

BÖLÜM 8

TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ

Şeyhan KUTLUĞ¹

GİRİŞ

Normal hücrelerin büyümesi kontrollü bir şekilde düzenlenmektedir. Kimyasal, fiziksel veya biyolojik bir nedenle bu kontrollü düzenleme mekanizması bozulabilir. Bu bozulma onkogenlerin (tümör gelişimini indükleyen genler) aktifleşmesiyle veya tümör süpresör genlerin (tümör hücre baskılayan genler) inaktifleşmesiyle olabilir. Sonuçta kontrolsüz büyüme gerçekleşmeye başlar. Bu büyüme saptandığında tümörden bahsedilir. Tümör sınırsız büyür ve metastaz yaparsa malign kanser olarak kabul edilir (1).

Kanser, tümör ile onun mikroçevresi arasında gerçekleşen uzamış bir inflamasyonun neden olduğu sistemik bir hastalıktır (2). Anti-tümör immün cevap, periferik lenfoid sistemin katılımıyla oluşur. Neredeyse tüm immün hücreler kanser biyolojisine katılır (1,2). Doğuştan gelen ve hazır olan anlamına gelen "doğal bağışıklık" (innate immünyite) hücreleri ile sonradan kazanılan "adaptif bağışıklık" hücreleri, kanser öncesi aşamalar da dahil olmak

üzere, kanser gelişimini doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedirler (3). Son iki dekada adaptif bağışıklığın önemli iki kavramı olan immün gözetimin (immüne surveillance) ve immün düzenlemenin (immüne editing) gösterilmesiyle tümör immünolojisi daha da gelişmiştir (1,3). Bazı kanser immünoterapilerinde kullanılan immün kontrol noktası inhibitörlerinin (anti-CTLA4, anti-PD1 ve anti-PDL1 gibi) başarılı sonuçları bu gelişimin eseri. Bu yüzden tümör immünolojisi, tümör mikroçevresindeki lokal immün cevaba odaklanmıştır (2). Lokalize anti-tümör immün cevap ise periferik lenfoid dokunun katılımıyla olur (1,4).

Tümör ile immün sistemin sıkı ilişkisini başka faktörler de göstermektedir. Bunlardan bazıları; mononükleer infiltrasyona uğramış tümürlü olguların prognozunun daha iyi olması, bazı tümörlerin spontan gerilemesi, bazı primer tümörlerin ortadan kaldırılmasıyla metastazların immün hücreler tarafından uzaklaştırılması, primer veya sekonder immün yetmezliklerde artmış tümör sıklığının ol-

¹ Uzm. Dr., Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, seyhankutlug@hotmail.com



(immüne checkpoint) proteinlerinden "programlı hücre ölüm proteini-1" (PD-1), transmembran proteinidir. İnhibitör özellikle moleküldür. Programlı hücre ölüm proteini ligandı-1 (PD-L1) ve PD-L2 ye bağlanır. Sonuçta tümör hücrelerin apoptozunu inhibe eder, periferik T hücrelerin yorulmasına neden olur ve efektör T hücrelerin Treg hücrelere dönüşmesini destekler (22). Bazı tümörlerde bu molekülün inhibisyonu (nivolumab ile) anti-tümoral etki sağlar. Diğer bir kontrol noktası proteini sitotoksik T hücre ilişkili protein-4 (CTLA-4)'tür. Bu protein aslında CD4 ve CD8 T hücre aktivasyonunda fizyolojik bir fren mekanizmasıdır. Ancak anti-tümöral immünite için bu aktivasyon gereklidir. Bu molekülün inhibisyonu bazı spesifik tümörlerde küçülme yapmıştır. Anti-CTLA-4 antikoru (ipilimumab) ilk onaylanan immün kontrol noktası inhibitörlerden biridir. Bu grup içinde başka immün kontrol inhibisyon noktaları da mevcuttur (BTLA, VISTA, TIM-3, LAG3, CD47). Kontrol noktası inhibitörleri kombine halinde de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bir monoklonal antikor olan anti-CD20 (rituksimab) ise B hücreli lenfomada kullanılmaktadır (3).

Ko-stimülasyon agonistleri anti-tümöral aktivite için kullanılmaktadır. Bunlardan başlıca olanlar; 4-1BB (CD137), OX40 (CD134), GITR (CD357), ICOS, CD40, C40, CD28 agonistleridir (4,23). Ex-vivo olarak T hücre manipülasyonları da anti-tümör aktivitede kullanılmaktadır. Genetik modifiye edilmiş kimerik antijen reseptör T hücreleri, tümör infiltre eden T hücreleri bunlardan bazılarıdır (20,21,24). CD3'e yönelik antikolar (BİTEs), monoklonal T hücre reseptörler (ImmTACs) yeni geliştirilen ve spesifik hücreleri hedefleyen tedavilerdir (25). Tümör hücrelerinin kendi antijenlerinin prezentasyonunu sağlayarak anti-tümör immünite tarafından tanınmasını sağlamak amacıyla onkolitik virüsler de (T-VEC) kullanılmaktadır (26). Bu virüsler kontrol noktası inhibitörleri ile birlikte kullanılabilirler. Diğer yeni geliştirilen anti-tümör moleküller şunlardır: Anti-KIR antikoları (anti-killer immünglobulin-like receptor), CSF-1R (colony stimulating factor 1 receptor) inhibitörleri,IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase 1) inhibitörleri,

prostatik asit fosfatase aşılı (20,21).

SONUÇ

Kanser biyolojisi ile immünoloji ilişkisi hızla gelişmektedir. Bunun en önemli kanıtı kanser immünoterapi alanında son dekatta yaşanan gelişmelerdir. Nobel tıp ödülünün 2018 yılında tümör immüno lojisi alanında verilmesi, bu alanın kesin olarak tanınması ve güncel olduğu anlamına gelmektedir (3). Son yıllarda klinik çalışmalar konvansiyonel kanser tedaviler ile kanser immünoterapinin kombinasyonuna odaklanmıştır. Sonuçta tümör immüno lojisi aydınlatıldıkça kanser tedavilerindeki başarının daha da artacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immünoediting: integrating immüny's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;25:1565-1570.
2. Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immüny in cancer. Nat Rev Cancer. 2021;21:345-359.
3. Galon J, Bruni D. Tumor Immunology and Tumor Evolution: Intertwined Histories. Immunity. 2020;52:55-81.
4. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immüne system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. Genes Dev. 2018;32:1267-1284.
5. Gras Navarro A, Björklund AT, Chekenya M. Therapeutic potential and challenges of natural killer cells in treatment of solid tumors. Front Immunol. 2015;6:202.
6. Savage PA, Leventhal DS, Malchow S. Shaping the repertoire of tumor-infiltrating effector and regulatory T cells. Immunol Rev. 2014;259:245-258.
7. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. J Clin Invest. 2015;125:3356-3364.
8. Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, et al. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. Front Immunol. 2014;5:276.
9. Wang W, Li X, Zheng D, et al. Dynamic changes and functions of macrophages and M1/M2 subpopulations during ulcerative colitis-associated carcinogenesis in an AOM/DSS mouse model. Mol Med Rep. 2015;11:2397-2406.
10. Laoui D, Van Overmeire E, De Baetselier P, et al. Functional Relationship between Tumor-Associated Macrophages and Macrophage Colony-Stimulating Factor as Contributors to Cancer Progression. Front Immunol. 2014;5:489.
11. van der Merwe PA, Dushek O. Mechanisms for T cell receptor triggering. Nat Rev Immunol. 2011;11:47-55.
12. Wherry EJ. T cell exhaustion. Nat Immunol. 2011;12:492-499.

13. Binnewies M, Mujal AM, Pollack JL, et al. Unleashing Type-2 Dendritic Cells to Drive Protective Antitumor CD4⁺ T Cell Immunity. *Cell*. 2019;177:556-571.e16.
14. Britanova OV, Putintseva EV, Shugay M, et al. Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling. *J Immunol*. 2014;192:2689-2698.
15. Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:200-218.
16. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoeediting. *Nature*. 2012;482:400-404.
17. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 2015;35:Suppl:S185-S198.
18. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*. 2015;160:48-61.
19. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2016;375:819-829.
20. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 2020;52:17-35.
21. Waldmann TA. Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10:a028472.
22. Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med*. 2011;3:111ra120.
23. Takeda K, Kojima Y, Uno T, et al. Combination therapy of established tumors by antibodies targeting immune activating and suppressing molecules. *J Immunol*. 2010;184:5493-5501.
24. Geyer MB, Rivière I, Sénéchal B, et al. Safety and tolerability of conditioning chemotherapy followed by CD19-targeted CAR T cells for relapsed/refractory CLL. *JCI Insight*. 2019;5:e122627.
25. Oates J, Hassan NJ, Jakobsen BK. ImmTACs for targeted cancer therapy: Why, what, how, and which. *Mol Immunol*. 2015 Oct;67(2 Pt A):67-74.
26. Zamarin D, Holmgaard RB, Subudhi SK, et al. Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy. *Sci Transl Med*. 2014;6:226ra32.