

Kanser immünoterapisi

Cancer immunotherapy

Ahmet Anıl Özlük, Merve Güner Oytun, Damla Güneç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

İmmünoterapi, hastanın kendi bağışıklık sistemine ait belli bölümlerin kanseri de içeren bir grup hastalıkla mücadele etmek üzere kullanıldığı bir tedavi biçimidir. Amaç immün sisteme ait hücrelerin kanser hücrelerini hedef alarak onları yok etmelerini sağlamaktır. Çeşitli yolları etkileyerek bu etkilerini ortaya çıkarırlar. Monoklonal antikorlar, immün sistem kontrol inhibitörleri, kanser aşılı bu yolları etkileyen mekanizmalardır. Bu yollar içerisinde en sık kullanılan ve onay alanı monoklonal antikorlardır. Bu alanda yapılan çalışmalar artmaktadır ve yeni hedef olarak antijenlerin bulunması ile kemoterapinin yerini immünoterapinin alması beklenmektedir.

Anahtar sözcükler: Kanser immünoterapisi; immünoterapi; monoklonal antikor.

ABSTRACT

Immunotherapy is a type of treatment of a group of diseases, including cancer, that is based on the specific parts of the patient's own immune system. The aim is to make the immune system cells target the cancer cells and kill them. They reveal their effect by influencing various pathway. Monoclonal antibodies, immune system control inhibitors and cancer vaccines are the mechanisms that affect these pathways. Monoclonal antibodies are the most frequently used one among these mechanisms. Studies in this field are increasing and it is expected that immunotherapy will replace chemotherapy with the finding of antigens as a new objective,

Keywords: Cancer immunotherapy; immunotherapy; monoclonal antibody.

İmmünoterapi, bir kişinin kendi bağışıklık sistemine ait belli bölümlerin kanseri de içeren bir grup hastalıkla mücadele etmek üzere kullanıldığı bir tedavi biçimidir. Amaç immün sisteme ait hücrelerin kanser hücrelerini hedef alarak onları yok etmelerini sağlamaktır. İmmünoterapi farklı şekillerde etki gösteren tedavileri içermektedir. Bazı kanser türlerinde tek başına etkili olurken, bazılarında ise diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanıldığında etkinliğinin arttığı bilinmektedir.

Kanser immünoterapisindeki temel amaç, tümör hücresi tarafından çeşitli yollarla susturulmuş olan immün sistemi yeniden aktive etmek ve tümör hücrelerini tanı hale getirmektir.

Bu konuda üç temel yaklaşım söz konusudur. Bunlardan ilki tümörle ilgili antijenlerin hedef alındığı monoklonal antikor aracılı hücre ölümü, ikincisi non-antijen spesifik immün sistem modülasyonu yapan check point inhibitörleri ve üçüncüsü de tümör ilişkili antijenler aracılığıyla immün sistemin T helper, T sitotoksik hücrelerini uyarmayı ve uygun antikor oluşumunun tetiklenmesi hedefleyen terapötik kanser aşılıdır.

İMMÜNÖTERAPİ ÇEŞİTLERİ

- Monoklonal antikorlar
- İmmün sistem kontrol inhibitörleri
- Kanser aşılı

MONOKLONAL ANTİKORLAR

Kanser immünoterapisi yöntemlerinden klinik uygulamada en sık kullanılan ve onay alanı monoklonal antikordur. Bağışıklık sistemi yabancı maddelere karşı antikor üreterek vücudun savunmasını sağlar. Antikorlar antijen olarak adlandırılan spesifik proteinlere bağlanırlar. Belirli bir antijeni hedefleyen spesifik antikora monoklonal antikor denir. Monoklonal antikorlar aralarında kanserin de bulunduğu bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavide en sık kullanılan çıplak monoklonal antikorlar kendiliğinden çalışan antikordur, bunlara bağlanan herhangi bir ilaç ya da radyoaktif madde yoktur. Çıplak monoklonal antikorlar kanser hücreleri üzerindeki antijenlere bağlanır, ancak bazıları kanserli olmayan diğer hücrelerdeki antijenlere bağlanarak veya serbest yüzen proteinlere bağlanarak çalışmaktadır.^[1] Çıplak antikorlar farklı yollarla çalışırlar. Örneğin; kronik lenfositik lösemili (KLL) bazı hastaların tedavisinde kullanılan Alemtuzumab; lenfosit hücrelerindeki CD52 antijenlerine bağlanır. Bu bağlanan antikorlar KLL hücrelerini yok etmek için bağışıklık sistemi hücrelerini çağırarak etki ederler.^[1,2] Bir diğer çıplak monoklonal antikor olan trastuzumab, mide ve meme kanseri hücresi yüzey proteinlerinden olan HER2'ye bağlanarak etki eder.^[1,3]

Konjuge monoklonal antikorlar kemoterapötik ilaçlara veya radyoaktif partiküllere eklenerek etki ederler. Monoklonal antikorlar bu kemoterapötik ilaçları veya radyoaktif partikülleri kanser hücrelerine götürmek için hedef olarak çalışırlar.

Radyoaktif işaretli monoklonal antikorlar, bu monoklonal antikora küçük radyoaktif parçacıklar eklenerek etki ederler. Ibritumomab tiuxetan radyoaktif işaretli monoklonal antikora örnektir, lenfositlerde bulunan CD20 antijenine karşı olan bir antikordur. Bazı non-Hodgkin lenfoma türlerinin tedavisinde kullanılır.^[1,4]

Kimyasal olarak işaretlenmiş antikorlar, güçlü kemoterapötik etkiye sahip antikordur. Bunlara örnek olarak brentixumab lenfositlerin üzerinde bulunan CD30 antijenini hedef alan monoklonal antikordur. Hodgkin hastalığı ve anaplastik büyük hücreli lenfomanın tedavisinde kullanılır. Yine bir diğer örnek olarak trastuzumab emtansine (TDM-1), HER-2 proteinini hedefleyen monoklonal antikordur.^[1,3]

Bispesifik monoklonal antikorlar, iki farklı monoklonal antikordan oluşur, bu yüzden aynı anda iki farklı antijene bağlanabilirler. Blinatumomab bu monoklonal antikora örnek olarak verilebilir. Bu monoklonal antikorlar bazı akut lenfositik lösemi tiplerinde kullanılır. Blinatumomab'ın bir parçası lösemi ve lenfoma hücreleri üzerinde bulunan CD19'a bağlanırken, diğer parçası kök hücre veya T lenfosit üzerinde bulunan CD3'e bağlanır.^[1,5-7]

İMMÜN KONTROL İNHİBİTÖRLERİ

İmmün kontrol inhibitörleri, immün sistemin kanser hücrelerine karşı saldırıya geçmesini engelleyen kontrol mekanizmasını (frenlemeyi) ortadan kaldırarak immün sistemin saldırıya geçmesini sağlamaktadır. PD-1 (Programmed cell death protein 1), immün sistemin T hücreleri üzerinde bulunan bir kontrol proteindir. Bir diğer deyişle T hücrelerin vücudun kendi hücrelerine saldırmasını engellemektedir.

PD-1 inhibitörlerine örnek olarak, pembrolizumab ve nivolumab verilebilir. Bu ilaçların çeşitli kanser türlerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu kanser türlerine örnek olarak melanomlar, küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, baş-boyun kanserleri ve Hodgkin hastalığı verilebilir.^[8,9] CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), T hücrelerinde bulunan immün sistemi kontrol altında tutabilmek için "off switch" olarak da adlandırılan kapalı anahtar gibi davranan proteinlerdir ve vücudun bağışık yanıt oluşturmasını baskılar.

İpilimumab, CTLA-4'e bağlanan ve çalışmasını durduran bir monoklonal antikordur. Bu immün sistemin kanser hücrelerine karşı tepkisini artırır. Bu monoklonal antikor melanom tedavisinde kullanılmaktadır.^[1,8,9]

KANSER AŞILARI

Kanser tedavisinde kullanılan aşılarda virüslerle karşı geliştirilen aşılarla farklıdır. Bu aşılarda immün sistem hücrelerinin, kanser hücrelerine karşı bir saldırı oluşturmasını sağlayarak etki etmeye çalışırlar. Amaç, hastalığı önlemek yerine var olan hastalığa karşı immün savunma oluşturmaktır. Kanser aşıları, kanser hücrelerinden, hücre parçalarından ya da sadece antijenlerden oluşmaktadır. Aşılar genellikle immün sistemin etkisini artırmak için adjuvan adı verilen diğer yardımcı maddelerle birleştirilir. Sipuleucel-T FDA

tarafından onaylı prostat kanserli hastalara uygulanan bir aşıdır. Aşı her ne kadar kür sağlamasa da sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir.^[1,10,11]

Kanseri önlemeye yardımcı aşilar da bulunmaktadır. Bu aşilar kansere neden olabilecek viral enfeksiyonları önleyerek etki gösterirler. Örneğin; human papilloma virüs servikal, anal ve bazı diğer kanserlerin etyolojisinde yer almaktadır. Human papilloma virüsüne karşı geliştirilen aşilar bu kanserlerin önlenmesinde yardımcıdır.^[1,12] Yine bir diğer örnek olan hepatit B virüs enfeksiyonunun karaciğer kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu virüse karşı geliştirilen aşı hepatit B'ye bağlı karaciğer kanserinin önlenmesinde yardımcıdır.^[1]

Sonuç olarak, immünoterapi kanser çalışmalarında çok büyük ve çok hızlı gelişmekte olan bir alanı oluşturmaktadır. Tümör immünolojisi alanında yapılan çalışmalar artmakta ve hedef antijenlerin belirlenmesi, yeni yolakların bulunması ile kanser tedavisinde yeni tedavi yöntemleri ortaya çıkmaktadır. Gelecekte pek çok kanser türünün tedavisinde kemoterapinin yerini immünoterapinin alması beklenmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest* 2015;125:3335-7.
2. Varghese AM, Howard DR, Pocock C, Rawstron AC, Follows G, McCarthy H, et al. Eradication of minimal residual disease improves overall and progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia, evidence from NCRN CLL207: a phase II trial assessing alemtuzumab consolidation. *Br J Haematol* 2016 Dec 29.
3. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.
4. Mondello P, Cuzzocrea S, Navarra M, Mian M. 90 Y-ibritumomab tiuxetan: a nearly forgotten opportunity. *Oncotarget* 2016;7:7597-609.
5. Fry TJ, Mackall CL. T-cell adoptive immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:348-53.
6. Topp MS, Kufer P, Gökbuğet N, Goebeler M, Klingler M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011;29:2493-8.
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
9. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-8.
10. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3670-9.
11. Fry TJ, Mackall CL. T-cell adoptive immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:348-53.
12. Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:599-613.