

Tolerans İndüksiyonu: İmmünsüpresyonsuz Yaşam Mümkün mü?

Dr. Özlem GÖRÜROĞLU ÖZTÜRK

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Translasyonel Tıp AD

Balcalı Hastanesi Doku Tipleme Laboratuvarı ve Merkez Laboratuvarı



Tolerans İndüksiyonunda Amaç

Bağıışıklık sisteminin donör antijenlerine karşı efektör yanıt oluşturulmasının engellenmesi hedeflenmiştir

«Operasyonel tolerans» terimi;

- Greftin **immünosüpresif tedavi olmadan** normal fonksiyonunu ve histolojisini koruduğı,
- Alıcının **enfeksiyonlara karşı** artmış bir duyarlılık göstermediğı,
- **Yani immün kapasitenin genel olarak korunduğı** bir durumu ifade eder.



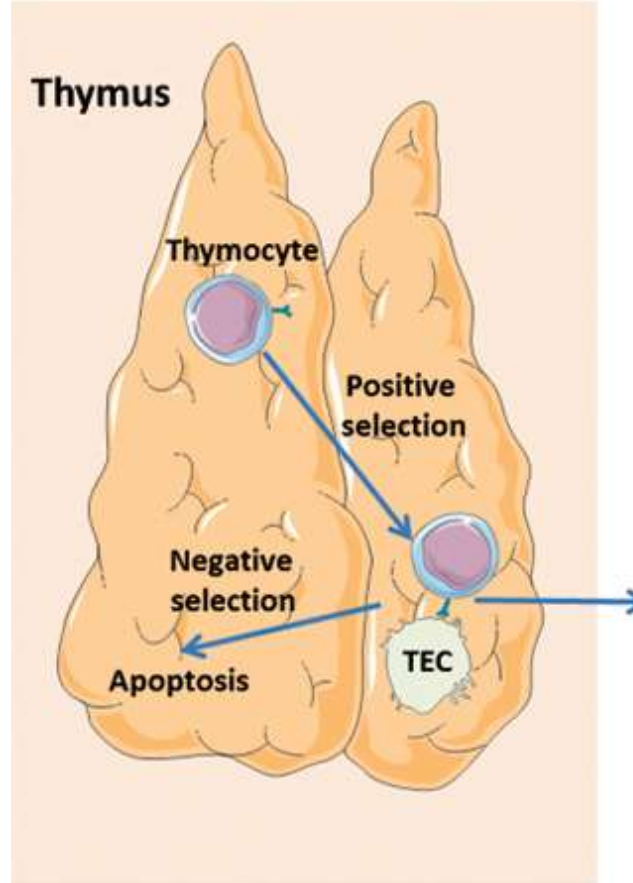
İmmün Toleransın Temel Mekanizması

Transplantasyonda tolerans kavramı, «immünojik denge halinin sağlanması» olarak tanımlanmaktadır.

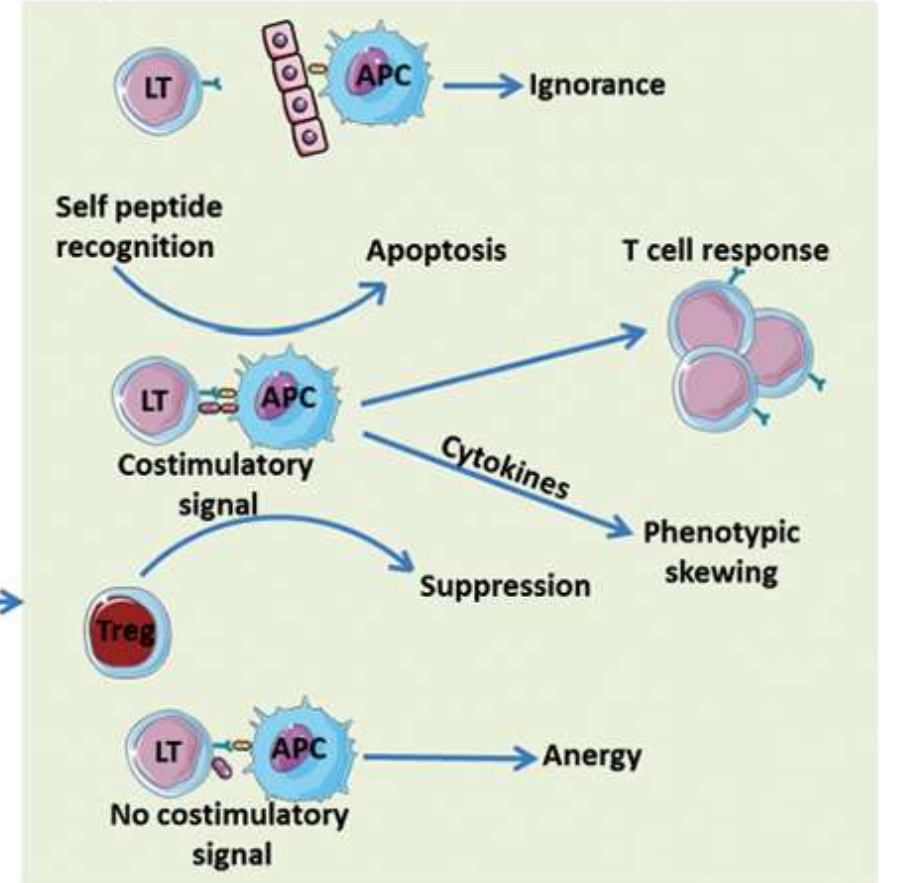
İmmün tolerans iki şekilde sağlanmaktadır;

1. Santral delesyon
2. Periferik regülasyon

Central tolerance



Peripheral tolerance



Santral ve Periferik Tolerans

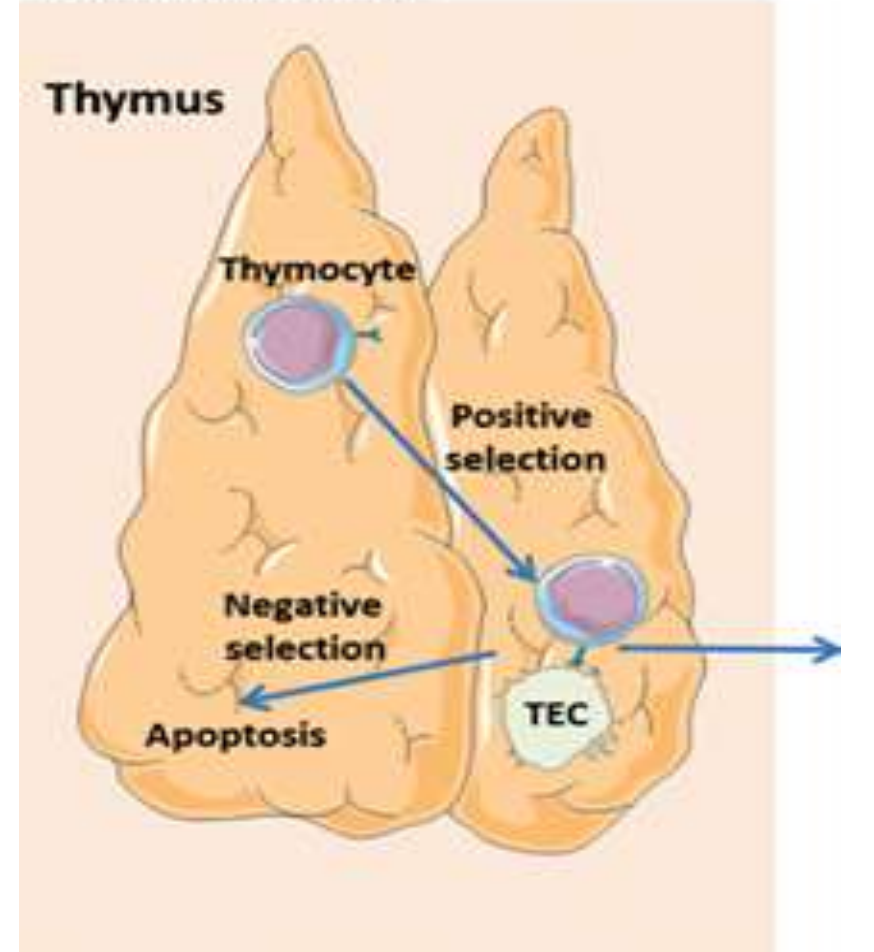
Santral Delesyon:

- Timusda, TCR'ler ile timus epitel hücreleri (TEC) tarafından sunulan oto-antijenler tanınarak timositlerin apoptozisi indüklenir.

Transplantasyonda;

- Donör antijeni, donör kaynaklı APC'ler tarafından sürekli olarak sunulursa, donör reaktif T hücreleri timusta negatif seleksiyon ile ortadan kaldırılır.

Central tolerance



Ancak timusta negatif seleksiyondan kaçan hücreler periferde düzenlenebilir.

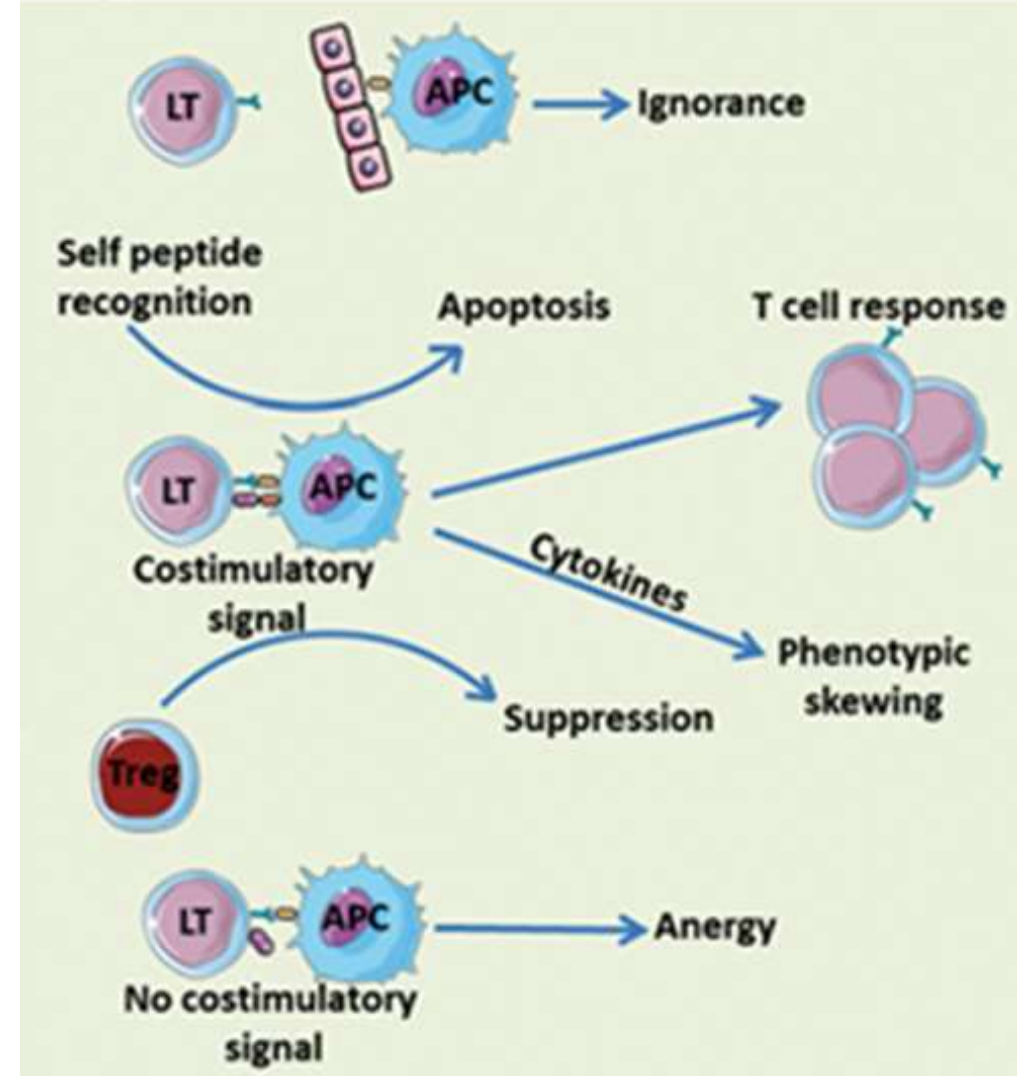
Santral ve Periferik Tolerans

Periferik regülasyon:

- Periferik toleransı indükleyen temel dört mekanizma vardır:
 1. Görmezden gelme (ignorance)
 2. Apoptozis,
 3. Fenotipik sapma ve
 4. Anerji.
- Uygun sinyal kombinasyonu, T hücrelerinin tam aktivasyonuna yol açar.

Düzenleme genel değil, hedefe yönelik olduğundan, bağışıklık sistemi repertuarının geri kalanı bozulmadan kalır.

Peripheral tolerance



**Tolerans indüksiyon çalışmalarının
tarihsel süreç;**

**Solid Organ Nakli Sonrasında
«Spontan Mixed Kimerizm»**



Tarihsel Süreç; Solid Organ Nakli Sonrasında «Spontan Mixed Kimerizm»

Case Reports > N Engl J Med. 2008 Jan 24;358(4):369-74. doi: 10.1056/NEJMoa0707255.

Chimerism and tolerance in a recipient of a deceased-donor liver transplant

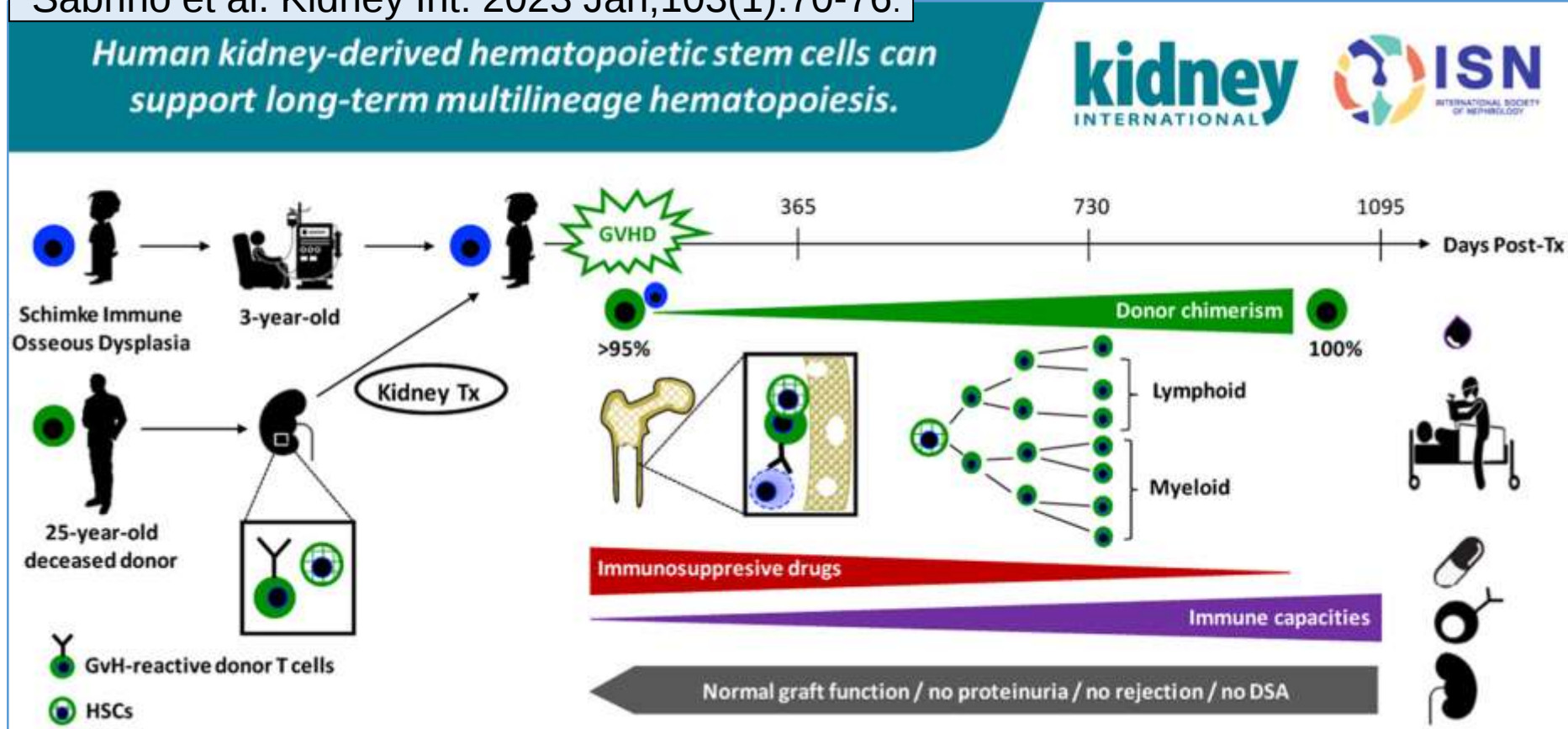
Stephen I Alexander¹, Neil Smith, Min Hu, Deborah Verran, Albert Shun, Stuart Dorney, Arabella Smith, Boyd Webster, Peter John Shaw, Ahti Lammi, Michael O Stormon

- 2008 yılında, bir dönüm noktası niteliğindeki yayın;
- 9 yaşındaki bir kız çocuğu; miyeloablatif rejimi uygulanmadan yapılan karaciğer nakli sonrası spontan full hematopoietik kimerizm geliştiği bildirilmiştir.
- Bu vaka, ilk olarak, nakledilen bir karaciğerin tam ve kalıcı hematopoezis desteklemek için yeterli sayıda HSC barındırabileceğini göstermiştir.
- Daha da önemlisi, donör T hücrelerinin aracılık ettiği GvH reaktivitesinin, kemik iliği nakli rejimi etkilerini taklit etme kapasitesini vurgulamıştır.

Solid Organ Nakli Sonrasinda «Spontan Mixed Kimerizm»

- 3 yaşında immün-defisiti olan çocuk hastaya kadavradan böbrek nakli
- Alıcının kemik iliğinde, allogreft kaynaklı hsc ve progenitör hücrelerin engrafmanı gerçekleşmiştir.

Sabrino et al. Kidney Int: 2023 Jan;103(1):70-76.



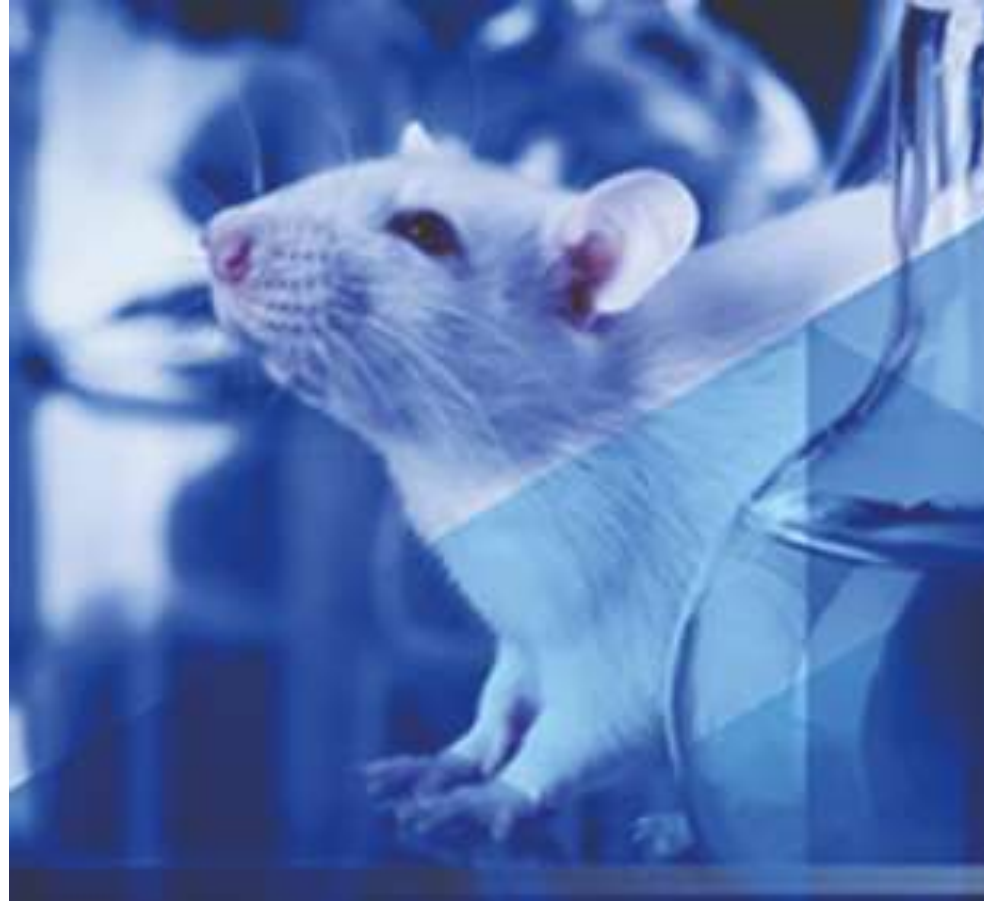
Böbrek kaynaklı hsc'lerin, uzun vadeli/çok hatlı hematopoietik kimerizm oluşumunu ve transplant toleransını desteklediğini göstermiş oldular

Solid Organ Nakli Sonrasinda «Spontan Mixed Kimerizm»



Bu çalışmalarda, **miyeloablatif rejim uygulanmayan** solid organ nakli alıcılarında yapılan bu gözlemler, **hematopoietik kimerizmin oluşumu ve sürdürölmesinde GvH reaktivitesinin kritik rolünü vurgulamaktadır.**

Deneyisel Hayvan Modellerinden Kliniğe «Toleransın İndüklenmesi»



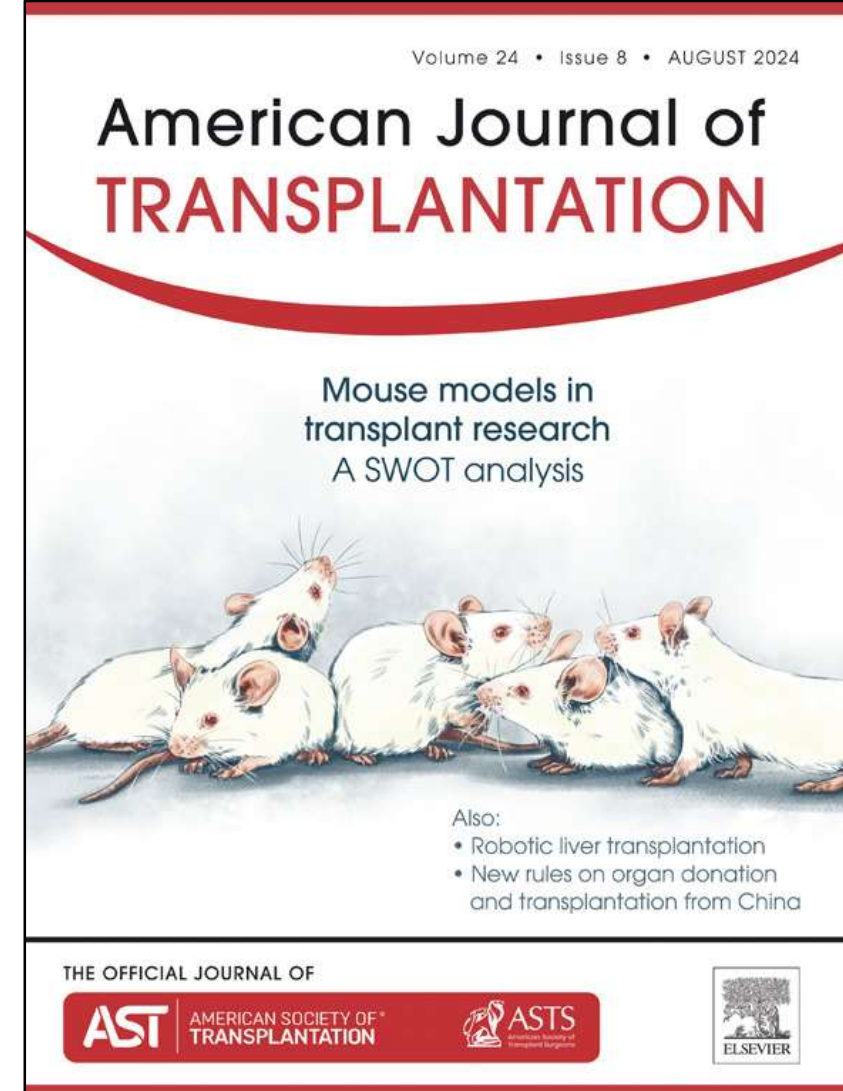
Deneyisel Protokollerin Klinik Transplantasyona Uygulanmasındaki Zorluklar

- Deneyisel modellerde allojenik doku veya organlara karşı toleransın başarılı bir şekilde indüklenmesini sağlamıştır.

AST COTS MOuse MOdels in Transplantation (MOMOT) working group.
American Journal of Transplantation. 2024, Meeting report 24:8;P1362-68

★ Ancak, bu tolerojenik protokollerin klinik ortama aktarılması genellikle hayal kırıcı ve hatta olumsuz sonuçlar vermiştir.

- Bu da rodent bazlı modellerin translasyonel geçerliliğini sınırlamıştır.

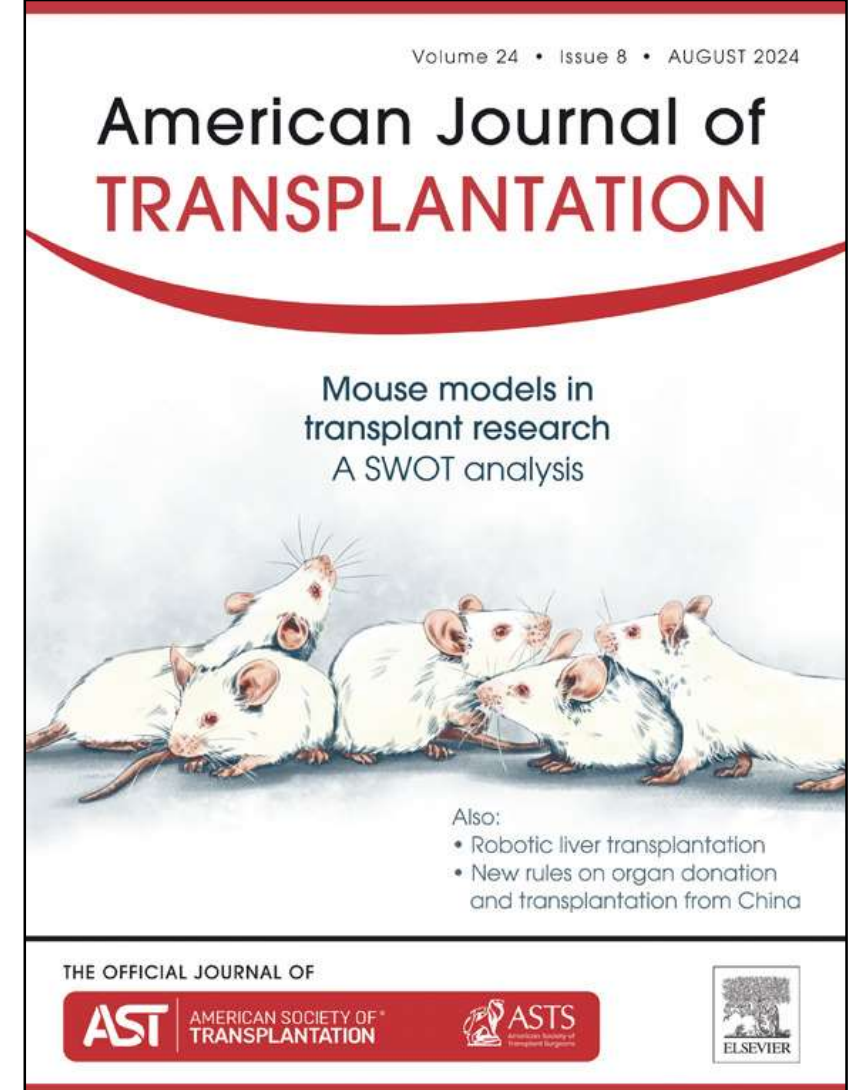


Deneysel Protokollerin Klinik Transplantasyona Uygulanmasındaki Zorluklar

- Hayvan alışmaları kontrollü çevrede, tek tip beslenme tipi, ve sınırlı patojene maruziyet ile gerçekleştirilmektedir.

★ insanların, hayvan deneyel ortamlarına kıyasla çok daha fazla antijene maruz kalması transplantasyon toleransının indüksiyonuna karşı goreceli bir direnç sağlarlar.

AST COTS MUse MOfels in Transplantation (MOMOT) working group.
American Journal of Transplantation. 2024, Meeting report 24:8;P1362-68



Tolerans indüksiyon stratejileri

- Literatürde tolerans indüksiyon stratejileri ile ilgili çalışmalar genel olarak 4 ana başlık altında ele alınabilir.

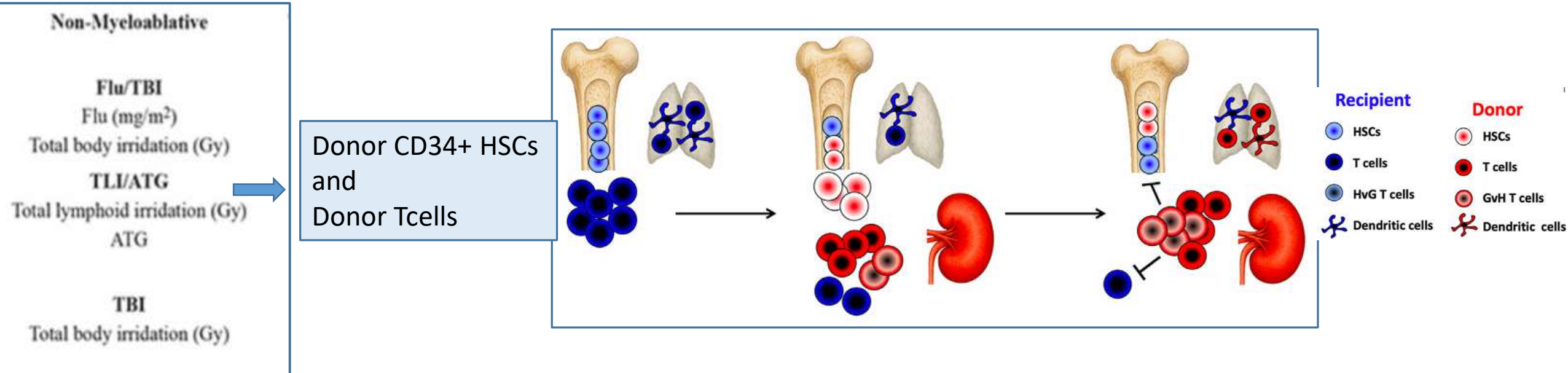
1. Full donör kimerizm indüksiyonu temelli çalışmalar
2. Mixed kimerizm indüksiyonu temelli çalışmalar
3. Timus transplantasyonu ile tolerans indüksiyon çalışmaları
4. Regülatuar hücre tedavileri ile tolerans indüksiyonu

Kimerizm temelli transplant toleransı

1. Sürdürülebilir Full Kimerizm

- Non-Miyeloablatif rejim sonrası, alıcılar böbrek allogreftiyle birlikte donör CD34+ HSC ve donör T hücresi verilir.
- Graft-versus-host (GvH) reaktivitesi, donör T hücrelerinin çoğalması teşvik eder ve böylece kemik iliğinde donör HSC'lerin engrafmanı için yer açar. Nakil yapıldıktan sonra, donör HSC'ler timusa sürekli olarak T hücresi öncülleri ve dendritik hücre progenitörleri sağlar ve böylece merkezi donör spesifik toleransı teşvik eder.

Bu koşullar, sürdürülebilir tam kimerizmin oluşmasını destekler.

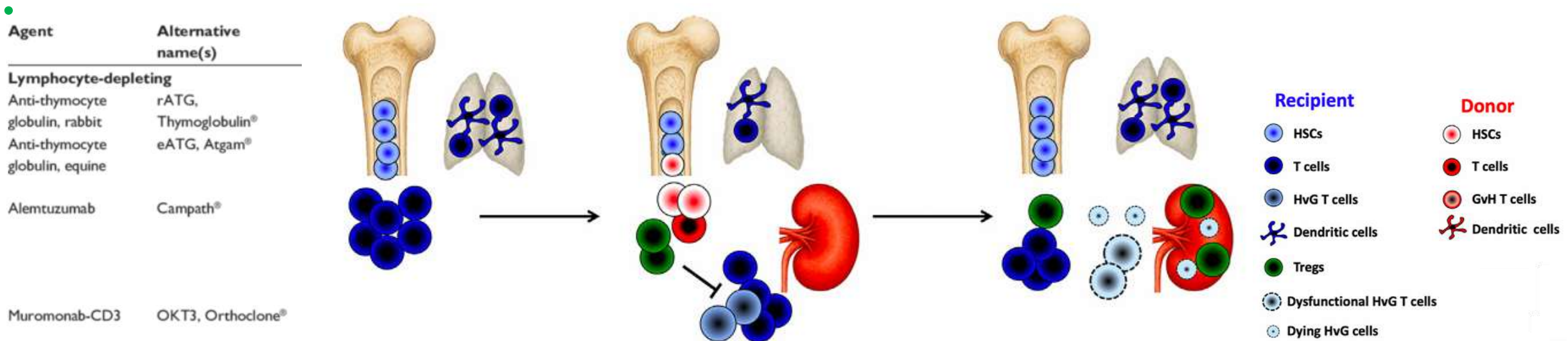


Kimerizm temelli transplant toleransı

2. Geçici Mixed Kimerizm

- Non-miyeloablatif ve T hücre-baskılayıcı rejim sonrası , böbrek allogrefti ile birlikte HSC'ler ve T hücreleri dahil olmak üzere fraksiyone edilmemiş donör kemik iliği alırlar.
- Non-miyeloablatif rejim, Treg'leri korurken lenfopeniye neden olur ve bu erken Treg genişlemesine yol açar.
- Donör antijeninin varlığında, bu Treg-dominant ortam, host versus graft (HvG) donör reaktif T hücrelerinin aktivasyonunu baskılar ve periferik silinmesini sağlar.

Bu mekanizmalar, geçici mixed kimerizmin gelişmesini sağlar



Tolerans indüksiyon stratejileri

- Literatürde tolerans indüksiyon stratejileri ile ilgili çalışmalar genel olarak 4 ana başlık altında ele alınabilir.

1. Full donör kimerizm indüksiyonu temelli çalışmalar
2. Mixed kimerizm indüksiyonu temelli çalışmalar
3. Timus transplantasyonu ile tolerans indüksiyon çalışmaları
4. Regülatuar hücre tedavileri ile tolerans indüksiyonu

1. Full Donör Kimerizmin İndüksiyonu Temelli Çalışmalar

- Full donör kimerizmi ile ilişkili stabil immün toleransın indüksiyonu,
- ilk olarak hematolojik maligniteler için tedavi gören hastalarda,
- aynı HLA uyumlu donörden hematopoietik progenitör hücrelerin ve böbreğin ardı-sıra transplantasyonu yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Transplantation 103(11):p 2366-2372, November 2019.

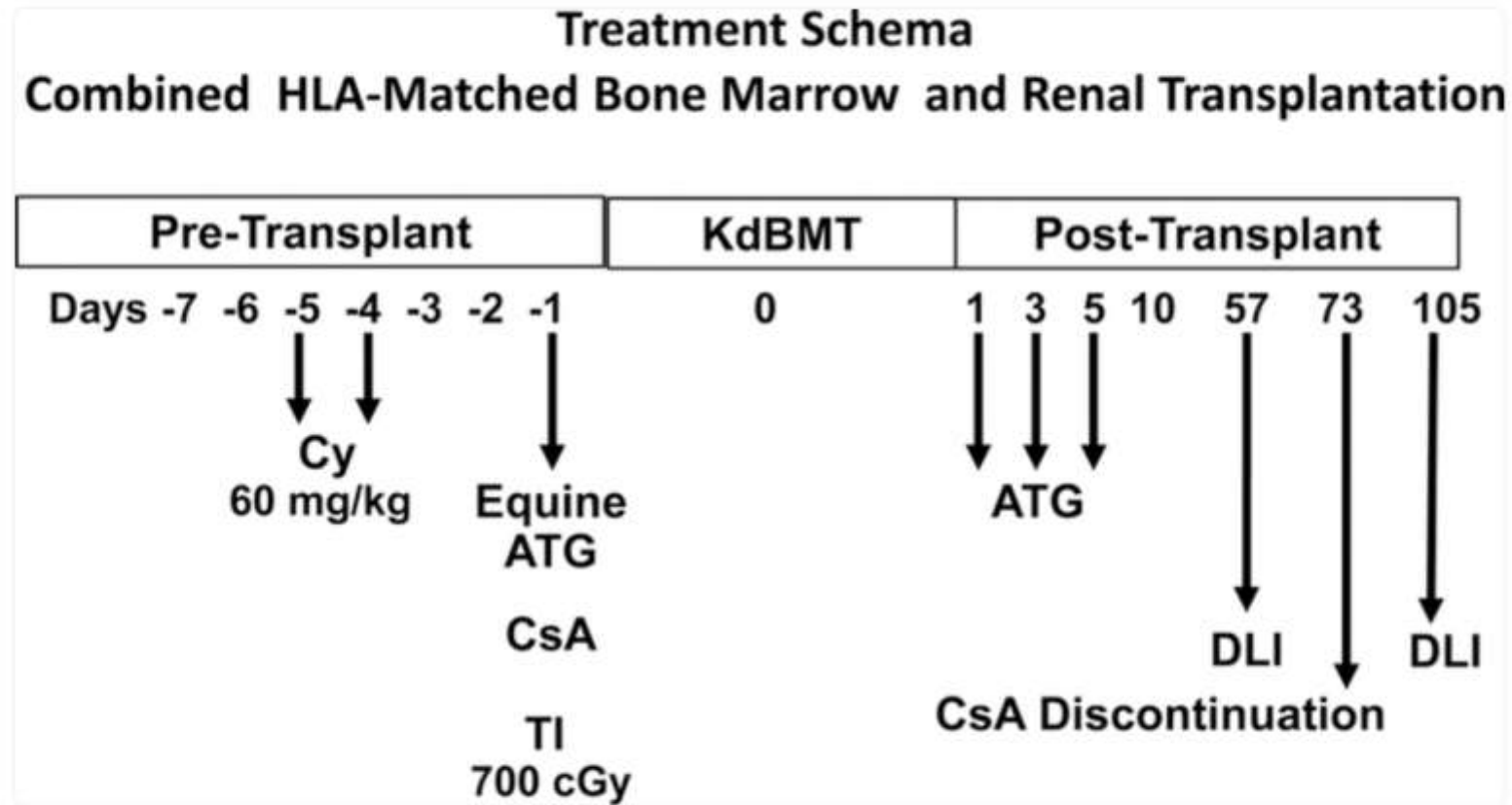
Twenty-year Follow-up of Histocompatibility Leukocyte Antigen-matched Kidney and Bone Marrow Cotransplantation for Multiple Myeloma With End-stage Renal Disease: Lessons Learned

Spitzer, Thomas R. MD^{1,2}; Tolloff-Rubin, Nina MD^{2,3}; Cosimi, A. Benedict^{2,4}; McAfee, Steven MD^{1,2}; Dey, Bimalangshu R. MD, PhD^{1,2}; Chen, Yi-Bin MD^{1,2}; Delmonico, Francis MD^{2,4}; Sykes, Megan MD⁵; Sachs, David H. MD^{2,6}; Kawai, Tatsuo MD^{2,4}

- Multiple myelom ve son dönem böbrek yetmezliği olan hasta. Hasta 20 yıldır immünsüpressif free olarak yaşıyor.

1. Full Donör Kimerizmin İndüksiyonu Temelli Çalışmalar

Figure 1. Treatment schema for combined bone marrow and kidney transplantation for Patient 1.



CY, cyclophosphamide; ATG, anti-thymocyte globulin; CsA, cyclosporine; TI, thymic irradiation; KdBMT, kidney and bone marrow transplantation; DLI, donor lymphocyte infusion

1. Full Donör Kimerizmin İndüksiyonu Temelli Çalışmalar

- Ardından çalışma genişletilmiş ve 9 hastaya daha aynı şema uygulanmış.
- 10 hastanın 7'sinde miyelomun uzun süreli remisyonu ve böbrek allogreftinin uzun süreli immünosupresyon içermeyen sağkalımı elde edildi; bu hastaların 5'i halen hayatta.

Tam donör kimerizmi sağlandığında, donör kaynaklı dendritik hücreler alıcının timüsünü kolonize ettiği gösterildi.

1. Full Donör Kimerizmin İndüksiyonu Temelli Çalışmalar

Bu ve benzeri pilot çalışmalar, önceden **immün yetmezliği olmayan hastalarda, HLA uyumsuzluğu ve mieloablasyon olmadan** yüksek düzeyde, kalıcı hematopoietik kimerizm elde etmek ve sürdürmek için;

«yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilecek derecede GvH reaktivitesi gerektiğini göstermektedir»

1. Full Donör Kimerizmin İndüksiyonu Temelli Çalışmalar

Tolerance induction strategy	Main Mechanism	★ Advantages	★ Limitations	Currently explored new avenues
<i>Full chimerism</i>	Robust central tolerance via complete donor-derived hematopoiesis	– Enables successful withdrawal of IS drugs without rejection or development of DSA – Prevents post-transplant recurrence of immune-mediated nephropathies	– Conditioning-related toxicity – Risk of life-threatening GVHD – Delayed immune reconstitution – Increased risk of infections	– Approaches to reduce conditioning intensity and GVHR dependence • Use of Tregs (NCT03943238) • T- and B-cell-depleted HSC graft (NCT05508009) – Delayed tolerance approaches, for patients who have already a kidney transplant • NCT03591302 • NCT01649388: terminated by sponsor

2. Geçici Mixed Donör Kimerizmin İndüksiyonu Temelli Çalışmalar

- Mixed kimerizm, periferik kanda donör ve alıcı kaynaklı hematopoietik hücrelerin bir arada bulunmasını ifade eder ve **alıcının hematopoietik sistemi** korunur.
- **Tarihsel olarak**, klinik olarak uygulanabilir bir stratejinin temeli, **sitoredüktif ajanları** timus ışınlaması ile birleştiren **non-miyeloablative rejimler** kullanılarak atılmıştır.
- Tedaviye bağlı toksisiteyi azaltmak için, sitoredüksiyon; **fare modellerinde ko-stimülatör blokaj veya Treg bazlı tedavi ile başarıyla değiştirilmiştir.**

American Journal of Transplantation 2010; 10: 751–762
Wiley Periodicals Inc.

© 2010 The Authors
Journal compilation © 2010 The American Society of
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03018.x

Treg-Therapy Allows Mixed Chimerism and Transplantation Tolerance Without Cyto-reductive Conditioning

N. Pilat^a, U. Baranyi^a, C. Klaus^a, E. Jaeckel^b,
N. Mpofu^b, F. Wrba^c, D. Golshayan^d,
F. Muehlbacher^a and T. Wekerle^{a,*}

Key words: Mixed chimerism, tolerance, transplantation

Received 21 July 2009, revised 01 December 2009 and
accepted for publication 17 December 2009

^aDivision of Transplantation, Department of Surgery

2. Geçici Mixed Donör Kimerizmin İndüksiyonu Temelli Çalışmalar

Tolerance induction strategy	Main Mechanism	★ Advantages	★ Limitations	Currently explored new avenues
<i>Mixed chimerism</i>	Peripheral tolerogenic mechanisms, via transient, incomplete donor-derived hematopoiesis	– Lower conditioning toxicity – No risk of GVHD – IS drugs withdrawal achieved in some patients	– Less robust tolerogenic effect (rejection or <i>de novo</i> DSA may occur upon IS tapering) – Potential recurrence of immune-mediated nephropathies – Risk of chimerism transition syndrome #	Strategies to improve efficacy and safety profile • ECP-DL infusion (NCT07083830) • Combined Treg therapy (NCT03867617) Approaches to mitigate chimerism transition syndrome • Use of fludarabine and avoidance of post-Tx rituximab (NCT04540380) • Enhanced T cell depletion (NCT04803006)

2. Geçici Mixed Donör Kimerizmin İndüksiyonu Temelli Çalışmalar

- Karışık kimerizm temelli protokoller, tolerans indüksiyonunda geçici etkinlik gösteren karışık sonuçlar vermiştir.
- Hematopoietik kök hücre nakli ile birlikte uygulanan immünomodülatör rejimlerin klinik etkinliğini ve güvenlik profilini iyileştirmek için daha fazla optimizasyon gerekmektedir.

3. Allojeneik Timus Transplantasyonu ile Tolerans İndüksiyonu

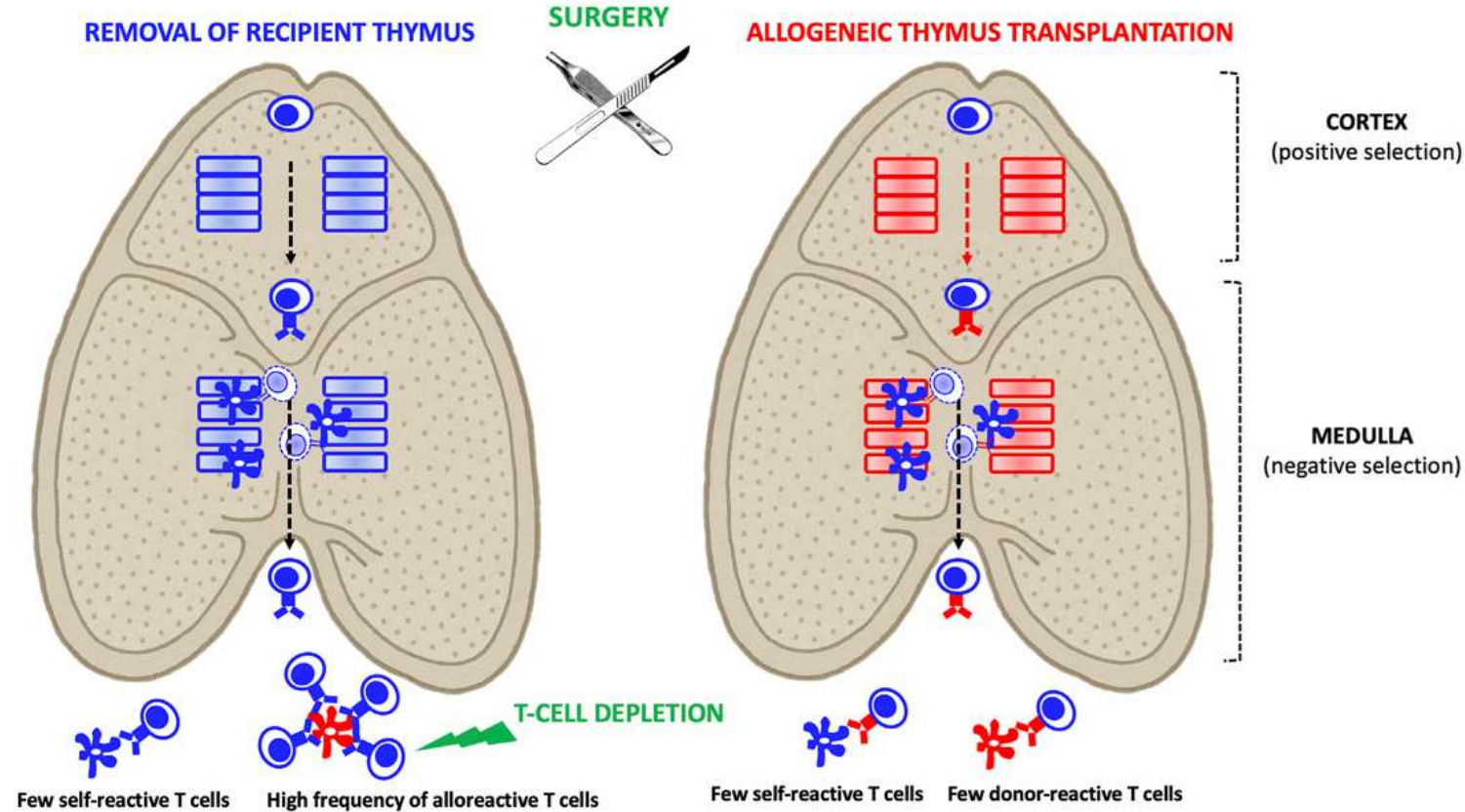
- Aynı donörden **timus ve organ naklini birleştirmek**, toleransın indüklenmesi için etkili bir stratejidir.
- Ancak, bunu başarmak için iki temel koşulun yerine getirilmesi gerekir:
 - 1-**Alıcının doğal timusu**, donör reaktif T hücrelerinin kaynağını ortadan kaldırmak için **çıkarılmalıdır**.
 - 2-Timus nakli öncesinde oluşturulmuş, **donör reaktif T hücreleri ortadan kaldırılmalıdır**.

3. Allojeneik Timus Transplantasyonu ile Tolerans İndüksiyonu

- Allojenik timus naklinde ise, **alıcıdan elde edilen timositler, donör HLA molekülleri üzerinde pozitif seleksiyona tabi tutulur** (kırmızı TCR).
- Medulla içinden göç ederken, negatif seleksiyona tabi tutulurlar

- alıcı HLA'ya
veya
- donör HLA'ya reaksiyon veren
T hücreler elenir.

Sonuç olarak, donör timusundan çıkan olgun timositler hem alıcı hem de donör antijenlerine toleranslıdır.



3. Timus Transplantasyonu

«Ancak donörden, olgun timositleri içeren timus nakli, immün yetmezliği olan alıcılarda GVHD riski taşır.»

- Atimik bebeklerde bu riski azaltmak için Duke Üniversitesi'ndeki araştırmacılar, donör timositleri içermeyen timus epitel dokusunun naklini içeren bir strateji geliştirdiler.

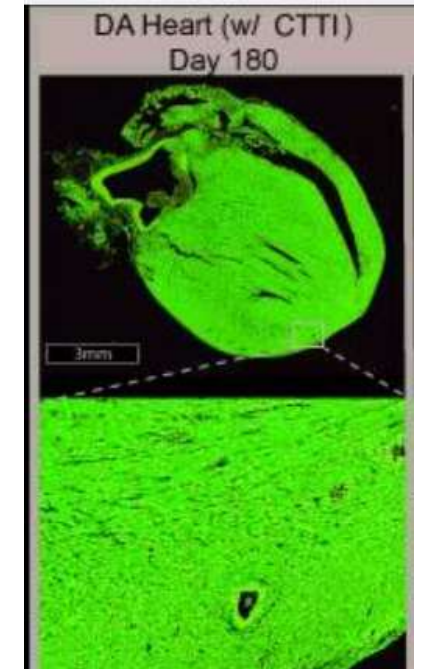
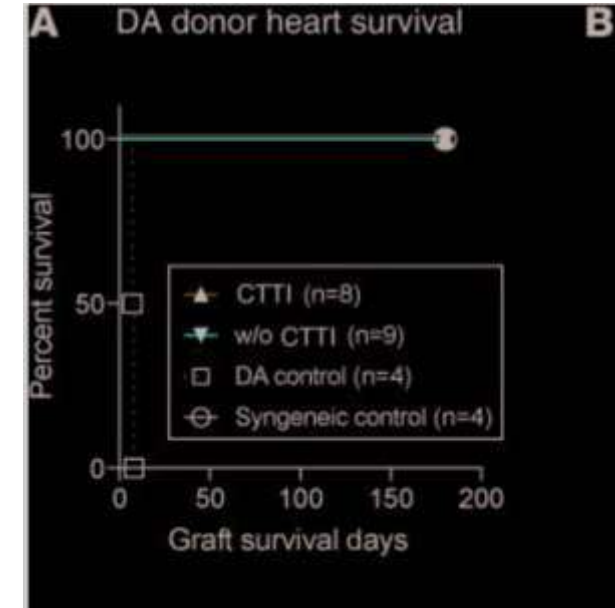
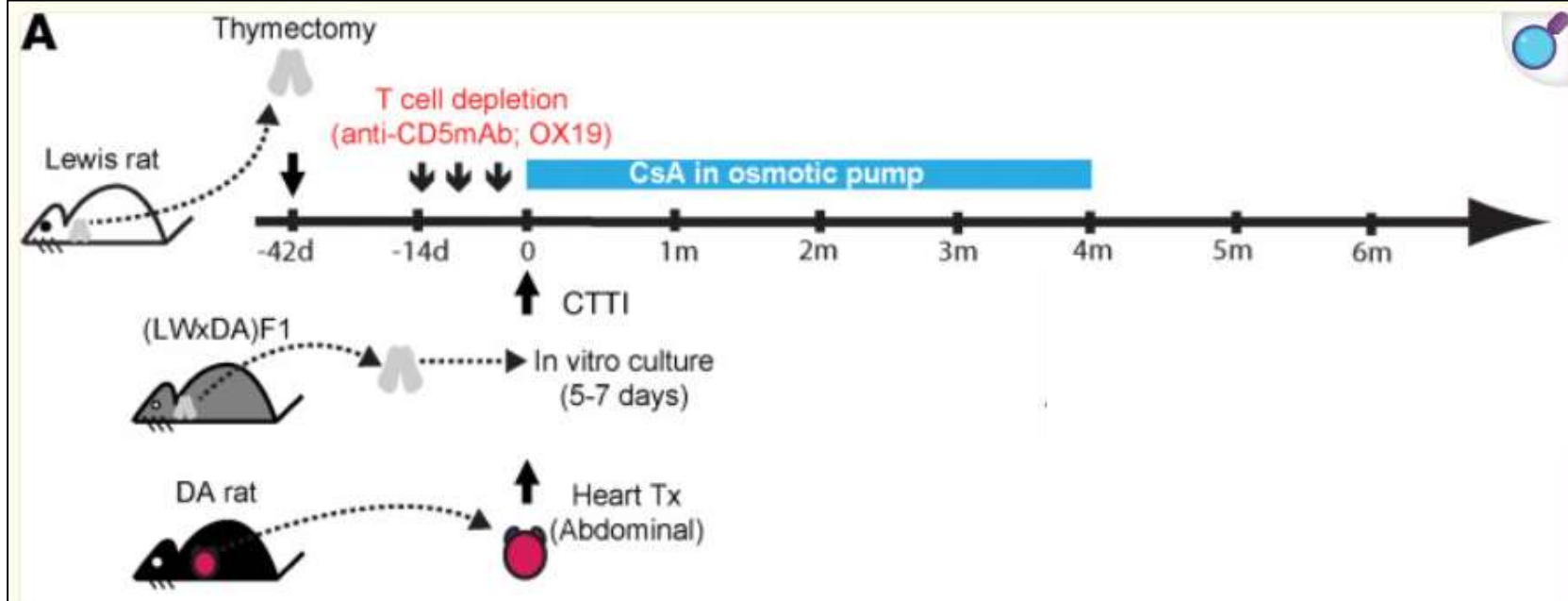
Markert ML et al. Experience with Cultured Thymus Tissue in 105 Children.
J Allergy Clin Immunol. (2022) 149(2):747–57.

- Donör timositler, implantasyondan 10 gün önce timus dokusunun kültürlenmesi ile ortadan kaldırılır.
- Şu anda RETHYMIC® (allojenik işlenmiş timus dokusu) ticari adıyla FDA onayı alan bu yaklaşım, konjenital atimi olan çocukların sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir.



3. Timus Transplantasyonu

- Alloimmün toleransı indüklemeye potansiyeli, **sıçan kalp nakli modelinde** de gösterilmiştir



- Lewis sıçanlarına verilen **kültüre edilmiş timüs doku implantasyonu**, donör timusta eksprese edilen **allojenik toleransla gelişimini indükledi** ve **immünosupresyonun kesilmesinden** sonra kalp nakillerinin uzun vadeli hayatta kalmasıyla sonuçlandı.
- Bu prosedürden en fazla fayda görecektir hasta grubu, kalp nakli gerektiren bebeklerdir

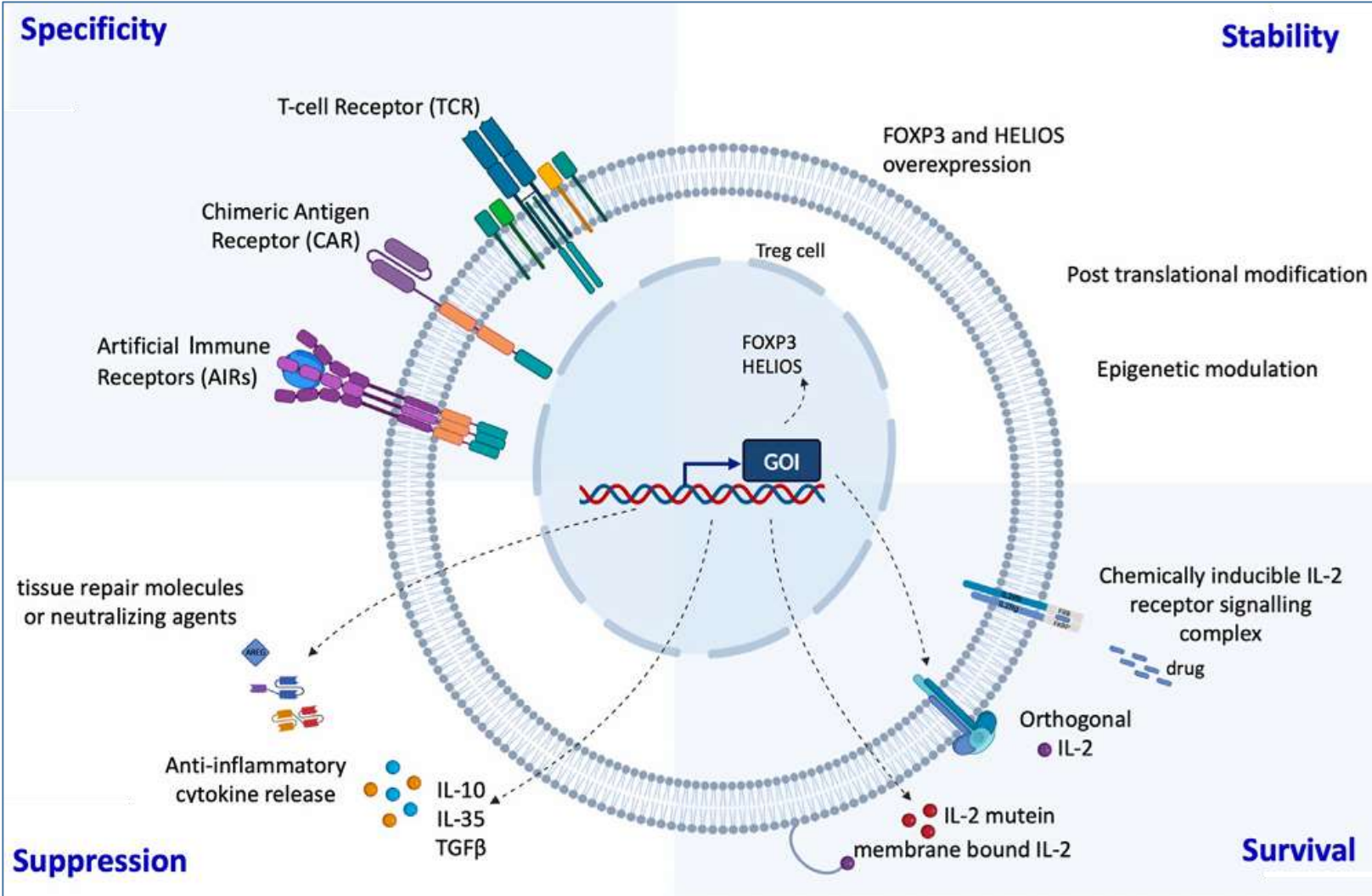
Kwun J et al. Cultured Thymus Tissue Implantation Promotes Donor-specific Tolerance to Allogeneic Heart Transplants. JCI Insight. (2020) 5(11):e129983.

3. Timus Transplantasyonu

Tolerance induction strategy	Main Mechanism	★ Advantages	★ Limitations	Currently explored new avenues
Thymus Tx	Central tolerance through intrathymic deletion of donor-reactive T cells	– No need of cytoreductive conditioning – Donor thymus can support immune reconstitution after recipient thymectomy	– Requires thymectomy (open-chest surgery) – Profound T cell depletion needed to eliminate preexisting donor-reactive T cells – GVHD may occur following the transplantation of an intact thymus into an immunocompromised recipient – May not promote tolerance to peripheral tissue-specific antigens (as seen in xenotransplantation models)	Combined thymus-kidney transplantation from neonatal donors in KTx recipients (NCT06715865) ##

4. Regülatuar hücre tedavileri ile tolerans indüksiyonu

Genetik mühendisliği yoluyla T reg tedavilerini geliştirme yöntemleri



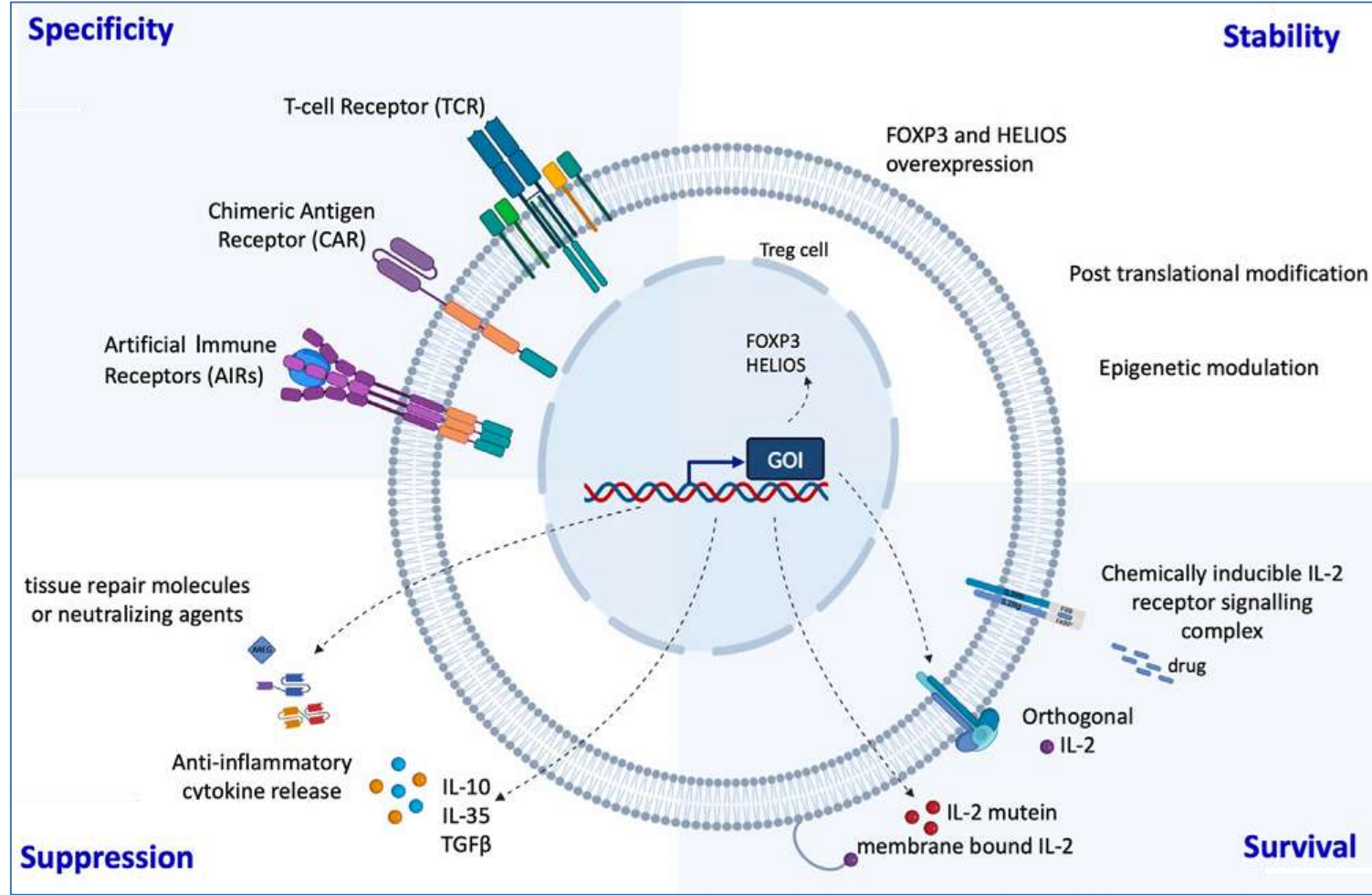
Farklı çalışmalarda, Treg hücrelerinin;

- özgüllüğünü,
- stabilitesini,
- canlılık ve
- baskılanmasını

iyileştirmek için genetik mühendisliği stratejileri geliştirmiştir.

4. Regulator hücre tedavileri ile tolerans indüksiyonu

Genetik mühendisliği yoluyla T reg tedavilerini geliştirme yöntemleri



Özgüllük, kimerik antijen reseptörleri (CAR'lar) veya sentetik TCR'ler eklenerek artırılmıştır.

Stabilite, transkripsiyon faktörleri FOXP3 ve HELIOS'un over-ekspresyonu ile sağlanabilmektedir.

Baskılama, anti-inflamatuar sitokinler ve moleküllerin ekspresyonu ile desteklenebilir.

Treg hücrelerinin in vivo **canlılığı,** Treg spesifik IL-2 düzeyinin kendi kendine yeten hale getirilerek uzatılabilir.

Meeting Report: The Sixth International Sam Strober **Workshop on Clinical Immune Tolerance**, *Transplantation* [109\(4\):p 569-579, April 2025.](#)

TABLE 2. - Ongoing cell therapy clinical trials for transplantation

Study	Setting	Cell product and protocol	Recruitment target/ recruited / completed study/ ongoing follow-up	IS taper in progress	IS
Juntendo University	Multicenter single-arm study HLA-mismatched LDLT	D5: cyclophosphamide D13: co-stimulatory blockade induced, donor antigen reactive autologous CD4 & CD8 Treg based product x1 dose 0-1 mo: corticosteroids / MMF withdrawal 6-18 mo: CNJ weaning	10/ 10/ 1/ 9	9	
Medical University of Vienna (Trex001)	Single-center intervention arm with nonrandomized control group HLA-mismatched LDKT	D-14: ATG D0 to 3: apTreg with donor BM cells D0 to 21: Tocilizumab x4 doses 6-9 mo: Rapamycin withdrawal 9-12 mo: corticosteroids withdrawal From 12 mo: belatacept monotherapy with interval spacing (up to 8 wk) vs SOC with ATG induction D0, no IS reduction	12/ 12/ 9/ 2	3	2 (b)
University of Oxford (TWO study)	Single-center RCT LDKT	No induction D5: apTreg x1 dose 0-14 wk: CS withdrawal 0-48 wk: MMF withdrawal From week 48: tacrolimus monotherapy vs SOC with basiliximab induction	68/ 44/ -/ -	-	
University of Pittsburgh	Single-center; single-arm study LDLT	Week -1: donor-derived DCreg x1 dose No basiliximab induction D0-7: Corticosteroid withdrawal 6-12 mo: MMF withdrawal 12-18 mo: Tacrolimus withdrawal	16/ 15/ 12/ 1	0	elig
University of Pittsburgh	Single-center; single-arm study Stable LDLT patients, 1-3 y post-Tx	Donor-derived DCreg; From D7 postinfusion: begin immunosuppression withdrawal	16/ 15/ 3/ 12	0	

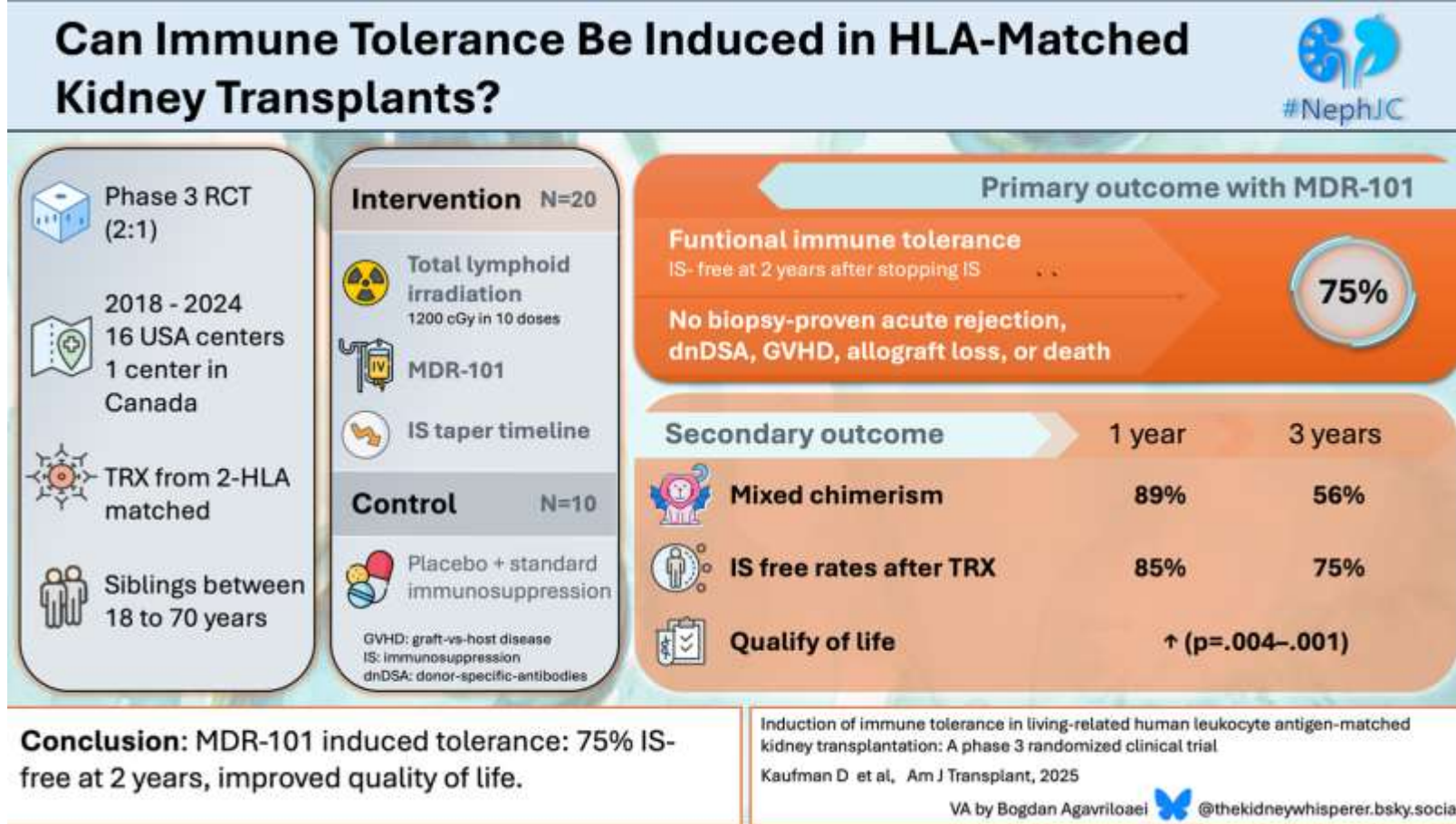
Meeting Report: The Sixth International Sam Strober **Workshop on Clinical Immune Tolerance Transplantation** [109\(4\):p 569-579, April 2025.](#)

TABLE 2. - Ongoing cell therapy clinical trials for transplantation

IS minimization/ withdrawal				
Study	Setting	Cell product and protocol	Recruitment target/ recruited/ completed study/ ongoing follow-up	IS taper in progress
Sangamo Therapeutics (STEADFAST)	Multicenter LDKT	Autologous chimeric antigen receptor Treg (TX200)	14/11/2/9	—
Quell Tx (LIBERATE)	Multicenter 1-5 y postliver Tx	Autologous chimeric antigen receptor Treg (QUEL-001)	18/—/—/—	—
GOSH/Kings(ATT-Heart)	Single-center pediatric heart transplant	Thymic derived Treg	9/0/0/0 Not yet started, awaiting MHRA approval	No IS taper planned
Kings (GAMECHAN gER-1)	Multicenter sensitized patients post HLA-Ab incompatible kidney Tx	Autologous polyclonal Treg	21/2/0/0	No IS taper planned
Nantes University Hospital (EIGHT TREG Study)	Single-center LDKT	No induction D-1 : Autologous CD8 ⁺ /CD45RC low/- Treg Standard maintenance – corticosteroid, tacrolimus and MPA	9/0/0/0 Recruitment not started yet	NA
Northwestern University (ELIMINATE)	Multicenter Liver Tx	Standard immunosuppression + everolimus, aim to wean one arm to everolimus monotherapy	340 ?started	
MGH (PANORAMA)	Single-center CKBMT HLA mismatch	Standard MGH protocol for CKBMT, except earlier siplizumab	?/4/?/?	3

Umut Veren Birbirini Tamamlayıcı Klinik Çalışmalar

1) MDR-101 mixed-chimerism 2:1 randomized trial ([Kaufman et al](#), Am J Transplant, 2025)

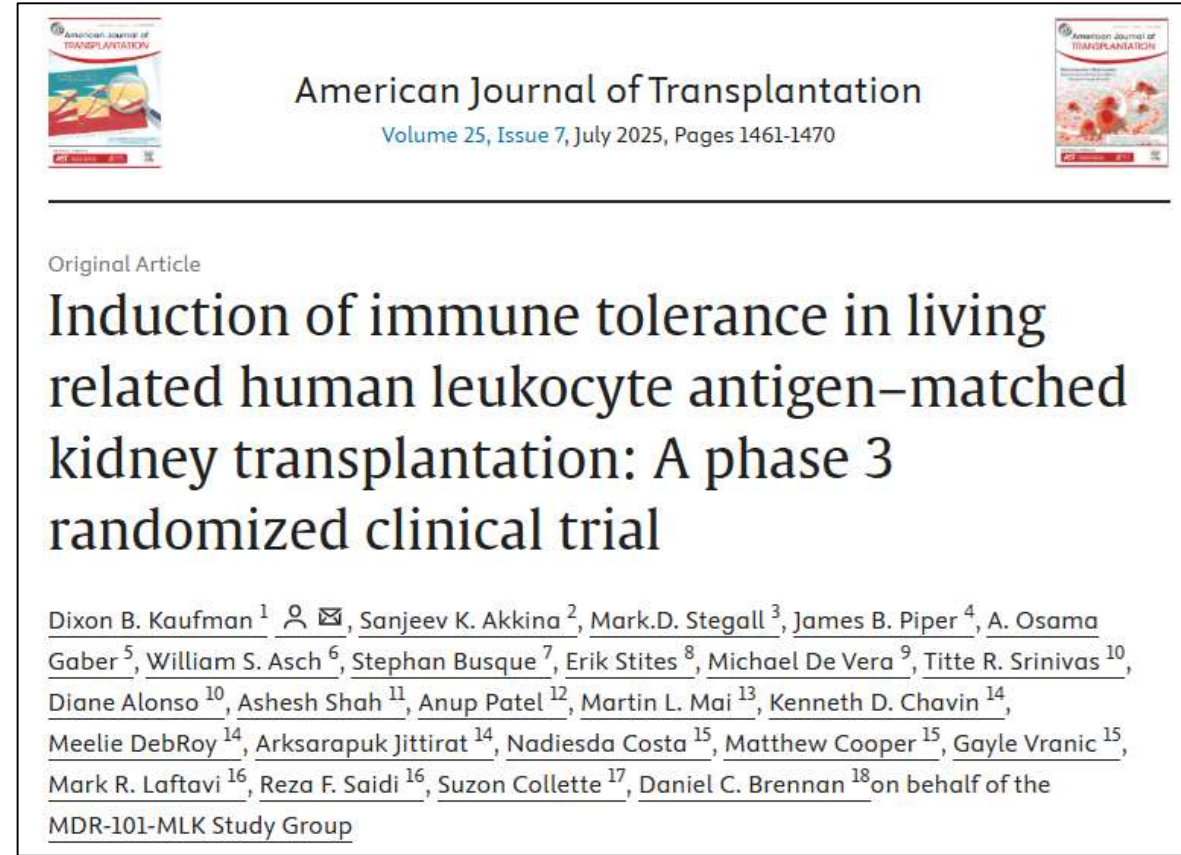


- HLA uyumlu 20 böbrek nakli alıcısı,
- rATG, düşük doz lenfosit radyasyonu ve
- ardından CD 34+ progenitörler ve küçük bir T hücresi fraksiyonu içeren donör iliği (MDR-101) aldı.

1) MDR-101 mixed-chimerism 2:1 randomized trial

- Steroidler 10. günde, mikofenolat ise 39. günde kesildi; takrolimus, 6 ay boyunca $\geq 5\%$ kimerizm devam ederse azaltıldı ve 12. ayda tamamen kesildi.

- Hastaların 95% 'i 6 ayda karışık kimerizm elde etti.
- Uygun tüm hastalar 1 yılda immünosupresyonu bıraktı;
- 75% 'i 2 yıldan fazla immünosupresyon almadan kaldı.
- Greft versus host hastalığı (GVHD) ve dnDSA görülmedi.



Bu çalışma ile kimerizm kaybının rejeksiyon ile ilişkiliyken, stabil kimerizm ile toleransın devam ettiği gösterildi.

2.A. Vienna combination cell therapy

www.thelancet.com Vol 106 August, 2024

Combination cell therapy leads to clonal deletion of donor-specific T cells in kidney transplant recipients

Ana F. David,^a Andreas Heinzl,^a Michael Kammer,^{a,b} Constantin Aschauer,^a Roman Reindl-Schwaighofer,^a Karin Hu,^a Hao-Shan Chen,^a Moritz Muckenhuber,^c Anna Kubetz,^c Anna Marianne Weijler,^c Nina Worel,^d Matthias Edinger,^e Gabriela Berlakovich,^c Thomas Lion,^f Megan Syl Thomas Wekerle,^{c,h} and Rainer Oberbauer^{a,*,h}

- HLA uyumlu veya yakın uyumlu canlıdan böbrek nakli.
- İlk 72 saat içinde donör kemik iliği ve otolog Treg hücreleri verilmiş.
- İndüksiyon, ATG, belatacept, sirolimus, steroidler ve kısa IL-6 reseptör blokajı ile yapılmış.

Önemli bulgular:

- Donör reaktif CD4+T hücrelerinin **klonal delesyonu** gösterilmiş.
- Genel bağışıklık korunmuş; Bağışıklık repertuarında azalma olmamış.

Treg'ler, donör kemik iliğinin, delesyon ve tolerans mekanizmalarını harekete geçirmesi ve devamlılığını sağladığı için **radasyon tedavisinin yerini alabilir**.

2.B. Vienna phase I/IIa trial proof-of-concept in the clinic

American Journal of TRANSPLANTATION

ABSTRACT ONLY · Volume 25, Issue 8, Supplement 1, S26, August 2025

A Phase I/II Trial Investigating Autologous Polyclonal Treg Therapy Together with Donor Bone Marrow Infusion in HLA-Mismatched Kidney Transplantation

R. Oberbauer¹ · M. Muckenhuber¹ · J. Mucha¹ · ... · T. Lion² · M. Edinger³ · T. Wekerle¹ ... [Show more](#)

- ★ HLA uyumsuz canlıdan böbrek naklinde insanlarda yapılan ilk çalışmadır.
- Çalışmada ilk 3 gün içinde otolog Treg hücreleri ve donör kemik iliği hücreleri infüze edilmiştir.
- Radyasyon tdv veya sitotoksik ajan (kondisyonlama) kullanılmamıştır.
- İmmünosupresyon: ATG, belatacept, sirolimus, steroidler, ardından doz azaltma.

2.B. Vienna phase I/IIa trial proof-of-concept in the clinic

Bulgular:

- Tedavi edilen hastalarda düşük düzeyde donör kimerizmi gelişmiştir, kontrol grubunda ise görülmemiştir.
- Donöre özgü T hücrelerinin klonal delesyonu sekanslama ile doğrulanmıştır.
- 32 ay stabil böbrek fonksiyonu (eGFR 33-99 ml/dk/1,73 m²) gözlenmiştir.
- Üç hasta belatacept monoterapisini başarıyla azaltmıştır.



Bu çalışma, bu yaklaşımın uyumsuz nakillerde, sitotoksik ajanlar olmaksızın, güvenli ve klinik olarak uygulanabilir olduğunu göstermiştir.

Treg hücreleri tarafından desteklendiğinde, düşük düzeyde kimerizm bile donör spesifik klonal silinmeyi indüklemek ve ilaç kullanımını en aza indirmek için yeterli olduğunu göstermiştir.

Tolerans İndüksiyonunun Biyobelirteçleri

- Transplantasyonda toleransın evrensel olarak **doğrulanmış biyobelirteçleri hala yoktur.**
- Güvenilir belirteçlerin eksikliği, **immünosüpresif tedavinin güvenli ve kişiselleştirilmiş şekilde azaltılması veya kesilmesini engellemeye devam etmektedir.**

www.kidney-international.org

clinical investigation

A composite score associated with spontaneous operational tolerance in kidney transplant recipients

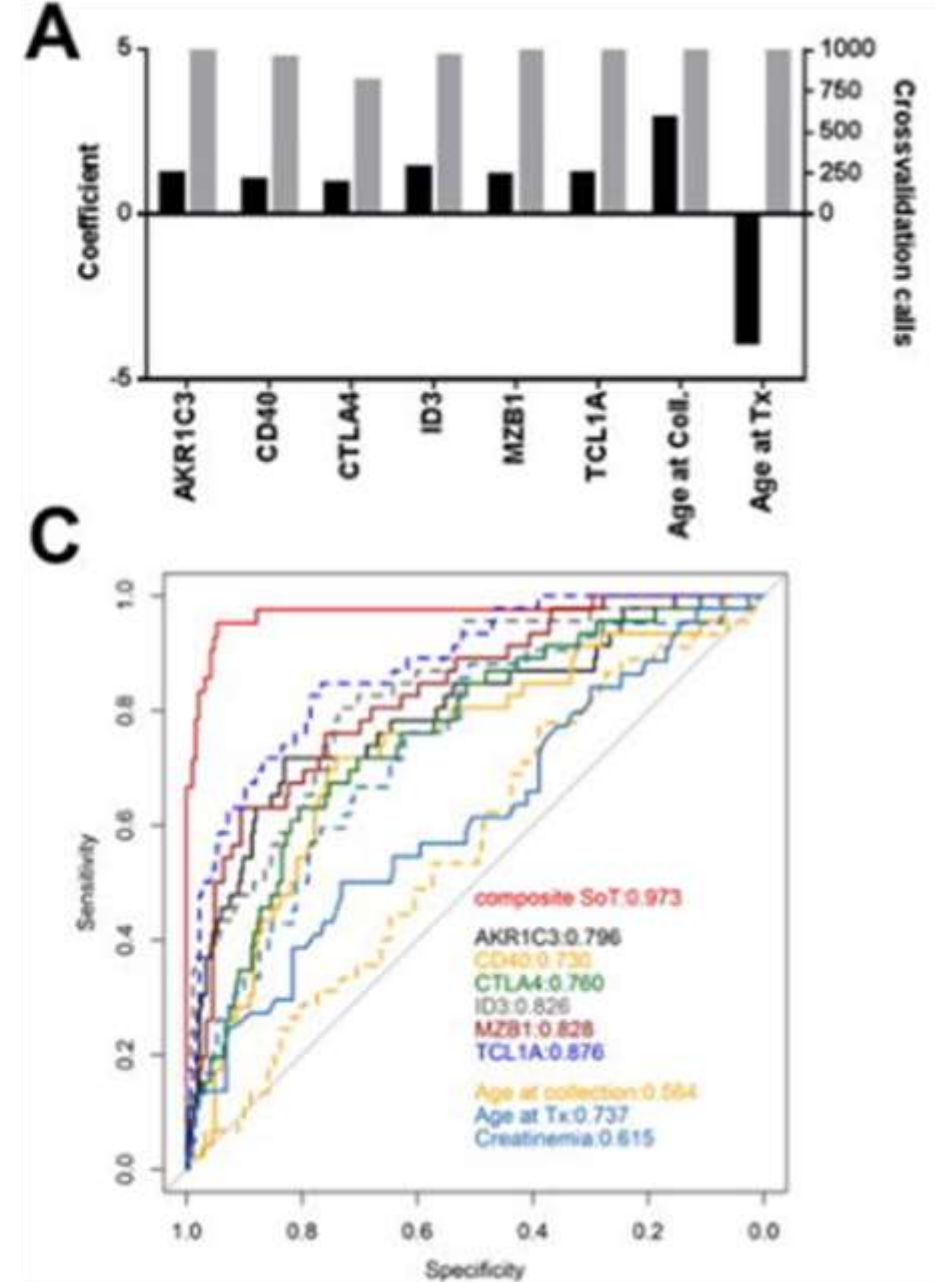


Richard Danger^{1,2}, Mélanie Chesneau^{1,2}, Chloé Paul^{1,2}, Pierrick Guérif^{1,2}, Maxim Durand^{1,2}, Kenneth A. Newell³, Sai Kanaparthi⁴, Laurence A. Turka⁵, Jean-Paul Souillou^{1,2}, Rémi Houlgatte^{6,7}, Magali Giral^{1,2,8,9}, Gérard Ramstein¹⁰ and Sophie Brouard^{1,2,9}

¹Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie UMR1064, INSERM, Université de Nantes, Nantes, France; ²Institut de Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN), CHU Nantes, Nantes, France; ³Department of Surgery, Emory University, Atlanta, Georgia, USA; ⁴Immune Tolerance Network, Bethesda, Maryland, USA; ⁵Center for Transplantation Sciences, Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ⁶INSERM UMR 954, Nancy, France; ⁷CHU de Nancy, DRCI, Nancy, France; ⁸Université de Nantes, Faculté de Médecine, Nantes, France; ⁹CIC Biotherapy, CHU Nantes, Nantes, France; and ¹⁰LINA DUKE, UMR 6241, Université de Nantes, Ecole des Mines de Nantes and CNRS, Nantes, France

Biyobelirteç Arayışı-Komposit Skor Çalışması

- 46 operasyonel toleranslı hasta ve 266 stabil fonksiyonlu renal alıcı da microarray metaanalizlerinden elde edilen **B hücre ile ilişkili 20-gen imzasına** bakılmıştır.
- Operasyonel tolerans ile ilişkili **6 gen ve 2 demografik veri** kombinasyonu.
- AKR1C3*, *CD40*, *CTLA4*, *ID3*, *MZB1*, *TCL1A* genleri ve tx yaşı ve testin yapıldığı yaş.
- Elde edilen **komposit skorunun** operasyonel toleransı **ayırt edici gücünün** AUC 0.97.



Biyobelirteç Arayışı-Komposit Skor Çalışması

- Yine komposit skorunun hem **de novo anti-HLA antikorları** hem de **tolerans kaybı** ile direk ilişkili olduğu gözlenmiştir.
- İmmünsüpressif tedaviden, nakil kaynağından, donör tipi ve post-transplant lenfoproliferatif hastalık hikayesinden etkilenmediği gözlenmiştir.
- Bu skorun klinisyenlerin **bireysel tolerans indüksiyonu** tedavilerinde hasta takibinde kullanılabileceği önerilmiştir.

Sonuç olarak;

İmmünsüpresyonsuz yaşam mümkün mü?

- Klinik çalışmaların **uzun dönem takiplerinin tamamlanması**,
- Hasta seçimi ve klinik protokollerin **standardize** edilmesi,
- **Global kollaborasyonun ve konsensusların** oluşturulması,
- **Hücresel ürün** üretimlerinin iyileştirilmesi ve arttırılması,
- İmmün mekanizmaların tam olarak açıklanarak **yeni biyobelirteçlerin** bulunması

Teşekkürler

