



OPEN ACCESS

# Tümör Hücre Yüzey Antijenleri

## Tumor Cell Surface Antigens

Melek Pehlivan<sup>1</sup>, İbrahim Pirim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Atrif:** Pehlivan M, Pirim İ. Tumor Cell Surface Antigens. J Tepecik Educ Res Hosp 2023;33(2):291-9

### Öz

Kanser immünoterapisi, son on yılda, kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden nasıl kurtulabildiğine dair bilgilerin artması ve kanser hastalarında başarı sağlayan yeni tedavilerin geliştirilmesi ile çok hızlı bir ilerleme kaydetmiştir. Tümör hücreleri, hücre yüzeyinde kalabilen antijenler üretmektedir. Tümör antijenleri olarak bilinen bu antijenler immünoterapide yaşanan gelişmelerde rol alan merkezi faktörlerden biridir. Bu antijenler bazen sadece tümör hücreleri tarafından sunulurken normal hücreler tarafından sunulmaz. Bu durumda, bunlar tümör spesifik antijenler (TSA) olarak adlandırılır. Tümörle ilişkili antijenler (TAA) ise bir malignan hücre fenotipi ile bağlantılı olmasına rağmen, normal hücreler tarafından da ifade edilebilir. TAA'lar ve TSA'lar tümör hücrelerinin elimine edilmesindeki rollerinden dolayı önemli bir araştırma konusu olmuş, ilerleyen dönemlerde daha spesifik gruplar altında tekrar sınıflandırılmışlardır. Yapılan modern sınıflandırmaya göre tümör antijenleri, viral antijenler, hücre tipine özgü farklılaşma antijenleri, kanser-testis genleri tarafından kodlanan antijenler, aşırı eksprese edilmiş antijenler, mutant protein antijenleri, onkofetal antijenler ile glikolipit ve glioproteinler şeklinde gruplandırılmıştır. Günümüzde kanseri önlemeye veya yönetmeye yönelik yapılan ameliyat, kemoterapi, radyasyon veya hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi yöntemleri ile kombinasyon halinde kullanılarak etkinlikleri artırılmaya çalışılmaktadır. Tümör antijenleri kullanılarak uygulanan immünoterapiler sayesinde (kansere aşılı, bispesifik antikolar ve kimerik antijen reseptörü-T tedavisi) günümüzde kanser tedavisinde ciddi bir ilerleme kaydedilmiştir. Bu derlemede, tümör antijenlerinin alt grupları ile bu antijenlerin kanser immünoterapisindeki rolleri tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Tümör antijenleri, TSA, TAA, immünoterapi

### Abstract

Cancer immunotherapy has made rapid developed over the past decade, including increasing knowledge about how cancer cells can escape of the immune system and the development of new therapies that have been successful in cancer patients. Tumor cells produce antigens that can remain on the cell surface. These antigens, known a tumor antigens, are one of the central factors that play a role in the developments in immunotherapy. These antigens are sometimes presented only by tumor cells and not by normal cells. In this case, these are called tumor-specific antigens (TSAs). Tumor associated antigens (TAA) can also be expressed by normal cells, although they are associated with a malignant cell phenotype. TAAs and TSAs have been an important research subject due to their role in the elimination of tumor cells, and have been reclassified under more specific groups in the following periods. According to the modern classification, tumor antigens are grouped as viral antigens, cell-type specific differentiation antigens, antigens encoded by cancer-testis genes, overexpressed antigens, mutant protein antigens, oncofetal antigens, glycolipids and glioproteins. Nowadays, it is tried to increase their effectiveness by using surgery to prevent or manage cancer, chemotherapy, targeted or radiation treatments, and in combination with immunotherapy methods. Thanks to immunotherapies using tumor antigens (cancer vaccines, bispecific antibodies and chimeric antigen receptor-T therapy), a serious progress has been made in the treatment of cancer today. In this review, subgroups of tumor antigens and their roles in cancer immunotherapy are discussed.

**Keywords:** Tumor antigens, TSA, TAA, immunotherapy



**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Doç. Dr. Melek Pehlivan, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, İzmir, Türkiye

**Tel.:** +90 232 329 35 35-50 30 **E-posta:** pehlivanmlk@gmail.com

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8755-4812

**Geliş tarihi/Received:** 23.11.2020

**Kabul tarihi/Accepted:** 14.02.2021

## Giriş

İmmünoterapi, kanser gibi hastalıklarla mücadele etmek için bir kişinin bağışıklık sistemine ait hücrelerin kullanıldığı tedavi şeklidir. Aktif kanser immünoterapisi, tümörleri yok etmek ve nükslerini önlemek amacıyla kanser hastalarının adaptif bağışıklık sistemini harekete geçirmeyi hedeflemektedir<sup>(1)</sup>. Rekombinant protein mühendisliği, yüksek verimli tarama ve gen vektör biyolojisi alanlarındaki gelişmeler temel araştırmalar üzerine eklenince, immünooglobulin moleküllerinin ve tasarlanmış immün hücrelerin klinik protokollerde uygulanmasına fırsat tanınmıştır<sup>(2)</sup>.

Tümör hücrelerinin birçoğu, kan dolaşımında salınabilen veya hücre yüzeyinde kalabilen antijenler üretmektedir. Bağışıklık sisteminin en önemli rollerinden biri de, bu antijenlerin saptanarak sonraki hedefleri için harekete geçilmesidir<sup>(3)</sup>. Yeni nesil dizileme ve immünopeptidomikte sağlanan başarılar ile bu antijenler saptanmış ve immünoterapi yaklaşımları ile klinik denemelerde kullanılmak üzere hedeflenmişlerdir<sup>(4)</sup>.

Tümör antijenleri ilk olarak hücrel kökenlerine ve ekspresyon modellerine göre tanımlanmışlardır. Genellikle ekspresyon paternlerine göre tümörle ilişkili antijenler (TAA-tumor associated antigens) ve tümör spesifik antijenler (TSA-tumor specific antigens) olarak sınıflandırılırlar. TSA'lar ve TAA'lar tipik olarak, hücre yüzeyinde majör histouyumluluk kompleksinin (MHC) bir parçası olarak eksprese edilen hücre içi moleküllerin kısımlarıdır. İdeal tümör antijeni, yalnızca malignant hücreler tarafından eksprese edilen, böylece minimal hedef dışı toksisite ile maksimum tümör eliminasyonuna yol açacak benzersiz hedef sağlayan antijenlerdir<sup>(5)</sup>.

## Tümör Spesifik Antijenler

TSA'lar, tümör hücrelerine özgüdür ve çoğunlukla yeni peptid dizileri (neo-antijenler) üreten onkojenik mutasyonlardan kaynaklanırlar. TSA'lar, tümöre özgü olduğu için genellikle hücrenin malignant transformasyonunda rol oynarlar<sup>(3)</sup>. Protoonkogenlerde ve tümör baskılayıcılarda oluşan genetik mutasyonlar, farklı amino-asit dizilerine sahip proteinlerin translasyonuna neden olabilirler (RAS ve p53). Bu mutasyonlar sadece kanser hücrelerinde bulunabildiğinden, ortaya çıkan antijenler tümöre özgü kabul edilir<sup>(6)</sup>. Bazı TSA'lar yalnızca belirli bir tümörde mevcuttur ve bu tipteki diğer tümörler tarafından ifade edilmeyebilirler. Rastgele somatik nokta mutasyonları yoluyla geliştirildikleri için o tümörün diğer kısımlarında da aynı tümör nodülünün

farklı kısımlarında farklı şekilde eksprese edilebilirler<sup>(7)</sup>. Bu nedenle, TSA'yı hedefleyen bağışıklık yaklaşımlarının, mevcut malignant klonları tamamen ortadan kaldırması ve minimum hedef dışı toksisite üretmesi beklenir. Ek olarak, bağışıklık hafızası oluştuğunda bu antijenleri hedeflemek, malignitenin tekrarlanmasını önleyecektir. O nedenle bu antijenler genellikle daha etkili immünoterapi yöntemleri tasarlamak için kuvvetli adaylardır<sup>(5)</sup>.

## Tümörle İlişkili Antijenler

Malign hücreler tarafından ifade edilen antijen aynı zamanda normal dokularda da bulunuyorsa bu antijenler TAA'lar olarak tanımlanırlar<sup>(5)</sup>. Tümör oluşumuyla ilişkili olmayan diğer genlerin mutasyonları, TAA'lar olarak adlandırılan anormal proteinlerin sentezine yol açabilir. Ayrıca çeşitli tümör türleri arasında paylaşıldıkları için paylaşılan antijenler kategorisine de girerler<sup>(7)</sup>. TAA'lar, tümör hücresi dışında normal hücrelerde de gözlenmektedir. Normal hücrelerde daha düşük seviyelerde ifade edilirken tümör hücrelerinde yüksek seviyelere sahiptirler. Timustaki merkezi toleransla ilgili sorunlara rağmen TAA, T-hücre yanıtını ortaya çıkarabilir ve TAA'ya özgü T-hücreleri normal bireylerin dolaşımdaki T-hücre repertuarında yüksek miktarda bulunabilirler<sup>(6)</sup>.

TAA'lar, tümör hücresi tarafından sentezlenen herhangi bir protein veya glikoproteinden türetilebilirler. Çoğunlukla genetik amplifikasyon veya posttranslasyonel modifikasyonlardan kaynaklanmaktadırlar<sup>(8)</sup>. Tümör hücrelerinde mutasyonların bir sonucu olarak sinyal yollarında meydana gelen regülasyon bozuklukları, gelişim aşamasında mevcut doku tipinin normal hücrelerinde nispeten daha düşük seviyelerde ifade edilecek veya hiç ifade edilmeyecek proteinlerin, atipik olarak eksprese edilmesine neden olur<sup>(9)</sup>. Doğal sınırlamalara rağmen TAA, polimorfik olmamaları, çok sayıda hastaya uygulanabilir olmaları ve standartlaştırılmış reaktifler kullanılarak hazırlanabilmeleri açısından immünoterapilerin tasarımı için pratik avantajlara sahiptir. Hematolojik kanserlerde WT1, MAGE-A3, NY-ESO-1, PRAME ve Proteinaz 3 gibi proteinlerden türetilen TAA'yı hedeflemek için farklı immünoterapi yöntemleri tasarlanmıştır<sup>(6)</sup>.

Tümör antijenleri için yapılan bu sınıflandırma tümöre özgü olduğu düşünülen birçok antijenin normal hücrelerde de ifade olması nedeniyle, antijenin moleküler yapılarına ve kaynağına göre tekrar daha spesifik bir sınıflandırmaya tabi tutulmuştur. Modern sınıflandırma diye adlandırılan bu sınıflandırmaya göre viral antijenler, hücre tipine özgü

farklılaşma antijenleri, kanser-testis antijenleri, aşırı eksprese edilmiş antijenler, mutant protein antijenleri, onkofetal antijenler ile glikolipit ve glikoproteinler olmak üzere alt sınıflara ayrılmaktadırlar<sup>(9)</sup> (Şekil 1).

## Tümör Antijenlerinin Modern Sınıflandırmaya Göre Alt Grupları

### 1. Viral antijenler

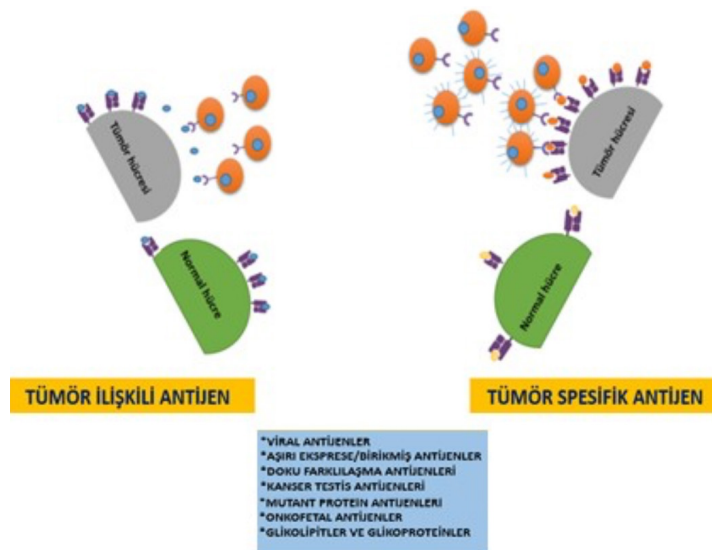
Virüsler, hepatokarsinoma, nazofaringeal karsinom, servikal karsinom ve bazı lösemiler dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin oluşumu ile ilişkili olabilirler<sup>(1)</sup>. Onkogenik virüslerin ürünleri, tümör antijenleri olarak işlev görebilmektedir. DNA virüsünün neden olduğu tümörlerin çoğunda, virüs tarafından kodlanmış protein antijenleri çekirdekte, sitoplazmada veya tümör hücrelerinin plazma zarında bulunur. Bu endojen olarak sentezlenen viral proteinler, tümör hücresi yüzeyinde MHC molekülleri tarafından işlenebilir ve sunulabilir. Viral proteinler, tümör hücrelerinde üretildiklerinden, T-hücreleri tarafından tespit edilebilen antijenik peptitlerin oluşumuna yol açarlar<sup>(10,11)</sup>. Örneğin; insan papilloma virüs (HPV) peptitleri içeren aşılar, HPV-16'ya özgü CD4 ve CD8 T-hücrelerinin sayısını ve aktivitesini artırabildiğinden HPV ile ilişkili kanserler için ümit verici bir terapötik ajan olarak kullanılır<sup>(1)</sup>.

Epstein-Barr virüsü ile ilişkili lenfoma tedavisinde, özellikle nakil sonrası ortamda viral antijenlerin oldukça etkili oldukları defalarca gösterilmiştir<sup>(6)</sup>. Bununla birlikte, T-hücreleri tarafından tümör tanınmasını sağladığı gösterilen bir başka TSA kaynağı, onkovirüslerle enfekte olmuş hücreler tarafından ifade edilen viral proteinlerdir. Bu virüsler tarafından enfekte edilen hücreler, kopyalanan viral DNA içerirler ve elde edilen protein bir bağışıklık yanıtı üretir<sup>(9)</sup>.

### 2. Aşırı eksprese/birikmiş antijenler

Hem normal hem de neoplastik doku tarafından ifade edilip, neoplazide oldukça yüksek ekspresyon gösteren antijenler aşırı eksprese/birikmiş antijenler olarak tanımlanmaktadır<sup>(6,7)</sup>. Aşırı eksprese edilen antijenler, birçok tümörün fenotipini yönlendirmede rol oynadığı gösterilen bir TAA sınıfıdır<sup>(9)</sup>. Malign hücrelerde MHC mekanizmasından doğal olarak korunan normal hücresel proteinlerin anormal ekspresyonu (yani, anormal şekilde eksprese edilen kendi antijenleri) daha sonra onları immünojenik hale getirebilir. Bu mutasyona uğramamış self antijenlerin anormal ekspresyonunun, bu antijenlerden türetilen immünojenik epitopların sunumunu kolaylaştırdığına inanılmaktadır<sup>(12)</sup>.

Meme ve yumurtalık kanseri gibi birkaç epitel tümörde, ERBB2'nin (HER2/NEU) aşırı ekspresyonu tipik olarak kötü



**Şekil 1.** Tümör antijenlerinin şematik gösterimi ve alt grupları. Tümör ilişkili antijenler, tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilirken normal hücrelerde belirli bir seviyede eksprese olur. TSA'lar ise sadece kanser hücreleri tarafından kodlanan antijenleri içermektedir.

TSA: Tümör spesifik antijenler

prognozla ilişkilidir, ancak bu protein aynı zamanda kanserli hücrelerin yüzeyinde artan ekspresyonu nedeniyle potansiyel bir immünoterapi hedefi olabilir<sup>(9)</sup>. Bununla birlikte p53, MUC-1, WT1 (Wilm's tümör geni), survivin, HER2/NEU, insan telomeraz ters transkriptaz (hTERT), CG (kathepsin G), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve karbonik anhidraz IX dahil olmak üzere birçok aşırı eksprese edilmiş tümör antijeni bulunmaktadır<sup>(7)</sup>.

### 3. Doku farklılaşma antijenleri

Doku farklılaşma antijenleri, çeşitli hücre tiplerinin belirli soylarına veya farklılaşma aşamalarına özgüdürler. Bu antijenler, immünoterapi için potansiyel hedef oluşturmaları ve tümörlerin orijin dokusunun tanımlanması açısından önemlidirler. Melanomlar gibi insan tümörlerinde hastalardan alınan antikolar tarafından tanınan antijenlerin, moleküler klonlanmasıyla bu tür birçok antijen tanımlanmıştır. Melanin üretimi için gerekli olan tirozinaz enzimi ve melanozom fonksiyonu için gerekli olan MART1 (Melan-A) proteini farklılaşma antijenlerine örnek verilebilir<sup>(10,11)</sup>. Bununla birlikte prostat spesifik antijen, Prostatik asit fosfataz, lenfosit markırları, B-hücrede CD10, CD20, Ig idiyotipleri, Gp100, CEA ve mammaglobin-A'da doku farklılaşma antijenleri olarak bilinmektedir.

### 4. Kanser testis (CT) antijenleri

Kanser testis antijenleri, testislerde, fetal yumurtalıklarda veya trofoblastlarda ifade edilir ancak bunun dışında sağlıklı somatik hücrelerde yoktur<sup>(9)</sup>. Fetal gelişim sırasında eksprese edilen genlerden türetilirler. Bu genler, MHC moleküllerini eksprese etmeyen ve dolayısıyla bağışıklık sistemi tarafından "görünmez" olan germ ve plasental trofoblast hücreleri dışında, çoğu normal yetişkin dokusunda epigenetik olarak susturulmuşlardır. Bununla birlikte, DNA demetilasyonunun bir sonucu olarak çeşitli tümörlerde eksprese edilebilirler<sup>(4)</sup>.

Bazı kanser hücreleri bu proteinleri anormal bir şekilde eksprese ettiklerinden bu antijenleri sunar ve bu antijenlere özgü T-hücrelerinin saldırısına izin verirler (CTAG1B, NY-ESO-1, MAGE-A3 ve MAGE-A1). Bu tümör proteinleri, birkaç kötü huylu solid tümörün yanı sıra bazı lösemilerde de eksprese edildiklerinden ve tümörle sınırlı bir ekspresyon modeline sahip olduklarından, güçlü *in vivo* immünojeniteleri ile immünoterapötik yaklaşımlar için ideal hedefler haline gelmiştir. Ayrıca potansiyel olarak tümörleri, bir CT antijen aşısının ardından uyarılan antijene özgü T-hücreleri tarafından öldürülmeye daha duyarlı hale getirir. Örneğin; endojen T-hücreleri tarafından tanınan bir CTA olan ilk insan tümör antijeni, MAGE-1. MAGE proteinleri insan melanomlarından genlerin klonlanmasıyla tanımlanmış

ilk kanser/testis antijenleridir. Daha sonra bu antijenlerin normal testislerin yanı sıra mesane, göğüs, deri, akciğer ve prostat kansinomları ve bazı sarkomlar gibi tümörlerde de eksprese edildiği bulunmuştur<sup>(11,13)</sup>.

### 5. Mutant protein antijenleri

Mutasyona uğramış antijenler, kanonikal genlerdeki ekzon veya ekzon dışı mutasyona uğramış DNA dizilerinden türetilirler. Tümör hücrelerinde somatik mutasyon taşıyan genler tarafından kodlanan antijenik peptitler bu gruba dahildirler. Bunlar, mutasyona uğramış bir aminoasit, translokasyonlu genler tarafından kodlanan kimerik peptitler, çerçeve kayması ürünleri veya peptidi kodlayan bölgenin dışında bulunan bir nokta mutasyonunun lokalizasyonunu değiştirebileceği gen ürünü veya bunun antijenik peptitlere dönüştürülmesi ile oluşur<sup>(14)</sup>.

Mutant protein antijenleri kanser hücrelerine spesifiktir, normal hücreler bu proteinleri içermez. Normal hücreler, MHC molekülleri üzerinde normal protein antijenini sunarken, kanser hücreleri mutant versiyonu gösterecektir. Bu mutant onkojenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin çoğunun ürünleri, proteozomlarda bozulmuş sitozolik veya nükleer proteinlerdir ve tümör hücrelerinde sınıf I MHC molekülleri üzerinde sunulabilir<sup>(15)</sup>. Örneğin; sitotoksik T-hücreleri tarafından tanınan antijenler<sup>(10,11)</sup>.

### 6. Onkofetal antijenler

Tümör antijenleri, yalnızca kanserli somatik hücrelerde ve fetal dokularda ifade edilirse onkofetal antijenler olarak tanımlanırlar. Bu proteinler normalde embriyonik gelişimin erken aşamalarında üretilir ve bağışıklık sistemi tamamen geliştiğinde kaybolurlar. Bu nedenle, bu antijenlere karşı kendi kendine tolerans gelişmez. Bununla birlikte, yetişkinlerdeki ekspresyonları tümörlerle sınırlı değildir, çeşitli enflamatuvar durumlarda dokularda ve dolaşımda artar. Antijenler, normal yetişkin dokularda bile küçük miktarlarda bulunur. Ayrıca onkofetal antijenlerin, antitümör bağışıklığının önemli indükleyicileri olduğuna dair kuvvetli kanıtlar yoktur. O nedenle bunların tümör markörleri, antikoların hedefleri veya aşı adayları olarak faydaları sınırlıdır. En çok çalışılan iki onkofetal antijen, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve  $\alpha$ -fetoproteindir (AFP)<sup>(11)</sup>.

### 7. Glikolipidler ve glikoproteinler

Çoğu tümör, normal seviyelerden daha yüksek veya anormal yüzey glikoproteinleri ve glikolipid formları ifade ederler. Bu moleküller arasında gangliosidler, kan grubu antijenleri

ve müsinler bulunur<sup>(11)</sup>. Tümör fenotipinin bazı yönleri (doku istilası ve metastatik davranış) anormal glikolipid ve glikoprotein sentezinden kaynaklanan değişmiş hücre yüzeyi özelliklerini yansıtabilir ve bu nedenle bağışıklık sisteminin hedefleri olabilirler.

Tümörle ilişkili karbonhidrat antijenlerinin (TACA) malignant hücrelerin ilerlemesinde ve metastazında rol oynadığı düşünülmektedir. Malignant hücrelerin yüzeyindeki TACA'ların yukarı regülasyonu, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir<sup>(7)</sup>. TACA'lar, karbonhidrat bileşiminin ve yapısının sistematik bir kimyasal karakterizasyonu yapılarak anormal bir bileşene karşı antikor üretimi ya da karbonhidrat antijenlerine yönelik tümöre özgü monoklonal antikorlardan geliştirilmiştir. Bu tekniği kullanarak, çeşitli insan kanserlerinde bir dizi glikolipid antijeni tanımlanmıştır. Bu antikorlar tarafından tanınan epitoplardan çoğu, spesifik olarak tümörler üzerinde eksprese edilmese de normal hücrelere göre kanser hücrelerinde daha yüksek seviyelerde bulunurlar. Örneğin; melanomda GM2 ve GD2<sup>(10,11)</sup>.

Tümör antijenleri her ne kadar önceleri TSA ve TAA olarak sınıflandırılmış daha sonra modern sınıflandırmaya göre daha spesifik olarak alt gruplara ayrılmış olsa da tümör antijenlerinin birden fazla kategoriye girebileceği bilinmelidir. Örneğin; p53 tümör baskılayıcı gen ürünü kanser hücrelerinde sıklıkla mutasyona uğrayarak bu hücrelerde p53 proteininin birikmesine neden olur. Bu nedenle p53, hem aşırı eksprese edilmiş bir tümör antijeni hem de mutasyona uğramış bir tümör antijeni olarak sınıflandırılacaktır. Benzer bir şekilde tirozinaz, hem posttranslasyonel modifikasyonda değiştirilebilen hem de aşırı eksprese edilebilen normal

bir melanositik proteini temsil eder. Bu durum melanom hücrelerinin normal melanositlere karşı spesifik T lenfositleri tarafından farklı şekilde tanınmasına yol açar<sup>(16)</sup>.

### Kanser İmmünoterapisinde Tümör Antijenlerinin Rolü

Günümüzde kanser tedavilerinde radyoterapi, kemoterapi, antikor immünoterapisi, viral veya viral olmayan nanopartiküller gibi yöntemler kullanılmaktadır. Tümör hücrelerini spesifik olarak hedeflemek için bu yöntemleri TAA veya TSA'lara karşı antikorlarla birleştirmek, onların etkinliklerini artırabilmektedir<sup>(8)</sup>. Günümüzde çok sayıda kanser tedavisi için hedeflenen tümör antijeni bulunmaktadır (Tablo 1). Bu antijenler kanser aşılı, bispesifik antikorlar ve CAR-T hücre terapilerinde hedef moleküller olarak görev almaktadırlar (Şekil 2).

#### 1. Kanser aşılı

Çeşitli tümör antijenlerinin tanımlanmasından bu yana, araştırmacılar terapötik kanser aşılı geliştirmek için çaba sarf etmişlerdir. Aşılı, erken klinik çalışmalarda olumlu sonuçlar gösterdiğinden kanser tedavisi için umut verici bir yöntem haline gelmiştir. Kanser aşılı, T-hücre aracılı antitümör bağışıklığı oluşturmak ve devamlılığını sağlamak amacıyla geliştirilmektedir. Özellikle, T-hücrelerini doğrudan uyaran, tümör ile ilgili epitoplara karşı geliştirilmiş terapötik kanser aşılılarının klinik olarak başarılı olduğu bilinmektedir<sup>(17)</sup>. Peptidler, proteinler, nükleik asitler ve viral vektörler dahil olmak üzere kanser antijenlerini hedefleyen çoklu yaklaşımlar kullanılarak kanser aşılılarının geliştirilmesi sağlanmaktadır<sup>(18)</sup>.

**Tablo 1. Tümör antijenleri ve ilişkili tümörleri**

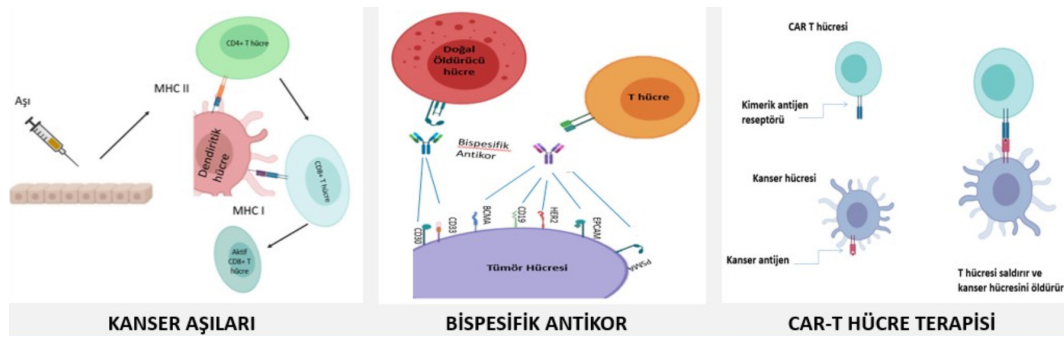
Tümör antijen	İlişkili tümörler
AFP (alfa fetoprotein)	Germ hücreli tümör, karaciğer kanseri
Beta-HCG (beta-insan koriyonik gonadotropin)	Germ hücreli tümör, koryokarsinom
BCR-ABL	Lösemi
CD19	Lösemi
CD34	Gastrointestinal stromal tümör, hemanjioperisitoma/soliter fibröz tümör, pleomorfik lipom
CD117	Gastrointestinal stromal tümör, seminom
CD99 MIC 2	Lenfoma, lösemi, nöroektodermal tümör, ewing sarkomu, hemanjioperisitom/soliter fibröz tümör
CA-125	Meme kanseri, bağırsak kanseri, yumurtalık kanseri, endometrial kanser, akciğer kanseri
CA15-3, HER2, CA27-29	Meme kanseri
CA19-9	Pankreas kanseri, safra kesesi kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri

<b>Tablo 1. Devamı</b>	
<b>Tümör antijen</b>	<b>İlişkili tümörler</b>
CEA (karsinoembriyonik antijen)	Akciğer kanseri, meme kanseri, gastrointestinal kanser, serviks kanseri, yumurtalık kanseri
Desmin	Endometrial stromal sarkom, düz kas-iskelet kası sarkomu
EMA (epitel membran antijeni)	Sarkom, karsinom, menenjiyom
ETA (epitel tümör antijeni)	Meme kanseri
EGFR	Melanom, küçük hücreli akciğer karsinom
EpCAM	Kolorektal kanser
ErbB2	Hepatoblastom
GFAP (glial fibriler asidik protein)	Glioma (astrocitom, ependimoma)
GD2	Ewing sendrom
GP96	Akciğer kanseri, prostat kanseri, lenfoma, fibrosarkom
GCDFP-15	Tükrük bezi kanseri, meme kanseri, yumurtalık kanseri
hPG80	Meme kanseri, karaciğer kanseri, yumurtalık kanseri, prostat kanseri, böbrek kanseri, kolorektal kanser
HMB-45	Melanom, adrenokortikal karsinom
hCG (insan koryonik gonadotropin)	Germ hücreli tümör, koryokarsinom
HPV	Servikal karsinom
İmmüoglobulin	Lenfoma, lösemi, makroglobulinemi
MART-1 (melan-A)	Melanom, steroid üreten tümörler (adrenokortikal karsinom, gonadal tümör)
MAGE-A1 (melanomla ilişkili antijen-A1)	Miyeloma, melanoma, meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri, sarkom
MSA (kasa özü aktin)	Miyosarkom (leyomyosarkom, rabdomiyosarkom)
Myo D1	Rabdomiyosarkom
MUC16	Yumurtalık kanseri
NSE (nörona özgü enolaz)	Küçük hücreli akciğer karsinom, nöroendokrin tümör, meme kanseri
NY-ESO-1	Melanom, meme kanseri, prostat kanseri, baş-boyun kanseri, sarkom
PLAP (plasental alkalın fosfataz)	Embriyonal karsinom, seminom, disgerminom
PMSA-PSCA (prostata özgü antijen)	Prostat kanseri
PTPRC (CD45)	Lenfoma, lösemi, histiyositik sarkom
PR1	Lösemi
SMA (düz kas aktin)	Gastrointestinal stromal tümör, leyomyosarkom
Timidin kinaz	Lösemi, prostat kanseri, akciğer kanseri, lenfoma
TPD52	Prostat kanseri, over kanseri, meme kanseri
TTF-1 (tiroid transkripsiyon faktörü-1)	Tiroid kanseri, akciğer kanseri
Tümör M2-PK	Kolorektal kanser, pankreas kanseri, meme kanseri, renal hücreli karsinom, akciğer kanseri, mide kanseri, yumurtalık kanseri
Vimentin	Lenfoma, lösemi, renal hücreli karsinom, endometriyal kanser, akciğer karsinomu, melanom, sarkom

Son zamanlarda genetik ve immünojenik yaklaşımlar kullanılarak geliştirilen ve tek tek neoantijenleri hedefleyen kanser aşılı, sağlam bir T-hücreli bağışıklık tepkisi ortaya çıkarma yetenekleri sayesinde kanser tedavisinde çok başarılı oldular. Neoantijenler, tümör hücrelerindeki ekspresyonları, bağışıklık sisteminin normal ve tümör

hücrelerini ayırmasına izin vermeleri ve sağlıklı dokunun immün yıkımdan kaynaklanan olası toksisitesini sınırladığı için kanser immünoterapisi açısından ideal hedeflerdir<sup>(19)</sup>.

Kanser aşılılarında kullanılan peptitler 20-30 amino asittir. Özellikle, CD8 + CTL'ler tarafından tanınan MHC sınıfı



**Şekil 2.** Tümör antijenlerinin kanser immünoterapisinde kullanımı

CAR: Kimerik antijen reseptörü, MHC: Majör histo-uyumluluk kompleksi

P-sınırlı peptitler (yani CTL epitopları), antijene özgü CTL'lerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu teşvik ederek kanser hücrelerine saldırmada anahtar bir rol oynar. Etkili CTL ile ilişkili peptid aşılı geliştirmek için birçok yöntem, birden çok HLA sınıfına bağlı peptidi tanımlamak için biyoinformatik algoritmaları ve proteomik yaklaşımları kullanır<sup>(16)</sup>.

Aşı denemelerinde gelişen düşük terapötik etkinlik, aşı dozlarının optimizasyonu ve kombinasyon tedavisi veya normal dokulara karşı bir otoimmün tepkiye neden olabilmeye potansiyeli gibi nedenlerle aşı çalışmalarında uygun antijenlerin belirlenmesi, başarılı kanser aşısı immünoterapisi için çok önemlidir<sup>(16)</sup>. Bu alanda yapılan son araştırmalar, terapötik kanser aşısı teknolojilerinin geliştirilmesinde daha immünojenik TAA/TSA'ların seçilmesine ve tümör hücre ölümünü arttırmak için çoklu neoantijenlerin kullanılmasına odaklanmıştır. Kanser aşılı, tümör kaynaklı immünosüpresyonun üstesinden gelmek için kontrol noktası inhibitörleri ile kombinasyon halinde de test edilmektedir<sup>(6)</sup>.

## 2. Bispesifik antikorlar

Bispesifik antikorlar, iki ayrı antijeni veya aynı antijenin farklı epitoplarını aynı anda bağlayabilen antikorlardır. Üç yaygın immünoterapötik bispesifik antikor türü vardır: Birincisi; bir TAA/TSA ve T-hücresi reseptörü/CD3 kompleksini ilişkilendirmek için bispesifik bileşikler kullanarak T-hücresi sitotoksitesini tümör hücrelerine yönlendirirse, bunlar sitotoksik efektör hücre yeniden yönlendiricileri olarak tanımlanır. İkincisi, bispesifik antikor türü olan tümör hedefli immünomodülatörlerdir; bunlar bir TAA/TSA ve bir immüno-modüle edici reseptöre (örn. CD40) bağlanmak üzere tasarlanmıştır. Bu bileşiklerin, tümör antijenini bağlayana kadar inaktif olmaları amaçlanır. Böylece

bağışıklık uyarımı tümör ortamına hiperlokalize olur ve bağışıklık ile ilgili yan etki riskini azaltır. Diğer bispesifik antikor ise ikili immünomodülatörlerdir. Bunlar da inhibitör hedeflerin blokajı, baskılayıcı hücrelerin yok edilmesi veya efektör hücrelerin aktivasyonu ile sonuçlanan iki farklı immünomodülatör hedefi bağlamaktadırlar (örneğin; CTLA4xOX40, PD-1xTIM-3, PD-1xLAG-3, PD-1xCTLA-4)<sup>(6)</sup>.

## 3. Kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücre tedavisi

CAR-T hücresi tedavisi, kişiselleştirilmiş kanser tedavisi için büyük bir adımdır. Bu stratejide, bir hastanın kendi T-hücreleri, bir tümör antijenine bağlanan sentetik bir reseptörü ifade edecek şekilde genetik olarak tasarlanmıştır. Hematolojik kanserler açısından daha başarılı olduğu bilinen CAR-T hücre tedavisinde, anti-CD19 CAR ile modifiye edilmiş T-hücrelerinin çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemide, diffüz büyük B-hücreli lenfomada (DLBCL) ve miyelomada başarılı klinik sonuçlar sağladığı bilinmektedir. Ancak mevcut CAR temelli yaklaşımlar B-hücresi antijenlerinin bir alt kümesiyle sınırlıdır. CAR-T tedavisi ile diğer hücreleri hedeflemek (özellikle miyeloid soyundan olanları), bu hücrelerin antijenleri normal progenitör hücreler tarafından da ifade edildiğinden daha zor olabilir<sup>(2)</sup>.

CAR-T hücre tedavisi için solid tümörlere özgü antijenlerin etkinliği de denenmektedir. Bunlar arasında neoantijenler (örneğin; mutasyona uğramış diziler), onkofetal veya gelişimsel antijenler, tümör seçici antijenler ve endojen TSA'lar bulunmaktadır. Solid tümörlerin yüzeyindeki neoantijenler, ekspresyonları tümör hücreleriyle sınırlı olduğundan CAR-T tedavisi için önemli bir hedef olmuşlardır. Ancak ilerleyen çalışmalar çoğu neoantijenin muhtemelen tümöre özgü mutasyonlardan kaynaklandığı ve bu nedenle yüksek oranda bireyselleştirildiğini kabul etmektedir. Bununla birlikte, daha geliştirilmiş birkaç neoepitop

tanımlanmıştır. Örneğin; hücre dışı glikoprotein MUC1'in anormal glikolizasyonu çok çeşitli kanserlerde görülür; MUC1'i aşırı ifade eden meme kanseri ksenograftlarına karşı MUC-1'i hedefleyen CAR-T hücrelerinin kullanılması tümör ilerlemesini önemli ölçüde geciktirmiştir. Birçok yumurtalık karsinomunda aşırı eksprese edilen MUC16'yı hedefleyen CAR-T hücreleri için benzer bir başarı bildirilmiştir. Virüs transformasyonundan kaynaklanan kanserler, bu ürünler normal dokularda sergilenmediğinden, terapi için çekici hedefler olan viral ürünleri ifade edebilir. Örneğin; HPV ile dönüştürülmüş yumurtalık kanserleri<sup>(20)</sup>. Bir glikoprotein olan mezotelinin mezotelyoma, yumurtalık ve pankreas karsinomlarında aşırı ekspresyonu ve peritoneal, plevral ve perikardiyal yüzeylerdeki düşük ekspresyonu, onu CAR-T terapisi için çekici bir hedef haline getirmiştir<sup>(20)</sup>.

Çeşitli TAA/TSA'lara karşı test edilen yüzlerce CAR-T klinik çalışması şu anda devam etmektedir. TAA'ya karşı scFv aviditesinin de önemli olabileceği ve ardından en immünojenik epitoplara çıkarılmasının tümör kaçışına yol açabileceği de göz önüne alınarak çalışmalar devam etmektedir.

## Sonuç

İmmünoterapide tümör antijenlerinin hedeflenmesi ve bu antijenlerin repertuarının genişletilmesi kanser tedavisinde ciddi bir ilerleme kaydedilmesine neden olmuştur ancak bu çalışmaların henüz bazı metastatik kanser olguları üzerinde etkili olması ve bazılarının tedavi edilen hastalarda klinik fayda sağlamada henüz başarısız olması, gelecekte özellikle tümördeki mutasyonel heterojenliğin üstesinden gelinmesi ve tedavinin etkinliğini iyileştirmeye yönelik yeni girişimlerde bulunulması zorunluluğunu yaratmaktadır. Bu nedenle, hastaların tüm olası antijen sınıflarına T-hücresi yanıtlarının analizinin yapılması ve bunların terapötik hedefler olarak test edilmesi oldukça önemlidir. Gelecekteki kişiselleştirilmiş immünoterapi denemelerinin bu yönde tasarlanması gerekmektedir.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.P., Dizayn: M.P., İ.P., Veri Toplama veya İşleme: M.P., Analiz veya Yorumlama: M.P., İ.P., Literatür Arama: M.P., Yazan: M.P.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Vigneron N. Human Tumor Antigens and Cancer Immunotherapy. *Biomed Res Int* 2015;2015:948501.
2. Orentas RJ, Sindiri S, Duris C, et al. Paired Expression Analysis of Tumor Cell Surface Antigens. *Front Oncol* 2017;7:173.
3. Gabrilovich D. Tumor Antigens. 2019. <https://www.msmanuals.com/en-nz/professional/hematology-and-oncology/tumor-immunology/tumor-antigens>
4. Leko V, Rosenberg SA. Identifying and Targeting Human Tumor Antigens for T Cell-Based Immunotherapy of Solid Tumors. *Cancer Cell* 2020;38:454-72.
5. Alatrash G, Crain AK, Molldrem JJ. Tumor-associated Antigens. In: Socié G, Zeiser R, editors. *Blazar BRBT-IB of AHST. Immune Biol Allogeneic Hematop Stem Cell Transplant*. Elsevier; 2019. p.107-25.
6. Janelle V, Rulleau C, Del Testa S, Carli C, Delisle JS. T-Cell Immunotherapies Targeting Histocompatibility and Tumor Antigens in Hematological Malignancies. *Front Immunol* 2020;11:276.
7. Valilou SF, Rezaei N. Tumor Antigens. In: Rezaei N, Keshavarz-Fathi MBT-V for CI, editors. *Vaccines Cancer Immunother*. Elsevier; 2019. p. 61-74.
8. Bourré L. Targeting Tumor-Associated Antigens and Tumor-Specific Antigens. 2019. <https://blog.crownbio.com/targeting-tumor-associated-antigens-and-tumor-specific-antigens>
9. Zamora AE, Crawford JC, Thomas PG. Hitting the Target: How T Cells Detect and Eliminate Tumors. *J Immunol* 2018;200:392-9.
10. Murphy K. *Janeway's Immunobiology*. 8th ed. 2011. Available from: <https://www.scribd.com/document/338481849/Janeway-s-Immunobiology-8th>
11. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 8th ed. 2014. <https://www.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-22275-4>
12. Razi S, Keshavarz-Fathi M. Whole Tumor Cell Vaccine for Cancer. In: Rezaei N, Keshavarz-Fathi MBT-V for CI, editors. *Vaccines Cancer Immunother*. Elsevier; 2019. p. 91-9.
13. Krishnadas DK, Bai F, Lucas KG. Cancer testis antigen and immunotherapy. *Immunotargets Ther* 2013;2:11-9.
14. Lucas S, Coulie PG. About human tumor antigens to be used in immunotherapy. *Semin Immunol* 2008;20:301-7.
15. Tumor Immunity. Available from: <https://www.creative-diagnostics.com/Tumor-Immunity.htm>
16. HM Z, A D, Finn OJ et al. Categories of Tumor Antigens. In: DW K, RE P, RR W, AL E, editors. *Holland-Frei Cancer Med*. 6th ed. 2003.
17. Keshavarz-Fathi M, Rezaei N. Obstacles in the Development of Therapeutic Cancer Vaccines. In: Rezaei N, Keshavarz-Fathi MBT-V for CI, editors. *Vaccines Cancer Immunother*. Elsevier; 2019. p. 153-60.
18. Han KC, Park D, Ju S, et al. Streamlined selection of cancer antigens for vaccine development through integrative multi-omics and high-content cell imaging. *Sci Rep* 2020;10:5885.
19. Kishton RJ, Lynn RC, Restifo NP. Strength in Numbers: Identifying Neoantigen Targets for Cancer Immunotherapy. *Cell* 2020;183:591-3.
20. Newick K, Moon E, Albelda SM. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for solid tumors. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16006.