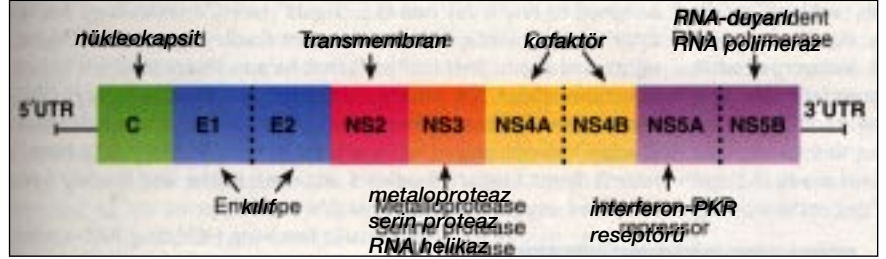


Günümüzde Hepatit C

Günümüzde dünya genelinde yaklaşık 170 milyon insana bulaşmış, karaciğer hastalıklarına yol açan tehlikeli bir virüstür hepatit C. Araştırmacıların ilaç ve aşı geliştirmeye çalıştığı HIV gibi o da kurnaz bir düşman.

Dünyada hepatit C virüsü (HCV) taşıyanların sayısı, AIDS virüsü (HIV) taşıyanların neredeyse dört katı kadar. Tahminlere göre yakın bir gelecekte HCV'nin neden olduğu karaciğer hastalıkları ve kanseri yüzünden ölenlerin sayısı, AIDS'den ölenlerin sayısını aşacak.

Bugün bilimsel anlamda HCV alanında nasıl bir noktaya gelmiştir? Bu alanda yapılan çalışmalarla HIV alanında yapılan çalışmaların seksenli yıllardaki durumu büyük benzerlik gösteriyor. Johns Hopkins Üniversitesi'nde bu iki virüsle çalışan David Thomas, HCV'ye çözüm ararken HIV'den öğrenilecek çok şey olduğunu söylüyor. Tıpkı 1980'lerde AIDS virüsüyle çalışan meslekdaşları gibi, nitekim bugün HCV çalışanlar da bu virüsü hâlâ laboratuvar koşullarında büyütüyorlar. Virüsün bir hücreyi nasıl enfekte ettiği tam olarak bilinmiyor. Aynı zamanda virüsün insana girişinden ne kadar sonra hastalık belirtilerinin ortaya çıkacağı da bilinmiyor. Tıpkı AIDS için uygulanan ilk



HCV genomu. HCV'nin taşıdığı tek bir gen, daha sonra on farklı proteine ayrılacak olan bir poliproteini kodluyor.

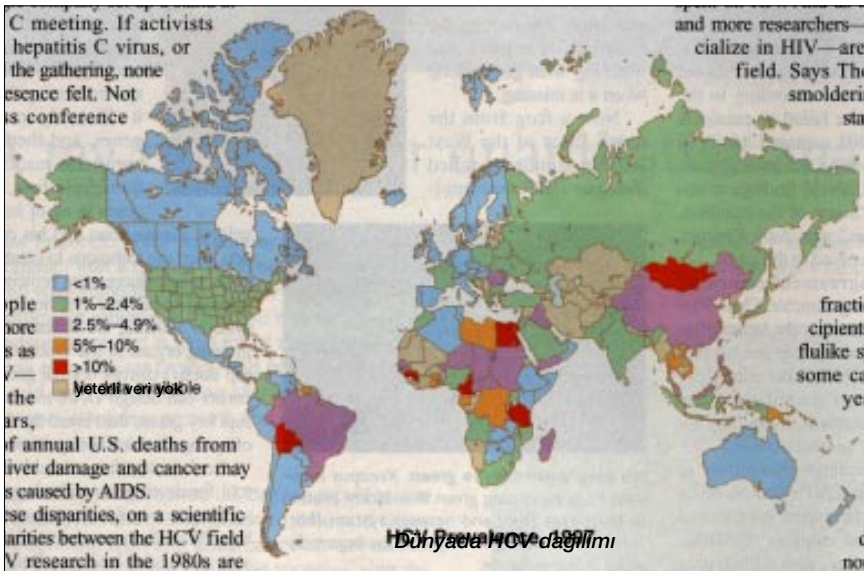
tedaviler gibi şu anda piyasada bulunan HCV ilaçlarının da ciddi yan etkileri var. Bunlar çoğu insanda etkili de olamıyor. Öte yandan kimse neden ilaçların bazı insanlarda işe yararken diğerlerinde yaramadığını bilmiyor. Korunmak için üretilmeye çalışılan aşıların da bir yararı olmuyor; çünkü bu virüs de tıpkı HIV gibi çok hızlı değişiyor.

Bütün bu benzerliklere karşın HCV, elbette ki HIV değil. Hepatit C virüsü kendi genomunu konakçı hücrenin genlerinin içine sokmuyor, yani vücuttan sökülüp atılması kuramsal olarak daha kolay. Ayrıca bazı insanlar, haftalar önce HCV tarafından enfekte edilmelerine karşın, yine de bu virüsü vücutlarından atabiliyorlar. HCV, vücudun savunma sistemini de hedef almıyor ve bozuyor. Süreçlenmeden önce onlarca yıl hiçbir klinik bulguya da rastlanmayabiliyor. Bunlar bir yana,

HIV'nin tersine, HCV cinsel yolla ender olarak bulaşıyor. Araştırmalara göre bulaşması için doğrudan kanlar arası temas gerekiyor. Bütün bu farklılıklara karşın yine de HIV, yeni gelişmekte olan HCV araştırmaları için ışık tutabilir.

Doktorlar kan nakli yapılan hastaların küçük bir bölümünde önce grip belirtilerine, daha ileri yıllarda da karaciğer bozukluklarına rastlanıldığını yıllardan beri biliyorlardı. Bu hastalığı sarılığın iyi bilinen öteki iki türünden ayırmak için onu kabaca "A ve B olmayan hepatit" (non-A non-B hepatitis) olarak adlandırdılar. 1988 yılında bu hastalığın nedeni bulundu. Ertesi yıl bu yeni virüs hakkında bilgiler ve bunun kan da tanınmasını sağlayacak bir test açıklandı. İlginç olan nokta yeni virüsün, yani HCV'nin, ünlü akrabaları hepatit A ve hepatit B ile karaciğeri etkilemeleri dışında pek bir benzerliklerinin olmayışı. HCV, Flaviviridae familyasının bir üyesi. Yalnızca tek ipçikten oluşan bir RNA'sı var ve tek bir gen taşıyor. Bu gen, en az on fonksiyonel proteine dönüşecek bir poliproteini kodluyor.

HCV virüsünün insanı ilk olarak ne zaman ve nerede enfekte ettiği, ya da bu virüsün doğal konakçısı olan başka canlıların bulunup bulunmadığı bilinmiyor. Virüsün yaygın olarak kan nakilleriyle ya da temizlenmeden birden fazla kişide kullanılan kirli şırıngalarla bulaştığı biliniyor. 1990'da virüsü bulmak için tarama testlerinin geliştirilmesinin ardından, HCV'nin kan nakilleriyle yayılması gelişmiş ülkelerde önlendi. Doğrudan kan teması di-

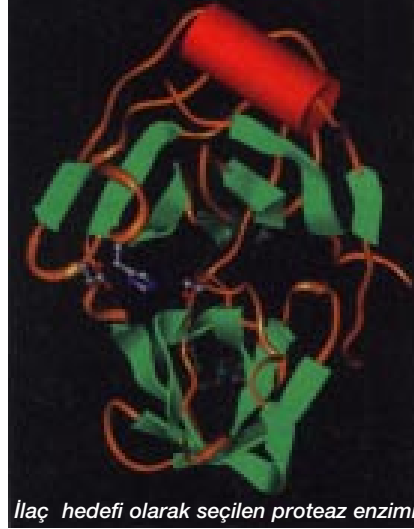


şında, HCV bulaşması zor bir ajan. Anneden bebeğine geçme olasılığı bile oldukça düşük. HCV'li bir anneden doğan çocukların sadece % 6'sı HCV taşıyor.

HCV ile ilgili bir problem de, hastalığın seyrinin sabit bir hikâyesi olmayışı. HCV'nin yol açtığı rahatsızlıklar ve dereceleri insandan insana değişiyor. Kimin iyileşip kimin kötüye gideceği bilinmiyor.

Geçtiğimiz yıllarda edinilen bilgi birikimine göre HCV ile enfekte olmuş insanların % 15-25'inin savunma sistemi, enfeksiyonun ilk aşamalarında virüsü vücuttan atıyor. Geriye kalan % 75-85 ise süregelen enfeksiyon geliştiriyor. HCV, "hepatosit" (hepatocyte) denen karaciğer hücrelerini hedef alıyor. Hepatositler öldükçe dokuda farklılaşmalar oluyor; bu da kanın geçmesini engelliyor. Sonuçta da yaşamsal tehlike yaratan siroz oluşuyor. Bu durum hastaların % 20'sinde görülüyor. Süregelen olarak enfekte olanların diğer % 1-5'lik bölümü "hepatocellular carcinoma" denen karaciğer kanserine yakalanıyor. Öte yandan, uluslararası toplantılarda sunulan pek çok araştırmaya göre, hastaların çoğunluğu enfeksiyondan yirmi yıl sonra bile bu bulguların hiçbirini göstermiyor.

Doktorlar henüz bu virüsü kapmış hastaların iyiye mi yoksa kötüye mi gideceklerini söyleyemiyorlar. Örneğin hastanın kanındaki virüs miktarıyla hastalığın seyri arasında çok az bir ilişki bulunmuş. Bilinen bir şey, alkol kullanımının hastalığı kötü yönde etkileyebileceği. Karaciğerde oluşan bozulmanın belirlenmesi için kullanılan testin de düşük bir tahmin değeri var. Bu kan testinde "alanin aminotransferaz



İlaç hedefi olarak seçilen proteaz enzimi

(ALT)" denen enzim miktarı ölçülüyor. Karaciğer hücreleri öldükleri zaman ALT salgırlar. Yani ALT düzeyi HCV'nin karaciğere ne kadar zarar verdiğini dolaylı olarak gösterebiliyor.

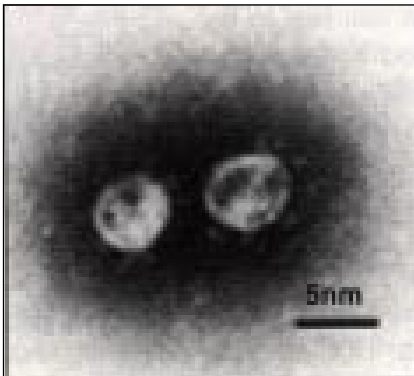
Hepatit C araştırmalarında karşılaşılan en önemli engel, bu virüs için laboratuvar koşullarında kullanılacak bir kültür sisteminin henüz bulunamamış olması. Bu durumda, virüsün yaşam döngüsünü anlamaktan aşı üretimine değin, yapılması gereken bütün kritik çalışmaları yavaşlatıyor.

HCV için kullanılan tedavilere gelince... Geçtiğimiz yıla değin HCV için tek bir tedavi vardı: Haftada üç kez interferon iğnesi olmak. Ancak bu ilaç hastaların yalnızca % 20'sinden azında etkili oluyordu. Yapılan son araştırmalardaysa, interferonun bir antivirüs ilacı olan ribavirin ile birlikte kullanılmasının, daha önce hiç tedavi görmemiş hastaların tedavi şansını iki katına çıkardığı bulundu. 832 HCV hastası üzerinde yapılan bir araştırmada, hastalar iki

gruba ayrılarak 48 hafta boyunca tedavi edilmişler. İlk gruptaki hastalara yalnızca interferon verilirken, ikinci gruba hem interferon hem de aynı anda ribavirin verilmiş. Tedavinin bitmesinden 24 hafta sonra, iki ilacın birlikte kullanıldığı gruptaki hastaların % 43'ünde artık HCV'ye rastlanmazken, bu oran yalnızca interferon ile tedavi gören grupta % 19 olarak bulunmuş. Benzer sonuçların alındığı bir başka çalışmanın ardından Amerikan Gıda ve İlaç Bakanlığı, daha önce hiç tedavi görmemiş HCV hastalarının tedavisi için bu ikili ilaç kombinasyonunun kullanılmasını onayladı. Yeni tedavi ümit vermesine karşın, bazı olumsuz yönleri de var. Bir kez tedavi oldukça pahalı; 48 haftalık bir tedavi yaklaşık 20 000 \$ tutuyor. Ayrıca bazı yan etkileri de görülüyor; hastayı bitkinleştiren grip benzeri semptomlara rastlanabiliyor. Bu nedenle tedavi olan hastaların % 20'sinde tedavi kesilmek zorunda kalıyor.

Neden bazı insanlarda tedavinin olumlu sonuçlandığı, ama bazılarında işe yaramadığı sorusuna yanıt verilemiyor; çünkü, daha kimse interferon ve ribavirinin nasıl çalıştığını bilmiyor. Artık araştırmacılar yeni tedavi yolları arıyorlar. İnterferon ve ribavirinin gelişmiş yeni versiyonları üretilmeye çalışılıyor. Ama bunların yanında, tıpkı anti-HIV ilaçları gibi, özel olarak HCV'nin gereksinim duyduğu proteinleri hedef alacak moleküller üretilmesi yönteminden daha verimli sonuçlar bekleniyor. Pek çok ilaç firması, HCV'nin kendisini kopyalarken ihtiyaç duyduğu proteaz, helikaz, polimeraz ve replikaz gibi enzimleri engelleyecek ilaçların peşinde. Hedef alınan enzimler içinde en popüler olanı bir serin proteazı. Bu enzim, HCV'nin kodladığı poliproteinin parçalara ayrılarak işlevsel proteinler oluşturulmasında görev alıyor.

HCV'den korunmak amacıyla aşı üretilmesi çalışmaları da yapılıyor. Ancak, çok hızlı değişen viral proteinlere karşı üretilen aşılarda işe yaramadığından başka yollar deneniyor.



İlaç hedefi: proteaz enzimi



İlaç hedefi olarak seçilen ve RNA'yı açan helikaz enzimi