

Malignitelere Karşı Gelişen İmmün Yanıt

C. KIRMAZ*, Ö. ÖZENTÜRK**

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Erişkin Allerji Ünitesi,
** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, MANISA

Kanserli hastalarda, tümör hücrelerine karşı immün bir yanıt meydana gelir. Ancak bu yanıt malign hücreleri yok etmede veya metastaz oluşumunu önlemede yeterli değildir. Kanserli hastalarda bakteri ya da virüs gibi yabancı mikroorganizmalar tehlike sinyali olarak algılanıp çok güçlü bir immün yanıt verilirken, tümör hücreleri kendi hücreleri olarak algılanır ve zayıf bir immün yanıt gelişir. Tümörler; CD8⁺ efektör T-hücrelerinin fonksiyonlarını bozar ve apoptozislerini tetik-

ler. Tümörlerin immün sistemden kaçabilmesinin çeşitli moleküler mekanizmaları vardır. Bu mekanizmaların ve tümör tarafından oluşturulan immün fonksiyon bozukluklarının daha etkin kontrolü gerekmektedir. Tümör mikroçevresindeki antitümör etkili hücrelerin sağkalım oranı ve korunması kanser tedavisi uygulamalarında mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, İmmün yanıt, Apoptozis, Efektör T-hücre.

Immune Responses Against Malignancies

Immune response occurs against tumour cell in malignancies. However, this response is not enough for the disappearance of the malign cell or prevents the metastasis. While microorganisms like bacteria or virus are perceived as danger signal and strong immune response is given, tumour cells are perceived as their own cells and weak immune response occurs in cancer patients. Tumours deteriorate effector CD8⁺ T-cell functions and trigger its apoptosis. There are some mole-

cular mechanisms that tumour cells can escape from the immune system. These mechanisms and immune function defects that are formed by tumour cells should be actively controlled. The survival and protection of anti-tumour active cells around the tumour microenvironment should be considered in the process of cancer treatment.

Key Words: Cancer, Immune response, Apoptosis, Effector T-cell.

Yazışma Adresi: Dr. C. KIRMAZ

275/8 Sokak No: 16 Kat: 3 Daire: 9 Hazal Apartmanı, 35040, Bornova, İZMİR
e-posta: ckirmaz@mynet.com

Basit bir hücrenin malign hücreye dönüşümü çok basamaklı bir olaydır^[1]. Bu olay; yıllar içerisinde transforme olan hücrede meydana gelen genetik değişiklikleri içerir. Kontrolsüz çoğalma ve birikim sonucunda da tümör meydana gelir^[1]. İmmün sistem tarafından tanınan tümör hücreleri büyük olasılıkla elimine edilirken, immün sistemden gizlenmeyi başarabilen hücreler kaçar. Tümör, oluşumuna engel olmaya yönelik konak tarafından pek çok kontrolden geçer. Kaçmayı ve mikroçevreye adapte olmayı başaran tümör hücreleri, immün hücrelere dirençli hale geçer.

Burnett, yıllar önce immün gözetim fikrini oluşturdu ve tümör hücrelerinin immün sistem tarafından tanındığını ileri sürdü^[2]. Günümüzdeki modern immün gözetim teorisi ise; konak immün sistemin tümör hücrelerini saptama ve yok etme yeteneği üzerinde durur. Bunun yanında tümör hücrelerinin immün sistem için pasif hedefler olmadığını, kaçma ve konak immün sistemini etkisiz bırakabilme yeteneği olduğunu da savunur. Bu teori, tümör hücresi ile immün hücre ya da bunların ürünlerinin birbirleri ile etkileşimindeki karmaşıklığı kabullenmektedir. Bu etkileşimler sonucunda da sıklıkla tümör hücresinin değil, immün hücrenin öldüğü tahmin edilmektedir.

Bu derlemede, tümöre karşı gelişen immün yanıtın doğası ve komponentleri ile tümör büyümesi ve metastazı sırasında immün sistemin yetersiz kalmasının nedenleri tartışıldı.

TÜMÖR GELİŞİMİ ve KONAK İMMÜN SİSTEMİ

Tümör gelişimi sırasında immün sistemin değişimlerine dair gözlemler vardır. Premalign odaklar gibi erken lezyonlar (örneğin; melanositik nevüs) sıklıkla lenfosit, makrofaj ve granülosit gibi hücreler tarafından infiltre edilir^[3,4]. Kolon, meme ve oral karsinom gibi tümörlerin ileri evrelerinde ise tümör infiltre eden lenfositler (TİL)'in tümör mikroçevresindeki varlığının hasta sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir^[5].

Kanserli hastalardan alınan periferik kan sitotoksik T-lenfosit (STL) ya da TİL hücre kültürlerinin yapılmasıyla bu hücrelerin anti-tümör fonksiyonlarının test edilmesi mümkün olmuştur^[5]. Birçok laboratuvar deneyinde STL öncüllerinin dolaşımında ya da tümör lokalizasyon alanlarında bulunduğu ve bu öncüllerin

antijen sunucu hücreler olarak kullanılan otolog dendritik hücreler (DH) ile karşılaştırıldıklarında, çoğalma yönünde indüklendikleri görülmektedir. Bunun yanında birçok çalışmada tümör peptidlerine spesifik T-hücrelerinin dolaşımında bulunduğu gösterilmiştir^[6,7]. Bu çalışmalar; konak immün sisteminin tümörü tanıdığını, lokal ve sistemik immün yanıt ile cevap verdiğini göstermiştir^[8].

Bu bilgiler ışığında, eğer immün hücreler tümörleri tanıyorsa kanser neden ilerliyor? İmmün sistem, bakteriyel ve viral antijenlere karşı antikor meydana getirir; çünkü infeksiyonu tehlike sinyali olarak algılar^[9]. Oysa tümörle ilişkili antijenler (TİA) vücut tarafından kendi antijeni gibi kabul edilir ve bu antijenlere karşı gelişen immün yanıt yetersiz kalır. Bu derlemede kanser; otoimmün bir fenomen gibi değerlendirilmekte ve TİA'ya karşı efektif bir immün yanıt oluşumuna engel olan toleransın varlığı düşünülmektedir. Etkili bir immün yanıt gelişimine diğer bir engel ise tümör mikroçevresinde immünsüpresif faktörler ve tümörden salınan antijenlerin varlığıdır.

Malign hücrelere karşı gelişen immün yanıt, lokal ve sistemik olarak kategorize edilebilir.

TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDEKİ İMMÜN HÜCRELER

T-hücreleri (CD3⁺, TCR⁺); tümörde gözlenen mononükleer hücre infiltratlarının en önemlisidir^[10]. Bu hücrelerin fenotipleri ve fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir. Metastatik ve erken evre tümörü olan hastalarda elde edilen TİL'ler karşılaştırıldığı zaman metastatik hastalığı olanlarda TİL fonksiyonlarının daha bozuk olduğu saptanmıştır^[5]. Bu bize ileri evre tümörün immün hücreleri baskılayarak, TİL'lerin fonksiyonunu belirleyebildiğini gösterir.

TİL yapısında bulunan ζ zinciri; TCR ile ilgili bir sinyal molekülüdür. Nükleer bir protein olan NF- κ B ise immün ve inflamatuvar gen ekspresyonunu regüle eden transkripsiyon faktörüdür^[11,12]. Ağız içi malignitesi olan 130 vakalık bir çalışmada, üçüncü ve dördüncü evre tümörlülerin TİL hücrelerinde ζ ekspresyonunun prognoz ve sağkalım süresini belirlemeye yarayan bir gösterge olduğu bulunmuştur^[13]. T-hücreli tümörü olanlarda, ζ ekspresyonu olmayan veya düşük ekspresyon olanların sağkalım sürelerinde beş yıllık azalma saptanmıştır^[13].

Tablo 1. İnsan solid tümörlerinden elde edilen TİL'lerin morfolojik, fenotipik ve fonksiyonel özellikleri.

Morfoloji	Lenfosit yapısında
Fenotip	CD3 ⁺ TCR ⁻ α/β ⁺ T-hücresi; CD3 ⁻ CD56 ⁺ NK hücresi (< %5) CD4 ⁺ ve CD8 ⁺ hücreler; bazı tümörlerde CD8 ⁺ hücreler daha yüksek orandadır Değişken CD4 ⁺ /CD8 ⁺ oranı Artmış CD4 ⁻ /CD8 ⁻ T-hücre oranı Çoğunlukla CD45RO ⁺ hafıza T-hücreleri Aktivasyon göstergelerini eksprese eder (CD25, HLA-DR) Tamamına yakını CD95 ⁺
Klonalite	TCR V β gen ekspresyonuna göre belirlenen oligoklonal yapı
Spesifisite	Bazı tümörlerde ototümör spesifik T-hücreleri düşük oranda bulunur
Fonksiyonlar	Ç zincir ekspresyonunun olmaması veya düşük düzeyde ekspresyonu sonucu yetersiz TCR sinyali Düşük NF- κ B aktivasyonu Hareket, proliferasyon, sitotoksiteleri azalmış Sitokin profili: IL-2 ve IFN- γ üretimi az veya yok; IL-10 ve TGF- β fazlalığı IL-2'ye değişken in vitro yanıt var Metastatik lezyonlardan elde edilen TİL'lerde primer lezyonlardan elde edilenlere göre daha fazla baskılanma var Kaspaz-3 aktivite düzeylerinde artış CD8 ⁺ T-hücrelerinde apoptozis (TUNEL, Annexin V ile)

Renal hücreli kanserlerde ise NF- κ B aktivasyon bozukluğu sonucu TİL fonksiyon kaybı olduğu gözlenmiştir^[12]. Bu çalışmalar, tümör çevresindeki CD4⁺ ve CD8⁺ T-hücrelerinde fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermektedir. Fonksiyon bozukluğunun derecesi prognoz ya da sağkalım süresini tahmin etmede önemli olabilir.

Doğal immüneyi yöneten ve perforinden zengin granülleri olan doğal öldürücü (natural killer = NK) hücreler (CD3⁻, CD56⁺, CD16⁺) tümör hücrelerinin lizisinde görev alır. Buna rağmen pek çok tümör, NK'ların lizisine karşı dirençlidir ve tümör mikroçevresindeki NK'lar, TİL'lere göre sayıca çok az bulunur^[14]. Tümörlerde NK yokluğunun pek çok nedeni olabilir;

a. İmmüncimyasal açıdan dokularda NK hücrelerini saptayacak güvenilir antikoların olmayışı nedeniyle gösterilemiyor olabilirler^[14].

b. NK hücreleri premalign ya da erken evre lezyonlarda saptanır, ileri evre lezyonlarda saptanmaz. Bunun nedeni, görevlerinin kanser hücrelerini öldürme olmayıp, antijenle ilk karşılaşmada görevli olan doğal immüneye yer almaları olabilir^[14].

c. Normalde interlökin (IL)-2, NK hücrelerini aktive eder, ama tümör hücrelerinin Th1 tipindeki sitokinleri tüketimi (IL-2 dahil) nedeniyle NK'ların tümör çevresinde antitümör aktivitesini devam ettirmesi zorlaşıyor olabilir^[15].

d. Yapılan son çalışmalarda ise kanserli hastalarda NK'ların birincil biyolojik rolünün tümörü elimine etmek olmadığı, DH ile T-hücre etkileşimini ve immün yanıtın TİA'ya yönelik dönüşümünü kolaylaştırmak olduğu söylenmektedir^[16].

B-hücreleri (CD19⁺, CD20⁺), meme kanseri ve melanoma dışındaki tümörlerde seyrek bulunur^[3]. Buna rağmen, tümöre spesifik antikolar sık saptanmaktadır.

DH'lar; fenotipik açıdan Lin⁻, CD80⁺, CD86⁺, HLA-DR⁺ olarak tanımlanırlar^[17]. DH, TİA'ların doğal ya da hafıza T-lenfositlere sunulmasından sorumludur. Ancak bunun yanında tümörle karşılaşan DH'ların matürasyonu bozulur ve apoptoza gider^[18]. Pek çok çalışma, tümörde DH varlığının prognozunu iyileşmesi ile ilgili olduğunu göstermiştir^[17]. Tümörde DH infiltrasyonu, rekürrens ya da metastazda azalma ve hastanın yaşam süresinde artma ile

ilgilidir^[17]. Bunun yanında metastatik lezyonlarda, primer lezyonlara göre daha az miktarda DH infiltrasyonu saptanmıştır^[19]. Dikkat çeken diğer bir gözlem de tümördeki DH sayısı ve TİL'deki ζ zinciri ile ilişkili TCR ekspresyonu arasındadır. DH'nın tümöral dokuda yokluğu, TİL'lerdeki ζ zincir ekspresyonunun olmaması ile ilişkilidir^[17]. Düşük miktarda DH içeren ve düşük ζ ekspresyonu olan ya da hiç ζ ekspresyonu olmayan hastalar kötü prognoza sahiptir.

Makrofajlar (CD14⁺) çoğunlukla tümörlerde bulunur ve tümör ile ilişkili makrofaj (TİM) olarak adlandırılır. Normalde makrofajlar antijen sunan hücreler olarak infeksiyon kontrolünde önemli rol oynar. TİM'ler ise maalesef lenfosit fonksiyonlarını inhibe etmeye üzere programlanmışlardır. Yapılan çalışmalarda tümör invazivliğinde, TİM sayısının etkili olduğu gösterilmiştir. İnvaziv meme kanserli hastalarda TİM sayı artışı, yaşam süresinin azalmasına neden olmuştur^[20].

TÜMÖRLERDE PERİFERİK DOLAŞIMDAKİ İMMÜN HÜCRELER

İmmün hücrelerin antitümör fonksiyonlarını çalışmak için en önemli kaynak periferik kandır. Yapılan çalışmaların sonucunda tümör mikroçevresindeki TİL'lerde görülen fonksiyon bozukluğunun, periferik kan T-lenfositlerinde (PKTL) de olduğu görülmüştür^[21,22]. PKTL ve TİL'lerin birlikte değerlendirildiği çalışmalarda melanoma, renal hücreli ve oral kanserli hastaların ortalama %40'ında ζ ekspresyonunda düşme ve T-hücre apoptozunda artma gözlenmiştir^[21,23,24]. TİL hücresindeki defekt PKTL'den fazladır. ζ ekspresyonundaki düşme anti-CD3 antikoruna ile oluşturulan proliferasyonda azalma, TİL apoptozunda artma, PKTL'lerdeki Fas-L ekspresyonundaki azalmaya neden olmaktadır^[24]. Bu bilgilerle, T-hücre fonksiyon bozukluğunun bu hücrelerin apoptozlarına bağlı olduğu ve bu bozuklukların hem lokal hem de sistemik olabildiği söylenebilir.

Apoptoza giden T-hücreleri; CD3⁺, CD95⁺, Annexin V (Anx) ile bağlı, kaspaz-3 aktivitesi yüksek ve düşük ζ ekspresyonuna sahip hücrelerdir (Tablo 2)^[21,22,25-29]. Bu hücreler normal kontrol vakalarına oranla kanserli hastalarda daha yüksek miktardadır.

Flow-sitometrik teknikle periferik T-hücrelerden iki alt grubun antitümör mekanizmada

önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu hücreler; CD8⁺, CD45RO⁻, CD27⁻ ve CD8⁺, CD28⁻ hücreleridir^[30]. Hastalığın evresine göre CD8⁺, CD45RO⁻, CD27⁻ hücreleri dolaşımda belirgin olarak artar. Bu hücrelerde ζ zincir ekspresyonu azalır^[30]. Anx, bu T-hücrelerine yüksek oranda bağlanır ve apoptozlarına neden olur^[30]. İkinci periferik T-hücre alt grubu da yüksek oranda apoptoza duyarlıdır^[27]. Sonuç olarak; kanserlilerde CD8⁺ T-hücreleri apoptoz için hedeflenirler, sonuç olarak tüm bunlar tümör progresyonuna katkıda bulunur.

Bir diğer antitümör hücre grubu olan NK periferik dolaşımda %8-10 arasında saptanır ve tümör hücre eliminasyonunda rol alır^[27]. Perforin ile meydana getirdiği lizise ek olarak NK hücreleri, tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinden pek çok ligandı oluşturur ve bunlar da hedef tümör hücrelerde apoptozu indükler^[31]. Tümör hücre eliminasyonundaki apoptotik bu mekanizma, biyolojik açıdan sekresyon ve granüler öldürme işleminden daha önemlidir. Çünkü birçok tümör hücresi TNF ailesi üyeleri için reseptör oluşturur ve bu hücreler apoptoz ile ölüme hassastır^[31]. Bu reseptörler iki tiptir; öldürücü inhibitör reseptörler ve öldürücü aktivatör reseptörler^[32]. NK hücre fonksiyonları ve diğer hücrelerle etkileşimleri bu reseptörler ve Fc γ reseptörleri ile regüle edilir.

Kanserlilerde, dolaşımdaki NK hücreleri, CD8⁺ T-hücreleri gibi spontan apoptoza gidiyor olabilir. Yapılan bir çalışmada, meme kanserli hastaların dolaşımdaki NK hücrelerinin arasında; NK'ların bir alt grubu (iyi CD56 eksprese eden, ancak CD16 ekspresyonu hafif düzeyde olan) saptanmıştır. Bu hücreler, NK'ların %95'ini oluşturur ve efektör fonksiyonlardan sorumludur. Anx ile bağlanır ve fonksiyonları bozularak apoptoza giderler^[27]. NK hücreleri tümörden korunmada ve metastaz yayılımını kontrol etmede potansiyel role sahiptir. Ama bir kez tümör oluşumu, NK hücrelerin antitümör fonksiyonları tersine dönebilir.

Diğer bir nonspesifik efektör hücre, CD3⁻, CD56⁺ NK/T-hücresidir. Normalde dolaşımda ve dokularda lenfositlerin çok küçük bir alt grubunu oluşturur; ama tümörlü hastalarda sayıca arttıkları bildirilmiştir^[33]. IL-2 varlığında lenfokin ile aktive olmuş öldürücü hücrelere (LAK) dönerler^[14]. Hedef tümör hücrelerini yok ederler.

Tablo 2. Kanser hastalarında periferel dolaşımdaki T-lenfositlerin karakter özellikleri.

Baskın fenotip:	
T-lenfositleri	CD3 ⁺ CD95 ⁺ Anx ⁺ (%95'in üzerinde) CD3 ⁺ CD25 ⁺ (artmış oranlarda) CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ (artmış oranlarda)
CD8+ alt grubu	CD8 ⁺ CD95 ⁺ CD8 ⁺ CD95 ⁺ Anx ⁺
CD8+ hafıza hücresi	CD8 ⁺ CD45RO ⁺ Anx ⁺
CD8+ efektör hücresi	CD8 ⁺ CD45RO ⁺ CD27 ⁻ düşük ζ CD8 ⁺ CD28 ⁻ CD95 ⁺ +Anx ⁺
CD4+ alt grubu	CD4 ⁺ CD95 ⁺
CD4+ hafıza hücresi	CD4 ⁺ RO45 ⁺ CD95 ⁺
Regülatuar T-hücresi	CD4 ⁺ CD25 ⁺ (artmış oranlarda)
Klonalite	Çeşitli TCR Vβ spesifisiteli poliklonalite gösterir
Spesifisite	Tümör peptidine spesifik T-hücreleridir
Fonksiyonlar	T ve NK hücrelerinde düşük ζ zincir ekspresyonu; yetersiz TCR sinyali Düşük NFκB aktivasyonu Anti-CD3 antikor, PMA/iyonomisin, mitojenlere olan proliferasyon yanıtında azalma Sitotoksisite depresyonu Sitokin profili; yüksek oranda değişken IL-2 ile normal ya da baskılanmış LAK aktivasyonu CD8 ⁺ T-hücre ve NK apoptozu (Anx ⁺) Kaspaz-3 aktivitesi artmıştır Turnover artmıştır

REGÜLATUAR İMMÜN HÜCRELER

Kanserli hastalarda da dolaşımdaki süpresör lenfositler diğer immün hücrelerin fonksiyonlarını baskılamaktadır^[34]. Modern bakış açısına göre; bu hücreler, fenotipik olarak CD4⁺, CD25⁺ T-hücreleridir ve regülatuar immün hücreler olarak adlandırılırlar^[35]. Süpresör etkili bu hücrelerin karakteristikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

TÜMÖRDEN SALINAN İMMÜN İNHİBİTÖR FAKTÖRLER

Tümörler, immün hücreler gibi sitokin ve diğer solubl faktörleri üretir (Tablo 4). Bu mediatörler hem mikroçevrede hem de dolaşımda antitümör etkili olan efektör hücreleri inhibe eder. Bunun dışında tümör hücrelerinden, efektör immün hücreleri apoptoza zorlayan özelliği olan birçok mediatör de salgılanır.

Tablo 3. CD4⁺, CD25⁺ regülatuar T-hücrelerinin karakteristik özellikleri.

- İnsan CD4⁺ T-hücrelerinin %6'sını oluştururlar
- Kanser hastalarında, tümör çevresinde ve dolaşımda yüksek oranlarda CD4⁺, CD25⁺ hücreler saptanır
- Allojenik ya da poliklonal aktivasyona proliferasyon yanıtı vermezler
- %50 oranında DR⁺ olan CD45RO⁺ hücreler, intrasitoplazmik CTLA-4 ve CD122 eksprese ederler
- Allojenik DH varlığında CD4⁺, CD25⁺ hücreler, T-hücre proliferasyonunu inhibe ederler
- CD4⁺, CD25⁺ hücreler, daha çok IL-10 ve/veya TGF-β sekrete ederler
- Diğer T-hücrelerinin IL-2 üretimini inhibe ederler

Tablo 4. Tümör hücrelerinden salınan inhibitör faktörler.

Faktör	Fonksiyon
TNF ailesi	Reseptörleri üzerinden apoptozisi indükler
FasL	Fas
TRAIL	TRAIL-R
TNF	TNF-R1
Sitokinler	
TGF- β	Perforin ve granzim mRNA ekspresyonunu inhibe eder; lenfosit proliferasyonunu inhibe eder
IL-10	Sitokin üretimini inhibe eder
GM-CSF	TİM'lerin genişlemesini uyarır
ZIP (ζ inhibitör protein)	ζ 'nın degradasyonunu yönlendirir ya da ζ 'nin mRNA ekspresyonunu inhibe eder
Küçük moleküller	
PGE ₂	cAMP'yi arttırarak lökosit fonksiyonunu inhibe eder
Epinefrin	cAMP'yi arttırarak lökosit fonksiyonunu inhibe eder
ROM	Süperoksid ailesi üzerinden lökosit fonksiyonunu inhibe eder
Viral ilişkili ürünler	
P15E (CKS-17, sentetik peptid)	Tip 1 sitokin üretimini inhibe eder, IL-10 sentezi upregüle eder
EBI-3 (IL-12 p40 homoloğu)	IL-12 üretimini inhibe eder
Tümörle ilişkili gangliozidler	IL-2 bağımlı lenfosit proliferasyonunu inhibe eder, apoptotik sinyalleri indükler, NF- κ B aktivasyonunu süprese eder, DH jenerasyonu ile etkileşir

ANTİTÜMÖR İMMÜNİTEYE YENİ BAKIŞ AÇILARI

• Tümör immünitesi hakkında eskiden kalan yanlış düşünceler vardı;

1. İmmün sistem tarafından kanser hücreleri tanınmaz.

2. İmmün yanıtlar; sadece tümör hücresi üzerinde yer alan antijenler ile yönlendirilir.

3. Tek başına, tümör spesifik T-hücreleri tümör regresyonunu sağlamada yeterlidir.

4. Antitümör yanıtlar için tümörler pasif hedeflerdir.

Bugün bu düşünceler yeni teoriler ile uyumlu değildir.

• Yeni teori ve düşünce tarzına göre;

1. Kanser hücreleri immün sistem tarafından tanınır (Tablo 5).

2. TİA'lar konağın kendi antijenleridir ve immün yanıt kendi antijenlerine karşı meydana gelir^[8].

3. Tümöre karşı meydana gelen immün yanıtta TİA'ya spesifik T-hücreleri tek başına olmayıp, doğal immün yanıtta yer alan nonspesifik T-hücresi, NK ve makrofajlar da rol alır.

4. Antitümör immün yanıt için tümörler pasif hedef değildirler.

5. Tümör tarafından yapılan karşı atak, konağın immün sistemine karşıdır ve immün sistemin fonksiyonunu bozar^[25,26].

SONUÇ

Tümöre karşı gelişen immün yanıt için daha önceki düşünceler; immün hücrelerin aktivasyonu ve antitümör fonksiyonlarının artması şeklinde iken, şu anki düşünceler ışığında tümör çevresindeki immün hücrelerin baskılan-

Tablo 5. İmmün sistemin tümörü tanıdığına dair kanıtlar.

- MHC-1 ve MHC-2 ilişkili tümör epitoplarnı tanıyan tetramerler kullanılarak kanserli hasta dolaşımında tümör spesifik T-hücreleri yüksek oranlarda saptanır.
- Sitokinlerin varlığında kültürde üretilen (TİL-T gibi) hücrelerin, selektif olarak tümör hücrelerini elimine ettiği gösterilir.
- Antijen saptama programlarında tümör epitoplarnı tanımlayan T-hücre belirlenmesinde spesifik ve sensitif olarak sıklıkla tümör spesifik T-hücreleri kullanılır.
- Normal ç ekspresyonu olan TİL-T ile infiltre tümörü olanlarda prognoz daha iyi ve sağkalım süresi daha uzundur.
- Serumda tümör spesifik antijenlere karşı oluşan antikorlar Serex yöntemi ile saptanır.

ması ya da ölümüne neden olan bir immün gelişimden söz edilebilir.

Bu sonuca göre antitümör tedavi stratejileri;

1. Sitotoksik T-hücreleri ve diğer nonspesifik T-hücreleri apoptozdan korumak,
2. Tümör çevresindeki DH veya lenfositlerin fonksiyonlarını en iyi şekilde kullanmak,
3. DH'ların; tümör epitoplarnı, immün hücrelere sunumunu güçlendirmek,
4. İmmünsüpresyonu önlemek;
 - a. Tümörden salınan süpresyon faktörlerinin üretiminin ve aktivitesinin inhibisyonu,
 - b. CD4⁺, CD25⁺ regülatuar hücre fonksiyonlarının inhibisyonu.
5. Erken dönemde tanı koyup tedaviye başlamak olarak sıralanabilir.

KAYNAKLAR

1. Zhang L, Zhou W, Velculescu VE ve ark. Gene expression profiles in normal and cancer cells. *Science* 1997;276:1268-72.
2. Sulek K. Nobel prize for F.M. Burnet and P. B. Medavara in 1960 for discovery of acquired immunological tolerance. *Wiad Lek* 1969;22:505-6.
3. Kornstein MJ, Brooks JS, Elder DE. Immunoperoxidase localization of lymphocyte subsets in the host responses to melanoma and nevi. *Cancer Res* 1983;43:2749-53.
4. Von Kleist S, Berling J, Bohle W, Wittekind C. Immunohistochemical analysis of lymphocyte subpopulations infiltrating breast carcinomas and benign lesions. *Int J Cancer* 1987;40:18-23.
5. Whiteside TL. Tumor infiltrating lymphocytes in human malignancies. Austin, Tex: RG Landes Co; 1993.
6. Lee PP, Yee C, Savage PA ve ark. Characterization of circulating T cells specific for tumor-associated antigens in melanoma patients. *Nat Med* 1999;5:677-85.
7. Pittet MJ, Speiser DE, Lienard D ve ark. Expansion and functional maturation of human tumor antigen-specific CD(+) T cells after vaccination with antigenic peptide. *Clin Cancer Res* 2001;7:796-803.
8. Renkvist N, Castelli C, Robbins PF, Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells. *Cancer Immunol Immunother* 2001;50:3-15.
9. Matzinger P. An innate sense of danger. *Sem Immunol* 1998;10:399-415.
10. Mihm M, Clemente C, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases—a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Lab Invest* 1996;74:43-7.
11. Kersh EN, Shaw AS, Allen PM. Fidelity of T cell activation through multistep T cell receptor ç phosphorylation. *Science* 1998;281:572-5.
12. May MJ, Ghosh S. Signal transduction through NFκB. *Immunol Today* 1998;19:80-8.
13. Reichert TE, Day E, Wagner EM, Whiteside TL. Absent of low expression of the z chain in T cells at the tumor site correlates with poor survival in patients with oral carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:5344-7.
14. Whiteside TL, Vujanovic NL, Herberman RB. Natural killer cells and tumor therapy. *Curr Topics Microbiol Immunol* 1998;230:221-44.
15. Caligiuri MA, Zmuidzinas A, Manley T ve ark. Functional consequences of interleukin 2 receptor expression on resting human lymphocytes. Identification of a novel natural killer cell subset with high affinity receptors. *J Exp Med* 1990;171:1509-13.
16. Kelly JM, Darcy PK, Markby JL ve ark. Induction of tumor-specific T cell memory by NK cell-mediated tumor rejection. *Nat Immunol* 2002;3:83-90.
17. Reichert TE, Scheuer C, Day R ve ark. The number of intratumoral dendritic cells and ç chain expression in T cells as prognostic and survival biomarkers in patients with oral carcinoma. *Cancer* 2001;91:2136-47.
18. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR ve ark. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* 1996;2:1096-103.
19. Murphy GF, Radu A, Kaminer M, Berg D. Autologous melanoma vaccine induces inflammatory res-

- ponses in melanoma metastases: relevance to immunologic regression and immunotherapy. *J Invest Dermatol* 1993;100:335-41.
20. Leek RD, Lewis CE, Whitehouse R ve ark. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:4625-9.
 21. Dworacki G, Meidenbauer N, Kuss I ve ark. Decreased ζ chain expression and apoptosis in CD3⁺ peripheral blood T lymphocytes of patients with melanoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:947-57.
 22. Finke JH, Rayman P, Tannenbaum GR ve ark. Tumor-induced sensitivity to apoptosis in T cells from patients with renal cell carcinoma: role of nuclear factor kappa B suppression. *Clin Cancer Res* 2001;7:940-6.
 23. Uzzo RG, Rayman P, Kolenko V ve ark. Renal cell carcinoma-derived gangliosides suppress NF κ B activation in T cells. *J Clin Invest* 1999;104:769-76.
 24. Reichert TE, Strauss L, Wagner EM ve ark. Signaling abnormalities, apoptosis and reduced proliferation of circulating and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with oral carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:3137-45.
 25. Whiteside TL. Tumor-induced death of immun cells: its mechanisms and consequences. *Semin Cancer Biol* 2001;12:43-50.
 26. O'Connell J, O'Sullivan GD, Collins JK, Shanahan F. The Fas counterattack: Fas-mediated T cell killing by colon cancer cells expressing Fas ligand. *J Exp Med* 1996;184:1075-82.
 27. Whiteside TL. Apoptosis of immune cells in the tumor microenvironment and peripheral circulation of patients with cancer: implications for immunotherapy. *Vaccine* 2002;20(Suppl 4A):46-51.
 28. Kuss I, Saito T, Johnson JT ve ark. Clinical significance of decreased ζ chain expression in peripheral blood lymphocytes of patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:329-34.
 29. Hoffmann TK, Dworacki G, Meidenbauer N ve ark. Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance. *Clin Cancer Res* 2002;8:2553-62.
 30. Kuss I, Donnenberg AD, Ferris R ve ark. Effector CD4⁺ CD45RO⁻ CD27⁻ T-cells have signaling defects in patients with head and neck cancer. *Br J Cancer* 2003;88:223-30.
 31. Vujanovic NL, Nagashima S, Herberman RB, Whiteside TL. Non-secretory apoptotic killing by natural killer cells. *J Immunol* 1996;157:1117-26.
 32. Yokoyama WM. Natural killer cell receptors. *Curr Opin Immunol* 1998;10:298-305.
 33. Smyth MF, Godfrey DI. NKT cells and tumor immunity: a double-edged sword. *Nat Immunol* 2000;1:459-60.
 34. Gershon RK. A disquisition on suppressor T-cells. *Transpl Rev* 1975;26:170-85.
 35. Ermann J, Szanya V, Ford GS ve ark. CD4⁺ CD25⁺ T-cells facilitate the induction of T-cell anergy. *J Immunol* 2001;167:4271-5.