

NK Hücre Alloreaktivitesinde İmmün Kontrol Noktaları

Doç. Dr. Çağman TAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji Anabilim Dalı

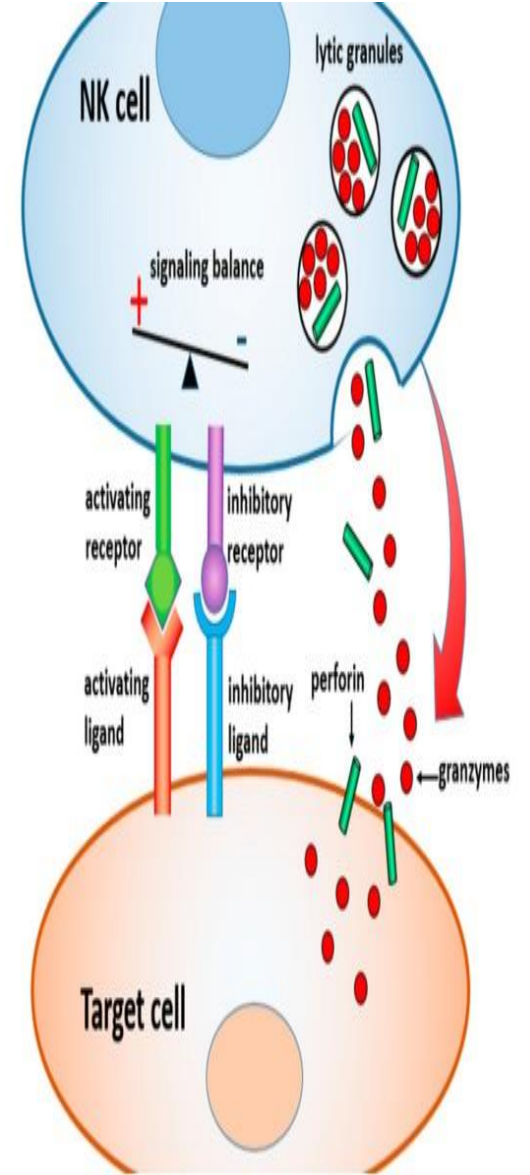
9. Ulusal Transplantasyon İmmünolojisi ve Genetiği Kongresi
18-21 Nisan 2024

Sunum

- ❖ **NK Hücreleri ve Alloreaktivite**
- ❖ **İmmün Kontrol Noktaları**
- ❖ **NK Hücre Alloreaktivitesinde Önemli Moleküler Etkileşimler**
- ❖ **İmmün Kontrol Noktalarının Bloke Edilmesinin Etkisi**
- ❖ **Take Home Messages**

NK Hücre Alloreaktivitesi

- ❖ Alloreaktivite, "allogeneic" (farklı genetik kökene sahip) hücrelere karşı yanıt verme yeteneği anlamına gelir.
- ❖ Alloreaktivite, NK hücrelerinin temel bir özelliğidir ve genellikle vücudun kendi hücrelerini ve yabancı hücreleri ayırt etme yeteneğine dayanır.
- ❖ Alloreaktivite, solid organ ve doku transplantasyonunda allojenik hücrelerin transferi ile ilişkilidir; alıcı immün sistemi, allogreft hücrelerini yabancı olarak tanır ve bunlara karşı bir immün yanıt başlatır.

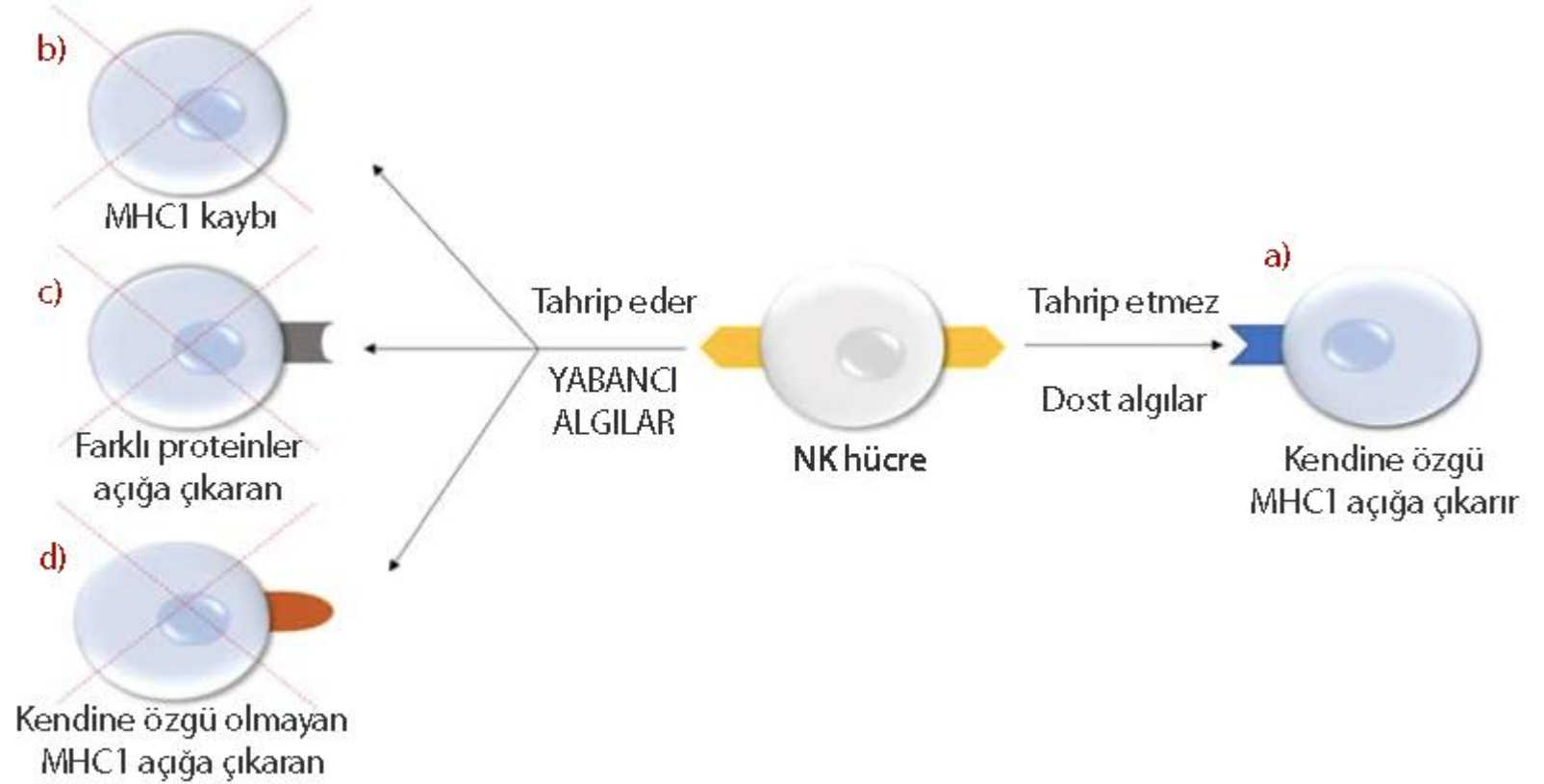


NK HÜCRELERİ NASIL AKTİVE OLUR?

MHC-I molekülü
sergilenmemektedir

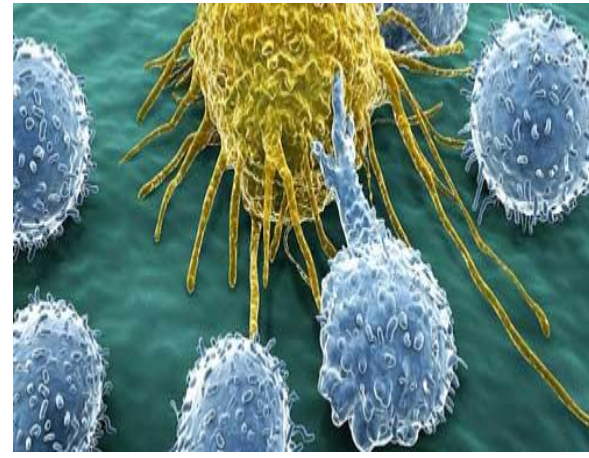
Stresli hücre: Değiştirilmiş MHC-I
veya stres kaynaklı moleküller
sergilediğinde NK hücreleri
tarafından tanınarak yok edilir.

Yabancı MHC-I sergiler ve NK
hücrelerinin sitotoksik
mekanizmalarını uyarır.



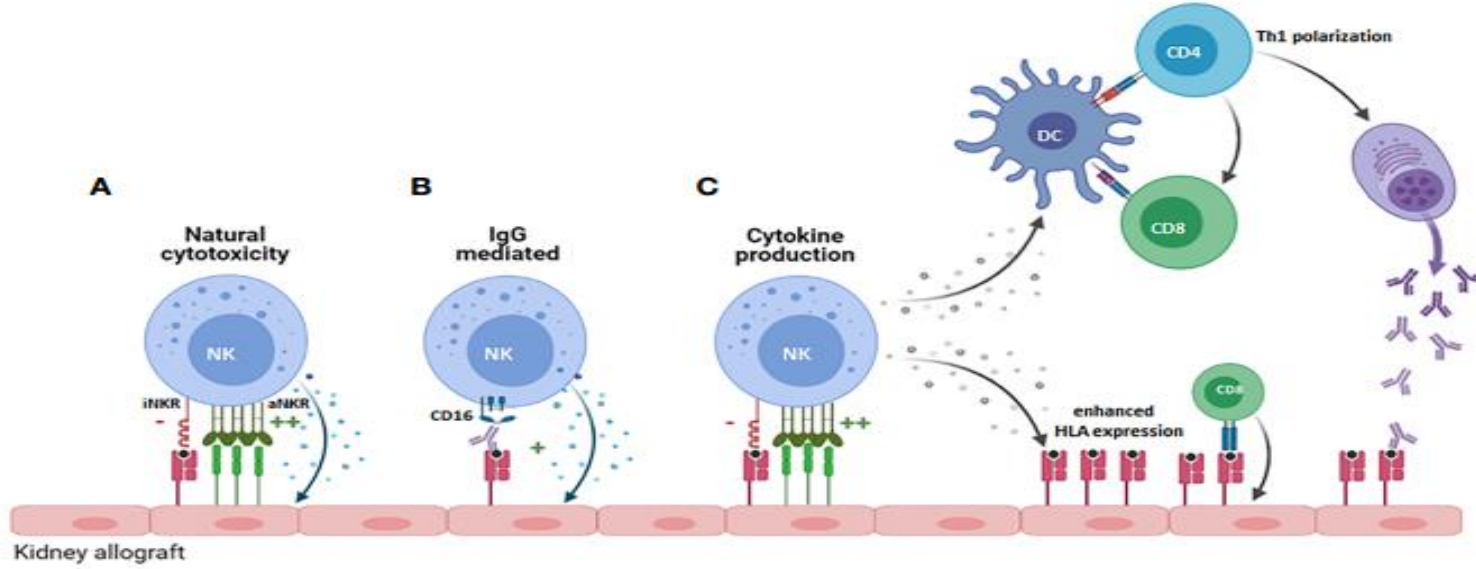
NK hücresi MHC-I
molekülünü tanır hedef
hücreyi yok edilmez

NK Hücre Alloreaktivitesinin Önemi



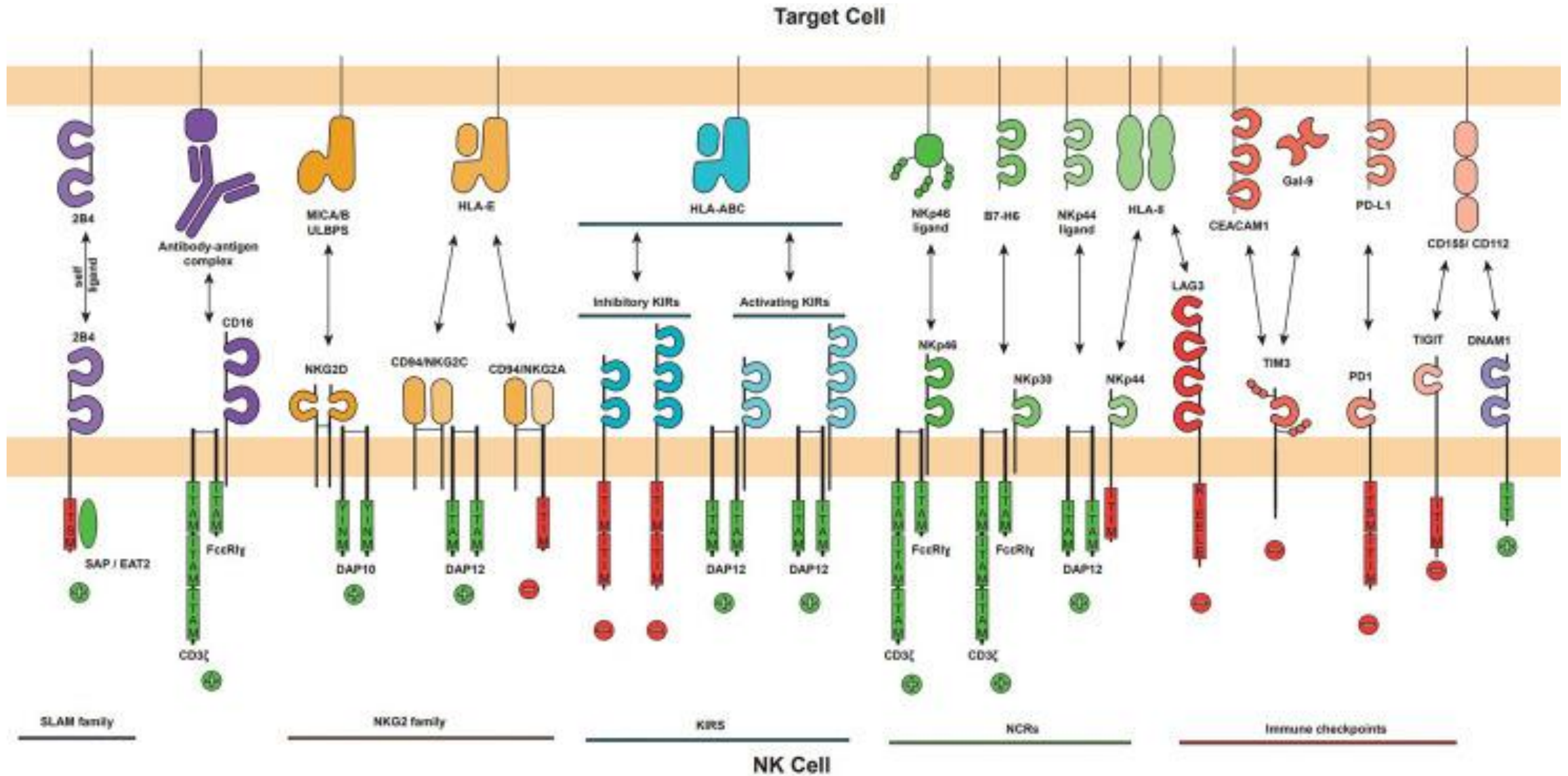
- Allogreft reddi, solid organ ve doku transplantasyonu alanında önemli bir sorundur ve allogreftin immün sistem tarafından reddedilmesi, nakil başarısını olumsuz yönde etkilemektedir.
- NK hücreleri, allogreft reddinde giderek daha fazla önem kazanan bir rol oynamaktadır.
- Bu hücreler, allogreft dokularında artan oranda ifade edilen stresle ilişkili veya virüsle ilişkili aktivasyon ligandlarını tanıyarak doğrudan sitotoksikite aracılığıyla allogreft hücrelerine saldırabilirler.

NK hücrelerinin allogreft reddindeki rolü



- (A) Allogreftin hücresel stres veya virüsle ilişkili aktivasyon ligandlarını artan derecede ifade eden hücrelere doğrudan sitotoksiste aracılığıyla.
- (B) NK hücreesindeki CD16'nın anti-HLA antikorlarına bağlanarak antikor bağımlı hücresel sitotoksiste yoluyla.
- (C) IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler üreterek ;
- ❖ CD4+ hücrelerin Th1 polarizasyonunu,
 - ❖ Allogrefte karşı yönlendirilen CD8+ T hücrelerinin hazırlanmasını ve aktivasyonunu
 - ❖ Patojenik IgG antikorlarının B hücre üretimini uyararak allogrefte karşı alerjik reaksiyonun oluşmasına katkıda bulunur.

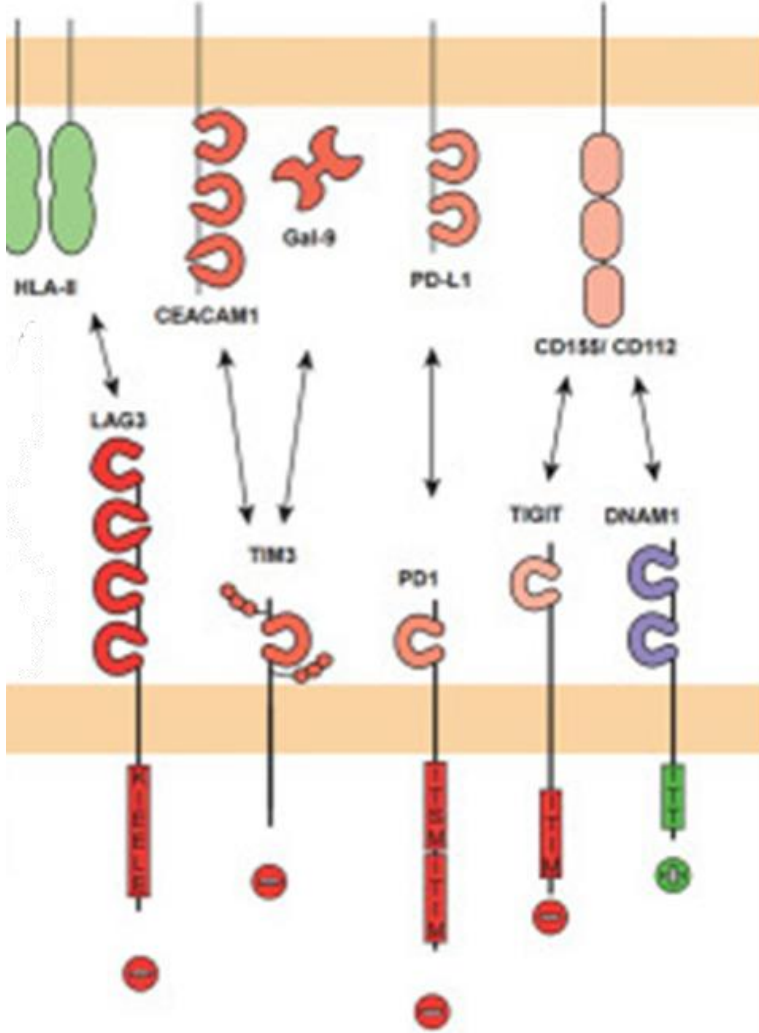
NK HÜCRESİ



- ❖ NK hücrelerinde, MHC sınıf I molekülleri için spesifik inhibisyon reseptörlerinin keşfinden sonra, NK hücrelerinin tümör veya virüs enfekte olmuş hücreleri öldürme mekanizması açıklığa kavuşturulmuş gibi görünmüştü!
 - ❖ NK hücreleri, MHC sınıf I moleküllerini kaybetmiş veya düşük düzeyde ifade eden hedef hücreleri öldürecekti?
- ❖ Ancak, daha karmaşık bir senaryo son zamanlarda ortaya çıktı.
- ❖ Belirli NK hücreleri uyarıcı reseptörleri yetersiz miktarlarda ifade edebilir ve hedef hücrelerde bu tür reseptörlerin ligandları eksik olabilirdi.
- ❖ Bu nedenle, NK hücrelerinin aktivasyonunun ve potansiyel olarak zararlı fonksiyonlarının farklı kontrol noktaları tarafından düzenlendiği tespit edilmiştir.



NK İMMÜN KONTROL NOKTALARI

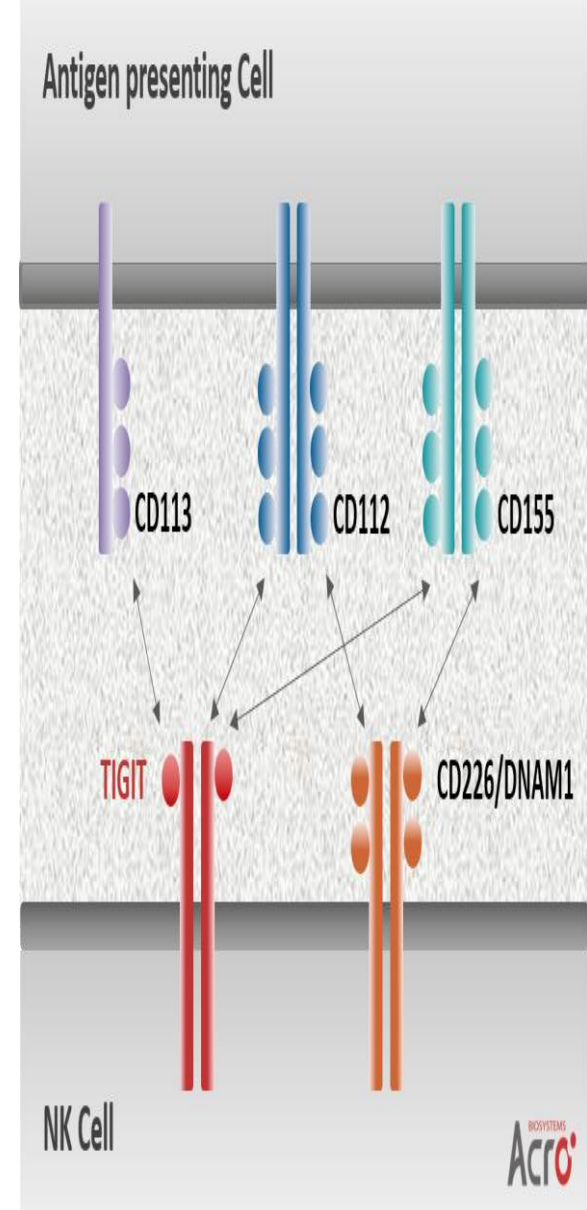


İMMÜN KONTROL NOKTALARI

- ❖ HLA-B ↔ LAG3
- ❖ CEACAM1/GAL9 ↔ TIM3
- ❖ PD-L1 ↔ PD1
- ❖ CD155/CD112 ↔ TIGIT
- ❖ CD155/CD112 ↔ DNAM1

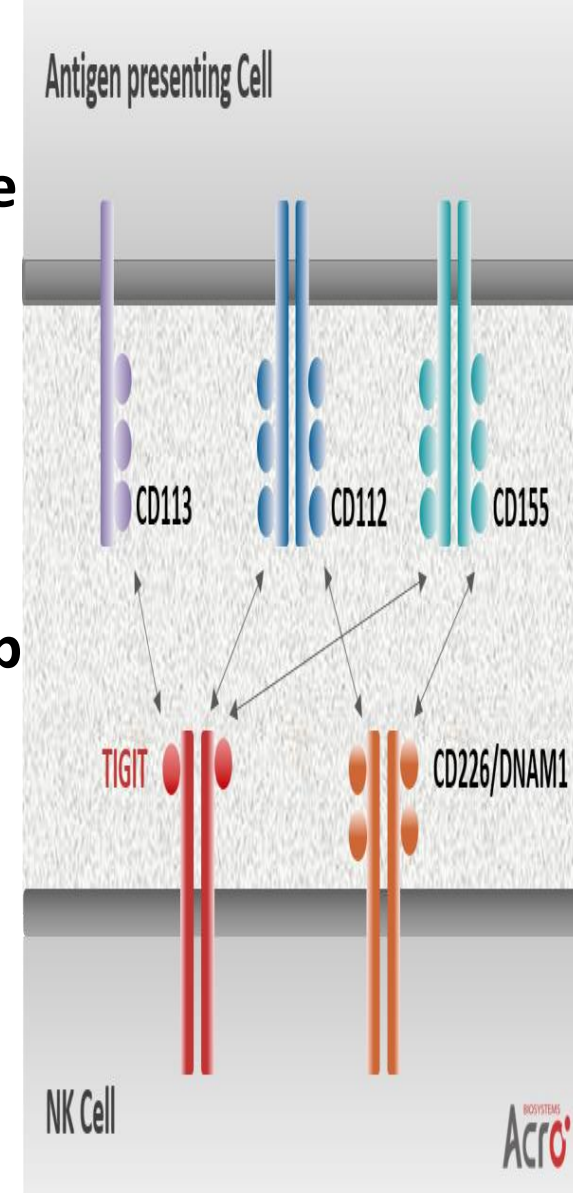
CD155/CD112-DNAM1

- ❖ CD155 (Cluster of Differentiation 155) ve CD112 (Cluster of Differentiation 112), hedef hücreler üzerinde bulunan ligandlardır.
- ❖ DNAM1 (DNAX Accessory Molecule-1), NK hücrelerinde bulunan bir aktive edici reseptördür.
- ❖ CD155/CD112-DNAM1 etkileşimi, NK hücrelerinin hedef hücrelerine bağlanmasını ve aktivasyonunu artırır.
- ❖ DNAM1, NK hücrelerinin hedef hücrelerini tanımasını kolaylaştırarak, immün sisteminin patojenleri ve kanser hücrelerini tanımasına ve yok etmesine yardımcı olur.
- ❖ Bu şekilde, CD155/CD112-DNAM1 etkileşimi, NK hücrelerinin hedef hücrelere saldırma yeteneğini artırarak bağışıklık yanıtını güçlendirir ve immün aktivasyonu destekler.



CD155/CD112-TIGIT

- ❖ TIGIT (T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM domains), T hücrelerinde bulunan bir inhibe edici reseptördür.
- ❖ CD155/CD112-TIGIT etkileşimi, T hücre aktivasyonunu baskılar.
- ❖ Bu immün kontrol noktaları ve ligandları, bağışıklık sisteminin aktivasyonunu düzenleyerek, aşırı immün yanıtı önleyebilir ve immün toleransı artırabilir.
- ❖ Bu şekilde, doku uyumsuzluklarına ve allogreft reddine karşı koruyucu rol oynarlar.



PD-L1 ↔ PD1

- ❖ NK hücre alloreaktivitesinde rol oynayan reseptörler ve ligandlar arasında PD-L1-PD1 de bulunmaktadır.
- ❖ PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), hedef hücreler üzerinde bulunan bir ligandır.
- ❖ PD1 (Programmed Death-1), T hücrelerinde bulunan bir inhibe edici reseptördür.
- ❖ PD-L1-PD1 etkileşimi, T hücre aktivasyonunu baskılayarak immün toleransı artırabilir.
- ❖ Bu reseptör ve ligandı, NK hücrelerinin allogreft hücrelerine saldırmasını düzenleyen önemli immün kontrol noktasıdır.

Diğer İmmün Kontrol Noktaları

1.HLA B LAG3:

HLA-B, insanlarda bulunan bir HLA (insan lökosit antijeni) sınıf I molekülüdür.

LAG3 (Lymphocyte-activation gene 3), T hücrelerinde bulunan bir inhibe edici reseptördür.

HLA-B-LAG3 etkileşimi, T hücre aktivasyonunu baskılayarak immün toleransı artırır.

2.CEACAM1/GAL9 TIM3:

CEACAM1 (Carcinoembryonic Antigen Cell Adhesion Molecule 1) ve GAL9 (Galectin-9), T hücrelerinde bulunan inhibe edici reseptörlerdir.

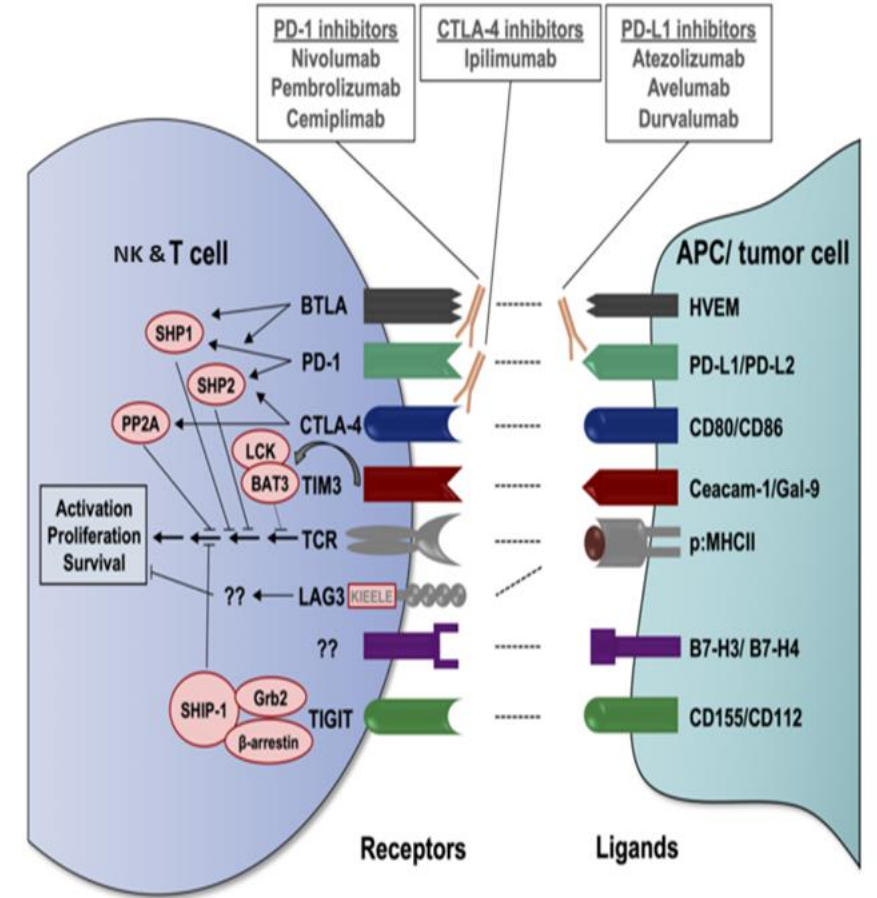
TIM3 (T cell Immunoglobulin and Mucin domain-containing protein 3), aktivasyon durumundaki T hücrelerinde bulunan bir inhibe edici reseptördür.

CEACAM1/GAL9-TIM3 etkileşimi, T hücre aktivasyonunu baskılayarak immün toleransı artırabilir.

Bunlar, NK hücre alloreaktivitesinde doğrudan bir rol oynamazlar, ancak bağışıklık sistemi tarafından genel olarak immün toleransı veya aktivasyonu düzenleyebilirler.

Allojenik Hematopoetik Hücre Transplantasyonu Sonrası Relapsta İmmün Kontrol Noktalarının Rolü

- Allojenik kök hücre transplantasyonu (allo-HCT) sonrası greft-versus-lösemi etkisinden kaçmak için bir potansiyel mekanizma, allojenik T veya NK hücrelerinin yüzeyindeki inhibisyon reseptörlerinin (PD-1, CTLA-4, TIM3 ve diğerleri) etkileşimi yoluyla allojenik T veya NK hücrelerinin inhibisyonudur.
- Son yıllarda, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT ve BTLA gibi immün kontrol noktaları tanımlanmıştır, ancak bunlarla sınırlı olmadığını bilmekteyiz.



Allojenik Hematopoetik Hücre Transplantasyonu Sonrası Hematolojik Malignitelere İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü Tedavisinin Seçilmiş Klinik Çalışmaları

References	Intervention	Study population	Study type	Outcome
Herbaux et al. (62)	Nivolumab (q2w, 3 mg/kg)	HL relapsed after allo-HCT ($n = 20$)	Retrospective study	ORR/CR/PR = 95/42/52% 12 month PFS/OS = 58.2/78.7%
Haverkos et al. (63)	Nivolumab (q2w, 3 mg/kg): $n = 28$ Pembrolizumab (q3w, 200 mg): $n = 3$	Lymphoma relapsed after allo-HCT ($n = 31$) HL: $n = 29$; FL + HL: $n = 1$; transformed FL: $n = 1$	Retrospective study	ORR/CR/PR = 77/50/27% Median PFS/OS = 19 months/not reached
Davids et al. (64, 65)	Ipilimumab (q3w) 3 mg/kg: $n = 6$ 5 mg/kg: $n = 15$ 10 mg/kg: $n = 22$	Hematological malignancies relapsed after allo-HCT ($n = 43$) AML: $n = 18$; HL: $n = 7$; NHL: $n = 5$; CLL: $n = 3$; MM: $n = 3$; MDS: $n = 3$; ALL: $n = 2$; MPN: $n = 1$; CMML: $n = 1$	Phase I/Ib	3 mg/kg: no response 5 mg/kg: ORR/CR/PR = 23/0/23% median PFS/OS = 3.4/7 months 10 mg/kg: ORR/CR/PR = 32/23/9% median PFS/OS = 9.4/28.3 months
Khouri et al. (66)	Lenalidomide (10 mg/day for 21 days) + Ipilimumab (3 mg/kg, single dose) Repeated for 2 cycles	Lymphoid malignancies relapsed after allo-HCT ($n = 19$) MCL: $n = 3$; CLL: $n = 2$; FL: $n = 2$; THL: $n = 1$; DLBCL: $n = 1$; ALCL: $n = 1$	Phase II	ORR/CR/PR = 70/40/30% 90% OS at median follow-up of 20.5 months
Holderried et al. (67)	Ipilimumab ($n = 10$) Nivolumab ($n = 5$) Nivolumab + DLI ($n = 5$) Nivolumab + Ipilimumab ($n = 1$)	Hematological malignancies relapsed after allo-HCT ($n = 21$) MDS/AML: $n = 12$; NHL: $n = 5$; ALL: $n = 2$; MF: $n = 2$	Retrospective study	Overall ORR/CR/PR = 43/14/29% Ipilimumab: ORR = 20% Nivolumab: ORR = 40% Nivolumab + DLI: ORR = 80% Overall median OS = 79 days Ipilimumab: median OS = 39 days Nivolumab ($\pm$ DLI): median OS = 282 days
Kline et al. (68)	Pembrolizumab (q3w, 200 mg)	Hematological malignancies relapsed after allo-HCT Interim analysis ($n = 11$) AML: $n = 8$; DLBCL: $n = 2$; HL: $n = 1$ Planned $n = 26$	Phase I	ORR/CR/PR = 29/29/0% (CR reached in 1 DLBCL and 1 HL patient)
Davids et al. (69)	Nivolumab (q2w) 1 mg/kg: $n = 6$ 0.5 mg/kg: $n = 22$	Hematological malignancies relapsed after allo-HCT ($n = 28$) AML: $n = 10$; MDS: $n = 7$; HL: $n = 5$; NHL: $n = 3$; CLL: $n = 1$; CMML: $n = 1$; Leukemia NOS: $n = 1$	Phase I/Ib	1 mg/kg: ORR/CR/PR = 50/17/33% 0.5 mg/kg: ORR/CR/PR = 23/0/23% median PFS/OS = 3.7/21.4 months

ALCL, anaplastic large T-cell lymphoma; allo-HCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CR, complete remission; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; DLI, donor lymphocyte infusion; FL, follicular lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; MDS, myelodysplastic syndrome; MF, myelofibrosis; MM, multiple myeloma; MPN, myeloproliferative neoplasm; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NOS, not otherwise specified; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial remission; THL, triple-hit lymphoma.

HLA-G İMMÜN KONTROL NOKTASI

- ❖ HLA-G, bir fetusu annesinin bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesine karşı koruma sağlayan ilk olarak bilinen bir moleküldür, bu nedenle fetal-maternal toleransa kritik olarak katkıda bulunur.
- ❖ HLA-G, zar üzerinde veya çözünür olarak, bağışıklık hücrelerindeki (NK, T, B, monositler/dendritik hücreler) inhibisyon reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanır, bu etkici fonksiyonların işlevlerini engeller ve böylece bağışıklık inhibisyonunu indükler.
- ❖ Dolayısıyla HLA-G işlevi, bir fetüs veya nakil tarafından ifade edildiğinde rejeksiyondan koruduğu için yararlı olur veya bir tümör tarafından ifade edildiğinde, anti-tümör immün yanıtı da korur.
- ❖ HLA-G/ILT2 ve HLA-G/ILT4 etkileşimleri aslında B7/CTLA4 ve PD-1/PD-L1 yollarından daha geniş bir bağışıklık etkileyicileri dizisini hedef alır,
- ❖ CTLA4 ve PD-1 T hücrelerinde ifade edilirken, ILT2 ve ILT4 NK, T ve B hücrelerinde farklı şekilde ifade edilir, ayrıca monositler, dendritik hücreler (DC'ler) ve nötrofiller üzerinde de ifade edilir ve bu nedenle bir bağışıklık cevabının erken evrelerini (PD-1/PD-L1'in yaptığı gibi) veya daha sonraki evrelerini (B7/CTLA4'in yaptığı gibi) inhibe edebilir.

İmmün kontrol noktası molekül mü? Yolak mı?

- İmmün kontrol noktaları molekül değildir, bunlar yolaklardır ve dolayısıyla HLA-G veya diğer molekül tek başına bir kontrol noktası değildir:
- HLA-G/ILT etkileşimi gibi etkileşimler bir immün kontrol noktasıdır.

HLA-F

- ❖ İnsan lökosit antijenleri (HLA'lar), antijenlerin T hücrelerine sunulması ve doğal katil (NK) hücrelerinde ifade edilen reseptörlere ligand olarak hizmet etme gibi süreçler aracılığıyla hem doğal hem de adaptif bağışıklıkta çeşitli kritik roller oynar.
- ❖ HLA sınıfı I ailesi içinde, HLA-F'nin klinik önemi ve biyolojik işlevi en az araştırılan ve uzun süre belirsiz kalanlardan biri olmuştur.
- ❖ Daha önceki çalışmalar, HLA-F ifadesinin gebelik, viral enfeksiyon, kanser, nakil, ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde yer alabileceğini ortaya koymuştur.
- ❖ Ancak, son veriler, diğer HLA aile üyelerine benzer şekilde, HLA-F moleküllerinin NK hücreleri gibi bağışıklık hücrelerindeki hem aktive edici hem de inhibisyon reseptörleriyle etkileşime girebileceğini ve çeşitli peptidleri sunabileceğini göstermektedir.
- ❖ Bu önemli bulgular, HLA-F'nin önemli bir bağışıklık düzenleyici molekül olarak işlevleri üzerine yapılan araştırmalar için yeni olanaklar sunmaktadır.

TAKE HOME MESSAGES (ANA MESAJLAR)

- NK hücre alloreaktivitesi, allogreft reddinde önemli bir rol oynar.
- İmmün kontrol noktaları, NK hücrelerinin aktivitesini düzenler ve allogreftin reddedilmesini kontrol eder.
- HLA-G/ILT, PD-1/PD-L1, TIGIT/CD155 gibi çeşitli moleküler etkileşimler, NK hücrelerinin alloreaktivitesini etkiler. Allogreft reddinin yanı sıra graft-versus-host hastalığı gibi istenmeyen immünolojik cevapların kontrolünde de rol oynar.
- HLA-G/ILT, PD-1/PD-L1, TIGIT/CD155 gibi immün kontrol noktalarının etkisi, Bu moleküler etkileşimlerin derinlemesine anlaşılması, ileride transplantasyon alanında daha etkili tedavi ve rejeneratif stratejilerin geliştirilmesine, spesifik immünolojik hedeflerin belirlenmesine ve kişiselleştirilmiş immün modülasyon stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyarak, hastaların bireysel ihtiyaçlarına daha iyi yanıt veren tedavilerin oluşturulmasına olanak sağlayacaktır.
- İmmün kontrol noktalarının engellenmesi, alloreaktiviteyi baskılamak yerine, bağışıklık sisteminin allogrefti kabul etmesine yardımcı olabilir, böylece daha uzun süreli ve başarılı transplantasyon sonuçları elde edilebilir.

REFERANSLAR

- Kordelas L, Claas FHJ, Rebmann V. Editorial: "The Role of Immune Checkpoint Molecules in Solid and Hematopoietic Stem Cell Transplantation". Front Immunol. 2021 Dec 20;12:822558. doi: 10.3389/fimmu.2021.822558. PMID: 34987526; PMCID: PMC8720776.

(7 Makale)

- Köhler N, Ruess DA, Kesselring R and Zeiser R (2021) The Role of Immune Checkpoint Molecules for Relapse After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Front. Immunol. 12:634435. doi: 10.3389/fimmu.2021.634435

Teşekkür ederim תודה Hvala

ขอบพระคุณ Ευχαριστώ متشكرم Dankon Хвала

Tak Gracias Grazie 謝謝謝謝 شكرا لك

Sağol Danke Thank you Merci 謝謝

Tack Cnacu6o Obrigado 감사합니다

Köszönöm Dank u Cnacu6i 有り難う 谢谢

Благодаря Asante धन्यवाद ありがとう

Terima kasih Mulțumesc Dank u

شكرا Kiitos Dziękuję