

TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ

Gülşen Ökten*

Kanser hücreleri ile normal hücreler arasındaki nicelik ve nitelik yönünden ayrıcalıklar önemli ölçüde, immünolojik yöntemlerle saptanabilmektedir. Bunun nedeni, genel olarak kanser hücrelerine karşı konakçıda değişik biçimde immünolojik reaksiyonların oluşmasıdır.

Bu konudaki araştırmaların önemli bir bölümü deneysel hayvan çalışmaları-na dayanmaktadır.

Hücre Yüzey Antijenleri

Tümöral olaylarda yaşayan hücrelerin değişebilecek kısımları arasında en çok kuşkulacak olan bölüm hücre yüzeyidir. Kanser immünolojisi konusunda, kanser hücrelerini normal hücrelerden ayırt eden hücre yüzeyi antijenlerinin ortaya çıkarılması, Tümöral transformasyonu açıklamak ve hücre yüzeyindeki değişiklikler ile Tümörü immünolojik yollardan denetim altına almak için yapılan çalışmaların başlangıç noktası olmuştur. (1,4).

İlk defa inbred hayvan türlerinde yapılan gözlemlerle Tümöre ilişkin antijenler (TİA) gösterilebilmiştir (7,9,10). Kansere özel antijenlere karşı özel olarak yön verilmiş immün reaksiyonlar, tedavi amacı ile kullanılabilir. Ancak bu yanlış bir görüştür. Sonradan hem normal hem de kanserleşmiş hücrelerde bulunan transplantasyon antijenlerinin gösterilmesi, bu inançları yıkmıştır. İnsanda en çok üzerinde çalışılmış olan transplantasyon antijeni HL-A, farelerde ise bunun homoloğu H-2 dir (8).

İlk transplantasyon deneyleri inbred olmayan hayvanlarda yapıldığı için, spesifik tümör immünitesi hakkındaki veriler genellikle genetik bakımdan yabancı gruplara karşı yönlendirilmiş immüniteyi anlatmaktadır. Tümör grafitlarına karşı meydana gelen direncin immünizasyon yolu ile ortaya çıkması yukardaki bilgileri kanıtlamıştır. (6,9).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Medikal Biyoloji Birimi Asistanı.

Kimyasal yoldan tümör oluşturma : Ludwick Gross 1943 de ilk olarak tümör spesifik antijenleri bularak inbred fare türünde geliştirilmiş bir tümöre karşı, inbred farenin immünize edilebileceğini göstermiştir (9). Ayrıca Edward J. Foley methylcholontrene'le oluşturulan tümörlerde, bu maddenin verilmesinden sonra 2-4 ay arasında tümör ortaya çıktığını görmüştür. Bu tümörler inbred farelerde biçimlenmiştir (9). Büyümekte olan bir tümörün transplantasyonundan sonra, bazı tümörlerin ikinci transplantasyonuna karşı farenin direnci artmaktadır. Genetik olarak eşdeğer donörden tümör graftını benimsemiyeen bir inbred fare, başlangıçtaki aynı hayvandan yapılan deri yamasını kabul etmektedir.

Transplante edilen tümörün kabul edilmemiş olması, yeni tümör spesifik antijenlerin, normal bir hücrenin kanser hücresi haline geçmesi (Malign transformasyon) esnasında ortaya çıktığı düşünülmektedir (8,10).

Ancak bu sonuçlar bile «üniversal» olarak kabul edilememektedir. Çünkü aynı inbred zincirin bireyleri arasında bile henüz saptanmamış genetik farkların olabileceği olasılığı ortaya atılmaktadır. Bu eleştirilere karşı, Stockholm'de Royal Caroline Institute'de George ve Eva Klein'in çalışmaları gösterilebilir (9). Bu çalışmalarda; tümörün ilk elde edildiği farenin bile, kendi tümöründeki hücrelere karşı immün hale getirebildiği gösterilmiştir. Böylece tümör rezistansının yalnız transplantasyon antijenleri nedeniyle ortaya çıkabileceği kuşusu ortadan kalkmıştır. Halen bu başlangıç bilgileri dünyadaki birçok laboratuvar tarafından genellikle kabul edilmektedir.

Methylcholanthrene'den başka kanser oluşturan diğer kimyasal maddelerle yapılan çalışmalarla inbred türlerde, antijenik olan tümörlerin uyarıldığı gösterilmiştir. Methylocholanthrene veya benzopyrene gibi kanser meydana getiren hidrokarbonların enjekte edilmesi ile farede meydana gelen her tümörde benzeri bulunmayan antijenler görülmüştür. Çeşitli antijen meydana gelmesinin mekanizması genetik mutasyon veya normal olarak yetişkin hayatta görülmeyen fakat herhangi bir iş gören genlerin aktivasyonu nedeniyle olabilir.

Kimyasal yolla uyarılan tümörlerin her zaman aynı şekilde görülen dikkate değer bir özelliğide, her tümör'ün kendine karşı bağışıklık meydana getirmesi, ancak başka bir tümöre karşı aynı cevabı oluşturmamasıdır. Aynı inbred türlerde aynı kimyasal ajan tarafından oluşturulan bu tümörler tek bir antijen çıkartırlar. Aynı hayvanda iki farklı tümör olduğu zaman her tümör kendi antijenini gösterir. Buna karşın bu konuda bir hayli spekülasyon yapılmıştır. Bu yeni antijenlerin genetik orijinleri bugün için bilinmiyor, ancak 2 türlü genden olabileme olasılığı üzerinde duruluyor.

Ya mutasyona sahip genlerle ki,

a) Ya kanser meydana getiren kimyasal maddenin hücre DNA'sı ile direkt münasebeti, yada

b) İndirekt malign transformasyon sonucunda mutasyona uğramış genler ile veya; erişkin yaşında genellikle durgun fakat diğer zamanlarda muhtemelen fetal hayatta aktif olan genlerle antijen oluşabilir. Bu antijenlerin orijinleri transplantasyon tekniklerinden daha hassas ve kesin yollarla özellikleri belirleninceye kadar karanlıkta kalacaktır (9,10).

Virusun oluşturduğu tümör :

Kimyasal maddeler, X-ışınları, fiziksel ajanlarla ve kendiliğinden olan tümörlerin sıklığı yaşla artar. Her cins inbred fare türü kanserin özel tipinin gelişmesine karakteristik direnç gösterir.

Bazılarının lösemiye, bazılarının meme tümörlerine karşı, bazılarının kanserden uzak kalmaya insidansı yüksektir. Doğal olarak tümör şekillenışı 2 katagoride gelişir. Bunlardan biri, nedeni bilinmeyen tümörler, diğeri viral ajanlar tarafından yapılan tümörlerdir.

RNA lösemi virusu Gross tarafından, RNA meme tümörü virusu John J. Bittner tarafından tanımlanmıştır. (11).

Laboratuvar faresinde, lösemi veya diğer tip kanser yapan birçok virus bulunmuştur. Bunlar normal koşullar altında kanser yapmazlar. Bununla beraber virusların kanser meydana getirme yolunu saptamak için tümör gelişmesini etkileyen immünolojik faktörleri açıklamak üzere değerli laboratuvar araçlarıdır.

Böyle bir virus polyoma DNA (P) virusu daha önce keşfedilmiş olup bazı fare cinslerinde yaygındır. Fakat bu virusun neden olduğu tümörler, normal şartlarda ve normal farelerde çok ender olarak veya belkide hiç görülmez. Tümör oluşturulan virus ile aynı virusdan meydana getirilmiş tümörün transplantasyonuna karşı immünizasyon bulguları şu şekilde anlaşılabilir : (P) virusunun ilk enjeksiyonundan sonra yetişkin farelerde de tümör hücresi meydana gelebilir, fakat bu hücreler immün sistem tarafından yabancı olarak karşılanır ve kabul edilmez. (P) tümör hücreleri aynı fareye başka bir hayvandan ikinci defa transplante edildikleri zaman tümör hücreleri çabucak elemine olurlar çünkü farenin immün sistemi daha önceden büyüyüp atılan tümörü nedeniyle uyarılmış durumdadır.

Kimyasal olarak meydana getirilmiş her tümörün antijeninin özel olmasına karşın transplantasyon çalışmaları göstermiştir ki; (P) virusu ile meydana getirilen tümörlerin hepsinin, virusa özgü hücre yüzeyi antijenleri aynıdır, bir (P) tümörü ile immünize edilmiş diğer herhangi birine direnç gösterir. Örneğin :

SV-40 veya adenovirus gibi kanser yapan diğ er viruslar ile tümör oluşturma çalışmaları da aynı durumdadır. Her kanser virusu farklı antijen hasıl etmesine karşın; aynı virus tarafından oluşan farklı tümörler eşdeğ er antijenlere sahiptirler. Bu antijenler fareleri aynı tümöre karşı ne derece etkinlikle immün yaptıklarına dayanarak zayıf veya kuvvetli olarak tanımlanabilir. Doğ al olarak farenin tabii tümörleri zayıf antijeniktir veya bazı durumlarda antijenik olmayabilir.

Antijenin tayini için kullanılan teknikler yeter derecede duyarlı değildir. Tümör spesifik antienlerin (TSA) istisnasız bütün kanserlerin karakteristiğ i olup olmadığ ı veya hücrelerin bu ayırıcı markırları kazanmadan kanseröz olup olmadığ ı henüz bilinmemektedir (67).

Kanser imm nolojistleri tümör spesifik antijenleri tanımakla transplantasyon tekniklerinden daha kolay daha hızlı ve daha az yorucu metodlar aradılar. Transplantasyon tekniklerinde inbred farenin tümörü atması (rejeksiyon) immünolojik son noktadır. Geçmiş 50 senede kuvvetli bir çok teknik uygulandı. Bunlar hayvanlarda olmayan fakat in vitro çalışma suretiyle immün reaksiyon gösteren tekniklerdir. Bu teknikler kanser çalışmalarına uygulanmıştır. Son yıllarda immün sistemin özellikle T-lenfositlerinin hücresel komponentlerinin reaktivitesini ölçmeye çaba gösterilmiştir. Bu alanda birçok ilerlemeler kaydedildiğ i halde kanserde hücresel immünitenin değ erlendirilmesi yapılmadan önce T-hücrelerinin test tüpünde fonksiyonlarının adlandırılması gerekmektedir (1).

Serolojik Metodlar :

Imm nolojistlerin kullandığ ı bütün işe yarar metodların toplucası (Antikorları analitik olarak kullanma) aşağıda özetlenmiştir. Bu metodların laboratuvar araştırma ve klinikteki değ eri daha fazla vurgulanamaz. Bunun iki  rneğ i bulaşıcı hastalıkların tanısı ve kan transfizyonunun tiplendirilmesidir. İnsan kanser dokusu ile atları, tavşanları ve keçileri immünize ederek ve hayvanın  rettiğ i antikorları bunların normal hücrelerle değilde kanser hücreleri ile reaksiyona girdiğ ini gösterebilmek için büyük çabalar sarfedilmiştir. Bu çalışmanın amacı : Bu metodla elde edilecek kansere özel serumun insan kanser tedavisinde yararlı olacağ ı konusunda gelişmiştir. Ancak genellikle bu gayretler  mit kırıcı olmuştur. İlk tanıların aksine kanser antijenleri normal hücrelerde de bulunmuştur (3,6,9).

Hücre yüzey antijenlerinin tanınmasında en yararlı serolojik yöntem sitotoksisite testidir. Bu yöntem ilk kez Londra'da Guy's hastanesinde Peter Gorer tarafından uygulanmıştır (9).

Sitotoksisite yönteminde belirli bir yüzey antijeni taşıyan hücreler, komplement olarak bilinen kan serum faktörü ile birlikte bu antijene spesifik olan antikor ile beraber inkübe edildiğ i zaman  ld r l r. Bu komplement aslında bir protein

grubudur. Bu öyle bir grupturki antikor antijene bağlandığı zaman bir seri antijenik hücrenin membranını zayıflatıp onu lizize (lysis) eder gibi görünmektedir ve komplement reaksiyonlar serisi antikor antijen reaksiyonlarını birkaç bin kere büyütme yardımcı olur .Böylece birkaç antikor molekülünün birleşmesi antijenik hücrenin yıkımı ile sonuçlanabilir. Komplement birçok immünolojik fenomende karıştırılmıştır fakat tümör immünitesindeki en önemli işlevi kendilerine karşı antikor yapılmış olan ve tümör spesifik antijenler taşıyan hücrelerin lizisini oluşturmaktadır.

P. Gorer tarafından, geliştirilen sitotoksik testle antikorlar tarafından öldürülen hücreler çözeltiye bir boya ileve ederek tanınır. Lysis olan hücreler boyayı alır, sağlam hücreler almaz. Bu teknik biraz modifiye edilerek hücre yüzeyi antijenlerinin saptanması ve nicelik belirlenmesi için çok hassas bir test durumuna getirilmiştir. Lösemi hücreleri diğer kanser hücrelerine nazaran sitotoksik antikora daha hassas olduğu için, birçok çalışmaların konusu olmuştur.

1961 de lösemi hücreleri ve normal timositlerin yüzey antijenleri ile ilgili serolojik çalışmalara başlanmış ve lenfosit hücreleri üzerinde sadece bir tek antijen gösterilebilmiştir. Bu antijen, major transplantasyon antieni H-2 antijenidir. Yıllar geçtikçe buna ek olarak 10 antijen daha bulunmuştur (2,5).

Lösemi Antijenleri :

H-2 ye ilaveten yüzey antijeninin üç büyük kategorisi thymocitlerde ve leukemia (lösemi) hücrelerinde tanımlanmıştır.

Birinci katagori :

İlk defa Timustan inkişaf eden lenfoid hücrelerin hepsinde Ly olarak adlandırılan antijenlerdir. Bu antijenler differensiye antijen adını alır. Çünkü bunların gen kontrolü embriyonal hücrelerden özel hücrelere differensiye olan özel bir yolu takip eden hücrelerde aktive olur. Ly antijenlerini tayin eden genler klasik mendel genetik kaidesine uyar, fare Ly tipinin birine veya diğerine sahip olabilir.

İkinci katagori :

Murin (fare) lösemi virusundan elde edilen viral (Mulv) antijenlerdir. Lösemi hücrelerinin yüzeyinde, yüksek lösemi insidansı olan fare türünün normal timositlerinde ve fare lösemi virusu (Mulv) ile bilhassa enjekte edilmiş hücrelerde bulunur. Mulv geni ile lösemi antijenleri arasındaki ilişki;

Mulv'nin virus partikülünün çevresindeki Gp70 denen glukoproteininin içinde bulunmasıdır. Mulv antijeninin oranı identifiye edilmiştir.

Mulv ile enfekte hücrelerin solubl viral antijenleri, hücre yüzeyinde incorpore olan viral antijenler ve virus partiküllerini yapan yapısal komponentler buna dahildir.

Bu virus hücre yüzeyinde Gross-cell-surface (GCSA) diye bilinen kısma girer ve Mulv oluşturan bir hücrede ifade bulur. Bu viral genler jenerasyondan-jenerasyona fare genlerinin artıkları ile nakledilir ve Mulv genleri olsun olmasın tamamen ifade bulur. Hatta Mulv genleri farenin diğer nücleer hücresinin DNA'sında incorpore olabilir. Mulv genleri bütün farelerin genetik materyeline incorpore olur fakat değişen derecelerde ifade bulur. Kansere sebep olan hormonlar, kimyasallar ve X-ışınları normal halde sessiz olan Mulv genlerini aktive ederek bu antijeni taşıyan fare suşlarında lösemiye sebep olabilir. Bu durum, uyarılan tümörlerin kendine özgü antijenleri olmasını açıklayabilir?

Şu ihtimali söyleyebilirizki :

Normal olarak sessiz genlerin aktivasyonu kimyasal olarak tümör yapan özelleşmiş tek (unique) antijenler için açıklanabilir.

Üçüncü katagori :

Bu grubun belli başlı antijenleri GCSA ve G_{1x} 'dur. Her ikisinde Mulv partikülünün protein komponentleridir. Bunlar karbonhidratlarla kompleks yaptıkları zaman ve hücre membranının içine sokuldukları zaman hücre yüzeyi antijenleri haline gelirler. Erwin ve Fleissner son çalışmalarında GCSA'nın immünolojik olarak iki virus partikülünün iç protein komponentleri P_{38} ve P_{15} 'se immünolojik olarak bağlı olduğunu kanıtlamışlardır. GCSA sadece virus aktif olarak imal edildiği zaman görülür. Fakat G_{1x} virus imalatı olmadan da yani Mulv ile enfekte olmayan bazı fare suşlarının yalnız normal timus hücrelerinde (lenfoid dokuda değil) viral genlerin ifade bulmasındaki hücresel farklılaşmanın etkisi ile oluşur. G_{1x} , H_2 -ye ve diğer yüzey antijenlerine benzemez. Bunların çoğu ifade bulmak için tek gene ihtiyaç gösterdiği halde (bir gen veya aynı genin alleli) G_{1x} , iki gen gerektirir (5).

Thymus lösemi antijenleri = (TL sistem)

Genetik aktivasyondan oluşan TL'nin G_{1x} ile ortak yönleri olup bir virus nedeniyle oluştuğuna dair kesin delil yoktur. Bütün farelerin TL için genetik informasyonu mevcuttur ve bütün genler bunu kontrol eder (Normal timositlerin üzerinde olsada olmasada). Lösemi hücreleri bu genetik kontrolda değişiklik yapar, bunun neticesinde lösemi hücresinde TL oluşur.

TL'nin G_{1x} 'se benzer özelliği :

,Kendi kendine veya kimyasal, fiziksel ajanlarla lösemi oluştuğu zaman TL olmayan timositlerde löseminin oluşmasıdır. Burada ilginç bir soru ortaya çıkıyor : Bu antijenlerin her biri normal hayatta görünmediği zaman G_{1x} , GCSA ve TL'ye tümör spesifik antijen denir. Aslında bunlar bazen normal fare komponentlerinde

de görünür. Onun için hakiki tümör spesifik antijenleri denemez. Hakiki T.S. Antijen TL dir. Çünkü normal halde hiç bulunmaz.

TL bazı inbred fare türlerinin normal timosit hücreleri üzerinde belirir. Bu hücrelere (TL+) denir.

Diğer fare türlerinin normal timositleri üzerinde TL yoktur. Bu hücrelere ise (TL-) denir. Fakat bu tip fareler lösemi olduğu zaman TL'ler belirir. Bu gözlemler bütün fare türlerinin TL için genetik informasyonu ihtiva ettiğini fakat (TL-) türlerde sessiz durumda bulunduğunu ve normal hücrenin malign hücre haline transformasyonu sırasında aktive edilebildiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 - Aruta B (Ed) : Progress in immunology. Newyork, Academic Press, 1971.
- 2 - Cantor H, Boyse EA : Functional subclasses of T. lymphocytes bearing different Ly antigens. J, Exp, Med, 141 : 1376, 1975.
- 3 - Cooper MD, Lawton AR : The development of the immune system. Sci, Am 230 : 58, 1974.
- 4 - Edward AB, Old LJ : Some Aspects of Normal and Abnormal Cell Surface Genetic. Animal Review Genetics, 3 : 269, 1969.
- 5 - Elizabeth S, Old LJ, Edward A. : The G_x System, J. Expert Med, 6 : 1334, 1971.
- 6 - Klein J. : Experimental Studies in tumor immunology, Federation proceeding, 28 : 6, 1969.
- 7 - Law LD : Studies of tumor antigens and tumor specific immune mechanisms in experimental systems, Transpl, proc, 2 : 117, 1970.
- 8 - Lewy JP : Kourilsky, FM : Tumor-associated Membrane. Antigens and the antitumor Immun Reactions, Transplantation Proceedings, 5 : 1435, 1973.
- 9 - Old LJ : Cancer Immunology, Scientific American, 62 : 68, 1977.
- 10 - Schwartz ME : Another look at immunologic Surveillance. New Eng M.J. 293 : 181, 1975.
- 11 - Sjögren HD, Bausal SC : Antigens in virally induced tumors in Amos, B. (Ed) Progress in immunology, New York, Academic Press, 1971.