



doi • 10.5578/tt.66695

Tuberk Toraks 2018;66(2):166-175

Geliş Tarihi/Received: 08.03.2018 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 06.04.2018

DERLEME
REVIEW

Astımda alarminler ve anti-alarmin biyolojikler

Begüm GÖRGÜLÜ¹
Sevim BAVBEK¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹ Division of Allergy and Immology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

ÖZET

Astımda alarminler ve anti-alarmin biyolojikler

Alarminler; hücre hasarlanması veya ölümü sonucu ortama salınan endojen, kemotaktik, bağışıklık sistemini aktive eden proteinler/peptidlerdir. Alarminler, antimikrobiyal gen ekspresyonu regülasyonu, hücresel homeostaz, yara iyileşmesi, inflamasyon, allerji, otoimmünite ve onkogenез dahil olmak üzere çeşitli süreçlere katılmaktadır. Hava yolu epitelinde üretilen alarminler; IL-25, IL-33 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP)'dir ve programlanmamış hücre ölümü sonrasında salınarak immün hücreleri uyarırlar. Alarminlerin immün sistem üzerindeki etkilerinin inhibe edilmesinin astım tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla, anti-IL-25 (Brodalumab) ve anti-TSLP (Tezepelumab) tedavisinin astımlı hastalar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmalarda, brodalumab sadece reversibilitesi yüksek astımlı grupta sınırlı yarar sağlamıştır. Tezepelumab'ın ise anti-IL-5, anti-IL-4 ve anti-IL-13'den farklı olarak astımdaki inflamasyonun iki önemli belirteci olan kan eozinofil sayısı ve ekshalasyon havasında nitrik oksit fraksiyonu azaltan ilk biyolojik ilaç olduğu görülmüştür. Anti-IL-33'ün ise hava yolu inflamasyonu üzerindeki etkileri hayvan deneylerinde çalışılmış ve hava yolu aşırı duyarlılığını, eozinofiliyi ve inflamatuvar sitokinleri azalttığı saptanmıştır. Bu derlemede; astım patogeneğinde alarminlerin rolünü ve anti-alarmin biyolojikler ile yapılan çalışmaların sonuçları özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Astım; biyolojikler; alarmin; brodalumab; tezepelumab; anti-IL-33

SUMMARY

Alarmins and anti-alarmin biologics in asthma

Introduction: Alarmins are endogenous, constitutively expressed, chemotactic, and immune activating proteins/peptides that are released as a result of degranulation, cell injury or death, or in response to immune induction. Alarmins are involved in a variety of processes including antimicrobial gene expression regulation, cellular homeostasis, wound healing, inflammation, allergy, autoimmunity and oncogenesis. IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) are airway epithelial-derived alarmins and the characteristics of alarmins are that they are rapidly released after nonprogrammed cell death, they activate the immune cells. It is thought that the inhibition of the effects of alarmin on the immune system may be useful in the treatment of asthma. The effects of anti-IL-25 (Brodalumab) and anti-TSLP (Tezepelumab) treatments on asthmatic patients were investigated for that purpose. Brodalumab provided limited benefit only in the asthmatic

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Sevim BAVBEK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı,
ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: bavbek@medicine.ankara.edu.tr

group with high reversibility. Tezepelumab was found to be the first biological drug to have significant positive effect on two important indicators of asthmatic inflammation such as blood eosinophils and nitric oxide fraction in exhaled air. The effect of anti-IL-33 on airway inflammation was shown in animal experiments and anti-IL-33 was found to be protective by reducing eosinophilia, inflammatory cytokines, airway hypersensitivity. In this review, we aimed to summarize the role of alarmines in the pathogenesis of asthma and the results of studies with anti-alarmin biologics.

Key words: Asthma; biologicals; alarmin; brodalumab; tezepelumab; anti-IL-33

ASTİM

Astım, kişisel risk faktörleri ve genetik etkisi ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Halen yaklaşık 300 milyon kişiyi etkileyen ve de prevalansı giderek artmakta olan önemli bir sağlık sorunudur (1). Hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma, öksürük yakınmaları ve ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ile seyredir. Semptomlar ve hava akım kısıtlılığı zaman içinde değişkenlik gösterir ve bazen kendiliğinden tedavisiz düzelebilir (2). Hastalığın; demografik, klinik ve/veya patofizyolojik özelliklerine göre tanımlanan kümelerine “astım fenotipleri” denir (2-4). Çeşitli araştırma gruplarının tanımladığı astım fenotipleri olmakla birlikte en sık görülen astım fenotipleri şunlardır;

Allerjik astım: Genellikle çocukluk çağına başlar. Sıklıkla rinit, ürtiker ve ekzama gibi allerjik hastalıklar veya aile hikayesi ile birlikte. Bu hastaların tedavi öncesi uyarılmış balgam incelemesi genellikle eozinofilik hava yolu inflamasyonunu gösterir. Bu astım fenotipine sahip hastaların çoğunluğu inhalesteroidlere iyi yanıt verir (2).

Non-allerjik astım: Hastalarda allerjik hastalık öyküsü ve atopi bulunmamaktadır. Bu fenotipine sahip hastaların inhalesteroidlere yanıtı azdır (2).

Geç başlangıçlı astım: Hastalar geç yaşta astım tanısı alırlar. Non-allerjik olma eğilimindedir ve genellikle yüksek dozlarda inhalesteroid gerektiren veya steroidlere nispeten dirençli astımları vardır (2).

Fiks hava akımı kısıtlılığı ile birlikte olan astım: Uzun süreli astımı olan bazı hastalarda hava yolu yeniden yapılanmasına bağlı olduğu düşünülen sabit bir hava akımı kısıtlılığı vardır (2).

Obeziteyle ilişkili astım: Bazı obez astımlılarda daha belirgin solunum semptomları ve daha az belirgin eozinofilik hava yolu inflamasyonu vardır (2).

ASTİM PATOGENEZİ

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli. Hava yolu inflamasyonuna hava

yolu düz kasları ve subepitelyal lamina retikularisin kalınlaşması, hava yolu duvarında matriks birikimi, mikrodamarlarda ve sinir ağlarında artış, submukozal bezler ve epitel metaplazisi eşlik eder (2,5).

Hava yollarına giren allerjen, dendritik hücreler veya solunum epitel hücresi tarafından tutulur ve hücre yüzeyinde MHC Klas II molekülleri ile CD4+T lenfositlerine sunulur. CD4+T lenfositlerde bulunan CD3/TCR kompleksi ile antijen tanınır ve ortama IL-2 salınımı olur. Ortamdaki IL-4, lenfositlerin T helper 2 (Th2) yönünde çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar. Th2'ler IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 salgılayarak IgE sentezini artırır. IL-5; eozinofillerin diferansiyasyonu ve matürasyonunda, IL-6; eozinofil ve mast hücrelerinin aktivasyonunda önemlidir. IL-4 ve IL-13 B lenfositlerinden IgE oluşumunu aktive eder ve sonuçta hava yolu inflamasyonu gelişir (6).

IL-4, IL-13, IL-10 ve IL-5 gibi sitokinleri sentezleyen Th2 lenfositlerin astım patogenezinde temel rol oynadığı bilirse de, artık günümüzde diğer hücre tiplerinin de [Treg, Th1, Th17, natural killer (NK) hücre] astım patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Steroid dirençli astımda ise TNF- β , IL-17 ve IL-27 ile tetiklenen nötrofilik infiltrasyon rol oynamaktadır.

ALARMINLER ve İMMÜN SİSTEMDEKİ ROLLERİ

Alarminler; hücre hasarlanması veya ölümü sonucu ortama salınan endojen, kemotaktik, bağışıklık sistemini aktive eden proteinler/peptidlerdir (7). Ciddi hücre hasarı sonucunda ortama maksimum alarmin salınımı tehlikeli etkileri olması nedeniyle hasara bağlı moleküler kalıplar [Damage associated molecular pattern (DAMP)] olarak da düşünülmüştür ve bu terim alarminler ile birbirinin yerine kullanılabilir. DAMP'lar normal fizyolojik koşullarda hücre ya da ekstraselüler matriks içinde yerleşen ve böylece immün sistemden gizlenen, ancak hücrel stres veya hasar koşullarında ölen hücreler ya da ekstraselüler matriksten serbest kalarak steril inflamasyonu başlatan endojen faktörlerdir. Defensinler, eozinofilik nörotoksin, kathelesidinler, IL-1 α , S100 ailesinin sitozolik kalsiyum bağlı

proteinleri, ısı şok proteinleri ve HMGB1 proteini alarminlerin klasik örnekleri olduğu bilinmektedir (Tablo 1). Alarminler, antimikrobiyal savunma, gen ekspresyonu regülasyonu, hücrel homeostaz, yara iyileşmesi, inflamasyon, allerji, otoimmünite ve onkogenез dahil olmak üzere çeşitli süreçlere katılmaktadır. Mikrobiyal enfeksiyona veya steril hücre/doku hasarına tepki olarak, alarminler/DAMP'ler salınır ve doğal/kazanılmış bağışıklığı başlatır (7). Lökosit kemotaksisini artırarak ve dendritik hücreleri aktive ederek, yalnızca doğal immün yanıtta değil aynı zamanda kazanılmış immün yanıtta da etkilidir. Alarminlerin dendritik hücreleri olgunlaştırma yeteneği T lenfositlere antijen sunumunu artırır ve kazanılmış immün yanıtın gelişmesini sağlar.

ASTIMDA EPİTEL KAYNAKLI SİTOKİNLER (ALARMİNLER)

Akciğer dış ortamla sürekli temas halindedir. Çok sayıda allerjen, mikroorganizma ve zararlı partiküller hava

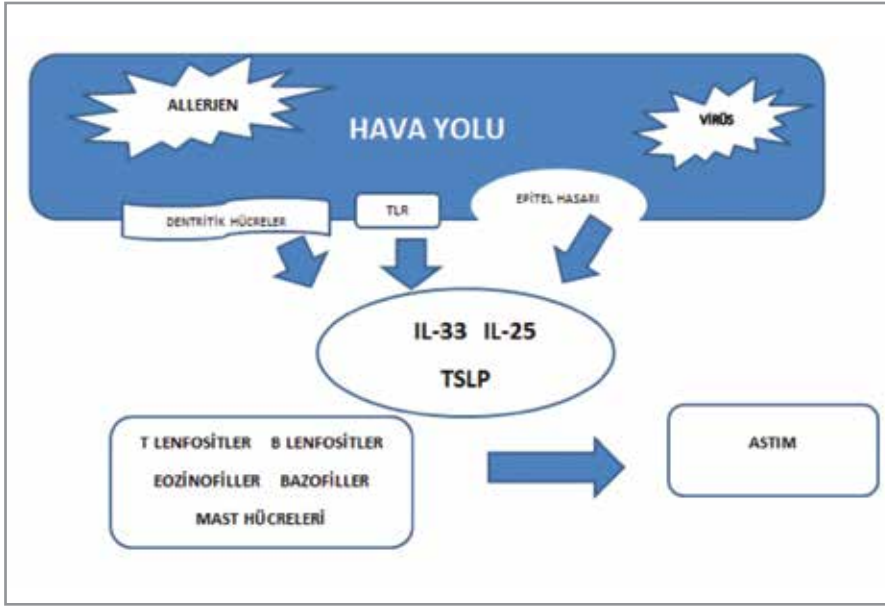
yolu epitelini etkiler. Daha önceleri steril bir çevre olduğu düşünülse de, artık hava yollarının akciğer mikrobiyomu olarak adlandırılan birçok organizmayı barındırdığı biliniyor. Sağlıklı bireyler ile astımlı hastaların mikrobiyomları arasında belirgin farklılıklar vardır (8). Hava yolu epitelinin virüs, allerjen ve epitel hasarı gibi çeşitli uyarılara maruz kalması sonucu alarminler olarak adlandırılan bir grup sitokin salınır (Şekil 1). Hava yolu epitelinden üretilen alarminler; IL-25, IL-33 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP)'dir ve programlanmamış hücre ölümü sonrasında salınarak immün hücreleri uyarırlar (9-11). Alarminlerin allerjik hastalıklardaki ve astımdaki önemi genom bazlı çalışmalarda gösterilmiştir (11,12).

1. Epitel Kaynaklı IL-33

IL-1 ailesinin 11. üyesidir ve IL-1F11 olarak da adlandırılır. IL-33; ilk olarak köpeklerde subaraknoid kanama sonrasında vazospastik serebral arterlerde up-regüle edilen bir gen ve yüksek endotel venüllerinin

Tablo 1. Önemli alarminler ve biyolojik etkileri

Kaynak	Alarmin	Reseptör	Biyolojik Etkileri
Granüllerden salınanlar	Defensinler (α , β)	CCR2; CCR6; TLR4	Antimikrobiyal
	Kathelesidinler	FPRL1; TLR7, 8, 9; P2X7; EGFR; MrgX2; CXCR2	Lökosit göçü
	Eozinofilik nörotoksin	TLR2	Makrofaj ve dendritik hücre aktivasyonu
	Granülisin	TLR4	İmmün yanıtların uyarılması
Nükleer kaynaklılar	High-mobility group box 1 protein (HMGB1)	CXCR4; RAGE; TLR2, 4, 9	Gen transkripsiyonu regülasyonu
	High-mobility group nucleosome bindingdomain 1 protein (HMGN1)	TLR4	Lökosit göçü
	IL-1 α	IL-1R	Makrofaj ve dendritik hücre aktivasyonu
	IL-33	ST2	İmmün yanıtların uyarılması
	Sitoplazmik kaynaklı	Isı şok proteinleri (HSP60, 70, 90, 96)	TLR2,4; CD91
S100 proteinler		RAGE; TLR4	Lökosit göçü
ATP		P2Y2, 6, 12 P2X1, 3, 7	Makrofaj ve dendritik hücre aktivasyonu
Ürik asit		P2X7	İmmün yanıtların uyarılması



Şekil 1. Epitel kaynaklı sitokinler (alarminler).

çekirdeğinden eksprese edilen nükleer faktör olarak tanımlandı (13,14). Yapılan bir çalışmada, IL-33'ün hücrelerden salındığı zaman bir sitokin gibi hareket ettiği ve aynı zamanda gen transkripsiyonunu düzenleyen nükleer faktör olarak görev aldığı ve bu nedenle çift fonksiyonu olduğu gösterildi (15). IL-33; endotel hücreleri, epitel hücreleri, düz kas hücreleri, keratinositler, astrositler, adipositler, fibroblastlar, hepatik ve pankreatik yıldız hücreleri, monositler, makrofajlar ve hepatositlerden salınır. IL33'ün sitokin fonksiyonları, hücrelerden serbest bırakıldıktan sonra ST2 (IL-1 reseptör benzeri 1) ve IL 1RAcP (IL-1 reseptör yardımcı protein) de dahil olmak üzere spesifik reseptörleri ile etkileşim yoluyla olur (16-19).

IL-33'ün hedef hücreleri; B hücreleri, Th2 hücreleri, CD4+T hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri ve bazofillere ek olarak akciğer, bağırsak, karaciğer, dalak veya deri de dahil olmak üzere farklı dokularda nüositler olarak adlandırılan innate tip 2 lenfositler (ILC2)'dir (7,20,21). ST2 ligand; mast hücreleri, makrofajlar, hematopoietik kök hücreler, NKT hücreleri, eozinofiller, bazofiller, ILC2 hücreleri, CD8+T hücreleri ve fibroblastlardan eksprese edilir (2).IL-33'ün ST2 reseptör aracılığıyla hematopoietik hücreleri uyarması sonucundan Tip2 sitokinler (IL-4, IL-5, IL-13) ortama salınır. IL-33, immün sistem üzerinde çeşitli etkilere sahiptir.

Bu etkiler şunlardır;

- Mast hücrelerinde ve Th2 lenfositlerde proinflamatuar ve Th2 sitokinlerin üretimini yönlendirir.
- Th2 hücrelerin kemotaksisini artırır.
- Eozinofillerin ve bazofillerin adezyonunu artırır.
- Eozinofillerin hayatta kalmasını ve bazofillerin migrasyonunu artırır.

Allerjik hastalıklarda IL-33 salınımı ile ILC2'den, Th2 lenfositlerden neredeyse 10 kat fazla IL-5, IL-13 salınımına neden olabilir (22). IL-33'ün ağır astımlı hastalarda sağlıklı kişilere göre daha yüksek oranlarda eksprese edildiği gösterilmiştir (23).

Güncel çalışmalar; ILC2 hücrelerin, ağır ve tedaviye dirençli astımı olan hastalarda kontrolsüz lokalize IL-5 ve IL-13 yapımını arttırdığını ve sonuçta hava yolunda kalıcı eozinofiliye neden olduğunu göstermiştir (22-24).

2. Epitel Kaynaklı IL-25

IL-25, aynı zamanda IL-17E olarak da bilinir ve hava yolu epitel hücreleri, Th-2 hücreler, aktive mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller tarafından eksprese edilir (11). Ortamdaki IL-25, IL-17 reseptör A-IL-17 reseptörü B'den oluşan bir heterodimerik komplekse bağlanır ve nükleer faktör kB'nin aktivasyonunu başlatır. IL-25, tip 2 sitokinlerin (IL-4, IL-5 ve IL-13) ekspresyonunu ve salınımını başlatır ve Th17 hücre farklılaşmasına karşı

antagonist etki gösterir (11,25). IL-25; IL-5 ve IL-13 salınımına yol açan ILC2 gelişimini ve aktivasyonunu yönlendirir. Bununla birlikte, IL-25'e karşı ILC2 yanıtları, IL-33'ten daha yavaş ve daha zayıftır (11,26). Allerjik astım fare modelinde IL-25'i bloke ederek; farelerde serum IL-5, IL-13, IgE düzeyleri ile bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) eozinofillerde belirgin bir azalma saptanmış ve bronş hiperreaktivitesi gelişiminin önlenildiği gösterilmiştir (27). Steroid alan astımlılar ile sağlıklı kontrollerin kan, balgam, BAL, bronş biyopsileri ve bronş fırçalama örnekleri karşılaştırılmış. Ayrıca astımlı grup da bronş fırçalama örneklerindeki IL-25 düzeyine göre IL-25 yüksek ve IL-25 düşük olarak 2 gruba ayrılmış. Sonuçta; IL-25 yüksek olan astımlılarda serum IgE, eozinofil düzeyleri, Tip 2 sitokinlerin (IL-4, IL-5 ve IL-13) ekspresyonunu ve bronş hiperreaktivitesi, IL-25 düzeyi düşük astımlılardan ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (28).

3. Epitel Kaynaklı Timik Stromal Lenfopietin (TSLP)

Timik Stromal Lenfopietin (TSLP), kromozom 5q22.1 üzerinde lokalize IL-2 sitokin ailesinin bir parçasıdır ve IL-4, IL-5, IL-9, IL-13'ü kodlayan atopik sitokin geni kümesinin (5q31) yanında yer alır. TSLP, timik stromal lenfopietin reseptörü (TSLPR) ve IL-7Ra alt biriminden oluşan yüksek afiniteli reseptör kompleksine bağlanır (11) (Şekil 2).

CD4+T lenfositler, CD8+T lenfositler, regülatör T lenfositler, B lenfositler, mast hücreleri, NKT hücreleri, monosit, CD34+ öncü hücreler, eozinofiller, bazofiller ve hava yolu epitel hücreleri hücre yüzeylerinde TSLPR bulundurulur. TSLP, diğer alarminler gibi mikroorganizma ve allerjen antijen uyarısı ile epitelden salınır. TSLP'nin astım patobiyolojisinde önemi son yıllarda giderek artmıştır. Bir çalışmada, astımlı hastaların hava yolu epitelinde TSLP-mRNA düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (29). Bir başka çalışmada, astımlılarda hava yolu epitelinde bulunan nötrofillerdeki ve makrofajlardaki TSLP-mRNA ekspresyonu sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (11,30,31). Ağır astımlılarda yapılan bir çalışmada ise astımlılarda mukozal TSLP düzeyleri ne kadar yüksekse FEV₁ düzeyleri o kadar düşük bulunmuştur (32).

Timik stromal lenfopietin reseptör aracılığı ile TSLP'nin CD8+T lenfositler üzerinde proliferatif, CD4+T lenfositler üzerinde ise hem proliferatif hem olgunlaştırıcı etkisi vardır (33,34). İnsan bazofillerinin TSLP ile inkübasyonunun Tip2 sitokin salınımını (IL-4, IL-5, IL-13) ve epitelyal sitokinler (TSLPR, IL-17 reseptör B ve ST2L) için reseptör ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, bazofillerde CD203c ekspresyonunun ve bazofillerin degranülasyonu ile histamin, lökotrien C4 salınımını arttırdığı bulunmuştur (35).

tör B ve ST2L) için reseptör ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, bazofillerde CD203c ekspresyonunun ve bazofillerin degranülasyonu ile histamin, lökotrien C4 salınımını arttırdığı bulunmuştur (35).

ANTI-ALARMIN BİYOLOJİKLER:

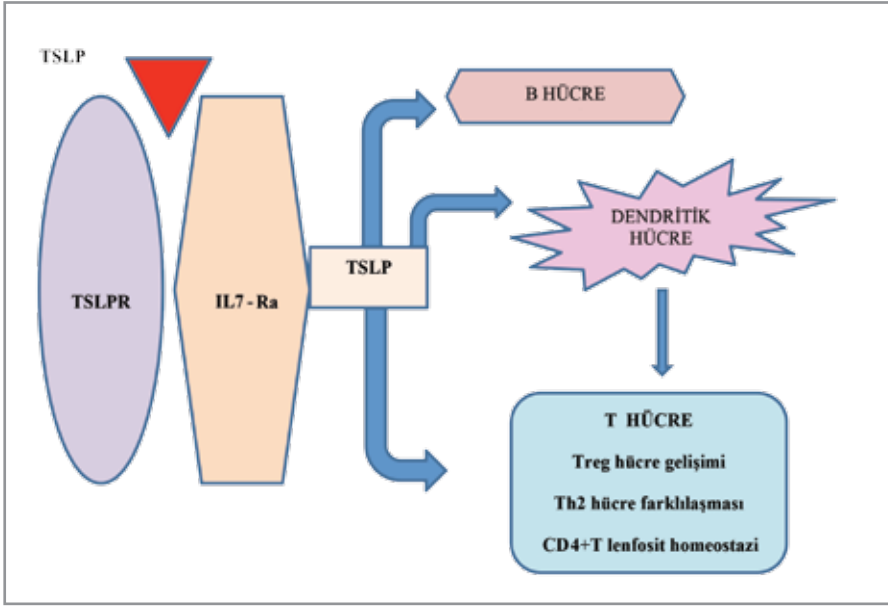
1. Anti-IL-25

Brodalumab [insan monoklonal antikoru (hMab)] IL-17 reseptörü A'ya bağlanarak IL-17A, IL-17F, IL-17A /F heterodimerini ve IL-25'in biyolojik aktivitesini bloke eder (11). Brodalumab, yetişkinlerdeki orta ve şiddetli plaklı psöriazisin sistemik tedavisi için 2017 temmuzdan beri Almanya'da onaylanmıştır. Psöriaziste tedavinin ilk üç haftasında haftada bir, sonrasında iki haftada bir, subkutan 210 mg kullanımı eğer 16-20 haftada yanıt yoksa ilacın kesilmesi öneriliyor (36,37).

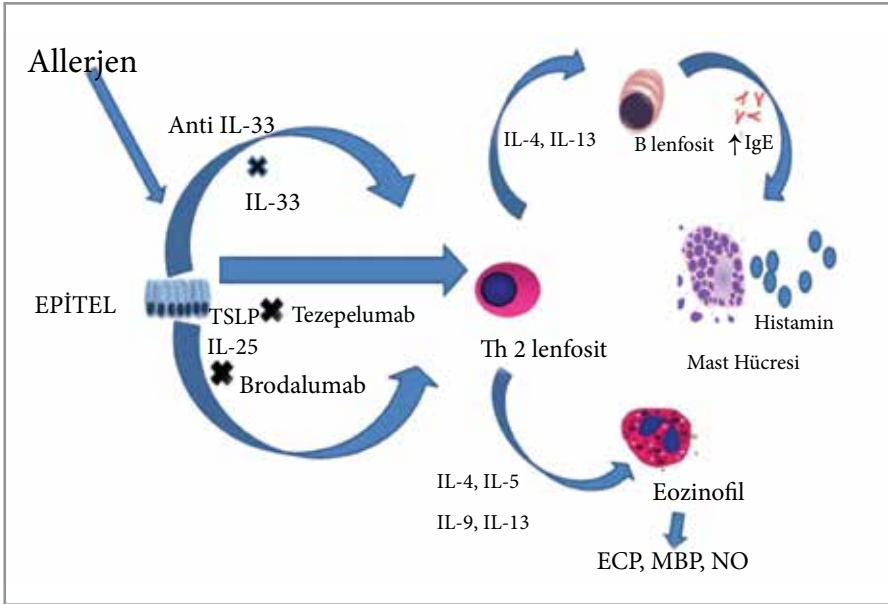
Astımda ise araştırmalar devam etmektedir. Orta ve ağır astımlıların olduğu bir çalışmada, brodalumab genel çalışma popülasyonunda tedavide herhangi bir fayda sağlamamış; sadece bronkodilatör sonrası reversibilitesi yüksek olan bir alt grupta sınırlı yarar sağlamıştır (38). Yetersiz kontrollü, yüksek bronkodilatör reversibilitesi olan astımlılarda brodalumabın güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için Mayıs 2013'de başlayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 2 çalışma planlanmıştır. Plasebo alan astımlılar ve 210 mg sc brodalumab alan astımlılarda başlangıçtan 24. haftaya kadar, astım kontrolündeki değişim [Astım Kontrol Anketi'ne (ACQ)], alevlenmeler, günlük astım semptomları, prebronkodilatör FEV₁ düzeyleri, kısa etkili beta-2 agonist kullanma sıklığı, ilacın güvenliği (advers etkiler), ilacın farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Ancak yeterli klinik etkinlik görülemediği nedeniyle çalışma sonlandırılmış (NCT01902290) (39). Bu çalışma sonucuna göre, brodalumabın ağır dirençli astımda kullanımı şu aşamada etkili bir seçenek olarak görülmemektedir (Tablo 2).

2. Anti-TSLP

Tezepelumab (AMG-157) [insan monoklonal antikoru (hMab)], antijen sunan hücrelerin T lenfositlerin uyarılmasını en tepeden bloke eden bir biyolojik ilaçtır (Şekil 3). Allerjik orta astımlı hastalar üzerinde yapılan Faz 1 çalışmada, 31 hastaya ayda 3 kez plasebo veya IV AMG-157 uygulanmış, hastalar 42 ve 84. günlerde allerjene maruz bırakılmış. Çalışmanın primer sonlanım noktası geç astmatik yanıt; sekonder sonlanım noktaları erken astımlı yanıt, ilacın güvenliği, immünojenite son olarak araştırma sonlanım noktaları BHR,



Şekil 2. Timik stromal lenfopoietin reseptörü (TSLPR) ve IL-7Ra altbiriminden oluşan yüksek afiniteli reseptör kompleksi ve bu kompleks üzerinden TSLP'nin fonksiyonları.



Şekil 3. Anti-alarmin biyolojikler.

FeNO, total IgE, balgam ve kan eozinofil sayısı, Th2 hücre sayısı, kandaki Th2/Th1 oranını olarak belirlenmiş. Bu çalışmada AMG-157 plaseboya kıyasla geç ve erken astmatik yanıtlarda özellikle allerjen uyarımı sonrasında FEV₁'de 42. günde %34 ve 84. günde %46 oranında azalma saptanmışken, allerjen uyarımı öncesi anlamlı bir değişiklik saptanmamış. Yine bu çalışma-

da, FeNO düzeylerinde, balgam ve kan eozinofil sayılarında anlamlı bir azalma saptanırken; total IgE ve Th2/Th1 oranında anlamlı değişiklik saptanmamıştır (40).

Corren ve arkadaşları tarafından yapılan randomize, çift-kör plasebo kontrollü Faz 2 çalışmada, uzun etkili bronkodilatör ve orta-yüksek doz steroid kombinasyo-

Tablo 2. Anti-alarmin biyolojiklerde klinik araştırmalar

hMab	Hedef	Çalışma/Referans	Uygulama/Doz	Hasta Grubu	Etkinlik
Brodulamab/AMG-827	IL-25	NCT01902290 ³⁹ Faz 2*	210 mg SC	<ul style="list-style-type: none"> 18-75 yař arası FEV₁ ≥ %40 ve ≤ %80 ≥ 200 ve ≤ 1000 µg/gün fluticasone ve eřdeęeri IKS ACQ ≥ 1,5 puan 	<ul style="list-style-type: none"> ACQ ↔^{**} Atak sayı ve sıklığı ↔^{**} Astım semptomları ↔^{**} Prebronkodilatör FEV₁ ↔^{**} Kısa etkili beta-2 agonist kullanma sıklığı ↔^{**}
Tezepelumab/AMG-157	TSLP	NAVIGATOR ⁴⁶ Faz 3	70 mg (Düşük) ^{***} 210 mg (Orta) ^{***} 280 mg (Yüksek) SC	<ul style="list-style-type: none"> 18-80 yař arası Prebronkodilatör FEV₁ < %80 Son 12 ayda 2'den fazla atak ACQ ≥ 1,5 puan En az 3 ay süreyle orta/yüksek doz IKS kullanan 	<ul style="list-style-type: none"> Bronkospazm ↓ Geç astmatik yanıt ↓ Atak sayısı ↓ FEV₁ düzeyi ↑
Anti-IL-33	IL-33	SOURCE ⁴⁷ Faz 3	210 mg SC	<ul style="list-style-type: none"> 18-80 yaş arası Prebronkodilatör FEV₁ < %80 En az 3 ay süreyle yüksek doz IKS kullanan Oral steroid bağımlı astımlar (≥ 7,5 mg ile ≤ 30 mg prednisone ve eşdeğeri) 	<ul style="list-style-type: none"> Çalışma devam ediyor
Anti-IL-33	IL-33	Hayvan deneyleri Faz 2 çalışması başlamıştır	--		<ul style="list-style-type: none"> Hava yolu aşırı duyarlılığı ↓ Eozinofili ↓ İnflamatuvar sitokinler ↓

* Yeterli klinik etkinlik görülmemesi nedeniyle çalışma sonlandırılmıştır.

** Sadece reversibilitesi yüksek olan bir alt grupta sınırlı yarar sağlamıştır.

*** Tezepelumab (düşük, orta ve yüksek doz) ile yıllık atak oranlarında plaseboya göre sırasıyla %61, %71 ve %66 azalma (tüm gruplarda p< 0.001).

nu kullanıldığı halde kontrolsüz astımlılarda, üç dozda tezepelumabın astım atakları üzerindeki etkisi plasebo ile karşılaştırılmış. Çalışmada, her 4 haftada bir 70 mg (düşük doz; 145 hasta), her 4 haftada 210 mg (orta doz; 145 hasta) ve her 2 haftada bir 280 mg (yüksek doz; 146 hasta) tezepelumab kullanımı ile 52. haftada astım atak oranları sırasıyla 0.26, 0.19 ve 0.22 bulunmuş. Plasebo grubunda ise 52. haftada astım atak oranı 0.67 (148 hasta) bulunmuş. Primer sonlanım noktası olarak, her üç doz tezepelumab (düşük, orta ve yüksek) ile yıllık alevlenme oranlarında plaseboya göre sırasıyla %61, %71 ve %66 azalma (tüm gruplarda $p < 0.001$) ve buna ek olarak da inflamatuvar biyobelirteçlerde azalma saptanmıştır. FEV₁ düzeyleri, 52 hafta sonunda tezepelumab alan astımlılarda plasebo grubuna göre daha yüksek olarak ölçülmüştür [düşük doz ile 0.12 litre (P= 0.01), orta dozda 0.11 litre (P= 0.02) ve yüksek dozda 0.15 litre (P= 0.002)]. Tüm bu sonuçlar kontrolsüz ve ağır astım tedavisinde umut verici bulunmuştur (41).

Tezepelumab, astımdaki inflamasyonun iki önemli belirteci olan kan eozinofil sayısı ve ekshalasyon havasında nitrik oksit fraksiyonu (FeNO) üzerinde önemli bir pozitif etkisi olan ilk biyolojik ilaçtır. Astımlı hastalarda bugüne kadar test edilen diğer biyolojik ilaçlar, bu inflamatuvar belirteçler üzerinde farklı etkiler göstermişlerdir. Anti-IL-5 tedavisi kan eozinofil sayısını azaltırken, FeNO düzeylerini etkilememiştir (42). Diğer taraftan; anti-IL-4 ve anti-IL-13 biyolojik ilaçlar FeNO düzeylerini azaltırken kan eozinofil sayısını etkilememiştir (43). Artmış FeNO düzeyleri ve kan eozinofil sayıları, astımda morbidite artışına neden olduğundan tedavi ile düzeylerinin düşmesi prognoz açısından önemlidir.

Tezepelumab'ın, diğer biyolojik ilaçların aksine epitel düzeyinde inflamasyonu baskıladığından farklı astım fenotipleri [eozinofilik (allerjik ve allerjik olmayan) astım veya noneozinofilik astım] olan hastalarda astım ataklarını azaltmada eşit derecede etkili olması beklenmektedir. Tezepelumab neden tüm atakları engellemeyemediği bilinmemektedir. İlk olarak bakteri ve virüs gibi mikroorganizmaların tetiklediği, hava yolunda nötrofillerin hakim olduğu ataklarda tezepelumab yetersiz kalabileceği düşünülmektedir ve bu durumlarda makrolid tedavisi (henüz endikasyonu onaylanmamış olsa da) kullanılabilir (44,45).

Akla gelen bir sorunda TSLP'nin inhibe edilmesi hastaları enfeksiyona açık hale getirir mi? Corren ve arka-

daşları çalışma boyunca toplam 3 advers olay ile karşılaşmış ve bir hastada pnömoni ve inme, diğer hastada Guillain-Barré sendromu gelişmiş (41). İlacın etkinlik ve güvenliğini saptamak için biri devam eden, diğeri ise ilerleyen günlerde başlayacak olan 2 adet randomize, çift-kör plasebo kontrollü Faz 3 çalışma mevcuttur. İlki erişkin ve adölesan ciddi kontrolsüz astımlılarda 2017 yılının sonlarında başlayan çalışma (NCT03347279), ikincisi ise oral steroid bağımlı erişkin astımlılarda 2018 yılının ilerleyen günlerinde başlayacak olan çalışmadır (NCT03406078) (Tablo 2) (46,47).

3. Anti-IL-33

Anti-IL-33 ile ilgili henüz astımlı hastalarda yapılmış çalışma yoktur (Tablo 2). Ancak hayvan çalışmaları ile hava yolu inflamasyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Farelerde ev tozu akarı astım modelinde, anti-IL-33 verilmesi hava yolu aşırı duyarlılığını, eozinofiliyi ve inflamatuvar sitokinleri azaltarak koruyucu olduğu saptanmış (48). Ovalbünün aracılı solunum yolu inflamasyonunda ve allerjik rinitte IL-33'ün anti-ST2 veya anti-IL-33 ile inhibe edilmesi IgE ve Th2 sitokin üretimini azalttığı gösterilmiş (49,50). Ramaprakash ve arkadaşları tarafından çalışılan farelerde aspergillus duyarlı kronik astım modelinde anti-IL-33 verilmesi ile Th2 immün yanıtı düzeltiltiği saptanmış (51). Tüm bu bilgilerden yola çıkarak; IL-33'ün salınımını veya ST2 üzerinden etkisini hedeflemek, allerjik astımlı hastalarda yararlı bir tedavi yaklaşım olabilir (11,50,51). Anti-IL-33 (GSK3772847) ile Eylül 2017 başlayan Faz 2 çalışması ile ilacın etkinlik ve güvenliğinin araştırılması planlanmıştır (NCT03207243) (52).

Astım patogenezinde halen aydınlatılmamış birçok nokta vardır. Özellikle ağır ve kontrolsüz astım hastalarının tedavisinde büyük zorluklar yaşanmaktadır. Genom çalışmalarıyla birlikte astım ve birçok başka hastalıkta, yeni sitokinler ve insan monoklonal antikorları (hMab) keşfedilmektedir ve tüm bu gelişmeler yeni tedaviler açısından umut vadetmektedir.

KAYNAKLAR

1. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013;382(9901):1360-72.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention (Update 2017)*.
3. Bel EH. *Clinical phenotypes of asthma. Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.

4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
5. Karaatmaca B, Şekerel BE. Astım. In: Şekerel BE (ed). *Çocukluk Çağında Allerji Astım Immunoloji*. İstanbul: Ada Basın Yayın 2015:411-39.
6. National Heart, Lung and Blood Institute. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. NIH Publication No: 2-3658. Revised 2002;68-137.
7. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5:e8578.
8. Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol* 2005;17:359-65.
9. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479-90.
10. Oppenheim JJ, Tewary P, de la Rosa G, and Yang D. Alarmins initiate host defense. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:185-194.
11. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial Derived Cytokines in Asthma. *Chest* 2017;151:1338-44.
12. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211-21.
13. Onda H, Kasuya H, Takakura K, Hori T, Imaizumi T, Takeuchi T, et al. Identification of genes differentially expressed in canine vasospastic cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:1279-88.
14. Baekkevold ES, Roussigné M, Yamanaka T, Johansen FE, Jahnsen FL, Amalric F, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. *Am J Pathol* 2003;163:69-79.
15. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One* 2008;3:e3331.
16. Arshad MI, Rauch M, L'helgoualc'h A, Julia V, Leite-de-Moraes MC, Lucas-Clerc C, et al. NKT cells are required to induce high IL-33 expression in hepatocytes during ConA-induced acute hepatitis. *Eur J Immunol* 2011;41:2341-8.
17. Marvie P, Lisbonne M, L'helgoualc'h A, Rauch M, Turlin B, Preisser L, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *J Cell Mol Med* 2010;14:1726-39.
18. Murphy GE, Xu D, Liew FY, McInnes IB. Role of interleukin 33 in human immunopathology. *Ann Rheum Dis* 2010;69:43-7.
19. Arshad MI, Guihard P, Danger Y, Noel G, Le Seyec J, Boutet MA, et al. Oncostatin M induces IL-33 expression in liver endothelial cells in mice and expands ST2+CD4+ lymphocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015;309:542-53.
20. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activation of human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol* 2008;20:1019-30.
21. Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity* 2009;31:84-98.
22. Arshad MI, Khan HA, Noel G, Pellorce CP, Samson M. Potential Therapeutic Aspects of Alarmin Cytokine Interleukin 33 or Its Inhibitors in Various Diseases. *Clin Ther* 2016;38:1000-1016.e1.
23. Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009;183:5094-103.
24. Mizutani N, Nabe T, Yoshino S. Interleukin-33 and alveolar macrophages contribute to the mechanisms underlying the exacerbation of IgE-mediated airway inflammation and remodelling in mice. *Immunology* 2013;139:205-18.
25. Su J, Chen T, Ji XY, Liu C, Yadav PK, Wu R, et al. IL-25 downregulates Th1/Th17 immune response in an IL-10-dependent manner in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:720-8.
26. Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:933-41.
27. Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, Nath P, Williams AS, Chung KF, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1324-31.
28. Cheng D, Xue Z, Yi L, Shi H, Zhang K, Huo X, et al. Epithelial interleukin-25 is a key mediator in Th2-high, corticosteroid-responsive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:639-48.
29. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, et al. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:787-93.
30. Uller L, Leino M, Bedke N, Sammut D, Green B, Lau L, et al. Double-stranded RNA induces disproportionate expression of thymic stromal lymphopoietin versus interferon-beta in bronchial epithelial cells from donors with asthma. *Thorax* 2010;65:626-32.
31. Brandelius A, Yudina Y, Calvén J, Bjermer L, Andersson M, Persson C, et al. dsRNA-induced expression of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in asthmatic epithelial cells is inhibited by a small airway relaxant. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:59-66.
32. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2008;181:2790-8.
33. Omori M, Ziegler S. Induction of IL-4 expression in CD4+T cells by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol* 2007;178:1396-1404.
34. Akamatsu T, Watanabe N, Kido M, Saga K, Tanaka J, Kuzushima K, et al. Human TSLP directly enhances expansion of CD8+T cells. *Clin Exp Immunol* 2008;154:98-106.
35. Salter BM, Oliveria JP, Nusca G, Smith SG, Watson RM, Comeau M, et al. Thymic stromal lymphopoietin activation of basophils in patients with allergic asthma is IL-3 dependent. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1636-44.

36. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010;2:52-72.
37. Galluzzo M, D'adamio S, Bianchi L, Talamonti M. Brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:1255-71.
38. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1294-302.
39. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Brodalumab Subjects With Inadequately Controlled Asthma and High Bronchodilator Reversibility. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov> NCT01902290.
40. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014;370:2102-10.
41. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017;377:936-46.
42. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
43. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
44. Busse WW. A role for neutrophils in asthma exacerbations. *Nat Med* 2017;23:658-9.
45. Kugelberg E. Infection: TSLP complements neutrophil killing of bacteria. *Nat Rev Immunol* 2017;17:4-5.
46. Study to Evaluate Tezepelumab in Adults&Adolescents With Severe Uncontrolled Asthma (NAVIGATOR). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov> NCT03347279.
47. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SOURCE) Available from: <http://www.clinicaltrials.gov> NCT03406078.
48. Liu X, Li M, Wu Y, Zhou Y, Zeng L, Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;386:181-5.
49. Li P, Lin W, Zheng X. IL-33 neutralization suppresses lupus disease in lupus-prone mice. *Inflammation* 2014;37:824-32.
50. Lei Y, Boinapally V, Zoltowska A, Adner M, Hellman L, Nilsson C. Vaccination against IL-33 Inhibits Airway Hyperresponsiveness and Inflammation in a House Dust Mite Model of Asthma. *PLoS One* 2015;10:e0133774.
51. Ramaprakash H, Shibata T, Duffy KE, Ismailoglu UB, Bredernitz RM, Moreira AP, et al. Targeting ST2L potentiates CpG-mediated therapeutic effects in a chronic fungal asthma model. *Am J Pathol* 2011;179:104-15.
52. Efficacy and Safety Study of GSK3772847 in Subjects With Moderately Severe Asthma. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov> NCT03207243.