

# Spondiloartritlerin patogenezinde genetik ve pro-enflamatuvar sitokinleri yeri

The role of genetic and pro-inflammatory cytokines in the development of spondyloarthritis

Bengisu Aslan, Ender Terzioğlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

## Öz

Seronegatif spondiloartrit; genetik olarak yatkın kişilerde kronik enflamasyonla ortaya çıkan benzer patogenezlere sahip bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubunun prototipi aksiyel iskelet sistemini tutan ankilozan spondilit (AS). Klinik olarak sadece iskelet sistemi değil, entezis bölgeleri, eklem, göz, barsak, deri tutulumunda gözlenmektedir. Patogenezinde mikrobiyal disbiyozis önemli yer tutmaktadır. Mikrobiyal disbiyozisle beraber mukozal bariyer bütünlüğü bozulmakta ve enflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Bariyer bütünlüğün sağlanmasında anahtar role sahip olan Tip 3 immünite de enflamasyonun oluşuma önemli katkıda bulunmakta olup bu hasta grubunda periferik kanda sayılarının arttığı saptanmıştır. Bariyer fonksiyonu sağlanmasında tek başına Tip 3 immünite etkili olmayıp IL-17 ve IL-22 de katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak; çeşitli nedenlerden dolayı aktive olan immün sistemden salınan pro-enflamatuvar sitokinler özellikle IL-17 ve IL-23'ün etkisi ile kronik enflamasyon ile giden spondilit oluşumuna neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Spondiloartrit, tip 3 immünite, pro-enflamatuvar sitokin

## Abstract

Seronegative spondyloarthropathies are a group of disorders with similar etiopathogenesis which are seen in genetically prone individuals with chronic inflammatory symptoms. Prototype of this group of disorders is ankylosing spondylitis which involve the axial skeletal system. Clinically it does not only effect skeletal system but also entheses areas, joints, eyes, intestines and skin may get involved. Microbial dysbiosis takes an important place in etiopathogenesis. Dysbiosis cause mucosal barrier disruption therefore induces releasing of inflammatory cytokines. Th3 type immunity which plays a major role in mucosal integrity, is major factor in inflammatory process and its numbers increase in these patients. Stability of mucosal barrier function is also effected by IL-17, IL-22 along with Th3 type of immunity. As a result, activated immune system with different inducers cause chronic inflammatory reaction with inflammatory cytokines with the help of IL-17 and IL-23 thereby lead to spondylitis.

**Keywords:** Spondyloarthritis, type 3 immunity, pro-inflammatory cytokines

## Giriş

Pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-17 ve IL-23 spondiloartrit (SpA) tedavisi için önemli tedavi hedefleridir. Mukoza ve diğer vücut yüzeylerinin bariyer fonksiyonlarının düzenlenmesi, invaziv patojenlere karşı savunmada IL-17 ve IL-23 yolağının ve immün sistemin aktif olması gerekmektedir.<sup>[1]</sup> Bu yolla patolojik aktivasyonun olması genetik yatkınlığı olan hastalarda kronik enflamatuvar hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır; örneğin, psöriatik artrit (PsA) ve ankilozan spondilit (AS). Romatolojik hastalıklarda IL-23 ve IL-17 yolağının aktif olması kemik kaybı ve patolojik yeni kemik oluşumunun eşlik ettiği farklı bir iskelet tutulumu ile ilişkilidir.

## Spondilit Oluşumunda Genetiğin Etkisi

Psoriasis hastalarında yapılan gen çalışmalarının sonucunda bu hastaların IL23R (IL-23 Reseptör) varyasyonlarını paylaştığı saptanmıştır.<sup>[1]</sup> Aynı patojenik mekanizmalar AS için de tespit edilmiştir.<sup>[2]</sup> Genetik ve epigenetik harita çalışmaları sonucunda SpA hastalık grubu ile ilgili mukozal bariyer fonksiyonlarında değişiklik olduğu kanıtlanmıştır.<sup>[3]</sup> IL23R üzerindeki koruyucu allel normalde STAT3 proteinini azaltmakta ve IL-17 desteğini bozmaktadır.<sup>[4,5]</sup> HLA-B27 pozitif kişilerde hem PsA hem de AS de sakroiliit gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır. HLA-B27 üzerindeki birçok genetik lokus SpA gelişiminde etkilidir.<sup>[6]</sup> Hastalığın ilk patogenezi

## İletişim / Correspondence:

Ender Terzioğlu, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



incelendiği zamanlar, HLA-B27 üzerindeki bazı gen lokuslarının direkt CD8+ T hücelere artrojenik peptidlerin sunumunu sağladığı, bunun da hastalık oluşumuna katkı sağladığı düşünülmekteydi.<sup>[7]</sup> Alternatif veriler HLA-B27 heterodimerik değil homodimerizasyonun olması HLA-B27 üzerindeki proteinlerin yanlış katlanmasına neden olmakta, bu da anormal protein cevabına neden olarak sonuçta IL-23 düzeyini artırmaktadır.<sup>[8,9]</sup> HLA-B27 homodimerizasyonu killer hücre immünglobulin benzeri reseptör 3DL2 (KIR3DL2) in afinitesini artırmaktadır. AS'li hastaların kanında ve sinoviyada IL-17 CD4+ T hücreler artmaktadır. Bu hücreler KIR3DL2 reseptörünü içermekte bu da MHC class 1 ve IL23-IL17 arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.<sup>[10]</sup>

HLA bölgelerindeki endoplazmik retikulum aminopeptidaz (ERAP)ERAP1/2 lokuslarındaki varyasyon HLA class 1 peptid düzenlenmesi için gerekli enzimleri kodlamaktadır.<sup>[2,11]</sup> Bu peptidler MHC class 1 aracılığı ile immün efektör hücelere ve IL-23 reseptörüne sunulmaktadır.<sup>[12]</sup> ERAP 1 ile ilişkili anormallikler HLA-B27 pozitif olgular ile ilişkili tespit edilmiştir.<sup>[13]</sup> Aynı zamanda T hücre farklılaşma ve gelişmesi için gerekli olan runt ilişkili transkripsiyon faktör 3 (*RUNX3*) gen lokusu da HLA üzerinde yer almaktadır.<sup>[14,15]</sup> AS ile ilişkili M1 ailesinden 3 tane çinko metallopeptidaz geni gösterildi. Bunlar; ERAP1, ERAP2 ve NPEPPS'dir (encoding puromycin-sensitive aminopeptidase).<sup>[16]</sup> Bu üç genin kodladığı proteinler HLA moleküllerinde uygun olacak uzunlukta peptidlerin düzenlenmesini sağlamaktadır.<sup>[11,17]</sup> Koruyucu ERAP1 ve ERAP2 peptidlerin yarılanma ömrünü azaltmaktadır.<sup>[13,18]</sup> ERAP1 aktivitesinin azalması HLA-B27 stabilitesinin azalması ile ilişkili saptanmıştır.<sup>[19]</sup>

HLA-B27 ile AS gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır ve HLA-B27 transgenik fareler enflamasyon, artiküler erozyonlar ve AS'deki gibi kemik proliferasyonu geliştirmektedir.<sup>[20]</sup> Aslında kemik yeniden şekillenmesi (remodeling) ile ilişkili faktörler ve HLA-B27 arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Örneğin; HLA-B27 pozitif hastalarda sklerostin ve Dickkopf-ilişkili protein 1 (DKK1) düzeyi HLA-B27 negatif kişilere göre daha düşüktür. Bu iki protein de Wnt sinyal yolağında inhibitördür. Bu yüzde HLA-B27 negatif bireyler yalnızca SpA veya üveit olup olmadıklarına bakılmaksızın sağlıklı saptanmışlardır.<sup>[21]</sup> Düşük sklerostin serum konsantrasyon düzeyi AS olan hastalarda yeni sindezmozit oluşumunda artış ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[22]</sup>

Ranjeny Thomas grubu spondilitli SKG fare modellerinde hücre reseptör sinyal molekülünde ZAP 70

eksikliği göstermiştir. Bu eksiklikte farelerde otoimmün hastalığa yol açan otoreaktif T hücrelerin oluşumuna yol açmakta, bunu da timik eğitimi bozarak yapmaktadır.<sup>[23]</sup> ZAP70 genindeki single nükleotid polimorfizm T hücre reseptörü gamma zincirini ve aberran zeta zincirini kodlayan T hücre reseptörü sinyalindeki esansiyel bir tirozin kinazı etkilemektedir. Böylece immün yetersizliğe ve kronik otoimmün artritte yol açmaktadır. Bu mutasyon timusta T hücrelerin negatif seleksiyonunu etkilemekte olup timusta T hücre sayısını azaltırken periferde negatif seleksiyonda başarısız T hücrelerin sayısı artmaktadır. Bu mutasyon sonucunda anormal IL-17 üretimine ve FOX p3 Treg fonksiyonlarında bozukluğa neden olmaktadır.<sup>[23]</sup>

### Tip 3 İmmünite

Tip 3 immün cevaplar immünitenin etkili bir kolu olup IL-17 ve onunla ilişkili sitokinlerin üretimi olarak tanımlanmaktadır.<sup>[24]</sup> IL-17 salınımını artması IL-23 indüklemesi ile ilişkili olabilir fakat IL-17 gibi sitokinlerin üretimi karışıktır.<sup>[25]</sup> Genel olarak hücrelerin bu sitokinleri üretimi ROR gammaT transkripsiyon faktörünün sentezlenmesine bağlıdır. Bu transkripsiyon işlemi de ILC3, konvansiyonel CD8+ T lenfositler ve CD4+ (TH17) hücreleridir. IL-17 üreten innat T hücreler; örneğin gamma delta T hücreleri, mukoza ilişkili invariant T hücreleri (MAIT) ve natural killer hücreler, IL-17 üreten miyeloid hücreler (örneğin, nötrofil ve mast hücreleri) Tip 3 immün hücreler içindedir. Tip 3 immünitenin üyeleri belirgin olarak epitel bariyer yüzeyinde bulunmaktadır. TH-17 hücreler ve ILC3'ten ağırlıklı olarak enflamatuvar barsak hastalığı patogeneğinde bahsedilmektedir.<sup>[26]</sup> Tip 3 immünite bariyer bütünlüğünün sağlanmasında anahtar role sahiptir.<sup>[27,28]</sup> Bu rolü yerine getirmesinde IL-17 ve IL-22 önemlidir. Bu sitokinler epitelyal proliferasyonu ve sıkı bağlantıların formasyonunu desteklemektedir.<sup>[29,30]</sup> Tip 3 immün sistem hücreleri SpA patogeneğinde de yer almaktadır.<sup>[31]</sup> SpA tanıli hastaların kanlarında ILC3, TH-17 ve gamma-delta T hücreleri artmaktadır.<sup>[31]</sup> Çalışmalarda AS'li hastaların eklemlerinde ve aksiyel iskelette IL-17 saptanmıştır. Aksiyel iskelet ligamentlerinde doku rezistan ILC3, ILC3'lerin IL-23'e yanıt olarak ürettiği IL-17 tespit edilmiştir.<sup>[31]</sup> Periferik eklemlerden alınan sinovyal sıvıda MAIT, TH-17 ve ILC3 hücreleri bol miktarda bulunmuştur.<sup>[25]</sup>

## Spondilit Oluşumu ve Mikrobiyal Disbiyozis ile ilişkisi

Barsak mikrobiyatasındaki dengesizlik sonucu barsak bariyer bütünlüğü bozulmakta mikrobiyata lamina propria invazyonu gerçekleşmektedir. Bu invazyon toll benzeri reseptör ve NF-kb yolak aktivasyonuna neden olmaktadır. Takiben enflamatuvar yanıt çeşitli pro-enflamatuvar sitokin ve kemokinlerin transkripsiyonuna yol açmaktadır.<sup>[32,33]</sup> Yetersiz barsak bariyer fonksiyonu patojen mikroorganizmaların invazyonunu kolaylaştırmakta bu durumda doğal immünite hücrelerinin aktivasyonuna yabancı antijenlerin sunulmasına ve en son olarak yatkın olan kişilerde patolojik yanıtın oluşmasına yol açmaktadır. Barsak bariyer bütünlüğü bozulduğu zaman tipik olarak dentritik hücreler, makrofajlar, invariant NK hücreler, Th-1 ve Th-17 CD4 T hücrelerinin barsakta birikimi gözlenmektedir.<sup>[34]</sup>

Th-17, barsak immün regülasyonunda ve bakteriyel, fungal enfeksiyonlara karşı barsak mukozasını korumakta rol almaktadır. Aynı zamanda birçok otoimmün hastalığın gelişmesinde de etkilidir. TGF-beta ve pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-1 beta ve IL-6, IL-23 reseptörüne ekspresyonunu artırmakta bu koşullarda naif T hücrelerden Th-17 dönüşümünü uyarmaktadır. Patojenik Th-17 üretimi için IL-23 sentezi gerekmektedir. IL-23 sentezi de innat immün hücreler olan makrofaj ve dendritik hücreleri tarafından gerçekleşmektedir.

Th-17 hücrelerinin hepsi aynı değildir. Özellikle barsakta lamina propria da yer alan Th-17 hücreler kararsızdır. Enflamasyonun rezolüsyonu sırasında CD4+ T hücreler IL-17 salınımını durdurmaktadır. Ayrıca iki çalışmada Th-17 hücrelerin Treg hücrelere dönüşümü IL 10, FOXP3 veya ikisinde ekspresyonu ile olmaktadır.<sup>[35,36]</sup> Mikrobiyal antijenlerin antijen sunan hücreler ile birleşimi için Th-17 hücrelerin Treg hücrelere dönüşümü gereklidir.<sup>[36]</sup> Örneğin; TGF-beta Th-17'nin stabil olmasını desteklemektedir.<sup>[37]</sup>

Th-17 hücreleri ROR gammaT'nin indüklediği sitokinler TGF-b, IL-6, IL-1 kombinasyonu ile farklılaşmaktadır. IL-23 Th-17 hücrelerinin stabilizasyonunu sağlamaktadır. IL-23'e maruz kalınca anti-enflamatuvar sitokin olan IL 10'un konsantrasyonu azalmakta, bu da patojenik Th-17 hücre gelişimini sağlamaktadır. Th-17 hücreleri tarafından üretilen GM-CSF, ROR gammaT tarafından aktive edilmektedir.

### IL-17 ve IL-23'ün Spondilit Oluşumuna Etkisi

Sağlıklı kişilere göre AS'li hastaların kanlarında Th-17 hücreleri, Th-22 hücreleri ve gamma-delta

hücrelerinin sayısında artış; IL-17 ve IL-23 serum konsantrasyonlarında yükseklik saptanmıştır.<sup>[18]</sup> PsA'lı hastaların sinoviyal dokuları IL-23 ve IL-17 sentezleyen hücreler içermektedir.<sup>[11]</sup> Hayvan deneylerinde IL-23'ün aşırı ekspresyonunun entezit oluşumu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.<sup>[26]</sup> IL-17 sentezleyen hücreler AS'li hastaların faset eklemlerinde bulunmaktadır.<sup>[38]</sup> ILCs'de (innat lenfoid hücre) entezyal dokularda bulunmaktadır.

IL-23 heterodimerik bir sitokin olup p40 ve p19 olarak 2 alt birimi vardır. Bu sitokin aktif miyeloid hücreler, predominant dentritik hücreler (DC) ve monosit veya makrofaj hücreleri tarafından sentezlenmektedir. IL-17 ise T hücreleri, natural killer hücreleri ve innat lenfoid hücreler (ILCs) tarafından sentezlenmektedir.<sup>[39,40]</sup> Bakterilerin ürettiği lipopolisakkaritler veya tehlike ilişkili (danger associated) moleküler patern miyeloid hücrelerin üzerindeki reseptörler tarafından algılanmakta ve IL-23 üretimi indüklemektedir.<sup>[40]</sup> IL-23; IL-1β, IL-6 ve transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) ile beraber T hücre ve miyeloid hücre arasındaki iletişimde kritik bir öneme sahiptir. Böylece IL-23 aktif T hücrelerini T helper 17'ye (Th-17) dönüşümü sağlamaktadır.<sup>[41]</sup> IL-23 ayrıca Th-17 fenotipini stabilize etmekte ve bu hücrelerin pro-enflamatuvar potansiyelini artırmaktadır.<sup>[42,43]</sup> IL-17A'nın bugüne kadar en iyi tanımlanmış kaynağı Th-17'dir. IL-17A pro-enflamatuvar efektör bir sitokin olup fizyolojik olarak örneğin deri ve barsak gibi dokuların epitelyal bariyer dengesinden ve immün cevabından sorumludur.<sup>[44]</sup> Th-17 hücreleri IL-17A'nın önemli bir kaynağını oluşturmasına rağmen; IL-23 reseptörü (IL-23R) taşıyan diğer immün hücreler de aktive oldukları zaman IL-17A üretmektedirler. Bu hücreler grup 3 ILCs, gamma-delta T hücreler ve CD8+ T hücrelerdir.<sup>[45,46]</sup> IL-23 sadece IL-17A üretmemekte aynı zamanda IL-21, IL-22, IL-17F gibi diğer sitokinlerin aktivasyonunu tetiklemektedir.<sup>[47]</sup> Bu sitokinler epitelyal yanıtları, lenfosit proliferasyonunu ve enflamasyonun artmasını sağlamaktadır.<sup>[47]</sup>

IL-23 patolojik Th-17 üretiminden sorumludur. Bu patojenik Th-17 hücrelerinin asıl düzenleyicisi ROR gammaT'dir ve IL-17A, IL-17F, IL-22, GM-CSF gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlamakta olup otokrin IL-21 üretimini desteklemektedir.<sup>[48,49]</sup> Ayrıca bu hücreler kemokin CCL20 ye cevap olarak enflamasyon bölgelerine doğru göç etmelerini sağlayan reseptör 6 (CCR6) ekspresyon etmektedir.<sup>[50,51]</sup>

IL-23R yapıcı olarak Janus kinaz 2 (JAK2) ile ilişkilidir ve IL-12R beta 1 tirozin kinaz 2 (tyk2) ile etkileşim

içindedir.<sup>[52]</sup> IL-23R ligand ile birleştiği zaman STAT3 fosforilasyonu olur ve reseptör aktifleşir.<sup>[52]</sup> Aktive STAT3 homodimerizasyonu nükleusa doğru translokasyona neden olur, transkripsiyon faktörü ROR gammaT sentezi indüklenir. Bu transkripsiyon faktörü de transkripsiyonu aktive eder (Örneğin IL-17A, IL-17F, IL-22, Csf2). Ek olarak pro-enflamatuvar sitokinler Th-17'yi tanıyacak belirteçler kullanır ve CCR6-CCL20 etkileşimi ile IL-23 yolağı aktifleşir. İlginç olarak bu şekilde IL-23 yolağında pozitif geri besleme sağlanmış olur.<sup>[53,54]</sup>

IL-17 ailesi IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-D, IL-E ve IL-17F olmak üzere altı üye içermektedir. Bu 6 üye içinden en iyi bilinen IL-17A'dır. IL-17A CD8+ T hücreler, gamma-delta T hücreleri ve natural killer hücreler ve mukoza ilişkili invariant T hücreleri tarafından üretilmektedir. IL-17A yolağının aktif olması fibroblast, epitel hücreleri ve sinovya hücrelerini etkilemekte sonuç olarak pro-enflamatuvar sitokin gen transkripsiyonunu, T hücrelerinin ortama gelmesini, miyeloid hücrelerin ortama gelmesini sağlayan sitokinleri ve nötrofil granülosit ortama gelmesini sağlayan kemokinlerin üretimini sağlamaktadır.<sup>[55-58]</sup> Ek olarak IL-17A; T hücrelerinde makrofajlarda ve stromal hücrelerde G-CSF ve GM-CSF üretimini artırarak granülopoezisi uyarılmaktadır. IL-17A ayrıca IL-17 reseptör taşıyan hücrelerle beraber anti-mikrobiyal peptidler olan defensin ve S100 proteinini üretimini düzenlemektedir.<sup>[35]</sup> IL-17A spesifik patojenlere karşı host defansta ve enflamasyonda önemli rol oynamasına rağmen bu yolağın aşırı aktif olması otoimmünite ve kronik enflamatuvar hastalıkların oluşmasına katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda enflamatuvar artritlerde IL-17A hedef hücrelerden matriks metalloproteinaz (MMP) (MMP1, MMP9, MMP13) üretimini indüklemekte, bu enzimlerde eklemin içinde ekstraselüler matriks bozulmasını sağlamaktadır.<sup>[59,60]</sup> Ayrıca IL-17 A osteoblastlardaki RANKL ekspresyonunu up-regülasyonunu sağlayarak osteoklast aktivasyonuna ve kemik destrüksiyonuna kılavuzluk etmektedir.<sup>[61]</sup> Anjiyogenezis, kan akımının artmasını destekleyerek enflamatuvar hücrelerin inflame ekleme kolayca ulaşmasını sağlamaktadır.<sup>[62,63]</sup>

Çalışmalar gösteriyor ki; IL-17 A, TNF ile sinerjistik etki göstermekte olup pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmaktadır. Bu sitokinlere örnek olarak IL-6, IL-8 ve CCL20 verilebilir.<sup>[6,64,65]</sup> Bu sinerji granülopoezisi artırmakta ve GM-CSF ve G-CSF düzeyinin artmasını indüklemektedir.<sup>[64]</sup> Fare modellerinde IL-17 ve TNF'nin aşırı ekspresyonu sinovyal dokularda ekleme artmış enflamasyona ve

kartilaj erozyonuna neden olmaktadır. Bu süreçte S100 A8 protein üretiminin artması, IL-1 $\beta$  ve MMP artması ilişkili saptanmıştır.<sup>[65]</sup> Ek olarak bu iki sitokinin sinerjistik etkisi diğer pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-1 beta ve IFN-gamma üzerinde de gösterilmiştir. IL-17 A ve IL-1 $\beta$  kombinasyonu IL-6 düzeyini artırmaktadır ve fibroblast benzeri sinoviyositlerden CCL20 üretimini artırmaktadır.<sup>[66]</sup> Fare deneylerinde IL-17A ve IL-1beta blokajı kartilaj degradasyonunu ve kemik destrüksiyonunu azaltmakta ve kırık dokusunda IL-1 beta, IL-6, IFN gamma, RANKL ve MMP ekspresyonunu azaltmaktadır.<sup>[67]</sup> IL-17A ve IFN-gamma sinerjistik etkisi keratinositler tarafından IL-6 ve IL-8 üretimini artırmakta ve interselüler adezyon 1 (ICAM1) ekspresyonunu artırmaktadır. ICAM 1 T hücreleri yüzeyinde yer alan lökosit adezyon glikoprotein LFA-1 alfa (LFA-1 $\alpha$ ) için bir ligand olup T hücrelerinin keratinosite adezyonunu sağlamaktadır.<sup>[68]</sup> Bu mekanizma, psöriyazis gibi deri hastalıklarında enflamasyonun artmasına yol açmaktadır.

IL-17A ve IL-17F arasındaki sinerjistik etki hala net olarak açıklanamamıştır. Muhtemelen alta yatan sinerjistik etki IL-17 A'nın mRNA transkripsiyonunu stabilize etmesi ile ilişkili olabilir. IL-17A ve TNF sinerjistik etkisi IL-8 protein ve gen ekspresyonunu artırmakta IL-17A ile indüklenen IL-8 mRNA'nın yarılanma süresinin uzamasının sonucu olduğu gösterilmiştir. IL-17A'nın indüklediği mRNA stabilizasyonu MAPK bağımlı yoldur. IL-17'nin indüklediği stabilizasyonda ACT1'in rolü çok önemlidir. Diğer mRNA transkriptleri olan MIP 2 ve CSF2 yarı ömürleri IL-17A'nın indüklemesi ile beraber uzamaktadır. MIP 2 ve CSF2 GM-CSF'yi kodlamaktadır.

Doku yerleşik bellek (tissue resident memory) T hücreleri (TRM) periferik kana ve lenf noduna geçmez. İlk olarak fare deneylerinde TRM hücreleri bariyeri olan dokularda yer almaktadır. Örneğin deri, akciğer, barsak, karaciğer, genital traktus ve bu hücreleri IL-17A ekspres potansiyeli mevcuttur.<sup>[69-71]</sup> Karakteristik olarak CD69, CD103 yüzeyinde eksprese etmektedir. TRM hücreleri aktive olduktan sonra dokuda kalmaya devam etmektedir. RUNX3 transkripsiyon faktörü TRM düzenlenmesinde anahtar role sahiptir. RUNX3 ile ilgili patolojiler spondilit patogeneğinde önemli bir yere sahiptir.

### Spondilitlerin Kemik Dokusu Üzerine Etkisi

PsA ve AS gibi hastalıkların kemik ve mikroçevresinde önemli bir etkileşim vardır.<sup>[72]</sup> Her iki hastalıkta da IL-17 - IL-23 yolağında güçlü bir aktivasyon kanıtlanmıştır ve kemikteki değişiklikler bu yolların spesifik ve kombine



etkileşimleri sonucunda oluşmaktadır. Benzer diğer enflamatuvar hastalıklar olan romatoid artrit ve Crohn hastalığında da bu iki hastalıkta olduğu gibi erken sistemik kemik kaybı mevcuttur. PsA ve AS'li hastalarda uzun kemiklerde ve vertebralarda hem trabekuler hem kortikal kemikte kayıp, osteopeni ve/veya osteoporoz gelişmektedir.<sup>[73,74]</sup> AS ve PsA artmış kırık riski mevcuttur.<sup>[75]</sup> Her iki hastalıkta spesifik anatomik bölgelerden başlamakta olup enteziyal enflamasyon yeni kemik oluşumu ile yakından ilişkilidir.<sup>[76,77]</sup> Yeni oluşan kemik, tendon ve ligamentlere bitişik olan periost alanlarından kaynaklanmaktadır. Bu süreç sadece kemik remodellingi ile ilişkili değil, aynı zamanda travmaya yanıt ile de ilişkilidir. Mekanik olarak her iki hastalıkta da aksiyel ve periferik iskelette yeni kemik oluşumu gözlenmektedir. Paradoksik olarak IL-23 - IL-17 indirekt olarak entezis bölgelerinde bu süreci desteklemekte ve her iki sitokin de enteziyal enflamasyonunun genişlemesini sağlamakta; böylece abartılı kemik yapımına neden olmaktadır. O yüzden bu yolak hem sistemik katabolizma hemde lokalize anabolik kemik değişikliklerinden sorumludur.

Reseptör aktivatör nükleer faktör-KB ligandı (RANKL, TNFSF11) T hücreleri tarafından aktive edilmekte olup bu immün aktivasyon kemik rezorbsiyonunda artışa yol açmaktadır.<sup>[78,79]</sup> Ayrıca RANKL ekspresyonu yerleşmiş olan mezenkimal hücreleri indüklemekte, bu mezenkimal hücreler de enflamasyonda anahtar rol oynayan IL-1 beta, TNF, IL-6 gibi sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır.

Mekanik olarak IL-17 osteoblastlar üzerindeki RANKL sentezini indüklemekte osteoklast farklılaşmasını desteklemektedir. IL-17 RANKL bağımlı olarak osteoklast farklılaşmasını desteklemekte ek olarak osteoprotegerin (OPG, TNFRSF11B) IL-17 aracılı osteoklastoegenezisi bloke etmesi ile desteklenmiştir.

IL-17 direkt olarak osteoklastları aktive etmekte olup aynı zamanda stroma hücrelerinden ve makrofajlardan pro-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indüklemekte ve bu sitokinlerin fonksiyonu da IL-17A'nın osteoklastogenezis üzerindeki etkisini artırmaktadır.<sup>[80,81]</sup> Aynı zamanda IL-17 mezenkimal kök hücrelerin osteoblasta dönüşmesini indüklemekte ve TNF etkisini artırmaktadır.<sup>[82]</sup> Bu iki sitokin ekstraselüler matriks mineralizasyonunu sağlayarak mezenkimal hücrelerin osteoblastlara dönüşümünü sağlamaktadır. Alkalen fosfataz (ALP) mezenkimal kök hücrelerden salgılanan bir enzim olup kemik mineralizasyonu için gereklidir. ALP düzeyi TNF ve IL-17 varlığında artarken mezenkimal kök hücrelerden RANKL ekspresyonu azalmaktadır.<sup>[83]</sup>

IL-23 indirekt olarak osteoklast oluşumunda etkili olmakla beraber bunu da Th-17'lerden IL-17A sentezini artırarak sağlamaktadır.<sup>[82,84]</sup> Ek olarak, IL-23 Th-17 hücreleri tarafından uyarılan granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) üretimini indüklemektedir. GM-CSF çok iyi bilinen bir osteoklast farklılaşma inhibitörüdür. Bu indükleme kemik rezorbsiyonunun kısıtlı olmasını sağlamaktadır.<sup>[85]</sup>

## Kaynaklar

1. Hüffmeier U, Lascorz J, Böhm B, et al. Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J Invest Dermatol* 2009;129:355-8.
2. Wellcome Trust Case Control Consortium, Burton PR, Clayton DG, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329-37.
3. Farh KKH, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature* 2015;518:337-43.
4. Sarin R, Wu X, Abraham C. Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T cell functional responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:9560-5.
5. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, et al. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PLoS ONE* 2011;6:e17160.
6. Winchester R, Giles J, Jadon D, Haroon M, McHugh N, FitzGerald O. Implications of the diversity of class I HLA associations in psoriatic arthritis. *Clin Immunol* 2016;172:29-33.
7. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R, Dupuis ML, Sorrentino R. CD8+ T cell autoreactivity to an HLA-B27-restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis. *J Clin Invest* 2000;106:47-53.
8. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009;60:2633-43.
9. Colbert RA, DeLay ML, Klenk EI, Layh-Schmitt G. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER. *Immunol Rev* 2010;233:181-202.
10. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol* 2011;186:2672-80.
11. Saric T, Chang SC, Hattori A, et al. An IFN- $\gamma$ -induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides. *Nat Immunol* 2002;3:1169-76.
12. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013;45:730-8.
13. Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011;43:761-7.

14. Woolf E, Xiao C, Fainaru O, et al. Runx3 and Runx1 are required for CD8 T cell development during thymopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7731-6.
15. Shan Q, Zeng Z, Xing S, et al. The transcription factor Runx3 guards cytotoxic CD8+ effector T cells against deviation towards follicular helper T cell lineage. *Nat Immunol* 2017;18:931-9.
16. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium, Reveille JD, Sims AM, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:123-7.
17. Saveanu L, Carroll O, Lindo V, et al. Concerted peptide trimming by human ERAP1 and ERAP2 aminopeptidase complexes in the endoplasmic reticulum. *Nat Immunol* 2005;6:689-97.
18. Kochan G, Krojer T, Harvey D, et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N terminal peptide trimming. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:7745-50.
19. Garcia-Medel N, Sanz-Bravo A, Van Nguyen D, et al. Functional interaction of the ankylosing spondylitis-associated endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 polymorphism and HLA B27 in vivo. *Mol Cell Proteomics* 2012;11:1416-29.
20. van Duivenvoorde LM, Dorris ML, Satumtira N, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA- B27/human  $\beta 2$ -microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3210-9.
21. Aschermann S, Englbrecht M, Bergua A, et al. Presence of HLA- B27 is associated with changes of serum levels of mediators of the Wnt and hedgehog pathway. *Joint Bone Spine* 2016;83:43-6.
22. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:3257-62.
23. Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature* 2003;426:454-60.
24. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:626-35.
25. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghouth I, et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2124-32.
26. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:379-89.
27. König J, Wells J, Cani PD, et al. Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e196.
28. Uhlig HH, Powrie F. Translating immunology into therapeutic concepts for inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2018;36:755-81.
29. Pickert G, Neufert C, Leppkes M, et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med* 2009;206:1465-72.
30. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity* 2015;43:727-38.
31. Cuthbert RJ, Fragkakis EM, Dunsmuir R, et al. Brief report: group 3 innate lymphoid cells in human enthesis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1816-22.
32. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4 lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996;157:1261-70.
33. Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:3-10.
34. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol* 2008;1:364-71.
35. Sefik E, Geva-Zatorsky N, Oh S, et al. Mucosal immunology. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR $\gamma$ + regulatory T cells. *Science* 2015;349:993-7.
36. Ohnmacht C, Park JH, Cording S, et al. Mucosal immunology. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR $\gamma$ + T cells. *Science* 2015;349:989-93.
37. Gagliani N, Vesely MCA, Iseppon A, et al. TH17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature* 2015;523:221-5.
38. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondylarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R95.
39. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014;14:585-600.
40. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000;13:715-25.
41. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421:744-8.
42. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 2013;496:513-7.
43. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, et al. Generation of pathogenic T(H)1 cells in the absence of TGF- $\beta$  signalling. *Nature* 2010;467:967-71.
44. Song X, He X, Li X, Qian Y. The roles and functional mechanisms of interleukin-17 family cytokines in mucosal immunity. *Cell Mol Immunol* 2016;13:418-31.
45. Montaldo E, Juelke K, Romagnani C. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s): Origin, differentiation, and plasticity in humans and mice. *Eur J Immunol* 2015;45:2171-82.
46. Keijsers RR, Joosten I, van Erp PE, Koenen HJ, van de Kerkhof PC. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol* 2014;23:799-803.
47. Razawy W, van Driel M, Lubberts E. The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *Eur J Immunol* 2018;48:220-9.
48. Wei L, Laurence A, Elias KM, O'Shea JJ. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner. *J Biol Chem* 2007;282:34605-10.

49. Lee Y, Awasthi A, Yosef N, et al. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nat Immunol* 2012;13:991-9.
50. Paulissen SM, van Hamburg JP, Dankers W, Lubberts E. The role and modulation of CCR6+ Th17 cell populations in rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2015;74:43-53.
51. Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, et al. Preferential recruitment of CCR6- expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med* 2007;204:2803-12.
52. Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol* 2002;168:5699-708.
53. Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat Immunol* 2008;9:641-9.
54. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signalling. *Nature* 2010;467:967-71.
55. Kao CY, Huang F, Chen Y, et al. Up-regulation of CC chemokine ligand 20 expression in human airway epithelium by IL-17 through a JAK- independent but MEK/NF-kB-dependent signaling pathway. *J Immunol* 2005;175:6676-85.
56. Shahrara S, Pickens SR, Mandelin AM, et al. IL-17-mediated monocyte migration occurs partially through CC chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 induction. *J Immunol* 2010;184:4479-87.
57. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 1995;155:5483-6.
58. Hartupee J, Liu C, Novotny M, Li X, Hamilton T. IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization. *J Immunol* 2007;179:4135-41.
59. Chabaud M, Garnero P, Dayer JM, Guerne PA, Fossiez F, Miossec P. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2000;12:1092-9.
60. Koenders MI, Kolls JK, Oppers-Walgreen B, et al. Interleukin-17 receptor deficiency results in impaired synovial expression of interleukin-1 and matrix metalloproteinases 3, 9, and 13 and prevents cartilage destruction during chronic reactivated streptococcal cell wall induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3239-47.
61. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999;103:1345-52.
62. Pickens SR, Volin MV, Mandelin AM, Kolls JK, Pope RM, Shahrara S. IL-17 contributes to angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2010;184:3233-41.
63. Gullick NJ, Evans HG, Church LD, et al. Linking power Doppler ultrasound to the presence of Th17 cells in the rheumatoid arthritis joint. *PLOS One* 2010;5:e12516.
64. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R, Dupuis, ML, Sorrentino R. CD8+ T cell autoreactivity to an HLAB27- restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis. *J Clin Invest* 2000;106:47-53.
65. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA- B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009;60:2633-43.
66. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, et al. Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast- like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2009;36:2397-402.
67. Zhang Y, Ren G, Guo M, et al. Synergistic effects of interleukin-1β and interleukin-17A antibodies on collagen- induced arthritis mouse model. *Int Immunopharmacol* 2013;15:199-205.
68. Teunissen MBM, Bos JD, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA. Interleukin-17 and interferon-γ synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998;111:645-9.
69. Sathaliyawala T, Kubota M, Yudanin N, et al. Distribution and compartmentalization of human circulating and tissue- resident memory T cell subsets. *Immunity* 2013;38:187-97.
70. Iijima N, Iwasaki A. Tissue instruction for migration and retention of TRM cells. *Trends Immunol* 2015;36:556-64.
71. Masopust D, Vezyz V, Marzo AL, Lefrancois L. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science* 2001;291:2413-7.
72. Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, et al. Osteoblast function is compromised at sites of focal bone erosion in inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 2009;24:1572-85.
73. Kocijan R, Englbrecht M, Haschka J, et al. Quantitative and qualitative changes of bone in psoriasis and psoriatic arthritis patients. *J Bone Miner Res* 2015;30:1775-83.
74. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, Nagant de Deuxchaisnes C. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum* 1992;35:1062-7.
75. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:117-21.
76. Neerinx B, Lories R. Mechanisms, impact and prevention of pathological bone regeneration in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:287-92.
77. Simon D, Faustini F, Kleyer A, et al. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:660-6.
78. Gravallese EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000;43:250-8.
79. Schett G. Review: immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity* 2008;41:224-9.
80. Katz Y, Nadiv O, Beer Y. Interleukin-17 enhances tumor necrosis factor alpha- induced synthesis of interleukins 1,6, and 8 in skin and synovial fibroblasts: a possible role as a “fine-tuning cytokine” in inflammation processes. *Arthritis Rheum* 2001;44:2176-84.
81. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- β and TNF- α, by human macrophages. *J Immunol* 1998;160:3513-21.
82. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti- IL-23 antibody attenuates collagen- induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R96.

83. Osta B, Lavocat F, Eljaafari A, Miossec P. Effects of interleukin-17A on osteogenic differentiation of isolated human mesenchymal stem cells. *Front Immunol* 2014;5:425.
84. Li X, Kim KW, Cho ML, et al. IL-23 induces receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand expression in fibroblast-like synoviocytes via STAT3 and NF- $\kappa$ B signal pathways. *Immunol Lett* 2010;127:100-7.
85. Quinn JM, Sims NA, Saleh H, et al. IL-23 inhibits osteoclastogenesis indirectly through lymphocytes and is required for the maintenance of bone mass in mice. *J Immunol* 2008;181:5720-9.