Experimed 2020; 10(2): 87-96

DERLEME
REVIEW

DOI: 10.26650/experimed.2020.0036

Solid-Organ Transplantasyonu Olan Hastalarda Kanser İmmünoterapisi

Cancer Immunotherapy in Solid Organ Transplanted Patients

Ali Abdi[1,2], Fatma Betül Öktelik[1,2], Mehtap Doğruel Biçer[1,2], Ali Osman Gürol[1,2]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: A.A. 0000-0003-4373-5042; F.B.Ö. 0000-0002-7994-5618; M.D.B. 0000-0002-4354-2489; A.O.G. 0000-0001-6682-4289

Cite this article as: Abdi A, Öktelik FB, Doğruel Biçer M, Gürol AO. Solid-organ transplantasyonu olan hastalarda kanser immünoterapisi. Experimed 2020; 10(2): 87-96.

ÖZ

Solid organ transplantasyonu 20. yüzyılda deneysel bir yaklaşımdan ortaya çıkmış ve organ fonksiyon bozukluğu olan hastalar için yerleşik ve pratik bir kesin tedavi seçeneği haline gelmiştir. Terminal olarak kabul edilen veya bir hastanın yaşam kalitesinde önemli bir bozulma ile ilişkili hastalıklar için hayat kurtarıcı tedaviler sunmaktadır. Solid organ transplantasyonunun ilk günlerinden beri, solid transplant alıcılarının kanser geliştirme riskinin yüksek olduğu kabul edilmektedir. Toplumda sağlıklı bireylere göre karşılaştırıldığında akciğer, karaciğer, kalp veya böbrek nakli alıcıları çeşitli kanserler için daha fazla risk taşımaktadır. Kronik immünsüpresyon ve çevresel faktörler, alıcılarda kanser gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca daha önce malignite öyküsü olması ve genetik yatkınlık önemli riskler arasındadır. Transplantasyon sonrası malignitelerin üç mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir: *de novo* gelişim, donör ile ilgili bulaşma ve alıcının transplantasyon öncesi malignitesinin tekrarlaması. Bilinen risk faktörleri genetik, çevresel maruziyetler, onkojenik virüslerle enfeksiyonlardır. Ancak bu risklerin çoğu immünsüpresif ajanların rolüne odaklanmıştır. Bu ajanlar, immün gözetim sürecinin kaybını ve donör organın reddini önlemeyi hedefler. Hastaların ömür boyu immün sistemini baskılayıcı tedavi alma gereksinimi kanserin gelişiminde büyük rol oynamaktadır. Ayrıca, antikanser ajan alanı, transplantasyon alıcılarındaki kullanımla ilgili verilerin sınırlı olmasıyla birlikte, sürekli olarak genişlemekte ve gelişmektedir. Bu nedenle, bu derlemenin amacı, kanser gelişiminde immünsüpresyonun rolünü açıklamak ve transplant alıcılarının bakımı için kanser immünoterapi stratejilerini gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Solid organ transplantasyonu, kanser, immünsüpresyon, immünoterapi

ABSTRACT

Solid-organ transplantation, which began as an experimental procedure in the 20th century, has become an established, definitive, and practicable treatment option for patients with organ dysfunction. However, since the pioneering days of solid organ transplantation, it has been recognized that transplant recipients have an elevated risk of developing cancer. When compared with healthy individuals, lung, liver, heart, and kidney transplant recipients are at a higher risk for various cancers. Both chronic immunosuppression and environmental factors are implicated in cancer development in the transplant recipients. A history of malignancy and genetic predisposition are additional risk factors. Post-transplant malignancies are thought to develop by three mechanisms: *de novo* development, donor-related transmission, and recurrence of a recipient's pre-transplant malignancy. Other known risk factors are environmental exposure, genetic predisposition, and infection with oncogenic viruses. It is worth noting that many of these risk factors are linked with the use of immunosuppression drugs. These agents play a huge role in the development of cancer through the loss of the immunosurveillance process and the requirement of patients to receive lifelong immunosuppressive therapy to prevent rejection of the donor organ. Even though the field of anticancer therapy is continually developing, there is limited data on the use of anticancer drugs in transplant recipients. Hence, this review attempts to explain the role of immunosuppression in cancer development and the cancer immunotherapy strategies to be adopted while caring for transplant recipients.

Keywords: Solid-organ transplantation, cancer, immunosuppression, immunotherapy

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Ali Osman Gürol **E-posta:** ogurol@istanbul.edu.tr
Başvuru/Submitted: 30.07.2020 **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 02.08.2020
Son Revizyon/Last Revision Received: 13.08.2020 **Kabul/Accepted:** 14.08.2020

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Transplantasyon alıcılarında kardiyovasküler olaylar, enfeksiyonlar ve malignite en sık ölüm nedenleridir (1). ABD Organ Alım ve Nakil Ağı (U.S. Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN) ve Birleşik Organ Paylaşımı Ağı (United Network for Organ Sharing, UNOS) hasta verilerine göre, transplantasyondan 5-10 yıl sonra transplantasyon sonrası malignitelerden kaynaklı ölüm, böbrek transplant alıcıları için %14,5, karaciğer transplant alıcıları için %18,7 ve kalp transplant alıcıları için %21,5'tir (1). Organ transplantasyonu ve kanser türlerindeki malignite insidansı, donör ve alıcıyla ilişkili faktörlere bağlı olarak değişebilir. Bu faktörler transplantasyonu yapılan organın kendisini, donör ve alıcıda önceden var olan malignitelerı ve immünsüpresif ajan tedavisinin tipini, yoğunluğunu ve süresini içerir (2).

Solid organ alıcıları için yaşam beklentileri ve bu hastalar için greft sağkalım oranları ileri immünsüpresif tedaviler nedeniyle yıllar içinde iyileşmekle birlikte, bu ilaçların kronik kullanımı ile transplantasyon sonrası malignite gelişenlerde önde gelen morbidite nedenlerinden biri haline gelmiştir. Transplantasyon alıcılarında karsinogenez riski, genel popülasyona göre önemli ölçüde daha yüksektir ve kanserler ileri bir aşamada ortaya çıkma eğilimindedir. Transplantasyon sonrası malignitelerin üç mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir: *de novo* gelişimi, donör ile ilgili bulaşma ve alıcının transplantasyon öncesi malignitesinin tekrarlaması. Melanom olmayan cilt kanseri, Kaposi sarkomu, transplant sonrası lenfoproliferatif bozukluk, anogenital kanser ve akciğer kanseri, *de novo* ortaya çıktığı düşünülen malignitelerdir. Ancak böbrek allogreftinde ortaya çıkan malign melanom ve kanserler genellikle donörle ilişkilidir. Hepatoselüler karsinomlar ve kolanjiyokarsinomlar karaciğer transplant alıcılarında tekrarlama eğilimindedir. Kronik immünosüpresyonun neden olduğu değiştirilmiş veya dengesiz bir bağışıklık sistemi, karsinogeneze önemli katkıda bulunan faktörlerden biri olarak kabul edilir. Onkogenez için önerilen patojenik mekanizmalar arasında; neoplastik hücrelerin bozulmuş immün gözetimi, onkojenik virüslere karşı zayıf bağışıklık aktivitesi ve immünsüpresif ajanların doğrudan kanserojen etkileri yer alır. Görüntüleme, malignitesi olan hastalarda tarama, takip ve uzun süreli izlemede önemli bir rol oynar, çünkü temel görüntüleme özellikle zamanında teşhisler için yol gösterici olabilir. Transplant alıcılarında malignite ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi artırabilecek yönetim stratejileri arasında risk faktörlerinin önlenmesi, immünsüpresif ajanların uygun modülasyonu, enfeksiyona bağlı malignitelere karşı profilaksi ve yoğun hedefli tarama programlarının kullanılması yer alır (3).

Tip 1 diyabet mellitus tedavisinde adacık transplantı umut verici bir yaklaşım olarak görülmektedir. Hiperglisemiyi azaltmak için pankreas adacık transplantının kimyasal olarak indüklenmiş diyabetli kemirgenlerde oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir. Kullanılan kimyasal streptozotocin (STZ) adacıklarda beta hücre DNA'sını hasarlamak için kullanılmaktadır. Ayrıca bu kimyasal metastatik adacık tümörlerinde de beta hücrelerini öldürmek için uygulanmaktadır (4,5).

Doğal bağışıklık bozukluğuna yol açan immünsüpresif ajanların uzun süreli kullanımı, transplant alıcı karsinogenezine katkıda bulunan ana faktör olarak kabul edilmektedir (6). Kanserlere teşvik edebilen yaygın ajanlar siklosporin, takrolimus ve azatiyoprindir. Melanom olmayan cilt kanserleri (Non-Melanoma Skin Cancers, NMSCs), non-Hodgkin lenfomalar, transplant sonrası lenfoproliferatif bozukluk (Post Transplant Lymphoproliferative Disorder, PTLD), Kaposi sarkomu ve anogenital kanserlerin, transplant alıcılarında en yüksek riskli maligniteler olduğu gösterilirken, kolorektal karsinom, akciğer kanseri, baş ve boyun kanseri, mesane kanseri, renal karsinom, testis kanseri ve melanomun ise orta derecede artış riski gösterdiği bildirilmektedir (7).

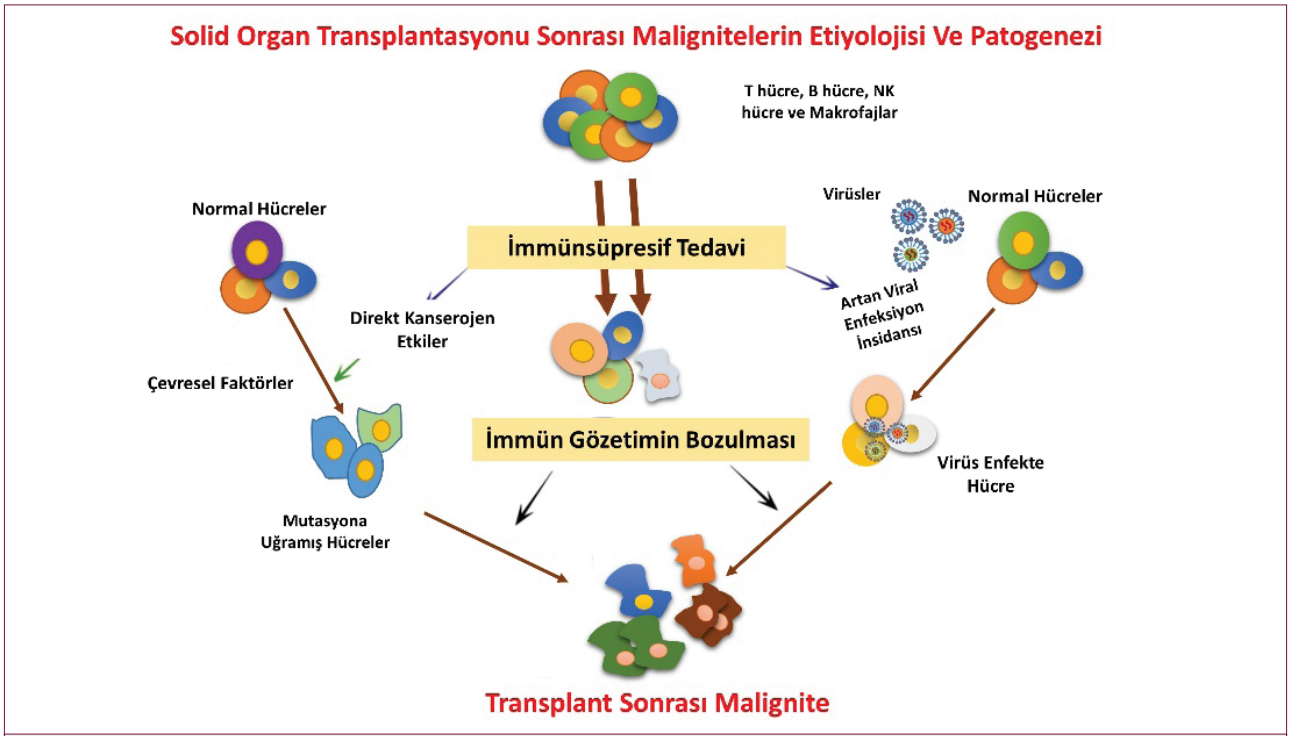
Bu bilgilerin ışığı altında derlenen bu derlemenin amacı, kanser gelişiminde immünsüpresyonun rolünü açıklamak ve transplant alıcılarının bakımı için kanser immünoterapi stratejileri sınıflarını gözden geçirmektir.

Etiyoloji ve Patogenez

Kronik immünsüpresyon, çevresel ve konakçı faktörlerin her biri transplant alıcı karsinogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Güneş ışığı, sigara, diyet ve alkol tüketimi gibi kanserojen maddelere maruz kalmak, karsinogenez için risk faktörlerini teşvik edebilir. Diğer önemli risk faktörleri, alıcının ilerlemiş yaşını, kansere genetik yatkınlığını ve donör veya alıcıda malignite öyküsünü içerir. İmmünsüpresif ilaçların doğrudan onkojenik etkileri, neoplastik hücrelerin immün gözetiminde bozulma ve viral olarak indüklenen malignite insidansındaki artış da transplant alıcılarında gelişen malignitelerin patogenezindeki mekanizmalardır (Şekil 1) (8).

Birkaç farklı immünsüpresif ilaç türü vardır: biyolojik ajanlar (antitimosit globulin, basiliksimab), kortikosteroidler, antimetabolitler (azatiyoprin, mikofenolat mofetil), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) ve rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi [mTOR rapamisin (sirolimus), temsirolimus, everolimus]. Solid organ transplant alıcılarında yaygın olarak kullanılan immünsüpresif ilaçların malignite riski Tablo 1' de açıklanmaktadır (6).

İmmünsüpresyonun minimum seviyeye indirilmesi greft organ fonksiyonunun hala korunduğu durumlarda önerilmektedir. Sirolimus veya mikofenolat mofetil gibi anti-proliferatif bir etkiye sahip bir immünsüpresyon rejiminin değiştirilmesi, greft reddi insidansını azaltmaya ve maligniteyi geriletmeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, tedavinin genel başarısında anti-proliferatif aktiviteye sahip bir immünsüpresana geçmenin yararı bilinmemektedir. İmmünsüpresan ajanların yanı sıra cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi diğer stratejiler de uygun tedaviler olarak kabul edilir. Hastaların kemoterapisi esnasında, nötropeni sepsisini en aza indirmek için immünsüpresyondaki azalma tedavinin gerekli bir bileşenidir. İmmünsüpresif tedaviyi azaltma yaklaşımının dikkatle kişiselleştirilmesi gerekir. Hastalığın doğasına, ve boyutuna ve alınan greft tipine, yaşam destekleyici (örn. kalp) veya yaşam desteksiz (örn. böbrek) greftlere bağlı olmalıdır. Genel olarak, spektrumu geniş malignite geliştirmeye ve kanser



Şekil 1. Solid organ transplantasyonu sonrası malignitelerin etiyolojisi ve patogenezi. Kronik immünsüpresif tedavi, kanser hücrelerinin immüno-gözetimini bozar ve organ alıcılarında daha fazla malignite riski ile sonuçlanır. Ek olarak, seçilmiş immünsüpresif ilaçların doğrudan kanserojen etkileri, daha yüksek onkoviral enfeksiyon insidansı ile birleştiğinde, solid organ transplantasyonu sonrası malignitelerin patogenezine katkıda bulunur (8).

Tablo 1. Solid organ transplant alıcılarında immünsüpresif ilaçların kullanılmasından kaynaklanan malignite riskleri (6).

İlaç türü	Risk
Antimetabolitler Azatiyoprin Mikofenolat Mofetil	Azatiyoprin doğrudan kanserojen etki gösterirken, mikofenolat mofetil kullanımı azalmış kanser gelişme riski ile ilişkilidir.
Kalsinörin inhibitörleri Siklosporin Takrolimus	Doğrudan pro-onkojenik etki ve artan doz ile artan kanser riski
Kortikosteroidler Metilprednizolon Prednizon	Lenfoid hücrelerde doğrudan pro-onkojenik etki
Biyolojik ajanlar Lenfosit elimine eden antikorlar Antitimosit globulin Belatacept Rituksimab İnterlökin-2 reseptör blokerleri Basiliksimab Daklizumab	Antitimosit globulin veya belatacept, artmış risk ile ilişkilidir. Erken Epstein-Barr virüsü güdümlü PTLD Rituksimab PTLD'ye karşı koruyucu Pro-onkojenik potansiyel yok
mTOR inhibitörleri Sirolimus Everolimus	Malignite insidansını azaltan doğrudan antitümör aktivitesi

hücrelerini kontrol altında tutan immün gözetimin bozulmasına neden olan immünsüpresif ajanların uzun süreli kullanımı nedeniyle solid organ transplant alıcıları daha büyük bir risk altındadır. Son zamanlarda, terapötik bir yöntem olarak immün sistemin manipülasyonuna yönelik kanser immünoterapisi, sitokinler, aşılar, hücre ve humoral terapiler, transfeksiyon ajanları gibi immün sistem ajanları kullanılmaktadır.

Solid Organ Transplantasyonunda Kanser İmmünoterapi Türleri

Kanser immünoterapisi, efektör hücre sayısını arttırarak (aşılar gibi) ve çözünür mediyatörleri üreterek (artan tümör hücresi immünojenisitesi gibi), immün kontrol noktalarını modüle ederek, tümör öldürme ortamını indükleyerek konağın baskılayıcı mekanizmalarını azaltarak, konağın anti-tümör yanıtını uyarabilir (9).

Kanser kategorileri için mevcut immünoterapiler şunlardır: monoklonal antikorlar, kontrol noktası inhibitörleri, kanser aşıları, adaptif hücre tedavisi, onkolitik virüs tedavisi, sitokin ve adjuvan immünoterapileri.

Monoklonal antikorlar ve tümör agnostik tedaviler: Kontrol noktası inhibitörleri

Monoklonal antikorlar, immün kontrol noktalarını inhibe ederek veya durdurarak immün sistemi güçlendirir. İmmün kontrol noktası vücut tarafından immün sistemin yanıtını doğal olarak durdurmak ve sağlıklı hücrelere saldırmasını önlemek için kullanılır. Kanser hücreleri bu kontrol noktalarını aktive ederek immün sistemden saklanmanın yollarını bulabilir. Kontrol noktası inhibitörleri ise kanser hücrelerinin immün sistemin aktivasyonunu durdurma yeteneğini bloke ederek onları yok etmeye yardımcı olmak üzere vücudun immün sistemini güçlendirir. Bu inhibitörlerin etkilediği yaygın kontrol noktaları Programlanmış Hücre Ölüm Proteini 1/Programlanmış Ölüm Ligandı 1 (Programmed Cell *Death Protein* 1/ Programmed *Death* Ligand 1, PD-1/PD-L1) ve Sitotoksik T-Lenfosit Antijeni-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4) yolaklarıdır (10). İmmün kontrol noktası inhibitörlerine; ipilimumab (CTLA-4'ü hedefler), pembrolizumab (PD-1), atezolizumab (PD-L1), avelumab (PD-L1), durvalumab (PD-L1) örnek verilebilir. Bu ajanlarla yapılan klinik çalışmalarda, greft reddine yol açabileceği endişesi nedeniyle, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) lambrolizumab, ipilimumab ve nivolumabın organ transplantlı hastalarda "genellikle" kullanılmasına onay vermemiştir (11). İmmün sistemi baskılamak ve otoimmüniteyi önlemek üzere T hücresi aktivasyonunun ayarlanması için PD-1 ve CTLA-4 yolakları gereklidir. Ayrıca, transplante edilen organ toleransı ile ilişkili bu yolakların modülasyonu yanlışlıkla periferik transplant reddine yol açabilir. Daha önce organ transplantı almış hastaların immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavisini düzenleyen bir kılavuz şimdilik bulunmamaktadır. Bu hasta popülasyonunda güvenliği ve bu tedavi yöntemini etkileyebilecek bazı faktörlerin olduğu varsayılmaktadır. Bu faktörler; organ kabulünde CTLA-4 yolağı ile karşılaştırıldığında PD-1 yolunun bütünleyici rolünü, farklı immün kontrol noktası inhibitör sınıflarının sırayla uygulanmasını, tedaviden önce bir transplantasyon ile geçen süre uzunluğunu, organ transplantasyonu reddini önlemek için immünsüpresif ajanların gücünü ve belirli organ greftinin immünojenisitesini içerir. Sınırlı vakalar bildirilmiş olmasına rağmen, organ transplantasyonu sırasında organ reddine yol açmadan immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanıldığı durumlar vardır. Tedaviye başlamadan önce, greft reddi de dahil olmak üzere potansiyel riskler hakkında hastayla kapsamlı bir görüşme, bu tedavinin faydası için gereklidir. Organ transplantasyonu alanında immün kontrol noktası inhibitörlerinin güvenliğini ve etkinliğini inceleyen daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (12). Laboratuvarda üretilen monoklonal

Tablo 2. Solid organ transplantasyonunda monoklonal antikorların kullanımı.

Monoklonal antikorlar	Hayvan epitopu	Moleküler hedef	Hedef hücreler	Kullanım	Kaynaklar
Alemtuzumab	Fare/insan	CD52	Periferal kan lenfositleri, doğal öldürücü hücreler, monosit, makrofaj, timosit	İndüksiyon, Antikor aracılı rejeksiyon	(45)
Daklizumab	Fare/insan	CD25α alt ünitesi	IL-2 kaynaklı T lenfosit aktivasyonu	İndüksiyon	(46)
Basiliksimab	Fare/insan	CD25α alt ünitesi CD3	IL-2 kaynaklı T lenfosit aktivasyonu T lenfositler (CD2, CD4, CD8)	İndüksiyon Poliklonal antikora dirençli tedavi Hücresel aracılı rejeksiyon	(47)
Belatacept	Fare/insan	CD80, CD86	T lenfosit	İmmünsüpresyonun sürdürülmesi	(48)
Ekulizumab	Fare/insan	C5	Membran atak kompleksi oluşumunun blokajı	Duyarsızlaştırma Antikor aracılı rejeksiyon Hemolitik üremik sendrom	(49)

antikorlar, tümörler üzerindeki spesifik antijenleri hedefleyen moleküllerdir. Başlangıçta çeşitli malignitelerin tedavisi için geliştirilen monoklonal antikorlar, solid organ alıcılarında immünsüpresan ajanlar olarak da kullanılmıştır. Bu ajanların kullanımı, hastanın aşırı immünosüpresyondan kaynaklanan enfeksiyon veya malignite riskini en aza indirmek için idame immünosüpresyonu ile birlikte dengelenmelidir (13). Monoklonal antikorlar, transplantasyon öncesi, transplantasyon sırasında ve transplantasyon sonrasında uygulanabilir (Tablo 2).

Kanserlerin Onkolitik Virüs Tedavisi

Onkolitik virüsler (OV) normal hücrelere zarar vermeden kanserli dokuları seçici olarak enfekte ve yok eden yeni bir anti-kanser terapötik ajan sınıfıdır. Hücresel bileşimler transplantasyonda kullanılmadan önce istenmeyen neoplastik hücreleri kaldırmak ve temizlemek (viroterapi) için kullanılabilir. Bu ön tedavi virüse karşı immün yanıt oluşturur, böylece hastayı muhtemelen bulaşıcı virüsler içeren transplant dokusunu aldıktan sonra gözlenebilecek virüs enfeksiyonlarından korur (14).

Epstein-Barr virüsü (EBV); Hodgkin hastalığı (HD), transplant sonrası lenfoproliferatif hastalıklar (lymphoproliferative disease, LPD), nazofaringeal ve mide karsinomları, düz kas tümörleri, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ile ilişkili lenfomalar, T, B ve doğal öldürücü (Natural Killer, NK) hücre-lenfomaları dahil çeşitli epitel ve hematolojik maligniteler ile ilişkilendirilmiştir (15). Günümüzde konak immün yetmezliği EBV veya Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virusun (KSHV) neden olduğu transplant sonrası LPD'lere yönelik tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır (16).

LPD'ler yaygın olarak immünsüpresyonu ciddi olan nakil hastalarında görülür ve EBV etyolojilerinde sıklıkla yer alır. LPD'lerin çoğunluğu greft verici lenfositlerden kaynaklanır; transplantasyondan önce allogreft örneklerinden potansiyel olarak tümörjenik EBV- veya KSHV ile enfekte olmuş hücrelerin seçici bir şekilde temizlenmesi yöntemi nakil sonrası LPD insidansının azaltılmasında önemli faydalar sağlayacaktır.

Bu nedenle kemik iliği veya solid organ transplant alıcıları için miksoma virüsü ile bağışıklamanın EBV ile ilişkili malignitelerin önlenmesinde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür. Miksoma virüsü, Leporipoksvirüs cinsinde bir poxvirüstür. İmmün sistemi baskılanmış fare ksenotransplantasyon modeli kullanılarak transplant sonrası EBV ilişkili insan lenfomalarını önlemek için profilaktik bir strateji olarak miksoma virüsünün kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Kemik iliği veya solid organ allogreftlerinin transplantasyonundan sonra EBV ile ilişkili LPD'lerin önlenmesi için potansiyel bir onkolitik tedavi olarak miksoma virüsünün geliştirilmesine destek sağlamaktadır (17). Herpes virüs (Talimogene laherparepvec, T-VEC) ilerlemiş melanom tedavisi için FDA tarafından onaylanmış olmasına rağmen, yeni bir kanser immünoterapisi formu olarak onkolitik viroterapide daha fazla gelişmeye ihtiyacı vardır.

OV'lerin etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için, konağın immün yanıtını arttıran ve tümör hücrelerine etkili bir şekilde saldırmasını sağlayan sitokinlerle silahlandırmak uygun bir yaklaşım olabilir. İnterlökin-12 (IL-12), hem doğal hem de adaptif anti-tümör yanıtlarını aktive eden güçlü bir sitokindir. Klinik öncesi tümör modellerinde IL-12 eksprese eden OV'lerin dendritik hücreleri (DH), sitotoksik doğal öldürücü ve sitotoksik T hücrelerini aktive edip hedefe çekerek terapötik indeksi iyileştirdiği gösterilmiştir (18).

Başka bir klinik ön çalışma, intravenöz OV'lerin sistemik antitümör immünitenin gelişmesine ve bazı tümörlerin ortadan kaldırılmasına neden olabileceğini göstermiştir (19). Ayrıca, OV'lerin tümör dokularınının yıkımı, doğal antiviral immün yanıtların uyarımı ve adaptif antitümör T-hücresi yanıtlarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (20). Bazı araştırmalar anti-tümör etkileri daha da arttırmak için tümör hücrelerini etkili bir şekilde inhibe eden veya öldüren OV'ler aracılığıyla IL-15 (21), IL-12 (22), IL-4 (23) ve TRAIL (24) gibi immünomodülatör terapötik transgenleri kullanmıştır. Bu nedenle, immünomodülatör transgenleri kodlayan OV'ler yavaş yavaş kanser tedavisi alanında bir araştırma noktası haline gelmektedir. OV replikasyonu için gerekli olan gen bir tümöre spesifik promotörün veya enhancer'ın kontrolü altındadır (25). Son yıllarda, immün faktörleri serbest bırakarak tümör hücrelerinin doğrudan öldürülmesini sağlayan immünomodülatör genler viral genom içine eklenmiştir; ayrıca yeni bir yaklaşım haline gelen antitümör immünolojik reaksiyon optimize edilmiştir.

Onkolitik virüsler, TRAIL, interlökinler (IL-12, IL-4 ve IL-15), immün kontrol noktası inhibitörleri (anti-PD-1 antikoru), bağışıklık arttırıcı uyarıcılar (OX40L ve GM-CSF), tümör baskılayıcılar (PTEN ve P53), E-cad ve Flt3L gibi antitümör ajanları iletmek için değişime uğratılabilir ve sistemli olarak kanser bölgelerine uygulanır. Burada OV'ler tümör hücrelerine girmek ve onları enfekte etmek için bazı reseptörlere bağlanırlar ve tümör lizisine neden olurlar. İmmün faktörlerle donanmış OV'ler T hücrelerini, NK hücrelerini ve makrofajları içeren immün hücreleri kanser bölgelerine toplayarak anti-kanser etkinliği artırabilirler. Aktive edilmiş immün hücreler spesifik sinyal yollarıyla tümör hücresi apoptozunu indükleyen IFN-γ, TNF-α, IL-2 ve IL-6 dahil olmak üzere belirli antitümör sitokinleri salgılayabilirler (25). Örnek olarak, *in vitro* ve immünsüpresif bir ksenotransplant murin modelinde onkolitik miksoma virüsü (Myxoma Virus, MYXV) gibi virüsler insan kanserlerine (multiple miyelom, MM gibi) karşı güçlü bir anti-kanser etkinlik gösterip transplantasyon kaynaklı T hücrelerini daha etkili kanser öldürücüler haline getirebilmiştir. *Ex vivo* MYXV-kollu allojenik kemik iliği (Bone Marrow, BM) transplantasyonunun, önceden kalıntı MM'sini *in vivo* olarak önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Beklenmedik bir şekilde, hem nötrofillerin hem de donörden aktive edilmiş T hücrelerinin virüsle donanmış taşıyıcı hücreler olarak işlev gördüğü ve MYXV'nin önceden yüklenmiş hücrelerinin MM öldürmeyi arttırdığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, rezidüel kanser için yeni bir terapötik paradigmayı göstermektedir, burada çok sayıda allotransplant lökosit sınıfı, greft-tümör etkilerini arttırmak için MYXV *ex vivo* tarafından silahlandırılabilir (26).

Kanserlerde T hücre tedavisi

Solid organ transplantasyonu, son dönem organ fonksiyon bozukluğu olan hastalar için tercih edilen tedavidir. Kısa vadeli sonuçlardaki gelişmelere rağmen, uzun süreli etkide immünsüp-

resif ilaçların toksisitesi ve kronik redde bağlı artan morbidite/mortalite nedeniyle yetersizdir (27). Bu nedenle, transplantasyon komitesi allograft tolerans başarısını elde etmek için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine odaklanmıştır. Allografti kabul etmesi için alıcının immün sistemi uzun süreli immünsüpresyon ihtiyacını ortadan kaldırarak yeniden eğitilebilir. Bu nedenle büyük umut vaat eden regülatör T (Treg) hücreleri ile immün düzenlenmeye odaklanılmıştır (28). Treg hücreleri, immün-regülatör nitelikleri ile tanımlanırlar. Tüm T lenfositleri sağ kalım ve çoğalmak için IL-2'ye ihtiyaç duyarlar. Treg hücreleri ise IL-2α reseptörü olan CD25 ekspresyonu ile ortamdaki IL-2 sitokinlerini tüketerek çevredeki T lenfositlerinin sağ kalımını engeller. Fare transplantasyon modellerinde transplant reddini kontrol etmek için yüksek Treg ve T hücre yüzdesi gerektirdiği göz önüne alındığında, insanlarda transplant reddini etkin bir şekilde kontrol etmek için milyarlarca Treg hücresine ihtiyaç olduğu tahmin edilmektedir (29).

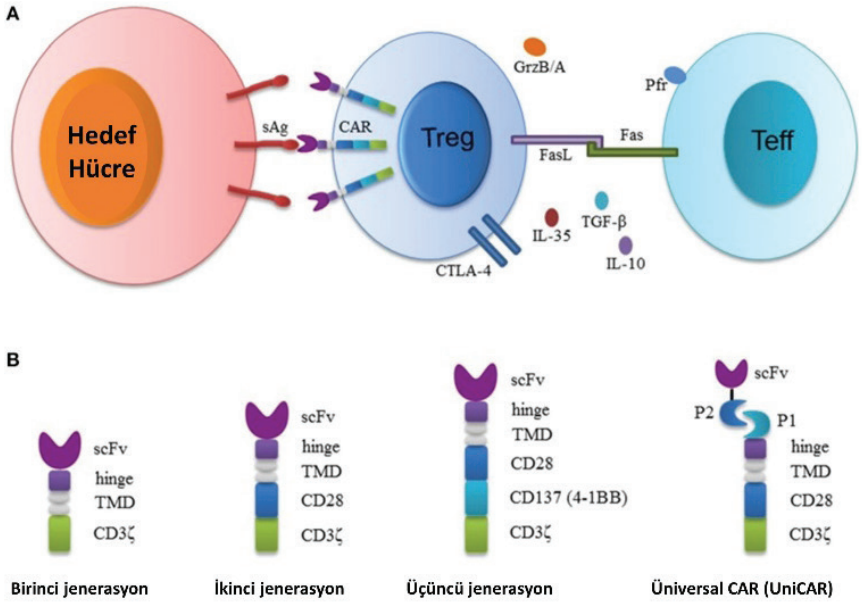
Güçlü immünsüpresif ilaçlar karaciğer transplantasyonundan (Liver Transplantation, LT) sonra hasta sağ kalımını önemli ölçüde iyileştirmesine rağmen, uzun vadede yaşam boyu immünosüpresyon kullanımına bağlı yan etkiler nedeniyle yetersiz kalmaktadır. Örneğin normal aşı fonksiyonunun ve histolojinin immünsüpresif tedavi olmaksızın sürdürülmesi gibi operasyonel toleransı indüklemek gibi farklı stratejiler bu sorunu çözmek için uygulanmıştır, ancak sınırlı başarı elde edilmiştir. Canlı donör LT'de Treg hücre aracılı yeni bir hücre tedavisi kullanılarak 2016 tarihli bir pilot çalışmada tolerans indüklenmiştir. *Ex vivo* olarak oluşturulmuş Treg hücrelerin LT sonrası erişkin hastada adoptif transferi gerçekleştirilmiştir. Hücreler anti-CD80/86 monoklonal antikorların varlığında alıcı lenfositlerinin radyasyona maruz kalmış donör hücreleri ile 1-2 haftalık ko-kültüründen elde edilmiştir. İmmünsüpresif ajanlar 6. aydan itibaren 3 ayda bir azaltılmış ve 18. aydan sonra tamamen kesilmiştir. Sonuçlar, *ex vivo* olarak oluşturulmuş zenginleştirilmiş Treg hücreleri kullanılan tedavinin, immünolojik olmayan karaciğer hastalıkları olan canlı donör karaciğer alıcılarında ilaç minimizasyonu ve operasyonel tolerans indüksiyonu için güvenli ve etkili olduğunu doğrulamıştır (30).

Dendritik hücreler (DH'ler) iyi donanımlı antijen sunucu hücrelerdir. Klasik işlevlerinin, istilacı organizmalara ve diğer antijenlere karşı (nakledilen organlar dahil) doğal ve edinsel bağışıklığın güçlü başlatıcıları olduğu düşünülmekle birlikte, DH'lerin immün yanıt oluşumuna ya da toleransa yönelmesinin belirlenmesinde merkezi ve önemli bir role sahip olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. DH'lerin bu işlevi, dikkat çekici esneklikleri ile beraber onları immün modülasyon için ilgi çekici terapötik hedefler haline getirmiştir. Transplantasyonda zararlı immünsüpresif ajanlara olan güvenin azalması nedeniyle, yakın zamanlarda yapılan birçok çalışmayla DH'lerin potansiyel olarak rejeksiyonu önlemesine ve antijene özgü bir şekilde immün reaktiviteyi baskılama yeteneklerine odaklanılmıştır. Deneysel stratejiler, DH'lerin *in vivo* hedeflemesinin yanı sıra daha sonra yeniden enfüzyonla (hücre tedavisi) regülatör (veya tolerojenik) DH'lerin *ex vivo* üretilmesini kapsamaktadır. DH'yi tolerojenik özelliklere yönelik "programlamak" için farklı yaklaşımlar arasında genetik (transgen yerleştirme), biyolojik (farklı kültür koşulları, anti-inflamatuvar sitokin maruziyeti) ve farmakolojik manipülasyonlar yer alır. Kanıtlar, regülatör DH terapisinin potansiyelinin önemli ve yakın gelecekte organ transplantasyonunda değerlendirilmesi için ilgi çekici olduğunu ortaya koymuştur (31).

Son yıllarda kimerik antijen reseptörlerinin (Chimeric Antigen Receptor, CAR) T hücreleri üzerindeki regülasyonu, özellikle B hücre lenfomaları (CD20-CD19) gibi kanser hücre terapisi alanında büyük umut vaat etmiştir. Bu durum Treg hücrelerinin de potansiyel kullanımının yolunu açmıştır. Çeşitli çalışmalar Treg hücrelerdeki CAR ekspresyonunun, greft-konakçı hastalığı (Xeno-Graft Versus Host Disease, xeno-GVHD) ve allo-greft rejeksiyonunun tedavisinde potansiyel olarak kullanılabileceğini göstermiştir (32, 33). İnsan deri ksenogreft transplantasyon modelinde, allojenik *periferik kan* mononükleer *hücrelerin* (*PKMH*) aktarılmasının neden olduğu alloimmün aracılı cilt hasarını hafifletmede poliklonal Treg hücrelere kıyasla adoptif CAR Treg hücreler daha etkili olmuştur. Majör doku uygunluk kompleksi (Major histocompatibility complex, MHC) ile sınırlı olmayacak şekilde tasarlanmış CAR-Treg hücreler (CAR-Tregs), özellikle transplantasyon ve otoimmünitede yaygın uygulanma avantajına sahiptir. CAR'lar temel olarak tek zincirli değişken bir fragman (scFv, monoklonal antikorun bağlanma kısmı), hücre dışı bağlantı noktası, bir transmembran bölgesi ve hücre içi sinyal domainlerinden oluşur (Şekil 2) (35). Ayrıca, CAR-Treg hücreler IL-2'ye Treg hücrelerden daha az bağımlıdır. Dayanıklı fenotip fonksiyonlarını sürdürme ve hedef bölgelere göç etme özellikleri ile CAR-Treg hücreler poliklonal Treg hücrelerden daha güçlü/spesifik immünsüpresyon etkilerinden dolayı umut vaad edicidir (34,35). CAR ile modifiye T (CAR-T) hücreleri çoğunlukla kanser immünoterapileri için kullanılmaktadır. Tablo 3'te transplantasyondaki CAR-Treg tedavileri gösterilmiştir. MHC sınıf I molekülü yapısal olarak hemen hemen tüm nakledilen hücrelerin yüzeyinde eksprese edilir. Özellikle, HLA-A*02 beyaz donörlerde oldukça yaygındır (>%40) (36). HLA-A uyumsuzluğu genellikle transplantasyondan sonraki kötü sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle HLA-A*02, transplantasyon toleransının indüklenmesinde antijene özgü Tregler üretmek için potansiyel bir hedef antijendir. Bununla birlikte, CAR-Treg hücrelerin klinikte kullanılmadan önce aşılması gereken bazı büyük engeller vardır. Anti-tümör CAR-T hücreleri ile yapılan tedavilerin sitokin "fırtınası" ve nöronal sitotoksisiteye bağlı yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. CAR-Treg hücrelerin bu reaksiyonları indükleyip indüklemeyeceği belirsizdir. Bu problemlerin çözülmesi hücre terapilerinin ticarileştirilmesinin yolunu açacaktır.

Solid Organ Transplantasyonunda Aşıların Yeri

Solid organ transplantasyonlu (SOT) kişiler arasında immünsüpresyon, altta yatan komorbiditeler, sağlık hizmetlerine maruz kalma, enfeksiyonların oluşumu, komplikasyon riskini arttırır. Bazı enfeksiyonlar greft rejeksiyonu ve disfonksiyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, transplantasyon sonrası enfeksiyonlar hastanın ve organın prognozunun önemli bir belirleyicisidir. Enfeksiyonu önlemek için yaygın olarak kullanılan müdahaleler arasında aşılama, antimikrobiyal profilaksi ve preemptif antimikrobiyal tedaviler yer alır. Birden fazla gözlemsel çalışma, son dönem böbrek yetmezliği (*End-stage renal*



Şekil 2. CAR ile modifiye regülatör T hücrelerinin (CAR-Tregs) yapısını ve bunların efektör T hücreleri üzerine baskılanma etkisini gösteren şematik diyagram. (A) Viral vektörlerle transdüksiyonlu Tregler, hedef hücrelerdeki yüzey antijenlerini tanıyan CAR'ları yüksek miktarda ifade eder. (B) Birinci jenerasyon (1. CAR), ikinci jenerasyon (2. CAR), üçüncü jenerasyon (3. CAR) ve genel CAR (UniCAR) yapıları sunulmaktadır (35). (Bu görsel Frontiers in Immunology dergisinden alınıp, uyarlanmıştır doi.org/10.3389/fimmu.2018.02359).

Tablo 3. Transplantasyon olgularında CAR-Treg tedavileri.

Transplantasyon	Antigen spresifikliği	Fonksiyonel Özellikler	Kaynak
GVHD	HLA-A*02	İnsan PBMC'leri ile aşılamadan sonra ksenojenik GVHD'nin önlenmesinde poliklonal Treg'lerden daha üstün	(50)
Deri Transplant Rejeksiyonu	HLA-A*02	HLA-A2 pozitif PBMC'lerin ve cilt greftlerinin reddedilmesini tamamen önleme	(32)
Deri Transplant Rejeksiyonu	HLA-A*02	İnsan HLA-A2 pozitif cilt greftlerinin reddedilmesinin poliklonal Treg'lerden daha etkili bir şekilde engellenmesi	(51)

disease, ESRD) ve/veya son dönem karaciğer hastalığı (End-stage liver disease, ESLD) olan bireylerde SOT sonrası etkisiz hale getirilmiş ve öldürülmüş mikroorganizma içeren aşıların güvenliğini göstermiştir (37). Pediyatrik SOT popülasyonlarında canlı virüs aşılarının (suçiçeği ve kızamık) uygulanmasının güvenli olduğuna dair bazı kanıtlar olmasına rağmen (38), mevcut yetişkin aşılama kılavuzları aşı viral suşundan hastalık gelişme riski nedeniyle transplantasyondan sonra canlı virüs aşılarının kontrendike olduğunu işaret etmektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda canlı virüs aşılarının yapılmasından sonra viral replikasyon gelişebilir (39).

Aşı ile önlenebilir hastalıktan morbidite ve mortalite riskini azaltmak için, potansiyel yetişkin transplant alıcılarını takip eden doktorlar, hastaların aşılama durumunu izlemeli ve önerilen aşılama kılavuzlarındaki değişiklikleri takip etmelidir. Son zamanlarda yetişkinlerde kullanılmak üzere birkaç yeni aşı onaylanmış ve ayrıca grip, pnömokok ve boğmaca aşılarının kullanımı için öneriler güncellenmiştir. Hemodiyaliz alan ESRD hastalarında aşılamaya serolojik yanıtın azaldığı gösterilmiş hepatit B aşısı için bu tür hastalarda daha yüksek doz formülasyonları önerilmektedir (40).

Anogenital insan papilloma virüsü (Human Papilloma Virus, HPV) enfeksiyonu olan SOT alıcılarında servikal ve anogenital kanserler geliştirme riski önemli ölçüde artar. 2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 9-26 yaş arası kadınlarda kullanılmak üzere dörtlü bir kapsid proteini HPV aşısı ruhsatlandırılmıştır ve bu aşının aynı yaştaki kadın SOT adaylarına uygulanması önerilmektedir (41). İnfluenza enfeksiyonu olan immün sistemi baskılanmış hastalar, allogreft rejeksiyon riskini arttırmaktadır. (42). İnfluenza aşısının güvenli olduğu ve SOT alıcılarında yeterli antikor yanıtını sağladığı gösterilmiştir (37).

Çoğu yetişkin transplantasyon adayı kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı bağışıktır; bununla birlikte, kızamık ve kı-

zamıkçık canlı zayıflatılmış aşılar olduğundan, serolojik testlerle bağışık olmayan yetişkinlerde transplantasyondan önce kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR) aşılamasını tamamlamak gerekmektedir. Ayrıca, suiçeğinin immün sistemi baskılanmış konakçılarda ciddi hastalığa neden olduğu bilinmektedir (43). Suiçeği aşısı, güvenliği ve etkinliği iyi olan pediyatrik böbrek transplant adaylarında araştırılmıştır. Böbrek transplantlı naif suiçeği/zoster hastalarında şiddetli suiçeği gelişme riski vardır ve bu durum mevcut bağışıklama ile etkili bir şekilde önlenebilir (44). SOT sonrası yetişkinlerde suiçeği aşısının kullanılmasından önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında böbrek, karaciğer, kalp veya akciğer transplantasyonlu bireylerde enfeksiyonla ilişkili/ilişkisiz çeşitli kanserlere yakalanma riski daha yüksektir. Bazı maligniteler onkojenik virüslerin immünolojik kontrolünün kaybından kaynaklanır, ancak diğerlerinin bilinen enfeksiyonlarla ilgisi yoktur. Kronik bağışıklık bozukluğu/iltihaplanma, altta yatan tıbbi durumlar veya immünsüpresif ajanlar tarafından ilaç toksisitesi bazı kanserlerin gelişimini tetikleyebilmektedir. Transplantasyon adayları arasında geniş bir yere sahip olan maligniteler için yüksek risk, uzun süreli sağkalımdaki iyileşmelerle birlikte, kanserin önlenmesi ve tedavisine yönelik yaklaşımların daha da geliştirilmesini teşvik etmelidir. Bu popülasyonda ortaya çıkan tümörlerin hastaların immünsüpresyonundan etkilenip etkilenmediğini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Son olarak, önceden transplantasyon yapılmış kanser hastalarında optimal tedavi rejimlerini tanımlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. SOT'larda inhibitör kontrol noktaları, aşılama, T hücre tedavisi ve onkolitik virüs ile ilgili olarak kanser immünoterapisinin kullanılması umut vaad etmektedir. Gelecekteki çalışmalar, kanser immünoterapi sorunları için klinik çalışmaların fikir birliğini içermelidir. Aşılama beklentilerine ve modalite risklerine dayanarak SOT'lu hastalarda kanser tedavisinin performansı dikkate alınarak tedavi önerilmeli ve sonuçları birbirleri ile entegre edilmelidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışmada, etik komite iznine gerek duyulacak bir materyal ya da deney hayvanı kullanılmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Denetleme - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Gereçler - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Analiz ve/veya Yorum - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Literatür Taraması - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Yazan - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Eleştirel İnceleme - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.

Teşekkür: Yardım ve önerileri için Prof. Dr. Gaye Erten Yurdagül, Doç. Dr. Suzan Çınar ve Prof. Dr. Günnur Deniz'e teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek alınmadığını beyan etmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval is not required because of no material or experimental animal that would require permission.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Supervision - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Materials A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Data Collection and/or Processing - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Analysis and/or Interpretation - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Literature Search - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Writing - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.; Critical Reviews - A.A., F.B.Ö., M.D.B., A.O.G.

Acknowledgements: Thanks to Prof. Dr. Gaye Erten Yurdagül, Assoc. Prof. Dr. Suzan Çınar and Prof. Dr. Günnur Deniz for their help and suggestions.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2013; 3(7): a015677. [CrossRef]
2. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F, et al. New concepts and best practices for management of pre-and post-transplantation cancer. Transplantation Reviews 2012; 26(4): 261-79. [CrossRef]
3. Katabathina VS, Menias CO, Tammisetti VS, Lubner MG, Kielar A, Shaaban A, et al. Malignancy after Solid Organ Transplantation: Comprehensive Imaging Review. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc 2016; 36(5): 1390-407. [CrossRef]
4. Gurol AO, Okten-Kursun A, Kasapoglu P, Suzergoz F, Kucuksezer UC, Cevik A, et al. The synergistic effect of omega3 and Vit D3 on glycemia and TNF-alpha in islet transplantation. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2016; 62(1): 90-8.
5. Khatri R, Hussmann B, Rawat D, Gurol AO, Linn T. Intraportal Transplantation of Pancreatic Islets in Mouse Model. J Vis Exp 2018(135). [CrossRef]
6. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients. Drugs 2007; 67(8): 1167-98. [CrossRef]
7. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2017; 17(1): 103-14. [CrossRef]
8. Rama I, Grinyó JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. Nature Reviews Nephrology 2010; 6(9): 511. [CrossRef]
9. Rezaei N, Aalaei-Andabili SH, Amini N, Delavari F, Keshavarz-Fathi M, Kaufman HL. Introduction on cancer immunology and immunotherapy. Cancer immunology: Springer; 2020. p. 1-9. [CrossRef]

10. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010; 28(19): 3167-75. [CrossRef]
11. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. New England Journal of Medicine 2015; 372(4): 320-30. [CrossRef]
12. Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor M. Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients. Journal of Immunotherapy 2017; 40(7): 277-81. [CrossRef]
13. Pilch NA, Meadows HB, Alloway RR. Monoclonal Antibodies in Solid Organ Transplantation. In: Crommelin DJA, Sindelar RD, Meibohm B, editors. Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 375-91.
14. Morris D, Thompson B, Coffey M. Combination of transplantation and oncolytic virus treatment. Google Patents; 2005.
15. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. Nature Reviews Cancer 2004; 4(10): 757-68. [CrossRef]
16. Dharnidharka VR, Webster AC, Martinez OM, Preiksaitis JK, Leblond V, Choquet S. Post-transplant lymphoproliferative disorders. Nature Reviews Disease Primer 2016; 2(1): 1-20. [CrossRef]
17. Kim M, Rahman MM, Cogle CR, McFadden G. Prevention of EBV lymphoma development by oncolytic myxoma virus in a murine xenograft model of post-transplant lymphoproliferative disease. Biochemical and Biophysical Research Communications 2015; 462(4): 283-7. [CrossRef]
18. Alkayyal AA, Mahmoud AB, Auer RC. Interleukin-12-expressing oncolytic virus: A promising strategy for cancer immunotherapy. Journal of Taibah University Medical Sciences 2016; 11(3): 187-93. [CrossRef]
19. Moesta AK, Cooke K, Piasecki J, Mitchell P, Rottman JB, Fitzgerald K, et al. Local Delivery of OncoVEXmGM-CSF Generates Systemic Antitumor Immune Responses Enhanced by Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein Blockade. Clinical Cancer Research 2017; 23(20): 6190-202. [CrossRef]
20. Martikainen M, Essand M. Virus-based immunotherapy of glioblastoma. Cancers 2019; 11(2): 186. [CrossRef]
21. Yan Y, Xu H, Wang J, Wu X, Wen W, Liang Y, et al. Inhibition of breast cancer cells by targeting E2F-1 gene and expressing IL15 oncolytic adenovirus. Bioscience Reports 2019; 39(7). [CrossRef]
22. Patel DM, Foreman PM, Nabors LB, Riley KO, Gillespie GY, Markert JM. Design of a phase I clinical trial to evaluate M032, a genetically engineered HSV-1 expressing IL-12, in patients with recurrent/progressive glioblastoma multiforme, anaplastic astrocytoma, or gliosarcoma. Human Gene Therapy Clinical Development 2016; 27(2): 69-78. [CrossRef]
23. Post DE, Sandberg EM, Kyle MM, Devi NS, Brat DJ, Xu Z, et al. Targeted Cancer Gene Therapy Using a Hypoxia Inducible Factor-Dependent Oncolytic Adenovirus Armed with Interleukin-4. Cancer Research 2007; 67(14): 6872-81. [CrossRef]
24. Oh E, Hong J, Kwon O-J, Yun C-O. A hypoxia-and telomerase-responsive oncolytic adenovirus expressing secretable trimeric TRAIL triggers tumour-specific apoptosis and promotes viral dispersion in TRAIL-resistant glioblastoma. Scientific Reports 2018; 8(1): 1-13. [CrossRef]
25. Zhang Q, Liu F. Advances and potential pitfalls of oncolytic viruses expressing immunomodulatory transgene therapy for malignant gliomas. Cell Death & Disease 2020; 11(6): 1-11. [CrossRef]
26. Lilly CL, Villa NY, Lemos de Matos A, Ali HM, Dhillon J-KS, Hofland T, et al. Ex Vivo Oncolytic Virotherapy with Myxoma Virus Arms Multiple Allogeneic Bone Marrow Transplant Leukocytes to Enhance Graft versus Tumor. Molecular Therapy - Oncolytics 2017; 4: 31-40. [CrossRef]
27. Katabathina V, Menias CO, Pickhardt P, Lubner M, Prasad SR. Complications of immunosuppressive therapy in solid organ transplantation. Radiologic Clinics 2016; 54(2): 303-19. [CrossRef]
28. Safinia N, Grageda N, Scottà C, Thirkell S, Fry LJ, Vaikunthanathan T, et al. Cell Therapy in Organ Transplantation: Our Experience on the Clinical Translation of Regulatory T Cells. Front Immunol 2018; 9: 354. [CrossRef]
29. Tang Q, Lee K. Regulatory T-cell therapy for transplantation: how many cells do we need? Current Opinion in Organ Transplantation 2012; 17(4): 349-54. [CrossRef]
30. Todo S, Yamashita K, Goto R, Zaitsu M, Nagatsu A, Oura T, et al. A pilot study of operational tolerance with a regulatory T-cell-based cell therapy in living donor liver transplantation. Hepatology 2016; 64(2): 632-43. [CrossRef]
31. McCurry KR, Colvin BL, Zahorchak AF, Thomson AW. Regulatory dendritic cell therapy in organ transplantation. Transplant International. 2006; 19(7): 525-38. [CrossRef]
32. Noyan F, Zimmermann K, Hardtke-Wolenski M, Knoefel A, Schulde E, Geffers R, et al. Prevention of allograft rejection by use of regulatory T cells with an MHC-specific chimeric antigen receptor. American Journal of Transplantation 2017; 17(4): 917-30. [CrossRef]
33. Di Ianni M, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Castellino F, Bonifacio E, et al. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2011; 117(14): 3921-8. [CrossRef]
34. Boardman D, Maher J, Lechler R, Smyth L, Lombardi G. Antigen-specificity using chimeric antigen receptors: the future of regulatory T-cell therapy? Biochemical Society Transactions 2016; 44(2): 342-8. [CrossRef]
35. Zhang Q, Lu W, Liang C-L, Chen Y, Liu H, Qiu F, et al. Chimeric Antigen Receptor (CAR) Treg: A Promising Approach to Inducing Immunological Tolerance. Front Immunol 2018; 9: 2359. [CrossRef]
36. Burt C, Cryer C, Fuggle S, Little AM, Dyer P. HLA-A,-B,-DR allele group frequencies in 7007 kidney transplant list patients in 27 UK centres. International Journal of Immunogenetics 2013; 40(3): 209-15. [CrossRef]
37. Magnani G, Falchetti E, Pollini G, Reggiani LB, Grigioni F, Coccolo F, et al. Safety and efficacy of two types of influenza vaccination in heart transplant recipients: a prospective randomised controlled study. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005; 24(5): 588-92. [CrossRef]
38. Khan S, Erlichman J, Rand EB. Live virus immunization after orthotopic liver transplantation. Pediatric Transplantation 2006; 10(1): 78-82. [CrossRef]
39. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2007; 370(9581): 29-38. [CrossRef]
40. Control CfD, Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report: Cases of HIV infection and AIDS in the United States, 2004. HIV/AIDS Surveillance Report 2004; 14.
41. Markowitz L. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1-24. [CrossRef]

42. Gabriel R, Selwyn S, Brown D, Crossland J, Loughridge LW, Morgan N, et al. Virus infections and acute renal transplant rejection. Nephron 1976; 16(4): 282-6. [CrossRef]
43. Fenton K, Lowndes C. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. Sexually Transmitted Infections 2004; 80(4): 255-63. [CrossRef]
44. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. Pediatrics 1997; 99(1): 35-9. [CrossRef]
45. Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, Peddi VR, Kaufman DB, First MR, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. New England Journal of Medicine 2011; 364(20): 1909-19. [CrossRef]
46. McCurry KR, Iacono A, Zeevi A, Yousem S, Girnita A, Husain S, et al. Early outcomes in human lung transplantation with Thymoglobulin or Campath-1H for recipient pretreatment followed by post-transplant tacrolimus near-monotherapy. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surger 2005; 130(2): 528-37. [CrossRef]
47. Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH, Dries DL, Kaiser PA, Hynan LS, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005; 24(9): 1327-31. [CrossRef]
48. Ferguson R, Grinyo J, Vincenti F, Kaufman D, Woodle E, Marder B, et al. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in *de novo* kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2011; 11(1): 66-76. [CrossRef]
49. McKeage K. Eculizumab. Drugs 2011; 71(17): 2327-45. [CrossRef]
50. MacDonald KG, Hoeppli RE, Huang Q, Gillies J, Luciani DS, Orban PC, et al. Alloantigen-specific regulatory T cells generated with a chimeric antigen receptor. The Journal of clinical investigation 2016; 126(4): 1413-24. [CrossRef]
51. Boardman DA, Philippeos C, Fruhwirth GO, Ibrahim MA, Hannen RF, Cooper D, et al. Expression of a chimeric antigen receptor specific for donor HLA class I enhances the potency of human regulatory T cells in preventing human skin transplant rejection. American Journal of Transplantation 2017; 17(4): 931-43. [CrossRef]