

Beyin Tümörlerinin Tedavisinde Herpes Virüsü

BİRÇOK ÜLKEDE ikinci sıradaki ölüm nedeni olan kanser, kısaca, "hücrelerin deneşimsiz bir biçimde çoğalması" şeklinde tanımlanabilir. Bu çoğalma sırasında, kanser hücrelerinde normal hücrelerden farklı yapılar ortaya çıktığı gibi, işlevleri açısından da farklılaşmalar olur. Hücre, bazı normal işlevlerini kaybeder veya yeni işlevler yüklenir. Sonuçta ortaya çıkan, hem yapısal hem de işlevsel bakımdan anormal bir doku kitlesidir. Bu kitle, tetikçi faktör ortadan kalksa bile, büyümesini sürdürür; bulunduğu yerdeki doku veya organı işgal eder ve giderek vücudun başka organlarına da yayılmaya (metastaz) başlar. Ölüm, neredeyse kaçınılmazdır.

Çeşitli kanser tipleri üzerine yıllardır sürdürülen araştırmalar, henüz "kanseri" "ölüm"den ayıramamış olmakla birlikte, gelecek için önemli umutlar taşımaktadır. Bu araştırmalar sırasında kanserin nedenleri, oluşumu, tedavisi konusunda büyük adımlar atılmış ve kansere yakalandıktan sonraki yaşam süreleri azımsanamayacak ölçüde uzatılabilmiştir. Bu çalışmalarla atılan önemli adımlardan biri de, tedavi seçeneklerinin "yaşam kalitesi" göz ardı edilmeden geliştirilmesidir; çünkü kanser tedavisinde kullanılan yöntemler, genellikle, oldukça ağır yan etkilere sahip olup, kanserli dokunun çevresinde kalan hücrelere ya da başka yerlerdeki sağlam dokuya da zarar vermektedir. Bu da, kanserle başedilse bile, başka sorunların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Örneğin, kan-



Herpes virüslerinden biri olan sitomegalovirüsün elektron mikroskopundaki görüntüsü.

serli doku cerrahi yöntemlerle çıkartılınca, çevredeki dokunun hasar görmesi neredeyse kaçınılmazdır. Eğer, radyoterapi (ışın tedavisi) ile tedavi ediliyorsa, yine çevre doku, her türlü korumaya rağmen ışın alabilir. Kemoterapi (ilaç tedavisi) ise, çeşitli sistemleri bozan birçok yan etkiye sahiptir. Bu nedenle bilim adamları, kanser tedavisinde en etkili ve en güvenli tedavi yollarını bulmak için yoğun çalışmalar sürdürmektedir. Örneğin, beyin tümörlerinin en sık rastlanan ve en kötü seyirli tipi olan gliomaların tedavisinde yeni geliştirilen bir model, bu açıdan oldukça ilgi çekicidir.

Araştırmalarını British Columbia Üniversitesinde sürdüren William Jia, uçuk, su çiçeği, zونا, enfeksiyöz mononükleoz gibi çeşitli hastalıklara neden olan herpes virüsünün, gliomaların tedavisinde kullanılabileceğini öne sürmektedir. Bugüne kadar düşman olarak gördüğümüz herpes virüsü, bu kez ittifak masasına

oturabilecek gibi durmaktadır. Herpes virüsü, saldırgan ve yayılımcı bir beyin tümörü olan gliomaların tedavisinde umut olabilir mi? Jia, bu soruya "evet" yanıtını veriyor.

Glioma, merkezî (santral) ve çevresel (periferik) sinir sisteminin glia hücrelerinden köken alan bir tümördür. Glia hücreleri, sinir hücreleri arasındaki boşluğu dolduran ve doku açısından yapısal olarak bir tür yapıyı dolgu malzemesi görevini üstlenen hücreler şeklinde tanımlanabilir. İşlevsel açıdan ise, önemli metabolik görevleri vardır. Glia hücreleri beyin ve omurilikten oluşan merkezî sinir sisteminde çeşitli tiplere ayrılır. Burada söz edilecek olan gliomalarda bu ayırım gözletilmemiş ve tüm tipler glioma olarak ele alınmıştır.

İster glia hücrelerinden, ister sinir hücrelerinden kaynaklansın, beyinde gelişen anormal bir doku kitlesi, doku içinde yer kaplamaya başladığında, önemli vücut fonksiyonlarını bozabilecek zararlara yol açar. Bu belirtiler, davranış bozukluklarından sara nöbetleri ve felçlere kadar çeşitlilik gösteren bir grup içinde toplanabilir; solunum ve benzeri yaşamsal fonksiyonlar da bozulabilir. Bu anormal kitlenin beyin içinde yer kaplaması bazı tümörlerde çok hızlı olur. Gliomalar, bu tür tümörlerdendir. Dolayısıyla, tespit edildiğinde, hiç zaman kaybetmeden mücadeleye başlanması gerekir. Bütün körü huylu (malign) beyin tümörlerinde olduğu gibi, gliomalar da cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilmeye çalışılır. Ancak, bu tümörlerin saldırgan ve yayılımcı özellikleri nedeniyle, mevcut tedavi yöntemlerinin hiçbiri yeteri kadar başarılı olamamaktadır. Bunun yanı sıra, çevredeki sağlam dokuya verdikleri zarar, zaten bozulmuş olan bazı vücut fonksiyonlarının daha kötüleşmesine, hatta kaybolmasına yol açmaktadır. Çoğu kez, başka kayıplar da ortaya çıkmaktadır.

Jia ve arkadaşlarının öngördükleri tedavi modeli, bu noktada dikkatleri üzeri-



Herpes simplex virüsünün sematik görünümü.

ne çekmektedir; çünkü, kanserli hücreleri herhangi bir büyük cerrahi girişim yapmadan temizlerken, çevredeki sağlam dokuyu koruyabilme umudunu taşımaktadır. "Herpes Virüsü" diyor Jia, "komşu hücrelere zarar vermeden, beyin tümörlerine ulaşmanın bir aracı olabilir."

Jia, yaptığı çalışmalar sonucunda, yalnızca hızla çoğalan kanser hücrelerinde üreyerek, onları yok eden bir herpes virüsü elde etmeyi başarmıştır. Herpes virüsü de, bütün virüsler gibi, yaşayabilmek için canlı hücreye girerek kendisini çoğaltır. Hücrenin normal ya da kanserli oluşu onun için farketmez. Herpes virüsünün önemli bir özelliği, daha çok yüzeysel enfeksiyonlar oluşturmakla birlikte, bazı tiplerinin beyin hücrelerinde kolayca üreyebilmesidir. İşte bu ve ilgili daha birçok bilgiyi bir araya getiren Jia, herpes virüsünün glioma tedavisinde kullanılabileceğini düşünmüş ve çalışmalarına başlamıştır. Bu çalışmalar sırasında yaptığı deneylerle, hedeflediği doğrultuda işine yarayabilecek herpes virüsünün, yalnızca kanserli hücrede üreyebilen bir tip olması gerektiği sonucuna varmış, araştırmalarını öncelikle virüse odaklamış ve sonunda genetik mühendisliği sayesinde amacına ulaşmıştır. Jia'nın elde ettiği yeni herpes virüsü, bir bakıma sakatlanmış gibidir; çünkü üremesi için gerekli olan bir enzimi kodlayan genlerin şifresinde küçük bir değişiklik yapılarak, üreme ortamı sınırlandırılmıştır. Böylece virüs, normal beyin hücrelerini atlayarak kanserli hücreleri seçer hale getirilmiştir. Genetik mühendislik teknikleriyle geliştirilen bu yeni herpes virüsü, kanser hücrelerinin çoğalabilmesi için ürettiği bazı maddeleri tüketerek üreyebilmekte ve kanserli tümörün büyümesini engelleyebilmektedir. Aynı zamanda, kendisi ürerken ortama bıraktığı protein yapısındaki bazı maddeler de kanserli beyin hücrelerinin ölümüne yol açmaktadır.

Böylece herpes virüsü, beyin tümörlerinin tedavisinde bir umut olmaya başlamış ve hemen hayvan deneylerine geçilmiştir. Jia ve arkadaşları bu modeli sıçanlar üzerinde denemiş ve anlamlı sonuçlara ulaşmıştır. Önce, kanserli glioma hücrelerini sağlıklı hayvanların beyinlerine enjekte ederek, iki hafta içinde tümör oluşumunu sağlamışlardır. Tümörler ortaya çıktıktan sonra, elde edilen yeni herpes virüsleri, bu tümörlerin bir kısmına enjekte edilmiştir. Sonuçta, glioma hücreleri 48 saat içinde canlılığını kaybetmiş, ama komşu



Sıçan beyninde oluşan glioma (sol); herpes virüsü ile tedavi edildikten sonra kalan boşluk (sağ).

hücreler sağlam kalmıştır. Bir başka deyişle, virüsün yol açtığı enfeksiyon, kanserli doku dışına yayılmamıştır. 18 aylık izleme döneminin sonunda, tedavi edilen bütün sıçanların eski sağlıklarına kavuştuğu, edilmeyenlerin ise öldüğü gözlenmiştir.

Jia, herpes virüsü ile enfekte olan tümörlerin yok olmasında bağışıklık sisteminin de rolü olabileceğini düşündürüyor. "Bir virüs bir hücreye girdiğinde" diyor Jia, "hücreyi, bağışıklık sistemini kendisine karşı saldırıya geçecek yönde değiştirebilir"; yani, hücre yüzeyinde beliren virüse ait antijenler, bu hücrenin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını ve bağışık yanıtın oluşmasını sağlayabilir. "Böylece virüsün daha fazla yayılması önlenir".

Glioma tedavisinde geliştirilen bu modelin insanlarda da etkili olup olmadığının araştırılabilmesi için katedilmesi gereken daha çok yol olmasına rağmen, Jia, bağışıklık sisteminin bu düzenekteki rolü üzerinde önemle duruyor.

Bağışıklık sistemi, kabaca, vücudu yabancı antijenlere karşı koruyan bir sa-

yunma sistemi olarak tanımlanabilir. Kanser hücreleri, kanserin oluşum sürecindeki (karsinogenez) aşamalara bağlı olarak, üzerlerinde bağışık yanıtı uyarabilecek bazı "antijenik" yapılar taşıyabilirler. "Tümör antijenleri" denen bu yapılar, kanser hücrelerinin normal hücrelerden ayırt edilmesini sağlar. Bu hücreler, bağışıklık sisteminin olağan hedefleri gibi dursalar da, bazı durumlarda tanınmaz ve bağışık yanıtı oluşturamazlar. Tümör hücrelerinin antijenik özellikleri ve vücutta oluşturduğu etkilerle, bağışıklık sisteminin bu hücrelere karşı yanıtı gibi konularla ilgilenen Tümör İmmünolojisi'nin ilgi alanlarından biri de kanser tedavisidir. Bazı tümör immünologları, bağışıklık sisteminin tümör hücrelerini tanıyarak, yok etmesi yolunda nasıl uyarılabileceğini araştırmaktadır. "Beyninizde bir tümör oluştuğunda", diyor Jia, "bağışıklık sisteminiz bu anormal hücreleri tanıyamaz. Bunun nedenlerini henüz kimse tam bilmiyor. Ama, eğer bir virüsü bu tümör hücrelerinin içine yerleştirebilerseniz, bağışıklık sisteminin tümörü tanımasını sağlayabilirsiniz."

Jia, hayvan deneyleriyle göstermiş olsa bile, insanlar için henüz bir hipotez olan bu modele pek de yersiz bir umut bağlamış gibi görünmüyor. Kısaca, tanınması zor olan kanser hücrelerinin bir virüsle işaretlenerek tanıma hale getirilmesi demek olan bu model, bilim dünyasını, belki de, bir zaferin eşliğine daha getirecek. Heyecan duymamak mümkün değil..

Ayşe Nur Köküöz

Konu Danışmanı: Dicle Güç

Kaynaklar:
De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 1993, Discover, Subat 1995
Kılık T., Kars A. Kanser Komanda Genel Bilgiler, T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daimi Başkanlığı ve Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, 1994
Stedman's Medical Dictionary, 1984
Stites D.P., Terr A.J.: Basic and Clinical Immunology, Lange serisi, 1991
"Tumor Biology Course" ders notları; European School of Oncology, 1995.



İnsan beyninin sağ ön lobunda gelişen gliomanın manyetik rezonans görüntüsü.