

# BİYOLOJİK TEDAVİLER-3N1K: NE, NASIL, NE ZAMAN, KİME?

Dr. Taşkın ŞENTÜRK

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-İmmünoloji/Romatoloji Bilim Dalı, Aydın

**B**aşta Romatoid Artrit (RA) olmak üzere, otoimmün inflamatuvar romatizmal hastalıklar belirgin ağrı, disabilite ve hatta artmış mortaliteye sahiptir. Günümüzde bu hastalıkların tedavisinde remisyonu amaçlayan erken agresif yaklaşımlar önerilmektedir. 1990'ların sonlarından itibaren moleküler biyolojideki ilerlemeler ve hastalıkların immünpatogenezinin daha iyi anlaşılması ile, RA ve otoimmünite ile birlikte olan diğer sistemik hastalıklara karşı biyolojik olarak spesifik ve direk olarak hedefe yönelmiş yeni tedavi yaklaşımlarının gelişmesine yol açmıştır. Varolan tedavilerle karşılaştırıldığında ve özellikle de hastalığın seyrinde erken dönemde başlanıldığında, bu ajanlar daha büyük cevap oranlarına sahiptir.

Organizmanın yabancı bir madde ile karşılaştığında immün sistemin değişik elemanlarının karşılıklı ve düzenli etkileşimleriyle ortaya çıkan cevaba immün yanıt denir. İmmün yanıtlar doğal ve spesifik immün yanıtlar olmak üzere ikiye ayrılır. Organizmada hazır vaziyette bulunan koruyucu mekanizmalar (deri ve müköz membranlar, fagositer hücreler, akut faz proteinleri ve kompleman sistemi) doğal immüniteyi oluşturur. Spesifik immünite ise, bir yabancı ajan ile karşılaşıldığında antijenin CD4+ T hücrelerine antijen sunan hücreler (ASH) tarafından sunulmasıyla uyarılan ve sadece ona özgü olarak yanıt verilmesini sağlayan sistemdir. Bu sistemin elemanları lenfositlerdir ve cevabı oluşturan lenfositlere göre humoral (B lenfosit) ve hücreli (T lenfosit) olmak üzere ikiye ayrılır. Naif bir lenfositin antijen ile uyarılması için ilk sinyal, ASH'lerin MHC molekülü ile yabancı peptidi CD4+ T hücrelerine sunması ve antijenik peptidin T hücre reseptörleri (THR) aracılığıyla tanınması ile oluşur. Tanınma için gerekli ikinci sinyal ise T hücresi ve ASH üzerinde bulunan kostimülasyon moleküllerinin etkileşimi ile oluşur. Bu sistemin herhangi bir aşamasının bloke edilmesi immün yanıtın oluşmasını engelleyebilecektir.

Biyolojik ajanlar canlı organizmalardan elde edilen protein yapısında ilaçlardır. İnsan proteinlerinin etkilerini taklit ederek ya da ekstraselüler hedeflerine bağlanarak moleküler aktivasyon basamaklarını bloke ederler. Farmakolojik hedefleri arasında ekstraselüler adezyon molekülleri, reseptörler, sitokinler ve kemokinler yer alır ve bu şekilde immün yanıtlar üzerine etki ederler.

Protein yapısında olan biyolojik ajanlar temel olarak monoklonal antikorlar (mAb), füzyon proteinleri ve rekombinant sitokinler olmak üzere üç alt grupta incelenebilir;

1. Rekombinant insan proteinleri ve sitokinler: Normal insan proteinlerinin tümü veya fragmanlarının rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş şekilleridir. Normal hücre reseptörleri ile reaksiyona girerek fizyolojik etki yaratırlar.
2. Monoklonal Antikorlar (mAb): Dolaşımda veya dokuda proteinlere bağlanan antikorlardır. Bu bağlanma hedef proteinin aktivitesini değiştirir veya inhibe eder.

MAB'lar araştırma, tanı ve tedavi (immünoterapi) amaçlı olarak kullanılmaktadır. Günümüzde tedavi amaçlı mAb'lar rekombinant DNA teknolojisi ile 2 farklı tipte üretilmektedir:

- a. Şimerik mAb: Fare antikorunun Fab bölgesi ile insan antikorunun Fc bölgesi birleştirilerek elde edilir. Buna karşı antikor gelişimi sıkır.
  - b. Human mAb: Saf insan antikorundan oluşur ve immünojenik değildirler. Tedavi amaçlı mAb'lar unkonjuge veya konjuge olarak (toksin/ sitokin/ kemototropik ilaç/ enzim/ radyoizotop ile) kullanılabilir.
3. Füzyon Proteinleri: Değişik proteinlerin füzyonu ile oluşturulmuş moleküllerdir. Temel olarak 2 değişik tip füzyon proteini bulunur:
- a. Füzyon toksini: İnsan proteininin bakteri veya bitki toksiniyle füzyonu ile elde edilir. İnsan proteini kısmı insan hücresine bağlanır ve membrana geçme kapasitesine sahiptir. Bağlanma sonrası tüm kompleks internalize edilir ve toksin kısmı hücre içinde salınarak geri dönüşümsüz olarak protein sentezini inhibe eder ve hücreyi öldürür. En sık kullanılan toksinler bitki toksini olarak ricin, bakteri toksini olarak ise difteri toksini ve pseudomonas ekzotoksidir. Füzyon toksinlerinde insan proteini olarak mAb'lar veya sitokinler kullanılabilir. Toksin ile konjuge mAb'lara immünotoksin adı verilir.
  - b. Füzyon proteinleri: İnsan proteininin reseptöre bağlanan kısmı, insan IgG'sinin Fc kısmı ile birleştirilmiştir. Böylece füzyon proteini belirli bir liganda veya reseptöre bağlanabilir ve plazmada çözünebilir. Füzyon proteinlerinin en tipik örnekleri CTLA4Ig (Abatacept) ve TNF-alfa solubl reseptörü (Etanercept)'tir.

## İsimlendirme

Biyolojik tedavi ajanlarının sonuna konulan kısaltmalar, yapısı hakkında spesifik bilgiler verir:

- "-cept" – İnsan IgG1 antikorunun Fc parçasına bir reseptörün füzyonuna denir.
- "-mab"- monoklonal bir antikor (mAb) gösterir.
- "-ximab"- şimerik bir monoklonal antikor (mAb) gösterir.
- "-zumab"- humanize bir mAb'u gösterir.

Günümüzde klinik kullanımda olan biyolojik ajanlarla ilgili tedavi yaklaşımları genel olarak şunlardır;

- Sitokin fonksiyonları ile interfere olurlar,
- T hücre aktivasyonu için gerekli ikinci sinyali inhibe ederler,
- B hücre depleksiyonuna yol açarlar.

## I. SİTOKİN HEDEFLİ TEDAVİLER

### 1. TNF-ALFA İNHİBİSYONU

Diğer klasik tedavilere göre hızlı etkili olması, belirgin klinik yanıt oluşturmaması, yaşam kalitesini artırması ve radyolojik ilerlemeyi önemli bir şekilde inhibe edebilmesi gibi özelliklere

sahiptir. Bu grupta 2008 yılına kadar FDA onayı alan 3 anti-TNF ajanı vardır (Etanercept, İnfliksimab ve Adalimumab). Daha sonra 2009 yılında 2 biyolojik ajan daha RA tedavisi için onay almıştır, (Certolizumab ve Golimumab) ancak henüz Türkiye'de yoktur;

**Etanercept:** (rekombinant TNF-alfa reseptörü) IgG'nin Fc parçasına bağlı 2 adet p75 TNF reseptörünü içeren bir füzyon proteindir. Etanercept RA, PsA ve AS'i içeren inflamatuvar artritlerin birçok formunun tedavisinde etkilidir. Haftada bir veya 2 kez SC enjeksiyon şeklinde verilir.

**İnfliximab:** (şimerik TNF-alfa MAb) TNF'ye karşı yapılmış şimerik bir mAb'dir. Şimerik terimi ilacın hem insan hemde mürin komponentlerini içerdiğini ifade eder ve molekülün antijen bağlayıcı parçasının VK ve VH domainleri murine ve sabit Fc domaini insana aittir. Yaklaşık her 6 haftada bir İV infüzyon ile verilir.

**Adalimumab:** (insan anti-TNF mAb) Rekombinant bir full human mAb'dür ve her 2 haftada bir SC yolla verilir. İnfliximab ile karşılaştırıldığında, humanize yapısı nedeniyle anti-ilaç antikor yapımının daha düşük bir riski vardır. RA, PsA, AS ve Crohn hastalığı için onay almıştır.

**Certolizumab pegol:** TNF-alfayı inhibe eden yeni bir ajandır. Subkutan uygulama için polietilen glikole kimyasal olarak bağlı bir monoklonal humanize anti-TNF antikorunun Fab parçasını içerir. Fc bölgesi taşımaz, bu nedenle antikor-bağımlı hücrel sitotoksositeye ve kompleman fiksasyonuna neden olmaz. Aylık SC yolla verilir. Crohn hastalığı ve RA için FDA onayı vardır.

**Golimumab:** Adalimumab'a benzer şekilde yeni bir ful insan anti-TNF mAb'dür ve 4 haftada bir verilir. Avrupada RA ve PsA onayı almıştır.

## 2. IL-1 İNHİBİSYONU

TNF inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, romatizmal hastalıklarda IL-1 inhibitörleri daha küçük bir etkiye sahiptir. IL-1 ailesi 3 önemli sitokini içerir; IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-1R antagonist (IL-1Ra). IL-1 $\alpha$  ve  $\beta$  aynı reseptöre (IL-1RI) bağlanır ve benzer özelliklere sahiptir. IL-1'in agonistik etkileri kısmen IL-1Ra ile regüle edilir.

**Anakinra:** IL-1R antagonistinin (IL-1Ra) rekombinant bir formudur ve doğal proteinden glikolize olmaması ve ek bir N-terminal metiyonine sahip olması ile ayrılır. Anakinra, RA tedavisi için onay almıştır ve günlük SC uygulandığında RA'da etkilidir, ancak etki TNF inhibitörlerine göre daha zayıftır.

## 3. IL-6 İNHİBİSYONU

IL-6 hem proinflamatuvar hemde antiinflamatuvar etkilere sahip pleotropik bir sitokindir. T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve osteoklastları aktive eder ve hepatik akut faz cevabının anahtar mediatördür.

**Tocilizumab (Actemra):** IgG1 subgrubu humanize bir IL-6 reseptör antikorudur. Ajan insan IgG1 molekülüne üzerine, bir fare anti-IL-6 reseptör mAb'nun yapılandırılmasıyla elde edilir. Tocilizumab, IL-6 reseptörünün hem membrana bağlı hemde solubl formları ile yarışır, böylece doğal sitokinin reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek, etkileri ile interfere olur. Avrupada RA için onay almıştır.

Bunların dışında anti-IL-15 (AMG 714), IL-18 aktivitesini inhibe eden IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP) ve anti-IL-10 (B-N10) gibi ajanlar ile çalışmalar devam etmektedir.

**IL-15:** T hücre, makrofaj ve nötrofillerin aktivasyonunda etkili pleotropik bir sitokindir. RA'de serum ve sinovial membranda seviyeleri artar. İnsan IgG1 kaynaklı anti-IL-15 mAb (AMG 714, HuMax-IL15), aktif RA'lı hastalarda ilk çalışmalarda etkili bulunmuş ve belirgin bir güvenlik sorunu olmamış. Ancak henüz daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

**IL-18:** IL-1 ailesine ait bir sitokindir, TNF-alfa, IL-1beta, IFN-gama ve GM-CSF gibi proinflamatuvar faktörlerin sentezini uyarır. IL-18 aktivitesini inhibe eden IL-18 bağlayıcı proteinin (IL-18BP) rekombinant formu gibi IL-18'i nötralize eden antikorlar hayvan çalışmalarında hastalıkta yavaşlama ve makrofajlardan TNF-alfa, IL-6 ve IFN-gama sekresyonunun belirgin azalmasıyla sonuçlanmış.

**IL-10:** Yüksek IL-10 seviyeleri, otoantikor ve immün kompleks yapımını artırarak SLE patogenezinde rol oynar. Ayrıca IL-10 seviyeleri hastalık aktivitesi ve anti-DNA yapımı ile korelidir. SLE'li 6 hastada anti-IL-10 mAb'un etkinlik ve güvenliği değerlendirilmiş. Tedavi güvenli ve iyi tolere edilmiş. Bu çalışma IL-10 antagonistisi ile ilk çalışma olarak bildirilmiş ve bu gibi ajanların yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

## II. T HÜCRE HEDEFLİ TEDAVİLER (KO-STİMÜLASYON İNHİBİSYONU)

İstirahatteki T hücrelerinin aktivasyonu için 2 sinyal gerekir; bunlardan biri ASH tarafından MHC ile birlikte antijenin sunulması ile olurken, hücre yüzeyindeki kostimülatuar moleküllerin bağlanması da 2. sinyali sağlar. Bu kostimülatuar moleküller T-hücre aktivasyonu ve T-hücre bağımlı B hücre fonksiyonlarını regüle ederler. Burada 2 önemli kostimülatuar sistem vardır:

- T hücre üzerindeki CD28 ve/veya CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen- 4), ASH üzerindeki 2 proteinden birine (CD80 veya CD86) bağlanır. CD28 aktive edici sinyaller sağlarken, CTLA-4 aktivasyon için gerekli kostimülatör sinyali efektif olarak önler.
- CD40, CD154 (CD40 ligand, CD40L) e bağlanır.

1. **Abatacept (CTLA4-Ig):** CTLA-4'ün ekstrasellüler komponentinin insan IgG1 Fc parçasına füze edilmesiyle elde edilmiştir. CD28'den daha yüksek affinitesi nedeniyle, CD28'in karşı reseptörü olan CD80/CD86'ya bağlanmasını önler. Abatacept'e FDA tarafından biyolojik TNF antagonistlerine yetersiz cevaplı aktif RA'lı hastaların tedavisi için onay verilmiştir. İV infüzyon şeklinde her 4 haftada bir verilir.

2. **Anti-CD154 (IDEC-131):** B hücre üzerinde ekspres edilen CD40 ve T hücre üzerinde bulunan CD154 (CD40L) arasındaki etkileşim, T hücre aktivasyonunda ko-stimülatör sinyal sağlar ve B hücre diferansiasyonunda rol oynar. CD40-CD154 etkileşiminin blokajı, SLE'deki anormal cevabı kontrol edebilir. IDEC-131, CD154'e karşı humanize bir mAb'dür. Henüz SLE'li hastalarda faz 2 çalışmaları devam etmektedir.

## III. B HÜCRE HEDEFLİ TEDAVİLER

### 1. B hücre membranındaki molekülleri hedefleyen ajanlar

B hücre gelişimi esnasında lenfositler, pre-B hücre evresinden itibaren B hücre için spesifik bir molekül olan CD20'yi yüzeylerinde ekspres ederler. B hücre yüzeyindeki CD20 ekspresyonu, plazma hücresine diferansiyel olunca kaybolur.

**Rituximab:** Monoklonal bir anti-CD20 antikorudur ve hem fare hemde insan parçaları içerir. CD20 antijenine bağlanınca, B hücresi kompleman aracılı lizis, antikor bağımlı sitotoksitesite ve apoptozisi içeren mekanizmalar yoluyla yokedilir. Plazma hücreleri yüzeyinde CD20 proteinini eksprese etmemeleri ve yaşama sürelerinin uzun olması nedeniyle, rituximaba dirençlidir. Bunun bir sonucu olarak, derin B hücre lenfopenisine rağmen genellikle immunglobulin seviyeleri normal sınırlar içinde kalır. İlk defa 1997'de non-Hodgkin lenfoma tedavisi için onay almıştır. Daha sonra FDA tarafından 2005 yılında, bir veya daha fazla TNF antagonistine yetersiz cevap veren aktif RA'li hastalarda kullanım onayı verilmiştir. Rituximab MTX ile kombine kullanılmaktadır ve 2 hafta arayla 2 kez 1000 mg İV infüzyon olarak verilir.

**Yeni anti-CD20 ajanlar:** Çeşitli anti-CD20 ajanlar gelişim altındadır;

Ocrelizumab, humanize bir IgG1 anti-CD20 antikorudur. Türle ilişkili antijenik yapının üstesinden gelmek için, variabl bölgedeki fare aminoasitlerinin çıkarılmasıyla rituximab'dan elde edilmiştir.

Ofatumumab; Rituximab'dan farklı epitopda CD20'ye bağlanan full insan IgG1 kappa antikorudur. İnsan Ig değişken bölgesiyle farelerin immünizasyonu sonucunda elde edilir ve daha sonra bu klonlanarak rekombinant bir insan antikor olarak eksprese edilir.

**Epratuzumab (Anti-CD22 mAb):** B hücre üzerinde adezyon molekülü olarak etki eden CD22 antijenine karşı IgG1 tipi bir mAb'dur. B hücre lenfomaları ve otoimmün hastalıklarda (SLE, Sjögren sendromu gibi) erken klinik çalışmalar yapılmaktadır. Sitotoksik anti-CD20 antikorunun tersine, epratuzumab immünomodulator ajan olarak etki eder.

## 2. İmmün module edici ajan olarak B hücre reseptörü için ligandlar

**Abetimus (LJP394):** İmmünmodulator fonksiyonları olan sentetik bir peptiddir ve bir anti-anti-dsDNA olarak etki ederek patojenik anti-dsDNA antikorlarını bloke etmeyi amaçlar. Anti-dsDNA antikorlarında azalma, tedaviye cevap ve remisyon ile koreledir. Bu antikorların bloke edilmesi, böbrek dokusuna bağlanmasını ve bu şekilde lupus nefritini önler. Bu ajanla ilgili tedavi hala tartışmalıdır ve çalışmalar sürmektedir.

## 3. B hücre yaşam faktörlerini hedefleyen ajanlar

B hücreleri, uygun yaşam sinyallerinin yokluğunda spontan olarak apoptotik hücre ölümüne gider. Gelişimleri esnasında B hücre yaşamını etkileyen birçok solubl faktör özellikle BAFF/ BlyS (B cell activating factor/ B lymphocyte stimulator) ve bununla ilişkili bir faktör olan APRIL (proliferasyonu indukleyen ligand) önelidir. BlyS ve APRIL çeşitli hücre tiplerince yapılırlar ve B hücre gelişiminin çeşitli evrelerinde yaşamı, proliferasyonu, antijen sunumunu ve sınıf değişimini artırmak için B hücreleri üzerine etki eder. BlyS ve APRIL için bağlanma affinitesi gösteren 3 reseptör vardır: TACI, BCMA ve BAFF receptor (BAFFR, BR3). TACI ve BCMA hem BlyS ve hemde APRIL'e bağlanırken, BAFF-R sadece yüksek affinite ile BlyS'e bağlanır. BR3 bağlanması Bcl-2 ekspresyonu ve NF-kB aktivasyonunun upregülasyonuna yol açar, buda B hücre yaşamını artırır. Bu nedenle, B hücre yaşamı için BAFF ve/veya APRIL yaşamsaldır.

**Belimumab (Anti-BlyS mAb):** B hücre yaşam faktörlerinden biri olan BlyS aktivitesini bloke etmek için geliştirilen insan kaynaklı IgG1 mAb'dur. B hücre gelişiminin BlyS tarafından stimülasyonunu inhibe eder ve otoantikor yapan B hücrelerinin apoptoza gidişini sağlar. Yüksek serum BlyS seviyeleri SLE, RA ve Sjögren sendromlu hastaların %20-40'ında saptanır. SLE'li hastalarda, çalışma aşamasında bir ajandır.

**Atacicept (TACI-Ig):** B hücre yaşam faktörlerinden BlyS ve APRIL'e bağlanarak aktivitesini nötralize eden ve bunların B hücre üzerindeki reseptörlerine bağlanmasını önleyen rekombinant bir füzyon proteindir. İnsan IgG1 molekülünün Fc parçasına TACI molekülünün BlyS/APRIL-bağlayıcı extrasellüler parçasının füze edilmesiyle oluşur. RA'da klinik çalışmaları devam etmektedir.

## IV. DİĞER HASTALIKLARDA KULLANILAN BİYOLOJİK AJANLAR

### 1. Allerjik Hastalıklar

- Omalizumab: Orta-şiddetli allerjik astım tedavisi için onaylanan IgE'nin Fc parçasının Cε3 bağlanma bölgesine karşı geliştirilmiş mAb'dur. IgE'nin mast hücre ve bazofille-re bağlanmasını önler ve bu şekilde allerjik inflamasyonun sitokin, kemokin ve diğer mediatörlerinin sentezini azaltır.
- Mepolizumab, humanize bir anti-IL-5 mAb'dur ve ilk olarak astma tedavisinde çalışılmıştır. İlaç iyi tolere edilmiş, fakat astmanın seyri üzerine etkisi görülmemiş. Son zamanlarda hipereozinofilik sendrom ve eozinofilik özefajit gibi belirgin eozinofiliyle seyreden hastalıklar için potansiyel bir tedavi modalitesi olarak düşünülmüş. İlaç ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

### 2. Nörolojik hastalıklar

- Natalizumab, lökosit adezyon ve migrasyonunda rol oynayan alfa-4 integrine karşı bir humanize mAb'dur. Potent bir şekilde α<sub>4</sub>β<sub>1</sub> ve VCAM arasındaki ilişkiyi inhibe eder İlk defa multipl skleroz (MS) tedavisinde denenmiş, ancak yan etkileri nedeniyle ilaç geri çekilmiş. 2006 da MS'in relapsing formlarında riskleri bilinmek koşuluyla FDA tarafından onay verilmiş.

### 3. Dermatolojik hastalıklar

- Efalizumab (Raptiva): Humanize anti-CD11a mAb'dur. T hücre üzerinde yeralan LFA-1'in iki komponentinden (CD11a ve CD18) biri olan CD11a'ya bağlanır, bu şekilde ASH üzerindeki ICAM-1'e bağlanmasını önler. Psöriazisde etkinliği gösterilmiş.
- Alefacept (Amevive): IgG1'in Fc parçası ile LFA-3 (CD58)'ün bir füzyon proteindir. Bu şekilde aktive T hücre üzerindeki LFA2 (CD2) ile ASH üzerindeki LFA-3'ün etkileşimini önler. Bu kostimülatör yolun inhibisyonu psöriazisin patogeneziinde etkilidir.

### 4. Osteoporoz tedavisi

- Denosumab: Osteoporoz tedavisi için kullanılan RANKL'a karşı humanize bir monoklonal antikorudur ve osteoklastogenezisi azaltır. Her 6 ayda bir SC injeksiyonla verilir. RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B), osteoklast öncülerinin diferansiasyonunu uyarır. RANK'ın ligandı (RANKL), anti-RANKL antikorları ile bağlandığı zaman RANK inaktif hale gelebilir.

### 5. Hematolojik hastalıklar

- a. Anti-CD20 ile B hücre depleasyonu
  - i. Rituximab
  - ii. İbritumomab: Yttrium-90 bağlı bir mAb. Lenfoma tedavisinde radyoimmüno terapide kullanılır. Romatizmal hastalıklarda çalışılmamış.
  - iii. Tositumomab: İodine-131 bağlı bir mAb. Lenfoma tedavisinde radyoimmüno terapide kullanılır. Romatizmal hastalıklarda çalışılmamış.
- b. Denileukin diftotox (IL-2 füzyon toksini, Ontak): IL-2R taşıyan aktive T hücrelerine spesifik, rekombinan füzyon toksinidir. Difteri toksininin hücre membranını geçen ve enzimatik olarak aktif kısmı ve IL-2'nin füzyonu ile oluşturulur. Aktive T hücrelerinin IL-2R'nün  $\alpha$  kısmına bağlanır. Bu molekül reseptörle-ilişkili endositoz ile T hücresi içine alınır. Hücre içinde difteri toksininin enzimatik kısmı ana molekülden ayrılır, sitoplazma içinde protein sentezini bloke eder ve apoptozise ve T hücre ölümüne neden olur. Orjinal olarak IL-2R (+) malign T hücre hastalıkları için üretilmiş ve persistan/reküran CD25 (+) CTCL'lerde kullanımını onaylanmıştır.
- c. Oprelvekin (rekombinan insan IL-11): FDA tarafından kemoteropatiklerle indüklenen trombositopeni tedavisinde kullanılmak üzere onaylı rekombinan bir sitokindir.

### Kaynaklar

1. Stone JH. Overview of biologic agents in the rheumatic diseases. UpToDate 17.1: 2009.
2. Stone JH. Randomized clinical trials in rheumatoid arthritis of biologic agents that inhibit IL-1, IL6, and RANKL. UpToDate 17.1: 2009.
3. Nelson RP, Ballou M. Immunomodulation and immunotherapy: Drugs, cytokines, cytokine receptors, and antibodies. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S720-32.
4. Saydain G, George L, Raouf S. New therapies: plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, and monoclonal antibodies. Critical Care Clinics 2002; 18: 957-78.
5. Rao URK, Fatima F. Biological response modifiers. APLAR Journal of Rheumatology 2004; 7:179-183.
6. Samuels J, Spiera R. Newer Therapeutic Approaches to the Vasculitides: Biologic Agents. Rheum Dis Clin N Am 2006; 32: 187-200.
7. Lee SJ, Kavanaugh A. Biologic Agents in Rheumatology: Safety Considerations. Rheum Dis Clin North Am 2006; 32:3-10.
8. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007; 370: 1861-74.
9. Kozuch PL, Hanauer SB. General Principles and Pharmacology of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Clin N Am 2006; 35: 757- 73.
10. Reddy JG, Loftus EV. Safety of Infliximab and Other Biologic Agents in the Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterol Clin N Am 2006; 35: 837-55.
11. Elstrom RL, Martin P, Leonard JP. New Biologic Agents and Immunologic Strategies. Hematol Oncol Clin N Am 2008; 22: 1037-49.
12. Kong JSW, Teuber SS, Gershwin ME. Potential adverse events with biologic response modifiers. Autoimmunity Reviews 2006; 5: 471-85.
13. Scott DL, Kingsley GH. Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2006;355:704-12.
14. Gisondi P, Girolomoni G. Biologic therapies in psoriasis: A new therapeutic approach. Autoimmunity Reviews 2007; 6: 515-19.
15. Sobell JM. Overview of Biologic Agents in Medicine and Dermatology. Semin Cutan Med Surg 2005;24:2-9.
16. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al. Atacicept in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results of a Multicenter, Phase Ib, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating, Single- and Repeated-Dose Study. Arthritis Rheumatism 2008; 58: 61-72.
17. Silverman GJ, Khanna S. B cell modulation in rheumatology. Current Opinion in Pharmacology 2007; 7: 426-33.
18. Gardner GC. Inflammatory arthritis in the era of the biologics. Clin Applied Immunol Rev 2005; 5: 19-44.
19. Mease PJ, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. Ann Rheum Dis 2005; 64:78-82.
20. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl III):iii2-iii22.
21. Olsen NJ, Stein M. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. NEJM 2004; 350: 2167-79.
22. Yen JH. Treatment of early rheumatoid arthritis in developing countries. Biologics or disease-modifying anti-rheumatic drugs? Biomed Pharmacotherapy 2006; 60: 688-92.
23. Lin J, Ziring D, Desai S, et al. TNF $\alpha$  blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. Clinical Immunology 2008;126: 13-30.
24. Wong M, Ziring D, Korin Y, et al. TNF $\alpha$  blockade in human diseases: Mechanisms and future directions. Clinical Immunology 2008; 126: 121-36.
25. Kavanaugh A, Tutuncu Z, Catalan-Sanchez T. Update on Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in the Spondyloarthropathies Including Psoriatic Arthritis. Curr Opin Rheumatol 2006;18: 347-53.
26. Chang J, Kavanaugh A. Novel therapies for rheumatoid arthritis. Pathophysiology 2005;12:217-25.
27. Tayal V, Kalra BS. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics - An update. Europ J Pharmacol 2008; 579: 1-12.
28. Anolik JH. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. Best PracRes Clin Rheum 2005; 19: 859-78.
29. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Therapy with biologic agents in SLE. APLAR J Rheum 2004; 7: 79-82.