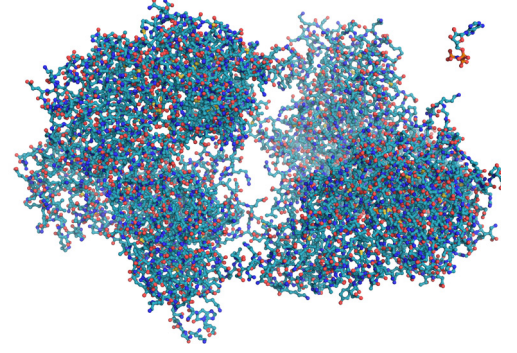


# KANSER TEDAVİSİNE YENİ YAKLAŞIM : METABOLİK HARİTALAMA



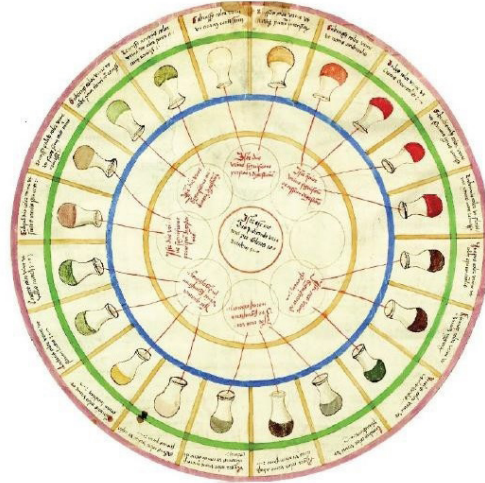
Cemil Aydoğan ve Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Çevresel faktörlere bağlı olarak insan biyokimyasında bazı metabolik tepkimeler değişikliğe uğrar. Sonuçta dokularda ve biyolojik sıvılarda farklı metabolitlerin oluştuğu gözlenir. Metabolitler; metabolizma tepkimeleri sonucu biyolojik sıvılarda oluşan ve molekül ağırlıkları 1000 Dalton'dan daha düşük, değişik kütle ve kimyasal özelliğe sahip, çoğunluğu polar biyomoleküllerdir. İnsan biyolojik sıvılarında metabolizma sonrasında oluşan yaklaşık 2500 metabolit tesbit edilmiştir.

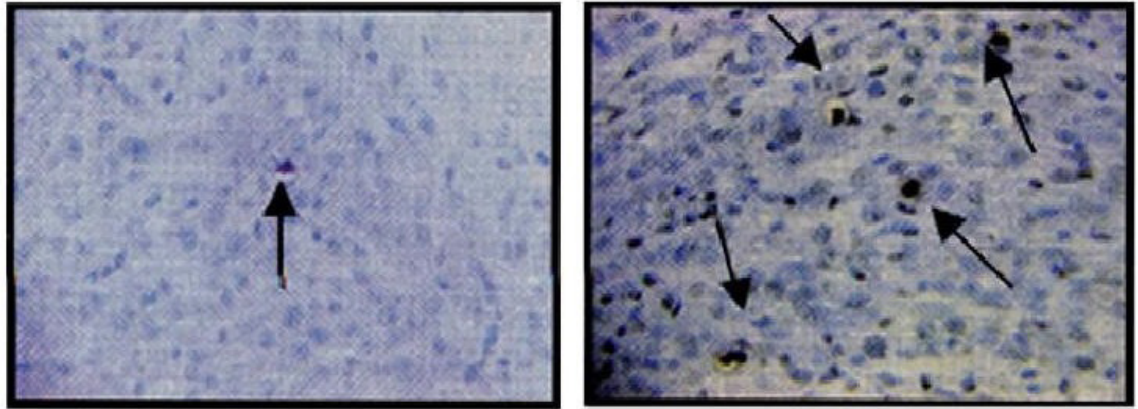
Metabolitlerin hastalık tesbit ve tedavisinde kullanımı, eski çağlara (MÖ 700) dayanır. Biyolojik sıvılardaki metabolitler renk, koku gibi özelliklerine göre sınıflandırılması, hastalık tesbiti için eski dönemlerde yapılan bilimsel çalışmalarda yer almıştır (Şekil 1).

Kan plazması, salya, idrar gibi biyolojik sıvılardaki biyomoleküllerin incelenmesi günümüzde 'Metabolomiks' adı altında literatürde yaygın olarak yer almakta ve araştırılmaktadır. Farklı uygulama alanları olan metabolomiks, modern analitik biyokimyanın metabolizma ile ilgili dalıdır. Yukarıda ifade edildiği gibi insan biyokimyasında, enerji dönüşüm süreci olan metabolizma sonrasında biyolojik sıvılarda farklı metabolitlerin oluştuğu gözlenir. Bu oluşma süreci sonrasında, biyolojik sıvılardan uygun koşullarda numune hazırlanması ve analitik biyokimyasal tekniklerle analiz edilmesi bir metabolomiks çalışması olan metabolik haritalamayı oluşturur.



Şekil 1. 1906 yılında Ulrich Pinder tarafından yapılan farklı hastalardan alınan idrarın renk ve kokusuna göre sınıflandırıldığı metabolomiks çalışması.

Metabolik haritalama ise hücreler arası iletişimi sağlayan metabolitlerin veya biyolojik sıvılarda ya da tümörlü dokulardaki metabolitlerin nicel analiz yöntemidir (Şekil 2). Metabolizma sonrası oluşan amino asit, oligopeptid, safra ve yağ asitleri yanında diğer biyokimyasal ara metabolitler bu haritalama yöntemi ile etkin olarak analiz edilir. Devam eden metabolizma sürecinde bu tür biyomoleküllerin nicel olarak etkin analiz edilmesi, bizlere pek çok hastalık ve özellikle kanserin başlangıç ve ilerleme aşamaları hakkında önemli bilgiler verir.



Şekil 2. Tümörlü dokunun oluşum ve ilerlemesi.

Günümüzde kanser biyokimyası üzerine yüksek bütçeli önemli projeler yapılmasının yanında, kanser araştırmaları bilimsel literatürde geniş olarak yer almaktadır. Genel olarak çok farklı türleri olan kanser, tüketilen besin maddelerinden, insan sağlığını olumsuz etkileyen koşullarda bulunmaya kadar pek çok sebepten, vücut biyokimyasında normal seyreden metabolik sürecin değişikliğe uğraması ile başlar. Kontrolsüz hücrelerin vücutta yaygınlaşması ile ilerleme gösterir. Tüm yaşlardaki insanları etkileyen ve insan sağlığını önemli ölçüde tehdit eden kanser en yaygın görülen hastalıklardandır. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre 2004 yılında 7.4 milyon insanın hayatını kaybetme sebebi kanserdir. Amerikan kanser topluluğu 2030 yılına kadar bu sayının yaklaşık 12 milyona ulaşacağını dolayısıyla insanın kanser sebebi ile hayatını kaybedebileceğini açıklamaktadır. 2010 yılında Amerikada yapılan bir araştırmaya göre, kanser hastalarının sayısı ve kanserden ölen insanların sayısı ile ilgili istatistik, kanserin insan sağlığında önemli bir problem olduğunu göstermektedir.

A Cancer Journal for Clinicians dergisinde yayınlanan bir çalışmaya göre 2009 yılında Amerikada 42470 pankreas kanser hastası

bölümü erken teşhis yapılamadığı için hayatını kaybetmiştir. Dolayısıyla kanser hastalığı için özellikle hızlı yayılım (metastazı) gösteren türlerde erken teşhis insan hayatının kurtulması açısından çok önemlidir.

Günümüzde cerrahi, radyasyon, kemoterapi gibi farklı kanser tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak bu tedavi yöntemlerinin ilk aşamada kanser hastalığını tesbit etmede yetersiz olmaları yanında, bunların bazı yan etkilerinin de bulunduğu tesbit edilmiştir. Örnek verecek olursak, bu tür tedaviler sürecinde hedef; dokuda oluşmuş kontrolsüz hücrelerin yok edilmesidir. Ancak dokuda bulunan diğer sağlıklı hücrelerde bu süreçten olumsuz etkilenmektedir. Dolayısıyla kanser hastalığı için erken teşhis çok önemlidir.

Canlıdaki biyolojik sınırların ya da ilgili dokunun metabolik haritalaması yukarıda ifade

ettiğimiz gibi hücre metabolizmasının işleyişi ile ilgili önemli bilgiler vermektedir. Özellikle kanser biyokimyasına bakıldığında, kanser hücresi ile sağlıklı hücrenin metabolizma süreci birbirlerinden farklıdır ve biyolojik sınırlarda ya da ilgili dokuda, bazı tümör belirteçleri kanserli hücreler tarafından ya çok aşırı ya da çok az derişimlerde oluşturulmaktadır.

Erkek		Kadın	
789.620		739.940	
Prostat	% 28	Göğüs	% 28
Akciğer	% 15	Akciğer	% 15
Kolon	% 9	Kolon	% 9
İdrar torbası	% 7	Rahim	% 7
Deri (cilt)	% 5	Tiroid	% 5
Lenfoid	% 4	Lenfoid	% 4
Böbrek	% 4	Deri (cilt)	% 4
Ağız	% 3	Böbrek	% 3
Lösemi	% 3	Ovaryum	% 3
Pankreas	% 3	Pankreas	% 3
Diğer..	% 19	Diğer..	% 20

2010 yılında Amerikada tahmin edilen kanser hasta sayısı

Erkek		Kadın	
299.200		270.290	
Akciğer	% 29	Akciğer	% 26
Prostat	% 11	Göğüs	% 15
Kolon	% 9	Kolon	% 9
Pankreas	% 6	Pankreas	% 7
Karaciğer	% 4	Ovaryum	% 5
Lösemi	% 4	Lenfoid	% 4
Yemek borusu	% 4	Lösemi	% 3
Lenfoid	% 4	Rahim	% 3
İdrar torbası	% 3	Karaciğer	% 2
Böbrek	% 3	Beyin	% 2
Diğer..	% 23	Diğer..	% 24

2010 yılında Amerikada kanserden ölen hasta sayısı

Tümör belirteçleri herhangi bir kanser hastalığı için o hastalığı yaşayan her bireyde görülen farklı sistemlerle doğruluğu kanıtlanmış işaretleyicilerdir. Bugün doğruluğu kanıtlanarak klinik test uygulamaları net olarak ortaya konulmuş tümör belirteçlerinin sayısı oldukça azdır. Dolayısıyla ilgili kanser hastalığına özel, duyarlı tümör belirteçlerinin belirlenmesi üzerine yaygın olarak bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Nature dergisinde 2009'da yayınlanan bir çalışmaya göre sarkosin metabolitinin prostat kanseri için bir tümör belirteci olduğu ifade edilmiştir.

Moleküler biyoloji ve biyoteknolojinin özellikle son elli yılda gösterdiği büyük bir gelişme ile hastalıkların tedavisine farklı bakış açısı getirmiştir. Özellikle biyomoleküllerin biyoortamdan seçici olarak analiz edilmesine yönelik değişik özellik içeren farklı sistemler geliştirilmiştir. Nükleer manyetik rezonans (NMR) GC-MS, CE-MS, NanoLC-MS ve CEC-MS gibi sistemler, biyolojik sıvılardaki metabolitlerin (tümör belirteçlerinin) metabolik haritalama ile etkin olarak analiz yapılmasını sağlayan nanokromatografik sistemlerdir. Bu sistemler metabolomiks çalışmalarında ve etkili metabolit analizinde önemli rol oynarlar. Sistematik bir metabolik çalışma örneği verecek olursak, sağlıklı ve hasta bireylerden alınan biyolojik sıvıların (serum, plazma, idrar, salya omurilik sıvısı v.b) ilgili sistemde analiz edilmesi ile elde edilen metabolik harita bize tümör belirteçleri hakkında önemli bilgi verir. Bu bilgileri çok değişkenli istatistik yöntemlerle değerlendirerek daha isabetli yorumlar yapılabilir.

Kanser tespiti, günümüzde daha çok tedavi aşaması zor olan tümörlerin dokuda oluşması ve yayılım göstermesi sürecinde biyopsi yöntemleri ile belirlenmektedir. Yukarıda ifade edildiği gibi kanser hastalığı tümör oluşumuna varmadan biyolojik sıvılardaki örneklerin analizi ile anlaşılabilir. Son zamanlarda klinik biyokimya da metaboliks çalışmaları sıklıkla yer almakta ve ilgili tümör belirteçleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

## Kaynaklar

1. Holmes, E., Wilson, I.D. & Nicholson, J.K. Metabolic phenotyping in health and disease, *Cell*, 134, 714–717 (2008).
2. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Thun, M.J. *Cancer J. Clin.*, 59, 225–249 (2009).
3. Holmes, E., Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure, *Nature*, 453, 396–400 (2008).
4. Thomas, N., Seyfried, M.A., Marsh, J., Shelton, L.M., Huysentruyt, L.C., Mukherjee, P., Metabolic management of brain cancer, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1807, 577–594 (2011).
5. Sreekumar, A., Poisson, L. M., Rajendiran, T. M., Khan, A.P., Cao, Q., Yu, J., Laxman, B., Mehra, R., Lonigro, R.J., Li, Y., Nyati, M.K., Ahsan, A., Kalyana-Sundaram, S., Han, B., Cao, X., Byun, J., Omenn, G.S., Ghosh, D., Pennathur, S., Alexander, D.C., Berger, A., Shuster, J. R., Wei, J.T., Varambally, S., Beecher, C., Chinnaiyan, A.M., *Nature*, 457, 910–914 (2009). ■