



Moleküler Onkolojide Hastalık Modelleri

Disease Models in Molecular Oncology

✉ Gülay Durmuş Altun¹, ✉ Deniz Bedel²

¹Atlas Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

Öz

Moleküler onkoloji; kanserin gelişimini, ilerlemesini ve tedaviye yanıtını belirleyen karmaşık genetik ve hücresel süreçlerin moleküler düzeyde anlaşılmasını ve bu bilginin kişiselleştirilmiş tıp stratejilerine dönüştürülmesini hedefler. Bu sürecin başarısı, insan hastalıklarını yüksek doğrulukla taklit edebilen klinik öncesi hastalık modellerinin oluşturulmasına bağlıdır. Bu derleme orijinal insan tümörünün genetik heterojenliğini ve mimarisini koruyarak klinik yanıt öngörüsünde %80-90 başarı sunan hasta kaynaklı ksenogreftler, kanserin erken evrelerini ve kendiliğinden gelişimini incelemeye olanak tanıyan Genetik Mühendisliği ile Geliştirilmiş Fare Modellerini ve immün terapi çalışmaları için vazgeçilmez olan insanlaştırılmış modeller hakkında bilgi sağlamak amacıyla oluşturulmuştur. Ayrıca, nükleer tıp teknolojilerinin [pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (BT) ve tek foton emisyon BT/BT] bu modellerle entegrasyonu, tümör mikro çevresindeki biyolojik süreçlerin invaziv olmayan değerlendirmesini ve teranostik yaklaşımların doğrulanması ve geliştirilmesi açısından da ele alınmıştır. Sonuç olarak, klinik öncesi çalışmalarda oluşturulan bu hastalık modelleri, ileri görüntüleme yöntemlerini kullanarak onkoloji uygulamalarının temelini oluşturmaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: Moleküler onkoloji, PDX, GEMM, insanlaştırılmış fareler, nükleer tıp, teranostik

Abstract

Molecular oncology focuses on understanding the complex genetic and cellular processes governing cancer development, progression, and treatment response at the molecular level, translating this knowledge into personalized medicine strategies. The success of this field relies heavily on the availability of preclinical disease models that can faithfully recapitulate human pathology. This review article comprehensively evaluates patient-derived xenografts, which maintain the genetic heterogeneity and architecture of the original human tumor and offer 80-90% accuracy in predicting clinical outcomes, as well as Genetically Engineered Mouse Models that allow for the study of early-stage disease and spontaneous tumor development. Furthermore, syngeneic and humanized models, which are indispensable for immunotherapy research, are discussed. The integration of nuclear medicine technologies, particularly positron emission tomography/computed tomography (CT) and single-photon emission CT/CT, into these models is examined for the non-invasive visualization of biological processes within the tumor microenvironment and the validation of theranostic approaches. Overall, disease models established in the preclinical setting, when coupled with advanced imaging methods, constitute a cornerstone of oncological research and clinical translation.

Keywords: Molecular oncology, PDX, GEMM, humanized mice, nuclear medicine, theranostics

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Gülay Durmuş Altun, Atlas Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: gulaydurmusaltun@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9773-5390

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Durmuş Altun G, Bedel D. Disease models in molecular oncology. Nucl Med Semin. 2026;12:105-111



Copyright© 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine.
This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş

Moleküler onkoloji; kanserin gelişimini, ilerlemesini ve tedaviye yanıtını belirleyen karmaşık genetik ve hücresel süreçlerin moleküler düzeyde incelenmesine odaklanan onkoloji disiplininin en dinamik alt dallarından biridir. Bu disiplinin temel amacı, tümör biyolojisindeki anormallikleri moleküler seviyede anlamak ve elde edilen bu bilgileri kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına dönüştürmektir.

Kanser, özünde genetik bir hastalıktır. Onkogenezi süreci, proto-onkogenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin (TSG) fonksiyon kaybı gibi bir dizi moleküler olay sonucunda hücrenin kontrolsüz çoğalma yeteneği kazanmasıyla başlar. Klinik onkolojideki en büyük zorluklardan biri, her hastanın tümörünün kendine özgü genetik manzarası, intratümöral heterojenliği ve tedaviye verdiği değişken yanıtıdır.

Bu karmaşıklığı çözmek, ilaç geliştirme süreçlerindeki yüksek başarısızlık oranlarını azaltmak ve yeni terapötik hedefler belirlemek için insan hastalıklarını yüksek benzerlikle taklit eden klinik öncesi hastalık modellerine ihtiyaç duyulmaktadır. Geleneksel iki boyutlu (2D) hücre kültürlerinden, tümör mimarisini ve mikroçevresini daha iyi temsil eden “hasta kaynaklı ksenogreftler (PDX)”, üç boyutlu organoidler ve “Genetik Mühendisliği ile Geliştirilmiş Fare Modelleri (GEMM)”, kanser araştırmalarının temelini oluşturur.

Hastalık modelleri, sadece tümör biyolojisinin anlaşılmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi ileri nükleer tıp yöntemleri aracılığıyla biyolojik süreçlerin invaziv olmayan bir şekilde görüntülenmesi ve sayısallaştırılmasına olanak tanır (1,2). Bu özelliği nedeniyle de klinik öncesi ve klinik araştırmalar arasında bir köprü görevi görür. Özellikle görüntüleme ve tedaviyi aynı moleküler hedef üzerinde birleştiren teranostik yaklaşımlar, bu modeller üzerinde doğrulanarak kişiselleştirilmiş onkolojik tedavi dönemini başlatmıştır.

Bu derleme çalışması, moleküler onkolojide kullanılan güncel hastalık modellerini, bu modellerin temelini oluşturan biyolojik mekanizmaları ve bu sistemlerin nükleer tıp alanındaki kritik uygulamalarını incelemeyi amaçlamaktadır.

Moleküler Onkolojide Kabul Görmüş ve Yaygın Olarak Kullanılan Canlı Hayvan Modelleri

Kanser araştırmalarında canlı hayvan modelleri, tümör hücrelerinin karmaşık bir mikro dokuda nasıl etkileşime

girdiğini ve sistemik tedavilere nasıl yanıt verdiğini anlamak için hayati önem taşır. Kemirgenler, özellikle fareler, genetik modifikasyona uygunlukları, hızlı üreme döngüleri ve insan genomu ile olan yüksek benzerlikleri nedeniyle biyomedikal araştırmaların merkezinde yer almaktadır (3). Modern onkolojik araştırmalarda, her biri belirli araştırma hedeflerine hizmet eden çeşitli model kategorileri geliştirmiştir.

PDX (*Patient-Derived Xenografts*)

PDX modelleri, hastadan cerrahi operasyon veya biyopsi yoluyla alınan taze tümör parçalarının doğrudan immün yetmezliği olan farelere nakledilmesiyle oluşturulur (4,5). Bu modellerin en belirgin özelliği, orijinal insan tümörünün genetik çeşitliliğini, mimarisini ve stromal bileşenlerini büyük ölçüde korumasıdır (4,6). Geleneksel 2D hücre kültürü modellerinin aksine PDX, hastanın klinik yanıtını öngörmeye çok daha yüksek bir potansiyele sahiptir. Örneğin, pankreas kanallı adenokarsinomu araştırmalarında PDX modelleri, hastaların tedaviye verdiği yanıtı taklit ederek klinik uygulamalara yol gösteren veriler sağlamaktadır (4).

Bununla birlikte, PDX modellerinin bazı sınırlamaları mevcuttur. En önemlisi transfer edilen insan tümöründeki stromal hücreler, zamanla konakçının (farenin) stromal hücreleriyle yer değiştirmektedir (5). Bu durum, insan tümörü ile insan stroması arasındaki etkileşimlerin incelenmesini zorlaştırmaktadır, çünkü fare sitokinleri ile insan sitokinleri her zaman insan karsinom hücreleri üzerinde aynı etkiye sahip değildir (5). Ayrıca, bu modellerin oluşturulması için immün sistemi baskılanmış farelerin kullanılması gerekliliği, bağışıklık sistemi ile tümör arasındaki etkileşimlerin incelenmesini engellemektedir (7). Bu sorunu çözmek için “insanlaştırılmış fare modelleri” geliştirilmekte olup, bu sistemlerde fareye insan bağışıklık sistemi hücreleri de nakledilmektedir (7).

GEMM (*Genetically Engineered Mouse Models*)

GEMM modelleri, belirli onkogenlerin aktivasyonu veya TSG’lerin inaktivasyonu yoluyla tümörlerin farede kendiliğinden gelişmesini sağlar (3,4). Bu modeller, tümörün doğal anatomik konumunda (ortotopik) ve baskılanmamış bir bağışıklık sistemi ile birlikte gelişmesine olanak tanır (3). Pankreas kanseri çalışmalarında kullanılan KPC modeli insan hastalığının metastatik seyrini ve stromal reaksiyonlarını başarıyla taklit eden en önemli GEMM örneklerinden biridir (4). GEMM’ler, özellikle kanserin erken evrelerini, prekanseröz lezyonların gelişimini ve tümör mikroçevresindeki immün hücre dinamiklerini incelemek için en uygun

modelleridir (4,8). Ancak, uzun tümör gelişim süreleri ve yüksek maliyetler bu modellerin geniş çaplı kullanımını zorlaştırmaktadır (4,7).

İmmünokompetan-Singenik ve Ortotopik Modeller

İmmünokompetan-singenik modeller, fare kaynaklı kanser hücrelerinin aynı genetik arka plana sahip sağlıklı farelere nakledilmesiyle oluşturulur (7). Bu modellerde bağışıklık sistemi tam işlevsel olduğundan ve stroma-tümör ilişkisi doğru şekilde çalıştığından, immünoterapi ilaçlarının (örneğin, kontrol noktası inhibitörleri) etkinliğini değerlendirmek için standart olarak kullanılmaktadırlar (7).

Ortotopik modeller ise hücrelerin veya tümör parçalarının doğrudan köken aldıkları organa nakledilmesini tanımlar. Bu yaklaşım, tümörün invazyon ve metastaz kapasitesini daha gerçekçi bir şekilde yansıtırken, subkutan (deri altı) modellere göre izlenmesi daha zor olmaktadır (3,7). Bu zorluğu aşmakta araştırmalara yardımcı en önemli teknoloji günümüzde yaygın olarak kullanılan, küçük deney hayvanları için geliştirilmiş PET/bilgisayarlı tomografi (BT) ve SPECT/BT görüntülemeleridir.

Dolaşımdaki Hücre Kaynaklı (Circulating Cell-Derived Xenografts-CDX) Modeller

Hastanın kan dolaşımında bulunan sirküle (dolaşımdaki) tümör hücrelerinden (CTC) türetilen özel bir ksenograft türüdür (1,2,3).

CDX modellerinin en büyük avantajı, cerrahi müdahalenin riskli olduğu veya tümörün konumundan dolayı biyopsi yapılamayan durumlarda veri sağlama yeteneğidir. Bu yöntem, invaziv olmayan “likit biyopsi” yaklaşımının canlı bir model sistemine dönüştürülmüş halidir.

Bu modeller, özellikle metastatik kanser hücrelerinin genomik ve transkriptomik özelliklerini belirlemek ve geç evre kanserlerin tedavisine rehberlik etmek için kritik bir araçtır (4,5). CTC’ler genellikle metastazın “öncü hücreleri” olarak kabul edildiğinden, bu hücrelerden türetilen modeller yayılım mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olur.

CDX modellerinin oluşturulması oldukça zordur; çünkü kanda dolaşan tümör hücreleri oldukça nadir bulunur, toplanmaları zahmetlidir ve dolaşımda hayatta kalma süreleri çok kısadır (1,2,3).

CDX modelleri, PDX modellerine benzer bir klinik öngörü kapasitesine sahip olsa da doku örneği yerine kan örneğinden yola çıkmasıyla onkolojideki kişiselleştirilmiş tıp araştırmalarında önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

Moleküler onkolojide kullanılan canlı modellerin biyolojik özelliklerini karşılaştırması Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Moleküler onkolojide kullanılan canlı modellerin biyolojik özelliklerini karşılaştırması (3,4,5,6,7)

Model tipi	Tanım ve uygulama	Temel avantajlar	Temel dezavantajlar/kısıtlamalar
Heterotopik (subkutan)	Hücrelerin veya dokunun fare vücudunda uygun bir bölgeye nakli ile yapılır	Kolay uygulama, tümör boyutunun kumpasla kolay ölçümü	Zayıf tümör mikroçevresi ve sınırlı metastatik potansiyele sahiptir
Ortotopik	Dokunun orijinal organına (örneğin akciğer, pankreas) nakli ile yapılır	Doğal mikroçevre sağlar ve klinik olarak anlamlı metastaz seyrini taklit eder	Cerrahi teknik olarak uzmanlık gerektirir, invaziv veya ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyar
PDX (hasta kaynaklı)	Taze insan tümör parçalarının nakli ile yapılır	Genetik heterojenliğin korunmasını sağlar, biomarkerlar ile doğrulama yapılabilir	İmmün sistem eksikliği nedeniyle ilişki değerlendirilemez, Tümör uzun oluşum süresine ihtiyaç duyar, Konak ve tümör stromal hücrelerinin yer değiştirmesine bağlı sınırlamalar mevcuttur
GEMM (genetik mühendisliği)	Onkogenik gen transferi ile spontan tümör gelişimi sağlanır	Sağlam bağışıklık sistemi var olduğundan tümör-immün sistem etkileşimi net bir şekilde değerlendirilebilir, erken evre kanserinde çalışma imkânı sağlar	Uzun latent periyot süresi gerektirir, Tek bir onkogen değişikliği nedeniyle düşük klonal heterojenlik gösterir
CDX (dolaşımdaki hücre kaynaklı)	Sirküle tümör hücrelerinden (CTC) türetilen modellerdir	Biyopsi yapılamayan durumlarda veri sağlama yeteneğine sahiptir	CTC’lerin toplanma zorluğu ve kısa yaşam süreleri sorun oluşturur

Moleküler Onkolojide Hastalık Modellerinde Tanımlanmış Biyolojik Mekanizmalar

Kanser, temelinde genetik bir hastalıktır ve onkogenezi süreci, hücrenin büyüme sinyallerini kendi kendine yeterli hale getirmesi, ölüm sinyallerine duyarsızlaşması ve sınırsız çoğalma yeteneği kazanması gibi bir dizi moleküler olaydan oluşur (9). Bu süreçlerin temelindeki biyolojik mekanizmalar, hastalık modellerinin tasarımını belirleyen ana unsurlardır.

I. Onkogen Aktivasyonu ve Proto-Onkogenler

Proto-onkogenler, normal hücrelerde proliferasyon, farklılaşma ve hayatta kalma süreçlerini düzenleyen genlerdir. Ancak mutasyonlar, gen duplikasyonları, kromozomal translokasyonlar veya viral enfeksiyonlar yoluyla bu genler aşırı aktif “onkogenlere” dönüşebilir (9,10). Onkogenler dominant karakterdedir; yani bir hücrenin malign transformasyonu için tek bir onkogenik alelin aktivasyonu yeterli olabilir (9). Büyüme faktörü sinyallerini alan reseptörlerin aşırı ekspresyonu, hücreye sürekli bölünmeye zorlar (10). Sinyal iletiminde bozukluğa yol açan mutasyonlar, proteinin sürekli aktif formda kalmasına yol açarak hücre içi sinyal yollarını hiperaktif hale getirir (4,10). Transkripsiyon faktörleri birçok metabolik ve proliferatif geni regüle ederek tümör büyümesini hızlandırır (10).

II. TSG ve “İki Vuruş” Hipotezi

TSG, normalde hücre büyümesini inhibe eden, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarını onaran ve gerektiğinde hücreyi ölüme (apoptoz) yönlendiren koruyucu genlerdir (10). Bu genlerin fonksiyon kaybı genellikle resesiftir ve tümör oluşumu için her iki kopyanın da inaktive olması gerekir.

p53 (TP53): Genomun koruyucusu olarak bilinen, insan kanserlerinin %50’den fazlasında mutasyona uğramıştır. Bu genin kaybı, DNA hasarlı hücrelerin hayatta kalmasına ve kontrolsüzce çoğalmasına neden olur (3,10).

Retinoblastoma: Hücre döngüsünün kısıtlama noktasını kontrol eder. İlgili protein inaktivasyonu, hücrenin S fazına kontrolsüz geçişini tetikler (10).

BRCA1/2: DNA çift zincir kırıklarının onarımında kritik rol oynarlar ve bu genlerdeki mutasyonlar meme ve over kanseri riskini belirgin şekilde artırır (10).

III. Viral Onkogenezi

Virüsler, konakçı hücrenin genetik materyaline onkogenler ekleyerek veya proto-onkogenlerin regülasyonunu bozarak kansere yol açabilirler (9,10). Retrovirüsler, kendi genomlarını hücrenin kromozomuna entegre ederek onkogenleri hücreye tanıtabilirler ve bu durum hücresel proliferasyonun regülasyonunu tamamen bozabilir (9).

Onkogen ve Tümör Baskılayıcı Sınıflandırması

Kanser biyolojisinde bu genler, ürünlerinin fonksiyonlarına göre beş temel kategoride incelenir (4,10,11,12). Tablo 2’de kategorilerin özellikleri ve örnek genler özetlenmiştir.

Kanserde Moleküler Biyoloji ile İlişkili İşlevler

Kanser hücreleri, sadece kontrolsüz bölünmekle kalmaz, aynı zamanda hayatta kalmak ve yayılmak için normal hücrelerden farklı fonksiyonel özellikler geliştirirler. Bu fonksiyonlar hem hastalık modellerinde hem de nükleer tıp görüntülemeye hedeflenen temel süreçlerdir.

Metabolik Adaptasyon ve Glikolitik Kayma

Normal hücreler enerjiyi çoğunlukla mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ile üretirken, kanser hücreleri oksijen varlığında bile “aerobik glikoliz” yolunu (Warburg etkisi) tercih ederler (13,14). Bu durum, hücrenin yapıtaşlarını üretmesi için gereken ara metabolitleri sağlar. Bu fonksiyonel değişiklik, PET görüntülemenin temelini oluşturur; tümörler glikozu normal dokulardan kat kat daha fazla tüketirler (13,15).

Tablo 2. Ürünlerinin fonksiyonlarına göre kanser biyolojisinde yer alan genlerin fonksiyonel rolü ve örnekleri (4,10,12)

Onkogen/TSG tipi	Fonksiyonel rolü	Örnek genler
Büyüme faktörü reseptörleri	Hücre yüzeyinden büyüme sinyallerini alır	EGFR, HER2, MET
Intrasellüler sinyal transdüserleri	Sinyali çekirdeğe ileten kinazlar ve GTPazlar	KRAS, BRAF, ABL
Transkripsiyon faktörleri	Gen ekspresyonunu doğrudan kontrol eder	MYC, WT1, FOS
Hücre döngüsü düzenleyicileri	Kontrol noktalarını denetleyen proteinler	Rb, p16 (INK4), CDK4
Apoptoz regülatörleri	Programlanmış hücre ölümünü başlatır veya engeller	p53, BCL2, BAX
TSG: Tümör baskılayıcı genler		

Anjiyogenez ve Vasküler Manipülasyon

Büyüyen bir tümörün oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için yeni kan damarları oluşturması (anjiyogenez) şarttır. Kanser hücreleri, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi pro-anjiyogenetik faktörler salgılayarak damar gelişimini tetikler (10). Klinik öncesi modellerde bu fonksiyon, endotel hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen integrin gibi molekülleri hedefleyen radyofarmasötikler ile görüntülenebilir (8).

Bağıışıklık Sisteminden Kaçış ve T-Hücre Dinamikleri

Kanser hücreleri, bağışıklık sisteminin T-hücreleri tarafından tanınmamak için çeşitli moleküler “kalkanlar” (örneğin, programlanmış hücre ölümü ligandı-1) kullanır (16). Moleküler onkolojideki en güncel işlevsel araştırmalar, tümör mikro çevresindeki CD8+T-hücrelerinin miktarını ve aktivitesini belirlemeye odaklanmıştır. İmmüno-PET yöntemleri, bu hücrelerin tümör içine sızma (infiltrasyon) kapasitesini canlı modellerde ölçebilmekte kullanılmaktadır (16).

Ribonükleik Asit (RNA) *Splicing* ve Terapi Direnci

Son araştırmalar, kanser hücrelerinin RNA *splicing* (ilmeleme) programlarını yeniden düzenleyerek terapiye direnç kazandığını göstermiştir (12). Mutasyona uğramış *splicing* faktörleri, hücrenin hayatta kalmasını sağlayan protein varyantlarının üretimine yol açar. Bu moleküler fonksiyon, özellikle *KRAS* ve *BRAF* sürücü mutasyonlarına sahip tümörlerde yeni bir terapötik hedef haline gelmiştir (12).

Kanserin işlevsel özellikleri Tablo 3’ de sunulmuştur.

Tablo 3. Kanser işlevsel özellikleri (10,15,16,17,18)

Özellik	Uygulama alanı
Glikoz yakalama	Tümörlerdeki GLUT1 reseptör yoğunluğu, FDG-PET görüntüsünün parlaklığını (SUV değeri) doğrudan belirler
Hipoksi yanıtı	Oksijensiz kalan tümör bölgeleri, HIF-1 aracılığıyla anjiyogenezi ve metastazı teşvik eden genleri aktive eder
Stres etkisi	Kronik stres hormonu glukokortikoidlerin, tümör hücrelerinin göç ve invazyon kapasitesini artırdığı moleküler modellerde kanıtlanmıştır
İmmün takip	Radyoizotoplarla işaretlenmiş antikorlar (immüno-PET), tüm vücut taraması yaparak immünoterapiye yanıt verecek “sıcak” tümörleri tespit edebilir

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografi, SUV: Standartlaştırılmış tutulum değeri

Tablo 4. Nükleer tıp uygulamalarında verilerin standartlaştırılması için kullanılan nicel analiz ölçüm parametreleri (17,18,19,20,21,22,23,24,25)

Ölçüm parametresi	Tanım	Kullanım amacı
Standartlaştırılmış tutulum değeri (SUV)	Tümördeki radyoaktivite yoğunluğunun, vücut ağırlığı ve enjekte edilen doza oranı	Klinik ve klinik öncesi çalışmalarda tümör aktivitesini karşılaştırmak
Gram başına enjekte edilen doz yüzdesi (%ID/g)	Bir gram dokuda bulunan enjekte edilmiş radyoaktivite yüzdesi	Hayvan modellerinde biyodağılım ve ilaç tutulumunu ölçmek
Tümör-zemin aktivite oranı	Tümördeki sinyalin, çevre sağlıklı dokudaki (arka plan) sinyale oranı	Görüntü kontrastını ve lezyon tespit edilebilirliğini değerlendirmek
Zirve standartlaştırılmış tutulum değeri (SUV _{peak})	Maksimal tutulumun olduğu bölgedeki yaklaşık 1 cm ³ ’lük hacmin ortalaması	İstatistiksel gürültüyü azaltarak daha güvenilir veri elde etmek

Moleküler Onkolojide Kullanılan Hastalık Modellerinin Nükleer Tıp Alanında Kullanımı

En klasik ve kısa tanımıyla nükleer tıp, moleküler onkolojide tanımlanan biyolojik anormallikleri canlı organizmalarda görselleştirmek, karakterize etmek ve ölçmek için radyoaktif izleyicileri (radyofarmasötikler) kullanır (1,2). Bu sayede, biyopsi gibi invaziv yöntemlerin sağlayamadığı “tüm vücut” ve “dinamik” verileri eş zamanlı olarak elde eder.

Hastalık modellerinde nükleer tıp yöntemleri, tümörün evresini belirlemek, metastazları saptamak ve hastalığın seyrini öngörmek için kullanılır (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13). PET/BT veya SPECT/BT sistemleri, fonksiyonel (moleküler) bilgiyi anatomik detaylarla birleştirerek teşhis doğruluğunu artırır (13). Örneğin, bir hayvan modelinde tümörün glikoz metabolizmasının azalması, tümör boyutu henüz küçülmeden tedavinin başarılı olduğunu gösterebilir (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20).

Yeni tasarlanan ilaçların tümöre ne kadar ulaştığı ve hedef proteine ne kadar güçlü bağlandığı nükleer tıp teknikleriyle ölçülebilir (8). Klinik öncesi modellerde yapılan “mikro-dozlama” çalışmaları, ilacın insanlardaki davranışını öngörmek için kritik veriler sağlar. Nicel analizler için standardize tutulum değeri veya enjekte edilen dozun gram başına yüzdesi gibi ölçüm parametreleri kullanılır (17,18,19,20,21).

Nükleer tıp uygulamalarında verilerin standartlaştırılması için kullanılan temel ölçü birimleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Nükleer tıp, biyokimyasal değişiklikleri anatomik değişikliklerden aylar önce tespit edebilir (2). Radyoizleyiciler pikomolar düzeyde çalışabildikleri için vücuttaki normal biyolojik dengeyi bozmazlar ve modellenen hastalıklar üzerine etki oluşturmazlar (8). Hibrit sistemlerin kullanımı, PET ve SPECT'in görüntülerini %30-40 daha net hale getirmiştir (19,26). Hayvan modellerinden elde edilen biyodağılım verileri, insanlara uygulanacak güvenli radyasyon dozunun hesaplanmasında temel teşkil eder (8,27).

Sonuç ve Gelecek Beklentileri

Moleküler onkolojide hastalık modelleri, kanser biyolojisinin teorik bilgisini klinik olarak uygulanabilir verilere dönüştüren temeli oluşturmaktadır. PDX modelleri hastaya özel tedavi seçimlerinde (Avatar modelleri) kritik rol oynarken, GEMM'ler kanserin erken evrelerindeki moleküler mekanizmaları aydınlatmaya devam etmektedir. Nükleer tıp teknolojileri, bu modellerden elde edilen biyolojik hedefleri görüntüleyerek ve teranostik ajanlarla doğrudan tedavi ederek "bireyselleştirilmiş onkoloji" çağını başlatmıştır.

Gelecekte, fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü gibi tümörün sadece kanser hücrelerini değil, onu besleyen stromasını da hedefleyen teranostik ajanların yaygınlaşması beklenmektedir (28). Ayrıca, yapay zeka destekli görüntü analizi ve tüm vücut PET tarayıcılarındaki gelişmeler, nükleer tıbbın tanısal gücünü artırarak en küçük metastatik odakların bile henüz hücresel düzeydeyken yok edilmesine olanak tanıyacaktır. Bu entegrasyon, kanseri kronik ama yönetilebilir bir hastalık haline getirme yolundaki en güçlü stratejidir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Kramer-Marek G, Capala J. The role of nuclear medicine in modern therapy of cancer. *Tumour Biol.* 2012;33:629-640.
- Rowe SP, Pomper MG. Molecular imaging in oncology: current impact and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:333-352.
- Oliveira RC, Abrantes AM, Tralhão JG, Botelho MF. The role of mouse models in colorectal cancer research-the need and the importance of the orthotopic models. *Animal Model Exp Med.* 2020;3:1-8.
- Garcia PL, Miller AL, Yoon KJ. Patient-derived xenograft models of pancreatic cancer: overview and comparison with other types of models. *Cancers (Basel).* 2020;12:1327.
- Yoshida GJ. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids. *J Hematol Oncol.* 2020;13:4.
- Liu Y, Wu W, Cai C, Zhang H, Shen H, Han Y. Patient-derived xenograft models in cancer therapy: technologies and applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:160.
- Ireson CR, Alavijeh MS, Palmer AM, Fowler ER, Jones HJ. The role of mouse tumour models in the discovery and development of anticancer drugs. *Br J Cancer.* 2019;121:101-108.
- Franc BL, Acton PD, Mari C, Hasegawa BH. Small-animal SPECT and SPECT/CT: important tools for preclinical investigation. *J Nucl Med.* 2008;49:1651-1663.
- Imran A, Qamar HY, Ali Q, et al. Role of molecular biology in cancer treatment: a review article. *Iran J Public Health.* 2017;46:1475-1485.
- Gulati P, Singh CV. The crucial role of molecular biology in cancer therapy: a comprehensive review. *Cureus.* 2024;16:e52246.
- Yoon JK, Park BN, Ryu EK, An YS, Lee SJ. Current perspectives on 89Zr-PET imaging. *Int J Mol Sci.* 2020;21:4309.
- Akari Therapeutics. Akari therapeutics appoints globally recognized expert in RNA biology and cancer research, Olga Anczukow, Ph.D., to its Scientific Advisory Board [Internet]. Yahoo Finance; 2026. Available from: <https://finance.yahoo.com/news/akari-therapeutics-appoints-globally-recognized-135000518.html>
- International Atomic Energy Agency. Recent developments in nuclear medicine for cancer management: from nuclear medicine to molecular imaging [Internet]. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2010. Available from: https://www.iaea.org/sites/default/files/gc/gc54inf-3-att1_en_0.pdf
- Zizinia S. Standardized uptake value (SUV) numbers on PET scans: what do they mean? [Internet]. Houston: MD Anderson Cancer Center; 2024. Available from: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/standardized-uptake-value--suv--numbers-on-pet-scans--what-do-they-mean.h00-159698334.html>
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Sachpekidis C. Non-[¹⁸F] FDG PET-radiopharmaceuticals in oncology. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17:1641.
- Zhang J, Du B, Wang Y, et al. The role of CD8 PET imaging in guiding cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2024;15:1428541.
- Oikonen V. Standardized uptake value (SUV) [Internet]. Turku: Turku PET Centre, University of Turku; 2008 [updated 2023 Jun 14]. Available from: https://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_suv.html
- Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:240-248.
- Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, et al. SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2008;49:1305-1319. Erratum in: *J Nucl Med.* 2008;49:1407.

20. Jie J, Bin LK, Wan Rosli WR. Applications of nuclear medicine in the field of molecular imaging. *Oncology and Radiotherapy* 2023;17:836-843.
21. Kuntner C, Stout D. Quantitative preclinical PET imaging: opportunities and challenges. *Front. Phys.* 2014;2:12.
22. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR.* 2010;31:496-505.
23. Robu S, Schottelius M, Eiber M, et al. Preclinical evaluation and first patient application of ^{99m}Tc -PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2017;58:235-242.
24. Rosar F, Burgard C, Larsen E, et al. $[^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -PSMA-617 PET/CT characterization of indeterminate $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT findings in patients with biochemical recurrence of prostate cancer: lesion-based analysis. *Cancer Imaging.* 2024;24:27
25. Duclos V, Iep A, Gomez L, Goldfarb L, Besson FL. PET molecular imaging: a holistic review of current practice and emerging perspectives for diagnosis, therapeutic evaluation and prognosis in clinical oncology. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4159.
26. Lee WW; K-SPECT Group. Clinical applications of technetium-99m quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Nucl Med Mol Imaging.* 2019;53:172-181.
27. Encarnação PMCC, Correia PMM, Mehrdel B, et al. Individual and simultaneous imaging of 99m Tc and ^{177}Lu with a preclinical broad energy-spectrum CZT-based SPECT. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci.* 2025;9:564-577.
28. ClinicalTrials.gov. ^{68}Ga -DOTA-FAPI and ^{177}Lu -DOTA-FAPI theranostic pair in patients with various types of cancer (locally advanced or metastatic cancer) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2021. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04849247. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04849247>