

Tümör İmmünitesi, Tümör Sıklığı ve Tümöre Yatkınlık Yaratan Faktörler

Dr. Öğr. Üyesi Ayça Kırmızı
Patoloji Anabilim Dalı



Tümör immunitesi

- **Tümör hücreleri normal hücrelerden farklı olarak bir immün yanıt oluştururlar:**
 - Çünkü normal hücreden farklı bazı antijenik özelliklere sahiptirler.

Tümör immünitesi tm hücrelerini korur, ayrıca tm hücre varyantlarının seçimini sağlar.

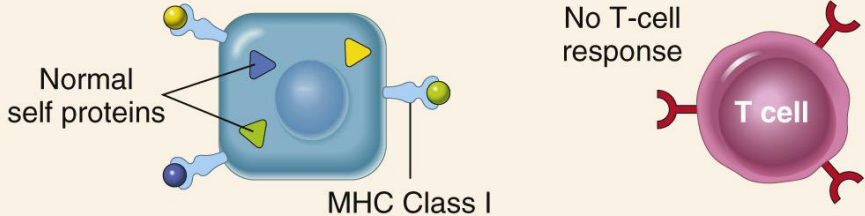
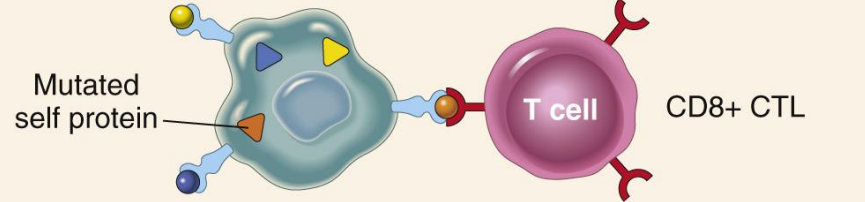
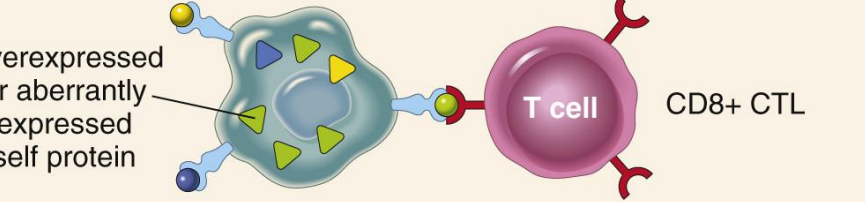
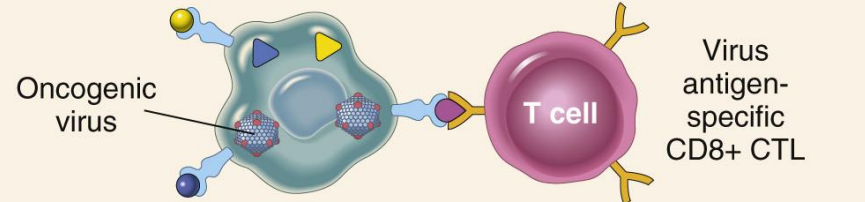
- **Sitotoksik T lenfositler (CTLs) tümöre karşı en önemli immün defans mekanizması.**
- CTLs'ler "MHC class I" molekülleri tarafından sunulan sitoplazmik proteinlerin peptitlerini tanır.

Tümör antijenleri

- Bozulmuş sitoplazmik protoonkogen ve tümör süpresör gen ürünleri (RAS, p53, BCR-ABL, vd.), diğer bazı sitozolik proteinler **MHC Class I** üzerinden CTLs (**CD8+T**) tarafından tanınır; **En temel yol!**
- Ayrıca; tümör hücresi fagosite etmiş antijen sunan hücreler MHC class II yolu üzerinden CD4+T hücrelerini aktive edebilir.

Diğer tümör antijenleri;

- Direkt tümör hücresi transformasyonu ile ilişkili olmayan mutasyona uğramış diğer genlerin ürünleri
- Tümör hücresinde artmış ya da bozulmuş self proteinler
- Onkojenik viruslar tarafından üretilen tümör antijenleri (örn: E6, E7, EBNA)
- Onkofetal antijenler (carcinoembryonic antijen:CEA; Alfa-fetoprotein:AFP)
- Bozulmuş hücre yüzey glikolipidleri ve glikoproteinleri (gangliozidler:GM2, GD2, GD3; müsinler:CA125, CA19-9, MUC1, vd.)
- Hücre tipine özgü farklılaşma antijenleri; örn B hücresi için CD20.

<p>Normal host cell displaying multiple MHC-associated self antigens</p>		<p>EXAMPLES</p>
<p>Tumor cells expressing different types of tumor antigens</p>		<p>Protein variants created by driver or passenger mutations</p>
		<p>Overexpressed: tyrosinase Aberrantly expressed: cancer-testis antigens (MAGE)</p>
		<p>Human papilloma virus E6, E7 proteins in cervical carcinoma; EBNA proteins in EBV-induced lymphoma</p>

Antitümör efektör mekanizmalar

CD8+ sitotoksik T lenfositler:

- İnsanda virus ile ilişkili tümörlere karşı koruyucu rolleri gösterilmiştir.

HPV ilişkili tümörlerde

EBV ilişkili Burkitt Lenfomada

Antitümör efektör mekanizmalar-2

- **NK hücreleri**; önceden sensitizasyona ihtiyaç olmaksızın tümör hücrelerine hasar veren lenfositler (*IL-2 ve IL-15 ile aktive olur*).

Bir çok tümör MHC I ekspresyonunu azaltır. NK hücreleri özellikle bu durumda etkili.

Antitümör efektör mekanizmalar-3

- **Makrofajlar:** Reaktif oksijen metabolitleri ile tm hücrelerini ortadan kaldırır.

T_{hc} ve NK hücreleri tarafından salınan IFN γ güçlü makrofaj aktivatörü.

**Bir çok güçlü anti-tümör mekanizma
tümör gelişimini engelleyebiliyor
mu?**

İmmün denetimin olduğunun önemli kanıtları;

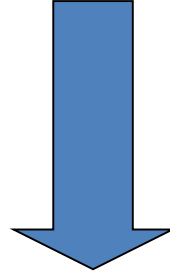
- Konjenital immün yetmezlik durumunda kanser sıklığı 200 kat yüksektir.
- AIDS' de kanser sıklığı artar
- Transplantasyon nedeniyle immünsupresyonu olan hastalarda kanser riski artar



**İmmün sistemin etkisi azalınca
kanserler çoğalır**

Ancak;

Pek çok kanser immüno-kompetan bireylerde
gelişmekte



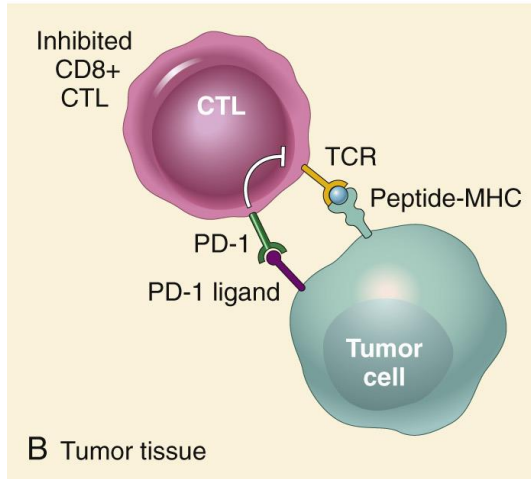
**Kanser hücreleri immün denetimden
kaçmanın bir yolunu bulur**

İmmün sistemden kaçmanın yolları;

- Tümörde **antijen negatif subklonların** selektif olarak büyümesi
- **MHC molekül ekspresyonunun kaybı ya da azalması**
- **İmmünsüpresyon;** onkojenik ajanlar (kimyasal, radyasyon vd), tm ve tm ürünleri (TGF-beta; potent immünsüpresan, IL10, PGE2, VEGF)

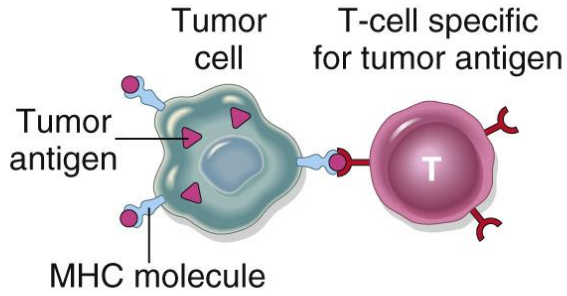
İmmün sistemden kaçmanın yolları;

- İmmunregülatör yolak aktivasyonu: T hc yüzey proteini PD-L1, -L2 upregülasyonu → PD1 upregülasyonu ve Thc inaktivasyonu



- Antijenin baskılanması
- CTLs apoptozu

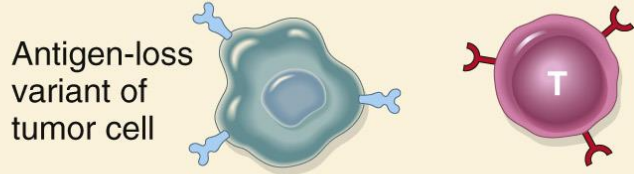
ANTITUMOR IMMUNITY



T-cell recognition of tumor antigen leading to T-cell activation

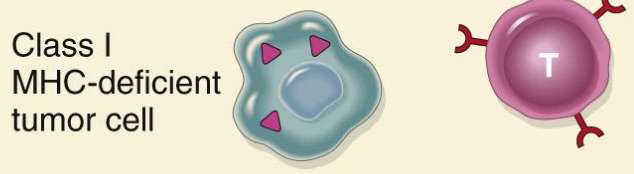
IMMUNE EVASION BY TUMORS

Failure to produce tumor antigen



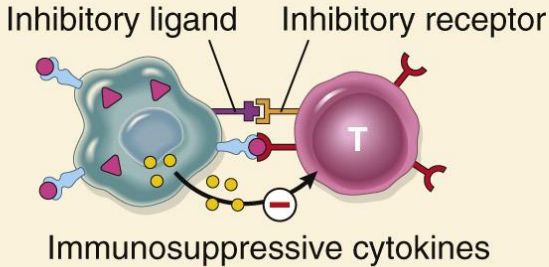
Lack of T-cell recognition of tumor

Mutations in MHC genes or genes needed for antigen processing



Lack of T-cell recognition of tumor

Production of immunosuppressive proteins or expression of inhibitory cell surface proteins



Inhibition of T-cell activation

Tümör sıklığı, çevresel faktörler
ve genetik yatkınlık

- ABD'de ölümlerin yaklaşık %25'i kanser nedeniyle

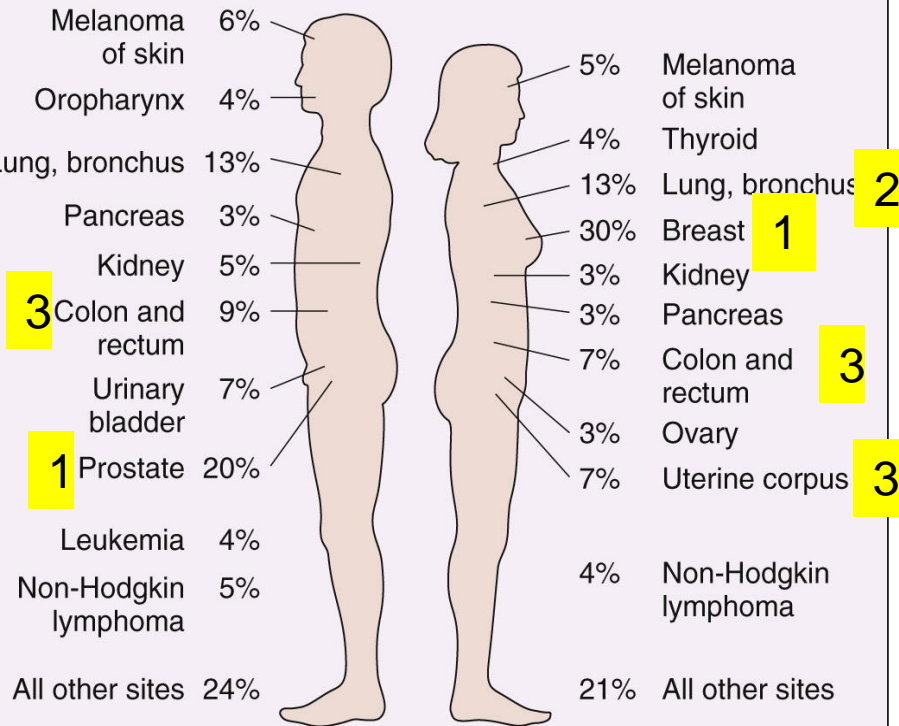
En sık görülen malign tm:

- Erkeklerde; prostat, AC ve kolorektal Ca.
- Kadınlarda; meme, AC, kolorektal Ca.

A. 2019 ESTIMATED CANCER INCIDENCE BY SITE AND SEX

Men 870,970

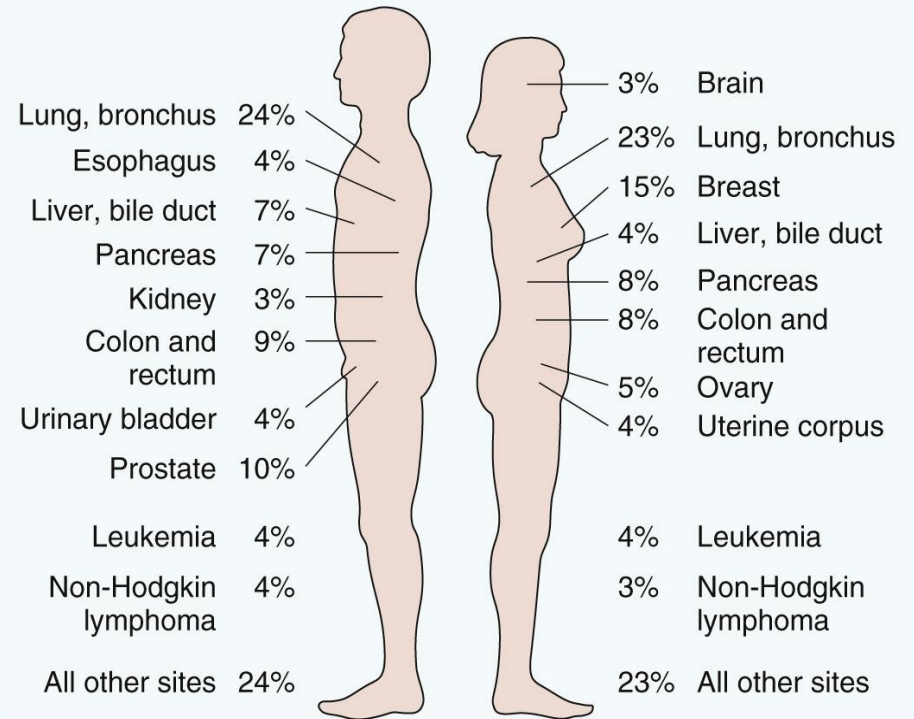
Women 891,480

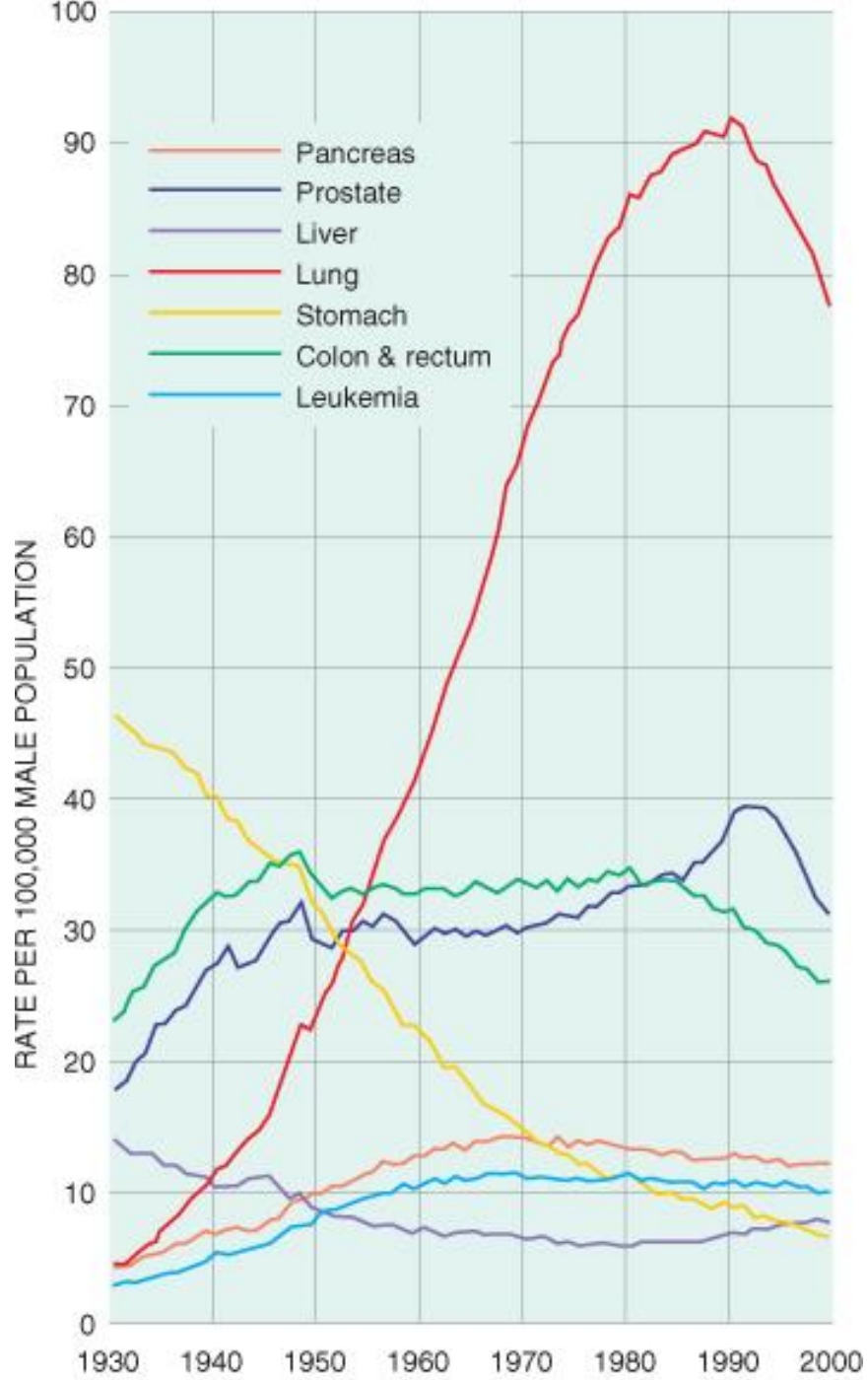


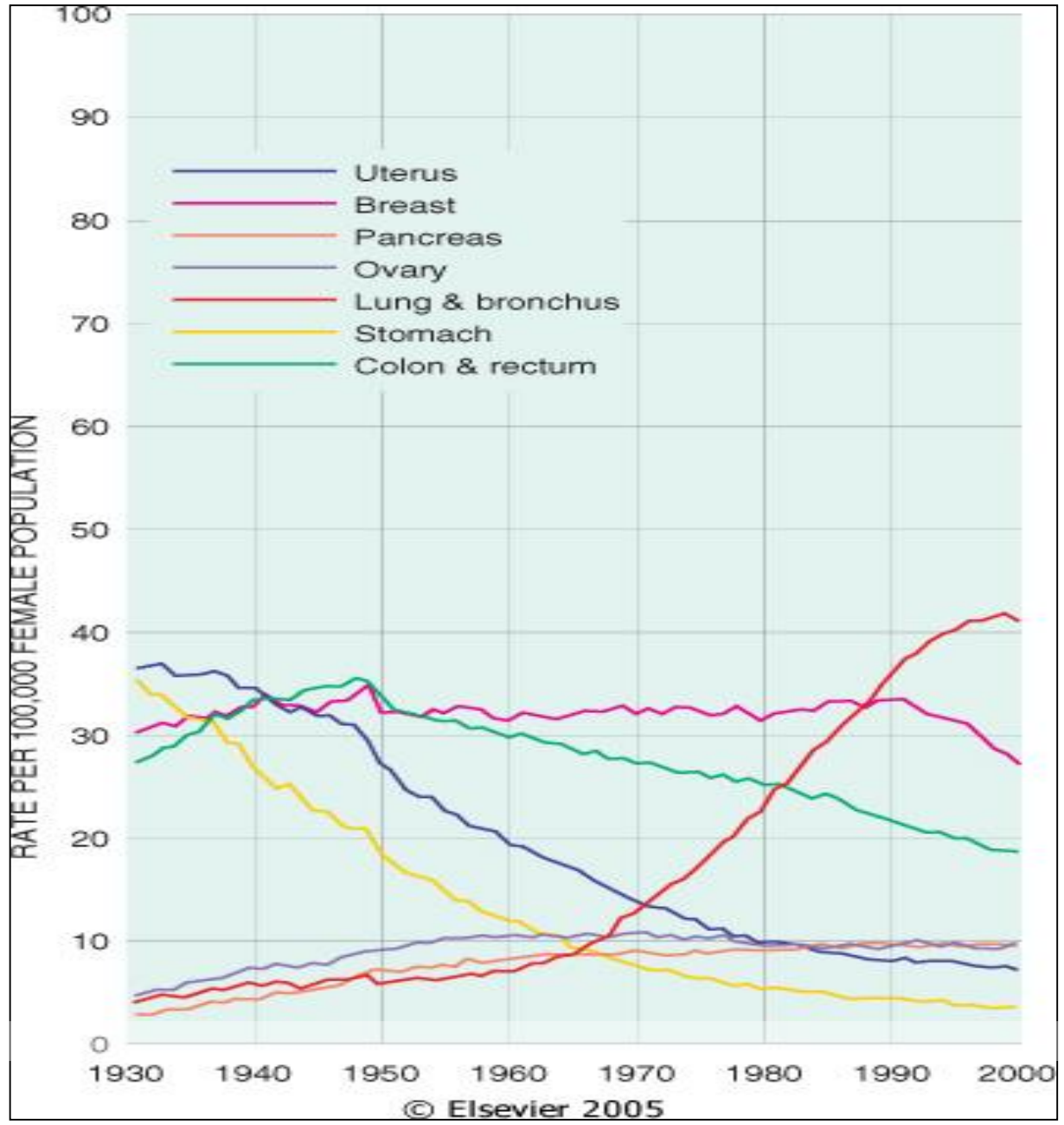
B. 2019 ESTIMATED CANCER DEATHS BY SITE AND SEX

Men 318,420

Women 282,500

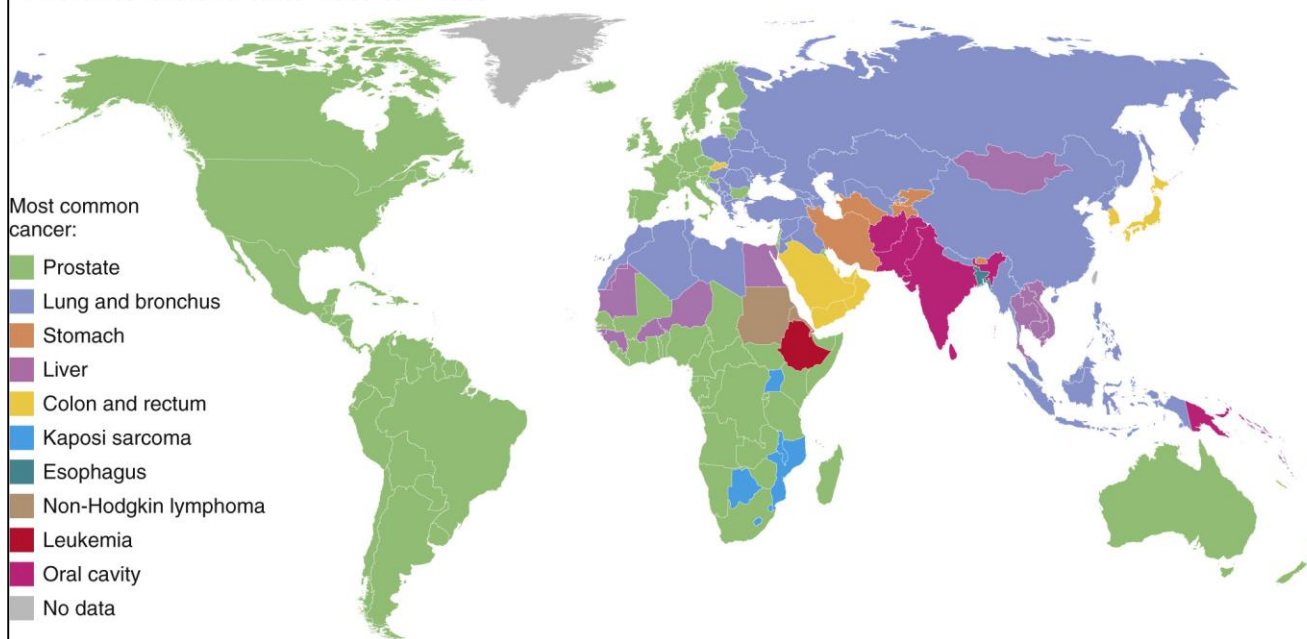




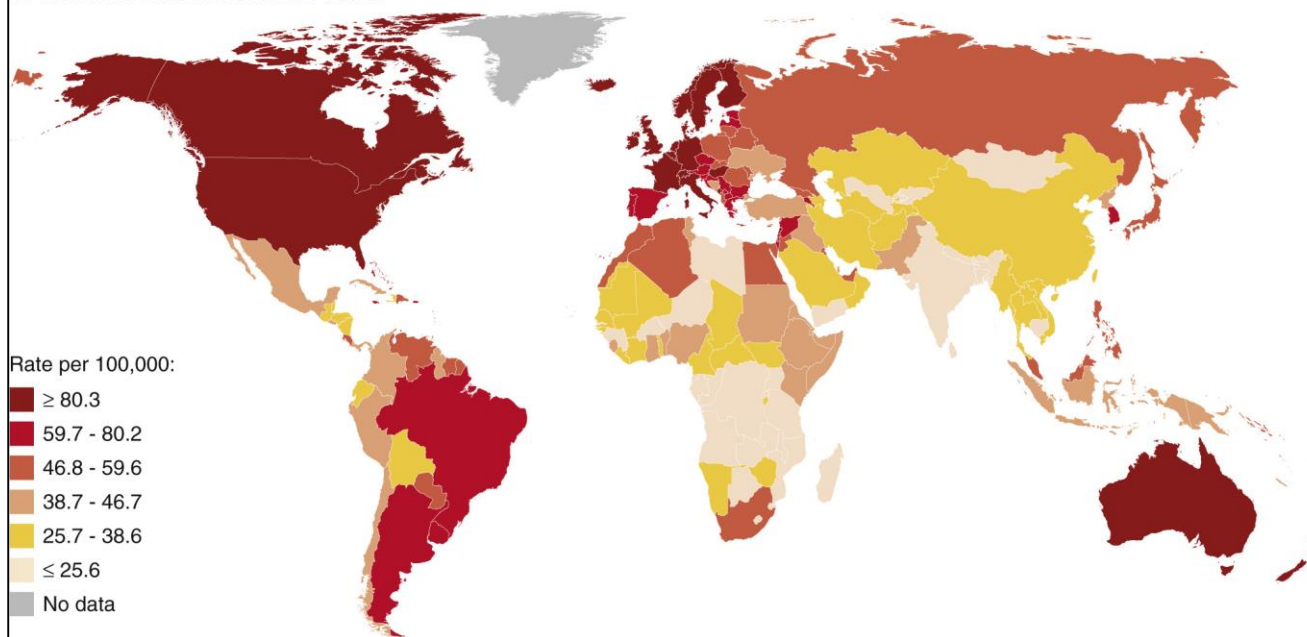


© Elsevier 2005

A. Worldwide variation of cancer incidence in males



B. Worldwide incidence of breast cancer



Coğrafik ve Çevresel Faktörler

- Irk ayrı bir biyolojik değişken değildir, ancak belirli kanserler için risk altındaki grupları tanımlayabilmektedir
- Farklı coğrafyalarda spesifik kanserlerin insidansı ve ölüm oranları farklı
 - Mide Ca. Japonya'da ABD'den 7 kat fazla
 - Deri Ca. (melanoma başta) Yeni Zellanda'da İzlanda'dan 7 kat fazla
- Bir çok coğrafik farklılık çevresel faktörlerle ilişkili

Coğrafik ve Çevresel Etkenler

- Asbestoz, erionit- malign mezotelyoma
- Beta naftilamin (boya sanayi)-mesane kanseri
- Vinil klorid (plastik sanayi)-anjiosarkoma
- Percival Pott (1775):
 - Baca temizleyicilerinde-skrotal kanser

Agents or Groups of Agents	Human Cancers for Which Reasonable Evidence Is Available	Typical Use or Occurrence
Arsenic and arsenic compounds	Lung carcinoma, skin carcinoma	By-product of metal smelting; component of alloys, electrical and semiconductor devices, medications and herbicides, fungicides, and animal dips
Asbestos	Lung, esophageal, gastric, and colon carcinoma; mesothelioma	Formerly used for many applications because of fire, heat, and friction resistance; still found in existing construction as well as fire-resistant textiles, friction materials (i.e., brake linings), underlayment and roofing papers, and floor tiles
Benzene	Acute myeloid leukemia	Principal component of light oil; despite known risk, many applications exist in printing and lithography, paint, rubber, dry cleaning, adhesives and coatings, and detergents; formerly widely used as solvent and fumigant
Beryllium and beryllium compounds	Lung carcinoma	Missile fuel and space vehicles; hardener for lightweight metal alloys, particularly in aerospace applications and nuclear reactors
Cadmium and cadmium compounds	Prostate carcinoma	Uses include yellow pigments and phosphors; found in solders; used in batteries and as alloy and in metal platings and coatings
Chromium compounds	Lung carcinoma	Component of metal alloys, paints, pigments, and preservatives
Nickel compounds	Lung and oropharyngeal carcinoma	Nickel plating; component of ferrous alloys, ceramics, and batteries; by-product of stainless-steel arc welding
Radon and its decay products	Lung carcinoma	From decay of minerals containing uranium; potentially serious hazard in quarries and underground mines
Vinyl chloride	Hepatic angiosarcoma	Refrigerant; monomer for vinyl polymers; adhesive for plastics; formerly inert aerosol propellant in pressurized containers

Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace, *CA Cancer J Clin* 46:70, 1996

- İnfeksiyöz ajanlar
- Obezite
- Aşırı alkol kullanımı; orofarenks, larenks, özofagus Ca., siroz gelimi sonrası HCC
- Sigara; AC, ağız, farenks, larenks, özofagus, pankreas ve mesane Ca.

Aşırı alkol+ sigara kullanımı: Kanseri riskini daha da artırıyor.

Risk faktörleri: Yaş

- Yaşam süresi uzadıkça, insanlar daha ileri yaşlara erişebildikçe, kanserin görülme sıklığı artar (>55yaş):
 - *Daha önce başka bir şeyden ölmediysen kanserden ölme riskin yüksektir*
- Karsinojenlerin kümülatif etkileri
- Hücrelerin bölünme sayısının artışı
- Yaşla birlikte oluşan metabolik hormonal etkiler

Kazanılmış predispozan faktörler

- Kronik inflamasyon
- Prekürsör lezyonlar
- İmmün yetmezlik durumları

Kronik inflamasyon ve kanser;

- Kronik epitelial hasar çoğunlukla metaplaziye neden olur. Erken dönemde adaptif yanıt. Ancak süre uzarsa (yıllar,on yıllar) hücrelerin onkojenik mutasyonlara açık hale gelir.
- Kronik inflamasyon; Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, H.pylori gastriti, viral hepatit, kronik pankreatit
→ Sitokinler, mutasyona açık kök hücresi havuzunda artış, reaktif oksijen ürünleri

Kronik inflamasyon ile ilişkili kanser gelişimi;

- Asbestozis, Silikozis, bronşitis: Mezotelyoma, Ac Ca
- Sistit, mesane inflamasyonu: Mesane Ca.
- İİBH: Kolorektal Ca
- Liken sklerozis: Vulvar yassı hc Ca
- Sialadenit: Tükürük bezi karsinomu
- Sjögren Send., Hashimoto tiroiditi: MALT lenfoma
- Hepatit (HBV, HCV): Hepatosellüler karsinoma
- Reflü özofajiti, Barrett Özofagus: Özofagus karsinomu
- Kronik kolesistit: Safra kesesi karsinomu
- Kronik servisit (HPV ilişkili): Serviks karsinomu

- **Prekürsör lezyonlar;**

- Kronik atrofik gastrit; solar keratoz; oral kavite, vulva ve penisin lökoplakisi, Barrett özofagusu, endometrial hiperplazi

- Benign neoplazi de prekanseröz olabilir; kolonun villöz adenomu, boyutu büyüdükçe kanserleşme olguların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkar

Kansere Genetik Yatkınlık

- Tümörlerin yaklaşık %10'u kalıtsal mutasyonlarla ilişkili
- Ailesel kanserlerle ilişkilendirilen genetik mutasyonlar aynı tümörün sporadik formlarında da görülür.

- **Kansere genetik yatkınlık;**

1-Otozomal dominant kalıtımsal kanser sendromları

2-Defektif DNA tamir sistemlerinin kalıtımsal otozomal resesif sendromları

3-Ailesel kanser

1-Kalıtımsal Kanser Sendromları

Gen	Kalıtılan hastalık
RB	Retinoblastoma
p53	Li-Fraumeni send.
p16INK4A	Melanoma
APC	FAP
NF1, NF2	Nörofibromatosis 1,2
BRCA1, BRCA2	Meme, over tm
MEN1, RET	MEN 1, 2
MSH2, MLH1, MSH6	HNPCC

2-Defektif DNA tamir sistemlerinin kalıtsal OR sendromları

Xeroderma pigmentosum

Ataxia-telenjiyektazi

Bloom sendromu

Fanconi anemisi

HNPCC

3-Ailesel Kanser

Meme kanseri

Over kanseri

Pankreas

Kolon kanseri

Beyin tm

Melanoma

Lenfoma

- **Ailesel Kanserin Özellikleri;**

Erken yaşta gelişir

2 ya da daha çok yakın akrabada bulunur

Çoğunlukla multiple veya bilateral tümörler gelişir

- Spesifik fenotipik özellikleri yok
- Geçiş yolu ?
- Kardeşler arasında risk diğer kişilere göre 2-3 kez fazla

Kanser sadece yaşlılarda mı
görlür?

- Gençler hatta çocuklar, bebekler kanser olabilir
 - Lösemiler
 - Retinoblastoma

Yaşlara Göre Kanserden Ölüm

	Total	15 altı	15-34	34-54	55-74	75 ve üstü	
1.	E K	Akciğer Akciğer	Lösemi Lösemi	Akciğer Meme	Akciğer Meme	Akciğer Akciğer	
2.	E K	Prostat Meme	SSS tüm SSS tüm	Lenfoma Lösemi	Kolorek. Akciğer	Kolorek. Meme	Prostat Kolorek.
3.	E K	Kolorek. Kolorek	Endokrin Endokrin	SSS tüm. Servix	Lenfoma Kolorek.	Prostat Kolorek.	Kolorek. Meme
4.	E K	Pankreas Pankreas	Lenfoma Kemik- eklem	Kolorek. SSS tüm.	SSS tüm. Over	Pankreas Over	Pankreas Pankreas
5.	E K	Lenfoma Over	Y. doku Y. doku	Y. doku Lenfoma	Pankreas Servix	Lenfoma Pankreas	Lösemi Lenfoma

- Kaynak:

Robbins and Cotran; Pathologic Basis of Disease. 10th Ed. Chapter 7 -Neoplasia

