

Organizmaya bir antijen girdiğinde (çözünür antijen, mikroorganizma üzerinde veya tümör hücre sinde), bilinen immun mekanizma komponentleri ile bu antijeni veya yabancı antijen taşıyan yapıyı tahribetmek veya organizmada enfeksiyonu önlemek için bazı tedbirler almak üzere faaliyete geçerler. Hümmoral ve hücreyel immun cevabın oluşmasına neden olan bu reaksiyonlarda hem çeşitli hücreler ve hem de bu hücrelerin salgıları önemli rol oynar. Çeşitli immünolojik görevi olan bu hücrelerden salgılanan ve sitokin denen bu maddeler, hücrelerin aktive olabilmeleri ve reaksiyonların başlatılabilmesi için kesinlikle gerekli olan maddelerdir. Bu maddelerin salınması için yabancı antijen organizmaya ilk defa girmiş olabilir. O takdirde, bu yapılar doğrudan mononükleer fagositler tarafından fagositöze uğratılır ve istirahat halindeki bu hücrelerin aktive olmaları sağlanır. Uyarılan makrofajlar ise bir takım değişiklikler geçirerek, çeşitli sistemleri aktive edici immun cevabı regüle edici salgılar salarlar. Bu maddeler "Monokin"ler ismini alır. Monokinlerin salınımını aynı zamanda, bazı kimyasal ajanların doğrudan uyarılmamış makrofajlar üzerine etkisi ile de salınabilir. Yine aynı uyarılmamış makrofajlar bazı hümmoral sistemlerin aktivasyonları sonucu, nonspesifik olarak uyarılıp, monokinler salgılayabilir. Gerek monokinler ve gerekse aktive olan makrofajların doğrudan T lenfositlerini uyarmaları sonucu, T lenfositleri bölünmeye başlar. Bu sırada, hem özel görevleri olan antijene özgül helper T lenfositleri ve hem de sitotoksik ve suppressor etkili özgül T lenfositleri gelişir. Bu bölünme sırasında B lenfositlerini özgül antikor sentezi yaptırmak ve diğer sistemleri uyararak üzere T lenfositleri bazı salgılar salarlar ki, bunlara da "Lenfokin"ler ismi verilir. Lenfokinler, bağışık helper T lenfositlerinin özgül antijenle tekrar uyarılması sırasında da salgılanır ve aynı etki gelişir. Lenfokinlerin salınımı ile uyarılmamış makrofajlardan tekrar monokinlerin salınımı da olur. O halde, açık olarak görülüyor ki, vücuttaki hümmoral ve hücreyel

immun sistemin özgül olarak aktivasyonu ve makrofajların fagositözlerinin geliştirilmesi için monokin ve lenfokinlerin salınımı temeldir (Şekil-1)

Monokinler fonksiyonlarına göre çeşitli gruplarda incelenebilir:

A. Enzim yapısında olanlar. Bu grupta plazminojen aktivatör, elastaz, kollagenaz, arginaz, lizozim, lipoprotein lipaz ve asit hidrolazları (proteinaz, peptidaz, glikosidaz, fosfolipaz, vb.) bulunur.

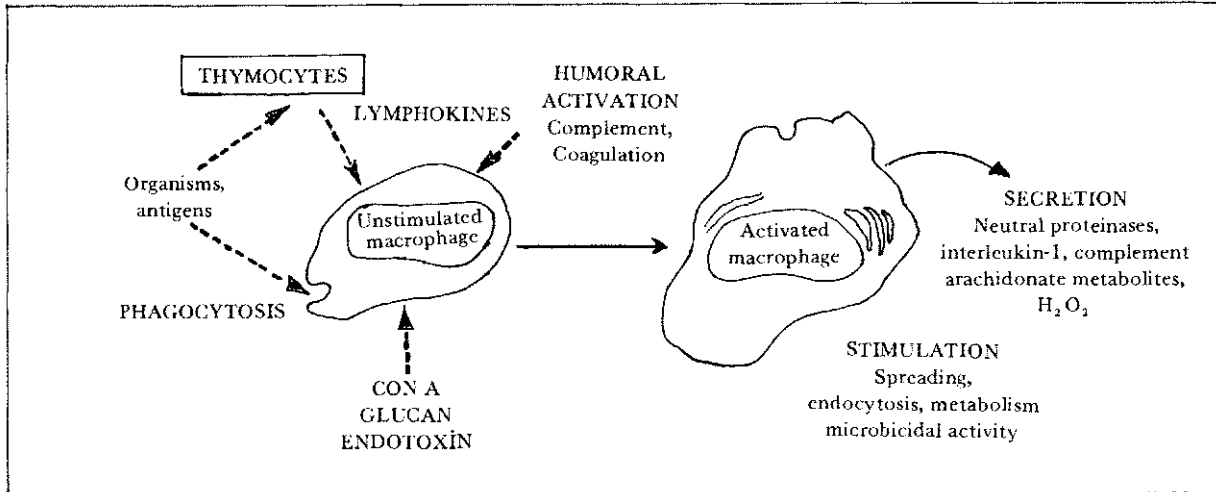
B. Plazma proteinleri. Normal plazma proteinlerinin bir kısmı monokin halinde sentezlenir ve salınır. Bu grupta γ -makroglobulin, fibronektin, transcobalamin II, apolipoprotein E, koagülasyon proteinleri (doku tromboplastinleri, faktör V, VII, IX ve X), kompleman komponentleri (C₃) ve angiogenesis faktörü sayılabilir.

C. Oksijen reaktif metabolitler. Makrofajların enflamasyon sırasında etkilerine önemli katkıda bulunurlar. Superoxid anyon ve hidrojen peroksit bu gruptandır.

D. Biyoaktif lipidler. Monosit arachidonik asit metabolizması ürünlerinden olan prostaglandin E (PGE), thromboxane B₂ ve leukotriene C (Lt-C) salgılanır. PGE, monosit ve diğer immun reaktif hücreler üzerine regülatör görevi yaparken, Lt-C ise plazmadaki akut-faz proteinlerinin artırılmasında ve özellikle hücreyel sitotoksitenin regülasyonunda rol alırlar (1).

E. Hücreyel immun cevap mediatörleri. İmmun sistemin reaksiyonlarının başlaması, devamı ve sonlanması için kesinlikle gerekli olan maddelerdir. Proliferasyon faktörü (fibroblast, endotel hücreler, T ve B lenfositleri üzerine etkin), inhibitor faktörü (tümör hücresi, bazı bakteriler örneğin. Listeria monositogenezi— üzerine etkisi), interferon ve interleukin-1 bu gruptandır, immun sistemin regülasyonunda İnterleukin-1 (IL-1) ve interferon (IFN) çok önemli rol oynar. Bu nedenle, özelliklerinden kısaca bahsedeceğiz.

*Qazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.



Şekil-1. Uyarılmamış makrofajın aktivasyon mekanizmaları

IL-1 ilk defa 1972 de, Leucocyte Activating Factor (LAF) olarak tarif edilmiş ve yüzeylere yapışan perifer kan lökositlerinden salındığı ve tüm lenfositleri aktive ettiği ileri sürülmüştür. Aktivasyon sonucu, lenfositlerin PHA veya Con A gibi lektinlere çok duyarlı hale geldikleri ve hücrelerin yüksek kapasite blast transformasyonu oluşturduğu gözlenmiştir. 1974'de bulunan B Cell Activating Factor (BAF) ile aynı molekül olduğu gösterilmiş, dolayısı ile antikor yapımındaki artırıcı etkisi ortaya konmuştur. 1979 yılında ise IL-1 olarak yeniden isimlendirilmiştir.

Molekül ağırlığı 15.000 olan ve peptid yapısındaki IL-1, aktive olmamış makrofaj veya dolaşan monositler tarafından az miktarda salgılanır. Ancak, makrofajlar aktive olduğunda, çok miktarda IL-1 üretirler. Çeşitli uyarıcılar, makrofaj-monosit serisi hücrelerden IL-1 salınımını artırır. Bu uyarıcılar Tablo-1'de özetlenmiştir.

IL-1 yalnızca uyarılan makrofaj-monositler tarafından değil, aynı zamanda dendritik hücreler, Langerhans hücreleri, OKM 1+ olan iri granüllü lenfositler (LQL), B lenfositleri, fibroblast, kornea hücreleri, melanoma hücreleri, astrositler, nötrofiller, keratinositler ve mezengial hücreler tarafından da salınabilir. Uyarının yapısına göre IL-1, bazen sadece hücre dışı salgılanır (silica partikülü, PMA), bazen de hem hücre içi ve hücre dışı salgılanır (latex partikülü LPS, zimozan gibi).

IL-1, diğer lenfokinlerin T lenfositlerinden salgılanmasında çok etkindir. Makrofaj aktivasyonu için IL-1 yalnız başına yeterli değildir. Hücre-hücre teması da gereklidir. IL-1 ayrıca B lenfositleri üzerinde doğrudan antikor yapma uyarısında bulunur. Helper T fonksiyonuna etkili olarak antikor salı-

nımı da artır. Aynı zamanda IL-2 salınımı da uyarılan T lenfositleri sayesinde gelişir. LGL uyarımı ve 7 IFN salınımı da yine bu uyarım sonucu artar. IL-1 hepatositleri uyararak, akut faz proteinleri (fibrinojen, C-reaktif protein, α_2 -antitripsin, haptoglobulin ve seruloplazmin) düzeylerini artırır. Bu protein düzeylerinin artışı, akut enflamasyonda en önemli bulguları açığa çıkarır.

Tablo - I

IL-1 Yapımını Uyarayan Maddeler

Doğrudan IL-1 yapımını uyarayanlar

Silica veya latex partikülleri
Muramyl dipeptid
Berillium tuzları ve barium sülfat
Bakteri

Dolaylı IL-1 yapımını uyarayanlar

Aktive olmuş T lenfosit (direkt hücresel temas) ile
T ve B lenfosit ürünleri
1. Koloni uyarıcı faktör (CSF)
2. immün IFN (7 IFN)
3. Antijen-antikor kompleksi

Doğrudan ve dolaylı IL-1 yapımını uyarayanlar

Lipopolysakkarit (LPS) endotoksin
Phorbol myristate acetate (PMA)
Concavalin A (Con A)
Pyran co-polimerleri

En önemli IL-1 inhibitörleri ise, en başta hidro kortizonlardır. Hidrokortizonun farmakolojik dozu olan 1CT'-ICF' mol/L, IL-1'in mitojenik ve fizyolojik etkisini önler. Bu etki, steroidlerin antienflamatuvar etkisinden ileri gelir. IL-1 üretimi, PGE₂ inhibitory olan indomethasinin kullanılmasıyla yeniden aktive alabilir. Çünkü, PGE₂ yalnız başına IL-1 üretimini önler. Bazı B hücre kültürlerinde ısıya duyarlı IL 1 inhibitörleri salgılayabilir. Bunlara kontra IL 1 denmekte ve IL-1'in etkisini regüle etmektedir.

Organizmadaki ikincil bir antijenik uyarıma bağlı olarak, T lenfositlerinden salınan Receptor Inducing Factor (RIF) ve makrofajlardan salınan IL-1'in uyardığı T lenfositlerinden salınan IL-2 yeni bir grup T lenfosit oluşumunu sağlar. Bu hücreler, yüzeylerinde IL-2 reseptörleri olan T lenfositleri (ve alt grupları) olarak süratle bölünürler. Bu bölünme sırasında ortama da bol miktarda 7 IFN salgırlarlar.

Lenfokinler ise, bir yandan immun cevapta rol alan hücrelerin aktivasyonunu sağlarken, diğer taraftan yardımcı hücre sistemlerini de enflamasyon alanına çekerek veya onları bölgesel aktive ederek, immun cevabın tam olarak gelişimini sağlarlar. Bilinen önemli lenfokinler şunlardır:

Makrofaj göçü önlenim faktörü (MIF): Makrofajların enflamasyon bölgesinde sabit kalmasını sağlar.

Lökosit önlenimi faktörü (LİF): Tüm lökositlerin bölgede kalarak reaksiyona katılması için gereklidir.

Makrofaj aktive eden faktör (MAF): MIF ile göçü önlenen makrofajların aktivasyonları ile daha çok monokin salgılamalarını sağlar.

Koloni uyarın faktör (CSF): Monositlerin gelişme farklılaşmasını artırıcı etki yapar.

Fibroblast aktive eden faktör: Fibroblastların gelişerek enflamasyon bölgesinin kapanmasını sağlar.

B hücre uyarınları:

B hücre üreme faktörü (BCGF). B hücrelerinin antijenik uyarımdan sonra sayıca artmalarını sağlar.

B hücre gelişme faktörü (BCDF). Sayıca artan B lenfositlerinin antijene özgül plazma hücresi haline gelmelerini sağlar.

IFN: Antiviral ajan olarak bilinir. Virus türlerine özgül olmayan, RNA ve protein sentezine doğrudan etkileyen bir peptid olarak görev yapar. Antiviral etkisi yanında, anti-proliferatif ve immun-regülatör görevleri de vardır. Antijenik yapılarına göre 3 ana grup IFN gösterilmiştir. Virus ve poliribonükleotid

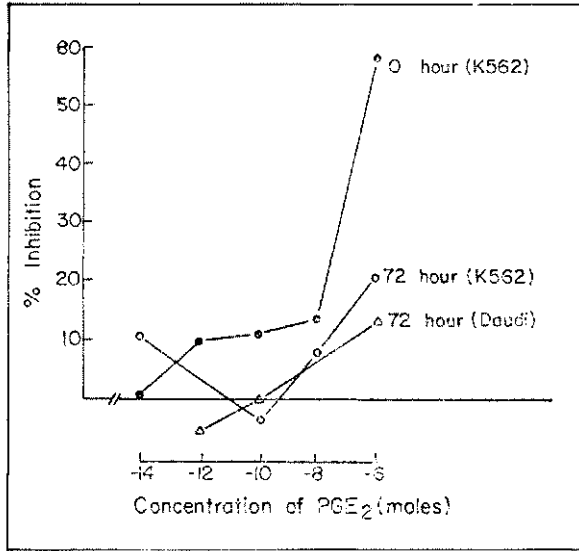
ile uyarılan lökositler en çok cttIFN üretirler. Lenfoblastoid lenfositler a ve β IFN salgırlarken, LGL'ler ise a ve 7 IFN salgırlarlar. 7 IFN (ki önceleri immun veya tip II IFN olarak bilinirdi), mitojen veya antijenle uyarılan T lenfositleri tarafından üretilir. Bazı viral enfeksiyonlarında T lenfositlerinden daha çok a IFN salınır. IFN'un immunregülatör görevi çok önemlidir. Makrofajların fagositozunu hem doğrudan uyararak ve hem de yüzey Fc reseptörlerinin artırılması ile sağlar. Dolayısıyla, opsonize olan hedef hücre için antikora bağlı hücre sel sitotoksisine için (ADCC) daha kuvvetli hale gelir. Makrofajların aktivasyonları, artan enzim üretimini sağlarken, T hücre cevaplarında (PGE salınımı ile) baskılayıcı etki de yapar. 7 IFN, IL-1 gibi mediatör salınımını, IL-1 ise IL-2 salınımını sekonder olarak artırır.

IFN T hücre cevabına artırıcı veya baskılayıcı olarak etkir. Eğer IFN, antijen zerkinden önce verirse, geç tip aşırı duyarlılık zayıf bir şekilde, eğer önce uyarım ve sonra IFN katılımı yapılırsa cevap kuvvetlenerek çıkar. Eğer antijen suboptimal dozda verirse, yine cevap çıkmaz ama bu cevabı IFN kuvvetlendirebilir. İnsan perifer T lenfositleri 7 IFN ile daha çok IL-2 reseptörleri oluşmasına yol açar. 7 IFN'a karşı antiserum kullanımı ise, IL-2 reseptör yapımını önler. IFN'un T hücre cevabını baskılaması, suppressor T lenfositleri uyarılmasından kaynaklanır. 7 IFN'un en önemli etkilerinden birisi de NK aktivitesini artırmaktır. Bu olayın mekanizması için 4 ayrı açıklama yapılmıştır: 1. NK lenfositlerinin tanımda kullandığı yapılar (reseptörler) aktive edilmektedir, 2. Hedefe bağlanmış inaktif hücrelerin sitolitik döneme geçişleri sağlanmaktadır, 3. Aktif NK lenfositlerinin litik kapasiteleri artırılmaktadır, 4. Litik NK lenfositlerinin hedef hücreler üzerinde yenileşme gelişme süreci artırılmaktadır.

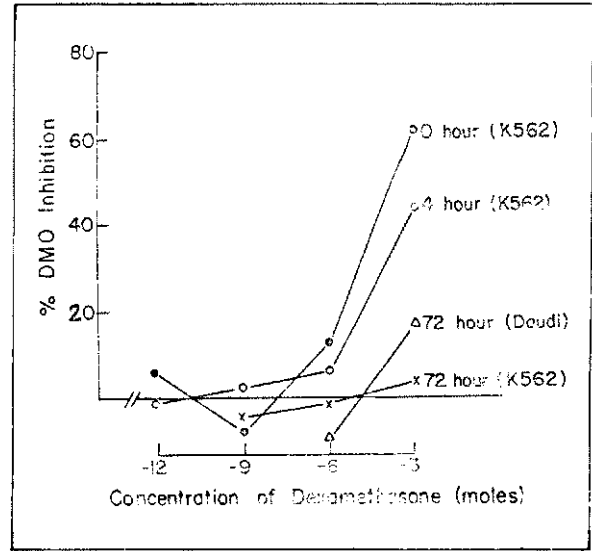
İnterleukin-3 (IL-3): Etkisinin CSF ile aynı olduğu bildirilmektedir. Özellikleri kesin olarak henüz belirlenmemiştir.

İnterleukin-2 (IL-2): Önceleri T lenfosit üreme faktörü (TCGF) olarak tanımlanan bu lenfokin, 1979 da toplanan ikinci uluslararası lenfokin toplantısında IL-2 ismini almıştır. Olgun T lenfositleri (özellikle helper) IL-2 kaynağıdır. OKT 11+ ve Leu 11+ NK lenfositleri de IL-2 salgırlar. B lenfositleri ve raonositler IL-2 salgılamazlar. IL-2 sekresyonunun başlaması için şu üç sinyalden en az biri gereklidir 1. Lektin veya antijenin hücre zarına bağlanması, 2. İr gen ürünlerinin teması, 3. Ortama IL-1 salınması.

Aktive olan T lenfosit yüzeyinde IL-2 reseptörleri belirir. İnsan perifer kan lökositleri yüzeyinde 5.000-10.000 kadar gelişir. İstirahat halindeki T lenfositlerin yüzeylerinde bu reseptörler yoktur.



Şekil-2. NK aktivitesinin IL-2 katılmadan (0 hour) ve katıldıktan sonra (72 hour) K562 hedef hücre üzerinde ve LAK aktivitesini Daudi hedef hücre üzerine etkilerinin PGE₂ ile azaltılması. (5)



Şekil-3. Dexamethasone'un NK ve LAK aktivitelerini önlemesi. (5)

Tablo - II

IL-2'nin Lenfosit NK Aktivitesine Etkisi
NATURAL KİLLER (NK) AKTİVİTESİ

Kültür Süresi (gün)	(IL-2) - NK Aktivitesi	(IL-2) t NK Aktivitesi
0	24.6*	39.9**
1	18.4	36.8
2	15.6	42.1
3	7.3	46.3
4	2.6	49.6
5	1.4	46.9

*LU/10⁶ lenfosit

**10U_IL-2/ml/10⁶ lenfosit

Tablo - III

LYMPHOKİNE ACTIVATED KİLLER (LAK) AKTİVİTESİ

Kültür Süresi (gün)	FDS ile	IABS ile
0	3,2	4,1
1	4,5	10,6
2	5,6	19,8
3	5,3	44,6
4	7,6	34,3
5	7,9	26,8

Bu reseptörler, anti-Tac antikolları ile immun-floresan yöntemi kullanarak gösterilebilir. Hücreler uyarıldığında, 6 saat içinde IL-2 reseptörleri gelişir. 48 saat içinde % 50 hücrede reseptör gelişir. PHA ile aktive olan hücrelerde maksimal reseptör düzeyi 3-7 günde gelişir ve 14'üncü günden itibaren azalır. IL-2 salınımı için lektin veya antijen uyarımı gereklidir. Perifer kan lökositleri, dalak, lenf düğümü ve tonsil lenfositleri PHA ile maksimum IL-2 yapımı sağlarlar. Timositler ve atimik fare dalak lenfositleri ise IL-2 salgılayamaz. Ayrıca E rozet + olan T lenfositleri, yalnız başlarına lektin uyarımına zayıf cevap vermelerine karşın, yüzeylere yapışan makrofajların katımı ile çok yüksek miktarda IL-2 cevabı oluşur. Makrofajlar yalnız başlarına uyarıldıklarında, E rozet — T lenfositleri gibi IL-2 sentezlemezler. Makrofaj ile E~ T lenfosit karışımı da IL-2 sentezlemez. Bunların dışında NK lenfositleri en iyi IL-2 kaynağıdır (2).

NK lenfositleri, duyarlı oldukları hedef hücrelerde (K562,eritroblastoid hücre kültürü) IL-2 katılmasıyla etkinlikleri artar. IL-2 katılmadığı zaman ise, sitotoksik etkileri günlere bağlı olarak yok olur (Tablo-II) (3).

IL-2 ile inkübe edilen insan perifer kan lenfositleri ise, normalde kendileri için dirençli olan hedef hücreye (Daudi hücresi, Burkitt lenfoma hücre kültürü) olan sitotoksiteleri, ancak ortamda AB insan serumu (IABS) varsa gelişir. Fetal dana serumu (FDS) ile Lenfokin Aktive Killer (LAK) etkisi gelişemez (Tablo-III) (3). Lenfokinle aktive olabilen ve normalde tanıyamadığı hedef hücreyi parçalayabilen bu sitotoksik hücrelere Lymphokine Activated

Killer (LAK) hücreler ismi verilir. Bu hücreler, ortamda 10 Ü/ml IL-2 bulunması ile 3-4 günde maksimum aktiviteye erişebilirler. IL-2 ile aktive edilmiş lenfositlerin tümör (melanoma) zerkedilmiş farelerde büyük tedavi gücü vardır. Ayrıca IL-2'nin tümörlü deney hayvanlarına doğrudan verilmesiyle hayatta kalma oranı büyük ölçüde artmakta ve bu artış IL-2 dozu ile paralellik göstermektedir. Ortalama 50.000 Ü'lik IL-2 dozu, gelişen metastazları minimum sayıya indirebilmektedir (4).

IL-2 üretimi baskılanarak immünsüpressif etki elde edilebilir. Bu etki, glukokortikosteroid, siklosporin ve PGE ile elde edilebilir. Dexamethasone ve PG₂'nin aktiviteyi önlemesi, NK lenfositlerinde

LAK hücrelerine göre daha çok olmaktadır (Şekil-2, 3).

Latex, silica ve sephadex gibi partiküller NK fonksiyonlarını önlerler (6). Eğer bu hücreler IL-2 ile işlenmiş (inkübe edilmiş) ise, bu önlenim çok daha az olmaktadır. Yani LAK hücrelerinde dış etkenlere çok daha fazla direnç görülmektedir (7).

NK ve LAK aktivitelerinde lipoxigenase anayolu inhibitörleri(BW755C ve NDGA (nordihydroguaiaretic asit)) her iki grupta önemli rol oynamakta ve sitotoksiteyi baskılamaktadır (8). Bu deneyden de anlaşılacağı gibi, IL-2 ile aktivasyon, hücrede temel tanıma ve sitotoksite mekanizmalarını geliştirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Werb Z: Phagocytic cells: Chemotaxis and effector functions of macrophages and granulocytes, pp. 104-114, in: Basic and Clinical Immunology, Stites, DP et al. (Eds.), Lange, 1984.
2. Oppenheim JJ, et al.: Interleukins and Interferons, pp. 86-103, in: Basic and Clinical Immunology, Stites DP, et al. (Eds.), Lange, 1984.
3. Imir T, DL Gibbs, WL Sibbitt ve AD Bankhurst: Generation of Natural killer cells and lymphokine-activated killer cells in human AB serum or fetal bovine serum, Clinical Immunology and Immunopathology, 36 : 289-186, 1985.
4. Mazumder A.ve SA Rosenberg: Successful immunotherapy of natural killer resistant established pulmonary melanoma metastases by the intravenous adoptive-transfer of syngeneic lymphocytes activated in vitro by interleukin-2, Journal of Experimental Medicine, 159 : 495-503, 1984.
5. Imir T, W Sibbitt, AD Bankhurst: The relative resistance of lymphokine activated killer cells to suppression by prostaglandins and glucocorticoids. Yayına sunuldu.
6. Sibbitt W, T Imir, AD Bankhurst: Inert particles inhibit natural killer cell function in vitro, Cellular Immunology, 97 : 146-154, 1986.
7. Sibbitt W, T. Imir, AD Bankhurst: In vitro modulation of natural killer cell and lymphokine activated killer cell function by aqueous suspensions of inert particles. Yayına sunuldu.
8. Sibbitt W, T Imir, AD Bankhurst: Reversible inhibition of lymphokine activated killer cell activity by lipoxigenase pathway inhibitors, International Journal of Cancer, 38 -.517-521, 1986.