

Behçet Hastalığında Biyomarkerler

Dr Figen Yargucu Zihni
Ege Üniversitesi İç Hastalıkları AD
Romatoloji BD
29.10.2023

Behçet Hastalığı (BH)

- Tanım: vaskülit spektrumunda yer alan multisistemik otoinflamatuar hastalık
- Etiyoloji: genetik zeminde gelişen ve hem doğal hem de adaptif immun sistemin disregülasyonu
- Tanı: Hala klinik kriterlere dayalı!
- Ayırıcı tanı: Bağ dokusu hastalıkları ve inflamatuar barsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar ile çakışmakta
- Erken tanı: Zor!
- Gereken: Biyomarkerlar...

Biyomarker nedir?

- Normal biyolojik sürecin, patojenik süreçlerin veya terapötik müdahaleye farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülebilen ve değerlendirilebilen bir özellik

NIH Biomarkers Definitions Working Group

Behçet Hastalığında biyomarker belirlemede sorunlar neler?

- Çoğu serobelirteç...
- Gerçek hastalık tutulum bölgelerinde aramak/elde etmek daha uygun olabilir...
- Çoğu kesitsel çalışmalardan...
- Sendrom karakterinde, farklı klinik alt tipleri var
- Oküler tutulum, deri tutulumu vb tanımlamalar bile fazla genelleyici
- BH için uzlaşıya varılmış bir biyomarker bulunmuyor....

BH'de biyomarkerlar ne işe yarar?

- Patofizyolojik mekanizmaları kavramaya yardımcı
- Ara vakalarda tanısını koymaya yardımcı
- Hastalık aktivitesini/şiddetini gösterebilirler
- Belirli alt grupları ayırt edebilmeyi/belli klinik olayları (retinal vaskülit, DVT gibi) öngörmeye yardımcı
- Tedavi yanıtı değerlendirmeye yardımcı olabilirler

Konvansiyonel inflamasyon belirteçleri ve çözünür proteinler

- ESH ve CRP ↑ (non-spesifik, izlemde kullanılabilir)
- Nötrofil/lenfosit oranı ↑↑ (özellikle aktif hastalıkta)
- TNF-alfa ↑↑↑ (aktiviteyle ilişkisi?)
- IL-8 ↑↑ (aktif/inaktif hastalığı ayırmada duyarlılık ve özgüllüğü ↑)
- IL-6 ↑ (tanıda?)
- Adenosin deaminaz (ADA) ↑
- Anti-alfa enolaz antikorları (AAEA) ↑ (aktif hastalıkta, IgG ve IgM)

❖ Spesifitelerinin düşük olması bu belirteçleri tanısal araç olmaktan uzaklaştırırsa da hastalık izleminde kullanılabilirler...

Oksidan/antioksidan moleküller

- Serum ve idrar NO ↑ (aktif>>inaktif hastalık)
 - Malondialdehit ↑(MDA) (aktivite ile ilişkisi gösterilememiş)
 - Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz ↓↓ (öz. Aktif dönemde)
- ❖ BH'da oksidan/ antioksidan dengesinin bozulduğunu göstermekle birlikte spesifiteleri düşük olduğu için BH tanısında önemli role sahip değildirler...

MikroRNA'lar

- Kodlama yapmayan RNA'ların bir alt kategorisi: miRNA
- Protein kodlayan genlerin %60dan fazlasını kontrol ederler
- Fizyolojik ve patolojik süreçler, immün reaksiyonlar ve inflamasyonda önemli rolleri var
 - Th1 ve Th17 hücrelerini ve Treg'leri düzenleyerek BH patogeneze katılabilir

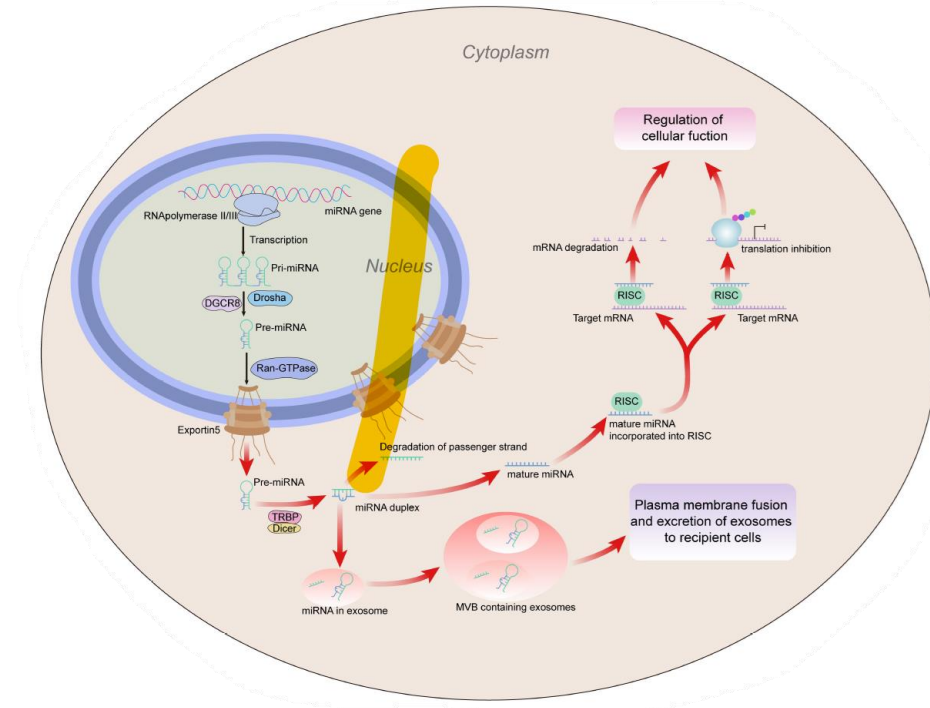


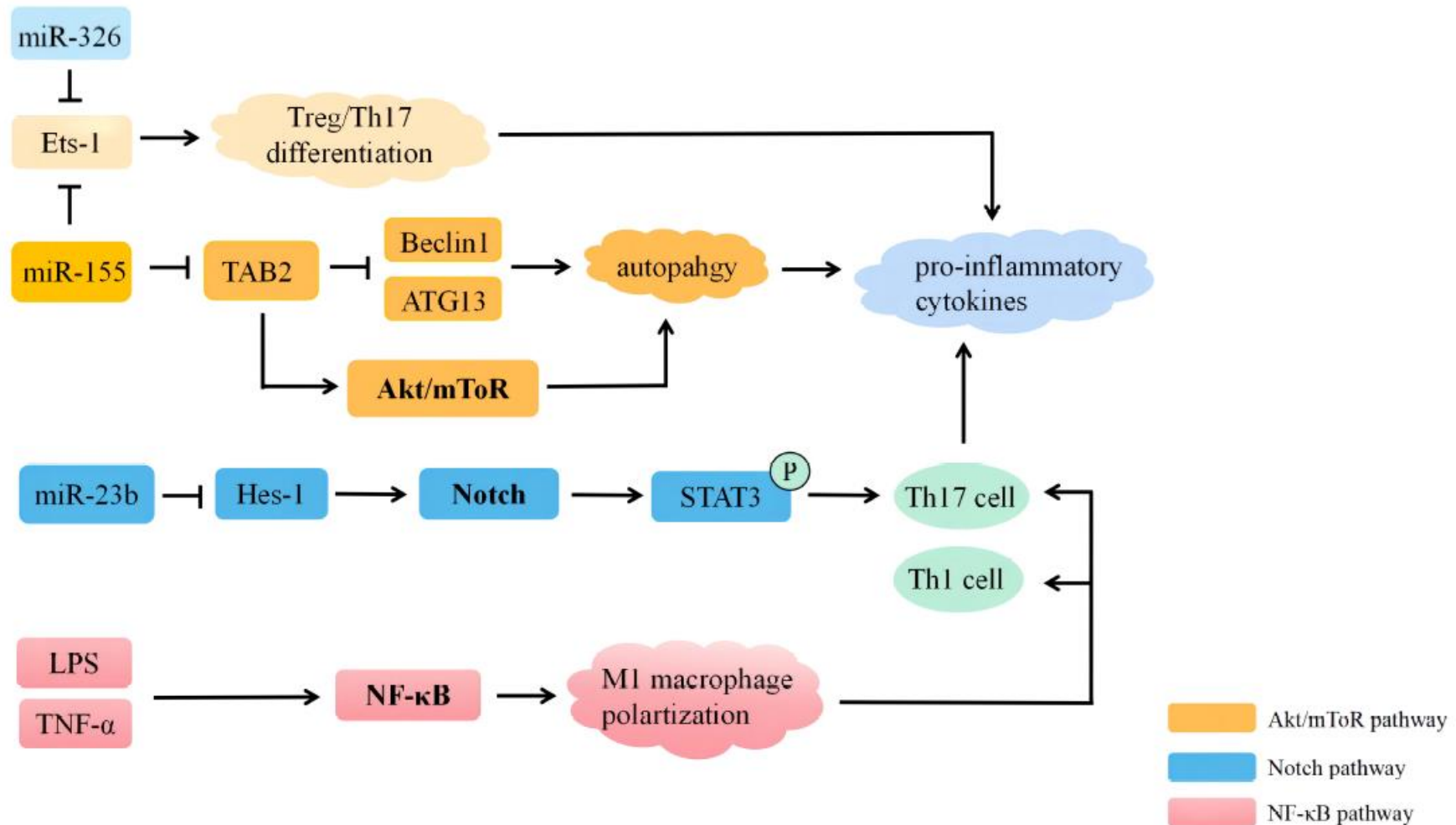
TABLE 1 Functions of miRNAs in BD.

miRNA	Expression	Research sample	Targets and signaling pathways	Function	PMID
miR-155	-	DCs	TAB2 Akt/mTOR signaling pathway	Increase pro-inflammatory cytokines	33957967
miR-181b	+	BD patients Serum	/	Cause endothelial injury	30848985
miR-23b	-	PBMC CD4 T cells	Hes-1 Notch signaling pathway	Increase numbers of Th1/Th17 cells	24446471
miR-21	+	PBMC	RhoB /TLR4	Decrease cell apoptosis	25849652
miR-196	-	PBMC	Bach1/HO-1	Increase levels of pro-inflammatory cytokines	27993883

Upregulation: + ; downregulation: -

BD, Behçet's disease; DCs, dendritic cells; PMID, PubMed identifier; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; miRNA, microRNA; Th1 cells, T helper type 1 cells.

MikroRNA'lar



MikroRNA'lar

➤ miR-155

- Aktif BH'da sağlıklı kontrollere kıyasla serum miR-155 düzeylerinin düşük
- DC'ler tarafından TNF- α , IL-6 ve IL-1 β üretimini Akt/mTOR sinyal yolunun aktivasyonu üzerinden otofajiyi arttırarak sağlar

Liang L et al. Arthritis Res Ther. 2021 May 6;23(1):135

Kolahi S et al. Immunol. Lett. 2018, 204, 55–59.

❖ Sonuçlar başka yazarlarca doğrulanamadığı için şüpheli...

Farklı hastalık subtiplerinde yeniden çalışılabilir

Arbrille M et al. Int. J. Mol. Sci. **2023**

Biyomarker tespit etmede yeni disiplinler

- Omik: Bir hücre içindeki bileşenlerin toplamı (biyoloji)
- Omik bilimler: Hücrelerin ve dokuların biçimine ve işlevine katkıda bulunan biyomolekülleri ve moleküler süreçleri tanımlama ve ölçme amacını paylaşır.
- 4 büyük omik: genomik, proteomik, metabolomik, transkriptomik olup bunlar dışında da -omik son ekiyle biten çeşitli disiplinler mevcuttur.

'Omic' alışmaları

- Metabolomik alıřmalar

Dekanoik asit

Linoleik asit

Oleik asit

Fruktoz

Tagatoz

%100 sensitivite %97 spesifite ile BH kontrollerden ayırır

Ahn JK et al. Jt. Bone Spine **2018**

Linoleik asit

Arařidonik asit

%95 sensitivite %88 spesifite ile BH kontrollerden ayırır

Zheng W et al. Arthritis Res. Ther. **2018**

'Omic' alışmaları

- Metabolomik alıřmalar-idrar

Guanine

Pyrolle-2-carboxylate

3-hydroxypyridine

Mannose

L-citrulline

% 96.7 sensitivite ve %93.3 spesifite ile BH kontrollerden ayırır

Galactonate

Isothreonate

Sedoheptuloses

Hypoxanthine

Gluconic acid lacton

'Omic' alışmaları

- Proteomik alıřmalar

39 farklı protein

%83.67 sensitivite ve % 89 spesifite ile BH kontrollerden ayırır |

Wang X et al. Anat. Rec. **2012**

Fibrin
Apolipoprotein A-IV
SAA

İntestinal Behette aktif dönemde upregüle |

Lee HJ et al. Dig. Dis. Sci. **2017**

Proteomik çalışmalar

- İmmun yanıt ilişkili proteinler ölçülmüş
- 43 farklı/ayırıcı protein tespit edilmiş.
- AI algoritmalarına dayanarak
 - IL-10,
 - FCRL3 (Fc receptor like),
 - MASP1 (mannan-binding lectin serine peptidase1),
 - NF2 (moesin-ezrin-radixin like (MERLIN) tumor supressor),
 - FAM3B (FAM3 metabolism regulating signalling molecule B)
 - MGMT'nin (O-6-Methylguanine-DNA methyltransferase)
- BH için aday biyomarker

Proteomik alıřmalar

- PLXNA4 (plexinA4): üveit oluşumunu öngörmeye deęerli bir biyomarker

Mikrobiom analizleri

- BH bağırsak disbiyozu vardır:
 - T hücre farklılaşmasını ve bağışıklık ile ilgili genlerin epigenetik düzenlenmesini etkileyebilecek bütirat-üreten bakterilerde azalma
 - düzensiz IL-22 salgılanması ile bağlantılı olabilecek triptofan metabolize eden bakterilerde değişiklik
 - Anti-enflamatuar özelliklere sahip olduğu bilinen bakterilerde azalma ile belirgindir.
- Oral mikrobiyota ile ilgili olarak
- Streptococcus sanguinis'in moleküler taklit ve NETosis yoluyla olası rolü vardır
- BH ile ilgili klinik çalışmalar
 - diş hekimliği ihtiyacının BH'de daha şiddetli bir seyirle ilişkili olduğunu
 - antibiyotik takviyeli gargaranın ağrı ve ülserleri azalttır

› Rheumatology (Oxford). 2023 May 2;62(5):1903-1909. doi: 10.1093/rheumatology/keac543.

Improved sensitivity of the skin pathergy test with polysaccharide pneumococcal vaccine antigens in the diagnosis of Behçet disease

Rabia Deniz¹, Zeliha Emrence², Yasemin Yalçinkaya¹, Bahar Artım Esen¹, Murat İnanç¹,
Mahdume Lale Öcal¹, Ahmet Gül¹

Affiliations + expand

PMID: 36171681 DOI: 10.1093/rheumatology/keac543

- BH'de %64,3 ve %100
- Aktif hastalığı olan hastalarda %80,3 ve %100 en yüksek duyarlılık ve özgüllüğü göstermiştir; (tek başına 20G iğneyle tüm hastalarda %4,8 ve aktif hastalarda %6,1'dir)

Pozitif sonuç aktif hastalık ve immünosüpresif kullanılmaması ile ilişkilendirilmiştir.

WBA'da, PS-23'e yanıt olarak artmış IL-1 β ve IL-1Ra üretimi aktif BH olan grupta gözlenirken, lipopolisakkaride sitokin yanıtı tüm gruplarda benzer

Study Group

aBD: Active Behcet disease **66**
rBD: Behcet disease in remission **18**

wBD: Whole Behcet disease **84**

HC: Healthy controls **24**

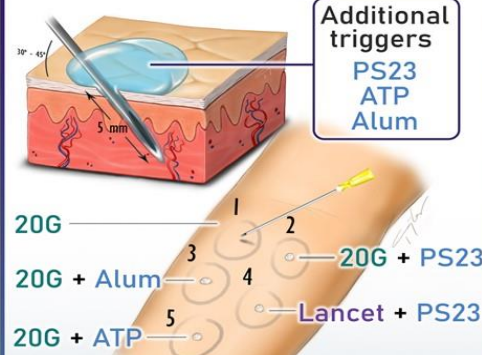
RAS: Recurrent aphtous stomatitis **65**

nBDRD: Non-Behcet Disease rheumatic disease **28**

fBD: Patients with incomplete BD manifestations not fulfilling the classification criteria **61**

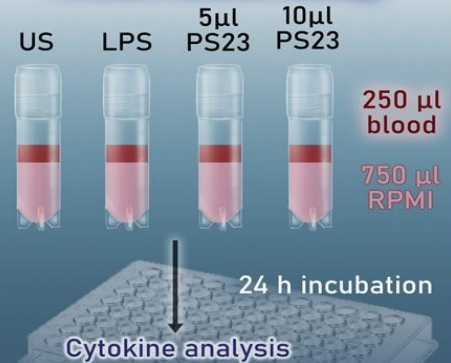
IBD: Inflammatory bowel disease **11**

Skin Pathergy Test

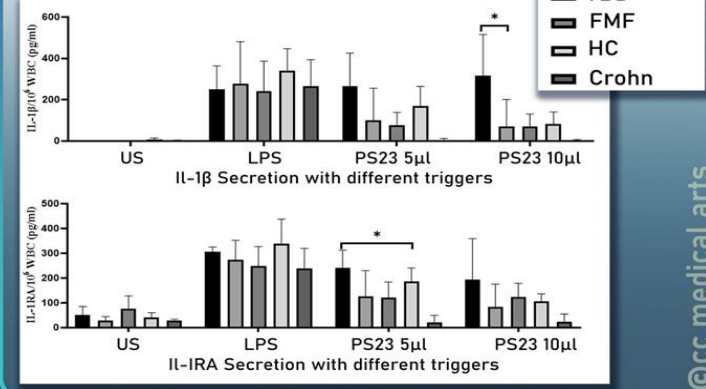


*PS23: 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine

Whole Blood Assay



Test Sensitivity at 48 hours



©cc medical arts

Sonuç

- BH'de potansiyel biyomarkerları tanımlamak için gösterilen çabalara rağmen, çok daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.
- Yeni biyomarkerların tanımlanması:
 - BH'nin patogenezi için daha iyi anlamamıza yardımcı,
 - Takip sırasında hastalık aktivitesini izlemek için bir yer bulabilir
- Potansiyel tanısal biyomarkerları tanımlamaktan hala çok uzaktık
- Proteomik, metabolomik araştırmalar Behçet hastalarını daha iyi tanımlamamıza yardımcı olacak potansiyel adayların belirlenmesine yardımcı olabilir ancak hala rutin pratikten çok uzaktık...