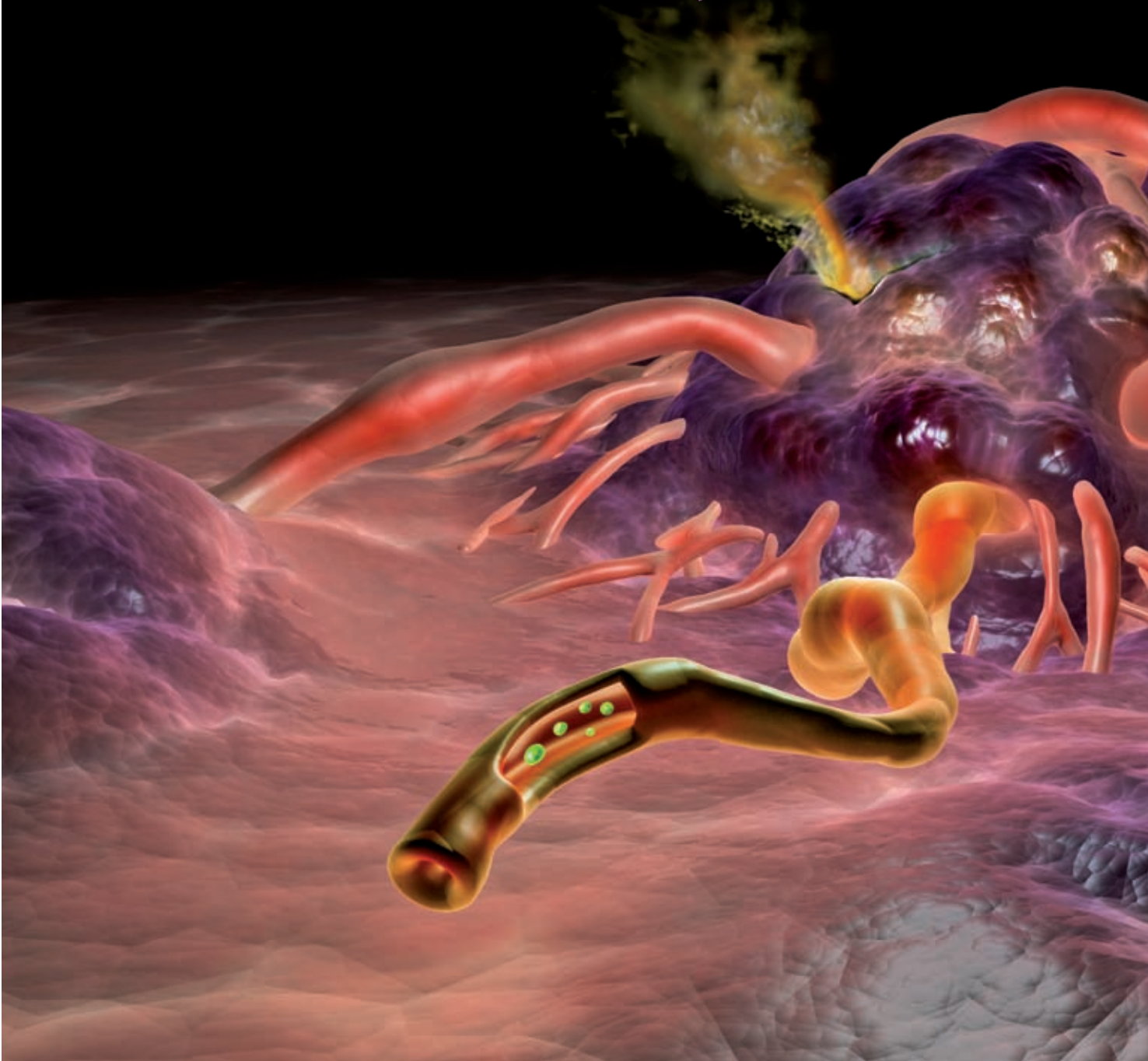
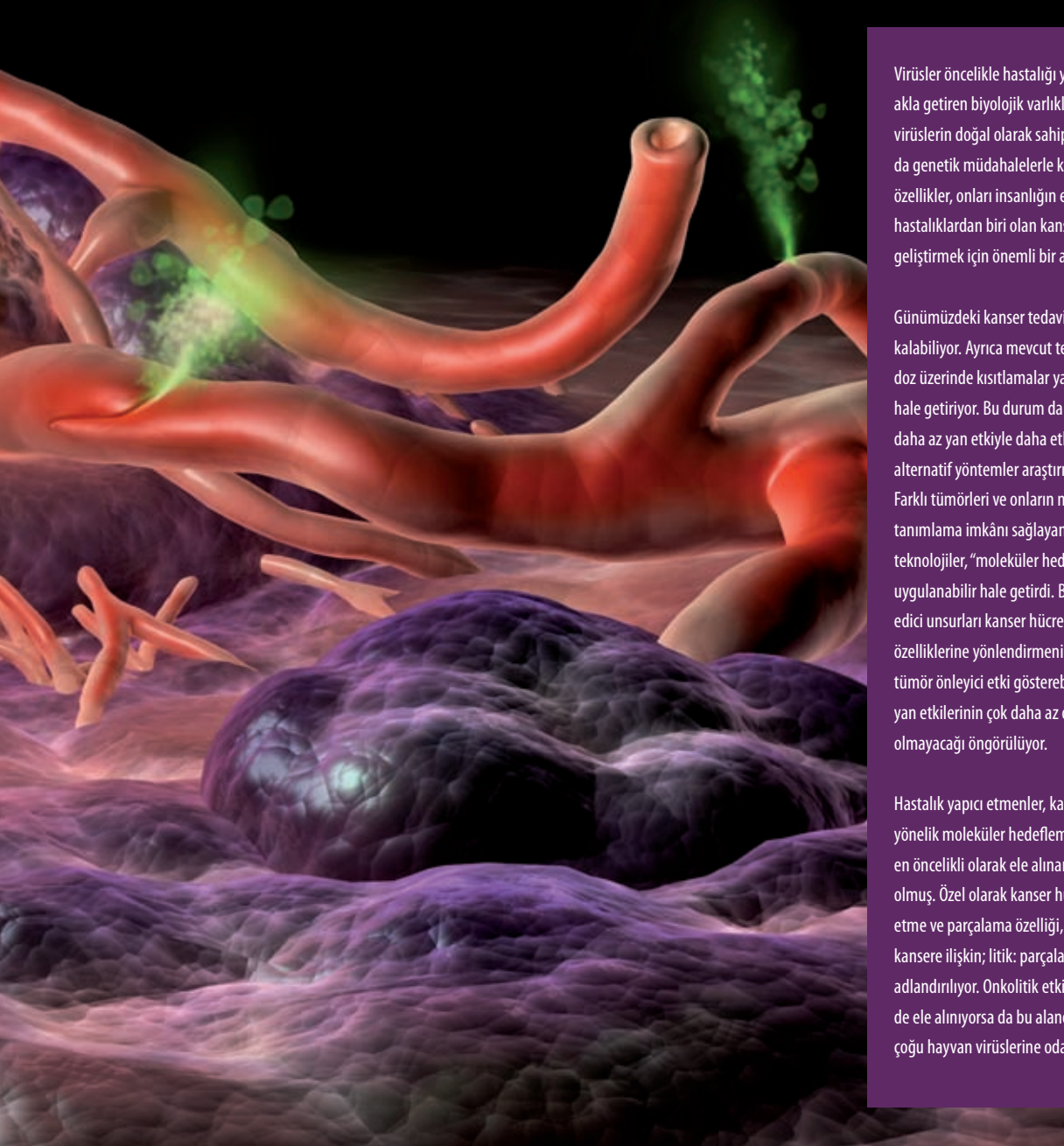


# Virüsler Kansere Karşı



Biyolojik sistemlerin ve süreçlerin karmaşıklığı kimi zaman insanları şaşırtan durumlar ortaya çıkarabiliyor. Bunlardan biri de kanserle virüslerin birbirine karşıtmış gibi görünen farklı ilişkilerinde görülüyor. Kimi virüslerin insanlarda ve hayvanlarda bazı kanserleri tetiklediği yaygın olarak biliniyor. Daha az bilinen ve şaşırtıcı olansa bazı virüslerin kanser hücrelerini öldürme yeteneğinin olması. Bu olgu da doğal olarak bilim insanlarına kanser için alternatif bir tedavi geliştirme yönünde esin kaynağı olmuş. Günümüzde virüsleri kullanarak kanser tedavileri geliştirmek amacıyla çok sayıda bilimsel çalışma yapılıyor. Hatta bunların bir kısmı insanlar üzerinde klinik deneme aşamasına geldi.

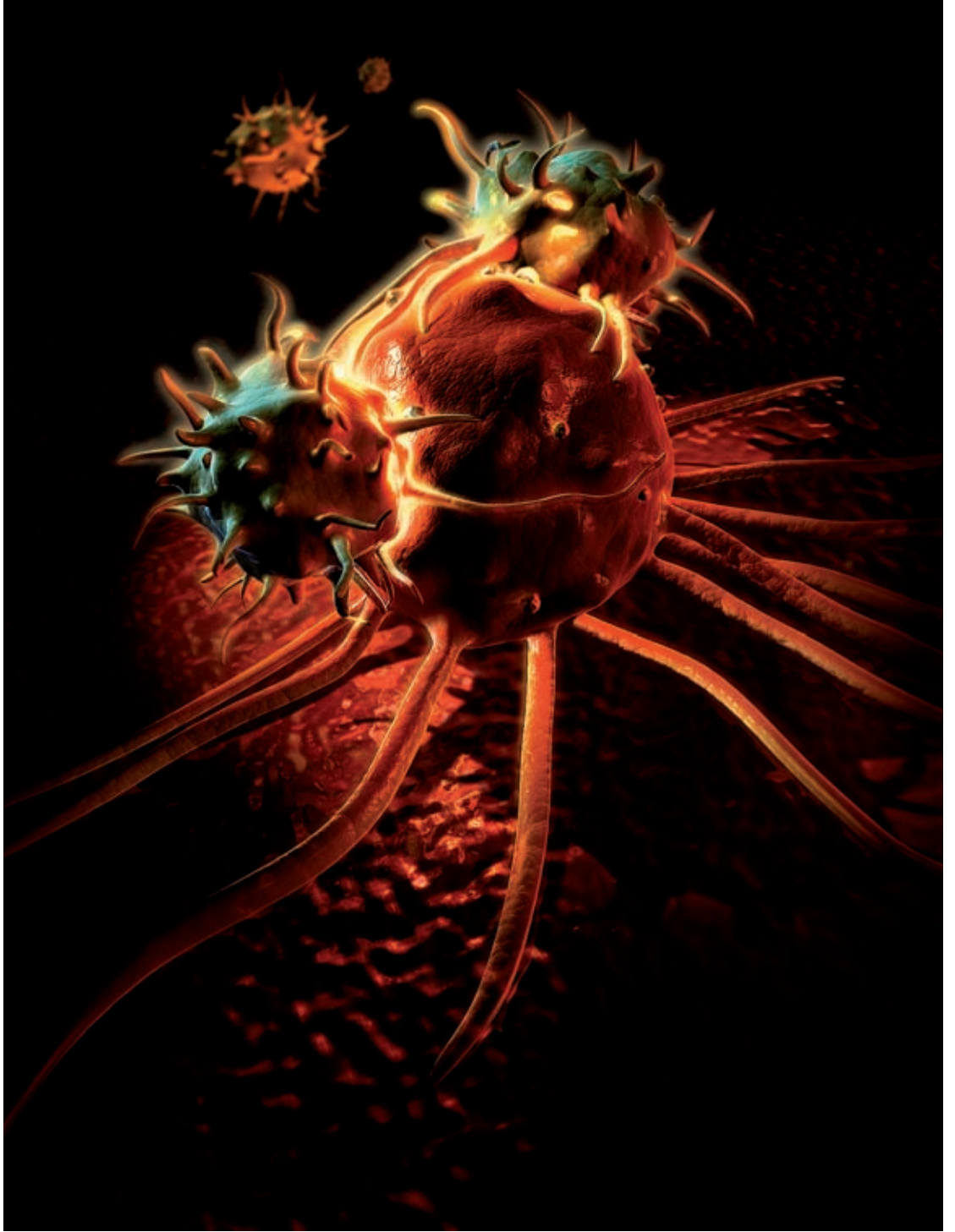
Büyümekte olan bir tümörü ve onu besleyen kan damarlarını gösteren temsili resim.



Virüsler öncelikle hastalığı ya da sağlık risklerini akla getiren biyolojik varlıklar. Ancak bazı virüslerin doğal olarak sahip olduğu, bazılarında da genetik müdahalelerle kazandırılan bazı özellikler, onları insanlığın en çok muzdarip olduğu hastalıklardan biri olan kansere yönelik tedaviler geliştirmek için önemli bir araç haline getiriyor.

Günümüzdeki kanser tedavileri bazen yetersiz kalabiliyor. Ayrıca mevcut tedavilerin yan etkileri doz üzerinde kısıtlamalar yapılmasını zorunlu hale getiriyor. Bu durum da bilim insanlarını daha az yan etkiyle daha etkin tedavi sağlayacak alternatif yöntemler araştırmaya teşvik ediyor. Farklı tümörleri ve onların moleküler yapılarını tanımlama imkânı sağlayan gelişmiş moleküler teknolojiler, "moleküler hedefleme" prensibini uygulanabilir hale getirdi. Bu prensibe göre tedavi edici unsurları kanser hücrelerinin belirli özelliklerine yönlendirmenin yüksek düzeyde tümör önleyici etki gösterebileceği, üstelik yan etkilerinin çok daha az olacağı ya da hiç olmayacağı öngörülüyor.

Hastalık yapıcı etmenler, kanser hücrelerine yönelik moleküler hedefleme potansiyeli açısından en öncelikli olarak ele alınan biyolojik varlıklar olmuş. Özel olarak kanser hücrelerini enfekte etme ve parçalama özelliği, onkolitik (onko: kansere ilişkin; litik: parçalama) etkinlik olarak adlandırılıyor. Onkolitik etkinlik açısından bakterilerin de ele alınıyorsa da bu alandaki araştırmaların çoğu hayvan virüslerine odaklanıyor.



Bağışıklık sisteminin öldürücü T-hücrelerinin bir kanser hücresine saldırışını gösteren temsili resim.

Visual

## Klinik Deneme Aşamasındaki Virüs Tedavileri

Tıp araştırmacılarının bazı virüslerin sağlıklı dokulara neredeyse hiç zarar vermeden kanser hücrelerini öldürme yeteneğine sahip olduğunu fark etmelerinin üzerinden yüz yıldan fazla süre geçmiş. O zamandan beri araştırmacılar bu tür virüsleri kanser tedavisine yönelik olarak geliştirmek amacıyla çalış-

malar yapmışlar. Ancak uzun süredir devam eden çabalar ancak son yıllarda sonuç vermeye başlamış. Bugün bir düzine kadar onkolitik virüs klinik denemelerde sınanıyor. Bunlardan üçününse önümüzdeki birkaç yıl içinde klinik kullanım için onay alma şansının yüksek olduğu düşünülüyor.

Aday virüslerin klinik araştırmalarda insan üzerinde deneme aşamasına gelecek kadar geliştirilmiş olması gerekiyor. Yakın vadede kliniklere girebileceği düşünülen üç aday virüsün ikisi, yeni tedavi yönteminin hâlihazırda kullanılan kanser tedavileri olan ışın tedavisi, ilaç tedavisi ve cerrahiyle karşılaştırılması için ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin ilaç onay sürecindeki 3. derece klinik denemelerde sınanıyor, diğeri de bu denemelere yakında girecek.

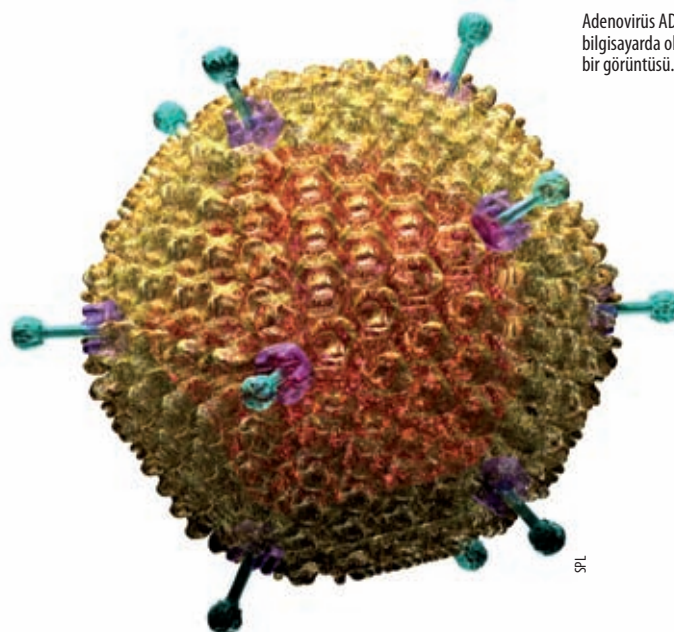
Gelecek için ümit vadeden bu virüsler, Massachusetts'teki BioVex tarafından geliştirilen OncoVEX GM-CSF adlı bir çeşit herpes virüsü; Onkolytics tarafından geliştirilen Reolysin adlı bir çeşit reovirüs ve Kaliforniya'daki Jennerex tarafından geliştirilen JX-594 adlı bir vaksiniya virüsü. Londra'daki Kanser Araştırma Enstitüsü'nde (ICR) geliştirilen başka bir yöntemdeyse bir adenovirüs katı tümörlere karşı kullanılıyor. Bu çalışma henüz daha erken bir aşamasında olsa da diğerlerinden farklı bir mekanizmaya dayandığı, ayrıca meme ve bağırsak kanserleri de dâhil bir dizi kansere yönelik ümit vadettiği için önemseniyor.

Bu virüsler tümör hücreleri üzerinde farklı mekanizmalar yoluyla etkili oluyor. Bu mekanizmalar birbirleriyle örtüşen yönleri de olan üç tipte olabiliyor. İlk mekanizmada virüs, bir hastalığa sebep olduğu zaman sağlıklı hücreleri parçalamasına benzer biçimde kanser hücrelerini doğrudan parçalamada kullanılabilir. Bu da ikinci bir saldırı cephesi oluşturma imkânı yaratıyor: Hücrenin parçalanması tümöre özgü antijenlerin kan dolaşımına karışmasına ve dolayısıyla tümör hücrelerine karşı bir bağışıklık tepkisi oluşmasına neden oluyor. Üstelik bu bağışıklık tepkisi metastaza uğramış, yani vücudun farklı yerlerine yayılmış ve virüs tarafından enfekte edilmemiş kanser hücrelerini de etkiliyor. Bu da birinci tip mekanizmayla birlikte de var olabilen ikinci tip mekanizmayı oluşturmuş oluyor. Üçüncü tip mekanizmada ise virüs belirli bir enzimin tümör hücresi içinde sentezlenmesini sağlayan bir vektör (gen taşıyıcı) işlevi görüyor. Bunu takiben verilen ilaç öncülü bir madde enzimle birleşerek hücre için zehirli başka maddeler oluşturarak hedef hücreyi ve çevresindeki öldürüyor.

## Adenovirüsle Enzim-Öncül İlaç Sistemi

Kanser Araştırma Enstitüsü'nden (ICR) Caroline Springer ve ekibi üçüncü tipteki mekanizmaya dayanan yöntemlerini, üzerinde değişiklikler yapılmış bir adenovirüsü "gen-yönlendirmeli en-

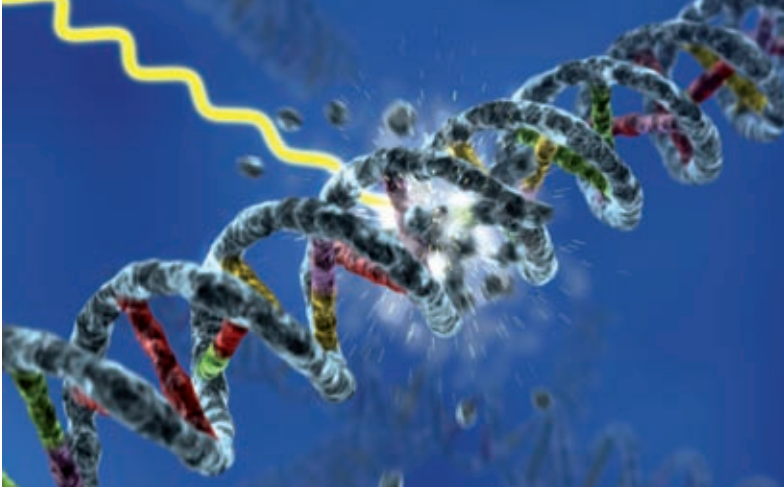
zim-öncül ilaç tedavisi" olarak adlandırdıkları bir sistem içinde kullanarak geliştirdiler. Söz konusu adenovirüs, sadece insan telomeraz ters transkriptaz enziminin (hTERT) varlığında çoğalabilecek biçimde değiştirilmiş. Bu enzim normal hücrelerin çoğunda sentezlenmiyor, fakat tümör hücrelerinde sentezleniyor; bu da tümör hücrelerinin kontrolsüz biçimde çoğalmasına ve sonuçta ölümsüz hale gelmesine yol açıyor. Springer, virüsün seçici olarak tümör hücrelerinde çoğalabilmesini, gen taşıma görevi gören virüsün genomuna hTERT promoteri ekleyerek sağladıklarını söylüyor. Promoterler, DNA'daki bilginin RNA'ya aktarılmasını (genin transkripsiyonunu) sağlayan RNA polimeraz enziminin DNA'ya bağlanmasını sağlayan özel DNA dizileri. Dolayısıyla bir RNA polimerazın bir genin transkripsiyonunu yapabilmesi için o gene ait promoteri tanıması gerekiyor. Springer ve ekibi, adenovirüsün sadece hTERT varlığında çoğalabilmesini istedikleri için virüsün genomuna, genomun çoğalmasını sağlayacak hTERT enziminin tanıyabildiği bir promoter eklemiştir. Böylece virüs genomunun, sadece hTERT'in bulunduğu tümör hücrelerinde çoğalabilmesi sağlamış. Adenovirüsün genomuna ayrıca bir bakteri enzimi olan karboksipeptidazı (CPG2) kodlayan gen de eklenmiş. Bu enzim, azotlu hardallar olarak adlandırılan maddeler içeren ilaç öncüllerini sitotoksik yani hücre için zehirli bileşiklere dönüştürüyor. Azotlu hardallar İkinci Dünya Savaşı'nda kullanılan hardal gazına benzeyen, DNA'da mutasyonlara sebep olan maddeler. Bu maddeler CPG2 ile birleştiğinde tümör hücrelerinin DNA'sında çapraz bağlar oluşturarak DNA eşlenmesini önüyor ve programlı hücre ölümüne sebep oluyor.



Adenovirüs AD-36'nın bilgisayarda oluşturulmuş bir görüntüsü.

ICR araştırmacılarının geliştirdiği bu tedavi yöntemi için FDA ilaç onay sürecindeki 1. derece klinik denemelerin, baş ve boyun kanseri hastaları üzerinde 2012 yılında başlaması öngörülüyor. Bu yöntemin çekici olan yanı, CPG2 enziminin hücrelerin sadece çok küçük bir kısmında sentezlenmesi durumunda bile virüs ve ilaç öncülü kombinasyonunun görünüşe göre tüm tümörü yok edebiliyor olması. Yapılacak olan 1. derece klinik denemelerdeki en önemli hedeflerden biri, virüsün etki etme şeklinin tam olarak araştırmacıların düşünöğü mekanizmaya dayandığını göstermek.

İçin tedavisinde kullanılan iyonlaştırıcı radyasyon, kanser hücrelerinin DNA'sına zarar vererek büyümelerini durdurur.



## Herpes Virüsü OncoVEX GM-CSF

BioVex tarafından geliştirilen OncoVEX GM-CSF adlı herpes virüsü, şu anda cilt kanserinin en tehlikeli türlerinden biri olan kötücül melanom hastaları üzerindeki 3. derece klinik denemelerde sınıyor. BioVEX yetkilileri OncoVEX GM-CSF'nin 2008'de yapılan 2. derece denemelerde kayda değer sayıda hastanın (50 metastatik (yayılcı) melanom hastasından 8'inin) uzun vadeli olarak iyileşmesini sağladığını bildirdi. Bu hastaların tedaviden bu yana sağlıklı olduğu ve hastalığın hiçbirinde nüksetmediği belirtildi. Klinik kullanım için onay almayı bekleyen tüm yeni tedaviler gibi, virüs kullanılan kanser tedavileri de ancak mevcut tedavilerin iyileştirmeyi başaramadığı ileri aşamadaki hastalar üzerinde uygulanabiliyor. Dolayısıyla bu başarı oranı ümit verici görünüyor. Ancak İngiltere'deki Leed Üniversitesi'nde klinik onkoloji ve biyoterapi profesörü Alan Melcher bu yöntemin tam olarak tedavi olarak kabul edilebilmesi için ancak 3. derece klinik denemelerde yöntemin mevcut standart tedavilerle karşılaştırılarak başarısının kanıtlanması gerektiğini belirtiyor.

OncoVEX GM-CSF şimdiye kadarki denemelerde gösterdiği başarının yanı sıra oluşturduğu bir çeşit aşı etkisinden dolayı da ümit verici bulunuyor. Tümör hücrelerinin virüsler tarafından parçalanması sonucu tümöre özel antijenler kan dolaşımına karışıyor ve bu da bağışıklık sistemindeki T hücrelerini harekete geçirerek vücuttaki tüm tümör hücreleri üzerinde etkili olmalarını sağlıyor. Sonuçta da uzun vadeli bir bağışıklık tepkisi oluşuyor. Yine de BioVEX yetkilileri bu konuda kesin bir sonuca varılması için 3. derece klinik denemelerin tamamlanması gerektiğini kabul ediyor.

## Reovirüs Reolysin

Oncolytics Biotech Inc. tarafından geliştirilen Reolysin, 1. ve 2. derece denemelerde olumlu sonuçlar alınan bir başka virüs. Reolysin, sindirim ya da solunum yolunu enfekte eden ancak görünür belirtiler oluşturmayan reovirüs ailesinden bir virüsün geliştirilmesiyle oluşturulmuş. Oncolytics yetkilileri Reolysin'in neredeyse istisnasız olarak yalnızca biyokimyasal RAS yolağının (birbirini takip eden biyokimyasal tepkimeler dizisi) etkin olduğu hücrelerde çoğaldığını, çünkü bu hücrelerin normalde virüsün hayati proteinlerinin sentezlenmesini engelleyecek olan antiviral tepkileri etkinleştiremediğini belirtiyor. RAS yolağı hücre başlaşımında ve çoğalmasında önemli bir işlev gördüğü için pek çok tümör hücresinde etkin durumda oluyor. Bu da tümör hücrelerini Reolysin için iyi bir hedef haline getiriyor. Dalhousie Üniversitesi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Bölümü'nden Patrick Lee, *in vitro* (canlı organizma dışında laboratuvar ortamında) ve hayvanlardaki *in vivo* (canlı organizmada) çalışmalarda reovirüsün temelde tüm kanser tiplerine karşı etkili olduğunun anlaşıldığını belirtiyor. Lee ve ekibinin daha önce yaptığı araştırmalar, reovirüsün diğer tedavilere direnen inatçı tümörleri iyileştirme potansiyeli taşıdığını göstermiş. Çalışmaların birinde onkolitik reovirüsün tümöre temel oluşturan kanser kök hücrelerine de saldırığı görülmüş. Lee bunun hastalarda uzun vadeli tedavi sağlayıp sağlamayacağının ise henüz bilinmediğini belirtiyor.

## Vaksiniya Virüsü

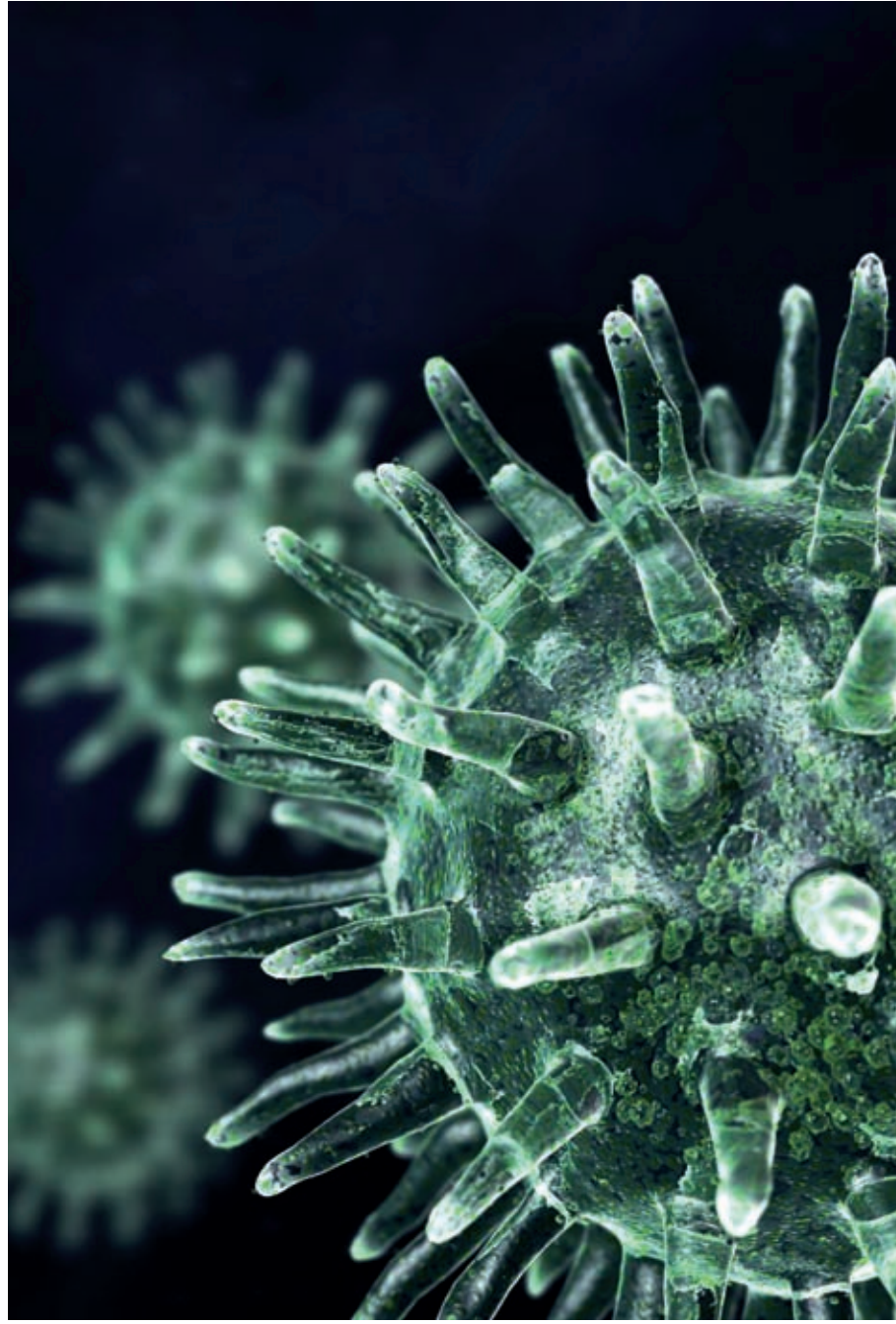
Etkinliği 1. ve 2. derece denemelerle gösterilmiş olan üçüncü virüs, çiçek hastalığının bertaraf edilmesinde aşı olarak kullanılmasıyla tanınan DNA vaksiniya virüsü. Jennerex firması virü-

sün JX-594 adlı bir versiyonunu geliştirdi ve virüs şu anda 2. derece denemelerde karaciğer kanseri hastaları üzerinde deniyor. Reolysin'e benzer biçimde JX-594 de en azından kısmen tümör hücrelerindeki RAS yolağını hedef alıyor. Ancak Jenner yetkililerinin açıklamalarına göre vaksiniyanın fazladan bir avantajı var. Vaksiniya tümör hücrelerine ek olarak tümörü besleyen kan damarlarını da hedef alıyor ve yok ediyor. Böylece tümör hücrelerinin beslenmesini engelleyerek tümörün küçülmesini hızlandırıyor. Ancak bu virüsün de ufak bir yan etkisi var. Hafif, nezle benzeri belirtilere sebep oluyor. Bu yan etki her ne kadar sağlıklı insanlarda nadiren komplikasyon yaratıyorsa da ileri düzeyde kanser hastalarında daha ciddi etkiler yapabileceği düşünülüyor. Virüsün hem damar içi enjeksiyonda hem de tümöre doğrudan uygulamada etkin olması, alternatif tedavi imkânları oluşturma açısından olumlu görülüyor. Zira bazı durumlarda, örneğin metastaza uğrayan kanserlerde damar içi uygulama, yayılan kanser hücrelerine erişim sağlıyor. Önceki ay *Nature* dergisinde yayımlanan bir çalışmada, JX-594'ün metastatik kanser hastası bir grup hastada tümörün büyümesini durdurduğu gösterildi. Çalışma, virüsle kanser tedavisini hedefleyen araştırmalar içinde, hastaların biyopsi örneklerinde virüsün davranışını ayrıntılı olarak belgeleyen ilk çalışma oldu.

## Virüs Tedavileri

Virüslerle kanser tedavisinde son yıllarda elde edilen gelişmeler, bu alanda çalışan araştırmacılar açısından uzun soluklu bir araştırma sürecinin meyve vermeye başlaması anlamına geliyor. Ayrıca uzun yıllar boyunca yapılan temel bilim araştırmalarının insan hayatını kapsamlı olarak etkileyecek gelişmelere nasıl imkân verebildiğini gösteriyor. Kanser araştırmacıları ve kansere çare bulunmasını bekleyen herkes içinse bu gelişmeler yeni bir umut ışığı olarak görünüyor. Virüslere dayalı kanser tedavilerinde henüz tespit edilmese de gelecekte ortaya çıkabileceği düşünülen aksaklıklar bu konudaki önemli soru işaretlerinden. Örneğin vücudun virüse karşı geliştirebileceği bağışıklık tepkisinin tedaviyi sekteye uğratabileceğinden endişe ediliyor. Şimdiye kadarki tedavilerde belirlenmiş bir sakıncası olmasa da canlı hastalık etmenleri olan virüslerin insanlara doğrudan verilmesinin riskli olduğunu düşünenler var. Geliştirilen yöntemlerin ne kadar ümit verici olduklarını kanıtlamaları ve klinik onay almaya yaklaşmalarını

rı için, şu an içinde oldukları ya da yakın gelecekte dâhil olacakları 3. derece denemeleri başarıyla geçmeleri gerekiyor. Virüsle kanser tedavilerinin, etkinlikleri ve güvenli olup olmadıkları gerekli klinik denemelerde kanıtlanırsa yakın gelecekte cerrahi, ilaç tedavisi ve ışın tedavisine ek olarak kansere yönelik dördüncü bir tedavi seçeneği oluşturabileceği düşünülüyor.



**Kaynaklar**  
Hunter P., "The fourth front against cancer", *EMBO Raporları*, Cilt 12, Sayı 8, s. 769-771, Ağustos 2011.  
<http://www.technologyreview.com/biomedicine/38465/>

Gromeier M., "Oncolytic Viruses for Cancer Therapy", *American Journal of Cancer*, Cilt 2, Sayı 5, s. 313-323, 2003.