

TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR

Mehtap YAZICIOĞLU*, Özden VURAL**

ÖZET

Tümör nekroz faktör (TNF), başlıca monosit ve makrofajlar tarafından salgılanan, tümör regresyonu, septik şok ve kaşekside etkin rolü olan bir proteindir. TNF'nin immün sistemdeki görevlerinin yanında, vasküler endotelde meydana getirdiği değişiklikler, fibroblast proliferasyonunun uyarılması, osteoklast aktivasyonu gibi önemli etkileri bulunmaktadır.

TNF'nin malign hadiselerde tedavi edici olarak kullanımı için yüksek ateş, hipertansiyon, hiperkoagülabilité gibi bazı kez tehlikeli olabilecek yan etkilerini azaltarak modifiye edilmesine çalışılmaktadır.

SUMMARY

TUMOUR NECROSIS FACTOR

Tumour necrosis factor (TNF) which is secreted primarily by monocytes and macrophages, is a protein that plays an active role in tumour regression, septic shock and cachexia. Besides its function on immune system, TNF has important effects on osteoclast activation, stimulation of fibroblast proliferation, changes of vascular endothelium.

There are many studies about TNF, including modifying and decreasing the side effects of TNF like high fever, hypotension and hypercoagulability, which sometimes can be dangerous. Thus we can use TNF in malignancies as a curative agent.

GİRİŞ

Tümör nekroz faktör, tümör regresyonu, septik şok ve kaşekside etkin rol oynayan bir sitotoksindir (1). İnfeksiyöz ve malign invaziv hastalıklarda sıklıkla metabolik bozukluklar görülmekte, glukoz, protein lipid metabolizmasında anormallikler gözlenmektedir. Son çalışmalar bu hastalıklarda görülen metabolik bozuklukların, immün sistemle yakın ilişki-

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne.

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne.

sini ortaya çıkarmıştır. Retiküloendotelyal sistem ve lenfositler uyarıldıklarında konağın metabolizmasını değiştirebilen çeşitli sitokinler salgırlar. Uyarılar sonucu salgılanan ve konak metabolizmasında bozukluklara neden olan bu sitokinler, interlökin-1 (IL-1), lenfotoksin, gamma interferon (γ -IFN) ve tümör nekroz faktördür (2).

İltihabi cevabın akut fazında serumda ortaya çıkan bir protein olan TNF, bazı tümör hücreleri için sitotoksiktir ve tümör hücre nekrozuna neden olmaktadır. Bu fenomen, ilk kez geçen yüzyıl sonlarına doğru bazı hastalarda spontan tümör regresyonunun gözlenmesi ile tanımlandı. Birçok vakada ise bu regresyon bir infeksiyon hastalığının başlaması ile birlikte idi. Coley ilk kez Streptococcus ve Serratia'lardan elde ettiği bakteri toksinlerinin kanserli hastalara verildiğinde tümörde nekroz meydana geldiğini öne sürdü ve 1934 yılında kemoterapi ve radyoterapinin tedavi alanına girmesine kadar, bu şekilde hazırlanan Coley toksini sistemik kanser tedavisinde kullanıldı (1), sonraları Shear ve ark. hücre öldürülmesinden sorumlu esas faktörün endotoksin (bakteri hücre duvarının lipopolisakkarid komponenti) olduğunu tanımladılar. 1975'de Carswell ve ark. daha önce Bacillus Calmette-Guérin ile duyarlaştırılmış tümörlü hayvanlara endotoksin verdiklerinde tümörde nekroz meydana geldiğini gözleyip, tümörde nekroz meydana getiren bu faktöre TNF ismini verdiler. Başka araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda da benzer gözlemler elde edildi (2).

TNF'nin tümör nekrozuna ilaveten birçok biyolojik etkileri tanımlanmış olup, bu etkilerden önemlileri şunlardır: T-hücrelerinin aktivasyonu, nötrofillerin aktivasyonu, lipoprotein lipazın inhibisyonu, pirojenik etki, osteoklast aktivasyonu, endotel hücrelerde prokoagülan aktivitenin uyarılması, fibroblastlara mitojenik etki, interferon beta-2 (β_2 -IFN)'nin uyarılması, TNF sentezinin uyarılması, interlökin-1 (IL-1), prostoglandin- E_2 (PGE_2) ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)'ün salgılanmasının uyarılması, Candida'ların nötrofil aracılığı ile öldürülmesi ve Schistosoma'nın eozinofil aracılığı ile öldürülmesinin uyarılması, in vitro bazı virüslere karşı korunma, farelerde malarya parazitine karşı korunmadır (2, 3-17).

Biosentez ve yapısı

TNF, relatif molekül ağırlığı 17000 (17K) olan alt birimlerin dimerik, trimerik veya pentamerik şekilde dizilmesi ile oluşan bir polipeptid hormonudur. Bioaktivitesi 50°C'nin üzerindeki ısıya dayanıklı olduğu hal-

de, protein kaynatma ile irreversibl denatüre olmaktadır. Tavşan, fare ve insan orjinli TNF'nin esas yapısı tanımlanmıştır. İnsan proteini 73. pozisyonda histidin bulunan 157 aminoasitten oluşan bir proteindir (2).

Yapımı, Dağılımı ve Klirensi

TNF periferik kan mononükleer hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanır, dolaşıma geçerek spesifik reseptörlere bağlanarak etki göstereceği uzak bölgelere dağılır (2). Makrofajlar TNF'yi değişik ajanlara cevap olarak salgıladıkları halde, en etkili TNF salgılatıcı faktörün lipopolisakkarid komponenti (LPS) olduğu bilinmektedir. Her ikisinin de benzer yararlı ve zararlı etkileri vardır. Örnek olarak LPS, fareyi bakteriyel infeksiyona ve letal doz X-ışınlarına karşı korumakta TNF de aynı etkiyi gösterebilmektedir. Deneysel tümörler üzerindeki, tümör hemorajik nekrozu ve tümör regresyonu gibi etkileri de benzemektedir. TNF yüksek dozlarda LPS'nin etkisine benzer şok sendromuna neden olmaktadır. TNF ve LPS arasındaki sinerjistik etkileşimler de bilinmektedir (18).

Makrofajlardan salınan makrofaj sitotoksini (MCT) ve lenfositlerden salgılanan lenfotoksin (LT) de TNF aktivitesi olan diğer moleküllerdir. Lenfotoksin, 1970'li yıllarda, uyarılmış lenfositlerden salınan ve 16-48 saatte duyarlı hücreleri eriten bir protein olarak tanımlanmıştır. Molekül ağırlığı 15000-1.5x10⁶ arasındadır. 70000-90000 molekül ağırlıklı şekli α -LT olarak isimlendirilmiştir. Tabii öldürücü hücreler (NK hücreleri) de değişik tip LT salgılamaktadırlar. MCT ise makrofajlar ve makrofaj benzeri hücrelerden salgılanan 16-48 saatte etki gösteren ve transforme hücrelere primer, hücreden daha fazla etkisi olan bir proteindir (19). TNF'nin bağlandığı, plasma membran reseptörleri henüz tam izole edilmemiş olup, bağlanmayı uyaran sinyal bilinmemektedir (2).

TNF geni insanda 6. kromozom üzerinde lokalize olup, major histokompabilite kompleksine çok yakın bulunmaktadır. Lenfotoksini spesifiye eden genle sıkı bağlantılıdır ve lenfotoksin ve TNF genleri arasında benzerlik olması gen ekspresyonunun koordine kontrolünü düşündürmektedir (2).

Endotoksine artmış cevap ve endotoksine duyarlılığın artması hayvanlar BCG, *Cornybacterium parvum*, *Propionobacter acnes* veya retikuloendotelial hiperplaziyi uyaran diğer bakteriler ile infekte edildiğinde gözlenmektedir (priming fenomen). Bu fenomenin mekanizması tam bilinmemekle beraber, TNF oluşturan makrofajların sayısı ve bu hücre-

lerden TNF biosentezinin artması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (2).

Fizyopatolojik Etkileri

TNF, kronik invazif ve paraziter hastalıklarda görülen kaşeksinin oluşmasında etkin rol oynar. Rouzer ve ark. Trypanosoma ile çok düşük derecede infekte olan hayvanlarda kaşeksi meydana geldiğini gözlemlediler. Ağır derecedeki zayıflamaya rağmen hayvanlarda düşük lipoprotein lipaz aktivitesi ve lipide mi dikkat çekiyordu. Bu biyokimyasal anomaliden infeksiyona cevap olarak oluşan bir konak faktörü (TNF) sorumlu tutuldu. Sonraki çalışmalar TNF'nin makrofajlar tarafından LPS'e, mikrobial ve paraziter orijinli diğer maddelere cevap olarak oluştuğunu ve adipozitlerde lipoprotein lipaz aktivitesini tam olarak baskıladığını gösterdi (2).

TNF, gram negatif endotoksik şok patogenezinde, hatta endotokseminin ateş, metabolik asidoz, diare, hipotansiyon, kollaps, dissemine intravasküler koagülasyon gibi birçok etkilerinde sorumlu tutulmaktadır (2). TNF, şok gelişimi sırasında ekstravasküler sıvı göllenmesine de neden olur. İskelet kası transmembran potansiyel farkında azalma, hücre içi sodyum ve su tutulumu ile birlikte dir. Endotel hücrelerinde fibronektin ve hücreler arası adheransta azalma ve kapiller sızmaya yol açmaktadır. Bazı interlökinlerin salınımını uyarmakta, bunlar ise direkt olarak veya lenfotoksin, trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi diğer mediatörlerin salgılanmasını uyarak albumin veya plasma ekstravazasyonuna neden olabilmektedir (16).

TNF verilmesinden sonra katekolaminler, kortizol ve glukagon gibi stres hormonlarında görülen artış, endotoksemideki metabolik cevaplara benzemektedir. Dolaşımda bu hormon seviyelerindeki artışın, kardiyak output ve ortalama arter basıncındaki azalmanın başlamasından önce olması, dolaşımdaki TNF'nin bu cevapları uyardığını düşündürmektedir (16).

TNF güçlü bir pirojen olup, hipotalamik merkezlere direkt etki ile ve interlökin-1 biosentezinin uyararak ateşe neden olmaktadır (2). Stres hormonları cevabının merkez sinir sistemi veya periferik dokular aracılığı ile oluştuğu ileri çalışmaları gerektirmektedir (16).

TNF infüzyonu ile akciğer, böbrek ve sürrenal dahil birçok organda akut iltihabi cevap ve yaygın doku hasarı uyarılmaktadır. Histopatolojik

olarak akciğer interstisyumunda akut iltihap, intravasküler tromboz, hemorajik nekroz, adrenal medulla nekrozu, akut renal tübüler nekroz saptanmıştır (16).

TNF verilmesi ile nötrofillerin endotel yüzeyine agregasyonuna bağlı olarak lökopeni görülmekte (5), ayrıca yüzey prokoagülan aktivitesini artırarak ve trombomodulinin endotel yüzeyine ekspresyonunu inhibe ederek pıhtılaşmayı artırmaktadır (16-20). Histopatolojik incelemelerde kapiller tromboz ve hemorajik nekroz görülmesi, normal konak dokusu ve transplante tümörde iskemik hasar gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir (16, 21).

TNF bütün bunlardan ayrı olarak enerji depolarının harekete geçirilmesinde etkilidir (2). Kas glikojenolizi ve *in vitro* laktat salımını uyarır (16). Enerji transferi ve substrat kullanımındaki değişikliklerle sonlanan hücrel cevaplara neden olur (2).

Endotoksik şokta etkili olan LPS'ye karşı antikor verilmesinin gram negatif bakteriyemide koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir (22). TNF'nin septik şoktaki rolüne dayanarak, Weage ve ark. yaptıkları çalışmalarda meningokok septisemisinde kanda TNF olduğunu ve yüksek TNF değerlerinde prognozun kötü olduğunu saptadılar (23). Ancak bu bağlantılar TNF'nin septik şoktaki rolünü izah etmek için yeterli değildir, çünkü parazitler ve malign hastalıklarda yüksek kan TNF seviyelerine rağmen septik şok bulgusu görülmemektedir (18).

Yeni çalışmalar TNF'nin toksik etkilerinde prostaglandinlerin rolü olduğunu ve prostaglandin sentezini engelleyen indometazinin, hayvanları TNF'nin oluşturduğu şoka ve letaliye karşı koruduğunu göstermektedir (18). TNF'ye karşı doku cevabının interferon, interlökinler, prostaglandinler, lökotrienler, kompleman aktivasyon ürünleri ve diğer konak defans mekanizmalarının kompleks etkileşimi ile ilgili olduğu bildirilmektedir (21).

TNF'nin pikomolar seviyelerdeki salımı enerji metabolizmasındaki değişiklikleri uyararak, nötrofil, eozinofil ve makrofajları aktive ederek, parazit ve mantarların lökosit aracılığı ile öldürülmesini artırarak konak savunma mekanizmalarını hızlandırır (4, 12, 13, 16). Ancak TNF'nin retikuloendotelial sistemden nanomolar seviyelerde salımı letal endotokseminin bir çok zararlı sonucuna yol açabilmektedir (16).

Yeni çalışmalar sinovyal hücreler ve deride bulunan fibroblastlar tarafından artmış PGE ve kollagenaz yapımının, TNF tarafından uyarıldı-

ğını göstermektedir (2). Kemik rezorpsiyonu da osteoklast aktive edici etkisi ile uyarılmaktadır (8).

TNF ve lenfotoksin etkin olduğu hücrelerde ortak reseptörler taşırlar ve TNF'ye bağlanan etkilerin çoğu lenfotoksin tarafından da oluşturulabilmektedir (2).

TNF'nin buraya kadar tanımlanan fonksiyonlarından tamamen ayrı bir fonksiyon ise, normal gelişim parametreleri için gerekliliğidir. Bu nedenle infeksiyon durumlarındaki salgılanma riskine karşı kaşektin geni korunmaktadır. İleri çalışmalar bu fonksiyonlar üzerine ışık tutacaktır (2).

Tedavide kullanımı

Bakteriyel sepsisemilerde kullanılan glikokortikoid tedavi, kanda belirli bir TNF düzeyi elde edilmeden önce verildiğinde, şokun önlenmesinde daha başarılı olmaktadır. Bu durum glukokortikoid hormonların, TNF oluşumunu engelleyerek, TNF aracılığı ile meydana gelen şok gelişimini önlemesine bağlanmaktadır.

TNF endotoksik şokta ve tümör nekrozunda esas mediatördür, ancak toksik etkileri nedeniyle anti-neoplastik ajan olarak kullanılmamaktadır. TNF'nin ateş, hipotansiyon ve hiperkoagülabilitateye yol açmadan tümör lizisine yol açan bir mediatör oluşturmak üzere modifiye edilmesine çalışılmaktadır (2).

KAYNAKLAR

1. Kriegler M., Perez C., De Fay K., et al.: *A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: Ramifications for the complex physiology of TNF.* Cell 53: 45-53, 1988.
2. Beutler B., Cerami A.: *Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin.* Nature 320: 584-588, 1986.
3. Scheurich P., Thoma B., Ucer U., et al: *Immunoregulatory activity of recombinant human tumor necrosis factor (TNF)- α induction of TNF receptors of human T cells and TNF- α mediated enhancement of T cell responses.* J Immunol 138: 1786-1790, 1987.
4. Shalaby M.R., Aggarwal B.B., Rinderknecht E., et al. *Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon-gamma and tumor necrosis factor.* J Immunol 135: 2069-2073, 1985.

5. **Gamble J.R., Harlan J.M., Klebanoff S.J., et al.:** Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 8667-8671, 1985.
6. **Klebanoff S.J., Vades M.A., Harlan J.M., et al.:** Stimulation of neutrophils by tumor necrosis factor. *J Immunol* 136: 4220-4225, 1986.
7. **Mahony J.R., Beutler N., Le Tang W., et al.:** Lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 cells produce a mediator that inhibits lipoprotein lipase in 3T3-L1 cells. *J Immunol* 134: 1673-1675, 1985.
8. **Bertolini D.R., Nedwin G.E., Bringman T.S., et al.:** Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature* 319: 516-518, 1986.
9. **Kohase M., Henriksen-Destefano D., May L.T., et al.:** Induction of interferon by tumor necrosis factor: a homeostatic mechanism in the control of cell proliferation. *Cell* 45: 659-666, 1986.
10. **Ramilo P., Epstein L.B.:** Tumor necrosis factor as an immunomodulator and mediator of monocyte cytotoxicity induced by itself, interferon and interleukin-1. *Nature* 323: 86-89, 1986.
11. **Munker R., Gasson J., Ogawa M., et al.:** Recombinant human TNF induces production of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor. *Nature* 323: 79-82, 1986.
12. **Djeu J.Y., Blanchard D.K., Halkias D., et al.:** Growth inhibition of *Candida albicans* by human polymorphonuclear neutrophils. Activation by interferon gamma and tumor necrosis factor. *Immunol* 137: 2980-2984, 1986.
13. **Silberstein D.S., David J.R.:** Tumor necrosis factor enhances eosinophil toxicity to *Schistosoma mansoni* larvae. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83: 1055-1059, 1986.
14. **Mestan J., Diegel W., Mittnacht S., et al.:** Antiviral effects of recombinant tumor necrosis factor in vitro. *Nature* 323: 81/819, 1986.
15. **Pisa P., Gennene M., Söder O., et al.:** Serum tumor necrosis factor levels and disease dissemination in leprosy and leishmaniasis. *J Infect Dis* 161: 988-991, 1990.
16. **Tracey K.J., Lowry S.F., Fahey T.J., et al.:** Cachectin/tumor necrosis factor induces lethal shock and stress hormone responses in the dog. *Surg Gynecol Obstet* 150: 17-25, 1980.
17. **Malik S., Balkwill F.R.:** Tumour necrosis factor. *Br Med J* 296: 1214, 1988.
18. **Old L.J.:** Tumour necrosis factor. Another chapter in the long history of endotoxin. *Nature* 330: 602-603, 1987.
19. **Granger G.A., Ott S.L., Yamamoto R.S.:** Lymphotoxins, macrophage cytotoxins and tumor necrosis factors: An interrelated family of antitumor effector molecules. *J Clin Immunol* 5: 217-219, 1985.

20. **Saito H.:** *Normal hemostatic mechanisms.* In: Ratnoff OD, Forbes CD, eds. *Disorders of Hemostasis.* 2nd ed. WB Saunders Company, p-20, 1991.
21. **Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F., et al.:** *Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin.* *Science* 234: 470-471, 1986.
22. **Ziegler E.J., McCutchan A., Fierer J., et al.:** *Treatment of gram negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant Escherichia coli.* *N Eng J Med* 307: 1225-1230, 1982.
23. **Weage A., Halstensen A., Espevik T.:** *Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease.* *Lancet* ii: 355-357, 1987.