



Review Paper / Derleme Makalesi

MELANOMA CANCER

Kadriye KIZILBEY^{*1}, Zeynep MUSTAFAEVA AKDESTE²

¹*Yıldız Teknik Üniversitesi, Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yıldız-İSTANBUL*

²*Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya-Metalürji Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Esenler-İSTANBUL*

Received/Geliş: 24.05.2013 Revised/Düzeltilme: 05.07.2013 Accepted/Kabul: 13.08.2013

ABSTRACT

Melanoma is a type of skin cancer that begins in cells that produce the pigment on the surface of the skin. Melanocytes are settled cells on the skin's upper layer that give color to the skin. Cancer is limitless and dispersed growth of melanocytes cells that give color to skin. Time is needed for the growth of the cells, and they grow into the depths of the skin. Changed very nature melanocytes rapidly spread to other tissues by taking the place of normal tissues or disrupting the function of them. By reaching the blood and lymph vessels it can access to the body and become life-threatening illness. The diagnosis of melanoma is easy if it is still on skin surface. Early diagnosis of melanoma can be cured completely but it may become dangerous in spread out and advanced state.

Keywords: Melanoma, skin, cancer, mutation, tumor, synthetic vaccine.

MELANOMA KANSERİ

ÖZET

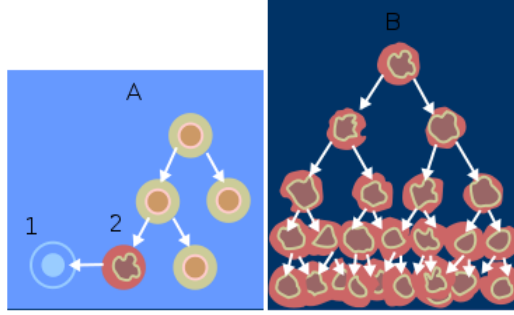
Melanoma cildin yüzeyinde derinin pigment üreten hücrelerinde başlayan bir kanser tipidir. Melanositler, derinin üst katmanına yerleşmiş, deriye rengini veren hücrelerdir. Kanser, deriye renk veren melanosit hücrelerinin sınırsız ve dağınık bir şekilde büyümesiyle ortaya çıkan bir durumdur. Hücrelerin büyümesi için zaman gerekir ve bunlar cildin derinliklerine doğru büyür. Tabiatları değişen melanositler normal dokuların yerini alarak veya fonksiyonunu bozarak hızla diğer dokulara yayılabilir. Kan ve lenf damarlarına ulaşarak vücuda yayılan hayatı tehdit eden hastalık haline gelebilirler. Hala cilt yüzeyinde ise melanoma kolay teşhis edilir. Melanoma erken teşhis edilirse tamamen iyileşebilirken, yayılmış ve ilerlemiş ise tehlike boyutlara ulaşabilir.

Anahtar Sözcükler: Melanoma, cilt, kanser, mutasyon, tümör, sentetik aşı.

1. GİRİŞ

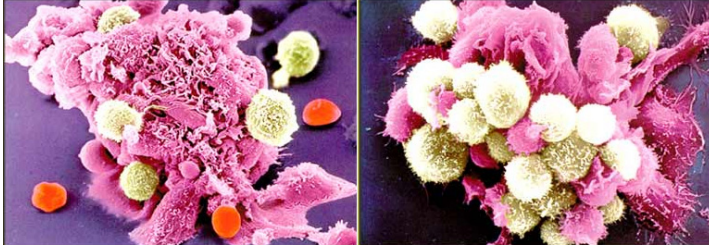
Kanser vücut hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde üreyerek komşu dokuları işgal etmesi (invazyon) veya kaynağını aldığı organdan daha uzak bir yere kan-lenf yoluyla yayılması (metastaz) ile oluşan bir hastalıktır. Hücreler DNA replikasyonları esnasında meydana gelen bozulmalar nedeniyle yapı değiştirirler. Normal vücut hücre ve dokuları, orijinal büyüklük ve yapılarını korurken kanser hücreleri saldırgan bir tablo çizerler [1].

*Corresponding Author/Sorumlu Yazar: e-mail/e-ileti: kadriyekizilbey@gmail.com, tel: (212) 383 29 71



Şekil 1. A - normal hücre bölünmesi; 1- Apoptosis; 2- Hasarlı hücre B – kanserli hücrenin bölünmesi (NIH Photo Library).

Kanser potansiyeli olan hücrelerin en önemli özelliği onkogen içermesi yani bulunduğu dokudan tamamen farklı yeni bir hücre olacak şekilde bozulma potansiyeli olmasıdır.



Şekil 2. Kanser hücreleriyle (pembe) lenfositlerin (sarı) savaşının, renkli scanning elektron mikroskobu (SEM) ile görüntülenmesi (J.C. REVY, ISM/Science Photo Library)

Bir kanser hücresi oluştuğunda vücudun bağışıklık sistemi bu yabancı hücreyi tanıır ve parçalar. Bu sayede vücutta oluşan binlerce kanser hücresi bağışıklık sistemi tarafından yok edilir. Her hücrede, onkogenlerin aktivasyonunu baskılayan antionkogenler (tümör baskılayıcı gen) bulunmaktadır. Antionkogenlerin kaybolması veya inaktive olması durumunda onkogen aktivitesine izin verilmiş olur. Bunu da kanserin oluşumu izler. Vücutta mutasyona uğrayan hücrelerin ancak çok küçük bir kısmı kansere yol açar. Bunun birçok nedeni vardır:

- Mutasyon gösteren hücrelerin yaşama yüzdeleri normal hücrelere göre daha düşüktür.
- Mutasyon gösteren hücrelerin pek çoğunda bile hala aşırı büyümeyi önleyen normal feedback kontrol mekanizması (Tümör baskılayıcı genler) bulunur. Bu yüzden hayatta kalabilen mutant hücrelerin çok azı kanserli hücreye dönüşür.

Sıklıkla, kanser potansiyeli taşıyan bu hücreler büyüyüp kanser oluşturmadan önce vücudun bağışıklık sistemi tarafından yok edilirler. Mutant hücrelerin çoğu değişikliğe uğramış genleri nedeniyle kendi içlerinde anormal protein oluştururlar. Bu anormal proteinler vücudun bağışıklık sistemini uyararak antikor yapımına veya kanserli hücreye karşı duyarlılık kazanmış lenfositlerin oluşmasına neden olarak kanserli hücrenin yok edilmesini sağlarlar. Bağışıklık sisteminin etkinliğini bozan durumlar kanseri hazırlayıcı etmenler (*predispozan*) olarak bilinir. Bağışıklık sistemi tarafından yok edilmemiş olan bu hücreler kontrolsüz biçimde üreyerek buldukları dokuyu işgal ederler. Sadece o dokuyla sınırlı kalmayıp komşu dokulara da yayılırlar (*invazyon*). Kan ve lenf dolaşımı yoluyla vücudun ilgisiz bölgelerine de taşınabilirler (*metastaz*).

İyi huylu (*benign*) tümörler genellikle sınırları belirgin kitlelerdir. Ancak kötü huylu (*malign*) tümörler sınırları belirsiz ve çevre dokuya sıkıca yapışık halde bulunurlar. Kanser hücreleri civarlarındaki dokulara ulaşarak, kan dolaşımı, lenf sistemi ya da vücut boşlukları ve yüzeyleri yollarıyla vücudun diğer taraflarına yayılırlar. Buna metastaz denir. Kadınlarda en çok meme, rahim ve kalın barsak kanseri; erkeklerde ise en çok akciğer, prostat, mide ve kalın barsak kanserleri görülmektedir. Vücutta görüldüğü bölgelere bakıldığında; beyin ve omurilik %1, cilt %10, genital bölgeler- erkeklerde %20, kadınlarda %8, meme %14, sindirim sistemi %25, solunum yolları- erkeklerde %2, kadınlarda %3, karaciğer ve safra kesesinde %3' lük bir dilime sahiptir. Tüm kanser türleri birlikte değerlendirildiğinde erişkin kanserlerinde % 60, çocuk kanserlerinde ise % 77 oranında iyileşme mümkündür. Ancak hastalığın cinsi, yaygınlığı, uygulanan tedavi gibi bazı faktörler tedavi şansını doğrudan etkiler [2, 3].

2. CİLT KANSERİ

Bütün kanser türleri içinde deri kanseri en sık görülen kanser türüdür. Deri kanserinden korunmak için yapılması gereken güneşten korunmaktır. Güneşe aşırı maruz kalma deri kanserinin temel sebebidir. Diğer faktörler tekrarlayan tıbbi ve endüstriyel X ışınlarına maruz kalma, yanık veya yara izi bırakarak iyileşen cilt hastalıkları, kömür katranı veya arsenik içeren maddelere mesleki olarak maruz kalma ve ailede cilt kanseri bulunmasıdır. Güneş ışınları deri kanserine sebep olan etkenlerin başında geldiğinden en önemli koruyucu önlem güneşten kaçınmaktır. Cilt kanserleri vücudun herhangi bir bölgesinde bulunabileceği gibi %80 baş-boyun bölgesindedir. Vücudun güneş gören bölgeleri deri kanserlerine daha çok adaydır.

Cilt 3 tabakadan meydana gelmiştir.

- Epidermis cildin en üst tabakasıdır. Vücudu dış etkenlerden korur. Su, elektrolit ve ısı kaybını önler. Ortadaki dermis katının hemen üstünde bazal hücreler dizisi, onun da üstünde dikensi hücreler olarak da adlandırılan skuamöz hücreler, daha yüzeyde ise granüllü hücrelerin arasında yer alan ve melanosit olarak bilinen hücreler bulunur. Melanositlerden melanin pigmenti sentezi yapılır. Bu pigment diğer epidermis hücrelerine de geçerek derinin normal rengini verir.
- Dermis epidermisin altındadır. Kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri, damarlar, sinirler bu kattadır.
- Subcutis deri altı yağ dokusudur.

3. CİLT KANSERİ TİPLERİ

Üç tip cilt (deri) kanseri bulunmaktadır.

a) Bazal hücreli karsinoma: Bu kanser tipi genellikle deride küçük etli kabarıklık şeklinde sıklıkla yüz, boyun ve el sırtlarında ortaya çıkar. Bu kanser tipi nadiren metastaz yapmasına rağmen, derinin altındaki kemiğe yayılabilir ve kanserli dokunun yakınındaki dokuları harap edebilir.

b) Squamöz hücreli karsinoma: Deride kabarıklıklar veya kırmızı kabuklu yaralar şeklinde ortaya çıkabilir. Büyük kitleler oluşturabilir. Bazal hücreli karsinomanın tersine diğer organlara yayılabilir. Erken yakalandığında tedavi oranı yüksektir. Bazal hücreli karsinoma ve squamöz hücreli karsinomada tedavi başarısı % 95'dir.

c) Malign Melanom: Bütün deri kanserleri içinde en öldürücü olanıdır. Bazal hücreli ve squamöz hücreli karsinoma da olduğu gibi melanomada da erken tanı tedavi şansını artırır. Melanoma melanin pigmentini (deriye rengini veren madde) üreten melanosit dediğimiz hücrelerde başlar. Melanin derinin rengini verir ve cildi güneşten kısmi olarak korur. Melanoma hücreleri melanin üretmeye devam eder ve bu nedenle kanser alanı kahverengi veya siyahtır. Fakat melanoma beyaz ve kırmızı da olabilir. Melanoma yayılma özelliği gösterdiğinden muhakkak tedavi edilmelidir. Melanoma dikkat çekmeden hızla büyüebilir. Genellikle bir ben

olarak veya kahve renkli bir benin üzerinde ya da yakınında ortaya çıkar. Melanomun kalıtsal özelliği de vardır. Ailesinde melanoma olan kişilerin hastalığa yakalanma riski daha fazladır [4].



Şekil 3. İnsan vücudunda görülen melanoma tipleri [5]

Koyu renkli tene sahip olmak melanoma olma riskini ortadan kaldırmaz. Esmer kişilerde de özellikle avuç içi, ayak tabanı, tırnak yatağı ve ağızda melanoma gelişebilir [6]. Erken evre melanomu, iyi huylu benlerden ayırmak için ABCD kuralı uygulanır. ABCD kuralındaki her harf, ciltteki oluşumlarda bakılması gereken bir parametreye karşılık gelir. Aşağıda, cilt muayenesinde dikkat etmeniz gereken söz konusu özellikler yer almaktadır:

a) Asimetri (Asymmetry) - Benin bir tarafının diğer tarafından farklı olmasıdır. Benin ortasından hayali bir çizgi çizersiniz. Melanomda genellikle asimetri vardır.

b) Sınır Düzensizliği (Border) - Melanomun sınırı veya kenarı genellikle pürüzlü, çentikli veya bulanıktır.

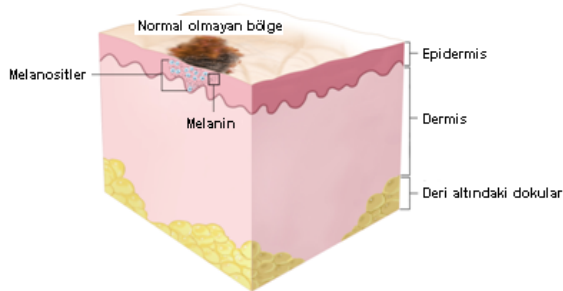
c) Renk (Color) - İyi huylu benler herhangi bir renkte olabilir, fakat genellikle tek renklidir. Melanoma ise sıklıkla birden fazla rengi içinde barındırır.

d) Büyüklük (Diameter) - İyi huylu benler küçük kalırken melanoma büyümeye devam eder. Genellikle 6 milimetreden (mm) büyük çapa sahiptir [7].

4. MELANOMA HASTALIĞININ SAFHALARI

4.1. 0. Evre

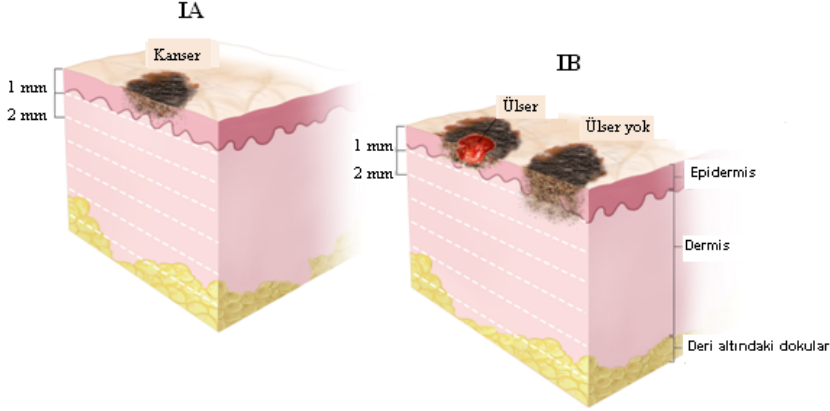
0. evrede, normal olmayan melanositler epidermiste (cildin en dış katmanı) yer alır. Bu normal olmayan melanosit hücreleri kansere dönüşebilir ve normal dokulara sıçrayabilir. 0. evre melanoma in situ olarak da tanımlanmaktadır.



Şekil 4. Melanoma hastalığı 0. Evresi [8]

4.2. I. Evre

I. evrede kanser oluşmaktadır. I. evre IA ve IB olarak ikiye ayrılır. IA evresinde tümör epidermiste yer alır, 1 mm'den daha kalın değil ve cilt içinde kesinti oluşturmamıştır. IB evresinde ise hastalık iki şekilde gelişmektedir. Birincisinde tümör 1 mm'den kalın değil ve cilt içinde kesikler gelişerek tümör dermise doğru yayılmaktadır. İkincisinde ise tümör 1-2 mm arasında oluşur ve ciltte kesikler meydana gelmez. Çünkü cilt kalınlığı vücudun farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir.

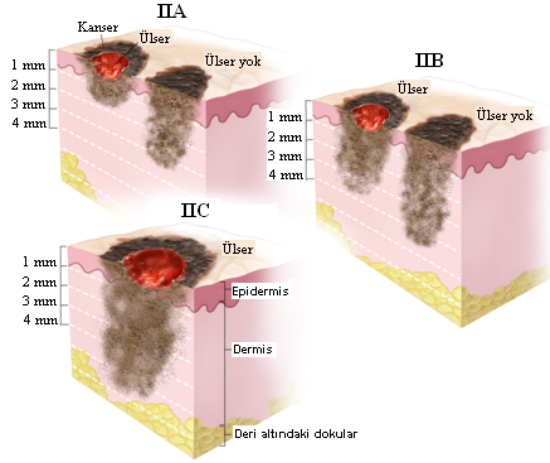


Şekil 5. Melanoma hastalığı I. evresi [8]

4.3. II. Evre

II. evre IIA, IIB ve IIC evresi olarak üçe ayrılmaktadır.

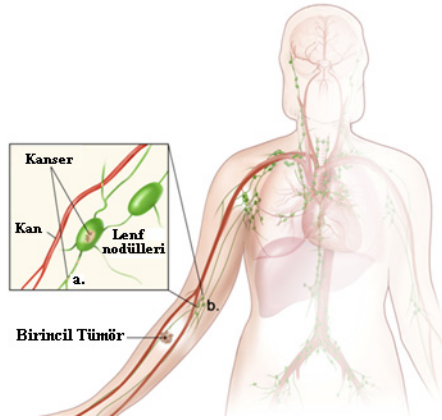
- IIA Evresi: Tümör her iki şekilde de olabilir;
 - 1-2 mm arasında ve kanamaya sahiptir
 - 2-4 mm arasında cilt içinde kesikler oluşturmaz.
- IIB Evresi: Tümör her iki şekilde de olabilir;
 - 2-4 mm arasında ve cilt içinde kesikler yani ülser (kanama) gerçekleşir.
 - 4 mm'den kalın ve kanamaya sahip değildir.
- IIC Evresi: Tümör 4 mm'den kalın ve kanamaya sahiptir.



Şekil 6. Melanoma hastalığının II. Evresi [8]

4.4. III. Evre

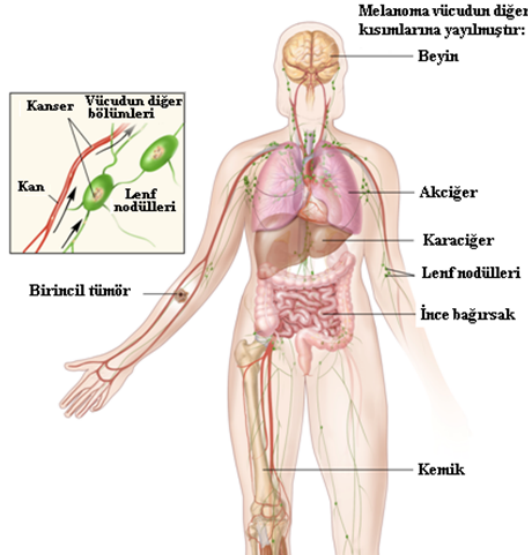
Tümör herhangi bir kalınlıkta kanamalı ya da kanamasız olabilir. Tümör, yakında bulunan lenf damarına ve düğümlerine yayılabilir (a) ya da hareketsiz olan birbirine dolanmış bir veya daha fazla lenf düğümüne yayılabilir.



Şekil 7. Melanoma hastalığının III. Evresi [8]

4.5. IV. Evre

Tümör, vücudun diğer bölümlerine de yayılmıştır.



Şekil 8. Melanoma hastalığının IV. Evresi [8]

5. MELANOMA HASTALIĞININ DÜNYADAKİ DURUMU

Son yıllarda beyaz ırkta melanoma görülme sıklığı artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl 132.000 yeni melanoma olgusu tahmin etmektedir, bu rakam ülkeler arasında 150 kata kadar varan farklı oranlarda değişiklik göstermektedir. Hastalık en çok Avustralya'da görülmektedir. Avustralya'da melanoma insidensindeki artış %3-7'dir. Avustralya'da melanoma 100.000 kişide 40 iken, solar radyasyona daha az maruz kalan Kuzey Avrupa'da 100.000 de 5'tir. Tüm Avrupa'da melanoma insidensi 12/100.000, Almanya Münich bölgesinde 14/100.000'tür. Yaşam boyu melanoma riski, Avrupa ve Amerika'da 1/100 ile 1/200 arasında değişmektedir. Avustralya'da yaşam boyu melanoma riski 1/25, ABD'de 1/75'dir. ABD'de melanoma gelişme riski 1935'te 1/1500 iken, 1960'da 1/500, 1980'de 1/250, 1992'de 1/105 ve 2002'de 1/75'dir; 2010 yılında ise 1/50 olduğu tahmin edilmektedir. Tüm kanserler içinde melanoma görülme oranı kadınlarda %4, erkeklerde %5'tir. Non melanoma deri kanserleri melanomadan 18-20 kat daha fazla görülmektedir; bunlar içinde de bazal hücreli karsinom, skuamoz hücreli deri kanserlerinin 4 katıdır. 2004 yılında yeni melanoma sayısı 55.000, ölüm sayısı ise 7900'dür. Avrupa dışındaki koyu tenliler arasındaki insidens rakamları çok düşük, fakat güvenilir-tutarlı değildir. Buradaki rakamlar 100.000'de 0.1-3 arasındadır. Togo'da yapılan çalışmada melanoma insidensi yılda 0.07/100.000 olarak bildirilmektedir. En çok görülen kanserler sıralamasında melanoma, Avustralya ve Yeni Zelanda'da dördüncü, Amerika ve Kanada'da yedinci, İskandinavya'da onuncu ve İngiltere'de ise on sekizinci sıradadır.

Melanoma insidensi yaşla artar. Melanoma dışı deri kanserleri genel olarak yaşla bağlantılıdır ve ileri yaşlarda görülür. Melanoma hastalığında da yaşa bağlı olarak artma olmasına rağmen, nispeten genç sayılabilecek 20-45 yaşlarında pik yapar (Çizelge 1, 2). Konjenital nevuslardan kaynaklanan melanoma çocuklarda sık iken, lentigo malign melanoma yaşlılarda siktir. Lentigo malign melanoma 65 yaş, yüzeysel yayılan melanoma 30-50 yaş (ortalama 37), nodüler melanoma orta yaş, akril lentiginöz tip 65 yaşlarda görülmektedir. Avustralya ve Amerika'da 1960-1970'ten sonra doğanlarda yapılan yaş grubu analizlerinde insidens hızında duraklama, hatta belirli bir azalma görülmüştür. Bazıları bunu halk sağlığı koruma çalışmalarının

erken etkisine bağlamıştır. Diğer birçok ülkede yükseliş devam etmektedir. Tüm dünyada beyaz ırkta yaşa göre standardize edilmiş melanoma insidensinde bir artış vardır [9].

Çizelge 1. Melanoma insidensinin yaş ve cinsiyet dağılımı [10]

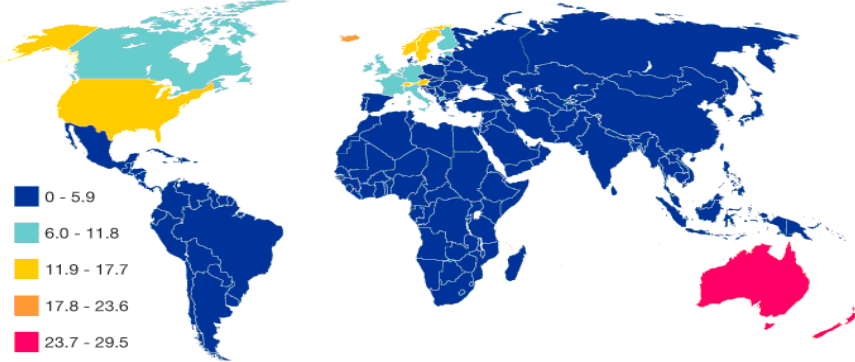
Yaş grupları	İnsidens/100.000	
	Erkek	Kadın
15-39	5	10
50-59	15	20
70-79	35	25
80 +	50	35

Tüm nüfus içinde kadınlarda durum daha iyiye gitmektedir; kadınlarda tümör daha ince fazda yakalanmaktadır. Kadınlarda alt ekstremitede daha çok görülmesi ve erkeklere göre daha sık sağlık kontrolü yaptırılmalarının rolü vardır. Ayrıca östrojenin koruyucu rolünden de bahsedilmektedir. Solar radyasyona daha az maruz olan bölgelerde kadınlarda hastalık daha azdır. Avustralya gibi insidensin yüksek olduğu bölgelerde kadın erkek oranı eşittir [9].

Çizelge 2. Melanomaya bağlı mortalitenin yaş ve cinsiyet dağılımı [10]

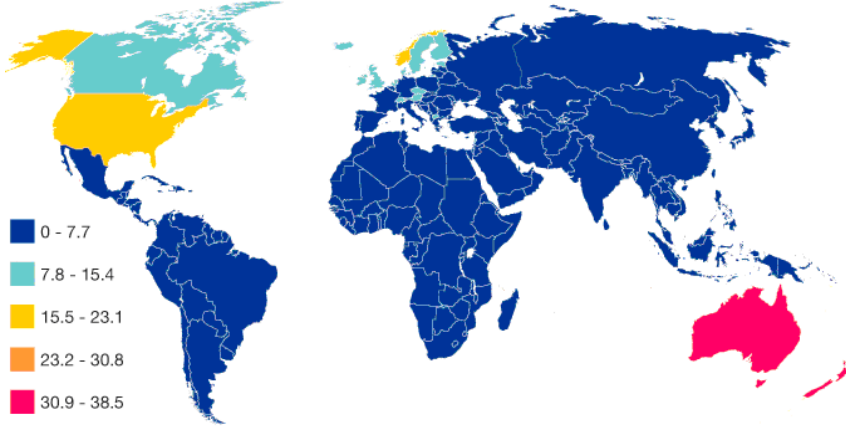
Yaş grupları	Mortalite/100.000	
	Erkek	Kadın
50-59	5	4
60-69	8	4,2
70-79	11	9
80 +	18	12

Melanoma hastalığının dünyada kadınlarda görülme sıklığı

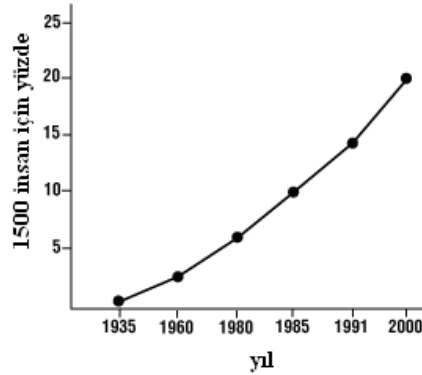


Şekil 9. Melanoma kanseri olan kadın hastalar için yaşa göre hastalıktan etkilenen hasta sayısı (ASR: Age standardized incidence rate)/100.000 kişi [11]

Melanoma hastalığının dünyada erkeklerde görülme sıklığı



Şekil 10. Melanoma kanseri olan erkek hastalar için yaşa göre hastalıktan etkilenen hasta sayısı (ASR: Age standardized incidence rate)/100.000 kişi [11]



Şekil 11. Melanoma hastalığının gelişiminin yıllara göre dağılımı [11]

6. MELANOMA KANSERİNE KARŞI AŞI GELİŞTİRİLMESİ

Biyoteknolojik aşılar, aşılama esnasında bazı sorunların yaşandığı hastalıklarda, daha etkili ve yan etkilerinin daha az olduğu aşıların elde edilmesi için kullanılan yeni ve moleküler biyoteknolojik yöntemlerle hazırlanan aşılardır. Bu tekniklerle hazırlanan aşılar aşağıdaki gibidir.

6.1. Rekombinant DNA Aşıları

Bu teknikle mikropların bağışıklıkta etkili olan proteinlerini kodlayan genleri ayırt edilir ve bu genler bir taşıyıcı hücreye aktararak, orada bol miktarda sentez ettirilir. Örneğin Hepatit B virüsünün yüzey antijenini (HBsAg) kodlayan gen bir maya hücresine aktararak çokça elde edilir ve aşı olarak kullanılır (Rekombinant HBV aşısı). Rekombinant DNA tekniğinin bir başka uygulaması, elde edilen aşı geninin taşıyıcı bir virüse (örneğin herpes virüsüne) rekombine edilmesidir [12-14].

6.2. Sentetik Peptit Aşıları

Proteinlerin yapı taşları olan aminoasit dizileri antijen olarak kullanılabilir. Çeşitli peptitler içerisinde belli bir tanesinin seçilmesi avantajdır. Peptit antijenleri sentetik olarak elde edildikleri için canlı mikroorganizmalarda üretilmesine ihtiyaç yoktur. Peptitlerin saflaştırılması daha kolaydır. Küçük molekül ağırlıklı olduklarından immünojen özellikleri azdır. Bu yüzden taşıyıcı protein ve ya adjuvant kullanımına gerek duyulabilir. Hayvan deneylerinde başarılı sonuca ulaşmış peptit aşısı vardır [15].

6.3. Mutant Aşılar

Canlı mikrop aşıları hazırlanırken uygulanan eski virülans azaltma yöntemleri yerine, biyoteknoloji ile patojen mikroplardaki virülans genleri yok edilerek avirulan mutant suşlar ile atenüe aşılar hazırlanabilmektedir. Örneğin *V.cholerae* bakterisinde toksini kodlayan genin yok edilmesi gibi [12].

6.4. Anti İdiotip Aşılar

Antikorlar aracılığı ile gerçekleştirilen yeni bir aşı tekniğidir. Enfeksiyon etkenleri veya antijenlerin immünojenik komponentlerinde bulunan, epitoplar gibi aktiviteye sahip monoklonal anti-idiyotip antikorlardan ibarettir [12, 16, 17].

6.5. Konjuge Polisakkarit Aşılar

Bazı patojenik bakterilerin virülansı hidrofilik polisakkarit kapsüllerinin antifagositik özelliklerine dayanır. Kapsülün antikor ile kaplanması makrofajların ve nötrofillerin o patojeni fagosite etmelerini kolaylaştırır. Polisakkarit aşıların dezavantajı T hücrelerini uyaramamalarıdır. B hücrelerini T-bağımsız olarak uyarırlar ve IgM yapımı gerçekleşir. Hafıza hücresi oluşmaz. Polisakkarit antijenler zayıf immünojenik özellik gösteren haptentlerdir. Bir protein taşıyıcısı ile bağlanarak haptenin immünojenitesi artırılır. Polisakkarit-protein konjugatının T hücreleri aktive etmesi sonucunda immünoglobulin dönüşümü meydana gelir. Bu aşılar karşı IgG sınıfı antikorlar oluşur. İmmün hafıza oluşur. Hayatın ilk anlarından itibaren korunma sağlanır [18, 19].

Yapılan bir çalışmada en ölümcül kanserlerden biri olan melanomaya karşı geliştirilen bir tür aşı, vücudun bağışıklık sistemini harekete geçirerek kanserli hücelere saldırıyor. Bulgular melanoma ve genel olarak kanserdeki aşı tedavisinde önemli bir rol oynuyor [20]. Teksas Üniversitesi M. D. Anderson Kanser Merkezi araştırmacılarına göre yeni tür bir aşı, bir immunoterapi (bağışıklık sisteminin güçlendirilmesine yönelik bir tür aşı tedavisi) ilacı olan Interleukin-2 ile birlikte verildiğinde, dünyanın en ölümcül kanser türlerinden biri olan melanoma cilt kanserinde artan tepki oranları gösteriyor ve ilerlemeyi durdurarak hayatta kalma süresini uzatıyor. American Society of Clinical Oncology'de (ASCO) Prof. Dr. Patrick Hwu tarafından sunulan bulgular, deneklerin olasılık dağılımına göre gruplara ayrıldığı bir evre III klinik deneyde, hastalığa ve genel olarak kansere karşı klinik faydayı gösteren ilk aşı olma özelliğini taşıyor. Amerikan Kanser Derneği' ne göre melanoma görülme sıklığı en hızla artan kanser türlerinden biri. 2009'da ABD'de 68.720'den fazla kişiye melanoma teşhisi kondu ve muhtemelen 8.650 kişi bu hastalık yüzünden hayatını kaybedecek. 5 yıllık hayatta kalma oranı bölgesel olması durumunda yüzde 65, diğer organlara yayılması durumunda ise yüzde 16.

Yapılan bir çalışmada, gp100: 209-217 (200M) olarak bilinen peptit aşısının hastaların bağışıklık tepkilerini düzenleyerek T hücrelerini harekete geçirdiği gözlemlenmiştir. Araştırmacılar bu aşının tümör yüzeyindeki antijenleri saptamak için vücudun sitotoksik (sitotoksik maddeler, hücreye toksik şekilde etki edip hücreyi öldüren ya da fonksiyonunu durduran maddelerdir) T hücrelerini faaliyete geçirdiğini ileri sürmektedir. Daha sonra ise T hücreleri tümör hücrelerinin

zarında delikler açarak enzimler salgıladığı ve kanserli hücrenin parçalanmasını sağladığı tespit edilmiştir [21, 22].

NCI tarafından yürütülen bir evre II çalışmasında Interleukin-2 (IL-2) ile birlikte kullanılan aşı metastatik melanoma hastalarında yüzde 42'lik bir tepki oranı görüldükten sonra, bu iki bileşeni test eden bir evre III deneyi 10 yıldan da uzun bir süre önce başlatılmıştır.

Dr. Hwu, aşının sadece melanomu olan kişilerin anca yarısına verilebildiğini çünkü aşının hastanın doku tipi veya HLA'sı (insan lökosit antijenler) ile uyumlu olması gerektiğini söylemektedir. En önemli noktanın, yaklaşımlarını genişletmek ve daha fazla hastanın faydalanabilmesi için peptit karışımlarını kullanmak olduğunu söylemektedir [21].

6.6. Polielektrolit Kompleksleri ve Yapay Aşılar

Yapılan araştırmalar model antijenlerin yanı sıra (GG, SA-OA v.s.) mikrop ve bakteri antijenlerinin polielektrolit komplekslerinin (PEK) yüksek immünojenik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bazı hastalıklarda bu konu üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, örneğin; grip, salmonella, tüberküloz protein (PPD) antijeni, menenjit mikrobu B-polisakariti, α -fetoprotein ile (kansere antijeni) polikasyonların kompleksleri, serbest antijenlerle karşılaştırıldığında daha yüksek immünojenik aktiviteye sahip oldukları görülmüştür [23-26]. PEK'ler timusa bağlı antijenleri timusa bağlı olmayan immünojenlere çevirme imkanı sağlamaktadır ve bir kez enjekte edildikten sonra ilave yardımcılarından yararlanmadan güvenli immünojenik hafıza meydana getirirler. Böyle PEK'ler aynı zamanda yüksek koruyucu aktiviteye sahiptirler ve bunları temel alan yapay aşılarda sentezlenmesinde büyük olanak sağlarlar.

Kanser hastalarında spesifik immün cevaba yol açan tümör antijenleri, tümör hastalıklarının tedavisi için kanser immunolojisinin devam eden araştırma konularından biridir [27-33]. İnsan kanseri için spesifik humoral cevaba yol açan pek çok kanıt mevcuttur. Sentetik peptitlerin kansere karşı iyi bir aşı materyali olacağı önerilmektedir [34]. Bilindiği gibi peptitlerin çeşitli fizyolojik ve terapötik özelliklerinin olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra canlı organizmaya verilmeleri ile birlikte sıklıkla biyobozunmaya uğrarlar veya immünojenik tabiata sahiplerse organizmanın immün reaksiyonlarına karşılık vermeye başlarlar. Fakat pek çok tümör antijeninin çok zayıf immünojenliği, organizmanın tümöre karşı immün koruma oluşturmaya izin vermez. Bu nedenle in-vivo çalışmalarda immün cevabın süresi ve şiddeti bu biyoaktif bileşiklerin doğasına bağlıdır ve her defasında düzenlenme ve optimize edilme zorunluluğundadır. Taşıyıcı molekül olarak sentetik polielektrolitlerin (PE) kullanılması klasik yöntemlere kıyasla bazı potansiyel üstünlükler sağlamaktadır. PE'ler peptit molekülü için eş zamanlı hem taşıyıcı ve hem de adjuvant özelliği göstermektedirler. Biyopolimer sistemlerin tabiati, genelde içerdikleri polielektrolitlerin ve biyomolekülün kimyasal ve biyolojik özellikleri yanı sıra bunların kompozisyonu, yapısı ve ölçüleri ile ifade edilmektedir. Bundan dolayı peptit ve PE arasındaki etkileşimin mikroskobik ölçülerle belirlenmesi ve polikompleksin yapısının anlaşılması, biyopolimer sistemlerin mikroskobik davranışını yönlendirmek için gerekli olan parametrelerdir. Peptitlerin polimerlere bağlanması veya modifikasyonu in-vivo ve in-vitro uygulamaların her ikisinde de pek çok yarar sağlayabilir. Yabancı moleküllerin polimer modifikasyonu biyoyoumluluğu artırır. Biyoyoumluluğun artması ise peptit-polimer sistemlerinin in-vivo dayanıklılığının artması ve retikuloendotelial sistem tarafından bu konjugatların yok edilmenin gecikmesi şeklindedir [23, 24, 26, 35-55].

Polimer-peptit kompleksleri polianyonik zincirli polimerlerin peptitler üzerindeki zıt yüklü grupları ile etkileşimi sonucunda oluşturulabilir. Etkileşim genişliği pH ve iyonik güce duyarlıdır ve proteinlerin izoelektrik noktalarına bağlı olarak değişmektedir. Peptit-polimer kompleksleri aktif fonksiyonel grupları ile (kimyasal bağlanma sonucu) konjugat oluşturan peptit ve polielektrolit moleküllerinin fragmentleri arasındaki etkileşimlerle kararlı hale gelirler. Sentezlenen biyokonjugatların suda çözünürlüğü ve üç boyutlu yapıları hücre membranı ile etkileşim açısından oldukça önemli özelliklerdir. Fizyolojik şartlarda (pH, iyonik kuvvet vs.);

antijen epitoplari biyokonjugat partiküllerindeki serbest bölgelerin varlığında (antijen bağlanmamış bölge) daha yoğun hale gelirler (nonstokiyometrik yapı), ve bu serbest bölgeler negatif yüklü hücre membranı ile pozitif yükler, hidrofobik gruplar, geçiş metal iyonları, hidrojen bağı yapabilen fonksiyonel gruplar vb. kuvvetlerin etkisi ile çeşitli etkileşimler oluştururlar. Bu polikompleksler, bilindiği üzere, organizmanın uzun bir süre boyunca artan immün korumasının sonucu olarak pek çok kez daha yüksek antikor oluşumu sağlarlar. Literatürde yer alan bilgilerde de gösterildiği gibi suda çözünebilir yüklü polimerlerin hayvanlara çeşitli antijenlerle eş zamanlı olarak enjeksiyonu immün cevabı arttırmış ve böylece istenilen adjuvant etkisi oluşturulmuştur [10].

Bilindiği üzere melanoma NY-ESO-1 antijenlerini ifade eder. NY-ESO-1 antijenleri NY-ESO-1 kanser hastalarında humoral ve hücreyel immün cevaba yol açar. İmmün sistem tarafından antijen epitoplardan bazılarının tanınması, bu epitoplardan tanımladığı kanser hücrelerinin yok edilmesine yol açar. Bu epitoplardan oluşan peptitler literatürde tanımlanmıştır [10, 56-58].

MAGE-3 121-134 dizisi ise, 121 den 134 e kadar olan fragmentteki aminoasitlerdir. MAGE-3 tipi genler, erkek üreme hücrelerinin dışında sadece normal hücreler tarafından değil farklı histolojik türdeki birçok tümörler tarafından ifade edilir. Bu nedenle, MAGE-tipi genler tarafından kodlanan antijenler kesinlikle tümöre özgü ve tümörler için ortaktır [10, 59, 60]. Böylece bu peptitleri yüksek immunojenik aşılardan oluşturmak için kullanmak ve onların anti kanser immünite oluşturmadaki etkinliğini incelemek mümkündür [10].

7. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu derlemenin ana hedefi melanoma kanseri, hastalığın safhaları, dünyadaki durumu, melanoma kanserine karşı aşı geliştirilmesi ve mevcut biyoteknolojik aşılama yöntemleri hakkında bilgi vermektir. Son zamanlarda biyomühendisler ve hekimler melanoma kanserine karşı aşı prototipi oluşturmak için sentetik peptidleri kullanmaktadırlar. Yüksek immunojenik aşılardan oluşturmak için sentetik peptitleri kullanarak onların anti kanser immünite oluşturmadaki etkinliklerini incelemektedirler. Melanomun tedavisi öncelikle cerrahi olmakla birlikte yapılan son çalışmalarla birlikte hastalığın bazı safhalarında aşı, ilaç ve ışın tedavisi ile de hastalığa karşı iyi sonuçlar alınabilmektedir.

Acknowledgments / Teşekkür

Bu çalışma, Devlet Planlama Teşkilatı'nın 25-DPT-07-04-01 numaralı "Biyomedikal Malzemeler ve Yapay Dokular" isimli projesi ile Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün 29-07-04-DOP01 numaralı "Melanoma Hastalığını Oluşturan Sentetik Peptidlerin Poliakrilik asit ve Kopolimerleri ile Konjugasyonu" isimli projesi tarafından desteklenen "Melanoma hastalığını oluşturan sentetik peptidlerin poliakrilik asit ve kopolimerleri ile konjugasyonu" isimli doktora tez çalışması kapsamında yapılmıştır.

REFERENCES / KAYNAKLAR

- [1] (2006). What you need to know about cancer, (NIH Publication National Cancer Institute).
- [2] Blanchard, T., Srivastava, P.K., and Duan, F. (2013). Vaccines against advanced melanoma. *Clinics in Dermatology* 31, 179-190.
- [3] Lee, C., Collichio, F., Ollila, D., and Moschos, S. (2013). Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clinics in Dermatology* 31, 141-147.
- [4] Rajpar, S., and Marsden, J. (2008). ABC of skin cancer, Volume 140, (BMJ Books).
- [5] Health, N.I.O. (1988). In National Cancer Institute.

- [6] Skin Cancer Foundation. Melanoma Warning Signs and Images. Available from: <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/melanoma> [Erişim tarihi;01.12.2011].
- [7] Kaufman, H.L. (2005). The melanoma book: a complete guide to prevention and treatment, (Gotham).
- [8] Winslow, T (2008) National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/Patient/page2> [Erişim tarihi;10.11.2011].
- [9] Özçelik, S., and Akyol, M. (2007). Melanoma Epidemiyolojisi. TURKDERM 41, 5.
- [10] Kızılbey, K. (2012). Melanoma hastalığını oluşturan sentetik peptidlerin poliakrilik asit ve kopolimerleri ile konjugasyonu. In Biochemistry. (İstanbul: Yıldız Technical University).
- [11] International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation. Available from: <http://globocan.iarc.fr/> [Erişim tarihi;03.12.2011].
- [12] Clark, J.R., and March, J.B. (2006). Bacteriophages and biotechnology: vaccines, gene therapy and antibacterials. Trends in biotechnology 24, 212-218.
- [13] Gurunathan, S., Klinman, D.M., and Seder, R.A. (2000). DNA vaccines: immunology, application, and optimization*. Annual review of immunology 18, 927-974.
- [14] Coates, T., Wilson, R., Patrick, G., André, F., and Watson, V. (2001). Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. Clinical therapeutics 23, 392-403.
- [15] Moiša, A., and Kolesanova, E. (2010). [Synthetic peptide vaccines]. Biomeditsinskaia khimiia 57, 14-30.
- [16] Magliani, W., Conti, S., Salati, A., Arseni, S., Ravanetti, L., Frazzi, R., and Polonelli, L. (2003). Biotechnological approaches to the production of idiotypic vaccines and antiidiotypic antibiotics. Current Pharmaceutical Biotechnology 4, 91-97.
- [17] Barrios, Y., Cabrera, R., Yáñez, R., Briz, M., Plaza, A., Forés, R., Fernández, M.-N., and Díaz-Espada, F. (2002). Anti-idiotypic vaccination in the treatment of low-grade B-cell lymphoma. haematologica 87, 400-407.
- [18] Akan, E. (1992). Genel Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Güney Matbaası, Adana.
- [19] Bilgehan, H. (1993). Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi, (İzmir: Barış Yayınları, Fakülteler Kitapevi).
- [20] Yufeng, L., Shujuan, L., Kim, M., and Patrick, H. Summary of the primer on tumor immunology and the biological therapy of cancer. Journal of Translational Medicine 7.
- [21] Laino, C. (2009). Experimental Vaccine Improves Response in Melanoma. Oncology Times 31, 39.
- [22] Martin-Orozco, N., Muranski, P., Chung, Y., Yang, X.O., Yamazaki, T., Lu, S., Hwu, P., Restifo, N.P., Overwijk, W.W., and Dong, C. (2009). T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. Immunity 31, 787-798.
- [23] Mustafaev, M., and Norimov, A.S. (1990). Polymer-metal complexes of protein antigens-new highly effective immunogens. Biomedical science 1, 274.
- [24] Mustafaev, M.I. (1996). Biyopolimerler, (Marmara Araştırma Merkezi).
- [25] Mustafaev, M. (2004). Functionally Biopolymer Systems. Sigma Journal of Engineering and Natural Science 4, 1-201.
- [26] Petrov, R., Mustafaev, M., and Norimov, A.S. (1992). Physico-chemical criteria for the construction of artificial immunomodulators and immunogens on the basis of polyelectrolyte complexes. Vol 4, 1-113.
- [27] Anderson, K.S., and LaBaer, J. (2005). The sentinel within: exploiting the immune system for cancer biomarkers. J Proteome Res 4, 1123-1133.
- [28] Chen, Q., Jackson, H., Shackleton, M., Parente, P., Hopkins, W., Sturrock, S., MacGregor, D., Maraskovsky, E., Tai, T.Y., Dimopoulos, N., et al. (2005).

- Characterization of antigen-specific CD8+ T lymphocyte responses in skin and peripheral blood following intradermal peptide vaccination. *Cancer Immun* 5, 5.
- [29] Davis, I.D. (2000). An overview of cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol* 78, 179-195.
- [30] Ge, H.L., Wang, Y., Wang, S.J., and Zhang, Y. (2006). Identification of melanoma-specific peptide epitopes by HLA-A2.1-restricted cytotoxic T lymphocytes. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 38, 110-118.
- [31] Jager, E., Gnjatic, S., Nagata, Y., Stockert, E., Jager, D., Karbach, J., Neumann, A., Rieckenberg, J., Chen, Y.T., Ritter, G., et al. (2000). Induction of primary NY-ESO-1 immunity: CD8+ T lymphocyte and antibody responses in peptide-vaccinated patients with NY-ESO-1+ cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 12198-12203.
- [32] Smith, C., and Cerundolo, V. (2001). Immunotherapy of melanoma. *Immunology* 104, 1-7.
- [33] Anderson, K.S., and LaBaer, J. (2005). The sentinel within: Exploiting the immune system for cancer biomarkers. *J Proteome Res* 4, 1123-1133.
- [34] Nestle, F. (2002). Vaccines and melanoma. *Clinical and experimental dermatology* 27, 597-601.
- [35] Basalp, A., Bermek, E., Cirakoglu, B., Coka, V., Mustafaev, M.I., and Sarac, A.S. (1996). Immune response to 17 beta-estradiol in polyelectrolyte complex: antigen specificity and affinity of hybridoma clones. *Hybridoma* 15, 233-238.
- [36] Basalp, A., Mustafaeva, Z., Mustafaev, M., and Bermek, E. (2000). Immune response to 17beta-estradiol involved in polymer gels: antigen specificity and affinity of hybridoma clones. *Hybridoma* 19, 495-499.
- [37] Basalp, A., Mustafaeva, Z., and Mustafaev, M. (2002). Immunogenic Cu²⁺-induced biopolymer systems comprising a steroid hormone, protein antigen, and synthetic polyelectrolytes. *Hybrid Hybridomics* 21, 45-51.
- [38] Berezin, I.V., Mustafaev, M. I., Dikov, M. M., Egorov, A. M. (1980). Methods of preparation of stabile enzymes, containing SH- groups.
- [39] Chegel, V., Shirshov, Y., Avilov, S., Demchenko, M., and Mustafaev, M. (2002). A novel aldehyde dextran sulfonate matrix for affinity biosensors. *J Biochem Biophys Methods* 50, 201-216.
- [40] Chegel, V., Shirshov, Y., Avilov, S., Verevka, S., Demchenko, M., and Mustafaev, M. (2000). Oxidized polysaccharides as matrix structures for surface plasmon resonance biosensors. *Functional materials* 7, 1.
- [41] Abuchowski, A., Van Es, T., Palczuk, N., and Davis, F. (1977). Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol. *Journal of Biological Chemistry* 252, 3578.
- [42] Dilgimen, A.S., Mustafaeva, Z., Demchenko, M., Kaneko, T., Osada, Y., and Mustafaev, M. (2001). Water-soluble covalent conjugates of bovine serum albumin with anionic poly(N-isopropyl-acrylamide) and their immunogenicity. *Biomaterials* 22, 2383-2392.
- [43] Dincer, B., Mustafaev, M., and Bayuelken, S. (1997). High-performance liquid chromatography study of water-soluble ternary polyacrylamide-metal-protein complexes. *J Appl Polym Sci* 65, 37-40.
- [44] Filenko, A., Demchenko, M., Mustafaeva, Z., Osada, Y., and Mustafaev, M. (2001). Fluorescence study of Cu²⁺-induced interaction between albumin and anionic polyelectrolytes. *Biomacromolecules* 2, 270-277.
- [45] Günay, O., Saraq, A.S., and Mustafaev, M.I. (1997). Fluorescence and turbidimetry study of complexation of human serum albumin with polycations. *Journal of bioactive and compatible polymers* 12, 231.

- [46] Kabanov, V.A., Mustafaev, M.I., Nekrasov, A.V., Norimov, A., and Petrov, R.V. (1984). [Critical nature of the effect of the degree of polyelectrolyte polymerization on immunostimulating properties]. *Dokl Akad Nauk SSSR* 274, 998-1001.
- [47] Mustafaev, M., Osada, Y., Matsukata, M., Basalp, A., Ėirakoglu, B., and Bermek, E. (1996). New amphiphilic immunogens by poly (N-Isopropylacrylamide)-modified bovine serum albumin. *Polymer Gels and Networks* 4, 363-372.
- [48] Mustafaev, M.I. (1996). Polyelectrolytes in Immunology: Fundamentals and Perspectives. *Turkish Journal of Chemistry* 20, 126-138.
- [49] Mustafaev, M., and Saraç, A. (1996). Polyelectrolyte complexes (in immunology). *The Polymeric Materials. Encyclopedia. Synthesis, Properties and Applications*, JC Salomone, ed., CRC Press Inc., Boca Raton, FL, 5771-5777.
- [50] Mustafaev, M., Bayülken, S., Ergen, E., Yılmaz Erkol, A., and Ardagil, N. (2001). Radiation-induced formation of polyacrylic acid-protein covalent conjugates. *Radiation Physics and Chemistry* 60, 567-575.
- [51] Mustafaev, M., Mustafaeva, Z., Ergen, E., Uraki, Y., and Sano, Y. (2002). Novel betulin-containing polyelectrolyte Conjugates. *Journal of bioactive and compatible polymers* 17, 251.
- [52] Mustafaev, M., and Mustafaeva, Z. (2002). Novel polypeptide-comprising biopolymer systems. *Technology and Health Care-Journal of the European Society for Engineering and Medicine* 10, 217-226.
- [53] Özeroglu, C., Namazova, N., Mustafaev, M., and Saraç, A. (1996). The complex formation between polyacrylamide containing glycine end groups and bovine serum albumin in the presence of copper (II) in neutral aqueous media. *Colloid & Polymer Science* 274, 418-427.
- [54] Oezeroglu, C., Gueney, O., Sarac, A.S., and Mustafaev, M.I. (1996). The polymerization of acrylamide initiated with CE (IV) and KMNO₄ redox systems in the presence of glycine. *J Appl Polym Sci* 60, 759-765.
- [55] Yücel, F., Çirakoglu, B., Mustafaeva, Z., and Mustafaev, M. (2001). Immune Response to Progesterone Immobilized on Cu²⁺-Induced Amphiphilic Polyelectrolyte-Protein Complex: Antigen Specificity and Affinity of Hybridoma Clones. *Hybridoma* 20, 11-15.
- [56] Hermanson, G.T. (1996). *Bioconjugate techniques*, (Academic Press).
- [57] Sheehan, J., Cruickshank, P., and Boshart, G. (1961). Notes-A Convenient Synthesis of Water-Soluble Carbodiimides. *The Journal of Organic Chemistry* 26, 2525-2528.
- [58] Sheehan, J.C., Preston, J., and Cruickshank, P.A. (1965). A rapid synthesis of oligopeptide derivatives without isolation of intermediates. *Journal of the American Chemical Society* 87, 2492-2493.
- [59] Chu, F.S., Chang, F.C., and Hinsdill, R.D. (1976). Production of antibody against ochratoxin A. *Appl Environ Microbiol* 31, 831-835.
- [60] Chu, F.S., and Ueno, I. (1977). Production of antibody against aflatoxin B1. *Appl Environ Microbiol* 33, 1125-1128.

Civil Engineering Article
/
İnşaat Mühendisliği Makalesi