

Sitokinler ve Romatolojik Hastalıkların Tedavisindeki Rollerini

CYTOKINES AND THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID DISEASES

Mehtap ÇAKIR*, Göksal KESKİN*, Nursen DÜZGÜN**

* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, İmmünoloji BD,

** Uzm.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, İmmünoloji BD,

*** Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, İmmünoloji BD, ANKARA

Sitokinler hücreler arası iletişimi sağlayan, lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar cevapta, yara iyileşmesi ve hematopoezde rol alan, küçük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Monosit, makrofaj, lenfosit, nötrofil, mast hücresi, fibroblast, endotel, epitelyal hücreler tarafından üretilirler. Sitokin terimi interlökinler (IL), interferonlar (IFN), büyüme faktörleri ve koloni stimüle eden faktörleri (CSF) içermektedir. Bu proteinler hedef hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını ve fonksiyonlarını etkiler. Hedef hücrelerde her sitokin için bağlanabilecekleri spesifik yüzey reseptörleri mevcuttur. Birbirleri ile etkileşimleri aynı veya zıt yönde olabilir. Romatolojik hastalıklarda primer olarak rol oynayan (1), doku hasarından sorumlu olan veya bu hasarı azaltacak yönde etki eden sitokinlerden başlıcaları IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IL-1 reseptör antagonisti, Tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), Transforming growth factor-beta (TGF-beta), IFN-gama ve GM-CSF'dür.

Bu sitokinlerden özellikle IL-1 ve TNF-alfa'nın pekçok infeksiyöz hastalıkta, romatolojik hastalıklarda, otoimmün endokrin hastalıklarda rol oynadığı biliniyor (2). İnfeksiyöz ve inflamatuvar olaylardaki ateş, endojen pirojenlerin salınımına bağlıdır ve bunlardan en önemlisi IL-1'dir. Romatolojik hastalıklarda önemli rol oynayan sitokinlerden IL-1 ve TNF-alfa eklemde sinoviyal proliferasyonu, prostaglandin ve kollajenaz üretimi, T lenfositlerden lenfokin salınımı (IFN, CSF, IL-2, IL-4, IL-5), B lenfosit proliferasyonundan ve antikor üretiminden sorumludur. IL-6 ise B hücre replikasyonu, diferansiyasyonu ve antikor üretimini etkiler, immün cevabı stimüle etmede IL-1 ve TNF-alfa ile sinerjistik etki gösterir. IFN-gama immünregülatör bir sitokindir ve en güçlü makrofaj aktivatörüdür. TGF-beta T hücre proliferasyon ve lenfokin üretimini, B hücre proliferasyon ve antikor üretimini, NK hücre aktivitesini inhibe eder. IL-8 ise bir kemokindir ve nötrofil, T lenfosit ve bazofiller için kemoatraktandır. Bu bilgilerin ışığında sitokinlerin kullanımının veya inhibisyo-

nunun bazı hastalıkların tedavisinde yeri olabileceği düşünülmüştür.

Sitokinlerin romatolojik hastalıkların tedavisinde etki şekilleri (3,4):

- Sitokin üretiminin inhibisyonu
- Sitokinlerin birbirlerine zıt etkileri
- Sitokinlere protein bağlanması
- Sitokinlere karşı antikorlar
- Sitokin reseptör ekspresyonunun regülasyonu
- Soluble sitokin reseptörleri
- Sitokin reseptör antagonistleri

SİTOKİN ÜRETİMİNİN İNHİBİSYONU

Sitokinler lokal olarak hastalığın olduğu dokularda üretilirler. Otokrin ve parakrin yolla etki ederler. Buradan yola çıkarak proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunun insan otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarında tedavi edici olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla kullanılan ajanlar şunlardır (3): Kortikosteroidler, siklosporin-A, pentoksifilin, adenozin, östrojenler, IL-4 ve IL-10.

Kortikosteroidlerin esas antiinflamatuvar etki mekanizmasının sitokin üretimini baskılayarak olduğu kabul edilmektedir (5). Steroidler, kronik inflamasyonda rol alan IL-1, TNF-alfa, GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8'in transkripsiyonunu ve IL-2'nin reseptör sentezini inhibe ederler.

Siklosporin-A'nın immünosupresif etkisini lenfosit sitokin üretimini inhibe ederek göstermekte olduğu düşünülmektedir. Aktif T hücrelerinde IL-2 geninin transkripsiyonunu inhibe eder (6).

Son zamanlardaki çalışmalarda, sitokin üretiminin inhibe edilmesi için ek terapötik yaklaşımlar denemektedir. Ksantin derivativesi pentoksifilin TNF-alfa'nın hem üretimini hem de etkisini inhibe ettiği bildirilmektedir (3). Bu amaçla TNF-alfa üretiminin fazla olduğu hastalıklarda kullanımı araştırılmaktadır.

Adenozin ve yapısal analogları sıçan periton makrofajlarında TNF-alfa üretimini spesifik olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (3).

Geliş Tarihi: 15.05.1996

Yazışma Adresi: Dr.Mehtap ÇAKIR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD, ANKARA

Östrojenin osteoporozu önlemedeki etkisinin bir kısmının IL-6 üretiminin inhibisyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (3).

Proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etmenin bir yolu da anti-inflamatuvar sitokinler olan IL-4 ve IL-10'un verilmesi olabilir. Bu sitokinler IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 ve GM-CSF üretimini monosit ve makrofajlarda potent olarak inhibe ederler (7). Doğal olarak varolan antiinflamatuvar sitokin IL-1ra'nin sentezini artırır. IL-10 makrofajların kuvvetli bir inhibitörüdür, primer olarak IFN-gama'nın MHC Class 2 antijen ekspresyonu ve sitokin sentezi gibi uyarıcı etkilerine karşı etki yapar. Böylece makrofajlarca antijen prezentasyonunu ve indirekt olarak T hücre fonksiyonlarını inhibe eder (8). Ancak direkt olarak IL-4 ve IL-10 vermenin veya endojen üretimlerini indirekt olarak arttırmanın insan hastalıklarında terapötik olarak kullanılıp kullanılmayacağı henüz tam olarak bilinmemektedir.

SİTOKİNLERİN BİRBİRLERİNE ZİT ETKİLERİ

Hücreler *in vivo* olarak pek çok sitokine maruz kalırlar. Hastalıklı bir organda üretilen sitokinler oradaki hücrelerin natürüne, diferansiyasyon ve aktivasyon düzeylerine bağlıdır. Hedef hücrelerde bazı sitokinlerin biyolojik etkileri diğerleriyle zıt yönde olabilir. Bu etkiler genellikle *in vitro* incelenmiş olmasına rağmen, büyük ihtimalle *in vivo* olarak da gerçekleşmektedir.

Romatoid artrit (RA)'li hastaların eklemlerinde fibroblast ve kondrositlerin kollajenaz üretimi doku hasarına katkıda bulunur. Tersine sinovyal fibroblastlarca kollajen üretimi iyileşme safhasının bir parçasıdır. IL-1 ve IL-6'nın serum seviyeleri RA'lı hastalarda intramüsküler altın tuzlarının enjeksiyonu (aurotiyomaleat) ile hastalık aktivitesi azalırken, serum IL-6 seviyeleri de azalmaktadır (11). TNF-alfa ve IFN-gama ise romatoid sinoviyal fibroblastlarda TGF-beta ile indüklenen kollajen ve fibronektin sentezini engeller. Makrofajların ise cevabı değişkendir, hem IL-1 hem TNF-alfa bu hücrelerce kollajenaz üretimini başlatırlar. IL-4 ve IFN-gama ise bu cevabı azaltırlar.

İnsan otoimmün ve kronik antiinflamatuvar hastalıklarında MHC Class 2 antijen ekspresyonu önemli yer tutar. MHC Class 2 ekspresyonu immün yetenekli hücrelerde bulunur. Ancak organ spesifik otoimmün hastalıkta artan sayıda aberan HLA-DRA ekspresyonu, hedef organın epitelyal hücrelerinde tanımlanmıştır. Bu beklenmeyen DR pozitifliği hastalığın erken safhalarında belirlemektedir. Viral bir enjeksiyon veya başka bir stimulus lokal IFN-gama üretimine neden olur (12). *In vitro* ve *in vivo* pek çok lenfoid olmayan hücrede, IFN-gama HLA Class 2 antijenlerinin ekspresyonuna neden olur. Aberan DR ekspresyonunun uyarılması sadece IFN-gama'ya bağlı bir olay değildir. IFN-alfa, IFN-beta ve TGF-beta epitelyal hücrelerde monosit ve makrofajlarda IFN-gamanın aracı olduğu HLA-DR ekspresyonunu inhibe ederler. Bu durum TNF-alfa için daha farklıdır. İmmatür

hücrelerde IFN-gama ile başlayan HLA-DR ekspresyonunu arttırırken, matür hücrelerde antagonize ederler.

Bottazzo ve Feldmann tarafından önerilen şöyle bir hipoteze göre (13), epitelyal hücrelerce uygun olmayan Class 2 molekül ekspresyonu antijen sunan hücrelerin devre dışı bırakılıp, epitelyal hücrelerin T hücrelere otoantijen sunmasına neden olur. Bu durum CD4+T hücreleri aktive etmekte, ve proliferasyonuna neden olmakta, lenfokin salınımı ve sitotoksik T lenfositlerle beraber otoantikor üreten B hücreleri doku hasarı ve ileri DR ekspresyonuna katkıda bulunmaktadır. Bu süreç otoimmün cevabı uyarabilir. Bu hipotez ortaya konduktan sonra önemli deneysel destekler almıştır. Ancak tamamen kabul görmemiştir, açıklanamayan bazı sorular vardır. Örneğin Class 2 antijenleri normal insan gastrointestinal sisteminde ve adrenal kortekste, aterosklerotik plaklarda, kronik karaciğer hastalıklarında, otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında da eksprese olmaktadır. Bu da HLA-DR ekspresyonunun lenfoid olmayan hücrelerde otoimmünite, hatta inflamasyon olmadan bulunabileceğini göstermiştir. Ayrıca Class 2 antijenleri ile sınırlı olan T hücre cevabı, antijenin ilk formuna değil, antijen sunan hücrelerde metabolik işlem gördükten sonraki haline karşı oluşmaktadır. Bu işlemleri lenfoid olmayan hücrelerin yapip yapamadığı tam olarak bilinmemektedir (13).

TGF-beta ile yapılan çalışmalar ise bir sitokin hem proinflamatuvar hem de immünsupresif etkisinin olabileceğini göstermektedir (14). TGF-beta'nın bir hastalıkta nasıl bir rol oynayacağı, latent TGF-beta üretimi, TGF-beta reseptör ekspresyonu düzeyi, farklı diferansiyasyon ve aktivasyon safhasındaki hedef hücrelerin ona karşı farklı cevaplarına bağlıdır. TGF-beta'nın majör bir etkisi de ekstrasellüler matris proteinlerini (kollajen, fibronektin) arttırmasıdır. TGF-beta doku tamirinde önemli olmasına rağmen, fazla miktarı zararlı düzeyde fibrozise neden olabilir (15). TGF-beta üretim ve etkisinin kontrolünün bu nedenle kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli olabileceği düşünülmektedir. IFN-gama muhtemelen sklerodermali hastalarda TGF-beta'nın rol oynadığı doku fibrozisini azaltmak için denenmektedir.

TGF-beta romatoid sinovyal sıvı ve dokularda fazla miktarda bulunmuştur ve IL-1 ve TNF-alfa'nın hasar yapıcı etkisini antagonize ettiği düşünülmektedir. Bu durumda TGF-beta'nın romatoid artritli hastalara verilmesi faydalı olabilir. Ancak bir yandan da fibrozis ve ankilozu arttırabileceği hatırlanmalıdır.

SİTOKİNLERE PROTEİN BAĞLANMASI

Sitokinlerin dolaşımında proteinlere bağlandığı bilinmektedir, hem sitokinlere karşı antikor hem de soluble sitokin reseptörleri bu bağlanmanın büyük kısmından sorumludur. Bunlardan başka iki adet insan proteini olan üromodulin ve alfa 2-makroglobulin *in vivo* olarak sitokinlere bağlanır, ancak bu bağlanmanın fizyolojik önemi bilinmemektedir (3).

Üromodulin böbreklerde sentezlenen bir proteindir ve IL-1 ve TNF-alfa'ya yüksek afinite ile bağlanır. Bu bağlanmanın sonuçları anlaşılammıştır. Sitokinlerin sol-

uble proteinlere bağlanması ile sitokinin vücuttan atılımı hızlanabilir veya biyolojik özellikleri bloke olarak ya da normal aktivitesi ile vücutta kalım süresi uzar.

Alfa 2 makroglobulinin sitokine bağlanması bu paradoksa bir başka örnektir. Pek çok sitokin alfa 2 makroglobuline bağlanması zayıftır ve fizyolojik olarak önemsiz olabilir, ancak proteolitik enzimler alfa 2 makroglobulinin yapısını değiştirmektedir ve onu yavaş bağlandıktan, sitokine hızlı bağlanan bir forma çevirmektedir. Alfa 2 makroglobulin-sitokin kompleksleri hepatosit, makrofaj, fibroblastların spesifik reseptörlerince tanınmaktadır ve fagositoz olmaktadır. Bu bağlanma sonucu immünoassaylerde sitokinlerin antijenik epitoplari maskelenir, bioassaylerde sitokine reseptör bağlanması ve stabilite inhibe olur. İn vivo etkiler ise sitokin dağılımının, reseptöre bağlanma düzeyinin değişmesidir. Hızlı bağlanan alfa 2 makroglobulinler ile sitokin klirensi de artar.

SİTOKİNLERE KARŞI ANTİKORLAR

Sitokinlerin hasar veren biyolojik etkilerini inhibe etmek için bir diğer mekanizma sitokine karşı antikorlardır. Bazı sitokine karşı doğal olarak antikor vardır, ancak bunların sitokinlerin etkilerini inhibe edip etmediği bilinmemektedir. Bazı rekombinant sitokinlerin tedavi amaçlı verilmesinde de etkili nötralizan antikorlar üretilebilir (3).

IL-1 alfa Antikorları

Normal bireylerin %25'inde pozitifdir. Bu antikor IL-1 alfa ile bağlanır ve bir dantel yapı oluşturur. İmmünoassaylerde IL-1 alfa'nın tesbit edilmesini önlerler. Yani serumda ve diğer biyolojik sıvılarda IL-1 alfa'nın saptanamamasının nedeni olabilirler. Ancak IL-1'in insanlardaki majör ekstrasellüler formu olan IL-1 beta'ya karşı otoantikor normal ve hastalıklı serumlarda saptanmamıştır (3). Bunun önemine gelince, romatoid artritli hastalarda, Graves'li ve pernisiyöz anemilerin %50'sinde IL-1 alfa'ya karşı otoantikor saptanmıştır (16). Ancak bunların sitokin dolaşımdaki ömrünü mü uzattığı yoksa reseptöre bağlanmasını bloke mi ettiği tam olarak bilinmemektedir.

TNF-alfa antikorları

Doğal antikoru yoktur. Romatoid artrit tedavisinde TNF-alfa'ya karşı antikor çalışmalarında cesaretlendirici sonuçlar alınmıştır (17). Farelerde kollajenle indüklenen artrit tedavisinde monoklonal TNF-alfa antikorlarının egzojen verilmesi aritri önemli düzeyde iyileştirmiştir (18).

Yine bir başka açık faz I/II çalışmada aktif romatoid artritli 20 hastaya, iki haftalık bir periyotta 2 veya 4 haftalık insan-fare monoklonal TNF-alfa antikoru infüzyonu yapılmış ve hastalar 8 hafta takip edildiğinde önemli düzeyde yan tesir görülmemiş, 3.haftada başlayan klinik ve serolojik bulgularında önemli düzelmeler olmuştur ve 8-25 hafta kadar devam etmiştir (19).

IL-3, IL-4, IL-6 ve IL-7 Antikorları

Yapılan araştırmalarda, IL-3,4,7'ye karşı nötralizan antikor verilmesi farelerde bu sitokinlerin in vivo etkilerini

uzatmıştır (20). Ancak daha yüksek oranda sitokin antikoru verilmesi, sitokinlerin in vivo aktivitesini önlemiştir. Bu muhtemelen, IL-3,4,7'nin fagositozlu dolaşımdan uzaklaştırılmalarına bağlıdır. Yani bir sitokine karşı monoklonal antikor, o sitokinin in vivo biyolojik etkisini inhibe edebilir veya artırabilir, bu antikor/sitokin oranına ve oluşan immün komplekslerin natürüne bağlıdır.

Normal insanların %15'inde IL-6 doğal antikoru mevcuttur. Sklerodermalıların serumlarında artmış sıklıkta bulunur (21). IL-6'nın immünoassayle tespit edilmesini engeller, antikor/sitokin oranı ile ilgili verilen bilgiler bu sitokin için geçerlidir.

TGF-beta Antikorları

TGF-beta doku fibrozisinde rol oynayan kuvvetli bir sitokindir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, ratlarda streptokokal hücre duvarı ile indüklenen artritte tek anti-TGF-antikor injeksiyonu inflamatuvar sinovitin hem akut hem kronik safhasını önemli düzeyde engellemiştir (22).

Sonuç olarak, TNF-alfa ve TGF-beta'ya karşı monoklonal antikorlar belli hastalıklarda fayda sağlayabilir.

SİTOKİN RESEPTÖR EKSPRESYONUNUN REGÜLASYONU

TNF-alfa'nın reseptör ekspresyonunun seviyesi ile TNF-alfa'ya cevap artıp azalabilir (23). Bu mikroçevredeki sitokinlerin varlığı ile değişebilmektedir. IL-1 ve TNF-alfa, TNF-alfa reseptör ekspresyonunu artırırken, IFN-gama azaltır. İki tip IL-1 reseptörü vardır. Sadece tip 1 IL-1 reseptörünün hedef hücrelerde biyolojik cevabı indüklediği düşünülmektedir. Tip 1 IL-1 reseptörünün ekspresyonunu, IL-2 ve IL-4 T hücrelerinde PDGF fibroblastlarda ve IFN-gama keratinositlerde artırır (3). TGF-beta ise miyeloid hücrelerde ve artiküler kondrositlerde IL-1 reseptör ekspresyonunu azaltır (3).

Ancak bunlar çoğunlukla in vitro gözlemlerdir. Teorik olarak bir hastalıkta bir sitokin zararlı etkisinden korunmak için reseptör ekspresyonunu azaltan bir terapötik ajan verilmesi durumu düzeltici etki yapabilir.

SOLUBL SİTOKİN RESEPTÖRLERİ

Teorik olarak bu reseptörler sıvı ortamdaki sitokine bağlanarak, onun hücre reseptörlerine bağlanmasını engellerler. Ancak bazı, solubl sitokin reseptörlerinin sitokin dolaşımdaki süresini azaltarak etkisini artırdığı görülmüştür.

Solubl TNF-alfa reseptörleri

TNF'nin iki farklı reseptörü vardır. Bunlar RA'lı hastaların sinoviyal sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunur (23). Ek olarak RA'li ve SLE'lu hastalarda dolaşımda artmış düzeyde bulunurlar (3). SLE'lu hastalarda bu seviyeler hastalık aktivitesi ile korele gitmektedir. İn vitro olarak, bu reseptörler, TNF-alfa için belirgin inhibitör aktivite gösterirler. Ancak in vivo olarak etkileri tartışmalıdır.

Bazı in vitro çalışmalarda ise farklı bir sonuç elde edilmiştir. Düşük solubl TNF-alfa reseptör konsantrasyonunda, TNF-alfa etkileri artmaktadır (24). Bu durumda, solubl TNF reseptörleri, TNF'ü biyolojik olarak aktif trimerik yapısında stabilize ederler ve inaktif monomere ayrışmasını engellerler. Aslında, solubl TNF reseptörleri, hem TNF-alfa taşıyıcısı hem de biyolojik aktivite antagonist olarak iş görebilirler (25). Bulunduğu vücut boşluğunun rölatif tipine bağlı olarak TNF-alfa'nın solubl reseptörle kaplanan spesifik epitopunun tipine göre TNF-alfa'nın biyolojik etkileri artar veya azalabilir.

Solubl IL-1 reseptörleri

Tip I IL-1 reseptörleri T hücre, fibroblast ve endotel hücrelerinde, Tip 2 reseptörleri ise B hücre, nötrofil ve makrofajlarda vardır. Sadece tip 1 IL-1 reseptörü intraselüler bir sinyal iletime fonksiyonuna sahiptir, çünkü tip 2 reseptörün intrasitoplazmik kısmı kısadır ve fonksiyon görmez. Her iki reseptörün ekstrasellüler kısmı proteolizis ile ayrılıp solubl reseptör oluşturabilir. Bu reseptörler IL-1 cevabını in vitro inhibe edebilirler ancak in vivo etkileri tam olarak bilinmemektedir (26).

Solubl IL-2 reseptörleri

Dolaşımda genellikle vardır ve otoimmün, enfeksiyöz, inflamatuvar ve neoplastik olaylarda nonspesifik aktivite belirleyicisi olarak yükselir. Ancak bu reseptörler IL-2'ye onu in vivo taşıyacak kadar veya fonksiyonunu inhibe edecek kadar kuvvetli bağlanmazlar.

Solubl IL-4 reseptörleri

Bunların in vivo olarak IL-4 inhibitörü olmaktan çok taşıyıcı olarak fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir (27). Yani doğal olarak bulunan solubl IL-4 reseptörleri IL-4 etkisini artırır. Ancak insanlarda henüz yapılan çalışma yoktur.

Solubl IL-6 reseptörleri

Romatolojik hastalıklarda etkileri hakkında bilgi yoktur.

SİTOKİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Hem TNF-alfa hem IL-1 insan otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarında patofizyolojik öneme sahiptir. Monosit ve makrofajların primer ürünleridirler ancak başka hücrelerce de sentez edilirler. TNF-alfa ve IL-1 pek çok organda kollejenaz üretimi ve diğer nötral proteazların üretimi ile doku yıkımından sorumlu olabilirler.

IL-1 için spesifik bir reseptör antagonistinin tanımlanması bir sitokin için doğal reseptör antagonistinin tanımlanmasında ilk olmuştur. IL-1ra'nın iki yapısal varyantı vardır. Bir sekretuar ve bir de intraselüler formu mevcuttur. Sekretuar olanı monositler, intraselüler formu keratinositler ve diğer epitelyal hücreler salgılar. Her iki varyantın da plazma IL-1 reseptörlerine eşit afinite ile

bağlanabildiği ve IL-1'in reseptöre bağlanmasını kompetitif olarak bloke ettiği düşünülmektedir. IL-1ra'ı IL-1 ailesinin bir üyesidir. İncelenen farklı hücre sistemlerinde saf reseptör antagonisti olarak fonksiyon gördüğü bildirilmiştir (3). Ligand reseptör kompleksinin internalizasyonunu inhibe ettiğinden bazı biyolojik cevapların stimülasyonunu engelleyebilir. İntrasellüler proteinlerin fosforilasyonunu da inhibe eder (3). Primordiyal IL-1 formunda geliştiği ve reseptörlere bağlanabildiği ama onları aktive etmediği söylenebilir. Üretimini in vivo olarak IL-4, IFN-gama, IFN-alfa artırır (28).

İn vivo veya in vitro olarak IL-1 biyolojik cevabını inhibe etmesi için IL-1ra'nın IL-1'in 100 katı veya daha fazla miktarına ihtiyaç vardır (3). Bunun nedeni hedef hücrelerin IL-1'e çok hassas olmalarıdır ve birkaç IL-1 reseptörüne IL-1 bağlanması bu hücrelerin aktivasyonu için yeterlidir. Ancak çok sayıda IL-1 reseptörü vardır. Bu nedenle tedavide kullanılması için ekzojen rekombinant IL-1ra'nın büyük miktarlarda verilmesi gereklidir.

RA'da patofizyolojik olaylarda IL-1'in önemli bir mediyatör olduğu hakkında bulgular vardır. IL-1ra'nın sinovyal fibroblast ve kondrositlerce kollajenaz ve PGE2 üretimini indüklemesi şeklindeki etkisini bloke edebilir (29). Endojen IL-1ra üretimi RA'li hastaların hem sinovyal sıvı hem dokularında incelenmiştir. Aktif RA'lilerin %80'inin üstünde sinovyal sıvıda yüksek düzeyde IL-1ra saptanmıştır. İnfeksiyöz ve inflamatuvar non-romatoid hastalığı olanların %30'unda yüksek bulunmuştur. Bu hastaların hepsinde sinovit vardır ve hastalık aktivitesini baskılamak için sinovyal sıvıdaki IL-1ra'yi yetersiz görmektedir. Ekzojen olarak RA'li hastalara IL-1ra'yi verilmesi araştırılmaktadır (30).

Sonuç olarak şu söylenebilir, sitokin ağı kendi kendini regüle etmektedir. Hastalıklarda belli sitokinlerin egzajere etkileri, proinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz üretimlerine veya antiinflamatuvar sitokinlerin yetersiz üretimlerine bağlı olabilir. Ayrıca sitokinlerin etkileri üretim, proteine bağlanma, reseptör ekspresyonu, solubl reseptör üretimi ve reseptöre bağlanma safhalarında regüle edilebilir.

TNF-alfa'ya karşı monoklonal antikolar, IL-1 ve TNF-alfa solubl reseptörler ve IL-1ra insan hastalıklarında tedavi için umut veren yaklaşımlardır. Ancak şu kesin olarak bilinmelidir ki, sitokinlerin tedavi amaçlı kullanımlarında gözönüne alınması gereken bazı noktalar vardır. IFN-alfa ve IL-2'nin bazı malignansilerde kullanımında yapılan takiplerde bu hastalarda çok çeşitli otoimmün hastalıkların ortaya çıktığı görülmüştür (13). Yani sitokinler bir yandan otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılırlarken, bir yandan otoimmün hastalıklara neden olabilmektedirler. Bu nedenle tedavi için hasta seçimi dikkatli yapılmalı ve hastaların takibinde bu çok sayıdaki otoimmün problemin ortaya çıkışı konusunda uyanık olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arend W, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 1990; 33:305-12.
2. Oppenheim J, Ruscetti WF, Raltmeyk C, Cytokines, Stites PD, Terr AL, Parslow TG (eds.). *Basic and Clinical Immunology*, 8th ed. Northwalk, Connecticut, California: Appleton and Lange, 1994:105-23.
3. Arend W. Inhibiting the effects of cytokines in human diseases. *Adv Int Med* 1995; 40:365-89.
4. Powrie F, Coffman R. Cytokine regulation of T cell function: potential for therapeutic intervention. *TİPS-Dec* 1993; 14:164-8.
5. Barnes P, Adcock I. Antiinflammatory actions of steroids: Molecular mechanisms. *TİPS-Dec* 1993; 14:436-41.
6. Vitali C, Bombardien S, Sciuto M. Immunotherapy in rheumatoid arthritis: a review. *Int J Artif Organs Dec* 1993; 16(5):196-200.
7. Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, Whitty GA, Piccoli DS, Hamilton JA. Prenatal antiinflammatory effects of IL-4: Suppression of human monocyte tumor necrosis factor alpha, IL-1 and prostaglandin E2. *Proc Nath Acad Sci USA* 1989; 86:3803-7.
8. Bendzen K. Cytokines and natural regulators of cytokines. *Immunol Letters* 1993; 43:111-23.
9. Eastgate JA, Wood NC, Grinlinton FM, Digiovine FS, Duff GW. Correlation of interleukin-1 beta levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988; 2:706-9.
10. Houssian FA, Devogear JP, Van Dammer J, Nagant de Deuchaisnes C, Van Snick J. IL-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:784-8.
11. Dasgupta B, Corhill M, Panayi GS. Changes in serum IL-6 following intramuscular gold treatment in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991; 30(2):99-104.
12. Petska, Langer JA, Zoon KC, Samuel CE. Interferons and their actions. *Ann Rev Biochem* 1987; 56:727-77.
13. Schattner A. Lymphokines in autoimmunity: A critical review. *Clin Immunol Immunopathol Mar* 1994; 70(3):177-89.
14. Wahl SM. Transforming growth factor beta inflammation: A cause and a cure. *J Clin Immunol* 1992; 12:61-74.
15. Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor beta in disease: The dark side of tissue repair. *J Clin Invest* 1992; 90:1-7.
16. Suzuki H, Kamimura J, Ayabe T, et al. Demonstration of neutralizing autoantibodies against IL-1 alpha in sera from patients with rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990; 145:2140-6.
17. Brennan F, Jackson A, Chantry D, Mann R, Feldmann M. Inhibitory effects of TNF-alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet Jull* 1989; 29:244-7.
18. Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Anti-tumour necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Immunology* 1992; 89:9784-8.
19. Elliott MJ, Maini RN, Feldman M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1681-90.
20. Finkelman FD, Madden KB, Morris SC, et al. Anti-cytokine antibodies as carrier proteins. Prolongation of in vivo effects of exogenous cytokines by injection of cytokine-anticytokine antibody complex. *J Immunol* 1993; 151:1235-44.
21. Takemura H, Suzuki H, Yoshizaki K, et al. Anti-interleukin-6 autoantibodies in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1992; 35:940-3.
22. Wahl SM, Alen JB, Costa GL, et al. Reversal of acute and chronic synovial inflammation by anti-transforming growth factor beta. *J Exp Med* 1993; 177:225-30.
23. Brennan F, Gibbons D, Cope A, Reed B, Maini R, Feldmann M. TNF-alpha and TNF receptor expression and regulation in rheumatoid arthritis. In: *Balient G, et al, (eds). Rheumatology. State of Art. Elsevier Science Publishers BV* 1992:115-7.
24. Aderka D, Englemann H, Maor Y, et al. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992; 175:323-9.
25. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993; 151:1548-61.
26. Schorlemmer HU, Kanzy EJ, Langner KD, Kurrle R. Immunomodulatory activity of recombinant IL-1 receptor on models of experimental rheumatoid arthritis. *Agents and Actions* 1993; 19:113-6.
27. Fernandez-Botran R, Vitetta Es. Evidence that natural murine soluble interleukin-4 receptors may act as transport proteins. *J Exp Med* 1991; 174:673-81.
28. Tilg H, Mier JW, Vogel W, et al. Induction of circulating IL-1 receptor antagonist by IFN treatment. *J Immunol* 1993; 1590:4687-92.
29. Wooley PH, Whalen JD, Chapman DL, Berger AE, Richard KA, Aspar DG, Staite ND. The effect of an interleukin-1 receptor antagonist protein on type 2 collagen-induced arthritis in mice. *Art Rheum* 1993; 9:1305-14.
30. Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 1993; 54:167-227.