

# BİLİM DAMLALARI

Dr. Selçuk ALSAN

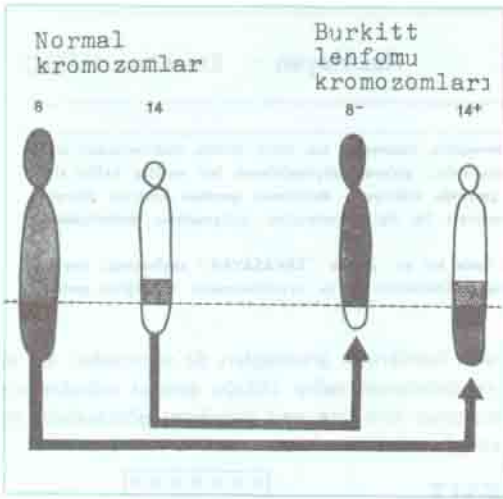
## YARA İYİLEŞMESİ VE KANSER GENLERİ

Kanser genlerinin bulunuşu retrovirüslerin incelenmesi sırasında gerçekleşmiştir (Recherche 139: 1426, 1982). Retrovirüsler kuş ve farelerde sarkom denen habis tümörlere neden olmaktadır. Kimyasal yapıları RNA içerir. Bu virüslerin çok önemli bir özelliği vardır: RNA kalıbını kullanarak DNA sentezi yapabilirler. Oysa hücrede genel kural, DNA kalıbını kullanarak RNA sentez etmektir. Retrovirüsler bu garip özelliklerini "reverse transcriptase" denen enzimlerine borçludurlar. Hücreye giren RNA retrovirüs, sitoplazmada DNA'ya dönüşür, bu DNA ise hücre çekirdek DNA'sı ile bütünleşir ve hücreyi viral RNA yapmaya zorlar. Hayvanlarda kanser yapan böyle 16 virüs bilinmektedir. Şimdi ışın garip yanı şudur: sirke sineğinden insana kadar pek çok türün normal hücrelerinde bulunan bazı genlerin yapısı, Retrovirüsler bu virüslere çok benzemektedir. Daha açıkça söylersek, insan hücre çekirdeği DNA'sında kanser yapıcı 16 çeşit retrovirüs oturmaktadır. Bu nasıl olabilir? Kanser virüsleri ile hücre içi kanser genlerinin aynı yapıya sahip oluşu şöyle açıklanmaktadır: kanser virüsleri bir zamanlar bu tür hücrelerin içinde yaşamış ve yapılarını hücrelerin genlerinden almıştır (R.E. Caress ve ark. Cell 24: 155, 1981). Kuşlarda sarkom yapan Rous virüsü, hücrede özel bir enzim, yapımına yol açar: **protein kinase**. Bu enzim hücredeki çeşitli tirozin aminoasitlerine fosfor bağlatır. Bu çok yönlü etkilerin sonucu hücre kanserleşir. 1983'de ABD'den Doolittle ve İngiltere'den Waterfield şu önemli keşfi yaptı: İnsan hücre çekirdeklerinin DNA'sında, yapısı maymun sarkom virüsünün aynı olan bir gen bulunmaktadır. Bu genin hücrede sentez ettirdiği protein ise görü-

nüste çok masum bir maddedir: PDGF (platelet derived growth factor = **trombosit kaynaklı büyüme faktörü**). Bu faktör pıhtı hücrelerinden çıkar ve mitozları arttırarak yara iyileşmesini hızlandırır, ayrıca Rous sarkom virüsü protein kinaz'ı gibi çeşitli proteinlerin tirozinlerini fosforlar. Bu fosforlanmış proteinlerin bir kısmı hücreyi ölümsüz hale getirmekte, yani kanserleştirmektedir. Evet, kanser hücresi ölümsüzdür, örneğin lenfosit hücre kültürlerindeki lenfositler bir süre sonra ölür, Epstein-Barr virüsü ile enfekte olarak kanserleşmiş lenfositler ise ölümsüzleşir: bunlar sonsuz kere bölünerek çoğalabilirler. Çünkü normal bir hücre diğer hücrelere değince bölünmesini durdurur (**kontakt inhibisyon clayı**). Kanser hücresi ise hücre zarındaki değişmeler sonucu bu özelliğini yitirmiştir. Ölümsüzleşen tek tip hücre, ölümlü diğer hücreleri istila ettiği için ölüm getirir.

## KROMOZOMLAR VE KANSER

Kan kanserine (lösemi) yakalanmış insanların akyuvarlarında kromozom anormallikleri olabileceği 1960'da anlaşıldı; Kronik miyeloid lösemili insanların kemikliliği hücrelerinde, 22 kromozomun uzun kolları kopmuş durumdaydı. Bu kromozoma, bulunduğu kentin adı verildi: **Philadelphia kromozomu**. Hastaların çoğunda, 22 kromozomun kopan uzun kolları 9. kromozoma yapışmıştı (**translokasyon olayı**). Daha sonra, bazı lenf bezi kanserlerinde (**Burkitt lenfomu**) kromozom değişmeleri görüldü; 8. kromozomun bir bölümü kopup, 2., 14. veya 22. kromozoma eklenmişti. Bu tip lenf bezi kanserleri, **Epstein-Barr virüsü** denen bir mikroptan ileri gelmektedir. Burkitt lenfomu, dünyanın neresinde görülürse görülsün, bu 3 tip kromozom değişikliğinden biri mutlaka mevcuttur. Acaba bu gibi kromozom kopup yapışmaları (translokasyon), kanserin nedeni mi, sonucu mudur? 1979'da çok önemli bir buluş yapıldı: Hayvanlarda kansere yol açan virüsler (**retrovirüsler**), tüm normal hayvan ve insan hücrelerinde DNA ile bütünleşmiş olarak bulunuyordu. Bir diğer deyişle, her normal hücrede kanser yapıcı (onkojen) genler vardı, bunlara "cellular oncogen" kısaltması olarak **c-onc** dendi (Kanser virüslerine ise **v-onc** denmektedir). Bu genler görünüşte embriyon gelişimi, hücre çoğalması ve yara iyileşmesi gibi "masum" işler yapıyordu. Ancak hücre kanserleşince, c-onc. genleri son derece aktif hale



hal alıyordu; bir "lenfon" doğmuştu. 1982-83'de Amerikalı araştırmacılar P. Leder ve C. Croce, 8. kromozomun uzun kolu üzerinde gerçekten C-myc denen bir kanser geni bulunduğunu gösterdiler. Bu gen, kuş lösemisi yapan V-myc virüsüne karşılıktı. Burkitt kanserinde translokasyon yapan kromozom, bu gen hizasından kırılıyordu. Daha sonra P. Leder, 14. kromozomun da bir anahtar bölgeden kırıldığını gösterdi. Demek ki, 2, 14 ve 22. kromozomların daha çok kırılmalarının nedeni, antikör genleri (anahtar bölgeler) taşımaları idi. Fare B lenfosit kanserlerinde de benzer olay görüldü: 12. kromozom üzerindeki antikör genleri kırılarak, 15. kromozom üzerindeki kanser genlerine yapıştıyordu. Böylece translokasyonun Burkitt dışı kanserlerde de oluşabileceği anlaşılmış oldu.

## AĞAÇLAR ARASINDA İLETİŞİM

Ağaçlar arasında bir çeşit iletişim olduğu New Hampshireli araştırmacılar J.T. Baldwin ve J.C. Schultz tarafından gösterildi (Science, 221: 277, 1983). Deneyciler bir meşe, kavak veya karaağacın bir bölümü yapraklarını kopardıklarında, tenen, özsu vb. sentezlerin arttığını gördüler. Bu sentezlerin bir bölümü bitki yiyici (fitofaj) böceklerden korunmaya yönelikti. Yaralı ağacın çevresindeki aynı tür ağaçlarda da, yaralanmadıkları halde, bu tip sentezlerin arttığı görüldü. Yaralı ağaçlar sağlam ağaçlara alarm vermiş, "önlemlerinizi alın" demişti. Ağaçlar arasında bu tip iletişimi sağlayan maddenin etilen olduğu sanılmaktadır.

**Burkitt tipi lenf bezi kanserinde kromozom kırılması ve translokasyon olayı:** 8. ve 14. kromozomlar, noktali çizgi hizasında kırılıyor. 8 üzerindeki koyu bant kanser geni, 14 üzerindeki noktali bant antikör genidir. 8'den kopan parça 14'e, 14'den kopan parça 8'e yapışıyor (translokasyon). Böylece 14. kromozom üzerinde, kanser geni ile antikör geni yan yana geliyor: Bu olay, normal lenfositin kanserleşmesine neden olmaktadır.

gelmekte idi. C-onc. genlerinin aşırı çalışmaya başlamasından az önce, hücre, bilinmeyen bir mekanizma ile ölümsüzleşiyordu (Kanser, ölümsüzcü ise de kanser hücreleri hücre kültürlerinde sonsuz çoğalma eğilimindedir, yani ölümsüzdür). 1979'daki bir diğer buluş, kanser olayına yepyeni bir ışık getirdi: B lenfositlerinde **immünglobülin (antikör) sentezinden sorumlu genler**, yalnızca 2., 14. ve 22. kromozomlar üzerinde bulunuyordu; bu kromozomlar ise Burkitt kanserlerinde kopup, yapışan kromozomların ta kendisi idi!

Molekül biyolojisinin bir diğer başarısı şu oldu: Antikör genleri, DNA zinciri üzerinde ilk önce dağınık olarak bulunuyor, B lenfositli olgunlaştıkça, bu genler bir araya toplanıyordu (**rekombinasyon olayı**). Demek ki, DNA üzerinde böyle derin değişimlere uğramış bölgeler vardı: bunlara "**anahtar**" bölgeler (switch) denildi. 1981'de İsveç'deki ünlü Karolinska Enstitüsü'nden George Klein şu varsayımı getirdi: "Sessiz" bir kanser geni, kromozomdan koştuktan sonra bir başka kromozomun anahtar bölgesine yapışınca aktif

## DÜZELTME

Geçen sayımızdaki "Bilim Damiaları" köşesinde yer alan "Tansiyon Yüksekliğinin İlaçsız Tedavisi" başlıklı yazının 47. sayfa, 1. sütun, 14. ve 19. satırlarında yanlışlık yapılmıştır. Doğrusu şöyledir: "başı döner ve birkaç saniye ile birkaç dakika arasında, hasta baygın kalabilir. Deneyimli bir operatör, boyundaki carotid sinüs'ü bölgesini oğuşturarak bir köpeği rahatça uyutabilir."

Düzeltilir, özür dileriz.