



# İmmünolojik cevapsızlık

7 Mart 2024

Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

# Sunum planı

- İmmünolojik yanıt
- İmmünolojik yanıtızsızlık
- CD4/CD8 oranı
- İmmünolojik yanıtızsızlığın yönetimi

ART'deki tüm gelişmelere  
rağmen

özellikle ART'nin ileri hastalık  
evrelerinde başlanması  
durumunda

HIV ile yaşayan bireylerdeki  
mortalite ve morbidite  
genel popülasyona göre daha  
yüksek

Deeks SG. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging.  
Annu Rev Med. 2011;62:141-155

## Long-term Mortality in HIV-Positive Individuals Virally Suppressed for >3 Years With Incomplete CD4 Recovery

Frederik N. Engsig,<sup>1,2</sup> Robert Zangerle,<sup>3</sup> Olga Katsarou,<sup>4</sup> Francois Dabis,<sup>5</sup> Peter Reiss,<sup>6,7</sup> John Gill,<sup>8</sup> Kholoud Porter,<sup>9</sup> Caroline Sabin,<sup>10</sup> Andrew Riordan,<sup>11</sup> Gerd Fätkenheuer,<sup>12</sup> Félix Gutiérrez,<sup>13</sup> Francois Raffi,<sup>14</sup> Ole Kirk,<sup>1,15</sup> Murielle Mary-Krause,<sup>16</sup> Christoph Stephan,<sup>17</sup> Patricia Garcia de Olalla,<sup>18</sup> Jodie Guest,<sup>19</sup> Hasina Samji,<sup>20</sup> Antonella Castagna,<sup>21</sup> Antonella d'Arminio Monforte,<sup>22</sup> Adriane Skaletz-Rorowski,<sup>23</sup> Jose Ramos,<sup>24</sup> Giuseppe Lapadula,<sup>25</sup> Cristina Mussini,<sup>26</sup> Lluís Force,<sup>27</sup> Laurence Meyer,<sup>28</sup> Fiona Lampe,<sup>29</sup> Faroudy Boufassa,<sup>30</sup> Heiner C. Bucher,<sup>31</sup> Stéphane De Wit,<sup>32</sup> Greer A. Burkholder,<sup>33</sup> Ramon Teira,<sup>34</sup> Amy C. Justice,<sup>35,36</sup> Tim R. Sterling,<sup>37</sup> Heidi M. Crane,<sup>38</sup> Jan Gerstoft,<sup>1</sup> Jesper Grarup,<sup>15</sup> Margaret May,<sup>39</sup> Geneviève Chêne,<sup>5</sup> Suzanne M. Ingle,<sup>39</sup> Jonathan Sterne,<sup>39</sup> and Niels Obel<sup>1</sup>; for the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) and the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord

3 yıllık ART ve viral baskılanmaya rağmen,  
CD4 sayısı <200 hücre/mm<sup>3</sup> olan HIV ile yaşayan bireylerde  
mortalite riski  
CD4 sayısı yüksek olanlara göre 2.6 kat fazla

- **ART ile viral baskılanmaya rağmen CD4 sayısı düşük olanlarda**

- kardiyovasküler hastalıklar
- osteoporoz ve kırıklar,
- tip 2 diyabet,
- tromboembolik hastalıklar,
- karaciğer hastalığı,
- kırılabilirlik ve
- kanserler gibi AIDS ile ilişkili olmayan hastalıklar
  - bu hastalıklara bağlı mortalite yüksek
- AIDS'e ilerleme oranı yüksek
  - AIDS ile ilişkili nedenlere bağlı mortalite yüksek

Lichtenstein KA, et al. Clin Infect Dis. 2010;51(4):435-447

Yong MK, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;57(3):205-210

Weber R, et al. Arch Intern Med. 2006;166(15):1632-1641

Monforte A, et al. AIDS. 2008;22(16):2143-2153


Yang X. J Leukoc Biol 2020;107:597-612

- ✓ CD4 T lenfosit sayısının yükselmemesi
- ✓ İmmün aktivasyon
- ✓ İnflamasyon

HIV ile yaşayan kişilerdeki komorbidite riskine katkıda bulunmaktadır

DHHS Guidelines. Poor CD4 Cell Recovery and Persistent Inflammation Despite Viral Suppression. Updated: May 26, 2021; I.27-I.36

# İmmünolojik yanıt

- ART başarısı: virolojik ve immünolojik kriterler
- İmmünolojik yanıt  CD4 T hücre sayısında artış
- ART ile viral baskılama sürdürüldüğü sürece HIV ile yaşayan bireylerin çoğunda CD4 hücre sayısı en az on yıl boyunca artmaya devam eder
- İmmünolojik yanıt, iki aşamalı
  - Viral yükün hızla düştüğü tedavinin ilk üç ayında CD4 düzeylerinde hızlı artış
  - Daha sonraki aylarda artış daha yavaş, yeni CD4 T hücrelerinin üretilme hızına bağlı
- ART başlandıktan sonraki ilk yılda CD4 sayısında 50-150 hücre/mm<sup>3</sup> artış olması yeterli yanıt
- İlk yıldan sonra normal düzeye ulaşıncaya kadar yıllık 50-100 hücre/mm<sup>3</sup> artış

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Enhanced CD4+ T-Cell Recovery with Earlier HIV-1 Antiretroviral Therapy

Tuan Le, M.D., Dr.P.H., Edwina J. Wright, M.D., Davey M. Smith, M.D.,  
Weijing He, M.D., Gabriel Catano, M.D., Jason F. Okulicz, M.D.,  
Jason A. Young, Ph.D., Robert A. Clark, M.D., Douglas D. Richman, M.D.,  
Susan J. Little, M.D., and Sunil K. Ahuja, M.D.

- En iyi CD4 T hücre cevabı, yakın zamanda enfeksiyonu almış HIV ile yaşayan bireylerde ART'ye erken başlanması ile elde ediliyor
- Özellikle HIV alındıktan sonraki ilk 4 ay içinde ART başlanan kişilerde immün cevap olasılığı daha yüksek





2024

Trends and the associated factors of optimal immunological response and virological response in late anti-retroviral therapy initiation HIV cases in Taiwan from 2009 to 2020



Chun-Yuan Lee <sup>a,b,c,d</sup>, Yi-Pei Lin <sup>c,d</sup>, Chun-Yu Lin <sup>b,c</sup>, Tun-Chieh Chen <sup>e,f</sup>, Shin-Huei Kuo <sup>f</sup>, Shih-Hao Lo <sup>g</sup>, Sheng-Fan Wang <sup>h,i,j</sup>, Po-Liang Lu <sup>b,c,e,k,\*</sup>

2009-2020 yılları arasında ART geç başlanan (CD4 sayısı <200 hücre/mm<sup>3</sup> olan veya AIDS tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyonu olan) 475 hasta

### İmmünolojik cevabı olan hastalarda

- ART öncesi plazma viral yükü daha yüksek
- Tedaviye INSTI bazlı rejimle başlama oranı daha yüksek
- Tanı koyduktan sonra hızlı tedavi (14 gün içinde) başlama oranı daha yüksek
- KBH, fırsatçı enfeksiyonlar daha düşük bulunmuş

# İmmünolojik başarısızlık

- Virolojik baskılanmanın olmasına karşın, yeterli CD4 T hücresi yanıtının olmaması ya da yanıtın sürdürülememesi (immün yeniden yapılanmada bozukluk)
- İmmünolojik başarısızlık hakkında kesin bir tanımlama yok
  - ✓ ART başlandıktan bir yıl sonra CD4 T hücre sayısında en az 50-100 hücre/mm<sup>3</sup> artış olmaması
  - ✓ CD4 T lenfosit sayısının belirli bir süre içinde (4-7 yıl) belirli bir sınırın üzerine (>350 veya >500 hücre/mm<sup>3</sup>) çıkamaması

# İmmünolojik başarısızlık

- HIV ile yaşayan kişilerin %80-85'inde CD4 T lenfosit sayısı  $>500$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeylerine ulaşmakta
- ART başlangıcında CD4 T hücre sayıları  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> olan bireylerin yaklaşık **%15-20**'sinde, CD4 hücre sayısı düşük değerlerde kalabilir

Akalın H, ve ark. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı 2024: 48-76

Kelley CF, et al. Clin Infect Dis. 2009;48(6):787-794



OPEN ACCESS

EDITED BY  
Daniel Diaz,  
National Autonomous University of Mexico,  
Mexico

REVIEWED BY  
Paola Di Carlo,  
University of Palermo, Italy  
Souheil-Antoine Younes,  
Emory University, United States

# Prevalence of and prognosis for poor immunological recovery by virally suppressed and aged HIV-infected patients

Lina Fan<sup>1†</sup>, Penghui Li<sup>2†</sup>, Aiping Yu<sup>1</sup>, Dan Liu<sup>1</sup>, Ziyu Wang<sup>1</sup>,  
Yue Wu<sup>1,3</sup>, Defa Zhang<sup>1,3</sup>, Meiyin Zou<sup>4\*</sup> and Ping Ma<sup>1,5\*</sup>

2023

En az 2 yıldır ART alan, HIV RNA baskılanmış, >60 yaş 666 hasta (2009-2020 arasında)

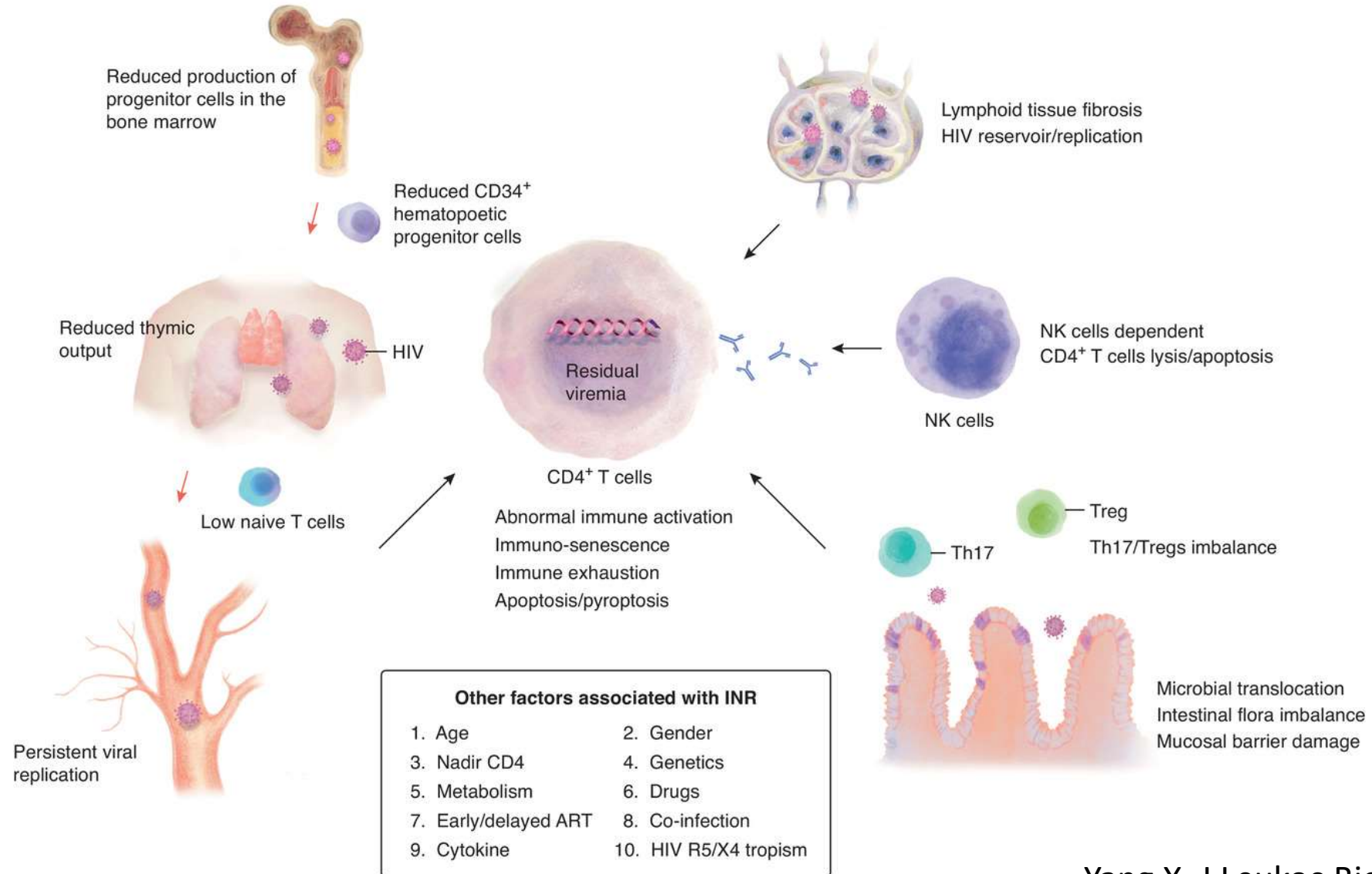
İmmünolojik cevapsızlık %29,6

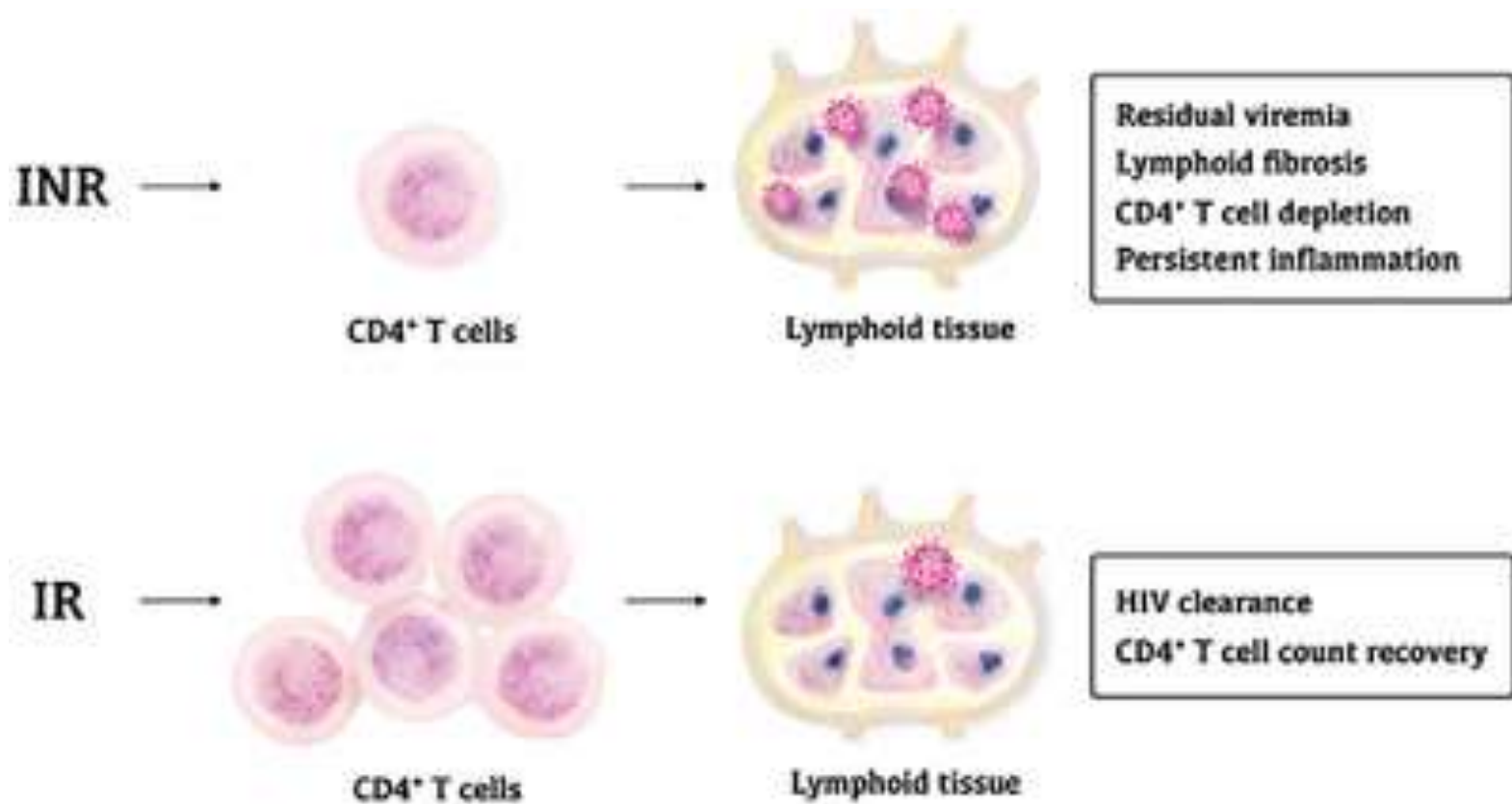
İmmünolojik cevapsız olan hastalarda KVH 2.5 kat

Tümörler 3 kat

Mortalite 2.8 kat daha fazla

# İmmünolojik yanıtsızlık ile ilişkili faktörler





# ART başarılı olmasına rağmen immünolojik yanıtızlığın nedenleri

- Timusta disfonksiyon
- Kemik iliđinde bozukluklar
- ART öncesi CD4 T lenfosit sayısının  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> olması
- İleri yaş
- Genetik faktörler
- Sürekli immün aktivasyonun devam etmesi
- Zidovudin, didanozin gibi ARV ilaçların kullanılması

T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlıkđı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı Rehberi 2019

Akalın H, ve ark. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı 2024: 48-76

Yang X, et al. J Leukoc Biol. 2020;107:597–612

## İmmünolojik yanıtı olmayan bireyler CD4 sayısını düşürebilecek diğer nedenler açısından da araştırılmalı

- Beyaz küre ve lenfosit sayısını ve özellikle CD4 hücre sayısını düşürebilecek **ilaç** kullanımını sorgulanmalı
  - Mümkünse bu ilaçlar değiştirilmeli veya kesilmeli
- HCV gibi koenfeksiyonlar
- Malignite gibi eşlik eden ciddi durumlar



# CD4/CD8 oranı

- Bağışıklık aktivasyonunu ve inflamasyonu gösteren belirteçler
  - IL-6, D-dimer, hs-CRP
  - **CD4/CD8** oranının düşük olması da inflamatuvar durumu yansıtabiliyor
- Sağlıklı insanda CD4/CD8 oranı 1,5 ile 2,5 arasında
- Bu oranının 1'in altına düşmesi, HIV ile yaşayan kişilerde immün sistem fonksiyonlarında bozulma, immün yaşlanma ve kronik inflamasyonla ilişkili

Serrano-Villar S, et al. PLoS Pathog. 2014;10:e1004078

- CD4 T hücre sayısı ve viral yük ile karşılaştırıldığında CD4/CD8 oranı, özellikle ART ile CD4 T hücre sayımı  $>500/\text{mm}^3$ 'e ulaşan hastalarda immünolojik fonksiyonun iyileşmesini göstermede daha değerli
- CD4/CD8 oranı hastalığın progresyonunu, tedavi yanıtını, morbidite ve mortaliteyi değerlendirmede kullanılabilir

McBride JA, Striker R. PLoS Pathog. 2017;13(11)

Yang X, et al. J Leukoc Biol. 2020;107:597–612

# CD4/CD8 oranı

- CD4/CD8 oranının cut-off aralığı hala tartışmalı
- CD4/CD8 normalizasyonu açısından cut-off aralığı  $\geq 1,0$  olarak kabul edilmekte
- CD4/CD8 normalizasyon olasılığı yüksek olan kişiler
  - Kadınlar,
  - MSM dışı HIV bulaşı olanlar,
  - Başlangıç CD4/CD8 oranı yüksek olanlar,
  - Yakın zamanda HIV serokonversiyonu gelişenler ve
  - Koenfeksiyonları bulunmayanlar

Mussini C, et al. Lancet HIV. 2015 Mar;2(3): e98-106

Torti C, et al. Clin Microbiol Infect. 2012 May;18(5):449–58

Winston A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2015 Dec;136(6):1682-1685.e1

**CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events  
in individuals with HIV who achieve viral load suppression  
with antiretroviral therapy: an observational cohort study**



*Cristina Mussini, Patrizia Lorenzini, Alessandro Cozzi-Lepri, Giuseppe Lapadula, Giulia Marchetti, Emanuele Nicastri, Antonella Cingolani,*

2015

1997-2013 arasında tanı konulan ve ART ile viral supresyon sağlanan 3236 HIV ile yaşayan kişi

ART başlanması sırasında CD4/CD8 oranı: 0.39

Hastaların %14'ünde CD4/CD8 oranı 1 ve üzerine çıkmış.

- Bazale göre normalizasyon oranı 1. yılda %4.4, 2. yılda %11.5, 5. yılda %29.4.

Normalizasyon oranı daha yüksek olan kişiler

- ART öncesi CD4 sayısı yüksek olanlar
- Bazal CD4/CD8 oranı yüksek olanlar
- CMV serolojisi negatif olanlar

CD4/CD8 oranı  $< 0.30$  olan hastalarda, AIDS tanımlayıcı olmayan hastalıklar ve ölüm oranı daha yüksek

Sonuç:

- Viral supresyona rağmen az sayıda hastada CD4/CD8 oranı normalize oldu
- Düşük CD4/CD8 oranı olanlarda ciddi olaylar ve ölüm daha fazla
- CD4/CD8 oranı, AIDS ile ilişkili olmayan olaylar açısından risk altında olan hastaları tanımlamak amacıyla kullanılabilir



## Similar CD4/CD8 Ratio Recovery After Initiation of Dolutegravir Plus Lamivudine Versus Dolutegravir or Bictegravir-Based Three-Drug Regimens in Naive Adults With HIV

Javier Martínez-Sanz<sup>1,2\*</sup>, Raquel Ron<sup>1,2</sup>, Elena Moreno<sup>1</sup>, Matilde Sánchez-Conde<sup>1,2</sup>

2022

CD4/CD8 oranındaki iyileşme açısından dolutegravir/lamivudin 2 ilaç rejimi ile dolutegravir ve biktegravir bazlı 3 ilaç rejimleri karşılaştırılmış  
CD4/CD8 oranındaki iyileşme cut-off değerleri 0.5, 1 ve 1.5 olarak belirlenmiş

Tedavinin 48. ayında 0.5 normalizasyon oranına ulaşma oranı %45

1 normalizasyon oranına ulaşma oranı %15

1.5 normalizasyon oranına ulaşma oranı %6

Normalizasyon oranlarına ulaşma açısından 2 ilaç rejimi ve 3 ilaç rejimleri arasında fark saptanmamış

# İmmünolojik Cevapsızlığın Yönetimi

- İmmünolojik başarısızlığın ne zaman ve nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusu, tam olarak bilinmiyor
- Öncelikle CD4 T hücresi sayısını ölçen testler, birkaç kez tekrarlanarak immünolojik başarısızlığın varlığı kesin olarak gösterilmeli
- İmmünolojik başarısızlığa neden olabilecek durumlar gözden geçirilmeli ve mümkünse ortadan kaldırılmalı
- CD4 hücre sayısını tek başına ART ile elde edilebilecek seviyelerin üzerine çıkaran hiçbir yardımcı tedavinin morbidite veya mortaliteyi azalttığı kanıtlanmamış

T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı Rehberi 2019

Akalın H, ve ark. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı 2024: 48-76

# CD4 hücre iyileşmesini artırmak için ne yapmalı?

- Sorunun net bir cevabı yok
- Zayıf immün cevap gelişmesinde pek çok mekanizma rol oynar
- Bu mekanizmaların etkileri açısından bireysel farklılıklar var
- Kişiye uygun ART seçilmeli
- İmmün aktivasyonu azaltmak için çabaların yararı sınırlı
  - ART'yi erken başlamak
  - Risk faktörlerini iyi yönetmek
  - Anti-inflamatuar ilaçların, klorokin gibi immünmodulator ajanların kullanımı
  - Mikrobiyotaya yönelik düzenlemeler, prebiyotik ve probiyotiklerin kullanımı

Bandera A, et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2017;15:43-54

Yang X, et al. J Leukoc Biol. 2020;107:597–612

# CD4 hücre iyileşmesini artırmak için ne yapmalı?

- ART ile virolojik baskılanma olan hastada mevcut tedavi rejimine yeni bir ilaç eklenmesi, tedavinin güçlendirilmesi önerilmiyor
  - Zaten baskılayıcı olan ARV rejimine başka ARV ilaçlarının eklenmesi, CD4 hücre iyileşmesini artırmıyor
  - İmmün aktivasyonu, morbidite veya mortaliteyi azaltmıyor
- ARV ilaç sınıflarının değiştirilmesi önerilmiyor
  - CD4 hücre iyileşmesini sağlamıyor
  - İmmün aktivasyonun ilgili belirteçlerini azaltmıyor
- Hastanın lenfopeni yapabilecek başka bir ilaç kullanımını olup olmadığı sorgulanmalı, mümkünse ilaç kesilmeli veya değiştirilmeli
- Eşlik eden ve tedavi edilmemiş koenfeksiyonlar (HCV, HBV, CMV) araştırılmalı

# CD4 hücre iyileşmesini artırmak için ne yapmalı?

- Kronik hastalıklar için değiştirilebilir risk faktörlerine odaklanmak gerekli
  - Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin etkin yönetilmesi öncelikli olmalı sigarayı bırakma teşvik edilmeli
  - HIV ile ilişkili olan veya olmayan kanserler açısından dikkatli olunmalı
- CD4 hücre sayımını artırmak ve/veya immün aktivasyonu azaltmak için IL-2, IL-7, büyüme hormonu gibi tedaviler önerilmiyor, etkisi gösterilememiş
- Bağışıklık aktivasyonu ve inflamasyon belirteçlerinin izlenmesi önerilmiyor
  - Bağışıklık yollarını hedef alan hiçbir müdahalenin yararı kanıtlanmamış

T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı Rehberi 2019

Akalın H, ve ark. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı 2024: 48-76



# Vitamin D ile ilgili alıřmalar

- Vitamin D eksikliği, yüksek viral yük, düşük CD4 T hücre sayısı ve AIDS'e hızlı ilerleme ile ilişkili bulunmuş

Jimenez-Sousa MA, et al. Front Immunol. 2018;9:458

- 24 haftalık D Vit takviyesi yapılan HIV ile yaşayan kişilerde plazma 25(OH) vitamin D seviyelerinin CD4+ T hücre sayısı ile anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdiği
- Replasman tedavisi sırasında 25(OH) vitamin D'deki her 1,0 ng/ml artışın CD4 T hücre sayısında 3,3 hücre/ $\mu$ l artışı sağladığı bildirilmiş

Coelho L, et al. Nutr J. 2015;14:81

# Vitamin D ile ilgili alıřmalar

- Yapılan diğer çalışmalarda ART alan ve almayan HIV enfekte hastalarda D vitamininin CD4 T hücresi iyileşmesi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiş

Fabre-Mersseman V, et al. AIDS 2014;28:2677-2682

Eckard AR, et al. Antivir Ther. 2018;23(4):315-324

Ashenafi S, et al. Nutrients. 2019;11(1)

- Vit D'nin immün sistemin yeniden yapılanması ve CD4 hücre yanıtı üzerine etkilerini belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç var

## IL-2



Cochrane Database of Systematic Reviews

### Interleukin-2 as an adjunct to antiretroviral therapy for HIV-positive adults (Review)

Onwumeh J, Okwundu CI, Kredo T

2017

- IL-2, lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen ve bağışıklık sisteminin yeniden oluşturulmasına yardımcı olabilen bir sitokin
- Tek başına ART kullanımı ile kıyaslandığında ART ile kombine IL-2 kullanımının CD4 T hücre sayısını arttırdığı,  
Ancak mortalite ve fırsatçı hastalıkların ortaya çıkması açısından önemli klinik fayda sağlamadığı ve  
3. veya 4. derece yan etkileri olabileceği gösterilmiş
- Bu nedenle IL-2, HIV enfeksiyonu olanlarda tedaviye ek yardımcı madde olarak önerilmiyor

## IL-7

- IL-7, timopoezde, T hücrelerinin periferik proliferasyonunda ve hayatta kalmasında önemli rol oynar.
- ART alan hastalarda rekombinant human IL-7 takviyesinin CD4 ve CD8 T hücre sayılarında artış sağladığı gösterilmiş
- IL-7 tedavisi ayrıca inflamatuvar yanıtın ve immün aktivasyonun azalmasıyla da ilişkili
- Ancak IL-7 uygulamasının hafif bir HIV reaktivasyonuna ve HIV rezervuarında artışa da neden olduğu gösterilmiş
- Bu çalışmaların sonuçlarına göre
  - Hastaların ART ile kombine IL-7 tedavisinden fayda görebilir
  - HIV reaktivasyonu nedeniyle gelişebilecek yan etkilere dikkat edilmeli

Thiebaut R, et al. Clin Infect Dis. 2016;62(9):1178-1185

Katlama C, et al. AIDS. 2016;30(2):221-230



NIH Public Access

Author Manuscript

*AIDS*. Author manuscript; available in PMC 2015 February 16.

Published in final edited form as:

*AIDS*. 2013 May 15; 27(8): 1283–1293. doi:10.1097/QAD.0b013e32835fab77.

## **Safety and immunological responses to human mesenchymal stem cell therapy in difficult-to-treat HIV-1-infected patients**

Zheng Zhang<sup>a,\*</sup>, Junliang Fu<sup>a,\*</sup>, Xiangsheng Xu<sup>a</sup>, Siyu Wang<sup>a</sup>, Ruonan Xu<sup>a</sup>, Min Zhao<sup>b</sup>, Weimin Nie<sup>b</sup>, Xicheng Wang<sup>c</sup>, Jiyuan Zhang<sup>a</sup>, Taisheng Li<sup>d</sup>, Lishan Su<sup>e</sup>, and Fu-Sheng Wang<sup>a</sup>

**Mezenkimal kök hücreler**, hem doğuştan gelen hem de kazanılmış immün sistemi etkiler ve immün aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını engeller

Mezenkimal kök hücre transfüzyonları iyi tolere edilir

HIV ile enfekte immünolojik cevapsız hastalarda

- İmmün aktivasyonunun seviyesini önemli ölçüde azaltabilir
- İnflamatuvar cevabı azaltabilir
- CD4 T hücre sayısını artırabilir

Tüm bu özellikler immünolojik yanıtsız hastalarda immün yeniden yapılanmaya yardımcı olabilir.

OPEN

## In cART-Treated HIV-Infected Patients, Immunologic Failure Is Associated With a High Myeloid-Derived Suppressor Cell Frequency

J AIDS  
2024

HIV ile yaşıyan kişilerde miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (MDSC) yüksektir. MDSC'lerin (immatur ve matur myeloid hücreler) immünsüpresif etkileri var, T hücre cevabını da etkilerler. ART alanlarda MDSC'lerin CD4 T hücre iyileşmesi üzerindeki etkisi araştırılmış.

- 44 Tedavi cevaplı (HIV RNA negatif, CD4 >350)
- 5 Virolojik cevapsız (HIV RNA > 1000, CD4 >350) (Toplam 60 hasta)
- 11 İmmünolojik cevapsız (HIV RNA negatif, CD4 <350)
- 27 Kontrol (sağlıklı kişi)

ART alan HIV enfekte hastalarda MDSC düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek (%5.35 ve %1,  $p < 0.0001$ )

ART alan HIV enfekte hastalarda MDSC düzeyi ile CD4 sayısı ve CD4 yüzdesi arasında negatif korelasyon. İmmünolojik yanıtı olmayan HIV enfekte hastalarda MDSC sıklığı tedavi yanıtı olanlara göre daha fazla.

Sonuç: MDSC sıklığı ile immünolojik yanıtı olma arasında anlamlı bir ilişki saptanmış.

İmmün yanıtı olmayan hastalarda MDSC sıklığının CD4 T hücre iyileşmesinin yetersizliğine katkıda bulunmuş olabileceği belirtilmiştir.

Bu hücreler yeni ilaçların hedefi olabilir mi??

RESEARCH

Open Access

Role of thymosin  $\alpha$ 1 in restoring immune response in immunological nonresponders living with HIV



2024

Normalde T lenfositlerin olgunlaşma süreci timusta gerçekleşir. Ancak immün cevapsızlarda timüsta disfonksiyon vardır, T hücre sayısının azalmasına katkıda bulunur.

Timozin alfa-1, doğal süreçte timüs bezinde üretilen peptitlere benzeyen sentetik bir timik polipeptit, timusun çalışmasını, immün hücre popülasyonlarını ve olgunlaşmalarını artırabilir.

- İmmünolojik cevapsız (CD4 sayısı 100-350 hücre/mm<sup>3</sup>) olan 20 hastaya ART'ye ek olarak 6 ay boyunca (ilk 2 hafta günlük, sonraki 22 hafta 2 haftada 1) timozin alfa-1 verilmiş.

Timozin alfa-1 tedavisi ile CD4 sayısında genel bir artış trendi olmuş ama primer sonlanım için hedeflenen yükseklik sağlanamamış. Ancak timus fonksiyonlarında artış sağlaması, immün yaşlanma ve tükenmeyi azaltması nedeniyle daha fazla kapsamlı çalışmalar yapılmasını hak ediyor

# Sonuç...



- İmmünolojik yanıtsızlık: Virolojik baskılanmanın olmasına karşın, yeterli CD4 T hücresi yanıtının olmaması
- İmmünolojik yanıtsızlık oranı %15-20
- İmmünolojik yanıtsızlığın nedenleri multifaktöriyel
- İmmünolojik yanıtsızlık olanlarda HIV ile ilişkili olmayan hastalıklar, AIDS kliniğine ilerleme ve mortalite daha yüksek
- Tedavi yanıtını değerlendirmede CD4 T lenfosit sayısı dışında CD4/CD8 oranı da kullanılabilir
- CD4 sayısını artırmak için yapılan çabaların yararı sınırlı



LET COMMUNITIES  
**LEAD**

 World AIDS Day 2023



 UNAIDS

Teşekkürler...