

Hedefe Yönelik Tedaviler ve Sitokinler

Prof.Dr.Kemal NAS

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Romatoloji BD



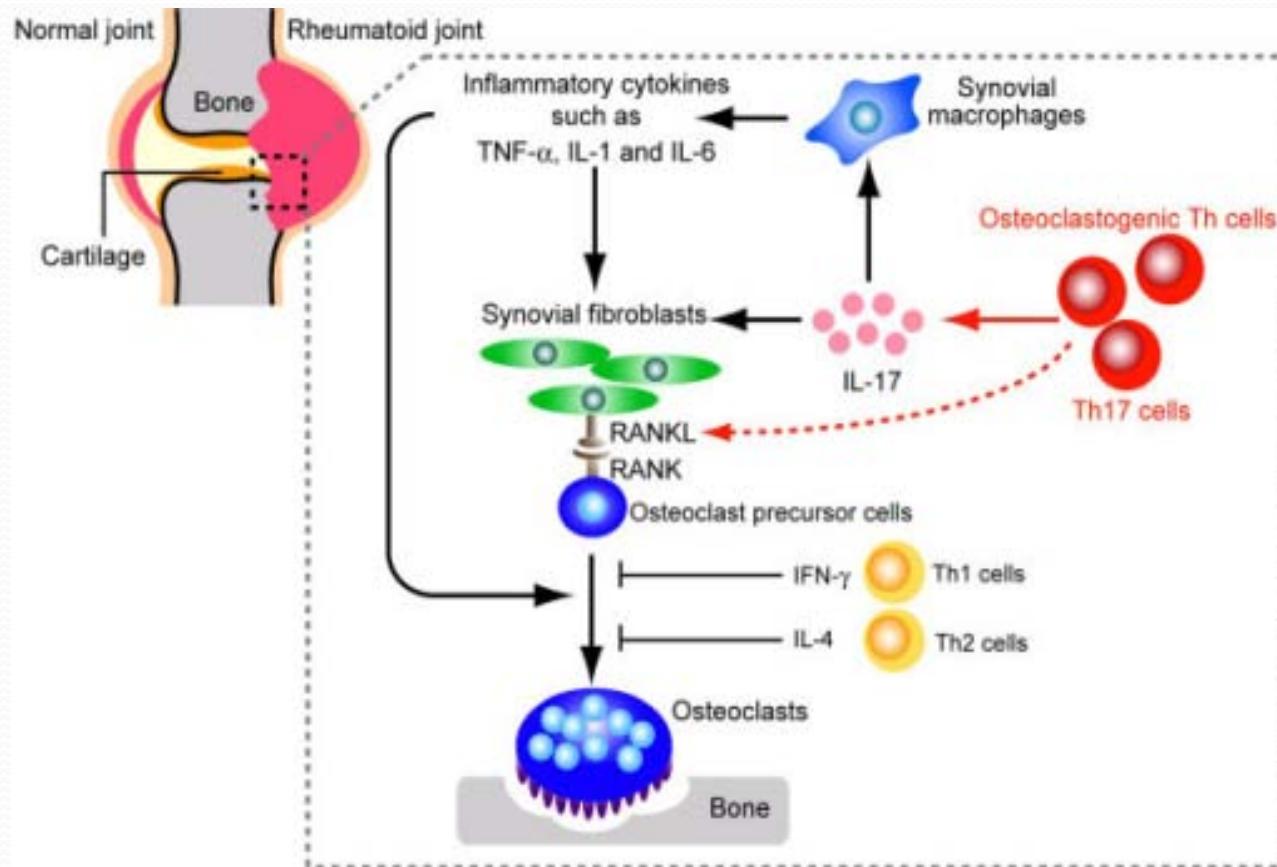
- Kronik enflamatuar hastalıklar, konak doku ve immun hücreleri arasındaki karmaşık etkileşimlerinden oluşmaktadır
- Hastalığa neden olan çeşitli çevresel tetikleyiciler özellikle de mikrobiom gibi genetik ve epigenetik faktörleri içeren genel etyopatojenetik yolaklar gösterilmiştir

- Kronik immun hastalıkların tedavisi bloke edilmiş lökosit fonksiyonlarına neden olan Glukokortikoidler, MTX , AZT ve 6-merkaptourin gibi geniş spektrumlu immun düzenleyicilerden oluşmaktadır
- Fakat, RA'lı hastalarda TNF- α hedefli inhibisyonun gözle görülür terapötik başarısı (1990'ların başında etki keşfedilmiştir)

- Psöriasis, PsA, crohn hastalığı, ülseratif kolit, AS ve diğer daha az görülen hastalıklar arasında TNF- α inhibisyonuna verilen umulmadık homogenetik terapötik cevap ile de bu konsept desteklenmiştir

- Preklinik çalışmalar, enflamatuar barsak hastalığında IL-17'nin merkezi rolünü destekleyen modeller, sadece bu konsepti güçlendirmekle kalmayıp aynı zamanda yeni sitokinlerin blokajının TNF- α inhibisyonu üzerinde daha güçlü etkiler olabileceği umudunu artırmıştır

- Kronik enflamatuar hastalığın fare modelleri, TNF- α haricinde, IL-6, IL-1, IL-17 ve IL-23 gibi hassas düğüm noktalarını ortaya çıkarmıştır; bunlar **eklemeler, barsak, deri ve beyin gibi çeşitli organlarda enflamasyondan sorumludur.**



IL-6

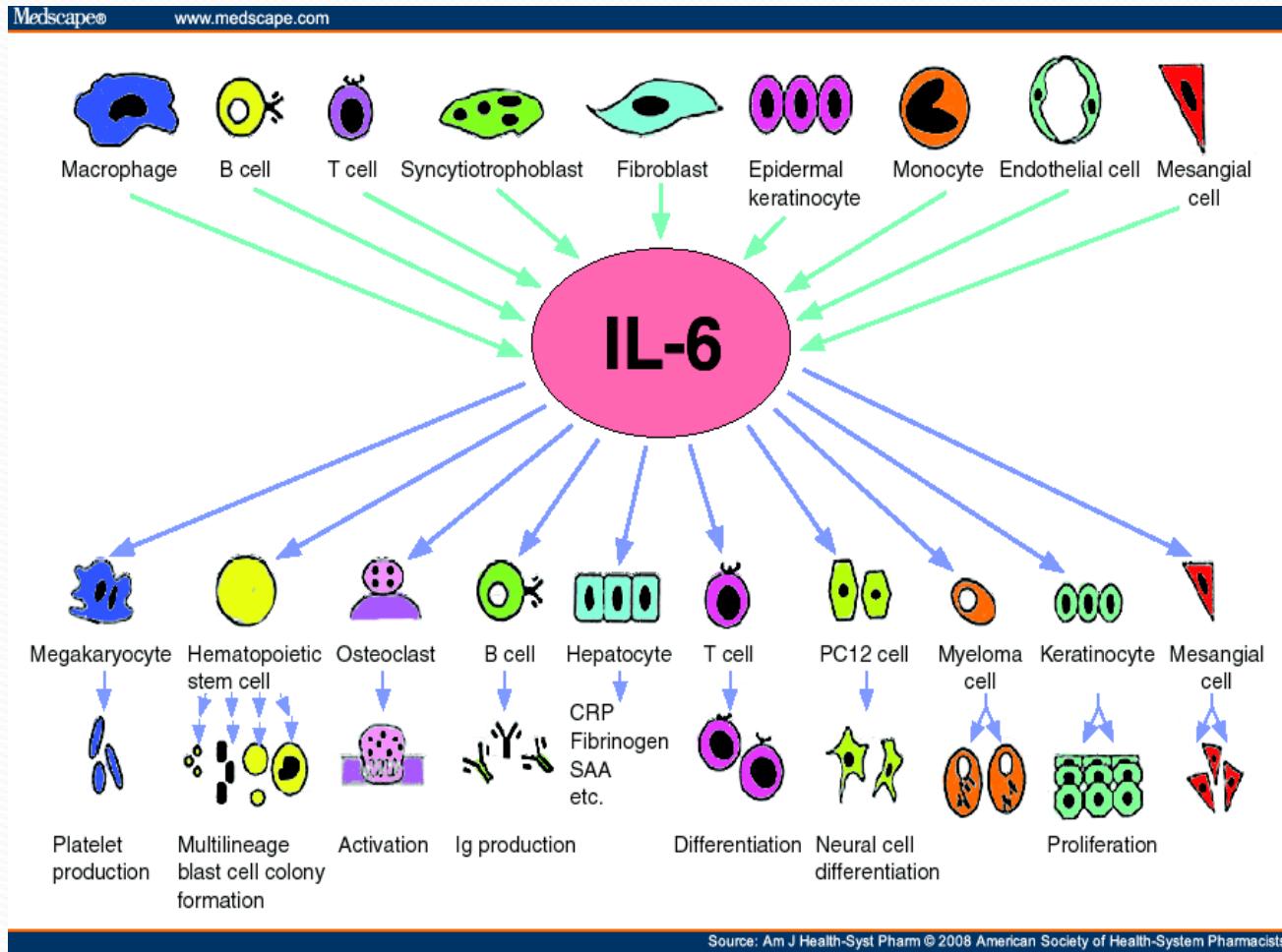
- RA tedavisinde inhibisyonun etkili olduğu kanıtlanmıştır, yine de bu strateji kısıtlı etkinlik göstermiştir . Hatta diğer birçok kronik enflamatuar hastalıkta başarısızlığa uğramıştır
- Bu bulgular romatoid artritin moleküller patofizyolojisini diğer kronik enflamatuar hastalıklardan sorumlu moleküller belirteçlerden belirgin şekilde ayırmıştır

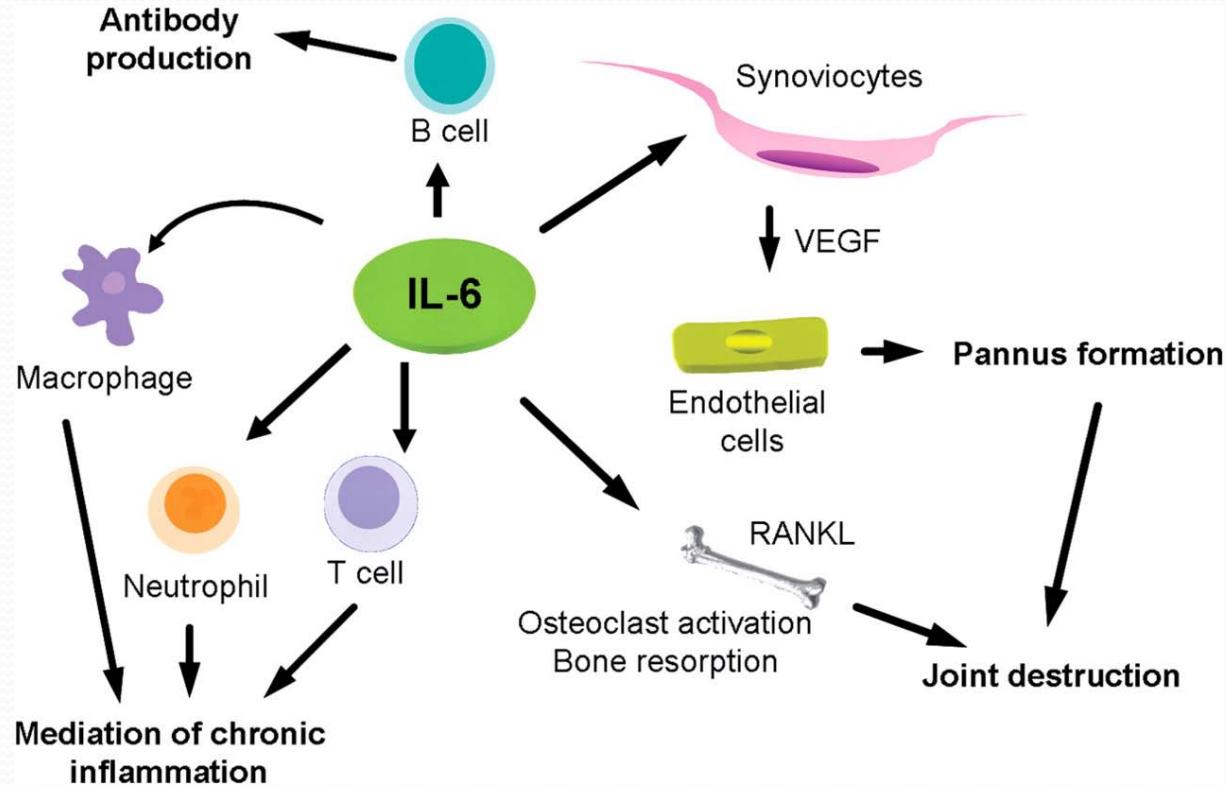
IL-6

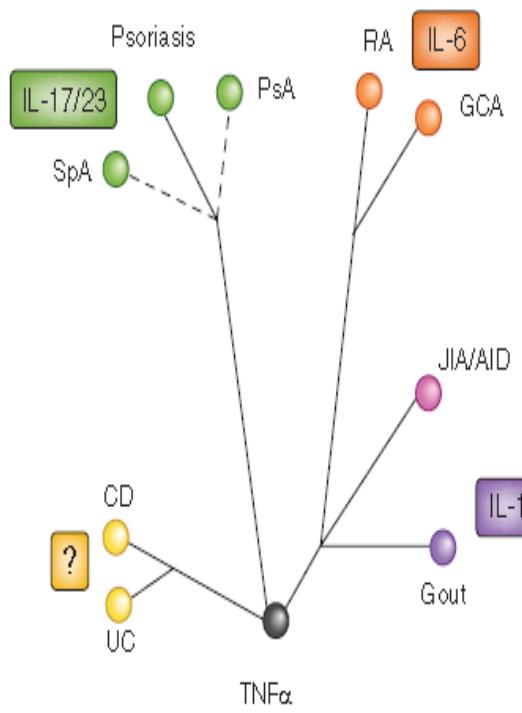
- Romatoid artritte IL-6 inhibisyonunun yan etkilerinden biri divertikülit ile bağlantılı gastrointestinal perforasyon gelişmesidir.
- Psoriasis ve Crohn gibi epitelyal bariyer fonksiyon bozukluğunun merkezi bir role sahip olduğu hastalıklarda IL-6 inhibisyonu kısıtlı bir etki veya hiç etki göstermemiştir

IL-6

- IL-6 inhibisyonu; IL-6 bağımlı akut faz yanıtını engeller.
- Spondilartritte, IL-6 nötralizasyonu, karaciğerde akut faz cevabı ile ilişkili bir inflamasyon belirteci olan CRP üretimini inhibe etmiştir, fakat hastalık semptomları üzerinde somut bir etki saptanmamıştır
- Still ve Dev hücreli arterit hastalarda, akut faz yanıtları ve hastalık semptomları üzerinde somut bir etki saptanmış



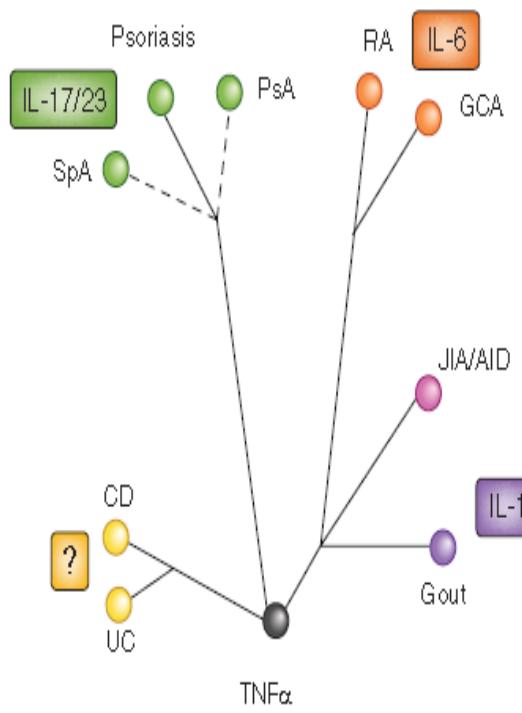


a**b**

CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A
Rheumatoid arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey
Giant cell arthritis	Green	Green	Green	Grey	Grey
JIA/AID	Green	Green	Green	Grey	Grey
Gout	Light Green	Grey	Green	Grey	Grey
Crohn's disease	Green	Grey	Grey	Light Green	Red
Ulcerative colitis	Green	Grey	Grey	Grey	Grey
Psoriasis	Green	Green	Green	Green	Green
Psoriatic arthritis	Green	Green	Green	Green	Green
Ankylosing spondylitis	Green	Green	Light Green	Light Green	Light Green
Multiple sclerosis	Red	Grey	Grey	Grey	Light Green
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab*	Anakinra Canakinumab Ribociclib	Ustekinumab Briakinumab*	Brodalumab* Ixekizumab* Secukinumab*

IL-1

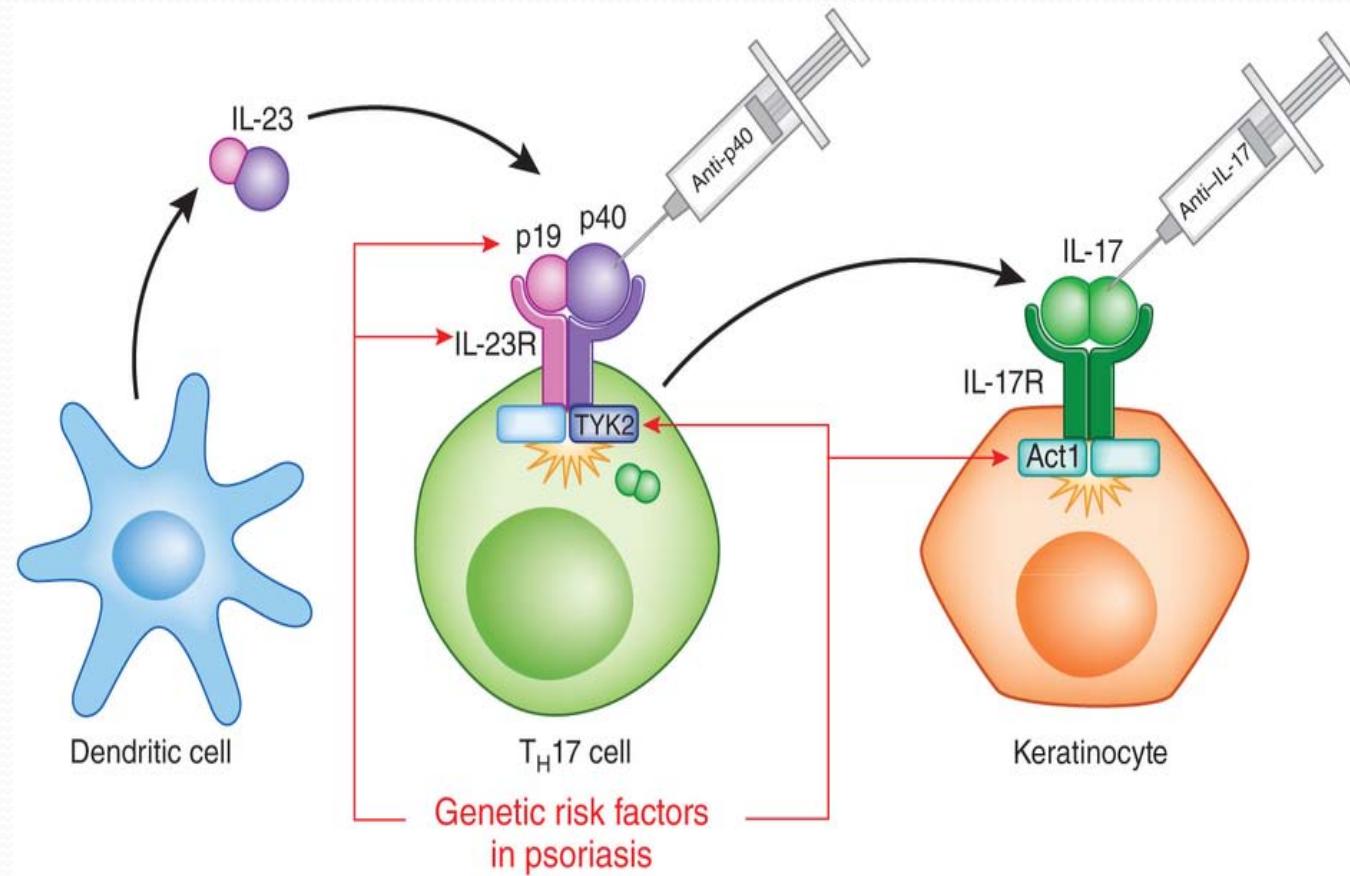
- IL-1 inhibisyonu aslında romatoid artritin tedavisi için geliştirilmiştir ama insanlarda kısıtlı etkisi gösterilmiştir
- IL -1 inhibitörleri; Gut ve JIA tedavisinde kullanılmaktadır

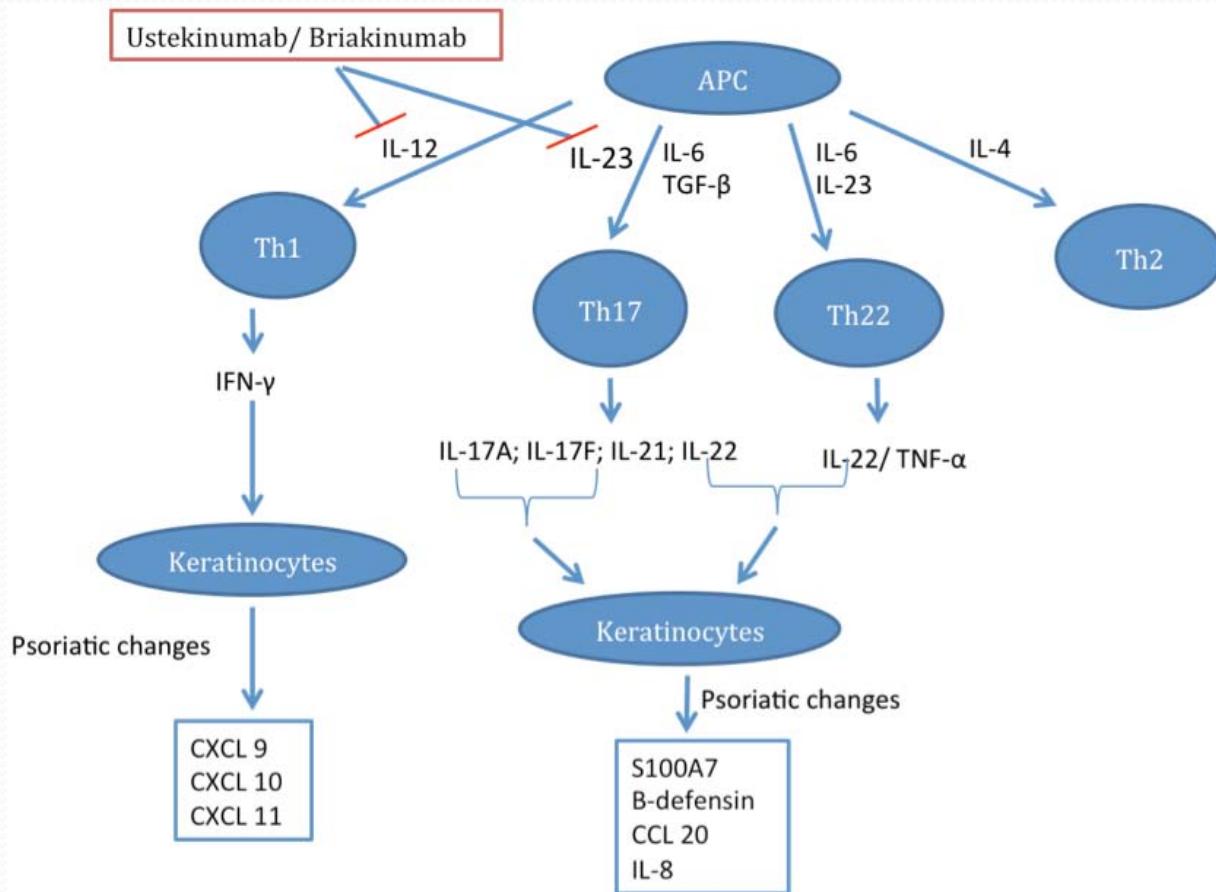
a**b**

CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A
Rheumatoid arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey
Giant cell arthritis	Green	Green	Green	Grey	Grey
JIA/AID	Green	Green	Green	Grey	Grey
Gout	Light Green	Grey	Green	Grey	Grey
Crohn's disease	Green	Grey	Grey	Light Green	Red
Ulcerative colitis	Green	Grey	Grey	Grey	Grey
Psoriasis	Green	Green	Green	Green	Green
Psoriatic arthritis	Green	Green	Green	Green	Green
Ankylosing spondylitis	Green	Green	Light Green	Light Green	Light Green
Multiple sclerosis	Red	Grey	Grey	Grey	Light Green
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab*	Anakinra Canakinumab Ribociclib	Ustekinumab Briakinumab*	Brodalumab* Ixekizumab* Secukinumab*

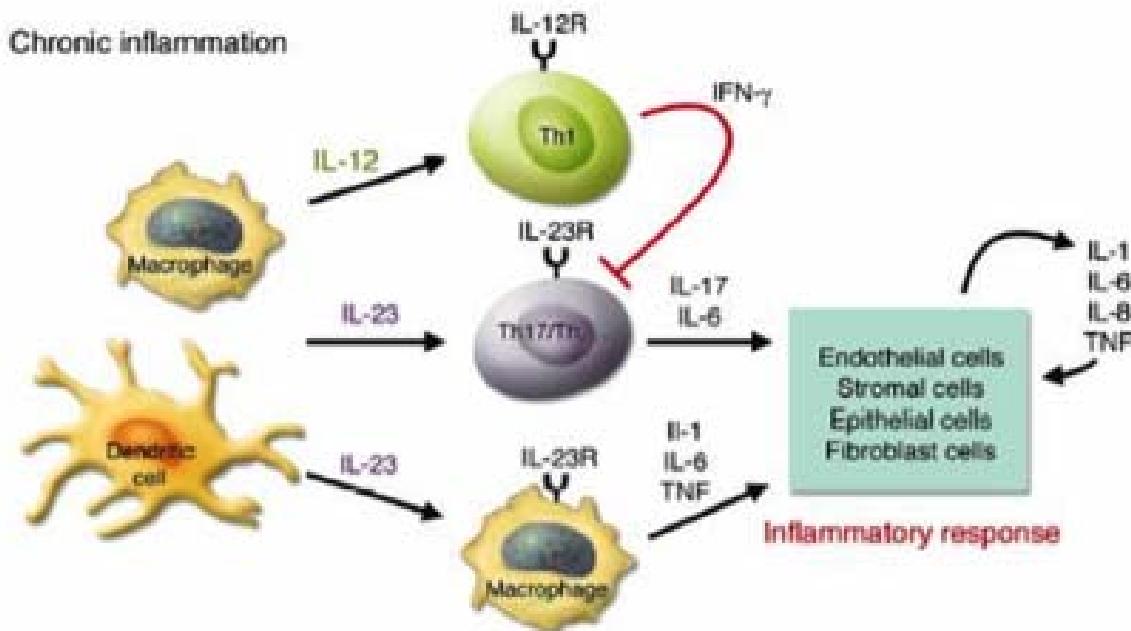
- Dentritik hücrelerden elde edilen T helper 17 (TH17) ve TH1 hücrelerin çoğalmasından sorumlu olan IL-23 ve IL-12 sitokinlerinin kombiné inhibisyonu (ortak p40 parçalarının nötralizasyonu ile) sırasıyla bazı belirli kronik inflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır

IL-17





IL-12/IL23



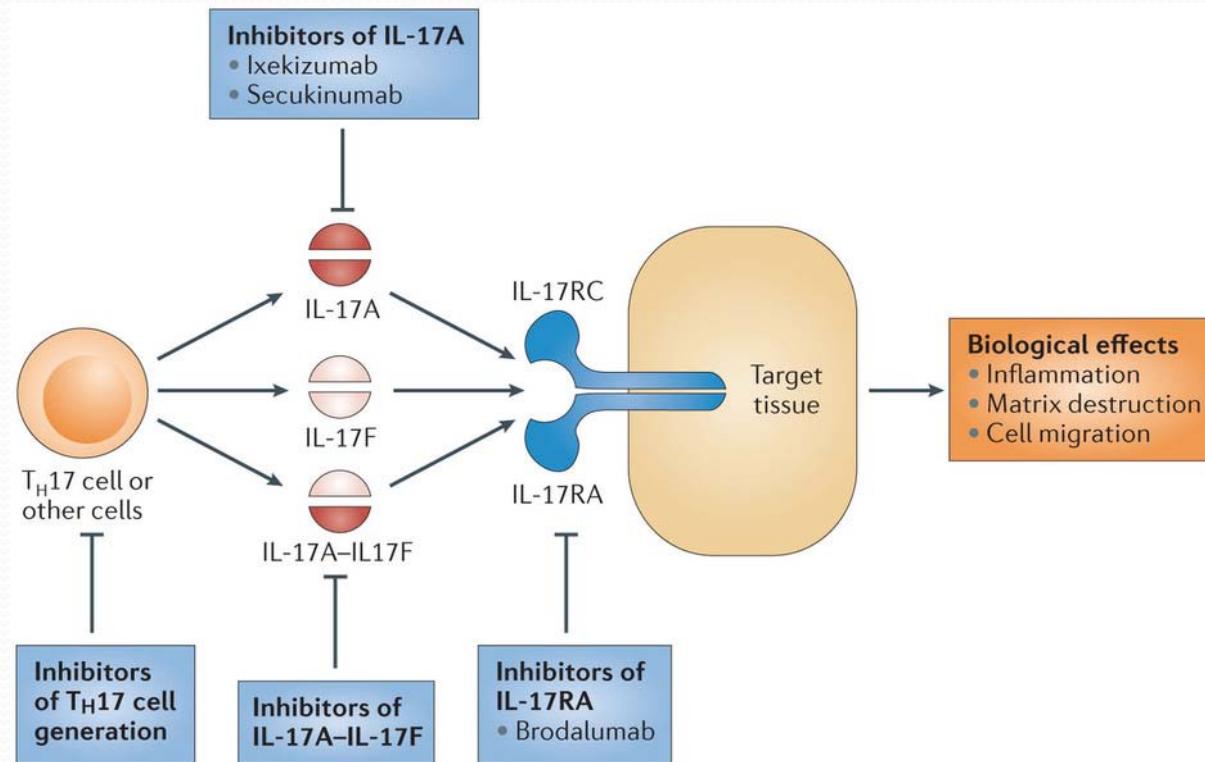
IL-17, IL-23

- T hücre çoğalması ve IL-17A üretimine aracılık eden IL-23 ve IL-17A aksı psoriasis patogenezinde rol oynuyor
- IL-12 , IL-23 ve IL-17A inhibisyonunun romatoid artritte major bir etkisi görülmemektedir
- Crohn hastalığındaki hastalık belirtileri IL-12 ve IL-23 veya IL-17A inhibisyonu sonrasında daha iler gitmiştir (kötüleşmiştir).

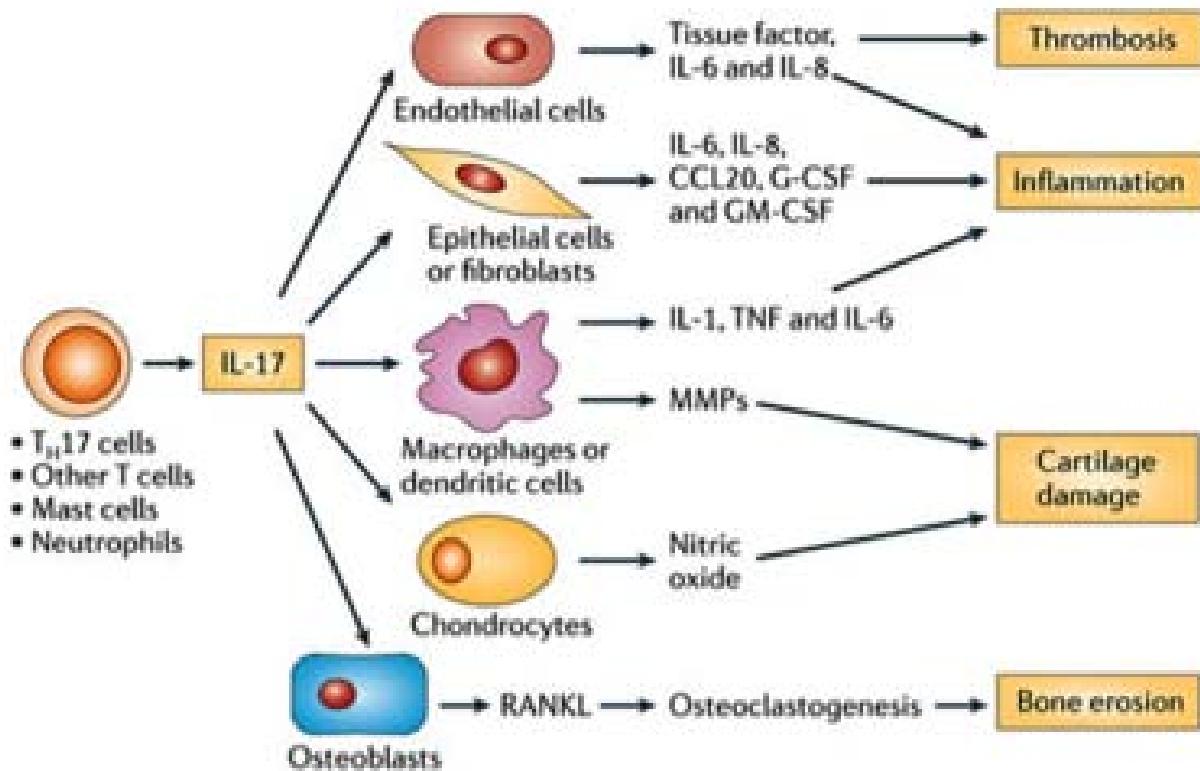
IL-17, IL-23

- PsA ve AS'de IL-17A-IL-23 aksının inhibisyonunda benzer etkilere neden olduğu tespit edilmiştir
- Multipl sklerozlu hastalarda IL-17 inhibitörlerinin öncü kanıtları, IL-17A'nın bu kronik enflamatuar merkezi sinir sistemi hastalığının patogenezine dahil olduğunu gösteren preklinik bulguları desteklemiştir.

IL-17



IL-17



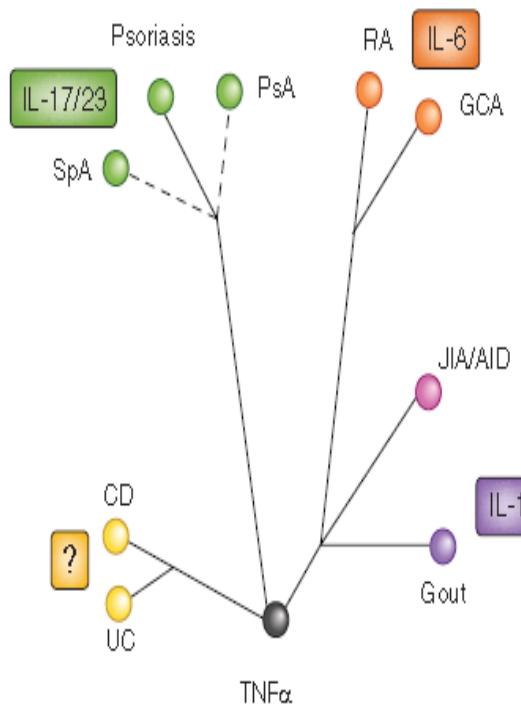
Target-Cell Type	Products Released	Biologic Effect	Condition
Macrophage, dendritic cell	Interleukin-1 TNF Interleukin-6 CRP	Inflammation	Infections Psoriasis Graft rejection
Endothelial cell	Interleukin-6 Coagulation MMP	Vessel activation	Reperfusion injury Thrombosis Atherosclerosis
Fibroblast	Interleukin-6 Chemokines Growth factors MMP	Matrix destruction	Multiple sclerosis Crohn's disease
Osteoblast	RANKL MMP Osteoclastogenesis	Bone erosion	Prosthesis loosening Periodontal disease Rheumatoid arthritis
Chondrocyte	MMP	Cartilage damage	

The diagram illustrates the biological actions of Interleukin-17 (IL-17). IL-17 is shown as an oval on the left, with arrows pointing to five different cell types: Macrophage/dendritic cell, Endothelial cell, Fibroblast, Osteoblast, and Chondrocyte. Each cell type is depicted with a representative illustration and a list of the products it releases, along with its resulting biologic effect and associated conditions.

- Macrophage, dendritic cell:** Releases Interleukin-1, TNF, Interleukin-6, and CRP. Biologic effect: Inflammation. Conditions: Infections, Psoriasis, Graft rejection.
- Endothelial cell:** Releases Interleukin-6, Coagulation, and MMP. Biologic effect: Vessel activation. Conditions: Reperfusion injury, Thrombosis, Atherosclerosis.
- Fibroblast:** Releases Interleukin-6, Chemokines, Growth factors, and MMP. Biologic effect: Matrix destruction. Conditions: Multiple sclerosis, Crohn's disease.
- Osteoblast:** Releases RANKL, MMP, and Osteoclastogenesis. Biologic effect: Bone erosion. Conditions: Prosthesis loosening, Periodontal disease, Rheumatoid arthritis.
- Chondrocyte:** Releases MMP. Biologic effect: Cartilage damage. Conditions: None listed.

Sonuç olarak.....

a



b

CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A
Rheumatoid arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey
Giant cell arthritis	Green	Green	Green	Grey	Grey
JIA/AID	Green	Green	Green	Grey	Grey
Gout	Light Green	Grey	Green	Grey	Grey
Crohn's disease	Green	Grey	Grey	Light Green	Red
Ulcerative colitis	Green	Grey	Grey	Grey	Grey
Psoriasis	Green	Green	Green	Green	Green
Psoriatic arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey
Ankylosing spondylitis	Green	Grey	Light Green	Grey	Grey
Multiple sclerosis	Red	Grey	Grey	Grey	Light Green
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab*	Anakinra Canakinumab Ribociclib	Ustekinumab Briakinumab*	Brodalumab* Ixekizumab* Secukinumab*

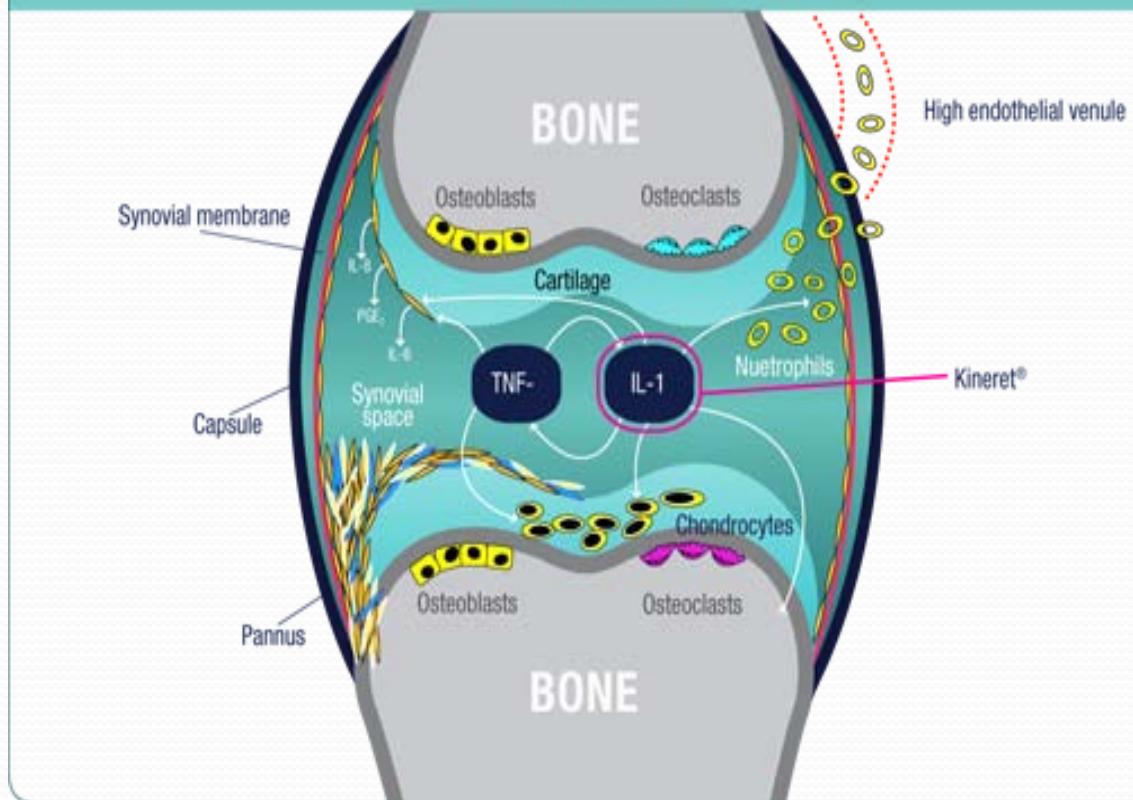
IL-7

- IL-17 inhibisyonu sonrası Crohn hastalığının kötüleşmesi
- TNF inhibisyonu süresince santral sinir sistemi demiyelinizasyonu
- IL-6 inhibisyonuna karşılık artmış gastrointestinal perforasyon riski gibi beklemeyen sonuçlar
- Belirli sitokinlerin vücudumuzdaki homostatik fonksiyonu üzerine daha fazla ışık tutacaktır.

Teşekkürler



IL-1 #and TNF- : proinflammatory cytokines in the rheumatoid joint





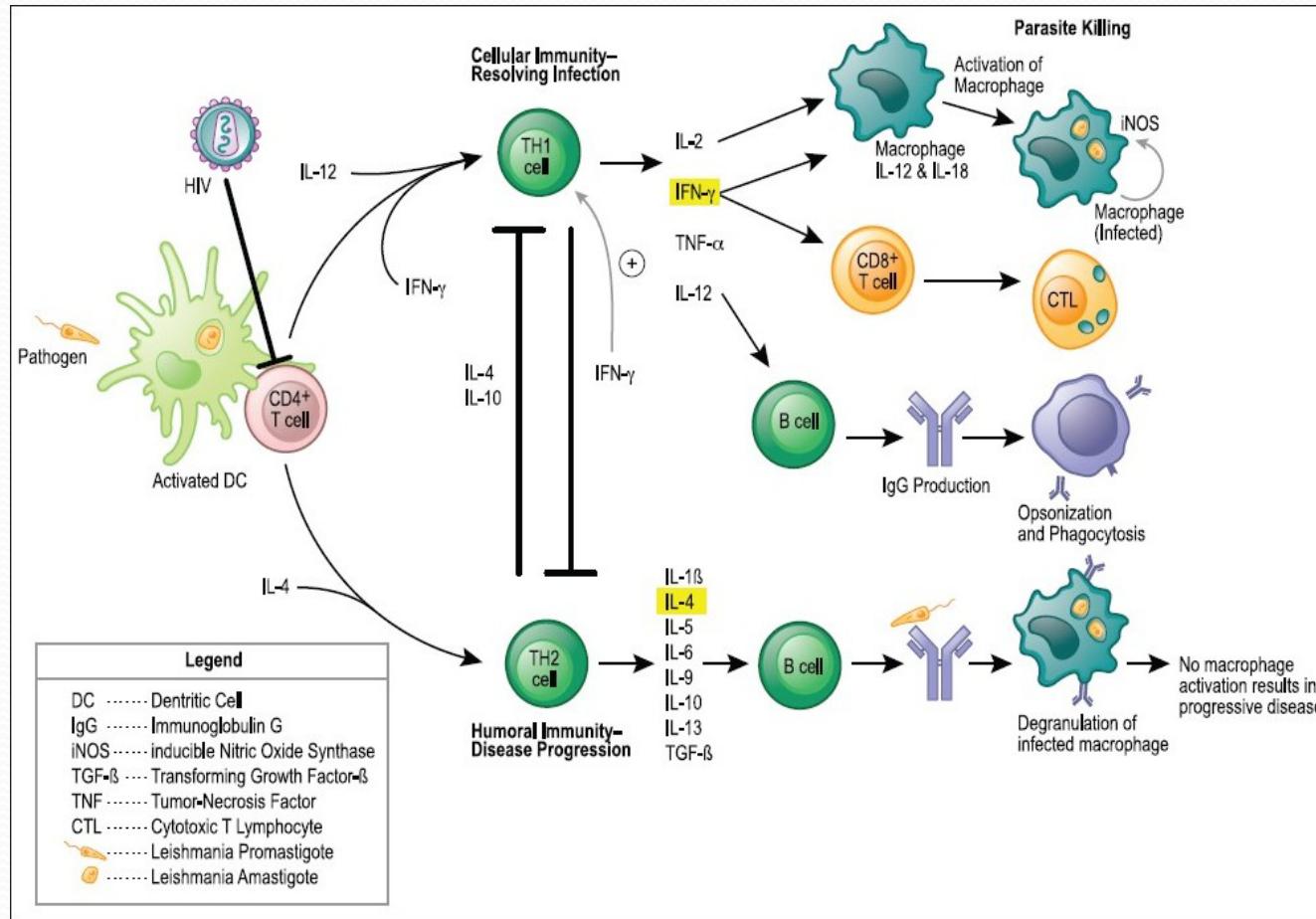
Th1 → IFN- γ , IL-2

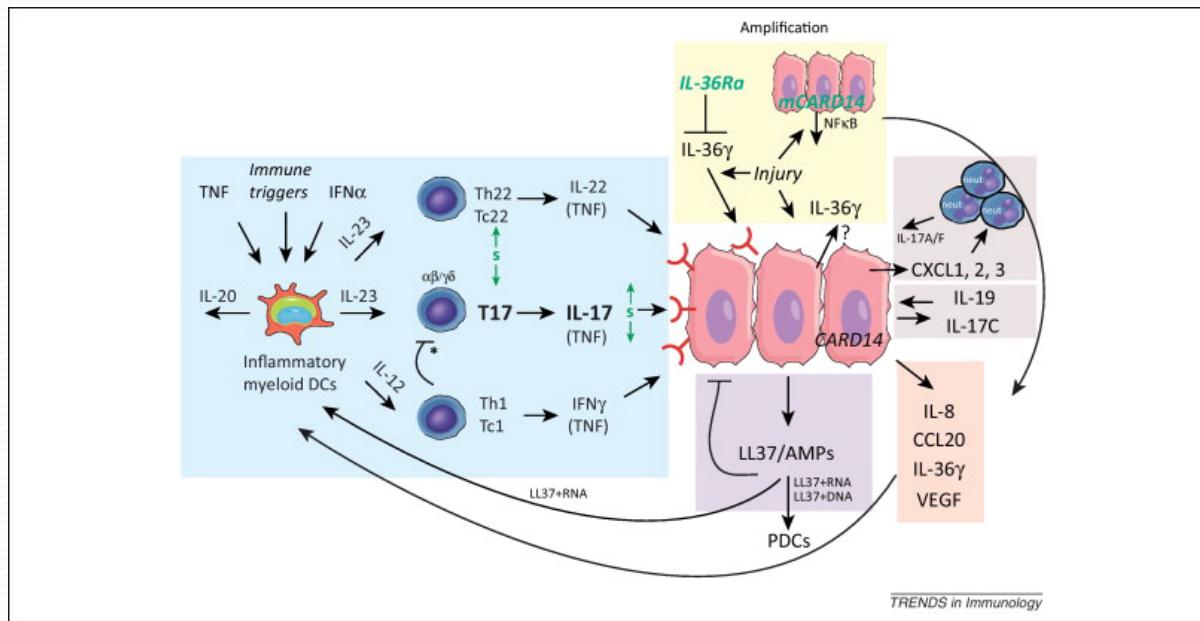


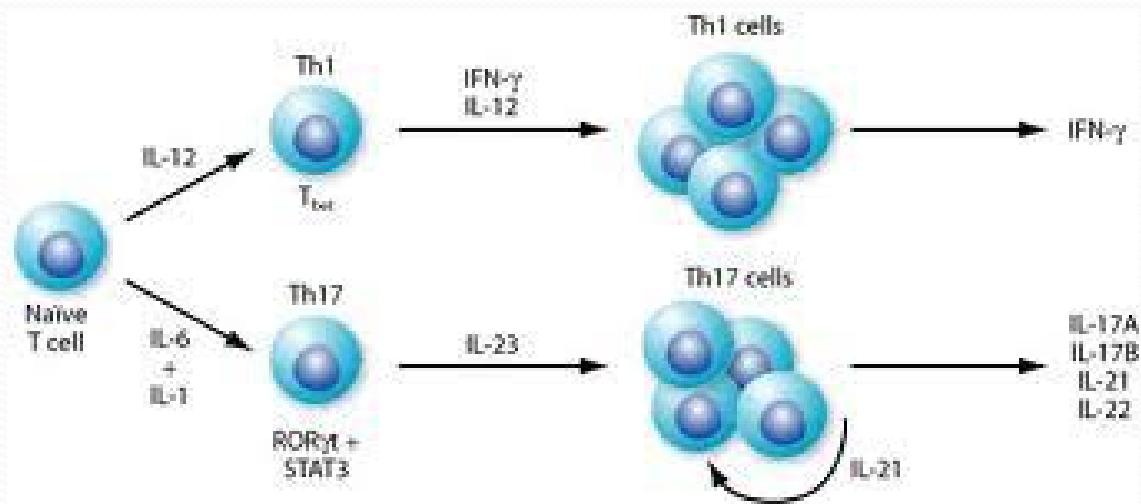
Th2 → IL-4, IL-5, IL-10

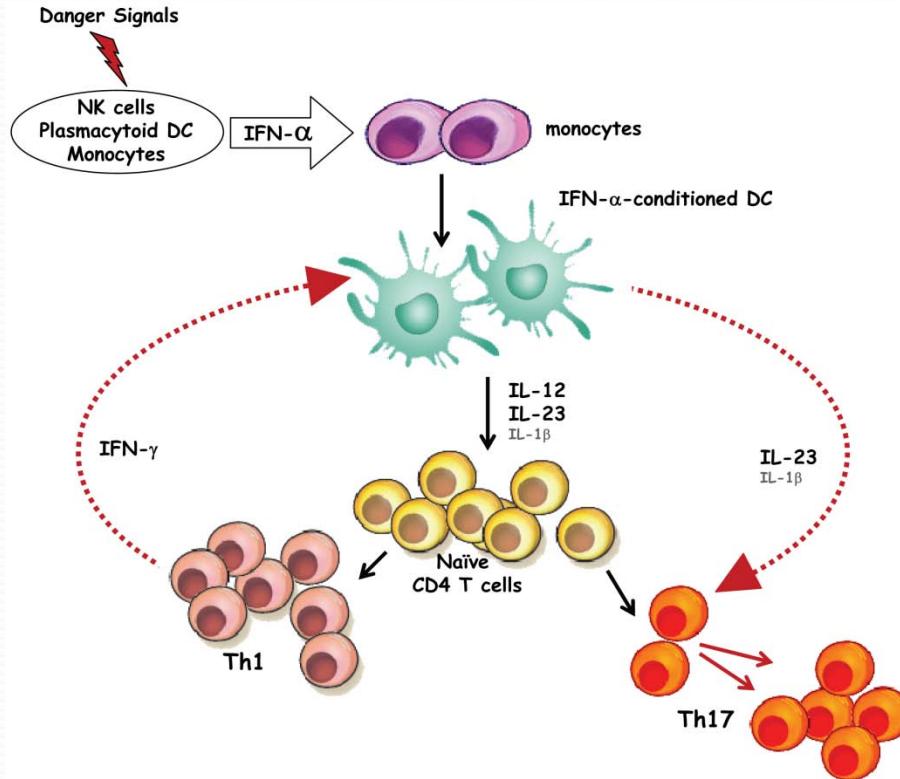


Th17 → IL-17A, IL-17F, IL-6, TNF- α , IL-22



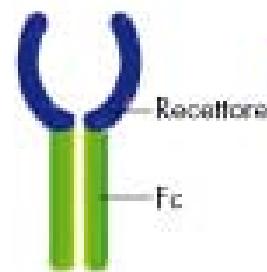






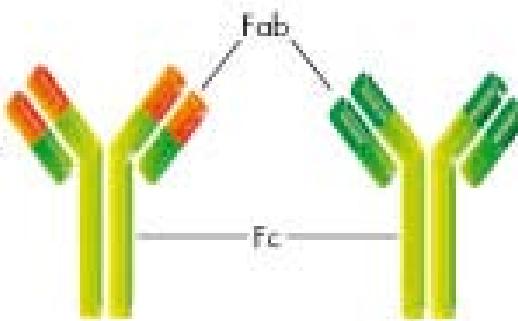
Tre classi di inibitori del TNF- α

Etanercept



Proteine di fusione
umana, ricombinante
recettore/
frammento Fc

Infliximab



anticorpo monoclonale

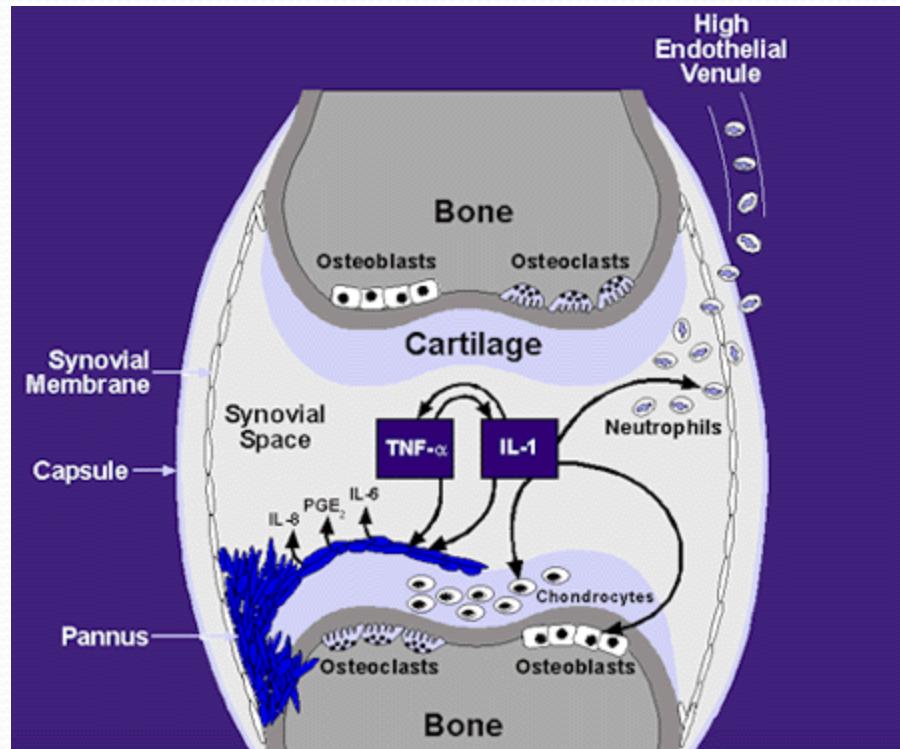
Adalimumab

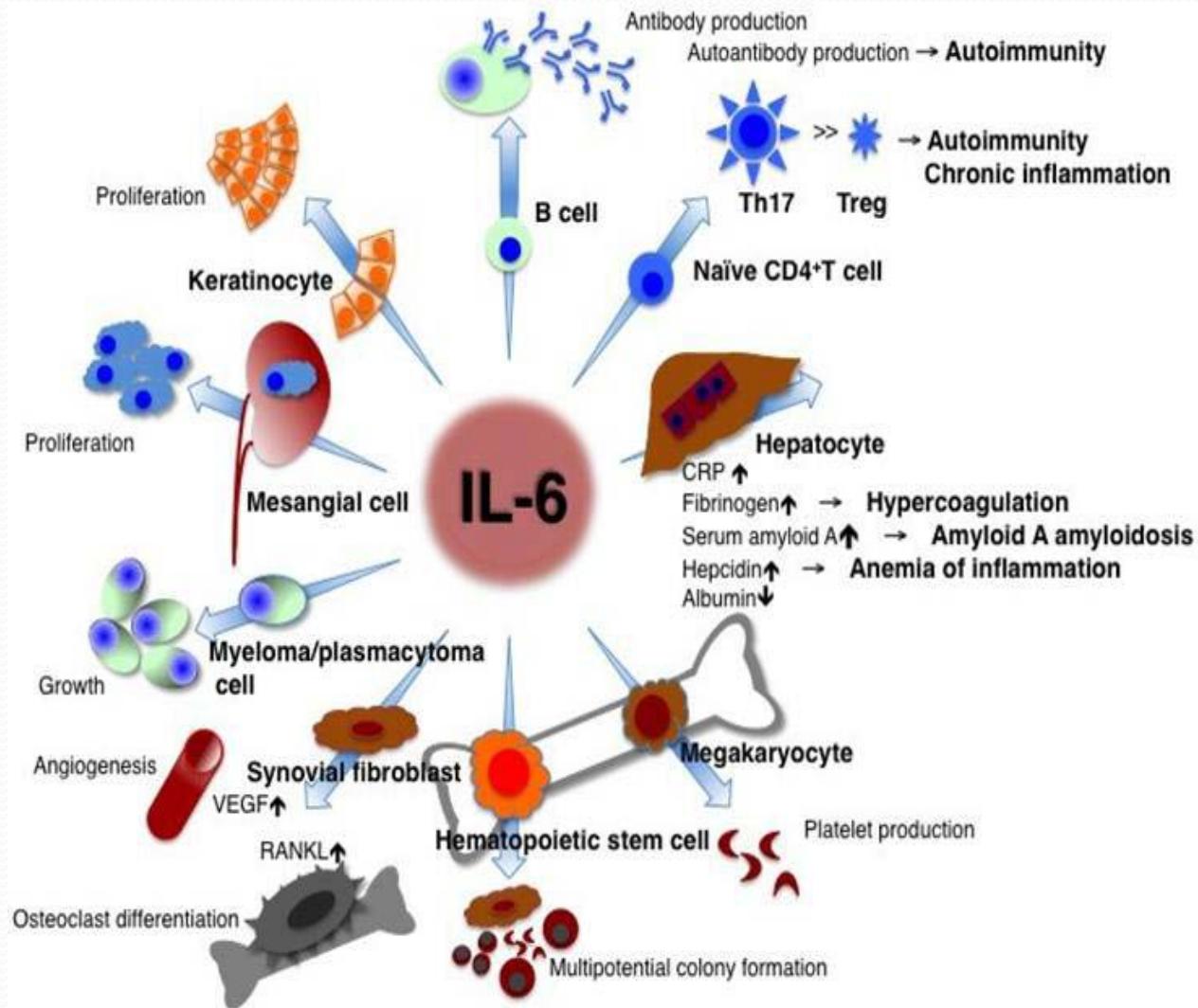


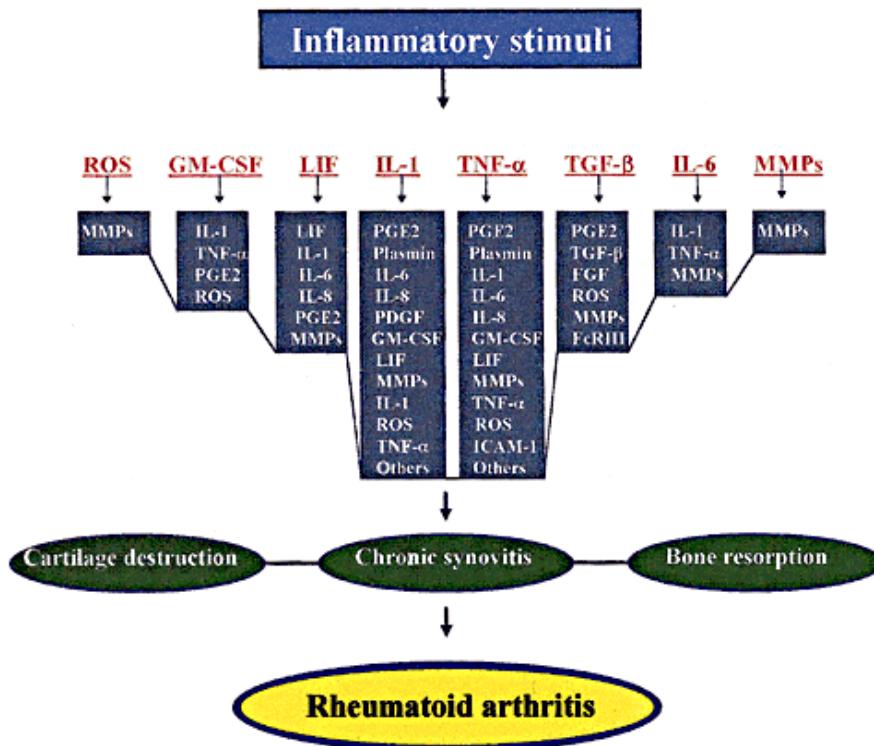
Certolizumab pegol

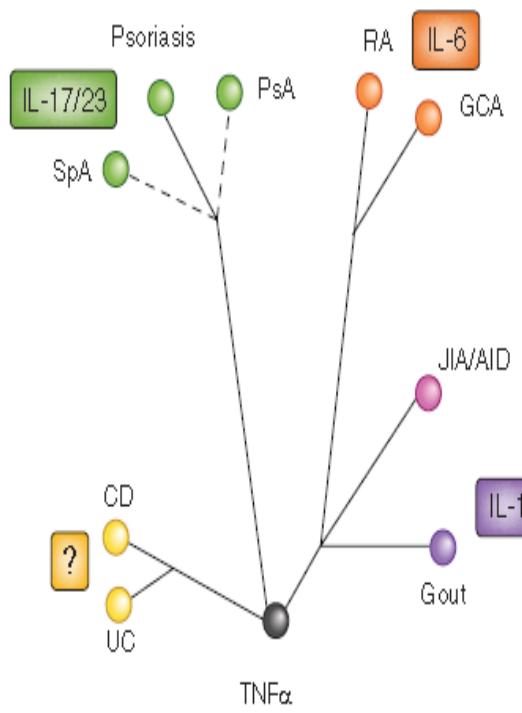


Frammento Fab¹
pegilato umanizzato







a**b**

CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A
Rheumatoid arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey
Giant cell arthritis	Green	Green	Green	Grey	Grey
JIA/AID	Green	Green	Green	Grey	Grey
Gout	Light Green	Grey	Green	Grey	Grey
Crohn's disease	Green	Grey	Grey	Light Green	Red
Ulcerative colitis	Green	Grey	Grey	Grey	Grey
Psoriasis	Green	Green	Green	Green	Green
Psoriatic arthritis	Green	Green	Green	Green	Green
Ankylosing spondylitis	Green	Green	Light Green	Light Green	Light Green
Multiple sclerosis	Red	Grey	Grey	Grey	Light Green
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab*	Anakinra Canakinumab Ribociclib	Ustekinumab Briakinumab*	Brodalumab* Ixekizumab* Secukinumab*