

# Genç Bir Yengeç...



## Kanser

*Kanser, yüzyıllardır taşıdığı gizem ve ölüm özdeşliğini henüz yitirmemekle birlikte, gizem âleminde moleküler gerçeklik dünyasına doğru hızla ilerlemektedir. Bu yolda elde edilen bilgiler, bizi tedavi ve korunma noktasına biraz daha yaklaştırmaktadır. Ancak yine de bilinenler bilinmeyenlerden azdır ve cevaplanması gereken daha birçok soru vardır. Bunların ne zaman cevaplanabileceğini söylemek için henüz erken ama, bu hastalığın ölümcül sırlarının bir gün mutlaka çözülebileceğini düşünmek için artık yeterli dayanak var.*

**M**AINZ Edebiyat ve Bilimler Akademisi'nin 1979 yılı Wilhelm-Heinse Madalyası sahibi olan Amerikalı eleştirmen, öykü yazarı ve sinemacı Susan Sontag, *Bir Metafor Olarak Hastalık* adlı inceleme kitabının birinci bölümüne şu cümleyle başlar: "İki hastalık vardır ki göz alıcı ve benzer bir biçimde süslü metaforlarla yüklenmiştir: Verem ve Kanser." Kansere yakalanmasıyla birlikte, hiç beklemediği bir hastalık olgusuyla karşı karşıya kalan Sontag, hastalığın kendisini değil, imgelemdeki yerini araştırdığı bu incelemesinde, tarih boyunca çeşitli kaynaklarda rastlanan kanser ve vereme ilişkin imgelem bolluğunu, söz konusu hastalıkların sıklıkla ölümcül olmalarının ötesinde, bunların ölümle özdeş tutulmalarına bağlar. "Böyle bir hastalık, tanımı gereği gizemlidir. Nedeninin anlaşılmadığı ve hekimlerin yardımının etkisiz kaldığı dönemde verem, insanın yaşamına haince sızan ve onu acımasızca çalıp götüren bir hastalık olarak

görüldü. Günümüzde ise kapıyı vurmada giren hastalık olma sırası, vücudu gizliden gizliye işgal eden insafsız bir hastalık rolünü üstlenen kanserde." Kanser, "...bu rolü, veremde olduğu gibi nedenlerinin tam olarak ortaya çıkacağı ve etkin bir tedavi yönteminin bulunacağı günlere dek sürdürecektir."

Gerçekten de kanser, Eski Yunan ve Roma dönemlerinden beri çeşitli kaynaklarda yer almış ve hep en çok korkulan hastalıklardan biri olarak anılmıştır. Kanser fenomeni, yüzyıllardır taşıdığı gizem ve ölüm özdeşliğini henüz yitirmemekle birlikte, gizem âleminde moleküler gerçeklik dünyasına doğru hızla ilerlemektedir. Bu yolda elde edilen bilgiler, bizi tedavi, ama bundan da önemlisi kanserden korunma noktasına biraz daha yaklaştırmaktadır. Ancak yine de, bilinenler bilinmeyenlerden azdır ve cevaplanması gereken daha birçok soru vardır. Ashında, bu sorular da, kanser araştırmaları sırasında açılan büyük kapıların ardında kalan, ama cevapları bilim adamlarını sonuca daha da yak-

laştırabilecek olan sorulardır. Bunların ne zaman cevaplanabileceğini söylemek için henüz erken olmasına karşın, bu hastalığın ölümcül sırlarının bir gün mutlaka çözülebileceğini düşünmek için artık yeterli dayanak vardır.

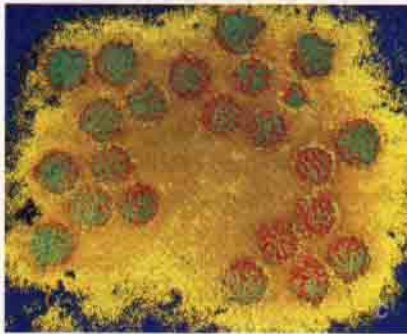
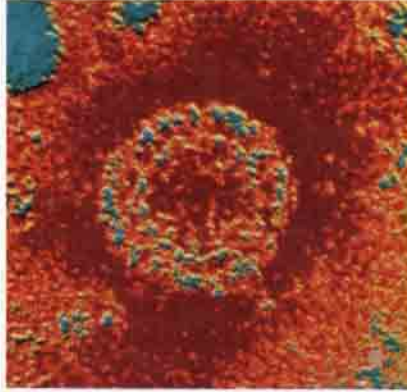
Kanser, tıp dilinde, yayılma eğiliminde olan kötü huylu ve çoğunlukla tedaviye dirençli (*malignant*, habis) tümörler için, hücre kökeni gözetilmeksizin kullanılan genel bir sözcüktür. Bu sözcüğü ilk kez Hippocrates, 'karsinoma' (*carcinoma*) şeklinde kullanmıştır. Bazı kaynaklarda da, Hippocrates'in yalnızca iyileşmeyen yaralar için "kark'nos" sözcüğünü kullandığı; Galenos'un ise, vücudun dış yüzeyindeki bir urun şişkin damarlarını görüp, bunları yengeç bacaklarına benzeterek, bu anormal yapıya "yengeç" anlamına gelen "karkinos" adını verdiği yazır. Daha çok bir kavram niteliğinde olan kanser sözcüğünün anlamı, zamanın teolojik ve felsefi düşüncelerine göre çağlar boyunca değiştiği gibi, bilimsel yaklaşımlara göre de çeşitlenmiştir.



Geleneksel olarak tıbbın babası sayılan Hippocrates ve ardından deneysel fiziolojinin kurucusu olarak tanınan Galenos, kanseri, o dönemde "kara safra" (*melania khole*) adı verilen bir vücut sıvısının, belirli yerlerde birikerek sert bir tümör (şişkinlik ya da ur) oluşturması şeklinde bir "sıvı kuramı" ile açıklamışlardı. Her ikisi de Eski Yunanlı olan hekimlerin yalnızca imgeleme dayanan bu görüşü, doğaya salt kuramsal bakışın yavaş yavaş terkedildiği, yerini deneysel yöntemler ve gözlemin almaya başladığı Rönesans döneminin sonlarına kadar geçerliliğini korudu. Örneğin, Oxford İngilizce Sözlük'te ilk betimlemeli kanser tanımı şöyle yapılmıştır: "Yavaş ve gizliden gizliye insanı içten kemiren, çürüten veya iliğini kemiğini kurutan her şey." *Bir Metafor Olarak Hastalık* adlı kitabında bu açıklamayı yapan Sontag, ardından, Thomas Paynell'in 1528 tarihli şu cümlesini yazar: "Kanser uru, vücudu parça parça yiyip bitiren melankolik bir yumrudur." Buradaki "melankolik" sözcüğü, "İnsan vücudunun durumu, sağlık ve hastalıkta kan, sarı safra, kara safra ve balgam olmak üzere, dört vücut sıvısı tarafından belirlenir" şeklindeki "sıvı kuramı"na göre "kara safra"ya, yani *melania khole* tamlamasına karşılık gelmektedir. Rönesans'ta yapılan anatomi çalışmaları, vücutta "kara safra" gibi bir maddenin olmadığını gösterdi; böylece kanserin "sıvı kuramı" geçerliliğini yitirdi. Ancak, bu yaklaşımın yerinin doldurulabilmesi için aradan iki yüz yıla yakın bir zaman geçmesi gerekecekti. 17. yüzyılın başlarında, Alman bilim adamları Schleiden ve Schwann'ın, bütün canlı organizmaların hücrelerden oluştuğunu bulmalarından sonra, 18. yüzyılın ortalarında, kanserlerin de hücrelerden oluştuğu Müller ve Virchow tarafından kesin olarak gösterildi. Kanser, daha sonraki 100 yıl boyunca embriyonun gelişmesi sırasında anormal yerlere yerleşen "hücre artıkları"na, travmaya, enfeksiyon etmenlerine ve parazitlere bağlandı. Bu arada, bazı kimyasal maddelerin de kansere yol açabileceği, daha 1775 yılında Sir Percival Pott tarafından gösterilmiş olmasına karşın, kimyasal karsinogenез (kansere yol açma) mekaniz-

maları ve birçok kimyasal karsinogen (kansere yol açan madde) son 50 yıl içinde aydınlatılabildi. Virüslerin kansere yol açabileceği ise, ilk kez 1911'de gösterildi; ancak, bu onkojen (*onco kütle*) virüsler, yani tümör virüsleri 1960'lı yıllardan sonra tanımlanmaya başladı.

İlk radyoloji uzmanlarında çilt kanserleri, radyoaktif madde madencilerinde akciğer kanserleri ve nihayet Hiroşima'yla Nagazaki'ye atılan atom bombalarından sonra hayatta



**Karaciğer kanserinden sorumlu tutulan hepatit B virüsü (a), AIDS hastalığının etmeni olan insan bağışıklık yetmezliği virüsü (b) ve rahim boynu kanserinden sorumlu tutulan insan papilloma virüsü (c) kanser araştırmaları sırasında en çok incelenen virüslerden olan retrovirüs grubunun üyeleridir.**

kalanların çoğunda, çeşitli habis tümörlerin ve kan kanserlerinin görülmesiyle, kanser oluşumunun radyasyonla da ilişkili olduğu anlaşıldı.

Yüz yılı aşkın bir süredir yoğun bir biçimde araştırılan kanserin nedenleri, bugün, 3 ana grup altında toplanabilmektedir. Bunlardan birincisi alkilleyici maddeler, polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, aflatoxinler, ağır metaller, nitrozaminler ve asbestten oluşan *kimyasal maddeler*dir. İkinci grup, ultraviyole (morötesi) ışınım (UVR) ya da iyonlaştırıcı ışınım (IR) oluşan *radyasyondur*. Bu grubun, bazı kaynak kitaplarda, kansere yol açan *fiziksel unsurlar* içinde sayılmakla birlikte, radyasyondan başka, düşük frekanslı elektriksel ya da manyetik alanlar ve hipertermiyi (yüksek ısıyla yakın temas) de kapsayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, asbest gibi mineral liflerini bu gruba dahil eden araştırmacılar da vardır. Üçüncü grupta ise, insan papilloma virüsü (HPV), Epstein-Barr virüsü (EBV), hepatit B virüsü (HBV), insan T-hücresi lösemi virüsü-Tip I (HTLV-I) gibi *virüsler* yer alır.

Şimdilik karsinogen etkenlere ilişkin olarak, böyle bir gruplama yapılmış olmakla birlikte, bu unsurların kanser oluşum süreci içindeki rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Aslında, kanserin en ilginç yanlarından biri de, bu kadar çok çeşitli etkenin aynı biyolojik sonucu doğurmasıdır.

Tip dilinde kanseri ifade eden bir terim olan ve "yeni oluşum", anlamına gelen *neoplazinin* bütün özelliklerini taşıyan tek bir kanser tanımı henüz yapılamamıştır. Bugüne dek yapılan tanımlar içinde en iyilerinden biri de, İngiliz kanser uzmanı Sir Rupert Willis'e aittir. Willis, neoplazinin, "Büyümesi, normal dokularda olduğu gibi denetim altında tutulamayan ve bu büyümeye yol açan uyarı engellense bile, aynı aşırı hızla büyümeyi sürdüren anormal bir doku kitlesi" şeklinde tanımlamıştır. Bu tanım, neoplaziyi, travma (örselenme) ve iltihap gibi hücre bölünmesini artıran anormal uyarıcı unsurların yol açtığı sınırlı doku ve organ büyümesinden (hiperplazi) ayırtedilmesini sağlamış olmakla birlikte, yeterli bir tanım olarak kabul edilmedi. Çünkü, neoplazi oluşturan ve genellikle şe-



kilsiz (anaplastik) olan bu hücrelerin özerklik (*otonomi*), farklılaşma yeter-sizliği, yakın ve uzak dokulara yayılma (*invazyon ve metastaz*) gibi başka ayırdedici özellikleri de vardı.

Sözü uzatmadan toplayacak olursak, kanseri, en yalın biçimiyle, "hücrelerin denetimsiz bir biçimde aşırı derecede çoğalmaları" şeklinde tanımlayabiliriz. Özgül özellikleri olan bu hücreler, çoğalmaları sırasında normal hücrelerden yapısal olarak ayrıştıkları gibi, işlevleri açısından da ayrışır; bazen normalde yaptıkları işlevleri yerine getiremezken, bazen de anormal yeni işlevler kazanabilirler. Belirli bir hızla çoğalan bu anormal hücreler, buldukları yerdeki doku ve organları işgal etmekte kalmayıp, başka yerlere giderek o organları da işgal eder ve çeşitli bozukluklara sebep olurlar.

Kanserlerin büyük bir çoğunluğu, yalnızca bir tek tip hücreden köken alır (*monoklonal*). Kanserleşmeye yol açan tetik çekildikten sonra, hücrenin tam anlamıyla kanserli bir hücre haline gelmesi için geçen süre, 15-30 yıl gibi uzun bir zaman dilimine yayılır. Çok darbeli, çok aşamalı (*multi-hit-multistep*) bir süreç olan karsinogenez, aynı zamanda çok unsurlu (*multifactorial*) bir süreçtir de. Yani, farklı karsinogenler aynı hücrede, birbirine eklenen kalıcı etkiler gösterebilirler. Tek başına karsinogen etkisi olmayan belirli bazı etkenlerin de, daha önce karsinogenlerden zarar gören dokularda, kanser oluşumunu kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Bu tür etkenlere destekleyici unsur (*promoter*) ya da eş-karsinogen (*co-carcinogen*) adı verilir. Kanser oluşumunda rol oynayan karsinogenler ve eş-karsinogenlerin birlikte etki gösterdikleri düşünülmektedir.

Buraya kadar söz ettiğimiz kimyasal, fiziksel ve virüsler gibi biyolojik etkenler kanser oluşumuna yol açan çevresel nedenler arasındadır. Ancak bugün, karsinogenezde *genetik yatkınlığın* da rol aldığı bilinmektedir. Çevresel unsurların kansere yol açması için, genetik yapının (genotip) *uygun bir zemin* hazırladığına ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

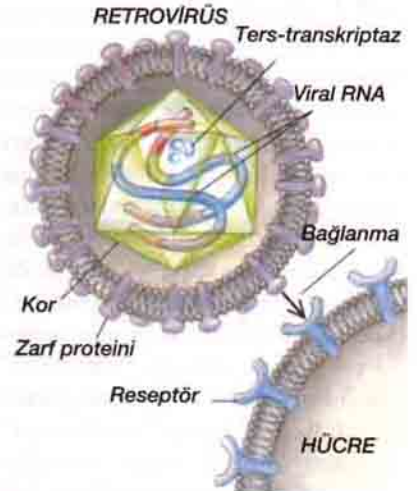
Kanserin *genetik bir hastalık* olabileceği düşüncesi, oldukça uzun bir zaman kuşkuyla karşılanmış olmakla

birlikte, birçok olgunun kalıtsal bir eğilim sonucunda ortaya çıktığı, kanser hücrelerinde anormal kromozomların bulunduğu ve birçok karsinogenin hücre DNA'sında mutasyon oluşturarak etki gösterdiği yolunda kanıtların bulunmasıyla, genetik bir yatkınlıktan ve *kanser genlerinden* (onkogen) söz edilmeye başlanmıştır; bugün bu genlerin bazıları da kesin olarak gösterilebilmiştir.

Kanser tanımına ve tetikleyici unsurlara ana hatlarıyla göz attıktan sonra, bu sürecin başlama ve gelişme aşamalarına geçtiğimiz bu noktada, hemen belirtmek gerekir ki, kanser, uzun bir zamandır yalnızca onkolojinin ilgi alanı olmaktan çıkmış, viral onkoloji, moleküler biyoloji, genetik, tıbbi genetik gibi daha birçok biyoloji bilim dalının da araştırma alanı haline gelmiştir. Karsinogenezin kilit noktalarına ilişkin en önemli veriler, virüslerle kanserin ilişkisini inceleyen bir bilim dalı olan viral onkoloji alanında yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu alanda kaydedilen gelişmeler, moleküler biyoloji ve tıbbi genetik alanlarını da etkilemiş ve zamanla kanserin genetik olarak açıklanmasında bir dönüm noktasına varılmıştır.

Viral onkolojinin temelleri, 20. yüzyılın başlarında atılmıştı. İlk olarak 1908'de, Danimarkalı bir araştırmacı (Ellermann) tarafından, kuşlarda görülen kan kanserinin aktarılabilir olduğu gözlemlendi. Ardından, 1911'de, New York'taki Rockefeller Tıp Araştırmaları Enstitüsü'nde (bugünkü Rockefeller Üniversitesi) çalışmalarını sürdüren patoloji uzmanı Peyton Rous, tavuklarda da benzer bir olgunun gerçekleştiğini bulguladı. Ancak Rous, tavuklarda görülen 'sarkom' (*sarcoma*, et) tipi kanserin, aynı soyun birbiriyle eşleşerek üreyen bireyleri arasında, yalnız tümör hücrelerinin aktarımıyla değil, bu hücrelerden elde edilen bir maddenin şırınga edilmesiyle de bulaşabileceğini bulmuştu. Bu madde, bakterileri tutan filtrelerden de geçebiliyordu. Daha sonra bunun, kansere yol açan bir virüs olduğu anlaşıldı. Rous, bu buluşuyla 1968 Nobel Fizyoloji Tıp Ödülü'nü kazanacaktı. Ancak, virüslerin kansere yol açabileceğini kuş ve tavuklarda gösteren bu iki çalışmanın tıptaki

önemi anlaşılmadı. Bu arada (1930'lu yıllar), bazı kanser türlerinin, tavşanlarda da Rous'un gösterdiği gibi aktarılabilirliği görülmüştü. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda, vahşi bir tür olan "pamuk kuyruklu tavşan"ın ayağında rastlanan bir çeşit tümör (fibromatöz tümör) kullanılmıştı. Bu tümörlerden elde edilen hücresiz (*cell-free*) bir madde, vahşi ya da evcil başka tavşanlara şırıngayla verilerek, bunlarda da aynı kanser oluşturulabiliyordu. Bu çalışmalarla doğan *viral onkoloji*, genel olarak, 1950'lerin ilk yıllarına kadar uykuda kaldı. Bu dönemde, benzer olguların sıçan ve farelerde de gösterilmesiyle, kanser ve virüs uzmanlarının çoğu viral onkoloji alanına yöneldi. Artık araştırmacılar, aynı şeyin insanlarda da olabileceğini düşünmeye başlamışlar ve geniş ölçekli çalışmalara girişmişlerdi. 1960'lara gelindiğinde, viral onkolojiye duyulan ilgi her geçen gün yoğun-



**Bir retrovirüsün yaşam döngüsü, virüsün hücreye bağlanarak (yukarıda) hücre içine girmesiyle (sağda) başlar. Genetik materyalini (RNA) ve proteinlerini konak hücre sitoplazmasına boşaltan virüs, burada ters-transkriptaz enzimini kullanarak RNA'dan DNA oluşturur. Bu viral DNA hücre çekirdiğine girerek, hücre DNA'sına katılır. Hücre DNA'sına yerleşen virüs DNA'sı (provirüs), virüs proteinleri ve RNA'sının sentezini kontrol etmeye başlar. Proteinler, daha sonra, RNA'nın etrafını sarıp, hücreden tomurcuklanarak çıkacak olan virüs parçacıklarını oluşturur.**



laşmakla birlikte, insan tümör virüslerini araştıran bilim adamlarına kuşkuyla yaklaşıyordu. Bu çalışmalar, kısa süre sonra, daha önce hayal bile edilemeyen bir noktaya ulaşarak, karsinogenезin temel süreçlerine ışık tutmaya başladı. Kanserin gerek tanısı gerekse tedavisi konusunda yapılan çalışmaların köşe taşlarından birini oluşturan *moleküler biyoloji* alanındaki en önemli gelişmelere de, 1960-1970'li yıllar arasında yapılan bu araştırmalar ön ayak oldu. Çünkü, kansere sebep olan virüslerin incelenmesi ve insan hücresi üzerindeki etki mekanizmalarının araştırılması sırasında, insanın genetik yapısına ilişkin çok önemli veriler elde edilmiş ve her çeşit kanserin tam da kalbinde yer alan düzinelerce gen bulunabileceği anlaşılmıştı.

Dilerseniz, burada bir parantez açalım ve biraz karmaşık gibi görünen bir noktaya açıklık getirmeye çalışalım. Virüslerle insanın genetik yapısının nasıl bir ilişkisi olabilir? Bu soruya cevap getirebilecek bir akıl yürütmenin en başında, işlevsel bir DNA molekülü olan genin, bütün canlılar için aynı şekilde tanımlandı-

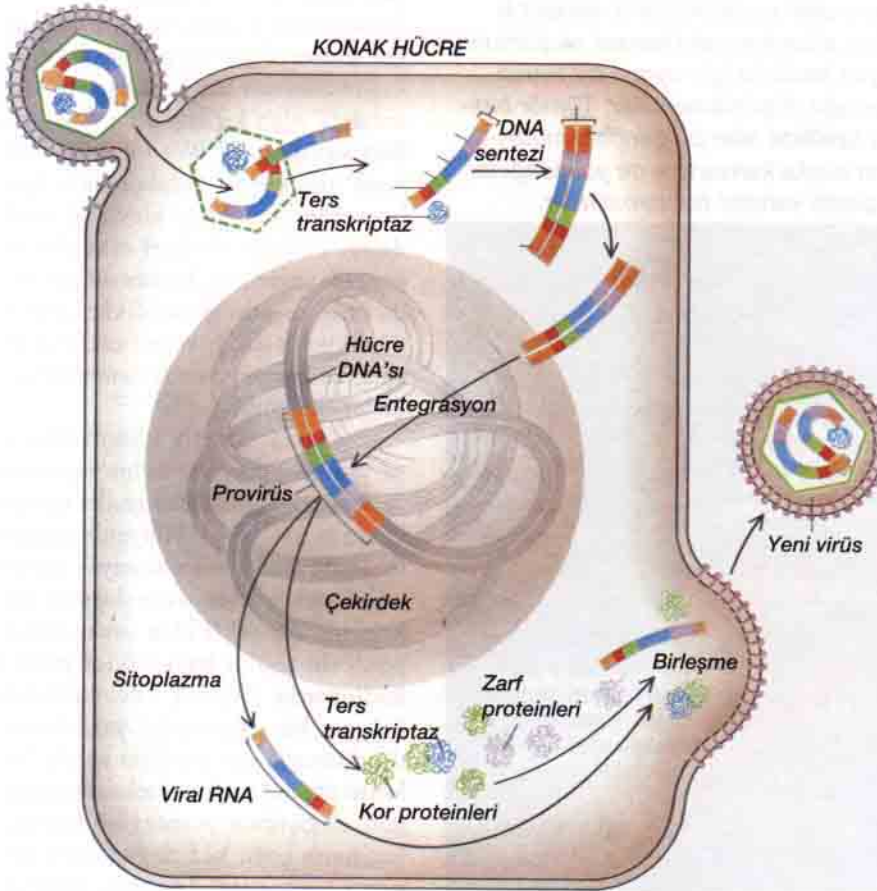
ğını söylemek uygun olacaktır. Gen, canlılarda bulunan işlevsel bir kalıtım birimidir. Doğumundan ölümüne dek canlıların her türlü özelliğini belirleyen genler, hücre bölünmeleri (çoğalma) sırasında kopyalanarak çoğalır; böylece canlılığın devamı sağlanmış olur. Virüsler de canlı olmakla birlikte, çoğalma biçimleri farklıdır. Canlılıklarını yalnızca bir başka canlı hücre içinde sürdürebilme özelliği olan virüsler, bölünme ile değil, genetik yapılarını konak hücreye kopyalatarak çoğalır. Bu durum, virüslerin genetik yapısıyla konak hücrenin genetik yapısı arasında yakın bir ilişkinin doğmasına yol açar. İşte, kanserli kitlelere sebep olan tümör virüsleri de, yerleştikleri hücreyle bu tür bir ilişki içine girerler. Bu paragrafın başında açtığımız parantezi burada kapatabiliriz; zira, kanser alanında kaydedilen ilerlemelerin öyküsü, bizi ileride biraz daha aydınlatabilecek gibi duruyor. O halde, devam edelim.

Kuş ve tavuklarda tanımlanan ilk tümör virüsleri, *retrovirüs* adı verilen bir grubun üyeleriydi. Dolayısıyla retrovirüsler, tümör virüsleri içinde

en çok araştırılan biyolojik unsurlar oldu. Farelerden sonra kedilerde de lösemiye (bir tür kan kanseri) yol açtığı görülen retrovirüslerin, insanlarda da aynı etkiyi gösterebileceği düşünüldü. İnsan T-hücresi lösemisinden sorumlu olan virüsün, bir retrovirüs (HTLV-I) olduğu 1980-1981 yıllarında gösterildi. Ardından, bir başka çeşit lösemiye (tüylü hücre lösemisi) yol açan diğer bir retrovirüs (HTLV-II) bulundu.

Önceleri klasik gen analizleriyle, daha sonra ise rekombinant DNA teknolojisinin sağladığı olanaklarla yapılan bu çalışmalar, virüslerin tümör oluşturuvcu etkilerinin bazı parçacıklarına (*viral germs*) bağlı olabileceğini gösterdi. Bir RNA tümör virüsü olan, yani genlerini RNA'da taşıyan retrovirüslerin, konak hücre içindeki ilk üreme dönemlerinde RNA'dan DNA oluşturmalarını sağlayan 'ters-transkriptaz' (*reverse transcriptase*) adlı bir enzim taşıdığı anlaşıldı. Bu enzimin oluşturduğu virüs DNA'sı, konak hücrenin kromozomlarında bulunan DNA'ya katılıyordu (entegrasyon). Konak hücre, daha sonra kendi mekanizmalarını kullanarak, bu yapının kodladığı proteinleri üretiyor, bunlar da hücreyi kanserli bir büyüme sürecine sokuyordu. Bu dizge, karsinogenез mekanizmasında yer alabilecek iki olasılığı gündeme getirdi. Birincisi, ters-transkriptaz enziminin etkisiyle konak hücre içinde oluşan virüs DNA'sının hücre çekirdeğindeki DNA'ya katılımı mutasyon yapıcı bir güce sahip olabilirdi; bu mutasyon da, yaşamsal hücre genlerine zarar verebilirdi. İkinci olasılık ise, bazı retrovirüslerin kanserli büyüme için yeterli olabilecek bazı genler (onkogen) taşımasıydı. Kısa bir süre sonra da, retrovirüslerde bulunan bu tip genlerin, virüse ait olmadığı, ancak *transdüksiyon* adıyla bilinen viral çoğalma sırasında hücreden alındığı ve virüsün genetik yapısında yalnızca bir 'yolcu' olarak taşındığı anlaşıldı. Yani onkogenler, aslında hücrenin kendi genetik yapısı içinde bulunuyordu.

Oldukça karmaşık olan bu bilgilerin araştırmacıları getirdiği en önemli nokta, tetikleyicisi ne olursa olsun, karsinogenез mekanizmaları-



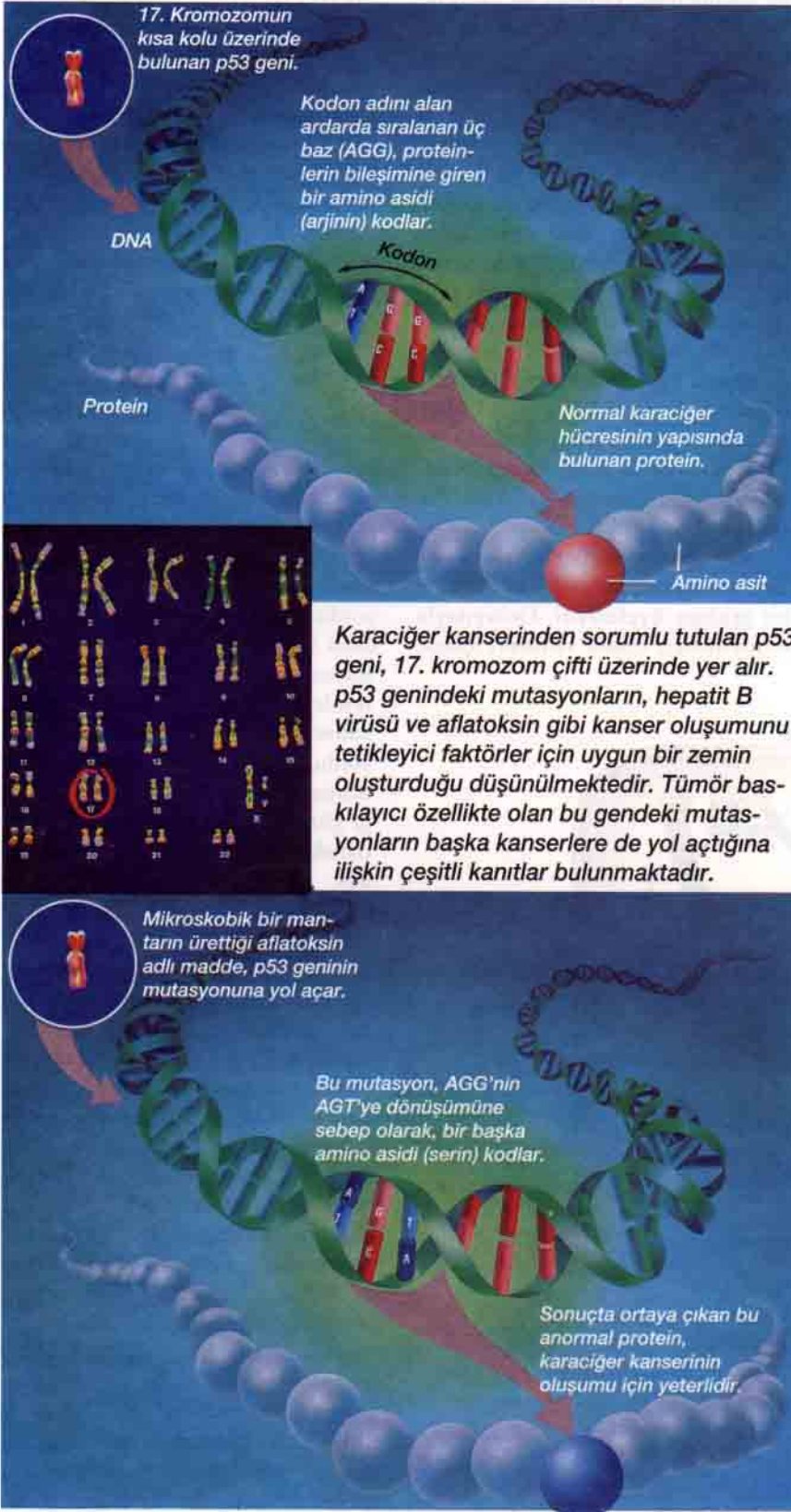


nin merkezinde genler olabileceği düşüncesi idi. Bu genler arasında, yalnızca tümör oluşumunu başlatıcı gizilgüce sahip olan onkogenler değil, hücrenin anormal bir hızla bölünerek aşırı derecede çoğalmasını engelleyebilen tümör baskılayıcı genle-

rin (*tümör supressor genes*) de bulunduğu, daha sonraki yıllarda anlaşıldı. Böylece, tümör virüslerinin, karsinojenez kapısını açan anahtar genlerle ya da bunların kodladığı proteinlerle ilişkiye geçerek, kanser oluşumuna yol açtığı anlaşıldı.

Virüslerin insan kanserlerinde de önemli bir rol oynadığı konusunda genel bir fikir birliğine varılmıştı. Ancak, hiç kimse, tüm kanser olgularının ne kadarının bu virüsler tarafından tetiklendiğini kesin olarak söyleyemiyordu. Kesin olan bir tek şey vardı, o da, virüslerin vücuda girdikten sonra kanser oluşturması için, uygun bir genetik yapıyla karşılaşması gerekiyordu. Ayrıca, bunun dışında etkili olabilecek başka çevresel unsurlar da vardı; birçok etken uygun bir zemin üzerinde, birbirine eklenecek ya da karşılıklı bir ilişki içinde kanser yapıyor olabiliyordu. Epidemiyolojik çalışmalar, bu varsayıma götürülen birçok veri sunmuştu. Örneğin, her ikisi de karaciğer kanserinden sorumlu tutulan 'aflatoksin B1' adlı bir kimyasal karsinojenin, bir çeşit sarılık etkeni olan ve bugün dünya nüfusunun yarısından fazlasının vücudunda bulunan hepatit B virüsüyle (HBV) birlikte etki gösterdiğine ilişkin anlamlı istatistiksel veriler elde edilmişti. Aynı şekilde, alkollü içki tüketiminin fazla olduğu bölgelerde rastlanan hepatit B olgularında, karaciğer kanserine daha sık rastlanıyordu. Sigara içen ve radon gazına maruz kalan uranyum madencilerinde de akciğer kanseri daha sık görülüyordu. 'X kromozomuna bağlı bağışıklık yetersizliği' olan kişilerde de Epstein-Barr virüsünün (EBV) yol açtığı 'lenfoma' tipi kanser oldukça sıkı. İşte, bu verilerin ışığında kimyasal maddeler, virüsler, fiziksel etkenler ve genetik unsurların, kanser oluşumunda birlikte etki gösterdikleri düşünölmeye başlandı ve bu etkileşimin anlaşılabilmesi yolunda deneysel modeller geliştirildi.

Bu arada, genetik unsurlar üzerine yapılan çalışmalar da hız kazanmış ve kanserle ilişkili olan genler tanımlanmaya başlamıştı. Hücrenin yaşamı üzerinde kritik roller oynayan proteinleri, onkogenler, daha doğrusu onkogenin ilk şekli olan proto-onkogenlerle tümör baskılayıcı genler kodluyordu. Aslında, vücudumuzda bulunan hücrelerin çoğu, yaşamlarını, dış dünyayla sıkı bir ilişki içinde bulunan organizmanın gereksinimlerine göre değiştirme yeteneğine sahiptiler; hatta çoğu kez değiştirmek zorunda kalıyorlardı. Örneğin, çevreyle





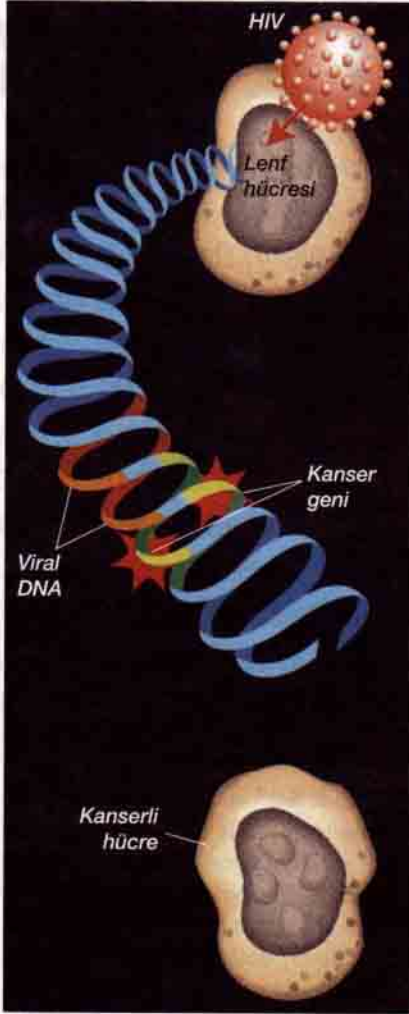
yakın ilişki içinde bulunan deri, solunum ve sindirim yolları gibi dokuları oluşturan hücreler, yıpranma dolayısıyla sürekli yenilenmek zorundaydı. Bu, sürekli hücre bölünmesi, yani çoğalma demektir. Bu nedenle deri, akciğer, mide ya da kalın bağırsak kanserlerinin en sık rastlanan kanserler biçiminde karşımıza çıkması hiç de şaşırtıcı değildi. Zira, bu organlar, işlevleri gereği, hücre yenilenmesinin zaten çok olduğu dokulardan yapılmıştı. Bunlardan başka, döngüsel hormon uyarılarına maruz kalmaları sonucunda, yine hücre yenilenmesi zorunlu olan meme gibi bazı dokular da vardı; bunlarda da kanser sık görülüyordu. Ayrıca, virüsler ya da başka biyolojik unsurlar ve alkol gibi kimyasal unsurlardan zarar gören karaciğer hücreleri de sürekli bir çoğalma içine giriyordu. Kanser, belirli bazı hücrelerin olgunlaşması sırasında, rastgele mutasyonların birikimiyle ortaya çıkabiliyordu.

Son 10-15 yıl içinde, kansere yol açabilecek gizilgüç taşıyan 100'den fazla sayıda gen (onkogen) bulundu. Ayrıca, kanseri önleyebilecek olan 25-30 tane gen, yani tümör baskılayıcı gen tanımlandı; bunlar onkogenlere karşı bir işlev (anti-onkogen) yüklenmişlerdi. Bu genlerin işlevleri ve kanser oluşumundaki rolleri adım adım açıklığa kavuşturuldu, gen analizleri ve gen tedavisine yönelik çok önemli bir yol katedilmiş oldu.

İnsan kanserlerinin yüzde 85'inden fazlasını kalıtsal olmayan kanserler oluştururken, yüzde 5-10'undan genellikle "ailesel kanser" şeklinde anılan kalıtsal bozukluklar sorumlu tutuluyordu. Ailesel kanserlerde, tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini yitirmesinin ilk aşaması, aile bireylerinden birinin eşey hücrelerinde (sperm veya yumurta) ortaya çıkıyordu; bu yapı, eşey hücrelerinin bölünmesiyle kuşaktan kuşağa yüzde 50 oranında aktarılıyordu. Tümör baskılayıcı genlerin etkisini tamamen yitirmesi için, yine aynı gende oluşabilecek ve bir öncekini tamamlayabilecek nitelikteki ikinci bir olay yeterliydi. Bununla birlikte, ilk aşamada etkisi zayıflayan bir tümör baskılayıcı genin diğer kuşaklara aktarılması, birçok olayın arasında yalnızca küçük bir etki oluşturuyordu. Tümör baskılayıcı

genlerin etkisi zayıflayabildiği ya da tamamen ortadan kalkabildiği gibi, onkogenlerin etkisi de artabilir ya da etkisiz bir durumda bulunan proto-onkogenler etkin hale geçebilir.

Kanser oluşum sürecini genetik temellere oturtmak, ilk bakışta, kola-



**Son yıllarda yapılan çalışmalardan, bir retrovirüs olan insan bağışıklık yetmezliği virüsünün (HIV) lenf hücrelerini doğrudan kanserleşme sürecine soktuğuna ilişkin önemli veriler elde edildi. Tüm retrovirüslerde olduğu gibi HIV de lenf hücrelerinin yüzeyine tutunduktan sonra, genetik materyalini (RNA) hücre içine boşaltıp, ters-transkriptaz enzimini kullanarak RNA'dan DNA üretiyor ve bu DNA da hücre çekirdeğindeki DNA'ya katılarak, bitişindeki bir kanser genini harekete geçiriyor; böylece hücre kanserleşme sürecine girerek, AIDS enfeksiyonlarında sık rastlanan "lenfoma" tipi kansere yol açıyor olabilir.**

ya kaçmak gibi görünebilir; çünkü çok uzun bir zamandır karsinogenezin, bir-biri ardına sıralanan sürekli ve karmaşık bir olaylar zincirinden ibaret olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, kanserin köken aldığı proto-onkogen ve onkogenlerin tanımlanması, bilim adamlarına, karsinogenezin çeşitli aşamalarını aydınlatma olanağını tanımıştır. Dolayısıyla kanserin, "vücudu gizliden gizliye işgal eden insafsız hastalık" rolünü daha fazla sürdürmeyeceği düşünülmektedir. Ancak bu, pek yakın bir zamanda dünyada 'kansere' diye bir hastalığın kalmayacağı anlamına da gelmez. Kanser, tüm sırları açığa çıkarılsa bile, dünyadaki yerini daha çok uzun zaman koruyacak gibi duruyor; çünkü, bugüne dek yapılan epidemiyolojik çalışmalar, bütün kanserlerin yüzde 75'den fazlasının çevresel unsurlar tarafından tetiklendiğini gösterdi. İnsanlarda kanserle ilişkili olduğu bilinen bu unsurlar başta sigara olmak üzere, alkol, meslekle ilgili maddeler, radyasyon, beslenme, bazı ilaçlar ve enfeksiyon etmenleri şeklinde sayılabilir.

Evet, kanserin nedenleri ve oluşum süreci pek yakın bir zamanda tamamen açığa çıkacak ama, daha çok uzun bir zaman bu dünyadan tamamen yok olmayacak. Zira kanser, kavramın öyküsü itibariyle hâlâ genç olan bir "yengeç"; tıpkı hücrelerinin genellikle engellenemez bir biçimde üreyerek, tümör kütesini taze ve etkin tutması gibi. Bilim ve teknolojinin ulaştığı düzey de, bu "yengeç" in önüne çıkan en büyük engel. Çok değil, bundan 20 yıl kadar önce "ölümcül" olarak nitelenen kanser, bugün artık öncelikle "korunulabilir, önlenebilir" bir hastalık olarak nitelenmektedir.

Dr. Ayşe Nur Köküöz

Konu Danışmanı  
Şevket Ruacan  
Prof. Dr. H.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Patoloji

**Kaynaklar**  
Cecil, Textbook of Medicine, 1992.  
Criss W. E., "Oncogenes and Growth Factors", Tumor Biology Course, ESO, Nisan 1995.  
DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A., Cancer: Principles and Practice of Oncology, 1993.  
Kottaris S. D., "Mechanisms of Viral Carcinogenesis", Tumor Biology Course, ESO, Nisan 1995.  
Kutluk T., Kars A., Kanser Konusunda Genel Bilgiler, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, 1994.  
Özttik M., "Tumor Suppressor Genes", Tumor Biology Course, ESO, Nisan 1995.  
Ruacan Ş., "Mechanisms of Carcinogenesis", Tumor Biology Course, ESO, Nisan 1995.  
Sontag S., Bir Metastor Olarak Hastalık, Çev. Dr. İsmail Murat, 1988.