

Kanser Tedavisinde

# AŞI Kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre her yıl dünya genelinde 10 milyon insan kansere yakalanıyor. Önümüzdeki 10 yıl içinde bu rakamın 15 milyona çıkacağı tahmin ediliyor. Halen dünya genelinde yaklaşık 25 milyon kanser hastası var.

Tedavi seçeneklerindeki tüm gelişmelere rağmen hâlâ her yıl 7 milyon insan kanser nedeniyle ölüyor. Kanser tedavisinde cerrahi yöntemler, kemoterapi, radyoterapi, gen tedavisi ve kök hücre nakli gibi yöntemlere ek olarak son yıllarda kanser aşıları üzerinde yoğun araştırmalar yapılıyor.

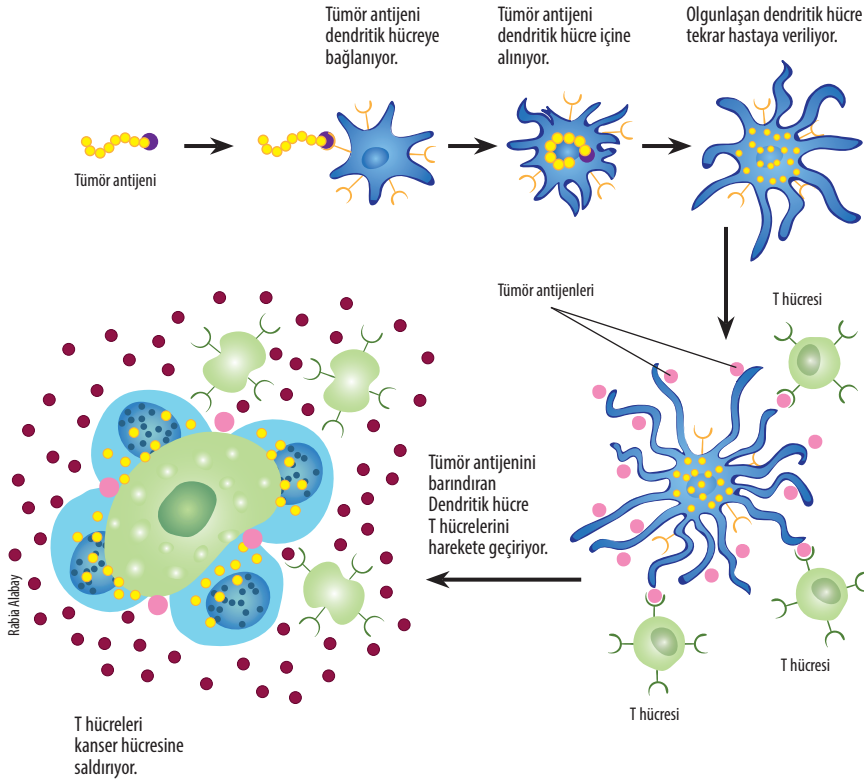
**K**anser, vücuttaki hücrelerin anormal ve kontrolsüz çoğalmasıdır. Normal hücrelerin bölünme ve çoğalması kontrol altındadır ve belirli bir ömürleri vardır. Kanser hücreleri ise sürekli çoğalır ve bir bakıma ölümsüzdür. Bu hücrelerin diğer bir özelliği de köken aldıkları dokulardan çok uzaklara gidip yerleşmeleridir. Metastaz denilen bu durum organların işlevlerini yapmasını engelleyecek düzeye gelir ve tedavi edilemezse hastalık ölümle neticelenir. Kanser temel olarak genlerin hastalığıdır. Hücre bölünmesini ve büyümesini kontrol eden proteinleri kodlayan genlerin yapısındaki ya da kontrolündeki bozukluklar hastalığın kökenini oluşturur. Genetik yapısı bozulan ve kontrolsüz çoğalan hücreler normal koşullarda vücudun bağışıklık sistemi tarafından etkisiz hale getirilir. Ancak bağışıklık sisteminden kaçmayı başaran hücreler zamanla çoğalarak tümör denilen büyük hücre kümelerini oluşturur. Bir hücrenin kanserleşmesine, o hücrenin DNA'sının yapısındaki değişiklik yani mutasyon sebep olur. Bunların bir kısmı kalıtsaldır ve anne babadan çocuklara geçer. Kanserlerin ancak %10'luk bir kısmında bu şekilde bir genetik yatkınlık tespit edilebilir. Kalıtsal unsurlara ek olarak morötesi (UV) ışınlar ve hava kirliliği gibi çevresel şartlar ve karsinojen denilen bazı kimyasal ajanlar da kansere yol açabilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre her yıl dünya genelinde 10 milyon insan kansere yakalanıyor. Önümüzdeki 10 yıl içinde bu rakamın 15 milyona çıkacağı tahmin ediliyor. Yüzden fazla kanser türü olmasına karşın bunların %80'ini on dört kanser türü oluşturur: Prostat, karaciğer, akciğer, meme, mide, kalınbağırsak, cilt, yumurtalık (over), böbrek, beyin, pankreas, testis, idrar kesesi ve kan kanseri. Halen dünya genelinde yaklaşık 25 milyon kanser hastası var. Tedavi seçeneklerindeki tüm gelişmelere rağmen hâlâ her yıl 7 milyon insan kanser nedeniyle ölüyor. Kanser tedavisinde cerrahi yöntemler, kemoterapi, radyoterapi, gen tedavisi ve kök hücre nakli gibi yöntemlere ek olarak son yıllarda kanser aşılı üzerinde yoğun araştırmalar yapıyor.



Aşılar vücudun doğal bağışıklık sistemini harekete geçirerek onu yabancı istilacılara karşı koruyan ilaçlardır. Son yıllarda tümörlere karşı tedavi edici ya da koruyucu çeşitli aşılar geliştiriliyor. Etki alanına göre aşılar "spesifik" ya da "evrensel" olarak ikiye ayrılıyor. Spesifik aşılar belirli bir kanser türü için etkiliyken, evrensel aşılar tüm kanser türleri için etkili oluyor. Kanser aşılarının yapımında tümör proteinleri (antijenleri), tümör hücreleri, saldırgan proteinler (antikorlar), dendritik hücreler, DNA parçaları ve taşıyıcı olarak da bazı virüsler kullanılıyor. Tümör aşısı türleri, hem spesifik hem de evrensel aşı yapımında kullanılan teknikleri özetliyor.

**Kalıtsal unsurlara ek olarak morötesi (UV) ışınlar ve hava kirliliği gibi çevresel şartlar ve karsinojen denilen bazı kimyasal ajanlar da kansere yol açabilir.**



## Tümör Aşısı Türleri

**Antijen Aşılar:** Antijen aşılar, vücudun bağışıklık sistemini harekete geçirmek için tümör proteinleri ya da protein parçacıkları (peptidler) kullanılır. Bunlar normal hücrelerde bulunmayan, sadece tümör hücrelerinde bulunan proteinlerdir. Bu proteinler kanserli bölgeye uygulandığında burada yabancı (antijen) olarak algılanarak antikor denilen saldırgan proteinlerin ve öldürücü T-hücrelerinin oluşumunu tetikler. Öldürücü T-hücreleri, antijen içeren tümör hücrelerine saldırarak onları yok eder. Bu tür aşıların geliştirilmesindeki en önemli sorun tümör proteinleri ya da protein parçalarının büyük bir kısmının vücut tarafından yabancı olarak algılanmamasıdır. Yabancı olarak algılanarak vücudun bağışıklık sistemini harekete geçiren özel tümör proteinlerinin tespit edilmesi ve bunların aşı yapımında kullanılmasyla bu sorunun üstesinden gelineceği düşünülüyor.

**Anti-idiotip Antikor Aşılar:** Antikorlar vücut tarafından yabancı olarak algılanan cisimlere, yani antijenlere saldıran moleküllerdir. Kandaki B hücrelerinin ürettiği bu moleküller vücudun savunmasında hayli önemli yer tutar. Bağışıklık sistemi, antikorları kontrol altında tutmak için onlara karşı da antikor üretir. Anti-idiotip denilen bu antikorlar vücuda verildiğinde yabancı cisim (yani antijen) gibi davranarak bağışıklık sistemini harekete geçirir. Anti-idiotip antikorlar bu özelliklerinden dolayı kanser aşısı yapı-

mında kullanılır. Laboratuvar koşullarında bol miktarda üretilen bu antikorlar kanser hastasına verildiğinde onun bağışıklık sistemini uyararak tümöre karşı savaş başlatır. Anti-idiotip antikorlardan elde edilecek aşıların kanser tedavisinde önemli yeri olacağı düşünülmektedir.

**Hüresel Aşılar:** Ameliyatla çıkarılan tümörlerden elde edilen hücreler aşı yapımında kullanılıyor. Tümör hücreleri laboratuvar koşullarında radyasyona tabi tutularak çoğalma yetenekleri ortadan kaldırılır. Bu hücelere çeşitli kimyasal maddeler katılarak ya da genetik yapıları değiştirilerek vücut tarafından yabancı olarak algılanmaları, yani antijen haline gelmeleri sağlanır. Vücuda verilen bu hücreler bağışıklık sistemini harekete geçirir. Harekete geçen ve güçlenen bağışıklık sistemi, vücuda verilen hücelere benzeyen tüm tümör hücrelerine saldırarak öldürür. Antijen aşılar bir veya birkaç antijene yönelik olmasına karşın, hücre aşıları birçok tümör antijenini üzerinde bulundurur ve bu nedenle kişide daha güçlü bir bağışıklık yanıtına yol açar.

Hücre aşılarının yapımında kullanılan hücrelerin kaynağı kişinin kendi tümörü olabileceği gibi başka bir kişinin tümörü de olabilir. Kişinin kendi tümöründen elde edilen hücrelerle yapılan aşılar otolog aşı denir. Bu tür aşılar kişi bazında üretildiği için teknik açıdan elde edilmesi daha güçtür. Ek olarak, tümör hücreleri sürekli değişime uğradığı için hastalığın başlangıcında üretilen bir otolog aşı daha sonraki evrelerde işe yaramayabilir. Diğer bir zorluk da otolog aşı geliştirmek için ameliyat sırasında yeterli tümör hücrelerinin elde edilememesidir. Tüm bu sebeplerden ötürü hücre aşısının geliştirilmesi için diğer insanların tümörlerinden elde edilen hücreler de kullanılır. Allojenik hücre aşısı olarak adlandırılan bu aşıların fazla miktarda üretilmesi ve bu sayede stoklarda hazır bulundurulması daha kolaydır. Ayrıca allojenik aşılar farklı kişilerden alınan tümör hücrelerini bulundurduğu için daha fazla antijen içerir ve kişide daha güçlü bağışıklık yanıtı oluşturur.

**Dendritik Hücre Aşıları:** Dendritik hücreler bağışıklık sisteminde hayli önemli bir görev üstlenir. Vücuda giren yabancı molekülleri küçük parçalara bölerek bağışıklık sisteminin tanıyacağı hale getirir. Antijen sunucu hücre olarak da adlandırılan Dendritik hücreler, antijeni T-hücrelerine tanıtır ve onların yok edilmesine aracılık eder. Bu özelliklerinden dolayı Dendritik hücreler kanser aşısı yapımında kullanılmaya başlanmıştır. Aşı yapımında sadece kişinin kendi Dendritik hücreleri kullanılabilir. Kişiden alınan hücrelerin laboratuvar koşullarında çoğaltılarak yeni Dendritik hücelere dönüşmesi sağla-

nır. Bu sayede bol miktarda hücre üretilebilir. Ek olarak, tümör hücreleriyle birleştirilen Dendritik hücrelerin yüzeyinde tümör antijenleri oluşması temin edilir. Bu amaçla Dendritik hücrelere tümör proteinleri, tümör DNA'sı ya da protein oluşumunda aracılık eden tümör mRNA'sı yüklenerek hücrenel değişim sağlanır. Değiştirilen Dendritik hücreler kişiye tekrar verildiğinde bağışıklık sistemini derhal harekete geçirir. Kanser aşısı yapımında hayli umut verici olmasına karşın, halen kullanılacak en etkin Dendritik hücre yapısının belirlenememiş olması ve yüksek üretim maliyeti bu aşuların önündeki engellerdir.

**DNA Aşılar:** Vücuda verilen tümör antijenlerinin bağışıklık sistemini uyarmasına dayalı olan antijen aşular zamanla etkinliğini kaybeder. Bunun sebebi, kandaki antijenlerin vücut tarafından saptanıp yok edilmesidir. Bilim insanları son yıllarda yaptıkları çalışmalarda, vücutta daha kalıcı antijen oluşturmanın yöntemini geliştirdi. Bu amaçla, protein yapısındaki tümör antijenlerini kodlayan genetik şifre, yani DNA parçaları kullanılıyor. Kişiye doğrudan ya da başka bir hücre içinde verilen DNA parçaları vücutta belirli tümör proteinlerinin yapımını başlatıyor. Bu sayede vücutta hiç bitmeyen bir antijen kaynağı oluyor ve bağışıklık sisteminin tümöre karşı savaşta sürekli hazır bulunması sağlanıyor. Teknik olarak yapımının kolay ve maliyetinin düşük olması DNA aşularının önemli avantajlarıdır. Ancak kişinin hücrelerindeki DNA'ya entegre olup tümör oluşumunu hızlandırması, DNA aşularının olası riski olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle DNA yerine, tümöre yol açmayan ve sadece protein yapımını sağlayan RNA parçalarının kullanılması bu tür aşulara yeni ufuklar açacaktır.

## Prostat Kanseri Aşısı ve Yeni Ufuklar

İlk kanser aşısı yaygın (metastatik) prostat kanserine karşı geliştirilmiş ve 2010 yılında klinik kullanım onayı almıştır. Hücrenel aşular grubundan olan bu aşı kişinin kendisine ait antijen sunucu hücrelerden (APC) ve tümör antijenlerinden hazırlanır. Prostat kanseri hücrelerinin duvarında prostatik asit fosfataz (PAP) adlı tümör antijeni bulunur. Antijen sunucu hücreler (APC) antijen parçalarını bağışıklık sistemine tanıtır. PAP antijenleri kişiden alınan antijen sunucu hücrelerle birleştirilerek tekrar aynı kişiye verilir. Bağışıklık sistemine bu şekilde sunulan antijenlerle vücutta oluşan bağışık yanıt güçlendirilmiş olur ve tümör hücrelerine karşı güçlü bir saldırı başlar. Prostat kanseri aşısı ileri evre hastalıkta kullanılıyor ve 2 hafta arayla 3 doz uygulanıyor. Yapılan araştırmalar aşının ortalama yaşam süresini 4,1 ay uzattığını gösterdi.

Halen meme, kalın bağırsak (kolon), karaciğer, pankreas ve böbrek tümörlerine karşı aşı geliştirme çalışmaları devam ediyor. Deneysel çalışmalarda hayli başarılı sonuçlar elde edilmiş olsa da klinik kullanımda halen yüksek bir başarı elde edilebilmiş değil. Aşuların ileri evre tümörlerde kullanılıyor olması, tedavi şansını düşüren bir unsur. Hastanın aldığı kemoterapiler de bağışıklık sistemini zayıflattığı için aşuların tedavi başarısını olumsuz yönde etkiliyor. Bazı tümör türleri, aşuların etki etme süresinden daha hızlı büyüyerek ölüme yol açar. Tüm bu unsurlar kanser aşularının tedavi şansını önemli ölçüde düşürüyor. Tümöre karşı kalıcı bir bağışıklık sağlayacak aşuların geliştirilmesi en önemli hedefdir. Bağışıklık sistemini tümöre karşı güçlü bir şekilde uyuracak en uygun hücre ve antijenlerin belirlenmesi ile kanser aşularının klinik etkinliğinde önemli bir gelişme sağlanacaktır.



### Kaynaklar:

- Hanna, M. G., "Cancer vaccines. Are we there yet?", *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, Cilt 8, s. 1161-1165, 2012.
- Jaganti, V., Das S., Sampath, T. S., "A Review on Cancer Vaccines", *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, Cilt 2, s. 86-97, 2011.
- Praveen, K. V., Prasanthi, S., Lakshmi, V. R. S., Sai, S. M. V., "Cancer Vaccines: A Promising Role in Cancer Therapy", *Academic Journal of Cancer Research*, Cilt 3, s. 16-21, 2010.
- Kim, J. W., Bilusic, M., Christopher, J., Heery, C. J., Madan, R. A., "Therapeutic Cancer Vaccines in

- *Prostate Cancer, The Quest for Intermediate Markers of Response*. *Cancers*, Cilt 4, s. 1229-1246, 2012.
- Oviedo-Orta, E., Plotkin, S. A., Ulmer, J. B., Ahmed, S. S., "Therapeutic vaccines and immunotherapies", *Current Challenges and New Frontiers, Expert Review of Vaccines*, Cilt 12, s. 243-244, 2013.