

İMMÜNOSÜPRESİF AJANLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

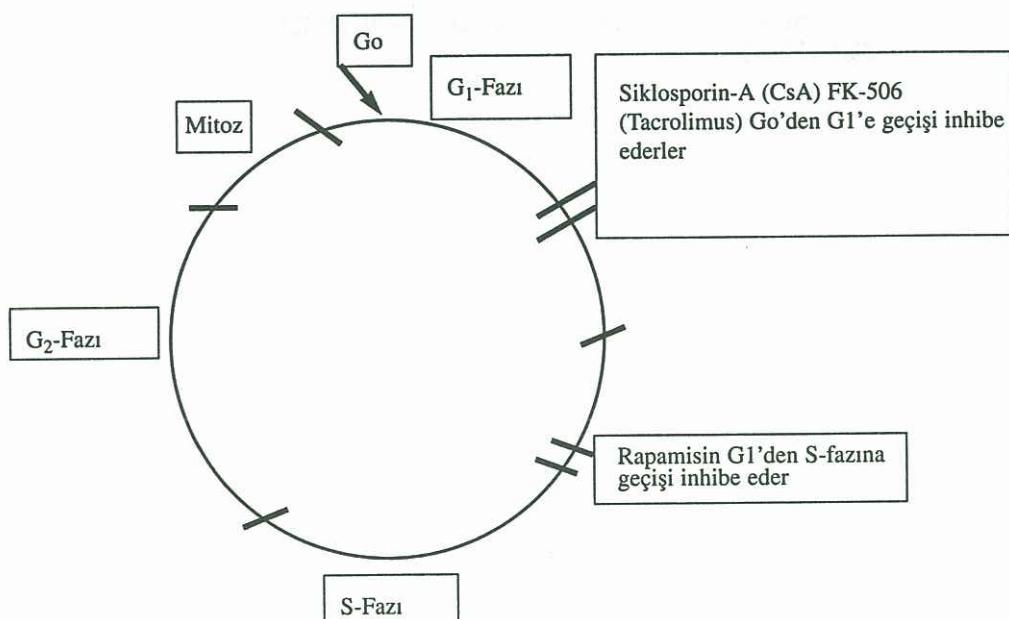
Emin KANSU

İmmünosüpresif ajanların günümüzde yaygın kullanımı sonucunda solid organ ve stem hücre transplantasyonlarının başarı oranlarında önemli gelişmeler sağlanmıştır. Yeni ajanların geliştirilmesi sonucunda transplantasyon sonrası morbidite ve mortalite, infeksiyonlar ve rejeksiyonlara bağlı ölümlerin sayısında önemli azalma olmuştu.

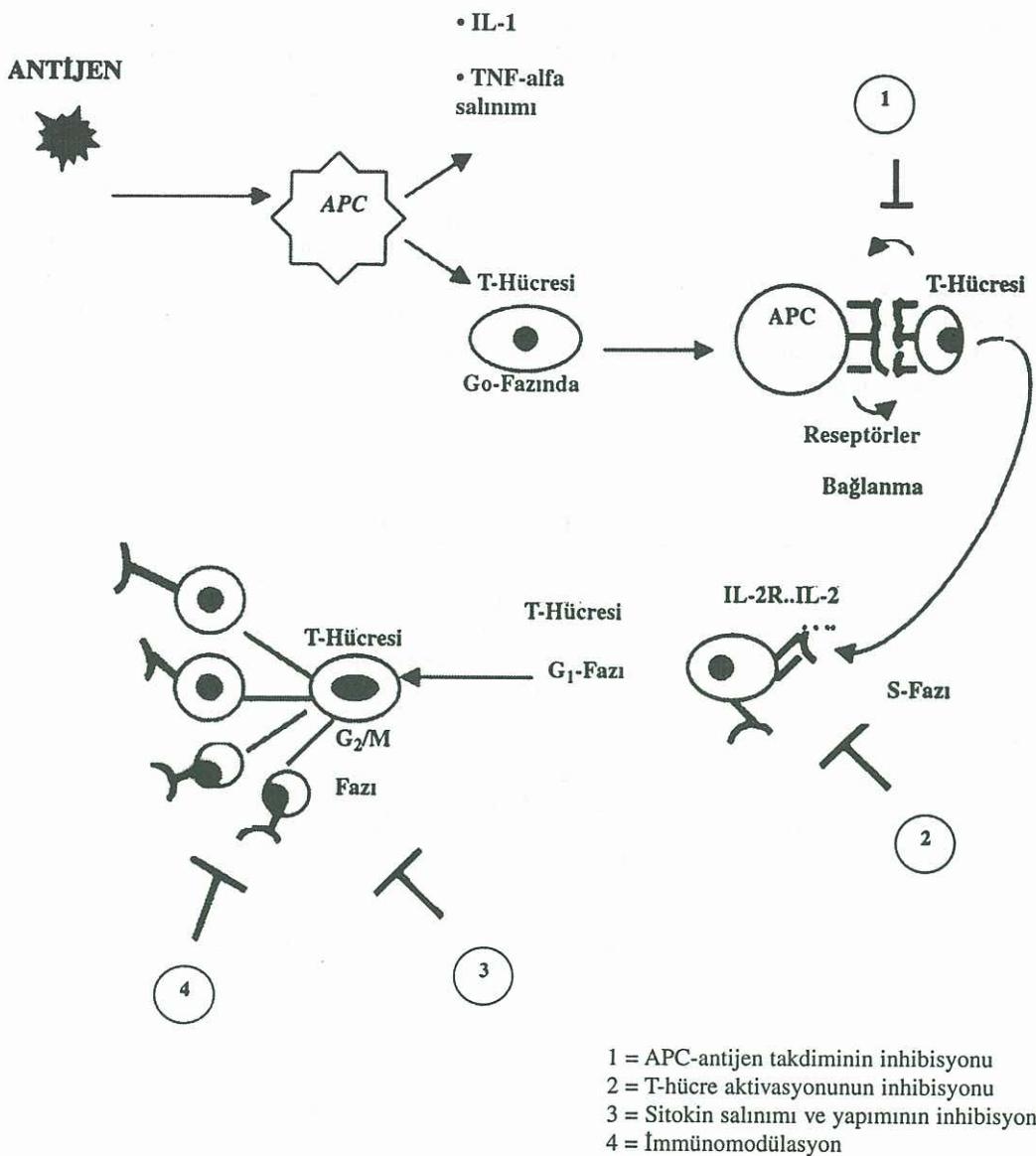
İmmünosüpresif ilaçlar immünoregülatoğru sistemin değişik aşamalarında etki gösterirler. Antijenlerin tanınmasından başlayarak hücre proliferasyonu ve sitokin yapımına ka-

dar uzanan geniş bir yelpaze içinde etki ederler (Şekil 1 ve 2). Bu etkileri kısaca özetlemek gerekirse;

- a. Antijen-presente-edici hücrelerin T-hücrelerine anti-jen tanıtımının inhibisyonu
- b. T-hücre aktivasyonunun inhibisyonu
- c. Sitokin sentezinin inhibisyonu
- d. Hücre proliferasyonun azaltılması veya inhibisyonu (İmmünomodülasyon).



Şekil 1. İmmünosüpresif ilaçların hücre siklus fazlarına etkileri.



Şekil 2. T-hücre aktivasyonu ve immünostüpresif ajanların etki mekanizmaları.

İlk klinik uygulamaya giren Siklosporin-A (CsA) ile daha sonra kullanılmaya başlanılan FK506 (Tacrolimus) arasında yapısal benzerlik bulunmamasına ve biyolojik aktiviteleri farklı olmasına rağmen toksisite yönünden benzerlikleri bulunmaktadır. CsA ve FK506 önce inaktif formda bulunmaktadır ve daha sonra CsA cyclophilin'lere, FK506'da FK-binding proteinlere (FKBP) bağlanmaktadır. Cyclophilin'ler ve FKBP'lerin her ikisi de Calcineurin'e bağlanırlar.

Calcineurin, CsA/cyclophilin ile FK506/FKBP komplekslerinin bağlılığı hedef molekül olarak kabul edilmektedir. Calcineurin kalmodulin ve kalsiyum bağımlı serin/threonin fosfataz özelliğinde bir moleküldür. Calcineurin'in aktiviteleri arasında defosforilasyon, kinaz aktivitesi, fosfataz aktivitesi ve protein ekspresyonu sayılabilir. CsA/cyclop-

hilin ve FK506 / FKBP'lerin Calcineurin'e bağlanması sonucunda hücre-içindeki hedef moleküllerde defosforilasyon ve sonucunda IL-2 geni ile diğer sitokinlerin genlerinin inhibisyonu gerçekleşir. Böylece IL-2 yapımı bloke edilir ve T-hücrelerin proliferasyon sinyalleri inhibe olur.

Yapılan çalışmalarda CsA ve FK506'nın hastalarda izlenen toksisitelerinin Calcineurin'e bağlı olduğu düşünülmektedir. CsA alanlarda ortaya çıkan diş eti hiperplazisi, hirsutizm ve yüz hatlarının kabalaşması Calcineurin aracılığı ile olduğuna işaret etmektedir. Bu etkilerin CsA metabolitleri, Cyclophilin'lerin dokuya-özgül ekspresyonları veya Tacrolimus/FKBP'ler dışında CsA/Cyclophilin'ler için yeni hedef moleküler aracılığı ile olabileceği ileri sürülmektedir.

CsA ve FK506'nın etkilediği sitokinler IL-2, IL-9, IL-10 in-vitro olarak çalışılmış ve IL-9'un erken dönemde inhibe olduğu, IL-2 ve IL-10'un inhibe olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda gittikçe kullanımı artmaka olan Sirolimus (Rapamycin), FK506'ya benzer olarak FKBP'ye bağlanır ve Rap / FKBP kompleksi oluşturur. Rap/FKBP kompleksi de T-hücrelerinin aktive olduktan sonra effektör hücre fonksiyonunu görmelerini inhibe eder. Rapamycin, hücre siklusunun geç G₁-fazına etki göstermekte ve hücrelerin G₁-fazından S-fazına geçişlerini bloke etmektedir (Şekil 1).

İmmunosüpresif ilaçların geliştirilmesi yeni ajanların keşfi, preklinik ve klinik çalışmaların tamamlanmasıyla

transplantasyon bilime önemli katkılarda bulunmuştur (Tablo 1). Daha iyi ve etkin formülasyon geliştirilmesi sonucu erken graft rejeksiyonu % 50'lardan % 15'in altına inebilecektir. İdeal immunosüpresif bir ilacın kuvvetli immuno-süpresif etki gösterirken, yan etkilerinin az olması ve etkinimmünolojik tolerans sağlama beklenmektedir. Böyle bir ilaçın hastaya verilmesi sonucunda çok fazla yan etkileri olan steroidlerin zamanla kullanımının azaltılarak kesilmesi ve kronik allograft rejeksiyonu veya kronik-graft-versus-host hastalığı olmadan ideal immünolojik toleransın sağlanması amaçlanmalıdır.

Tablo 1. İmmunosüpresif ajanların tarihsel gelişimi.

Yıl	İmmunosüpresiflerin keşfi ve kullanımı
1950	İmmünolojik hastalıklarda steroidlerin kullanımı ve yararlarının gözlenmesi
1959	6-Merkaptopurin ve Azathioprine
1968	Poliklonal ATG
1975	Fare kaynaklı monoklonal antikorlar (Murine MoAb)
1978	Siklosporin-A'nın ilk kullanımı
1981	Anti-CD3'ün kliniğe girişi
1987	Tacrolimus (FK 506)'ın keşfi
1988	Tacrolimus'un ilk kez klinikte kullanımı
1991	Mycophenolate mofetil (MMF)'in ilk kez klinikte kullanımı ve sonuçlar
1998	Rapamycine (sirolimus)'un ilk kez klinikte kullanımı



olmamalıdır. Prednisone ile CsA birlikte kullananlarda hipertansiyon ve epileptik ataklar görülebilir. Yanı sıra paresteziler ile karakterize nörotoksisite izlenebilir ve hipomagnezemi gelişebilir. CsA başlanılan hastalarda serum magnesium düzeylerine ilk ayda her hafta bakılmalı, takiben 2-3 haftada bir ölçülmelidir.

CsA ayrıca bulantı, depresyon, hırşutism, tremor, diş eti hiperplazisi ve yüzde kabalaşma yapabilir ve yan etkileri ilaç kesildikten sonra ortadan kalkmaktadır. Siklosporinin yan etkilerini azaltmak, nefrotoksisiteyi önlemek amacıyla hastala-

rın CsA plazma düzeylerinin ölçülmesi gereklidir. İlaç başlanıktan sonra CsA tedavisinin 1.ci ve 2.ci haftasında ilaçın son dozundan 10 ila 12 saat sonra plazma CsA düzeyi ölçülmesi uygun olur. CsA'nın plazma terapötik dozu laboratuvara kullanılan tayin yöntemine göre 300-1200 ng/ml arasında değişmektedir (Tablo 2).

Tacrolimus (FK506)

Tacrolimus 1984 yılında Japonya'da Fujisawa ilaç firması tarafından çalışan Dr. T.S. Kuba tarafından tanımlanmış immünosupresif özellikle bir moleküldür. FK506, *Streptomyces*

Tablo 2. İmmünosupresif ilaçlar.

İlacın jenerik adı	Ticari adı	Doz (oral)	Doz (i.v.)	Sık görülen yan etkileri
Siklosporin	Sandimmune® Neoral® (Novartis)	6.25 mg/kg 12 st.'te bir	1.5 mg/kg 12 st.'te bir	Nefrotoksisite, hepatotoksisite, hipomagnesemi, hiperglisemi, nörotoksisite, anksiyete, depresyon, hırşutism, hemolitik üremik sendrom (WS, yorgunluk, diş eti hipertrofisi)
FK-506 Tacrolimus	Prograf® (Fujisawa)	0.15-0.30 mg/kg/gün 12 st.'te bir, (iki bölünmüş dozda)	0.05-0.10 mg/kg/gün devamlı infüzyon	Nefrotoksisite, hepatoksisite, nörotoksisite, deri döküntüsü, eritem, nöropati, parestesi, hiperkalemi ve hiperglisemi
Mycophenolate mofetil (MMF)	CellCept® (Roche)	1 g içinde 2 defa		Bulantı, kusma, ödem, anemi, lökopeni, trombositopeni, infeksiyonlar
Rapamycin (Sirolimus)	Rapamune® (Wyeth)	3 mg/m ² oral solüsyon şekli		Nötropeni, trombositopeni, hipercolesterolemii, hipertrigliceridemi, infeksiyonlar

tsukubaensis fermentasyon sıvısından izole edilen heterosiliklik yapıya sahip bir makroliddir ve moleküler ağırlığı 822 daltondur. In-vitro çalışmalarında FK-506'nın hücre-içi etki mekanizmaları, siklosporinden farklı olarak FK506 peptidyl-propyl-cis-trans-isomerase aktivitesi gösteren ayrı bir bağlayıcı protein özelliğindeki FK-binding protein (FKBP)'e bağlanmaktadır.

FK-506 fare graft-versus-host hastalığı (GVHD) modelerinde etraflı araştırılmış ve GVHD'in önlenmesi ve tedavisinde çok etkin olduğu gösterilmiştir. Seattle'da Fred Hutchinson Kanser Merkezi'nde köpeklerde yapılan çalışmalarda FK506'nın otolog kemik iliği nakline ve engraftment'a zararlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

FK-506'nın en önemli yan etkisi nefrotoksisite oluşturmasıdır. Bu nedenle FK-506 verilen hastaların serum BUN ve kreatinin düzeylerinin ilk ayda haftada-bir-kez, daha sonra 2-3 hafta aralıklarla takibi uygundur. İlaç alınırken, oral sıvı alımı içinde 2-3 litre olmalıdır. FK-506 ile prednison beraber kullananlarda hipertansiyon ve bazen epileptik nöbet görülebilir. Bu nedenle hastalarda haftalık kan basıncı takibi yapılmalıdır.

Hipertansiyon geliştiren hastaların antihipertansif ilaç-

larla tedavisi gerekebilir. Ancak papilödem, epileptik nöbetler veya diğer nörolojik bulgular geliştiren hastalarda FK-506 kesilmelidir. Serum magnesium düzeyleri ilk ayda hafta bir, daha sonra 2-3 haftalık aralıklarla ölçülmelidir.

FK-506 bazı hastalarda, bulantı, ishal, iştahsızlık, hiperglisemi, hiperkalemi ve nörotoksisiteye neden olabilir. Bu yan etkiler, ilaç kesildikten sonra düzelmektedir (Tablo-2).

FK-506 doz ayarlaması, serum kreatinin düzeyinin 2.0 mg/dl'yi geçtiği durumlarda gerekebilir. Serum kreatinin düzeyleri normale gelene kadar ilaç kesilmelidir. İlaç % 50 doza yeniden başlanabilir. FK-506 tedavisinde klinik yan etkilerin yanı sıra hekime en çok yol gösterici olan, FK-506 serum düzeylerinin ölçülmüştür.

Mycophenolate mofetil, MMF (Cell Cept®)

MMF mycophenolate asitin (MPA) pro-ilaç şeklidir ve birçok *Penicillium* türlerinin fermentasyon ürünüdür. MPA önceleri antibiyotik ve antitümör aktiviteleri için denenmiştir, ancak araştırmalarda insan lenfositleri üzerindeki kuvvetli antiproliferatif etkisi gösterildikten sonra kuvvetli bir immünosupresif olarak gündeme gelmiştir. MMF kısa süre içinde klinike kullanılmaya başlanmıştır.

MPA, purin sentezindeki de novo yolda önemli bir enzim olan "inosine-monofosfat-dehidrogenet" in potent bir inhibitördür. MMF, MPA'nın 2-morpholinoethyl ester şeklidir. MMF'in çok yüksek oranda biyoyararlanımı ve MPA'nın pro-ilaç (pro-drug) şekli olmasından yararlanılarak oral preparatlar sanayinin tercihi şeklinde MMF olarak hazırlanmıştır.

İlacın molekül ağırlığı 433.50 daltondur. MMF beyaz kristalize toz şeklindedir, suda az eriyebilir ve asit pH (pH 3.6)'da eriybilirliği artar. MMF'nin ilaç olarak oral yoldan alınacak şekilde kapsül ve tablet şeklinde veya parenteral yoldan verilmek üzere I.V. preparatları sunulmaktadır. CellCept (Roche) olarak piyasada bulunan kapsüllerinde 250 mg ve tabletlerinde 500 mg MMF bulunmaktadır. CellCept, intravenöz yoldan verilecek şekilde 500 mg MMF içtiva eden flakonlarda hazırlanmıştır (Tablo 2).

MMF, oral alımından sonra çok hızlı emilir ve aktif metaboliti olan MPA'ya dönüşür. MPA daha sonra phenolic-glucuronide'e dönüşür. MPA-glucuronide (MPAG) farmakolojik olarak inaktif bir moleküldür. MMF'in oral verilmesinden sonra hastaların % 87'sinde ilaç MPAG olarak idrardan itrah edilir. İlaç safra yolundan itrah edildikten ve deglukuronidas-yondan sonra, entero-hepatik dolaşma girer ve oral dozdan 6 ila 12 saat sonra plazmada ikinci bir MPA peak'i gözlenebilir.

İmmüโนlojik ve hücresel etkileri: In-vitro mitojenlerle lenfositlerin uyarılmasını MPA inhibe eder. MPA ile muamele edilen lenfositlerde GTP düzeyleri azalır ve lenfositlerde DNA sentezi baskılanır. MPA veya MMF, siklosporin A ve FK 506'dan farklı olarak IL-16 ile aktive insan T-lenfositleri

üzerine inhibitör etki göstermez ancak MMF, monosit proliferasyonunu ve süperantijenlerle uyarılan sitokin yapımını inhibe eder.

MPA, poliklonal olarak aktive insan B-lenfositlerinden antikor yapımını inhibe eder. Yine siklosporin-A ve FK-506'dan farklı olarak MPA insan dalak hücrelerinin tetanus toksoidine sekonder cevabını inhibe etmektedir. İn-vivo çalışmalarında, MPA lenf bezlerinde DNA sentezini inhibe eder.

Yan etkileri: MMF, tek başına veya kombine kullanıldığında laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda güvenli kullanılabilen bir immünosüpresif ilaçtır. Siklosporin ve steroidler ile birlikte verildiğinde nefrotoksisite, hepatotoksisite, hipertansiyon ve nörotoksisitede artma izlenmemiştir.

MMF'in böbrek ve kalp nakillerinden sonra çok sayıda hastada kullanımından elde edilen verilere göre günde iki kez 1 g (total doz günde 2 g) oral alımında en çok görülen yan etkiler diare, bulantı, kusma, ödem, anemi, lökopeni ve trombositopenidir. Bir yıldan fazla kullanılanlarda herpes ve CMV infeksiyonları görülmeye sıklığı yüksektir. MMF kullanımı nedeniyle hastalarda kanser görülmeye sıklığında bir artış bildirilmemiştir.

Kullanım dozu: MMF (Cell Cept) tablet veya kapsüller 12 saat arayla günde iki kez verilmelidir. Genelde günlük dozu günde iki kez 1 g olmalıdır, bazı hastalarda günde iki kez 1.5 g (total 3 g/gün) doza kullanılabilir. MMF, siklosporin ve prednizon ile aynı dozlarda kombine edilebilir.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda 1 g'in üzerindeki dozlardan kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Allison AC, Eugui EM: Mycophenolate mofetil, a rationally designed immunosuppressive drug, *Clin Transpl* 7:96 (1993).
- 2- Borel JF, Kis ZL: The discovery and development of cyclosporine (sandimmune), *Transpl Proceedings* 23:1867 (1991).
- 3- Epinette WW, Parker CM, Jones EL, Greist MC: Mycophenolic acid for psoriasis:a review of pharmacology, long-term efficacy and safety, *J Am Acad Dermatol* 17:962 (1987).
- 4- Fulton B, Markham A: Mycophenolate mofetil: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation, *Drugs* 51:278 (1996).
- 5- Horowitz MM, Przepiorka D, Bartels P, et al: Tacrolimus versus cyclosporine immunosuppression: results in advanced-stage disease compared with historical controls treated exclusively with cyclosporine, *Biol Blood Marrow Transpl* 5:180 (1999).
- 6- Masaoka T, Shibata H, Kabishita H, et al: Phase II Study of FK506 for allogeneic bone marrow transplantation, *Transpl Proc* 23:3228 (1991).
- 7- Nakajima K, Ochiai T, Nagata M, et al: Effects of triple therapy of cyclosporine, FK506, and RS-61443 on allogeneic small bowel transplantation in dogs, *Transpl Proc* 25:595 (1993).
- 8- Shulman H, Striker G, Deeg HJ, et al: Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogeneic marrow transplantation: Glomerular thrombosis and tubular injury, *New Engl J Med* 305:1392 (1981).
- 9- Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED: Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesemia, *Lancet* 2:1116 (1984).
- 10- Tsoi M-S: Immunological mechanisms of graft-versus-host disease in man, *Transplantation* 33:459 (1982).
- 11- Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Fung JJ, et al: FK506 rescue in chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation, *Transpl Proc* 23:3225 (1991).
- 12- Zanker B, Schneeberger H, Rothenpieler U, et al: Mycophenolate mofetil-based cyclosporine-free induction and maintenance immunosuppression: first 3-months analysis of efficacy and safety in two cohorts of renal allograft recipients, *Transplantation* 66:44 (1998).