



İmmünoloji Biliminin Viral İnfeksiyonların Tedavileri Konusundaki Yeni Buluşları- Gelecek perspektifler

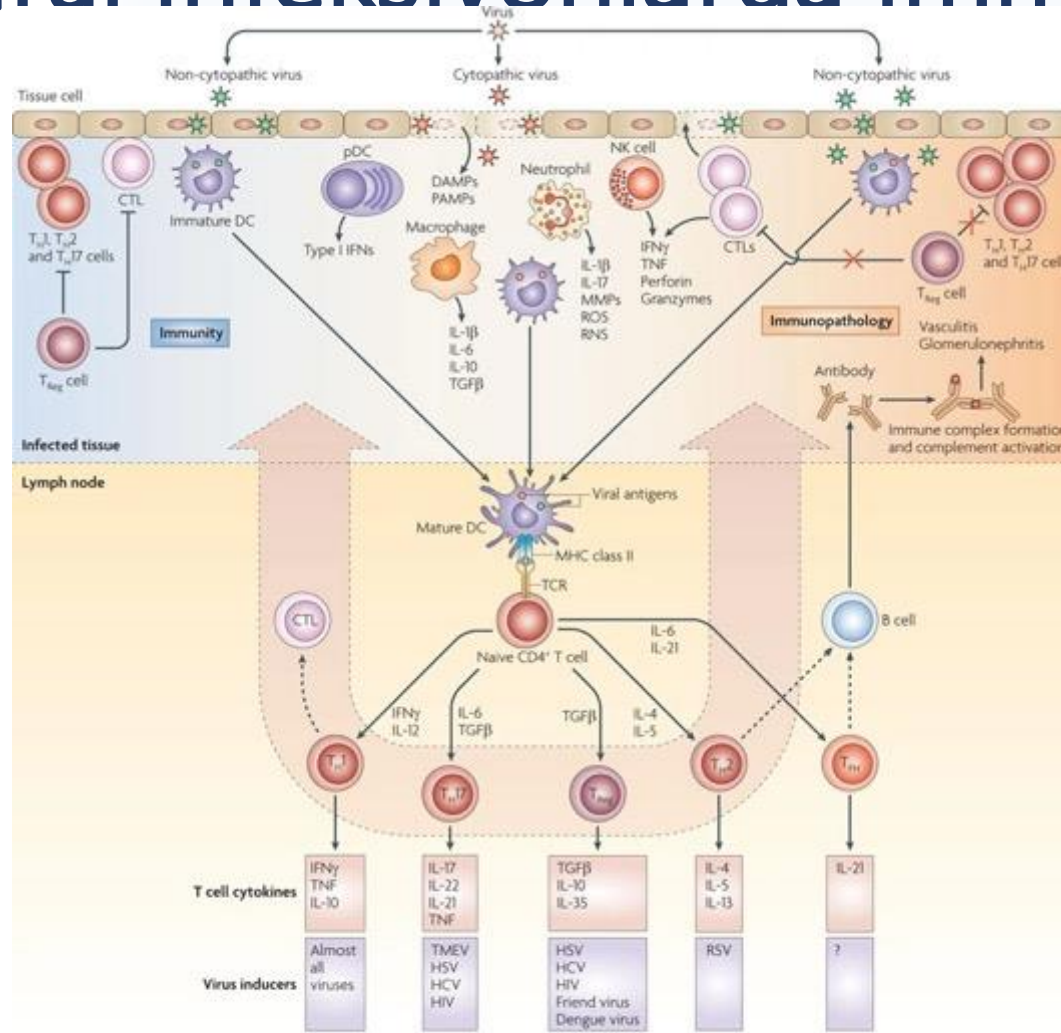
Prof. Dr. Necla TÜLEK

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi

22 Eylül 2025

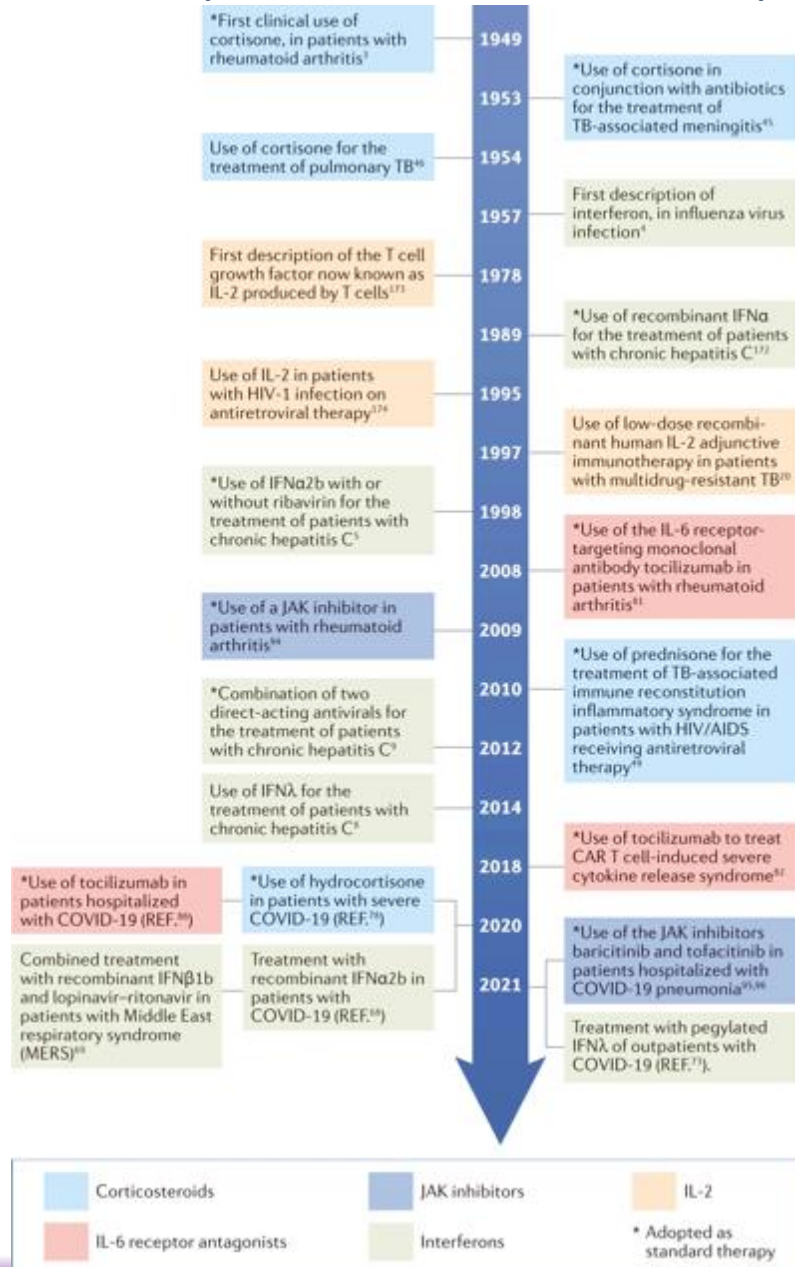


Viral enfeksiyonlarda İmmün Yanıt-Patogenez



- Virüsün özellikleri
- Genetik duyarlılık
- Doz-geçiş yolu
- Konağa ait özellikler (yaş, mevcut enfeksiyonlar, daha önceden temas)
- İmmün yanıt

Konak yönelimli immünoterapötiklerdeki önemli gelişmelerin zaman çizelgesi



İnfeksiyon hastalıklarında immünoterapiler, genel olarak, mikrobiyal patojenlere karşı hücre içi, doğal veya adaptif bağışıklık tepkilerinin yönlerini değiştirerek, patojen karşıtı bağışıklık tepkisini teşvik eden veya immünopatolojiyi önleyen, konakçıya yönelik müdahaleler olarak tanımlanır.

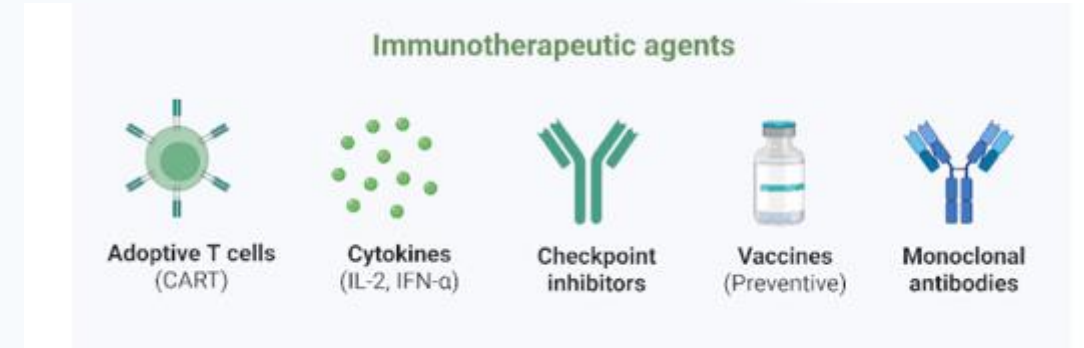
Ayrıca, hepatit B gibi birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi patojene karşı ilaç bulunamayan veya HIV-1 ile yaşayan kişilerde olduğu gibi ilaç tedavisiyle steril iyileşme sağlanamayan durumlar ve yeni ortaya çıkan enfeksiyonlarda immünoterapiler umut vaat etmektedir.

Wallis, R.S., *et al.* Host-directed immunotherapy of viral and bacterial infections: past, present and future. *Nat Rev Immunol* **23**, 121–133 (2023).

Viral Enfeksiyonlarda İmmünolojik Tedaviler

Bağıışıklık mekanizmalarını güçlendirmeyi veya taklit etmeyi ya da viral kaçınma stratejilerini engellemeyi amaçlar.

- Monoklonal antikorlar
- Terapötik aşılar
- Sitokin tedavileri
- İmmün kontrol noktası inhibitörleri
- Adoptif hücre transferi
- Toll benzeri reseptör antagonistleri



Monoklonal antikorlar

- Monoklonal antikorlar, spesifik viral antijenlere bağlanarak virüsü etkisiz hale getirmek veya infekte olmuş hücreleri yok edilmek üzere işaretlemek için tasarlanmış proteinlerdir.

Terapötik Aşılar

Tanım: Mevcut bir enfeksiyonu sadece önlemek için değil, tedavi etmek için tasarlanmış aşılar

Amaç: Viral enfeksiyonu kontrol altına almak veya ortadan kaldırmak için konakçı bağışıklık tepkisini uyarmak, güçlendirmek ve virüs eliminasyonuna yardımcı olmak

Profilaktik aşılardan farkı:

- Profilaktik: Enfeksiyonu önlemek
- Terapötik: Kronik enfeksiyonlarda bağışıklık sistemini güçlendirme, yönlendirme ve eliminasyon

Bağışıklık sistemini eğitmek

Terapötik Aşılar

Virüsle infekte hücreleri tanıyıp ortadan kaldıran, bağışıklık fonksiyonunu geri kazandıran ve potansiyel olarak uzun vadeli hastalık kontrolü sağlayan bir sistemdir.

Etki Mekanizması:

- T hücre bağışıklığını güçlendirmek: Sitotoksik T lenfositleri (CTL'ler), infekte hücrelerin temizlenmesinde kritik öneme sahiptir.
- Bağışıklık mikro ortamını düzenlemek: Sitokinler ve yardımcı uyarıcı sinyaller, viral bağışıklık kaçışının üstesinden gelmek için kullanılır.
- Nötralize edici antikorları tetiklemek: Bazı durumlarda, humoral tepkiler hücresel bağışıklığı tamamlar.

Terapötik aşıları geliştirmede üç temel alan:

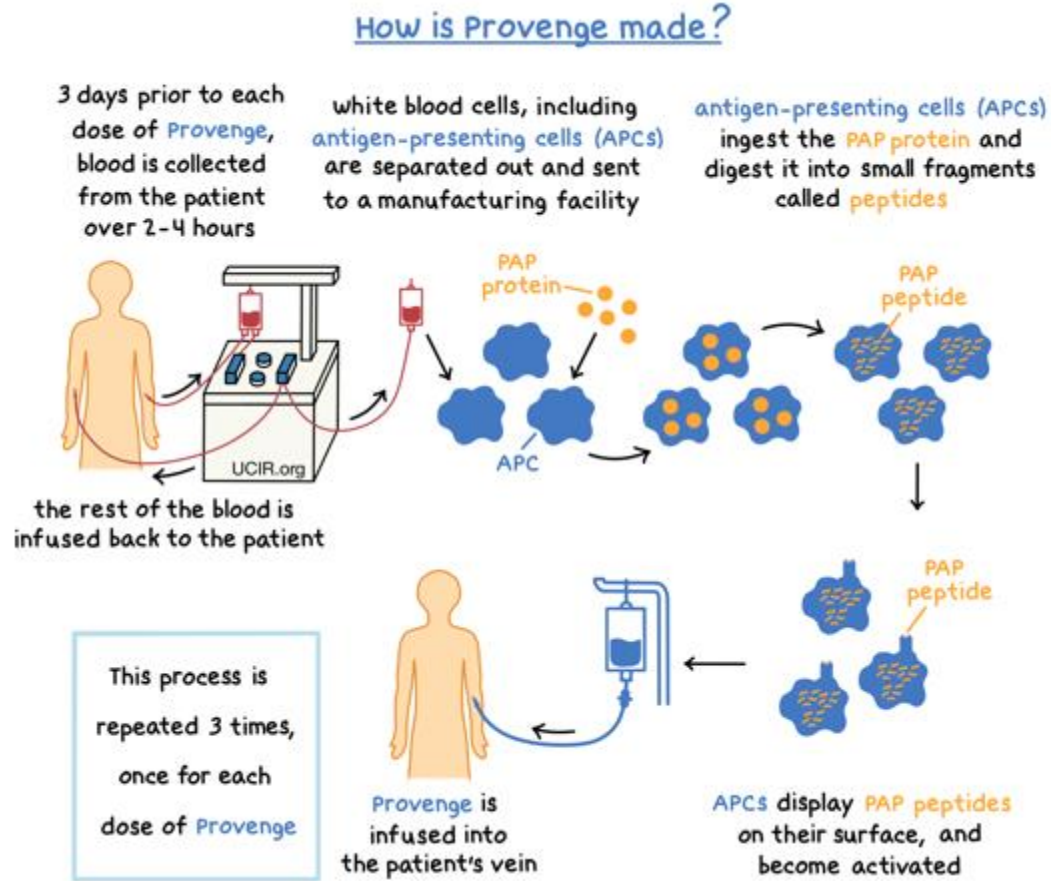
Antijen seçimi,

Antijen testi

Antijenlerin terapötik veya başka bir şekilde verilme yöntemine karar vermek

Örneğin, tümörle ilişkili antijenler, neoantijenler ve doğal bağışıklık tepkilerinin daha iyi anlaşılması, tümör immünolojisinde aşı tasarımı iyileştirmiştir

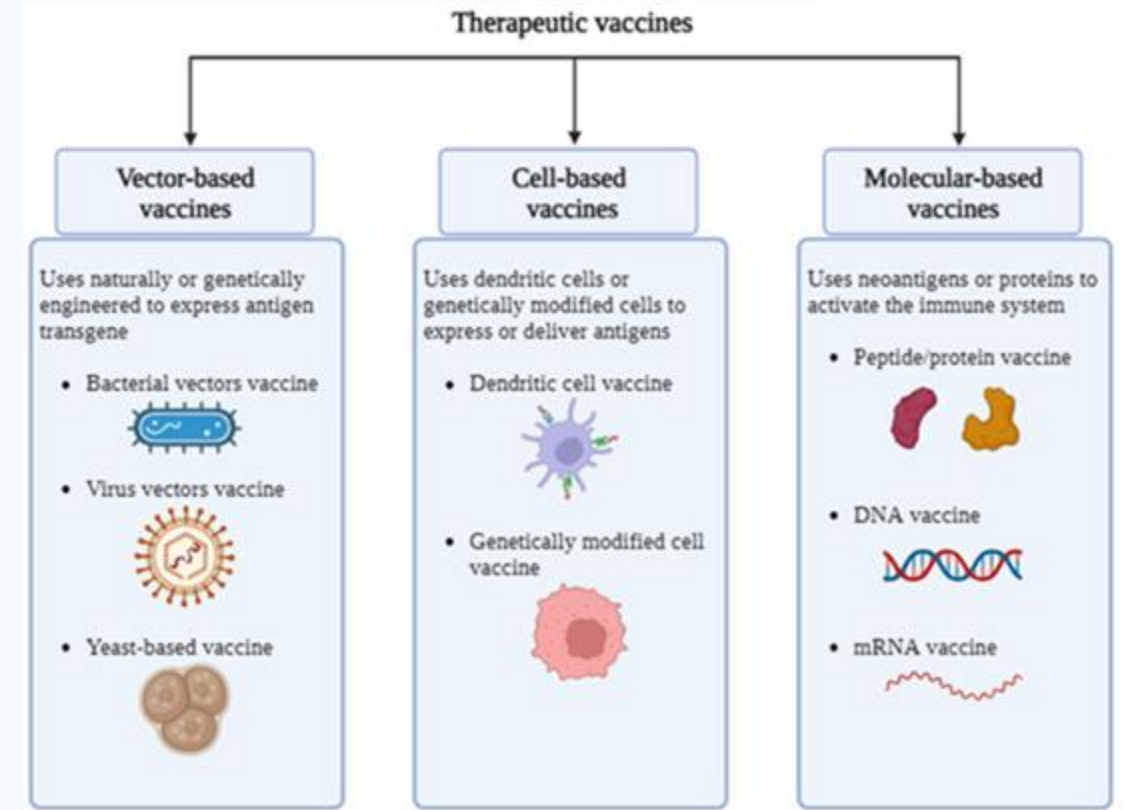
Bu aşılar, enfekte hücrelerin eliminasyondan kaçmasını önlemek için antijene özgü bağışıklık tepkilerini tetikler.



Advanced prostate cancer

Terapötik aşılar, çeşitli platformları kullanabilir

- **Peptit bazlı aşılar:** Spesifik T hücresi tepkilerini uyaran viral epitoplar içerir.
- **DNA/RNA aşıları:** Endojen üretim ve bağışıklık tanıma için viral antijenleri kodlar.
- **Viral vektör aşıları:** Viral antijenleri iletmek için zayıflatılmış virüsler kullanır.
- **Dendritik hücre aşıları:** Viral antijenleri T hücrelerine sunan ex vivo pulsed dendritik hücreler

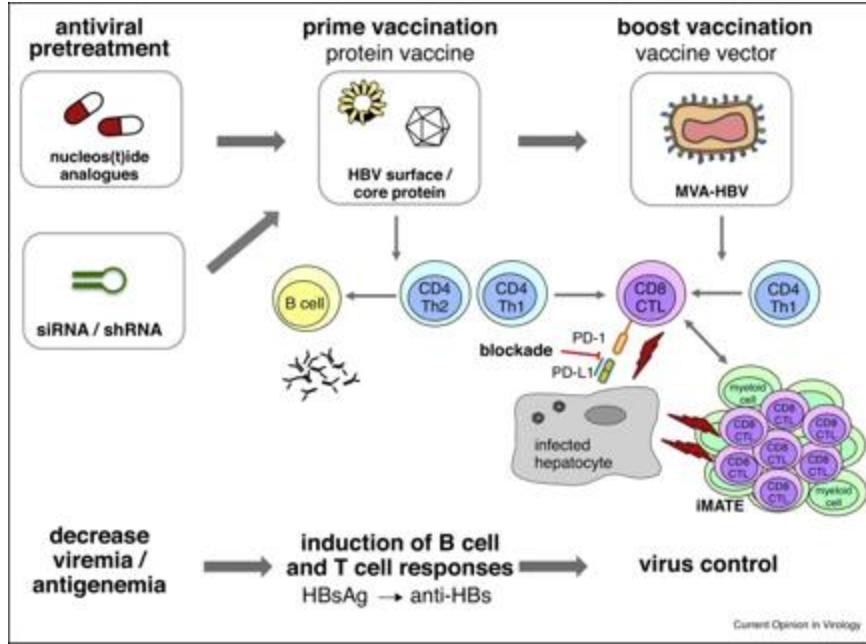


viral antijenin bulaşıcı olmayan versiyonu

Spesifik Viral Hastalıklarda Terapötik Aşılar

- **HIV enfeksiyonu:** Amaç :Korunmuş viral proteinlere karşı CD8+ T hücre yanıtlarını artırmak. viral rezervuarları azaltmak ve hastalığın ilerlemesini geciktirmek. Örnek olarak DNA aşıları, viral vektörler (örneğin adenovirüs bazlı) ve dendritik hücre bazlı aşılar verilebilir. Klinik çalışmalar (örneğin RV144 takipleri) orta düzeyde bağışıklık artışı göstermiş, ancak tam bir viral eradikasyon sağlamamıştır.
- **Kronik HBV enfeksiyonu:**Aşılar CTL yanıtlarını uyarmak için HBsAg veya HBcAg.i hedef alır. Antiviral ilaçlarla (örneğin nükleoz(t)id analogları) kombinasyon tedavisi etkinliği artırır. Örnekler: GS-4774 (maya bazlı), NASVAC (nazal yol, HBcAg + HBsAg).
- **HCV ;** terapötik aşılar yeniden enfeksiyonu önleyebilir ve yüksek riskli popülasyonlarda bağışıklık sağlayabilir. Aşılar, T hücresi yanıtlarını tetiklemek için NS3, NS4 ve NS5 proteinlerini hedefler. DNA ve viral vektör aşıları kullanılarak yapılan denemeler, faz I/II çalışmalarında güçlü hücresel yanıtlar göstermiştir.
- **HPV** için terapötik aşılar, kalıcı enfeksiyonları ve kanser öncesi lezyonları temizlemek için E6/E7 onkoproteinlerini hedefler.Örnek olarak peptit bazlı aşılar, viral vektörler ve DNA aşıları verilebilir. Klinik çalışmalar, bazı vakalarda servikal intraepitelyal neoplazinin (CIN) gerilediğini göstermiştir.
- **Yeni ortaya çıkan viral enfeksiyonlar;** SARS-CoV-2, Ebola ve CMV gibi ortaya çıkan viral hastalıklar için terapötik aşı stratejileri araştırılmaktadır

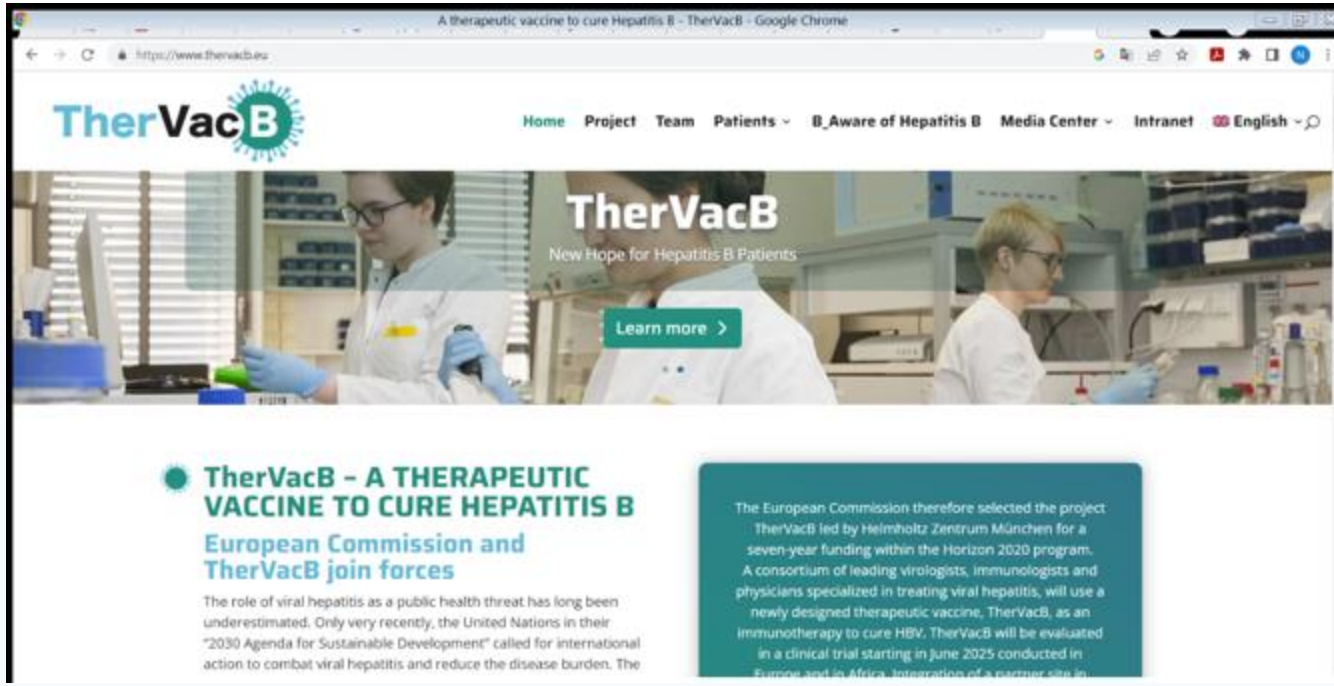
Hepatit B için optimize edilmiş terapötik aşılama stratejileri



Kronik HBV enfeksiyonunu tedavi etmek için güçlü bir terapötik aşılama birkaç adım gerektirir:

- Viremi ve karaciğer inflamasyonunu kontrol etmek için antivirallerle veya HBV'ye özgü siRNA'larla ön tedavi; bu, aşılama yoluyla bağışıklık tepkilerinin indüklenmesini kolaylaştıracak ve aşı kaynaklı inflamatuvar tepkileri sınırlandıracaktır;
- HBV'ye özgü antikorları ve T hücresi tepkilerini indüklemek için rekombinant HBV antijenleriyle protein aşılaması; bu, antijen yükünü azaltacak ve hepatositlerin de novo enfeksiyonunu önleyecektir;
- HBV antijenlerini kodlayan bir rekombinant viral vektör aşısı (ör. MVA) ile güçlendirme; bu, HBV ile enfekte hepatositleri ortadan kaldırmak ve uzun vadeli bağışıklık kontrolü sağlamak için geniş ve güçlü bir CD8 T hücresi tepkisi indükleyecektir;
- T hücresi tükenmesinin üstesinden gelmek için ek stratejiler (ör. kontrol noktası inhibisyonu veya iMATE indüksiyonu).

MVA: modified vaccinia virus Ankara; PD-1: programmed death receptor-1; PD-L1: programmed death receptor (PD-1) ligand-1, iMATE: intrahepatic myeloid-cell aggregates for T cell population expansion.



HBV'nin bağıklık kontrolünü sağlamak için B, CD4 ve CD8 T hücre yanıtlarının eş zamanlı olarak aktive edilmesi gerektiğine inancı

Tüm HBV genotiplerini hedefleyen ve dünya çapında bireylerin %95'inden fazlasında kronik HBV enfeksiyonunu tedavi etme potansiyeline sahip heterolog **bir primer-boost, pangenotipik, mozaik aşı olarak** TherVacB'nin sistematik olarak geliştirilmesine ve mekanizmaya dayalı tasarıma yol açmıştır.

Dört hafta arayla uygulanan iki primer adımında, partikül HBV yüzey ve kapsid antijenleri, virüsün daha fazla yayılmasını önlemek için nötralize edici antikorlar üretmeye başlayan yardımcı T hücrelerini ve B hücrelerini aktive eder ve (çapraz) primer efektör T hücrelerini aktive eder. İkinci aşlamadan 4 hafta sonra uygulanan MVA-HBVac vektör takviyesi, HBV'yi kontrol altına alan geniş ve çok işlevli bir efektör CD4 ve CD8 T hücre yanıtını artırır. TherVacB'yi değerlendiren klinik çalışma, yaklaşımın güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek ve kronik hepatit B hastalarında terapötik hepatit B aşı adayının ilk etkinlik verilerini toplamak amacıyla randomize, açık etiketli, çok merkezli bir faz 1/2 çalışması olarak tasarlanmıştır

Terapötik aşılar da sorunlar

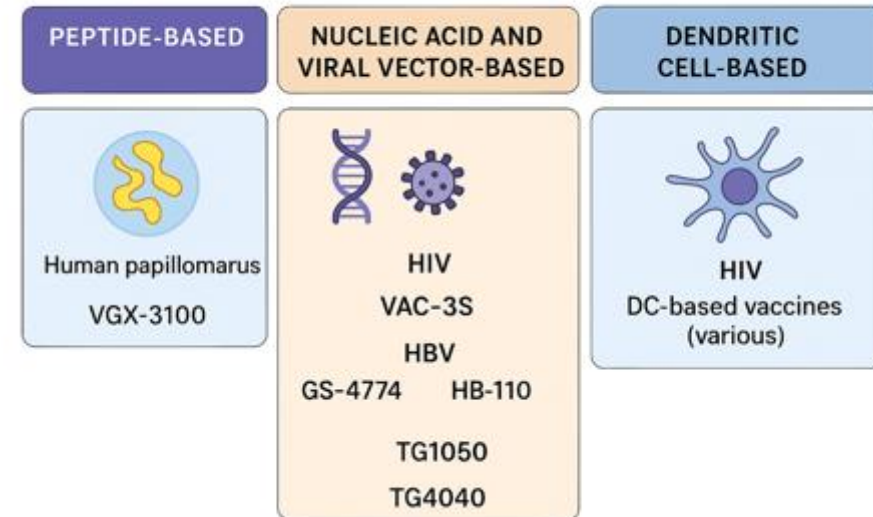
- **Bağışıklık sisteminden kaçınma:** Birçok virüs, antijen sunumunu azaltır veya bağışıklık toleransını tetikler.
- **Viral çeşitlilik:** Hızlı mutasyon oranları (örneğin HIV, HCV) antijen seçimini zorlaştırır.
- **İmmünojenisite:** Güçlü ve sürekli bağışıklık tepkileri elde etmekte sorun etmektedir.
- **Güvenlik endişeleri:** Otoimmün reaksiyonlar veya alevlenmiş inflamasyon

Terapötik Aşılar da Geleceğe Yönelik Perspektifler

- **Kombinasyon tedavisi:** Terapötik aşıların antiviraller veya bağışıklık kontrol noktası inhibitörleriyle birlikte kullanılması.
- **Kişiselleştirilmiş aşılar:** Hastaya özgü viral epitoplara ve HLA tiplerine göre uyarlama.
- **Yeni platformlar:** mRNA tabanlı terapötik aşılar, nanopartikül taşıyıcılar ve tasarlanmış T hücre tedavileri.
- **Biyobelirteç rehberliğinde bağışıklama:** Aşı zamanlamasını ve dozunu optimize etmek için bağışıklık tepkilerinin izlenmesi

Viral Hastalıklarda Bazı Terapötik Aşılar

Vaccine Candidate	Platform / Type	Target Antigen(s)	Disease	Clinical Trial Status / Notes
GS-4774	Yeast-based recombinant vaccine	HBV surface antigen (HBsAg) & core antigen (HBcAg)	Chronic HBV	Phase II: safe, enhanced T-cell responses but limited effect on viral load
NASVAC	Intranasal/injection, recombinant protein	HBsAg + HBcAg	Chronic HBV	Phase III (Bangladesh): improved ALT normalization, reduced viral load
HB-110 / INO-1800	DNA plasmid vaccine	HBsAg, HBcAg	Chronic HBV	Phase I/II: immunogenic, well tolerated
TG1050	Adenovirus-based vector	HBV polymerase, core, surface proteins	Chronic HBV	Phase I: induced HBV-specific T cells, under further study
VAC-3S	Peptide vaccine	HIV gp41 region (3S motif)	HIV	Phase II: improved CD4 T-cell function, reduced immune activation
DC-based vaccines (various)	Ex vivo dendritic cells pulsed with HIV antigens	Gag, Pol, Env	HIV	Several Phase I/II: safe, boost HIV-specific T-cell responses but limited effect on viral reservoirs
TG4040 (Transgene)	Modified vaccinia Ankara (MVA) vector	HCV NS3, NS4, NS5B	HCV	Phase II: immunogenic, but DAAs limit current use
ChAd3/MVA (Oxford/NIAID)	Heterologous prime-boost viral vector	HCV NS proteins	HCV	Phase I: strong T-cell responses, good safety
VGX-3100	DNA plasmid vaccine (electroporation)	HPV16/18 E6 and E7 oncoproteins	HPV-related CIN 2/3	Phase II: regression of CIN 2/3 lesions, Phase III ongoing
TA-CIN / TA-HPV	Fusion protein or vaccinia vector	HPV E6/E7	HPV	Early phase: induced cellular immunity, partial lesion regression
PRGN-2009	Gorilla adenovirus vector	HPV16/18 E6 & E7	HPV (solid tumors, CIN)	Phase I/II ongoing
HB-02 (for COVID-19 severe cases, experimental)	DNA/mRNA-based (therapeutic concept)	SARS-CoV-2 spike & T-cell epitopes		



Sitokin Tedavileri

Sitokinler, doğuştan ve edinilmiş antiviral bağışıklığı şekillendirir.
Ekzojen sitokinler

(1) infekte hücrelerde doğrudan antiviral durumları tetikleyebilir (tip I interferonlar),

(2) T hücresi ve NK kompartmanlarını genişletebilir veya yeniden programlayabilir (IL-2, IL-7, IL-15)

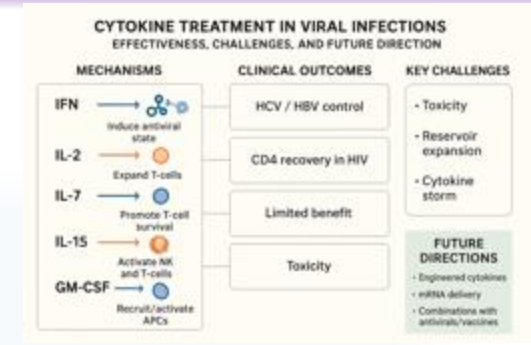
(3) antijen sunan hücreleri aktive edebilir (GM-CSF).

Bu özellikler, sitokinleri kronik viral enfeksiyonlar (HBV, HCV, HIV, HPV) ve akut şiddetli viral hastalıklarda kontrolü veya iyileşmeyi sağlamak için cazip tedavi yöntemleri haline getirir.

Sorunlar ve Riskler

- **Dar terapötik aralık / sistemik toksisite;** ateş, miyalji, hematolojik toksisite, nöropsikiyatrik etkiler (klasik olarak IFN ile) ve yüksek dozlarda ciddi bağışıklık düzensizliği.
- **Paradoksal rezervuar genişlemesi** — homeostatik sitokinler (örneğin, IL-7) infekte T hücresi popülasyonunu genişletebilir; bu durum, tedavi stratejilerinde kullanımlarını zorlaştırır.
- **Heterojen klinik yanıtlar;** birçok sitokin, viral eradikasyon veya daha az klinik olay gibi net klinik son noktalar olmaksızın immünolojik yanıtlara (ör. artmış T hücresi sayıları veya antijene özgü yanıtlar) neden olur
- **Zamanlama ve hasta seçimi ;** yararı genellikle hastalığın evresine (erken, kronik veya ileri), eşlik eden hastalıklara ve eş zamanlı antivirallere bağlıdır; geç uygulama, yardımcı olmaktan çok immünopatolojiyi artırabilir.
- **Uygulama ve farmakokinetik;** sistemik uygulama hedef dışı etkilere neden olur; Kısa yarı ömür veya tekrarlanan doz ihtiyacı, lojistik ve tolere edilebilirlik sorunları yaratır.
- **Düzenleyici ve ekonomik engeller;** sitokin biyolojiklerinin üretimi karmaşıktır ve genellikle maliyetlidir; ciddi yan etkilerden kaynaklanan sorumluluk endişe vericidir

Sitokinler için rasyonel stratejiler

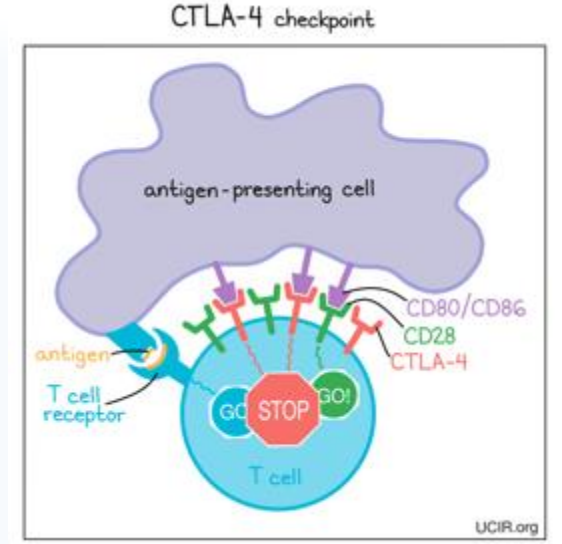
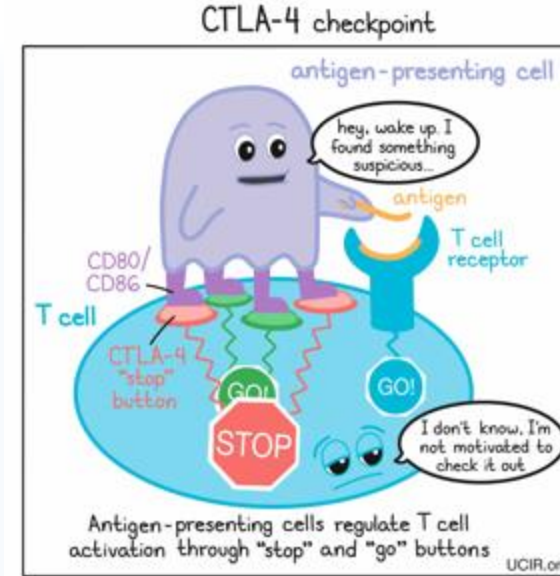
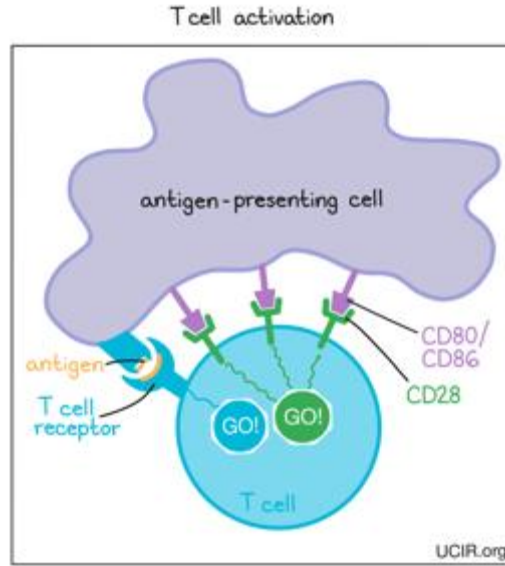
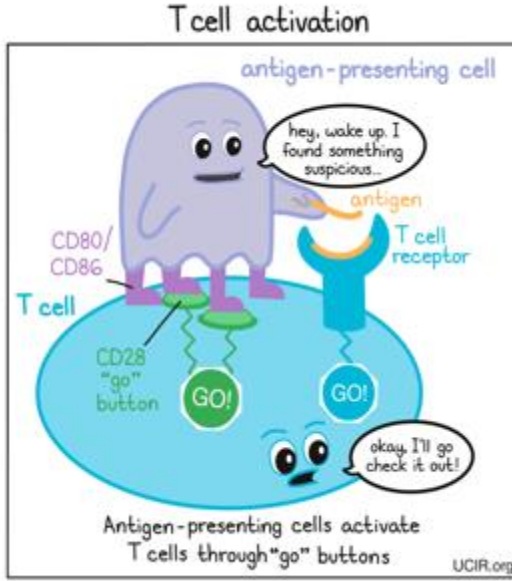


- **Hedefe yönelik uygulama ve mühendislik;** Sitokin muteinleri/füzyon proteinleri: reseptör afinitesini veya yarı ömrünü değiştirmek üzere tasarlanmıştır ve etkileri istenen hücre alt kümelerine (örneğin, yüksek afiniteli Treg reseptörlerinden kaçınan IL-2 varyantları) yönlendirir.
- **Lokal uygulama:** inhale veya intralezyonel sitokinler (örneğin, solunum yolu hastalıklarında akciğere yönlendirilen GM-CSF).
- **mRNA kodlu sitokinler:** mRNA uygulamasından sonra geçici, lokal sitokin ekspresyonu, kontrol edilebilir (Onkolojide test edilmektedir ve antiviral kullanıma dönüştürülebilir).
- **Kombinasyon yaklaşımları**
 - Güçlü antivirallerle kombinasyon: Doğrudan antivirallerle birlikte kullanılan sitokinler (örneğin, HBV'de IFN + nükleoz(t)id analogları) fonksiyonel iyileşme oranlarını artırabilir.
 - Tedavi edici aşılar veya kontrol noktası inhibisyonu ile birlikte:
- **Biyobelirteç rehberliğinde tedavi;** Hastaları seçmek ve doz zamanını belirlemek için bağışıklık profili (T hücresi alt grupları, viral rezervuar yükü, inflamatuvar belirteçler) kullanılması

Inhibitör İmmün Kontrol Noktası Molekülleri

Programmed cell death 1 (PD-1)	Primarily expressed on activated T cells, also B cells, natural killer (NK) cells, some myeloid cells, monocytes, neutrophils, and dendritic cells (DCs) ^{8,9}	Programmed death-ligand 1 (PD-L1) and programmed death-ligand 2 (PD-L2) ^{3,10}	PD-1 is a co-inhibitory receptor that inhibits the positive signals stemming from MHC:TCR interaction. This decreased signaling results in reduced T-cell activation, proliferation and effector functions, to prevent T-cell overactivation. ³⁻⁷ PD-1 also regulates the differentiation of memory T cells, ^{5,6} contributes to self-tolerance, ¹¹⁻¹⁴ and limits immunopathology in host tissues. ¹⁵
Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)	Activated T cells and regulatory T cells (Tregs) ¹⁶⁻¹⁹	CD80, CD86 ^{20,21}	CTLA-4 is a structural homolog of the co-receptor CD28, and competes for binding to its ligands, CD80 and CD86, thereby preventing the costimulatory signal that CD28 binding induces. ^{1,2} This negative signaling inhibits T-cell proliferation and induces immune cell tolerance. ²²⁻²⁴
Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3)	Primarily expressed on activated T cells, NK cells, activated B cells, and plasmacytoid dendritic cells (pDCs), ^{25,26}	Major histocompatibility complex (MHC) Class II, fibrinogen-like protein 1 (FGL-1), and galectin-3 (Gal-3) ²⁷⁻³⁰	LAG-3 signaling inhibits T-cell proliferation and production of cytokines and cytotoxic molecules such as perforin and granzyme B, ³¹⁻³³ and activates plasmacytoid DCs. ³⁴
V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation (VISTA)	Predominantly expressed on myeloid cells. Also expressed on T cells and NK cells ³⁵	V-Set and immunoglobulin domain containing 3 (VSIG-3) ³⁶	VISTA interaction with VSIG-3 inhibits T cell proliferation and reduces cytokine and chemokine production by T cells, ³⁶ as well as supporting survival of Tregs and suppressing the antigen-presenting capacity of APCs. ³⁷⁻³⁹
T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (Tim-3)	Expressed on T cells (Th1 and Th17 CD4+ T cells, CD8+ T cells and Tregs), DCs, NK cells, monocytes, and macrophages ⁴⁰⁻⁴³	Galectin-9 (Gal-9), Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM-1), phosphatidylserine (PtdSer) ⁴⁶⁻⁴⁹ , and high mobility group box 1 protein (HMBG1) ^{51,52}	Tim-3 signaling induces apoptosis of Th1 cells, ⁴⁶ clearance of apoptotic vesicles which maintains tolerance, and enhances antigen cross presentation, ⁵⁰ as well as inhibiting T-cell activation and proliferation. ^{51,52}
T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT)	T cells and NK cells ⁵³	CD155, CD112, and CD113 ⁵⁴	TIGIT inhibits T cell and NK cell function. ⁵⁴
B and T lymphocyte attenuator (BTLA)	T cells, B cells, NK cells, and APCs ⁵⁵	Herpesvirus entry mediator (HVEM) ⁵⁶	BTLA inhibits T-cell proliferation and cytokine production, ⁵⁷ and is involved in the induction of peripheral T-cell tolerance. ⁵⁸
CD244	NK cells, γδ T cells, and some CD8+ T cells, basophils, monocytes, DCs, and myeloid-derived suppressor cells (MDSC) ⁵⁹	CD48 ⁶⁰	CD244 can provide either inhibitory or stimulatory signals, to inhibit or upregulate the cytotoxicity of NK cells and CD8+ T cells, ⁶¹ as well as inhibiting DC activation. ⁶²

İmmün Kontrol Noktası



T hücreleri, tehditlere aşırı tepki vermemelerine yardımcı olan "**kontrol noktaları**" adı verilen yerleşik sistemlere sahiptir. Bu kontrol noktalarından biri CTLA-4'tür. T hücreleri, antijen sunan bir hücreden (T hücresi reseptörü ve CD28 aracılığıyla) "başla" sinyalleri aldığı anda, CTLA-4 üreterek uyarıya direnmeye başlar. CD28 bir "başla" sinyali iletirken, CTLA-4 bir "dur" sinyali iletir. Bu, CD28 ve CTLA-4'ün her ikisi de T hücresinin yüzeyinde mevcut olduğunda, onları tetikleyen antijen sunan hücrelerdeki CD80/CD86'nın dikkatini çekmek için rekabet ettikleri anlamına gelir. "Dur" sinyalleri "başla" sinyallerinden daha ağır basarsa, T hücresi aktivasyonu yavaşlar, ve patojene saldırma yeteneğini en aza indirir.

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Kronik viral infeksiyonlarda virüsler, T hücrelerindeki kontrol noktası moleküllerini (örneğin PD-1, CTLA-4) artırarak bağışıklık sisteminin tükenmesine neden olabilir.

- Bu kontrol noktalarının bloke edilmesi, T hücresi fonksiyonunu geri kazandırabilir.
- İmmün kontrol noktası inhibitörleri ; hematolojik malignitelerin ve solid tümörlerin tedavisinde dikkate değer bir etkinlik göstermiştir.
- Kontrol noktası inhibisyon tedavisi, immünosüpresif reseptörler ve ligandları arasındaki etkileşimleri bozmak için mab'leri kullanır .
- Bunlar öncelikli olarak sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA4), mukus alanı içeren protein 3 (TIM3), programlanmış hücre ölümü 1 ligand 1 (PD-L1) gibi proteinleri hedef alır], böylece efektör T-hücre aktivasyonunu iyileştirir.

Clinical implication of immune checkpoint inhibitor on the chronic hepatitis B virus infection

Satoru Hagiwara, Naoshi Nishida , Hiroshi Ida, Kazuomi Ueshima, Yasunori Minami, Masahiro Takita, Tomoko Aoki, Masahiro Morita, Hirokazu Chishina, Yoriaki Komeda, Akihiro Yoshida ... [See all authors](#) 

First published: 30 May 2022 | <https://doi.org/10.1111/hepr.13798> | Citations: 13

 SECTIONS

 PDF

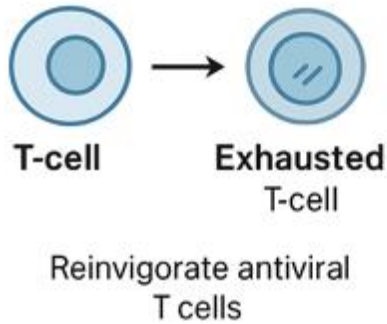
 TOOLS

 SHARE

Kronik infeksiyonda, HBV'ye özgü CD8+ T hücreleri yüksek seviyelerde PD-1, CTLA-4 ve TIM-3 ekspresyonu gösterirken, CD4+ T hücrelerinde yalnızca PD-1 yolu aşırı ekspresyon gösterir. CTLA-4'ün yukarı düzenlenmesi sitotoksik lenfositlerin apoptozu ile ilişkilendirilmiştir . Bu kontrol noktası moleküllerinin ex vivo inhibisyonu HBV'ye özgü T hücresi yanıtlarını artırır. Özellikle PD-1 yolunun in vivo blokajı için, marmoset hepatit virüsüyle infekte hayvanlarda yapılan bir çalışma, entekavir ve terapötik DNA aşılmasıyla kombinasyon halinde anti-PD-L1 tedavisinin T hücresi fonksiyonunun yeniden canlanmasına ve marmoset hepatit virüsü replikasyonunun kalıcı olarak baskılanmasına yol açtığını göstermiştir.

Use of Immune-Checkpoint Inhibitors in Viral Diseases

Biological rationale



Clinical evidence

HBV

- Possible viral control
- Risk of reactivation

HCV

- Occasional clearance
- Immune hepatitis

HIV

- Decreased reservoir
- Limited benefit

! Acute severe infections

Key Risks

- ! Immune-related toxicity
- 🦠 Viral reactivation
- 🚫 Heterogeneous efficacy

Recommendations

- ✓ Screen for viruses
- 🩹🧪🦠 Combination strategies
- ⚙️ Prophylaxis + monitoring
- 💉🦠

Daha çok klinik öncesi modellere dayanan mevcut kanıtlar, immün kontrol noktası inhibisyonunun, HSV 1 , CMV , influenza A virüsü gibi çeşitli hastalıklarda patojen eliminasyonu ve bağışıklık fonksiyonunun restorasyonu üzerinde potansiyel olarak faydalı bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

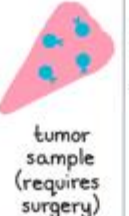
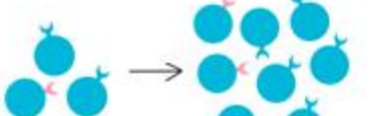
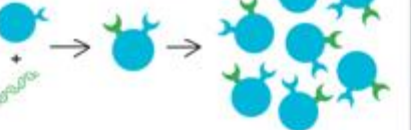
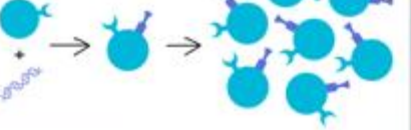
Gelecekteki klinik çalışmaların tasarımı, ICI'lerin etkilerinin hayvan modellerinden insanlara aktarılması olasılığını sunacaktır.

Virus / Disease	ICI Used	Trial Phase / Design	Key Findings	Notes / Limitations
HIV	Nivolumab (anti-PD-1)	Case reports & pilot studies (PLWH with cancer)	Enhanced HIV-specific T-cell function, occasional reduction in reservoir	Limited sample size, heterogeneous effects
HIV	Pembrolizumab (anti-PD-1)	Phase I/II (NCT02595866, PLWH with cancer)	Safe under ART, increased HIV-specific T-cell responses, reservoir changes not consistent	Primarily oncology patients
HIV	Atezolizumab (anti-PD-L1)	Observational in PLWH with solid tumors	Generally safe, no consistent viral load changes	Non-randomized
HBV	Nivolumab ± GS-4774 (HBV therapeutic vaccine)	Phase I (NCT02632091, CHB)	Some HBsAg declines, one patient achieved HBsAg loss	Small sample (n≈20), need validation
HBV	Pembrolizumab	Case series in CHB with cancer	Some immune activation, but HBV reactivation risk noted	Requires antiviral prophylaxis
HCV	Nivolumab	Pilot (HCV+ patients with HCC)	Occasional HCV clearance, improved immune markers	Small n, confounded by cancer therapy
HCV	Tremelimumab (anti-CTLA-4)	Phase II (HCV-HCC patients)	Enhanced antiviral T-cell responses, occasional viral load drop	Studied mainly in HCV-HCC
EBV (chronic active EBV)	Nivolumab / Pembrolizumab	Case reports	Clinical improvement, reduction of viral load in some patients	

Etkinliğin öngörücülerini belirlemek, tedaviyi iyileştirmek, yanıtta çeşitliliği anlamak ve etkili ve güvenli kombinasyon stratejilerini belirlemek için devam eden ve gelecekteki çalışmalar, kontrol noktası inhibisyonunun şu anda tedavisi veya aşısı bulunmayan HIV veya diğer enfeksiyon hastalıklarında umut verici bir tedavi olarak geliştirilmesini sağlayacaktır.

Biyolojik ajanlarla kombinasyonlar: ICI + terapötik aşı (antijenik odak sağlamak için) veya ICI + tasarlanmış sitokinler (T hücresi alt kümelerini şekillendirmek için) çekici stratejilerdir.

Adoptif Hücre Transferi

T cell therapies			
source of T cells	target antigen	T cell treatment	what happens in the tumor
TIL therapy 	target antigen does not need to be identified, as T cells from tumor are likely to target tumor antigens 	T cells do not require genetic engineering 	T cells from the tumor likely target tumor antigens naturally, and can now attack the tumor in greater numbers 
TCR-engineered T cells 	- a tumor antigen must be identified in advance - antigen must be displayed on the cancer cell surface 	T cells are genetically engineered with a <u>T cell receptor (TCR)</u> that targets the known antigen 	the engineered TCR recognizes its tumor antigen, displayed on the cancer cell, prompting the T cell to launch an attack 
CAR T cells 	- a tumor antigen must be identified in advance - antigen must be present on the cancer cell surface 	T cells are genetically engineered with an <u>artificial receptor called a CAR</u> that targets the known antigen 	the engineered CAR recognizes its tumor antigen on the cancer cell surface, prompting the T cell to launch an attack 

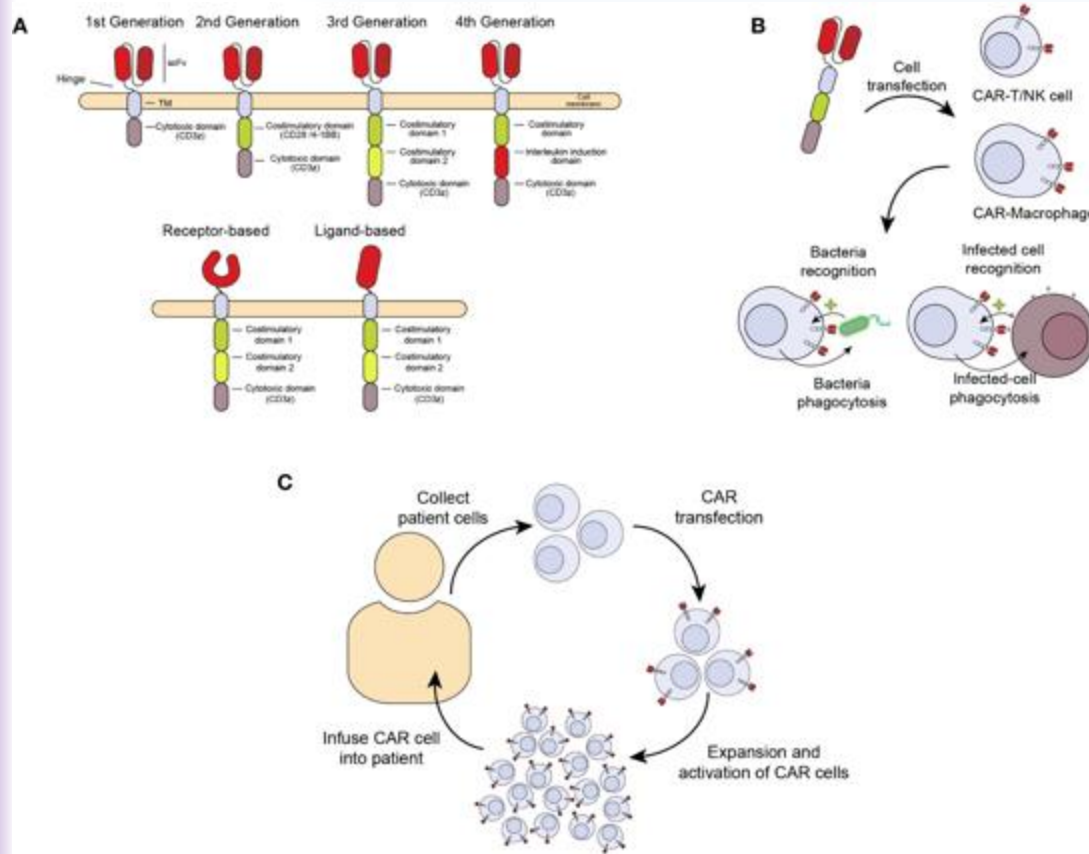
Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit (TIL) tedavisi: Tümörlerde bulunan ve doğal olarak kanser hücrelerindeki hedefleri tanıyan T hücresi reseptörlerine sahip olabilen T hücrelerini kullanır.

TCR ile tasarlanmış T hücresi tedavisi: Kanser hücrelerindeki hedefleri tanıyan alternatif T hücresi reseptörleri eklemek için hastanın T hücrelerinin genetik mühendisliğinden yararlanır.

CAR T hücresi tedavisi: Kanser hücrelerindeki T hücresi reseptörleri tarafından görülemeyen hedefleri tanıyabilen "CAR" adı verilen yapay reseptörleri hastanın T hücrelerine kazandırmak için genetik mühendisliğinden yararlanır.

Viral antijenleri hedef alan kimerik antijen reseptörlerine sahip tasarlanmış virüse özgü T hücrelerinin (CAR-T) kullanımı

Kimerik antijen reseptörlerinin (CAR) üretimi



(A) Kimerik reseptör, bir antijene karşı bir antikör parçası (scFv) veya reseptör, ardından bir menteşe peptidi, bir transmembran alanı ve T hücresi reseptör kompleksinin (CD3ζ) CD3 zeta (ζ) zinciri ve CD28 veya 4-1BB (CD137) gibi bir veya daha fazla hücre içi protein alanını içerir ve CAR ifade eden hücrede çoğalma, aktivasyon ve sitotoksositeye sinyal verme ve indüklenme yeteneğine sahiptir.

(B) CAR'ın hücre dışı scFv/reseptör alanı, infekte bir hücredeki antijeni tanıdığında, CAR hücresi aktive olur ve infekte hücreleri ortadan kaldırır.

(C) CAR hücresi üretimi. Üretim süreci, bir hastadan lökoferez yoluyla periferik kan mononükleer hücrelerinin toplanmasıyla başlar. Hücreler zenginleştirilir, seçilir ve aktive edilir, ardından CAR transgenini içeren kendi kendini inaktive eden bir lentiviral vektör ile transdüksiyon gerçekleştirilir. Transdüksiyonun ardından hücreler çoğaltılır. Hasta hazır olduğunda, hücreler lökoferezli hücreleri sağlayan hastaya infüze edilir.

- CAR hücreleri, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda veya virüslere ya da aşılara zayıf yanıt veren hastalarda olasılıkla daha etkili olacak ve daha uzun süreli koruyucu bağışıklık sağlayacaktır.
- Sağlıklı hastalardan (yani, mükemmel bir güvenlik profili gösteren allojenik NK, NKT veya $\gamma\delta$ T hücreleri) veya kemik iliği öncüllerinden türetilen CAR hücreleri, bu tür hastaları tedavi etmek için gerekli olabilir.
- CAR hücrelerinin infeksiyon hastalıklarında uygulama alanını genişletmenin önündeki bir diğer önemli sınırlama, sınırlı sayıda mikrobiyal antijendir. Bunlardan bazıları, CAR etkinliğini ortadan kaldıracak mutasyonlar gösterebilir. Bu nedenle, patojenin ve/veya enfekte hücrenin yüzeyinde açığa çıkan yeni mikrobiyal antijenlerin belirlenmesi, gelişmekte olan bir araştırma alanıdır.
- Bu noktada, onkolojide oldukça gelişmiş olan immünogenomik alanı, CAR'ın üretileceği yeni hedeflerin belirlenmesinde kritik öneme sahip olacaktır. Biyoinformatik araçlar kullanarak omik verilerinden yararlanmak katkı sağlayacaktır.

CAR Kullanımı

- HIV: Anti-HIV CAR-T'yi tasarlamak için iki ana yapı kullanılmıştır: CD4 reseptörleri ve gp-120'yi hedef alan ve dolaşımdaki çoğu HIV suşunu etkisiz hale getiren geniş nötralize edici antikolar. İkinci jenerasyonda eş stimülatör moleküller
- Epstein-Barr virüs: EBV zarf glikoproteini 350'yi (gp) hedef alan CAR hücreleri kullanılarak EBV ile ilişkili lenfoproliferatif bozuklukların kontrolünde etkinlik. Faz III çalışma
- Sitomegalovirus: Bgüne kadar CAR terapisini kullanan birkaç klinik öncesi çalışma, hayvan ve laboratuvar modellerinde CMV viral replikasyonunun kontrolünde etkili olduğunu göstermiştir.
- Hepatit B ve C
- Coronavirus

Yan Etkiler

- Sitokin salınım sendromu
- Nörotoksisite
- Sitopeni
- Hipogamaglobulinemi

Toll-benzeri Reseptör (TLR) Agonistleri

- TLR agonistleri, viral RNA/DNA'yı taklit ederek doğal bağışıklığı uyarır ve antiviral sitokinlerin üretilmesine yol açar.
- Örnek: HPV enfeksiyonları için topikal olarak kullanılan imikimod (TLR7 agonisti).

- TLR'lerin viral tanıma ve adaptif bağışıklık düzenlemesindeki rolü, ı aşı adjuvanları olarak aşı formülasyonunda güçlü adaylar haline getirir.
- TLR4 ve TLR9 agonistleri en etkili olanlardır ve klinik kullanım için onaylanmıştır; TLR3, TLR5, TLR7 ve TLR8 dahil olmak üzere diğer TLR agonistleri ise daha fazla araştırma gerektirmektedir.
- TLR agonist adjuvanları, alüminyum adjuvanlar gibi birinci nesil adjuvanlara kıyasla humoral bağışıklık yanıtı oluşturmada daha etkilidir. Son zamanlarda CpG oligonükleotidi (ODN) Pam3CSK4, resikimod (R848), poli(I:C) ve monofosforil lipit A (MPLA) gibi TLR agonistleri, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı aşı adjuvanları olarak incelenmektedir.
- TLR4 ligandı olan LPS, efektör T hücre farklılaşmasını düzenleyebilir ve inflamasyonu etkileyebilir. MPLA, çoğu inflamasyon etkisinden kaçınırken bağışıklık sistemini uyaran LPS'nin modifiye edilmiş bir versiyonudur. Hepatit B ve insan papilloma virüsüne karşı adjuvan aşı olarak en etkili olduğu bulunmuş ve bu virüslere karşı kullanım için lisanslanmıştır.
- TLR'lerin aktivasyonu, arbovirüs enfeksiyonlarına karşı bağışıklık tepkisini artırarak viral temizlenmeyi ve korumayı artırabilir. Buna karşılık, TLR'lerin inhibisyonu, arbovirüs enfeksiyonuyla ilişkili aşırı inflamasyonu ve doku hasarını azaltabilir. TLR'leri düzenlemek, arbovirüs enfeksiyonlarıyla mücadelede potansiyel bir tedavi stratejisi sunmaktadır.

İmmünoterapilerde Zorluklar ve Sınırlamalar

- **Viral Çeşitlilik ve Mutasyon:** Yüksek mutasyon oranları, bağışıklık sisteminden kaçmaya yol açabilir.
- **Bağışıklık Sisteminden Kaçış:** Virüsler, bağışıklık tepkilerinden kaçınmak için MHC moleküllerini baskılamak veya kontrol noktalarını tetiklemek gibi çeşitli stratejiler kullanır.
- **Güvenlik Endişeleri:** Bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu, immünopatolojiye ve sitokin fırtınalarına neden olabilir.
- **Maliyet ve Erişilebilirlik:** mAb'ler ve hücresel tedaviler gibi biyolojik tedaviler pahalıdır ve özel altyapı gerektirir.

Gelecek Perspektifleri

Kişiselleştirilmiş İmmünoterapi

- Genomik ve immünoloji alanındaki gelişmeler, hastaya özgü viral suşlara ve bağışıklık profillerine dayalı kişiye özel tedavilere olanak tanıyarak etkinliği artırabilir.

Kombinasyon Terapileri

- İmmünoterapilerin geleneksel antiviral ilaçlar veya birden fazla immünolojik ajanla birleştirilmesi, direncin üstesinden gelinmesini ve sonuçların iyileştirilmesini sağlayabilir.

Yeni Nesil Aşılar

- mRNA ve viral vektör platformları, yeni ortaya çıkan virüsleri hedefleyen aşıların hızlı bir şekilde tasarlanmasına ve üretilmesine olanak tanır.
- Adjuvanlar ve uygulama sistemleriyle zenginleştirilmiş terapötik aşılar, immün sistem aktivasyonunu iyileştirecektir.

Gen Düzenleme Teknolojileri

- CRISPR/Cas9 ve diğer gen düzenleme araçları, viral genomları (örneğin HIV provirüsü) çıkarmak veya gelişmiş antiviral aktivite için bağışıklık hücrelerini değiştirmek için kullanılabilir.

Yapay Zeka ve Büyük Veri; Yapay zeka, viral epitopların keşfini hızlandırabilir, bağışıklık kaçış mutantlarını tahmin edebilir, immün ve tedavi rejimlerini optimize edebilir.

Optimize edilmiş tedaviler tasarlamak için immün tepkilerini tahmin etmek.

Yeni viral hedefleri ve direnç yollarını belirlemek.

Mikrobiyom Modülasyonu: Ortaya çıkan kanıtlar, bağırsak ve solunum mikrobiyomunun modüle edilmesinin antiviral bağışıklığı ve immünoterapilere yanıtı etkileyebileceğini göstermektedir.

Nanoteknoloji ve İletim Sistemleri

- Antikorların, sitokinlerin ve aşıların nanopartikül bazlı iletimi.
- Gelişmiş hedefleme ve azaltılmış sistemik toksisite.

Özet

- İmmünoterapi, viral hastalıkların tedavisinde bir paradigma değişimini temsil ederek, geleneksel antiviral stratejileri tamamlar, hatta yerini alır.
- İmmünoterapötik stratejiler, viral infeksiyonlar ve AMR için bir umut olarak görünmektedir.
- Sitokin bazlı tedaviler, adaptif hücre tedavisi, monoklonal antikorlar ve ICI'lerdeki gelişmeler, bağışıklık tepkilerini düzenleme ve hasta sonuçlarını iyileştirme konusunda önemli bir potansiyel göstermiştir.
- Toksisite, iletim mekanizmaları ve bağışıklık direnci gibi zorluklar devam etmektedir. Nanopartikül bazlı iletim sistemleri ve biyomühendislik, genetik modifikasyonlar gibi yeni teknolojilerden yararlanmak, bu yaklaşımların terapötik etkinliğini artırabilir.
- Gelecek, mevcut ve yeni ortaya çıkan viral tehditlerle mücadele etmek için immünoterapiyi kişiselleştirilmiş tıp, gen düzenleme ve gelişmiş aşı stratejileriyle entegre etmekte görünmektedir.