

BİYOBELİRTEÇLER

BIOMARKERS

Zeliha TUNCER ^{1,2}

¹ KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Karatay, Konya.

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Translasyonel Tıp Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Biyobelirteç normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik tepkilerin bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülen ve değerlendirilebilen bir özelliktir. Biyobelirteçler DNA, RNA, miRNA, enzim, nükleik asit, peptitler, hormon veya antikor gibi biyomoleküller olabilir. Biyobelirteçler vücut salgılarında, kanda veya boşaltım ürünlerinde saptanabilirler. Vücuttaki normal veya hastalıklı süreçleri gösterebilirler. Yenilikçi tedavi modaliteleri ile birlikte biyobelirteçler, tıbbın uygulanma şeklini değiştirme potansiyeline sahiptir. Kanser biyobelirteci, normal bir dokunun malign olma ihtimalinin veya malign hale gelmiş olduğunun bir göstergesidir. Kanser biyobelirteçleri; nükleik asit, protein veya metabolit veya moleküler bir değişiklik olabilir, doku, kan, idrar veya göğüs ucu aspiratları gibi sekresyonlarda saptanabilirler. Bu çalışmada biyobelirteçler ve sınıflandırılması ve kanser biyobelirteçleri hakkında derleme türünde bilgiler paylaşılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteçler, Sınıflandırması, Validasyon.

ABSTRACT

A biomarker is a property that can be objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacological responses to a therapeutic intervention. Biomarkers can be DNA, RNA, miRNA, enzyme, nucleic acid, peptides, biomolecules such as hormone or antibody. Biomarkers can be detected in bodily secretions, blood, or excretory products. They can indicate normal or diseased processes in the body. Along with innovative treatment modalities, biomarkers have the potential to change the way medicine is practiced. A cancer biomarker is an indicator of the likelihood of a normal tissue becoming malignant or has become malignant. Cancer biomarkers; they can be nucleic acid, protein or metabolite, or a molecular change, detectable in tissue, blood, urine, or secretions such as nipple aspirates. In this study, it is aimed to share information about biomarkers and their classification.

Keywords: Biomarkers, Classification, Validation.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Zeliha TUNCER, Arş. Gör., KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Karatay, Konya. **E-mail:** zelihatuncer@gmail.com

Bu makaleye atf yapmak için / Cite this article: Tuncer Z. (2023). Biyobelirteçler. *Gevher Nesibe Journal of Medical & Health Sciences*, 8(2), 366-370. <http://doi.org/10.5281/zenodo.7926896>

GİRİŞ

Biyobelirteç Tanımlamaları Çalışma Grubu, “normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik tepkilerin bir göstergesi olarak nesnel olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özellik” olarak biyobelirteç için uluslararası bir tanım vermiştir (Fuentes-Arderiu, 2013). Biyobelirteç; DNA, RNA, protein, peptit, nükleik asitler, enzim ve reseptörleri gibi biyomolekülleri analiz ederek bir organizmadaki normal veya anormal biyolojik durumu tanımlayan nesnel olarak ölçülen bir özelliktir (Goossens ve ark. 2015). Biyobelirteçlerin tanımının son on yılda ilerleyen teknoloji ile birlikte geliştiği kabul edilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımıyla, "Biyobelirteç, vücutta veya ürünlerinde ölçülebilen ve hastalık ve insidansını etkileyen veya tahmin edebilen herhangi bir madde, yapı veya süreçtir." ifadesiyle tanımlamıştır (Lassere, 2008).

1. BİYOBELİRTEÇLERİN SINIFLANDIRILMASI

FDA-NIH Biyobelirteç Çalışma Grubu klinik uygulamalarına göre; diagnostik, farmakodinamik, prediktif, prognostik, izleme, güvenlik, duyarlılık ve risk olarak biyobelirteçleri 7 grupta sınıflandırmıştır.

1.1. Diagnostik Biyobelirteçler

Diagnostik biyobelirteçler, bir hastalığın veya tıbbi durumun varlığını doğrulamak için kullanılır. Kesin tanıya ulaşmak, hastalığı olan hastaları tanımlamak ve ilaç tedavilerini kişiselleştirmek, aynı tip tanıya sahip hastaların sınıflandırılmasını kolaylaştırmak, dolayısıyla terapötik yanıtın etkinliğini artırmak için önemli bir rol oynarlar (Aronson ve Ferner, 2017).

Örneğin dışkı DNA'sını test ederek kolorektal kanser sürveyansı için tanısal biyobelirteçler uygulanmıştır (Imperiale ve ark., 2014).

1.2. Farmakodinamik Biyobelirteçler

Tıbbi bir ürüne veya çevresel bir ajana maruz kalan bir kişide biyolojik bir yanıt oluştuğunu göstermek için kullanılan biyobelirteçlerdir. Genel olarak, bu biyobelirteçler, optimal biyolojik dozun seçimi ve yanıt/direnç mekanizmalarını anlama hakkında bilgi sağlar. (FDA-NIH Biyobelirteç Çalışma Grubu, 2016).

1.3. Prediktif Biyobelirteçler

Prediktif biyobelirteçler, hastalık seyrinin öngörülmesi ve hastanın uygulanan tedaviye verdiği cevabın izlenmesi amacıyla kullanılır. Örneğin meme kanserinde HER2 pozitifliği/aktivasyonu trastuzumaba yanıtı öngörür (Slamon ve ark., 2001).

1.4. Prognostik Biyobelirteçler

Prognostik biyobelirteçler, hastalık teşhisi konan hastalarda hastalığın tekrarlanması veya ilerlemesi olasılığını belirlemek için kullanılır. Klinik deneylerde, prognostik biyobelirteçler, gelecekte ölüm, hastalık ilerlemesi, hastalığın tekrarlanması veya yeni bir tıbbi durumun gelişmesi gibi bir klinik olayın ortaya çıkışını tahmin etmeye izin verir. İkinci kez meme kanseri olasılığını değerlendirmek için meme kanseri genleri 1 ve 2 (BRCA1/2) mutasyonlarının biyobelirteçler olarak tanımlanması prognostik biyobelirteçlere örnektir (Basu ve ark. 2015).

1.5. Güvenlik Biyobelirteçleri

Bu biyobelirteçler; ilaçlar tıbbi müdahaleler veya çevresel ajanlara maruz kalmanın neden olduğu toksik olayları tahmin eder (FDA-NIH Biyobelirteç Çalışma Grubu, 2016).

1.6. İzleme Biyobelirteçleri

Bir hastalığın veya tıbbi durumun varlığını ve durumunu değerlendirmek için farklı zaman noktalarında ölçülen biyobelirteçleri içerir. Biyobelirteçler tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında seri olarak ölçülebilir. Bu biyobelirteçlerdeki dalgalanmalar, hastalıkların ilerlemesini veya terapötik müdahalenin veya ilaç tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için bir aracı temsil edebilirler (FDA-NIH Biyobelirteç Çalışma Grubu, 2016).

1.7. Duyarlılık ve Risk Biyobelirteçleri

Duyarlılık ve risk biyobelirteçi, şu anda klinik olarak belirgin bir hastalık veya tıbbi durum olmayan bireyde bir hastalık veya tıbbi durum geliştirme potansiyelini gösterir. Bu tür biyobelirteçler önleyici stratejilere rehberlik etmede yararlıdır. Alzheimer hastalığına yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu ortaya çıkaran apolipoprotein E (APOE) gen varyasyonlarının tanımlanması duyarlılık ve risk biyobelirteçlere örnektir (Genin ve ark., 2011).

2. MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLER

Biyobelirteçler farklı parametrelere göre de sınıflandırılabilir; görüntüleme biyobelirteçleri (bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme) veya moleküler biyobelirteçler. Moleküler biyobelirteçler genomik ve proteomik gibi temel platformlar kullanılarak keşfedilen biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır (Huss, 2015).

2.1. Moleküler Biyobelirteçlere Genomik Yaklaşım

Genomik, gen dizi bilgisinden gen ifadesinin ölçümü olarak tanımlanır. Gen ifadesinin profili, bir hücrenin işlevini ve fenotipini temsil eder ve "transkriptom" olarak adlandırılır. Hücresel mRNA'nın cDNA'ya dönüştürülmesi ve qPCR ile gen ifadesinin analiz edilmesi genomik alandaki önemli bir gelişmedir ve prognostik ve terapötik uygulamalar için büyük bir potansiyele sahiptir. qPCR ve Gen Ekspresyonun Seri Analizi (SAGE) RNA ifadesindeki biyobelirteçleri saptamak için kullanılan yöntemlerdir (Walt, 2000). Tek nükleotid polimorfizmler (SNP)'ler yaklaşık olarak her 100-300 bazda bir meydana gelen en yaygın varyasyonlardır. BRCA1 ve BRCA2 genleri SNP içerir ve meme kanseri için moleküler biyobelirteçlerdir (Joshi ve ark., 2016). Metilasyonun, memeli hücreleri tarafından gen fonksiyonunu değiştirmek için kullanılan epigenetik mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir ve DNA biyobelirteçidir (Jones ve ark., 1999). Mikrosatellitler, genom boyunca dağılmış, 1-6 baz çiftli uzunluğundaki kısa nükleotid dizilerinin polimorfik tekrarlarıdır. Genellikle genetik haritalama ve bağlantı analizi için belirteçler olarak kullanılırlar. DNA yanlış eşleşme onarım sistemindeki defektlerden dolayı mikrosatellit instabilite (MSI) oluşmaktadır. MSI ilk olarak kolon kanserinde keşfedildi (Thibodeau ve ark., 1993). Daha sonra endometriyum ve yumurtalık kanserleri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir ve MSI kanser tıbbında kullanılan önemli bir moleküler biyobelirteç haline gelmiştir (Jiricny 1996).

2.2. Moleküler Biyobelirteçlere Proteomik Yaklaşım

Proteomik insan fizyolojisinin karmaşıklığını ve hastalık durumunu anlamada önemli bir araçtır. Proteomik, özellikle tanisal ve öngörücü biyobelirteçler olmak üzere, biyobelirteç keşfi için muazzam bir potansiyele sahiptir. Teknikler arasında Western blot, immünohistokimyasal boyama, enzime bağlı immünosorbent tahlili ve kütle spektrometrisi (MS) yer alır. Proteomik yaklaşımları kullanarak salgılanan proteinleri ve salgı yollarını inceleyen bir proteomik alt alanı olan sekretomik, son zamanlarda biyobelirteçlerin keşfi için önemli bir araç olarak ortaya çıkmıştır (Pandey ve ark., 2000).

3. BİYOBELİRTEÇ GELİŞTİRME BASAMAKLARI

Potansiyel bir biyobelirteç klinikte uygulanmadan önce aşması gereken bir takım adımlar vardır. Bu adımlar analitik validasyon, klinik validasyon ve klinik fayda olarak adlandırılmaktadır.

Analitik Validasyon: Belirli kriterleri karşılaması gereken biyobelirteç testinin teknik yönlerinin değerlendirilmesini tanımlar. Testin duyarlılığını, özgüllüğünü ve sağlamlığını belirlemek için ayrıca, hem tek bir laboratuvar içinde hem de laboratuvarlar arasında doğru ve tekrarlanabilir olması açısından önemlidir (Moore ve ark., 2011).

Klinik Validasyon: Teknik olarak geçerli bir tahlil geliştirildikten sonra, klinik veya biyolojik geçerliliğin olup olmadığını belirlemek için yapılan çalışmalardır. Farklı laboratuvarlarda ve farklı hasta popülasyonlarında test performansını değerlendirilmesi açısından önemlidir (Ransohoff, 2007).

Klinik Fayda: klinik olarak anlamlı sonuç sağlaması, sağlık bakım maliyetlerini azaltan tıbbi yararlı bilgiler içermesi açısından değerlendirilir (Parkinson, 2014).

4. KANSER BİYOBELİRTEÇLERİ

Kanserin erken teşhisi kanser ölümlerini önemli ölçüde azaltmaktadır bu yüzden erken belirtileri tespiti için kullanılan yeni teknolojilerin araştırılmasına büyük emek harcanmaktadır. Kanser biyobelirteçleri nükleik asitler, protein, glikoz, metabolitler, sitogenetik veya sitokinetik parametreleri veya vücut sıvısında bulunan tümör hücrelerini kapsayan geniş bir yelpazedir. Kanser biyobelirteçlerinin amacı, kanser riski göstergesi, erken kanser tespiti ve tümör sınıflandırması için güvenilir, uygun maliyetli, güçlü tespit ve izleme stratejileri geliştirmektir. Böylece hastanın en uygun tedaviyi alabilmesi ve hekimlerin hastalığın ilerleyişini izlemesi mümkün olabilmektedir (Wu ve Qu, 2014).

Solid tümörlerde klinik açıdan önemli moleküler biyobelirteçler sayesinde kanserin gelişmesi, ilerlemesi ve tedaviye yanıtın ne kadar etkili olduğunu ölçmemizi de sağlar. Küçük hücreli dışı kanserde EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS mutasyonu, HER2 mutasyonu biyobelirteçleri PCR ve yeni nesil dizileme test yöntemleri ile saptanabilmektedir (Ettinger ve ark., 2021). Gastrik, özefageal ve gastroözefageal kanserlerde HER2 ve PDL-1 biyobelirteçleri FİSH yöntemi ile tespit edilmektedir (Ajani ve ark., 2019). BRCA1 ve BRCA2 moleküler tümör belirteci pankreatik kanserlerde, prostat kanserinde ve over kanserinde yeni nesil dizileme yöntemi ile saptanmaktadır. Kadınlarda en sık görülen kanser çeşidi olan meme kanseri biyobelirteçleri; HER2 ve BRCA1 ve BRCA2 tedavi seçiminde önem arz etmektedir ve FİSH yöntemi ile tespit edilmektedir (Tempero ve ark., 2021; El-Deiry ve ark. 2019).

SONUÇ

Hastalığın tanısı, seyri takibi ve tedavi sürecinde biyobelirteçler önemli rol oynamaktadır. Biyolojik süreçlerin ve klinik sonuçlarının arasındaki ilişkiyi anlamak, normal fizyolojik veya patolojik olayları yorumlamak açısından oldukça önemlidir. Tümör biyobelirteçleri kanser tanısı, sınıflandırılması, prognoz tahmini ve uygun tedavi seçimi için kullanılmaktadır.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest

Funding

This study was not financially supported.

KAYNAKLAR

- Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol.* 2017; 76:9.23.1-9.23.17.
- Ajani, J. A., D'Amico, T. A., Bentrem, D. J., Chao, J., Corvera, C., Das, P., Denlinger, C. S., Enzinger, P. C., Fanta, P., Farjah, F., Gerdes, H., Gibson, M., Glasgow, R. E., Hayman, J. A., Hochwald, S., Hofstetter, W. L., Ison, D. H., Jaroszewski, D., Johung, K. L., Keswani, R. N., ... Pluchino, L. A. (2019). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 17(7), 855–883.
- El-Deiry, W. S., Goldberg, R. M., Lenz, H. J., Shields, A. F., Gibney, G. T., Tan, A. R., Brown, J., Eisenberg, B., Heath, E. I., Phuphanich, S., Kim, E., Brenner, A. J., & Marshall, J. L. (2019). The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(4), 305–343.
- Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R., Bharat, A., Bruno, D. S., Chang, J. Y., Chirieac, L. R., D'Amico, T. A., Dilling, T. J., Dowell, J., Gettinger, S., Gubens, M. A., Hegde, A., Hennon, M., Lackner, R. P., Lanuti, M., Leal, T. A., Lin, J., ... Hughes, M. (2021). NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 19(3), 254–266.
- Fuentes-Arderiu X. (2013). What is a biomarker? It's time for a renewed definition. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 51(9), 1689–1690.
- Goossens, N., Nakagawa, S., Sun, X., & Hoshida, Y. (2015). Cancer biomarker discovery and validation. *Translational cancer research*, 4(3), 256–269.
- Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., Slegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Bullido, M. J., Engelborghs, S., De Deyn, P., Berr, C., Pasquier, F., Dubois, B., Tognoni, G., Fiévet, N., Brouwers, N., Bettens, K., Arosio, B., Coto, E., Del Zompo, M., Mateo, I., ... Campion, D. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular psychiatry*, 16(9), 903–907.

- Imperiale, T. F., Ransohoff, D. F., Itzkowitz, S. H., Levin, T. R., Lavin, P., Lidgard, G. P., Ahlquist, D. A., & Berger, B. M. (2014). Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *The New England journal of medicine*, 370(14), 1287–1297.
- Joshi, G., Kaur, R., & Kaur, H. (2016). Biomarkers in cancer.
- Jones, P. A., & Laird, P. W. (1999). Cancer epigenetics comes of age. *Nature genetics*, 21(2), 163–167.
- Lassere M. N. (2008). The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints. *Statistical methods in medical research*, 17(3), 303–340.
- Jiricny J. (1996). Mismatch repair and cancer. *Cancer surveys*, 28, 47–68.
- Moore, H. M., Kelly, A. B., Jewell, S. D., McShane, L. M., Clark, D. P., Greenspan, R., Hayes, D. F., Hainaut, P., Kim, P., Mansfield, E., Potapova, O., Riegman, P., Rubinstein, Y., Seijo, E., Somiari, S., Watson, P., Weier, H. U., Zhu, C., & Vaught, J. (2011). Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *Journal of proteome research*, 10(8), 3429–3438.
- Pandey, A., & Mann, M. (2000). Proteomics to study genes and genomes. *Nature*, 405(6788), 837–846.
- Parkinson, D. R., McCormack, R. T., Keating, S. M., Gutman, S. I., Hamilton, S. R., Mansfield, E. A., Piper, M. A., Deverka, P., Frueh, F. W., Jessup, J. M., McShane, L. M., Tunis, S. R., Sigman, C. C., & Kelloff, G. J. (2014). Evidence of clinical utility: an unmet need in molecular diagnostics for patients with cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 20(6), 1428–1444.
- Ralf Huss, Chapter 19 - Biomarkers, Editor(s): Anthony Atala, Julie G. Allickson, Translational Regenerative Medicine, Academic Press, 2015, Pages 235-241, ISBN 9780124103962,
- Ransohoff D. F. (2007). How to improve reliability and efficiency of research about molecular markers: roles of phases, guidelines, and study design. *Journal of clinical epidemiology*, 60(12), 1205–1219.
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J., & Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*, 344(11), 783–792.
- Thibodeau, S. N., Bren, G., & Schaid, D. (1993). Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science (New York, N.Y.)*, 260(5109), 816–819.
- Tempero, M. A., Malafa, M. P., Al-Hawary, M., Behrman, S. W., Benson, A. B., Cardin, D. B., Chiorean, E. G., Chung, V., Czito, B., Del Chiaro, M., Dillhoff, M., Donahue, T. R., Dotan, E., Ferrone, C. R., Fountzilas, C., Hardacre, J., Hawkins, W. G., Klute, K., Ko, A. H., Kunstman, J. W., ... George, G. V. (2021). Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 19(4), 439–457.
- Walt D. R. (2000). Techview: molecular biology. Bead-based fiber-optic arrays. *Science (New York, N.Y.)*, 287(5452), 451–452.