

Bölüm 10

Sistemik Hastalıklarla İlişkili Bağışıklık Değişikliği bulunan Hastalarda Nöroimmün Biyolojik Yanıtlar Nasıl İzlenir

Çeviri: Dr. Yusuf TAMAM

Özet

Kanser ve otoimmün hastalıklar dahil sistemik hastalıklar bulunan hastaların klinik yönetiminde, kanser ve otoimmünitenin patogenezinde sitokin ağının oynadığı temel rolün çok iyi bilinmesine karşın hastaların biyolojik immüno-inflamatuvar yanıtından ziyade sadece tek bir hastalıkla ilişkisi olan belirteçlerin değerlendirilmesi genellikle yeterli bulunmaktadır. Kanser ilerlemesi karşımıza IL-2 ve IL-12 dahil ana antitümör sitokinlerin kan düzeylerinde ilerleyici bir düşme; IL-6, TNF-alfa ve IL-1-beta dahil yangıçıl sitokinlerin ve TGF-beta ve IL-10 gibi immüno-supresif sitokinlerin düzeylerinde bir artışla birlikte olmaktadır. Öte yandan, otoimmün hastalıkların şiddetinin, kanda yüksek düzeyde IL-17, TNF-alfa, IL-6, IL-1-beta, IFN-gamma ve IL-18'in fazla miktarda bulunması ve buna TGF-beta ve IL-10'un düşük düzeylerinin eşlik etmesi halinde daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Öte yandan, aşırı pahalı olmaları ve tek tek sitokinlerin salgılanmasına ilişkin verilerin analizinin karmaşık olması nedeniyle lenfositin indükte ettiği bağışıklık aktivasyonu ile monosit-makrofaj aracılı immüno-supresyon arasındaki ilişkinin yakın tarihlerde basit bir lenfosit/monosit oranı (LMR) ile ifade edilebileceği kanıtlanmıştır. Düşük LMR değerlerinin kanserde ve otoimmün hastalıklarda, denetim altında olan bir hastalıkta prognozun kötü oluşu ile korelasyon gösterdiğini kanıtlanmıştır. Üstelik, in vivo immüno-inflamatuvar yanıt fizyolojik olarak nöroendokrin bir modülasyon altında tutulduğundan hastanın biyolojik yanıtının değerlendirilmesi için, hipotalamo-hipofizo-adrenal eksen ve epifizden oluşan, bağışıklık yanıtlarının nöroendokrin modülasyonuna katılan en az iki ana nöroendokrin çatının işlevlerinin araştırılması gerekir, zira kortizol ve epifiz hormonu melatoninin fizyolojik sirkadiyen ritimlerinin kaybı sanki insandaki sistemik hastalıklarda daha kötü bir prognoz ile birliktelik göstermektedir.

Anahtar sözcükler Otoimmünite, Biyolojik yanıt, Kanser, Kannabinoid sistem, Sitokin ağı, İmmünoterapi, Lenfosit/monosit oranı, Melatonin, Nöroimmünomodülasyon, Opioid sistemi, Epifiz, Senkronizasyon

basit bir monosit sayımı ile gösterdiği. Yani immünosüpresif ve immünostimülator sitokinler arasındaki etkileşim basit bir LMR değerinde bir araya getirilebilir. Tek bir hastada görülen yangı yanıtının ana kaynağını idantife etmede kan düzeyinin saptanmasında yarar olabilen sitokinler potansiyel süpresif ve stimulator immün etkileri nedeniyle IL-10 ve esas olarak, IL-6 ve IL-1-beta salınması üzerinden giden makrofajların aracılık ettiği en eski yangı yanıtına alternatif bir yangıcı yanıt kaynağı olan IL-17'dir. Sonuç olarak günümüzde, hastalığın klinik seyri sırasında sitokin ağını klinik olarak araştırıp izleyemeyecek merkezlerde insan sistemik hastalıklarının gerçek patogenezi ve bunların pronozunu anlamak olanaksızdır. Buradaki tek sorun, çok fazla ve çoğu kez birbiriyle çelişkili immün parametreleri analiz etme riskine eşlenik çok sayıda sitokin düzeyi ve lenfosit alt-takımını saptamaya bağlı aşırı sağlık harcamalarından kaçınmak için farklı patolojilerle ilintili biyolojik yanıtta temel olabilecek biyobelirteci belirlemektir. Dolayısı ile, sitokin ağının araştırılması birçok sitokinin saptanmasını gerektirecek olursa bu işin, sistemik hastalıklardaki sitokinle bağlantılı immün değişikliklerin esas olarak yangıcı ve yangı-karşıtı sitokinler arasındaki dengeye dayandırılması önemli olup keza, klinik bakış açısından insan sistemik hastalıklarının klinik seyrini izlemede ucuz ve rutin bir biyobelirteç olan LMR değerlerinin saptanmasının yeterli olabileceğinin anımsanması önem taşımaktadır. Nitekim düşük LMR değerleri, neoplastik hastalıklarda görüldüğü gibi T lenfosit işlevinde bir azalma ve buna eşlenik olarak makrofaj-T reg hücre sistem aktivitesinde bir artışı işaret ederken normal veya artmış LMR değerleri, otoimmün hastalıklarda görüldüğü şekilde hem lenfosit hem makrofaj sistemlerinde eş zamanlı bir aktivite artışını ifade edecektir [34]. Neoplastik ve otoimmün hastalıkların klinik seyri sırasında her bir hastaya bu durumun ve LMR değerlerini izlemenin öneminin açıklanması, hastalarla olan tıbbi ve insani ilişkileri daha iyiye götürecektir ve hastalar hastalıkları ile birlikte yaşamlarını sürdürürken çok daha aktif ve bilinçli olacaklardır.

Kaynaklar

1. Rubinow DR (1987) Brain, behaviour and immunity: an interactive system. *J Natl Cancer Invest Monogr* 10:79-82
2. Zou W (2006) Regulatory T cells, tumor immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 6:295-307
3. Antony MH (2003) Psychoneuroimmunology of cancer. *Brain Behav Immun* 17:84-91
4. Besedovsky HO, Sorkin E, Muller I (1975) Hormonal changes during immune response. *Proc Soc Exp Biol Med* 150:466-471
5. Lissoni P, Resentini M, Mauri R et al (1986) Effects of tetrahydrocannabinol on melatonin secretion in man. *Horm Metab Res* 18:77-78
6. Mestroni GJM (1993) The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 14:1-10
7. Brzezinski A (1997) Melatonin in humans. *N Engl J Med* 336:186-195
8. Banks RE, Patel PM, Selby PJ (1995) Interleukin-12: a new clinical player in cytokine therapy. *Br J Cancer* 71:655-659

9. Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ et al (1982) Lymphokine-activated killer cell phenomenon. *J Exp Med* 155:1823–1841
10. Mantovani A, Allavena P, Sica A et al (2008) Cancer-related inflammation. *Nature* 454:436–444
11. Kim R, Emi M, Tanabe K et al (2004) The role of Fas ligand and transforming growth factor beta in tumor progression. *Cancer* 100:2281–2291
12. Manfredi B, Sacerdote P, Bianchi M (1993) Evidence for an opioid inhibitory tone on T cell proliferation. *J Neuroimmunol* 44:43–46
13. Grotehnermen F (2004) Pharmacology of cannabinoids. *Neuroendocrinol Lett* 25:14–23
14. Aswell S, Janetka JW, Zabludoff K (2008) Keeping checkpoint kinase in line: new selective inhibitors in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 17:1331–1340
15. Chen J, Jiang CC, Jin L, Zhang XD (2016) Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signaling in cancer. *Ann Oncol* 27:409–416
16. Miller RA (1996) The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 273:70–74
17. Riley V (1981) Psychoneuroendocrine influence on immunocompetence and neoplasia. *Science* 212:1100–1109
18. Mormont MC, Levi D (1997) Circadian system alterations during cancer processes: a review. *Int J Cancer* 70:241–247
19. Lissoni P, Messina G, Balestra A et al (2008) Efficacy of cancer chemotherapy in relation to synchronization of cortisol rhythm, immune status and psychospiritual profile in metastatic non-small cell lung cancer. *In Vivo* 22:257–262
20. Bartsch C, Bartsch H (1999) Melatonin in cancer patients and in tumor-bearing animals. *Adv Exp Med Biol* 467:247–264
21. Brivio F, Fumagalli L, Fumagalli G et al (2010) Synchronization of cortisol circadian rhythm by the pineal hormone melatonin in untreatable metastatic solid tumor patients and its possible prognostic significance on tumor progression. *In Vivo* 24:239–242
22. Lissoni P (1996) Prognostic markers in interleukin-2 therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 11:285–287
23. Fumagalli L, Lissoni P, Di Felice G (1999) Pretreatment serum markers and lymphocyte response to interleukin-2 therapy. *Br J Cancer* 80:407–411
24. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK (2009) IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 27:485–517
25. Dinarello CA (2007) Interleukin-18 in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin Nephrol* 27:98–114
26. Tian Y, Yuan C, Ma D et al (2011) IL-21 and IL-12 inhibit differentiation of T reg and TH17 cells and enhance cytotoxicity of peripheral blood mononuclear cells in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 21:1672–1678
27. Dennis KL, Blatner NR, Gounari F, Khazaie K (2013) Current status of IL-10 and regulatory T-cells in cancer. *Curr Opin Oncol* 25:637–645
28. Brivio F, Fumagalli L, Parolini D et al (2008) T-helper/T-regulatory lymphocyte ratio as a new immunobiological index to quantify the anticancer immune status in cancer patients. *In Vivo* 22:647–650
29. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 295:883–899
30. Eo WK, Chang HJ, Kwon SH et al (2016) The lymphocyte-to-monocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of ovarian cancer. *J Cancer* 7:289–296
31. Lewis JW, Shavit Y, Terman GV (1983) Apparent involvement of opioids peptides in stress-induced enhancement of tumor growth. *Peptides* 4:635–638
32. Hassan ATM, Hassan ZM, Moazzeni SM (2009) Naloxone can improve the antitumor immunity by reducing the CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in BALB/c mice. *Int J Immunopharmacol* 9:1381–1386
33. McIsaac WM (1961) Formation of 1-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-carboline under physiological conditions. *Biochem Biophys Acta* 52:607–610
34. Lissoni P, Messina G, Tantarelli R et al (2017) The psychoneuroimmunotherapy of human immune-mediated systemic diseases, including cancer and autoimmune. *J Mol Oncol Res* 1 (1):7–13
35. Lissoni P (1999) The pineal gland as central regulator of cytokine network. *Neuroendocrinol Lett* 20:343–349

36. Maccarone M, Valensise H, BariMet al (2001) Progesterone up-regulates anandamide hydrolase in human lymphocytes: role of cytokines and implication in fertility. *J Immunol* 166:7183–7189
37. Candelari PV, Rampoldi A, Harbuzariv A et al (2017) Leptin signaling and cancer chemoresistance: perspectives. *Word J Clin Oncol* 8:106–119
38. Tesar BM, Shirali AC, Walker WE et al (2009) Aging augments IL-17 T-cell alloimmune responses. *Am J Transplant* 9:54–63
39. Dejaco C, Duftner C, Schirmer M (2006) Are regulatory T cells linked with aging? *Exp Gerontol* 41:339–345
40. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL et al (1996) Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Physicians* 108:374–381
41. Zagon IS, Donahue RN, Bonneau RH et al (2011) T lymphocyte proliferation is suppressed by the opioid growth factor met (5)-enkephalin - opioid growth factor receptor axis: implication for the treatment of autoimmune diseases. *Immunobiology* 216:579–590
42. Aringer A, Smolen JS (2003) Complex cytokine effects in a complex autoimmune disease: tumor necrosis factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 5:172–177
43. Fujino S, Andoh A, Bamba S et al (2003) Increased expression of interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 52:65–70
44. Arican O, Aral M, Sasmaz S et al (2005) Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005(5):273–279
45. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W et al (2005) Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 201:233–240
46. Dinarello CA (2006) Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr* 83:447S–455S
47. Lohr J, Knoechel B, Wang J et al (2006) Role of IL-17 and regulatory T lymphocytes in a systemic autoimmune disease. *J Exp Med* 203:2785–2791
48. Paramalingam SS, Thumboo J, Vasoo S et al (2007) In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Singapore* 36:96–99
49. Gold R, Luhder F (2008) Interleukin-17. Extended features of a key player in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 172:8–10
50. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM et al (2009) Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol* 175:1167–1177
51. Murugaiyan G, Saha B (2009) Protumor vs antitumor functions of IL-17. *J Immunol* 183:4169–4175
52. Harrison OJ, Srinivasan N, Pott J, Schiering C et al (2015) Epithelial-derived IL-18 regulates Th17 cell differentiation and Foxp3+ T reg cell function in the intestine. *Mucosal Immunol* 8:1226–1236
53. Lee J, Shin EK, Lee SY et al (2014) Oestrogen up-regulates interleukin-21 production by CD4+ T lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 142:573–580
54. Eid RE, Rao DA, Zhou J et al (1982) Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation* 119:1424–1432
55. Zheng C, Zhou XW, Wang JZ (2016) The dual role of cytokines in Alzheimer's disease: update on interleukins, TNF-alpha, TGF-beta and IFN-gamma. *Transl Neurodegener* 5:7–18
56. Ehrke MJ, Mihich E, Berd D et al (1982) Effects of anticancer drugs on the immune system in humans. *Semin Oncol* 16:230–239
57. Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L et al (2009) Effects of the conventional antitumor therapies: surgery, chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy on regulatory T lymphocytes in cancer patients. *Anticancer Res* 29:1847–1852