

mTOR yolağı ve romatolojik hastalıklardaki rolü

mTOR pathway and its role in rheumatologic diseases

Zeynep Zehra Gümüş¹, Zeki Soypaçacı², Servet Akar³

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir;

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir;

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

Özet

mTOR yolağı, hücre çoğalması ve büyümesi gibi birçok önemli görevi olan bir hücre içi iletim yoludur. Görev tanımı çok geniş olan ve pek çok düzenleyici rolü olan bu yolak; onkoloji, kardiyoloji, nöroloji, organ nakli gibi çok çeşitli alanlarda araştırılmakta ve tedavide hedeflenmektedir. Bağışıklık sistemi üzerine de önemli etkileri olan mTOR yolağının romatolojik hastalıklardaki payı gün geçtikçe daha çok aydınlatılmaktadır. Bu derleme ile mTOR yolağının daha iyi tanınması ve mTOR durdurucularının romatoloji alanında giderek artan önemine dikkat çekilmesi amaçlandı.

Anahtar sözcükler: mTOR, MTORC, romatoloji, artrit, vaskülit

Summary

mTOR pathway regulates many essential functions such as cell proliferation and growth. It has been investigated and targeted as a treatment in many research fields such as oncology, cardiology, neurology, and organ transplantation. mTOR also regulates immune system and the role of mTOR pathway in rheumatology has been elucidated in the last decade. The aims of this review are to better recognize mTOR pathway and to draw attention to the increasing importance of mTOR inhibitors in rheumatology.

Keywords: mTOR, MTORC, rheumatology, arthritis, vasculitis

mTOR (*mammalian target of rapamycin*), birçok molekülünden oluşan bir protein kompleksidir ve hücre içinde de multiprotein kompleksleri oluşturarak fonksiyon görür.^[1-3] mTOR yolağı ise, hücre proliferasyonu ve büyümesi gibi birçok önemli fonksiyonu olan bir hücre içi sinyalizasyon yoludur.^[4] Görev tanımı çok geniş olan ve pek çok regülatuar rolü olan bu yolağın; otoimmün hastalıklar, kanser, obezite, yaşlanma, kronik hastalıklar, diabetes mellitus, siroz, portal hipertansiyon, epilepsi ve Alzheimer gibi hastalıkların gelişiminde ve sirkadyen ritmin sağlanmasında önemli rolleri vardır.^[5-12] Kardiyoloji alanında da oldukça popüler bir çalışma konusu olup miyokard enfarkti, miyokard hipertrofisi ve fibrozu, kalp yetersizliği, aritmi ve ate-

roskleroz gelişiminde mTOR yolağının etkisi üzerinde durulmaktadır.^[13] mTOR yolağı, immün sistemde de önemli görevler üstlenir. mTOR'un immün sistem üzerindeki başlıca etkisi, edinsel bağışıklığı uyarırken, doğal bağışıklığı baskılamasıdır.^[14] Örneğin yardımcı T hücrelerini artırırken, regülatuar T hücrelerini azaltır. Makrofajlarda ise ilginç olarak, inflamatuvar M1 fenotipinden çok, antiinflamatuvar M2 fenotipine diferansiyasyonu artırmaktadır. Sonuç olarak mTOR, her hücrede hücre tipine göre farklı yanıtlar oluşturur ve immünitinin önemli bir düzenleyicisidir.^[15]

Birçok alanda araştırıldığı gibi, etiyolojisinde otoimmün bozukluklar olan romatolojik hastalıklarda da mTOR

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Zeynep Zehra Gümüş, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.
e-posta: zeynepzehr@gmail.com

Geliş tarihi / Received: Aralık / December 21, 2018, Kabul tarihi / Accepted: Ağustos / August 22, 2019

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org
doi:10.2399/raed.19.85530
Karekod / QR code:



yolağının payı gün geçtikçe daha da aydınlatılmakta ve mTOR inhibitörleri tedavide yeni bir umut kaynağı olmaktadır. Bu derleme ile mTOR yolağının daha iyi tanınması ve mTOR inhibitörlerinin, romatoloji alanında giderek artan önemine dikkat çekilmesi amaçlandı.

mTOR Tarihçesi

Güney Pasifik Okyanusu'nda Paskalya Adası'nda (üzerinde yaşayan yerlilerin dilinde "Rapa Nui" adasında) bulunan *Streptomyces hygroscopicus* isimli bakteri zinciri ilk defa 1970'lerde izole edilmiştir. Bakteri üzerindeki araştırmalarda, bu bakterinin olası yeni bir makrolid grubu antifungal ürettiği görülmüştür. Bu antifungale, adanın adına ithafen rapamisin adı verilmiştir. Rapamisin (diğer adıyla sirolimus) üzerinde yapılan araştırmalar, bu ajanın immünsupresif ve antiproliferatif etkileri olduğunu göstermiştir.^[2]

Mayalar üzerindeki çalışmada iki adet "rapamisin hedef geni" tespit edilmiş olup bunlar "target of rapamycin (TOR)" 1 ve 2 olarak isimlendirilmişlerdir. Daha sonra ökaryot hücrelerdeki incelemelerde de "memeli/mammalian" TOR (mTOR) proteini ve biyolojik yollar içerisinde çok önemli bir role sahip olan mTOR yolağı bulunmuştur.^[2] Günümüzde artık mTOR açılımı için memeli TOR değil, mekanistik TOR terimi tercih edilmektedir.^[16]

mTOR'un Yapısal Özellikleri

mTOR, 290 kilodalton (kDa) ağırlığında, bir atipik serin/treonin protein kinaz olup, fosfatidil inozitol kinaz ilişkili kinaz (PIKK) ailesine mensuptur.^[2] Yapısal olarak aşağıda adı geçen proteinlerin 20 ardışık tekrarından oluşur:^[3]

- Huntingtin,
- *Elongation factor 3* (EF3),
- Protein fosfataz 2A (PP2A)
- *The yeast kinase TOR1* (HEAT)

mTOR'un amino uç bölgesini FAT (FRAP, ATM, TRAPP) takip eder. FAT, yine her biri PIKK aile üyesi olan 3 proteinden oluşur: FRAP (FKBP12 [*FK506 binding protein 12*]- *rapamisin associated protein*), ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) ve TRAPP (*transformation/transcription domain-associated protein*).^[3]

mTOR'un esas kinaz alanı, FKBP12/FRB (rapamisin bağlanma bölgesi) ile FAT C-terminus (FATC) arasında olup mTOR'un C-terminal kısmında yer alır.^[3]

Sonuç olarak mTOR'un kinaz etkinliğinden sorumlu olan bölümler FRB, FAT ve FATC'dir.^[3]

mTOR Multiprotein Kompleksleri ve Komponentleri

mTOR hücre içerisinde, mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTOR kompleks 2 (mTORC2) olmak üzere iki farklı multiprotein kompleksi içinde yer alır.^[1] mTOR bu komplekslerin katalitik alt birimini oluşturur.^[17] Bu iki multiprotein kompleksi, yapıları ve fonksiyonları farklılık gösterse de, her iki komplekse ve ilişkili oldukları substratlara mTOR yolağı denmektedir.

mTORC1, 5 proteinden oluşur:^[18]

- mTOR
- GbL (veya diğer adıyla *mLST8- mammalian lethal with Sec13 protein 8*)
- Deptor (*DEP- domain-containing mTOR-interacting protein*)
- Raptor (*regulatory-associated protein of mTOR*)
- PRAS40 (*proliferich AKT substrate 40 kDa*)

Raptor, mTOR substratlarını toplayıp kompleksi reğüle ederek mTORC1 aktivitesini sağlamaktadır.^[19,20] mLST8 proteininin *in vivo* delesyonu ile mTORC1 fonksiyonu etkilenmediği için mLST8'in fonksiyonu henüz belli değildir.^[21] PRAS40 ve Deptor, mTORC1 için negatif *feed-back* düzenleyicileridir ve kompleksin aktivitesini inhibe ederler.^[18,22,23]

mTORC2, bazıları mTORC1 kompleksinde de yer alan 6 farklı proteinden oluşur:^[18]

- mTOR
- GbL
- Deptor
- Rictor (*rapamycin-insensitive companion of mTOR*)
- mSIN1 (*mammalian stress-activated protein kinase interacting protein*)
- Protor-1 (*protein observed with Rictor-1*)

Rictor ve mSIN1 molekülleri birbirlerini stabilize ederek, mTORC2 kompleksinin iskeletini kurmaktadır.^[24,25] mTORC1'deki fonksiyonu gibi deptor, mTORC2 aktivitesini inhibe etmektedir.^[18] mLST8 (GbL), mTORC2'nin fonksiyonu için çok önemlidir. Bu proteinin eksikliğinde kompleksin stabilliği bozulur ve aktivitesi kaybolur.^[21]

mTOR ve Rag Ailesi

Rag ailesi (*Ras-related GTP binding proteins*) multipl küçük GTPazlardan oluşmaktadır.^[26] Ortamda yeterli aminoasit düzeyleri oluştuğunda, Rag ailesinden Rab-7, Rab-5 ve Rab-4a, mTORC1'i sitoplazmadan lizozom membran yüzeyine doğru yönlendirir. Rag'lar, raptora bağlanır ve mTORC1 burada Rheb tarafından fosforile edilerek aktive olur.^[26]

Rab-4a; mTORC1 ile pozitif geri bildirim kulbu, mTORC2 ile negatif geri bildirim kulbu oluşturur. Rab-4a ayrıca fosfotidilinozitol 3 kinaza (PI3K) bağlanır. Rab-4a'nın PI3K'ye bağlanmasıyla, PI3K'nin hücre içi siklusu düzenlenmesinde değişiklikler meydana gelir.^[27]

Rab-4a ve Rab-5, hem sistemik lupus eritematosus (SLE) fare modeli hem de SLE'li hastaların T hücrelerinde artmış olarak bulunur. Bu küçük GTPazlar, SLE'deki bozulmuş T hücre sinyalizasyonunun da sorumlularıdır. Ayrıca Rab-4a'nın aşırı ekspresyonu, antinükleer antikorun (ANA) pozitif hale gelmesi ve SLE başlangıcından hemen önce görülmektedir.^[14] Bu küçük GTPazların lupus prone farelerde 3-PEHPC ile durdurulmasıyla [*3-(3-pyridil)-2-hydroxy-2-phosphono propanoic acid*], hem T hücrelerinin fonksiyon bozukluğu hem de ANA üretimi engellenmektedir.^[27] Bu da SLE gelişiminde Rag'ların ve mTOR'un payı olduğu fikrini güçlendirmektedir.

mTOR'un Intraselüler Substratları ve Lokalizasyonu

Bir serin/treonin kinaz olan mTOR, hücre içerisinde birçok molekülle etkileşime geçerek, çeşitli fonksiyonlarda görev alır. Bu moleküllerin arasından özellikle 4 substrat öne çıkmaktadır.^[28-32]

- **Ribosomal S6 kinase (S6K):** Ribozomlarda protein translasyonunun kontrolünden sorumludur. Ribozomal protein S6'yı (S6RP) fosforile ederek fonksiyon görür. mTOR tarafından fosforillendiğinde, aktifleşerek protein translasyonunu başlatır.
- **Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1 (4EBP1):** mRNA translasyonundan sorumludur. mTOR tarafından fosforillendiğinde, aktive olarak mRNA translasyonunu başlatır.
- **Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3):** Ortamdaki aminoasit fazlalığına yanıtın sorumludur.
- **Activating molecule in beclin-1 regulated autophagy protein 1 (AMBRA1):** Bu protein mTOR tarafından fosforillenerek, aktive edilir ve yine bir serin/treonin kinaz olan *uncoordinated-51 like kinase 1/Autophagy related genes*'in (ULK1/ATG1) hücre membranına bağlanmasını önleyerek, otofagozom oluşumunu inhibe eder.

mTOR hücre içinde sitoplazma, mitokondri dışı membranı, nükleus, lizozom membranı ve stres granüllerinde bulunur. Ayrıca endozomal kompartmanlarla da etkileşim halindedir.^[14] mTOR'un ilişkilendirildiği bu endozomlar, GTPazlar olan Rab-7 ve Rab-4 ile Rag ailesinin regülasyonunda etkilidirler.

mTOR'un yukarıda belirttiğimiz lokalizasyonları, mTOR'un fonksiyonları için oldukça önemlidir.^[14,33-35]

Örneğin:

- Sitoplazmada S6K ve 4EBP1'i fosforilleyebilmektedir.
- Mitokondri dışı membranı üzerine bulunduğu için (1) mitokondri membranı boyunca oluşan potansiyel değişikliklerini, (2) ATP miktarındaki azalmayı ve (3) oksidatif stresi algılayabilmektedir.
- Nükleus içerisinde RNA polimeraz 1 ve 3 bağımlı transkripsiyona etki edebilir.
- Hücre stres altındayken, astrin molekülü mTOR'u stres granülleri içine sokar. Böylece hücre büyümesi sınırlandırılarak, hücre sağkalımı uzatılır.

mTOR Komplekslerinin Fonksiyonları Protein Sentezinde Artış

S6K ve 4EBP1 üzerinden gerçekleşmektedir. mTOR kompleksinin stimülasyonu ile hücre büyümesi, proliferasyonu ve hücrenin boyutsal olarak genişlemesi pozitif yönde etkilenir. mTOR bu etkilerini mRNA translasyonu, ribozomların üretilmesi, besin metabolizması ve otofaji gibi birkaç yolla yapabilmektedir.^[4]

Yağ Asidinin Sentezinde Artış

Sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP1) ve *peroxisome proliferator-activated receptor-γ* (PPAR-γ) mTOR'un uyarımı ile etkinleşir. Her ikisi de lipid ve kolesterol homeostazında görevli proteinleri kodlayan genlerin ekspresyon faktörleridir. mTOR kompleksinin rapamisin ile inhibisyonu, PPAR-γ ve SREBP1 ekspresyon ve aktivitesini azaltmaktadır. Bunun sonucunda; adipogenez ve yağ hücresine farklılaşması inhibe olmaktadır.^[36,37] Ayrıca bir PPAR-γ agonisti olan troglitazon ile rapamisinin aktivitesi inhibe olmaktadır.^[36]

De novo yağ asidi üretimi, yardımcı T hücresi (TH)17'nin çoğalması ve farklılaşması açısından vazgeçilmezdir.^[38] Öte yandan, yağ asitlerinin β-oksidasyon ile yıkımı da hem CD8⁺ hafıza T hücreleri hem de CD4⁺ regülatuar T hücreleri (T_{REG}) için oldukça önemlidir.^[38,39] Yağ asitleri birer enerji kaynağı olmaları yanında, hücre yapısı ve iletişimde de görev alır. Sfingolipidler ve sfingolipidlerin arasından özellikle sfingozin 1-fosfat (S1P) hayati öneme sahiptir. S1P'nin 5 farklı G proteini ilişkili reseptörü vardır (S1P₁₋₅). Bunların arasında S1P₁ özellikle ayrı bir öneme sahiptir.^[40] S1P₁, T hücrelerinin lenfoid organlardan çıkmasını sağlar. Aynı reseptör, AKT (protein kinaz B)/mTOR yoluyla aracılığıyla, T_{REG}'lerin antiinflamatuvar etkilerini ve timusta T hücre oluşumunu azaltır.^[14] T hücrelerinde S1P₁ aşırı eksprese edildiğinde, T_{REG} yönüne farklılaşması azalırken inflamatuvar etkili T_{H1} gelişimi artmaktadır.^[14]

Glikoliz Artışı

Hücre içinde yeterli glukoz düzeyi oluştuğunda, mTOR ve *hypoxia inducible factor 1α* (HIF1α) glikolizi uyarır. [41,42] mTORC1 hem glikoliz hem de *de novo* yağ asidi sentezi için gerekli olan faktörlerin genetik ekspresyonunu artırır. [43] mTORC1 aracılığıyla pentoz fosfat yolundaki birçok enzimin üretimi artar. [43]

Burada ilgi çeken nokta, mTOR bağımlı pentoz fosfat yolu uyarımının östrojen bağımlı olmasıdır. [44] Östrojen, glukoz transporter 1 ve 4'ün (GLUT 1 ve 4) hücre yüzeyindeki sayısını artırır. Böylece hücre içine glukoz girişi olur ve dolayısıyla pentoz fosfat yolunun başlaması için gerekli zemin oluşur. Daha önce bir çalışmada SLE'li kadınlarda hem mTORC1 hem de transaldolazın (pentoz fosfat yolu enzimi) miktar ve aktivasyon yönünden artışı gösterilmiştir. Bu durumun altta yatan nedeninin östrojen olabileceği düşünülmektedir.

Otofajinin Önlenmesi

Hücre içi yapıların otofagozomlar içine alınarak, lizozomlar aracılığı ile sindirilmesi olayı olan otofaji, organelerin bozulması ve protein döngüsü için önemli bir katabolik süreçtir. Besin yetersizliğinde, protein ve enerji üretimi gibi anabolik olaylar için biyolojik materyaller otofaji ile sağlanır. mTOR kompleksi, AMBRA1'i aktive eder. AMBRA1 de ULK1/ATG1'i inhibe ederek otofagozom oluşumunu önler. [14] mTORC1 inhibisyonunun otofajiyi artırdığı; buna ek olarak mTORC1 aktivasyonunun otofajiyi azalttığı gösterilmiştir. [45]

Mitokondri Metabolizması ve Biyogenez

Mitokondri üretimi ve fonksiyonelliğinin her ikisi de mTORC1 ile regüle edilmektedir. [46] mTORC1'in inhibisyonunu sağlayan rapamisin, mitokondri membran potansiyelini, oksijen tüketimini ve ATP düzeylerini azaltır. [46] Rapamisin verildiğinde oksidatif metabolizmada yer alan proteinler ve mitokondri DNA kopya sayısı azalırken, mTORC1 uyarımına yol açan mutasyonlarla bu protein ve DNA'lar artmaktadır. [47] Bunlara ek olarak, fare iskelet hücrelerinde raptorun delesyonu sonrasında, mitokondri üretimindeki düzenleyici genlerinin ekspresyonu azalmaktadır. [48]

İmmünitinin Düzenlenmesi

İmmünitinin regülasyonuna mTOR yolağının etkileri kısaca **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Diğer etkileri ise aşağıdaki gibidir.

T hücre farklılaşması

T hücrelerinin farklılaşması için başlıca 3 sinyale gerek vardır: (1) T hücre reseptör etkileşimi, (2) kostimüla-

tör sinyaller ve (3) sitokinler. Bu sinyallerin tamamı mTOR duyarlıdır. mTOR aktive edildiğinde, T hücre sinyal yolları ile etkileşime girerek hücre farklılaşması, çoğalması, sağkalımı ve fonksiyonunu regüle eder. [14]

mTORC1, T_H1 ve T_H17'yi artırırken, CD8⁺ hafıza T hücrelerini azaltır. mTORC2 de T_H2 aktivitesini artırır. Dolayısıyla mTOR inhibisyonu T_H1, T_H2 ve T_H17 hücrelerinin azalmasına, T_{REG} hücre artışına neden olur. Hem mTORC1 hem de mTORC2, CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T_{REG} hücrelerinin farklılaşması ve fonksiyonunda oldukça etkilidirler. [14]

T_{REG} hücreleri, canlının kendi yapılarına karşı duyarlı hale gelmesini engelleyerek, otoimmün hastalıkları önlemektedir. Bu nedenle organ transplantasyonunda, organ reddini önlemek amaçlı mTOR inhibitörleri kullanılmaktadır. mTOR inhibisyonu ile, T_{REG} hücre artışı sağlanırken, T_H azalmaktadır. [49] Ayrıca mTOR inhibitörleri ile T_{REG} hücre yüzeyinde FoxP3'ün *de novo* artışı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. [49] Yine benzer şekilde *in vitro* ortamda tümör büyüme faktörü-β (TGF-β) ve interlökin (IL) 2 varlığında, T hücre reseptörlerinin uyarıldığı, T hücre yüzeyinde FoxP3 artışı olduğu tespit edilmiştir. [50] mTOR'un T_H üzerindeki en büyük fonksiyonlarından biri de, oldukça fazla olan enerji gereksinimleri için yüksek mTOR etkinliğine ihtiyaç duyulmasıdır. Böylece mTOR yalnızca T hücre farklılaşmasında değil, sağkalımında da önemli rol oynamaktadır.

B hücreler

PI3K ve mTOR, B hücre proliferasyonu için gerekli olup erken ve geç B hücre reseptörleri, mTOR inhibisyonu ile engellenir. Fare B hücrelerinde mTOR inhibisyonu ile S6K1 uyarımı ve DNA üretiminin de engellendiği gösterilmiştir. [50] B hücrelerinin lipopolisakkaride olan duyarlılığı da yine mTOR aracılığıyla olur.

Tablo 1. mTOR yolağının bağışıklık sistemi üzerine etkileri.

Hücre tipi	mTOR etkisi
T helper 1	mTORC1 ile etkinliği ve sayısı artar. [14]
T helper 2	mTORC2 ile etkinliği artar. [14]
T helper 17	mTORC1 ile etkinliği ve sayısı artar. [14]
Regülatuar T hücre	mTORC1 ile etkinliği ve sayısı azalır. [49]
CD8 ⁺ hafıza T hücresi	mTORC1 ile etkinliği azalır. [14]
B hücresi	Hücre çoğalması ve lipopolisakkaride olan yanıtı mTOR ile artar. [50]
Makrofaj	M1 fenotipinden çok M2 fenotipine farklılaşmayı artırır. [14]
Nötrofil	mTOR kemotaksis, kemokinezis, IL-8'e verilen yanıtı düzenler. [50]

Nötrofiller

mTOR, nötrofillerin kemotaksis ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı etken (GM-CSF) ile ortaya çıkan kemokinezisinde görev alır. mTOR inhibisyonu ile kemotaksis, kemokinezis ve IL-8'e verilen nötrofil yanıtını azalır. GM-CSF, hücre içi S6K1 düzeyini artırarak lökosit göçü için gerekli olan aktin liflerini artırır.^[50] Hücre göçünde görev alan PI3K/AKT/mTOR yolağının oral PI3K inhibitörü ile inhibisyonu sonucunda fare romatoid artrit modellerinde artrit ve eklem dejenerasyonunun engellendiği gösterilmiştir.^[51]

Makrofajlar

Makrofaj polarizasyonu 2 yönde olmaktadır: (1) inflamatuvar M1 fenotipi ve (2) antiinflamatuvar M2 fenotipi. İlginç olarak mTOR, T hücrelerinde inflamatuvar yönde etki gösterirken, makrofaj polarizasyonunun antiinflamatuvar etkili M2 fenotipine doğru olmasını sağlar.^[14] M2 fenotipi antiinflamatuvar fonksiyona sahip olsa da, sitomegalovirüs (CMV) için bir konak olduğundan inflamasyona katılabilir. Organ transplantasyonundan sonra mTOR inhibitörlerinin kullanımı sırasında anti-CMV aktivitesi görülmesinin altında yatan mekanizma, bu durum olabilir.^[14]

mTOR Etkinliğinin Düzenleyicileri

mTOR özellikle 3 noktada kontrol edilir: (1) tirozin kinaz ve G proteini ilişkili reseptörler, (2) PI3K/AKT yolağı ve (3) mTOR'un inhibisyonunda anahtar rolü olan moleküller (fosfatat tensin homolog [PTEN], adenosin monofosfat kinaz [AMPK], tüberoskleroz kompleks 1 ve 2 [TSC1 ve TSC2] gibi).^[14] Bunlar dışında büyüme faktörleri, enerji, oksijen ve amino asit düzeyleri, oksidatif stres de mTOR yolağı üzerine etkilidir.

PI3K/AKT/mTOR Aksı

Bu aks, mTOR'un her hücre tipine göre farklı yanıtlar vermesinden sorumludur. PI3K, 3 farklı sınıf PI3K'dan oluşur.^[14] Bu aksın başlangıcı, sınıf 1 PI3K ile olur. Hücre dışı bir stimülanın bir tirozin kinaz reseptörünü uyarması ve otofosforile etmesi ile sınıf 1 PI3K, fosfotidilinozitol 3,4,5 trifosfata (PIP₃) dönüşür.^[52] PIP₃, AKT gibi "plekstrin benzeri alan" içeren proteinleri plazma membranına toplar.^[53] 3-fosfoinozitolid bağımlı protein kinaz 1 (PDK1), plekstrin benzeri alana sahiptir ve PIP₃'e bağlanabilir. Dolayısıyla PDK1 de plazma membranına taşınır ve burada AKT'yi parsiyel olarak aktive eder.^[54] AKT'nin tam aktivasyonu ise, mTORC2 ve diğer kinazlarla Ser473'ün fosforillenmesi sonrası olur.^[54] AKT, hem mTORC1 hem de mTORC2'yi fosforilleyerek aktive ederken, mTORC2 daha sonra AKT'yi fosforilleyerek AKT'nin tam kapasite ile çalışmasını sağlar (Şekil 1).^[55]

Sınıf 2 PI3K, Rab-5 ile etkileşimde olarak AKT'nin endozomal etkinliğini kontrol eder.^[14] Sınıf 3 PI3K, diğer adıyla VPS34, endozom membranına bağlıdır ve protein ve vezikül trafiğini yöneterek fagositoz ve otofaji süreçlerine katılır. VPS34'ün otofaji üzerine olan aktivitesi, AMPK tarafından düzenlenir. AMPK de besin stres durumuna göre yanıt verir.^[14]

Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, insülin ve Ras sinyal yolları üzerinden mTOR aktivitesini uyarır. İnsülin ve Ras uyarımı ile TSC2 fosforilasyonu artış gösterir. TSC2 kompleksinin fosforillenerek inaktive edilmesi ile Rheb üzerindeki baskı kalkar ve mTORC1 uyarılır (Şekil 1). Diğer taraftan büyüme faktörleri ile AKT aktive edilir. AKT doğrudan PRAS40 molekülünü fosforile eder ve mTORC1'in aktivasyonunu sağlar.^[22,23,56]

Oksijen Düzeyi

Oksijen düzeyleri, mTORC1 aktivitesini pek çok yoldan üzerinden etkileyebilir. Ancak hipoksi, net etki olarak mTOR düzeylerini azaltır.^[57] Orta düzeyde bir hipoksi oluşması halinde, ATP azalır ve AMPK aracılığıyla mTORC1 aktivitesi inhibe edilir.^[58,59] Hipoksi, ayrıca DNA damage response 1 (REDD1), promiyelositik lösemi tümör baskılayıcı gen (PML) ve BCL2 interacting protein 3 (BNIP3) molekülleri aracılığıyla da mTOR aktivitesini azaltır.^[60-62]

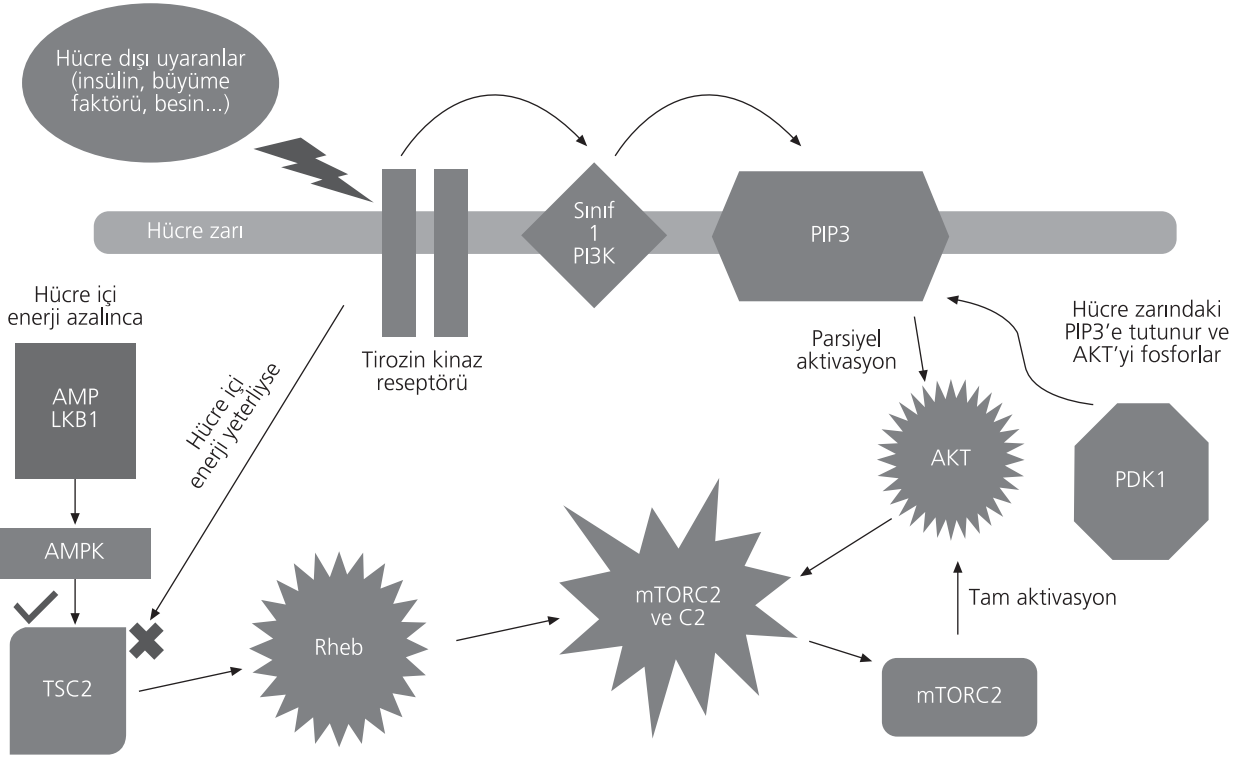
Oksidatif Stres

Oksidatif stres, birçok hücrede mTOR yolağını aktive eder. Oksidatif stres ile Rheb ve raptorun sistein oksidasyonu artar. Böylece mTOR yolağı aktive olur.^[14] Ancak, oksidatif stres çok fazla yoğunlaştığında, astrin düzeyleri artarak raptorları stres granülleri içine toplar.^[54] Böylece mTOR'un hiperaktivitesi önlenmiş olur.^[54] Bu bilgi özellikle ilginç olup, oksidatif stresin arttığı romatolojik hastalıklarda astrin artışının yeterli olup olmadığı, yeterli ise neyin astrine yanıtızlık yarattığı, astrin yetersizse, niçin artmadığı sorularının üzerinde durulması oldukça aydınlatıcı olabilir.

Aminoasitler

Aminoasitler, mTORC1'i kuvvetli olarak uyararak sinyaller sunar.^[63] mTORC1 aktivasyonu için dallı zincirli aminoasitler olan lösin ve izolösin, glutamin ve bir triptofan metaboliti olan kinurenin (*kynurenine*) gereklidir.^[14]

Lösin, RagA ve RagB üzerinden lizozim üzerindeki mTORC1'i stimüle ederken, glutamin ADP-ribosylation factor 1 (ARF) ile mTORC1 aktivasyonunu sağlar.^[14] Buna ek olarak, lösinin hücre içine alımı da glutamin aracılıklı bir yol ile olur.^[64]



Şekil 1. mTOR yolağını uyarıcı ve baskılayan yollar. TSC2 aktif olduğunda Rheb'i baskılayarak mTOR aktivasyonunu engeller. TSC2 inhibe edildiğinde ise Rheb üzerindeki baskı kalkar ve mTOR aktive olur.

Kinurenin, T hücrelerinde mTORC1'in aktivasyonuna neden olmaktadır ve SLE'li hastaların T hücrelerinde kinureninin arttığı gösterilmiştir.^[65]

Aminoasit varlığı, mTOR aktivasyonu için o kadar önemlidir ki, aminoasit yokluğunda büyüme etkenleri olsa bile mTORC1 yolağı etkinlik gösterememektedir.^[26]

PTEN

PTEN, AKT/mTOR yolağını negatif geri bildirim ile inhibe eder.^[66] PTEN, hücre zarındaki PI3K'leri defosforile eder.^[14] Böylece AKT'nin fosforilasyonunu baskılayarak, mTOR yolağının aktivasyonunu önler.^[67] PTEN'in bu etkisinin kromozom stabilizasyonu, DNA onarımı ve hücre nükleusunda hücre siklusunu durdurmak gibi önemli yararları vardır.^[14] PTEN'in bu etkisine karşılık, araziyonik asit ise, AKT fosforilasyonunu, dolayısıyla mTOR aktivasyonunu artırır. PTEN düzeyinin hücre içinde düşüşü ile PI3K/AKT/mTOR yolağı uyarılarak, hücre çoğalması, sağkalımı, hücre adezyon ve göçü ile anjiyogenezis artmaktadır.^[67]

PTEN'in mTOR üzerindeki bu negatif etkisinin yanında, immün sistemde mTOR ile benzer etkileri de bulunmaktadır. Nötrofil migrasyonu, PI3K/AKT/mTOR

ve PTEN'den oluşan 2 farklı yolak aracılığıyla olmaktadır.^[68] PTEN'in delesyonu ile hücrelerin göç ve hareket yeteneği kaybolur ve bakteriyel kemoatraktanlara yeterli yanıt verilemez.^[68] Bu konu ile ilgili olarak PTEN, otoimmün artritlerde araştırılmıştır. Deney için, antijen sunucu hücrelerinde PTEN delesyonu yapılan fareler kullanılmıştır. Bu fare örneklerinde, kollajen ile uyarılmış artrit neredeyse tamamen önlendiği, antijen sunucu hücrelerde IL-23 ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimlerinin azaldığı gösterilmiştir.^[69] Yine PTEN mutasyonu ile oluşan Cowden sendromu da inflamatuvar artrit ve SLE ile ilişkili bulunmuştur.^[70,71]

Benzer şekilde SLE'li hastaların B hücrelerinde artan mikroRNA'lar olan miR-7, miR-21 ve miR-22, PTEN'i azaltır. PTEN azalınca miyeloid hücrelerin osteojenik farklılaşma yeteneği artar. Dolayısıyla lokal inflamasyon ve kemik yıkımında artış gerçekleşir.^[72,73]

Enerji Düzeyi ve LKB1/AMPK Aksı

Hücre enerji düzeyi, AMPK aracılığıyla mTORC1 kompleksine iletilir.^[74] Enerji düzeyinin azalmasına yanıt olarak düşük ATP/ADP oranı oluşunca, ortamda artan adenosin monofosfat (AMP), AMPK'yi aktive ederek mTORC1'in aktivasyonunun azalmasına yol açar.^[75] Ayrı-

ca *liver kinase B1* (LKB1) de AMPK'yi aktive hale getirir. AMPK, TSC2 ve raptoru fosforile ederek mTORC1'i inhibe eder. Bu yolak, mTORC1 bağımlı protein translasyonunun önemli inhibitörlerindedir.^[14]

Aktif T hücrelerinde AMPK, glukoz duyarlı süreçlerin kontrol noktasıdır.^[76] mRNA translasyonu ve glutamin bağımlı mitokondri fonksiyonlarını kontrol eder.^[76] T hücrelerinde AMPK α 1 azalınca, mitokondrilerde ATP üretimi azalır.^[76] Özetle, enerji gereksinimi çok yüksek olan T_{H1} ve T_{H17} gelişiminde ve ayrıca primer T hücresinin bakteri ve virüslere yanıtları için AMPK vital öneme sahiptir.^[77]

Öte yandan AMPK α 1 eksikliği olan makrofaj ve dendritik hücrelerde; (1) artmış inflamatuvar fonksiyon, (2) antijen sunum yeteneğinde artış ve (3) T_{H1} ve T_{H17} yanıtlarının desteklendiği görülür.^[77] Bu durum, mTOR aktivasyonunun artışı aracılığıyla gerçekleşiyor olabilir.

AMPK, beclin-1'i fosforile ederek VPS34'ün aktive olmasını ve otofagozom oluşumunu uyarır.^[78] Otofaji prosesindeki bu ilk adım, mTORC1 tarafından AMBRA1'in uyarılması ile önlenir.^[79] mTORC1'in durdurulması ise beclin-1'in uyarımını ve otofagozom oluşumunu artırır.^[79] SLE'li hastaların periferik kan lenfositlerinde beclin-1 ve mTOR arasında ters orantılı ilişki vardır ve bu durum rapamisin (sirolimus) kullanılarak gösterilmiştir.^[27,80] SLE dışındaki hastalıklardan osteoartrit de mekanik stres beclin-1'i azaltmaktadır. Bu nedenle kondrositlerde otofaji azalır. Ancak bu durum rapamisin ile tersine döndürülebilmektedir.^[81]

Diğer Faktörler

Yukarıda bahsedilenlerin dışında her türlü stres, inflamasyon, *wingless-type integration site* (WNT) ligandı ve p53 mTORC1 aktivasyonunu regüle etmektedir. Örneğin DNA hasarı sonrası uyarılan p53, TSC2'yi aktive eder ve böylece dolaylı yoldan mTORC1 aktivitesini baskılar.^[82]

Tümör nekroz faktörü α (TNF α), aktive I κ B kinaz β (IKK β) gibi inflamatuvar sitokinler fiziksel olarak TSC1 ile temas ederek TSC1'i inhibe ederler. Bu da mTORC1 aktivasyonuna yol açar.^[83] İnflamasyon ve mTORC1 arasındaki bu doğrusal ilişkinin tümör anjiyogenezinde ve insülin direnci patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir.^[83]

Romatolojik Hastalıklar ve mTOR Sistemik Lupus Eritematosus

Romatolojik hastalıklar içerisinde mTOR yoluyla ile ilgili en fazla çalışma SLE hastalarında yapılmıştır. SLE'de genel olarak mTORC1 daha aktif çalışırken, mTORC2 inhibe olmaktadır.^[14]

mTOR yolunun daha SLE kliniği ortaya çıkmadan önce, özellikle karaciğerde aktive olmaya başlayarak,

SLE oluşumuna neden olduğunu gösteren veriler vardır.^[84] Yapılan bir çalışmada 4 haftalık lupus prone farelerde, hepatositler ile T ve B hücrelerinin oksijen tüketiminin 25 kat arttığı gösterilmiştir. Aynı farelerin böbrek, timus ve dalak hücrelerinde böyle bir oksijen tüketim artışı tespit edilmemiştir. Bu da SLE oluşumunu tetikleyen oksidatif stresin kaynağının karaciğer olabileceğini düşündürmektedir.^[84] Aynı çalışmada, 4 haftalık lupus prone fare modellerinin hepatositlerinde, henüz SLE kliniği ortaya çıkmadan önce, Rab-4a ve S6K artarken, AKT'nin azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular, SLE başlangıç öncesi dönemde, hepatositlerde mTORC1 aktive olurken, mTORC2'nin inhibe olduğunu göstermektedir.

SLE'de en önemli ve en sık tutulan dokulardan biri böbreklerdir. Lupus nefriti olan hastalarda yapılan bir çalışmada, 10 haftalık rapamisin tedavisi sonrası, hem sklerotik hem kresentik glomerül oluşumunun inhibe edildiği gösterilmiştir.^[27] Ancak böbrek epitel hücrelerinde mTOR aktivasyonunda artış saptanmamıştır. Yani hem lupus gelişmesinden önce hem de lupus nefriti oluşuktan sonra, böbrek epitel hücrelerinde mTOR düzeylerinde artış ya da azalma olmamaktadır.^[27,84] Rapamisinin lupus nefritindeki başarısı ise muhtemelen, antiinflamatuvar fonksiyonu nedeni ile (CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreler, double negatif T hücreler ve makrofajların baskılanması ile) gerçekleştirmektedir.

SLE'de CD4⁺ T hücrelerinin mitokondri dış membranlarında mTOR aktivasyonu artmaktadır.^[80] T hücrelerindeki mTOR artışı, hem gen hem protein düzeyinde gerçekleşmektedir.^[85] CD4⁺ T hücreler, oksidasyon nedeniyle aşırı aktif durumdadırlar.^[86] Bu da mitokondri fonksiyonunda bozulmaya ve mTOR aracılıklı glukoz akışı artışına neden olmaktadır.^[86]

SLE'de mTOR aktivitesinin arttığı bir başka hücre grubu ise CD3⁺CD4⁻CD8⁻ double negatif (DN) T hücreleridir. Sağlıklı gönüllüler ve SLE hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, oldukça yararlı birçok veri elde edilmiştir.^[87] Sağlıklı gönüllülerde DN T hücrelerinde, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinden daha fazla mTOR aktivitesi olduğu fark edilmiştir. SLE'li hastalarda ise bu artış daha da yüksek düzeylerde bulunmuştur. DN T hücrelerinde mTOR aktivasyonu olduğunda, CD3⁺CD4⁺CD25⁺ T hücreler arasında daha az FoxP3⁺ ifade eden T hücresi bulunduğu ve aralarında ters orantı olduğu fark edilmiştir.^[87] FoxP3 eksprese eden düzenleyici T hücreleri azaldığında otoimmün hastalıklarda artış görüldüğünden bu durum ayrıca önemlidir.

IL-4, SLE'de daha fazla anti-dsDNA üretimi ile ilişkilidir ve SLE'de sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek düzeylerde bulunmaktadır.^[87] DN T hücrelerinde mTOR aktivasyonu, daha fazla IL-4 sentezini tetikle-

mektedir.^[87] Rapamisin verilmesi ile IL-4, DN T hücreleri ve nekrotik CD4⁺ T hücreleri azalmaktadır.^[87] Öte yandan rapamisin ile CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T hücresinde artış meydana gelmektedir.^[87] CD25⁺ T_{REG} ve DN T hücreleri arasında ters orantı vardır ve bu durum mTOR bağımlıdır.^[87]

Lai ve ark., SLE atağını şu şekilde formüle etmişlerdir: T_{REG}'de azalma + DN T hücrelerinde mTOR aktivasyonu + CD3⁺ T hücrelerinde nekroz artışı.^[87] Araştırmacılar ayrıca, DN T hücresi ve CD4⁺CD25⁻FoxP3⁺ T hücresinin birlikte artışının SLE atağını öngördüğünü savunmaktadırlar. Burada CD4⁺CD25⁻FoxP3⁺ T hücrelerinin SLE'nin başlangıcındaki artışını da vurgulamak doğru olacaktır. Belki de CD4⁺CD25⁻FoxP3⁺ T hücresi, SLE'yi tetiklemektedir.^[87]

SLE, B hücrelerinden otoantikör üretiminin arttığı bir hastalıktır.^[88] B hücre aktivatörü (BAFF), makrofajlardan sentezlenmektedir. BAFF, T hücrelerini aktive ederken, B hücrelerinin çoğalması, olgunlaşması ve farklılaşmasını düzenler.^[88] BAFF aynı zamanda AKT'nin daha uzun süre aktif halde kalmasına neden olarak mTOR yolağını uyarır. SLE'de BAFF, PI3K, AKT ve mTOR'un hem protein hem mRNA düzeyinde birlikte arttığı daha önce gösterilmiştir.^[89] B hücrelerin uyarılması için BAFF kadar PI3K/AKT/mTOR yolağı da önemlidir.

T foliküler hücresi (T_{FH}), SLE'de önemli rolü olan B hücrelerinin germinal merkezde aktive edilmesini ve germinal merkezin şekillenmesini sağlar.^[85] T_{FH} farklılaşması ve germinal merkeze yönelik reaksiyonlarında hem mTORC1 hem de mTORC2 birlikte rol alır.^[85] T_{FH}'ler ise kendi aralarında homojen değildir ve IL-21, IL-17 ve IL-4 gibi birbirinden farklı özellikte interlökinleri üretebilirler. Hastalık aktivitesine göre en aktif SLE'si olan hastalarda T_{FH} artmaktadır ve bu artışta mTOR'un payı olduğu düşünülmektedir.^[85]

Makrofajların IL-4 bağımlı M2 polarizasyonunda, mTOR yolağı zorunludur. Aslında inflamasyonu durdurmaya yönelik etki gösteren M2 makrofajlar, lupus nefriti patogenezinde etkin olarak görev almaktadır. mTOR yolağı, M1'den çok M2 oluşumunu hızlandırması nedeni ile lupus nefriti gelişimine yine katkı sağlamaktadır.^[85]

Kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler, immünitinin düzenleyicileridir.^[90] SLE'de mezenkimal kök hücreleri mTOR bağımlı bir yolla erken yaşlanmaya girer ve böylece immün yanıtlarda bozukluklar görülür. Zhifeng ve ark., bu kök hücrelere ve saflaştırılmış CD4⁺ T hücrelerine, kültür ortamında rapamisin vermişlerdir.^[90] Kültür ortamında, rapamisin varlığında, T_{REG}'de artış ve T_H17'de azalma gözlenmiştir. Yine *in vitro* ortamda, antiinflamatuvar sitokinlerde ve kök hücre yaşlanmasında azalma kaydedilmiştir. Rapamisin uygulanan bu

hücreler daha sonra lupus prone farelere kuyruk veninden enjekte edilmiştir. Enjeksiyon sonrası lupus nefritinden korunma sağlandığı görülmüştür.^[90] Sonuç olarak rapamisin, lupus nefritinin hem tedavisi hem de önlenmesinde uygun bir seçenek olabilir.

SLE'li insanların lenfositlerine kültür ortamında rapamisin verildiğinde, DN T hücrelerinde mTORC1 aktivitesi azalırken, mTORC2 aktivitesi artmaktadır.^[91] Rapamisin sonrası CD4⁺ T hücrelerden artan IL-17 sentezi de azalmaktadır. SLE'de azalan T_{REG} hücrelerinin, rapamisin sonrasında mTORC1 aktivasyonları inhibe edilmekte ve T_{REG} hücre sayısı artmaktadır.^[90]

Literatürde SLE'de mTOR yolağının önemi ve rapamisin ile hayvan modellerinde olumlu sonuçların alındığını bildirilen çalışma sayısı giderek artmaktadır. Bu durum araştırmacıları cesaretlendirmiş ve klinik çalışmaların önünü açmıştır. Medikal tedaviye yanıtız veya intolerant 18 yaş üstü SLE hastalarında tek kollu açık etiketli, Faz 1 ve 2 sirolimus çalışması yapılmıştır.^[92] Bu çalışmada SLE'nin hayatı tehdit edici komplikasyonları olanlar, sirolimus alerjisi olanlar, sirolimusu tolere edemeyenler, proteinürisi olanlar, idrar protein/kreatinin oranı 0.5'in üzeri olanlar, anemi, lökopeni ve trombositopenisi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm hastalara oral sirolimus 2 mg/gün dozunda başlanıp, 12 ay boyunca, terapötik aralık 6–15 mg/mL olacak şekilde, doz titrasyonu yapılmıştır. Çalışmaya alınan 40 hastadan, 2 hasta sirolimusu tolere edemediği için, 9 kişi de uyumsuz olduğu için çalışma dışı kalmıştır. Çalışmayı tamamlayan 29 hastadan, 16'sında hastalık aktivite indeksleri olan SLEDAI (ortalama 10.2'den 4.8'e; p<0.001) ve BILAG (28.4'ten 17.4'e; p<0.001) skorlarında düşüş kaydedilmiştir. Prednizon ortalama dozları da 23.7'den 7.2 mg'a düşmüştür (p<0.001). Sirolimus ile CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T_{REG} ve CD8⁺ hafıza T hücrelerinde artış, CD4⁺ ve DN T hücrelerinden sentezlenen IL-4 ve IL-17 seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Güvenlik açısından bakıldığında, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve lenfosit sayılarında herhangi bir değişiklik bulunmazken, HDL, nötrofil ve hemoglobin düzeylerinde ılımlı düşüş izlenmiştir. Trombosit sayısında da hafif bir artış görülmüş olup, tüm değerlerdeki değişiklikler güvenlik aralığında olduğundan, araştırmacılar sirolimusun SLE'de güvenle kullanılabilirliğini bildirmişlerdir.^[92]

Rapamisinin lupus nefritinde uzun dönem güvenilirliği için yapılmış bir başka çalışmaya toplam 16 hasta dahil edilmiştir.^[93] Tamamı sınıf 3, 4 veya 5 lupus nefriti olan hastalardan, 9'u diğer ilaçları tolere edemediği için, 7 hasta kanser öyküsü nedeni ile bu çalışmaya dahil edilmiş olup, ortalama 45.3±36.5 ay boyunca rapamisin+prednizon ile takip edilmişlerdir. Dört kişi rapami-

sin ile ilaç yan etkisi olduğu için, 1 kişi de lupus nefriti son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerlediği için çalışma dışı kalmıştır. Statin ile kontrol altına alınabilen hiperlipidemisi olan 4 hasta, sorunsuzca çalışmayı tamamlamışlardır. Çalışma süresince sadece 1 hastada, 27 ay sonra lupus nefriti atağı olduğu bildirilmiştir. Bu hastanın da başlangıç böbrek yetersizliği evre 4 olup, SDBH'ye ilerlediği belirtilmiştir. Diğer hastalarda herhangi bir atak görülmemiştir. Bu çalışma ile rapamisinin lupus nefritinde kullanımı güvenli bulunmuş olup, standart tedaviye ek olarak veya malignite öyküsü olanlarda tercih edilebileceği bildirilmiştir.

N-asetil sisteinin (NAC) mTOR aktivitesini inhibe edici özelliği vardır.^[94] Glutasyon, mitokondride membranlar arası potansiyeli pozitif yönde düzenleyerek, mTOR'u aktive eder. Glutasyon üretiminin hız kısıtlayıcı basamağı ise sisteine ulaşabilme aşamasıdır. NAC, L-sisteinin asetillenmiş formudur ve glutasyon üzerinden mTOR'u inhibe eder. NAC'ın hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak, SLE'de mTOR'u inhibe edici etkisi gösterilmiştir.^[94-96]

Yapılan çeşitli çalışmalarda, NAC'ın SLE'de DN T hücrelerini baskıladığı, CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T_{REG} hücrelerini artırdığı, kinurenini durdurduğu gösterilmiştir.^[65,87] Tüm bu veriler ışığında, mTOR'u hedefleyen tedavi seçenekleri içerisinde NAC da önemli bir silah olabilir.

mTOR, hücre içi enerji düzeyini algılar ve enerji düzeyine göre hücre içi olayları düzenler. SLE fare modelinde, mTORC1'in glikoliz ve mitokondri elektron transport zincirini (ETZ) uyardığı gösterilmiştir.^[97] Yine aynı çalışmada 2-deoksiglukoz ile glikolizi, metformin ile ETZ'nin durdurulduğu bulunmuştur. Dolayısıyla metforminin dolaylı yoldan, mTOR inhibitörü özelliği bulunmaktadır.^[97,98]

Özetle, rapamisin ile hipokomplementemi, anti-dsDNA, yorgunluk ve artrit azalmakta, serum kreatinin ve proteinüride düzelmeler görülmekte ve lupus nefritine pozitif yanıtlar alınmakta olup, rapamisin SLE'de oldukça ümit vaat etmektedir.^[27,90,99-102] Ayrıca mTOR'u hedef almak NAC, rapamisin ve rapaloglar gibi yan etki olasılığı kortikosteroidler ve siklofosfamidden daha düşük tedavileri kullanmak için olanak sağlamaktadır.^[85]

Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) CD4⁺ T hücrelerinde mTOR aktivitesinde artış bulunmamaktadır.^[103,104] Ancak mTOR'un artmamış olması, bu hücrelerde yeterli enerji üretilememesi nedeni ile oksidatif stresin artmasına ve otofajiye neden olmaktadır.^[14,103]

RA CD4⁺ T hücrelerinde mTOR aktivasyonu olmasına rağmen, rapamisin ile yanıt alınabilmektedir. Ra-

pamisin bu etkisini muhtemelen, fibroblast benzeri sinovisitler (FBS) üzerinden göstermektedir.^[105-108] RA'da FBS'lerde mTOR artmıştır ve bu artış, rapamisin ile inhibe edilebilmektedir.^[106]

Yin Yang 1 (YY1), mTOR yolağı aracılığıyla RA'da inflamatuvar etkili sitokinlerden IL-6 ve IL-8 üretimine neden olmaktadır.^[109] Dolayısıyla tedavide doğrudan YY1 hedeflenebilir ya da mTOR inhibitörleri ile IL-6 ve IL-8'in azaltılması sağlanabilir. Ancak RA hastalarında henüz böyle bir çalışma yapılmamıştır. Bir başka romatolojik hastalık olan antifosfolipid antikor sendromunda ise mTOR artışının IL-8'i artırdığı, rapamisin sonrası IL-8 düzeylerinde düşüş olduğu bildirilmiştir.^[110]

RA'da ve pristan uyarımı ile artrit oluşturulmuş hayvan modellerinde, hem doku düzeyinde hem de radyolojik hasarda FBS'lerin invazyonu önemli rol oynamaktadır.^[106] FBS'ler yüksek düzeyde invazyon özelliğine sahiptir. Villin-2/ezrin, FBS'lerde aşırı eksprese edilir ve mTOR aracılığıyla invazyona neden olur. Rapamisin ise aktin düzenlenmesini bozarak, lamelli pod oluşumunu önlemekte ve RA dokularında invazyonu, %82 oranında azaltmaktadır.^[106] Bu çalışmada araştırmacılar, mTOR'un matriks metalloproteinazları (MMP) üzerine aktivitesi olmadığını ileri sürmüşlerdir. Ancak sistemik skleroz ve osteoartritte MMP1, MMP3 ve MMP13'ün mTOR'un durdurulması ile azaldığı gösterilmiştir.^[111,112] Böyle bir etki henüz RA'da araştırılmamıştır. Ancak mTOR inhibitörleri, FBS'ler üzerinden eklem hasarını önleyebilmektedir.^[106]

Osteoartritte (OA) mTOR düzeyleri sinoviyada artmıştır. Ancak inflamatuvar artritler olan RA ve psoriatik artrit (PsA), OA'ya göre mTOR düzeyleri daha yüksek bulunur.^[113,114] Bu da mTOR'un, FBS'lerin inflamatuvar aktivitesini düzenlediği düşüncesini destekler niteliktedir.^[113]

IL-9, T hücrelerinin büyüme faktörüdür. T hücrelerinin çoğalmasını uyarmasının yanında, sağkalımlarını da uzatır. IL-9'un bu etkileri mTOR yolağı bağımlıdır.^[114] RA, PsA ve OA hastalarının sinovyal sıvılarının incelendiği bir çalışmada, PsA ve RA'da, OA'ya göre daha fazla sayıda IL-9 üreten CD3⁺ T hücresi bulunmuştur.^[114] PsA ve RA'da artan IL-9 yanında, IL-9 reseptörlerinin de arttığı gösterilmiştir. İnflamatuvar artritlerde rapamisine verilen yanıt, sadece FBS'ler üzerinden değil, IL-9'un etkilerinin önlenmesi ile de gerçekleşiyor olabilir.^[114]

İnflamatuvar artrit fare modellerinin 2 gruba ayrılarak, sirolimus ve everolimusun verildiği bir çalışmada, her iki grupta da benzer klinik yanıt ile lokalize eklem ve kırık dokuda azalmış eklem hasarı bildirilmiştir.^[107] mTOR inhibitörlerinin *in vitro* ortamda doku yıkımı enzimi üretimini azalttığı ve osteoklastlarda apoptoza neden olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada insan RA sinoviyasında mTOR aktivitesinin arttığı, mTOR inhibitörleri ile

mTOR inhibe edildiğinde, eklem hasarında görev alan kalsitonin reseptörlerinde %31, RANK'ta %53, aktive olmuş T hücre nükleer faktörlerinde %18 oranında düşüş kaydedilmiştir.^[107]

Hayvan ve kültür çalışmalarında elde edilen olumlu veriler ışığında klinik çalışma da yapılmıştır. Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmaya, metotreksata (MTX) dirençli 121 RA hastası dahil edilmiştir. Hastalar MTX+everolimus ve MTX+plasebo verilenler olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır.^[108] MTX+everolimus grubuna 3 ay boyunca 6 mg/gün dozunda everolimus verilmiş olup hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesi için ACR20 indeksi baz alınmıştır. MTX+everolimus alan hastalarda oldukça hızlı başlangıçlı yanıt alınmış olup, 3 ay sonraki ACR20 yanıtı MTX+everolimus grubunda %36.1 iken, MTX+plasebo grubunda %16.7 bulunmuştur (p=0.022). Yan etkiler MTX+everolimus grubunda daha sık görülse de, bunların hafif düzeyde oldukları belirtilmiştir. En sık görülen yan etkilerin, gastrointestinal sistem (%52.5'e %31.7), cilt (%29.5'e %8.3) ve sinir sisteminde (%21.3'e %10) olduğu bildirilmiştir. Hematolojik, hepatolojik ve hiperlipidemi ile ilgili yan etkiler oldukça hafif ve geri döndürülebilir olarak gözlenmiştir. Bu verilerle, everolimusun RA'da güvenle kullanılabileceği önerilmiştir.^[108]

Sonuç olarak, mTOR yolağı inhibisyonu ile IL-6 ve IL-8'de, FBS invazyon yeteneğinde ve IL-9 aktivitesinde azalma gibi yollarla eklem hasarının önlenildiği, artritte iyileşme olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^[106,108,109,114] MTX'a yeterli yanıt alınamayan hastalarda MTX yanına everolimus eklenmesi iyi bir seçenek olabilir. Ancak 2008 yılında yapılan klinik güvenlik çalışmasından sonra, başka bir çalışma olmaması ve mTOR inhibitörlerinin RA tedavisinde gündemde olmaması oldukça düşündürücüdür.

Juvenil Romatoid Artrit

Juvenil romatoid artrit (JRA) olan hastalarda mTOR yolağı ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Ancak bazı tiplerinin RA ile benzer patogenezi olduğu için JRA'da da mTOR inhibitörleri bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Literatürde JRA'sı olup mTOR inhibitörü alan 2 olgu bildirilmiştir.

İlk olgu bildiriminde 4 yaşında JRA tanısı alan, bu süre içerisinde glukokortikoidler (GK), MTX, hidroklorokin, klorambusil almış olan, 15 yaşında iken amiloidoza bağlı SDBH nedeni ile periton diyalizine başlanan bir kadın hastaya 18 yaşında iken böbrek nakli yapılmıştır.^[105] Hastanın 15 ve 18 yaşları arasında JRA'sı ataksız seyretmiş olup, doktorları tarafından bu durum diyalize bağlanmıştır. Daha sonra böbrek transplantasyonu yapılmış ve böbrek nakli sırasında JRA için herhangi bir ilaç kullanmayan hastaya, nakil sonrası dönemde glukokortikoid, takroli-

mus ve mikofenolat mofetil (MMF) başlanmış, hastada diyare gelişmesi üzerine MMF kesilerek, azatioprine geçilmiştir (sonradan biyopside jejunumda amiloidoz tespit edilmiştir). KCFT artışı nedeni ile azatioprin de kesilmek zorunda kalınmış, artrit başlanması ve DAS28 indeksinin 5.62 olması üzerine, takrolimusun yanına rapamisin eklenmiştir. Rapamisin eklenmesi ile birlikte, JRA atağı basılanmış ve tedavinin 18. ayında DAS28 skorunun 1.86 olduğu ve JRA'nın ataksız seyrettiği bildirilmiştir.^[105]

İkinci olgu sunumunda JRA ile takip edilen ve tosilizumab alan 36 yaşındaki kadın hastanın böbrek nakli sonrasında tosilizumabı kesilmiştir.^[115] Nakil sonrası dönemde rituksimab, takrolimus, MMF, everolimus ve metilprednizolon başlanmıştır. Aradan 3 yıl geçmesine rağmen, JRA ataksız seyrettiği için olgu bildirim yapılmış olan hastanın, serum IL-6 ve soluble IL-6 düzeylerinin hala düşük olması nedeniyle, bu ilaçların IL-6 üretimini inhibe ettiği öne sürülmüştür.

RA'da mTOR inhibitörlerinden fayda görüldüğü için, JRA'da da RA benzeri tipte fayda görülme olasılığı oldukça yüksektir. JRA ile ilgili bu iki olgu sunumundan yola çıkarak, en azından böbrek transplantı olan JRA hastalarında, mTOR inhibitörlerinin tercih edilmesi söz konusu olabilir.

Progresif Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz (SSc), visseral organlar ve dermiste fibrozis artışı ile karakterize bir hastalıktır. Daha önce hem SSc hastaları hem de SSc hayvan modellerinde, mTOR aktivasyonu olduğu gösterilmiştir.^[116,117] Biz de yaptığımız çalışmada SSc ve Sjögren sendromu (SjS) hastalarının minör tükürük bezi biyopsilerinde mTOR aktivitesinin arttığını gösterdik.^[116]

Bleomisin, hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak fare cilt hücrelerinde mezenkimal hücre belirteçlerini artırırken, epitelial hücre belirteçlerini azaltır.^[118] Bleomisin maruziyeti, SSc fare modeli oluşturma metodlarından biridir. Yapılan bir çalışmada, hem SSc hasta dokularında hem de bleomisin ile indüklenmiş SSc fare modelinde mTOR aktivitesinin arttığı, *in vitro* rapamisin ile inflamasyon ve fibrozun durdurulduğu gösterilmiştir.^[117]

Bilindiği üzere SSc'de, TGF- β ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) fibrozda esas rolü oynarlar. mTOR'un hedeflendiği çalışmalarda ise TGF- β ve PDGF'in etkilerinde belirgin biçimde baskılanma olmaktadır.^[119-122] Bunlara ek olarak, hem sağlıklı hem de SSc hayvan modellerinde, rapamisinin tip 1 prokollajen düzeyi ve mRNA'sını azaltırken, MMP1 düzeylerini artırdığı gösterilmiştir.^[122] Fibrozu inhibe edici aktivitelerin, özellikle mTORC1 ve mTORC2'nin birlikte inhibisyonu ile çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir.^[122]

Rapamisin ile yapılan bir çalışmada, iki farklı fare modeli kullanılmıştır: sıkı ciltli fareler (SCF) ve bleomisin ile indüklenmiş SSc modeli fareler (BlmF).^[121] Rapamisin sonrası SCF cildinde, BlmF'de ise akciğer ve ciltte fibrozun inhibe edildiği gösterilmiştir. Fibrotik sitokinler olan IL-4, IL-6, IL-17 ve TGF-β'nin da fibroblastlarda azaldığı gösterilmiştir. SCF'lerin ayrıca hipergamaglobulinemi ve anti-topoizomeraz 1 düzeylerinde azalma kaydedilmiştir. Rapamisin verilmeden önce SCF fibroblastlarında mTOR aktivasyonu varken, rapamisin sonrası fibroblastlarda hücre proliferasyonu ve kollajen sentezinde doz bağımlı bir baskılanma gözlenmiştir.

Literatürde, henüz laboratuvar çalışmaları başlamadan önce, SSc'de rapamisinin kullanıldığı bir olgu sunumu bulunmaktadır.^[119] Sklerotik dönemde olan, ilaç tedavisine dirençli, yüksek doz steroide bağlı yan etkiler gelişen, diffüz SSc'li bir hastaya rapamisin verilmiştir. İlk 2 hafta 4 mg/gün; sonraki 1 ay boyunca bir gün 4 mg/gün, bir gün 2 mg/gün; ardından 1 ay daha 2 mg/gün dozunda verildikten sonra 1 mg/gün idame dozuna geçilmiştir. İlk ayın sonundan itibaren, cilt sıklığının azaldığı, parmak ve kol eklemlerinde hareket açıklıklarının arttığı fark edilerek olgu bildirimini yapmıştır.

Umut veren bu olgudan sonra, küçük ölçekli bir güvenlik çalışması yapılmıştır. Randomize tek kör pilot çalışmaya, diffüz SSc tanısı en fazla 5 yıldır olan 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. Hastalar dokuzar kişiden oluşan 2 gruba ayrılıp, MTX veya rapamisin almışlardır.^[120] Rapamisin grubundan 1 hasta, tedaviye hiç başlamadan çalışmayı bırakırken, her iki gruptan ikişer hasta, SSc komplikasyonları nedeni ile çalışmayı bırakmıştır. MTX grubundan 1 hasta pansitopeni, rapamisin grubundan 1 hasta hipertriglisideremi nedeni ile çalışma dışı kalmıştır. Rapamisin grubundan 5, MTX grubundan 6 hasta çalışmayı tamamlamış ve 48 hafta sonunda hastalık etkinliği açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir. Modifiye Rodnan deri skorlaması sonuçlarının her iki grupta da başlangıca göre iyileştiği görülmüştür. Rapamisin grubunda, global hasta değerlendirilmesinde başlangıca göre belirgin iyileşme varken, zorlu vital kapasitenin azaldığı kaydedilmiştir. Rapamisin grubunda en sık görülen yan etki hiperlipidemi olup rapamisinin güvenli olduğu bildirilmiştir. Ancak bu pilot çalışma, oldukça az hasta üzerinde yapılmış olduğundan, ileri klinik çalışmalar gerekmektedir.

Rapamisinin tek başına cilt fibrozunu yeterince baskılamaması nedeni ile araştırmacılar, BEZ235 (daktolisib) ile bir deney gerçekleştirmişlerdir.^[123] Daktolisib (BEZ235), her iki mTOR kompleksi ve PI3K'yi birlikte baskılayarak etkinlik göstermektedir. İnsan dermis fibroblastları ve SSc fare modelleri ile yapılan deneyde, daktolisib sonrası deri fibrozunun belirgin şekilde baskılandığı bildirilmiştir.^[123]

SSc fare modellerinde cilt sıklığının ve kollajen depolarının azaldığı görülmüştür. Dolayısıyla bu çalışmada, SSc tedavisinde hem mTORC1 hem mTORC2'yi birlikte hedef alan seçeneklerin kullanılması önerilmiştir.

SSc'de fibroblastlar yanında makrofajlar da etkin rol alır.^[124] Makrofajlar SSc patogenezinde glikoliz ve hipoksiyi artırır, mTOR yolağını aktive eder ve IFN gamaya verilen yanıtları azaltarak SSc'yi artırır.^[124] Bu yüzden de SSc tedavisinde mTOR yolağının hedeflenmesi düşünülebilir.

SSc'nin yol açtığı bir diğer sorun da osteopeni olup IL-4Rα/mTOR yolağı üzerinden oluşmaktadır.^[125] Mezenkimal kök hücre naklinin IL-4Rα/mTOR yolağını inhibe edip, SSc'de osteopeniyi iyileştirdiği gösterilmiştir.^[125] Ancak, mezenkimal kök hücre nakli, daha karmaşık ve pahalı bir tedavi seçeneğidir. Onun yerine mTOR inhibitörleri, SSc'de osteopenide iyileşme sağlayacak bir avantaja sahip olabilir. Ancak bu hipotez üzerine yapılmış bir çalışma yoktur ve ileri incelemelere ihtiyaç vardır.

Genel olarak SSc'de mTOR aktivasyonu gösterilse de, yapılan bir araştırma SSc B hücrelerinde mTOR'un inhibe olduğunu bildirmektedir.^[126] B hücreleri, otoantikörleri, profibrotik ve inflamatuvar sitokinleri sentezlemeleri nedeniyle, SSc seyrinde oldukça önemli olan hücrelerdir. Öte yandan B hücre topluluğu, oldukça heterojen dağılım göstermektedir. Sağlıklı kişilere göre, SSc hastalarının B hücre homeostazı değişmektedir.^[126] Örneğin hafıza B hücrelerinin sayıları azalırken, aktivite artmaktadır. Bundan başka IL-10 sentezleyen B hücreleri de baskılanmaktadır. Bu durumun, mTOR'un fosforilasyonundaki değişkenlik ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir.^[126]

Sirt1; hücre içi düzeyi, bitkilerden elde edilen bir fitoaleksinin olan resveratrol tarafından artırılan, endojen bir mTOR inhibitörüdür. SSc fare modellerinde mTOR aktivasyonu, Sirt1'i belirgin şekilde azaltmaktadır. Sirt1 aktivasyonu ile SSc'de cilt inflamasyonu ve fibrozu baskılanmaktadır.^[117] Sirt1'i aktive etmek için resveratrol verilen farelerde mTOR yolağının baskılandığı, inflamatuvar faktörlerin ve kollajenin azaldığı bildirilmiştir. Dolayısıyla SSc'de mTOR'u hedeflerken, resveratrol de bir seçenek olabilir.

Bitkisel mTOR inhibitörlerinden biri de genipoziddir (*geniposide*). Bleomisin verilen dokulardaki değişiklikleri genipozid durdurmaktadır. Farelerde bleomisin ile oluşan dermis kapiller kaybı ve ciltteki fibrozun, genipozid ile tedavi edildiği kaydedilmiştir.^[118] Genipozid ayrıca mTOR düzeylerini de azaltmaktadır. Dolayısıyla genipozidin etkilerini, mTOR'u inhibe ederek yapıyor olabileceği öne sürülmüştür. Gerçekten de genipozid, SSc'ye bağlı damar hasarlarında umut vaat eden bir seçenek olabilir. Öte yandan güvenlik çalışmalarına ihtiyaç vardır. Çünkü Japon-

ya'dan bildirilen ve 25 olgudan oluşan gözlemsel bir çalışmada, genipozid içeren bitkisel tedavileri uzun süre kullanan hastalarda (ortalama 13.6 yıl) idiopatik mezenterik fleboskleroz geliştiği, bu nadir hastalığın nedeninin genipozid olabileceği bildirilmiştir.^[127] İdiyopatik mezenterik fleboskleroz, mezenterik venlerin kalsifikasyonu ile sağ kolon yarımında kalınlaşmanın olduğu nadir bir hastalıktır. Genipozidin bu hastalığın etiyojisinde olduğunu varsayarsak, eldeki verilerle bu maddenin damarlar üzerine etkileri olduğunu söyleyebiliriz.

mTOR inhibitörlerinin sistemik olarak alınması ile yan etkiler daha fazla olacağı için topikal kullanımı da bir seçenek olarak düşünülebilir. Literatürde henüz böyle bir çalışma yoktur. Ancak mTOR inhibitörlerinin topikal uygulaması ile iyileşme gözlenen dermatolojik hastalıklar oldukça fazladır. Bir derlemede; tüberosklerozun fasyal anjiyofibromları, kronik eroziv oral liken planus, famiyal multipl diskoid fibroma, Birt-Hogg-Dube sendromu, herediter keratinopati, melanom dışı cilt kanserleri ve kutanöz T hücreli lenfomanın yer aldığı hastalıklarda topikal rapamisin uygulamasından fayda görüldüğü bildirilmiştir.^[128] Rapamisinin topikal uygulanmasının, SS' de cilt sertliği için araştırılması da yararlı olabilir.

Sjögren Sendromu

Sjögren sendromunda (SjS) mTOR yolağının araştırıldığı yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. SjS ve mTOR yolağı arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmaya da bu ilişkinin aranması amacıyla başlanmamıştır. Deney sıçanlarında tükürük bezi atrofi oluşturmak için tükürük bezi salgı kanalı ligasyonu yapılmakta ve bu şekilde tükürük bezinde atrofi oluşturulmaktadır.^[129] Yapılan deneyde, ligasyon sonrasında asiner hücrelerin büyük çoğunluğunun apoptoz ile kaybolduğu, ancak duktal hücrelerin ilginç olarak proliferere olduğu fakat farklılaşma göstermedikleri görülmüştür. Bunun üzerine araştırmacılar bunun nedenini incelemek için asiner hücrelerin yaklaşık %10'unun hayatta kaldığı, bir başka fare modeli oluşturmuşlardır. Çalışmada asiner hücreye spesifik genlerin ekspresyonuna devam edildiği, duktal hücreye spesifik genlerin ise baskılandığı görülmüştür. Hasardan sonra ilk aktivasyon gösteren yolak ise mTOR yolağı olmuştur. 4EBP1'in fosforilasyonu ile otofaji başlamış ve otofaji ilişkili proteinlerde artış tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ile mTOR yolağı ve otofaji ilişkili proteinlerin, tükürük bezi asiner hücrelerinin hayatta kalmaları için önemli olabilecekleri öne sürülmüştür.^[129] Aslında mTOR, otofajiyi önlemektedir. Ancak yapılan bu deneyde, hem otofaji hem de mTOR aktivitesinin birlikte arttığı görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada da SjS hastalarının minör tükürük bezi biyopsilerini inceledik ve SjS'de mTOR yolağının aktivitesinin arttığını gösterdik.^[116]

SjS'de lakrimal bez dokusunda mTOR aktivasyonu ile ilgili İngilizce literatürde kaynak bulunmamakla birlikte, mTOR inhibitörlerinin denendiği ve başarılı olduğu çalışmalar bulunmaktadır.^[130] Örneğin SjS hayvan deneylerinde kullanılan "obez olmayan diabetes mellitus" (*nonobese diabetes*, NOD) fare modelinde, rapamisin ve FKBP12 bileşiği, fareye kuyruk veninden enjekte edildiğinde, lakrimal bez dokularında mTOR'un ve lenfosit göçünün inhibe olduğu gösterilmiştir.^[130] Göz yaşında SjS'ye spesifik bir molekül olan katepsin S de, rapamisin sonrasında lakrimal bezde azalmıştır.

Sistemik rapamisin ile yan etki daha sık beklendiği için, kuru göz tedavisinde subkonjunktival rapamisin uygulaması denenmiş ve başarılı olmuştur.^[131] Spontan keratokonjunktivitis sikka (KKS) gelişen köpeklere 1 mg/mL sirolimus subkonjunktival uygulandığında iyi yanıt alındığı görülmüştür.^[131] Bu çalışmadan sonra dirençli KKS'si olan köpeklerde, %0.02 sirolimus ile takrolimus göz damlaları uygulanmış ve 6 hafta sonunda sirolimus grubunda %37.5, takrolimus grubunda %20 oranında yanıt alınmıştır.^[132]

Bir başka çalışmada NOD fare modelleri 2 gruba ayrılarak, bir gruba suni göz yaşı, diğerine rapamisin miçelleri, göz üzerine 12 hafta süre ile uygulanmış, rapamisin grubunda lakrimal bezde lenfosit invazyonunun 3.8 kat ($p<0.0001$), katepsin S'nin 1.68 kat azaldığı ($p=0.003$), katepsin S aktivitesinin de 3.75 katlık bir azalma gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.0001$).^[133] Farelerin göz yaşı salgısı artarken, korneanın floresan ile boyanmasında azalma gözlenmiştir. Ayrıca rapamisin ile MHC sınıf II antijenler, TNF- α , IL-2 α ve AKT3 gibi SjS gelişimi ile ilişkili genlerin ekspresyonunda belirgin değişiklikler oluşmuştur.^[133]

Bundan sonra yapılan çalışmalarda, rapamisin göz damlalarının iyileştirilmesine yönelik girişimlerde bulunulmuştur. Örneğin miçel yerine rapamisin, mikrokürecikler haline getirilerek, NOD fare modellerinin gözlerine damlatılmış ve kuru göz şikayetlerinin azaldığı, göz yaşının arttığı, kornea endotel hasarının azalarak, iyileştiği gözlenmiştir.^[134]

Kuru göz gelişen hastalarda, altta yatan hastalık ne olursa olsun, lenfosit göçü ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasında artış olmaktadır. T_{REG} hücre nakli ile inflamasyon inhibe olduğu için, lakrimal bezde endojen T_{REG} sayısını artırmak hedeflenerek, TGF- β , rapamisin ve IL-2 içeren TRI olarak kısaltılan mikrokürecikler denenmiştir.^[135] TRI kürecikleri ile T_{REG} sayısında, göz yaşı miktarında ve konjunktiva goblet hücre sayısında artış, kornea epitel bütünlüğünde iyileşme ve inflamatuvar sitokin seviyelerinde düşüş elde edilmiştir.

Özetleyecek olursak SjS'de kuru göz yakınmaları için göz üzerine rapamisin uygulaması uygun bir seçenek gibi durmaktadır. Ancak kuru ağız için, mTOR'un bir kurtarı-

cı ya da bir tedavi hedefi olup olmadığının aydınlatılması amacıyla ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Antifosfolipid Antikor Sendromu

Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) ile mTOR yolağı arasındaki ilişkiyi kapsamlı bir şekilde inceleyen çalışmada, hem AFAS'ta mTOR aktivitesine hem de sirolimus tedavi sonuçlarına yer verilmiştir.^[136] Bu araştırmada, böbrek nakli yapılan 37 AFAS hastası ve AFAS dışı nedenlerle böbrek nakli yapılan 74 hasta incelenmiştir.^[136] Nakil sonrası hastalara glukokortikoid ve pürin baskalayıcılara ek olarak ya mTOR inhibitörü ya da kalsinörin inhibitörü verilmiştir. AFAS'lı hastalarda, transplattan 144 ay sonra halen fonksiyone olan böbrek oranları, sirolimus alan grupta %70 iken (7/10 hasta), kalsinörin grubunda %11 (3/27 hasta) olarak bulunmuştur. Sirolimus alan AFAS'lı hastaların, ayrıca bir daha vasküler olay yaşanmadığı, takip için alınan kontrol biyopsilerinde daha az vasküler proliferasyon gösterdikleri bildirilmiştir. Bu sonuç, AFAS ilişkili böbrek tutulumunda, mTOR yolağının aktif olduğunu ve sirolimus başarısının arkasında yatan mekanizmanın bu olabileceğini düşündürmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, çalışmaya hem primer AFAS hem de lupusa sekonder AFAS'ı olan hastaların alınmış olmasıdır.

Yukarıdaki çalışmada hem AFAS nedeni ile böbrek nakli yapılan hastaların biyopsilerinde hem de katastrofik AFAS nedeni ile kaybedilen hastaların biyopsilerinde, mTOR aktivitesinin belirgin olarak arttığı, diğer nedenlerle nakil olan hastaların oldukça az bir kısmında mTOR'un aktive olduğu bildirilmiştir.^[136] Önceki çalışmalarla uyumlu olarak mTOR, glomerül endotelinde ya da α -SMA ifade eden hücrelerde saptanmazken, CD105⁺ ve CD31⁺ vasküler endotel hücrelerinde tespit edilmiştir. Kültüre edilen damar endotel hücrelerinde IgG tipi antikorların, PI3K/AKT üzerinden mTOR aktivite artışına yol açtıkları da kaydedilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada, 72 SLE hastasının 12'sinde sekonder AFAS mevcut olup, tüm hastalarda mTOR aktivitesinin arttığı bulunmuştur.^[137] Yine bir olgu üzerinden AFAS'ı olup, miyokard enfarktı geçiren hastalarda, sirolimus salınımlı stentlerin daha iyi sonuçlar verebileceği öne sürülmüştür.^[138]

AFAS'ta mTOR yolağının aktive olmasında otoantikorların payı olduğu düşünülmektedir. Monositlere ve endotel hücrelerine anti- β 2-GPI/ β 2-GPI kompleksi veya APS-IgG/ β 2-GPI kompleksi verildiğinde, mTOR yolağının aktive olduğu, IL-8 ve doku faktörü başta olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin arttığı, rapamisin ile bu etkilerin tersine döndüğü bildirilmiştir.^[110] Sonuç olarak AFAS'ta mTOR, IL-8 ve doku faktörü artışında rol oynar

maktadır. AFAS'ta tromboz ve istenmeyen inflamatuvar olayların önlem ve tedavisinde mTOR inhibitörleri önemli bir görev üstlenebilirler.

Venöz tromboemboli (VTE) geçiren hastaların tekli VTE ve tekrarlayan VTE olmak üzere 2 gruba ayrıldığı bir araştırmada, rekürren VTE geçiren bireylerde AKT yolağı aktivitesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.^[139] Ancak bu çalışmanın kısıtlılığı, tekrarlayan VTE geçirenlerde AFAS ya da diğer hastalıkların ayırımının yapılmamış olmasıdır. Yine de trombotik olaylarda mTOR yolağı ile ilişkili bir kinaz olan AKT'nin aktivasyonunun gösterilmesi, yaşamı tehdit edici komplikasyonlarını yine trombotik olaylarla gösteren AFAS açısından anlamlı sayılabilir.

Yukarıdaki verilere dayanarak, AFAS'ta özellikle böbrek tutulumunda sirolimusun denenebileceği, AFAS nedeni ile böbrek nakli olan hastalarda posttransplant tedavide sirolimusun öncelikli tercih edilebileceği söylenebilir. Ancak kanıt düzeyini artırmak için daha büyük ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANCA ilişkili Vaskülitler

Bu konuda az sayıda ve birbiri ile çelişen veri bulunmaktadır. Pediyatrik bir olguda mikroskobik polianjite bağlı SDBH geliştiği için böbrek nakli yapılmıştır. Böbrek nakli öncesinde rapamisin verildikten sonra hastanın miyeloperoksidaz ve p-ANCA düzeylerinin normale geldiği bildirilmiştir.^[140]

ANCA ilişkili vaskülit patogenezine, nötrofil ekstrazellüler tuzaqları (*neutrophil extracellular trap*, NET) katkı sağlamaktadır. Giderek artan sayıda kanıt ise otofajinin NET oluşumuna katkısını belirtmektedir.^[141] Yapılan bir araştırmada ANCA⁺ IgG verilen nötrofillerde otofaji vakuollerinin arttığı, buna ek olarak NET oluşumunun da arttığı görülmüştür.^[141] Rapamisin verildikten sonra hem otofaji hem de NET oluşum hızı daha da artmıştır. Bir otofaji göstergesi olan LC3B (*light chain 3B*), ANCA⁺ IgG ile aktive edilmiş nötrofillerde benekli dağılım gösterirken, rapamisin ile bu benekli dağılımın arttığı tespit edilmiştir. Eldeki verilerle otofaji ve NET oluşumunun ANCA ile aktive olduğu, rapamisinin de bu etkileri artırdığı söylenebilir. Dolayısıyla bu çalışmaya göre rapamisin, ANCA ilişkili vaskülitlerde iyi bir seçenek gibi durmaktadır.

Granülomatöz Polianjit

Bu konuda yapılmış tek bir çalışma mevcuttur. Gelecekte tedaviye dirençli ciddi granülomatöz polianjiti (GPA) olan 8 hastaya rapamisin verildiğinde, yaklaşık 6 aylık ataksız bir dönem kaydedilmiştir.^[142] Sadece 4 hastada prednizon ≤ 10 mg/gün kullanılabilmiştir. Takipte 2 hastada atak gelişmiştir. Beş hasta ise hastalığın devam et-

mesi, kanser veya ilaç yan etkisi nedeni ile çalışmayı bırakmıştır. Yazarlar ciddi GPA'da, rapamisinin kısıtlı aktivasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Ancak mevcut çalışmanın hasta sayısı, genelleme yapmak için oldukça yetersiz olup, hastalara mTOR inhibitörü uygulamadan önce hayvan ve kültür deneyleriyle, küçük damar vaskülitleri patogenezinde mTOR yolunun araştırılması daha uygun olabilir.

Lökositoklastik Vaskülit

Rapamisin ve everolimus kullanımı ile yan etki olarak ciltte lökositoklastik vaskülit (LKV) gelişebildiği bilinmekte olup LKV tedavisi açısından araştırılmamıştır.^[143-145] Ayrıca rapamisin ile gastrointestinal sistem lökositoklastik vaskülit, hatta kolon tutulumuna bağlı kolon perforasyonu da bildirilmiştir.^[146,147] Dolayısıyla mTOR yolu, lökositoklastik vaskülitte koruyucu rol üstleniyor olabilir.

Eozinofil İlişkili Vaskülitler

Deney hayvanlarında pulmoner fibroz oluşturulması için, ovaalbumin inhalasyon ile verilerek, pulmoner alerjik vaskülit oluşturulmaktadır.^[148] Bir deneyde ovaalbumin alan fareler, 2 gruba ayrılmış ve bir gruba ovaalbumin ile birlikte rapamisin verilirken, diğer gruba yalnızca ovaalbumin verilmiştir. Üçüncü ve 7. günlerde alınan bronkoskopik lavaj sıvısında IL-4, IL-5, IL-13 ve TGF- β 'nın, rapamisin alan grupta, almayan gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu, rapamisinin eozinofil göçünü engellediği gösterilmiştir.^[148] Bu bilgi umut verici olsa da, daha kapsamlı verilere ihtiyaç vardır.

Büyük Damar Vaskülitleri

mTOR yolu T_H17 'leri artırır ve fibroblast proliferasyonunu kontrol eder. Bu iki hücre grubu da büyük damar vaskülitlerinin (BDV) inflamme vasküler dokularında gösterilmiştir.^[149] Bu nedenle mTOR yolu, BDV'de araştırılmıştır. BDV olan hastaların, aortlarındaki proliferen olan endotel hücrelerinde S6RP fosforilasyonunun ve mTOR yolu aktivitesinin arttığı görülmüştür.^[149] Kültüre edilen sağlıklı vasküler endotel hücrelerine, BDV hastalarının serumları eklendiğinde de yine mTORC1 ve S6RP artışı kaydedilmiştir. BDV hastalarının hem sistemik dolaşımdaki hem de inflamme vasküler dokularındaki T_H1 ve T_H17 hücrelerinde mTOR aktivasyonunda artış gösterilmiştir.^[149] T_{REG} 'lerde ise S6RP'nin azaldığı görülmüştür. Rapamisin sonrası BDV hastalarının T_{REG} 'lerinde aktivasyon olurken, interferon gama, IL-17 ve IL-21 salgılayan aktive T hücrelerinde inhibisyon meydana gelmektedir. Dolayısıyla mTORC1 yolu, BDV'lerde T hücre inflammatuar yanıtı ve vasküler inflamasyonda merkezi bir göreve sahip gibi durmaktadır. Ancak bu çalışmada seçilen BDV hastalarının hangi BDV subgrubuna dahil oldukları bildirilmemiştir.

Yapılan bir başka çalışmada Takayasu arteriti (TA) ve dev hücreli arterit (DHA) hastaları ile sağlıklı gönüllülerden arter biyopsileri alınmış ve TA hastalarının endotel hücrelerinde hem mTORC1 hem de mTORC2 aktivasyonunda artış görülürken, DHA'sı olanlarda ve sağlıklı kişilerde mTOR aktivasyonu görülmemiştir.^[150] Aynı çalışmada TA hastalarının serumlarından saflaştırılmış IgG elde edilerek, endotel hücrelerine verilmiş ve onlarda da mTOR aktivasyonu tespit edilmiştir. Sirolimus ortama eklendiğinde, bu etki tersine dönmüştür. DHA hastaları ile sağlıklı kişilerin serumlarından elde edilen pürifiye IgG'ler ise endotel hücrelerinde mTOR aktivasyonunu tetiklememiştir. Dolayısıyla sirolimus DHA hastalarında değil, ancak TA'da umut vaat eden bir ilaç olabilir.

Yukarıdaki, DHA'da rapamisin ile negatif sonuç elde edilen bu araştırmaya rağmen literatürde DHA'da mTOR yolunun aktif olabileceğini bildiren bir çalışma bulunmaktadır.^[151] Normalde sağlıklı bireylerde arteritten korunmak için büyük damar adventisiasının mikrovasküler ağları, inflammatuar hücrelerin intima ve media tabakalarına invazyonunu kontrol ederek, aorta ve dallarını korur. Adventisyadaki mikrovasküler endotel hücreleri, bu korumayı Notch ligandı olan Jagged1 üzerinden düzenler. DHA'da ise artmış olan damar endotel büyüme faktörü (VEGF), Jagged1 ekspresyonunu uyarır. Böylece T_H1 ve T_H17 hücreleri, aorta ve diğer elastik arterlerin vasküler duvarını geçer ve granülomlar oluşturur. Bu süreçte T hücre uyarımı Notch/mTORC1 yolu üzerinden oluşur. Notch/mTORC1 yolu sinyalleri, pasif T hücrelerini T_H1 ve T_H17 'ye diferansiyeye eder. Bu çalışmadan elde edilen verilerle, Notch/mTORC1 yolunun DHA'da hedeflenebileceği sonucu çıkmaktadır.^[151]

Takayasu arteriti olan hastalarda, IL-6 ile aorta adventisya fibroblastlarında fibrozun arttığı, IL-6'nın bu etkisinde *Janus kinase 2* (JAK2), STAT3 ve AKT'nin görev aldığı gösterilmiştir.^[152] Dolayısıyla TA'nda IL-6'yı hedefleyen tedavilerde mTOR inhibitörlerinin eklenmesi, tedavi başarısını artırmada katkı sağlayabilir. Ancak bununla ilgili bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Nikotik asidin kardiyovasküler hastalıklarda antiinflammatuar aktivitesi bilinmektedir. Nikotik asit, bu etkisini Sirt1'i artırarak göstermektedir.^[153] Sirt1'in ise mTOR inhibitörü özelliği mevcuttur.^[117] Dolayısıyla nikotik asit bu etkisini mTOR yolunu inhibe ederek gerçekleştiriyor olabilir. Ancak nikotik asidin mTOR yolu üzerine net etkisi ve vaskülit tedavisindeki yeri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Sirolimus salınımlı stentler (SSS), aterosklerotik kalp hastalığı tedavisinde kullanılmakta olup, TA ve aortit hastalarından normal stentlerle restenoz görülen olgularda özellikle tercih edilmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.^[154-156]

Ancak literatürde SSS'ye rağmen tekrarlayan oklüzyonların yaşandığı bir olgu bulunmaktadır.^[157] Hastanın 3 stentinin ikisi SSS olmasına rağmen, 3. stentten sonra restenoz yaşanmış, bu sırada ölçülen CRP ve eritrosit sedimentasyon hızında ılımlı artış tespit edilmiştir.^[157] Dolayısıyla TA atağı düşünülen hastaya SSS ile birlikte prednizon 10 mg/gün başlanmış ve 4 yıl sonra bile halen oklüzyon yaşanmamış olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak TA'da SSS'ler ilaç salınımsızlara göre, öncelikli olarak tercih edilmelidirler. Stent takılacağı sırada hastalık aktivasyonunun dikkatle incelenmesi, atak düşünüldüğünde SSS ile birlikte immünsupresif tedaviye başlanması düşünülebilir. Ancak kanıt düzeyi düşük olup, daha fazla veriye gereksinim vardır.

Polimiyozit/Dermatomyozit

İnflamatuvar kas hastalıkları polimiyozit (PM), dermatomyozit (DM), inklüzyon cisimcikli miyozit (İCM) ve nekrotizan otoimmün miyopatidir.^[158] PM ve DM etiolojisinde inflamatuvar süreç, lipid metabolizmasındaki bozukluklar ve otoreaktivite ile bozulmuş otoimmün yanıt rol almaktadır.^[159] Hem inflamatuvar sürecin hem de lipid metabolizmasının düzenlenmesinde ise mTOR yolağı rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada, mTORC1'in aktivitesini inhibe eden deptonun aşırı ekspresyonu sağlanırken, aynı zamanda mTORC2/AKT durdurulmuştur. Sonuçta lenfositlerde yağ asidi sentezinin ve inflamasyonun baskılandığı gösterilmiştir.^[159]

Bir tekli doymamış yağ asidi olan palmitoleik asit, PM'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde biyolojik bir belirteç fonksiyonu görür.^[160] mTOR ise palmitoleik asitin aktivitesini düzenlemektedir. mTORC1 aktivasyonunun baskılanması ile palmitoleik asit düzeyleri de azalmaktadır. Ancak bu durumun inflamasyon veya hastalık aktivitesi üzerine olan etkileri henüz çalışılmamıştır.

PM/DM hastalarının periferik yaymalarında, özellikle CD3⁺ T hücreleri azalmaktadır.^[161] Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında, PM/DM'de CD3⁺ T hücrelerinde apoptoz artmış durumdadır.^[161] Otofagozomlar ve otofaji göstergeleri olan LC3B, beclin-1 ve mikrotübül ilişkili protein 1A/1B, PM/DM hastalarında azalmaktadır. Bu durum PM/DM'de azalan otofajinin hastalık patogenezi-ne katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Rapamisin verilen hücrelerde, verilmeyenlere göre T hücrelerinde apoptozun inhibe olduğu, otofajinin arttığı gösterilmiştir (p<0.05).^[161] Dolayısıyla mTOR inhibitörleri, PM/DM tedavisinde önemli bir seçenek olabilir.

PM fare modelinde, rapamisin ile T_{REG}'lerin yedeklenmelerinin arttığı, kas gücü artarken miyositlerde inflamasyonun baskılandığı gösterilmiştir. Rapamisin ile farelerde, PM'nin hem korunması hem de tedavisinde pozitif

yanıt alınan bu çalışmada, lenfoid dokularda CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin azaldığı, B ve T_{REG} hücrelerinin artış gösterdiği bulunmuştur.^[162]

İnflamatuvar kas hastalıkları için mTOR inhibitörlerinin verildiği geniş ölçekli bir klinik araştırma henüz yapılmamıştır. Ancak başka bir nedenle sirolimus alan ve iyi yanıt alınan olgu sunumları bulunmaktadır. Bununla ilgili ilk olgu, 2005 yılında yayınlanmış olan 43 yaşındaki erkek DM olgusuna aittir.^[163] Multipl ilaç tedavisine dirençli (80 mg prednizon+hidroksiklorokin+ MTX) olup ilaçlara bağlı hiperglisemi, hipertansiyon ve Cushingoid görünüm gelişen bir hastaya son çare olarak sirolimus denenmiştir. Sirolimus ilk 2 hafta 5 mg/gün, sonraki 2 hafta 2 mg/gün, idamede 1 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Sirolimus sonrası cilt bulguları ve kas güçsüzlüğü gerileyen hastanın prednizonu 5 mg/güne kadar düşürürken, 3 aylık izlem boyunca yeni atak görülmemiştir.

DM tanısı alan 63 yaşındaki hastaya malignite taraması yapılırken, tonsiller skuamöz hücreli kanser tanısı konmuştur.^[164] T1N2M0 olan hastaya rapamisin preoperatif 3 hafta verilerek kesilmiştir. Ameliyat sonrası dönemde hastanın DM'nin de geçmiş olduğu görülmüştür. Ancak bunun nedeni rapamisinin faydasından çok, DM'nin paraneoplastik sendrom olması ve kanser tedavisi sonrasında beklendiği üzere kaybolması da olabilir.

Bir başka örnekte ise, tekrarlayan DM atakları olan bir hastaya, bir başka nedenden dolayı böbrek nakli yapılmış ve sonrasında lenfoproliferatif hastalık gelişmiştir.^[165] Bunun için sirolimus yanında rituksimab verilen hastada, hem lenfoproliferatif hastalığa hem de DM'ye çok iyi yanıtlar alınmıştır. Buradaki yanıtın nedeni veya yanıtı katkı sağlayan unsur, rituksimab da olabilir. Dolayısıyla kesin bir sonuç için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

Rapamisin, genel olarak dokularda fibrozu azaltmaktadır. Böbrekte, karaciğerde, peritonda, tübülointerstisyel dokuda, akciğerde, miyokarda antifibrotik etkileri gösterilmiştir.^[166-172] Rapamisin kas dokusu üzerinde de antifibrotik fonksiyon göstermektedir.^[173] mTOR kas rejenerasyonunu, hem kinaz bağımlı hem de kinaz bağımsız yollarla düzenlemektedir.^[174] İskelet kası protein metabolizmasında da mTOR görevlidir.^[175] Kas anabolizma ve katabolizması arasındaki homeostazi, aminoasit, büyüme faktörleri ve hücre içi uyaranlar aracılığıyla mTOR yolağı sağlar.^[175] Dolayısıyla inflamatuvar kas hastalıklarında da mTOR yolağının rol alması kaçınılmaz olacaktır. Ancak bu konuyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Ailesel Akdeniz Ateşi

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) ile mTOR yolağı arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir araştırmada, sağlıklı gönüllülerden alınan poli-

morfonükleer hücrelerde (PMNH) rapamisin verilmesinin MEFV gen ekspresyonunu arttığı, ancak kolşisin kullanılmayan ve ataksız AAA hastalarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir.^[176] Aynı çalışmada ilginç olarak rapamisin ile AAA hastalarının PMNH'lerinde pirin düzeylerinin azaldığı, sağlıklı kişilerde ise pirin düzeylerinde değişiklik olmadığı bulunmuştur. Rapamisin öncesinde otofaji, AAA hastalarında azalmış olup rapamisin sonrasında otofaji artış oranları, hem AAA hastalarında hem de sağlıklı kişilerde benzer düzeyde saptanmıştır. AAA hastalarının PMNH'lerinde sağlıklı kişilere göre MEFV gen ekspresyonunun daha az, pirin düzeyinin daha yüksek bulunduğu bu çalışmada, bu durumun AAA atağını tetikleyebileceği öne sürülmüştür.

AAA'da, özellikle M694V genotipinde, miR4520a düzeyi değişkenlik gösterir ve pirin mutasyonuna oldukça bağlıdır.^[177] miR4520a'nın hedefi Rheb'dir ve Rheb aracılığıyla mTOR yolağına etki edebilir.^[177] Hem miR4520a'nın değişken düzeyleri hem de AAA hastalarında otofaji markerlarının düşük bulunması, AAA patogeneğinde bozulmuş otofajinin etkili olabileceğini düşündürmektedir.^[176,177] Ancak hem AAA'da otofajinin rolü hem de mTOR yolağının AAA üzerine olan etkileri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Psoriatik Artrit

IL-22, hem PsA hem de RA'nın gelişiminde rol alır. PsA'da IL-22'nin keratin hücreleri ve FBS'lerde arttığı, bu artışın mTOR yolağını aktive ederek, inflamatuvar sürecin geliştiği gösterilmiştir.^[178] Rapamisin ve daktolisib ise IL-22'nin bu etkilerini inhibe ederek aktivite göstermektedir.^[178]

Sinir büyüme faktörü (NGF), FBS'lerden salınan bir büyüme faktörü olup inflamatuvar süreçlerle ilgilidir. OA hastalarının sinovya sıvılarında artmış olarak bulunmuşsa da, RA ve PsA hastalarının sinovya sıvılarında çok daha yüksek düzeylerde saptanmaktadır.^[179] Bu büyüme faktörü, mTOR yolağı üzerinden aktive olmuş otoreaktif T hücre sağkalımını ve FBS'lerin çoğalmasını artırmaktadır. Ancak mTOR inhibitörlerinin NGF üzerinden inflamatuvar artritlerdeki etkisi araştırılmamıştır. PsA tedavisinde mTOR yolağı önemli bir hedef olmasına rağmen, çok az çalışma mevcuttur.

Psoriasisli hastaların ciltlerinde mTOR yolağının fazla aktivite gösterdiği, psoriasis cilt semptom ve bulgularının oluşumundan mTOR'un sorumlu olduğu öne sürülmektedir.^[180] Daktolisib ve rapamisin ile hücre çoğalması oldukça azaldığından, psoriasis cilt semptomlarında belirgin iyileşme görülmektedir. Yalnız rapamisin ile bir sorun bulunmaktadır. Rapamisin yalnızca mTORC1'i inhibe etmekte ve mTORC2 aktivitesini otomatik olarak ar-

tırmaktadır. Bu da S6K'nin mTORC1'e olan negatif geri bildirimini baskılar. Dolayısıyla mTORC1'in endojen inhibisyonu engellendiği için, PI3K/AKT yolağı uyarılarak hücre sağkalımı uzar. Araştırmacılar, inflamatuvar hastalıklarda daha iyi yanıtlar alınabilmesi için ya her 2 mTOR kompleksinin ya da AKT veya PI3K inhibitörlerinin tercih edilmesi gerektiğini önermektedirler.^[180]

Psoriasisde mTOR inhibitörleri, eklem ve cilt bulgularını yanında, kronik ön üveit tedavisinde de denenmiştir. Nedeni bilinmeyen dört ve psoriasis nedenli 1 kronik ön üveiti olan hastaya, sadece 1 sefer subkonjunktival 30 µL sirolimus verilmiş ve iyi yanıt alındığı, yan etki görülmediği bildirilmiştir.^[181]

Spondiloartritler

Spondiloartrit grubu hastalıklar içinde yalnızca ankilozan spondilit (AS) ve PsA'da mTOR yolağı incelenmiş olup diğer hastalıklar ile ilgili veri bulunmamaktadır. PsA'da da spondiliti olan değil, periferik artritli olan hasta üzerinde yapılmış çalışma bulunmaktadır.^[178] AS'de ise son derece kısıtlı sayıda veri vardır.

AS'de prostaglandin E2 (PGE2), inflamatuvar süreçlerde ve kemik yeniden şekillenme sürecinde oldukça önemli bir araçtır. Selastrol (*celestrol*) ise Çin tıbbında kullanılan bitkisel bir ilaç olup AS hastalarında aktivitesi incelenmiştir.^[182] Kalça protezi uygulanan, 6 AS hastasından alınan fibroblastlar incelendiğinde, selastrolün doz ve zaman bağımlı olarak, belirgin bir şekilde AS fibroblastlarının çoğalmasını ve osteojenik farklılaşmasını baskıladığı gösterilmiştir. Selastrolün bu etkisini, hangi yolla gösterdiğini araştırmak için yapılan incelemelerde PGE2, AKT ve PI3K'nin azaldığı fark edilmiştir. Diğer yandan WNT sinyal inhibitörleri olan sklerostinin ve *Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1*'in (DKK1) arttığı kaydedilmiştir. Burada bahsedilen proteinlerden AKT ve PI3K, aslen mTOR uyarıcıları olup, bunların azaldıkları gösterilmiştir. Öte yandan WNT de bir mTOR uyarıcısıdır ve WNT sinyallerini durduran proteinlerin arttığı kaydedilmiştir. Dolayısıyla selastrol, AS üzerindeki bu etkilerini mTOR yolağını durdurarak gösteriyor olabilir.

Bir başka çalışmada femur boynu kırığı olan ve opere edilen AS hastalarının fibroblastları, ortama metformin eklenerek incelenmiştir.^[183] Osteojenik farklılaşmaya ilişkin belirteçlerin ve inflamatuvar proteinlerin büyük oranda azaldığı, metformin sonrası fibroblastlarda ossifikasyonun durdurulduğu kaydedilmiştir. Metforminin bu etkilerini, PI3K/AKT ve AMPK üzerinden gerçekleştirdiği bildirilmiştir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1), mTOR'u uyararak etki gösterir. IGF-1'in reseptörü ise Let-7i'nin doğrudan hedefidir. Let-7i'nin hücrelerde artışı, AS T hücrelerinde saptanmıştır.^[184] Let-7i'nin artışı, IGF-1 dü-

zeylerinin azalmasına ve mTOR'un belirgin biçimde durdurulmasına neden olur. Böylece otofaji artar ve hücreler apoptozdan kurtulurlar. Dolayısıyla AS'de Let-7i artışı, hücrelerin kaderlerini belirleyebilir. Diğer yandan otofaji artışı ile hücrelerin korunması için rapamisin ve rapaloglar da bir seçenek olabilir. Ancak bu konu ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Çin tıbbında kullanılan Xinfeng kapsüllerinin, AS hastalarında denendiği araştırmada, 59 AS hastası 2 farklı gruba ayrılmıştır.^[185] Yirmi hastaya salazoprin verilirken, 39 hastaya Xinfeng kapsülleri verilmiştir. Üç ay sonunda her 2 grupta da BASDAİ skoru, IgG1, IgA, mTOR, AKT, PI3K'da anlamlı düşüş saptanmıştır. Ancak Xinfeng kapsülü alanlarda, salazoprin alanlara göre daha fazla düşüş gözlenmiştir. BASDAİ, IgG1 ve IgA için $p < 0.05$ iken mTOR, AKT ve PI3K için $p < 0.01$ bulunmuştur.

Omurga dejenerasyonu olan AS hastalarında otofaji azalmaktadır. miR199a-5p ise mTOR'u durdurarak otofajiyi artırır ve AS'nin ilerleyişini yavaşlatır.^[186] miR199a-5p, doğrudan Rheb'i durdurarak mTOR'u baskılamaktadır. mTOR yolağı inhibisyonuyla otofajiyi artırmak için, mikro RNA'ları artırmak, AS tedavisinde hedeflenebilir. Ancak mTOR'un hedeflenmesi, daha basit bir çözüm gibi durmaktadır.

HLAB27/insan- $\beta 2$ mikroglobulini geni taşıyan sıçanlar ile wild tip sıçanların kemik iliği makrofajlarının alınarak kültüre edildiği bir çalışmada, otofajinin incelenmesi hedeflenmiştir. HLAB27 ekspresyon eden sıçan grubunda rapamisin öncesi ve sonrasında kontrol grubuna benzer düzeylerde LC3B seviyeleri görülmüştür. Bunun üzerine otofajinin durdurulması için bafilomisin verilmiştir. Sonuçta yanlış katlanmış HLAB27 dimer, oligomer ve monomerleri oluşmuşlardır. Rapamisin ile otofaji uyarıldığında ise yanlış katlanmış HLAB27'lerde yarıdan fazla azalma olduğu görülmüştür. HLAB27 ve HLAB7 monomerlerinin ağır zincirlerinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, HLAB27'nin otofajiye etki etmediğini, ancak spondiloartritlerde otofajinin bozulması halinde mTOR inhibitörlerinin tercih edilebileceğini önermişlerdir.^[187]

Sonuç olarak; AS'de mTOR yolağının etkili olduğunu söyleyebiliriz. Laboratuvar çalışmalarında da rapamisin ile olumlu sonuçlar elde edilmiş olup, daha fazla sayıda klinik araştırmalara ve kanıtı ihtiyacı vardır. AS dışı diğer spondiloartritler için, kanıt olmadığından herhangi bir öneride bulunamamaktayız.

Osteoartrit

mTOR yolağı, immün sistem bozukluğu ile ilişkili inflamatuvar hastalıklarda önemli görevler almaktadır. Ancak, mekanik stres nedeni ile başlayan bir hastalık olan OA'da da önemli görevler üstlenmektedir. OA hayvan

modeli oluşturmak amacıyla, anterior krusiat ligamanı kesilen sıçanlarda, ilk önce artan proteinlerin mTORC1 ve 4EBP1 olduğu ve daha sonra da mTOR ilişkili diğer moleküller olan S6K, ULK1 gibi proteinlerin arttığı gösterilmiştir.^[188]

Hayvan modellerinde OA oluşumu için bir başka yol da, PPAR- γ eksikliği oluşturulmasıdır.

PPAR- γ eksikliği olan farelerde, mTOR ve mTOR yolağı ilişkili inflamatuvar katabolizma artmaktadır. PPAR- γ , mTOR aktivitesini düzenleyerek kıkırdak doku homeostazını sağlamaktadır. Bir çalışmada PPAR- γ eksikliği ile birlikte, mTOR da genetik olarak inaktif hale getirilmiş ve takibinde OA oluşmadığı gözlenmiştir.^[189] Bu iki deney, özellikle OA gelişimi için mTOR yolağının ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.

mTOR, fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3), parathormon ve parathormon ilişkili peptid reseptörlerini azaltmakta ve bu yolla OA patogenezi katkıda bulunmaktadır.^[190] mTOR'un bu etkileri rapamisin ile tersine çevrilebilmektedir.^[190] Sadece sinovositlerde mTOR geni inaktive edildiğinde otofajinin arttığı, eklem dejenerasyonunda ciddi azalmalar görüldüğü kaydedilmiştir.^[191]

OA'nın mekanik stres dışında bir diğer nedeni, özellikle diyabetik hastalarda görülen ileri glikolizasyon son ürünlerinin (İGSÜ) artmasıdır. İGSÜ, kısa vadede mTOR yolağını durdurarak, kondrosit çoğalmasımı ve otofajisini artırır. Ancak uzun dönemde yüksek düzeydeki İGSÜ ile mTOR aktivitesi artar, hücre canlılığı ve otofaji azalır. Bir PPAR- γ agonisti olan pioglitazonun ortama eklenmesi ile mTOR yine aktivasyon artışı gösterirken, hücre canlılığı ve otofaji de artmaktadır.^[192]

Sağlıklı kontrollere göre, OA hastalarının kıkırdak dokularında IL-6 düzeyleri daha yüksektir. Butein ise bitkisel kaynaklı bir polifenol olup AMPK α , TSC2 ve ULK1 moleküllerini aktive ederken, S6K ve mTOR'u da baskılar. Böylece otofaji artarken IL-1 β aracılıklı IL-6 üretimi azalır. Dolayısıyla butein bir mTOR inhibitörü olarak, OA'da hem otofajiyi artırarak hem de IL-6'yı azaltarak fayda sağlamaktadır.^[193]

Deksametazon, uzun süreli kullanımda eklem dejenerasyonuna neden olabilmektedir. Sağlıklı altı hastadan alınan kıkırdak doku örneklerinde yapılan bir çalışmada, deksametazonun reaktif oksijen radikallerini, AKT'yi, FOXO3'ü (*forkhead box class O3*) ve agrekanazları artırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada deksametazonun, eklem dejenerasyonuna yol açan etkilerinin, rapamisin ile tersine çevrilebildiği de kanıtlanmıştır.^[194]

Sirt1 aktivasyonu ile mTOR yolağı, inflamasyon ve fibrozis inhibe edilebilmektedir.^[17] Sirt1 aktivasyonu ile

OA sıçan modellerinde hücre canlılığı, otofaji, otofaji ve matriksi ilişkili proteinlerin artışı gösterilmiştir. TNF- α uygulanmış kondrositlerde ise Sirt1 aktivasyonu apoptozu baskılamaktadır. Sirt1 de bu aktivitesini miR4262'yi hedefleyerek göstermektedir. miR4262, PI3K/AKT/mTOR yolağını inhibe ederek hücre canlılığı, otofaji ve matriksi ilişkili proteinleri azaltır.^[195]

OA'da düzeyi değişen bir başka molekül beclin-1'dir. Beklin-1'in, hem mRNA'sı hem de protein düzeyleri, OA olmayanlara göre daha düşüktür ($p<0.05$). Beklin-1 artışı ile mTOR yolağı baskılanmakta, MMP1, MMP3 ve MMP13 düzeyleri de düşmektedir. Düşük beclin-1 düzeyleri ise kondrosit dejenerasyonunu artırmaktadır.^[111]

OA hayvan modelinde, periton içine verilen rapamisin sonrasında, hem eklem dejenerasyonunda ($p<0.01$) hem de artritte ($p<0.05$) rapamisin almayanlara göre azalma saptanmıştır. Yine aynı çalışmada rapamisin ile kırık dokuda hücre bütünlüğünün korunduğu, ADAMTS-5 ve IL-1 β ekspresyonlarının baskılandığı ortaya konmuştur.^[196]

Rapamisin ile glikozaminoglikanın bozunması ve sentezlenmesi, kaspaz 3/7 aktivitesi ve IL-1 β ile tetiklenen inflamatuvar süreçler baskılanmaktadır.^[197] Ayrıca en temel kırık belirteçleri olan ve kollajen yapısında bulunan *SRY-related HMG box 9* (SOX9), tip 2 kollajen alfa 1 zinciri (COL2A1) ve agrekan (ACAN) ile otofajiyi artırmaktadır.^[197,198] Sonuç olarak rapamisinin kondrositler üzerine net etkisi, kondrosit apoptozunu inhibe etmektedir.^[198]

Tavşan OA modelinde erken dönemde otofaji artarken, ilerleyen dönemlerde otofajinin azaldığı bildirilmiştir.^[199] Otofajinin durdurulması, OA ilişkili genlerin ekspresyon düzeylerinde değişiklik oluşturur.^[200] Otofajinin artışı ise bu genlerdeki değişikliklere karşı koruyucudur.^[200] Dolayısıyla OA tedavisinde otofaji kontrolü önemli olup, artırılmasında mTOR inhibitörleri iyi bir seçenek olarak düşünülebilir.

OA tedavisinde mTOR yolağını durdurmak, uygun bir hedef gibi görünmektedir. Ancak rapamisin ve rapalogların sistemik olarak alındığında yan etkileri mevcuttur. Dolayısıyla, sistemik değil lokal bir hastalık olan OA tedavisinde, intraartiküler uygulamalar daha uygun bir seçenek olabilir ve bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır.

İnvaziv girişimlerle OA oluşturulan fare modellerinde, intraartiküler rapamisin uygulaması ile eklem dejenerasyonunun çok belirgin olarak azaldığı, mTOR, VEGF, MMP13'ün azaldığı ve otofaji belirteci olan LC3'ün arttığı gösterilmiştir.^[201]

Intraartiküler rapamisin uygulamasının denendiği bir başka çalışmada, denekler 4 gruba ayrılmışlardır ve her bir gruba aşağıda belirtilen uygulamalar yapılmıştır: (1) sade-

ce jelatin hidrojel, (2) 1 μ g rapamisin, (3) 100 ng rapamisin + jelatin hidrojel, (4) 1 μ g rapamisin + jelatin hidrojel. En iyi sonuçlar 3 ve 4. gruplarda alınırken, 2. grubun da 1. gruptan daha iyi olduğu gözlenmiştir.^[202] Rapamisin alanlarda, OA ilişkili genlerin ekspresyonunda düşüş tespit edilmiştir.

Torin-1, bir mTOR inhibitörü olup intraartiküler uygulamada kullanılmıştır.^[203] Sekiz hafta sonunda VEGF ve MMP13'ü azalttığı, otofagozomları, beclin-1 ve LC3'ü artırdığı, OA'ya bağlı eklem dejenerasyonunu azalttığı gösterilmiştir.^[203]

Menisküsün instabil hale getirilmesi ile oluşturulmuş OA modelinde denekler 2 gruba ayrılmış ve bir gruba intraartiküler resveratrol uygulanırken, diğer gruba başka bir müdahalede bulunulmamıştır. Ameliyatın 1. ayının sonunda, intraartiküler resveratrol uygulananlarda, OA oluşumunun geciktiği tespit edilmiştir. Resveratrol alan örneklerde beclin-1, ULK1, LC3, AMPK ve kollajen 2A1'in arttığı, mTOR ve MMP13'ün azaldığı saptanmıştır.^[204]

Kristal ilişkili Eklem Hastalıkları

Kristal ilişkili eklem hastalıklarında, mTOR ile ilgili 2005 yılında yapılmış bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada asıl sonlanım noktası, nitrik oksidin hastalık patogenezindeki rolünün araştırılması olup mTOR yolağına da bakılmıştır. Monosodyum urat (MSU) ve kalsiyum pirofosfat kristallerinin kondrositlerde AKT ve diğer inflamatuvar proteinleri artırarak, nitrik oksit (NO) sentezini artırdıkları gösterilmiştir.^[205]

Daha sonraki çalışmalar yalnızca gut hastalığı üzerine yapılmıştır. Gutta otofaji ve mTOR ile ilgili birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada gut gelişmesinde görev alan MSU'nun AKT ve PRAS40'ı artırarak mTOR'u aktive ettiği bildirilmiştir. Bu yolla MSU'nun, antiinflamatuvar "IL-1 β antagonistini" inhibe ederken, inflamatuvar IL-1 β 'yi artırdığı, otofaji ve LC3B gibi otofaji belirteçlerini inhibe ettiği gösterilmiştir.^[206] IL-8 ekspresyonu da MSU ile artarken rapamisin ile durdurulmaktadır.^[207] Net etki olarak, MSU kristallerinin mTOR üzerinden otofajiyi azalttığını ve inflamatuvar proteinleri artırdığını belirten çalışmalar vardır.^[206,207]

Bu çalışmalara zıt olarak, kronik gutta yapılmış bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada kemik dokuda MSU kristallerinin "fagosit benzeri osteoblastlar" tarafından fagosit edildiği, bu osteoblastlarda NLRP3 üzerinden otofajinin ve fagositozun arttığı bildirilmiştir.^[208] Hatta aynı çalışmada mTOR'un da baskılandığı belirtilmiştir.

Gutta mTOR'un rolü tam olarak net değildir. Ancak gutta sinovyal sıvıda yüksek S100A9 düzeyleri görülür ve S100A9, mTOR'un aktivitesini artıran bir moleküldür. S100A9, MSU ile uyarılmış nötrofillerde; glikolizi, reaktif

oksijen radikallerini, IL-1 ve IL-8'i, ayrıca AKT ve p38'i artırmaktadır. S100A9'un baskın olarak eksprese edildiği nötrofillerde, inflamasyon olan ekleme nötrofil göçünün arttığı da kaydedilmiştir.^[209] Bu etkilerde mTOR'un payı olması oldukça yüksek olasılıktır ve daha ayrıntılı araştırılmaktadır.

Sonuç

Hücre içinde pek çok işlevi olan, dolayısıyla birçok sisteme ait hastalıkların patogenezinin sorumlu olan mTOR yolu, romatolojik hastalıklarda son zamanlarda üstünde durulan bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Elde edilen verilere göre; birçok romatolojik hastalığın tedavisinde, özellikle SLE, AFAS, RA, OA, SSc, SjS'nin göz tutulumu, eozinofil ilişkili vaskülitler, büyük damar vaskülitleri ve PM/DM tedavilerinde mTOR yolu uygun bir hedef olarak düşünülebilir. Genel olarak romatolojik hastalıklar ve mTOR inhibitörlerinin uygunluğu ile ilgili bilgiler **Tablo 2**'de verilmiştir. Uygun romatoloji hastalarında, diabetes mellitus bulunması ha-

Tablo 2. Romatolojik hastalıklar ve mTOR inhibitörlerine yanıt durumları.

Romatolojik hastalık	mTOR inhibitörüne yanıt olasılığı
Sistemik lupus eritematosus	Yanıt var.
Romatolojik artrit	Yanıt var.
Juvenil romatoid artrit	Yanıt olası. Daha fazla kanıt ihtiyacı var.
Sistemik skleroz	Yanıt olası. Daha fazla kanıt ihtiyacı var.
Sjögren sendromu	Kserostomi için bilinmiyor. Kseroftalmi için yanıt var.
Antifosfolipid antikor sendromu	Yanıt olası. Daha fazla kanıt ihtiyacı var.
ANCA ilişkili vaskülit	Yanıt olasılıkla yok.
Granümatöz polianjit	Yeterli kanıt yok.
Lökositoklastik vaskülit	Yanıt yok.
Eozinofil ilişkili vaskülit	Yanıt olası. Daha fazla kanıt ihtiyacı var.
Dev hücreli arterit	Yanıt olası. Daha fazla kanıt ihtiyacı var.
Takayasu arteriti	Yanıt var.
Polimiyozit/Dermatomyozit	Yanıt olası. Daha fazla kanıt ihtiyacı var.
Ailesel Akdeniz ateşi	Yanıt olasılıkla yok.
Psöriatik artrit	Yanıt olası. Daha fazla kanıt ihtiyacı var.
Spondiloartrit	Yeterli kanıt yok.
Osteoartrit	Yanıt var.
Kristal ilişkili artritler	Yeterli kanıt yok.

linde metformin ve pioglitazonun öncelikli tercih edilmesinin yararı da yine bir araştırma konusu olabilir. Bunun için öncelikle mTOR inhibitörleri ile metformin ve pioglitazonun ilaç etkileşimlerinin araştırılması gerekmektedir. Eldeki verilere göre mTOR'u inhibe etmek için sadece rapamisin ve rapaloglar değil, bitkisel tedaviler de iyi bir seçenek gibi görülmektedir. Ancak yapılan çalışmaların birçoğu hayvan ve hücre kültürü deneyi olup daha kapsamlı klinik araştırmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Lafyatis R. Targeting fibrosis in systemic sclerosis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006;6:395-400.
- Yang Q, Guan KL. Expanding mTOR signaling. *Cell Res* 2007; 17:666-81.
- Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:371-7.
- Richter JD, Sonenberg N. Regulation of cap-dependent translation by eIF4E inhibitory proteins. *Nature* 2005;433(7025):477-80.
- Perl A. mTOR-dependent autophagy contributes to end-organ resistance and serves as target for treatment in autoimmune disease. *EBioMedicine* 2018;36:12-3.
- Very N, Vercoutter-Edouart AS, Lefebvre T, Hardivillé S, El Yazidi-Belkoura I. Cross-dysregulation of O-GlcNAcylation and PI3K/AKT/mTOR axis in human chronic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:602.
- Cork GK, Thompson J, Slawson C. Real talk: the inter-play between the mTOR, AMPK, and hexosamine biosynthetic pathways in cell signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:522.
- Cao R. mTOR signaling, translational control, and the circadian clock. *Front Genet* 2018;9:367.
- Koh HY, Lee JH. Brain somatic mutations in epileptic disorders. *Mol Cells* 2018;41:881-8.
- Agostini D, Natalucci V, Baldelli G, et al. New insights into the role of exercise in inhibiting motor signaling in triple-negative breast cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:5896786.
- Varghese E, Samuel SM, Abotaleb M, Cheema S, Mamtani R, Büsselberg D. The "Yin and Yang" of natural compounds in anticancer therapy of triple-negative breast cancers. *Cancers (Basel)* 2018;10(10). pii: E346.
- Xu W, Liu P, Mu YP. Research progress on signaling pathways in cirrhotic portal hypertension. *World J Clin Cases* 2018;6:335-43.
- Samidurai A, Kukreja RC, Das A. Emerging role of mTOR signaling-related miRNAs in cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:6141902.
- Perl A. Activation of mTOR (mechanistic target of rapamycin) in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:169-82.
- Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G. Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat Rev Immunol* 2009;9:324-37.
- Nakashima A, Tanimura-Ito K, Oshiro N, et al. A positive role of mammalian Tip41-like protein, TIPRL, in the amino-acid dependent mTORC1-signaling pathway through interaction with PP2A. *FEBS Lett* 2013;587:2924-9.

17. Lightfoot YL, Blanco LP, Kaplan MJ. Metabolic abnormalities and oxidative stress in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:442–9.
18. Peterson TR, Laplante M, Thoreen CC, et al. DEPTOR is an mTOR inhibitor frequently overexpressed in multiple myeloma cells and required for their survival. *Cell* 2009;137:873–86.
19. Hara K, Maruki Y, Long X, et al. Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action. *Cell* 2002;110:177–89.
20. Kim DH, Sarbassov DD, Ali SM, et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell* 2002;110:163–75.
21. Guertin DA, Stevens DM, Thoreen CC, et al. Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKC α , but not S6K1. *Dev Cell* 2006;11:859–71.
22. Sancak Y, Thoreen CC, Peterson TR, et al. PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase. *Mol Cell* 2007;25:903–15.
23. Vander Haar E, Lee SI, Bandhakavi S, Griffin TJ, Kim DH. Insulin signalling to mTOR mediated by the Akt/PKB substrate PRAS40. *Nat Cell Biol* 2007;9:316–23.
24. Frias MA, Thoreen CC, Jaffe JD, et al. mSin1 is necessary for Akt/PKB phosphorylation, and its isoforms define three distinct mTORC2s. *Curr Biol* 2006;16:1865–70.
25. Jacinto E, Facchinetti V, Liu D, et al. SIN1/MIP1 maintains rictor-mTOR complex integrity and regulates Akt phosphorylation and substrate specificity. *Cell* 2006;127:125–37.
26. Sancak Y, Peterson TR, Shaul YD, et al. The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science* 2008;320(5882):1496–501.
27. Caza TN, Fernandez DR, Talaber G, et al. HRES-1/Rab4-mediated depletion of Drp1 impairs mitochondrial homeostasis and represents a target for treatment in SLE. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1888–97.
28. Alers S, Löffler AS, Wesselborg S, Stork B. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Mol Cell Biol* 2012;32:2–11.
29. Nazio F, Strappazzon F, Antonioli M, et al. mTOR inhibits autophagy by controlling ULK1 ubiquitylation, self-association and function through AMBRA1 and TRAF6. *Nat Cell Biol* 2013;15:406–16.
30. Kim JH, Yoon MS, Chen J. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mediates amino acid inhibition of insulin signaling through serine 727 phosphorylation. *J Biol Chem* 2009;284:35425–32.
31. Gingras AC1, Gygi SP, Raught B, et al. Regulation of 4E-BP1 phosphorylation: a novel two-step mechanism. *Genes Dev* 1999;13:1422–37.
32. Chauvin C, Koka V, Nouschi A, et al. Ribosomal protein S6 kinase activity controls the ribosome biogenesis transcriptional program. *Oncogene* 2014;33:474–83.
33. Shor B, Wu J, Shakey Q, et al. Requirement of the mTOR kinase for the regulation of Maf1 phosphorylation and control of RNA polymerase III-dependent transcription in cancer cells. *J Biol Chem* 2010;285:15380–92.
34. Tsang CK, Liu H, Zheng XF. mTOR binds to the promoters of RNA polymerase I- and III-transcribed genes. *Cell Cycle* 2010;9:953–7.
35. Desai BN, Myers BR, Schreiber SL. FKBP12-rapamycin-associated protein associates with mitochondria and senses osmotic stress via mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4319–24.
36. Kim JE1, Chen J. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity by mammalian target of rapamycin and amino acids in adipogenesis. *Diabetes* 2004;53:2748–56.
37. Li S, Oh YT, Yue P, Khuri FR, Sun SY. Inhibition of mTOR complex 2 induces GSK3/FBXW7-dependent degradation of sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP1) and suppresses lipogenesis in cancer cells. *Oncogene* 2016;35:642–50.
38. Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009;460(7251):103–7.
39. Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4+ T cell subsets. *J Immunol* 2011;186:3299–303.
40. Spiegel S, Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:397–407.
41. Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest* 2013;123:3664–71.
42. Liu G, Bi Y, Shen B, et al. SIRT1 limits the function and fate of myeloid-derived suppressor cells in tumors by orchestrating HIF-1 α -dependent glycolysis. *Cancer Res* 2014;74:727–37.
43. Düvel K, Yecies JL, Menon S, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. *Mol Cell* 2010;39:171–83.
44. Sun Y, Gu X, Zhang E, et al. Estradiol promotes pentose phosphate pathway addiction and cell survival via reactivation of Akt in mTORC1 hyperactive cells. *Cell Death Dis* 2014;5:e1231.
45. Codogno P, Meijer AJ. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death. *Cell Death Differ* 2005;12 Suppl 2:1509–18.
46. Schieke SM, Phillips D, McCoy JP Jr, et al. The mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway regulates mitochondrial oxygen consumption and oxidative capacity. *J Biol Chem* 2006;281:27643–52.
47. Chen C, Liu Y, Liu R, et al. TSC-mTOR maintains quiescence and function of hematopoietic stem cells by repressing mitochondrial biogenesis and reactive oxygen species. *J Exp Med* 2008;205:2397–408.
48. Bentzinger CF, Romanino K, Cloëtta D, et al. Skeletal muscle-specific ablation of raptor, but not of rictor, causes metabolic changes and results in muscle dystrophy. *Cell Metab* 2008;8:411–24.
49. Coquillard C, Vilchez V, Marti F. mTOR signaling in regulatory T cell differentiation and expansion. *SOJ Immunol* 2015;3:1–10.
50. Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G. Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat Rev Immunol* 2009;9:324–37.
51. Camps M, Ruckle T, Ji H, et al. Blockade of PI3K γ suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis. *Nat Med* 2005;11:936–43.
52. Whitman M, Downes CP, Keeler M, Keller T, Cantley L. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. *Nature* 1988;332(6165):644–6.

53. Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signalling: the path to discovery and understanding. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13:195–203.
54. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science* 2012;335(6076):1638–43.
55. Yang G, Murashige DS, Humphrey SJ, James DE. A positive feedback loop between Akt and mTORC2 via SIN1 phosphorylation. *Cell Rep* 2015;12:937–43.
56. Wang X, Yue P, Chan CB, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin induces phosphatidylinositol 3-kinase-dependent and Mnk-mediated eukaryotic translation initiation factor 4E phosphorylation. *Mol Cell Biol* 2007;27:7405–13.
57. Wouters BG, Koritzinsky M. Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8:851–64.
58. Arsham AM, Howell JJ, Simon MC. A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets. *J Biol Chem* 2003;278:29655–60.
59. Liu L, Cash TP, Jones RG, Keith B, Thompson CB, Simon MC. Hypoxia-induced energy stress regulates mRNA translation and cell growth. *Mol Cell* 2006;21:521–31.
60. Bernardi R, Guernah I, Jin D, et al. PML inhibits HIF-1 α translation and neoangiogenesis through repression of mTOR. *Nature* 2006;442(7104):779–85.
61. DeYoung MP, Horak P, Sofer A, Sgroi D, Ellisen LW. Hypoxia regulates TSC1/2-mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14-3-3 shuttling. *Genes Dev* 2008;22:239–51.
62. Li W, Petrimpol M, Molle KD, Hall MN, Battagay EJ, Humar R. Hypoxia-induced endothelial proliferation requires both mTORC1 and mTORC2. *Circ Res* 2007;100:79–87.
63. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 2007;12:9–22.
64. Nicklin P, Bergman P, Zhang B, et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell* 2009;136:521–34.
65. Perl A, Hanczko R, Lai ZW, et al. Comprehensive metabolome analyses reveal N-acetylcysteine-responsive accumulation of kynurenine in systemic lupus erythematosus: implications for activation of the mechanistic target of rapamycin. *Metabolomics* 2015;11:1157–74.
66. Roccaro AM, Sacco A, Hsu EN, et al. Dual targeting of the PI3K/Akt/mTOR pathway as an antitumor strategy in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2010;115:559–69.
67. Assinder SJ, Dong Q, Kovacevic Z, Richardson DR. The TGF- β , PI3K/Akt and PTEN pathways: established and proposed biochemical integration in prostate cancer. *Biochem J* 2009;417:411–21.
68. Heit B, Robbins SM, Downey CM, et al. PTEN functions to ‘prioritize’ chemotactic cues and prevent ‘distraction’ in migrating neutrophils. *Nat Immunol* 2008;9:743–52.
69. Blüml S, Sahin E, Saferding V, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) in antigen-presenting cells controls Th17-mediated autoimmune arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:230.
70. Lee T, Le EN, Glass DA 2nd, Bowen CD, Dominguez AR. Systemic lupus erythematosus in a patient with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Br J Dermatol* 2014;170:990–2.
71. Sagar V, Bond JR, Chowdhary VR. A 50-year-old woman with Cowden syndrome and joint pains. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1604–8.
72. Wu XN, Ye YX, Niu JW, et al. Defective PTEN regulation contributes to B cell hyperresponsiveness in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2014;6(246):246ra99.
73. Blüml S, Friedrich M, Lohmeyer T, et al. Loss of phosphatase and tensin homolog (PTEN) in myeloid cells controls inflammatory bone destruction by regulating the osteoclastogenic potential of myeloid cells. *Ann Rheum Dis* 2015;74:227–33.
74. Hardie DG. AMPK and SNF1: snuffing out stress. *Cell Metab* 2007;6:339–40.
75. Inoki K, Li Y, Xu T, Guan KL. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes Dev* 2003;17:1829–34.
76. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell* 2003;115:577–90.
77. Carroll KC, Viollet B, Suttles J. AMPK:1 deficiency amplifies proinflammatory myeloid APC activity and CD40 signaling. *J Leukoc Biol* 2013;94:1113–21.
78. Kim J, Kim YC, Fang C, et al. Differential regulation of distinct Vps34 complexes by AMPK in nutrient stress and autophagy. *Cell* 2013;152:290–303.
79. Russell RC, Tian Y, Yuan H, et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. *Nat Cell Biol* 2013;15:741–50.
80. Fernandez DR, Telarico T, Bonilla E, et al. Activation of mammalian target of rapamycin controls the loss of TCRzeta in lupus T cells through HRES-1/Rab4-regulated lysosomal degradation. *J Immunol* 2009;182:2063–73.
81. Kang KY, Kim YK, Yi H, et al. Metformin downregulates Th17 cells differentiation and attenuates murine autoimmune arthritis. *Int Immunopharmacol* 2013;16:85–92.
82. Feng Z, Zhang H, Levine AJ, Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:8204–9.
83. Lee DF, Kuo HP, Chen CT, et al. IKK β suppression of TSC1 function links the mTOR pathway with insulin resistance. *Int J Mol Med* 2008;22:633–8.
84. Oaks Z, Winans T, Caza T, et al. Mitochondrial dysfunction in the liver and antiphospholipid antibody production precede disease onset and respond to rapamycin in lupus-prone mice. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2728–39.
85. Oaks Z, Winans T, Huang N, Banki K, Perl A. Activation of the mechanistic target of rapamycin in SLE: explosion of evidence in the last five years. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:73.
86. Morel L. Immunometabolism in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:280–90.
87. Lai ZW, Borsuk R, Shadakshari A, et al. Mechanistic target of rapamycin activation triggers IL-4 production and necrotic death of double-negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2013;191:2236–46.
88. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9767):721–31.

89. Ge F, Wang F, Yan X, Li Z, Wang X. Association of BAFF with PI3K/Akt/mTOR signaling in lupus nephritis. *Mol Med Rep* 2017;16:5793–8.
90. Gu Z, Tan W, Ji J, et al. Rapamycin reverses the senescent phenotype and improves immunoregulation of mesenchymal stem cells from MRL/lpr mice and systemic lupus erythematosus patients through inhibition of the mTOR signaling pathway. *Aging (Albany NY)* 2016;8:1102–14.
91. Kato H, Perl A. Mechanistic target of rapamycin complex 1 expands Th17 and IL-4+ CD4-CD8- double-negative T cells and contracts regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2014;192:4134–44.
92. Lai ZW, Kelly R, Winans T, et al. Sirolimus in patients with clinically active systemic lupus erythematosus resistant to, or intolerant of, conventional medications: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2018;391(10126):1186–96.
93. Yap DYH, Tang C, Chan GCW, et al. Longterm data on sirolimus treatment in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 2018;45:1663–70.
94. Lai ZW, Hanczko R, Bonilla E, et al. N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2937–46.
95. Suwannaroj S, Lagoo A, Keisler D, McMurray RW. Antioxidants suppress mortality in the female NZB x NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 2001;10:258–65.
96. O’Loughlin A, Pérez-Morgado MI, Salinas M, Martin ME. N-acetyl-cysteine abolishes hydrogen peroxide-induced modification of eukaryotic initiation factor 4F activity via distinct signalling pathways. *Cell Signal* 2006;18:21–31.
97. Yin Y, Choi SC, Xu Z, et al. Normalization of CD4+ T cell metabolism reverses lupus. *Sci Transl Med* 2015;7(274):274ra18.
98. Nair V, Sreevalsan S, Basha R, et al. Mechanism of metformin-dependent inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) and Ras activity in pancreatic cancer: role of specificity protein (Sp) transcription factors. *J Biol Chem* 2014;289:27692–701.
99. Fernandez D, Bonilla E, Mirza N, Niland B, Perl A. Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2983–8.
100. Yap DY, Ma MK, Tang CS, Chan TM. Proliferation signal inhibitors in the treatment of lupus nephritis: preliminary experience. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:676–80.
101. Wu T, Ye Y, Min SY, et al. Prevention of murine lupus nephritis by targeting multiple signaling axes and oxidative stress using a synthetic triterpenoid. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3129–39.
102. Lui SL, Yung S, Tsang R, et al. Rapamycin prevents the development of nephritis in lupus-prone NZB/W F1 mice. *Lupus* 2008;17:305–13.
103. Yang Z, Fujii H, Mohan SV, Goronzy JJ, Weyand CM. Phosphofructokinase deficiency impairs ATP generation, autophagy, and redox balance in rheumatoid arthritis T cells. *J Exp Med* 2013;210:2119–34.
104. Messaoudi I, Warner J, Nikolich-Zugich J. Age-related CD8+ T cell clonal expansions express elevated levels of CD122 and CD127 and display defects in perceiving homeostatic signals. *J Immunol* 2006;177:2784–92.
105. Foronczewicz B, Mucha K, Paczek L, Chmura A, Rowinski W. Efficacy of rapamycin in patient with juvenile rheumatoid arthritis. *Transpl Int* 2005;18:366–8.
106. Laragione T, Gulko PS. mTOR regulates the invasive properties of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Mol Med* 2010;16:352–8.
107. Cejka D, Hayer S, Niederreiter B, et al. Mammalian target of rapamycin signaling is crucial for joint destruction in experimental arthritis and is activated in osteoclasts from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2294–302.
108. Bruyn GA, Tate G, Caeiro F, et al.; RADD Study Group. Everolimus in patients with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a 3-month, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1090–5.
109. Lin J, He Y, Wang B, et al. Blocking of YY1 reduce neutrophil infiltration by inhibiting IL-8 production via the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2019;195:226–36.
110. Xia L, Zhou H, Wang T, et al. Activation of mTOR is involved in anti-β2GPI/β2GPI-induced expression of tissue factor and IL-8 in monocytes. *Thromb Res* 2017;157:103–10.
111. Song B, Song H, Wang W, et al. Beclin 1 overexpression inhibits chondrocyte apoptosis and downregulates extracellular matrix metabolism in osteoarthritis. *Mol Med Rep* 2017;16:3958–64.
112. Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, et al. Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human α2(I) collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2014;74:251–9.
113. Karonitsch T, Kandasamy RK, Kartnig F, et al. mTOR senses environmental cues to shape the fibroblast-like synoviocyte response to inflammation. *Cell Rep* 2018;23:2157–67.
114. Kundu-Raychaudhuri S, Abria C, Raychaudhuri SP. IL-9, a local growth factor for synovial T cells in inflammatory arthritis. *Cytokine* 2016;79:45–51.
115. Ishikawa S, Tasaki M, Kuroda T, et al. Management of juvenile idiopathic arthritis in ABO-incompatible kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2018;50:869–72.
116. Soypaçacı Z, Gümüş ZZ, Çakaloğlu F, et al. Role of the mTOR pathway in minor salivary gland changes in Sjogren’s syndrome and systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:170.
117. Zhu X, Chu H, Jiang S, et al. Sirt1 ameliorates systemic sclerosis by targeting the mTOR pathway. *J Dermatol Sci* 2017;87:149–58.
118. Qi Q, Mao Y, Tian Y, et al. Geniposide inhibited endothelial-mesenchymal transition via the mTOR signaling pathway in a bleomycin-induced scleroderma mouse model. *Am J Transl Res* 2017;9:1025–36.
119. Fried L, Kirsner RS, Bhandarkar S, Arbiser JL. Efficacy of rapamycin in scleroderma: a case study. *Lymphat Res Biol* 2008;6:217–9.
120. Su TI, Khanna D, Furst DE, et al. Rapamycin versus methotrexate in early diffuse systemic sclerosis: results from a randomized, single-blind pilot study. *Arthritis Rheum* 2009;60:3821–30.
121. Yoshizaki A, Yanaba K, Yoshizaki A, et al. Treatment with rapamycin prevents fibrosis in tight-skin and bleomycin-induced mouse models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2476–87.

122. Mitra A, Luna JI, Marusina AI, et al. Dual mTOR inhibition is required to prevent TGF- β -mediated fibrosis: implications for scleroderma. *J Invest Dermatol* 2015;135:2873–6.
123. Liang M, Lv J, Chu H, et al. Vertical inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling demonstrates in vitro and in vivo anti-fibrotic activity. *J Dermatol Sci* 2014;76:104–11.
124. Moreno-Moral A, Bagnati M, Koturan S, et al. Changes in macrophage transcriptome associate with systemic sclerosis and mediate GSDMA contribution to disease risk. *Ann Rheum Dis* 2018;77:596–601.
125. Chen C, Wang D, Moshaverinia A, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in tight-skin mice identifies miR-151-5p as a therapeutic target for systemic sclerosis. *Cell Res* 2017;27:559–77.
126. Forestier A, Guerrier T, Jouvray M, et al. Altered B lymphocyte homeostasis and functions in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2018;17:244–55.
127. Hiramatsu K, Sakata H, Horita Y, et al. Mesenteric phlebosclerosis associated with long-term oral intake of geniposide, an ingredient of herbal medicine. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:575–86.
128. Fogel AL, Hill S, Teng JM. Advances in the therapeutic use of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:879–89.
129. Silver N, Proctor GB, Arno M, Carpenter GH. Activation of mTOR coincides with autophagy during ligation-induced atrophy in the rat submandibular gland. *Cell Death Dis* 2010;1:e14.
130. Shah M, Edman MC, Janga SR, et al. A rapamycin-binding protein nanoparticle shows potent therapeutic activity in suppressing autoimmune dacryoadenitis in a mouse model of Sjögren's syndrome. *J Control Release* 2013;171:269–79.
131. Linares-Alba MA, Gómez-Guajardo MB, Fonzar JF, Brooks DE, García-Sánchez GA, Bernad-Bernad MJ. Preformulation studies of a liposomal formulation containing sirolimus for the treatment of dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016;32:11–22.
132. Spatola R, Nadelstein B, Berdoulay A, English RV. The effects of topical aqueous sirolimus on tear production in normal dogs and dogs with refractory dry eye. *Vet Ophthalmol* 2018;21:255–63.
133. Shah M, Edman MC, Reddy Janga S, et al. Rapamycin eye drops suppress lacrimal gland inflammation in a murine model of Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:372–85.
134. Wang S, Wang M, Liu Y, et al. Effect of rapamycin microspheres in Sjögren syndrome dry eye: preparation and outcomes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018 Oct 1:1–8. [Epub ahead of print]
135. Ratay ML, Balmert SC, Acharya AP, Greene AC, Meyyappan T, Little SR. TRI Microspheres prevent key signs of dry eye disease in a murine, inflammatory model. *Sci Rep* 2017;7:17527.
136. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:303–12.
137. Lai ZW, Marchena-Mendez I, Perl A. Oxidative stress and Treg depletion in lupus patients with anti-phospholipid syndrome. *Clin Immunol* 2015;158:148–52.
138. Mora-Ramírez M, González-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM. Stents coated with mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR) appear to be the best choice in patients with antiphospholipid syndrome and myocardial infarction. *J Clin Rheumatol* 2016;22:281.
139. Lewis DA, Stashenko GJ, Akay OM, et al. Whole blood gene expression analyses in patients with single versus recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011;128:536–40.
140. Constantinescu AR, Liang M, Laskow DA. Sirolimus lowers myeloperoxidase and p-ANCA titers in a pediatric patient before kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;40:407–10.
141. Sha LL, Wang H, Wang C, Peng HY, Chen M, Zhao MH. Autophagy is induced by anti-neutrophil cytoplasmic Abs and promotes neutrophil extracellular traps formation. *Innate Immun* 2016;22:658–65.
142. Koenig CL, Hernández-Rodríguez J, Molloy ES, Clark TM, Hoffman GS. Limited utility of rapamycin in severe, refractory Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2009;36:116–9.
143. Hardinger KL, Cornelius LA, Trulock EP 3rd, Brennan DC. Sirolimus-induced leukocytoclastic vasculitis. *Transplantation* 2002;74:739–43.
144. Pasqualotto AC, Bianco PD, Sukiennik TC, Furian R, Garcia VD. Sirolimus-induced leukocytoclastic vasculitis: the second case reported. *Am J Transplant* 2004;4:1549–51.
145. Yee KW, Hymes SR, Heller L, Prieto VG, Welch MA, Giles FJ. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in a patient with myelodysplastic syndrome after therapy with the rapamycin analogue everolimus: case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2006;47:926–9.
146. Nagarajan S, Friedrich T, Garcia M, Kambham N, Sarwal MM. Gastrointestinal leukocytoclastic vasculitis: an adverse effect of sirolimus. *Pediatr Transplant* 2005;9:97–100.
147. Hugl B, Lhotta K, Ensinger C, et al. Colonic perforation associated with leukocytoclastic vasculitis caused by sirolimus toxicity following renal transplantation. *Transpl Int* 2006;19:430–1.
148. Koizumi R, Sasaki N, Nakamura Y, Suzuki N, Sawai T, Yamauchi K. Rapamycin attenuates pulmonary allergic vasculitis in murine model by reducing TGF- β production in the lung. *Allergol Int* 2014;63:457–66.
149. Maciejewski-Duval A, Comarmond C, Leroyer A, et al. mTOR pathway activation in large vessel vasculitis. *J Autoimmun* 2018;94:99–109.
150. Hadjadj J, Canaud G, Mirault T, et al.; French Vasculitis Study Group. mTOR pathway is activated in endothelial cells from patients with Takayasu arteritis and is modulated by serum immunoglobulin G. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1011–20.
151. Wen Z, Shen Y, Berry G, et al. The microvascular niche instructs T cells in large vessel vasculitis via the VEGF-Jagged1-Notch pathway. *Sci Transl Med* 2017;9(399). pii: eal3322.
152. Kong X, Ma L, Ji Z, et al. Pro-fibrotic effect of IL-6 via aortic adventitial fibroblasts indicates IL-6 as a treatment target in Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:62–72.
153. Li Y, Yang G, Yang X, et al. Nicotinic acid inhibits vascular inflammation via the SIRT1-dependent signaling pathway. *J Nutr Biochem* 2015;26:1338–47.
154. Sakai H, Oyama N, Kishimoto N, Takahashi M, Urasawa K, Tsutsui H. Revascularization of malignant coronary in-stent restenosis resulting from Takayasu's arteritis using sirolimus-eluting stents. *Int Heart J* 2006;47:795–801.

155. Furukawa Y, Tamura T, Toma M, et al. Sirolimus-eluting stent for in-stent restenosis of left main coronary artery in takayasu arteritis. *Circ J* 2005;69:752–5.
156. Terasawa A, Kondo K, Ishikawa S, Morimoto R, Tajika T, Hayashi Y. Sirolimus-eluting stent implantation for ostial stenosis of left main coronary artery after Bentall operation in aortitis syndrome. *J Cardiol* 2010;55:147–50.
157. Yokota K, Shimpo M, Iwata T, et al. A case of Takayasu arteritis with repeated coronary artery restenosis after drug-eluting stent implantation successfully treated with a combination of steroids. *Intern Med* 2012;51:739–43.
158. Cheeti A, Panginikkod S. Dermatomyositis and polymyositis. [Updated 2019 Feb 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532860/>
159. Xie QB, Liang Y, Yang M, Yang Y, Cen XM, Yin G. DEP-TOR-mTOR signaling is critical for lipid metabolism and inflammation homeostasis of lymphocytes in human PBMC culture. *J Immunol Res* 2017;2017:5252840.
160. Yin G, Wang Y, Cen XM, Yang Y, Yang M, Xie QB. Identification of palmitoleic acid controlled by mTOR signaling as a biomarker of polymyositis. *J Immunol Res* 2017;2017:3262384.
161. Shu X, Chen F, Peng Q, et al. Potential role of autophagy in T-cell survival in polymyositis and dermatomyositis. *Mol Med Rep* 2017;16:1180–8.
162. Prevel N, Allenbach Y, Klatzmann D, Salomon B, Benveniste O. Beneficial role of rapamycin in experimental autoimmune myositis. *PLoS One* 2013;8:e74450.
163. Nadiminti U, Arbiser JL. Rapamycin (sirolimus) as a steroid-sparing agent in dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2 Suppl 1):17–9.
164. Adi AH, Alturkmani H, Spock T, et al. Dermatomyositis paraneoplastic syndrome before symptomatic tonsillar squamous cell carcinoma: a case report. *Head Neck* 2015;37:E1–3.
165. Kaposztas Z, Etheridge WB, Kahan BD. Case report: successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disorder and quiescence of dermatomyositis with rituximab and sirolimus. *Transplant Proc* 2008;40(5):1744–6.
166. Chen G, Chen H, Wang C, et al. Rapamycin ameliorates kidney fibrosis by inhibiting the activation of mTOR signaling in interstitial macrophages and myofibroblasts. *PLoS One* 2012;7:e33626.
167. Zhu J, Wu J, Frizzell E, et al. Rapamycin inhibits hepatic stellate cell proliferation in vitro and limits fibrogenesis in an in vivo model of liver fibrosis. *Gastroenterology* 1999;117:1198–204.
168. Xu T1, Xie JY, Wang WM, Ren H, Chen N. Impact of rapamycin on peritoneal fibrosis and transport function. *Blood Purif* 2012;34:48–57.
169. Liu CF, Liu H, Fang Y, Jiang SH, Zhu JM, Ding XQ. Rapamycin reduces renal hypoxia, interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of unilateral ureteral obstruction. *Clin Invest Med* 2014;37:E142.
170. Shao X, Li M, Luo C, et al. Effects of rapamycin against paraquat-induced pulmonary fibrosis in mice. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015;16:52–61.
171. Jin X, Dai H, Ding K, Xu X, Pang B, Wang C. Rapamycin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats and the expression of metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 in lung tissue. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127:1304–9.
172. Yu SY, Liu L, Li P, Li J. Rapamycin inhibits the mTOR/p70S6K pathway and attenuates cardiac fibrosis in adriamycin-induced dilated cardiomyopathy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61:223–8.
173. Agarwal S, Cholok D, Loder S, et al. mTOR inhibition and BMP signaling act synergistically to reduce muscle fibrosis and improve myofiber regeneration. *JCI Insight* 2016;1(20):e89805.
174. Ge Y, Wu AL, Warnes C, et al. mTOR regulates skeletal muscle regeneration in vivo through kinase-dependent and kinase-independent mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;297:C1434–44.
175. Frost RA, Lang CH. mTOR signaling in skeletal muscle during sepsis and inflammation: where does it all go wrong? *Physiology (Bethesda)* 2011;26:83–96.
176. Mitroulis I, Kourtzelis I, Kambas K, Chrysanthopoulou A, Ritis K. Evidence for the involvement of mTOR inhibition and basal autophagy in familial Mediterranean fever phenotype. *Hum Immunol* 2011;72:135–8.
177. Latsoudis H, Mashreghi MF, Grün JR, et al. Differential expression of miR-4520a associated with pyrin mutations in familial Mediterranean fever (FMF). *J Cell Physiol* 2017;232: 1326–36.
178. Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-22 induced cell proliferation is regulated by PI3K/Akt/mTOR signaling cascade. *Cytokine* 2012;60:38–42.
179. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Atkuri KR, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Nerve growth factor: a key local regulator in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3243–52.
180. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. mTOR signaling cascade in psoriatic disease: double kinase mTOR inhibitor a novel therapeutic target. *Indian J Dermatol* 2014;59:67–70.
181. Sen HN, Larson TA, Meleth AD, Smith WM, Nussenblatt RB. Subconjunctival sirolimus for the treatment of chronic active anterior uveitis: results of a pilot trial. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1038–42.
182. Zou YC, Yang XW, Yuan SG, Zhang P, Li YK. Celestrol inhibits prostaglandin E2-induced proliferation and osteogenic differentiation of fibroblasts isolated from ankylosing spondylitis hip tissues in vitro. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:933–48.
183. Qin X, Jiang T, Liu S, et al. Effect of metformin on ossification and inflammation of fibroblasts in ankylosing spondylitis: an in vitro study. *J Cell Biochem* 2018;119:1074–82.
184. Hou C, Zhu M, Sun M, Lin Y. MicroRNA let-7i induced autophagy to protect T cell from apoptosis by targeting IGF1R. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;453:728–34.
185. Ye WF, Liu J, Wan L, et al. Effect of xinfeng capsule on as patients and their serum immunoglobulin subtypes and peripheral lymphocyte autophagy. [Article in Chinese] *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2016;36:310–6.
186. Wang Y, Luo J, Wang X, Yang B, Cui L. MicroRNA-199a-5p induced autophagy and inhibits the pathogenesis of ankylosing spondylitis by modulating the mTOR signaling via directly targeting Ras homolog enriched in brain (Rheb). *Cell Physiol Biochem* 2017;42:2481–91.
187. Navid F, Layh-Schmitt G, Sikora KA, Cougnoux A, Colbert RA. The role of autophagy in the degradation of misfolded HLA-B27 heavy chains. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:746–55.

188. Katsara O, Kolupaeva V. mTOR-mediated inactivation of 4E-BP1, an inhibitor of translation, precedes cartilage degeneration in rat osteoarthritic knees. *J Orthop Res* 2018;36:2728–35.
189. Vasheghani F, Zhang Y, Li YH, et al. PPAR γ deficiency results in severe, accelerated osteoarthritis associated with aberrant mTOR signalling in the articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 2015;74:569–78.
190. Zhang H, Wang H, Zeng C, et al. mTORC1 activation down-regulates FGFR3 and PTH/PTHrP receptor in articular chondrocytes to initiate osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25:952–63.
191. Zhang Y, Vasheghani F, Li YH, et al. Cartilage-specific deletion of mTOR upregulates autophagy and protects mice from osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1432–40.
192. Wang ZJ, Zhang HB, Chen C, Huang H, Liang JX. Effect of PPAR γ on AGEs-induced AKT/MTOR signaling-associated human chondrocytes autophagy. *Cell Biol Int* 2018;42:841–8.
193. Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Butein activates autophagy through AMPK/TSC2/ULK1/mTOR pathway to inhibit IL-6 expression in IL-1 β stimulated human chondrocytes. *Cell Physiol Biochem* 2018;49:932–46.
194. Shen C, Cai GQ, Peng JP, Chen XD. Autophagy protects chondrocytes from glucocorticoids-induced apoptosis via ROS/Akt/FOXO3 signaling. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:2279–87.
195. Sun W, Li Y, Wei S. miR-4262 regulates chondrocyte viability, apoptosis, autophagy by targeting SIRT1 and activating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in rats with osteoarthritis. *Exp Ther Med* 2018;15:1119–28.
196. Caramés B, Hasegawa A, Taniguchi N, Miyaki S, Blanco FJ, Lotz M. Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:575–81.
197. De Luna-Preitschopf A, Zwickl H, Nehrer S, Hengstschläger M, Mikula M. Rapamycin maintains the chondrocytic phenotype and interferes with inflammatory cytokine induced processes. *Int J Mol Sci* 2017;18(7). pii: E1494.
198. Li YS, Zhang FJ, Zeng C, et al. Autophagy in osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2016;83:143–8.
199. Cheng NT, Meng H, Ma LF, et al. Role of autophagy in the progression of osteoarthritis: the autophagy inhibitor, 3-methyladenine, aggravates the severity of experimental osteoarthritis. *Int J Mol Med* 2017;39:1224–32.
200. Sasaki H, Takayama K, Matsushita T, et al. Autophagy modulates osteoarthritis-related gene expression in human chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2012;64:1920–8.
201. Takayama K, Kawakami Y, Kobayashi M, et al. Local intra-articular injection of rapamycin delays articular cartilage degeneration in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:482.
202. Matsuzaki T, Matsushita T, Tabata Y, et al. Intra-articular administration of gelatin hydrogels incorporating rapamycin-micelles reduces the development of experimental osteoarthritis in a murine model. *Biomaterials* 2014;35:9904–11.
203. Cheng NT, Guo A, Cui YP. Intra-articular injection of torin 1 reduces degeneration of articular cartilage in a rabbit osteoarthritis model. *Bone Joint Res* 2016;5:218–24.
204. Qin N, Wei L, Li W, et al. Local intra-articular injection of resveratrol delays cartilage degeneration in C57BL/6 mice by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway. *J Pharmacol Sci* 2017;134:166–74.
205. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, Terkeltaub R. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. *J Immunol* 2005;174:5016–23.
206. Crişan TO, Cleophas MCP, Novakovic B, et al. Uric acid priming in human monocytes is driven by the AKT-PRAS40 autophagy pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:5485–90.
207. Liu R, Aupperle K, Terkeltaub R. Src family protein tyrosine kinase signaling mediates monosodium urate crystal-induced IL-8 expression by monocytic THP-1 cells. *J Leukoc Biol* 2001;70:961–8.
208. Allaey I, Marceau F, Poubelle PE. NLRP3 promotes autophagy of urate crystals phagocytized by human osteoblasts. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R176.
209. Rousseau LS, Paré G, Lachhab A, et al. S100A9 potentiates the activation of neutrophils by the etiological agent of gout, monosodium urate crystals. *J Leukoc Biol* 2017;102:805–13.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Bu yazının atf künyesi: Gümüş ZZ, Soypaçacı Z, Akar S. mTOR yolağı ve romatolojik hastalıklardaki rolü. *Ulus Romatol Derg* 2019;11(2):132–156.