

Kan Tahlili ile Çoğu Kanser Türü Erken Teşhis Edilebilecek

Dr. Tuncay Baydemir [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Dr. Michael V. Seiden ve ekibi tarafından *Annals of Oncology* dergisinde sonuçları yayımlanan çalışma, erken dönemlerde ve kolay bir şekilde kanser tanılarını koymayı mümkün kılabilir. Kanser hastalıklarının kan örnekleri kullanılarak erken aşamalarda tespit edilebilmesi dünya çapında her yıl milyonlarca insanın hayatını kurtarabilir. Bir dönüm noktası olduğu belirtilen çalışmanın olumlu sonuçlarının geliştirilmesi planlanıyor.

Kanser teşhisi için pek çok araştırma grubu genel olarak “sıvı biyopsi teknikleri” diye bilinen sistemler üzerinde çalışıyor. US Oncology Research’te kanser hastalıkları üzerine araştırmalar yapan Dr. Michael V. Seiden ve ekibi de bu gruplardan sadece biri. Ekip ölü hücrelerden kan dolaşımına bırakılan DNA parçalarının dizilimlerini temel alan kanser testlerini araştırıyor.

Kan dolaşımındaki DNA parçalarının analizleri genelde hastalık tanı ve teşhisi için değil, daha çok hastanın durumunun takibi için başvurulan bir yöntem. Dolaşımdaki DNA örnekleri aslında hücre ölümünden sonra kan dolaşımına dâhil olan DNA parçalarından oluşuyor ve sağlıklı kişilerin plazmasında ve vücut sıvılarında düşük seviyelerde bulunuyor. Kanser hastalarında ise bu DNA parçaları kan dolaşımında daha yüksek miktarda olabiliyor. Çeşitli nedenlerle dolaşıma katılan ve dolaşım sistemindeki plazma ya da serum örneklerinin saflaştırılması ile elde edilen, serbest DNA olarak da bilinen bu yapılar, hücre bağımsız (bir hücre içinde bulunmayan) çift sarmal yapıya sahiptir.

Tümör hücrelerinden kaynaklanan DNA parçalarının dolaşım sistemindeki ömürleri yaklaşık bir saat kadar olduğundan hassas analiz cihazları ile hızlı bir

şekilde çalışmaları gerekiyor. Tümörlü hücrelerden gelen DNA parçacıklarının normal DNA parçalarına oranı hastalığın hangi aşamada olduğuna bağlı olarak değişebiliyor.

Klinik çalışmalar henüz yeterli seviyede olmasa da dolaşım sistemindeki DNA parçalarını analiz etmenin kanser teşhisi, tedavisi ve tedavi sürecinin yönetimi ile ilgili çok önemli gelişmelere yol açabileceği düşünülüyor. Kazanımlar bakımından değerlendirilirse öncelikle hastalığın kendini belli etmesine gerek kalmadan erken aşamalarda kan örnekleri ile kanser teşhisi konabilecek. Hastadan inceleme için parça alınmasına gerek kalmayacak ve biyopsi işleminden kaynaklı riskler asgari düzeye indirilecek. Tedavi sürecinde yapılan analizlerle, kullanılan ilaçların etkisi ve hastalığın seyri kolaylıkla izlenebilecek. Sonuç olarak, geniş ölçekli taramalar sayesinde erken teşhis edilebilecek kanser vakalarının tedavisi edilme oranı da tüm bu gelişmelere bağlı olarak epey artacak.





Yapılan çalışmada araştırmacılar kanser tanısı için geliştirdikleri test sayesinde 4000 kişiden alınan kan örneklerini inceledi ve belirtiler görölmeden önce elliden fazla kanser türünü başarıyla tespit etti. şimdiye kadar gerçekleştirilen denemeler sayesinde özellikle 12 tehlikeli kanser türünü teşhis etmede en kesin sonuçları veren bu test, çok geç safhalarda saptanabilen pankreas kanserini bile erken aşamalarda teşhis edebiliyor.

Araştırmanın odak noktası olan DNA metilasyonu, merak uyandıran en temel mekanizmalardan birisi sayılıyor. Süreç kovalent bir modifikasyon olup DNA zincirindeki sitozin bazına karbon atomuna bağlı üç hidrojen atomundan oluşan metil grubu (-CH₃) eklenmesiyle gerçekleşiyor. Bu kimyasal tepkime, DNA metil transferazlar (DNMT) tarafından katalizleniyor. DNA metilasyonu, genomdaki sitozin (C) ve guanin (G) çiftlerinin art arda sıralanmasıyla oluşan CpG dizilerinin yoğunlaştığı bölgelerde gerçekleşiyor. İnsan genomunda yaklaşık 28 milyon CpG dizisi bulunuyor.

Kanser hücrelerinin normal olmayan metillenme modelleri araştırılarak kanser teşhisi gerçekleştirilebiliyor. DNA metilasyonu memeli genomunda embriyonik gelişim, X kromozom inaktivasyonu ve gen ifadelelerinin düzenlenmesi gibi birçok biyolojik olayda da rol oynuyor.

DNA metilasyonu ve kanser ilişkisi, ilk kez 1983 yılında yapılan bir çalışmada, kanserli hücre genomlarının normal hücrelere göre düşük oranda metilasyona sahip olduğu sonucuyla ortaya kondu. Bu metilasyon kaybı, kanserin erken evrelerinde sıkça gerçekleşen bir durum. Araştırmalarda ayrıca metilasyon durumunun ve miktarının da tümör tiplerine göre değişim gösterdiği bildiriliyor. Bu nedenle DNA metilasyonu kanserde erken tanı ve tedavi için kullanılma potansiyeli taşıyan bir biyoişareti olarak pek çok araştırmanın konusu olmaya devam ediyor.

Yapılan çalışmanın diğer aşamasında, Seiden ve ekibi, yarısı kanser hastası diğer yarısı sağlıklı olmak üzere yaklaşık 3000 kişiden alınan kan örneklerini kullanarak bir makine öğrenme sistemi geliştirdiler. Daha sonra bu makine öğrenmesi sayesinde kanserli ve kansersiz kan örneklerini içeren 1264 numune üzerinde doğrulama testleri gerçekleştirildi.

Çalışmada DNA dizilimlerindeki metilasyon modelleri incelenerek farklı aşamalardaki çeşitli kanser türlerinin tanısını koymak hedeflendi. Geliştirilen sistemden elde edilen veriler büyük ölçüde tutarlılık gösterdi. Kanserli örneklerin %99,3 gibi büyük bir kısmında doğru tanıları koymak sadece %0,7 oranında kanser olmayan örneklere yanlış teşhis kondu. Bu sonuçlar hedefli metilasyon analizlerinin erken teşhis için kullanılabileceğini gösteriyor.

Kanser hastalığının ne kadar ilerlemiş olduğuna bağlı olarak değişim gösteren sonuçlarda 12 en ölümcül kanser türü için tespit edilen kanser oranı, kanserin birinci aşamasında %39, ikinci aşamasında %69, üçüncü aşamasında %83, dördüncü aşamasında ise %92 olarak gerçekleşti. Bundan sonra testlerin daha büyük çalışma grupları üzerinde yapılarak geliştirilmesi planlanıyor.

Elde edilen veriler, DNA'nın hedefli metilasyon analizinin etkili tarama stratejileri olmayan birçok yaygın ve ölümcül kanser türleri de dâhil olmak üzere çok çeşitli metastatik olan ve olmayan kanser türlerini tespit edebileceğinin kanıtlarını sunuyor. DNA metilasyonu analizleri, kanser tedavilerinin başarısı açısından da umut verici bir gelişme olarak değerlendiriliyor. ■