

Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa ?

What is Tumor Necrosis Factor Alpha ?

 Ahmet ÇAYAKAR^a

^aİç Hastalıkları Kliniği,
Özel Medical Park Uşak Hastanesi,
Uşak

Received: 14.05.2018
Received in revised form: 29.06.2018
Accepted: 13.09.2018
Available online: 26.10.2018

Correspondence:
Ahmet ÇAYAKAR
Özel Medical Park Uşak Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, Uşak,
TÜRKİYE/TURKEY
hmetcayakar@hotmail.com

ÖZET Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), esas olarak monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen 212 aminoasidin kullanımıyla oluşmuş, üç monomerli glikoprotein yapısında bir sitokindir. Otoimmün hastalıklarda inflamasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde önemli özellikleri bulunmaktadır. Sentez ve salınımını başlatan birçok uyarıcı söz konusu olup, en başlıcası lipopolisakaritlerdir. Hem membranöz hem de solubl formu biyolojik olarak aktiftir. Etkilerini hücrelerin yüzeyindeki TNF reseptör 1'e bağlanarak göstermektedir. Reseptörünün de yapısı trimerik şekilde olup, dört sisteinden zengin yineleyen bölge içermektedir. Uyarı sonrası sinyal kaskadı üç ana yol izleyerek ileriye doğru aktmaktadır. İlk ikisi nükleer faktör kapa κ (NF- κ) ve aktivatör protein-1 ile özellikle inflamasyon sürecinde, üçüncü yol ise apoptoz oluşmasında etkindir. Neticede pleiotropik etkileri söz konusudur, yani inflamatuvar hastalıkların seyri sırasında değişik evrelerde çeşitli hücrelerde farklı farklı etkileri gün yüzüne çıkmaktadır. TNF- α yanıtı genetik kontrol altındadır ve anlamlı bireysel farklılıklar göstermektedir. TNF- α 'yı kodlayan gen 6. kromozom üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi içinde yer almaktadır. Gen ekspresyonu hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel şekilde regüle edilmektedir. Reseptörünün geni ise 12. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. 10. eksonda gelişen mutasyonlar sonucu tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) adında otoinflamatuvar bir sendrom gelişmektedir. TRAPS'ın klinik tablosunda yanlış katlanan proteinlerin endoplazmik retikulumda stres yaratması, reaktif oksijen ürünlerinde artış yaşanması, sitokinlerin üretimlerinin artışı ve inflamatuvar ataklar söz konusudur. Günümüzde TNF- α etkilerini yok etmek adına klinik kullanımda beş spesifik anti-TNF ilaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tümör nekroze edici faktör-alfa; reseptörler; tümör nekroz faktörü; tip I; periyodik ateş; ailesel; otozomal dominant

ABSTRACT Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is a three monomeric glycoprotein structure composed of 212 aminoacids, which is mainly synthesized by monocytes and macrophages. It has a significant role in the initiation and progression of inflammation in the autoimmune diseases. There are a lot of stimulants that initiate its synthesis and release, particularly lipopolysaccharides. Both membraneous and soluble forms are biologically active. They exert their effects by binding to the TNF receptor 1, located in the cellular surface. The structure of the receptor is trimeric with 4 cysteine rich repeating regions. After the stimulation, signal cascade flows forward from three main routes. First two routes are active in the inflammation process by nuclear factor kapa κ (NF- κ) and activator protein-1, while 3rd route is active in the apoptosis process. As a result, they have pleiotrophic effects with different effects that arise during different stages of the inflammatory diseases in various cells. TNF- α response is under genetic control and reveals significant individual differences. TNF- α coding gene is present within the major histocompatibility complex of the 6th chromosome. Gene expression is regulated by both transcriptional and posttranscriptional form. The gene of its receptor is located on the short arm of 12th chromosome. An autoinflammatory syndrome called tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) is produced due to the development of mutations in the 10th exon. The clinical table of TRAPS includes the creation of stress in the endoplasmic reticulum by the false folding of proteins, increased reactive oxygen products, elevated production of cytokines and inflammatory attacks. At the present time, five specific anti-TNF drugs are present in the clinical use, in order to eliminate the effects of TNF- α .

Keywords: Tumor necrosis factor-alpha; receptors; tumor necrosis factor; type I; periodic fever; familial; autosomal dominant

TNF- α (Kaşeksin), esas olarak **monosit** ve **makrofajlar** tarafından sentezlenen ve belirli koşullarda T-lenfosit, nötrofil, mast hücresi, fibroblast ve endotel hücrelerinin de üretimine katkı sunduğu bir çeşit **glikoproteindir**. Doku hasarı ya da fiziksel stres sonrası kanda ilk saptanabilen **sitokindir** ve birçok otoimmün hastalıkta inflamasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde önemli özellikleri bulunmaktadır.¹ Sentez ve salınımını başlatan çeşitli uyaran söz konusu olup, en başlıcası lipopolisakkaritlerdir. Özellikle gram-pozitif bakteri, parazit, virüs ve tümör hücreleri, immün kompleks oluşumu, kompleman sistemi aktivasyonu, interlökin (IL)-1, IL-2 ve interferon- γ ile artış sağlanmaktadır. Hatta, kendisi ile dahi salınımı indüklenebilmektedir. IL-10 ve prostaglandin ise salınımını baskılar.² Kortikosteroidler de transkripsiyon azaltımı ile TNF üretimi üzerinde baskı kurmaktadır. Bu etkinin inhibitör kapp- β 'nin ekspresyonundaki artış ve nükleer faktör kapp- β (Nf- $\kappa\beta$)'nin aktivasyonunun engellenmesi ile sağlandığı düşünülmektedir. Uyarı sonrası 30 dk içinde ekspresyon başlamakta, 90-120. dk'larda pik sağlanmakta ve miktarı 240 dk içinde saptanamayacak seviyelere kadar inmektedir. Üretim aşamasında makrofajlardaki *TNF* geninin promotor bölgesindeki transkripsiyon oranında 50 ve mesenger RNA'nın translasyonel kapasitesi üzerinde de yüzlerce kez artış sayesinde üretiminde binlerce kat artış elde edilebilmektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, TNF- α 'nın kendisi ya da reseptörünün gen bölgelerindeki delesyonların etkileri gözlenmeye çalışılmıştır. Sonuçta, TNF- α yokluğunda ciddi yapısal anomali saptanmamış, ancak immün sistem defektleri kaydedilmiştir. Makrofajların fagositik aktivitesinde etkilenme olmaksızın, dalak gibi sekonder lenfoid organların gelişiminde defekt olduğu bildirilmiştir.³

TARİHİ

Belki de her şey, 1860'lı yıllarda Fransa'da yaşayan hekim P. Bruns'un notlarına bakteriyel enfeksiyon geçiren hastalarının, tümör boyutlarında regresyon geliştiğini not etmesiyle başlamıştır. İzleyen dönemde, W. Coley adlı cerrah, özellikle sarkomları bakteriyel ekstratlar ile tedavi etme yolunu tut-

muştur (Resim 1a). Bu ürünlerin kullanımını sonrası tümör boyutunda küçülme elde edilebilmekte idi; ancak toksik etkiler de ortaya çıkmaktaydı. Nitekim, gözlenen bu etkilerden ötürü bu ürüne daha sonraları 'Coley toksini' adı verilmiştir. Aslına bakılırsa, hastaya bu şekildeki yaklaşım ile bir anlamda onkolojik tedavinin de temelleri atılmıştır. Resim 1b'de, Coley'in kendi yayınında hastasına uyguladığı toksin sonrası elde ettiği nekrozun görüntüsü sunulmaktadır.⁴ 1940'lı yıllara gelindiğinde, toksindeki işe yarayan bölgenin gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritler olduğu anlaşılmıştır. Bu dönemlerde tümörlerdeki elde edilen olumlu gelişmenin de "hemorajik nekroz" şeklindeki patolojik tarifi yapılmıştır. Birçok kişinin çabaları sonucu, 1960 ve 1970 yıllarında bu alanda önemli gelişmeler yaşanmıştır. Kanser ve immünoloji alanında çalışan ve T-helper ve killer hücrelerinin kaşifi olan Loyd Old, *Mycobacterium bovis* ile aşılanan farelerde anti-tümör aktivitesi geliştiğini, ancak BCG aşısını direkt tümör hücreleri üzerine tatbik ettiğinde bu etkinin gelişmediğini gözlemlemiştir. Bunun üzerine tümör boyutundaki azalmayı tek başına lipopolisakkaritlerin sağlayamayacağını belirtecek şekilde farelerin indirekt olarak bir madde salgılamış olabileceği teorisini öne sürmüştür (Resim 1c).⁵ 1975 yılında Carswell, fareler üzerinde yaptığı deneylerde, sarkomdaki nekroz gelişimini sağlayan sitotoksik bir faktör olduğunu belirtmiştir (Resim 1d). Böylece "Tümör nekrozis faktör" adı ilk kez literatürde anılmaya başlanmıştır.⁶

İzleyen dönemde bu maddenin ayrıştırılması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. O dönemde, biyokimyacı olan ve sonraları hemoglobin A1c'yi iç hastalıklarının kullanımına sunacak olan Anthony Cerami; kanserli, tüberkülozlu hastalar üzerinde "Kaşeksin" adını verdiği molekül hakkında çalışmalar sergilemekte idi (Resim 1e). Kaşeksin kelimesinin Afrika'daki deneylerde sığırların kronik tyrapanazom enfeksiyonundaki genel durumunu betimlemek üzere seçildiği görülmektedir. Lipoproteinler üzerinde çalışan ekibi, bir gün parazit enfeksiyonu olan tavşanda beyaz lipemik bir tabaka olduğunu gözlemlemiştir (Resim 1f). O dönemde bilim dünyası düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör kavramı ile daha yeni yeni tanışmakta idi. Hi-

RESİM 1: TNF α tarihi.

pertriglicerideminin, salgılanan bir madde nedeni ile oluşmuş olabileceği hipotezi öne atılmıştır. Bu etkenin endotelden salgılanan lipoprotein lipazı inhibe etmiş olabileceği düşünülmüştür. Yapılan deneyler sonucu, farelere endotoksin uygulanmış ve işlem sonrası sağ kalanların makrofajlarından sorumlu faktörün salgılandığı anlaşılmıştır.⁷ Nihayet, takvim yaprakları 1980 yılını gösterdiğinde; Old, Ceramini ve Bruce A. Beutler birlikte bu esrarengiz maddeyi purifiye etmeyi başarmışlardır (Resim 1g).⁸ Aradan geçen 4 yıl sonra gen bölgesi de klon-

lanabilmiştir. 1985 yılına gelindiğinde ise kaşeksin ile TNF- α 'nın aslında aynı molekül olduğunun farkına varılmıştır. Takip eden zaman içinde Goeddel, reseptör yapısı ve apoptoza giden sinyal yollarını aydınlatmayı başarmıştır (Resim 1h,i).⁹

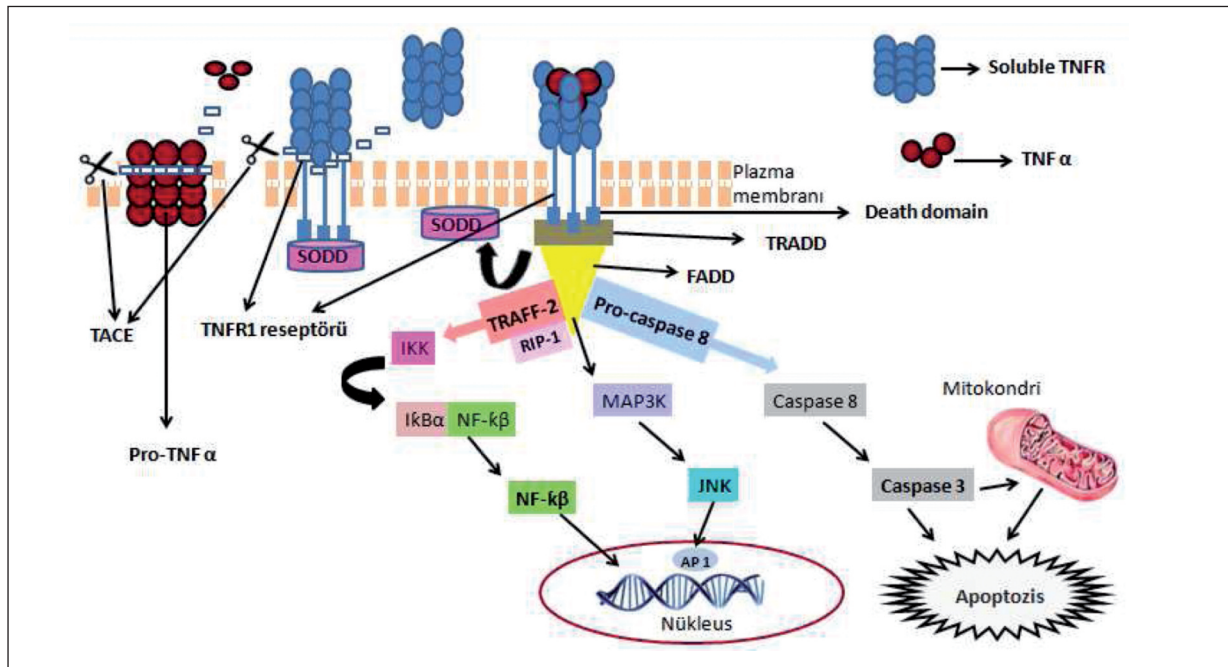
YAPISI VE SİNYAL OLUŞUMU

TNF- α 'nın yapısına odaklandığımızda; 212 aminoasidin kullanımıyla oluşmuş, üç monomerli, çan şeklinde bir transmembran glikoproteini olduğu görülmektedir. Disülfit bağlarla birliği sağlanan sis-

tein rezidüleri içermektedir ki bu kısım biyolojik fonksiyonda belirleyicidir. Membrana bağlı pro-protein şeklinde sentezlenmesi sonrası aslında **ADAM17** adında bir çeşit metalloproteinaz olan TNF- α dönüştürücü enzim (**TACE**) tarafından monomerlere çevrilmekte ve **çözünabilir TNF- α** molekülü şeklinde otokrin ve parakrin etkilerini sergilemek üzere dolaşıma bırakılmaktadır (Şekil 1).¹⁰ Hem membranöz hem de çözünabilir TNF biyolojik olarak aktiftir. Proinflamatuvar olaylardaki etkilerini eritrositler hariç tüm hücrelerin yüzeyindeki TNF süperfamili üyesi olan **TNF reseptör 1 (TNFRSF1A, CD 120a-p55)**'e bağlanması sonrası ortaya çıkarmaktadır. Reseptör-ligand birleşmesi; membrandaki TNF- α 'nın hücrelerin birbiriyle kontağı sırasında ya da çözünabilir TNF- α 'nın yine çözünabilir hâldeki reseptör ile teması ile gerçekleşmektedir.¹¹

TNF reseptör 1'in yapısını incelediğimizde, aynı TNF- α gibi trimerik bir yapıda olduğu ve dört sisteinden zengin yineleyen bölge (**CRD - Cysteine**

Rich Domain) içerdiği görülmektedir. En distaldeki 4. domain "pre-ligand binding assembly domain (**PLAD**)" olarak adlandırılmaktadır ve nedensiz otoaktivasyonu engellemekle görevlidir. TNF- α 'nın reseptörde CRD2 ve CRD3'ün bulunduğu alanlarına bağlanması sonrası, konformasyonel değişim gerçekleşmekte ve sinyal oluşumu sağlanmaktadır. Normal bir zamanda; reseptörün sitoplazmik domaini, silencer of death domain (**SODD**) denilen bir protein ile birleşmiş halde bulunup gereksiz yere uyarımın alt kademelere akışı engellemektedir. TNF- α uyarımı sonrası, SODD ayrılmakta ve bu kısma TNFR associated death domain protein (**TRADD**) bağlanmaktadır. Ardından, serine/threonine kinase receptor interacting protein-1 (**RIP-1**) ve hücre içi mediatör olan TNFR asosiyasyon faktör-2 (**TRAF 2**) devreye girmekte ve sinyal kaskatı daha ileriye taşınmaktadır. Kaba bir anlatımla 3 ana yol izlendiği söylenebilmektedir. Bunların ilk ikisi NF- $\kappa\beta$ ve aktivatör protein-1 (AP-1) ile özellikle **inflamasyon** sürecinde, üçüncü yol



ŞEKİL 1: TNF α ve reseptörünün yapısı ve sinyal oluşumu.

TACE: TNF Alpha Converting Enzyme, SODD: Silencer Of Death Domain, TRADD: TNFR Associated Death Domain protein, FADD: Fas Associated DD protein, TRAF-2: TNFR Assosiyasyon Faktör-2, RIP-1: Receptor Interacting Protein-1, IKK: Inhibitor of $\kappa\beta$ Kinase, I κ B α : Inhibitor of $\kappa\beta$, MAP3K: Mitogen Activated Protein 3 Kinase, JNK: Jun N-terminal Kinases, NF- $\kappa\beta$: Nuclear Factor Kappa Beta, AP-1: Activating Protein-1.

ise **apoptoz** oluşmasında etkindir. TRAF 2 doğrudan NF- κ B'yı uyarabilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, cellular inhibitor of apoptosis proteins (**cIAP 1 ve 2**)'nin de devreye girmesi ile mitogen activated protein (MAP) kinase kinase kinase-3 (**MEKK-3**)'ün inhibitor of κ B kinase (**IKK**)'ı fosforile etmesi sağlanır. Ardından, inhibitor of κ B (**IKB**) da fosforile edilmekte ve bu sayede ubiquitination dependent degradasyon gerçekleşmektedir. Sonuçta **NF- κ B** nükleusa girerek gen transkripsiyonunu başlatmaktadır. Evrimsel açıdan oldukça eski olan ve meyve sineklerinde dahi bulunabilen NF- κ B yolağı, yaklaşık 200 farklı fizyolojik uyarı ile aktive edilebilmektedir. Bu yolla; sitokin, kemokin, apoptoz düzenleyicileri, büyüme siklus proteinleri ve stres yanıtı ile ilgili genler düzenlenerek birçok inflamasyon, hücrel stres, büyüme ve onkogeneze ile ilgili transkripsiyon faktörleri regüle edilebilmektedir. İkinci yolda, MAP kinase kinases'ın MEK-4 ve 5'i aktivasyonu ile transcription factor activating protein-1 (**AP-1**)'in subuniti olan c-Jun'u fosforile eden C-Jun N-terminal kinases (**JNKs**) devreye sokulmaktadır. Ardından, transkripsiyon faktörü olan AP-1 nükleusa geçmekte ve proinflamatuvar etkilerini göstermeye başlamaktadır. Son bacakta ise, Fas-associated DD protein (**FADD**)'ın TRADD'ye bağlanması ile **pro-caspase 8** aktiflenmesi söz konusudur. Sonuçta İki farklı yönde ilerleme ile etabın bitişinde **caspase 3** aktiflenmekte ve apoptoz gerçekleşmektedir.¹²

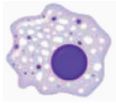





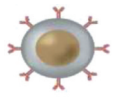





ETKİLERİ

Normal immün süreçte; IL-1, IL-6, IL-18 ve TNF- α proinflamatuvar etki ve IL-10, TGF- β ise antiinflamatuvar etki göstermektedirler. Net olmamakla birlikte, IL-15'in de inflamasyon sırasında TNF üretimi üzerinde düzenleyici etkisi olduğu öne sürülmektedir. IL-8 nötrofilleri inflamasyon bölgesine çekme fonksiyonuna sahip iken, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'de makrofajlar için güçlü bir kemokin rolünü üstlenmiştir. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile lökosit trafiği hızlanmaktadır. Ardından, kollajenaz gibi proteazlarda ekspresyon artışı gelişmekte ve serbest oksijen radikallerinin desteği ile doku hasarlanması gerçekleşmektedir.

TNF- α 'nın pleiotropik etkileri söz konusudur, yani inflamatuvar hastalıkların seyri sırasında değişik evrelerde çeşitli hücrelerde farklı farklı etkileri gün yüzüne çıkmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda enfeksiyonlara karşı savunmada organizmayı aktive ederken, yüksek konsantrasyonlarda inflamasyon ve doku hasarı yaptığı kaydedilmiştir. TNF- α 'nın stimülasyon süresi, konsantrasyonu, etkilenen hücre tipi ve reseptör dağılımı arasındaki kompleks etkileşim fizyolojik ya da patolojik etki oluşumunda belirleyici olmaktadır. Örneğin; septik şokta lipopolisakkarit ve diğer bakteriyel toksinlere karşı yüksek düzeyde çözünebilir TNF- α yanıtı anahtar rol oynamaktadır. Özellikle maligniteli hastalarda uzun periyotta az miktardaki salınan sitokin; kilo kaybı, kas atrofisi ve güçsüzlük yani kaşeksi ile ilgilidir.

TNF- α , akut inflamasyonda endotel hücrelerini adezyon molekülleri ve göçten sorumlu küçük sitokinleri, yani kemokinleri üretmek adına uyarılmaktadır. Neticede, enfeksiyon bölgesine nötrofil ve makrofajların yapışmasına aracılık ettiği söylenebilmektedir. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin üretiminde artış sağlamakta ve ateş oluşumu için hipotalamusa etki etmektedir (Tablo 1). IL-1, IL-6 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (Gm-CSF) uyarımına yol açmakta ve akut faz yanıtı oluşmasında rol oynamaktadır. TH1 yanıtını artırmakta, ancak IL-12 baskılanmaktadır. TNF- α 'nın enerji metabolizmasının düzenlenmesinde de önemli rolleri mevcuttur. Lipoprotein lipaz inhibe edilerek kaşeksiye giden yolda kapı aralanmaktadır. Bu durum sonucunda yalancı trigliserid yüksekliği gözlenmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, protrombotik etkinin ortaya çıktığı söylenebilmektedir. Dokudaki nekrozun endotel aktivasyonu ve tromboz sonucu geliştiği gösterilmiştir. TNF- α ayrıca, viral replikasyonu baskılamakta ve patojenlerin makrofajlarca ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Aktif homotrimerik yapısı hemaglutinin gibi bazı viral zarf proteinlerine benzer şekilde hücre zarına füzyon yapmakta ve sodyum girişine neden olabilmektedir. Endotoksik şokta görülen hücrel ve periaksonal şişme gibi olayların açıklanmasında bu mekanizma da öne sürülmektedir. TNF- α , T-lenfosit ve doğal öldürücü hücreleri uya-

TABLO 1: TNF α etkileri.

TABLO 1: TNF α etkileri.			
Makrofaj  <ul style="list-style-type: none"> - Olgunlaşmada destek - Kemokin salınımında artma - IL-1 yapımında artma 		Osteoklast  <ul style="list-style-type: none"> - RANKL ekspresyonunda artma - Rezorpsiyonda artış 	
Monosit  <ul style="list-style-type: none"> - Olgunlaşmada destek - IL-1 yapımında artma 		Hepatosit  <ul style="list-style-type: none"> - Akut faz yanıtında artış 	
T hücresi  <ul style="list-style-type: none"> - Olgunlaşmada destek - Proliferasyon sağlama 		Endokrin  <ul style="list-style-type: none"> - Adipoz dokuda üretilebilir. Kilo kaybı sonrası üretimi ve reseptörünün sayısı azalır - Preadiposit genlerinde indüklenme - Lipolizde uyarım, serbest yağ asitlerinin salınımında artış - Adiponektin sentezinde baskılanma - Diabetes mellitusda hiperglisemi proinflatuar durum yaratır. Oksidatif stres artar. Sonuçta, TNF-α'da artış olur. Beta hücrelerinde insülin sinyal inhibisyonu gelişir - İnsülin reseptöründe tirozin fosforilasyonu inhibe edilir, Glut 4 mRNA'sı azaltılır ve insülin direnci gelişir - Lipoprotein lipaz inhibe edilir ve katabolik süreç hızlanır 	
B-hücresi  <ul style="list-style-type: none"> - Olgunlaşmada destek - Antikor üretimi 		Miyosit  <ul style="list-style-type: none"> - Basınç ve volüm artışında kalpten salınabilir - Kalp yetersizliğinde reseptörleri artar - Sol ventrikül dilatasyonuna neden olur - İntraselüler kalsiyum artışını önleyerek kasılma disfonksiyonu yapar - Endotel kaynaklı nitrik oksit sentezi uyararak, nitrik oksit salınımını artırır. Miktarı artınca fizyolojik olan stresten koruma etkisi kaybolup, miyosit ve endotelde disfonksiyon ve apoptoza yol açar 	
Endotel  <ul style="list-style-type: none"> - Kemokin salınımında artma - VEGF salınımında artma - IL-1 yapımında artma - Selektin başta olmak üzere adezyon molekülleri ekspresyonunda artma - Hücre infiltrasyonu ve anjiyogenezde artma - Trombomodulin sentezinde engellenme - ekstresek pıhtılaşma yolunda uyarım, plazminojen aktivatörlerinde azalma, neticede, prokoagülan etkiye artma 		Glia  <ul style="list-style-type: none"> - Sinaptik iletişimde modifikasyon sağlama 	
Fibroblast  <ul style="list-style-type: none"> - Gelişime destek ve çoğalmayı sağlama - Tip 1 kollajen geninde baskılanma ve kollajen sentezinde azalma - Proteoglikan sentezini önleme ve kırık rezorpsiyonunda artış 		Sinoviosit  <ul style="list-style-type: none"> - Metalloproteinaz sentezinde artma ve kırık hasarı gelişimi 	

arak, neoplastik hücelere ve parazitlere karşı sitotoksik etki göstermektedir. Serbest radikal oluşarak antiparaziter etkiye katkıda bulunmaktadır. Şok tablosunda TNF uyarımı ile oluşan prostoglandin G2, lökotrien ve trombosit aktive edici faktör (PAF) salınımı, sürfaktan inhibisyonuna ve nötrofil saldırısına yol açarak, endotel hasarına ve sonrasında akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişimine neden olabilmektedir.

TNF- α , otoimmüniteyi baskılayabilmektedir. Bunu; immün hücelerde apoptozu sağlayarak, T-

hücre toleransı ve CD-8 T-hücre sitotoksitesi ile sağlamaktadır. Kronik üretimi hücelerde T-hücre reseptörlerinde desentisizasyona yol açmakta ve bu da timustaki seleksiyonda önem arz etmektedir. Deneysel çalışmalarda; TNF- α blokajının diyabet, multipl skleroz açısından insidans oranlarını ve hastalık ciddiyetini artırabildiği görülmüştür.¹³ TNF- α , muhtemelen SLE gelişimini baskılamaktadır. Yine deneylerde, TNF reseptörü olmayan farelerde hastalığın alevlendiği gözlenmiştir. Ayrıca, egzogen TNF- α uygulanması ile sistemik lupus eri-

tematozus (SLE) üzerinde olumlu etki elde edilmiştir. Nitekim; pratik hayatta anti-TNF ile tedavi edilen hastalarda, anti-dsDNA antikorları gelişip, Lupus-benzeri sendrom kliniğinin ortaya çıkabilirdiği rapor edilmektedir.

GENETİK ETKİ

TNF- α yanıtı genetik kontrol altındadır ve anlamlı bireysel farklılıklar göstermektedir. TNF- α 'yı kodlayan gen, dört ekzondan oluşmakta ve 6. kromozom üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi içinde yer almaktadır. Oldukça polimorfik yapıdadır. Gen ekspresyonu hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel şekilde regüle edilmektedir.¹⁴ Bu düzenlemede bakteriyel lipopolisakaridler, mitojenler ve virüsler rol oynamaktadır. Ortamda normalden fazla bulunduğu birçok inflamatuvar durumun patogeneğinde etkiler açığa çıkmaktadır. Bunların başında romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriazis, tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ve septik şok gelmektedir. Genin promoter bölgesindeki polimorfizmlerin, transkripsiyonel düzeyde gen ekspresyon hızını değiştirerek, hastalık gelişimine eğilim yaratabildiği teorik olarak düşünülmektedir. Nitekim, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıkların etiopatogeneğinde gen bölgesindeki değişikliklerin rolünün incelendiği çok sayıda araştırma mevcuttur. TNF- α 'nın ailevi Akdeniz ateşi [familial Mediterranean fever (FMF)], SLE, Behçet hastalığı, romatoid artrit, Sjögren sendromu ve ankilozan spondilit gibi hastalıkların patogeneğinde rolü olduğu ileri sürülmüştür.¹⁵

Promotor bölgede 308 pozisyonundaki G'nin A'ya değişimi TNF- α 'nın üretiminde artışla ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, hem Afrika kökenli Amerikalılar hem de beyazlarda HLA-DR3'ten bağımsız olarak TNF- α -308 ve SLE gelişimi arasında paralel ilişki olduğu bildirilmiştir. Behçet hastalığının etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, yapılan çalışmalarda periferik kan mononükleer hücre kültür süpernatantlarında veya serum örneklerinde TNF- α 'nın arttığı, dolaşısıyla TNF geninin yapısı ve ekspresyonundaki değişikliklerin hastalık gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür. Romatoid artrit patogeneğinde

TNF- α polimorfizminin rolüne ilişkin veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, hastalarda polimorfizm sıklığı kontrol grubundan yüksek bulunur iken, diğer çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir. Ancak, hastaların klinik seyri bu durumdan etkilenmiş ve bazı genotiplerde daha ağır seyir ya da anti-TNF- α tedavisine daha iyi yanıt varlığı gözlenmiştir. Sjögren sendromlu hastalarda TNF- α -308A allel sıklığı, kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuş ve renal tutulumda eğilimde katkıda bulunduğu saptanmıştır. Granülom oluşumundaki kritik rolü düşünüldüğünde TNF- α , sarkoidoz ve Crohn hastalığının patogeneğinde önemli bir sitokin olarak düşünülmektedir. Ankilozan spondilitli hastalarla yapılan çalışmalarda, gen polimorfizminin hastalık gelişimi ve şiddeti üzerine etkisi net bir şekilde ortaya koyulamamıştır. Psöriyazis, dermatit herpetiformis, Alopecia areata gibi immün aracılı hastalıklarda yapılan çalışmalarda da TNF- α -308A ve -238 allellerinin sıklığı sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumun kendisinin ya da TNF- α ile bağlantı dengesizliği olan başka bir genin, psöriyazis gelişimine eğilim yaratabileceği ileri sürülmüştür. TNF- α reseptörü üzerindeki genetik değişimlere bakıldığında karşımıza TRAPS çıkmaktadır.

TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR RESEPTÖR İLİŞKİLİ PERİYODİK SENDROM (TRAPS)

Hereditör periyodik ateş sendromları arasında, FMF'den sonra en sık üzerinde durulan hastalıktır. Etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış ve spesifik tanı kriterleri henüz oluşturulamamıştır.¹⁶ Birçok gen polimorfizmi ve TNF reseptörünü kodlayan 12. kromozomun kısa kolundaki TNFR SF1A'da 10. eksonda gelişen mutasyonlar sonucu klinik tabloda sitokin üretiminde artış ve inflamatuvar atak ortaya çıkmaktadır. Yanlış katlanan proteinler endoplazmik retikulumda stres yaratmakta ve reaktif oksijen ürünlerinde artış gelişmektedir.¹⁷ Hastalık 2 hafta ile 53 yaş arasında görülebilmekle beraber, ortalama başlangıç yaşı 3'tür. Aileler içinde başlangıç yaşı değişmektedir. İlk kez 1982 yılında Williamson ve ark. tarafından İrlanda-İskoç kökenli bir ailede bildirilmiş ve bu yüzden "Ailesel

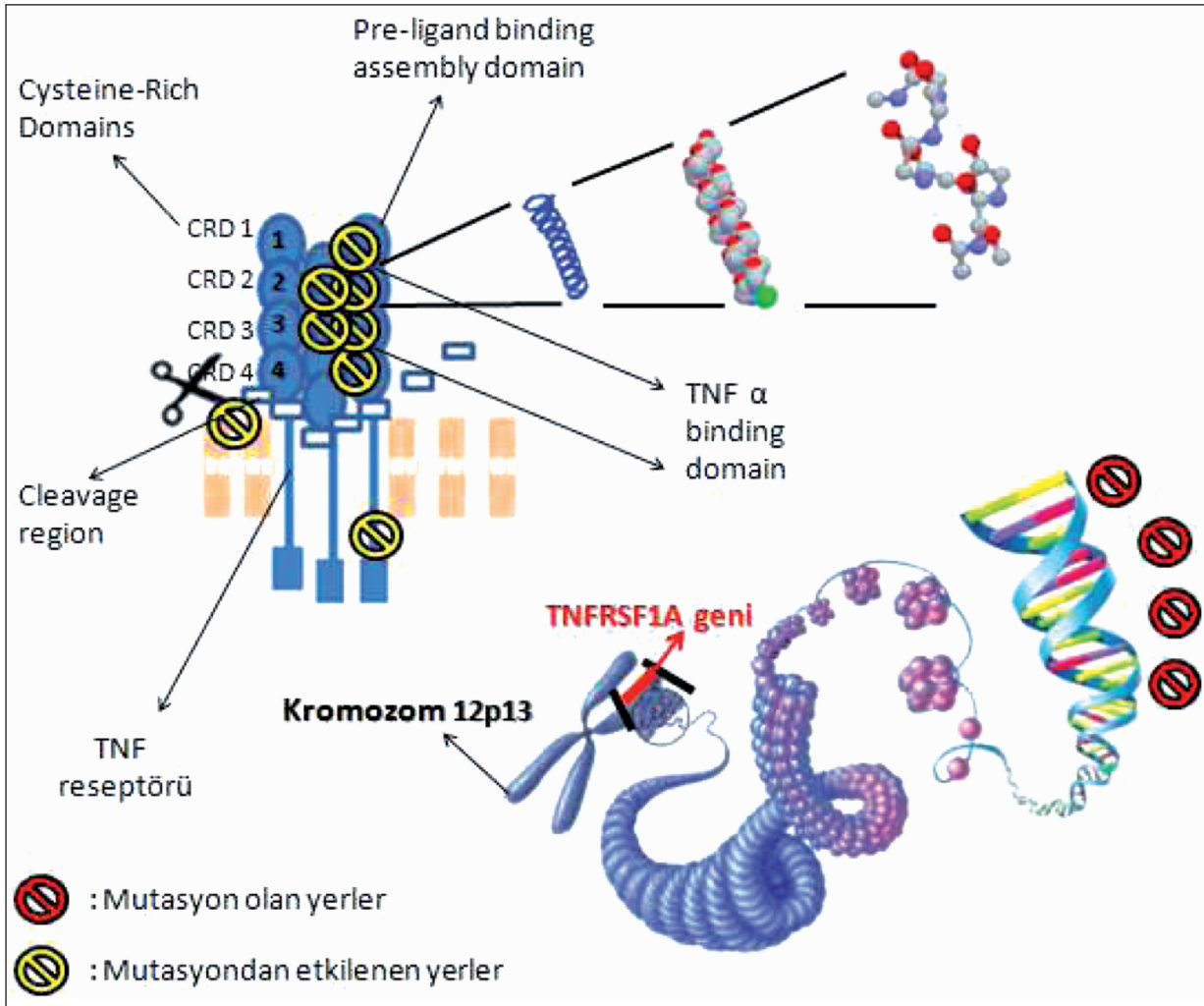
İrlanda Ateşi: Hibernian Ateşi” olarak adlandırılmıştır.¹⁸ Her ne kadar çoğu hasta Kuzey Avrupa ırkından olsa da daha sonraları Afrika Amerikan, Fransız, Belçikalı, Alman, Arap, Yahudi, Japon ve diğerleri gibi farklı etnik gruplar arasında da mutasyonlar rapor edilmiştir.

Tekrarlayan ateş, serozit sonucu karın ağrısı, göğüs ağrısı, peritoneal irritasyon sonucu kusma ya da konstipasyon gelişebilmektedir. Miyalji, gövde de veya ekstremitelerde ağrılı ve eritemli döküntü ve özellikle çocuklarda lenfadenopati gözlenebilmektedir. Döküntülerin ayırıcı tanısında; viral ekzanem, ilaç reaksiyonu, Lyme hastalığındaki eritema kronikum migrans, eritema multiforme, eritema marginatum ve still hastalığı akla getirilmelidir. Cilt biyopsisi yapılırsa ise damar çevresinde monosit ve lenfosit infiltrasyonu izlenmektedir. Atakların süresi 5 günle birkaç hafta arasında değişmekle birlikte, ortalama 1-2 hafta kadardır ve FMF’den daha uzun olmaya eğilimlidir.¹⁹ Miyalji oldukça rahatsız edicidir ve devamlı bir bulgudur. Büyük eklemlerde artralji siktir, ancak artrit nadirdir. Ağrılı tek veya iki taraflı konjoktivit ve özellikle çocuklarda periorbital ödem de sık ve karakteristik bulgulardandır. Nadir olarak üveitis, iritis, skrotal ağrı gibi tablolara da rastlanabilmektedir. Miyokardit ve baş ağrısı, santral sinir sistemi tutulumu oldukça nadir de olsa gerçekleşebilmekte, splenomegali saptanabilmektedir. Fiziksel ve emosyonel stres inflamatuvar semptomları ortaya çıkarabilmektedir.

TRAPS’de genotip-fenotip ilişkisi henüz yeterince belirlenememiştir. Önceleri, otozomal dominant geçişli olduğu düşünülse de günümüzde otozomal resesif geçişler de bildirilmiştir. Şu ana kadar 150’den fazla yakın mutasyon bildirilmiş olup, bu sayının artışı devam etmektedir.²⁰ Bunlar; en sık 10. eksonun 2, 3 ve 4 ve 6 kısımlarındaki missens mutasyonlardır. Burada DNA’nın üçlü kodonunda bir nokta mutasyonu sonrası sentezlenen aminoasidde değişim gerçekleşmektedir. Bu değişimin etkisi en çok reseptörde CRD1, CRD2, CRD3 ve “cleavage” alanlarında gözlenmektedir (Şekil 2). Romatoid artrit ve ateroskleroz ile ilişkili olabilen R92Q mutasyonu, Kuzey Amerika ve İrlanda popülasyonlarında düşük bir frekansta (%2) taşınmaktadır. P46L mutasyonu ise Afrika populas-

yonlarının %9’unda bulunmuştur. Bu iki polimorfizme sahip hastalar, daha az şiddette alevlenmelere ve neredeyse hiç amiloidoz insidansı olmayan daha hafif bir sendroma sahiptir. Amiloidoz TRAPS’nin en ciddi komplikasyonudur. TRAPS’li hastaların %14’ünde gelişmektedir. Sistein mutasyonu olan hastaların yaklaşık %24’ünde amiloidoz gelişirken, bu mutasyona sahip olmayan hastalarda %2 oranında saptanmıştır. Amiloidoz yokluğunda hastalarda yaşam beklentisinin normal olduğu söylenebilmektedir. V173D mutasyonu beraberinde kardiyovasküler hastalık riskinde artış ve miyokard infarktüsü olasılığını getirmektedir. İlginç olan bir nokta da mutasyona sahip olup, asemptomatik hâlde olan aile üyelerinin bildirilmesidir. Bu durum bize, semptomlarının tetiklenmesinde diğer genetik ya da çevresel faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir. Düşük penetranslı mutasyonlar hastalığın erişkin yaşta başlaması, farenjit ve oral ülser gibi daha hafif semptomlar ve kısa atak süresi, daha sık atak geçirme ve perikardit olasılığında artma ile ilişkili bulunmuştur.²¹

Atakları önleyecek ve kontrol edecek, amiloidoz gibi komplikasyonların gelişimini engelleyecek altın standart bir tedavi seçeneği henüz geliştirilememiştir. Kolşisin, semptomlar ve amiloidoz gelişimi üzerinde etkili değildir. **Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar** ile ateş düzeltilmekte, ancak kas-iskelet ve abdominal semptomlar devam etmektedir. **Kortikosteroidler** çoğu hastada semptomların şiddetini azaltmaktadır. 7-10 gün süreyle 1 mg/kg/gün prednizon tedavisi lökositlerin migrasyonunu süprese etmekte, artmış kapiller permeabiliteyi düzelterek inflamasyonu azaltmaktadır.²² Bu tedavilerin hiçbiri çoğu hastada atakların sıklığını değiştirmez. Etiyopatogenezden yola çıkılarak TNF- α inhibitörlerinden **etanercept** diğer bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir. Bazı TNFSFR1A mutasyonlu TRAPS hastalarındaki serum çözünbilir TNFSFR1A düzeylerinin, sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.²³ Teoriye göre; çözünbilir TNF- α ’ya bağlanmaya hazır çözünbilir reseptör miktarında azalma inflamatuvar yanıtın başlatılması ve devamını sağlamaktadır. Diğer anti-TNF ajanlardan farklı olarak çözünbilir reseptöre bağlanma yete-



ŞEKİL 2: TRAPS mutasyon olan alanlar.

neği olan etanercept ile olumlu yanıt elde edilmekte, hatta diğer anti-TNF ajanlar ile klinik daha da kötüleşmektedir. Etanerceptin atak sayısını, şiddetini ve süresini azalttığına dair olgu sunumları ve açık uçlu çalışmalar da rapor edilmiştir. Tedavisi kesilen hastalarda tekrar alevlenmeler gözlenmiştir. Etanercept, uzun süreli kullanımda yan etkilerinden korkulan, kullanılmakta olan glukokortikoid dozunu ve sıklığını da azaltabilmektedir. Amiloidoz gelişimini önlediği ve yavaşlattığı şeklinde olgu sunumları da bulunmaktadır. Ancak, %40-50 hastada etkisiz olabilmektedir. Yine inflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β 'yi bloke etmek için kullanılan IL-1 β reseptör antagonisti olan **anakinranın** klinik yanıtı etanerceptten daha iyidir.²⁴ Anti-IL-1 monoklonal antikoru olan **canakinumab** ve IL-6 reseptör antikoru olan **tocilizumab** diğer alternatif seçenekler

arasında yer almaktadır. İntravenöz immünglobulin (Ig), azatioprin, siklofosamid, metotreksat gibi çeşitli ilaçlar da denenmiş, ancak faydalı bir etki gözlenmemiştir.

TNF- α KARŞITI ETKİ GÖSTEREN İLAÇLAR

TNF- α etkilerini yok etmek adına günümüzde klinik kullanımda 5 tane spesifik anti-TNF ilaç bulunmaktadır. Bunlar hakkında bilgi vermeden önce, talidomidin de etkisini TNF- α sentezini ve NF- κ B sentezini inhibe ederek ve özellikle anjiyogenez üzerinden gösterdiğini belirtmekte yarar vardır. TNF- α karşıtı etki gösteren ilaçlar arasında ilk aklı gelen, ilk kullanıma giren **İnfliksımab** olmaktadır. İnsan Ig G1 Fc bölgesi ve fare kökenli değişken bölge içeren, kimerik yapıda bir monoklonal antikordur. İzlemede **etanercept**, rekombinant TNF-

α reseptör füzyon proteini olarak tasarlanmıştır. İnsan Ig G1'in Fc parçasına insan TNFR2'nin iki ekstraselüler parçası bağlanmıştır. Çözünebilir reseptörlere de bağlanması diğerlerinden farkını ortaya koymaktadır. 1998 yılında klinik kullanıma girebilmişlerdir. **Adalimumab** ve **golimumab**, insan sabit ve değişken bölgelerini içeren humanize monoklonal anti-TNF antikordlardır. **Sertolizumab** pegol, humanize monoklonal anti TNF Fab fragmanıdır.²⁵ Kullanım alanı olan hastalıklar düşünüldüğünde, akla ilk gelen romatoid artrit olmaktadır. Burada metotreksat ile birlikte kullanılmaktadır. Ayrıca; ankilozan spondilit, psöriyazis, psöriyatik artrit, juvenil idiyopatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, hidraadenitis suppurativa ve intermedie ve posterior üveit hastalıklarında da kullanılabilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Vilcek J. First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *J Immunol* 2008;181(1):5-6.
- Tseng WY, Huang YS, Lin HH, Luo SF, McCann F, McNamee K, et al. TNFR signalling and its clinical implications. *Cytokine* 2018;101:19-25.
- Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2010;20(2):87-103.
- McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J* 2006;26:154-8.
- Carswell-Richards EA, Williamson BD. A man of vision and the discovery of tumor necrosis factor. *Cancer Immunol* 2012;12:4.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72(9):3666-70.
- Sherry B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. *J Cell Biol* 1988;107(4):1269-77.
- Bashyam H. Uncovering the dark side of TNF. *J Exp Med* 2007;204(9):2013.
- Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 2002;296(5573):1634-5.
- Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, Galeazzi M, Brizi MG, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): state of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):38-43.
- Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood* 2012;119(3):651-65.
- Bachetti T, Ceccherini I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome as a model linking autophagy and inflammation in protein aggregation diseases. *J Mol Med (Berl)* 2014;92(6):583-94.
- Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV, Konitsiotis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(3):R125.
- Rezaei N. TNF-receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an autosomal dominant multi-system disorder. *Clin Rheumatol* 2006;25(6):773-7.
- El Tahan RR, Ghoneim AM, El Mashad N. TNF α gene polymorphisms and expression. *Springerplus* 2016;5(1):1508.
- Ryan JG, Aksentijevich I. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: towards a molecular understanding of the systemic autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):8-11.
- Magnotti F, Vitale A, Rigante D, Lucherini OM, Cimaz R, Muscari I, et al. The most recent advances in pathophysiology and management of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): personal experience and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl 77):S141-9.
- Karatay S, Melikoglu MA. [TRAPS: an autosomal dominant autoinflammatory syndrome]. *Eurasian Journal of Medicine* 2007;210-3.
- Cush JJ. Autoinflammatory syndromes. *Dermatol Clin* 2013;31(3):471-80.
- Simon A, Park H, Maddipati R, Lobito AA, Bulua AC, Jackson AJ, et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(21):9801-6.
- Menon SG, Efthimiou P. Tumor necrosis factor associated periodic syndrome in adults. *Rheumatol Int* 2018;38(1):3-11.
- Lidar M, Giat E. An up-to-date approach to a patient with a suspected autoinflammatory disease. *Rambam Maimonides Med J* 2017;8(1):e0002.
- Rigante D, Lopalco G, Vitale A, Lucherini OM, De Clemente C, Caso F, et al. Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clin Rheumatol* 2014;33(9):1197-207.
- Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):173-8.
- Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: from mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants-past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014;25(4):453-72.