Tümör Spesifik Antijenler

Dr. Asuman Ü. Müftüoğlu*

Tümör-spesifik antijenler (Tümör-asosiye tarnsplantasyon antijenleri)nin tabiat'ı
Tümör spesifik antijenlerin varlığı deney hayvanlarında bu tümörlerden singeneik alıcılara yapılan transplantasyonların red (rejeksiyon) fenomenine sebep olması ile ortaya çıkmıştır. Kimyasal karsinojenler, karsinojen fizik etkenler ve onkojen virüslerle oluşan bir çok tümörlerde tümör-spesifik transplantasyon antijenleri gösterilmiştir1,2,3. Adından da anlaşılacağı gibi tümör -spesifik veya tümör-asosiye transplantasyon atijenleri diğer transplantasyon atijenleri gibi tümör hücresinin membranı üzerinde bulunur. Hatta hücre membranı üzerinde bulunmayan bir antijenin rejeksiyon fenomenine sebep olacağı da şüphelidir. Önce deney hayvanlarında sonra insan tümörlerinde yapılan incelemeler normal hücre ile tümör hücresi arasında bir çok makromoleküler farkların bulunduğunu göstermiştir[4]

Kimyasal karsinojenlerin husule getirdiği tümörlerin her birinde değişik, kendine özgü antijenler bulunur: (Tablo 1). Hatta ayni karsinojenin sebep olduğu değişik tümörler şayanı dikkat bir antijen özelliği gösterir. Aynı deney hayvanında aynı morfolojik karakteri gösteren tümörler arasında dahi çapraz immünizasyon nadirdir veya yoktur.[5, 6]

Diğer tarafdan Sjögren ve ark.[7] 1961 de polyoma virüsü ile husule getirilen bütün tümörlerde müşterek bir antijenin bulunduğunu gösterdiler. Daha sonra virüslerin sebep olduğu bütün diğer tümörlerde de grup-spesifik transplantasyon antijenlerinin bulunduğu gösterilmiştir.[8, 9] Bir onkojen DNA virüsü ile oluşan bütün tümörlerin transplantasyon antijenlerini virüs tayin eder10. Bu sebepten ayni virüsün değişik dokularda ve değişik türlerde sebep olduğu tümörlerin transplantasyon antijenleri birbirleri ile çapraz reksiyon verir. Bir virüsün değişik tür hayvanlarda ve değişik dokulardan menşe alan tümörlerde ayni antijeni husule getirebilmesi için genetik şifresini bizatihi kendisi vermesi gerekir. Diğer bir deyimle antijen muhtemelen virüs genome'u tarafından tayin edilir 2. (Tablo 1).

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü.

TABLO I

Tümör-Spesifik Antijenler

Kimyasal Karsinojenler 3–Methyl cholanthrene 1,2,5,6–Dibenzanthracene 9,10–Dimethylbenzanthracene 3,4,9,10–Dibenzpyrene 3,4–Benzpyrene p–Dimethylaminoazobenzene Fizik etkenler Filmler: Millipore filtre Selofan Işınlama: Ultraviole Strontium–90	Her tümör için ayrı ve belirli bir tümör antijeni (Bireysel antijenler)
DNA virüsleri Adenovirüs 12, 18 Polyoma SV 40 Shope papilloma RNA virüsleri Meme tümör ajanı Lösemi virüsleri Gross, Graffi Moloney Rich Rauscher, Friend Rous (Schmidt Ruppin)	Ayni virüsün husule getirdiği bütün tümörlerde ayni antijen (Grup antijenleri)

Hayvan deneylerinden sonra bir çok insan tümörlerinde de virüsler tarafından tayin edilmiş tümör antijenleri gösterilmiştir. Bunun en iyi incelenmiş örneği Burkitt lenfomasıdır. Bu tümörden biopsi ile alınan doku parçalarında veya Burkitt lenfoması doku kültürlerinde tümör antijeninin Epstein-Barr virüsü (EBV) tarafından tayin edildiği gösterilmiştir11. Bu etken herpes virüsü tipinde bir virüstür ki infeksiyöz mononükleoz, Burkitt lenfoması, nazofarinjeal karsinoma ve Hodgkin sarkoması ile yakın ilişkisi bilinmektedir. Diğer bir deyimle bu hastalıklarda serumda EBV nin tayin ettiği membran antijenine karşı yüksek titrede antikor bulunur. Bu ilişkinin Epstein-Barr virüsünün hem infeksiyöz mononük leoz gibi selim bir hastalığa hem de Burkitt lenfoması ve diğerleri gibi maliyn tümörlere sebep olan mültipotan bir virüs olduğu anlamını taşıdığı tartışmalıdır. Birbiri ile çapraz reaksiyon veren iki ayrı virüs olması

ihtimali olduğu gibi infeksiyöz mononükleoz etkeni olan bu virüsün Burkitt lenfoması hücreleri tarafından sadece taşınıyor olması da göz önüne alınacak diğer bir ihtimaldir.[2, 3, 11]

Bir çok insan tümörlerinde ve fare ve sıçanların karsinojen ile oluşan tümörlerinde, virüslerin husule getirdiği tümörlerinde embriyonik antijenler gösterilmiştir.[12] Örneğin sindirim kanalının adenokarsinomlarında tümör hücresi zarında ve hasta serumunda karsinoembrionik antijen (CEA) bulunur.[13] Fare ve insan hepatomasında tümörlerden alfa-1-fetoprotein elüe edilmiş ve ayni zamanda hasta serumunda bulunmuştur.[14] Diğer tümörlerde bulunmuş olan embrionik antijenler Tablo II de gösterilmiştir. Fakat bu antijenlerin normaller, selim tümörler ve bazı neoplasitik olmayan hastalıklarda da düşük oranda bulunmaları spesifisitelerini azaltmış ve diagnostik test olarak kullanılabilme olanaklarını daraltmıştır.

TABLO II

Tümöre Bağlı Embrionik Antijenler

Tümör	Antijen	Spesifisite
Sindirim sisteminin adenokarsinomları	Karsinoembriyonik (CEA)	60–% 100
Hepatomlar (Fare ve insan)	$Alfa_1$-fetoprotein	Testiküler teratoma'da % 10 bulunabilir
Çocuklarda nöroblastoma, teratoma, hepatoma, lenfosarkoma, retikulum hücreli sarkoma, osteogenik sarkoma ve serebral tümörler	$Alfa_2$ H-fetoprotein	Çocuklarda kanser-dışı hastalıklarda % 8 de de pozitif
Muhtelif maliyn tümörler	Plasental alkalen fosfataz	Muhtelif maliyn tümörlerin % 4-5 inde
Gastrik kanser	Fetal sulfogliko-protein antijen	Normallerin % 10 unda da pozitif
Muhtelif maliyn tümör-	Heterofil fetal antijen	Selim tümörlerin % 75 inde de pozitif

Tümör spesifik transplantasyon antijenlerine karşı konakçının immün cevabının tanımlanması- Tümör taşıyıcılarında tümör-spesifik transplantasyon antijenlerine karşı hem hücresel hem hümoral immün reaksiyonlar saptanmıştır. Hümoral antikorlar hücre zarı immüno-fluoresans'ı, karışık hemadsorbsiyon ve immün yapışma testleri ile ölçülür. Hücresel immünite, sitotoksisite ve koloni-inhibisyon testleri ile saptanır.

Deney hayvanlarında ve tümörlü insanların lenfositleri ve antikorları ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki sensitize lenfoid hücreler tümör hücreleri üstünde hümoral antikorlardan daha etkili bir inhibisyon yapar. Hümoral ve hücresel red reaksiyonu canlı hücre zarı üzerinde bulunan reseptörlerle effektör hücrenin -lenfositin-interaksiyonu ile başlar.

Tümör-spesifik transplantasyon antijenlerinin varlığı ve tümör taşıyıcılarında bunlara karşı hücresel ve hümoral immün reaksiyonların laboratuar bulguları kesin olarak ortaya konduktan sona akla gelen en önemli soru şudur:

O hâlde immün reaksiyonlar tümörlerin devamlı olarak büyümesinin nasıl önüne geçemiyor?

Aşağıda değinilecek klinik gözlemler ve hayvan deneyleri göstermiştir ki eğer immün sistemin savunması olmasaydı tümör insidansı daha yüksek olacaktı. Çünkü:

1. Doğumsal immün eksiklik sendromlarında maliyn tümör insidansı normallere nazaran daha yüksektir.[15]

2. Timektomi yapılmış deney hayvanları onkojen virüs ve tümör hücreleri injeksiyonlarına karşı timusu dokunulmamış deney hayvanlarına nazaran daha hassastır.

3. Deney hayvanlarında immünizasyondan sonra, tümör tevlid edecek minimal tümör hücresi sayısında aşikâr bir artma görülür.

4. İmmünosupresif tedavi altındaki hastalarda tümör insidansı daha yüksektir.

5. Deney hayvanlarında virüse bağlı tümörlerin gelişme ve gerileme zamanlarında hayvanda immünolojik parametreler farklıdır.

6. İnsanlarda nadiren müşahede edilen spontane regresyon'un deney hayvanlarında da görüldüğü ve hayvanlarda bu olayın immün bir fenomen olduğu gösterilmiştir.

7. Maymunlarda Yaban virüsü, tavşanlarda Shope fibromu ve papillomu virüsü ve tavuklarda Rous sarkoma virüsü injeksiyonu bir kaç gün içinde tümörün ortaya çıkmasına sebep olur ve tümörler kısa zaman sonra da kaybolur. İşte bu hayvanlarda ayni virüsle ikinci injeksiyon sonuçunda tümör görülmez.[16]

Bu deneyler ve gözlemlerde şu sonuçlar çıkartılabilir: Hayvanda ve insanda bir çok tümörler oluşur fakat ekserisi bulundukları organizmaya zarar vermeden kaybolurlar. Klinik kansere immün gözetlemeden kaçabilmiş olan ufak bir tümör azınlığı sebep olur.[15]

İmmünolojik savunmadan kaçış - Tümör hücresinin immün inhibisyondan kaçabilmesi için bir kaç yol vardır:

1. *İmmünolojik tolerans* hayvanlarda tabii konakçı türünde ana-babadan yavruya düşey olarak intikal eden non-sitopatojenik virüsler için bahis konusudur. AKR fareleri tarafından taşınan Gross virüsü ve ana sütü ile taşınan meme tümörü virüsi gibi. Tümöre istidatlı fare suşlarında ana-babasından virüsü almamış bireylere virüs injekte edilirse tümöre sebep olur. Bu tümör virüssüz alıcılara transplante edilecek olrsa antijenik olduğu görülür. İntrauterin ve yeni doğmuş evrelerinde virüsü alan hayvanlar virüse karşı antikor teşkil etme yeteneğinde değildirler. Erişkinde de X-ışını, immüno-supresif ilâçlar ve anti-lenfositer serum ile husule getirilen immünosupresyon veya ihtiyarlıkda immün reaksiyonlarda azalmanın da tümör gelişmesinde rolü olduğu bilinmektedir.[2, 3] Neonatal timektomi de bir çok fare suşlarında virüslerin onkojen etkisini kolaylaştırır.[17]

2. Eğer organizmada immün sistem değişik antijenlerle bir çok farklı immünolojik reaksiyonlara girmişse etkileyici (effector) hücre yetersizliği de bir diğer faktör olabilir. Evvelce immünize edilmiş alıcılar dahi sadece sınırlı sayıda tümör hücresi ile başa çıkabilir. Tümör hücrelerinin çoğalma potansiyeli ile onları red edecek etkileyici hücre yapımı arasında ikincinin aleyhinde bir yarış cereyan edebilir. Buna ilâveten tümör merkez sinir sistemi gibi lenfoid hücrelerin kolayca erişemiyeceği bir yerde ise, daha kolaylıkla büyüyebilme şansına sahiptir. Neonatal timektomi virüs injekte edilen farelerde Rous sarkoma insidansını artırdığı hâlde, eğer virüs beyne injekte edilecek olursa, etkisiz kalır.[2] Bu demektir ki kapalı alanlardaki tümörlerin gelişmesi üzerinde immünolojik kontrol mekanizması etkisizdir. Burkitt lenfomasında da eksitus merkez sinir sisteminin musabiyetinden sonra en sık görülür.[18]

3. *Antijen modülasyonu* spesifik antikor ile karşılaşan tümör hücresinin geçici bir zaman için antijen ekspresyonunu kaybetmesidir. Bu timus-lösemi (TL)-kompleksinde gösterilmiştir. *Antijen kaybı* genetik determinan'ın kaybı veya antijeni baskı altına alan epigenetik değişikliklere bağlı olarak husule gelebilir. Bütün bir tümör-spesifik antijen kompleksinin kaybolduğu gösterilmemiştir. Antijen ekspresyonunun kantitatif azalması ile beraber immünorezistans husulü mümkün görülmemektedir.[19]

4. Tümörlü hastaların lenfositleri in vitro olarak tümör hücrelerini tahrib eder. O hâlde niçin in vivo etkisizdirler? Bir ihtimal in vivo tümör hücrelerini tahrip için çok az sayıda lenfosit vardır. İkinci ihtimal lenfositlerin in vitro yaptıkları bu işi in vivo yapmalarını engelleyen bir etken veya etkenler vardır. Bu etken veya etmenler ya lenfositler üzerine, ya

target tümör hücreleri üzerine veya her ikisine birden tesir eder. İn vitro sitotoksisite deneylerinde tümör hücreleri otolog serumla muamele edilecek olursa, lenfositlerin öldürücü etkisinden korunmuş olur. Tümörlülerin serumunda bulunan bu faktöre *"bloke edici faktör"* denir.[20, 21] Bu faktör her tümör için spesifiktir. Neoplazik hücreler üzerine adsorbe edildikleri ve bu hücrelerden elüe edildikleri gösterilmiştir.[22] Bloke edici faktörlerin tabiatı tartışmalıdır. Bir çok araştırıcılar bu faktörleri tümör dokusundan dolaşıma salınan antijenlerin spesifik antikorlarla birleşmesinden oluşan antijen-antikor kompleksleri (immün kompleksler) olarak kabul ederken[23] diğerleri tümör-spesifik antijenler olduğunu iddia eder.[24]

In vivo tümör büyümesi ile in vitro olarak ölçülen bloke edici serum faktörü aktivitesi arasında iyi bir korrelasyon vardır.[25] Büyüyen tümörlü hayvanların serumundan ve tümör dokusundan elüe edilen faktör in vitro olarak lenfosit sitotoksisitesine mani olduğu gibi in vivo verildiğinde de tümör büyümesini hızlandırır.[20]

Tümörler ameliyatla çıkarılacak olursa, bloke edici faktör serumdan kaybolur ve hayvan ayni tümörden yapılan greflere ameliyatdan öncesine nazaran daha çok direnç gösterir.[20]

Deney hayvanlarından sonra insanda da bloke edici serum aktivitesi ile tümör büyümesi arasında sıkı bir korrelasyon bulunmuştur.[26] Tümörlülerde remisyonu izleyen üstelemeden evvel serumda bloke edici aktivite saptanmıştır. Diğer taraftan bir vak'ada maliyn melanomanın spontan remisyonu esnasında serumdan bloke edici aktivitenin kaybolduğu görülmüştür.[20]

Bloku kaldırıcı antikorlar (unblocking antibodies) - Bloke edici serum aktivitesine in vitro karşı gelen bloku kaldırıcı antikorların varlığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.[20] Bloku kaldırıcı antikorların insan tümörlerinde de bulunduğuna dair bazı indirekt bulgular vardır.

Bloku kaldırıcı antikorların serumda ölçülmesi tümörlerin seyrinin izlenmesi bakımından önemli olduğu gibi bu antikorlardan tümör tedavisinde de umut beklenmektedir. Moloney sarkomalı farelerin % 30 u bloku kaldırıcı antikor taşıyan serum injeksiyonları ile tümörlerinden kurtarılmıştır.[26] Metastazlı böbrek kanseri olan bir hastayı, ayni tümörden tedavi görmüş bir akrabasından yapılan serum injeksiyonları ile 15 ay remisyonda tutmak kabil olmuştur.[27] İnsanda tümörlerin immün serumla tedavi çabaları şimdiye kadar hep umut kırıcı olduğundan bu konuda dikkatle yönetilen kontrollü denemeler yapılmalıdır.

Bir çok insan neoplazmalarında sensitize lenfositler, lenfosit ekstreleri ve transfer faktör ile girişilen tedavi çabaları ise daha umut verici görünmektedir.[3, 28]

Özet

Tümör-spesifik antijenler (Tümör-asosiye transplantasyon antijenleri) bir çok insan ve deney hayvanı tümörlerinde gösterilmiştir. Kimyasal karsinojenler, fizik ajanlar ve onkojen DNA ve RNA virüsleri ile oluşan tümerler tümör-spesifik transplantasyon antijenleri ihtiva eder. Bu antijenler alelâde transplantasyon antijenleri gibi hücre membranı üzerinde bulunur. Onkojen virüsler ile oluşan tümörlerin hepsinin hücre zarları üzerinde bulunan antijenler viral genome'lar tarafından tayin edilir. Bu sebepten hem değişik dokular, hem de değişik türlerden elde edilen tümör hücrelerinin antijenleri birbirlerile çapraz-reaksiyon verir.

Kimyasal karsinojenlerin husule getirdiği tümörlerin her birinde değişik, kendine özgü antijenler bulunur. Hattâ ayni karsinojenin sebep olduğu değişik tümörler dikkate değer bir antijen özelliği gösterir, çapraz reaksiyon çok nadirdir, hattâ hiç yoktur.

Hümoral ve hücresel red olayının (rejeksiyon) başlangıcı tümör hücresi üzerindeki reseptörlerle effektör lenfositler arasındaki karşılıklı etkiden (interaction) doğar. Sensitize lenfositler tümör hücresi üzerinde hümoral antikorlardan daha etkili bir inhibisyon gösterir. Bunula beraber sitotoksik antikorlar da komplemanın bulunduğu bir ortamda red olayını kolaylaştırır.

Tümör taşıyıcılarında hem hümoral, hem hücresel immün reksiyonların bulunduğu değişik in vitro testlerle gösterilmiştir. O hâlde tümörler immün inhibisyondan nasıl kaçıyor? Tümör taşıyanların serumunda bulunan spesifik faktörler immün reaksiyonları bloke eder. Bloke edici faktörlerin tümör antijenleri ile tümörlünün bunlara karşı oluşturduğu spesifik antikorlardan ibaret immün kompleksler olması muhtemeldir. Bunlara karşı bloku kaldırıcı antikorların da bulunduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Klinik kansere immün gözetlemeden kaçabilmiş olan ufak bir tümör azınlığı sebep olur.

KAYNAKLAR

1. Klein, G.: Cancer Res. **28:** 625, 1968.
2. Klein, E. and Klein, G.: Triangle **11:** 15, 1972.
3. Cinader, B.: Med. Clin. North Am. **56:** 801, 1972.
4. Sheinin, R. et al.: The Biology of Oncogenic Viruses N. Y. 1971.
5. Klein, G. et al.: Cancer Res. **20:** 1561, 1960.
6. Globerson, A. and Feldman, M.: J. Tatl. Cancer Inst. **32:** 1229, 1964.
7. Sjögren, H. O. et al.: Cancer Res. **21:** 329, 1961.
8. Klein, G.: Ann. Rev. Microbiol. **20:** 223, 1966.
9. Old, L. J. and Boyse, E. A.: Ann. Ree. Med. **15:** 167, 1964.

10. Sjögren, H. O. and Hellström, I.: Klein (2) tarafından zikredilmiştir.
11. Klein, G. et al.: J. Nat. Cancer Inst. **39**: 1027, 1967.
12. Coggin, J. H. et al.: J. Immunol. **105**: 524, 1970.
13. Gold, P.: Cancer **20**: 1663, 1967.
14. Fetoproteins. (Editorial) Lancet **1**: 397, 1970.
15. Alexander, J. W. and Good, R. A.: Immunobiology for surgeons. Philadelphia, W. B. Saunders, 1970.
16. Alison, A. C.: Proc. Roy. Soc. Med. **62**: 956, 1969.
17. Law, L. W. and Dawe, C. J.: Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) **105**: 414, 1960.
18. Clifford, P. et al.: Cancer Res. **27**: 2578, 1967.
19. Fenyö, E. M. et. al.: J. Nat. Cancer Inst. **42**: 837, 1969.
20. Hellström, K. E. and Hellström, I.: Triangle **11**: 23, 1972.
21. Hellström, I. and Hellström, K. E.: Int. J. Cancer **5**: 195, 1970.
22. Hellström, K. E. and Hellström, I.: Ann. Rev. Microbiol. **24**: 373, 1970.
23. Sjögren, H. O. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash) **68**: 1372, 1971.
24. Currie, G. A. and Basham, C.: Br. J. Cancer **26**: 427, 1972.
25. Hellström, I. et al.: Cell Immunol. **1**: 18, 1970.
26. Hellström, I. et al.: Int. J. Cancer **7**: 266, 1971.
27. Horn, L. and Horn, H. L.: Lancet ii: 466, 1971.
28. Lawrence, S.: Transfer Factor. Adv. Immunol. **11**: 196, 1969.