

## Tümör Nekroz Faktör ve Servikal Kanser Bağlantısı

Gözde IŞIK<sup>1</sup>

Şayeste DEMİREZEN

Mehmet Sinan BEKSAÇ<sup>2</sup>

1 Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü 06800 Beytepe, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 06100 Sıhhiye, Ankara.

Sorumlu Yazar:

e-posta: sayeste@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi: 10 Nisan 2008

Kabul Tarihi: 18 Ağustos 2008

### Özet

Tümörlerde nekroz oluşturan tümör nekroz faktör (TNF), aynı zamanda apoptoz ve inflamasyon süreçlerinde rol oynayan bir sitokindir. Alerji ve yangı gibi reaksiyonlarda makrofajlar başta olmak üzere birçok hücreden salınan TNF, doğal bağışıklığın oluşmasında önemli görevler üstlenir. Son yıllardaki çalışmalarda TNF'nin tümörlerde, örneğin servikal kanser hücrelerinde nekroza yol açmanın yanı sıra tümörlerde büyümeye de neden olduğu üzerinde durulmaktadır. Özellikle TNF'nin az salınımında kanser hücrelerinin gelişimini artırdığı, fazla salındığında ise apoptoz veya nekroza yol açtığı bildirilmektedir. Bu denli kritik durumda olan TNF'nin biyolojik özelliklerine ve servikal tümörlerle olan ilişkisine açıklık getirmek amacıyla bu derlemenin yazılması planlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Apoptoz, İnflamasyon, Serviks kanseri, Tümör nekroz faktör.

## The Relationship Between Tumor Necrosis Factor and Cervical Carcinoma

### Abstract

Tumor necrosis factor (TNF), which causes tumor necrosis, is a cytokine that also plays role of inflammation and apoptosis processes. TNF, secreted priorly by macrophage any many other cells in reactions such as allergy and inflammation, plays essential roles in innate immunity. The latest works indicate that while TNF induces tumor necrosis for example cervical tumors, it also increases to tumor growth. It is reported that a decrease in TNF secretion causes the development of cancer cells whereas an increase in TNF secretion leads to apoptosis or necrosis. This review is planned in order to clarify the biological activities of TNF and its relationship with cervical tumors.

**Key Words:** Apoptosis, Cervical carcinoma, Inflammation, Tumor necrosis factor.

### TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR (TNF) TANIMI VE TARİHÇESİ

Tümör nekroz faktörü (TNF); doğal bağışıklık, hücre regülasyonu, hücre farklılaşması ve apoptoz süreçlerinde önemli rollere sahip olup aynı zamanda kanserli hücrelerin yıkımını da sağlayan polipeptid yapıda bir sitokindir.

TNF ile ilgili ilk çalışmalar 1950 yılında başlamıştır. Bu tarihte bilim adamı Lloyd Old, *Mycobacterium bovis* ile fareleri aşılayarak bu bakteri tarafından üretilip konak hücreye verilen lipopolisakaritlerin konak hücredeki tümörde kanamalı (hemorajik) nekroza yol açtığını saptamıştır. Daha sonra 1975'te E.A.Carswell ve arkadaşları herhangi bir endotoksine maruz kalan hayvanların makrofajlarında tümör nekroz aktivitesi oluştuğunu göstererek TNF'nin ilk tarifini yapmışlardır. Bundan tam 10 yıl sonra 1985'te Beutler ve arkadaşları, endotoksine maruz kalan makrofajlarda üretilen bu faktörü izole ederek

kaşeksiye neden olduğunu saptamışlar ve bu faktöre kaşektin adını vermişlerdir. 1986'da ise bilim adamı Caput ve arkadaşları kaşektin olarak isimlendirilen bu molekülün aslında daha önceden tarif edilmiş olan TNF olduğunu belirlemişlerdir (14,20).

#### TNF ve reseptörleri

TNF'nin  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. TNF- $\alpha$ ; çoğunlukla aktif makrofajlar ve monositler tarafından salınmaktadır. Ancak aktif T hücreleri, B hücreleri, doğal öldürücü hücreler (nature killer=NK), mast hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, kupffer hücreleri, düz kas hücreleri, bazofiller ve tümör hücreleri gibi çeşitli hücrelerden de sentezlenebilir. TNF- $\beta$  ise başlıca T lenfositlerden salınır. Konak hücre üzerindeki etkileri TNF- $\alpha$  gibidir fakat ondan daha zayıf etki gösterdiği bilinmektedir. İki biyomolekül arasındaki amino asit benzerliği çok düşüktür. (sadece %28) Buna karşılık reseptörleri ve etki mekanizmaları ayırmadır (1,4,16).

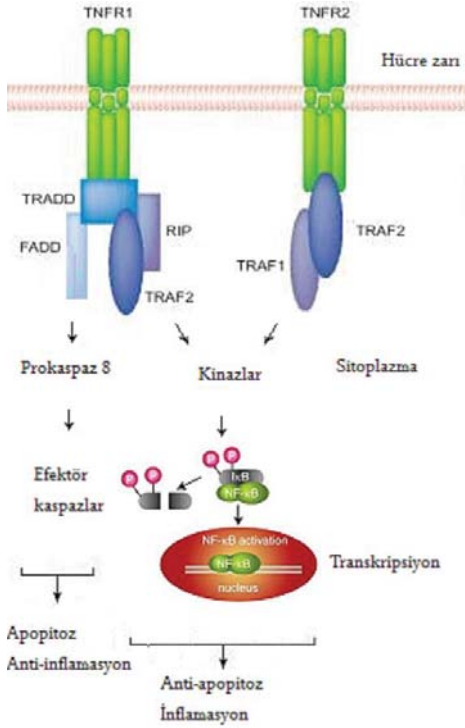
TNF'nin sentezlenmesi ve salınımla ilgili yapılan çalışmalarda, bu maddenin sentez ve salınımını başlatan başlıca uyarının Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen lipopolisakkaritler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı yapısal bileşenleri ( peptidoglikan ve teikoik asitler), kapsül antijenleri ve ekzotoksinler, mantarların hücre duvarı antijenleri, viral ve paraziter antijenler de TNF sentezini başlatabilir. Hücreye TNF salınımına neden olan bir uyarı geldiğinde, bu uyarı TNF'nin glikozillenmemiş tip II hücre zarı proteini olarak sentezlenmesine neden olur. Sentezlenen bu TNF monomerine pro-TNF denir. TNF monomer sentezi devam ederken, monomerlerin üçü bir araya gelerek hücre zarına bağlı TNF'yi meydana getirir ve bu yapıya membrana bağlı TNF anlamında mTNF denilmiştir. Oluşan molekül 233 amino asite sahip 26 kDa'luk molekül ağırlığa sahiptir. Bu trimer yapıdaki mTNF artık aktif hale gelmiştir. TNF üreten hücrelerin bazıları örneğin makrofajlar ve monositler, mTNF'yi çözünebilir TNF anlamına gelen solubl TNF (sTNF)'ye dönüştüren TNF dönüştürücü enzime (TNF-alpha-converting enzyme=TACE) sahiptir. Bu enzim mTNF'nin hücre dışında kalan kısmını keserek sTNF haline dönüştürür. Kesilen birimlerden üçü bir araya gelerek 157 amino asitten oluşan ve 17 kDa moleküler ağırlığındaki hücre dışında aktif olan sTNF'yi oluştururlar. Ortama verilmiş olan aktif sTNF'ler konak hücreye giderek hücre zarındaki 55 kDa moleküler ağırlığında olan "tip I TNF reseptörü" (TNF-RI) veya diğer adıyla "p55 reseptörleri" ile birleşirler. TACE enzimini bulunmayan lenfositlerde ise mTNF, sTNF'ye dönüşemediği için lenfosit zarında kalır. Bu mTNF'ler lenfositlerle birlikte taşınarak konak hücre zarındaki 75 kDa moleküler ağırlığında olan "tip II TNF reseptörü" ( TNF-RII) veya diğer adıyla "p75 reseptörleri" ile birleşirler. TNF reseptörleri bağışıklık ve yangından sorumlu geniş protein ailesinin üyeleridir. Bu reseptörler tüm sitokin reseptörleri gibi hücre dışı ve sitoplazmik bölge olmak üzere 2 ana birimden oluşurlar. Bağlanmanın gerçekleştiği hücre dışındaki bölgeler sistein amino asiti bakımından zengin olup yapısal benzerlikler gösterirler. Sinyal

iletiminin sağlandığı sitoplazmik bölge parçaları ise iki reseptörde birbirinden farklıdır ve farklı sinyal yollarını indüklerler. TNF-RI sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu hızlandırırken, TNF-RII ise T lenfositlerin proliferasyonunu hızlandırır (1,14,15,19)

### **TNF Sinyal İletimi: Apoptoz (Anti-inflamasyon) – İnflamasyon Mekanizmaları**

TNF sinyal iletiminde iki mekanizma görülür. Bunlar apoptoz ( anti- inflamasyon) ve inflamasyon mekanizmalarıdır. Bu sinyal iletim mekanizmasında apoptoz veya inflamasyon yollarının başlamasının ilk adımını makrofaj veya diğer hücrelerden salınan TNF'lerin konak hücre zarındaki reseptörlerine bağlanması oluşturur. TNF, reseptöre bağlandığı zaman reseptörler aktive olarak sitozol içerisinde sinyalleme mekanizmasını başlatan adaptör proteinler ile birleşirler. Bu adaptör proteinlerin bir grubunu TRAF'lar ( TNF receptor-associated factors) ve RIP (receptor interacting protein) diğerini de TRADD ( TNF receptor-associated death domain) ve FADD (Fas-associated death domain) oluşturur. TRAF adı verilen adaptör proteinler birden altıya kadar sıralanmışlardır. Bu sinyal mekanizmasında TRAF-1 ve TRAF-2 adaptör proteinleri görev almaktadır (1,14,15).

Hücre zarında bulunan TNF-RI reseptörünün sitozol içerisinde kalan kısmı eğer sitozoldeki TRADD, TRAF-2 ve RIP adaptör proteinleri ile birleşirse bu sinyalleme mekanizmasında **kinaz enzimleri** aktif hale gelir. Aktive olmuş bu kinaz enzimleri daha sonra sitozol içerisinde bulunan ve bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-  $\kappa$ B)'yi uyarırlar. Sitozol içersinde inhibitörü olan I $\kappa$ B (inhibitors of  $\kappa$ B) ile bağlı haldeki NF $\kappa$ B aktif kinazların etkisiyle inhibitöründen ayrılır. I $\kappa$ B'den ayrılmış olan NF $\kappa$ B çekirdek zarına girmek için hazır hale gelir. Şayet bu ayrılma gerçekleşmez ise NF $\kappa$ B sitozol içerisinde kalır. Daha sonra çekirdek içersine girmiş olan NF $\kappa$ B; inflamasyon olayında yer alan bazı sitokinler, kemokinler ve endotel adezyon molekülleri ile ilgili birçok genin transkripsiyonunu sağlar. Böylece inflamasyon yolu gerçekleşmiş olur (1,11,14,15).



Şekil 1. Hücre zarındaki TNF reseptör bölgeleri ve sinyal iletim mekanizmaları (Mocellin et al, 2005'ten değiştirilerek şematize edilmiştir.)

Diğer bir sinyal mekanizması sonucuyla da apoptoz (anti-inflamasyon) meydana gelir. Bu mekanizma da TNF-RI reseptörü sitozol içerisinde TRADD, TRAF-2 ve RIP yerine TRADD ve FADD adaptör proteinleriyle birleşirse, bu kez kinazlar değil **pro-kaspaz 8** enzimi aktive edilir ve böylece apoptoz ile sonuçlanan kaspaz aktivasyonu gerçekleşir. Ancak hücrede gerçekleşen bu iki ayrı mekanizma oluşumunda, hücrenin hangi yolu nasıl seçtiği halen tam olarak açıklanamamıştır. Görüldüğü gibi TNF-RI reseptörü hem apoptoz hem de inflamasyon sinyal mekanizmalarını oluşturabilmektedir (1,11,14,15).

TNF-RI reseptörüne karşılık TNF-RII reseptörü ise, sadece inflamasyon sinyal mekanizmasını gerçekleştirebilir. Apoptoz sinyal mekanizması engellenir. Burada da yine TNF ile birleşmiş TNF-RII reseptörüne sitozol

içerisinde TRAF-1 ve TRAF-2 adaptör proteinleri bağlanır. Sırasıyla önce kinaz aktivasyonu ardından NFκB transkripsiyon faktörünün aktive olması ile inflamasyon yolu gerçekleşmiş olur ve apoptoz engellenir (1,14,15).

### TNF'nin Biyolojik Etkileri

Yangı olayında TNF, nötrofil ve monositleri yangı alanına toplayarak aktive olmalarını sağlar. Bu nedenle TNF, inflamasyonda çok temel bir aracı madde olarak görev yapar. TNF düşük konsantrasyondan yükseğe doğru çıktıkça inflamasyonda yer alan farklı olayların meydana gelmesini sağlar.

Düşük konsantrasyondaki ( $<10^{-9}$  M) TNF lokal inflamasyonu indükler. Bunu aşağıdaki yollarla gerçekleştirir:

- Endotel hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerinin sayısını artırarak hücre yüzeyini lökositler için daha yapışkan hale getirir. Damar endotel hücrelerinin yüzeyindeki bu adezyon molekülleri artışı başlangıçta nötrofillerin daha sonra da monosit ve lenfositlerin damar endoteline daha kolay tutunmasını sağlar. Böylece nötrofil ve monositlerin diapedezi kolay gerçekleşmiş olur.
- Endotel hücreleri ve makrofajların kemokinleri salgılamasını sağlayarak lökosit kemotaksisine yol açar.
- Yangıda görevli lökositleri özellikle nötrofil lökositleri aktive ederek, mikroorganizmaların fagosite edilmesini sağlar. TNF, yangı üzerindeki etkilerine ek olarak bazı hücreleri apoptoza yönlendirir.
- IL-1 (interlökin-1), IL-6 (interlökin-6), kemokinler gibi yangıda etkili sitokinlerin salınımını sağlayarak mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır.
- Virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir (1,9).

Orta konsantrasyondaki TNF enfeksiyonlara karşı yangının sistemik etkilerini gösterir. Bu etkileri aşağıdaki gibi düzenler :

- TNF'nin IL-1 ile birlikte salınımı, hipotalamus hücrelerini uyararak prostaglandin E-2 sentezini artırır ve böylece ateşin yükselmesine neden olur.
- Hepatositlere etki ederek birçok akut faz proteinlerinin sentezini artırır.
- Damar endotelinin prokoagulan ve antikoagulan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive eder.
- Uzun süreli salınımında yağ ve kas hücrelerinde azalmaya bağlı kaşeksiye neden olur. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu oluşur (1,9).

Yüksek konsantrasyondaki ( $\geq 10^{-7}$  M) TNF ise aşağıdaki olayları gerçekleştirir :

- Miyokardiyal kasılmayı ve damar çevresindeki düz kasların elastikiyetini inhibe ederek kan basıncının düşmesine ve şoka neden olur.
- Endotelin normal antikoagulan etkisinin kaybına yol açarak damar içi tromboza neden olur. TNF bunu, damar zedelenmelerinde pıhtılaşmanın ilk tetikleyicisi olan doku faktörünün endotel hücrelerinden salınmasına neden olarak yapar. Ayrıca endotel hücrelerinde bulunan ve pıhtılaşmayı engelleyen bir glikoprotein olan trombomodülünün salınmasına da engel olur. Bu yeteneği sayesinde tümörü besleyen kan damarlarında da tromboza neden olarak adını almış olduğu tümör nekrozunu gerçekleştirir.
- TNF'nin aşırı salınımı ağır metabolik bozukluklara neden olabilir. Yaşamı sonlandıracak derecede düşük kan glikoz düzeyi buna örnek verilebilir. Bu etki glikozun kas tarafından aşırı kullanımına ve karaciğer tarafından glukozun yerine konulamamasına bağlıdır (1,9).

Aynı zamanda birçok hücre tipinde büyüme ve farklılaşmayı düzenler. Özellikle interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) ile kombinasyonu sitotoksiktir.

Çalışmalar TNF- $\alpha$ 'nın akut inflamasyonda ve anti tümöral bağışıklıkta en önemli sitokin olduğunu göstermektedir (12).

## TNF VE KANSER İLİŞKİSİ

Kanser hücrelerinin immün sistem tarafından tanındığı artık bilinmektedir. Kanserli hücrelerin diğer hücrelerden farklı olarak yüzeylerinde taşıdıkları tümörle ilişkili antijenlerin bulunması onların tanınmalarında ve sağlıklı hücrelerden ayırt edilmesinde önemlidir. Bu ilk tanınma olayı antijen sunan hücrelerden dalak ve lenf nodlarındaki makrofajlar olan dendritik hücreler tarafından sağlanır. Bu makrofajlar tümör hücrelerini fagosite ederek sindirirler ve sindirim ürünleri dışarı verilir. Bu sindirim ürünleri T hücrelerine sunulur primer immün cevabın oluşması sağlanır. T hücreleri ancak bu durumda tümör antijenlerini antijen olarak tanırlar (8,11).

Tümöre karşı meydana gelen immün yanıtta sadece tümörle ilişkili antijenlere özgü T hücreleri yer almayıp, aynı zamanda NK hücreleri ve diğer makrofajlar da rol oynar. Çoğunlukla aktif makrofajlar olmak üzere diğer hücre tipleri tarafından da üretilen TNF, tümörler üzerindeki etkisini farklı biyolojik mekanizmalarla gösterir. Tümör üzerindeki başlıca rolü, tümör endotelinde kanamalı nekroza yol açmaktır. Bunu tümörü besleyen kan damarlarında tromboza neden olarak gerçekleştirir. TNF; makrofajlardaki diğer sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8), serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit (NO) gibi sitotoksik faktörlerin oluşumunu ve salınımını uyararak suretiyle de tümör hücrelerine etki etmektedir. Farelerle yapılan çalışmalar bu etkinin tümörlerde gerilemeye yol açtığını göstermiştir. Bunun yanında TNF, dendritik hücreleri uyararak onların makrofaj haline gelmelerini ve T hücrelerine antijen sunmalarını sağlayarak hücrel immün yanıtın oluşmasına da katkıda bulunur.

TNF'nin tümörler üzerindeki bir diğer etkisi NK hücreleri ile olan ilişkisidir. NK hücreleri, herhangi bir makrofaja gerek duymadan salgıladıkları sitotoksik maddelerle tümör

hücrelerine direkt olarak etki edip onları tahrip ederler. NK hücreleri tarafından gerçekleştirilen anti tümör sitolitik aktivitesi ve sitotoksosite ile ilgili proteinlerin (örneğin IFN- ) üretimi TNF tarafından artırılmaktadır. Böylece TNF anti tümör etkisi gösterir. Literatürde yapılan in vitro çalışmalar da TNF'nin potansiyel anti tümör etkisini desteklemektedir. TNF, fizyolojik olarak tümör regülasyonunda, hücre farklılaşmasında, bakteriyel, viral, fungal ve parazitik enfeksiyonlardan korunmada ana rolü oynamaktadır. Ancak TNF'nin gereğinden fazla salgılanması insanlarda çeşitli hastalıklara neden olur (otoimmün hastalıklar, alerji, septik şok ve insülin direnci gibi) (11,13,14,15).

TNF'nin çok tartışılmış ve halen tartışılmakta olan anti tümör aktivitesine rağmen , tümör destekleyici etkisinin de görülmesi büyük bir ikilem oluşturmaktadır. İn vitro çalışmalarda düşük doz TNF'nin, bazı kanser hücre kültürlerinde tümör hücrelerinin proliferasyonuna, yayılmasına ve metastazına neden olarak tümör gelişimini tetiklediği gösterilmiştir. Bu etkinin moleküler detayları henüz bilinmemektedir. Ancak TNF'nin DNA hasarına yol açtığı, kanser hücreleri veya tümörü fagosite eden makrofajlarda NO ve serbest oksijen radikallerinin üretimini fazlaca artırarak DNA onarım mekanizmalarını inhibe ettiği hipotezi ileri sürülmüştür. Ayrıca hücrelerde NFκB aktivasyonu ile apoptozun engellendiği durumlarda, hücrelerin hayatta kalmasını sağlayarak tümör gelişimine katkı sağladığı da düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar yeni bir soruyu da beraberinde getirmektedir. TNF'nin aslında bilindiği gibi tümör nekroz faktörü mü yoksa tümör destekleyici faktör olarak mı görev yapmakta olduğu halen büyük bir soru işaretidir. Artan bir hızla devam eden araştırmalar bu ikilemi muhakkak çözecektir (2,3,14).

## **TNF VE SERVİKAL KANSER BAĞLANTISI**

Serviks karsinomu dünyada meme karsinomundan sonra 2. sıklıkta görülen malignitedir. Her yıl ortalama 471.000 yeni vaka tanısı konmaktadır. Türkiye'de meme

ve kolon kanserinden sonra 3. sırada yer alır. Serviks kanserine bağlı ölüm oranı %30-40 civarındadır. 20 yaş öncesinde nadir görülürken 50-55 yaş arasında en üst düzeye ulaşmaktadır. Serviks kanseri tarama metotlarını ( Pap smear ve pelvik muayene) etkili olarak uygulayan ülkelerde invaziv kanser insidansı düşüş göstermektedir. Serviks kanserine yakalanma riski değerlendirildiğinde; çok eşlilik, ilk koitosu erken yaşta yaşama, daha önceden geçirilmiş olan Human Papilloma Virus (HPV) ve Herpes Simplex Virus (HSV) enfeksiyonları, HIV enfeksiyonları, sigara ve alkol kullanımı gibi nedenler yüksek risk taşıyıcıdır (4).

Serviks patolojilerine genel olarak bakıldığında birinci grubu serviksin iyi huylu (selim) lezyonları oluşturur. Bu grup içerisinde servikal polipler ve oluşumunda çoğunlukla HPV'nin rol aldığı servikal papillomlar yer alır. İkinci grubu invaziv kansere öncülük eden servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) meydana getirir. CIN'in diğer bir adı da displazidir ve CIN kendi içinde hafif displazi (CIN I), orta displazi (CIN II) ve in situ kansere denk gelen ağır displazi (CIN III) olarak sınıflandırılır. Günümüzde bu sınıflandırma Bethesda sistemi ile yapılmaktadır. Bu sisteme göre CIN I'in karşılığı düşük gradeli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) iken CIN II ve CIN III'ün karşılığı yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL)'dir. Son grup ise serviksin malignant lezyonlarını içine alan invaziv serviks kanseridir (4,5,7,18).

Sitokinler; genel olarak bağışıklık ve yangı olaylarını yani organizmanın savunma mekanizmasını düzenleyen proteinlerdir. Bunun yanında yapılan çalışmalarda birçok sitokinin tümör hücreleri üzerine olumlu veya olumsuz etkilerinin bulunması, kanserleşme sürecinde sitokinleri önemli bir noktaya taşımıştır. (6,7) Bu kapsamda jinekolojik kanser tipleri ve özellikle servikal kanser hücrelerinin sitokin düzeylerini belirleme çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda kanser ve kanser dışı patolojik olayların ayırımında sitokinlerin etkisi üzerinde durulmuştur. Yapılan gözlemlerde, iyi huylu hastalıklarda TNF ve interlökin-2 reseptörlerinin ( IL-2R) düzeyleri

düşükken; ilerlemiş hastalıklarda ve servikal kanserde bu sitokinlerin düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Sitokin düzeyinin anti tümör aktiviteyi arttırmak amacıyla yükseldiği varsayılarak, kanserin erken dönemindeki tümör aktivitesini gözlemlemek için bu sitokinlerin elverişli olduğu düşünülmüştür. Fakat bu saptamalar hipotez aşamasındadır (17).

Servikal kanser hücre kültürleriyle yapılan sitokin düzeylerini belirleme çalışmalarından da ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Normal ve kanserli servikal epitelyal hücrelerin sitokin düzeyleri arasında farklar tespit edilmiş ve servikal epitelyal hücrelerinin kanserleşme sürecini takiben bu kanser hücreleri tarafından salınan TNF- $\alpha$ , granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), interlökin 5 (IL-5), interlökin 10 (IL-10) gibi sitokinlerin salınmasında azalma olduğu gözlenmiştir. Belki de bu azalma sebebiyle lokal tümör çevresinde değişim ve bunun ardından tümör gelişiminin gerçekleştiği sanılmaktadır. Sadece TNF'nin etkisi üzerinden bir değerlendirme yapılmak istenirse; bu sitokinin T hücrelerine antijen sunan hücreleri potansiyel olarak aktive ettiği varsayılmaktadır. Bu nedenle servikal kanser hücreleri tarafından salınan TNF'nin azalmasının, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (10).

Tümör kaynaklı öncül yangı sitokinlerinin ( GM-CSF, TNF- $\alpha$  ve IL-12 ) servikal kanser hücreleri tarafından fazla miktarda salgılanmasının antijen sunan hücrelerin göçünde, farklılaşmasında ve aktivitelerinin değişiminde çok önemli oldukları belki de kanser hastalarının kurtuluşunu sağladıkları hipotezi her geçen gün güçlenmektedir. Yapılan bir çalışmada servikal kanser hücreleri tarafından üretilen bu üç sitokinin etkileri tayin edilmeye çalışılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde servikal kanser hücreleri tarafından üretilen GM-CSF ve TNF- $\alpha$ 'nın tümör hücrelerini fagosite eden dendritik hücreleri ( makrofajları) uyardırma rol oynadığı gösterilmiştir. IL-12'nin ise sitotoksik T hücrelerini ve NK hücrelerini uyardığı tespit edilmiştir (21).

Sonuç olarak TNF'nin salınma miktarı işlevleri açısından önemlidir. Düşük konsantrasyonda ve kısa süreli salınımında doğal bağışıklıkta rol oynamasının yanı sıra tümörlerde gelişmeye neden olduğu sanılmaktadır. Diğer taraftan yüksek konsantrasyonda salındığında ise damarlarda zedelenmeye yol açan etkisi sayesinde tümör hücrelerinde nekroza yol açtığı bilinmektedir. Yapılan her çalışma oluşan bilgi birikimine katkı yapmakta ve ileri dönem çalışmaları için zemin oluşturmaktadır. TNF'nin tümör oluşumu ve tümör nekrozu üzerine etkileri, servikal kanserle olan direkt bağlantısı gibi konular gelişen teknolojiler sayesinde önümüzdeki günlerde daha anlaşılır hale gelecektir.

## KAYNAKLAR

- [1] Abbas AK , Lichtman AH. 2005. Cellular and Molecular Immunology, 5th. Edition. WB Saunders Company, Philadelphia.
- [2] Aggarwal B, Shishodia S, Sandur K, Pandey K, Sethi G. 2006. Inflammation and cancer:how hot is the link?. *Biochem Pharmacol.* 72 :1605-1621.
- [3] Anderson M, Nakada T, Dewitte M. 2004. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathogenesis and treatment of cancer. *Curr Opin in Pharmacol.* 4: 314-320.
- [4] Atasü T, Aydın K. 1999. Jinekolojik Onkoloji, ikinci baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul.
- [5] Berek SJ, Adashi EY, Hillard AP. 1998. *Novak Jinekoloji*, onikinci baskı. Nobel yayınevi, İstanbul.
- [6] Clark AI. 2007. How TNF was recognized as a key mechanism of disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 18 : 325-343.
- [7] Disaira PJ, Creasman WT. 2003. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, altıncı baskı. Güneş Kitabevi, Ankara.
- [8] Erganiş O, İstanbulluoğlu E. 1993. *İmmünoloji*, Mimosya yayınları, Konya.

- [9] Güner İ, Özmen D ve Bayındır D. 1997. Cytokines. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 17:65-74.
- [10] Hazelbelg S, Fleuren GJ, Schuring E, Kenter GG, Gorter A. 2001. Cytokine profile of cervical cancer cells. *Gynecol Oncol*. 83: 235-243.
- [11] Kırmaz C ve Özentürk Ö. 2004. Immune responses against malignancies. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2(3): 167-174.
- [12] Kurulay F et al. 2006. A global view to inflammatory mediators. *Genel Tıp Dergisi*. 16 (3) :143-152 .
- [13] Minuzzo S, Maserle L, Indraccolo S, Amadori A. 2007. Angiogenesis meets immunology : cytokine gene therapy of cancer. *Molecular Aspect of Medicine*. 28 :59-86.
- [14] Mocellin S, Rossi CD, Pilati P, Nitti D. 2005. Tumor necrosis factor,cancer and anticancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 16 : 35-53.
- [15] Pay S. 2006. The use of anti-TNF drugs rheumatic disorders. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 26: 430-440.
- [16] Powell C, Scott S, Collins L. 1998. Comparison of TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  cytolytic mechanism in human ovarian and cervical carcinoma cell lines. *Gynecol Oncol*. 71 : 258-265.
- [17] Sarandakou A, Phocas I, Sikiotis K, Rizos D, Botsis D, Kalambokis D, Trakakis E, Chryssikopoulos A. 1997. Cytokines in gynecological cancer . *Anticancer Res* . 17 : 3835-3840 .
- [18] Shipman SD et al. 2001. Adenocarcinoma in situ and early invasive adeno carcinoma of the uterine cervix. *Curr Opin Oncol*. 13(5) : 394-398.
- [19] Sharma R, Anker SD. 2002. Cytokines,apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism. *Int. J Cardiol*. 85 : 161-171.
- [20] Wolchok JD, Vilcek J.1991. There is more to hemorrhagic necrosis than tumor necrosis. *J Natl Cancer Inst*. 83: 807-809.
- [21] Zijlmans H, Fleuren GJ, Eilers PHC, Kenter GG, Gorter A. 2007. Role of tumor-derived proinflammatory cytokines GM-CSF, TNF- $\alpha$  and IL-12 in the migration and differentiation of antigen-presenting cells in cervical carcinoma. *Cancer*. 109 (3) : 556-565.