

# İNFEKSİYON HASTALIKLARINDA İMMÜNOMODÜLATÖRLER\*

Emin KANSU

İmmün sistem aktiviteleri üzerine negatif veya pozitif etki eden ve immün fonksiyonları değiştiren ajanlar immünomodülatör olarak tanımlanmaktadır. İmmünomodülatör görevi yapan ilaçlar klinikte AIDS gibi immün yetmezliklerde immün sistemin kuvvetlendirilmesi veya graft-atılımı gibi durumlarda aşırı işlev yapan immünitenin baskılanması amacıyla kullanılmaktadırlar. Geçmiş yıllarda *Mycobacterium tuberculosis* ve *Corynebacterium parvum* gibi ajanlar sıklıkla bu amaçla uygulama alanı bulmuşlardır. Ancak, son yirmi yıl içinde moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde immünomodülasyon görevi yapabilecek değişik tür ve sayıda moleküller rekombinant olarak sentezlenmiş ve klinikte uygulamaya konulmuştur. Bunlar arasında büyüme faktörlerini (G-CSF, GM-CSF), interleokinleri (IL-2, IL-10, IL-11), interferonları (alfa-IFN, beta-IFN), tümör-nekroze-edici faktör antikörlerini, diğer monoklonal antikörler ile aşıları sayabiliriz. Günümüzde immünomodülatörler infeksiyon hastalıklarında, hematoloji ve onkolojide, organ nakillerinde, nöroloji, romatoloji, immünoloji, nefroloji ve cerrahide kullanılmaktadır.

Son yıllarda, özellikle viral, fungal ve bakteriyel infeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve profilaksisinde konağın direnç mekanizmalarını kuvvetlendirmek ve uyarmak amacıyla doğal, sentetik ve rekombinant kaynaklı immünomodülatörler uygulama alanı bulmaktadır. Bazı preparatların hastalarda kullanımı için ruhsatları alınmış olmasına rağmen, çok sayıda molekülün halen klinik-öncesi ve klinik çalışmalarda etkinliği araştırılmaktadır.

İmmünomodülatörler ajanları yapısal özelliklerine göre dört gruba ayırabiliriz (Tablo).

Tablo. İmmünomodülatörler.

I. Mikrobiyal
II. Doğal ve sentetik yapılar
III. Sitokinler ve sitokin antagonistleri
IV. Monoklonal antikörler

## I. MİKROBİYAL İMMÜNOMODÜLATÖRLER

### a. Mikrobiyal yapılar

*Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium* türleri ve *Saccharomyces boulardii* gibi mikroorganizmalar antibiyotiklere bağlı ve diğer bakteri nedenli diyarelerin tedavisinde kullanılmışlardır. Ayrıca, insan bağırsak mukozasında bulunan *Lactobacillus* türlerinin IL-12'yi uyardıkları gösterilmiştir (17).

### b. Bakteri lizatları

Solunum yollarının tekrarlayıcı infeksiyonlarında bakteriyel ekstraktlar kullanılmıştır. Özellikle rekürrent üst solunum yolu infeksiyonları geçiren çocukların oral yoldan bakteriyel lizatlarla tedavileri literatürde bildirilmiş ve bakteriyel lizatlar ile tedavi edilen hastaların daha az antibiyotik kullandıkları ve infeksiyonların sıklığı ile şiddetinde azalma olduğu ileri sürülmüştür (10).

\*16. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde "Panel 13: İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde immünomodülatörlerin rolü" sunularından (4-9 Haziran 2001, Antalya).

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara.

## II. DOĞAL VE SENTETİK YAPILAR

### a. Muramil peptidler

N-asetil-muramil-L-alanil-D-isoglutamin (MDP) mikobakteriyel adjuvan etki için önemli olan ufak bir glikopeptid moleküldür. Sentetik MDP ve analoglarının değişik tür mikrobik infeksiyonlara karşı özgül olmayan direnç mekanizmalarının artırılmasında etkisi olduğu gösterilmiştir. MDP-Lys (L18) isimli türev Japonya'da Romurtide ismiyle ticari olarak ruhsatlanmıştır. Bir muramil peptid analogu olarak fare ve insanlarda IL-1, IL-6, CSF'ler, TNF ve gama-IFN türü sitokinleri uyarmaktadır. Bazı klinik çalışmalarda MDP-Lys (L18) ile tedavi edilenlerde kontrol grubuna kıyasla infeksiyon görülme sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir (10,12). Ayrıca, MDP ve bazı analoglarının özellikle diğer ajanlarla kombine verildiğinde deneysel *Influenza*, *Herpes simplex*, *Sendai*, *Vaccinia*, fare hepatit virüs ve bakteriyel infeksiyonlarına karşı direnç yaratabileceği bildirilmiştir (10-12).

### b. Timik hormonlar ve peptid analogları

Timus ekstreleri bazı infeksiyon hastalıkları esnasında gelişen immün yetersizliklerin tedavisi amacıyla Avrupa'da ruhsatlandırılmaya başlanmıştır. Viral hepatitte timosin ve anti-viral ilaçların kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda iyi sonuçlar alındığı timosin-alfa-1, alfa-interferon ve amantidin birlikte verildiğinde influenza virüs infeksiyonlarında etkin olduğu bildirilmiştir (6-8).

Timomimetik immünomodülatör olarak sentezlenen metil-inosin-monofosfat (MIMP)'in in-vitro şartlarda lenfositlerin mitojen-uyarım cevaplarını, IgM-plak yapıcı hücre sayılarını, geçikmiş-tip hipersensitiviteyi ve IL-2 yanıtını kuvvetlendirdiği gösterilmiştir (8).

### c. Isoprinosine

Çok-merkezli, çift-kör klinik araştırmalarda *Herpes simplex*, *Herpes zoster*, *Influenza* ve *Rhinovirus* infeksiyonlarında isoprinosine'in yararlı olabilmekte ve AIDS'lilerde HIV infeksiyonunun ilerlemesini geciktirmektedir (7). Isoprinosine halen Avrupa'da *Herpes simplex* infeksiyonlarının tedavisi, immünoşüpre hastalarda kızamık virüsü ve Epstein-Barr virüsü infeksiyonlarının tedavisi için ruhsat almıştır.

### d. Glukanlar

Maya hücre duvarlarından elde edilen poly-(1-6)-beta-glukotriozil-(1-3)-beta glukopiranoşglukan (PGG-glukan) Betafectin olarak pazarlanmaktadır. Post-operatif dönemde yüksek infeksiyon riski taşıyan ve major göğüs veya karın ameliyatı olan hastaların PGG-glukan verilmesinden sonra daha az oranda infeksiyon komplikasyonları olduğu, parenteral antibiyotik kullanımında azalma ve yoğun bakımda daha az süre kaldıkları izlenmiştir. Çok merkezli, prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift-kör klinik bir çalışmada yüksek-riskli kolorektal bölge dışında batın ameliyatına alınan 1249 hastalık grupta peri-operatif olarak PGG-glukan kullanımının ağır post-operatif infeksiyonları veya ölümleri % 39 oranında azalttığı bildirilmiştir. 1-3-beta-D-glukan yapısında olan Lentinan ismiyle Japonya'da tümör tedavisinde kullanılmak üzere ruhsat almıştır. Deneysel çalışmalarda Lentinan'ın influenza virüsüne, *Listeria* ve *Mycobacterium tuberculosis* rölapsına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (10-12). Diğer bazı tür glukanlardan sulfatlı polisakkaridlerin de (curdlan sülfat) HIV replikasyonunu önlediği dikkat çekmektedir (18).

## III. SİTOKİNLER

Sitokinler değişik hücreler tarafından sentezlenen ve yine hücreler üzerine etki eden glikoprotein yapısında mediatörlerdir. Bazı sitokinler diğer sitokinler üzerine uyarı, sinerjist veya antagonist etkide bulunabilmektedirler. Özellikle infeksiyonların kontrolünde si-

tokinlerin lokal ve sistemik etkilerinin önemi çok daha fazladır. Son yirmi yıl içinde rekombinant biyoteknoloji sayesinde immünomodülatör görev yapan ve klinikte kullanılabilir olacak oldukça fazla sayıda sitokin sentezlenmiştir.

Sitokinler:

- a. İnterferonlar
- b. İnterlökinler
- c. Hematopoitik büyüme faktörleri
- d. Sitokin antagonistleri

#### a. İnterferonlar (IFN)

İnterferonlar, infeksiyonlara karşı konak cevabında ve immünoregülasyonda önemli rol oynayan moleküllerdir. Özellikle, anti-viral etkisi ilk gösterilen molekül alfa-IFN olmuştur.

İnterferonlar, immün sistemin düzenlenmesi, anti-viral, anti-proliferatif ve anti-tümöral etkiye sahiptirler. Günümüzde kronik aktif hepatit-B ve hepatit-C tipi infeksiyonların tedavisinde rekombinant alfa-2a IFN kullanılmaktadır.

Alfa-IFN ile Hairy-Cell lösemi'de % 90 oranında ve kronik-faz kronik miyeloid lösemide % 15-30 oranında remisyon elde edilebilmektedir. Ayrıca, alfa-IFN, multipl miyeloma, Hodgkin-dışı lenfoma, deriyi tutan T-hücreli lenfoma, malign melanoma, renal hücreli karsinom ve mesane tümörlerinde de kullanılmaktadır. Özellikle, yüksek dozlarda kullanıldığında alfa-IFN, AIDS'e bağlı Kaposi sarkomunda % 25 ila % 40 oranında remisyon sağlamaktadır.

Son yıllarda beta-IFN ile multipl sklerozda iyi sonuçlar alındığı klinik çalışmalarda gösterilmektedir. Beta-interferon, viral ensefalit, herpes zoster ve varisella infeksiyonlarında da kullanılmaktadır.

IFN-gama, immün interferon olarak da bilinmektedir ve lenfositlerden elde edilmektedir. Gama-IFN T-hücre alt grupları olan CD4(+) ve CD8(+) T-lenfositleri tarafından yapılmakta ve makrofajları aktive edebilmektedir. Gama-IFN'nin deneysel çalışmalarda *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Chlamydia trachomatis* ve primer *Shigella flexneri* infeksiyonlarına karşı koruyuculukta önemli rolü olduğu gösterilmiştir.

#### b. İnterlökinler

İmmün sistem hücreleri arasında ilişkileri, uyarı, sinerjistik etki, supresyon, proliferasyon, matürasyon apoptozis gibi hücre fonksiyonları düzenleyen protein / glikoprotein yapısında moleküllerdir. Günümüzde, IL-1'den IL-18'e kadar interlökin tanımlanmıştır. Farelere interlökin-1 alfa verilmesinin *L.monocytogenes*, *K.pneumoniae*, *Brucella abortus*, *S.typhimurium* ve *C.albicans*'a karşı direnç oluşturduğu görülmüştür (4,9,19,20).

IL-12'nin T-hücreleri, NK-hücreleri üzerine kuvvetli uyarıcı etkileri vardır ve maymunlarda kutanöz leishmaniasis'de *L.donovani*, *L.major* ve *L.amazonensis* yönünden koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (16). Ayrıca IL-12'nin influenza virüsünün replikasyonunu inhibe ettiği ve hepatit-B virüsüne karşı oluşan anti-viral immün cevapta önemli rol oynadığı bildirilmiştir (2,15).

İnterlökin-13 (IL-13) anti-inflamatuvar özellikler taşıyan bir sitokindir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda IL-13'ün IL-4'ün etkisine ek olarak *Trichuris muris* ile gelişen intestinal nematod infeksiyonlarına karşı direncin oluşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (1). Ayrıca, IL-13 HIV infeksiyonu sırasında makrofajları etkileyerek virüs çoğalmasını önlediği, reverse-transkriptaz enzimini bloke ettiği ve HIV'un infektivitesini azalttığı bildirilmiştir (14).

Makrofajlar tarafından sentezlenen IL-15 biyolojik özellikleri yönünden IL-2'ye çok benzerlikler göstermektedir. Ayrıca, IL-15'in de *C.albicans*'a karşı insan monositlerinin mikrobisidal aktivitelerini ve HIV-enfekte şahıslarda NK-hücre sitotoksitesini arttırdığı bildirilmiştir (3).

#### **c.Hematopoietik büyüme faktörleri**

Sitokinler arasında G-CSF ile yapılan çalışmalarda nötropenik hastalarda bakteriyel ve fırsatçı fungal infeksiyonların seyirinde antimikrobiyal tedaviye eklenmesinin önemi gösterilmiştir. Benzer şekilde monosit/makrofaj-CSF (M-CSF) ile *Herpes simplex* virüsü, *C.albicans* ve *L.monocytogenes*'e karşı direnç sağlanabileceği bildirilmiştir. GM-CSF ve G-CSF'in miyelosüpressif kemoterapi alan hastalarda infeksiyon riskini azaltması nedeniyle klinikte kullanımı artmaktadır.

#### **d.Sitokin antagonistleri**

Son yıllarda inflamasyonda rolü olduğu belirlenen ve pro-inflamatuvar sitokinler olarak kabul edilen, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa'nın (12,13), mediatör etkilerini azaltmaya yönelik agonistlerin geliştirilmesi önem kazanmıştır. Bunlar arasında doğal olarak sentezlenen interleukin-1 reseptör antagonist (IL-1RA), IL-1 beta ve IL-1 gamayı bağlamaktadır ve anti-inflamatuvar etki göstermektedir. Özellikle septik şok ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında etkinliğini araştıran klinik çalışmalar yapılmaktadır.

### **IV. MONOKLONAL ANTİKORLAR**

İmmünomodülatör fonksiyonu yapabilecek potansiyelde değişik türde monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Fare kaynaklı anti-TNF antikorları sepsiste, akut graft versus-host hastalığında kullanılmıştır. Etkinliği izlenmesine rağmen, yan etkilerinin fazlalığı ve mortalite oranlarını değiştirmemesi nedeniyle çalışmalar sınırlı kalmıştır. Gram negatif sepsis tedavisinde uygulanan anti-endotoksin antikorların TNF düzeylerini azalttığı, ancak klinik etkinliğinin yeterli olmadığı görülmüştür.

İnfeksiyonların yarattığı doku düzeyindeki inflamasyonda rol aldığı kabul edilen IL-6, adezyon moleküllerinden CD11b/18 ve TNF-reseptörünün 55-kd türüne karşı kullanılan monoklonal antikorların tedavide kullanımı henüz güç görünmektedir. Bugüne kadar geliştirilen antikorların fare kaynaklı olması nedeniyle insandaki uygulamalar sonrasında sıklıkla anti-murine (HAM= human-anti-murine) antikorları sentezlenmektedir. Bu nedenle son yılları sabit (constant) kısmı insan hücrelerinden sentezlenebilen (humanized) "hybrid" rekombinant monoklonal antikorların etkinliği araştırılmaktadır.

Sonuç olarak, doğal sentetik veya rekombinant kaynaklı bazı immünomodülatörler bakteri, virus, fungus ve protozoonlara karşı konak direncini kuvvetlendirmesi nedeniyle günümüzde infeksiyon hastalıklarının profilaksi ve tedavisinde klinik kullanıma girmiş bulunmaktadır. İnfeksiyon türlerinin fizyopatolojilerinin daha iyi anlaşılmasıyla önümüzdeki yıllarda türe-özgül immünomodülatörlerin sentezlenebileceği ümit edilmektedir.

#### **KAYNAKLAR**

- 1- Bancroft AJ, McKenzie ANJ, Grecnis RK: A critical role for IL-13 in resistance to intestinal nematode infection, *J Immunol* 160:3453 (1998).
- 2- Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV: Interleukin-12 inhibits hepatitis-B virus replication in transgenic mice, *J Virol* 71:3236 (1997).

- 3- Chehimi J, Marshall JD, Salvucci O, Frank I, Chehimi S, Kawecki S, Bacheller D, Rifat S, Chouaib S: IL-15 enhances immune functions during HIV infection, *J Immunol* 158:5978 (1997).
- 4- Czuprynski CJ, Brown JF: Recombinant murine IL-1 alpha enhancement of non-specific antibacterial resistance, *Infect Immun* 55:2061 (1987).
- 5- D'Agostini C, Palamara AT, Favalli C, Sivilia M, Febbraro G, Bue C, Garaci E: Efficacy of combination therapy with amantidine, thymosin a1 and a/b interferon in mice infected with influenza A virus, *Int J Immunopharmacol* 18:95 (1996).
- 6- De Mattia D, Decandia P, Ferrante P, Pace D, Martire B, Ciccarella M, Caradonna L, Ribaud MR, Jirillo E, Schettini F: Effectiveness of thymostimulin and study of lymphocyte-dependent antibacterial activity in children with recurrent respiratory infections, *Immunopharmacol Immunotoxicol* 15:447 (1993).
- 7- De Simone C, Famularo G, Tzantzoglou S, Moretti S, Jirillo E: Inosine pranobex in the treatment of HIV infection: a review, *Int J Immunopharmacol* 13 (Suppl 1): 19 (1991).
- 8- Hadden JW, Ongradi J, Specter S, Nelson R, Sosa M, Monell C, Strand M, Giner-Sorolla A, Hadden EM: Methyl inosine monophosphate: a potential immunotherapeutic for early human immunodeficiency virus (HIV) infection, *Int J Immunopharmacol* 14:555 (1992).
- 9- Kullberg B-J, Van't Wout JW, Van Furth R: Role of granulocytes in increased host resistance to *Candida albicans* induced by recombinant interleukin-1, *Infect Immun* 58:3319 (1990).
- 10- Masihi KN: Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilities, *Int J Immunopharmacol* 22:1083 (2000).
- 11- Masihi KN, Madaj K, Hintelmann H, Gast G, Kaneko Y: Downregulation of tumor-necrosis factor-alpha, moderate reduction of interleukin-1 beta, but not interleukin-6 or interleukin-10, by glucan immunomodulators curdlan sulfate and lentinan, *Int J Immunopharmacol* 19:463 (1997).
- 12- Masihi KN, Rohde-Schulz B, Masek K, Palache B: Anti-viral and adjuvant activity of immunomodulator adamantyl-amide dipeptide, *Adv Exp Med Biol* 319: 275 (1992).
- 13- Mestan J, Digel W, Mittnacht S, Hillen H, Blohm D, Moller A, Jacobsen H, Kirchner H: Anti-viral effects of recombinant tumor-necrosis-factor, *Nature* 323:816 (1986).
- 14- Montaner LJ, Bailer RT, Gordon S: IL-13 acts on macrophages to block the completion of reverse transcription, inhibit virus production, and reduce virus infectivity, *J Leukoc Biol* 62:126 (1997).
- 15- Monteiro JM, Harvey C, Trinchieri G: Role of interleukin-12 in primary influenza virus infection, *J Virol* 72: 4825 (1998).
- 16- Murray HW: Endogenous interleukin-12 regulates acquired resistance in experimental visceral leishmaniasis, *J Infect Dis* 175:1477 (1997).
- 17- Root RK, Dale DC: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: comparisons and potential for use in the treatment of infections in non-neutropenic patients, *J Infect Dis* 179:S342 (1999).
- 18- Takeda-Hirokawa N, Neoh LP, Akimoto H, Kaneko H, Hishikawa T, Sekigawa I, Hashimoto H, Hirose S, Murakami T, Yamamoto N, Mimura T, Kaneko Y: Role of curdlan sulfate in the binding of HIV-1 gp120 to CD4 molecules and the production of gp120-mediated TNF-alpha, *Microbiol Immunol* 41:741 (1997).
- 19- Vogels MT, Eling WM, Otten A, van der Meer JW: Interleukin-1 (IL-1) induced resistance to bacterial infection: role of the type I IL-1 receptor, *Antimicrob Agents Chemother* 39:1744 (1995).
- 20- Zhan YF, Stanley ER, Cheers C: Prophylaxis or treatment of experimental brucellosis with interleukin-1, *Infect Immun* 59:1790 (1991).