

Rhenium-188 (Re-188) Radyoizotop İşaretli Listeria Monocytogenes Bakterisi ile Yeni ve Etkili Öldürücü Pankreas Kanseri Hastalığı Tedavisi Yöntemi

Ahmet Cangüzel Taner

Fizik Yüksek Mühendisi

Fizik Mühendisleri Odası (canguzel.taner@gmail.com)

Rhenium-188 (Re-188) radyoizotopu ile işaretlenmiş Listeria bakterisi sayesinde ölümcül pankreas kanseri hastalıkları tedavisi yöntemi uzun yıllardan beri bilinmesine karşın ciddi bir ilerleme kaydedilememiştir. Listeria bakterisi enfeksiyon yönünden, Re-188 radyoaktif maddesi ise insan sağlığı ve radyasyon güvenliği açısından risk oluşturmaktadır. Bununla beraber iki tehlikeli yöntem kullanılmak suretiyle çağımızın en kötü hastalıklarından biri sayılan öldürücü pankreas kanserleri tedavisi için ilaç üretimi de son yapılan bilimsel araştırmaların ışığı altında olası görülmektedir. Pankreas kanserli bir deney hayvanının bağışıklık sistemini bozan ve böylece hastalığı başa çıkılmaz konuma getiren habis tümörlerin radyoaktif bakteri kanalıyla öldürücü dozda iyonlaştırıcı radyasyonlarla ışınlanma suretiyle yok edilebileceği araştırmacılar tarafından kanıtlanmıştır. Dünyada şimdilik Pankreas kanseri teşhisi konulan her 25 kişiden ne yazık ki sadece 1 kişi hastalığa yakalandıktan sonra hayatta kalmayı sürdürebilmektedir. Kemoterapi, cerrahi müdahaleler ve radyoterapi tedavi yöntemleri pankreas kanserleri hastalarının iyileştirilmesinde genellikle faydalı olmamaktadır. Aslında belirtilen günümüz tedavi yöntemlerinin başarılı sonuç vermemesinin en büyük nedeni pankreas kanseri teşhisinden çok daha önceden başlamak üzere hastalık habis tümörlerinin diğer organlara süratle yayılmasından kaynaklanmaktadır. Amerika Ulusal Bilimler Akademisi Bilimsel ve Teknik Raporları (Proceedings of the National Academy of Sciences) kapsamında yayımlanan yeni çalışma kanserle mücadele bağlamında iki yöntemin kombinasyonu düşünülerek New York Albert Einstein Tıp Fakültesi araştırmacılarından Dr Ekaterina Dadachova tarafından yürütülmektedir. Dr Dadachova radyoaktif izotopların kanserle mücadelede nasıl kullanılabileceğini araştırırken meslektaşı Dr Claudia Gravekamp da güçsüzleştirilmiş bakteri yoluyla kansere karşı hastanın beyaz kan hücrelerini harekete geçiren bileşiklerin taşınıp taşınamayacağına dair çalışmalar yapmakta idi. Dr Dadachova, iyonlaştırıcı radyasyonların biyolojik etkileri mekanizmalarındaki etken gücün bakterinin yaşama gücü ile birleştirilebileceğini düşünerek yoğun araştırmalara girişmiştir. Bazen gıdalarda bulunan Listeria monocytogenes bakterisi ciddi enfeksiyonlara neden olmakla beraber söz konusu enfeksiyonlar çoğunlukla bağışıklık sisteminde bertaraf edildiği de gözlemlenmiştir. Bağışıklık sistemini baskı altında tutmaya, tahrip etmeye çalışan kanserli hücrelerden sistemin korunması için iki araştırmacı ve bilimsel ekipleri radyoaktif antikor ile Listeria bakterisini kaplamaya karar vermiştir. Radyoizotop antikor etiketli Listeria bakterisi, pankreas kanseri her tarafına yayılmış deney hayvanı içerisine enjekte edilmiştir. Pek çok yüksek dozdan sonra radyoaktif bakteri enjekte edilen deney hayvanlarında sadece tuz ya da iyonlaştırıcı radyasyon ile ışınlanma işlemi doz alan deney hayvanlarına kıyasla kanserli hücrelerin bir organdan diğerine geçmesi olarak tanımlanan metastas olayı %90 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Dr Gravekamp böyle önemli oranda bir azalmanın ilk kez gözlemlendiğini duyurmuştur. Diğer taraftan, bağışıklık sistemi de Listeria bakterisini sağlıklı hücrelerden hızla yok etmektedir. Buna karşılık bağışıklık sistemini baskı altında tutmaya çalışan

habis tümörler içerisinde ise *Listeria* bakterisi kalmayı sürdürmektedir. Bu durumda da habis tümörler sürekli olarak iyonlaştırıcı radyasyonlara maruz kalır iken içinde radyoaktif bakteriler olmayan normal hücrelerin de korunacağı aynı araştırmacı tarafından vurgulanmaktadır. Yeni pankreas kanseri tedavisi yöntemi uygulanmasında rhenium-188 (Re-188) radyoaktif maddesi kullanılmaktadır. 16.7 saat yarı ömürlü Re-188, yüksek enerjili beta (β) radyasyonu yayınlayan bir radyoizotop olup, tungsten-188 / rhenium-188 (W-188 / Re-188) jeneratörü kanalıyla üretilmektedir. Rhenium-188 (Re-188) radyoaktif bozunumu sırasında 155 keV 'lik gama (γ) radyasyonu da yayınlanmaktadır. Wolfram-188 (W-188) bir başka deyişle tungsten-188 yarı ömrü 69 gün olan periyotta radyoaktif parçalanma ile süregelen nükleer transformasyon ve nükleer transmutasyon sayesinde Re-188 dönüşümlerine uğramaktadır. En sonunda Re-188 radyoaktif bozunma sonrası radyasyonsuz, radyoaktivitesiz ve radyasyon yaymayan osmium-188 (Os-188) izotopu halinde kararlı element ile stabil atom düzeyine indirgenmektedir. Klinik amaçlı kullanımlar için nükleer reaktörler kanalıyla tungsten-188 veya wolfram-188 (W-188) jeneratörler sağlanmıştır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri Enerji Bakanlığı Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı Yüksek Akıllı İzotop Reaktörü (USA Department of Energy – DOE Oak Ridge National Laboratory – ORNL High Flux Isotope Reactor – HFIR) ve Birleşik Devletler Enerji Bakanlığı Brookhaven Ulusal Laboratuvarı 'nda faaliyet gösteren ancak şimdilerde sökülme işlemi (decommissioning process) yapılan Yüksek Akıllı Demet Reaktörü (US DOE Brookhaven National Laboratory – BNL High Flux Beam Reactor – HFBR) wolfram-188 (W-188) ya da tungsten-188 klinik jeneratörler üretmiştir. Aslında sözü gelmişken dünyanın her yerinde yanlış olan bir kanıyı ortaya koymak gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Atom Enerjisi Komisyonu (US Atomic Energy Commission – USA AEC) ortadan kaldırılmamıştır. İkinci dünya savaşında Amerika tarafından Japonya'ya atılan Hiroşima ve Nagazaki atom bombaları sonrası Amerikan kamuoyundaki tepkiyi bir nebze hafifletmek aynı zamanda 1960 'lı yıllarda beliren yeni radyasyondan korunma standartları, nükleer reaktör güvenliği, nükleer santral sahaları yer seçimi ve çevrenin radyasyondan korunması bağlamında ortaya çıkan sorunları çözmek üzere kurumlar arası yeni yasal düzenlemelere gidilmiştir. Yeni yasal düzenlemeler sırasında ise Birleşik Devletler Atom Enerjisi Komisyonu (US AEC) 'nun adı Birleşik Devletler Enerji Bakanlığı (US Department of Energy of Energy – DOE) haline dönüştürülmüştür. Halen Amerika'da önceden Birleşik Devletler Atom Enerjisi Komisyonu'na bağlı tüm Ulusal Araştırma Laboratuvarları Amerikan Enerji Bakanlığı (US DOE) tarafından tasarlanan ve planlanan nükleer projeler kapsamında Bakanlık talimatlarına tabi olarak çalışmalarını sürdürmektedir. Bu yazıda yukarıda kısaca özetlenen iyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik etkileşme mekanizmaları içeriğinde Re-188 radyoizotopu ile kaplanan *Listeria* bakterisi kullanılan öldürücü pankreas kanseri yeni tedavi yöntemi uygulaması perspektifleri anlatılmaktadır.

Mantık biliminde “külli menfinin aksi yine külli menfidir” günümüz tanımı ile “olumsuzun olumsuzu yine olumsuzdur” tezi şeklinde açıklanmaktadır. Anlaşılır bir örnek olarak “dünyada hiçbir insan mantıkçı değildir” cümlesi yukarıdaki yürütülen mantık çerçevesinde doğru varsayıldığı takdirde “dünyada hiçbir mantıkçı insan değildir” ifadesine dönüşmektedir. Aslında sözü edilen ifade bir noktada paradoks olarak da tanımlanmaktadır. Örneğin, İngilizce dilinde “more haste less speed” veya

“haste makes waste” Türkçe manası “acele işe şeytan karışır” atasözü “mantığa aykırı görünen ancak gerçekte doğru olan düşünce” perspektifi yukarıda belirtilen paradoksa misâl mahiyetinde gösterilmektedir. Test imtihanlarında “üç yanlış bir doğruyu götürür” ve söz konusu sınavlarda tersine bir mantık yürütülerek düşünüldüğünde ise bilimsel araştırmalarda “üç yanlış bir doğru yapar” savı ortaya çıkmaktadır. İşte iyonlaştırıcı radyasyonlar içeren radyoaktif bakteriyel tedavi yoluyla kanser tedavisi yöntemi son ifade edilen ilmi iddia çerçevesinde düz mantığa örnek bir benzetmedir. Bu bağlamda yeni radyasyon teknolojisi kapsamında habis tümörleri öldürmek ve yok etmek için şaşırtıcı olduğu kadar evrimsel aynı zamanda yenilikçi pankreas kanseri tedavi yöntemi geliştirilmeye çalışılmaktadır. Pankreas kanserleri hastalıkları çağımızın en korkunç ve ölümcül kanser türleri arasında kabul edilmektedir. Günümüzde dünyanın gelişmiş zengin ülkelerinde bile öldürücü pankreas kanseri teşhisi konulan hastalar içinde beş yıl zarfında sadece %4 oranında kişinin hayatta kalması sağlanabilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri kadınlar arası en yaygın ölümcül kanser çeşitleri içeriğinde sırasıyla akciğer kanseri, göğüs kanseri ve pankreas kanseri şeklinde yer almaktadır. Yine Amerika erkekler arası en çok görülen öldürücü kanser hastalıkları türleri birinciden başlamak üzere akciğer kanserleri, prostat kanserleri, kolon kanserleri ve pankreas kanserleri biçiminde sıralanmaktadır. Kötü huylu pankreas tümörleri tedavisi yöntemleri perspektifi konusunda 25 yıldan fazla süredir yoğun küresel bilimsel ve teknolojik araştırmalar yapılmasına rağmen maalesef iç karartıcı bir tarzda tıbben çok az bir ilerleme temin edilmiştir. Global pankreas kanseri hastalıkları türlerinin son derece ölümcül düzeyde bulunmasının nedeni bağlamında metastaz, bir organdan öteki organa sıçrama olarak tanımlanan ve diğer organlara çok hızlı sirayet eden kanser çeşitleri ile cinsleri olmasından kaynaklanmaktadır. Küresel pankreas kanserleri tümörlerinin bu süratli sirayet ve hızlı yayılma süresince vücut çevresindeki ikincil habis tümörler de diğer organlara zarar vermektedir. Böylece, sözü edilen tümörlerin durdurulmaları da olanaksız bir hâl almaktadır. Ancak New York ‘da yüksek öğretim yapan Albert Einstein Tıp Okulu akademik görevlilerinden grup lideri Dr Claudia Gravekamp tarafından yürütülen bilimsel araştırma projesi yukarıdaki açıklanan olumsuz durumun değişeceğini işaret eden çok ilginç ve merak uyandırıcı bir sonuca ulaşmıştır. Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi Bilimsel ve Teknik Raporları (Proceedings of the National Academy of Sciences) dergisinde yayınlanan bir bilimsel makalede radyoaktif bakteri enfeksiyonu ile kötü huylu tümörlerin bertarafı planı açıklanmaktadır. Dr Gravekamp, özellikle *Listeria monocytogenes* ‘in mutasyonu sayesinde zayıflatılmış bakteri yöntemi uygulanması perspektifini ortaya atmaktadır. Habis tümürlü deney hayvanlarında kullanılan yöntemde sözü edilen bakteri tümörlerde kalmak üzere bir kaç gün zarfında deney hayvanının bağışıklık sisteminden kanserli tümörlerin yok edilmesi sağlanmaktadır. Bu sayede bağışıklık sistemi faaliyetlerinin hüküm sürdüğü alan içinde kanserli hücrelerin yayılma yeteneği de durdurulmaktadır. Kötü huylu tümörlerin yayılma yeteneği önlenmediği takdirde ise kanserli hücreler bağışıklık sistemini yok edici saldırılarını sürdürmeye devam etmektedir. Öldürücü kanserli hücrelerin yayılma kabiliyeti durdurulması bağlamında Dr Gravekamp ve ekibi tümürlü hücrelere kanseri engelleyici maddeler verilebileceğini tasarlamıştır. Öncelikle ilaç kullanılması düşünülse de konu ile ilgili bilimsel makalesi olan radyolog Ekaterina Dadachova ‘nın önerisi üzerine ölümcül kötü huylu pankreas kanserleri tümörleri yok edilmesi için sonuçta rhenium-188 (Re-188) radyoizotopu yüklü bakteri kullanımı kararlaştırılmıştır.

Radyoaktif rhenium genellikle klasik radyoterapi tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Dr Gravekamp, kanserli hücrelerin çevresinde bakterilerin kümelenmesi sayesinde radyoterapi tedavisinin en büyük sorununu çözmek açısından yenilikçi ve evrimsel bir adım atıldığını umut etmektedir. Böylece kötü huylu tümörlerin çevresindeki sağlıklı hücrelerin radyasyonla ışınlanması minimum düzeyde tutulmak suretiyle öldürülmesi zor kanserli hücrelerin yok edilmesi sağlanmaktadır. İyonlaştırıcı radyasyonlarla kötü huylu tümörlerin bertaraf edilmesi olayı aşağıda kısaca anlatılmaktadır. Proses kapsamında kullanılan radyoaktif madde yüklü bakteri söz konusu yeni durumuna karşı herhangi bir tepki göstermemektedir. Pankreas kanserli deney hayvanı pek çok kez tedavi işlemi altında tutulmak suretiyle metastaz tümörler %90 oranında öldürülmesine paralel orijinal tümörlerin de çok büyük darbe alması sağlanmaktadır. Ancak, uygulanan iyonlaştırıcı radyasyon teknolojisi yönteminin mükemmel olmadığı her kesim bilim insanlarıncaya kabul edilmektedir. Özellikle deney hayvanlarının karaciğer ve böbrekleri gerçekte kötü huylu tümörlerin aldığı iyonlaştırıcı radyasyon dozuna kıyasla çok daha yüksek doza maruz kalmaktadır. Dr Dadachova bunun nedeninin bağışıklık sisteminin Listeria 'yı öldürdüğü sırada bakterinin radyoaktif kalıntılarının bir taraftan karaciğere ve diğer taraftan da idrar yoluyla atılmak üzere böbreklere taşınmasından kaynaklandığını düşünmektedir. Her şeye rağmen karaciğer ve böbreklerin yüksek iyonlaştırıcı radyasyon dozları ile ışınlanma sonucu adı geçen organlar çok büyük bir radyasyon hasarı görmemektedir. Kötü huylu kanserli tümörler ise tam tersine tamamen yok olmaktadır. Söz konusu aykırılık ve farklılık muhtemelen çok çeşitli yönlerde gelişen iyonlaştırıcı radyasyonların öldürücü etkileri neticesi oluşmaktadır. Asıl etki iyonlaştırıcı radyasyonların DNA molekülleri bağlarını kırarak tahrip etmesinden dolayı meydana gelmektedir. Radyasyonla DNA molekülleri bağlarının kırılması onarılamayacak bir düzeye çıktığında ise iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan hücreler ölmektedir. Hücre bölünmelerinin artması da kanserli tümörleri iyonlaştırıcı radyasyonların biyolojik zararları karşısında daha duyarlı hale getirmektedir. Kötü huylu kanser tümörleri de zaten çabuk ve kontrolsüz bölünen hücre türleri ile habis hücre kitlesinden başka bir şey değildir.

Keşfedilen yenilikçi kanser tedavisi yöntemi az sayıdaki yan etkileri dışında bilimsel araştırmacılar tarafından tatminkâr bulunmaktadır. Klinik uygulamalar bağlamında vücuduna radyoaktif olmayan gücü azaltılmış Listeria bakterisi verilen kişilerde ortaya çıkan bulgular yönünden etkisiz ve geçici olan gripi andıran semptomlar gözlenmiştir. Dr Dadachova 'nın deney hayvanı da karanlıkta bakteri ile parıldayan ve kuvveti yerinde bir görüntü sergilemektedir. Şüphesiz, deney hayvanlarında gözlenen etkiler ile insanlar üzerinde izlenen etkiler kesinlikle aynı boyutlarda olmamaktadır. Öte yandan, yönteme diğer itiraz da tedavinin her bir farklı uygulamasının üzerinde denenmiş deney hayvanı sayısının sadece beş adet olmasından ileri gelmektedir. Araştırmacılar yöntem hakkındaki kaygıların giderilmesi için az sayıdaki veriler içeriğinde gözlenen sonuçların bilimsel anlamda değerlendirilmesi ile yorumlanması zorluğuna ve güçlüğüne vurgu yapmaktadır. Dr Gravekamp ve ekibi yeni tedavi yöntemini deney hayvanlarında geliştirmeye çalışırken insanlar üzerinde denenmesi konusunda da gönüllü kişiler bulmaya çaba harcamaktadır. Yeni kanser tedavi yöntemi perspektifleri uygun koşullarda ilerlediği takdirde üç olumsuz vaka olan enfeksiyon oluşturan bakteri, kötü huylu kanser oluşması ve radyoaktif izotop uygulamalarından başarılı çok önemli bir sonuç sağlanacaktır. Sonuçta "mantığa aykırı gibi görünen ama aslında doğru olan varsayım" biçiminde tanımlanan paradoksun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini zaman gösterecektir. Böylece, geçen süreç zarfında üç yanlıştan bir doğru netice elde edilmesi de olası görülmektedir. Bu

durum ise tıbbi matematik biliminin klasik matematik ilmine bir tür ciddi meydan okuması olarak nitelendirilmektedir.

Kaynaklar:

- İyonlaştırıcı Radyasyonların Biyolojik Etkileşme Mekanizmaları, Ahmet Cangüzel Taner, Fizik Mühendisleri Odası Yayınları, Faydalı Bilgiler, 2006.
- Atom, Radyoaktivite, Radyoizotoplar ve Radyasyon Türleri, Ahmet Cangüzel Taner, Fizik Mühendisleri Odası Yayınları, Faydalı Bilgiler, 2008.
- Evren, İnsan ve İyonlaştırıcı Radyasyonlar, Ahmet Cangüzel Taner, FMO Yayınları, Faydalı Bilgiler, 2010.
- Yeni Kuşak Radyasyon Teknolojileri Uygulamaları ve Kobalt-60 (Co-60) Gama Işınlama Tesisleri, Ahmet Cangüzel Taner, FMO Yayınları, Faydalı Bilgiler, 2010.
- Dış Röntgen Filmleri Çekimleri Sonrası Gelişen Beyin Tümörleri (Meningiom Tümörleri) ve Radyasyon Güvenliği, Ahmet Cangüzel Taner, Fizik Mühendisleri Odası Yayınları, Faydalı Bilgiler, 2012.
- Radioactive Bacteria Attack Cancer, Nature Dergisi, 22 Nisan 2013.
- The Economist Dergisi (27 Nisan 2013 – 03 Mayıs 2013).

Fizik Mühendisleri Odası Resmi İnternet Sitesi:

[www.fmo.org.tr/ yayinlar/faydali-bilgiler](http://www.fmo.org.tr/yayinlar/faydali-bilgiler)