

Kistik Fibroz Hastalarına Tedavi Ümidi



Randy Prather, klonlama işini yapan bilim insanı.

Yılda bir kez yapılan New York Maratonu'nda koşmak, son yıllarda dünyanın dört bir yanındaki milyonlarca insanın "ölmeden önce yapılıcaklar" listesinde ön sıralarda yer alıyor. İlki 1970'te düzenlenen maratona yıllar içinde ilgi artınca katılımcı sayısı 37.000'le sınırlandı ve maratona katılacaklar çekilişle belirlenmeye başlandı.

Geçtiğimiz Kasım ayının ilk pazarında koşulan 2008 New York Maratonu'na katılanlardan biri de New York'un Brooklyn semtinde yaşayan Cris Dopher'di. Onun için maratonu bitirmek Everest'in tepesine tırmanmakla eş anlamlıydı; çünkü Cris'in akciğerlerinin kapasitesi sağlıklı insanlara göre %30 daha düşüktü. Buna rağmen Cris 42 km'lik yarışı 5 saat, 50 dakika ve 15 saniyede tamamladı. Bu başarı öyküsü, onu akşam haberlerinde izleyen milyonlarca kişiyi çok etkiledi. Çünkü Cris ve onun gibi "kistik fibroz" hastası on binlerce insan için maraton koşmak olanaksız olanı başarmaktı.

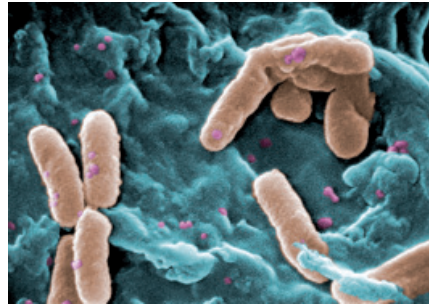
Kistik fibroz Cris'in akciğerlerini tahrip etmişti. Rahat soluk alabilmek için sprey ilaçlar kullanıyor, akciğerlerinde biriken mukustan kurtulmak için her gün sırt masajı yapan özel yeleğine ihtiyacı oluyordu. Kistik fibroz hastalarının akciğerleri, enfeksiyonlara karşı korumasız duruma geldiğinden her gün çok sayıda antibiyotik alıyordu. Soluk almada bile zorluk çekerken maraton koşması olağanüstüydü.

Kistik fibroz kalıtsal bir hastalıktır. Dünya genelinde yaklaşık 70.000 kistik fibroz hastasının olduğu tahmin ediliyor. Ülkemizin de aralarında bulunduğu Akdeniz ve Avrupa ülkelerinde hastalığa neden olan genetik bozukluk daha sık görülür. Tedavide elde edilen ilerlemeler sayesinde 1950'li yıllarda kistik fibrozla doğan bebekler genellikle altı aydan çok yaşayamazken bugün otuzlu ve kırklı yaşlarını rahatlıkla görebiliyorlar.

Kistik fibroz hastalığı çok sayıda organı etkiler. Kistik fibroz hastalarının terleri sağlıklı insanların terlerinden daha çok tuz taşır ve bu bilgi hastalığın teşhisinde kullanılır. Yiyeceklerin sindirilmesini ve kan şekeri düzeyinin normal sınırlar için-

de tutulmasını sağlayan pankreas, sindirilen gıdaların emildiği bağırsaklar ve emilen gıdaların metabolizmaya uğradığı karaciğer kistik fibrozdan etkilenir. Üreme organlarının da etkilenmesi kısırlığa neden olabilir.

Bu hastalıkla doğan bebekler dünyaya geldiklerinde normaldir. Akciğerleri mikropsuz ve temizdir. Ama hastalık zamanla kendini göstermeye ve yaşamı zorlaştırmaya başlar. Salgı bezlerinin normal çalışmaması sonucunda akciğerlerde kalın bir mukus tabakası birikir. Bu da hastanın soluk almasını zorlaştırır. Kistik fibroz hastalarının sıkça öksürmesi aslında vücutlarının bu mukus tabakasını temizleme çabasının bir sonucudur. Hastaların sırtlarına hafif darbeler vurma şeklin-



Pseudomonas aeruginosa (J. H. Carr, Center for Disease Control).

de yapılan masaj, mukus tabakasını gevşetir ve onun öksürükle dışarı atılmasını kolaylaştırır. Bu işlevi gören elektrikli masaj yelekleri, akciğerlerin temizlenmesine ve kistik fibroz hastalarının daha rahat soluk almasına yardımcı olur. Cris'in maraton sırasında attığı her adımla bütün vücudunun ve bu arada akciğerlerinin sarsılması, büyük olasılıkla masaj etkisi yaparak onun öksürmesine ve öksürükle birlikte akciğerlerinin temizlenmesine neden oldu. Son yıllarda geliştirilen ilaçlar bu hastaların soluk alıp vermesini daha da kolaylaştırıyor.

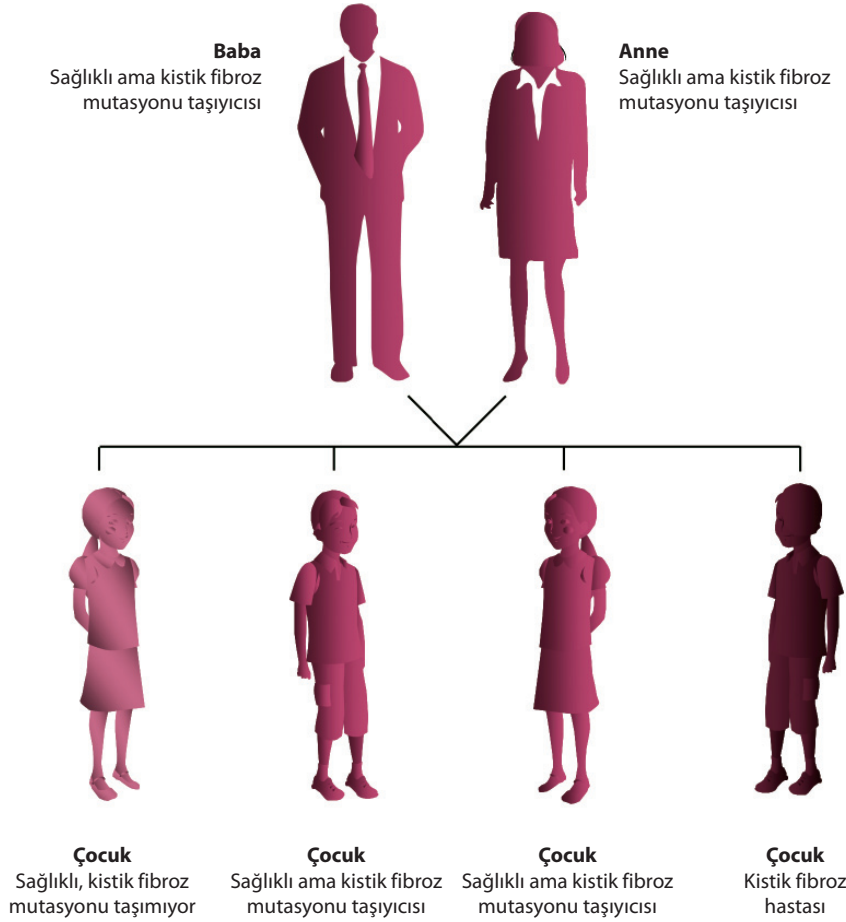
Kistik fibrozdan ölümlerin azalmasını sağlayan bir başka gelişme ise pankreasın normalde ürettiği ve sindirim için gerekli olan enzimlerin hastalara ilaç olarak verilmesi oldu. Bazı ağır vakalarda yediklerinden yararlanamayan hastalara günlük beslenmelerine ek olarak, midelerine takılan bir tüple ek besin maddeleri verilir. Bütün bu gelişmelere karşın hastalığın

akciğerlerde neden olduğu enfeksiyon ve enflamasyon birçok hastanın yaşamını yitirmesine neden oluyor.

Geçtiğimiz aylarda kistik fibroz hastalığı konusunda hem hastalığın nasıl oluştuğunu gün ışığına çıkaracak hem de etkin tedavi yöntemlerinin bulunmasını sağlayacak çok önemli bir gelişme yaşandı. Bulduğum Iowa Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden bir grup meslektaşım, kistik fibroz hastalığı için bir "hayvan modeli" geliştirdi. Aşağıda okuyacağınız satırlar, kariyerlerini kistik fibroz hastalığına yakalanan binlerce çocuk ve yetişkin için bir tedavi geliştirmeye adanmış bilim insanlarının yıllar süren çalışmalarını ve kilometre taşı niteliğindeki başarılarının öyküsünü anlatıyor.

Kistik fibroz hastalarının DNA'larının analiz edilmesi ve DNA dizimlerinin hasta olmayan kardeşlerinin, anne ve babalarının ve sağlıklı kişilerin DNA dizimleri ile karşılaştırılması sonucu, hastalığın CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) genindeki mutasyon (kötü yönde değişim) sonucu ortaya çıktığı 1989 yılında belirlendi. Gen saptandıktan sonra hastalığın Mendel'in bezelyelerle yaptığı çalışmalarda "çekinik" özellik olarak adlandırdığı kalıtım yolunu izlediği keşfedildi.

Hepimiz, yarısı annemizden yarısı da babamızdan gelen ve sayıları 25.000-30.000 arasında olan gen taşıyız. Boyumuzun uzunluğundan saçımızın rengine, hafıza gücümüzden hastalıklara yakalanma şansımıza kadar bütün özelliklerimiz bu genlerce belirlenir. Her bir genin iki farklı formu söz konusudur (Mendel'in çalışmalarındaki bezelyelerin yüzeylelerinin düz ya da buruşuk olması gibi). Belirli bir özelliği belirleyen bir genin iki formundan hangisi daha baskınsa, o kişinin özelliğini de genin o formu belirleyecektir. Çekinik genin belirlediği özelliğin ortaya çıkması için hem anneden hem de babadan genin çekinik formunun çocuğa geçmesi gerekir. Dolayısıyla kistik fibroz hastalarının hem anneden hem de babadan gelen CFTR genleri mutasyon taşırlar. CFTR geni, hücre zarında bulunan, kanal yapısına sahip bir protein üretir.



Onun çalışması sonucu yediğimiz tuzun da bir parçası olan klor atomunun hücre içiyle hücreler arası sıvı arasında geçişi sağlanır. Bu genin çalışması aksayınca kistik fibroz hastalığı ortaya çıkar.

Çalışmayı yürüten ekibin başı Michael Welsh, iç hastalıkları bölümünün olağan haftalık seminerlerinden birinde “yıllardır kistik fibroz üzerinde çalışıyor olmamıza rağmen, bugün karşınızda hâlâ bu hastalığa ilişkin daha ne kadar çok şeyi bilmediğimizi bildirmenin üzüntüsü içindeyim” dedi. “Bu nedenle değişik üniversitelerde ve değişik ülkelerde kistik fibroz üzerinde çalışan on bilim insanına hastalığın nasıl geliştiğini sorarsanız, ne yazık ki on farklı yanıt alırsınız” diye ekledi.

Welsh yaşamını kistik fibroz araştırmalarına adanmış bir bilim insanıdır. Dünyanın en başarılı bilim insanlarının çatısı altında toplamış olan Amerikan Bi-

limler Akademisi üyesidir. Howard Hughes Tıp Enstitüsü gibi son derece prestijli bir kuruluşun da üyesi olan Welsh, aldığı çok sayıda ödüle rağmen olağanüstü düzeyde alçak gönüllü bir insandır. Onu nelerin bilime sürüklediğini sorduğumda “öncelikle annem ve babam bana hep hayatta ne yaparsan yap bizim için önemli değil, yeter ki değerli bir şeyler yap ömrünü boşa geçirme dediler” dedi ve ekledi “ailemden sonra beni en çok etkileyen John F. Kennedy oldu. Onu seçim konuşmaları yaparken dinledim, başkan olduktan sonra, bu ülke için, dünya için yaptıklarını izledim. O da hep annem ve babam gibi ‘yaşamınızı değerli kılın’ mesajını veriyordu”. Welsh’i etkileyen ABD’nin 35. başkanı Kennedy’nin yaşamı da bu felsefenin şekillendirdiği örneklerle doluydu. Welsh çiftçi bir ailenin çocuğuydu, anne ve babası liseden sonra okumamışlardı. Hatta babası daha lisede okurken II.

Dünya Savaşı’na katılmıştı. Annesiyse ev hanımıydı. Welsh uzun süren arayışlardan sonra yaşamını nasıl değerli kılabilceği sorusuna çözüm olarak tıbbi görmüş ve doktor olmuştu. Ailesi ve akrabaları arasında ilk o üniversite diploması almıştı. Doktor olduktan sonra kistik fibroz hastalığına karşı özel bir ilgi duymuştu. O yıllarda hastalığın neden ve nasıl geliştiği bilinmiyordu.

Kistik fibroz hakkında fazla bir şey bilinmemesi tedavi sürecini de etkiliyordu. Çünkü etkin bir tedavi uygulanabilmesi için öncelikle bir hastalığın mekanizmasının bilinmesi gerekir. Welsh çalışmalarında bu soruları yanıtlamaya odaklandı.

Genlerinde bu hastalığı taşıyan bir bebeğin akciğerleri, yaşamının ilk günlerinde mikropsuzdur. Fakat hastalık nedeniyle bağışıklık sistemi yetersiz kalınca akciğerler mikroorganizmaların neden olduğu bazı enfeksiyonlara yakalanır. Bakteriler zaman içinde akciğer ortamına iyice uyum gösterir ve uzun bir süreliğine oraya yerleşir. Hastalığın nasıl ilerlediğinin ve mekanizmasının bilinmesi işte bu açıdan son derece önemlidir. Çünkü ancak bu bilgi sayesinde uygun bir tedavi geliştirmek söz konusu olabilir.

Önemli bir başka soru da geliştirilme aşamasındaki birçok ilacın tedavi edici etkisinin olup olmadığının nasıl belirleneceğidir. Kistik fibroz için geliştirilmeye çalışılan gen tedavisi uygulamalarının gerçeğe dönüşebilmesi için yanıtlanması gereken daha çok soru bulunuyor. Örneğin hastalıktan etkilenen akciğerlerin iç yüzeyini kaplayan ve akciğer epiteli adını verdiğimiz katmanın hücrelerinin yüzde kaçına gen aktarımı yapılırsa, tedavide başarıya ulaşılabilir? Acaba akciğerin iç yüzünü kaplayan epitel hücrelerine gen aktarımı tedavi edici olur mu? Gen aktarımı sonucunda sürekli bir tedavi sağlanabilir mi, yoksa aralıklarla gen aktarımının tekrarlanması mı gerekir? Gen tedavisi hastalık ortaya çıktıktan sonra uygulanırsa, işe yarar mı? Bütün bu soruların yanıtlanabilmesi için elde bir hastalık modelinin bulunması ve yeni tedavi yöntemlerinin bu model üzerinde denenmesi gerekir.

Hastalığın mekanizmasını çözmeye yönelik çalışmalar ya da tedavi için ümit vaat eden yöntemler yeni doğan bebekler üzerinde sınınamayacağı için bilim insanlarının önce deney hayvanları üzerinde çalışmaları gerekti. İlk olarak moleküler yaşambilim araştırmalarında yaygın olarak kullanılan farelerle işe başladılar. İnsanlarda kistik fibroz hastalığına neden olan ve CFTR geninde ortaya çıkan mutasyonları önce farelerde oluşturdular. Bu çalışmanın arkasındaki düşünce, bu farelerde kistik fibroz hastalığının oluşacağı ve kısa sürede çok sayıda üretilebilmeleri nedeniyle her türlü tedavi yönteminin fareler üzerinde denenebileceğiydi. Farelerde tedavi sağlayan ilaç ya da yöntemler önce az sayıdaki kistik fibroz hastası üzerinde denecek ve başarıya ulaşırlarsa başka hastalarda da kullanılacaktı. Dünyanın değişik ülkelerinde bulunan ve kistik fibroz hastalığı üzerinde çalışan bilim insanlarının laboratuvarlarında CFTR geninde mutasyon taşıyan çok sayıda fare üretildi. Ancak bu çalışmalar hayal kırıklığıyla sonuçlandı. Beklenmedik bir şekilde, kistik fibroz hastalarıyla aynı mutasyonu taşıyan fareler akciğerlerde görülen kistik fibroz hastalığına yakalanmadılar. Bu büyük bir düş kırıklığı yarattı. Bununla birlikte üretilen fareler tümüyle işe yaramaz da değillerdi. Sınırlı da olsa hastalıkla ilgili bilgi sağladılar. Ama farenin kistik fibroz hastalığının incelenmesi ve hastalığa bir tedavi geliştirilmesi için uygun bir organizma olmadığı anlaşıldı. Biyolojik olarak insana daha yakın bir organizma bulunmalıydı.

Chicago'nun 200 km batısında yer alan üniversitemizin bulunduğu Iowa eyaletinde ilkbahar ve yaz aylarında yolculuk edenler, kendilerini göz alabildiğince uzanan ve yemyeşil bir denizi andıran mısır tarlalarının ortasında bulurlar. Bu uçsuz bucaksız mısır denizi boyunca yapılan yolculuklar, arada bir nahoş bir çiftlik kokusuyla bozular. Yabancıları hazırlıksız yakalayan fakat Iowalılar için neredeyse eyaletin simgesi haline gelen bu kokunun arkasında sayıları yüzleri bulan domuz çiftlikleri vardır.

Domuzların ortalama ağırlığı yaklaşık 90 kg'dır. İnsanlarsa ortalama 80 kg'dır. İnsan ömrü 70-80 yıl arasında değişirken domuzların ömrü 10-20 yıldır. Bilimsel açıdan çok önemli olan bir gerçek, domuz ile insan CFTR proteinlerinin %92,4 oranında aynı olmasıdır. Domuzlar da tıpkı insanlar gibi hepçildir. Bir batında 8-12 yavru doğururlar, bu araştırmalar açısından son derece önemlidir. Çünkü tedavi için geliştirilecek yöntemlerin hangisinin daha etkili olduğunu anlamının en iyi yolu, onları genetik açıdan birbirine çok yakın organizmalar üzerinde sınamaktır. Genetik farklılıklar tedaviye verilen yanıt önemli ölçüde etkiler. Denekler genetik açıdan çok benzer olunca sonuçlarda gözlenecek farklılık uygulanan ilaçlardan kaynaklanıyor demektir. Domuzların gebelik süresinin 114 gün olması, yılda üç kez doğurabilmeleri (bu yılda 24-36 yavru demektir) ve 6-8 ay gibi kısa bir sürede ergenliğe ulaşmaları da araştırma açısından önemli başka avantajlardır.

Welsh, insanlarda kistik fibroza neden olan genetik değişikliği domuzda yapabilirse, hastalığa ilişkin hemen her soruya yanıt bulabileceğini ve hatta tedavi geliştirilebileceğini öngörmüştü. Rastlantıya yer vermemek için ekibiyle birlikte önce domuzların akciğerlerinin ve derialtı bezlerinin bütün özelliklerini inceledi ve insan dokularıyla karşılaştırdı. Benzerlikler olağanüstüydü ve domuzun gerçekten kistik fibroz için çok iyi bir hastalık modeli olabileceğini müjdeliyordu.

O güne kadar yapılmış başka birtakım çalışmalar da domuzun doğru organizma olduğu düşüncesini destekliyordu. Örneğin domuzun organları çok sayıda araştırma merkezinde organ naklinde denenmişti. Araştırma açısından çok önemli bir gerçek de domuzla başarıyla gen aktarılabilmiş olması, yani "transgenik domuz" elde edilebilmiş olmasıydı. Welsh ve ekibinin daha sonra işbirliği yapacağı Missouri Üniversitesi'nden Randy Prather, tarihte ilk kez transgenik domuz elde etmeyi başarmıştı. Aktarılan bu gen, floresan bir protein ürettiği için morötesi ışık altında bu domuzların vücudu parlıyordu. Domuzlara gen aktarılabilmisti ama hedefle-

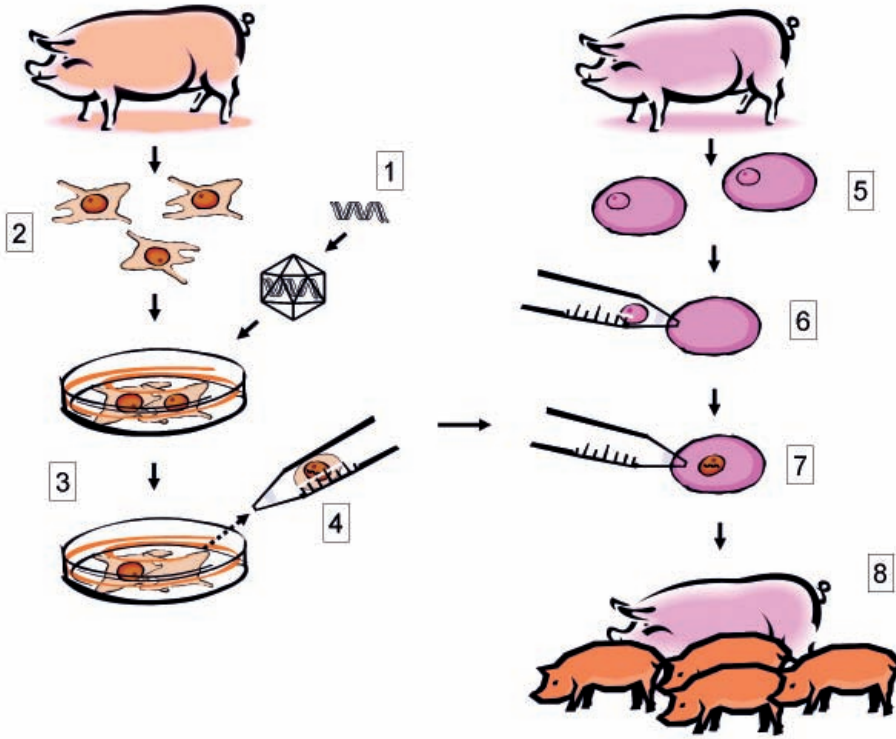
nen genlerinde arzu edilen genetik değişikliğin yapılması hâlâ başarısız olmuştu.

1996'da, tarih kitaplarına "klonlanmış ilk canlı" olarak geçecek Dolly'nin doğması, bütün hayvanların genleriyle oynanmış kopyalarının yapılabileceğini müjdeliyordu. Çünkü Dolly embriyon kök hücreleri yerine yetişkin bir koyunun vücut hücrelerinden alınan genetik malzeme kullanılarak üretilmişti.

Dolly'yi elde eden bilim insanları önce dişi bir koyunun yumurta hücrelerini ayırdılar. Daha sonra yumurta hücresinin çekirdeğini çıkarıp yerine yetişkin bir koyunun meme dokusu hücresinden aldıkları hücre çekirdeğini aktardılar. Böylece sperme gerek kalmamıştı. Sonuçta doğacak kuzunun özelliklerini, aktarılan çekirdekdeki DNA belirleyeceği için, doğacak kuzu meme dokusu hücresi alınan koyunun tıpatıp aynısı, yani onun ikizi olacaktı. Nitekim öyle oldu ve doğan kuzuya Dolly adı verildi. Dolly ikizdi ama ikizinden yıllar sonra dünyaya gelmişti. Dolly'nin klonlanmasında kullanılan bu yöntem "çekirdek transferi" adı verildi.

Welsh ve ekibi önce domuzlarda çekirdek transferini gerçekleştirdiler. Bunun için ilk olarak ana rahminden alınan domuz fetüslerinden çekirdeğini kullanacakları hücreleri laboratuvarında besi yerlerinde çoğalttılar. Yumurtalarsa erişkin bir domuzdan alındı. Yumurtaların hücre çekirdeklerini çıkardılar ve sonra fetüsten izole ettikleri hücrelerin her birini hücre çekirdeği çıkarılmış her bir yumurta hücresine aktardılar. Bu iki hücre kaynaşınca ortaya çıkan hücrenin genleri fetüs hücresinden gelmiş oldu. Dolly'de uygulanan ve çok düşük düzeyde ve kısa süreli elektrik akımı vermeyi içeren yöntem, ortaya çıkan bu fizyon hücrelerinin embriyon oluşturmak üzere bölünmelerini başlattı. Embriyonlar taşıyıcı dişi domuzların rahimlerine aktarıldılar. Üç ay üç hafta üç gün sonra domuz yavruları dünyaya geldi.

Böylece domuz klonları elde edilmişti ve doğan domuz yavruları sağlıklıydılar. Asıl amaç insanlarda kistik fibroza neden olan mutasyonun domuzlara aktarılmasıydı fakat bu amaca daha ulaşılamamış-



1. Domuzun CFTR geni izole edilerek laboratuvarda mutasyona uğratıldı ve içi boşaltılmış AAV virüsüne aktarıldı.
2. Domuz fetüslerinden fibroblast hücreleri elde edilerek laboratuvarda besi tabaklarında büyütüldü.
3. Bu hücreler mutasyona uğramış CFTR genini taşıyan virüs ile enfekte edildi.
4. Virüsün taşıdığı DNA ile hücre DNA'sı arasında parça değişimi gerçekleşen hücre tespit edildikten sonra çekirdeği çıkarıldı.
5. Hormon muamelesi görmüş başka bir domuzdan yumurta hücreleri elde edildi.
6. Bu yumurta hücrelerinin çekirdekleri çıkarıldı.
7. Mutasyonlu CFTR genini taşıyan hücre çekirdeği, çekirdeği çıkarılmış yumurta hücresine aktarıldı.
8. Çekirdek nakli yapılmış yumurtalar taşıyıcı bir domuzun rahmine yerleştirildi. Doğan yavru domuzların genetik malzeme ilk domuzun fibroblast hücrelerinden geldiği için onun klonu olduklar ama CFTR geninde mutasyon taşıdılar.

ti. Welsh "bunu başarmak beklediğimizden çok daha zor oldu. O güne kadar kullanılan yöntemler işe yaramayınca biz de yeni bir yol denedik ve gen aktarımı için virüslerden yararlandık" diye anlatıyordu durumu.

Mario R. Capecchi'ye Nobel ödülünü kazandıran, kök hücrelerde "parça değişimi" olarak bilinen rekombinasyon işlevinin varlığını keşfetmesiydi. Yani hücredeki DNA'ya tıpatıp benzer bir DNA parçası dışarıdan hücreye aktarıldığında, aktarılan DNA parçası hücrede benzer olduğu DNA bölümünü buluyor ve ikisi arasında parça alışverişi gerçekleşiyordu. Eğer aktarılan DNA'da bir değişiklik yapılırsa, parça değişiminden sonra bu değişiklik hücrenin DNA'sına yerleşiyordu. O halde eğer domuzun CFTR geni izole edilir ve bu gende kistik fibroz hastalığına neden olan mutasyon labo-

ratuar ortamında yaratılır ve daha sonra bu gen hücreye aktarılırsa, parça değişimi sonucu CFTR mutasyonu hücrenin kendi DNA'sına aktarılmış olacaktır. Bu hücreden elde edilecek domuzun bütün hücrelerinde CFTR mutasyonu bulunacağı için bu domuzda kistik fibroz hastalığı ortaya çıkacaktır.

Mutasyona uğratılmış CFTR geni bilinen yöntemlerle hücreye aktarılamayınca, Welsh ve ekibi onu içi boşaltılmış ve dolayısıyla çoğalma özelliğini kaybetmiş bir virüse aktardılar. Virüs bu haliyle hâlâ hücreleri enfekte edebiliyordu ama hücreye girdikten sonra çoğalamıyordu. Fakat truva atı gibi, hücrenin içine girerken ona yüklenmiş olan mutasyonlu CFTR genini de beraberinde götürüyordu. Beklenen gerçekleşti ve parça değişimi sonucu CFTR geninde yarattıkları mutasyon hücrenin DNA'sına aktarıldı. CFTR ge-

ni mutasyona uğramış bu hücreler, çekirdeği yani DNA'sı çıkarılmış yumurta hücreleriyle kaynaştırıldılar. Düşük güçte bir elektrik akımı verilen hücreler bölünmeye başladı. Elde edilen embriyolar taşıyıcı domuzun rahmine aktarıldı.

İlk günlerde aktarılan embriyoların rahimde tutunup tutunamayacakları merak konusuydu. Ultrasonla gebe domuzun rahmini incelediler. Aktarılan embriyolardan biri rahme tutunmuştu. İlk domuz yavrusu 30 Mayıs 2006'da dünyaya geldi. Bu ilk domuz iki adet olan CFTR geninin yalnızca birinde mutasyon taşıyordu. Bu haber sevindiriciydi. Ancak CFTR geninin iki kopyasında da mutasyon elde edebilmek için bu domuzun özelliklerini taşıyan yeni domuzlar üretilmesi ve bu domuzların kendi aralarında çiftleştirilmesi gerekiyordu. Bu çiftleştirmelerden doğacak yavru domuzların yaklaşık 1/4'ü her iki CFTR geninde de mutasyon taşıyacaktı.

Welsh, bu çiftleştirmelerin sonucunda gerçekleşen ilk doğumun olduğu günü bugün gibi anımsıyor. Birkaç gün gece yaralarına kadar ağılda beklemişlerdi. Daha sonraki günlerde hep ağılda beklemek yerine aralıklarla ağıla gidip doğumun gerçekleşip gerçekleşmediğini kontrol etmişlerdi. Doğumun olduğu gün, birkaç saat bekledikten sonra doğum hâlâ gerçekleşmeyince ağılda beklemek yerine yakındaki bir lokantada zaman geçirmeye karar vermişlerdi. O gün araştırma ekibinden birinin de doğum günüydü. Bu kutlama sayesinde zaman sanki biraz hızlanmıştı. Ve nihayet birkaç saat sonra ağıldan bekledikleri haber gelmişti. Domuz yavruları doğmuştu.

Eğer şanslılarsa bu yavrulardan en az biri her iki CFTR geninde de mutasyonu taşıyor olacaktı. Hiçbirinin beklenen genetik yapıda olmaması da olasıydı. Bu sorunun kesin yanıtını DNA analizi verecekti. Çünkü hangi genin hangi embriyoya gideceği, dolayısıyla hangi yavruya geçeceği tümüyle şansa bağlıdır.

Welsh ve arkadaşları şanslıydılar. Doğmuş altı yavrudan ikisi beklenen genetik yapıdaydı, yani CFTR geninin her iki kopyası da mutasyonu taşıyordu. O gün

Welsh için unutamayacağı çok mutlu bir gün olmuştu.

Artık ellerinde CFTR mutasyonunu taşıyan domuzlar vardı ama acaba onlar da fareler gibi mi olacaktı yoksa insanda görülen hastalığa yakalanacaklar mıydı? İlk doğduklarında mutasyon taşıyan domuz yavrularını sağlıklı olanlardan ayırt etmek olanaksız olduğu için domuz yavrularını izleyip onlarda insanlarda görülen belirtilerin ortaya çıkıp çıkmadığına bakacaklardı.

Mekonyum adı verilen ve zift kıvamında olan siyah renkli bağırsak içeriğinin doğumdan sonraki birkaç saat içinde vücuttan atılması gerekirken kistik fibroz hastalarının %10-15'inde, bağırsaklarda ortaya çıkan bir tıkanıklık nedeniyle atılamaz. İkinci günün sonunda, sağlıklı olan domuz yavruları kilo alırken mutasyonu taşıyan yavrular kilo kaybetmeye başladılar. Bu normal değildi, bir şeyler yanlış gidiyordu. Yavrulardan biri kusmaya başlayınca vücudunda neler olup bittiğini anlamak için ameliyat edilmesine karar verildi.

Domuzlar Missouri Üniversitesi'nde Dr. Prather'in liderliğinde üretilmişlerdi. Ameliyat için projenin asıl yürütüldüğü yer olan Iowa Üniversitesi'ne getirilmeleri gerekiyordu.

Ekip zamana karşı yarıştığından onları Iowa'ya götürmek üzere özel bir uçak hazır bekliyordu. Hayli zaman, emek ve para harcanarak elde edilen bu domuzlar çok değerliydi. Bu noktaya yıllar süren çalışmaların sonucunda ve milyonlarca dolar harcanarak ulaşılmıştı. Domuz yavruları büyük bir özenle sekiz kişilik küçük uçağa yerleştirildiler. Uçağın varış noktası Iowa Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nin bulunduğu Iowa City'di.

Uçak, Iowa City'nin yalnızca küçük uçakların inip kalkabildiği kent içindeki küçük havaalanına indi. Domuz yavruları hiç zaman kaybedilmeden havaalanında onları bekleyen ambulansa aktarılarak hastaneye götürüldüler.

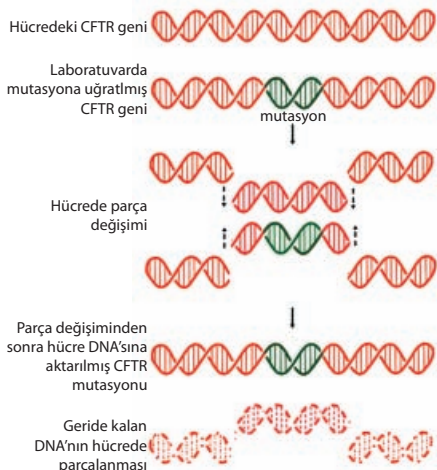
Ameliyathane hazırlanmıştı, ameliyatı çocuk hastanesinin cerrahları yapacaktı. Aralarında sindirim sistemi rahatsızlıkları konusunda uzman olan Türk dok-

tor Aliye Uç da vardı. Operasyon ekibinin gerçekleştirmek üzere olduğu bu ameliyat normalde kistik fibroz hastası bebeklere yapılıyordu. Ama bugün ameliyat masasında başka bir türün temsilcisi yatıyordu. Kistik fibroz mutasyonunu taşıyan domuz yavrusu, uyutularak ameliyat masasına yatırıldı. Ameliyat bölgesi dışında vücudu yeşil ameliyat bezleriyle örtüldü. Her şey yeni doğmuş bir bebeğin ameliyatını andırıyordu.

Cerrahların ilk baktıkları yer kalınbağırsağın başlangıcıydı. Bekledikleri gibi mutasyonu taşıyan domuzun bağırsağında mekonyum birikmişti. Bu birikime kistik fibroz hastalarında da görülün, bağırsaktaki bir daralma neden olmuştu. Cerrahlar bu tür ameliyatları domuzlarda birçok kez yapmış gibi büyük bir rahatlık içinde bağırsağın daralan ve probleme neden olan bölümünü kesip çıkardılar. Ameliyat başarıyla tamamlandı. Ameliyattan çıkan domuz yavrusuna serum takıldı ve tüpünü koparmaması için özel hazırlanmış bir yelek giydirildi.

Kistik fibroz hastaları pankreas yetersizliği yaşadığı için domuz yavrusuna ameliyattan sonra pankreas enzimleri ve ayrıca A, D ve E vitaminleri de verilmeye başlandı. Pankreas dokusundan alınan doku örneğinde insanlarda görülene denk anormallikler saptandı. Ameliyattan ve özel besinler verilmesinden sonra yavru domuz yeniden büyümeye ve kilo almaya başladı.

Bu satırları yazdığım günlerde ilk doğan domuz yavrularından birinin akci-



ğerlerinde kistik fibroz hastalarında görülen belirtiler ortaya çıktı. Ama şimdi tek yalnızca bir hayvanda görüldü bu durum. Emin olunabilmesi için birkaç domuz yavrusunun daha akciğer hastalığına yakalanıp yakalanmayacağını belirlemek gerekiyor. Kistik fibrozlu domuzlarda şimdiye kadar ortaya çıkan belirtilerin insan hastalığıyla %90 uyuşturduğunu ve bundan sonra sürpriz bir sonuç ortaya çıkma olasılığının çok düşük olduğunu belirttiğimden, deneyimli bilim insanının yanıtı "yine de son söz söylemek için daha çok veri elde etmemiz gerekiyor" şeklinde oldu. Akciğer hastalığı da kesinleşince CFTR geninde mutasyonu taşıyan domuz kistik fibroz hastalarında görülen belirtilerin tamamını sergilemiş olacak.

Bu aşamadan sonra yapılacakları sorduğumda Welsh şöyle dedi "Bu noktada iki yol var. Bunlardan birincisi CFTR mutasyonunu taşıyan domuzların nasıl olup da bu hastalığa yakalandıklarını, yani hastalığın mekanizmasını çözmek; ikincisiyse hastalığın mekanizması hakkında öğrendiklerimize dayanarak önlem ve tedavi yöntemleri geliştirmek, daha da önemli hastalığı daha gelişmeden önleyebiliriz".

Welsh'in bu söyledikleri yakın bir gelecekte gerçekleşirse bu insanlığa olağanüstü bir katkı ve tıpta önemli bir ilerleme olacak. Yine onun gayretleri sonucunda günümüzde Iowa eyaletinde doğanlara kistik fibroz taraması yapılıyor ve bu mutasyonu taşıyıp taşımadıkları doğumdan sonraki bir kaç gün içerisinde belirleniyor. Bütün bu gelişmeler kistik fibroz hastalarının 1950'li yıllarda altı ay olan ve tıptaki ilerlemelerle bugün 30-40 yıla ulaşan ortalama yaşam sürelerinin normal olan 70-80 yıla eninde sonunda çıkacağına güçlü birer müjdecisi.

Welsh'le yaptığım röportaj sırasında, onun için yol gösterici olan yaşam felsefesinin yaşamı değerli kılmak olduğunu söylemişti. Sanırım Welsh'in yaşam felsefesi ve yaşam öyküsü bu satırları okuyan, belki de geleceğin bilim insanları olacak bilim sevdalıları için hem esin kaynağı ve hem de yol gösterici olacaktır.