

# GEN TEDAVİSİNE DOĞRU

Dr. ALİ NİHAT BOZCUK

**S**on yıllarda hayat bilimlerinden olan genetik ve biyokimyanın yönünü değiştiren dev ilerlemeler olmaktadır. Bu bilim dallarındaki yeni buluşlar insanlığın kendini daha yakından anlamasına ve gelecek için daha umutlu olmasına yol açmıştır. Tıp ve biyoloji ile yakından uzaktan ilgili her okur bu yeniliklerden haberdar olunca şaşmaktadır. Hemen belirtelim çoğu modern ilerlemeler gibi bu ilerlemeler de belki kolayca kavranacak cinsten olmayabilir. Çünkü bu keşif

ve buluşlar molekül düzeyindedir. Genlerin yapı ve fonksiyonunu anlamaya yöneliktir. Bilindiği gibi genler kalıtsal maddenin organize olmuş birimleridir. Genlerle uğraşan bilim dalının adı ise genetik (kalıtım) tir. İşte sözünü edeceğimiz bu alana «moleküler genetik» deniyor.

Moleküler genetik alanındaki yeni buluşlar sayesinde özellikle insanlardaki birtakım kalıtsal hastalıkların ve hattâ kanserin tedavisi ihtimali ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu nedenle çeşitli ülkelerde-



**Bu iki horoz ibikleri hariç birbirine çok benziyor. İbik biçimi genlerle saptanır. Sağdaki gül ibik, soldaki balta ibiğe başattır.**

ki genç bilim adamı adayları bu konularda çalışmanın iştah ve heyecanını duymaya başlamışlardır, (pek tabii bazıları uzay araştırmalarını daha heyecanlı bulabilirler)! Günümüzün moleküler genetikçilerinin kafasındaki sorular şunlardır: Acaba işe yarayan veya yaşlanmış bir gen yerine yenisi ve yararlısı monte edilebilir mi? Yahut bir genetik eksikliği olan bireye (örneğin kanama hastalığı -hemofili- olan bir çocuğa) genetik olarak bu bakımdan normal bireyin hücre-

sinden alınan veya suni olarak sentezlenmiş bir gen aktarılabilir mi? Veya bir motorun buji veya karbüratörünü değiştirir gibi ihtiyarlamış insanların yanlış fonksiyon gören genleri ile genç ve sağlam kişilerin genleri değiştirilip ömür uzatılabilir mi? İşte bu sözünü ettiğimiz konularla ilgilenen biyoloji dalına da «genetik mühendislik» diyoruz.

Bu alandaki son araştırma sonuçlarını ele alarak, canlıların ve özellikle insanların genetik mühendisliği için neler söy-



Kültürde yetiştirilen fibroblast hücrelerinin faz kontrast mikroskobu altındaki görünümü.

liyebiliriz? Bu yazıyı Dr. B. Lewin'in birkaç ay önce yayınlanan (1) görüş ve düşüncelerini gözönüne alarak, okurlarımıza göre özetliyerek ve anlaşılabilir bir biçime sokarak hazırlamaya çalıştım.

Son yılların yeni buluşları, bize yabancı bir kalıtsal maddenin yüksek organizmalara çeşitli yöntemlerle nasıl verilebileceğini göstermiştir. Bu iş basit olarak söylemek gerekirse, ya bir hücre tipi diğer bir tiplerle «kaynaştırılarak» yapılabilir veya gen molekülü olan DNA (deoksiribonükleik asit) mutant yani değişime uğramış hücrelere ilâve edilerek yapılabilir. Yine son yıllarda, kalıtsal maddenin çok iş yapabildiği, yabancı bir hücre içinde bile ifadesini bulduğu ve üreyebildiği anlaşılmıştır. Birbirinden çok değişik tipteki hücreler özel bir yöntemle kaynaşabilir ve gerçek canlı melez hücreler oluşabilir. Örneğin Oxford'da Prof. Harris civciv kırmızı kan hücrelerinin fare fibroblastı ile melezleşip, hem fare fibroblastı ve hem de civciv kan hücreleri çekirdeğini taşıyan yeni bir tip melez hücre oluşturduğunu kanıtlamıştır. Böylece fare sitoplazmasında civciv nükleusu yer alıyor.

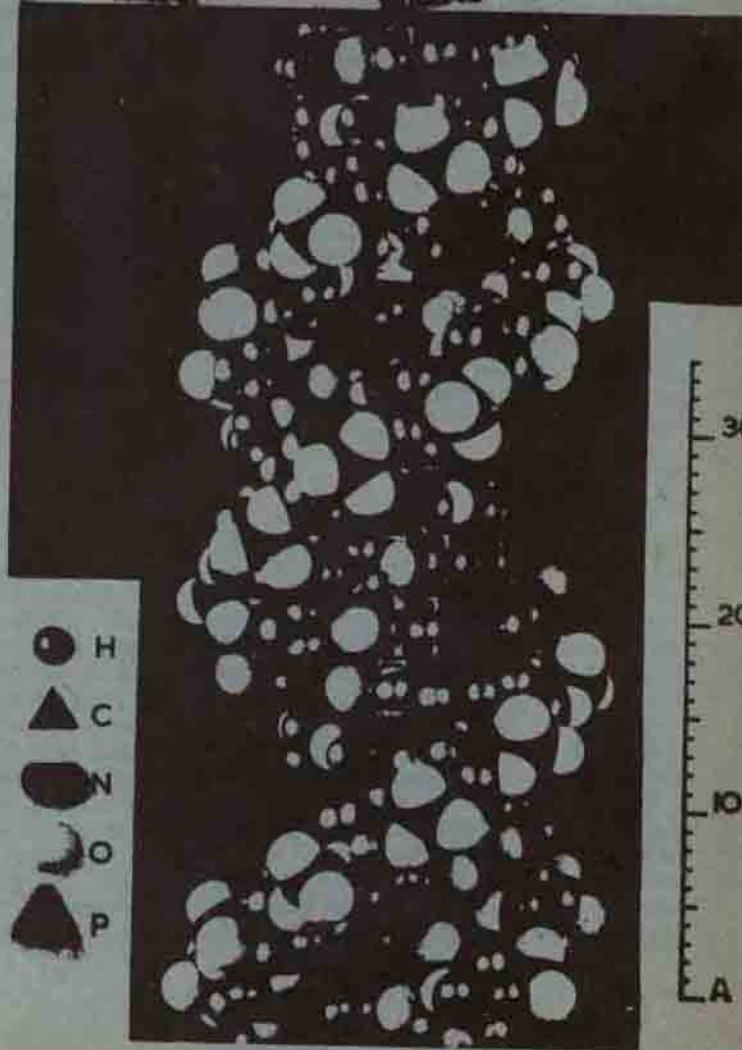
Bu melez hücre sonraki bölünmelerde kendisine yabancı olan nükleusu atıyor (kaybediyor ve fare sitoplazmasında yalnız fare çekirdeği ortaya çıkıyor.

Bu kısa süreli kaynaşmada (melezlemede) fare hücreleri bir değişime uğramıştır. Örneğin ebeveyn fare hücresinde bulunmayan bir enzim, fare hücresinin kısa süre civciv hücresi ile melezleşmesi nedeni ile yavru farenin hücrelerinde görülmeye başlamıştır. Öyleki bu yeni görülen enzim fare tipini değil de civciv tipini andırıyordu. Her ne kadar bu yavru hücreler bütün civciv kromozomlarını kaybetmiş ise de bu enzimi (protein yapısındadır) şifreleyen belli bir enformasyonu edinmiştir.

Bu bulguların asıl önemli ve ilginç olan yanı, bazı fonksiyonlar bakımından hatalı olan hücreler içine belli genleri koymak için hücre kaynaştırma tekniğinin kullanılması ihtimalini akla getirmesiydi. Fakat bu tekniğin pratikte kullanılması için çözümlenmesi gereken problemler bulunmaktadır. Örneğin, civciv enzimi aktivitesini kazanmış fare hücresi bir kaç defa bölünürse bu aktivite kaybolur.



Meyve sineği larvasının tükürük bezi hücrelerindeki dev kromozomlar (üstte). Okla gösterilen ise kromozom üzerinde yer alan genlerin kimyasal yapısını meydana getiren deoksiribonükleik asitlin (DNA) sarmal şeklindeki temsili kaba yapısı (M. H. F. Wilkins'e göre).



Bu durum bize civciv ait genlerin fare kromozomuna uygun ve devamlı olarak entegre olmadığını gösterir. O halde «kaynaştırma» tekniği ile genetik hataların düzeltilmesi pratik bir yol sayılamaz ama, somatik hataların (örneğin kanser) düzeltilmesi mümkün olabilir. Bununla beraber bu tekniği klinikte kullanmanın daha başka güçlükleri de olduğunu belirtelim. Demek oluyor ki soma (vücut) hücreleri hatalarının «hücre kaynaşması» tekniği ile ortadan kaldırılabilmesi mümkün iken, germ (eşeylik) hücreleri için bu durum mümkün değildir. Eğer böyle tedaviler mümkün olacaksa bunlar bütün diğer tıbbi tedavilerde görüldüğü gibi, yalnız muamele gören fert için söz konusu olacak, yavru döle aktarılamayacaktır.

Öte yandan «hücre kaynaşması» tekniği hayvanlarda yalnız somatik hücre mühendisliğine izin verip gen mühendisliğine izin vermezken, bitkilerde ki bunlarda soma hücrelerinden yeni bir fert oluşabilir «genetik mühendislik» yani organizmanın genetik yapısının yeniden düzenlenmesi mümkün olabilecektir.

### **Viruslar Taşıyabilir mi?**

Bazı viruslar (polyoma pseudovirionlar gibi) fare hücrelerinden insan hücrelerine DNA transfer ederler. Biyokimyasal deneyler bu DNA'nın insan hücresi çekirdeğine verildiğini ve burada örtüsüz (çiplak) olarak yer aldığını göstermiştir. Bu yolla, yani virusları kullanarak belli bir enzim için şifre taşıyan geni (DNA parçasını) bir organizmanın hücrelerinden diğer hayvanına aktarabilmek bir gün olağan olabilecektir.

### **DNA İlâve Ederek:**

Gen tamiri için akla gelen diğer bir yol ise yalnız gerekli şifre bilgisini taşıyan genleri (yani DNA moleküllerini) eldeki hücreye vermektir. Bir başka araştırmacı grubu fare DNA'sının da civciv hücreleri tarafından alınabileceğini göstermiştir. Fakat bu yoldan başarıya ulaşmak için şu anda bazı güçlüklerin çözülmesi gerekiyor. Örneğin fare DNA'sının bu muamele sırasında parçalanıp parçalanmadığı ve böylece kullanılıp kullanılmadığı, konakçı DNA'ya eklendiği veya eklenmediği henüz bilinmiyor. Genetik olarak bu söylenenlere ışık tutan bir araştırma da son yıllarda yapılmıştır. Belçikalı bir araştırmacı bakteriyel DNA'nın bitki hücreleri tarafından alınabildiğini ve asıl DNA zin-

cirinin ucuna bağlanabildiğini göstermiştir. İlk alınan DNA çimlenen tohumların kotiledonları (çenek yaprakları) tarafından kullanılıyor ve sonradan yukarıdaki organlara göç ediyor. Hatta bu DNA'nın bir sonraki döle az miktarda bulunduğu da tesbit edilmiştir. O halde bu sistem somatik hücre mühendisliğinden gerçek genetik mühendisliğine geçme olanağını akla getirmektedir.

### **Gen İlâvesi:**

Hücreleri başka tip hücrelerin tüm genlerine ekspozite (arz) etmekte (hücre kaynaşması, virusla transfer veya direkt DNA ilâve etmek) bir güçlük var. O da hücreler arasından istenilen genleri ihtiva eden az sayılı hücreleri seçmedeki teknik güçlüktür. Gen eksikliği veya hatasına sahip olan bireyleri tedavi etmekte en büyük güçlük budur. Bu nedenle önce söylenenlerden çok daha uygun bir yol, yapısı bilinen genleri yani belli bir yapıya sahip DNA molekülünü (şifreyi) ilâve ederek bu işi yapmaktır. Bunun için gerekli yöntem de RNA tümör viruslarının «reverse transcriptase» enzimini (RNA kalıbından DNA sentezlemeyi sağlayan ve yeni bulunmuş bir enzimdir), RNA kalıplarından DNA sentezlemek için kullanmaktadır. Şimdiye dek yalnız hemoglobinin şifresi olan bir RNA molekülü bu yolla DNA'ya çevrilmişse de prensip olarak izole edilmiş herhangi bir mesajcı-RNA bu iş için işe yarayabilir. Maalesef her arzu edilen mesajcıyı izole etmek çok zordur ve bazan imkânsız gibidir. Bu teknikle «orak hücre kansızlığı» gibi kan hastalığını DNA sentezleyip ilâve ederek tedavi etmek ümidi ortaya çıkmış durumdadır. Ayrıca yüksek organizma hücrelerinde bakteri DNA'sının aktif olabilmesi alternatif bir ihtimali akla getiriyor: Memeli hücrelerindeki genetik hataları tedavi için spesifik bakteri genlerini kullanmak. Pek tabii bu yoldan ancak, aynı metabolik yolları kontrol eden genler hem bakteri hem memeli hücresinde bulunuyorsa yararlanılabilir. Bununla ilgili olarak yapılmış bir araştırma için, önce galaktoz metabolizması bozuk olan (galaktosemik insanlardan fibroblast hücreleri alınmıştır. Bunlara galaktozu metabolize eden gen takımına sahip bir lambda fajından alınan DNA ilâve edilmiştir. Sonunda galaktozun metabolize edildiği görülmüştür. (Bu genler önceden E. coli bakterisinden faja aktarılmıştı). Hatta benzer bir deneyde, transfer edilen gen takti-

mi içindeki bir gen mutasyona uğramış tipte olduğu için galaktoz metabolizmasının yapılmadığı gözlenmiştir.

### **Meyve Sineği (Drosophila) Mühendisliği :**

Bir tek hücre tipli kültürle yapılan deneyler dar bir anlam taşır. Tüm bir organizma ile olan deneyi başarabilmek daha zor olduğu halde Drosophila ile bu alanda bir adım atılmıştır. Dominant (başat) alelli bir sinekten çıkarılan DNA, resesif (çekinik) aleller taşıyan sinek yumurtasına bin kadar çekirdekli devrede iken ilâve edildiğinde bundan ortaya çıkan sineklerin bir kısmı dominant alel tipinde olmuştur. Bu hayvanlar içinde DNA segmenti giren çekirdekleri temsil eder. Diğerleri yumurtanın geno tipine bağlı olarak gelişir. İlâve DNA genetal cihazı geliştirecek olan çekirdeğe girdirilirse, yeni özellik gelecek döllere de geçebiliyor. (Böyle sinekler «mozaik» tipte oluyorlar).

### **Gelecek İçin Umutlar :**

Şimdiye dek yazdıklarımızdan anlaşılabilir gibi herhangi bir organizmadaki genetik eksikliği tedavi için geliştirilen tekniğin uygulanması için bir çok engellerin aşılması gerekiyor. Spesifik DNA dizisi yapmak için kolay bir yol bulunursa genetik mühendislik yalnız somatik mühendislik alanında işliyecektir demektir. Şimdilik memeli hücrelerini kültürde yetiştirme güçlükleri olduğuna göre, bunların genetik kapsamını değiştirmek büyük bir sorun olarak karşımızdadır. Üstelik spesifik DNA molekülleri hazırlamak güçlükleri de var olduğuna göre «gen tedavisi» ihtimali şimdilik pek yakın ve kolay

görülüyor. Bütün organizma özgül bir gen ile muamele edilirse bu gen istenilen bölgeye veya dokuya erişimiyebilir, yahut farklılaşmış hücrelerde ifadesini bulamayabilir. Bu nedenle bir hücredeki genetik tamir ile canlı hayvandaki genetik hatayı tamir arasında çok büyük ve önemli ayrıcalıklar vardır.

Gene bağlı metabolik hataları tedavi prensip olarak normal genlerin ilâvesi ile yani «gen tedavisi» yoluyla mümkündür. Öte yandan genlerin etkileşimine bağlı metabolik hataların bu yolla tedavisi çok kompleks bir iştir ve şimdilik olası görülüyor. «Gen ilâvesi» tekniği ile yalnız çekinik genetik özelliklerin tedavisi düşünülebilir.

Genetik mühendislik (gen ilâvesi ile meydana getirilen değişikliğin yavru döle devam etmesi) ile somatik mühendislik (bir bireyin yalnız kendisindeki somatik eksiklik ve hataları tedavi) arasında hayati bir çizgi çekmek gerekir.

Kısaca özetlemeye çalıştığımız bu yeni araştırma hattı somatik hücre mühendisliği için yeni tekniklerin gelişmesine yol açacak ve insanoğluna uygulanan tıbbi tedaviler arasında bir yenisini ekliyecek, fenotip seviyesinden genotip seviyesine kadar modern tedavi usullerinin ortaya çıkmasına yol açacaktır.

Genetik mühendislik üstüne çeşitli tartışmalar yapılmıştır. Bu sorunun geleceği hakkında bazı tereddütler de bulunabilir. Biz şu kadarını söylemekle yetineceğiz : Gen tedavisi konusunda gösterilen duygusal tepki, ancak bu yöntemin bilimsel ve hümanist amaçlardan sapabileceği endişesine dayanabilir.

(1) Dr. Benjamin Lewin, New Scientist, 20 Nisan 1972.

*Masanızın üstü her zaman doluysa ve siz de bu hale bir çare bulmak istiyorsanız;*

- 1 — Elinizdeki iş veya projeye ilgili olmayan her şeyi masanızdan kaldırınız.*
- 2 — O işi ele almağa hazır olmadıkça masanızı onunla ilgili hiçbir şey koymayınız.*
- 3 — Her sabah işe başlamadan evvel masanızı düzenlemeyi adet ediniz.*