


Glioblastoma multiforme tedavisindeki birincil engel: kan beyin bariyeri

The primary obstacle in glioblastoma multiforme treatment: the blood-brain barrier

Emine Yazıcı¹

Aleyna Gezen¹

Ece Oylumlu¹

Gamze Tanrıöver^{1,2}

¹ Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

² Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından derece 4 astrositom olarak sınıflandırılan Glioblastoma Multiforme (GBM), merkezi sinir sisteminin en agresif ve yaygın görülen primer beyin tümörüdür. Klinikteki GBM hastaları için mevcut tedavi; rezeksiyonun ardından eş zamanlı uygulanan radyoterapi ve kemoterapiyi içermektedir. GBM tedavisindeki bu yaklaşımların etkinliği; tümör heterojenliği, glioma kök hücreleri, DNA hasar onarım mekanizmaları ve kan-beyin bariyeri gibi faktörler nedeniyle yetersiz kalmaktadır. Temozolomid, lipofilik bir ajan olması nedeniyle kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebilmekte ve bu özelliği sayesinde glioma tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hastaların büyük bir kısmında nüks meydana gelmekte ve bu hastalar temozolomide uzun süre maruz kaldığı için tedaviye direnç geliştirmektedir. Günümüzde, nüks eden GBM hastaları için farklı bir tedavi yaklaşımı söz konusu değildir. Bu yüzden, hasta sağkalımını uzatacak yeni ajanların araştırılması son derece önemlidir.

Terapötik ajanların merkezi sinir sistemine iletimi, kan-beyin bariyeri tarafından engellenmekte ve beyindeki hedeflenen bölgelere erişim, GBM için yeni ilaçların geliştirilmesinde en büyük zorluklardan birini oluşturmaktadır. Beyin tümörleri tedavisinde kan-beyin bariyerinin ilaç geçirgenliği heterojen bir yapı sergilemektedir. Sonuç olarak, bu bariyer geçirgenliğinin modüle edilmesi ve ilaç biyoyararlanımını artırmayı hedefleyen çeşitli stratejiler geliştirilmelidir. Kan-beyin bariyerinin aşılması, hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında dikkate alınması gereken önemli bir konudur. Bu derleme, kan-beyin bariyerinin GBM ile ilişkisini inceleyerek, konuya dair güncel bilgileri ayrıntılı bir şekilde sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Glioblastoma multiforme, kan-beyin bariyeri, tedavi yöntemleri.

ABSTRACT

Classified as grade IV astrocytoma by the World Health Organization, Glioblastoma Multiforme (GBM) is the most aggressive and common primary brain tumor of the central nervous system. The current standard treatment for GBM patients in clinical practice involves resection followed by concurrent radiotherapy and chemotherapy. The effectiveness of these approaches in GBM treatment remains limited due to factors such as tumor heterogeneity, glioma stem cells, DNA damage repair mechanisms, and the blood-brain barrier. Temozolomide, due to its lipophilic nature, easily crosses the blood-brain barrier, making it an effective agent in the treatment of gliomas. However, a significant proportion of patients experience recurrence, and due to prolonged exposure to temozolomide, they develop resistance to the treatment. There is currently no alternative therapeutic approach for recurrent GBM patients. Therefore, the investigation of novel agents is of paramount importance to prolong patient survival.

Sorumlu yazar: Emine Yazıcı
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji
Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
E-posta: emineyazici2525@hotmail.com
Başvuru tarihi: 16.01.2025 Kabul tarihi: 31.01.2025

The permeability of the blood-brain barrier to therapeutic agents in the treatment of brain tumors exhibits heterogeneity. Consequently, various strategies aimed at modulating this barrier permeability to enhance drug bioavailability should be developed. Overcoming the blood-brain barrier is a critical consideration in targeted therapeutic approaches and must be addressed in the development of effective treatments. This review aims to provide a comprehensive analysis of the relationship between the blood-brain barrier and GBM, presenting the most recent findings and insights on the subject.

Keywords: Glioblastoma multiforme, blood-brain barrier, treatment methods.

GİRİŞ

Glioblastoma Multiform (GBM), yıllık 100.000 popülasyonda 3,19 insidans ile yetişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörüdür (1). Gliomaların derecelendirilmesi için en yaygın kullanılan sınıflandırma, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmaktadır. Bu sınıflandırmada gliomalar, histolojik özelliklerine göre derece 1 ve 4 arasında olmak üzere dört kategoriye ayrılmaktadır. Derece I, solid tümörlerdir ve benign özellikte oldukları için bu tümörlerin cerrahi tedavisi mümkündür. Derece II tümörler, genellikle düşük dereceli gliomaları oluşturmaktadır. Derece III gliomalar ise oldukça agresif ve invazif olup, hızla büyümektedirler. İzositrat Dehidrojenaz (IDH)-vahşi tip tümör olarak tanımlanan GBM, derece IV astrositom olarak kabul edilmektedir (2). GBM, *de novo* ortaya çıkan birincil GBM'ler ve düşük dereceli astrositomlardan oluşan ikincil GBM'ler olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (3). Birincil GBM'lerin görülme oranı %90'dır ve bu gruptaki tümörler genellikle hastalık öncesi klinik bulgu vermeden oldukça hızlı yayılmaktadır. GBM'lerin %10'luk kısmını ise akut *de novo* olarak gelişim gösteren ikincil GBM'ler oluşturmaktadır ve bu tümörler daha düşük dereceli tümörün ilerlemesi ile ortaya çıkmaktadır (4). Birincil GBM'ler erkeklerde, ikincil GBM'ler ise kadınlarda daha sık görülmektedir (5).

Glioma, nöronların destek hücreleri olarak bilinen glia hücrelerinin malign karakter kazanmasıyla ortaya çıkmakta ve yıldız şeklinde ışınal karakterde büyüyerek beyin dokusuna yayılmaktadır. GBM, tüm merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin yaklaşık %15'ini ve primer beyin tümörlerinin de %45'ini oluşturmaktadır (6). Çocuklarda nadir görülmekte ve çoğunlukla 55-65 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır. Hastalığın görülme sıklığı 75-84 yaşlarda zirve yaparak 85 yaştan sonra azalmaktadır (7). 2021 yılı DSÖ verilerine göre bu tümör her 100 kişiden birinde görülmekle birlikte, erkeklerde kadınlara göre daha fazla rapor edilmiştir. Bunlara ilaveten

yapılan çalışmalar, GBM insidansının beyaz ırklarda artış gösterdiğini bildirmektedir (8). Literatürde hastalığı oluşturan risk faktörlerine dair kesin bir bilginin yer almamasına rağmen iyonlaştırıcı radyasyonun ilk sırada olduğu bilinmektedir (9). Sigara içme, uyuşturucu kullanma ve alkol tüketme gibi kişinin yaşam tarzını etkileyen faktörlerden dolayı GBM'e yakalanma riskini etkileyen bir kanıt henüz yoktur. GBM hastalarının klinik belirtileri, tümörün yeri ve derecesine göre değişmektedir. Bu hastalarda genellikle baş ağrısı, havale, hafıza kaybı ve davranış değişiklikleri ortaya çıkmaktadır (10). Bu belirtiler tümörün hızla büyümesi sonucu, beyin içi basıncın artmasıyla meydana gelir. Tümör ilerledikçe tümörün beyinde bası yaptığı bölgeye göre bazı beden fonksiyonlarında kayıplar olabilmektedir.

Hızlı hücresel proliferasyon, yaygın anjiyogenez ve invazyon özelliklerine karşın bu tümörler çok nadir metastaz yapmaktadır. Klinikteki tedavi, cerrahi rezeksiyonu takiben eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi tedavisinin uygulanmasıdır (11). Rezeksiyon, tümörü çıkartmayı veya küçülterek kanser belirtilerinden bir an önce kurtulmayı amaçlar. Fakat GBM'in maksimum cerrahi rezeksiyonu zordur. Çünkü bu tümörler sıklıkla invaziftir ve genellikle beyin konuşmayı, motor fonksiyonunu ve duyarlarını kontrol eden alanlarında bulunmaktadır. Buna ilaveten, GBM hücrelerinin çevre yapılara infiltre olması, anatomik pozisyonu, karmaşık damar sistemi, tümörün yeri ve sağlam beyin dokusuna zarar verme korkusu da tam rezeksiyonu zorlaştırmaktadır. Tümör rezeksiyonu sonrasında alınamayan mikroskopik bir tümör kalıntısı bile hastalığın rekürrensine neden olabilmektedir. Bu yüzden total cerrahi sonrası kalan tümör hücrelerinin proliferasyonunu önlemek için hastalara eş zamanlı radyoterapi ve kemoterapi tedavisi uygulanmaktadır (12). Radyoterapideki güncel yaklaşım; hastalara günde 2 Gray (Gy) fraksiyonda, haftada 5 gün olmak üzere toplam 60 Gy olacak şekilde 6 haftalık bir tedavi sürecini kapsamaktadır. Radyoterapi uygulamasının, GBM

hastalarında nörolojik yaşam kalitesini artırdığı bilinmektedir (13). Bu sebeple radyoterapi, glioma için önemli bir terapötik tedavi olarak kabul edilir. Fakat hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için tek başına radyoterapi tedavisi yerine kemoterapötik ajan olan temozolomid (TMZ) ile kombine tedavisi hastalarda daha uzun sağkalım ile sonuçlanmıştır (14). Cerrahi ve farmakolojik tedaviler gibi önemli ilerlemelere rağmen malign gliomalar, kötü bir prognoza sahiptirler. Bu hastalar klinikte uygulanan tedaviye zamanla direnç geliştirirler. Bu yüzden de hasta sağkalımı 12-15 ay ile sınırlı ve bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %6'dan azdır (2). Hastalar bu kadar sınırlı yaşam süresine sahip oldukları için klinikteki ilk amaç hastaların sağkalım süresini uzatmaya yöneliktir. Hastanın tedavisini; MSS'deki tümör konumu, heterojen hücre popülasyonu, invazif yapı, glioblastoma kök hücreleri, tümör mikroçevresi ve tedavide oluşan direnç gibi çeşitli engeller kısıtlamaktadır (15). Özellikle beyinde bulunan kan-beyin bariyeri (KBB) tedaviyi kısıtlayan en büyük engeldir. İlaçların KBB'den geçebilmeleri için genellikle 400kDa'dan küçük ve lipofilik yapıda olmaları gerekmektedir (16). Bu seçici geçirgen bariyer, ilaçların MSS'ye ulaşmasını engelleyerek kanser tedavisinin etkinliğini azaltmaktadır. Bu derlemede, beyinde bulunan KBB varlığının tedavideki etkinliği nasıl azalttığı ve bu bariyerin GBM ile ilişkisinin ne yönde olduğu güncel literatür eşliğinde ele alınacaktır.

Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Bu Tedavilerin Zorlukları

GBM tanısı alan bireyler için etkili tedavi yöntemleri oldukça sınırlıdır. MSS'nin en sık görülen malign tümörü olan GBM'in tedavisi; maksimum cerrahi rezeksiyonu ve radyoterapi ile TMZ uygulamasını içeren multimodal yaklaşımlardan oluşmaktadır (17). Bu tedavilere rağmen; hastaların ortalama sağkalım süresi 12-15 ay ile oldukça kötü bir prognoz sergilemektedir. Son on yılda, yüksek dereceli gliomaların (III ve IV. derece) ortalama sağkalım oranlarında ilerleme kaydedilememiştir. Klinikte GBM tanısı alan hastalara ilk olarak rezeksiyon yapılmaktadır. "Nöroşirürji" terimi ilk kez 1904 yılında kullanılmış ancak ilk glioma rezeksiyonu 1884 yılında Rickman Godlee tarafından gerçekleştirilmiştir. Nöroşirürjik tedavinin amacı, tümör kitlesinin total rezeksiyonudur; ancak bu durum, özellikle net bir sınır göstermeyen GBM'lerde her zaman başarı gösterememektedir (18). Beyin tümörleri

rezeksiyonunda, belirgin inter- ve intratümöral heterojeniteden dolayı tümör sınırlarının sağlıklı beyin dokusundan ayırt edilememesi önemli bir sorundur. Glioma tedavisinin temeli, doku tanısına dayanmakta olup, histopatolojik incelemeyi tamamlamak amacıyla moleküler analizlerle desteklenmektedir. Yüksek dereceli glioma hastalarının, ortalama sağkalım süreleri; tanı anında gerçekleştirilen tümör rezeksiyonuna bağlı olarak değişim göstermektedir (17). Rezeksiyon sonrası hastalara, tümör hücrelerinin proliferasyonu engellemek için birinci basamak tedavi olarak TMZ uygulanmaktadır. Kemoterapötik bir ajan olan TMZ, 2005 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayından sonra GBM tedavisinde kullanılan DNA alkilleyicidir (19). Stupp'un GBM hastalarıyla yaptığı bir çalışmada, hasta sağkalım süresinin TMZ ile radyoterapinin birlikte uygulandığı gruplarda yalnızca radyoterapi uygulanan gruba kıyasla 2,5 ay arttığı gösterilmektedir. Sonuç olarak, TMZ'nin radyoterapiyle birlikte uygulandığı kombine gruplarda hasta sağkalım süresi 12,1 aydan 14,6 aya kadar artmıştır. Buna ilaveten, iki yıllık sağkalım oranı ise %10,4'ten %26,5'e yükselmiştir (20). Fakat hastalara uygulanan TMZ ve radyoterapi sonrasında, çoğu hastada altı ay içerisinde nüks meydana gelmektedir.

Günümüzde nüks eden GBM hastaları için yeni bir tedavi yaklaşımı söz konusu değildir. Tedavi seçenekleri arasında; cerrahi müdahale, yeniden ışınlama ve sistemik tedaviler yer almaktadır. Cerrahi yaklaşım lokal olarak nükseden veya ilerleyen malign gliomalar için uygulanmakta ve bu durumda hastaların ortalama sağkalım süreleri 6 ile 17 ay arasında değişmektedir. Nüks eden GBM hastalarında, ikinci basamak tedavi olarak; bevacizumab, TMZ veya lomustin kullanılmakta ve bu tedavi seçenekleriyle sağkalım süreleri 6 ile 12 ay arasında değişim göstermektedir (21). Anti-angiyojenik bir ilaç olan bevacizumab, 2009 yılında FDA tarafından onaylanmasının ardından, nüks eden GBM hastaları için standart tedavi olarak kabul edilmektedir (17). Buna karşılık lomustin, Avrupa Birliği'nde ikinci basamak kemoterapi olarak önerilmektedir (21). Literatürde GBM hastalarıyla yapılan bir çalışmada, lomustin ve bevacizumab alan hastalar ile yalnızca lomustin alan hastalar arasında benzer bir sağkalım süresi (yaklaşık dokuz ay) olduğu gösterilmiştir (22). Faz III çalışmalarından elde edilen sonuçlar, yeni tanı almış GBM hastalarına; eş zamanlı bevacizumab ve kemo-radyoterapi uygulandığında, hastaların progresyonsuz sağkalım sürelerinde iyileşme

sağlandığını ortaya koymuştur (23). Ancak, hastaların genel sağkalımında anlamlı bir iyileşme olmadığı görülmektedir (24). 2015 yılında FDA, değişken tümör tedavi alanları üreten bir tıbbi cihaz olan Optune (Novocure, Portsmouth, ABD)'in kullanımını GBM hastalarında onaylamıştır. Bu onay, özellikle TMZ ile kombinasyon halinde uygulandığında, yeni tanı almış GBM tedavisi için verilmiştir. Bununla birlikte, bu kombine terapinin uygulanmasına rağmen; hastaların önemli bir kısmında ilk tanıyı takiben bir ile iki yıl içerisinde tümör nüksü gözlenmeye devam etmektedir (25).

Ne yazık ki, literatürdeki mevcut veriler bu tedavilerin hasta sağkalım sürelerini uzattığına dair kesin bir kanıt sunmamaktadır. Klinikte uygulanan tüm bu tedavi seçeneklerine rağmen, hastaların TMZ'ye uzun süre maruz kalması ve GBM'in mutasyona eğilimli yapısından dolayı; bu tümörlerin TMZ'ye direnç geliştirmesi oldukça yaygındır. Gelişen bu dirençle birlikte, GBM hastaları tedaviye etkili yanıt verememektedir (26). Günümüzde TMZ'ye direnç geliştiren hastaların klinikteki tedavi seçenekleri hala sınırlıdır. Buna ilaveten, MSS'deki tümör mikroçevresi ve konumu, heterojen hücre popülasyonu, glioblastoma kök hücreleri, invazif yapı, hipoksi ve kemorezistans/radyodirenç gibi çeşitli engeller de tedaviyi kısıtlamaktadır. Özellikle beyinde bulunan KBB tedaviyi kısıtlayan en büyük engeldir. İlaçların KBB'den geçerek beyine etkili şekilde penetre olamaması; GBM tedavisinde aşılması gereken önemli bir klinik engeli teşkil etmektedir.

Kan Beyin Bariyeri Yapısı ve Fonksiyonları

MSS, tüm organ ve sistemlerin aktivitelerini düzenleyen kontrol sistemlerinden biri olarak kabul görmektedir. Beyin, organizmanın bütünlüğünü ve hayatta kalmasının sağlanması amacıyla homeostazi sürdürmede diğer organ sistemleriyle iletişim kurmaktadır. Beynin hayati önemi göz önüne alındığında, onu korumak için birçok mekanizma evrimleşmiştir. Genellikle "beyin bariyeri" kavramı; KBB, kan-beyin-omurilik sıvısı (BOS) bariyeri ve BOS-beyin bariyeri olmak üzere üç temel savunma mekanizmasını kapsamaktadır. Tüm bu koruyucu mekanizmalar arasında, KBB en belirgin ve en iyi anlaşılabilir yapıdır (27). Besinlerin taşınımı ve vücut ile beyin arasındaki iletişimden sorumlu olan KBB, aynı zamanda yabancı maddelerin beyine ulaşmasını engelleyen kritik bir yapıdır (2). İlk kez 19. yüzyılın sonlarında tanımlanan bu bariyer, o tarihten bu

yana kapsamlı bilimsel araştırmalara konu olmuştur. Paul Ehrlich, doku boyama tekniklerini kullanarak periferik dolaşıma enjekte edilen boyaların neredeyse tüm dokulara nüfuz ettiğini, ancak beyin ve BOS'a geçmediğini gözlemlemiştir (28). Ehrlich'in öğrencisi Edwin Goldmann, 1909 ve 1913 yıllarında yaptığı çalışmalarla, tripan mavisi boyasının beyin ventriküllerine enjekte edildiğinde beyin dokusunu boyadığını, ancak intravenöz yoldan uygulandığında ise beynin veya omuriliğin boyanmadığını tespit etmiştir (27).

KBB, özelleşmiş beyin endotel hücreleri tarafından çevrelenmekte ve bu hücreler astrositler, perisitler ve perivasküler makrofajlar gibi hücrelerle birlikte "Nörovasküler Birim (NVU)" olarak adlandırılan sıkı düzenlenmiş bir yapı oluşturmaktadır (29). Bu birim, sağlıklı beyin fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için koordineli bir şekilde çalışarak beyin çevresindeki kimyasal bileşenlerin korunmasını sağlar (30). Astrositler, endotel hücrelerinin bariyer özelliklerinin korunmasında kritik bir rol oynamaktadır. Perisitler ise endoteliumu örtmekte ve KBB'nin yapısal bütünlüğüne katkıda bulunmaktadır (29). Kapillerlerde endotelial hücrelerin sıralanması, geniş sıkı bağlantılar oluşturarak bariyerin yapısal bütünlüğünü korumaktadır. Endotel hücreleri arasındaki bu sıkı bağlantılar, iyon kanalları ve taşıyıcı proteinler, birçok ilacın MSS'ye girişini sınırlandırarak farmakolojik tedavilerin etkinliğini azaltmaktadır (31). Beyin kapillerleri, diğer damar yapılarından farklı olarak sıkı bağlantılar ve astrosit uç uzantıları ile karakterize edilmektedir. KBB'nin temel yapısal bileşenini oluşturan sıkı bağlantılar (tight junctions, TJs), endotel hücreleri arasındaki sınır bölgelerinde bulunur ve kan dolaşımındaki suda çözünen maddelerin parasellüler geçişini büyük ölçüde sınırlar. Bu mekanizma, serebral dokuların sıvı mikroortamına zararlı veya istenmeyen maddelerin girişini engellenmesinde kritik bir rol oynar. Ayrıca, kapillerlerin bazal laminasını çevreleyen, astrosit uç uzantıları (astrocytic end-feet) nöronlarla hücresel bağlantıyı sağlamaktadır.

KBB, beyin ve MSS dokularını kan dolaşımından ayıran selektif bir bariyer işlevi görmektedir. Bu bariyer, büyük moleküllerin, toksinlerin ve patojenlerin beyin dokusuna girişini engeller. Ancak, MSS hastalıklarının tedavisinde ilaçların beyin hedeflerine ulaşabilmesi için bu bariyerin aşılması gerekmektedir. Özellikle GBM gibi malign tümörlerde KBB bütünlüğü, heterojen bir şekilde korunarak ilaçların tümör dokusuna

penetrasyonunu daha da güçleştirmektedir. Bununla birlikte, GBM mikroçevresinde oluşan vasküler anormallikler, KBB'nin bazı bölgelerinde bozulmaya neden olabilmekte; bu durum, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir engel teşkil etmektedir (29). Bu nedenle, KBB'yi aşabilen ilaç taşıyıcı sistemler ve alternatif tedavi yöntemleri, GBM tedavisinde önemli araştırma alanları arasındadır.

Kan-Beyin Bariyerinin Glioblastoma Multiform ile İlişkisi

Beyin tümörleri arasında en agresif ve ölümcül olan GBM, beyinde bulunan KBB yapısında birtakım değişikliklere yol açmaktadır. Glioblastoma hücreleri, klinikte uygulanan tedavilere karşı direnç geliştirmektedir. Bu direncin gelişmesinde, KBB başta olmak üzere birden fazla mekanizma rol oynamaktadır. KBB, hem normal beyin dokusuna hem de tümör içine ilaç penetrasyonunu ve ilaç etkinliğini sınırlayarak tedavi direncinde önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (32). Her ne kadar GBM'de KBB kısmen bozulmuş olsa da, invazif hücrelerin bulunduğu tümör mikroçevresinde bu bariyer bütünlüğünü korumaktadır. Terapötik ajanlara karşı KBB tarafından korunan bu invazif hücreler, sıklıkla tedavide direnç ve tümör nüksünün bir kaynağıdır (33). Beyin tümörlerinin infiltratif büyüme paterni, tümör mikroçevresinde anormal bir vasküler yapı oluşmasına ve bu bariyerin bozulmasına neden olmaktadır (34). Tümöral vaskülarizasyonda, perisit yoğunluğundaki azalma ve endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarındaki disfonksiyon nedeniyle KBB'nin geçirgenliği artmaktadır. Bunun sonucunda, kan-plazma bileşenlerinin ve immün hücrelerin beyin parankimine girişinde artış gözlemlenmektedir (35). Ancak, KBB'nin bu lokalize disfonksiyonu, genellikle tümör kitlesinin yakın bölgelerinde sınırlı kalmakta ve MSS'nin diğer bölgelerinde bu bariyer bütünlüğünü korumaktadır. Bu tümörlerin infiltratif doğası ve genetik heterojenliği gibi çeşitli faktörler tedavide büyük zorluklar yaratmaktadır. GBM hastalarında tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi için aşılması gereken en önemli engellerden biri de KBB varlığıdır (8). Tedavideki amaç, terapötik ajanların KBB'yi geçerek doğrudan tümöre ulaşmasını ve tümör hücrelerini hedef alarak bu hücrelerin yok edilmesini sağlamaktır (36).

Dolaşım sistemi ile MSS'nin ekstraselüler alanı arasında koruyucu bir sınır oluşturan KBB, özellikle beyin kapiller endotel hücrelerinin sıkı bağlantılar oluşturmaları, perisitlerin ve astrosit uç

ayaklarının bu endotel tabakasını çevrelemesi ile karakterizedir (37). Endotel hücrelerindeki düşük pinositoz aktivitesi, özel taşıyıcı proteinlerin varlığı ve çoklu ilaç direnç proteinleri KBB'nin seçici geçirgenlik özelliklerini desteklemektedir (38). Bu yapılar hidrofobik moleküller, iyonlar ve birçok makromolekülün MSS'ye girişini sınırlandırırken; glukoz ve amino asit gibi temel maddelerin kontrollü taşınmasını sağlamaktadır (39). Literatürdeki bulgular, tümör mikroçevresindeki KBB alanında; küçük molekül yapısına sahip aday ilaçların (%98'inden fazlasının) beyin dokusuna geçişinin kısıtlı olduğunu ortaya koymaktadır. Buna ilaveten, makromoleküler yapıya sahip ajanların ise bu bariyeri aşarak terapötik doz seviyesinde tümör hücrelerine ulaşma kapasitesinin sınırlı olduğunu göstermektedir (36). KBB'nin çoğu ilaç geçişine izin vermemesi, beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılabilecek terapötik ajanların sayısını önemli ölçüde sınırlamaktadır. Yüksek dereceli gliomalarda, tümör hücrelerinin parankimaya göç ederek infiltre olduğu peritümöral beyinde KBB bütünlüğünü korumakta ve bu durum ilaçların etkinliğini azaltmaktadır (40). Yapılan bir çalışma, yüksek dereceli gliomaların kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRI), bazı beyin bölgelerinde vazojenik ödemin (bozulmuş KBB ve vasküler yapı) bulunduğunu göstermektedir. Buna ilaveten, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) görüntüleme ve MRI ile cerrahi olarak çıkarılan tümör dokularının analiz sonuçlarına göre, gliomaların bazı bölgelerinde sağlam bir KBB'nin olduğu ortaya konmaktadır (41). Literatürde yer alan benzer bir çalışmada; U251 hücreleriyle oluşturulmuş *in-vivo* fare GBM modelinde, kontrastlı MRI'da vazojenik ödemi temsil eden belirgin bir sınır gözlemlenmiştir (42). Bu doğrultuda, GBM tedavisindeki kilitleme konusu; ilaçların KBB'yi etkili bir şekilde geçerek, beyindeki hedeflenen bölgelere ulaşmasını sağlamaktır. Sağlam bir KBB, beyin dokusunu periferik kandan etkin bir şekilde izole ederek, beyin dokusunun iç ortam stabilitesini ve MSS'nin normal fizyolojik durumunu sürdürmede hayati bir biyolojik rol oynar. Ek olarak, beyni toksinlerden korumasına rağmen ilaçların tümörlü bölgeye geçişini engellemektedir. Sadece küçük molekül ağırlığına sahip (<400kDa) ve lipofilik karakterdeki moleküller KBB'yi aşabilmektedir.

Gliomalarda tümör progresyonu ile KBB bütünlüğü bozulmakta ve bu durum tümörün malignite derecesiyle doğrudan ilişki göstermektedir. Malignite düzeyindeki artış, artan metabolik gereksinimlerle bağlantılıdır. Ancak besin ve

oksijen yetersizliği, lokal hipoksiye yol açarak anormal anjiyogenez ve KBB disfonksiyonunu tetiklemektedir. KBB bütünlüğündeki bu değişkenliğe rağmen, lokal bozulmaların tümör dokularındaki ilaç konsantrasyonlarını belirgin şekilde etkilemediği görülmektedir (35). Bu bariyerin asıl görevi, MSS'nin homeostazını sağlamak ve zararlı maddelerin beyin dokusuna girişini engellemektir. Ancak, GBM durumunda zayıf bir yapıya sahip olan KBB'nin, artırılmış taşıyıcı protein ekspresyonu ve azalmış sıkı bağlantı proteinleri nedeniyle geçirgenliği artabilmektedir (43). Bununla birlikte, KBB'nin bozulması, tümör genelinde homojen bir şekilde gerçekleşmez; bazı bölgelerde kan damarlarının geçirgenliği daha yüksekken, bazı bölgelerde ise damarlar daha sağlam yapıda olabilir. Sonuç olarak, GBM dolaşımdaki ilaçlara karşı heterojen bir geçirgenlik sergilemektedir. Yapılan bir çalışmada, glioma hücreleriyle (GBM8401) intrakraniyal olarak oluşturulmuş *in vivo* fare GBM modelinde, doksorubisin içeren lipozomların tümör içindeki dağılımının, çevreleyen beyin dokusuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, odaklanmış ultrason uygulamasıyla ilaç birikimini artırarak KBB'nin bir alt kümesi olan kan-tümör bariyerinin (BTB) hasar görmüş olduğu gösterilmiştir (44). Literatürde yer alan farklı bir çalışmada ise GL261 hücreleriyle ortotopik olarak oluşturulmuş fare GBM modeli; kontrastlı MRI, Evans blue boyaması ve histopatolojik incelemeler ile değerlendirilmiştir. Oluşturulan fare GBM modelinde, tümör ilerledikçe KBB'de belirgin bir bozulma gözlemlenirken; Hs683 insan oligodendroglioma modelinde ise daha sınırlı bir bozulma olduğu tespit edilmiştir (45). Yapılan bir başka çalışmada, kontrastlı MRI ve immünohistokimya analizleri (GFAP, AQ4, CD31) yapılmış ve düşük/yüksek dereceli gliomalarda sağlam KBB bölgelerinin mevcut olduğu gösterilmiştir (46). Kemoterapötik bir ilaç, tümör dokusuna ekstrasvaze olmayı başarsa dahi; GBM hücreleri tarafından etkinlik kazanan eflüks pompalarının yukarı regülasyonu nedeniyle bu hücrelerde terapötik seviyelere ulaşması genellikle mümkün olmaz (47). Yapılan araştırmalar doğrultusunda, GBM'in önemli bir kısmında, bölgesel olarak sağlam KBB ve artmış eflüks pompa varlığının devam ettiği bilinmektedir (9). KBB, beyin tümörleri ve MSS hastalıkları dahil olmak üzere, beyin parankimine ilaç geçişi açısından araştırılması gereken konulardan biridir. Bu doğrultuda, patolojik beyin koşullarında ilaç biyoyararlanımını artırmayı hedefleyen, KBB'nin

aşılması veya bu bariyerin geçirgenliğinin modüle edilmesine yönelik çeşitli stratejiler geliştirilmelidir (29). Bu durum, hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde dikkate alınması gereken öncül bir konudur.

TARTIŞMA

Yetişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörü olan GBM, tüm MSS malignitelerinin yaklaşık %45'ini oluşturmaktadır. Tanı konulan hastaların ortalama sağkalım süresi iki yıldan kısadır ve hastaların yaklaşık yarısı, ilk yıl içerisinde yaşamını yitirmektedir (48). Günümüzde, hastalara GBM tanısı konulduktan sonra ilk olarak cerrahi rezeksiyon, ardından eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi tedavisi uygulanmaktadır. Yüksek dereceli beyin tümörlerinde, farmakolojik ve cerrahi tedavilerdeki önemli ilerlemelere rağmen kötü prognoz önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Beyinde bir arayüz olarak bulunan KBB, bu prognozun iyileştirilmesinde karşılaşılan temel engellerden biri olarak öne çıkmaktadır (49). Bu bariyer, MSS ile sistemik dolaşım arasında seçici bir bariyer oluşturarak MSS'nin homeostazını koruyan dinamik ve kompleks bir yapıdır. Anatomik ve moleküler özellikleri sayesinde, KBB bir yandan MSS'yi dış çevreden gelen potansiyel zararlı moleküllere karşı korurken, diğer yandan beyin için gerekli olan besin madde ve metabolitlerin kontrollü bir şekilde taşınmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, KBB'nin bu seçici geçirgenliği, terapötik moleküllerin MSS'ye etkin bir şekilde ulaşmasını büyük ölçüde sınırlamaktadır. İlaçların KBB'yi geçebilmesi için genellikle moleküler ağırlıklarının <400kDa boyutunda ve lipofilik karakterde olmaları gerekmektedir. Bu özellikler, birçok farmakolojik ajanın MSS'ye erişimini kısıtlamakta ve beyin tümörlerinin tedavisinde karşılaşılan zorlukları artırmaktadır. Bu bariyerin koruyucu niteliği, küçük moleküllü ilaçların %98'inden fazlasının yanı sıra makromoleküler ajanların büyük bir kısmının MSS'ye ulaşımını da ciddi şekilde kısıtlamaktadır. Bu durum, beyin tümörleri tedavisinde etkin farmakolojik ajanların uygulanmasını zorlaştıran temel bir engel olarak öne çıkmaktadır (29).

Glioblastomalarda kemoterapi etkinliği, tümörün lokalizasyonuna ve KBB durumuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Tümör merkezinde KBB'nin bozulması, bu bölgeye ilaçların ve kemoterapötik ajanların daha yüksek dozlarda ulaşmasını sağlarken; tümör mikroçevresinde

KBB'nin sağlam kalması ise ilaçların etkin bir şekilde dağılmasını engellemektedir. Cerrahi rezeksiyon ile çıkarılan primer kitlenin bulunduğu bölgede kalan hücreler genellikle tedaviye daha iyi yanıt verirken, KBB'nin korunduğu çevre dokularda kalan invazif glioblastoma hücreleri yeterli ilaca maruz kalamadığı için tedaviye direnç geliştirebilmektedir. Bu durum, GBM'deki doğal tedavi direncinin önemli bir nedeni olarak KBB'nin durumunu ve tümörün beyindeki lokalizasyonunu öne çıkarmaktadır.

SONUÇ

Glial tümörlerin tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri, KBB yapısının tam olarak anlaşılabilmesi ve bu bariyeri aşabilen etkili

ilaçların sınırlı olmasıdır. Moleküler ağırlığı 400kDa'nın altında olan ve KBB'yi geçebilen ilaçlar, MSS tümörlerinin tedavisinde kritik bir öneme sahiptir. Bu ilaçların geliştirilmesinde, KBB'nin fizikokimyasal özellikleri ile taşıma mekanizmalarının dikkate alınması gereklidir. Buna ilaveten, KBB'yi aşmayı kolaylaştıran yenilikçi teknolojiler, MSS tümörlerine yönelik daha etkili farmakolojik yaklaşımların geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilir.

Çıkar çatışması: Bu makaleyle bağlantılı olarak herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazarların tümü, derlemenin tasarımına, yürütülmesine ve analizine katkıda bulduklarını ve son halini onayladıklarını beyan etmektedir.

Kaynaklar

1. Pandey V, Ranjan N, Narne P, Babu PP. Roscovitine effectively enhances antitumor activity of temozolomide in vitro and in vivo mediated by increased autophagy and Caspase-3 dependent apoptosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):5012.
2. Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U, Muangsins N, Neamati N. Current challenges and opportunities in treating glioblastomas. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):412-45.
3. Bush NAO, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma. Vol. 40, *Neurosurgical Review.* 2017;1-14.
4. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. Vol. 19, *Clinical Cancer Research.* 2013;Feb 15;19(4):764-72.
5. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: A population-based study. *Cancer Res.* 2004;64(19):6892-9.
6. Khabibov M, Garifullin A, Boumber Y, Khaddour K, Fernandez M, Khamitov F, et al. Signaling pathways and therapeutic approaches in glioblastoma multiforme (Review). *Int J Oncol.* 2022;60(6):69.
7. Kim M, Ladomersky E, Mozny A, Kocherginsky M, O'shea K, Reinstein ZZ, et al. Glioblastoma as an age-related neurological disorder in adults. *Neurooncol Adv.* 2021;3(1):vdab125.
8. Wu W, Klockow JL, Zhang M, Lafortune F, Chang E, Jin L, et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. Vol. 171, *Pharmacological Research.* 2021.
9. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. Vol. 18, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2017;3-9.
10. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. Vol. 14, *Cancers.* 2022;2412.
11. Yue Q, Wang Z, Shen Y, Lan Y, Zhong X, Luo X, et al. Histone H3K9 Lactylation Confers Temozolomide Resistance in Glioblastoma via LUC7L2-Mediated MLH1 Intron Retention. *Advanced Science.* 2024;11(19):e2309290.
12. Gupta T, Sahoo RK, Singh H, Katke S, Chaurasiya A, Gupta U. Lipid-Based Nanocarriers in the Treatment of Glioblastoma Multiforme (GBM): Challenges and Opportunities. Vol. 24, *AAPS PharmSciTech.* 2023;102.
13. Guevara B, Cullison K, Maziero D, Azzam GA, De La Fuente MI, Brown K, et al. Simulated Adaptive Radiotherapy for Shrinking Glioblastoma Resection Cavities on a Hybrid MRI—Linear Accelerator. *Cancers (Basel).* 2023;15(5):1555.

14. Navarra P, Minniti G, Clerici E, Tomatis S, Pinzi V, Ciammella P, et al. Re-irradiation for recurrent glioma: outcome evaluation, toxicity and prognostic factors assessment. A multicenter study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO). *J Neurooncol.* 2019;142(1):59-67.
15. Jnaidi R, Almeida AJ, Gonçalves LM. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as smart drug delivery systems in the treatment of glioblastoma multiforme. Vol. 12, *Pharmaceutics.* 2020;860.
16. Zhao Y, Gan L, Ren L, Lin Y, Ma C, Lin X. Factors influencing the blood-brain barrier permeability. *Brain Res.* 2022;1788.
17. Angom RS, Nakka NMR, Bhattacharya S. Advances in Glioblastoma Therapy: An Update on Current Approaches. Vol. 13, *Brain Sciences.* 2023;1536.
18. Czarnywojtek A, Borowska M, Dyrka K, Van Gool S, Sawicka-Gutaj N, Moskal J, et al. Glioblastoma Multiforme: The Latest Diagnostics and Treatment Techniques. Vol. 108, *Pharmacology.* 2023;423-31.
19. Tomar MS, Kumar A, Srivastava C, Shrivastava A. Elucidating the mechanisms of Temozolomide resistance in gliomas and the strategies to overcome the resistance. Vol. 1876, *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer.* 2021;188616.
20. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(10):987-96.
21. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarra P, Belka C. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. Vol. 16, *Radiation Oncology.* 2021:36.
22. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(20):1954-63.
23. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(8):709-22.
24. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(8):699-708.
25. Mehta M, Wen P, Nishikawa R, Reardon D, Peters K. Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFields) to the existing standard of care for newly diagnosed glioblastoma patients. Vol. 111, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2017;60-65.
26. Dymova MA, Kuligina E V., Richter VA. Molecular mechanisms of drug resistance in glioblastoma. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;6385.
27. Fong H, Zhou B, Feng H, Luo C, Bai B, Zhang J, et al. Recapitulation of Structure–Function–Regulation of Blood–Brain Barrier under (Patho)Physiological Conditions. Vol. 13, *Cells.* 2024;260.
28. Wong AD, Ye M, Levy AF, Rothstein JD, Bergles DE, Searson PC. The blood-brain barrier: An engineering perspective. *Frontiers in Neuroengineering.* 2013;6-7.
29. Van Tellingen O, Yetkin-Arik B, De Gooijer MC, Wesseling P, Wurdinger T, De Vries HE. Overcoming the blood-brain tumor barrier for effective glioblastoma treatment. Vol. 19, *Drug Resistance Updates.* 2015;1-12.
30. Wu D, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y. The blood–brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. Vol. 8, *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2023;217.
31. Alahmari A. Blood-Brain Barrier Overview: Structural and Functional Correlation. Vol. 2021, *Neural Plasticity.* 2021.
32. Ahmed MH, Canney M, Carpentier A, Idbaih A. Overcoming the blood brain barrier in glioblastoma: Status and future perspective. Vol. 179, *Revue Neurologique.* 2023;430-36.
33. Rong L, Li N, Zhang Z. Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions. Vol. 41, *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research.* 2022:142.
34. Mosteiro A, Pedrosa L, Ferrés A, Diao D, Sierra À, González JJ. The Vascular Microenvironment in Glioblastoma: A Comprehensive Review. Vol. 10, *Biomedicines.* 2022:1285.
35. Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood–brain barrier and blood–tumour barrier in brain tumours and metastases. Vol. 20, *Nature Reviews Cancer.* 2020:26-41.
36. Noorani I, de la Rosa J. Breaking barriers for glioblastoma with a path to enhanced drug delivery. Vol. 14, *Nature Communications.* 2023;5909.

37. Ghosh C, Puvenna V, Gonzalez-Martinez J, Janigro D, Marchi N. Blood-Brain Barrier P450 Enzymes and Multidrug Transporters in Drug Resistance: A Synergistic Role in Neurological Diseases. *Curr Drug Metab.* 2011;12(8):742-49.
38. Li Y, Liu L, Li J, Xie L, Wang GJ, Liu XD. Transport of gatifloxacin involves Na⁺/Ca²⁺ exchange and excludes P-glycoprotein and multidrug resistance associated-proteins in primary cultured rat brain endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2009;616(1–3):68-72.
39. Mineiro R, Albuquerque T, Neves AR, Santos CRA, Costa D, Quintela T. The Role of Biological Rhythms in New Drug Formulations to Cross the Brain Barriers. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;12541.
40. Sonabend AM, Gould A, Amidei C, Ward R, Schmidt KA, Zhang DY, et al. Repeated blood–brain barrier opening with an implantable ultrasound device for delivery of albumin-bound paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma: a phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):509-22.
41. Pitz MW, Desai A, Grossman SA, Blakeley JO. Tissue concentration of systemically administered antineoplastic agents in human brain tumors. Vol. 104, *Journal of Neuro-Oncology.* 2011;629-38.
42. Jacobs VL, Valdes PA, Hickey WF, de Leo JA. Current review of in vivo GBM rodent models: Emphasis on the CNS-1 tumour model. Vol. 3, *ASN Neuro.* 2011;e00063.
43. Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood–brain barrier in health and disease. Vol. 135, *Acta Neuropathologica.* 2018;311-36.
44. Yang FY, Wong TT, Teng MC, Liu RS, Lu M, Liang HF, et al. Focused ultrasound and interleukin-4 receptor-targeted liposomal doxorubicin for enhanced targeted drug delivery and antitumor effect in glioblastoma multiforme. *Journal of Controlled Release.* 2012;160(3):652-58.
45. Leten C, Struys T, Dresselaers T, Himmelreich U. In vivo and ex vivo assessment of the blood brain barrier integrity in different glioblastoma animal models. *J Neurooncol.* 2014;119(2):297-306.
46. Nduom EK, Yang C, Merrill MJ, Zhuang Z, Lonser RR. Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms. *J Neurosurg.* 2013;119(2):427-33.
47. Robey RW, Pluchino KM, Hall MD, Fojo AT, Bates SE, Gottesman MM. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer. Vol. 18, *Nature Reviews Cancer.* 2018;452-464.
48. Aghajani M, Jalilzadeh N, Aghebati-Maleki A, Yari A, Tabnak P, Mardi A, et al. Current approaches in glioblastoma multiforme immunotherapy. Vol. 26, *Clinical and Translational Oncology.* 2024;1584-1612.
49. Dréan A, Goldwirt L, Verreault M, Canney M, Schmitt C, Guehenec J, et al. Blood-brain barrier, cytotoxic chemotherapies and glioblastoma. Vol. 16, *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2016;1285-1300.