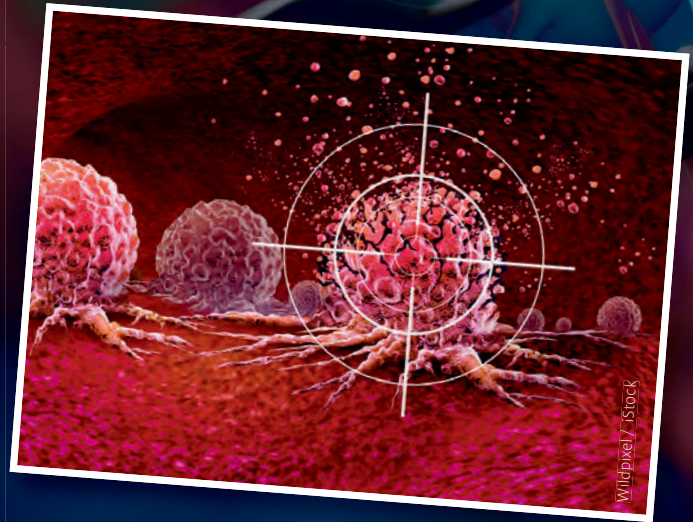


Kişiselleştirilmiş Kanser Tedavisinde İşlevsel İlaç Testleriyle “Her Şeyi Dene” Yaklaşımı

İlay Çelik Sezer [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Kanser, tıp dünyasının tedavisini bulmak için en çok uğraştığı, bilimsel araştırma fonlarında en büyük payların ayrıldığı hastalıklardan biri. Buna rağmen hem ülkemizde hem de tüm dünyada en yaygın ikinci ölüm nedeni konumunda. Üstelik yaygın bir ölüm nedeni olmakla kalmayıp insanların hayat kalitesini ciddi şekilde düşüren bir hastalık. Standart kanser tedavilerinde şimdiye kadar önemli gelişmeler kaydedilmiş olsa da bu tedavilere yanıt alınamaması durumunda hastalar genellikle belirsiz bir gelecekle karşı karşıya kalıyor. Her bir hasta için etkili olabilecek tedaviyi daha isabetli şekilde belirlemeye yönelik, genomun DNA diziliminden elde edilen bilgilere dayalı kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları

da beklendiği kadar etkili olamadı. Son yıllarda giderek daha çok gündeme gelmeye başlayan ve bazı klinik denemelerin destekleyici sonuçlar verdiği, “kişiselleştirilmiş işlevsel ilaç testleri” olarak adlandırılabilen yeni bir yaklaşım ise kişiselleştirilmiş kanser tedavilerinin başarı oranını artırabilecek gibi görünüyor.





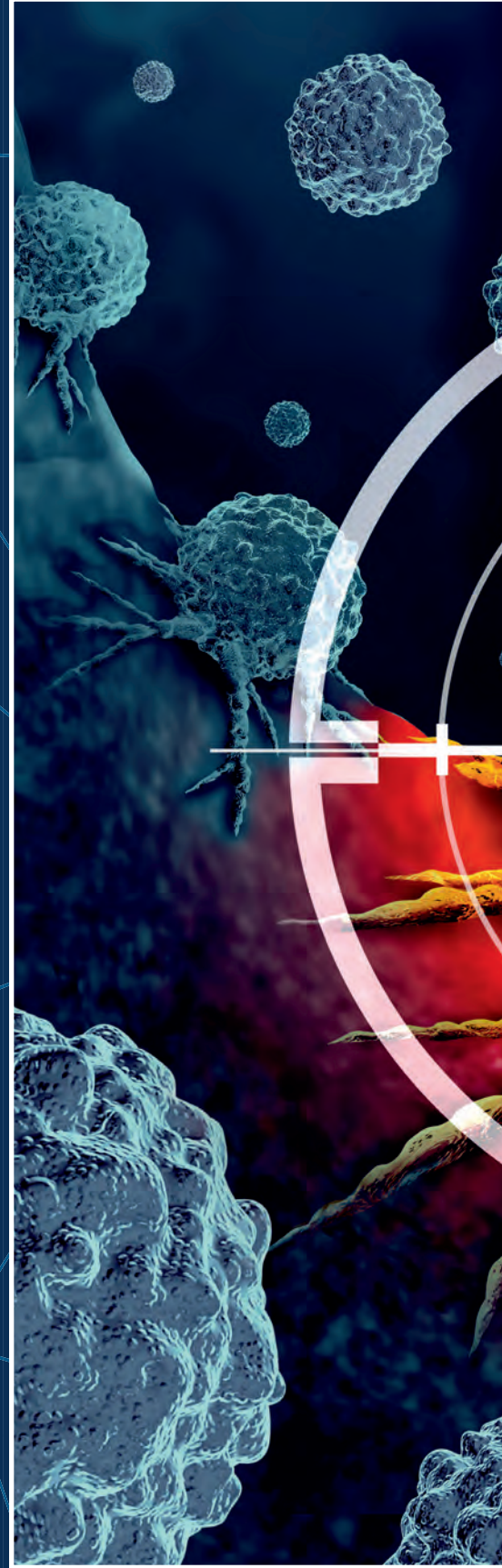
1
2

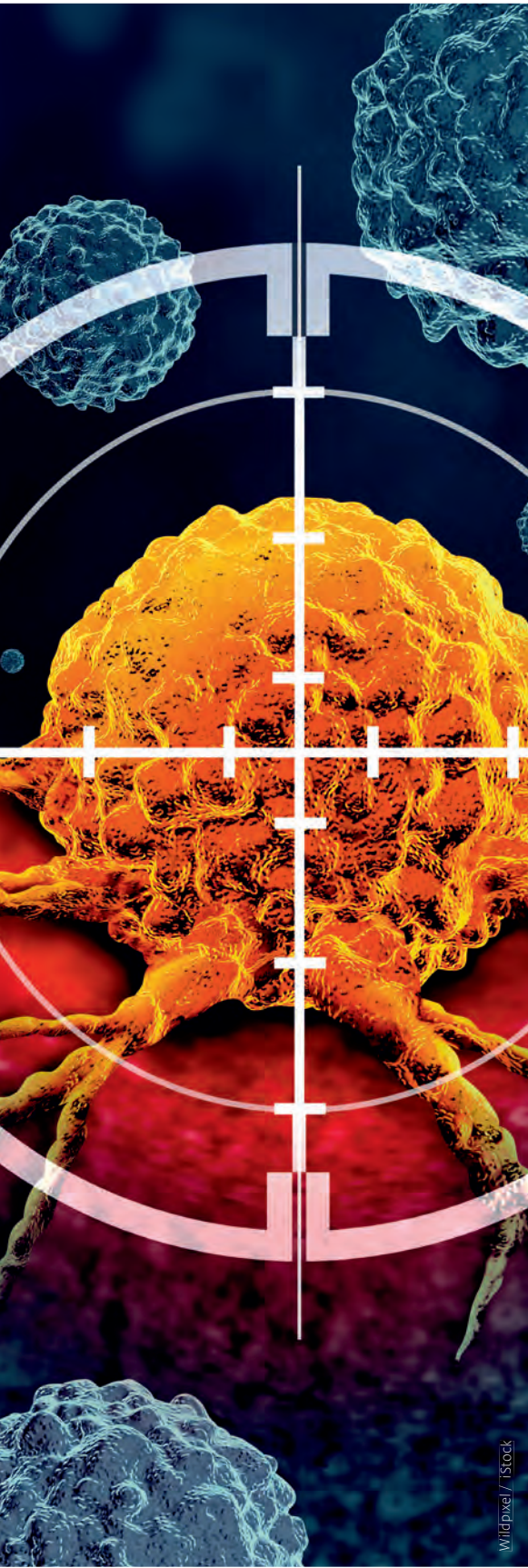
Kanser kimi zaman tek bir hastalıkmiş gibi düşünülse de aslında bazı temel ortak özellikleri olan çok sayıda farklı hastalığın toplu adı. Ayrıca her hastanın kanseri kendine özgü bir genetik ve epigenetik değişiklikler kümesi barındırıyor. Bu da her bir hasta için uygun olan tedavi sürecinin belirlenmesini zorlaştırıyor. Kanser tedavileriyle ilgili temel kısıtlılıklardan biri, öngörü sağlayan geçerli biyolojik belirteçlerin yetersizliği. Bu durum tedavilerin etkililiğini azaltıyor. Onkologlar (kanser uzmanı hekimler) çoğunlukla her bir hastanın tedaviye vereceği yanıtı öngörmekte güçlük çekiyor. Bu da hastaların etkisiz tedaviler alıp gereksiz yere toksik yan etkilere maruz kalması ve kimi zaman yüksek tedavi maliyetleri yüklenmesi anlamına geliyor. Dolayısıyla kişiselleştirilmiş tedavilerin uygulanabilmesi ve kanser hastalarının iyileşmesi veya hayatta kalma sürelerinin artırılabilmesi için öngörü sağlayıcı etkin biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyuluyor. Yakın zamana kadar kişiselleştirilmiş kanser tedavileri çoğunlukla genomik belirteçlere (genomda, söz konusu hastalıkla ilişkili olduğu bilinen spesifik DNA dizileri) dayalı olarak uygulanıyordu. Bu yaklaşımda, soruna hangi gen mutasyonlarının neden olduğunu belirlemek amacıyla hastadaki kanser dokusunun genomu dizilenerek ilgili olabilecek mutasyonlar inceleniyor.

Belirlenen mutasyonlarla ilgili mekanizmaları hedefleyen ilaçlar mevcut ise bu ilaçlar tedavi sürecine dâhil ediliyor. Ancak büyük ölçekli klinik denemeler, genom bilgisine dayalı bu yaklaşımların bazı kanserler için çok etkili olsa da kanser hastalarının en fazla %10 kadarına bir tedavi seçeneği sunabildiğini gösteriyor.

Basit Fikir, Büyük Potansiyel

Kevin Sander isimli bir hastanın lenf kanseri nüksetmişti ve tedavi seçenekleri giderek azalıyordu. Kök hücre nakli ona uzun süre hayatta kalma şansı tanıyabilirdi ancak bu prosedürün uygulanabilmesi için önce tümörünün boyutunun küçültülmesi gerekiyordu. Bu da görünüşe göre gerçekleştirilmesi imkânsız bir hedefti, çünkü art arda uygulanan tedavilerin hiçbirisi hastalığı kontrol altına almayı başaramamıştı. Sander, son çare olarak önemli bir klinik denemeye katıldı. Viyana Tıp Üniversitesinde Hematoloji Uzmanı Philipp Staber tarafından yürütülen bu çalışmada yenilikçi bir tedavi yaklaşımı inceleniyor. Söz konusu yaklaşımda, çeşitli kanser ilaçlarının etkinliği, hastalardan alınan kanser hücrelerinden vücut dışında oluşturulan hücre kültürleri üzerinde denleniyor. Araştırmacılar 2022'nin şubat ayında Sander'ın kanser





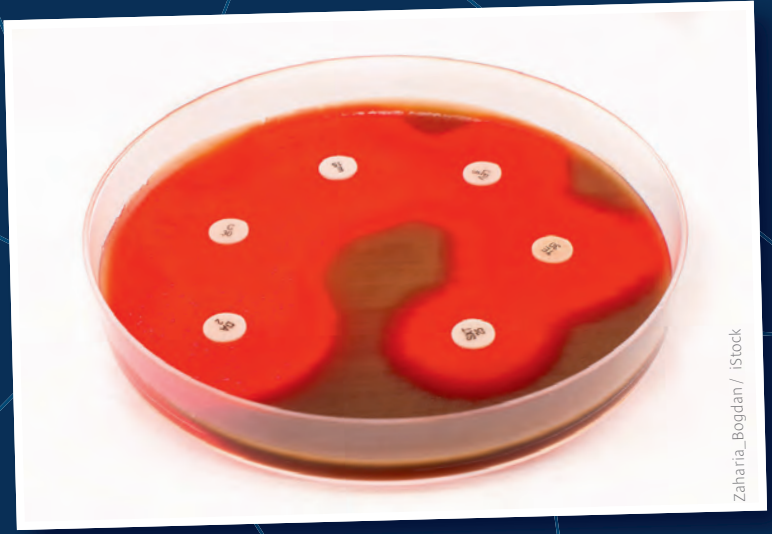
hücrelerinden çoğaltılan hücreler üzerinde 130 farklı kimyasal bileşiği, esasen erişebildikleri tüm kanser ilaçlarını denedi. İlaçlardan biri ümit vaat ediyordu. Bir tür kinaz (çeşitli alıcı moleküllere fosfat grubu eklenmesine aracı olan enzimler) inhibitörü (engelleyici) olan bu ilaç, tiroit kanseri için kullanım onayı almışsa da Sander'daki türden bir lenf kanseri için neredeyse hiç kullanılmamıştı. Doktorların Sander için bu ilacı da dâhil ederek düzenledikleri tedavi işe yaradı ve kanserini geriletterek Sander'ın kök hücre nakli almasına olanak tanıdı. Bu nakilden sonra da Sander'ın kanseri gerilemeye devam etti.

Sander'ın hikâyesi, kişiselleştirilmiş işlevsel ilaç testleri ya da kısaca işlevsel ilaç testleri olarak da adlandırılan yeni kişisel ilaç tarama yaklaşımının faydalı olabileceğini gösteren örneklerden biri. Bu yaklaşım da diğer tüm kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları gibi hastalarla doğru tedavileri eşleştirmeye çalışıyor ancak alanda ana akım hâline gelmiş olan genomik bilgi temelli yöntemlerden ayrılıyor. Kansere yönelik işlevsel ilaç testleri yaklaşımını en basit şekliyle, klinisyenlerin elde olan tüm ilaçları laboratuvarında kanser hücreleri üzerinde deneyip neyin işe yarayacağını bulmaya çalışması olarak tanımlamak

yanlış olmaz. Görünüşte çok basit bir fikre, bir çeşit -yan etkisiz- deneme yanılmaya dayansa da bu yeni yaklaşımla şimdiden ümit vaat edici sonuçlar alınmaya başlanmış durumda. Staber ve ekibi yaptıkları pilot çalışmalarda, kan kanserli bir grup katılımcıya işlevsel ilaç testlerine dayalı tedaviler uygulandığında katılımcıların yarısından fazlasının kanserlerindeki gerileme süresinin (kanseri aynı noktaya dönmeyen önce semptomların görülmediği ya da hafif seyrettiği süre), standart tedaviler alanlara göre daha uzun olduğunu bulguladı. Ekibin, Sander'ın da katıldığı ve hâlen devam eden çalışması, işlevsel testlere dayalı tedavi yaklaşımının genom bilgisi temelli tedavilerle ve bunun yanında da standart patoloji ve doktor sezgisine dayalı tedavilerle birebir karşılaştırılacağı ilk kapsamlı klinik denemelerden biri olacak.

Boston'daki (ABD) Dana-Farber Kanser Enstitüsünde Hematoloji Uzmanı olan Anthony Letai, bunun çok güçlü bir çalışma olacağı ve muhtemelen işlevsel test yaklaşımının doğruluğunu kanıtlayacağı görüşünde. Letai aynı zamanda 2017'de bu alandaki gelişimi desteklemek amacıyla kurulan İşlevsel Kişiselleştirilmiş Tıp Derneğinin (Society for Functional Precision Medicine) de başkanı.

Aslında şimdiden dünyanın çeşitli yerlerinde hastalara bu tür kişiselleştirilmiş ilaç testi hizmeti veren şirketler bulunuyor. Ancak bu yaklaşımın kabul görmesi için daha kanıtlanması ve doğrulanması gereken çok şey var. Bir dizi ilacı hücreler üzerinde deneme fikri basit görünse de kanser hücrelerini vücut dışında kültüre alma yöntemleri teknik olarak zorlayıcı, zaman alıcı ve maliyetli olabiliyor. Bu zorluklar, katı tümörler için daha da belirgin. Zira bu tümörler vücut içinde karmaşık ortam şartlarında yaşıyor ve bu şartları vücut dışında oluşturmak pek de kolay bir iş değil. Araştırmacılar, tümör örneklerini fare ya da tavuk embriyolarında büyütürken test platformları hazırlamaktan tutun titizlikle geliştirilmiş organoidleri (organları temsil etmeleri amacıyla kültür ortamında oluşturulan üç boyutlu hücre kültürü yapıları) kullanmaya, hatta çeşitli ilaçları hastanın vücudundaki tümöre çok küçük miktarlarda uygulayarak etkinlik testleri yapmaya kadar çok çeşitli yöntemler üzerinde çalışıyor. Maliyeti ve uygulanabilirlik ölçeği hesaba katıldığında hangilerinin işe yarayacağını ve kullanışlı olacağını keşfetmek kolay olmayacak. Ancak Washington Seattle'daki Fred Hutchinson Kanser Merkezinden Christopher Kemp'e göre bu alandaki momentum büyüyor. Kemp, bu yaklaşımın çığır açıcı olduğunu düşünüyor ve hastalardan bu yaklaşıma talep geldiğini belirtiyor.



Zaharia Bogdan / iStock

İşlevsel ilaç testleri, mantık olarak belirli bir patojene karşı hangi antibiyotiğin etkili olacağını doğrudan o patojen üzerinde deneme yoluyla belirlemeye yarayan antibiyogramlara benzetilebilir.

Yaklaşım Yeni Değil

Aslında kanser ilaçlarını hastalardan alınan kanser hücreleri üzerinde vücut dışında test ederek kişiye uygun tedaviyi belirleme fikri, çok yeni değil. Bu düşünce 1980-2000 aralığındaki bir dönemde oldukça popüler olmuş. Ancak o dönemde *ex vivo* (hücre dışı) kimyasal hassasiyet testi olarak adlandırılan bu yaklaşım üzerinde yapılan araştırmalarda, hastaların tedavisine yönelik bir iyileştirme sağlanabileceğine yönelik bulgular elde edilmemiş. Bu yüzden de alanda etkili birkaç makalede bu yaklaşımın rutin klinik kullanımına yönelik olumsuz görüş sunulmuş. Letai'ye göre bu yaklaşımla ilgili o zamanki denemelerin başarısız olmasının sebeplerinden biri, o denemelerin, günümüzün hedefe yönelik ilaç geliştirme paradigmasından önce var olan çok az sayıdaki ilaç üzerinde yapılmış olması.

Günümüzde ise moleküler biyolojiden hesaplamalı kimyaya, mikroskop teknolojilerinden makine öğrenmesine kadar pek çok alandaki teknolojik gelişmeler sayesinde belirli biyolojik moleküller ya da mekanizmalar spesifik olarak hedeflenerek ilaçlar üretilebiliyor. Bu da kanser dâhil pek çok hastalık için daha fazla ilaç bulunmasını sağlıyor. O dönemde laboratuvar da hücre kültürü oluşturma koşullarının hayli ilkel olması ve dolayısıyla kültürlerde kanser hücrelerinden çok, sağlıklı hücrelerin büyümesi, tek bir hücreyi incelemeye yönelik teknolojilerin gelişmemiş olması gibi etmenler de *ex vivo* kimyasal hassasiyet testlerinin başarısız olmasının nedenleri arasında.

2001 yılında insan genom diziliminin ilk taslağının yayımlanması ve sonrasında genom dizileme tekniklerinin durmadan geliştiği bir dönemin başlaması, hastalar özelinde tümörlerin genom analizlerinin yapılmasını mümkün hâle getirdi. Bu da yeni nesil genom dizileme teknolojilerini kullanarak her bir hastanın tümörünü iyileştirebilecek ilacı belirlemeye yönelik kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini gündeme getirdi. İzlenecek yol oldukça bariz görünüyordu: Hastalardaki tümörlerin genomlarını dizilemek, genetik anormallikleri tespit etmek ve nihayet hastaları ilgili anormallikleri hedefleyen ilaçlarla eşleştirmek.

Bu stratejiyle küçük hücreli olmayan akciğer kanserindeki EGFR mutasyonlarının, melanomadaki (cilt kanseri) BRAF mutasyonlarının ve çeşitli tümörlerdeki TRK mutasyonlarının hedeflenmesi gibi gerçekten başarılı sonuçlar alındı. Ne var ki klinik uygulamalarda görülen sonuçlar, bu stratejiyle ilgili beklentilerin düşmesine neden oldu. İlaçlarla hedeflenebilecek mutasyonların azlığının yanı sıra bir dizi potansiyel hedefe yönelik ilaç bulunmaması gibi nedenlerden dolayı genom temelli kişiselleştirilmiş tedaviler çoğu hasta için fayda sağlamadı. Bu yüzden de alternatif kişiselleştirme yaklaşımlarının arayışına girildi.

Son 20 küsur yılda kanser hastalarından alınan tümör örneklerinin daha iyi incelenebilmesini sağlayan çok sayıda teknolojik gelişme oldu. Örneğin, hastalardan alınan örneklerden laboratuvar ortamında hem iki boyutlu hem üç boyutlu hücre kültürleri oluşturmaya yönelik daha üstün ve çeşitli kültür sistemleri geliştirildi. Yine, bu kültürler üzerinde ilaçların etkisiyle oluşan değişimleri tespit etmeye yönelik daha iyi ve çeşitli testler üretildi. Günümüz teknolojisiyle tek bir hücre ayrıntılı şekilde incelenebiliyor. İlaçlara verilen yanıtlara ilişkin karmaşık verilerle sayısız klinik ve moleküler veriyi eşleştirebilecek gelişkin biyoinformatik becerilerine sahibiz. Ayrıca günümüzde kansere yönelik çok daha fazla ilaç ve etkisi denenebilecek aday kimyasal bileşik bulunuyor. Bu da kişiselleştirilmiş tedaviler için etkili en az bir ilaç bulunabilme şansını artırıyor.

Testler Vücut Dışında, Canlı Hücreler Üzerinde

Kişiselleştirilmiş işlevsel ilaç testleri yaklaşımı, doğal olarak tümörler üzerindeki rutin patolojik ve genomik analizlerden farklı olarak tümör hücrelerinin ve dokularının canlı olarak muhafaza edilmesini gerektiriyor. Çünkü bu yaklaşımda ilaçlar ya da çeşitli etken maddelerin doğrudan canlı kanser hücreleri üzerindeki etkisi test edilmeye çalışılıyor. Örneğin Staber ve ekibi, araştırmalarında kullanacakları canlı kanser dokularını Vivi-Bank adlı bir canlı doku kütüphanesinde saklıyor. Cerrahlar kanserli dokulardan biyopsi örnekleri aldıklarında bunları genellikle standart patoloji analizine göndermek üzere formaldehit içine bırakıyor. Ancak formaldehit hücreleri öldürüyor, bu da onları işlevsel ilaç testleri için kullanılamaz hâle getiriyor. Bu yüzden Staber ve ekibinin canlı hücreler üzerinde işlevsel testler gerçekleştirebilmek için birlikte çalıştıkları cerrahları, biyopsi örneklerini saklama yöntemlerini dokuları canlı tutacak şekilde değiştirmeleri yönünde ikna etmeleri gerekti. Staber'ın laboratuvarına gelen dokular, araştırmacılar

tarafından bıçaklar, cımbızlar ve naylon süzgeçler yardımıyla hücrelere ayrılıyor ve 384 kuyucuk içeren özel plakalardaki kuyucuklara paylaştırılıyor. Her bir kuyucukta kemoterapi ilaçları, enzimleri hedefleyen ilaçlar, bağışıklıkla ilgili ayarlamalar yapan ilaçlar gibi farklı ilaç bileşiklerinin kanser hücreleri üzerindeki etkisi deniyor. Bir gecelik inkübasyonun (laboratuvarında özel şartlarda bekletme) ardından laboratuvarında yapılan testler, kansere yönelik hangi ilaçların etkili hangilerinin etkisiz olduğunu ortaya çıkarıyor. Daha sonra da moleküler tümör kurulu adını verdikleri hekimlerden oluşan bir ekip, bu verilerden yararlanarak her bir hasta için en uygun tedavi kürüne karar veriyor.

Tabii ki vücut dışındaki kanser hücreleri üzerinde ilaçların etkinliğinin hassasiyetle test edilebilmesi, bugün mevcut olan üst düzey yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve moleküler analiz teknolojileri sayesinde mümkün olabiliyor.





Çok kuyucuklu laboratuvar plakaları, aynı anda pek çok kanser ilacının kanserli hücreler üzerindeki etkisinin test edilmesinde kullanılabiliyor.

Dünyanın çeşitli yerlerinde bu genel yaklaşımla başarılı sonuçlar elde eden araştırma grupları var. Örneğin Helsinki Üniversitesinde yapılan bir deneme çalışmasında araştırmacılar, lösemi hücreleri üzerinde yapılan kişiselleştirilmiş ilaç testlerinin işe yarar bilgileri, genom dizileme yöntemine göre çok daha hızlı bir şekilde ortaya koyduğunu, bunun yanı sıra da hastalarda etkileyici klinik sonuçlar sağladığını gösterdi. Tedaviye dirençli akut miyeloid lösemi (AML) hastası 29 kişiden 17'si ilaç tarama testlerine dayalı olarak düzenlenen tedavilere yanıt verdi ve kanserleri gerilemeye başladı.

Benzer şekilde, Mississippi Üniversitesi Tıp Merkezinden Radyolog Candace Howard ve ekibi geçtiğimiz yıl yayımlanan bir araştırmalarında agresif beyin tümörlü hastaların, kemoterapi programları işlevsel ilaç tarama testleriyle yönlendirildiğinde kemoterapinin sadece hekim sezgisine göre yönlendirildiği duruma göre daha uzun süre yaşadığını gösterdi. Daha düşük yıllık sağlık maliyetleri de cabasıydı.

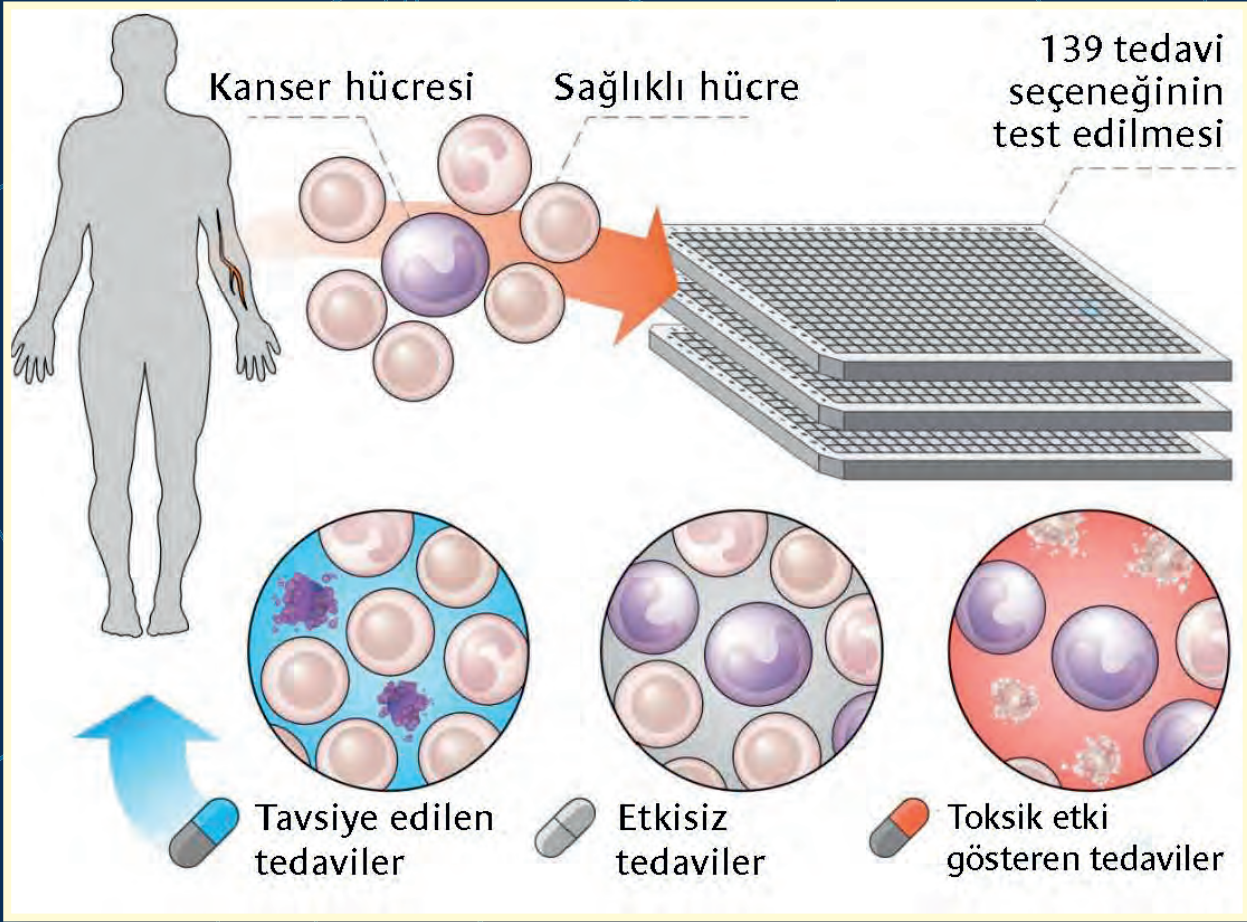
Teknolojik gelişmeler ve ilaç yelpazesindeki genişleme, işlevsel ilaç testi yaklaşımını giderek daha uygulanabilir hâle getirmiş olsa da pek çok laboratuvar testi sisteminde olduğu gibi gerekli ekipman pahalı olabiliyor ve kullanımları yetmişmiş insan kaynağı gerektirebiliyor. İspanya'daki Barselona Üniversitesinden Joan Montero'ya göre bu, özellikle de kaynakların kısıtlı olduğu yerlerde işlevsel ilaç testlerinin yaygın olarak uygulanabilirliğine gölge düşüren bir sorun. Montero ve ekibi, bu zorluklara yönelik olarak kanser hücreleri üzerinde laboratuvar gereksinimi olmadan sahada testler yapılabilmesini sağlayacak, mikroakışkan temelli, ucuz ve portatif cihazlar geliştirmeye çalışıyor. Ancak geliştirdikleri platformun uygulamaya geçirilmesine daha yıllar var. Ayrıca bunlar, sadece belirli kanserlerin tedavisi için yol gösterici olabilecek. Örneğin kan kanserlerine uygun olarak geliştirilen işlevsel ilaç testi protokolleri, meme, akciğer,

karaciğer ve diğer organlarda görülen katı tümörlerde işe yaramayabiliyor.

Katı tümörlerden alınan biyopsiler, genellikle daha az sayıda hücre sağlayabiliyor. Bu yüzden ilaç tarama testleri öncesinde hücrelerin, kültür ortamında çoğaltılması gerekiyor. Ayrıca katı tümörler, çevrelerindeki sağlıklı hücrelerle karmaşık etkileşimlerde bulunuyor, bu da katı tümörleri temsil edecek modellerin daha gelişmiş olmasını gerektiriyor.

Hücre Büyütmenin Zorluğu

İşlevsel ilaç testleri yaklaşımıyla ilgili ilk önemli zorluk, testlerde kullanmaya yetecek miktarda tümör dokusunun kültür ortamında büyütülmesi. Avustralya'daki Sidney Çocuk Hastanesinden Çocuk Nöro-Onkolojisi Uzmanı David Ziegler, Zero Childhood Cancer Program adlı ulusal bir program kapsamında yüksek riskli kanser hastası yaklaşık 1.000 çocuk için kişiselleştirilmiş ilaç taramalarının yapılacağı bir araştırmaya başladı. Ancak Ziegler ve ekibi, pilot çalışmalar sırasında hastalardan alınan örneklerin yaklaşık beşte birinde, laboratuvar koşullarında birkaç gün bekletildikten sonra ya hiç kanser hücresi bulunmadığını ya da sağlıklı hücrelerin kanser hücrelerine sayıca üstün geldiğini gözlemledi. Bunun üzerine



Staber'ın öncül çalışmalarına ait bir yayımda yer alan bu çizim, işlevsel ilaç testlerinin mantığını basitçe anlatıyor. Staber ve ekibinin işlevsel ilaç testleri hücre kültürleri üzerinde yapılıyor. Hastadan kanserli ve sağlıklı hücreler alınıp (gerekirse çoğaltıldıktan sonra) çok sayıda minik kuyucuğu bulunan özel laboratuvar plakalarının kuyucuklarına paylaştırılıyor. Her bir kuyucukta farklı bir ilaç ya da etken madde, hücreler üzerinde test ediliyor. Test sonuçlarına göre sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanserli hücreler üzerinde etkili olduğu görülen ilaçlar, düzenlenecek tedaviye dâhil edilebiliyor.

araştırmacılar, üzerlerinde ilaçların etkinliğini test etmeden önce kültürlerde tümör hücrelerinin varlığını, görüntüleme, hücresel analizler ve genomik dizileme gibi yöntemlerle kontrol etmeyi hızlıca öğrendi.

Katı tümörlerden elde edilen hücre kültürleri, prensip olarak kan kanserleri için kullanılan ilaç testlerine tabi tutulabiliyor. Ancak giderek artan sayıda araştırma grubu, üzerlerinde ilaçları test etmek üzere organoidler adı verilen daha işlenmiş yapılar

oluşturma çabalarına girişmiş durumda. Hastalardan alınan dokulardan oluşturulan bu üç boyutlu yapılar, tümör örneklerinin özel doku iskeleleri (doku kültürü oluşturulurken hücrelerin büyümesini yönlendiren yapay destek yapıları) içinde birkaç haftalık bir sürede büyütülmesiyle elde ediliyor. Bu organoidlerle bir tümörün karmaşık yapısı taklit edilerek kanserin daha isabetli şekilde temsil edilmesi, dolayısıyla ilaç testlerinde daha doğru sonuçlar sağlanması amaçlanıyor.

University of California - Los Angeles'taki Kanser Biyoloğu Alica Sorgani, bu yaklaşımla tümör hücrelerini, vücutta büyüdükleri ortama olabildiğince yakın bir ortama koymak istediklerini belirtiyor.

Bu süreç, kanserli dokuların ilaçlara karşı hassasiyetine ilişkin verilere ulaşma süresinin haftalarca uzamasına neden olabiliyor. Ancak, Washington'da kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları yapan bir şirketin kurucularından

Carla Grandori'ye göre elde edilen sonuçlar, fazladan harcanan çabaya ve zamana değiyor. Grandori ve çalışma arkadaşları klinik doğrulama çalışmalarında organoidlerle yapılan ilaç tarama testlerinin hastalarda %80 dolayında isabetli sonuçlar sağladığını gösterdi. Bu sonuçlar henüz yayımlanmamış olsa da şirketin geçtiğimiz yıl yayımlanmış, tedavisi zor kanserleri olan ve başka hiçbir tedavi seçeneği kalmamışken organoid ilaç testlerine dayalı olarak düzenlenen tedavilerle beklenmedik şekilde iyiye giden hastalara ilişkin vaka raporları bulunuyor.

Washington Üniversitesi Tıp Merkezinde Jinekolojik Onkoloji Uzmanı olan Heidi Gray, bu hastalardan biri olan yumurtalık kanserli bir kadını tedavi etti. Gray, bu hastada aldıkları sonucun en iyiler arasında olduğunu söylüyor. Hastaya uyguladıkları ilaç, genellikle lösemi için kullanılıyor ancak hastanın yumurtalık kanserinin bir yıldan uzun bir süre gerilemesini sağladı. Bu da hastaya, hastalığa yenik düşmeden önce sevdikleriyle birlikte zaman geçirme şansı tanıdı. Gray, uyguladıkları tedavinin hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığını ve organoid ilaç testi yapılmamış olsaydı bunun mümkün olmayacağını belirtiyor. Dışarıdan bakılınca tam olarak bir başarı gibi görünmese de hastanın sağlıklı şekilde geçirebileceği zamanın uzatılması, tüm kanser tedavilerinde bir başarı sayılıyor.



İşlevsel ilaç testleri yaklaşımının, başka tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kanseri geriletmede başarıyla kullanıldığı pek çok örnek var. Ancak bu vakaların da çoğunda hasta bir süre sonra kanserin geri dönmesi sonucu kaybedilmiş. Bunun temel sebebi, mevcut kanser ilaçlarının çoğunlukla kanseri tamamen tedavi eden değil, geçici olarak gerileyen/yavaşlatan nitelikte olması. Nihayetinde işlevsel ilaç testleriyle, mevcut ilaçların etkinliği test ediliyor.

En Gerçekçi Modelin Peşinde

İlaçları denemek üzere kanserleri daha da gerçekçi şekilde temsil eden sistemler arayışında olan bazı araştırmacılar, farelere canlı tümör örneklerini nakletmeyi denedi. Hastalardan laboratuvar hayvanlarına nakledilen bu tür hastalıklı dokular bir çeşit ksenograft (bir canlı türünden farklı bir canlı türüne nakledilen doku ya da organ) sayılıyor. Ksenograftlar da yine kişiselleştirilmiş hastalık modelleri olarak kullanılıyor. Bu tür model sistemlerinin, bir ara kanser tedavisinde önemli bir dönüm noktası olduğunu savunanlar oldu. Ancak kısa süre içinde bunların pek de etkin sistemler olmadığı anlaşıldı. Çoğu tümör farelerin vücudunda büyümüyordu,

ksenograftlar üzerinde yapılan ilaç testleri, çok uzun zaman alıyordu ve bu yöntemin maliyeti hayli yüksekti. Hâlâ araştırma amaçlı olarak ksenograftları kullanan ilaç şirketleri ve bunların tedavide işe yarayabildiği belirli durumlar olduğunu düşünen onkologlar varsa da işlevsel ilaç testleri için farelerin kullanımı, büyük ölçüde terk edildi. Bazı araştırmacılar ise başka canlı sistemlere yönelmeyi seçti. Bunlardan biri, Toronto'daki Sunnybrook Hastanesinde Kanser Biyoloğu olan Hon Leong. Leong ve ekibi geliştirmekte olan tavuk embriyoları üzerinde büyüttükleri tümör biyopsi örnekleri üzerinde ilaç tarama testleri yaptıkları bir sistem geliştirdi. Leong, bu yaklaşımın hem hızlı hem de ucuz olduğunu, farelerdeki gibi aylar değil de haftalar ölçeğindeki kısa süreler

içinde farklı ilaç seçeneklerinin değerlendirilmesine olanak tanıdığını belirtiyor.

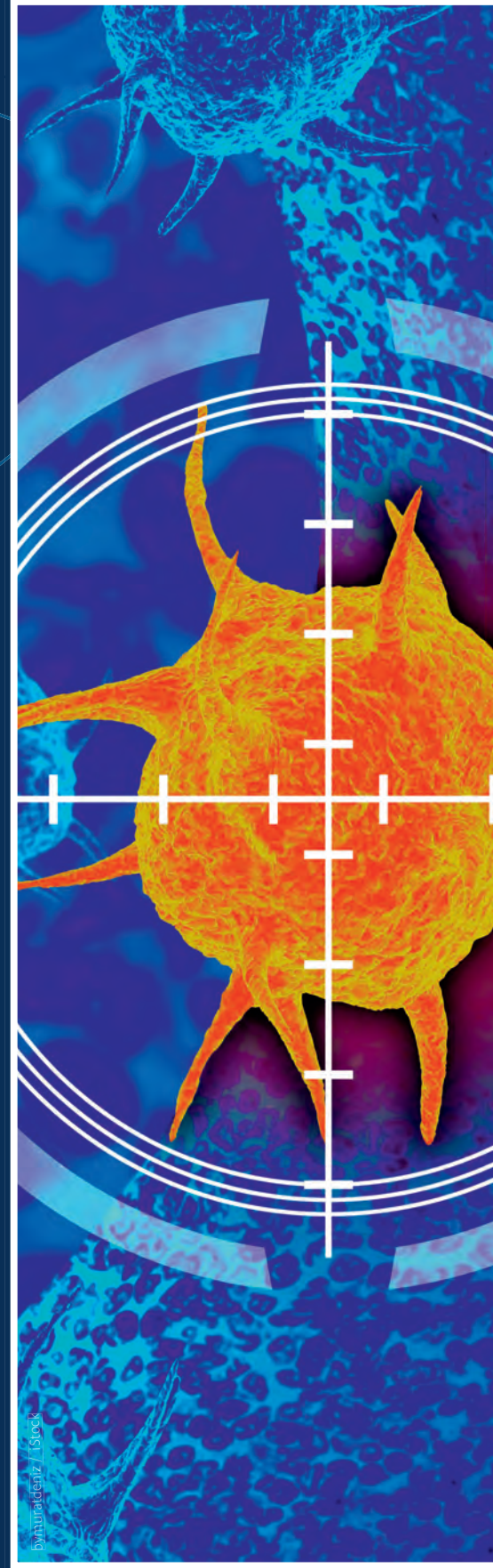
Leong ve ekibi, vücudun başka bölgelerine de yayılmış olan ileri aşama meme ve böbrek kanserlerine odaklandıkları, hâlen sürmekte olan klinik denemelerde tavuk embriyosu sistemini kullanarak bağışıklık tedavilerinden hangi hastaların faydalanabileceğini belirlemeyi başardı. Leong, bağışıklık tedavilerinin günümüzdeki en etkili kanser tedavileri arasında olduğunu, tavuk embriyosu sistemi dışında da bu tedavilerin etkinliğinin isabetli olarak değerlendirilebildiği çok az test platformu bulunduğunu belirtiyor.

Birleşik Krallık'taki Glasgow Üniversitesinden Gelişim Biyoloğu Ross Cagan ve ekibi de başka bir yaklaşımla, genomik dizileme ve genetik mühendisliğinden yararlanarak bir hastanın tümörünün kendine has özelliklerini, genetik değişikliklere uğrattıkları sirke sineklerinde oluşturmaya çalışıyor. Araştırmacılar, bunun için sineklerin genomuna kanseri destekleyici genlerin mutasyona uğratılmış versiyonlarını ya da kanser baskılayıcı genleri kısıtlayan genetik diziler aktararak toplamda 5 ila 16 genetik değişiklik oluşturuyor. Daha sonra sineklere besin yoluyla çeşitli ilaçlar verilmesi, gerek tümörler üzerinde doğrudan etki göstermek gerekse hayvanın

biyolojisinde kanserin ilerlemesini sekteye uğratacak dolaylı etkiler göstermek suretiyle kanser gelişimini baskılayabilecek tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı oluyor.

Cagan ve ekibi tam da bu yaklaşımla, nadir bir tükürük bezi kanserine sahip bir hastaya uygulandığında kanserin ilerlemesini bir yılına durduran üç ilaçlı bir karışım belirledi. Karışımı, biri lenfoma (lenf kanseri), biri yüksek tansiyon, diğeri de artrit (eklem yangısı) tedavisinde kullanılan ilaçlar oluşturuyordu. Başka bir vakada ise araştırma ekibi agresif türde kolon kanseri olan bir hastaya, sirke sinekleri üzerinde yapılan ilaç testleri ışığında bir melanoma ilacı ile birlikte kemik güçlendirici bir madde vererek hastanın tümöründe kayda değer bir küçülme sağlamayı ve yaklaşık bir yıl süren klinik yanıt almayı başardı. Londra'daki bir biyoteknoloji şirketi de bu yöntemle hastalara ilaç tarama hizmeti veriyor.

Tabii ki kanseri temsil etmesi için geliştirilen her modelin çeşitli biyolojik kısıtlılıkları oluyor. Bu yüzden bazı araştırmacılar da hücre temelli ya da hayvanlarda oluşturulan modellerden tamamen uzak durarak ilaçları doğrudan hastaların vücudundaki tümörler üzerinde denemelerini sağlamak üzere tümöre yerleştirilebilen cihazlar geliştirme yoluna gitmiş.





JuSun / iStock

İşlevsel ilaç testleri, pek çok araştırmada genom bilgisine dayalı olarak uygulanan kişiselleştirilmiş tedavilere daha etkili bir alternatif olarak inceleniyor. Öte yandan araştırmaların bir kısmında da işlevsel ilaç testlerinin sonuçları, genomik verilerle birlikte yapay zekâ programları aracılığıyla değerlendirilerek tedaviler için yol gösterici olabilecek daha fazla genomik belirtecin ortaya çıkarılmasına çalışılıyor. Bu yaklaşım, örneğin nadir görülen ya da nüfusun küçük bölümlerinde görülen kanser mutasyonlarının da mevcut tedavi seçenekleri ile eşleştirilmesini sağlayabilir.

Brigham and Women's Hospital'dan Biyomühendis Oliver Jonas ve ekibi, geçtiğimiz yıl akciğer ve beyin kanserli hastalarda bu stratejinin uygulanabilirliğini gösteren bir çalışma yaptı. Yapılan küçük çaplı denemeler kapsamında cerrahlar, her biri en fazla 12 ilacın nano ölçekteki dozlarıyla yüklü, ilaç salan, pirinç tanesi kadar minik cihazları, tümörlerin vücuttan alındığı ameliyatlar sırasında tümör içine yerleştirdi. Ameliyat süresi boyunca ilaçların ayrı haznelerden, cihazı çevreleyen dokulara akması sağlandı. Ameliyat sonunda tümörlü dokular, içlerindeki cihazlarla birlikte hastanın vücudundan çıkarıldı ve ilaçların etkinliğine ilişkin moleküler belirteçler açısından incelemeye alındı. Bu yolla elde edilen veriler, henüz tedavi düzenlemek amacıyla kullanılmamış olsa da veriler üzerindeki analizler,

bu yaklaşımın potansiyel olarak faydalı olabileceğine işaret ediyor. ABD'deki iki farklı şirket, şimdilerde bu tür vücut içi ilaç testi platformları geliştirmeye çalışıyor.

Testlere ve Tedavilere Erişebilirlik Sorunu

Tabii ki işlevsel ilaç testlerine dayalı olarak belirlenen tedavi seçenekleri, hastaların ilaçlara erişebilirliğiyle kısıtlı. Örneğin hastalar testlerin işaret ettiği ilaçların maliyetini karşılayamayabilir. Yine, her bir ülkede geçerli olan sağlık güvencesi uygulamalarına göre kimi ilaçlar sağlık güvencelerinin kapsamı dışında kalabilir. Üstelik belirli bir

ilaç sağlık güvencesi kapsamına girse bile karşılaşılabilecek bir sorun da var. İşlevsel ilaç testleri kimi zaman, belirli bir kanser için onaylanmış ve kullanılagelmiş bir ilacın farklı bir kanser türü için kişi bazlı olarak faydalı olabileceğine işaret edebiliyor. Böyle durumlarda ilaç, sağlık güvencesi kapsamına girdiği halde söz konusu kanser türü için karşılanması onaylanmayabilir.

İşlevsel ilaç testlerinin tedavilerde kullanımıyla ilgili bir başka sorun ise testlerin işaret ettiği ilaçların değil de testlerin kendi maliyetlerinin sağlık güvencelerinin kapsamı dışında kalması.

Örneğin ABD'de 1996'da yürürlüğe giren bir yasaya göre işlevsel ilaç testleri "deneysel yöntemler" olarak kabul ediliyor ve bu da bu

testleri federal hükümetlerin ileri yaşlardaki vatandaşlara yönelik sağlık güvencesinin dışında bırakıyor. Bu durumun değişmesi için bu 30 yıllık yasada değişiklik yapılması gerekiyor. Bu konudaki yasalarla ve yerleşmiş uygulamalarla ilgili bu tür engellerin aşılabilmesi elbette ikna edici klinik bulgular elde edilebilmesine bağlı. Ancak söz konusu engeller de bir yandan bu bulgulara erişilmesini zorlaştırıyor. Letai, bunun bir çeşit kısır döngü olduğunu düşünmekle birlikte bu döngünün önümüzdeki yıllarda kırılacağına inanıyor. İşlevsel ilaç testi stratejilerinin hızla benimseneceğini, çünkü bu stratejilerin gücünün ve onlara duyulan ihtiyacın muazzam olduğunu düşünüyor.

Gözler Staber'ın Klinik Denemesinde

İşlevsel ilaç testi stratejilerinin kanser alanı dışında da işe yaraması muhtemel. Örneğin, kistik fibrozis araştırmalarında hastaların makat ya da bağırsak dokularından oluşturulan organoid modelleri doktorlara, hastalığının nadir görülen mutasyonların neden olduğu ve dolayısıyla onaylanmış kistik fibrozis tedavilerinin fayda etmediği hastalar için etkili tedaviler düzenlemelerinde yardımcı oluyor. Hollanda'daki

University Medical Center Utrecht'ten Sistik Fibrozis Araştırmacısı ve işlevsel ilaç testlerinin kistik fibrozise uygulama çalışmalarının öncüsü olan Jeffrey Beekman, bu yaklaşımın genel olarak çok akla yatkın olduğunu düşünüyor. Bu görüşü paylaşan çok sayıda kanser araştırmacısı, işlevsel ilaç testleri yaklaşımının geçerliliğini daha genel tıp camiasına da kabul ettirecek kanıtları dört gözle bekliyor. Bu yüzden de Staber'ın yürüttüğü klinik denemenin sonuçları, heyecanla bekleniyor. Araştırmacılara göre bu denemenin sonuçları, doktorların genomik yaklaşımın kişiselleştirilmiş tedaviler için tek yol olmadığı konusunda ikna edilmesinde önemli bir rol oynayacak. İşlevsel ilaç testleri, kanser başta olmak üzere çeşitli hastalıklara yönelik kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinde bir paradigma değişimi oluşturacak gibi görünüyor. Elbette bunu zaman ve bu zaman içinde yapılacak araştırmaların sonuçları gösterecek. ■

Kaynaklar

<https://cemm.at/news/n/first-worldwide-personalized-medicine-study-using-a-functional-test-demonstrates-clinical-feasibility-and-efficacy-of-individualized-therapy-in-leukemia-and-lymphoma-patients>
<https://www.nature.com/articles/d41586-024-00392-2>
Wensink G.E. ve ark., "Patient-derived organoids as a predictive biomarker for treatment response in cancer patients", *Precision Oncology*, (2021)5:30, doi.org/10.1038/s41698-021-00168-1
Letai A., "Functional Precision Medicine: Putting Drugs on Patient Cancer Cells and Seeing What Happens", *Cancer Discovery*, 2022;12:290-2, doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1498
<https://theconversation.com/personalized-cancer-treatments-based-on-testing-drugs-quickly-leads-to-faster-treatment-better-outcomes-221469>

