

Kardiyovasküler Hastalıklarda İnflamasyon ve Oral NLRP3 İnhibitörleri

Dr. Bilal Çuğlan

Kardiyovasküler Hastalıklarda İnflamasyon ve Oral NLRP3 İnhibitörleri

Doç. Dr. Bilal Çuğlan
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Ateroskleroz, kalp yetersizliği ve çeşitli kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde inflamasyonun merkezi rolü son yıllarda giderek daha iyi anlaşılmıştır. Özellikle doğuştan gelen immün sistemin önemli bileşenlerinden biri olan NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3) inflamazomu, vasküler inflamasyonun ve kardiyak yeniden şekillenmenin temel düzenleyicileri arasında yer almaktadır. NLRP3 aktivasyonu sonucu salınan IL-1 β ve IL-18 gibi güçlü proinflamatuvar sitokinler; aterosklerotik plak progresyonunu, plak instabilitesini ve miyokardiyal hasarı artırmaktadır. İnflamasyonun kardiyovasküler olaylardaki rolünü gösteren çalışmalar, antiinflamatuvar tedavilerin klinik önemini ortaya koymuştur. Ancak IL-1 β veya IL-6 gibi aşağı akım hedefleri baskılayan biyolojik ajanların yüksek maliyetleri ve uygulama zorlukları, daha pratik tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı artırmıştır. Son dönemde geliştirilen oral NLRP3 inhibitörleri, inflamatuvar kaskadın daha erken aşamalarını hedefleyerek yeni bir terapötik yaklaşım sunmaktadır. Bu yazıda kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun rolü, NLRP3 inflamazomunun patofizyolojik önemi ve oral NLRP3 inhibitörlerinin potansiyel klinik uygulamaları özetlenmiştir.

İnflamasyon ve Kardiyovasküler Hastalıklar

İnflamasyon, organizmanın enfeksiyonlara, doku hasarına ve çeşitli zararlı uyarılara karşı geliştirdiği doğal bir savunma yanıtıdır. Normal koşullarda hasarın ortadan kaldırılması ve doku onarımının sağlanmasına hizmet eden bu süreç, kronik hale geldiğinde birçok hastalığın gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, inflamasyonun ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir.

Uzun yıllar boyunca ateroskleroz, damar duvarında lipid birikimi sonucu gelişen bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Ancak günümüzde aterosklerotik sürecin sadece lipid metabolizmasındaki bozukluk olmadığı, inflamatuvar mekanizmaların da hastalığın pek çok aşamasında etkili olduğu gösterilmiştir. Nitekim yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) gibi inflamasyon göstergelerinin kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur. Ayrıca LDL kolesterol düzeylerinin hedef değerlere düşürülmesine rağmen bazı hastalarda kardiyovasküler olayların devam etmesi, rezidüel inflamatuvar risk kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur.

NLRP3 inflamazomu, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel bileşenlerinden biri olan intraselüler bir multiprotein komplekstir. NLRP3 inflamazomu bazal koşullarda miyokard dokusunu oluşturan kardiyomiyosit, fibroblast ve endotel hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilmese de gelişen akut bir tetikleyici sonrasında (örn. akut miyokard enfarktüsü) bu hücrelerdeki inflamazom seviyesi hızlı bir şekilde up regüle olmaktadır. Ayrıca erken dönem enflamasyonda önemli rolü olan dolaşımdaki monosit hücrelerinde çok yoğun bir şekilde NLRP3 inflamazom eksprese edilmektedir. Kolesterol kristalleri, oksidatif stres, hiperglisemi, ürik asit kristalleri ile NLRP3 aktive olabilmektedir. Aktive olan NLRP3 inflamazomu kaspaz-1'i aktive ederek IL-1 β ve IL-18'in olgunlaşmasına neden olur. Diğer bir etkisi ise sitokin salınımından bağımsız olarak kaspaz-1 üzerinden piroptozise (inflamasyona sekonder programlı bir hücre ölüm çeşidi) neden olmaktadır. (Figür 1). Hücrel stres, doku hasarı ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli uyarılar olgunlaşan bu sitokinlerin salınmasını sağlamaktadır. Bu sitokinler vasküler inflamasyonu artırırken; aynı zamanda endotelial disfonksiyon, düz kas hücre proliferasyonuna yol açarak aterosklerotik plak instabilitesini neden olmaktadır.

Deneyssel ve klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, NLRP3 inflamazomunun aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde etkili olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda yayınlanan bir genetik çalışmada, bağışıklık sisteminin aktivasyonu, lipid metabolizması ve vasküler yeniden yapılanmayı, dolaşımdaki IL-6, IL-1 β ve IL-18 düzeyleriyle birbirine bağlayan ve nihayetinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunan koordineli bir genetik düzenleme ağı tespit edildiği belirtilmiştir (CR1). Bunun yanında miyokard enfarktüsü sonrası gelişen ventriküler yeniden şekillenme, diyabetik kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği gibi farklı kardiyovasküler hastalıklarda da rol oynadığı bildirilmiştir. Bu nedenle NLRP3 inflamazomu, kardiyovasküler mekanizmaların aydınlatılmasında kritik bir rol oynamakla kalmayıp, kardiyometabolik hastalıklarda ortak bir terapötik hedef olarak da dikkat çekmektedir.

Figür 1. Kardiyovasküler Hastalıklarda İnflamasyon kaskadı ve NLRP3 inhibitörlerinin mekanizması.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA İNFLAMASYON VE ORAL NLRP3 İNHİBİTÖRLERİ: PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMA

1. SİNYAL: PRİMİNG (HAZIRLIK) VE NF-κB AKTİVASYONU

LPS, TLR LİGANDLARI, TLR, NF-κB (p65, p50), Pro-IL-1β, Pro-IL-18, NLRP3

2. SİNYAL: AKTİVASYON VE İNFLAMAZOM KURULUMU

KOLESTEROL KRİSTALLERİ, OKSİDATİF STRES (ROS), HİPERGLİSEMİ, P2X7, K⁺ EFLÜKSÜ, K⁺, ORAL NLRP3 İNHİBİTÖRLERİ (e.g., Dapansutril), AKTİF NLRP3 İNFLAMAZOMU (ASC & KASPAZ-1), Kaspaz-1, OLGUNLAŞMA VE SALINIM, Pro-IL-1β, IL-1β, Pro-IL-18, IL-18, GASDERMİN (GSDMD), PİROPTOZİS (İNFLAMATUVAR HÜCRE ÖLÜMÜ) VE PLAK İNSTABİLİTESİ, KARDİYOVASKÜLER HASAR VE HASTALIK PROGRESYONU (ATEROSKLEROZ, KALP YETERSİZLİĞİ)

Oral NLRP3 İnhibitörleri: Yeni Nesil Antiinflamatuvar Yaklaşım

NLRP3 inflammazomunun kardiyovasküler hastalıklardaki rolünün daha iyi anlaşılması, inflammazomun doğrudan inhibisyonunu hedefleyen yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Doğal ürün ekstraktları, içeriklerindeki çok sayıda biyoaktif bileşen sayesinde NLRP3 inflammasomunu farklı mekanizmalar üzerinden baskılayarak çok hedefli anti-inflamatuar etkiler gösterebilmektedir. Geleneksel bitkisel preparatlar ve modern standartlaştırılmış botanik ekstraktlar, ateroskleroz modellerinde inflamasyonu azaltma ve hastalık progresyonunu yavaşlatma potansiyeli nedeniyle giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Son yıllardaki ateroskleroz modellerinde NLRP3 inflammasomunu hedef alan anti-inflamatuar etkiler sergilemiş olan doğal ürünlere ilişkin prelinik kanıtlar, Tablo 1’de kapsamlı bir şekilde özetlenmiştir.

Tablo 1. Aterosklerozda NLRP3 inflammasomunu hedef alan özütler.

Doğal Ürün	Kaynak	NLRP3 ile ilişkili Temel Mekanizmalar	Başlıca Bulgular
Agaricus bisporus (AB)	Yenilebilir mantar	TLR4, NLRP3 ve kaspaz-3 ekspresyonunda azalma; TNF- α ve iNOS baskılanması; antioksidan savunmada artış	Kan şekeri ve AST düzeylerinde azalma, aterosklerotik nekrozun gerilemesi
Elma Polifenol Ekstraktı (APE)	<i>Malus domestica</i>	TLR4/NF- κ B/MyD88/TRIF yolunun inhibisyonu; NLRP3, ASC ve kaspaz-1 aktivasyonunda azalma; IL-1 β ve IL-18 baskılanması	Köpük hücre infiltrasyonunda azalma, HDL-K artışı
Crataegus aronia (CA)	Alıç meyvesi	NF- κ B, NLRP3, ASC ve kaspaz-1 inhibisyonu; IL-1 β ve IL-18 düzeylerinde azalma	Total kolesterol, trigliserid ve LDL-K azalması; intimal kalınlaşmada gerileme
Ginkgo Flavon Aglikonu (GFA)	<i>Ginkgo biloba</i> yaprağı	ROS üretiminde azalma; Nrf2/HO-1 yolunun aktivasyonu; KEAP1 ve NLRP3 baskılanması	Lipid profilinde düzelleme, HDL-K artışı
Guizhitongluo Tableti (GZTLT)	Çok bileşenli bitkisel formül*	NLRP3, ASC, kaspaz-1 ve GSDMD inhibisyonu; piroptozisin baskılanması; Piezo1 aracılı Ca ²⁺ girişinin azaltılması	Köpük hücre oluşumunda ve inflamasyonda azalma, plak progresyonunun yavaşlaması

İlk nesil enflamasyon hedefli tedaviler, NLRP3 inflammasomunu doğrudan inhibe etmekten ziyade bu yolaktaki aşağı akım inflamatuvar mediyatörleri hedeflemiştir. Bu ajanlarla elde edilen olumlu sonuçlar, aterosklerozun inflamatuvar doğasını klinik düzeyde doğrulamış olsada, maliyet, güvenlik ve uygulanabilirlik gibi nedenlerle yaygın kullanımları sınırlı kalmıştır.

Canakinumab (Anti-IL-1 β), NLRP3 inflammasom aktivasyonu sonucunda oluşan temel proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-1 β 'yi nötralize eden monoklonal bir antikordur. **CANTOS** çalışması, LDL-kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak yalnızca inflamasyonun hedeflenmesinin majör advers kardiyovasküler olayları (MACE) ve tekrarlayan miyokard enfarktüsü riskini anlamlı ölçüde azalttığını göstermiş ve böylece aterosklerozdaki "inflamasyon hipotezini" klinik olarak doğrulamıştır. Ancak yüksek maliyet, parenteral uygulama gereksinimi ve enfeksiyon riskindeki artış nedeniyle rutin klinik kullanımı sınırlı kalmıştır. **Kolşisin (Colchicine)** ise mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek NLRP3 inflammasom aktivasyonu için gerekli hücre içi sinyal iletimini ve ASC komplekslerinin oluşumunu engellemektedir. **COLCOT** ve **LoDoCo2** çalışmaları, düşük doz kolşisinin hem akut miyokard enfarktüsü sonrası dönemde hem de kronik koroner sendromlu hastalarda kardiyovasküler olayların sıklığını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Bu bulgular, NLRP3 ilişkili inflamasyonun baskılanmasının aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde etkili bir yaklaşım olabileceğini desteklemektedir.

Ancak son yıllarda oral kullanıma uygun yeni ajanların (spesifik NLRP3 inh.) geliştirilmesiyle bu alana olan ilgi belirgin şekilde artmıştır. Özellikle dapansutrole (OLT1177), NT-0796, ZYL1 ve çeşitli yeni küçük molekül inhibitörleri klinik geliştirme aşamasındadır (Tablo-2).

Tablo-2. Oral NLRP3 İnhibitörleri.

Molekül	Geliştirici	Faz	Özellik
Dapansutrole (OLT1177)	Olatec	Faz II	En fazla Kardiyovasküler veri

ZYL1	Zydus	Faz II	Seçici inhibitör	dapansutritle tedavisi ile hs-CRP, IL-1 β ve diğ er inflamatuvar belirteçlerde anlamlı azalmalar bildirilmiştir. Ayrıca koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği bulunan hastalarda inflamatuvar aktivitenin baskılanmasına yönelik umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Dapansutritle ile yapılan bir faz 1b çalışmasında 20
NT-0796	NodThera	Faz I/II	Kardiyometabolik hedef	
Inzomelid	Roche	Faz II	Yüksek biyoyararlanım	

düşük ejeksiyon fraksiyonlu, NYHA sınıf 2-3 kalp yetersizliği hastasında ejeksiyon fraksiyonu ve egzersiz süresinde anlamlı artışlar gözleendiği raporlanmıştır. Ayrıca dapansutrit tedavisi ile ciddi bir yan etki izlenmediği belirtilmiştir. Bu ajanların en önemli avantajları arasında inflamatuvar kaskadın erken basamaklarını hedeflemeleri, IL-1 β ve IL-18 salınımını eş zamanlı olarak baskılayabilmeleri ve bu sayede inflamatuvar yanıtı daha etkili şekilde kontrol edebilmeleri yer almaktadır. Bunun yanı sıra oral kullanım ve daha düşük immünsupresyon riski de diğ er olumlu özellikleridir. Mevcut veriler, NLRP3 inhibitörlerinin inflamasyonla ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Gelecek Perspektifi

Güncel veriler ışığında, inflamasyonun kardiyovasküler hastalıkların yalnızca bir sonucu değil, aynı zamanda temel etmenlerinden biri olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda NLRP3 inflammazomu, aterosklerozdan kalp yetersizliğine kadar uzanan geniş bir hastalık spektrumunda merkezi bir rol oynamaktadır. Oral NLRP3 inhibitörleri, inflamatuvar kaskadın daha erken aşamalarını hedefleyerek mevcut antiinflamatuvar tedavilere göre önemli avantajlar sunabilir. Bununla birlikte uzun dönem güvenlilik verilerinin, optimal hasta seçim kriterlerinin ve klinik sonuçlarımlar üzerindeki etkilerin ortaya konulması için daha geniş ölçekli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Swanson KV, et al. The NLRP3 Inflammasome: Molecular Activation and Regulation to Therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):477-489.
2. Toldo S, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther.* 2022 Aug;236:108053.
3. Ridker PM, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131.
4. Bae SJ, et al. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Atherosclerosis: A Review of Natural Products and Their Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2026 Apr 19;27(8):3650.
5. Weber ANR, et al. *The expanding role of the NLRP3 inflammasome from periodic fevers to therapeutic targets.* *Nature Immunology.* 2025;26:1453-1466.
6. Wohlford GF, et al. Phase 1B, Randomized, Double-Blinded, Dose Escalation, Single-Center, Repeat Dose Safety and Pharmacodynamics Study of the Oral NLRP3 Inhibitor Dapansutrit in Subjects With NYHA II-III Systolic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020 Oct 24;77(1):49-60.