**ADOPTİF İMMÜNOTERAPİ**

*Prof. Dr. Günhan Gürman*

Bazı neoplastik, infeksiyöz ve otoimmün hastalıkların tedavisinde immünolojik sistemin immünolojik olarak reaktif hücrelerin uyarılması veya aktarılması ile desteklenmesi ve restorasyonu bir çeşit ADOPTİF İMMÜNOTERAPİ’dir (AIT).

Mücadele edilen hastalığı önlemek veya tedavi etmek amacıyla, hastalıkla ilgili hedef proteinlere karşı reaktif olan immün sistem elemanlarının uygulanması.

DÖNÜM NOKTALARI

immünolojideki gelişmeler

hematopoietik büyüme faktörlerinin (HBF) kullanıma girmesi

kan hücre ayırıcılarındaki gelişmeler

LAK HÜCRELER

IL-2 etkisi

etkileri MHC antijenleri ile sınırlı değildir

tümör hücresini sağlam hücreden ayırır

T hücre reseptörleri rol almaz

TÜMÖR İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER (TIL)

MHC antijenleri önemlidir

tümör antijenlerini tanırlar

T hücrelerinden oluşurlar

IL-2 yokluğunda da etkilidirler

LAK hc. göre 50-100 kat daha etkilidirler

IFN, aktivitelerini artırır

solid tümörleri infiltre eden ve potansiyel olarak tümör reaktif olan lenfositlerin (TIL) izole edilmesi  
  
bu hücrelerin in vitro olarak tümör ve/veya IL-2 ile stimüle edilerek çoğaltılması  
  
hücrelerin hastaya reinfüzyonu, hücre transferinden sonra hastaya IL-2 uygulanması

Patogenezinde spesifik T hücre cevabı yetersizliğinin rol oynadığı ve/veya bu cevabın kuvvetlendirilmesinin tedavisi için yararlı olduğu hastalıklar: Viral ve fungal infeksiyonlar ile,  
hematopoietik malignitenin rekürrensine karşı direnç

CMV infeksiyonu  
  
EBV ilişkili hastalık  
  
Lösemi nüksü

CMV için spesifik, klonlanmış sitolitik T hücreleri ile yapılan çalışmalar ve benzerleri (EBV),  
tümör antijenlerinin belirlenmesi ve tümör spesifik T hücrelerinin tespit edilmesi ve çoğaltılması metodlarındaki gelişmeler sayesinde; SPESİFİK ADOPTİF TEDAVİ

Minör histokompatibilite antijenleri(mHag); HLA’dan bağımsız olarak aktarılan, geniş veya kısıtlı doku dağılımı gösterebilen, değişken fenotipik frekansları olan, alloreaktif T hücreleri tarafından tanınan polimorfik antijenlerdir.

mHag spesifik sitotoksik T lenfositleri (CTL)  
 mHag HA-1 ve mHag HA-2  
gibi kimyasal yapıları belirlenmiş antijenlere karşı oluşturuldukları takdirde,   
alıcı ve verici arasındaki mHag fenotipik farklılıkları ile bu antijenlerin hematopoietik hücrelerde eksprese edilmeleri gibi özelliklerin varlığında löseminin adoptif immünoterapisi mümkün olur.

Mutant genlerin kodladığı proteinler:  
  
t(9;22), t(15,17), t(8;21), inv16 gibi anormalliklere ait füzyon proteinleri  
  
Hastalıkta aşırı veya selektif olarak eksprese olan proteinler:  
  
meme ve over kanseri; her2/neu protein  
melanom; tirozinaz, gp100, gp75, MART1, MAGE1 ve 3  
myeloid lösemi; proteinaz-3

Antijen-spesifik T hücre yetersizliği  
  
\* T hücrelerindeki defektler  
  
\* Antijen prezente eden hücrelerdeki ve antijen prezentasyonundaki defektler  
  
\* Mikroçevredeki defektler

Bazı tümörlere karşı T-hücreye bağlı immün cevap geliştirilmesindeki defektlerin sebepleri:  
  
- MHC ekspresyonu yokluğu  
 Epitelyal tümörler  
 B hücre maliniteleri  
- Antijen işlenmesindeki bozukluk  
 Renal hücreli kanser  
- Adezyon moleküllerinin yokluğu veya yetersiz düzeyleri

- Yardımcı uyarıcı moleküllerin yokluğu veya yetersiz düzeyleri  
  
- İmmün cevabı inaktive edebilen immünomodülatör faktörlerin ekspresyonu  
 Glioblastoma  
 Lösemi  
 Multipl myelom  
 Melanom

CMV infeksiyonu  
HBV infeksiyonu  
influenza virus ensefaliti   
EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar   
lösemi   
multipl myelom  
melanom  
kolorektal kanser  
mide kanseri  
Kaposi sarkomu  
glioblastom

renal hücreli karsinom  
hepatosellüler karsinom  
pankreas kanseri  
akciğer kanseri  
malin mezotelyom  
larinks kanseri  
over kanseri  
meme kanseri  
prostat kanseri  
malin histiyositoz  
metastatik kanser  
Gaucher hastalığı

MONOSİT

İmmünolojik olarak aktif fagosit

Dokuda makrofaj olarak granülositten daha uzun süre kalır

Tümöre karşı direkt veya antikorla sitotoksisite özelliği vardır.

IFNgamma; monosit aktive edici ajan.

GM-CSF, IL-3, vit.D3 ile aktive monosit komponentleri.

DENDRİTİK HÜCRE

en kuvvetli profesyonel APC

periferik kandaki CD34+ hücrelerden oluşan dendritik hücreler, T hücrelerine işlenmiş “idiotip proteini” sunabiliyor

Monositlerden; IL-4, GM-CSF

CD34+ hücrelerden; GM-CSF, TNFalfa, SCF, IL-4, flt3 ligand

STANDARDİZASYON ve KULLANIM GENİŞLİĞİ

effektör hücrelerin belirlenmesi, izolasyonu, temin edilmesi ve işlenmesindeki güçlükler

allojeneik hücreler söz konusu olduğunda: sağlam vericiye HBF ve aferez işlemi uygulanması, hastada immünolojik komplikasyonların prognoza etkisinin kestirilememesi