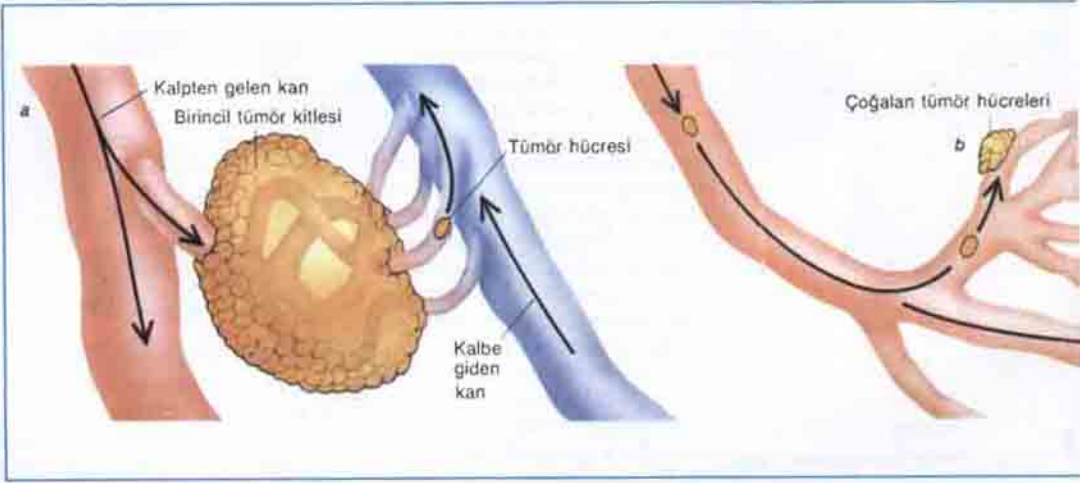




Kanser Hücrelerinin

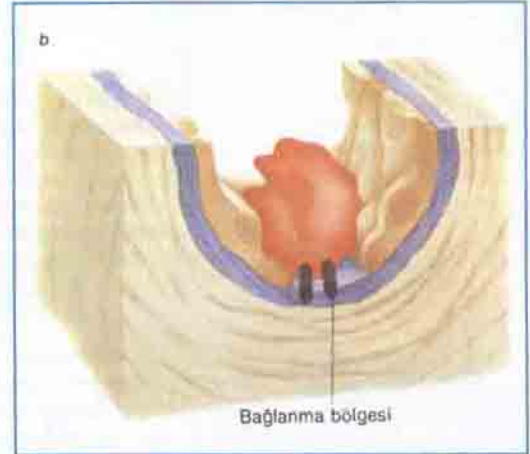
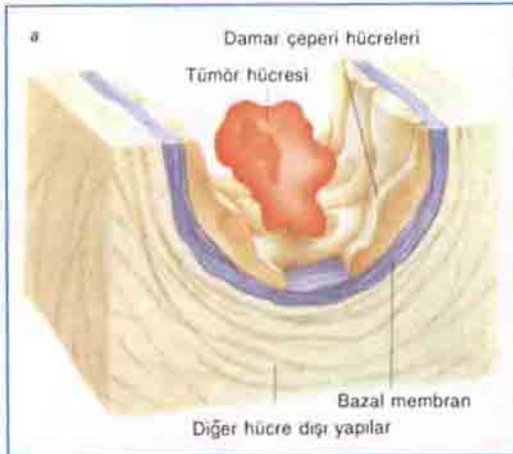
Kanserin, hayatı tehdit eden en büyük özelliği, kanser hücrelerinin, vücutta kontrolsüz bir şekilde yayılmasıdır. Bu hücrelerin, dokuları nasıl istila ettikleri sorusunun cevaplandırılması, kanserin tedavi edilmesine yardım edecektir.

Lance A.LIOTTA

Elli beş yaşındaki bir kadının göğsünde, kontroller sırasında şüpheli bir odak tespit edildiğini düşünün. Bu dokunun kötü huylu olup olmadığını, mikroskop ve bir doku örneği yardımıyla bir patolog kolayca anlayabilir. Fakat bu hastanın sonunun ne olacağını tahmin etmek çok zordur. Hastanın akıbeti kolayca belirlenemeyecek bir hücresel olaya, yani metastaza bağlıdır. Metastaz, kötü huylu kanser hücrelerinin vücutta yayılarak yeni tümör odakları oluşturmalarıdır.

Kanser tedavisi başarısız olursa, ölümün birinci sebebi büyük bir olasılıkla, metastazdır. Eğer primer (birincil) tümör odağı, erken dönemde belirlenirse ve metastaz yapmadan alınır, kanser tedavi edilebilir. Ama, mikroskopik metastazlar oluşmuşsa ve sekonder (ikincil) tümör odakları mevcutsa, hastanın geleceği umutsuzdur. Daha sonra metastazlar çoğalır ve ölüme sebep olur.

Kanserin bu öldürücü özelliğinin yıllardır biliniyor olmasına rağmen, bu olayın kompleksliği, tedavide başarılı olunmasına engel olmaktadır. Fakat bu

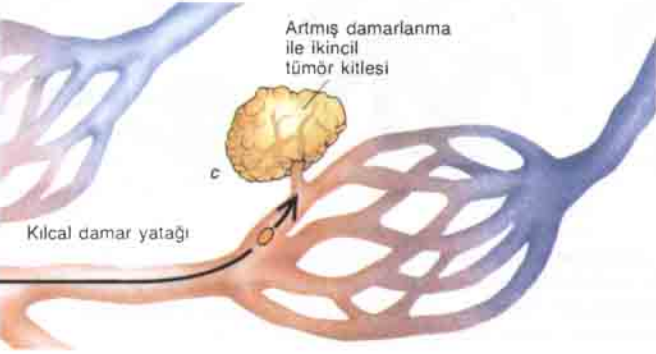


İstila, tümör hücrelerinin dolaşımdan ayrılmasına ve dokularda metastaz yapmasına neden olan kompleks bir olaydır. İstila'nın başlangıcında bir tümör hücresi,

damar boyunca uzanan bazal membran yapısını geçmek için endotel hücrelerine yapışır(a). Daha sonra hücre belli bazı moleküllerle bazal membrana tutu-

KANSER NASIL YAYILIR?

Tümör hücrelerinin uzak organlara yerleşmesi olayı olan metastaz, birçok aşamadan meydana gelmektedir. İlk önce, tümör hücreleri primer tümör odağından ayrılarak kendilerini besleyen kan damarlarına girerler(a). Herhangi bir kılcal damar yatağına yerleşinceye kadar dolaşımda kalırlar. Bu dolaşım sırasında canlı kalabilen hücreler, damar duvarına nüfuz ederek çevre dokulara yerleşir ve orada çoğalmaya başlarlar(b). Yeni tümör kitlesi, belki de başka alanlara metastazını sağlayacak yeni kan damarları oluşumunu artırır(c).

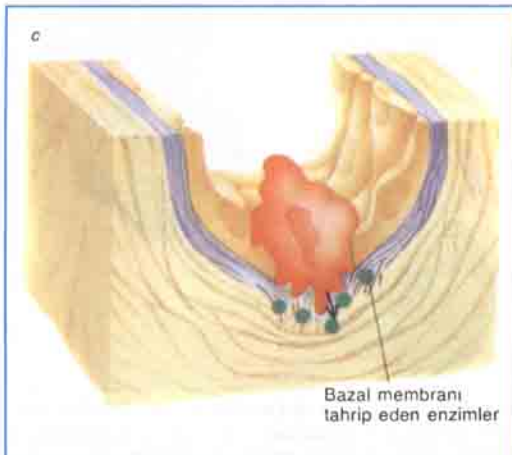


Yayılması ve Metastazlar

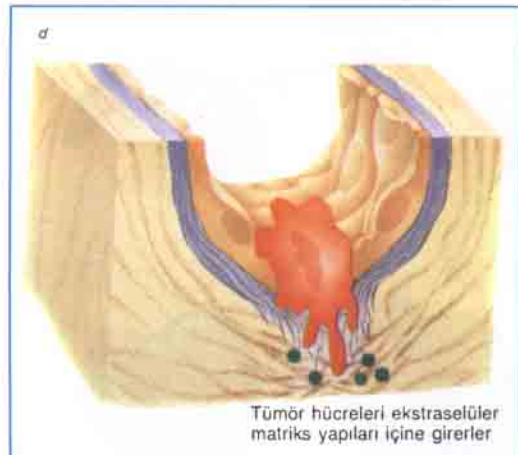
konuda yapılan ciddi çalışmalar sonunda, bu kompleks olayın nasıl gerçekleştiği hakkında tatmin edici bilgiler elde edildi. En önemli bulgulardan biri de, önceki bilgilerden farklı olarak, metastazın tamamen aktif bir olay olduğunun, tümörün hiçbir zaman kaza ile yayılmadığının belirlenmiş olmasıdır.

Metastaz hakkında elde edilen yeni bilgiler, tümörün yok edilmesi konusunda yeni stratejiler belirlenmesine yardım edecektir. Zaten şu anda, daha semptom vermeyen küçük metastazları yok eden ilaçların geliştirilmesi konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Metastazın biyomoleküler mekanizmasının anlaşılması, kanserin yenilmesinde ileri doğru atılmış büyük bir adımdır.

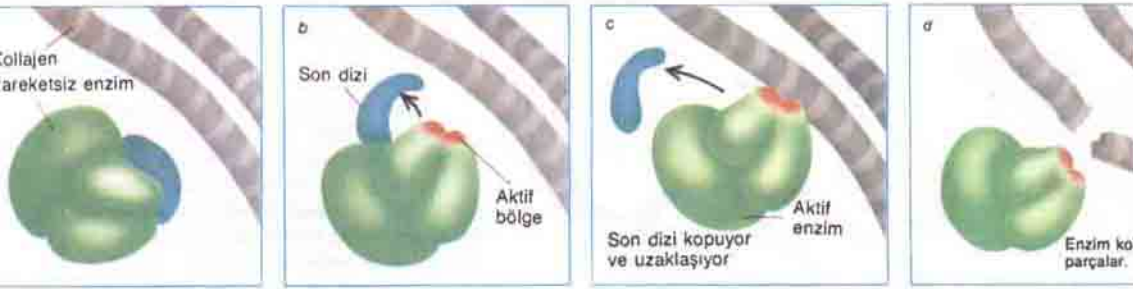
Yapılan son çalışmalarda görüldü ki, metastaz birincil tümör odağındaki hücrelerin çok küçük bir yüzdesinin (10 000'de 1'den daha az), birincil tümörü terk edip yeni tümör kolonileri oluşturmayı başaracağı, çok aşamalı zor bir maraton gibidir. Maraton, tümör hücrelerinin kan ve lenf dolaşım sistemindeki kanallara nüfuz edip primer odaktan ayrılmasıyla başlar. Tümörler, hızla büyüyen kitlelerinin ihtiyacını karşılamak amacıyla yeni kan damarları oluştururlar (anjijogenezis). Yeni oluşan damarların duvarları delikli olduğundan, tümör hücreleri damar duvarını kolaylıkla geçerler. Tümör kitlesi içerisindeki herhangi bir damar ağacı, tümör hücrelerinin dolaşıma katılması için potansiyel bir alan konumundadır.



nur(b). Hücreden salınan enzimler matris proteinlerini parçalar ve membranda bir delik açılır (c). Tümör hücresi, ekstraselüler materyal içerisine girmesini sağ-



layacak parçalayıcı enzimler salgılamaya devam ederek delik içerisinden ilerler(d) ve doku içerisine girer.



Metalloproteinazlar tümör hücreleri tarafından salgılanan ve istilâda önemli rolleri olan proteinlerdir. Başlangıçta metalloproteinazlar hareketsizdir. Çünkü molekülün bir ucu aktif kısmı kapatmaktadır(a). Enzime ihtiyaç olduğunda uç sıra aktif uçtan ayrılır ve koparılır(b). Aktif uç serbestleşince de metalloproteinaz ekstraselüler matriksteki bir kollajen molekülüne bağlanır(c) ve bu molekülü parçalara ayırır(d).

Tümör hücrelerinin dolaşıma katılmasında, lenf damarları da önemlidir. Fakat tümörler kendi lenf ağlarını kurmazlar. Tümör hücreleri, tümör kitlesi içerisinde kalan lenf ağına, ortamdaki artmış hidrostatik basınç yardımıyla girebilirler.

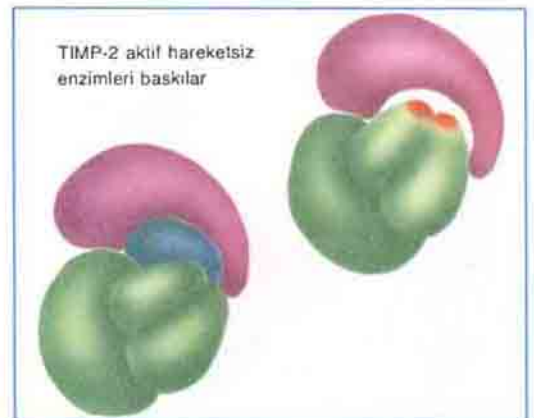
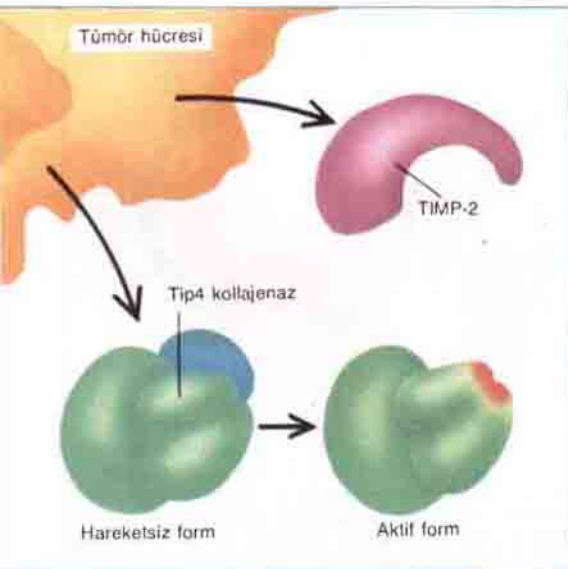
Tümör hücreleri kendi boyutlarından küçük ve ilerleyemeyecekleri damara veya damarın iç tabakasına nüfus ettikleri başka bir damar alanına ulaşana kadar dolaşımda kalırlar. Genellikle metastaz hücreleri, en son noktalarına ulaşmadan kalpten bir defa geçerler. Dolaşım sisteminin anatomisine bakarak, birincil tümör odağından çıkan bir metastaz hücresinin nereye yerleşeceğini % 60 tahmin edebilirsiniz. Meselâ kalp, tüm kanı akciğerin kılcallarına pompaladığından, birçok kanser türünde en çok metastaza uğrayan organ akciğerdir. Kalın bağırsaktan gelen venöz kanı ilk defa karaciğer topladığından, kalın bağırsak kanserleri en çok karaciğere metastaz yaparlar.

Eğer metastaz, tahmin edilen organın yerine başka bir yere olmuşsa, tümör hücreleri yaşamak ve ço-

ğalmak için özel bir kaynak bulmuşlardır demektir. Bu yerler, tümör hücresine özel hormonlar veya tümör büyüme faktörü içeriyorlar olabilir.

Kapillerlerdeki veya lenf düğümlerindeki tümör hücrelerinin çok büyük bir kısmı, dolaşımın oluşturduğu mekanik türbülans veya immün sistem saldırılarıyla canlılıklarını yitirirler. 8 ilâ 24 saat canlı kalabilmeyi başarmış tümör hücreleri de damar duvarlarını istilâ ederler ve dolaşımı terkederler.

Bir dokuya giren tümör hücrelerinin hepsi de yaşamayı ve çoğalmayı sürdüremez. Sadece üremeye başlayabilenler yeni bir koloni oluşturmayı başarabilirler. Bu üreme olayını bazı faktörler etkilemektedir; lokal büyüme faktörleri, organın salgıladığı hormonlar veya tümör hücrelerinin salgıladığı otostimülâtör büyüme faktörleri gibi... Oluşmuş bir metastatik koloni, tümör anjiyogenezisi yeterli ise yaşamını sürdürebilir. Tam olarak oluşmuş bir sekonder tümör, bu nedenle kendi damar ağına sahip olacak ve dolaşımdan faydalanacaktır. Sonuç olarak metastatik



Metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMPs), hücreler tarafından salgılanan ve kollajen yıkımına engel olarak istilâyı önleyen yapılardır. TIMP ailesinin bir üyesi olan TIMP2 çok etkilidir. Çünkü Tip4 kollajenaz olarak adlandırılan metalloproteinazın hem aktif hem de hareketsiz formlarına bağlanabilmektedir.

kolonilerin kendileri de metastaza neden olacaktı ve böylece hastanın durumunun kötüleşmesini hızlandıracaktı.

Tümör hücreleri, metastazın birçok aşamasında belirli bazı istilâ özelliklerini içermelidirler. 1970'lerin sonuna kadar kanser hücresinin yayılma özelliğinin, tümör kitlesi büyürken, içinde oluşan hidrostatik basınçtan ileri geldiği sanılırdı. Büyümenin oluşturduğu basınçla, tümör hücrelerinin dolaşıma itildiği ve metastaz yaptığı düşünülürdü. Bu düşünceye göre, metastaz tamamen pasif bir olaydı. Fakat bu teori, bazı iyi huylu tümörlerin (meselâ uterus leiomyomaları) çok fazla büyümelerine ve yüksek iç basınç oluşturmalarına rağmen, niye etraftaki dokulara nüfuz etmediğini veya metastaz yapmadığını açıklayamamaktadır.

Malignansi, yani hücrenin metastaz yapma potansiyeli, istilâyı gerektirir. Bunu bir patolog, tümör örneğinin kenarına bakarak anlayabilir. İstilâ yeteneği olmayan iyi huylu bir tümör, sıkıştırma ve ayrılmanın oluşturduğu etkiyle, kesin sınırlarla komşu organ veya dokulardan kolayca ayrırt edilebilir. Buna karşın malign bir tümörün sınırı, çok zor farkedilebilir ve istilâyı olanak tanır.

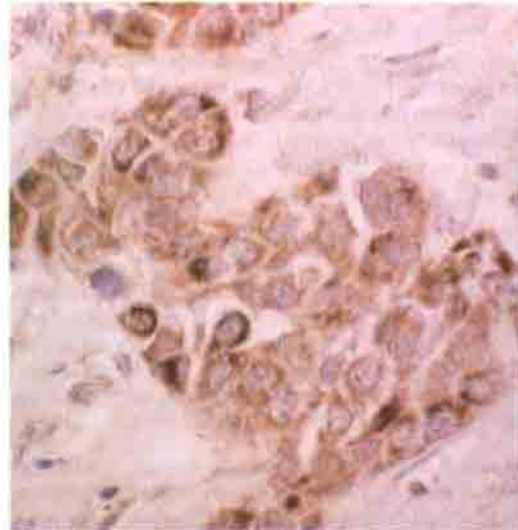
İstilânın mekanizmasını anlayabilmek için, dolaşımdaki tümör hücreleriyle, normal damar dışı dokular arasındaki fiziksel engellerin özelliklerini bilmek gerekir. İlk engel kan ve lenf damarlarının içini döşeyen endotel hücreleridir. Yapılan çalışmalarda, tümör hücrelerinin endotel hücrelerine yapışma özelliğinin olduğu belirlenmiştir. Tümör hücrelerinin endotel tabakasına bağlanması, hücrelerin içeri alınmasına ve bu tabakanın altındaki dokuya nüfuz etmesine neden olur.

Endotelial hücrelerin altındaki engel ise, ekstraselüler (hücre dışı) matrikstir. Ekstraselüler matriks daha dayanıklıdır ve burada bir gedik açmak büyük marifet isteyen iştir. Matriks, çeşitli proteinlerin ve karbonhidrat moleküllerinin oluşturduğu yoğun bir ağısı yapı içermektedir. Memelilerde, ekstraselüler matriksin görevi, dokuları çeşitli bölümlere ayırmaktır. Bu yapının özel bir formu da, kan damarlarını, kas hücrelerini ve sinir sistemini saran bazal membran yapısıdır. Bazal membrana benzeyen ve diğer dokuların hücrelerini ve lenf damarlarını saran matriks yapısı da interstisyel stromadır.

Büyüyen dokular için ekstraselüler matriks, bir yapı iskelesi vazifesi görür. Ayrıca, hücreler arasından, kan damarlarının duvarları arasından ve böbrekteki filtrasyon sırasında protein ve diğer moleküllerin nakli için seçici geçirgenlik özelliğini sağlar. Daha da önemlisi, ekstraselüler matriks, tümör hücresinin istilâsında mekanik engel görevini yapar.

Normalde, ekstraselüler matriksin her iki tarafındaki hücre popülasyonları, yara iyileşmesi ve embriyo gelişimi sırasında dahi birbirine karışmaz. Tümör hücreleriyle, ekstraselüler matriksi geçmekte ve dokuların sınırlarını aşabilmektedirler. Bazal membranın parçalanması, tüm kanserlerin en önemli istilâ özelliğidir.

Normalde, kan damarlarını saran devamlı bazal membran yapısı, tümör hücrelerinin pasif olarak geçmesine izin verecek büyüklükte delikler ve kanallar içermez. Bu nedenle metastaz yapan tümör hücreleri, bazal membranı geçmek ve dolaşımdan çıkmak için daha değişik yollara başvurmak zorundadırlar. Deneyisel çalışmalarda, izole edilmiş bazal membran üzerine konan tümör hücrelerinin, ilk önce bazal membrana yapıştığı görülmüş. Yapışan tümör hücrelerinin altında daha sonra, bazal membran proteinlerinin parçalanmasıyla oluşan bir erime alanı oluşmuş. Son olarak da tümör hücreleri, bazal membranı harap edilmiş kısımdan bazal membranı geçmişlerdir.



Boyanmış bir kanserli meme dokusunda, metalloproteinazlara karşı oluşmuş antikorlar istilâ yapma yeteneği kazanmış hücrelerin kahverengi olarak görülmesini sağlıyor.

Sonuç olarak, bazal membran engelini geçilmesi 3 aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama tümör hücrelerinin bazal membrana tutunmasıdır. Tutunma işlemi, tümör hücrelerinin üzerinde yer alan ve bazal membran yapılarını tanıyan özel reseptörler sayesinde gerçekleştirilir. İkinci aşama ise, tümör hücrelerinin hemen altında yer alan bazal membran moleküllerini çözen ve koparan yıkıcı enzimlerin salgılanmasıdır. Üçüncü ve son aşama da, tümör hücrelerinin yalancı ayaklarla (psödopod) erime bölgesine ilerlemesi ve bazal membranı tamamen geçmesidir.

Tümör hücreleri istilâsının bu üç aşaması da (adhezyon, enzimatik modifikasyon ve migrasyon) birbirleriyle koordineli ve zamanlamaları uygun olmalıdır. Tümör hücrelerinin tutunma yüzü, yıkıcı enzimleri salgılamak, geri kalan yüzeyleri de ekstraselüler matriksle sıkı sıkıya bağlı kalmalıdır. Yol açıldığında ise, tümör hücreleri enzim salgılanmasını kontrol eden bir mekanizmayla salgılamayı durdurmalıdır. Bu kontrol mekanizması çok önemlidir. Çünkü bu sayede tümör hücreleri, önünde bulunan sağlam yapılarla tutunarak kendini ileri doğru çekebilir. Bu arada da kendini ekstraselüler matrikste tutturan bağlar da çözülmelidir.

Bu olay sadece metastaz yapan kanser hücrelerine özgü değildir. Zaman zaman normal hücreler de diğer dokuları istilâ ederler. Meselâ plasentanın uterus duvarına implantasyonunda veya embriyonun organlarının oluşması sırasında bu normal istilâ olayı görülmektedir. Dolaşımdaki beyaz kan hücreleri de enfeksiyon bölgesine ulaşmak için damar duvarlarını istilâ etmek zorundadırlar. Vücudun damar ağındaki endotel hücrelerinin de bu yeteneği vardır. Çünkü kanı, vücudun gıdaya ve oksijene ihtiyacı olan yerlerine ulaştırmak zorundadırlar.

Tüm bu durumlarda da normal hücrelerin çalışma mekanizması tümör hücrelerinininkiyle hemen hemen aynıdır. Fakat aralarında önemli bir farklılık vardır. Normal hücreler üzerlerindeki uyarım kalktığı anda hücrelerin istilâsı durur. Tümör hücreleri ise kontrolsüz ve uygunsuz bir şekilde istilâsını devam ettirirler.

Normal ve metastatik hücreler üzerindeki gen kontrolünün nasıl olduğu merak konusudur. Fakat bu konuda da bazı ilerlemeler kaydedildi. Bunun en önemlilerinden biri, negatif düzenleyici proteinlerin (normal hücrelerde ve kanser hücrelerinde istilâyı durdururlar) ortaya çıkartılmasıdır. Bu proteinlerin ortaya çıkartılması, metastazi baskılayıcı genlerin olduğu sonucunu doğurmaktadır.

Bazı düzenleyici genlerdeki kayıplar ve mutasyonlar sonucu (meselâ p53 geni veya retinoblastoma geni gibi) kontrolsüz bir şekilde normal olmayan hücre çoğalması meydana gelmektedir. Bu da kanserin gelişiminde ilk adımı oluşturmaktadır. 2. aşama ise tümörün çıkış noktasından istilâ ve metastaz yoluyla etrafa yayılmasıdır.

Yayılma sırasında meydana gelen bazı genetik olaylar damar duvarından göçü sağlayan ve ekstraselüler matriksi yıkan enzimlerin salgılanmasını sağlayan proteinlerin üretimini artırır. Bunun yanında iyi huylu tümörlerde olduğu gibi metastazi engelleyen proteinler de salgılanabilir.

Yapılan çalışmalar sonunda, istilâ olayının metalloproteinazlar adı verilen protein parçalayıcı enzimler tarafından aktive edildiği anlaşılmıştır. İnsan kanserleri içerisinde kalın bağırsak, meme, mide, tiroid, akciğer ve karaciğer kanserlerinde istilâ ve metastaz sırasında metalloproteinaz seviyeleri çok artmaktadır.

Şu ana kadar metalloproteinaz gen ailesinin 8 üyesi tespit edilmiş. Hemen hemen tüm metalloproteinazlar aynı yapıya sahiptirler; fakat parçaladıkları protein yapıları tamamen farklıdır. Metalloproteinazların parçaladığı proteinlerden biri de çubuk şeklinde 3'lü heliks yapısı moleküller içeren ve ekstraselüler yapının çatısını oluşturan kollajendir. Tip 4 kollajen de bazal membran engelini iskeletini oluşturur. Diğer kollajen tipleri de değişik dokularda yer alır. Bu nedenle tümör hücreleri, çeşitli dokulardaki bu farklı yapıları parçalamak için birden fazla metalloproteinaz içermek zorundadırlar.

Metalloproteinazların yapılarının ve fonksiyonlarının tamamen ortaya çıkartılmasıyla, enzimlerin aktivitesini yok ederek istilâ ve metastazi önleyen ilaçlar yapılabilecektir. Bu konuda elde edilen bilgilerden biri de, tüm metalloproteinazların hareketsiz biçimde salgılanmalarıdır. Bu hareketsizlik, metalloproteinazların bir ucunda yer alan 9 amino asitlik bir peptit ile sağlanmaktadır.

Bu peptit, çok fazla reaktif bir amino asiti olan sisteini içermektedir. Hareketsiz hale geçmek için peptit içeren kısım kıvrılır. Ve buradaki sistein, aktif uçtaki metalle birleşerek hareketsiz hale geçer. Bu biçim proteinleri parçalayamaz.

Bir metalloproteinaz aktif hale geçerken moleküler yapısı değişir. Aktif kısımdaki metal iyonuna tutunmuş olan peptit dizisi, oradan serbestleştirilerek molekül aktif hale dönüştürülür. Metalloproteinaz daha sonra peptit dizisini de koparıp atarak tamamıyla aktif hale geçer.

Metalloproteinazlar hakkında elde edilen bu bilgi pratiğe dökülebilir. Sistein yapısını taklit eden bir ilaçla bu moleküller hareketsiz hale dönüştürülebilir, istilâ ve metastaz olayları önlenebilir. Fakat bundan önce, enzimdeki değişikliklere neyin sebep olduğu sorusunun cevaplandırılması gerekmektedir. Bir ihtimal olarak, tümör hücreisindeki diğer parçalayıcı enzimler, latent metalloproteinazları aktive edebilirler.

Aktive bir metalloproteinaz eğer ortamda güçlü bir metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) varsa hedefini parçalayamaz. TIMP'in de TIMP1 ve TIMP2 olarak bilinen 2 çeşidi vardır. Her iki TIMP çeşidi de

ÇOK YÖNLÜ EL SCANNERİ

Teknolojinin bizlere sunduğu bu yeni el scanneri, nümerize edilecek imaj üzerinde kullanıcıya özgürce davranma olanağı sağlamaktadır.

Scanneri plan, kroki, fotoğraf üzerinde sağdan sola, aşağıdan yukarıya gezdirmek sureti ile imajları bilgisayara kaydetme fırsatı tanımış olmakla birlikte, daha önceden üstünden geçilen bölgelerin de son şekli saklanmaktadır.

Scanner beraberinde sunulan yazılım sayesinde ekrandaki imaj üzerinde, her



türlü değişikliği (büyültme, küçültme, silme, ekleme vb.) yapmak mümkündür.

Scanner için gerekli donanım:

- IBM 286 16 mhz veya yukarısı
- 1Mb ile 4Mb arasında bellek
- VGA veya super VGA ekran
- PC. dos veya MS. dos 3.0 ve yukarısı
- 20Mb veya yukarısı harddisk.

İnmak Ekim 1992
Katalogu'ndan çev.:
Yavuz ATIL

tüm aktif metalloproteinazları inhibe edebilir; ama TIMP2'nin, Tip4 kollajeni parçalayan enzim olan Tip4 kollajenazın belirtsiz veya hareketsiz biçimine daha fazla özgüllüğü vardır.

Kıkırdak ve kemik gibi normal dokularda sentezlenmekte olan TIMP'lerin ekstraselüler matriksin aşırı yıkımını önleyici rolleri olduğu tahmin edilmektedir. TIMP'ler, sinirleri saran bazal membranı koruyarak sinirlerin zarar görmesini önlerler. TIMP'lerin ayrıca kemik iliğindeki ve kan damarlarındaki hücrelerin çoğalmasını kontrol edici görevleri de vardır.

Tümör hücreleri de TIMP salgılarlar. Meselâ birçok tümör hücresi TIMP2'yi salgılamaktadır. Aynı tümör hücresi hem metalloproteinaz hem de TIMP salgılayabilir. Eğer metalloproteinaz miktarı, TIMP miktarından fazla ise istilâ ve metastaz olayları meydana gelir. Sonuç olarak kanser hücresinin istilâsının gerçekleşip gerçekleşmemesi, pozitif ve negatif düzenleyici genlerin dengelerine bağlıdır.

Önemli bir diğer baskılayıcı protein de yeni bulunan ve nm23 (nonmetastatik 23) adı verilen proteindir. Yapılan klinik çalışmalarda nm23 miktarı çok düşük olan meme kanserli hastalarda istilâ ve metastazın çok fazla görüldüğü ve hastalığın gidişatının çok kötü olduğu görülmüş. Bunun yanında nm23 miktarı yüksek olan hastalarda metastaz görülmemektedir ve hastalığın gidişatı da oldukça iyidir. Daha da önemlisi meme kanserli hastaların yarısından fazlasında, nm23'ü kodlayan genin 2 kopyasının eksik olduğu belirlenmiş. Normal kimselerde ve kanser hücrelerinin istilâsı gerçekleşmemiş meme kanserli hastalarda nm23 miktarı oldukça yüksektir. Yani nm23 miktarı ile istilâ ve metastaz arasında yakın ilişki vardır. Bu ilişki meme kanseri haricinde diğer birçok kanserde de görülmektedir.

Öyleyse meme kanserlerinde nm23 miktarı ölçülmesi, klinik açıdan önem arz etmektedir. Yeni meme kanseri teşhisi konmuş birçok kadında, metastaz klinik olarak belirti vermeyebilir. Zaten normalde % 25-30 arası vakada metastaz belirti vermeden ilerleyebilmektedir. nm23 ve diğer biyokimyasal moleküllerin miktarı ölçülerek, tümörün bir an önce tedavisi sağlanabilir.

nm23 teşhis yanında tedavide de kullanılabilir. Çeşitli laboratuvarlarda yapılan çalışmalarda, nm23 enjekte edilmiş farelerde tümörlerin metastaz yapmadıkları görülmüş. Peki nm23, metastazı nasıl önlemektedir? Şu anda bilinen, nm23'ün, proteinlerin inorganik fosfat uçlarına bağlanma özelliklerinin olduğudur. Bu fosfat grupları, büyüme ve değişme sinyalleri gibi çeşitli protein aktivitelerini kontrol etmektedir. nm23 hücre dışına salgılanmadığından, hakkında elde edilen bilgiler de çok fazla değildir.

Metastazı önceden haber vermek veya olması muhtemel metastazı önlemek, klinik açıdan çok önemlidir. Daha da önemlisi, oluşmuş bir metastazı yok etmek gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda karboksamid aminoimidazoller (CAIs) adı verilen sentetik maddeler üretilmiştir.

Hayvan deneylerinde, ağızdan alındığında, CAIs, yerleşmiş bir metastazı yok etmektedir. CAIs bileşikleri hücre içine kalsiyum iyonu akışını önlemektedirler. Bunun da metastatik kolonilerin büyümesini aktive eden sinyallerin yayılmasını önlediği düşünülmektedir. Klinik deneylerde ayrıca, CAIs'in melanoma, kalın bağırsak, meme ve prostat kanserlerinin metastazını önlediği görülmüş.

Scientific American, Şubat 1992'den çev.:
Nurullah OKUMUŞ