



Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör

Macrophage Migration Inhibitory Factor

Resul Yılmaz¹, Nursen Cakan²

¹Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

²Tokat State Hospital, Clinic of Pediatrics, Tokat, Turkey

ÖZ

Birçok hücre tipi tarafından üretilen makrofaj göçü inhibe edici faktör (MIF), septik şok ve kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalık durumunda ve koşullarında destekleyici rollere sahip benzersiz bir sitokin ve konak savunmalarının kritik aracıdır. Makrofaj göçü inhibe edici faktörün (MIF) otoimmünitedeki rolü, MIF'deki yaygın fonksiyonel polimorfizmlerin hastalığa yatkınlık veya klinik ciddiyetle ilişkili olduğunu gösteren verilerle vurgulanmaktadır. MIF, glukokortikoid aracılı immünosupresyonu düzenleyebilir ve hücrelerin hayatta kalma sinyal iletişimde önemli bir işleve sahiptir. Hem bir sitokin hem de bir hücre içi efektör olarak MIF'in daha iyi anlaşılması, çeşitli fizyolojik bağlamlarda spesifik fonksiyonları farklı şekilde hedeflememize izin verebilir. Bu da, özellikle daha spesifik, hastalıkla ilgili tahlillerin belirlenmesi yoluyla, MIF hedefleyen ilaç ve tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: iltihaplanma, otoinflamatuvar hastalıkların genetiği, sitokin, makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MIF), polimorfizm

GİRİŞ

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF); proenflamatuvar, hormonal ve enzimatik aktivitelere sahip, enflamasyonda makrofajların aktivitesi ile önemli görevleri olan bir proteindir.

Makrofaj inhibitör faktör, ilk kez 1966 yılında keşfedilmiş olup bu dönemde T lenfositlerden salınan ve makrofajların rastgele migrasyonunu önleyen immün aktiviteye sahip bir sitokin olarak tanımlanmıştır (1). 1989 yılında ise insan MIF cDNA'sı izole edilmiş, günümüzde ise MIF klonlanmış ve gelişen yöntemler ile moleküler yapısı tam olarak gösterilmiştir. MIF sitokin, hormon, ve enzim özelliklerine sahip molekül ağırlığı 12,5 kDa olan ve 115 aminoasitten oluşan mediyatör bir proteindir (2,3).

ABSTRACT

The macrophage migration inhibitory factor (MIF), produced by many cell types, is a unique cytokine and critical tool of host defenses that have supportive roles in many diseases and conditions, such as septic shock and chronic inflammatory and autoimmune diseases. The role MIF in autoimmunity is highlighted by data showing that common functional polymorphisms in MIF are associated with susceptibility or clinical severity. MIF can regulate glucocorticoid mediated immunosuppression and has an important function in cell survival signalling. A better understanding of MIF as both a cytokine and an intracellular effector may allow us to target specific functions differently in various physiological contexts. This can lead to the development of drugs and therapies targeting MIF, particularly through the identification of more specific disease-related assays.

Keywords: inflammation, genetics of autoinflammatory diseases, cytokine, macrophage migration inhibitory factor (MIF), polymorphism

MIF GENİ VE PROTEİNİ

MIF geni insanlarda 22. kromozomun q kolu üzerinde (22q11.2) lokalize, 94 ve 188 baz çiftlik iki intron ile ayrılan; 66, 107 ve 172 baz çiftlik 3 eksona sahip 1 kilobazdan küçük bir genidir (**Şekil 1**) (4,5).

MIF geninin 5' promotor bölgesi; aktifleştirici protein 1 (AP-1), nüklear faktör κB (NF-κB) ve spesifikleştirici protein 1 (SP-1) gibi MIF geninin regülasyonunda görevli transkripsiyon faktörleri için DNA ya bağlanma bölgeleri içerir (6). Bu 5' promotor bölgesi 4 nükleotidlik CATT mikrosatellit tekrarlar içerir ve bu tekrar sayısının MIF'in ekspresyon miktarının artışı ile doğrudan ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (7).

Corresponding Author: Resul Yılmaz

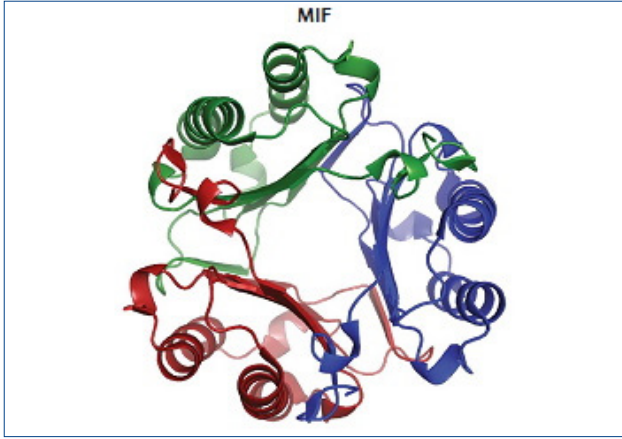
Address: Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

E-mail: drresul@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 27.09.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 22.10.2020





Şekil 1. MIF'in X ışını kristalografik temsili görüntüsü. (homotrimerik yapılar, eksenel simetri) (Kaynak 5'den uyarlanarak alınmıştır)

1996'da yapılan bir çalışma ile Bucala, R. tarafından MIF proteininin kristal yapısı gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre MIF proteinini 115 aminoasitten oluşan homotrimer yapısındadır (8). Her bir MIF monomeri α -heliks ve β -kırmalı tabakalar halinde düzenlenerek homotrimeri oluşturur. Üç β -kırmalı tabaka ile altı α -heliks tabakası homotrimerin merkezinde çapraz bağlantılı bir kanal ile dairesel bir protein halini almaktadır (4).

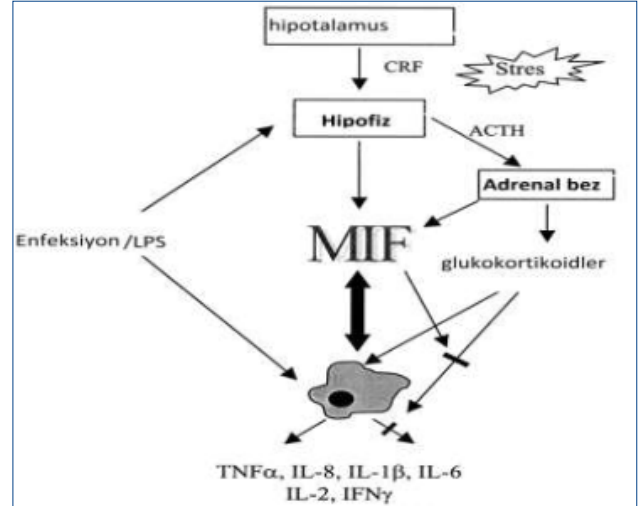
MIF proteinini, T ve B lenfositler, eozinofil, nötrofil ve mast hücreleri gibi immun yanıtta görevli olan hücrelerin yanı sıra birçok organın (kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, beyin) epitel ve parankim hücreleri tarafından üretilir (9, 10). MIF, doğal ve uyarlanmış immün cevapların önemli bir modülatörü olarak (11) TNF α ve interferon gama (IFN γ) gibi enflamatuvar uyarılara yanıt olarak aktive T lenfositlerden ve makrofajlardan salgınır, bu hücrelerin proenflamatuvar aktivitesini artırarak TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, nitrik oksit ve siklooksijenaz-2 gibi çok sayıda proenflamatuvar molekülün üretimini sağlar (12-14).

Glukokortikoidler tarafından baskılanmak yerine arttırıldığı bilinen tek sitokin olan MIF, glukokortikoidlerin immunsupresif etkilerini düzenlemede ve immun yanıtın derecesinin kontrolünde görev yapmaktadır (15).

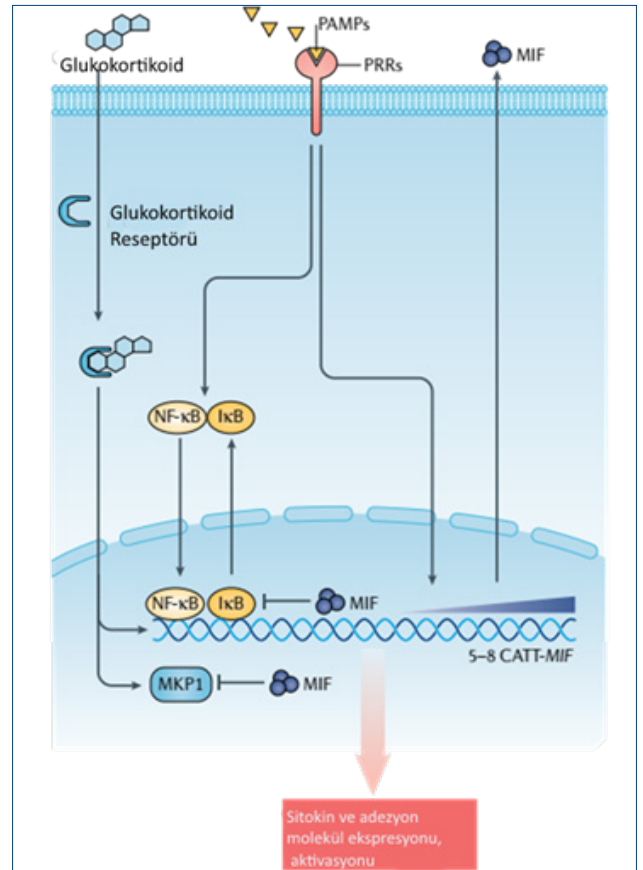
Ekspresyon profili açısından diğer sitokinlerden farklılık göstermektedir. Normalde sitokinler uyarı sonrasında salgınmakta iken, MIF yapısal olarak devamlı eksprese edilmekte olup, ön hipofiz hücrelerinde ve mononükleer hücrelerde depolanmaktadır (15).

Ön hipofiz bezinde kortikotrop hücreler içinde bulunan MIF kortikotropin release hormon (CRH) uyarısı ile salgınmaktadır (3) (**Şekil 2**).

Aynı şekilde CRH uyarısı ile salgınan ACTH ise glukokortikoidlerin salgınımını tetiklemektedir. Glukokortikoidler ise çok düşük konsantrasyonlarda makrofajlardan MIF salgınımını uyarmaktadır (3). Proenflamatuvar sitokin olan MIF, antiinflamatuvar özellikteki glukokortikoidlerin uyarısı ile salgınması ve onun etkilerini inhibe etmesi ile glukokortikoidlerin tek zıt düzenleyecisi olarak tanımlanır (**Şekil 3**).



Şekil 1. MIF ve glukokortikoid ilişkisi

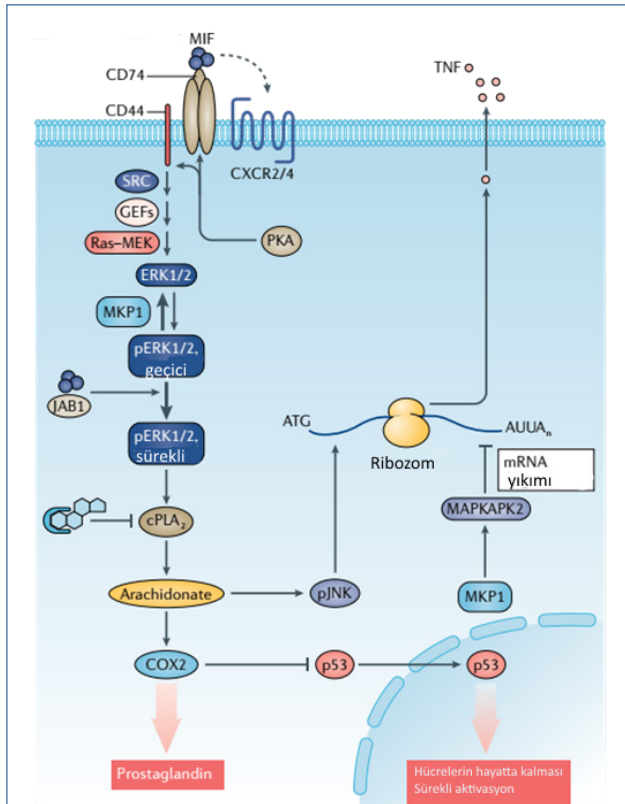


Şekil 3. MIF - glukokortikoidlerin düzenlemesi. Patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) dahil olmak üzere çeşitli aktive edici uyarılar, MIF alineine bağlı bir şekilde (5-8 CATT-MIF) makrofaj göçü inhibe edici faktör (MIF) transkripsiyonunu aktive etmek için paten tanıma reseptörlerini (PRR'ler) uyarır. (Kaynak 5'den uyarlanarak alınmıştır)

Enfeksiyona veya strese yanıt olarak ön hipofiz hücrelerinden ve makrofajlardan salgınan MIF, glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerini baskılamakta ve proenflamatuvar sitokinlerin sentezine neden olmaktadır.

MAKROFAJ MIGRASYON İNHİBİTÖR FAKTÖR ETKİ MEKANİZMASI

MIF in etki mekanizması hakkında henüz yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. Normalde sitokinler hedef hücre membranında bulunan reseptör aracılığı ile sinyal iletimini ve etkilerini gerçekleştirirler (16). Ancak MIF için böyle bir spesifik reseptör henüz tanımlanmamıştır. MIF tarafından oluşturulan pleotropik biyolojik ve katalitik aktivitelerin kompleks sinyal iletim mekanizması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (4) (Şekil 4).



Şekil 4. MIF - Enflamasyon ilişkisi. Muhtemel sinyal iletim mekanizması MIF'in CD74 e bağlanarak reseptör bağımlı MAPK' ı (mitojen aktive edici protein kinaz) aktive etmesi ile meydana gelmektedir. Son yapılan çalışmalarda transmembran protein olan CD44'ün MIF-CD74 kompleksinin sinyal iletiminde güçlü bir aksesuar protein olarak gerekliliği ortaya konmuştur. MIF-CD74-CD44 kompleksinin oluşumu MAPK ailesinden olan ERK1/ ERK2 i aktive etmektedir. MIF, ERK1-ERK2-MAPK yolağının geçici ve kalıcı fosforilasyonunu ve aktivasyonu uyarır. Aktive olmuş ERK1/2 sitozolik proteinlerin ve proenflamatuar kaskadın önemli bir komponenti olan sitoplazmik fosfolipaz A2(cPLA2) nin fosforilasyonunu sağlar. PLA2 proenflamatuar yolların aktivasyonunda önemli bir hücre içi aracı moleküldür ve glukortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerinin gösterilmesinde hedef proteindir. MIF'in steroidler üzerindeki immün baskılayıcı etkilerini ERK1/ERK2 aracılı PLA2 aktivasyonu ile açıklamak mümkündür (10). cPLA2 nin ürünü olan arachidonik asit (AA) prostaglandin ve lökotrienlerin prekürsörüdür. Ayrıca AA, TNF-α ve diğer sitokinlerin mRNA translasyonunu sağlayan JUN N-terminal kinazı (JNK) aktive eder .MIF'in kemokin reseptörü-2 (CXCR2)ve kemokin reseptörü-4 (CXCR4) için fonksiyonel bir bağlacı olduğu ve bu yolak ile enflamatuar ve aterosjenik lökosit göçünü düzenlediği gösterilmiştir (16). CXCR2 ve CD74 etkileşimi MIF sinyal iletiminin fonksiyonel CXCR-CD74 kompleksi ile de ilişkili olduğunu gösterir. Bu sinyalizasyon kalsiyum akışı, MAPK aktivasyonu veya Gα -bağımlı integrin aktivasyonu gibi hücre içi olayları başlatır. (Kaynak'5 den uyarlanarak alınmıştır)

MIF'e bağlı olayların hücreler ERK (ekstraseluler sinyal düzenleyici kinaz) aktivasyonu ve JAB-1 (c-Jun activating domain binding protein) aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir. Ancak primer sinyal iletim mekanizmasının bir transmembran protein aracılığı ile mi, yoksa hücre zarından direk sinyal iletim mekanizması ile mi olduğu bilinmemektedir (3).

Kleemann ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MIF'in aktivatör protein-1 (AP-1) in transkripsiyonel aktivitesinden sorumlu genleri JAB-1 aracılığı ile direk etkilediği bulunmuştur. AP-1 Fos ve Jun onkoproteinler ile birlikte DNA'yı bağlayan transkripsiyon faktörüdür. JAB-1 AP-1 bağlama noktalarına bağlanarak AP-1-c-jun kompleksini stabilize eder. Ayrıca hücre bölünme döngüsünde rol alan protein p27kip1 e bağlanır ve parçalanmasını sağlar (17).

MIF'in JAB-1 e bağlanması p27kip1 in parçalanmasının azalması ile sonuçlanır. MIF'in aşırı ekspresyonu ise fibroblastlarda JAB-1'in büyümeyi hızlandırıcı özelliklerini inhibe eder.

AP-1'in bazı proenflamatuar genlerin en önemli düzenleyicisi olması, MIF' in proenflamatuar özelliğinin tartışmaya açılmasını sağlayan ilk verilerdir. Benzer şekilde başka araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda ise MIF'in hücre büyümesini tetikleyici etkisinin bulunması MIF'in etki mekanizmasındaki tartışmalara neden olmaktadır. MIF'in çan eğrisi şeklinde doz bağımlı etkisi onun karakteristik özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Düşük seviyesi ile yüksek seviyesi arasında düzenleyici etkisi bakımından belirgin fark vardır (1).

Bucala'nın yapmış olduğu çalışmada yüksek MIF konsantrasyonlarda MIF'in tipik enzimatik etkisi ve makrofajlardan TNF ve Nitroz oksit (NO) salınımını direk uyararak reseptör aracılı olmayan JAB-1- MIF sinyalizasyonu ile ilişkili olduğunu; düşük konsantrasyonlarda ise reseptör aracılı sinyalizasyonu kullandığını iddia etmiştir (16).

İlaveten MIF NO-indüklü p53ün intrasellüler akümüasyonu süprese eder ve bu da p53 aracılı apoptozisinhibisyonu ile sonuçlanır. p53 ü inhibe etmek için MIF in ERK1/2,PLA2, siklooksijenaz 2(COX2) ve PGE2 nin seri aktivasyonuna ihtiyaç duyar (4).

MIF tarafından p53 aracılı apoptozisin inhibisyonuna ek olarak MIF aracılı AKT (serin/tirionin spesifik protein kinaz) yolağının da apoptozisi engellediği gösterilmiştir. Fosfoinositol-3-kinaz (PI3K)/AKT sinyal yolağının büyüme, metabolizma, hücre göçü ve apoptozis gibi hücre fonksiyonlarını kontrol etmede önemli rolü vardır. PI3K/AKT aktivasyonu birçok hücreler yolağın çalışmasını başlatmakla birlikte hücrenin devamlılığını sağlayarak apoptozisi engeller. MIF aracılı AKT yolağı sinyalini MIF reseptörü CD74, Src ve PI3K kinazlar yolu ile iletmektedir (18).



Benigni ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada MIF'in glikoliz metabolizmasını regüle ettiğini göstermişlerdir. Fare mikrotübülleri içerisinde MIF enjeksiyonu sonucu önemli bir glikoliz ara bileşiği olan früktoz -2,6-bifosfat sentezi ve hücrel laktat seviyesi artmıştır (19). Aynı çalışmada farelere TNF- α verildiğinde serum glikoz seviyesi azalmış, kasfrüktoz -2,6-bifosfat düzeyi artmıştır. TNF- α nın kas hücreleri üzerindeki bu katabolik etkisini MIF proteini aracılığı ile düzenlediği gözlemlenmiştir. Ayrıca MIF 'in insülin salınımını uyardığı ve karbonhidrat metabolizmasında rol aldığı kanıtlanmıştır (19).

MIF 'İN İLİŞKİLİ OLDUĞU HASTALIKLAR

Hayvan çalışmaları, multipl skleroz (MS), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) (20, 21) dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda MIF için açık patojenik roller olduğunu göstermiştir. (Tablo 1) Benzer şekilde, çeşitli otoimmün ve enflamatuar durumlarla ilgili klinik çalışmalar, MIF'nin serum konsantrasyonları ile hastalık durumları arasında tutarlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir (10,20,22-26) (Tablo 1). Bununla birlikte, bu molekülün belirli işlevlerinin hastalık süreçlerine bağlanması açısından yapılması gereken çok şey vardır.

Tablo 1. MIF'in İlişkili Olduğu Hastalıklar	
Otoimmün/Otoenflamatuar Hastalıklar	Diğer
SLE	Sepsis
RA	Kardiyovasküler hastalıklar
Jüvenil idiopatik artrit	Kanser
Primer Sjögren Sendromu	Diabetes mellitus (tip I veya tip II)
Sistemik Skleroz (scleroderma)	
Psöriazis	
Ailevi Akdeniz Ateşi	
Multiple skleroz	
Enflamatuar barsak hastalıkları	

Romatoid Artrit(RA)

Toplumda %1 oranında görülen sistemik otoimmün bir hastalık olan RA eklem sinovyumunun kronik enflamasyonu, progresif eklem erozyonu ve yaşam kalitesinde azalma ile karakterizedir (27).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF), çok sayıda proenflamatuar molekül üretimini uyararak, ilerleyici enflamasyon ve anjiyogenez vasıtası ile RA patogenezinde rol almaktadır (28).

Kronik enflamasyonda MIF'in rolünü ortaya koyan en iyi kanıtlar RA hastalarında elde edilmiş olup Onodera ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada RA hastalarının tipik enflamasyon bölgesi olan sinovyal sıvı içerisinde MIF proteini konsantrasyonunun osteoartrit hastaları ve normal bireylere göre 5-10 kat fazla olduğu gösterilmiştir (29).

Matrix metalloproteinazlar (MMPs) ile sinovyal doku hasarı RA'de tipik patolojik bir özelliktir. MİF, sinovyal fibroblastlarında matrix metalloproteinazlarının salınımını arttırarak RA'daki doku yıkımına katkıda bulunur (30,31).

Yapılan çalışmalarda özellikle sinovyal sıvıdaki MİF düzeyi ile hastalık aktivitesi ilişkili bulunmuştur (13,31).

MIF, VEGF ve IL-8 üretimini artırarak endotelial tüp oluşumunu artırır ve anjiyogeneze neden olur. İnflamasyonlu dokuda sinovyal proliferasyonun hızlı oluşu metabolik ihtiyacı arttırarak doku hipoksisini derinleştirir ve bu hipoksik durum MİF'in yeniden salınımına ve artışına neden olur (31).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, RA'lı hastalarda tanımlanan aterosklerotik plak gelişimine ve plak instabilizasyonuna da etki eder ve bu hastalarda görülen artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunur (12).

Romatoid artrit bir mürin modeli olan kollajenle indüklenen artritte, anti-MİF antikollarının nötralizasyonu ile tedavinin, hastalığın başlangıcını geciktirdiği ve artrit sıklığını azalttığı görülmüştür (28). Ayrıca Mikulowska ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, anti-MİF antikollarının tip II kollojen kaynaklı artrite karşı oluşturulan enflamasyon cevabını baskıladığını göstermiştir (32).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktörün hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi RA'da potansiyel tedavi haline gelmiştir.

Ailevi Akdeniz Ateşi

Hereditör periyodik ateş (HPA) sendromları, farklı klinik fenotiplerle karakterize, birçok alanda lokalize olan ve ateşin tekrarladığı, kendi kendini sınırlayan inflamatuvar epizodların görüldüğü nadir genetik bozukluklardır (33,34). Membranöz sinovyal ve serozal zarlar, inflamatuvar kaskadın hedefleridir ve hastaların çoğunda görülen eklem, torasik ve abdominal ağrıyı açıklar (35). Hücrel düzeyde pirin ve mevalonat kinaz işlevini tam olarak anlamaktan hala uzak olsak da, apoptoz, sitoskeletal sinyal iletişimi ve sitokin ağının aktivasyonunda yer alan genlerdeki mutasyonlar Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ve Hiper IgD sendromu (HIDS) inflamatuvar süreçlerinin patogenezinde katkıda bulunmaktadır (35). Yakın zamanda yayınlanan çok sayıda veri, HPA'nın ateşli atakları sırasında makrofaj aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin büyük üretimini göstermektedir. FMF'de mutasyona uğramış protein olan pirin, proinflamatuvar sitokin interlökin (IL) -1b'nin düzenlenmesinde rol oynar ve nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini etkileyebilirken, HIDS'teki bozulmuş mevalonat kinaz aktivitesi, kolesterol biyosentezi ve otoenflamasyon arasında tam olarak anlaşılmayan bir bağlantı sağlamıştır (35).

İtalya'dan 2008 yılında yayınlanan bir araştırmada serum MIF konsantrasyonlarının, HPA'lı ataksız hastalarda, kontrollere kıyasla, istatistiksel açıdan önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. MIF-173 genotipleri ile belirgin bir korelasyon olmaksızın ataksız dönemlerde test edilen HPF'li tüm hastalarda artan serum MIF seviyeleri, araştırma popülasyonun küçük boyutundan veya HPA'da MIF ifadesini etkileyen diğer faktörlerin varlığından kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (36).

Son in vivo ve in vitro çalışmalar, allel-73C'nin MIF ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Polimorfizmler, transkripsiyon faktörleri için bir bağlanma bölgesi oluşturur ve plazma MIF seviyeleri, MIF geninin mRNA ekspresyonu değiştirmesi nedeniyle etkilenir. Polimorfizmler ayrıca iltihaplanmayı tetikleyerek hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynar (37,38). Yayınlanmak üzere kabul edilmiş olan araştırmamızda FMF prevalansı ile MIF geninin -173 G/C genotipi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. CC genotipine sahip bireyler FMF'ye yatkın görünmektedir. (39) MIF geninin -173 pozisyonundaki C/C polimorfizmi, aşırı iltihaplanma ve bağışıklık yanıtı ile ilişkili olabilir ve FMF'ye yatkınlığa yol açabilir.

Ateroskleroz

Ateroskleroz, arteriyel intimada kolesterol birikiminin neden olduğu aterosklerotik plak oluşumu ile sonuçlanan enflamatuar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Damarın intima tabakasındaki hasarlanma sonucunda kolesterol birikmesini takiben köpük hücre oluşumu ve düz kas hücre artışına bağlı olarak plak gelişmektedir (40).

Aterosklerotik lezyon gelişiminde dolaşımda bulunan immün hücrelerin (lenfosit, monosit, makrofaj, endotel ve fibroblast) damar duvarına göçü ve bu bölgedeki enflamasyonun varlığı önemlidir. Aterosklerozun farklı aşamalarında, lökositlerin damar duvarına göçü fonksiyonel türdeki kemokinler ile sağlanmaktadır. MIF kemokinler ile aynı fonksiyonel özelliğe sahip olduğu için kemokin benzeri fonksiyonel sitokin olarak adlandırılır ve bu fonksiyonundan dolayı aterosklerotik vasküler hastalıklarda önemli rol oynamaktadır (41).

Ateroskleroz ile yakından ilişkili olan intima media kalınlık artışı ve MIF ekspresyonu arasındaki korelasyon, sıçan aortasında lipid birikimi, atherojenik bir diyet ile beslenen tavşan ve ilerlemiş karotid arter plaklarında yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Korshunov, V, et al 2006). Makrofajların lipopolisakkarit (LPS), TNF- α , ve interferon gama (IFN γ) ile aktive edilmesi sonucunda MIF'in yüksek miktarlarda salgılandığı gösterilmiştir. Bu durum makrofaj türevli MIF'in aterogenezdeki rolünü açıklayabilir (42).

Başka bir çalışmada apolipoprotein-E (Apo-E) eksikliği olan sıçanlarda oluşan aterosklerotik plaklarda en fazla endotel ve köpük hücrelerinde olmak üzere bol miktarda

MIF ekspresyonu gözlenmiştir. MIF inhibe edildiğinde intimal makrofaj hacminin dikkat çekici bir şekilde azaldığı görülmüştür (43). Aynı çalışmada Apo-E eksikliği olan bu sıçanlara MIF antikorü verildiğinde ise aort duvarındaki ICAM-1, TNF- α , CD40 ligand, matriks metalloproteaz-2 ve interlökin-12'nin lokal ekspresyonlarının azaldığı belirlenmiştir.

Bernhagen ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada MIF'in blokajının ilerlemiş aterosklerozlu sıçanlarda plak gerilemesine, plaklar içerisindeki T-hücrelerinin ve monositlerin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (44).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ağırlıklı olarak kadınları etkileyen bir otoimmün enflamatuar hastalıktır. Böbrekler, eklemler, sinir sistemi ve hematopoetik organlar başta olmak üzere multi organ tutulumu ile birlikte olan multifaktöriyel etyopatogenetik bir hastalıktır (45).

MIF, T ve B lenfositlerin ve endotelial hücrelerin aktivasyonu üzerine etkileri nedeni ile SLE'de immün aktivitenin devamında önemli bir enflamatuar mediyatör olarak kabul edilir (46).

SLE'li hastalarda MIF düzeylerinin serumda arttığı ve hastalık aktivitesi ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir (47).

Obezite ve Diyabet

Obezite, yağ dokusundaki artışın sonucudur. Yağ dokusu adiponektin, leptin gibi hormonlar ile diğer protein sinyal çeşitleri ve yağ dokusu sitokinleri (adipokinler) denilen ürünleri salgılamaktadır. Adipokinler enerji dengesi, lipit ve glukoz metabolizması, anjiyojenez, vasküler yapı ve kan basıncı regülasyonuna katılan yağ hücresi ürünleridir. Bu ürünler, visseral obezite ve enflamasyon, insülin direnci, T2DM ve aterosklerozis gelişiminde de rol alırlar (48).

Obezlerde dolaşımda bulunan MIF, IL-6, TNF α , matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), CRP ve bunların haberci RNA (mRNA) düzeylerinde artışlar görülmüştür (49).

Dandona ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum MIF seviyesi ve vücut kitle endeksi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve açlık MIF konsantrasyon değerinin obez kişilerde sağlıklı kişilere oranla önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (50).

Geniş düzenleyici özelliklerinden dolayı yukarıda bahsedilen hastalıklara ek olarak septik şok, gecikmiş tip hipersensivite, astım, allerjik rinit, enflamatuar akciğer ve barsak hastalığı ve kanser gibi birçok immün ve enflamatuar hastalıkta önemli bir mediyatör olarak görev yapmaktadır. Bunların haricinde glomerulonefrit, astım, neonatal respiratuar distres sendromu, depresif semptomlar gibi daha birçok hastalığın patogenezini de etkilemektedir (16).



Yapılan klinik çalışmalarda, şiddetli sepsis, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, akut pankreatit, romatoid artrit, tip 2 diyabet, Guillain Barre sendromu veya multipl skleroz bulunan hastalarda artmış plazma ve serum MIF düzeyleri gösterilmiştir (51).

SONUÇ

Yıllarca süren araştırmalara rağmen, MIF birçok yönden bir muamma olmaya devam etmektedir. Sağlık ve hastalık sırasında birçok hücrede bol miktarda bulunmasına rağmen, MIF, SLE, enflamatuar artrit, MS, sepsis ve enflamatuar bağırsak hastalığı gibi çeşitli durumlarda patojen rol alabilir (20,25,26). Bununla birlikte, etkilerinin hala kapsamlı ve sağlam bir açıklama gerektiren yönleri vardır. MIF'in yeni bulunan işlevleri ve hastalıktaki varsayılan rolleri düzenli olarak ortaya çıkarılmakta ve MIF açıkça salgılanan bir faktör olarak hareket ederken, bundan bağımsız olabilecek hücre içi rolleri de barındırmaktadır. İnflammasom aktivasyonunda ve IL-1 ailesi sitokinlerinin salınmasında NLRP3'ün düzenlenmesinde MIF'nin yeni rolü, kritik bir enflamatuar yolla önemli bir kesişme olduğunu vurgulamaktadır (52,53). Ek olarak, MIF'in çok sayıda hücre içi proteinle etkileşime girdiği (54) ve SOD1 ve insülin için potansiyel şaperon benzeri aktivite gösterdiği ve onu daha temel fizyolojik ve/veya hücre biyolojik süreçlerine bağladığı gösterilmiştir. Bu ilgi çekici molekül için bu çeşitli etki mekanizmaları, bir dizi hastalık durumundaki önemini destekleyebilir. Nihayetinde, hem bir sitokin hem de bir hücre içi efektör olarak MIF'in daha iyi anlaşılması, çeşitli fizyolojik bağlamlarda spesifik fonksiyonları farklı şekilde hedeflememize izin verebilir. Bu da, özellikle daha spesifik, hastalıkla ilgili tahlillerin belirlenmesi yoluyla, MIF hedefleyen ilaç ve tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: 2013/33).

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Baugh J, Donnelly S. Macrophage migration inhibitory factor: a neuroendocrine modulator of chronic inflammation. *J Endocrinol* 2003;179(1):15-23.
- Mitchell R, Bacher M, Bernhagen J, Pushkarskaya T, Seldin MF, Bucala R. Cloning and characterization of the gene for mouse macrophage migration inhibitory factor (MIF). *J Immunol* 1995;154(8):3863-70.
- Donn R, Ray D. Macrophage migration inhibitory factor: molecular, cellular and genetic aspects of a key neuroendocrine molecule. *J Endocrinol* 2004;182(1):1-9.
- Xu L, Li Y, Sun H, et al. Current developments of macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibitors. *Drug Discov Today* 2013;18(11):592-600.
- Kang I, Bucala R. The immunobiology of MIF: function, genetics and prospects for precision medicine. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15(7):427-37.
- Esumi N, Budarf M, Ciccarelli L, Sellinger B, Kozak CA, Wistow G. Conserved gene structure and genomic linkage for D-dopachrome tautomerase (DDT) and MIF. *Mammalian Genome*. 1998;9(9):753-7.
- Bucala R. MIF, MIF alleles, and prospects for therapeutic intervention in autoimmunity. *J Clin Immunol* 2013;33(1):72-8.
- Bucala R. MIF rediscovered: cytokine, pituitary hormone, and glucocorticoid-induced regulator of the immune response. *FASEB J* 1996;10(14):1607-13.
- Imamura K, Nishihira J, Suzuki M, et al. Identification and immunohistochemical localization of macrophage migration inhibitory factor in human kidney. *IUBMB Life*. 1996;40(6):1233-42.
- Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3(10):791-800.
- Popa C, van Lieshout AW, Roelofs MF, et al. MIF production by dendritic cells is differentially regulated by Toll-like receptors and increased during rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2006;36(1):51-6.
- Sampey AV, Hall PH, Mitchell RA, Metz CN, Morand EF. Regulation of synovial phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 by macrophage migration inhibitory factor. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1273-80.
- Morand E, Leech M, Weedon H, Metz C, Bucala R, Smith M. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: clinical correlations. *Rheumatol* 2002;41(5):558-62.
- Onodera S, Nishihira J, Koyama Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates the expression of interleukin-8 messenger RNA in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis patients: Common transcriptional regulatory mechanism between interleukin-8 and interleukin-1β. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1437-47.
- Denkinger CM, Metz C, Fingerle-Rowson G, Denkinger MD, Forsthuber T. Macrophage migration inhibitory factor and its role in autoimmune diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2004;52(6):389-400.
- Lue H, Kleemann R, Calandra T, Roger T, Bernhagen J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): mechanisms of action and role in disease. *Microbes Infect* 2002;4(4):449-60.
- Kleemann R, Hausser A, Geiger G, et al. Intracellular action of the cytokine MIF to modulate AP-1 activity and the cell cycle through Jab1. *Nature* 2000;408(6809):211-6.
- Lue H, Thiele M, Franz J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes cell survival by activation of the Akt pathway and role for CSN5/JAB1 in the control of autocrine MIF activity. *Oncogene* 2007;26(35):5046-59.
- Benigni F, Atsumi T, Calandra T, et al. The proinflammatory mediator macrophage migration inhibitory factor induces glucose catabolism in muscle. *J Clin Invest* 2000;106(10):1291-300.
- Benedek G, Meza-Romero R, Jordan K, et al. MIF and D-DT are potential disease severity modifiers in male MS subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):E8421-e9.
- Bloom J, Sun S, Al-Abed Y. MIF, a controversial cytokine: a review of structural features, challenges, and opportunities for drug development. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20(12):1463-75.
- de Jong YP, Abadia-Molina AC, Satoskar AR, et al. Development of chronic colitis is dependent on the cytokine MIF. *Nat Immunol* 2001;2(11):1061-6.



23. Meazza C, Travaglini P, Pignatti P, et al. Macrophage migration inhibitory factor in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(1):232-7.
24. Harris J, VanPatten S, Deen NS, Al-Abed Y, Morand EF. Rediscovering MIF: New Tricks for an Old Cytokine. *Trends Immunol* 2019;40(5):447-62.
25. Bae SC, Lee YH. Associations between circulating macrophage migration inhibitory factor (MIF) levels and rheumatoid arthritis, and between MIF gene polymorphisms and disease susceptibility: a meta-analysis. *Postgrad Med J* 2018;94(1108):109-15.
26. Bozza FA, Gomes RN, Japiassú AM, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock* 2004;22(4):309-13.
27. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(7):845-51.
28. Pakozdi A, Amin MA, Haas CS, et al. Macrophage migration inhibitory factor: a mediator of matrix metalloproteinase-2 production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R132.
29. Onodera S, Tanji H, Suzuki K, et al. High expression of macrophage migration inhibitory factor in the synovial tissues of rheumatoid joints. *Cytokine*. 1999;11(2):163-7.
30. Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, Koyama Y, Fujinaga M, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis. *J Biol Chem* 2000;275(1):444-50.
31. Kim HR, Park MK, Cho ML, et al. Macrophage migration inhibitory factor upregulates angiogenic factors and correlates with clinical measures in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):927-36.
32. Mikulowska A, Metz CN, Bucala R, Holmdahl R. Macrophage migration inhibitory factor is involved in the pathogenesis of collagen type II-induced arthritis in mice. *J Immunol* 1997;158(11):5514-7.
33. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(4):410-5.
34. Yilmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Paediatr Child Health* 2009;45(11):641-5.
35. Karadağ ŞG, Ayaz NA. Otoinflamatuvar Periyodik Ateş Sendromları. *Çocuk Derg* 2020;20(1):27-32.
36. Rigante D, Flex A, Federico G, et al. Serum macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the intercritical phase of hereditary periodic fevers and its relationship with the MIF-173G/C polymorphism. *Scand J Rheumatol* 2007;36(4):307-10.
37. Nursal AF, Yigit S, Tural E, Kalkan G, Tumer MK, Tekcan A. Macrophage Migration Inhibitory Factor -173GC Variant Might Increase the Risk of Behçet's Disease. *Med Princ Pract* 2018;27(3):285-9.
38. Donn RP, Shelley E, Ollier WE, Thomson W. A novel 5'-flanking region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1782-5.
39. Berdeli A, Mir S, Ozkayin N, Serdaroglu E, Tabel Y, Cura A. Association of macrophage migration inhibitory factor -173C allele polymorphism with steroid resistance in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(11):1566-71.
40. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):937-54.
41. Weber C, Schober A, Zernecke A. Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(11):1997-2008.
42. Calandra T, Bernhagen J, Mitchell RA, Bucala R. The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med* 1994;179(6):1895-902.
43. Burger-Kentscher A, Göbel H, Kleemann R, et al. Reduction of the aortic inflammatory response in spontaneous atherosclerosis by blockade of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Atherosclerosis*. 2006;184(1):28-38.
44. Bernhagen J, Krohn R, Lue H, et al. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. *Nat Med* 2007;13(5):587-96.
45. Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med* 2010;16(2):47-57.
46. Worthington J. Investigating the genetic basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2005;25:16-20.
47. Foote A, Briganti EM, Kipen Y, Santos L, Leech M, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31(2):268-73.
48. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 Suppl 2:3-10.
49. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*. 2004;110(12):1564-71.
50. Dandona P, Aljada A, Ghanim H, et al. Increased plasma concentration of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and MIF mRNA in mononuclear cells in the obese and the suppressive action of metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5043-47.
51. Cvetkovic I, Stosic-Grujicic S. Neutralization of macrophage migration inhibitory factor-novel approach for the treatment of immunoinflammatory disorders. *Int Immunopharmacol* 2006;6(10):1527-34.
52. Lang T, Lee JPW, Elgass K, et al. Macrophage migration inhibitory factor is required for NLRP3 inflammasome activation. *Nat Commun*. 2018;9(1):2223.
53. Shin MS, Kang Y, Wahl ER, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Regulates U1 Small Nuclear RNP Immune Complex-Mediated Activation of the NLRP3 Inflammasome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):109-20.
54. Klug J, Meinhardt A. Towards the MIF interactome. *The MIF Handbook: World Scientific*; 2012. p. 77-99.