

# DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

## immünoloji

## İdiotipler ve İdiotip Ağları

M.Bülent YILMAZ\*  
Saniye TOPÇU\*\*

### GİRİŞ

Antikorlar, B lenfositleri tarafından yapılan, bakteri, virüs ve bazı olgularda kişinin kendi determinantları olmak üzere antijenik yapıları tanıma ve bunlara bağlanma yeteneğindeki protein molekülleridir. Yapılan araştırmalarda bir deney faresinin 100 milyonun üzerinde farklı antikor üretebilme kapasitesi olduğu saptanmıştır (1). Bu antikor çeşitliliğine karşın bunların kendi aralarındaki ilişkiler bazı mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. Bu mekanizmaların saptanmasına yönelik araştırmalar çağdaş immünolojide yeni kavramların ortaya çıkışına yol açmıştır. Bunlar, idiotipler ve idiotip ağlarıdır.

### İdiotip

Kompleks yapıları nedeniyle antikorların kendileri immünojenik özellikte olabilir ve kendilerine karşı antikor oluşmasını uyabilirler.

Bir immunoglobulin molekülü, ağır ve hafif zincirler olmak üzere polipeptid zincir çiftlerinden oluşmaktadır. Bunların herbiri sabit (constant) ve değişken (variable) bir bölge içermektedir. Ağır ve hafif zincirlerin değişken bölgesini oluşturur. Bir birleşik bölge aracılığı ile antikor, antijene bağlanır (2,3).

Tavşana insan immunoglobulini verildiğinde, tavşan immunoglobulinin değişken bölgesine karşı antikorlar yapar. Bu antikorlar, immunoglobulinin değişken bölgesindeki farklı yapısal özelliklere karşı oluşmaktadır. Bu farklı yapısal özelliklerin bazıları ağır zincir üzerinde, bazıları hafif zincir üzerinde ve bazılarıda her iki zincirin oluşturduğu

sarmal yapılar üzerinde bulunmaktadır. Değişken bölgenin bu antijenik determinantları "idiotipler" olarak isimlendirilmektedir. Değişken bölgenin üç boyutlu yapısını oluşturan kıvrımlar, yarıklar ve çıkıntılar birçok antijenik determinant (idiotip) içermektedir. Bunlar, bir antikorun idiotipik profilini oluşturmaktadır (3).

### İdiotipik Ağ

İdiotipik ağ kavramını ilk kez ortaya atan Jerne, teorisinin esasını immün sistemin çeşitliliği üzerine dayandırmıştır. Jerne'ye göre, çok sayıda farklı değişken bölgelerin üç boyutlu yapılarıyla bir anahtar-kilit uyumu gösterdiği antikorların bulunması gerekmektedir (4). Diğer bir deyişle, her idiotipin tamamlayıcı bir antiidiotip ile karşılaşması gerekmektedir. Jerne, idiotip-antiidiotip çiftlerini, değişken bölgelerin oluşturduğu bir ağın elemanları olarak düşünmüştür. Bu elemanların oluşturduğu ağ, sürekli olarak birbirini denetleyen bir organizasyon oluşturmaktadır. Kısacası, immün sistem, idiotiplerin bu şekilde ağ oluşturmasıyla meydana gelmektedir (Şekil 1).

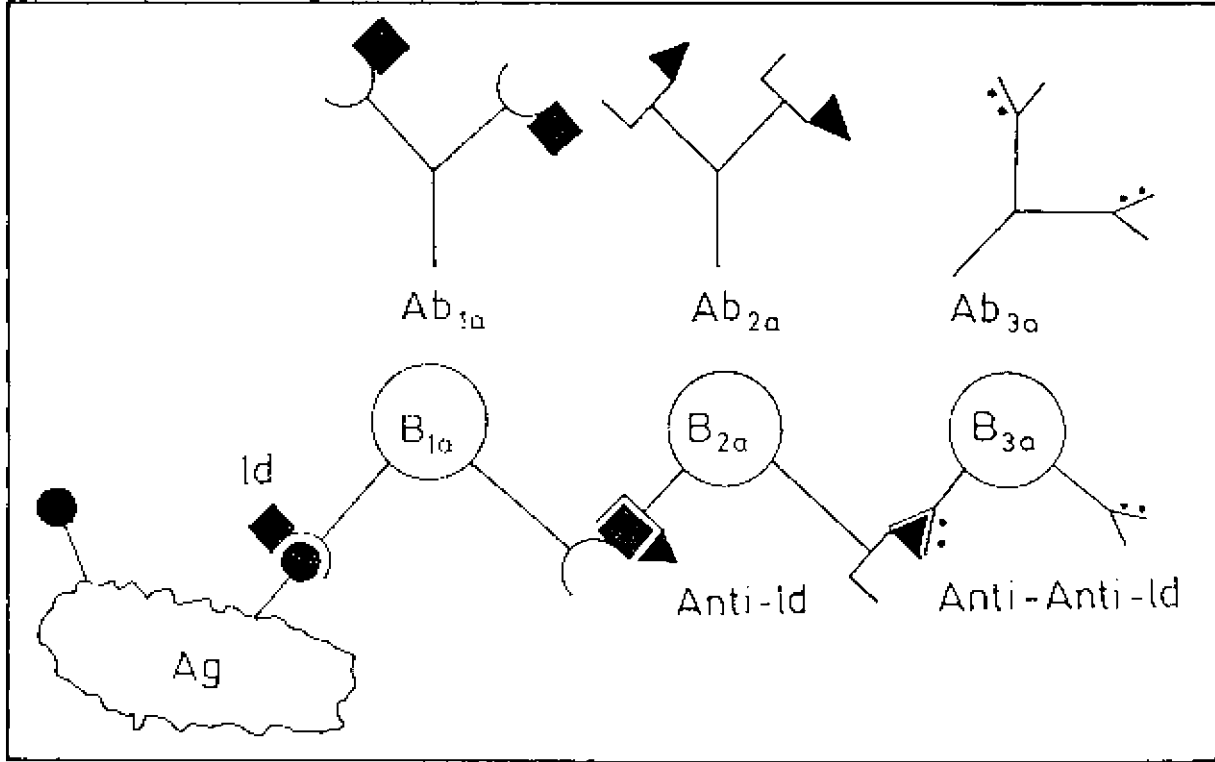
Antiidiotipik antikorlar, idiotipte bulunan antijenle bağlanma bölgesindeki determinantları tanıyabilirler. Böylece pasif olarak uygulanan antiidiotip, idiotipin kendi antijenine bağlanmasını engelleyebilir. Antijenle karşılaşmadan önce uygulanan antiidiotip, idiotip taşıyan özgün B hücreleri klonlarını yanıt verme hazırlılığını artırabilir ya da baskılayabilir (5,6).

### İdiotipi ve Otoimmünite

Otoantikor olarak tanımlanabilen antiidiotiplerin krossreaktif idiotipleri temsil ettiği

\* Sivas Devlet Hastanesi Çocuk Kliniği

\*\* Cumhuriyet Üniversitesi, İç Hastalıkları A.B.D. Sivas



Şekil 1.

kabul edilmektedir. Antiidiotip, teorik olarak, otoimmün hastalığı ortaya çıkarabilir, otoimmün hastalığın regülasyonuna katılabilir ve otoimmün hastalığın önlenmesinde ya da sağaltımında değerli olabilir (7).

İdiotiplerin otoimmünitedeki rolü, otoantikörlerin krossreaktif idiotiplere sahip olması ile anlaşılabilir. Kross reaktif idiotipler, multipl sklerozlu hastaların serumundaki otoantikörlerin çoğunda saptanmıştır. Kross-reaktif idiotipler ayrıca romatoid faktörleri oluşturan IgM anti-IgG üzerinde, ayrıca tiroid dokusu ile insülin reseptörleri için özgül antikörler üzerinde de gösterilmiştir (8,9, 10).

### Klinik Bulgular

**Antiidiotip Aşılar:** Mikrobik bir ajanı taklit etmek suretiyle, antiidiotipik bir antikör kaliteli bir aşı olarak kullanılabilir (11,12). Bu tür bir aşının bazı avantajları olacaktır. İnfeksiyöz bir ajan içermeyecektir, monoklonal antiidiotipik antikörler bol miktarda hazırlanabilmektedir. Yine antiidiotip antikörler inaktive edilmiş virüsten çok daha etkin olan bir T hücre yanıtını uyabilir.

Antiidiotip aşıların hayvanlarda çeşitli enfeksiyonlara karşı korunmayı sağladığı ve bağışıklık

oluşturduğu gösterilmiştir. En iyi sonuçlar, Hepatit B ile alınmıştır.

**Kanser Sağaltımında Antiidiotipler:** B hücrelerinin üze immünoglobulinleri çok özel bir idiotipi gösterdiklerinden ötürü antiidiotipler, bu hücrelerden köken alan kanserlerin immünoterapisi için çok uygundurlar. Antiidiotip, böyle bir idiotipe spesifik olarak bağlanarak, normal dokuları etkilemeksizin, tümör büyümesini inhibe edebilir ya da onun yıkımına neden olabilir (13,14).

Antiidiotip antikörler B hücresi akut ve kronik lenfositik lösemi ve lenfomalarda kullanılmıştır. Kısa süreli ancak cesaret verici yanıtlar alınmıştır (15,16,17,18). Konvansiyonel sağaltım yöntemlerine dirençli olgularda yararlı olabileceği düşünülmektedir.

**Otoimmünite:** Otoimmün hastalıklarda durum, özgün idiotiplerin hakim olduğu B-hücre tümörlerindeki durumun aksine, genel idiotipler üzerinde yoğunlaşmıştır. Buradaki ana nokta, poliklonal otoantikörlerin idiotipik kross reaksiyon göstermesidir.

Oto-antiidiotipler birçok klinik durumda tariflenmiştir. Otoantikörlerin yapımını regüle eden oto-antiidiotiplerin tespit edildiği başlıca

otoimmün hastalıklar arasında sistemik lupus eritematösus, romatoid artrit, myasthenia gravis, insüline bağımlı diabet, mixed cryoglobulinemi belirtilmektedir (10,19,20).

İdiotip Kavramı: Antijenler çeşitli determinantları mevcuttur. Bu determinantları tanımak üzere B hücresi (B1a) uyarılır. B hücresinin yaptığı antikorun bağlanma bölgesi antijenik determinentle birbirini tanımlayıcı özellik gösterir. An-

tijenik determinante bağlanan antikorun (Ab<sub>1a</sub>) bağlanma bölgesi üzerindeki reseptörü (siyah kare) immün sistem tarafından tanınan bir yapıdır (idiyotip = Id) ve bu yapıya karşı antikorlar yapılabilir. İdiyotiplere karşı yapılan bu antikorlara anti-idiyotip antikorları adı verilir (anti-Id) = (Ab<sub>2a</sub>). Bu yapı, anti-anti-Id veya Ab<sub>3a</sub> nm yapılmasına yol açan bir immün yanıt oluşturma kapasitesindedir.

## KAYNAKLAR

1. Jerne NK. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol Rev.* 79: 5-24,1984.
2. Yancopoulos GD, Alt FW. Regulation of the assembly and expression of variable-region genes. *Annu Rev Immunol* 4: 339-68,1986.
3. Burdette S, Schwartz SS. Idiotypes and idotypic networks. *N Engl J Med.* 317: 219-24,1987.
4. Jerne NK. Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol.* 125 c:373-89,1974.
5. Bona CA, Heber-Katz E, Paul WE: Idiotype-antiidiotype regulation. I. Immunization with alevan binding protein leads to the appearance of auto-anti(anti-idiotype) antibodies and to the activation of silent clones. *J exp Med.* 153:951-62,1981.
6. Reth, M, Kelsoe G, Rajewsky K: Idiotype regulation by isologous monoclonal anti-idiotypic antibodies. *Nature.* 290:257-59,1981.
7. Klimman DM, Steinberg AD: Idiotype and autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 29:697-705, 1981.
8. Zanetti M, Bigazzi PE: Anti-idiotypic immunity and autoimmunity. *Eur J Immunol* 11:187-95,1981.
9. Zanetti M, Rogers J, Katz DH: Induction of autoantibodies to thyroglobulin by anti-idiotypic antibodies. *J Immunol.* 133: 240-44,1984.
10. Gharavi AE, Patel BM, Hughes GRV, Elkon KB: Common IgA and IgM rheumatoid factor idiotypes in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 44:155-58,1985.
11. Nisonoff A, Lamoyi E: Implications of the presence of an internal image of the antigen in anti-idiotypic antibodies: possible application to vaccine production. *Clin Immunol Immunopathol.* 21:397-406,1981.
12. Bona C, Mordan T: Idiotype vaccines. *Ann Immunol.* 1360: 299-310,1985.
13. Rankin EM, Hekmen A: Mouse monoclonal antibodies against the idiotype of human B cell non-Hodgkin lymphomas: Production, characterization and use to monitor the progress of disease. *Eur J Immunol.* 14: 1119-26,1984.
14. Hatzubai A, Maloney DG, Levy R: The use of monoclonal antiidiotype antibody to study the biology of a human B cell lymphoma. *J Immunol.* 14: 2397-02,1981.
15. Hamblin TJ, Abdul-Ahad AK, Gordon J: Preliminary experience in treating lymphocytic leukaemia with antibody to immunoglobulin idiotypes on the cell surfaces. *Br J Cancer* 42: 495-502, 1980.
16. Gordon J, Abdul-Ahad AK, Hamblin TJ: Mechanisms of tumour cell escape encountered in treating lymphocytic leukaemia with anti-idiotypic antibody. *Br J Cancer* 49: 547-57,1984.
17. Rankin EM, Hekman A, Somers R, Bokkel Huinink W: Treatment of two patients with B cell lymphoma with monoclonal antiidiotype antibodies. *Blood* 65: 1373-81, 1985.
18. Hamblin TJ, Cattar AR, Glennie MJ: Initial experience in treating human lymphoma with achimarie univalent derivative of monoclonal anti-idiotype antibody. *Blood* 69: 790-7,1987.
19. Nasu H, Chia DS, Knutson DW, Barnett EV: Naturally occurring human antibodies to the F (ab)<sub>2</sub> portion of IgG. *Clin Exp Immunol* 42: 378-86, 1980.
20. Abdou NI, Wall H, Lindsley HB, Halsey JF, Suzuki T: Network theory in autoimmunity: In vitro suppression of serum Anti-DNA antibody binding to DNA by anti-idiotypic antibody in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 67:1297-304,1981.