

ANTI-VİRAL VE AIDS TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLARIN İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİLERİ

Selim BADUR

İmmün sistemi baskılayacak veya güçlendirecek “immünomodülasyon” uygulamaları, uzun süreden beri çeşitli hastalıkların tedavisi amacıyla başvurulan tekniklerdir. Başlangıçta, immünoşüpresyon alanında yoğunlaşan bu tür tedavi protokolleri, lenfositlerin aktivasyon mekanizmalarının yanısıra, immün yanıtın nasıl çalıştığının ayrıntılı biçimde ortaya konması ile daha da önem kazanmış ve günümüzde immünomodülatör ajanların yaygın biçimde kullanımı gündeme gelmiştir. Konu ile ilgili ilk uygulamalarda organ nakillerinden sonra veya otoimmün hastalıklarda bir dizi immünoşüpresif ajandan yararlanıldığını; allerjik hastalıklarda ise, allerjenler ile gerçekleştirilen immünoterapi protokollerinin kullanıldığını görüyoruz. Örneğin 1960’lı yıllarda T lenfosit proliferasyonunu baskılamak için siklosporin A gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda rol oynayan ve kalsinorin gibi bir fosfatazi bloke eden maddelerden yaygın olarak yararlanılmıştır. Benzer şekilde anti-CD4 veya anti-CD8 özellikteki ya da anti-MHC-II monoklonal antikorlarının tedavi amacıyla kullanıldığı görülmektedir. Öte yandan lenfositlerin aktivasyonunu farklılaştırmak için modifiye edilmiş peptitlerden yararlanma veya bu hücrelerin, iletişim kurmak için, kullandıkları bir dizi ligand ya da reseptörü bloke etme uygulamalardan özellikle otoimmün hastalıklarla mücadelede yararlanıldığını biliyoruz. Ve nihayet, immün yanıtın şekillenmesinde önemli rolü bulunan sitokin ağına yönelik immünomodülasyon uygulamalarının gündeme geldiği; özellikle TH1/TH2 türü yanıtı, uygun görüldüğü biçimde değiştirmeye olanakları tedavi amacıyla kullanıma girmiştir (9). Belirtilen ve artık klasikleşmeye başlayan uygulamaların yanısıra, “hücre sel tedavi” şeklinde tanımlanan dendritik hücre uygulamalarından, idiyotipik aşılamalardan, bazı immünotoksinlerden; ve yine immün sistemi hedef alan gen tedavi protokollerinden yararlanılması gündemdedir.

İmmünomodülatör ajanlar bir dizi enfeksiyon hastalığının tedavisinde de, gittikçe artan oranda kullanım alanı bulmaktadırlar. HIV/AIDS tedavisinde her ne kadar kısaca HAART şeklinde tanımlanan protokoller kapsamında bir dizi anti-retroviral ile olumlu sonuçlar alındığı kabul edilse de, bu enfeksiyon sırasında bir yandan yıkıma uğrayan bağışıklık sistemini onarmak; öte yandan bağışık yanıt aracılığı ile etken virüsü alt etmek için çeşitli immünomodülatörlerden yararlanılması söz konusudur (6).

Günümüzde, HIV enfeksiyonu süresince, başlangıçta ortama hakim olan TH1 tipi yanıtın, hastalığa karşı kısmen de olsa direnç oluşturduğu; buna karşılık, zaman içinde ibrenin TH2 sitokin paternine doğru kayması sonucu, HIV enfeksiyonunun ciddi hasar meydana getirmeye başladığı kabul edilmektedir. Örneğin virus ile temas etmiş olmalarına rağmen seronegatif olan kişilerde yoğun IL-2 sentezi saptanmış buna karşılık AIDS tablosu ortaya çıkan olgularda, özellikle IL-10 düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir. TH2 tipinde sitokin artışı, bir yandan HIV replikasyonunu hızlandırarak; öte yandan virus replikasyonunu baskılayacak CD8⁺ yanıtını zayıflatarak, tabloyu olumsuz etkilemektedir; ayrıca özellikle TH2 hücrelerince ekspres edilen CD30 molekülünün, infekte CD4⁺ T hücrelerinin yıkımına yol açtığı gösterilmiştir. İşte bu tip bilgilerin ortaya konmasını takiben, özellikle IL-2 gibi bir dizi sitokinin antiretrovirallerin yanında, HIV enfeksiyonu tedavisinde

kullanımı gündeme gelmiş; bu tip protokollerin uygulanması ile, bir yandan CD4 hücrelerin sayısal ve işlevsel açılarından kazanımı, öte yandan makrofaj ve NK hücrelerinin aktivasyonu hedeflenmiştir. Bazı araştırmacılar IL-2 ve IL-12 kombine tedavisinin; bazıları ise interferonların kullanımının olumlu sonuç verdiğini savunmuşlardır. Ayrıca **timik hormonların** veya eritropoetin gibi **büyüme faktörlerinin** (G-CSF; GM-CSF...) kullanılması da önerilmiştir. Öte yandan **anti-TNF- α** veya **anti-IL-4/IL-10** gibi serum uygulamalarında, bir dönem üzerinde önemle durulan protokoller olduğu görülmektedir (4).

Lökositlerin göç etmesinde, selektin veya integrinler gibi adhezyon moleküllerinin yanısıra, **kemotaksi** olarak tanımlanan ve hücrelerin inflamasyon bölgesine yaklaşmalarını sağlayan hareketlenmede, kemokin grubu sitokinler rol oynamaktadır. Doğal olarak, sentezlenen kemokinlerin, etki edecekleri hücreler yüzeyindeki spesifik kemokin reseptörlerine bağlanarak işlevlerini yerine getirdikleri kabul edilir. İşte **Yedi Kangallı G Proteinini** yapısındaki bu kemokin reseptörlerinin, aynı zamanda bir dizi enfeksiyon hastalığı etkeninin hücreye tutunmalarında rol oynadıkları gösterilmiştir (7). Örneğin HIV patogenezi ile ilgili olarak, son yıllarda ortaya konan önemli bir gelişme, virusun hedef hücreye girişinde, CD4 molekülünün yanısıra, ikinci bir reseptöre (koreseptör) gerek duymasındır; yapılan çalışmalar sonucunda, bu koreseptörün **kemokin reseptörleri** olduğu; M-tropik HIV suşları için özellikle CCR5 reseptörünün, T-tropik suşlar için ise CXCR4 reseptörünün bağlanma noktası oldukları kanıtlanmıştır (1,8) Aynı dönemde, bir yandan uzun süre asemptomatik kalan olgularda (long term survivors) kemokin sentezinin fazla olduğunun gösterilmesi; öte yandan CCR5 reseptöründe meydana gelen bir mutasyonun, HIV enfeksiyonuna dirençli olma özelliği ile ilişkisinin gösterilmesi, bu önemli enfeksiyon hastalığının tedavisinde, **kemokin** olgusunu gündeme getirmiştir (10,12). Yapılan çalışmalarda, öncelikle bir dizi kemokin antagonisti kullanarak, aynı anda HIV için koreseptör olan kemokin reseptörlerinin örtülmesi (blokajı) ve sonuçta örneğin makrofaj gibi bazı hücrelerin HIV enfeksiyonundan korunmaları hedeflenmiştir. Örneğin AMD3100 ya da ALX40-4C gibi peptid yapısındaki sentetik antagonistlerin kullanılması sonucu, virus ile kompetisyona giren bu küçük moleküllerin, HIV'in lenfosit/makrofajlara bağlanmasını engelledikleri gösterilmiştir (3,11). Ayrıca, gen teknolojisi kullanarak, **intrakinler** adı verilen hücre içi kemokinlerin üretimi gerçekleştirilmiş ve bu ürünlerin hücre yüzeyine reseptörlerin çıkışını engelleyebilecekleri savunulmuştur (2). Yine bu grupta ele alınması gereken alternatif tedavi olanakları içinde, değişime uğratılmış sentetik kemokinlerin veya ribozimlerin kullanımı ile reseptör sentezini bozma yollarının, prelinik aşamadaki çalışmalar olarak karşımıza çıktığını biliyoruz. Bu arada, HIV/AIDS tedavi protokollerinde yer alan IL-2 uygulamasının, bir yandan immünokompetan hücrelerin sayısal ve işlevsel gücünü arttırarak, ama aynı zamanda henüz infekte olmamış makrofaj gibi bir dizi hücre yüzeyindeki HIV koreseptörü olan kemokin reseptörü sentezini baskılayarak etki ettiği kanıtlanmıştır (5,13).

Sonuçta, belki de önümüzdeki yıllarda, HIV/AIDS tedavisi protokollerinde, bir yandan antiretroviral uygulamalar ile virus partiküllerinin yıkımına çalışılırken, aynı anda paralel kullanılacak "**kemokin**"lerle ilgili tedavi yöntemleri aracılığı ile yeni hücre enfeksiyonlarının engellenmesi hedeflenecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Cairns J S, D'Souza M P: Chemokines and HIV-1 second receptors: the therapeutic connection, *Nature Med* 4:563 (1998).
- 2- Chen J-D, Bai X, Yang A-G, Cong Y, Chen S-Y: Inactivation of HIV-1 chemokine co-receptor CXCR-4 by a novel intrakine strategy, *Nature Med* 3:1110 (1997).
- 3- Donzella G A, Schols D, Lin S W et al: AMD31000, a small molecule inhibitor of HIV-1 entry via the CXCR4 co-receptor, *Nature Med* 4:72 (1998).
- 4- Fyfe G A, Lane H C: Biologic response modifiers (Interleukins and Interferons) "S Gupta (ed): *Immunology of HIV Infection*" kitabında s. 493, Plenum Medical Book Company, New York (1996).
- 5- Kutza J, Hayes M P, Clouse K A: Interleukin-2 inhibits HIV-1 replication in human macrophages by modulating expression of CD4 and CC-chemokine receptor-5, *AIDS* 12:F59 (1998).
- 6- Levy J A: *HIV and the Pathogenesis of AIDS*, 2. baskı, s. 356, ASM Press, Washington (1998).
- 7- Lusso P: Chemokines and viruses: the dearest enemies, *Virology* 273:228 (2000).
- 8- Norcross M A: Chemokine receptors and HIV-1 pathogenesis: a viral fatal attraction, "A G Dalgleish, R A Weiss (eds): *HIV and New Viruses*" kitabında s.133, Academic Press, London (1999).
- 9- Ramagnani S: *The TH1/TH2 Paradigm in Disease*, s. 98, Springer-Verlag, Heidelberg (1997).
- 10- Samson M, Libert F, Doranz B J et al: Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene, *Nature* 382:722 (1996).
- 11- Ylisastigui L, Vizzavona J, Drakopoulou E et al: Synthetic full-length and truncated RANTES inhibit HIV-1 infection of primary macrophages, *AIDS* 12:977 (1998).
- 12- Zagury D, Lachgar A, Chams V et al: C-C chemokines, pivotal in protection against HIV type 1 infection, *Proc Natl Acad Sci USA* 95:3857 (1998).
- 13- Zou W, Foussat A, Houhou S et al: Acute upregulation of CCR5 expression by CD4⁺ T lymphocytes in HIV-infected patients treated with interleukin-2, *AIDS* 13:455 (1999).