

TEDAVİ AMAÇLI KLONLAMA

Hastalıklı veya hasarlı dokuların yerine kullanılacak ve alıcıyla tam uyum içindeki yeni dokuların üretilmesi ilkesine dayanan "tedavi amaçlı klonlama" düşüncesi eski çekiciliğini kaybetti. Ancak konuyla ilgili yeni seçenekler de söz konusu...

Çeviri: Ayşenur Topçuoğlu

Gerçekleşmesiyle tıpta bir mucize yaratması beklenen "tedavi amaçlı klonlama"ya dayanak olan temel düşünce, 1990'ların sonlarında gerçekleşen iki büyük biyolojik atılımın birleştirilmesi. Bu atılımlar 1997 Şubatında kuzu Dolly'i ortaya çıkaran klonlama teknolojisi ve ertesi yıl insana ait embriyonik kök hücresi kültürü oluşturulması. Beklenen mucizeyse, yaşlılık ve hastalık sonucu hasara uğramış dokuların yerini "kişiye özel" yenilerinin alması. Dokunun genetik açıdan hastaya uygun, yani kişiye özel olmasıyla organ ve doku nakli alanında sürekli olarak sorun yaratan doku uyumsuzluğunun da ortadan kalkacak olması, bu beklentiye temel oluşturuyor.

Embriyonik kök hücreleri, blastosistlerden sağlanır. Blastosistler, yalnızca birkaç günlük, içi oyuk hücre topları biçimindeki küçük embriyolardır. Embriyonik kök hücreleri istenilen her tip hücreye dönüştürülebilecekleri için, bu hücrelerin kültürleri yeni doku oluşturulmasında (örneğin güçsüz düşmüş bir kalbe aşılacak kalp kası dokusu gibi) kullanılabilirler. Tedavi amaçlı klonlama, hastaya genetik açıdan uygun embriyonik

kök hücrelerini üretmeyi hedef alır. Buna göre, bir hastadan alınan sağlıklı bir hücre, kromozomlarından arındırılmış bir verici yumurta hücresiyle birleştirilebilir ve gerekli koşullar sağlandığında, bu birleşim kullanılarak embriyonik kök hücrelerinin elde edilebileceği blastosistler geliştirilir.

Büyük Umutlar

İlk başlarda, tedavi amaçlı klonlamanın yarattığı coşku oldukça fazlaydı. *Nature* dergisinde Aralık 1999'da yayımlanan bir makalede, önde gelen iki klonlama araştırmacısı bu tür yöntemlerin, teknolojinin getirebileceği en büyük yararı sağlayacağını ifade etmişlerdi. Geçtiğimiz son birkaç yıl boyunca tedavi amaçlı klonlama, popüler basında da belirgin şekilde göze çarpıyordu.

Tüm bunlara rağmen çoğu araştırmacının tedavi amaçlı klonlamanın ciddi bir klinik etki yaratmasını beklemiyor olması, sıradan bir gözlemciye şaşırtıcı gelebilir. Ancak, insan yumurtası hücrelerinin elde edilmesinde yaşanan sorunlar ve tedavi sırasında insan embriyolarına verile-

cek zararı konu alan etik tartışmaları bir yana, tedavi amaçlı klonlamanın ticari açıdan uygulanabilir olup olmayacağı konusunda da kuşklar var. İnsan blastosistlerinden embriyonik kök hücrelerini ayırma işlemini ilk başaran ekibin liderliğini yapan, Wisconsin Üniversitesi'nden James Thomson'a göre, uygulanması gereken yöntemler çok pahalıya malolacak.

Tıbbın bu alanı, yine de bütünüyle sınırlı değil. Kök hücresi üzerinde çalışan bazı biyologlar, dokularımızın birçoğunda bulunan "yetişkin" kök hücrelerini kullanarak hastaları tedavi etmenin mümkün olabileceğini iddia ediyorlar. Başka bir grup biyolog, embriyonik kök hücrelerini de içeren "yabancı" kök hücrelerinden geliştirilen dokuları üretecek yöntemleri bulmak için, bağışıklık sistemi üzerinde uzmanlaşmış bilim adamlarıyla işbirliği içinde. Arada klonlama basamağı olmadan, tedavi amaçlı klonlamanın amaçlarına ulaşmanın uzun vadede mümkün olabileceğine inananlar da var. Bu gruptaki araştırmacılar, hücrelerin "yeniden programlanarak", onları yalnızca belirli bir işlevi yürütebilecek duruma getiren gelişim sürecinin ters çevrile-

bileceğini düşünüyorlar. Onlara göre hücreler bu şekilde, herhangi bir dokuyu üretebilecek embriyonik kök hücreleriyle benzer bir işleve kavuşmuş olacak.

Yaşanan Sorunlar

Avustralya'daki Monash Üniversitesi ve Stem Cell Sciences şirketindeki araştırmacılar, yetişkin fare hücrelerinden klonlanmış embriyolarla fare embriyonik kök hücreleri elde ederek "yeniden programlama" ilkesinin geçerliğini geçen yıl kanıtladılar. Ancak, en yetenekli bilim adamları bile, memelilerin klonlanması çalışmalarını istenen düzeye ulaştırabilmiş değil. Kuzu Dolly'nin 'annesinin', verici yumurta hücreleriyle birleştirilen 277 hücresinden yalnızca %30'u blastosist aşamasına kadar gelişebilmiştir. Uzmanlar yine de yöntemin verimliliğin artacağına ilişkin inançlarını korumuşlardı. Ancak dünyanın dört bir yanına yayılmış araştırmacı grupların sürdürdüğü hummalı çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ilerleme pek de etkileyici değildi.

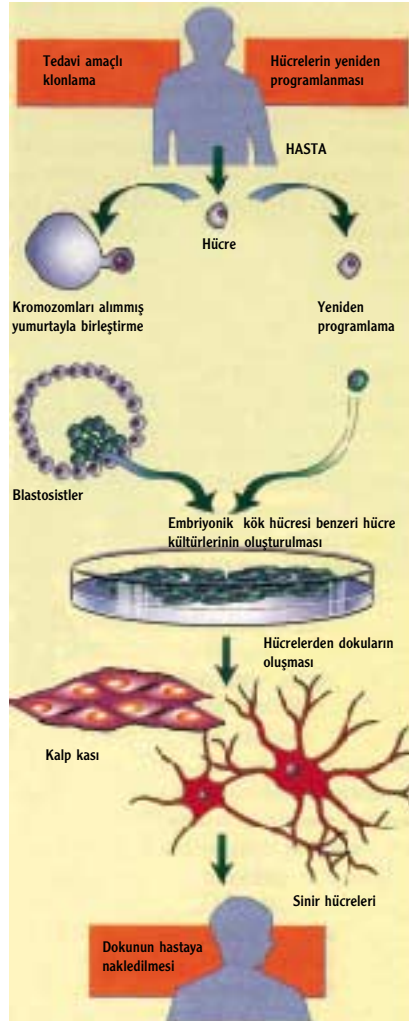
Klonlamanın etkinliğinin artırılması konusundaki ilerleme neredeyse durmuş olsa da, insan embriyonik kök hücreleri üzerindeki araştırmalar sürüyor. Bu araştırmalar sonucunda, insan embriyonik kök hücrelerinin kültür ortamında çok çabuk üredikleri ve laboratuvar ortamında çok farklı hücre çeşitlerine gelişebildikleri görüldü. Geçtiğimiz Şubat ayında Colorado, Durango'da gerçekleştirilen Çok Potansiyelli Kök Hücreleri Sempozyumu'nda insan embriyonik kök hücrelerinin, sinir hücrelerini oluşturan progenitor (ata) sinir hücrelerine dönüşebildiğini gösteren deney raporları sunuldu. Oluşturulan bu hücreler, yeni doğmuş sıçanların beyinlerine nakledildiğinde, gelişimlerini sürdürüyor ve yeni ortamlarına kolayca uyum sağlıyorlardı.

Bu ilerlemeler kök hücresi biyologlarının, yeni dokuların embriyonik kök hücrelerinden geliştirilebileceğine ilişkin iyimser bir yaklaşım geliştirmelerini sağladı. Ancak embriyonik kök hücreleri, hastanın kendi hücrelerinden klonlanmış embriyolardan sağlanmadığı sürece, doku uyumsuzluğu sorunu geçerliğini koruyacak. Bazı durumlarda, hafif bağışıklık baskılayıcı ilaçlar kullanarak embriyonik kök hücrelerinden geliştirilmiş dokuları korumak mümkün olabilir. İnsan vücudunda bağışıklık sistemi etkinliğinin sınırlı olduğu tek bölge, beyin. Bu ne-

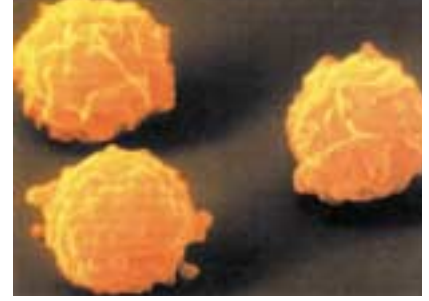
denle, örneğin Parkinson hastalığında ölen sinir hücrelerinin yerlerine nakledilen yeni hücreler, olasılıkla yaşamlarını sürdürecektir. Ancak, yabancı embriyonik kök hücrelerinden geliştirilecek diğer dokular, uyumsuzluk sorununu kısa süre içinde ortaya çıkaracaktır.

Baltimore, Johns Hopkins Üniversitesi'nden John Gearhart, bu konuyla ilgili olarak bağışıklık sisteminin önemine dikkat çekiyor. Bağışıklık sisteminin zayıflatılması, nakil yapılan hastanın bulaşıcı hastalıklar ve kanserden çabuk etkilenir hale gelmesine neden olur. Bu sorunun giderilmesi için, embriyonik kök hücrelerinden geliştirilmiş dokuların bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını engelleyecek "tolerans" stratejilerini geliştirme çalışmaları sürüyor.

Bunun için birçok yol var. Bunlardan biri, bağışıklık hücrelerinde bulunan ve 'reddetme' işlevinde rol oynayan alıcıların bu işlevlerini engelleyen antikörlerin kullanımı. Farelerde bir ölçüde başarılı



Hücrelerin klonlanmaları yerine yeniden programlanmaları, kişiye özel doku nakillerinde alternatif bir yol olabilir.



Kemik iliği kök hücreleri birçok dokunun tedavisinde kullanılabilir.

olmuş bu yöntemin sakıncası, nakil yapılan hastanın, tedavi süresince karşılaşıcağı bakteri ya da virüslere direncini düşürebilmesi.

İşin İçine Mühendislik Girse

Bağışıklık sistemini doku nakillerini kabul edecek şekilde düzenlemektense, genetik mühendisliği teknikleriyle embriyonik kök hücrelerinin bağışıklık sisteminde tanınmasını engellemenin daha uygun olabileceğini düşünenler de var. Embriyonik kök hücrelerinin, çok az değişikliğe uğratarak evrensel vericiler haline gelebileceği düşüncesinden yola çıkan bir grup araştırmacı, bağışıklık tepkilerini düzenlemeye yardımcı olan ve "notch" adı verilen bir protein üzerinde çalışıyorlar. Amaç, kök hücrelerinin, notch'un bağlanacağı bir protein üretebilir hale getirilmesi ve böylece kök hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını engellenmesi.

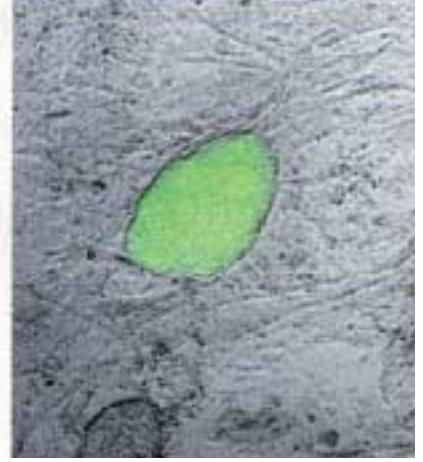
Bu arada Gearhart da, embriyonik kök hücrelerinin nakil yapılacak hastaya uyacak hale getirilmesi üzerinde çalışıyor. Nakli yapılan dokunun reddedilmesi, büyük ölçüde "temel doku uyumu kompleksi" (major histocompatibility complex - MHC) olarak bilinen ve Kromozom 6 içinde bulunan bir gen grubunca üretilen proteinlerden kaynaklanıyor. Gearhart'ın önerdiği yöntem, embriyonik kök hücrelerindeki MHC'nin yerini, hastanın kendi MHC'sinin alması. Böylece hastanın bağışıklık sistemi, embriyonik kök hücrelerini hastaya aitmiş gibi algılayacak ve uyumsuzluk sorunu giderilebilecek. Gearhart'a göre böylesine büyük bir gen dizisinin değiştirilmesi, teknik olarak zor olmasına rağmen olanaksız değil.

Embriyonik kök hücreleri üzerinde böylesine ciddi bir yoğunlaşmanın gerek-

liği konusunda kuşkuları olanlar da var. Vücudumuzu tamir etmeye yardımcı olan kök hücreleri, yetişkin dokularında çok az sayıda bulunuyor. Bunlar, embriyonik kök hücreleriyle karşılaştırıldığında, farklı doku tipleri üretmekte çok daha sınırlı bir kapasiteye sahip. Ancak bu hücrelerin nakledilecek dokuya kaynak olarak kullanılması başarılırsa, embriyonik kök hücreleri yaklaşımında etik açıdan temel bir itirazla karşılaşan, insan embriyosuna zarar verilmesi durumu engellenebilir.

Sağlıklı vericilerden alınan yetişkin kök hücreleri, hastalara nakledilecek dokuların geliştirilmesinde kullanılabilir. Bu sırada bağışıklık sisteminin yarattığı uyum sorunlarının bastırılmasına ya da yeni dokuya karşı vücudun tolerans sağlaması stratejilerine bir kez daha gereksinim duyulabilir. Ancak yetişkin kök hücrelerinin kullanılmasında uygulanacak yeni bir yöntem, uygun bir tolerans stratejisi sağlayabilir. Kan-yapıcı kemik iliğinde, bağışıklık sistemindeki kan hücreleri de dahil olmak üzere, tüm kan hücrelerinin yapısını sağlayan kan-yapıcı kök hücreleri bulunur. Bu hücreler alıcının kemik iliğine nakledildiğinde, bağışıklık sistemi bazı hücrelerini nakledilen bu yeni hücrelerden sağlar. Böylece, kuramsal olarak, bağışıklık sisteminin aynı vericiden nakledilmiş olan diğer hücrelere karşı tepki vermesi engellenmiş olur. Geçen yıl California, Stanford Üniversitesi'nden bir ekip, bir farenin yüksek oranda arındırılmış kan-yapıcı kök hücresi olarak bunları başka bir fareye nakletti. Daha sonra kök hücrelerinin alındığı fareye genetik açıdan benzer başka bir fareden aldıkları kalp dokularını, kök hücresi nakli yapılan fareye aşıladılar ve farenin yeni dokuyu kabul ettiğini gördüler.

Bir hastanın kendi kök hücreleri, yeni dokuyu oluşturacak şekilde kullanılabilirse, doku uyumsuzluğuyla ilgili tüm sorunlar ortadan kalkacaktır. Araştırmacılar bu yaklaşım doğrultusunda bir çözüm sağlayabilmek için kemik iliği üzerinde incelemeler yapıyor. Kemik iliği, kemik, kıkırdak ve kas dokularının oluşumunu sağlayabilen kök hücrelerini barındırır. Baltimore, Osiris Therapeutics Şirketi'ndeki araştırmacılar, 1999 yılının Nisan ayında bu tür kök hücrelerinden alınan kültürlerin de bu potansiyeli barındırdığını gösterdi. New York Tıp Koleji'nden bir ekipse, bir farenin kemik ili-



Wellcome/CRC'den Surani'nin hücreler üzerinde yaptığı çalışmalar, yeniden programlamanın mümkün olabileceği izlenimini veriyor.

ğinden aldıkları kök hücrelerini, kalp rahatsızlığı olan bir farenin kalp kaslarına doğrudan enjekte etti. Deney sonunda, kök hücrelerinden, kas hücreleri ve kan damarlarının geliştiği görüldü.

Kariyer Değişimi

Farelerle yapılan son deneyler, yetişkin kök hücrelerinin hiç beklenmedik biçimlerde de gelişebileceklerini gösterdi. Örneğin beyinden alınıp kemik iliğine nakledilen sinirsel kök hücrelerinin kan hücrelerine dönüştüğü, kana enjekte edilen kemik iliği kök hücrelerininse beyine göç ederek sinir hücrelerine benzer hücreler oluşturduğu görüldü. Bu sonuçlar, hastaların kendi yetişkin kök hücreleri kullanılarak tedavi edilebilmelerine yönelik umutları artırdı.

Ortaya çıkacak ilerlemeler araştırmaları iki alana yönlendirecek. Bunlardan biri birçok farklı doku tipine dönüşebilen kök hücrelerinin tanınmasını sağlayan hücre yüzeyi belirteçlerini belirlemek, diğeryerse bu hücrelerin seçici bir şekilde kültürlerinin üretimini sağlayacak yöntemlerin geliştirilmesi.

Bazı araştırmacılar, embriyo klonlaması olmaksızın, vücut hücrelerinden herhangi birinin, hedeflenen alıcıya uyacak embriyonik kök hücrelerine dönüştürülmesini sağlayacak yeniden programlama yöntemleri üzerinde çalışmanın yararlarını vurguluyor. 1997 yılında Cambridge, Wellcome/CRC Kanser ve Gelişimsel Biyoloji Enstitüsünden bir ekip, embriyonik kök hücreleriyle birçok ortak özelliğe sahip embriyonik tohum hücrelerini, farenin beyaz kan hücreleri ile kaynaştırdıkları deney sonuçlarını açıkladı. Bu deneylerin sonunda, beyaz

kan hücresi çekirdeğinin embriyonik duruma geçtiği görülmüştü.

Hücre gelişiminin yeniden programlanması çalışmalarının üstünü örten ticari gizlilik, yaygın bir hayal kırıklığının nedeni. Çalışmaların çoğunun, biyoteknoloji şirketlerinin kapalı kapıları ardında yürütüldüğü tahmin ediliyor.

Tüm hücrelerdeki DNA'lar, hücre genlerinin ifadesini sağlayan proteinlerle ilişkilidir. Hücreler, özelleşmiş işlevlerine yöneldikçe, bu proteinlerin bazıları yok olur ve onların yerine farklı proteinler eklenir. "Yeniden programlama" aslında bu değişiklikleri süreç içerisinde yok etmeye yöneliktir. 1990'larda, Xenopus'un (Pençeli Kara Afrika Kurbağası) klonlanması üzerinde çalışan bir ekip, bu süreç için "nükleoplazmin" adı verilen bir proteinin işe karıştığını belirledi. Nükleoplazmin, yetişkin hücrelerin kromozomlarında, histon proteinlerine sarılı DNA'nın, bu proteinlerinden ayrılmasına yardımcı olur. Bunun, hücrenin yeniden programlanması için gerekli bir aşama olduğu düşünülüyor. Yine geçtiğimiz yıl, ISWI adlı enzimin benzer bir işlev yürüttüğü gösterildi. Bu tip buluşlar, yeniden programlama mekanizmasındaki ilk adımları oluşturuyor.

Tedavi amaçlı klonlama için duyulan coşku azalıyor olmasına rağmen, nakil tıbbı halen önemli bir etkinlik alanı. Moleküler biyoloji, hücre biyolojisi, bağışıklık bilimleri, genetik mühendisliği gibi birçok dal, bu geniş etkinlik alanının birer parçası. Araştırmalardaki ilerleme sürerse, kök hücreleri belki de kendiliğinden bir tıp mucizesini gerçekleştirebilecekler.

Aldhous P., "Can they rebuild us?" Nature, 5 Nisan 2001