



## Kanserle Savaş İçin RNA Aracı

ABD'de Purdue Üniversitesi'nden bilimciler, insanların kalıtım malzemelerinden küçük parçacıklar kullanarak kanser ilaçlarını doğrudan hastalıklı hücrelere taşıyacak araçlar geliştirdiler. Bu başarının kronik hastalıklar için yepyeni tedavilere yol açması bekleniyor.

Çok küçük ribonükleik asit (RNA) parçalarından yapılabilecek bu araçlar yaklaşık 25-40 nanometre boyutlarında olduklarından, hücre zarından içeri girebilmek için son derece uygun yapıdadılar.

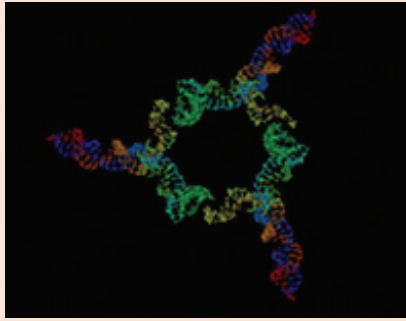
Araştırmacılara başkanlık eden moleküler viroloji profesörü Peixuan Guo, RNA'nın kanser tedavisi için büyük potansiyel taşıdığını, çünkü aynı anda farklı işlevler görecektediği aracının hücre içine sokulabildiğini vurguluyor.

Daha önceki çalışmalarında, phi29 adlı bakteriyel öldürücü virüsün RNA'sındaki taklit eden RNA parçacıkları kullanarak bir moleküler "motor" yapan ekip, aradan geçen süre içinde iplikli yapıdaki bu moleküllere, çubuk, üçgen ya da farklı dizgelerden oluşan çeşitli biçimler vermekte ustalaşmış. RNA molekülleri birçok farklı şekle sahip ve ekibin phi29 virüsünden taklit ettiği pRNA adlı türün özelliği, başka türden RNA'lara bağlanabilmesi ve araştırmacıların istedikleri işlevlere göre montajlayabilecekleri, daha uzun karma moleküller oluşturabilmeleri.

"Önceleri bu şekilleri, üzerlerine daha gelişkin nanoaraçların yerleştirilebileceği iskeleler olarak düşünmüştük" diyor Guo. "Ancak, asıl işlevi hücre içinde genetik mesajları taşımak olan RNA'nın, aynı zamanda birçok tedavi edici işlevleri de var. Bizim RNA iskeleleri üzerine farklı türlerden tedavi edici RNA yerleştirerek tek bir yapı ortaya çıkarabilirsek, tıbbın şimdiye kadar başemediği

birçok soruna çözüm getirebileceğimizi fark ettik".

Guo, "Daha sonra, bir kanser hücresiyle karşılaştıklarında belirli bir davranış gösterecek RNA iplikleri aramaya başladık; çünkü bunların her birinin, tedavinin farklı bir adımını gerçekleştirilmesi gerekiyor" diyor. "Kansere karşı etkili bir aracın birçok farklı görevi başarılması lazım: Önce kanserli hücreyi tanıyacak ve içerisine girmenin yolunu bulacak, sonra da onu öldürecek. Ama aracın bize takip edebileceğimiz bir iz bırakmasını ve böylece molekülün izlediği yolu göstermesini de isteriz. Böylece hem kanserin yerini belirleyebilir, hem de tedavinin sonuçlarını izleyebiliriz".



Bu işleri başarmak için ekip hücre içindeki süreçleri etkileyebilecek öteki RNA türlerini araştırmaya başlamış ve yerine getirilmesi istenen görevleri başaracak üç tür belirlemiştir. Bunlardan bir tanesi "küçük, müdahaleci RNA (siRNA) diye adlandırılan ve hücre içinde belli genleri etkisizleştiren bir tür. Ötekinde RNA "aptamer"leri denen ve kanser hücrelerinin yüzey işaretçilerine ve "ribozim"lere bağlanan türler. Bunlar da kanser hücrelerinde ya da virüslerde belli RNA türlerinin yapılarını bozmak üzere tasarlanabiliyorlar.

Guo, "üç tedavi edici RNA ipliğinden her birini bir pRNA'ya bağlayarak üç karma iplik elde ettik, daha sonra da önceki çalışmalarımızda öğrendiğimiz tekniklerle bunları 25-40 nanometre genişliğinde üçgenler haline getirdik. Bu boyut, vücutta kullanılacak herhangi bir nanoparçacık için ideal boyut; ne fazla büyük, ne de fazla küçük" diyor.

Araştırmacıya göre 100 nanometreden daha büyük parçacıklar, koruyucu zardan geçip hücre içine giremiyorlar. Buna karşılık 10 nanometreden küçük parçalar da vücutta kolayca tutuluyor.

Ekibin gerçekleştirdiği parçacıklarsa hücre içine rahatlıkla girerek laboratuvar deneylerinde insan meme kanserlerinin ilerlemesini durdurmuş ve lösemi bulaştırılmış lenfositlerde de olumlu sonuçlar vermişler. "Kanser hücrelerinin bir özelliği, büyümeyi durduramamaları. Tümörler bu yüzden geliyor" diyor Guo. "siRNA girdiğindeyse, hücreye 'durmamayı durdur' komutu veriyor. Bizim nanoparçacıklar da meme kanseri hücre kültüründe görevlerini yerine getirdiler".

Dahası, ekip nanoparçacıkların canlı farelerde kanser gelişimini tümüyle önlediğini de belirlemiştir. Kanser oluşum sürecinin başındaki bir grup fareye nanoparçacıklar aşılandığında kanser ortaya çıkmamış. Mutasyonla etkisiz hale getirilmiş RNA'lar aşılardan başka bir grup faredeyse tümörler oluşmuş. Guo, sonuçların çok umut verici olduğunu vurgulamakla birlikte, bu tedaviyi insanlarda denemeye başlamadan önce birçok bilinmeyen aydınlığa kavuşturulması gerektiği uyarısında bulunuyor. "Her şeyden önce, yöntemin gerçekten de bizim sandığımız kadar güvenli olduğunu kesinliğe kavuşturmak gerekiyor. Bazı RNA'lar kanserli olmayan hücreler için de toksik olabilir; her ne kadar bizim nanoparçacıklar doğrudan istediğimiz yere, kanser hücrelerine gidiyorlarsa da, bunları canlı bir kişiye aşılama öncesi başka hiçbir yere gitmeyeceklerinden emin olmamız lazım." Araştırmacıya göre kesinleştirilmesi gereken bir başka nokta da, RNA'nın kalıcı olması. Bu da, yapılarıyla birlikte işlevlerinin de vücudumuzdaki çeşitli enzimler tarafından bozulmasını önleyecek daha güvenli önlemleri gerekli kılıyor. Grubun küçük icatlarının güvenliğini tam olarak kanıtlanması gerektiğinin altını çizmekle birlikte Guo, çalışmalarının tıbbi nanoteknoloji alanında bir kilometre taşı olduğunu ve ekibin daha güvenli RNA nanoparçacıkları yolunda daha da yeni sonuçlar elde ettiğini belirtiyor.

Purdue Üniversitesi Basın Açıklaması, 14 Eylül 2005

## Mikrop da Lazım



Harvard Üniversitesi araştırmacılarınınca yürütülen bir çalışma, sanayileşmiş ülkelerde artan astım gibi alerjik hastalıkların, halkın zararsız mikroplarla bile tanışmamasından kaynaklandığını ortaya koydu. "Hijyen hipotezi"ni destekleyen çalışmada, tümüyle mikropsuz bir ortamda yetiştirilen farelerde birçok bağışıklık sistemi bozukluğu ortaya çıkmış. Bunlar arasında T<sub>H</sub>2 adlı bağışıklık hücrelerinin aşırı miktarda üretilmesi de

var. Bu hücrelerin anormal faaliyetlerinin, alerjik rahatsızlıklarda önemli rol oynadığı biliniyor. Aynı farelere *Bacteroides fragilis* adlı bir bağırsak bakterisi püskürtüldüğünde, bağışıklık sistemlerinin normale döndüğü görülmüş. Araştırmacılar bunu bakteri tarafından üretilen PSA adlı bir şekerin etkinliğine bağlıyorlar.

Nature, 21 Temmuz 2005