

# Aziz Sancar'dan Beyin Tümörüne Karşı EdU Sürprizi

Dr. Özlem Ak [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Aziz Sancar, 2015 yılında hücrelerin hasarlı DNA'yı nasıl onardığını ve moleküler düzeyde genetik bilgiyi nasıl koruduğunu haritalamak için yaptığı çalışmasıyla Nobel Kimya Ödülü almıştı. Ağustos ayında ise beyin kanseri tedavisiyle ilgili gerçekleştirdiği büyük bir atılımın müjdesini verdi. Sancar ve ekibi beyin kanseri tedavisinde devrim yaratacak EdU (5-etinil-2'-deoksiüridin) adlı molekülün sinir hücrelerine zarar vermeden beyindeki tümörlerin tedavisinde kullanılabileceğini gösterdi. Aziz Sancar, *The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* dergisinde yayınlanan çalışmalarındaki keşfini çok şaşırtıcı ve büyük bir tesadüf olarak nitelendiriyor. Bu gelişme, tedavisi çok zor olan glioblastoma adlı beyin tümörü için önemli bir umut ışığı olarak değerlendiriliyor.

Yıllardır DNA'nın onarım sistemi üzerinde çalışan Aziz Sancar ve ekibi; EdU molekülünün bozulmamış DNA'da, DNA hasarlıymış gibi davrandığını ve onarım mekanizmasını harekete geçirdiğini tespit ettiklerinde oldukça şaşırmışlar. Nedenini araştırmak için EdU molekülünü ve DNA'sı hasar görmemiş hücreleri bir besin ortamına koydular.

Araştırmada molekülün DNA'yı, ultraviyole ışıktan, sigaradan ve DNA'yı değiştiren kemoterapi ilaçlarından kaynaklanan çoğu hasarı onaran ve eksizyon onarımı (kısa bir hasarlı DNA dizisinin çıkarılmasını ve bir yedek ipliğin yeniden sentezlenmesi) adı verilen onarım mekanizmasını tetikleyecek şekilde değiştirdiği tespit edildi. Araştırmacılar, EdU'nun neden olduğu

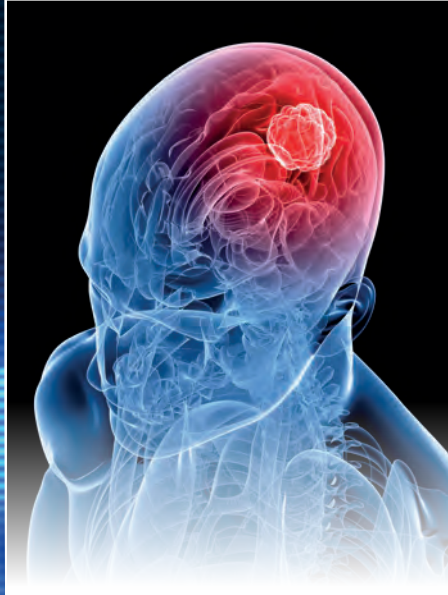


eksizyon onarımını yüksek çözünürlükte haritalayınca bunun genom boyunca gerçekleştiğini ve görünüşe göre tekrar tekrar meydana geldiğini buldular. Her yeni onarım zincirinin EdU içermesi ve bu sayede onarım yanıtının yeniden tetiklenmesi bunun kanıtıydı. Diğer bir deyişle, EdU molekülü tarafından tetiklenen bu onarım mekanizmasıyla yerinden edilen molekül serbest kaldığında tekrar genoma giriyor, hücre onu tekrar kesip çıkarıyor ve bu döngü EdU ile baş edemeyen hücre ölünceye (apoptoz) dek bu şekilde devam ediyordu. Aslında EdU molekülünün orta derecede toksik olduğunu bildiklerini

belirten Sancar, bu toksik etkinin mekanizmasının bir gizem olduğunu ama artık hücreyi tam olarak nasıl öldürdüğünü anladıklarını söylüyor. EdU'nun bu hücresele toksisitesi, kan-beyin bariyerini geçme yeteneği ile birleştiğinde, yetişkinlerde beyin kanserlerinin tedavisi için potansiyel bir aday olarak değerlendirilmesine yol açtı.

Sancar, bu keşfin başlı başına ilginç olduğunu, çünkü DNA'yı etiketlemek için EdU'yu kullanan araştırmacıların, onun eksizyon onarımını tetiklediğini de hesaba katmaları gerektiğini söylüyor. Sancar ve meslektaşları, EdU'nun sözü edilen özellikleri sayesinde etkili bir beyin kanseri ilacı geliştirmede rol oynayabileceğini düşünüyor. Çünkü EdU, kemoterapi ilaçlarının aksine kan-beyin bariyerini aşarak beyne kolayca ulaşabiliyor. Ayrıca, DNA'ya yalnızca aktif olarak bölünen hücrelerde dâhil oluyor, oysa beyinde çoğu sağlıklı hücre bölünemiyor. EdU bu sayede bölünmeyen sağlıklı beyin hücrelerini korurken hızlı bölünen kanserli beyin hücrelerini öldürebilir.

Şimdi sırada keşfin fareler üzerinde test edilmesi var. Fare testlerinin iki yıl süreceği öngörülüyor. Sancar ve ekibi, EdU'nun antikanser ajanı olarak özelliklerini araştırmak için diğer araştırmacılarla iş birliklerini sürdürmeyi umuyor.



**E**du, DNA'nın yapı taşlarından biri olan timinin bir analogu (kimyasal taklidi) olarak sentezlenen ve 2008'den bu yana bilim insanlarının DNA'yı etiketlemek için moleküler biyoloji deneylerinde en yaygın kullandıkları moleküllerden biri. Diğer timin analoglarının sahip olmadığı bazı özellikleri sayesinde EdU belirli deneylerde özellikle tercih ediliyor. Örneğin, floresan prob moleküllerinin sıkıca bağlanacağı uygun bir kimyasal "tutamak"a sahip olması nedeniyle hücre bölünmesi sırasında, DNA replikasyon süreci çalışmalarında, DNA'yı etiketlemek ve izlemek için yapılan çalışmalarda nispeten kolay ve verimli bir şekilde kullanılabilir.

**G**lioblastoma adı verilen beyin tümörleri en agresif tümörlerden biridir. Tedaviye rağmen glioblastomlu bir hastanın ortalama ömrü 15 aydır. Glioblastoma hastalarının sadece %5'i 5 yıl daha yaşayabilir. Hastanın tedaviye rağmen kısa zamanda hayatını kaybetmesinin nedeni, hâlihazırda kullanılan kemoterapi ilaçlarının kan-beyin bariyerini geçememesi ve etki gösterememesidir. Bu kanser türü eskiden yaklaşık 100.000 kişide 1'de görülürken son yıllarda bu oran 100.000'de 3,25'e yükseldi. Nüfusun yaşlanması, hava kirliliği, ağır metallerle maruz kalma ve geçmişe göre teşhis olanaklarının gelişmesi bu yükselişin etkenlerinden öne çıkanları. Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha sık görülen hastalık, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülüyor. ■



#### Kaynaklar

<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2210176119>

<https://www.sciencedaily.com/releases/2022/08/220823143836.htm>

<https://news.unhealthcare.org/2022/08/scientists-discover-surprise-anticancer-properties-of-common-lab-molecule/>