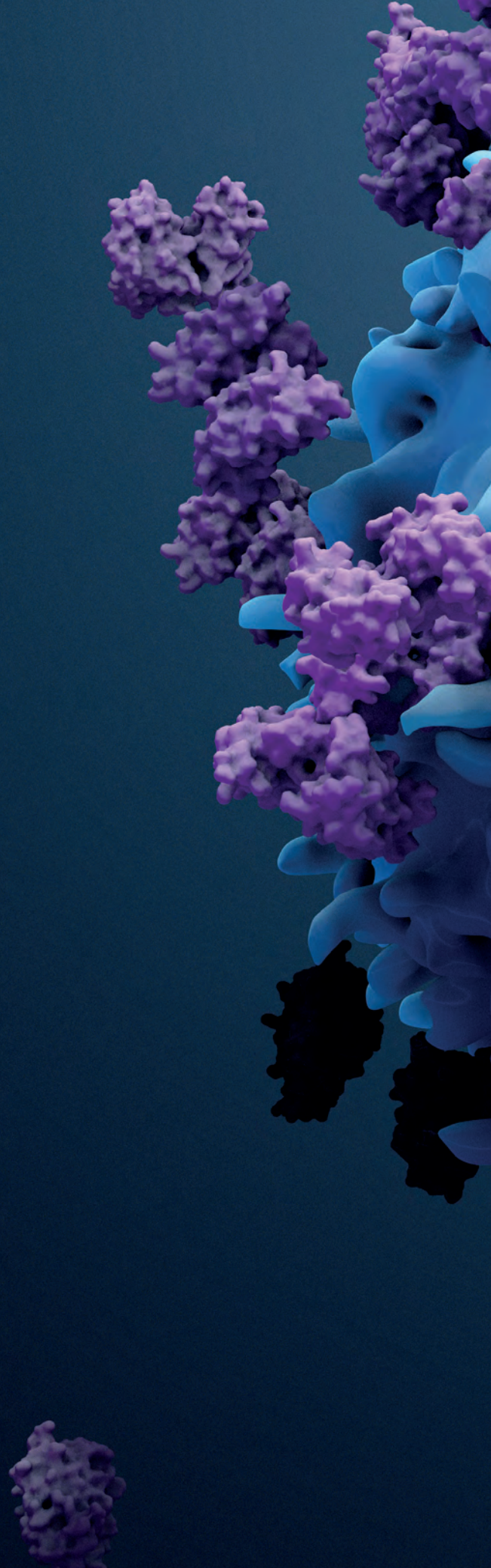



# Kanserlerin Ortak Zayıf Noktaları Belirlendi

İlay Çelik Sezer [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi





Kanser, genetik materyalimiz olan DNA'da meydana gelen mutasyon adlı değişimler sonucunda oluşuyor. Şimdiye kadar araştırmalarda kanserlerle ilişkilendirilen binlerce mutasyon keşfedildi. Ancak sonuçları yakın zamanda yayımlanan bir araştırmada kanserin kaynağından bağımsız olarak tümörlerin sadece 112 alt türle sınıflandırılabilceği yönünde bulgular elde edildi. Her bir alt türün içinde, hastaların kendilerine özgü mutasyonlardan bağımsız olarak, kanserin transkripsiyonel, yani gen anlatımına ilişkin durumunu kontrol eden ortak ana düzenleyici (Master Regulator: MR) proteinler rol oynuyor.

*Cell*'de yayımlanan araştırmanın sonuçlarına göre, MR proteinler, hastalara özgü birbirinden farklı mutasyonların ortak moleküler mantık kapıları gibi işlev görerek her bir tümör alt türüne has transkripsiyonel durum üzerinde belirleyici rol oynuyor. Bu da aynı tedaviye yanıt verebilecek hasta oranının önemli ölçüde artabileceği anlamına geliyor.

**A**raştırmada, kanserle ilişkili yeni mutasyonlar keşfedildikçe giderek daha küçük hasta gruplarını ilgilendiren ve belirli mutant genleri hedefleyen tedaviler aramak yerine ana düzenleyici proteinleri hedefleyen, çok daha büyük hasta gruplarının yanıt verebileceği ilaç sınıfları tasarlanabileceği öne sürülüyor.

Araştırmada, çok çeşitli kanser türlerinden binlerce tümör analiz edildi ve kanser hücrelerinin yaşayabilmesi için gerekli olan kilit niteliğindeki genetik programların MR blokları olarak adlandırılan sadece 24 farklı ana düzenleyici modülle kontrol edildiği ortaya çıkarıldı. Sonuçlara göre, her bir modül kendi içinde eşgüdümlü olarak çalışan bir dizi ana düzenleyici proteinden oluşuyor.

Gelecekte kanser tedavilerini iyileştirme ve geliştirme potansiyeli taşıyan araştırmanın liderlerinden biri olan Columbia Üniversitesinden Dr. Andrea Califano, günümüzün kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında binlerce genetik mutasyon arasından hangisinin, hatta daha da kötüsü hangi mutasyon örüntülerinin bireydeki kanseri tetiklemiş olabileceğini belirlemeye çalışıp elimizde ilgili proteinleri hedefleyen ilaçlar bulunmasını umduğumuzu belirtiyor. Califano'ya göre, yeni araştırmanın sonuçları ihtiyacımız olan şeyin her bir farklı mutasyonu hedefleyen binlerce ilaç yerine belki



de MR bloklarını hedefleyen sadece birkaç düzine ilaç olduğunu düşündürüyor.

Califano her bir bireyin kanser hastalığında etkin olan MR bloklarının belirlenmesinin o kişi için en uygun ilacın ya da ilaç kombinasyonunun seçilmesine rehberlik edeceğini söylüyor. Nitekim bu hipotez şu anda bir dizi klinik denemeye de sınanıyor. Meme, pankreas ve nöroendokrin kanserleri üzerinde yürütülen birtakım denemelerin yanı sıra 3.000 hastadaki sekiz agresif tümör çeşidi üzerinde genomik, immünoterapi ve ana düzenleyici temelli tedavilerin değerini ölçmeyi amaçlayan Columbia Hassas Onkoloji Girişimi adlı geniş kapsamlı program da bunlar arasında.

## **Kişiselleştirilmiş Tedaviler Çok Az İnsanda Etkili**

Çoğu kanser hastasına binlerce insan üzerinde denenmiş olan aynı türde tedaviler uygulanıyor. Ancak bu seçenekler işe yaramazsa hastalar kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına yönelebiliyor. Bu yaklaşım hastanın tümöründeki genetik mutasyonların belirlenmesine ve bu mutasyonları hedefleyen ilaçlar seçilmesine dayanıyor. Ancak bu yaklaşım çok az sayıda hasta için faydalı oluyor. Califano'nun açıklamasına göre bunun sebeplerinden



biri, çoğu tümörde ilaçların etki edemediği mutasyonlar bulunması. Bir diğer sebep ise ilaçların etki edebileceği mutasyonlara sahip tümörlerin pek çok durumda ilaca yanıt vermemesi ya da başlangıçtaki bir yanıt sonrası hızla nüks etmesi. Califano sadece genetik mutasyonları belirleyip buna dayalı kişiselleştirilmiş tedaviler geliştirme yaklaşımından başlangıçta umulan sonucun alınmadığını ileri sürüyor. Büyük ölçekli bazı araştırmaların sonuçlarına göre hastaların sadece %5 ila %10'unun fayda gördüğünü, bunların da çoğunda zamanla tümörün ilaca direnç gösterir duruma geldiğini, dolayısıyla kesinlikle başka yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğunu belirtiyor.

Califano ve ekibi kişiselleştirilmiş tedavilere alternatif bir yaklaşım geliştirdi. Araştırmacılar üst düzey matematik ve fizik temelli yöntemler kullanarak, hücrelerin işleyiş mantığını oluşturan moleküler etkileşimler gibi karmaşık biyolojik sistemleri modelleme işine girişti. Califano ve ekibi binlerce kanser örneğinden elde edilen verileri işleyerek genetik mutasyonların bir kanser hücresindeki tüm proteinlerin etkinliğini nasıl etkilediğini anlamaya çalıştı.

Califano çalışmalarının temel mantığını şu sözlerle açıkladı:

“Hücreyi karmaşık bir elektronik devre gibi modellediğimizde mutant genlerden kaynaklanan anormal sinyallerin nihai olarak birbiriyle kesiştiği belirli bileşenleri tespit etmek kolaylaşıyor. Aynı ayrı mutasyonlardan ziyade bu

bileşenler kanser hücrelerinin en genel geçer zayıf noktalarını temsil ediyor.”

Bu kesişme noktalarının pek çoğu, nadiren mutasyonlardan etkileniyor olsalar da nihayetinde hücrenin kaderini belirleyen proteinler. Califano neredeyse tüm kanserlerde kanser hücresinin varlığını sürdürmesi için gerekli ve yeterli olan bu proteinleri ana düzenleyiciler olarak adlandırıyor. Bu proteinleri bir huninin alt kısmındaki dar açıklığına benzeten Califano huninin üst kısmının hücredeki ilgili tüm genetik mutasyonların etkilerini toplayıp bunları bu dar açıklığa yönlendirdiğini söylüyor. Dolayısıyla bir ya da birden fazla ana düzenleyiciyi hedefleyerek huninin sadece en alt kısmını kapamanın, ayrı ayrı mutasyonları hedeflemekten daha etkili olacağını belirtiyor.



## Ana Düzenleyici (MR) Blokları

Daha önceki araştırmalarda birkaç kanser türü için ana düzenleyiciler belirlenmişti ancak bu yeni araştırmada 20 farklı kanser türündeki ana düzenleyiciler ve bunların farklı kanser türlerinde ortak olup olmadığı araştırıldı. Califano ve ekibi bu amaçla tümörlerdeki gen anlatımını ve gen farklılıklarını incelemek üzere Multi-Omics Master-Regulator Analysis (MOMA) adlı bir hesaplama aracı geliştirdi. MOMA'yı kullanarak ABD Ulusal Kanser Enstitüsüne ait Kanser Genom Atlası'ndan aldıkları 9.783 doku üzerinde incelemeler yaptılar.

Analizler sonucunda incelenen kanser türlerinde 407 ana düzenleyici belirlendi ve bunların birbirleriyle bağlantılı şekilde sadece 24 farklı modül biçiminde organize olduğu keşfedildi. Bu modüllere ana düzenleyici blokları (MR blokları) adı verildi. Her bir MR bloğu, kanser hücresinin davranışının belirli bir yönünü kontrol etmek üzere eşgüdümlü olarak çalışan sadece bir avuç ana düzenleyici içeriyor. Örneğin en agresif kanserlerin çoğunda sıklıkla etkinleşen 2 numaralı MR bloğu hücre büyümesini, DNA onarımını, hücre bölünmesini ve hücre çoğalmasını düzenleme işlevine sahip 14 proteinden oluşuyor. Bu bloğun etkinleşmesinin pek çok farklı kanser türünde olumsuz sonuçların habercisi olduğu belirlendi. Buna karşılık 24 numaralı MR bloğunun yangıy-

la ilişkili programlarla ve bağışıklık tepkisiyle bağlantılı olduğu, dolayısıyla melanomada olumlu sonuçların habercisi olduğu görüldü. Her bir tümörde toplam iki ila altı MR bloğunun etkinleştiği belirlendi.

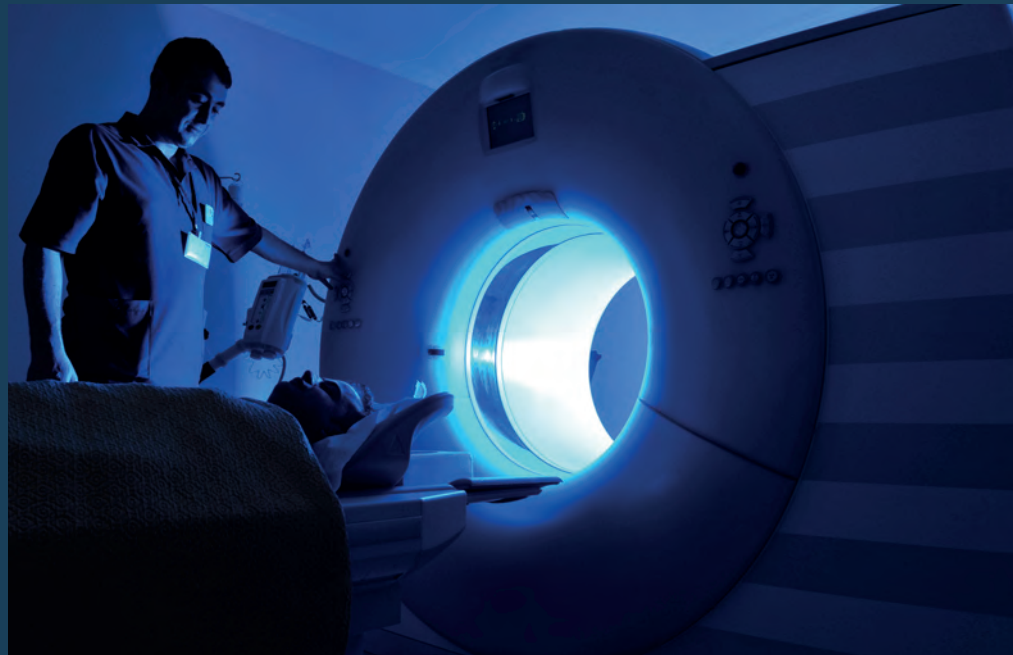
## Tedavi Hedefleri Olarak MR Blokları

Califano ve ekibi ayrıca laboratuvar ortamındaki hücre soyları üzerinde yürüttükleri çalışmalarla birkaç kanser türünde belirli ilaçlar sayesinde MR bloklarının etkinliğinin hücre davranışını olumlu yönde etkileyecek biçimde değiştirilebildiğini de gösterdi.

Ayrı ayrı mutasyonlar yerine MR bloklarının hedeflenmesi, potansiyel olarak kanser hücrelerinin tedaviye direnç geliştirmesini

önleyebilir. Çünkü her bir MR bloğu, yeniden huni gibi düşünülürse, parçası olduğu çok sayıda yolağın kendisinden daha yukarıdaki kısımlarında bulunan çok sayıda potansiyel mutasyonun etkisini bir araya getiriyor. Yani bir MR bloğu tek bir biyokimyasal yolağın parçası olmadığı için kanser hücresinin MR bloğunu hedef alan bir ilaca direnç geliştirme ihtimali büyük ölçüde azalıyor.

Califano ve ekibi MR bloklarının hedeflenmesi durumunda hücrenin bu engeli aşmasının son derece zorlaştığını da gösterdi. Califano bunu aşabilmek için kanser hücresinin kendini yeniden programlaması gerektiğini, bunun da bir hücrenin istemeyeceği bir şey olduğunu, bazı istisnalar olsa da MR bloklarını hedeflemenin çoğu durumda hücreyi ölüme götüreceğini söylüyor. İşin iyi yanı, bir tü-





mörün hayatta kalabilmek için pek çok genetik programı anormal şekilde etkinleştirmesi ya da etkisizleştirmesi gerekiyor. Dolayısıyla Califano'ya göre sadece bir ya da birkaç MR bloğunu hedeflemenin bile kanser hücresinin ölümünü tetiklemesi olası.

Califano ve ekibinin yaklaşımı aslında genel mantık açısından, temelini attıkları çalışmalarla 2018 yılında James P. Allison and Tasuku Honjo adlı bilim insanlarına Nobel kazandıran immüno-terapi yaklaşımıyla benzerlik gösteriyor. Zira immüno-terapi yaklaşımında da kanserlerdeki ayrı ayrı mutasyonlardan ziyade çok sayıda kanser türünde ortak olan, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini etkisizleştirme mekanizmalarına odaklanılıyor.

Califano gelecekte her bir kanser hastasının kendine özgü MR bloklarının belirlenebileceğini ve bu blokları hedefleyen ilaçlarla tedavi edilebileceğini umuyor.

Ne yazık ki bir hastanın kanserinde hangi MR bloklarının etkin olduğunu belirlemek için gerekli teknoloji mevcut olduğu hâlde şimdiye kadar bu blokları hedef alabilecek yalnızca birkaç ilaç geliştirilmiş. Bu yüzden Califano ve ekibi mevcut ilaçların belirli MR bloklarını engelleme ya da etkinleştirme kabiliyetini değerlendiren bir algoritma da geliştirdi. Örneğin araştırmada, prostat kanserinde 14 numaralı MR bloğunu etkinleştirerek hücrenin göç etme ve metastaz yapabilme yetisini önemli ölçüde düşürebilecek FDA onaylı deneysel dört ilaç bulunduğu tespit edildi.

Califano özel olarak ana düzenleyicileri hedefleyen ilaçların mevcut ilaçlardan üstün olacağını düşünüyor. Bu yüzden, çok yakın zamana kadar ana düzenleyiciler kendilerini hedefleyen ilaçlar geliştirilmesine büyük ölçüde imkân vermeyen proteinler olarak kabul edilmiş olsa da bu yeni tür ilaçları geliştirmek amacıyla bir dizi iş birliği başlatılmış.

Califano, ana düzenleyiciler ve MR blokları yeni kavramlar olduğu için bu tür ilaçlarda henüz çok az gelişme katedildiğini ancak bazı aday ilaçlarla yaptıkları klinik öncesi ve klinik çalışmalarda elde ettikleri ilk doğrulamaların şimdiden beklentilerinin de üstünde olduğunu belirtiyor.

MR bloklarını hedef alacak tedavilerin potansiyel olarak vaat ettikleri başarıyı gösterip göstermeyeceğini tabii ki takip eden araştırmalar gösterecek. Ancak bu yeni kavramların kanser araştırmalarında ne tür yeni yollar açacağını izlemek kuşkusuz ilginç ve heyecanlı olacak. ■

#### Kaynaklar

<https://www.cuimc.columbia.edu/news/big-data-analysis-finds-cancers-key-vulnerabilities>

Paull, E.O. ve ark., "A modular master regulator landscape controls cancer transcriptional identity", *Cell*, 184(2), 334-351, 2021.