

Dendritik hücreler ve nakil sürecinde klinik uygulamaları

Dendritic cells and clinical applications in transplantation

Yonca Erdal,¹ Kubilay Doğan Kılıç,² Emel Öykü Çetin,³ Yiğit Uyanıkgil²

¹Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Bölümü, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İlaç Teknolojisi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Dendritik hücreler, bağışıklık sisteminde ilk basamakta görevli antijen sunan immünojenik ve tolerojenik hücrelerdir. Dendritik hücreler genellikle periferik dokularda bulunur. Bu hücrelere en kolay erişilebilen yapılar kan ve deridir. Dendritik hücreler en çok aşı üretimi ve geliştirme alanında kullanılır. Bu derlemede amaç, dendritik aşılarda gelinen güncel durumu incelemek ve geriye dönük bir bakışla faz çalışmalarındaki ilerlemeyi irdelemektir.

Anahtar sözcükler: Uygulama; dendritik hücreler; dendritik hücre aşıları; nakil.

ABSTRACT

Dendritic cells are immunogenic and tolerogenic cells that present the first stage antigen in the immune system. Dendritic cells are usually found in peripheral tissues. Blood and skin are the most easily accessible structures to examine these cells. Dendritic cells are most commonly used in vaccine production and development. In this review we aim to examine the current status in dendritic cell vaccines and to investigate the progress of phase studies from a retrospective point of view.

Keywords: Applications; dendritic cells; dendritic cell vaccines; transplantation.

DENDRİTİK HÜCRELER

Dendritik hücreler (DH), memelilerin bağışıklık sisteminde savunmanın ilk basamağında görev alan ve antijen sunan immünojenik veya tolerojenik doğal hücrelerdir. Bunlar antijenleri yakalayıp T hücrelerine sunabilir ya da işleyebilirler. Patojen ya da tümör hücresi gibi davetsiz misafirler karşısında immün yanıtı başlatırlar ve bu hücrelerin son zamanlarda immün toleransın düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları kabul edilmektedir.^[1-3] Yeni çalışmalarda veriler göre DH'lerin allo- veya oto-antijenlerin toleransının indüklenmesinde ve hatta korunmasında da yer aldıkları bildirilmiştir.^[4] Ayrıca bazı çalışmalarda DH'lerin, immünoşüpresif tedavi yokluğunda gerçekleştirilen organ nakli sonrasında majör

histokompatibilite kompleks (MHC) engelini rağmen sağkalım süresini uzattığı tespit edilmiştir.^[5]

Dendritik hücreler, klasik dendritik hücreler (cDC) ve plazmasitoid dendritik hücreler (pDC) olmak üzere iki ana alt gruba ayrılır. Bu hücreler ortak bir DH progenitöründen ve öncü cDH'lerden oluşurlar. Bunlara ek olarak kan monositlerinden de köken alabilirler. Dendritik hücrelerin gelişim yolları daha çok lenfoid dokularından çalışılmıştır ve aort da dahil olmak üzere diğer dokulardaki gelişimini incelemek için çalışmalar henüz yetersizdir.^[6] Dendritik hücre alt gruplarından "tolerojenik" DH'lerin terapötik uygulama potansiyeline sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır. Spesifik olarak, Grouard ve ark.^[7] tarafından insan

doku öncüllerinden üretilen plazmasitoid DH'lerin iyi bir tip 1 interferon (IFN) kaynağı olduğu, T hücre yanıtını düzenlediği ve düzenleyici T hücrelerinin indüklenmesine katkıda bulunduğu son yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir.

Dendritik hücreler CD34⁺ hematopoetik kök hücrelerden de köken alırlar. Bu hücrelerin ikiye bölünmesi çeşitli faktörler tarafından yönetilir. Bunlardan en önemlileri farklılaşma/aktivasyon/olgunlaşma evreleri ve hematopoetik soy grubudur. Yapılan bir çalışmada ko-stimülatör moleküllerin eksikliğinde (CD80, CD86, uyarılabilir ko-stimülatör ligandı; ICOSL) immatür ya da kısmen olgunlaşmış miyeloid DH'lerin alloantijene özellikli T hücre yanıtlarını baskıladığı görülmüştür.^[8,9]

Günümüzde en bilinen DH reseptörü, ligand bağlanmasına aracılık eden multi-lektin reseptörü olan DEC-205'tir. Anti-DEC-205 monoklonal antikorlar (mAb) ile kompleks oluşturulan antijenler, klinik öncesi araştırmalarda umut vaat etmektedir. Primatlarda HIV Gag-DEC-205 ile üretilen aşı güçlü bir yardımcı T1 (Th1) immünitesi oluşturur. Kemirgen modellerde ise anti-DEC-205'in tirozin ilişkili protein-2 (Tyrosine related protein-2; TRP-2) veya survivin ile konjugasyonu sonucunda antijene özgü immünite ve tümör regresyonu oluşturur. Bir başka bilinen reseptör ise mannoz reseptörüdür.^[10,11]

Farklı olgunluk ve fonksiyonlara sahip olan DH'lerin plastisitesi, birçok hastalığın tedavisinde hücre bazlı terapötik ajan olarak ve immünoterapide kullanılmaktadır. Nöroblastoma, sarkoma, hepatoselüler karsinoma, melanoma, deri skuamöz hücreli karsinom, prostat kanseri gibi kanser türlerinin tedavisinde; astım, diyabet, otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.^[12-18]

DENDRİTİK HÜCRELERİN TARİHÇESİ

Dendritik hücreler ilk olarak 1868 yılında Langerhans tarafından epidermis tabakasında gözlemlenmiştir.^[19] Daha sonra 1970 yılında Steinman tarafından, sıçan dalağında ve lenf düğümlerinde ışık ve elektron mikroskobu ile kesin olarak bulunup isimlendirilmiştir.^[19] Bu hücreler morfolojik olarak makrofajlara benzemeyen hücrelerdir. Endositoza aracılık etmeleri oldukça zordur.^[19] Aynı zamanda, Veerman^[20] sıçan dalağının timüs bağımlı alanında bulu-

nan 'kenetlenen hücre grubunun' T hücrelerin farklılaşmasına ve çoğalmasına izin veren bir mikroçevre oluşturduğunu ileri sürmüştür. Ek olarak, antijen sunumunu ve immün kompleks tutulmasını "dendritik makrofajların" (foliküler DH'ler) yüzeyinde tanımlamıştır. Bu foliküler DH'lerin farklı bir hücre türünü temsil ettiği açıkça görülmüştür ve kemik iliği hematopoetik kök hücre kökenli değil, mezenkimal kökenli olduğuna karar verilmiştir. Foliküler DH'ler B hücreleriyle yakın bir etkileşime girerek humoral bağışıklığa öncülük ederler.^[21] Dendritik hücrelerin lenfoid organlardaki keşfinden sonra vücutta başka kaynakları da aranmaya başlandı, çünkü lenfoid organlardaki sayıları az olmakla birlikte hücreleri bu organlardan izole etmek de zordur. Bu yüzden DH'lerin fonksiyonlarını değerlendirmek için kemik iliği veya monosit türevli DH'ler kullanarak çalışmalar gerçekleştirilmiştir. 1970'lerin sonunda Steinman ve Witmer^[22] DH'lerde bol miktarda MHC molekülleri olduğunu ve "karma lökosit reaksiyonunun" kuvvetli indükleyicileri olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma DH üzerinde gerçekleştirilen ilk fonksiyonel çalışmadır.

Zinkernagel ve Doherty'nin^[23] ortaya attıkları hipotezde T hücrelerinin MHC molekülleriyle ve yabancı antijenlerle belirli karmaşık yapılar gördüklerini ileri sürmüş ve bu hipotezleriyle 1996 yılında Nobel Tıp ve Fizyoloji ödülünü kazanmışlardır. Nessenzweig,^[24] DH'lerin MHC'ye kısıtlı bir biçimde T hücrelerine ekzojen antijen sunduğunu göstermiştir. Böylece DH'lerin güçlü birer T hücre indükleyicisi olduğu ve aynı zamanda doku reddinin nedenine de ışık tuttuğu anlaşılmıştır. 1982'de Van Voorhis ve ark.^[25] tarafından ilk insan DH'leri periferik kandan izole edilmiştir.

Witmer ve Steinman,^[26] DH'lerin lenfoid organlarda T hücre alanlarında yoğunlaştığını, T hücrelerini aktive etmek için lenf düğümlerinden ayrıldıklarını ve enflamasyon alanına göç ettiklerini keşfetmişlerdir. Dahası Schuler ve Steinman^[27] fare epidermal Langerhans hücreleri üzerinde çalışırken DH'lerin maturasyonu hakkında bilgi toplamışlardır. Witmer-Pack ve ark.^[28] ise DH maturasyonu için granülosit/makrofaj koloni stimüle edici faktörün (GM-CSF) gerektiğini kanıtlamışlardır. Araştırmacılar 1990'larda bu hücrelerin CD34⁺ kemik iliği hücrelerinden ya da CD14⁺ monositlerden çoğaldığını saptamışlardır. Bu keşiflerden sonra çalışmalar yoğunlaşmış klinik uygulamalara adımlar atılmaya başlanmıştır.

DENDRİTİK HÜCRE İZOLASYONU

Dendritik hücreler çoğunlukla periferik dokularda bulunur. İnsanda bu hücreleri incelemek için en erişilebilir yapılar kan ve deridir. İnsan periferik kanında nadir olarak bulunurlar ve diğer dokulara karşın daha az olgunlaşmış fenotipe sahiptirler.^[29,30] İnsan vücudunda ortalama 1.8 m²'lik bir alanı kaplayan deri, ortalama 5 lt total kan hacmine göre on kat daha fazla DH'ye sahiptir. İnsan derisi periferik kana göre primer DH'leri incelemek için daha yaygın olarak kullanılan bir modeldir. Dendritik hücreler, dermo-epidermal tabakanın altında bulunan 0-40 µm genişliğindeki papiller dermiste en bol miktarda bulunmaktadır.^[31]

Granülosit/makrofaj-CSF ve IL-4 Fms benzeri tirozin kinaz 3 ligandı (Flt3L) gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin varlığında kültüre edilmiş fare kemik iliği hücrelerinden çok sayıda DH'nin üretilebileceği gösterilmiştir.^[32] Dendritik hücrelerin *in vitro*'da üretilebilmesi için hematopoetik büyüme faktörleri kullanılsa bile bunlar dokuda bulunan DH'lerin özelliklerini asla taklit etmezler. Çünkü bu hücreler buldukları dokunun sıcaklığına, pH'sına, florasına göre farklı özellik gösterirler. Bu nedenle, doku DH fonksiyonunu değerlendirmek için bu hücreleri dokudan izole edip farklı alt gruplara sınıflandırıp ayırt etmek önemlidir.^[33] Tüm DH alt gruplarının kısa bir ömrü vardır ve çevresindeki ortamda çoğalamamaktadır. Bu nedenle bunları hematopoetik kök hücre progenitörleri vasıtasıyla devamlı olarak üretmek gerekir.^[34] Kemik iliğinden DH elde etmek için ilk önce fare omurgası veya bacak kemikleri (femur, tibia,) diseke edilir. Daha sonra izole edilen kemiklerin kas ve yağ tabakaları uzaklaştırılır. Bacak kemiklerinden hücre süspansiyonunu elde etmek için kemikler havan yardımıyla ezilir. Yine aynı şekilde omurga havan yardımıyla ezilir. Böylece DH süspansiyonu elde edilebilir.^[35] Dendritik hücre alt grupları hücre morfolojilerine ve antijen ekspresyon profiline göre tanımlanır. İnsan derisinde bulunan DH'ler; CD1a eksprese eden CD1c⁺ dermal DH'ler ve CD141/BDCA3hi DH'lerdir.^[30,36] Fare derisindeki homologları ise sırasıyla CD11b⁺ DH'leri ve CD103⁺ DH'leridir.^[37] Derideki DH'leri izole etmek için yaygın olarak iki yöntem kullanılır. Bunlar; (i) tek hücreli süspansiyon elde etmek için derinin enzimatik sindirimi ve (ii) deri eksplant kültürlerinde kendiliğinden göç eden hücreleri izole ettikten sonra manyetik boncuk yöntemiyle ya da

floresanla aktive edilmiş hücre ayırma yöntemiyle (Flow sitometri) DH'ler izole edilebilmektedir.^[38]

Deri ve periferik kan dışında gastrointestinal kanaldan da DH'ler izole edilebilir. Gastrointestinal kanalın luminal yüzeyi sürekli gıdalara ve mikroorganizmalara maruz kalmaktadır. Bağırsak immün sistemi, kendisini korumak için çeşitli mekanizmalar geliştirmiş olup patojenlerin istilasını algılar ve onlara karşı koruyucu immün yanıtları tetikler. Dendritik hücreler, mikroorganizmalar ile zararlı patojenler arasındaki ayrımı yapmada kritik bir rol oynar ve bağırsakta bulunan immün tolerans ile aktif immünite arasındaki dengeyi korumaktadır. Dendritik hücreler, izole lenfoid foliküller ve Peyer plakları gibi bağırsak ilişkili lenfoid dokularda değil aynı zamanda lamina propria (LP)'da da bulunur.^[39] CD103⁺ DH'ler LP'de bulunan DH öncülleridir. CD103⁺ DH'ler spesifik olarak retinonik asit üretir ve böylece düzenleyici T hücrelerini indüklerler.^[40] Bağırsak DH'leri, GİS'deki bağırsıklık mekanizmasını aydınlatmak için iyi bir araştırma konusudur fakat LP'de DH'lerin izole edilmesi oldukça zor ve karmaşıktır. Bağırsak DH'lerini izole etmenin kolay bir yöntemi de ince bağırsağın CD103⁺ DH'lerinin CD8^{α+} ekspresyon varlığını veya yokluğunu ayırt etmektir. Bazı CD103⁺ hücrelerinin CD8^{α+} ekspresyonu yaptığı bazılarının ise yapmadığı tespit edilmiştir. Bu iki alt grubun immün yanıtı farklı fonksiyonlarla indüklediği bildirilmiştir. Bu durum Toll-benzeri reseptör ifadesine benzemekle birlikte bağırsak DH'lerin izole edilmesinde yardımcı olmaktadır.^[41]

GÜNCEL ÇALIŞMALAR VE KLİNİK UYGULAMALAR

Dendritik hücrelerin en çok kullanıldığı alanlardan biri aşı üretimidir. Aşılar, tıbbın önemli dallarından biri olmasına rağmen bazı patojenlere (tüberküloz vb.) ve kronik hastalıklara karşı etkili aşıların geliştirilmesinde tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. İmmün sistemin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olan DH'ler bilim insanlarının ilgisini çekmiş ve bu hücrelerin aşı üretiminde vektör olarak tasarlanmalarını sağlamıştır. Aşı denemeleri henüz faz aşamalarında olmasına rağmen, DH'ler *in vivo/in vitro* olarak antijenle uyarılıp hastaya tekrar verilerek sitotoksik T lenfosit (CTL) ve uzun ömürlü hafıza hücreleri üretebilen ve yüksek aviditeye sahip CD8⁺ T hücre yanıtlarının oluşumu ya da artırılması

temeline dayanmaktadır.^[42,43] Bunlara ek olarak, DH bazlı immünoterapinin belirgin avantajları vardır. En önemlisi bu aşılama güvenlidir; enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, ateş ve bitkinlik gibi belirtiler faz 1 aşamasındadır. Sistemik 3. ve 4. derece toksisiteler nadir görülür. Ayrıca bu hücrelerle aşılamanın hastaların yaşam kalitesinin de korunduğu düşünülmektedir. Son olarak DH tabanlı çalışmaların ileri malignitede bile oldukça yüksek immünite gösterdiği tespit edilmiştir.^[44]

Günümüzde DH bazlı aşılama çoğu hastalığın odak noktası olsa da üzerine en çok çalışılan konu kanserdir. Kanser hastalarında bu aşılamanın kullanılması, bu hücrelerin CD8⁺ sitotoksik T hücrelerini ve CD4⁺ T hücrelerini uyarmasıdır. CD8⁺ T hücreleri, tümör hücrelerini etkili bir şekilde tanıyıp yok edebilmektedir. Ayrıca DH'ler doğal öldürücü (NK) hücrelerinin de immünmodülatör ve sitotoksik potansiyellerini etkili bir şekilde geliştirmektedir. Sonuç olarak DH'ler doğrudan tümöre yönelik sitotoksikiteye aracılık edebilirler. Dendritik hücreler ve tümör antijenleri (DH aşısı) hastada anti-tümör etkisini artırmak için tümör hücrelerinin immünojenitesi açısından potansiyeli yüksek çalışma alanlarıdır. Dendritik hücre bazlı aşılama konakçının bağışıklığını geliştirebilir ve tümörün neden olduğu zayıf immün sistemi regüle edebilmektedir.^[45,46]

Li ve ark.^[2] yaptıkları bir çalışmada gastrik kanser için DH bazlı aşı üretimine çalışmışlardır. Bu çalışmada tümör hücreleri DH'lerle füzyon edilmiştir. Ardından oluşan füzyon CIS/ZnS NIR-QD ile işaretlenerek farelere aşılanmıştır. Bu işaretleme sayesinde füzyon hücrelerinin immünoterapik etkisi değerlendirilmiştir. Ürettikleri aşı, gastrik kanser hücre serisi antijenlerine karşı güçlü bir CD8⁺ sitotoksik T hücre yanıtı oluşturmuştur. Ayrıca bu füzyon hücrelerinin anti-tümör immün tepkisini yoğun bir şekilde tetiklediği ortaya konulmuştur. Bu çalışma gastrik kanser için geleceğe dönük umut veren bir çalışmadır.

Ji ve ark.^[12] 5-aminolevulinik asit (ALA) aracılı fotodinamik tedavi (PDT) ile indüklenen immünojenik apoptotik tümör hücrelerini kullanarak DH bazlı kanser aşısı geliştirmişlerdir. Fotodinamik tedavi, hedef dokulara zarar vermesi için kanserli ve diğer lezyonların tedavisinde kullanılan ışık ve fotosensitizerlerin kombinasyonundan oluşan bir terapidir. ALA ise heme biyosentez yolağında hidrofilik ve düşük molekül ağırlığına sahip bir

ön ilaç olarak düşünülmektedir. ALA, deriye uygulandığında hızlı çoğalan hücrelerde birikerek PDT reaksiyonunda fotosensitizer olan protoporfirin IX (PpIX) aktif formuna dönüşmektedir. Kanser modeli olarak deri skuamöz hücreli karsinomayı (SHK) kullanmışlardır. Sonuç olarak ALA-PDT-DC aşısının SHK büyümesini engellediği tespit edilmiştir. ALA-PDT'nin tümör hücrelerini tedavi ettiği ve DH maturasyonunu indüklediği görülmüştür. Bu aşının adaptif immün sistemi daha etkili bir şekilde aktive ettiği ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın metastatik kanserlere karşı tedavi modeli olacağı düşünülmektedir.

Başka bir kanser çeşidi olan prostat kanseri için de mevcut tedavi yöntemleri optimal değildir. Aralıklarla uygulanan androjen yoksunluğu tedavisinin hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği ve tümör direncini azalttığı bilinmektedir. Rutter ve Kuang,^[17] çalışmalarında DH aşılılarla bir araya getirilen androjen hormon tedavisi modelini incelemişlerdir. Aşının aralıklarla uygulanmasından ziyade, yıllık dozajın sabit tutulması, daha sık uygulanan enjeksiyonların daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Matematiksel analizlere dayanan bu çalışma hastaya özel parametreler içermektedir. Bu parametrelerden biri de T hücre etkinliğinin ölçülmesidir. Rutter ve Kuang^[17] çalışmalarının bir sonraki safhasında ise mevcut hasta verilerinin kullanılacağını bildirmişlerdir.

Kanser dışında günümüz sorunlarından biri olan hipertansiyon, ateroskleroza tetikleyen ve ölüm riski olan en yaygın hastalıklardan biridir. Hipertansiyonda T hücre varyasyonları ve T hücre aktivasyonu araştırılmaktadır. Abbas ve ark.,^[47] hipertansiyonun DH'leri aktive ettiğini ve DH'lerin fagosit oksidaz yoluyla ürettiği reaktif oksijen türlerinin lipid oksidasyona neden olduğunu doğrulamışlardır. Bu da γ -ketoaldehitler (izoketaller) tarafından oksidatif olarak modifiye edilmiş proteinlerin birikmesine neden olmaktadır. İzoketal modifiye proteinleri, deoksiadenozin monofosfatlar (DAMP) gibi davranıp IL-6, IL-1 β , IL-23, ko-stimülatör CD80 ve CD86'nın ekspresyonunu başlatan DH'leri aktive eder. Bu DH'ler T hücre proliferasyonunu uyarır ki bunun sonucunda da kan basıncı yükselir. Bu nedenlerden dolayı hipertansiyonun otoimmünite ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmadan yola çıkılarak DH'ler hipertansiyonun tedavisinde kullanılabilir.^[47]

FAZ ÇALIŞMALARI

Tolerojenik DH kullanımını bildiren ilk klinik araştırma tip 1 diyabet üzerine uygulanan çalışmadır. Bu çalışmada otolog DH'ler 10 hastaya dört dozda uygulanmış ve bu dozlar iki haftada bir intradermal olarak verilmiştir. Üç hastadan manipüle edilmeyen DH'ler alınıp, yedi hastadan ise ko-stimülatörlerin ekspresyonunu bloke etmek için *ex vivo* olarak antisens nükleotidlerle manipüle edilen tolerojenik DH'ler alınmıştır. Çalışmada herhangi olumsuz bir durum tespit edilmemiştir. Dendritik hücre aşılama sonrası periferik B220⁺ CD11c-B hücre popülasyonunda belirgin bir artış sağlanmıştır. Bu da tip 1 diyabet otoimmünitesi için oldukça önemlidir.^[16]

Başka bir faz 1 çalışması olan romatoid artritli hastalarda Rheumavax[®] uygulamasının güvenilirliği ve etkinliği üzerinedir.^[48] Rheumavax[®], tolerans indükleyici bileşiklere ve daha sonra sitrülünlenmiş peptit antijenine maruz bırakılan monosit türevli DH'lerden oluşmaktadır. Bu çalışmada düzenleyici T hücre popülasyonu üzerindeki etkileri tespit edilmiştir.^[48]

Günümüz sorunlarından olan çocukluk kanserlerinden nöroblastoma için henüz geliştirilmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Nöroblastomanın dirençli olması ve nüksetmesi tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesine neden olmuştur. Bu kanser türü için de immünoterapi gibi yeni yaklaşımlar ortaya atılmıştır. Faz 1 çalışmasında, desitabin (DAC) ve ardından otolog DH, MAGE-A1, MAGE-A3 ve NY-ESO-1 peptid aşısı ile kombine edilerek antijene özel immünoterapi çalışması amaçlanmıştır.^[15] Bu çalışmada yaşları 2.5-15 olan hastalar üzerinde yapılmıştır. Dört haftalık uygulamanın birinci haftasında sadece uygun dozajda DAC hastalara verilmiştir. İkinci ve üçüncü haftalarda DH aşısı hastalara bir kez uygulanmıştır. Çalışmaya 15 hasta alınıp bunlardan sadece 10'u değerlendirilmeye alınmıştır. Dokuz hastanın altısı aşılama sonrası MAGE-A1, MAGE-A3 ve NY-ESO-1 peptitlerine karşı yanıt geliştirmiştir. Bu çalışmanın sonunda bu aşının uygulanabilir ve tolere edilebilir olduğuna karar verilmiştir. Ayrıca bazı hastalarda T hücre yanıtı artarak anti-tümör etkinin oluşmasını sağlamıştır.^[15]

Başka bir faz 1 çalışmasında hepatit C virüsü (HCV) ile ilişkili olan hepatoselüler karsinom (HCC) çalışılmıştır. Daha önceki çalışmalarında bu kanser türünün ısı şok proteini olan hsp70'i

aşırı eksprese ettiği rapor edilmiştir. Bu faz 1 çalışmasında DH'ler hsp70 mRNA ile elektroporasyon yöntemiyle transfekte edilmiştir. On iki hastaya hsp70-DH aşısı üç haftada bir üç kez intradermal olarak uygulanmıştır. Bu aşı uygulamasından sonra hastalarda tümörde CD8⁺ hücreleri ve B hücreleri tespit edilmiştir. Ayrıca tümörün ileri evrelere ilerlemediği de saptanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre bu aşının HCV ilişkili HCC'li hastaların tedavisinde hem güvenilebilir hem de uygulanabilir olduğu gösterilmiştir.^[14]

Faz 2 melanoma çalışmasında da DH'lerin immünoterapik etkileri kullanılarak terapötik bir etki oluşturulmuştur. Bu faz 2 çalışmasına göre sentetik mRNA (TriMix-MEL) (CD40L-, CD70- ve caTLR4- kodlayan mRNA) ile otolog monosit türevli DH'ler elektroporasyona maruz bırakılmıştır. Bu birleşim immünojeniktir ve ileri seviye melanoma hastalarında monoterapi olarak anti-tümör aktiviteye sahiptir. İmmüoglobulin G1 monoklonal antikoru olan ipilimumab, ileri evre melanom hastalarının genel sağkalımını yükseltmiştir. Bu çalışmada TriMixDC-MEL ve ipilimumab kombinasyonunun tedavi etkisi araştırılmıştır. Otuz dokuz hastaya TriMixDC-MEL+ ipilimumab uygulama sonrası CD8⁺ ve CD4⁺ hücre popülasyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmayla bu yöntemin ileri evre melanoma hastaları için umut vaat ettiği ortaya konulmuştur.^[18]

Diğer bir faz 2 çalışması olan kastrasyona dirençli prostat kanserinde, otolog DH bazlı kanser aşısı docetaxel ile kombine edilerek bu hastalarda immün yanıt oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada DH'ler tümör ilişkili antijen mRNA'ları ile transfekte edilip docetaxel ile birlikte 43 hastaya randomize şekilde verilmiştir. Dendritik hücre aşısı intradermal olarak hastalara verilmiştir.

Sonuç olarak bazı hastalarda aşıya karşı özel bir immün yanıt oluşmuştur. Bu çalışmaya göre bu aşının güvenli olduğu tespit edilip ve incelenen hastaların yarısında immün yanıtın oluştuğu gözlemlenmiştir.^[49]

Dendritik hücre bazlı immünoterapinin tedavi sürecine olumlu etkileri çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir ve umut vaat ettiği görülmektedir. Şu anki faz 1 ve faz 2 çalışmalarından daha ileri faz çalışmalarına geçilebilmesi için T hücre yanıtının ve aşının güvenilirliğinin artırılması hedeflenmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Mok MY. Tolerogenic dendritic cells: role and therapeutic implications in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2015;18:250-9.
- Li C, Liang S, Zhang C, Liu Y, Yang M, Zhang J, et al. Allogenic dendritic cell and tumor cell fused vaccine for targeted imaging and enhanced immunotherapeutic efficacy of gastric cancer. *Biomaterials* 2015;54:177-87.
- Correale P, Campoccia G, Tsang KY, Micheli L, Cusi MG, Sabatino M, et al. Recruitment of dendritic cells and enhanced antigen-specific immune reactivity in cancer patients treated with hr-GM-CSF (Molgramostim) and hr-IL-2. results from a phase Ib clinical trial. *Eur J Cancer* 2001;37:892-902.
- Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nat Rev Immunol* 2007;7:610-21.
- Lutz MB, Suri RM, Niimi M, Ogilvie AL, Kukutsch NA, Rössner S, et al. Immature dendritic cells generated with low doses of GM-CSF in the absence of IL-4 are maturation resistant and prolong allograft survival in vivo. *Eur J Immunol* 2000;30:1813-22.
- Cybulsky MI, Cheong C, Robbins CS. Macrophages and Dendritic Cells: Partners in Atherogenesis. *Circ Res* 2016;118:637-52.
- Grouard G, Risoan MC, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu YJ. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *J Exp Med* 1997;185:1101-11.
- Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991;9:271-96.
- Thomson AW, Robbins PD. Tolerogenic dendritic cells for autoimmune disease and transplantation. *Ann Rheum Dis* 200;67:iii90-6.
- Apostolopoulos V, Thalhammer T, Tzacos AG, Stojanovska L. Targeting antigens to dendritic cell receptors for vaccine development. *J Drug Deliv* 2013;2013:869718.
- Flynn BJ, Kastenmüller K, Wille-Reece U, Tomaras GD, Alam M, Lindsay RW, et al. Immunization with HIV Gag targeted to dendritic cells followed by recombinant New York vaccinia virus induces robust T-cell immunity in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:7131-6.
- Ji J, Fan Z, Zhou F, Wang X, Shi L, Zhang H, et al. Improvement of DC vaccine with ALA-PDT induced immunogenic apoptotic cells for skin squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2015;6:17135-46.
- Lin YL, Chen SH, Wang JY. Critical role of IL-6 in dendritic cell-induced allergic inflammation of asthma. *J Mol Med (Berl)* 2016;94:51-9.
- Maeda Y, Yoshimura K, Matsui H, Shindo Y, Tamesa T, Tokumitsu Y, et al. Dendritic cells transfected with heat-shock protein 70 messenger RNA for patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a phase 1 dose escalation clinical trial. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64:1047-56.
- Krishnadas DK, Shusterman S, Bai F, Diller L, Sullivan JE, Cheerva AC, et al. A phase I trial combining decitabine/dendritic cell vaccine targeting MAGE-A1, MAGE-A3 and NY-ESO-1 for children with relapsed or therapy-refractory neuroblastoma and sarcoma. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64:1251-60.
- Giannoukakis N, Phillips B, Finegold D, Harnaha J, Trucco M. Phase I (safety) study of autologous tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:2026-32.
- Rutter EM, Kuang Y. Global dynamics of a model of joint hormone treatment with dendritic cell vaccine for prostate cancer. *Discrete Continuous Dyn Syst Ser B* 2017;22:1001-21.
- Wilgenhof S, Corthals J, Heirman C, van Baren N, Lucas S, Kvistborg P, et al. Phase II Study of Autologous Monocyte-Derived mRNA Electroporated Dendritic Cells (TriMixDC-MEL) Plus Ipilimumab in Patients With Pretreated Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2016;34:1330-8.
- Steinman RM, Cohn ZA. Pillars Article: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J. Exp. Med.*1973. 137: 1142-1162. *J Immunol* 2007;178:5-25.
- Veerman AJP. On the interdigitating cells in the thymus-dependent area of the rat spleen: a relation between the mononuclear phagocyte system and T lymphocytes. *Cell Tissue Res* 1974;148:247-57.
- Chen LL, Frank AM, Adams JC, Steinman RM. Distribution of horseradish peroxidase (HRP)-anti-HRP immune complexes in mouse spleen with special reference to follicular dendritic cells. *J Cell Biol* 1978;79:184-99.
- Steinman RM, Witmer MD. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978;75:5132-6.
- Zinkernagel RM, Doherty PC. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974;248:701-2.
- Lechler RI, Batchelor JR. Restoration of immunogenicity to passenger cell-depleted kidney allografts by the addition of donor strain dendritic cells. *J Exp Med* 1982;155:31-41.

25. Van Voorhis WC, Hair LS, Steinman RM, Kaplan G. Human dendritic cells. Enrichment and characterization from peripheral blood. *J Exp Med* 1982;155:1172-87.
26. Witmer MD, Steinman RM. The anatomy of peripheral lymphoid organs with emphasis on accessory cells: Light-microscopic immunocytochemical studies of mouse spleen, lymph node, and peyer's patch. *Dev Dyn* 1984;170:465-81.
27. Schuler G, Steinman RM. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 1985;161:526-46.
28. Witmer-Pack MD, Olivier W, Valinsky J, Schuler G, Steinman RM. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor is essential for the viability and function of cultured murine epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 1987;166:1484-98.
29. MacDonald KP, Munster DJ, Clark GJ, Dzionek A, Schmitz J, Hart DN. Characterization of human blood dendritic cell subsets. *Blood* 2002;100:4512-20.
30. Haniffa M, Shin A, Bigley V, McGovern N, Teo P, See P, et al. Human tissues contain CD141hi cross-presenting dendritic cells with functional homology to mouse CD103+ nonlymphoid dendritic cells. *Immunity* 2012;37:60-73.
31. Wang XN, McGovern N, Gunawan M, Richardson C, Windebank M, Siah TW, et al. A three-dimensional atlas of human dermal leukocytes, lymphatics, and blood vessels. *J Invest Dermatol* 2014;134:965-974.
32. Brasel K, De Smedt T, Smith JL, Maliszewski CR. Generation of murine dendritic cells from flt3-ligand-supplemented bone marrow cultures. *Blood* 2000;96:3029-39.
33. Malosse C, Henri S. Isolation of mouse dendritic cell subsets and macrophages from the skin. In: Segura E, Onai N, editors. *Dendritic Cell Protocols*. 1423th ed. New York: Humana Press; 2016. p. 129-37.
34. Kondo M, Wagers AJ, Manz MG, Prohaska SS, Scherer DC, Beilhack GF, et al. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application. *Annu Rev Immunol* 2003;21:759-806.
35. Onai N, Ohteki T. Isolation of dendritic cell progenitor and bone marrow progenitor cells from mouse. In: Segura E, Onai N, editors. *Dendritic Cell Protocols*. 1423th ed. New York: Humana Press; 2016. p. 53-9.
36. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Steinman RM, Krueger JG, Lowes MA. Normal human dermis contains distinct populations of CD11c+BDCA-1+ dendritic cells and CD163+FXIIIa+ macrophages. *J Clin Invest* 2007;117:2517-25.
37. Tamoutounour S, Williams M, Sanchis FM, Liu H, Terhorst D, Malosse C, et al. Origins and functional specialization of macrophages and of conventional and monocyte-derived dendritic cells in mouse skin. *Immunity* 2013;39:925-38.
38. Gunawan M, Jardine L, Haniffa M. Isolation of human skin dendritic cell subsets. In: Segura E, Onai N, editors. *Dendritic Cell Protocols*. 1423th ed. New York: Humana Press; 2016. p. 119-28.
39. Iwasaki A. Mucosal dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2007;25:381-418.
40. Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med* 2007;204:1775-85.
41. Takemura N, Uematsu S. Isolation and functional analysis of lamina propria dendritic cells from the mouse small intestine. In: Ivanov AI, editor. *Gastrointestinal Physiology and Diseases: Methods and Protocols*. 1422th ed. New York: Humana Press; 2016. p. 181-8.
42. Sehgal K, Dhodapkar KM, Dhodapkar MV. Targeting human dendritic cells in situ to improve vaccines. *Immunol Lett* 2014;162:59-67.
43. Yeşilyurt E, Fidan I. Dendritik Hücreler ve Enfeksiyonlardaki Rolü. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41:91-102.
44. Datta J, Terhune JH, Lowenfeld L, Cintolo JA, Xu S, Roses RE, et al. Optimizing dendritic cell-based approaches for cancer immunotherapy. *Yale J Biol Med* 2014;87:491-518.
45. Salgaller ML, Tjoa BA, Lodge PA, Ragde H, Kenny G, Boynton A, et al. Dendritic cell-based immunotherapy of prostate cancer. *Crit Rev Immunol* 1998;18:109-19.
46. Schmitz M, Zhao S, Deuse Y, Schäkel K, Wehner R, Wöhner H, et al. Tumoricidal potential of native blood dendritic cells: direct tumor cell killing and activation of NK cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol* 2005;174:4127-34.
47. Abbas A, Gregersen I, Holm S, Daissormont I, Bjerkeli V, Krohg-Sørensen K, et al. Interleukin 23 Levels Are Increased in Carotid Atherosclerosis Stroke 2015;46:793-9.
48. Benham H, Nel HJ, Law SC, Mehdi AM, Street S, Ramnoruth N, et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients. *Sci Transl Med* 2015;7:290ra87.
49. Kongsted P, Borch TH, Ellebaek E, Iversen TZ, Andersen R, Met Ö, et al. Dendritic cell vaccination in combination with docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase II study. *Cytotherapy* 2017;19:500-13.