

TÜBİTAK
TWAS

1996

Bilim Ödülü



**Prof. Dr.
Mehmet
Öztürk**

"İnsanda kanserojen-kanser ilişkisinin ortaya konması, tümör baskılayıcı genlerin kanserin gelişmesindeki önemi ve karaciğer kanserinin genetik kaynakları ve oluşum mekanizmalarının belirlenmesi konularındaki uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmalar" nedeniyle TÜBİTAK-TWAS (Third World Academy of Science) Bilim Ödülü verilmiştir.

1952 yılında Bolu'da doğan Dr. Öztürk, Anadolu Eczacılık Yüksek Okulu'ndan mezun olmuş, Yüksek Lisans ve Doktora derecelerini Paris Üniversitesi'nde almış, 1987 yılında Doçentliğe, 1995 yılında Bilkent Üniversitesi'nde Profesörlüğe yükselmiştir.

1981-1982 yılları arasında Hospital Charles Foix'de (Fransa), 1982-1984 yılları arasında Institut Gustave Roussy'de (Fransa), 1984-1992 yılları arasında Massachusetts General Hospital Cancer Center ve Harvard Medical School'da (ABD), 1989-1992 yılları arasında Université de Paris V (Fransa), 1992-1995 yılları arasında Centre Léon Bérard ve Institut National de Santé et de Recherche Medical'de (Fransa) akademisyen ve araştırmacı olarak çalışmalarda bulunan Prof. Dr. Öztürk, halen Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde görev yapmaktadır.

1992 yılı Prix Cecile Cerveux Kanser Araştırmaları Ödülü'nü alan Prof. Dr. Öztürk, Türkiye Bilimler Akademisi ve European Molecular Biology Organization Asli üyesi olup Bulletin du Cancer ve La Lettre du Cancérologue adlı bilimsel dergilerin Editörler Kurulu'nda yer almaktadır.

Prof. Dr. Mehmet Öztürk'ün Uluslararası Science Citation Index'ce taranan hakemli dergilerde çıkmış 42 yayını vardır ve bu yayınlara Haziran 1996 itibarıyla 1950 atıf yapılmıştır.

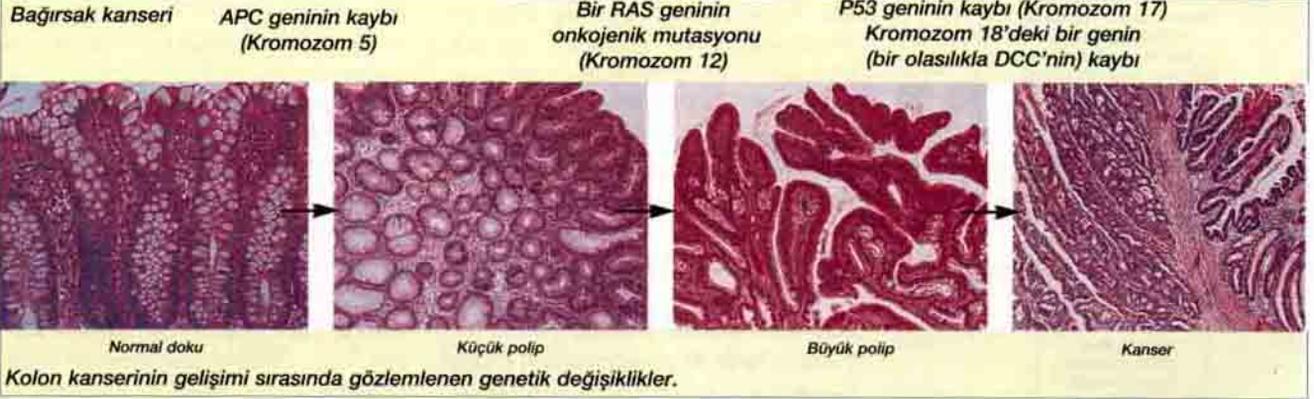
Kötü Haber Genlerde Saklı Kanser



Bilinen bütün kanser olgularının ortak bir yanı ya da ortak bir nedeni vardır: İnsan bedenini oluşturan sayısız hücrenin her birinin çekirdeğinde değerli bir hazine gibi saklanan deoksiribonükleik asit (DNA) zincirinin kimyasal yapısının değişmesi, daha bilimsel bir deyimle DNA'nın mutasyona uğraması.

HÜCRE çekirdeğinde iplik yumağına benzer biçimde ve kromozom dediğimiz gruplar halinde saklı tutulan bu değerli DNA zinciri, her canlının (insan, hayvan, bitki...) varoluş temelini oluşturur. İnsanın alyuvarlar dışında kalan bütün hücrelerinde tıpkıbasım kopyalar halinde bulunan bu DNA zincirinde her hücrenin doğumundan ölümüne kadar ne yapacağını belirleyen bilgiler yazılıdır. Dört tip kimyasal birimin (Adenin-A; Timin-T; Guanin-G, Sitozin-C kod adlı nükleotidler) ardarda sıralanması ile oluşan bu dev bilgi deposu, 100 milyar harften ya da 100 000 ki-

taptan oluşan dev bir kütüphaneye benzetilebilir. Çok özel işlevleri olan birkaç hücre türü dışında, insan vücudunu oluşturan milyarlarca hücrenin her birinde bu dev kütüphanenin tıpkıbasım kopyası bulunmaktadır. Diğer bir deyişle, insan hayatını başlatan döllenmiş yumurtadaki bilgiler hücre her bölündüğünde kopyalanmakta ve milyarlarca kez tekrarlanan bu kopyalama işlemi hemen hemen hiçbir yanlış yapılmadan, gerçekleşmektedir. Kopyalamada hata oranı yalnızca yüz milyonda bir görülür. Bu çok güçlü kopyalama sisteminin en önemli işlevi, genetik bilgilerin bozulmasını önlemektir. DNA zincirindeki anahtar bilgileri yüz



milyar nükleotidin arasına öbekler halinde serpiştirilmiştir. Bilim dilinde gen diye adlandırılan bu kimyasal bilgi öbeklerinden her insanda 100 bin kadar olduğu tahmin edilmektedir. Doğanın bunca titizlikle koruma altına aldığı bu bilgi öbekleri ya da genlerin her biri, hücrenin yaşamının çeşitli evrelerinde ona gerekli olan bir başka kimyasal zincirin hazırlanması için yazılmış yemek tariflerine benzetilebilir. Tarifi genlerde yazılı olan yemekler, proteinlerdir. Vücudumuzdaki 100 000 genle, yani tarifle 100 000 çeşit protein, yani yemek üretilebilir. Hücre böylece günlük hayatını düzenleyebilir; bu bazen bölünerek yavrulama (hücre çoğalması), bazen çok özel bir işlevi yerine getirme (örneğin süt salgılamak), bazen dinlenme olabilir. Bu bilgilerin içinde insanı şaşırtacak derecede beklenmeyenleri de vardır. Örneğin, hücreyi zehirleyerek öldüren (*apoptosis*) yemeklerin tarifi de vardır, hücre ömrünü (yaşlanmayı) belirleyen yemeklerin tarifi de.

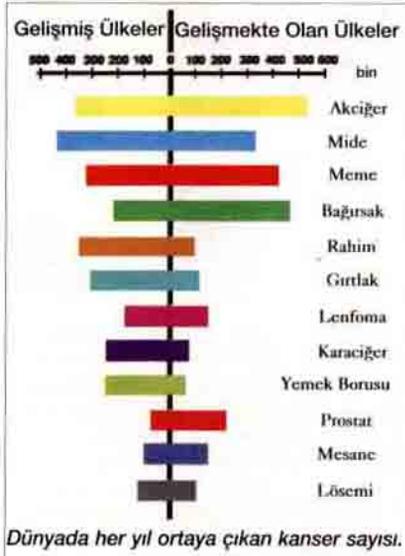
Gen Bozulmaları ve Kanser

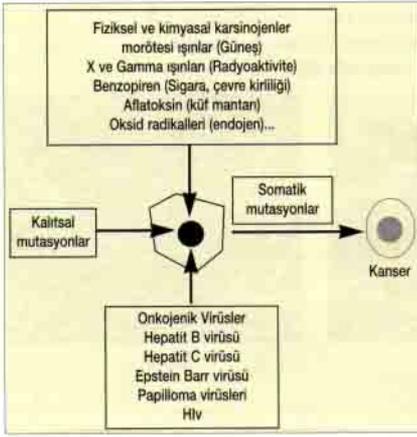
Yaşayan her canlı çevresiyle sürekli ilişki içindedir, yaşayan her hücre de kendi çevresiyle. İnsan nasıl çevresiyle uyum içindeyken ayakta kalabiliyor, uyumsuzluk anında ölüyorsa, vücudumuzdaki her hücre de çevresiyle uyum halinde yaşamak ve zamanı gelince kaybolmak (ölmek) zorundadır. Hücre çevresiyle ilişkisini hücre zarı sayesinde sağlar. Hücre, bu zar aracılığıyla doğrudan temas ya da salgıladığı kimyasal maddeler (hormonlar, sitokinler...) yoluyla yakın komşu hücrelere ya da çok uzaklardaki başka hücrelere mesajlar gönderir, onlardan mesajlar alır. Hücre, birçoğu zarına yerleştirilmiş olan alıcı (reseptör) proteinler sayesinde algıladığı mesajları değer-

lendirip, kendine uygun gelen davranışı seçer. Hücrenin çevreyle olan ilişkisi hem günlük yaşantısı açısından, hem de çevrede ortaya çıkan değişimlere ayak uydurması bakımından çok önemlidir. Kanser açısından en önemli hücre işlevlerinden birisi, çevreden gelen mesajlara göre çoğalma, farklılaşma ve apoptosis (önceden programlanmış ölüm olgularının düzenlenmesi)dir. Bu hücre işlevleri, insanın bir bütün olarak bir hücreden bir beden oluşturabilmesi (gelişim) ya da çevreden gelen zararlı etkenlerden (virüsler, kimyasal toksik maddeler, güneş ışınları vb.) kendini koruyabilmesi açısından çok önemlidir. Her hücre, insanı oluşturan bedeni ayakta tutabilmek için gereken davranışı seçmek durumundadır. Bazen ölen hücrelerin yerine (örneğin bağırsak ya da derideki hücreler) yenilerini koymak gerekebilir, bazen de fazladan hücre yapımı (örneğin virüslerle savaşmak için bağışıklık hücrelerinin çoğaltılması) amacıyla gerekebilir. Hücre yenilenmesi ya da vücudun gereksinmelerine göre bazı dokularda gerekli yeni yapılanmalar (örneğin meme dokusunun genç kızlarda gelişmesi ve menopoz son-

rasında küçülmesi) için sürekli düzenlenmesi gereken çoğalma-farklılaşma-ölüm programları, sayıları yüzün üstünde olan değişik proteinler tarafından düzenlenmektedir. Bu proteinleri üç gruba ayırabiliriz: Hücrenin çoğalmasını sağlayan bir çeşit yeşil ışık görevini yapan proteinler, hücre çoğalmasını durduran ve bir çeşit kırmızı ışık görevini yapanlar ve hücrenin ömrünü noktalayan yaşlanma ve intihar proteinleri.

İşte kanser olgusunun başlangıcı bu proteinleri kodlayan genlerden birinin bozulmasına (mutasyona uğraması) dayanmaktadır. Bazen bu genler ana ya da babadan çocuğa bozuk olarak aktarılabilir. Her on kanserden birine yol açtığı tahmin edilen bu tür bozulmalar kanserin bazı kişilerde kalıtım yoluyla geçen bir hastalık olarak ortaya çıkmasının temel nedenidir. Bazen aynı genler çevredeki kanser yapan kimyasal maddeler tarafından mutasyona uğratılabilir. Örneğin, yeryüzündeki kötü huylu kanserlerin hemen hemen yarısı (solunum yolu kanserleri), sigaradaki kanser yapan maddelerin (özellikle *benzopiren*) yol açtığı gen mutasyonlarına bağlıdır. Tedavisi kolay olduğu için sayısı genellikle kaydedilmeyen, ama insanda en sık görülen kanser türü olan deri kanseri (*epidermoid tipi*), güneş ışınlarındaki morötesi (*ultraviyole*) ışınların yol açtığı gen mutasyonlarına bağlıdır. Çevredeki kimyasal ya da fiziksel etkenlerden gelişen kanserlerin oranı, dokulara göre değişmesine rağmen, yüzde ellinin üstündedir. Her on kanserden ikisi de virüslere bağlı olarak gelişmektedir. Kanser yapan virüsler (örneğin kadınlarda rahim kanserine yol açan papilloma virüsleri) de yukarıda sözü edilen düzenleyici genlerin işlevlerini bozarak (genellikle hücre proteinlerini taklit eden virüs proteinleri sentezleyerek) hücrelerin aşırı çoğalmasına ve böylece kanser olgusuna yol açmaktadır. He-





nüz oranı tam saptanamayan ve özellikle yaşlılarda görülen kanserlerin kaynağında ise hücre yaşlanmasının, daha doğrusu yaşlanma sırasında hücrelerde biriken toksik maddelerden dolayı ya da kendiliğinden oluşan mutasyon birikmesinin bulunduğu tahmin edilmektedir.

Hücre Kaderini Belirleyen Genler ve Kanser

Kanser konusunda çalışan bilim adamlarının son yıllarda sıkça kullandığı İngilizce bir deyim var: *cell fate*. Bunun Türkçe karşılığı hücre kaderi oluyor (Türkçesi her ne kadar bilimsel görünmese de, *cell fate* deyimimizin dilimizde daha iyi bir karşılığı da yok gibi). Hücre kaderi ile anlatılmak istenen şey, hücrenin doğumundan ölümüne kadar geçireceği dört ayrı yaşantı biçimini belirleyen bir alınyazısının (genetik programın) olduğudur. Her hücre, çoğalma (*proliferation*), yabancılaşma/farklılaşma (*differentiation*), sönmeyiş/yaşlanma (*senescence*) ve ölüm (*apoptosis, programmed cell death*) seçeneklerini belirleyen genetik programlarla doğar. Genlere yazılmış olan bu programların bilgisayar programlarından pek farkı yoktur. Nasıl bilgisayarda yapmak istediğimiz işleme göre bir program seçiyorsak, hücreler de çekirdeklerinde saklanan bu programları gerektiğinde işleme koyabilmektedirler. Kanseri anlayabilmek için bu genetik programların normal bir hücrede nasıl çalıştığını anlamak gerekir.

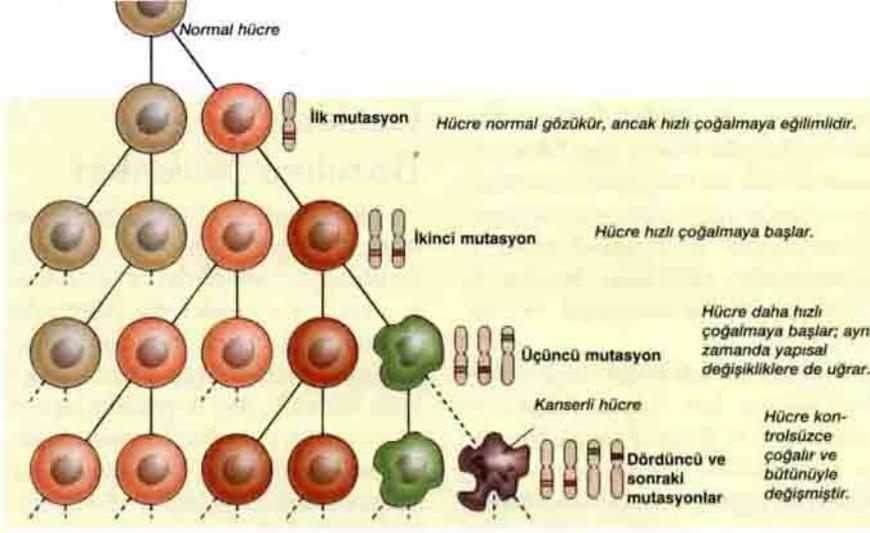
Her insanın yaşamı babadan gelen spermanın anadan gelen yumurtayı dölemesiyle başlar. İki eksik (haploid) hücrenin birbirini tamamlayarak oluşturduğu ilk normal hücrenin (diploid) yetişkin bir insan haline dönüşebilmesi için defa-

lara bölünüp on trilyonluk bir hücre yığını oluşturması gereklidir. Bu tek hücrenin ve onun yavrularının defalarca bölünmesi sonucu doğan hücrelerden önemli bir bölümü yabancılaşmaya uğrayarak özel görevleri olan ve genellikle bölünme yeteneğini yitirmiş hücrelere dönüşür. Geriye kalan kısım, vücudumuzun değişik organlarında bölünmeye hazır bekler. Çevreyle doğrudan ilişkide olan dokularda (deri, akciğer, mide, bağırsak...) belki de çevrenin zararlı etkilerini en aza indirmek için sürekli yenilenen bir hücre sistemi vardır. Buna karşılık iç organlardaki dokuları oluşturan hücrelerin birçoğu bölünme yeteneğini kaybetmiştir ya da bu yetenek gerektiğinde kullanılmak üzere saklı tutulur. Dokudan dokuya ve zamana göre ayarlanan bu hücre çoğalma mekanizması birbirine zıt işlevler gören genlerle ayarlanır. Çoğalmakta olan bir hücrenin yeni bir yavru vermesi için geçirdiği evrelerin tümüne hücre döngüsü adı verilir. Buna hücre devri de diyebiliriz, böylece her devrin sonunda bir hücreden iki hücre oluşur ve gereksinimler oranında yeni doğan hücreler yeni devirler yaparak çoğalmaya devam ederler. Hücre döngüsü dört ayrı evreden oluşur. Bu dört evrenin kolayca gözlemlenen iki evresi vardır: S (sentez) evresinde hücre DNA'sı sentezleme yoluyla kopyalanarak iki katına çıkarılır. M (mitoz) fazında ise ikiye katlanmış olan DNA iki yavru hücre için kullanılmak üzere eşit bir biçimde ikiye ayrılır, ayrılan DNA'ların çevresinde hücredeki diğer yapıların yine eşit bir şekilde öbektlenmesi ve hücre zarının iki bölgeyi birbirinden ayırması ile iki yeni

hücre oluşur. Her biri birkaç saat süren S ve M evreleri arasında G (İngilizce *gap*, ara) evreleri vardır. M evresinden S evresine doğru ilerleyen evreye G1, S evresinden M evresine doğru ilerleyen evreye ise G2 diyoruz. Hücrelerin bu yolla çoğalması kısa zamanda çok miktarda hücre oluşturmaya çok elverişlidir. Değişen çevre koşullarında ayakta kalabilmek için gerekli olan bu hızlı çoğalma sistemi, insan gibi gelişmiş bir organizmanın kansere karşı en zayıf halkalarından birini oluşturur. Her ne kadar bir hücreden iki hücre oluşturmak yirmi dört saat gibi uzunca bir süre olsa da, sürekli çoğalan isyancı bir kanser hücresinin gözle görülmeyecek kadar küçük bir kütle halinden bir kiloluk bir ur haline dönüşebilmesi için birkaç hafta yeterli olabilir. Normal hücrelerle kanserli hücreler karşılaştırıldığında bu dört evreden üçü (S, G2 ve M) arasında pek önemli değişiklik yoktur. En büyük fark G1 evresinde gözlenir. Başlangıçta bilim adamlarının pek ilgisini çekmeyen G1 evresi, aslında hücre kaderi açısından en önemli evredir; çünkü hücre bu evrede bölünme ile bölünmeme arasındaki seçimini yapar. Normal bir hücre için aslında seçim söz konusu değildir; komşu ya da daha uzaktaki hücreler tarafından gönderilen "çoğal" ya da "çoğalma" mesajına/buyruğuna uymak zorundadır. Kanserli hücrelerin en önemli özellikleri isyancı olmaları ve "çoğalmayı durdur" buyruğunu dinlememeleridir. G1 evresindeki hücreye sunulan çoğalmak ya da çoğalmamak seçenekleri bir grup protein tarafından belirlenir; hücre döngüsünün diğer evrelerinde hücre genellikle dış dünya ile ilişkilerini kesmiş durumdadır. Buna karşılık, G1 evresinde dışarıya açılan bir pencere vardır ve o pencereden alınan mesajlara göre hücre çoğalma ya da çoğalmama kararı alır. Dışardan gelen mesajlar birbirine zıt (kırmızı ve yeşil ışık örneği) büyüme etkenleri (*growth factors*) tarafından hücre penceresinde bekleyen gözetleyicilere (alıcı/reseptör) ulaşır. Alıcılar bu bilgiyi hücre içine kimyasal bir sinyal olarak aktarır ve bu sinyalin hücre içindeki yorumlamasına göre ya yeniden DNA sentezine başlanır ya da hücre çoğalma döngüsünün dışına atar kendini. Hücre zarından gönderilen sinyaller hücre sıvısındaki bir grup protein tarafından değerlendirilir ve alınan karar, postacı (*signal transduction*) görevini yapan proteinler aracılığı ile hücrenin merkezine



1. Hücre çoğalmasını durduran ve farklılaşmayı sağlayan genler kanserli hücrelerde etkinliklerini yitirirler.
2. Hücre çoğalmasını sağlayan genlerin etkinliği kanserli hücrelerde artar.
3. Hücrelerin yaşama ve bölünme yeteneklerini zamanla sınırlı olarak programlayan genler kanserli hücrelerde etkinliklerini yitirirler.
4. Hücre ölümünü programlayan genler kanserli hücrelerde etkinliklerini yitirirler.



(çekirdeğe) ulaşılır. Çekirdekteki genlerde yapılan ayarlama ile uygun olan genetik program işleme girer. Önceleri maya gibi incelenmesi basit olan hücrelerde ortaya çıkanlar, daha sonra da insana kadar uzanan diğer canlılarda da varlığı saptanan bir gen grubu, hücrelerin bölünme programlarını ayarlar. Bu genler üç büyük grupta toplayabileceğimiz proteinleri sentezler: siklinler (*cyclines*) grubu, sikline bağlı kinaz enzimleri (*cyclin-dependent kinases=cdk*) ve bu enzimleri susturan (inhibe eden) sikline bağlı kinaz enzimi susturucuları (*cyclin-dependent kinase inhibitörleri=cdki*). Her hücre döngüsünü 4 aşamalı (G1, S, G2, M evreleri) bir araba yarışına benzetebiliriz. Moleküllerin oynadığı bu araba yarışında siklinler benzini görevi yapar, yani arabanın ilerlemesi için gereken ve her aşamada tüketilip yenilenmesi gereken itici güçtürler. cdki dediğimiz inhibitörler/susturucular ise arabayı yavaşlatan/durduran faktörlerdir. cdk enzimlerini de yarışçı pilota benzetebiliriz. Nasıl bir sürücü benzinli arabayı ilerletemezse, siklinsiz cdk enzimleri de bir işe yaramazlar, etken değildirler. Hücrenin bölünme işlevine başlayabilmesi için G1 evresinde hücre döngüsüne (yani yarış pistine) girmesi gerekir. Her bölünmenin sonunda yeni hücreler ya döngü içinde kalıp, bölünmeyi (yarışı) sürdürürler ya da hücre döngüsünü (yarış pistini) yine G1 evresinde terk ederler.

Kanserli hücreler, sürekli bölünme eğilimleri olan hücrelerdir. Yarış pistinden çık emrini dinlemezler, siklinlerinin etkinliği (benzinin miktarı) artmıştır, yavaşlatıcı/durdurucu görevi yapan cdki moleküllerinin ise etkinlikleri azalmış ya da tamamıyla ortadan kalkmıştır. Bu durumda siklin tipi proteinler ile cdki tipi durdurucu proteinleri sentezleyen genlerdeki bozuklukların kansere yol açtığı-

nı tahmin etmek herhalde zor değil. Yine tahmin edileceği gibi, siklin genlerindeki bozukluklar daha fazla (ya da daha etken) protein üretmeye yol açan bozukluklardır. Durdurucu görevi yapan genlerdeki bozukluklar ise daha az ya da daha az etken protein yapımını gerektirir. Hatta, bu ikinci sınıf genlerdeki bozukluklar genellikle gen kaybı (gen delesyonu) biçiminde olur ve protein sentezi tamamıyla durur (eğer bu tahminleri yapamıyorsanız, bu paragrafı yeniden okumanız gerekecek).

Yukarıda da belirtildiği gibi kanserli hücrelerdeki bozukluklar genellikle G1 evresini düzenleyen genler üzerindedir. Bugün insan kanserlerinde gözlemlenen gen bozukluklarının tamamına yakını G1 evresindeki ilerlemeyi doğrudan ya da dolaylı olarak düzenleyen genler üzerindedir, dolayısı ile kansere yol açan bozuklukları taşıyan genleri de iki ana sınıfa ayırmak olasıdır: İlk bulunduğu zaman kanserin tek nedeni olduğu sanıldığı için onkogenler (kansere genleri) diye adlandırılan sınıf, hücre çoğalmasında itici görev yapan genlerdir. Onkogenlerin aslında proto-onkogen (onkogen olmaya aday gen) diye adlandırılan genlerin bozulması sonucu ortaya çıktığı ise yetmişli yılların sonlarında belirlenmiştir. Sahiplerine Nobel ödülünü getiren bu buluş kanser konusunda bir dönüm noktası oluşturur. Böylece, ajan provokatörler (karsinojenler) dış kaynaklı olsa bile, kanserin hücre içi bir hastalık olduğu, yani yaşamı ayarlayan genetik programların yanlış amaçlı olarak çalıştırılması sonucu ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Proto-onkogenlerin tersi işlevi yapan genlere ise tümör baskılayıcı genler (*tumor suppressor genes*) adını veriyoruz. Bu genler, kanserin oluşmasına set oluşturan, asıl işlevi normal hücrenin kötü yola sapmasını engellemek olan, bir çeşit bekçi görevi yapan genlerdir. İlk ör-

neği 1986'da bulunan bir genler grubu ise etkinliklerini kaybettikleri (inaktif oldukları) için kansere yol açarlar. Yani kanserli hücreler bekçiyi (tümör baskılayıcı geni) bağlayıp, hırsız (onkogeni) salan hücrelerdir.

İnsan kanserlerinde en sık bozulmaya uğrayan onkogen *ras* onkogenidir, bunu *myc*, *siklin D*, *ret*, *erb-B*, *bcl2*, *mdm2*, *abl* gibi diğer onkogenler izler. Bu genlerden bir kısmı hücre çoğalmasını doğrudan düzenlemektedirler. Diğer bir kısmı ise hücreye sürekli çoğal sinyali gönderen proteinleri sentezler. Tümör baskılayıcı genler için *p53*, *RBI*, *p16*, *BRCA1*, *BRCA2*, *APC*, *WT1*, *VHL* örnekleri verilebilir.

Hücre çoğalması, her ne kadar kanserde en sık bozulan program olsa da, son zamanlarda hücre ölümü ile kanser arasında da ilginç bir ilişki ortaya çıkmıştır. Hücre ölümü kaza eseri olabildiği gibi bilerek (ya da önceden tasarlanmış/programlı) ölüm biçiminde de olabilir. Her hücrede nasıl çoğal/çoğalma ikilemini ayarlayan bir denge varsa öl/yaşa ikilemini ayarlayan bir denge de vardır. Birbirini dengeleyen terazi kefeceleri biçiminde evrim sırasında ortaya çıkan bu sistem sayesinde, hücre her an ölmeye hazır durumda beklemektedir. Bugüne kadar bu işlevi yürüten on civarında gen ortaya çıkarılmıştır. Bilim dilinde kaza ile olan ölümden farklı olan bu ölüm programına apoptosis diyoruz. *Apoptosis*, *Homeos'*un bir şuurinde sonbaharda yaprakların dökülüşünü anlatan bir deyimden esinlenerek seçilmiştir. Gerçekten de sonbaharda yaprakların dökülmesinin programlı bir hücre ölümünün sonucu olduğu artık bilinmektedir.

Apoptosis, oluş biçimi bakımından ikiye ayrılabilir: İntihar (*cell suicide*) ya da cinayet (*cell killing*). Hücre intiharı, hücrenin bizzat kendisinin verdiği bir karar sonucudur, ama genellikle çevreden gelen sinyallerden etkilenir ve bu sinyaller genellikle intiharı engelleyen/hücreyi ayakta tutan (*cell survival*) sinyallerdir. Birçok büyüme etkeninin aslında hücreyi ayakta tutan etkenler (*cell survival factor*) olduğu son zamanlarda ortaya çıkmıştır. Büyük bir olasılıkla hücrelerimiz genellikle intihara eğilimli ya da ölmeye hazır bireyler gibi programlanmıştır. Onları ayakta tutan şey de başka hücreler tarafından sentezlenip, hücre duvarına konmuş umut kuşlarıdır (*survival factor*). Bu faktörlerin sentezi durduğu ve hücre

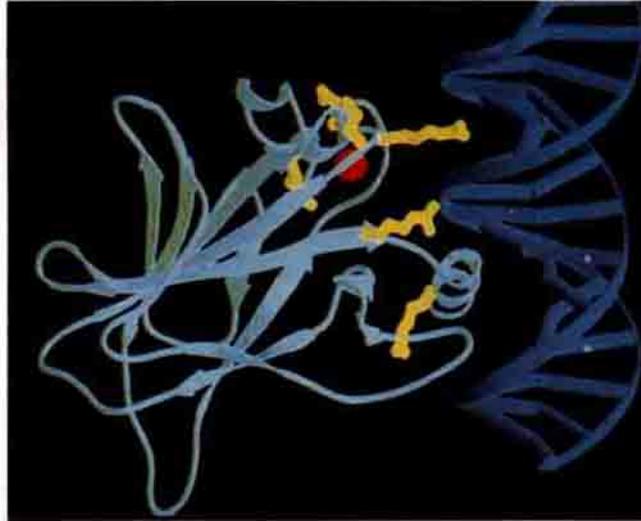
duvarında sayıları azaldığı zaman, hücre intihar programını başlatır. Ölmeye hazırlanan hücre önce büzülür, sonra da çekirdeğindeki beyin görevi yapan DNA zincirlerini parçalar, programın tamamını yok eder. Daha sonra parçalanmaya başlayan hücre de ya komşu hücreler tarafından ya da bu iş için özel yetiştirilmiş hücreler (makrofajlar) tarafından yutulup, yok edilir.

Hücre ölümleri her zaman intihar biçiminde gerçekleşmez, bazen cinayet/bilerek öldürme biçiminde gelişir olaylar. Bunun en çarpıcı örneği, bağışıklık sistemine ait hücre öldürücü T-lenfositleri (*cytotoxic T-cells*) tarafından gerçekleştirilenidir. Vücudumuzdaki her hücreyi devamlı gözleyen bu hücreler, aynı bedenden (*self*) ve normal olan hücrelere dokunmazlar. İçinde virüs ya da bozuk bir gen barındıran hücreler, bütün olaylar hücrenin içinde gelişse bile, anormal durumu dışarıya bildirme yeteneğine sahiptirler. Bunun için, virüs ya da bozuk gen tarafından sentezlenen proteinler kullanılır. Hücre bu proteinleri keserek elde ettiği küçük bir molekülü (oligopeptid), özel bir taşıyıcı proteinle (*MHC class I and class II antigens*) hücre zarına gönderir. Bir çeşit imdat bayrağı görevi yapan bu sistemle, yukarıda sözünü ettiğimiz T lenfositleri işareti tanıır ve birbirini tamamlayan iki yöntemle hedef hücreyi öldürür. Birinci yöntemle, T hücresi, üzerinde depoladığı zehirli bir proteini (*granzim*) hedef hücreye enjekte eder. Hedef hücredeki proteinleri parçalama özelliğine sahip bu zehirli protein, bir çeşit öldürücü mermi görevi yapar. Diğer sistemde ise hedef hücre, üzerinde "öl" emrini bekleyen alıcı bir protein (*fas*) aracılığı ile ölür. T hücresinin duvarında beliren (aktive olan) bir başka molekül (*fas ligand*), alıcı proteinle temasa geçip, "öl" emrini verir ve *fas* proteini bu emri hücrenin içine gönderir. Cellat görevi yapan T hücrelerinin bu "ölüm öpücüğü" insanı bulaşıcı hastalıklara ve kansere karşı koruyan en etkin yöntemdir.

Kanserli hücrelere bazen ölümsüz/ölümsüzleşmiş (*immortalized*) de dendiği olur. Bu hücreler, ayakta kalmayı yeğleyen, intiharı sevmeyen, "öl" emrini dinlemeyen hücrelerdir. Bu özellik de yi-

ne genetik bozukluklara bağlıdır. Bazı kanserli hücreler ölmeyi engelleyen proteinlerin (örneğin *bcl2* proteini) sentezini artırmışlardır, bazıları hücre zarına işaret göndermeyecek cellat görevi yapan T hücrelerinden saklanırlar, bazıları da "ölüm öpücüğü"ne aldırılmazlar, yaşama-ya devam ederler.

Vücudumuzdaki birçok hücrenin serbest dolaşma izni yoktur. Doğdukları yerde yaşar ve ölürlür. Kanserli hücrelerin en ölümcülleri hastalığın ileri aşamalarında vücudun içinde dolaşmaya başlarlar. Tıp dilinde metastaz/yayıma diye adlandırılan bu olgu kanserin tedavisinde en önemli engellerden biridir. Aslında normal hücreler (kan hücreleri dışında) buldukları dokuda, komşu hücrelere yapışık biçimde, diğer dokulardan özel bir duvarla ayrılmış olarak yaşarlar. Gezginci kanser hücreleri, komşu hücrelerden kopup, özel duvarı salgıladıkları enzimler aracılığı ile delerek, dokudan ka-



na, bazen de lenf sistemine karışırlar. Kalp tarafından sürekli vücudun dokularına pompalanan kan sıvısı içinde yolculuğa çıkan bu gezginci hücreler genellikle, polis görevi yapan T hücreleri tarafından yakalanıp anında yok edilirler. Bu "yargısız infaz"dan kurtulabilen hücreler, üreme ve saklanmalarına uygun bir doku buldukları zaman oraya yerleşip gizlenebilir ya da yeniden çoğalmaya başlayabilirler. Bazen yeniden çoğalmaya başlamaları yıllar alabilir. Bunun için, kanser ameliyatı olan bir hastada yıllar sonra değişik dokularda kanser yeniden kendini gösterebilir. Kanser hücrelerini normal hücrelerden ayıran bu gezginci özellik de genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır.

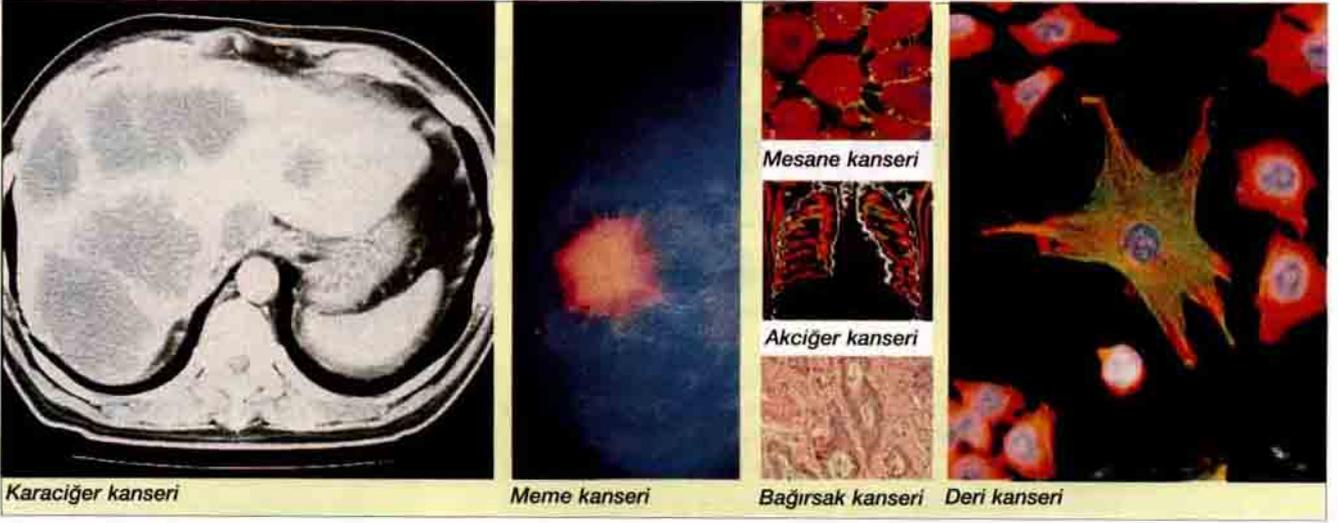
Genlerin Bozulma Nedenleri

Eğer kanser bir gen bozukluğu ya da mutasyon sonucu oluşuyorsa, genlerin bozulmasının nedenlerini anlamak kanseri anlamak açısından çok önemli bir duruma geliyor. Genlerimiz niye bozuluyor? Yukarıda da sözünü ettiğimiz gibi aslında insandaki gen kopyalama sistemi kusursuzluğa çok yakın bir düzeyde çalışmaktadır. Örneğin, şu okuduğumuz yazıyı yeniden dizen kişi büyük bir olasılıkla birkaç kelimeyi yanlış yazacaktır. Oysa 100 milyar harften oluşan insan DNA'sını birkaç saat içinde kopyalayabilen sistemin yanlış yapma oranı bir harfin altında... Buna rağmen mutasyonlar olabiliyor ve kanser ortaya çıkabiliyorsa, demek ki bu kusursuz sistem de yanlış yapabiliyor. Bir matbaa dizgicisi örneğine geri dönersek, yanlış olasılığını artıran nedenleri üçe ayırabiliriz. Birinci neden

dizgicinin iyi çalışmaması olabilir. Örneğin, gözleri iyi seçmeyen bir dizici s harfiyle ş harfini birbirine karıştırabilir. İkinci neden ana kalıbın kusurlu olması olabilir. Örneğin, ğ harfi aşınma sonucu g harfi gibi algılanacak duruma gelebilir. Üçüncü nedense kopyalama sayısıdır. Kopyalama sayısı arttıkça, yanlış yapma olasılığı da artacaktır. İşte bu üç ana neden gen kopyalaması için de geçerlidir. DNA kopyalaması sırasında onlarca proteinin kusursuz olarak çalışması gerekir. Bunlardan birisinin eksik çalışması, yanlış

kopyalama oranını çok yükseltir. Aslında insanın yetişkin yaşa (yani çocuk yapma ve genetik yapısını aktarma çağına) ulaşması için yüzbin genin tamamının doğru çalışması gerekli değildir. Bu nedenle insanoğlu, birçok genetik bozukluğu çağlar boyu taşıyagelmiştir.

Ülkemizde basın ya da televizyona kanserli köyler olarak yansıyan bazı özel durumlarda, aile içi evlenmeler nedeniyle bu çeşit mutasyonlar geniş bir kitleyi etkileyecek bir boyut kazanmış olabilirler. Bu durum, kapalı yaşayan topluluklarda oldukça sık gözlemlenmektedir. Örneğin, Aşkenazi yahudilerinden her yüz kadından birisi meme kanserine yol açan *BRCA1* geni üzerinde bir mutasyon taşımaktadır.



İkinci mutasyon nedeni, kalıp olarak kullanılan DNA da oluşabilen değişiklikler, diğer bir deyimle DNA'nın kimyasal yaraları... İnsanoğlu bilerek ya da bilmeyerek, isteyerek ya da istemeyerek her gün DNA yaraları oluşturabilecek maddelerle içiçe yaşamaktadır. Bir tiryakinin içine çektiği her nefes sigara dumanı, solunum yollarındaki hücrelerin içine DNA yaraları açan birçok toksik madde bırakmaktadır. Bunların en önemlisi olan benzopiren molekülü DNA'daki G harfini oluşturan guanin nükleotidine bağlanıp, onu okunamaz, kopya edilemez hale getirmektedir. Hücrelerdeki özel proteinler bu yaraları anında düzeltmekle beraber, içilen sigara oranında artan DNA yaralanmaları tamir sisteminin baş edemeyeceği düzeye ulaşabilir. Bu durumda DNA tamir sistemi ne kadar kusursuz olursa olsun, onaracak yara sayısının aşırılığı sonucu, yanlış kopyalama (mutasyon) riski haliyle yükselecektir. Bir başka örnek olarak güneş ışınlarını verebiliriz. Güneş gözle seçilebilen ve ayrıştığı zaman yedi rengi oluşturan ışınların dışında özellikle mor-ötesi (*ultra-viole*) dediğimiz bir ışık da yaymaktadır. Önemli bir bölümü yeryüzüne ulaşmadan tutulan (ama ozon delikleri nedeniyle yıldan yıla daha az tutulabilen) bu ışınlar insanda en sık görülen kanser türüne (deri kanserleri) yol açan etkenlerdir. Güneşli bir günde yapılacak bir plaj turundan sonra deride çok miktarda DNA yarası oluşacaktır. Birçoğumuzda tamamiyle onarılan ya da başka yollarla (örneğin yaralı hücrelerin atılması) yok edilen bu yaralar da, onarım kapasitesini aşarak gen bozulmasına yol açabilir. İşte bu nedenle açık havada çalışanlarda ve balıkçılarda deri kanserleri daha sık ortaya çıkmaktadır.

DNA bozulmalarının üçüncü önemli nedeni ise zamandır. Özellikle, sürekli yenilenen ya da çevresel nedenlerden dolayı yıkıma uğrayan dokularda hücre çoğalması doğal bir gereksinim olarak ortaya çıkmaktadır. Bu dokularda hayat boyu süren hücre çoğalması sırasında DNA kopyalama yanlışlarının oluşma riski yaşa (zamana) bağlı olarak artmaktadır. İşte, kanserin yaşlı insanlarda daha sık görülmesinin en önemli nedenlerinden birisi sürekli hücre çoğalması sırasında tesadüfen oluşan mutasyonlardır.

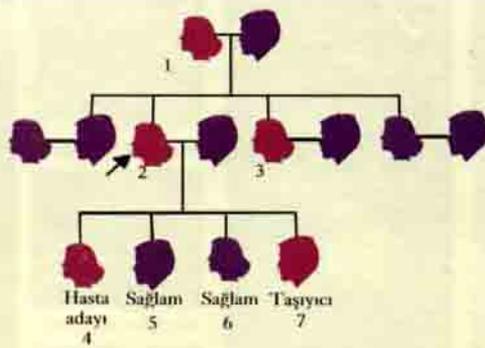
Madem ki kanser gen bozulması sonucu oluşuyor, kanser yaptığından kuşku duyulmayan bazı virüsleri (papilloma virüsü, hepatit B virüsü, Epstein-Barr virüsü vb.) nereye koyacağız? Kanser karşısında bireyler ve toplumlar eşit şansa sahip değiller. Afrika'da, Asya'da ve Güney Amerika'da yaşayanlarla Kuzey Avrupa ve Avrupa'da yaşayanlarda gözlenen kanserler farklıdır. Bunun en belirgin nedeni çevre ve yaşama koşullarındaki farklılıklardır. Gelişmemiş toplumlarda bulaşıcı hastalıklar yaygındır. Çoğunlukla virüslerin yol açtığı bu hastalıklardan bazıları kansere ön aşama oluştururlar. Hepatit B virüsü yerkürede 300 milyon kişi tarafından taşınmaktadır ve bu taşıyıcıların en az 250 bini her yıl karaciğer kanserinden ölürlere (Türkiye'de karaciğer kanseri olgularının sayısı tam olarak bilinmiyor, ama tahmini olarak 3 milyon insanımız hepatit B virüsü taşımaktadır). Her ne kadar her hepatitli hasta kansere yakalanmasa da, Dünya'daki karaciğer kanserine yakalananların ezici bir çoğunluğu hepatit B ve hepatit C virüsleri ile aflatoksin denen ve küf mantarları tarafından sentezlenen kanser yapıcı kimyasallar nedeniyle bu hastalığa yakalanırlar.

Kadınlarda görülen rahim kanserlerinin yüzde seksen beşi papilloma virüslerinin 16 ve 18 numaralı tiplerine bağlı olarak gelişir. Bu virüsler rahim duvarını oluşturan hücrelere yerleşerek onların sürekli çoğalmasını sağlayan proteinler sentezlemeye başlarlar. Bunlardan *E6* ve *E7* kodlarıyla tanınan ikisi, hücrelerin çoğalmasını engelleyen *RB1* ve *p53* genlerinin sentezlediği proteinleri bağlayıp onları çalışmaz hale getirerek, böylece çoğalmanın önündeki engelleri kaldırabilmektedirler. Bir başka örnek, Burkitt lenfoması ve nazofarenks kanserine yol açan Epstein-Barr virüsüdür. Bu virüs bağışıklık sisteminin B hücrelerine yerleşerek onların ölmesini engelleyen proteinler sentezlemeye başlar. Ayrıca, hücre ölümünü engelleyen *bcl-2* proteinin sentezini artırır. Son iki örnekteki virüsler doğrudan insan DNA'sını bozmamakla birlikte, çoğalma/çoğalmama ve ölme/yaşama dengelerini ayarlayan proteinlere benzer sahte virüs proteinleri sentezleyerek hücreye yanlış sinyaller göndererek kansere yol açarlar. Her biri virüslerle ilişkili olan karaciğer, rahim ve nazofarenks kanseriyle Burkitt lenfoması, az gelişmiş ülkelerde görülen kanser olgularının çok önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

“Kanser Burcu”nda Doğanlar

Paul Broca, bundan yüzelli yıl kadar önce yaşamış bir Fransız cerrahdır. Karısının ailesinde çok fazla miktarda kansere yakalananların olduğunu fark edip, bir aile ağacı çizmiştir. Kalıtsal kaynaklı kanserlerin ilk bilimsel belgesi olarak tanı-

Kalıtısal meme kanseri görülen bir aile örneği: Pembe renkli kişiler BRCA1 mutasyonu taşımaktadırlar. 1,2 ve 3 numaralı kadınlar mutasyona bağlı olarak meme kanserine yakalanmışlardır. 2'nin kızlarından 4'ün meme kanseri olma riski çok yüksektir (%90'dan fazla). 6 numaralı kız mutasyon taşımadığından meme kanserine yakalanma riski çok düşüktür (%10'un altında). 2'nin oğlan çocuklarından 7, mutasyon taşıyıcısı birlikte erkek olduğu için meme kanseri olma riski çok düşüktür. Ancak 7, ileride çocuk sahibi olursa, kız çocuklarına mutasyonu aktararak, çocuklarının meme kanseri olma riskini artıracaktır (%50 olasılık). 5 numara ile gösterilen erkek, ileride sahip olabileceği çocuklarına meme kanseri olma riski aktarmayacaktır.



nan bu aile ağacını bugün incelediğimiz zaman, aile üyesi kadınların hemen hemen yüzde ellisinde meme kanseri geliştiğini gözlemliyoruz. Bu tip ailesel meme kanserleri genç yaşta (45 yaşından önce) ortaya çıkan, bazen her iki memede birden görülebilen bir kanser türüdür. Büyük bir olasılıkla Broca'nın kansinin ailesini etkileyen bu ailesel meme kanseri olgusu, geçtiğimiz yıllarda ortaya çıkarılan BRCA1 (breast cancer 1) ya da BRCA2 (breast cancer 2) genindeki kalıtsal bir bozulmaya bağlıydı. Bugün artık her 100 kanserden 5 ya da 10 kadının irsi (ya da kalıtsal yolla geçen) hastalıklar olduğunu biliyoruz. Ancak, ailesel kanserleri diğer kalıtsal hastalıklardan farklı kılan bir konuyu belirtelim. Kalıtsal yolla geçen bir gen bozukluğu kişileri kansere daha yatkın hale getiriyor, hasta olma riskini artırıyor. Diğer bir deyişle, bozuk geni taşıyanların tamamı mutlaka kansere yakalanmak zorunda değil. Ama yüzde 85-90 oranında kanser olma riskleri var. Bugün on kadar farklı genin, değişik kanserlerin kalıtım yoluyla kuşaktan kuşağa geçmesinde rol oynadığını biliyoruz. Bunların içinde 4 tanesinin (BRCA1, BRCA2, MSH2, MLH1 genleri) batı toplumlarında oldukça sık bir oranda bozuk olduğunu tahmin ediyoruz. Yine tahminlere göre, batı toplumlarında her üç yüz kişiden ikisinde yukarıdaki genlerden birisi bozuktur. Türkiye'deki rakamlar bilinmemekle birlikte, aynı oranın bizim toplumumuz için de geçerli olduğunu varsayabiliriz. Bu aslında oldukça yüksek bir rakam. Örneğin, Türkiye'nin şu andaki nüfusunu 60 milyon olarak kabul edersek, aşağı yukarı yarım milyon kişide bu genlerden birinin bozuk olduğu hesaplanabilir. Buna göre, en iyimser rakamlarla bile, Türkiye'de 300 bin kadar insan, hayatlarının herhangi bir döneminde kalıt-

sal bir nedenden dolayı meme ya da bağırsak kanserinde yakalanacaklar demektir. Bu kanserlerin çoğu evlenme çağından sonra ortaya çıkacağı için, bu kişiler yapacakları her iki çocuktan birine bozuk genlerini aktaracaklardır. Bu kişilerin hastalık ortaya çıkmadan belirlenmesi, kanserin erken tanısı açısından büyük bir önem arz ediyor. Bunun için kan üzerinde DNA testi yapılması gerekiyor. Bugün artık bu tip testler ülkemizde de yapılabilmektedir. Örneğin, Bilkent Üniversitesi'nin Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde Türkiye Teknoloji Geliştirme Vakfı'nın katkılarıyla gerçekleştirilen bir proje sayesinde kalıtsal meme ve bağırsak kanserine yol açan genetik mutasyonları belirleyen DNA testleri geliştirilmektedir.

Kanserle Savaşmada Yeni Ufuklar

Yakın dostlarım bana yıllarca hep aynı soruyu sorarlardı: Kansere çare bulundu mu? Bu soruyu "evet" diye yanıtlamak zor. Çünkü yukarıda da belirtildiği gibi, kanser birçok nedenden kaynaklanabilir ve kansere yol açan genetik bozukluklar birçok gen üzerinde oluşabilir. Kısacası kanser bir hastalık değil, bir hastalıklar grubudur. Dolayısıyla kansere çare değil çareler bulmak gerekmektedir. Yirminci yüzyılın son çeyreğinde kanseri anlamak konusunda varılan yer ve bilgi birikiminin son on yılda kazandığı ivme göz önünde bulundurulursa, yirmi birinci yüzyılın ilk çeyreğinde kanserden korunma ve kanserden kurtulma konularında büyük aşamaların olacağını beklemek hiç de hayalci bir bekleme değil. Bu aşama öncelikle genç yaşta (60 yaşın altında) ortaya çıkan kanserlerin önlenmesi ve yaşa

bağlı olmaksızın kanserin tedavisi konularında olacak. Bilimin yeni bulgularının kanserle savaşta kullanımı kanseri engellemek, erken tanı koymak ve daha etkin tedavi yapabilmek açısından ele alınabilir.

Rüyadan Gerçeğe Doğru

İnsanlığın tarihi, bulaşıcı hastalıkların yol açtığı salgın ve toplu ölümlerle içiçe geçmiştir; ta yirminci yüzyılın başına kadar. Yüzbini yıllık bir zaman diliminin 100 yıllık bir evresinde (yani içinde yaşadığımız yüzyılda), bulaşıcı hastalıklardan hijyen ve aşı yoluyla korunma, aynı hastalıkların antibiyotikler yoluyla tedavisi sayesinde, insanoğlu için salgın hastalıklar devri tamamıyla aşılmış sayılabilir. Aynı ya da benzer yöntemler kullanarak kanserden korunma da insanoğlunun başarmaya en yakın olduğu konulardan biridir. Sadece sigaranın dünyadaki her beş kanser olgusundan ikisine yol açtığı göz önüne alınırsa, sigara içmemek gibi basit bir yöntemle kanserle savaşta önemli bir adım atılmış olur. Dünya'daki kanserlerden en az yüzde on beşine yol açtığı bilinen virüslerle aşılama ve hijyen yoluyla yapılacak bir savaş da, kanserde korunma konusunda basit ve önemli bir adım olacaktır. Yukarıda da belirttiğim gibi her yıl yarım milyona yakın karaciğer kanserine yol açan hepatit B virüsünü taşıyan 300 milyon insanın virüsten arındırılması ne yazık ki henüz olası görünmüyor. Ancak, bu insan grubunun taşıdıkları virüsü yeni bireylere bulaştırmasını engellemek artık mümkün. Hepatit B virüsüne karşı geliştirilen aşıların koruyucu etkisi olduğu artık kanıtlanmıştır ve bu virüsün yaygın olduğu ülkelerde toplu aşı kampanyaları başlamıştır. Bu aşılamaların ilk etkisi hepatit B taşıyıcı "havuzunu" küçültmek olacaktır. Aynı aşının dolaylı olarak karaciğer kanseri sayılarını azaltması için 15-20 yıl beklemek gerekebilir. Ancak, uzun vadede bu tip aşılama yöntemleri ile önemli bir kanser türü çok az bir düzeye indirilecektir. Hepatit C, papilloma, Epstein-Barr ve HIV virüslerine karşı henüz etkin aşılar yoktur, ama yakın bir zamanda bu virüslere karşı etkin yöntemlerin bulunacağı hemen hemen kesin görünmektedir. Bilim adamlarının kanser konusundaki en önemli araştırma alanlarından birisi, doğrudan kanserli hücreleri

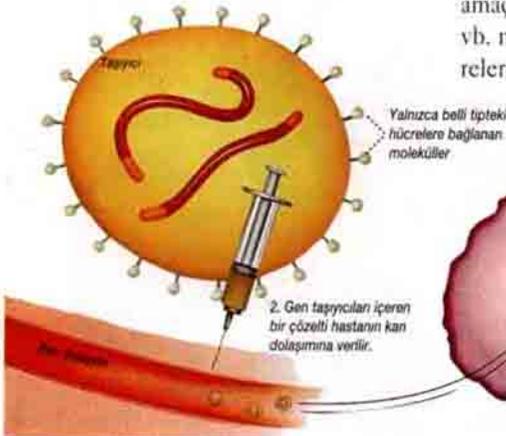
hedefleyen aşıların geliştirilmesidir. Uzun yıllar bu konuda çalışanlara kuşku ile bakılmıştı. Ama, şu anda yer kürede yüzlerce laboratuvar ve ilaç firması bu konuda ciddi ve çok masraflı çalışmalar yapmaktadır.

Rekombinant DNA ve biyoteknoloji konularındaki son yıllarda erişilen bilgi ve teknoloji birikimiyle, kanser aşılarının çok kısa bir zamanda hayata geçirilmesi söz konusudur.

Kanserin Erken Tanısı

Kanserden kurtulmanın en önemli koşullarından biri erken tanıdır. Çünkü kanser tedavisi konusunda en önemli sorunlardan birisi sıçrama yapmış kanserlerin tedavisidir. Kanserın sıçrama yapmadan tanısının yapılması sayesinde geleneksel cerrahi yöntemleri ile birçok kanserin tedavisi mümkün olacaktır. Kanserli hücrelerin ürettikleri anormal proteinlerin kanda ya da doku düzeyinde aranmasına dayanan erken tanı yöntemleriyle ve biyomedikal görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler sayesinde kanserin erken tanısı gittikçe daha kolay hale gelecektir. Bu arada, ailesel kanserlerin önceden tanısı, yani kansere yatkın olanların belirlenmesi de kanserden korunma konusunda önemli yararlar sağlayacaktır. Şu anda kalıtsal kanserlere yol açan birçok genetik bozukluk bilinmektedir. Bu bozuklukları kesin ve hızlı bir biçimde belirleyebilecek ucuz yöntem ve teknolojilerin geliştirilmesi için birkaç yıllık süreye gerek vardır. Böylece, kansere yatkın kişilerin belirlenmesi sağlanacak ve bu kişilerin sıkı bir tıbbi kontrol altına alınması sayesinde de, kalıtsal kanserlerin erken tanısı ve etkin tedavisi mümkün olacaktır.

1. Viral genler, hastalığa neden olan yanlış geni düzletecek genle değiştirilir.



Kanseri Kendi Silahıyla Vurmak

Diyelim ki bütün önlemlere rağmen kanser bir hastalık olarak kendini gösterdi. Bu aşamada kanser tedavisi için yeni umutlar, yeni ufuklar var mı?.. Yanıt "Evet". Kanserın moleküler düzeyde ne olduğunun anlaşılması, kanserli hücrelerin nasıl hayatta kalabildiklerinin de anlaşılmasını sağlamıştır. Kanserli bir hücreyi normal hücreden ayıran en önemli özellik, aşırı çoğalma özelliğidir. Hücredeki enerjiyi çoğalma kanallarına doğru akıtabilen ve bunun için normal hücre programlarını değiştiren kanserli hücreyi durdurmanın tek çaresi, çoğalma kanallarının tıkanması ve değiştirilen programların düzeltilmesidir. Bu amaçla kanserli hücreleri kendi silahları ile vurmak, onlar için gerekli programları dışardan müdahale ile değiştirmek mümkün görünmektedir. Örneğin, hücre çoğalmasını engelleyen protein, peptid, DNA, RNA gibi maddeleri kanserli hücre içine aktarmak, hiç değilse deney tüplerinde yürüten bir yöntemdir.

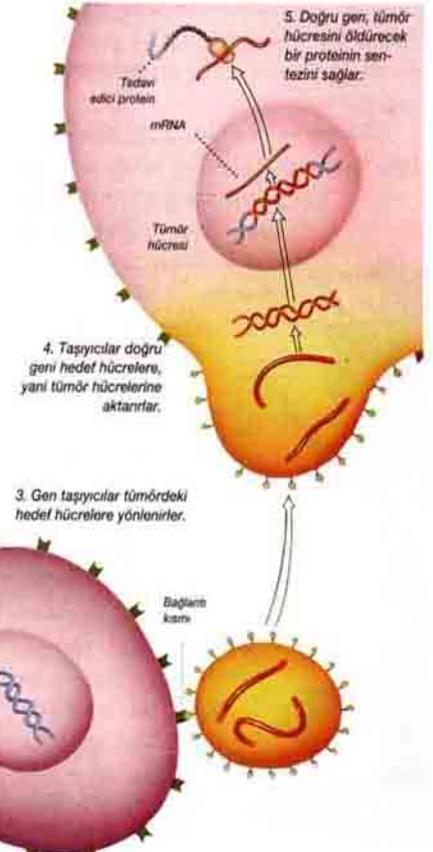
Sıra, bu işlemlerin insan vücudunda gerçekleştirilmesine gelmiştir. Bunun için bilimin elinde çok sayıda silah vardır. Sayıları yüzü bulan ve hücre çoğalmasını artıran onkogenlerin kodladığı proteinlere karşı sistemler geliştirilmektedir. Örneğin, bu çeşit proteinlere benzeyen yalancı protein ya da peptidlerle kanserli hücreyi beslemek, böylece onkogen ürünlerini çalşamaz hale getirmek mümkündür. Bunun için, DNA, RNA, protein, peptid vb. maddeler kullanılabilir. Diğer bir yöntem, sayıları yirmiyi bulan tümör baskılayıcı genlerin kanserli hücrelerde sabote edilmiş olan işlevlerini tekrar çalışır hale getirmektir. Böylece, kanserli hücrelerin programları normal hücre programları haline dönüştürülebilir. Bu amaçla da DNA, RNA, protein, peptid vb. maddeler kullanılabilir. Kanserli hücrelere ulaşmak bu yöntemlerin insanda

uygulanmasını engelleyen önemli bir sorun... Bu engeli aşmak için, "bombalı paket" sisteminin kullanılması söz konusudur. Amaç, kanserli hücreyi bulup-tanıyacak bir biyolojik taşıyıcı (mini roket) içine kanserli hücrelerde toksik etkisi olan maddelerin kan damarlarıyla yerine gönderilmesidir... Yaratıcı insan beyninin son on-onbeş yıl içinde geliştirdiği ve yukarıda sözünü ettiğimiz bu yeni tedavi yöntemleri henüz hasta tedavisinde kullanılmamaktadır. Ancak, ABD, Fransa, Japonya gibi ülkelerde sınırlı sayıda hastada denemeler birkaç yıl önce başlamıştır.

Bu denemelerden hangilerinin hangi ölçüde başarılı olacağını şu aşamada bilemeyiz. Ancak, moleküler biyoloji ve genetik bilimlerinde gittikçe artan hızdaki verimliliğin önümüzdeki on yılda neler getirebileceğini de tahmin edemeyiz. İkibin yılında tamamlanması beklenen insan genomu projesinin sözü edilen verimliliği daha da artıracak kesin. İnsanı oluşturan 100 000 gen arasından belki de birkaç bini kanser tedavisinde kullanılacak yeni bilgileri taşımaktadır. Bugün yüz kadar genden yola çıkarak varılan nokta göz önüne alındığı zaman, kanserle savaşında geleceğe umutla bakmamızı ne engelleyebilir?

Mehmet Öztürk

Prof.Dr., Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji Bölümü



5. Doğru geni, tümör hücrelerini öldürecek bir proteinin sentezini sağlar.

4. Tasıyıcılar doğru geni hedef hücrelere, yani tümör hücrelerine aktarırlar.

3. Gen taşıyıcılar tümördeki hedef hücrelere yönelirler.

2. Gen taşıyıcıları içeren bir çözelti hastanın kan dolaşımına verilir.

1. Viral genler, hastalığa neden olan yanlış geni düzletecek genle değiştirilir.