

KANSERİ YENME YOLUNDA

Doç. Dr. A. Nihat BOZCUK — Işık GÜLPINAR

Bilindiği gibi kanserli bir hücre, kendi büyüme ve bölünmesini düzenleyebilme yeteneğini yitirmiş ve yeni yüzey özellikleri kazanmış bir hücredir. Normal bir hücrenin kanserli bir hücreye dönüşmesi, şu olgulardan birisi ya da ikisinin sonucu olabilir:

● Somatik hücrelerde mutasyon (başkalaşım) olur ve hücre regülasyonun işleme durdurulur. Böyle mutasyonlar kendiliğinden olabildiği gibi ultraviyole ve X-ışını ışınlanması ile ya da kimyasal karsinojenler (kansere yapıcılar) ile ortaya çıkabilir.

● Hayvan virüsleri, hücreleri enfekte edip (bulaştırıp), onları kanser büyümelerine dönüştürür.

Altmış yıldan daha uzun bir süredir virüslerin kanserle ilişkilerine değinilmiştir. İlk kez 1912'de tavuklarda Rous Sarkoma virüsünün (RSV) bağdokusundaki tümöre neden olduğu gösterilmiştir. Acaba viral enfeksiyon kanser hastalığında ne kadar yaygındır? Son araştırmalar, virüs genomlarının (genlerinin) ya da genomun bazı parçalarının, tüm kanserlerin önemli bir nedeni olacağını telkin etmektedir. Şimdi viral genlerin, normal hücreleri nasıl kanser hücrelerine dönüştürdüğünü anlamaya başlıyoruz. Bu ilerlememiz, iki sınıf tümör virüsleri (DNA tümör virüsü ve RNA tümör virüsü) ile yapılan heyecanlı ve ayrıntılı çalışmalarla mümkün olmaktadır.

İleri sürüldüğüne göre, tüm normal hücreler kalıtsal maddeleri içinde provirüsleri (yani küçük hücrenin DNA'sına girmiş viral DNA'yı ya da onkogenleri) taşırlar. Bunlar bir Mendel birimiymiş gibi kalıtlanırlar. Bu provirüsün aktivasyonu, tümör oluşumuna yol açabilir. Aktivasyon, belki karsinojenik kimyasal bileşimlerle ya da belki ışınlanmayla olmaktadır.

Tümörler ve Kromozom Kırılmaları

Son on yıldır iki grup biyolog, birbirine paralel iki yolu izlemekteydi. Bir diğerine dikkat etmeksizin, tüm dikkatlerini kanser bilmesine

Kanser, insanlığı çaresizlik içinde bırakan öldürücü niteliğini, öteden beri sürdürüyor. Bilimin ve teknolojinin zaman zaman sağladığı olumlu sonuçlara karşın, kanserle savaşta henüz kesin zafer sağlanamadı. Bu yazımızda, kanser oluşumu ve tedavisi ile ilgili umut vaat eden iki yeni çalışmaya değineceğiz.

cevirmişlerdi. Genleri taşıyan çubuk şeklinde yapılar olan insan kromozomlarını inceleyen birinci grup sitogenetikçiler, kanserli hastadan alınan tümör hücrelerinde kromozomların çoğu kez kırılmış ve karışık olduğunu buldular. Bu arada ikinci grup olan moleküler biyologlar da onkogenler olarak adlandırılan, eşrengiz genetik elemanları buldular. Bu elemanlar, genelde kromozom üzerinde sessiz, sakin durdukları halde, belli bir şekilde açılıp harekete geçerek dizginsiz bir şekilde büyümeye başlar ve böylece kanser hücresi haline gelirler.

Bu iki grup araştırmacı, aniden aynı doğrultuda çalıştıklarını fark ettiler. Bu doğrultu, senelerden beri kanser araştırmalarının geliştirilmesinde, bazılarının en fazla cesaret verici buldukları bir yönelim olarak değerlendiriliyordu. Böylece, moleküler biyologların onkogenleri ile genetikçilerin eskiden beri bildikleri kromozomları arasında bir bağlantı bulunmuş oldu. Buldukları şey, kırılan kromozomların kendilerini yeniden düzenleyerek, onkogenin, amansız geni açan "aktif bölgeye" komşu hale gelmesiydi.

Harvard Üniversitesi'nden moleküler genetikçi Philip Leder, "Bu bir çeşit şaşırtıcı şeydir. Bu kromozomal kusurlar sadece belli kromozom bölgelerinde idi. Onkogen bulguları, kanserin moleküler temelini mantıksal esasını sağladı" diyor.

Birçok bakımdan bu bulgular daha başlangıç aşamasındadır. Aktif bölgelerin onkogen haline nasıl geldiğini kimse bilmemektedir. Ya da genin tümöre dönüşmesini neyin başlattığı bilinmemektedir. Araştırmacılar hâlâ onkogenlerin fiziksel düzenlenmesinin, anahtar nitelikte bir etken olduğunu kabul ediyorlar. Dolayısıyla, daha çok şey keşfetmek için nereye bakmak gerektiğini bilmekte dirler.

Minnesota Üniversitesi'nden bir genetikçi olan Jorge Yunis, "Bu, gerçekten başlangıç aşamasıdır; fakat işin temeli olabilir" diyor. Yunis, çalışmalarından çıkan birkaç yeni sonucu ve

* Hacettepe Üniversitesi Biyoloji bölümü.

heyecan verici buluşlarından bazılarını gözden geçiren bir raporu kısa süre önce yayınlamıştır.

Yunis'in katkılarının birisi, kromozomları bir yandan öbür yana ince şeritler halinde belirleyen yeni bir boyama yöntemi geliştirmesidir. Bu metotla bir kromozomda yaklaşık 220 bant belirlenebilmektedir. Bu enine bantlar bir kromozomu terk edip diğerine yapışan fragmentlerin izlenmesini sağlar. Yalnız 10 gen içerecek kadar küçük olan kromozomal parçalar izlenebilir (tam bir kromozom birkaç bin gen içerebilir).

Böylece bantlaşma tekniği kullanılarak, Yunis ve diğerleri, kromozom kırılmalarının kanser hücrelerinin seyrek görülen karakterlerinden olmadığını; fakat hemen her zaman tümörlerde yer aldığını gösterdiler. Yunis, 240 hastadan aldığı tümör hücrelerinde yaptığı incelemelerde, bunların % 98'inde hasarlı kromozom bulunduğunu rapor ediyor. Buna ek olarak, hastaların çoğu için belli bazı kanser türlerinde kendini gösteren kromozomların özel bir düzenlenmesini buldu. Örneğin, incelenen 32 hastadan 26'sında (bunlar nodüler lenfoma şeklinin belirli tipleri idi) 14 numara ile 18 numaralı kromozomların arasında translokasyon vardı, Yani 18 numaranın bir parçası koparak 14 numara ile birleşir veya bunun tersi de olabilir. Diğer araştırmacılar da birkaç düzine kanserlide, benzeri bozuklukları belirlediler. Kromozom parçalarının translokasyonu (yer değiştirmesi) ile ilgili kusurlar, daha çok lösemi ve lenfomada görülmektedir. Eksiklik (delesyon) veya kayıp parçalar ise akciğer ve böbrek kanserleri gibi tümörlerde görülür.

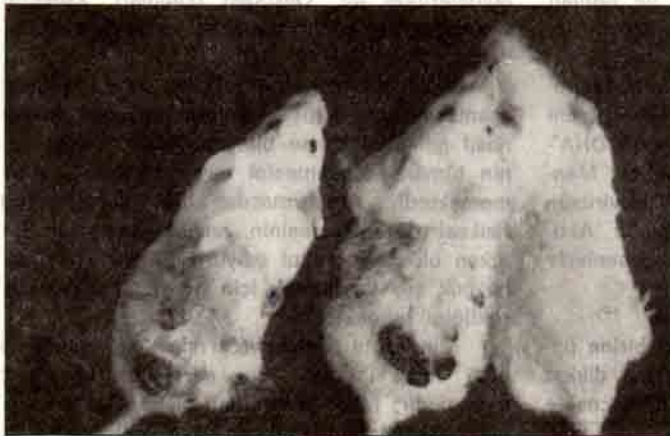
Fazladan kromozomlar, diğer tümör tipleri ile ilişkilidir. Gerçekten sitogenetikçiler, moleküler biyologların açıklayabildiklerinden daha fazla kromozom kusurunu katologlayabilmişlerdir.

Birçok kromozom kırıklıkları, bilinen onkogenlerin yakınında görülür. Fakat bu kırık tiplerden birisi Harvard'taki Ulusal Kanser Enstitüsü ve Philadelphia'daki Wistar Enstitüsü grupları tarafından ayrıntılı olarak açıklanabilmektedir.

Birçok Burkitt lenfoma kurbanlarının tümör hücrelerinde görülen kromozomal düzenlenme, 8 numaralı kromozom üzerindeki onkogen ile 14 numaralının aktif bölgesi arasındadır.

Eğer kromozom onkogen ilişkisi tutarsa, kopmaların olduğu noktalar, yeni onkogenlerin ve aktifleşme bölgelerinin aranacağı belirgin yerlerdir. Bu stratejiyi izleyerek Yunis ve Wistar Enstitüsü'nden Carlo Croce, Burkitt lenfoması olmayan iki tip hastalıkta kırılma noktalarını araştırıyorlar. Böylece, 14 numaralı kromozomun aktifleşmiş kısmına, 11 ve 18 numaralı kromozomlardan gelen parçaların birleşmesi ile oluşan ve daha önce belirlenemeyen onkogenleri bulmayı ümit ediyorlar. Bu bulgularla ileri sürülen pek çok sorudan bir tanesi, kırılmaların rasgele mi oluştuğu, yoksa belirli bir şekilde önceden organize mi olduğu şeklindedir. Chicago Üniversitesi'nden sitogenetikçi Janet Rowley'e göre bu, rasgele bir olaydır. Araştırmacı, "Kromozomal düzenlemeler eğer doğru hücrenin doğru yerinde vukubulursa kansere yol açabilir" diyor. Bununla beraber Yunis'in en son bulguları, bu bayanın fikrinin değişmesine neden olabilecektir.

Kırılabilir bölgelerle ilgili bu buluşlar, sağlıklı insanların kromozomlarında küçük aralıklar veya zayıfça boyanmış noktalar halinde kendini gösterir. Kırılabilir bölgelerin birçoğu kalıtsal; yeni irsi olarak geçer. Yunis, lösemili hastaların normal kan hücrelerindeki bazı kromozomal bölgelerin, lösemik hücrelerin kromozomlarındaki kırılma noktalarıyla uyuştuğunu buldu. Yunis,



Soldaki farede, bir kimyasal madde verilerek yapay deri tümörleri oluşturulmuştur. Ortadaki fareye tümör oluşumunu artıran ilaç verilmiştir. Sağda ise, bir Japon araştırmacı tarafından keşfedilen kanseri önleyici madde verilince tamamen iyileşen fare görülüyor.

(Resimler, Prof. Dr. Engin Gözükarar'ın çalışmalarından sağlanmıştır.)

aynı zamanda diğer araştırmacıların sigara ve diğer kimyasal maddelere bağladıkları tümörlerdeki kromozomal bozuklukların, kırılğan bölgelerle ilintili olduğunu buldu. Pek yakında Yunis, basit kan testleri ile kişilerin kırılğan kromozom kısımlarının olup olmadığını belirleyecek bir yöntem geliştireceğini düşünüyor. Bu teknikle, bazı kanser türlerinin ön teşhisi mümkün olabilecek.

Bundan sonra böyle kişiler, kendilerini şüpheli kansinogene maruz bırakan mesleklerden ayrı tutularak ya da, örneğin sigara içmekten vazgeçtirilerek kansere yakalanma riskleri azaltılmış olacaktır. Yunis, bir tip akut lösemili hastaların (bunların 16 nolu kromozomları inversiyon veya tersine dönmüş bir segment içerir) beş ya da daha fazla yıl yaşayacağını söyler. İnversiyonu olamayan tipler ise eğer kemik iliği aşılması yapılmaz ise ancak birkaç ay yaşayabilir.

Bir kere kromozom kusurları ile özel kanser tipleri arasında bağlantı kesinlik kazanınca, böyle uygulamaların çok yakında rutin hale gelmesi mümkündür. Kromozom araştırmacıları, birçok yeni onkogenlerin bulunmasından ya da bunların nasıl aktive olduğunun anlaşılmasından çok önce yeni uygulamaların ele geçeceğine inanmaktadır.

Bir Göğüs Kanseri İlacı Sıçanları Tedavi Ediyor

Britanya kimyacıları ile Kanser Araştırma Kampanyası'nın ortak çabaları sonucunda göğüs kanseri hastaları için yeni bir umut beliriyor: 4-Hidroksiandrostenedion (4-HAD) Sutton'daki Kanser Araştırma Kampanyası Laboratuvarları'nda Prof. Allen Foster'ın lider olduğu bir ekip, Reading Üniversitesi'nden Dr. John Mann tarafından sentezlenen bu ilacın, sıçanlardaki meme tümörlerini tedavi ettiğini buldu. Londra'daki Royal Marsden Hastanesi'nde sürdürülen klinik denemelerden şimdiye kadar alınan sonuçlar umut verici görülmektedir.

4-HAD ilacının, östrojen hormonunun vücuttaki yapımını engellediği bilinmektedir. Göğüs kanserlerinin yaklaşık üçte birinde, tümör büyümesi için bu hormonun bulunması zorunludur. şimdiye kadar antiöstrojen ilaçlar, göğüs kanseri karşısında kemoterapik (kimyasal tedavi) silahların en önemlisi olmuştur. Bunlar, tümördeki östrojen-reseptör (alıcı) bölgelerini bloke ederek iř görürler. Böylece tümörün büyüme hızını yavaşlatırlar. Fakat ilaçlar kanseri tamamen durdurmaz. En iyi halde bile, antiöstrojenler tutucu bir etki yaparlar.

AKSIRMAK KALITSAL MIDIR?

Eğer oldukça fazla aksırıyorsanız bu, size annenizden, babanızdan ya da her ikisinden gelen kalıtsal bir özellik olabilir.

Normal olarak bir aksırık, solunum sistemini kaplayan hücrelerin tahriş nedeni olan kaynakların atılmasında yardımcı etkindir. Ancak bazı kişiler aşırı duyarlıdır. L. Beckman ve I. Nordenson adlı araştırmacılar tarafından 460 İsveçli üzerinde yapılan bir çalışmada, anne ya da babaları normalin üzerinde aksıran çocukların % 64'ünün de sık sık aksırdıkları bulundu. Bu bulgu, duyarlılığın kalıtsal olduğu düşüncesini akla getiriyordu. Çalışmada dikkatçi çeken bir başka bulgu ise bazılarının aşırı duyarlı olması idi: Öyle ki, parlak ışık bile bu kişilerin aksırmaları için yeterli neden oluyordu.

şimdi İngiltere'nin Reading ve Suttan kentlerindeki araştırmacılar, ilk olarak vücudun östrojen sentezlemesini durdurmak için yeni bir strateji deniyorlar. Bu yolla, tümörü adeta "besinsiz" bırakarak öldürmeyi umut ediyorlar.

Vücut, östrojeni aromataz denen bir enzim kullanarak yapar. Bu enzim, östrojenin biyosentezindeki son aşamayı katalizleyen bir enzimdir. 4-HAD, östrojene benzeyen kimyasal yapıya sahip olduğu için, aromataz'ın işleyişini durdurmak amacıyla iyi bir aday olarak düşünöldü.

Reading'deki kimyacılar, 4-HAD'ye giden yeni kimyasal yollar ile 20 kadar benzer bileşik buldular. Bunlardan en iyisi Prof. Foster'e gönderilerek, anti-tümör aktivitesi bakımından denendi. İşte burada garip bir bulgu ortaya çıktı. Örneğin; laboratuvarında bir flor türevinin şahane bir aromataz engelleyicisi olduğu gösterildi. Fakat kanserli sıçanlarda denenince, tümörlerin büyüklüğünün azalmayıp, tersine arttığı gözlemlendi.

Ama 4-HAD, tüm diğer testleri geçti. Sıçanlardaki meme tümörlerini tedavi etti. Kalite Marsden Hastanesi'nde insanların klinik testlerine henüz yeni başlayan ve Sutton'daki bir kanser araştırma enstitüsünün baş araştırıcısı olan Dr. C. Coombe, "İlk bulgular cesaret verici; fakat 4-HAD'nın göğüs kanseri üzerine uzun süreli etkisi ileride öğrenilecektir" demektedir. ■