



AIDS'e karşı süregelen savaşta iyi ve kötü haberler var. Önce kötüsü: Hastalığa yol açan İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü (HIV)'le yürütülen aşı çalışmaları hayal kırıklığıyla sonuçlandı. Denek maymunlar hastalanıyor. İyi haberse şu: Gen terapisiyle galiba kaleyi içeriden fethede - bileceğiz. Hastalardan alınan kök hücreler yeniden pro - gramlanarak, virüsü yok ede - cek silahlarla donatılmış kan hücreleri üretilecek. Sonuç ömür boyu bağışıklık.

AIDS'e Karşı

GERÇEKTE AIDS'le 30 yılı aşkın bir süredir yürütülen mücadelede bu türden inşilere ve çıkışlara alıştık. Gün geçmiyor ki, hastalığa karşı yeni bir başarı duyurulmasın. Gene gün geçmiyor ki, virüsün, üzerine sürülen ilaçları ve tedavi yöntemlerini alaşağı ettiği haberlerini okumayalım. Ancak savaş, sıcaklığından bir şey kaybetmiyor. Çünkü iki taraf da inatçı, iki taraf da kurnaz. HIV, şimdiye değin tıp uzmanlarının karşılaştıkları en zorlu düşman. Bir kere stratejisini, insanın temel silahını yani kendi gibi düşmanları yakalayıp yok etmekte uzmanlaşmış bağışıklık sistemini çökertmek üzere kurmuş. Savunmamız, halk dilinde "akyuvarlar" olarak da bilinen savaşçı kan hücrelerinin bir türü olan lenfositlere dayanıyor. HIV, işte bu hücrelerin içine giriyor, onların genetik sistemlerini kullanarak çoğalıyor ve yeterli sayıya ulaşınca hücreleri yok ederek kurbanlarını her türlü zararlı virüs ya da bakterinin öldürücü etkisine açık hale getiriyor. Bir başka silahı da, insanların kolay kolay dizginleyemedikleri dürtü ve alışkanlıkları yoluyla bulaşması. Başlıca bulaşma yolu cinsel temas ve sayıları hızla çoğalan uyuturu bağımlılarının kullandığı bulaşık ş-

ringalar. Hastalık özellikle gelişme yolundaki ülkelerde hızla yayılıyor; çünkü bu ülkelerde, araştırmayı bir yana bırakın, en temel sağlık altyapısı bile yetersiz. Halkı sağlıklı cinsel yaşam konusunda bilgilendirmek için gerekli maddi olanaklar sifira yakın. Genel kültür ve eğitim düzeyi de düşük.

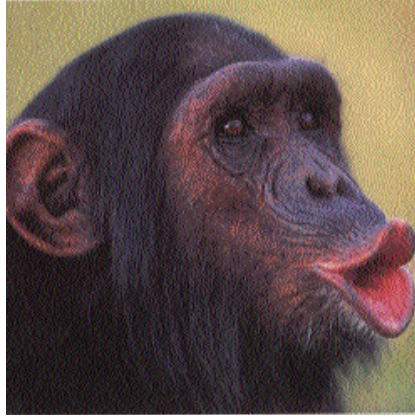
Buna karşılık tıp da o kadar çaresiz değil. Özellikle "AIDS'i önce kim alt edecek" diye sürdürülen gereksiz yarışın sona ermesi ve hastalığa karşı uluslararası işbirliğinin gelişmesi büyük hamlelere olanak sağladı. Artık virüsü, yani o dikenli küreyi tanımayan çocuk bile kalmadı. Tıp adamlarıysa kabuğunun kalınlığından, proteinlerine, hatta RNA'sının modeline kadar tüm ayrıntılarını biliyorlar virüsün.Ya da öyle sanıyorlar...Çünkü HIV'in en büyük silahı, hızla mütasyon geçirmesi, yani biçim değiştirmesi. Bir ilaç geliştiriyorsunuz. Bir süre etkili; yüzler gülüyor. Ama bir de bakıyorsunuz düşman kendini değiştirmiş bile. Güvendiğiniz ilaç para etmiyor. Fakat tıp adamları da inatçı. Bir ilaç etkisiz mi kaldı? Değişik ilaçları, değişen oranlarda karma halinde uygulayarak hastalığı gene geriletiyorlar. Onlar da kurnaz ve yaratıcı: Silahları yetersiz mi kaldı? Virüsü kendi silahlarıyla vurmaya deniyorlar. Canlıların

kendilerini kopyalama malzemesi olan genler üzerinde artan bilgimize paralel olarak artık böyle bir silahımız var: Gen terapisi.

Yeni yöntem, bilim adamları için bir moral aşısı. Çünkü AIDS aşısı çalışmaları başarısız. Ocak sonunda yapılan Amerikan Bilim Geliştirme Derneği (AAAS) toplantısında, zayıflatılmış HIV'le aşılanan deneklerin on yılı aşan sağlıklı bir yaşamdan sonra hastalanmaya başladıkları açıklandı. Yıllardır ölü HIV, ya da onun bazı proteinleriyle çalışan araştırmacılar, hızla biçim değiştirebilen (mütant) virüse karşı insanlarda etkin bir bağışıklık tepkisi oluşturamamışlardı. Virüsün maymunlara özgü türü olan SIV'in canlı halde kullanıldığı bir aşısıya, olumlu sonuçlar vermekteydi. *Nef* adlı önemli bir genin bazı parçaları çıkartılan virüs, maymunlara aşılanıyor ve sonra sağlam SIV verilen hayvanlar hastalanmıyordu. Ayrıca, doğal mütasyonla *nef* geni bozulmuş HIV taşıyan insanlarda da hastalık görülüyordu. Umutlar, *nef* türü genleri törpülenmiş virüslerle yapılacak aşılarla kaymıştı. Ama yeni gözlemler, "eksik *nef*li" virüsle aşılanan maymunların da AIDS'e yakalandıklarını ortaya koydu. Daha kötüsü, mütasyon geçirmiş HIV bulaşan insanlarda da, hastalık belirtisi olan hızlı CD4

lenfosit kaybı görülmeye başlandı. Aşı araştırmacıları havlu atıp atmama konusunda kararsız. Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü araştırmacısı ve ABD Sağlık Kurumu NIH'in AIDS Aşısı Araştırma Komitesi Başkanı David Baltimore, "Mütant virüsler yeterince güvenli değil" diyor. Massachusetts kentinde şempanze ve goril gibi büyük maymunlar üzerinde çalışmalar yürüten New England Primat Araştırmaları Merkezi'nden Ronald Desrosiers ise o kadar karamsar değil: İleride gönüllüler üzerinde *nef*'in yanı sıra başka bazı genlerden de artırılmış HIV aşıları denenebilir diyor. Baltimore'a göre ise bu da yararsız: Kopyalanmak için gerekli üç geni de (*nef*, *vpr* ve NRE) alınmış SIV'le aşılanmış maymunlar da hastalanmışlar. .

Umutlar bir tarafta sönerken, gen terapisindeki ilerlemeler sayesinde bir başka yerde yeşeriyor. İngiliz ve ABD'li araştırmacıların tasarladıkları bir yöntemle HIV, silahlarını kendi üzerine çevirecek. Oxford BioMedica adlı bir gen terapisi kuruluşuyla, Los Angeles Çocuk Hastanesinden Donald Kohn ve ekibince planlanan strateji şöyle: Önce AIDS'li hastaların kemik iliklerinden kök hücreler, alınacak. Bu kök hücreler her türlü kan hücresine dönüşebiliyor ve vücuttaki tüm kan hücrelerini de yenileyebiliyor. İkinci aşama, alınan bu hücrelerin HIV için öldürücü maddeler üreten genlerle donatılmaları. Oxford grubu, bunlara ribozim denilen ve HIV genlerini en az dokuz yerden kesmek için programlanmış RNA "makas" enzimleri yerleştirmeyi planlıyor. Sonuncu aşamaysa, "bubi tuzaklı" hücreleri, hastanın kemik iliğine yeniden yerleştirip, bunların HIV'le savaşacak kan hücreleri haline gelmesini beklemek. Böylelikle tüm yeni kuşak kan hücreleri de HIV öldürücü genler taşıyacaklarından vücut artık yaşam boyu korunmalı kalacak. Güzel de, ribozimler kök hücrelere nasıl yerleştirilecek? HIV'in kendisiyle!.. Çünkü "gen mekiği" olarak kullanılan başka virüsler, ancak bölünebilen normal hücrelere girebiliyorlar. HIV ise "istirahat halindeki" kök hücrelerin de kapısını açabiliyor. Elbette daha önce virü-



Eski aşılar, primatları da kurtarmadı ama HIV'in kaynağını taşıyan şempanzelerin sağlıklı yaşamları aşı için yeni umutlar doğuruyor.

sün AIDS yapan genleri çıkartılacak yani "dişleri sökülecek".

Kaliforniya'da ayrı bir grup araştırmacının yürüttüğü çalışmalar da AIDS'le mücadele için gen terapisine bağlanan umutları arttırdı. La Jolla'daki Salk Enstitüsü'nde yürütülen deneylerde, "gen mekiği" başarıyla fare kemiklerindeki kök hücrelere gönderildi. Hem de yukarıda anlatıldığı gibi dişleri sökülmüş, zayıflatılmış olarak. Deneyi gerçekleştiren ekibin başı Inder Verma, kök hücrelerin istenildiği biçimde ve istenilen niteliklerde kan hücrelerine dönüştüğünü kanıtlamak için ilginç bir yola başvurmuş. Önce patojen genleri çıkarılmış HIV'e, bir tür denizanasından yeşil renkli floresan (ışıldayan) bir protein geni nakletmiş. Sonra virüsü farenin kemik iliğine yerleştirmiş. Birkaç hafta sonra kök hücreden kaynaklanan kan hücreleri, farenin damarlarında dolaşmaya başlamış. Bunların bizim HIV'in ziyaret ettiği kök hücreden çıktıklarını nereden biliyoruz? Çok basit: Üzerlerinde taşıdıkları parlayan

yeşil kabarcıklardan. Demek ki postacı HIV, kendisinden istenen görevi mükemmel bir biçimde yapmış. Verma, sonuçtan çok memnun. İşaretili kan hücrelerinin farelerdeki toplam kan hücrelerine oranı % 5-15 kadmış. "Aslında % 10 oranı tutturduk mu iş tamam sayılır" diyor. Daha da önemlisi, fareler yeşil benekli kan hücrelerini altı aylık deney boyunca sürekli üretmişler.

Salk Enstitüsü'ndeki deneyin başarısı Oxford ve Los Angeles gruplarını da umutlandırmış bulunuyor.

Oxford ekibi araştırma yöneticisi Sue Kingsman, La Jolla deneyini "gen terapisinde çığır açacak ve pek çok güçlü tedavi yöntemleri müjdeleyen bir gelişme" olarak niteliyor.

Araştırmacılar klinik deneylere iki yıl içinde başlamayı umuyorlar. Ama mekiğin kendisinin hastalık yapmadığından da emin olmak gerek. Dolayısıyla yeni yöntem önce hastalar üzerinde denenecek ve ancak kesin başarı halinde sağlıklı insanlara da uygulanacak.

Başta bir kötü, bir de iyi haber demiştik ya; aslında iyi haber tek değil. Üstelik tıp uzmanlarımızı bezdirmiş görünen aşı çalışmaları için yeni bir ufuk açabilecek bir haber daha var: Uluslararası bir araştırma ekibi, AIDS'e yol açan virüsün Orta Afrika'nın batısında yaşayan bir tür şempanzeden kaynaklandığını kanıtladı. Araştırmacılar, HIV-1 diye adlandırılan virüsün, primatlardaki SIV ile benzerliğinden kuşkulandıydılar. Ancak virologlar şimdiye kadar SIV türlerinin HIV-1 in doğrudan atası sayılabilecek bir örneğine rastlamamışlardı. Alabama Üniversitesi (ABD) araştırmacılarından Feng Gao başkanlığındaki bir ekip, şempanzelerin bir alt grubu olan *Pan troglodytes troglodytes*'ten alınan SIV örnekleriyle, HIV arasında üç önemli grup benzerlik saptadı. İşin ilginç yanı, bu virüsü taşıyan şempanzelerin hastalanmaması. Bu da AIDS'e karşı bir aşı yapılması yolunda sarsılan umutları yeniden canlandıracağı benziyor.

Raşit Gürdilek

Kaynaklar
New Scientist, 30 Ocak 1999
New Scientist 6 Şubat 1999

