

# Doğal İmmun Sistem: Erken İnflamatuvar Yanıtın Kontrolü

F. Aytül UYAR

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

## İnflamasyonun Fizyolojik Temeli

Fizyolojik olarak inflamasyonun temel işlevi, enfeksiyonu iyileştirerek veya doku hasarını tamir ederek homeostazisi korumaktır. İnflamatuvar yanıtı başlatan mekanizmaların, aynı anda inflamasyonu kontrol eden çeşitli düzenleyici mekanizmaları da başlatması sonucunda inflamasyonun süresi ve genişliği her aşamada aktif olarak kontrol altında tutulmaya çalışılır.

Ancak inflamatuvar reaksiyonun, şiddetli enfeksiyondaki gibi çok güçlü olması, dirençli mikroorganizma varlığındaki gibi uzaması ya da otoimmün veya allerjik reaksiyonlarda olduğu gibi uygunsuz olması halinde patoloji baskınlık kazanır.<sup>1</sup> Hatta bazı kronik enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi inflamatuvar yanıtın kendisi dokuya mikroorganizmadan daha fazla zarar verir. Kısaca, İnflamatuvar yanıtın, inflamasyonu tetikleyen etkene bağımlı olarak, farklı fizyolojik amacı ve patolojik sonucu olabilir.<sup>2</sup>

1. İnflamasyonu enfeksiyon tetiklediğinde, reaksiyonun fizyolojik amacı enfeksiyona karşı konak savunması olup, patolojik olarak otoimmünite, inflamatuvar doku hasarı veya sepsisle sonuçlanabilir.
2. İnflamasyon doku hasarına karşı oluştuğunda fizyolojik olarak doku tamir yanıtı verilirken, patolojik olarak fibrozis, metaplazi ve/veya tümör gelişimi görülebilir.
3. Doku stresi veya işlev bozukluğuna karşı gerçekleşen inflamatuvar yanıtın fizyolojik amacı aslında strese uyum sağlama ve homeostatik dengenin yeniden kurulması iken, patolojik olarak homeostatik ayar noktasında kayma sonucu hastalıklara ve/veya oto-inflamatuvar hastalıklara neden olabilir.

## İnflamasyon fizyopatolojisine genel bakış:

İnflamasyon, mikrobiyal enfeksiyon veya doku hasarı gibi zararlı uyaranların yok edilmesine yönelik koruyucu yanıtıdır. Temel olarak akut inflamatuvar yanıt, plazma ve lökosit gibi kan bileşenlerinin enfeksiyon veya hasar

yerine çekilmesinin koordinasyonundan oluşur.<sup>1</sup> Normal inflamasyon süreci, etkenin tanınması, lökositlerin enfeksiyon yerinde toplanması, mikroorganizmanın ortadan kaldırılması, inflamasyonun ortamdaki uzaklaştırılması ve homeostatik dengenin yeniden kurulmasını kapsar. İnflamasyonun ilk olarak tanınması, doku makrofajları, dendritik hücreler ve mast hücreleri tarafından gerçekleştirilir ve etken sessiz sedasız elimine edilmeye çalışılır. Bu basamakta eliminasyonun uzaması veya başarısızlığı durumunda yanıt da büyür. Bu hücrelerin salgıladıkları kemokin, sitokin, vazoaktif aminler, eikosanoidler ve proteolitik zincir ürünleri gibi araçların yapımı giderek artar. Bu araçlar, çoğunluğu nötrofil olmak üzere lökositleri ve plazma proteinlerini olay yerine çekerek bölgesel inflamatuvar eksuda oluşumunda rol alırlar. Doğrudan patojenle karşılaşma sonucu veya doku makrofajlarınca salgılanan sitokinlerin etkisi ile nötrofiller aktive olarak, fagositoz yapar ve granüllerindeki toksik içeriğin boşalması ile mikroorganizmanın ortadan kaldırılması süreci başlar. Granüllerdeki çok güçlü etkiye sahip olan reaktif oksijen ve nitrojen türleri, proteinaz 3, katepsin G ve elastaz gibi bileşikler, mikroorganizma ve hedef doku arasında ayırım yapamadığı için konak dokuda hasar oluşması da kaçınılmaz olur.<sup>1-3</sup>

Başarılı bir akut inflamatuvar yanıt, enfeksiyöz ajanın ortadan kaldırılması, eksudanın uzaklaştırılması (rezolüsyon) ve onarım ile sonuçlanır. Bu sürece makrofajlar aracılık ederler ve inflamasyonun aşamalarının her birinde olduğu gibi rezolüsyon aşamasında da, etkenin ortadan kaldırılmasını takiben inflamasyon pasif değil, aktif olarak düzenlenen bir program ile sona erdirilir. Bu olay, arasıdonik asit (omega 6 türevi yağ asidi) kökenli prostaglandinler ve lökotrienlerden oluşan pro-inflamatuvar lipid medyatörlerin sentezinin anti-inflamatuvar etkili lipoksin sentezine kayması sayesinde gerçekleşir. Lipoksin, nötrofil birikmesini inhibe ederken, monosit birikmesini aktive ederek ölü hücrelerin ve artıklarının ortamdaki uzaklaştırılmasını ve dokunun yeniden yapılanmasını başlatır. Ayrıca omega 3 türevi yağ asidinden sentezlenen resolvin ve protektin adındaki lipid med-

yatörler ve TGF- $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ) da rezolüsyonda önemli rol oynayan diğer anti-inflamatuvar maddelerdir.<sup>1,4</sup>

Akut inflamatuvar yanıt patojeni ortadan kaldıramazsa inflamasyon kalıcı hale gelir ve yeni özellikler kazanır. Nötrofiller yerine tabloya artık makrofajlar ve T lenfositler hakim olur. Etkin olan T hücre türüne göre, farklı karakterlerde inflamasyon oluşur. Kronik inflamasyonun bizzat kendisi, otoimmün yanıtı açacak doku hasarı da yapabilir. Ya da ortadan kaldırılamayan patojen, makrofajlarca oluşturulan granülom içinde izole edilerek konak korunmaya çalışılır.<sup>5</sup>

Sonuçta inflamatuvar yanıtın şiddetini ve süresini, birbirini tetikleyen, giderek güçlenen ve genişleyen reaksiyonların toplam sonucu belirler. Burada belirleyici olan, hem konak savunmasına hem de etkene ait koşullardır. Bu makalenin konusunu inflamatuvar yanıtın bütün aşamaları değil, inflamasyonu başlatan endojen veya eksojen etkenle ilk karşılaşma sonucu gerçekleşen erken immün yanıt oluşturmaktadır. Son yıllarda inflamasyonla giden pek çok hastalıkla bu aşamanın düzenlenmesini etkileyen genetik veya yapısal bozukluklar arasında çeşitli bağlantılar olduğu anlaşılmıştır.

### Erken inflamatuvar yanıt

İnflamasyon yanıtını başlatacak uyarılar eksojen veya endojen kaynaklı olabilir. Eksojen uyarılar mikroorganizmanın patojenle ilişkili moleküler yapıları (*PAMPs: pathojen-associated molecular patterns*) ve virülans faktörleridir. *PAMP*'lar, patojenik ya da komensal olmasına bakılmaksızın, belirli bir sınıf mikrobiyal ajanda ortak olan ve konakta bulunmayan yapılardır. Konak hücre yüzeyinde ise bunları tanıyan sirke sineğinin Toll reseptörlerine benzer reseptörler (TLR) vardır. Burada önemli olan konu, komensal bakterilerin TLR'ler aracılığı ile inflamasyonu başlatabilme özelliğinin bulunması, ancak bunun barsak florasında olduğu gibi çok çeşitli mekanizmalarla aktif olarak baskılanıyor olmasıdır. Virülans faktörleri ise *PAMP*'lardan farklı olarak patojene özgüdürler ve konakta onları tanıyan özgün reseptörleri

bulunmaz. Aktivitelerine bağlı olarak konak doku üzerindeki yan etkileri ile inflamasyonu başlatırlar.<sup>2,3</sup> Konak doku makrofajları, değişikliklere duyarlı hücre içi moleküler sistemlere de sahiptir. Bunlar NOD (*nucleotide-binding oligomerisation-domain protein*) benzeri reseptörler (NLR'ler) dir. Allerjenler, iritanlar, yabancı cisimler ve toksik bileşikler gibi mikrobiyal kaynaklı olmayan çeşitli eksojen uyarılar da inflamasyon yanıtı başlatabilirler. Endojen kaynaklı inflamasyon başlatan etkenler ise hücre, doku, plazma veya ekstraselüler matriksten kaynaklanabilir. Endojen sinyalin ortaya çıkış nedenlerinin başında dokuda stres, hasar veya bozukluk gelmekle birlikte bu sinyallerin özellikleri tam olarak bilinmemektedir.

Doku makrofajları, dendritik hücre veya mast hücreleri, ürettikleri pro-inflamatuvar mediyatör aracılığı ile lökositler, endotel hücreleri ve fibroblast gibi farklı hücrelerin yanıtına katılmasını sağlarlar. En önemli pro-inflamatuvar mediyatörler İL-1 ve TNF- $\alpha$  olup, endotel, fibroblast ve nötrofillere özgü etkilerinin yanında sistemik etki de gösterirler. Böylece inflamatuvar yanıtın bir sonraki basamağı endotele lökosit tutunmasındaki artış, endotelde PGI<sub>2</sub> sentezi, İL-1, İL-8, İL-6, PDGF üretimi ve antikoagülan aktivitede artış, fibroblast proliferasyonunun hızlanması ve bu hücrelerde PGE ve kollajen sentezi, kollejenaz ve proteaz aktivitesinde artış, lökositlerde İL-1ve İL-6 gibi sitokin üretiminde artış ile devam eder. Ateş, uyumaya meyil, iştah azalması, akut faz proteinlerinin artması ise sistemik etkileri sonucu gerçekleşir.<sup>1</sup>

Erken yanıtın şiddeti veya uzaması, etkenin özelliğine bağlı olduğu kadar doğal immün sistem hücrelerinin uygun çalışıp çalışmamasına da bağlıdır. Son yıllarda inflamasyonla seyreden hastalıklarda yapılan genetik araştırmalar, bu konuyla ilgili hayvan modellerinden elde edilen bilgiler ve ilaç çalışmalarındaki başarılar, erken yanıt aşamanın uzaması veya abartılı olmasına yol açan yapısal bozukların otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların fizyopatolojisinde önemini ortaya koymaktadır.<sup>5-7</sup> Ancak, TNF- $\alpha$  veya reseptörünün antagonisti olarak kullanılan *Infliximab*, *Adalimumab* ve *Etanercept* gibi ilaçların romatoid artrit, psöriazis, ankilozan spondilit ve inflamatuvar

**Tablo 1:** Erken inflamatuvar yanıt kontrol bozukluğu ile ilişkili otoinflamatuvar hastalıklar

Moleküler mekanizma	İlgili protein	İlişkili hastalıklar	Bilinen patojenik uyarı
İL-1b aktivasyonu (inflamazomopatiler)	pirin	Ailevi Akdeniz Ateşi	
	NALP3(kiryopirin, NLRP3, PYPAF1)	Kiryopirin ile ilişkili periyodik sendromlar: FCAS MWS NOMID/CINCA	
	Kompleks ?	Gut,	ürik asit
	Kompleks ?	Yabancı gut	CPPD
NF-kB aktivasyonu	NOD1	Astım	
	NOD2	Chron hastalığı Blau sendromu	

FCAS: Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom, MWS: Muckle-Wells sendromu, NOMID: Yenidoğanın multisistem inflamatuvar hastalığı ve CINCA: Kronik nörolojik kutanöz ve artiküler sendrom.

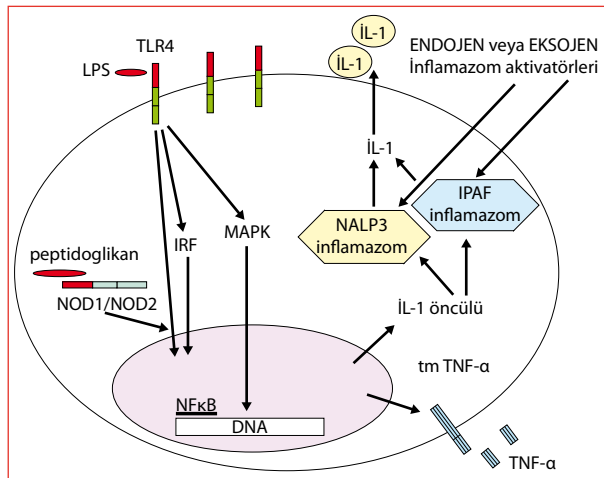
barsak hastalığı gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde başarılı olması, bu konudaki çalışmalarını daha çok TNF- $\alpha$ 'nın etki mekanizmasının araştırılmasına kaydırmıştır. Ayrıca, TNF- $\alpha$ -reseptör ilişkisinin embriyonik gelişim sırasında işlevsel önemi, TNF- $\alpha$  geninin çıkarılması veya yapısında önemli değişikliklerin yapılmasının gerektiği hayvan çalışmalarını şimdilik sınırlandırmaktadır.<sup>6</sup> Bu nedenle, TNF- $\alpha$  yapımının hücre içinde nasıl düzenlendiği ile ilgili az sayıda literatür bulgusu vardır. Diğer taraftan, İL-1 üretimi ve salgılanmasını düzenlenmesini bozan genetik değişikliklerin FMF, gut, Crohn hastalığı gibi otoinflamatuar hastalıklarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.<sup>7</sup> (Tablo 1) Bu hastalıkların fizyopatolojisinin hücresel düzeyde açıklanması nedeniyle, mekanizmayı kavrayabilmek için İL-1 üretiminin moleküler düzenlenmesine biraz daha yakından bakmak gerekmektedir.

### Eksojen ve endojen etkenin tanınması

Doğal immün sistem hücreleri, sahip oldukları örgü tanıyan reseptörleri aracılığı ile mikroorganizmaya özgü moleküler yapıları (PAMP) tanırlar. Sirke sineğinin Toll reseptörlerine benzer reseptörler (Toll-like receptors: TLR) ve NOD (nucleotide-binding oligomerization-domain protein) benzeri reseptörler (NLR'ler), en iyi bilinenleridir.

#### a. Toll benzeri reseptörler (TLR):

İmmün sistemin pek çok hücresinde bulunurlar ve yalnızca mikroorganizmaya özgü yapıları tanırlar. Örneğin, hücre yüzeyinde yer alan TLR4, lipopolisakkarite (LPS); TLR2, peptidoglikan, lipoteik asit ve zimosana; ve TLR5 flagelline duyarlı iken; endozomal/lizozomal kompartmanda bulunan TLR3, çift zincirli RNA'ya; TLR7 ve 8 tek zincirli RNA'ya; ve TLR9, metillenmemiş DNA CpG lerine duyarlıdır.<sup>5</sup> Bu reseptörler birbirinden farklı hücre içi sinyal yollarını aktive ederler. Bu aşamada inflamasyonun sınırlandırılması da yine hücre içinde TLR sinyal yolunun kontrolü ile sağlanmaktadır. Bu bağlamda, en iyi bilinen örneklerden biri TLR4'ün aktivasyonu sonucu



**Şekil 1:** Makrofajın TLR, NOD1/NOD2 ve inflamazom aktivasyonu yapan uyarılara yanıt olarak pro-inflamatuar sitokin üretmesi ve salgılaması (tm TNF $\alpha$ : TNF $\alpha$ 'nın membrana bağlı hali)

gerçekleşen inflamatuvar yanıtın mekanizmasıdır.<sup>8</sup> TLR ailesinin prototipik bir üyesi olan TLR4 bir lipopolisakkarit (LPS) reseptörüdür. TLR4 uyarısı hücre içi MAP kinazlar, NF $\kappa$ B ve IRF gibi çeşitli sinyal yollarını aktive eder. Bu yollardan ilk ikisi inflamatuvar sitokin üretimini sağlayan genlerin, üçüncüsü ise tip I interferon üretimini sağlayan genlerin transkripsiyonunun başlamasında rol alırlar. TLR4 sinyal yolunun aktivasyonu aynı zamanda inflamasyonun kontrolünü sağlayan hücre içi negatif geribildirim yollarını da aktive etmektedir. Tekrarlayan LPS uyarısının inflamasyon yanıtını azalttığı, yani LPS'e tolerans geliştiği yaklaşık bir asırdır bilinmektedir. LPS-TLR4 yolunun ilk karşılaşmada bir yandan inflamatuvar yanıtı oluşturan mediyatörlerin üretimini artırırken aynı zamanda hücrede epigenetik (DNA dizisindeki değişikliklerle açıklanamayan, mitoz veya mayoz yoluyla kalıtılan gen ifadesi değişiklikleri) düzenlemeleri de başlattığı böylece takip eden uyarılarda yanıtın giderek azaldığı düşünülmektedir. İn vivo koşullarda LPS toleransının enfeksiyona yatkınlığa mı yoksa dirence mi yol açabileceği sorusunun yanıtlanması önemlidir. Septik şokta LPS'in kanda aşırı yükselmesi İL-1, TNF $\alpha$  ve İL-6 miktarında da aşırı artışa yol açmaktadır. Bu sitokinler sistematik olarak endoteli aktive ederek vasküler yapının bozulmasına ve damardan sızmaya neden olmaktadır. Diğer yandan septik şoktaki gibi yaygın sistemik etkiye yol açmayacak miktardaki fizyolojik LPS toleransının mikrobiyal aktiviteyi artırabileceği üzerinde durulmaktadır.<sup>8</sup>

#### b. NOD benzeri reseptörler (NLR):

Sitoplazmik patojen sensörleri olan NOD/CARD ailesinin bugüne kadar 20'den fazla üyesi bildirilmiştir. Bunlardan işlevleri en çok bilinenler NOD1, NOD2, İPAF ve NALP3 proteinleridir.<sup>9</sup> Bu moleküllerinin sitoplazmada bulunmaları endozom/lizozomdan kurtulan veya invazyonla hücre içine giren patojenlere ait moleküler yapıları tanımlarını sağlar. Çoğu zaman TLR'lerle birlikte çalışan NOD1 ve NOD2 molekülleri, NF $\kappa$ B aktivasyonu yaparak proinflamatuar sitokin ve öncüllerinin üretimini artırırken, İPAF veya NALP3 proteinleri inflamatuvar kaspazları aktive eder ve hazır olan öncüllerinden İL-1 $\beta$  ve İL-18 gibi inflamatuvar sitokinleri keserek onların aktif şekillerine dönüşmelerini sağlarlar (Şekil 1). Sitoplazmadaki kaspaz aktivasyonu sonucu sitokinleri aktif şekle dönüştüren bu enzimatik sistemlere inflamazomlar denilmektedir.<sup>3,9</sup>

**NOD1 ve NOD2:** Yapısal olarak birbirine benzeyen bu moleküller bir uçlarında TLR'lerde de bulunan ve PAMP'ları tanıyan lösinden zengin tekrarlar (LRR'ler) içerirler. Bu proteinlere patojene ait ligandın bağlanması hücre içi ortak sinyal yolu aktivasyonu sonucu MAPK ve NF- $\kappa$ B aktivasyonuna yol açarlar. Her iki NOD proteini de bakteri hücre duvarına özgü peptidoglikandan kaynaklanan peptidlere duyarlıdır. Bu peptidlerin bakterinin yıkımı sırasında veya bakteri duvarı yenilenirken ortaya çıktığı düşünülmektedir. İn vitro deneyler, NOD1 veya NOD2'nin yalnızca hücre içine invazyon yapan patojene özgü olmayıp, invazyon yapamayan patojenlere özgü yapılara da duyarlı olduklarını ortaya çıkarmıştır. Örne-

ğın, NOD1'in invazyon yapmadığı bilinen *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı oluşturulan immün yanıtta rol oynadığı gösterilmiştir. NOD1, tüm gram-negatif bakterilerde bulunan diaminofilik asit içeren peptidoglikan türevi peptidlere duyarlı olup, *Chlamydia*, *Shigella*, *Escherichia coli* ve *Campylobacter*'e yanıt vermektedir. NOD2 ise, daha geniş bakteri grubuna özgü olan ve yine peptidoglikan kaynaklı muramil dipeptidlere duyarlıdır ve *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella*, *Listeria* ve *Streptococcus* ile aktive olabilmektedir.<sup>9</sup>

Son yıllarda NOD1 ve NOD2 moleküllerinde işlev kaybına veya fazladan aktivasyona yol açan genetik değişimlerin çeşitli hastalıklarla ilişkisi tanımlanmıştır. NOD2'nin mikroorganizmayı tanıyan LRR bölgesinde yer alan ve yapısal olarak aminoasit değişimine yol açan mutasyonun Crohn Hastalığına yakınlıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarının monositleri muramildipeptidle uyarıldığında NFκB aktivasyonunun bozulduğu ve proinflamatuvar sitokin yapımının azaldığı görülmüştür.<sup>10,11</sup> Halen NOD2 mutasyonlarının Crohn hastalığı etyopatogenezindeki rolü tam olarak bilinmemekte ancak, bariyer özelliği taşıyan barsak hücrelerindeki β defensin gibi çeşitli bakterisidal aktivite gösteren moleküllerin üretimini bozulabileceği üzerinde durulmaktadır. Crohn Hastalığından başka NOD2 fonksiyon kaybının atopik dermatit ile de ilişkili olduğu, diğer yandan NOD2 aktivite artışının ise Blau sendromu ve erken başlangıçlı sarkoidozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. NOD1 mutasyonu ile astım arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Akciğer epitel hücrelerinin yüzeylerinde bakteriyel kökenli lipopolisakaritleri tanıyacak TLR4 molekülü ifade edemedikleri, ancak sitoplazmalarında bulunan NOD1 ile bakteriyel kökenli yapıları tanıyarak İL-8 salgılayabildikleri bilinmektedir. Ayrıca bu hücrelerde NOD2 ve NALP3 gibi diğer hücre içi NLR moleküllerin var olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup>

**IPAF ve NALP3:** Her iki molekül de sitoplazmada inflamatuvar sitokin öncüllerini keserek aktif şekle dönüştüren kaspazları aktive eden inflamazomlarda yer alırlar. Eskiden İL-1β konverting enzim olarak bilinen kaspaz-1 bunun için örnek verilebilir. Kaspaz-1, yalnız İL-1'e özgü değildir ve şu ana kadar çeşitli hücre tiplerinde 40'tan fazla hücresel substratı tanımlanmıştır. Aktin, pirin, kaspaz-7 gibi substratlardan başka glikoliz enzimlerinden aldolaz, gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz, piruvat kinaz gibi enzimleri aktive etmektedir.<sup>12</sup>

İnflamazomlardan IPAF, *Salmonella tryphimurium* ve *Legionella pneumophila* flagellasına duyarlıdır. NALP3 (*Cyropyrin*) inflamazom aktivasyonuna neden olan çok farklı uyaran tipleri bildirilmiştir. LPS, peptidoglikan, asbest, silika, bakteriyel RNA ve antiviral bileşikler olan imidazokinolinler R837 ve R848 gibi eksojen kaynaklı etkenlerin yanı sıra monosodyum ürat ve kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri gibi endojen kaynaklı bileşiklerin de NALP3 inflamazom aktivasyonu yaptığı bilinmektedir.<sup>12,13</sup> Bununla birlikte, NALP3 proteinlerinin endojen veya eksojen ligandlarla fiziksel olarak doğrudan bağlandığına dair herhangi bir veriye rastlanmamıştır.

Hücre stresi ve parçalanması sırasında açığa çıkan endojen moleküller de yine inflamazom aktivasyonu yaparlar. Nekrotik hücre ölümünde hücre membranının parçalanması sonucu ATP, K<sup>+</sup>, ürik asit, HMGB1 (*high-mobility group box 1 protein*) ve S100 kalsiyum bağlayan protein ailesi üyeleri gibi hücre içine özgü bileşikler dokuya dağılır. ATP, makrofaj membranındaki P2X<sub>7</sub> gibi purinreseptörlere bağlanır, K<sup>+</sup> kanallarının açılarak makrofaj dışına K<sup>+</sup> çıkışına yol açar. K<sup>+</sup> çıkışı diğer sinyallerle birlikte NALP3 inflamazom aktivasyonuna yol açar.<sup>2,12</sup>

Doku hasarı oluşturan endojen kaynaklar, kronik inflamasyona da yol açabilirler. Bu tür kaynakların başında gut hastalığı etkeni monosodyum ürat ve psödogut hastalığı etkeni kalsiyum pirofosfat dihidrat kristalleri gelmektedir. Bu kristallerin fagositozunun NALP3 inflamazom aktivasyonu yaparak inflamatuvar yanıtı başlatmaları bilinmektedir.<sup>2</sup>

İnflamazom sistemlerindeki yapısal bozuklukların bir grup otoinflamatuvar hastalıkla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. İlk olarak kryopirin ile ilişkili periyodik sendromlar adı altında yer alan çeşitli genetik hastalıkların NALP3'ü kodlayan gendeki mutasyonlarla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bunu İL-1β artışıyla giden Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) ve diğerleri izlemiştir.<sup>7,12</sup> FMF fizyopatolojisi NALP3 inflamazom aktivasyonunun fizyolojik negatif düzenlenmesini bozan yapısal değişiklikle izah edilmektedir.

## Gelecekte Beklenenler

İnflamasyon kontrolü ile ilgili bilgiler hızla çoğalmaktadır. Enfeksiyonda olduğu gibi etkenin bilinmesi çalışmalarını nispeten kolaylaştırmakla birlikte, hücre içi mekanizmaları çözmek oldukça çaba ve uzun zaman gerektirmektedir. Gerek otoinflamatuvar gerekse otoimmün hastalıklara yakınlıkla ilgili çok çeşitli genetik farklılıklar tarif edilmekle birlikte, bu hastalıkların etyopatogenezlerinde multigenetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları kabul edilmektedir. Günümüzde çevresel koşulların moleküler düzeydeki etkileri epigenetik düzenlenmelerle açıklanmaktadır. LPS toleransında olduğu gibi hücre yanıtının genetik olarak değişmesi gibi. DNA aşaması normal olup, endoplazmik retikulum stresinde olduğu gibi işlevsel olarak bozuk moleküller veya inflamazomda olduğu gibi sitoplazmadaki sinyal yollarını etkileyen anormal hücresel koşulların aydınlatılması da gelecekte beklenen konulardandır.

## Kaynaklar

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins Basic Pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
2. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature. 2008; 454: 428-35.
3. Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. J Clin Invest. 2008; 118: 413-20.
4. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. Nat Rev Immunol. 2008; 8: 349-61.
5. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology: the immune system in health and disease. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005.

6. Kruglov AA, Kuchmiy A, Grivennikov SI et al. Physiological functions of tumor necrosis factor and the consequences of its pathologic overexpression or blockade: mouse models. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19: 231-44
7. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. *Horror aut inflammaticus*: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 621-68.
8. Foster SL, Medzhitov R. Gene-specific control of the TLR-induced inflammatory response. *Clin Immunol.* 2009; 130: 7-15.
9. Rietdijk ST, Burwell T, Bertin J, Coyle AJ. Sensing intracellular pathogens-NOD-like receptors. *Curr Opin Pharmacol.* 2008; 8: 261-6.
10. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001; 411: 599-603.
11. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001; 411: 603-6.
12. McIntire CR, Yeretssian G, Saleh M. Inflammasomes in infection and inflammation. *Apoptosis.* 2009; 14: 522-35.
13. Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science.* 2008; 320: 674-7.