

# BİYOTEKNOLOJİNİN YENİ ÜRÜNLERİ

**Prof. Dr. Sabahattin ÖGÜN\***

**H**emofili bir kan hastalığı olup, bu hastalığa sahip insanların kanı, normal olarak pıhtılaşmaz. Bu nedenle hafif bir darbe hasta insanlarda iç kanamalara neden olur. Kesilen bir yer veya açılan bir yara sürekli kanar. Hastalığın tedavi edilemediği eski zamanlarda hemofili hastalarının ömrü pek uzun olmazdı. Günümüzde hastalığın, pahalı da olsa tedavisi mümkündür.

Hemofili kalıtsal bir hastalıktır. Yani nesilden nesile geçer. Ancak, bu hastalığa neden olan tahribata uğramış gen tesadüfen cinsiyet kromozomları üzerinde bulunduğundan, hastalık büyük bir çoğunlukla erkeklerde görülür. Hastalığın kalıtsal olduğu yeni bilinen bir olay değildir. Babiller zamanında kanun yapıcıları, hangi çocukların sünnet olup hangilerinin olamayacaklarını, çocuklarının sünnet esnasındaki durumlarına göre karara bağlarlardı. Sünnet esnasında kanamadan ölen çocukların küçük kardeşleri sünnetten muaf tutulurlardı. Demek ki, hemofili hastalığının kalıtsal özellik taşıdığı o zamanlar bilinen bir olaydı.

Hemofili hastalığı hakkında ilk bilimsel bilgiler 19. yüzyılın başlarında ortaya konmuştur. O zamanlar yapılan araştırmalar, bu hastalığın çoğunlukla erkeklerde ortaya çıktığını, buna karşın kadınların hastalığı taşıdıklarını ortaya koymuştur. Ancak çok ender de olsa, kadınlar da hemofili hastası olabilirler.

Tarihte, hemofili hastalığını taşıyan en ünlü kadın İngiliz kraliçesi Victoria'dır. Kraliçenin erkek çocuklarından biri hemofili hastalığına sahip olup, en azından iki kız çocuğu da hasta olmaksızın hastalığı taşıyordu. Bu kızların Alman, Rus ve İspanya kraliyet ailelerine gelin gitmesi sonucu, hastalık etmeni zamanla birçok Avrupa kraliyet ailesi içinde yayıldı. Hemofili hastalığına kraliyet hastalığı adı verilmesi buradan kaynaklanır.

## HASTALIK NEDEN CİNSİYETE BAĞLIDIR?

Bilindiği gibi, insanlarda bazı özellikler GEN adı verilen kimyasal bileşiklerle nesilden nesile bozulmadan geçerler. Genler, genellikle kromozomlar üzerinde bulunurlar. İnsanlarda cinsiyetin değişik olmasından sorumlu iki çeşit kromozom vardır. Bunlardan biri X, diğeri Y-kromozomlarıdır. X-kromozomları gen taşıyıcıdır. Buna karşın Y-kromozomları gen taşıyıcıdır. Kadınlarda iki adet X-kromozomu, erkeklerde ise bir adet X, bir adette Y-kromozomu bulunur. Kanın pıhtılaşmasından sorumlu olan gen, tesadüfen X-kromozomları üzerinde yer almıştır. Bu kısa bilgilerin ışığı altında şekil 1'i incelediğimizde, hemofili hastalığının neden genellikle erkeklerde ortaya çıktığını kolayca anlarız. Şekilde görüldüğü gibi, sağlam bir baba ve hasta olmayan; fakat hastalık genini taşıyan bir anneden dünyaya gelen iki kız ve iki erkek çocuğun gen yapılarına göre, kızların ikisi de hasta değildir; ama



*Kan pıhtılaşmasını sağlayan fibrin plakalarının elektron mikroskopla çekilen fotoğrafı.*

bunlardan biri, hastalık genini çocuklarına taşıyıcı özelliktedir. Çünkü sağlam X-kromozomu, hastalık taşıyan X-kromozomuna baskın durumdadır ve hastalığın ortaya çıkmasına engel olmaktadır. Erkeklerden biri sağlam, diğeri ise hastalık genini taşımaktadır (tek bir X-kromozomu olduğundan, baskın bir diğeri X-kromozomu söz konusu değildir). Sonuçta, bu erkek çocuk hemofili hastasıdır. Hasta olmayan; fakat hastalığı taşıyan kız çocuğun evlenmesi ile hastalığın ondan olacak erkek çocuklarda ortaya çıkması olasılığı çok yüksektir.

## HASTALIGA HANGİ ETMEN NEDEN OLMAKTADIR?

Kesilen bir yerin kanın pıhtılaşması ile kapanması çok karmaşık bir çok olaylar zinciri sonucu olmaktadır. Pıhtılaşma olayında Vitamin K'nın çok büyük etkisi vardır. Ayrıca pıhtılaşma olayında, sayıları 15 dolayında bulunan pek çok faktör birlikte rol oynar. Pıhtılaşma zincirindeki olayların tümü de tam olarak gün ışığına çıkarılmış değildir. Ancak bilinenlere göre, vücutta açılan ve kanamaya başlayan yerde önce faktör XII olarak adlandırılan madde aktif hale geçerek, faktör XI maddesini de aktive eder. Bu madde kendisinden sonra gelen faktörleri uyarır ve sonuçta kan içindeki Prothrombin, Thrombin maddesine dönüşür (Şekil 2). Bu madde de çözünür dönemdeki fibrinogeni çözünmeyen pıhtı maddesi olan Fibrin maddesine dönüştürerek, yara ağzının kapanmasına neden olur.

Pıhtılaşma olayında sıkı bir denetim söz konusudur. Örneğin şekil 2'de görülebileceği gibi kandaki Thrombin maddesinin artması dolaylı yollarla faktör V ve faktör VIII olarak tanımlanan maddelerin etkisini azaltır, Thrombinin belli bir düzeyin altına düşmesi ise bu faktörlerin etkisini hızlandırır. Böylece pıhtılaşma olayının ne fazla ne de az olması, sıkı bir denetimle sağlanmış olur.

Kan pıhtılaşmasında en can alıcı maddeler, faktör VIII ve faktör IX olarak adlandırılan maddelerdir. Bu maddeler, belli genlerin varlığı ile vücutta sentezlenirler. Genlerin tahribata uğraması sonucu bu maddeler yapılamaz ve hemofili hastalığı ortaya çıkar.

Günümüzde hemofili hastalarının % 85'inde faktör VIII

\* Trakya Üniversitesi Öğ. Üyesi. TÜBİTAK VHAG Üyesi.

geni tahrip olmuştur. Diğerlerinde tahrip olan gen ise faktör IX genidir.

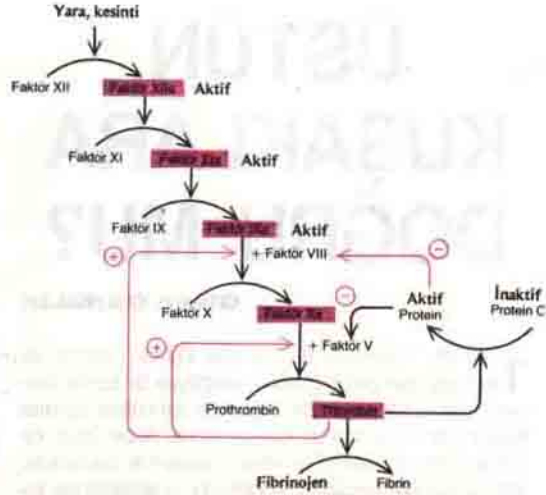
### FAKTÖR VIII MADDESİ NEDİR?

Faktör VIII maddesi bir proteindir. Yani yapısında sadece 22 kadar değişik aminoasit yer almaktadır. 1960'lı yılların başlarından beri, hemofili hastalarının tedavisi için çok sayıda insanın alınan fazladan kandan elde edilen bu protein hasta insanlara enjekte edilerek pıhtılaşma olayı normale dönüştürülmüştür. Böylece günümüzde bu hastalığa sahip insanların normal yaşama olanakları sağlanmıştır. Ancak tedavi oldukça pahalıdır. Örneğin böyle bir tedavi için hasta bir Alman, ayda 3000 DM dolayında para harcamak durumundadır. Diğer yandan, bu tedavi gelişmiş ülkelerde uygulanmakta olup, gelişmemiş ülkelerde böyle bir tedavinin uygulanması da oldukça güçtür.

Çünkü herşeyden önce, değişik insanlardan alınan kanların son derece sağlıklı ve temiz olması gerekir. Aksi halde hemofili hastalığını tedavi ederken hastaya başka hastalıkların bulaştırılma olasılığı da yükselmiş olur. Nitekim böyle tedavi gören hemofili hastalarında kronik hepatit virüsünün ve hatta AIDS virüsünün yaygın olması, temiz olmayan kanlardan elde edilen faktör VIII maddesinin nakli ile meydana gelmektedir.

### FAKTÖR VIII PROTEİNİNİ GEN TEKNOLOJİSİ İLE ÜRETMEK MÜMKÜN OLDU

Hemofili hastalığının tedavisinde kullanılan yöntemin çok pahalı oluşunu ve belirtilen diğer tehlikelerini gözönüne alan gen teknologları, Faktör VIII proteinini (antihemolitik madde) gen aşılama yöntemi ile saf olarak üretmek için yoğun çalışmalara başladılar. San Fransisko şehrindeki üç büyük gen firmasının desteği ile yapılan çalışmalar sonucunda Faktör VIII geni izole edildi ve yapısının haritası gün ışığına çıkarıldı. Hemofili hastalarında tahribata uğramış olan bu genin, sağlıklı insanlardan alınıp tek hücreli canlılara aşılama sonucu, bu canlıların Faktör VIII proteinini saf olarak ürettikleri görüldü (Gen aşılama yönteminin nasıl uygulandığı Dergimizin Mayıs 1986 (222) sayısında anlatılmıştır). Gen Teknolojisinde çok büyük bir başarı sayılan bu olay ile elde edi-



Şekil 2: Kan pıhtılaşmasındaki karmaşık olaylar zinciri.

len Faktör VIII Proteinini, hemofili köpeklerde ve insanlarda çok olumlu sonuçlar verdi. Halen denemeler devam etmektedir. Kısa süre içinde gen firmaları tarafından bolca ve saf olarak elde edilecek bu maddenin maliyeti de oldukça düşük olacaktır.

Ancak Faktör VIII Proteinini saf olarak elde edilmesine kadar, araştırmacılar bu proteinin yapısı hakkında değişik görüşlere sahiptiler. Saf Faktör VIII proteininin aminoasit haritası gün ışığına çıkınca proteinin dev bir yapıya sahip olduğu ve çok ender raslanan bir protein olduğu iyiden iyiye anlaşıldı.

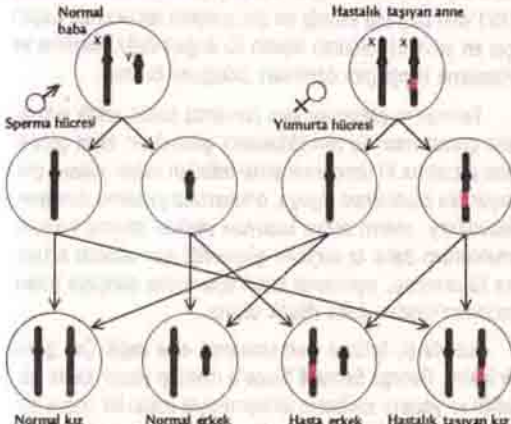
Faktör VIII proteini 2332 aminoasitten oluşmakta, sonraki 19 aminoasitlik kısım ise boş bulunmaktadır. Proteinin molekül ağırlığı 330.000 Dalton'dur. (1 Dalton  $1.66 \times 10^{-24}$  gramdır). Biyoteknoloji alanında ilk kez böylesine dev bir proteinin gen aşılama yöntemi uygulanarak üretilmiş olması, çok büyük bir başarı olarak görülmelidir.

### GELECEKTEKİ BEKLENTİLER

Halen tahrip olmuş faktör VIII genini taşıyan anne ve babadan gelen yavruların hemofili hastası olup olmadığı, ana karnındaki yavrudan alınan kan örneklerinin analizi ile büyük bir olasılıkla anlaşılabilir. Ancak bu yöntemin sakıncalı yanları vardır. Kan örnekleri, ancak 20. gebelik haftasından sonra alınabildiğinden, yavrunun hemofili hastası olduğu anlaşılabilir bile gebeliğe son vermeye teşebbüs etmenin anne sağlığı için büyük tehlikeler yaratacağı kesindir.

Günümüzde dünyanın değişik bölgelerinde faaliyette bulunan 70 kadar tıp merkezinde gen teknolojisini esas alan yeni yöntemlerin uygulanması ile gebeliğin ilk 8 haftası içinde yavrunun hasta olup olmadığı daha güvenilir bir biçimde anlaşılabilir. Hastalık halinde gebeliğe son vermenin anne sağlığı açısından sakıncalı böylece ortadan kaldırılmış olmaktadır. Bu yeni yöntemin kısa süre içinde çok daha fazla ülkede uygulama alanı bulması hemofili genini taşıyan anne ve babalara derin nefes aldıracağı da kesindir.

(Devamı 33. Sayfada)



Şekil 1: Hemofili hastalığının kalıtsal özelliği.