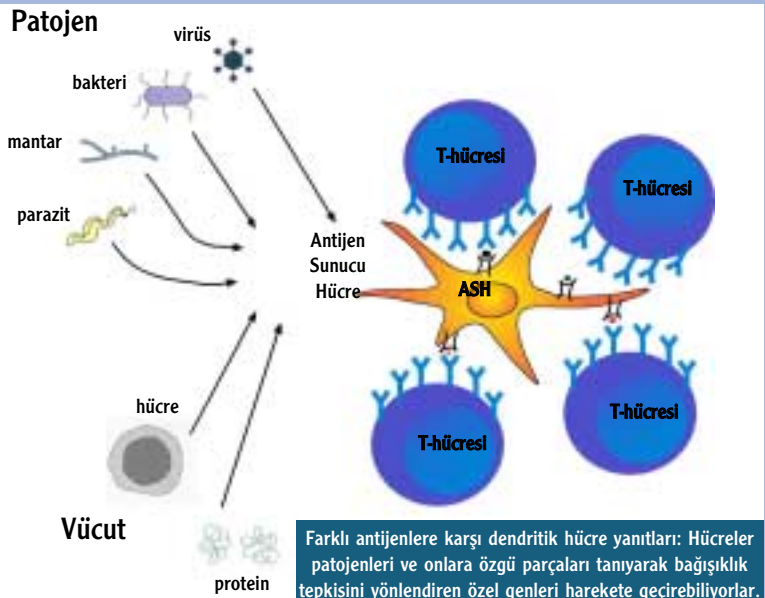
Doğal öldürücü (NK) hücreler, büyük ve granüllü hücrelerdir. Granül içeriklerini Tümör hücreleri ve virüslerce istila edilmiş hücreler üzerine boşaltarak ölmelerini sağlarlar.

Dendritik hücreler, köken olarak hematopoetik kök hücre kaynaklıdır ve bağışıklık sisteminin en güçlü antijen hazırlayan ve sunan hücreleri olarak T lenfosit etkinleşmesinde ve bağışıklık belleğinde görev yaparlar.

Bağışıklık sistemi, yabancı ajanlara karşı savaşın ilk anlarında istilacıları,



Doğal öldürücü hücreler, virüslerce istila edilmiş hücrelere saldırıp, hücre zarını delerler, böylece suyun içeri hücum edip hücreyi patlatmasını sağlarlar. Doğal öldürücü hücreler ayrıca kanser hücrelerine de saldırıp yok edebilirler.

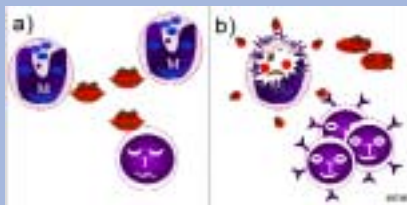


Farklı antijenlere karşı dendritik hücre yanıtları: Hücreler patojenleri ve onlara özgü parçaları tanıyarak bağışıklık tepkisini yönlendiren özel genleri harekete geçirebiliyorlar.

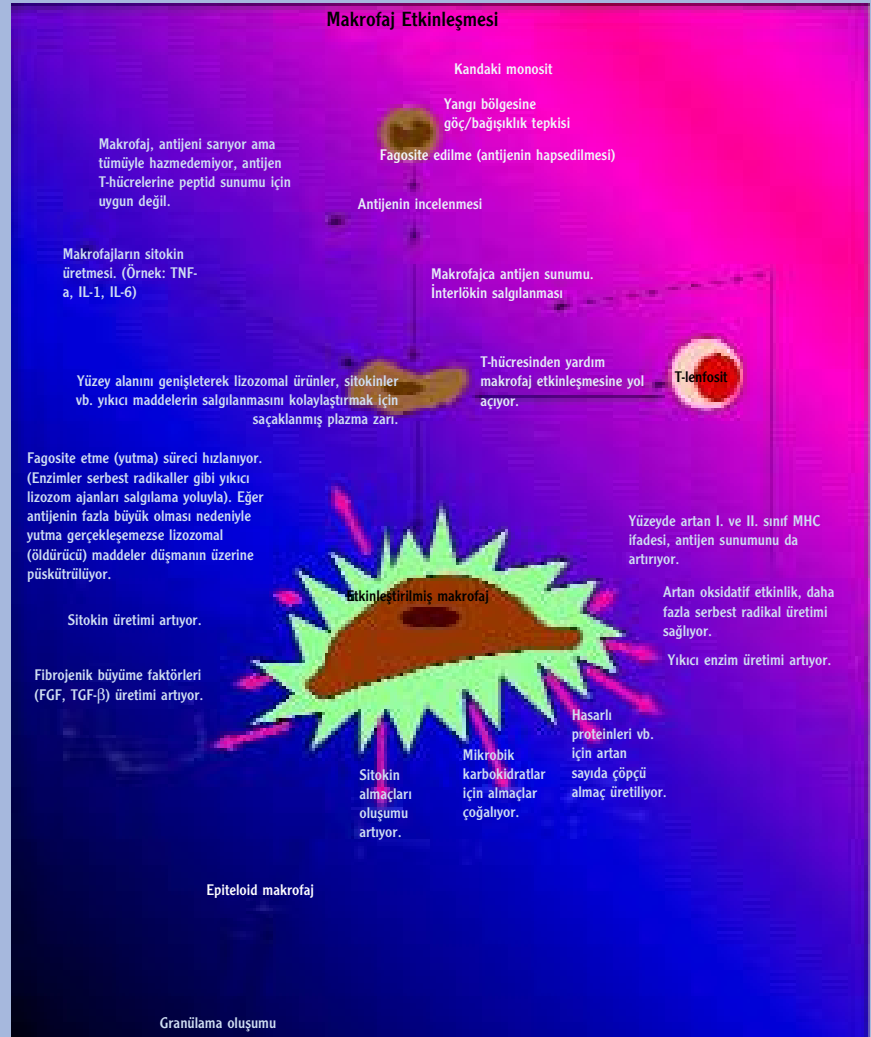
görece basit ve o ajana özgü olmayan hücresel ve humoral faktörlerin karşılıklı etkileşimleriyle yoketmeye çalışır. Daha sonra, giderek daha çok sayıda farklı hücrenin ve faktörün karşılıklı pozitif ve negatif etkileşimlerinin devreye girmesiyle, bu kez özgün olarak yokeder. Bağışıklık sisteminin basitten karmaşığa ve özgün olmayandan özgün olana doğru ilerleyen bu savunma stratejisi, çizgisel bir özellik değil. Bağışıklık sisteminin davranışı, sistemin tüm bileşenlerinin her zaman az ya da çok olarak savunmaya katıldığı bir ilişkiler ağı. Örneğin, insan için zararlı olan bir bakterinin çok düşük bir miktarıyla karşılaşıldığında, bu bakterinin sıvısal bağışıklık sistemi ve fagositik hücrelerce kolayca yok edilip T ve B hücrelerinin rahatsız edilmemesi söz konusu olmaz. T ve B hücreleri de bakterinin varlığından haberdar edilir. İlk karşılaşmada T ve B hücrelerinin, savunmaya çok aktif olarak katılmaları gerekmez de, olası bir başka karşılaşmada etkin ve özgün savunmanın zaman kaybetmeden gerçekleştirilebilmesi için gereken davranış biçimi öğrenilir ve bellekte tutulur. İkincil bir karşılaşmada en etkin, en kısa süreli savunma, bellekte tutulan hücresel bilgilerin kullanılmasıyla mümkün olur. Bağışıklık sisteminin görevi her ne kadar bireyi yabancılar karşı korumaksa da, bu görevini savaşarak yapar. Savaşma sü-



Şekil 4. B hücrelerinden başkalaşan plazma hücreleri (P) salgıladıkları antikorlarla mikroorganizmaları kaplayarak, monosit ve makrofajlar (M) tarafından fagosite edilmelerini kolaylaştırır.



Şekil 3. Mikroorganizmalar T lenfositleri (T) tarafından direkt olarak tanınmaz (a). Ancak monosit ve makrofajlar (M) mikroorganizmaları fagosite edip parçalara ayırdıktan sonra bu parçalar, Doku Uyum Kompleksi (MHC)'ne iliştilmiş olarak monosit ya da makrofaj yüzeyinde taşındığı zaman yardımcı T hücreleri mikroorganizmaları tanıyıp çoğalmaya başlar (b).



Makrofajlar kemik iliğince üretilip kan yoluyla yangı ya da bağışıklık tepki bölgelerine ulaştırılıyor. Bunlar, son derece etkili fagositler. Önemli bir özellikleri doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olmalarına karşın, T-lenfositlerine antijen sunabilmeleri ve T-hücrelerinden destek alabilmeleri. T-hücrelerinin bu desteği yüksek düzeyde makrofaj etkinleşmesine yol açıyor. Bu etkinleşme yutma ve antijen sunumu süreçlerini hızlandırıyor. Bu sayede, yutulamayacak kadar büyük yabancı maddeler üzerine salgılanan lizozom ve sitokinlerle etkisizleştiriliyor.

resinin uzaması bireyin kendisinin de zarar görmesine neden olur.

Bağışıklık yanıtında, yabancı bir bakteri, bir virüs, bir parazit, bir mantar ya da tümör hücresi olması, bağışıklık sisteminin genel davranış biçimini değiştirmese de, belli bazı yanıt ağlarının diğerlerine göre daha belirgin olarak uyarılmasıyla sonuçlanır. Örneğin, bir bakteri antijen sunan hücrelerin aracılığıyla yardımcı T hücrelerini uyardığında, bu hücrelerden daha çok interlökin-2 (IL-2) ve interferon- γ (IFN- γ) salgınmasına ve bunlar da B hücrelerinde IgG2a ve IgM tipi antikorların sentezinin uyarılmasına yol açarlar. Başka bir bakterinin benzer yolla yardımcı T hücrelerini uyarması, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-5 (IL-5) salgınmasına ve IL-4 ile IL-5 in B hücrelerine IgE ve IgG1 tipi antikorlar sentezletmesine neden olabilir. Hücreyi bir parazit, bir

virüs ya da tümör hücreleri NK hücrelerinin ve sitotoksik T lenfositlerinin daha aktif olarak görev yaptığı bir ağı uyarırken, hücre dışı bir parazit, eozinofillerin daha aktif rol oynadığı bir savunma ağıyla yok edilmeye çalışılır.

Bağışıklık sisteminin evrimsel varoluş sürecinde "uyum sağlamak" için gerek genetik kodunda varolan, gerek yaşam süresince kazanıp birarada kullandığı "bilgi"lerin herhangi birinin niteliğinin ya da niceliğinin değişmesi, bilgi kullanım düzenlerinin (sistemlerin) değişmesine ve dolayısıyla bağışıklık yetmezliği, allerji, malignite (kötü huylu kanserleşme) ya da bağışıklık sisteminin, bireyin kendi hücre ve dokularına saldırması (otoimmünite) gibi farklı hastalıklara yol açabilir.

Emel Demiralp

(Doç. Dr. - Temel İmmünoloji) Marmara Üniv., Hematoloji-İmmünoloji Bölümü

HASTALIKLARLA SAVAŞ ANTİK



Monoklonal antikorlar bir kanser hücresine yaklaşıyorlar.

Viral (virüslerin yol açtığı) ve bakteriyel enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar gibi bağışıklık sistem bileyenlerini hedef dokudan toplayan (enflamatuvar) durumlar ve kanseri de içeren birçok hastalıkta antikorlara (immüno-globulinler) dayalı tedaviler, son yıllarda hastalıklarla savaşta ilk müdahale "first-line" tedaviler haline almış bulunuyor.

Hastalıkların tedavisinde bu tür yaklaşımların ilk örnekleri, serumla tedavi uygulamaları. Hericourt ve Richet isimli araştırmacılar, kanser hücreleriyle bağışıklık kazandırdıkları hayvanların serumlarını hastalara vererek yaptıkları tedavide, hastalık geçmese de belirtilerinde kayda değer azalmanın olduğunu 1895 yılında gösterdiler. 1920'li yılların sonlarından 1930 yıllarının başlarına kadar geçen dönem, pnömoni (zatürre), menenjit, difteri ve kızamık gibi çeşitli hastalıkların etkenlerine karşı serumla yapılan tedavinin en parlak dönemi oldu. Gerçi, serumla yapılan tedaviler klinik açıdan etkili oldu. Ama, serumun hedef yapı dışında farklı birçok yapıya karşı gelişmiş olan antikorlar, viral partiküller gibi bulaşıcı ajanlar ve serum proteinleri içerebil-

mesi nedeniyle tedavi sırasında anafilaktik şok (aşırı duyarlılık tepkisi) gibi toksik (zehirlenmeyle ilgili) olayların gelişebilmesi, serumla tedavinin istenmeyen yan etkilerini oluşturuyordu.

1940-1980 yılları arasında antikor üretim ve saflaştırmasına yönelik önemli gelişmeler kaydedildi. 1940'lı yıllarda Cohn'nun geliştirdiği soğuk etanol saflaştırma yöntemiyle, immüno-globulinler diğer serum proteinlerinden ayrılabilirdi. Ancak, yine de bu yolla elde edilen antikor çökeltisi içeren preparatlar, damar içi tedavi uygulamalarında anafilaksi (duyarlılık tepkisi) benzeri reaksiyonlara neden olabilmisti. Bu nedenle daha sonraki yıllarda, damar içi uygulamalarda kullanılacak olan antikorlar için, yeni saflaştırma yöntemleri geliştirilmiştir.

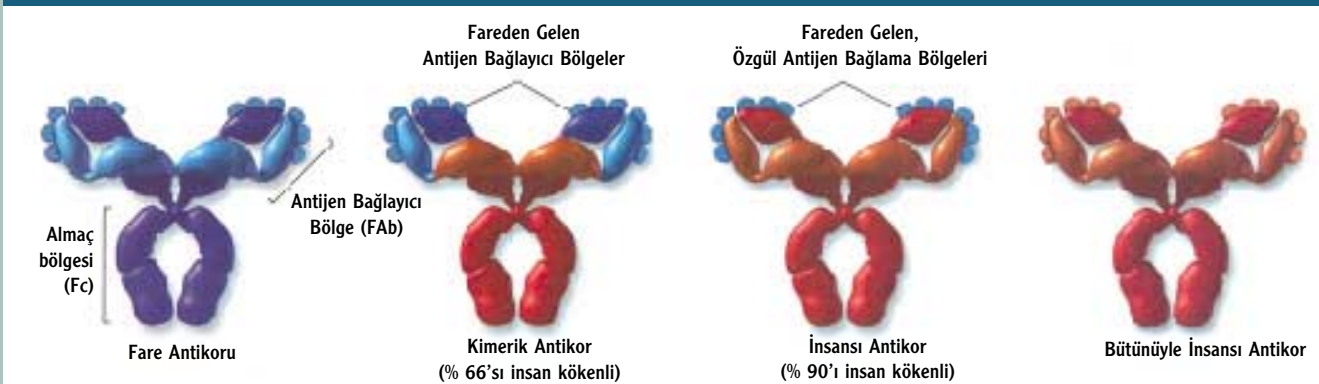
1975 yılında Köhler ve Milstein'in geliştirdiği hibridoma yöntemiyle, hedef yapıda yer alan bir antijenik bölgeye karşı (epitop) limitsiz miktarda monoklonal antikor (mAb) üretmek mümkün oldu. Bu yöntem nedeniyle araştırmacılar, 1984 yılında tıp dalında Nobel ödülünü kazandılar.

Hibridoma yönteminde, bağışıklanmış fare B lenfositleriyle, fare miyelo-

ma (kemik iliği kanseri) hücrelerinin füzyonu sonucu oluşan antikor üretme yeteneğine sahip ölümsüz hibrid hücrelerin elde edilebiliyorlar. Bu yöntemle, günümüze kadar çeşitli hedef yapılara karşı monoklonal antikor üretilmesi mümkün oldu. Hibridoma yöntemiyle üretilen fare kökenli monoklonal antikorlar, klinik laboratuvar tanıda geniş uygulama olanağına sahip olsa da, insanlarda tedavi amaçlı uygulamalarında sınırlı başarıya sahip. Bunun birinci nedeni, fare antikorlarıyla tedavi edilen hastaların yaklaşık %80'inde, tekrarlanan dozlar sonrasında fare antikorlarına karşı gelişen bağışıklık tepkisinin oluşması. Ayrıca, fare antikorlarına ait Fc kısmının insan savunma sisteminde daha az efektör rol oynaması ve tedavi amaçlı uygulamalarda insan kökenli antikorlara göre, fare kökenli antikorların daha kısa yarı ömre sahip olması fare antikorlarının tedavi amaçlı uygulamalarını kısıtlamakta. Bu genel olumsuzlukların dışında, fare antikorlarıyla elde edilen başarılı sonuçlar da alınıyor. Organ reddini önlemek üzere T hücre yüzey antijenine karşı geliştirilmiş olan ortoclone, 1986 yılında FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış ilk fare kökenli antikor olma özelliğini taşıyor.

Hibridoma teknolojisinin gelişmesine paralel olarak, rekombinant DNA teknolojisinde de büyük gelişmeler

Günümüzde oluşturulabilen antikor tipleri

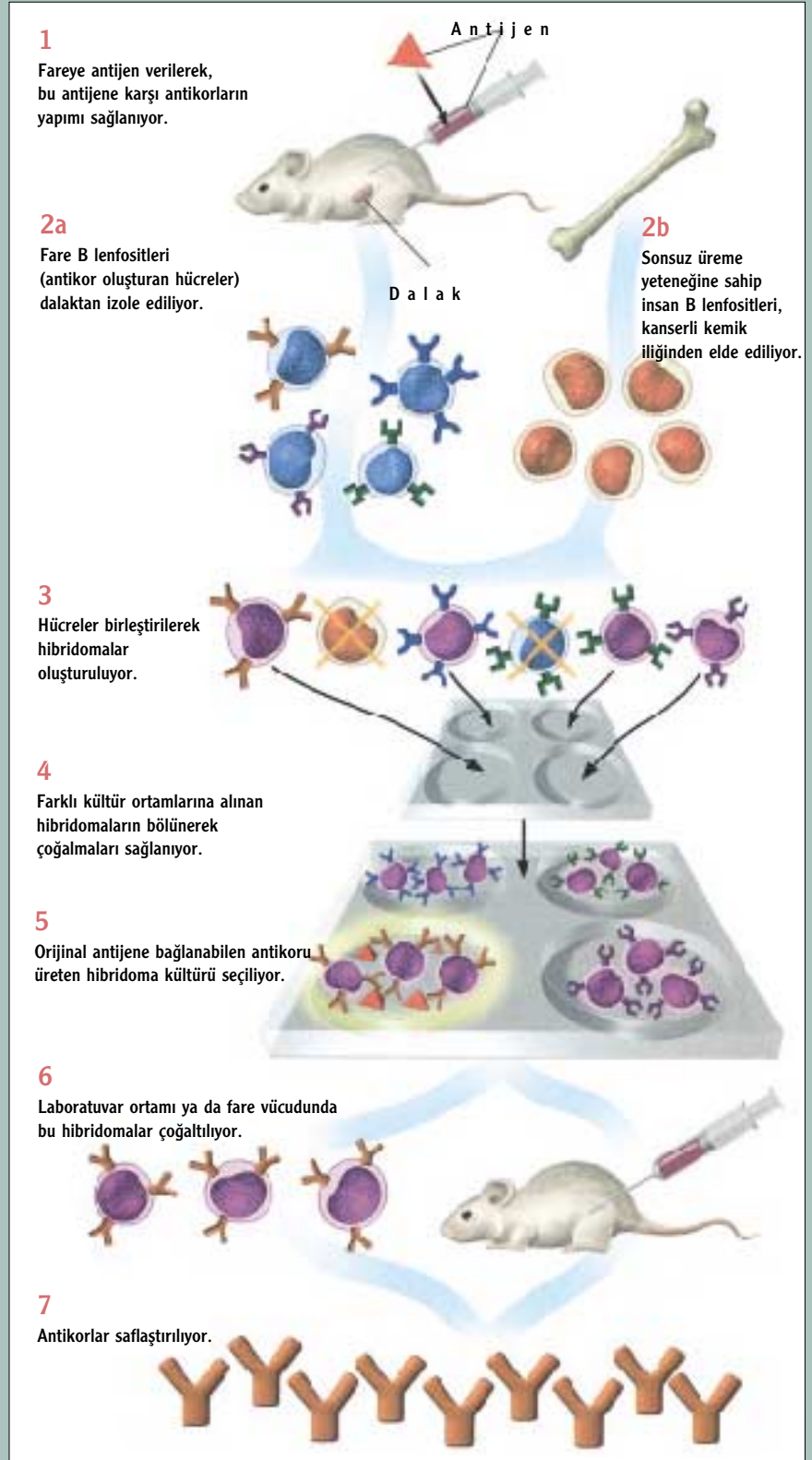


TA GÜDÜMLÜ MERMİ: KORLAR

kaydedildi. Bu gelişmelerin ışığı altında, immüoglobulin genlerinin yapılanması, ifadesi ve işlevsel gen oluşturmak üzere immüoglobulin genlerinin mutasyonu, yeniden yapılması gibi çeşitli konularda daha fazla bilgiye sahip olundu. Dolayısıyla, fare antikorlarının insanlarda tedavi amaçlı uygulamalarında karşılaşılan sorunları çözmeye yönelik monoklonal antikor üretim teknikleriyle rekombinant DNA teknolojisinin birleşmesi kaçınılmaz hale geldi. Bunun sonucu olarak antikor mühendisliği alanı gelişti ve bugün biyoteknoloji endüstrisinde klinik uygulamalara yönelik birçok rekombinant antikor ve türevinin üretimi mümkün oldu.

Fare kökenli antikorların insanlaştırılmasına yönelik olarak ilk aşamada kimerik (melez) antikorlar gündeme geldi. Bu yaklaşımın temeli, fare antikorlarına insan bağışıklık sisteminde immünojen özelliği ve daha az etkenlerden biri olan fare antikor sabit kısımlarının, insan kökenli sabit kısımlarla değiştirilmesine dayanıyor. Kimerik antikor yapılarının, sonuçta yaklaşık %75'i insan dizileri içermesine karşın insanlarda anti-kimerik antikor cevabına neden olabiliyorlar. Son yıllarda gelişen Primatized teknolojisi kullanılarak siyonomolgus (cynomolgus) maymununa yapılan bağışıklaştırmayla, araştırmacıların insan ya da insan kaynaklı olmayan antijenlere karşı, yüksek uyumlu antikorlar elde edilmesi mümkün olmuştur. Maymunda geliştirilmiş olan antikorun değişken bölgesinin insan değişken bölgesinden ayırt edilememesi, araştırmacılara kimerik antikor yapımında bir avantaj sağladı. Sedef hastalığı, sistemik lupus eritematosus ve alerjik astım gibi çeşitli olgulara karşı Primat katkı antikorlar klinik deneme aşamalarında.

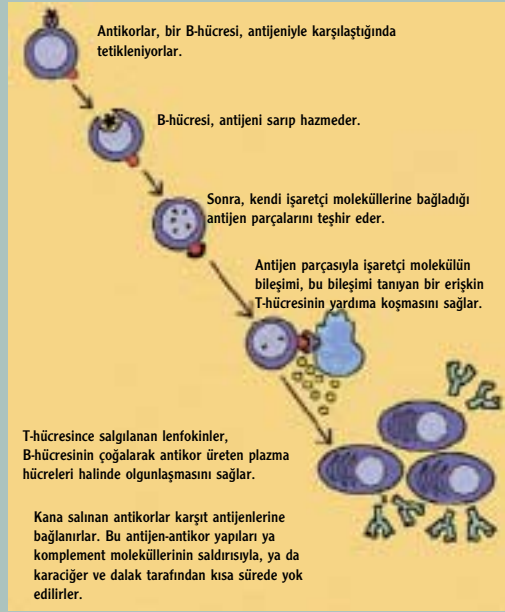
Kimerik antikorlar kullanımında fare kökenli değişken bölgelerin neden



Monoklonallerin oluşturulmasında, hibridoma denilen kaynaştırılmış hücrelerin kullanımını içeren geleneksel yöntem.

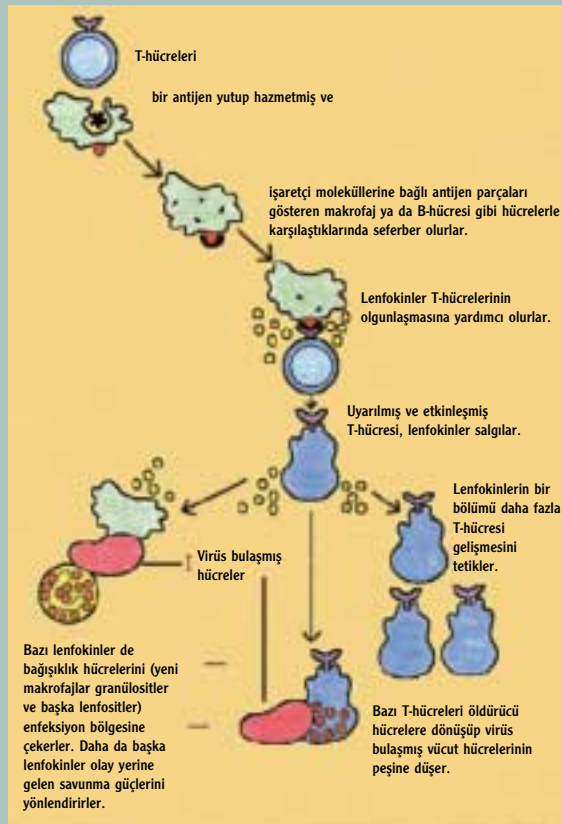
olduğu anti-kimerik antikor yanıtının engellenmesine yönelik olarak başka bir yaklaşım da, insansı antikorlar geliştirilmesi. İnsansı antikorlarda hedef, değişken bölgenin insansı hale getirilmesi. Antikorum değişken bölgesinde yer alan antijen bağlamasından sorumlu olan fare kökenli komplement adlı molekülleri sabitleyen bölgeler (CDR) dışındaki, çatı bölgeleri (framework) dahil tüm antikor bölgeleri insan antikor dizilerinden oluşmakta. 1990'lı yıllardan itibaren kimerik ve insansı antikorlar tedavi amacıyla insanlarda kullanılmak üzere eczane raflarında yer almaya başladılar. Lenfoma'da Rituxan, çocuklarda viral akciğer hastalığında Synagis ; organ naklinde Zenepax ve Simulect, Crohn hastalığı ve romatizmal bir hastalık olan romatoid artritte Remicade, meme kanserinde Herceptin ve kronik lenfositik lösemide (KLL) kullanılan Campath, bu tip antikorlarla üretilen ilaçlara örnek olarak verilebilir.

Tedavi amaçlı uygulamalarda, tamamen insan nükleotit dizilerinden oluşan monoklonal antikorların kullanımını en iyi çözüm olduğundan, bu amaç doğrultusunda yeni yaklaşımlar gündeme geldi. Tamamen insan antikorlarının elde edilmesine ve seçimine yönelik olarak rekombinant insan antikor kütüphaneleri geliştirilmiş bulunuyor. Bu metodla, bir insan vericiden alınan milyonlarca farklı değişken bölge kombinasyonunu içeren büyük antikor kütüphaneleri oluşturuldu. Bu mini antikor yapıları, tek zincir değişken parça olarak isimlendirilirler. Doğal antikor yapılarına benzer şekilde, hedef yapıyı tanımasını sağlamak amacıyla antikor ağır ve hafif zincir değişken bölge genlerinin bir köprü dizi tarafından bağlanması, oluşturulan scFv yapılarının bakteriyofajlar yüzeyinde sunulmasıyla, hedef yapıya karşı özgün, yüksek uygunlukta rekombinant antikor yapısının seçimi mümkün olabiliyor. Bunun yanı sıra, tümüyle insan antikoru üretiminde fare immunglobulin genleri yerine insan IgG genlerine sahip transgenik farelerden de yararlanılıyor. Bu yöntemin



avantajı, hedef antijenle kullanılarak yapılan bağışıklamanın tekrarlanabilmesi ve bu yolla antijene özgü yüksek uygunlukta antikorlar elde etmenin mümkün olabilmesi.

Monoklonal antikorlar, hücre antijenlerine özgü yönlendirmede kullanılabiliyorlar. Tümör hücrelerine özgü antijenik yapıların tanımlanması, antikorların güdümlü mermiler olarak kullanılmasını da gündeme getirdi. Monoklonal antikorlar, yapıştığı hücreyi çekici kılarak makrofajlarca yutul-



masını sağlamak, bunlara bağlanan komplement adlı moleküllerin sabitlenmesi ve antikora bağlı hücre öldürme yeteneği gibi çeşitli yöntemlerle hücre ölümlerine neden olabiliyorlar. Bunun yanı sıra, kalsiyum kanallarının ve büyüme faktör almaçlarının bloklanması yoluyla da hücre ölümü gerçekleşmesine neden olabilirler. Araştırmacılar, toksin, sitotoksik hücre öldürücü ilaçlar ve radyoaktif maddeler gibi "savaş başlıklarını" antikorlara bağlayarak, antikorları daha etkili hale getirmeye yönelik çalışmalar gerçekleştirdiler. Radyoaktif işaretli monoklonal bir antikorun, prostat kanserinde tedavi amaçlı uygulamasına yönelik yapılan klinik çalışmalar bu uygulamalara örnek teşkil ediyor.

Antikor tasarımıdaki yeni yaklaşımlardan biri de iki farklı antijen yapısını tanıma yeteneğine sahip bispesifik antikor yapılarının geliştirilmesidir. CD3 ve tümör hücresine özgü antijenlere karşı geliştirilmiş antikorların birleştirilmesiyle oluşturulan bispesifik (çift hedefli) antikorlar hücre öldürücü T lenfositleri kanser hücrelerine yönlendirmesine yönelik in vitro deneyler devam ediyor. Prostat kanser hücrelerinde kodlanan HER-2/neu'ya karşı geliştirilmiş bispesifik antikorun faz I pilot çalışmalarında olumlu sonuçlar alınmış bulunuyor.

Antikorların sağaltım çalışmalarında önemli avantajlara sahip olmasının yanı sıra, yalnızca 2001 yılında monoklonal antikorlara dayalı ürünlerin satışından 3 milyar dolar elde edilmesi, biyoteknoloji sektörünün de bu alana olan ilgisini arttırdı. Bu nedenle, gelecek zaman içerisinde sağaltım çalışmalarında kullanılmak üzere, yeni özelliklere sahip monoklonal antikorların geliştirilmesi kaçınılmaz.

Dr. Berrin Erdağ
TÜBİTAK, Gen Mühendisliği ve
Biyoteknoloji Araştırma Enstitüsü

Kaynaklar
Dijk M.A., Winkler J.G. (2001) Human Antibodies as next generation therapeutics. *Curr. Opin Chem Biotech* 5:368-374
Adler S and Turka L. (2002) Immunotherapy as a means to induce trans plantation tolerance. *Curr. Opin Immunology* 14:660-665
Havraneck E.G., Whelan M.A., Greehalgh R., Dalgleish, Pandha H. (2002) Advances in prostate cancer immunotherapy. *Surgical Oncology* 11:35-45

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN HATASI ALERJİ



Sinir sistemiyle birlikte en karmaşık ve gelişkin sistem olan bağışıklık sistemi, bazen gerekenden daha fazla duyarlı hale gelebilir. Bu hatanın sonucuysa alerji olarak ortaya çıkar.

Alerjik bireylerin bağışıklık sistemleri, bir molekülü zararlı olarak algılayarak gerekenden çok daha şiddetli bir tepki geliştirir. Bu tepki, bazen bir iki hapşırık şeklinde ortaya çıkarken, bazen öldürücü dahi olabilir.

Alerjik reaksiyonlardan sorumlu moleküller, İmmüoglobülin E (IgE) lerdir.

Normal bireylerde lenfositler tehlikeli ve tehlikesiz proteinleri ayırdedecek gerekli bilgiyi taşırlar. Alerjik bireylerdeyse lenfositler bu ayrımı yapamaz ve zararsız maddeleri bile tehlikeli olarak algırlar.

Bu bireylerin B hücreleri genetik düzeyde yanlış bilgilendirilmişlerdir. Bu nedenle de gereksiz şekilde çok fazla IgE üretirler. IgE molekülleri de bütün vücuttaki mast hücreleri ve bazofilere bağlanarak bunları aşırı duyarlı hale getirirler.

Bu hücreler, vücudu enfeksiyonlara karşı koruyan histamin içerirler. Ancak, bol miktarda ya da gereksiz yere salgılanan histamin, tahrip edici etkiye

sahiptir.

Mast hücrelerinin ve bazofillerin ilk uyarılmaları 7-10 günlük bir sürede gerçekleşir. Bundan sonra ilk allerjen(alerji yapan madde) ile karşılaşıldığında hızlı ve yıkıcı bir mekanizma tetiklenir.

Örneğin, bir polen solunum yoluyla organizmaya girdiğinde, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyine bağlı IgE molekülleri poleni tanıyarak bağlanırlar. Bu bağlanma, kanda bulunan kompleman proteinlerini uyarır. 20 kadar farklı proteinden oluşan bu grup IgE ve polenin bağlı olduğu mast hücreleri ve bazofillerin zararını tahrip ederek bu hücrelerin içerdiği histaminin ve diğer moleküllerin kana ve çevredeki dokulara yayılmalarına neden olurlar. Bu da kan damarlarının genişlemesi, tansiyonun düşmesi, ve çevredeki hücrelerin sıvıyla dolması gibi olguları getirir. Alerji kaşıntı, şişme, hapşırma, hırıltılı solunum, nezle, ishal ve kusma şeklindeki tepkilere neden olur.

Kuvvetli allerjik tepkilerde yukarıdaki belirtilerin bir kısmı solunum güçlüğüne, beynin kansız kalmasına ve hatta ölüme yol açabilir.

www.howstuffwork.com/allergy.htm

Polen Bizi Nasıl Aksırtıp Tıksırtır?

1) Polen gözlere, buruna, ciğerlere girerek bağışıklık sistemini uyarır.

2) Polene özel antikorlar üretilmeye başlar.



3) Antikorlar, dokularda bulunan mast hücrelerine yapışır.

5) Ortaya çıkan allerjik tepki, gözlerin sulanmasına, burunun akmasına, boğaz ve burunun kaşınmasına, aksırmaya, burun ve sinusların tıkanmasına ve astıma yol açar.

4) Polen tekrar vücuda girer, antikorlara yapışarak mast hücrelerince histamin ve öteki kimyasalların salınmasına yol açar.



AŞI



yıflatılır. Bu şekilde, zayıflatılmış hastalık etmeni organizmada ço-

ğalamadan belli bir süre kalacak ve bağışıklık sistemimizi oluşturan hücrelere bu süreçte mikroba karşı yüksek özgünlükte antikor yanıtı ve hücresel yanıt oluşturabilecektir.

Aktif aşılamanın organizmaya sağladığı en büyük yararsa B lenfositleri ve T lenfositlerinde "bağışıklık belleği" oluşması. Bunu, bilgisayarda yazdığımız yazılara bir dosya adı vererek kaydetmeye benzetebiliriz. Nasıl ki bir başka zamanda aynı bilgiye ihtiyaç duyduğumuzda dosya adını seçerek eski kayıtlı bilgilerin tümüne birkaç saniye içinde ulaşabiliyorsak, benzer şekilde de kendisine karşı bağışıklık belleği geliştirilmiş mikroplar da aynı organizmaya tekrar girdiğinde, daha önce kendisine karşı oluşmuş B ve T lenfositleri sayesinde çok hızlı bir bağışık yanıt geliyor ve organizmayı tekrar hasta olmaktan koruyor.

Aşılar, çeşitli fiziksel ya da kimyasal yöntemlerle öldürülmüş mikroplardan hazırlanabilir (ölü aşılar). Örneğin, boğmaca, tifo, kolera ve veba gibi bakteri aşıları; poliovirüs (Salk), kuduz, grip gibi virüs aşıları. Bir başka aşı hazırlama yöntemi ise, canlı bakteri ve virüslerin bir takım yöntemlerle hastalık yapıcı etkilerinin zayıflatılarak organizmaya verilmesi (attenue-zayıflatılmış aşılar). Tuberküloz (PPD) ve tifo, zayıflatılmış bakteri aşlarına; kızamık, kızamıkçık, kabakulak, sarı humma, çiçek ve polio (Sabin) ise zayıflatılmış virüs aşlarına örnek verilebilir. Aşılar, bazen de yalnızca mikroorganizmaların salgıladığı toksinlerden oluşurlar. Örneğin: Difteri ve tetanoz aşıları toksoit aşılar. Yine moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler sayesinde günümüzde bazı aşılar rekombinant DNA yöntemleriyle üretiliyorlar (HBV aşısı).

Aşılardan, içerdikleri antijen kadar önemli bir diğer bileşeni, zayıflatılmış ya da inaktive edilmiş mikrobun orga-

Bulaşıcı hastalıklara karşı toplum sağlığının korunmasında en etkin yöntem, aşılama. Aşılamanın başlıca amacı, aşının içerdiği antijenlere karşı gerek antikor yapımını gerekse hücresel yanıtı sağlayarak bağışıklık sistemini uyarmak.

Aşılama, temel olarak pasif ve aktif bağışıklama şeklinde uygulanır. Pasif bağışıklamada hastalık yapıcı etmene karşı, bir başka canlıda hazırlanmış gama globulinler (antikorlar) kullanılır. Örneğin kuduz, insanlarda rastlanılan bir hastalık değil, ve bu nedenle normal aşı programlarında kuduz aşısı yer almaz. Ancak, kuduz bir hayvan tarafından ısırılan bireylerde kuduz hastalığı görülür ve hastalık öldürücü boyutta geliştiğinden dolayı, acil koruyucu bir tedbir olarak ısırılan kişiye hem antikorlar hem de kuduz aşısı aynı anda uygulanır. Pasif bağışıklamaya doğal bir örnekse, bebeğin enfeksiyonlara karşı korunmasını sağlamak üzere annenin IgG antikorlarının, anneden bebeğe geçmesi.

Bağışıklık sistemine sahip yüksek organizmalarda, hastalık etmeni mikroplar (virüs, bakteri, vb) ile organizma arasında bir savaş vardır ve bu savaşta görece daha basit bir yapıya sa-

hip olmaları nedeniyle -özellikle çoğalma açısından- mikroplar daha avantajlı olurlar. Bu nedenle, hastalık yapıcı bir mikrop organizmaya ilk kez girdiğinde, organizmanın bu mikroba karşı antikor yanıtı ve hücresel yanıt oluşturarak savaşması için belli bir zamana gereksinimi vardır. Bağışıklık sistemimizde görev yapan hücrelerimize göre çok daha hızlı bölünme yeteneğine sahip mikropların varlığında, bu süre organizmanın aleyhine işler ve bu durum bazen organizmanın ölümlüyle sonuçlanacak kadar olumsuz olabilir. İşte, aktif aşılamanın temel amacı da, hastalık yapıcı mikropları önceden organizmaya tanıtmak ve bağışıklık sisteminin hücrelerini eğitmek. Bu tanıtm öncesi mikroplar, organizmada çoğalmalarını önlemek amacıyla fiziksel ya da kimyasal yöntemlerle hareketsizleştirilir ya da za-



LAR

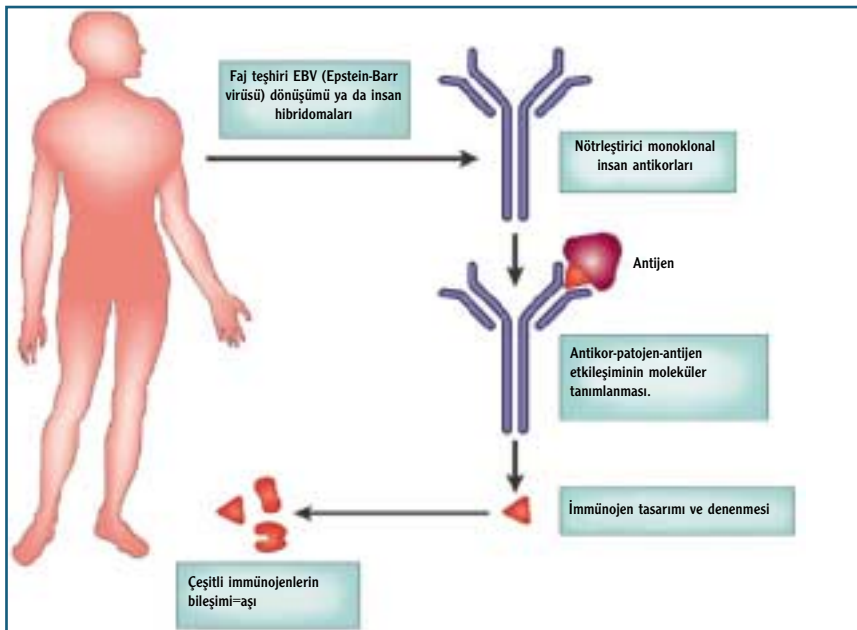
nizmada uzun süre kalmasını sağlayacak taşıyıcı yapılar (adjuvan). Günümüzde insan aşılarında taşıyıcı olarak yalnızca alüminyum bileşiklerine izin veriliyor. Bunun yanı sıra, mineral yağ, lipozomlar, ISCOM (immunostimulating complex) ve çeşitli polimer türevleri de üzerinde en çok çalışma yapılan adjuvan maddeler.

Aşılama yöntemiyle toplum sağlığının korunmasında en etkili yöntemi 11. ve 15. yüzyıllar arasında Hindistan, Çin ve bazı Ortadoğu ülkelerinde, çiçekli hastalardan alınan püstül sıvılarının sağlam kişilere aşılanmasıyla (variolasyon) çiçeğe karşı korunma sağlanması olarak görmekteyiz. Aşının (ve immunolojinin) yazılı tarihçesiye, 1798 yılında Edward Jenner'in dana çiçeğiyle sağlıklı insanları enfekte ederek çiçeğe karşı bağışıklamayı sağlamasıyla başladı. Bu nedenle, yöntem, latince inek anlamına gelen "vacca" kelimesinden türetilen bir sözcükle "vaksinasyon" olarak adlandırıldı.

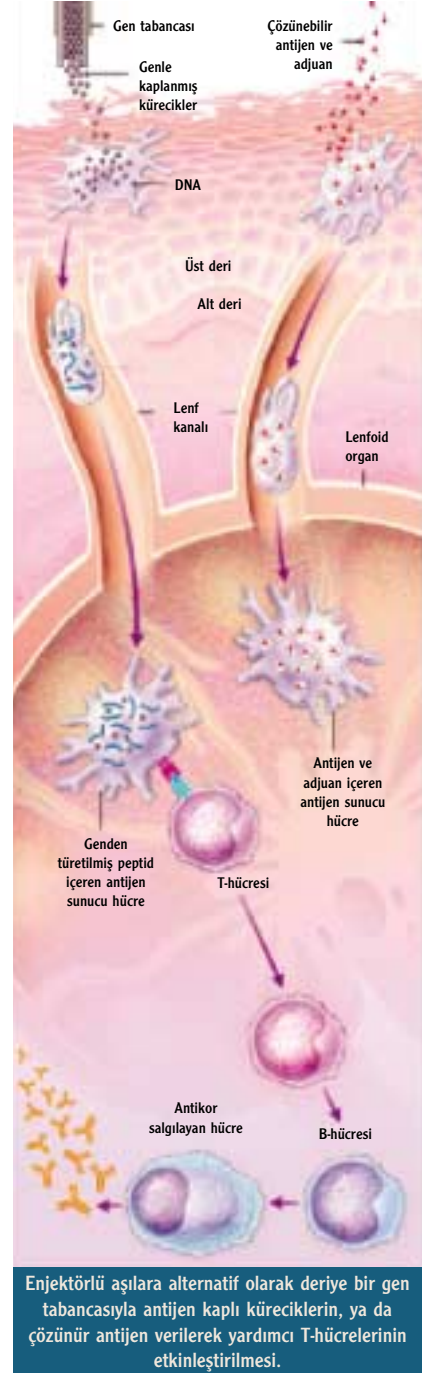


Çiçek aşısının bulunmasından yaklaşık yüz yıl sonra aşı alanındaki en önemli gelişmeler, 1880'li yıllarda Pastör'ün çalışmalarıyla elde edildi. Pastör, tavuk kolerası, şarbon ve kuduz karşı aşı geliştirdi ve aynı zamanda belli bir enfeksiyona karşı bağışıklanmış hayvan serumlarının koruyucu etki yaptığını (profilaksi-pasif bağışıklama) gösterdi.

20. yüzyılda bağışıklık bilimindeki gelişmeler sonucu insanlarda öldürücü etkiye sahip çok sayıda hastalığa karşı aşılar hazırlanmış ve hemen tüm dünya ülkelerinde zorunlu aşı programları ve uygulamalarıyla enfeksiyon hastalıklarından korunmada çok büyük başarılar sağlanmış bulunuyor. Aşı konusundaki en başarılı sonucu çiçek hastalığında görüyoruz. Tarih boyunca çiçek hastalığından ölenlerin sayısının yaklaşık 300 milyon olduğu tahmin ediliyor. 1798'de ilk çiçek aşı-



Ters Aşı Teknolojisi: Zayıflatılmış ya da öldürülmüş virüs preparatları ya da bunların parçası olan proteinler gibi klasik aşı antijenleri, kayda değer koruyuculukta antikor yanıtları sağlayamayabilir. Ama, doğal enfeksiyon vakalarında, koruma (ya da örneğin insan antikorları kodlayan transgenik farelerde olduğu gibi bağışıklık) sağladığı görülen monoklonal antikorlar yalıtılabilirse, bu antikorlar, aşı gibi vücuda verildiğinde birbiriyle uyumlu koruyucu antikorlar sağlayan immünojenlerin üretimine olanak verir.



sının uygulamasından 180 yıl sonra, 1977'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından çiçek hastalığının yeryüzünden kalktığı bildirildi.

Kaynaklar
New Generation vaccines. Ed G.Gregoriadis, Plenum Pres, New York, 1993
Methods in Moleculer Medicine: vaccine adjuvants. Ed D.T.O'Hagan, Humana Pres, New York, 2000
www.vaccine.chop.edu
www.med.sc.edu:85 (son düzenleme tarihi 28 Ekim 2002)
www.sabin.org