

Günümüzde Allerjik Hastalıkların Tedavisinde İmmunobiyolojik Ajanların Yeri

CURRENT POSITION OF IMMUNOBIOLOGICAL AGENTS IN THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

Dr. Taşkın ŞENTÜRK^a

^aİç Hastalıkları AD, İmmunoloji BD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, AYDIN

Özet

Allerjik hastalıklar ve astım tedavisinde, varolan ilaçların özellikle de inhaler kortikosteroidlerin oldukça etkili olmasından dolayı, yeni ilaç gruplarının geliştirilmesi zor olmuştur. Buna rağmen, şiddetli astımlı hastalar güvenli steroid dozlarında iyi kontrol edilemediğinden dolayı yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Günümüzde allerjik hastalıklar için geliştirilen ve deneme aşamasında olan birçok ilaç vardır. Bunların bir kısmı proinflatuar sitokinlerin inhibitörleri, anti-inflatuar sitokinlerin uyarıcıları, anti-IgE antikorları, adezyon molekül blokajı yapanlar ve kemokin inhibitörleri gibi immünobiyolojik ajanları içerir. Bu makalede allerjik hastalıklar için yeni geliştirilen immünobiyolojik tedavilerin tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Allerji, astım

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:518-524

Abstract

It has proved to be very difficult to develop new classes of anti-allergic and anti-asthma therapies, partly because existing drugs, particularly inhaled corticosteroids, are so effective. However, there is a need to develop new treatments for asthma, since patients with severe asthma are not well controlled on doses of corticosteroids that are safe. Currently, there are several drugs in development for allergic diseases. Some of these include immunobiological agents such as inhibitors of proinflammatory cytokines (stimulators of anti-inflammatory cytokines), anti-IgE antibodies, adhesion molecule blockers and chemokine inhibitors. The aim of this article is to review the newer immunobiological treatments for allergic diseases.

Key Words : Allergy, asthma

Astım solunum yollarının inflamasyonu ve bronş aşırı duyarlılığı ile karakterize kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır. Allerjenle temas sonrası, aktive olan Th2 hücreleri tarafından salınan IL-4 ve IL-13 aracılığıyla B hücreleri IgE yapımı için uyarılır. Oluşan IgE antikorları mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek affiniteli reseptörlerine (FcεRI) bağlanırlar ve allerjenle tekrar temas durumunda allerjik olayı başlatırlar.¹⁻⁵

Astım için varolan güncel tedaviler oldukça etkilidir ve tedavinin temelini başta inhaler steroidler olmak üzere anti-inflatuar ilaçlar oluşturur. Hastaların büyük bir kısmında, bu ilaçların çok etkili olmasından dolayı uzun yıllar yeni ilaç gruplarının geliştirilmesine ihtiyaç duyulmamıştır. Buna rağmen, astımlı hastaların yaklaşık %5-10'u klasik güncel tedavilerle iyi kontrol altına alınamazlar. Ayrıca çocuklarda da, tedavinin güvenilirliği hakkında kaygılar vardır. Çünkü çocukların inhaler tedaviye uyumu kötüdür ve bu durumlarda uygulanan sistemik steroid tedavisi ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Günümüzde uygulanan klasik tedavilerin hiçbiri küratif değildir ve hastalığın doğal seyrini de değiştirmemektedir. Bu nedenlerden dolayı, astım için yeni tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir.⁶⁻⁹

Geliş Tarihi/Received: 21.05.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 14.11.2003

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Taşkın ŞENTÜRK
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD, İmmunoloji BD, 09100 AYDIN
taskinsenturk@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. Astmatik cevabın kontrolünde potansiyel yeni biyolojik hedefler.³

- 1) IgE antagonistleri
- 2) Th2 sitokin antagonistleri: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13
- 3) Th1 sitokin uyarıcıları: IL-12, IFN- γ , IL-18
- 4) Fosfodiesterase antagonistleri
- 5) Kemokin antagonistleri: CCR3, CCR4
- 6) Sinyal iletim molekül antagonistleri:
 - a. Kinazlar (Tyrosine kinase, p38 mitogen activated proteins (MAP) kinase)
 - b. Transkripsiyon molekülleri (STAT 6, GATA3, Nuclear factor kappa B)
- 7) Adezyon molekül antagonistleri: Selektinler, İntegrinler
- 8) Diğerleri: Adenosin antagonistleri, Neurokinin antagonistleri

Son yıllarda astım patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile allerjik inflamatuvar cevapların inhibisyonunda etkili olabilen yeni biyolojik hedefler geliştirilmiştir (Tablo 1).³ Bu tedaviler arasında allerjik cevabın tetiklenmesindeki önemli rolleri nedeniyle IgE'nin inhibisyonu ilginin odağı olmuştur.^{10,11}

I) Anti-IgE Antikor Tedavisi

IgE antikorları allerjik reaksiyonların başlaması ve devamından sorumlu en önemli mediatörlerden biridir. IgE yapımının 2 sinyale ihtiyacı vardır; ilk sinyal IL-4 ve IL-13 ile sağlanır, ikinci sinyal ise CD40 ligandın T hücreleri yüzeyindeki CD40 ile etkileşimi sonucunda meydana gelir. IgE yanıtı başladıktan sonra bazofiller, mast hücreleri ve eozinofiller de reaksiyona girer ve hepsi de IgE yapımını hızlandırır.^{2,5}

Astımda mast hücrelerinden mediatör salınımı IgE bağımlı olduğundan, blokan antikorlarla IgE aktivasyonunun bloke edilmesi ilgi çekici bir tedavi yaklaşımı olmuştur. İlk defa 1993 yılında tanımlanan anti-IgE antikorları, şimdiye kadar astım tedavisinde uygulanan immunobiyolojik yöntemler arasında iyi sonuçlar alınabilen tek tedavi yöntemidir.¹⁰⁻¹²

Anti-IgE Antikorumun Yapısı: İnsanlarda kullanılmak üzere, rekombinant humanize anti-IgE monoklonal antikor (rhuMab-E25) geliştirilmiştir. Bu antikor dolaşımdaki IgE'nin, mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyindeki yüksek affiniteli IgE reseptörlerine (Fc ϵ RI) bağlanan bölgesine karşı (CH3 domain) oluşturulmuştur. IgE'ye bağ-

lanan değişken bölgesi sıçan, sabit bölgesi ise insan IgG1 yapısındadır ve insan antikoruna %95'den fazla benzerlik gösterir.^{12,13}

Anti-IgE Antikorumun Etki Mekanizması:

Omalizumab adı verilen ve intravenöz (İV) olarak kullanılan rhuMab-E25, serumda serbest IgE moleküllerine bağlanır ve bunların mast hücre yüzeyindeki yüksek affiniteli Fc ϵ RI'e bağlanmasını önler. Serum serbest IgE seviyelerini yaklaşık %99 oranında azaltır, bu düşüş dozla ilişkili ve uzun sürelidir (verilecek doz hastanın kilosuna ve IgE seviyelerine göre ayarlanır). Buna karşılık, rhuMab-E25 ve IgE komplekslerinin oluşmasından dolayı serum total IgE konsantrasyonu giderek artar ve bir platoya ulaşır. Bu kompleksler lökositlerin Fc reseptörleri ile etkileşim sonucunda RES'de temizlenir. Bu küçük molekül ağırlıklı kompleksler komplemanı fikse etmez ve glomerüllerde birikmez, bu nedenle immunopatolojik risk taşımazlar. Omalizumab'ın yarı ömrü yaklaşık 5.5 saat kadardır ve esas atılım yolu böbreklerdir (Tablo 2).¹²⁻¹⁵

Anti-IgE Antikorları ile Hayvan Çalışmaları: Anti-IgE antikorları deneysel hayvan modellerinde serum IgE seviyelerindeki artışı önler, eozinofil birikimini, IL-4 ve IL-5 yapımını, antijenle uyarılan bronkokonstriksiyonu ve bronşiyal aşırı duyarlılığı inhibe eder.^{3,5}

Anti-IgE Antikorları ile Klinik Çalışmalar: RhuMab-E25'in İV yolla kullanıldığı iki adet erken faz II klinik çalışmada, inhalen allerjenlere karşı gelişen erken ve geç immun yanıtların baskılandığı gösterilmiştir.^{16,17} Bu konu ile ilgili yapılan en geniş çalışmada ise Milgrom ve arkadaşları, yaşları 11-50

Tablo 2. Omalizumab (Xolair)'ın etki mekanizması.¹²⁻¹⁵

1. Serbest IgE'yi bağlar ve IgE seviyesini düşürür
2. Mast hücresi veya bazofile bağlı IgE'yi etkilemez
3. IgA, IgM veya IgG'ye bağlanmaz
4. Yüksek affiniteli reseptör ekspresyonunu (Fc ϵ RI) azaltır
5. Th2 tarafından yapılan IL-5 sentezini azaltır
6. Allerjenle karşılaşmayı takiben görülen
 - a. Mast hücre degranülasyonunu
 - b. Pulmoner eozinofiliyi
 - c. Erken ve geç allerjik cevapları inhibe eder

arasında değişen ve steroid ihtiyacı olan orta ve ağır astımlı 317 hastaya randomize olarak plasebo veya Omalizumab'ın yüksek (5.8 µg/kg) veya düşük dozlarını (2.5 µg/kg) İV olarak vermişlerdir. Yirmi haftalık tedavi sonrasında her iki ilaç grubunda da plaseboya göre, astım semptom skorlarında azalma; inhaler ve sistemik steroid kullanımında azalma; FEV₁ değerlerinde ve PEF ölçümlerinde düzelmeye; yaşam kalitesinde düzelmeye ve astım alevlenmelerinin sıklığında azalma saptanmıştır.¹⁴

İlk çalışmalarda İV olarak kullanılan Omalizumab, sonraki çalışmalarda uygulanması daha kolay olan subkutan (SC) yol ile denenmiştir. Omalizumab'ın SC olarak kullanıldığı ve çalışma düzeni benzer özellikler taşıyan, ikisi yetişkin ve biri de çocuk astım hastalarını içeren 3 adet randomize kontrollü faz III klinik çalışma vardır.¹⁸⁻²⁰ Bu çalışmalarda hastalara ilk 4 ay boyunca sabit dozda inhaler steroid dozuna ek olarak omalizumab veya plasebo verilmiş, daha sonraki 12 hafta boyunca omalizumab veya plasebo devam ederken kullanılan inhaler steroid dozu azaltılmaya çalışılmıştır. Bu 3 çalışmadan elde edilen verilere göre, omalizumab ile tedavi edilen yetişkin ve çocuk hastalarda plaseboya göre inhaler steroid dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir doz azaltımı görülmüştür. Ayrıca semptom skorlarında ve bronkodilatör ilaç kullanımında azalma ve FEV₁ düzeylerinde artış saptanmıştır.¹⁸⁻²⁰

Yapılan bir başka çalışmada ise, omalizumab aerosol form olarak denenmiştir. Ancak ilaç etkili bulunmadığı gibi bir hastada ilaca karşı antikor gelişimi de saptanmıştır. Bu nedenle ilacın sistemik kullanımının gerektiği vurgulanmıştır.²¹

Şimdiye kadar yapılan yaklaşık 16 klinik çalışmanın sonuçlarına göre, Omalizumab (Xolair®) astımda etkili bir tedavidir ve iyi bir güvenlik ve tolerabilite göstermektedir. Ayrıca son zamanlarda yapılan 2 ayrı çalışmada, bu ilacın astımlı hastalarda yaşam kalitesini düzelttiği ve astım alevlenmesi nedeniyle hastaneye ve yoğun bakıma yatış sayısını da azalttığı bildirilmiştir.^{22,23} Ancak ilacın doz ve verilme yolunu optimize etmeye, basamak tedavisindeki yerini belirlemeye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır (Tablo 3).³¹

Tablo 3. Omalizumab (Xolair) ile yapılan çalışmaların sonuçları.¹⁴⁻²³

1. Etkili ve güvenli bir ilaçtır ve iyi tolere edilir
2. Orta ve ağır astım ve allerjik rinitte kullanılabilir
3. Hastaneye sık yatan ağır astım ataklarının sayısını azaltır
4. Klasik tedavilere rağmen yanıt alınmayan ve önerilen tedavi şemalarına uyumu iyi olmayan astımlı hastalarda uygun olabilir
5. Multipl allerjileri olan (akciğer, burun, göz gibi) kişilere önerilmektedir
6. Allerjik astım ve rinitli hastalarda yaşam kalitesini yükseltmektedir
7. Allerjik astımlı hastalarda inhale steroid ve allerjik rinitlerde oral antihistaminik kullanımının azaltılmasına olanak sağlar
8. İmmün kompleks ve benzeri hastalıklara yol açmamaktadır

Allerjik Rinitte Anti-IgE Antikorları: Mevsimsel allerjik rinit (AR) tedavisinde anti-IgE antikorlarının kullanıldığı birkaç klinik çalışma vardır. Bu çalışmalardan birinde, Casala ve arkadaşları ragweed allerjenine bağlı AR'li 240 hastaya randomize olarak İV veya SC omalizumab veya plasebo vermişlerdir. İlaç grubundaki hastalarda IgE seviyeleri doz bağımlı olarak düşmüş ve her iki verilme yolu arasında fark saptanmamıştır.²⁸

Diğer bir çalışmada, Adelroth ve arkadaşları birch polene bağlı AR'li 251 hastaya allerji sezonu esnasında randomize olarak plasebo veya SC omalizumab 300 mg vermişlerdir. Tedavi grubunda nazal semptom skorlarında ve antihistaminik kullanımında istatistiksel olarak belirgin azalma ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır. Ayrıca ilaç iyi tolere edilmiş, ciddi bir yan etki görülmemiş ve ilaca karşı antikor gelişimi de saptanmamıştır.²⁹

Kopp ve arkadaşları ise, yaşları 6-17 arasında değişen 92 AR'li çocuğa SC yolla omalizumab uygulamışlar ve daha sonra lökositlerden lökotrien salınımını incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda anti-IgE ile tedavi edilen çocuklarda, lökositlerden allerjenle uyarılan lökotrien salınımının azaldığını saptamışlardır.³⁰

Diğer Anti-IgE Antikorları İle İlgili Çalışmalar: Randomize kontrollü bir çalışmada TNX-901 adı verilen ve insan IgG1 yapısında olan monoklonal anti-IgE antikoru, yer fıstığına

(peanut) bağlı gıda allerjisi olan 84 hastaya SC yolla her 4 haftada bir 150, 300, 450 mg dozlarında verilmiştir. Sonuçta 450 mg ilaç alan grupta, yer fıstığına oral challenge testinde duyarlılık eşliğinde belirgin bir artış saptanmıştır. Bu ilaç hala deneysel aşamadır ve klinik kullanıma girmemiştir.²⁴

Allerjen, düşük affiniteli IgE reseptörleri (FcεR2, CD23) yoluyla da sinyal iletebilir. Bu nedenle astımda CD23'e karşı antagonistler de çalışılmış, ancak yapılan ilk çalışmalarda IgE seviyelerinde düşme saptanmasına rağmen başarılı bulunmamıştır.^{25,26}

TEI-9874 denilen bir maddenin in vitro ortamda insan periferik kan mononükleer hücrelerinden allerjen-spesifik IgE yapımını azalttığı saptanmıştır. Ayrıca ratların astım modellerinde havayolu aşırı cevabını, erken ve geç faz astmatik yanıtları suprese ettiği de gözlenmiştir. Bu nedenle bu ilaç allerjen spesifik IgE aracılı allerjik hastalıkların tedavisinde iyi bir aday olabilir.²⁷

II) Sitokinlerle Tedavi

CD4 + T lenfositlerin Th1 ve Th2 olmak üzere 2 subtipi vardır; Th2 hücreleri tarafından IL-4, IL-5, IL-13 ve TNF-α sentezlenir ve bu sitokinler astmatik atakta önemli rol oynarlar. Th1 hücreleri ise IL-2, IL-12 ve IFN-γ sentezlerler ve bu sitokinler Th2 aracılı inflamasyona zıt etki gösterirler. Atopik hastalıkların patofizyolojisinde birçok sitokin rol oynar, ancak bazı sitokinlerin rolü kritiktir. Bu nedenle proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu veya anti-inflamatuvar sitokinlerin uyarılması astımda etkili olabilir.³²⁻³⁵

1) Anti-Sitokinler

(Pro-İnflamatuvar Sitokinlerin İnhibisyonu)

a) Anti-IL-4: IL-4, hem B lenfositlerden IgE sentezinde hem de naive Th0 hücrelerinin Th2 lenfositlere dönüşümünde kritik rol oynadığından, astım tedavisinin hedef sitokinlerinden biri olmuştur.^{35,36}

Deneysel hayvan modellerinde, solubl IL-4 reseptörünün (sIL-4R) spesifik IgE seviyelerini ve havayolu aşırı duyarlılığını azalttığı, ayrıca VCAM-1 ekspresyonunu, eozinofil birikimini ve

aşırı mukus yapımını da inhibe ettiği gösterilmiştir.^{36,37} Rekombinant insan sIL-4R'ü (Nuvance: Altrakincept), IL-4R'nün alfa zincirinin solubl ekstrasellüler kısmından oluşur. Transmembran ve sitoplazmik kısımları olmadığından, IL-4 için yalancı bir reseptör görevi yapar. Böylece IL-4'ün hücresele reseptörlerine bağlanmasını ve fonksiyonel aktivasyonunu önler.^{8,25}

Nebülizer formda rekombinant sIL-4R'ü, orta ve şiddetli astımlı hastaları içeren iki randomize kontrollü faz I/II çalışmada kullanılmıştır. Sonuç olarak hastalarda FEV₁'de orta dereceli bir düzelme, astım semptom skorlarında stabilleşme ve β-2 agonist ihtiyacında azalma gözlenmiş ve sIL-4R'ün güvenli ve efektif bir tedavi olduğu belirtilmiştir. Bu ajanla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.^{38,39}

b) Anti-IL-5: Eozinofillerin peribronşiyal birikimi astım ile birlikte olan havayolu inflamasyonunun belirgin bir özelliğidir ve bir eozinofil büyüme faktörü olan IL-5 astımlı hastaların serumunda yüksek seviyelerde bulunur. Bu nedenle, IL-5'in inhibisyonu da astımda bir tedavi hedefi olmuştur.⁴⁰⁻⁴²

Deneysel hayvan modellerinde anti-IL-5 antikor, allerjenin uyardığı havayolu eozinofilisini önlemiş ve bu etki tek bir enjeksiyondan sonra 3 ayın üzerinde devam etmiştir.⁴² Günümüzde humanize anti-IL-5 monoklonal antikor (mepolizumab, SB-240563) geliştirilmiş ve randomize kontrollü bir çalışmada, tek bir enjeksiyon sonrası birkaç hafta (4-16 hafta) boyunca kan eozinofil sayısını azalttığı ve allerjen uyarısı sonrası havayolunda eozinofil birikimini önlediği gösterilmiştir. Ancak, bu tedavinin allerjen uyarısına erken ve geç cevaplar veya havayolu aşırı duyarlılığı üzerine etkisi saptanmamıştır.⁴³ Rensen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur.⁴⁴ Bu nedenle, allerjinin erken ve geç yanıtları üzerine eozinofillerin kritik önemi olmadığı düşünülmektedir.

c) Anti-IL-9: IL-9, havayolunda müsin salgısını uyarır ve allerjik yanıtı modüle eder. Bu nedenle IL-9 antikorlarının kullanımı gündeme gel-

miş, ancak hayvan çalışmalarında etkili bulunmadığı için insan çalışmaları yapılmamıştır.³

d) Anti-IL-13: IL-4'e benzer etkilere sahiptir ve IL-4 ile ortak bir reseptörü kullanır. IgE sentezinde rol oynar ve havayolu epitel hücrelerinden eotaxin sekresyonunu uyarır.^{4,35} Anti-IL-4R- α (hem IL-4 hem de IL-13 sinyalinin önler) veya solubl IL-13R- α 2-Fc füzyon proteininin kullanımı ile IL-13'ün inhibe edilmesi, sıçanlarda allerjenle uyarılan eozinofilik inflamasyonu, bronş aşırı duyarlılığını ve mukus sekresyonunu önlemiştir. Bu nedenle IL-13'ü inhibe eden ajanlar, allerjik hastalıkların tedavisinde yararlı bir yaklaşım olabilir.⁴⁵ Günümüzde bu ajanlar çalışma aşamasındadır.

2) Anti-İnflamatuar Sitokinler

a) IL-10: Sitokin sentez inhibe edici faktör denilen IL-10, güçlü bir anti-inflamatuar sitokindir ve büyük oranda Th2 hücreleri ve makrofajlar tarafından yapılır.⁴⁶ Deneysel hayvan çalışmalarında IL-10'un allerjik yanıtları inhibe edebildiği gösterilmiştir, bu nedenle atopik hastalıklarda IL-10'un defektif olabileceği düşünülmektedir. Kortikosteroidler, teofilin ve fosfodiesteraz inhibitörleri gibi astım tedavisinde kullanılan ilaçlar, IL-10 seviyelerini artırır ve belki bu ajanların inflamasyonu suprese etme mekanizmalarından biri de budur. Gelecekte IL-10'un endojen yapımını arttıran veya IL-10 reseptörü ile aktive olan sinyal iletim yolunu uyarıcı ilaçların geliştirilmesi olasıdır.^{35,47}

b) IL-12: Th0 hücrelerinin Th1 hücrelerine dönüşümünü uyarır ve Th2 hücrelerini suprese eder. Böylece eozinofilik inflamasyonu ve IgE yapımını inhibe eder. Etkisine büyük oranda IFN- γ aracılık eder. Hayvan çalışmalarında IL-12'nin, allerjenin uyardığı inflamasyon ve havayolu eozinofilisini suprese ettiği gösterilmiştir.³⁵ Astımlı hastalarda rekombinant IL-12'nin kullanıldığı klinik bir çalışmada kan eozinofil seviyesi belirgin azalmış, ancak havayolu aşırı cevabı veya geç faz cevaplar üzerine bir etki görülmemiştir. Ayrıca hastalarda kardiyak aritmiler, anormal karaciğer fonksiyon testleri, şiddetli flu-like sendrom gibi ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Bu yan etkilerin çoğuna IFN- γ salınımı neden olmaktadır. Hayvan

çalışmalarında etkili görünmesine rağmen, yan etkileri nedeniyle bu ilacın şimdilik sistemik kullanımını zor görünmektedir.^{3,35,47}

c) IFN- γ : Primer olarak Th1 ve NK hücrelerinden salınır ve Th2 hücrelerini inhibe ederek atopik inflamasyonu azaltır. Hayvan çalışmalarında nebulizer formda IFN- γ , allerjenin uyardığı eozinofilik inflamasyonu inhibe etmiştir. Ancak astımlı hastalarda, muhtemelen havayollarında daha yüksek ve yeterli konsantrasyonda bulunmasında güçlük nedeniyle, aynı etki gözlenmemiştir. IFN- γ , IL-12'ye benzer şekilde parenteral kullanımda çok toksiktir, bu nedenle sistemik kullanımı zor görünmektedir.^{35,47}

d) IL-18: Th1 hücre gelişiminde ve IFN- γ yapımının uyarılmasında IL-12 ile sinerjik etki gösterir. Deneysel hayvan modellerinde IL-12 ve IL-18'in birlikte verilmesi, allerjik inflamasyonu güçlü bir şekilde inhibe etmesine rağmen, IL-18'in yalnız başına kullanımı tam tersine allerjik duyarlılığı arttırmıştır. Bu nedenle astım tedavisinde IL-18'in bir hedef olma potansiyeli zor görünmektedir.⁴⁸

e) IL-1Ra (IL-1 reseptör antagonisti): İnflamatuar bir uyarıya cevap olarak monosit, makrofaj ve epitel hücrelerinden salınır ve IL-1R'ne bağlanarak IL-1 β 'nın etkilerini önler. Hayvan çalışmalarında havayolu aşırı cevabını ve eozinofil infiltrasyonunu azaltmasına rağmen, şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalarda başarısız bulunmuştur.⁶

f) TGF- β : Deneysel hayvan modellerinde, TGF-beta'nın havayolu aşırı cevabını ve inflamasyonunu suprese ettiği gösterilmiş ve bu sitokinin önemli bir negatif düzenleyici olabileceği vurgulanmıştır. Ancak henüz klinik çalışmalar yapılmamıştır.⁴⁹

III) Kemokin İnhibitörleri

Kemokinler, birçok inflamatuvar hücrenin toplanmasında ve allerjik cevabın gelişiminde önemli rol oynayan kemoatraktan sitokinlerdir. Atopik hastalarda RANTES, MCP-3, MCP-4 ve eotaxin gibi CC kemokinler, eozinofillerin birikiminde kritik bir rol oynarlar. Bu kemokinlerin hepsi

CCR3 denilen ve esas olarak eozinofiller üzerinde eksprese olan ortak bir reseptör üzerinden etki ederler. CCR3'e karşı antikorlar tüm kemokinlere eozinofillerin kemotaktik cevabını inhibe eder. Modifiye bir kemokin olan met-RANTES, benzer şekilde CCR3 reseptörlerini bloke eder ve kemokinlere eozinofil kemotaktik cevabını önler. CCR3 reseptörünün non-peptid inhibitörleri geliştirilmektedir ve bu reseptörlerin dağılımı eozinofillere, Th2 hücrelere ve bazofillere sınırlı olduğundan nisbeten güvenli olarak kullanılabilir.^{50,51}

IV) Hücre Adezyon Molekül İnhibitörleri

İnflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine gidişi için adezyon molekülleri önemli rol oynar. Bu nedenle adezyon moleküllerinin monoklonal antikorlarla inhibe edilmesi inflamatuvar hücre infiltrasyonunu önleyebilir. Endotel hücreleri üzerindeki ICAM-1'e karşı monoklonal antikorlar, sensitize primatlarda havayoluna eozinofil infiltrasyonunu ve allerjen sonrası bronşial aşırı duyarlılığı önlemiştir, ancak diğer türlerde bu etki gösterilememiştir.^{8,9,25} VLA-4 ve VCAM-1 arasındaki ilişki eozinofil inflamasyonunda önemlidir ve VLA-4'e karşı monoklonal antikorlar (CY9652 ve BIO1211) geliştirilmiştir. Bu antikorlar sensitize koyunlarda allerjenin uyardığı cevapların inhibisyonunda etkili bulunmuştur.⁵¹ Selektin, özellikle de L-selektin inhibitörleri sensitize koyunlarda inhaler allerjene cevapta inflamatuvar hücrelerin toplanmasını inhibe etmiştir.⁶

Adezyon moleküllerinin blokajı inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak çekici görünmesine rağmen, immun yanıtların inhibisyonu sonucunda enfeksiyon ve malignite gelişiminde artışa yol açabilme tehlikeleri olabilir.

Sonuç olarak allerjik hastalıklarda immuno-biyolojik ajanlarla ilgili çalışmaların tümü birden değerlendirildiğinde, anti-IgE tedavisi allerjik inflamasyon üzerine olan önemli etkileri nedeniyle iyi bir seçenek olarak görünmektedir. Diğer tedavilerden sIL-4R ve kemokin inhibitörleri ise umut verici tedaviler olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Busse W, Neaville W. Anti-immunoglobulin E for the treatment of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:105-8.
2. Vercelli D. Immunoglobulin E and its regulators. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:61-5.
3. Leonard P, Sur S. Asthma: Future directions. *Med Clin North Am* 2002;86:1131-56.
4. Foster PS, Martinez-Moczygemba M, Huston DP, Corry DB. Interleukins-4, -5, and -13: emerging therapeutic targets in allergic disease. *Pharmacol Ther* 2002;94:253-64.
5. Miescher SM, Vogel M. Molecular aspects of allergy. *Mol Aspects Med* 2002; 23:413-62.
6. Barnes PJ. New treatments for asthma. *Eur J Int Med* 2000;11:9-20.
7. Stempel DA. Alternative anti-inflammatory and immunomodulator medications for asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999;19: 855-67.
8. Frew AJ, Plummeridge MJ. Alternative agents in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:3-10.
9. Greenfeder S, Anthes JC. New asthma targets: Recent clinical and preclinical advances. *Cur Opin Chem Biology* 2002;6:526-33.
10. Hughes ATD. Anti-IgE antibody may help treat some asthma patients. *JAMA* 2000;284:2859.
11. Cydulka RK, Jarvis HE. New medications for asthma. *Emerg Med Clin North Am* 2000;18:789-801.
12. Soler M. Anti-IgE-antibodies in the treatment of allergic diseases. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2002;42:45-9.
13. Barnes PJ. Anti-IgE antibody therapy for asthma. *N Engl J Med* 1999;341:2006-8.
14. Milgrom H, Fick RB, Su JQ, et al. For the rhuMAb-E25 study group. Treatment of allergic asthma with monoclonal Anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999;341:1966-73.
15. Moulton D. Anti-IgE asthma treatment reduces corticosteroid use. *CMAJ* 2000;162:864.
16. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early-and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care M* 1997;155:1828-34.
17. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care M* 1997;155: 1835-40.
18. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunology* 2001;108:184-90.
19. Soler M, Matz J, Townley RG, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirements in allergic asthmatics. *Eur Resp J* 2001;18:254-61.
20. Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:36.
21. Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, et al. Effect of

- aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1023-7.
22. Buhl R. Omalizumab (Xolair) improves quality of life in adult patients with allergic asthma: A review. *Respir Med* 2003;97:123-9.
23. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:87-90.
24. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348:986-93.
25. Barnes PJ. New directions in allergic diseases: Mechanism-based anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:5-16.
26. Yabuuchi S, Nakamura T, Kloetzer WS, Reff ME. Anti-CD23 monoclonal antibody inhibits germline C ϵ transcription in B cells. *Int Immunopharmacol* 2002;2:453-61.
27. Nonaka T, Mitsuhashi H, Takahashi K, Sugiyama H, Kishimoto T. Effect of TEI-9874, an inhibitor of immunoglobulin E production, on allergen-induced asthmatic model in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;402:287-95.
28. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:110-21.
29. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:253-9.
30. Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:728-35.
31. Plaut M. Immune-Based, targeted therapy for allergic diseases. *JAMA* 2001;286:3005.
32. Boushey HA, Fahy JV. Targeting cytokines in asthma therapy: round one. *Lancet* 2000;356:2114-6.
33. Adcock IM, Matthews JG. New drugs for asthma. *Drug Discovery Today* 1998;3:395-9.
34. Walter DM, McIntire JJ, Berry G, et al. Critical role for IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *J Immunol* 2001;167:4668-75.
35. Barnes PJ. Cytokine-directed therapies for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:72-6.
36. Hendersen WR, Chi EY, Maliszewski CR. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J Immunol* 2000; 164:1086-95.
37. Gavett SH, O'Hearn DJ, Karp CL, et al. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am J Physiol* 1997;272:253-61.
38. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma: A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1816-23.
39. Borish LC, Nelson HS, Corren J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:963-70.
40. Shardonofsky FR, Venzor J, Barrios R, Khai-Pang L, Huston DP. Therapeutic efficacy of an anti-IL-5 monoclonal antibody delivered into the respiratory tract in a murine model of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:215-21.
41. Baatjes AJ, Sehmi R, Saito H, et al. Anti-allergic therapies: Effects on eosinophil progenitors. *Pharmacol Ther* 2002;95:63-72.
42. Hart TK, Cook RM, Zia-Amirhosseini P, et al. Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:250-7.
43. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-8.
44. Van Rensen EL, Stirling RG, Scheerens J, et al. Evidence for systemic rather than pulmonary effects of interleukin-5 administration in asthma. *Thorax* 2001;56:935-40.
45. Grunig G, Warnock M, Wakil AE, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998;282:2261-3.
46. Conti P, Kempuraj D, Kandere K, et al. IL-10, an inflammatory/inhibitory cytokine, but not always. *Immunology Letters* 2003;86:123-9.
47. Barnes PJ, Lim S. Inhibitory cytokines in asthma. *Mol Med Today* 1998;4:452-8.
48. Wild JS, Sigounas A, Sur N, et al. IFN-gamma-inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization, serum IgE, Th2 cytokines, and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *J Immunol* 2000;164:2701-10.
49. Nakao A. Is TGF-beta1 the key to suppression of human asthma? *Trends in Immunology* 2001;22:115-8.
50. Wacker DA, Santella JB, Gardner DS, et al. CCR3 antagonists: A potential new therapy for the treatment of asthma. *Discovery and structure-activity relationships. Bioorg Med Chem Lett* 2002;12:1785-9.
51. Rogers DF, Giembycz MA. Asthma therapy for the 21st century. *Trends in Pharmacological Sciences* 1998; 19:160-4.