

# KANSERDE İMMUN SİSTEMDEN KAÇIŞ MEKANİZMALARI

# 19.

## BÖLÜM

Okan AVCI<sup>1</sup>

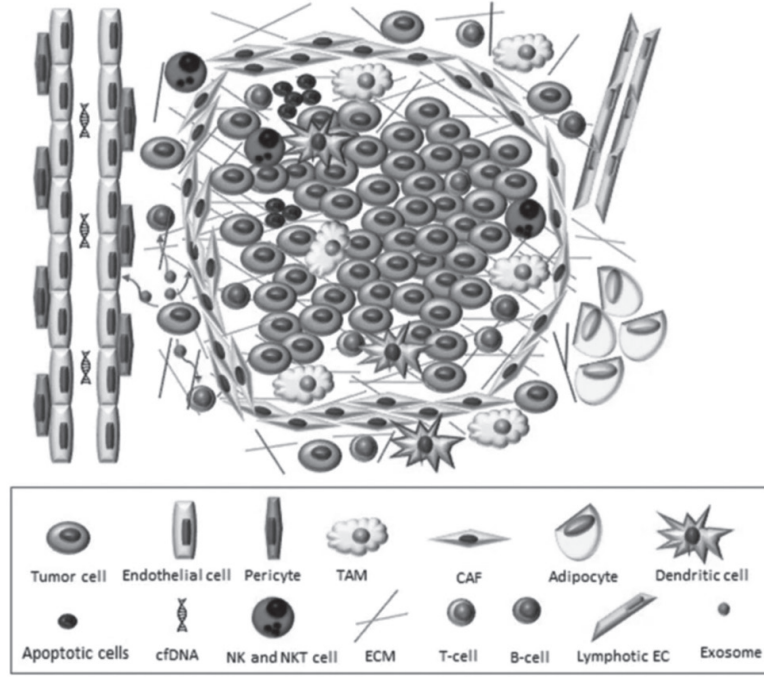
### GİRİŞ

Kanserin immün sistemden kaçış mekanizmalarını anlamak aslında kanser tedavisindeki zorlukları da anlamak demektir. Sağlıklı çalışan bir vücutta immün sistem aşırı aktifleştiginde ortaya çıkan sinyaller hem artmış immunitiyi durdurmak hem de otoimmün hadiselerin önüne geçmek için gereklidir. Kanseri hücrelerde ise aynı sinyaller bu kez self olanı korumak yerine tümörü korumak anlamına gelmektedir. Kanseri tedavisinde güncel olarak kullanılan immün sistem temelli ilaçlarda artmış tedavi yanıtlarının yanında her türlü organ sisteminde meydana gelebilen yan etkiler de bununla ilgilidir. Kanseri immün sistem ilişkisi, antijen sentezi, antijenin hücre yüzeyinde ekspres edilmesi, T hücreleri tarafından doğru şekilde tanınması yeterli düzeyde cevap üretilmesi bölümlerini kapsamaktadır. Tümör mikroçevresi de bu sürecin önemli bir bileşenidir. Tümör ve immün sistem arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamaya bugün belki de her zamankinden daha fazla ihtiyacımız var. Zira en güncel seçenekler olarak görülen immünoterapi bazlı tedavilerde hangi hastaların niye yanıt vermediğini, hangi hasta grubunun daha iyi yanıt vereceğini ve bazı hastaların ilk başta yanıt verdikten belli bir süre sonra niye direnç geliştirdiğini anlamamız bu ilişkiyi çözümlememize bağlıdır.

İmmün sistemin kanserin her aşamasında etkisi/rolü vardır. İlklerden olarak Thomas ve Burnet 1957 yılında immün surveiliens hipotezi-

ni ortaya attı. Bu hipoteze göre daha ilk adımda malign transformasyon immün sistem tarafından taranıyor ve etkisiz hale getirilmeye çalışılıyordu (1, 2). İmmün surveiliensin kansere karşı primer direnç mekanizması olabileceğini öne sürdüler. Organ nakli hastalarında uzun süreli ve yoğun immünsüpresif tedavi ile artmış kanser birlikteliği bu hipotezin düşünce kaynağını oluşturuyordu. Stutman tarafından ise bu hipotez desteklenmedi, zira onun çalışmasında doğal veya karsinojen ile indüklenmiş kanser yatkınlığı açısından immün yeterli bir fare ile ciddi immün yetmezliği olan fare arasında kanser riski aynı çıkmıştı (3, 4). Kanseri immün sistem ilişkisini daha iyi anlamamız hücre yüzeyindeki antijenleri ve onların etkileşimlerini anlamamız ile gelişti (5). Bu konuda etkili faktörler olarak; bazı araştırmacılar kanseri hücrelerinin immün sistem tarafından tanınmasını sağlayacak “alarm sinyallerini” taşımadığını savunurken (6), bazıları da asıl problemin self olana benzerliğin olduğunu savundu (7). Daha sonraları ise kanseri hücre topluluklarının çeşitli mekanizmalarla immün sistemi, anti-tümör özelliklerini baskılayacak şekilde, yeniden düzenleyebildiği gösterildi. Dahası antijenitesi ve/veya immünojinitesi azalmış klonların immün sistem tarafından seçilmesi sağlanarak pro-tümöral bir süreç de ilerleyebiliyor (8). Genel olarak kanserde immün sistemden kaçış mekanizmalarını 3 ana başlık altında toplayabiliriz; Antijenitesite, immünojenesite ve tümör mikroçevre.

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Namık Kemal Üniversitesi, drokanavci@gmail.com ORCID iD: 0000-0003-3773-6620



CAF: Kanser ilişkili fibroblast

Şekil 2. Tümör mikroçevre (62).

### Endotelin B reseptörü

Endotelin vasokonstrüktör rolü ile esas olarak kardiyovasküler hastalıklardaki rolü ile bilinen bir peptittir. Yakın zamanlı olarak ise endotelinin kendisi ve reseptörünün birçok farklı tümör tipinde artmış ekspresyonu gösterildi (69, 70). Endotelin B reseptör artışının angiogenezi artırıp, intraselüler adhezyon molekülü  $1^{\gamma}$  in ekspresyonunu inhibe ettiği böylece T hücre transendotelial göçünü engelleyerek immun kaçış mekanizmalarından biri olduğu gösterildi. Ayrıca endotelin b reseptörü ile tümör infiltre edici lenfosit sayısı arasında ters ilişki olması da bu durumu destekler (71).

### SONUÇ

Kanser temel olarak self olana benzerliği nedeniyle çok güçlü immun kaçış mekanizmalarına sahiptir. Buna rağmen güncel onkoloji dünyasında en umut verici yaklaşımlar da tümör- immun sistem arasındaki etkileşimler üzerinedir. Adaptif T hücre terapileri, immun kontrol noktası inhibitörleri bunların en dikkat çekici olanlarıdır. Kanserde immun sistemden kaçış mekanizmalarını daha iyi

anlamak, tedavi konusunda da aynı oranda başarıyı arttıracaktır.

### REFERANSLAR

1. Thomas L. On immunosurveillance in human cancer. *Yale J Biol Med.* 1982;55(3-4):329-33
2. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1-27. doi:10.1159/000386035
3. Stutman O. Immunodepression and malignancy. *Adv Cancer Res.* 22: Elsevier; 1976. p. 261-422.
4. Stutman O. Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice. *Science.* 1974;183(4124):534-6. doi:10.1126/science.183.4124.534
5. Old LJ, Boyse EA. Immunology of Experimental Tumors. *Annu Rev Med.* 1964;15(1):167-86. doi:10.1146/annurev.me.15.020164.001123
6. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol.* 1994;12(1):991-1045. doi:10.1146/annurev.iy.12.040194.005015
7. Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu Rev Immunol.* 2003;21(1):807-39
8. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565-70. doi:10.1126/science.1203486
9. Coulie PG, Van den Eynde BJ, Van Der Bruggen P, et al. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the

- core of cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2014;14(2):135-46
10. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014;27:16-25
  11. Jensen SM, Twitty CG, Maston LD, et al. Increased frequency of suppressive regulatory T cells and T cell-mediated antigen loss results in murine melanoma recurrence. *J Immunol*. 2012;189(2):767-76. doi:10.4049/jimmunol.1103822
  12. Anagnostou V, Smith KN, Forde PM, et al. Evolution of Neoantigen Landscape during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2017;7(3):264-76. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0828
  13. Verdegaal EM, de Miranda NF, Visser M, et al. Neoantigen landscape dynamics during human melanoma-T cell interactions. *Nature*. 2016;536(7614):91-5. doi:10.1038/nature18945
  14. Campoli M, Ferrone S. HLA antigen changes in malignant cells: epigenetic mechanisms and biologic significance. *Oncogene*. 2008;27(45):5869-85. doi:10.1038/onc.2008.273
  15. Gettinger S, Choi J, Hastings K, et al. Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2017;7(12):1420-35
  16. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):992
  17. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853-61 e4. doi:10.1016/j.ccell.2018.04.001
  18. Munn DH, Mellor AL. IDO and tolerance to tumors. *Trends Mol Med*. 2004;10(1):15-8. doi:10.1016/j.molmed.2003.11.003
  19. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med*. 2003;9(10):1269-74. doi:10.1038/nm934
  20. Mondal A, Smith C, DuHadaway JB, et al. IDO1 is an integral mediator of inflammatory neovascularization. *EBioMedicine*. 2016;14:74-82
  21. Mitchell TC, Hamid O, Smith DC, et al. Epcadostat Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: Phase I Results From a Multicenter, Open-Label Phase I/II Trial (ECHO-202/KEYNOTE-037). *J Clin Oncol*. 2018;36(32):3223-30. doi:10.1200/JCO.2018.78.9602
  22. Ebata T, Shimizu T, Fujiwara Y, et al. Phase I study of the indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 inhibitor navoximod (GDC-0919) as monotherapy and in combination with the PD-L1 inhibitor atezolizumab in Japanese patients with advanced solid tumours. *Invest New Drugs*. 2020;38(2):468-77
  23. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3384-91. doi:10.1172/JCI80011
  24. Yang L, Huang F, Mei J, et al. Posttranscriptional Control of PD-L1 Expression by 17beta-Estradiol via PI3K/Akt Signaling Pathway in ERalpha-Positive Cancer Cell Lines. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(2):196-205. doi:10.1097/IGC.0000000000000875
  25. Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy Induces Programmed Cell Death-Ligand 1 Overexpression via the Nuclear Factor-kappaB to Foster an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer. *Cancer Res*. 2015;75(23):5034-45. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-3098
  26. Wang X, Yang L, Huang F, et al. Inflammatory cytokines IL-17 and TNF-alpha up-regulate PD-L1 expression in human prostate and colon cancer cells. *Immunol Lett*. 2017;184:7-14. doi:10.1016/j.imlet.2017.02.006
  27. Okita R, Maeda A, Shimizu K, et al. PD-L1 overexpression is partially regulated by EGFR/HER2 signaling and associated with poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(7):865-76
  28. Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, et al. Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression. *Cell Rep*. 2017;19(6):1189-201. doi:10.1016/j.celrep.2017.04.031
  29. Xu C, Fillmore CM, Koyama S, et al. Loss of Lkb1 and Pten leads to lung squamous cell carcinoma with elevated PD-L1 expression. *Cancer Cell*. 2014;25(5):590-604. doi:10.1016/j.ccr.2014.03.033
  30. Ota K, Azuma K, Kawahara A, et al. Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(17):4014-21. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0016
  31. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov*. 2013;3(12):1355-63. doi:10.1158/2159-8290.CD-13-0310
  32. Coelho MA, de Carne Trecesson S, Rana S, et al. Oncogenic RAS Signaling Promotes Tumor Immuno-resistance by Stabilizing PD-L1 mRNA. *Immunity*. 2017;47(6):1083-99 e6. doi:10.1016/j.immuni.2017.11.016
  33. Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 $\alpha$ , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med*. 2014;211(5):781-90
  34. Carreno BM, Bennett F, Chau TA, et al. CTLA-4 (CD152) can inhibit T cell activation by two different mechanisms depending on its level of cell surface expression. *The Journal of Immunology*. 2000;165(3):1352-6
  35. Brunner MC, Chambers CA, Chan FK, et al. CTLA-4-Mediated inhibition of early events of T cell proliferation. *J Immunol*. 1999;162(10):5813-20
  36. Boasso A, Herbeuval JP, Hardy AW, et al. Regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophanyl-tRNA-synthetase by CTLA-4-Fc in human CD4+ T cells. *Blood*. 2005;105(4):1574-81. doi:10.1182/blood-2004-06-2089
  37. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122-33. doi:10.1056/NEJMoa1302369

38. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32. doi:10.1056/NEJMoa1503093
39. Que Y, Fang Z, Guan Y, et al. LAG-3 expression on tumor-infiltrating T cells in soft tissue sarcoma correlates with poor survival. *Cancer Biol Med.* 2019;16(2):331-40. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0306
40. Saleh R, Elkord E. Treg-mediated acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Lett.* 2019;457:168-79. doi:10.1016/j.canlet.2019.05.003
41. Burova E, Hermann A, Dai J, et al. Preclinical Development of the Anti-LAG-3 Antibody REGN3767: Characterization and Activity in Combination with the Anti-PD-1 Antibody Cemiplimab in Human PD-1xLAG-3-Knockin Mice. *Mol Cancer Ther.* 2019;18(11):2051-62. doi:10.1158/1535-7163.MCT-18-1376
42. Harris-Bookman S, Mathios D, Martin AM, et al. Expression of LAG-3 and efficacy of combination treatment with anti-LAG-3 and anti-PD-1 monoclonal antibodies in glioblastoma. *Int J Cancer.* 2018;143(12):3201-8. doi:10.1002/ijc.31661
43. Liu J-F, Wu L, Yang L-L, et al. Blockade of TIM3 relieves immunosuppression through reducing regulatory T cells in head and neck cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):44
44. Stamm H, Oliveira-Ferrer L, Grossjohann E-M, et al. Targeting the TIGIT-PVR immune checkpoint axis as novel therapeutic option in breast cancer. *Oncoimmunology.* 2019;8(12):e1674605
45. Kuklinski LF, Yan S, Li Z, et al. VISTA expression on tumor-infiltrating inflammatory cells in primary cutaneous melanoma correlates with poor disease-specific survival. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(7):1113-21. doi:10.1007/s00262-018-2169-1
46. Castellanos JR, Purvis JJ, Labak CM, et al. B7-H3 role in the immune landscape of cancer. *Am J Clin Exp Immunol.* 2017;6(4):66-75
47. Podojil JR, Miller SD. Potential targeting of B7-H4 for the treatment of cancer. *Immunol Rev.* 2017;276(1):40-51. doi:10.1111/imr.12530
48. Qin S, Xu L, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Mol Cancer.* 2019;18(1):155. doi:10.1186/s12943-019-1091-2
49. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol.* 2013;14(10):1014-22. doi:10.1038/ni.2703
50. Chaudhary B, Abd Al Samid M, al-Ramadi BK, et al. Phenotypic alterations, clinical impact and therapeutic potential of regulatory T cells in cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(7):931-45. doi:10.1517/14712598.2014.900539
51. Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells: major players in the tumor microenvironment. *Curr Pharm Des.* 2009;15(16):1879-92. doi:10.2174/138161209788453211
52. Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res.* 2006;66(2):605-12. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-4005
53. Lewis CE, Leek R, Harris A, et al. Cytokine regulation of angiogenesis in breast cancer: the role of tumor-associated macrophages. *J Leukoc Biol.* 1995;57(5):747-51. doi:10.1002/jlb.57.5.747
54. Liu Y, Wei G, Cheng WA, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(8):1181-95. doi:10.1007/s00262-018-2175-3
55. Costa A, Kieffer Y, Scholer-Dahirel A, et al. Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(3):463-79. e10
56. Kato T, Noma K, Ohara T, et al. Cancer-associated fibroblasts affect intratumoral CD8+ and FoxP3+ T cells via IL6 in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2018;24(19):4820-33
57. Deng Y, Cheng J, Fu B, et al. Hepatic carcinoma-associated fibroblasts enhance immune suppression by facilitating the generation of myeloid-derived suppressor cells. *Oncogene.* 2017;36(8):1090-101
58. De Francesco EM, Lappano R, Santolla MF, et al. HIF-1 $\alpha$ /GPER signaling mediates the expression of VEGF induced by hypoxia in breast cancer associated fibroblasts (CAFs). *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):R64
59. Stylianopoulos T, Munn LL, Jain RK. Reengineering the physical microenvironment of tumors to improve drug delivery and efficacy: from mathematical modeling to bench to bedside. *Trends in cancer.* 2018;4(4):292-319
60. He X, Yang Y, Li L, et al. Engineering extracellular matrix to improve drug delivery for cancer therapy. *Drug Discovery Today.* 2020
61. Zhou J, Wang M, Ying H, et al. Extracellular matrix component shelled nanoparticles as dual enzyme-responsive drug delivery vehicles for cancer therapy. *ACS Biomaterials Science & Engineering.* 2018;4(7):2404-11
62. Baghban R, Roshangar L, Jahanban-Esfahlan R, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Communication and Signaling.* 2020;18(1):59. doi:10.1186/s12964-020-0530-4
63. Dikov MM, Ohm JE, Ray N, et al. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in dendritic cell differentiation. *J Immunol.* 2005;174(1):215-22. doi:10.4049/jimmunol.174.1.215
64. Nakamura I, Shibata M, Gonda K, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are increased and correlate with malnutrition, immunosuppression involving MDSCs and systemic inflammation in patients with cancer of the digestive system. *Oncol Lett.* 2013;5(5):1682-6. doi:10.3892/ol.2013.1231
65. Wada J, Suzuki H, Fuchino R, et al. The contribution of vascular endothelial growth factor to the induction of regulatory T-cells in malignant effusions. *Anticancer Res.* 2009;29(3):881-8
66. Linde N, Lederle W, Depner S, et al. Vascular endothelial growth factor-induced skin carcinogenesis depends on recruitment and alternative activation of macrophages. *J Pathol.* 2012;227(1):17-28. doi:10.1002/path.3989
67. Hato T, Zhu AX, Duda DG. Rationally combining anti-VEGF therapy with checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Immunotherapy.* 2016;8(3):299-313. doi:10.2217/imt.15.126
68. Meder L, Schuldt P, Thelen M, et al. Combined VEGF and PD-L1 Blockade Displays Synergistic Treatment

- Effects in an Autochthonous Mouse Model of Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* 2018;78(15):4270-81. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-2176
69. Ahmed SI, Thompson J, Coulson JM, et al. Studies on the expression of endothelin, its receptor subtypes, and converting enzymes in lung cancer and in human bronchial epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;22(4):422-31. doi:10.1165/ajrcmb.22.4.3795
  70. Rosano L, Varmi M, Salani D, et al. Endothelin-1 induces tumor proteinase activation and invasiveness of ovarian carcinoma cells. *Cancer Res.* 2001;61(22):8340-6
  71. Buckanovich RJ, Facciabene A, Kim S, et al. Endothelin B receptor mediates the endothelial barrier to T cell homing to tumors and disables immune therapy. *Nat Med.* 2008;14(1):28-36. doi:10.1038/nm1699