

Perspektywy immunoterapii chorób alergicznych

I. Terapia przeciwciałami monoklonalnymi

Perspectives in immunotherapy of allergic diseases

I. Treatment with monoclonal antibodies

dr hab. n. med. Witold Lasek

Zakład Immunologii Centrum Biostruktury Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie: W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat użycia przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorób alergicznych. Na świecie przetestowano lub bada się kilkanaście przeciwciał monoklonalnych w alergologii: 1. neutralizujące cytokiny, w tym chemokiny (przeciwciała anti-IL-4, anti-IL-5, anti-IL-13, anti-TNF- α i przeciwko eotaksynie 1 – anti-CCL11), 2. blokujące receptory dla cytokin (przeciwciało anti-IL-2R), 3. blokujące cząsteczki powierzchniowe komórek uczestniczących w zjawiskach nadwrażliwości typu I (przeciwciała anti-CD4, anti-CD11a, anti-CD23) oraz 4. neutralizujące IgE (anti-IgE). Jak do tej pory tylko jedno przeciwciało monoklonalne – omalizumab – zarejestrowano w klinice w leczeniu alergii w terapii ciężkich postaci astmy.

Summary: The paper summarizes application of monoclonal antibodies in the treatment of allergic diseases. Till now a dozen of monoclonal antibodies have been tested or are being investigated in allergology: 1. neutralizing cytokines, including chemokines (antibodies anti-IL-4, anti-IL-5, anti-IL-13, anti-TNF- α and against eotaxin 1 – anti-CCL11), 2. blocking receptors for cytokines (anti-IL-2R antibody), 3. targeting surface molecules characteristic for cells mediating hypersensitivity reactions (antibodies anti-CD4, anti-CD11a, anti-CD23) and 4. neutralizing IgE (anti-IgE antibody). One of the mentioned above antibodies – omalizumab – have been approved in therapy of allergic disorders in the treatment of severe asthma.

Słowa kluczowe: immunoterapia, choroby alergiczne, przeciwciała monoklonalne

Key words: immunotherapy, allergic diseases, monoclonal antibodies

Przeciwciała monoklonalne, których metodę wytwarzania opracowali w 1975 r. Milstein i Köhler, znalazły trwałe zastosowanie w klinice. Aktualnie w różnych krajach na świecie zarejestrowanych jest do użycia terapeutycznego ponad 20 przeciwciał monoklonalnych, w tym jedno (omalizumab) w alergologii (tab.1).

Lista przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu chorób człowieka wydłuża się z każdym rokiem. Niniejsza praca opisuje aktualne użycie przeciwciał monoklonalnych w alergologii oraz pod-

sumowuje próby kliniczne z ich zastosowaniem u pacjentów z chorobami alergicznymi. Nie uwzględniono przeciwciał monoklonalnych, których działanie przeciwalergiczne zostało wykazane na zwierzętach, ale nie zostało jeszcze poddane ocenie w próbach klinicznych u człowieka.

W przypadku niektórych przeciwciał monoklonalnych próby kliniczne leczenia alergii (najczęściej różnych postaci astmy) dały negatywny efekt, mimo logicznych przesłanek naukowych i obiecujących wyników na zwierzętach, co zniechęca do dalszych

Tabela 1. *Przeciwciała monoklonalne i ich pochodne stosowane w klinice.*

| Przeciwciało lub pochodna | Wskazanie terapeutyczne (rok pierwszej rejestracji) |
|--|---|
| • Onkologia: <ul style="list-style-type: none"> • edrekolomab (anty-CD17-1A) • rytuksymab (anty-CD20) • trastuzumab (anty-HER-2/neu) • gemtuzumab ozogamycyna (anty-CD33) • alemtuzumab (anty-CD52) • ibrytumomab tiuksetan (anty-CD20) • 131I tozytumomab (anty-CD20) • bewacyzumab (anty-VEGF) • cetuksymab (anty-EGFR) • tocilizumab (anty-IL-6R) • panitumumab (anty-EGFR) | rak jelita grubego (1995) chłoniaki niezłaznicze wywodzące się z limfocytów B (1997) rak sutka (1998) ostra białaczka szpikowa (2000) przewlekła białaczka limfocytna (2001) chłoniaki niezłaznicze wywodzące się z limfocytów B (2002) chłoniaki niezłaznicze wywodzące się z limfocytów B (2003) rak okrężnicy (2004) rak okrężnicy (2004) choroba Castlemana (2005) rak okrężnicy (2006) |
| • Choroby autoimmunizacyjne i zapalne: <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab (anty-TNF) • adalimumab (anty-TNF-α) • efalizumab (anty-CD11a*) • natalizumab (anty-CD49d**) • ekulizumab (anty-C5) | RZS, choroba Crohna (1998) RZS (2003) Łuszczycza (2003) stwardnienie rozsiane (2004) nocna napadowa hemoglobinuria (2007) |
| • Transplantologia: <ul style="list-style-type: none"> • muromonab (anty-CD3) • daklizumab (anty-CD25) • bazyliksymab (anty-CD25) | odrzucanie przeszczepu (1986) odrzucanie przeszczepu (1997) odrzucanie przeszczepu (1998) |
| • Inne dziedziny medycyny: <ul style="list-style-type: none"> • abcyksymab*** (anty-gpIIb/IIIa) • paliwizumab (anty-RSV) • omalizumab (anty-IgE) • ranibizumab*** (anty-VEGF) | hamowanie restenozy po angioplastyce naczyń wieńcowych (1994) zakażenie wirusem RSV (1998) astma (2002) starcza degeneracja plamki gałki ocznej (2006) |

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, EGFR – receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu.

*Łańcuch α L integryny LFA-1.

**Łańcuch α 4 integryny VLA-4.

***Fragment Fab.

prób z konkretnym przeciwciałem. Inne przeciwciała ujawniły słaby efekt przeciwalergiczny, więc w kontekście znacznej skuteczności i łatwości stosowania innych form terapii kontynuacja badań klinicznych może stać się nieopłacalna.

Przeciwciała anty-IgE

Przeciwciała IgE są krytyczne dla wystąpienia zjawisk nadwrażliwości typu I, z reguły ich poziom jest podwyższony w chorobach alergicznyc. Przeciwciała monoklonalne neutralizujące IgE były najdłużej i najintensywniej badane spośród innych przeciwciał o potencjalnym zastosowaniu w alergologii.

- Omalizumab (Xolair®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z trzecią domeną (C ϵ 3) części stałej łańcucha ciężkiego IgE. Identyfikowany fragment jest niezbędny do wiązania się IgE z receptorami Fc ϵ RI i Fc ϵ RII na komórkach docelowych, w tym na komórkach tucznych, stąd też jego zablokowanie powoduje niemożność wiązania się IgE z odpowiednim receptorem

i ostateczne zablokowanie niektórych reakcji alergicznyc. W wyniku połączenia się omalizumabu z IgE powstają niewielkie kompleksy immunologiczne o masie cząsteczkowej 1000 kDa, które nie indukują stanu zapalnego i są szybko eliminowane z krążenia przez komórki żerne. Omalizumab jest skuteczny, szczególnie u chorych z astmą o ciężkim przebiegu, w przypadku gdy problemem jest niedostateczna kontrola objawów pomimo stosowania optymalnego leczenia. Preparat ten zmniejsza częstość zaostrzeń choroby, liczbę niezbędnych interwencji lekarskich oraz częstość hospitalizacji. Omalizumab został zarejestrowany po raz pierwszy jako lek w 2002 roku w Australii, rok później w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. Jakkolwiek korzyści z zastosowania omalizumabu mogą odnieść inni pacjenci ze schorzeniami alergicznymi (np. z alergicznym nieżytem nosa), to wysoka cena z pewnością ograniczy jego zastosowanie do niektórych najcięższych przypadków katarów alergicznyc współistniejących z astmą.

Szerzej właściwości i zastosowanie terapeutyczne omalizumabu opisane są w powszechnie dostępnych pracach poglądowych oraz danych producenta [9, 16, 31].

- TNX-901. Przeciwciała to testowane było w profilaktyce alergii na orzeszki ziemne [13] – podwyższało kilkunastokrotnie próg wrażliwości na orzeszki u pacjentów silnie na nie uczulonych. Aktualnie badania nad przeciwciałem TNX-901 nie są kontynuowane po ugodzie producenta i właściciela (Tanox) z firmami Novartis i Genentech w związku z potencjalnym stosowaniem omalizumabu (sprzedawanego przez Novartis) w uczuleniach na orzeszki ziemne.

Przeciwciała anti-IL-4

Interleukina 4 jest cytokiną koordynującą zjawiska alergiczne. Warunkuje ona proces przełączania klas w kierunku IgE, jest cytokiną promującą rozwój limfocytów pomocniczych Th2 oraz ułatwiającą rekrutację eozynofiliów do tkanek.

- Pascolizumab (SB 240683) jest humanizowanym przeciwciałem IgG1 stosowanym w II fazie badań klinicznych w leczeniu astmy [26]. Na marginesie warto wspomnieć, że fiaskiem zakończyły się badania III fazy nad rozpuszczalnym receptorem dla IL-4 (altrakincept) w astmie, mającym – podobnie jak pascolizumab – blokować funkcje IL-4. Podawany był drogą inhalacji, jednak problemem okazała się szybka proteolityczna degradacja tego preparatu w drogach oddechowych [8, 22].

Przeciwciała anti-IL-5

Interleukina 5 jest cytokiną krytyczną dla rozwoju i aktywacji eozynofiliów, stąd też spodziewano się, że blokowanie funkcji tej cytokiny da efekt terapeutyczny w astmie.

- Mepolizumab (SB 240563) jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG1 o wysokim powinowactwie do IL-5 ($K_d=4,2$ pM/l), uniemożliwiającym wiązanie się IL-5 z podjednostką α receptora dla tej cytokiny. Podanie dożylnie mepolizumabu skutkowało głęboką, długotrwałą (kilkunastotygodniową) deplecją eozynofiliów we krwi i w płwocinie pacjentów z umiarkowaną astmą [12], bez wpływu jednak na wynik próby prowokacyjnej histaminą oraz na późną reakcję astmatyczną. Podobny efekt – głębokie obniżenie liczby eozynofiliów we krwi i płwocinie oraz nieistotny wpływ mepolizumabu na parametry kliniczne po kilkukrotnym podaniu podskórnym

zaobserwowano w innym badaniu [5]. Przyczyną mógł być zbyt mały wpływ na eozynofile rezydujące w tkankach (oskrzelach) – liczba eozynofiliów w biopsjach oskrzeli po podaniu mepolizumabu nie obniżała się tak dramatycznie jak we krwi. Niezadowalające efekty po podaniu mepolizumabu uzyskano także w atopowym zapaleniu skóry [14].

Brak wyraźnego efektu leczniczego mepolizumabu w chorobach alergicznych nie wyklucza jego użycia w innych chorobach, w których patogenezie uczestniczą eozynofile. Szczególnie obiecujące efekty uzyskano w leczeniu zespołu hipereozynofilowego (*hypereosinophilic syndrome*) [19, 23]. Rozpoczęto również próby kliniczne z zastosowaniem mepolizumabu w eozynofilowym zapaleniu przełyku [20, 25].

- Reslizumab (SCH 55700) jest humanizowanym przeciwciałem IgG4, pierwotnie występującym u szczurów, które – podobnie do mepolizumabu – wywoływało w próbach klinicznych spadek krążących eozynofiliów, jednak bez wyraźnego wpływu na objawy astmy. Ostatnio reslizumab zaczęto stosować w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok z towarzyszącym polipem nosa. W większości przypadków polipom nosa towarzyszą nacieki eozynofiliów, co było przesłanką podjęcia badań. Uzyskano zachęcające wyniki – poprawę kliniczną u części pacjentów [7].

Przeciwciała anti-IL-9

Interleukina 9 jest cytokiną istotną dla rozwoju komórek tucznych i, w związku z tym, promującą zjawiska alergiczne.

- MEDI-528 jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, aktualnie dopuszczonym do badań II fazy klinicznej w astmie [27].

Przeciwciała anti-IL-13

Interleukina 13 jest spokrewniona z IL-4. Wpływa na różnicowanie komórek kubkowych z komórek nabłonka i miofibroblastów z fibroblastów. Ostatnio podkreśla się dużą rolę IL-13 w utrwalaniu zmian patologicznych w oskrzelach w przebiegu astmy. Stało się to przesłanką do użycia przeciwciał anti-IL-13 w alergologii.

- TNX-650 jest humanizowanym przeciwciałem anti-IL-13, które zaczęto testować w I fazie klinicznej w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką astmą [30].
- CAT-354 to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące IL-13, które po zachęcających

wynikach uzyskanych na modelu zwierzęcym [2] i w I fazie klinicznej u pacjentów z astmą zostało zaaprobowane do dalszych badań w leczeniu astmy łagodnej i umiarkowanej [28].

Przeciwciała anty-TNF- α

TNF- α jest jedną z ważniejszych cytokin prozapalnych, odgrywającą istotną rolę w patogenezie astmy i remodelowaniu ściany narządów dróg oddechowych. Wpływa na migrację i aktywację komórek nacieku zapalnego. Jest wytwarzana głównie przez komórki żerne (makrofagi i monocyty), ale także przez komórki tuczne [1].

- Infliksymab (Remicade®). Przeciwciało to (chimeryczne, IgG1) zaaprobowano przed blisko 10 laty do użycia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zachęcające wyniki po kilkukrotnym dożylnym podaniu infliksymabu (mniejsza liczba zaostrzeń choroby) uzyskano niedawno u pacjentów z umiarkowaną astmą [4]. Potwierdzają one obserwacje mówiące o łagodzeniu objawów astmy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem. Przeciwciało to testowane było również w atopowym zapaleniu skóry [10].
- Na rynku dostępny jest inny preparat blokujący TNF- α – rozpuszczalny receptor typu 2 dla tej cytokiny połączony z fragmentem Fc przeciwciała IgG (etanercept, Enbrel®). Zastosowany u pacjentów z astmą oporną (*refractory*) etanercept korzystnie wpływał na jakość życia i parametry kliniczne u tych pacjentów (osłabienie reakcji na metacholinę) [1].

Przeciwciała anty-CCL11 (przeciwko eotaksynie 1)

Eotaksyny: 1, 2 i 3, czyli CCL11, CCL24 i CCL26, są chemokinami działającymi wybiórczo na eozynofile, poprzez wiązanie się z receptorem CCR3 na komórkach docelowych.

- Bertilimumab (CAT-213) to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4 neutralizujące eotaksynę 1. Stosowano je miejscowo w próbach klinicznych leczenia kataru siennego (uzyskano obiecujące wyniki) oraz w terapii zapalenia spojówek o podłożu alergicznym (nie uzyskano leczniczego efektu) [21]. W najbliższym czasie planowane jest kontynuowanie badań klinicznych z bertilimumabem w leczeniu alergicznych chorób oczu [29].

Przeciwciała anty-IL-2R

Interleukina 2 jest czynnikiem wzrostu dla limfocytów T, w mniejszym stopniu także dla limfocytów B, cytokiną istotną dla rozwoju swoistej odpowiedzi

immunologicznej. Celem użycia przeciwciał blokujących receptor dla IL-2 w alergologii było ograniczenie liczby swoistych w stosunku do alergenów limfocytów Th2 i zmniejszenie wydzielania przez nie cytokin proalergicznym (IL-4, IL-5, IL-13).

- Daclizumab (Zenapax®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 blokującym podjednostkę α receptora dla IL-2, zarejestrowanym w transplantologii do zahamowania odrzucania przeszczepu. Daclizumab testowany jest w próbach leczenia ciężkich postaci astmy, trudnych do kontrolowania metodami standardowymi [24].

Przeciwciała anty-CD4

Cząsteczka CD4 charakterystyczna jest dla limfocytów T pomocniczych, w tym dla subpopulacji Th2. Zamiarem użycia przeciwciał anty-CD4 w alergologii było ograniczenie funkcji limfocytów Th2 koordynujących zjawiska alergiczne.

- Keliksymab jest przeciwciałem chimerycznym anty-CD4 IgG1 (pierwotnie małpim – z makaka), zastosowanym u pacjentów z ciężką astmą wymagającą stałego stosowania doustnego glikokortykosteroidów [11].

Przeciwciała anty-CD11a

Cząsteczka CD11a jest elementem integryny LFA-1 (heterodimeru, w skład którego wchodzi oprócz CD11a cząsteczka CD18) [3]. LFA-1 umożliwia migrację aktywowanych limfocytów, w tym Th2, do tkanek, odpowiadając za rozwój alergicznej reakcji zapalnej.

- Efalizumab (Raptiva®) to humanizowane przeciwciało IgG1 zaaprobowane niedawno do użycia w łuszczycy. W próbach klinicznych u pacjentów z łagodną astmą, mimo osłabienia parametrów/mechanizmów reakcji zapalnej, nie spowodowało istotnej poprawy w zakresie objawów klinicznych [6].

Przeciwciała anty-CD23

Cząsteczka CD23, czyli receptor o niskim powinowactwie dla IgE (Fc ϵ R2), jest identyfikowana na powierzchni wielu rodzajów komórek układu odpornościowego: na makrofagach, monocytach, eozynofalach, komórkach dendrytycznych i limfocytach B. Aktywacja tego receptora na limfocytach B wzmacnia zdolność wytwarzania IgE i prezentacji antygeny przez limfocyty B. CD23 może również istnieć w formie wolnej – stymuluje wówczas wytwarzanie IgE.

- Lumiliksymbab (IDEC-152) jest przeciwciałem chimerycznym IgG1 powstałym na bazie przeciwciała małpiego (makaka). Podanie dożylnie lumiliksymbab

mabu pacjentom z astmą powodowało istotne obniżenie IgE w surowicy bez wyraźnego efektu pod względem parametrów klinicznych [18]. Użycie tego przeciwciała wiązało się także z osłabieniem proliferacji alergenowo-specyficznych limfocytów krwi i wydzielania przez nie IL-5 oraz zmniejszeniem wydzielania prozapalnych cytokin takich, jak IL-1 β , TNF- α [15].

Jak widać z powyższego omówienia prób klinicznych z zastosowaniem różnych przeciwciał monoklonalnych, w alergologii, oprócz ewidentnie skutecznie działającego omalizumabu, pewne przeciwciała wykazują korzystne efekty, usprawiedliwiające kontynuację prób klinicznych, inne – okazały się nieskutecz-

ne, pomimo wpływu na parametry immunologiczne. Wydaje się, że użycie niektórych przeciwciał łącznie może dać wyraźnie lepsze efekty kliniczne, wynikające z synergizmu działania. Dotyczy to na przykład przeciwciał ograniczających funkcję eozynofików (anty-IL-5 i przeciwko eotaksynie 1) [17]. Z pewnością niektóre z ww. wymienionych przeciwciał znajdują zastosowanie w chorobach, w których patogeniezie uczestniczą komórki typowe dla zjawisk nadwrażliwości typu I. Najbliżej tego celu są przeciwciała anty-IL-5, mogące stać się lekiem z wyboru w zespole hipereozynofilowym i chorobach układu pokarmowego, w których dominują nacieki eozynofików, w tym w eozynofilowym zapaleniu przełyku.

Piśmiennictwo:

- Berry M.A., Hargadon B., Shelley M. et al.: Evidence of a role of tumor necrosis factor α in refractory asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 697-708.
- Blanchard C., Mishra A., Saito-Akei H. et al.: Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin. Exp. Allergy* 2005, 35: 1096-1103.
- Chciałowski A., Lubiński W.: Rola cząsteczek adhezyjnych w procesie zapalnym obturacyjnych chorób płuc i możliwości jego kontroli. *Alergoprofil* 2005, 1(1): 11-18.
- Erin E.M., Leaker B.R., Nicholson G.C. et al. The effects of monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor- α (TNF- α) in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006, 174: 753-762.
- Flood-Page P.T., Menzies-Gow A.N., Kay A.B., Robinson D.S.: Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 167: 199-204.
- Gauvreau G.M., Becker A.B., Boulet L.P. et al.: The effects of an anti-CD11a mAb, efalizumab, on allergen-induced airway responses and airway inflammation in subjects with atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 112: 331-338.
- Gevaert P., LangLoidolt D., Lackner A. et al.: Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 118: 1133-1141.
- Holgate S.T.: Cytokine and anticytokine therapy for the treatment of asthma and allergic diseases. *Alergol. International* 2004, 5: 47-54.
- Holgate S.T., Djukanović T., Casale T., Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin. Exp. Allergy* 2005, 35: 408-416.
- Jacobi A., Antoni C., Manger B. et al.: Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52: 522-526.
- Kon O.M., Sihra B.S., Loh L.C. et al.: The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4+ T-cells in asthma. *Eur. Respir. J.* 2001, 18: 45-52.
- Leckie M.J., 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: 2144-2148.
- Leung D.Y.M., Samson H.A., Yunginger J.W. et al.: Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348: 986-993.
- Oldhoff J.M., Darsow U., Werfel T. et al.: No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006, 141: 290-294.
- Poole J.A., Meng J., Reff M. et al.: Anti-CD23 monoclonal antibody, lumiliximab, inhibited allergen-induced responses in antigen-presenting cells and T cells from atopic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 116: 780-788.
- Rogala B., Kasperska-Zajac A.: Xolair w praktyce klinicznej. *Alergia Astma Immunologia* 2006; 11: 83-86.
- Rosenberg H.F., Phipps S., Foster P.S.: Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 119: 1303-1310.
- Rosenwasser L.J., Busse W.W., Lizambri R.G. et al.: Allergic asthma and an anti-CD23 mAb (IDEC-152): Results of a pha-

- se I, single-dose, dose-escalating clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 112: 563-570.
19. Simon D., Braathen L.R., Simon H.U.: Anti-interleukin-5 antibody therapy in eosinophilic diseases. *Pathobiology* 2005, 72: 287-292.
 20. Stein M.L., Villanueva J.M., Jameson S.C. et al.: Anti-IL-5 therapy in hypereosinophilic syndromes and eosinophilic esophagitis: cytokine secretion and decrease peripheral blood eosinophilia (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 117: S58.
 21. Toda M., Nakamura T., Ohbayashi M. et al.: Mechanisms of leukocyte trafficking in allergic diseases: insight into new therapies targeting chemokine and chemokine receptors. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2007, 3: 351-364.
 22. Tsitoura D.C., Tassios Y.: Immunomodulation. The future cure for allergic diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006, 1088: 100-115.
 23. Weller P.F., Gleich G.J., Busse W.W., Rothenberg M.E.: Effects of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody, on blood eosinophil counts in patients with hypereosinophilic syndrome (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 119: S209.
 24. [online] <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00028288> (16.07.2007)
 25. [online] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00358449> (16.07.2007)
 26. [online] <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00024544> (16.07.2007)
 27. [online] <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00394654> (16.07.2007)
 28. [online] http://www.cambridgeantibody.com/home/news_and_resources/news_releases/2006_22_May_2006 (16.07.2007)
 29. [online] http://www.icotherapeutics.com/site/news_media/press_releases...8_January_2007 (16.07.2007)
 30. [online] http://allergy.immunodefence.com/2006/10/...27_October_2006 (16.07.2007)
 31. [online] <http://www.xolair.pl> (16.07.2007)

Adres autora:

Dr hab. n. med. Witold Lasek

Zakład Immunologii Centrum Biostruktury,
Akademia Medyczna w Warszawie
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a (blok F)
e-mail: wlasek@ib.amwaw.edu.pl

II Konferencja Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

23–26 kwietnia 2008
Wisła, hotel „Gołębiowski”

Koszty uczestnictwa:

uczestnicy – 400,00 zł
osoby towarzyszące – 200,00 zł

Organizator:

Prof. Piotr Kuna
Polskie Towarzystwo Alergologiczne
ul. Kopcińskiego 22
90-153 Łódź
tel./fax: (042) 679 03 16
tel.kom.: 501 08 52 26
e-mail: alergologia@toya.net.pl
www.pta.med.pl

Biuro organizacyjne:

AltaSoft s.c.
ul. Bytkowska 1B
40-955 Katowice
Polska
tel.: (+48 32) 259 83 99
fax: (+48 32) 259 83 98
e-mail: altasoft@altasoft.pl
www.altasoft.pl