

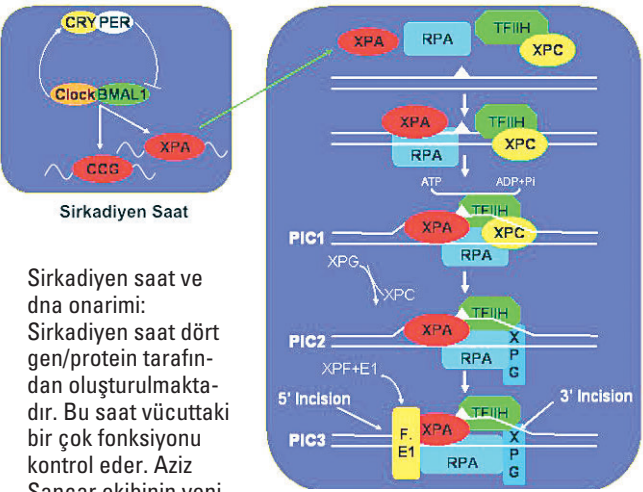
Kanser tanı ve tedavisinde biyolojik saatin önemi

DNA onarım mekanizmaları üzerindeki çalışmalarıyla adını duyuran Prof. Aziz Sancar, şimdi biyolojik saat ile kanser arasındaki ilişki konusunda yürüttüğü bir dizi çalışma ile tıp biliminde mekan ve zaman kavramını birleştirdi. Böylece ortaya kronobiyojoloji olarak nitelendirilen bir alt bilim dalı çıktı. Sancar'a göre kemoterapi ilaçlarının hastanın biyolojik saatine göre uygulanması durumunda, ilaçlar daha etkili olabiliyor. Bu yöntemde de kronoterapi adı veriliyor.

Fizik ve kimya gibi bilim dallarında temel kavramlardan biri olan zaman, ne yazık ki tıbbi çalışmalarda bugüne dek ihmal edilmiş bir kavramdır. Yine de son yıllarda küçük bir grup bilim insanının yürüttüğü klinik çalışmalar, vücudun günlük ritmi ile kanser tedavisi arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koyuyor. Çalışmaları doktorlar ile işbirliği içinde yürüten biyologlar, insan sirkadiyen saatinin moleküler yapısını inceledikleri zaman, kanser gelişimi ve sirkadiyen saati arasında yakın bir ilişki olduğunu keşfettiler. Kronobiyojoloji olarak nitelendirilen bu alt bilim dalı, kanser araştırmalarında önemli bir yer tutuyor.

SİRKADİYEN SAATİ GENLERİNİN ÖNEMİ

Bu yıl ABD, Chapel Hill'de North Carolina



Sirkadiyen saat ve dna onarımı: Sirkadiyen saat dört gen/protein tarafından oluşturulmaktadır. Bu saat vücuttaki bir çok fonksiyonu kontrol eder. Aziz Sancar ekibinin yeni araştırması saatin DNA onarım mekanizmasını da kontrol ettiğini ortaya çıkarmıştır ve kemoterapinin DNA onarımın düşük olduğu saatlerde daha etkili olacağını ileri sürmektedir.

uzmanı profesör Russell Van Gelder de kriptokrom konusunda uzman. Van Gelder, bu araştırma sayesinde bundan sonra herhangi bir kanserin nasıl bir gelişme göstereceği konusunda tahminlerde bulunabilmek için p53 ve Cry genlerinin (prognostik markör) ne durumda olduğunu saptanması gerektiğini söylüyor. Diğer bir deyiş ile, hem p53 hem de Cry genlerinde mutasyonu olan kanserler, sadece p53 geninde mutasyonu olan kanserlere göre tedaviye daha olumlu cevap verebilir.

SİRKADİYEN SAATİNE YAPILAN MÜDAHALELERİN ETKİSİ

Oysa bu bulgular, biyolojik saatin normal seyrine müdahale edilmesi durumunda kanser riskinin artabileceğini gösteren daha önceki bulgularla çelişiyor. Örneğin şu ana kadar tamamlanmış en geniş kapsamlı epidemiyolojik araştırmalardan biri olan Nurses' Health Study (Hastabakıcı Sağlık Araştırması) isimli çalışma, gece vardiyasında çalışanların meme kanserine yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu ileri sürüyordu. Uçuş mürettebatı üzerinde yapılan başka bir çalışmadan da aynı sonuçlar alınmıştır.

Biyolojik saatin nasıl düzenlendiğine ilişkin sorunlar mekanik düzeyde devam ediyor. "Period 2" (Per2) denilen bir başka sirkadiyen saati proteininin mutasyonun kanser riskini artırdığı bir kaç yıl önce ileri sürülmüştü. Per2 geni bulunmayan farelerde radyasyon verilerek oluşturulan lenfomanın kontrol hayvanlarına göre daha hızlı geliştiği yayınlanmıştır.

İnsanlardaki biyolojik saatin hem Per2 hem de Cry tarafından düzenlendiği biliniyor ve ikisinin de aynı etkiyi yaratması bekleniyordu. Ne var ki Öztürk ve Sancar'ın şubat ayında yayımlanan çalışması bu beklentileri karşılamıyor. Bu konuda düşünceleri sorulan Güney Carolina eyaletinin Columbia kentindeki Veterans Affairs Tıp



Prof. Dr. Aziz Sancar ve beraber çalıştığı meslektaş Dr. Nuri Öztürk

Merkezi'ndeki tıbbi kronobiyojoloji laboratuvarı yöneticisi William Hrushesky, bu konuda şöyle konuşuyor: "Kronobiyojoloji çok yeni bir bilim dalı, görünüşte beklenmedik buluşlar olağandır ve gelecekte bu bilim dalı kendinden çok söz ettireceği benziyor."

DOĞANIN EN ESKİ SAATİ

Memelilerde ana sirkadiyen saati beyin ön tarafındaki hipotalamusun süprakiyazmatik çekirdek bölümü içinde bulunur. Bu saati ayarlayan, retinadan doğrudan gelen ışık ve 24 saatlik bir döngü çerçevesinde senkronize olur. Aydınlik-karanlık döngüsü olmadan sirkadiyen saati 25 saatlik bir döngü dahilinde çalışır. Ayrıca bu ana saat, vücuttaki tüm dokuların birbiri ile senkronize bir biçimde çalışmasını da sağlar. Farelerde ameliyatla bu çekirdeğin alınması durumunda karaciğer ve iskelet kasları gibi dokuların sirkadiyen ritimlerini muhafaza ettikleri ancak birbirleri ile senkronize olmadığı görüldü.

Illinois'teki Northwestern Üniversitesi'nden Joseph Takahashi ve Amerika, Avrupa ve Japonya'daki birçok araştırmacı farelerde sirkadiyen saatinin, hücre bölünmesi ve dokulardaki çoğalma ile ilgili pek çok geni kontrol ettiğini ortaya çıkarttı. 1996-1998 yılları arasında Aziz Sancar ve çalışma arkadaşlarının keşfettiği Kriptokrom geni insan ve farelerde sirkadiyen saati ayarlayan dört genden biridir ve Aziz Sancar'ın bilim hayatı boyunca üzerinde çalıştığı DNA onarım enzimi fotoliyazın da bulunduğu bir

protein ailesinin üyesidir. Ancak, Kriptokromun fotoliyazdan ayrı bir özelliği var: DNA onarımı yerine sirkadiyen saatin çalışmasında temel bir rol oynar. Bu genin mutasyonu sirkadiyen saati tamamen bozar. Hrushesky bu bozulmanın doğal olarak kanserdeki hücresel süreçleri etkileyeceğini ve kanser tedavisinde önemli bir rol oynayacağını söylüyor.

KLİNİKTE SİRKADİYEN SAATİ UYGULAMALARI

1980'li yılların ortalarından bu yana bazı doktorlar kemoterapi ilaçlarını hastanın sirkadiyen ritmine uygun bir zamanda vermeye çalışıyorlar. Hrushesky'nin ekibi ilk olarak yumurtalık kanserli hastalara sirkadiyen saatlerine uygun olarak kemoterapi ilaçları verildiğinde 5 yıllık hayatta kalma şanslarının %11'den %44'e yükseldiğini gözlemledi. Hrushesky'den sonraki araştırmacılar da benzer klinik çalışmalardan benzer sonuçlar elde ettiler. Yine de kronoterapi adı verilen bu uygulama, bazı merkezlerde tek tük uygulandı ve yaygınlık kazanamadı, çünkü bu uygulamaların kanser tedavisini hangi mekanizma ile etkilediği bilinmiyordu. Aziz Sancar'ın yeni çalışmaları bu mekanizmanın anlaşılması yönünde önemli bir adım teşkil etmektedir ve bu uygulamaların yakında yaygınlık kazanması için deneysel bir zemin hazırlamıştır.

Bu gelişmelere rağmen görüşleri sorulduğunda, New York Eyaletindeki Roswell Park Kanser Enstitüsü'nden moleküler biyolog Marina Antoch, sirkadiyen saatinin bireye özgü bir özellik olduğunu düşünüyor: "Biliyoruz ki bazı insanlar tarlakuşu, bazıları da baykuş gibidir. Bu da biyolojik saatlerinin farklı bir sistemde çalıştığı anlamına gelir. Bence kronoterapi kavramı kişiye özel olarak uygulandığı zaman yarar sağlar." "Journal of Clinical Oncology" isimli dergide 2006'da yayımlanan bir çalışmaya atıf yaparak, kronoterapinin bir vakada erkek hastalara yarar sağladığına, ancak kadınlarda fark yaratmadığına dikkat çeken Antoch, "Bu da kronoterapi mekanizmasını daha tam olarak anlaşılmasını ve bu konuda tam bir görüş birli-

ğinin sağlanmadığını gösteriyor" diyor.

SANCAR İYİMSER

Ancak kronoterapi konusunda Sancar iyimser: "1998 yılına dek sirkadiyen saati konusunda tam bir bilinmezlik hâkimdi. Bu tarihten sonra bu konuda bir patlama yaşandı. Bugün bu saati ayarlayıp, öngörülebilir sonuçlar elde edebiliyorsunuz."

Sancar, Proceedings of the National Academy of Sciences'da şubat ayında ikinci makalesinde sirkadiyen saat ve kemoterapi ilişkisi üzerine ilk defa doğrudan moleküler kanıtları sunmayı başardı. Sık kullanılan kemoterapi ilaçlarının etkilerini azaltan bir DNA onarım enziminin sirkadiyen ritim tarafından kontrol edildiğini ortaya çıkartan Sancar ve ekibi, kemoterapi uygulanmasında bu enzimlerin vücutta en düşük düzeyde olduğu dönemlerde verilmesinin doğru olacağını ileri sürüyor.

GÜNEŞLENİLECEK EN İDEAL ZAMAN GEÇ ÖĞLEDEN SONRA

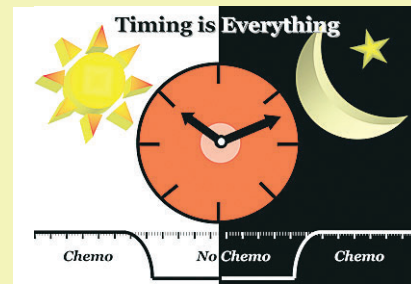
Sancar bu bulguların ayrıca kanserin önlenmesinde de etkin bir rol oynayacağına inanıyor. Bu çalışmada keşfedilen onarım proteinleri ayrıca morötesi ışınların neden olduğu hasarları da gideriyor. Bu bağlamda Sancar şimdi insan cildinin onarım yeteneğinin de dalgalanma gösterip göstermediğini inceliyor. Eğer hayvanlarda gözlemlenen bulguların insanlarda da geçerli olduğu kanıtlanırsa, güneşlenme zamanının en uygun olduğu saatlerin geç öğleden sonrası olduğu (14.00 ile 18.00 arası) sonucu çıkıyor. Benzer şekilde güneş ışınlarından uzak durulması gereken saatlerin güneş ışınlarının en dik olduğu gün ortası değil, onarım yeteneğinin en düşük olduğu sabah saatleri (6.00-10.00) olduğu anlaşılıyor.

Philadelphia'daki Pennsylvania Üniversitesi'nden farmakoloji profesörü John Hogenesch, bu konuda şöyle konuşuyor: "Bu yeni gelişmeler sayesinde artık sirkadiyen saatle ilgili daha net bilgiler sahibiz. Daha önce bu konuda bakar kör gibiydik. Bundan böyle kanser kemoterapisinde hangi işlemleri ne zaman yapacağımızı daha iyi biliyoruz."

Derleyen: Reyhan Oksay

Kaynak: http://www.nih.gov/news/research_matters/january2009/01262009chemotherapy.htm
[http://www.medicalnewstoday.com/News/JNCI, Vol.101, issue8/April 15, 2009 \(Journal of National Cancer Institute\) www.pubmedcentral.nih.gov/](http://www.medicalnewstoday.com/News/JNCI, Vol.101, issue8/April 15, 2009 (Journal of National Cancer Institute) www.pubmedcentral.nih.gov/)

SİRKADİYEN SAAT

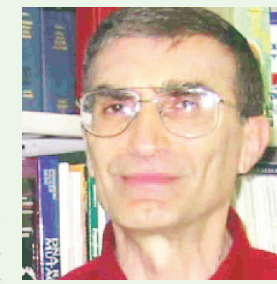


Organizmaların fizyolojik ve biyokimyasal işlevlerinde 24 saatlik dönem içinde tekrarlayan dalgalanmalara sirkadiyen ritimler adı verilir. Bu dalgalanmaları yaratan, çevrenin ışık koşulları ile senkronize olan moleküler saatir. Memelilerde, sirkadiyen ışık reseptörlerine kriptokrom adı verilir. Bu reseptörler ışığı emerler ve elektromanyetik sinyali priterin ve FAD'den (flavin adenin dinucleotide) yararlanarak, moleküler saate gönderir. İnsanlar ve farelerde CRY1 ve CRY2 olmak üzere iki adet kriptokrom geni vardır. Bunlar retinada farklı şekillerde ifade bulur. CRY1, memelilerde süprakiyazmatik (SCN) çekirdek adı verilen sirkadiyen düzenleyicisinde kendini ifade eder. Kriptokromların moleküler saatin en önemli parçası olduğu son yıllarda yapılan araştırmalar ile kesinlik kazandı. Dolayısıyla mevsimlere bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklarda ve uyku bozukluklarında kriptokromların anahtar rol üstlendiği düşünülmüştür.

Prof. Dr. Aziz Sancar hakkında

Mardin'in Savur ilçesinde doğan Sancar 1963 tılında girdiği İstanbul Tıp Fakültesi'ni 1971 yılında bitirdi ve eğitimini devam ettirmek için ABD'ye gitti. 1997 yılından bugüne North Carolina - Chapel Hill'de North Carolina Üniversitesi Biyokimya ve Biyofizik Bölümü'nde Sarah Graham Kenan Profesörü olarak görev yapmaktadır. Bilime yapmış olduğu en önemli katkıları iki ana başlıkta toplamak gerekirse:

1- DNA Onarımının Moleküler Mekanizmalarının Aydınlatılması: Canlıların genetik bilgilerini taşıyan DNA molekülü farklı nedenlere bağlı olarak, sıkça, kimyasal anlamda yaralanmakta, ancak bu zedelenmeler farklı tamir sistemleri ile ortadan kaldırılmaktadır. Sancar, hemen hemen her türlü DNA yarasını tamir etmekte kullanılan "nükleotid çıkarımlı tamir" (NER, nucleotide excision repair) sistemini tanımlayan bilim adamıdır. NER, ardışık olarak etki gösteren altı farklı tamir faktörü tarafından gerçekleştirilir. Sancar, bu faktörleri tek tek saflaştırıp nükleotid çıkarım sistemini yeniden inşa etmiş ve DNA yarasının oluştuğu yerin çevresinde 24-32 nükleotid uzunluğunda geniş bir bölgenin DNA'dan çıkartılıp atıldığını ve daha sonra ortaya çıkan boşluğun DNA polimerazlarla doldurulup yamandığını, yani DNA'nın onarıldığını gösterdi.



Aziz Sancar'ın DNA onarımına diğer önemli bir katkısı ise, bakterilerde, mavi ışığı kullanarak, morötesi ışığın yol açtığı DNA yarasını tamir eden "fotoliyaz" enziminin moleküler yapısını ve işlevinin aydınlatılmasıdır **2- Biyolojik Saatin Düzenlenmesi:** Sancar, bakterilerde DNA tamir eden fotoliyaz enziminin benzeri olan bir proteinin insan hücrelerinde tamir yapmadığını saptadıktan sonra, bu proteinin memeli hayvanlarda biyolojik saatin düzenlenmesinde yer alabileceği hipotezini geliştirdi. Gerçekten de memeli hayvanların kriptokrom adını verdiği bir proteini kullanarak gündelik saati ayarladıklarını gösterdi. **ÖDÜLLERİ**

Prof. Dr. Aziz Sancar birçok bilimsel ödülün sahibidir. Bunlar arasında ABD'de NSF- Presidential Young Investigator Award ve American Society for Photobiology Research Award ödülleri ile Türkiye'de TÜBİTAK Bilim Ödülü öne çıkan prestijli ödülleridir. Sancar ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri'nin en üst bilimsel Akademileri olan American Academy of Arts and Sciences (2004), American Academy of Microbiology (2005) ve en son olarak da National Academy of Sciences USA'ya (2005) Asli Üye olarak seçildi. 2006 yılında Türkiye Bilimler Akademisi'ne Asli Üye olarak seçildi.

Aziz Sancar'ın geliştirip ismini koyduğu "maxicell" tekniği ile buluşunu yapıp ismini koyduğu "excinuclease/excision nuclease" enzimi terimleri "Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology"ye girdi (Kaynak: PNAS 102:16125-16127, 2005). Dr. Aziz Sancar'ın adı bir çok ders kitabında ve derleme makalelerde yer alıyor. Sancar biyolojinin temel bilgileri arasında yer alan DNA onarımı konusunda bir çok temel biyoloji kitabında buluşlarına atf yapılmış bir isim. 2007 yılında 6. Vehbi Koç Ödülüne layık görüldü.