

## Kanser Araştırmaları

HBT Sayı 7-13 Mayıs 2016 22

### FOTODİNAMİK TERAPİ:

# Kanser tedavisinde umut verici yeni bir yaklaşım

Bugün kanser tedavisinde büyük bir umut olarak gösterilen fotodinamik terapi (FDT) yönteminin etkinliği üzerine Bilkent Üniversitesi'nde yapılan çalışmalar, bilim dergisi *Angewandte Chemie*'ye kapak oldu. Fotodinamik terapi, kanser ilaçlarının tümörlü bölgeye taşınmasını ve vücudun sağlıklı bölgelerine zarar vermeden sadece o bölgede etki etmesini sağlayan "kırmızı ışık" yöntemine dayanıyor.

### Prof. Dr. Engin Umut Akkaya\*

Fotodinamik terapinin geçmişi: Fotodinamik terapi (FDT) uygulamalarının geçmişi 1901 yılına dayanır. Prof. Von Tappeiner'in doktora öğrencisi Oscar Raab, Akridin olarak bilinen bir boya ile *Paramecium* (terlikli hayvan) hücrelerini mikroskopi için renklendirmeye çalışıyordu, ancak tuhaf bir durum vardı. Pencere önünde, ışık alan cam kap içindeki hücreler bir süre sonra ölmüş, ama laboratuvarın görece karanlık tarafındaki ler ise canlılığını koruyordu.

Bu gözlem üzerine yoğunlaşan çalışmalar, kısa bir süre içinde toksik (zehirleyici) etkinin ortaya çıkması için, ışıkla birlikte oksijene de ihtiyaç olduğunu gösterdi. Von Tappeiner bir kaç yıl sonra adını koyduğu "Fotodinamik Etki"nin ilk terapötik uygulamasını da gerçekleştirmişti. 1970'lerde ise fotodinamik etkinin tekrar kanser tedavisinde kullanımını gündeme geldi. 1995 yılında ilk kez Amerika'da FDA (Food and Drug Administration) tarafından porfirin türevi boyaların bazı kanser türlerinin (özofagus ve akciğer) tedavisinde kullanımı onaylandı. Bu tarihten itibaren klinik uygulamalar yaygınlaştı.

İlk nesil hematoporfirin boyalar zaman içinde geliştirildi, yeni etkin bileşikler sentezlendi. Fotodinamik etkinin, kanser dışında da yararı olduğu görüldü, örneğin Türkiye'de kanser tedavisinde kullanılsa da, "islak" tipli sarı nokta (maküle dejenerasyonu) göz hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta.

### Fotodinamik etki nedir?

Fotodinamik etkinin ortaya çıkması için üç bileşenin bir araya gelmesi gerekir; boya (fotoduyarlayıcı), oksijen ve ışık. Işığın fotoduyarlayıcı boya tarafından soğurulması ile birlikte, boya uyanmış hale geçer. İşte burada, boyanın bazı özelliklere sahip olması gerekiyor.

Fotoduyarlayıcı karaktere sahip olan boyalar ışıktan aldıkları ek enerjili hücrelerin içinde çözünmüş olarak bulunan oksijen aktarabilirler. Yaşamımızı borçlu olduğumuz oksijen, bu enerji aktarımıyla birlikte toksik bir maddede haline dönüşür.

Bu uyanmış, reaktif ve toksik oksijen neyse ki çok kısa ömürlüdür. Saniyenin milyonda biri gibi kısa bir süre içinde, tekrar soluduğumuz oksijen karakterine bürünür. Ama "uyanmış" oksijen, o kısa ömründe, çevresindeki moleküllerle reaksiyonlara girerek oluşturduğu hücrenin ölümünü tetikler

### PDT nasıl uygulanır?

Pek çok klinik örnekte, fotoduyar-

layıcı boya, intravenöz enjeksiyonla hastaya verildikten sonra, hasta 24 saat kadar karanlık bir ortamda bekletilir. Bu sırada boya vücudun hemen hemen tüm organ ve dokularından atılır, ancak tümör dokusunun özel yapısından dolayı tümörlerden aynı süre içinde atılamaz. Daha sonra ise, tümör bölgesine dozajı belirlenmiş miktarda ışık uygulanır. Doku geçirgenliği en yüksek olan kırmızı ya da kızıl ötesi ışık kullanılması tercih edilir. Ayrıca, seçilen boya ile ışığın rengi arasında iyi bir uyuma olmalıdır. Işık uygulaması tümörde tahribata yol açar ve tedavide istenen sonuçlara ulaşılır.

### Avantajları:

Sistemik toksisitesi çok az olan boyalar seçilebileceğinden, kemoterapiden farklı olarak çok az yan etkisi vardır, en yaygın etki, ışığa duyarlılıktır, ancak 1-2 hafta içinde bu da yok olmaktadır. Diğer belirgin avantajı, standart kanser terapi protokollerinin aksine, pek çok örnekte bağımsızlık sistemi de uyarılmaktadır, yani vücudun doğal savunma sistemi de PDT uygulamasından sonra etkilenebilmektedir.

### Dezavantajları ve Limitasyonları:

Yukardaki kısa bir avantaj listesi bile, böyle bir tedavi protokolünün neden daha yaygın olmadığı sorusunu ak-



Mikroskop altında *Paramecium* (terlikli hayvan) hücreleri. Akridin boyasıyla birlikte ve güneş ışığı ölüme yol açıyor.

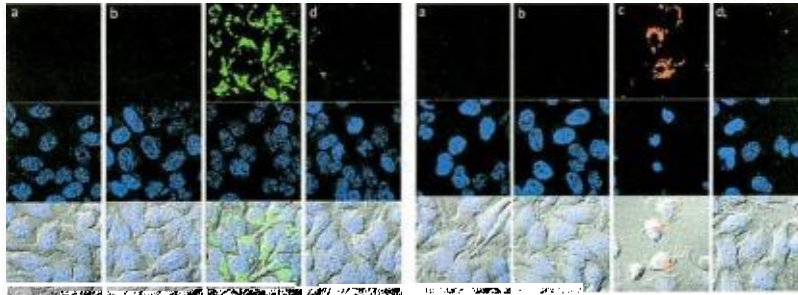
protokollerinde bir sorun olsa da, PDT'de oksijen tedavinin odağında olduğu için çok daha kritiktir.

### Bilkent Üniversitesi'ndeki çalışmalar:

PDT'nin ikinci yüzü: Bilkent Üniversitesi'ndeki araştırma grubumuzda üzerinde durduğumuz yeni yaklaşımlar, fotodinamik terapinin özü olan reaktif oksijen etken maddesinin, oksijene ve ışığa ihtiyaç olmadan kimyasal olarak elde edilmesi üzerine kurgulandı. Bu konuda yaptığımız çalışmalar bu yıl prestijli *Angewandte Chemie* dergisinde yayınlandı [1,2].

Üstteki resimlerde, yeşil renk, reaktif oksijenin oluştuğu yerleri, kırmızı boyanma ise, kimyasal olarak oluşturulan reaktif oksijenin kanser hücrelerinde programlı hücre ölümünü başlattığını gösteriyor.

Özellikle kısıtlamaların aşılmasıyla, değişik bir biçiminde de olsa, fotodinamik terapinin, ikinci yüzüyle hızla yaygınlaşarak temel kanser terapi modalitelerinden biri olması kuv-



Sol: HeLa kanser hücrelerinde endoperoksit kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşması floresan algılayıcılarla görülmektedir.

Sağ: HeLa kanser hücreleri ROS etkisiyle, Apoptoz (programlı hücre ölümü) sürecini başlatıyor. Kırmızı renk, sadece apoptoz bağlantılı değişikliklerle görülmektedir.

la getirebilir. Sorunlardan biri, ışığın tümörün bulunduğu noktaya etkin bir şekilde iletilmemesinden kaynaklanır. Çünkü doku ışığı büyük ölçüde soğurmakta ve saçımına neden olmaktadır. Bu konuda farklı yaklaşımlar düşünülür (yeni boyaların sentezi, yeni ışık kaynakları) bu sorun aşılmaz.

Diğer kısıtlayıcı faktör ise tümör dokularında oksijen konsantrasyonunun azlığıdır. Bu hemen tüm kanser tedavi

vetle muhtemel gözükmektedir.

\* Bilkent Üniversitesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi ve UNAM-Maizeleme Bilimi ve Nanoteknoloji Enstitüsü Müdür Yardımcısı

### Kaynaklar

İ. Ş. Turan, v.d., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 2875-2878.  
S. Kölemen, v.d., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 3606-3610.