

KATİLLER

BİZİ KORUYAN KATİLLER

Prof.Dr.Adil Denizli
Süleyman Aşır
Hacettepe Üni. Kimya Bölümü,
Biyokimya ABD

Araştırmacılar, bir hastanın kanından T-Hücrelerinin bazılarını ayırmayı ve onları laboratuvar kaplarında çoğaltıp ilaç olarak geri vermeyi başardılar. Bu da şu anlama gelmektedir: Gelecek 10 yıl içinde "immün sistemi"ni iyileştirme aracı olarak kullanmak ve olası mucizeler yaratmak mümkün...

AIDS herkes tarafından bilinen ve tedavisi henüz bulunamamış bulaşıcı bir hastalıktır. AIDS virüsü, HIV (humun immunodeficiency virus), bulaşmış bir hastanın kanındaki T-hücresi sayısı normal seviyenin çok çok altına düşmektedir. Sağlıklı bir insanın kanındaki yardımcı T-hücresi sayısı mililitre başına 1,000 iken AIDS hastalarında 350'ye kadar düşmektedir.

24 yaşında genç bir disk jockey olan Scott Olson da bu hastalığın pençesine yakalanmış fakat pes etmeyip Washington'un Seattle kentindeki Fred Hutchinson Kanser Araştırma Merkezi'nde bir taraftan dergisini okuyup, köpüklü yemen kahvesini içerken diğer taraftan da sol koluna enjekte edilmiş zararsız görünümümlü plastik bir serum şişesiyle birlikte arkasına yaslanmış bir şekilde HIV ile savaşıyor.

-Scott Olson'un vücudu zorlu bir savaş geçirirken, doktoru Riddell'e sorar: "Hala her şeyi tanıyorlar mı?" -Riddell cevaplar: "Evet, işlerini hala iyi yapıyorlar"

"Tanımak" kelimesi, immünolojide birçok anlama yüklenmiş olup sağlık kelimesiyle eşanlamlı sayılabilir. Immün sistem

hücreleri genetiksel, biyokimyasal ve hatta 3-boyutlu şekilleriyle sonsuz çeşitlikteki olası düşmanları tanıyıp, vücudu istila etmelerine izin vermeden onları elimine etmek için dizayn edilmişlerdir.

Immün tepkide pek çok oyuncu ve oyun bulunmasına rağmen, immün sistemin sağladığı gücün merkez üssünü oluşturan T-hücreleri için en göze çarpan yer ayrılmıştır. Araştırmacılar, bir hastanın kanından bu hücrelerin bazılarını ayırmayı ve onları laboratuvar kaplarında çoğaltıp ilaç (deneysel amaçlı) olarak geri vermeyi başardılar. Bu da şu anlama gelmektedir: gelecek on yıl içinde immün sistemi iyileştirme aracı olarak kullanmak, olası mucizeler yaratmak mümkün.

Washington Üniversitesi laboratuvarı ve bu yeni yaklaşımın geliştirildiği Fred Hutchinson Kanser Araştırma Merkezi başkanı Philip Greenberg T-hücreleri için, immünolojik ölç alıcıların eşsiz marifetlerini tanımlayan bir sıfat kullanır: "tek bir amaç güden" hücreler. 1996 Martında Greenberg ve meslektaşları Riddell, Scot Olson'un kanından bir örnek alarak, örnekte iki farklı hücre belirlediler. Bu hücreler

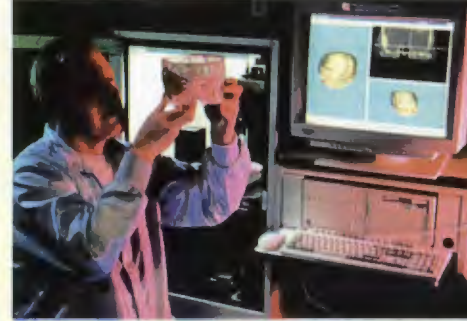
on milyon olası aday arasından HIV tarafından oluşturulmuş küçük bir protein parçasını tanıyabilme özelliğine sahiptirler. Onlar bu hücreleri laboratuvar kaplarında önce 20, 40 ve daha sonra astronomik rakamlara ulaşacak şekilde yetiştirerek, hepsi genetiksel olarak HIV'i tanıma programlanmış yüz milyonlarca birbirinin aynı öldürücü T-hücrelerini geliştirdiler. Bütün bu hücreleri Olson'un kolundan alması ancak 20 dakika sürüyordu.

Olson diğer insanlara göre immün sistem hakkında çok şey öğrendi. Örnek olarak, T-hücrelerinin iki önemli alt gurubu arasındaki farkı biliyordu: **yardımcı T-hücreleri** (veya CD4⁺ hücreleri) olarak bilinen immün tepki organizatörleri ve bu tepkinin uygulayıcıları olan **öldürücü T-hücreleri** (veya CD8⁺ hücreleri).

Birçoğumuzun immün sistemi iyi bilmek için birçok nedeni var. Çünkü bu muhteşem biyolojik buluşuna büyümlü bilimsel bir patlamaya neden olurken, günün her vaktinde hayatımız ona bağlı. Hastaların bunları öğrenmesi, kazandıkları tek avantaj. Kendi hücre-

lerini, kendi gizli moleküllerini ve bazen de bunların kombinasyonlarını, doktorlar bulaşıcı ve kötücül hastalıkları tedavi etmede bir silah olarak kullanıyorlar ve bu yolda yavaş fakat kararlı bir şekilde ilerliyorlar.

T-hücreleri (aynı zamanda T-lenfositleri olarak da bilinirler) özellikle son 40 yılda önemli ölçüde öne çıkmayı başardılar. 1950'lerde, çoğu biyolog lenfositleri çok sıkıcı hücreler olarak görüyorlardı. Çünkü kan dolaşımında olan ve bir çekirdekten başka bir şeyi olmayan bu hücrelerdi. Fakat 1960'larda, bazı araştırmacılar yeni doğan fare ve insanlarda 'thymus' eksikliği olduğu zaman immün sistemlerinin zayıfladığını ve genellikle enfeksiyon so-



nucu öldüklerini ortaya atınca immünologlar fikirlerini değiştirmeye başladılar. Çünkü T-hücreleri thymusda olgunlaşan hücrelerdir. İsimlerindeki 'T' de burdan gelmektedir. Thymus göğüs kemiği altında bulunan küçük üçgenimsi bir organdır. Adını kekik (ingilizcesi: thyme) yaprağına benzerliğinden almıştır.

T-hücreleri sadece, tek başlarına mikropları öldürmekle kalmayıp aynı zamanda antikor oluşumunu tetikleyen çok önemli sinyaller gönderirler. Antikorlar immün sistemin güçlü silahlandırıcıları ve kemik iliğinde olgunlaşan, diğer bir sınıf lenfosit olan B-hücreleri tarafından üretilirler.

Bütün lenfositler, tek bir atom seviyesindeki değişimleri bile fark edebilen çok zeki ve kesin dokunabilme kabiliyetinde uzvular olan duyarlı hücre yüzey reseptörleri ile donatılmışlardır. B lenfositlerinin yüzeyindeki reseptörler daha çok, her kısmı değişik bakteri parçalarını

veya diğer patojenleri genetiksel olarak tanıyan T-hücreleri reseptörlerine benzerler. Fakat B-hücreleri aynı zamanda hücre zarına bağlı olmayan, hücre dışında serbestçe hareket edebilen büyük miktarlarda reseptör benzeri moleküller üretebilirler. Herhangi bir B-hücresi bir antijeni tanıyıp yakaladığında ve faaliyete geçtiğinde, plazma hücresi denilen mikroskopik bir ilaç fabrikasına dönüşür. Bu fabrika; virüsleri, bakteriyel proteinleri ve toksinleri tutabilen ve düşmanı spesifik olarak seçebilen milyonlarca reseptörü kan dolaşımına salıvermektedir. Bu serbestçe dolaşabilen reseptörlere antikor denilmektedir.

Antikor kombinasyonları bir taraftan hücre dışındaki düşmanları saf dışı bırakırken, öldürücü T-hücreleri ise hasta hücrelerin içine gizlenmiş düşmanları yok ederler, bu da mikroplar nerede olursa olsun immün sistem tarafından yakalanmalarını sağlar. Yardımcı T-

hücreleri ise yönetici koltuğunda oturarak, saldırı kollarından olan antikorlara ve öldürücü hücelere sinyaller göndererek bu hiddet dolu olayı yönetirler.

T-hücreleri önemli bir dedektif ve katil olarak, vücutta mucizeler yaratacak yasaların işlenmesini sağlarlar. Antijen içeren hücreler (APC) yabancı protein moleküllerini peptid adı verilen küçük parçalara bölerler. Bu peptidler APC hücre yüzeyi moleküllerine bağlanmış bir şekilde T-hücrelerine sunulurlar. Bu hücre yüzeyi moleküllerine MHC (major histocompatibility complex) denir. Greenberg ve Riddell'in gerçekte yapmaya çalıştıkları; örneğin bir grip virüsü bulaştığı zaman vücutta gerçekleşen olayı test tüplerinde gerçekleştirmektir.

Marrack'ın açıklamalarına göre grip gibi bir virüs bir insanda MHC molekülüyle birleşen 20 veya 30 değişik peptide neden olurken

başka bir insanda 20 veya 30 farklı peptid oluşumuna neden olmaktadır. Böylelikle T-hücrelerinin tanıyabileceği 20 veya 30 hedef oluşmaktadır. Tahminlere göre, yaklaşık bir milyon T-hücresinden sadece bir tanesi bu hedeflerden birini tanıyabilme kabiliyetine sahiptir.

T-hücreleri, yardımlaşmak için iyi bir tepki oluştururlar ve günde iki kez bölünerek çoğalmaya başlarlar. Böylelikle yedinci günün sonunda geçirdikleri on dört bölünmeyle her hücreden (2¹⁴) yaklaşık olarak 10,000 hücre oluşur.

Araştırmacılar bir hastanın kan örneğindeki bir milyon T-hücresi içinden belirli bir virüsü hedefleyebilen bir T-hücresini çekip, onu laboratuvarında yeni bir ilaç geliştirilmesinde kullanmaya başladılar.

Dünyadaki hiçbir laboratuvar, bu sanatta Seattle'daki Greenberg ve Riddell kadar ustalaşabilmiş değillerdir. Şimdi ise T-hücrelerini hastalıklarla daha iyi savaşmak, virüsleri ve tümör hücrelerini azaltmak ve kanser aşısı oluşturmak için genetiksel olarak oluşturmaya başladılar.

Greenberg ve Riddell bu işe 1980'in ortalarında başladıkları günden bu güne kadar T-hücreleri hakkında adım adım öğrendikleriyle iyi bir üne sahip oldular.

Greenbergin ilgisi özellikle öldürücü T-hücreleri üzerine yoğunlaşmıştı. Yardımcı T-hücreleri bir antijeni (immün tepkiye neden olan bir yabancı) tanıdıktan zaman, kontrol altına alma ve yok etme oyununun stratejisini şekillendirip organize eden immünolojik hücrelere sinyaller gönderirler. Fakat öldürücü T-hücreleri bir antijeni tanıdıktan sonra fevkalade bir şey olur ve önceden tasarlanmış olan cinayet işlemeye başlar.

Öldürücü T-hücresi herhangi bir hücre (virüslü veya kanser hücresi olabilir) üzerinde bir hedefi tanıdığı zaman kendini hemen bu hücre üzerine bağlar. Bu ölümcül kucaklaşmayı takip eden biyologlar yüksek performanslı mikroskoplar sayesinde süratli, zekice ve mükemmel devam eden bu

suikastın tanıkları olmuşlardır. Granül diye adlandırılan öldürücü T-hücreleri içindeki toksin etkisi yapan küçük baloncuklar T-hücresinin hedefle birleştiği noktaya doğru hareket etmeye başlarlar. 5 veya 10 dakika içinde tüm baloncuklar T-hücresinin hedefle birleştiği yüzeye göç etmiş olurlar. Bir saatten az bir süre içinde ise bu küçük baloncuklar hedef hücrenin dış yüzeyine doğru püskürürler.

Öldürücü T-hücreleri, hedef hücrenin dış duvarına doğru su baloncukları fırlatan bir hücre olarak düşünülebilir. Fakat bu baloncuklar güçlü bir silah olan perforin (hedef hücreyi delen, üzerinde delikler açan anlamında) içerdiğinden, bu hücre sonunda patlar. Bilinen hiçbir ilaç inatçılığı, ölümcül amacı, bu kesinlikle hedefi bulan ve uzun dönemli bir hafızaya sahip olan T-hücreleri kadar etkili olmamıştı. İşte bu yüzden Greenberg ve Riddell öldürücü T-hücrelerini hastalıklara (özellikle kanser) karşı kullanabilecek uzman silahlar olarak düşündüler.

Washington Üniversitesi gurubu, T-hücrelerinin kötcül bir hücreyi nasıl gördüğü konusunda daha çok bilgi edinmek için T-hücreleri ve bilinen bir düşman olan *cytomegalovirus* adındaki yaygın bir viral patojen arasındaki ilişkiyi incelemeye başladı. Bu ilişki immün sistemin, hücre içine gizlenmiş düşmanlarla nasıl savaştığına dair bir model oluşturacaktı.

Cytomegalovirus (genellikle CMV olarak kısıltılır) herpes ailesine ait bir virüsdür. Çoğu zaman dikkati çeken bir hastalığa neden olmadan birçok insana bulaşır ve zararsız olarak bilinirler. Fakat kemik iliği nakli yapılmış AIDS ve lösemi hastalarında olduğu gibi immün sistemi zayıflamış hastalarda ölümcül sonuçlara neden olabilirler. Kemik iliği nakli yapılmış hastalar, özellikle ilk üç ay boyunca, immün sistemleri tekrardan kendini toparlayana kadar herhangi bir saldırı veya tenkide açıktırlar. Bu yüzden Riddell ve Greenberg spesifik olarak CMV virüsünü hedefleyen öldürücü T-hücrelerini araştırmayı planladılar. Bunun için kemik iliği vericisinin

kanını taradılar, çünkü bu hücreler alıcının immün sistemiyle uyumlu olmalıydı.

Bu çabaya 1985'lerde başladılar ve yoğun bir şekilde CMV üzerinde çalıştılar. Bunun sonucunda ise antijenler üzerinde öldürücü T-hücrelerinin tanıyabileceği küçük çıkıntılar ve viral protein parçaları olan viral "epitoplara" belirlidiler (her antijende farklı tepkilere yol açabilen bir düzine farklı epitop bulunabilir). En önemlisi, yaklaşık kırk milyon beyaz kan hücresi içeren kan iliği vericilerinin bir test tüpü kan örneğinden başlayarak ve yeni belirleme teknolojisini kullanarak, CMV için tek amaç güden bazı öldürücü T-hücrelerini ayırmaya çalıştılar. Birkaç yıl içinde, Riddell tek bir T-hücresiyle başlayıp bu tek CMV-spesifik immün hücresinin yüz milyonlarca kopyasını çoğaltabileceği bir strateji geliştirdi. Bu strateji, hücreleri çeşitli koşullar altında üret-

sahtirler. Bütün olası kanser hücrelerini yok etmek için yapılan bir girişimde, hastaların tüm vücutlarını radyasyona maruz bırakarak beklenildiği gibi tüm kanserli hücrelerin yanında diğer bütün kan hücrelerinin de ölümü söz konusudur. Bu radyasyon olayından sonra hasta ikizinden, başka bir akrabasından veya farklı bir insandan (kan uyumluluğu dikkate alınarak) kan nakli kabul eder. Hutchinson gurubu ilk kez 1991'de kemik iliği nakli yapılmış hastalara laboratuvarda geliştirilmiş T-hücrelerini ilaç olarak verdiler. Greenberg uygulamaya tanıklık etmeleri için tüm takımını (araştırmacılar, teknisyenler ve hemşireler) bir araya getirdi.

Hasta durum ciddiyetinin farkında olmadan uyurken, umut veren nokta T-hücrelerinin iş başında olup uyumamalarıydı. Seattle doktorları kendi geliştirdikleri T-hücrelerini işaretleyerek nereye gittiklerini, hast-



ken bölünmelere doğru yönlendirebilecek moleküler ve hücresele bir stratejiydi.

Stratejinin ilk testi bir rastlantı sonucunda bir kemik iliği nakli sonrasında gerçekleşti. Çünkü Hutchinson merkezinde ülkedeki diğer tıbbi merkezlerden daha çok kemik iliği nakli yapılıyordu. Lösemi hastaları, kan dolaşımını tamamen istila edene kadar sürekli olarak çoğalan ve öldürme amacıyla sağa sola saldıran düzenbaz kan hücrelerine

anın vücudunda ne kadar kaldıklarını ve etki edemediklerini görebiliyorlardı. *Science* dergisinde, hiçbir CMV zatürreeye yenik düşmeyen ilk 14 hastalan hakkında bir gelişme raporu yayımlandı. Bu bir başlangıç olmasına rağmen, Riddell'e göre sonuçlar bu yöntemin başarısının bir kanıtıydı.

Hutchinson merkezinde şu ana kadar kardeşlerinden kemik iliği nakledilen hastaların 26'sı öldürücü

T-hücreleri ile tedavi edildi. Bunların yarısını ciddi CMV enfeksiyonundan dolayı kötüleşmesi beklenirken sadece bir hastanın kanında virüs kanıtı bulunabildi; ve gözlenen bu virüs dahi bir hastalığa neden olmadı. Diğer bir deyişle, geliştirilen T-hücrelerinin kemik iliği naklinde saldırı veya tenkide açık hastaların olası ölümcül enfeksiyonlara karşı koruduğu görülmüştü.

Öldürücü T-hücreleri, canlı kalıp çoğaltılmaları için sadece hedef hücre üzerindeki bir antijenden değil aynı zamanda yardımcı T-hücresinden de bir dizi sinyaller almalıdırlar. Bu sinyalleri almadıkları takdirde, öldürücü T-hücreleri birşeylerin yanlış gittiğini anlayarak hücre öldürme kargaşasını bırakır ve intihar ederler. Riddell ve meslektaşları Kathe Watanabe tarafından üretilen hücreler, kemik iliği nakil hastalarının kritik dönemlerini aşmaları için yeterli olan 12 hafta boyunca etkilidirler ve daha sonra kaybolurlar. Bu yüzden, Riddell ve Greenberg geriye dönerek daha iyi bir doğal immün tepki oluşturmak için yardımcı T-hücrelerinin de yardımını isteyecekleri bir plan oluşturdular.

Genellikle vücuda CMV benzeri bir virüs bulaştığı zaman, olayda iki gurup T-hücresi görev alır. Öldürücü T-hücreleri istilacı virüsü içeren herhangi bir hücreye saldırır fakat yardımcı T-hücreleri öldürücü T-hücrelerine sinyal göndermeye devam etmese bu saldırı kısa süreli olur. Yardımcı T-hücreleri ise, immün sistemin diğer hücrelerinden olan antijen içeren hücreler (APC) tarafından uyanılmadıkça sinyal vermeye devam etmezler. Böylelikle Seattle gurubu şimdi yardımcı ve öldürücü T-hücrelerini birlikte geliştiriyorlar. Bu iki gurup hücreyi birlikte hastalara vererek tedavi süresini 9 güne indiriyorlar. Greenberg yardımcı T-hücrelerinin, B-hücreleri tarafından antikor üretilmesinde etkili olduklarını açıklayarak aynı zamanda hem yardımcı hem de öldürücü T-hücre tepkisi yarattığı zaman doğal immün tepkinin yaratılmış olduğunu da dile getiriyor.

Tekniğin pahalı ve zahmetli olduğuna hiç şüphe yok, ama Greenberg bu yöntemin uzun dönemde kemik iliği nakil hastaları için *gan-cyclovir* olarak bilinen antiviral ilaçtan daha ucuz ve sağlıklı hale geleceğini iddia ediyor. İlaç CMV'ye karşı etkili fakat immün sistem üzerinde çok zararlı etkileri de var. Devamlı alınmadığı zaman, bazı hastalarda CMV nedeniyle sonradan ortaya çıkan zatürree görülebilir. T-hücresi immünoterapisi tam olarak doğal olmamasına karşın alternatif bir tedavi yolu olmuştur.

Greenberg'in söylediklerine göre, açıkça bu yöntem pek fazla pahalı değil ve daha az zehirli; sonuç olarak da yeteri kadar çok etkili sayılabilir. Eğer durum böyleyse bu yöntemi daha büyük popülasyonlara yaymak için pek çok neden var demektir.

Bütün iyi klinik deneylerde olduğu gibi Hutchinson gurubu anti-CMV hücresi immünoterapisinde edindikleri deneyimlerle, çoğu klinikte test edilen tıbbi uygulamalara yol gösterdiler. İmmün sistem yeteri kadar çok yönlü ve etkili olduğundan, çoğu çalışma bu terapötik konunun değişik tıbbi durumlara uygulanabilen varyasyonları olmuştur.

Gurubun ilk olarak yapmaya çalıştığı CMV'ye karşı geliştirilen T-hücrelerinde olduğu gibi AIDS virüsü olan HIV'e karşı T-hücrelerinin geliştirilmesiydi. Scott Olson da bu HIV antijenine karşı geliştirilen öldürücü T-hücrelerini kabul eden ilk 12 hasta arasındaydı.

İkinci olarak ise, CMV T-hücresi tedavisini daha geniş bir gurup kemik iliği nakil hastalarına yaymaya başlamışlardı. Bu yaklaşım şimdi sadece kardeşler arasındaki nakillerde değil hastanın yakını olmayan başka vericilerin de kullanılmasıyla genişlemektedir.

Bu yaklaşımı ümit verici bir hale getiren ise doktorların bu eski problemi harikulade bir avantaja çevirebilecek olmalarıdır. Çoğu nakil hastaları, nakledilmiş T-hücrelerinin alıcının dokularına saldırdığı GVH (graft-versus-host)

olarak bilinen immünolojik yan etkiden dolayı ıstırap çekmektedir. Bu yan etki deşret verici olduğu kadar bazen de ölümcül sonuçlar doğurabilir. Doktorların belirttiklerine göre ise GVH'dan kurtulan lösemi hastalarının kötüleşme oranı daha azdır. Çünkü görünüşte, nakledilen T-hücreleri aynı zamanda radyasyon tedavisinden geriye kalmış lösemili hücrelere de saldırılmaktadır. Bu ikincil etki ise GVL (graft-versus-leukemia) olarak bilinir.

Greenberg ve Riddell'in şimdiki planları ise CMV'ye karşı başarıyla kanıtlandıkları bu teknolojiyi kullanarak, nakil hastasının kanındaki, sadece lösemi hücrelerini antijen olarak tanıyan vericinin T-hücrelerini tespit edip, onları laboratuvarda geliştirip çoğaltarak spesifik kanser ilacı olarak geri vermektir.

Tüm normal kan hücreleri nakil sırasında öldüğüne göre, hastanın kanında kalan tek hedef hücre lösemi hücreleri olacaktır. Bu yaklaşım aynı zamanda T-hücrelerinin gerçekte kötcül bir hastalığa karşı başarılı olup olamayacağını da gösterecektir.

Son olarak Seattle grubu bu eğitilmiş, tek bir amaç güden T-hücrelerinin diğer kanserler için de kullanılmasına ön ayak olmuşlardır.

Tabii ki tüm bunların en umut verici yanı Seattle'da yapılanların temsil ettikleridir. Fakat en heyecan verici yeni yaklaşımlar da klinik test aşamasına gelen immün sistem yaklaşımlarıdır. Hepsinin başarılı olmasına imkan yok, ancak immün sistemin fevkalade gücü önceden tahmin edilebileceği gibi pozitif etkilere yol açacak somut bir heyecan oluşturmıştır.

İmmün sistem, milyonlarca yıl boyunca kendini evrimleştirmek ve kendine yararlı ilaveler kazandırmak için çabalamıştır. Greenberg ve meslektaşlarının yapmaya çalıştıkları ise, immün sistemin bu kadar zaman içinde kazandığı yararlı ilavelerini (spesifikliği ve etkinliği) kullanmak ve bunu genişleterek yapılmak istenileni daha kesin ve etkin kılmaktır. ●