

Hematolojik Malignitelere Hücre İmmün Tedaviler “Genetiği Değiştirilmiş T Hücre ile Bağışık Kanser Tedavisi”

Cellular Immune Therapies in Hematologic Malignancies “Genetically Modified T Cells Immune Cancer Treatment”

Mustafa ÇETİN,^a
Neslihan MANDACI ŞANLI^a

^aHematoloji BD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kayseri

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mustafa ÇETİN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Kayseri, TÜRKİYE
mccetin2000@yahoo.com

ÖZET Son zamanlarda kanser immunoterapisi özellikle hematolojik kanserlerde çığır açabilecek tedaviler olarak gösterilmektedir. Aslında doktorlar bugüne kadar allogenic hematopoietic kök hücre naklinde (HKHN) ve T hücre stratejileri aracılığı ile oluşturulan donör lökosit infüzyonu (DLI) ile kansere karşı hücre İmmün cevap konusunda birçok önemli deneyimler elde ettiler. Günümüzde kimerik antijen reseptörleriyle (CAR) antikor benzeri tanıma kabiliyeti geliştirilmiş T hücre çalışmalarında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu çalışmada özellikle genetiği değiştirilmiş T-hücre immunoterapisinin etkinliği, tedaviyi etkileyebilecek faktörler ve gelecekte güvenli kullanımını konusundaki zorlukları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kimerik antijen reseptörleri; immün tedavi; T hücre

ABSTRACT Recently, cancer immunotherapy treatments are shown as particularly groundbreaking in hematological cancers. In fact, doctors get many important experiences in creating cellular immune response against cancer from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and donor leukocyte infusion via T Cell strategies. Today It has been important advances on T-cell studies which are recognition capability like antibody on chimeric antigen receptors (CARs). In this study, it has particularly discussed treatments and factors that may affect to usage safely in future challenges of genetically modified T-cell activity on immune therapies.

Keywords: Chimeric antigen receptor; Immunotherapy; T cell

Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2017;10(2):180-5

KANSER VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Bağışıklık sistemi doğal ve uyarılmış (adaptif) bağışıklık sistemi olarak iki kola ayrılır. Bağışık gözetim sayesinde, kendinden olmayan moleküller ortadan kaldırılır. Sadece dış sistem kaynaklı patojenler (viral, bakteriyel, vs) ve proteinleri değil, tümör tarafından antijenik transformasyona uğratılmış, kişinin kendi (self) proteinleri de sistemin hedefi olmaktan kurtulamayacaktır.¹ Ancak, kanser hücreleri bağışıklık sisteminden kaçmak veya onu baskılamak için çeşitli stratejiler geliştirmiştir. Dolayısıyla tümörler antijenlerinin ekspresyonlarını dizginlemek

ve çevresel faktörleri değiştirmek suretiyle, insan bedninde yaşayıp, zarar vererek ilerleme kabiliyeti göstermektedir.²

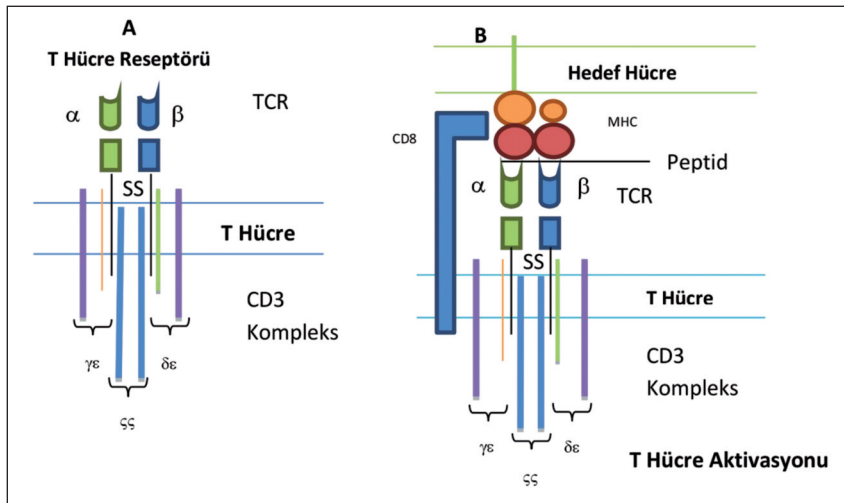
Günümüzde, bağışıklık sisteminin moleküler yapı ve davranışlarının anlaşılmasında katedilen ilerlemeler sayesinde; kişi kendi hücrelerinin doğrudan kullanımı veya dolaylı olarak hedef cevabı optimize eden genetik modifikasyonlar yoluyla çok sayıda yenilikçi tedaviler geliştirilmektedir. Bu gelişmeler özellikle kanser tıbbi alanına doğrudur. Spesifik bağışıklık hücrelerinin işlevini artırmak veya yeni özelliklerle donatmak suretiyle bağışık tepkisini hedefe yöneltme teknikleriyle, kanser tedavisinde uzun süreli gerileme veya tam cevap elde edilebilmektedir. Son 20 yılda, kansere karşı manipülasyon yapılmış otolog veya allojenik bağışıklık hücrelerinin [doğal öldürücü hücreler (NK) dendritik hücreler (DC), T hücre ve genetiği değiştirilmiş T (GD-T) hücre, vs] doğrudan kullanımı çok sayıda klinik denemelerde test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar göstermektedir ki, birçok kanser türlerinde klinik başarı gösteren işlenmiş T hücreleri, giderek artan potansiyel tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bu derlemede genetiği değiştirilmiş T (GD-T) hücre tedavilerinde gelişmeler ve tedavi stratejileri değerlendirilmiştir.

T HÜCRELERİ VE T HÜCRE RESEPTÖRLERİ

T hücreleri (T lenfositler) doku ve tümör ortamında yaygın olarak bulunurlar. Burada adaptif bağışık sistem hücreleri ve uzun ömürlü, antijene spesifik, efektör ve hafıza hücreleri olarak rol oynarlar. T hücreleri, hücre yüzeyi üzerindeki T hücre reseptörlerinin varlığı (TCR'ler) ile diğer lenfositlerden ayırt edilir. T hücrelerinin antijen-spesifik aktivasyonuna aracılık eden TCR kompleksi bir çok alt birimden oluşan transmembran ünitesidir. TCR, iki farklı polipeptit zincirinden (α ve β zincirleri) oluşmaktadır. Zincirler her reseptör için tek bir antijen-bağlanma yeri sağlayan bir disülfid bağı ile bağlanır (Şekil 1).

GENETİĞİ DEĞİŞTİRİLMİŞ T HÜCRE İLE BAĞIŞIK KANSER TEDAVİSİ

Hastalıkları tedavi etmek için T hücreleri kullanma - adaptif T hücre nakli- kavramı özellikle hematopoetik kök hücre nakli sonrası belirli bir virüsü hedef alan (örneğin, Sitomegalovirüs veya Epstein Barr virüs) T hücrelerinin ex vivo işleme, çoğaltma sonrası infüzyon tedavisi uzun yıllar boyunca başarı ile uygulanmaktadır.³ Diğer taraftan, tümör dokusundan az ve zorlukla da olsa



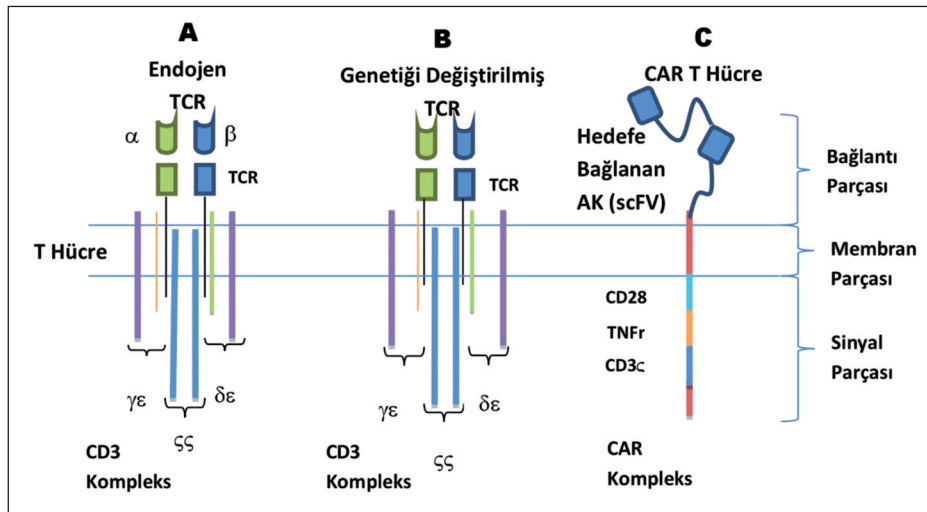
ŞEKİL 1: TCR yapısı ve işlevi: A) T hücrelerinin yüzeyinde bulunan antijen tanımadan sorumlu T hücre reseptörü (TCR) alfa (α) ve beta (β) zinciri olmak üzere iki zincirlerinden oluşur. Her iki zincir üzerinde sabit bölgesi (C) ve bir antijen özgünlüğünü belirleyen değişken bölge (V) bulunur. TCR, üç transmembran sinyal molekülleri (CD3 ζ , CD3 δ E ve CD3 γ E) ihtiva eden CD3 kompleksi ile ilişkilidir. B) Hedef hücre üzerindeki uygun majör histokompatibilite kompleksi tarafından sunulan (sitotoksik T-hücreleri için MHC-1) antijen ile TCR etkileşir. Effektör sitotoksik T hücresi etkinleştirilmesi sırasında eş zamanlı olarak ko-reseptöre (disülfid köprüsü) bağlanmasını gerekir. CD4 T hücreleri tarafından ifade edilen aksesuar yapışma molekülleri hedef hücrede MHC sınıf II ve CD8 T hücreleri ise MHC sınıf I ile etkileşim gösterir. TCR'leri hedef hücrede MHC molekülü aracılığı ile servis edilen antijen (peptid) ile temas yaparak etkinleşir. Sinyal transdüksiyonu (iletişimi) CD3 kompleksi dört farklı CD3 proteininin (δ , ϵ , ζ , γ) iki heterodimer (CD3 δ E ve CD3 γ E) ve bir homodimer (CD3 ζ ζ) bağlantı kompleksinin oluşturduğu sistem vasıtası ile oluşmaktadır. MHC sınıf I molekülleri tarafından sunulan özdeş peptid ile temas eden naive CD8 + sitotoksik T hücreleri kuvvetli bir şekilde çoğalır ve bunların efektör T hücreleri olarak hareket etmesini sağlayan fenotipik ve fonksiyonel özellikleri kazanır. Bu özdeş antijeni eksprese eden hücreler, apoptozisi teşvik edici ligandlar veya litik granül salınımı yoluyla ortadan kaldırılmaktadır. Ardından, uzun ömürlü hafıza T hücrelerine dönüştürülen bir kısım hücreler, hedef antijene tekrar maruz kalma durumunda hızlı çoğalma, sürekli ve dayanıklı bir yanıt verecek şekilde kendi kendini yenileyebilmektedir. T hücrelerinin efektör fonksiyonunu yönetimi ve adaptif bağışıklık tepkisi spesifik TCR ile yönlendirilmektedir.

izole edilebilen tümör antijenlerine spesifik T hücreleri [tümöre sızan lenfositler (TILs)], uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu hücrelerin aktive ve proliferasyonundan sonra hastaya uygulanması ile özellikle melanoma olgularında başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.⁴

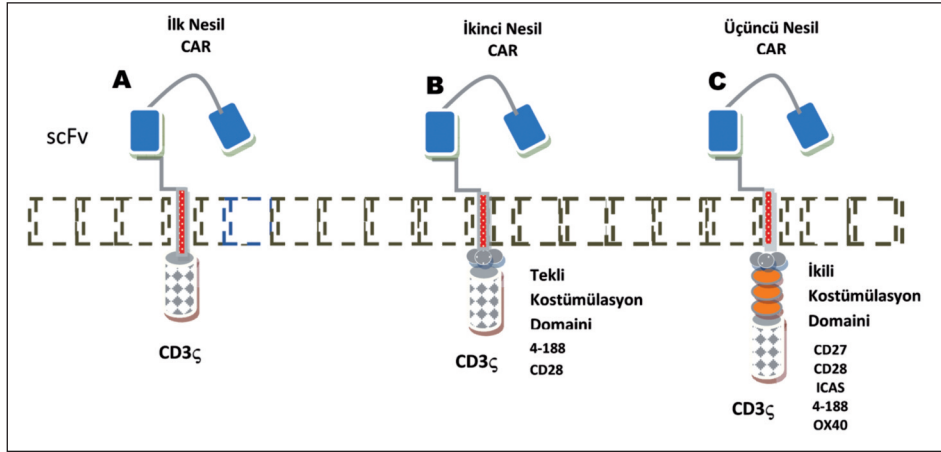
Başlangıçta invitro adaptasyon gösteren T hücrelerinin doğrudan kullanılması ile rapor edilen başarılı sonuçlardan sonra, bu yaklaşımlara alternatif bir seçenek olarak, son zamanlarda T hücrelerinin tümörler tarafından ifade edilen antijenleri hedeflemek için genetik modifikasyonu ve manipülasyonu ile tümöre yönlendirilmesine dayanan yöntemler kullanılmaya başlamıştır.⁵ Özellikle, T hücre reseptörlerinin genetik olarak işlenmesi sonrası uygulanan TCR tedavileri ve transdükte edilen kimerik füzyon proteini ile özgün tümör antijenlerini tanıyabilme özelliği, artırılmış CAR hücre tedavilerini öne çıkarmaktadır (Şekil 2). Bu yaklaşımlar sonucunda, tümör hücrelerinin yönettiği merkezi ve çevresel toleransın yarattığı sınırlamaları aşmak ve de-novo T hücre aktivasyonuna gerek olmaksızın kanser hücreleri daha etkili bir şekilde modifiye T hücrelerinin hedefi olabilmektedir (Şekil 2).

T hücre etkinliği, kimerik antijen reseptörleri vasıtasıyla aktivasyon fonksiyonuna ek olarak kazandırılan antikor tanıma kabiliyeti sayesinde güçlendirilmiştir.⁶ Tipik bir antikordan türetilen antijen bağlayıcı bölge (scFv) transmembran kısmından T hücrelerine sabitlenir

ve bir veya daha fazla hücre içi sinyal proteinleri CAR T hücrelerinin efektör fonksiyonlarını stümüle eder. CAR spesifitesi bir monoklonal antikorun ağır ve hafif zincirlerinin değişken bölgelerinin klonlanmış bir tek zincirli değişken fragmanı (scFv-hedef domain) ile belirlenir (Şekil 3). Antikor bağlayıcı bölge (scFv) bir hücre içi sinyal domainine (CD3 ζ) bağlanır. CD28, OX40 (tümör nekroz faktörü reseptörü) ve CD40L aracılık ettiği gibi ortak uyarıcı sinyaller, T hücreleri daha etkin bir şekilde ve uzun süreli aktivasyon sağlayacak şekilde dizayn edilmiştir. Birinci nesil CAR' s CD3 ζ aracılığı ile anti-tümör cevaplarının indüklenmesinin mümkün olmasına rağmen, güçlendirilmiş ortak uyarı sistemlerinin olmaması, tümöre karşı bağışıklık, tepkisizlik (anerji) ve/veya in vivo yetersiz T hücre proliferasyonunun sebebi olmuştur. İkinci nesil CAR' s ile hücre içi ortak uyarı sinyalleri CD28 veya CD137 sayesinde güçlü tümör regresyon etkileri göstermiştir.⁷ Yeni nesil CAR' s birden fazla ortak uyarıcı (ko-stimülör) moleküle sahip olup yeni nesil CAR T hücreleri tipik olarak tümör hücre yüzeyi üzerinde eksprese olan çeşitli antijenlerin sadece protein fraksiyonunu değil, aynı zamanda karbohidrat glikolipid yapılarını da tanıyabilmektedir. TCR tanımasından farklı olarak antijenik işleme gerektirmediği gibi ve MHC tarafından sunulan CAR tedavi yaklaşımı, HLA tipine bakılmaksızın aynı tümör antijenini eksprese tüm hastalarda kullanılabilir.⁸



ŞEKİL 2: Genetiği Değiştirilmiş T Hücre ile Bağışık Kanser Tedavisi. A) Genetik mühendisliği ile kansere karşı T-hücreleri cevabı endojen TCR'nin özgün tümör antijenlerine afinitesi geliştirilerek yönlendirilebilir. B) Genetiği değiştirilmiş TCR: T hücrelerine hedeflenmiş peptid özgünlüğüne sahip yeni α ve β zincirleri ile kodlanmış TCR gen dizileri aktarılır. Aynı zamanda zar geçen moleküllerinde (kırmızı çubuklar) değişimleri olabilir. Endojen TCR ile yanlış proteinlerle eşleşmesini en aza indirmek için, bir disülfür köprüsüne (ss) ilave modifikasyonlar (kırmızı bar) yapılır. C) Kimerik antijen reseptörü ile (CAR) artifisial füzyon reseptörü üretilebilir. Tipik olarak reseptör üç bölümden oluşmaktadır: Antikor-kaynaklı tek zincirli değişken fragmanı (scFv) ile özgün antijeni tanıma dizileri oluştururlar, (CD3 ζ) bir transmembran kompleksi olup hücre içi sinyal iletilisi ve aynı zamanda, CD28 ve tümör nekroz faktör reseptörü (TNFr) gibi kostimülör molekülleri ihtiva etmektedir.



ŞEKİL 3: Kimerik antijen reseptörleri.

HEMATOLOJİK KANSERLERDE GENETİĞİ DEĞİŞTİRİLMİŞ T HÜCRE TEDAVİ DENEYİMLERİ

Çoğu, B hücreli kanserlerin tedavisinde değerlendirilmekle birlikte, CAR tedavileri ile ilgili yapılan klinik çalışmalar katlanarak büyümektedir. Bu çalışmalarda çoğu B hücre malignitelerinde eksprese edilen diğer somatik hücrelerde ifade edilmeyen CD19 antijenini, çekici bir terapötik hedef olmuştur.⁹ Anti-CD19 CAR T hücrelerinin bileşiminde küçük farklılıklar ve klinik araştırma tasarımlarında değişkenlikler olmasına karşın, birçok araştırmacı tarafından relaps veya refrakter lenfoblastik lösemi hastalarının tedavisinde %60-90 oranında çok etkileyici yanıt oranları bildirilmiştir. Bazı yanıt veren hastalar kök hücre transplantasyonu ile pekiştirme tedavisi almıştır. Transplant yapılmayan diğerleri ise kalıcı ve devamlı remisyonlarını 2 yıla kadar yüksek oranda korumuşlardır. Anti-CD19 CAR T- hücre kaynaklı remisyon ne kadar sürekli ve kalıcı olabilir? Şu anda belli değil, ancak açık olan şu ki CAR temelli immünoterapilerin diğer tümörlerde de klinik fayda olma potansiyeli aşikârdır. Bu kapsamda B-hücresi malignitelerinde elde edilen büyük ilerlemelerin ardından, solid tümörler için de CAR T-hücresi tedavileri geliştirilmeye başlanmıştır. Üstelik bu alanda erken aşamada elde edilen gözlemler, nöroblastom üzerine etkinliğinin olduğunu sinyallerini verme yönündedir.

Kimerik antijen reseptörleri konusunda hematolojide yapılan en önemli çalışmalardan biri Maude ve ark. tarafından rapor edilmiştir.¹⁰ Relaps refrakter Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) hastalarında 2. nesil CAR T (CD3-zeta domain + 4-1BB co-stimulatory, kilogram başına 0.76×10^6 - 20.6×10^6 CTL019) hücre kullanılmıştır. Yirmi yedi hastada (% 90) tam cevap elde edilmiş ve tam

cevap elde edilen hastaların 15'i kemik iliği nakline gönderilmiştir. Altı aylık olaysız yaşam %67 (%95 güvenlik aralığı [CI], 51-88) ve toplam yaşam %78 (%95 [CI], 65-95) oranında bildirilmiştir. Tüm hastalarda kısmi sitokin salınım sendromu izlenirken, vakaların ağır seyreden % 27' sinde IL-6 reseptör inhibitörü (tocilizumab) kullanılmıştır. Kemoterapiye dirençli Diffüz Büyük Hücreli ve Indolen B Hücreli malignitelere yönelik CAR T hücre deneyimi Kochenderfer ark. tarafından JCO 2015 yılında rapor edildi. Onbeş hastalık [Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), indolen Non Hodkin Lenfoma (iNHL), agresif NHL], gruba CAR T hücre tedavisi öncesi sitoreduksiyon ve lenfodepleksiyon amaçlı Siklofosamid ve Fludarabin tedavisi uygulandı. Sekiz hastada tam cevap elde edilirken 4 hastada kısmi cevap ve bir hastada stabil hastalık rapor edildi.¹¹ Oldukça dramatik cevapların ardından son zamanlarda çok sayıda tedavi birçok merkezde devam etmektedir.

Amerikan Hematoloji Derneği (ASH-2015) Kongresi'nde, hücresel tedaviler konusunda son derece fantastik sonuçlar rapor edilmiştir. Great Ormond Street Hospital'dan Waseem Qasim ve ark., TALEN yöntemi ile yüksek risk CD19+ ALL, t(11;19) allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT) sonrası nüks 11 aylık kız çocuğuna TALEN yöntemi ile TCR-alfa geni nakavt edilerek GVHH riski elimine edilmiş ve CD52 geni nakavt edilerek alembtuzumaba dirençli hale getirilen genetiği değiştirilmiş CAR T hücresi uyguladı. Lenfodepleksiyon sonrası (4.5×10^6 /kg) CAR T 19 T hücre ardından hastada kısa süre sonra sitogenetik ve moleküler remisyon rapor edildi.¹² Bir diğer ilginç rapor Seattle Gruptan (Fred Hutchinson Cancer Research Center) Cameron J Turtle ve ark. tarafından Non Hodkin Lenfoma (NHL) hastalarında uygulanan CD19 CAR T hücre teda-

visi cevap oranları fludarabine/cyclophosphamide ile lenfodeplezyon yapılanlarda tam cevap ve hücrelerin kalıcılığı tekbaşına cyclophosphamide ile karşılaştırıldığına daha yüksek idi.¹³ Ümit verici yaklaşımlardan bir diğeri MD Anderson Gruptan Partow Kebriaei ve ark.dan geldi. Yüksek riskli B hücre malignite vakalarında [ALL (n=18) ve NHL (n=3);] donör-kaynaklı CD19-specific CAR⁺ T [anti-CD19 scFv/4-1BB/CD3ζ,] ile preemptive DLI uygulanan 21 hastadan, ilginç olarak başlangıçta haplo yapılan 8 hastadan 7 (%88)' sinde başarılı cevaplar izlendi. Ve CAR⁺ T hücre DLI etkili ve emniyetli bir şekilde olmakla birlikte haplo transplantasyon sonrası sonuçlar daha iyi olabilir şeklinde rapor edildi.¹⁴ U-PENN grubu Maude ve ark. tarafından NEJM 2014 Anti-CD19 CAR ekspres eden CTL019 hücreler ile yaptıkları raporu genişletilmiş olarak Stephan A. Grupp tarafından son sonuçlar olarak sunuldu.¹⁵ Toplam 53 çocuk ve genç erişkin [ortanca yaş 11y, (4-24y)] relaps- refrakter CD19 + ALL vakasına ortanca 4.3×10^6 CTL019 hücre /kg ($1-17.4 \times 10^6$ /kg, transdüksiyon etkinliği 3.6-45%) CAR T hücre dozu kullanıldı. Sonuçta 50 hasta (% 94) tam cevap, 3 hasta cevapsız olup ortanca 10.6 ay (1-39 ay), takipte 29 hasta tam cevabı korumakta idi. Toplam yaşam 12. Ayda %78 (%67-91) idi. Sonuç olarak; i) CTL019 hastada 3 aydan fazla kalıcı olduğu gibi proliferasyon devam ediyor, ii) Uzun dönem hastalık kontrolü için hücrelerin kalıcılığı ve etkinliği yönünde çalışmak gerekmektedir birlikte şimdilik kök hücre transplantasyonu için bir köprü tedavisi niteliği taşımaktadır. FDA tarafından "Çığır Açan Tedaviler & Breakthrough Therapies" kapsamında değerlendirilen CTL019 gelecekte kanser tedavilerinde birçok yaklaşımı yeniden gözden geçirmeyi gerektirecek sonuçları vermeye aday görünmektedir.

ETKİNLİĞİ ETKİLEYEBİLECEK FAKTÖRLER

Birçok faktör; genetik olarak modifiye edilmiş T-hücresi tedavisinde değişken klinik cevaplar gözlenmesine neden olmaktadır. Genetik olarak değiştirilmiş T hücrelerinin bedende varlığını devam ettirmesinin önemi bilinmektedir. Tedavinin tam cevap verdiği ve tüm kanser belirtilerinin ortadan kaybolduğu hastalarda genellikle hücrelerin yaşamsal varlığını koruduğu bildirilmiştir. Transfer edilen T hücrelerinin vucutta kalıcılığını etkileyen faktörlerden biri kullanılan hazırlama rejimidir. Yaygın olarak kullanılan fludarabin ve/veya siklofosfamid içeren rejimler, dolaşımdaki T hücrelerin (lymphodepletion) sayısını azaltmak için hastaya tatbik edilmektedir. Lymphodepletion, bir taraftan interlökin

IL-7 ve IL-15 gibi sitokinler aracılığı ile mevcut T-hücre kompartmanında, proliferasyonunu teşvik ederken diğer taraftan transfer edilen modifiye T hücrelerinin in vivo proliferasyonuna da katkı sağlayabilmektedir. Buna ek olarak, lymphodepletionun genetik olarak modifiye edilmiş T hücrelerinin, anti-tümör aktivitesini inhibe edebilen regülatör T hücrelerinin sayısını azalttığı gösterilmiştir.² Genetiği değiştirilmiş T-hücre tedavisinin sonucunu etkileyen, ancak kontrolü zor olabilen diğer bir faktör ise kullanılan hücre dozudur. Hücre terapileri, tipik olarak vücut ağırlığının kilogramı başına belirli bir sayıda tatbik edilir. Prekinik çalışmalar transfer edilen hücrelerin toplam sayısı arttıkça tümör cevabında progresif olarak iyileşme olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, kalıcı ve tam kanser remisyonları, uygulanan anti-CD 19 CAR T hücreleri doz aralığı yanında, anti-CD 19 CAR T-hücresinin 6 aydan daha uzun süre sebat ettiği hastalarda rapor edilmiştir. Transfer edilen hücrelerin kalıcılığı ve proliferasyonu hücre dozundan önemlidir. Genetiği değiştirilmiş T-hücre tedavisi etkinliğini etkileyebilen diğer bir faktör ise; kanser hücrelerinin hedeflenen antijenlerin ekspresyonunu azaltabilmesi ve hatta kaybedebilmesidir. Klinik denemeler akut lenfoblastik lösemi tedavisi için kullanılan anti-CD 19 CAR T-hücresi ile tam yanıt alındıktan sonra, blast hücrelerinin CD19 ekspresyonunu kaybederek nüks ettiği vakalar olduğu yönündedir.

Son olarak, tümörel mikroçevrede mevcut birçok faktör, T hücre bazlı immünoterapi etkinliğini etkileyebilir. Tümör mikroçevresinin bağışıklık-baskılayıcı karakteri, antijen sunumunu teşvik eden ko-stimülasyon moleküllerinin (DC, gibi) olmaması nedeniyle T hücre aktivasyonunun baskılanması sonucunda oluşmaktadır.. Buna ek olarak, tümörler bir taraftan tümör spesifik T hücrelerinin sitotoksik aktivitesini azaltırken aynı zamanda T hücre tolerans koşulları tercih eden çok sayıda regülatör T hücrelerinin aktivasyonunu artırmaktadır. Tümörler dolayısıyla immün tolerans lehine koşulları yaymak suretiyle bu genetiği değiştirilmiş T-hücre tedavilerinin etkinliğini etkileyebilir.²

SONUÇ

Yaklaşık 20 yıl önce uygulanabilirliği tanımlanan adaptif T-hücresi transferi tedavisinin, artık günümüzde yapılan önemli klinik ilerlemeler sonucunda hazır olduğu görülmektedir. Son yıllarda klinik çalışmalarda katedilen çok sayıda küçük ilerlemeler, gelişen moleküler teknolojiler sayesinde hücrelerin immünolojik davranışlarının daha iyi anlaşılmasıyla elde edilmiştir. Uygulanan T-

hücrelerin anti-tümör etkilerinin en önemli parametresi canlılık ve dolaşımda kalıcılığıdır. Bu konudaki zorlukların aşılması, aynı zamanda yeni ve etkin hedef tümör

antijenlerinin tanımlanması durumunda, GDT hücre tedavilerinin daha geniş bir klinik uygulama alanına gireceği aşikardır.

KAYNAKLAR

1. Pinzon-Charry A, Maxwell T, López J. A. Dendritic cell dysfunction in cancer: a mechanism for immunosuppression. *Immunol Cell Biol* 2005;83(5):451-61.
2. Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Disease Models & Mechanisms* 2015;8:337-50.
3. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, Hale GA, Rousseau A, Smith CA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood* 2010;115:925-35.
4. Kawakami Y, Eliyahu S, Delgado CH, Robbins PF, Rivoltini L, Topalian SL, et al. Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(9):3515-9.
5. Stanislawski T, Voss RH, Lotz C, Sadovnikova E, Willemsen RA, Kuball J, et al. Circumventing tolerance to a human MDM2-derived tumor antigen by TCR gene transfer. *Nat. Immunol* 2001;2:962-70.
6. Maher J. Immunotherapy of malignant disease using chimeric antigen receptor engrafted T cells. *ISRN Oncol* 2012.
7. Carpenito C, Milone MC, Hassan R, Simonet JC, Lakhal M, Suhoski MM, et al. Control of large, established tumor xenografts with genetically retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(9):3360-5.
8. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006;314:126-9.
9. Maher J. Clinical immunotherapy of B-cell malignancy using CD19-targeted CAR T-cells. *Current Gene Therapy* 2014;14:35-43.
10. Maude S. L., Frey N., Shaw P. A., Aplenc R., Barrett D. M., Bunin N. J. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1507-17.
11. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RPT, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated With Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(6):540-9.
12. First Clinical Application of Talen Engineered Universal CAR19 T Cells in B-AL.2015. ASH Abstract 2046.
13. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Therapy for B Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: Fludarabine and Cyclophosphamide Lymphodepletion Improves In Vivo Expansion and Persistence of CAR-T Cells and Clinical Outcomes. 2015. ASH Abstract 184.
14. Kebriaei P, Ciurea SO, Huls M. H, Harjeet S, Simon O, Su S et al. Pre-Emptive Donor Lymphocyte Infusion with CD19-Directed, CAR-Modified T Cells Infused after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Advanced CD19+ Malignancies. *Blood* 2015;126(23).
15. Durable Remissions in Children with Relapsed/Refractory ALL Treated with T Cells Engineered with a CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CTL019) 2015. ASH Abstract 681.