

## KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ GELECEK TEDAVİSİ

Nurdan KÖKTÜRK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

*Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOA), astımdakinin aksine, tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Oysa KOA, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, hastalığın progresyonunu engelleyen yeni tedavi stratejilerine acilen ihtiyaç duyulmaktadır. KOA'da astımdan farklı olarak, nötrofillerin orkestra şefliğini yaptığı bir inflamasyon, dolayısıyla da nötrofilik inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin hakimiyeti vardır. KOA'daki inflamasyonda rol oynayan sitokin ve enzimlerin başında yer alan Interlökin 8 ve diğer kemokinler, Lökotrien B4 (LT B4), tümör nekroz faktör alfa (TNF  $\alpha$ ), fosfodiesteraz 4, nötrofil elastaz (NE) ve matriks metalloproteinazlar (MMP) gelecekteki KOA tedavisinde kullanılacak olan ajanların başlıca hedef molekülleridir. Bu derlemede, KOA gelecek tedavisinde adı geçen bu ajanlar ve etki mekanizmaları özetlenmiştir.*

**Anahtar kelimeler:** KOA, tedavi, sitokin

### SUMMARY

#### Future Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

*There have been few therapeutic advances in the drug therapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), in contrary to enormous advances made in asthma management. COPD is an important leading cause of morbidity and mortality all over the world. Therefore there is an urgent need to develop new strategies to prevent the progression of the disease. As opposed to asthma, neutrophilic inflammation and its cytokines play the chief role in the inflammation in COPD. As a consequence of this, interleukine (IL) 8, other chemokines, leukotriene B4, tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), phosphodiesterase 4, neutrophil elastase, matrix metalloproteinases have become potential targets to develop new therapeutic options. This review aims to summarize all future therapeutic options with their mechanisms.*

**Key words:** COPD, therapy, cytokines

Günümüzde KOA tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. KOA'daki havayolu obstrüksiyonun astımdakinin aksine geri dönüşümsüz oluşu KOA'ı tedavi edilemez bir hastalık olarak algılamamıza neden olmakta ve bu düşünce bu konudaki olası gelişmeleri sınırlandırmaktadır. KOA yıllardır astım ilaçları ile

tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Oysa KOA, astımdan oldukça farklı patofizyolojik mekanizmalarla oluşur ve söz konusu ilaçlar KOA için uygun seçenekler olmayabilir<sup>(1)</sup>. KOA tedavisi ile ilgili yeterli sayıda hayvan çalışmasının olmayışı, yeni moleküller ile yapılan geniş randomize çalışmaların eksikliği tedavi

---

**Yazışma adresi:** Nurdan KÖKTÜRK, Kızılırmak Sok 16/10 Kocatepe/ANKARA 06640

Fax: (0312) 212 90 19

e-mail:nkocurk@gazi.edu.tr

konusundaki gelişmelerin yetersiz kalmasının diğer nedenleridir<sup>(1,2)</sup>.

Bu önyargılı yaklaşımlar KOAH'da son yıllarda hız kazanmış olan moleküler biyoloji ve inflamasyon çalışmaları sayesinde hastalığı daha iyi tanımamızla beraber yavaş yavaş yıkılmaktadır. Şu an için en yüz güldürücü gelişme, uzun etkili beta 2 agonistlerin ve antikolinerjiklerin (tiotropium) tedaviye girmesidir. Öte yandan inhaler steroidlerin KOAH'daki kullanımına ilişkin avantaj ve dezavantajlar halen büyük ölçüde tartışılmaktadır. Uzun etkili beta-2 agonistler, antikolinerjikler ve kortikosteroidler ve bunların etki mekanizmaları, bu derlemenin kapsamında değildir. Burada, antisitokinler başta olmak üzere KOAH gelecek tedavisinde adı geçen ajanların özetlenmesi hedeflenmiştir.

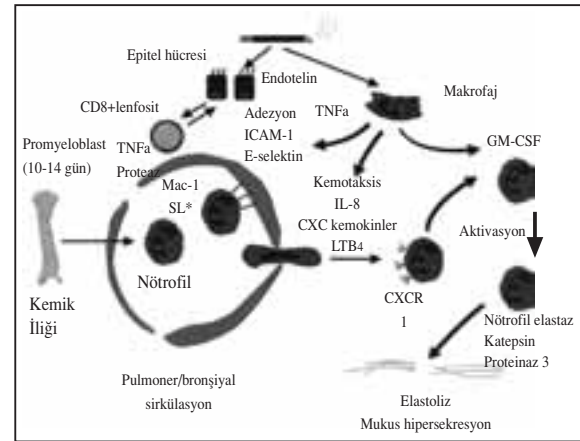
### Medyatör Antagonistleri

KOAH patogeneğinde, nötrofiller başta olmak üzere pek çok inflamatuvar ve yapısal hücre rol oynar. KOAH gelecek tedavisinde adı geçen mediyatör antagonistleri de, özellikle bu nötrofilik inflamasyonda rol alan mediyatörlere karşı geliştirilmiştir. Bu konuyu daha iyi anlamak için KOAH'da sözü edilen bu inflamasyona bir göz atmak gereklidir:

KOAH özellikle periferik havayollarında ve akciğer parankiminde nötrofil ve makrofajlar başta olmak üzere CD 8 T lenfositlerin de eşlik ettiği inflamatuvar bir hastalıktır<sup>(3,4,5,6)</sup>. Bu inflamatuvar değişiklikler sigara bırakıldıktan sonra da devam edebilmektedir<sup>(7)</sup>. KOAH alevlenmelerinde ise eozinofilik bir inflamasyon varlığından da bahsedilmektedir<sup>(8)</sup>. Obstrüksiyonun derecesi ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalarda T lenfosit, CD 8 sayısı ve tümör nekroz faktör (TNF) alfa düzeyi ile FEV1 arasında ters ilişkiler gösterilmiştir<sup>(5,9-12)</sup>. Makrofajlar bu inflamatuvar süreçte hem nötrofil kemotaktik faktörleri salgılayarak hem de proteolitik enzimler salarak rol alırlar. Nötrofiller ise hem makrofajlardan hem nötrofillerin kendisinden hem de CD 8 T lenfositlerden salınan nötrofil kemotaktik faktörler sayesinde ortama gelir ve başta elastaz olmak üzere pek çok proteolitik enzim, MMP ve reaktif oksijen radikalleri salgırlar. Interlökin 8 (IL 8), TNF alfa ve lökotrien B4 (LT B4) başlıca nötrofil kemotaktik faktörlerdir<sup>(13,14)</sup>. Salınan bu enzim ve

oksijen radikalleri bronş duvarında ve parankimde destrüksiyona neden olurlar. Bunu normalde bir tamir süreci takip eder. Bu tamir mekanizmalarında koruyucu moleküller olarak alfa 1 antitripsin (A1AT), sekreteruar lökosit proteinaz inhibitörü (SLPI) ve doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) görev alırlar. KOAH da bu normal koruyucu moleküller ile yıkıcı enzimler arasındaki denge bozulmuştur<sup>(14)</sup>. Şekil I KOAH'daki bu inflamatuvar değişiklikleri göstermektedir.

**Şekil I:** Nötrofiller kemik iliğinde promyeloblast formunda yapılarak normal dolaşıma salınırlar. Pulmoner dolaşımda kapiller endotele çeşitli adezyon molekülleri ile tutunurlar. Burada nötrofillerin deformasyon yeteneğindeki azalma nedeniyle nötrofil transit zamanı uzar ve bir nötrofil havuzu oluşur. Daha sonra havayolu ve parankime ulaşan nötrofil elastolitik aktivitesini başlatır. Bu sırada sigara dumanı etkisiyle ortamda bolca bulunan makrofajlardan salgılanan kemotaktik faktörler de bu nötrofil göçünü başlatır. Makrofajlardan salgılanan GM-CSF nötrofil yaşam süresini uzatır



### Lökotrien B4 (LT B4) İnhibitörleri

LT B4, nötrofillerin potent bir kemoatraktanı olup araşidonik asitten (AA) lipooksijenaz yolu ile oluşur. AA'den 5 lipooksijenaz (5-LO) yoluyla LT A4 oluşur. 5 LO, FLAP adı verilen bir molekül ile aktive olur. LT A4 epoksid hidrolaz enzimi ile LT B4 e dönüşür. Bu enzim hedef molekülde BLT reseptörü ile etkileşerek kemotaksise neden olur<sup>(15)</sup>. Makrofajlardan ve nötrofillerin kendilerinden salgılanır. LT B4, KOAH'lı hastaların balgamlarında artmış olarak saptanmıştır. LY 293111, yeni geliştirilen bir LT B4 reseptör antagonisti olup, havayollarında nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği gösterilmiştir. Diğer LT B4 reseptör antagonistleri, SC-53228, CP-105,696, SB 201146 ve BIIL284'dir. Zilueton, 5-LO inhibitörü olup, astım

tedavisinde kullanılan bir ajandır. KOAH da etkin olup olmadığı bilinmemektedir. Yine FLAP antagonistlerinin de hem astımda hem de KOAH da yeri olup olmadığı araştırılmaktadır<sup>(16,17)</sup>.

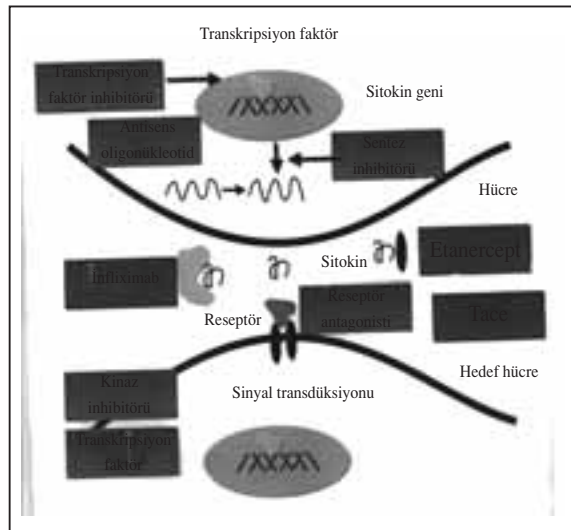
#### *Kemokin İnhibitörleri*

IL 8, CXCR kemokin ailesinin çok önemli bir üyesidir ve nötrofil kemotaksisinde rol oynar. Makrofaj ve epitel hücrelerine salınır. Nükleer Faktör Kappa B (NF kB) IL 8 geninin transkripsiyonunu artırır. Özellikle KOAH ataklarında rolü olabileceği düşünülmektedir. Keatings ve ark. KOAH'lı hastaların balgamlarında bu molekülün artmış olduğunu göstermiştir<sup>(7)</sup>. IL 8 hedef hücrede CXCR1 ve 2 reseptörleri aracılığıyla etkisini gösterir. SB225002 bir nonpeptid CXCR2 inhibitörüdür ve tedavi potansiyeli taşımaktadır. Bu arada monosit kemotaksisinde rol oynayan monosit kemotaktik protein 1(MCP1) de hedeflenen bir diğer moleküldür ve bu molekülün kullandığı CCR2 reseptörünü antagonize eden ajanlar geliştirilme aşamasındadır<sup>(1)</sup>.

#### *Sitokin İnhibitörleri*

KOAH patogenezinde rolü olabilecek sitokinler birkaç biçimde bloke edilebilirler. Bu yollardan biri bu sitokinlerin transkripsiyonundan sorumlu olan transkripsiyon faktörlerinin blokajı, antisens oligonükleotidlerle sitokin geninin blokajı, sitokin reseptörlerinin blokajı ve sentez inhibisyonudur (Bkz Şekil II).

**Şekil II:** Antisitokin tedavilerin ve transkripsiyon faktör inhibitörlerinin etki mekanizmaları şematize edilmiştir



TNF alfa, KOAH patogenezinde pek çok rolü olan bir diğer moleküldür. KOAH'lı hastaların balgamlarında ve BAL sıvılarında yüksek bulunmuştur. NF kB'yi aktive eder ve dolayısıyla IL 8 transdüksiyonunu indirekt yolla artırır. Balgam IL8 ve nötrofil düzeyi ile TNF alfa düzeyi arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir<sup>(7)</sup>. TNF alfa KOAH daki sistemik etkilerden de sorumludur. Kaşeksi ve kilo kaybı ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>(16,18)</sup>. Romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalığında TNF alfa blokajı yapan antikorların (infixamab) steroid yanıtı olmayan hastalarda kullanılabileceğine ilişkin ümit verici bulgular, bu sitokinin KOAH ve astım tedavisi için de hedeflenebileceğini göstermektedir<sup>(16)</sup>. Infiximab dışında solübl TNF alfa reseptörleri de hedeflenebilir. Reseptör blokajı yapan etanercept'in özellikle ağır astımda kullanılabileceğine dair yorumlar mevcuttur. Bir diğer yol da TNF alfa'yı solübl molekül haline getiren TNF alfa converting enzim (TACE)'nin blokajıdır. TACE ye karşı oluşturulan antikorlar küçük moleküller olduğundan ilaç üretimi için çok daha uygundur ve oral olarak alınabildiğinden kullanımı da kolaydır<sup>(16)</sup>.

#### *Antioksidanlar*

KOAH'da reaktif oksijen radikallerinin (ROS) ana kaynağı bir puff ında 10-14 oksidan bulunan sigara dumanı ve alveollerde sigara dumanı etkisiyle başlatılan inflamatuvar hücre yükünün getirdiği oksijen radikalleridir. KOAH'da ekspire havada hidroksil radikaller ve 8 isoprostane düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon bu oksidanlarla tetiklenir ve yeni oksijen radikallerinin oluşmasına ve lipid peroksidasyonuna yol açar. Bunun sonucu olarak proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu artar, NF-kB ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin ve mitojen aktive eden protein kinaz (MAPK) ailesinin aktivasyonu sağlanır. Adezyon molekülleri upregüle olur ve proinflamatuvar medyatörler salınır. Antiproteaz sistem okside olur ve MMPlar direkt olarak aktive olur. Reaktif oksijen radikallerinin uyardığı yollardan bir olan lipid peroksidasyonu sonucu, 4 hidroksi 2 nonenal (4-HNE) ve isoprostanlar oluşur. Bu ürünlerin pek çok hücrede apoptosis, proliferasyon ve sinyalizasyonda görev aldığı bilinmektedir<sup>(18,19)</sup>. Reaktif oksijen radikalleri,

endojen (glutasyon, ürik asid ve bilirubin) ve eksojen (vitamin C, E) gibi antioksidan sistemlerle dengelenir. KOAH da bu sistemlerin etkinliğinin azaldığına ilişkin bulgular vardır<sup>(18)</sup>.

N asetil sistein (NAC), antioksidan bir ajan olup, endojen glutasyon üretimini artırır. NAC'nin uzun süreli kullanımının FEV<sub>1</sub> azalması, atak sıklığı ve yaşam kalitesi üzerine etkisi BRONCUS çalışması ile araştırılmaktadır. Çalışma 3 yıllık bir dönemde her 3 ayda bir yapılan takipleri kapsar. Çalışmanın önümüzdeki günlerde sonuçlanması beklenmektedir<sup>(20)</sup>. Bir diğer çalışmada 6 ay süreyle 600 mg/gün po verilen NAC'nin, KOAH atak sıklığını ve ağırlığını azalttığı gösterilmiştir<sup>(21)</sup>. Alfa fenil 4 terbutil nitron yeni geliştirilmiş bir molekül olup, intraselüler ROS oluşumunu azaltmaktadır<sup>(1)</sup>.

#### Endotelin Antagonistleri

Endotelin 1 KOAH'lı hastaların balgamlarında artmış bulunmuştur. Primer olarak hava yolu epitelinden salgılanır. Pulmoner hipertansiyonlu KOAH'lı hastalarda kapiller endotelinin de bu molekülü salgıladığı bilinir. Vasküler yeniden yapılanmadan ve fibroblastların ortama çekilmesinden sorumludur<sup>(18)</sup>.

Endotelin antagonistleri (Bosentan) pulmoner hipertansiyonda kullanılmaktadır. Diğer birkaç molekül ve KOAH daki kullanımını halen araştırılmaktadır (Bkz Tablo I)<sup>(16)</sup>.

**Tablo I: Mediyatör ve sitokin antagonistleri**

- LTb4 antagonistleri (LY 29311, SC-53228, CP-105, 696, SB 201146, BIIL284)
- 5-LO İnhibitörleri (Ziluten, Bayx1005)
- Kemokin İnhibitörleri
  - IL 8 antagonistleri (SB 225002, CXCR2 antagonistleri)
  - MCP antagonistleri (CCR2 antagonistleri)
- TNF inhibitörleri (Mab, solubl reseptörler, TNF a converting enzim inhibitörleri)
- Antioksidanlar (stabil glutasyon analogları, nitronlar)
- Prostanoid inhibitörleri (COX-2 inhibitörleri, tromboksan antagonistleri, izoprostan reseptör antagonistleri)
- Endotelin antagonistleri: SB 209670, Ro 462005

Kaynak 1'den alınmıştır

#### Yeni Antiinflatuar İlaçlar

Yeni antiinflatuar ilaçlar Tablo II'de özetlenmiştir.

#### Fosfodiesteraz 4 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri inflamatuvar hücrelerdeki siklik AMP düzeyini artırarak bronkodilatasyon yanında, inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini, aktivasyonunu ve degranülasyonunu azaltır. Ödemi azaltır, havayolu düz kasında mitogenezisi inhibe eder, eksitator nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) liflerin etkinliğini baskılar ve inhibitör NANC liflerin etkinliğini artırır.

**Tablo II: Yeni antiinflatuar ilaçlar**

- Fosfodiesteraz 4 inhibitörleri: SB 207499, CP 80633, CDP-840
- NF-kB inhibitörleri: proteasome inhibitörleri, IκB kinase inhibitörleri, IκB-a gen transferi
- Adezyon molekül inhibitörleri: anti CD11/CD 18, anti ICAM-I, E-Selectin inhibitörleri
- IL-10 Analogları
- P 38 MAP kinaz inhibitörleri (SB 203580, SB 220025, RWJ 67657)

Kaynak 1'den alınmıştır.

Şu ana dek bilinen 12 PDE izoenzimi bulunmaktadır. Teofilin nonselektif olarak tüm fosfodiesteraz izoformlarını inhibe eder. Uzun yıllardır astım ve KOAH tedavisinde en sık kullanılan ve bronkodilatör etkinliğinin yanında antiinflatuar etkinliğinin de varlığı saptanan önemli bir ilaçtır. Teofilinin yan etkileri (taşikardi, bulantı ve kusma) de yine PDE inhibisyonunun sonucudur. Bu nedenle teorik olarak sadece inflamatuvar hücreler üzerindeki enzimleri hedefleyen blokajlar yapılabilirse bu yan etkilerden kurtulmak mümkün olabilecektir. Bu hipotez ışığında ağırlıklı olarak inflamatuvar hücreler ve havayolu düz kasında en fazla yer alan PDE 4'ün inhibisyonu üzerinde ağırlıklı olarak çalışılmaya başlanmıştır. PDE 4, A'dan D'ye 4 farklı gen türüne sahiptir. Bu farklı türlerin de selektif olarak blokajı terapötik indeksi arttıracak bir gelişme olabilir<sup>(22)</sup>. Bir 2. kuşak selektif PDE 4 inhibitörü olan SB 207, 499 (Ariflo) ile KOAH lılarda yapılan bir çalışmada 15 mg/gün po Ariflo iyi tolere edilmiş ve tedavinin 1. haftasından itibaren beliren FEV<sub>1</sub>'de bir düzelme saptanmıştır. Tedavinin 6. haftasında bu düzelme % 11'dir<sup>(22)</sup>. Halen çalışılmakta olan PDE inhibitörleri Tablo III'de özetlenmiştir.

**Tablo III:** Selektif fosfodiesteraz inhibitörleri

PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE3/4	PDE5	PDE6	PDE7
Vinpocetine	EHNAd	Cilastazol	BRL-61063	Ben(z)afentrine	Dipyridamole	Dipyridamole	Yok
KS-505a		Cilostamide	CDP840	Org-30029	MY-5445	Zaprinast	
W-7		(f)Enoximone	CP-80633	Zardeferine	SK&F 96231		
Phenothiazine		Milrinone	Denbufylinne		Zaprinast		
		Siguazodan	Nitraquazone				
		Trequinsin	Ro 20-1724				
			Rolipram				
			Rp73401*				
			SB207499*				
			Tibenelast				

PDE: Fosfodiesteraz inhibitörü, \*II. kuşak PDE inhibitörü, d: Eritro-9-(2-hidroksi-3-nonil) adenin Kaynak 22'den alınmıştır

### Transkripsiyon Faktör İnhibitörleri

Transkripsiyon faktörleri (NF kB ve AP 1 gibi) astım ve KOAH'da inflamatuvar genlerin ekspresyonunun regülasyonunda önemli rolü olan moleküllerdir. Bu proteinler, IL8, TNF alfa ve MMP genlerinin regülasyonunda rol oynarlar. Bu bulgu nedeniyle NF-kB antagonistlerinin bu hastalıkların tedavisinde rolü olup olmayacağı önemli bir araştırma konusu haline almıştır. NF-kB normalde bir inhibitör protein olan IκB tarafından inhibe edilir. Bu protein ise IκB kinazlar tarafından degrade edilir. IκB kinazı inhibe eden proteinler (Proteasome gibi) indirekt yolla NF kB üretimini de inhibe ederler. Bu tedavilerin çok önemli bir sakıncası oluşan bu inhibisyonun inflamasyonu baskılaması yanında inflamatuvar hücrelerin hayati fonksiyonlarını da inhibe etmesidir. Bu nedenle bu tedavinin uygulandığı olguların sepsisten kaybedilme riski vardır<sup>(1,2,16)</sup>.

### Adezyon Molekül Blokerleri

Bronşiyal kan akımı ile akciğerlere ulaşan nötrofiller kapiller endotele adezyon molekülleri aracılığıyla tutunurlar ve daha sonra da havayollarına migrasyona uğrarlar. Ortamdaki kemotaktik faktörler, nötrofillerin yüzeyinde beta 2 integrinlerin [CD 11a/CD 18 (LFA1), CD 11b/CD 18 (Mac 1)] ve endotel yüzeyinde de ICAM 1 gibi adezyon moleküllerinin belirmesine neden olur (1). KOAH'da adezyon moleküllerinin upregüle olduğu bronş biyopsilerinde gösterilmiştir<sup>(23)</sup>. CD 18, ICAM I ve E selektin'i bloke eden ilaçlar hayvan çalışmalarında çalışılmaktadır<sup>(2)</sup>.

### IL-10 Analogları

IL-10 anti inflamatuvar niteliği olan bir sitokindir. TNF

alfa ve IL 8 salınımını inhibe eder ve MMP üretimini azaltır. Antiproteaz ve endojen metalloproteinaz inhibitörlerinin (TIMP) üretimini artırır. KOAH'lı hastalarda bu sitokin düzeyinin azaldığı saptanmıştır. İnflamatuvar barsak hastalığında günlük IL 10 enjeksiyonları ile yapılan tedavinin iyi tolere edildiği ve etkili olduğuna ilişkin klinik çalışmaların olması nedeniyle bu tedavinin KOAH'da terapötik anlamı olup olmadığı ısrarlı bir şekilde araştırılmaktadır<sup>(1,2)</sup>.

### p38 MAP Kinaz İnhibitörleri

Mitojen aktive eden protein (MAP) kinazlar kronik inflamasyon ve çeşitli enzim kaskadlarında önemli rol oynarlar. Bu yollardan biri MMP, IL 8 ve TNF alfa ekspresyonundan sorumludur. p38 MAP kinazların, SB 203580, SB 239063 ve RWJ 67657 gibi nonpeptid inhibitörlerinin güçlü antiinflamatuvar nitelikleri vardır. Hayvan çalışmalarında SB 239063'ün endotoksin sonrası geliştirilen nötrofil infiltrasyonunu azalttığı ve lavaj sıvılarında Interlökin 6 (IL 6) ve MMP 9 düzeyini azalttığı gözlenir. Bunların inhalasyon yolu ile verilmesi halinde daha az toksik etkiler ve daha etkili antiinflamatuvar etki beklenir<sup>(2)</sup>.

### Proteaz inhibitörleri

KOAH patogeneğinde çok önemli rolü olan nötrofil elastaz (NE), amfizemdeki elastolitik aktivitenin başlıca sorumlusudur. Bunun dışında mukus hipersekresyonu ve epitel hücrelerinden IL 8 salınımına neden olur. Bu bulgular nedeniyle, peptid (ICI 200355 gibi) ya da nonpeptid NE inhibitörlerin (ONO 5046 gibi) KOAH'daki kullanımları araştırılmaya başlanmıştır. MR889 yeni geliştirilen bir NE inhibitörü olup, 4 haftalık kullanımı idrar desmosin düzeyinde herhangi



bir değişikliğe neden olmamıştır. Burada kastedilen ajanlar ekstraselüler NE'ı inhibe ettiklerinden intraselüler bir inhibitör kadar etkili olamıyor olabilirler. NE özellikle A1AT yetmezliği olan olgularda çok etkindir. Bu etkinliği artmış NE, A1AT'li hastalarda iv prolaktin uygulamaları ile karşılanmaya çalışılır<sup>(16)</sup>. (Bkz Tablo IV)

**Tablo IV: KOAH Gelecek Tedavisinde Enzim İnhibitörleri**

- Nötrofil Elastaz İnhibitörleri: ICI 200355, ONO-5046, MR-889, L-658 758
- Katepsin İnhibitörleri: Suramin
- Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri: Barimastat, Marimastat, Selektif MMP inhibitörleri
- Alfa1 Antitripsin: Pürifiye, insan rekombinant, gen transferi
- Sekretuar Lökoproteinaz İnhibitörü: Human rekombinant, gen transferi
- Elafin

### *Katepsin ve Proteinaz 3*

Katepsinler, NE dışındaki diğer önemli proteolitik enzim grubundandır. Katepsin G, başlıca nötrofillerden salınırken, Katepsin B, L, S de makrofajlardan salınırlar. Suramin, bir antitümoral ajan olup, katepsin G, proteinaz 3 ve NE nin potent bir inhibitörüdür. Yeni, daha spesifik katepsin inhibitörleri geliştirilmektedir<sup>(16)</sup>.

### *Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri*

MMP lar, 20 kadar endopeptidazdan oluşan ve ekstraselüler matriksin degradasyonundan sorumlu olan enzimlerdir. Nötrofiller, makrofajlar ve havayolu epitelinden salınırlar. MMP 1 ve MMP 9 KOAH'lı hastaların lavaj sıvılarında yüksek bulunmuştur. Bu iki enzimin ana kaynağı makrofajlardır. Alveolar makrofajlar ayrıca makrofajlara özgü bir enzim olan MMP 12'yi de salgırlar. Hayvan çalışmaları MMP 12'den yoksun "knock out" farelerin amfizem geliştiremediklerini göstermiştir. Normal organizmada MMP'ların elastolitik aktivitesi TIMP'lar sayesinde dengelenmektedir. MMP aktivitesini baskılayanın iki yolu, ya MMP inhibitörlerini ya da TIMP aktivatörleri kullanmaktır. Günümüzdeki mevcut olan Barimastat gibi nonselektif MMP inhibitörlerinin korkulan yan etkilerine karşın selektif inhibitörler geliştirilmeye çalışılmaktadır<sup>(16)</sup>.

### *Alfa 1 Antitripsin (A1AT)*

KOAH'da genetik geçişi tam olarak kanıtlanmış tek durum A1AT yetmezliğidir. Burada başlıca mekanizma vücutta nötrofil elastazı dengeleyebilecek düzeyde yeterli A1AT bulunmayışıdır<sup>(24)</sup>. A1AT yetmezliği olanlarda insan plazmasından ekstrakte edilmiş A1AT molekülleri tedavide kullanılmaktadır. Ancak bu ömür boyu ve haftada birkaç gün iv tedaviyi gerektirir<sup>(25, 26)</sup>. Son derece pahalıdır ve KOAH'daki FEV1 progresyonunu önlemedeki etkinliği henüz kanıtlanmış değildir<sup>(27)</sup>. İlacın inhalasyon yolu ile verilen formları denenmektedir. Recombinant metotla elde edilen A1AT molekülleri daha stabildir. A1AT yetmezliğine neden olan genetik defektler iyi tanımlanmıştır<sup>(28)</sup>. Gen tedavisi gündemde olmasına rağmen büyük proteinlerin üretimi için gerekli genlerin yerine konması şu anki teknoloji ile çok pratik bir çözüm olamamaktadır.

### *Diğer Proteaz İnhibitörleri*

Diğer proteaz inhibitörleri olan serpinler; örneğin elafin, tedavide hedeflenebilecek bir proteindir<sup>(16)</sup>. Sekretuar lökoproteaz (SLPI) 12 kDa'luk bir serpin olup hava yollarındaki elastaz aktivitesinin majör inhibitörüdür. Recombinant metotla hazırlanan insan SLPI, inhalasyon yolu ile verildiği takdirde epitel döşeyen sıvıdaki anti nötrofil elastaz aktivitenin 12 saat süre ile devam ettiği gösterilmiştir<sup>(16)</sup>. Görüldüğü üzere burada tartışılan çoğu molekül henüz geliştirilmektedir ve potansiyel olarak tolere edilmesi mümkün olmayan pek çok yan etkiye sahiptir. Bu moleküllerin uygulama biçimleri de ayrı bir sorundur. KOAH da ana patoloji parankimde olduğundan iv tedavi belki de en etkili veriliş yoludur. Öte yandan bu, pek çok yan etkiyi de beraberinde getirir. Bir diğer sorun da, KOAH patojenezinin tam anlaşılammış oluşudur. Hastalığa ilişkin daha çok şey öğrendiğimizde daha yeni ve etkin tedavi ajanlarının geliştirilmesi de mümkün olabilecektir. Bu amaçla özellikle moleküler biyolojideki yeni gelişmeler ümit vericidir.

## **KAYNAKLAR**

1. Barnes P. Potential novel therapies for chronic obstructive pulmonary disease. Novartis Foundation Symposium 2001;

- 234: p255-272.
2. Barnes PJ. Future Advances in COPD Therapy. *Respiration* 2001;68:441-448.
  3. Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology. *Eur Respir Mon* 1998;7:92-101.
  4. Saetta M. Central airways inflammation in the development of COPD. *Eur Respir Rev* 1997;7 (43):109-111,
  5. Saetta M, Stefano AD, Maestrella P, ve ark. Activated T lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:301-306.
  6. Saetta M, Turato G, Facchini FM, ve ark. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1633-1639.
  7. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin 8 and tumor necrosis factor  $\mu$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-534.
  8. Saetta M, Stefano AD, Maestrelli P, ve ark. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1646-1652.
  9. Jeffery PK. Bronchial biopsies and airway inflammation. *Eur Respir J* 1996;9:1583-1587.
  10. Jeffery PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998;53:129-136.
  11. Jeffrey PK. Pathology of asthma and COPD: a synopsis. *Eur Respir Rev* 1997;7 (43):111-118.
  12. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-548.
  13. Barnes PJ. Strategies for novel COPD therapies. *Pulmonary pharmacology and therapeutics* 1999;12:67-71.
  14. Boer WI. Cytokines and therapy in COPD. A promising combination? *Chest* 2002;121:209S-218S.
  15. Drazen JM. Leukotrienes. In: Barnes P, Drazen J, Remard S, Thomson N, eds. *Asthma and COPD*. North Yorkshire, J&L Composition Ltd, 2002;227-235.
  16. Barnes PJ. Future Therapies. In: Barnes P, Drazen J, Remard S, Thomson N, eds. *Asthma and COPD*. North Yorkshire, J&L Composition Ltd, 2002;641-656.
  17. Kilfeather S. 5-Lipoxygenase inhibitors for the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:197S-200S.
  18. Rennard SI, Barnes PJ. Pathogenesis of COPD. In: Barnes P, Drazen J, Remard S, Thomson N, eds. *Asthma and COPD*. North Yorkshire, J&L Composition Ltd, 2002;361-379.
  19. Rahman I, Mac Nee W. Reactive oxygen species. In: Barnes P, Drazen J, Remard S, Thomson N, eds. *Asthma and COPD*. North Yorkshire, J&L Composition Ltd, 2002;243-254.
  20. Decramer M, Dekhuijzen PN, Troosters T, ve ark. The bronchitis randomized on NAC cost-utility study (BRONCHUS): hypothesis and design. BRONCHUS-trial Committee. *Eur Respir J* 2001; 17:329-336.
  21. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, ve ark. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999;66:495-500.
  22. Schmidt D, Dent G, Rabe KF. Selective phosphodiesterase inhibitors for the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 99-109.
  23. Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, ve ark. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:803-810.
  24. Crystal RG. Alpha 1 antitrypsin deficiency: Pathogenesis and treatment. *physiology in medicine. Hosp Prac* 1991;15: 81-94.
  25. Hubbard RC, Crystal RG. Alpha 1-Antitrypsin augmentation therapy for Alpha 1 antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988; 84 (suppl 6A):52-62.
  26. Smith RM, Spragg RG. Production and administration to dogs of aerosols of Alpha 1 Proteinase inhibitor. *Am J Med* 1988; 84 (suppl 6A):48-51.
  27. The Alpha 1 Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of Alpha 1 Antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 49-59.
  28. Brantly M. Molecular basis of Alpha 1 antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988; 84 (suppl 6A):13-31.