

# Spondiloartrit patogenezi: Genetik yatkınlıktan entezite IL-17/IL-23 enflamasyon yolu

The inflammatory pathway of IL-17/IL-23 in the pathogenesis of spondyloarthritis: From genetic susceptibility to enthesitis

Ahmet Gül

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

## Öz

Spondiloartritler paylaşılan patogenezi mekanizmaları ve eklem ve eklem dışı klinik bulguları olan bir grup enflamatuvar hastalıktan oluşmaktadır. Spondiloartritler Sınıf 1 HLA alelleri ile kuvvetli ilişki gösterir. HLA ve HLA dışı genetik yatkınlık faktörlerine bağlı olarak artmış IL-23 üretilmesi ve IL-23R taşıyan hücrelerin artmış duyarlılığı sonucu özellikle entez yerlerinde yoğunlaşan IL-17 ve TNF aracılı bir enflamasyon yanıtıyla klinik bulgular gelişir. Enflamasyonda önemli yer tutan IL-17 sitokininin kaynağı hem edinsel, hem de doğal immün yanıtta görev alan hücrelerdir. Entez yerlerindeki enflamasyon bulgularının yeni kemik oluşumu ile iyileşmesi eklemlerde ankiloza ve hareket kısıtlanmasına yol açar. IL-23 ve IL-17 sitokinlerini hedefleyen tedavilerin deri, barsak ve entez yerlerinde farklı etkinlik göstermesi, enflamatuvar yanıtın hastalık alt gruplarında heterojen yapıda olduğuna işaret etmektedir ve hastaların fenotiplerine göre bireyselleştirilmiş tedavi uygulamaları için daha fazla bilgiye bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Spondiloartrit, HLA-B\*27, IL-23R, entezit, IL-17A, doğal lenfoid hücre 3 (ILC3)

## Abstract

Spondyloarthritis encompasses a group of inflammatory disorders characterized by shared pathogenic mechanisms and articular and extraarticular clinical manifestations. Spondyloarthritis is strongly associated with MHC Class I HLA alleles; and both HLA and non-HLA genetic susceptibility factors are associated with increased production of IL-23, increased sensitivity of IL-23R, and IL-17 and TNF associated inflammatory response developing mainly at the enthesal sites and leading to clinical manifestations. IL-17 plays the major role in the inflammatory response and produced by cells of the adaptive and innate immunity. New bone formation develops during the repair phase of enthesitis, which results in bony ankylosis and movement restrictions. Treatments aiming IL-23 and IL-17 cytokines reveals differing efficacy results in findings affecting skin, enthesitis and intestine, which suggest a heterogeneity in the regulation of inflammatory response at the tissue level. Further data are needed to plan a phenotype-based treatment aiming precision medicine in spondyloarthritis.

**Keywords:** Spondyloarthritis, HLA-B\*27, IL-23R, enthesitis, IL-17A, innate lymphoid cell 3 (ILC3)

## Giriş

Spondiloartritler toplumda sıkça görülen enflamatuvar eklem hastalıklarının önemli bir alt grubunu oluşturur. Bu grubun prototip hastalığı olarak bilinen ankilozan spondilit ve ilişkili hastalıklarla ilgili bilgiler arttıkça, paylaşılan patogenezi mekanizmaları ile eklem ve eklem dışı klinik bulgularla, reaktif artrit, psoriatik artrit ve enflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artritleri içeren, daha kapsayıcı “spondiloartrit” ifadesi tercih edilen bir isimlendirme olmuştur.<sup>[1-3]</sup> Bu kapsamda öncelikle aksiyal eklemleri etkileyen ankilozan spondilit hastalığı aksiyal spondiloartrit olarak tanımlanırken, periferik eklem tutulumu daha ön planda olan diğer spondiloartritler de

periferik spondiloartritler olarak sınıflandırılmaktadır. Her iki grupta da genetik yatkınlık zemininde, özellikle entez yerlerinde gelişen enflamasyonun hastalık bulgularından sorumlu olduğu görülmektedir.<sup>[4-8]</sup>

## Genetik Yatkınlık

Spondiloartritler multifaktöriyel bir patogeneze sahiptir. Çok sayıda gendeki varyantların oluşturduğu yatkınlık zemininde, değişik çevresel faktörlerin katkısı ile hastalığa özgü enflamatuvar yanıt gelişmektedir.<sup>[4,5]</sup>

Spondiloartritlerin patogenezi, özellikle aksiyal spondiloartritlerde genetik faktörlerin katkısı %90 düzeyindedir. Monozigot ikizlerde konkordans oranı %50-

## İletişim / Correspondence:

Ahmet Gül, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
E-posta: dr.agul001@gmail.com

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

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



75 gibi oldukça yüksek iken, dizigot ikizlerde bu oran %15 düzeyine inmektedir. Özellikle HLA-B\*27 pozitif olanlarda konkordans oranı artmaktadır.

Spondiloartrit grubunda paylaşılan genetik faktörler arasında sınıf 1 HLA alelleri ve IL-23R polimorfizmleri ön planda gelmektedir. HLA bölgesi spondiloartritlere genetik yatkınlığın %20-40'ından sorumludur. Genetik yatkınlık faktörleri arasında en güçlü ilişki HLA-B\*27 aleliyle olmaktadır. Özellikle aksiyal tutulumu olan hastalarda bu ilişki daha belirgindir. Bir sınıf 1 HLA aleli olması nedeniyle "artritogenik" peptidleri CD8 lenfositlere sunarak hastalığa neden olabileceği düşünülmüşse de, bu hipotezi destekleyen kanıtlar elde edilememiştir. HLA-B\*27 yavaş katlanan bir proteindir ve endoplazmik retikulum içerisinde oluşan peptidlerin antijen bağlanma oyuğuna uyumu oranında doğru katlanarak hücre yüzeyine çıkabilmektedir. HLA-B\*27 pozitif hastalarda gösterilmiş olan ERAP1 ilişkisi sayesinde, ERAP1 enziminin aktivitesine bağlı olarak oluşan peptidomun hastalık riskini belirlemede önemli katkı sağladığı anlaşılmıştır.

ERAP1 çok fonksiyonlu bir amino-peptidazdır ve endoplazmik retikulum içerisine giren hücre içi protein yıkım ürünlerini amino ucundan kırarak, HLA sınıf 1 alellerinin üzerinde sunulabilecek uygun uzunluğa getirir. Hastalıkla ilişkili ERAP1 haplotipinin enzim aktivitesini etkileyerek oluşturduğu peptidom, HLA-B\*27 molekülünün yapısını olumsuz etkilemekte ve bu durum katlanmamış protein yanıtının oluşturduğu enflamasyon ile sonuçlanmaktadır. Katlanmayan HLA-B\*27 ağır zincirleri 67. pozisyondaki sistein aminoasitlerinin oluşturduğu disülfid bağı ile homodimer oluşturabilmekte ve hücre yüzeyine kadar çıkıp, doğal katil hücre reseptörleri ile etkileşebilmektedir. Hem protein katlanma sorunları, hem de ağır zincir homodimerleri artmış IL-23 salınımı ile seyreden bir enflamasyon yanıtına neden olmaktadır.<sup>[4,5]</sup>

### HLA-Dışı Genler

Spondiloartritlerde yapılan genetik çalışmalar *IL-23R* genindeki varyantların ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve psoriasis için paylaşılan ortak genetik yatkınlık faktörü olduğunu ortaya çıkartmıştır.<sup>[6,7]</sup>

HLA-B\*27 ve diğer sınıf 1 alelleri ile ilişkili artmış IL-23 salınımı yanı sıra, *IL-23R* genindeki polimorfik bölgelerin reseptör duyarlılığını artırması sonucu, öncelikle IL-23/IL-17 yolunu etkileyen bir enflamasyon meydana gelmektedir. Dolayısı ile IL-23R ilişkisi, spondiloartritlerle ilişkili enflamasyon için önemli bir kontrol noktasını oluşturmaktadır.

IL-23 özellikle miyeloid kökenli hücrelerden salgılanır ve T hücrelerinin Th17 yönüne farklılaşım stabil hale gelmesinde rol oynar. Th17 hücreleri tarafından salgılanan IL-17A, spondiloartritlerin patogeneğinde önemli yer tutan deri ve barsak mukozası gibi bariyer bölgelerinin savunmasında görev yapar. IL-17 sitokini Th17 hücreleri dışında gamma-delta T hücreleri ve doğal lenfoid hücreler (ILC3) tarafında da üretilirler. Özellikle deri ve barsak mikrobiyotası ile etkileşim bu hücrelerin farklılaşımında ve IL-17 üretimlerinde katkı sağlar.

HLA dışı çok sayıda farklı gendeki polimorfizm de, CD8 (RUNX3, STAT3, TYK2) ve CD4 lenfositlerin (STAT3, TYK2), fibroblastların (TNIP1, TNFAIP3, TRAF3IP2) fonksiyonlarını ya da sitokinlerin ve reseptörlerinin (IL-6, IL-8, IL-1R2, TNFRSF1A) ifadelerini etkileyerek patogeneze katkıda bulunmaktadır.

### Entez Bölgeleri ve Enflamasyon

Spondiloartritlerde enflamatuvar bulgular özellikle entez yerlerinde gerçekleşmektedir.<sup>[8]</sup> Dolayısı ile eklem çevresindeki bağ, tendon ve kapsüllerin fibroz-kıkırdak bir yapı yardımıyla kemik doku ile birleşip kaynaştıkları yerdeki sinoviyo-entezal kompleksin özellikleri hastalık bulgularının gelişmesinde belirleyicidir. Entez yerlerinin kaslarla oluşan mekanik gücün kemiğe aktarıldığı ve hareketin sağlandığı bölgeler olarak maruz kaldıkları mekanik stresin hastalık patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Kanlanmayan entez dokusunun bağlanma bölgesinde kemik korteksinde oluşturduğu değişiklikler enflamasyon bulgularının odak noktalarından birisini oluşturur. Genetik yatkınlığın mekanik strese karşı uyarılma eşliğinin düşük olması ve artmış enflamasyon yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PGE<sub>2</sub> aracılığı ile kemik korteksinde kanlanma artmakta ve enflamasyondan sorumlu hücrelerin bölgede toplanması sağlanmaktadır. Bölgeye gelen hücrelerde IL23/IL-17 yolunun uyarılmış olması da kemikten başlayarak osteit ve entezit olarak enflamasyon yanıtının oluşmasında ve devamında belirleyici olmaktadır.

Hayvan modellerinde entez bölgelerinde ve aort kökünde IL-23R<sup>+</sup> doğal lenfoid hücrelerin (ILC3) bulunduğu ve artmış IL-23 sentezi varlığında bu hücrelerin yardımı ile entezitin uyarılabildiği görülmüştür.<sup>[9]</sup>

### IL-17 Sitokini Kaynakları

IL-17A sitokininin üretimi öncelikle Th17 yönünde farklılaşmış CD4<sup>+</sup> hücreler ile ilişkili görülürken, bugün doğal bağışıklık hücrelerinin de artmış IL-17 salgılanmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. Özellikle ILC3 doğal lenfositler entez bölgelerinde IL-23R ifade

eden hücreler olarak ön plana çıkarlar.<sup>[9]</sup> Bu hücrelerin yanı sıra, gamma delta T hücreleri ve miyeloid hücreler de IL-17 salgılayabilirler. Faset eklem biyopsilerinde IL-17 salgılayan hücrelerin önemli bir kısmının nötrofiller olduğu görülmüştür.<sup>[10]</sup>

### **İyileşme Süreci ve Yeni Kemik Oluşumu**

Spondiloartritlerde enflamasyon yanıtı olduğu yer ve baskın olan yollar açısından farklılık gösterdiği gibi, iyileşme süreci açısından da değişik özellikler taşır. Kemik dokuda enflamasyon sonucu oluşan hasar, yeni kemik oluşumu ile iyileşir. Özellikle entez bölgelerinde ILC3 hücrelerinden salgılanan IL-17 ve TNF enflamasyona neden olurken, IL-22 sitokini de kemikte yeniden yapılanmaya, periost ve entezde yeni kemik oluşumuna neden olur.<sup>[9]</sup> Bunun sonucunda vertebralarda entez yerlerinde ligamanlar boyunca gelişen sindesmofitler ile kemikler arası köprüleşmeler oluşur ve ankiloza bağlı hareket kısıtlılığı gelişir.

### **Cevrimsel Tıp ve Güncel Tedaviler**

Genetik ve immünolojik çalışmalar spondiloartritlerin patogeneğinde entezit ve IL-23/IL-17 enflamasyon yolunun önemini ortaya koymakla beraber, bu grup içerisinde sınıflandırılan hastalıklar arasında da bazı farklılıklar olduğu anlaşılmıştır. Patogenezleri incelendiğinde hem genetik, hem de fenotiplerdeki farklılıkların tedavi açısından da belirleyici olabileceği, bu özelliklere dikkat edilerek bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımının sağlanabileceği düşünülmektedir.<sup>[11]</sup> IL-17 spondiloartritlerin patogeneğinde enflamasyon yolunun son basamağında belirleyici olan sitokindir ve IL-17 etkisini bloke eden ilaçların tüm spektrum içerisinde etkili oldukları gösterilmiştir. Bununla beraber, özellikle IL-17 ve IL-23 sitokinlerini hedefleyen tedavilere yanıtta gözlenen farklılıklar patogenezdaki heterojenliğe dikkat çekmektedir.

IL-17 sitokini hedefleyen ilaçlar ile aksiyal ve periferik eklem tutulumunda ve psoriasis deri bulgularında olumlu yanıt alınmaktadır. Anti-IL-12/IL-23p40 ve anti-IL-23p19 monoklonal antikolar ile IL-23 sitokini hedefleyen ilaçlar eklem bulgularını tedavide etkili olmazken, özellikle psoriasis deri bulgularında çok etkili sonuçlar alınabilmektedir. Anti-IL-17 tedavisi ile barsak bulgularında etkili değilken, IL-23 blokajı enflamatuvar barsak hastalığında etkili olmaktadır.<sup>[11]</sup>

Miyeloid kökenli IL-23 sitokini deride doğrudan IL-17 üreten hücreler ile etkileşebilmektedir. Eklemlerde ve

entez dokularında ise IL-17 üreten hücrelerin mezenkimal dokularla etkileşimi gerekli olmaktadır. Bunun sonucunda IL-23 sitokininin bloke edilmesi, deri ve barsak bulgularını tedavide, enflamasyon yolunu daha yukarıdan engelleyerek etkili olabilmektedir. Entezit için ise, IL-23 blokajı mezenkimal hücreler ile etkileşimi engellemekte ve son basamaktaki IL-17 etkisi baskılanmadıkça eklem bulgularında etkili bir yanıt alınmamaktadır.

Sonuç olarak, patogeneze yönelik bilgilerimiz arttıkça daha etkili ve güvenli tedavilerin geliştirilmesinin ve spondiloartrit spektrumu içerisinde fenotip özelliklerine göre bireyselleştirilmiş tedavilerin yapılmasının mümkün olacağı düşünülmektedir.<sup>[12]</sup>

### **Kaynaklar**

1. van Tubergen A, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:253-61.
2. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15013.
3. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390:73-84.
4. Brown MA, Xu H, Li Z. Genetics and the axial spondyloarthritis spectrum. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 4):iv58-iv66.
5. Voruganti A, Bowness P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis. *Immunology* 2020;161:94-102.
6. Siebert S, McGucken A, McInnes IB. The IL-23/IL-17A axis in spondyloarthritis: therapeutics informing pathogenesis? *Curr Opin Rheumatol* 2020;32:349-56.
7. Taams LS, Steel KJA, Srenathan U, Burns LA, Kirkham BW. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:453-66.
8. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:731-41.
9. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8-enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069-76.
10. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R95.
11. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:747-57.
12. Pitzalis C, Choy EHS, Buch MH. Transforming clinical trials in rheumatology: towards patient-centric precision medicine. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:590-9.