

# DeneySEL Otoimmün Üveit Oluşumu ve Tedavi Endikasyonları

EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE UVEITIS: MECHANISMS OF DISEASE AND CLINICAL THERAPEUTIC INDICATIONS

PRACTOR LECTURE

Robert B. NUSSENBLATT\*

Üveit terimi, alta yatan nedeni açıklamadan, her hangi bir göz içi inflamatuvar olayı belirtmektedir. En yoğun inflamatuvar cevabın görüldüğü anatomik odağa göre, 3 ana grupta incelenir: Ön üveitler, Ara Üveitler ve Arka Üveitler. Bir başka sınıflamaya göre ise, sitomegalovirus ya da tokso plazma gibi dış kökenli etkenlerle gelişen üveitler, *eksojen üveitler*, belirgin bir etken saptanamayanlar ise *endojen üveitler* olarak adlandırılmaktadır. Tahminlere göre her 200 kişiden birinde üveit gelişecektir ve A.B.D.'de 30.000'nin üzerindeki olguda yasal körlük nedeni üveittir.

"iritis" deyimi defa Viyanalı oftalmolog Johann Adam Schmidt (1759-1809) tarafından kullanılmıştır. "*Siklitis*" ise 1802'de August Bérard ve Tavignot tarafından tanımlanmıştır. 19. yüzyıl boyunca çeşitli Avrupa ülkelerinden oftalmologlar üveitle ilgili bulgu ve semptomları bildirmişlerdir. Bunlar arasında belki en detaylı olanı, 1840'da William Mackenzie'nin "Göz Hastalıkları Üzerine Araştırma" kitabında yer alan sempatik oftalminin tanımıdır.

Üveitin nedeni konusundaki kavramlar yıllar içinde değişiklikler göstermiştir. 1890'larda ve 20. yüzyılın ilk yarısında bağırsaktan ya da bakterilerden salgılanan toksinlerin bu hastalığa neden olduğu sanılmaktaydı. Bununla birlikte, bu hastalığın nedeni olarak en çok tüberküloz ve frenginin adı geçmekteydi. 1830'da Mackenzie frengi, belsoğukluğu ve romatizmal hastalıkların üveitin ana nedenleri olduğunu bildirmiştir, işin ilginç yanı oküler otoantijenlerin, özellikle de uveal pigmentlerin sempatik oftalmiye neden olabileceğinin Elsching tarafından 1910'da bildirilmesidir.

Wilmer Göz enstitüsünde Prof. A.C. Woods bu kavramı genişletmiş ve bu konuda birçok makale yazmıştır. Dr. Woods'un granülatöz üveitli olguları ile ilgili raporları üveitin nedenleri ile ilgili kavramların değişmesine iyi bir örnektir. Bu tür çalışmalar 1960'larda Indianapolis'te Dr.Schlaegel tarafından da devam ettirilmiştir. 1941'de Or.Woods'un saptadığı granülatöz üveitli olguların %95'inde neden olarak frengi ya da tüberküloz düşünülmüştür. 1953'den itibaren nedeni bilinmeyen üveitlerin sayısında artış olmaya başlamıştır.

1967'de Dr.Schlaegel tarafından görülen olguların %26'sının nedeni saptanamazken, sadece %2'si frengi ve tüberkülozla ilgili bulunmuştur.

Tanıdaki bu değişikliğin nedeni neder? Açıkçası, bu sistemik hastalıkların gözdeki değişiklikleri açıklayamayacağının artık kavranmaya başladığını göstermektedir. Dolayısıyla bu tablo ile ilintili yeni yaklaşımların ortaya konması gerekliliği belirlemiştir. DeneySEL Otoimmün Üveit (DOÜ) oküler immüno loji alanındaki bu boşluğu doldurmaktadır. DOÜ göz içi inflamatuvar bozuklukların temel mekanizmaları ile ilgili geniş bilgiler elde edilebilecek güvenilir bir hastalık modelidir. Bu bilgiler kullanılarak olgularda immün bozukluğa yönelik yeni tedavi yaklaşımları gerçekleştirilebilir. Zaten bunların bir kısmı halen klinik kullanıma girmiştir.

## DENEYSEL OTOİMMÜN ÜVEİTİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

insanlarda gelişen bozukluklara benzer özellik gösteren hayvan modelinin incelenmesi yararlı olacaktır. Sıçan gibi aşağı memelilerde, gözden uzak bir bölgede S-antijeni ile immünizasyondan 10-14 gün sonra her iki gözde üveit gelişmektedir. Üveit sıçanların Lewis tipi gibi bazı tiplerinde kolaylıkla oluşabilmesine karşın, kahverengi Norveç sıçanları gibi bazı tiplerde gelişmemektedir. Bununla beraber, hastalığa karşı duyarlılık koroiddeki mast hücre sayısı ile ilintili bulunmuştur. Ne var ki, immün cevabın oluşmasındaki kalıtsal etmenin rolünü bu modelde araştırmak güçlükler göstermektedir ve ileri tarihlerde incelenecektir.

DOÜ'nün erken dönemleri en iyi maymunlarda görülmektedir. Maymunlarda tablo,sıçanlara oranla, daha sönük geçmekte ve immünizasyonu takiben 1 ay sonra açığa çıkmaktadır. Perivaskülite ilaveten, retina içinde veya altında beyaz renkli lezyonlar gelişebilir. Ayrıca retina damarlarının kilitlenmesinde tabloya eklenebilir. Öncül lezyonlar, arka tuapta, retinal perivaskülite şeklinde başlar. DOÜ'DEKİ lezyonların histopatolojik incelemesi insanlardaki lezyonlarla benzerlik göstermektedir. Maymun ve farelerde, özellikle *Fotoreseptörler Arası Bağlayıcı Protein (FABP)* gibi üveitojenik antijenlerle immunize edildikten sonra Dalen-Fuchs nodülleri gelişebilir. Bu retina kaynaklı antijenlerle immunize edilen maymunların retina anjiyografileri, flöressein sızıntısı ve damar duvarının geç dönemde boyanması gibi insanlardaki retinal vaskülitlerin özelliklerini göstermektedir.

\* Laboratory of Immunology National Eye Institute. NIH Building 10, Room 10N202 Bethesda, MD 20892 USA

Cev:Dr.T.H.TEZEL

## İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR

Klasik olarak, inflammatuar cevap 4 tip mekanizma ile gelişir. Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu, oküler alerjide de olduğu gibi, IgE'ye bağımlıdır. Tip 2 aşırı duyarlılık ya doğrudan ya da sitotoksik hücrelerin yardımıyla etkili olan sitotoksik antikolar aracılığı ile oluşur. Tip 3 reaksiyon ise, duyarlı hücre üzerinde immün komplekslerin depolanması ve tetiğini oluşturan tip 4 aşırı duyarlılık ilk 3 mekanizmanın aksine antikolarla değil, T-hücreleri ile oluşur.

DOÜ modeli gelişmeden önce, üveitlerin oluşmasında esas rolü immün komplekslerin oynadığı sanılmaktaydı. Bu fikir sınırlı sayıda çalışmanın bulguları ile desteklenmekteydi. S-antijeni, ve FABP üveit modelleri bu tablonun oluşmasında ve insanlardaki üveit gelişiminde T-hücrelerinin esas rolü oynadığını açıkça ortaya koymuştur.

### T-HÜCRESESİ

Dolaşımda bulunan lenfositler standart histolojik yöntemlerle incelendiklerinde, temelde aynı fiziksel özellikleri gösterir. Bununla beraber in vitro ortamdaki işlevsel incelemelerde en önemlisi antikolarla özgün membran antijenlerinin araştırılması birçok alt grubun tanınmasına yol açmıştır. Ana lenfosit gruplarını T ve B hücreleri oluşturmaktadır. Bu hücreler kemik iliğindeki ana hücreden köken alırlar. Ayrılma mekanizmaları tam olarak anlaşılacak kadarı beraber, bu ana hücrelerden ayrılan bir grup hücre kemik iliğini terk eder ve doğum esnasında tam anlamıyla faal olan, erişkinlikle beraber küçülmeye başlayan, timusa göç eder. immatür lenfositler henüz tam anlamıyla açıklanamayan bir dizi değişim sonucu gelişmiş T lenfosit haline döner. Timusu olmayan farelerde immün cevap verebilecek T lenfositlerin gelişmediği bilinmektedir.

T-hücreleri özelliği gösteren hücreler iki ana alt gruba daha ayrılabilir. İşlevsel analizlerde veya monoklonal antikolar kullanılarak yapılan çalışmalarda yardımcı T-hücreleri alt grubu tanımlanabilir. Bunlar membranlarda CD4 adında bir işaretleyici molekül taşırlar. Ayrıca tüm erişkin T-hücrelerinde bulunan CD3 işaretleyici molekül taşırlar. Ayrıca tüm erişkin T-hücrelerinde bulunan CD3 işaretleyici molekülde bunlarda saptanabilir. Bu hücrelerin immün cevapta önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. T-hücrelerini uyarmak için bilginin antijen sunan bir hücre tarafından T-hücrelerine aktarılması gerekmektedir. Antijenin işlenmesi, klasik olarak, makrofajların görevi olarak düşünülmüşse de, başka hücrelerde bu işleve katılabilir. Makrofajlar antijeni içine alır ve onu birçok küçük zincir haline gelecek şekilde işler. Bunlar daha sonra Ana Doku Uyumluluk Kompleksinin Sınıf 2 Antijenleri ile birleştirilerek T-hücrelerine sunulur. Bir hipoteze göre Ana Doku Uyumluluk Kompleksinin antijene bağlanan bölümü *agretop*, ve antijenin Ana Doku Uyumluluk Kompleksi ile birleşen kısmında *dezetop* olarak adlandırılmaktadır. Bilgi yardımcı T-hücrelerine geçince bu hücre veya onun öncüllerinin immün hafızasına yerleşir, ileride, yine Ana Doku Uyumluluk Kompleksi ile birleştirilmiş olarak sunulan bu antijenle karşılaştığında T-hücreleri, "hatırlama" tarzında, daha hızlı ve şiddetli bir immün cevap verecektir. Bu immün hafızaya bağlı cevap laboratuvarında hücre kültürleri ile in vitro olarak denenebilir. Yardımcı T-hücreleri,

releri, Ana Doku Uyumluluk Kompleksi Sınıf 2 antijenlerinin sınırlı rolü olacak şekilde, B-hücre işlevlerine de yardımcı olurlar.

C4+ hücre grubu ayrıca TH1 ve TH2 alt gruplarına ayrılmıştır, TH1 alt grubu il. (Interlökin) -2, ve 1FN- üretirken, TH2 IL-4 ve IL-5 salgılanmaktadır. Yakın birzamanda, vernal konjonktivitilerin konjonktivalarından elde edilen T-hücrelerinin büyük miktarlarda IL-4 salgıladıkları gösterilmiştir. Bu na karşın bu hücrelerin ya az miktarda IFN- salgıladıkları ya da hiç salgılamadıkları saptanmıştır.

Diğer iyi bilinen bir T-hücre grubu da *Sitotoksik Grup* tur Bu hücreler CD8 olarak adlandırılan bir yüzey hücre tanımlayıcı molekülü taşımaktadırlar, Sitotoksik hücreler gelişimlerini tamamlamak için timusta kalmak zorunda değildir. Deneyler bu hücrelerin doğrudan dalağa gittiklerini ve burada yardımcı T-hücrelerinden etkilenebildiklerini göstermektedir. Sitotoksik cevabın oluşmasında yardımcı T-hücreleri aracılığı ile sitotoksik T-hücreleri Ana Doku Uyumluluk Kompleksi Sınıf 1 antijenleri ile sunulan antijeni tanıyacak ve hücre direkt olarak bu hedefi yok edecektir. Nakledilen organlardaki tarklı Ana Doku Uyumluluk Kompleksi Antijenleri de benzer reaksiyona neden olmaktadır.

T-hücrelerinin üçüncü en iyi bilinen grubunda da, yine yüzeyinde CD8 antijenini taşıyan, *baskılayıcı T-hücreleri* oluşturur. Bu hücrelerin çalışma mekanizmaları tartışmaya açıktır. Bu tip T-hücrelerinin baskılayıcı faktörler salgıladığı bilinmektedir. 70.000 Dalton ağırlığındaki böyle bir faktörün antijene bağlanarak immün cevabı önlediği bildirilmiştir. Diğer baskılayıcı T-hücreleri bir dizi karmaşık hücre ilişkiler sonucu işlev gördüğü bilinmektedir. Böylece baskılama sistemi değişik basamaklarda engellenebilmekte ve baskılayıcı faktörlere ilaveten, hücreler arası ilişkisi gibi, değişik mekanizmalarla çalışabilmektedir. Otoimmün hastalıklardaki baskılama için öne sürülen yeni bir fikir de, *baskılayıcı T-hücre* yüzeyinde, T -hücrelerinin değişken (idyotipik) reseptörlerine karşı anti-idyotipik reseptörler taşıdığıdır.

### T-HÜCRE MEKANİZMALARI

DOÜ ile ilgili çalışmalar tablonun gelişiminde immün kompleks ve diğer antikor kaynaklı mekanizmalardan çok T-hücrelerinin rolü olduğunu göstermektedir. Bu konuda yapılan önceki çalışmalarda, atimik ve dolayısıyla erişkin T-hücreleri olmayan sıçanlarda, DOÜ geliştirilmemesi bu görüşü desteklemektedir. Buna karşın, T-hücre işlevi normal olan F1 melez sıçanlarda DOÜ geliştirilebilmekte ve bu deneğin T-lenfositlerinin atimik hayvana nakli ile tablo oluşturulabilmektedir.

Laboratuvar çalışmaları DOÜ yaratabilecek uzun süreli T-hücre kültür ve klonları oluşturmak üzere yoğunlaşmıştır. Prof. A.Rozenszajn tarafından başlatılan, Dr.Rachel Caspi ve arkadaşları tarafından devam ettirilen bir dizi deney ile T-hücrelerinin bu hastalığıdaki rolü ortaya konmuştur. Hücre kültürleri immünizasyon yapılan alanı drene eden lenfatiklerin açıldığı lenf nodlarından yapılmıştır. Daha sonra bu hücreler ortama S-antijeni, PABF, PPD ve IL-2 verilerek uyarılmışlardır. S-antijeni varlığında çoğalan CD4+ grubu hücreler deney hayvanına verildiğinde DOÜ oluşmaktadır. Bu hücrelerin özellikleri son derece iyi tanımlanmıştır. Bunlar yüzeylerinde

**C4+** antijeni taşımakta ve dolayısıyla yardımcı T-hücreleri alt grubuna dahil olmaktadır. Ayrıca, bu hücrelerin yüzeylerinde IL-2 reseptörleri bulunmaktadır. Buna karşın, Ana Doku Uyumluluk Kompleksi Sınıf 2 antijenlerini (la-) taşımamaktadırlar. Bu hücreler immünizasyon için kullanılan ajanlara çok şiddetli cevap vermelerine karşın, PPD ve hemosiyanin gibi maddelere cevap vermemektedir. Düşük sayıda (4-6x10<sup>6</sup>) intraperitoneal olarak verilmelerini takiben, 4-6 gün içinde, konakçı tarafından antikor oluşturulmadan, iki taraflı inflamasyona neden olmaktadır. Bu gözlem T-hücrelerin hastalığın oluşmasındaki etken rolünü açığa koymaktadır. Hastalığın gelişmesi için geçen süre verdikleri ortamdaki T-hücrelerin de olaya katıldığını; nakledilen hücrelerin mutlaka esas tabloya yaratan "etkin hücre" olması gerektiğini buna karşın bir "düzenleyici" rol oynadığını göstermektedir.

**CD8+** antijeni içeren T-hücreleri de ortamda bulunabilir. Baskılayıcı veya sitotoksik işlevlerle ilgili tanımlayıcı molekülleri taşıyan bu hücreler, S-antijenine özgün cevap verebilen **CD4+**T-hücreleri ile in vivo veya in vitro ortamda birlikte bulunursa, oluşacak inflammatuar cevabı bloke ederler. Bu tip T-hücreleri in vitro ortamda daha dayanıksızdır; bir dizi kültür evresi sonunda CD işaretlerini kolalıklı kaybeder ve ölürlür.

Inflammatuar cevap sırasında göze giren T-hücre alt gruplarının tanımlanması için birçok çalışma yapılmıştır, immünohistolojik teknikleri kullanan çalışmalar bu soruya cevap vermektedir. DOÜ gelişiminde, hücresele infiltrasyonun başlamasıyla eş zamanlı olarak T-hücreleri de erken dönemde göz içinde görülürler. Bu hücreler **CD4+** alt grubuna ait hücrelerdir. Tablo ilerledikçe ve yayıldıkça arka segmentteki T-hücre tipine **CD8+** grubu hakim olmaya başlar.

Benzer histopatolojik çalışmalar, daha sınırlı düzeyde olmak üzere insanlarda da yapılmıştır. Jakobiec ve arkadaşları **CD8+** hücrelerinin uzun süren sempatik oftalmi olgularında göze girdiğini göstermişlerdir. Chan ve arkadaşları ise, bir yıl içinde sempatik oftalmi yüzünden her iki gözünü kaybeden bir çocukta, gözdeki T-hücre popülasyonunun zamanla değişebileceğini göstermişlerdir.

Bunlara ek olarak, inflammasyon sırasında başka hücrelerde göze girmektedir. Özellikle akut dönemde göze giren hücrelerin çoğunluğunu *retinofiller* oluşturmaktadır. *Mast hücreleri* de inflammasyonun başlamasında rol oynayabilir. Daha öncede belirtildiği gibi, bazı denek türlerinde DOÜ'e duyarlılık koroiddeki *mast hücre* sayısı ile orantılıdır. Bu hücreler göze belirgin sayıda T-hücresinin girdiği anda degranülasyona başlamaktadır.

#### GENETİK VE ANA DOKU UYUMLULUK SİSTEMİ

DOÜ modeli kullanılarak birçok önemli soruya cevap aranabilir. Bunlardan biri doku uyumluluk antijenlerinin (HLA) göz içi inflamasyonlarda oynadığı roldür. Bilindiği gibi bazı LA antijenleri göz içi inflamasyonlarla ilgilidir. Örneğin, HLA-A29 ve birdshot korotdopati, HLA-B51 ve Behçet Hastalığı, HLA-B27 ve ankilozan spondilit gibi. Bu belirli kalıtsal yapıların kişiyi üveit gelişme riski altına soktuğuna işaret etmektedir. Dr.Rachel Caspi, farelerde DOÜ gelişimini inceleyerek

bu konuyu araştırmışlardır. FABF ile immünize edildiklerinde birçok fare türünde DOÜ gelişmektedir. Hastalığın gelişip gelişmeyeceğinin belirlenmesi, insandaki HLA sistemine karşılık gelen, H-2 özgün antijenin varlığı ile ilintilidir. Her ne kadar kalıtsal duyarlılık H-2 bölgesindeki genler tarafından belirlense de, tablonun klinik görünümü H-2 sistemi dışında ve büyük bir olasılıkla başka bir kromozoma yerleşmiş genler tarafından belirlenmektedir.

HLA sistemi, "hücreler arası haberleşme sistemi" olarak işlev görmek ve antijeni sunan hücreler ile T-hücreleri arasında, antijenin tanınması açısından önemli bir rol oynamaktadır. Oküler dokulardaki bazı hücrelerin HLA antijeni taşımaları, bunlarında yerel immün cevapta rolü olduğunu düşündürmektedir. Botazzo ve arkadaşları throd hücrelerinin yüzeyinde uygunsuz HLA antijeni belirmesinin, bu organdaki lokal otoimmün cevabın oluşmasında gerekli olduğunu öne sürmüşlerdir. Benzer bir teori oküler inflamasyonlar için de önerilebilir.

DOÜ gelişmiş gözlerdeki immünohistokimyasal çalışmalar, oküler dokulardaki birçok hücrenin, inflammasyon esnasında, HLA antijeni taşıyabileceğini göstermektedir. Damar endotel, siliyer epitel, retina pigment epiteli ve müller hücreleri bu tip hücreler arasında sayılabilir. Botazzo'nun teorisine göre, bu hücreler T-hücrelerinin varlığında antijen sunabilme özelliğine sahiptir, in vitro ortamda S-antijenine özgül T-hücrelerini müller hücreleri ile karıştırma daha karmaşık bir ilişkinin varlığını ortaya koymuştur. Erişkin sıçan retinasından müller hücrelerinin izole edilmesi Dr.François Roberge tarafından yapılmış ve bu konudaki deney Dr.Caspi tarafından gerçekleştirilmiştir. S-antijenine özgül T-hücreleri, müller hücreleri ile birlikte kültür ortamında bulunurlarsa, herhangi bir hücresele çoğalma gelişmemektedir. Çoğalmanın müller hücreleri ile makrofaq ve T-hücrelerinin birlikte bulunmaları durumunda da önlendiği saptanmıştır. Bu gözlemin en önemli nedeni, T-hücresi tarafından salgılanan değişik lenfokinlerin salınımının engellenmesidir. IL-2 üretilmezken, Interferon ve IL-3 üretiminde herhangi bir azalma izlenmez. Bu bir doğal korunma mekanizması gibi görünmektedir. Doğanın gözdeki inflammasyonu önlemeye çalışması akla uygun gelmektedir. Bu teoriyi doğrular tarzda, müller hücreleri ortadan kaldırılarak oluşturulan DOÜ, Müller hücreleri sağlam deneklerde oluşturulan DOÜ'e oranla daha şiddetli seyretmektedir.

Kalıtsal özelliklerimiz bize bir antijene cevap verip vermemek gibi bir "immünoik özellik" sağlar. Bu özelliği sağlayan T-hücresinin özgül olduğu antijeni tanınmasını sağlayan T-hücre reseptörü (THR)'nın yapısıdır. Diğer otoimmün hastalık modellerinde yapılan çalışmalar, bu hastalıkların her birinde THP'lerinin homolog genlerden oluştuğunu göstermiştir. Bunlar arasında otoagresif T-hücrelerinde gözlenen Vb8.2 geni ilgi çekicidir. Dr.Charles Egvuagu ve arkadaşları, S-antijeni ve FABP'e özgül otoagresif T-hücrelerinde Vb8.2 geni probu kullanarak gen transkriptlerini saptamışlardır. Ne var ki, bu hücrelerdeki RNA, sıçan Vb8.2 gen probunu tanımlamaktadır. Dolayısıyla, DOÜ'de rol alan T-hücrelerinin sıklıkla Vb8.2 geni içermedikleri, buna karşın bu gen ailesinden başka genleri taşıdıkları kanısı uyanmıştır.

### ÜVEİTOJENİK ANTİJENLERE VE PARÇALARINA İN VİTRO YANIT

Aşağı memelilerde, S-antijeni ile immünizasyon sonrasında verilen cevabın hücre aracılığı ile çoğalma tarzında olduğu bilinmektedir. Bu antijene özgül hücreler immünize edilen alanın boşaldığı lenf nodunda, gözde veya periferik kan dolaşımında bulunabilir.

Klinik olarak üveit tanısı alan olguların periferik kanlarındaki lenfositlerinde değişik üveitojenik antijenlere ve parçalarına karşı oluşan cevaptır. Bu antijenle uyarılan T-lenfositlerin çoğalma tarzındaki cevabı, tüm incelenen üveitli olgularda, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Verilen cevabın boyutu değişik üveitli olgularda farklılıklar gösterebilmektedir. Birdshot koroidopatiye bu cevap en fazla olup, Behçet hastalığı, pars planit, ara üveit ve oküler sarkoidozdakinden anlamlı derecede yüksektir. Ara üveitlerde bu cevap alt grubu olan pars planitlere oranla daha düşüktür ve bu fark anlamlılık göstermektedir. Her ikisi de sarkoidoz ile karşılaştırıldığında arada fark olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada ek bir kontrol grubu olarak incelenen Gyrate atrofi olgularında, S-antijenine karşı T-lenfositlerin çoğalma yönünde cevap vermesi, biyotrofl gibi değişik doku hasarlarında otoantijene karşı duyarlılık gelişebileceğini göstermektedir.

Arka üveiti olan olguların önemli bir kısmının dolaşımında, in vitro ortamda S-antijenini tanıyan lenfositler bulunmaktadır. Fakat acaba tüm üveit olgularında lenfositler S-antijenlerinin hep aynı parçasını mı (epitop) tanımaktadır? Ya da immünize sıçanlar tarafından tanınan S-antijeni parçaları insanlarda aynı şekilde mi tanınır? Bu sorulara cevap verecek bir deney sisteminde kullanmak amacıyla, aralarında M ve N parçalarının da bulunduğu 38 S-antijeni parçası hazırlanmıştır. Dr. Mac de Smet bu parçalara karşı üveitli bireylerin lenfositleri bireylerin vereceği cevabı, in vitro ortamda, araştırmıştır. Lenfositlerin bu parçalara cevabı son derece karmaşıktır. Birçok parça hastaların lenfositlerini etkileyebilmekte ve çoğu zaman bir olguya ait lenfositler birden fazla parçayla da uyandırılmaktadır. Sıçan lenfositlerinin tanıdığı S-antijen parçaları, insan lenfositlerinin tanıdığı parçalarla karşılaştırıldığında aynı yapıda olmadıkları gözlenmiştir. O halde, insan lenfositlerinin duyarlı olduğu parçalarla dış kaynaklı antijenlerin olası çapraz reaksiyonu araştırılmalıdır.

Bu modelden ne öğrenilmiştir? Çok fazla olduğu söylenemez. DOÜ ile laboratuvar ortamında insanların arka segmentlerinde gelişen tablonun birçok klinik özellikleri oluşturulabilmektedir. Tüm deneylerde değişmez bulgu, DOÜ'te T-hücrelerinin etkin rolleri ve ileri evrelerde T-hücre alt gruplarında değişme gözlenmesidir. Aynı zamanda masif hücreleri, makrotajlar ve nötrofillar hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Oküler dokulardaki bazı hücreler de yüzeylerinde HLA antijeni taşıyarak patogeneze ister antijen sunan hücre olarak, ister T-hücre işlevini yavaşlatan bir doğal korunma mekanizması olarak, isterse de organizmanın kendine yönelik bir cevabı olarak, yerel otoimmün cevapta rol oynamaktadır. DOÜ'in histopatolojisi ve mekanizması ile ilgili yeni bilgilerin ışığı altında hastalığın seyrinin değiştirilebilmesine yönelik yeni stratejiler üretebilme noktasına gelinmiştir.

### İMMÜNOMODÜLASYON YÖNTEMLERİ

İmmünomodülasyon ile ilgili yaklaşımların bazıları halen insan koşullarında uygulanma düzeyine erişmiştir. Bunun ilk örneği siklosporindir. Her ne kadar diğer hücreleri etkilediği bilirse de, bu doğa kökenli siklik molekülün en iyi tanımlanan etkisi T-hücresi üzerindedir. Bu yüzden DOÜ'in immünomodülasyonunda etkin biçimde kullanılan ilaç olmuştur. Siklosporin özellikle hastalığın önlenmesinde etkili olmuştur. Bu etkisi boşaltımın olduğu lenf nodlarından otoagresif T-hücrelerinin de elde edilebildiği, immünizasyondan 7 gün sonra bile saptanabilir. Siklosporin, özellikle Behçet hastalığı olmak üzere, ciddi görme kayıpları ile seyreden üveitlerin tedavisinde etkili bulunmuştur. Fakat buradaki tartışmanın ana konusu bu ilacın göreceli yararlılığı değil, şu an kadar anlatılan yaklaşımın işe yaradığıdır. Yani insanlardaki bir hastalık için geliştirilen hayvan modeline ait gözlemler klinik alanda kullanılmıştır. Bunu izleyen diğer bir ilaçta FK506'dır. Siklosporine benzer şekilde etki eden bu ilaç düşük memelilerde ve maymunlarda DOÜ'in önlenmesinde etkili bulunmuştur. Bu ilacın etkinliği halen organ nakillerinde ve üveitlerde araştırılmaktadır. Diğer yaklaşımlar, siklosporin ve bromokriptin, siklosporin ve ketokonazol, siklosporin ve rapamisin gibi birleşik tedavilerle yapılmaktadır. Bu konudaki yaklaşımların bir kısmında insan çalışmaları yapılmıştır. Bununla beraber, DOÜ'in oluşum mekanizmaları daha iyi anlaşılırsa, değişik evrelerinde immün sisteme yönelik girişimlerle hastalığın gidişi değiştirilebilir. Aşağıda bu konudaki birkaç örnek verilmiştir:

1. Anti-la tedavisi: Daha önce de belirtildiği gibi göz içi inflamasyonun erken evrelerinde oküler dokulardaki hücrelerin yüzeylerinde HLA antijeni belirir. Çevresel dokularda ve gözde antijen sunulması HLA (la) içeren hücrelerce gerçekleştirilir. S-antijeni ile immünize edilen sıçanlar, HLA'nın sabit parçasına karşı geliştirilen antikörlerle (anti-la antikörleri) karşılaştırıldığında üveit oluşumunun geciktiği saptanmıştır. Bu hayvanlarda, anti-la ile üveitin şiddetinde azalma gözlenmiş ve retina yapısı daha iyi korunabilmiştir. Bu tür tedavi lenf nodunda ya da gözde antijen sunan hücreler düzeyinde etkili olmaktadır. Böylece T-hücrelerinin başlangıçtaki aktivasyonuna ve otoagresif hücrelerin daha sonraki evrelerde göze girmesine engel olur.

2. IL-2 PE40: Bahsedildiği gibi, T-hücreleri ile DOL aynı türdeki başka bir canlıya taşınabilmektedir. Bu hücreler yüzeylerinde fazla miktarda IL-2 reseptörleri taşımaktadır. Bu konuda diğer bir bilinen gerçek, Müller hücrelerinin yüksek duyarlılıktaki IL-2 reseptörlerini bloke ederek, bu hücrelerin çoğalmasını bloke edebilmesidir. Dr. Ira Pastan ve arka daşları ile birlikte çalışarak, psödomonas ekzotoksininin 2/3'ü ile birleştirilmiş IL-2 molekülü üretilmiştir. IL-2 reseptörü içeren hücreler bu molekül için iyi bir hedefdir. S-antijeni ile immünize edilen hayvanlar veya otoagresif T-hücreleri nakledilen hayvanlara bu madde verildiğinde hastalığın durduğu ya da azaldığı izlenmiştir.

3. T-hücresi ve THR'ü inimmünizasyonu: Diğer bir yaklaşımda T-hücresini antijen olarak kabul etmek ve nasıl bir virüse karşı aşı hazırlanışa, T-hücresine karşı aşı hazırlanma-

sidir. Bu görüşün öncülüğünü yapan, Vveizman Enstitüsünden, Dr.Irun Cohen yöntemin hayvanlarda deneysel olarak geliştirilen artrit önlenmesinde etkili olduğunu bildirmiştir. Virüslerde de olduğu gibi, T-hücrelerinin hücre yapısı değiştirilmeli ya da hastalık oluşturmayacak az ama yeterli dozda verilmelidir. D.Evelyne Beraud. FABP ve S-antijeni parçalarına duyarlı T-lymfositleri düşük dozda sıçanlara verilmiştir. Bu tip immünizasyon daha düşük şiddette üveite anti-ıdyopatik baskılayıcı hücrelerin uyarılmasına neden olmaktadır. Bu sonuçlar, otoantijenlerin tanımlandığı insan otoimmün hastalıklarında bu yöntemin kullanılabilirliğini göstermektedir. Bu otoantijene cevap veren hücreler ayrılarak, işlevleri zayıflatılabilir ve bunu izleyen, remisyonu etkileyebilecek amacıyla, kişi bu hücrelerle immünize edilebilir. Şu ana kadar immünizasyon için THR parçaları kullanılarak hayvanlarda direnç sağlanmamıştır. Bu, hipotezin red edilmesi gerekliliğine değil, henüz üveit oluşumunda etkili THR parçasının saptanmadığına işaret etmektedir.

4. Antijene Doyurulma: Antijenin immün sisteme sunulmuş biçimi, bu sistemin hangi cevap şeklini vereceğini saptamada son derece etkilidir. Bunun bir örneği, ön kamaraya verilen antijenin neden olduğu *Ön Kamaranın kazanılmış İmmün Sapması*dır. Antijenin ağızdan verilmesi, immün sistemin baskılayıcı yönünün çalışması için etkili bir yol gibi gözükmektedir. Sıçanları S-antijeni ile besleyerek, DOÜ'nün

seyri değiştirilebilmiştir. Bu değişiklik doğrudan özgül antijen tarafından oluşturuluyor görünümündedir. S-antijeni ile beslenme, DOÜ'nün seyri değiştirilebilir; yüksek yoğunluktaki S-antijenine karşı gelişen DOÜ'e karşı tam korunma sağlanmaktadır. S-antijeninin M ve N parçaları ağızdan birlikte bile verilse koruma sağlayamazken, S-antijeninin kendisi bu parçalara karşı gelişebilecek DOÜ'e karşı da immünizasyon kazandırabilmektedir. Son zamanlarda, tüm S-antijeni modelinde koruma sağlayan bir S-antijen fragmanı tanımlanmıştır.

DOÜ'de sıçanın, hastalık naklinde kullanılacak T-hücrelerini çoktan üretmeye başladığı, immünizasyonu izleyen birinci haftada bile, hastalığın seyri değiştirilebilir. Bu T-hücreleri baskılayıcı ya da modülatöz CD8+ hücrelerdir ve beslenen hayvanların dalaklarından izole edilebilir, in vitro çalışmalar otoagresif hücrelerle birlikte bulduklarında, çoğalmalarını engellediklerini göstermektedir. Benzer sonuçların insanlarda da elde edildiği bilinmektedir, insan ve hayvanlardan elde edilen bu sonuçlar, in vitro ortamda S-antijenine çoğalma şeklinde cevap veren hastaların retinal kaynaklı antijen ile beslenmesi ve böylece göz içi inflamasyonun azaltılması ya da önlenmesi konusunda bir çalışma başlatılmasına yol açmıştır.

Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol:32, Nob. 13, December 1991