

CÜCE ANTİKORLAR KANSERİ YENECEK

Antikorlar vücudumuzun bekçileri gibidir. Vücudumuza giren yabancı bir proteini veya mikrobu hemen tanır; onu "kuşatır" ve sonra alarm vererek bağışıklık sisteminin büyük taburlarını yardıma çağırır. Amaç, yabancıyı etkisiz hale getirmektir.

Bakterilerin toksinlerine karşı oluşan antikorlar (antitoksinler), bu zehirlerle birleşerek onları etkisiz hale getirir. Virüslere karşı oluşan antikorlar, virüslerin hücrelerden içeri girmesini önler. Bu özellikleri nedeniyle antikorlar, saldırıya uğrayan bir organizmanın savunma gücünü artırmak için kullanılabilirler (aşı ve serum tedavisi).

Fakat bağışıklık uzmanları (immünolojist) çok geçmeden antikorların teşhis için de kullanılabileceğini anladılar. Belli bir "istilacı"ya (antijen) karşı belli bir antikor oluşur ve bu antikor antijene yapışarak onu etkisizleştirmeye çalışır. Antikorlar vücudumuza giren mikrop veya zararlı maddeleri bulduğuna göre, antikorların nerede toplandığına bakarak, bu mikrop veya zararlı maddelerin yerini ve cinsini keşfedemez miyiz? Antikora bir radyoaktif madde takarak onu her gittiği yerde izleyebiliriz. Böylece "uykuda" olan bir virüsün veya derinlere saklanmış bir kanser metastazının yerini çabucak bulabiliriz. Bunda yanlışlık olmaz, çünkü antikorlar çok spesifik; yani her antijene karşı yalnız o antijenle birleşen bir antikor oluşur. Antijenle antikor karı kocaya benzetilebilir. Her kocanın ve her karının yüzü farklıdır, her evli kadının bir kocası ve her kocanın bir karısı vardır. Her antijen diğer antijenlerden ve her antikor diğer antikorlardan farklıdır. Her antijenin belli bir antikoru, her antikorun belli bir antijeni vardır. Tabii, vücutta birbirinin aynı sayısız antijen molekülü bulunabilir ve bunlara karşı birbirinin aynı sayısız antikor molekülü oluşur.

Peki, antikorları nasıl elde edelim? Bunun için birçok yöntem varsa da hiçbiri ideal değildir. İlk hatıra gelen, antikorları kandan elde etmektir. Çünkü kan, içinde immünooglobulinlerin (antikorların diğer adı) yüzdüğü bir göl gibidir. Ne var ki, kanımızda çok çeşitli tipte antikorlar vardır: Her nezle, her grip, her böcek sokuşu, her bakteri, mikrop veya virüs saldırısı, yeni tip bir antikor oluşturmuştur. Kısacası kan, bir immünooglobulinler kokteylidir; bunlar arasından belli bir antikor tipini ayırt etmek hemen hemen olanaksızdır.

Bu nedenle 1976'da C. Milstein tarafından "monoklonal antikor"ların (aynı ana hücreden bölünerek çoğalmış hücrelerin oluşturduğu birbirine özdeş antikorların) bulunuşu bilimde bir devrim niteliği taşıyordu. O zamanlar belli bir antijene maruz kalmış bir hayvanın dalağında antikor yapıcı hücreleri (plazmositler) elde etmek ve bunları hücre kültürüyle çoğaltmak mümkün oluyordu. Bu hücreler tabii yalnız verilmiş olan antijene karşı antikor yapıyorlardı; fakat ne yazık ki, plazmositler hücre kültüründe uzun süre yaşamıyordu.

Milstein dahiyane bir yöntemle bu plazmositleri ölümsüz hale getirdi. Nasıl mı? En garip ve en çelişkili bir yöntemle: Vücudun bekçileri olan plazmositleri en büyük düşmanlarıyla, kanser hücreleriyle, birleştirerek. Kanser hücreleri hücre kültüründe kontrol edilemez bir şekilde sonsuza kadar çoğalır, yani ölümsüzdür. Normal bir hücre ise, hücre kültüründe 50 kadar bölünme yaptıktan sonra ölür. Milstein, antikor yapıcı plazmositleri, plazmositom (plazma hücreli kanser) tümörlerinin plazmositleriyle birleştirerek melez (hibrid) hücreler elde etti. Bu melez hücreler hem belli bir antijene karşı antikor yapıyor, hem de sonsuz çoğalıyordu.

Pratikte bir fareye bir antijen, örneğin bir virüs verilir. Sonra bu farenin dalağında alınan plazmositler, plazmositom kanserli farelerin tümörlerinden alınan plazmositlerle birleştirilir. Böylece verilen virüse karşı antikor yapıcı küçük bir fabrika kurulmuş olur.

Ne yazık ki, bu yöntemin de sakıncaları vardır. Bir kere elde edilen antikorlar, insan değil hayvandan elde edildiğinden, insanların tedavisinde kullanılamaz; ancak araştırma amacıyla kullanılabilir. Çünkü insanda plazmosit-habis hücre füzyonu gerçekleştirilmez. Fare monoklonal antikorları ise, insana verildiğinde antijen etkisi yapar ve insan bağışıklık sistemi tarafından yok edilir.

Böylece hayvandan elde edilen antikorları "insanlaştırmak" çabaları başlamıştır. Bunun için antikor molekülünde türe özgü oluşu sağlayan kod yok edilmelidir. Bunun için de önce bu kodun yeri belirlenmelidir.

Burada bazı açıklamalar gerekiyor: Bütün antikorlar polipeptid zincirlerinden yapılmıştır. Belli bir tür için bu polipeptidler özdeştir; yalnız zincirin ucundaki aminoasit, bir antikordan diğerine değişir. Böylece antikorlar anahtarlara benzetilebilir: Baş, gövdesi ve ucunda belli bir kilidi açmak için kendine özgü dişleri vardır. Demek ki, bir türden diğerine değişen, antikoronun değişken (variabl) ucudur. Her anahtar yalnız belli bir kilidi açabildiği gibi, bir antikoronun üç boyutlu uç kısmı, yalnız yapısı kendine uyan belli bir antijene bağlanabilir.

Biyologlara göre, bir türe ait bütün antikor moleküllerinde ortak olan bir bölüm vardır; bu bölüme o türün markası gözüyle bakılabilir. Buna "tür kodu" da diyebiliriz. Antikoronun ikinci bölümü ise, antikordan antikora değişen değişken (variabl) bölümdür. Hayvan antikorlarının insanda reddine, tür kodu neden olmaktadır. O halde hayvan antikorlarını "insan-

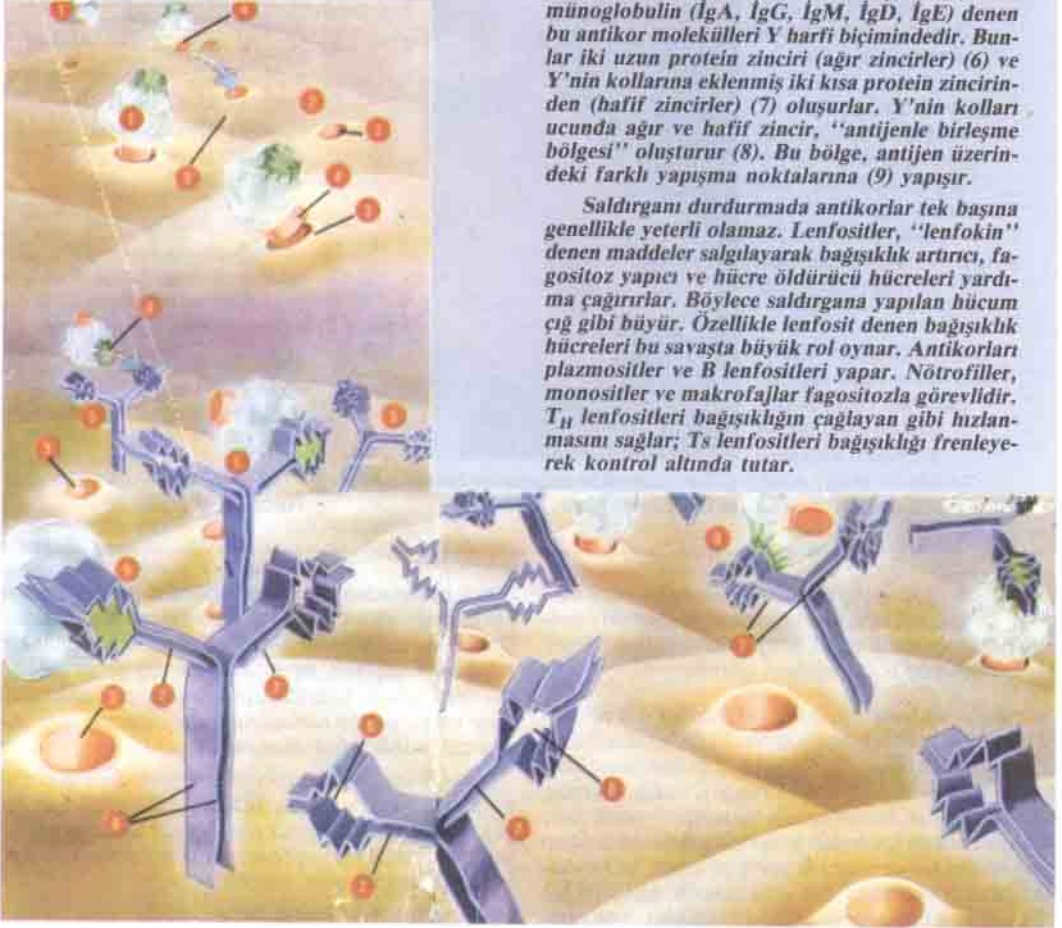
ANTİKORLAR: SALDIRGANLAR İÇİN BEKÇİ KÖPEKLERİMİZ

Bir virüs (1) vücudumuzdaki hücrelere (2) saldırıyor. Hücrelerimizin zarında bu virüsün yapışabileceği reseptörler (3), bu virüslerde de hücre reseptörlerimize takılacak kancalar var (4). Kanca reseptöre takılınca hücre kapısı virüse açılıyor;

virüs hücre içinde çoğalıyor ve sonunda hücre tahrip oluyor. Serbest kalan virüsler yeni hücrelere giriyor vb.

Bağışıklık sistemimiz, vücudumuza giren "istilacı" (virüs, bakteri, organ nakli, yabancı protein vb.) üzerine antikor taburları yollar(5). İmmünglobulin (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) denen bu antikor molekülleri Y harfi biçimindedir. Bunlar iki uzun protein zinciri (ağır zincirler) (6) ve Y'nin kollarına eklenmiş iki kısa protein zincirinden (hafif zincirler) (7) oluşurlar. Y'nin kolları ucunda ağır ve hafif zincir, "antijenle birleşme bölgesi" oluşturur (8). Bu bölge, antijen üzerindeki farklı yapışma noktalarına (9) yapışır.

Saldırmanı durdurmada antikorlar tek başına genellikle yeterli olamaz. Lenfositler, "lenfokin" denen maddeler salgulayarak bağışıklık artırıcı, fagositoz yapıcı ve hücre öldürücü hücreleri yardıma çağırırlar. Böylece saldırana yapılan hücum çığ gibi büyür. Özellikle lenfosit denen bağışıklık hücreleri bu savaşta büyük rol oynar. Antikorları plazmositler ve B lenfositleri yapar. Nötrofiller, monositler ve makrofajlar fagositozla görevlidir. T_H lenfositleri bağışıklığın çağlayan gibi hızlanmasını sağlar; T_S lenfositleri bağışıklığı frenleyerek kontrol altında tutar.



laştırmak" için, insan antikorlarının tür kodu ile hayvan kökenli bir variabl ucu birleştirmek gerekir. Böyle bir tercihin nedeni, insan antikorları tür kodunun gen mühendisliği yoluyla nisbeten kolayca elde edilmesidir. Variabl bölümün gen mühendisliği yoluyla elde edilmesi çok zordur. Variabl bölüm, kemiricilerden hazır olarak alınacaktır.

Ne yazık ki, bugüne kadar yapılan sayısız deney, insan ve hayvan antikorlarından oluşmuş melezi antikorun etkili olmasını sağlayamamıştır. Tür kodu etkisini yok etmek çok zordur. Melezi antikor molekülünün küçük bir bölümünün hayvan antikoru olması halinde, insan vücudunun bu antikoru reddetmeyeceği varsayılmıştır; fakat pratikte bu sağlanamamıştır.

Acaba insan antikoru parçasına gerek var mı? Hayır! Farede oluşan antikorun, yalnız antijeni taşıyacak kadar küçük bir parçası yeterlidir; yeter ki, bu parça fare türüne ait hiçbir bilgi taşımasın. İngiltere'de Cambridge Tıp Araştırmaları Konseyi (MRC)'den bir ekip, farelerden böyle bir mini-antikor elde etmeyi başarmıştır. Bu parça, tek başına antijene yapışabilir. Böyle bir mini-antikor elde etmek kolaydır: Antijen verilmiş farelerin dalağından alınan plazmositlerden, bu mini-antikoru sentez ettirecek genler elde edilir. Antikor küçük olduğundan, genler az sayıdadır. Bu genler, gen mühendisliğinin "kopya"ı olan Escherichia coli mikrobuna verilir ve 3 gün sonra bu mikrobun bol miktarda mini-antikor yapmaya başladığı görülür. Cambridge araştırmacıları, bu

SAĞLIKLI DİŞLER İÇİN ÇİKLET ÇİĞNEYİN

Sürekli olarak çiklet çiğneyenlerin toplumumuzda hâlâ görgüsüz olarak nitelendirilmelerine aldırmağın. Zira, Almanya'nın Rostock kentinde bulunan bir poliklinikte, çocuk diş sağlığı ile ilgili yapılan bir araştırma sonucunda çiklet çiğnemenin, diş sağlığı açısından son derece faydalı olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırma neticesinde elde edilen en önemli bulgular şunlardır;

Çiklet çiğneyen insanın ağızı, daha fazla tükürük salgılar. Tükürük ise, dişlere dayanıklılık sağlayan kalsiyum maddesini temin eder. Tükürük salgısının fazla



Çiklet çiğnerken salgılanan tükürük, dişleri temizlemektedir.

olması, dişlerin kendi kendisini daha çabuk ve etkili regenerere etmesini sağlar.

Sağlıklı bir insan, her öğünden sonra dişlerini düzenli olarak fırçalamalıdır. Zaman zaman çiklet çiğnemek suretiyle diş sağlığınız konusunda bir değişiklik yapabilirsiniz.

Örneğin, ballı bir dilim ekmeği yediğiniz zaman, ağızınızda oluşan asit iki saat süreyle etkisini korur. Eğer yedikten sonra çiklet çiğnerseniz, söz konusu asitli ortam 20 dakika gibi çok kısa bir sürede yok olmaktadır.

P.M. 12/1991'den çev.:
Recep ÖZTOP

antikorlara sdAB (single domain Antibody) adını verdiler. Çünkü antijene yapışmak için, değişken (variabl) bölgenin tümü değil, single domain (tek bölge) denen çok küçük bir bölümü gerekiyordu.

Küçük ve hareketli sdAB'ler mikroplarla savaşta büyük ve hantal immünoglobulin moleküllerinden çok daha etkili olacaktır. Neden mi? Şu nedenle: Mikroplar silâhlarını saklarlar. Örneğin, nezle mikrobu olan rhinovirus, burun zarına takacağı "kanca"ları, yüzeyinin derin kıvrımları arasında saklar. İri antikor molekülleri bu kıvrımlar arasına giremez, sdAB denen cüce antikorlarsa, her yere girebilir; sdAB'ler bu "kanca"lara bağlanarak onları etkisiz kılar, artık nezle virüsü burnun içine yapışamayacaktır.

Cambridge'in sdAB tipi minyatür antikorları kanser tedavisinde de çığır açacaktır. Şöyle ki, vücut kanser dokusunu yabancı bir doku olarak görür ve her yabancıya yaptığı gibi kanser dokusuna karşı da antikorlar yapar. Ancak bunların kanser hücrelerini tahrip etme özelliği zayıftır. Bu nedenle kanserli insanda kanserli dokuya karşı oluşan antikorları alarak bunlara şiddetli bir hücre zehiri (toxin) eklemek düşünülmüş, antikor + toxin molekülüne "immünotoxin" denmiştir. İmmünotoxinlerin kanser hücrelerini tahrip etmesi beklenir. Çünkü antikor, toxini kanser hücresine taşıyacaktır. Ne yazık ki, normal antikorlar çok büyük protein molekülleri olduğundan, kanser hücrelerine tam erişememektedir.

Şimdi denenecek olan, sdAB cüce antikorlarına toxinler bağlayarak kanser dokusunu tahrip etmektir. Dahası var: Dikkatle seçilmiş antikor parçalarına sdAB'ler ekleyerek, ismarlama dikilmiş bir elbise kadar mikropların üzerine uyan antikorlar yapılabilir. Yine bu yöntemle kanser hücreleri üzerine tam yapışacak sdAB'ler oluşturulabilir.

sdAB'leri çeşitli organlara vererek onların bağışıklık gücünü artırabiliriz. Bütün bunları yaparken de yukarda sözünü ettiğimiz reddedilme tehlikesi olmayacaktır. sdAB'ler kuşkusuz virüs enfeksiyonlarının tedavisinde çok etkili olabilecektir.

Tıpta cüce antikor denen bu büyük olayı bir kez daha iyice anlayalım: Elma yemek isteyince elma ağacını kesmiyor, elmayı koparıyoruz. Çünkü bize ağaç değil, elma gerekli. Ayrıca ağaç elmadan çok büyük olduğundan taşınması zor olurdu. Aynı şekilde koskoca antikor molekülünde bize asil gerekli olan, antikorun antijen'le birleşen küçücük bir parçasıdır. İşte sdAB, bu mini-antikordur. Koskoca antikorun yaptığı işin, antikorun yalnız uç parçasında yapılması, bir yere tren yerine lokomotifle gitmeye benzemektedir. Tabii ki, bu durumda lokomotifin hızı ve manevra kabiliyeti artar.

Cüce antikorlar, kanser ve mikroplu hastalık tedavisinde yeni ufuklar açacak.

Science et Vie, Mart 1990'dan kısaltarak çev.:
Doç.Dr. Selçuk ALSAN