

AIDS Tehlikesi Büyüdükçe Retrovirüslerin Önemi Giderek Artıyor

KANSER VE AIDS AKRABA MI?

- Yapılan son çalışmalar, AIDS'e neden olan virüsün, insanlarda kan kanserine yol açan HTLV-I ve HTLV-II retrovirüslerinin akrabası olduğunu ortaya çıkardı. Her üç virüs de aynı biçimde yayılıyor, aynı yollarla çoğalıyor, ancak kanser virüsleri aşırı hücre çoğalmalarına neden olurken, AIDS virüsü hücre yıkımlarına yol açıyor.

Prof.Dr.Sabahattin ÖGÜN
Aysun U MAY

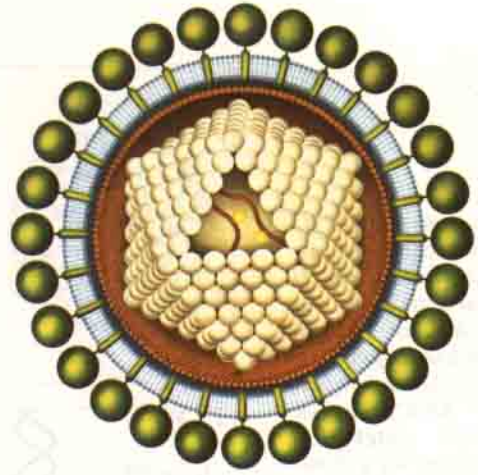
İnsanların kanser olmasına bir virüs neden olabilir mi? Bu soru, bundan on yıl kadar önce güvenle "Hayır, kanserin kesin nedeni bilinmemekle birlikte virütik bir hastalık olmadığını sanıyoruz. Şimdiye kadar yapılan incelemelerde hiçbir virüse rastlanmadı." diye yanıtlanabiliyordu. Her ne kadar 1960'lı yıllardan beri "retrovirüs" diye adlandırılan bazı virüslerin hayvanlarda kan kanserine (lösemi) neden olduğu, özellikle kanın T-hücrelerinde tümörler oluşturduğu biliniyorsa da, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu virüslere hiç rastlanmamıştır.

Amerikan Kanser Enstitüsü Başkanı Robert C.Gallo ve ekibi, hayvanlarda kanser yapan virüslerin insanlarda bulunmayacağına hiç mi hiç inanmadılar. Ancak aşılması gereken dağ gibi sorunlar konunun aydınlatılmasını engelliyordu. Tüm engellere karşı girişilen uzun ve sabırlı bir mücadele sonucunda, insanlarda bir tür kan kanseri yapan ve daha sonraları bulunacak olan AIDS virüsü ile yakın akrabalık gösteren ilk retrovirüsü bilim dünyasına armağan ettiler. Ardından, 1982 yılında, yine bir tür kan kanseri yapan ikinci retrovirüs de bulundu.

Şimdilik yalnızca kan kanserinin, o da yalnız iki türüne neden olan retrovirüsler bulundu. Üstelik bu kanserler, sınırlı bir alanda ve oldukça ağır seyreden hastalıklar olarak görülüyor. Ancak yine de bunun bir başlangıç olduğunu unutmamak gerek.

RETROVİRÜS NEDİR?

Moleküler biyoloji dalında temel yasa olarak kabul edilen ve yakın zamana kadar tüm canlı hücreler için geçerli olduğu sanılan bir kural vardır. Bu kurala göre, tüm genetik bilgiler, hücrenin DNA'sında (dezoksiribonükleik asitler) bulunur, bu bilgileri iletmek için RNA'lar (ribonükleik asitler) oluşur, RNA'lar bunları ribozomlara taşır ve ribozomlarda proteine dönüştürülen bu bilgilerle, canlılık için gerekli bileşiklerin yapılması sağlanmış olur (Bu kural bilim dilinde moleküler biyolojinin SENTRAL DOGMASI olarak adlandırılır).

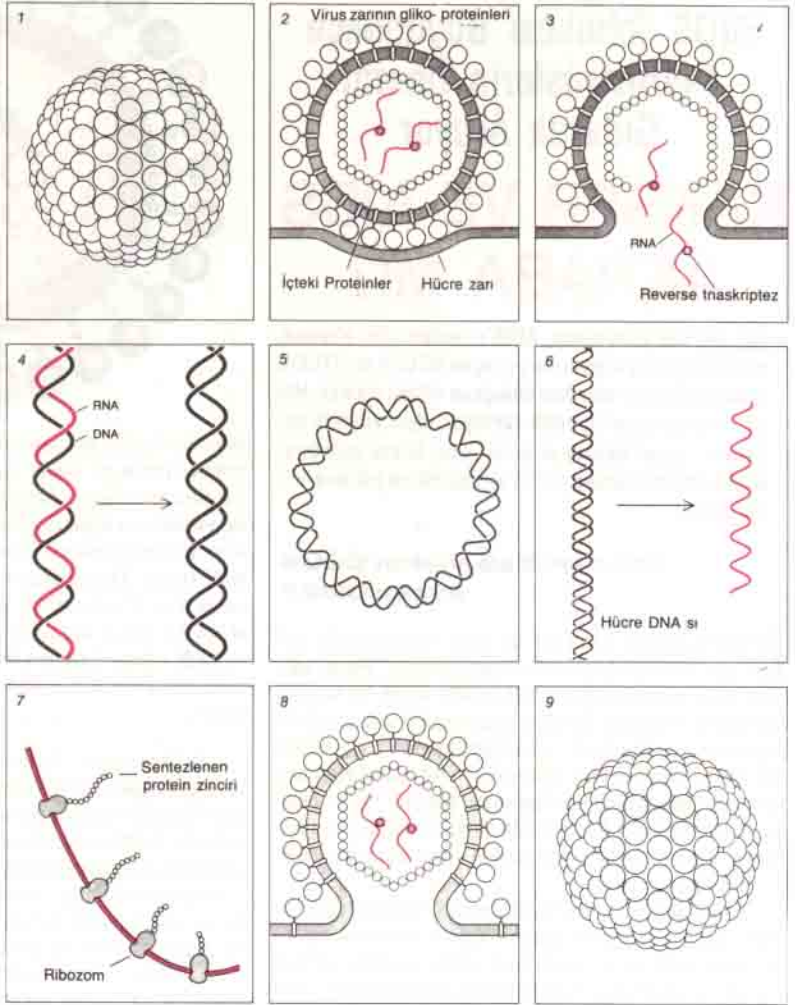


İnsanlarda kan kanserine neden olan HTLV-I virüsü, milimetrenin on binde biri kadar küçük ve çok sade bir yapıya sahiptir. Kesit şekilden de görülebileceği gibi, virüsün en dışında çift katlı yağ molekülleri ve bunların arasına yerleşmiş protein molekülleri yer almaktadır (yeşil). Daha içerde hücre içi proteinleri (açık kahve ve bej) ve 2 adet RNA molekülü (kırmızı) bulunur. RNA'lar virüse ait genetik bilgileri taşırlar. RNA'larla bağlı olarak bulunan birçok reverse transkriptaz enzimi (sarı) virüsün konukçu hücrede çoğalmasını sağlarlar.

Bu temel yasa, "retrovirüsler" (bilinenlerin aksine olarak olayları geliştiren virüs anlamında) olarak adlandırılan bazı virüslerin bulunmasıyla sanki tersine çevrildi. Çünkü retrovirüslerde genetik materyal olarak yalnızca RNA'lar vardı. Bir retrovirüs, bünyesinde taşıdığı ve geriye doğru anlamına gelen "reverse transkriptaz" enzimi yardımıyla, bulunduğu hücredeki nükleik asitleri kullanarak RNA'dan bir kalıp, bir şablon olarak yararlanır ve gerçek bilgi taşıyıcı olan DNA'yı elde eder. Bu DNA'lar, bulunduğu hücrenin kromozomlarının yapısına girince, hücre, canlılık için gerekli bileşikler üretme işlemi sırasında bu virüsleri de üretir. Böylece hücrenin gen yapısına giren virüs de sürekli olarak çoğalacaktır. Bu durum ise enfeksiyonun ortaya çıkması, yani hastalığın başlaması demektir.

Özellikle, vücudun savunma sistemlerinin düzenlenmesinde çok etkin görevleri olan T-hücrelerinde yerleşen retrovirüslerin birçok karmaşık olaylar sonucunda bir lösemi türüne neden olması, bu virüse HTLV adının verilmesine neden olmuştur. Buradaki H human yani insan, T kanın T hücreleri, L lösemi ve V virüs sözcüklerinin başharfleridir. Günümüzde artık en ince ayrıntılarına kadar gün ışığına çıkarılan bu virüsün başka akrabaları da vardır. 1982 yılında bulunan, bir başka tür lösemiye neden olan virüse HTLV-II adı verince, bulunan ilk virüs HTLV-I olarak adlandırılmıştır. Asıl ilginç olan, 1983-84 yıllarında bulunan AIDS virüsünün bu retrovirüslere akraba olmasıdır. HTLV-III olarak adlandırılan AIDS virüsü, HTLV-I ve HTLV-II'nin tersine olarak hücre çoğalmasına değil, hücre ölümlerine neden olmaktadır. Bağışıklık sistemini zayıflatıp etkisiz duruma getiren bu virüs, bildiği gibi hızla yayılmakta, buna karşın HTLV-I ve HTLV-II'nin çok daha yavaş seyrettiği bilinmektedir.

Bir virüs partikeli (1) konukçu bir hücre zarı ile temas edince (2) onu eritir ve içerdiği molekülleri o hücrenin içine boşaltır (3). Transkriptaz enzimi ile RNA'ya uygun DNA molekülleri oluşturur (4). Çift kolonlu DNA'lar çekirdekte halka şekline dönüşür (5) ve herhangi bir kromozomun yapısına girer (6). Buna provirüs denir. Uygun zaman ve koşullarda bu provirüsler aktifleşir, ribozomlarda tercüme edilir (7), virüs proteinleri sentezlenir (8). Böylece yeni virüs partikelleri oluşur. Bunlara "virion" denir.



Güncelliğini de göz önüne alarak AIDS'i yapan HTLV-III virüsünü bir başka yazımızda ayrıntılı olarak inceleyeceğimizi belirtelim ve lösemiye neden olan retrovirüslerin ilk kez nasıl ortaya çıkarıldıklarına dönelim.

RETROVİRÜSLERİN BULUNUŞU

İlk retrovirüs 1910 yılında, Peyton Rous tarafından bulundu. O zamanlar bu buluş pek de ciddiye alınmadı ve 1950'li yıllara dek, sanki kış uykusuna daldı. Günün teknik olanakları daha fazlasına izin vermediğinden, Rous da bulduğu virüsün fonksiyonlarını tam olarak tanımak olanağı bulamamıştı. Oysa bugün "Rous-Sarkom-Virüsü" olarak adlandırılan bu virüsün, kanatlılarda kas, kemik ve dolaşım sisteminde tümörler oluşturan bir kanser olduğunu biliyoruz.

1950'li yıllarda yeniden aynı konu ile ilgilenmeye başlayan Ludwik Gross'un da içinde olduğu birçok araştırmacı, laboratuvar koşullarında sıçanlarda, kanatlılarda ve bazı diğer hayvan türlerinde kanser etkili olan yeni yeni retrovirüsler ortaya çıkardılar. Ama laboratuvar koşullarında yaratılan bu örneklere gerçek yaşamda rastlanmıyordu. Hele hele insanlar için geçerli olabileceğine kimseler inanmıyordu.

1960'lı yılların başında W. Jarrett, kedilerde kan kanserine neden olan ve hastalığı akraba olmayan diğer kedilere bulaştıran Kedi-Lösemi-Virüsü'nü (FeLV-feline leukemia virüsü) buldu. Bu virüs, kan hücrelerinde kanser tümörleri oluşturmakta, yeterince gelişmemiş hücre sayısını artırıp bağışıklık sistemini zayıflatma ve hepsinden önemlisi ev ortamında, yani laboratuvar koşulları dışında görülmekte idi. Araştırmacılar laboratuvar duvarlarından dışarı çıkabilmeyi başarmışlar, ancak yine de henüz insanlara kadar ilerleyememişlerdi.

EKSOJEN Mİ, ENDOJEN Mİ?

Bu dönemde tartışmalar, retrovirüsün eksojen ya da endojen olduğunda yoğunlaşmaya başladı. Endojen virüslerin gerekli bilgileri DNA formunda, ev sahibi hücrenin kromozomları içinde gömülmüştür. Bunlar geçmişteki bir enfeksiyondan arta kalan DNA kalıntılarıdır. Uygun ortam ve koşullarda bu gibi endojen DNA parçaları yeniden virüs partikelleri oluşturur ve hastalık ortaya çıkar. Genellikle bu gibi endojen DNA parçacıkları, Mendel yasalarına göre sperma ve yumurta hücreleri ile dölden döle geçerler. Eksojen virüsler ise vücuda dışardan giren ve enfeksiyona neden olan virüslerdir.

R.J. Huebner ve G.Todaro adındaki iki araştırmacı, 1969 yılında ortaya attıkları hipotezde, her türlü kanserin kromozomlarda sessiz sedasız duran bu endojen DNA'ların harekete geçmesiyle ortaya çıktığını ileri sürdüler. Hatta daha da ileri giderek, bu kalınlara "kanserejenleri" (Carcinogenler) adını verdiler. Ancak yine de eksojen-endojen tartışması bitmedi. Tersine, doğal olarak ortaya çıkan hastalıkların hemen hepsinden eksojen retrovirüslerinin sorumlu olduğu görüşü giderek ağırlık kazandı.

Enfeksiyona neden olan retrovirüslerin eksojen olduğunu düşünen araştırmacıların bir türlü çözemedikleri düğüm, virüs genomunun nasıl olup da ev sahibi hücrenin içinde üreyebildiği, tümör oluşumuna neden olduğu idi. H.M. Temin adında bir biyokimyacı eksojen retrovirüslerin yaşam süreçleri içinde bir "provirüs" devri bulunduğunu, bunun da DNA-ara dönemi olduğunu öne sürdü. Bu görüş 1970 yılında retrovirüslerin yapısındaki reverse transkriptaz enziminin bulunması ile kanıtlandı ve durum tam anlamıyla aydınlanırken o güne kadar ulaşılan tüm sonuçlar da yerli yerine oturdu.

REVERSE TRANSKRİPTAZ ENZİMİ

Retrovirüsün gerçek önemi, reverse transkriptaz enziminin bulunması ve bu virüsün hücrenin genleri ile ilişkile-

rindeki düğümün çözülmesi ile anlaşılmuştur. Genç moleküller biyoloji, daha doğrusu tıp alanında büyük bir olay yaratan bu buluş, canlılık olaylarının nasıl geliştiğine ilişkin temel kuralın da her zaman geçerli olmadığını ortaya koydu.

Bir retrovirüsün bünyesinde genellikle yapı olarak yalnızca iki RNA vardır. Virüsün tüm gerekli bilgilerini taşıyan bu RNA'lar, transkriptaz enziminin etkisiyle, içinde buldukları hücrenin nükleositlerini (bir mol dezoksiriboz, adenin, guanin, cytosin, thymin bazlarından biri ve 3 mol fosfat bulunan bileşikler) kullanarak tercümesi oldukları DNA'ları sentezler ve bu DNA hücrenin kromozomlarına yerleştiğinde hücrenin genetik yapısına katılmış olur. Virüse ait tüm genetik bilgileri taşıyan bu proviral DNA, bir yandan hücrenin kendi canlılık olaylarını gerçekleştirmek için çalışırken oluşturduğu yeni RNA'lardan yeni yeni retrovirüsler üretir, bir yandan da yakınındaki ve uzağındaki diğer genlerle etkileşip tümör oluşturur.

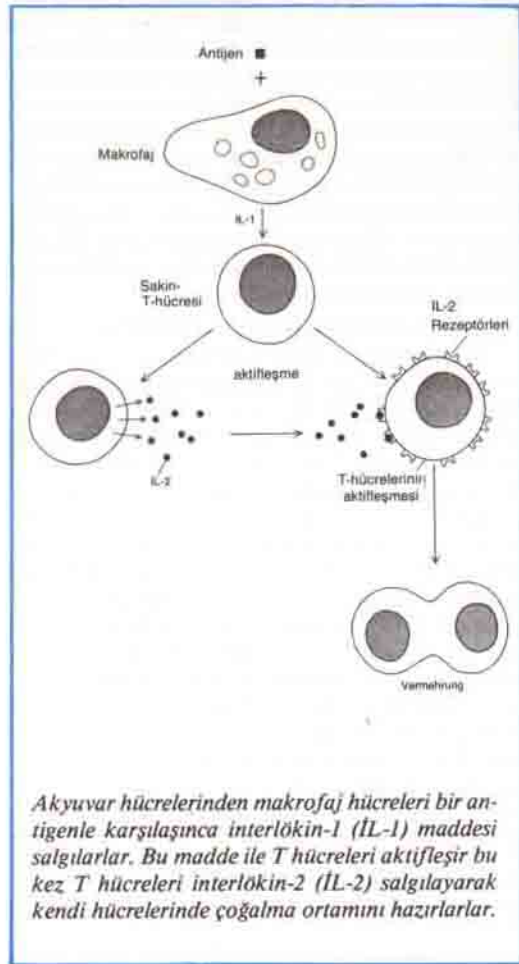
Lösemili hayvanların (kedi, tavuk, siçan vb.) kan hücrelerinde hızla çoğalan ve tümör oluşturan bu virüs partikülleri, ultra mikroskoplarla kolayca görülebilmektedir. Ya insan da? Hayır. En hassas mikroskoplarla bile, lösemili insanların kan hücrelerinde kansere yapan virüs bugüne değin görülememiştir.

İNSANLAR RETROVİRÜSTEN ETKİLENMİYOR MU?

Lösemili insan kan hücrelerinde bugüne kadar hiçbir virüs partikülünün görülmemiş olması, birçok araştırmacıda bu retrovirüslerin yalnızca hayvanları etkilediği görüşünün ağırlık kazanması sonucunu doğurdu. Ama bu görüşü paylaşmayan inatçı araştırmacılar, ABD Kanser Araştırma Enstitüsü'nden Robert C.Gallo ve Columbia Üniversitesi'nden Sol Spiegelman ayrı ayrı çalışmalarını sürdürdüler. Virüs madem ki mikroskopta görülüyordu, o halde başka yolla aranmalıydı. Bunun en sağlıklı yolu da lösemili insan kanında reverse transkriptaz enziminin saptanması olurdu. Öyle ya, eğer bu virüs insan hücrelerinde de etkili ise, o hücreler de bu enzimi bulunduracaktı.

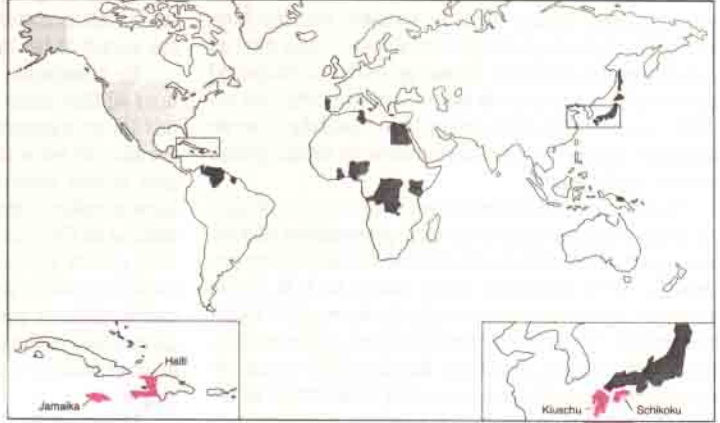
Bunun için tam beş yıl (1970-1975) çalıştılar ve enzimi saptayan yöntemi en duyarlı biçimde geliştirdiler. Sonuçta reverse transkriptaz enzimini bulamadılar ama, bu enzime bağlı olarak sentezlenen "DNA Polimeraz Enzimi"nin varlığını saptadılar. Bu enzim, dolaylı olarak da olsa virüsün varlığını işaret ediyordu. Ama acaba hasta hücreler, virüs olmadan da belli bir aşamadan sonra bu enzimi salgılayabilirler miydi? Bunu öğrenmeden sonuçtan emin olamazlardı.

Çalışmaların sürdürülmesi için kanserli hücrelerin laboratuvarlarda çoğaltılması ve belli bir süre sonunda bu enzimin salgılanıp salgılanmadığının belirlenmesi gerekiyordu. Bu kez de önlerinde başka engeller vardı. Kan hücreleri kolay kolay kültüre alınamıyordu. İlk önce bu işi başarabilecek kapasitede laboratuvarlar kuruldu. 1960'lı yıllarda, bir bitkiden elde edilen bir proteinin kanın kültüre edilebilmesini sağladığı bulunmuştu. Büyüme faktörü de denen bu PHA proteinini (Fitohemagglitinini) ile, akyuvarların T-hücrelerinin birkaç bölünmeyle çoğaltılması başlandı. PHA tarafından uyandırılan T-hücrelerinin aktif duruma geçmesiyle bir başka madde, Interlökin-2 (IL-2) maddesi ürettiyordu. Bu madde salgılandığında ise T-hücreleri çoğalmaya başlıyordu.



Akyuvar hücrelerinden makrofaq hücreleri bir antijenle karşılaşınca interlökin-1 (IL-1) maddesi salgırlar. Bu madde ile T hücreleri aktifleşir bu kez T hücreleri interlökin-2 (IL-2) salgılayarak kendi hücrelerinde çoğalma ortamını hazırlarlar.

Karaip Adaları ve Güneybatı Japon Adaları (renkli) HTLV-I virüsünün yaygın olduğu bölgelerdir. Virüsün yaygın olduğu bir diğer bölgenin de Yeni Gine Adaları olduğu zannedilmektedir. Koyu gri renkte gösterilen Orta Afrika, Güney Afrika, Japonya ve Portekiz ülkelerinde bu virüs orta düzeyde yaygındır. Buna rağmen dünyanın geniş bir alanında (beyaz) bu virüse rastlanmaz. Afrika'da yaşayan çeşitli maymun türlerinde bu virüsün akrabalarına rastlanmış olması buradan diğer bölgelere yayılmış olabileceğini göstermektedir. Yayılmada esir ticareti büyük bir rol oynamış olabilir.



Sabırla, yıllarca sürdürülen çabalar sonucunda, 1978-1979 yıllarında lösemili bir hastadan alınan kandan kültürle çoğaltılan hücrelerde ilk insan retrovirüsü olan HTLV-I bulundu. Karakterize edildiğinde bu virüsün yalnızca insanlara özgü olduğu ve hayvanlarda bulunanlarla uzaktan yakından hiçbir ilişkisi bulunmadığı anlaşıldı. Bu sonuç 1981 yılında yayınlandı. Ancak yine de aydınlanmayan noktalar vardı. Örneğin "Bu virüs hangi kansere neden oluyor?" sorusu açıkça yanıtlanamıyordu. Kanında HTLV-I bulunan hastalar T-4 hücreleri kanseri idiler ve bu hastalığa "Sezary-T hücreleri lösemisi" adı veriliyordu. Ama virüs başlangıçta kanından örnek alınan bu hastaların tümünde bulunmamıştı. Dahası, HTLV-I verildiğinde pozitif reaksiyon gösteren hastaların tümü de aynı belirtileri vermiyordu.

1977-78 yıllarında Japonya'da görülen bir lösemi türünün belirtilerinin kendi bulduğu virüsün belirtilerine benzediğini fark eden Gallo, hemen Japonya'ya gidip bu hastalığın tanımını yapan Kiyoshi Takatsuki'yi buldu. Gerçekten de, Takatsuki'nin hastalarında kendi virüsüne çok yakın bir virüs saptadı. Daha sonra baz dizilişleri belirlenen bu virüslerin benzerliği kesinlik kazandı. Bu hastalık Japonya'nın güney batısındaki iki adada yoğun olarak görülüyordu. Hatta daha sonra, Amerika'da da, Japon kökenli bir hastada ortaya çıktı. Amerika'da karşılaşılan diğer hastalar ise zenciydiler ve ya Karaiplerden ya da Güney Amerika'dan gelmişlerdi.

HTLV-I'İN VATANI NERESİ?

HTLV-I virüsünün vatani neresiydi? 16. yüzyılda Portekizli tüccarların Japonya'nın güneybatısındaki adalara deniz yoluyla Afrikalı esir ve maymun götürdüğü biliniyordu. Acaba bu virüsün vatani Afrika olabilir miydi? Afrika'daki yeşil yüzlü maymunlar, şempanzeler ve insana en yakın maymun türlerinde de HTLV-I virüsüne benzer virüslerin bulunması, bu virüsün vatanının Afrika olduğu görüşünü güçlendirdi, ama yine de kesinlik kazandırmadı. Sağlanan büyük bir maddi destekle dünyanın her yerinde tespitler yapan Gallo ve ekibi, HTLV-I'in dünya üzerinde bulunduğu yerlerin bir haritasını çıkardılar.

Virüsün bulunduğu bölgelerin sınırlı olması ve aynı yol-

larla bulaşmasına karşın AIDS virüsü gibi hızla yayılmaması, bugün için HTLV-I'in önemini bir ölçüde azaltıyor. Ancak yine de, virüsün oluşturduğu DNA'ların hücre kromozomlarının neresine yerleşeceğinin belli olmaması, daha doğrusu yerleştiği yerlerin hastadan hastaya değişiklik göstermesi ve buna bağlı olarak da etkilerinin farklı olması, daha alınması gereken çok yol olduğunun bir kanıtı. Virüsün bulunduğu çevre koşullarından etkilenmemesi de dünyanın her yerine yayılabileceğinin işaretçisi. Üstelik, virüsü alan yetişkinlerde hastalık birkaç yıl içinde ortaya çıkarken, çocuklarda bu sürenin 40 yıla kadar uzaması, potansiyel bir tehlikenin çanlarını çalıyor. Daha önemlisi ise virüsün akyuvarların T-hücreleri lösemisine neden olmanın başka hastalıklara da yol açması. Nörolojik hastalıklarda da ortaya çıkan virüs, güçlü direncinin azalması gibi başka tehlikeleri de içeriyor.

GELECEK GÜNLER NELER GETİRECEK?

Moleküler biyoloji, çok genç bir bilim dalı. Yoğun araştırmalar, her geçen gün yeni yeni bilgilerin ortaya çıkmasına neden oluyor. Her yeni bilgi bugüne kadar bilmediğimiz ya da eksik bildiğimiz birçok konuya ışık tutuyor, karanlık kalan noktaları aydınlatıyor. Bu arada kural olarak kabul edilen kimi varsayımlar da sarsılıp yok oluyor.

Günümüzde HTLV grubundaki virüslerle ilgili araştırmalar ve çalışmalar bütün yoğunluğuyla sürüyor. Dünyayı bir anda sarsan ve gündemlerin ilk maddesine tırmanan AIDS konusunu bir başka yazımızda inceleyeceğimizi yinelerken, bu virüsler arasındaki akrabalığa bir kez daha dikkatini çekmek istiyoruz. AIDS'e neden olduğu bilinen HTLV-III virüsü ile HTLV-I ve HTLV-II virüslerinin neden farklı etkiler yaptıkları, birbirine akraba olan bu virüslerden ilk ikisi lösemi ve tümörlere neden olurken HTLV-III'ün, neden hücre ölümlerine yol açtığı henüz büyük bir sır. Bu sır ortadan nasıl kalkar? Konunun aydınlanması hangi yeni soruları doğurur? Bu soruların yanıtları hep gelecek günlerde saklı. □

Spektrum der Wissenschaft dergisinden yararlanarak hazırlanan bu yazımızı, gelecek sayıda AIDS virüsü ile ilgili bir yazımız izleyecektir.