

Solubl Sitokin Reseptörleri

SOLUBLE CYTOKINE RECEPTORS

Yavuz BAYKAL*, Zafer ÇALIŞKANER**, Gülsüm ÖZET***

* Doç.Dr.GATA İç Hast. BD,

** Dr.GATA İç Hast. BD, ANKARA

*** Dr.Ankara Numune Hastanesi, ANKARA

Solubl Reseptör Oluşum Mekanizmaları

Normal şartlarda hormonlar kan dolaşımına salınarak hedef hücre proliferasyonunu ve fonksiyonel aktivasyonunu düzenlerler. Humoral özgünlük, hormonun kendisine ait uygun reseptör taşıyan hücrelerle etkileşime girebilmesine bağlıdır. Reseptör-ligand etkileşimi, hücre, doku ve organ düzeyinde biyolojik düzenlemenin devam ettirilmesinde önemlidir. Hücresel cevap, solubl ligandın uygun hücre reseptörü ile birleşmesiyle gerçekleşir.

Solubl reseptörler, üretildikleri hücrelerden ayrıldıktan sonra kan yoluyla tüm vücuda yayılarak aktivite gösterebilen reseptörlerdir. Solubl reseptör yapımının regülasyonu membrana bağlı eşdeğerlerinin regülasyonu ile yakından ilişkilidir. Solubl sitokin reseptörleri, membrana bağlı reseptörün proteolitik yolla yerinden ayrılarak solubl formda salınması veya RNA ayrılması (splicing) sonucu solubl reseptör üretilmesi şeklinde oluşur (1). (Tablo 1). Bir solubl reseptör olan, solubl silier nörotrofik faktör (CNTF) reseptörü ise glikosil fosfatidil inositol ile fosfolipaz C bağlanımı sonucunda membrandan ayrılarak oluşmaktadır.

Bütün canlılarda SR'in bulunması bunların reseptör ligand etkileşiminde önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte SR'lerin hangi mekanizma ile oluştuğu evrimsel farklılıklara bağlıdır. Örneğin, solubl büyüme hormon (sBH) re-

septörü insanlarda ve tavşanlarda proteolizis ile oluşurken fare ve ratlarda alternatif "splicing" ile meydana gelmektedir(2). Alternatif "splicing" ile oluşan SR'in çoğu, GM-CSF a reseptörü örneğinde olduğu gibi, membrana bağlı izoformlarda bulunan transmembran aminoasitlerin kodlandığı eksonun selektif olarak dışlanması ile oluşur. Bu alternatif bağlanma membrandaki okuyucu bölgesinin (translational reading frame) yer değiştirmesine neden olur ve farklı karboksi terminali olan solubl bir protein oluşur. IL-4, IL-5 ve lösemik inhibitör faktör (LIF) solubl reseptörleri de alternatif mRNA "splicing" i ile oluşur. Burada da transmembran eksondan önce protein zincirinin bir eksonla sonlandığı alternatif "splicing" söz konusudur (3,4).

Stem cell faktör solubl reseptörü (c-kit), hem proteolitik ayrılma, hem de alternatif "splicing" ile oluşmaktadır. Ekson 9 ucundaki alternatif splice, transmembran bölgesinde 4 farklı aminoasit bulunan, membrana bağlı reseptörün kodlanmasına neden olur. Bu 4 aminoasitin proteolitik ayrılması reseptörün SR haline gelmesine neden olur (5). İnsanlarda IL-6 solubl reseptör oluşum mekanizması tartışmalıdır. Hem proteolitik ayrılmanın, hem de alternatif splicing'in bu oluşumda rol oynadığını destekleyen bulgular vardır. Mullberg ve arkadaşları çalışmalarında IL-6 reseptörünün proteolitik mekanizma ile oluştuğunu göstermişlerdir (6). Horiuchi ve arkadaşları ise sadece karboksi terminalini tanıyan antikolarlar kullanarak myeloma hücre süpernatantlarının alternatif "splicing" ile SR salgıladıklarını ortaya koymuşlardır (7). Solubl interlökin 6 (sIL-6) reseptörlerinin her iki mekanizmayla da oluşması mümkündür. İL 6 tipi sitokin reseptörleri için hücre içi sinyal iletimi ve oluşumu primer olarak fosfo tirozin proteinlerinin oluşumu-

Geliş Tarihi: 11.01.1997

Yazışma Adresi: Dr.Yavuz BAYKAL
GATA İç Hast. BD
Etlik/ANKARA

Tablo 1. Oluşum mekanizmalarına göre solubl reseptörler

Proteolitik ayrılma ile oluşanlar	Alternatif RNA "splicing" ile oluşanlar
TNFR	GM-CSFR
p55	G-CSFR
p75	IL-4R
IL-1R	IL-5R
IL-2R	IL-7R
M-CSFR	IL-9R
PDGFR	LIFR
NGFR	Fas EGFR
	EGFR
	INF- α R
	c-mpl (TPOR)
	EPOR

TNF: Tumor necrosis factor
 NGF: Nerve growth factor
 PDGF: Platelet derived growth factor
 LIF: Losemi inhibiting factor

EPO: Erythropoietin
 TPO: Trombopoietin
 EGF: Epidermal growth factor
 R: Receptor

na bağlıdır. Bu olay sırasında Janus aktive edici kinaz (JAK) ailesi kinazlar da rol oynayabilir. Bununla beraber JAK/STAT (signal transducer and activator of transcription) sistemi proteinlerinin sitokin etkisi tam olarak anlaşılammıştır(8). IL-12 sitokini, SR'in gelişiminde en son basamağı oluşturmaktadır. IL-12, NK hücrelerinin sitotoksitesini arttıran bir ligand olup T hücrelerinin Th1 alt grubunun oluşumunda önemli rol oynar. IL 12'nin birbirine kovalent bağla bağlanan p35 ve p40 adı verilen 2 alt gruptan oluşan heterodimer bir yapısı vardır. Bu iki protein farklı genler tarafından kodlanmaktadır. p40'ın IL-6 reseptörüyle yapısal benzerliği olması esas olarak p40'ın membrana bağlı eşdeğeri olmayan solubl bir reseptör olabileceğini düşündürmektedir (9).

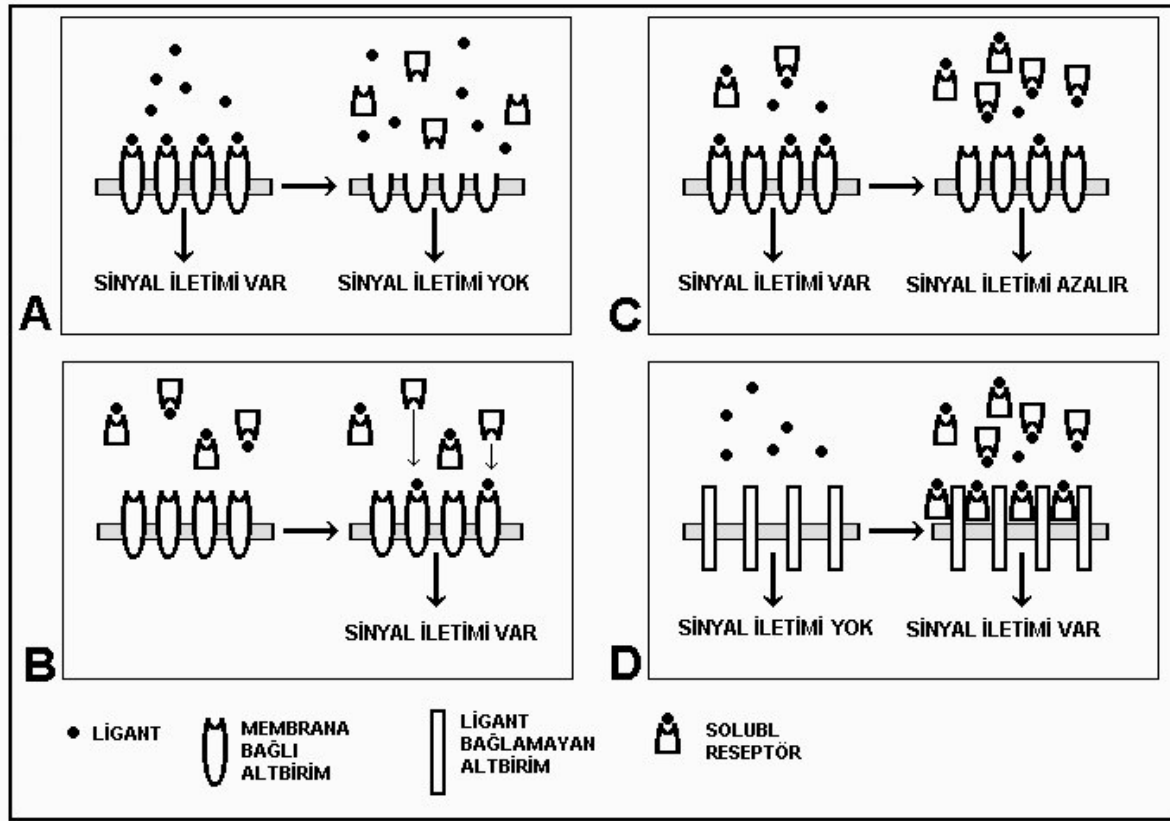
Önemli biyolojik moleküllerde olduğu gibi, SR'in de ekspresyonu çok iyi düzenlenmiştir. Hangi mekanizma ile oluştuğuna bakılmaksızın solubl ve membrana bağlı reseptörlerin ekspresyonu birbiriyle ilişkilidir. Membrana bağlı reseptör, proteolitik ayrılmada SR için prekürsördür. Alternatif "splicing"te ise solubl ve membrana bağlı reseptörler aynı prekürsör mRNA'sı aracılığı ile oluşmaktadır. Bununla birlikte SR yapımı kontrolsüz ve rastgele bir olay değildir. Solubl izoformların

yapımı, membrandaki reseptörden farklı bir şekilde düzenlenmektedir. Membrana bağlı GM-CSFa reseptörlerini içeren tüm hücre serilerinde, sGM-CSFa reseptörünü kodlayan mRNA tespit edilmiştir ve her iki reseptör şeklinin ekspresyonu birbirinden belirgin olarak farklıdır (10). Kantitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle, dimetil sülfoksit ile uyarılmış HL-60 hücrelerinin granülositik matu-rasyonu sırasında, sGM-CSF reseptör ekspresyonunun azaldığı, buna karşın membrana bağlı izoformun arttığı gösterilmiştir. Yani membrana bağlı reseptörler artarken solubl izoformlar azalmaktadırlar. Solubl interlökin 4 (sIL-4) reseptörü, alternatif "splicing" ile oluşmakta olup membrana bağlı reseptörden farklı şekilde düzenlenmektedir. Fare dalak hücrelerinin, IL-4 veya bir mitojen olan concavalin A ile uyarılması bu hücrelerin daha çok SR salgılamalarına ve daha fazla membrana bağlı reseptör bulundurmalarına neden olurken, lipopolisakkarit ile sadece membrana bağlı reseptörler artar (11). Solubl reseptörlerin proteolitik ayrılma ile oluşumu oldukça iyi düzenlenmiştir. TNF reseptörleri olan p55 ve p75'in proteolitik ayrılması, hücre yüzeyindeki serin proteazlar tarafından kontrol edilmektedir (12). Her iki reseptörün de salınımı forbol miristat asetat tarafından uyarılmaktadır. TNF'nin salınımı, p75 reseptörünün etkisiyle artarken, p55 reseptörüne karşı antikorlarla salınımı bloke edilmektedir. Yani solubl p75'in proteolitik salınımını TNF'nin p55'e bağlanması ile uyarılmaktadır. Bu iki reseptörün, ligand ve proteaza karşı farklı cevapları olduğu düşünülmektedir. p55, TNF ile bağlandıktan sonra hücre içine geçerken, p75 hücre yüzeyinden ayrılmaktadır (13).

Solubl Reseptör Aktivitesinin Mekanizması

İlk zamanlar SR'in ligand ile yarışarak membrana bağlı eşdeğerinin inhibisyonu sonucu sinyali önlediği düşünülmekteydi. SR aktivitesi ile ilgili olarak membranda reseptörün down regülasyonu, ligandın hücre dışı ortamda stabilizasyonu, ligand bağlamayan reseptör altbirimlerinde ligand duyarlılığının artırılması gibi daha geliştirilmiş modeller tanımlanmıştır. (Şekil 1) SR'in çoğunun birden fazla aktivitesi olduğundan fonksiyonları kolayca belirlenemez.

Solubl reseptörlerin bir diğer fonksiyonu re-



Şekil 1. Solubl reseptörlerin etki mekanizmaları

- A:** Membrana bağlı reseptör sayısını azaltmak ve sinyal iletimini önlemek amacıyla, proteolitik ayrılma ile solubl reseptörler oluşturulur.
- B:** Solubl reseptör, ligandı hücre dışı alanda stabilize etmek için bağlayıcı protein gibi görev yapar.
- C:** Solubl reseptör, membrana bağlı reseptör ile liganda bağlanmada yarışarak sinyal iletimini azaltır.
- D:** Solubl reseptörler, membrana bağlı fakat ligandı bağlamayan alt birimlerle birleşerek ligand duyarlılığını sağlar.

septörün azaltılmasıdır. Burada SR'in biyolojik rolü, hücre membranına bağlı reseptörü ayırarak daha uzun süreli sinyal iletiminin engellenmesidir. Yani SR oluşumu, hücrenin liganda olan cevabını sınırlandırmaktadır. Transferin reseptörleri bunun iyi bir örneğidir. Eritroid öncüllerinin gelişim basamakları sırasında, hemoglobin sentezi için demir tutulumunun artırılmasında transferin reseptörleri gereklidir. İhtiyaç kalmadığında, transferrin reseptörü hücre yüzeyinden solubl reseptör olarak ayrılır. Solubl transferrin reseptörünün biyolojik rolü tam olarak bilinmemekle beraber reseptör düzenindeki azalmanın transferrinin olgun eritrositlere bağlanmasını önlediği düşünülmektedir (14).

Sinyal ileten sitokin reseptörlerinden olan M-CSF reseptörü, protein kinaz C aktivasyonu ile uyarılan bir proteaz tarafından hücre yüzeyinden ayrılmaktadır. M-CSF'e duyarlılığın, protein kinaz C'yi aktive eden faktörler tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (15). SR fonksiyonunda diğer bir model, solubl reseptörün bağlayıcı protein olmasıdır. SR ligandını bağlayarak hücre dışı ortamda yıkımını ve eliminasyonunu önler. Bu modelde, SR ligandı sinyal iletiminde direkt olarak yer almaz, fakat hedef dokuda ligandın membrana bağlı reseptöre ulaşımını kolaylaştırır. Örneğin, büyüme hormonu bağlayıcı protein (BHBP), BH reseptörünün hücre dışı ilmiğini kapsayan bir sBH reseptörüdür. Dolaşımdaki BH'un en az %15'i BHBP'e bağlıdır. Bağlı BH'un klirensi serbest olandan 10 kat daha

azdır. BHBP ile bağlanan GH miktarı 24 saatlik süre içinde %10-%80 arasında değişebilir ve serbest GH öncelikle yıkılır. Böylece GHBP, ligandın yarı ömrünü uzatmaktadır. GH düzeyleri salınımındaki dalgalanmalara rağmen belirli bir seviyede tutulabilmektedir (16,17).

Solubl reseptör aktivitesinde en önemli özellik membrana bağlı eşdeğerinin antagonisti olarak görev yapmasıdır. (Şekil-1C). Bu modelde, SR sinyali iletmez ve liganda bağlanmada membrana bağlı reseptör ile yarışır. Eğer solubl ve membrana bağlı reseptörlerin liganda bağlanma afiniteleri eşit ise, SR'ün sinyali inhibe edebilmesi, membrandaki eşdeğerinin konsantrasyon miktarına bağlıdır. sEGF reseptörü, ligandın oluşturduğu membran reseptör kinaz aktivitesini doza bağımlı şekilde inhibe etmektedir(18). IL-1, IL-4 ve TNF, solubl reseptörlerinde de belirgin bir doza bağımlı inhibisyon söz konusu olup bu olay basit kompetitif inhibisyonundan farklıdır(19).

Tek alt birimli reseptör sisteminde, SR'in inhibisyon etkisi kolaylıkla anlaşılabilirken, birden fazla altbirimli reseptör sistemlerinde daha ayrıntılı düşünmek gereklidir. IL-3, IL-5 ve GM-CSF reseptörlerinin hepsinde βc alt birimi ortaktır. Bu reseptörlerin herbirinin, liganda spesifik olarak bağlanan özgün α altbirimleri vardır. α alt birimlerinin liganda bağlanma afiniteleri, α - βc kompleksinden 100 kat daha azdır (20). sIL-5 ve GM-CSF α reseptörleri, doza bağımlı olarak, ligandın membrandaki α reseptörüne bağlanmasını inhibe ederler. Hemopoetik hücrelerin çoğu, yüksek afiniteli reseptör oluşturmak için, α alt birimlerine ek olarak βc alt birimini de içermektedirler. Son bulgular, sIL-5 ve GM-CSF α reseptörlerinin, yüksek afiniteli reseptörlerle ilişkili fonksiyonları inhibe edebildiği, bu inhibisyonun ligandın basit kompetitif bağlanmasının ötesinde birtakım mekanizmalarla olduğunu düşündürmektedir. Ligandın sinyal iletiminin önlenmesinde, solubl α alt birimlerinin, bazı durumlarda βc alt birimleri ile birlikte görev yapmaları muhtemeldir (20,21).

Solubl reseptörlerin ligandın aktivitesini baskılamakta yanında arttırabilme özellikleri de vardır. (Şekil-1 D). Bu mekanizma en sık IL-6 reseptörlerinde görülür. IL-6 reseptör ailesi birden fazla alt birimleri olan reseptörlerden oluşmaktadır. En sık

gözlenen alt birim gp130 reseptörleridir (22). Benzer şekilde sCNTF reseptörünün alt birimleri CTNF α , gp130 ve LIF β olmak üzere 3 reseptörden oluşmaktadır. LIF reseptörü ise LIF β ve gp130'dan oluşmaktadır (23). sCNTF α reseptörü sadece yüzeyinde gp130 ve LIF β reseptörleri bulunan hücrelere sinyal iletimini sağlamak için LIF reseptörleri ile birlikte hareket edebilmektedir. Hücre ve dokuların büyük çoğunluğunda altbirimler LIF reseptörlerini içerdiği için, CTNF α reseptörleri birçok hücre tipini CTNF'ye duyarlı hale getirebilmektedir. CTNF'nin sinir sistemi dışındaki hücreler üzerinde de biyolojik etkisi vardır ve IL-6'nın lökositler üzerindeki bazı inflamatuvar etkilerini taklit edebilmektedir. IL-6 reseptör ailesine agonist etkisi olan diğer bir molekül IL-12'nin p40 alt grubudur. Bu molekül membran üzerindeki gp130'a benzer özellik gösterir (1).

TNF a proteaz inhibitörü (TAPI) monositik hücrelerde TNF a, p60 TNFR ve IL-6'nın solubl şekillerinin salınımını önleyebilmektedir. Ayrıca TAPI monositlerden p60TNFR ve TNF a'nın LPS'ye bağlı dökülmesini de inhibe etmektedir (27). Yukarıda tanımlanan SR mekanizmaları, SR'in fonksiyonlarını genel olarak tanımlayabilir. Fakat birçok SR, değişik durumlarda, farklı fonksiyonlar gösterebilirler. Örneğin, serbest monomerik p40, IL-12 p35-p40 kompleksini baskılayabilme özelliğine sahiptir. Buna karşın heterodimer p40-p40, IL-12'yi monomerik p40'tan 20 kat daha etkili olarak inhibe edebilmektedir (24). Solubl bir LIF reseptörü, LIF ile oluşan cevapları önleyebilir. En çok bulunan IL-6 reseptör alt grubu olan gp130, solubl olarak da bulunabilmektedir (25). Solubl gp130, IL-6 varlığında, solubl IL-6 reseptörü ile birlikte çalışarak, IL-6 reseptör ailesinden onkostatın M, LIF ve CTNF gibi reseptörlerinin hepsinde IL-6 sinyalini baskılayabilir. Yani, IL-6 reseptörlerinin farklı solubl komponentlerinin varlığında hem agonist, hem de antagonist etkiler gözlenebilmektedir. Bu bulgu, ligand duyarlılığının önemli ölçüde SR ile düzenlendiğini düşündürmektedir (26).

IL-6 reseptör ailesinde agonist veya antagonist etkiler, SR komponentlerinin farklı kombinasyonları ile oluşurken bazı SR'ler ise birden fazla fonksiyon göstermek için yapısal değişikliklere ihtiyaç duyar.

sTNF reseptörünün düşük konsantrasyonları ligan-
dı stabilize ederek TNF sinyalini arttırırken, yüksek konsantrasyonlarda ise TNF aktivitesini baskıla-
maktadır (28). sIL-4 reseptörü yabancı poliklonal serum ile duyarlı hale getirilmiş farelerde, IL-4'e bağlı IgE cevabını baskılar. Antijen uyarımından önce IL-4 ve sIL-4 reseptörü birlikte verilirse, IL-4'ün tek başına oluşturduğundan daha fazla IgE cevabı oluşur. Çünkü sIL-4 reseptörü, IL-4 klirensinin süresini arttırmaktadır. Anti IL-4 anti-serumunun da benzer etkisi vardır. sIL-4 reseptörü, IL-4 bağlayıcı protein gibi görev yaparak IL-4 'ün klirensini baskılar (29). Eksojen sIL-4'ün, sIL-4R'ün konsantrasyonlarının IL-4'e oranına bağlı olarak, IL-4 cevabı üzerine hem agonist hemde antagonist etki gösterdiği tesbit edilmiştir. Birçok hücre düşük düzeyde sIL-4R oluşturabilir ve bu miktar sIL-4 vasıtasıyla önemli oranda arttırılır. Dalak hücrelerinin, sIL-4R meydana getirebilme yeteneği ve sIL-4R serum düzeyi, T lenfosit aktivasyonu ve IL-4 sekresyonu ile oluşan immün cevap süresince arttırılır. Th2 hücreleri vasıtasıyla sIL-4R üretimi IL-4 den bağımsız olup hücre teması ve/veya IL-1'e bağımlı yol ile uyarılabilir (30).

Solubl reseptörlerin önemli bir düzenleyici rolü de IL-1 reseptör sisteminde tanımlanmıştır. IL-1 küçük dozlarda immün sistemi aktive ederken, yüksek dozlarda septik şokun en önemli mediatörlerinden birisi olmaktadır (31). IL-1'in agonist aktivitesi, IL-1a, IL-1b ve bunların reseptörleri olan IL1-RI ve IL1-RII ile açıklanır. IL-1'e cevap, spesifik kompetitif bir inhibitör olan IL-1 reseptör antagonisti "IL-1ra" ile baskılanır. IL1-RI ve IL1-RII'nin proteolitik ayrılma ile oluşan solubl izoformları da olup bu solubl izoformlar, IL-1a ve IL-1b'yi inhibe edebilirler (32). IL-1ra, membrandaki reseptörlere ve sIL1-RI reseptörlerine bağlandığı için, sIL1-RI'in, IL-1ra 'nin en önemli antagonisti olması mümkündür. Sonuçta, sIL1-RII, IL-1b'nin etkisini antagonize etmesine rağmen; sIL1-RI, IL-1ra'ne bağlanarak, IL-1a'nın aktivitesini indirekt olarak kolaylaştırmaktadır.

Hastalık Aktivite Belirleyicileri Olarak Solubl Reseptörler

Vücut sıvılarında sitokinlerin ve bunların SR'nin ölçümü bazı hastalıkların değer-

lendirilmesinde klinik olarak önemlidir. SR'ler; 1) Bazı hastalıklarda hastalığın aktivitesinin ve tedaviye cevabının değerlendirilmesinde. 2) Bazı hastalıkların progresyonunun tahmininde, 3) Bazı hastalıklarda doku hasarı mekanizması ile ilgili muhtemel açıklamaların yapılabilmesinde, 4) Bazı hastalıkların patogenezi hakkında gerçeklerin ortaya çıkarılmasında yararlı olabilirler (33). Birçok hematopoetik sitokinin lokal parakrin öğeler şeklinde etkili olduklarına inanılmakla beraber bunların serum konsantrasyonları ve hedef dokulardaki hücre reseptör sayıları genellikle düşüktür. Buna karşın, bazı SR'in ölçülebilir düzeyleri, sağlıklı bireylerde ve bazı hastalık durumlarında tespit edilmiştir. Bazen altta yatan hastalığın indirekt belirteçleri olabildikleri gibi, SR'in patolojik olaya veya bu olaya konakçının verdiği cevaba katıldığı konusunda artan bulgular vardır. Özellikle sIL-2a alt birimi, IL-6 ve TNF reseptörleri hastalık aktivitesinin biyolojik belirteci olabilir.

Virüsler meydana getirdikleri solubl sitokin reseptörleri (sSR) ile kendi sitokinlerini inhibe ederek viral enfeksiyonun oluşmasına yardımcı olabilir. Bundan dolayı mevcut görüşler doğrultusunda, konak hücrelerinin viral enfeksiyonların kontrolünde benzer molekülleri kullandıkları görülür (34). İntravenöz immünglobulin (IVIG) infüzyonu ile özellikle IL-1Ra ve sTNFR salınımının uyarılması bazı immünolojik hastalıklarda IVIG'nin terapötik etkisi için önemli olabilir. İnflamatuvar sitokinlerin selektif ve kısa süreli inhibisyonu, istenmeyen yan etkilerin önlenmesinde de faydalı olabilir (35).

sIL-2 α reseptörünün yüksek düzeyleri miyokard infarktüsü, myastenia gravis, romatoid artrit, borrelia ve leishmania enfeksiyonları, akut T hücreli lösemi (ATL), tüylü hücreli lösemi (THL), Hodgkin hastalığı, kronik lenfositik lösemi (KLL), kolon kanseri, meme kanseri ve over kanseri gibi bir çok inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda gösterilmiştir (36-39). sIL-2 α reseptörlerinin düzeyi, intihar girişimde bulunanlarda da, sağlıklı bireylerden yaklaşık 20 kat yüksek bulunmuştur (40). ATL'de malign hücreler çok miktarda sIL-2 α reseptörü salgılamaktadır. ATL 'de sIL-2 α reseptör düzeylerinin ölçümü hastalığın progresyonunu takipte, evreyi, tümör yükünü ve ömrü belirlemede kullanılabilir (41). sIL-2 α düzeyleri aynı

zamanda KLL, THL ve Hodgkin hastalığında da, hastalık evresi ve tümör yükü ile uyumludur. Ancak SR'in malign hücreler tarafından mı yoksa, birlikte bulunabilen bir inflamatuvar cevap sonucunda mı oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Örneğin, Hodgkin hastalığında, tedaviye rağmen progresyon olsa bile, tedavi uygulanmasını takiben sIL-2 α reseptör düzeyi düşmektedir (38).

Hematolojik olmayan malignitelerde sIL-2 α reseptör düzeyi, hematolojik malignitelerdeki kadar olmasa da yüksektir. Over kanserli hastalarda assit sıvısında ve meme kanserli hastalarda serumda yüksek olarak bulunan sIL-2 α reseptör düzeyleri, tümöral kitlerde düşük sayıda lenfosit infiltrasyonu ile birlikte. Bu bulgu sIL-2 α reseptörlerinin endojen anti-tümör immun cevabı baskıladığını düşündürmektedir (42). sIL-2 α reseptörleri, infeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklarda da immün süpresyonla birlikte. Visseral leishmanialı hastaların serumunun, normal lenfositlerin cevabını baskılama etkinliği vardır. sIL-2 α reseptörleri immün adsorbsiyonla alındığında bu baskılayıcı etki azalmakta ve sIL-2 α reseptörlerinin eklenmesiyle tekrar ortaya çıkmaktadır (43). Aktif romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarından izole edilen mononükleer hücreler, spontan olarak büyük miktarda solubl IL2 α reseptörü salgırlar. Buna karşın periferik mononükleer hücreler ise lectin ile uyarıldıktan sonra solubl reseptör salgılamaktadır. Bu sonuç sIL2 α reseptörünün lokal inflamasyona katkısının olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, sIL2 α reseptör düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu için, SR'in, romatoid artritte gözlenen ve IL-2 defekti olarak adlandırılan, T hücrelerinin antijen ve mitojenlere karşı baskılanmış cevabında rolü olması mümkündür.

Birçok malign ve otoimmün hastalıklarda sTNF reseptörlerinin de serum düzeyi yüksektir, fakat HIV enfeksiyonunda ve gram negatif sepsis üzerinde özellikle durmak gerekir. HIV enfeksiyonunda TNF'ün, virus yapımı için uyarı ilettiği düşünülmektedir. HIV ile enfekte olan hastalarda, TNFR'ün solubl p75 formu erken serokonversiyon döneminde yükselmeye başlar ve hastalığın kazanılmış bağışıklık yetmezliği (AIDS) safhasına kadar bu yükselme devam eder (44). Endotoksemik sepsislerde, solubl p55 ve p75 TNFR belirgin olarak

yüksektir. Bu yükselme, sepsisin nonspesifik nedeninden çok, endotoksine cevap olarak ortaya çıkar, çünkü sağlıklı gönüllülerde endotoksin verilmesiyle sTNFR'in arttığı gözlenmiştir (45). Deneysel olarak sepsis oluşturulan hayvanlara, solubl p55 reseptörünün verilmesinin hemodinamik kollapsı azaltıyor olması, sTNF reseptörlerinin sepsis sendromunda TNF'nin doğal inhibitörü olduğunu düşündürmektedir. Meningokoksemili çocuklarda yapılan ve bu görüşü destekleyen bir gözlemede, başlangıçta yüksek TNF düzeyine cevap olarak sTNFR düzeylerinde artış gözlenmiş, daha sonra TNF artmaya devam ettiği halde sTNFR düzeyi artmamıştır. Ölümün çoğunun sTNFR düzeyindeki artışın durduğu döneme uyması, sTNFR'ün, TNF'yi nötralize etme kapasitesinin sınırlı olduğunu ve doyumluk safhasına geldiğinde, artmaya devam eden TNF düzeylerine cevap verilemediğini düşündürmektedir. HIV enfeksiyonunda ve sepsisteki bu bulgular, sTNFR'nin TNF'yi inhibe edici etkilerinin olabileceğini düşündürmekte olup tedavide kullanımları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (46).

IL-6'nın plazma hücre diskrazilerinin patolojisinde de önemli rolü olduğuna inanılmaktadır (47). sIL-6 reseptör konsantrasyonları monoklonal gamapatili ve erken dönem multipl myelomalı (MM) hastalarda normalin üzerindedir. İleri dönem MM'da ise normalin 2 katından fazla olarak tespit edilmiştir. Otolog kemik iliği transplantasyonundan sonra, ileri dönem hastalar remisyona girse bile serum sIL-6 reseptör düzeyi düşmemektedir. Bu sIL-6 reseptörünün hücre kaynakının henüz tam olarak bilinmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, sIL-6 reseptörleri, myeloma hücrelerinin IL-6'ya duyarlılığını yaklaşık 10 kat kadar arttırdığı için, SR'ler, MM'da önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca sIL-6 reseptörünün, fare kemik iliği kültüründe IL-6'ya bağımlı osteoklast formasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum IL-6 reseptörlerinin MM'daki hiperkalsemi ile ilgili olmaları ihtimalini de arttırır (48).

Daha standart hastalık aktivite ölçüm yöntemleri ile faydaları karşılaştırılarak test edilmemiş olsa da, kanda SR'in ölçümü ilave birtakım klinik bilgiler sağlayabilir. Örneğin, sIL-6 reseptörleri MM'da β_2 microglobulin gibi diğer birtakım belirteçlerden bağımsız bir prognostik belirteç olabilir

(47). Ancak, çeşitli durumlardaki SR düzeylerindeki değişkenlikler karışıklıklara neden olur ve bu da faydalarını sınırlar. Şöyle ki; sepsiste SR düzeylerinin artmasıyla birlikte serum kreatininindeki artışla SR düzeyi yükselmektedir. Yani renal yetmezliğe giren sepsisteki bir hastada yüksek SR düzeyleri, mevcut renal yetmezlik ile ilgili olabilmektedir (49).

Solubl Reseptörlerin Tedavide Kullanımı

SR biyolojisi hakkında bilgiler arttıkça, bu moleküllerin tedavi amaçlı olarak kullanımı düşüncesi gündeme gelmiştir. Çalışmalar büyük oranda, TNF'ye bağlı hasarın ortadan kaldırılmasına yönlendirilmiştir. Sonuçta doğal ve modifiye sTNFR geliştirilmiştir. Hayvan deneylerinde, bleomisin ve silika ile oluşturulan akciğer fibrozisinde, s TNFR ile tedavi başarılı olmuş ve dokuda kollajen birikiminin azaldığı gösterilmiştir (49). Ig Fc zincirinin sTNFR p75 ile birleştirilmesiyle, TNF'ye afinitesi daha fazla olan bivalent sTNFR geliştirilmiştir. Solubl Fc-TNF reseptörünün HIV ile enfekte hastalarda TNF'ye bağlı aktivasyonu etkin bir şekilde azalttığı gibi, hayvan deneylerinde de endotoksine bağlı ölümü 1 saatten uzun süreyle önlediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, TNF'nin toksisitesinin sTNFR'yle önlenebileceğini, ya da en azından geriye döndürülebileceğini düşündürmektedir (50,51). Yüksek düzeyde sIL-4 reseptörü bulduran transjenik farelerde, T ve B hücre sayıları ve primer immün cevap normal olmasına rağmen, kardiyak allograftların transjenik olmayanlara göre daha uzun süreli korunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, eksojen sIL-4 reseptör tedavisiyle kardiyak allograft ömrü uzatılmıştır. Solubl IL-4 reseptör tedavisi, allojenik transplantasyonlarda graft kabulünü kolaylaştırabilmektedir (52,53). Solubl reseptörlerin biyolojisi karmaşık olup reseptör-ligand etkileşiminde basit anahtar-kilit modelinin ötesinde değişik humoral düzenleme mekanizmalarını içerir. C-kit ve ligandı "stem cell" faktörün her ikisinin de membrana bağlı ve solubl formlarının tanımlanması, ligandı neyin oluşturduğunu ve reseptörü neyin belirlediği kavramlarının araştırılmasına neden olmuştur (54,55). Bu tip mobil reseptörlerin ve bağladıkları ligandların, daha iyi bilinen eşdeğerlerinden farklı fonksiyonları olabildiği için, reseptör-ligand sistemlerinin daha iyi anlaşılabilmesi tüm komponent-

lerinin (membrana bağlı, solubl, hatta hücre içi) bilinmesini gerektirmektedir. Ayrıca, sinyal ileten reseptörlerin çoğu, liganda bağlanabilen bir ya da daha fazla reseptör alt gruplarından oluşan oligomerik kompleksler şeklindedir. Sitokin reseptör kompleksinde, SR ve membrana bağlı ligandlar kavramı sitokinlerin oluşturduğu biyolojik cevaplara çeşitlilik getirmektedir.

Sonuç olarak, SR fonksiyonlarının açıklanması, hormon, sitokin ve büyüme faktörleri biyolojisinin anlaşılmasında oldukça önemlidir. Bunlar hastalıkların tedavisinde yeni biyolojik kaynaklar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Davis S, Aldrich TH, Ip NY, Stahl N, Scherer S, et al. Released from of CNTF receptor μ component as a soluble mediator of CNTF responses. *Science* 1993; 259: 1736.
2. Vinay MC, Finidori J. Evidence for generation of the growth hormone-binding protein through proteolysis of the growth hormone membrane receptor. *Endocrinology* 1993; 132: 1863.
3. Tavernier J, Tuypens T, Plaetinck G, et al. Molecular Basis of the membrane-anchored and two soluble isoforms of the human interleukin 5 receptor alpha subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7041.
4. Tomida M, Yamamoto-YY, Hozumi M. Three different cDNAs encoding mouse D-factor/LIF receptor. *J Biochem* 1994; 115: 557.
5. Broudy VC, Bartley TD, Parker VP, Langley KE. Soluble kit receptor in human serum. *Blood* 1995; 85: 66.
6. Mullberg J, Schooltink H, Stoyan T, et al. The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. *Eur J Immunol* 1993; 23: 473.
7. Horiuchi S, Koyangi Y, Zhou Y, et al. Soluble interleukin-receptors released from T cell or granulocyte/macrophage cell lines and human peripheral blood mononuclear cells are 1994; 24:1945.
8. Falus A. Cytokine receptor architecture, structure and genetic assembly. *Immunol LH* 1995; 42 (2-3). 221.
9. Trinchieri G: Interleukin-12: A cytokine produced by antigen-presenting cells with immunoregulatory functions in the generation of T-helper cells type 1 and cytotoxic lymphocytes. *Blood* 1994; 84: 4008.
10. Heaney ML, Vera J, Raines MA, Golde D. Membrane-associated and soluble granulocyte / macrophage-colony-stimulating factor receptor μ subunits are independently regulated in HL-60 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2365.
11. Chilton PM, Fernandez-Botran R. Production of soluble IL-4 receptors by murine spleen cells is regulated by T cell activation and IL-4, *J Immunol* 1993; 151: 5905.

- 12.HwangC, Gatanaga T. Mechanism of release of soluble forms of tumor necrosis factor/lymphotoxin receptors by phorbol myristate acetate-stimulated human THP-1 cells *in vitro*, *J Immunol* 1993; 151: 5631.
- 13.Porteu F, Hieblot C. Tumor necrosis factor induces a selective shedding of its p 75 receptor from human neutrophils, *J Biol Chem* 1994; 269: 2834.
- 14.Ahn J, Jonstone RM. Origin of a soluble truncated transferrin receptor, *Blood* 1993; 81: 2442.
- 15.Higuchi M, Aggarwal BB. TNF induces internalization of the p 60 receptor and shedding of the p 80 receptor, *J Immunol* 1994; 152: 3550.
- 16.Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: Purification, cloning and expression. *Nature* 1987; 330: 537.
- 17.Veldhuis JD, Johnson ML, Faunt LM, Mercado M, Baumann G. Influence of the high-affinity growth hormone (GH)-binding protein on plasma profiles of free and bound GH and on the apparent half-life of GH, *J Clin Invest* 1993; 91: 629.
- 18.Basu A. Raghunath M, Bishayee S, Das M. Inhibition of tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor (EGF) receptor by a truncated receptor from that binds to EGF: Role for interreceptor interaction in kinase regulation. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 671.
- 19.Arend WP, Malyak M, Smith M Jr, et al. Binding of IL-1 alpha, IL-1 beta, and IL-1 receptor antagonist by soluble IL-1 receptors and levels of soluble IL-1 receptors in synovial fluids, *J Immunol* 1994; 153: 4766.
- 20.Brown C, Beaudry P, Laing TD, Shoemaker S, Kaushansky K. *In vitro* characterization of the human recombinant soluble granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor. *Blood* 1995; 85: 1488.
- 21.Williams WV, Von Feldt JM, Rosenbaum H, Ugen KE, Weiner DB. Molecular cloning of a soluble form of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor alpha chain from a myelomonocytic cell line. Expression, biologic activity, and preliminary analysis of transcript distribution. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1468.
- 22.Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: A paradigm for cytokines. *Science* 1992; 258: 593.
- 23.Ip NY, Nye SH, Boulton TG, et al. CNTF and LIF act on neuronal cells via shared signaling pathways that involve the IL-6 signal transducing receptor component gp 130. *Cell* 1992; 69: 1121.
- 24.Ling P, Gately MK, Gubler U, et al. IL-12 p40 homodimer binds to the IL-12 receptor but does not mediate biologic activity, *J Immunol* 1995; 154: 116.
- 25.Gillessen S, Carvajal D, Ling P, et al. Mouse interleukin-12 (IL-12) p 40 homodimer: A potent IL-12 antagonist. *Eur J Immunol* 1995; 25: 200.
- 26.Mulberg J, Dittrich E, Grave L, et al. Differential shedding of the two subunits of the interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127: 1226.
- 27.Mulberg J, Durre FH, Ottem EC, et al. A Metalloprotease inhibitor blocks shedding of the IL-6R and the p 60 TMFR. *J Immunol* 1995; 155 (11): 5198.
- 28.Carter A, Haddad N, Draxler I, Tatarsky I. Effect of soluble interleukin-1 receptor and tumor-necrosis factor receptor, respectively, on the IL-1- and TNF-alpha-induced DNA synthesis of acute myeloblastic leukemia blasts *in vitro*. *Eur J Haematol* 1994; 53: 38.
- 29.Sato TA, Widmer MB, Finkelman FD, et al. Recombinant soluble murine IL-4 receptor can inhibit or enhance IgE responses *in vivo*. *J Immunol* 1993; 150: 2717.
- 30.Fernandez BR, Chilton PM, Mz Y et al. Control of the production of sIL-4R. *J Leuko Biol* 1996; 59(4) 499.
- 31.Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 1993; 167:237.
- 32.Svenson M, Hansen MB, Heegaard P, Abell K, Bendzen K. Specific binding of interleukin 1 (IL-1) beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) to human serum. High-affinity binding of IL-1ra to soluble IL-1 receptor type 1. *Cytokine* 1993; 5: 427.
- 33.Kasahara S, *Cytokine Assay, Rinsho-Byou* 1995; 43 (4); 317.
- 34.Fisher DG, Novick D, Cohan B et al. Isolation and characterization of a soluble form of the IDL receptor an interferon induced antiviral protein. *Proc. Soc Exp Biol Med.* 1994; 206 (3) 222.
- 35.Ankust P, Froland SS, Ciabakk HB, et al. Release of atokine receptors an IL-1 antagonist after IVIG administration *in vivo*. *Blood* 1994; 87 (4) 2136.
- 36.Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E. Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 beta, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127: 1226.
- 37.Brown PH, Crompton GK, Greening AP. Proinflammatory cytokines in acute asthma, *Lancet* 1991; 338:590.
- 38.Luria F, Benfenati D, Raspadori D, et al. High complete remission rate in hairy cell leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Lymphoma* 1993; 11:399.
- 39.Barton DP, Blanchard DK, Michelini-NB, et al. High serum and ascitic soluble interleukin-2 receptor alpha levels in advanced epithelial ovarian cancer. *Blood* 1993; 81: 424.
- 40.Nassberger L, Traskman-Bendz L. Increased soluble interleukin-2 receptor concentrations in suicide attempters, *Acta Psych Scand* 1993; 88: 48.
- 41.Kamihira S, Atogami S, Sohda H, et al. Significance of soluble interleukin-2 receptor levels for evaluation of the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer* 1994; 73: 2753.
- 42.Barton DP, Blanchard DK, Wells AF, et al. Expression of interleukin-2R a mRNA and protein in advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 761.
- 43.Simons JA, Wood NC, Di Giovone FS. sIL-2 receptor in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1988; 141: 2612.
- 44.Kitano K, Rivas C, et al. Tumor necrosis factor-dependent production of human immunodeficiency virus 1 in chronically infected HL-60 cells. *Blood* 1993; 82:2742.
- 45.Roy MA, Coyle SM, Oldenburg HS, et al. Persistently elevated soluble tumor necrosis factor receptor and interleukin-1 receptor antagonist levels in critically ill patient. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 132.

46. Gigard E, Roux LP, Grau GE, et al. Imbalance between tumor necrosis-alpha and soluble TNF receptor concentrations in severe meningococcaemia. The J5 Study Group, *Immunology* 1992; 76: 20.
47. Klein B, Zhang X-G, Lu Z-Y, Bataille R: İnterleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995; 85: 863.
48. Gaillard JP, Bataille R, Brailly H, et al. Increased and highly stable levels of functional sIL 6R in sera of patients with monoklonal gammopathy. *Eur Immunol* 1993; 23: 820.
49. Froon AH, Bemelmans MH, et al. Increased plasma concentrations of sTNFR in sepsis syndrome: Correlation with plasma creatinine values. *Crit Care Med* 1994; 22: 803.
50. Ashkenazi A, Masters SA, Capon DJ, et al. Protection against endotoxic shock by a TNF receptor immunoadhesin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10535.
51. Howard OM, Clouse KA, Smith C, et al. Soluble TNF receptor: Inhibition of human immunodeficiency virus activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2335.
52. Maliszewski CR, Morrissey PJ, Fanslow WC, et al. Delayed allograft rejection in mice transgenic for a soluble form of the IL-4 receptor. *Cell Immunol* 1992; 144: 134.
53. Fanslow WC, Clifford KN, Park LS, et al. Regulation of alloreactivity in vivo by IL-4 and soluble IL-4 receptor. *J Immunol* 1991; 147: 535.
54. Broudy VC, Kovach NL, Bennet LG, et al. Human umbilical vein endothelial cells display high-affinity c-kit receptors and produce a soluble form of the c-kit receptor. *Blood* 1994; 83: 2145.
55. Anderson DL, Lyman S, Baird A, et al. Molecular cloning of mast cell growth factor, a hematopoietin that is active in both membrane bound and soluble forms. *Cell* 1990; 63: 235.