

# BİLİM DAMLALARI

## KANSERİN NEDENLERİ UZERİNE YENİ BULUŞLAR

Kanserle DNA arasında bir ilişki olduğu, yıllardır biliniyordu. DNA (dezoksiribonükleik asit), hücre çekirdeğinde bulunan uzun bir molekül olup, genleri içerir. DNA, kalıtsal olarak aldığı programı bir kompüter gibi uygulayarak, hücrenin gelişmesini ve görev yapmasını sağlar. Kanser, DNA denen bu kompüterin bozulması sonucu, hücrede oluşan bir anarşidir. Kanser yapıcı maddeler (kanserojenler), DNA'nın yapısını değiştirir; örneğin katran ve işlerde bulunan poliklik (çok halkalı) hidrokarbonlar, DNA'ya yapışarak onu değiştirir. Asetil-aminofluoren gibi, yıldırım hızı ile etki yapan bazı kanserojenler hariç, kanser yapıcı maddelerin (örneğin sigara) etkisi, genellikle yıllar sonra görülür. Kanser yapıcı maddelere ek olarak, "promotör" (öncü) denen diğer bazı maddeler ve bazı ışınlar (ultraviyole, röntgen) gerekebilir.

1981'de Amerikalı araştırmacılar, "kanserojenleri"ni (KG) keşfettiler. KG'ler, kanserojen maddeler, ışınlar ve virüslerin normal genleri değiştirmesi (mutasyon) sonucu oluşur. KG'ler büyük çabalarla elde edilmiştir. Bunun için, insan kanser hücrelerinden elde edilen DNA, saydam kutularda (Petri kutuları) üretilen normal fare hücrelerine (fibroblastlar) eklenir. Bu normal hücrelerin bir bölümü, çekirdeklerine bu kanser yapıcı DNA'yı alarak kanserleşir. Bu kanserli hücrelerin DNA'sı çıkarılır ve genetik mühendislikte "biyolojik makas" (restriksiyon-kısıtlama-enzimleri) olarak bilinen bazı maddelerin yardımı ile binlerce da-

ha küçük parçaya ayrılır. Bu operasyon birçok kere tekrarlandıktan sonra, kanser yapıcı DNA'lardan kanser yapıcı genler (KG) elde edilmektedir. Bu yöntemle birçok KG izole edilmiştir. kalınbağırsak, meme, mesane, akciğer kanseri ve bir çeşit lösemi (promiyelositer lösemi) yapabilen KG'ler bulunmuştur.

Acaba bir gen, nasıl oluyor da KG halini alıyor? DNA molekülü, yüzlerce nükleotid'in bir-birine zincirlenmesinden oluşur. Her nükleotid 3 molekül içerir: bir şeker (dezoksiribos), bir fosfat ve bir baz. Baz dört maddeden biridir: adenin (A), cytosine (C), guanin (G) ve timin (T). Genetik alfabe bu dört harften oluşur. Bu harflerin değişik dizilişleri değişik genlere karşılık gelir. Her gen, belli bir proteinin sentezinden sorumludur. Araştırmalar, insan mesane kanseri KG'sinin 930 baz içerdiğini gösterdi. Bu KG, normal mesane geninden tek noktada farklı idi: 653. baz, T olacağı yerde G idi. Tek bir bazın değişmesi, hücreyi kanserleştirmeye yetmektedir. KG'nin yaptığı anormal protein, diğer genleri de etkileyerek hücrede anarşi başlatır, artık hücre durmaksızın çoğalacaktır.

İki tip gen vardır: a) Yapısal genler: Belli proteinleri sentez ettirir. b) Düzenleyici genler: Yapısal genleri çalıştırır veya frenler. Watson-Crick'ın 1953'de yapısını ortaya koyduğu DNA, çift sarmal (helezon) biçimindedir. Bu sarmal normalde sağa doğru döner (dekstrojir). İki yıl önce ABD'den Prof. A. Rich, kanserli hücrede DNA'nın sola dönebileceğini (levojir) buldu. Bu dönüş, düzenleyici genler hizasında olmaktadır. Bunun sonucu, düzenleyici genlerin ve dolayısı ile yapısal genlerin görevi aksar. Hücre, aynı proteinin yapmakla beraber, daha az, daha çok veya zamansız protein yapmaya başlar. Bu ise anarşi, yani kanser demektir. Sola dönüş noktalarında, bazların G-C-G-C... sırası gösterdiği bulundu. Daha sonra ABD'den Prof. G. Felsenfeld, yalnız G-C sıralarından oluşan bir DNA sentez etti. Bu DNA'ya bir alkil kökü ( $CH_2-R$ ) bağlanınca, DNA hemen sola dönüyordu. Alkil verici maddeler, bu nedenle kansere yol açmaktadır.

Acaba DNA'da G-C sıraları nasıl oluşuyor? Bunun için 4 varsayım vardır:

a) Kanser yapıcı virüsler, hücrenin DNA'sına yerleşmiş olabilir. Virüsler, protein bir kılıfı kaplı DNA veya RNA molekülleridir ve G ve C'den yana zengindirler.

b) Kromozom kırıkları sonucu G-C sıraları oluşur. Bu da iki türlü olabilir: Bir kromozom parçası, bir diğer kromozomun ucuna yapışır (translokasyon) veya bir kromozom parçası yok

olur (**deletion**). Her iki halde de iki kısa G-C dizisi birleşip, uzun bir G-C dizisi oluşturabilir. Gerçekten bir tip lösemide (akut miyeloid), 21. kromozom üzerinde 8. kromozom bulundu. Bir tip göz tümöründe (retinoblastom), 13. kromozomun bir parçasının kaybolduğu gösterildi.

c) Örneğin G-C-T-C-G-C sırası, T'nin G'ye mutasyonu sonucu G-C-G-C-G-C halini alabilir. Mutasyona bağlı kanserler kalıtsal olabilir.

d) **Transpozonlar** küçük ve esrarlı DNA parçaları. Kromozomdan kopan bu kırıntılar, bir virüs aracılığı ile bir diğer hücrenin kromozomlarına yapışıyor ve kanser başlatıyor.

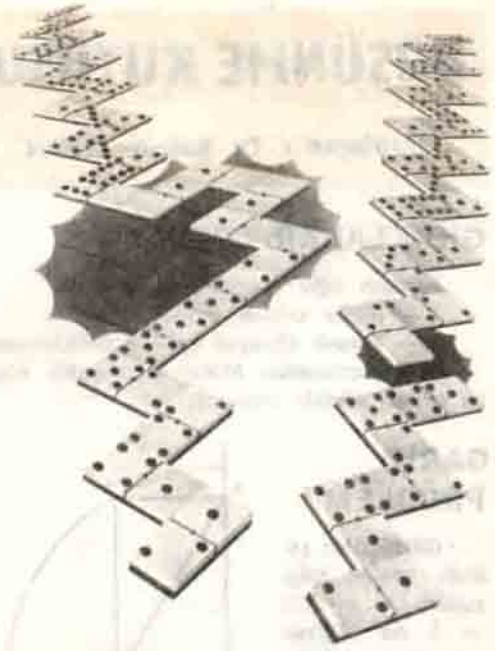
Son olarak, hücre **farklılaşmasını (diferansiyasyon)** görelim. Bir insanın hücrelerinin hepsinde aynı DNA vardır, bu DNA 500.000 gen içerir.

Fakat ancak yumurtada, spermatozoidlerde ve genç embriyonda bu genlerin hepsi aktiftir (**totipotent hücreler**). Yaşlı embriyonda hücreler görevlerine göre giderek farklılaşır. Bu amaçla düzenleyici genler bazı genleri frenleyip bazılarını çalıştırır. Kanserde önemli buluşlardan biri şu oldu: Bazı kanser hücreleri totipotent hale döner. Bu, **repressor (frenleyici) genlerin** iyi çalışmamasından oluyor. Örneğin, tüm memelilerin embriyonu **alfa-fetoprotein (AFP)** yapar; ana karnında bulunan dişilik hormonlarının, erkek yavruyu dişileştirmesini bu madde önler. Çocuk doğunca bu maddeye gerek kalmaz ve yapılışı durur. Ancak kanserlerde, hücre embriyonal hayata döner ve AFP yeniden yapılmaya başlanır.

Totipotent, yani "herşeyi yapabilen" hücrelerden oluşan kanserlerin en iyi örneği, **terato-kanserlerdir** bu kanserlerin içinde saç, diş, kas, sinir vb. bir arada bulunur.

Şurası ilginçtir ki, embriyonel hayata dönmüş kanser hücreleri, kendi embriyonları içine aşılandığında normale dönebilmektedir; çünkü embriyonda hücre farklılaşması yapan mekanizmalar, aşılana kanser hücrelerini de etkilemekte ve böylece farklılaşmasını yitirmiş kanser hücreleri, yeniden farklılaşmayı öğrenerek normal dokular yapmaktadır; bu ise kanserin iyileşmesi demektir. Gerçekten Prof. L. Sachs, fare lösemi hücrelerine, farklılaşmayı sağlayan bir madde vererek, onları normal hücre haline getirmiştir.

Kanser hücreleri, embriyon hücreleri gibi çok fazla **büyüme hormonu** yapmakta ve o nedenle hızla çoğalmaktadır. Yine kanser hücrelerinin embriyona özgü bazı maddeleri (**kinazlar**) yapısı, hücrelerin birbirine yapışmasını önlemektedir; kanser hücreleri bu nedenle, kolayca



**DNA'nın sola dönüşü kanser demektir (solda).**

**Hücredeki 500.000 gen'den bir tekinin değişmesi bile kanser yapmaya yeterlidir (sağda).**

kopup kana girer ve böylece diğer organlara atlar (**Metastaz olayı**).

Son zamanlarda, genlerin nasıl frenlendiği de anlaşıldı: Bir gendeki cytosine'e metil bağlanması, o geni frenlemektedir (**represyon**). Böylece, metil bağlatarak bazı genleri durdurmak ve metil kopararak uyukudaki bazı genleri canlandırmak yolu açılmış oluyor. Böylece yalnız kanser değil, kalıtsal hastalıklar da tedavi edilebilecek. Evet henüz kanser çok zor bir bilmece durumunda, fakat çözümüne giderek yaklaşıyor.

**Dr. Selçuk ALSAN**

● ABD Çevre Koruma Ajansı'na göre, önümüzdeki yüzyıl içinde, karbondioksit yayılmasından kaynaklanan toplam sıcaklık yükselmeleri nedeniyle okyanusların seviyelerinde artışlar olacak. Artan sıcaklık sonucu denizler genişleyecek ve kutuplardaki buzların bir bölümünün erimesiyle, 2075 yılında deniz seviyesi, bu güne oranla 2.4 m. daha yüksek olabilecektir.