

Bölüm 17

TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ

Berna ERDAL¹

TÜMÖR ANTİJENLERİ

Tümör antijenleri, ekspresyon paternlerine göre Tümör spesifik antijenler (*Tumor specific* antigens, TSA) ve Tümörle ilişkili antijenler (Tumor-associated antigens, TAA) olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Hem normal hem de tümör hücreleri tarafından ifade edilen TAA'ların ekspresyonundaki kalitatif ve kantitatif farklar, normal hücreleri ve tümör hücrelerini birbirinden ayırmada kullanılmaktadır. Tümör ilişkili antijenlerin immün sistem tarafından yabancı olarak tanınması ile immün cevap aktive olur. Bu antijenlerin Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) molekülleri aracılığıyla tanınması tümöre spesifik cevapların oluşması için önemlidir. Yapılan çalışmalar TAA'ların kanser prognozu ve nüüsü ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Günümüzde, alfa-fetoprotein (AFP), karsino-embriyonik antijen (CEA), kanser antijeni (CA), doku polipeptid spesifik antijeni (TPS) ve prostat spesifik antijen (PSA) gibi TAA'lar çeşitli kanserlerde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır^{1,2}.

Somatik mutasyonlar ve viral onkogenler normal hücrelerde eksprese olmayan, sadece tümör hücrelerinde bulunan tümöre spesifik protein dizileri oluşturabilir. TSA'ların önemli bir tipi olan neoantijenler normal hücrelerde eksprese edilmediklerinden yüksek derecede immünojeniktir. Bu antijenler dendritik hücrelerde (DC) bulunan MHC molekülleri ile konağın efektör T lenfositlerine sunulur ve tanınır. Neoantijenler; TAA'lara kıyasla daha güçlü immünojeniteye sahip olması, MHC'ye karşı daha yüksek afinite göstermesi ve merkezi T hücre toleransından etkilenmemesi nedeniyle tümör tedavilerinde önemlidir. Neoantijenlere spesifik uzun ömürlü T hücre yanıtlarının sağlanabileceği düşüncesi, bu

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, berdal@nku.edu.tr, bernaerdal@hotmail.com

kanser hücrelerine karşı doğrudan sitotoksositeye sahip olan granzim B ve TRAIL ekspresyonunu artırır⁵⁵.

Tüm bunların aksine; B hücrelerinin karsinogenez ve kanser ilerlemesini indüklediği de bilinmektedir. Yapılan pre-klinik çalışmalarla, bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 üreten Breg'lerin, tümörlere karşı gelişen bağışıklığı baskılamaya yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu baskılamada TLR, CD40 ve B hücre reseptöründen gelecek sinyallere ihtiyaç duyulmaktadır⁵⁶. Ayrıca, skuamöz karsinomlarda ve pankreatik duktal adenokarsinomda, Breg'lerin CD8+ T hücre baskılanmasını destekleyen M2 makrofaj polarizasyonunu ve Treg'leri indüklediği bildirilmiştir⁵⁷.

Sonuç

Tümör hücresi ile immün sistem arasında oldukça karmaşık bir ilişki söz konusudur. İmmün sistem, tümör hücrelerini "immün denetlenme" adı verilen bir süreçte tanıyarak yok edebilmektedir. Son yıllarda, deney hayvanlarında ve kanserli hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, doğal ve kazanılmış immün sistem hücrelerinin ve moleküllerinin bir arada tümör hücrelerinin eliminasyonunda rol oynadığını ancak bu etkileşimin her zaman tümörün yok olması ile sonuçlanmadığını göstermektedir. Artık immün sistemin tümör ilerlemesini teşvik edebileceği gerçeği de bilinmektedir. Tümör hücrelerine karşı gelişen immün cevabın daha fazla preklinik ve klinik çalışmalar ile araştırılması, tümöre spesifik geliştirilecek immünoterapiler için önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antitümoral aktivite, Doğal immünite, Kazanılmış immünite

KAYNAKLAR

1. Wagner S, Mullins CS, Linnebacher M. Colorectal cancer vaccines: Tumor-associated antigens vs neoantigens. *World journal of gastroenterology*, 2018;24(48):5418.
2. Liu CC, Yang H, Zhang R, et al. Tumour-associated antigens and their anti-cancer applications. *European journal of cancer care*, 2017;26(5):e12446.
3. Melero I, Navarro B, Teijeira A, et al. Cancer immunotherapy full speed ahead. *Annals of Oncology*, 2017;28(suppl_12):xii1-xii2.
4. Rajasagi M, Shukla SA, Fritsch EF, et al. Systematic identification of personal tumor-specific neoantigens in chronic lymphocytic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2014;124(3):453-62.
5. Wu J, Zhao W, Zhou B, et al. TSNAdb: a database for tumor-specific neoantigens from immunogenomics data analysis. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 2018;16(4):276-82.
6. Peng M, Mo Y, Wang Y, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. *Molecular cancer*, 2019;18(1):1-14.
7. ASLAN G. Tümör İmmünolojisi Tumour Immunology. *Turk J Immunol*, 2010;15:1.
8. O'Donnell JS, Teng MW, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 2019;16(3):151-67.

9. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 2011;331(6024):1565-70.
10. Riaz N, Havel JJ, Makarov V, et al. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab. *Cell*, 2017;171(4):934-49. e16.
11. Takeda K, Nakayama M, Hayakawa Y, et al. IFN- γ is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoediting. *Nature communications*, 2017;8(1):1-13.
12. Teng MW, Galon J, Fridman W-H, et al. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *The Journal of clinical investigation*, 2015;125(9):3338-46.
13. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual review of immunology*, 2011;29:235-71.
14. Janes SM, Watt FM. New roles for integrins in squamous-cell carcinoma. *Nature Reviews Cancer*, 2006;6(3):175-83.
15. Sayour EJ, Mitchell DA. Manipulation of innate and adaptive immunity through cancer vaccines. *Journal of immunology research*, 2017;2017.
16. Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell*, 2018;174(5):1054-66.
17. Demaria O, Cornen S, Daëron M, et al. Harnessing innate immunity in cancer therapy. *Nature*, 2019;574(7776):45-56.
18. Moynihan KD, Irvine DJ. Roles for innate immunity in combination immunotherapies. *Cancer research*, 2017;77(19):5215-21.
19. Santos PM, Butterfield LH. Dendritic cell-based cancer vaccines. *The Journal of Immunology*, 2018;200(2):443-9.
20. Beatty GL, Li Y, Long KB. Cancer immunotherapy: activating innate and adaptive immunity through CD40 agonists. *Expert review of anticancer therapy*, 2017;17(2):175-86.
21. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, 2011;331(6013):44-9.
22. Siders WM, Shields J, Garron C, et al. Involvement of neutrophils and natural killer cells in the anti-tumor activity of alemtuzumab in xenograft tumor models. *Leukemia & lymphoma*, 2010;51(7):1293-304.
23. Pallmer K, Oxenius A. Recognition and regulation of T cells by NK cells. *Frontiers in immunology*, 2016;7:251.
24. Morandi B, Mortara L, Chiossone L, et al. Dendritic cell editing by activated natural killer cells results in a more protective cancer-specific immune response. *PloS one*, 2012;7(6).
25. Zhang Q, Bi J, Zheng X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. *Nature immunology*, 2018;19(7):723-32.
26. Böttcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control. *Cell*, 2018;172(5):1022-37. e14.
27. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*, 2015;517(7534):293-301.
28. Mirchandani AS, Besnard A-G, Yip E, et al. Type 2 innate lymphoid cells drive CD4⁺ Th2 cell responses. *The Journal of Immunology*, 2014;192(5):2442-8.
29. Saranchova I, Han J, Zaman R, et al. Type 2 innate lymphocytes actuate immunity against tumours and limit cancer metastasis. *Scientific reports*, 2018;8(1):1-17.
30. Robinette ML, Colonna M. Innate lymphoid cells and the MHC. *Hla*, 2016;87(1):5-11.
31. Moretta L, Bottino C, Pende D, et al., editors. *Surface NK receptors and their ligands on tumor cells*. *Seminars in immunology*; 2006: Elsevier.
32. Tomasello E, Yessaad N, Gregoire E, et al. Mapping of NKp46⁺ cells in healthy human lymphoid and non-lymphoid tissues. *Frontiers in immunology*, 2012;3:344.
33. Killig M, Glatzer T, Romagnani C. Recognition strategies of group 3 innate lymphoid cells. *Frontiers in immunology*, 2014;5:142.
34. Glasner A, Levi A, Enk J, et al. NKp46 receptor-mediated interferon- γ production by natural killer cells increases fibronectin 1 to alter tumor architecture and control metastasis. *Immunity*, 2018;48(1):107-19. e4.

35. Choi J, Gyamfi J, Jang H, et al. The role of tumor-associated macrophage in breast cancer biology. *Histology and histopathology*, 2018;33(2):133-45.
36. Ngambenjawong C, Gustafson HH, Pun SH. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics. *Advanced drug delivery reviews*, 2017;114:206-21.
37. Ostuni R, Kratochvill F, Murray PJ, et al. Macrophages and cancer: from mechanisms to therapeutic implications. *Trends in immunology*, 2015;36(4):229-39.
38. Cassetta L, Kitamura T. Macrophage targeting: opening new possibilities for cancer immunotherapy. *Immunology*, 2018;155(3):285-93.
39. Reading JL, Gálvez-Cancino F, Swanton C, et al. The function and dysfunction of memory CD8⁺ T cells in tumor immunity. *Immunological reviews*, 2018;283(1):194-212.
40. Kaech SM, Cui W. Transcriptional control of effector and memory CD8⁺ T cell differentiation. *Nature Reviews Immunology*, 2012;12(11):749-61.
41. He Q-F, Xu Y, Li J, et al. CD8⁺ T-cell exhaustion in cancer: mechanisms and new area for cancer immunotherapy. *Briefings in functional genomics*, 2019;18(2):99-106.
42. Melssen M, Slingluff Jr CL. Vaccines targeting helper T cells for cancer immunotherapy. *Current opinion in immunology*, 2017;47:85-92.
43. Kim H-J, Cantor H. CD4 T-cell subsets and tumor immunity: the helpful and the not-so-helpful. *Cancer immunology research*, 2014;2(2):91-8.
44. Xie Y, Akpınarlı A, Maris C, et al. Naive tumor-specific CD4⁺ T cells differentiated in vivo eradicate established melanoma. *Journal of Experimental Medicine*, 2010;207(3):651-67.
45. Kumai T, Lee S, Cho H-I, et al. Optimization of peptide vaccines to induce robust antitumor CD4 T-cell responses. *Cancer immunology research*, 2017;5(1):72-83.
46. Kumamoto Y, Mattei LM, Sellers S, et al. CD4⁺ T cells support cytotoxic T lymphocyte priming by controlling lymph node input. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011;108(21):8749-54.
47. Zander R, Schauder D, Xin G, et al. CD4⁺ T cell help is required for the formation of a cytolytic CD8⁺ T cell subset that protects against chronic infection and cancer. *Immunity*, 2019;51(6):1028-42. e4.
48. Matsuzaki J, Tsuji T, Luescher IF, et al. Direct tumor recognition by a human CD4⁺ T-cell subset potentially mediates tumor growth inhibition and orchestrates anti-tumor immune responses. *Scientific reports*, 2015;5:14896.
49. Zanetti M. Tapping CD4 T cells for cancer immunotherapy: the choice of personalized genomics. *The Journal of Immunology*, 2015;194(5):2049-56.
50. Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer science*, 2019;110(7):2080.
51. Wang S-s, Liu W, Ly D, et al. Tumor-infiltrating B cells: their role and application in anti-tumor immunity in lung cancer. *Cellular & molecular immunology*, 2019;16(1):6-18.
52. Horikawa M, Minard-Colin V, Matsushita T, et al. Regulatory B cell production of IL-10 inhibits lymphoma depletion during CD20 immunotherapy in mice. *The Journal of clinical investigation*, 2011;121(11).
53. Tokunaga R, Naseem M, Lo JH, et al. B cell and B cell-related pathways for novel cancer treatments. *Cancer treatment reviews*, 2019;73:10-9.
54. Deola S, Panelli MC, Maric D, et al. Helper B cells promote cytotoxic T cell survival and proliferation independently of antigen presentation through CD27/CD70 interactions. *The Journal of Immunology*, 2008;180(3):1362-72.
55. Shi J-Y, Gao Q, Wang Z-C, et al. Margin-infiltrating CD20⁺ B cells display an atypical memory phenotype and correlate with favorable prognosis in hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 2013;19(21):5994-6005.
56. Zhang C, Xin H, Zhang W, et al. CD5 binds to interleukin-6 and induces a feed-forward loop with the transcription factor STAT3 in B cells to promote cancer. *Immunity*, 2016;44(4):913-23.
57. Affara NI, Ruffell B, Medler TR, et al. B cells regulate macrophage phenotype and response to chemotherapy in squamous carcinomas. *Cancer cell*, 2014;25(6):809-21.