DERLEME REVIEW

Med J SDU / SDÜ Tıp Fak Derg ▶ 2019:26(4):506-511 doi: 10.17343/sdutfd.619021

PANKREAS KANSERİNDE HEDEFSEL NANOPARTİKÜL TEDAVİSİ VE KLİNİK DENEMELER

THE NANOPARTICLE-BASED TARGETED THERAPHY FOR PANCREATIC CANCER AND CLINICAL TRIALS

Kaya KAYA[1], Sude İYİÖZ[1], Bensu KAYACAN[1], Hatice ABİT[1], Şeyma Ceren ŞENYİĞİT[1], Furkan İlker ÖZBALCI[1], Nilgün GÜRBÜZ[2]

[1] Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem IV Öğrencisi, Isparta, Türkiye
[2] Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D., Isparta, Turkiye

Cite this article as: Kaya K, İyiöz S, Kayacan B, Abit H, Şenyiğit ŞC, Özbalcı Fİ, Gürbüz N. The Nanoparticle-Based Targeted Therapy For Pancreatic Cancer and Clinical Trials. Med J SDU 2019; 26(4): 506-511.

Öz

Mortalitesi en yüksek kanser türleri arasında yer alan pankreas kanserinin günümüzde klinik tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar, hastalarda sağkalım süresini uzatmada ve pankreas kanserinin ölümcül etkilerini ortadan kaldırmakta yetersiz kalmaktadır. Çeşitli kemoterapötik ajanların, albumin gibi proteinlerle kombine edilerek tedavi için hastalara verilmesi sonucu sağkalım süresinin yaklaşık 1 - 2 ay uzadığı fakat ciddi yan etkilerin meydana geldiği gözlenmiştir. Pankreas kanserinin daha etkin tedavisinin sağlanması için selektif olarak sağlıklı hücreden ziyade hedefsel olarak kanser hücresine yönelik terapötik yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Tam da bu noktada hedefsel tedavilerin sağlanmasında nanopartikülün önemi son yıllarda öne çıkmakta olup yapılan çalışmalar, nanopartikül ile kaplı hem hidrofilik hem de hidrofobik karakterdeki ilaçların ayrı ayrı veya beraberce verilebildiği yeni tedavi yaklaşımlarının pankreas kanserinde umut verici sonuçlara ulaştığını göstermiştir. Genel olarak solid tümörler için günümüzde faz aşamasında veya faz aşamasını geçmiş olan nanopartikül bazlı hedefsel ilaç denemeleri bulunmakla birlikte, bunlardan 15-20 tanesi Faz 2 ve Faz 3 aşamasında olup klinik denemeleri devam etmektedir. Kolesterol, fosfokolin gibi nötral lipidlerden, katyonik lipidlerden ve polietilenglikol (PEG) ile konjuge edilmiş lipidlerden oluşan nanotaşıyıcılar, hedefsel olarak pankreas kanseri hücrelerine ilaç taşınmasında etkin rol oynamaktadırlar. Bu nanotaşıyıcıların yüzeyine kovalent bir şekilde yerleştirilen aptamer, folat, tripeptit, antikor gibi moleküller hedefe spesifik ilaç iletimini sağlamaktadır. Nanolipozomlar ile taşınan siRNA veya miRNA gibi oligonükleotidler, peptit ve proteinler, hidrofilik ve hidrofobik ilaçlar direkt olarak kanser hücrelerinin içerisine hedefe yönelik olarak ulaşabilmektedirler. Bu sayede nanopartikül aracılı hedefsel tedavi ile daha az dozda ilaç alımı ve ilaçların vücut içerisindeki toksik etkisinin azaltılması da sağlanmış olur. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen olumlu veriler ışığında hedefe yönelik nanopartikül bazlı tedavi türlerinin geliştirilmesi pankreatik kanser tedavisinde yeni bir umut olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Pankreatik kanser, klinik deneme, nanopartikül, hedefsel tedavi, miRNA, siRNA

Abstract

Chemotherapeutic agents clinically used in pancreatic cancer, which is one of the cancer types with the highest mortality, are inadequate to extent the survival and eliminate the lethal effects. Several chemotherapeutic agents combined with proteins such as albumin were obtained to increase the survival time

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: nilgungurbuz@sdu.edu.tr
Müracaat tarihi/Application Date: 12.09.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.11.2019
Available online at http://dergipark.gov.tr/sdutfd
Makaleye http://dergipark.gov.tr/sdutfd web sayfasından ulaşılabilir.

as approximately 1-2 months, whereas they caused the serious side effects in cancer patients. In order to provide more effective treatment of pancreatic cancer, the targeted therapies are needed to kill the cancer cells more selectively than healthy cells. At this point, the importance of nanoparticle in providing targeted therapies has come to the fore in recent years. The investigations are shown that new nanoparticle-based therapeutic approaches carrying both hydrophilic and hydrophobic drugs can be given separately or together to the pancreatic cancer patients. In general, there are currently some nanoparticle-based trials for solid tumors through various phases. 15 to 25 of them are ongoing in phase 2 and phase 3 clinical trials. Nanocarriers, which is composed of a combination of neutral lipids, such as cholesterol, phosphocholine, and cationic lipids and PEG-conjugated lipids, play an active role in transporting drugs targeted to pancreatic cancer cells. When the nanocarriers coated with molecules such as aptamer, folate, tripeptide and antibody by covalent bounds, they provide more sensitive target-specific drug delivery. Nanoliposomes carrying oligonucleotides, such as siRNA or miRNA, and peptides or proteins, hydrophilic and hydrophobic drugs can be targeted directly into cancer cells. In this way, the nanoparticle based targeted theraphy helps to reduce drug intake and also toxic effects in the body. Based on the effective findings of studies, the development of these targeted therapies shines a novel approach for the treatment of pancreatic cancer.

Keywords: Pancreatic cancer, Clinical trial, nanoparticle, targeted theraphy, miRNA, siRNA

Giriş

1. Pankreas Kanserinin Tedavisinde Güncel Klinik Yaklaşım

Pankreas kanseri, tanısının zor olması ve tedavi seçeneğinin oldukça sınırlı olması nedeniyle tüm kanser tipleri arasında dünyada en ölümcül 4. kanser olarak gösterilmektedir (1). Hastalaların 5 yıllık hayatta kalabilme oranı %5'in altındadır (2). Pankreas kanserinin progresyonunun oldukça hızlı olması ve hastalığın ancak metastatik aşamada teşhis edilebilmesi bu denli ölümcül olmasına neden olmaktadır. Cerrahi olarak tümörün çıkarılması oldukça zor olduğu için hastalığın tedavisinde kemoterapinin ve radyoterapinin etkinliği bir kat daha ön plana çıkmaktadır. Günümüzde pankreas kanserinin çoğunlukla klinikte kullanılan ilacı gemsitabindir. Ancak gemsitabin tedavisi alan hastaların sağkalım süresi genellikle 6 ay olması, gemsitabinin tedavideki etkinliğini yetersiz kalmaktadır. Gemsitabinin etkinliğini arttırmak amacıyla yapılan bir çalışmada gemsitabin, albumine bağlı paklitaksel ile birlikte kombine olarak hastalara verilmiştir (3, 4). 861 pankreas kanseri hastası üzerinde yapılan ve FDA'de (Food and Drug Administration) Faz III aşamasında olan bu çalışma sonucunda, gemsitabin+paklitaksel tedavisi alan hastaların %35'inde sağkalım süresi 8,5 ay, sadece gemsitabin alan hastaların %22,2'sinde ise bu süre 6,7 ay olarak tespit edilerek metastatik aşamada olan pankreas kanseri hastaları için paklitaksel+gemsitabin kombine tedavisinin birincil tedavi olarak tercih edilmesine yol açmıştır. Bu kombine tedavi genel sağkalımı ve yanıt oranını önemli ölçüde artırmasına karşılık, periferik nöropati ve miyelosupresyon oranları arttırarak ciddi yan etkilere yol açmıştır. Gemsitabin ve ilişkili tedavilerin ilerleyen dönemlerinde, pankreas kanseri hücrelerinin tedaviye direnç göstermesi nedeniyle tedavilerin etkinliği yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle ölümcül olan bu kanser için yeni terapötik yaklaşımlara ivedilikle ihtiyaç vardır. Yeni yaklaşımların geliştirilebilmesi ise ancak hastalığın moleküler mekanizmalarının detaylandırılması ile mümkün olmaktadır.

2. Kanserde Hedefsel Nanolipozomal Tedavi Yaklaşımlarına Genel Bakış

Pankreas kanserinin de dahil olduğu gibi genel olarak kanserlerin tedavisinde selektiflik ve tam verimlilik oldukça önemlidir. Son yıllarda araştırmacılar tarafından çokça çalışılan bir konu olan hedefsel tedavi yöntemiyle, kanser tedavilerindeki selektiflik ve etkinlik unsurları oldukça olumlu bir şekilde arttırılarak bu tedavi şekli, kanser için önemli bir umut haline gelmiştir. Hedefsel tedavi konusunda nanopartiküller asıl baş rolü oynamaktadır.

Karbon nanotüpler, nanofiberler, dendrimerler, miçeller ve nanolipozomlar vücut içinde spesifik alanlara ilaç göndermek için kullanılan en sık organik ve inorganik nanopartiküllerden bazılarıdır. Altın kolloidler, nanokabuklar, süperparamanyetik demiroksit nanopartiküller gibi metal içerikli olanları da günümüzde kullanılmaktadır (5). Biyolojik olarak ayrışabilen, iyi çözünürlüklü, bağırsaklardan emilimi kolay bu moleküllerin yüzeylerine çeşitli antikor, folat, aptamer ve tripeptitler (Arg-Gly-Asp) kovalent olarak yerleştirilerek bu moleküller modifiye edilmektedir. Böylece hedeflenen tedavi daha da spesifikleştirilir ve ilaç daha verimli halde hedeflenen kanser dokusuna iletilir (6).

Nanopartiküllerin biyolojik olarak ayrışabilmeleri ve iyi çözünürlüklü oluşları bu tedavi şeklinin en büyük avantajlarından biridir. Lipid ve polimer yapısındaki nanopartiküller, hedefe vardıklarında kolayca dekompoze olarak ilacı hücreye verebilirler.

Nanopartiküllerin kimyasal yapısı incelendiğinde fosfotidilkolin, fosfotidiletanolamin, fosfotidilserin ve fosfotidilgliserol gibi fosfolipidler ve kolesterol gibi ana lipidler başta olmak üzere çeşitli moleküllerin farklı oranlarda eklenmesiyle oluşurlar. Çift membran yapısında olan bu partiküller, hem polar hem de nonpolar özellik taşıması nedeniyle hidrofobik ve hidrofilik ilaçları ayrı ayrı veya birlikte taşıyıp hedef hücreye ulaştırabilme potansiyeline sahiptirler. Hidrofobik karakterde olan ilaçlar nanopartikülün çift membran yapısına yerleşirken, hidrofilik karakterde olan ilaçlar ise miçel yapısındaki nanolipozomun orta kısmında yer alırlar (7). Nanopartiküllerin etkin şekilde görevlerini yapabilmesi için yapısını oluşturan bileşimlerin çeşiti ve oranı kadar, boyutları da oldukça önemlidir. Kanser hücresine spesifik olarak boyutları doğru hazırlandığı sürece nanopartiküller, kolayca dolaşıma karışıp hedef hücreye ulaşabilme yeteneğine sahiptirler. Genellikle 10-100 nm boyutunda olan nanopartiküller, Polietilen Glikol ve Polioksietilen gibi maddelerle kuşatılınca partiküllerin makrofajlar tarafından tanınma şansı azaldığı için dolaşımda kalma süreleri artmaktadır. Hedeflenmiş tedavi imkanı sunan bu yöntemin sağladığı bir diğer avantaj ise, daha az miktar ilaç kullanılacağından dolayı insan vücudunda daha az yan etkiye neden olmalarıdır. Ayrıca, nanopartiküllerin 10-100 nm olmalarının verdiği bir diğer kolaylık, etken maddenin normalde ulaşımı zor olan hedef bölgelere kolaylıkla ulaştırılabilmesidir. Bunlara ek olarak, reseptörlere spesifik ve çok stabil yapıya sahip olmayan ilaçların dokuya ulaşana kadar hasar görmemesi de sağlanır. Bu özel moleküllerin ısı ve pH değişikliklerine dirençli olmaları nedeniyle ve boyutları doğru ayarlandığı sürece retiküloendotelyal sistemden kaçabilmesi nedeniyle dolaşımda kalma süreleri uzundur (8, 9).

3. Pankreas Kanserinde siRNA ve miRNA Temelli Hedefsel Tedavi Yaklaşımları

Nanolipozomlar, protein, lipid, oligonükleotid gibi birçok farklı karakterdeki molekülleri ayrı ayrı veya birlikte taşıyabilme ve hedefe ulaştırabilme özelliğine sahiptirler. Bu moleküllerden oligonükleotidler olan siRNA'lar ve miRNA'ların son yıllarda araştırmacılar tarafından etkinlikleri araştırılmaktadır. siRNA'lar ve miRNA'lar, çift zincirli RNA'nın hücresel enzimler aracılığıyla parçalanması sonucunda oluşan kodlama yapmayan 19-25 nükleotit uzunluğundaki RNA'lardır (10). Gen ekspresyonunu düzenleyici göreve sahip olan bu RNA'lar, birden fazla mRNA'yı hedef alarak belirli genleri sessizleştirerek ilgili proteinin sentezini gen düzeyinde inhibe ederler ve böylelikle gen ifadesinin düzenlenmesini sağlarlar. Hedef aldıkları mRNA'ların onkojenik mRNA'lar olduğu dikkate alındığından siRNA'lar ve miRNA'ların terapötik amaçla kanserin hedefsel tedavisinde oldukça önemli oldukları çalışmalarla kanıtlanmıştır (11). siRNA taşıyan nanolipozomların hedefsel olarak pankreas kanserinin tedavisinde etkili olduğu literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir. Pittella ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada siRNA'nın, güvenli ve efektif taşınması için polietilen glikol-yüklü dönüştürücü polimer/kalsiyum fosfat (PEG-CCP)/CaP) hibritini içeren nanolipozomlar kullanılarak pankreas kanseri modeli gelişmiş farelerdeki tümör boyutlarına olan etkisi incelenmiştir (12). Çalışmada; PEG-CCP'nin, siRNA yüklü nanolipozomların damar içi stabilitesini ve biyolojik uyumunu arttırdığı ve intravenöz olarak enjekte edilen <50nm yarıçaplı hibrid miçellerin, (siRNA aracılı gen susturma yöntemi kullanarak) pankreatik tümörlerin boyutlarını ciddi ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu etki, histolojik kesitlerle ve lusiferaz bazlı luminesans yöntemle tespit edilmiştir.

Pankreatik adenokarsinomada fibrozisin oluşumundan sorumlu olan pankreatik yıldızsı hücrelerde yapılan bir çalışmada nitrojen içeren bifosfonatlar, (NBP) nanolipozomlar içerisinde ortotopik olarak pankreas modeli geliştirilmiş nude farelere antitümoral etkilerinin araştırılması amacıyla verilmiştir (13). Çalışmanın verilerine göre NBP'ların; pankreatik yıldızsı hücreleri inaktive ettiği, fibrozisi azalttığı, tümör hacmini ve tümör ağırlığını inhibe ettiği, ayrıca anjiyogenez ve hücre proliferasyonu gibi kanserdeki önemli hücresel yolakları bloke ettiği, apoptozisi ise arttırdığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak NBP'ler, albumin bağlı paklitaksel ile kombine edilerek nanolipozomlar içerisinde pankreas kanseri gelişmiş farelere verildiğinde, NBP aracılı bu antitümor etkinin daha da arttığı rapor edilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar, nanolipozomal NBP-albumin bağlı paklitaksel kombine tedavisinin, pankreatik duktal adenokarsinoma tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım olabileceği sonucuna varmışlardır (13).

Hu ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada ise; NUF2'nin gen düzeyinde siRNA ile susturulması üzerinden pankreas kanserindeki terapötik etkinliği, hem in vitro hem de in vivo düzeyde araştırılmıştır (14). Kinetokor-mikrotübül bağlantısında rol oynayan NUF2, sağlıklı hücrelere kıyasla pankreas kanseri hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese olan bir proteindir. Çalışmada araştırmacılar, NUF2 siRNA ile muamele edilmiş Panc-1 ve Sw1990 pankreas kan-

seri hücrelerinde hücre çoğalmasının, koloni oluşumunun, SiklinB1, Cdc2 ve Cdc25A üzerinden hücre döngüsünün G0/G1 düzeyinde inhibe olduğunu göstermişlerdir. Ancak bunlara ek olarak asıl önemli olan ise; nanolipozomal partiküller içerisinde verilen NUF2 siRNA'nın, pankreas kanseri modeli geliştirilmiş farelerde tümör gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Hem in vitro hem de in vivo düzeyde elde edilen veriler, NUF2 siRNA içeren nanopartiküllerin pankreas kanserinin tedavisi için umut vadeden terapötik bir yöntem olacağını göstermiştir (14).

Gürbüz ve arkadaşları tarafından, pankreas kanserlerinin %95'ini oluşturan pankreatik duktal adenokarsinoma (PDAC) hücrelerinde yapılan çalışmada serotonin reseptörü olan 5-HTR1B ve 5-HTR1D'nin, PDAC hücrelerinin proliferasyonunu, metastazını ve invazyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Büyüme faktörlerinin de bağlanabilmesi sonucunda mitojenik aktivite gösteren bu reseptörlerin gen düzeyinde hedefsel olarak 5-HTR1B veya 5-HTR1D siRNA'ları ile susturulması sonucunda, PDAC hücrelerinin artan invaziv karakterlerinin azaldığı ve takibinde de bu hücrelerin büyümesinin ve metastazının gerilediği saptanmıştır (15). Yine aynı araştırmacıların yaptıkları başka çalışmalarda ise, onkojenik bir etkiye sahip olan eEF2K enziminin spesifik olarak siRNA ile gen düzeyinde susturulması sonucunda PDAC hücrelerinin proliferasyonunun, metastazının, invazyonunun azaldığı ve ayrıca apoptotik hücre ölümünün arttığı ortaya konulmuştur (16, 17). Bu sonuçlar; 5-HTR1B, 5-HTR1D ve eEF2K hedefli tedavi yaklaşımlarının PDAC'de etkili olabileceğini kuvvetle göstermektedir.

siRNA'lar gibi gen ekspresyonunun kontrolünü sağlayan miRNA'lar ise; proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz gibi kanser hücrelerinde kontrolü bozulmuş hücresel süreçlerin düzenlenmesinde rol oynarlar. Pankreas kanseri de dahil olmak üzere insan kanserlerinde miRNA'nın bozulmuş ekspresyonları yaygın olarak görülür (18). Kanserde miRNA ekspresyonundaki değişiklikler, kanserin hem tanısında hem de tedavisinde yakın gelecekte etkin bir şekilde kullanılabilecektir. Bazı miRNA'lar tümörün oluşumunu ve progresyonunu indüklemesinden dolayı onkojenik özelliğe, tersine bazıları ise tümör baskılayıcı özelliğe sahiptir. Onkojenik özelliğe sahip olmasının nedeni bu tip miRNA'ların tümör suppressor mRNA'ları hedef alarak ilgili protein sentezini inhibe etmesi temeline dayanır. Buna zıt olarak tümör suppressor karakterdeki miRNA'ların ise hedeflerinde onkojenik mRNA'ların olmasından dolayı onkojenik protein sentezinin inhibe olmasıdır. Bu bilgi ışığında miRNA temelli kanser tedavisi, onkojenik miRNA'lara komplementer olarak bağlanarak bu miRNA'ları degrade edebilecek inhibitör oligonükleotidleri veya tümör supresör miRNA'ların etkinliğini arttıracak mimik denilen oligonükleotidleri içerecek düzeyde olmalıdır. Pankreas kanserinde miR-21, miR-17-92, miR-196a, miR-200a/b gibi miRNA'ların aşırı derecede eksprese edildiği; miR-34a, miR-143/145, let-7 ailesi gibi miRNA'ların ise tersine inhibe edildiği gösterilmiştir (19, 20). Tümör baskılayıcı miRNA'lar, proto-onkojenlerin ürünlerini inhibe ederek işlev görebilir. Örneğin bir miRNA ailesi olan let-7, KRAS, NRAS ve HMGA2 onkogenlerinin mRNA'larını hedefleyerek bu onkogenlerin sentezini sessizleştirirler; ancak let-7 ekpresyonlarının, akciğer tümörlerinde azaldığı gösterilmiştir (21).

Pankreas kanserinde ekspresyonları azaldığı bilinen miR-34a ve miR-143/145, araştırmacılar tarafından sıklıkla çalışılan miRNA'lardandır. miR-34, kanser kök hücre gelişiminden sorumlu önemli yolaklardan biri olan Notch sinyal proteinlerinin mRNA'sına ve ayrıca onkojenik bir protein olan Bcl-2'nin mRNA'sına bağlanarak genin susmasını sağlayan tümör baskılayıcı özelikte bir miRNA'dır (19). miR-143/145 ise, yine önemli bir onkojenik protein olan KRAS'ın sentezini inhibe ederek kanser hücrelerinin çoğalmasını baskılayan anti-tümöral karakterde bir miRNA'dır (21). Pramanik ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada; miR-34 veya miR-143/145 içeren nanolipozomların, pankreas modeli geliştirilmiş farelere intravenöz olarak uygulanması sonucunda pankreas kanseri hücrelerinin apoptozisinde artış, proliferasyonunda azalış olduğu gözlenerek tümörün inhibe olduğu tespit edilmiştir (22). Pankreas karsinomu hücre hatlarında miR-34a'nın mimik kullanılarak yeniden eksprese edilmesi sonucunda ise, CpG metilasyonunu indüklemesi sayesinde CDK6 genini inhibe ettiği ve buna bağlı olarak da hücre döngüsünü durduğu gösterilmiştir (23). miR-34a'nın diğer bir hedefi de SIRT1'dir. SIRT1, oksidatif strese yanıt olarak aktive olan ve apoptosisi düzenleyen bir histon deasetilazdır. miR-34a ise, SIRT mRNA'sının 3'-UTR bölgesinden bağlanarak SIRT mRNA'sının degrade olmasına neden olarak geni sessizleştirir. miR-34a içeren nanolipozomlarla tedavi edilen pankreas kanseri modeli geliştirilmiş farelerde, SIRT1 seviyelerinde belirgin bir azalma gözlemlendiği gösterilmiştir (24).

4. Faz Aşamasında Olup Klinikte Kullanıma Aday Olan Nanolipozomal Kemoterapötikler

Nanolipozomlar; DaunoXome (Kan Tümörleri), Doxil & Lipod-dox (Over ve Meme Kanseri) ve Nab-paclitaxel gibi kanser ilaçlarını hedef dokuya iletmek için kullanılmaktadır. Nanolipozomal yollarla iletilen başka örnek ilaçlar: Mitoxantrone LEM-ETU, Irinotecan SN-38, Irinotecan SN-38, Doxorubicin, Lurtotecan vs.

Günümüzde klinik olarak kullanımda olan ve ayrıca aday olan 15'e yakın nanolipozomal ilaç bulunmaktadır. FDA tarafından ilk onaylanan nano-ilaç, doksorubisin'dir. Doksorubisinin lipozomal formu ve serbest formunun solid tümörlere karşı klinikte kullanımında, lipozomal formun daha az toksik etkiyle daha etkili tedavi imkanı sunduğu görülmüştür(25). Ayrıca, pankreas kanseri tedavisinde kullanılması hedeflenen paklitaksel taşıyan Endo TAG-1 isimli nanolipozomal ilaç, FDA'de Faz II aşamasına ulaşmış olan tedavi yöntemlerinden biridir (26).

Önemli bir onkogen olan KRAS hedefli nanolipozomal yaklaşımlar son yıllarda umut vaadeden terapötiklerdendir. İlk olarak Kirsten Rat Sarkoma virüsünde bir onkogen olarak tanımlanan KRAS, kontrollü olduğu durumda hücre proliferasyonunu düzenleyen çok önemli bir hücre sinyal proteinidir. Ancak KRAS geninde bir mutasyonun veya posttranskripsiyonel ve posttranslasyonel bozuklukların ortaya çıkması sonucunda KRAS gen ve protein ekspresyonunun kontrolü bozularak KRAS'ın aşırı derecede ekspresyonu artmaktadır. Bunun sonucunda hücre büyümesi kontrolsüz artarak kanserler başlar ve gelişir. KRAS hedefli siG12D-LODER (mutasyonlu KRAS siRNAsı), polimer yapıdaki nanopartiküller vasıtası ile pankreatik duktal adenokarsinoma tedavisinde kullanılmak amacıyla umut veren ve FDA'de Faz II aşamasında olan bir terapötiktir (27).

Bir tümör supresör proteini olan p53 geninde meydana gelen mutasyonlar veya epigenetik bozukluklar sonucunda, kontrolsüz hücre büyümesinin ve sonrasında da kanserlerin başladığı ve ilerlediği bilinmektedir. p53 plazmidi taşıyan transferrin reseptörü ile konjuge edilmiş katyonik yapıdaki nanolipozomlar, birçok solid tümörlerde uygulanan ve FDA'de Faz I aşamasında olan klinik terapötik bir denemedir. Nanolipozomlar aracılığıyla kanser hücrelerine iletilen p53 plazmidi, hücre çekirdeğine girerek normal p53 proteini oluşumunu sağlayarak hücre döngüsü, apoptozis ve DNA tamiri mekanizmaları gibi p53 aracılı kanserde önemli hücresel mekanizmaların kontrolünü de sağlamış olur (28).

Atu027 ise, vasküler endotelde protein Kinaz N3'ü (PKN3) hedef alan siRNA taşıyan RNAi temelli nanolipozomal bir terapötiktir ve şu anda FDA'da faz 1 aşamasındadır. Atu027'in, PKN3 ekspresyonunu susturarak onkojenik yolakları aktive eden bu önemli enzimin aktivitesini inhibe ettiği ve takibinde de tümörün büyümesini ve metastazını önlediği kanser modeli geliştirilmiş farelerde gösterilmiştir (29). İleri evre 34 solid tümörlü hasta örneklerinde yapılan çalışmada, Atu027 nanolipozomlarının hastaya verilmesini takiben doza bağlı olarak serumda PKN3 siRNA düzeylerinin ve nanoliplozomal lipidlerin düzeylerinin arttığı, 4 saat içerisinde ise serum düzeylerinin en üst düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. 0,336 mg/kg dozuna kadar hastalar tarafından iyi düzeyde tolere edilen ilacın, tümörün büyümesini ve metastazını inhibe ettiği gösterilmiştir (30).

Pankreas kanserinde ise maalesef şu ana kadar faz aşamasında olan RNAi bazlı bir hedefsel nanolipozomal tedavi klinik denemesi bulunmamaktadır (31). Ancak pankreas kanseri modeli geliştirilmiş hayvan modellerinde elde edilen önemli in vitro ve in vivo veriler, bu hastalar için etkili bir klinik denemenin geliştirilmesi için umut vaadetmektedir.

Sonuç

Tüm kanser türleri içerisinde mortalitesi yüksek olması ile öne çıkan pankreas kanseri ile ilgili klinikte kullanılan çok sınırlı kemoterapötik ilaç bulunması nedeniyle bu hastalar için ivedilikle yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Son yıllarda hedefsel tedavinin kanserdeki etkinliğinin yüksek olması, nanolipozomal tedavilerin gelecekte kanser tedavisinde kullanılacağına kuvvetle işaret etmektedir. Kanserin bir multifaktöriyel hastalık olduğu ve dolayısıyla tedavisinin de kombine yaklaşımlarla daha etkin olacağı gözönüne alındığında, nanolipozomal tedavi ile, hem selektif olarak kanser hücresine spesifik tedavi yaklaşımının sağlanabilmesi hem de farklı kimyasal özelliklere sahip etken maddelerin çoklu olarak aynı anda hastaya verilebilmesi artık mümkündür. Bu kapsamda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, RNAi bazlı nanolipozomal tedavilerin tümörün büyümesini, gelişmesini ve metastazını inhibe ettiğini göstermiştir. Bu sonuçların bir kaç adım daha ötesinde ise kanser hastalarında yapılan denemelerde, RNAi bazlı nanolipozomal tedavinin oldukça başarılı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Hatta şu anda FDA'de Faz aşamasında olan birçok klinik ilaç denemesi bulunmakla birlikte bunlardan da etkin sonuçlar alınmaktadır. Şu ana kadar pankreas kanseri için RNAi temelli bir nanolipozomal klinik denemenin faz aşamasında bulunmamasına karşılık tüm bu kanıtlar, pankreas kanserinde de etkili yeni ajanlar geliştirilebileceğini kuvvetle göstermektedir.

Kaynaklar

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2014 . Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2014. http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf. Accessed March 28, 2014
2. Wang P, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH, Chen H et al. Survival rate of pancreatic cancer in elderly patients. Hepatogastroenterology 2008; 55: 681–6.
3. Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N et

al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013; 369(18): 1691–703.
4. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. J Natl Cancer Inst 2015; 107(2): pii:dju413.
5. Díaz MR, Vivas-Mejia PE. Nanoparticles as Drug Delivery Systems in Cancer Medicine: Emphasis on RNAi-Containing Nanoliposomes. Pharmaceuticals (Basel) 2013; 6(11): 1361-80.
6. Kanlikilicer P, Ozpolat B, Aslan B, Bayraktar R, Gurbuz N, Rodriguez-Aguayo C et al. Therapeutic Targeting of AXL Receptor Tyrosine Kinase Inhibits Tumor Growth and Intraperitoneal Metastasis in Ovarian Cancer Models. Mol Ther Nucleic Acids 2017; 15(9): 251-62.
7. Aslan B, Ozpolat B, Sood AK, Lopez-Berestein G. Nanotechnology in cancer theraphy. J Drug Target 2013; 21(10): 904-13.
8. Gündoğdu R, Çelik V. RNA interferans(RNAi). Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi 2009; 25(1): 34-47.
9. Oylar Ö, Tekin İ. Kanserin teşhis ve tedavisinde nanoteknolojinin önemi. Uludağ Üniversitesi Mimarlık ve Mühendislik Fakültesi Dergisi 2011; 16(1): 147-54.
10. Gondi CS, Rao JS. Concepts in in vivo siRNA delivery for cancer therapy. J Cell Physiol 2009; 220(2): 285-91.
11. Ozpolat B, Sood AK, Lopez-Berestein G. Nanomedicine based approaches for the delivery of siRNA in cancer. J Intern Med 2010; 267(1): 44-53.
12. Pittella F, Cabral H, Maeda Y, Mi P, Watanabe S, Takemoto H et al. Systemic siRNA delivery to a spontaneous pancreatic tumor model in transgenic mice by PEGylated calcium phosphate hybrid micelles. J Control Release 2014; 28(178): 18-24.
13. Gonzalez-Villasana V, Rodriguez-Aguayo C, Arumugam T, Cruz-Monserrate Z, Fuentes-Mattei E, Deng D et al. Bisphosphonates inhibit stellate cell activity and enhance antitumor effects of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in pancreatic ductal adenocarcinoma. Mol Cancer Ther 2014; 13(11): 2583-94.
14. Hu P, Chen X, Sun J, Bie P, Zhang LD. siRNA-mediated knockdown against NUF2 suppresses pancreatic cancer proliferation in vitro and in vivo. Biosci Rep 2015; 35(1): pii:e00170.
15. Gurbuz N, Ashour AA, Alpay SN, Ozpolat B. Down-regulation of 5-HT1B and 5-HT1D receptors inhibits proliferation, clonogenicity and invasion of human pancreatic cancer cells. PLoS One 2014; 9(9): e110067.
16. Ashour AA, Gurbuz N, Alpay SN, Abdel-Aziz AA, Mansour AM, Huo L, Ozpolat B. Elongation factor-2 kinase regulates TG2/β1 integrin/Src/uPAR pathway and epithelial-mesenchymal transition mediating pancreatic cancer cells invasion. J Cell Mol Med 2014; 18(11): 2235-51.
17. Ashour AA, Abdel-Aziz AA, Mansour AM, Alpay SN, Huo L, Ozpolat B. Targeting elongation factor-2 kinase (eEF-2K) induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. Apoptosis 2014; 19(1): 241-58.
18. Zhang Y, Li M, Wang H, Fisher WE, Lin PH, Yao Q, Chen C. Profiling of 95 microRNAs in pancreatic cancer cell lines and surgical specimens by real-time PCR analysis. World J Surg 2009; 33(4): 698-709.
19. Hermeking H. The miR-34 family in cancer and apoptosis. Cell Death Differ 2010; 17(2): 193-9.
20. Ji Q, Hao X, Zhang M, Tang W, Yang M, Li L et al. MicroRNA miR-34 inhibits human pancreatic cancer tumor-initiating cells. PLoS One 2009; 4(8): e6816.
21. Kent OA, Fox-Talbot K, Halushka MK. RREB1 repressed miR-143/145 modulates KRAS signaling through downregulation of multiple targets. Oncogene 2013; 32(20): 2576-85.
22. Pramanik D, Campbell NR, Karikari C, Chivukula R, Kent OA, Mendell JT, Maitra A. Restitution of tumor suppressor microRNAs using a systemic nanovector inhibits pancreatic cancer growth in mice. Mol Cancer Ther 2011; 10(8): 1470-80.
23. Lodygin D, Tarasov V, Epanchintsev A, Berking C, Knyazeva T, Körner H et al. Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in multiple types of cancer. Cell Cycle 2008; 7(16): 2591-600.
24. Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 13421–6.
25. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. Drug Saf. 2001;24(12):903-20.
26. Su M, Chen L, Hitre E, Lee W, Bai L, Papai Z et al. Endo-TAG-1 Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone in Patients With Measurable Locally Advanced and/or Metastatic Adenocarcinoma of the Pancreas Failed on FOLFIRINOX Treatment. SynCore Biotechnology Co., Ltd. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03126435. 2018.
27. Ang C, DiMaio CJ. A Phase 2 Study of siG12D LODER in Combination With Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer (PROTACT). Silenseed Ltd. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01676259. 2018.
28. Senzer N, Nemunaitis J, Nemunaitis D, Bedell C, Edelman G, Barve M et al. Phase I Study of a Systemically Delivered p53 Nanoparticle in Advanced Solid Tumors. Mol Ther 2013; 21(5): 1096-1103.
29. Aleku M, Schulz P, Keil O, Santel A, Schaeper U, Dieckhoff B et al. Atu027, a liposomal small interfering RNA formulation targeting protein kinase N3, inhibits cancer progression. Cancer Res 2008; 68(23): 9788-98.
30. Schultheis B, Strumberg D, Santel A, Vank C, Gebhardt F, Keil O et al. First-in-human phase I study of the liposomal RNA interference therapeutic Atu027 in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2014; 32(36): 4141-8.
31. Gurbuz N, Ozpolat B. MicroRNA-based Targeted Therapeutics in Pancreatic Cancer. Anticancer Res 2019; 39(2): 529-32.