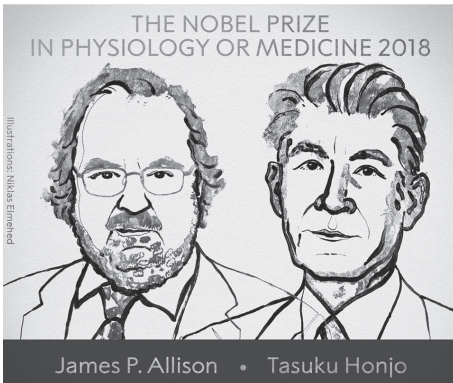


Nobel Ödüllü James P. Allison ekibinden Didem Ağaç yazdı: Kanser tedavisi için “immunoterapi”

Dr. Didem AĞAÇ • Texas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezi

Bu sene Nobel Ödülü'nü alan bilim insanları yeni bir kanser terapisi geliştirdiler. Immunoterapi olarak adlandırılan bu tedavi, geleneksel tedavi metotları olan ameliyat, radyoterapi ve kemoterapinin yanında yer alacak.



Bilim insanlarının her sene merakla beklediği prestijli Nobel Ödülleri Ekim ayının ilk haftasında açıklanır. Bu yıl 2018 Nobel Tıp Ödülü'nü James P. Allison ve Tasuku Honjo bağışıklık sistemini baskılayıcı yolakların engellenmesi ve kanser terapisine etkisi üzerine olan araştırmalarıyla paylaştı.

Kanser, kontrolsüz hücre büyümesi ve hareketi sonucu oluşan bir grup hastalığa verilen genel isimdir. Önce bir bölgede normal dışı/kontrolsüzce büyümeye başlayan ve çoğu zaman değişikliklere (mutasyonlara) uğramış hücreler, zamanla önce yakın dokulara, daha sonra da kan ve lenf yollarıyla başka organlara sıçrarlar. Kanserli hücrelerin diğer organlara sıçraması metastaz olarak adlandırılır. Pek çok durumda ciddi rahatsızlıklara ve bazı durumlarda ölüme giden hastalığa bu metastatik hücreler sebep olur. Kalıtsal yatkınlıkların yanı sıra, yaşam stili (ör. sigara kullanımı) ve çevresel etmenler (ör. asbestosa maruz kalmak) kanser riskini belirleyen faktörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre, 2018 yılında 18 milyon bireye kanser teşhisi konulacak. Önümüzdeki yıllarda bu sayının daha da artması bekleniyor.

Kanserin oluşumu ve büyümesi üzerine pek çok değerli keşif yapılmasına rağmen, 2018 yılında dünya genelinde yaklaşık 9 milyon insanın kansere bağlı sebeplerden hayatını kaybetmesi bekleniyor. Bu yıl Nobel Ödülü'nü alan bilim insanları yeni bir kanser terapisi geliştirdiler. Immunoterapi olarak adlandırılan bu tedavi, geleneksel tedavi metotları olan ameliyat (tümörün fiziksel olarak çıkarılması), radyoterapi (hızlı bölünen hücrelerin lokal radyasyonla öldürülmesi) ve kemoterapinin (ilaç tedavisi) yanında yer alacak.

“ Bu sene 2018 Nobel Tıp Ödülü'nü James P. Allison ve Tasuku Honjo bağışıklık sistemini baskılayıcı yolakların engellenmesi ve kanser terapisine etkisi üzerine olan araştırmalarıyla paylaştı.

”

Ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi, tümörü fiziksel ya da kimyasal olarak vücuttan çıkarmaya dayanır. Ancak, bu metotlarda hastalarda tümörlerin tekrar büyümesi yaygındır. Aynı zamanda, pek çok kemoterapi ve radyoterapide bağışıklık sistemi de etkilendiğinden, tedaviye bağlı istenmeyen yan etkiler gözlemlenir. Immunoterapi, diğer ana tedavi metotlarından farklı olarak, bağışıklık sistemini tedavi etmeye dayanır. Tümör ortamında baskılanan ve bu yüzden kanser hücrelerini etkin bir şekilde öldüremeyen bağışıklık sistemi hücrelerinin üzerindeki baskılayan yolakların kaldırılması ve buna bağlı olarak, bağışıklık sistemi hücrelerinin herhangi bir mutasyona uğramış hücreyi tanınması immunoterapiyi diğer tedavi yöntemlerine göre daha özel kılar.

Bağıışıklık sistemi hücrelerinden olan T lenfositler vücutta enfekte olmuş diğer hücreleri ve başkalaşmış/mutasyona uğramış (mesela kanserli hücreler) hücreleri görmekle görevli hücreler. Hücrelerin aktive olmaları ve hedeflerini bulmaları kadar görevlerini tamamladıktan sonra inaktif bir hale gelmeleri de önemli. T lenfositlerinin üzerinde bulunan CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 = Sitotoksik T lenfosit antijeni 4) ve PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1 = Programlanmış hücre olumu proteini 1) isimli proteinler T lenfositleri aktive olduktan sonra üretilen ve T lenfositlerin baskılanmasını sağlayan proteinlerden bazıları. Bu iki proteinin üzerine yaptıkları araştırmalar ve daha sonra oluşturdukları immunoterapi fikri Dr. Allison ve Dr. Honjo'ya Nobel Ödülü'nü getirdi.



Tasuku Honjo

CTLA-4 ve immunoterapi

CTLA-4, T lenfositlerin görevlerini kısıtlayan proteinlerden biri ise, kanser ortamında CTLA-4 proteinini üreten T lenfositleri bulunuyorsa fakat bu hücrelerin varlığı kanseri öldürmeye yetmiyorsa acaba CTLA-4 kanserli dokuda T lenfositleri baskılayan proteinlerden biri midir? İşte bu soru, 2018 Nobel Ödülü'ne layık bulunan James Allison'ın 1990'ların ortasında sorduğu soruydu. Eğer CTLA-4 bağışıklık sistemini baskılıyorsa, CTLA-4'un etkisini azaltmak bağışıklık sistemini güçlendirmeliydi. 1996 yılında, Dr. Allison'ın grubu CTLA-4'e karşı geliştirilen antikorların fare modellerinde tümörleri yok ettiğini gösterdi. Bu çalışma, bağışıklık sisteminin tedavi edilerek tümöre karşı aktive edilebileceğini gösterdiği gibi, tümöre karşı, uzun soluklu kazanılmış bağışıklığın geliştirilebileceğini yani tümörün nüksetmesi dâhilinde bile bağışıklık sisteminin etkili bir şekilde tümörle mücadele edebileceğini gösterdi. Ayrıca, iki farklı fare tümör modelinde benzer sonuçlar almaları, farklı doku tiplerindeki tümörlerde bu tedavinin çalışabileceğine olan inancı arttırdı. James Allison'ın bu çalışması günümüzde immune checkpoint inhibitors (ICI, immun

kontrol noktası inhibitörleri) olarak bilinen ilaçlara öncü oldu.



Didem Ağaç ve James Allison

James Allison için araştırmalarının klinikteki etkisini görmek uzun soluklu bir hedefti. CTLA-4 temelli immunoterapi, araştırmaların yapıldığı yıllarda ilaç endüstrisinden beklenen ilgiyi görmedi. Allison'ın çalışmaları, yıllar sonra küçük bir ilaç şirketi olan Medarex'in desteğiyle kliniğe taşındı. Anti-CTLA-4 IgG1 monoklonal antikorunu 1999 senesinde üretildi ve ipilimumab adıyla klinik denemelere girdi. 2003 yılında ipilimumab ilacının birinci faz klinik çalışmaları başladı. Bazı hastalarda tümörün tamamen ortadan kalktığı görüldü. Bu öncü çalışmaların yaptığı gözlemlerden biri, tedaviyi alan hastaların tümör boyutlarının kısa ve geçici bir süreyle artması, ardından da tümörün küçülmesi idi. Yıllar içinde, bu gözlemin üzerindeki baskılayıcı yolakların ortadan kalktığı bağışıklık sistemi hücrelerinin tümörlü bölgeye hareketi ve bu sebeple bölgedeki hücre miktarının artmasına bağlı olduğu fark edildi. 2010 yılında üçüncü faz klinik denemelerde ameliyat edilemeyen, metastatik cilt kanserlerine ipilimumabin etkili olduğu bulundu. Bu klinik deneme anti-CTLA-4 antikorlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da 2011 yılında onaylanmasına sebep oldu.

PD-1 ve immunoterapi

2018 Nobel Tıp Ödülü'nü alan ikinci bilim insanı Tasuku Honjo, ödülü PD-1 molekülü üzerindeki çalışmaları üzerine aldı. PD-1 1990'ların başında Honjo grubu tarafından keşfedildi. Ölmekte olan hücreler üzerinde keşfedildiğinden PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1 = Programlanmış hücre olumu proteini 1) ismi verilen bu proteinin T lenfositlerin aktivasyonunu azalttığı 1996-2001 yılları arasındaki bir dizi çalışma ile gösterildi. PD-1 molekülünün bağlandığı PD-L1 proteinlerinin CTLA-4 gibi tümör immünolojisinde rolünün olabileceği 2002 yılında Honjo grubunun çalışmalarıyla gösterildi. Bu ça-

lışmalarda, tümör hücrelerinin PD-L1 molekülünü ürettiği ve PD-L1 molekülüne karşı antikor verildiğinde, tümör boyutlarında küçülme olduğu gözlemlendi. Yine aynı çalışmalarda, PD-1 ve CTLA-4 yollarının birlikte hedeflenmesinin tek başına PD-1 ya da CTLA-4 yolağının hedeflenmesinden daha etkili olduğu gösterildi.



2005 yılına gelindiğinde, Hanjo grubu PD-1 molekülüne karşı antikorların fare kanser modellerini tedavi ettiğini gösterdiler. Bu makale, CTLA-4 tedavisine kıyasla PD-1 yolağının daha az yan etki taşıdığını göstermesi bakımından önemli bir araştırmadır. PD-1 yolağına karşı antikorlardan olan nivolumabin klinik denemeleri 2006 yılında başladı ve 2012 yılında ileri düzey akciğer kanseri, cilt kanseri ve renal kanserlerde anti-PD-1 tedavisinin etkili olduğu gözlemlendi. 2014 yılında Japonya'da anti-PD-1 antikorlarının piyasaya sürümüne onay verildi. Kısa bir süre sonra ABD'de PD-1 proteinine karşı iki antikor (pembrolizumab ve nivolumab) metastatik cilt kanseri için onaylandı ve Mart 2015'te metastatik akciğer kanseri için onay verildi. Aynı yıl, Avrupa'da da cilt kanseri hastalarında anti-PD-1 antikorlarının kullanımına onaylandı.

Kanser immunoterapisinin bugünü ve geleceği

İlk anti-CTLA4 tedavisinin başlamasının üzerinden yaklaşık 15 sene, ilk anti PD-1 tedavisinin başlamasının üzerinde yaklaşık 12 sene geçti. Bugün, klinikte hem bu ilaçların tek başlarına kullanımı hem de birlikte kullanımı üzerine pek çok sonuç var. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kliniğe girişi başta metastatik melanom hastalarının hayatlarını değiştirdi. Yakın zamanda yapılan araştırmalara göre, üçüncü evre metastatik melanom hastalarında pembrolizumab (anti-PD-1) kullanan hastalarda hastalığı nüksetmeden hayatta kalan hasta oranı %71, bu, önceki on yıllarda yaklaşık 2 sene içinde pek çok hastanın olduğu melanom göre mucizevi bir sonuç. Immunoterapinin sonuçlarını sadece cilt kanserinde değil, akciğer kanseri, kolorektal kanser, göğüs kanseri, lenfoma gibi pek çok kanserde görebilmek mümkün.

Her ne kadar kanser tedavisinde immunoterapi devrimsel sonuçlar elde etse de kanser immuno-

logları iki alanda daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini savunuyor:

(1) İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI) kanser üzerinde etkili olmaları bağışıklık sistemi üzerindeki baskıların ortadan kalkması sonucunda oluyor, ancak, bağışıklık sisteminin aşırı aktif olması pek çok otoimmün hastalıkların temel sebeplerinden. Nitekim ICI alan hastalarda otoimmün hastalıklar en yaygın yan etkilerden. ICI'ların yan etkilerinin azaltılması ya da daha az yan etki yaratacak antikorların geliştirilmesi aktif bir araştırma konusu.

(2) Geleneksel kanser tedavilerine göre, immunoterapi uzun yıllar boyunca hastanın kansersiz bir hayat sürmesine yardımcı olabilir ancak klinik araştırmalara göre ICI'lar, kullanan hastaların tamamında etki göstermiyor. Hangi hastaların ICI'lardan faydalanacağını bilmek ya da daha fazla hastanın faydalanması için CTLA-4 ve PD-1 gibi başka baskılayıcı yollar keşfetmek başka bir aktif araştırma konusu.

İmmunoterapinin yanında, adaptif hücre terapisi, kanser aşıları ve geleneksel kanser tedavilerinin immunoterapi ile etkisinin araştırılması hâlihazırda pek çok klinik denemede test ediliyor.

Bu yeni tedavi, kanseri değil, bağışıklık sistemini tedavi ettiğinden, vücutta görülebilecek farklı tümörlere karşı etkili olduğu gösterildi. İmmunoterapiye cevap veren hastalarda kansersiz bir hayat sağlayacak bu tedavi, ameliyat, radyoterapi ve kemoterapinin yanına, belki de onlardan daha da etkili olarak kanser tedavisinin ana yöntemlerinden biri olarak tıp dünyasına giriş yaptı ve sayısız hayatı değiştirdi.

*Yazar hakkında

Didem Ağaç, lisans eğitimini Sabancı Üniversitesi Biyoloji Bilimleri ve Biyomühendislik Programı'nda tamamladı. Ardından Amerika Birleşik Devletleri'nde, University of Texas Southwestern Medical Center'da immünoloji alanında doktora bitirdi. 2018 Nobel Tıp Ödülü sahibi Dr. James Allison'ın yanında MD Anderson Cancer Center'da doktora üstü araştırmacı olarak nörohormonların bağışıklık sistemine ve immunoterapiye etkisini araştırmaktadır.