Új, kettős támadáspontú biológiai terápia
NEMCSAK ALLERGIÁS BETEGEKNEK

Dr. Endre László
Vasútegészségügyi Központ, Budapest

Örvendetesen új és reménykeltő kezelési eljárást olvastam az *Allergy* 2025 őszén megjelent számában[1]. A Celldex Therapeutics munkatársai (akik között büszkén fedeztem fel *Keler Tibor* honfitársunkat) arról írnak, hogy kifejlesztettek egy monoklonális ellenanyagot, amely egyszerre két különböző támadásponton hatva gyógyítja az allergiás (és alaposabban utánanézve az is kiderült, hogy nemcsak az allergiás) betegeket[1]. Egyik támadáspontja a hízósejtekre irányul, másik a tímusz stróma sejtek által (is) termelt limfopoietint gátolja.

A HÍZÓSEJTEK SZEREPE

A hízósejtek (más néven: masztociták) a veleszületett immunitás egyik sejttípusa, főleg a felszínek mentén (pl. a bőrön, a légutakban, a gyomor-bél rendszerben és az erekben) helyezkednek el, és úgy a belső, mint a külső ingerekre (pl. baktériumok, allergének, toxinok) gyorsan reagálnak. Az aktivált sejtek pillanatok alatt degranulálódnak, belőlük biológiailag aktív anyagok (hisztamin, szerotonin és proteázok) szabadulnak fel, emellett lipid mediátorokat (prosztaglandinok, leukotriének) is előállítanak. Mindezek viszketést és értágulatot váltanak ki. Olyan citokineket és kemokineket is termelnek, amelyek további immunsejteket vonzanak a helyszínre. Végeredményben az 1-es és 2-es típusú immunválaszra is hatással vannak. Tehát nemcsak a különböző allergiás betegségekben van kulcsfontosságú szerepük, hanem más, fibrózissal és gyulladással járó kórképekben is. Ha gátolni szeretnénk a hízósejtek betegség kiváltásában játszott szerepét, akkor ennek egyik lehetséges módja az, ha a rajtuk lévő tirozin-kináz receptort (ez a cKIT vagy CD117) antagonizáljuk. Ha ez sikerül, akkor a szövetekben való túlélését akadályozzuk meg. Ennek legkézenfekvőbb módja, ha a cKIT aktivitásához nélkülözhetetlen egyetlen ligandot, a stem cell faktort (SCF) semlegesítjük. Ilyen (KIT receptort semlegesítő) hatóanyag létezik már, ez a barzolvolimab.

TÍMUSZ STRÓMÁLIS LIMFOPOIETIN

Az említett cikkben szereplő másik támadáspont a TSLP (thymic stromal lymphopoietin)[1]. Ezt a nevével ellentétben nem elsősorban a csecsemőmirigyben található stróma sejtek, hanem a bőrben, a bélben és a tüdőben lévő epitheliális sejtek állítják elő. Ez egyrészt polarizálja a dendritikus sejteket 2-es típusú immunválaszra, másrészt direkt aktiválja a veleszületett immunsejteket (a CD4+ és a CD8+ T limfocitákat és a hízósejteket). A TSLP nemcsak az eozinofil, hanem a nem eozinofil asztmában

is fontos szereplő. A Celldex által kialakított IgG1 típusú monoklonális ellenanyag a TSLP-nek a receptorához történő kötődését akadályozza meg. Ennek következtében a dendritikus sejtek nem tudnak CCL17-et felszabadítani. Ilyen hatásmechanizmusú ellenanyag is létezik már, ez a tezepelumab.

AZ ÚJ GYÓGYSZER EDDIGI EREDMÉNYEI

A Celldex által előállított új, kettős támadáspontú ellenanyag (egyelőre CDX-622 a neve) egy bispecifikus antitest, amelyet úgy terveztek, hogy egyetlen szerként neutralizálja a TSLP-t és blokkolja az SCF-t, az SCF-KIT jelátvitelt, ami kulcsfontosságú a hízósejtek túléléséhez és aktivációjához.

Kipróbálták makákó majmokon (*Macaca cynomolgus*) 10 mg/kg lassú infúzióban, és semmilyen toxikus mellékhatást nem észleltek. *In vitro* emberi sejttenyészetben a CDX-622 egymagában a hízósejtekre is és a dendritikus sejtekre is a barzolvolimabéhoz és tezepelumabéhoz hasonló gátló hatást gyakorolt. Ezt kiegészítették egészséges egyénektől nyert bőrbiopsziás anyagon végzett vizsgálatokkal, ahol a CDX-622 bőrbe történő injektálásával mindkét hatást gátolni tudták. Véleményük szerint ez a kettős támadáspontú ellenanyag sok gyulladásos betegségben (tehát nemcsak allergiában) klinikailag jó hatású lehet[1].

A TSLP JELLEMZÉSE

1994-ben írták le seattle-i immunológusok, hogy találtak egy olyan tímusz strómából származó sejtvonalat, amelyik IL-7-et és még valami mást is termel, és az így nyert tápfolyadékuk fokozza az IgM+ B sejtek termelődését, de más B és T sejtvonalakra is hatással van[2].

Ugyanez a munkacsoport (marylandi kutatókkal kiegészítve) 2000-ben jellemezte és klónozta az általuk 1994-ben felfedezett és elnevezett tímusz strómális limfopoietint (TSLP). Megállapították, hogy egerekben a 18-as kromoszómán van a kódolását végző gén, maga a fehérje 140 aminosavból áll és a tisztított rekombináns TSLP a pre-B limfociták növekedését segíti elő, de nincs mielopoietikus aktivitása[3].

Kanadai kutatók (a seattle-i *Williams*szel kiegészítve, aki akkoriban az Immunex Corporation munkatársa volt) egérkísérletben megállapították, hogy a TSLP ragyogóan tudja helyettesíteni az IL-7-et a B220+ progenitor B sejtek további differenciálódásában és proliferációjában. Az erről beszámoló cikkük 1996-ban egy európai immunológiai folyóiratban jelent meg[4]. Ebből a közleményből tudtam meg, hogy egerekben a B elősejtek már a vemhesség 12. napján megjelennek, és érésük és fejlődésük az első napokban a májban történik, csak később helyeződik át a csontvelőbe.

Pandey (részben a már ismert seattle-i kutatók közreműködésével) 2000-ben írta le, hogy a TSLP receptora részben tartalmazza az IL-7 receptorának az alfa láncát (ez az IL-7R-alfa), másrészt van egy saját összetevője is, amit ők ebben a közleményben „TSLPR"-nek neveztek el és klónozták is[5].

2001-ben német és seattle-i kutatók megtalálták az 5-ös kromoszómán a humán TSLP génjét is, és klónozták is[6]. Megállapították, hogy a TSLP a STAT-5 foszforilációjáért felelős, ezáltal hatással van a mieloid sejtek proliferációjára. Talán nem felesleges felfrissítenünk az emlékezetünket a STAT-5-tel kapcsolatosan. Ez egy két komponensből álló transzkripciós fehérje, mely főként az immun- és a daganatsejtek szaporodásában, életben maradásában és apoptózisában játszik szerepet. A két összetevője (a STAT5A és a STAT5B) tirozin foszforiláció révén aktiválódik[7].

A TSLP KAPCSOLATA AZ ALLERGIÁVAL ÉS A DENDRITIKUS SEJTEKKEL

2002-ből származik az általam elsőnek vélt olyan cikk, amelyikben a TSLP-t összefüggésbe hozzák az allergiával. Egy 20 tagú nemzetközi (amerikai, német és finn) kutatógárda megálla-

pította, hogy a TSLP hatására a CD11-es dendritikus sejtek Th2-es kemokineket termelnek. Ezek egyike a TARC (thymus and activation-related chemokine, más néven: CCL17), amit elsősorban a makrofágok és a dendritikus sejtek termelnek. Fontos szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban, allergiás reakciókban (főleg a T sejtek mozgásának irányításával) és egyes autoimmun betegségekben, sőt még az autizmus bizonyos formáiban is. Ebben a cikkben említették a makrofág eredetű kemokint (más néven CCL22) is. A TSLP által aktivált dendritikus sejtek a „naiv" T helper limfocitákat úgy változtatják meg, hogy azok proallergiás citokineket (IL-4, IL-5, IL-13 és tumor nekrózis faktor alfa) termeljenek; míg az IL-10 és az interferon gamma szintjét csökkentik. A TSLP-t nagy mennyiségben termelik az epitheliális sejtek, különösen az atópiás dermatitisben szenvedő egyének keratinocitái. A TSLP expresszió *in situ* a Langerhans-sejtek migrációját és aktivációját is kiváltja[8].

A seattle-i kutatók (köztük *Gyarmati Dóra*) – néhány Stanford University-n dolgozó munkatárssal kiegészülve – 2005-ben megállapították, hogy az allergiás asztmássá tett egerek tüdejében nagymértékben nő a TSLP expresszió. Viszont a TSLP receptor hiányos egerek gyakorlatilag alig lesznek betegek. A TSLP fokozta a Th2-es típusú gyulladást (erre jellemző citokinek jelentek meg), bronchiális hiperreaktivitást idézett elő és növelte az IgE szintet. A TSLP-transzgenikus egerek tüdejében masszív leukocita infiltráció, kehelysejt-hiperplázia és szubepitheliális fibrózis volt látható. A TSLP a csontvelőből származó dendritikus sejteket aktiválta és CCL17 termelésre kényszerítette. Mindezek alapján megállapították, hogy a *TSLP szükséges és elégséges* faktor a légúti allergiás gyulladás beindításához[9].

2010-ben *Ziegler és Artis* összefoglalta az addigi ismereteket a TSLP immunológiai szerepéről. Ebben megállapították, hogy a TSLP egy IL-7-hez hasonló citokin, amelynek fő szerepe a B sejtek és dendritikus sejtek aktiválásának elősegítése. Az is kiderült, hogy a TSLP a Th2 sejtek féreg-paraziták elleni immunválaszát segíti elő, de szerepe van sok más gyulladásos betegségben is, mint amilyen az asztma vagy az atópiás dermatitis. Emellett direkt módon fokozni tudja egyebek mellett a CD4+ Th2 limfociták, a bazofil sejtek és más granulocita populációk effektor funkcióját és a perifériás szövetekben támogatja a regulatorikus T sejtek válaszát, ugyanakkor csökkenti a dendritikus sejtek proinflammatorikus citokin kiválasztását[10].

Seattle-ben dolgozó japán kutatók (*Ziegler* vezetésével) megvizsgálták, hogy a TSLP hogyan vesz részt (egereken és emberen) az allergiás gyulladás progressziójában. A Th2-es típusú választ oly módon támogatja, hogy a dendritikus sejteken elősegíti az OX40L ligand termelődését, másreszt a „naiv" CD4+ T sejteken direkt módon IL-4 termelést vált ki. Az effektor Th2 sejteken több TSLP receptor jelenik meg, mint a Th1 és a Th17 sejteken, és a TSLP képes kiváltani a Th2 limfociták proliferációját, de a Th1 és a Th17 limfocitákét nem. Megállapították, hogy a Th2 sejtek direkt stimulációja révén a TSLP (egereken biztosan) részt vesz a Th2-es allergiás gyulladásban[11].

TSLP ASZTMÁS FELNŐTTEKBEN

2012-ben jelent meg az első olyan közlemény, melyben asztmás felnőtteken vizsgálták a TSLP szerepét[12]. Hörgőbiopsziával anyagot vettek 12 egészséges és 27 (különböző súlyosságú) asztmában szenvedő embertől. A TSLP protein expressziója az asztmásokon szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrollokon és különösen kifejezett volt ez a súlyos asztmában szenvedőkön. A TSLP (immunfestéssel vizsgálva) jól korrelált a légúti obstrukció mértékével. Azt is megállapították, hogy az IL-13-at termelő leukociták nagy valószínűség szerint nuociták voltak. Szó esett ebben a cikkben a TSLP–OX40 ligandról, valamint a TSLP–hízósejt tengelyről is. Összefoglalva azt állapították meg, hogy a TSLP expresszió csak a súlyos asztmások egy részében magas, ezért a jövőben esetleg erre irányuló kezelést csak azokon a betegeken ér-

demes elvégezni, akiken Th2-es gyulladás és fokozott TSLP jelenlét mutatható ki[12].

AZ OX40 ÉS A NUOCITÁK ISMERTETÉSE

Az OX40 egy, a TNFR/TNF szupercsaládba tartozó transzmembrán lipoprotein (TNFR: tumor nekrózis faktor receptor, TNF: tumor nekrózis faktor). Aktiválás hatására jelenik meg néhány sejt felszínén, elsősorban az aktivált CD4 és CD8 T sejteken[13]. Az OX40-et CDl34-nek és a ligandját (ez az OX40L) CD252-nek is nevezik. Megjelenését kiváltó aktivátor lehet egyebek között a már tárgyalt TSLP is. Az OX40L elsősorban a „profi" antigén-prezentáló sejtek (az aktivált B sejtek, dendritikus sejtek, makrofágok) felszínén jelenik meg, emellett az NK-sejteken és a hízósejteken is expresszálódik. Az OX40 és OX40L a T sejtek, az antigén-prezentáló sejtek, az NK sejtek és az NK T sejtek citokin termelését szabályozzák, emellett központi szerepet játszanak a gyulladásokban és az autoimmun betegségekben, emiatt nagyszerű jelöltek a klinikum számára.

A nuocitákat 10 évvel ezelőtt már említettem egy összefoglaló közleményben[14], de azóta számos új ismeret gyűlt össze róluk. Az általam legtöbbre értékelt természettudományos folyóiratban, a Nature-ben jelent meg 15 évvel ezelőtt a nuociták felfedezéséről szóló beszámoló. Ebből kiderült, hogy ez a sejt a 2-es típusú immunreakció egyik legfontosabb veleszületett effektor fehérvérsejtje. IL-25 és IL-33 hatására igen gyorsan szaporodik. Nyugalmi állapotú egerek csontvelejében és lépében kevesebb mint 0,2%-os arányban van jelen. Fő terméke, férgek elleni „hatóanyaga" az IL-13. A nuocita a szervezet legfontosabb IL-13 forrása[15]. A neve is innen ered. Ugyanis a görög ábécé 13. betűje a „nű" (angol nyelvterületen „nu"), felfedezői 2010-ben ezért nevezték el nuocitának.

KLINIKAI VIZSGÁLATOK TSLP ELLENANYAGGAL

Az AMGEN cég kanadai és seattle-i munkatársai 2014-ben már a TSLP ellenes monoklonális humán ellenanyaggal 31, enyhe asztmában szenvedő felnőtt betegen szerzett tapasztalataikról számolhattak be. A betegek három alkalommal, havonta egyszer kaptak lassú infúzióban 700 mg (általuk akkoriban AMG 157-nek nevezett) ellenanyagot. A kezelés 42. és 84. napján a megfelelő allergén belélegeztetésével provokációt végeztek. A FEV_1 csökkenés a kezelt csoportban a 42. napon vizsgálva 34%-kal, a 84. napon 45,9%-kal volt kisebb, mint a kontroll (csak placebót kapó) asztmásoknál. Ugyanígy csökkent a kezelteknél a köpetben és a vérben mért eozinofil sejtszám, valamint a kilégzett nitrogén-oxid szintje is[16].

2017-ben már tezepelumab néven ismertették a TSLP ellen kifejlesztett humán monoklonális ellenanyagot. 412 asztmás különböző dózisú tezepelumabot, 138 másik asztmás placebót kapott négy-, illetve kéthetente. Az alacsony dózis a négyhetente 70 mg volt (138 beteg), a közepes 210 mg ugyancsak négyhetente (137 beteg), míg 137 beteg kéthetente kapott 280 mg-ot intravénásan (ez volt a magas dózisú kategória). Az 52 hetes megfigyelési időszak alatti asztmás exacerbációs arány a különböző adagú csoportokban 0,27; 0,20 és 0,23 volt, szemben a kontrollok 0,72/évével. Mindhárom kezelt csoportban $p<0,001$. A kezeltek eozinofil sejtszáma szignifikánsan csökkent, a FEV_1 mindhárom kezelt csoportban erősen szignifikánsan jobb lett, mint a kontrolloknál ($p=0,015$, $p=0,009$, $p=0,002$). A tezepelumab kezelés a kiindulási eozinofil sejtszámtól függetlenül hatásos volt[17].

A következő közleményben a felnőttek mellett már 12 évesnél idősebb, súlyos, nem kontrollált asztmában szenvedő serdülők is szerepeltek[18]. Az 1061 nagyon súlyos asztmában szenvedő beteg fele tezepelumabot (négyhetente 210 mg-ot szubkután), másik fele placebót kapott egy évig. Az év végén az összesített exacerbációs arány 0,93 volt a kezeltek között, 2,1 a placebo csoportban ($p<0,001$). Akiknek a vérében a kiindulási eozinofil sejtszám 300/μl alatt volt, ott ugyanez 1,02, illetve 1,73 lett ($p<0,001$). A kezeltek FEV_1 értéke és életminő-

sége is erősen szignifikánsan jobb lett a kontrollokénál (p<0,001). Mellékhatás tekintetében nem volt különbség a két csoport között, súlyos mellékhatás nem fordult elő.

2025-ben már nemcsak az asztmában, hanem az eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladásban (EoE) szenvedő embereknél és kísérletes úton ugyanezen betegségben szenvedővé tett egereken is vizsgálták a TSLP és az IL-33 lehetséges szerepét. Kiderült, hogy mindkettő túlzottan expresszálódik EoE-ben szenvedő embereken és egereken is. A nyelőcsőben lévő hízósejteken (embereken és egereken egyaránt) a többi immunsejthez képest sokkal nagyobb fokú volt a TSLP receptor (TSLPR) megjelenése. TSLPR hiányos egereknél nem lehetett EoE-t kiváltani. A TSLP semlegesítése kedvező változásokat eredményezett[19]. Csökkent a bazális sejtek proliferációja, az eozinofília, a lamina propria megvastagodása és a vaszkularizáció. Ha IL-33 hiányos egereken váltottak ki EoE-t, akkor ugyan megjelent az eozinofília, de nem következett be a „vad" egereken megfigyelhető szöveti átépülés. Az egérkísérletekből úgy tűnik, hogy a TSLP szabályozza az IL-1-et, a barrier integritást és az epitheliális sejtek differenciálódását. A hízósejtek száma EoE-ben emelkedett. A TSLP által aktivált hízósejtek IL-13-at termelnek. A TSLP az IL-13 szabályozója és lehetséges terápiás célpont EoE-ben.

ÚJ ELLENANYAG A KIT RECEPTOR ELLEN

2022-ben a Celldex kutatói (köztük *Keler Tibor*) kifejlesztettek egy olyan ellenanyagot, amely a hízósejtek életképességéhez nélkülözhetetlen KIT receptor ellen irányul[20]. 2023-ban már nevet is adtak neki, ez lett a barzolvolimab, és 20 idült csalánkiütésben szenvedő felnőtt betegen (3 mg/kg adagban, intravénásan) már sikeresen alkalmazták is[21].

A KIT RECEPTOR ÉS A CD JELENTŐSÉGE

A KIT egy stem cell factorhoz (SCF) kötődő tirozin-kináz receptor. Összekapcsolódásuk következtében egy dimer képződik, amely aktiválja az intrinzik tirozin-kinázt. Ez foszforizálja és aktiválja a sejten belüli jelátviteli molekulát, ami viszont nélkülözhetetlen a sejt szaporodásához, differenciálódásához és túléléséhez. A KIT másik neve: „mast cell growth factor" receptor, de jelölik CD117-ként is. Első ismertetése 1987-ből származik[21].

A CD-vel (cluster of differentiation) és valamilyen számmal olyan, a sejtfelszínen megjelenő molekulákat jelölnek meg, melyek nemcsak egy bizonyos sejtre, hanem annak érési állapotára, sőt aktivitásának mértékére is jellemzőek lehetnek. A CD117 például a KIT receptort jelöli, amely egy tirozin-kináz receptor. Az ellene készített fluoreszcens ellenanyaggal azokat a sejteket lehet kimutatni, amelyeknek a felszínén ez megtalálható. Ez nemcsak a hízósejteken, hanem (egyebek mellett) nagyon sokfajta daganatsejten is látható, ezért már sok évvel ezelőtt ellenanyagokat (pl. imatinib, nilotinob, dasatinib) állítottak elő vele szemben az onkológusok[22].

REMÉNYTELJES JÖVŐ

A TSLP ellen már 2014 óta létezik embereken is biztonságosan használható ellenanyag, amely meggátolja, hogy a TSLP a CD11-es dendritikus sejteken lévő ligandjára rákapcsolódjon, ennek következtében azok nem tudnak CCL17-et termelni. Másrészt 2022 óta a hízósejtek KIT receptora ellen is van már humán használatra is alkalmas antitest. Mindezekre tekintettel az eddigi tapasztalatok alapján reálisan várható, hogy a két különböző támadáspontú antitest hatását egyesítő készítmény is hamarosan rendelkezésre áll majd.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Gyergyák Edinának és dr. Feketéné Babolcs Csillának, az MH EK Tudományos Könyvtára könyvtárosainak, akik a szakirodalmat számomra hozzáférhetővé tették.

IRODALOM

1. Murphy MB, Vitale L, Keler T, Alvardo D. Dual inhibition of mast cells and thymic stromal lymphopoietin using a novel bispecific antibody, CDX-622. *Allergy* 2025; 80: 3115-3126.

2. Friend SL, Hosier S, Nelson A, et al. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Experiment Hematol* 1994; 22: 321-328.

3. Sims JE, Williams DE, Morrissey PJ, et al. Molecular cloning and biological characterization of a novel murine lymphoid growth factor. *J Exper Med* 2000; 192(5): 671-680.

4. Ray RJ, Furlonger C, Williams DE, et al. Characterization of thymic stromal-derived lymphopoietin (TSLP) in murine B cell development in vitro. *Eur J Immunol* 1996; 26: 10-16.

5. Pandey A, Ozaki K, Baumann H, et al. Cloning of a receptor subunit required for signaling by thymic stromal lymphopoietin. *Nature Immunol* 2000, 1(1): 59-64.

6. Quentmeier H, Drexler HG, Fleckenstein D, et al. Cloning of human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and signaling mechanisms. *Leukemia* 2001; 15: 1286-1292.

7. Ferbeyre G, Moriggl R. The role of Stat5 transcription factors as tumor suppressors or oncogenes. *Biochim Biophis Acta* 2011; 1815: 104-114.

8. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nature Immunol* 2002; 3(7): 673-680.

9. Zhou B, Comeau MR, Gyarmati D, Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nature Immunol* 2005; 6(10): 1047-1053.

10. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nature Immunol* 2010; 11(4): 289-293.

11. Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, et al. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *Eur J Immunol* 2011; 41: 1862-1871.

12. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 104-111.

13. Willoughby J, Griffiths J, Tews I, et al. OX40: Structure and function - What questions remain? *Molecular Immunol* 2017; 83: 13-22.

14. Endre L. Az allergia és az asztma kevéssé ismert tényezői. *Amega* 2016; 23(6): 11-14.

15. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010; 464: 1367-1371.

16. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *New Engl J Med* 2014; 370: 2102-2110.

17. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936-946.

18. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al.: Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *New Engl J Med* 2021, 384: 1800-1809.

19. Dsilva A, Wagner A, Itan M, et al. Distinct roles for thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and IL-33 in experimental eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2025; 80: 3095-3107.

20. Alvarado D, Maurer M, Keler T, et al. Anti-KIT monoclonal antibody CDX-0159 induces profound and durable mast cell suppression in a healthy volunteer study. *Allergy* 2022; 77: 2393-2403.

21. Terhorst-Molawi D, Hawro T, Grekowitz E, et al. Anti-KIT antibody, barzolvolimab, reduces skin mast cells and disease activity in chronic inducible urticaria. *Allergy* 2023; 78: 1269-1278.

22. Yarden Y, Kuang VJ, Yang-Feng T, et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J* 1987; 6(11): 3341-3351.

23. Sheikh E, Tran T, Vranic S, et al. Role and significance of c-KIT receptor tyrosine kinase in cancer: a review. *Bosnian J Basic Med Sci* 2022; 22(5): 683-698.