**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