

# KANSERDE İNFLAMASYONUN ROLÜ

# 45.

## BÖLÜM

Ferhat EKİNCİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

İnflamasyon, içsel ve/veya dışsal tepkilere sekonder gelişen vücudun savunma sisteminin bir sonucu olup temel amaç organizmanın korunmasıdır. Mekanik travmalar, kimyasallar, elektrik çarpması, ultraviyole ışınlar, iyonize ışın maruziyeti, enfeksiyöz durumlar, otoimmün olaylar ve kanser gibi bir çok neden inflamasyon ile sonuçlanabilir<sup>(1,2)</sup>. Ancak kanser, neden-sonuç ilişkisi bağlamında diğer etyolojilere göre dual ilişki içerisinde olmasından ötürü araştırmaların odak noktasıdır<sup>(2)</sup>.

Kanserdeki hastalık nüksü veya metastaz, tümör ile konakçı arasında kurulan inflamatuvar yanıt arasındaki karmaşık ilişkiye bağlıdır<sup>(1)</sup>. Aslında bu ilişkinin varlığı Virchow tarafından kanserin kronik inflamasyon bölgelerinde daha çok gözlemlenmesi ve tümör dokusunda gözlenen lökositlerin varlığı ile ilk kez 19. yüzyılda gösterilmiştir<sup>(2)</sup>. Bununla birlikte inflamasyonun tümör oluşumunda merkezi bir rol oynadığının saptanması ise son 15 yılda yapılan araştırmalar ile daha belirgin olarak ortaya konmuştur<sup>(3,4)</sup>.

İnflamasyon mediatörleri tümör mikroçevresinin önemli bileşenlerinden olup özellikle bazı kanserlerde hücre veya dokuda malign bir değişiklik meydana gelmeden önce ortaya çıkmaktadır. Ya da onkojenik değişimler tümörlerin gelişimini destekleyen inflamatuvar bir mikro ortamı indüklebilir<sup>(4)</sup>. Yani bir şekilde inflamatuvar mikroçevre tümöral oluşumun ortaya çıkış, angiogenez veya metastazda rol almaktadır<sup>(4)</sup>. Buna bazı onkogenler de aracılık eder ve tümör mikroçevresi yeniden

düzenlenir<sup>(5,6)</sup>. Aslında malign dokunun hipoksik ve besinden yoksun olması tümör çekirdeğinde nekrotik hücre ölümüne yol açar. Bu durum dokudan proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar<sup>(6,7)</sup>. Ortaya çıkan inflamasyon ile buna aracılık eden mediatörlerin etkisi sonucu dolaylı yoldan DNA hasarı ve genomik instabilite indüklenebilir<sup>(2,8,9)</sup>. Aynı zamanda DNA yanlış eşleşme onarım genlerinin inaktivasyonuna ve baskılanmasına da neden olarak mutajenik etkiye yol açabilir. Bu ve benzeri bir çok mekanizma enflamasyonu onkojenik mutasyonlara bağlar<sup>(6,10)</sup>.

Tümorojenite sonucu aktive olan T ve NK hücreleri bir yandan sitotoksik etki ile anti tümöral davranışta bulunurlar. İnflamasyon zemininde gelişmiş tümör dokusunda bir yandan inflamatuvar hücrelerin tetikleme ile pro-tümorojen yapı indüklenirken diğer yandan hücresel bağışıklık elemanları ile anti tümorojen etki devam eder. Bu dual mekanizmaya rağmen net etki, çoğu zaman tümör büyümesi ve ilerlemesidir<sup>(11)</sup>.

### İNFLAMASYON FİZYOLOJİSİ

Doku hasarına yanıt olarak, çok faktörlü bir kimyasal sinyal ağı, etkilenen dokuyu "iyileştirmek" için tasarlanmış bir konakçı yanıtını başlatır ve sürdürür<sup>(12)</sup>. Bu, lökositlerin venöz sistemden hasar alanlarına doğru aktivasyonunu ve göçünü içerir. Nötrofiller (ve bazen eozinofiller), akut inflamatuvar yanıtta yer alan ilk ve en önemli efektörleridir. Nötrofiller, inflamatuvar hücreleri fibroblast ve endotel hücrelerinin çoğaldığı geçici hücre dışı

<sup>1</sup> Dr., Celal Bayar Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, e-mail: drferhatekinci@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-9317-942X

de dahil olmak üzere çeşitli mediyatörler tarafından yönlendirilen ve aynı zamanda inflamatuvar mikro çevre oluşturan bir süreç olabileceği anlaşılmıştır<sup>(36)</sup>. Bu inflamatuvar mikro ortam ve moleküler sistem de kronik inflamasyonla mücadelede organizmada mutajenik yatkınlığa yol açarak hücrelerin malignleşmesine yol açmaktadır. Hücreler düzeyde makrofajların baskın olduğu bu ortamda artan kanıtlar özellikle nükleer faktör-KB'yi bu süreçte anahtar bir düzenleyici olarak tanımlamışlardır. İnflamatuvar hücrelerin pro-tümörojen etkilerini, büyüme ve hayatta kalma faktörlerini serbest bırakarak başlatır. Sonrasında anjiyogenez indüklenir, DNA hasarı uyarılır ve invazyonu kolaylaştırmak için de ECM yeniden biçimlendirilir. Lenfatikler ve kılcal damarlar yoluyla da tümör hücreleri yayılmak için uygun reseptörler ile tümör hücrelerini maskeler ve konak savunmasından kaçır. Sürekli doku hasarı ve buna bağlı hücreler proliferasyon ve onarım ile karakterize edilen kronik inflamasyon süreci metaplaziden atipik hücre dönüşümü olan displaziye ve sonunda kanser oluşumu ile sonuçlanır<sup>(2,4,36)</sup>.

Anti-tümörijenik ve pro-tümörijenik immün ve inflamatuvar mekanizmaların birlikte yer aldığı bu süreçte eğer tümör reddedilmezse protümörijenik etki hakim olacağı için süreç kanser olarak noktalanır<sup>(4,36)</sup>. Özet olarak eğer inflamasyon kanser etyolojisinde önemli bir neden ise inflamasyon önlenerek kanser riski bir çok popülasyonda azaltılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Roxburgh, Campbell SD, and Donald C. McMillan. "Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer." *Future oncology* 6.1 (2010): 149-163.
2. Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten, and Michael Karin. "Immunity, inflammation, and cancer." *Cell* 140.6 (2010): 883-899.
3. Karin, Michael. "Nuclear factor-κB in cancer development and progression." *Nature* 441.7092 (2006): 431-436.
4. Mantovani, Alberto, et al. "Cancer-related inflammation." *nature* 454.7203 (2008): 436-444.
5. Soucek, L., Lawlor, E. R., Soto, D., et al. (2007). Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors. *Nature medicine*, 13(10), 1211-1218.
6. Sparmann, Anke, and Dafna Bar-Sagi. "Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis." *Cancer cell* 6.5 (2004): 447-458.
7. Vakkila, Jukka, and Michael T. Lotze. "Inflammation and necrosis promote tumour growth." *Nature Reviews Immunology* 4.8 (2004): 641-648.
8. Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009;30:1073-1081. [PubMed: 19468060]
9. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:276-285. [PubMed: 12671666]
10. Okazaki IM, Kotani A, Honjo T. Role of AID in tumorigenesis. *Adv Immunol* 2007;94:245-273. [PubMed: 17560277]
11. Bui JD, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance, immunoediting and inflammation: independent or interdependent processes? *Curr Opin Immunol* 2007;19:203-208. [PubMed: 17292599]
12. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-86
13. Chedid M, Rubin JS, Csaky KG, et al. Regulation of keratinocyte growth factor gene expression by interleukin 1. *J Biol Chem* 1994;269:10753-10757. [PubMed: 7511604]
14. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000;18:217-242. [PubMed: 10837058]
15. Moustakas A, Pardali K, Gaal A, et al. Mechanisms of TGF-β signaling in regulation of cell growth and differentiation. *Immunol Lett* 2002;82:85-91. [PubMed: 12008039]
16. Mackenzie IC, Rous P. The experimental disclosure of latent neoplastic changes in tarred skin. *J Exp Med* 1941;73:391-415. [PubMed: 19871085]
17. Wahl LM, Kleinman HK. Tumor-associated macrophages as targets for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1583-1584. [PubMed: 9811301]
18. Talmor, M., Mirza, A., Turley, S., et al. (1998). Generation or large numbers of immature and mature dendritic cells from rat bone marrow cultures. *European journal of immunology*, 28(3), 811-817.
19. Brigati C, Noonan DM, Albini A, et al. Tumors and inflammatory infiltrates: friends or foes? *Clin Exp Metastasis* 2002;19:247-258. [PubMed: 12067205]
20. Ono M, Torisu H, Fukushi J, et al. Biological implications of macrophage infiltration in human tumor angiogenesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:S69-S71. [PubMed: 10357562]
21. Lin EY, Nguyen AV, Russell RG, et al. Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy. *J Exp Med* 2001;193:727-740. [PubMed: 11257139]
22. Nowicki, A., Szenajch, J., Ostrowska, G., et al. (1996). Impaired tumor growth in colony-stimulating factor 1 (CSF-1)-deficient, macrophage-deficient op/op mouse: Evidence for a role of CSF-1-dependent macrophages in formation of tumor stroma. *International Journal of Cancer*, 65(1), 112-119.
23. Hudson, J. D., Shoaibi, M. A., Maestro, R., et al. (1999). A proinflammatory cytokine inhibits p53 tumor suppressor activity. *Journal of Experimental Medicine*, 190(10),

- 1375-1382.
24. Yamanishi, Y., Boyle, D. L., Rosengren, et al. (2002). Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(15), 10025-10030.
  25. Yoshida, T., Hanada, T., Tokuhisa, et al. (2002). Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation. *The Journal of experimental medicine*, 196(5), 641-653.
  26. Lu B, Li M. *Helicobacter pylori* eradication for preventing gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5660-5.
  27. Jensen UB, Lowell S, Watt FM. The spatial relationship between stem cells and their progeny in the basal layer of human epidermis: a new view based on whole-mount labeling and lineage analysis. *Development* 1999;126:2409-2418. [PubMed: 10226000]
  28. Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol*. 2004;14:433-9
  29. Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., et al. (2019). Inflammation and cancer. *Annals of African medicine*, 18(3), 121.
  30. Kujawski M, Kortylewski M, Lee H, et al. Stat3 mediates myeloid cell-dependent tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3367-3377. [PubMed: 18776941]
  31. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009;9:239-252. [PubMed: 19279573]
  32. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009;119:1420-1428. [PubMed: 19487818]
  33. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008;14:818-829. [PubMed: 18539112]
  34. Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2007;7:41-51. [PubMed: 17186030]
  35. Kim S, Takahashi H, Lin WW, Descargues P, Grivennikov S, Kim Y, Luo JL, Karin M. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature* 2009;457:102-106. [PubMed: 19122641]
  36. Lu, H., Ouyang, W., & Huang, C. (2006). Inflammation, a key event in cancer development. *Molecular cancer research*, 4(4), 221-233.