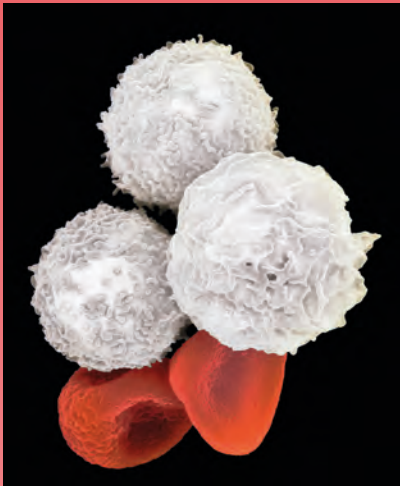


Kalp Krizinde Biyolojik Saatin Rolü

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Kardiyologlar yıllardır, gündüz meydana gelen kalp krizlerinin geceye kıyasla daha fazla hasara yol açtığını gözlemliyor. Yeni bir çalışma, bu farkın nedenini anlamının kalp krizi tedavisinde kritik bir rol oynayabileceğini gösteriyor.

Gündüz yaşanan kalp krizlerinin neden daha yıkıcı sonuçları olduğuna dair pek çok teori bulunuyor. Bu teorilerden bazıları, stres hormonlarının ve kan basıncındaki günlük dalgalanmaların etkisi olabileceğini ileri sürüyor. Ancak bağışıklık sisteminin bu süreçteki rolü bugüne kadar net değildi. Daha önce yapılan çalışmalar, doku



Dennis Kunkel Microscopy / SPL

Öncü T hücreleri, nötrofiller ve kırmızı kan hücrelerinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüsü (Büyütme ölçeği x1.600)

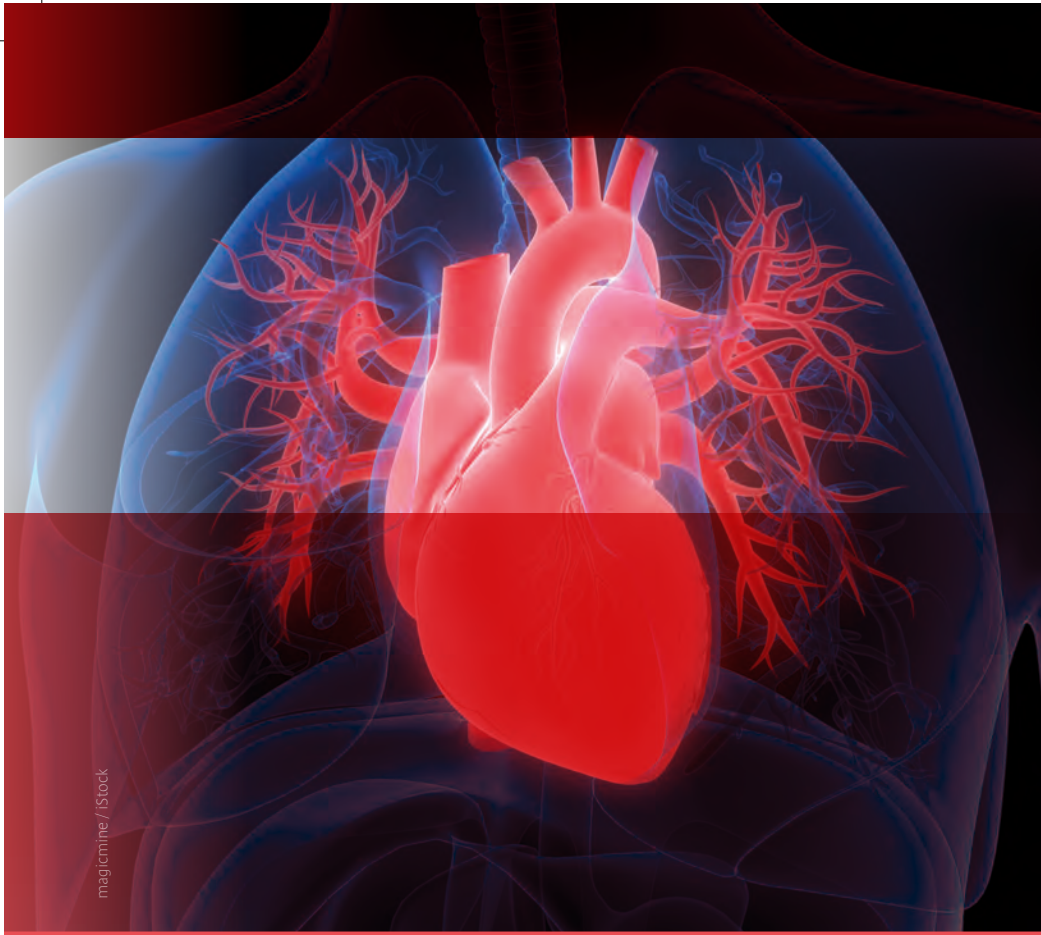
hasarı olan bölgelere ilk ulaşan bağışıklık hücrelerinden olan nötrofillerin gündüz saatlerinde yangı düzeyini artırarak çevre dokularda daha fazla hasara yol açtığını, gece saatlerinde ise bu hücrelerin etkinliğinin daha kontrollü olduğunu ortaya koymuştu.

Geçtiğimiz yıl 12 Aralık'ta *Journal of Experimental Medicine* dergisinde yayımlanan çalışmada Yale Tıp Fakültesinden Prof. Dr. Andrés Hidalgo ve ekibi, gündüz gerçekleşen kalp krizleri ile yangı yanıtı oluşturan nötrofillerin etkinliği arasındaki bağlantıyı ortaya koydu. Kalp krizi geçiren iki binden fazla hastanın klinik kayıtlarını inceleyen araştırmacılar, gündüz saatlerinde hastaneye kabul edilen hastalarda nötrofil sayısının daha yüksek olduğunu ve kalp hasarının daha ağır seyrettiğini saptadı. Bu bulgular, hasarın artmasında nötrofillerin doğrudan rol oynayabileceğine işaret ediyor.

Araştırmacılar, aynı durumu farelerle yapılan deneylerde doğruladı. Deneylerde fareler iki gruba ayrıldı: Bir gruptaki farelerin nötrofil düzeyleri normaldi, diğer gruptakilerin nötrofil düzeyleri ise

antikor tedavisiyle büyük ölçüde azaltılmıştı. Ardından günün farklı saatlerinde, farelerde kalp krizine benzer şekilde kalp hasarı oluşturulan deneyler gerçekleştirildi. Nötrofil düzeyleri normal olan farelerde, sabah saatlerinde oluşan kalp krizlerinin geceye kıyasla belirgin bir biçimde daha fazla doku hasarına yol açtığı görüldü. Ancak nötrofil sayısı azaltılan farelerde zamana bağlı bu değişim ortadan kalktı ve kalp hasarı genel olarak daha düşük seviyede kaldı.

Bu ilişkiyi daha ayrıntılı test etmek isteyen araştırmacılar, vücuttaki 24 saatlik döngüleri düzenleyen yani biyolojik saati kontrol eden bir geni genetik olarak devre dışı bıraktı. Beklendiği gibi bu durumda da nötrofillerin etkinliğinde gündüz ve gece görülen fark ortadan kalktı ve kalp hasarı azaldı. Üstelik önemli bir nokta vardı: Nötrofillerin tamamen azaltılması vücudun bağışıklık yanıtını zayıflatırken yalnızca biyolojik saatle ilişkili genin işlevinin ortadan kaldırılması farelerin enfeksiyonlarla mücadele yeteneğini bozmadı. Araştırmacılar daha sonra nötrofil sayısını



magjcmine / iStock

düşürmeden bu hücrelerin, gece saatlerine olduğu gibi daha kontrollü bir etkinlik göstermelerinin mümkün olup olmadığını araştırdı. Bunun için nötrofillerin yüzeyinde bulunan CXCR4 adlı reseptöre odaklandılar. Normalde gece saatlerinde CXCL12 adlı sinyal molekülünün CXCR4 reseptörüne bağlanmasıyla nötrofillerin etkinliği azalır. Genetik olarak CXCR4 reseptörünün etkinliğinin arttırıldığı farelerde nötrofillerin etkinliği gündüz saatlerinde bile düştü. Sonuç olarak kalp hasarı azaldı, gündüz ve geceye bağlı farklılık yine ortadan kalktı.

Son aşamada ise araştırmacılar, bu reseptörü aktive eden bir ilaç kullandı. Gündüz uygulanan ilaç, nötrofil aktivitesinin gece saatlerine özgü düzeye inmesini sağladı. Deneyler sırasında kalp krizini taklit eden işlemde önce uygulanan bu tedavi doku

hasarını azaltırken haftalar sonra yapılan değerlendirmelerde kalp fonksiyonlarının daha iyi korunduğu görüldü. Dahası aynı ilaç, nötrofillerin damarları tıkararak yoğun yangıya neden olduğu orak hücreli anemi farelerinde de damar tıkanıklıklarını azalttı ve kan akışının yeniden sağlanmasına yardımcı oldu.

Andrés Hidalgo, çalışmalarının sonuçlarıyla ilgili olarak yalnızca tek bir bağımsızlık hücresinin hedeflenmesinin, yangıya bağlı doku hasarına karşı bu kadar güçlü bir koruma sağlamanın şartı olduğunu söylüyor. Çalışmada yer almayan Almanya'daki Münster Üniversitesinden immünolog Tim Lammermann ise ilaçla yapılan deneylerin özellikle dikkat çekici olduğunu belirterek ilacın etkin maddesi olan bileşiğin, nötrofillerin vücudun savunmasına yönelik mekanizmalarını korurken yangıya

yol açan tepkilerini azalttığına dair güçlü kanıtlar sunduğunu ifade ediyor.

Araştırmacılar, nötrofillerin davranışına ilişkin dikkat çekici bir model de ortaya koydu. Hidalgo'ya göre gerek deri yaralarında gerekse kalp dokusundaki hasarlarda gündüz saatlerinde daha etkin olan nötrofiller, çevredeki sağlıklı bölgelerin hasar görmesine yol açıyor. Buna karşılık geceleri daha düşük etkinlik gösteren nötrofillerin yangı tepkisi, hasar gören bölgelerle sınırlı kalarak çevre dokulara yayılmıyor.

Araştırmacılara göre bu bulgular, nötrofillerin dokuya zarar verici etkisi olan bağımsızlık yanıtının kontrollü biçimde azaltılabileceğini ve bunun bağımsızlık savunmasını zayıflatmadan yapılabileceğini düşündürüyor. Ancak bu yaklaşımın insanlara uyarlanabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç var. CXCR4 reseptörünün aracılık ettiği moleküler mekanizmanın diğer hücre tipleri üzerindeki etkilerinin de ayrıntılı biçimde incelenmesi gerekiyor. Bu çalışmada test edilen ilaç, bağımsızlık yanıtını baskılamadan yangıyı azaltabilmesi nedeniyle immünoterapide uzun süredir hedeflenen yaklaşımlardan biri olarak değerlendiriliyor. Ancak ilacın insanlar üzerinde denenmesi, kalp krizi vakalarında hangi zaman aralığında uygulanmasının daha etkili olacağı ve olası risklerin neler olduğu gibi pek çok faktörün titizlikle ele alınmasını gerektiriyor. ■

Kaynak

<https://doi.org/10.1084/jem.20250240>