

COVID-19 Enfeksiyonu ve CAR T Hücreleri

COVID-19 Infection and CAR T Cells

Aslı Özkızılck Koçyiğit [®], İbrahim Pirim [®]

Derleme
Review

Öz

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde akut solunum yolu hastalıklarının nedeninin SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) olarak adlandırılan virüs olduğu saptandı ve hızla tüm dünyaya yayıldı. Hastalığın seyri kişiden kişiye göre değişmektedir. Kimi hastalarda çok hafif semptomlar gözlenirken kimilerinde çok ağır solunum yolu yetmezliğine ve ölüme neden olmaktadır. Bunun nedeni kişinin virüse karşı verdiği doğal ve adaptif immün yanıtıdır. Ağır seyreden Koronavirüs 2019 (Covid-19) hastalarında da hiperinflamasyon ve sitokin fırtınası sendromu görülür. Genetik olarak modifiye edilmiş Kimerik Antijen Reseptörü T hücrelerinde, B hücre lenfoma ve lösemi tedavisi için T hücrenin T hücre reseptörü alınıp yerine kimerik antijen reseptörü yerleştirilmiştir. Bu kimerik antijen reseptörü tümör antijenlerine spesifiktir. Bu sayede T hücreleri tümör hücrelerini tanıyarak yok edebilir. Bu yaklaşım modifiye edilerek Covid-19 tedavisi için kullanılabilir ancak bununla ilgili henüz tamamlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Covid-19, koronavirüs, CAR T hücresi

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 virus (SARS-CoV-2) was detected as a causative agent of acute respiratory diseases in Wuhan City of China in December 2019, and it quickly spread all over the world. The course of the disease changes from person to person. In some patients mild symptoms are observed, while it causes severe respiratory failure and death in other patients. The reason for this difference is innate and adaptive immune response of the individual. Hyper-inflammation and cytokine storm syndrome are observed in patients with severe Coronavirus 2019 (Covid-19) infection. T cell receptor was replaced by chimeric antigen receptor in genetically modified Chimeric Antigen Receptor T cells for B cell lymphoma and leukemia treatment. This chimeric antigen receptor is specific to tumor antigens. Thus, T cells can recognize and kill tumor cells. This approach can be used for Covid-19 treatment; however, there has been no completed study, yet.

Keywords: Covid-19, coronavirus, CAR T cell

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) olarak adlandırılan virüsün Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde akut solunum yolu hastalıklarına neden olduğu keşfedildi ve tüm dünyada bir salgına dönüştü. Bu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı. Bazı hastalarda enfeksiyon hafif seyrederken, diğerlerinde çok ağır seyredebilir ve hatta ölümlerle sonuçlanabilir ⁽¹⁻³⁾.

Bir kişi virüsle karşılaştığında hem

doğal hem de adaptif immün yanıt devreye girer. Adaptif immün yanıt, virüsle enfekte olmuş hücrenin viral antijenlerini hücre yüzeyindeki HLA (insan lökosit antijeni) molekülleri tarafından T hücrelerine sunması ile aktif hâle gelir. CD8+ sitotoksik T hücreleri bu enfekte hücreleri tanıyarak yok ederken, CD4+ yardımcı T hücreleri de hem T hücrelerinin hem de B hücrelerinin uyarılmasında yer alır ⁽⁴⁾.

Kimerik antijen reseptörü (CAR) sentetik olarak üretilip T hücrelerine yerleş-

Alındığı tarihi: 28.05.2020

Kabul tarihi: 01.06.2020

Online Yayın tarihi: 10.07.2020

Aslı Özkızılck Koçyiğit

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye

✉ asli.ozkizilck@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0015-7070

İ. Pirim

ORCID: 0000-0001-8485-3286

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Cite as: Özkızılck Koçyiğit A, Pirim İ. COVID-19 enfeksiyonu ve CAR T hücreleri. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2020;30(Ek sayı):90-3.



© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

tilererek CAR T hücreleri oluşturulur. Normal bir T hücresinin reseptörü olan T hücre reseptörü (TCR) CAR ile yer değiştirilerek elde edilir (Şekil 1). Bu hücreler spesifik olarak CAR T hücre tedavisinde kullanılır. Bu tedavi yöntemi özellikle kanser hastaları için geliştirilmiştir ⁽⁵⁾.

Bu derlemede, COVID-19 hastalarında CAR T hücre tedavisinin kullanılmasının uygun olup olmadığı irdelenmiştir.

COVID-19 Enfeksiyonu

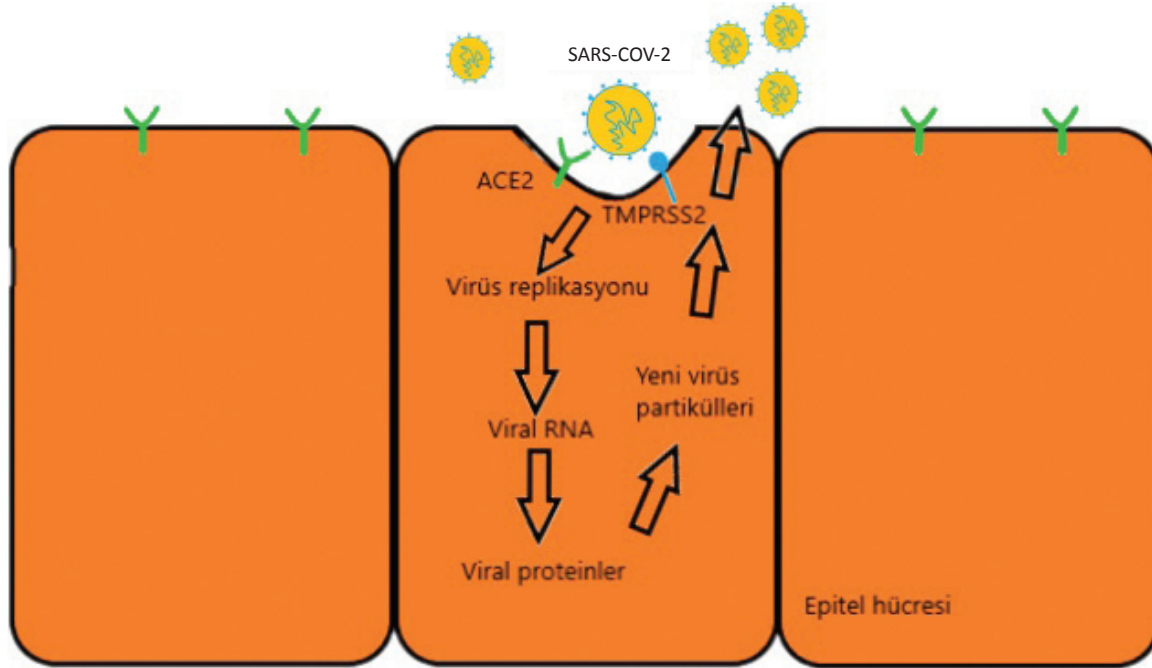
SARS-CoV-2 virüsünün genom dizisi, iki tane yaras

kökenli SARS benzeri koronavirüsünün dizisine %88 oranında benzerlik gösterirken, SARS-CoV virüsünün dizisine %79 ve MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) virüsünün dizisine %50 oranında benzerlik göstermektedir ⁽⁶⁾.

SARS-CoV-2 alveolar epitel hücrelerini (çoğunlukla alveolar epitelial tip 2 hücrelerini (AEC2)) ACE2 reseptörü vasıtasıyla enfekte eder ⁽¹⁾. Virüs yüzeyindeki S proteinini (surface spike protein), akciğerlerdeki pnömositlerde çok fazla üretilen, reninanjyotensin sisteminde birçok peptidin kesilmesini kontrol eden ve bir monokarboksipeptidaz olan ACE2 reseptörüne bağlanır. S proteinin kesilmesi viral girişi regüle eder



Şekil 1. Normal T hücre reseptörü ile kimerik antijen reseptörünün (CAR) karşılaştırılması.



Şekil 2. SARS-CoV-2 virüsünün hücreyi enfekte etmesi.

ve bu kesim TMPRSS2 enzimi (hücre yüzeyi ilişkili transmembran proteaz serin proteaz 2) ile kontrol edilir. Bunu takiben, S proteinin reseptör bağlayıcı domaini ACE2 reseptörünün ekstraselüler peptidaz domaini ile tanınır. Böylelikle koronavirüs tanınır ve enfeksiyon oluşur (Şekil 2). SARS-CoV-2'nin dizisindeki bir mutasyon ile birlikte 5'-cap yapısının dizisindeki metilasyonun ACE2 bağlanmasını etkileyebildiği ve viral RNA'nın hastanın immün yanıtından kaçmasına olanak sağladığı bildirilmiştir. Viral genomu sitoplazmaya ulaştığında gerekli proteinler sentezlenir ve yeni oluşturulan zarf ve nükleokapsid proteinleriyle birlikte vezikül içine alınırlar. Daha sonra bu veziküller hücre membranıyla birleşerek yeni oluşan viral partiküllerin hücre dışına salınmasını sağlar ⁽⁶⁻⁸⁾.

Epitel hücrelerin yıkıma uğraması ve geçirgenliğin artması virüsün salınmasına neden olur. Doğal immü-niteyi aktif hâle getirir. Makrofaj ve nötrofiller gibi doğal immün hücreleri hem virüsü yakalar hem de çok sayıda sitokin ve kemokin salgılar. Bu sitokin ve kemokinler de monositlerin ve T lenfositlerin o bölgede toplanmasını sağlar ^(1,6). CD4⁺ T hücreleri B hücrelerini çoğalması, farklılaşması ve virüse spesifik antikor üretmesi için uyarır. CD8⁺ T hücreleri ise sitotoksik etkileri ile enfeksiyonu sınırlandırır. Enfeksiyon tam olarak temizlenemezse hiperinflamasyona neden olur. Ağır seyreden Covid-19 hastalarında da hiperinflamasyon ve sitokin fırtınası sendromu görülür. Sitokin fırtınasının, sekonder hemofagositik lenfositiyozitose neden olduğu ve çoklu organ yetmezliği ve ölümlle ilişkili olduğu bildirilmiştir ⁽⁶⁾.

Covid-19 hastalığı üç aşamada gerçekleşir: Birinci aşama saptanabilir virüsün asemptomatik inkübasyon zamanı, ikinci aşama virüsün varlığıyla birlikte hafif semptomatik aşama, üçüncü aşama ise yüksek viral yüke bağlı olarak ağır solunum semptomatik durumdur ^(9,10). Hafif semptomlar grip benzeri semptomları içerir. Bunlar kuru öksürük, ateş, burun akıntısı ve yorgunluktur. Buna ek olarak, boğaz ağrısı, baş ağrısı, eklem ağrıları, kusma ve ishal de görülebilmektedir. Daha şiddetli olgularda ise infalamasyon ve

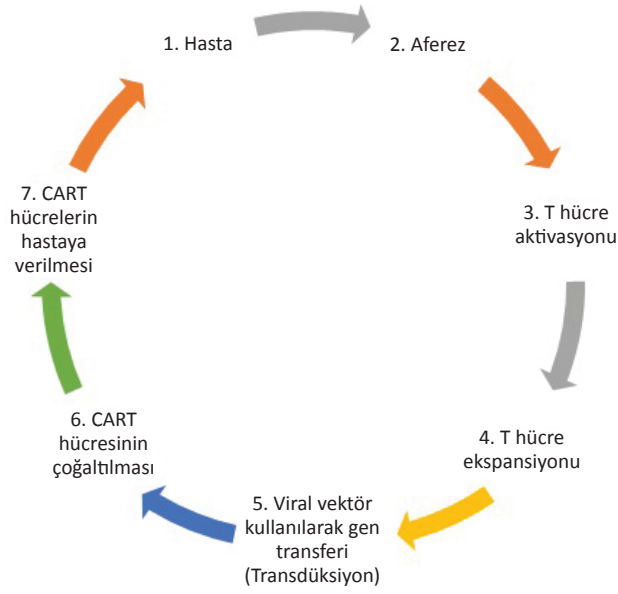
ilerleyici pnömoni oluşarak solunumda zorluğa neden olur. Sonunda da pnömoniye bağlı olarak solunum yetmezliği, ARDS (acute respiratory distress syndrome) ve çoklu organ yetmezliği ile ölüme neden olabilir ⁽⁶⁾.

CAR (Kimerik antijen reseptör) T Hücre Tedavisi

CAR T hücre tedavisi son yıllarda özellikle B hücre akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve yetişkin B-hücre non-Hodgkin lenfoma (NHL) tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. İki tane anti-CD19 CAR T hücre tedavisi FDA (United States Food and Drug Administration) ve iki farklı uluslararası birim tarafından onaylanmıştır ⁽¹¹⁾.

Genetik olarak modifiye edilmiş olan CAR reseptörü spesifik olarak tümörle ilişkili antijenleri (TAA) tanır. İlk üretilen jenerasyon, T hücre aktivasyonunu başlatmak için yalnızca bir tane sinyal domainine sahipti. İkinci jenerasyonda ise buna kostimülatör domain ilave edildi. Böylelikle modifiye T hücrelerin aktivasyonunda ve proliferasyonunda artış sağlandı. Üçüncü jenerasyon CAR T hücreleri iki tane kostimülatör domain içerirken, dördüncü jenerasyondaki hücrelere TRUCK (T cells Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing) adı verildi. Bunlar silahlanmış ikinci jenerasyon hücreler olup, antitümör aktivitesini (Örn. sitokin ekspresyonu) geliştirmek için ilave genetik modifikasyonlara sahiptir ^(11,12).

İlk oluşturulan CAR T hücrelerin bir diğer özelliği de otolog olmalarıydı. Hastanın kendi T hücreleri toplanıp, modifiye edilip, hastaya tekar geri veriliyordu (Şekil 3). Hastalarda düşük sayıda olması ve sağlam olmamaları nedeniyle her zaman kolay ve başarılı olamıyordu. Bu nedenle de sağlıklı gönüllülerden elde edilen hücrelerin kullanılması daha çekici hâle gelmiştir, ancak burada da sorun olarak allojenik hücrelerde HLA (insan lökosit antijeni) uyumsuzluğu görülmektedir. Donör ile alıcı arasındaki uyumsuzluk hastayı ölüme kadar götürebilir. Bunun için de HLA çıkarılmış allojenik CAR T hücreleri dizayn edilmiştir ⁽¹²⁾.



Şekil 3. CAR T hücrelerinin üretimi.

COVID-19 Enfeksiyonu ve CAR T hücreleri

CD4+ ve CD8+ T hücrelerin viral enfeksiyona karşı oluşan adaptif immün yanıtındaki rolleri bellidir. Ancak, virüsle karşılaşıldığında T hücre sayısının azalması hatta tükenmesiyle karşı karşıya kalınabilir. Bu da sitokin üretimini azalmasına ve immün yanıtın daha az fonksiyon göstermesine neden olur. Diao ve ark. (2) yaptıkları çalışmada, özellikle yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 enfeksiyonuna sahip hastaların çoğunda toplam T ve CD4+ T hücrelerinde azalma görülürken, hastaların hepsinde CD8+ T hücreleri azalmıştır.

Kanser hastalığında yapılan CAR T hücre tedavisi yaklaşımından yola çıkılarak, CAR T hücreleri COVID-19 hastalarında virüs antijenlerini tanıyacak şekilde genetik olarak modifiye edilebilir ve bu tedaviyle enfeksiyon esnasında azalmış olan T hücrelerin yerine virüs-spesifik T hücreleri getirilerek enfeksiyon sınırlandırılabilir. Bununla birlikte, özellikle ağır seyreden hastalardaki sitokin fırtınasının da önüne geçilerek hastalığın ölümle sonuçlanması engellenebilir.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Zhang C, Zhao W, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe Covid-19 and İnterleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020;11:54 (Baskıda) [CrossRef]
2. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827. [CrossRef]
3. Braciale TJ and Hahn YS. Immunity to viruses. *Immunol. Rev.* 2013;255:5-12. [CrossRef]
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199-207. [CrossRef]
5. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8:539-51. [CrossRef]
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270-3. [CrossRef]
7. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529-39. [CrossRef]
8. Neurath MF. Covid-19 and immunomodulation in IBD. *Gut* 2020;0:1-8. (Baskıda) [CrossRef]
9. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020;27:1451-4. [CrossRef]
10. Şener A. COVID-19 Tedavisi. *J Biotechnol and strategic Health Res* 2020;1:97-104.
11. Bachanova V, Bishop MR, Dahi P, Dholaria B, Grupp SA, Hayes-Lattin B, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy During the COVID-19 Pandemic. *Biol Blood Marrow Tr* 2020;0:1-8. (baskıda) [CrossRef]
12. Salmikangas P, Kinsella N, Chamberlain P. Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR T-Cells) for Cancer Immunotherapy - Moving Target or Industry? *Pharm Res.* 2018;35:152. [CrossRef]