

Romatolojik ve otoimmün hastalıklarda interlökin 23/tip 17 yardımcı T hücreleri yolağı için etkili güncel tedavi yöntemleri

Current effective treatment methods for interleukin-23/T helper type 17 cells pathway in rheumatologic and autoimmune diseases

Bilgesu Koyun¹, Eda Özalp¹, Ođuzhan Acet², Oytun Erbař³

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İzmir Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, Edirne, Türkiye

³Demirođlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye

ÖZ

İnterlökin 23/tip 17 yardımcı T hücreleri yolağı birçok otoimmün ve romatolojik hastalığın mekanizmasında rol oynar. Bu yolaktaki reseptörlerin ve sitokinlerin bloke edilerek inflamasyonun baskılanması, yeni terapötik ajanlar geliştirilmesi için ana hedef haline gelmiştir. Bu terapötik ajanlarla ilgili çalışmalar umut vericidir.

Anahtar sözcükler: İnterlökin17, İnterlökin 23, romatizmal hastalıklar, tip 17 yardımcı T hücre.

ABSTRACT

The interleukin 23/T helper 17 pathway is involved in the mechanism of many autoimmune and rheumatologic diseases. The inhibition of inflammation by blocking receptors and cytokines in this pathway has become the main target for the development of novel therapeutic agents. Studies on these therapeutic agents are promising.

Keywords: Interleukin 17, Interleukin 23, rheumatologic disease, T helper 17 cell.

İNTERLÖKİN (İL) 23/TİP 17 YARDIMCI T HÜCRE (Th17) YOLAĞI

Otoimmün hastalıklar sıklıkla lenfosit, otoantijen ve otoantikör otoreaktivitesi ile ilişkilidir. Yapılan çok sayıda araştırmada T ve B lenfosit aktivasyonu ve otoantikör üretimi arasındaki bağlantılar tanımlanmıştır.^[1] CD4+ T hücreleri, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin ana yönetici hücresidir. Bu hücreler, T hücre farklılaşmalarını çeşitli sitokinler aracılığı ile düzenler ve Th17'de bu farklılaşma sonucu oluşur.^[2]

Tip 17 yardımcı T hücre lenfositleri ile romatoid artrit (RA), psoriasis, sistemik lupus eritematozis ve skleroderma gibi romatolojik hastalıklar arasındaki ilişkiler çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.^[1] Ayrıca Th17 lenfositlerin; psoriatik artrit (PsA), ankilozan spondilit (AS) ve enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi immün aracılı hastalıkların da patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.^[2]

Romatolojik hastalıkların çoğunda hasarlanmış doku hücreleri dokuya spesifik bağışıklık hücrelerinin uyarılmasını sağlayarak bu bağışıklık

İletişim adresi: Eda Özalp, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, 35340 İnciraltı, İzmir, Türkiye.

e-posta: eda.ozalp99@gmail.com

Atrf:

Koyun B, Özalp E, Acet O, Erbař O. Romatolojik ve otoimmün hastalıklarda interlökin 23/tip 17 yardımcı T hücreleri yolağı için etkili güncel tedavi yöntemleri. FNG & Demirođlu Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 2018;3(1-2):25-30.

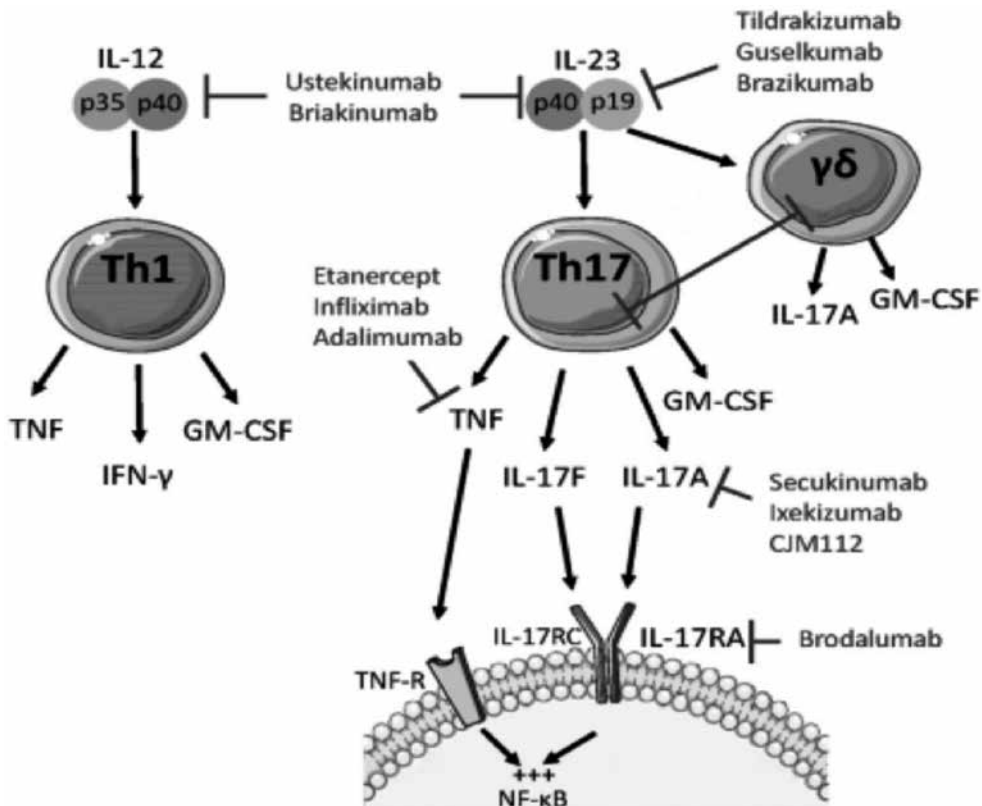
hücrelerinin aktivasyonuna ve migrasyonuna neden olurlar. Göç eden bağışıklık hücresi başta IL-12 ve IL-23 olmak üzere pek çok sitokin salgılayarak sırasıyla Th1 ve Th17'yi uyarır.^[3] Bazı CD4+ T hücreleri IL-1 β , transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β), IL-6, IL-21, IL-23 gibi sitokinlerin uyarısıyla Th17 hücrelerine farklılaşır. Tip 17 yardımcı T hücreleri IL-23 reseptörü (IL-23 R) sunumu yapar, bu reseptörlere bağlanan IL-23 T hücresinden IL-17A salgılatır. IL-17B ve IL-17D ise istirahat halindeki CD4+ T hücrelerinden salgılanır.^[4]

Yardımcı T 17 hücre yolağının, IL-17 inhibe edilerek veya Th17 hücrelerinin farklılaşması önlenerek bloke edilmesi, tedavi edici ajanların geliştirilmesi için yeni bir çalışma alanıdır.^[2] İnterlökin 17 reseptörleri monositlerde, fibroblastlarda, makrofajlarda, kondrositlerde ve osteoblastlarda bulunur. Örneğın RA'lı hastaların serumlarında, sinovyal sıvıda ve sinovyal biyopsi örneklerinde IL-17A düzeyi yüksek bulunmuştur. İnterlökin 17A'nın kemik/kıkırdak hasarına katkıda bulunduğú ve IL-1 β /tümör nekroz faktör-

alfa (TNF- α) gibi diğér proenflamatuvar sitokinlerle sinerjistik etkileri olduğú için, IL-17A blokajının RA tedavisinde etkili olabileceğí düşünölmüştür.^[4]

Daha önce yapılan çalışmalarda psoriasis hastalığının mekanizmasında Th1 lenfositlere odaklanılması gerektiğí düşünölmürken; son zamanlarda yapılan çalışmalarda hastalığın asıl mekanizmasının IL-23/Th17 yolağıyla gerçekleştiğí anlaşılmıştır ve bu yolak üzerindeki çalışmaların önemi artmıştır (Şekil 1).^[5]

Romatolojik hastalıkların immün patogenezi net olarak anlaşılmamış olsa da patogeneze önemli olan bazı proteinlerin veya hücrelerin bloke edilerek sistemik enflamasyonun ve sonuçta hastalık aktivitesinin baskılanması mümkündür. Üretimleri yüksek teknoloji gerektiren ve maliyetleri oldukça fazla olan yeni nesil biyolojik ajanların romatolojide kullanımları ve çeşitleri sürekli artmaktadır. Biyolojik tedavi ajanlarının en önemli özelliğí immün sistemin tamamını değıl, "nokta atışı" yaparak hastalık patogenezinde önemli olan ve hedeflenen özel bir kısmını bloke etmeleridir.^[6]



Şekil 1. İnterlökin 23/Th17 yolağı ve bu yolağa etkili ilaçlar.^[7]

Tablo 1. İnterlökin 23/Th17 yolağına etkili bazı ilaçların etki mekanizması, tedavi dozu, sık bildirilen yan etkileri, avantajları ve dezavantajları^[8]

İlaç	Etki mekanizması	Faz 2 ya da 3 çalışmalarındaki tedavi dozu ve uygulama yöntemi	Yan etkileri	Avantajı	Dezavantajı
Risankizumab	IL-23 inhibisyonu	0, 4. ve 16. haftalarda subkütan olarak 90 veya 180 mg	Bildirilen belirgin bir yan etki yok	Etkinliği ustekinumab'tan aşağı değil, 2 enjeksiyon yeterli	Belirgin bir dezavantaj bildirilmemiş
Guselkumab	IL-23 inhibisyonu	0. ve 4. haftalarda subkütan 100 mg, ardından her 8 haftada bir	Bildirilen belirgin bir yan etki yok	Uzun dönemde adalimumaba üstün	Belirgin bir dezavantaj bildirilmemiş
Tildrakizumab	IL-23 inhibisyonu	0. ve 4. haftalarda subkütan 100 veya 200 mg, sonra her 12 haftada bir	Bildirilen belirgin bir yan etki yok	Yüksek plak temizleme oranı	Belirgin bir dezavantaj bildirilmemiş
Ixekizumab	IL-17A inhibisyonu	0. haftada subkütan 160 mg; ardından 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80 mg, ardından 4 haftada bir 80 mg	Kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar, enflamatuvar bağırsak hastalığı, malignite, nötropeni	Yüksek plak temizleme oranı	Sık enjeksiyon gerekliliği
Brodalumab	IL-17A inhibisyonu	1. haftada ekstra bir doz ile her 2 haftada bir subkütan 140 veya 210 mg	Nötropeni, kandida enfeksiyonları, depresyon ve intihar	Yüksek plak temizleme oranı	Sık enjeksiyon gerekliliği

Biyolojik ajanların sitokin inhibisyon mekanizmalarından bazıları şunlardır:

1. Belirli bir sitokine karşı monoklonal antikor oluşturulabilir. Bu şekilde oluşturulan moleküllerin sonunda, “monoclonal antibody” ifadesinin kısaltması olan “mab” eki bulunur. İnterlökin 17A'ya bağlanarak etkisini inhibe eden Secukinumab da bu monoklonal antikor yapısında biyolojik tedavi ajanlarıdır.
2. Belirli bir sitokinin etkisini göstermek için bağlanacağı reseptörlerine karşı monoklonal antikor oluşturulabilir. İnterlökin 17A reseptörüne (IL-17 RA) bağlanarak IL-17A aktivitesini inhibe eden Brodalumab da bu monoklonal antikor yapısına örnektir.
3. Bazı sitokinlerin zaten doğal inhibitörleri vardır. Bu doğal inhibitörlerin rekombinan formları, ilgili sitokinin inhibisyonu için kullanılabilir.^[6]

Belirli sitokinlerin inhibisyonuna yönelik geliştirilmiş bazı biyolojik ajanların etki mekanizmaları, tedavi dozu, uygulama yöntemleri, yan etkileri, avatajları, dezavantajları Tablo 1'de gösterilmiştir.

IL-23 İNHİBİTÖRLERİ

IL-12 ve IL-23 ortak P40 alt birimine etkili ilaçlar

İnterlökin 12 ve IL-23 inhibisyonu çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde hedef olarak belirlenmiştir ve bu sitokinlerin aktive edeceği yolakların engellenmesi ile tedavi olanakları ortaya çıkmıştır.^[9-12] Yapılan bir meta analizde, briakinumab ve ustekinumab (90 mg) tedavileri, PASI (Psoriasis Area Severity Index) 90 yanıtı için diğer tedavilerden daha üstün bulunmuştur. Bu nedenle, anti-IL-12/23 monoklonal antikorları, orta ila şiddetli psoriasis tedavisi için anti-TNF- α tedavisine kıyasla daha uygun görünmektedir. Bununla birlikte, briakinumab ve ustekinumabın, anti-TNF- α tedavileri ile karşılaştırıldığında, PASI 75 ve PASI 50 yanıtlarında terapötik etkide önemli bir gelişme göstermediği ortaya konmuştur.^[13]

Ustekinumab

İnterlökin 12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak P40 alt birimlerine yüksek affinite ile bağlanan bir immunoglobulin G1 (IgG1) rekombinant insan monoklonal antikorudur. Bu interlökinlerin reseptörlerine bağlanmalarını önleyerek bunu takip eden sinyalizasyonu, farklılaşmayı ve enflamatuvar hastalıkların temelini oluşturan

sitokin üretimini engeller.^[9,10] Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün P40 alt ünitesine bağlanır, IL-12R β 1 reseptörünün natural killer hücreleri ve T lenfositleri ile etkileşimi önlenir. Böylece Th1 ve Th17 hücrelerin IL-12 ve IL-23 kaynaklı sinyallere bağlı olgunlaşması ve dokulara migrasyonu gerçekleşmez.^[10] Yapılan çalışmalarda Ustekinumab; psoriasis, psoriatik artrit, Crohn hastalığı ve multipl skleroz tedavilerinde tedavi adayı ilaç olarak kullanılmıştır.^[9] Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (The European Medicines Agency; EMA) tarafından psoriasis için 2009'da, psoriatik artrit için 2013'te ve 12 yaş ve üstü adölesan psoriasis tedavisi için 2015'te onay almıştır. Ülkemizde ise 2013 yılından itibaren orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylıdır.^[10]

Briakinumab

İnterlökin 12 ve IL-23'ün ortak P40 alt birimlerine bağlanarak biyolojik aktivitelerini bloke eden bir rekombinant insan monoklonal antikordur.^[11] Briakinumab da ustekinumab gibi benzer hedefle psoriasis tedavisinde etkili bir insan monoklonal antikordur. Başlıca kardiyak yan etki, fırsatçı enfeksiyon ve malignite oranı (melanom dışı cilt kanserleri en yaygın), briakinumab ile tedavi edilen hastalarda ustekinumab ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur ve bu yan etkiler tedavi edici ajan olarak kullanımını güçleştirmektedir.^[12]

IL-23p19 alt birimine etkili ilaçlar

Yeni araştırma bulguları, psoriasis patogeneğinde IL-23'ün IL-12'den daha önemli olduğunu göstermektedir. Bu temelden yola çıkarak, IL-23p19 alt ünitesinin seçici hedeflenmesi çekici bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır.^[14]

Risankizumab, Guselkumab, Tildrakizumab, IL-23'ün p19 alt ünitesine spesifik biyolojik tedavi ajanlarıdır. Bu ajanlar, Th17 hücrelerini uyararak IL-17 salgılamasını inhibe eder. Ortaya çıkan spesifik antikolar, daha iyi hastalık kontrolü için potansiyel sunarken, küçük molekülü ilaçlar, biyolojik kullanım kolaylığı ve daha az maliyetli olması sayesinde uzun süreli hastalık yönetimi için gelecekte alternatif olarak sunulabilir.^[15]

Tildrakizumab

Yardımcı T17 hücreleri için bir anahtar sitokin olan IL-23'ün fonksiyonunu, seçici olarak

p19 alt ünitesini hedefleyerek nötralize eden bir monoklonal antikordur. Tildrakizumabın psoriasis histopatolojik ilerlemesini durdurmada önemli bir rol oynadığı bulunmuştur.^[16] Ayrıca başka bir çalışmada etanercept ve plasebo grubuna göre üstün olduğu gösterilmiştir.^[17]

Guselkumab

İnterlökin 23'ün p19 alt ünitesine bağlanarak IL-23'ün çeşitli immün hücreleri yüzeyindeki IL-23R'ye bağlanmasını önleyen, subkutan yolla uygulanan insan monoklonal antikordur. İnterlökin 23p19 alt ünitesine bağlanarak IL-23'ün çeşitli immün hücrelerin yüzeyi üzerindeki IL-23R'ye bağlanmasını önler. P19 alt ünitesinin IL-23R'ye bağlanmasını durdurarak, IL-23/Th17 yolunu inhibe eder, bu yolla Th17 hücrelerinin proenflamatuvar etkilerini azaltır. Guselkumab, psoriasis hastaları için iyi tolere edilebilen ve etkili bir ilaçtır.^[18] Guselkumab ile tedavi edilen psoriatik artrit hastalarında klinik semptomlarda, fiziksel fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde önemli iyileşme olduğu gösterilmiştir.^[19]

Risankizumab

İnterlökin 23'ün IgG monoklonal antikör inhibitörü olan Risankizumab, orta ila şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılan bir terapötik ajandır.^[20] Bunun yanı sıra, Risankizumabın Crohn hastalığı tedavisinde de efektif olduğu gösterilmiştir.^[21]

İNTERLÖKİN 17 İNHİBİTÖRLERİ

Yardımcı T 17 hücrelerinden salınan sitokinleri inhibe ederek^[22-25] ya da IL-17A'nın reseptörüne bağlanmasını bloke ederek^[22] etki gösteren güncel tedavi ajanlarıdır. Çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaları için çalışmalar yürütülmektedir.^[3,22-27]

Secukinumab

İnterlökin 17A'yı selektif olarak hedef alan ve IL-17RA ile ilişkisini inhibe eden, IgG1/ κ izotipinde rekombinant, yüksek afiniteli, insan monoklonal antikordur.^[22] Bunun sonucu olarak secukinumab proenflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı araçlarının salınımını inhibe eder.^[23] Terapötik dozlarda kullanılan secukinumab IL-17F'yi nötralize etmeden, Th17 fonksiyonlarını veya Th1 yolağını etkilemeden IL-17A'yı tamamen nötralize

edebilmektedir. Bu hedef spesifitesi sayesinde secukinumab alternatif tedavilerden daha az yan etki oluşturma potansiyeline sahiptir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2015 yılında plak psoriasis, 2016 yılında psoriatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisi için onaylanmıştır.^[22] Secukinumab ile tedavi edilen hastalarda ayrıca RA, psoriatik artrit ve ankilozan spondilitte hızlı ve sürekli semptom azalması gözlemlenmiştir.^[24] Bir başka çalışmada da Secukinumabın, IL-6, IL-12/23 ve IL-17 yollarını hedef alan tüm yeni biyolojik ajanlar arasında periferik PsA için en güvenli ve en etkili kısa süreli tedavi edici ajan olduğu gösterilmiştir.^[25]

Ixekizumab

İnterlökin 17A'nın spesifik monoklonal antikorudur.^[3] İnterlökin 17 inhibitörü olan ixekizumabın, psoriasis tedavisinde dikkate değer bir etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur. Eritrodermik psoriasis (EP) en şiddetli psoriasis tiplerinden biridir. Anti-IL-17A monoklonal antikorlarından biri olan ixekizumabın EP'de kullanımı sırasında değişiklik tanımlanmamış olmasına karşın şiddetli psoriasis hafiflettiği kanıtlanmıştır.^[26]

Brodalumab

İnterlökin 17A'yı hedef alan biyolojik ilaçlar arasında benzersizdir. İnterlökin 17A sitokinin kendisini hedef almak yerine IL-17RA'yı hedefleyen insan monoklonal antikorudur. İnterlökin 17A ve IL-17F dahil olmak üzere IL-17 sitokin ailesinin reseptöre bağlanmasını inhibe eder.^[22] Psoriasis vulgaris, psoriatik artrit, pustular psoriasis ve psoriatik eritrodermayı tedavi ettiğine dair kanıtlar mevcuttur.^[27]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bystrom J, Clancy FIL, Taher TE, Al-Bogami M, Ong VH, Abraham DJ, et al. Functional and phenotypic heterogeneity of Th17 cells in health and disease. *Eur J Clin Invest* 2019;49:13032.
2. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis* 2018;77:175-87.
3. Campa M et al. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016;6:1-12.
4. Gizinski AM, Fox DA. Emerging therapeutic targets: GM-CSF, IL-17, and IL-23. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2015. p. 518-21.
5. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* 2013;34:174-81.
6. Gülbezer EE, Keser G. Biyolojik tedaviler. *RAED Dergisi* 2017;9(1-2):11-31.
7. McGinley AM, Edwards SC, Raverdeau M, Mills KHG. Th17 cells, γ T cells and their interplay in EAE and multiple sclerosis. *J Autoimmun* 2018 Jan 21. pii: S0896-8411(18)30007-6.
8. Dong J, Goldenberg G. New biologics in psoriasis: an update on IL-23 and IL-17 inhibitors. *Cutis* 2017;99:123-127.
9. Cingoz O. Ustekinumab. *MAbs* 2009;1:216-21.
10. Koç E. Ustekinumab. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi* 2016;50(Suppl 1):435.
11. Traczewski P, Rudnicka L. Briakinumab for the treatment of plaque psoriasis. *BioDrugs* 2012;26:9-20.
12. Schurich A, Raine C, Morris V, Ciurtin C. The role of IL-12/23 in T cell-related chronic inflammation: implications of immunodeficiency and therapeutic blockade. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:246-54.
13. Geng W, Zhao J, Fu J, Zhang H, Qiao S. Efficacy of several biological therapies for treating moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis. *Exp Ther Med* 2018;16:5085-95.
14. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Targeting IL-23 in psoriasis: current perspectives. *Psoriasis (Auckl)* 2018;8:1-5.
15. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:645-53.
16. Kopp T, Riedl E, Bangert C, Bowman EP, Greisenegger E, Horowitz A, et al. Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23. *Nature* 2015;521:222-6.
17. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2017;390:276-288.

18. Wechter T, Cline A, Feldman SR. Targeting p19 as a treatment option for psoriasis: an evidence-based review of guselkumab. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1489-97.
19. Gottlieb A, Deodhar A, Boehncke WH. Efficacy and safety results of guselkumab, an anti-IL23 monoclonal antibody, in patients with active psoriatic arthritis: A Phase 2a, randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(Suppl 1):AB111.
20. Haugh IM, Preston AK, Kivelevitch DN, Menter AM. Risankizumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:3879-83.
21. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1111-9.
22. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:5-21.
23. Atakan N. Sekukinumab. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi* 2016;50(Suppl 1):46-7.
24. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:116-23.
25. Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:563-71.
26. Megna M, Gallo L, Balato N, Balato A. A case of erythrodermic psoriasis successfully treated with ixekizumab. *Dermatol Ther* 2019 Jan 16:e12825.
27. Puig L. Brodalumab: the first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. *Drugs Today (Barc)* 2017;53:283-97.