

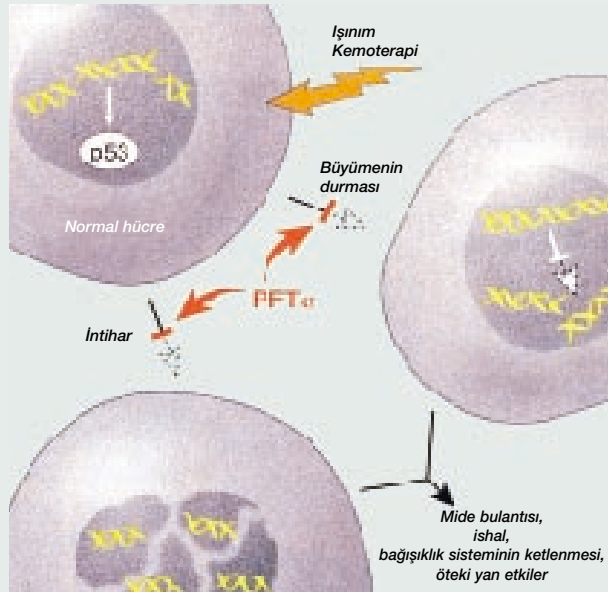
Yan Etkisiz Kanser Tedavisi

Doktorlar on yıllardır kanseri kemoterapi ve radyasyonla tedavi etmeye çalışıyorlar. Gene on yıllardır hastalar bu tedavi için ağır bir bedel ödüyorlar: Şiddetli yan etkiler. Tedavi, tümör hücrelerini öldürürken sağlıklı dokuya da zarar verdiğinden hastalarda kansızlık, enfeksiyon, kusma, ishal ve benzeri sorunlar ortaya çıkıyor. Bazen bu yan etkiler öylesine şiddetli oluyor ki, hastaların yeterli bir tedavi görmesini önüyor. Ancak, bir tümör ketleyici gen konusundaki bilgileri değerlendiren yeniden bir tıp ekibi, en azından bazı hastalara yan etkisiz tedavi olanağı sağlayacakmış gibi görünüyor.

Chicago Kentindeki Illinois Üniversitesi araştırmacılarından Andrei Gudkov başkanlığındaki ekip, fareleri radyasyonun yan etkilerinden koruyarak, normal olarak ölümcül dozlara dayanabilmelerini sağlayan yeni bir terkip bulunduğunu açıkladı. Sağlıklı dokunun kanser terapisinin etkilerinden korumaya yardımcı olan öteki terkipler, örneğin kemik iliğine kırmızı kan hücreleri (alyuvarlar) üretme yeteneğini yeniden kazandırma gibi sınırlı etkilere sahip. Oysa alışılmamış eylem mekanizması sayesinde pifithrin- α (PFT α) adlı küçük bir organik kimyasal madde, tehlike-deki tüm dokuları koruyabilir.

PFT α , p53 adı verilen bir proteini ketleyerek işlev görür. Hücreler kemoterapi ilaçlarıyla zehirlendiklerinde, ya da radyasyonla bombardıman edildiğinde p53, bunları ya intihara sürükler, ya da büyümelerini durdurur. Tümörleri aktif bir p53 geni taşıyan hastalara ilaç uygulanmaz. Çünkü bu gen tümörlere, tedaviye direnmede yardımcı olabilir. Ama insanlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık yarısında p53 geni devre dışı durumda bulunur ve PFT α , böyle tümörleri bulunan hastalara, hayatlarını kurtaracak yüksek dozlarda radyasyon ya da kemoterapi uygulanmasına olanak sağlar.

İlacı geliştirmek için Gudkov'un ekibi, işe p53 geni konusunda alışılmış düşünceleri tersine çevirmekle başlamış. Genin kaybı ya da devre dışı kalması kanserle sonuçlanan genetik değişikliklerden biri olarak görülüyor. Nedeni, herhalde tümörlerde büyümenin kontrolden çıkmasına yardımcı olması. Bu, şimdiye değin araştırmacıları, p53 genini, bu genin faal bir kopyasının bulunmadığı tümörlere yeniden sokma çalışmalarına yöneltmiş. Ancak görülmüş ki p53 aynı zamanda kanser tedavisinin yan etkilerini de artırıyor. Örne-



Savunma hattı: p53'ün hücre intiharı ve büyüme durmasına yol açma yeteneğini sekteye uğratarak PFT α , hücreleri kanser tedavisinin yan etkilerinden koruyabilir.

ğin normal farelerin sağlıklı dokularının, gama ışınlarından p53 genleri bulunmayan farelerin dokularına göre daha çok etkilendiği belirlenmiş. Bunun anlamı, p53'ü ketlemekle yan etkilerin önlenebileceği. Ancak bunun, yeni tümörlerin ortaya çıkmasına yol açmadan yapılması gerek. Araştırmacıların çoğuysa, bunun başarılabileceğinden kuşkuluymuş. Gudkov, p53'ü geçici olarak ketleyecek ve gerektiğinde yeniden yol verecek bir ilaçla sorunun üstesinden gelinebileceğini hesaplamış. Ancak ortada böyle bir ilaç yok, çünkü o zamana kadar p53'ü ketlemek isteyen de yok. Sonunda Gudkov ve ekibi işe koyulup, p53'ün hücrelerde intihar (apoptosis) genlerini harekete

geçiren mekanizmayı önleyecek bileşimler aramaya başlamış. Araştırmacılar 10 000 değişik sentetik bileşimden birkaç düzinesinin, bu mekanizmayı durdurduğunu, ve bunlardan beşte birinin de hücreler için toksik (zehirleyici) olmadığını belirlemişler. Bunlardan en umut verenininse, radyasyonun ve dört kemoterapi ilacının tetiklediği hücre intiharını önleyen PFT α olduğu saptanmış. Bileşim, aynı zamanda radyasyonun hücrelerde yol açtığı büyüme durması etkisini de önlemiş. En önemlisi, p53 geni bulunmayan hücrelerin tepkisine hiçbir etkisi olmuyormuş.

Gudkov ve arkadaşları PFT α 'yı neredeyse ölümcül dozlarda gama ışınımı verilmiş fareler üzerinde denemişler ve "tek bir iğnenin bile normal fareleri, yüzde 60'ını öldürmesi gereken bir radyasyon dozundan kurtardığını, p53 genleri bulunmayan farelerdeyse herhangi bir etki yapmadığını" saptamışlar. Dahası, bileşimin uygulandığı fareler, normal ömürlerinin yarısı demek olan sekiz ay süreyle yaşamışlar ve hiçbirinde tümör oluşmamış. Gudkov ve ekip arkadaşları şimdi de bileşimin fareleri kemoterapi ilaçlarının etkilerinden koruyup korumadığını denemeye başlamışlar ve cesaret verici ön

sonuçlar almışlar. Öteki araştırmacılar, bileşimin ve benzerlerinin insanlar üzerinde uygulanabilmesi için hayvanlar üzerinde deneylerin yaygınlaştırılması gerektiğine işaret ediyorlar. Ama yeni bileşimin insanlar üzerinde de etkili olması durumunda, bunun kanser hastaları için "büyük bir müjde" olacağı konusunda birleşiyorlar. Cleveland Kliniği tıbbi onkoloji (kanser) uzmanı ve deneysel tedaviler bölüm başkanı Ronald Bukowski şöyle diyor: "Bunun anlamı, yan etkileri azaltmanın selektif bir yöntemini kazanmış olmamız ve optimal tedavi dozları kullanabilmemiz... hepimizin aradığı da bundan başka bir şey değil".

Science, 10 Eylül 1999