

İmmün Kaçış Mekanizmaları

Tümör hücreleri immün sistemden kaçabilme özelliğine sahiptir. Buna sebep olarak tümörün yeterince immünojenik olmaması, tümörün çok hızlı büyümesi ve immün sistemin ulaşamadığı bir lokalizasyonda bulunması ya da tümörün bazı özellikleri nedeniyle direnç kazanması gösterilebilir.

Tümör hücrelerinin immün kaçış mekanizmaları altı başlık altında toplanabilir.

1. Tümör hücreleri başlangıçta immün sistem tarafından farkedilmeyecek kadar az miktarda, immün sistemi uyardıklarında ise baş edilemeyecek kadar fazla sayıdadır.

Mutasyonlar nedeniyle de değişik antijenik özellik kazanmışlardır.

2. İmmünseleksiyon: Tümör kitlesi içindeki tümör hücreleri morfolojileri ve hücre yüzey fenotipleri açısından heterojenite gösterebilir. Bu nedenle immün sistem tarafından tanınan bir yüzey antijenini daha az ekspresse eden ya da etmeyen hücreler immün sistemden korunmuş olurlar.

3. İmmün tanıma için gerekli moleküllerin kaybı ve T hücre cevabının olmaması

- Tümör hücrelerinde bir MHC Klas I allelinin azalması ya da kaybı
- Antijen sunan hücrelerde tümör antijen fragmanları ile birleşebilecek uygun MHC Klas II olmaması ve Th'lara antijen sunulmaması
- Belli bir tümör antijenini tanıyabilecek T hücrelerinin mevcut olmaması

4. İmmün yanıtların baskılanması (Supressif mekanizmalar)

a. Tümör spesifik supressör T hücre (Ts) aracılıklı mekanizma:

Supressör T lenfositler, tümör antijenine spesifik Th'ların fonksiyonlarını azaltarak immün cevabı baskılayabilir.

b. Non-spesifik supresyon:

Tümör hücrelerinin immün yanıtı engelleyen sitokinler salgılaması. Örnek olarak TGF β verilebilir.

Aktif makrofajlardan salınan prostaglandinler,

Hücrenin malign transformasyonuna yol açan kimyasal, fiziksel veya infeksiyöz ajanın immün sistemi de

baskılaması: iyonize radyasyon, kemoterapötik ilaçlar ve

bazı virüsler lenfositleri öldürebilir ya da inhibe edebilir.

c. Bloke edici antikorlar ve immün kompleksler

İmmün yanıtın kendisinin antijen-negatif hücrelerin artmasına yol açması “antijenik modülasyon” olarak bilinir. Antijenik modülasyon antijen-antikor komplekslerinin endositozla hücre içine alınmasına ya da hücre yüzeyinden salınmasına bağlıdır.

Kompleman bağlamayan anti-tümör antikolarlar antijene bağlandıklarında tümör hücrelerini kompleman bağlayabilen antikoların etkisinden kurtarmış olurlar. Antijenik modülasyon anti-tümör antikolarla yapılan pasif immünoterapinin de en önemli problemlerinden biridir.

Tümör hücrelerinden salınan antijenler ve bu antijenlerle antikörlerin birleşmesinden oluşan immün kompleksler NK hücrelerinin Fc reseptörlerini bloke ederek fonksiyonlarını yapamamalarına yol açabilir.

5. Antijenin maskelenmesi:

Tümör hücrelerinin yüzey antijenleri glikokaliks molekülleri tarafından örtülerek immün sistemden saklanabilir. Tümör hücreleri normal hücrelere göre daha fazla miktarda glikokaliks (Örneğin; siyalik asit içeren mukopolisakkaritler) içerir.

Antijen maskelenmesinin diğer bir yolu bazı tümörlerin koagülasyon sistemini uyarabilmeleri ve kendi etraflarında bir fibrin koza oluşturarak immün sistemden korunmalarıdır.

6. Lenfosit adezyonu için gerekli moleküllerin kaybı:

- LFA-1, LFA-3 gibi hücre yüzey adezyon moleküllerinin kaybı hücrelerin yeterince temas etmelerini engelleyebilir.
- CD44 gibi metastatik kapasiteyi değiştiren yeni moleküllerin ortaya çıkması.