

BÖLÜM 85

Radyasyon Tarafından İndüklenen Kanser Rat Modelleri



Hamit YILMAZ¹
Levent TÜMKAYA²

GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde insidansı ve mortalite oranı yüksek olan en önemli sağlık sorunları arasında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2020 yılında yaklaşık 19.3 milyon yeni kanser vakası tespit edilmiş ve bunların yaklaşık 10 milyon ölümle sonuçlanmıştır. Son çalışmalar kanser oranının giderek arttığı ve 2040'da 2020'ye göre %47 artarak 28,4 milyon vaka olması yönündedir (1-3). Bu nedenle son dönemlerde dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kanser tedavisine yönelik yenilikçi araştırmalar giderek artmaktadır (4).

Modern ve moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte kanser tedavisinde radyoterapi (RT), cerrahi, antineoplastik terapi/kemoterapi ve immünoterapi gibi yeni nesil yöntemler kullanılmaya başlanmıştır (5). Günümüzde hastaya ve kanserin türüne bağlı olarak mono- multimodal terapi yöntemlerinden uygun olanları uygulanmaktadır (6, 7).

Bu yöntemlerden en sık başvuru alanlar arasında olan RT'de amaç; bölgesel radyasyona bağlı lokal etkinlikle, sağlıklı dokuları minimal etkileyerek, tümörlü dokuyu ortadan kaldırmaktır (8). Etkinliğinden dolayı kanser vakalarının yaklaşık %60'ında RT uygulanmaktadır. Tedavide bu denli önemli bir modalite olmasına rağmen, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen lokal ve sistemik komplikasyonlar da ortaya çıkmaktadır (9, 10).

Farmakolojik açıdan radyasyon modüle edici ajanlar; radyasyon öncesi ve sonrası kullanılanlar olarak iki sınıfta kategorize edilebilir. Radyoprotektörler RT öncesi kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Geri dönüşü olmayan klinik belirtilerin başlangıcından önce IR hasarını önlemeyi veya iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Diğerleri ise; klinik semptom ve bulguların başlangıcından sonra kullanılması amaçlanan bir terapi ajanı sınıfıdır (11). Amifostin günümüzde RT uygulamaları sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlara karşı sağlıklı dokuyu korumayı amaçlayan ve FDA tarafından onaylı tek

¹ Öğr.Gör. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Rize, hamit.yilmaz@erdogan.edu.tr
² Prof. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD., Rize., levent.tumkaya@erdogan.edu.tr



dişi BALB/c alıcılarının önceden temizlenmiş yağ bezlerine enjekte edilmiştir. 10 hafta sonra, bu fareler sakrifiye edilmiş ve ardından duktal yapıdaki patolojiler analiz edilmiştir. Nakli takiben, alıcı hayvanlardaki duktal hücreler yeniden gelişmiş ve reorganize olmuştur (63, 64).

Barcellos-Hoff ve Ravi bu modelin farklı bir varyasyonu, tümör oluşumunun önemli ancak daha önce keşfedilmemiş bir yönünü gösteren araştırmalarında kullanmıştır. Modifiye edilmiş modelde, organ alıcı hayvanların yağ bezleri 3 haftalıkken çıkarılmış ve 10-12 haftalıkken toplam 4 Gy dozla ışınlanmıştır. Bu farelere, IR'den 72 saat sonra, gebeliğin ortasında BALB/c dişilerinden elde edilen saflaştırılmış ve tümörjenik olmayan ışınlanmış COMMA-D fare epitel hücreleri nakledilmiştir (65). Transplantasyondan 6 hafta sonra (ışınlanmadan sonra) hücre enjekte edilen farelerin %81'inde tümör gelişirken, ışınlanmamış farelerde ise bu oran %19 olarak saptanmıştır. Bu transplantasyon modeli, stromal mikro-ortamdaki RI değişikliklerinin tümörün başlamasına ve ilerlemesine neden olduğuna dair önemli kanıtlar sunmuştur (66, 67).

SONUÇ

Kanser, dünya genelinde insidansı ve mortalite oranı yüksek olan en önemli sağlık sorunları arasında gelmektedir. Günümüzde kanser türüne göre mono-multimodal tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden en sık başvurulanı ve vakalarının yaklaşık %60'ında uygulanan RT'de amaç; bölgesel radyasyona bağlı lokal etkinlikle, sağlıklı dokuları minimal etkileyerek, tümörlü dokuyu ortadan kaldırmaktır. Modern RT teknikleri kanser tedavisinde kür oranlarını ve lokal-bölgesel kontrolü artırsa da, RT'de kullanılan iyonizan radyasyonun sağlıklı dokular üzerindeki toksik etkilerini tamamen ortadan kaldıramamıştır. Bu komplikasyonları azaltmak veya ortadan kaldırmak için sentetik ve doğal birçok radyoprotektif madde geliştirilmesine rağmen olası yan etkiler tam olarak önlenememiştir.

Gerek radyoprotektif ajan geliştirmesi gerek kanser patofizyolojisinin anlaşılması aşamasında

murin kanser modellerinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmamızda radyasyon tarafından indüklenen ve yaygın olarak teşhis edilen kanser türlerinin altta yatan patolojik mekanizmalarının anlaşılabilmesi için geliştirilen hayvan modellerinin tanıtılması amaçlanmıştır. Çalışmada anlaşılacağı üzere her kanser modeli için farelerin fizyolojik özellikleri, doz-tepki düzeyleri ve kanser geliştirme süreleri göz önüne alınarak farklı rat türleri geliştirilmiştir. Literatür taramasında optimal fraksiyon zamanlamasını belirleyen çalışmalar göz önüne alınarak radyasyon tarafından indüklenen rat modellerinin kansere özgü en uygun olanları sıralanmaya çalışılmıştır.

AKILDA TUTULACAKLAR

- RT, kanser türüne göre mono-multimodal tedavi yöntemleri arasında en sık başvurulanlardandır.
- RI kanser modellerinde optimum etkinlik için mevcut modeller;
- Lösemi için: RF rat modeli, SJL/J modeli veya C3H modeli,
- Lenfoma için: C57BL modeli, BALB/c modeli, NFS modeli,
- Akciğer kanseri için: C3H modeli, BALB/C modeli ve RF modeli,
- Meme kanseri için: BALB/c TBI radyasyon modeli ve BALB/c transplantasyon modeli.
- Meme kanseri dışındaki kanser modellerinde erkek ratlar tercih edilmelidir.
- RI kanser modellerinde optimum etkinlik için sirkadiyen ritime dikkat edilmelidir. Gece ışınlarında daha düşük dozlarda etkili bir model geliştirilebilir.
- SJL/J ratlarda hem kortikosteroid hem de CFS-1 kullanımı ML insidansını artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*.



- 2021;71(3):209–249.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424.
 3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*. 2021;10.1002/ijc.33588.
 4. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nature reviews. Clinical Oncology*. 2015;12(2):115–124.
 5. Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nature Reviews. Cancer*. 2017;17(5):286–301.
 6. Uğuzalp Kaldır M, Yürüt Çaloğlu V, Coşar Alas R, et al. Prevention of radiation-induced liver and kidney toxicity: a role for amifostine. *Turkish Journal of Oncology*. 2007;22(3):105–117.
 7. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, et al. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. 2017;14(8): 463–482.
 8. Elkady AA, Ibrahim IM. Protective effects of erdos-teine against nephrotoxicity caused by gamma radiation in male albino rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2016;35(1):21–28.
 9. Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, et al. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. 2013;10(1):52–60.
 10. Fürst CJ. Radiotherapy for cancer quality of life. *Acta Oncologica* . 1996;35(7):141–148.
 11. Kim K, Damoiseaux R, Norris AJ, et al. High throughput screening of small molecule libraries for modifiers of radiation responses. *International Journal of Radiation Biology*. 2011;87(8):839–845.
 12. Ryan JL, Krishnan S, Movsas B, et al. Decreasing the adverse effects of cancer therapy: An NCI Workshop on the preclinical development of radiation injury mitigators/protectors. *Radiation Research*. 2011;176(5):688–691.
 13. Chia R, Achilli F, Festing MF, et al. The origins and uses of mouse outbred stocks. *Nature Genetics*. 2005;37(11):1181–1186.
 14. Beck JA, Lloy S, Hafezparast M, et al. Genealogies of mouse inbred strains. *Nature Genetics*. 2000;24(1):23–25.
 15. Wolman SR, McMorrow LE, Cohen MW. Animal model of human disease: Myelogenous leukemia in the RF mouse. *The American Journal of Pathology*. 1982;107(2):280–284.
 16. Furth, J. Recent experimental studies on leukemia. *Physiological Reviews*. 1946;26:47– 76.
 17. Ullrich RL, Preston RJ. Myeloid leukemia in male RFM mice following irradiation with fission spectrum neutrons or gamma rays. *Radiation Research*. 1987;109(1):165–170.
 18. Cole RK, Furth J. Experimental studies on the genetics of spontaneous leukemia in mice. *Cancer Research*. 1941;1(12): 957–965.
 19. Upton AC, Buffett RF, Furth J, et al. Radiation-induced dental death in mice. *Radiation Research*. 1958;8(6):475–479.
 20. Upton AC, Wolff FF, Furth J, et al. A comparison of the induction of myeloid and lymphoid leukemias in x-irradiated RF mice. *Cancer Research*. 1958;18(7):842–848.
 21. Hayata I, Ishihara T, Hirashima K, et al. Partial deletion of chromosome No. 2 in myelocytic leukemias of irradiated C3H/He and RFM mice. *Journal of the National Cancer Institute*. 1979;63(3):843–848.
 22. Dunn TB. Normal and pathologic anatomy of the reticular tissue in laboratory mice, with a classification and discussion of neoplasms. *Journal of the National Cancer Institute*. 1954;14(6):1281–1433.
 23. Haran-Ghera N, Krautghamer R, Lapidot T, et al. Increased circulating colony- stimulating factor-1 (CSF-1) in SJL/J mice with radiation-induced acute myeloid leukemia (AML) is associated with autocrine regulation of AML cells by CSF-1. *Blood*. 1997;89(7):2537–2545.
 24. Haran-Ghera N, Resnitzky P, Krautghamer R, et al. Multiphase process involved in radiation induced murine AML. *Leukemia*. 1992;6(3):123–125.
 25. Resnitzky P, Estrov Z, Haran-Ghera N. High incidence of acute myeloid leukemia in SJL/J mice after X-irradiation and corticosteroids. *Leukemia Research*. 1985;9(12):1519– 1528.
 26. Haran-Ghera N, Trakhtenbrot L, Resnitzky, P, et al. Preleukemia in experimental leukemogenesis. *Hematology and Blood Transfusion*. 1989;32:243–249.
 27. Trakhtenbrot L, Krautghamer R, Resnitzky P, et al. Deletion of chromosome 2 is an early event in the development of radiation-induced myeloid leukemia in SJL/J mice. *Leukemia*. 1988;2(8):545–55
 28. Tartakovsky B, Goldstein O, Krautghamer R, et al. Low doses of radiation induce systemic production of cytokines: Possible contribution to leukemogenesis. *International Journal of Cancer*. 1993;55(2):269
 29. Festing MF. Inbred strains should replace outbred stocks in toxicology, safety testing, and drug development. *Toxicologic Pathology*. 2010;38(5):681–690.
 30. Festing MF, Blackmore DK. Life span of specified-pathogen-free (MRC category 4) mice and rats. *Laboratory Animals*. 1971;5(2):179–192.
 31. Seki M, Yoshida K, Nishimura M et al. Radiation-induced myeloid leukemia in C3H/He mice and the effect of prednisolone acetate on leukemogenesis.



- Radiation Research*. 1991;127(2):146–149.
32. Major IR, Mole RH. Myeloid leukaemia in X-ray irradiated CBA mice. *Nature*. 1978;272(5662):455–456.
 33. Ban N, Kai M, Kusama T. Chromosome aberrations in bone marrow cells of C3H/He mice at an early stage after whole-body irradiation. *Journal of Radiation Research*. 1997;38(4):219–231.
 34. Coupland LA, Jammu V, Pidcock ME. Partial deletion of chromosome 1 in a case of acute myelocytic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2002;139(1):60–62
 35. Finger LR, Kagan J, Christopher G, et al. Involvement of the TCL5 gene on human chromosome 1 in T-cell leukemia and melanoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1989;86(13):5039–5043.
 36. Yoshida K, Inoue T, Nojima K, et al. Calorie restriction reduces the incidence of myeloid leukemia induced by a single whole-body radiation in C3H/He mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1997;94(6):2615–2619.
 37. Yoshida K, Hirabayashi Y, Watanabe F, et al. Caloric restriction prevents radiation-induced myeloid leukemia in C3H/HeM mice and inversely increases incidence of tumor-free death: Implications in changes in number of hemopoietic progenitor cells. *Experimental Hematology*. 2006;34(3):274–283
 38. Yoshida K, Nemoto K, Nishimura M et al. Exacerbating factors of radiation-induced myeloid leukemogenesis. *Leukemia Research*. 1993;17(5):437–440.
 39. Sacher GA, Brues AM. Analysis of Lymphoma Induction by X rays in Mice. *Cancer Research*. 1949;9:620
 40. Kaplan HS. Radiation-induced lymphoid tumors of mice. *Acta - Unio Internationalis Contra Cancrum*. 1952;7(5):849–859.
 41. Boniver J, Humblet C, Rongy AM, et al. Cellular aspects of the pathogenesis of radiation-induced thymic lymphomas in C57 BL mice (review). *In Vivo*. 1990a;4(1):41–43.
 42. Boniver J, Humblet C, Rongy AM, et al. Cellular events in radiation-induced lymphomagenesis. *International Journal of Radiation Biology*. 1990b;57(4):693–698.
 43. Newcomb EW, Steinberg JJ, Pellicer A. Ras oncogenes and phenotypic staging in N-methylnitrosourea- and gamma-irradiation-induced thymic lymphomas in C57BL/6J mice. *Cancer Research*. 1988;48(19):5514–5521.
 44. Reichert W, Buselmaier W, Vogel F. Elimination of X-ray-induced chromosomal aberrations in the progeny of female mice. *Mutation Research*. 1984;139(2):87–94.
 45. Hogarth PM, Edwards J, McKenzie IF, et al. Monoclonal antibodies to the murine Ly-2.1 cell surface antigen. *Immunology*. 1982;46(1):135–144.
 46. Brathwaite O, Bayona W, Newcomb EW. p53 mutations in C57BL/6 J murine thymic lymphomas induced by gamma-irradiation and N-methylnitrosourea. *Cancer Research*. 1992;52(13):3791–3795.
 47. Sasaki M. Current status of cytogenetic studies in animal tumors with special reference to nonrandom chromosome changes. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 1982;5(2):153–172.
 48. Takabatake T, Kakinuma S, Hirouchi T, et al. Analysis of changes in DNA copy number in radiation-induced thymic lymphomas of susceptible C57BL/6, resistant C3H and hybrid F1 Mice. *Radiation Research*. 2008;169(4):426–436
 49. Tomita N. BCL2 and MYC dual-hit lymphoma/leukemia. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2011;51(1):7–12.
 50. Okumoto M, Nishikawa R, Imai S, et al. Genetic analysis of resistance to radiation lymphomagenesis with recombinant inbred strains of mice. *Cancer Research*. 1990;50(13):3848–3850.
 51. Okumoto M, Nishikawa R, Takamori Y, et al. Endogenous type-C viral expression during lymphoma development in irradiated NFS mice. *Radiation Research*. 1985;104(2):153–165.
 52. Mori N, Takamori Y. Development of nonthymic lymphomas in thymectomized NFS mice exposed to split-dose X-irradiation. *Journal of Radiation Research*. 1990;31(4):389–395.
 53. Endoh D, Suzuki A, Kuwabara M, et al. Circadian variation in lung tumor induction with X-rays in mice. *Journal of Radiation Research*. 1987;28(2):186–189.
 54. Hashimoto N, Endoh D, Kuwabara M, et al. Induction of lung tumors in C3H strain mice after single or fractionated irradiation with X-rays. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 1994;56(3):493–498.
 55. Coggle JE, Lambert BE, Moores SR. Radiation effects in the lung. *Environmental Health Perspectives*. 1986;70:261–29.
 56. Focan C. Chronobiological concepts underlying the chronotherapy of human lung cancer. *Chronobiology International*. 2002;19(1):253–273.
 57. Ullrich RL, Jernigan MC, Adams LM. Induction of lung tumors in RFM mice after localized exposures to X rays or neutrons. *Radiation Research*. 1979;80(3):464–473.
 58. Yuhas JM, Walker AE. Exposure-response curve for radiation-induced lung tumors in the mouse. *Radiation Research*. 1973;54(2):261–273.
 59. Ullrich RL. Tumor induction in BALB/c female mice after fission neutron or gamma irradiation. *Radiation Research*. 1983;93(3):506–515
 60. Deome KB, Faulkin LJ, Bern HA, et al. Development of mammary tumors from hyperplastic alveolar



nodules transplanted into gland-free mammary fat pads of female C3H mice. *Cancer Research*. 1959;19(5):515–520.

61. Barcellos-Hoff MH. How tissues respond to damage at the cellular level: Orchestration by transforming growth factor- β (TGF- β). *The British Journal of Radiology*. 2005;1:123-127.
62. Barcellos-Hoff MH. Integrative radiation carcinogenesis: Interactions between cell and tissue responses to DNA damage. *Seminars in Cancer Biology*. 2005b;15(2):138–148.
63. Ethier SP, Ullrich RL. Detection of ductal dysplasia in mammary outgrowths derived from carcinogen-treated virgin female BALB/c mice. *Cancer Research*. 1982a;42(5):1753–1760.
64. Ethier SP, Ullrich RL. Induction of mammary tumors in virgin female BALB/c mice by single low doses of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Journal of the National Cancer Institute*. 1982b;69(5):1199–1203
65. Danielson M. Hemodynamic effects of diuretic therapy in hypertension. *Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh)*. 1984;54(1):33–36.
66. Nguyen DH, Oketch-Rabah HA, Illa-Bochaca I, et al. Radiation acts on the microenvironment to affect breast carcinogenesis by distinct mechanisms that decrease cancer latency and affect tumor type. *Cancer Cell*. 2011;19(5):640–651.
67. Rivina L, Schiestl R. Mouse models of radiation-induced cancers. *Advances in genetics*. 2013;84:83-122.