

“İ N T E R F E R O N ,

Dr. R. AHL

Federal Almanya Tübingen
Virus Araştırma Enst.

Çeviren : Dr. Salih YILMAZ

Yetiştirme Hast. Lâb. Şefi Etlik
Vet. Kontrol A. Enst.

İnterferon.. hücrel proteinler olup antiviral ve antiproliferativ bir etkiye sahiptirler. Bunlar canlı hücrelerin uygun şekilde stimüle edilmeleriyle organizmada teşekkül eder. Bugün için birbirinden kimyasal - fiziksel, serolojik ve kısmende biyolojik özellikleri dolayısıyla ayrılabilen 3 tip interferon tanınmaktadır. İnterferonların oluşmasında doku hormonlarında olduğu gibi bir sıra bioşimik olayların cereyan etmesi gerekmektedir. Hücrelerin bu tür irritasyonları; örneğin viral enfeksiyonlarda, hücrelerin Ribonuülein asitlerle, Endotoxinlerle veya miltojen maddelerle muamelelerinde meydana getirilebilir. İnterferonlar direkt olarak etki yapmayıp, hücrelerin üst yüzeyleriyle temaslarında meydana gelen sentezler sonunda oluşan maddelerle komplike bir şekilde etkilerini gösterirler. Virusu genetik maddeleri bozan anzimler, proteinlerin birleşmesini önleyen inhibitörler bu maddelerdendir.

İnterferonsistemi; organizmanın virus enfeksiyonlarından korunmasında çok çabuk etki gösteren nonspesifik bir engel teşkil etmektedir. Bu sistem tam olarak etki yapamamaktadır. Çünkü virus türlerinin çoğunluğu bu savunma sistemini kısmen geçebilecek bir mekanizma geliştirmiştir. Virus enfeksiyonlarının atlatılmasında «İnterferon» sisteminin ne kadar önemli bir rol oynadığı deneysel olarak kanıtlanmıştır. Deneme hayvanlarına «Antiinterferon» serumu enjekte edildikten sonra çok az dozda verilen enfeksiyon dozları bir çok virusi hastalıklarda bunların ölmesini sonuçlandırmıştır.

İnterferonlar yalnız virusların çoğalmasını durdurmayıp aynı zamanda başlangıçta da bahsedildiği gibi hücrele-

rin üremesinde durdurmaktadırlar. bu ikinci özellikleri bilhassa tümörlerin oluşmasında çok faydalı sonuçlar vermektedir. Bunların dışında Leukozytler tarafından oluşturulan İnterferonlar, belirli Lymphozytlerin oluşmalarını ayarlamak suretiyle organizmanın bağışıklık yapısı üzerine büyük etki yapmaktadırlar.

Şu anda İnterferonun tıpta kullanımı çok aktüel bir konudur. Belli virus enfeksiyonlarının örneğin Herpes Zoster'in tedavisinde İnterferondan çok iyi sonuçlar alınmıştır. Son yıllarda herşeyden önce İnterferonun tümörlerin tedavisinde kullanımı eğilimi oldukça artmış bulunmaktadır. Bilinen bir gerçek varsa o da İnterferonun çok pahalı bir madde oluşu ve bu haliyle ancak çok ileri bir zamanda veteriner hekimlikte ancak küçük hayvanların tümörlerinin tedavisinde yer alabileceği söylenebilir.

Unutulmaması gereken diğer bir hususta İnterferonun hücre biyolojisinde olduğu gibi deneysel virus araştırmaları içinde çok ilginç bir madde olduğudur.

İnterferon konusu ilk önce «Şap» salgını viruslarının kankerlerinin tesbitinde bunların birbirleriyle ilişkisi olup olmadığı hususuyla karşımıza çıkmaktadır. Şap virusu İnterferona karşı çok duyarlı bir reaksiyon vermektedir. Hücre kültürlerinin çok az miktarda İnterferonla muamelesinde «Antiviral» bir ortam meydana gelmekte ve bunu sonunda da Şap virusunun üremesi durduğu gibi viruslar tarafından hücrelerin bozulması (dejenerasyonu) baskı altına alınmakta diğer bir deyimle önlenmektedir. İnterferonun bizzat şap virusu tarafından oluşturulması için çok az miktarda bir interferonun söz konusu ortamda varlığı yeterli olmaktadır. Dana böbreği epitel hücre kültürleri üzerinde yapılan birçok deney bu suretle etkilenmiştir.

İnterferonun etki mekanizması üzerinde yapılan araştırmalar; İnterferonla muamele edilmiş olan hücre kültürlerinde interferon konsantrasyonuna bağımlı olarak enfekte hücrelerin daha az virus ürettikleri ve bunun sonucunda da her bir hücrede çok daha az virus partikülünün oluştuğunu göstermiştir. Bunun dışında bilinen virus çoğalma siklusunun diğer bir deyimle hücreler içindeki virus üreme süresinin daha uzadığı sap-

tanmıştır. Ayrıca Interferonun etkisi diğer antiviral maddelerle olan kombinasyonlarında örneğin «Guanidin» le daha fazla artmaktadır.

Son zamanlarda Interferon oluşumuna sebebiyet verme özellikleri dolayısıyla birbirinden ayrılabilen çeşitli şap virusu suşları veya suptipleri bulunmuştur. Bu husus; şap virusu suşlarının az veya çok hücreler içindeki Interferon üretimini bloke etme hassasına sahip olduğu esasına dayandırılmaktadır. Bu özellik enfekte hücreler içindeki bir veya birden fazla virusspesifik proteinlerin etkisine dayandırılmakta olup çok çabuk çoğalma ile birlikte «ŞAP» virusu Interferonsystemi vasıtasıyla organizmanın savunmasını aşabilmektedir.

Bu tez (görüş); Interferon oluşumunu baskı altında tutma özelliğini çok fazla oranda kaybetmiş bulunan ve O₁ Lif olarak tanımlanan Şap virusunun Mutant bir tipinin izolesiyle teyid edilmiştir. Bu Mutant suş 1975 yılında Rump ve Ahl tarafından detaylı olarak incelenmiş ve deneme hayvanlarında meydana getirdiği syptomlar gözlenmiştir.

Bu husustaki araştırmalar; interferon teşkil etmeyen ve dolayısıyla mutant virusların üreyerek çoğalmasını engellemeyen (BHK-21; IB-RS-2) permanent (Zellinien) hücrelerin denemelerde kullanılmasıyla mümkün olabilmektedir. Mutant O₁ Lif suşu birçok özellikleriyle saha suşu O₁L ayırd edilebilmektedir. Mutant suş hücresele RNS - ve proteis sentezini çok daha az etkilemektedir. Bu farklılık; O₁ Lif suşu ile enfekte olan hücrelerdeki kuvvetli interferon sentezini açıklamaya yetmemektedir. Saha tiplerindeki bir protein yardımı ile interferon teşkilinin durdurulduğu indirekt olarak enfekte hücrelerin «Guanidin» le muamele edilmesiyle isbatlanmıştır. Diğer bir deyimle Guanidinle muamele edilen enfekte hücrelerde interferonun oluştuğu görülmüştür. Deneylerde kullanılan ve Guanidine resistant mutant şap virus suşları interferon teşkilinde Guanidine karşı herhangi bir reaksiyon göstermemektedirler. Burada ilginç olan husus ise; Guanidinin saha suşu O₁L ile enfekte hücrelere nazaran mutant O₁ Lif tipi ile enfekte hücrelerde çok daha az interferon üretimini arttırdığının müşahade edilmiş olmasıdır. Bundan; saha tiplerinin Guanidinle muamelesinde olduğu gibi mutant tiplerde proteinlerin yapısında bir değişiklikliğin meydana geldiği sonucu çıkarılabilir. Diğer maddeler ör-

neğin çinko'da Guanidin gibi bir etki yaparak Şap virusu ile enfekte hücrelerde kuvvetli bir interferon sentezine yol açmaktadır. Bu denemelerden şu soru akla gelebilir;

Acaba O_1 Lif suşu ile hayvanlarda yapılan deneysel enfeksiyonlarla saha suşundan tefrik edilebilir mi? Bu husus bu bakımdan farelerde, sığırlarda ve domuzlarda deneysel olarak araştırılmıştır. O_1 Lif virus suşunun her üç hayvan türünde de aşıkâr bir durumda patojenitesinin azaldığı müşahede edilmiştir. Sığırlarda intranasal enfeksiyonda Rhinitis müşahede edilmiş olup burun akıntısında interferonun çıkarıldığı tesbit edilmiştir. Domuzlarda intranasal enfeksiyonda şap hastalığının herhangi bir symptomu meydana gelmemiştir. Bunun dışında O_1 Lif suşu ile enfekte edilen sığır ve domuzların saha tipi virusla chalenglerinde (test enfeksiyonunda) bağışık oldukları saptanmıştır. Alınan bu sonuç; genetik bakımdan yeterli bir stabilitat gösteren mutant tiplerden meselâ O_1 Lif mutant suş tipinden canlı aşı üretiminden istifade edilebileceğini göstermektedir.

Mutant Olif suşu; sığır böbrek epitel hücrelerinde fazla miktarda sığır interferonunun prodüksiyonu ve bunun etkisinin danelarda denenmesi imkânını vermiş bulunmaktadır. Şab virusu yanında diğer bilinen bazı viruslar örneğin Newcastle ve mavi dil viruslarında çok interferon meydana getirdikleri mälumdur.

Diğer taraftan Polyinosin asitli diğer adıyla Polcytidyl asiti gibi sentetik çift bağılı - RNS birkaç hücre sisteminde iyi bir interferon oluşumuna sebebiyet vermektedir. Bu maksatla araştırmacılar mukayeseli olarak sığır böbrek hücrelerini bu viruslar ve yukarıdaki maddelerle muamele ederek interferon oluşumu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir.

Bu maksat için elde çok basit olarak yapılabilen ve tekrarlanabilen bir test metodunun mevcut olması ve metodla fazla sayıda interferon miktarının tesbiti istenen numunelerin işlenebilmesinin mümkün olması gereklidir. «Ahl ve Rump» 1976 da sığırların enterovirus'u ile şap virusunun test virusu olarak kullanıldığı ve deneylerin domuz böbreği zellinien (sellayn) «IB - RS - 2» de yapıldığı bir test metodu geliştirmişlerdir. Bu test'te; test virusuna karşı (challengevirusu) interferon preparatları-

nın hangi dilüsyonuna kadar hücrelere bir koruyuculuğun verildiği ölçülmüştür. Burada kullanılan hücrelerin stabilitesi ve bir örnekliği, değişik zamanlarda yapılan deneylerin mukayese edilebilmelerine imkân vermiştir.

Organizmadaki veya tahriş edilen hücrelerdeki «Interferon sentezi» nin muntazamlığı kompleks bir olaydır. Araştırmacıların çalışmalarında bu olaylar zinciri hakkında aydınlatıcı bir görüş elde etmeye çaba sarfettikleri belirtilmektedir. Buradaki gayenin hücre kültürlerinden elde edilen interferon ürününün elde edilen bilgiler ışığında daha çok arttırılmasıdır. Araştırmalar sonucunda sığır Interferonunun kazanılmasında sentetik maddeleri yerine uygun bir virusun kullanılmasının daha iyi olduğu meydana çıkmıştır. Fakat bu arada virüslara has inhibe edici faktörlerin baskısı altında tutulması gereklidir. Araştırmacılar bu metotla; halihazırda 1 cm² lik hücre yüzeyinden ortalama olarak 4000 ünite Interferon elde ettiklerini bildirmektedirler. Geçici bir deneyle; kısmen arındırılmış sığır interferonunla danaların dayanıklılık gösterdikleri anlaşılmıştır. Ki bu husus ilerde bunun virus enfeksiyonlarında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Hayvan veya insanlarda Interferonun (Exegen olarak) lokal veya parenteral yolla kullanılması bir fırsat teşkil etmektedir. Diğer taraftan ikinci bir alternatifte belli organlarda; endogen olara kinterferon oluşumunu tahrik etmektir. Buda ya endogen interferon oluşumuna sebebiyet veren maddelerin inokulasyonu veya apatojen bir virusla meydana getirilen enfeksiyonla mümkün olabilir. Ahl ve Straub'un (1971) yapmış oldukları bir çalışmada; sığırların enfeksiyöz Rhinotracheitis ve enfeksiyöz pustulovulvovaginitis viruslarının intranasal veya genital yolla (IBR ve IPV) bulaştırılmalarında fazla miktarda Interferon oluşumuna sebebiyet verdiklerini tesbit etmişlerdir.

Diğer müteakip çalışmalarında (AHL ve Straub 1976); hücre kültürlerinde devamlı pasaj suretiyle attenüe edilmiş olan IBR - IPV viruslarının çok daha iyi Interferon oluşumuna sebebiyet veren etken olduklarını saptamışlardır. Attenüe edilmiş olan IBR - IPV virusları hiç bir klinik symptom göstermeden virulant virus gibi burun ve genital organların mukozalarında çoğaldıklarını tesbit etmişlerdir. Bu arada araştırmacılar

mukozaların enfekte kaldığı virusun çoğaldığı sürece interferonun oluştuğunu ve büyük bir kısmının sekretlerle dışarı atıldığını tesbit etmişlerdir. Örneğin bir gram burun akıntısında; 100000 ünite Interferonun bulunduğunu ve 6 gün boyunca interferon titresinin beher gram burun akıntısında 10.000 üniteden fazla olduğu saptanmıştır. Bu değerler; tedavi için gerekli olan kriterlerin çok üzerinde bulunmaktadır.

Bu tarzda elde edilen interferonların antiviral etkileri deneysel olarak kanıtlanmıştır. Bu deneylerde sığırlar; avirulant IBR - IPV virüsleriyle püskürtme suretiyle enfekte edilmelerinden bir veya iki gün sonra Şap virusu ile test enfeksiyonuna (Challenge) tabi tutulmuşlardır. Deney sonunda; test virusunun gerek çoğalmasında ve gerekse salgılarıyla dışarı atılmasında diğer taraftan klinik symptomlarda kontrol hayvanlarına nazaran oldukça bir gerilemenin diğer bir tabirle azalmanın meydana geldiği müşahade edilmiştir. Bu denemelerde; pratikte avirulant virüslerin interferon doğurucu olarak sığırların bilhassa üst teneffüs yolları viral enfeksiyonlarına karşı kullanılabilmesi imkânı elde edilmiştir. Burada bir sakınca bulunmaktadır; interferon doğurucu olarak kullanılan virüsün; kendisine karşı lokal bir bağışıklığın oluşmasına sebebiyet vermesidir. Yenilenen virüsü enfeksiyonda bu virus istenilen miktarda artık interferon oluşumunu sağlamıyacaktır. Avirulant «IBR - IPV» virüsü sığırlarda interferon doğurucu olarak kısa bir süreden beri ticarete bir preparat gibi bulunmakta ve satışına müsaade edilmiş bulunmaktadır.

Endogen Interferonlar; çeşitli virüs enfeksiyonlarının seyri esnasında organizma içinde oluşmakta olup bunlar lokal olarak veya serumda ispatlanabilmektedir. Araştırmacılar sığırlarda solunum yolları enfeksiyonlarını meydana getiren «IBR - IPV» mucosal - disease - virüsü, Rhino virüsü ve paraenflüenza - 3 virüsü ile meydana gelen enfeksiyonlardan sonra interferon oluşumunu tetkik etmişlerdir.

Ahl ve Straub, 1975; yaptıkları diğer müteakip bir çalışma ile çeşitli enfeksiyonları daha antikorlar oluşmadan ilk safhalarında değişik interferonların varlığına dayanılarak serum ve burun akıntılarının muayenesiyle tefriki teşhise gidilebileceğini kanıtlamışlardır. Bu çalışmalar sonunda hiç bir virüs lokal olarak

IBR - IPV virusu kadar interferon husule getirmediklerini fakat buna mukabil serumdaki miktarın ise relâtiv olarak az olduğunu ispatlandığını bildirmişlerdir. Buna mukabil Mukosel diases (MD) enfeksiyonunda burun mukazasında interferonun bulunmamasına rağmen serumda fazla miktarda interferonun bulunduğu görülmüştür. Diğer taraftan Rhinoviruslarla Peraenfluenza - 3 virusu ile meydana gelen enfeksiyonlarda ise burun a-kıntısında ve serumda relâtiv olarak interferonun az bulunduğu ve bunun sebebinde bu tür virusların mukozalarda az üremelerine bağlanabileceğini ifade etmişlerdir. Yukarıdaki bulgular Interferonun veteriner viroloji için ilginç olduğunu ve pratikte büyük önem taşıdığını göstermektedir.

Bu yazı «Arbeiten aus der Bundesforschungsanstalt für viruskrankh. der Tiere, 25, 93 - 98, 1980» de yayımlanmıştır.