



KANSER AŞILARI

Prof. Dr. Tezer Kutluk
Hacettepe Üniversitesi



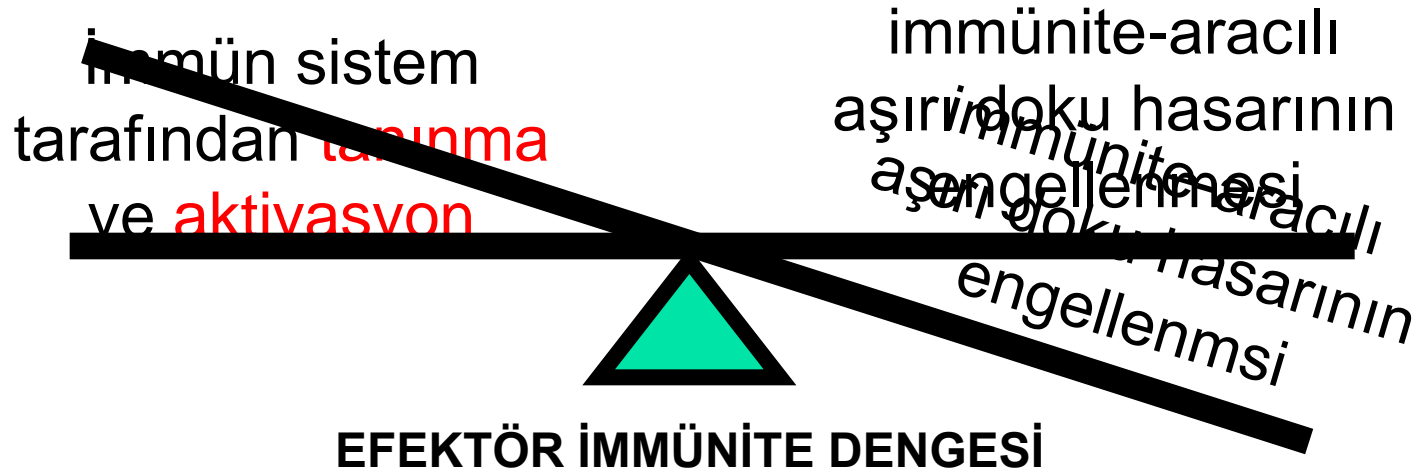
Bir Halk Sağlığı Sorunu

- ✓ Őu an dünyada 24.600.000 kanserli vardır.
- ✓ Her yıl 10.9 milyon kişi kansere yakalanmaktadır.
- ✓ 2020 yılında bu rakam %50 artışla 16 milyona ulaşacaktır.
- ✓ 2020'de bunun %60'ı gelişmekte olan ülkelerde olacaktır.
- ✓ Her yıl 6.7 milyon kiři kanserden ölmektedir.
- ✓ 2020 yılında bu rakam 10.300.000'a ulaşacaktır

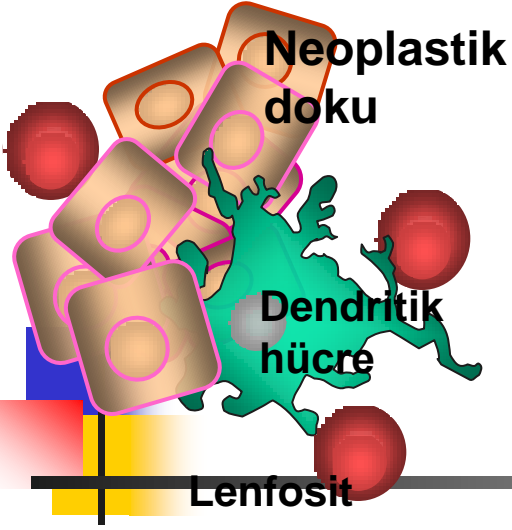
- ✓ Kalp hast.larından sonra 2. en sık ölüm nedeni!
- ✓ Dünya'daki tüm ölümlerin %12'si
- ✓ AIDS ölümlerinin 2 katı
- ✓ AIDS/HIV, TBC ve SITMA'nın toplamından daha fazla

Tedavi Amaçlı Aşılar

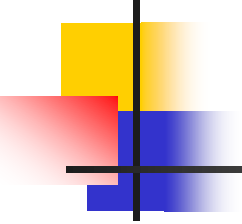
- ✓ Genellikle non-sitopatik veya immün sistemden saklanabilen ajanlara karşı geliştirilmekte.
- ✓ Seçici yanıt ve immünolojik hafıza oluşturmali.



İmmün sistemden **KAÇIŞ**



- Yetersiz T_H1 yanıtı
Tümör antijenleri ile AŞILAMA
- Aktivasyon için sinyal yollarından yoksun antijen sunum
İmmün yanıtı canlandırıcı ajanlar varlığında AŞILAMA
- İmmün hücrelerin sitokin ekspresyonu
İmmün yanıtları canlandırıcı ajan uygulanması
- Regülasyonun bozulması
Baskılayıcı hücrelerin gelişimi ortadan kaldırılması
- Bozuk damar yapısı
İmmün yanıtın hedefe yönlendirilmesi
- Stromal çatki (network)

- 
-
- ✓ Koruyucu kanser aşıları enfeksiyöz ajanlar nedeniyle gelişen kanserlerde etkindir.
 - ✓ Tedavi amaçlı kanser aşıları ELEME fazının yeniden tetiklenmesini amaçlar.

FDA'in onayladığı İmmunolojik Ajanlar

Table 1. Immunologic Reagents Approved by the Food and Drug Administration for Cancer Therapy.

Reagent	Reagent Target	Indications
Antibodies		
Trastuzumab (Herceptin)	HER2 receptor	HER2-positive breast cancer
Bevacizumab (Avastin)	Vascular endothelial growth factor	Non-small-cell lung cancer, colorectal cancer, and breast cancer
Cetuximab (Erbix)	Epidermal growth factor receptor	Colorectal cancer and head and neck cancer
Panitumumab (ABX-EGF)	Epidermal growth factor receptor	Colorectal cancer
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	CD20 B-cell surface antigen (nonradioactive and radiolabeled)	Non-Hodgkin's B-cell lymphoma
Alemtuzumab (Campath)	CD52 lymphocyte surface antigen	Chronic lymphocytic leukemia and T-cell lymphoma
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	CD33 leukemic-cell surface antigen	Acute myeloid leukemia
Rituximab (Rituxan)	CD20 B-cell surface antigen	Non-Hodgkin's lymphoma
Tositumomab (Bexxar)	CD20 B-cell surface antigen (nonradioactive and radiolabeled)	Non-Hodgkin's B-cell lymphoma
Other		
	Reagent Type	
Denileukin diftitox (Ontak)	Recombinant interleukin-2 and fragments of diphtheria toxin (binds CD25 receptor on T cells)	Cutaneous T-cell lymphoma
Aldesleukin (Proleukin)	Interleukin-2	Melanoma and renal-cell carcinoma
Interferon alfa-2b (Intron A) and interferon alfa-2a (Roferon-A)	Recombinant interferon	Hairy-cell leukemia, chronic lymphocytic leukemia, Kaposi's sarcoma, melanoma, non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, and renal cancer
Imiquimod (Aldara)	Toll-like receptor 7 agonist	Basal-cell carcinoma



Tümör antijenleri

Tümör antijenine karşı yanıt tümör hücrelerini yok etmeli ancak normal hücreye zarar vermemelidir.

1. Tümör spesifik antijen

- HPV ilişkili kanserlerde E6 ve E7 gen ürünleri
- Burkitt lenfoma ve NPC'da EBNA-1 Ag

2. Tümör assosiyasyon antijen



Tümör spesifik antijene yönelim

- Monoklonal Antikorlar (MoAb)
- Tümör spesifik T hücreleri
- Dendritik hücreler
 - Tümör kökenli peptidler, proteinler, tümör hücreleri, T hücreleri ile yüklenebilir (in vivo olaylara benzer biçimde). 100'den fazla mutant peptid tanımlanmış. Bunlar Tümör spesifik T hücrelerinin gelişimini uyarır.
 - Serumdan Tümör antijenlerinin izolasyonu



İmmünoterapi

- Passiv immünite
 - tümör spesifisik Ab / T hücresi
- Aktif immünite (Kanser aşıları)
 - Ab ya da T hücresinin in vivo oluşumu sağlanır
 - Faz I/II Örnekleri, ümit veren sonuçlar var
 - Meme kanseri HER2 antijen
 - B-hücreli lenfoma (tumor immunoglobulin idiotip),
 - AC kanseri MUC1 antijen,
 - Melanoma (dendritik hücreler-tumor peptidleri ya da ölü tümör hücreleri ile yüklü
 - Pancreatik kanser telomerase peptidleri
 - Prostat kanseri (dendritic hücreler, prostatic acid phosphatase ile yüklü)
 - Sınırlı sayıda Faz 3 çalışması var
- Terapötik aşı + kemoterapi kombinasyonları
 - AC kanserinde Tümör supresör P53 + KT vs sadece KT
 - Follüküler lenfoma'da anti idiotipik aşı sonrası relapslarda KT cevabı daha iyi



Kanser aşılarının gelişimi

İLK KUŞAK TÜMÖR AŞILARI

- Hücre Aşıları

Otolog

Allojenik

- Hücre Lizatı Aşıları

- Tanımlanmış Antijen Aşıları

- Anti-idiyotipik Antikor Aşıları

İKİNCİ KUŞAK TÜMÖR AŞILARI

- Genetik-modifiye Hücre Aşıları

Otolog

Allojenik

Karma

- Rekombinant Aşılar



İlk kuşak tümör aşıları: Etkili sonuç alınamadı.

Problemler:

- Tanımlanmış ve özgül tümör antijenlerinin azlığı
- Tümör antijenlerinin düşük düzeyde immün uyarıcılığı
- Tümör hücrelerinin heterojenliği
- Kanser hastalarından yetersiz hücre eldesi



İkinci kuşak tümör aşıları

“Daha az antijen miktarı ile
daha özgül anti-tümör immün yanıt”

İkinci kuşak tümör aşıları

Genetik Yönlendirme Stratejisi

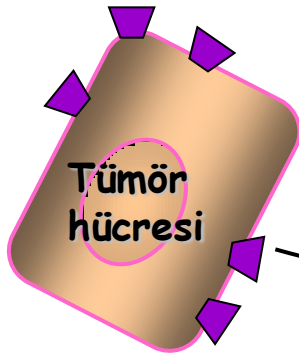
✓ Tanımlanmış tümör antijenlerini daha immünojen hale getirip aşılamak

✓ Tümör hücrelerini immün sisteme sunabilen genlerle donatmak

Genetik-modifiye tümör aşıları

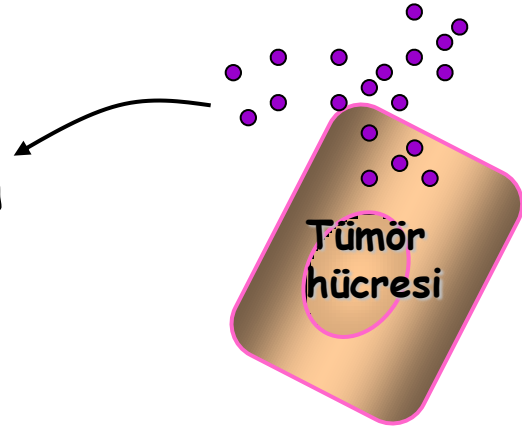
Genetik-modifiye tümör aşılıarı

Tümör hücrelerinin immüniteyi uyarıcı **yüzey moleküllerini** veya **salgılanabilir molekülleri** kodlayan genlerle modifikasyonu



B7-1, B7-2,
HLA-B7, OX40L,
CD30L, **CD40L**, vb.

de novo
eksprese olan
rekombinant
gen ürünleri



IL-2, IL-4, IL-6, IL-12,
IFN- γ , IFN- α , TNF- α ,
GM-CSF, vb.



Genetik-modifiye tümör aşılıarı

Genetik-modifiye tümör hücresi
hem **hedef hücre**
hem de **gen tedavisi vektörü**dür.

Bilinen veya **bilinmeyen**
tümör antijenlerine karşı
immün tolerans ortadan kaldırılabilir.



Genetik-modifiye tümör aşıları

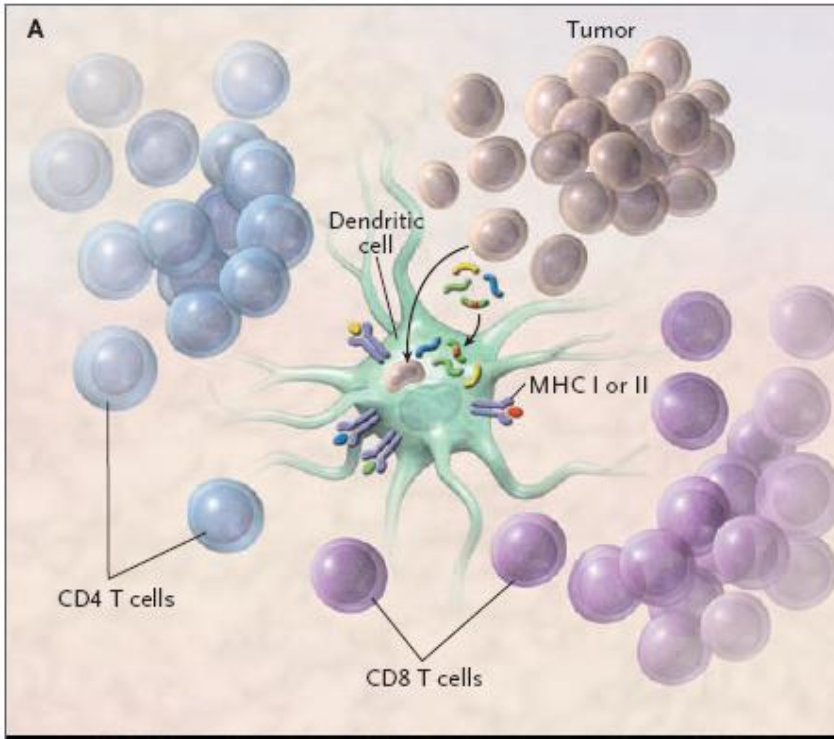
- **Otolog tümör aşıları**

- özgül ancak yetersiz immünite uyarımı,
- yetersiz tümör hücresi eldesi

- **Allojenik tümör aşıları**

- özgül olmayan ancak güçlü immün yanıt
- benzer antijenlere karşı dejenere immün yanıtlar
- sınırsız tümör hücresi kaynağı

Dendritik hücreler



Tümör içindeki ya da drene olduğu lenf nodundaki "Dendritic hücreler" tümör hücrelerini, tümör protein/peptidlerini alır, işler ve MHC 1 ve MHC 2 molekülleri aracılığı ile dendritik hücreler tumor-spesifik CD4 ve CD8 T hücrelerini uyarırlar.

Tümör mikroçevresi: İmmünostimulan ve İmmünosupresif etkiler

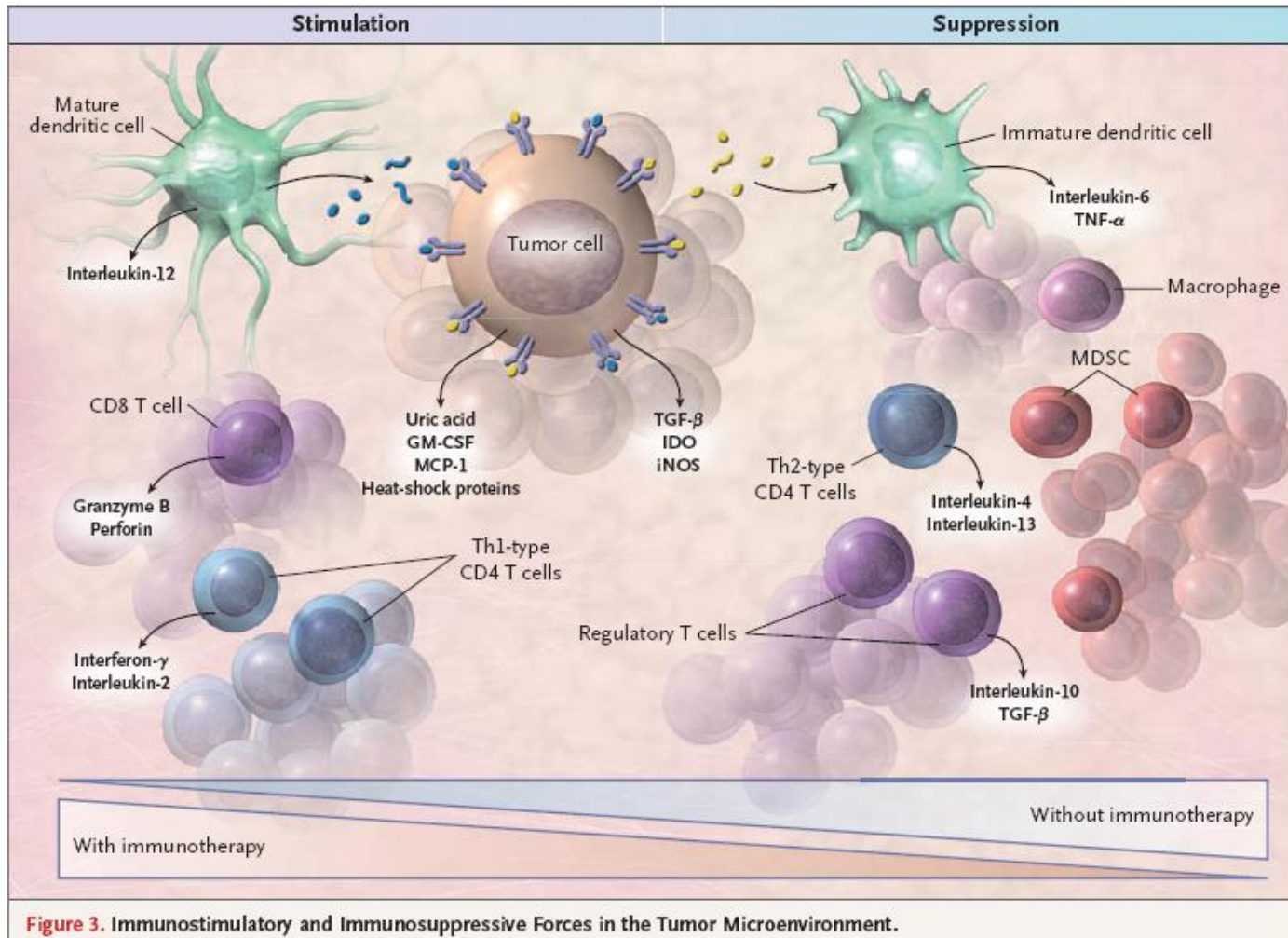


Figure 3. Immunostimulatory and Immunosuppressive Forces in the Tumor Microenvironment.



Passif immünite: Melanoma

Faz 1

- Melanom spesifik antijenlerden MART-1, Melan-A, and glycoprotein 100 (gp100) geliştirilen tümör spesifik T lenfositlerle yapılan çalışmalar mevcut
- Melan A ile 35 hastadan 18'inde regresyon mevcut. Yan etkiler de var.



Proflaktik aşılar

- Otolog tümör antijenlerine karşı proflaktik aşılar etkin olabilir ancak otoimmünite riski var
 - İnsanlarda etkinlik ? Güvenlik ?