





Prof. Dr. Aziz Sancar'dan Akademik Yıl Açılış Dersi EdU Molekölü Beyin Kanseri Tedavisinde Potansiyel Bir Aday

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

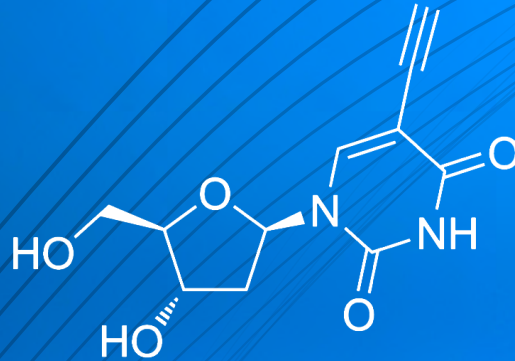
İstanbul Teknik Üniversitesi (İTÜ), 2024-2025 akademik yılı, 27 Eylül 2024 tarihinde Ayazağa Yerleşkesi Süleyman Demirel Kültür Merkezinde düzenlenen bir açılış töreniyle başladı. İTÜ Rektörü Prof. Dr. Hasan Mandal'ın İTÜ'nün mevcut durum analizini ve gelecek hedeflerini içeren sunumunun ardından 2015 Nobel Kimya Ödülü sahibi Prof. Dr. Aziz Sancar, "EdU (5-etinil-2'-deoksiüridin) Beyin Kanseri Tedavisi İçin Potansiyel Bir Aday" başlıklı açılış dersini gerçekleştirdi.

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. Bu gurur verici gelişmenin ardından da 2022 yılının ağustos ayında 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.

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 şaşırmış. Nedenini araştırmak için EdU molekülünü ve DNA'sı hasar görmemiş hücreleri bir besin ortamında bir araya getiren araştırmacılar, molekülün DNA'yı, ultraviyole ışıktan, sigaradan ve DNA'yı değiştiren kemoterapi ilaçlarından kaynaklanan çoğu hasarı onaran ve eksizyon onarımı (kısa ve hasarlı bir DNA dizisinin çıkarılması ve bir yedek ipliğin yeniden sentezlenmesi) adı verilen onarım mekanizmasını tetikleyecek şekilde değiştirdiğini tespit etti. Ardından 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 gizemi olduğunu ama artık hücreyi tam olarak nasıl öldürdüğünü anladıklarını

söylüyor. EdU'nun bu hücrel toksisitesi, kan-beyin bariyerini geçme yeteneği ile birleştiğinde, yetişkinlerde beyin kanserlerinin tedavisi için potansiyel bir aday olarak değerlendirilmesine yol açtı.

EdU, 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 kullanılabiliyor.



5-etinil-2'-deoksiüridin'in (EdU; 5-Etinil-dUrd) kimyasal yapısı



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 öldürebiliyor.

Aziz Sancar, 2022 yılında *The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* dergisinde yayınlanan çalışmalarındaki EdU ile ilgili keşfi, çok şaşırtıcı ve büyük bir tesadüf olarak nitelendirmişti. Bu gelişme, tedavisi çok zor olan glioblastoma adlı beyin tümörü için önemli bir umut ışığıydı ve fareler üzerine deneme çalışmalarına başlayacakları duyurulmuştu. Prof. Dr. Aziz Sancar, İTÜ'de yaptığı açılış dersinde de müjdelere bir yenisini ekledi: EdU, farelerle yapılan deneylerde etkisini gösterdi, yani sonuçlar olumluydu. Deneylerinde kontrol olarak kan-beyin bariyerini geçebilen ve beyinde kanser hücrelerini öldüren, büyümesini yavaşlatan bir kemoterapi ilacı olan Temozolomid'i kullandıklarını belirten Sancar, şu an beyin tümörü için ideal tedavinin Temozolomid ve EdU'nun kombinasyonu olduğunu söylüyor. Laboratuvar çalışmalarında, beyin kanserinde EdU molekülünün hayvanlarda çalıştığını belirten Prof. Dr. Aziz Sancar, insanlarda kullanılabilmesi için iki yıl boyunca klinik deneylerde yan etkilerini araştırmaları gerektiğini belirtiyor. Bu süre boyunca EdU molekülünün insanlardaki yan etkisine odaklanacaklar. ■

Glioblastoma 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 bu hastalık, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülüyor.