



Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü Bağışıklık Sistemimizin Sırları

Nobel Tarihinde Bir İstisna

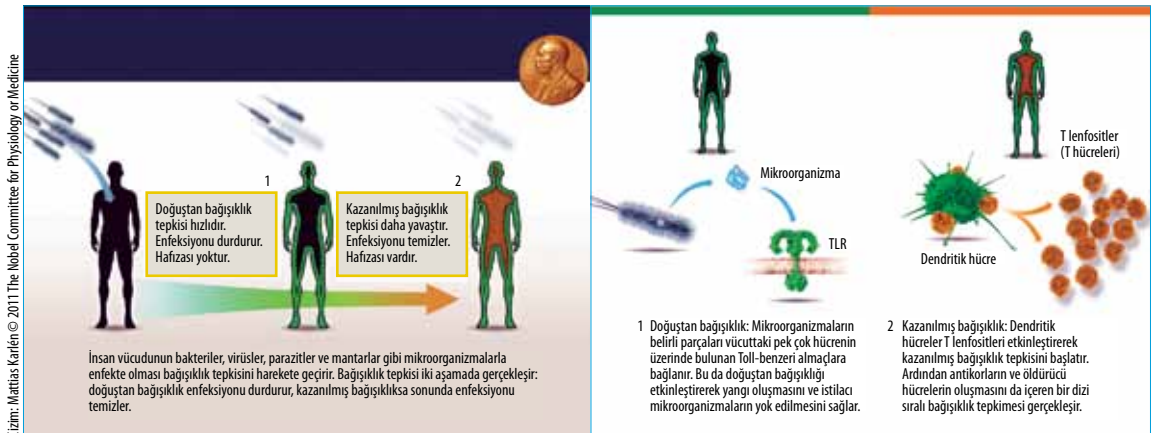
Bu yılki Nobel ödülleri dağıtımında istisnai bir olay yaşandı. Nobel Komitesi'nin yönetmeliğine göre çalışmaları ödüle layık görülse de ödül kararlaştırıldığı sırada hayatta olmayan kişiler Nobel Ödülü alamıyor. Bu yıl Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü'ne layık görülen araştırmacılarından Ralph M. Steinman aslında 30 Eylül 2011 tarihinde, yani Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü'nün açıklanmasından tam üç gün önce vefat etmişti. Ancak Nobel Komitesi'nin bundan haberi yoktu ve kararlaştırıldığı üzere 3 Ekim 2011 günü Ralph M. Steinman'ın ödül kazandığı açıklandı. Aynı gün Steinman'ın vefatının kendilerine haber verilmesi üzerine bir toplantı yapan Nobel Kurulu toplantının ardından bir basın açıklaması yaptı. Açıklamada bunun istisnai ve Nobel tarihinde daha önce rastlanmamış bir durum olduğunu belirten kurul, yönetmelikte aynı zamanda ödül almaya hak kazandıktan sonra ancak ödülü alamadan vefat eden bir kişinin hakkının saklı kalacağı şeklinde bir madde olduğunu, Steinman'ın durumunun da bu maddeye daha uygun olduğunu, dolayısıyla Steinman'ın Nobel Ödülü'nün hala geçerli olduğunu duyurdu.

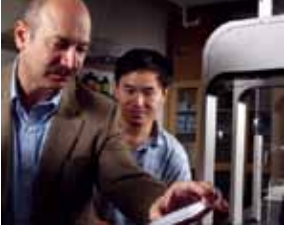
Bu yılın Tıp veya Fizyoloji alanındaki Nobel Ödülü, bağışıklık sistemimizin etkinleşmesindeki temel prensipleri keşfederek bağışıklık sistemine ilişkin anlayışımızda bir devrim yaratan üç bilim insanına verildi. Bilim insanları uzun süredir insanların ve diğer hayvanların kendilerini bakterilerin ve başka mikroorganizmaların saldırılarına karşı savunmasını sağlayan bağışıklık sisteminin bekçi konumundaki elemanlarını arıyordu. Bruce Beutler ve Jules Hoffman vücuda saldıran mikroorganizmaları tanıyarak vücudun bağışıklık tepkisindeki ilk basamak olan doğuştan bağışıklığı etkinleştiren almaç proteinleri keşfetti. Ralph Steinman da bağışıklık sistemindeki dendritik hücreleri ve bu hücrelerin, bağışıklık tepkisinin mikroorganizmaların vücuttan temizlendiği sonraki aşaması olan kazanılmış bağışıklığı etkinleştirmeye ve düzenlemeye yönelik eşsiz yeteneğini keşfetti. Bu üç araştırmacı bağışıklık tepkisinin bu iki aşamasının nasıl etkinleştiğini ortaya çıkararak hastalık mekanizmalarına ışık tuttu. Çalışmaları enfeksiyonların, kanserin ve yangılı hastalıkların önlenmesine ve tedavisine yönelik araştırmaların önünü açtı.

Bağışıklık Sisteminin İki Aşaması

Sürekli olarak bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler gibi hastalık yapıcı mikroorganizmaların tehdidi altında olduğumuz tehlikeli bir dünyada yaşıyoruz, ama aynı zamanda çok güçlü savunma mekanizmalarıyla donanmışız. Bu savunma sisteminin birinci aşaması olan doğuştan bağışıklık, istilacı mikroorganizmaları yok edebiliyor ve saldırılarını engellemeye yardımcı olan yangı tepkisini başlatabiliyor. Eğer mikroorganizmalar bu savunma aşamasını geçerse kazanılmış bağışıklık devreye sokuluyor. Bağışıklığın bu aşaması, T ve B hücreleri sayesinde antikorlar ve öl-

dürücü hücreler üreterek enfeksiyonlu hücreleri yok ediyor. Enfeksiyon saldırısıyla başarılı biçimde mücadele edildikten sonra, kazanılmış bağışıklık sistemi aynı mikroorganizma tekrar saldırdığında savunma mekanizmalarını daha hızlı ve şiddetli biçimde harekete geçirmeyi sağlayan bir çeşit hafıza oluşturuyor. Bağışıklığın bu iki aşaması enfeksiyonlara karşı etkin bir koruma sağlıyor ancak aynı zamanda bir risk taşıyor. Eğer sistemin etkinleşme eşiği çok düşükse ya da vücudun kendisine ait moleküller sistemi etkinleştirebiliyorsa yangılı hastalıklar ortaya çıkabiliyor.





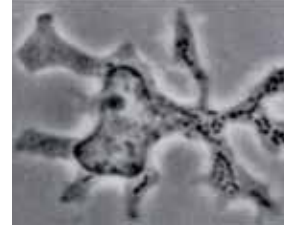
Bruce Beutler



Jules Hoffman



Ralph Steinman



Steinman tarafından ilk defa bir fare böbreğinde gözlemlenen dendritik hücrenin faz kontrast mikroskopundaki görüntüsü. Kaynak: The 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Scientific Background. Nobelprize.org. 25 Oct 2011 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/adv.html

Bağışıklık sisteminin bileşenleri 20. yüzyılda yapılan araştırmalarla parça parça ortaya çıkarıldı. Örneğin daha önce Nobel'le ödüllendirilen bir dizi keşif sayesinde antikorların nasıl oluştuğunu ve T hücrelerinin yabancı maddeleri nasıl tanıdığını biliyoruz. Ancak Beutler, Hoffman ve Steinman'ın keşiflerine kadar, doğuştan bağışıklık tepkisinin etkinleşmesini uyaran ve doğuştan bağışıklık sistemi ile kazanılmış bağışıklık sisteminin iletişimini sağlayan mekanizmalar bir sırdı.

Doğuştan Bağışıklık Sistemindeki Algılayıcılar

Jules Hoffman öncü keşfini 1996'da çalışma arkadaşlarıyla birlikte sirke sineklerinin enfeksiyonlarla nasıl mücadele ettiğini araştırırken yaptı. Elleri Toll geninin de aralarında bulunduğu birkaç geninde mutasyon taşıyan sirke sinekleri bulunuyordu. Daha önce Christiane Nüsslein-Volhard bu genin embriyo gelişiminde etkili olduğunu bulmuş ve bu keşfiyle 1995 yılında Nobel almıştı. Hoffman sirke sineklerini bakterilerle ya da mantarlarla enfekte ettiğinde Toll mutantlarının, yani Toll geni mutant olanların, etkin bir savunma başlatamadıkları için öldüğünü keşfetti. Hoffman'ın incelemeleri ayrıca Toll geninin hastalık yapıcı mikroorganizmaların tanınmasında etkili olduğunu ve başarılı bir savunma için gerekli olduğunu ortaya koydu.

Öte yandan Bruce Beutler bakteriler tarafından üretilen ve septik şoka neden olabilen lipopolisakkarit (LPS) adlı moleküle bağlanan bir almaç bulmaya çalışıyordu. Septik şok bağışıklık sisteminin aşırı derecede uyarıldığı hayati tehlike oluşturabilen bir durum. Beutler ve arkadaşları 1998'de LPS'ye dirençli farelerin, sirke sineğinin Toll genine benzer bir genlerinde mutas-

yon taşıdıklarını fark etti. Bu Toll benzeri almaçın, peşinde oldukları LPS almaç olduğu anlaşıldı. Almaç LPS'ye bağlandığında yangıya, hatta LPS dozu çok yüksekse septik şoka neden olan sinyaller etkinleşiyordu. Bu bulgular memelilerin ve sirke sineklerinin hastalık yapıcı mikroorganizmalarla karşılaştıklarında doğuştan bağışıklığı etkinleştirmek için benzer moleküller kullandığını gösteriyordu. Doğuştan bağışıklık sisteminin algılayıcıları nihayet keşfedilmişti.

Hoffman ve Beutler'in keşifleriyle birlikte doğuştan bağışıklıkla ilgili araştırmalarda bir patlama oldu. Bugün insanda ve farede bir düzine kadar TLR belirlenmiş durumda. Her biri, mikroorganizmalarda yaygın olarak bulunan belirli tiplerdeki molekülleri tanıyor. Bu almaçlarında belirli mutasyonlar taşıyan bireyler, enfeksiyonlu hastalıklara yakalanma açısından daha fazla risk taşıyor. Öte yandan TLR geninin bazı çeşitleri kronik yangılı hastalıklar açısından risk etmeni olarak değerlendiriliyor.

Kazanılmış Bağışıklığı Kontrol Eden Yeni Bir Hücre Tipi

Ralph Steinman 1973'te dendritik hücre olarak adlandırdığı yeni bir hücre tipi keşfetti. Bu hücrelerin bağışıklık sistemi için önemli olabileceği düşüncesine kapılan Steinmann dendritik hücrelerin T hücrelerini etkinleştirmede etkili olup olmadığını anlamak amacıyla deneyler yaptı. T hücreleri, kazanılmış bağışıklıkta önemli bir işlev gören ve çok çeşitli maddelere karşı bir bağışıklık hafızası geliştiren hücreler. Hücre kültürüyle yaptığı deneylerde dendritik hücrelerin varlığının, T hücrelerinin böyle maddelere karşı güçlü bir tepki oluşturmasıyla sonuçlandığını gösterdi.

Bu bulgular başlangıçta şüpheyle karşılandı, ancak Steinman'ın daha sonraki çalışmaları dendritik hücrelerin T hücrelerini etkinleştirmeye yönelik benzersiz kapasitesini ortaya koydu.

Steinman ve başka araştırmacılar tarafından daha sonra yapılan çalışmalarda, bağışıklık sisteminin çeşitli maddelerle karşılaştığında etkinleşip etkinleşmemeye nasıl karar verdiği sorusuna cevap arandı. Doğuştan bağışıklık sistemi tarafından üretilip dendritik hücreler tarafından algılanan sinyallerin, T hücrelerinin etkinleşmesini kontrol ettiği anlaşıldı. Bu mekanizma sayesinde bağışıklık sisteminin, vücudun kendi içindeki moleküllerine saldırmadan, hastalık yapıcı mikroorganizmalara tepki vermesi mümkün oluyor.

Temel Araştırmadan Tıbbi Uygulamalara

Bu yılın Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü sahipleri yaptıkları araştırmalar sayesinde bağışıklık sisteminin etkinleşmesine ve düzenlenmesine ilişkin yepyeni bir anlayış geliştirdiler. Hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yeni yöntemler geliştirilmesini, örneğin enfeksiyonlara karşı gelişmiş aşılar üretilmesini ve tümörlerle savaşmak için bağışıklık sisteminin taklit eden yaklaşımları mümkün hale getirdiler. Yaptıkları keşifler aynı zamanda bağışıklık sistemimizin kendi dokularımıza neden saldırdığını anlamamızı, dolayısıyla yangılı hastalıklara yönelik yeni tedaviler geliştirilebilmesi için ipuçları elde etmemizi sağladı.

Kaynaklar

"The 2011 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Press Release". Nobelprize.org. 25 Oct 2011 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/press.html