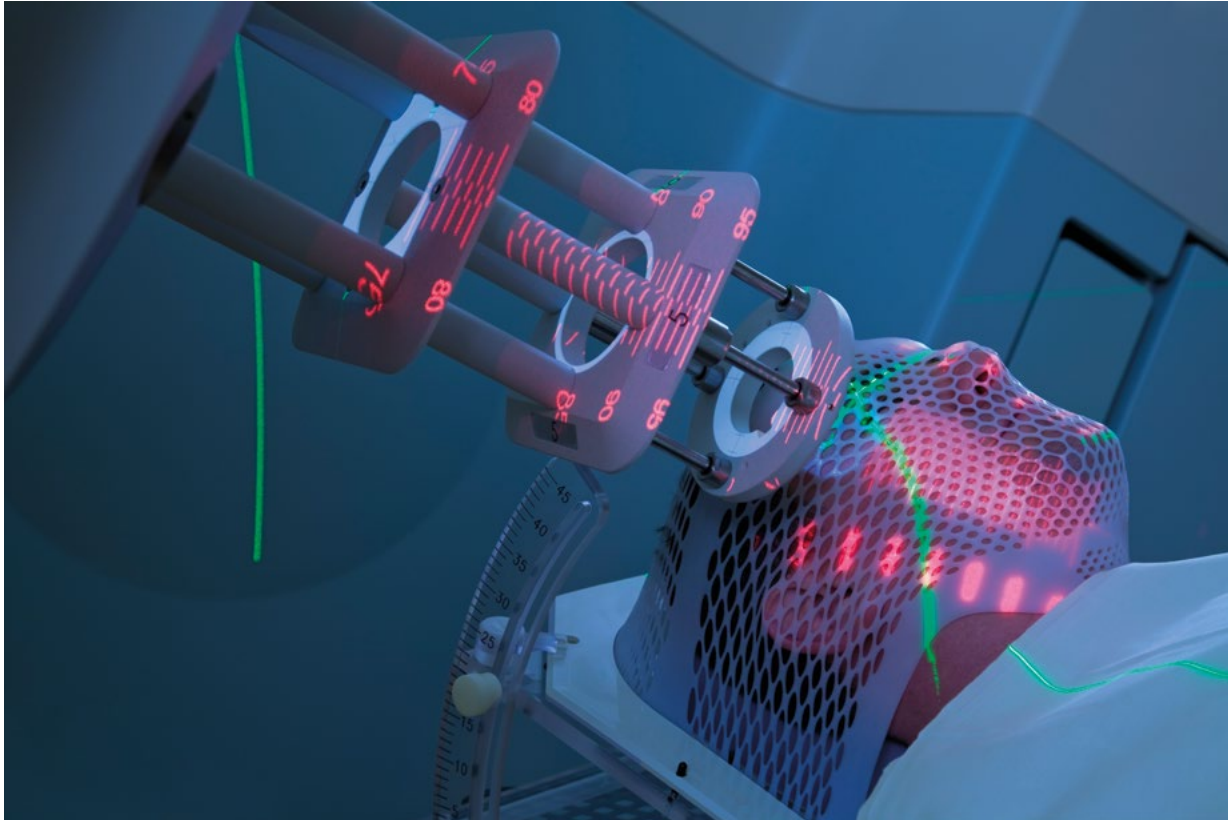


İyi Huylu Tümörlerin Kansere Dönüşmesi

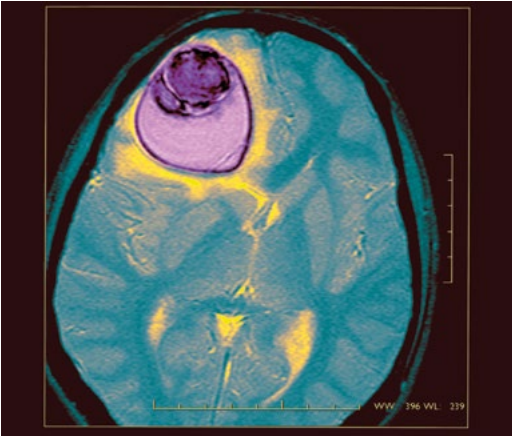
Tümör vücudun herhangi bir dokusunda veya organında hücrelerin kontrolsüz olarak, normalden fazla çoğalmasıyla oluşur. Gliomlar genellikle beyin ve omurilikte başlayan ve merkezi sinir sistemindeki destek hücrelerinde (glial hücreler) ortaya çıkan tümörlerdir. Beyinde daha sık görülen bu tümörler, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi sonucu beyni infiltre ederek (beyin dokusu içinde yayılarak) veya beyne baskı yaparak beynin işlevlerini bozabilir. Hücrelerin yoğunluğu, çekirdeklerindeki anormallikler, mitotik indeks (bir hücre grubundaki mitoz bölünme geçiren hücrelerin toplam hücre sayısına oranı) gibi özellikleri dikkate alınarak sınıflandırılabilen gliomlar, Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen bir sınıflandırma sistemine göre I'den IV'e kadar derecelere ayrılır. Bu sınıflandırmada en tehlikeli tümörler IV. derece olarak kabul edilir.



Gliomlar genç yaşlardaki hastalarda genellikle iyi huyludur. Yavaş büyüyen ve bulunduğu bölgenin dışına çıkmayan bu tümörler zamanla daha yüksek dereceli yani kötü huylu tümörlere dönüşebilir. En yüksek dereceli yani IV. derece gliomlar, glioblastom (GBM) olarak adlandırılır. Eskiden glioblastome multiforme olarak da adlandırılan bu ölümcül kanser hastalığına yakalanan hastaların yaşam süresi tedavilere bağlı olarak ortalama 9-18 ay arasında değişir.

Tüm tıbbi gelişmelere rağmen hâlâ önüne geçilemeyen GBM'lerin yaklaşık %20'si daha düşük dereceli gliomlardan kaynaklanır. Bu nedenle tümör iyi huyluyken operasyonla çıkarmak GBM ile başa çıkmak için bir çözüm olarak değerlendirilebilir. Ancak tümörlerin beyin gibi hassas bir bölgeden tamamen temizlenmesi her zaman mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda kalan tümör parçaları kötü huylu tümörlere dönüşme riski taşır.

Prof. Dr. Murat Günel
Türkiye'deki pek çok üniversite ile ortak çalışmalar yürütüyor.



Her tümör kanser değildir. Tümörler, hücrelerin normalden fazla çoğalmasıyla oluşan kitlelerdir. Büyüme hızı, yayılma gibi özelliklerine göre iyi huylu veya kötü huylu olarak sınıflandırılırlar. Hızlı büyüyen ve vücudun farklı bölümlerine de yayılabilen yani kötü huylu olarak bilinen tümörler kanser olarak adlandırılır. Bu arada bağ doku ve kemiklerden köken alan kötü huylu tümörler de sarkom olarak adlandırılır.

Prof. Dr. Murat Günel Kimdir?

Kadıköy Anadolu Lisesi'nden mezun olduktan (1984) sonra lisans eğitimine İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi'nde devam etti. Uzmanlığını Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (ABD) beyin ve sinir cerrahisi konularında tamamlayıp (1997) yine aynı üniversitede öğretim üyeliğine başladı. 2003'te doçent, 2008'de profesör oldu. Yale Üniversitesi Nixdorff-German Profesörü unvanına sahip Dr. Günel'in araştırmaları özellikle beyin gelişimine ve hastalıklarına yoğunlaşıyor.

Moleküler biyoloji ve genetik alanında sürdürdüğü araştırmalarda tümör, beyin kanaması ve anevrizma gibi hastalıkların moleküler yapısının anlaşılmasına ve bu hastalıklara yönelik yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar yapıyor. Başarılı pek çok çalışmaya imza atan Dr. Günel, Yale Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı görevini de yürütüyor. Yale Üniversitesi tarafından fahri yüksek lisans (2010) ve Bahçeşehir Üniversitesi

tarafından fahri doktora unvanlarına layık görülen Dr. Günel, önemli akademik ödüllerin de sahibi. Bu ödüller arasında Amerikan Epilepsi Topluluğu'nun verdiği Genç Araştırma Ödülü (1999) ile T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Bilimsel Başarı Ödülü de (2010) sayılabilir. 2015'te ABD Ulusal Tıp Akademisi üyeliğine seçilen Dr. Günel, TÜSEB ve Yale Üniversitesi tarafından ortak yürütülen Türk Kanser Gen Projesi kapsamında Yale Üniversitesi'nde gerçekleştirilecek çalışmaların başında yer alıyor.



Türk Kanser Gen Projesi

Türk Kanser Gen Projesi, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) ve Yale Üniversitesi arasında yakın zaman önce imzalanan bir proje. Yale Üniversitesi'nden Prof. Dr. Murat Günel önderliğinde yürütülen bu projede gen analizi yapılarak kişinin hangi kanser türüne meyilli olduğu veya hangisine yakalanma riski taşıdığı konusunda veriler elde edilecek. Proje kapsamında ülkemizin kanser gen haritası çıkarıl-

arak bölge, yaş ve genetik durum gibi faktörlerin yer aldığı hastalık şemaları hazırlanacak. Bütün bu sonuçlara bağlı olarak ülkemizde yaygın görülme potansiyeli olan kanser türlerine yönelik yeni teşhis ve tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar yapılabilecek. Bu sayede kişiye özel tedavi ve ilaç geliştirileceği ve kanserle mücadelede önemli gelişmeler elde edileceği öngörülmüştür.

GBM hastalığıyla ilgili etkin teşhis ve tedavi yöntemleri geliştirmeye yönelik farklı çalışmalar yapılıyor. Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Prof. Dr. Murat Günel ve ekibi de araştırmalarını bu alanda sürdürüyor. Şimdiye kadar önemli sonuçlar elde edilen bu çalışmaların son bulguları *Nature Genetics* dergisinin Ocak sayısında yayımlandı. Prof. Dr. Günel önderliğinde gerçekleştirilen çalışmada iyi huylu tümörün kansere dönüşmesine neden olan mekanizma incelendi. ABD'den bilim insanlarının Türkiye ve Almanya ile ortaklaşa gerçekleştirdiği bu uluslararası araştırmada 41 hasta yer aldı. Hastaların tamamı, II. veya III. derece beyin tümörleri zamanla IV. dereceye dönüşen hastalar arasından seçildi.

Tümörlerin genetik kodları üzerinde yoğunlaşan bu çalışmada gliomların kansere dönüşmesinin altında yatan mekanizmanın anlaşılabilmesi için hastaların iyi huylu ve kimi onlarca yıl sonra oluşan kötü huylu tümörlerinden örnekler alındı. Bu tümörlerin genetik kodları karşılaştırmalı olarak birçok yönden incelendi. Çalışmada, kötü huylu tümör oluşumunda kromozomal parçalardaki ve gen ifadesindeki değişimlerin yanı sıra DNA zincirinde protein kodlayan bölgelerin dışında oluşan ancak gen ifade-

sini etkileyen değişimlerin de etkin olduğu anlaşıldı. Ayrıca bu dönüşüm sürecinde gliomların yapılarına yeni bazı anormallikler eklenirken bazı anormalliklerin ise yok olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte kötü huylu tümörlerin oluşmasında işlevleri şimdiye kadar tam olarak bilinmeyen bölgelerin de etkin olduğu gösterildi.

Bütün bu sonuçların farklı temel anlayışlara dayalı, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine önayak olabileceği öngörülmüştür. Öyle ki, bu sonuçlar dikkate alınarak özellikle protein kodlamayan bölgeleri hedefleyen yeni ilaçlar geliştirmeye yönelik çalışmalar başlamış durumda. Hâlihazırda hücre seviyesinde başarılı sonuçlar veren bu ilaçların hayvan ve insan deneylerinin de kısa zamanda başlaması planlanıyor.

Bu araştırma son dönemde üzerinde çalışılan, kişiye özgü tedavi geliştirme açısından da büyük önem taşıyor. Çalışmada, iyi huylu tümörlerin kansere dönüşümü sırasında belli yolakları ve haberleşme mekanizmalarını kullandığı gösteriliyor. Bu mekanizmalar kişiden kişiye değişiklik gösterebiliyor. Araştırmacılara göre tümörler oluşurken hangi sinyal sisteminin etkinleştiği anlaşılırsa kişiye özel ilaç geliştirilebilir. Buna bağlı olarak hastalığın tedavisinde etkisiz kalabilecek ilaçlar kolayca elenip hasta için en doğru ilaçlar belirlenebilir. Böylece kısa sürede ölümler sonuclanabilen bu tehlikeli hastalığın tedavisinde çok kritik olan zaman da verimli şekilde kullanılabilir.

İyi huylu tümörlerin kansere dönüşme mekanizmasında şimdiye kadar açıklanamamış noktaların önemli bir kısmını tamamlayan çalışma kanserin teşhisine ve tedavisine yeni bir yaklaşım getiriyor. Bu yönüyle, aynı konuda yeni araştırmalara ışık tutacağı öngörülmüştür.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre gliomlar dört dereceye ayrılır.

- I. Derece : İyi huyludur, yavaş büyür ve teşhis edildiğinde cerrahi müdahale ile iyileşme şansı yüksektir.
- II. Derece : Yavaş büyür ancak çevre beyin dokusuna yayılabilir. Yüksek dereceli tümörlere dönüşebilir.
- III. Derece : Aktif olarak bölünebilir, yüksek dereceli olarak tekrarlamaya meyillidir. Çevre beyin dokularına sızabilir.
- IV. Derece : En tehlikelidir. Çok hızlı bir şekilde büyür ve bölünür. Beyin dokularında ve dokuları meydana getiren hücrelerde istenmeyen hücre ölümlerine (nekroz) neden olur.

Kaynak
Bai, H. ve ark., "Integrated Genomic Characterization of IDH1-Mutant Glioma Malignant Progression", *Nature Genetics*, Sayı 48, s. 59-66, 2016.