

Precision Medicine (Hassas Tıp) Kavramı ve İmmünolojik Hastalıkların Tedavisindeki Yeri

Precision Medicine Concept and its Role in the Treatment of Immunological Diseases

Murat Özer (0000-0002-4832-7489), İlknur Bostancı (0000-0001-6392-5877)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



Öz

Alışlagelmiş tıp anlayışında hastalıklar üzerine odaklanılmış, aynı hastalığa sahip farklı bireylerde aynı tedavi yöntemleri uygulanmıştır ancak gelişen tıp bilimi sürecinde aynı hastalığın farklı kişilerde aynı seyretmeyeceği ve dolayısıyla da tedavinin aynı olamayacağı gerçeği doğmuştur. Bu nedenle hastalıktan ziyade bireyler daha ön plana çıkmaktadır ki bu bağlamda gelişen teknolojik altyapı ile beraber hassas tıp (precision medicine) kavramı hayatımıza girmiştir. Hassas tıp terimi nispeten yeni olsa da kavram olarak uzun yıllardır sağlık hizmetlerinin bir parçası olarak yer almaktadır. İmmünolojik hastalıkların tedavisinde hassas tıp tedavi stratejileri temel olarak üç farklı tedavi yaklaşımını içermektedir. Eksik moleküllerin yerine konulması; aşırı aktif hücre içi sinyalizasyonun inhibisyonu ve sitokin blokağı. Hassas tıp İVİG, PEG-ADA ve IFN- γ gibi immünoloji kliniklerinde uzun yıllardır kullanılan tedavi yaklaşımları yanında pleriksafor, sirolimus ve vedolizumab gibi son senelerde bulunmuş daha nadir kullanılan tedavileri de kapsamaktadır. Günümüzde artan teknolojik alt yapı ile yeni moleküler yolların tanımlanması şüphesiz bir çok hastalığın tedavisinde hassas tıp kavramının daha etkin olarak kullanılacağı günleri getirecektir.

Abstract

In the conventional medical understanding, the focus has been on diseases, the same treatment methods have been applied to different individuals with the same disease, but the fact that the same disease will not be the same in different people and therefore the treatment cannot be the same has emerged. For this reason, individuals are more prominent than disease, and in this context, precision medicine concept has entered our lives with the developing technological infrastructure. Although the term precision medicine is relatively new, the concept has been a part of healthcare for many years. In the treatment of immunological diseases, sensitive medicine treatment strategies basically include three different treatment approaches. Replacement of "missing molecules", inhibition of overactive intracellular signaling and cytokine blockade. Along with the treatment approaches which have been most frequently used in immunology clinics for many years such as IVIG, PEG-ADA and IFN- γ , precision medicine also includes relatively rarer treatments that have been discovered lately such as pleriksafor, sirolimus and vedolizumab. Defining new molecular pathways with today's increasing technological infrastructure will undoubtedly bring the days when the concept of precision medicine will be used more effectively in the treatment of many diseases.

Anahtar kelimeler

Hassas tıp, immünolojik hastalıklar, İVİG, PEG-ADA

Keywords

Precision medicine, immunological diseases, IVIG, PEG-ADA

Geliş Tarihi/Received : 01.10.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 09.05.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0032

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Murat Özer, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk
Sağlığı Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Alerji İmmünoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
E-posta: drmuratozer@yahoo.com

Giriş

Tıp tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Tıpta her şey “insana yardım etmek” içindir ancak Hippokrates “önce zarar vermeden (primum non nocere)” der. Tıp bilimi insanların sağlığını ve varlığını sürdürebilmesini sağlamak için yüzyıllardır önceki kuşakların deneyim ve birikimlerinin sonraki kuşaklara aktarılması ile gelişmektedir (1).

Alışlagelmiş tıp anlayışında hastalıklar ve salgınlar üzerine odaklanılmış, aynı hastalığa sahip bireylerde aynı tedavi yöntemlerinin uygun olacağı düşünülmüştür. Tıbbi bilginin gelişim sürecince aynı hastalığın farklı kişilerde farklı seyrettiği ve dolayısıyla aynı tedavi yöntemlerinin kullanılamayacağı gerçeği açığa çıkmıştır. Günümüzde hastalıktan ziyade bireyler daha ön plana çıkmaktadır ki bu bağlamda kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine) ve hassas tıp (precision medicine) kavramları hayatımıza girmiştir (2).

Francis Collins 2000’lerin başlarında “Bugün insan genomunun anlaşılmasıyla ve daha sonra insan genetik varyasyon haritasının oluşturulması ile bir devrime tanık oluyoruz” ifadesini yazarak kişiselleştirilmiş tıp kavramını ilk defa ortaya atmıştır (3). Günümüzde kişiselleştirilmiş tıp, “her bir hasta için hangi tıbbi tedavinin en iyi şekilde işe yarayacağını belirlemek için tanı testlerini kullanarak, elde edilen verileri bireyin tıbbi geçmişi, koşulları ve değerleri ile birleştirerek hedefli tedavi ve önleme planları geliştirilmesi” şeklinde tanımlanmıştır (2, 4).

Hassas tıp kavramı ilk olarak Clayton Christensen tarafından 2009’da yayımlanan “The Innovator’s Prescription: A Disruptive Solution For Health Care” adlı kitapta yer almıştır (2, 5) ancak bu kavramın kabul görmesi asıl olarak 2011 yılında ABD (Amerika Birleşik Devletleri) Ulusal Araştırma Konseyi (NRC) tarafından “Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease” başlıklı bir rapor yayımlanmasından sonra olmuştur. Bu raporda hastalıkların semptomlara göre değil genetik veya genomik temellere göre sınıflandırılması önerilmiştir (2).

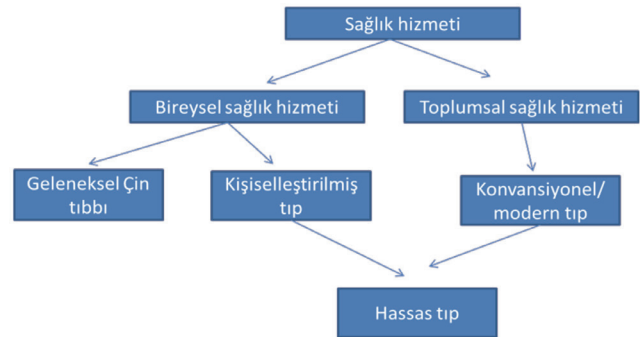
Hassas tıbbin odaklandığı nokta hastalığın genetik ve genomik temelleridir. Hassas Tıp Enstitüsü hassas tıbbi “her hastaya kendi genetik profili ve tıbbi öyküsüne göre uyarlanmış kişiselleştirilmiş hizmet” şeklinde tanımlamaktadır (6). Geleneksel ve her beden

için kullanılan tüm ilaçlardan farklı olarak, hassas tıp, bir hastanın tüm genomunu inceleyerek hastalığın nedenini ortaya çıkarıp, yönlendiren spesifik genetik değişiklikleri tespit etmektedir (2).

Bazı yazarların kişiselleştirilmiş tıp ve hassas tıp kavramlarını birbirinin yerine kullanmasına karşın bir çok araştırmacı aralarında ufak farklılıkların olduğunu belirtmektedir (7). Anlam olarak kişisel tıp ve hassas tıbbi ayırt etmek oldukça güçtür; kişisel tıp her bireyi genomik ve çevresel özelliklerine göre sınıflandırıp tedavi veya önleme sürecine karar verirken; hassas tıp hastaya özgü olan ilaçların veya tıbbi cihazların yaratılması anlamından daha ziyade bireyleri genomik özelliklerine göre belirli bir hastalığa yatkınlıkları, biyolojik hastalıkları ve/veya prognozlarında farklı olan alt popülasyonlara sınıflandırabilme ve bu alt sınıfa uygun tedaviyi vermeyi amaçlamaktadır. Bir bakıma hassas tıp kişisel tıp ile modern/konvansiyonel tıbbın beraber olarak uygulanmasıdır (Şekil 1) (8).

Stephen Galli adlı araştırmacı ise kişiselleştirilmiş tıbbın ağırlıklı olarak bireyleri içeren tek ve anekdot öykülere dayandığını, klinisyen tarafından bir hastaya teşhis, tedavi ve prognoz önerisi yapılması için zayıf bir temelinin olduğunu belirtmiştir (2, 9). Hassas tıp yaklaşımı ise ortak bir hastalık ağı taksonomisine sahip bireyleri ve popülasyon temelli kohortları kullanır. Ek olarak, hem bireyin hem de alt popülasyona dayalı kohortun entegre bir moleküler ve klinik profilini gerektirmektedir (2).

Kişiselleştirilmiş tıp, her bir bireyin tedavi edilen tek hasta olarak kabul edildiği bir kavramdır. Hassas tıp ise bireyden toplum geneline ulaşan bir kavram olup, gruplar ve alt gruplar üzerinde araştırma yapma ve hastanın özel alt grubunu tedavi etme konusunda daha



Şekil 1. Kişiselleştirilmiş ve hassas tıbbin basit bir sınıflandırma ağacı (“What’s in a Name? The Evolution of ‘P-Medicine.’ The Journal of Precision Medicine” adlı kitaptan uyarlanmıştır).

geleneksel batı tıbbi yaklaşımına izin vermektedir (8).

2015 senesinde ABD’de “Hassas Tıp Girişimi (Precision Medicine Initiative)” ilan edilmiş olup 2016 senesinde bu girişimin ismi “All of Us” olarak değiştirilmiştir. Ocak 2018 itibarıyla ilk pilot proje yaklaşık 10.000 kişiyle başlatılmış ve 2022 senesi için toplam sayının bir milyon olması hedeflenmiştir (10) (11).

BIS Research’ün 2017 yılında yayımladığı rapora göre küresel hassas tıp pazarının 2026 yılında 141,7 milyar dolara ulaşması beklenmektedir. Bu büyümeyi sağlayan olgular arasında erken evre tedavilerinin benimsenmesi, kronik hastalıkların yaygınlaşması ve genetik bilimindeki gelişmeler gösterilmektedir (12). Artan pazar payı ile beraber hassas tıbbın immünolojik hastalıklardaki kullanım alanları şüphesiz artacaktır. Bu yazıda immünolojik hastalıklarda hassas tıbbın yeri ve kullanım alanları tartışılmıştır.

İmmünolojik Hastalıkların Tedavisinde Hassas Tıp

Hassas tıp tedavi stratejileri temel olarak aşağıdaki üç kategoriden birine girer:

- 1) Eksik moleküllerin yerine konulması
- 2) Aşırı aktif hücre içi sinyalizasyonun inhibisyonu
- 3) Sitokin blokajı

I. Eksik Moleküllerin Yerine Konulması

Monojenik mutasyonlar sıklıkla protein ekspresyonunu bozar ya da proteinin strüktürel yapısında defekt oluşturur. Fonksiyonel olan proteinin eksikliği ve/veya var olan proteinin yapısındaki değişiklik biyokimyasal yolların sekteye uğramasına sebep olur. Hassas tıp bu grup hastalıklarda “eksik molekül”ün yerine konulmasını amaçlar.

Ia. Antikor Eksikliğinde İVİG Kullanımı

İntravenöz immüno globulin (İVİG) dünyada en yaygın kullanılan plazma ürünüdür. İVİG binlerce sağlıklı vericiden sağlanan plazmaların havuzlanması ile elde edilen normal insan poliklonal IgG’nin tedavi edici preparatıdır. İlk defa 1981’de birincil ve ikincil immün yetmezliklerin tedavisinde ruhsat almıştır. İVİG etkisini Fc reseptörlerinin ekspresyon ve işlevlerinde değişiklik yaparak; sitokin ağı ve kompleman aktivasyonu ile etkileşerek; dentritik hücrelerde değişiklik yaparak; T ve B hücrelerini

uyararak diferansiyasyon ve diğer işlevlerinde değişiklik yaparak göstermektedir (13).

İVİG’in ilk kullanımı immün yetmezlik hastalıklarında yerine koyma amaçlı olmuştur. İVİG iki ana doz şeması ile kullanılmaktadır. Düşük doz “yerine koyma tedavisi” için; yüksek doz “immünomodulator ya da antiinflamatuvar etki” için kullanılır. Yerine koyma tedavisi primer immün yetmezliklerde kullanılmaktadır (13).

Primer immün yetmezliği olan kişilere İVİG uygulanmasındaki amaç, hastayı akut enfeksiyonlardan korumak, gelişebilecek komplikasyonları önlemek ve doku hasarını azaltmaktır (14).

Antikor eksikliklerinde, diğer iyi tanımlanmış immün yetmezliklerde (Wiskott - Aldrich sendromu, Ataksi- telenjektasia, Nijmegen breakage sendromu, Di George sendromu, primer CD4 eksikliği) ve immün sistemin regülasyon bozukluğu (X’e bağlı lenfoproliferatif sendrom)’nda İVİG tedavisi kullanılabilir (14).

Ib. Adenozin Deaminaz Eksikliğinde PEG-ADA Kullanımı

1972’de Dr. Eloise Giblett ve arkadaşları SCID (ağır kombine immün yetmezlik) tanısı alan ve akrabalarında SCID öyküsü bulunmayan iki kadında eritrositlerde aktive adenozin-deaminaz enziminin olmadığını saptayarak SCID’e neden olan ilk bozukluk olan “adenozin deaminaz (ADA) eksikliği”ni gösterdiler (15).

ADA eksikliği, lenfositler için apoptotik etki gösteren 2’deoksiadenozin ve 2’O metiladenozinin birikimine yol açarak lenfositlerin ölümüne ve timus disfonksiyonuna neden olur. Hastalarda doğumdan sonra ilk aylardan itibaren tekrarlayan enfeksiyonlarla karşılaşılır ve çoğu olgu ilk 2 yıl içinde ölür. İlk defa 1987’de Hershfield ve arkadaşları sığır kaynaklı polietilen glikole eşlenik ADA’nın (PEG-ADA) kas içi infüzyonunu gerçekleştirerek ADA eksikliğini tedavi etmeyi amaçlamıştır. Saf ADA enziminin plazma yarı ömrü 30 dakika iken, polietilen glikol (PEG) molekülüne bağlandığında yarı ömrü 23 güne uzamaktadır. Lenfosit öncülerini apoptozisten korumak ve yeterli ADA seviyelerini sağlamak için haftalık veya haftada iki kez PEG-ADA’nın kas içi enjeksiyonu uygulanması gerekmektedir (15).

PEG-ADA, ADA eksikliği bulunan olgularda genellikle transplantasyondan önce immün sistem fonksiyonlarının düzeltilmesinde veya uygun verici bulunamadığı durumlarda kullanılmaktadır. Bu tedavi metabolik detoksifikasyon ile immün sistemi korur. Kür sağlamaması ve hastadan hastaya değişen tedaviye yanıt oranı ise PEG-ADA'nın en önemli olumsuz özellikleridir (16).

ADA eksikliğinde küratif tedaviler kemik iliği nakli ve son yıllarda oldukça başarılı uygulamaları olan gen tedavisi olsa da bu tür komplike tedavilere ulaşım imkanı olmayan hastalar için PEG-ADA tedavisi hayat kurtarıcı olmaya devam etmektedir (17).

PEG-ADA enzim replasman tedavisi, ADA eksikliği olan sayıca oldukça küçük bir hasta popülasyonunu tedavi etmek için geliştirilmiştir ve diğer SCID formları veya immün düzensizliği olan hastalarda yararı olmadığından kullanılmamaktadır bu özellik ile gerçek bir "orphan drug (yetim ilaç)" özelliği taşımaktadır. PEG-ADA "orphan drug" olması ile bu derlemede açıklanan diğer hassas tedavilerden ayrılmaktadır. Diğer "orphan drug"larda olduğu gibi PEG-ADA'nın da maliyeti oldukça yüksek ve erişilebilirliği düşüktür (17).

İc. CTLA-4 Haplo Yetersizliğinde Abatacept/ Belatacept, Sirolimus ve Vedolizumab Tedavisi

T hücreleri tüm lenfositlerin yaklaşık %80'ini oluşturmak ile beraber CD4, CD8 ve Treg gibi alt grupları vardır. T hücreleri hedefleyen tedavilerde en büyük risk farklı görevleri olan çeşitli T hücre alt gruplarının hepsinin birden olumsuz etkilenmesidir; bu nedenle otoimmün yanıtta T hücre aktivasyonunun baskılanması hedeflendiğinde, en uygun yaklaşım, T hücre ko-stimülasyonunun inhibe edilmesidir. Abatacept/belatacept ko-stimülasyonu inhibe ederek, T hücre sayısında bir azalmaya neden olmaksızın etkisini göstermektedir (18).

T hücrelerinin aktivasyonu iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta antijen sunan hücre yüzeyindeki doku uyumu antijen (MHC) kompleksi, antijeni T hücre yüzeyindeki reseptöre (TCR; T cell receptor) sunar. İkinci basamakta ise ko-stimülasyon olarak da bilinen ikinci uyarı, antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksi ile T hücre yüzeyindeki CD28 molekülünün etkileşimidir. İki basamağın sağlıklı şekilde gerçekleşmesinin ardından T hücre aktivasyonu tamamlanır; T hücresinde hücre

içi sinyalizasyon, proliferasyon ve sitokin üretimi gibi olaylar tetiklenir. T hücre aktivasyonu gerçekleştikten ve amacına ulaştıktan sonra en önemli nokta ise T hücre aktivasyonunun kontrolden çıkmadan durdurulmasıdır. Bu aşamanın gerçekleştirilmesi için T hücre yüzeyinde CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit ile ilişkilendirilen antijen 4) isimli ikinci bir molekül sunulur, bu molekülün antijen sunan hücre üzerindeki CD80/CD86 kompleksine afinitesi CD28'den çok daha fazladır. Beklendiği üzere CTLA-4 ve CD28; CD80/CD86 için yarışır ve süreç CD28'in CD80/CD86 ile etkileşiminin azalması ile sonuçlanır. Diğer bir anlatım ile T hücre yüzeyinde sunulan CTLA-4, antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksine bizzat bağlanarak, CD28 ile etkileşimi ve sonuçta T hücrenin daha fazla uyarılmasını inhibe eder (18).

Abatacept, insan IgG1'in modifiye edilmiş olan Fc kısmı ile CTLA-4'ün ekstrasellüler kısmının birleştirilmesiyle oluşmuş sentetik ve humanize bir füzyon proteindir. Antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksine bizzat bağlanarak, T hücre yüzeyindeki CD28 ile etkileşimi önler. Böylece T hücresine ko-stimülatuar uyarının gelmesini önleyerek, T hücrenin uyarılmasını ve ardından gelişecek diğer immün yanıt basamaklarını inhibe eder (18).

CTLA4 haplo yetersizliği, CTLA4'teki heterozigot mutasyondan kaynaklanır, bu mutasyon immün disregülasyona ve enfeksiyonlara karşı artan yatkınlığa neden olur. Çoğu hasta CVID klinik ve laboratuvar bulguları ile başvurur; hipogamaglobulinemi, otoimmün sitopeniler ve lenfoid olmayan organların lenfosit infiltrasyonu CTLA4 haplo yetersizliğinin en önemli bulgularıdır. Hastalarda ayrıca B hücrelerinde progresif azalma görülür. Çoğu hastada pulmoner ve gastrointestinal hastalıklar saptanır. Tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, granümatöz lenfositik interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi ve idiyopatik akciğer fibrozu görülmesi beklenen diğer bulgulardır. Gastrointestinal sistem belirtileri şiddetli enteropati ve Crohn benzeri hastalığı kapsar (19).

Abatacept ve belatacept'in CTLA4 haplo yetersizliğinde oluşan CTLA4 eksikliğini replase ederek olgularda hastalığın belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (19). Lee ve arkadaşları CTLA4 haplo eksikliği tanısı bulunan adolesan kız hastada abatacept tedavisinin ardından kronik ishalin, otoimmün enteropatinin, megaloblastik aneminin ve otoimmün

hepatit kliniğinin hafiflediğini, ishalin ve Coombs pozitif hemolitik aneminin düzeldiğini ve kullanılan immünespresif ajanların kesildiğini belirtmiştir (20). Schwab ve arkadaşlarının CTLA4 haplo eksikliği tanılı 11 hasta içeren kohortunda ise abatacept veya belatacept'in olguların mevcut tedavisine ek olarak verildiği, solunum semptomlarında iyileşme, akciğerde lenfoproliferasyonda azalma, lenf nodu boyutlarında küçülme ve ishalin azalması ile beraber belirgin kilo artışı görüldüğü bildirilmiştir (19). Abatacept ayrıca CVID benzeri bir klinikle başvuran CTLA4 eksikliği tanısı alan 20 yaşındaki bir erkekte steroidal dirençli intraserebral T hücre aracılı inflamasyonu başarıyla tedavi etmiştir (21).

mTOR (rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) hücre büyümesi ve metabolizmasında önemli bir moleküldür. Rapamisin, otoimmün lenfoproliferatif sendrom hastalarında CD28 sinyalizasyon yolağını kullanarak T hücre hiperaktivitesini azaltır ve immün fonksiyonları düzenler, bu özellikleri ile otoimmün lenfoproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (19, 22). CTLA-4 haplo eksikliği tanısı bulunan ve sirolimus ile tedavi edilen 13 hastanın 4'ünde otoimmün sitopenilerde düzelme, lenfadenopati ve splenomegalide gerileme görüldüğü bildirilmiştir (19).

Vedolizumab, insan $\alpha4\beta7$ integrine bağlanan bir IgG1 monoklonal antikordur ve rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında konvansiyonel tedaviye ya da tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) antagonisti ile tedaviye yeterli yanıt alınamayan, yanıtı kaybeden ya da bu tedavileri tolere edemeyen yetişkinlerin tedavisinde endikedir. Vedolizumab, bağırsak için selektif, immün sistemi baskılayıcı bir biyolojik ajandır, belirli lenfositler üzerinde $\alpha4\beta7$ integrine bağlanarak bu hücrelerin mukozal adresin hücre adhezyon molekülü-1'e (MAdCAM-1) tutunmasını inhibe eder. MAdCAM-1 başlıca bağırsak endotel hücreleri üzerinde ekspres olur ve T lenfositlerin gastrointestinal sistemdeki dokulara geri dönüşünde önemli bir rol oynar. Vedolizumab tarafından $\alpha4\beta7$ ile MAdCAM-1 arasındaki etkileşimin inhibisyonu, primatlarda bağırsağa göç eden bellek T yardımcı lenfositlerin vasküler endotelden parankimal dokuya transmigrasyonunu önler, gastrointestinal inflamasyonu azaltır (23). Vedolizumab CTLA4 haplo eksikliği bulunan bir olguda dirençli otoimmün

enterokolit tedavisinde başarıyla kullanılmıştır ancak aynı olguda hipogamaglobulinemi ve eritrosit hücre aplazisini düzeltmemiştir (24).

Id. LRBA Eksikliğinde Abatacept Tedavisi

LRBA geni, hücrenin yapısında ve hücre içi sinyalizasyonda önemli rol oynayan bir proteini kodlamaktadır. LRBA eksikliği hipogamaglobulinemi, otoimmünite, sitopeni, kronik ishal, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, organomegali ve tekrarlayan enfeksiyonlarla karakterizedir. Antikor üretiminde bozulma, T hücre aktivasyon ve proliferasyon yanıtlarında yetersizliğin yanı sıra hafıza B hücre sayısında azalma dikkat çekicidir. Tek küratif tedavi seçeneği kemik iliği nakli iken 2015 yılında abatacept kullanımı gündeme gelmiştir (17).

LRBA eksikliğinde T hücrelerdeki CTLA4 miktarı azalmakta ve buna bağlı otoimmün semptomlar oluşmaktadır. LRBA eksikliği tanısı bulunan hastalara abatacept uygulanmış ve klinik bulgularda belirgin remisyon görülmüştür. Klinik çalışmalar LRBA eksikliğinde kemik iliği nakli yapılamayan olgularda tedavi seçeneği olarak abatacept kullanımını desteklemektedir (25).

Abatacept'in LRBA eksikliği tanısı bulunan üç hastada kullanılması sonrası, lenfositik interstisyel akciğer hastalığı ve sitopenilerin düzeldiği görülmüştür (17). Ülkemizde yapılan bir kohortta ise abatacept tedavisi verilen olgularda lenfoproliferasyon belirtilerinde, enteropatide ve otoimmün sitopenilerde oldukça iyi yanıt alındığı belirtilmiştir (26).

Ie. Kronik Granülomatöz Hastalıkta IFN- γ Tedavisi

Kronik granülomatöz hastalık (KGH) ilk kez 1957 yılında Good ve arkadaşları tarafından çocuklarda tanımlanan fatal granülomatöz bir immün yetmezlik durumudur, OR veya X'e bağlı geçişlidir (27)

Kronik granülomatöz hastalık, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemindeki defektlere bağlı olarak gelişen, tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar ve artmış inflamatuvar yanıtla bağlı granülom oluşumu ile karakterize heterojen, kalıtsal primer bir immün yetmezlik hastalığıdır. Akciğer, deri, lenf nodları ve karaciğer enfeksiyon nedeni ile en çok tutulan organlardır. Akciğer tutulumuna bağlı olarak tekrarlayan pnömoni, hiler lenfadenopati, ampiyem, apse, retikülonodüler görüntüler ve granülomlar görülebilir (28).

İnterferon-gama (IFN- γ), T hücreleri ve doğal öldürücü (NKT) hücreler tarafından üretilen doğal ve adaptif immün yanıtta rol oynayan antiviral, antimikrobiyal, anti-tümoral özellikleri bulunan önemli bir sitokindir. T hücre farklılaşmasında, aktivasyonunda ve homeostazında etkilidir. Dendritik hücreler ve makrofajları stimüle ederek, MHC gösteriminin artması, antijen sunumu ve ek-uyarıcı moleküllerin salınımını denetler. Majör makrofaj aktive edici faktör olup in vivo ve in vitro olarak reaktif oksijen ara ürünleri üretimini artırdığı ve mikroorganizmaların ölümünü sağladığı gösterilmiştir (29).

Kronik granülomatöz hastalığı olan olgulara verilen IFN- γ tedavisi ile in vitro olarak monosit ve granülositlerde superoksit yapımında parsiyel düzelme sağlandığı, belirgin bir toksisite göstermeksizin, enfeksiyon sıklığında, hastaneye yatış sıklığında ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu gösterilmiş ve tedavi protokollerine girmiştir (29).

İnterferon-gamanın çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında KGH'de etkin olduğu gösterilmiştir. Fiyatının pahalı olması, ateş, miyalji ve irritabilite gibi yan etkiler gözlenmesi ve hastalarda değişen oranlarda cevap alınması özellikle Avrupa ülkelerinde daha az tercih edilmesine sebep olmaktadır (30). Filiz ve arkadaşlarının 2013'te yayımladığı çok merkezli çalışmada KGH tanılı hastaların %60'ının IFN- γ tedavisi aldığı gözlenmiştir. Tedavi alanlarda almayanlara göre aspergillozis, organ absesi ve granülom oluşumunun daha az oranda olduğu görülmüştür (31).

If. Mikobakteri Enfeksiyonlarına Karşı Mendelian Duyarlılıkta IFN- γ Tedavisi

Mikobakteri enfeksiyonlarına karşı mendelian yatkınlık (MEMD) 1990'lı yılların sonunda tanımlanmış olan nadir bir hastalıktır. Bu hastalığa on bir farklı genden birindeki (IL12 β , IL12R β 1, ISG15, TYK2, IRF8, SPPL2A, CYBB, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, NEMO) defekt neden olmaktadır (17, 32). IFN- γ mikobakteri enfeksiyonlarına karşı gelişen immün yanıtın en önemli öğesidir. IFN- γ 'nın oluşturacağı immün yanıtı uyaran diğer önemli faktörler IL-12 ve STAT1'dir (16).

Hastalar, BCG (Bacilli Calmette-Guérin) aşısı ve tüberküloz olmayan çevresel mikobakteri gibi virülansı zayıf mikobakterilerle olduğu gibi Salmonella suşları

ile oluşan enfeksiyonlara karşı da artmış yatkınlık göstermektedirler (32).

IFN- γ tedavisi özellikle IL12R β 1 eksikliği, kısmi STAT1 eksikliği ve IFN- γ reseptör problemi olanlarda mikobakteri enfeksiyonlarına karşı oldukça etkilidir buna karşın IFN- γ reseptör kusuru bulunan olgularda etkisizdir. MEMD olgularında sürekli antibiyotik profilaksisi önerilmezken; enfeksiyonun şiddetli olduğu dönemlerde uygun antibiyotik ve IFN- γ tedavisi yeterli olmaktadır (16).

II) Aşırı Aktif Hücre İçi Sinyalizasyonun İnhibisyonu

İmmün hastalıkların bir çoğunda fonksiyon kaybı mutasyonları söz konusu iken, bir kısmında işlev kazancı mutasyonları (gain of function [GOF]) söz konusudur. İşlev kazandıran mutasyonlarda gen ürününün aşırı işlev kazanması söz konusudur. Hücre içi inhibitör sinyallerin kaybı, aktivatör sinyallerde ve protein aktivitesinde artış görülebilir. Aşırı aktif hücre içi sinyalizasyonun inhibisyonunu hedefleyen hassas tedavi yaklaşımları aşağıda anlatılmıştır.

Ila. STAT1 Fonksiyon Kazanım Bozukluğu ve JAK İnhibitörleri

Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) hücre sitoplazmasında yer alırlar ve sitokin, büyüme faktörleri ve hormonlara cevap olarak aktive olurlar. Bu ligandların reseptörlerine bağlanması ile Janus asosiye kinazlar (JAKs) gibi tirozin kinazlar tarafından fosforile olup hetero ve homodimerler oluşturarak nükleusa geçerler, DNA'ya bağlanıp ilgili genlerin transkripsiyonunu aktive ederler (16).

STAT proteinleri hücre içinde transkripsiyonu kontrol eden proteinlerdir, STAT1 ise bu ailenin önemli bir üyesidir. STAT1 interferon alfa, interferon gama, epidermal gelişim faktörü (EGF), platelet türevli büyüme faktörü (PDGF) ve Interlökin-6 (IL-6) gibi çeşitli ligandlar ile aktive edilebilir (17).

STAT1 GOF'da STAT1 fonksiyon kazanım bozukluğu söz konusudur, OD geçiş görülür, primer olarak etkilenen T hücreleridir ve IL17 üreten T hücrelerinin gelişimi bozulur, kronik mukokutanöz kandidiyazis, çeşitli mantar, bakteriyel, viral (özellikle HSV) enfeksiyonlar; otoimmünite (tiroidit, diyabet, sitopeni) ve enteropati görülür. Ayrıca STAT1 GOF mutasyonu tanılı olgularda IPEX ve kombine immün yetmezlik de bildirilmiştir (17).

Hücre içinde STAT proteininin fonksiyonunu düzenleyen en önemli proteinlerden biri JAK'tır. JAK proteini 120-140 kDa büyüklüğündedir. STAT proteini JAK tarafından fosforillenerek aktifleşir, aktifleşen STAT proteinleri hücre çekirdeğine giderek hedef genleri aktifleştirir (33). Başka bir deyiş ile artan STAT aktivitesini düzenlemek için JAK inhibitörleri kullanılabilir.

STAT1 GOF tanılı olgulardan oluşan büyük bir kohort çalışmada, hastaların % 98'inde KMK (kronik mukokutanöz kandidiyazis) saptanmıştır. İkinci sık bulgu %47 ile solunum yolu enfeksiyonları olup *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus* en sık tanımlanan patojenler olmuştur. Vakaların % 38'inde sistemik veya tekrarlayan viral enfeksiyonlar, en yaygın olarak herpes simpleks virüsü ve varisella-zoster virüsü saptanmıştır. Bununla birlikte EBV gibi diğer DNA virüsleri ve insan papilloma virüsünün morbiditenin önemli nedenlerini oluşturduğu görülmüştür. STAT1 GOF hastalarının eğilimli olduğu diğer ciddi enfeksiyonlar arasında koksidiyomikoz, histoplazmoz ve tüberküloz olmayan mikobakteriler gibi invaziv dismorfik mantar enfeksiyonlarının bulunduğu görülmüştür. Otoimmünite ve otoinflamasyon, STAT1 GOF hastalarının neredeyse yarısını etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Semptomlar genellikle otoimmün endokrinopatiler (örn. hipotiroidizm ve tip I diabetes mellitus), otoimmün sitopeniler, vitiligo veya alopesi gibi dermatolojik bozukluklar ve IPEX sendromu ile benzer bir prezentasyon ile otoimmün enteropatiji içerir (19).

Şu anda üç farklı JAK inhibitörü mevcut olup çeşitli endikasyonlar için FDA (Amerikan ilaç ve gıda dairesi) onayı mevcuttur; romatoid artrit için tofacitinib ve baricitinib; miyelofibroz ve polisitemi vera için ruxolitinib kullanılabilir. STAT GOF mutasyonlarının moleküler temellerinin daha iyi anlaşılmasının ardından JAK inhibitörleri de bu olgularda tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Lirastatürdeki ruxolitinib veya tofacitinib tedavisini içeren en uzun seri 11 STAT1 GOF mutasyonu tanılı olguyu içermekte olup tedavi sonrası hastalığın klinik bulgularında (5 olguda KMK, 6 olguda otoimmün sitopeni/otoimmün enterit) belirgin düzelme görüldüğü bildirilmiştir (34). Baricitinib tedavisinin uygulandığı STAT1 GOF mutasyonlu bir olguda ise KMK, rekürren ve vajinal ülserlerin tamamen kaybolduğu belirtilmiştir (35).

Diğer çalışmalarda ise STAT1 GOF mutasyonunda in vitro verilen JAK inhibitörleri sonrası NK (36) ve T hücre disfonksiyonunun düzeldiği (37) bildirilmiştir.

Iİb. STAT-3 Fonksiyon Kazanım Bozukluğu ve JAK İnhibitörleri

STAT3 hücre içinde proliferasyonu, apoptozu ve diferansiyasyonu düzenleyen STAT ailesinin önemli bir proteinidir. STAT-3 mutasyonları da STAT-1 mutasyonlarında olduğu gibi fonksiyon kaybı veya fonksiyon artışı (gain of function, GOF) şeklinde olabilir (17).

STAT3 GOF mutasyonu ilk defa 6 aylık Tip1 DM olgusunda tanımlanmıştır (38) ardından otoimmün lenfoproliferatif sendrom ve IPEX benzeri sendromlarda da aynı mutasyon saptanmıştır (17).

STAT3 GOF mutasyonunda en belirgin immünolojik bulgular lenfopeni, hipogamaglobulinemi, dolaşımdaki double negatif T hücrelerinin sayısının artması ve TH17 hücrelerinin, bellek B hücrelerinin, NK hücrelerinin ve eozinofillerin sayısında azalmadır (39).

STAT3 GOF mutasyonunda moleküler mekanizmaların net olarak anlaşılabilmesi nedeniyle tedavi oldukça güçtür (34). Milner ve arkadaşlarının kohort çalışmasında, otoimmün hemolitik anemi, poliartrit, skleroderma ve otoimmün hepatit klinikleri bulunan STAT3 GOF mutasyonu tanısı olan 10 yaşında bir erkek çocukta tedavide tocilizumab kullanılmış ve başarı elde edilmiştir özellikle tedavinin ilk senesinde eklem ve cilt bulgularının belirgin gerilemesi bu olgularda JAK inhibitörlerinin kullanımına karşı umudu artırmıştır (39). Bu hastalarda tocilizumab monoterapisine JAK inhibitörleri eklendiğinde klinik bulguların daha iyi kontrol edildiği görülmüştür (34).

Iİc. Aktive Fosfoinozid 3- Kinaz-δ Sendromu (APDS) Tip I ve II'de Rituksimab ve Sirolimus/ Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3Ks) İnhibitörleri

Fosfatidilinositol 3-kinazlar (PI3K'ler) hücrenin hayatta kalması ve apoptozunu düzenleyen önemli bir enzim grubudur. Sınıf IA PI3K'lar heterodimerik enzimlerdir, düzenleyici (p85α) ve fosfatidilinositol (4,5) -bifosfatı ve fosfatidilinositol (3,4,5) - trifosfatı içeren katalitik bir alt birim (p110α, p110β veya p110δ)'den oluşur (17).

P110δ (PIK3CD)'nin aktive edici mutasyonları veya p85α'da (PIK3R1) fonksiyon kaybı mutasyonları

p110δ sinyalinin artmasına neden olur ve sırasıyla aktive fosfoinozid 3- kinaz-δ sendromu (APDS) tip I ve II oluşur (17).

APDS tip I ve II’de fosfatidilinositol trifosfat (3,4,5) seviyeleri artar, FOXO transkripsiyon faktörleri ailesi inhibe olur ve mTOR sinyalizasyonu stimüle olur (17).

Aktive PI3K-delta sendromu temel olarak immün sistemi etkileyen bir defektir. Lenfopeni önemli bir bulgudur. Çocukluktan itibaren tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, sinüzit ve otit gelişir. Zamanla tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları bronşektaziye neden olabilir. Aktif PI3K-delta sendromu olan kişilerde ayrıca kronik aktif viral enfeksiyonlar, genellikle Epstein-Barr virüsü veya sitomegalovirüs enfeksiyonları beklenir. Aktive olmuş PI3K-delta sendromunun bir başka olası özelliği lenfadenopati ve nodüler lenfoid hiperplazi görülebilmektedir. Lenfadenopati ve nodüler lenfoid hiperplazi malignite açısından anlamlı olmasa da olgularda B hücreli lenfoma gelişme riskinin arttığı bilinmelidir (40).

Rituksimab, B-lenfositreseptörü CD20’ye bağlanan, IgG1 alt tipinde, şimerik fare insan monoklonal antikordur. B lenfositleri baskılama tedavisinde kullanılır. CD20, B hücrelerine spesifik bir yüzey antijenidir, öncü B hücreleri ve gelişmiş B hücrelerin yüzeyinde ekspresyon olurken plazma hücreleri ve kök hücrelerin yüzeyinde ekspresyon olmaz. Rituksimab, CD20+ B lenfositleri, doğrudan antikolların hücrelere bağlanması ile hücre aracılı sitotoksitesiyi uyararak ve apoptozu indükleyerek hasarlar. Rituksimab ayrıca B lenfositlerin yüzeyindeki CD40 ve CD80 ile etkileşime girerek, B ve T lenfositler arasındaki sinyalizasyonu bozar. Monosit ve makrofajlardan IL-10 salınımını artırırken, TNF-α salınımını azaltır (41). Ayrıca anti CD20 (rituksimab) tedavisinin APDS bireylerinde splenomegali ve lenfadenopatide azalma sağladığı gösterilmiştir (42). Maccari ve arkadaşları APDS tanılı hastalarda kullandıkları rituksimab tedavisinde 25 olgunun 8’inde tam cevap, 11’inde ise kısmi cevap alındığını belirtmiştir (43). Literatürde tedavide mTOR inhibitörlerinin (sirolimus) de kullanıldığı ve bazı klinik bulgularda kısmi iyileşmeler olduğu bildirilmesine karşın ne yazık ki APDS ile ilişkili sitopenilerin veya APDS ile ilişkili GİS hastalığının yönetilmesinde o kadar faydalı olmadığı gösterilmiştir (19).

IId. Whim Sendromu ve Pleriksafor

Whim sendromu (siğil, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar, myeloteksis); OD kalıtılan kemokin reseptörü CXCR4’te oluşan GOF mutasyonları sonucu gelişen bir klinik tablodur. CXCR4, CXC kemokin stromal hücre kökenli faktör 1 (SDF-1) için reseptördür. Stromal kökenli faktör 1 (SDF-1) ve CXCR4 arası etkileşim, hematopoetik hücrelerin salınımı, kemotaksisi, göçü, adezyonu, myelopoez ve B hücre gelişiminde rol oynar. Hastalık siğiller, hipogamaglobulinemi, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve kemik iliğinde myelokatheksis ile tanınır. Süt çocukluğunda gastrointestinal, pulmoner ve deri enfeksiyonları başlar ancak nötropeni ve immün yetmezliğe rağmen enfeksiyon hastalıkları kısmen hafif seyreder. Hastalar human papilloma virüse karşı duyarlıdır. İlk 10 yaşın sonlarına doğru siğiller görülmeye başlar, ellerde çok sayıda ve daha sık olmak ile beraber yüzde, mukozalarda ve genital bölgelerde görülebilir, malignite riski yüksektir (16).

Myelotaksis terimi, lökositlerin kemik iliğini terk edemeyip, olgunlaşan myeloid hücrelerin hiperplazi ve dejenerasyonu için kullanılır. Bu nedenle hastalarda kronik nötropeni tablosu vardır. B hücre sayısında azalma ve hipogamaglobulinemi olmasına karşın, eritroid ve megakaryositer seri normaldir. Hastalarda çocukluk döneminde tekrarlayan enfeksiyonlar görülmekte, ileri yaşlarda bronşektazi gelişmektedir. Tedavide granülosit koloni yapıcı faktör (G-CSF) ve İVİG uygulanabilir (16).

Pleriksafor ise multiple myelom ve lenfomalı olgularda olog transplantasyon için gerekli hematopoetik kök hücrenin periferik kana mobilizasyonu için kullanılır; genellikle bu işlem için G-CSF kullanılması yeterlidir, ancak hastaların yaklaşık % 15 ila 20’sinde etkisizdir özellikle bu hasta grubunda G-CSF’nin pleriksafor ile kombinasyonu periferik kana yeterli kök hücre mobilizasyonunu sağlar (44). İlaç lenfoma ve multipl myelomlu hastalar için FDA tarafından onaylanmıştır (45).

2011 yılında WHIM sendromunda pleriksaforun bir faz I çalışması yayımlanmış ve önemli yan etkiler görülmemesinin lenfosit, monosit ve nötrofil kan sayımlarında doza bağlı artışlar olduğu bildirilmiştir (46). Bir diğer çalışmada ise 19-52 ay boyunca pleriksafor alan WHIM sendromu tanılı üç hastada ilaca bağlı bir yan etki görülmediği ve kullanımının güvenli olduğu; lökosit sayısının düzeldiği, siğillerin

ve enfeksiyon sıklığının azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir. Bir hastada ise HPV ile ilişkili orofaringeal skuamöz hücreli karsinomun stabilizasyon gösterdiği saptanmıştır (47).

III. Sitokin Blokajı

Sitokinler, konak savunmasında, doku onarımında ve yeniden modellemede hücreler arası haberciler olarak görev yapar ancak bir çok otoimmün ve otoinflamatuvar hastalığın patogenezinde de sorumludurlar. 20 yıldan fazla süredir, sitokin blokajı inflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır (17).

IIIa. TNF- α ve Adenozin Deaminaz 2 Eksikliği

Adenozin deaminaz 2 eksikliği (DADA2, deficiency of ADA2), ADA2 genindeki OR fonksiyon kaybı mutasyonları ile ilişkili sistemik bir hastalıktır. Tıp literatüründe ADA2 eksikliği olan 160'tan fazla olgu tanımlanmıştır. Bununla birlikte, araştırmacılar daha fazla insanın etkilenebileceğinden ve henüz hekimlerce iyi bilinen bir hastalık olmadığından ADA2 eksikliğinin nadir bir hastalık olmayabileceğini düşünmektedirler. Belirtiler ve semptomlar erken çocukluktan yetişkinliğe kadar her an başlayabilir. Hastalığın şiddeti, aynı ailedeki etkilenen bireyler arasında bile değişir. Farklı fenotiplere neden olabilir ve bu fenotiplerde vaskülit, immün yetmezlik veya hematolojik bulgular ön plana çıkabilir. Ağır gidişli bir hastalık olan adenozin deaminaz 2 (ADA2) eksikliği ölümcül vaskülopati ve strokdan, cilde sınırlı sessiz bir hastalığa kadar çok geniş bir yelpazede kendini gösterir. DADA2 tanısı, ADA2 geninin moleküler analizi veya plazma/serumda ADA2 enziminde düşük aktivite veya aktivite kaybının gösterilmesi ile konur. Anti-TNF tedavi hem semptomatik hem de asemptomik hasta bireylerde ana tedavi şeklidir. Bu tedavi özellikle inflamasyonun ön planda olduğu hastalarda daha etkindir. Ön planda hematolojik ve/veya immünolojik bulguların olduğu hastalarda ise hematopoetik kök hücre nakli, tedavide ön plana çıkmaktadır (48).

ADA2 genindeki mutasyonlar, adenozin deaminaz 2 enziminin aktivitesini ciddi şekilde azaltır veya yok eder; çeşitli dokulardaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge bozulur, proinflamatuvar sitokinler birikir ve bir inflamasyon artışı görülür. Biriken bu pro-inflamatuvar sitokinler

otoimmün inflamasyon ve doku hasarına neden olurken, anti-inflamatuvar sitokinler inflamasyonun sonlanmasına yardımcı olur ve doku onarımını kolaylaştırır (48).

Tümör nekroz faktör, doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşma ve apoptoz süreçlerinde önemli rollere sahip, polipeptid yapıda bir sitokindir. Başta makrofaj ve lenfositler olmak üzere çeşitli immün ve somatik hücrelerde sentezlenir. Sitotoksik etkileri olduğu gibi, bağışıklık sistemine yardımcı etkileri de vardır ancak bu olumlu etkilerinin yanında aşırı ve kontrolsüz salınımı septik şok, kaşeksi, romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün kökenli bir çok hastalığa neden olabilir (49).

TNF-alfanın artmış ekspresyonuyla seyreden patolojilerde TNF-alfa blokajı iki yolla sağlanır: TNF-alfaya karşı monoklonal antikorlar veya füzyon proteinleri. Monoklonal antikorlara patolojik süreçlerde rol alan insan proteinlerini tanıma, inhibe etme ve/veya ortadan kaldırma gibi işlevler kazandırılır. Diğer yandan, TNF reseptörü ve insan antikorunun belirli bölümleriyle oluşturulan rekombinant füzyon proteini aracılığıyla da anti-TNF-alfa etkinlik sağlanabilir. Günümüzde ABD, Avrupa ülkeleri ve Türkiye'de çoğunlukla kronik otoimmün artritlerde ruhsatlı ve klinik kullanımda olan beş TNF-alfa inhibitörü vardır: Adalimumab, etanersept, golimumab, infliksimab ve sertolizumab. İnfliksimab, adalimumab ve golimumab insan TNF-alfaya karşı monoklonal antikor, sertolizumab insan TNF-alfaya karşı bir monoklonal antikor bileşeni ve etanersept de insan TNF reseptörlerinden elde edilmiş bir füzyon proteindir. Çözünür TNF-alfaya bağlanmaları ve bunu nötralize etmeleri TNF-alfa inhibitörlerinin en önemli ve ortak etki mekanizmasıdır (49).

Caorsi ve arkadaşları DADA tanılı 10 hastanın 9'unda kullanılan TNF-alfa inhibitörlerinin hem ateş hem de vaskülopatiyi azaltarak stroke riskinde azalma sağladığını göstermiştir (50). Bir diğer çalışmada ise 15 stroke öykülü DADA2 olgusunda kullanılan TNF-alfa inhibitörleri ile klinik bulguların belirgin düzeldiği görülmüştür (51).

IIIb. Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom (CAPS) ve IL-1 Blokajı

Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS), ailevi soğuk otoinflamatuvar sendromu (FCAS),

Muckle-Wells sendromu (MWS) ve Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuar hastalık (NOMID) veya diğer ismiyle Kronik İnfantil Nörolojik Kütanöz Artiküler Sendrom (CINCA) adında üç ayrı alt tipi olan, OD geçişli bir otoinflamatuvar hastalıktır. Bu sendromlar, bazı klinik benzerliklere rağmen başlangıçta ayrı klinik tablolar olarak tanımlanmıştır. Hastalar sıklıkla ateş, ürtiker benzeri deri döküntüleri ve sistemik inflamasyona bağlı çeşitli derecelerde eklem şikayetleri gibi birbirleriyle örtüşen şikayetlerle gelirler. Bu üç hastalığın şiddeti farklıdır: FCAS en hafif formdur, MWS ise orta şiddette, CINCA (NOMID) ise en ağır fenotipe sahip formdur. Bu hastalıkların moleküler düzeyde incelenmesi sonucunda üç hastalıkta da aynı genin mutasyona uğramış olduğu gösterilmiştir, 1. kromozomun uzun kolu üzerinde bulunan ve kriyopirin proteinini kodlayan “CIAS1 (veya NLRP3) genindeki” işlev kazandıran mutasyonlar neden olmaktadır. NLRP3 mutasyonları sonucu interlökin-1 üretimi artmakta ve bu durum hastalarda saptanan sürecin ana nedeni olmaktadır. Hastalarda ateş, ürtikeryal döküntü, kas-iskelet sistemi, göz tutulumu, işitme kaybı ve santral sinir sistemi bulguları görülebilmektedir. Hastalığın tedavisinde anakinra, rilonacept, kanakinumab gibi anti-IL1 ajanlar hastalık ataklarının ve hastalığın en önemli komplikasyonlarından birisi olan amiloidozun engellenmesinde etkilidir (52, 53).

IL-1 tıpkı TNF gibi proinflamatuvar bir sitokindir. Birçok farklı fonksiyonu vardır: T hücre aktivasyonunu indükler; polimorfonükleer lökositler ve monositlerin kemotaksisini sağlar. Doku makrofajlarından proteazların salınmasını uyarır. PGE2 sentezini artırır. Fibroblast proliferasyonunu uyarıp pannus formasyonunun oluşmasını sağlar. Kıkırdak dokuda proteoglikan yıkımına; kollejenaz ve stromelysin gibi nötral metalloproteazların üretimini artırarak yol açar (54).

Plasebo ile karşılaştırıldığında, rilonaceptinin MWS veya FCAS tanılı 47 hastada semptomları kontrol etmede çok üstün olduğu bildirilmiştir (55). Bir diğer çalışmada ise 35 MWS hastası ve 4 NOMID hastasında canakinumab kullanılan olguların tamamının remisyona girdiği gösterilmiştir (56).

IIIc. IL-1 Reseptör Antagonisti Eksikliği (Deficiency of the IL-1 Receptor Antagonist (DIRA)) ve IL-1 Blokajı

İlk kez 2009 yılında tanımlanmış OR geçişli bir hastalıktır. IL-1 reseptör antagonistini kodlayan 2. kromozomun uzun kolunda yer alan IL1RN genindeki mutasyona bağlı gelişir. IL-1 reseptör antagonisti proinflamatuvar sitokin olan IL-1 α ve IL-1 β 'yi inhibe eder. DIRA'da infantlarda doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra lokalize veya diffüz yerleşimli steril püstüler eritem, litik kemik lezyonları, osteoit, osteopeni, artrit, tırnakta pittinglerin eşlik ettiği multifokal osteomyelit, pnömoninin eşlik ettiği respiratuvar distres, oral ülserler ve hepatosplenomegali görülür. Hastalarda ateş olmaması önemli bir özelliktir. Akut faz reaktanı olan sedimantasyon ve CRP belirgin olarak yüksektir. IL-1 reseptör antagonistindeki defekt IL-1 α ve IL-1 β 'nin inhibe edilememesi ile sonuçlanır (17)(19). Mevcut klinik tablo CAPS daki mekanizmaya benzer şekilde IL-1 blokajından fayda görür. Olgularda kullanılan canakinumab tedavisinin hastalarda nötropeni, trombositopeni ve yüksek karaciğer enzimlerinin normal değerlere gelmesinde oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir (56).

III d. Lökosit Adezyonun Bozukluklarında IL-12 / IL-23 Blokajı

Lökositadezyondefekti(LAD),lökositlerinadezyon, migrasyon, kemotaksis ve ekstravazasyonunda rol alan moleküllerin eksikliklerine bağlı gelişen, nadir görülen, OR kalıtmı, üç ayrı tipi olan (LAD-I, LAD-II ve LADIII) bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. Tekrarlayan bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve lökositoz ile karakterizedir (57).

LAD-I, kromozom 21q22.3'de lokalize olan ITGB2 genindeki mutasyon sonucu β 2 integrin/CD18 subünit kompleksinin eksikliği veya fonksiyon kaybına bağlı gelişmektedir. LAD-1'in tamamen düzelmesi için kemik iliği transplantasyonu tek yöntemdir. Profilaktik antibiyotik kullanımı ile de enfeksiyon sıklığında azalma sağlanabilir (57).

Moutsopoulos ve arkadaşları psöriazis ve Crohn hastalığının tedavisi için onaylanmış bir IL-12/IL-23 antagonisti olan ustekinumab'ın IL17/IL-23 yolunu hedefleyerek LAD-1'in tedavisinde kullanılabileceğini öngörmüşlerdir (58). 19 yaşında şiddetli periodontit ve sakral yarası bulunan bir olguda 10 aylık bir sürede lezyonlarda belirgin iyileşme görülmüştür (17).

Sonuç

Hassas tıp kavramı klinik immünolojinin bir parçası olmasına rağmen asıl gelişimi insan genom projesinin tamamlanması ile son 20 yılda olmuştur. Akriba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde immünolojik hastalıkların tedavisi önemini korumaktadır.

Hassas tıp İVİG, PEG-ADA ve IFN- γ gibi immünoloji kliniğinde uzun yıllardır kullanılan tedavi yaklaşımları yanında pleriksafor, sirolimus ve vedolizumab gibi son senelerde bulunmuş daha nadir kullanılan tedavileri de kapsamaktadır.

İmmünolojik hastalıkların tedavisinde literatürde şu an için oldukça az sayıda hassas tıp yaklaşımı yer almasına karşın çalışmaların bir çoğunda sonuçlar yüz güldürücüdür. Gün geçtikçe yeni kohort çalışmalar da literatürde sunulmaktadır.

Hassas tıp uygulamaları geleneksel tedavi yöntemlerine göre çoğu zaman daha az yan etki ve daha kesin çözüm sunmaktadır. Yeni moleküler yollar tanımlandıkça immünolojik hastalıkların patogenezi daha iyi anlaşılacaktır. Önümüzdeki yıllarda hassas tıp uygulamalarının genişleyeceği ve gelecek kuşaklara büyük umutlar vaad edeceği açıktır.

Etik

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C4%B1p_tarihi#cite_note-1 (erişim tarihi 05.09.2020).
2. Tekpınar L, Erdem R. Kişiselleştirilmiş Tıp Ve Genom Araştırmalarının Sağlık Çıktıları Bağlamında Değerlendirilmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi 2019;22;4:843-62.
3. http://archive.boston.com/news/globe/editorial_opinion/oped/articles/2005/07/17/personalized_medicine/ (erişim tarihi 05.09.2020)
4. <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/> (erişim tarihi 05.09.2020).
5. Kleinke J, Christensen CM, Grossman JH, Hwang J. The Innovator's Prescription: A Disruptive Solution for Health Care. Project Hope 7500 Old Georgetown RD, STE 600, Bethesda, MD 20814-6133 USA;2009.
6. <https://ipm.pitt.edu/>(erişim tarihi 05.09.2020).
7. <https://blogs.cdc.gov/genomics/2016/04/21/shift/>.(erişim tarihi 05.09.2020).
8. Naylor S. What's in a Name? The Evolution of 'P-Medicine. The Journal of Precision Medicine 2015;2:15-29.
9. Kasztura M, Richard A, Bempong N-E, Loncar D, Flahault A. Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review. Int J Public Health 2019;15:1261-71.
10. <https://www.nih.gov/sites/default/files/research-training/initiatives/pmi/pmi-working-group-report-20150917-2.pdf> (erişim tarihi 05.09.2020).
11. <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>. (erişim tarihi 05.09.2020)
12. <http://www.cleanroomnews.org/dunya-genelinde-hassas-tip-pazar-buyuklugu-ve-gelecek-ongoruleri?page=1> (erişim tarihi 05.09.2020).
13. http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/HEM_DES_2007_1.pdf ((erişim tarihi 05.09.2020)
14. Camcıoğlu Y. İmmünoglobulin Tedavisi. Çocuk Enf Derg 2009;3:69-74.
15. Booth C, Gaspar HB. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). Biologics 2009;3:349-358.
16. Bülent Şekerel. Çocukluk Çağında Astım, Alerji ve İmmünoloji, Ada Basımevi, 2015
17. Hoyos-Bachiloglu R, Platt C. Precision Medicine as Treatment for Primary Immunodeficiency and Immune Dysregulation. Immunology and Genetics Journal 2019;2:153-72.
18. Gülbezer EE, Keser G. Biyolojik tedaviler. Ulus Romatol Derg 2017;9:11-31
19. Chellapandian D, Chitty-Lopez M, Leiding JW. Precision Therapy for the Treatment of Primary Immunodysregulatory Diseases. Immunol Allergy Clin North Am 2020;40:511-26.
20. Lee S, Moon JS, Lee C-R, Kim H-E, Baek S-M, Hwang S, et al. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4. J Allergy Clin Immunol 2016;137:327-30.
21. Van Leeuwen EM, Cuadrado E, Gerrits AM, Witteveen E, de Bree GJ. Treatment of intracerebral lesions with abatacept in a CTLA4-haploinsufficient patient. J Clin Immunol 2018;38:464-7.
22. Küçüköner M. Kanser tedavisinde mTOR sinyal yolağı ve mTOR inhibitörleri. Dicle Tıp Dergisi 2013;40:156-60.
23. <https://www.takeda.com/4a4276/siteassets/tr-tr/home/what-we-do/urun-listesi/kullanma-talimatlar/entyvio-kt-03.12.2019.pdf> (erişim tarihi 03.09.2020).
24. Navarini AA, Hruz P, Berger CT, Hou TZ, Schwab C, Gabrysch A, et al. Vedolizumab as a successful treatment of CTLA-4-associated autoimmune enterocolitis. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1043-6.
25. Bal SK, İkinciogulları A. Dönüşümsel tıp ve primer immün yetmezlikler. Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics 2017;10:35-9.
26. Kiykim A, Ogulur I, Dursun E, Charbonnier LM, Nain E, Cekic S, et al. Abatacept as a long-term targeted therapy for LRBA deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2790-800
27. <http://www.solunum.org.tr/solunum2011/poster/html/EP-139.pdf> (erişim tarihi 03.09.2020).
28. Nacaroglu HT, Bahçeci Erdem S, Gülez N, Ünsal Karkiner CS, Devrim i, Genel F, et al. İmmün yetmezliğin arkasına gizlenen tüberküloz; kronik granülomatöz hastalık tanısı alan iki olgunun irdelenmesi. Tuberk Toraks 2017;65:56-59.
29. Filiz S, Kocacık Uygun D, Yeğin O. Kronik granülomatöz hastalık. Turk J Immunol 2013;1:22-31.

30. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, Anderson VL, Barnhart LA, Darnell D, et al. Long-term interferon- γ therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:692-9.
31. Filiz S, Kocacik DFU, Özden S, Camcioğlu Y, Somer A, Barlan I. Ülkemizde kronik granülatöz hastalık tanılı olguların demografik verileri ve interferon-gama tedavisi öncesi ve sonrası klinik verilerinin karşılaştırılması. 2013;22:27-44. <https://acikerisim.erbakan.edu.tr/xmliui/handle/20.500.12452/2402>
32. Tan ÇS, Ayvaz DÇ, Tezcan İ, Sanal Ö. Akım Sitometri ile IL-12RB1 Ekspresyon Analizinin IL-12RB1 Eksikliğinin Tanısındaki Rolü. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Doktora Programı, (Doktora Tezi) Ankara; 2013.
33. <https://www.slideshare.net/BardiaFarivar/jak-stat-sinyal-yola> (erişim tarihi:01.09.2020)
34. Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, Castro-Wagner J, Schussler E, Weinacht KG, et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1665-9.
35. Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, Nagtzaam NM, Posthumus-van Sluijs SJ, van Hagen PM, et al. Baricitinib treatment in a patient with a gain-of-function mutation in signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1). *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:328-30.
36. Vargas-Hernández A, Mace EM, Zimmerman O, Zerbe CS, Freeman AF, Rosenzweig S, et al. Ruxolitinib partially reverses functional natural killer cell deficiency in patients with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:2142-55.
37. Weinacht KG, Charbonnier LM, Alroqi F, Plant A, Qiao Q, Wu H, et al. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1629-40.
38. Palmer DC, Restifo NP. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) in T cell differentiation, maturation, and function. *Trends Immunol* 2009;30:592-602.
39. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood* 2015;125:591-9.
40. <http://kaplanlab.com/nht/apds-pasli-hastaligi/>(erişim tarihi 04.09.2020).
41. Özgen Z, Seçkin D. Dermatolojik hastalıkların tedavisinde immunomodülasyon. *Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology* 2013;47(Suppl 1):46-51.
42. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, Niemela JE, Deenick EK, Palendira U, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI (3) K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014;15:88-97.
43. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Aiuti A, Aleinikova O, Bangs C, et al. Disease evolution and response to rapamycin in activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: the european society for immunodeficiencies-activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome registry. *Front Immunol* 2018;9:543.
44. No authors listed. Plerixafor: AMD 3100, AMD3100, JM 3100, SDZ SID 791. *Drugs R D* 2007;8:113-9.
45. <https://en.wikipedia.org/wiki/Plerixafor> (erişim tarihi: 03.09.2020)
46. McDermott DH, Liu Q, Ulrick J, Kwatema N, Anaya-O'Brien S, Penzak SR, et al. The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood* 2011;118:4957-62.
47. McDermott DH, Pastrana DV, Calvo KR, Pittaluga S, Velez D, Cho E, et al. Plerixafor for the treatment of WHIM syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:163-70.
48. Aksentjevich I, Moura NS, Barron K. Adenosine Deaminase 2 Deficiency. *GeneReviews: University of Washington, Seattle*; 2019.
49. Aydın V, Akıcı A. Romatolojik hastalıklarda TNF-alfa inhibitörü kullanımına bağlı enfeksiyonlar. *Jour Turk Fam Phy* 2018;9:13-24.
50. Caorsi R, Penco F, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1648-56.
51. Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, Kumar P, Stone D, Jones A, et al. Treatment strategies for deficiency of adenosine deaminase 2. *N Engl J Med* 2019;380:1582-84.
52. [https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/TR/info/pdf/17/1/Kriyopirin-%C4%B0li%C5%9Fkili-Periyodik-Sendrom-\(CAPS\)](https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/TR/info/pdf/17/1/Kriyopirin-%C4%B0li%C5%9Fkili-Periyodik-Sendrom-(CAPS)) (erişim tarihi 04.09.2020).
53. Yıldız M, Adroviç A, Kasapçopor Ö. Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom. İçinde: Ünsal Ş, Makay B, editörler. *Otoinflamatuvar Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. s. 37- 42.
54. <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/680/2014/02/Biyolojik-Ajanlar.pdf>. (erişim tarihi 04.09.2020).
55. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.
56. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
57. Haskoğlu ZŞ, Bal SK, İslamoğlu C, Baskin AK, Çelik DB, Aytekin C, ve ark. Lökosit Adezyon Defekti (Tip I ve Tip III) Tanısıyla İzlenen 14 Hastanın Klinik, İmmünolojik Özellikleri ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2020;14:286-94.
58. Moutsopoulos NM, Zerbe CS, Wild T, Dutzan N, Brenchley L, DiPasquale G, et al. Interleukin-12 and interleukin-23 blockade in leukocyte adhesion deficiency type 1. *N Engl J Med* 2017;376:1141-6.