

## GÜNÜMÜZDE VE HÜCRESEL İMMÜN AKTİVASYONU SIRASINDA NEOPETRİNİN YERİ

**Nihayet BAYRAKTAR**

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Şanlıurfa ORCID NO: 0000-0002-5745-9678

**Mustafa BAYRAKTAR**

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar ABD, Ankara ORCID NO: 0000-0002-0352-0904

### Öz

Neopterin, pteridinler olarak bilinen kimyasal gruba aittir. Sitokin interferon-gama ile uyarılma üzerine insan makrofajları tarafından sentezlenir ve bir pro-enflamatuar bağışıklık durumunun göstergesidir. Kan serumu, neopterin konsantrasyonlarının ölçülmesi, insanlarda hücrel immün aktivasyonunun Özellikle enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler gibi çeşitli hastalıklarda, immün sistemin aktivasyonu nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklarda da immünolojik süreçlerde yer almaktadır. Patolojilerdeki önemli faktörleri ve geçerli tedaviyi sağlamak, hastalarda immünolojik değişikliklerin izlenmesinde önemlidir. Hücrel immün aktivasyon, biyolojik sıvılarda neopterin ölçülmesi ile kolay ve duyarlı olarak izlenebilir. Bu derlemede neopterin güncel araştırmalardan neopterin değerlendirilmiştir. Yüksek neopterin üretimi, reaktif oksijen türlerinin, neopterin konsantrasyonlarının artmasıyla ilişkilidir. Ayrıca bağışıklık sistemi tarafından ortaya çıkan oksidatif stresin boyutunu değerlendirir. Sonuç olarak; Bu derlemede hasta idrarı ve serum gibi biyolojik sıvılardaki neopterin konsantrasyonlarındaki artış, çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir belirteçtir

**Anahtar Kelimeler:** Neopterin., Serbest radikaller, COVID-19

## THE PLACE OF NEOPETRİN DURING CURRENT AND CELLULAR IMMUN ACTIVATION

### Abstract

Neopterin belongs to the chemical group known as pteridines, it is synthesized by human macrophages upon stimulation with the cytokine interferon-gamma and is indicative of a pro-inflammatory immune state. Measuring blood serum, neopterin concentrations, cellular immune activation in humans especially in various diseases such as infections, autoimmune diseases and malignancies, activation of the immune system is also involved in immunological processes in neurological and cardiovascular diseases. Providing important factors in pathologies and valid treatment is important in monitoring immunological changes in patients. Cellular immune activation can be monitored easily and sensitively by measuring neopterin in biological fluids. In this review, neopterin, one of the current research, has been evaluated. High neopterin production is associated with increased concentrations of reactive oxygen species, neopterin. It also values to estimate the extent of oxidative stress caused by the immune system.

As a result; In this review, the increase in neopterin concentrations in biological fluids such as patient urine and serum is an important marker in the diagnosis and treatment of various diseases.

**Keywords:** Neopterin., Free radicals, COVID-19

## GİRİŞ

Neopterin, 2-amino-4-hidroksi-6-(D-eritro-1',2',3'-trihidroksipropil)-pteridin, biyosentetik olarak guanozin trifosfattan türevlenen pteridin sınıfındandır. Guanozin trifosfat siklo hidrolaz I aktive olduğunda, çeşitli türlerdeki fibroblast veya endotelial hücreler gibi birçok hücrede tetra hidro biyopterin az miktarda neopterin türevleri oluşur. Artmış neopterin düzeyleri gama interferonun endojen oluşumunu göstergesidir (1). Neopterin esas olarak insan monositleri tarafından üretilir ve makrofajlar ve güçlü uyarıcısı IFN- $\gamma$ 'dır. GTP siklo hidrolaz-I.16 aktivasyonu aynı zamanda monositik türetilmiş dendritik hücrelerde üretimi artar (2).

Neopterin oluşumu, triptofan katabolizması ile ilişkilidir, her ikisinin de IFN- $\gamma$ .22,23 tarafından uyarıldığı bu nedenle, neopterin birikimi ve triptofanın azalması, IFN-y ile indüklenen makrofaj aktivasyonunu yansıtabilir. IFN- $\gamma$  öncelikle T yardımcı 1 hücreleri (Th1) tarafından üretildiğinden Aktivasyondan sonra, neopterin birikmesi, sistemik bağışıklık aktivasyonunun, özellikle hücre aracılı bağışıklığın bir göstergesi olabilir. Neopterin, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen bir makrofaj aktivasyon belirteçidir (3). Hastalığın erken tahmininde yardımcı olabileceğini göstermektedir Neopterin, çeşitli alanlarda iyi bilinen bir belirteçtir ve son kanıtlar, COVID-19 hastalığının şiddeti ve prognostik bir belirteç olarak hizmet eder ve rolünü ortaya koyar (4).

Neopterin, arı larvalarından, işçi arılardan ve arı sütünden 1963 yılında izole edilmiştir (1,2). Orijinal olarak, H. Rembold, yeni bir bileşik olduğunu belirtmek için yeni bileşik, 2-amino-4-hidroksi- (eritro-1,2,3 tri hidroksi propil) pteridin, novapterin olarak adlandırmıştır (1).

Neopterin, pteridinler olarak bilinen kimyasal gruba aittir. Sitokin interferon-gama ile uyarılma üzerine insan makrofajları tarafından sentezlenir ve bir pro-enflamatuvar bağışıklık durumunun göstergesidir. Neopterin, hücrel bağışıklık sistemi aktivasyonunun bir belirteci olarak görev yapar ve neopterin, katabolik ürünü guanozin trifosfat (GTP), bir pürin nükleotiddir. Hastalık belirteci olarak neopterin kan serumu, beyin omurilik sıvısı veya idrar gibi vücut sıvılarından neopterin konsantrasyonlarının ölçülmesi, insanlarda hücrel immün aktivasyonunun, tip 1 T yardımcı hücrelerinin kontrolü altında aktivasyonu hakkında bilgi sağlar. Yüksek neopterin üretimi, artan reaktif oksijen türleri, neopterin konsantrasyonları üretimi ile ilişkilidir, ayrıca bağışıklık sistemi tarafından ortaya çıkan oksidatif stresin boyutunun göstergesi olarak çalışmalarda gösterilmiştir (5).

Yapılan çalışmada çeşitli habis bozuklukları olan bir grup hastada ve viral hastalıkları olan hastalarda yüksek oranlarda neopterin atılımı buldular. 1981'de, neopterin lenfokin ile, aktive edilmiş T hücrelerinden salınır ve diğer hücre tipleri, çeşitli uyarıların ardından ölçülebilir miktarlarda neopterin üretmez. Bu nedenle, neopterin üretimi, hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğu özellikle neopterin konsantrasyonları genellikle hastalığın kapsamı ve aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Özellikle HIV enfeksiyonu olan hastalarda, kardiyovasküler hastalıkta ve çeşitli kanser türlerinde olumsuz sonuçların en iyi prediktörleri arasındadır. Günümüzde ve bir çok hastalıklarda neopterinin yeri ayrıca tedavi sırasında izlemek için de faydalı olacağı bu derlemede gösterilmesi amaçlanmıştır.

## NEOPTERIN VE SERBEST RADİKALLER

Sitokinler tarafından uyarılması üzerine, makrofajlar, diğerlerinin yanı sıra, reaktif oksijen metabolitleri, yani hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikalleri üretir. Hidrojen peroksit hücre dışı sitolizde rol oynar. Ayrıca, monositler / makrofajlar, hipokloröz asit ve kloramin oluşturmak için hidrojen peroksit ve klorürlerle reaksiyona giren miyelo pedoksidaz salgılar.İki bileşik mikro organizmalar için oldukça zehirlidir (7). INF-y ile uyarıldığında, insan makrofajları, reaktif oksijen formlarına ek olarak, iki pteridin türevi salgılar: kontrolsüz NP ve serbest

radikallerin aracılık ettiği reaksiyonlarda rol oynayan 7,8-dihidro neopterin azalır. Azaltılmış pteridinler serbest radikal leş yiyiciler olarak hareket eder, ancak örneğin tetra hidro biopterin gibi, oksijen moleküllerinin varlığında otomatik oksidasyon eğilimi gösterir ve süperoksit radikallerinin oluşumuna yol gösterir. 7,8-Dihidroneopterin, oksijene duyarlı olmasına ve daha yüksek konsantrasyonlar da apoptoza neden olmasına rağmen daha kararlı bir bileşiktir, dihidro neopterin, özellikle iyonik demir varlığında oksijen radikal oluşumunu güçlü hale sağlar. NP, redükte pteridine türevi olarak serbest radikal leş yiyici değildir(5). Bununla birlikte, süperoksit serbest radikallerin kaynağı olan ksantin oksidazın rekabetçi olmayan bir inhibitörü in vitro olarak işlev görür. Öte yandan, NP hidrojen peroksit ve kloramin etkisini ve mikro organizmalara karşı toksisitelerini artırır. Pteridinlerin ksantin oksidazını inhibe etme yeteneği kimyasal yapıları ile ilişkilidir. 7,8-dihidro yapısına sahip azaltılmış pteridinler, 7,8-dihidro-6hidroksilumazin dışında bu tür inhibitör aktivite sergilemez. Benzer şekilde, pteridinerin sisteminin 7 pozisyonundaki ikame, inhibisyonu bastırmayan 7 pozisyonundaki karboksilat grubu hariç, ksantin oksidaz inhibisyonunu önler. 6. pozisyonda bir aldehit grubunun varlığı en güçlü inhibitör etkiye sahip gibi görünmektedir (8). NP sadece dolaylı olarak serbest radikallerin oluşumunu engeller, ancak sitotoksik ilişkilerini güçleştirir. NP ile birlikte makrofajlardan salınan Dihidro neopterin, serbest oksijen radikallerini inaktive eder. Serbest radikaller üzerindeki iki pteridin etki mekanizmasından hangisinin in vivo'da hüküm sürdüğü hala tam olarak açık değildir (9).

### KARDİYOLOJİDE NEOPTERİN

Ateroskleroz kronik bir enflamatuar süreçtir. Akut klinik semptomlar ateromantöz plak yırtılması sonucu gelişir (6). Köpük hücreleri makrofajlardan kaynaklanır ve plak çekirdeğinin önemli bir kısmını oluşturur. Makrofajlar tarafından birlikte uyarılan büyüme faktörleri de ateromantöz plak oluşumunda rol oynar. Plak yırtılması riski, içinde bulunan makrofajların sayısı ve aktivasyonu ile artar. Aktif makrofajlar, fibrous kapak yapısını zayıflatan ve böylece plağın yırtılmasına neden olan litik enzimleri serbest bırakır. İnsanlarda serum NP konsantrasyonu ile karotidatero sklerozun kapsamı arasında bir korelasyon vardır. Akut ve kronik koroner arter hastalığı olan hastalarda NP düzeyleri yükselmektedir. Ateromantöz plak yırtılması, arteriyel duvar makrofajlarının göçü ve aktivasyonu ve kana neopterin salınma ile sonuçlanır. Stabil koroner arter hastalığında, az sayıda aktif makrofaj nedeniyle sadece az miktarda NP üretilir. Dengesiz koroner arter hastalığında ise tam tersi gözlenir. Grunfeld ve diğerleri (7). NP düzeyleri ile etkilenen koroner arterlerin sayısı arasında pozitif korelasyon bulundu. Serum neopterin yüksek taban çizgisi seviyesi, Q dalgası olmayan miyokard infarktüsünün ilk elektro kardiyogramdan daha iyi bir tahminicisidir. Schumacher ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada. Akut miyokard infarktüsü olan hastalarda, trombolitik tedavinin başlamasından sonra fibrinler 4 saat boyunca önemli ölçüde azalan ve daha sonra artmaya başlayan yüksek serum NP düzeyleri görüldü. Azalma, aktif hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin hormonlarının salınmasının neden olduğu makrofaj baskılanmasına bağlı olabilir. Miyokard enfarktüsünde yüksek NP düzeyleri ile kreatinin kinaz (CPK), CPK-MB izoenzim ve laktat dehidrogenaz arasında korelasyon yoktur (8).

Akut serebra iskeminin bir bölümünü takip eden ilk yılında artan NP konsantrasyonları gözlenir, böylece kronik inflamasyon varlığını gösterir. NP ve endotelin-1 arasında pozitif bir korelasyon vardır, bu da her ikisinin de aktif makrofajlar tarafından üretildiği gerçeğiyle açıklanmaktadır,(9) .

Ateroskleroz ve komplikasyonlarında, makrofaj aktivasyonu sonucu kanda NP bulunur. Nitrik oksit salınımında rol oynar (NO) ve NO radikal aktivitesi üzerinde etkisi vardır. NP ile inkübe edilen sıçan aortunun endotel hücrelerinin daha fazla miktarda NO salgıladığını ve sürecin TNF-a eklenerek geliştirildiğini göstermiştir. NP, TNF-a ile birlikte NO synthetase indüksiyonu yoluyla iNOS için gen transkripsiyonunu uyarır. Bu enzim, Arginin indirgemisini NADPH yoluyla sitrullini katalize eder ve sitotoksik aktiviteye sahip kararsız NO serbest radikalini serbest bırakır (10).

## NEOPTERİN VE RENAL HASTALIKLAR

Serum ve/veya idrarda artmış NP konsantrasyonları böbrek yetmezliği, diyabetik nefropati (3), glomerülonefrit, hepatit B virüsü nefropatisi ve böbrek nakli reddinde gösterilmiştir. Hemoliz uygulanan hastalarda, işlemin bir sonucu olarak serum NP düzeyleri azalır (3). Nefrit sendromlu glomerülo nefritte, mesangial çoğalma varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın serum ve üriner NP düzeyleri artar. İdrar seviyelerinin steroid duyarlı hastalarda belirgin bir şekilde azaldığı bulunmuştur. Glomerülo nefritte serum NP kreatinin ve b2-mikroglobulin ile pozitif korelasyon sağlarken, üriner NP kreatinin boşluğu ile negatif korelasyon sağlar. Diyabetik nefropatinin ilerlemesi sırasında, serbest ve proteine bağlı pentosidin artışına NP'de bir artış eşlik eder. Böbrek hastalıklarında, artan NP konsantrasyonlarından iki mekanizma sorumludur: bileşiğin atılımının bozulması ve iltihaplanma sırasında üretimi (10).

## YANIKLAR VE NEOPTERİN

Yanıklı hastalarda neopterin konsantrasyonlarının izlenmesi, gelişen enfeksiyonun hızlı tanınmasını kolaylaştırır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, neopterin konsantrasyonlarının kanda dolaşan endotoksin miktarının yanmış hastalarda önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve yanmış alanın büyüklüğüne karşılık geldiğini ortaya koydu.

Sepsis gelişen ve hayatta kalamayan hastalarda da neopterin konsantrasyonları daha yüksekti. Termal yanıkların neopterin salgılanmasına neden olduğu ve dolaşımda bulunan endotoksinin bu indüksiyonun korunmasından sorumlu olabileceği hipotez edildi (11).

## NEOPTERİNİN FİZYOLOJİDEKİ ROLÜ

İnterferon-y'nin ana fizyolojik rolü, parazitlenmiş makrofajların antibakteriyel, antiprotozoal ve antifungal aktivitelerinin indüksiyonu olabileceğinden, neopterin hücre içi patojen mikroorganizmalar tarafından folat sentezinin endojen bir inhibitörü olarak görev yapabileceği öne sürülmüştür (3).

Hafif alkali pH'ta (pH 7.5) neopterin, hidrojen peroksit ve kloramin-T aktivitesini artırır. Bu nedenle, makrofajdan türetilen neopterin maddesi, neopterin pH değeri ve oksidasyon durumuna bağlı olarak sitotoksititeyi hem artırabilir hem de azaltabilir ve makrofaj aracılı efektör mekanizmasının modülasyonunda çok önemli bir role sahiptir (4).

Son veriler, oksijensiz radikal aracılı süreçlerde neopterin türevlerinin potansiyel bir rolünün olduğu, yüksek 7,8-dihidro neopterin konsantrasyonlarının oksidan-antioksidan dengesini bozduğu ve insan hücrelerinin apeptoza yol açabileceği bulunmuştur (1). Ayrıca 7,8-dihidroneopterin redoksa duyarlı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda ve HIV-1 gen ekspresyonunun indüksiyonunda etkili olduğu bulunmuştur. Neopterin ve 7,8-dihidro neopterin, nitrik oksidin aracılık etmediği apoptoz indükleyicileridir (6).

In vitro 7,8-dihidroneopterin, Cu ++ iyonları veya peroksil radikal oluşturucu 2,2'-azo bis (2-amino propan dihidroklorür (AAPH) tarafından aracılık edilen düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunun gecikme süresini artırır. Ayrıca 7,8-dihidroneopterin, linolatın AAPH aracılı oksidasyonunu inhibe eder. İnhibisyonun kinetiği, 7,8-dihidro neopterin, lipid peroksil radikallerini temizleyerek işlev gören antioksidanı aktivites olarak rolünü korur (7).

Neopterin, in vitro vasküler düz kas hücrelerinde indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) gen ekspresyonunu uyarır. Neopterin iNOS gen ekspresyonu üzerindeki etkisinin olası bir açıklaması,

neopterinin hücre içi redoks durumunu modüle ederek NF-kappa B alt birimlerinin nükleusa translokasyonunu aktive eder (8).

## **BİYOLOJİK SIVILARDA NEOPTERİN KONSANTRASYONLARININ ÖLÇÜMÜ**

Neopterin, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve radyoimmünoassay (RIA) ile ölçülebilir. Her iki yöntem de karşılaştırılabilir sonuçlar gösterir, (3). Bir ELISA testi ile de ölçülür. Normal aralığın üst sınırı yaklaşık 10 nmol / l serumdur ( $\frac{1}{2}$ ,5 ng / ml).

## **NEOPETRİN VE OKSİDANLAR**

Sitokinler tarafından uyarıldıktan sonra makrofajlar, reaktif oksijen metabolitleri, yani hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikalleri üretir. Hidrojen peroksit, hücre dışı sitozolda rol oynar, monositler / makrofajlar, hipokloröz asit ve kloramin oluşturmak için hidrojen peroksit ve klorürlerle reaksiyona giren miyeloperoksidaz salgılar. İki bileşik mikro organizmalar için oldukça toksiktir (9). INF-y ile uyarıldığında, makrofajlar reaktif oksijen türleri iki pteridin türevi salgılar, indirgenmemiş NP ve indirgenmiş 7,8-dihidroneopterin, serbest radikallerin aracılık ettiği reaksiyonlarda rol oynar. Azaltılmış pteridinler, serbest radikal temizleyicileri olarak işlev görür.

## **COVID-19 ve NEOPETRİN**

Mevcut çalışmalar, neopterin seviyeleri ile COVID-19 şiddeti arasında bir ilişki olduğunu ve ayrıca hastalığın ilerlemesinin erken dönemlerinde yükselen konsantrasyonları göstermektedir. serum neopterin, semptom başlangıcından bu yana birkaç gün sonra kan örneklerinde tespit edildiğinde COVID-19 prognozu için potansiyel bir belirteçdir, ancak klinikte nasıl kullanılabileceğini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (4).

## **AŞILAMA SONRASI NEOPETRİN**

Çocukların canlı kızamık-kabakulak aşısı ile aşılama, aşılama sonrası tüm kurslarda ve ayrıca asemptomatik olanlarda neopterin seviyelerinde artış gösterdi. Kızamık enfeksiyonunda en yüksek olduğu (aşılama 12 ila 15 gün sonra) bilindiği sırada zirve ile birlikte, artmış seviyelerin tipik paterni gözlemlendi. Daha sonra neopterin seviyeleri hızla düştü ve normaleşti. Bu düşüş, spesifik antikörlerin saptanabilir hale geldiği döneme denk geldi. Bu çocukların hiçbirinde klinik semptomların belirgin olmadığına dikkat etmek önemlidir (5).

## **SONUÇ**

Yüksek neopterin üretimi, reaktif oksijen türlerinin artan üretimi ve a-tokoferol gibi antioksidanların düşük serum konsantrasyonları ile ilişkili olduğundan, neopterin, aktif hücresel bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan reaktif oksijen türlerinin bir belirteci olarak da kabul edilebilir. Bu nedenle, neopterin ölçümleri ile yalnızca hücresel immün Neopterin seviyelerinin olabileceği aynı zamanda hastalığın derecesinin belirlenmesinde ve terapötik cevabın değerlendirilmesinde faydalıdır

**KAYNAKLAR**

1. Murr C, vd. Bağışıklık sistemi aktivasyonu için bir belirteç olarak Neopterin. *Curr Drug Metabol* 2002; 3: 175-187.
2. Shirai R, Sato K, Yamashita T, Yamaguchi M, Okan T, Watanabe-Kominato K. Neopterin Counters Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2018 , 7(3): e007359. Publishedonline 2018 Feb 2. doi: 10.1161/JAHA.117.007359
3. Q.-L. Peng, Y.-M. Zhang, L. Liang, X. Liu, L.-F. Ye, H.-B. Yang, L. Zhang, X.-M. Shu, X. Lu, G.-C. Wang. A high level of serum neopterin is associated with rapidly progressive interstitial lung disease and reduced survival in dermatomyositis. *Clin Exp Immunol.* 2020; 199(3): 314–325. Publishedonline 2019 Dec 18. doi: 10.1111/cei.13404.
4. Hailemichael W, Kiros M, Akelew Y, Getu S, Andualem H. Neopterin: A Promising Candidate Biomarker for Severe COVID-19 *Journal of Inflammation Research* 2021;14 245–251 245
5. Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. *Exp Dermatol* 1999; 8: 167±176. C Munksgaard, 1999.
6. Yoshiyama T, Sugioka K, Naruko T, Nakagawa T, Shirai N, Ohsawa M, Et al. Neopterin and Cardiovascular Events Following Coronary Stent Implantation in Patients with Stable Angina Pectoris. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Nov 1; 25(11): 1105–1117. doi: 10.5551/jat.43166
7. Bianca T, Bipath P, Viljoen M Comparison between plasma neopterin and the urine neopterin: creatinine ratio as inflammatory biomarkers. *Afr Health Sci.* 2019 Sep; 19(3): 2407–2413. doi: 10.4314/ahs.v19i3.14
8. Anke E. Kip, Wasunna M, Alves F, Schellens Jan H. M, Beijnen Jos H, et al. Macrophage Activation Marker Neopterin: A Candidate Biomarker for Treatment Response and Relapse in Visceral Leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 181. Publishedonline 2018 Jun1. doi: 10.3389/fcimb.2018.00181
9. Kırkoyun Uysal H, Pari Sohrabi, Habip Z, Saribas S, et.al. Neopterin and Soluble CD14 Levels as Indicators of Immune Activation in Cases with Indeterminate Pattern and True Positive HIV-1 Infection. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0152258. Published online 2016 Mar31. doi: 10.1371/journal.pone.0152258
10. Pichler R, Fritz J, Heidegger I, Steiner E, Culig Z, Klocker H et al. Predictive and prognostic role of serum neopterin and tryptophan breakdown in prostate cancer *Cancer Sci.* 2017 Apr; 108(4): 663–670. Publishedonline 2017 Apr 12. doi: 10.1111/cas.13171
11. Hepokur C, Mısır S, Hepokur Aİ, Yaylın İ. Association of Neopterin and Wound Healing Process Association of Neopterin and Wound Healing Process. *Experimed* 2019; 9(2): 65-8.