DERLEME

TÜMÖR İMMÜNOLOJİSİ

Tümör Antijenleri ve Kanser Tedavisinde Aktif ve Pasif Bağışıklama Metodları Hakkında Son Bilgiler

Doç. Dr. Ekrem Gülmezoğlu *

Giriş

Tümör immünolojisi üzerine yapılan araştırmaların esas gayesi, kanserin teşhis ve tedavisine yardımcı olabilmektir. Tümör hücresi, birçok bakımlardan, normal hücreden farklıdır. İmmünolojik metodlar kullanılarak bu farklı hücrenin teşhisine nasıl yardım edilebilir? Tedavi yönünden ise aktif bağışıklama ve bağışık serum veya hücre nakli gibi pasif bağışıklama metodları ile ne gibi neticeler alınmıştır? Bu yazımızda, bu konularda yapılan son çalışmaları aşağıdaki başlıklar altında gözden geçireceğiz :

- Tümör oluşumu
- Hayvan ve insan tümör hücresi antijenleri
- Tümör hücresi ile konakçının immün cevabı arasındaki ilişkiler
- Aktif ve pasif bağışıklama metodlarının tedavide kullanılması.

Tümör Oluşumu

Tümör immünolojisine girmeden önce, kısaca tümör oluşum mekanizmalarını gözden geçirelim. Tümör oluşum mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. Fakat bu konuda 1776 yılından beri yapılan gözlem ve deneyler, kimyasal, fiziksel ve viral etkenlerin rol oynadığını göstermiştir. Kimyasal karsinojenler arasında, özellikle «karsinojenik hidrokarbonlar» dediğimiz etkenler, azo boyaları, organik aminler vs. vardır. Fiziksel karsinojenik etkenlerden, radyoaktivite, ultraviyole, plastik film kullanılması bilinmektedir.[1] Son yıllarda üzerinde çok çalışma yapılan diğer bir tümör yapıcı etken-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Doçenti, Ankara.

ler grubu, onkojenik viruslardır.[2] İnsanlardaki tümörlerin etiyolojisinde henüz bir virüs etkeni gösterilememiştir. Fakat tavuklarda ve bazı memeli hayvanlarda tümör etkeni olarak viruslar, bugün iyice bilinmektedir.

İnsandaki kanser oluşumunun virüs etiyolojisinden kaçmış olması beklenemez. Esasen patolojik, epidemiyolojik ve morfolojik bulgular da bu görüşü desteklemektedir.[2] İnsanda hastalık yapan virüslerden bazıları deneysel olarak hamster, sıçan ve farelerde tümöral değişiklikler yapmaktadır. Ayrıca Poks grubu virüslerden yaba virüsü maymunlarda, M. contagiosum virüsünün de insanlarda tümöral değişiklikler yaptığı bilinmektedir. Elektron mikroskobu çalışmaları ile de çocuklardaki lösemi vak'alarında kemik iliği ve lenf guddesi kesitlerinde tavuk ve sıçan lösemisi virüslerine benzer parçacıklar tesbit edilmiştir. Gene Orta Afrika'da özellikle çocuklarda görülen Burkitt lenfoma salgınında, lenfoma hücrelerinin çekirdeğinden Herpes ve Reovirüsüne benzer virüsler izole edilmiştir. Fakat bu izolasyonların malignite etiyolojisi ile ilişkisi tesbit edilememiştir.[3]

Buna benzer gözlem ve çalışmalar insandaki tümör etiyolojisinde virüsü düşündürmektedir. Tabiatiyle insanda virüs etiyolojisini göstermek bakımından deney yapma zorluğu ve sakıncalı olması hayvan deneylerinden elde edilen sonuçların insanlara tatbikini zorunlu kılmaktadır. Hayvan hücrelerinde tümöral değişiklik yapan virüsler ile insanda hastalık yapan virüsler arasında biyokimyasal ve immünolojik benzerlikler vardır.[2,4]

Tümöral transformasyon somatik hücrelerin kalıtsal özelliklerinde bir değişmedir. Transforme hücrenin anormal özellikleri yavru hücreye kalıtım yolu ile geçmektedir. Kimyasal ve fiziksel etkenlerde olduğu gibi onkojenik virüslerin de hücrenin genomunu etkileyerek tümöral değişiklikler meydana çıkardığı sanılmaktadır.[4] Bu noktada oluş mekanizması tam olarak bilinmiyor. Hücreye giren virüsün kendisi mi karsinojenik bir etkiye sahiptir? Yoksa virüsün hücrede üremesi sonucu meydana gelen yozlatma (dejenerasyon) mı karsinojenik bir sonuç meydana getirmektedir? Bu husus da adenovirüs tipleri DNA'sının nükleotid dizisi hakkında tespit edilen şu farkı belirtmek isterim; yüksek onkojenik etki gösteren adeno virüs tip 12 ve 18 DNA'sının guanin + sitozin (G+S) oranı % 48 - 49 olup, hafif onkojenik olan tip 3, 7ve 21 DNAsında (G+S) oranı % 50 - 53 ve onkojenik olmayan adeno virüs tiplerinde ise G+S oranı %53 - 56 arasındadır. Acaba virüsün genetik materyeli ile hüc-

renin genomunun birleşmesinde bu (guanin + sitozin) oranının rölü nedir? Tümöral değişmeye uğrayan hücrede virüs genomu lizojenik bakteride olduğu gibi devam etmekte midir? Lizojenik bakteride rastlanan özellikler tümör hücresinde yoktur, yani tümör hücresinde lizojenik bakteride olduğu gibi spontan ve tesadüfî virüs salgılanması olmuyor, ayni şekilde ultraviyole ile ışınlama veya bazı kimyasal mutajenlerin etkisiyle de tümör hücresinde virüs salgılanması olmuyor. Lizojenik bakterinin üçüncü bir özelliği olan superenfeksiyona direnç de tümör hücresinde yoktur. Burada hücre genomu ile virüs genomu arasındaki birleşmeyi lizojeniye oranla daha küçük miktarda ve daha kuvvetli bir birleşme olarak kabul edebiliriz. Halihazırda elimizde böyle kısmî bir yenidenbileşim'i (rekombinant) gösterecek metodumuz yoktur.[2,4]

Tümöral değişime uğramış hücrede morfolojik, biyokimyasal ve immünolojik değişmeler olmaktadır. Tümör hücresinin şekli, üreme hızı, sentez ettiği enzimler ve hücresel yapı taşları (antijenleri) değişmektedir. Tümör hücresinin bir özelliği olan temas önlenimi (contact inhibition) yani üremede sınırlılığın olmaması, hücrenin yüzeyel yapı taşlarında meydana gelen değişiklik ile ilgilidir.[4,5] Tümör hücresinde enfektif virüse özgül antijenler tesbit edilmemekle beraber, virüsle ilgili özgül yeni hücre antijenlerinin tesbit edilmesi bize virüs etiyolojisini gösteren bir belirti olacaktır. Bu bakımdan tümör hücresi antijenlerinin incelenmesi sadece immünoloji yönünden değil, tümör etiyolojisi yönünden de önem taşımaktadır.

Hayvan ve İnsan Tümör Hücresi Antijenleri

Medawar'ın doku transplantasyonu çalışmalarından biliyoruz ki, her organizmanın hücrelerinde organ, birey ve tür özgüllüğü gösteren ve doku uygunluk antijenleri (histocompatibility) denilen antijenler mevcuttur.[6] Bu antijenler genetik kontrol altında olup, farelerde kuvvet dereceleri farklı 18 allel gen tarafından tayin edilmektedir. Diğer türlerde ve insan hücrelerinde doku uygunluk antijenlerini kontrol eden gen şeması henüz bilinmemektedir. Herhalde sıçanlardaki gen şemasından daha karışık bir gen şeması insan doku antijenlerinin tayininde rol oynamaktadır. Her bireyin doku antijenleri de parmak izi gibi özgüldür. Esasen insanda yapılan doku nakli ameliyatları, doku antijenlerindeki farklılığı ve bunun genetik kontrol altında olduğunu göstermektedir. Ayni genetik yapıya sahip olmayan deney hayvanlarında veya tek yumurta ikizi olmayan insanlarda doku nakilleri, alıcı organizmada immün cevaba yol açar.

Nakledilen doku (homograft rejection) dediğimiz atılma olayı sonucu ölüm ile sonlanır.

İnsan ve hayvanda meydana gelen veya husule getirilen tümör hücrelerinde antijenite yönünden farklar vardır. Genellikle etiyolojisi bilinmeyen yani spontan tümörlerde konağın doku antijenlerinden farklı antijenler meydana gelmiyor. Meselâ, insan bronş kanseri ve mesane tümörlerinde tümöre özgül transplantasyon antijeni (T. Ö. T. A.) tesbit edilmemiştir. Diğer bazı tümörlerde meselâ, insan sindirim aygıtı tümörlerinde ve fare hepatoması tümör hücrelerinde, o türün normal embriyonal doku antijenlerine benzer antijeniteye rastlanmaktadır. Bazı sıçan suşlarında meydana gelen tümörlerde ise ayni türün başka suşlarındaki normal doku antijenlerine benzer doku antijenleri çıkmaktadır.[7] Bu bulgular şöyle bir düşünceyi akla getirmektedir: Tümöre özgül transplantasyon antijenleri, normal doku transplantasyon antijenlerinin bir modifikasyonu mudur? veya hücre sathında daha önce mevcut antijenik tabiatta olmayan bir yapının değişimi sonucu mu meydana gelmektedir. Tümör antijenleri normal doku transplantasyon antijenlerinden ne derece farklıdır? Bu konuları kesin olarak bilmiyoruz. Bunların dışında kanserojen etkenlere özgül antijenler de tesbit edilmiştir. Genellikle fiziksel etkenler ile meydana getirilen tümörler kuvvetli bir antijenite göstermiyor. Kimyasal etkenlerden methylcholanthrene ile çıkartılan tümörlerde diğer kimyasal etkenlere nazaran daha kuvvetli antijenite bulunmuştur. Dibenzopyrene ile çıkartılan fibrosarkomda antijenite farkı yoktur. Fiziksel ve kimyasal kanserojen etkenler ile meydana getirilen tümör hücresi antijenlerinde grup özgüllüğü olmayıp bireysel antijen farkları vardır. Meselâ, çeşitli fare suşlarında methylcholanthren ile çıkartılan tümörler arasında çapraz reaksiyon yoktur. Tümör pasajlarında özgüllük devam etmekte ise de, devamlı pasaj sonucu antijenite'de azalmaya doğru bir meyil olmaktadır.[7, 8]

Virüsler ile çıkartılan tümörler de antijen bakımından farklıdır, meselâ Moloney virüsü ile çıkartılan tümör hücresi çok kuvvetli antijenite gösterir. DNA ve RNA virüsleriyle meydana getirilen tümörlerde diğer kanserojen etkenlerden farklı olarak gruba - özgül olmak üzere antijenik çapraz reaksiyonlar görülür.[2, 5]

Virüslar ile çıkartılan tümör hücrelerinde iki türlü antijene rastlanmıştır. Birisi hücre yüzeyinde bulunan tümöre-özgül transplantasyon antijeni, diğeri nüklear (T) antijenidir. Tavuk ve fare lösemi virüslerini kapsıyan RNA virüsleri ile çıkartılan tümör hücre-

lerinde sadece tümöre-özgül transplantasyon antijeni tesbit edilmiştir. Adeno ve papova virüslerini kapsayan DNA virüsleriyle çıkartılan tümör hücrelerinde ise, her iki antijen yani yüzeyel transplantasyon ve çekirdekte bulunan nüklear antijenleri tesbit edilmiştir.[2]

RNA tümör virüsleri arasında virüs antijenleri yönünden gruba -özgül antijen çaprazlaması vardır ve genellikle RNA virüsleri ile in-vivo, in-vitro meydana getirilen transforme hücrede devamlı virüs salgılanması olur. Bu virüsler kanda ve sütte bulunabilir; plasenta, yumurta ve süt yolu ile yavruya geçer ve immünolojik tolerans meydana getirebilir. Bu virüsler ile çıkartılan tümör hücresinde virüs antijenlerinden farklı olarak tümöre-özgül transplantasyon antijenleri meydana gelir, muhtemelen bu antijenler virüsün genetik kontrolü altındadır. Transplantasyon deneyleri immünofloresans ve sitotoksisite testleriyle bu antijen in-vivo ve in-vitro gösterilmiştir. Farelerde ışınlanmış syngeneic * hücre transplantlariyle meydana getirilen transplantasyon bağışıklığı, sadece virüs enjeksiyonlariyle meydana getirilememiştir.[9]

DNA tümör virüsleri ile meydana getirilen tümör hücrelerinde genellikle virüs salgılanması yoktur. Transformasyona uğrayan hücrede bir zaman için virüs salgılanması olabilir, fakat sonradan virüssüz üreme ve tümör meydana çıkar. Bu hücrede enfektif viral DNA'sına ait bir belirti yoktur. Meydana gelen tümör hücresinde özgül yeni bir antijenin çıkması, ve bu antijenin virüs türü ile değişmeyen bir ilişki göstermesi, virüs etiolojisi hakkında önemli bir bulgudur. Tümör hücresindeki diğer değişiklikler (üreme hızı ve şekli, kromozom çeşitleri, klon tipleri gibi) etiyoloji ile ilişkisini belirtmemektedir. Virüssüz tümör hücrelerinde transplantasyon bağışıklığı testiyle yüzeyel antijenler gösterilebilmiştir. Bu tip bağışıklıkta humoral antikorlar etkili olmayıp, hücresel bağışıklık rol oynar.

Spontan tümörler ve bazı insan tümörleri antijenite göstermemekle beraber, özellikle deneysel hayvan çalışmalarında meydana getirilen tümör hücresi konakçı hücrelerinden ayrı bir antijeniteye sahiptir, bu istisnadan ziyade bir kaidedir. Ayrıca kanserojen etkenin etkisiyle tümörün çıkışı arasında geçen zaman ne kadar kısa ise, meydana gelen tümörün antijenitesi de okadar kuvvetli olmaktadır.

Tümör antijenlerinin araştırılmasında kullanılan in-vitro ve in-vivo metodlar şunlardır. İn-vitro metodlar :

---

* Syngeneic = genetik bakımından ayni
allogeneic = genetik bakımından bireysel fark

1. Syngeneic konakçı hayvana canlı veya şualanmış tümör hücreleri zerkederek, belirli sayıda aynı tümör hücrelerine karşı, ikinci zerkde direnç teşekkülünün gösterilmesi;
2. Tümör hücre nakli yapılmış hayvan serumlarını aynı tümör hücreleriyle karıştırıp diğer bir hayvana zerkederek serolojik artırmanın (enhancement) olup olmadığını gösterilmesi;
3. Syngeneic hayvanlarda doku antijenleriyle hassasiyet husule getirerek, ayni doku antijeninin zerkiyle anaflâksi çıkartılması,
4. Yenidoğan hayvanda tümör taşıyan hayvanın normal doku antijenlerine karşı immünolojik tolerans yaratılması ve sonra sadece tümör antijenlerine karşı özgül antikor teşkili.

Bu in-vivo metodlara ilâveten kullanılan in-vitro metodlar da şunlardır : Kompleman birleşmesi, agarda presipitasyon, immünoelektroforez, hemaglütinasyon, Cr 51 ile yapılan sitotoksik test ve immünofloresans tekniği. Bütün bu testlerde en büyük zorluk, tümör dokusunun normal hücreler ile beraber olması ve tümöre-özgül antijenlerin normal transplantasyon antijenlerinden ayrılabilmesidir, yani özgül antijen hazırlama zorluğudur. Bazı hallerde tümöre-özgül antijenler çok zayıf olmakta ve normal doku antijenleriyle absorbe edilip saflaştırılamamaktadır. Bu sebeplerden tümör antijen çalışmalarında genetik bakımından birbirinin aynı yani syngeneic hayvan kullanma zorunluğu vardır. Ancak syngeneic hayvanda elde edilen immün cevap tümör antijenine özgüldür. Tümöre-özgül transplantasyon antijenlerinin de doku uygunluk antijenleri gibi hücre yüzeyinde olduğu sanılmaktadır.[2, 5, 6, 10] Cr 51 ile yapılan sitotoksisite testleriyle normal doku uygunluk antijenlerinin % 80'inin hücre yüzeyinde olduğu bulunmuştur. İmmünfloresans testinde membran boyanmasiyle Metilekolantren ve Moloney virüsü ile çıkartılan tümör hücrelerinde ve Burkitt lenfoma hücresi T. Ö. tansplantasyon antijenlerinin yüzeyel olduğu gösterilmiştir.

Bu Tümöre-Özgül Transplantasyon (T. Ö. T.) antijeninin yapısı henüz tam olarak bilinmemektedir. Son araştırmalar Lipoprotein tabiatında olduğunu göstermektedir. Normal doku uygunluk antijenleriyle ilgisi de henüz bilinmiyor.

Tümöre-özgül transplantasyon antijenlerine karşı konakçıda iki türlü immün cevap meydana gelmektedir : A — Lösemi ve lenfoma vak'alarında hümoral antikorlar tesbit edilmiştir. B — Diğer solid tümörlerde ise antikorlar tesbit edilemeyip, duyarlı len-

foid doku hücreleri tesbit edilmiştir. Duyarlı lenfoid hücreler in-vivo ve in-vitro olarak hedef tümör hücrelerini sitotoksik etkiyle harab etmektedir. Buradaki etki homograft atılımı reaksiyonuna benzemektedir.

Tümör Hücresiyle Konağın İmmün Cevabı Arasındaki İlişki :

Tümör hücrelerinde konakçı organizma için yabancı antijenler çıktığına göre, konağın immün cevabı neticesi, bu tümör hücrelerinde niçin bir harabiyet veya gelişmede önlenim meydana gelmiyor? Nasıl bir mekanizma ile farklı antijenlere sahip tümör hücreleri konakçı organizmanın immün savunmasından kaçabilmektedir?

Yapılan araştırmalar göstermektedir ki, tümör gelişmesi olan konakçı organizmanın immün cevabında yetersizlik olmaktadır. Bu immün cevap yetersizliği acaba tümör gelişimi sonucu mu oluyor, yoksa tümör gelişiminden önce mi mevcuttur? Bu iki düşünceyi destekleyen bulgular vardır. Şöyle ki; tümörün en sık rastlandığı yaş grupları genellikle immün cevabını zayıf olduğu yaş gruplarına uymaktadır. Spontan tümörlere yenidoğan devrede ve ileri yaşlarda sık rastlandığı gibi, ,deneysel tümör oluşumu ve gelişimi de yenidoğanda yetişkinlere nazaran daha sık ve daha hızlıdır. İnsanda yaşlılık ile immün cevap yetersizliği tam olarak incelenmemişse de, farelerde bu konuda bazı bulgular tesbit edilmiştir : Yaşlı farelerde antijenik uyarıma lenfoid hücre ve makrofaj cevabında,, m-RNA yapımında ve timus fonksiyonunda azalma vardır[10]

Gene yapılan deneyler yenidoğan ve timektomi yapılmış hayvanlarda tümör çıkartılması normallere nazaran daha kolay ve fazladır. Timektomi bilindiği gibi yetişkinde immün cevap mekanizmasının zayıflamasına ve yenidoğanda yok olmasına sebep olur.

Fiziksel ve kimyasal kanserojen etkenler olarak bilinen maddelerin çoğu immün cevabı zayıflatan etkilere sahiptir. Bu baskı antikor sentezine olduğu gibi, hücresel cevap üzerine de etkilidir. Gerek insan ve gerekse hayvanlarda tümörlü organizmada homograft atılımı reaksiyonunda, gecikmiş tip aşırı-duyarlılıkta ve antikor sentezinde gecikme olduğu tesbit edilmiştir.[10, 11, 12]

Metilcholanthrene tümörlerinin antijenik tiplerinin fazlalığı bu karsinojenik maddenin immünolojik kontrol mekanizma üzerine etkisiyle izah edilebilir. Fakat kortikosteroidler ve hücre üremesine tesir eden bazı ilâçların immün cevaba tesir etmekle beraber, kanserojen etkileri yoktur.

Virüs ile çıkartılan tümörlerde ise konağın immün cevap yokluğunda immünolojik toleransın rolü düşünülmektedir. Eğer bir organizmaya immün mekanizması tam olgunlaşmadan yabancı bir antijen verilirse, bu antijeni organizma yabancı bir antijen olarak değil, kendi antijeni olarak tanımlar, ve ilerde immün mekanizması geliştikten sonra, ayni antijen verildiğinde, özgül olarak o antijene karşı immün cevap vermez. Bu olaya «immünolojik tolerans» denir. Enfektif virüs ile neonatal dönemde temasa gelen organizma'da doğumdan sonra tümör teşekkül etmesine rağmen, immünolojik cevap yoktur. Ayni tümör cerrahî olarak çıkartılıp, immünolojik toleransı olmayan syngeneic diğer bir hayvana verilirse, immün cevaba yol açar. Yetişkin tümörlerinde immün cevap yokluğu, immünolojik felç olayı ile de izah edilmektedir. Bir hayvana çok fazla antijen verilirse, o antijene karşı özgül olarak immün cevap meydana gelmez. Çok çabuk gelişen tümörlerde böyle bir mekanizma düşünülebilir. Gerek hayvan, gerekse insan tümörlerinde bazı hallerde cerrahî olarak tümör dokusu vücuttan çıkarıldıktan sonra tümör metastaslarının gerilediği görülmektedir. Bu gerileme, baskıdan kurtulan immün mekanizmanın çalışmasiyle izah edilmektedir.

Bütün bu izah yollarının dışında tümör gelişmesinin konakçının immün cevap mekanizmasına indirekt yoldan tesiri de düşünülebilir. (meselâ üremi vak'alarında olduğu gibi). Ayrıca hormonların sentezine tesir yolu ile de antikor sentezine tesir edebilir.

Friend virüsü ile yapılan bir deneyde, farelere Friend virüsü verildikten 3 gün sonra RES'inde gelişme ve antikor sentezi görülüyor. Fakat 7 gün sonra ise dalakta büyüme olduktan sonra RES fonksiyonu yavaşlayarak immün cevap azalmakta ve tümör teşekkülü görülmektedir.[13]

İmmün mekanizmanın zayıflama bulgularına karşı birçok tümörlü organizmada gerek hümoral antikorlar, gerekse hücresel bağışıklık delilleri tesbit edilmektedir. Lösemi vak'alarında daha ziyade hümoral antikorlar, solid tümörlerde ise hücresel bağışıklık şeklinde immün cevap elde edilmektedir. Özgül antikorlar ve kompleman iştirakiyle lösemik hücrelerde harabiyet, sarkom ve karsinoma hücrelerinde immün lenfoid hücrelerin sitotoksik etkisiyle ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılık mekanizmasının rol oynadığı bir harabiyet in-vitro ve in-vivo olarak gösterilmiştir.

Tümör hücre antijenlerine karşı teşekkül eden antikorlarda da bazı farklar olduğu sanılmaktadır. Bu antikorlardan 7S globülini olanların gama-1 ve gama-2 fraksiyonları litik aktivite bakımından

farklıdır. Gama-2 fraksiyonundaki antikorlarda litik aktivite mevcuttur. Gama-1 fraksiyonundaki antikor hücreye bağlandıktan sonra kompleman bağlamamaktadır ve bu hücreye bağlanan ve litik aktivite göstermeyen antikor hücreyi litik antikor ve hassas lenfoid hücre etkisinden korumaktadır. Diğer düşüncelerin aksine burada immün cevabın tümör dokusunun korunması ve gelişmesi yönünde olumlu bir etkisi vardır. Bu fikri destekleyen bir olay serolojik artırma (enhancement) olayıdır. Bu olay, tümör dokusuna karşı hazırlanmış antikorun, tümör dokusu hücreleri ile karıştırılıp verildiğinde kontrollere göre daha kolaylıkla tümör teşekkül etmesidir. Bu şekilde serolojik artırma etkisi gösteren serumlar daha ziyade doku ekstreleri veya homojenatları ile elde edilmektedir. Canlı hücre zerkiyle elde edilen serumda ise sitotoksik etki hâkimdir. Belki serolojik artırmaya sebep olan antikorlar tümör hücresinin mikrosomal veya çekirdek antijenlerine karşı olan antikorlardır. Bunu destekleyen diğer bir bulgu, kanserli hastalarda otoantikorların bulunmasıdır[14]

Aktif ve Pasif Bağışıklama Metodlarının Tümör Tedavisinde Kullanılması

Daha önceki bölümde yapılan tartışma, tümör teşekkülü ile konakçının immün cevap mekanizmasındaki yetersizliğinin paralel gittiğini göstermiştir. Tümöre karşı mücadelede ilk akla gelen, tümörlü organizmanın immün cevap mekanizmasının özgül olmayan metodlar ile uyartılmasıdır. Fare ve sıçanlara BCG, Corynebacterium parvum ve adjuvan maddeler zerkederek bu yapılmıştır ve bu hayvanlarda tümör doku transplantasyonlarının gelişmesinde gecikmeler elde edilmiştir. [10, 15] Gene kanserli organizmanın immün mekanizmasını canlandırmak maksadiyle canlı lenfoid hücre nakilleri ve timüs graftları yapılabilir. Bu metodlar ile geçici olarak tümör gelişmesinde duraklamalar elde edilmiştir. İnsanda özgül olmayan antijenik uyarımın kanser gelişimine etkisi henüz bilinmiyor. İnsanlarda hipogamaglobülinemik şahısların bazı tümörlere daha fazla musap oldukları bildirilmiştir.

Tümör dokusuna karşı aktif bağışıklama yapılmasında en ideal usul, evvelâ tümör antijenlerinin saf olarak elde edilmesidir. Buna henüz muvaffak olunamamıştır. Halihazırda canlı tümör dokusu veya doku ekstreleri zerkleri yapılmaktadır. Bu bağışıklama denemelerinde zerkedilen şahısta normal hücrelere karşı da antikor meydana gelmesi ve bunun neticesi nefrit veya diğer otoimmün has-

talık tabloları meydana gelmesi ve doku ekstrelerine karşı husule gelen antikorlar ile serolojik enhancement olayının husulü gibi sakıncalar vardır. Kanserli hastalarda kendi tümör dokusunun ototransplantasyonu veya bir kısım tümörün vücuttan çıkartılması sonucu bazı gerilemeler olduğu bildirilmiştir.[16]

Aktif bağışıklama; şualanmış, çoğalma kabiliyeti olmayan hücreler ile yapılabilir, fakat bu hücreler homograft atılım reaksiyonuna benzer bir reaksiyon ile harab olmaktadır. SV_{40}, papilloma, Rous Sarkoma ve Adeno virüsleriyle hayvanlarda yapılan aktif bağışıklama sonucu, ayni virüsler ile çıkartılmış tümör dokusu transplantasyonlarına karşı direnç meydana gelmiştir. Hybrid virüsler ile yapılan denemeler bu konuda çok ümit vericidir, çeşitli hybrid virüsler ile kanserojen etki olmadan özgül tümör antijeni sentezi olabilir.[2]

İnsanlarda bazı vak'alarda kanserin 5 yıl veya daha fazla preklinik bir dönemi olduğunu biliyoruz. Hayvanlarda da neonatal safhada virüs enfeksiyonu alma sonucu tümör teşekkül ettiği bilinmektedir. İnsanda da böyle bir ihtimalin var olması, aktif bağışıklamanın çok erken yaşlarda yapılmasını zorunlu kılar veyahut da neonatal enfeksiyon hallerinde, teşekkül edebilecek immünolojik toleransın kaldırılması için normal lenfoid doku zerkleri yapılması düşünülebilir. Fakat böyle bir ameliyede verilen lenfoid seri hücrelerinde konakçının dokularına karşı immün cevabın çıkması konakçının ölmesine sebep olabilir.

Aktif bağışıklama yerine tümör dokusuna karşı başka hayvanlarda serum hazırlayabiliriz. Burada da tümör dokusu ile beraber olan normal doku antijenlerine karşı hazırlanan antiserumun verilmesi nefrit, serum hastalığı, otoimmün hastalık belirtileri çıkartabilir. Hayvanlarda elde edilen antiserumun normal doku ile absorpsiyonu başarılı olmamıştır. Böyle bir serum verilmesinden sonra tümör dokusunun gelişmesinde artma da olabilir, (Serolojik enhancement olayı).

Pasif bağışıklama, insan ve hayvan lösemi vak'alarında denenmiştir. Lökositlerin sayısında geçici gerilemeler olmuştur. Burkitt lenfoma salgınında, serum tedavisi başarılı olmamıştır. Pasif olarak bağışık lenfoid hücre verilmesi tedavide daha ümit verici olmuştur. Bağışık veya duyarlı lenfoid doku hücreleri hedef tümör hücresine yapışarak tümör hücresini harabetmektedir. Burada antikorların rolü olup olmadığı bilinmiyor; Opsonin tipinde bir antikorun rolü olabileceği düşünülüyor.

Ayni sitotoksik etki daha hafif derecede bağışık olmayan normal lenfoid doku hücreleriyle de elde edilebilmiştir. Buradaki tümör hücresinin harabiyetinde komplemanın rolü yoktur. Bu daha ziyade gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık mekanizmasiyle izah edilmektedir. Buradaki sitotoksik etki, 24 saatte meydana gelmektedir. Komplemanın etkisiyle olanı ise 1 - 2 saat içinde vukua gelmektedir. Canlı lenfoid hücre verilmesinde iki sakınca vardır : 1 - Verilen hücre allogeneic ise, alıcı tarafından kısa zamanda homograft atılım reaksiyonuna benzer bir mekanizma ile harabedilir. 2 - Syngeneic hücre verilirse, alıcıda daha uzun zaman canlı kalabilir; bunun sonucu konakçının doku antijenlerine karşı çıkan immün cevap konakçının lenfoid dokusunu harabeder ve konakçının ölümüne sebep olur (Graft versus Host reaction). Canlı hücre verilmesinde syngeneic canlı fakat bölünme yeteneği şualar ile durdurulmuş hücre verilmesi en idealdir.

Sonuç ve Özet

Tümör antijenlerinin yapı ve oluş mekanizması kesin olarak bilinmiyor. Tümöre özgül antijenlerin saf olarak elde edilmesi tümör teşhis ve tedavisinde büyük bir başarı olacaktır. Tümör teşekkülü ile konakçının immün cevap yetersizliği arasında paralelizm vardır.

Aktif ve pasif bağışıklama metodlarıyle insan ve hayvan tümörlerinde geçici iyileşmeler elde edilmiştir. İnsanda özgül olmayan RES fonksiyonunu arttırma usulleri denenebilir.

Canlı bağışık hücre nakilleri kanser tedavisinde bağışık serum verilmesine nazaran daha etkili olmuştur. İnsan kanser vak'alarında canlı lökosit nakledilmesinden ümit verici sonuçlar elde edilmiştir.

REFERANSLAR

1. Bush, H. ; An Introduction to the Biochemistry of the Cancer Cell, Academic Press-New York, 1962, shf. 197.
2. Jawetz, E., Melnick, J. L. ve Adelberg, E. A. : Review of Medical Microbiology, Lange Med. Pub., Los Altos California, 1966, Sh. 428.
3. Harris, R. J. C. : Aetiology of Central African Lymphomata; Brith. Med. Bull., 1964, 20 : 149.
4. Stoker, M. ; Cell-virus relationships with tumour viruses, Brit. Med. Bull. 1964, 20 : 145.
5. Klein, G. : Tumor antigens; Ann. Rev. Microbiol. 1966, 20 : 223.

6. Batchelor, J. R. : Histocompatibility sistems; Brit. Med. Bull., 1965, **21** : 100.

7. Burnet, M. : Immunological factors in the process of carcinogenesis, Brit. Med. Bull. 1964, **20** : 154.

8. Green, H. N. : An immunological concept of Cancer, Brit. Med. J., 1954. **2** : 1374.

9. Habel, K. ; Resistance of Polyoma virus immune animals to transplanted polyoma tumors, Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y. 1966, **106** : 722.

10. Immunotherapy of Cancer : Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser., No : 344, WHO, Geneva, 1966.

11. Berenbaum, M. C. : Effects of carcinogenesis on immune processes, Brit. Med. Bull., 1964,**20** : 159.

12. Jonson, N. ve Sjögren, H. O. : Specific transplantation. Immunity in relation to Rous sarcoma virus tumorigenesis in mice, J. Exp. Med. 1966. **123** : 487.

13. Ito, M. ve Yoshikawa, S. : Host tumor - drug relationship with reference to RES function and immunologic reaction; Ninth International Cancer Congress, Tokyo, 1966, sh. 313.

14. Burtin, P. : Autoantibodies in cancer patients, Ninth International Cancer Congress, Tokyo, 1966, sh. : 316.

15. Eckman, L. : Secondary immun response in cancer patients under a variety of experimental conditions, Ninth International Cancer Congress, (Abstracts of Papers) Tokyo, 1966, sh : 312.

16. Levin, A. G. ve Chester, M. S. : Spontaneous regression of humman cancer autotransplants, Ninth International Cancer Congress, Tokyo, 1966, sh : 313.

REVIEW ARTICLE

IMMUNOLOGY OF TUMORS

A Review of Recent Knowledge on this Subject

Ekrem Gülmezoğlu, M.D., M.S.*

Summary

The mechanism of carcinogenesis and the structure of tumor antigens are not yet clearly known. The ability to purify specific tumor antigens will be an important advancement in the diagnostic and therapeutic studies of cancer. There is a parallel between carcinogesesis and the immunologic weakness of the host. Some transient success in the treatment of tumors has been attained using active and passive vaccinations in humans and animals. Activation of RES functions by using nonspecific antigens should be tried in the treatment of human cancer. The transfer of living immune cells instead of immune sera gives better results in immunotherapy for cancer; the transfer of living leukocytes also gives hopeful results in the treatment of human cancer.

* Assistant Professor of Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara Turkey.