

HIV İnfeksiyonunda İmmünoterapi ile Küre Yaklaştık mı?

Ceren Atasoy Tahtasakal

Şişli Hamidiye Etfal EAH.

II. Viral İnfeksiyonlar ve Bağışıklama Simpozyumu

18-20 Eylül, 2025

“Umutsuzluk cehaletten doğar; bilgi umut getirir.”

Sokrates

Sunum Planı

01

ART

02

HIV
immunolojisi

03

Kür için
gereklilikler

04

Engeller

05

Klinik çalışmalar

06

Gelecek
perspektif

Antiretroviral tedavi

Yeni stratejilere ihtiyaç:

- Uzun vadeli viral kontrol
- ART'ye bağımlılığın azalması
- Nihai hedef: HIV eradikasyonu

İmmünoterapiler

KÜR

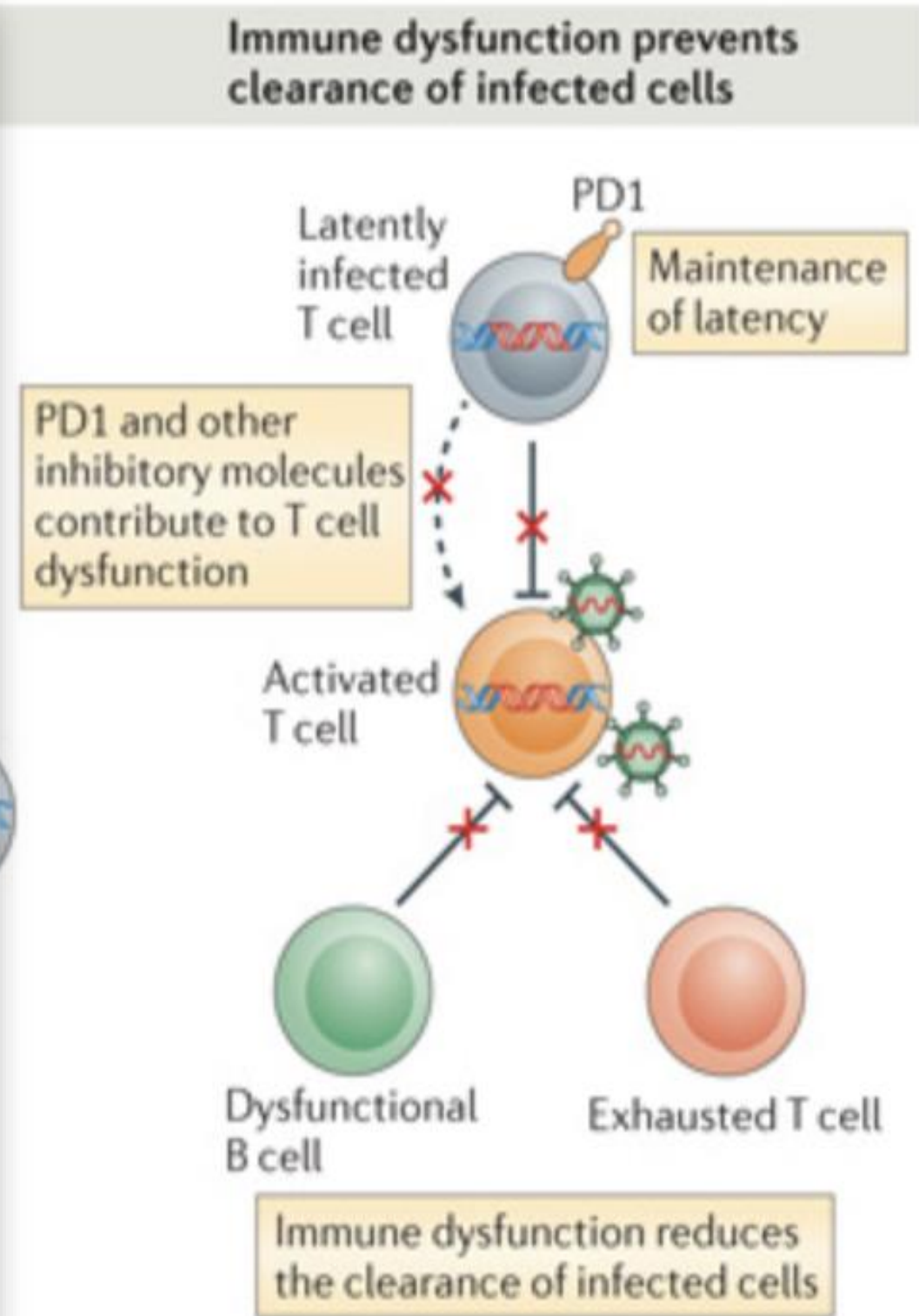
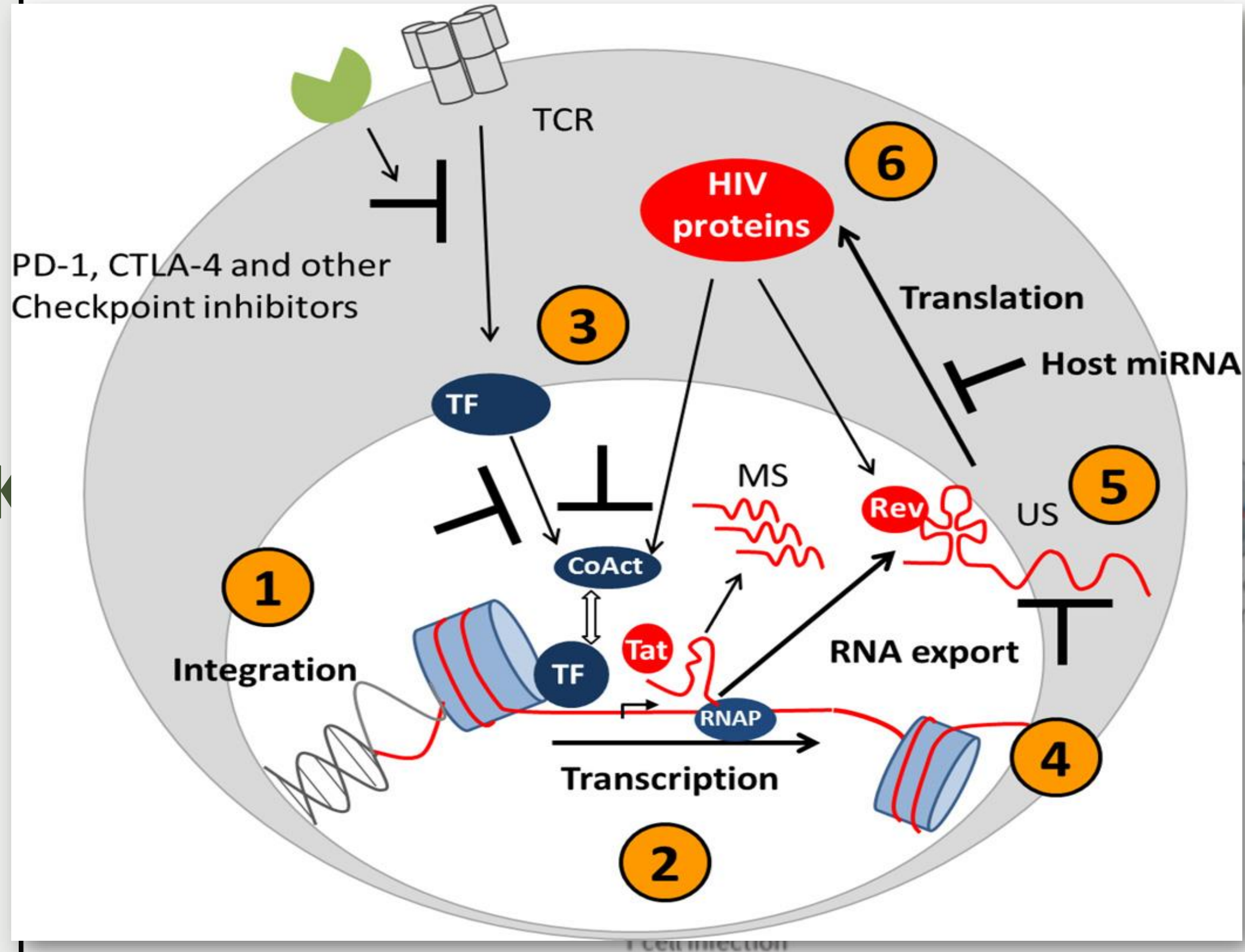
Steril

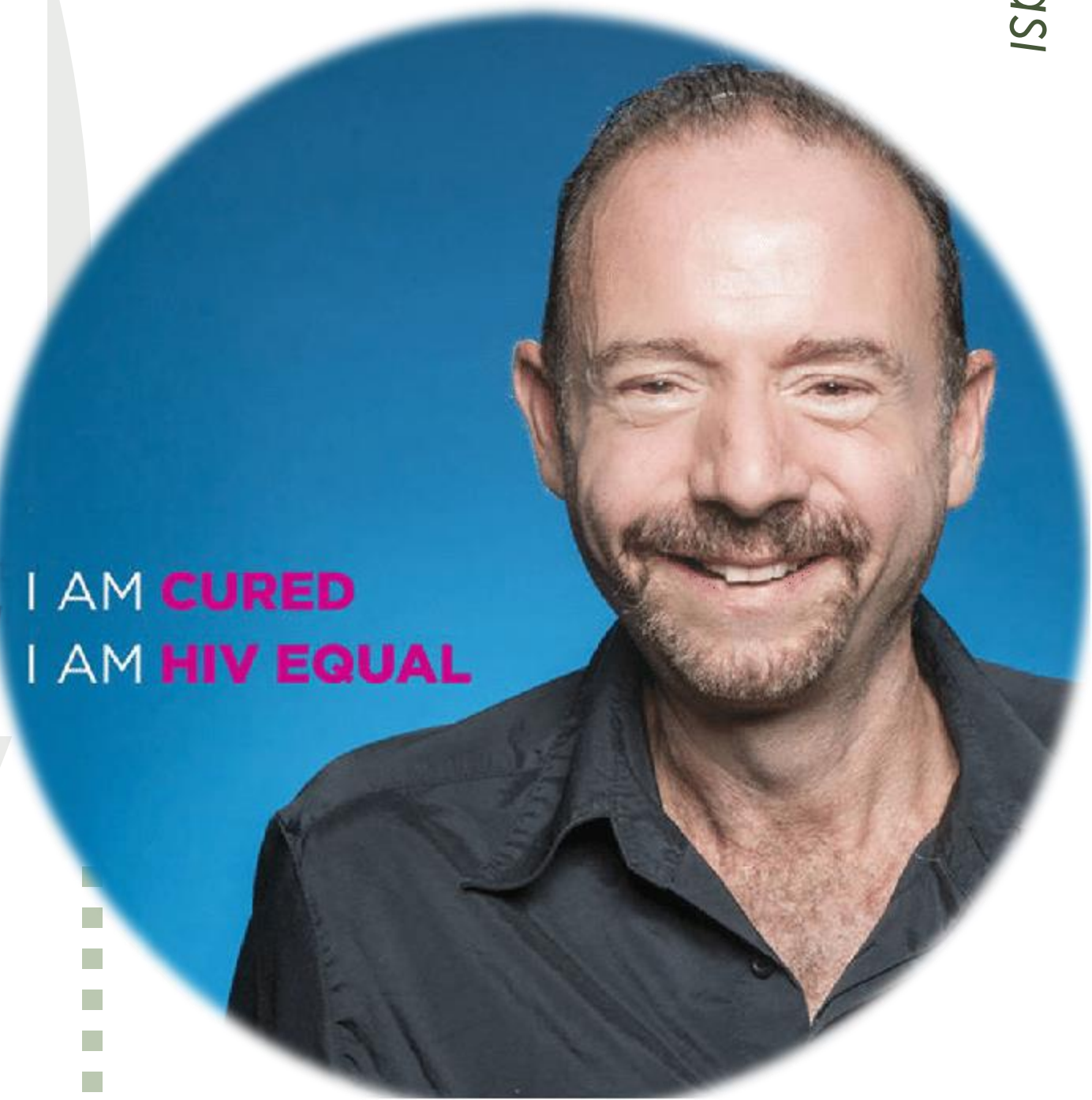
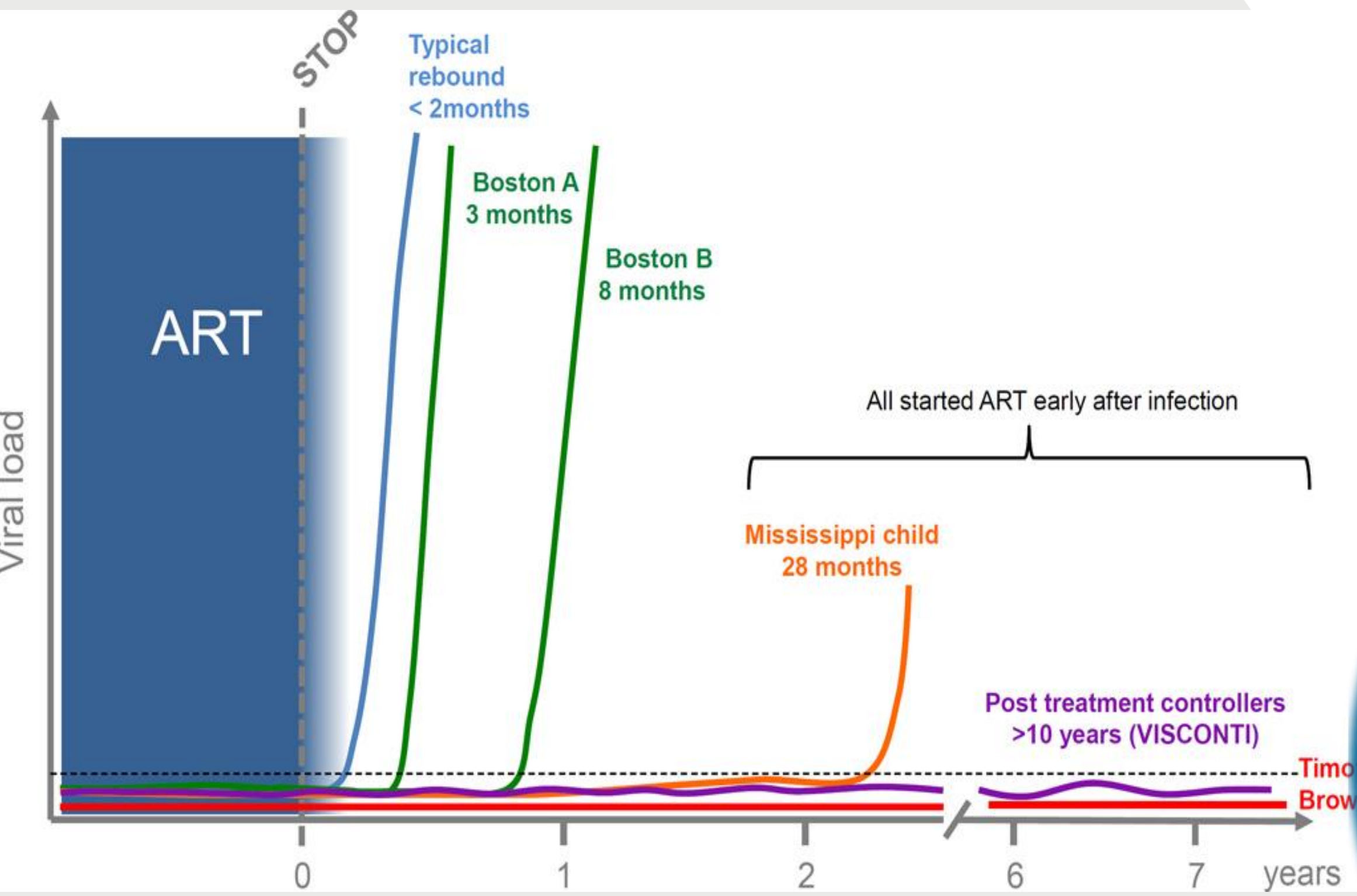
- Rezervuar dahil HIV DNA'nın yok edilmesi

Fonksiyonel

- Rezervuar eradike edilmeden immün kontrol
- Latent HIV
- ART olmadan uzun dönemli saptanamaz viremi
- Çoğalabilen HIV rezervinin uzun dönemli kontrolü

Hibrid





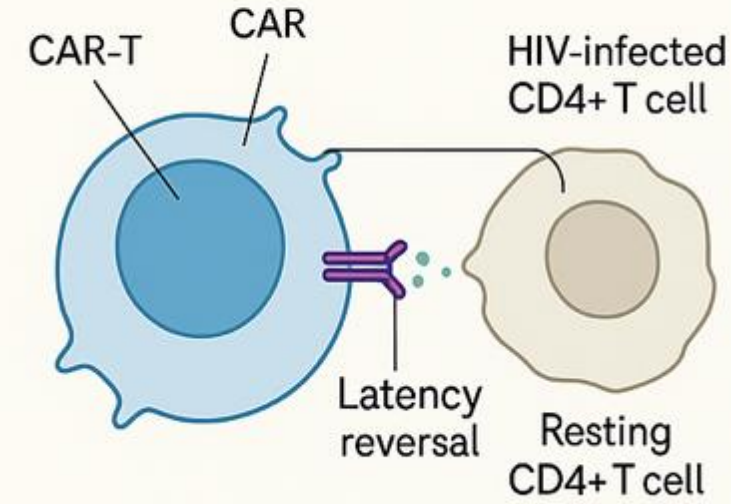
Hütter G, et.al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2009 Feb 12;360(7):692-8. doi: 10.1056/NEJMoa0802905. PMID: 19213682.

HIV'de immünoterapi

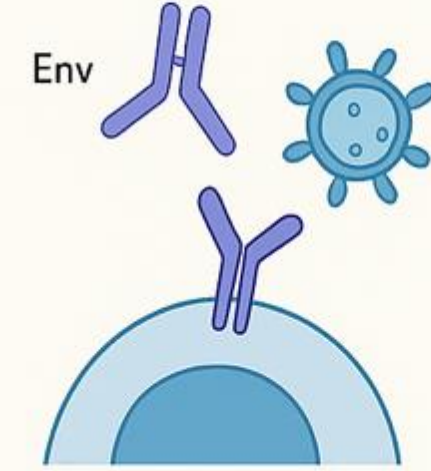
1. Hedefe Yönelik Hücre Tedavileri
2. Antikor Bazlı Tedaviler
3. Latent Rezervuarı Hedefleyen Stratejiler
4. Gen Düzenleme ve Hücresel Modifikasyon

● Klinik çalışmalar

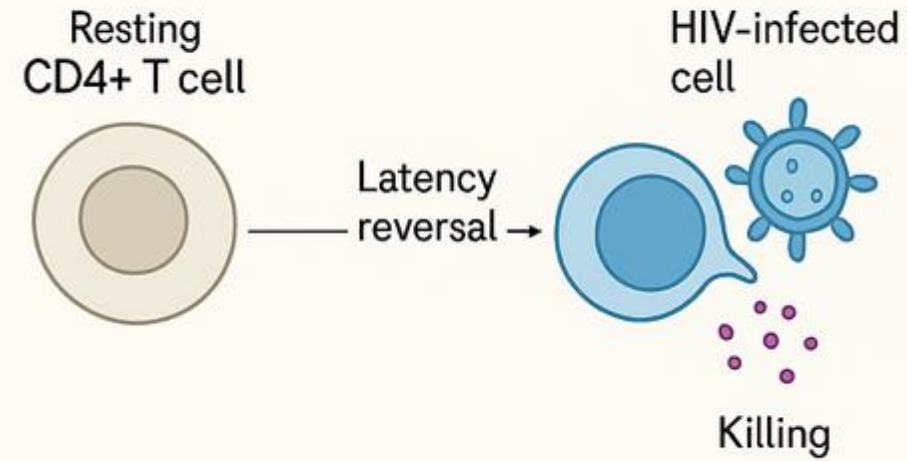
CAR-T Hücreleri



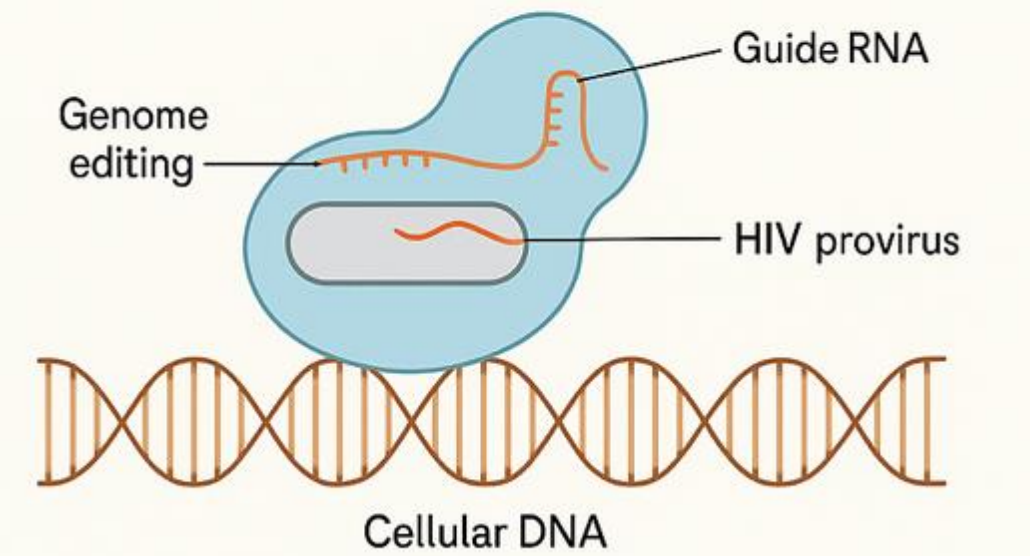
Geniş Nötralizan Antikorlar (bNABs)



Shock and Kill



CRISPR-Cas9



İmmünoterapide son durum

Tamamlanan Çalışmalar

bNAb kombinasyonları
(3BNC117 + 10-1074)

Romidepsin + bNAb (eCLEAR,
NCT03041012)

Vedolizumab (NCT02788175)

N-803 (ALT-803, NCT02191098)

DC/terapötik aşılar
(NCT00402142, NCT00672191,
NCT02390466)

Umut Vadeden Çalışmalar

Çocuklarda bNAb
kombinasyonu – ATI
döneminde baskının
sürmesi

Romidepsin + bNAb –
rezervuar azalması

IL-15 süperagonisti N-
803 – güçlü aday

Devam Eden Çalışmalar

PAUSE (NCT06031272) –
Afrika, ATI

ACACIA (NCT06205602) – ART
+ bNAb

CAR-T çalışmaları
(NCT04648046, NCT06252402)

A5386 (NCT04340596) – N-803
± bNAb

Checkpoint inhibitörleri:
Pembrolizumab, Nivolumab

Antikor Bazlı Tedaviler

Geniş Nötralizan Antikorlar (bNAb)



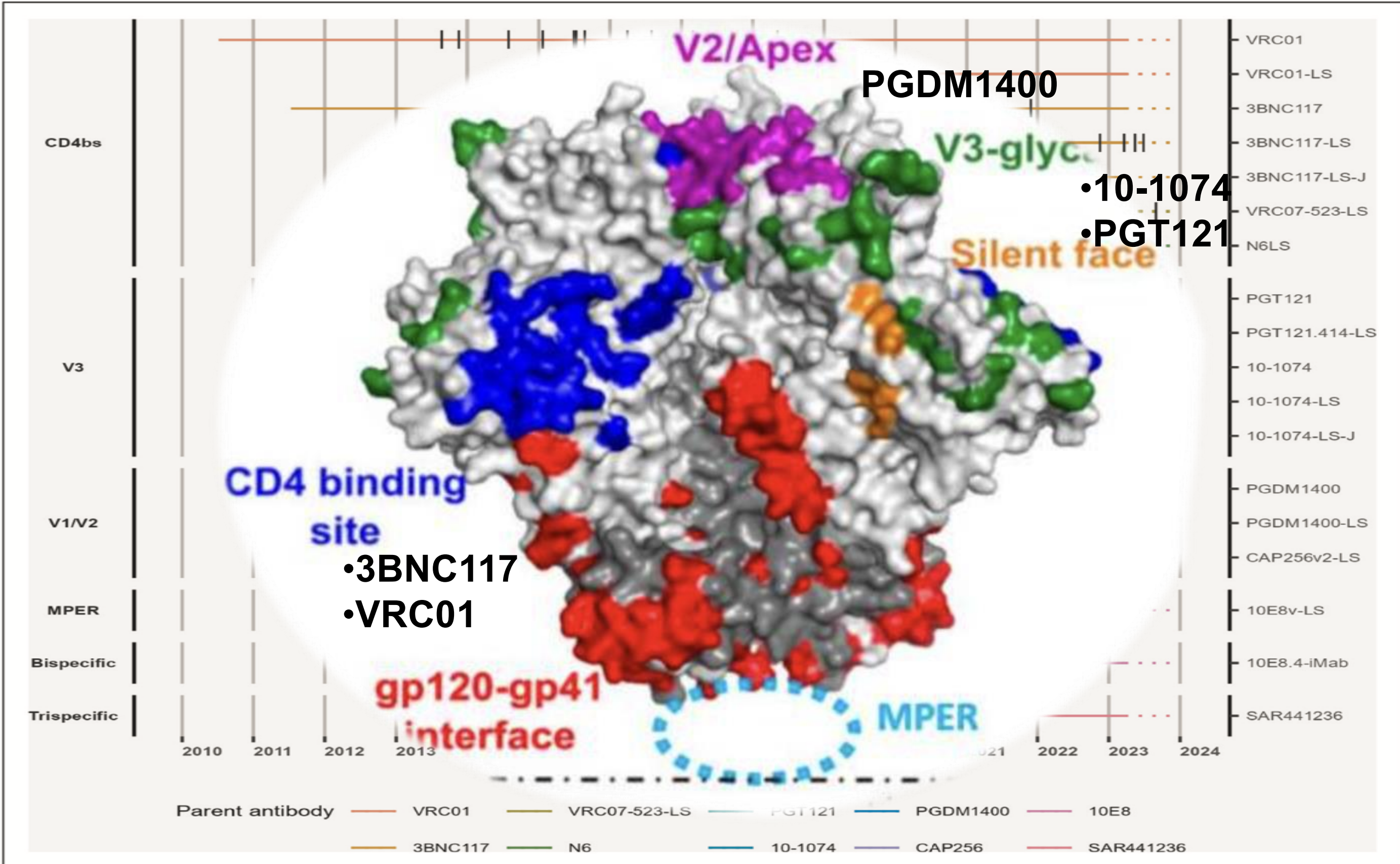
- Tekli bNAb uygulamaları
- Kombinasyon (çiftli/üçlü bNAb kokteylleri)
- Uzun etkili LS-bNAb'ler

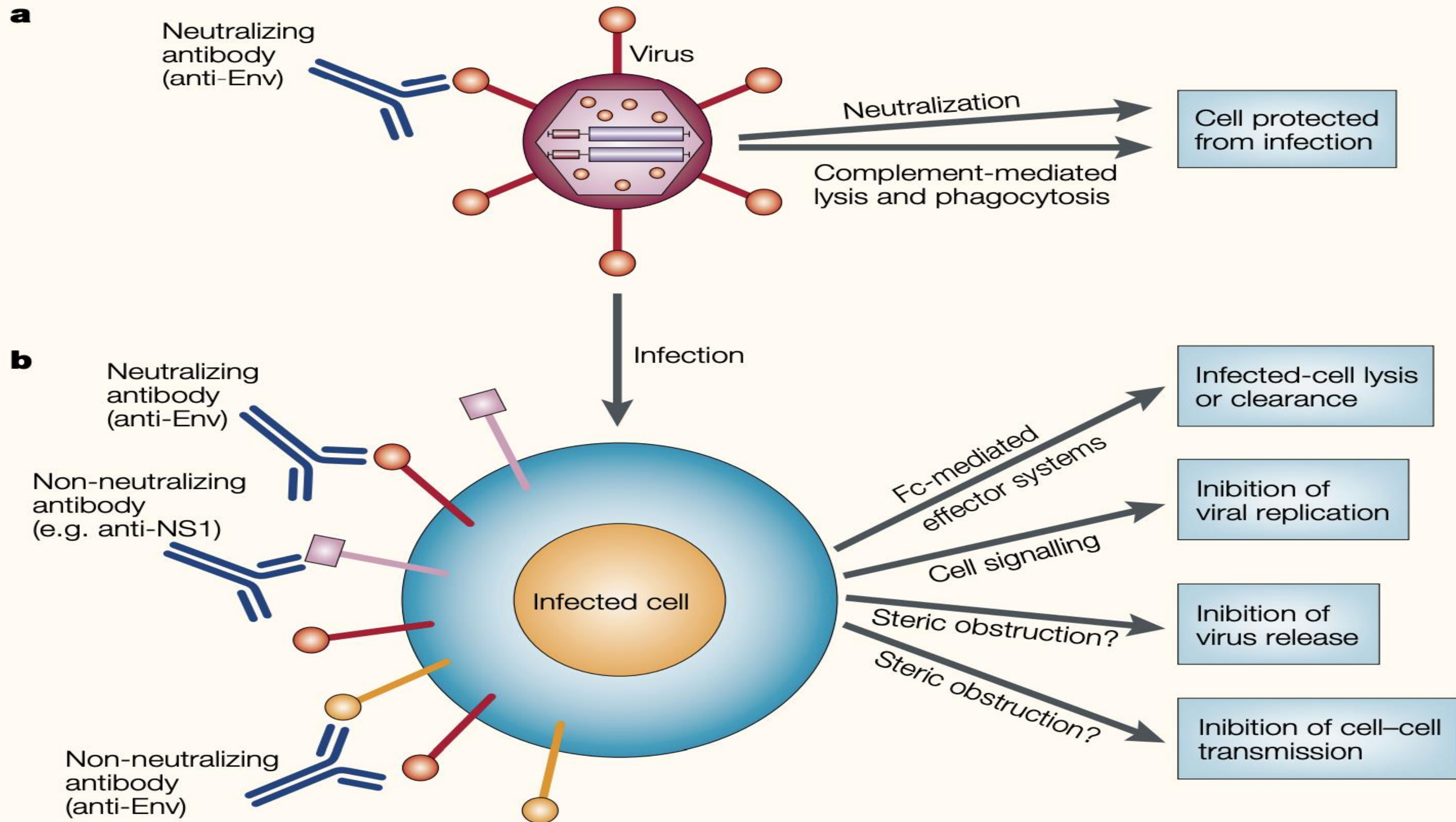
bNAb + İmmün Modülatör Kombinasyonları



- bNAb + TLR agonistleri (ör. TLR7, TLR9)
- bNAb + latency reversing agents (LRA)

Geniş Nötralizan Antikor (bNAb)





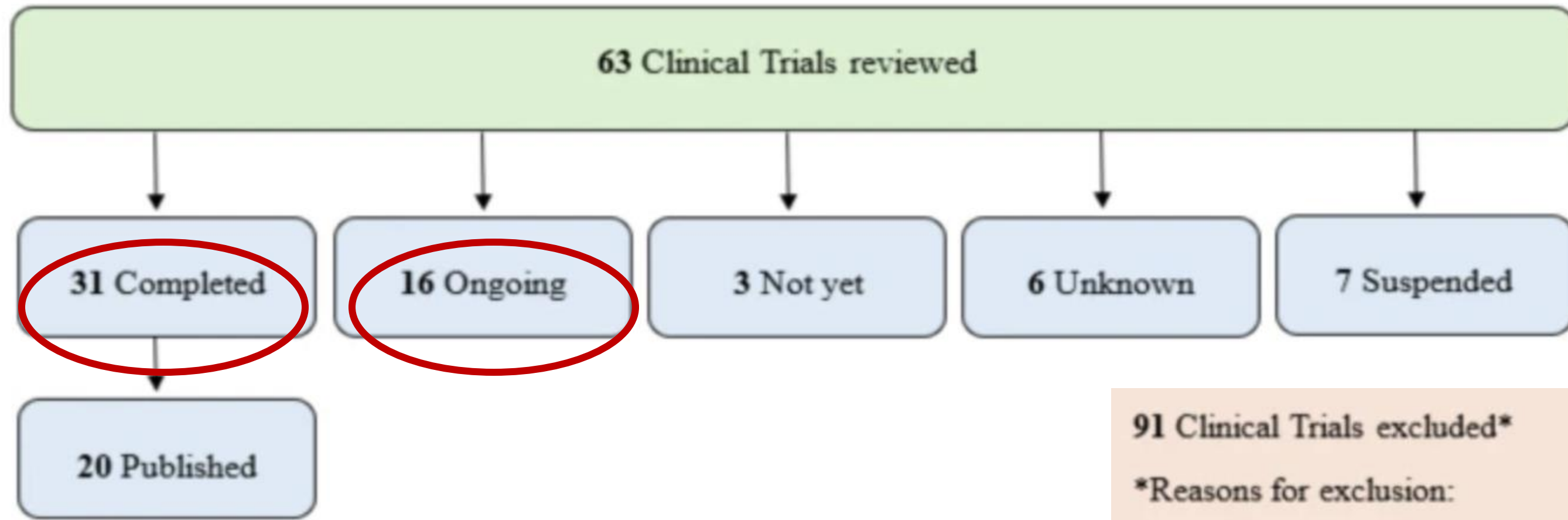
McCoy LE. The expanding array of HIV broadly neutralizing antibodies. *Retrovirology*. 2018 Oct 16;15(1):70. doi: 10.1186/s12977-018-0453-y. PMID: 30326938; PMCID: PMC6192334.

Burton DR, *Nat Rev Immunol*. 2002 Sep;2(9):706-13.

Clinical trials of broadly neutralizing monoclonal antibodies in people living with HIV – a review

[Sharana Mahomed](#) , [Kayla Pillay](#), [Razia Hassan-Moosa](#), [Bruna P. G. V. Galvão](#), [Wendy A. Burgers](#), [Penny L. Moore](#), [Melissa Rose-Abrahams](#), [Carolyn Williamson](#) & [Nigel Garrett](#)

AIDS Research and Therapy **22**, Article number: 44 (2025) | [Cite this article](#)



91 Clinical Trials excluded*

*Reasons for exclusion:

- bNAb studies conducted in HIV-uninfected individuals for HIV prevention
- trials not designed for an HIV indication
- trials not employing bNAbs for HIV treatment or cure
- trials not conducted in adults

Virolojik olarak baskılanmış ART deneyimli ve yeni tanı almış, ART deneyimi olmayan
Gönüllülere analitik tedavi kesintisi (ATI)
Viral rebound süresi ve/veya HIV-1 rezervuarı üzerindeki etki

VRC01	Tekli	<u>Viremi</u> ↓ 1.1–1.8 log (ART-naive'de); ART'li hastalarda rezervuar etkisi yok	<u>Rebound</u> : tümünde, median ~33 gün
3BNC117	Tekli (ATI)	Viral <u>reboundu</u> geciktirdi	5–19 hafta; çoğunda direnç gelişti
10-1074	Tekli	<u>Viremi</u> ↓ 1.5 log; direnç gelişti	<u>Rebound</u> hızlı, dirençli varyantlarla
PGT121	Tekli	<u>Viremi</u> ↓ 1.7 log; düşük <u>viremi</u> grubunda >5 ay ART'siz baskılama	5/9 dirençli <u>rebound</u>
3BNC117 + 10-1074	Çift <u>bNAb</u>	Viral yük ↓ 2 log; direnç yok	15–30+ hafta baskılama
3BNC117 + 10-1074	Çift <u>bNAb</u> , 7 doz	17 kişiden 13'ü 20+ hafta baskılı; 2'si 1 yıl baskılı kaldı	Rezervuar boyutu & bileşimi değişti
PGT121 + PGDM1400 + VRC07-523LS	Üçlü	<u>Viremi</u> ↓ 2 log; <u>rebound</u> <20 gün (tek doz); çoklu dozda 12 kişiden 10'unda 28+ hafta baskılama, 5'inde 44 haftaya kadar	Rezervuar azalması + CD8 T hücre yanıtı güçlendi

İkili & Üçlü bNAb- Uzun etkili

3BNC117 ve 10-1074, PAUSE, Faz 1, randomize çift kör

Active, not recruiting ⓘ

Pausing Antiretroviral Treatment Under Structured Evaluation (PAUSE)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT06031272

Sponsor ⓘ Advancing Clinical Therapeutics Globally for HIV/AIDS and Other Infections

Information provided by ⓘ Advancing Clinical Therapeutics Globally for HIV/AIDS and Other Infections (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2025-08-15

- HIV-1 tanısı olan, en az 96 hafta boyunca baskılanmış (>50 kopya/mL değil) ART kullanmış, CD4+ > 450 hücre/μL erişkin bireyler.
- Afrika'daki yakın takiple ART kesildiğinde post-treatment kontrol (PTC) testleri sağlanmayacağından önceki virül yük değeri değerlendirilmeli ve dâhil.
- Stratejik 3. Belirtilen kriterler (VL > 1000 veya CD4 < 350 vb.) oluşursa ART yeniden başlatılacak.

DEVAM EDEN ÇALIŞMALARDAN

Son güncelleme: 15 Ağustos 2025

İkili & Üçlü bNAb- Uzun etkili

ACACIA (A5417) – “Antiretrovirals Combined with Antibodies for HIV-1 Cure in Africa”

ART başlangıcında bNAb eklenerek erken dönemde “vaccinal etki

Faz II, çift kör, randomize kontrollü çalışma

ART başlangıcında bNAb’lerin etkisini değerlendirmek

3BNC117-LS + 10-1074-LS (uzun etkili)

ART başlamayan, HIV-pozitif yetişkinler (18–60)

2:1 randomize, çift-kör, plasebo kontrollü

15 ay sonra, bNAb seviyeleri çok düşük → ATI

24 hafta açık izlem + total 72 hafta ART kesintisi

bNAb’ların ART başlangıcında bağışıklığı şekillendirip şekillendirmediği

DEVAM EDEN ÇALIŞMALARDAN

Ocak 2025

İkili & Üçlü bNAb Çocuklarda, TATELO

CURE (PEDIATRICS): EDITED BY LOUISE KUHN

Use of broadly neutralizing antibodies in pediatric HIV for treatment and remission

Shapiro, Roger L.^{a,b}; Masheto, Gaerolwe^b; Ajibola, Gbolahan^b

[Author Information](#) ⌵

Current Opinion in HIV and AIDS 20(3):p 279-286, May 2025. | DOI: 10.1097/COH.0000000000000927

- Popülasyon: 25 HIV+ çocuk
- ART + bNAb Overlap süresi ≥ 32 hafta → başarı %83
- Çocuklarda bNAb kullanımıyla ART kesiminden uzun süreli baskı için umut verici
- Düşük proviral HIV DNA doğumda bNAb ile viral baskının sürdürülmesi
- Uzun süreli viral baskı geçmisi → başarılı çocukların %82'sinde mevcut
- Erken ART başlanması + düşük rezervuar + yeterli overlap
- Yan Etkiler: Sadece 1 olası grade 3 nötropeni, ciddi advers etki yok
- 11/25 (44%) çocuk, 24 hafta boyunca viral baskı (<400 kopya/mL) sürdürdü
- Tolerabilite: Çok iyi
- 14 çocukta 5 farklı yan etki gözlemlendi → 4 hafta büyük çalışmalar gerekli
- Rebound sonrası ART başlandı → median 4.1 haftada yeniden baskı



Clinical Trial > Lancet HIV. 2024 Mar;11(3):e146-e155. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00293-X.

Epub 2024 Jan 30.

Safety of teropavimab and zinlirvimab with lenacapavir once every 6 months for HIV treatment: a phase 1b, randomised, proof-of-concept study

Joseph J Eron¹, Susan J Little², Gordon Crofoot³, Paul Cook⁴, Peter J Ruane⁵,

Clinical Trial > J Infect Dis. 2025 Jul 11;231(6):1440-1444. doi: 10.1093/infdis/jiaf159.

Lenacapavir Plus 2 Broadly Neutralizing Antibodies, Teropavimab and Zinlirvimab, for People With HIV-1 Highly Susceptible to Either Teropavimab or Zinlirvimab

Joseph J Eron¹, Paul P Cook², Megha L Mehrotra³, Hailin Huang⁴, Marina Caskey⁵,

Phase 1b, randomize, *Lenacapavir + teropavimab* ve *zinlirvimab* kombinasyonunun, ART ile baskılanmış HIV-1 pozitif bireylerde uzun süreli viral baskı sağlayıp sağlayamayacağını test etmek.

- Katılımcı sayısı küçük (n=10 etkin doz alan)
- Seçici hasta profili (bNAb duyarlılık testi yapılmış, yüksek CD4, ART baskısı iyi)
- Rebound yine olabilir; doz ve antikor seviyelerinin optimal olması gerek
- Uzun vadeli (>26 hafta) veri henüz yok.

bNAb'lerin rezervuarlar üzerine etkisi arttırılabilir mi?

Ne yazık ki, başarılı bir antiretroviral tedavi sırasında, enfekte hücrelerin yüzeyinde HIV antijenlerinin ekspresyonu minimal düzeydedir ve bu da bağışıklık sisteminin bu gizli rezervuarları tanımasını ve hedeflemesini zorlaştırır.
HIV rezervuarının boyutunu küçültmek için bNAb'leri tek başına kullanmanın sonuçları yeterli gelmedi

İkili&üçlü Bnab

Shock & Kill

Block & lock

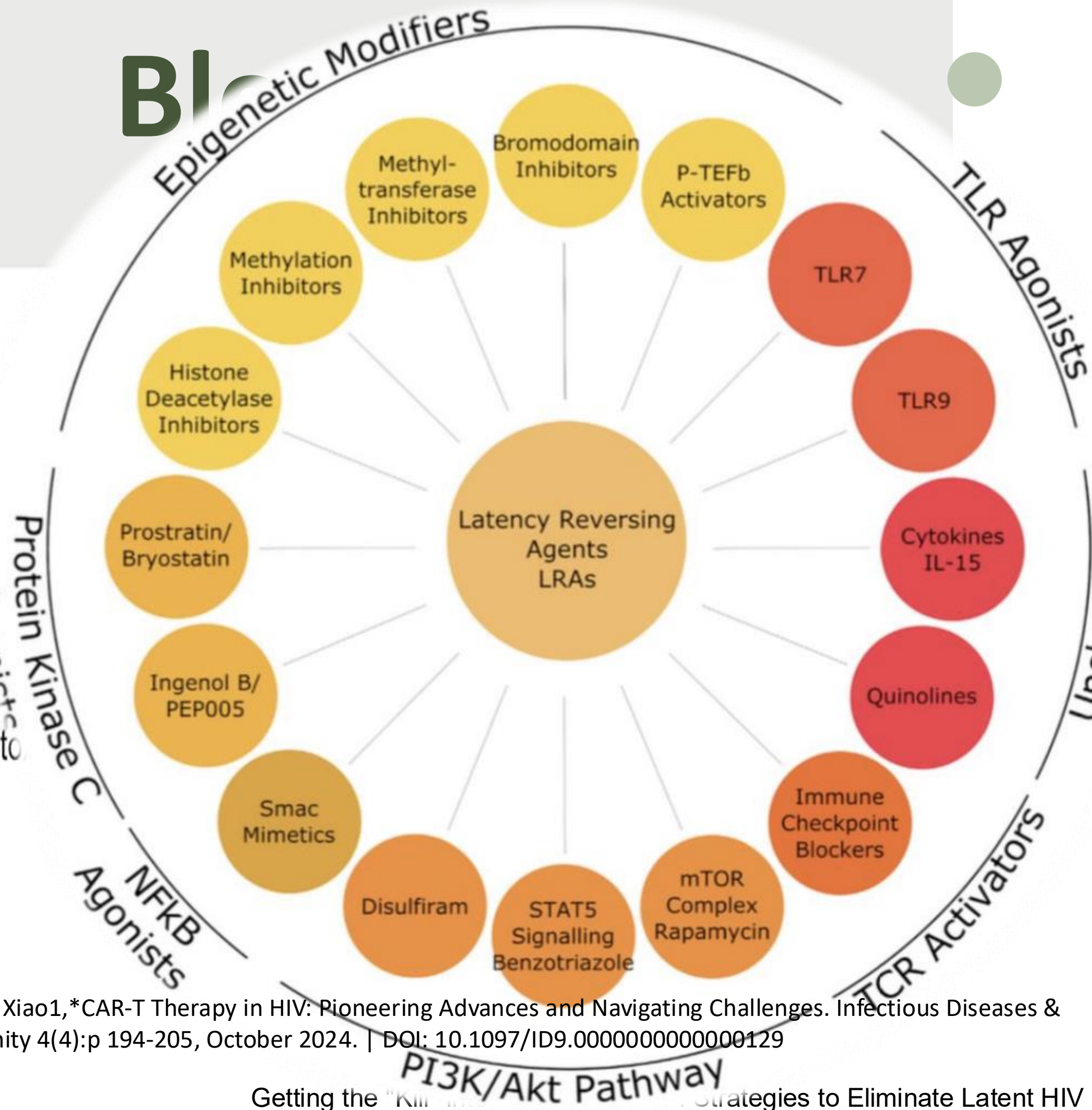
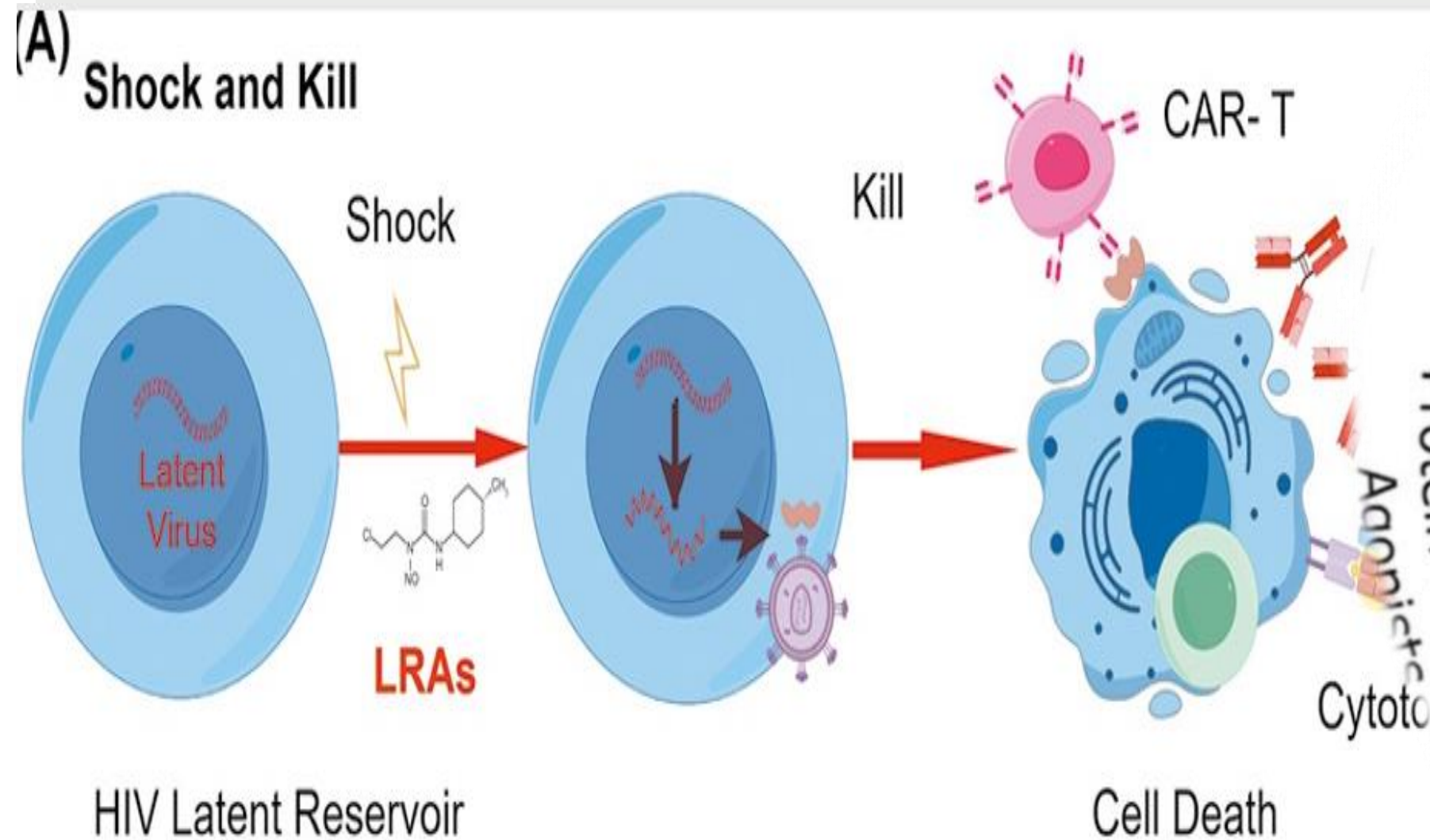
Latent Rezervuarı Hedefleyen Stratejiler

Şokla ve Öldür

Blokla ve kilitle

Shock & Kill

BI



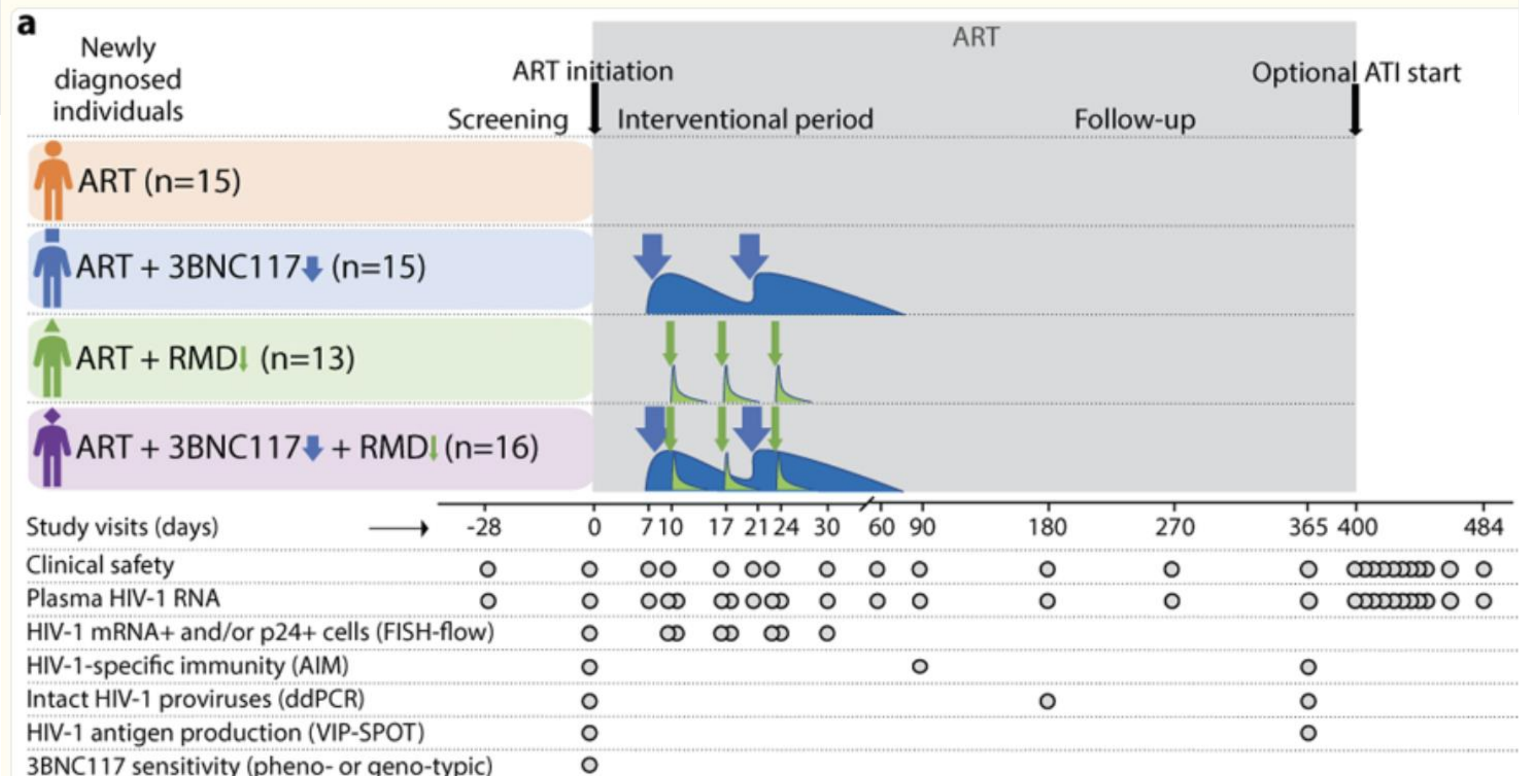
Wang, Xiao1,*CAR-T Therapy in HIV: Pioneering Advances and Navigating Challenges. Infectious Diseases & Immunity 4(4):p 194-205, October 2024. | DOI: 10.1097/ID9.0000000000000129

Getting the "Kill" in HIV: Strategies to Eliminate Latent HIV

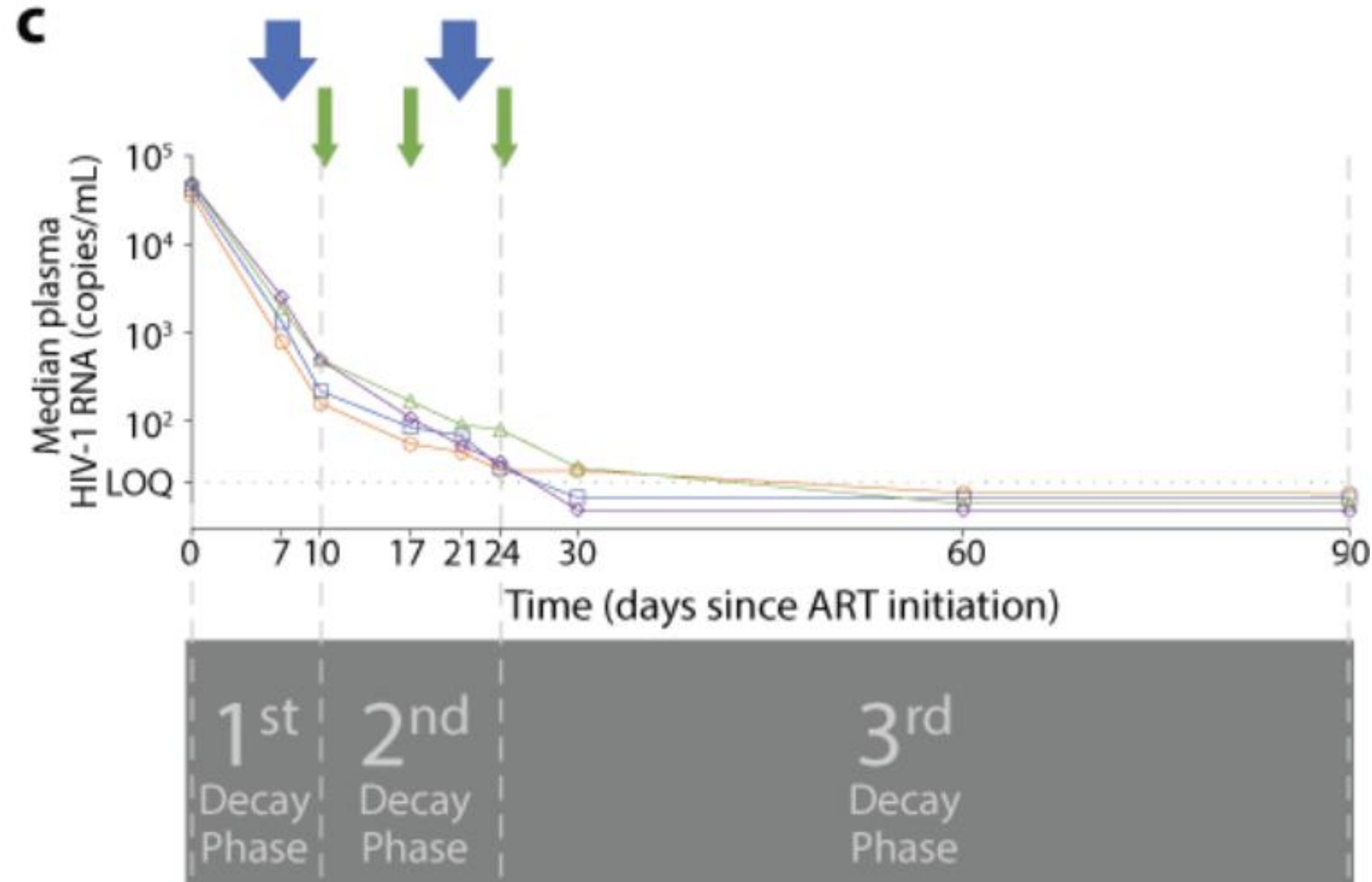
Early Administration of Romidepsin and 3BNC117 in Treatment-naïve HIV Patients Starting ART (eCLEAR)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT03041012

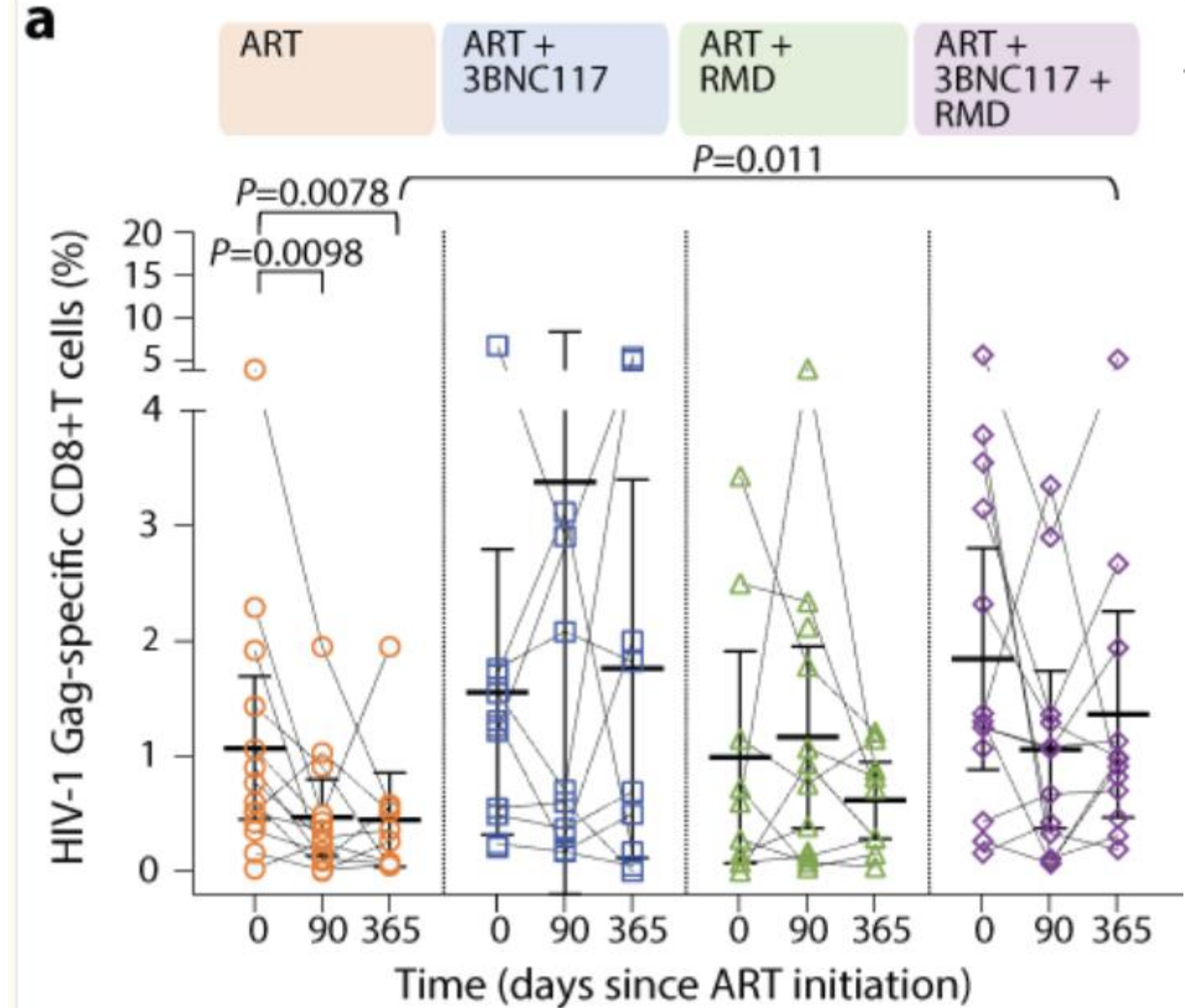
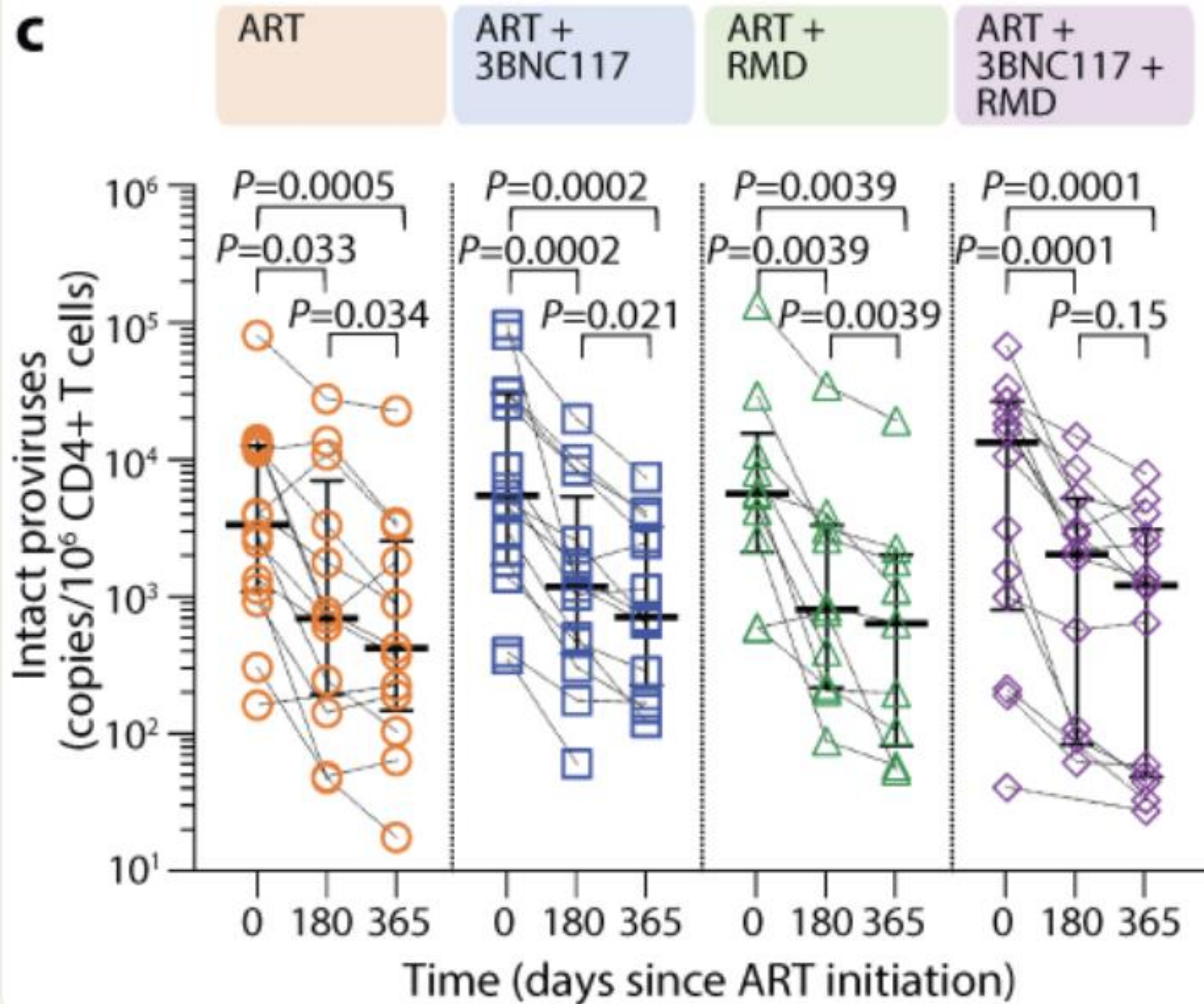
Shock & Kil, LRA+bNAb, eCLEAR



CD4+ T hücre sayısı 503 hücre/mm³ (aralığı: 203-1.497) ve ortalama plazma HIV-1 RNA düzeyi 49.400 kopya/mL



Tüm gruplarda CD4⁺ T hücrelerinde intakt provirus sıklığında önemli düşüş.
3BNC117 duyarlı bireylerin %80'i, 12 haftalık ATI süresince ART olmadan virolojik kontrol sağladı; dirençli bireylerde bu oran %0.



- 3BNC117, HIV-1'e özgü CD8⁺ T hücre yanıtlarını güçlendirdi.
- Özellikle ART başlangıcında verilen bNAb, daha güçlü CD8⁺ T hücre hafızası ile ilişkiliydi.

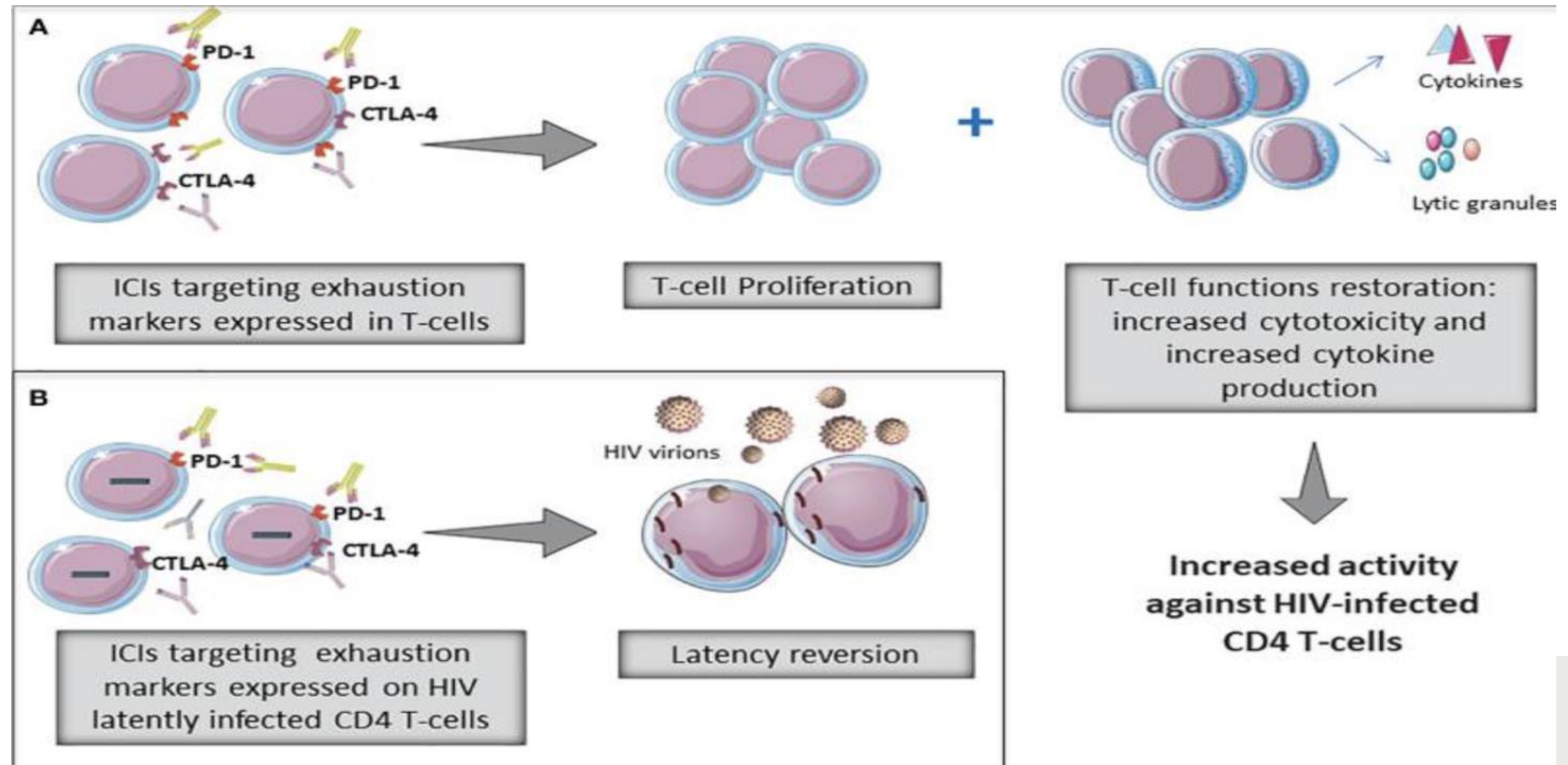
365.gün itibarıyla:

ART + 3BNC117 + RMD grubunda CD8⁺ T hücre yanıtı %0.95,
ART grubunda %0.31 (P=0.011).



Checkpoint inhibitörleri

PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3



Terminated 

Difficulty with subject recruitment

A Single Dose of Pembrolizumab in HIV-Infected People

ClinicalTrials.gov ID  NCT03367754

- Başlangıç: Ağustos 2018
- Birincil tamamlanma: Aralık 2021
- Çalışma tamamlanma tarihi: Kasım 2024
- Son güncelleme: Ocak 2025

- Faz:** Erken faz klinik araştırma, Randomize, plasebo kontrollü, paralel atama
- HIV ile yaşayan, ART altında **viral baskılanması devam eden** yetişkin bireyler
- HIV'de Pembrolizumab (anti-PD-1 inhibitörü) sistematik test) eden ilacın bu çalışma.**
- Kanser immünoterapisinden **uyarlama**; hedef **immün yanıtı güçlendirmek.**
- Erken sonlandırıldı.**
 - CD4⁺ ve CD8⁺ T hücre aktivasyon düzeyleri
- Mesaj: **Tek ajan değil, kombinasyon stratejileriyle** değerlendirilmeli.
 - HIV rezervuar boyutu (CD4 T hücrelerinde HIV DNA)
 - HIV RNA ekspresyonu
 - Güvenlik

Hedefe Yönelik Hücre Tedavileri

CAR-T



- CD4-tabanlı CAR-T
- bNAb-tabanlı CAR-T
- Dual-CAR ve Armored-CAR tasarımları
- CCR5 knock-out CAR-T

NK Hücre Tedavileri



- IL-15 süperagonist (N-803) ile güçlendirilmiş NK aktivasyonu

Impact of the IL-15 superagonist N-803 on lymphatic reservoirs of HIV

Joshua Rhein, ... , Jeffrey S. Miller, Timothy W. Schacker

JCI Insight. 2025;10(13):e190831. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.190831>.

NK hücreleri, enfekte hücreleri hedef alan ve öldüren doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olmasına rağmen, işlevleri HIV enfeksiyonunda sıklıkla bozulur.

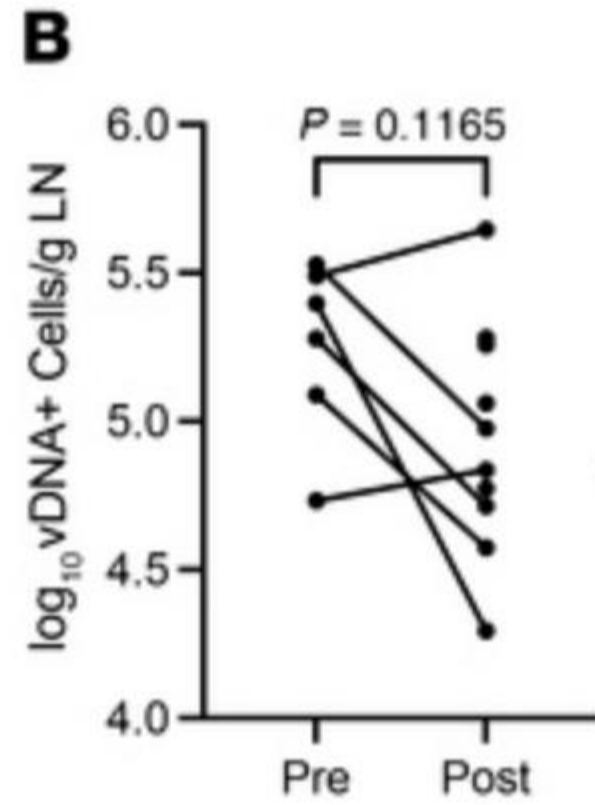
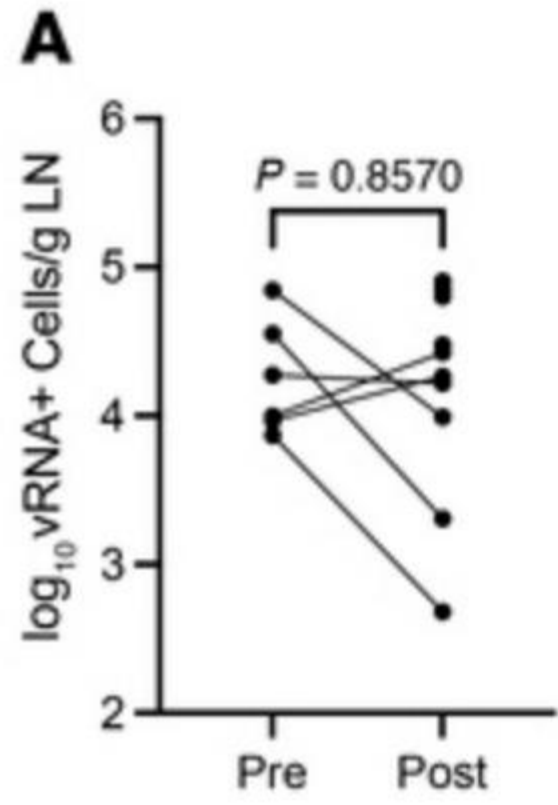
IL-15 süperagonisti N-803'tür (nogapendekin alfa inbakicept)

- **Faz Ib, tek kollu, açık etiketli klinik çalışma**

10 HIV ile yaşayan birey (PLWH), en az 2 yıldır ART ile baskılanmış, CD4 $\geq$ 350
N-803, 3 doz, 6 mcg/kg, subkutan, 21 gün aralıklarla

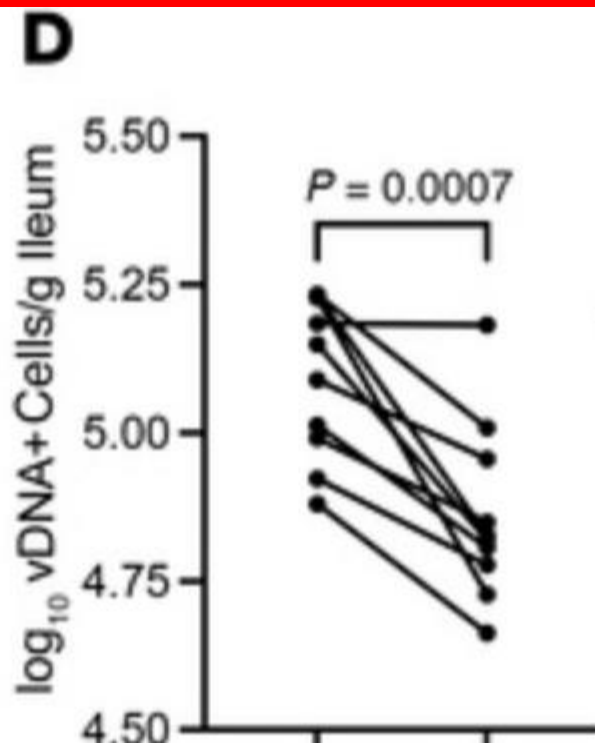
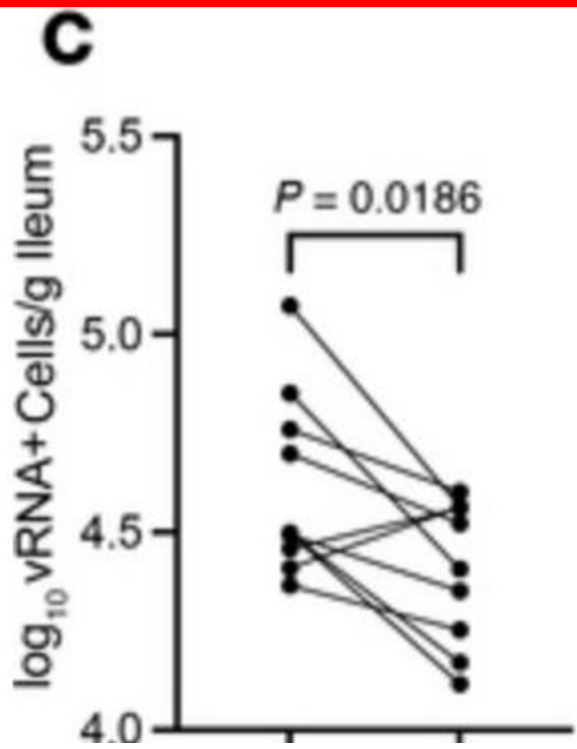
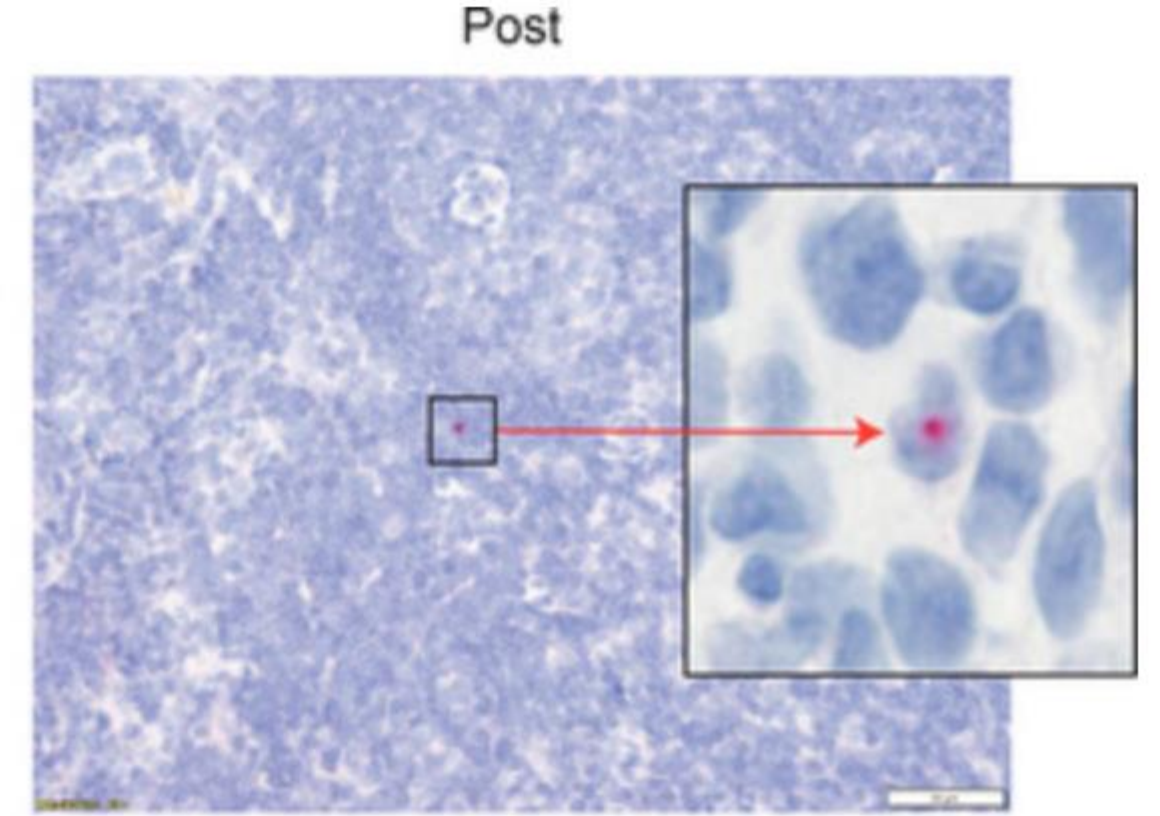
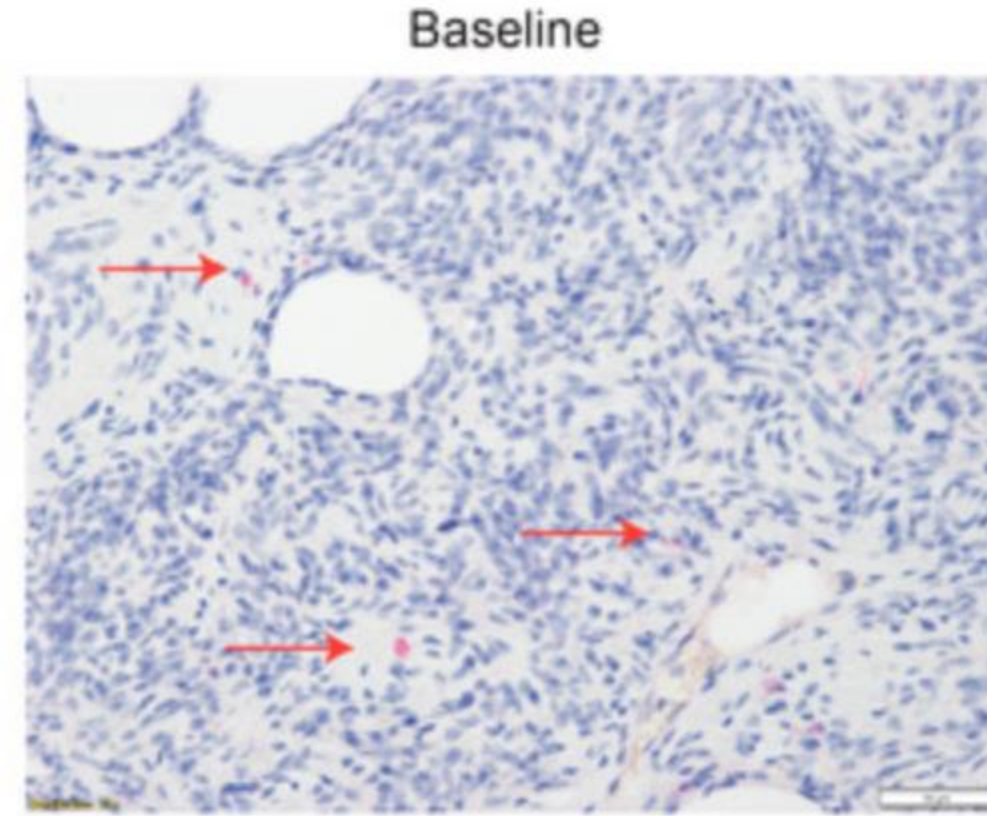
- Periferik kan, inguinal lenf nodu (LN) biyopsisi, ileum biyopsisi; hem tedavi öncesi hem sonrası alınarak karşılaştırıldı



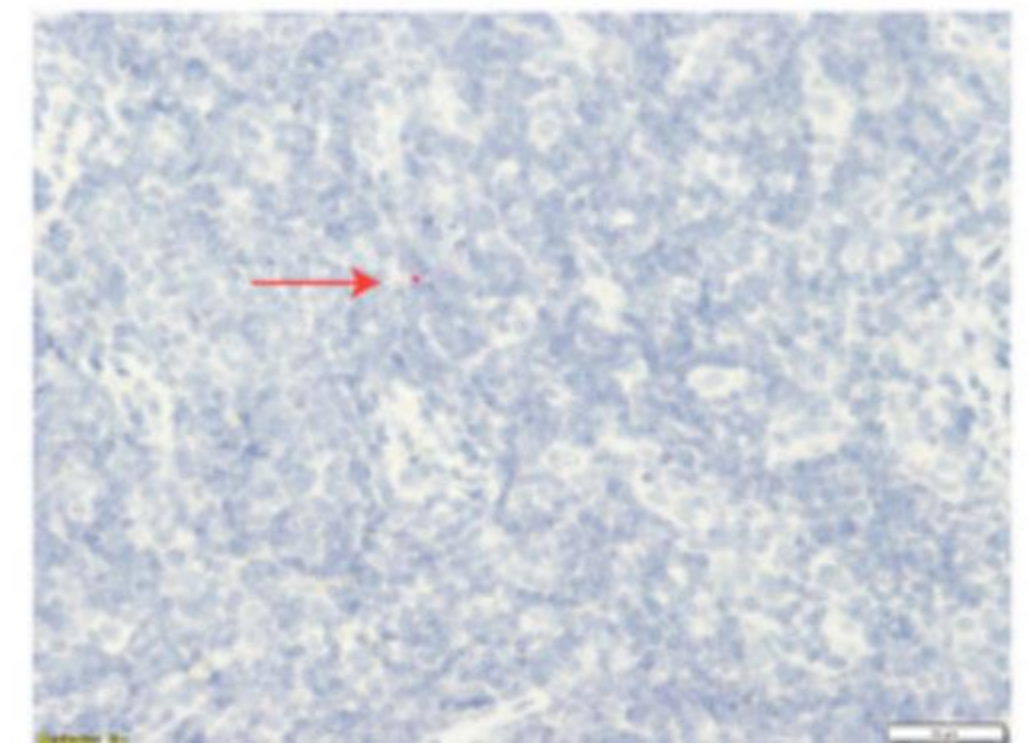
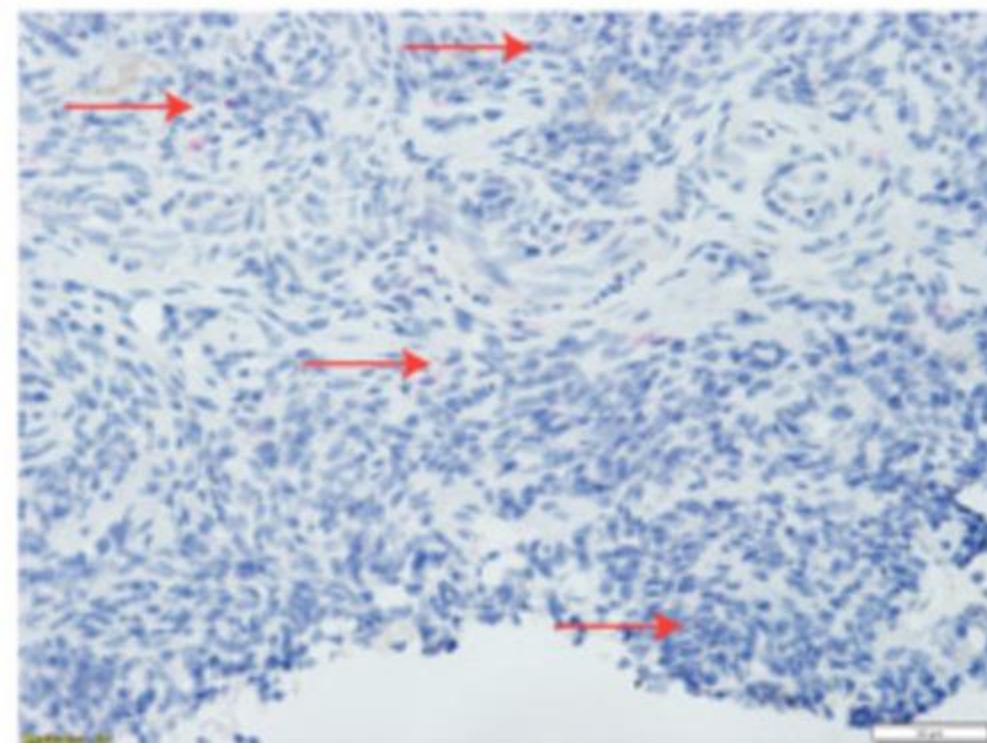


E

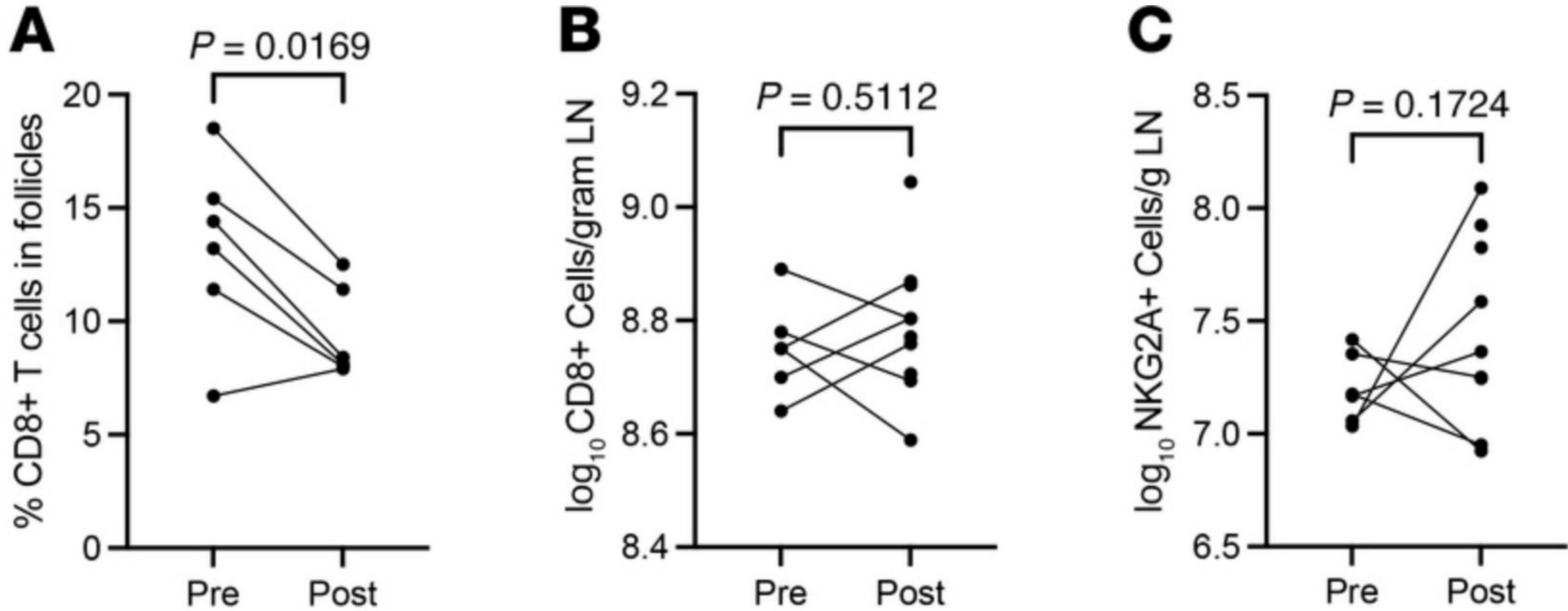
vRNA+ cells



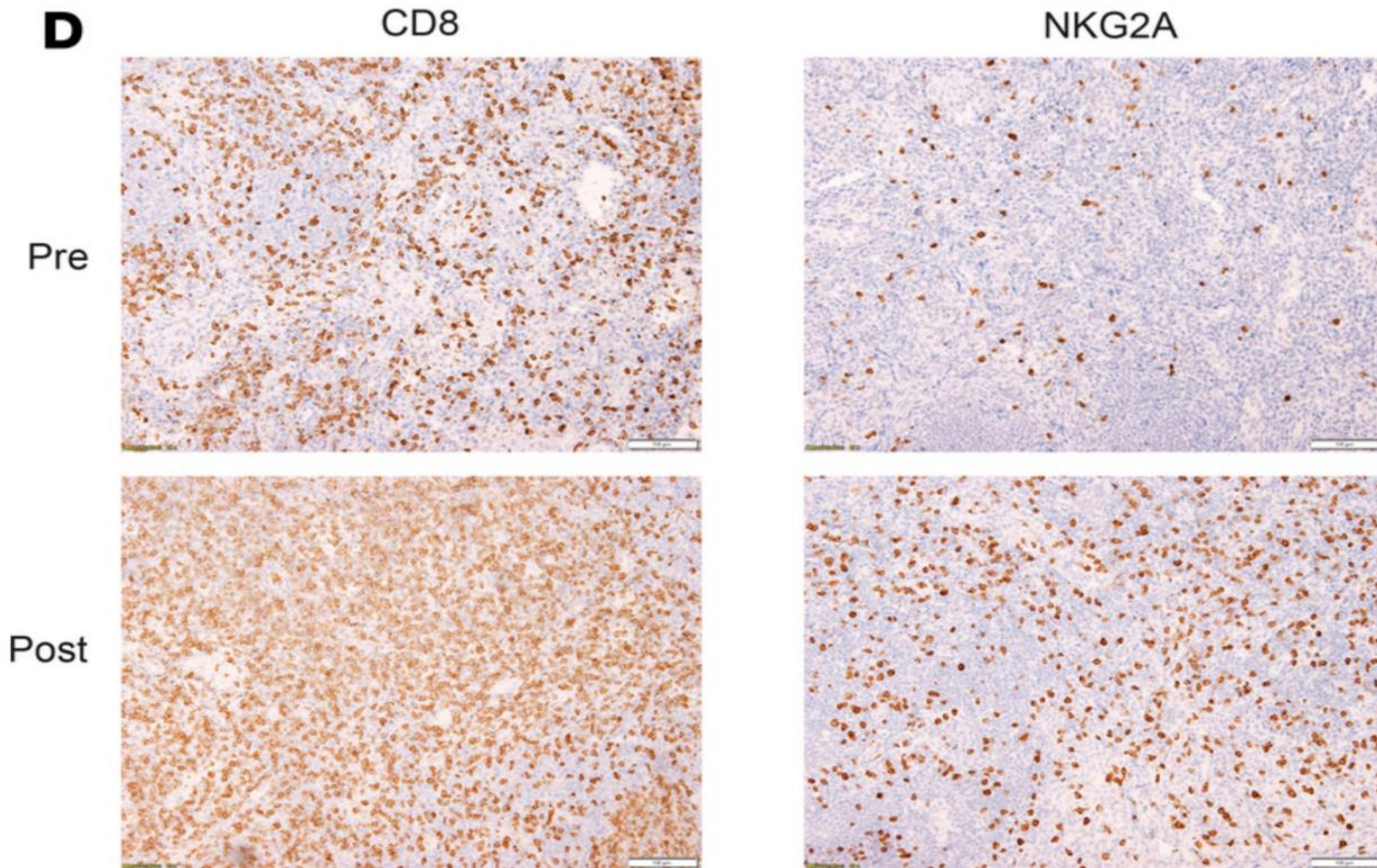
vDNA+ cells.



Bu azalmalar, 6 haftalık bir aralıkta yalnızca 3 doz N-803 uygulandıktan sonra gözlemlendi. Daha uzun süreli bir tedavinin, bu viral rezervuarların boyutunda daha büyük azalmalara yol açması mümkün



Diğer çalışmaların aksine, B hücresi foliküllerinde CD8 + T hücrelerinde önemli bir azalma gözlemlendi.
Doz farklılıkları?



. NK hücre fonksiyonu

- NK hücre artışı ile rezervuar küçülmesi arasında **güçlü ters korelasyon** bulundu.
- Özellikle **NK proliferasyonu (Ki-67⁺)** ve **NKG2A ekspresyonu** $\uparrow \rightarrow$ **vRNA⁺ azalması** ile koreleydi.
- CD8⁺ T hücrelerinde ise rezervuarla anlamlı ilişki bulunmadı.

Impact of the IL-15 superagonist N-803 on lymphatic reservoirs of HIV

Joshua Rhein, ... , Jeffrey S. Miller, Timothy W. Schacker

JCI Insight. 2025;10(13):e190831. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.190831>.

- Beklenmedik toksisite olmadı.
 - Tüm katılımcılarda grade 1–3 yan etkiler (çoğunlukla enjeksiyon yeri reaksiyonları).
 - HIV RNA baskısı çalışmanın sonuna kadar korundu
-
- İlk kez insanlarda, N-803'ün HIV rezervuarını ↓
 - Etki küçük ama anlamlı, özellikle bağırsak dokusunda belirgin.
 - NK hücre fonksiyonunun artması ile ilişkili?



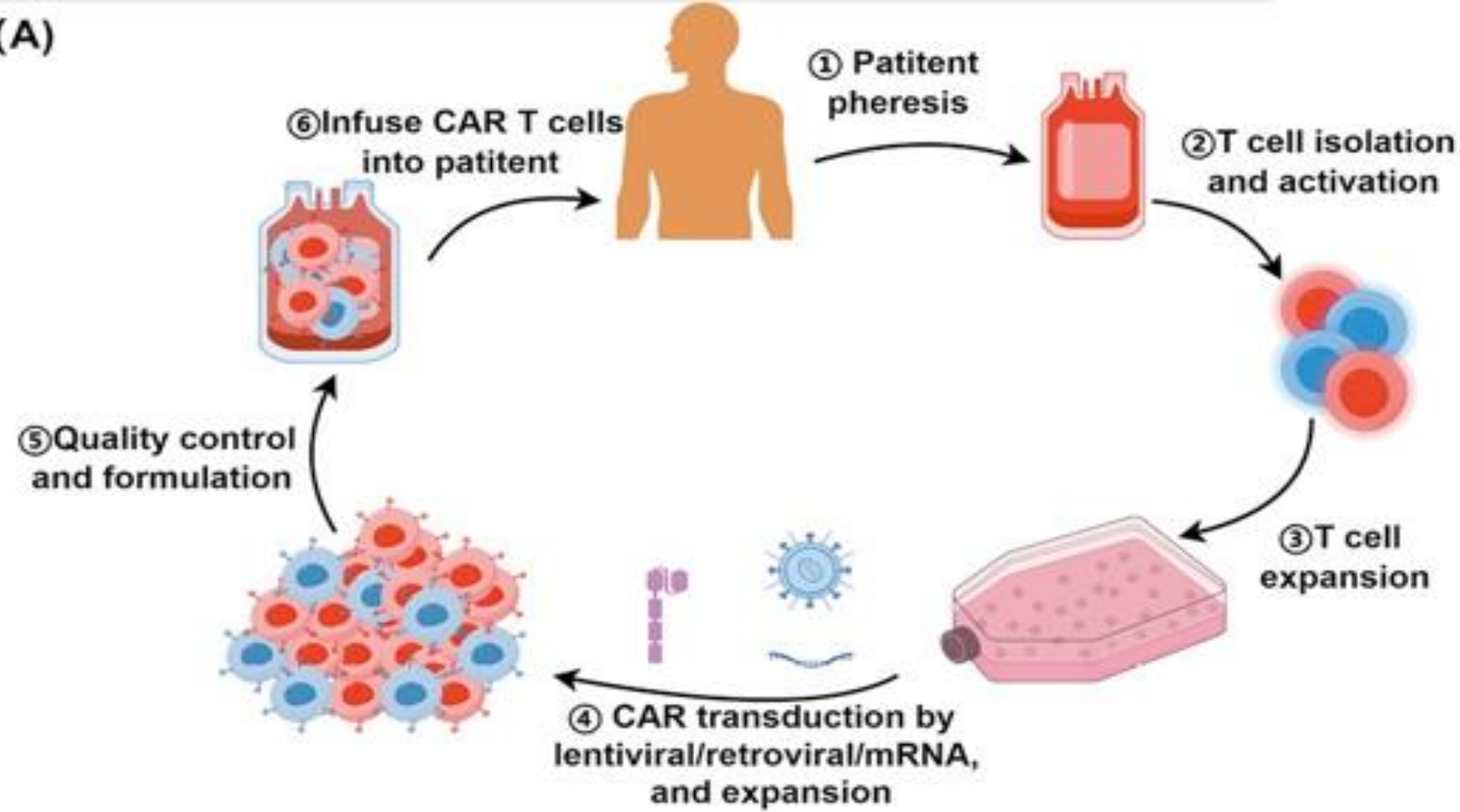
Kimerik antijen reseptör-T (CAR-T)

HIV ile enfekte hücreleri hedefleyip yok edebilen kimerik antijen reseptörlerini (CAR'lar) ifade edecek şekilde T hücrelerinin genetik olarak değiştirilmesi

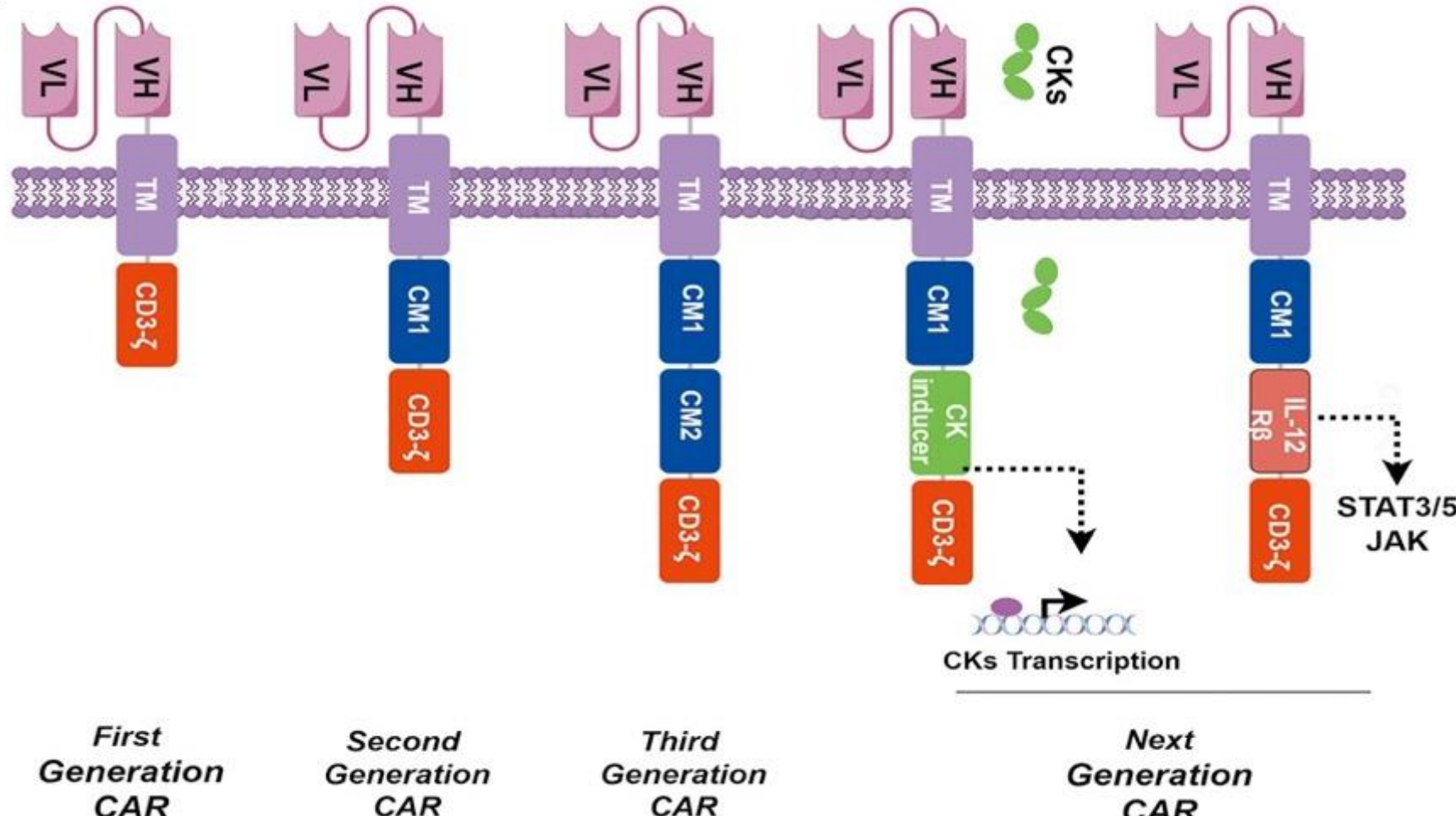
CAR-T tedavisinin altında yatan temel prensip, etkilenen hücrelerin kesin olarak ortadan kaldırılmasını sağlamak için T hücrelerinin güçlü sitotoksik yeteneklerinin antikorlar tarafından hedeflenen tanıma ile birlikte kullanılmasını içerir.

CAR'lar üç ana alandan oluşur:
ektodomain, bağlanmasını
transmembran domain, tutunmasını
endodomain. T hücrelerinin aktive edilmesinde

(A)



(B)



•1. Nesil:

- Tek sinyal: CD3ζ domaini.
- Etkinlik düşük, hücreler uzun süre yaşamıyor.

•2. Nesil:

- Ek kostimülatör domain (örn. CD28, 4-1BB).
- Daha güçlü proliferasyon ve persistens.

•3. Nesil:

- İki kostimülatör domain birden (CD28 + 4-1BB gibi).
- Daha güçlü sitotoksiste ve uzun ömürlü yanıt.

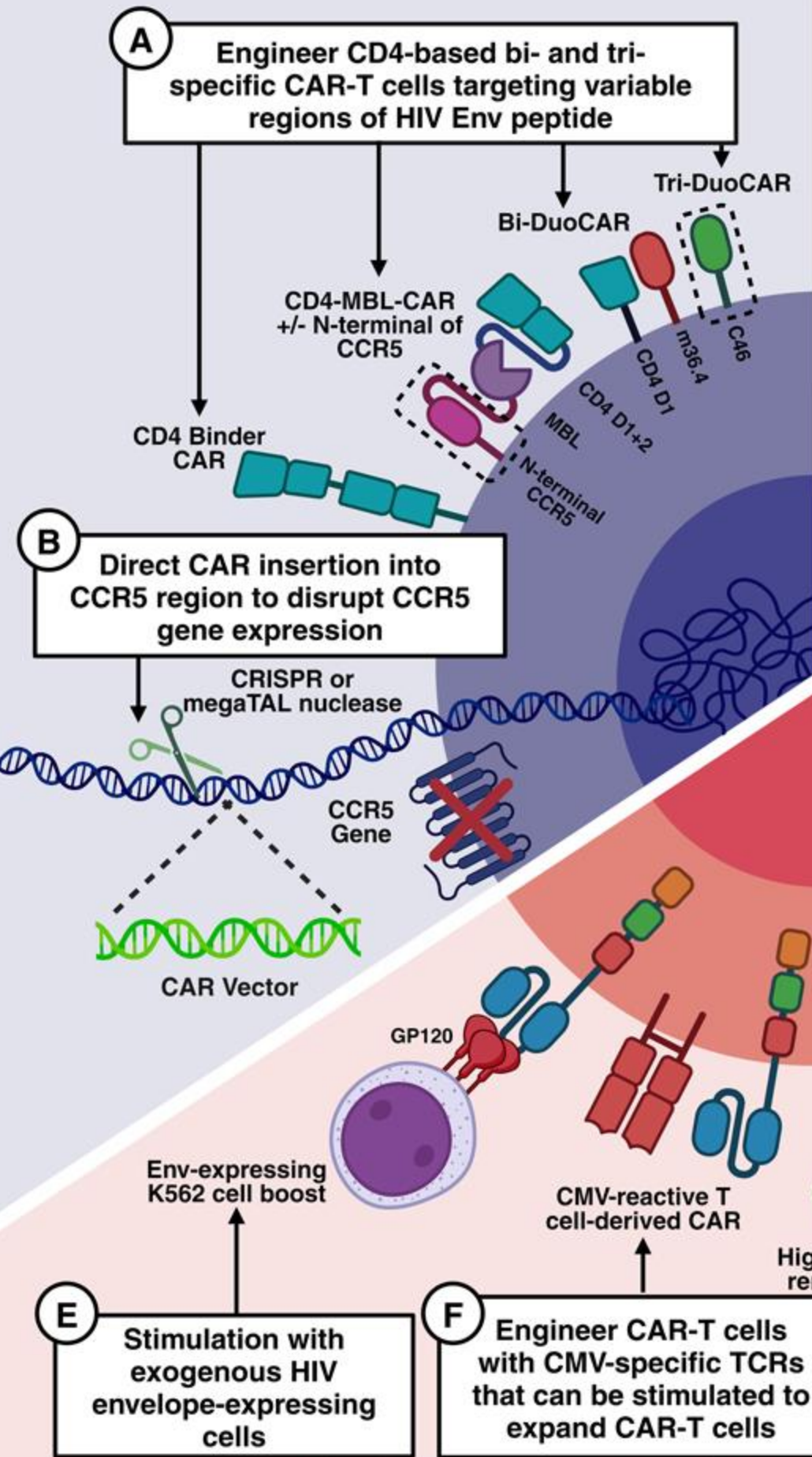
•4. Nesil (TRUCKs, “armored” CAR-T):

- Kostimülasyon yanında sitokin indükleyici (örn. IL-12) eklenir.
- Tümör/HIV mikroçevresinde immün yanıtı güçlendirir.

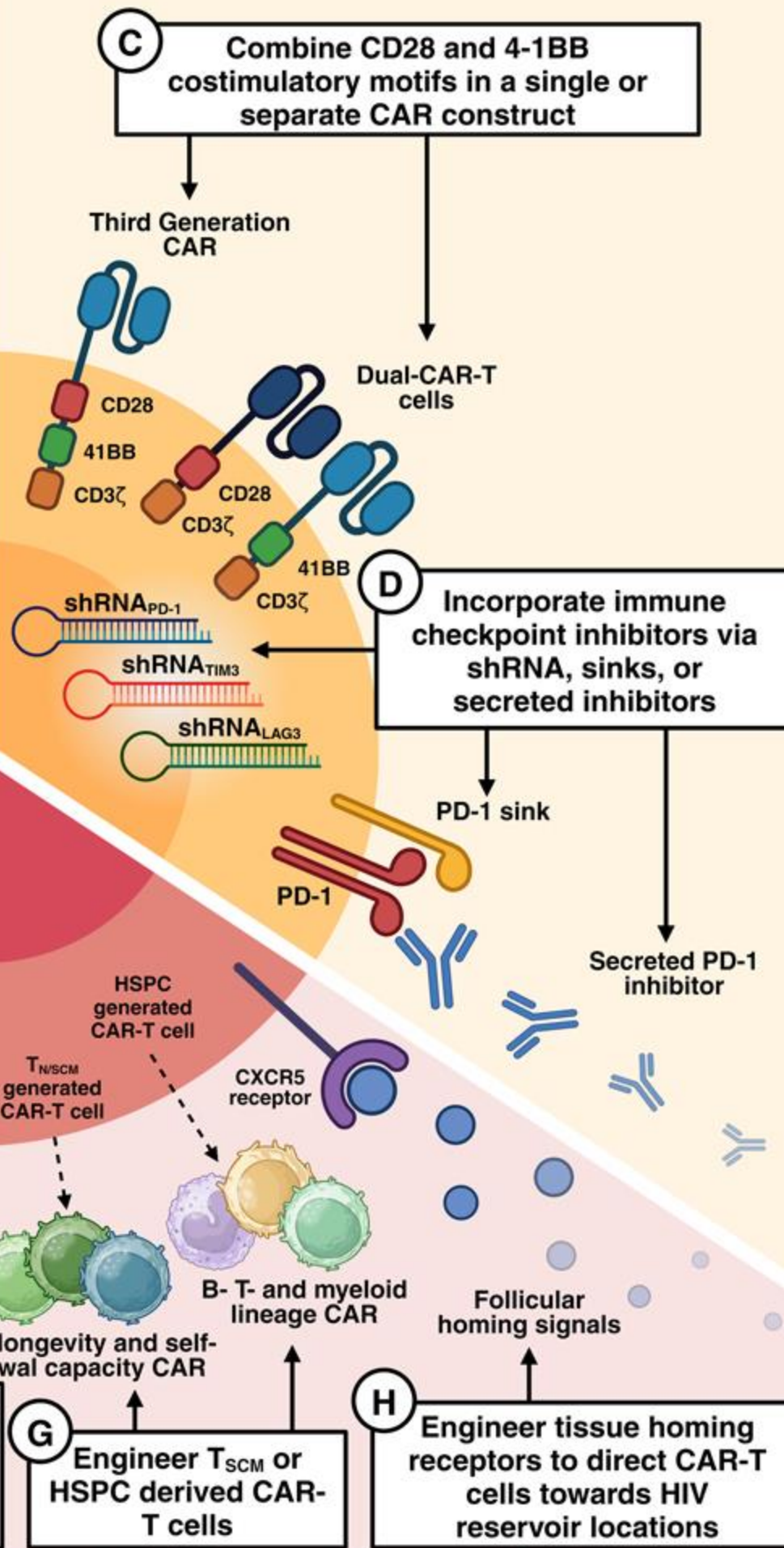
•5. Nesil (Next Generation):

- Kostimülasyon + sitokin + JAK/STAT sinyali (örn. IL-2Rβ motifleri).
- Daha fizyolojik, uzun ömürlü, kendi kendini yenileyebilen T hücre yanıtı.

I: Restrict HIV escape and protect CAR-T cells from HIV infection



II: Enhance cytotoxicity



III: Improve persistence and tissue penetration

•Zorlukları:

•**cAR-T hücre infeksiyonu:** CD4 tabanlı CAR'lar HIV ile enfekte olabilir.

•bNAb tabanlı CAR tasarımları.

•CCR5 geninin knockout edilmesi (ZFN, CRISPR).

•**Viral kaçış :** gp120'de mutasyonlar CAR-T etkisini azaltır.

•DuoCAR-T (birden fazla epitopu hedefleyen).

•ConvertibleCAR-T (farklı bNAb'larla esnek hedefleme).

•**Rezervuarlara erişim:** Latent hücrelerin antijenik sunumu az

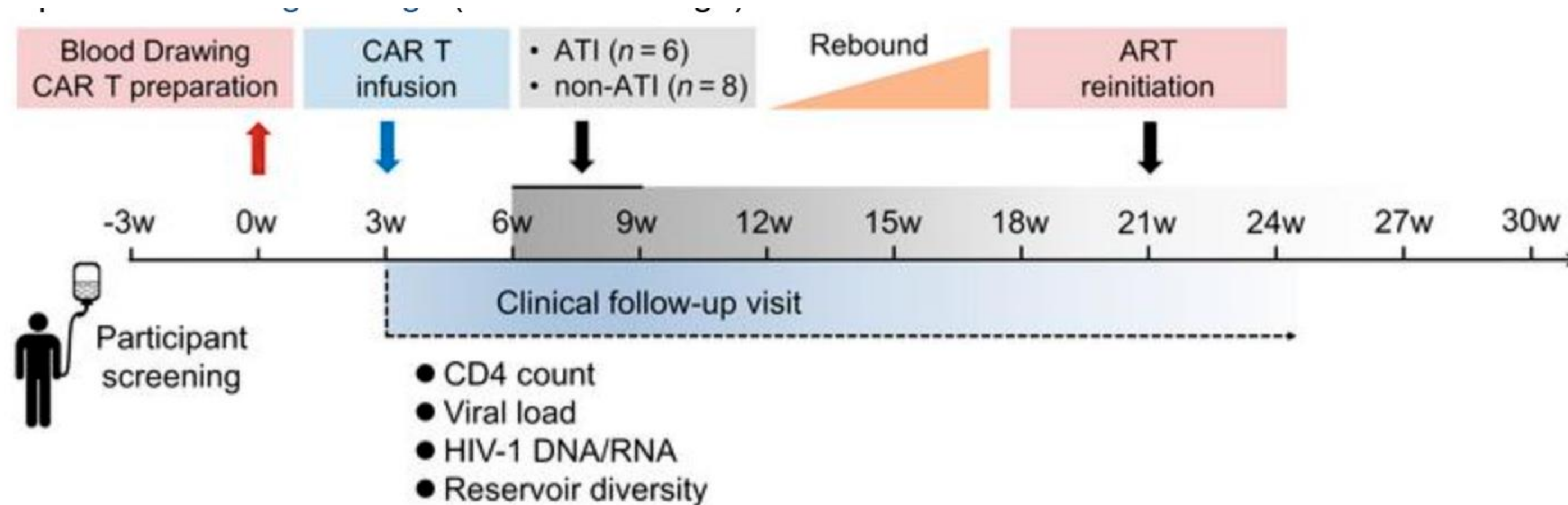
•Shock-and-kill stratejileri (LRA + CAR-T).

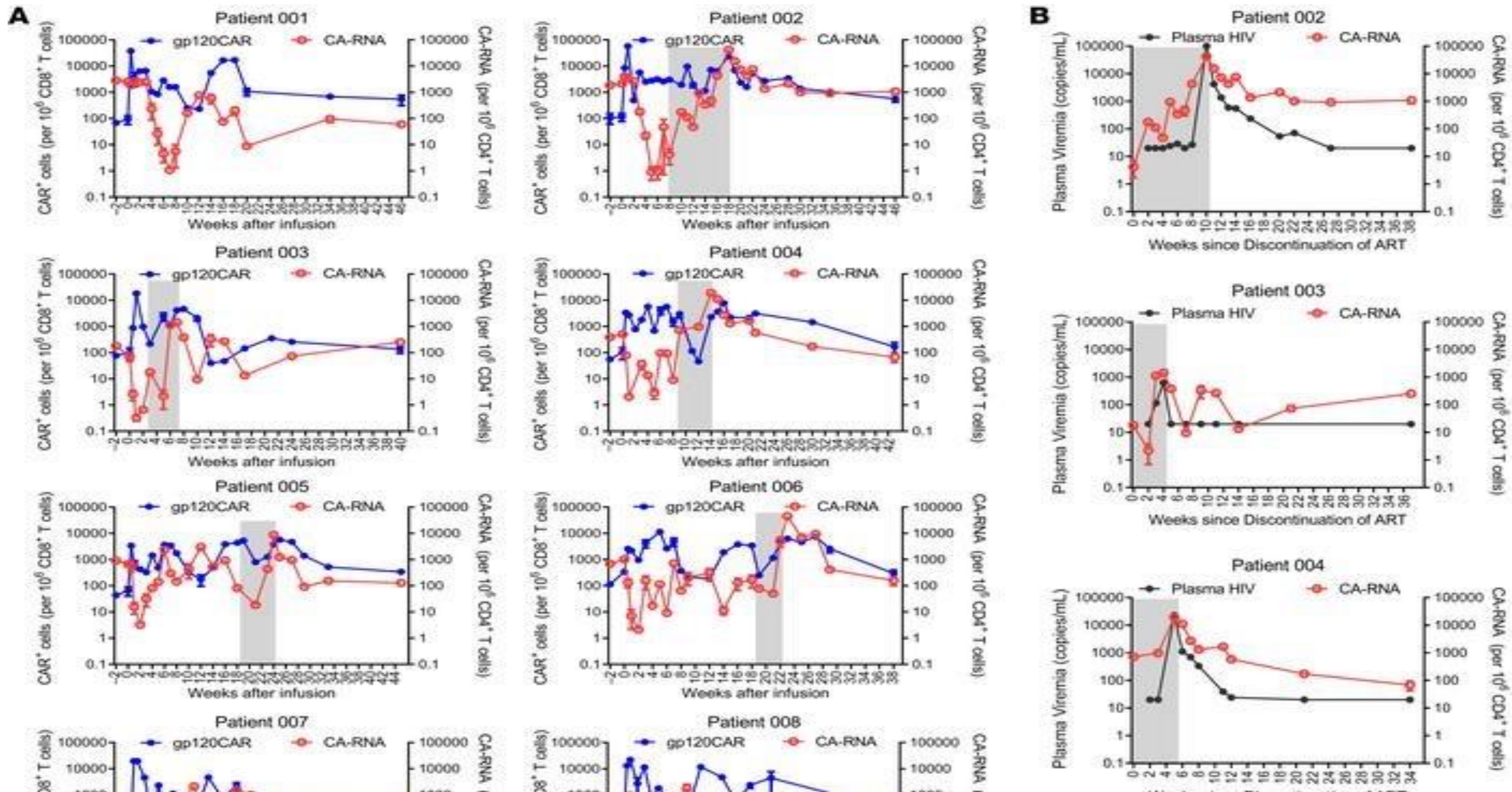
Broadly neutralizing antibody–derived CAR T cells reduce viral reservoir in individuals infected with HIV-1

Bingfeng Liu, ... , Linghua Li, Hui Zhang

J Clin Invest. 2021;**131**(19):e150211. <https://doi.org/10.1172/JCI150211>.

bNAb tabanlı üçüncü nesil CAR T hücre tedavisinin HIV-1 rezervuarı üzerindeki etkisi ve HIV-1 ile enfekte bireylerde ATI sırasında viral baskılanma araştırması





bNAb türevi CAR T hücrelerinin tek adaptif transferi;

- 14/14 hasta 44 haftadan uzun süreli in vivo kalıcı
- Güvenlik endişesi yok

ATI sonrası CAR T hücre tedavisi plazma viral rebound gecikmesi

Recruiting 

CAR-T Cells for HIV Infection

ClinicalTrials.gov ID  NCT04648046

Sponsor  Steven Deeks

Information provided by  Steven Deeks, University of California, San Francisco (Responsible Party)

Last Update Posted  2025-07-04

Başlangıç tarihi: Mart 2021
Birincil tamamlanma tarihi: Aralık 2028
Tamamlanma tarihi: Aralık 2029

Kimerik antijen reseptör-T, CAR-T

- Faz I/II, çok merkezli değil, açık etiketli, non-randomize
- Doz artırım çalışması
- Durum: Halen recruiting (Son güncelleme: Temmuz 2025)

- Cyclophosphamide (lenfodeplezyon için)
- LVgp120duoCAR-T cells (lentiviral vektör ile üretilmiş, HIV gp120 epitoplarını hedefleyen “DuoCAR-T” hücreleri)

- Amaç:
- Güvenlik ve tolere edilebilirliği değerlendirmek
- Maksimum tolere edilen dozu (MTD) belirlemek
- HIV rezervuarı ve viremi üzerindeki etkileri incelemek

- Birincil Sonlanım Ölçütü:
- Yeni Grade 3+ advers olay yaşayan katılımcı sayısı
- İkincil Sonlanım Ölçütleri:
- CAR-T hücrelerinin persistensi (kandaki varlığı ve sürekliliği)
- HIV rezervuarında değişim (CD4 T hücrelerinde HIV DNA)
- Viremi kontrolü

The Effect of Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy on the Reconstitution of HIV-specific Immune Function

ClinicalTrials.gov ID  NCT03240328

Sponsor  Guangzhou 8th People's Hospital

Information provided by  Linghua LI, Guangzhou 8th People's Hospital (Responsible Party)

Last Update Posted  2022-09-14

- Başlangıç: Ekim 2017
- Planlanan birincil tamamlanma: Aralık 2023
- Tamamlanma tarihi: Aralık 2030

- Tip:** Açık etiketli, tek kollu, nonrandomize
- Birincil:**
Amaç: CAR-T hücrelerinin HIV rezervuarını küçültmede ve viremi kontrolünde etkili olup olmadığını belirlemek.
- ikincil:**
•Tedaviye bağlı **advers olayların insidansı** (güvenlik)
- Tedavinin **güvenlik profili** ve **in vivo kalıcılığı** hakkında bilgi sağlamak.
 - HIV rezervuar boyutunda değişim (CD4 T hücrelerinde HIV DNA)
 - HIV RNA düzeyleri
 - Bağışıklık hücre yanıtları (persistens ve fonksiyon)
- Bu çalışma, Çin'de yürütülen **erken CAR-T klinik denemelerinden biri**.
- Henüz sonuç yok
- Tamamlanma tarihi 2030 olarak planlanıyor → uzun vadeli güvenlik ve etkinlik izleniyor.
- Klinik uygulanabilirliğini** değerlendiren ilk uzun süreli çalışmalardan biri.

Sonuç ve Gelecek Perspektifi

- bNAb, N-803 kombinasyonları umut verici
- CAR-T ve checkpoint inhibitörleri erken fazda
- 2025 güncellemeleri: odak ATl sonrası kontrol
- Kür için henüz yolun başındayız, rezervuar hedefi için kombinasyon stratejileri ön planda

“Gerçek mücadele, umutsuzluęun içinde umudu koruyabilmekdir.”

Albert Camus

19 Eylül, 2025