T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

BİTİRME TEZİ

KANSER İMMÜNOTERAPİSİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

EMİNE GÜL KELEŞ
0701140025

DANIŞMAN
[ARŞ. GÖR. DR. GÖZDE HASBAL ÇELİKOK]

[MAYIS, 2022]

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Öğrencisi olmaktan keyif aldığım, tezin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sonsuz sabrına ve ilgisine minnettar olduğum, yoğun çalışma temposuna rağmen hoşgörü ile desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Arş. Gör. Dr. Gözde HASBAL ÇELİKOK'a,

Lisans eğitimim boyunca akademik gelişimime katkı sağlayan birbirinden değerli hocalarıma,

Her zaman olduğu gibi tez döneminde de yanımda olan arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgileri ile hayatım boyunca her adımımda maddi, manevi destekleri ile yanımda olan, zor zamanlarımda elimden tutan, güçlü olmayı öğreten, büyük bir özveri ile beni bugünlere getiren canım aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ II
İÇİNDEKİLER III
TABLOLAR LİSTESİ IV
ŞEKİLLER LİSTESİ V
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ VI
ÖZET VII
ABSTRACT VIII
1. GİRİŞ 1
2. GENEL KISIMLAR 3
2.1. Kanser ve İmmün Sistem Arasındaki İlişki 3
2.1.1. Kanserin Tarihçesi, Tanımı ve Tedavisi 3
2.1.2. Kanser Hücrelerinin Genel Özellikleri 3
2.1.3. İmmün Sistem ve İmmünite 4
2.1.3.1. İmmün Sistemin Elemanları 5
2.1.4. Kanser İmmün Gözetimi ve Kanser İmmün-Düzenleme 8
2.2. Kanser İmmünoterapisi 10
2.2.1. Kanser İmmünoterapisinin Tarihi 10
2.2.2. Kanser İmmünoterapisinde Kullanılan Yöntemler 14
3. TARTIŞMA VE SONUÇ 32
KAYNAKLAR 35
ÖZGEÇMİŞ 42

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: 1868-1959 yılları arasında kanser immünoterapisine katkı sağlayan çalışmalar ..12
Tablo 2.2: FDA onaylı CAR-T tedavileri 17
Tablo 2.3: FDA onaylı mAb tedavilerinin bazılarının kullanıldığı endikasyonlar 21
Tablo 2.4: Sitokinlerin terapötik etkileri 29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Kanser hücrelerinin 10 temel özelliği 4
Şekil 2.2: T hücrelerinin tümör hücresini öldürmesi 7
Şekil 2.3: B lenfositlerinin farklılaşma aşamaları 7
Şekil 2.4: Kanser immün-düzenleme sürecinin aşamaları 9
Şekil 2.5: Kanser immünoterapisinde kullanılan bazı yöntemler 14
Şekil 2.6: Adoptif T hücre tedavisinde kullanılan yöntemler 15
Şekil 2.7: TCR-T ve CAR-T hücrelerinin kanser hücresinde bağlandığı yerler 16
Şekil 2.8: CAR-T hücrelerinin hazırlanma aşamaları 18
Şekil 2.9: Hibridoma teknolojisi ile mAb üretimi 19
Şekil 2.10: mAb'lerin etkinlik mekanizması 20
Şekil 2.11: CTLA-4 ve PD-L1' in TME'de T hücrelerine etkisi 23
Şekil 2.12: PD-1 ve PD-L1'in antikorlar tarafından bloke edilmesi 23
Şekil 2.13: Anti-CTLA-4 alan İpilimumab'ın etki mekanizması 24
Şekil 2.14: Talimogene laherparepvec'in etki mekanizması 25
Şekil 2.15: Kanser aşılarının bağışıklık hücrelerini uyarması ve aktive olan bağışıklık hücrelerinin kanser hücrelerine etkisi 26
Şekil 2.16: Dendritik hücre aşılarının hazırlanma aşamaları 27
Şekil 2.17: Sitokinlerin diğer kanser immünoterapi yöntemleri ile kombinasyonu 31

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

APC	Antijen Sunan Hücreler
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BCMA	B Hücresi Olgunlaşma Antijeni
CAR-T	Kimerik Antijen Reseptör-T
CTLA-4	Sitotoksik T-Lenfosit Antijen-4
DC	Dentritik Hücre
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri
ICI	İmmün Kontrol Noktası İnhibitör
IFN	İnterferon
Ig	İmmünoglobin
IL	İnterlökin
mAb	Monoklonal Antikor
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
NK	Doğal Katil
PD-1	Programlanmış Hücre Ölümü-1
PD-L1	Programlanmış Hücre Ölümü-Ligand 1
TAM	Tümör İlişkili Makrofaj
TCR	T Hücre Reseptör
TCR-T	T Hücre Reseptör T
Teff	Efektör T Hücresi
TGF- β	Tümör Gelişme Faktörü Beta
TIL	Tümör Spesifik Hücre
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
VEGFR	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

ÖZET

KELEŞ, E.G. (2022). Kanser İmmünoterapisi. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Bitirme Tezi. İstanbul.

Kompleks bir hastalık olan kanser, dünya çapında ölüm nedenlerinde ikinci sıradadır. Kanser ile mücadelede immün sistemin çeşitli savunma hatlarına sahip olduğu bilgisi çok eski dönemlere dayanmaktadır. Yıllar önce yapılan çeşitli çalışmalarda, bazı ateşli enfeksiyonlardan sonra kanserin gerilediğine veya kaybolduğuna dair raporlar bulunmaktadır. Kanser immünoterapisi, bağışıklık sistemini dinamik olarak düzenleyen yenilikçi bir tedavidir. Bu tedavinin amacı, bağışıklık sistemi hücrelerinin kanser hücrelerini hedef alması ve onları öldürmesidir. Kanser immünoterapisi günümüzde tek başına veya çeşitli kanser tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, kanser ve immün sistem arasındaki ilişki, kanser immünoterapisinin tarihi ve kanser immünoterapisinde kullanılan yöntemler incelenmiştir. Bu yöntemler adoptif hücre tedavisi, monoklonal antikor tedavisi, immün kontrol noktası inhibitörleri, kanser aşıları ve sitokin tedavisi başlıkları altında açıklanmıştır. Kanser immünoterapisi, hızla gelişen ve klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar alınan oldukça etkili bir tedavi yöntemi olsa da bu yöntemde araştırılması ve kontrol altına alınması gereken çeşitli konular mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Kanser, İmmünoterapi, Monoklonal Antikor Tedavisi, İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri, Adoptif Hücre Tedavisi

ABSTRACT

KELEŞ, E.G. (2022). Cancer Immunotherapy. Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry. Final Thesis. Istanbul.

Cancer, a complex disease, is the second leading cause of death worldwide. The knowledge that the immune system has various defenses lines in cancer fights dates back to ancient times. In various studies conducted many years ago, there are reports that cancer regresses or disappears after some febrile infections. Cancer immunotherapy is an innovative treatment that dynamically regulates the immune system. The aim of this treatment is to make the immune system cells target the cancer cells and kill them. Nowadays, cancer immunotherapy is used alone or in combination with various cancer treatment methods. In this study, the relationship between cancer and the immune system, the history of cancer immunotherapy and the methods used in cancer immunotherapy were examined. These methods are explained under the titles of adoptive cell therapy, monoclonal antibody therapy, immune checkpoint inhibitors, cancer vaccines and cytokine therapy. Although cancer immunotherapy is a prevalent treatment method that is developing rapidly and has received promising results in clinical studies, there are various issues that need to be investigated and under controlled in this method.

Key Words: Cancer, Immunotherapy, Monoclonal Antibody Therapy, Immun Checkpoint Inhibitors, Adoptive Cell Therapy

1. GİRİŞ

Kanser yüzyıllar boyunca varlığını sürdüren ve çok sayıda insanın ölümüne sebep olan bir hastalık olmuştur (Atıcı, 2007). Tüm ölüm nedenleri arasında ikinci sırada (2021 Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre) yer alan kanser (Akkın ve diğ., 2021), hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ile karakterize, genetik ve çevresel koşullara bağlı oldukça kompleks bir hastalıktır (Baykara, 2016).

Kanserin tedavisinde dünya çapında çeşitli yaklaşımlar benimsenmiştir. Radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi gibi nonspesifik yöntemler sağlıklı hücrelere de zarar verdiği ve bazı durumlarda kanseri ortadan kaldırmada yeterli olmadığı için tedavinin bireyselleştirilmesi ile yan etkilerin azaltılabildiği kanser immünoterapisi gibi spesifik yöntemlere ilgi artmıştır (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018). Kanser immünoterapisi hastanın bağışıklık sistemini uyararak çeşitli kanser türlerini tedavi etmeye dayanan bir yöntemdir (Abbott ve Ustoyev, 2019).

İmmün sistem, kanser hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli patojenlere ve hastalıklara karşı canlıyı korur, non-spesifik (kalıtsal) ve spesifik (edinsel) immünite olarak ikiye ayrılır (Narendra ve diğ., 2013). Bu iki savunma sistemi birbiri ile bağlantılıdır. Kalıtsal immünite savunma sisteminin ilk aşamasıdır. Önemli yapıtaşını lenfositlerin oluşturduğu edinsel immünite ise canlının yaşamı boyunca gelişir. İki immünite de canlıya ait olan ile yabancı olanı birbirinden ayırabilir ancak edinsel immünite yabancı patojenleri ve molekülleri birbirinden ayırıp bunlara karşı spesifik yanıtlar vermesiyle kalıtsal immüniteden ayrılır (Songu ve Katılmış, 2012).

İmmün sistem ve kanser arasındaki ilişki 1950'lerin sonunda Burnet ve Thomas tarafından kanser immün gözetimi hipotezi (the cancer immunosurveillance hypothesis) ile açıklanmıştır. Hem teknolojik gelişmeler hem de bazı önemli keşifler ile 21. yüzyılın başında bu hipotezin yerini, eliminasyon, denge ve kaçış aşamalarından oluşan dinamik bir süreci ifade eden, kanser immün-düzenleme (cancer immunoediting) kavramı almıştır (Rojas-Dom´ınguez ve diğ., 2021).

Kanseri tedavi etmek için bağışıklık sisteminin gücünden yararlanmaya çalışan Dr.William B. Coley, immünoterapinin babası olarak kabul edilmiştir ve belgelenmiş ilk kanser immünoterapisi çalışmasını yapmıştır. Dr.Coley, "Coley's toxin" olarak bilinen bakteri karışımını hastalarına enjekte ederek hastalarının immün sistemlerini kanser hücrelerine karşı

uyarmayı amaçlamıştır. Dr.Coley'in uyguladığı tedavi yönteminin bilinen bir etki mekanizmasının olmaması ve bazı riskler barındırması tedavinin uygulanabilirliğini azaltmıştır. Zamanla kanser immünoterapisinde kullanılan mekanizmaların açıklığa kavuşmasıyla bu tedavi yönteminin uygulanabilirliği artmıştır ve gün geçtikçe kanser immünoterapisine olan ilgi artarak devam etmiştir (Esfahani ve diğ., 2020). Günümüzde kanser immünoterapisinde tedavide kullanılmak üzere adoptif hücre tedavisi, monoklonal antikor (mAb) tedavisi, immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI's), onkolitik virüs tedavisi ve kanser aşıları gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Her yöntem çeşitli mekanizmalar ile immün sistemin kanser hücrelerine karşı etkisini arttırmayı amaçlar (Abbott ve Ustoyev, 2019).

Bu çalışmada kanser ve immün sistem arasındaki ilişki, kanser immünoterapisinin tarihi, gelişimi ve günümüzde kanser immünoterapisinde kullanılan bazı yöntemler incelenmiştir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. Kanser ve İmmün Sistem Arasındaki İlişki

2.1.1. Kanserin Tarihçesi, Tanımı ve Tedavisi

Kanser, tarih boyunca insanlığı etkileyen önemli bir hastalık olmuştur. Hint yazmalarında, Mısır papirüslerinde ve Babil çivi yazısı tabletlerinde malign tümörlerle ilgili tanımlara rastlanmaktadır. Ebers Papirüsünde (M.Ö. 15. yüzyıl), kanser için "tedavisi yok" denilmektedir. Kanser teriminin ilk olarak vücut yüzeyinde bulunan kırmızı, ağrılı ve yavaş büyüyen şişlikler için Yunanca yengeç anlamına gelen "karkinos" ve "karkinoma" terimleri ile Hipokrat (M.Ö. 460-377) tarafından kullanıldığı görülür. Çalışmalarında birçok kanser olgusuna rastlanılmakta olan Galen'in (M.S. 2. yüzyıl) ise incelediği yapıyı yengece benzettiği için Latince yengeç anlamına gelen "kanser" terimini kullandığı görülür. Türk tıp tarihinde kanser ilk olarak Tarsuslu Osman Hayri Efendi'nin "Kenzüsıhhatül Ebdaniye" (1298) adlı eserinde "seratan" terimi ile tanımlanmaktadır. Kanser üzerine ilk mikroskobik incelemeyi Marcello Malpighi (1628-1694) yapmıştır. Primer tümörü sekonder tümörden ayıran Morgagni aynı zamanda günümüzde bilinen birçok kanseri tanımlamışıtır (Atıcı, 2007).

Kanser, kontrolsüz büyüyen ve yaşam sürelerini düzenleme yeteneğini kaybetmiş anormal hücrelerin oluşturduğu bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Korobeinikov ve diğ., 2017). Hücre bölünmesi genlerin kontrolü altında olduğu için kanser de temel olarak genlerle ilişkilidir (Baykara, 2016).

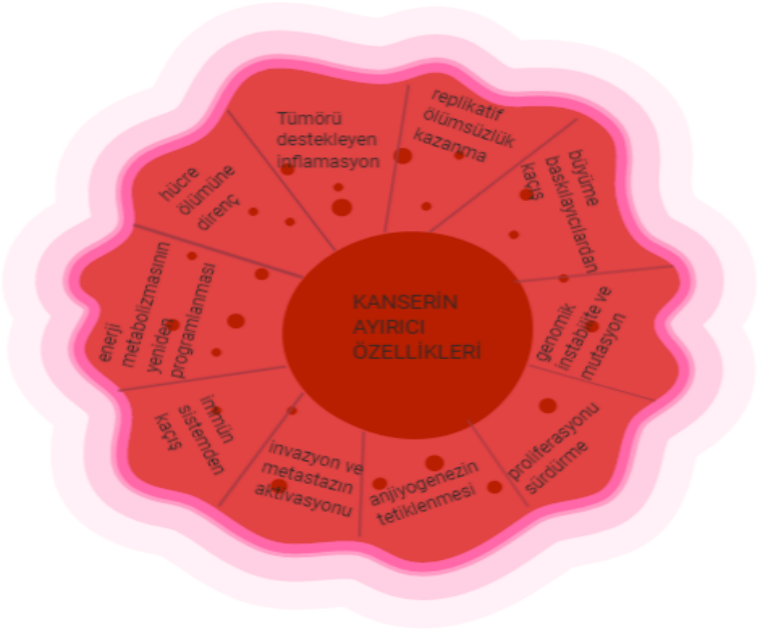
Günümüzde kanserin tipine ve evresine göre tedavi seçenekleri belirlenir. Cerrahi müdahale genellikle ilk tercih edilen yöntemdir. Diğer tedavi yöntemleri ise kemoterapi ve radyoterapidir (Akkın ve diğ., 2021). Kanser tedavisinde altın standart olarak bilinen bu yöntemlerin (radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi yöntemler) avantajları olduğu kadar dezavantajları da vardır. Bu sebeple bu yöntemlere ek olarak çeşitli immünolojik ve biyolojik yöntemler geliştirilmektedir (Baykara, 2016). Kanser tedavisinde hastanın bağışıklık sisteminin kansere karşı duyarlı hale getirilmesi esasına dayanan kanser immünoterapisi de son yıllarda dikkatleri üzerine çekmektedir (Akkın ve diğ., 2021).

2.1.2. Kanser Hücrelerinin Genel Özellikleri

Kanser hücreleri bölünme kontrolüne sahip olmadığı için normal hücrelerden farklıdır. Kendi sinyal sistemleri vardır. İhtiyaçları olan besin ve oksijeni alabilmek için yeni damar

sistemleri oluşturabilirler. Dolaşım sistemine katılarak uzaktaki bir yere yerleşip yeni bir kanserleşmeyi başlatabilirler (metastaz). Stabil bir genetik ve epigenetik yapıya sahip değillerdir (Baykara, 2016).

Bu hücreler tanımlanırken 1980-1990'lı yıllarda altı temel özellik mevcutken (Weinberg ve Hanahan, 2000) yapılan araştırmalarla kullanılan temel özelliklere genomik instabilite ve mutasyonlar, immün yıkımdan kaçınabilmek, tümörü destekleyen inflamasyon ve enerji metabolizmasının yeniden programlanabilmesi özellikleri de eklenerek sayı on olarak güncellenmiştir (Şekil 2.1), (Hanahan ve Weinberg, 2011).



Şekil 2.1: Kanser hücrelerinin 10 temel özelliği (Hanahan ve Weinberg, 2011; Evyapan, 2021).

2.1.3. İmmün Sistem ve İmmünite

İmmün sistem, organizmaya giren yabancı maddeleri tanıyıp, organizmayı korumak için bu yabancı maddelere direnç göstererek onları yok etmeyi hedefleyen savunma sistemidir. Bu sistemin bir diğer görevi de vücutta ortaya çıkan anormal hücre ve molekülleri saptayıp bunlara yanıt vermek ve çeşitli hastalıkların (kanser gibi) gelişmesine engel olmaktır. İmmünite ise hastalıklara direnci tanımlar. Non-spesifik (kalıtsal) immünite ve spesifik (edinsel) immünite olarak 2'ye ayrılır (Songu ve Katılmış, 2012).

Kalıtsal immünite savunmanın ilk aşamasıdır ve doğuştan kazanılmıştır. Yabancı maddenin organizmaya ait olmadığını bilir ama patojenin tipini ayırt edemez. Bu sistemde iki savunma hattından bahsedilir (Songu ve Katılmış, 2012). Deri, mukozaların anatomik yapısı, mukus salgısı, solumun sistemindeki silli epitel hücrelerinin dışarıya yönelik hareketi, bağırsağın peristaltik hareketi gibi mekanizmalar ilk savunma hattını oluşturur. Bu immünitenin ikinci savunma hattını yani hücresel boyutunu da nötrofiller, dentritik hücreler (DC; Dentritic cell), makrofajlar ve doğal katil (NK; Natural killer) hücreleri oluşturur (Onur ve diğ., 2018).

Edinsel immünite organizmaya ait olanı ve olmayanı ayırt eder ve organizmanın yaşam süresi boyunca gelişir. Lenfositler bu sistemin yapıtaşıdır. Bu savunma hattındaki T lenfositleri hücresel immüniteye, B lenfositleri ise humoral immüniteye katkıda bulunur (Songu ve Katılmış, 2012).

2.1.3.1. İmmün Sistemin Elemanları

Makrofajlar

Makrofajlar, anormal hücreleri (kanser hücreleri gibi) tespit etme ve yok etme özelliğine sahip hücrelerdir. Vücuttaki hücresel atıkları ve yabancı bileşenleri fagositoz yoluyla sindirirler. Bu özellikleriden dolayı çöpcü hücreler olarak da adlandırılırlar (Onur ve diğ., 2018). Bağ dokularında dağılmış halde veya akciğerlerde, karaciğerde, dalakta, lenf nodlarında, peritonda, merkezi sinir sisteminde ve diğer alanlarda küme halinde bulunurlar (Songu ve Katılmış, 2012).

Tümör mikro çevresinde malign olmayan hücrelerden birisi de tümör ilişkili makrofajlardır (TAMs; Tumor-Associated Macrophages), (Oui ve diğ. 2018). Bu makrofajlar tümör hücrelerini öldürebileceği gibi anjiyogenezi ve büyüme faktörlerininin salgılanmasını uyararak tümör hücrelerinin büyümesine ve/veya metastazına da sebep olabilirler (Stewart ve diğ., 2012).

Doğal Katil (NK) Hücreleri

NK hücreleri uyarıldıklarında hücreler arası iletişim sağlayan sitokinleri salgılayarak veya yabancı mikroorganizmalara karşı sitotoksik etki göstererek immün yanıt oluştururlar. Bu hücreler lenfosit morfolojisine sahiptir ancak spesifik bir antijen reseptörü taşımazlar (Parkin ve Cohen, 2001). DC'lerle beraber edinsel immün yanıtı oluştururlar (Onur ve diğ., 2018).

NK hücreleri hematolojik kanserlerde ve metastatik yayılmanın kontrol edilmesinde önemli rol oynar. Kanser immün gözetiminde anahtar role sahiptirler (Guillerey ve diğ., 2016). NK hücreleri immünoterapide çekici bir alternatiftir çünkü önceden herhangi bir duyarlılaştırmaya ve kanser hücresi antijenlerine ihtiyaç duymadan dönüştürülmüş veya değiştirilmiş hücreleri hedefleyebilir ve öldürebilirler (Souza-Fonseca-Guimaraes, 2019).

Dendritik Hücre (DC)

DC'ler beyin, testis ve göz haricinde tüm dokularda bulunan antijen sunan hücrelerdir (Antigen Presenting Cell; APC). T hücrelerinin aktivasyonu, immün toleransın oluşumu ve sürekliliği, humoral immünite için B hücreleri ile etkileşime girmek dendritik hücrelerin temel fonksiyonlarıdır (Yeşilyurt ve Fidan, 2011).

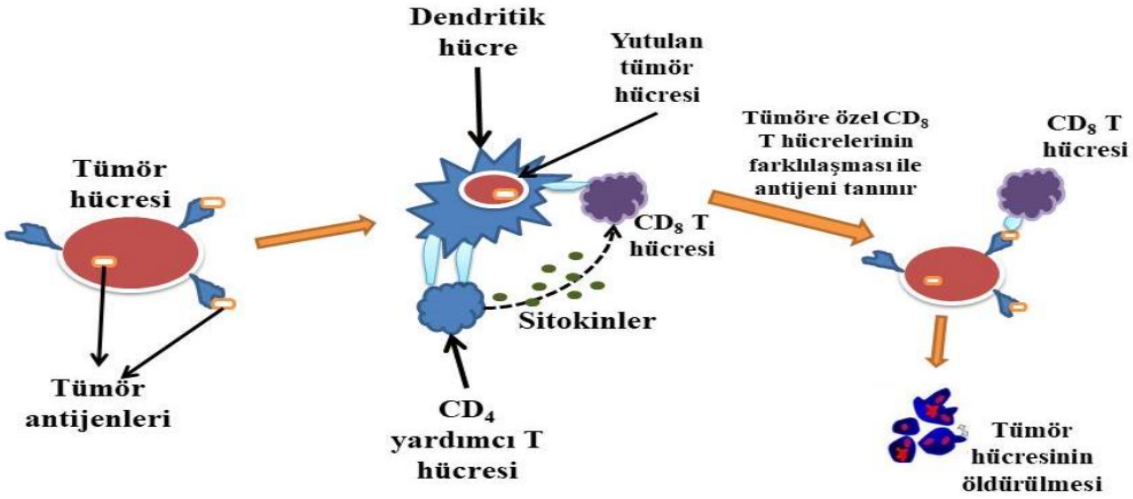
Nötrofiller

Nötrofiller, lökositlerin (akyuvar) en büyük grubunu oluşturan alt tipidir. Kalıtsal immünitede rol alan nötrofiller organizmaya giren patojenleri inflamasyon bölgesinde sınırlandırarak yayılımını engeller (Sürsal ve Yıldız, 2017).

T Lenfositleri

T lenfositler hücresel bağışıklıktan sorumludur. Kemik iliğinde üretilen T öncü hücreleri timusta T hücrelerine dönüşür. Timusta olgunlaşma sürecinde spesifik yüzey molekülleri (T Cell Reseptor-CD; TCR-CD) kazanarak antijenik uyarımlara yanıt verebilir hale gelirler. Kan hücreleri ile ilgili yüzey moleküllerinin çok olması sebebiyle karışıklığı önlemek için CD ifadesi kullanılır ve reseptörler numaralarla ifade edilir. Yardımcı ve uyarıcı T lenfositleri (Th; T helper) CD4, sitotoksik ve baskılayıcı T lenfositler (Tc/s; T cytotoxic/supressor) ise CD8 yüzey molekülü taşırlar. Bu farklılaşma iki lenfositi birbirinden ayırır. T lenfositlerinin timusta kazandığı diğer bir özellik de kendinden olanı olmayandan ayırmadır. T lenfositler yapı ve işlev özelliği farklı alt gruplardan oluşur. Tüm T lenfositlerinde bulunan ortak yüzey moleküllerinin (CD2, CD3, CD5 gibi) yanında bu alt grupların farklı yüzey molekülleri onların ayırt edilmesinde kullanılır (Saruhan ve Dereli, 2014).

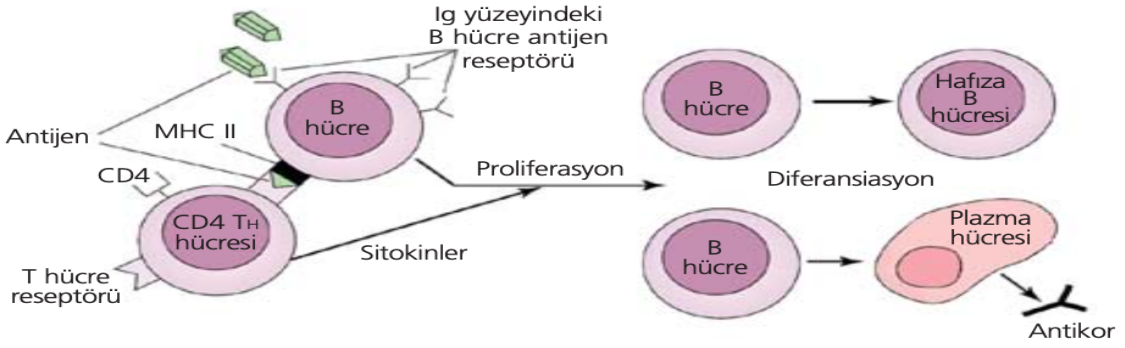
T lenfositleri tümör hücrelerine saldırarak onları öldüren hücrelerdir. Tümör antijenini tanıyarak immün sistemi aktif hale getirirler (Şekil 2.2), (Saruhan ve Dereli, 2014).



Şekil 2.2 : T hücrelerinin tümör hücresini öldürmesi (Onur ve diğ., 2018).

B Lenfositleri

B lenfositleri kemik iliğinden köken alan ve humoral immüniteden sorumlu olan hücrelerdir (Saruhan ve Dereli, 2014). Yabancı antijenleri tanıyarak onlara karşı antikor üretirler ve bu şekilde patojen mikroorganizmaları etkisiz hale getirirler veya fagositoz özelliğine sahip diğer hücreleri aktive edebilirler (Parkin ve Cohen, 2001). Yüzeylerinde antijen reseptörü, Sınıf II majör histokompatibilite kompleksi (Major Histocompatibility Complex; MHC) proteinleri, kompleman reseptörleri ve spesifik CD molekülleri gibi işlev gören immünoglobinlerin (Ig) varlığı ile bilinirler (Songu ve Katılmış, 2012).



Şekil 2.3: B lenfositlerinin farklılaşma aşamaları (Songu ve Katılmış, 2012).

Antikorlar

Vücuda giren antijenlere karşı B hücleri tarafından salgılanan proteinlerdir. Antikorlar iki bölgeye ayrılır; antijenlere bağlanmadan sorumlu, seçiciliği belirleyen antijen bağlayıcı bölge (Fab) ve bağışıklık hücreleriyle etkileşimden sorumlu sabit bölge (Fc), (Hasbal, 2019). Antikorlar dört polipeptidten oluşan immünoglobulinlerdir. IgG, IgM, IgD, IgA ve IgE olarak alt gruplara ayrılırlar (Baykara 2016; Si ve diğ, 2021). IgG kanser tedavisi için en etkili antikordur (Hasbal, 2019; Si ve diğ., 2021). B hücreleri tümör hücreleri ile savaşmak için antikor üretir ama üretilen bu antikorlar tümöre karşı yeterli gelmeyebilir. Antikorların bu özelliğinden yararlanabilmek ve tümör antijenine karşı savaşabilecek miktarda antikor üretmek için kanser immünoterapisinde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (Baykara, 2016).

Sitokinler

Salgılandıkları hücrenin veya başka bir hücrenin davranışını değiştiren küçük molekül ağırlıklı habercilerdir. Hücre yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanarak hücre içi sinyal gönderirler. Hücre aktivasyonunu, bölünmesini, apoptozunu ve hareketini etkilerler. Lökositler tarafından üretilen sitokinlere interlökinler (IL) denir. Viral replikasyonu engelleyen sitokinler interferon (IFN) olarak adlandırılır. Sitokinlerin hücreler arası kemotaksiye aracılık eden grubu ise kemokinlerdir (Parkin ve Cohen, 2001).

İnterferon gama (IFN-γ), interlökin 2 (IL-2), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve tümör gelişme faktörü beta (TGF-β) gibi sitokinler immünomodülatör moleküllerdir (Onur ve diğ., 2018).

2.1.4. Kanser İmmün Gözetimi ve Kanser İmmün-Düzenleme

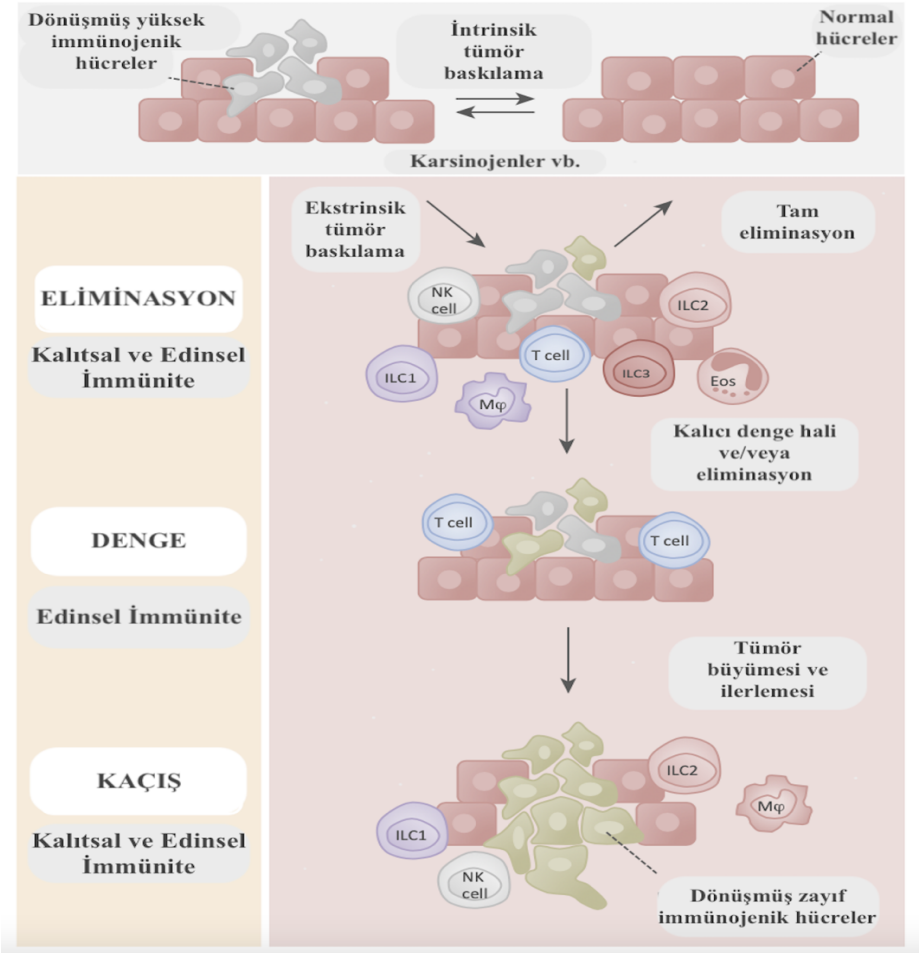
İmmün sistemin tümör gelişimini önlemede üç ana rolü vardır. Birincisi virüs kaynaklı tümörlerden korunmak için viral enfeksiyonları ortadan kaldırmak veya baskılamak, ikincisi tümör oluşumuna neden olan inflamatuar ortamı önlemek için patojenleri ve inflamasyonu ortadan kaldırmak ve son ana rolü kanserli veya kanser öncesi hücreleri tanımlamak ve bu hücreler organizmaya zarar vermeden önce onları ortadan kaldırmaktır. İmmün sistemin üçüncü rolüne tümör immün gözetimi (tumor immune surveilance) de denmektedir (Swann ve Smyth, 2007). Tümör immün gözetimi 20. yüzyılın ortalarında Lewis Thomas ve Frank Macfarlane Burnet tarafından kanser immün gözetimi hipotezi (the cancer immunosurveillance hypothesis) olarak öne sürülmüştür ama hipotezi destekleyen deneysel kanıtlar olmaması sebebiyle bir süre sonra hipotez terk edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda kanser immün gözetim sürecinin bağışıklık sisteminin tümör hücreleri

üzerindeki etkisinin sadece bir parçası olduğu görülmüş, kanser gelişimine karşı koruyucu olan bu sistemin aynı zamanda ortaya çıkan tümörlerin karakterini değiştirdiği sonucuna varılmıştır. İmmün sistem ve kanser hücreleri arasındaki bu ilişkiyi açıklamak için "kanser immün-düzenleme (cancer immunoediting)" kavramı ortaya çıkmıştır. Bu kavram dinamik bir süreci ifade eder ve üç aşamadan oluşur (Mittal ve diğ., 2014). Bu aşamalar şekil 2.4'de gösterilmiştir ve şu şekilde sıralanmaktadır:

1-Eliminasyon aşaması

2-Denge aşaması

3-Kaçış aşaması



Şekil 2.4: Kanser immün-düzenleme sürecinin aşamaları (Wagner ve Koyasu, 2019).

T cell: T hücreyi, NK cell: Doğal katil hücreyi, Mφ: Makrofajı, Eos: Eozinofil, ILC: Kalıtsal lenfoid hücreleri ifade etmektedir. ILC'ler lenfoid doku indükleyici hücrelerdir. Lenfositlerin toplamasını ve tutulması için aktivasyonunu, stromal hücrelerin aktivasyonunu ve rejenerasyonununu düzenlerler. ILC'ler lenfoid hücrelerin hemotopoietik olmayan hücrelerle karışmasında ve bağışıklık sisteminin organize olmasında önemli role sahiptir (Vivier ve diğ., 2018). ILC'ler tek başına veya kalıtsal ve edinsel immünite elemanlarıyla konakçıyı tümör oluşumundan koruyabilir (Wagner ve Koyasu, 2019).

Eliminasyon aşaması kanser immün gözetimi kısmını içine alan bölümdür. Bu aşamada bağışıklık sistemi oluşan tümör hücrelerini tespit eder ve ortadan kaldırır. Kalıtsal ve edinsel immün sistem bu aşamada rol almaktadır, NK hücreleri ve T hücreleri gibi bağışıklık sistemi hücreleri sitokinler tarafından aktive edilir (Tavakoli ve diğ., 2020). Tümör hücreleri tamamen veya kısmen yok edilir. Kısmen elimine edilme söz konusu ise immün düzenleme teorisi bağışıklık sistemi ve tümör arasında geçici denge durumunun geliştiğini söyler (Narendra ve diğ., 2013).

Denge aşamasında tümörler için üç durum söz konusudur. İmmün sistem tarafından yok edilebilirler, sürekli denge fazında kalabilir ya da immün sistemin baskısından kaçarak son aşamaya yani kaçış kısmına geçebilirler (Narendra ve diğ., 2013).

Kaçış aşamasında bağışıklık sistemi artık tümör büyümesini kısıtlayamaz ve tümörler klinik olarak saptanabilir hale gelir (von Locquenghien ve diğ., 2021).

Kanser immünoterapisinde denge aşaması ve kaçış aşaması arasındaki kısım immün sistemin kontrolünü kaybettiği nokta olarak kabul edilir. Bu nedenle yapılan immünoterapi çalışmaları kanser hücrelerinin bağışklık sistemini nasıl engellediğini veya bastırdığını daha iyi anlamaya ve bu direnç için çözüm bulmaya odaklanır (Rojas-Dom´ınguez ve diğ., 2021).

2.2. Kanser İmmünoterapisi

İmmünoterapi, çeşitli hastalık gruplarıyla mücadele etmek için kişinin bağışıklık sisteminin kullanıldığı tedavi yöntemidir (Barbaros ve Dikmen, 2015; Özlük ve diğ., 2017). Kanser immünoterapisinde amaç çeşitli yollarla susturulmuş olan immün sistemi yeniden aktive ederek tümör hücrelerini tanıyabilecek hale getirmektir (Özlük ve diğ., 2017).

İmmün sistem kanser hücrelerini tanıyarak yok eder ancak bazı faktörlerin etkisiyle karsinogenez süreci devam eder. Bu süreçte kanser hücreleri immün sistem tarafından tanınmalarını sağlayan antijenleri kaybederek veya salgıladıkları çeşitli sitokin ya da proteinlerin etkisiyle immün sistemden kaçabilir (Çokmert ve diğ., 2016).

2.2.1. Kanser İmmünoterapisinin Tarihi

Bağışıklık sistemini kullanarak kanser hücrelerine karşı savaşma fikri yüzyıllardır varlığını sürdürmektedir (Valentinuzzi ve Jeraj, 2020). Eski Mısır'dan 19. yüzyılın başlarına kadar tümörlerin kendiliğinden veya eşlik eden ateşli enfeksiyonlardan sonra gerilediğine veya kaybolduğuna dair raporlar vardır (Dobosz ve Dzieciatkowski, 2019).

1863 yılında Alman Patolog Rudolf Virchow, neoplastik dokuların etrafında lökositlerin toplandığını fark etmiştir ve tümör ile inflamasyon arasındaki bağlantıyı keşfetmiştir (Zhang ve Zhang, 2020).

İlk sistematik immünoterapi çalışması Dr.William Bradley Coley tarafından yapılmıştır. Dr.Coley 19. yüzyılın sonlarında hastalarına bakteriyel karışım enjekte etmiş ve bu karışım sayesinde oluşan enfeksiyondan yararlanarak kanseri tedavi etmeyi amaçlamıştır (Abbott ve Ustoyev, 2019). 1891 yılında ilk çalışmasını yayınlayan Dr.Coley, üç kanser hastasına bu tedavi şeklini uygulamış ve iki hastasını tedavi sonucunda kaybetmiştir ama üç hastasında da tümörlerde gözlemlenebilir küçülme olduğunu raporlamıştır. Dr.Coley, daha sonra hastalarda enfeksiyon oluşturmak için hazırladığı bakteriyel karışımda bazı değişiklikler yapmış ve son karışımı "Coley's Toxin" olarak bilinmektedir. Dr.Coley geçmişte uyguladığı tedaviler sebebiyle çok ağır eleştirilere maruz kalsa da (McCarthy, 2006) şu an kanser immünoterapisinin babası olarak kabul edilmektedir (Valentinuzzi ve Jeraj, 2020).

Dr. Coley'in uyguladığı tedavi yönteminin bilinen bir etki mekanizmasının olmaması, kanser hastalarına enjekte edilen bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların riskleri ve tekrarlanabilir sonuçların elde edilememesi kanser tedavisinde bu terapinin uygulanabilirliğini azaltmıştır. Bu sebeple cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi kanser tedavisinde standart tedavi olarak benimsenmiştir (Esfahani ve diğ., 2020; Valentinuzzi ve Jeraj, 2020).

1868-1959 yılları arasında kanser immünoterapisine önemli katkıları olan çalışmalar Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: 1868-1959 yılları arasında kanser immünoterapisine katkı sağlayan çalışmalar (Oiseth ve Aziz, 2017).

YIL	YAPILAN ÇALIŞMA
1868	Wilhelm Busch bir kanser hastasına enfeksiyon tedavisi uygulamış ve hastada tümörün küçüldüğüne dair bir rapor yayınlanmıştır.
1883	Elie Metchnikoff makrofajları (kurbağalardaki hücrelerden yararlanarak) tanımlamış ve 1908'de Nobel Ödülüne layık görülmüştür.
1890	Emil von Behring ve Kitasato Shibasaburō antikorları keşfetmiştir.
1891	Dr.Willam Coley bazı kanser hastalarına enfeksiyon oluşturmak için bakteri enjekte etmiştir ve hastaların tümörlerinde gerileme gözlemlenmiştir.
1897-1901	Paul Ehrlich "Yan Zincir (Side-chain)" antikor özgüllüğü teorisini (edinsel immünite ve otoimmünite) öne sürmüş ve bu teori ile 1908 yılında Nobel Ödülü kazanmıştır.
1901	Karl Landsteiner tarafından kan gruplarının serolojik keşfi yapılmıştır.
1955	Antikor Oluşumunun Doğal Seleksiyon Teorisi öne sürülmüştür (Jerne, 1955), (1984 Nobel Ödülü).
1956	Edinilmiş immünolojik tolerans keşfedilmiştir (Billingham ve diğ., 1956), (1960 Nobel Ödülü).
1957	Richmond Prehn ve Joan Main, her tümör antijeninin benzersiz olduğunu keşfetmişlerdir.
1959	L. Thomas ve F.M. Burnet kanser immün gözetimi hipotezini (the cancer immunosurveillance hypothesis) önermiştir.

İmmünolojide olan diğer gelişmeler IFN'nin (Isaac ve diğ., 1957a; Isaac ve diğ., 1957b), T hücrelerinin ve edinsel bağışıklığın (Miller ve diğ., 1967), DC'lerin (Steinman ve Cohn, 1973) ve NK hücrelerinin (Kiessling ve diğ., 1975) keşfi olarak sıralanabilir.

1959 yılında bir hastanın tümöründen hazırlanan aşı ile ilk immünoterapi klinik çalışması yapılmıştır (Graham ve Graham, 1959). 1976 yılında mesane kanseri nüksünü önlemek için bir tüberküloz aşısı olan Bacille Calmette-Guérin (BCG) kullanılmıştır. Bu fikrin kaynağı olarak 1959 yılında Old ve diğ. tarafından yürütülmüş olan çalışma gösterilebilir (Oiseth ve Aziz, 2017). Çalışmada BCG aşısının tümöre karşı etkilinliği deney farelerinde araştırılmıştır (Old ve diğ, 1959). Bu tedavi yöntemi tümör reddinde aktive edilmiş

makrofajları içeren başarılı bir kanser tedavisi örneğidir ve günümüzde uygulanmaktadır (Dobosz ve Dzieciątkowski, 2019).

Tümör ve bağışıklık sistemi arasında olan ilişkiyi açıklayan ilk matematiksel modeller 1970'lerin sonlarında ortaya çıkmıştır. Bu modeller doğrultusunda Burnet ve Thomas tarafından önerilen kanser immün gözetimi hipotezinin geçerliliği sorgulanmıştır (Valentinuzzi ve Jeraj, 2020).

T lenfositleri tarafından tanınan ilk insan tümör antijeni Bruggen ve diğ. (1991) tarafından tanımlanmıştır. 1991'de yüksek dozda IL-2 kullanımı metastatik böbrek kanseri tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA; Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (sitokin tedavisi), (Dobosz ve Dzieciątkowski, 2017).

Leach ve diğ. (1996) deney hayvanlarında sitotoksik T-lenfosit-antijen-4 (CTLA-4; Cytotoxic T-Lymphocyte-Antigen-4) bloke edici antikorların tümörleri tedavi edebileceğini göstermiştir.

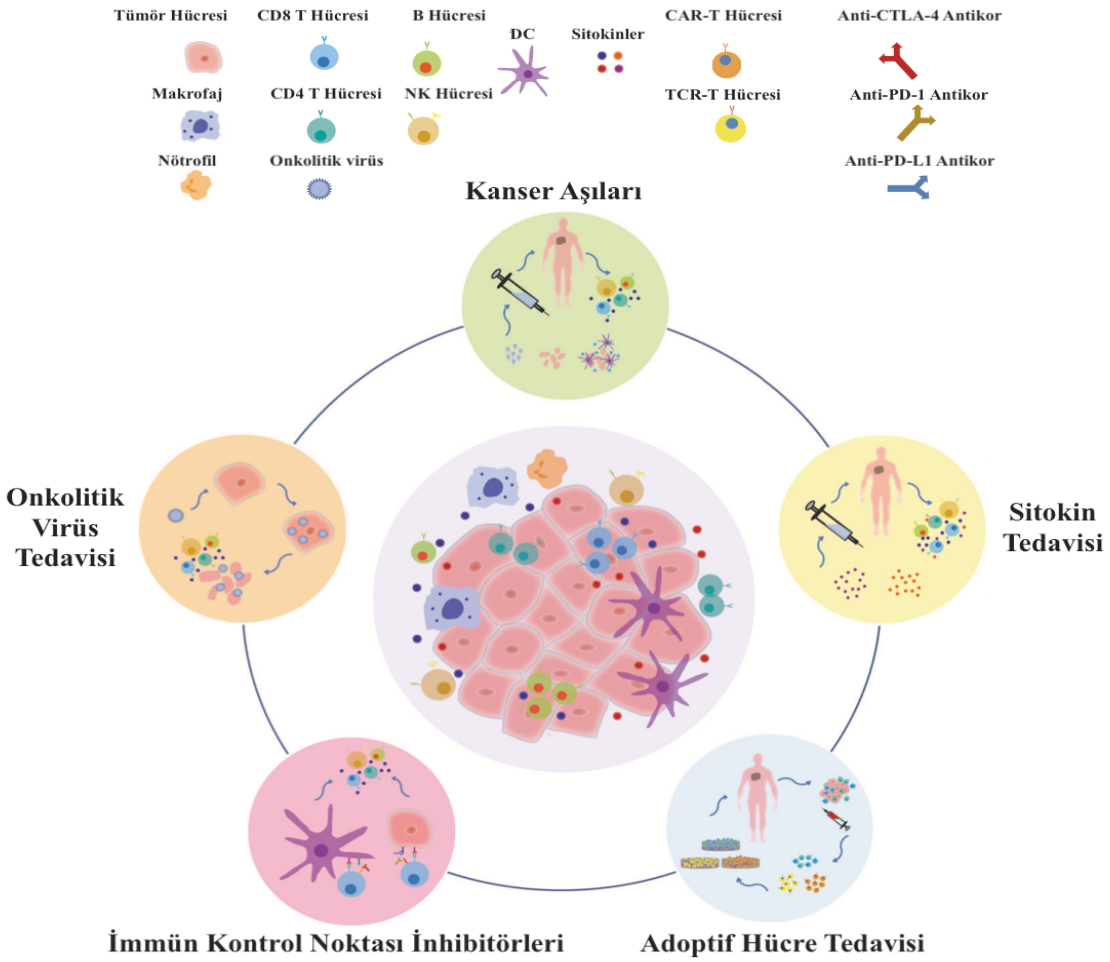
Prostat kanseri tedavisi için dentritik hücre aşısı olan Sipuleucel-T 2010 yılında FDA onayı alarak belli bir kanser antijenini hedefleyen ilk hücresel immünoterapi ajanı olmuştur (Kantoff ve diğ., 2010; Riley ve diğ., 2019). Anti-CTLA-4 olan İpilimumab, 4. evre melanom tedavisi için FDA onayı alan ilk immün kontrol noktası inhibitörüdür (Immun Checkpoint Inhibitor; ICI), (Mansh, 2011).

2015 yılında Talimogene laherparepvec (Imlygic®) cerrahi müdahale ile tedavisi mümkün olmayan melanom hastalarının tedavisinde kullanılmak için FDA onayı alan onkolitik viral terapi ilacı olmuştur (Ekşi ve Şanlıoğlu, 2016). 2017 yılında Tisagenlecleucel (Kymriah®) (ilk onay alan) ve Aksicabtagene (Yescarta®) FDA onayı alan ilk iki kimerik antijen reseptör-T (CAR-T; Chimeric Antigen Receptor-T) ilaçları olmuşlardır (Gök ve Aslan, 2019).

2018 Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülünü James P. Allison ve Tasuku Honjo negatif bağışıklık düzenlemesinin inhibisyonu yoluyla kanser tedavisini keşfettikleri için almaya hak kazanmışlardır. Allison CTLA-4 işlevini bloke etmenin, Honjo ise programlanmış hücre ölümü-1 (Programmed Cell Death-1; PD-1) blokajının kanser tedavisinde kullanılabileceğini bulmuştur (Guo, 2018).

2.2.2. Kanser İmmünoterapisinde Kullanılan Yöntemler

Kanser immünoterapisinde çok sayıda yöntem vardır ve bu yöntemlerle ilgili çeşitli araştırmalar devam etmektedir. Tedavide kullanılmak üzere geliştirilmiş olan bu yöntemleri adoptif hücre tedavisi, immün kontrol noktası inhibitörleri, onkolitik virüs tedavisi, kanser aşıları ve sitokin tedavisi olarak gruplayabiliriz (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Kanser immünoterapisinde kullanılan bazı yöntemler (Zhang ve Zhang, 2020).

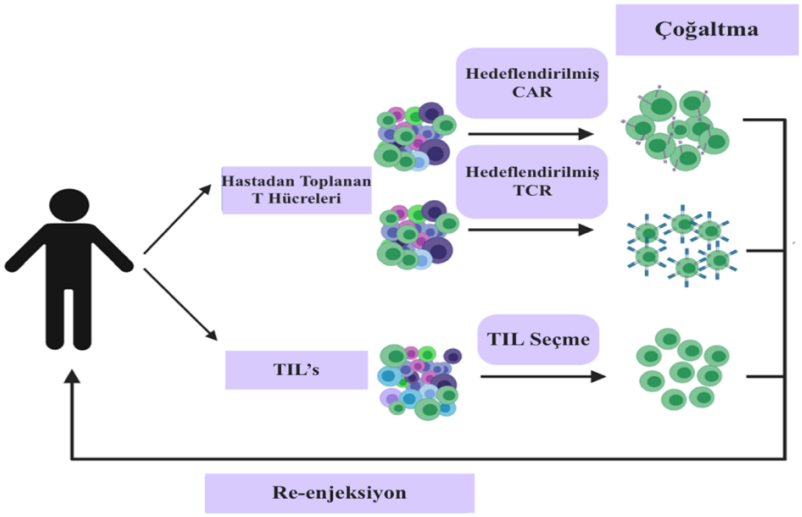
a) Adoptif Hücre Tedavisi

T hücreleri potansiyel kanser hücrelerini algılama yeteneğine sahiptirler ve tümör mikro çevresinde yaygın olarak bulunurlar (Nie ve diğ., 2021). T hücreleri, T hücre reseptörü (T Cell Receptor; TCR) kullanılarak APC tarafından MHC molekülleri [İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leukocyte Antigens: HLA), (Yalçın, 2013)] üzerinde sunulan peptit antijenlerini tanır (Hayes, 2021).

Chester Southam ve diğ. (1966) otolog (kişinin vücudundan alınan) lökositleri, ileri evre kanser olan hastalara tedavi amaçlı uygulamış ve bu hastaların yaklaşık olarak yarısında olumlu sonuç almıştır. Bu çalışma ile kanser hücrelerinin büyümesi üzerinde inhibitör etkiye sahip olan lenfositlerin kanser immünoterapisinde potansiyel aday olabileceği düşünülmüştür (June, 2007).

Adoptif hücre tedavisi tümöre özgü T hücre alt popülasyonlarını antitümör bağışıklığını yeniden canlandırmak için hastalara nakletme esasına dayanır (Pocaterra ve diğ., 2022). Çeşitli olgun T hücre alt gruplarının infüzyonuyla tümörü ortadan kaldırmak ve nüksetmesini önlemek amacıyla uygulanan bir transfüzyon tedavisidir (June, 2007).

T hücre reseptör T (T Cell Reseptor T; TCR-T) tedavisi, CAR-T tedavisi ve tümör infiltre edici lenfosit (tümör spesifik hücreler), (Tumor Infiltrating Lymphocytes; TIL's) tedavisi (Hayes, 2021) olmak üzere 3 ana tip T hücre tedavisi vardır. Bu tedavi yöntemleri Şekil 2.6'de şematik olarak gösterilmiştir.



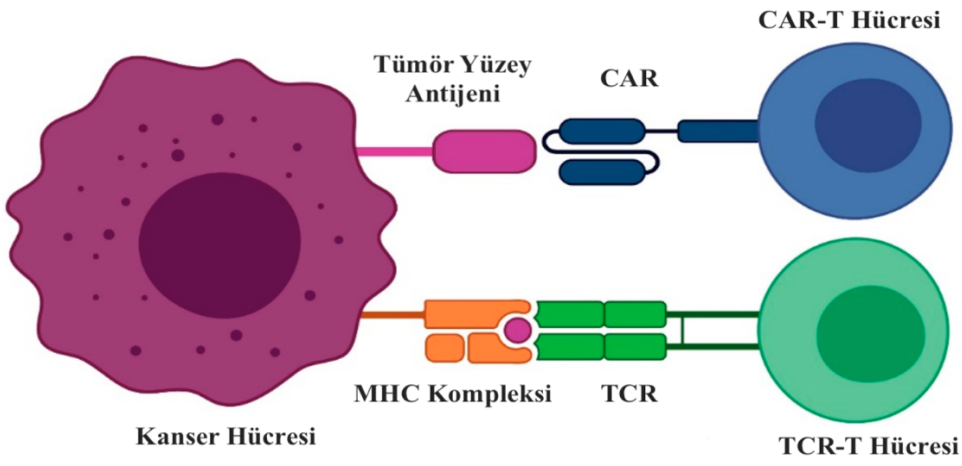
Şekil 2.6: Adoptif T hücre tedavisinde kullanılan yöntemler (Hayes, 2021).

TIL Tedavisi: TIL tedavisi için hastanın tümör dokusuna daha önce infiltre olmuş T hücreleri toplanır ve izole edilip *ex vivo* ortamda çoğaltılır. Çoğalan hücrelerin hayatta kalmasını sağlamak için T hücre aktive edici faktörlerle (IL-2 gibi) etkinleştirilir ve hastaya tekrar enjekte edilir (O'Donnell ve diğ., 2019; Igarashi ve Sasada, 2020). Bu yaklaşım genetik modifikasyonlara gerek duyulmadığı için basit bir yöntemdir. Klinik etkilerin şiddeti tümörden izole edilen TIL'ların miktarına bağlıdır. Melanom ve ileri evre serviks kanseri için

yürütülen klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar alınmıştır (Igarashi ve Sasada, 2020). 2021 yılı itibariyle 200'ün üzerinde TIL tedavisi klinik çalışması vardır (Ringquist ve diğ., 2021).

TCR-T Tedavisi: TIL tedavisinde kullanılan infiltre T hücreleri *ex vivo* ortamda çoğaltılsa da bazı zamanlarda istenen sayıya ulaşılamaması bu tedaviyi kısıtlamıştır. Bu sorunun aşılabilmesi için TCR-T tedavisi geliştirilmiştir. TCR-T tedavisinde hastanın sadece tümör hücreleri etrafındaki T hücrelerinin değil tüm T hücreleri kullanılabilmektedir. Bu T hücreleri genetik olarak modifiye edilip tümör hücresinin antijenlerine hedeflendirilir, *ex vivo* ortamda çoğaltılır ve tümör hücrelerine karşı antitümör etki sağlamak amacıyla hastaya enjekte edilir (Akkın ve diğ., 2021). Tebentafusp-tebn (Kimmtrak®), FDA onaylı ilk ve tek TCR-T tedavi ajanıdır, uveal (oküler) melanomanın tedavisinde kullanılır (Dhillon, 2022).

TIL ve TCR-T tedavilerinin sadece MHC kompleksi taşıyan tümör hücrelerinde kullanılabilmesi bu tedavileri kısıtlamıştır. Bu sınırlamanın üstesinden gelebilmek için CAR-T tedavisi geliştirilmiştir (Akkın ve diğ., 2021). TCR-T ve CAR-T hücrelerinin kanser hücresinde bağlandığı yerler Şekil 2.7'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7: TCR-T ve CAR-T hücrelerinin kanser hücrelerisinde bağlandığı yerler (Campillo-Dova ve diğ., 2021)

CAR-T Tedavisi: CAR'lar, tümör hücrelerine karşı sitotoksik tepkileri yeniden hedeflendirebilmek için antijen özgüllüğünü değiştiren genetik olarak tasarlanmış sentetik reseptörlerdir. CAR ile modifiye edilmiş T hücreleri, antikorun yüzey antijenleri ile etkileşime girer. Böylece CAR'lar T hücrelerini herhangi bir yüzey antijenine karşı hedeflendirmiş olur.

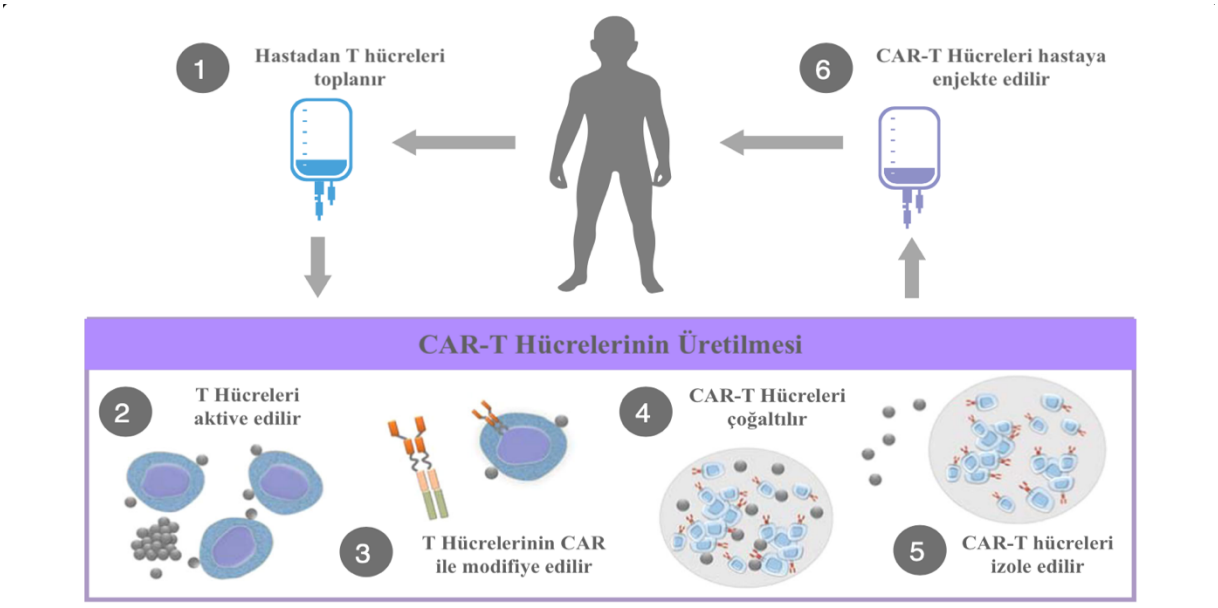
CAR-T hücreleri, MHC moleküllerinden bağımsız olarak kanser hücrelerini tanır ve yok eder (Gök ve Aslan, 2019). Son yıllarda CAR-T hücreleri ile yapılan çalışmaların başarıları ve alınan FDA onayları ile bu yöntem dikkat çekicidir. FDA onaylı CAR-T ajanları Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: FDA onaylı CAR-T tedavileri (Sengsayadeth ve diğ., 2022; Shockley ve diğ., 2022)

ETKİN MADDE	TİCARİ İSİM	HEDEF ANTİJEN	ENDİKASYON
Tisagenlecleucel	Kymriah	CD19	Akut lenfoblastik lösemi ve B hücreli lenfoma
Axicabtagene Ciloleucel	Yescarta	CD19	B hücreli lenfoma ve foliküler lenfoma
Brexucabtagene Autoleucel	Tecartus	CD19	Akut lenfoblastik lösemi ve lenfoma
Lisocabtagene Maraleucel	Breyanzi	CD19	B hücreli lenfoma
Idecabtagene Vicleucel	Abecma	BCMA	Multipl myelom
Ciltacabtagene Autoleucel	Carvykti	BCMA	Multipl myelom

BCMA: B hücresi olgunlaşma antijeni (B cell maturation antijen).

CAR-T tedavisinde T hücreleri hastadan toplanır, *ex vivo* olarak tümör hücrelerinde bulunan bir antijene CAR ile hedeflendirilir ve çoğaltılır. Modifiye edilmiş (CAR ile) T hücreleri hastaya enjekte edilir. CAR-T hücrelerinin hazırlanma aşamaları Şekil 2.8'de gösterilmiştir. Enjekte edilen CAR-T hücreleri tümör hücreleri üzerindeki antijeni tanır ve yok etmeye çalışır. CAR-T tedavisi tek seferlik bir tedavidir, hücreler enjekte edildikten sonra uzun bir süre etkinliğini korur. Hastalar bu tedavi yöntemi ile uzun süreli sağkalım elde eder ama tedavinin uzun süreli etkilerinin tam olarak bilinmemesi, pahalı olması, hazırlama tekniğinin zor olması ve uzun sürmesi gibi çeşitli dezavantajları vardır (Riley ve diğ., 2019). CAR-T tedavisinin sitokin salınım sendromu ve ensefalopati sendromu olmak üzere iki önemli yan etki oluşabilmektedir (Gök ve Aslan, 2019).



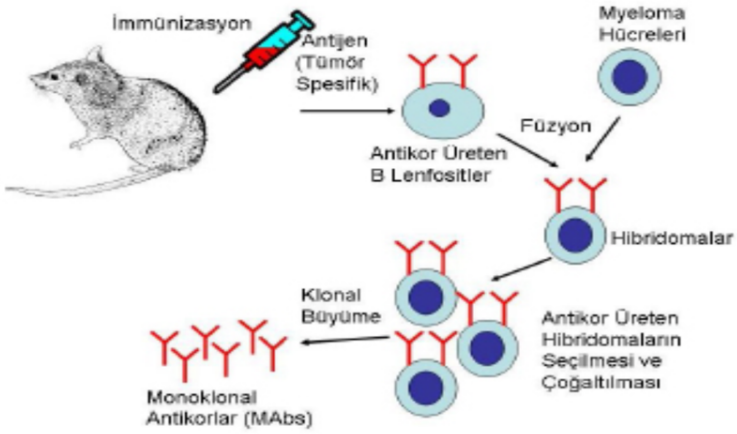
Şekil 2.8: CAR-T hücrelerinin hazırlanma aşamaları (Hucks ve Rheingold, 2019)

CAR-NK Tedavisi: CAR üzerine yapılan araştırmalar esas olarak T hücrelerine odaklansa da CAR-T tedavilerinin hedef dışı sitokin salınım sendromuna sebep olması ve bazı yan etkileri klinik uygulamalarını sınırlandırmıştır. NK hücrelerinin bu dezavantajalara sebep olmaması T hücrelerine alternatif olarak kabul edilmelerini sağlamıştır. CAR-T gibi CAR-NK hücreleri tümörler üzerindeki spesifik antijenleri tanıyan bir bölgeye sahiptirler. CAR ile hedeflendirilmiş NK hücreleri CD19, CD20 ve CD138 gibi yüzey moleküllerini tanır. Bu hücreler yalnızca CAR'ın antijen eksprese eden tümörleri tanıma özelliğiyle değil aynı zamanda NK hücre reseptörleri aracılığıyla da tümörleri ortadan kaldırır. Böylece CAR-NK hücreleri tarafından hedeflenen lizis hem CAR'a hem de NK reseptörlerine bağlı mekanizmalara dayanır. Son zamanlarda CAR ile modifiye edilmiş NK-92 ve primer NK hücrelerinin tümörlere etkisinin incelendiği klinik araştırmalar devam etmektedir (Wang ve diğ., 2020).

b) Monoklonal Antikor Tedavisi

B lenfositleri vücuda giren yabancı antijeni tanır ve antikor üretirler. Antikorlar antijen üzerindeki epitop bölgelerini tanırlar. Üretilen antikor tek bir epitopa karşı üretilirse bu antikor monoklonal antikor (monoclonal antibody; mAb) olarak adlandırılır (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018).

Başlangıçta, mAb'ler hibridoma teknolojisi ile üretilmiştir. Bu teknoloji, 1984 yılında Nobel Ödülü alan Georges Kohler ve Cesar Milstein tarafından 1975 yılında keşfedilmiştir (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018). Hibridoma teknolojisinde fareler hedef alınan antijenle immünize edilir ve farelerin dalak hücreleri (çok sayıda B lenfosit içerdiği için) alınır. Fare myeloma hücreleri ve alınan dalak hücreleri birleştirilerek hibridoma oluşturulur. Hibridomalar çeşitli işlemlerden geçirildikten sonra istenen antikoru üreten hibridomalar seçilip çoğaltılır. Saflaştırma ile mAb'ler elde edilir (Şekil 2.9), (Şakalar ve diğ., 2013). Günümüzde mAb üretiminde en çok kullanılan teknikler faj-gösterim ve transgenik fare ile üretim tekniklerdir (Kasap ve diğ., 2016).



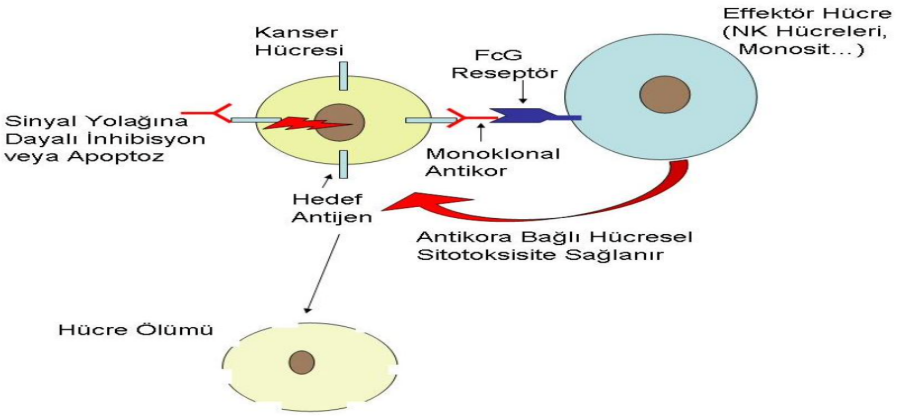
Şekil 2.9: Hibridoma teknolojisi ile mAb üretimi (Musolino ve diğ. 2008; Şakalar ve diğ., 2013)

mAb tedavisi klinik uygulamaları ve FDA onayı en fazla olan kanser immunoterapi yöntemidir (Şakalar ve diğ., 2013). Temel olarak üç farklı mekanizma ile etki gösterir, bu mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır ve Şekil 2.10'de gösterilmiştir;

1) Antikor bağlanmasıyla kanser hücreleri tarafından bölünme ve anjiyogenezde kullanılan sinyal yolaklarını aktive eden faktörlerin ve reseptörlerin inhibisyonu,

2) Antikora bağımlı hücresel sitotoksisite (Bu mekanizmada mAb önce tümör hücreleri gibi hedef hücrelerin yüzeyindeki antijenlere bağlanır, sonra makrofaj ve NK hücreleri gibi hücrelerin Fc reseptörleri, hücreye bağlı mAb'leri tanır. Tümör hücreleri bu mekanizma sayesinde apoptoz yoluyla yok edilir.)

3) Kompleman aktivasyonu ile komplemana bağımlı sitotoksisite (Tümör hücrelerinin yok olmasında etkili olan komplemanları aktive eder), (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018).



Şekil 2.10: mAb'lerin etkinlik mekanizması (Şakalar ve diğ., 2013).

Kanser immünoterapisi için 1997 yılında FDA tarafından onaylanan ilk mAb olan Rituximab, kimerik bir mAb'dir ve B hücreli Hodgkin dışı lenfomaların tedavisinde CD20 antijenini hedefler (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018). Günümüzde 32 adet mAb kanser tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (Tablo 2.3). Kanser tedavisine ek olarak mAb'ler kanser teşhisinde ve çeşitli tedavilerin hedeflendirilmesinde kullanılmaktadır (Si ve diğ., 2021). mAb'ler tarafından hedeflenen ana kanser türleri meme, kolon ve lenfomalardır. Ancak, mAb tedavisi ateş, titreme, yorgunluk, baş ağrısı ve kas ağrısı, bulantı/kusma, nefes almada zorluk, kızarıklık ve kanama gibi çeşitli yan etkilere neden olur (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018).

İki farklı mAb'den oluşan antikorlara bispesifik antikor denir. İki farklı mAb içerdikleri için iki farklı antijene bağlanabilmektedirler. Akut lenfoblastik löseminin tedavisinde kullanılan Blinatumomab FDA onaylı bispesifik antikordur. Bir parçası CD19'a diğer parçası CD3'e bağlanarak etki gösterir (Özlük ve diğ., 2017).

Tablo 2.3: FDA onaylı mAb tedavilerinin bazılarının kullanıldığı endikasyonlar (Si ve diğ., 2021)

ETKİN MADDE/ TİCARİ İSİM	ENDİKASYON	HEDEF ANTİJEN
Trastuzumab/Herceptin	HER2 pozitif meme kanseri ve mide kanseri	HER2/neu
Cetuximab/Erbitux	Metastatik kolorektal kanser, baş ve boyun Kanseri	EGFR
Bevacizumab/Avastin	Kolorektal, akciğer, servikal, renal hücreli kanserler ve glioblastoma	VEGF
Rituximab/Rituxan	Non-Hodgkin's lenfoma ve kronik lenfositik lösemi	CD20
Pertuzumab/Perjeta	HER2 pozitif meme kanseri	HER2
Alemtuzumab/Campath	Kronik lenfositik lösemi	CD52
Ipilimumab/Yervoy	Melanom	CTLA-4
Atezolizumab/Tecentriq	Ürotelyal karsinom ve akciğer kanseri	PD-L1
Gemtuzumab Ozogamicin/ Mylotarg	Akut miyeloid lösemi	CD33
Brentuximab Vedotin/Adcentris	Hodgkin lenfoma	CD30
Nivolumab/Opdivo	Melanom, akciğer kanseri, Hodgkin lenfoma, renal hücreli ve karsinom	PD-1
Elotuzumab/Empliciti	Multiple myelom	SLAMF7
Obinutuzumab/Gazyva	Kronik lenfositik lösemi	CD20
Daratumumab/Darzalex	Multiple myelom	CD38
IbritumomabTiuxetan/Zevalin	Non-Hodgkin's lenfoma	CD20
Ofatumumab/Arzera	Kronik lenfositik lösemi	CD20
Necitumumab/Portrazza	Skuamöz küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	EGFR
Pembrolizumab/Ketruda	Mide, rahim ağzı, hepatosellüler kanserler, Hodgkin lenfoma ve ürotelyal Karsinom	PD-1
Dinutuximab/Unituxin	Nöroblastom	GD2
Ado-Trastuzumab Emtansine/Kadcyla	HER2 pozitif meme kanseri	HER2
Tositumomab/Bexxar	Non-Hodgkin's lenfoma	CD20
Ramucirumab/Cyramza	Mide kanseri	VEGFR2
Avelumab/Bavencio	Merkel hücreli karsinom	PD-L1

Panitumumab/Vectibix	Kolorektal kanser	EGFR
Blinatumomab/Blincyto	Akut lenfoblastik lösemi	CD19, CD3
Durvalumab/Imfinzi	Ürotelyal karsinom	PD-L1
Inotuzumab Ozogamicin/ Besponsa	Akut lenfoblastik lösemi	CD22

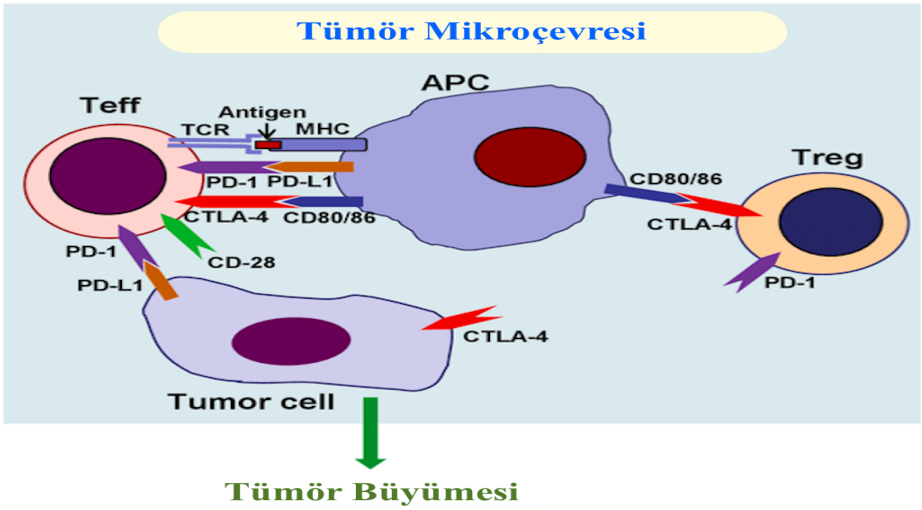
HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü 2 (Human epidermal growth factor receptor 2). EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü (Epidermal growth factor receptor). VEGFR: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (Vascular endothelial growth factor receptor). PD-L1: Programlanmış hücre ölümü-ligand 1 (Programmed cell death-ligand 1).

c) İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (Immun Checkpoint İnhibitors; ICI's)

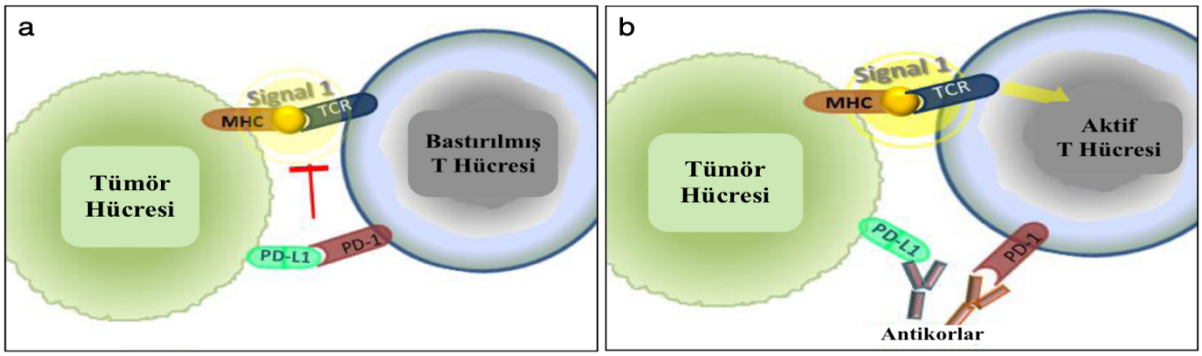
ICI'lar bağışıklık efektör hücrelerinin sinyal iletimini inhibe ederek etki gösteren monoklonal IgG antikorlarıdır (Chhabra ve Kennedy, 2021) ve günümüze kadar en kapsamlı araştırılan kanser immünoterapisi yöntemidir (Riley ve diğ., 2019). İmmün kontrol noktaları uygun bağışıklık tepkilerinin verilmesinde ve sağlıklı hücreleri bağışıklık sisteminin saldırısından korumada görevlidirler. Öne çıkan immün kontrol noktaları CTLA-4, PD-1 ve programlanmış hücre ölümü-ligand 1 (Programmed Cell Death-Ligand 1;PD-L1) olarak sayılabilir ve bu noktaların inhibisyonunda kullanılan mAb temelli terapi yöntemlerinin birçok kanser türünde klinik olarak etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (O'Donnell ve diğ., 2019; Kahveci ve Türkoğlu-Laçin, 2019).

CTLA-4 (CD152) ve CD28, T hücresi aktivasyonunda zıt etki gösteren homolog reseptörlerdir. Bu iki reseptör CD80 ve CD86 ligandlarına etki ederler. CTLA-4'ün bu iki ligand ile etkileşimi immünsupresif etki gösterirken CD28'in ligandlarla etkileşimi efektör T hücrelerinin (Teff) stimülayonunu sağlar (Lisi ve diğ., 2022). CTLA-4, CD28'e göre daha yüksek afinite ile CD80/86'ya bağlanır ve bu bağlanma tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışına sebep olabilir (Kahveci ve Türkoğlu-Laçin, 2019). CTLA-4 reseptörünün bloke edilmesi ile sitotoksik T hücre aktivitesinin artması ve düzenleyici T hücreye (regulatory T cell; Treg) bağlı immünosüpresyonun inhibe edilmesi, kanser immünoterapisinde CTLA-4'ü önemli bir farmakolojik hedef yapmıştır (Kahveci ve Türkoğlu-Laçin, 2019; Lisi ve diğ., 2022). Melanomda kullanılmak üzere FDA onayı alan Ipilimumab, ilk anti-CTLA-4'dür (Kahveci ve Türkoğlu-Laçin, 2019). PD-1, bağışıklık sistemi hücrelerinin yüzeyinde bulunan, bağışıklık sistemi yanıtları üzerinde inhibitör etkiye sahip olan bit reseptördür. PD-1'in ligandı olan PD-L1 hem tümör hücrelerinde hem de bazı bağışıklık sistemi hücreleri

yüzeyinde bulunur, APC'lerde eksprese edilir (Şekil 2.11), (Lisi ve diğ., 2022). PD-L1 ve PD-1 arasındaki etkileşimin antikorlarla bloke edilmesi (Şekil 2.12), bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine verdiği tepkiyi arttırır. Nivolumab (anti-PD-1) ve Pembrolizumab (anti-PD-1) FDA onaylı ICI'lara örnek verilebilir (Kahveci ve Türkoğlu-Laçin, 2019).



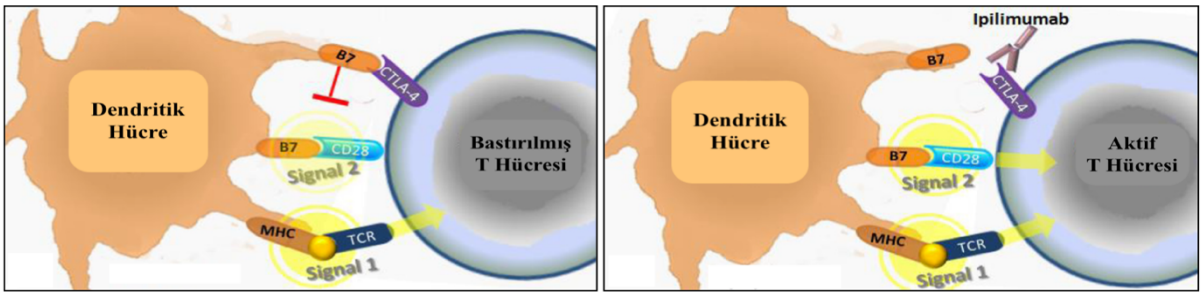
Şekil 2.11: CTLA-4 ve PD-L1'in tümör mikro çevresinde T hücrelerine etkisi (Lisi ve diğ., 2022).



Şekil 2.12: PD-1 ve PD-L1'in antikorlar tarafından bloke edilmesi (Farkona ve diğ., 2016)

ICI'lar kemoterapötik ajanların aksine tedavinin kesilmesinden sonra kalıcı yanıtlar sağlayabilirler. Bir anti-CTLA-4 olan İpilimumab'ın (Şekil 2.13) tedaviden yaklaşık 3 yıl sonra %21 etkinlik göstermesi ve anti-PD-1 olan Nivolumab'ın 4 yıla kadar etkinlik

göstermesi bu kalıcı yanıtlara örnek olarak verilebilir. ICI'ler, TIL'ın ve PD-L1'in bulunduğu tümör mikro çevreli hastalarda daha etkilidirler (O'Donnell ve diğ., 2019).



Şekil 2.13: Anti-CTLA-4 alan İpilimumab'ın etki mekanizması (Farkona ve diğ., 2016)

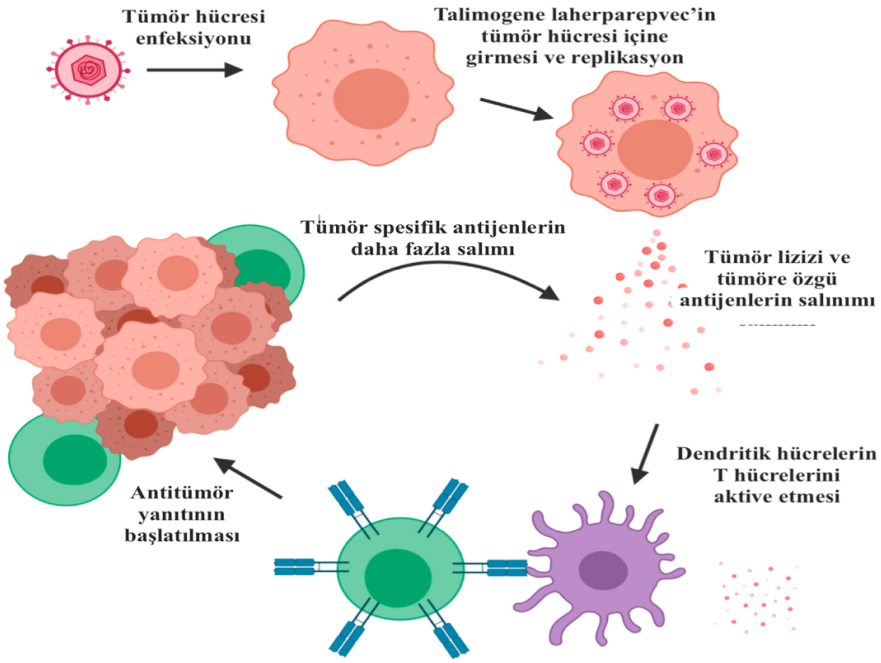
d) Onkolitik Virüs Tedavisi

Virüsler hayatta kalmak ve çoğalmak için konakçı hücreye ihtiyaç duyan, konakçı hücrede patogeneze ve inflamasyona sebep olan bulaşıcı organizmalardır. Onkolitik virüsler kanser hücrelerine saldırır ve sağlıklı hücrelere zarar vermez. Onkolitik aktivitelerine ek olarak inflamasyonu ve tümör hücrelerine karşı immün yanıtı uyarmada oldukça etkilidirler (Mehrabadi ve diğ., 2022).

Onkolitik virüs tedavisi, kanser hücrelerinde çoğalan ve onları yok eden, doğal veya tasarlanmış virüslerin kullanıldığı tedavi yöntemidir. Kanser tedavisi için virüslerin kullanılmasına olan ilgi, çeşitli yöntemler ile viral genomun antitümör aktivitesinin arttırılabileceğinin ve patojenitesinin azaltılabileceğinin fark edilmesi ile artmıştır (Forkano ve diğ, 2017). Parvo virüs, miksoma virüsü, Newcastle hastalığı virüsü gibi bazı onkolitik virüsler doğal olarak hedef tümör hücresini tanıma yeteneğine sahiptirler ve hedef hücreye girip hücre yıkımını gerçekleştirdikten sonra diğer tümör hücrelerine karşı bağışıklık sistemini indüklerler. Adenovirüs, Herpes Simplex Virüs gibi bazı virüsler hedef tümör hücresini tanıma yeteneğine sahip değillerdir ancak genetik modifikasyon ile istenen özellikler kazandırılabilir (Mehrabadi ve diğ., 2022).

Talimogene laherparepvec (Imlygic®), ileri evre melanom tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı alan ilk onkolitik ve Herpes Simpleks 1 Virüsüne dayanan viral terapi ilacıdır. Talimogene laherparepvec'de virüsü daha güvenli hale getirebilmek için çeşitli genetik modifikasyonlar yapılmıştır. Bu modifikasyonlarla bazı genler silinmiş, virüse tümör

dokusunu tanıma yeteneği kazandırılmış ve immün sistemin antitümör etkisini artıracak moleküller eklenmiştir. Talimogene laherparepvec, granülosit makrofaj koloni-uyarıcı faktör (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor; GM-CSF) üreterek immün sistemi uyarıcı etki gösterir (Abd-Aziz ve Poh, 2021). Onkolitik virüsler tümör hücrelerini tanıyıp, bu hücreleri liziz yolu ile yok eder ve tümör antijenlerinin salınımını sağlar. Bu antijenler hastada T hücrelerini aktive ederek antitümör etki gösterirler (Şekil 2.14), (Chhabra ve Kennedy, 2021). Liziz sonucu serbest kalan viryonlar komşu tümör hücrelerini enfekte ederler (Abd-Aziz ve Poh, 2021).



Şekil 2.14: Talimogene laherparepvec'in etki mekanizması (Haitz ve diğ., 2020)

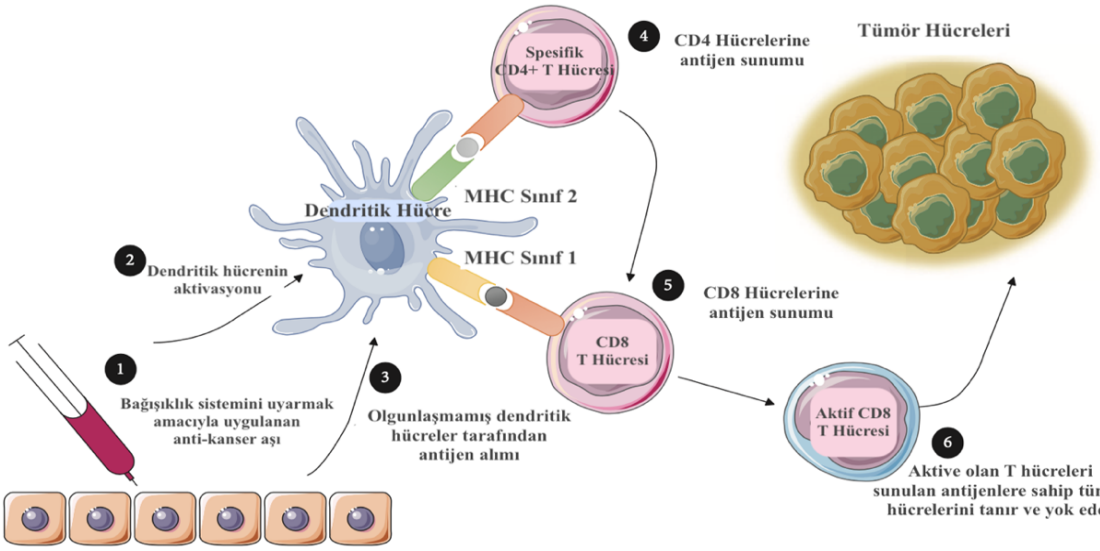
Onkolitik virüs tedavisinin etkinliğini arttırabilmek için radyoterapi, kemoterapi, ICI'ler ve CAR-T tedavileri ile kombine tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Onkolitik virüslerin umut verici sonuçlarına rağmen bazı sorunların aşılması gerekmektedir. Viral enfeksiyonların ciddi etkilerinin sınırlandırılması, virüsün tümör hücresi üzerinde etkinliğinin arttırılması, matriks bariyerinin aşılması, sistemik dağılımın arttırılması ve antiviral bağışıklık tepkisinin sınırlandırılması bu aşılması gereken sorunlar arasında sayılabilir (Abd-Aziz ve Poh, 2021).

e) Kanser Aşıları

Kanser aşıları, kanser hücrelerine karşı savaşta bağışıklık hücrelerini uyararak etki gösterirler (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018). İmmünoterapide kullanılan kanser aşılarını profilaktik ve terapötik kanser aşıları olarak ikiye ayırabiliriz.

Hepatit B aşısı ve insan papilloma virüsü aşısı (Gardasil® ve Cervarix®) FDA onaylı profilaktik kanser aşılarıdır (Baykara, 2016; Dobosz ve Dzieciątkowski, 2019).

Terapötik kanser aşılarının amacı tümörle ilişkili veya tümöre özgü antijenlere karşı bağışıklık hücrelerini harekete geçirmektir (Şekil 2.15), (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018). Terapötik etki gösteren kanser aşılarını; hücre aşıları (tümör hücre aşıları ve DC aşıları), protein/peptit aşıları ve nükleik asit aşıları (DNA veya RNA) olarak ayırabiliriz (Miao ve diğ., 2021).

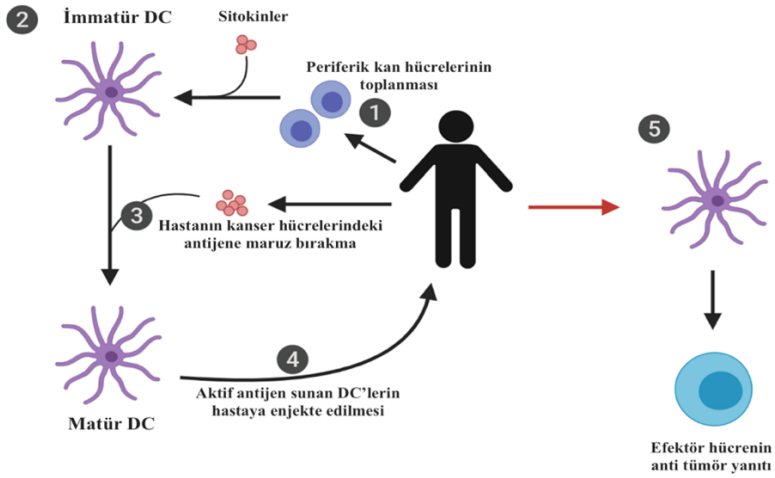


Şekil 2.15: Kanser aşılarının bağışıklık hücrelerini uyarması ve aktive olan bağışıklık hücrelerinin kanser hücrelerine etkisi (Sambi ve diğ., 2019)

Tümör hücre aşıları otolog (kişinin kendi tümöründen alınan hücreler kullanılır) ve allojenik (aynı kanser türüne sahip farklı hastalardan alınan tümör hücreleri kullanılır) olarak 2'ye ayrılır. Hastanın kendisinden veya başka hastadan alınan tümör hücreleri izole edilip, sitokin üretmeleri için genetik olarak müdahale edilir ve ışınlama ile güvenli hale getirildikten sonra immün sistemi aktifleştirmek için hastaya enjekte edilir. İmmün sistem bu hücrelerde bulunan antijenleri tanır ve bu antijenleri taşıyan kanser hücrelerine karşı harekete geçer

(Akdeniz ve Yardımcı, 2016). Bu aşıların avantajı tümör hücresinin yüzeyinde bulunan spesifik antijenlerin bilinmesine gerek olmadan aşının geliştirilebilmesidir. En büyük dezavantajları ise otoimmünite gelişimi ve T hücre allerjisidir (Erkal ve diğ., 2018).

Preklinik çalışmalar temel görevi antijen sunmak olan DC'lerin çeşitli kanser türlerine (melanoma, lenfoma ve kolon kanseri gibi) karşı bağışıklık oluşturduğunu göstermiştir (Erkal ve diğ., 2018). DC aşıları otolog aşılardır. Hastadan alınan DC'ler laboratuvar ortamında çoğaltılır ve hastanın kanser hücrelerindeki antijenlere maruz bırakılır. Bu DC ve antijen kombinasyonu hastaya enjekte edilir. Enjekte edilen bu kombinasyon, T hücrelerini kanser hücrelerine karşı uyarır (Şekil 2.16), (Akdeniz ve Yardımcı, 2016). 2010 yılında FDA onayı alan ilk kanser aşısı olan Sipuleucel-T (Provenge®), bir DC aşısıdır, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinin tedavisinde kullanılır. Kanser aşılarında DC'ler, immün yanıtları başlatma ve destekleme yetenekleri sayesinde doğal adjuvanlar olarak kullanılır (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018).



Şekil 2.16: Dendritik hücre aşılarının hazırlanma aşamaları (Hayes, 2021)

Protein/peptit aşıları hedeflenmiş bağışıklık sistemini indükleyebilmek için kanser hücresi antijenin belirli sayıdaki amino asit epitopunu içeren aşılardır. Hastaya aşı enjekte edildikten sonra bu epitop APC'ler tarafından alınır ve kanser hücresi yüzeyinde bulunan HLA molekülleri ile kompleks oluşturur. Oluşan bu kompleks T hücreleri tarafından tanınır ve immün sistem uyarılmış olur (Igarashi ve Sasada, 2020). Aşının başarılı olabilmesi tümör antijeninde bulunan aminoasitlerin ve HLA'ların iyi tanımlanmasına bağlıdır. Protein/peptit

aşıların üretimi diğer kanser aşı türlerine göre daha kolaydır ancak immünojenisiteyi arttırmak için güçlü adjuvanlarla kombinasyonu gereklidir (Morse ve diğ., 2021).

Nükleik asit aşıları, hem kalıtsal hem edinsel immüniteyi uyararak aşı direncinin oluşma ihtimalini azaltan, kanserle ilişkili antijenlerin genetik bilgilerini içeren DNA veya RNA moleküllerini kullanarak yapılan aşılardır (Miao ve diğ., 2021). Bu bilgileri içeren DNA veya RNA hastaya enjekte edilir. Bu DNA veya RNA tümörle ilişkili antijenlerin üretimini başlatmak için hücre içine alınır (Akdeniz ve Yardımcı, 2016). Bu antijenlere karşı bağışıklık ve T hücre yanıtı indüklenmiş olur (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018). Tümör hücreleri veya antijenleri hastaya enjekte edildiğinde istenen immun yanıtı sağlarlar ama zamanla bağışıklık sisteminin yıkımına uğrarlar ve etkileri azalır. DNA ve RNA aşılarının bu yıkım süresini uzatarak daha uzun süre etkinlik sağladığı görülmüştür (Akdeniz ve Yardımcı, 2016).

Kanser aşıları kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi müdahaleler ile beraber kullanılmaktadır (Akdeniz ve Yardımcı, 2016). Kanser aşılarının, ICI'lerle ve sitokinlerle kombine tedavilerinin klinik araştırmaları devam etmektedir (Miao ve diğ., 2021).

f) Sitokin Tedavisi

Sitokinler, bağışıklık sistemi ve kan hücrelerinin üretimi ve aktivitelerinde önemli rol oynarlar, tümör çevresinde immün efektör hücreleri ve stromal hücreleri uyararak etki gösteren immünomodülatör ajanlardır (Salem ve diğ., 2021). Salgılanan sitokinler bağışıklık yanıtının hızlıca iletilmesini sağlarlar (Zhang ve Zhang, 2020). Hayvanlar üstünde yapılan çok sayıda araştırmada sitokinlerin antitümör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Lee ve Margolin, 2011). Bazı klinik çalışmalardan elde edilen veriler Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4: Sitokinlerin terapötik etkileri (Dranoff, 2004)

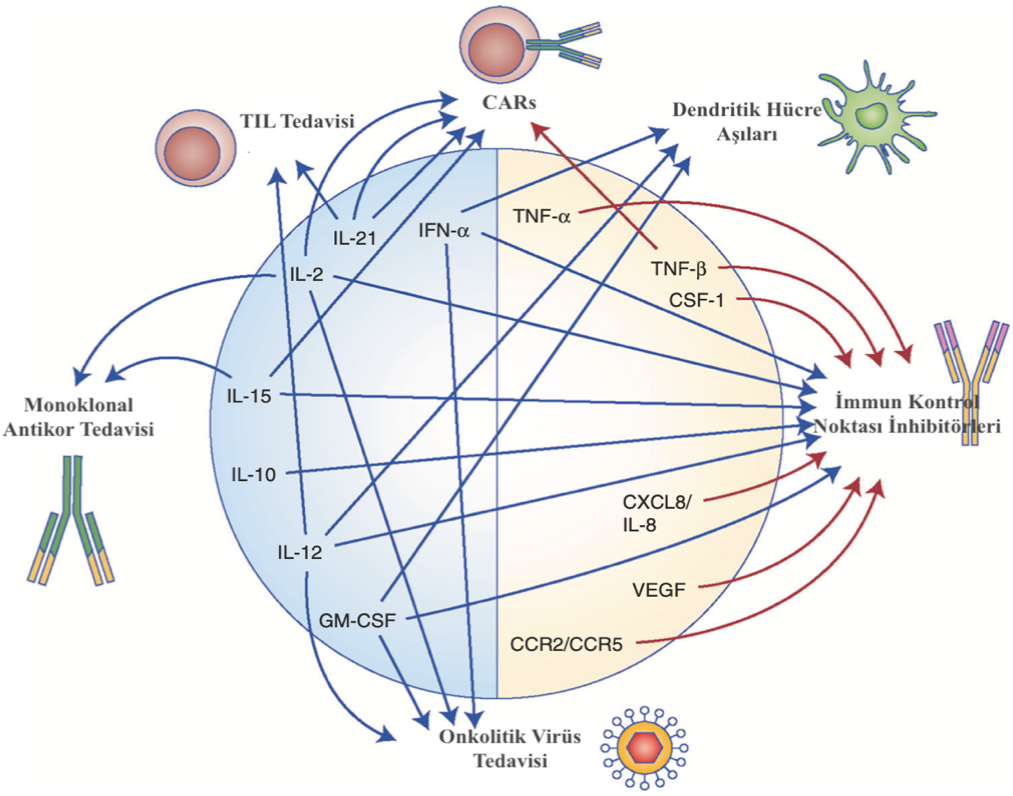
SİTOKİN	TERAPÖTİK ETKİ
IL-2	NK hücresini ve CD8+ T hücre fonksiyonunu geliştirir; damar geçirgenliğini artırır.
IL-3	Tümör antijen sunumunu geliştirir.
IL-4	Eozinofil fonksiyonunu ve T hücre aktivasyonunu geliştirir.
IL-6	T hücresi ve B hücresi işlevini geliştirir; IL-6'nın inhibisyonunu ve lenfoproliferasyonu azaltır.
IL-7	T hücre işlevini geliştirir.
IL-10	Tümör antijen sunumunu inhibe eder.
IL-12	Anjiyogenezi inhibe eder.
IL-13	Viral neoplazmalara karşı sitotoksisiteyi inhibe eder.
IL-15	Sitotoksisiteyi artırır.
IL-18	Anjiyogenezi inhibe eder.
GM-CSF	Tümör antijen sunumunu geliştirir.
IFN-α	Tümör antijen sunumunu ve sitotoksisitesini arttırır.
IFN-γ	Tümör antijen sunumunu ve sitotoksisitesini arttırır.
TNF-α	Tümör hücre apoptozunu indükler; endotel ve granülositleri aktive eder.
TRAIL	Tümör hücre apoptozunu indükler.
FLT3 ligand	DC ve NK hücre fonksiyonunu uyarır.
Lymphotactin	T hücresi alımını geliştirir.
TGF-β	T hücre efektör fonksiyonunu inhibe eder.

T hücresi büyüme faktörü olan IL-2, kanser immünoterapisinde kullanılan bir sitokindir. IL-2, 1983'te klinik deneylerde kullanılmaya başlanmış, metastatik kanserli hastalara yüksek miktarda uygulanmış ve tümör küçülmesinde umut verici sonuçlar alınmıştır. FDA, IL-2'yi 1991 yılında metastatik böbrek kanseri, 1998 yılında metastatik melanom tedavisinde kullanılmak üzere onaylamıştır (Dobosz ve Dzieciątkowski, 2019). IL-2 bazı kanser tedavilerinde etkinliği arttırmak için kemoterapi, diğer sitokinler, peptit aşıları ve mAb'ler ile kombine olarak kullanılabilir. Örneğin böbrek kanserli hastalarda IL-2 ile

kombine edilen IFN-α, ilerlemiş melanomlu hastalarda IL-2 ile kombine edilen gp100 peptit aşısı terapötik etkinlikte önemli bir artış sağlamıştır (Papaioannou ve diğ., 2016).

İmmünoterapide umut vadeden diğer bir sitokin IFN-α'dır ve ilk olarak 1957'de keşfedilmiştir (Berraondo ve diğ. 2019), 1986 yılında lösemi tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (Waldmann, 2018; Riley ve diğ., 2019; Holder ve diğ., 2022). Yaşlanma ve apoptozu indükleyerek tümör hücrelerinin yok edilmesinde, DC olgunlaşmasının uyarılmasında ve T hücrelerinin sitotoksisitelerinin arttırılmasında etkilidir. Klinik araştırmalar yüksek dozlarda uygulanan IFN-α'nın bazı kanser türlerinde etkinliğini kanıtlamıştır (Zhang ve Zhang, 2020). IFN-α terapötik etkinliği arttırmak amacıyla kanser aşıları ile kombine olarak da kullanılır (Sambi ve diğ., 2019).

Klinik faydalarına rağmen sitokinlere karşı toleransın zayıf olması ve sitokinlerin yüksek sitotoksisite göstermesi monoterapi şeklinde kullanılmalarını güçleştirmektedir (Zhang ve Zhang, 2020). IFN-α ve IL-2 klinik olarak onaylanmış tek sitokin terapötikleridir (Holder ve diğ., 2022). Diğer kanser immünoterapi yöntemleri ile kombine kullanımlarının araştırmaları ise devam etmektedir (Şekil: 2.17), (Zhang ve Zhang, 2020).



Şekil 2.17: Sitokinlerin diğer kanser immünoterapi yöntemleri ile kombinasyonu (Berraondo ve diğ., 2019)

Mavi renk ile ifade edilen kısımda yer alan sitokinler immün sistemi uyarıcı etki gösteren sitokinlerdir, sarı ile ifade edilen yerde bulunan sitokinler immünosupresif sitokinlerdir. VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü (Vascular endithelial grawth factor), CSF: Koloni-uyarıcı faktör (Colony-stimulating factor).

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

Önemli bir sağlık sorunu olan ve oldukça geniş bir hastalık grubunu kapsayan kanser, tarih boyunca insanlığı etkilemiştir (Atıcı, 2007). Hanahan ve Weinberg (2011) yaptıkları çalışma ile aralarında immün sistemden kaçış maddesinin de bulunduğu, kanser hücrelerinin 10 temel özelliğini belirlemiştir, bu gelişme kanser tedavisinde kullanılacak ajanların geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır.

Kanser tedavisinde son yıllarda ön plana çıkan bir yöntem olan kanser immünoterapisinin geçmişi oldukça eski dönemlere dayanmaktadır. İmmün sistemin kanser ile savaşta kullanılabileceğine dair ilk sistemik çalışma 1891 yılında Dr.Coley tarafından yapılmış olup, bu çalışma her ne kadar umut vaat eden bir çalışma olsa da tekrarlanabilir sonuçların alınmaması gibi çeşitli nedenlerle geçerliliğini koruyamamıştır. Teknolojik gelişmeler ve yapılan çalışmalar ışığında kanser ve immün sistem arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması ile tedavide bağışıklık sistemini uyaran ajanların kullanılma fikri tekrar ön plana çıkmıştır (Rojas- Dom´ınguez ve diğ., 2021).

İmmün sistem vücuda giren patojenlere, vücutta oluşan anormal hücrelere ve moleküllere karşı direnç göstererek onları yok etmeye çalışan savunma hattıdır (Songu ve Katılmış, 2012). Kanser ve immün sistem arasında oldukça kompleks bir ilişki vardır. Bu ilişkiyi Lewis Thomas ve Frank Macfarlane Burnet 1959 yılında kanser immün gözetimi hipotezi (the cancer immunosurveillance hypothesis) ile açıklamaya çalışmıştır. Bilim dünyasında yaşanan çeşitli gelişmeler sonucunda kanser ve immün sistem ilişkisi eliminasyon, denge ve kaçış aşamalarından oluşan, dinamik bir süreci ifade eden, kanser immün-düzenleme (cancer immunoediting) kavramı ile açıklanmaktadır (Mittal ve diğ., 2014). Kanser immünoterapisi bu süreçte özellikle denge ve kaçış aşamaları arasındaki kısma odaklanır ve çözüm bulmaya çalışır (Rojas-Dom´ınguez ve diğ., 2021). Tümör hücreleri immün sistemden kaçmayı başarması kanser hastalığının klinik olarak saptanabilir hale gelmesiyle sonuçlanır (von Locquenghien ve diğ., 2021).

Kanser immünoterapisinde immün sistemin kanser hücrelerine karşı etkisini arttırmak amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Abbott ve Ustoyev, 2019). Bu tez çalışmasında kanser immünoterapisinde kullanılan yöntemler adoptif hücre tedavisi, monoklonal antikor tedavisi, immün kontrol noktası inhibitörleri, onkolitik virüs tedavisi, kanser aşıları ve sitokin tedavisi başlıkları altında incelenmiştir.

Adoptif hücre tedavisi hastadan alınan çeşitli bağışıklık hücresi elemanlarını bazı tekniklerle modifiye edip çoğaltarak veya sadece gerekli hücreleri çoğaltarak antitümör bağışıklığı canlandırmak için hastaya nakletme esasına dayanan bir transfüzyon tedavisidir (Pocaterra ve diğ., 2022). Bu çalışmada TIL tedavisi, TCR-T tedavisi, CAR-T tedavisi ve CAR-NK tedavisi başlıkları altında incelenmiştir.

mAb tedavisi, başarılı ve hızlı gelişen bir immünoterapi yöntemidir. mAb'ler belirli bir antijeni hedefleyen spesifik antikorlardır. Bu tedavinin monoterapi veya diğer kanser tedavi yöntemleriyle kombine olarak kullanımı mevcuttur. Georges Kohler ve Cesar Milstein tarafında 1975 yılında keşfedilen hibridoma teknolojisi mAb üretiminde dönüm noktası olmuştur. Günümüzde faj-gösterimi ve transgenik fare dahil olmak üzere mAb üretmenin çeşitli yolları mevcuttur (Kasap ve diğ., 2016).

İmmün sistemi uygun bağışıklık tepkisinin verilebilmesi için regüle eden birçok kontrol noktası mevcuttur (Kahveci ve Türkoğlu-Laçin, 2019; O'Donnell ve diğ., 2019). ICI'lar bu kontrol noktalarının sinyal iletimini inhibe ederek etki gösteren monoklanal IgG antikorlarıdır. ICI tedavisinde immün sistem üzerinde inhibitör etki gösteren kontrol noktarı inhibe edilip negatif bağışıklık düzeninin bozulmasıyla bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi hedeflenmektedir (Chhabra ve Kennedy, 2021). Kanser immünoterapisinde çeşitli kontrol noktalarını hedefleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada CTLA-4, PD-1 ve PD-L1 kontrol noktaları inhibitörleri incelenmiştir. James P. Allison ve Tasuku Honjo negatif bağışıklık düzenlemesinin inhibisyonu yoluyla kanserin tedavi edilebileceğini göstererek 2018 Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülünü almaya hak kazanmıştır.

Onkolitik virüs tedavisi kanser hücrelerini yok etmek için doğal veya tasarlanmış virüslerin kullanıldığı bir yöntemdir (Forkano ve diğ, 2017). FDA onaylı ilk ve tek onkolitik viral terapi ilacı olan Talimogene laherparepvec (Imlygic®), herpes simplex 1 virüsünün genetik modifikasyonu ile oluşturulmuştur. Umut verici sonuçlara rağmen aşılması gereken çeşitli sorunların olduğu onkolitik virüs tedavisinin diğer kanser tedavi yöntemleriyle kombine kullanımına dair çalışmalar devam etmektedir (Abd-Aziz ve Poh, 2021).

Kanser aşıları profilaktik ve terapötik olarak ikiye ayrılırlar. İnsan papilloma virüsü aşısı ve hepatit B aşısı FDA onaylı profilaktik aşılardır (Baykara, 2016; Dobosz ve Dzieciątkowski, 2019). Bu çalışmada terapötik kanser aşıları dört başlık altında incelenmiştir. FDA onaylı tek terapötik kanser aşısı olan Sipuleucel-T (Provenge®) bir DC aşısıdır. Kanser aşıları immün yanıtın antijen sunumu basamağını hedefleyerek tümör hücrelerini ortadan

kaldırmayı hedefler. Çeşitli kanser tedavi yöntemiyle kullanımları mevcuttur (Kimız Geboloğlu ve diğ., 2018).

Sitokinler düşük molekül ağırlıklı ve tümör çevresinde immün efektör hücreleri uyararak etki gösteren immünomodülatör ajanlardır (Parkin ve Cohen, 2001). İmmün sistem yanıtlarının hızlı iletilmesini sağlarlar. Klinik faydalarına rağmen sitokinlerin çeşitli yan etkileri monoterapi olarak kullanımı sınırlandırır. Diğer kanser tedavi yöntemleri ile kombine kullanımları araştırılmaktadır (Zhang ve Zhang, 2020).

Sonuç olarak, son yıllarda oldukça önemli ve hızlı gelişmelerin yaşandığı kanser immünoterapisi, hastanın immün sistemini güçlendirerek kanser hücrelerini bulmayı, yok etmeyi ve nüksünü önlemeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada kanser ve immün sistem arasındaki ilişki, kanser immünoterapisinin tarihi, kanser immünoterapisinde kullanılan yöntemler ve bu yöntemlerin etki mekanizmaları incelenmiştir. Monoterapi veya diğer kanser tedavi yöntemleriyle kombine uygulamaları mevcut olan kanser immünoterapisi, alanında oldukça umut vaat eden bir tedavi yöntemidir. Bununla beraber kanser immünoterapisinde aşılması, geliştirilmesi ve iyileştirilmesi gereken çeşitli durumlar mevcuttur.

KAYNAKLAR

ABBOTT, M., USTOYEV, Y., 2019, Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy, *In Seminars in Oncology Nursing* (Vol. 35, No. 5, p. 150923). WB Saunders.

ABD-AZİZ, N., POH, C.L., 2021, Development of oncolytic viruses for cancer therapy, *Translational Research*, 237, 98-123.

AKDENİZ, M., & YARDIMCI, B., 2016, Kanser Aşıları, *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 8(2), 59-69.

AKDOĞAN, M., YÖNTEM, M., 2018, Sitokinler, *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 36-45.

AKKIN, S., VARAN, G., BİLENSOY, E., 2021, A Review on Cancer Immunotherapy and Applications of Nanotechnology to Chemoimmunotherapy of Different Cancers, *Molecules*, 26(11), 3382.

ATICI, E., 2007, Tıp tarihinde kanser ve lösemi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 22(4), 197-204.

BARBAROS, M. B., DİKMEN, M., 2015, Kanser immünoterapisi, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 31(4), 177-182.

BERRAONDO, P., SANMAMED, M. F., OCHOA, M. C., ETXEBERRİA, I., AZNAR, M. A., PEREZ-GRACİA, J. L., RODRİGUEZ-RUİZ, M. E., PONZ-SARVİSE, M., CASTANON, E., MELEROe, I., 2019, Cytokines in clinical cancer immunotherapy, *British Journal of Cancer*, 120(1), 6-15.

BİLLİNGHAM, R. E., BRENT, L., MEDAWAR, P. B., 1956, Quantitative studies on tissue transplantation immunity. III. Actively acquired tolerance, Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, *Biological Sciences*, 357-414.

BURNET, M., 1957, Cancer—a biological approach: III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications, *British Medical Journal*, 1(5023), 841.

CHHABRA, N., KENNEDY, J., 2021, A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity II: Adoptive Cellular Therapies, Kinase Inhibitors, *Monoclonal Antibodies, and Oncolytic Viruses. Journal of Medical Toxicology*, 1-13.

COHN, Z. A., STEİNMAN, R. M., 1973, Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice, *Journal of Experimental Medicine*, *137*, 1142-62.

CAMPİLLO-DAVO, D., ANGUİLLE, S., LİON, E., 2021, Trial Watch: Adoptive TCR-Engineered T-Cell Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemi, *Cancers*, 13(18), 4519.

COUZİN-FRANKEL, J., 2013, Cancer Immunotherapy, *Science*, 324:1432–1433.

ÇOKMERT, S., ALTUN, Z., ÖZTOP, İ., Olgun, N., 2016, Kolorektal kanser ve immünoterapi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(3), 131-137.

DHİLLON, S., 2022, Tebentafusp: First Approval, *Drugs*, 1-8.

DOBOSZ, P., ve DZİECİATKOWSKİ, T., 2019, The intriguing history of cancer immunotherapy, *Frontiers in Immunology*, *10*, 2965.

DRANOFF, G., 2004, Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy, *Nature Reviews Cancer*, 4(1), 11-22.

DUNN, G. P., OLD, L. J., SCHREİBER, R. D., 2004, The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting, *Immunity*, 21(2), 137-148.

EKŞİ, Y.E., ŞANLIOĞLU, S., 2016, FDA Onaylı İlk Onkolitik Viral Terapi Ajanı Talimogene Laherparepvec' in Öyküsü, *Turkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics*, 1(2):80-9.

ERKAL, B., ÖRS, C. H., TAŞ, S. K., ERDOĞAN, N. B., ŞAMLI, A., & COŞKUNPINAR, E. (2018). Kanser Aşılarının İmmünoterapötik Açıdan Değerlendirilmesi, *İzlek Akademik Dergi*, 1(1), 1-11.

ESFAHANİ, K., ROUDAİA, L., BUHLAİGA, N. A., DEL RİNCON, S. V., PAPNEJA, N., Miller, W. H., 2020, A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future, *Current Oncology*, 27(s2), 87-97.

EVYAPAN, G., 2021, *Melanoma Hücre Hattında (B16F10) Bazı Kanser Kök Hücre Tiplerinin Kanserleşmedeki Rolü ile Antiparaziter Özellikteki Etken Maddelerin Hedgehog Sinyal Yolağı Üzerinden Kanserleşme Üzerine Etkilerinin Araştırılması*, Doktora, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

FARKONA, S., DİAMANDİS, E. P., BLASUTİG, I. M., 2016, Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?, *BMC Medicine*, 14(1), 1-18.

GİNEX, P. K., BRASSİL, K., ELY, B., 2017, Immunotherapy: Exploring the state of the science, *Clinical Journal of Oncology Nursing,* 21.

GÖK. Ö., ASLAN, A., 2019, Kişiye Özgü Geliştirilen Antijen Reseptörü ile Hücre Tedavisi (CAR-T), *Journal of the Institute of Science and Technology*, 9(4), 2235-2245.

GRAHAM, J. B., GRAHAM, R. M., 1959, The effect of vaccine on cancer patients, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 24(5), 535.

GUİLLEREY, C., HUNTİNGTON, N. D., SMYTH, M. J., 2016, Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy, *Nature Immunology*, 17(9), 1025-1036.

GUO, Z. S., 2018, The 2018 Nobel Prize in medicine goes to cancer immunotherapy, *BMC Cancer,* 18(1), 1-2.

HAİTZ, K., KHOSRAVİ, H., LİN, J. Y., MENGE, T., NAMBUDİRİ, V. E., 2020, Review of talimogene laherparepvec: A first-in-class oncolytic viral treatment of advanced melanoma, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(1), 189-196.

HANAHAN, D., WEİNBERG, R. A., 2011, Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell,* 144(5), 646-674.

HASBAL, G., 2019, *Setuksimab ve bazı hidrolize iridoitler ile AKT1 ve CTNNB1 varyasyonlarının kolorektal kanser tedavisi üzerine olan etkilerinin in vitro incelenmesi*, Doktora, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

HAYES, C., 2021, Cellular immunotherapies for cancer, *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, *190*(1), 41-57.

HE, Q., LİU, Z., LİU, Z., LAİ, Y., ZHOU, X., WENG, J., 2019, TCR-like antibodies in cancer immunotherapy, *Journal of Hematology & Oncology*, 12(1), 1-13.

HOLDER, P. G., LİM, S. A., HUANG, C. S., SHARMA, P., DAGDAS, Y., BULUTOĞLU, B., SOCKOLOSKY, J. T., 2022, Engineering interferons and interleukins for cancer immunotherapy, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 114112.

HUCKS, G., RHEİNGOLD, S. R., 2019, The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL, *Blood Cancer Journal*, 9(2), 1-9.

IGARASHİ, Y., SASADA, T., 2020, Cancer vaccines: toward the next breakthrough in cancer immunotherapy, *Journal of Immunology Research*, 2020.

ISAACS, A., LİNDENMANN, J., 1957a, Virus interference. I. The interferon, *Proceedings of the Royal Society London B-Biological Sciences*, *147*(927), 258-67.

ISAACS, A., LİNDENMANN, J., VALENTİNE, R. C., 1957b, Virus interference. II. Some properties of interferon*, Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences*, 147(927), 268-273.

JERNE, N. K., 1955, The natural-selection theory of antibody formation, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 41(11), 849.

JUNE, C. H., 2007, Principles of adoptive T cell cancer therapy, *The Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1204-1212.

KAHVECİ, K., TÜRKOĞLU, M., 2020, İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri Ctla-4 ve Pd-1/Pd-l1'in İmmünoterapideki Yeri, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 210-218.

KANTOFF, P. W., HİGANO, C. S., SHORE, N. D., BERGER, E. R., SMALL, E. J., PENSON, D. F., SCHELLMMER, P. F., 2010, Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer*, New England Journal of Medicine*, 363(5), 411-422.

KASAP, M., AKPINAR, G., KARADENİZLİ, 2016, A. Monoklonal Antikor Teknolojisinin Dünü, Bugünü Ve Geleceği, *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(1), 6-14.

KİESSLİNG, R., KLEİN, E., WİGZELL, H., 1975, „Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype, *European Journal of Immunology*, 5(2), 112-117.

KİMIZ-GEBOLOGLU, I., GULCE-IZ, S., BİRAY-AVCİ, C., 2018, Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy, *Molecular Biology Reports*, 45(6), 2935-2940.

KOROBEİNİKOV, A., STARKOV, K. E., VALLE, P. A., 2017, Modeling cancer evolution: evolutionary escape under immune system control, *In Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 811, No. 1, p. 012004), IOP Publishing.

LANDSTEİNER, K., 2004, Über Agglutinationserscheinungen Normalen Menschlichen Blutes (On Agglutination Phenomena of Normal Human Blood), *Landmarks in Medical Genetics: Classic Papers with Commentaries,* (51), 112.

LEACH, D. R., KRUMMEL, M. F., ALLİSON, J. P., 1996, Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade, *Science*, 271(5256), 1734-1736.

LEE, S., MARGOLİN, K., 2011, Cytokines in cancer immunotherapy, *Cancers*, 3(4), 3856-3893.

LİU, M., GUO, F., 2018, Recent updates on cancer immunotherapy, *Precision Clinical Medicine*, 1(2), 65-74.

LİSİ, L., LACAL, P. M., MARTİRE, M., NAVARRA, P., GRAZİANİ, G., 2022, Clinical experience with CTLA-4 blockade for cancer immunotherapy: From the monospecific monoclonal antibody ipilimumab to probodies and bispecific molecules targeting the tumor microenvironment, *Pharmacological Research*, 175, 105997.

MANSH, M., 2011, Ipilimumab and cancer immunotherapy: a new hope for advanced stage melanoma, *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(4), 381.

MİAO, L., ZHANG, Y., HUANG, L., 2021, mRNA vaccine for cancer immunotherapy, *Molecular Cancer*, 20(1), 1-23.

MİLLER, J., MİTCHELL, G. F., WEİSS, N. S., 1967, Cellular basis of the immunological defects in thymectomized mice, *Nature*, 214(5092), 992-997.

MİTTAL, D., GUBİN, M. M., SCHREİBER, R. D., SMYTH, M. J., 2014, New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape, *Current Opinion in Immunology*, 27, 16-25.

MORSE, M. A., GWİN, W. R., MİTCHELL, D. A., 2021, Vaccine therapies for cancer: then and now, *Targeted Oncology*, 16(2), 121-152.

MUSOLİNO, A., NALDİ, N., BORTESİ, B., PEZZUOLO, D., CAPELLETTİ, M., MİSSALE, G., LACCACUE, D., ZERBİNİ, A., CAMİSA, R., BİSAGNİ, G., NERİ, T. M., ARDİZZONİ, A., 2008, Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 26(11).

NARENDRA, B. L., REDDY, K. E., SHANTİKUMAR, S., RAMAKRİSHNA, S., 2013, Immune system: a double-edged sword in cancer, *Inflammation Research*, 62(9), 823-834.

NİE, W., FAN, W., JİANG, A., WU, G., LİU, H., HUANG, L. L., XİE, H. Y., 2021, Natural killer cell-derived extracellular vesicle significantly enhanced adoptive T cell therapy against solid tumors via versatilely immunomodulatory coordination, *Science China Chemistry,* 64(11), 1999-2009.

O'DONNELL, J. S., TENG, M. W., SMYTH, M. J., 2019, Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(3), 151-167.

OİSETH, S. J., AZİZ, M. S., 2017, Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead, *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 3, 250-261.

OLD L.J, CLARKE D.A, BENACERRAF B., 1959, Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the Mouse, *Nature*, 184:291-2.

ONUR, E., NALBANTSOY, A., KIŞLA, D., 2018, İmmünoterapi ve propolisin kanser immünoterapisinde kullanım potansiyeli, *Food and Health*, 4(4), 231-246.

ÖZLÜK, A. A., OYTUN, M. G., GÜNENÇ, D., 2017, Kanser immünoterapisi, *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*, 2(1), 21-23.

PAPAİOANNOU, N. E., BENİATA, O. V., VİTSOS, P., TSİTSİLONİS, O., SAMARA, P., 2016, Harnessing the immune system to improve cancer therapy, *Annals of Translational Medicine*, 4(14).

PARKİN, J., COHEN, B., 2001, An overview of the immune system, *The Lancet*, 357(9270), 1777-1789.

POCATERRA, A., CATUCCİ, M., MONDİNO, A., 2022, Adoptive T cell therapy of solid tumors: time to team up with immunogenic chemo/radiotherapy, *Current Opinion in Immunology*, 74, 53-59.

PREHN, R. T., MAİN, M., 1957, Immunity to Methylcholanthrene-In, *Journal*, 18(6), 769.

QİU, S. Q., WAAİJER, S. J., ZWAGER, M. C., de VRİES, E. G., VAN DER VEGT, B., SCHRÖDER, C. P., 2018, Tumor-associated macrophages in breast cancer: Innocent bystander or important player?, *Cancer Treatment Reviews*, 70, 178-189.

RİLEY, R. S., JUNE, C. H., LANGER, R., MİTCHELL, M. J., 2019, Delivery technologies for cancer immunotherapy, *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(3), 175-196.

RİNGQUİST, R., GHOSBAL, D., JAİN, R., ROY, K., 2021, Understanding and improving cellular immunotherapies against cancer: From cell-manufacturing to tumor-immune models, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 179, 114003.

ROJAS-DOMİNGUEZ, A., ARROYO-DUARTE, R., RİNCON-VİEYRA, F., ALVARADO, M., 2021, Modeling Cancer Immunoediting in Tumor Microenvironment with System Characterization through the Ising-model Hamiltonian.

SALEM, M. L., SALMAN, S., BARNAWİ, I. O., 2021, Brief in vitro IL-12 conditioning of CD8+ T Cells for anticancer adoptive T cell therapy, *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 1-9.

SAMBİ, M., BAGHERİ, L., M. R. SZEWCZUK, "Current challenges in cancer immunotherapy: Multimodal approaches to improve efficacy and patient response rates", *Journal of Oncology*. 2019, doi: 10.1155/2019/4508794.

SARUHAN, B. G., DERELİ, S., 2014, Lenfosit Çeşitleri ve İmmun Sistemdeki Görevleri, *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi,* (1), 41-48.

SENGSAYADETH, S., SAVANİ, B. N., OLUWOLE, O., Dholaria, B., 2022, Overview of approved CAR-T therapies, ongoing clinical trials, and its impact on clinical practice, *EJHaem*, 3, 6-10.

SHOCKLEY, A., RESİDENT, O. P., CHARLESTON, S. C., DAVİS, J., 2022, Feature: B-Cell Maturation Antigen Targeting CAR T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, *Hematology/Oncology Pharmacy Association,* (1), 2-11

Sİ, Y., MELKONİAN, A. L., CURRY, K. C., XU, Y., TİDWELL, M., LİU, M., ZAKY, A. F., LİU, X. M., 2021, Monoclonal antibody-based cancer therapies, *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 30, 301-307.

SMYTH, M. J., TENG, M. V. L., 2018, "2018 Nobel Prize in physiology or medicine," *Clinical and Translational Immunology,* doi: 10.1002/cti2.1041.

SONGU, M., KATILMIŞ, H., 2012, Enfeksiyondan korunma ve immün sistem, *Journal of Medical Updates*, 2(1), 31-42.

SOUTHAM, C. M., BRUNSCHWİG, A., LEVİN, A. G., DİZON, Q. S., 1966, Effect of leukocytes on transplantability of human cancer, *Cancer*, 19(11), 1743-1753.

SOUZA-FONSECA-GUİMARAES, F., CURSONS, J., HUNTİNGTON, N. D., 2019, The emergence of natural killer cells as a major target in cancer immunotherapy, *Trends in Immunology*, 40(2), 142-158.

STEWART, D. A., YANG, Y., MAKOWSKİ, L., TROESTER, M. A., 2012, Basal-like breast cancer cells induce phenotypic and genomic changes in macrophages, *Molecular Cancer Research*, 10(6), 727-738.

SÜRSAL, N., YILDIZ, K., 2017, Farklı yönleriyle NETosis, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi,* 74(4), 351-360.

SWANN, J. B., SMYTH, M. J., 2007, Immune surveillance of tumors, *The Journal of Clinical Investigation,* 117(5), 1137-1146.

ŞAKALAR, Ç., İZGİ, K., CANATAN, H., 2013, Kanser immün terapi ve monoklonal antikorlar, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 27(2), 105-110.

TAN, S., Lİ, D., ZHU, X., 2020, Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 124, 109821.

TAVAKOLİ, F., SARTAKHTİ, J. S., MANSHAEİ, M. H., BASANTA, D., 2020, Cancer immunoediting: A game theoretical approach, *In Silico Biology*, (Preprint), 1-12.

VALENTİNUZZİ, D., JERAJ, R., 2020, Computational modelling of modern cancer immunotherapy, *Physics in Medicine & Biology*.

VAN DER BRUGGEN, P., TRAVERSARİ, C., CHOMEZ, P., LURQUİN, C., DE PLAEN, E., E., VAN DEN EYNDE B., KNUTH A., BOON T. A., 1991, gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma, *Science*, 254, 1643-1647.

VİVİER, E., ARTİS, D., COLONNA, M., DİEFENBACH, A., Dİ SANTO, J. P., EBERL, G., SHİGEO, S., RİCHARD, M., MCKENZİE, N.J.A., MEBİUS, E.R., POWRİE, F, SPİTS, H., 2018, Innate lymphoid cells: 10 years on, *Cell,* 174(5), 1054-1066.

WAGNER, M., KOYASU, S., 2019, Cancer immunoediting by innate lymphoid cells, *Trends in Immunology*, 40(5), 415-430.

WALDMANN, T. A., 2018, Cytokines in cancer immunotherapy, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(12), a028472.

WANG, W., JİANG, J., WU, C., 2020, CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects, *Cancer Letters*, 472, 175-180.

VON LOCQUENGHİEN, M., ROZALEN, C., CELİA-TERRASSA, T., 2021, Interferons in cancer immunoediting: sculpting metastasis and immunotherapy response, *The Journal of Clinical Investigation*, 131(1).

WEİNBERG, R. A., HANAHAN, D., 2000, The hallmarks of cancer, *Cell*, 100(1), 57-70.

YALÇIN, B., 2013, Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi, *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*.

YEŞİLYURT, E., FİDAN, I., 2011, Dendritik Hücreler ve Enfeksiyonlardaki Rolü, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 41(3), 91-102.

ZHANG, Y., ZHANG, Z., 2020, The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications, *Cellular & Molecular Immunology*, 17(8), 807-821.

ZANG, X., 2018, 2018 Nobel Prize in medicine awarded to cancer immunotherapy: Immune checkpoint blockade–A personal account, *Genes & Diseases*, 5(4), 302.

ZAREZADEH MEHRABADİ, A., ROOZBAHANİ, F., RANJBAR, R., FARZANEHPOUR, M., SHAHRİARY, A., DOROSTKAR, R., ESMAEİLİ GOUVARCHİN GHALEH, H., 2022, Overview of the pre-clinical and clinical studies about the use of CAR-T cell therapy of cancer combined with oncolytic viruses, *World Journal of Surgical Oncology*, 20(1), 1-10.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Emine Gül	**Soyadı**	KELEŞ
Doğum Yeri	Mersin	**Doğum Tarihi**	17.08.1995
Uyruğu	T.C.	**TC. Kimlik No.**	11111111111
E-mail	e.keles.1@ogr.iu.edu.tr	**Tel.**	11111111111

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Lise	Mehmet Adnan Özçelik Anadolu Lisesi	2013

Yabancı Dil

	Okuduğunu Anlama*	**Konuşma***	**Yazma***	**YDS puanı**	**(Diğer) Puan**
İngilizce	İyi	Orta	Orta		68,75
Almanca	Zayıf	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Word	İyi
Microsoft Powerpoint	İyi
Microsoft Excel	Orta

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yoga yapmak, yüzmek, puzzle yapmak, okumak