

2018

Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü

Kansere Yönelik Bağışıklık Tedavisinin Temelini Atanlara

İlay Çelik Sezer [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Merakla beklenen Nobel Ödülleri
ekim ayı başında açıklandı.

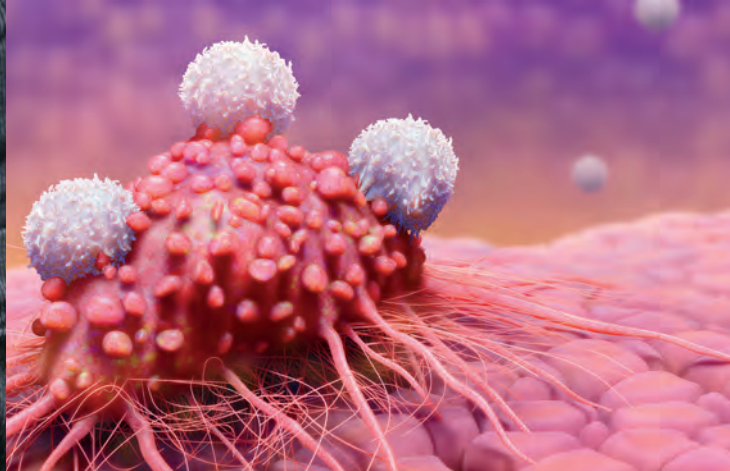
Bu yılın Nobel Fizyoloji veya
Tıp Ödülü, son yıllarda kanser tedavisi
konusunda ümit verici sonuçlar
alınmasını sağlayan bağışıklık tedavisi
yaklaşımının gelişimi için yaptıkları
önemli katkılar dolayısıyla
James P. Allison ile Tasuku Honjo'ya
verilecek.



Tasuku Honjo

1942'de Japonya'nın Kyoto şehrinde doğdu. 1966'da tıp fakültesini bitirdi. 1971-1974 yıllarında Baltimore'daki (ABD) Washington Carnegie Enstitüsü ile Maryland'daki (ABD) Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde araştırmacı olarak çalıştı. Doktorasını 1975'de Kyoto Üniversitesi'nden aldı. 1974-1979 arasında Tokyo Üniversitesi'nde, 1979-1984 arasında da Osaka Üniversitesi'nde öğretim üyeliği yaptı. 1984'ten bu yana Kyoto Üniversitesi'nde profesör. Kyoto Üniversitesi'nde 1996-2000 yılları ile 2002-2004 yılları arasında fakülte dekanlığı görevinde bulundu.

Bir kanser hücresine bağlanmış haldeki T hücreleri. Belirli T hücreleri kanser hücrelerinin yüzeyindeki antijen adı verilen özel proteinleri tanıyıp onlara bağlanabiliyor. Sonra kanser hücrelerini yok edebiliyor ya da başka bağışıklık sistemi hücrelerini kanser hücrelerini yok etmek üzere uyarabiliyor.



James P. Allison

1948'de ABD'nin Texas eyaletindeki Alice şehrinde doğdu. Doktorasını 1973'te Austin'deki Texas Üniversitesi'nden aldı. 1974-1977 arasında California La Jolla'daki Scripps Kliniği ve Araştırma Kurumu'nda doktora sonrası araştırmacı olarak çalıştı. 1977-1984 yıllarında Texas Smithville'deki Texas System Üniversitesi Kanser Merkezi'nde, 1985-2004 arasında Berkeley'deki California Üniversitesi'nde, 2004-2012 arasında ise New York'ta bulunan Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde görev yaptı. 1997-2012 arasında aynı zamanda Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nde araştırmacıydı. 2012'den bu yana Texas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezi'nde öğretim üyesi ve Parker Kanser İmmünoterapi Enstitüsü'yle birlikte çalışmalar yapıyor.



Her yıl milyonlarca kişinin ölümüne neden olan kanser en önemli küresel sağlık sorunlarından biri. Aslında kanser tek bir hastalığın değil, hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması ve yer değiştirmesi sonucunda oluşan bir grup hastalığın ortak adı. Hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması ve yer değiştirmesi önce bir organın içinde tümör oluşumuna, sonra da kanserli hücrelerin organı çevreleyen başka doku ve organlara yayılmasına neden oluyor. Kanser hücreleri daha sonra kan ve lenf damarları yoluyla uzak dokuları da işgal edebiliyor. Metastaz olarak adlandırılan bu durum çeşitli sağlık sorunlarına ve nihayet ölüme neden oluyor.

Şimdiye kadar çok sayıda araştırmacı kanserle ilgili bilgi birikimine önemli katkılar sağlayan keşiflerinden dolayı Nobel Ödülü kazandı. Bunların bir kısmı enfeksiyonu kansere neden olan bir etmen olarak incelemişti. Örneğin, Peyton Rous tümöre neden olan virüsleri keşfettiği için 1966'da, Harald zur Hausen ise virüslerin rahim ağzı kanserine yol açtığını keşfettiği için 2008'de Fizyoloji veya Tıp alanında Nobel kazandı. Birkaç araştırmacıya Nobel kazandıran ise hücrel ve viral genlerin hastalık sırasındaki ilişkileri konusundaki önemli keşifleri oldu. David Baltimore, Renato Dulbecco ve Howard Martin Temin, tümör virüsleri ile hücrenin genetik materyali arasındaki etkileşimlere, özellikle retrovirüslere ait genetik bilginin hücrel DNA'ya entegre olmasına ilişkin keşiflerinden dolayı 1975'te;

J. Michael Bishop ve Harold E. Varmus ise viral onkogenlerin hücrel kökenleri konusundaki keşifleri dolayısıyla 1989'da Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldü. Bunların dışında kansere yönelik yenilikçi tedaviler geliştirdiği için Nobel kazanan araştırmacılar da oldu. Örneğin Charles Brenton Huggins prostat kanserine yönelik hormon tedavisi konusundaki keşiflerinden dolayı 1966'da, Sir James W. Black ve George H. Hitchings sitostatik ilaçların nükleik asit metabolizmasını etkileme ilkeleri konusundaki keşifleri için 1988'de, E. Donnall Thomas ise bazı kan kanseri türlerinin tedavisinde kullanılan kemik iliği nakli konusundaki çığır açıcı keşifleri dolayısıyla 1990'da Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü kazandı. Bu tedaviler, daha geleneksel tedavi yöntemleri olan cerrahi ve radyoterapiye tamamlayıcı olarak geçen yüzyılın ikinci yarısında kullanılmaya başlandı. Tüm bunlara ek olarak DNA replikasyonu, hücre döngüsü mekanizmaları, apoptosis (programlı hücre ölümü) ve genom bütünlüğü gibi kanserle ilintili temel hücrel işlevler konusundaki birtakım çığır açıcı keşifler de geçmişte sahiplerine Nobel ödülleri kazandırdı.

Kanserle ilgili şimdiye kadar ortaya konan devasa bilgi birikimine ve geliştirilen tedavi yöntemlerine rağmen günümüzde ileri aşamalarda kanserlerin tedavisi hala çok zor. Dolayısıyla yeni tedavi stratejilerine şiddetle ihtiyaç duyuluyor.

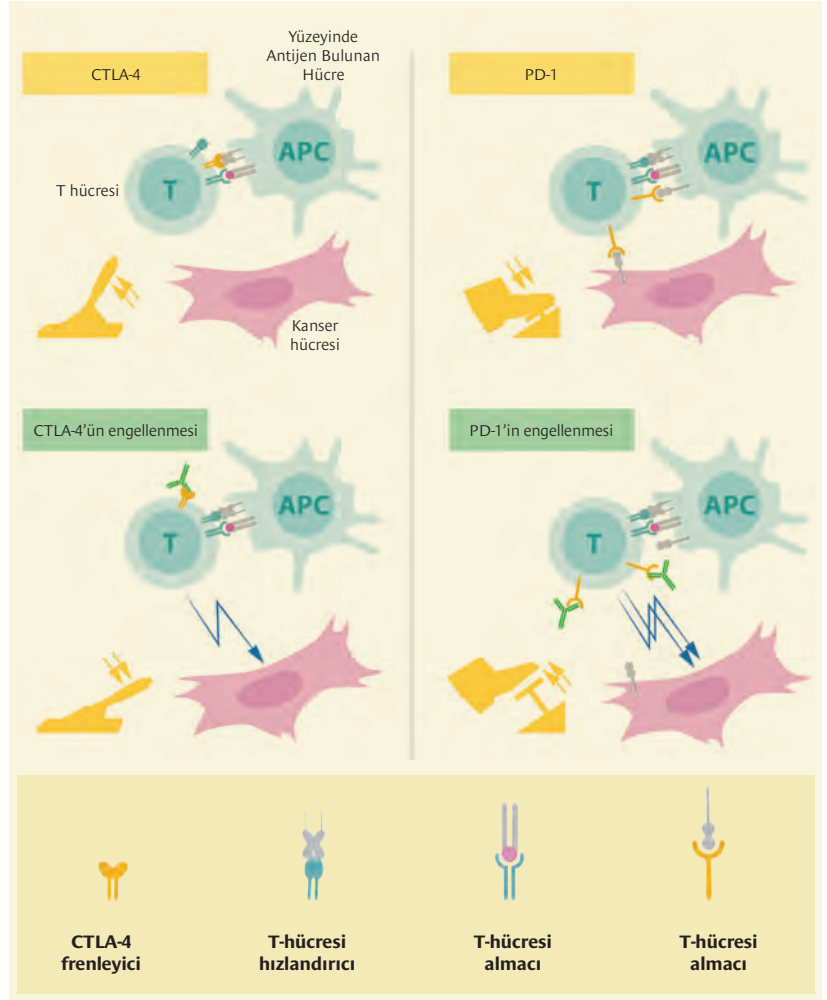
Şekil 1

Bağışıklık Sistemini Kansere Karşı Kullanmak

19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında bağışıklık sisteminin etkinleştirilmesinin tümörlerle savaşmaya yönelik bir strateji olabileceği düşüncesi ortaya çıktı. Bağışıklık sistemini hareketlendirmek için hastaların bakterilerle enfekte edildiği girişimler oldu. Bu uygulama, o dönemde zayıf bir etki göstermiş olsa da bugün aynı stratejinin farklı bir versiyonu idrar torbası kanseri tedavisinde kullanılıyor. Tüm bu denemeler sonucunda bağışıklık sistemiyle ilgili daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğu anlaşıldı. Çok sayıda bilim insanı bağışıklığı düzenleyen temel mekanizmaları ve bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini nasıl tanıdığını ortaya çıkaran temel araştırmalar yaptı ancak bu kayda değer bilimsel ilerlemeye rağmen kansere karşı genellenebilir yeni stratejiler geliştirmenin hayli zor olduğu görüldü.

Bağışıklık Sistemindeki Hızlandırıcılar ve Frenleyiciler

Bağışıklık sistemimizin en temel özelliği kendine ait olan öğeleri yabancı olanlardan ayırt edebilmesi. Böylece vücuda giren bakteri, virüs ve başka tehlikelere karşı savunmaya geçip bu tehlikeleri bertaraf edebiliyor. Bir tür beyaz kan hücresi olan T hücreleri bu savunmada çok önemli bir role sahip. T hücreleri yabancı olarak tanınan yapılara bağlanan almaç proteinlere sahip ve bu etkileşimle bağışıklık sistemini savunmaya geçme yönünde tetikliyor.



Ne var ki tam bir bağışıklık tepkisinin oluşabilmesi için "T hücresi hızlandırıcılar" olarak adlandırılan başka proteinlere de ihtiyaç duyuluyor (Şekil 1). Öte yandan pek çok bilim insanının bu konudaki temel araştırmalara yaptığı katkılar sonucunda T hücreleri üzerinde frenleyici etki göstererek bağışıklığın etkinleşmesini engelleyen başka proteinler keşfedildi. İşte hızlandırıcılar ve frenleyiciler arasındaki bu hassas denge bağışıklık tepkisinin sıkı bir şekilde kontrolü için çok önemli. Bu denge, bağışıklık sisteminin yabancı mikroorganizmalara karşı savunmada yeterince etkin olmasını sağlarken aşırı etkinleşmesini de önleyerek sağlıklı hücrelerin ve dokuların otoimmünite (özbağışıklık) süreçleri sonucunda tahribata uğramasını engelliyor.



Kanser Tedavisinde Bağışıklık Sistemimizin Önemi Yeniden Keşfettik

Prof. Dr. Gökhan Özyiğit [H.Ü., Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı

Kansere Yönelik Bağışıklık Tedavisinde Yeni İlkeler

James P. Allison 1990'lı yıllarda University of California, Berkeley'deki laboratuvarında CTLA-4 adlı T hücresi proteini üzerinde çalışıyordu. Başka birkaç bilim insanı gibi o da CTLA-4'ün T hücreleri üzerinde frenleyici etki gösterdiğini gözlemlemişti. Diğer araştırma grupları bu mekanizmayı otoimmün hastalıkların tedavisi için bir hedef olarak kullanıyordu.

Allison'un ise tamamen farklı bir fikri vardı. Allison, CTLA-4'e bağlanarak onun işlevini engelleyen bir antikor geliştirdi (Şekil 1). Bu antikor yardımıyla CTLA-4'ü bloke etmenin T hücreleri üzerindeki frenlemeyi durdurarak bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine serbestçe saldırmasını sağlayıp sağlamayacağını araştırmaya başladı. Allison ve çalışma arkadaşları 1994'ün sonunda buna yönelik ilk deneylerini yaptı. Sonuçlar onları o kadar heyecanlandırdı ki yılbaşı tatilini bile deneyin tekrarını yaparak geçirdiler. Sonuçlar gerçekten de çok çarpıcıydı. Kanserli fareler antikorlarla yapılan tedavi sonucunda iyileşmişti! Farelere verilen antikorun işlevi, CTLA-4'ün frenleyici etkisini engelleyerek T hücrelerinin tümöre karşı etki gösterebilecek biçimde serbest kalmasını sağlamaktı.

İlaç endüstrisi pek ilgi göstermemiş olsa da Allison stratejisini insanlara yönelik bir tedaviye dönüştürme yolundaki yoğun çalışmalarını sürdürdü. Kısa bir süre içinde birkaç araştırma grubu tarafından ümit verici sonuçlar elde edilmeye başlandı. 2010'da yapılan önemli bir klinik denemede, bir tür cilt kanseri olan melanoma hastalarında çarpıcı etkiler görüldü. Birkaç hastada kanserden hiç iz kalmadı. Melanoma hastalarında daha önce böylesine kayda değer sonuçlar alınmamıştı.

Vücudumuzu oluşturan hücreler aslında her gün içinde yaşadığımız çevreden kaynaklanan çok çeşitli karsinojenik etkilere maruz kalıyor. Bu etkilerin sonucunda kanserleşme eğilimi gösterebilecek hücreler bağışıklık sistemi tarafından yok edilerek temizleniyor. Bununla beraber sürekli karsinojen etmenlere maruz kalınması sonucunda denge bozulması ve bağışıklık sistemimiz tarafınca gerçekleştirilen bu temizlik sürecinin sekteye uğraması söz konusu olabiliyor. Doğal olarak da yok edilemeyen kanserli hücreler kanser hastalığına yol açabiliyor. Aslında birçok kanser türü bizim bu dengeyi görmezden gelmemiz ve hafife almamız nedeniyle oluşuyor. En sık ve en ölümcül kanser türü olan akciğer kanseri bunun en güzel örneği. Tütün ürünlerinin kullanımı sonucunda akciğerde oluşan kanserli hücreleri temizlemeye bağışıklık sistemimiz artık yetişemiyor. Tümör hücreleri bu bozulmuş dengede bir şekilde bağışıklık sistemimizden saklanmayı başarıyor. İşte o zaman ölümcül akciğer kanseri bedenimizde sinsiye büyümeye başlıyor. Bu yüzden bağışıklık sistemimizi güçlü tutmaya çalışmak kanseri önlemeye yönelik bir tedbir olarak düşünülebilir. Ancak çok iyi bildiğimiz karsinojenik etkilere kaçınmadan sadece bağışıklık sistemimizi güçlü tutmaya çalışmak çok da etkili olmayacaktır. Ayrıca bağışıklıkla ilgili bahsettiğimiz mekanizma kanserin oluşumunda etkili olduğu düşünülen mekanizmalardan sadece biri. Kanser oluşumu ile ilgili olarak henüz açıklayamadığımız ve bilmediğimiz çok farklı mekanizmalar var.

Öte yandan onkolojide devrim niteliğinde bir paradigma değişikliğinin arifesinde olduğumuz da aşikar. Kanser tedavisinde bağışıklık sisteminin önemini yeniden keşfettik diyebiliriz. Yarım yüzyıllık aşkın süredir sitotoksik tedavilerle kanserle savaşıyoruz. Yani tüm kanserli hücreleri toksik tedavilerle yok etmeye çalışıyoruz. Bu tedaviler sırasında maalesef bağışıklık sistemimizin hücreleri de hasar görüyor. Şimdi immunoterapi ile kendi bağışıklık sistemimizin aslında kanserli hücreleri yok edebileceğini keşfettik. Ancak işin henüz çok başındayız. İmmünoterapi ile kanserin çaresini bulduk diyemiyoruz. Ayrıca immünoterapilerde de kemoterapi gibi çok ciddi yan etkiler gözlenebiliyor. Bağışıklık sistemindeki çok hassas denge sayesinde otoimmün hastalıklardan korunuyoruz. İmmünoterapiler ise bu dengeyi bozduğu için bağışıklık sistemi hücreleri bazı hastalarda sadece kanserli hücrelere değil, normal hücrelere de saldırıp onları yok ederek ciddi otoimmün hastalıklara neden olabiliyor. Özetlemek gerekirse, bu aşamada sadece kanseri anlamada bir mekanizmayı daha keşfettik diyebiliriz. Dolayısıyla kemoterapi gibi sitotoksik tedaviler halen standart. Bununla beraber, bilimin aydınlık yolunda bu sinsi ve ölümcül hastalığın çaresini bulmak için emin adımlarla ilerliyoruz.

PD-1'in Keşfi ve Kanser Tedavisi

Allison'un keşfinden birkaç yıl önce 1992'de Tasuku Honjo PD-1 adlı proteinini keşfetmişti. PD-1 de CTLA-4 gibi T hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir protein. Honjo, Kyoto Üniversitesi'ndeki laboratuvarında uzun yıllar yürüttüğü deneylerle bu proteinin işlevini araştırdı. Sonuçlar tıpkı CTLA-4 gibi PD-1'in de T hücreleri üzerinde frenleyici etki gösterdiğini ancak daha farklı bir mekanizmayla çalıştığını gösterdi (Şekil 1). Hem Honjo'nun grubunun ve hem de başka grupların yaptığı hayvan deneylerinde PD-1'in bloke edilmesinin de kanser tedavisi için ümit vaat eden bir strateji olduğu görüldü. Bu da PD-1'in kanser hastalarının tedavisinde bir hedef olarak görülmesinin yolunu açtı. Bunun üzerine klinik denemeler yapıldı ve 2012'deki önemli bir çalışmada farklı tip kanserlerin tedavisinde belirgin etkiler gözlemlendi. Sonuçlar hayli çarpıcıydı. Metastaz evresindeki birkaç hastanın kanserlerinde uzun vadeli gerileme görüldü ve hastalar iyileşti. Halbuki daha önce metastatik kanserlerin tedavi edilemeyeceği kabul ediliyordu.

Günümüzde ve Gelecekte Bağışıklık Kontrol Noktası Tedavileri

CTLA-4'ün ve PD-1'in bloke edilmesinin etkilerini gösteren ilk çalışmaların ardından dikkate değer klinik gelişmeler kaydedildi. Genellikle "bağışıklık kontrol noktası tedavisi" olarak adlandırılan yöntemin, kanseri ilerlemiş belirli hasta gruplarında alınan sonuçları temelden değiştirdiğini biliyoruz.

Diğer kanser tedavi yöntemlerinde olduğu gibi bu tedavide de ciddi boyutlara varabilen, hatta yaşamı tehdit edebilen olumsuz yan etkiler görülüyor. Bu yan etkiler, aşırı etkinleştirilmiş bir bağışıklık sisteminin otoimmün tepkimeler doğurmasından kaynaklanıyor ancak genellikle baş edilebilir nitelikte oluyor. Tedavileri geliştirip yan etkileri azaltmak amacıyla etki mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik yoğun araştırmalar yürütülüyor.

İki tedavi stratejisinden PD-1'i hedefleyen kontrol noktası tedavisinin daha etkili olduğu görüldü. Bu tedaviyle akciğer kanseri, böbrek kanseri, lenf kanseri ve melanoma da dahil birkaç kanser tipinde olumlu sonuçlar alındı. Yeni klinik çalışmalar hem CTLA-4'ü hem de PD-1'i hedefleyen birleştirilmiş tedavilerin daha da etkili olabileceğini gösteriyor. Melanoma hastalarında yapılan denemelerde bu yönde sonuçlar elde edildi. Sonuçta Allison ve Honjo tümörleri daha da etkin biçimde yok etmek amacıyla farklı bağışıklık kontrol noktası stratejilerini bir arada kullanmaya yönelik çalışmalara ilham kaynağı oldu. Bugün çoğu kansere yönelik çok sayıda bağışıklık kontrol noktası tedavisi denemesi yapılıyor ve yeni kontrol noktası proteinleri hedef olarak sınıyor.

Yüz yıldan uzun bir süredir bilim insanları kanserle savaşta bağışıklık sistemini devreye sokma girişimlerinde bulunuyor. Bu yılın Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görülen iki bilim insanının çığır açıcı buluşlarından önce bu alandaki klinik gelişmeler pek de kayda değer sayılmazdı. Bağışıklık kontrol noktası tedavisi kanserle mücadelede bir devrim yarattı ve kanserin nasıl üstesinden geleceğimiz konusundaki düşüncemizi kökten değiştirdi. ■

Kaynaklar

Basın duyurusu. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2018. 15 Ekim 2018. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
Detaylı bilgi. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2018. 15 Ekim 2018. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/advanced-information/>