



# Tümör İlerlemesinde Tümör Mikroçevrenin Rolü

## The Role of the Tumor Microenvironment in Tumor Progression

Kübra Sena BAŞ TOPCU

Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bartın, Türkiye

**Yazışma adresi:** Kübra Sena BAŞ TOPCU ✉ ksenabas@bartin.edu.tr

### ÖZ

Kanser hücreleri, tümör gelişimi ve metastaz için heterojen yapıda olan tümör mikroçevresine ihtiyaç duymaktadırlar. Tümör mikroçevresinde yer alan hücreyel ve hücreyel olmayan bileşenler ile karşılıklı iletişim halinde olan kanser hücreleri metastazını kolaylaştıracak proliferatif sinyallerin sürdürülmesi, hücre ölümüne direnç, angiogenезin indüksiyonu ve immün hücrelerinin yıkıcı etkisinden kaçma gibi özellikler edinmesini sağlamaktadır. Hücreyel bileşenleri kanser hücreleri, kanser kök hücreleri, sağlıklı hücreler, fibroblastlar, perisitler, adipositler, lenfositler ve dentritik hücreler gibi birçok hücreden meydana gelirken, hücreyel olmayan bileşenlerinde sitokinler, büyüme faktörleri, DNA'lar, RNA'lar ve ekstraselüler matriks yer almaktadır. Aynı zamanda tümör mikroçevresindeki hipoksik ve enflamasyonlu ortam, immünoterapinin etkinliğini azaltarak ilaç dirençliliği oluşturmaktadır. Bu derlemede tümör mikroçevrede yer alan birden fazla hücre tipi ve bu hücre tiplerinden salınan farklı sitokinlerin yanısıra hücreler arası karşılıklı etkileşimde yer alan ligand ve reseptörlerin hedeflenmesinin, tümör ilerlemesinde kilit rol oynayan yolları durdurabileceği ve bu şekilde hem angiogenезin hem de lenfanjiogenезin gelişimini engelleyerek ilgili tedavi yöntemlerine katkı sağlanabileceği düşünülmektedir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Anjiogenез, Kanser immünoterapi, Kanser terapisi, Metastaz, Tümör mikroçevresi

### ABSTRACT

Cancer cells need a heterogeneous tumor microenvironment for tumor progression and metastasis. Cancer cells are in mutual communication with the cellular and non-cellular components in the tumor microenvironment and this enables them to acquire features such as maintenance of the proliferative signals that facilitate metastasis, resistance to cell death, induction of angiogenesis, and escape from the destructive effect of immune cells. The cellular components consist of various cells such as cancer cells, cancer stem cells, healthy cells, fibroblasts, pericytes, adipocytes, lymphocytes, and dendritic cells, while the non-cellular components include cytokines, growth factors, DNAs, RNAs, and the extracellular matrix. At the same time, the hypoxic and inflammation environment in the tumor microenvironment reduces the effectiveness of immunotherapy and creates drug resistance. In this review, whether targeting multiple cell types in the tumor microenvironment and the various cytokines they release, as well as the ligands and receptors involved in intercellular interaction, can halt the pathways that play a key role in tumor progression and thus contribute to related treatment methods by preventing the development of both angiogenesis and lymphangiogenesis is considered.

**KEYWORDS:** Angiogenesis, Cancer immunotherapy, Cancer therapy, Metastasis, Tumor microenvironment

### ■ GİRİŞ

**M**etastaz, kanser hücrelerinin primer tümörden ayrılarak hayatta kalmasını, uzak bölgelere yerleşmesini ve proliferasyonunu gerektiren çok aşamalı bir süreçtir (40). Çevre ortamdaki çeşitli stromal hücreler, tümör bölge-

sine alınarak primer tümörün büyümesine katkı sağlarken aynı zamanda metastatik yayılımı da kolaylaştırmaktadır (14). Sağlıklı bir ortamda tümörögenез ve invazyona karşı korunmayı sağlayan mikroçevre, aksi bir durumda tümör gelişimine destekleyici etkide de olabilmektedir (36). Malignliğe geçişte tümör hücrelerine destek sağlayan tümör mikroçevresi (TME),

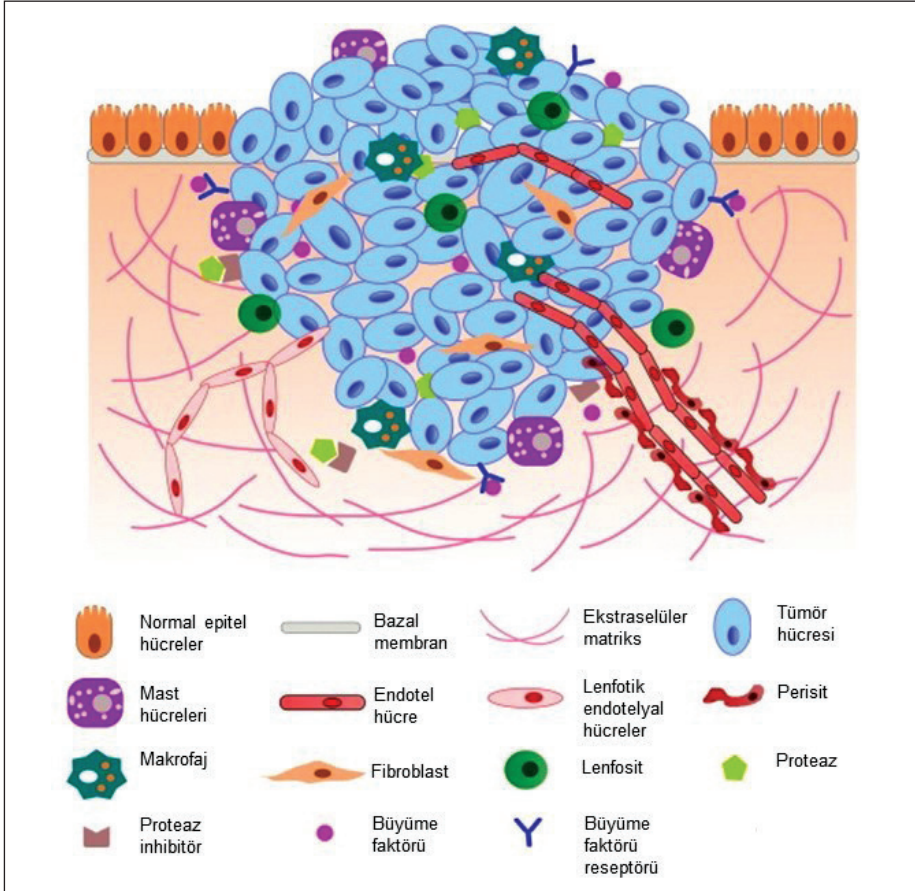
hüresel ve hüresel olmayan bileşenlerden oluşan oldukça heterojen bir ortamdır ve bu bileşenlerin çeşitliliğinin tümör genotipine ve/veya fenotipine bağlı olduğu bilinmektedir (Şekil 1). Hüresel bileşenler kanser hücreleri, sağlıklı hücreler, mezenkimal kök hücreleri, fibroblastlar, perisitler, adipositler, foliküler dendritik hücreler, kanserle ilişkili fibroblastlar, mezenkimal kök hücreleri, tümörle ilişkili makrofajlar veya tip 2 makrofajlar (M2), düzenleyici T hücreleri, dendritik hücreler ve tümör infiltrate eden hücrelerden meydana gelmektedir. Hüresel olmayan bileşenler ise sitokinler, büyüme faktörleri, DNA ve küçük RNA'lar gibi çözünebilir faktörler ve ekstraselüler matriksten (ECM) oluşmaktadır (4,7).

### ■ TME'NİN HÜCRESEL OLMAYAN BİLEŞENLERİ

TME'de salgılanan hüresel olmayan bileşenler tümör fenotipini ve ilaç tepkilerini şekillendirmede büyük öneme sahiptir. Son zamanlarda TME'nin hüresel olmayan bileşenlerinin potansiyel terapötik hedef ve biyomarker araçlar olarak kullanımı için çalışmalar yapılmaktadır. Hüresel olmayan bileşenler ile hüresel etkileşimler, tümör metastazının yönlendirilmesinde kilit rol oynamaktadırlar. Tümör-stromal hücre etkileşimi tümör büyümesini ve angiogenezi kolaylaştıran kemokinlerin, büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve matriks metalloproteazlarının (MMP) üretimini artırmaktadır (23). Kanser hücreleri invazyon yapabilmek için fibronektin ve laminin gibi birçok protein içeren bazal membran (BM) ve ECM kollojenini matriks metal-

loproteinaz (MMP) adı verilen proteolitik enzimler aracılığıyla degregasyona uğratmaktadır. MMP'ler temel olarak matriksin degregasyon sürecinde, hüresel göçün teşvik edilmesinde, büyüme faktörlerinin/sitokinlerin düzenlenmesinde, apoptoz ve neovaskülarizasyonda işlev görmektedir (3).

Hüresel olmayan TME'deki interlökinler, tümör nekroz faktör ailesi, interferonlar ve transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) protein ailesi gibi farklı işlevlere sahip sitokinler büyümeyi destekleyen bir faktör olarak tümör hücrelerine doğrudan etki ederek veya dolaylı olarak inflamatuvar hücre tiplerini uyararak tümör oluşumunu etkileyebilmektedir (23). Kapsamlı araştırmalar kanser ve tümör infiltrate hücrelerden salınan IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi çeşitli sitokinlerin, TME'nin gelişmesi için invazyon, proliferasyon ve epitel-mezenkimal geçiş (EMT) oluşumuna destek sağladığını göstermektedir (34). EMT, E-kaderinin azalması sonucunda epitel hücrelerin özelliklerini kaybederek mezenkimal özellikler kazandığı hüresel bir süreç olarak bilinmektedir. Kanserde EMT tümör başlangıcı, invazyon, metastaz ve tedaviye direnç dahil olmak üzere çeşitli tümör fonksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (22). Baş-boyun skuamöz kanserlerinde kanserle ilişkili fibroblastlardan (CAF) salınan IL-33, EMT aracılığıyla hüresel göç ve invazyona neden olmaktadır. Bunun yanısıra IL-33, TME'de IL-4/5/6/10/13 sitokinlerini üreten Th2 hücrelerini güçlü bir şekilde indüklerken, Th1 hücrelerinin IL-12 ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinleri üretmesini basımlamaktadır (31). İnflamasyon oluşumundan sorumlu IL-23



Şekil 1: TME'nin hüresel ve hüresel olmayan elemanları (39).

ise immün sistem ve immün sisteme karşı verilen yanıtların baskılanmasından sorumlu TGF- $\beta$  salınmasına neden olmaktadır. Ek olarak IL-10 ve IL-23, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin tümör dokularına nüfuz etmesini azaltarak immün sistemin baskılanmasını teşvik etmede de rol oynamaktadırlar. Ayrıca meme kanseri TME'sindeki IL-4'ün blokajı kanser hücrelerinin büyümesini, hayatta kalmasını ve MAPK sinyal yolağının aracılık ettiği metastaz sinyallerini azaltmaktadır (23). Meme tümör hücrelerinde TGF- $\beta$  sinyalleşmesi SMAD yolağından bağımsız MMP ekspresyonunun artmasıyla anjiogenez ve invazyonu teşvik ederek tümör gelişimini sağlamaktadır. TGF- $\beta$  sinyalinin fare ve insan endotel hücrelerinde AKT yolağını miR-29a ekspresyonunu artırarak tetiklediği ve bunun sonucunda da tümör olmayan modellerde anjiogenez neden olduğu bilinmektedir (39).

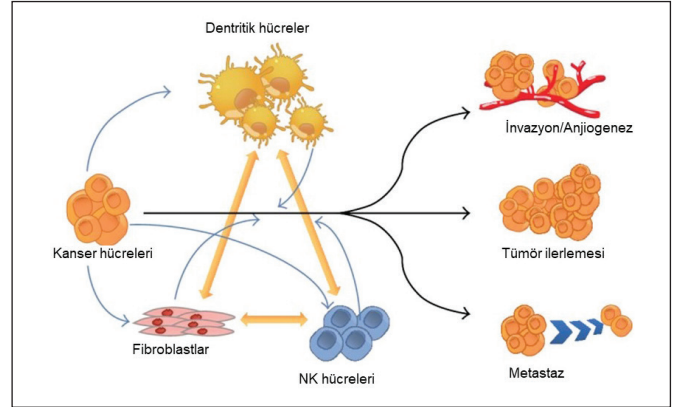
ECM, hücreler için gerekli fiziksel yapı iskelesi sağlamanın yanı sıra doku morfogenezini, farklılaşması ve homeostaz için büyük öneme sahiptir. Temelde su, protein ve polisakaritlerden oluşmasına rağmen her doku, çeşitli hücreler arasında (epitelial, fibroblast, adipositler) arasında dinamik ve karşılıklı, biyokimyasal ve biyofiziksel bir etkileşim yoluyla doku gelişimi sırasında üretilen ECM'ye sahiptir (9). Embriyonik gelişim ve organ homeostazı kontrol mekanizmaları tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilen ECM'nin kontrol mekanizmalarında gerçekleşecek mutasyonlar, ECM organizasyonunu ve kontrol mekanizmasını bozarak kanserleşmeye neden olabilmektedir (19). Kanser hücreleri çevre dokulardan geçerek bazal membrana nüfuz etme yeteneğine sahiptir. ECM'nin yoğun ve yüksek oranda çapraz bağlı zarı, epitel hücrelerini çevreleyen bağ dokusuna destek sağlarken aynı zamanda epitel hücre göçüne önemli bir bariyer görevi görmektedir. Kanser hücreleri, ECM'nin en önemli bileşeni olan ve matrisin birincil fonksiyonel özelliklerini belirleyen kollojen bariyerini aşmak için mekanik kuvvet uygulamaktadır. Epitel kanser hücrelerinin çoğalması, bazal membran boyunca mekanik stresi artırır ve zarda yırtılmaya neden olarak hücrelerin mikroçevreden kaçmasına izin vermektedir. Kollojendeki bu tür bozulmaların veya birikmelerin söz konusu olması durumunda ECM'nin homeostazında değişimler gerçekleşmektedir. Matris proteinlerinin artan birikimi hücre adezyonu ve hücre polaritesine müdahale etmenin yanısıra büyüme faktörü sinyalleşmesini de güçlendirerek tümör ilerlemesini desteklemektedir (35).

## ■ TME'NİN HÜCRESEL BİLEŞENLERİ

TME'nin hücreler bileşenleri fibroblastlar, perisitler, adipositler, mezenkimal stromal hücreler ve lenfatik vasküler ağlar gibi stromal hücrelerden, T lenfositleri, B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler (NK), dendritik hücreler (DC) ve tümörle ilişkili makrofajlar (TAM) gibi bağışıklık hücrelerinden meydana gelmektedir (Şekil 2) (4,27).

### T Lenfositleri

TME içerisinde tümör bölgesine infiltre olan birçok farklı T hücre popülasyonu bulunmaktadır. Bunlardan iyi bir prognoz ile ilişkili tümör hücrelerini öldürebilen sitotoksik CD8+ bellek T hücreleri, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmak için birincil hedefi olarak bilinmektedir. Ayrıca IL-2 ve IFN- $\gamma$  ile



**Şekil 2:** TME'deki hücre-hücre etkileşimlerinin kanser hücreleri ilerlemesine, invazyonuna ve metastazına katkıda bulunması (34).

karakterize olan CD4+ T hücreleri tarafından CD8+ T hücrelerinin desteklendiği bilinmektedir. Ürettikleri ve salgıladıkları sitokinlere göre alt gruplara ayrılan T yardımcı hücrelerden IL-4, IL-5 ve IL-13 üreten TH2 hücreleri, IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 üreten TH17 hücreleri ve transkripsiyon faktörü FOXP3 ve CD25 yüzey ekspresyonu ile karakterize edilen T düzenleyici hücrelerinin (Treg) genellikle tümör büyümesine katkı sağladıkları düşünülmektedir. İndüklenen Treg hücreleri IL-10 üretimiyle immünsüpresör bir fonksiyon sergileyerek TGF- $\beta$  ve sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) aracılığıyla tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını ve temizlenmesini engellemektedir. Ayrıca TGF- $\beta$ , IL-35 ve Galektin-1'in üretilmesi T efektör hücrelerin farklılaşmasını, proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe ederek T efektör hücrelerinin sitokin üretimini baskılamaktadır. Treg hücrelerinden salgılanan granzim A/granzim B ise dendritik hücrelerde ve T efektör hücrelerinde hem perforine bağlı hem de bağımsız bir şekilde apoptoza neden olmaktadır. TME'de yüksek sayıda bulunan Treg hücreleri immüno-supresif özelliklerinden dolayı birçok kanser türünde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [4, <https://www.rndsystems.com/product-highlights/tumor-microenvironment-immunosuppressive-cells>, Erişim tarihi:13.08.2020].

TME'de PD-L1 gibi birçok immüno-supresif bileşen tespit edilmiştir. Tümör içerisinde kanserle ilişkili fibroblastlar (CAF'lar), tümör ilişkili makrofajlar (TAM'lar), miyeloid türetilmiş baskılayıcı hücreler (MDSC'ler) dahil olmak üzere çeşitli tipte stromal hücreler sitotoksik T lenfositlerinin (CTL) fonksiyonunu baskılamak ve canlılığını azaltmak için tümör hücreleri ile iş birliği yapmaktadır. Bu hücreler tarafından salınan büyüme faktörleri (VEGF), sitokinler (TGF- $\beta$ ) ve metabolik enzimler tümör infiltre CTL'lerin yayılmasını engelleyerek sitotoksitelerine zarar vermektedir (18).

### B Lenfositleri

B lenfositlerinin antikor üretimi aracılığıyla inflamasyon ve immün cevapları pozitif olarak modüle ettiği, antijen sunumu ile T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu teşvik ettiği bilinmektedir. Ancak B lenfositlerinin alt kümesinden olan B10 veya B regülatör hücreleri (Breg'ler) IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinleri salgılayarak ve PD-L1 gibi inhibitör molekülleri

ekspresyona ederek tümöre karşı oluşturulan otoimmün yanıtları baskılamak suretiyle immüno-supresör özellik göstermektedir (28). Neoplastik bozukluklarda Breg hücreleri TME'den gelen sinyallere yanıt olarak üretilmektedir. Treg hücreleri, MDSC'ler, tümör ilişkili makrofajlar (TAM'lar), CD4+ ve CD8+ T lenfositleri, NK hücreleri gibi hücrelerle ve direkt tümör hücresiyle etkileşim kuran Breg hücrelerinin tümör büyümesini teşvik ettiği bilinmektedir (29).

Sangeeta ve ark.nın farelerde görülen melanom, lenfoma ve kolon adenokarsinomu üzerine yaptıkları çalışmalar sonucunda, IgM -/- B hücrelerinden yoksun fareler ile yabancı tip fareler kıyaslanmış ve TME'de bulunan B hücrelerinin anti tümör bağışıklığı baskıladığı tespit edilmiştir. Ayrıca B hücrelerinden yoksun farelerde B16 melanomunun büyüme hızının yabancı tipteki farelere göre daha yavaş gerçekleştiği, B hücrelerinden yoksun farelerdeki tümörlerde T hücre infiltrasyonunda artış, daha yüksek seviyede TH1 sitokin yanıtı ve MC38 kolon karsinomunda yüksek seviyede anti-tümör CTL yanıtı gözlenmiştir (30).

### Tümörle İlişkili Makrofajlar (TAM)

Tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'lar) TME'nin temel bileşeni olup genellikle tümör ilerlemesini, anjiyogenezi, kanser kök hücrelerinin korunmasını ve metastatik süreçleri destekleyerek tümörlerin biyolojik tedavilere, kemoterapilere ve radyoterapilere karşı direncine katkıda bulunurlar. IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi immün inhibitör sitokin üretme eğilimindeki TAM'ların genel popülasyonu M2 makrofajlarıken, IL-6, IL-12 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflatuar sitokin üreten immün kontrol noktası inhibitörlerinin antitümör etkinliğini artırmak için M1 tipi yardımcı makrofajlara yeniden programlanabilmektedirler. İnhibitör reseptörlerinin ekspresyonunun (PD-L1 veya B7-H4) artmasını sağlayan makrofajlar sitokin (IL-10, TGF-beta), kemokin ve enzimlerin (arjinaz-1, indüklenen nitrik oksit sentaz gibi) salınımıyla Treg hücrelerinin çoğalmasını tetiklemektedir ve T efektör hücreleri inhibe ederek immüno-supresif ortamın korunmasına da katkıda bulunmaktadır (1,10,17,34). Ayrıca TAM'lar tarafından üretilen VEGF ve CCL8'in anjiyogenez ve tümör ilerlemesini desteklediği de bilinmektedir (<https://www.rndsystems.com/product-highlights/tumor-microenvironment-immunosuppressive-cells>, Erişim tarihi:13.08.2020).

Liu ve ark., yapılan çalışmalarda Wnt ailesinin bir üyesi olan Wnt5a'nın meme kanseri TME'de özellikle TAM'larda yüksek seviyede ekspresyona olması üzerine, tümör gelişimini desteklemek için TAM'ların yeniden programlanarak M2 polarizasyonuna neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Bunun üzerine kolon kanseri hücre hattında yaptıkları çalışmalarda Wnt5a'nın IL-10 yoluyla M2 polarizasyonunu etkileyen önemli bir faktör olduğunu ve Wnt5a ile indüklenen M2 makrofajları ile birlikte hücrelerin invazyon yeteneğinin de arttığını gözlemlemişlerdir (17).

### Miyeloid Türevli Baskılayıcı Hücreler (MDSC)

Kemik iliğinden köken alan ve heterojen hücrelerin bir popülasyonu olan MDSC'lerin immün hücre yanıtları üzerinde önemli bir inhibitör etkisi bulunmaktadır. Çalışmalar MDSC'lerin tümör gelişimi, metastaz ve terapötik dirençte (kemorezistans, radyorezistans ve immüno-rezistans dahil)

önemli bir rol oynayarak immüno-supresif TME oluşturmanın bir parçası olduğunu göstermiştir. Ayrıca MDSC'lerin efektör T hücre aracılı sitotoksitasyonu baskılamak amacıyla yüksek seviyede arjinaz 1 (ARG1), iNOS, TGF $\beta$ , IL-10, COX2 gibi immüno-supresif molekülleri üretebildikleri bilinmektedir (12).

Peng ve ark.nın yaptığı çalışmalar sonucunda MDSC'nin meme kanseriyle bağlantılı olduğu ve tümör bağlantılı MDSC'lerin yüksek seviyede IL-6 ve nitrik oksit (NO) ekspresyona ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca MDSC'nin STAT3'ün IL-6'ya bağlı fosforilasyonunu tetiklediği ve nitrik oksit (NO) yoluyla NOTCH'i aktive ederek uzun süreli STAT3 aktivasyonu ile kanser kök hücrelerinin uyarılmasına neden olduğu görülmüştür (24).

### Kanserle İlişkili Fibroblastlar (CAF)

Çeşitli malignitelere başlıca stromal bileşenlerden olan ve bazı tümörlerde malign hücrelerden bile fazla olan CAF'lar, normal fibroblastlara kıyasla kanser hücrelerinin tümör oluşumunu, anjiyogenezi ve metastatik yayılmasını artırma yetenekleri ile kanser ilerlemesi ve metastazına destek sağlamaktadır. CAF'lar normal fibroblastlarda tespit edilmeyen fibroblast aktivasyon proteini  $\alpha$  (FAP $\alpha$ ) adı verilen zara bağlı serin proteaz ekspresyona etmektedir. FAP $\alpha$  ekspresyonu kolon, yumurtalık, pankreas ve hepatosellüler karsinom dahil olmak üzere birçok kanser tipinde genel olarak kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş ve tümör hedefli terapiler için oldukça ilgi çekmektedir. Kanser hücresinin invazyonunu artırarak, ekstraselüler matriksi (ECM'yi) yeniden modelleyerek ve inflamatuvar çevreye aracılık ederek kanser gelişimini ve ilerlemede CAF'ların rol oynadığı bilinmektedir (11,21,32).

Zhang ve ark.nın TME'de yer alan CAF'ların CD8+ T hücrelerinin işlevini ve infiltrasyonunu etkileyip etkilemediği araştırmak için yaptıkları çalışmaların sonucunda CAF'larda yüksek seviyede presenilin 1 (PS1) ekspresyonunun immüno-supresör olarak TME'de CD8+ T hücrelerinin düşük sayıda olmasıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca PS1'in siRNA aracılığıyla susturulmasıyla tümörlü dokularda yüksek seviyede bulunan, tümörün büyümesine ve invazyonunun artmasına katkı sağlayan IL-1 $\beta$  ekspresyonunu azalttığını da gözlemlenmiştir (41).

### Dentritik Hücreler (DC)

Dentritik hücreler (DC) tümör hücreleri de dahil olmak üzere birçok antijeni yakalayıp işleyen ve antijen spesifik naif T hücrelerine sunarak T hücre yanıtını başlatan hem doğuştan gelen bağışıklıkta hem de edinsel bağışıklıkta rol oynayan en güçlü antijen sunucu hücrelerdendir (antijen presenting cells: APC). Proinflatuar sitokin üretmeyen ancak göç etme yeteneğine sahip olgunlaşmamış veya yarı olgunlaşmış DC'ler lenfoid olmayan dokularda ve organlarda bulunabilirken, anti-jenle aktifleşmiş DC'ler T hücreleriyle etkileşim kurarak immün cevabı indüklemek için lenfoid dokulara göç etmektedir. Bunun yanı sıra DH'lerin aktivasyonu ve olgunlaşması bölgesel mikro çevreye bağlıdır ve özel faktörler tarafından bloke edilerek veya alt gruplara farklılaşması tetiklenerek immüno-supresif etki gösterebilmektedir (20,36).

### Tümörle İlişkili Nötrofiller (TAN)

Doğuştan gelen bağışıklığın önemli bir elemanı olan nötrofiller, tümör hücrelerinin ortadan kaldırılması için güçlü immün



düzenleyici sitokin salınımı yapmaktadır. Tümörle ilişkili nötrofiller ise TME'ye bağlı olarak pro veya anti tümörojenik olarak işlev görebilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda G-CSF/IL-6 gibi inflamatuvar faktörler tümör gelişimini arttıran nötrofilleri indüklerken, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinler nötrofillerin tümör gelişimini destekleyici etkilerini tersine çevirmiştir. Sun ve arkadaşlarının TME'de bulunan nötrofiller ile NK hücreleri arasındaki ilişkiyi anlamak için yaptıkları çalışmaya göre, tümör kaynaklı G-CSF'nin nötrofillerde STAT3 yolu aracılığıyla PD-L1 ekspresyonunu indüklediği ve tümörle ilişkili nötrofillerin NK hücrelerinin sitotoksik etkisini PD-L1/PD-1 etkileşimi yoluyla baskıladığı tespit edilmiştir (33).

### Perisitler

Perisitler kılcal damarların duvarları boyunca aralıklarla bulunan hücrelerdir. Merkezi sinir sisteminde (CNS) kan damarı oluşumu, kan-beyin bariyerinin korunması, bağışıklık hücrelerinin merkezi sinir sistemine girişinin düzenlenmesi ve beyin kan akışının kontrolü için oldukça önemlidirler (2). İmmünoşüpresif özellikte olan ve TME'nin bir bileşeni olan perisitler anjiyogenezin artması, tümör büyümesi ve metastaz gibi bazı kanser özelliklerine aktif olarak katkıda bulunabilmektedirler (26).

### Adipositler

Adipositler özellikle meme kanserinin mikroçevresini oluşturan birincil hücresel bileşendir. Yapılan çalışmalar normal adipositlerin tümör hücreleri tarafından kanserle ilişkili adipositlere dönüştüğünü ve adipositler ile tümör hücrelerinin karşılıklı etkileşim yoluyla tümör ilerlemesine neden olduğunu göstermektedir. Kanserle ilişkili adipositler normal adipositlere göre fibroblast benzeri fenotipe, küçük boyuta, küçük ve dağınık lipit damlacıklara, kollojen VI'nin aşırı ekspresyonuna ve adiponektinin düşük ekspresyonuna sahiptir. Tümörlerin, adipositlerdeki metabolik sinerjinin yeniden programlanmasını indüklediği ve meme kanseri ile kanserle ilişkili adipositler arasındaki etkileşimler yoluyla proliferasyonu desteklemek için hücre içi metabolik süreçlere adapte olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca olgun adipositlerde PD-L1'in yüksek seviyedeki ekspresyonunun, CD8 + T hücreleri üzerinde immünoşüpresif etkiye sebep olduğu da tespit edilmiştir (37,38).

### Lenfatik Endotelial Hücreler (LEC)

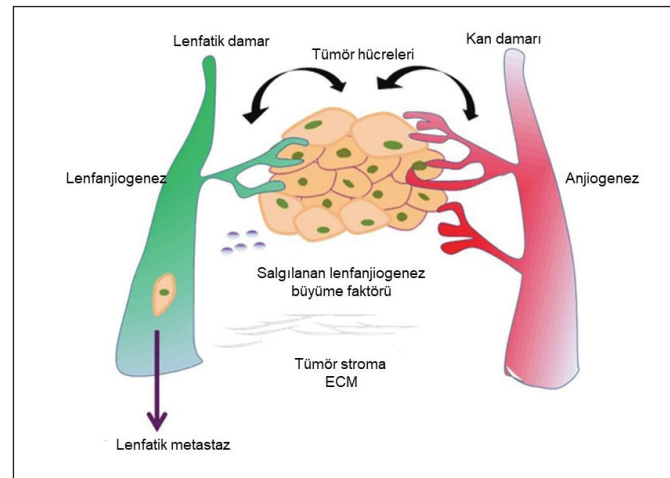
TME'deki lenfatik endotelial hücreler (LEC) ve bu hücreler tarafından oluşturulan lenfatik damarlar, mikroçevrede yer alan tümör hücrelerinin yanıtını manipüle ederek tümör büyümesinde ve metastazında önemli bir rol oynamaktadır. Kanser hücrelerinin lenfatik damarlar yoluyla yayılmasına LEC'ler ve kanser hücreleri arasındaki karşılıklı etkileşimler neden olmaktadır. Bu karşılıklı etkileşim LEC'lerden salınan çok sayıda faktörler ve kanser hücrelerine karşılık gelen reseptör sinyal yolları ile elde edilmektedir (Şekil 3). Son yıllarda yapılan çalışmalar, kanser hücrelerinde VEGF-C ve VEGF-D'nin aşırı ekspresyonunun tümörle ilişkili lenfatik damar büyümesi ve lenf nodu metastaz insidansını önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Ayrıca pro-lenfanjiogenik ve anti-lenfanjiogenik sinyal arasındaki dengenin değişimi de lenfanjiogenezin neden olabileceğidir. Bundan dolayı LEC'lerden salgılanan faktörlerle kanser hücrelerine karşılık

gelen sinyal yolları arasındaki iletişimin anlaşılması kanser metastazını yenmek için farklı stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (6,15,16).

### ■ TME'Yİ HEDEFLEME

TME, tümör hücrelerinin immün hücreler tarafından yok edilmesini önlemek için immünoşüpresif özellikte olmasının yanı sıra hızlı tümör büyümesi ve ilerlemesine uyum sağlamak, kemoterapi gibi herhangi bir stres durumuna karşı koymak için dinamik olarak uyarlanabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı TME'yi hedeflemenin kanser tedavisi için etkili bir yol olacağı düşünülmektedir. Küçük moleküller ( $\leq 500$  Da) tümör hücrelerine yerleşerek TME'ye kolayca ulaşabildiklerinden dolayı, özellikle TME'yi hedefleyen küçük moleküllü inhibitörlerin geliştirilmesi çeşitli kanserlerin ilerlemesini durdurmak için oldukça önem arz etmektedir (42).

Bir tümörün belirli bir boyutta büyümesi için, oksijen ve besin sağlamak üzere kendi kan kaynağını tedarik etmesi gerekmektedir. Tümör vaskülatörü anjiogenez ve vaskülojenez adı verilen iki farklı biyolojik süreçle meydana gelmektedir. Anjiogenez önceden var olan damarlardan yeni damar oluşumu anlamına gelirken, vaskülojenez dolaşımdaki endotelial progenitör hücrelerin görevlendirilmesiyle yeni kan damarlarının oluşumuna denilmektedir. Anjiogenez ve vaskülojenez kanser tedavilerinde önemli bir hedef olarak çalışılmaktadır ve anjiogenik büyüme faktörlerine (VEGF/VEGF-A, PDGF, FGF ve EGF gibi) veya reseptörlerine karşı çok sayıda antianjiogenik ve antivaskülojenik ajan geliştirilmiştir (5,8,13). Tümör gelişimi ve ilerlemesi sırasında, kanser ve stromal hücreler genellikle besinlere ve oksijene sınırlı erişime sahiptir. Çoğu tümör, anormal damarlanma ve zayıf kan kaynağı nedeniyle kalıcı veya geçici olarak hipoksiye maruz kalan bölgeler içermektedir. Hipoksik bir ortamın oluşturulması için gerekli ve ana faktör olan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1'in (HIF-1) aktivasyonu, ileri seviye kanserlerin ortak özelliği olarak bilinmektedir. Anjiogenez sürecinin düzenlenmesinde ana sinyallerden biri olarak bilinen HIF-1, anjiogenezin aktivasyonundan sorumlu genlerin transkripsiyonunu indüklemeye yeteneğine sahiptir.



Şekil 3: Tümör lenfanjiogenez ve metastazında yer alan süreç (16).

Ayrıca HIF-1, T hücresi immün kontrol noktalarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Kansere hücrelerinde, makrofajlarda, dentritik hücreler ve MDSC'lerde HIF-1α doğrudan PD-L1 ekspresyonunu indüklemektedir. Hücre yüzeyinde ifade edilen PD-L1, T hücre yüzeyindeki PD-1 reseptörüne bağlanarak T hücre proliferasyonunu zayıflatmaktadır. Bundan dolayı bu mekanizma anti-PD-L1 antikolarının ve PD-L1/PD-1 etkileşim inhibitörlerinin geliştirilmesi gibi farklı farmasötik yaklaşımlar için önemli bir hedef olarak düşünülmektedir (5,25).

## ■ SONUÇ

Bu derlemede spesifik modifikasyonlara maruz kalan dinamik bir sistem olan TME'nin hücrel ve hücrel olmayan bileşenlerine, hücre tiplerinden salınan sitokinlerin yanısıra karşılıklı etkileşimde yer alan ligand ve reseptörlerin hedeflenmesine değinilmektedir.

Sonuç olarak ilaç direncine ve tümör ilerlemesine karşı TME'de yer alan hücrel ve/veya hücrel olmayan bileşenler ile TME'nin mekanizmasının anlaşılması ve tümör ilerlemesinde kilit rol oynayan yolların hedeflenerek hem angiogenez hem de lenfanjiogenezin gelişimini engelleyecek çalışmaların yapılmasının önümüzdeki yıllarda antikanser tedavi yöntemlerine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

## ■ KAYNAKLAR

- Alaluf E, Vokaer B, Detavernier A, Azouz A, Splittgerber M, Carrette A, Boon L, Libert F, Soares M, Le Moine A, Goriely S: Heme oxygenase-1 orchestrates the immunosuppressive program of tumor-associated macrophages. *JCI Insight* 5(11):1-16, 2020
- Atwell D, Mishra A, Hall CN, O'Farrell FM, Dalkara T: What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab* 36(2):451-455, 2016
- Azevedo Martins JM, Rabelo-Santos SH, do Amaral Westin MC, Zeferino LC: Tumoral and stromal expression of MMP-2, MMP-9, MMP-14, TIMP-1, TIMP-2, and VEGF-A in cervical cancer patient survival: A competing risk analysis. *BMC Cancer* 20(1):660, 2020
- Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T: The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci* 125(23):5591-5596, 2012
- Belli C, Trapani D, Viale G, D'Amico P, Duso BA, Della Vigna P, Orsi F, Curigliano G: Targeting the microenvironment in solid tumors. *Cancer Treat Rev* 65:22-32, 2018
- Christiansen A, Detmar M: Lymphangiogenesis and cancer. *Genes and Cancer* 2(12):1146-1158, 2011
- El-Daly SM, Bayraktar R, Anfossi S, Calin GA: The interplay between MicroRNAs and the components of the tumor microenvironment in B-cell malignancies. *Int J Mol Sci* 21(9):3387, 2020
- Fang H, DeClerck YA: Targeting the tumor microenvironment: From understanding pathways to effective clinical trials. *Cancer Res* 73(16):4965-4977, 2013
- Frantz C, Stewart KM, Weaver VM: The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci* 123(24):4195-4200, 2010
- Giannone G, Ghisoni E, Genta S, Scotto G, Tuninetti V, Turinetti M, Valabrega G: Immuno-metabolism and microenvironment in cancer: Key players for immunotherapy. *Int J Mol Sci* 21(12):4414, 2020
- Huelsken J, Hanahan D: A subset of cancer-associated fibroblasts determines therapy resistance. *Cell* 172(4):643-644, 2018
- Jin S, Yang Z, Hao X, Tang W, Ma W, Zong H: Roles of HMGB1 in regulating myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Biomark Res* 8(1):1-8, 2020
- Joyce JA: Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 7(6):513-520, 2005
- Joyce JA, Pollard JW: Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 9(4):239-252, 2009
- Kim KS, Park JI, Oh N, Cho HJ, Park JH, Park KS: ELK3 expressed in lymphatic endothelial cells promotes breast cancer progression and metastasis through exosomal miRNAs. *Sci Rep* 9(1):8418, 2019
- Langheinrich MC, Schellerer V, Perrakis A, Lohmüller C, Schildberg C, Naschberger E, Stürzl M, Hohenberger W, Croner RS: Molecular mechanisms of lymphatic metastasis in solid tumors of the gastrointestinal tract. *Int J Clin Exp Pathol* 5(7):614-623, 2012
- Liu Q, Yang C, Wang S, Shi D, Wei C, Song J, Lin X, Dou R, Bai J, Xiang Z, Huang S, Liu K, Xiong B: Wnt5a-induced M2 polarization of tumor-associated macrophages via IL-10 promotes colorectal cancer progression. *Cell Commun Signal* 18(1):1-19, 2020
- Long H: Xiang T, Luo J, Li F, Lin R, Liu S, Jiang S, Hu C, Chen G, Wong E, Wan Y, Li QJ, Zhu B: The tumor microenvironment disarms CD8 + T lymphocyte function via a miR-26a-EZH2 axis. *Oncoimmunology* 5(12):e1245267, 2016
- Lu P, Weaver VM, Werb Z: The extracellular matrix: A dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol* 196(4):395-406, 2012
- Ma Y, Shurin GV, Peiyuan Z, MR: Shurin, "Dendritic cells in the cancer microenvironment. *J Cancer* 4(1):36-44, 2013
- Naito Y, Yamamoto Y, Yashiro M, Kiyono T, Yanagihara K, Hirakawa K, Ochiya T: Cancer cells with high-metastatic potential promote a glycolytic shift in activated fibroblasts. *PLoS One* 15(6):e0234613, 2020
- Pastushenko I, Blanpain C: EMT transition states during tumor progression and metastasis. *Trends Cell Biol* 29(3):212-226, 2019
- Patel H, Nilendu P, Jahagirdar D, Pal JK, Sharma NK: Modulating secreted components of tumor microenvironment: A masterstroke in tumor therapeutics. *Cancer Biol Ther* 19(1):3-12, 2018
- Peng D, Tanikawa T, Li W, Zhao L, Vatan L, Szeliga W, Wan S, Wei S, Wang Y, Liu Y, Staroslawska E, Szubstanski F, Rolinski J, Grywalska E, Stanisławek A, Polkowski W, Kurylcio A, Kleer C, Chang AE, Wicha M, Sabel M, Zou W, Kryczek I: Myeloid-derived suppressor cells endow stem-like qualities to breast cancer cells through IL6/STAT3 and NO/NOTCH cross-talk signaling. *Cancer Res* 76(11):3156-3165, 2016
- Petrova V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Melino G, Amelio I: The hypoxic tumour microenvironment. *Oncogenesis* 7(1):10, 2018

26. Ribeiro AL, Okamoto OK: Combined effects of pericytes in the tumor microenvironment. *Stem Cells Int* 2015: 868475, 2015
27. Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista P, Fernandes A: Targeting tumor microenvironment for cancer therapy. *Int J Mol Sci* 20(4):840, 2019
28. Sarvaria A, Madrigal JA, Saudemont A: B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity. *Cell Mol Immunol* 14(8):662-674, 2017
29. Schwartz M, Zhang Y, Rosenblatt JD: B cell regulation of the anti-tumor response and role in carcinogenesis. *J Immunother Cancer* 4(1):1-15, 2016
30. Shah S, Divekar AA, Hilchey SP, Cho HM, Newman CL, Shin SU, Nechustan H, Challita-Eid PM, Segal BM, Yi KH, Rosenblatt JD: Increased rejection of primary tumors in mice lacking B cells: Inhibition of anti-tumor CTL and TH1 cytokine responses by B cells. *Int J Cancer* 117(4):574-586, 2005
31. Shen JX, Liu J, Zhang GJ: Interleukin-33 in malignancies: Friends or foes? *Front Immunol* 9:3051, 2018
32. Sounni NE, Noel A: Targeting the tumor microenvironment for cancer therapy. *Clin Chem* 59(1):85-93, 2013
33. Sun R, Xiong Y, Liu H, Gao C, Su L, Weng J, Yuan X, Zhang D, Fenga J: Tumor-associated neutrophils suppress antitumor immunity of NK cells through the PD-L1/PD-1 axis. *Transl Oncol* 13(10):100825, 2020
34. Tsai MJ, Chang WA, Huang MS, Kuo PL: Tumor microenvironment: A new treatment target for cancer. *ISRN Biochem* 2014:1-8, 2014
35. Walker C, Mojares E, Del Río Hernández A: Role of extracellular matrix in development and cancer progression. *Int J Mol Sci* 19(10):3028, 2018
36. Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, Gong Z, Zhang S, Zhou J, Cao K, Li X, Xiong W, Li G, Zeng Z, Guo C: Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer* 8(5):761-773, 2017
37. Wu Q, Li B, Li Z, Li J, Sun S, Sun S: Cancer-associated adipocytes: Key players in breast cancer progression. *J Hematol Oncol* 12(1):1-15, 2019
38. Wu Q, Li B, Sun S, Sun S: Unraveling adipocytes and cancer links: Is there a role for senescence? *Front Cell Dev Biol* 8:1-7, 2020
39. Xu X, Farach-Carson MC, Jia X: Three-dimensional in vitro tumor models for cancer research and drug evaluation. *Biotechnol Adv* 32(7):1256-1268, 2014
40. Zhang H, Garcia-Santos G, Peinado H, Lyden DC: Microenvironmental regulation of metastasis by exosomes. *Emerg Concepts Tumor Exosome-Mediated Cell-Cell Commun* 9(4):181-201, 2013
41. Zhang H, Jiang R, Zhou J, Wang J, Xu Y, Zhang H, Gu Y, Fu F, Shen Y, Zhang G, Feng L, Zhang X, Chen Y, Shen F: CTL attenuation regulated by PS1 in cancer-associated fibroblast. *Front Immunol* 11:1-11, 2020
42. Zhong S, Jeong JH, Chen Z, Chen Z, Luo JL: Targeting tumor microenvironment by small-molecule inhibitors. *Transl Oncol* 13(1):57-69, 2020