

Ailevi Akdeniz Ateşinde Laboratuvar Yaklaşımı: Molekülerden Klinik Pratiğe

Köksal Deveci

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Tıbbi Biyokimya AD

Köksal Deveci - Yayınlar (FMF)

- 1. RGS10 expression in FMF patients – Clin Biochem, 2018
- 2. NLRP13 methylation and inflammasome – Mol Immunol, 2020
- 3. IL-1 β , IL-18 levels and MEFV genotypes – Inflamm Res, 2021
- 4. Cystatin C and early amyloidosis – Ren Fail, 2022
- 5. 17 OH progesterone and hormonal dysregulation – Horm Res Paediatr, 2020
- 6. SAA/HDL ratio and subclinical inflammation – Arch Med Sci, 2019
- 7. NGAL and renal biomarkers – Clin Chim Acta, 2022
- 8. NLR and systemic inflammation – J Med Biochem, 2023
- 9. Ex vivo colchicine response – submitted, 2024

Sunum Planı

- Otoinflamatuvar Hastalıklar
- FMF'de Moleküler Temel
- FMF'de Genetik Tanı
- Tanı ve İzlemede Rutin Laboratuvar Testleri
- FMF'de Araştırma Testleri
- FMF'de Fonksiyonel Testler
- Sonuç ve Teşekkür

Otoinflamatuar hastalıklar (AID'ler)

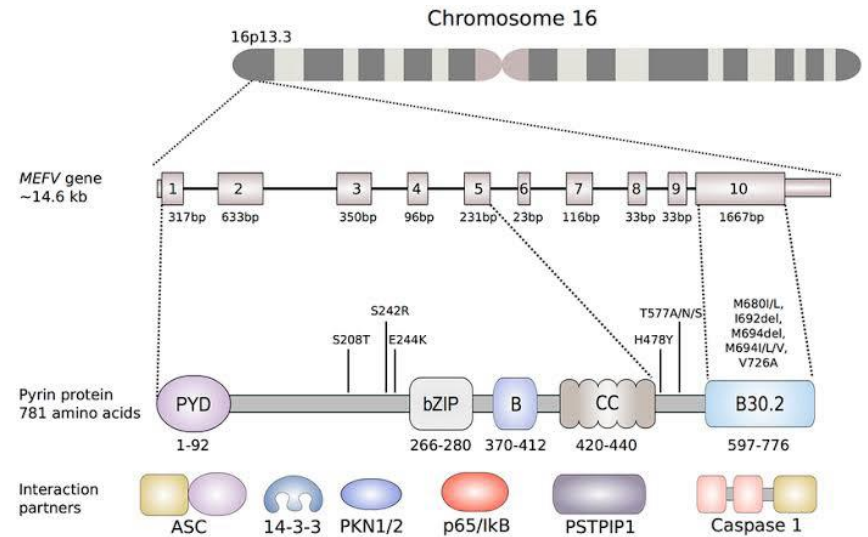
- Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin düzensizliği ile karakterize edilen geniş bir kalıtsal bozukluk grubudur;
- Bu bozukluklar, **düzensiz inflammasom aracılı sitokin üretimi** de dahil olmak üzere çok çeşitli patojenik süreçlerden kaynaklanabilir.
- Güçlü bir genetik arka plan ile karakterize edilir ve tek genlerdeki mutasyonlardan kaynaklananlar genellikle "**monojenik AIDS**" olarak bilinir

Pirin moleküler yolaklarındaki fonksiyon bozukluklarına bağlı otoinflamatuar hastalıklar:

Disease	Gene (pathogenic variants)	Gene locus	Protein	Pathogenesis	Main clinical manifestations	Inheritance
ARPC1B-related AID	<i>ARPC1B</i> (p.V91Wfs*30, p.A105V, p.A238T)	7q22.1	Actin-related protein 2/3 complex subunit 1B (ARPC1B)	Not well characterized. F-actin branching defects due to ARPC1B deficiency.	Platelet abnormalities due to disrupted spreading, lymphoproliferation, immune deficiency, eosinophilia, and systemic autoinflammation	AR
FMF	<i>MEFV</i>	16p13.3	Pyrin	Gain of function mutations causing poor affinity to regulatory proteins (PKN1, PKN2, 14-3-3) and constitutive activation of pyrin inflammasome	Fever (12-72 hours), serositis (abdominal pain, chest pain), non-erosive acute arthritis, erysipelas-like rash	AR/AD
MKD PK	<i>MVK</i>	12q24.11	Mevalonate kinase (MVK)	Reduced prenylation of proteins, necessary for RhoA activation and PI3K-mediated inhibition of pyrin inflammasome	Early-onset (less than 1 year), fever (3-7 days), GI symptoms, arthromyalgia or arthritis, maculo-papular or urticarial rash, aphthous stomatitis, hepatosplenomegaly, cervical adenopathy	AR
NOCARH	<i>CDC42</i> (p.C188Y, p.R186C, p.*192C*24)	1p36.12	Cell division control protein 42 homolog (CDC42)	Increased secretion of IL-18 due to cytoskeletal abnormalities	Neonatal onset of cytopenia, rash, and hemophagocytes due to systemic autoinflammation	Unknown
PAAND	<i>MEFV</i> (p.S242R, p.E244K)	16p13.3	Pyrin	Loss of pyrin inhibition by 14-3-3 protein	Fever, neutrophilic dermatosis, acne, pyoderma gangrenosum, cutaneous abscesses	AD
PAPA	<i>PSTPIP1</i> (p.A230T, p.E250Q, p.D246N, p.E256G, p.D266N)	15q24.3	CD2-BP1	Gain of function mutations of <i>CD2-BP1</i> , which interacts with pyrin and enhances pyrin inflammasome activation	Pyoderma gangrenosum, arthritis, acne	AD
PASH	<i>PSTPIP1</i> (p.A405C and increased monoallelic repetition of the CCTG microsatellite motif in the <i>PSTPIP1</i> promotor)	15q24.3	CD2-BP1	Deregulated <i>PSTPIP1</i> expression	Pyoderma gangrenosum, hidradenitis suppurativa, acne	AD
PAPASH	<i>PSTPIP1</i> (p.E277D)	15q24.3	CD2-BP1	Neutrophil activation by the Th17/TNF- α axis	Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa	AD
PAMI	<i>PSTPIP1</i> (p.E250K, p.E257K)	15q24.3	CD2-BP1	Deregulated <i>PSTPIP1</i> expression	Anemia, neutropenia, thrombocytopenia, high serum zinc, elevated calprotectin, arthritis, cutaneous inflammation, recurrent infection, failure to thrive, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy	AD
PAC	<i>PSTPIP1</i> (p.G403R)	15q24.3	CD2-BP1	Deregulated <i>PSTPIP1</i> expression	Pyoderma gangrenosum, acne, ulcerative colitis	AD

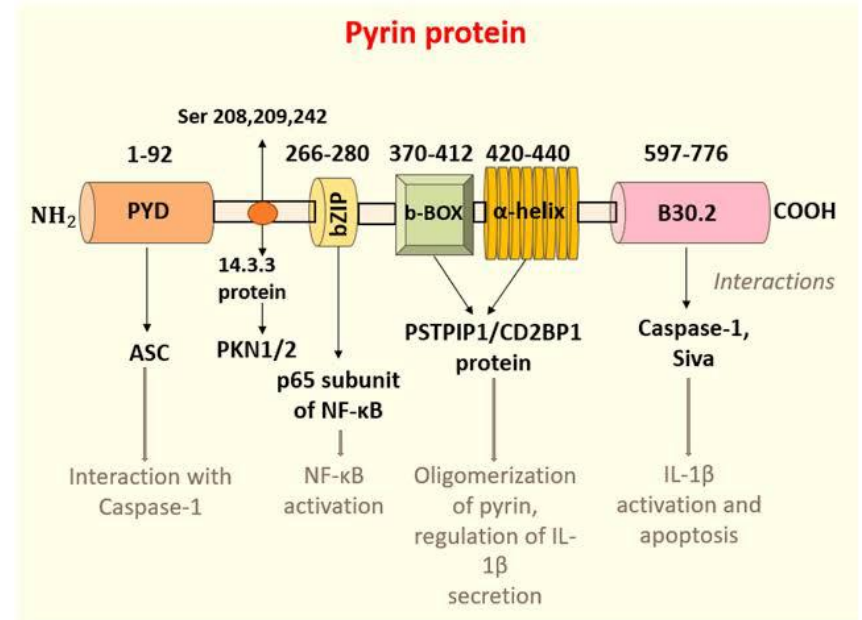
FMF'ye Genel Bakış

- Otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar hastalık
- MEFV gen mutasyonları ile ilişkilidir
- Klinik heterojenlik, epigenetik ve çevresel faktörlere bağlı



FMF'de Moleküler Temel

- MEFV geni – Pyrin proteini
- Nötrofil ve monositlerde eksprese edilir
- İnflamozom aktivasyonu ve IL-1 β /IL-18 salınımı
- FMF patogenezi çok katmanlıdır ve hâlâ tam aydınlatılamamıştır.

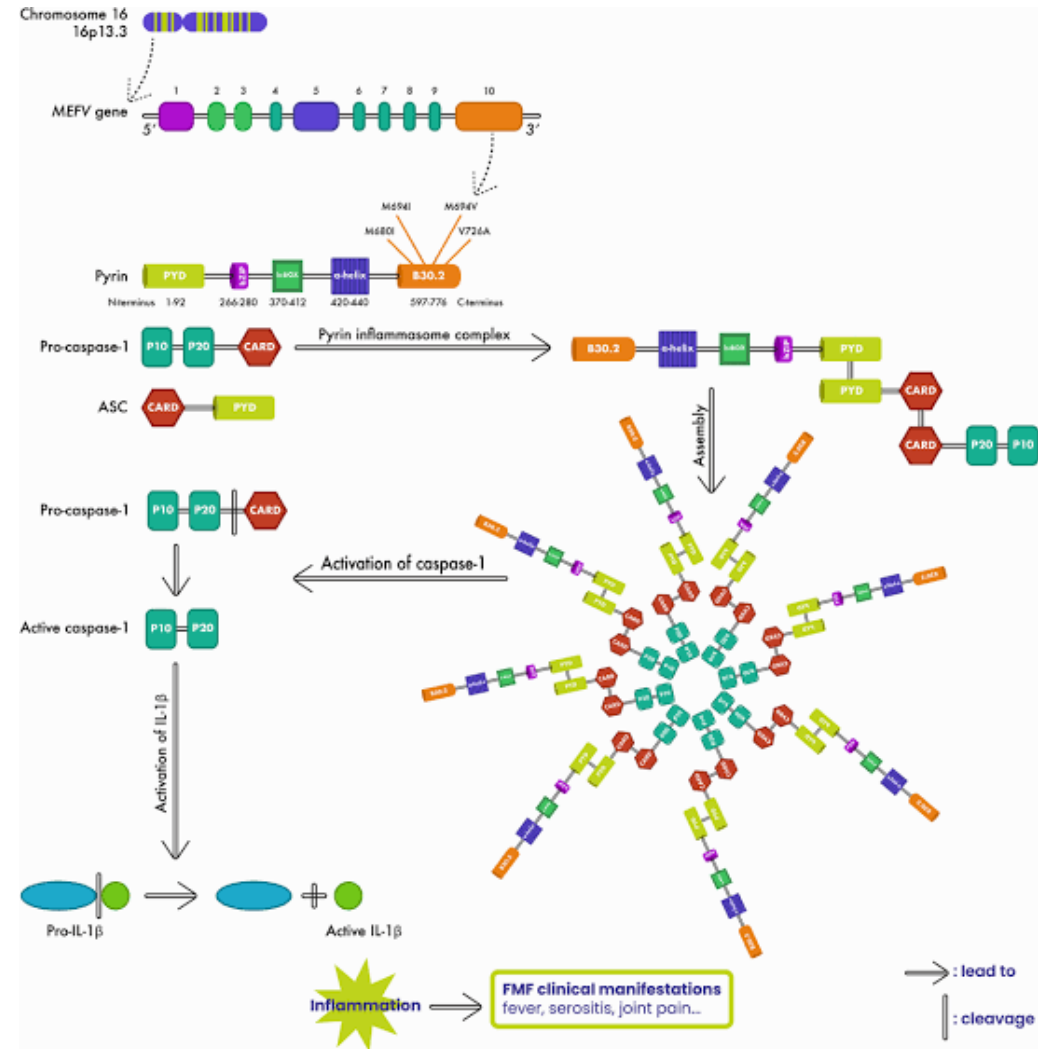


Pirin inflamazom

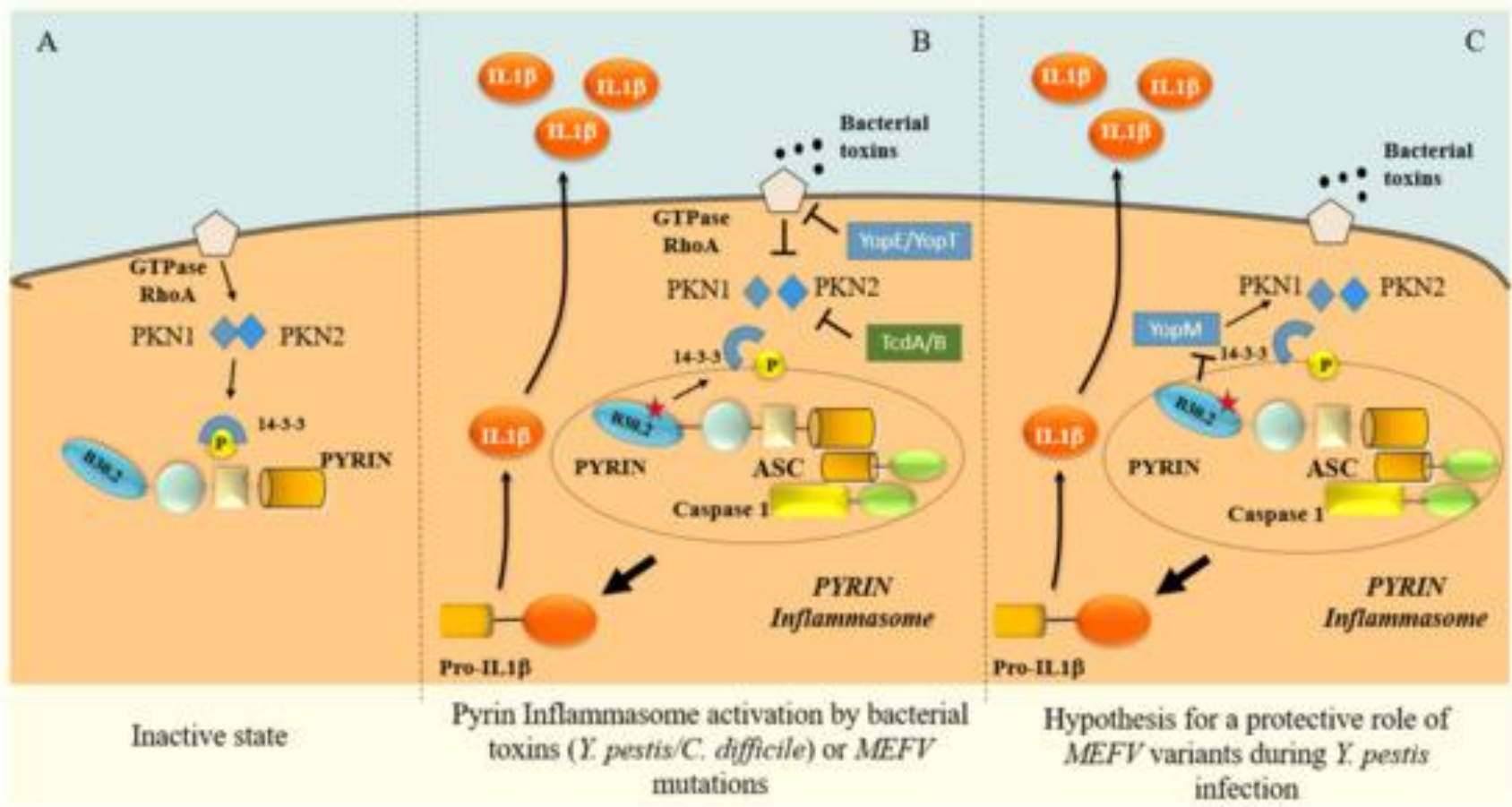
- Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) ve mevalonat kinaz eksikliği (MKD) dahil olmak üzere önemli sayıda monojenik AIDS'de önemli bir rol oynar
- **Klasik inflammazom kompleksi 3 ana bileşenden oluşur:**
 - Değişken bir sitozolik sensör (pirin inflammazom durumunda pirin).
 - Adaptör proteini "apoptoz ile ilişkili leke benzeri protein içeren CARD" (ASC).
 - Efektör protein, esas olarak pro-kaspaz-1

Pirin inflamazom

- Pirin inflamazom tetiklendiğinde, sensörün birçok kopyası toplanır ve her biri ASC'ye ve pro-kaspazlara bağlanır ve
- Pro-kaspaz-1'in aktivasyonunu destekleyen çok moleküllü pirin inflamazomunu bir araya getirir.
- Kaspaz-1, pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i olgun formlarında IL-1 β ve IL-18' e çevirir.

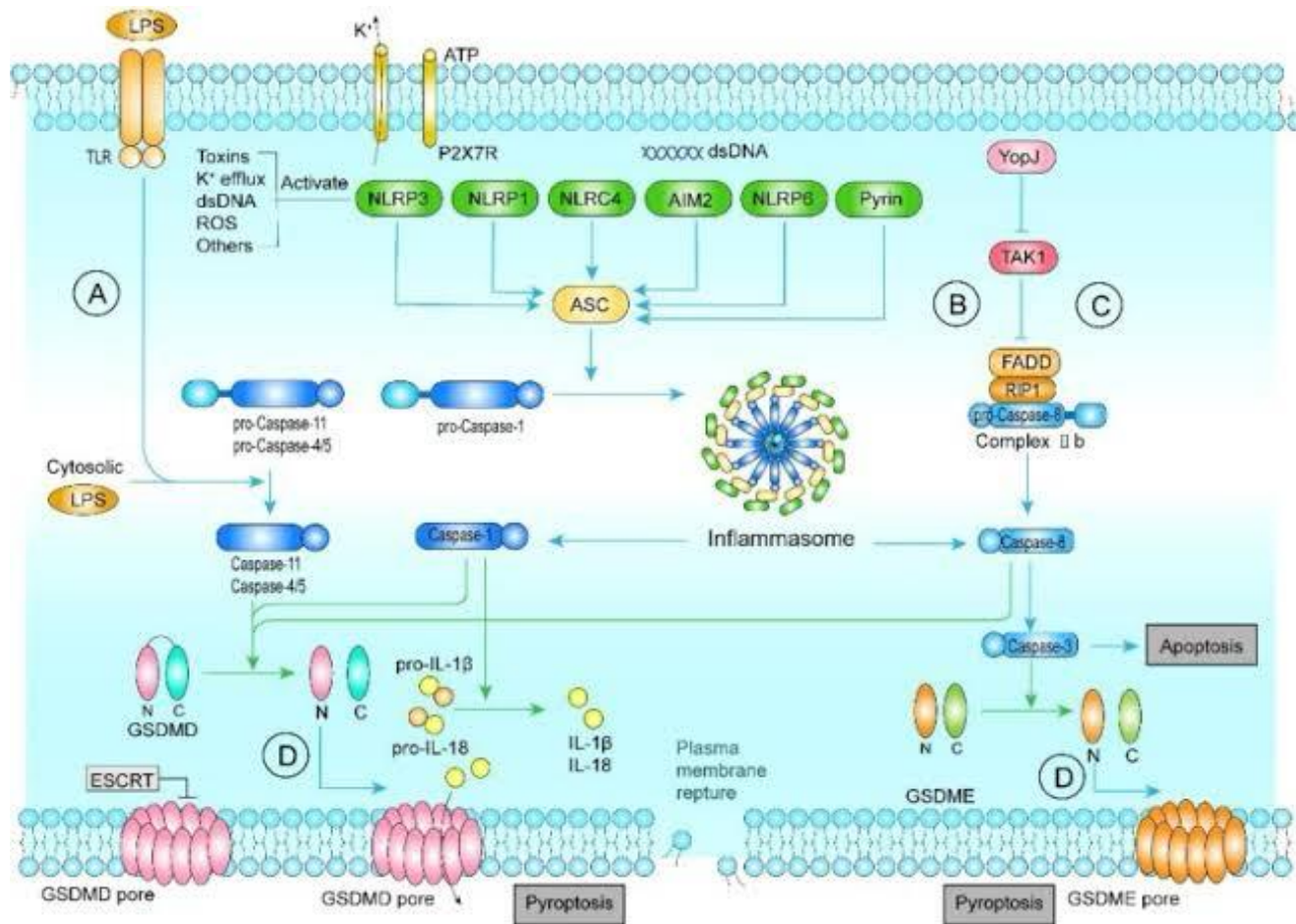


İnaktif ve aktif pirin inflamazomu



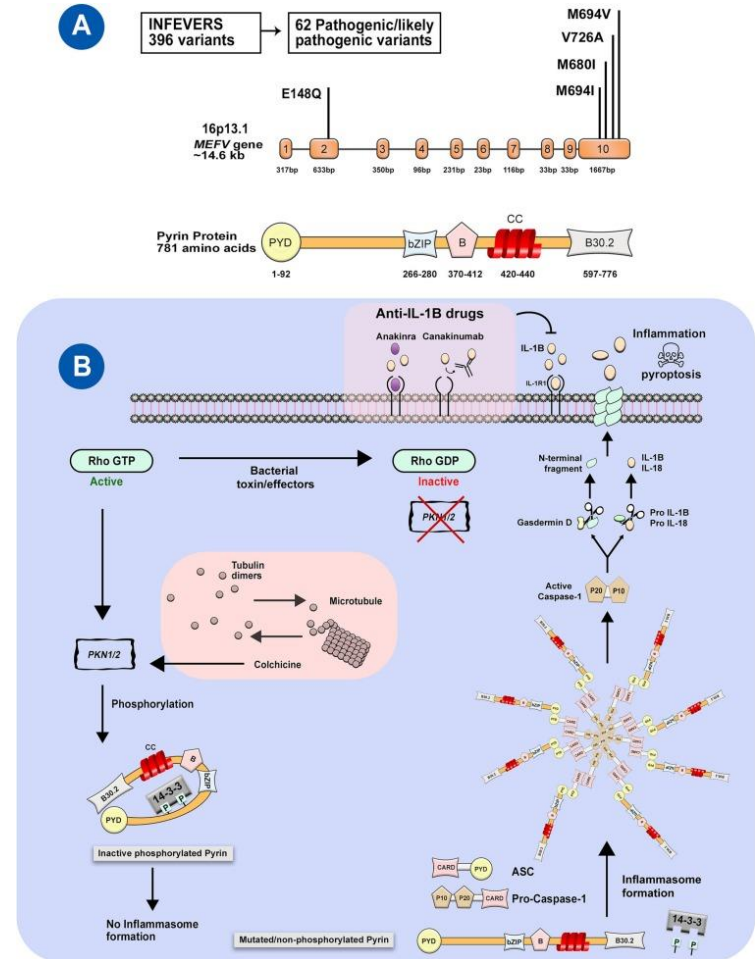
Piroptosis

- Piroptosis → Kaspaz-1 bağımlı inflammatuar hücre ölümü



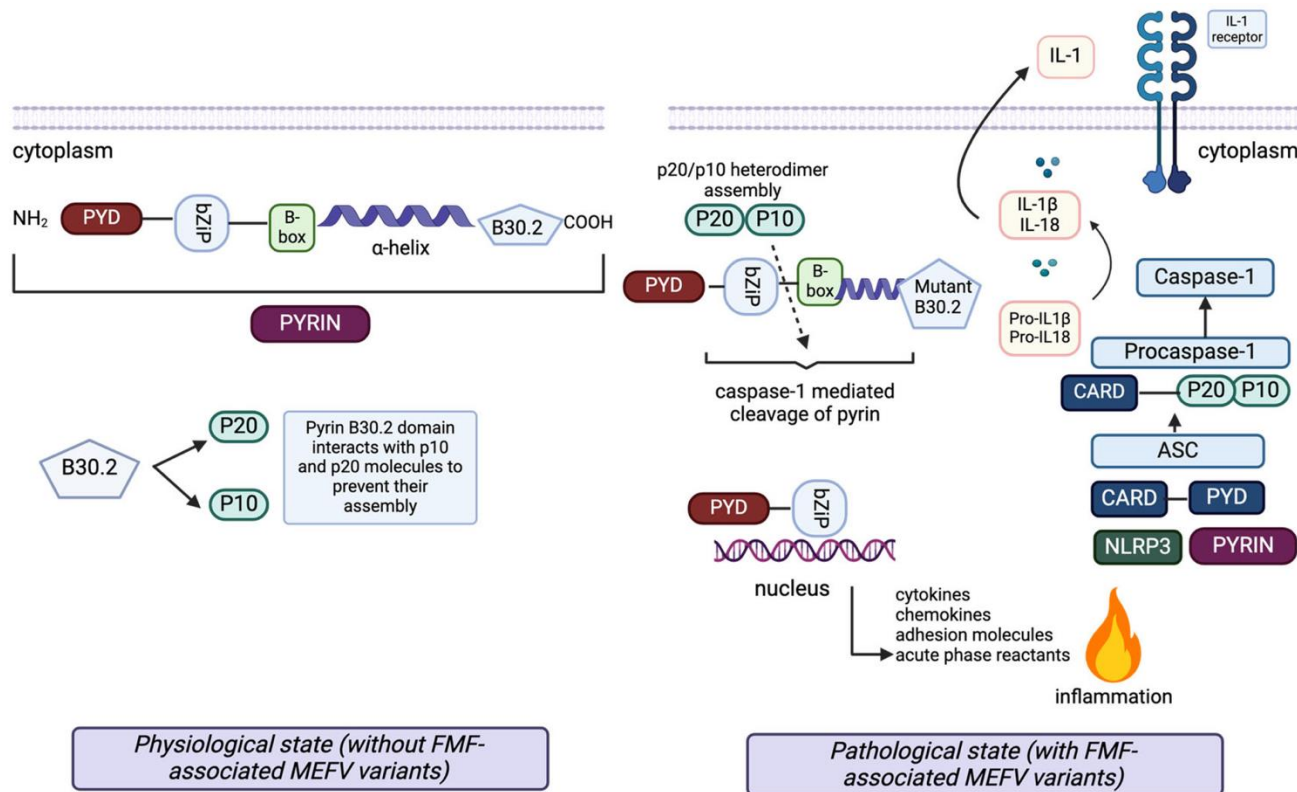
Hücre İskeleti ve İnflamazom

- Sitoskeletal değişiklikler FMF patogenezinin merkezindedir.
- Rho GTPaz yolları → aktin dinamiği
- Mikrotübül bozulması → Pyrin aktivasyonu
- Kolşisin, doğrudan bu mekanizmalara etki ederek terapötik yanıt sağlar.
- Pyrin-sitokeleto etkileşimi yeni tedavi hedeflerinin gelişimi için önemlidir.



Sitokinler ve İnflamasyon

- IL-1 β , IL-18, S100A12, TNF- α yüksek
- Anti-IL-1 tedavisi etkin
- Sitokin profili tanı ve tedaviye rehber



FMF'de Genetik Tanı

Tablo 2: MEFV genindeki mutasyonların dağılımları

Ekzon:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
5'											3'
UTR											UTR
sentromerik											telomerik
	R42W	T267I	P369S	F479L			I591T	R761H		S675N	
		E230K	R408Q					V726A		R653H	
		E148Q						V704I		G678E	
		E148V						M694V		E656A	
		L110P						M694del		A744S	
								I692del		M694I	
								T681I			
								M680I (G/C)			
								M680I (G/A)			
								M680L			
								K695R			

FMF popülasyon genetiği

	n	M694V	V726A	M680I	M694I	E148Q	O/U
Arabs	706	141	99	49	85	42	290
Armenians	6000	2586	1140	955	20	112	1187
Cretans	142	39	7	0	10	20	66
Cypriots	68	12	17	0	2	5	32
French	86	4	0	0	4	6	72
Greeks	304	80	21	39	8	19	137
Italians	62	10	3	6	5	11	27
Jews	1302	847	39	13	0	65	338
Jordanians	110	27	15	10	2	5	51
Lebanese	1116	194	124	47	82	53	616
Spaniards	100	12	1	0	4	5	78
Syrians	166	76	23	16	8	10	33
Tunisians	278	29	5	34	14	19	177
Turks	1390	626	153	181	97	28	305
Total	11830	4683	1647	1350	341	400	3409

Sıklıkla Gözlenen MEFV Mutasyonları:

M694V, M680I, V726A, E148Q, R761H,
A744S, R202Q, K695R

FMF'de Genetik Tanı

- **Genotipe Göre FMF Sınıflandırması**

- **Homozigot Mutasyonlar** (örneğin M694V/M694V): Klasik ve ağır fenotip, yüksek amiloidoz riski.
- **Compound Heterozigot Mutasyonlar** (örneğin M694V/V726A): Değişken fenotip.
- **Heterozigot Taşıyıcılar** (örneğin M694V/-): Hafif fenotip, düşük penetrans.
- **E148Q, R202Q gibi Varyantlar (VUS)**: Rolü tartışmalı, bazı olgularda belirti verebilir.

Genotip Temelli Klinik Korelasyon

Genotip	Klinik Şiddet	Amiloidoz Riski	Kolşisin Yanıtı
M694V/M694V	Yüksek	Yüksek	Genelde iyi
M694V/V726A	Orta-Yüksek	Orta	Genelde iyi
V726A/V726A	Hafif-Orta	Düşük	Genelde iyi
E148Q/-	Hafif	Düşük	Genelde iyi
R202Q/R202Q	Tartışmalı	Düşük	Değişken

FMF'de Genetik Tanı

- Genetik Tanı Yöntemleri:

YÖNTEM	HEDEF	AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR	KLİNİK KULLANIM
Sanger Sekanslama	Tüm mutasyonlar	Doğru, güvenilir	Yavaş, maliyetli	Detaylı analiz
ASO Hibritizasyon	Yaygın mutasyonlar	Hızlı, ucuz	Sınırlı kapsam	Tarama testi
Real-Time PCR (qPCR)	Spesifik mutasyonlar	Hızlı, otomatize	Nadiren varyantları kaçıır	Klinik tarama
RFLP	Belirli mutasyonlar	Ucuz	Sınırlı kullanım	Temel analiz
MLPA	Delesyon/Duplikasyon	Yapısal değişiklikleri saptar	Nokta mutasyonları göstermez	Negatif olgularda
NGS	Tüm MEFV ve ilişkili genler	En kapsamlı analiz	Pahalı, karmaşık	Ayırıcı tanı, ileri genetik

INFEVERS ve FMF

- INFEVERS, otoinflamatuvar yaygın neden olan genetik hastalıkları içeren 2002 yılında oluşturulmuş bir veri tabanıdır.
- Özellikle FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) ve diğer otoinflamatuvar sendromlarla ilişkili genlerdeki mutasyonlar: Roller, nükleotid ve aminoasit oluşumları gibi ayrıntılarla birlikte listelenir.
 - FMF’de tanı koymada destek,
 - Varyant sınıflaması
 - Genotip-fenotip açıklaması için kaynak

Infervers örnek kullanımı

- FMF şüphesi olan bir hastada MEFV c.2080A>G (p.Met694Val) mevcuttu.
- INFEVERS'te yüksek düzeyde patojenik olarak sınıflandırılır.
- FMF ile güçlü bir yapıya sahiptir.
- Homozigot ya da doğal heterozigot olması, genellikle erken başlangıçlı ve ağır seyirli FMF dosyalarıyla ilişkilidir.
- <http://www.infevers.umai-montpellier.fr/>

Özellik	Değer
Gen	MEFV
Ekzon	10
DNA Değişikliği (c.)	c.2080A>G
Protein Değişikliği (p.)	p.(Met694Val)
Varyant Adı	M694V
Sınıflandırma	Pathogenic
Durum	VALIDATED
İlk Kayıt Tarihi	2001-12-11
Son Güncelleme Tarihi	2022-01-21
Klinik Fenotip	Familial Mediterranean Fever (FMF)

Infervers veri tabanı, MEFV c.2080A>G (p.Met694Val) kaydı

<http://www.infevers.umai-montpellier.fr/>

FMF Tanısında Laboratuvar

- **Yükselmiş akut faz reaktanları**
 - ESR, CRP, fibrinojen, haptoglobin, C3, C4, SAA
 - Atak sırasında yükselir, remisyonda düşer
- **Diğer Biyokimyasal Testler**
 - Lökosit sayısı (WBC): Atakta artabilir
 - ALT/AST: Kolşisin toksisitesi takibinde gerekebilir
 - LDH: Hücre hasarı göstergesi olabilir
 - Ürik asit: Ataklar arası değerlendirmede izlenebilir

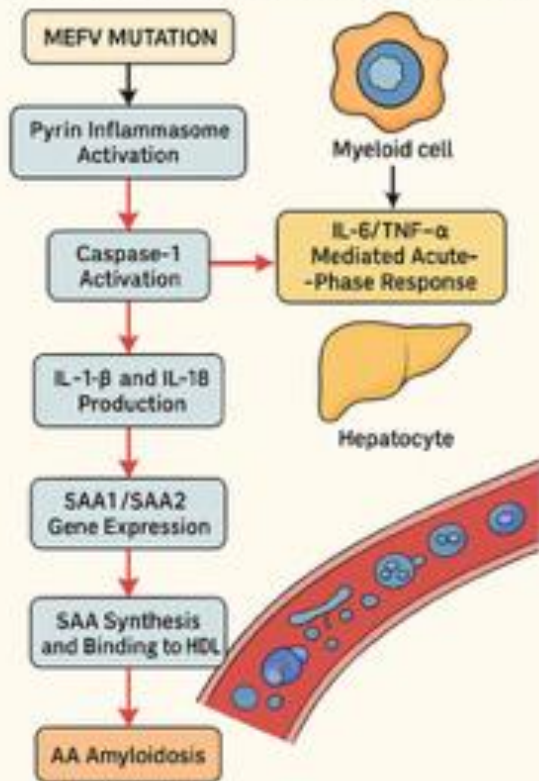
FMF Tanısında Laboratuvar

- CRP: Duyarlılık yüksek, özgüllük orta
- SAA: Hem duyarlılık hem özgüllük yüksek
- Genetik test: Klinikle birlikte değerlendirilmeli
- İdrar tahlili: Amiloidoz açısından kritik izlem aracı
 - Amiloidoz gelişiminin erken göstergesi proteinüridir
 - Spot idrarda protein/kreatinin oranı tercih edilir
 - Persistan proteinüri > 500 mg/gün → biyopsi endikasyonu
 - İdrarda mikroskopik hematüri de izlenebilir

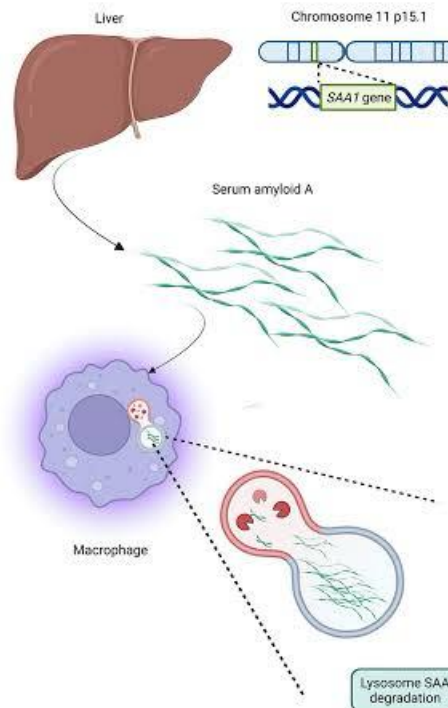
SAA'nın Önemi

- Subklinik inflamasyonu gösterir
- Amiloidoz riski ile ilişkilidir

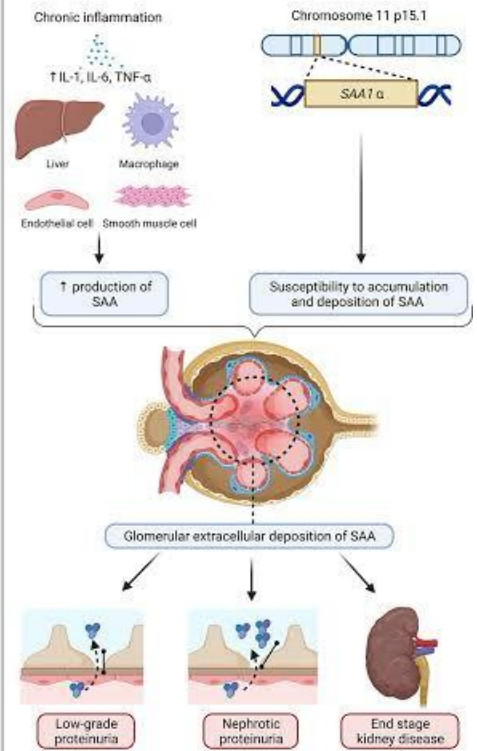
Mechanism of Serum Amyloid A (SA) increase in Familial Mediterranean Fever



(A) Physiologic proteolysis of SAA

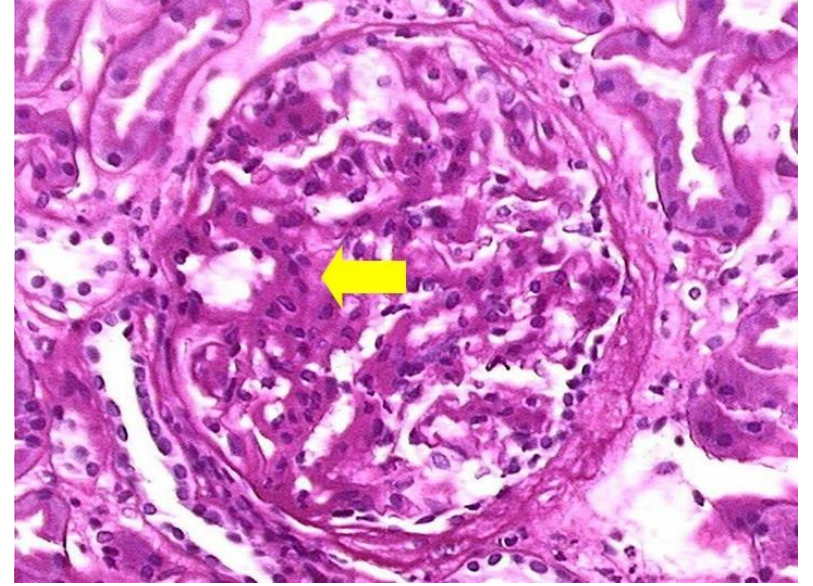


(B) AA amyloidosis



Amiloidoz Tanısı

- Altın standart: rektal/böbrek biyopsisinde kırmızı kongofili
- SAA ve proteinüri izleminde biyobelirteçtir
- Amiloidozda böbrek tutulumu sık görülür
- Kreatinin, GFR ile birlikte takip edilmelidir
- $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/dk/1.73m}^2 \rightarrow$ renal fonksiyon bozulması
- Takipte 3-6 aylık periyotlarla ölçüm önerilir



Kongored boyama ile elma yeşili çift kırılım tanı koydurucudur

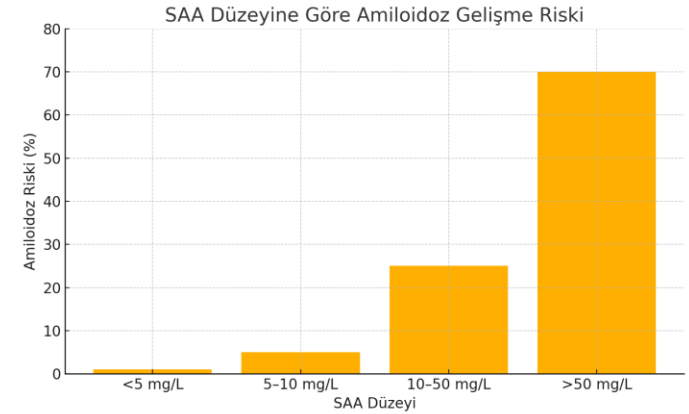
Amiloidoz Risk Skoru

Risk Faktörü	Puan
M694V homozigot mutasyon	+3
Geç tanı (>20 yaş)	+2
Kolşisin düzensiz kullanımı	+2
Ailede amiloidoz öyküsü	+2
SAA >10 mg/L (atak dışı)	+3

➤ Toplam skor ≥ 7 : Yüksek riskli hasta

Amiloidoz Takip ve Önleme

- hs-CRP: Subklinik inflamasyonun saptanmasında yararlı
- IL-1, IL-6, TNF- α : Sitokin düzeyleri tedavi yanıtı için anlamlı
- Farklı biyomarker panelleri: FMF'nin fenotipik farklılıklarını ortaya koyabilir
- Düzenli SAA takibi
- 24 saatlik idrar proteini ve kreatinin ölçümü
- Kolşisin tedavisi ile amiloidoz gelişimi önlenebilir



FMF Ayırıcı Tanısında Laboratuvar

FMF ve Benzer Hastalıklarda Laboratuvar Karşılaştırması

Hastalık	SAA	CRP	Lökosit	Prokalsitonin	Genetik
FMF	↑↑	↑↑	N / ↑	N	MEFV mut.
TRAPS	↑	↑	↑	N	TNFRSF1A mut.
MKD	↑↑	↑	↑	N	MVK mut.
CAPS	↑	↑	↑	N	NLRP3 mut.
Akut Enfeksiyon	↑	↑	↑↑	↑↑	-
Apandisit	N / ↑	↑	↑↑	↑	-

Ayırıcı Tanıda Laboratuvarın Rolü

- **Periyodik Ateş Sendromları**
 - TRAPS, MKD, CAPS gibi otoinflamatuvar sendromlar
 - Genetik testler ve ex vivo testle ayırım yapılabilir
- **Enfeksiyonlar ve FMF**
 - Bakteriyel/viral enfeksiyonlar ile ateşli atakların ayırımı önemlidir
 - Prokalsitonin düşük, SAA yüksek → FMF lehine
- **Akut Apandisit ve FMF**
 - Karın ağrılı ataklarda apandisit dışlanmalı
 - Tekrarlayan öykü, CRP ve lökosit değerleri birlikte değerlendirilmeli
 - Nötrofil-lenfosit oranı
- **Romatizmal ve Diğer Hastalıklar**
 - Juvenil artrit, lupus, IBD, maligniteler ile ayırıcı tanı
 - Nötrofil ve inflamasyon belirteçleri ile izlem

FMF tanı ve izleminde artık klasik inflamasyon belirteçlerine ek olarak genetik, epigenetik ve fonksiyonel testler de değerlendirilmektedir.

FMF'de Güncel Yaklaşımlar

- Multidisipliner ve moleküler yaklaşım gereklidir
- Klasik biyobelirteçlerin yanında yeni teknolojiler önem kazanmaktadır
- **Geniş Genetik Paneller**
 - MEFV dışı otoinflamatuar genler de değerlendirilmelidir
 - NGS tabanlı paneller, atipik olgular için yol göstericidir
- **Subklinik İnflamasyonun İzlenmesi**
 - SAA ve CRP kalıcı yüksekliği amiloidoz riski taşır
 - İzlemde non-invaziv biyobelirteçler değerlidir
- **Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımı**
 - Genotip, inflamatuvar profil ve tedavi yanıtı birlikte değerlendirilmeli
 - Kolşisin, anti-IL-1, anti-IL-6 tedaviler genetik varyanta göre seçilebilir

FMF ve Epigenetik Mekanizmalar

- Klinik heterojenlik sadece genetikle açıklanamaz
- DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları MEFV ekspresyonunu etkiler
- miR-204-3p, miR-4520a, miR-155, miR-146a gibi miRNA'lar regülatördür ve biyobelirteç ve tedavi hedefi potansiyeli taşırlar

FMF de Proteomik ve Metabolomik Yaklaşımlar

- FMF proteomiks çalışmaları hâlâ gelişme aşamasında olup, ileri validasyon ve fonksiyonel doğrulama gerektiriyor.
- FMF'de protein ekspresyonu ve metabolit profili çalışmaları artmakta
- Yeni biyobelirteçler ile inflamasyonun alt tipleri belirlenebilir
- Gelecekte tedaviye yön verme potansiyeli taşır
- Laboratuvarlar bu konuda gelişmelere hazır olmalı

FMF hastalığında proteomik yaklaşımlar

- **Monositlerin Küresel Proteomik Profili (LC-MS/MS)**
 - Hem LPS-uyarılmamış hem de LPS-uyarılı monositlerde ~5000 proteini tanımlayarak FMF'ye özgü proteomik imzayı çıkardı.
 - FMF hastalarından elde edilen monositlerde, LPS uyarılmasından sonra 114 (uyarılmamışta 99) proteinin anlamlı şekilde modüle olduğu; özellikle AGE-RAGE, RAC1, çeşitli sitokin (IL-2–IL-11, TIP-IFN) ve hsp/fas ligand yollarının hedef alındığı gösterildi.
 - Bu “**monosit proteomik imzası**”, FMF'yi TRAPS ve MKD'den ayıran özgün biyobelirteç adayları sunuyor.

FMF hastalığında proteomik yaklaşımlar

- Olink Proximity Extension Assay ile Hedefe Yönelik Proteomik
 - FMF hastalarının monosit kültür süpernatantları ve plazma örnekleri “Inflammation” panelindeki ~92 proteini kapsayan Olink PEA platformu ile analiz edildi.
 - FMF monositlerinde uyarı olsun/olmasın IL-1 α , IL-6, CSF-1 (M-CSF), MCP-1, MCP-4, MMP-1, MMP-10, HGF gibi sitokin, kemokin ve metaloproteinaz düzeylerinin yükseldiği tespit edildi; bu artışlar plazmada da benzer şekilde gözlemlendi .
 - Sonuç, FMF’de hem hücre içi hem de sistemik “inflammome” profillerinin kronik düşük-dereceli inflamasyonu yansıttığını ortaya koydu.

Epigenetic, transcriptional, and functional characterization of myeloid cells in familial Mediterranean fever. Rutger J Röring et al. iScience. 2024.

FMF hastalığında metabolomik yaklaşımlar

- Hem hastalığın atak dönemini hem de subklinik inflamasyonu yansıtan metabolit profillerini ortaya koymak için kullanılmıştır.
 - İdrar Organik Asit Profili (GC/MS)
 - Kısa Zincirli Yağ Asitleri (SCFA) – Sistemik Düzeyler
 - Mikrobiyal Uzun Zincirli Yağ Asitleri (LCFA) Profili (GC/MS)
 - Hidroksi, Dallanmış ve Siklopropil Yağ Asitleri (GC/MS)
 - HIDS ve FMF’de LCFA Anormallikleri (GC/MS)

Fonksiyonel testler (Ex-vivo testler)

- FMF'de tanı gecikmesi yaygındır ve klinik tablonun tam olarak ortaya çıkmaması ve semptomların diğer periyodik ateş sendromlarıyla örtüşmesi nedeniyle karmaşıktır.
- **Ail tanısı için genetik test yaygın olarak uygulansa da,** genetik sonuçların yorumlanması genellikle zordur:
 - Birden fazla genin aynı anda test edilmesine ve sıklıkla bilinmeyen öneme sahip artan sayıda varyantlar ile daha da karmaşık hale gelmiştir.
- Bu nedenlerle, bu hastalıkları teşhis etmek için yeni veya geliştirilmiş araçlara olan ihtiyacın açıkça arttığı görülmektedir.

FMF tanısında fonksiyonel testler

- Son on yılda, FMF'nin etiyolojisini ve fizyopatolojisini daha iyi anlamak ve yeterli tedavileri belirlemek için birkaç **in vitro, in vivo ve ex vivo model** kullanıldı.
- Çağdaş araştırmaların çoğu ex vivo ortamlarda yürütülmektedir.
- FMF tanısında fonksiyonel testler tanısal doğruluğu artırır.
- MEFV varyantlarının patojenite sınıflandırmasında yardımcıdır.

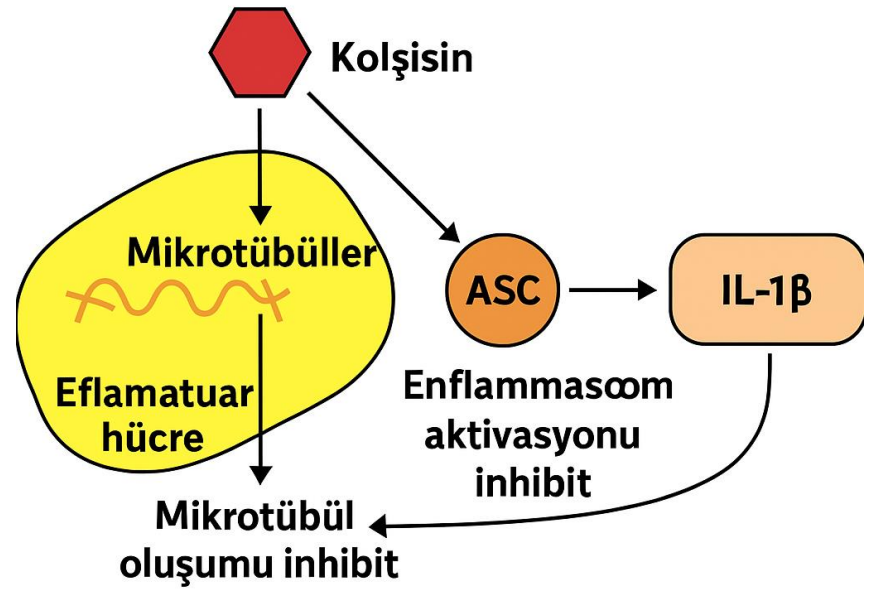
Fonksiyonel Yaklaşımlar

Test Adı	Amaç	Klinik Kullanım
Ex Vivo Kolşisin Stimülasyon Testi	Kolşisine yanıt ve inflamozom aktivitesi değerlendirilir	Tanı, kolşisin yanıtı ve ayırıcı tanı
Inflamozom Aktivasyon Testi	Pyrin/NLRP3 inflamozomlarının aktivitesi ölçülür	Otoinflamatuvar hastalık ayırıcı tanısı
Sitokin Profilleme (Multiplex)	İnflamatuvar yanıtın sitokin düzeyleriyle profillemesi	Atak ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi
NETosis Testi	Nötrofil aktivitesi ve inflamatuvar NET oluşumunun ölçümü	Atak aktivitesinin belirlenmesi
Oksidatif Stres Testleri	Oksidatif stres belirteçleriyle inflamasyonun değerlendirilmesi	Atak-şiddet ilişkisi ve izlem
Apoptoz / Piroptoz Analizi	"Hücre ölüm mekanizmalarının (piroptosis, apoptoz) incelenmesi"	FMF mekanizmalarının araştırılması
Caspase-1 Aktivite Testi	Caspase-1 aktivitesiyle inflamozom aktivasyonunun tespiti	İnflamatuvar yıkımın laboratuvar göstergesi
MEFV Gen Aktivitesi ve Epigenetik Testler	"Gen ekspresyonu, metilasyon ve epigenetik regülasyonun analizi"	FMF patogenezi ve bireysel risk tahmini
Protein İnteraksiyon ve Inflamozom Kompleksi Gösterimi	"ASC spekler, inflamozom kompleksi ve hücre içi lokalizasyon gösterimi"	Hücre düzeyinde inflamatuvar mekanizmaların kanıtlanması

Kolşisin Etki Mekanizması

- Mikrotübül polimerizasyon inhibitörüdür
- Nötrofil migrasyonunu ve inflamasyonu baskılar
- Mutant pyrin mikrotübülden bağımsız aktifleşebilir
- Kolşisin normal pyrin'i baskılar
- Sitokin salınımı ve inflamatuvar gen ekspresyonunu azaltır
- Lökosit fonksiyonlarını inhibe eder

Kolşisin Etki Mekanizması

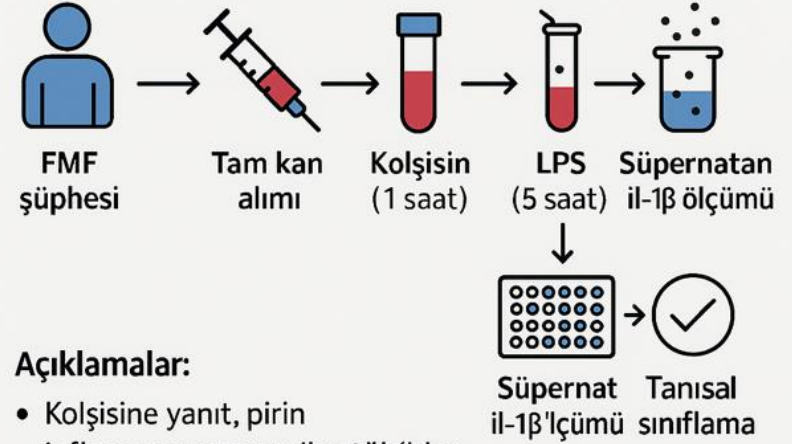


Ex Vivo Kolşisin Testi

- MEFV varyantlarının %42'si belirsiz önemde sınıflandırılmıştır.
- FMF tanısında genetik belirsizlik ciddi sorun yaratmaktadır.
- Fonksiyonel değerlendirme ile bu varyantların etkisi anlaşılabilir.
- Ex vivo kolşisin testi bu amaçla geliştirilmiştir.
- Fonksiyonel test, kişiselleştirilmiş tedaviye yön verir
- Kolşisine yanıtızsızlık durumlarında anti-IL-1 planlanabilir

Ex Vivo Kolşisin Testi

Eksiksiz insan kan örnekleri küçük hacimlerde harılamır ve inflamatuvar yanıt, ex vivo kolşisin stimülasyonu ile değerlendirilir.



Açıklamalar:

- Kolşisine yanıt, pirin inflamazomunun mikrotübilden bağımsız aktivasyonuna dayanmaktadır.
- Önceki çalışmalarda, testin FMF için tanısal kesinlik sağladığı gösterilmiştir

Sonuç

- FMF çok boyutlu bir inflamatuvar hastalıktır
- Laboratuvar tanı ve izlemde merkezi rol oynar
- Genetik, epigenetik, proteomik, metabolomik boyutlar entegre değerlendirilmeli
- İn-vitro, deneysel hayvan çalışmaları ve ex-vivo testler patogeneze, tanı ve tedavide yeni ufuklar açabilir
- Tanı, izlem ve tedaviye yanıt laboratuvar temelli yaklaşımlar ile ele alınmalıdır.

Kaynaklar

- Gollob JA et al., Front Cell Infect Microbiol, 2013
- Chaaban SS et al., Int J Immunogenet, 2024
- Van Gorp H et al., Ann Rheum Dis, 2022
- Bildirici AE., Int J Immunogenet, 2023
- Park YH et al., Nat Immunol, 2020
- Manukyan G et al., Front Immunol, 2022



• TEŞEKKÜRLER.