

Bağışıklık biliminde yeni gelişmeler ve 1984 Nobel

Dr. řefik řamal ALKAN

*Immunological Research Department
CIBA GEIGY, Basel - İsviçre*

Dr. T. Bedirhan ÜSTÜN

*H.Ü. Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara*

Son yıllarda bağışıklık biliminde (immünoloji) büyük bir bilgi patlaması oldu. 1970 li yıllardan başlayarak bu alandaki yayın sayısında eskisinin yüzlerce katına varan bir artma gözlenmekte. Yanı sıra immünoloji araştırmalarındaki kavramsal yönelimler ve kuramlar (teorik) çabalarının belirgin bir değişme içinde olduğunu söyleyebiliriz. (Tablo 1) Dört yıl gibi kısa bir aradan sonra 1984 Nobel Tıp Ödülünün, 1980 de olduğu gibi, yine üç bağışıklık bilimcisine : Köhler, Milstein ve Jerne'ye verilmesi dikkatleri bu bilim dalı üzerine topladı. Bağışıklık biliminin eriştiği kuramsal ve uygulama düzeyi belirlemesi açısından ödülün bu üç bilimadamına verilmesi oldukça anlamlıdır; biz de bu yazımızda çağımızın insan sağlığı açısından en önemli buluşlarından biri olan monoklonal antikolar ve Jerne'nin bağışıklık bilimine katkısı üzerinde duracağız.

BAĞIŞIKLIK DİZGESİ

Bağışıklık dizgesi (immün sistem) bizi yaşam boyu iç ve dış saldırganlara karşı koruyan bir dizi organ, hücre ve ürünlerinden oluşur: kemik iliği, dalak, lenf düğümleri; lenfositler, makrofajlar, antikorlar ve diğerleri ... Yetişkin bir insan 2×10^{12} lenfosit ve 2×10^{10} antikor molekülü taşır. Bu antikorların yaklaşık 10^4 tane değişik kimyasal konfigürasyonu : antijeni tanıması söz konusudur. Sayıları trilyonları aşan ve beden her yanına uzanan bu dizge nasıl çalışıyor, nasıl düzenleniyor ? Örneğin geçirdiğimiz

1985 Nobel Tıp Ödülü

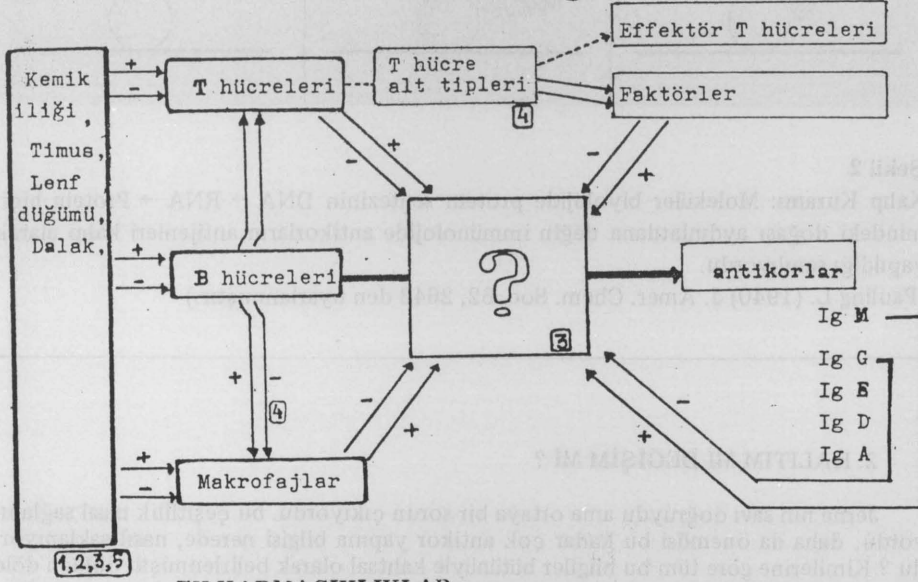
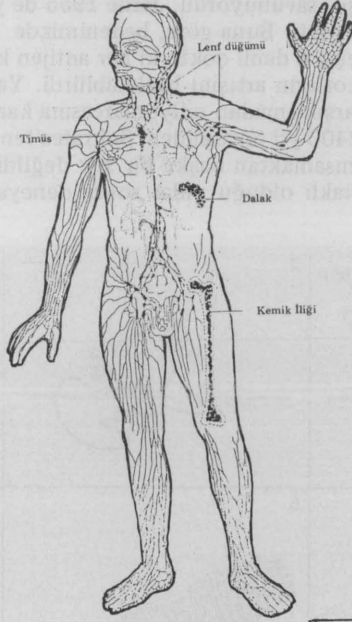


1984 Nobel Tıp Ödülünü kazanan üç bilgin: Cesar Milstein (sağ üstte) Niels K. Jerne (solda) ve George Köhler ödül töreni fotoğraflarıyla Jerne'nin kurduğu, köhler'in yetiştirdiği Basel İmmünoloji Enstitüsünün yıllığına kapağında. Danimarka kökenli olan Jerne, Londra'da doğmuş, yüksek öğrenimini fizik dalında Rotterdam'da yapmış, Tıp Fakültesini Kopenhag'da 40 yaşlarında bitirmiştir. Milstein Arjantinli, İngiltere'ye yerleşmiş. Köhler Fransız bir annenin Alman bir babanın İsviçre'de yaşayan çocukları. Üç ayrı kuşaktan, üç ayrı kökenden gelen bu bilimadamlarının yaşamı immünolojide ortaklaşmış ve Nobeli paylaşmışlar.

hastalıkları sonradan nasıl anımsayabiliyor ve bu direnci nasıl yıllarca saklayabiliyoruz? Yabancı'ya karşı verilen bağışıklık tepkisi nasıl başlıyor, nasıl denetleniyor, nasıl duruyor? Tüm bu soruları organizmanın dış çevresi ile "iç çevresi" arasındaki bütüncül, adaptif denge çabasını : homeostasisi gözeterek yanıtlamak için otuz yıldır sürekli düşünen, üreten bir bilgin ararsanız karşınıza Jerne çıkar. Fizyolojide Claude Bernard ne ise, Jerne de bağışıklık biliminde aynı teorik sorunsalı kurmuştur. Bilimsel buluşlarda kuramsal çalışmanın ne denli önemli olduğunu kanıtlayan bu çağdaş bilgini tanımak, düşünce ve kuramına kısaca göz atmak, sanırım yararlı olacaktır (Şekil 1)

Geçirdiğimiz hastalıkları sonradan nasıl anımsayabiliyor ve bu direnci nasıl yıllarca saklayabiliyorsunuz? Yabancı'ya karşı verilen bağışıklık tepkisi nasıl başlıyor, nasıl denetleniyor, nasıl duruyor?

ŞEKİL : 1



EK KARMAŞIKLIKLAR :

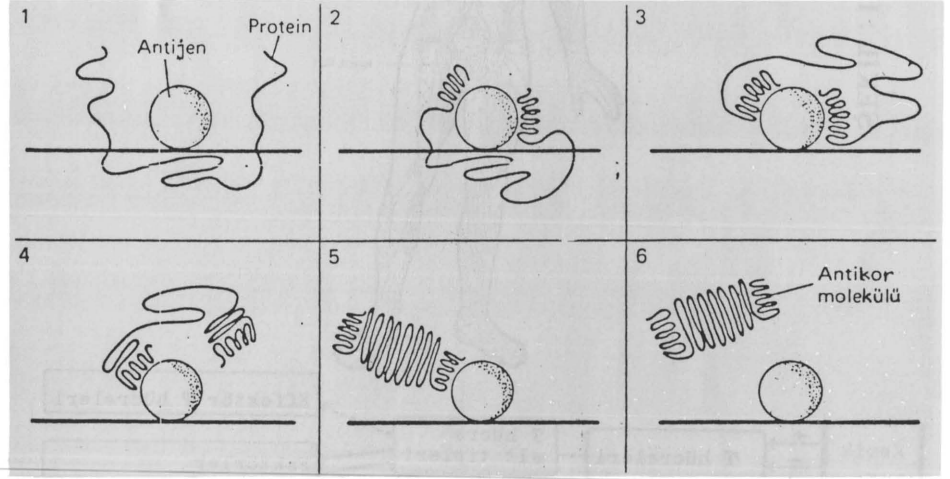
- 1 - İmmünglobulin genleri ve düzenlenmeleri
- 2 - Major Doku - uygunluk antijenleri ve genetik belirlenme
- 3 - "Network" etkileşimleri, idiotipler, allotipler
- 4 - T hücre alt tipleri, hücreler-arası etkileşimler
- 5 - Kemik iliği ana hücre - uç hücre dönüşümü

Bedenimiz daha her hangi bir mikroorganizma ile karşılaşmadan milyonlarcasına karşı antikor yapmasını biliyordu. Jerne bu kuramında 2400 yıl öncesinden, Sokrates'ten esinleniyordu: "Gerçeği öğrenme (bilgi edinme) anımsamaktan başka bir şey değildir. Gerçek... zaten içtedir." Jerne'nin bu görüşünde haklı olduğu yıllar sonra deneysel olarak kanıtlanmıştır.

JERNE NİN BİLİME KATKISI

1. KALIP MI SEÇİM Mİ ?

Mikroorganizmalara karşı vücudumuzu nasıl savunduğumuza ilişkin bilimsel araştırmalar ancak 1900 lerde antikor molekülünün bulunmasından sonra başladı. 1950 le-re dek bilimadamlarının çoğu şöyle düşünüyorlardı: Herhangi bir bağıştıran (immünojen) vücudumuza girince savunucu lenfositler onu alıyor, bir kalıp gibi kullanıyor ve ona en uygun antikoru yapıyorlardı. (Şekil 2) 1933 Üniversite devrimi sırasında İstanbul Üniversitesinde çalışmakta olan ünlü bağışıklık bilimcisi Dr. Haurowitz de "kalıp kuramı" denilen bu görüşü savunuyordu. Jerne 1955 de yayınladığı "doğal seçim kuramı" ile bu görüşe karşı çıktı. Buna göre, bedenimizde bize gerekli tüm antikor örnekleri önceden vardı. Çeşit o denli çoktu ki her antijen kendine uygun bir antikor seçebilir ve bu türden antikorların artışımlı başlatılabilir. Yani bedenimiz daha her hangi bir mikroorganizma ile karşılaşmadan milyonlarcasına karşı antikor yapmasını biliyordu. Jerne bu kuramında 2400 yıl öncesinden, Sokrates'ten esinleniyordu: "Gerçeği öğrenme (bilgi edinme) anımsamaktan başka bir şey değildir. Gerçek ... zaten içtedir." Jerne'nin bu görüşünde haklı olduğu yıllar sonra deneysel olarak kanıtlanmıştır. (2)



Şekil 2

Kalıp Kuramı: Moleküler biyolojide protein sentezinin DNA → RNA → Protein biçimindeki doğası aydınlatılana değin immünolojide antikorların antijenleri kalıp olarak yapıldığı sanılıyordu.

(Pauling L. (1940) J. Amer. Chem. Soc. 62, 2643 den uyarlanmıştır.)

2. KALITIM MI DEĞİŞİM Mİ ?

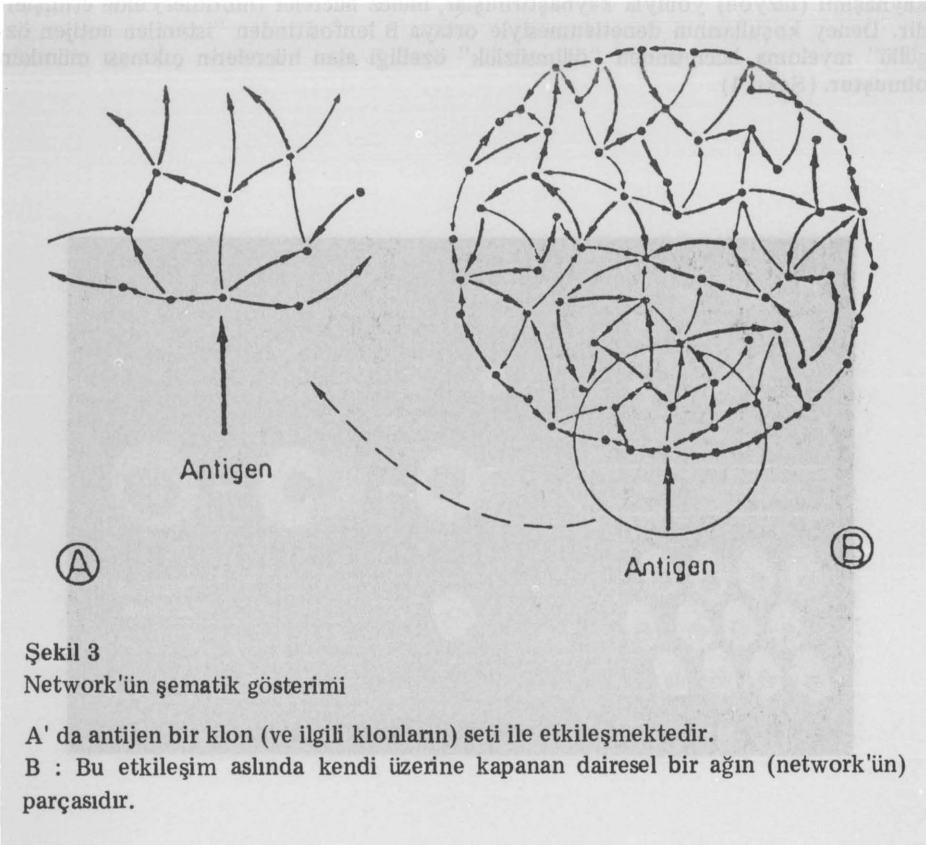
Jerne'nin savı doğrudu ama ortaya bir sorun çıkıyordu. bu çeşitlilik nasıl sağlanıyordu, daha da önemlisi bu kadar çok antikor yapma bilgisi nerede, nasıl saklanıyordu? Kimilerine göre tüm bu bilgiler bütünüyle kalıtsal olarak belirlenmişti, dölden döle kromozomlarla aktarılıyordu. Bu yazgıcı görüşe inanan birçok bilimadamlarının tersine, Jerne "bedensel değişim" (somatik mutasyon) kuramını destekledi. Buna göre kalıtsal olarak ancak belirli temel antikorları yapabilme bilgisi dölden döle aktarılıyor, B-lenfositleri bu görece daha az sayıdaki temel bilgi parçalarını kesiyor, biçiyor, yeniden birleştiriyordu. Kimi noktalarda da kendiliğinden ve rasgele değişiklikler (rekombinasyon ve mutasyonlar) oluyor antikorlarda gördüğümüz o inanılmaz çeşitlilik böylece yaratılmış oluyordu. Bu düzenekle sistemin belirli oranda bir esneklik kazanması ve kişiye yaşam boyu çevresine uyum sağlayıcı bir bağışıklık birikimi kazandırması söz konusuydu.

3. ÖNCE KENDİNİ TANIMAK VE AĞ KURAMI

Bağışıklık dizgesinin işlevi oldukça karmaşıktır, bir çok yönden beyin ve sinir dizgesini andırır. (3) Her iki sistem de çeşitli uyarımları algılar, iletir, işler, ayırır, belleğinde saklar ve gereğinde yeniden kullanır. Bu benzerliğe de ilk dikkat çeken Jerne olmuştur. (3)

Bağışıklık dizgesinin en temel özelliği "ben" ile "ben olmayan" yani yabancıyı ayırt etmesidir. Buna gene Sokrates'in deyimiyile dizge "kendini tanıyor" diyebiliriz. Jerne'ye göre bağışıklık dizgesi bu "kendini tanıma" olayı üzerinde kurulmuştur. Kemik iliği ve timüsdaki lenfositler mini çevrelerinde önce "ben"i tanıyarak eğitimlerine başlarlar. Buna bağlı olarak her antikor aynı zamanda bir başka antikorunu tanıır. Diğer bir deyişle her antikor aynı zamanda bir antijendir de. Bağışıklık dizgesinde tüm hücre ve antikorlar birbirlerini tanıır ve birbirlerince tanınırlar. Böylece bağışıklık dizgesi kendi içinde bir bütünlük oluşturur, sistem kendi içinde karşılıklı bir denge halindedir. Dışarıdan gelen bir uyarım dengeyi bozar, bozulan denge azınlıkta kalan antikorların çoğalmasıyla yeniden kurulur. Bu şu demektir: dış evrendeki tüm antijenler, aslında iç ortamda birer "ikiz"leriyle temsil edilmişlerdir. Dıştaki antijenler içeri girdiklerinde içteki ikizi olan antikorla onu tanıyan antikor arasındaki dengeyi bozmakta, bunların çoğalıp kabaca dengeyi yeniden kurmalarıyla yanıt oluşmaktadır. Böylece sistem sürekli dinamik bir denge halinde kendini yeniden belirlemede ve antikor salgılanması bir çeşit "tampon sistem" oluşturmaktadır. (Şekil 3)

Bağışıklık dizgesinin işlevi oldukça karmaşıktır, bir çok yönden beyin ve sinir dizgesini andırır. (3) Her iki sistem de çeşitli uyarımları algılar, iletir, işler, ayırır, belleğinde saklar ve gereğinde yeniden kullanır. Bu benzerliğe de ilk dikkat çeken Jerne olmuştur.



Şekil 3
Network'ün şematik gösterimi

A' da antijen bir klon (ve ilgili klonların) seti ile etkileşmektedir.
B : Bu etkileşim aşlında kendi üzerine kapanan dairesel bir ağın (network'ün) parçasıdır.

İşte antikorların böyle karşılıklı ve bağımlı ilişkisini bir ağ örtüsü içinde düşünen Jerne, 1970 lerden bu yana geliştirdiği kuramına "ağ kuramı" (network teorisi) adını vermiş ve bu yoldan bağışıklık dizgesinin nasıl örgütlendiğini, yanıtın nasıl oluştuğunu, nasıl denetlendiğini açıklamaya çalışmıştır. (1, 3, 4) Günümüzde ağ kuramı, her yönüyle doğrulanmış değildir, çünkü kuramın deneye dökülmesinde büyük pratik güçlükler vardır. Ancak sistemi, homeostasis açısından karşıtlar dengesinde bir süredurum olarak değerlendirme yönünde oldukça önemli ve bütünlüklü bir kavrayış olanağı sunmuştur.

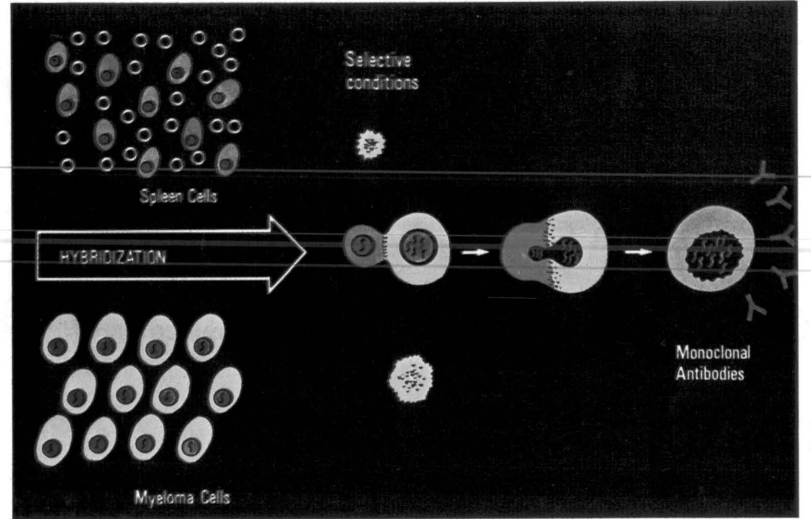
Monoklonal antikorlar

1975'ten bu yana
geçen on yıl
içinde tıpta yeni
bir çığır
açmışlardır.

Bilimin gelişmesinin garip cilvelerinden biri olarak, ağ kuramının sınanmasındaki güçlükleri kaldırmaya yardımcı olabilecek monoklonal antikorların bulunmasına zemin hazırlayan gene Jerne olmuştur. Jerne 1960 larda "tek bir B hücresi bir tek antikor yapabilir" tezini ileri sürmüş ve bu kuramsal önerinin doğruluğu sonradan pratik alanda kanıtlanmıştır. Jerne daha sonra kendi adıyla anılan ve özgül antikor yapmakta olan B hücrelerinin tek tek sayılmasına olanak veren yeni bir yöntem geliştirmiştir. (Plak oluşturan Hücre yöntemi) İşte bu yöntem yardımıyla 1984 yılı Nobel'ini paylaşan iki bilim, Köhler ve Milstein, "monoklonal antikorlar" gibi büyük bir buluşu gerçekleştirmişlerdir. (5)

ÇAĞIMIZIN BÜYÜK BULUŞU : MONOKLONAL ANTİKORLAR

Antikor yapan plazma hücreleri (B lenfositleri) nin her canlı gibi belirli bir yaşam süreleri vardır. Bu beden içinde böyle olduğu gibi, beden dışında en gelişmiş deney koşullarında bile böyledir. Bu nedenle B hücrelerini tüpte üreterek istediğiniz antikorları yaptırılmazsınız, bu hücreler tüpte bir haftada ölürlür. Ancak plazma hücrelerinin kanserleri olan myelomalar transforme olduklarından tüpte yaşayabilirler. Ne var ki, myeloma hücrelerine de istediğiniz antikoru yaptırılmazsınız. Onlar kanserleşerek gelişimlerini dondurdukları için uyarılmaz ve o dönem hangi antikoru salgıyorsa onu yapmaya devam ederler. İşte Köhler ve Milstein B lenfositleriyle myelomaları hücre kaynaşımı (füzyon) yoluyla kaynaştırmışlar, melez hücreler (hibridler) elde etmişlerdir. Deney koşullarının denetlenmesiyle ortaya B lenfositinden "istenilen antijen özgülü" myeloma hücresinden "ölümsüzlük" özelliği alan hücrelerin çıkması mümkün olmuştur. (Şekil 4)



Şekil 4

Mezleme

Hücre kaynaşımı iki hücrenin sitoplazma ve çekirdeklerinin birleşmesi ve birlikte proteinlerini sentezlemeleri olayıdır. Bu iki hücrenin kromozomlarının uyum sağlaması, ortak bir bölünme denetimi uygulayabilmeleri önem taşır.

Bu yolla dalak hücrelerinin özgül antikor yapabilme yetisi, myeloma hücrelerinin sonsuz üreyebilme yetisiyle melezlenerek olağanüstü saflıkta monoklonal antikorlar elde edilebilir.

Kaynaşım sonunda ortaya çıkan melez hücreler hızla çoğaldıkları için bir tek hücreden kısa bir sürede sayıları milyonlara varan, birbirinin tıpkısı hücreler elde edilebilmekte ve bunlar "monoklonal antikör" denen tek tip antikörler yapılmaktadır.

TIPTA YENİ ÇIĞIR

Monoklonal antikörler 1975 ten bu yana geçen on yıl içinde tıpta yeni bir çığır açmışlardır. Monoklonal antikörler hastalıkların tanı ve tedavisinin yanısıra çeşitli antijenlerin daha iyi tanımlanması, yüzey haritasının çıkarılması, çeşitli maddelerin saflaştırılması, miktarlarının belirlenmesi, çeşitli maddelerin varlığının saptanması, yerleşimlerinin bilinmesi, etkilerinin değiştirilmesi ve pek çok amaç için kullanılmaktadır. (7)

Meme kanseri, kolorektal kanser, malign melanom ve kimi leukemia türlerine karşı monoklonal antikörler geliştirilmiş ve bunlar dolaylı ya da dolaysız yollardan tümör tanısı ve tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Tümörün yayılımını ve metastazların varlığını belirleme konusunda monoklonal antikörler çok yararlı olmaktadır. Bunlar ayrıca sitotoksik ilaçlara bağlanmakta, ilacı yönlendirme amacıyla da kullanılmaktadır. Böylece ilacın etkisi artmakta, yan etkisi ise azalmaktadır (8, 9). Standorf Üniversitesinde hiç bir ilaca yanıt alınmayan 12 lösemik hastada yapılan çalışmada anti-idiotitik monoklonal antikörlerle çoğunda remisyon sağlanmış, iki tanesi üç yıldır bu yöntemle yaşamlarını sürdürmektedirler.

Monoklonal antikörlerin geniş kullanım alanlarının hepsine değinecek yerimiz yok (Tablo II). Yalnızca bir örnek vermeden geçemeyeceğiz: diyelim interferon gibi virüslere karşı kullanılan bir molekülü saflaştırmak istiyorsunuz. Yakın zamana değin bu çok güç ve zahmetli bir işti. Saflaştırma işine daha başından büyük ölçüde saf interferonla başlayıp, hayvanları interferona karşı bağışıklayıp onların serumunu kullanmak durumundaydınız. Oysa şimdi elinizde % 1 oranında saf interferon olsa yeter, bunu farelere şırınga ediyorsunuz. Antikör yapan dalak hücrelerini alıp Köhler-Milstein yöntemiyle (5) kaynaştırarak melez hücreler elde ediyorsunuz. Kimi melezler başka istenmedik nesnelere karşı antikör yapacaktır, ancak içlerinde bir kesimi de interferona özgül antikör yapacaktır. Bunları klonlayarak (her tübe tek bir hücre düşecek biçimde) ayırdığınızda dilediğiniz kadar antikör elde etmeniz, sonra da bunların interferona özgül yapışma özelliğinden yararlanarak interferonu tüm kirlerden bir çırpıda temizlemeniz olası. (6) Bu yöntem çabukluk ve parasal yönden öylesine üstünlükler getirmiştir ki günümüzde batı ülkelerinde monoklonal antikör üreten çok sayıda ticari firma kurulmuştur. Bu yöntemin teknoloji açısından üçüncü dünya ülkelerinde uygulanması güç olmasına karşın, ürünlerinden yararlanmak açısından büyük yararlar getirmiştir. Örneğin bugün monoklonal antikörleri kullanarak bir sağlık evi ebesinin erken gebelik döneminde gebelik testi yapması, Sahli yöntemiyle hemogloblin ölçmesinden daha kolay ve onun kadar ucuzdur.

ÖRNEK BİR BİLİM KURUMU

1984 yılı Nobelinden alınacak dersleri bu araştırmanın gerçekleştiği ortamı kısaca tanıtarak noktalamakta yarar var. Bundan 15 yıl önce İsviçre'nin Basel kentinde bir bağışıklık bilimi araştırma merkezi kurulması düşünülmüştür. Profesör N.K. Jerne'ye başkanlık önerilir. Jerne bir koşulla evet der; bu bilimsel kurum "Özerk" olacaktır. Kurduğu bağımsız araştırma ortamında dünyanın dört bir yanından gelen bilim adamları, tam bir özgürlük içerisinde, diledikleri temel bilimsel sorunları çözmeye koyulurlar. Kurumda herkesin eşit ödeneği, eşit olanakları vardır. Dileyenler olanaklarını ortaklaştırarak araştırma yaparlar. "Üye..likten başka bilimsel, san ve diğer ayrımlar yoktur. Yalnızca üyelerin bir kısmı kalıcı üyelerdir. "Basel İmmünoloji Enstitüsü" kısa sürede üstün bir eğitim merkezi, deyim yerindeyse bağışıklık bilimcilerinin Kâbe'si olur.

Bugün 73 yaşında olan Jerne kurumun başkanlığını genç bir üyeye bırakarak yalnızca üyeliğini sürdürmektedir. "Bilim salt zeka değil, aynı zamanda bir kişilik işidir" diyen Einstein'ı haklı çıkaran bir örnek olarak, Jerne yarattığı özgür bilim ve tartışma ortamında nice özgün düşünürlerin yetişmesine ön ayak olmuştur. Nitekim Nobelin diğer sahibi Köhler de bu kurumdan yetişmiştir. Bu örnek de göstermektedir ki bilim ancak ve ancak özgür insanların yaratabilecekleri bir "ortam", bir "dayanışma" işidir; belki de daha önemlisi bu tür kurumlara böyle bir ortam gerekli.

Bundan 15 yıl önce İsviçre'nin Basel kentinde bir bağışıklık bilimi araştırma merkezi kurulması düşünülmüştür. Profesör N.K. Jerne'ye başkanlık önerilir. Jerne bir koşulla evet der; bu bilimsel kurum "özerk" olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jerne N.K., (1971) *Toward a network theory of the immune system*, ANN. Immunol. (Inst. Pasteur), 125 C: 373 - 89
2. Jerne N.K., (1955) *The natural selection theory of antibody formation*, Proc. Nat. Acad. Sci, 41: 819
3. Jerne N.K. (1973) *The immune system*, Sci. Am. 229: 52 - 60
4. Jerne N. K. (1976) *The immune system' a web of V-domains Harvey Lectures 1974 - 75 (Academic Press) 93 - 100*
5. Köhler G., Milstein C., (1975) *Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity*, Nature, 256: 495 - 7
6. Üstün T.B., Alkan Ş.Ş. (1982) *Hücre melezlemesi ve monoklonal antikorlar*, Doğa Bilim Dergisi : Tıp, 6: 89 - 98
7. Mc Michael A.J., Bassain J.M. (1980) *Monoclonal Antibodies Immunology Today 1 (3): 56 - 61*
8. Damjanov I., Knowles B. B., (1983) *Biology of disease. Monoclonal antibodies and tumor - associated antigens. Lab. Inves 48 : 510*
9. Conner C.S., (1984): *Therapy with monoclonal antibodies*, Drug Intell. Clin. Pharm. 18: 65

Tablo 1 . Bağışıklık Biliminde Kavramsal Gelişmeler

AMAÇLAR	YIL	KAVRAMLAR
Uygulama	1870 - 1890	Bağışıklama (aşılama) Fagositöz
Olayların ve öğelerin tanımlanması	1890 - 1910	Antikor ve hücre reseptörleri
	1910 - 1930	Özgüllük ve haptenler
Mekanizmalar	1930 - 1950	Subsellüler düzeyde antikor sentezi
	1950 - 1970	Sellüler düzeyde: klonlar, Klonların seçilimi
Sistem analizi Düzenleme	1970 - ?	İşbirliği ve baskılanma, Network

(Jerne N.K. 'den uyarlanmıştır. (1))

Tablonun incelenmesinden görülebileceği gibi immünolojideki kavramsal yönelim anti- jen merkezli (Kimyasal) olmaktan organizma merkezli (Biyolojik) olmaya kaymış; te- kil olayları açıklayan "özgüllük" temeline dayalı bir anlayış yerine olayları bağıntılı gören "homeostasis" yönelimli bir yaklaşımı benimsemiştir.

TABLO II - Monoklonal Antikorların Klinik Kullanım Olanakları

ANTİJEN TÜRÜ	ÖZGÜLLÜĞÜ
Ayrılma antijenleri	
Kan ögeleri	Timus hücresi T lenfosit T baskılayıcı / öldürücü T uyarıcı Thy - 1 Monositler Nötrofiller Trombositler Kemik iliği (C - ALL)
Beyin	Thy - 1 Nöronlar
Karaciğer	Mallory cisimcikleri Ara flamanlar
Genel doku antijenleri	Kan grubu (A - B - 0) Doku uygunluk Antijenleri (H. L. A)
Ur (tümör) antijenleri	Melanoma Kolonorektal kanser
Onkoföetal antijenler	Karsinoembryonik antijen alfafeto - protein
Hücre ürünü / Algaç (receptor)	P maddesi Asetilkolin algacı Osteoklast - etkinleştirici faktör İnterferon İmmüoglobulin Albumin Korionik gonadotropin Tiroid uyarıcı hormon (T. S. H.) Lüteinleştirici hormon (L. H.) Influenza Kuduz Herpes simplex (uçuk) virüsü Epstein - Barr virüs Hepatit B virüsü
Parazit antijenleri	
Malarya	Sporozoit
Schistosoma	Merozoit

Bu tablo "Mc Michael A. J., Basain J. M. (1980) Immunology Today 1 (3) : 56 - 61" den aktarılmıştır.

Tablodaki monoklonallar çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiş, bir kesimi de ticari olarak satışa çıkarılmıştır. Kuşku yok ki bildirilmiş tüm monoklonallar buraya katılmamıştır.