

# Transgenik Fare Sütünde İnsan Gamma İnterferon Proteini Üretimi

Haydar Bağış\*

**T**ransgenik (Tg) hayvan kendi genomunda yabancı DNA parçası taşıyan hayvan olarak tanımlanabilir. Tg hayvanların kullanımı biyoloji, tıp ve veteriner hekimlik alanındaki araştırmalar için çok sayıda yeni fırsat sağlamaktadır. Çeşitli rekombinant proteinleri meme bezlerine salgılayan transgenik hayvanlara "biyoreaktör hayvanlar" adı verilir. Tg hayvanların süt, idrar ve kan gibi vücut salgılarında rekombinant proteinler üretilir. Örneğin, insan serum albümünü, insanlardaki AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan CD4 proteini, insan büyüme hormonu ve insan  $\alpha$  1-antitripsin gibi tıbbi önemi olan birçok protein, transgenik farelerin meme bezlerinde üretilmiştir.

Ülkemizdeki ilk transgenik fare eldesi çalışması 1993-1994 yılları arasında Doç. Dr. Haydar Bağış başkanlığındaki bir ekip tarafından TÜBİTAK MAM GMBE bünyesindeki Transgen ve

Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Bu tarihten sonra çeşitli insan (İnsan HBV modeli) ve balık genlerini (Türk Malı Buzul Ayısı) taşıyan transgenik fareler, aynı ekip tarafından üretilmiş ve bu çalışmalara son olarak bir yenisi eklendi.

2005 ve 2008 yılları arasında Bulgar Bilimler Akademisi Moleküler Biyoloji Enstitüsü Başkanı Prof. Dr. İvan İvanov'la Transgen ve Deney Hayvanları Laboratuvarı Sorumlusu Doç. Dr. Haydar Bağış başkanlığındaki ekiplerce gerçekleştirilen bu çalışmada, insan gamma interferon (hIFN-g) protein genini taşıyan transgenik fareler üretilmiştir. Üretilen dişi transgenik farelerin meme bezlerinden süt sağımı yapıldı ve bu sütlerin bazılarında gamma interferon proteininin varlığı tespit edildi. Fare sütlerine salınan bu proteinin aktivitesi etkinlik testleriyle ortaya kondu. İnterferonlar, vücut hücrelerinin çoğunluğunca sentezlenen, hem virüslere hem de tümoral dokulara karşı etki gösteren proteinlerdir. İnsan gamma interferon proteini T lenfositleri tarafından üretilir. Bu proteinin antiviral etkisinin yanında, hücre bölünmesini durdurucu etkileri de (antiproliferatif etki) vardır. Aynı zamanda bağışıklık sisteminin düzenleyicisi ve destekleyicisidir (immunomodulatördür). Bu proteinlerin üretimi için bakteriler, mayalar, mantarlar, transgenik bitkiler, memeli hücreleri ve transgenik hayvanlar kullanılır. Transgenik hayvanlarla yukarıda adı verilen sistemler

üretim açısından karşılaştırıldığında, transgenik hayvanların dört kat daha fazla üretim kapasitesine sahip olduğu görülür. Transgenik hayvanların sütlerine salgılanan tedavi edici proteinler, genellikle vücut içinde yıkılmamaya karşı dayanıklıdır ve çok miktarda saf ve temiz olarak elde edilebilirler. Bu nedenle, transgenik hayvanlar tedavi edici proteinlerin üretimi için alternatif bir üretim sistemi oluşturur.

Yapılan araştırmada insan gamma interferon geni, embriyonlara mikroenjeksiyonla aktarıldı. Gen aktarımı yapılan canlı embriyonlar alıcı farelerin rahimlerine transfer edildi. Embriyon transferi sonunda gebe kalan annelerden doğan yavruların gen analizi çıkarıldı. Analiz sonunda interferon geni taşıyan dişi farelerle erkek fareler çiftleştirildi. Çiftleştirme sonunda gebe kalan ve doğum yapan transgenik dişi farelerden sağım yoluyla süt elde edildi. Sonra bu sütün içinde gamma interferonun varlığına ve hücrelerin bölünmeyi durdurucu etkisine bakıldı. Analiz sonucunda transgenik dişi farelerin sütlerinde bu proteinin var olduğu (ekspresyonu) ve antiproliferatif özelliği ortaya kondu.

Proje sonunda, antiviral tedavide ve bazı onkolojik vakalarda kullanılabilecek insan gamma interferon proteini transgenik farelerin sütünde etkin olarak üretilmiştir. Üretilen bu proteinin antiproliferatif aktivitesinin olduğu belirlendi. Bu çalışma ülkemizde ve çevre ülkelerde ilk defa yapılmış bir çalışmadır. Bu prototip çalışma sonunda elde edilen teknolojik birikim ve deneyim sayesinde bu ve benzeri tedavi edici rekombinant proteinler, transgenik çiftlik hayvanlarının (keçi ve inek) sütlerinde kilolarca ve ucuz olarak üretilirilebilir.

\*Doç. Dr., TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi (MAM) Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü (GMBE)

**Kaynaklar:**  
Bağış, H., Aktopraklıgil, D., Güneş, Ç., Kankavi, O., Akkoç, T., Çetinkaya, G., Taşkın, A. C., Arslan, K., Arat, S., Tsoncheva, V. L., Ivanov, I. G., "Expression of Human Gamma Interferon (hIFN $\gamma$ ) in the Milk of Transgenic Mice", 2. Akdeniz Klinik İmmünoloji Kongresi, 4-7 Ekim 2008.  
Bağış, H., "Transgenik Biyoreaktörlerde Rekombinant Proteinlerin Üretimi", *İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, Cilt 1, Sayı 28, s. 113-123, 2002.  
Bağış, H. ve ark., "Determination of the Expression of Fish Antifreeze Protein (AFP) in Several Tissues and Serum of Transgenic Mice in F7 Generation at the Room Temperature", *J. Exp. Zool. Part A Ecol. Genet. Physiol.*, Sayı 309, s. 255-61, 2008.  
Bağış, H. ve ark., "Stable Transmission and Expression of the Hepatitis B Virus Genome in Hybrid Transgenic Mouse Until F10 Generation", *J. Exp. Zool. A Comp. Exp. Biol.*, 305A, s. 420-427, 2006.

