



Çağrı ŞAKALAR^{1,3}
Kenan İZGİ^{2,3}
Halit CANATAN^{1,3}

¹Erciyes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Kayseri, TÜRKİYE

²Erciyes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Kayseri, TÜRKİYE

³Erciyes Üniversitesi,
Genom ve Kök Hücre
Araştırma Merkezi,
Kayseri, TÜRKİYE

Kanser İmmün Terapi ve Monoklonal Antikorlar

Kanser immün terapi prelinik çalışmaların yoğun olduğu ve klinikte uygulamaların giderek arttığı kanser tedavisi için modern tıbbın adjuvan yöntemlerinden biridir. Kanser immün terapide aşı ve hücresele tedavi yöntemlerine göre daha fazla kullanım alanı bulunan yöntem monoklonal antikorların terapide kullanılmasıdır.

Kanser hücrelerinde yüksek miktarda ve doku spesifik olarak üretilen reseptörler ile büyüme faktörlerini hedef alan monoklonal antikorlar klinik uygulamalara en fazla aktarılan ve onaylanan kanser immünoterapi uygulamasıdır. Klinikte kansere yönelik olarak halen onaylanmış ve kullanılmakta olan en az 12 adet monoklonal antikor bulunmaktadır. Bu monoklonal antikorlar meme, akciğer kanseri, kolorektal kanser, renal hücre kanseri, melanoma, çeşitli lenfoma ve lösemilerde tedavide kullanılmaktadır. Kanser immün terapide kullanılan monoklonal antikorlar, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) gibi kanser progresyonunu destekleyen büyüme faktörlerini veya CD52 (Cluster of Differentiation 52) ve CD20 (Cluster of Differentiation Antigen 20) gibi kanser hücrelerinde spesifik olarak üretilen farklılaşma antijenlerini hedef alır.

Monoklonal antikor üretim metodolojisi farelerin spesifik antijenlerle aşılmasına ve B lenfositlerle myeloma kanser hücrelerinin hibridoma oluşturmaya dayanmaktadır. Bu teknikte tıpta devrim olarak nitelendirilebilecek şekilde yeni bir ilaç sınıfı doğmuş ve monoklonal antikorlar, kanser dahil çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılır olmuştur.

Monoklonal antikorların kanser immünoterapide etkinliği üç ana mekanizmaya dayanır. Bu mekanizmalar, 1) kanser hücrelerinin bölünme ve anjiyogenezde kullandıkları sinyal yollarını harekete geçiren faktörlerin ve reseptörlerin antikor bağlanmasıyla inhibe edilmesini, 2) antikora bağlı hücresele sitotoksisiteyi (ADCC) ve 3) komplement aktivasyonu ile komplemente bağlı sitotoksisiteyi (CDC) içerirler.

Sonuç olarak yapılan prelinik çalışmalarla kanser oluşumu ve progresyonunda rol alan yeni hedef proteinler tespit edilmekte ve bunlara karşı etkin olabilecek monoklonal antikor üretim çalışmaları ve klinik faz çalışmaları devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, immün terapi, monoklonal antikorlar, etki mekanizmaları.

Cancer Immunotherapy and Monoclonal Antibodies

Cancer immunotherapy which is studied intensely in preclinical studies and being applied in clinics, is one of the adjuvant therapies for cancer in modern medicine. Use of monoclonal antibodies is more common in clinics in cancer immunotherapy compared to cancer vaccines and cellular therapies.

Monoclonal antibodies targeting overexpressed and tissue specific receptors or growth factors in cancer cells are most common and clinically approved application of cancer immunotherapy. Currently for cancer immunotherapy, there are at least 12 approved monoclonal antibodies in clinical use. These monoclonal antibodies are being utilized for the therapy of breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, renal cell cancer and several lymphomas and leukemias. Monoclonal antibodies used in cancer immunotherapy target factors supporting cancer progression such as vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor and human epidermal growth factor 2; and target tissue specific differentiation antigens in tumor cells such as CD20 and CD52.

The methodology of monoclonal antibody production is based on the immunization of mice with specific antigens, and on the generation of hybridoma with myeloma cancer cells and B lymphocytes. The new class of drugs was born with this technique and can be described as a revolution in the medicine and monoclonal antibodies have been used to treat various diseases, including cancer.

The effectiveness of monoclonal antibodies on the cancer immunotherapy is based on the three main mechanisms. These mechanisms contain i) the antibody binding mediated inhibition of the factors and receptors which stimulate the signaling pathways used in the proliferation and angiogenesis of cancer cells, ii) antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), and iii) activation of complement by complement dependent cytotoxicity (CDC).

As a result, the new target proteins involved in cancer development and progression are being identified continuously in the pre-clinical studies, and the studies of monoclonal antibody production that could be effective against them and clinical phase studies are being continued.

Key Words: Cancer, immunotherapy, monoclonal antibodies, effect mechanisms.

Geliş Tarihi : 10.09.2013
Kabul Tarihi : 24.10.2013

Yazışma Adresi
Correspondence

Çağrı ŞAKALAR
Erciyes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji
Anabilim Dalı,
Kayseri-TÜRKİYE

sakalar11@hotmail.com

Kanser İmmün Terapi

Kanser immün terapi, kanser tedavisinde immün sistemin uygun metodlarla aktive edilip kullanılmasıdır. Amaç immün sisteme ait hücrelerin kanser hücrelerini hedef alarak yok etmesini sağlamaktır. Bu amaç temel olarak üç yöntemle sağlanabilir.

- Birinci yöntem kanserde üretilen proteinler kullanılarak hastaların aşılmasına dayanır.
- İkinci yöntem terapi amaçlı spesifik antikorların hastaya verilmesi esasına dayanır.
- Üçüncü yöntem ise hastaya sitotoksik T lenfosit ya da dendritik hücreler gibi immün sistem hücrelerinin transfer edilmesi ile gerçekleştirilir.

Kanser Aşılı

Birinci yöntem olan aşılama yöntemi bir çok farklı kanser türü için denenmiştir. Özellikle kanserde üretimi artan büyüme faktörlerini ya da reseptörleri hedef alan peptid, protein ya da DNA aşılı farklı adjuvantlarla beraber denenmiştir. Farklı antijen grupları üzerinde çalışılmış olup bunlardan birisi dokulara özel farklılaşma antijenlerini içerir. Bu grup içinde, melanoma için TRP2 adlı protein hedef alınmıştır. TRP2 melanoma tümör hücrelerinde spesifik olarak bulunan dokuya özel bir farklılaşma antijendir (1). Üzerinde çok çalışılan diğer bir antijen grubu tümörde üretimi anormal seviyede artmış ve tümör büyümesini destekleyen faktörleri kapsamaktadır. Meme kanseri için kötü prognozla ilişkilendirilen İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) bu antijenlerden biridir (2). Kolon kanserini hedef almak için benzer şekilde epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) odaklanan çalışmalar yapılmaktadır (3). Aşı amaçlı hedef alınan üçüncü grup antijenler germ hücreleri ve kanser hücrelerinde üretilip normal dokularda olmayan kanser-testis antijenlerini kapsamaktadır. Ayrıca, çeşitli kanser türleri için NY-ESO-1 adlı kanser-testis antijeni aşı çalışmalarında hedef alınmıştır (4). Preklinik fare modellerinde başarılı sonuçlar elde edilmiş olan aşılama yöntemleri klinik denemelerde test edilmektedir ama henüz klinikte uygulanmakta olan otoimmün bir kanser aşısı bulunmamaktadır (5). Kanser aşı çalışmalarıyla elde edilen önemli faydalardan birisi bu çalışmaların kanser tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlarla ilgili çalışmaların temelini oluşturmuş olmalarıdır.

Terapi Amaçlı Hücre Transferi

Kanserli hastalara aşı etkisi oluşturmak amacıyla T lenfosit ya da dendritik hücre aktarımı preklinik çalışmalarda yaygın olmasına rağmen, yakın geçmişte ilk defa klinik onay almayı başarmıştır. Klinik onay almış yaklaşımda profesyonel antijen sunan hücreler olan dendritik hücreler kullanılmıştır. Hastadan elde edilen dendritik hücreler hedef alınan antijenle beraber hücre kültür ortamında inkübe edilmektedir. Bu hücre kültür ortamı dendritik hücrelerin aktive edilmesini, antijeni alarak sunuma hazır hale getirmesini ve T lenfositleri uyarmaya uygun olgunlaşmayı gerçekleştirmesini sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Tasarlanan dendritik

hücre aşısı prostat kanserlerinin %95'inde üretilen prostatik asit fosfataz (PAP) adlı antijen kullanılarak hazırlanmaktadır. Prostat kanserinde üretilen PAP adlı farklılaşma antijenini hedef almaya yönelik dendritik hücrelerin kültür ortamında uyarılarak hastaya verilmesini içeren Sipuleucel-T adlı hücre aşısı ileri evre metastatik prostat kanserli hastalarda hayatta kalma süresini dramatik olmasa da anlamlı oranda artırmıştır ve bu süre ortalamaya 4.1 aydır (6). Tedaviye yanıt vermesi çok zor olan ileri evre metastatik prostat kanserli hastalarda hücre aşısı kullanılarak elde edilen sonuç bu alanda ilerisi için umut vadetmektedir.

Monoklonal Antikorlar

Kanser immün terapi yöntemlerinden klinik uygulamalara en fazla aktarılan ve onaylanan terapiye yönelik monoklonal antikorlardır (7). Günümüzde ilaç olarak üretilen başlıca antikorlar Trastuzumab, Cetuximab, Bevacizumab, Alemtuzumab, Rituximab gibi monoklonal antikorlardır. Hedef aldıkları başlıca kanserler meme kanseri, kolon kanseri ve çeşitli kan kanserleridir. Bunlar vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), EGFR, HER2 gibi kanseri destekleyen büyüme faktörlerini veya CD52 ve CD20 gibi kanser hücrelerinde spesifik olarak üretilen antijenleri hedef alır. Kullanımı çok yeni olan ve cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, sitotoksik T lenfosit antijen -4 (CTLA-4) adlı antijeni bloke ederek kanserin immün sistemi inhibe etmesini engelleyen İpilimumab monoklonal antikorunu kullanılarak ileri safha melanom hastalarında başarı elde edilmiştir (7-11). Klinikte kanser tedavisinde kullanılan başlıca monoklonal antikorlar ve hedef aldıkları bazı antijenlerle ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir.

Cetuximab ve Panitumumab

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) meme, over, kolorektal ve baş ve boyun kanseri gibi birçok kanser türünde overeksprese edilen bir tirozin kinaz reseptörüdür. Kanser hücre proliferasyonu, tümör büyümesi, anjiyoenez ve metaztazda rol alır (12). Cetuximab EGFR'yi hedef alan ve kanser immün terapi amaçlı klinik olarak kullanıma onay almış bir monoklonal antikordur. Cetuximab kimerik bir antikordur, yani hem insana ait hem de fareye ait protein sekansları içerir. Bu antikor kolorektal kanser ve skuamöz hücre kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (13).

Panitumumab EGFR'yi hedef alan tamamen insan sekansları içeren bir monoklonal antikordur. Bu antikor aynı zamanda metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır (14).

Trastuzumab

HER2, EGFR ile aynı aileden olan bir tirozin kinaz reseptörü ve büyüme faktörüdür. HER-2 bir büyüme faktörü olarak meme kanserlerinin %25-30'unda anormal derece yüksek oranda eksprese edilmektedir. HER-2 ekspresyonu artan meme kanserinde bayanlarda hastalık daha agresif seyretmekte ve hayatta kalma süresinin daha kısa olduğu gözlenmektedir (15-19). Trastuzumab HER-2'ye bağlanan humanize olarak üretilmiş (yani sekanslarının çoğu insana ait olan) IgG1

izotipinde bir monoklonal antikordur. Bu antikor HER-2'ye bağlanarak HER-2'nin kanser hücrelerinde aktive ettiği sinyal yollarını inhibe etmektedir. HER-2'ye karşı üretilen monoklonal bir antikor olan trastuzumab'ın ek tedavi olarak kullanıldığı meme kanseri hastalarında hayatta kalma süresinin anlamlı ölçüde uzadığı (25.1 aya karşılık 20.3 ay P=0.046) saptanmış ve ölüm riskinin %20 azaldığı tespit edilmiştir (20).

Rituximab ve Benzerleri

CD20 normal ve kötü huylu (malin) B hücrelerinde bulunan fakat prekürsör B hücrelerinde bulunmayan bir farklılaşma antijendir (21). Rituximab CD20'yi hedef alan IgG1 izotipinde kimerik bir monoklonal antikordur. Bu antikorun B hücre non-Hodgkin lenfomaların tedavisinde etkinliği gösterilmiş ve klinik onayı alınmıştır. 1997'de onaylanan Rituximab kanser terapisi için klinik onay alan ilk monoklonal antikordur (22-23). Sonrasında CD20'yi hedef alan Ibritumomab, Tositumomab, Ofatumumab gibi başka monoklonal antikorlar da klinik onay almıştır (24).

Alemtuzumab

CD52 tüm lenfositlerde bulunan bir farklılaşma antijendir ve bazı lenfomalarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle bu antijenin hedef alınmasının belirli kanserlere karşı etkin olduğu görülmüştür (25-27). Alemtuzumab CD52'yi hedef alan IgG1 izotipinde humanize bir monoklonal antikordur ve bu antikor için B hücre lösemisine yönelik kullanım için 2001'de klinik onay alınmıştır (28).

Ipilimumab

CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, sitotoksik T lenfosit antijen -4) yardımcı T hücrelerinin membranında eksprese edilir ve T hücrelerine inhibe edici sinyallerin gönderilmesinde rol alır (29). Bu antijenin

aktivitesini engellemek için Ipilimumab isimli bir monoklonal antikor dizayn edilmiştir. Böylece kanser tarafından immün sistemin inhibe edilmesinin ve baskılanmasının engellenmesi planlanmıştır (30). İleri evre melanoma hastalarında ipilimumab tedavisi normal tedaviye oranla daha iyi hayatta kalma oranları sağlamıştır. 2011 yılında Ipilimumab'ın melanoma tedavisinde kullanımı için klinik onay alınmıştır (8).

Bevacizumab

Tümör gelişiminde en önemli aşamalardan birisi anjiyojenez adı verilen yeni damarların oluşumudur. Yeni damar oluşumunda en önemli faktörlerden birisi VEGF'tir. Metastatik kanserli hastaların çoğunluğunda serumda VEGF seviyesinin arttığı görülmüştür (31). Bevacizumab VEGF'e bağlanan IgG1 izotipinde humanize bir monoklonal antikordur. Bu antikor VEGF'e bağlanarak anjiyojenez'i inhibe eder (32). Bevacizumab metastatik kolorektal kanserli hastalarda kemoterapiyle beraber kombine edilerek uygulandığında hayatta kalma oranını anlamlı ölçüde artırmıştır (9). Bevacizumab metastatik kolorektal kanserde ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde klinik kullanım için onaylıdır.

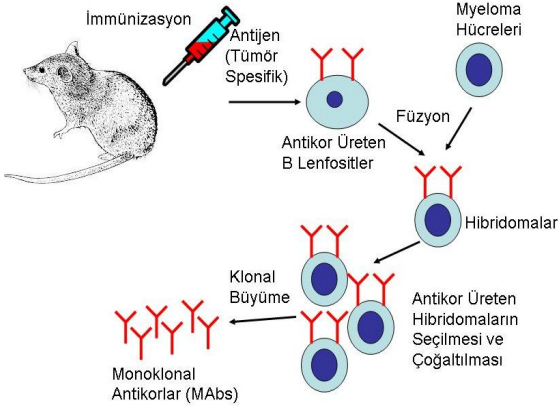
Kanser tedavisinde kullanılan daha fazla sayıda monoklonal antikorlar bulunmaktadır. Bu makalede kullanımı yaygın olan belirli monoklonal antikorlara değinilmiştir. Ayrıca yeni antijenleri hedef alan veya var olan antijenleri hedef alan yeni monoklonal antikorların denendiği çok sayıda klinik deneme devam etmektedir. Ayrıca şu da not edilmelidir ki, monoklonal antikorlar yorgunluk, ateş, baş ve kas ağrıları, nefes alma zorluğu ve kanamaların artması gibi çeşitli yan etkiler oluşturmaktadır (24). Tablo 1'de kanser tedavisinde kullanılan başlıca monoklonal antikorlar, hedef aldıkları antijenler ve uygulandıkları kanser türleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Kanser tedavisinde kullanılan başlıca monoklonal antikorlar (7, 24, 28, 35, 36)

Hedef Antijen	Monoklonal Antikor	Antikorun Tipi	Kullanıldığı Başlıca Kanser Türleri	Kaynaklar
Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)	Cetuximab	Kimerik, IgG1	Metastatik kolorektal kanser ve skuamöz hücre kanserleri	12, 13
EGFR	Panitumumab	İnsan, IgG2	Metastatik kolorektal kanser	14
İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)	Trastuzumab	Humanize, IgG1	Meme kanseri	20
Cluster of Differentiation Antijen 20 (CD20)	Rituximab	Kimerik, IgG1	B hücre non-Hodgkin lenfoma	21-23
CD20	Ofatumumab	İnsan, IgG1	kronik lenfositik lösemi (KLL)	24
Cluster of Differentiation 52 (CD52)	Alemtuzumab	Humanize, IgG1	B hücre lösemisi	25-28
Cytotoxic T lymphocyte-associated Antigen 4, Sitotoksik T Lenfosit Antijen -4 (CTLA-4)	Ipilimumab	İnsan, IgG1	Metastatik Melanoma	8, 29-30
Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	Bevacizumab	Humanize, IgG1	Metastatik kolorektal kanser, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve over kanseri	9, 32

Monoklonal Antikorlar ve Kansere karşı Etki Mekanizmaları

Monoklonal antikorlar ilk olarak Köhler and Milstein tarafından 1975 yılında antijenle immünize edilmiş farelerin B hücreleri ve myelom kanser hücrelerinin oluşturdukları hibridomalardan elde edilmiştir (33). Bu metodolojide aşılana farelerden elde edilen B hücrelerinin herbiri tek bir çeşit antikor üretmektedir. Ancak B lenfositlerin hücre kültür ortamında yaşam süreleri çok kısıtlı olduğundan, myelom kanser hücreleriyle hibrid oluşturmaları sağlanır. Böylece yeni hücreler B lenfositler gibi spesifik antikorlar üretebilmekte ve kanser hücreleri gibi hücre kültüründe sınırsız bölünebilme potansiyeline sahip olmaktadır. En son aşamada tek bir klonun büyümesinden elde edilen hibridomalardan en uygun şekilde antikor üretenleri seçilerek monoklonal antikor üreten hibridoma klonları elde edilmiş olur. Monoklonal antikor üretimi metodolojisi Şekil 1'de özetlenmiştir.



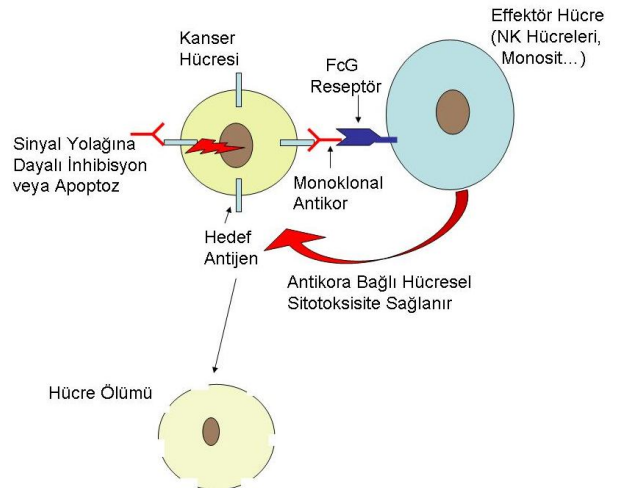
Şekil 1. Monoklonal Antikorların Elde Edilme Metodolojisi

Fareler tümörde spesifik olarak bulunan ve/veya hedef alınmak istenen antijenle immünize edilir. Serumda en iyi antikor cevabı veren fareler seçilerek, çok sayıda B hücresi içeren dalak hücreleri alınır. Bu hücreler ile fare myeloma hücrelerinin birleşerek hibridoma oluşturmaları sağlanır. Elde edilen hibridomalar çok sayıda kuyucukta besleyici hücrelerle beraber seçici medyuma kültür edilir ve belirli süreler içinde herbir kuyucuktaki hücre kültür medyumunda hedef antijene bağlanan antikor üretimi ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, Enzim - bağlantılı Immunosorbent Assay) ile test edilir. İstenen antikoru üreten kuyucuklardaki hibridomalar alt klonlamayla tek klonları elde etmek için tek düşürme işlemiyle tekrar kültür edilirler, hibridoma klonları elde edilir. Sonraki aşamada üretilen monoklonal antikor, protein saflaştırma teknikleriyle izole edilir. Şekil 1, 42 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Monoklonal antikor üretim metodolojisinin dizaynı araştırmacılara sadece 1984 yılında nobel kazandırmakla kalmamış, aynı zamanda bu metodun kullanılmasıyla elde edilen antikorların kliniğe

uygulanması tedavide yeni bir yol açmıştır. Şu anda klinik onkolojide Trastuzumab, Cetuximab, Bevacizumab, Alemtuzumab, Rituximab gibi antikorlar öncelikle monoklonal antikor üretim tekniğiyle elde edilmiş, kanser hücrelerine karşı etkinlikleri prelinik modellerde gösterilmiş ve sonrasında kimerize veya humanize edilerek hastalarda kullanıma geçmişlerdir. Monoklonal antikorlar kanser hücrelerine karşı temel olarak üç farklı mekanizmayla etkinlik gösterirler. Kanser hücrelerinin membran antijenlerine bağlanan antikorlar, 1- komplement aktivasyonu ile komplemente bağlı sitotoksisiteyi (CDC) ve 2- antikora bağlı hücrel sitotoksisiteyi (ADCC) tetiklerler. Antikora bağlı hücrel sitotoksistide kanser hücrelerine bağlanmış antikorların sabit olan Fc fragmentleri başlıca naturel killer hücreler olmak üzere, makrofaj, monosit ve denritik hücreler gibi efektör hücreler tarafından FcGRIII ve FcGRIIa gibi reseptörlerle tanınırlar. Bu tanıma sonrası efektör hücreler kanser hücrelerini hedef olarak perforin ve serin proteazlar olan granzim (granzyme)'ler ile kanser hücrelerinin apoptoz ile ölmesine sebebiyet verirler.

Üçüncü mekanizma ise kanser hücrelerinin bölünme ve anjiyogenezde kullandıkları sinyal yollarını harekete geçiren faktörlerin ve reseptörlerin antikor bağlanmasıyla inhibe edilmesidir. Buna örnek olarak bir çok sinyal yolağının aktivasyonunda rol alan epidermal büyüme faktörü reseptörünü hedef alan Cetuximab'ı ve anjiyogenezde rol alan vasküler endotelial büyüme faktörünü hedef alan Bevacizumab'ı gösterebiliriz. Cetuximab adlı monoklonal antikor EGFR'ye bağlanır ve normalde EGFR'nin aktive ettiği MAP (Mitogen-Activated Protein) kinaz (MAPK), PI3 (phosphatidylinositol 3') kinaz (PI3K) ve Akt hücrel sinyal yollarını inhibe eder. Böylece, kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve metastazını bir ölçüde engeller. Bevacizumab ise vasküler endotelial büyüme faktörünü hedef olarak tümörde yeni damar oluşumunu belirli oranda engeller (34 -37). Monoklonal antikorların kanser hücrelerine karşı etkinlik mekanizmaları Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Monoklonal antikorların tümör hücrelerine karşı etkinlik mekanizmaları

Monoklonal antikorlar tümör hücrelerinin membranındaki hedef antijenlere bağlanırlar. Bu bağlanma ile çeşitli mekanizmalarla tümör hücrelerinin ölümüne neden olurlar. Birinci mekanizmada bağlanan antikorun sabit Fc fragmenti efektör hücrelerde bulunan Fc gamma reseptörler tarafından tanınır. Bu efektör hücreler başlıca natürel killer hücreler ve monositlerdir. Effektör hücreler bağlanma sonrası tümör hücrelerinde antikora bağlı sitotoksiste (ADCC)'yi uyarak hücrede apoptozu uyarırlar. İkinci mekanizmada monoklonal antikorun bağlandığı membran antijeni önemli bir büyüme faktörü reseptörü veya büyüme faktörüdür. Bağlanma sonucu büyüme faktörü reseptörünün uyardığı tümör gelişiminde önemli olan sinyal yolları engellenir. Bu şekilde tümör gelişimi inhibe edilir veya tümör hücresinde apoptoz uyarılır.

Yukarıda bahsedilen monoklonal antikorlardan birisi olan ve CD20 antijenini hedef alan Rituximab tedavisine verilen cevaptaki genetik faktörler incelendiğinde, Fc Gamma reseptörlerinde ve komplement alt ünitelerindeki gen polimorfizmlerinin etkili olduğu görülmüştür (38-39). Fc Gamma reseptörleri antikora bağlı hücreler sitotoksistide görev almakta, komplement alt üniteleri ise komplemente bağlı sitotoksistide görev almaktadır. Görüldüğü üzere, laboratuvarında hücre kültür deneylerine ek olarak, yapılan genetik korelasyon çalışmaları da,

Rituximab'ın terapötik etkinliğinde ADCC ile CDC önemini desteklemektedir. Benzer şekilde EGFR'ye bağlanan Cetuximab'ın uygulanmasına kolorektal kanser hastalarının verdiği cevaba bakıldığında, iki farklı Fc Gamma reseptöründe bulunan polimorfizmlerin cevabı etkilediği görülmüştür. Cetuximab tedavisi alan metastatik kolorektal kanserli hastalarda, Fc Gamma Reseptör 2A ve 3A'daki polimorfizmlerle hastalık nüksetmeden hayatta kalma sürelerinin ilişkili olduğu bulunmuştur (40). Meme kanseri tedavisinde kullanılan Trastuzumab'ın ADCC oluşturma etkinliğiyle Fc Gamma reseptör polimorfizmleri arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (41).

Sonuç olarak; Kanser oluşumu, progresyonu, metastazi, kanserin immün sistem elemanlarını tepkisiz hale getirme, tümör büyümesini artıracak faktörleri salgılamasını sağlama ve kemoterapiye direnç geliştirme mekanizmaları gibi birçok alanda prelinik araştırmalar devam etmekte, kanserin moleküler ve hücreler biyolojisi her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda tespit edilen muhtemel hedef proteinlere yönelik üretilen monoklonal antikorlar prelinik çalışmalarda ve klinik faz çalışmalarında denenmektedir. Kemoterapiye destek gereken bazı durumlarda tedaviye monoklonal antikorların eklenmesi kanser tedavisi için umut vaat etmektedir.

Kaynaklar

1. Wang RF, Appella E, Kawakami Y, Kang X, Rosenberg SA. Identification of TRP-2 as a human tumor antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 1996; 184: 2207-221.
2. Ladjemi MZ, Jacot W, Chardès T, Pèlerin A, Navarro-Teulon I. Anti-HER2 vaccines: New prospects for breast cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 1295-312.
3. Cohen RB. Epidermal growth factor receptor as a therapeutic target in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 2: 246-251.
4. Jager E, Chen YT, Drijfhout JW, et al. Simultaneous humoral and cellular immune response against cancer-testis antigen NY-ESO-1: definition of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-A2-binding peptide epitopes. *J Exp Med* 1998; 187: 265-270.
5. Srinivasan R, Wolchok JD. Tumor antigens for cancer immunotherapy: Therapeutic potential of xenogeneic DNA vaccines. *J Transl Med* 2004; 2: 12.
6. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422.
7. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Medicine* 2003; 9: 269-277.
8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.
9. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
10. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol* 2002; 20: 205-213.
11. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-445.
12. Hamid O. Emerging treatments in oncology: focus on tyrosine kinase (erbB) receptor inhibitors. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44: 52-8.
13. Aifa S, Rebai A. ErbB antagonists patenting: "playing chess with cancer". *Recent Pat Biotechnol* 2008; 2: 181-187.
14. Raffaele A, Michele C, Domenico C, et al. Panitumumab: a new frontier of target therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2010; 10: 499-505.
15. Press MF, Pike MC, Chazin VR, et al. HER-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993; 53: 4960-4970.
16. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for development of other macromolecular markers-a review. *Gene* 1995; 159: 19-27.
17. Seshadri R, Fargair FA, Horsfall DJ, et al. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1936-1942.
18. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with

- amplification of the HER2-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
19. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712.
 20. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
 21. Chamuleau ME, van de Loosdrecht AA, Huijgens PC. Monoclonal antibody therapy in haematological malignancies. *Curr Clin Pharmacol* 2010; 5: 148-159.
 22. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188-2195.
 23. Wood AM. Rituximab: an innovative therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 215-229
 24. Elloumi J, Jellali K, Jemel I, Aifa S. Monoclonal antibodies as cancer therapeutics. *Recent Pat Biotechnol.* 2012; 6: 45-56.
 25. Buggins AG, Mufti GJ, Salisbury J et al. Peripheral blood but not tissue dendritic cells express CD52 and are depleted by treatment with alemtuzumab. *Blood* 2002; 100: 1715-1720.
 26. Ratzinger G, Reagan JL, Heller G, Busam KJ, Young JW. Differential CD52 expression by distinct myeloid dendritic cell subsets: implications for alemtuzumab activity at the level of antigen presentation in allogeneic graft-host interactions in transplantation. *Blood* 2003; 101: 1422-1429.
 27. Piccaluga PP, Agostinelli C, Righi S, Zinzani PL, Pileri SA. Expression of CD52 in peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 566-567.
 28. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* 1988; 332: 323-327.
 29. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ et al. Enterocolitis in Patients With Cancer After Antibody Blockade of Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 283-289.
 30. Mori T. Ipilimumab, a new molecular targeted therapy of malignant neoplastic disease. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 31-35.
 31. Kraft A, Weindel K, Ochs A, et al. Vascular endothelial growthfactor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999; 85: 178-187.
 32. Los M, Roodhart JM, Voest EE. Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatalanib in the treatment of advanced colorectal cancer. *The Oncologist* 2007; 12: 443-450.
 33. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497.
 34. Ferris RL, Jaffee EM, Ferrone S. Tumor antigen-targeted, monoclonal antibody-based immunotherapy: clinical response, cellular immunity, and immunoescape. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 4390-4399.
 35. Reslan L, Dalle S, Dumontet C. Understanding and circumventing resistance to anticancer monoclonal antibodies. *Mabs* 2009; 1: 222-229.
 36. Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. *Keio J Med.* 2011; 60: 37-46.
 37. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127-37.
 38. Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002; 99: 754-758.
 39. Racila E, Link BK, Weng WK, et al. A polymorphism in the complement component C1qA correlates with prolonged response following rituximab therapy of follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6697-6703.
 40. Zhang W, Gordon M, Schultheis AM, et al. FCGR2A and FCGR3A polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3712-8.
 41. Musolino A, Naldi N, Bortesi B, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1789-1796.
 42. Michnick SW, Sidhu SS. Submitting antibodies to binding arbitration. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 326-329.