

Bölüm 5

TÜMÖR MİKROÇEVRESİNİN İMMÜNOLOJİDE ÖNEMİ

Melike ORDU¹

GİRİŞ

Kanser sadece malign hücrelerden oluşan bir topluluk değildir, farklı birçok hücre ve doku tipi, kanser hücreleri ile bir aradadır. Böylece, kanser mikroçevresi olarak tanımlanan, kanser hücrelerini çevreleyen ve normal hücrelerden oluşan oldukça kompleks bir doku topluluğu ortaya çıkar¹. 1880’lerde Paget’in “tohum ve toprak” teorisinde tümör mikroçevresi kavramı, kanser başlangıcını ve ilerlemesini anlamak için kişinin sadece kanser hücresine yani “tohuma” değil, aynı zamanda besinlerini, oksijenini ve büyüme sinyallerini elde ettiği “toprağa” da odaklanması gerektiğini vurgulamaktadır².

Tümörlerin ilerlemesi ve hayatı tehdit eden varlıklara dönüşmesi için dört kritik yetenek geliştirmeleri gerekir:

- 1- Lokal tümör proliferasyonu ve infiltrasyonu
- 2- Tümör hücrelerinin lenfatik/kan dolaşım sistemine ulaşması (intravazasyon)
- 3- Tümör hücrelerinin metastaz yaptığı uzak organda dolaşımdan çıkarak dokuya çıkması(ekstravazasyonu)
- 4- Metastaz gelişen organda proliferasyon ve progresyon.

Kanser hücrelerinin bu özellikler yanında bazı özel yetenekler kazanmış olması gerekmektedir:

1. Hücre ölümüne (apoptoz) direnç gösterebilmek,
2. Ölümsüzlüğe sahip olarak defalarca çoğalabilmek,
3. Bağışıklık sisteminin yokedicı/yıkıcı etkilerinden saklanabilmek,
4. Bağışıklık sistemindeki hücreleri kendi lehine kullanabilmek,

¹ Dr. Öğretim Görevlisi , Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D, dr_melike@windowslive.com

Tümör mikroçevresi; tümör hücreleri, stromal doku, hücre dışı matriks arasındaki etkileşimler ile tümör başlangıcı, proliferasyonu ve metastazında çok önemli rol oynamaktadır.

Gelecekte amaç, tümör mikroçevresinde bulunan çeşitli hücre tiplerine etki eden spesifik küçük molekül inhibitörleri, monoklonal antikorlar ve gen terapisi- ni kullanarak kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedaviler oluşturmak olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tümör mikroçevresi, İmmünolojide önemi, Moleküler hedefler ve tedavi

KAYNAKÇA

1. Backwill FR.,Capasso M., Hagemann T.,The tumor microenviroment at a glance. Journal Cell Science 2012;125:5591-5596.
2. Özbilgin M.K., Gareveran M.S.,Kanser ve metastaz gelişiminde mikroçevre. Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics 2016;2(1):56-64
3. Weinberg RA.,The biology of cancer , Taylor & Francis Group, LLC;2007
4. Weber C.E.,Kuo P.C, The tumor microenviroment .Surgical Oncology 2012;21:172-177
5. Teicher BA, Thawadi HA, Ghiabi P, Abu-Kaoud N, Maleki M, Guerrouahen BS, et al. Tumor resistance to alkylating agents con - ferred by mechanisms operative only in vivo. Science 1990;247:1457-1461
6. Khwaja FW, Svoboda P, Reed M, Pohl J, Pyrzynska B, Van Meir EG. Proteomic identification of the wt-p53-regulated tumor cell secretome. Oncogene. 2006;25(58):7650-7661
7. Casey S.C.,Vaccari M.,Al-Mulla F.The effect of environmental chemicals on the tumor micro-environment *Carcinogenesis*, Volume 36, Issue Suppl_1, June 2015, Pages S160-S183
8. Eskizmir G.,Tumor Microenviroment in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas ,Turk Arch Otorhinolaryngol 2015;53:120-7
9. Hanahan D.,Weinberg R.A.Cell 200,100,57-70
10. Fridman W.H.,Pages F.,Sautes-Fridman.The immune contexture in human tumors:impact on clinicaş outcome.Nat.Rev.Cancer 2012;298-306
11. Yoon N.K.,Maresh E.L.,Shen D.,Higher levels of GATA3 predict beter survival in womwn with breast cancer.Human pathology 2010;41,1794-1801
12. Corenella J.A.,Telleman P.,Kingsbury G.A.,Evidence for an antigen-driven humoral immune response in medullar breast cancer.Cancer Res.2001;61;7889-7899
13. Tachibana T.,Onodera H.,Tsuruyama T.,İncreased intratumor Valpha- 24 positive natural killer Tcells:a prognostic factor for primary colorectal carcinomas; Clin cancer res.2005;11,7322-7327
14. Nozawa H.,Chiu C.,Hanahan D.,İnfiltrating neutrophils mediate the initial angiogenesis,Proc. Natl.Acad.Sci.USA:2006;103,12493-12498
15. Qian B.Z.,Pollard J.,Macrophage diversity enhances tumor progression amd metastasis. Cell:201;141,39-51
16. CondeelisJ.,Pollard J.W.,Macrophages;obligate partners for tumor cell migration,invasion,me- tastasis,Cell:2006;124,263-266
17. Ruffell B.,Affara N.I,Coussens M.,Differential macrophage programming in the tumor micro- enviroment,Trends in immunolgy;2012;3,119-126
18. Liotta L.A.,Kohn E.C.,The microenviroment of the tumor host interface,Nature 2011;411,375-379
19. Rasanen K.,Vaheri A.,Activation of fibroblast in cancer stroma,Experimental cell research,2010;316-17,2713-2722

20. Takebe N.,Ivy P.,Timmer W.,Review of cancer associated fibroblasts and therapies that interfere with their activity,Tum.Microenvir. and Ther.213;1,19-36
21. Shao Z.M,Nguyen M.,Barsky S.H.,Human breast carcinoma desmoplasia is PDGF initiated,Oncogene 2000;19,4337-45
22. Yuan Y.,Jiang Y.C.,Sun C.,Role of the tumor microenviroment in tumor pogression and the clinical applications,Oncology Reports,2016;35,2499-2515
23. Bhowmick N.A,Neilson E.G.,Moses H.L.,Stromal fibroblast in cancer initiation and progression,Nature 2004;432,332-337
24. Cooke V.G.,Lebleu V.S.,Keskin D.,Pericyte depletion results in hipoxia associated epithelial to mesenchymal transition and metastasis mediated by met signaling pathway,Cancer Cell,2012;21,66-81
25. Swartz M.,Lund A.W.,Lymphatic and interstitial flow in the tumor microenviroment: linking mechanobiology with immunity, Cancer,2012;12,210-219
26. Kim Y.,Lin Q.,Glazer P.M.,Hypoxic tumor microenviroment and cancer cell differantion,Curr Mol Med.2009;4,425-434
27. Geevarghese A., Herman I.M., Pericyte-endothelial crosstalk: implication and opportunities for advanced cellular therapies, Translation Research 2014;163,296-306
28. Ciardiello C.,Cavallini L.,Spinelli C., Focus on Extracellular Vesicles: New Frontiers of Cell-to-Cell Communication in Cancer.2016;17,175