

Kanser Tedavisinde Yeni Bir Umut:

EVCIİL KÖPEKLER



Prof.Dr. Adil Denizli & Dr. Müfrettin Sarı
Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü,
Biyokimya Anabilim Dalı

Geçirdiği prostat kanseri ameliyatından sonra evinde bir taraftan iyileşmeye çalışırken, diğer taraftan da yanı başındaki Golden Retriever cinsi köpeğiyle vakit geçiren altmış yaşında bir adam düşünün. Bu adam, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Başkanı'nın yayınladığı, "2015 yılı itibarıyla kanserden kaynaklanan acı ve ölümleri sona erdirmeyi" amaçlayan ve bu hedefe ulaşmak için kanser araştırmacılarını teşvik ederek harekete geçirmeyi de içeren bildirisi'nden haberdar olabiliirdi. Ancak onun belki de haberdar olmadığı en önemli şey, hemen yanındaki köpeğinin bu çabalarındaki en önemli aktör olabileceğiydi.

Kanser 2015 amacına ulaşılması, araştırmacıların yeni fikirlerin oluşması ve gelişmesini sağlayacak her yolu denemelerini gerektirecektir. Biliminsanlarının kanser hücrelerinin neler yapabildiğini anlamaya yönelik çok sayıda spesifik cerrahi yöntemlerine rağmen, bu bilgilerin yaşamı korumaya dönüşmesi oldukça yavaş seyretmektedir. Araştırmacılar, kemirgenlerde yapay olarak oluşturulan kanserlerin tedavisi amacıyla çok sayıda ilaç geliştirmişler ancak bu maddeleri insan deneylerinde kullandıklarında her zaman bekledikleri sonuçları alamamışlardır. İnsan kanserlerinin taklit edildiği kemirgen modeller üzerinde yürütülen çalışmalar henüz beklenen düzeyde değildir. Eğer biz kansere karşı kesin bir zafer kazanmak istiyorsak, yeni ve özgün yöntemlere ihtiyacımız vardır.

Köpekler kanseri önlemede gerçekten yardımcı olabilecekler mi? Son zamanlarda köpeklerle yapılan çalışmalar, bir antioksidan olan ve yaşlanmaya bağlı prostatla birlikte oluşan kanserlerin neden olduğu genetik hasarı azaltan eser miktarda selenyum mineralinin dozunun tanımlanmasına yardımcı olmuştur.



Kanser tedavisinde evcil köpeklerin seçilmesinin bazı önemli nedenleri bulunmaktadır. Öncelikle, evlerde köpek beslenmesi oldukça yaygındır ve biliminsanlarına göre bu hayvanların bir kısmında bu sene kanser vakası görülmüştür. Canlılarda sadece evcil köpekler ve insanlarda ölümcül prostat kanseri doğal olarak gelişmektedir. Ayrıca evcil köpekleri etkileyen göğüs kanseri türleri, tıpkı kadınlarda olduğu gibi öncelikle kemiklere sıçrama eğilimi gösterirler. Aynı şekilde, köpeklerde en sık görülen kötü huylu tümörlerden biri olan kemik kanseri (osteosarcoma) ergenlik dönemindeki insanlarda da sıklıkla görülmektedir.

Karşılaştırmalı onkoloji alanında çalışan araştırmacılar bu tür benzerliklerin kanserle mücadelede yeni bir açılım sunduğuna inanmaktadır. Bu araştırmacılar insanlar ve hayvanlarda oluşan kanserleri, kayda değer belirgin benzerlikleri inceleyerek karşılaştırmaktadırlar.

Şimdilerde karşılaştırmalı onkolojistler "Kanser 2015" hedefine ulaşmada önlerinde duran engelleri aşmak için evcil köpeklerden yararlanmaktadırlar. Çalıştıkları konular arasında daha iyi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, ilaçların hangi dozlarda en etkin olduğuna karar verilmesi, kanser gelişimine yol açan çevresel faktörlerin belirlenmesi, bazı kişilerin kötü huylu tümörlere karşı neden daha dayanıklı olduklarının anlaşılması ve kanserin nasıl önleneceğinin saptanması gelmektedir. Kanser 2015 saati işlemeye devam ederken, karşılaştırmalı onkolojistler bir taraftan da evcil köpeklerde ulaşılan sonuçların, hem diğer evcil hayvanları hem de insanlara yararlı olacak bir niteliğe dönüştürülebilirliğini sorgulamaktadırlar.

Neden Köpekler?

Uzun yıllardır, biliminsanları geliştirdikleri yeni kanser ilaçlarını insanlara uygulamadan önce laboratuvar köpeklerinde denemektedirler. Doğal oluşan kanser tümörlerine sahip evcil köpeklerle yapılan ümit verici çalışmalar, kontrol altına alınan anti tümör etkilerinin denemesi için köpeklerin iyi bir model olabileceğini göstermiştir.

İnsan uygulamalarının yapılmasının geçerli bir nedeni olmalıdır. Çünkü deneysel bir tedavi potansiyel avantajların yanında bazı riskler de taşımaktadır. Bu nedenle araştırmacılar, diğer yöntemlerle yapılan önceki tedavilerde temizlenemeyen büyük ve gelişmiş tümörlerin tedavisinde başarıyı ilaçlarla değerlendirmeyi bırakmışlardır. Ancak yine de bazı kanser türlerinin ilk aşamalarında alternatif olarak ilaç salım sistemlerini kullanmayı da tamamen bırakmış değillerdir. Deneysel ilaçlar köpeklerin tedavisinde yarar sağladığında, araştırmacılar aynı tedavinin insanlara da uygulanabileceğine dair kesin bir kanaate sahip olacaktırlar. Dolayısıyla karşılaştırmalı onkolojistik köpeklerden elde ettikleri verilerin kemirgenlerde ulaşılan sonuçlara göre insanlara daha çok uygulanabilir olduğunu düşünmektedirler ve bu uygulamaların büyük ölçekli insan deneyimlerinde denenecek kimyasal maddelerin hızlı bir şekilde belirlenmesine yardımcı olacağı konusunda oldukça iyimserdiler.

Kanser araştırmacıları gelişmiş teşhis ve daha iyi tedaviden fazlasını amaçlamaktadırlar. İlginç olan, "kanseri önlemenin" kanser araştırma grupları arasında oldukça yeni bir kavram olduğudur. Kardiyologların uzun zamandır bildiği bir şey olan "milyonlarca yaşam kalp rahatsızlığını önlemek yoluyla kurtulabilir" düşüncesinin kanserle ilgili kısmı şimdilerde cazibe kazanmaktadır. Yaklaşık otuz yıl önce kanseri önlemek için bazı kimyasal bileşiklerin ilaç olarak verilmesini ifade etmek için "kimyasal ilaçlarla koruma" kavramı türetilmiştir.

Evcil köpekler, insanları etkileyen tümörlerin aynı türünden etkilene eğiliminden dolayı insan kanserleri hakkında çok şeyi açığa çıkaracaklardır. Bunun şu ana kadar saptanmış çok sayıda örneği vardır. Köpeklerde sıklıkla görülen lenf kanseriyle, insanlardaki "orta-yüksek kalite B hücreli non-Hodking" türü lenf kanseri birbirine oldukça benzemektedir. Büyük ve iri tür köpeklerde en yaygın kanser olan kemik kanseri, ergenlerdeki kemik kanserine iskeletsel konum ve yayılım açısından benzemektedir. Bir mikroskopla incelendiğinde bile kemik kanserli ergenlerdeki kanser hücreleriyle Golden Retriever cinsi köpektaki kemik kanser hücreleri ayırt edilemez. **Mesane kanseri, melanoma ve ağız kanseri** hem köpekleri hem de insanları benzer şekilde etkileyen ve acı veren diğer örneklerdir. Başka bir tür benzerlik ise dişi köpeklerle kadınların göğüs kanserine yakalanma ihtimallerinde ortaya çıkmıştır. Ergenlikten önce kısırlaştırılan dişi köpekler, kısırlaştırılmamış dişi köpeklere oranla, geç adet görmeye başlayan ya da erken menapoza giren ve yumurtalıklarını aldırılmış kadınlarda olduğu gibi daha az göğüs kanserine yakalanma riskine sahiptirler.

Köpek Kanserlerine Genel Bir Bakış

• Bu yıl milyonlarca evcil köpek kansere yakalanacaktır. Bu hayvanların çoğunda oluşan kötü huylu tümörler insanlardakine benzer olarak aynı organlara yayılacaktır.

• Bu kanserlerin araştırılması, insan bedeninin biyolojisini daha iyi anlamak için araştırmacılara yardımcı olabilmektedir. Aynı zamanda hayvanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmalar, hangi tedavilerin köpeklerde ve insanlarda daha ileri boyutlarda denemesi gerektiğini göstermektedir ve ilaç salım yöntemlerinin ve en iyi dozlarının tespitinde rehberlik etmektedirler.

• Bu tür çalışmalar hem insanlar hem de onların köpek dostları için kanseri önlemeyi ve tedavisini geliştirebilmelidir.

Köpek kanserleri vücutta en uzak yerlere yayılmış olan ve sık sık canlılığı tehdit eden metastazda da insanlarınkine

benzemektedir. En büyük önceliğe sahip araştırmalar, tümör hücrelerinin belirli organlara nasıl yayıldığının sırrını çözme-ye odaklıdır. Kanserlerin belirli bazı tipleri uzak organlara yayıldığında henüz kesin olmayan bir takım nedenlerden dolayı ve tercihan diğer organlar üzerinden bazı dokulara geçme eğilimindedirler. Metastazın, kanser ölümlerinin çoğununun sebebi ve açıklayıcısı olması nedeniyle, araştırmacılar onun denetimini daha iyi anlamaya çalışmaktadırlar. Göğüs ve prostat kanserli evcil köpekler üzerindeki çalışmalar bu çabalara önemli katkı sağlamıştır. Çünkü bu tümörler insanlarda olduğu gibi köpeklerde de çoğunlukla iskelet üzerinden yayılırlar. Aslında, evcil hayvanlar üzerindeki araştırmalar henüz kanser hücrelerinin kolonizasyonu için en uygun yer olan iskeleti oluşturan kemiklerle kanser hücrelerinin etkileşimini çözümü aşamasındadır.

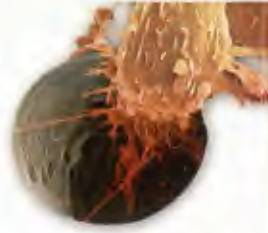
Biliminsanları evcil köpeklerin insan kanseri araştırmaları için daha makul modeller oldukları yönünde sağlam teorik düşüncelere sahiptirler. Evrimsel biyologlar köpekler ve insanların, bittiş çizgisinde daha da güçlenen "İndy" yarış arabaları gibi tasarlandığını iddia etmektedirler. Bizler de hayat yarışını kazanmak için tasarlanmışız fakat daha sonraları ne kadar çabuk dağıldığımızı gerçeğiyle yüzleşiriz. Bu tasarım vücudumuzda oluşan genetik hasarı onarmak ve dayanıklı olmak için bizi hastalıklara açık hale getirir. Sonuçta, bu zararlar hücrelerin iflas edip kanserle sonuçlanmasına neden olur. Uzak geçmişimizde, insan nesli yaşa bağımlı kanserlere maruz kalacak kadar uzun yaşayamıyordu. Fakat modern sağlık hizmetleri ve gelişen tıp her geçen gün uzun ömürlülüğü sağlamaktadır ve dolayısıyla kanserlerin daha rahat izlenmesine olanak vermiştir. Bu evcil köpekler için de geçerlidir.

Dikkatli bir şekilde hastalıktan ve yırtıcı hayvanların saldırılarından koruduğumuz evcil köpekler vahşi atalarından daha uzun yaşamaktadırlar ve bu uzun hayatlarının daha sonraki yıllarında kansere olan eğilimleri daha rahat saptanabilmektedir. Böylece, kanserin oluşturduğu **hayati riskler** açısından evcil köpekler ve insanlar aynı kategoride yer alırlar.



RISK ALTINDAKİ KÖPEK CİNSLERİ

Burada gösterilen köpek cinsleri aynı zamanda insanları da etkileyen kanserlere karşı özelliklere hassastırlar. Kötü huylu köpek tümörleri mikroskop altında incelendiğinde insanlarda görülen formuyla hemen hemen aynıdır ve benzer şekilde davranış gösterirler. İlaçlara köpeklerin gösterdiği tepkiler, aynı ilacın insan vücudunda nasıl davranacağını açıklanmasına güzel bir model oluşturacaktır. Dolayısıyla, insan ve köpek kanserleri arasındaki bu benzerlikler büyük önem taşır. Ayrıca spesifik köpek cinslerinin belirgin kanserlere olana hassasiyetlerini artıran genleri üzerinde yapılan çalışmalar insandaki aynı hassasiyete sahip genlerin tespitine de yardımcı olmaktadır.



Rottweiler: Kemik Kanseri



Collie: Burun Kanseri



Chow Chow: Kemik Kanseri



Golden Retriever: Lenf Kanseri



Boxer: Beyin Kanseri

İskoç Terrier: Mesane Kanseri



İnsanlardaki kanserlere benzerlikleri dışında, evcil köpekler başka nedenlerden dolayı da değerli birer gözlem ve bilgi kaynaklarıdır. İnsanlarla kıyasla daha kısa yaşam süreleri vardır ve bu yaşamları sanki insan ömrünün sıkıştırılmış hali gibidir. Bu yüzden biliminsanları, bulunan yeni bir kanser tedavisinin ya da korunma stratejisinin insanoğlunun yaşam oranlarını geliştirmede faydalı olup olmayacaklarına köpekleri kullanarak daha çabuk karar verirler. Ayrıca, günümüzde veterinerler kanseri tedavi etmede önceden olduğundan daha donanımlı olmalarına rağmen, birçok köpek tümörü için gerçekleştirilen standart tedaviler etkisiz kalmaktadır. Evcil köpek kanser teşhislerinin çoğunun ölümle sonuçlanması nedeniyle, köpek sahipleri köpeklerinin yaşamlarını kurtaracak klinik deneylere hayvanlarını kabul ettirmek için oldukça isteklidirler. Köpeklerle yapılan bu uygulamalara olan önemli talep, insan klinik denemelerinde umut verici muhtemel bir tedaviyi geliştirmek için gerekli klinik verilerin oluşmasını sağlamaktadır.

Gelişmiş Kanser Tedavisi

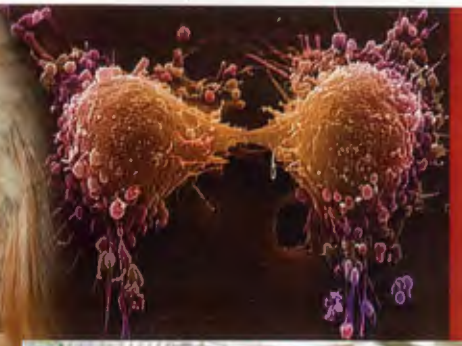
Evcil köpeklerle inceleyen değişik kanser tedavisi çalışmaları yeni başlamıştır ve halen sürdürülmektedir. En erken çalışmalardan bazıları ergenlerin kol ve bacaklarını kemik kanserinden kurtarmak üzerine odaklanmıştır. 25 yıl önce ergen birindeki kemik kanseri teşhisi, hasar gören kol ya da bacağın kesilmesi demekti. Kemoterapi olmadan ya da etkisiz yöntemler kullanılarak yapılan bu tedaviler çoğunlukla kesin bir ölüm getirirdi. Bu gün bacak kesilmesi, hastalıklı kemik parçasına şekil verilerek (grafting) ya da ona bir kemik parçası ekleyerek ya da metal implantla değiştirilerek engellenebilir. Bu uygulama evcil köpekler üzerinde uygulanarak mükemmelleştirilen bir yöntemdir.

Ameliyat ya da radyasyon kullanılarak bir tümörün lokal etkilerinin denetlenmesine rağmen metastazla savaşmak oldukça zor ve çoğunlukla ilaç tedavisi gereklidir. Geliştirilme aşamasında olan yeni kimyasal bileşikler, kanserle savaşan ilaçlara olan duyarlılıkları oranında vücutta yığınlar halinde oluşan metastatik tümörlerin yaşamasını ve çoğal-

masını düzenleyen anahtar hücre faaliyetlerini engellemeyi amaçlamaktadır. Yeni yeni oluşmaya başlayan ve tümör büyümesini ve metastazı besleyen kan damarlarının şekillenmesini yavaşlatan yeni bir deneysel ajan olan ATN-161 bileşiği, şu anda akciğerlerine tümör yayılmış olan iri cins köpeklerde denenmektedir. ATN-161'in geleneksel kemoterapilerin etkisini artıran pozitif katkıları üzerinde halen çalışılmaktadır. Eğer bu çalışmalar başarılı olursa, insanlar için klinik uygulamaların da yolu açılabilir.

Kanser araştırmacıları aynı zamanda, "nonsteroidal anti enflamatuar ilaçları" da kapsayan ve ibuprofen içeren bileşenler sınıfından olan daha tanınmış ilaç türlerine dikatlerini çevirmektedirler. Bazı enflamatuar ilaçlar köpek tümörlerinden bir çeşidine karşı önemli anti tümör faaliyeti göstermiştir.

Yeni kanser tedavilerini geliştirmek sadece yeni ilaçlar bulmak demek değildir. Asıl tedavinin esası yeni geliştirilen ilaçların hastalara uygulanmasının ve tedavinin optimizasyonudur. Damarlarda ya da burunda bu optimizasyon ne düzeyde olmalıdır? Özellikle akciğer kanserine karşı yeni etken maddeler deneyen biliminsanlarının bunu bilmeleri gerekmektedir. Burada dikkat edilmesi ve izlenmesi gereken en önemli husus, ilacın bütün vücuda verilmesi değil, ilahtaki etken maddenin ne kadarının tümörle etkileştiği, etkileşimin tedavide ne ölçüde verimli olduğu, geride kalacak ve tümörle etkileşmeyecek olan maddenin vücutun başka bir yerinde herhangi bir komplikasyon oluşturup oluşturmayacağı, oluşturacaksa da bu tahribatin ne boyutlarda olacağıdır. İlaçların doğrudan hedefe salını olarak da bilinen bölgesel tedavinin, bütün vücudu etkileyen sistemik tedaviden kaynaklanan toksisiteyi azaltmak gibi ekstra bir faydası da vardır. Eğer uygun miktarda ilaç tümöre gidemezse, petri kabındaki kanser hücrelerini öldürmede etkilileyici bir performans gösteren bu ilaçların hasta insanları tedavide hiç şansları olmayacaktır.



İdeal Hayvan Modeli: Geçersiz Bir Konsept

Kemirgenler kanser araştırmacılarının çok tercih ettiği bir modeldir, ancak sıçan ve farelerde gayet iyi çalışan tedaviler insanlarda başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

Bazı uzmanlar kanser tedavilerine yönelik araştırmaların, hayvan modellerinin insan kanserlerine oranla yetersizliğinden dolayı sinir bozucu bir şekilde yavaş ilerlediğini ileri sürmektedirler. Fakat problem sadece hayvanların kendisinde değil, onların kullanış biçimlerinde ve üzerlerinde uyguladığımız yöntemlerin uygunluğundadır.

Modelin sözlük anlamı "imitasyon" olarak tanımlanmaktadır. Bu yüzden tanımsal olarak kanserli bir hayvan modeli kanserli bir insanla aynı değildir. Kemirgen modeller "hızlı anlık kanserler" oluşturularak üretilmiştir. Bu hayvanlara tümör hücreleri enjekte edilerek ya da herhangi bir insanın hayatı boyunca maruz kalacağından daha yüksek dozlarda kanserojen madde ya da radyasyon vererek gerçekleştirilir. Bu şekilde üretilen kanserlerin insanlarda 20 ila 30 yıldan daha uzun süre gerektiren kompleks işlemleri doğru özetleyeceği şüphelidir. Evcil köpeklerde olduğu gibi doğal yollarla oluşan hayvan tümörleri kanser gibi kompleks bir fenomeni daha doğru ve gerçekçi bir biçimde incelememizi sağlar.

Evcil köpekler ayrıca insan denemelerinde henüz geliştirilmiş ilaçların dozları ve salım miktarlarının belirlenmesinde araştırmacılara yardımcı olmaktadır. Araştırmacılar evcil köpekleri, akciğer kanserinin doğal oluşumunu anlamak için küçük bir bağışıklık sistem molekülü olan ve "İnterlökin-2 (IL-2)" olarak da bilinen sitokinin tümöre salımında da kullanmışlardır. Bu deneylerden alınan olumlu sonuçlar akciğer metastazlı hasta insanlarda IL-2 ilacının uygunluk deneylerinin yapılmasına olanak sağlamıştır. Başka bir sitokinin de granulosit kolonisi baskılama faktörü olarak uygulanması çalışılmıştır.

Evcil hayvanların, üstesinden gelinmeye yardım ettikleri başka bir başarı da klinik görüntüleme adı verilen tümör yayılımının boyutlarının belirlenmesidir. Doğru görüntüleme, henüz gelişme aşamasında olan ve ileri safhalarda tedavi edilemeyecek tümörlerin tam gelişmeden ve başka organlara yayılmadan tespiti açısından oldukça kritiktir. Örneğin bir ergeğin kemik kanserinden kurtulma ihtimali akciğer metastazları için doğru tanımlanmasıyla ve sonraki cerrahi işlemlerle artmıştır.

Kanseri Önlemeyi Amaçlamak

Kanser araştırmacıları gelişmiş teşhis ve daha iyi tedaviden fazlasını amaçlamaktadırlar. İlginç olan, "kanseri önlemenin" kanser araştırma grupları arasında oldukça yeni bir kavram olduğudur. Kardiyo-logların uzun zamandır bildiği bir şey olan "milyonlarca yaşam kalp rahatsızlığını önlemek yoluyla kurtulabilir" düşüncesinin kanserle ilgili kısmı şimdilerde cazibe kazanmaktadır. Yaklaşık otuz yıl önce kanseri önlemek için bazı kimyasal bileşiklerin ilaç olarak verilmesini ifade etmek için "kimyasal ilaçlarla koruma" kavramı türetilmiştir.

Yeni yeni oluşmaya başlayan ve tümör büyümesini ve metastazı besleyen kan damarlarının şekillenmesini yavaşlatan yeni bir deneysel ajan olan ATN-161 bileşiği, şu anda akciğerlerine tümör yayılmış olan iri cins köpeklerde denenmektedir. Eğer bu çalışmalar başarılı olursa, insanlar için klinik uygulamaların da yolu açılabilir.

