

BİR MÜHENDİSLİK YAKLAŞIMI İLE AKTARIMSAL TIP

Yalın Kılıç¹, Aydan Çelebilir Çavuşoğlu²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Alıntı: An Engineering Approach to Translation Medicine

Michael N. Liebman, American scientist, Volume: 93 Number:4 Page:296 (2005)

Hekim bilim adamları, sorun çözmeye yönelik hipotezler oluşturma yaklaşımından fayda görebilir

ÖZET

Hekim bilim adamları sorun çözmeye yönelik hipotezler oluşturma yaklaşımından fayda görebilir. Mühendislik bakış açısı, hastayı bir sistem veya zaman içinde bir çok etkenin farklı önemli etkilerinin olduğu bir alt sistemler kümesi olarak görür. Bizim işimiz ise kontrol imkanı sağlamak için bu kritik noktaları belirlemektir. Bilim adamlarına biyomedikal sorunları tanımlamaları ve bunlara çözüm geliştirmeleri sırasında "gerçek sistem analizi" de denilebilecek bir mühendislik yaklaşımını öneriyorum.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, TNM, aktarımsal tıp, aktarım

AN ENGINEERING APPROACH TO TRANSLATION MEDICINE

ABSTRACT

Physician-scientists may benefit from an approach that emphasizes solving problems over generating hypotheses. An engineering perspective treats the patient as a system, or a set of subsystems, that has been acted on, differentially, by many elements that influence its state at critical points over time. I propose that an engineering approach, what might be called "real systems analysis," may be a better way for scientists to identify and develop solutions for biomedical problems.

Key words: breast cancer, TNM, translational medicine, translation

İnsan genom projesinin tamamlanmasından beri geçen süre içinde, hekim bilim adamları yeni enerjilerini laboratuardaki verileri hastalar için daha iyi tedavi yöntemlerine dönüştürebilmek için kullanmaya başladı. Ancak bu hızlandıkça, laboratuardan hasta yatağına doğru olan tek yönlü bilgi transferi bir engelle karşılaşmaya başladı: Oluşturulan veriler, bilim adamlarının bunları kullanılabilir şekilde çevirebilme yeteneğini çok fazla aştı. Paradoksal olarak, bu sorunun bilime asıl gücünü veren aşırı odaklanma yaklaşımından köken aldığını düşünüyorum.

Genomik, proteomik ve diğer yüksek debide veri çıktısı veren teknolojiler baştan çıkarıcı derecede güçlüdür; ancak bu baştan çıkarıcılık fizyolojik durumlara ve hastalığın karmaşık sorunlarına bakışımızı sınırlayabilir.

Örneğin bilim adamları şu anda bir hastalık ile spesifik bir gen ekspresyon paterni arasında korelasyon kurabilir. Bu tür deneyler, cihazlar kullanılabilir olduğunda oldukça hızlı ve hedefe yöneliktir, bol miktarda veri sağlar. Ancak zaman, para ve personel kaynakları kısıtlı ise bu veri bolluğu araştırmacıları tahminsel hastalık modelleri kurabilecekleri temel kurallardan uzaklaştırabilir.

Araştırmacılara yüksek veri girişi olan yöntemlerden vazgeçmelerini öneriyorum. Bugünün teknolojisi bilime bir lütuftur ve kendi

çalışmalarının da çok güçlü bir bileşenidir. Ancak klinik araştırmacılar olarak yapacağımız şey, odağımızı genişletip, aktarımsal tıba bir bilim adamının değil de bir mühendisin gözünden bakarak, toplum yararını ön planda tutan çıkarlar elde etmeye çalışmaktır.

Neden bir mühendis? Çünkü bir mühendis bilimin meyvelerini teknolojinin açlığını beslemek için kullanır. Veri toplayıp patern arayarak sorunlara aşağıdan yukarıya doğru yaklaşıma eğiliminde olan bilim adamlarının aksine, mühendisler spesifik bir sistemi ipuçları için inceleyen, bileşenlerine ayırarak her bileşenin ısmarlanma şekilde nasıl ele alınacağını hesaplayan yukarıdan aşağıya bir yaklaşıma sahiptir. Mühendis, hipotez üreticisinden çok bir sorun çözücüdür.

Temel kuralların tahmini modeller üretebildiği fizik ve kimyada iki bakış açısı hep birliktedir. Ancak yaşam bilimlerinde hekimler ve diğer araştırmacılar, bilim ve teknoloji arasındaki boşluktan çok daha fazla haberdar olmalıdır. Henüz, temel ilkelerden yaşayan sistemlerin karmaşıklığı konusunda herhangi bir genelleme yapmak için çok az bilgiye sahibiz.

Bilim adamlarının biyomedikal sorunları tanımlamaları ve bunlar için çözüm geliştirmeleri sırasında "gerçek sistem analizi" de denilebilecek bir mühendislik yaklaşımını daha iyi bir yaklaşım olarak

öneriyorum. Sorunları bu şekilde çözmek, aktarımsal tıp araştırmalarının aşağıdan yukarı değil de, hasta yatağından laboratuara gitmesine gereksinim duyar. Klinik Meme Bakımı Programı (KMBP) (The Clinical Breast Care Program) Windber Research Institute and Walter Reed Army Medical Center arasındaki bir işbirliği olup, meme kanseri çalışmalarında entegre yaklaşımın prototipidir.

Burada, KMBP'da yukarıdan aşağıya doğru sorun çözmenin nasıl benzersiz anlayışlara imkan verdiğini örneklemek istiyorum.

Hastalık bir durum değil, bir süreçtir

Akademik hekimler tanı, analiz ve deneysel amaçlarla hastalığa tek bir nokta olarak odaklanmaktadırlar. Oysa hastalık genetik, çevresel ve yaşam tarzı etkenlerinin ilişkisiyle zaman içinde gelişen bir süreç olarak ele alınmalıdır. Bu bakış açısında çoğu hastalığın tek bir nedene bağlanamayacağı kabul edilir. Hastanın karmaşık hikayesini anlamak en önemli parçadır.

Hekimlerin tanı koyarken hastaya ve başvuru anındaki semptomlarına odaklanmaları doğaldır. Doktorun, hastanın geçmişi hakkındaki bilgileri genellikle majör hastalıklar, alerjiler ve aile hikayesi ile sınırlıdır. Ancak klinik değerlendirmeler genlerin ve çevresel etkenlerin hastalık oluşturmada nasıl etkileştiğini anladığımızda çok daha anlamlı olabilecektir. Örneğin biliyoruz ki, BRCA1 veya BRCA2 genlerindeki mutasyonlar gibi bazı biyo belirteçler meme kanseri için yüksek riski gösterir. Ancak gerçek şu ki bir kadının BRCA1 mutasyonuna sahip olması meme kanseri geliştireceği anlamına gelmez; sadece daha yakın takip edilmeye ihtiyacı olduğunu işaret eder.

Benzer şekilde sigara içmek, fazla alkol tüketmek ve obezite de artmış meme kanseri riski ile korelasyon gösterir; ancak her bir etkenin riski nasıl arttırdığı hakkında çok az; iki veya daha fazla etkenin birlikte çalışarak riski nasıl arttırdığı hakkında ise çok daha az bilgimiz var. Bu durum ile bir kısır tartışmaya düşmekteyiz: Kapsamlı bir hasta hikayesi toplamanın gerekliliğini göstermek için, bu verilerin yararlı olduğuna dair kanıtlara ihtiyacımız varken; hangi verilerin yararlı olduğunu değerlendirmemiz ise kapsamlı hasta hikayeleri veritabanı yapısı ile mümkün olabilecektir.

Biz KMBP'da, değişkenler yığını içinde hangi bağlantıların belireceğini tam olarak bilmesek de detaylı bilginin yararlarını kanıtlayacağını düşünüyoruz. Her hastadan, vücut ağırlığındaki değişikliklerle birlikte tütün ve alkol alışkanlıklarını, hamileliğinin detaylarını, doğum ve emzirme sürecini de içeren uzunca bir hikayesini kayıt altına alıyoruz. Aynı zamanda bu olayların hastanın hayatındaki zamanlamalarını da kayda dahil etmeye özen gösteriyoruz. Meme gelişimi doğumdan ileri yaşlara kadar sürekli devam ettiğinden meme kanseri için kronoloji önem kazanır. Bu değişikliklerin hayat boyunca olması bize yeni zorluklar da çıkarır: Bu etkenler, riski zamana bağlı olarak değişik oranlarda etkilediği gibi birbirleriyle olan etkileri de yaş ile değişiklik gösteriyor.

Mühendislik bakış açısı, hastayı bir sistem veya zaman içinde bir çok etkenin farklı önemli etkilerinin olduğu bir alt sistemler kümesi olarak görür. Bizim işimiz ise kontrol imkanı sağlamak için bu kritik noktaları belirlemektir. Birçok güncel çalışma izole değişkenler arasındaki korelasyonları belirlerken, KMBP'nın sistem tabanlı yaklaşıma sahip geniş bakış açısı bize nedenselliği belirlemede yardımcı olacak ve bu şekilde de tanı ve tedaviyi geliştirecektir.

Hastalığın arka fonu olarak yaşlanma

Meme kadının in utero ile post menapozal yılları arasındaki tüm hayatı boyunca değişime uğrar. Bu olgunlaşma işlemi çocuk sahibi olmuş kadınlar ile olmamış olanlar arasında farklı olduğu gibi menarş yaşı, hormonal doğum kontrolü, çocuk sayısı ve zamanlaması, emzirme durumu, menopoz yaşı ve hormon replasman tedavisi gibi çeşitli değişkenlerin etkisi altında da değişir. Bu nedenle "normal" tanımımız yaş ve tecrübeyle değişeceğinden optimum tanı için, bir kanser hastasının ancak tahmin etme imkanımız olabilecek taban çizgisi ile, tanı ve tedavi süresince ölçebileceğimiz hastalık durumunu karşılaştıran sistem tabanlı bir yaklaşım kullanılmalıdır. Projemizin ilk amacı meme dokusundaki gen ve protein ekspresyon düzeylerinin arka fon düzeylerini belirleyerek ve bu rakamların sağlıklı popülasyonda nasıl değiştiğini göstermektir. Bu bilgi moleküler tanının geliştirilmesinde önemli bir basamak olacaktır.

Bir kadının hayatının evreleri şüphesiz ki kesin çizgilerle bölünmemiştir. Aksine her bir evre kadının hayatında kendine has yaş ve olayın kesişimini temsil eder. Bu karmaşıklık içinde, sistem yaklaşımına entegre edeceğimiz veriler için bilimsel literatürü elemek çok önemlidir. Bu ise tahmin edildiğinden çok daha zordur. Bilim adamları onlarca yıl boyunca bu evreleri çalışmış, fizyoloji ve patolojide muazzam işler yaratmışlardır. Ancak en ansiklopedik veya uçuk fikirli makalenin yazarının dahi kendi alanı ile ilgili yanlılığın kaçamadığını farkettilik. Bu nedenle biraz bilgisayar gücü kullanarak yazılı veriler ile literatür ayıklama avına çıktık. Bu emeğin iki amacı var: Evrelendirme tanımlarını ve, altta yatan fizyolojik ve gelişimsel değişiklikler hakkındaki bilgiyi artırmak. Bu bilgi, bizim moleküler analizimizin kurucusu olacak klinik ve moleküler verilerin entegre edilmesine yardımcı olacaktır.

Bu bilgisayara dayalı yaklaşımı moleküler ve davranışsal bileşenleri olan toplum tabanlı bir boyamsal çalışma ile ilerletmek istiyoruz.

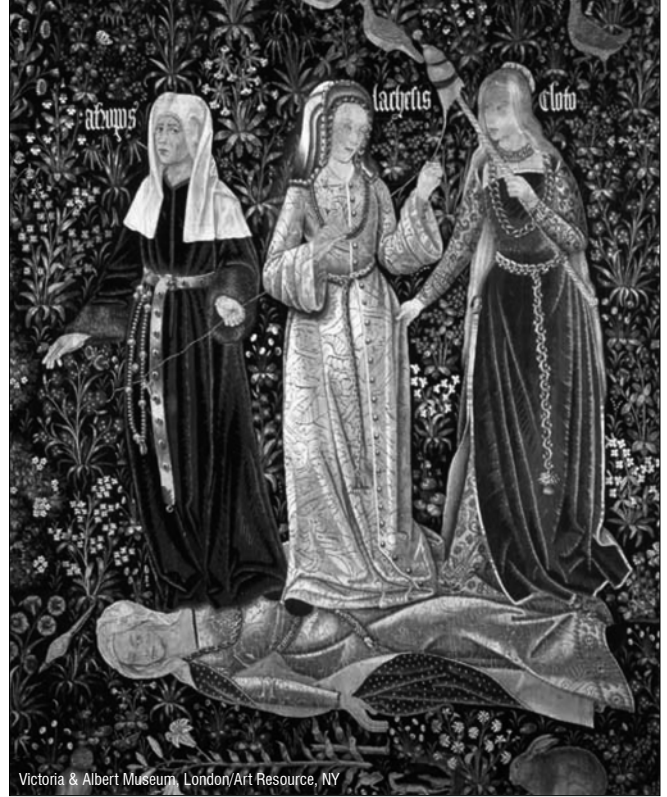
Tümör sınıflandırması ve evrelendirme

Kanser müdahalesi ve tedavisinde tümör sınıflandırmasının rolü kritiktir. Bu sınıflandırma işlemi optimize etmek için hekim hastalığın o anki durumu ile birlikte ilerleme eğilimini de değerlendirmelidir. Bu zor bir görevdir ve genler, çevre, hastalık hakkında daha fazla ilişki ortaya kondukça daha da zorlaşmaya başlayacaktır. İdeal bir kanser sunumu ise tüm bu değişkenleri yansıtmalıdır. Bu ideal araç ile bir kişinin hastalığı, onlarca veya yüzlerce ekseninin çok boyutlu uzayda klinik veya moleküler parametreleri belirttiği bir vektör haline gelecektir.

Şu anda onkologlar bir tümörün evresini belirlemek için değişmez üç değişken kullanmaktadır: tümör büyüklüğü (T), metastaz (M) ve nodal tutulum (N). Bu sistemle ilgili bir sorun olan bazı TMN üçlemelerini sabit evrelere sokmaya çalışmadaki muğlaklık, belki de bu terimlerin hassas veya yeterli olmadığıdır. Bir başka kusur ise, bu rakamların hastanın hikayesini ve tedavisinin geçmişini yansıtmamasıdır. TMN sistemi ancak kabaca her değişkeni kendi ekseninde işaretleyerek yaratılacak bir üç boyutlu TMN uzayı ile daha iyi bir yapıya kavuşturulabilir. Her bireyin klinik davranışı TMN uzayında özgün bir vektör olarak görülebilir. Bu yöntem, tümör ilerleme evreleri lineer olsa dahi, hastalık boyunca farklı yolların olduğunu ve her hastanın yolunda her evrenin değerlendirilemeyeceği gerçeğini ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra, farklı vektörlerin orijine doğru nasıl döndüklerini (kanserden kurtulanlar) ve diğer taraftan kötü prognoz veya relapsta (TMN uzayında 10,10,10) eksenlerin sıfırdan 10'a döndüğü gördükçe, TMN uzayında verilen tedaviye farklı yanıtları belirleyecek yolları ortaya koyabiliriz. Sonuç hekimlerin her hasta için en iyi kararı vermesini sağlayacak daha iyi bilgiler olacaktır.

Meme hastalıklarının heterojenliği

Meme tümörleri genellikle birden fazla kanser tipinden oluşmaktadır. Bu kanserlerin tümünün aynı tedaviye yanıt vermesi nedeniyle önemli bir sorundur. Bilim adamları bunun farkında olmalarına rağmen, patoloğların farklı tanı kriterleri kullanmaları nedeniyle somutlaştırma da güçlüğü olmaktadır. KMBP'da biz tüm hasta örneklerinin tek bir patoloğun incelemesi avantajına sahibiz. Bir tümör biyopsisinin özgün alt tanıların kombinasyonu olması halinde, en kötü kanser tipini bildirmek yerine (mevcut yaklaşım) tümörün heterojenliğinin rapor edilmesinin daha doğru olduğunu düşünmekteyiz. KMBP kategorizasyonu şeması, doku kesitleri için 135 potansiyel alt tanı içermektedir. Sekiz yüz doksan bir hasta örneği arasında bunların 75'ini gözlemledik. Birçok kombinasyonun nadir olmasına veya hiç olmamasına rağmen, diğerleri önemli derecede sıkı: bir çiftmiş gibi gözükken, %92 benzerlik gösteren iki kanser gözlemledik. Bu bulgu, tümör sınıflandırma ve evrelendirme sistemimizi heterojeniteyi yansıtacak şekilde yeniden düzenlenmemizin gerekliliğini, hastalar için tedavilerin iyileştirilmesinin ön koşulu olarak öne sürmektedir.



Şekil 1. Meme kanseri tanısı ve tedavisi, hekim bilimadamlarının hastanın tanı öncesi hayatı hakkındaki bilgisi arttıkça gelişecektir. Eski yunanlılarda her insanın hayatını yöneten kaderin üç tanrıçası (Clotho, Lachesis ve Atropos), bu 16. yy dokumasında olduğu gibi bir kız, kadın ve ihtiyar olarak resmedilirdi.

Mühendislik bakış açısı meme kanserini, hastanın tümüne bakan ve her bireyin kendine özgü biyolojik ve tecrübe kavşaklarını yansıtacak şekilde kişiye yönelik tedaviler uygulayan bir şekilde analiz eder. Umarız bu eylem meme kanseri ve diğer hastalıkların çalışmalarını, hastaya yönelimi arttıracak şekilde yeniden canlandırır, ki bu da aslında aktarımsal tıbbın nihai amacıdır. Temel bilimci meslektaşlarıma sesleniyorum; bizim mühendislik paydaşlarımız dünyaya farklı bir gözlemlerle bakıyor, belki de artık görüşlerimizi paylaşma zamanıdır.

İletişim

Aydan Çelebiler
E-Posta : aydancelebiler@gmail.com