

TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ

18.

BÖLÜM

Gökhan KARAKAYA¹

TÜMÖR VE MALİGN TRANSFORMASYON

Tümör immünolojisine giriş yapmadan önce öncelikle tümörün ne olduğunu ve nasıl oluştuğunu kısaca açıklamak gerekmektedir. Normal hücrelerin büyümesi daima bir kontrol altındadır, her zaman ölüm ve çoğalma bir denge halindedir. Normal hücreler hasar gördüğünde apoptoz ile kendini yok eder, büyümelerini durdurabilirler. Tümör hücreleri ise kontrolsüz bir şekilde büyüyüp, çoğalırlar ve bunu yaparken hücre sinyallerine yanıt vermezler. Ve daima başka dokulara göç ederek canlılıklarını devam ettirme eğilimindedirler. Tümör hücrelerindeki bu davranış değişikliğine çoğunlukla kimyasal karsinojenler, radyasyon, virüsler gibi etkenlerin hücrenin genetik materyalinde meydana getirdiği mutasyonlar yol açmaktadır. Tümör hücreleri davranış paternine göre malign yada benign olabilirler. Malign tümörler konakçının yaşamını tehdit edip sürekli büyüme yeteneğine sahiptirler. Ve bu durum çoğunlukla onkogenlerin aktivasyonu yada tümör süpresör genleri baskılanması ile ilişkilidir.

Tümör ve İmmün Sistem

Kanser gelişimi ve immün sistem arasındaki ilişki yüz yıldan fazla süreden beri bilinmekte ve çok çeşitli araştırmalara konu olmaktadır. İlk kez 1863 yılında Rudolf Virchow tarafından tümörlerde lökosit infiltrasyonu gösterilmiştir. 1908 yılında Paul Ehrlich immün sistemin bir çok karsinom gelişimini baskıladığını göstermesiyle Nobel ödülü kazanmıştır. Yine 1960 yılında Sir Mac Farlane Burnet tümöre özgül antijenlerin etkili bir immün

cevaba neden olarak kanser gelişimini önlediğini keşfiyle Nobel ödülü kazanmıştır. Kanser gelişimi ve immün sistem arasındaki bu karmaşık ilişki görüldüğü üzere yıllardır onkologların ve immünologların için ilgi çekici bir alan olmaktadır.

Tümörlere immün cevap ile alakalı birçok kanıt bulunmaktadır (1). Bunlardan bazıları:

- Şiddetli mononükleer hücre infiltrasyonu olan tümörler, eksik olanlara göre daha iyi prognoza sahiptir.
- Bazı tümörler kendiliğinden geriler (örneğin melanom, nöroblastom), bu da immünolojik bir cevabı düşündürür.
- Bazı tümör metastazları, primer tümörün çıkarılmasından sonra geriler ve bu da tümör yükünü azaltır, böylece bağışıklık sisteminin kalan tümörü öldürmesini sağlar.
- AIDS hastalarında kaposi sarkomu veya transplant hastalarında EpsteinBarr virüsü (EBV) ile indüklenen lenfoma gibi örneklerde görüleceği üzere immün yetmezlikli hastalarda malignite insidansı artmıştır.
- Tümörlü hastalarda tümöre özgü antikorlar ve T lenfositleri (sitotoksikite ve proliferatif yanıt deneylerinde saptanan) gözlenmiştir.
- İmmün sistemin henüz olgunlaşmadığı bilinen gençlerde ve immün cevabın zayıfladığı yaşlı popülasyonda tümör insidansının arttığı gözlenmiştir.

Kanser ve İmmün Surveyans

Bağışıklık sisteminin transforme olmuş kanser hücrelerini fark edip onların büyümesini engelle-

¹ Dr. Gökhan KARAKAYA, Mardin Devlet Hastanesi, g.karakaya87@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-7970-307X

kültürlenir ve ardından hastaya yeniden infüze edilir. Sipuleucel-T ile tedavi edilen hastalarda, antijen-GM-CSF füzyon proteinine maruz kalma-yan benzer şekilde hazırlanmış otolog dendritik hücreleri alanlara kıyasla medyan genel sağkalım artmıştır (24,25).

KAYNAKLAR

1. <https://www.microbiologybook.org/mobile/m.immuno-18.htm> Abdul Ghaffar, Ph.D. Emertius Professor of Pathology, Microbiology and Immunology, University of South Carolina
2. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immuno editing from immune surveillance to immuneescape. *J Immunol*, 2007 ; 121; 1-14
3. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity*, 2004; 21: 137-148
4. Zitvogel et al. *Nature Reviews Immunology* , 715-727 (October 2006)
5. Srivastava P.K. Kansere Karşı İmmünite. In: Male D, Brostoff J, Roth D.B, Roitt I (Ed.). İmir T. (Çeviri Ed.). İmmünoloji. İstanbul: Palme Yayıncılık, 2008; 401-419.
6. Rosenberg SA. Progress in human tumor immunology and immunotherapy. *Nature*, 2001; 411: 380-384.
7. G.Aslan , Tümör İmmünolojisi, *Türk J Immunol*, 2010; 15: 1
8. Gooden MJM, de Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumor infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*.2011;105:93-1 03
9. Ohri CM, Shikotra A, Green RH, et al. Macrophages within NSCLC tumour islets are predominantly of a cytotoxic M1 phenotype associated with extended survival. *Eur Respir J*. 2009;33:11 8-1 2
10. Zea AH, Rodriguez PC, Atkins MB, et al. Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a mechanism of tumorevasion. *CancerRes*. 2005;65:3044- 3048
11. Filipazzi P, Valenti R, Huber V, et al. Identification of a new subset of myeloid suppressor cells in peripheral blood of melanoma patients with modulation by a granulocyte macrophage colony stimulation factor-based antitumor vaccine. *J Clin Oncol*. 2007;25:2546- 2553.
12. Almand B, Clark JI, Nikitina E, et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *J Immunol*. 2001 ;1 66:678- 689.
13. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3:991 -998.
14. Almand B, Resser JR, Lindman B, et al. Clinical significance of defective dendritic cell differentiation in cancer. *Clin Cancer Res*. 2000;6:1 755-1 766.
15. Rayman P, Wesa AK, Richmond AL, et al. Effect of renal cell carcinomas on the development of type 1 T-cell responses. *Clin Cancer Res*. 2004;1 0:6360S-6366S.
16. vonBernstorff W, Voss M, Freichel S, et al. Systemic and local immunosuppression in pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2001 ;7:925s - 932s.
17. Principles of immuno oncology and biologictherapy, Rodrigo Ramella Munhoz, MD, and Michael A. Postow, MD, ASCO SEP 2018
18. Wolchok JD, Hoos A, O Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immunotherapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;1 5:741 2- 7420.
19. Emerging role of check point blockade therapy in lymphoma, Natalie Galanina, Justin Kline and Michael R. Bishop. *Ther Adv Hematol* 2017, Vol. 8(2) 81-90, DOI: 10.1177/2040620716673787
20. Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma, By Le Qu, Ding Wu, Haowei He, Xiaofeng Xu and Cheng Chen. Submitted: July 22nd 2017 Reviewed: April 20th 2018 Published: November 5th 2018 DOI: 10.5772/intechopen.77377
21. Weber J, Atkins M, Hwu P, et al. White paper on adoptive cell therapy for cancer with tumor infiltrating lymphocytes: a report of the CTEP subcommittee on adoptive cell therapy. *Clin Cancer Res*. 2011 ;1 7:1 664-1 673.
22. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B cell lymphoma and indolent B- can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD1 9 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol*. 201 5;33:540-549.
23. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 201 4;371 :1 507-1 51 7.
24. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 201 0;363:411 -422
25. Sheikh NA, delaRosa C, Frohlich MW, et al. Sipuleucel-T treatment results in sequential ex vivo activation of APC and T cells during the culture step—evidence for in vivo immunological priming.