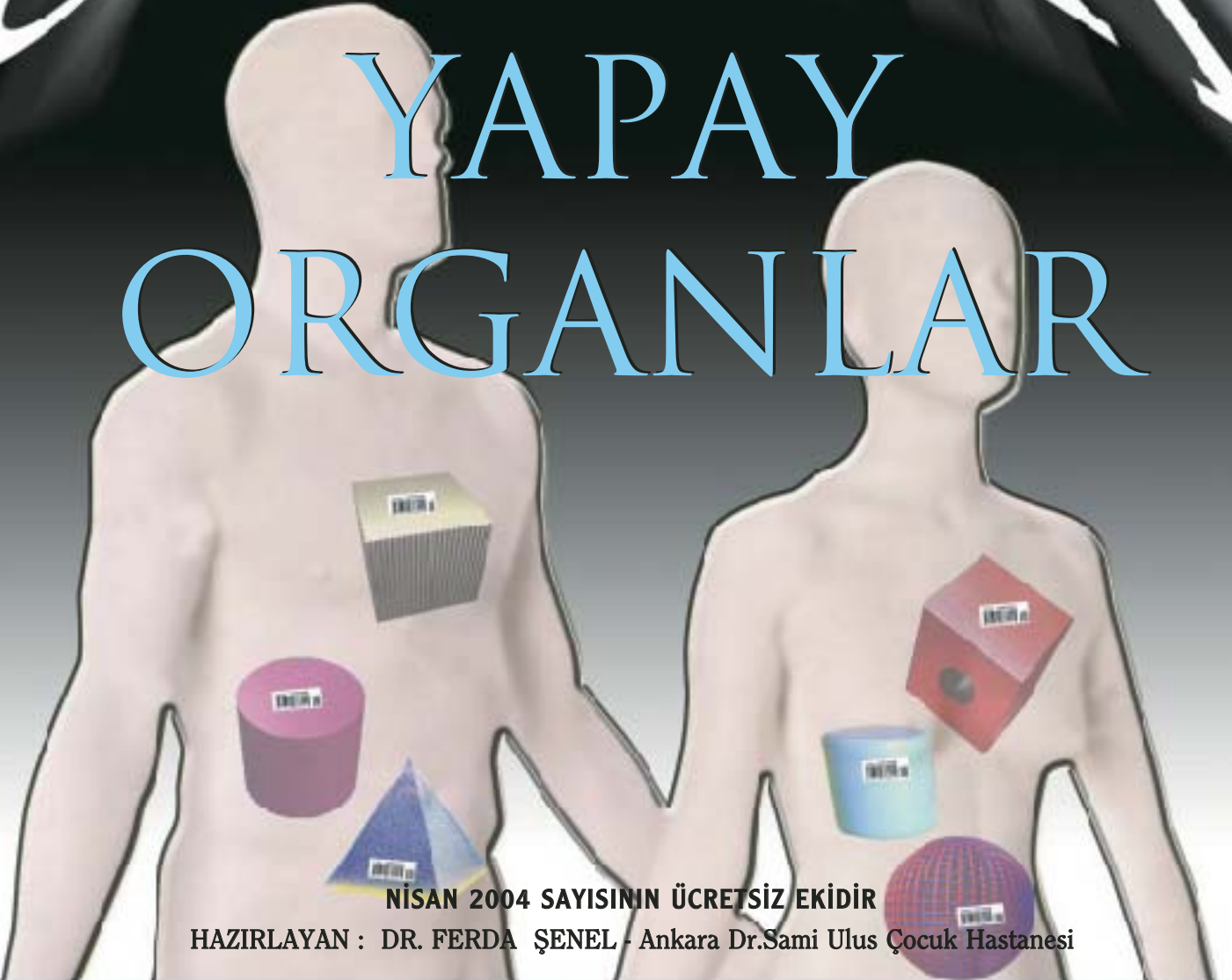


BİLİM ve TEKNİK



YENİ UFUKLAR

YAPAY ORGANLAR



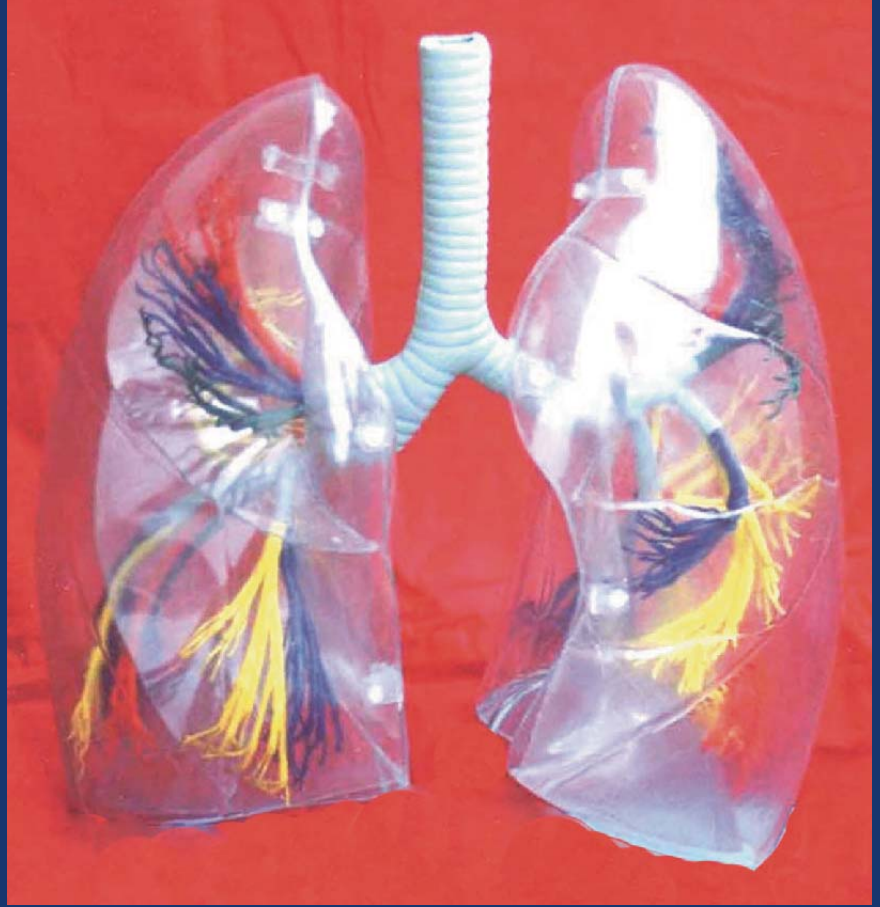
NİSAN 2004 SAYISININ ÜCRETSİZ EKİDİR

HAZIRLAYAN : DR. FERDA ŞENEL - Ankara Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi

YAPAY OR

Çok eski zamanlarda insan hayatı için en büyük tehlike vahşi hayvanlar ya da doğal afetlerdi. Vahşi kedilerden kurtulmayı başaranlar, bazen aşırı soğuklara bazen de aşırı sıcaklara yeniliyorlardı. Değişen doğa koşullarına bağlı olarak yiyecek sıkıntısı çeken insan, zamanının çoğunu yiyecek bulmak için mücadeleye ayırıyordu. İlk insanın en temel düşüncesi hayatta kalabilmek ve neslini devam ettirebilme idi. Günümüzde, ilk insanın çektiği sıkıntıların çoğu bize çok uzak gelebilir. Ancak insanın temel düşüncesi, çok fazla değişikliğe uğramış görünmüyor; yani mümkün olduğunca hayatta kalabilmek ve türünü devam ettirmek. Bütün bu çabalar belki de insanın ölümsüzlüğe ulaşmak için verdiği bilinçaltı bir mücadeleyi yansıtıyor. Vahşi hayvanlar, doğal afetler halen can almaya devam etse de, günümüzde insan ömrünü kısaltan en önemli unsurlar yaşlanma, kronik hastalıklar, organ yetmezlikleri ve kanser. Bunlara ek olarak insanın kendi yarattığı teknoloji de bazen can düşmanı olarak karşısına çıkabilmekte.

Son yıllarda bilimdeki tüm ilerlemelere karşın birçok hastalığın kesin çözümünü bulunamadı. Milyonlarca yıllık insanlık tarihinde oldukça kısa sayılabilecek 100 yıl öncesiyle kıyaslandığında bile, insan ömründe önemli bir uzama sağlandı. Ancak halen bilimin hedeflediği noktadan oldukça gerideyiz. Telomerlerin her hücre bölünmesinde kısalması, belirli bir bölünmeden sonra hücrelerin durması ve programlanmış hücre ölümü, insan ömrünü belirleyen moleküler saatlerce



denetleniyor. Moleküler biyoloji ve gen mühendisliğinde yapılan tüm ilerlemelere karşın organların yaşlanması engellenemiyor. Hiçbir hastalığa yakalanmasa bile organlar, başta beyin olmak üzere zaman içinde işlevlerini yitirerek ölüyorlar. Bu tür doğal hücresel değişikliklere hastalıklar eklendiğinde vücudumuzun işi oldukça zorlaşıyor. Kronik böbrek hastalıkları, kalp yetmezlikleri ve çeşitli nörolojik hastalıklar insan ömrünü kısaltan nedenlerin yalnızca birkaçı. Organ yetmezlikleri ya da kanser gibi hastalıkların temelini inilerek nedene yönelik tedavi verilmesi, diğer hedeflerden biri. Ancak, birçok hastalığın nedeninin bilinmemesi ya da mey-

dana gelen hücresel değişikliklerin geri dönüşünün olmaması, bu tür tedavileri kısıtlayan unsurlar. Bazı hastalıklar, organ tümüyle işlevini yitirene kadar anlaşılmayabiliyor. Bu gibi durumlarda ilaç tedavisi yetersiz kalıyor ve organın değişmesi tek çözüm haline geliyor. Bazı kanser türlerinde genetik tedavi yöntemleri deneysel aşamada oldukça başarılı sonuçlar verse de, her kanser türünde genetik tedavi yaralı olmuyor. Birçok kanserdeyse genetik neden saptanabilmiş değil. Organların işlevlerini yitirmesine ya da ölmesine neden olan kanser türlerinin bir kısmında, organın değişmesi hayat kurtarabiliyor. Bazı karaciğer kanserlerinde olduğu gibi. İlaç

ORGANLAR

tedavilerinin yetersiz kaldığı durumlarda eskiyen ya da hastalanan organları yenileriyle değiştirmek, eski Mısırlılar zamanından beri var olan bir düşünce. Yaklaşık 50 yıl önce Dr. Murray'ın ilk başarılı böbrek naklini yapmasından sonra, organ nakilleri hastalıkları iyileştirmede insanın en önemli umudu haline geldi. Doku uyumsuzluğuna bağlı olarak organın reddi, her an uygun verici bulunamaması ve nakil sonrasında kullanılan ilaçların ciddi yan etkileri, bu tedavi şeklinin önündeki en büyük engeller.

Genetik bilimindeki gelişmelere paralel olarak son yıllarda doku ve gen mühendisliğinde önemli gelişmeler kaydedildi. Artık hücrelerin genetik yapısında değişiklikler yaratılabiliyor, gen transferi sayesinde bakterilere insan proteinleri sentezletilebiliyor. Bu teknolojiler, yalnızca hastalıkları tedavi etmek amaçlı değil. Tarım sektöründe de gen mühendisliğinden yararlanılıyor. Bazı bitkiler, genetik yapıları değiştirilerek, bozulmaya ya da böceklerle karşı daha dirençli hale getirilebiliyorlar. Elde edilen ürünün daha verimli ve daha besleyici olması sağlanabiliyor.

Gen ve doku mühendisliği sayesinde, çeşitli organik moleküller kullanarak istenilen hücre türünü laboratuvar koşullarında üretmek de artık mümkün. Hasarlı dokulara verilen büyüme faktörleri, sağlıklı hücrelerin çoğalarak ölü hücrelerin yerini almalarını sağlayabiliyor. Büyüme faktörlerini enjekte etmek yerine sağlam hücreleri hasarlı bölgeye göndermek de diğer bir yöntem. Yapay olarak üretilen hücrelerin vü-

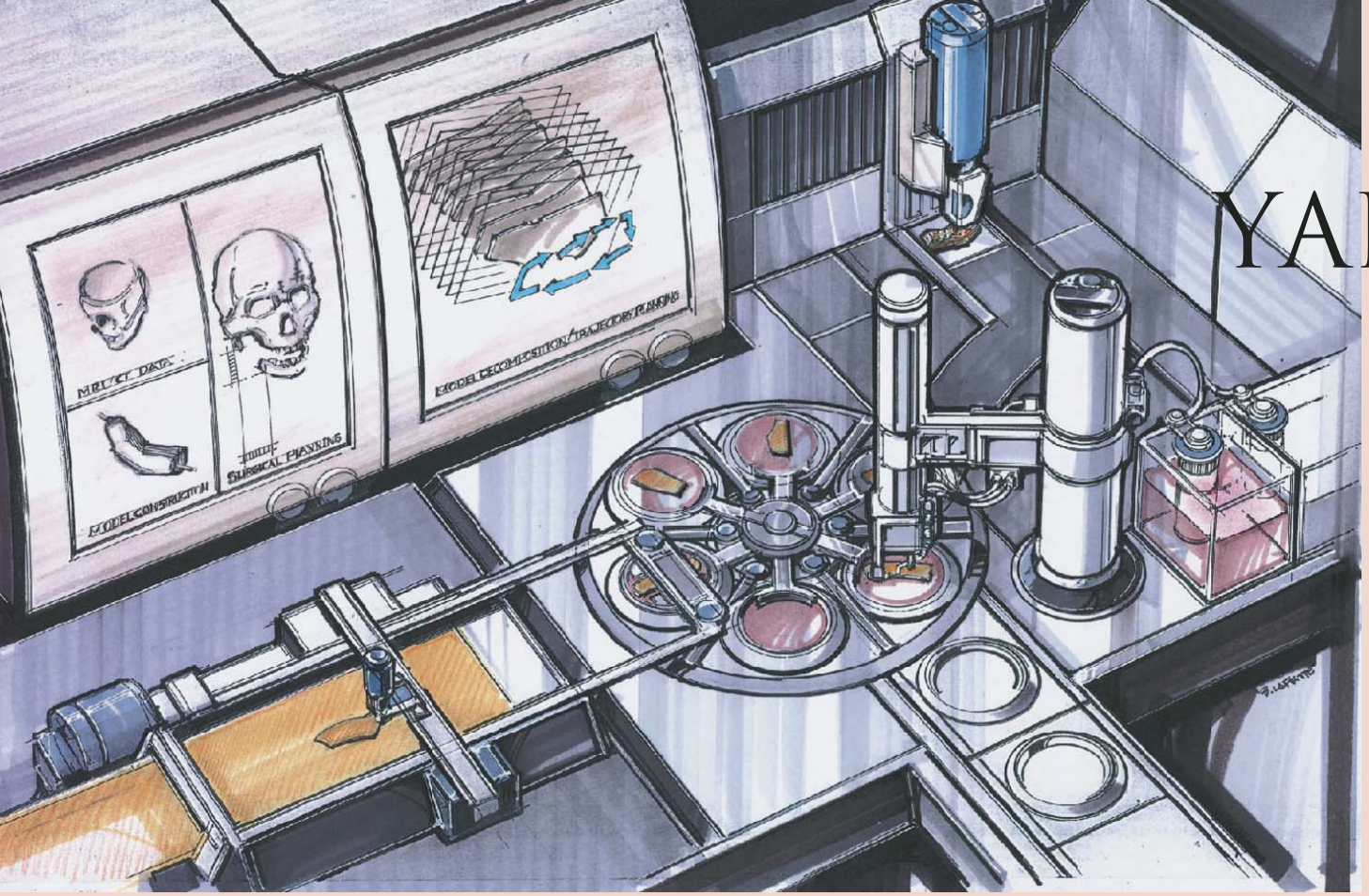
cuda naklinden sonra, bu hücreler hasarlı hücrelerin yerini alabiliyor. Yapay hücrelerin hasarlı bölgeye ulaşarak çoğalmaları ve normal işlevlerine kavuşması için belirli bir zaman dilimine gerek oluyor. Bu tür tedavi yöntemleri, işlevini yitirmiş hücrelerin tedavisi için önemli bir umut kaynağı; ancak organın tümünün bu şekilde yenilenmesi, henüz başarılabilmiş değil.

Halen üzerinde yoğun olarak çalışılan tedavi yöntemlerinden biri de, kök hücrelerden üretilen doku hücrelerinin nakli. Tüm hücre türlerine dönüşme potansiyelinde olan kök hücrelerden, belirli büyüme hormonları kullanılarak istenilen hücre türü elde edilebiliyor. Laboratuvar ortamında elde edilen bu hücreler oldukça hızlı çoğalma kapasitesine sahip. Bu hücreler hastalıklı organa ulaştırılarak, işlevini yitirmiş ya da ölmüş olan hücrelerin yerini almaları sağlanabiliyor. Ancak, tümüyle ölen ya da işlevini yitiren organların, kök hücreleri kullanılarak tümüyle yeniden canlandırılması kolay görünmüyor. Kültür ortamında üretilen sinir ya da kalp kası hücreleri vücuda nakledildiklerinde, kısa sürede hastalıklı bölgeye giderek işlevini yitirmiş olan hücrelerin yerini alıyorlar. Bu sayede zedelenmiş sinirler, ya da ölü kalp hücreleri yenileriyle değiştirilmiş oluyor.

Gen mühendisleri laboratuvarlarda yalnızca hücre üretmekle kalmayıp, organın benzerini de üretmeye çalışıyorlar. Deneyisel koşullarda artık yapay olarak 3 boyutlu organlar oluşturulabiliyor. Tüm organlar henüz üretilemese de, çalışmaların öncül sonuçları oldukça umut verici.

Deri ve kıkırdak gibi dokuların yapay olarak üretilmelerinde önemli ilerlemeler kaydedildi. Birkaç milimetre kalınlığındaki dokuların oluşturulması ve yaşatılması, artık teknik olarak çok güç değil. Bu incelekteki dokuların, yaşamak için kan damarlarına ihtiyacı olmuyor. Besin maddeleri hücreler arasından sızarak diğer hücrelere ulaşabiliyor. Ancak daha kalın doku ya da organ yaratmak için yapay olarak kan damarlarını da oluşturmak gerekiyor. Son yıllarda bilim adamları yapay damar üretiminde de oldukça önemli başarılar elde etti.

Organ yetmezliklerine bağlı kronik hastalığı olan milyonlarca insan, nakil için organ sırasında bekliyor. Nakil sırasında bekleyen hastaların ihtiyacına yanıt verebilecek sayıda organ mevcut değil. Gen ve doku mühendisliğindeki gelişmeler, organ kaynağının karşılanması açısından oldukça ümit verici. Yapay olarak geliştirilen organlar, istenildiğinde ihtiyacı olan hastaya takılabilecek. Belki de önümüzdeki 20-30 yıl içinde istediğimiz organı yenisıyla değiştirebileceğiz. Organlarımız eskidikçe yenilenecek, böylece organ yetmezliğine bağlı ölümler engellenebilecek. Tabii bu tür düşünceler henüz tam olarak hayata geçirilebilmiş değil. Hücrelerin genetik yapıları, kontrol mekanizmaları ve tüm yapıtaşlarının işlevleri tam olarak bilinmiyor. Ancak teknoloji ve genetik bilimindeki gelişmeler sayesinde bilinmeyen soruların yanıtları hızla bulunuyor. Yakında her türlü organ ve dokuların üretildiği çiftlikler oluşturularak, insan ömrü birkaç kat daha uzatılabilecek.



Yapay organ ya da dokular oluşturmak doku mühendisliğinin en önemli hedefleri arasında. Bu hedefe ulaşmak için kullanılan birçok strateji var. Bunlardan biri, organı insan vücudunda yenilemek. Yani, hastalanan organı çıkartıp yenisiyle değiştirmek yerine, mevcut organı olduğu yerde yenileyip tedavi etmek. Vücuda verilen bazı moleküller sayesinde organlarda hücre bölünmesini ve çoğalmasını sağlamak mümkün. “Büyüme faktörü” denen ve çok sayıda olan bu protein yapıdaki moleküller, insan vücudunda doğal olarak bulunuyor ve hücreler tarafından sentezleniyorlar. Her birinin ayrı bir görevi var. Hücreler tarafından sentezlenen ve protein yapısındaki bu moleküllerin her birinin ayrı görevi var. Bazı büyüme faktörleri deri hücrelerinin çoğalmasını sağlarken diğerleri yeni damar oluşumunu hızlandırıyor. Vücut dışında yapay olarak elde edilen büyüme faktörleri hastalıklı organlardaki hücrelerin yenileriyle değiştirilmesinde görev yapabiliyor. Hedefe yönelik büyüme faktörü vücuda verildiğinde, görev yapacağı organa giderek gerekli hücreler tarafından algılanıyor. Hücre yüzeyindeki özel almaçlara yapışarak bu hücreleri harekete geçiriyor. Hücrelerin bölünme ve çoğalmasını tetikleyen bu moleküller sayesinde, hasta organdaki sağlıklı hücrelerin sayısı artarak diğer hücrelerin yerini alıyor, yani organı yenilemeye başlıyor. Bu teknolojiyle, hasara uğramış olan kas hücrelerini yenilemek mümkün olabiliyor. Henüz deneysel aşamada olan bu yöntemi geliştirerek, büyüme faktörleri sayesinde vücuttaki hücreleri dışarıdan yönetmek mümkün olabilecek.

Doku mühendisliğinde üzerinde çalışılan tedavi yöntemlerinden bir diğeryse, laboratuvar koşullarında sağlıklı hücreleri üretilip sonra da bunları vücuda vermek. Kişiden alınan hücreler özel deney ortamlarında, çeşitli büyüme faktörleri kullanılarak istenilen şekilde çoğaltılabiliyorlar. Daha da ileri gidilerek, hücrelerin genetik

yapısı değiştirilebiliyor. Böylece hastalıklı bir hücre adeta ameliyat ediliyor. Vücut dışında üretilen sağlıklı hücreler belirli bir sayıda çoğaltıldıktan sonra vücuda tekrar geri veriliyorlar. Bu hücreler, ait oldukları organa ya da bölgeye giderek yerlerini alıyor. Organa tutunduktan sonra burada hızla çoğalan hücreler, kısa bir sürede görev yapmaya başlıyorlar. Sağlıklı hücrelerin sayısı arttıkça hastalıklı hücrelerin yerini alıyor ve böylece organ yenileniyor. Bu tür tedaviler deneme aşamasında olsa da, elde edilen başarılar oldukça göz doldurucu. Bilim adamları deney ortamında yaratılan hasarlı kalp kasını ya da zedelenmiş

sinirleri bu yöntemle iyileştirebiliyorlar. Son yıllarda bu amaçla kök hücreler kullanılıyor. Deney ortamında çoğaltılması daha kolay olan bu hücreler, istenilen hücre türüne de dönüştürülebiliyor. Erkek sperm ve kadın yumurta hücresinin birleşmesiyle meydana gelen embriyodan ilk 4 gün içinde alınan hücreler, vücuttaki tüm hücreleri oluşturabilme kapasitesine sahip. Bu hücreler gerekli sinyaller verilerek kalp kası, sinir ya da deri hücresine dönüştürülebiliyorlar. Kök hücrelerinin içine transfer edilen, kişiye ait DNA sayesinde benzer genetik şifreye sahip hücreler elde edilebiliyor. Diğer bir deyişle, genetik şifresi değiş-

Organa Şekil Veren Gen

Genetik ve moleküler biyoloji alanındaki tüm ilerlemelere karşın henüz hücrelerin nasıl olup da üç boyutlu bir yapı oluşturduklarını bilmiyoruz. Hücreler vücut dışarısına çıkartılıp yapay olarak çoğaltıldıklarında belirli bir mesafeye, genellikle içinde bulundukları kabın sınırlarına kadar ilerleyip duruyorlar. Hücre yapısında değişiklikler yapılarak sınırsız büyümeleri bile sağlanabiliyor. Ancak bu hücreler, ait oldukları organın üç boyutlu şeklini deney tüpünde alamıyorlar. İnsan karaciğerinin bir kısmı kesilerek çıkartıldığında geri kalan hücreler çoğalarak ilerliyor. Bu hücre artışı organın orijinal şekli oluşuna kadar devam ediyor. Daha güncel bir örnek vermek gerekirse, parmağımız kesilip küçük bir deri parçası kalktığında birkaç gün içerisinde diğer hücreler çoğalarak kaybolan hücrelerin yerini almaya başlar. Yara iyileşmesi olarak adlandırılan bu süreç, parmak eski şeklini alana kadar devam eder. Hücrelerin üç boyutlu şekil almasını sağlayan kontrol mekanizması genetik şifrede saklı. Bilim adamları bu şifreyi çözme yönünde önemli bir adım attı. Küçük bir kurtçuk olan *C. elegans* üzerinde yapılan çalışmalarda, hayvanın üreme

organlarını şekillendiren gen bulundu. “GON-1” adı verilen bu gen *C. elegans*’ın karmaşık yapıdaki üreme organlarının oluşumunu ve şekillenmesini kontrol ediyor. Kurtçuğun üreme organlarının oluşumu, ilk olarak dört hücrenin bir araya gelmesiyle başlıyor. Bu hücreler “lider hücre” önderliğinde şekillenmeye başlıyorlar. Hücre çoğalmasını takiben, üreme organı “U” şeklindeki üç boyutlu halini alıyor. Bu şekillendirmeyi yöneten esas protein “GON-1”. Bu protein ve onu kontrol eden genin keşfi, organ şekillerinin oluşumunu anlamak yolunda çok önemli bir basamak olarak kabul ediliyor. Bu tür genlerin ve kodladıkları proteinlerin anlaşılması sayesinde, belki de çok yakın bir gelecekte hücre kültürlerinde üretilen hücrelerin üç boyutlu şekiller kazanmaları sağlanabilecek. Bu tür gen ve proteinlerin, yalnızca organa şekil vermekle kalmayıp kanser hücrelerinin tümör kitlesi oluşturmada da etkili olduğu düşünülüyor. Bu genin baskılanması ya da kodladığı proteinin bloke edilmesiyle, kanser hücrelerinin büyük kitleler oluşturmada engellenebilecek.

YAPAY ORGAN OLUŞTURMAK

tirilerek kişiye özel hücre yapılabilir. Bu tür hücreler vücuda nakledildikten sonra bağışıklık sistemi engeline de takılmıyorlar. Nakillerden sonra vücudun bağışıklık sisteminin harekete geçmesi, organın ömrünü kısıtlayan en önemli etken. Kendi genetik yapısından farklı olan tüm hücrelere karşı savaş açan vücut, genellikle savaş kazanıyor ve organ er ya da geç reddediliyor. Ancak gen transferi yapılmış olan kök hücrelerden üretilen diğer hücreler kişinin kendi genetik şifresini taşıdığı için vücut tarafından reddedilmiyorlar. Bu tür hücrelerin nakli sayesinde hastalıklı organlardaki ölü hücreler, yenileriyle değiştirilebiliyor. Bu tedavi yöntemleri de henüz günlük klinik uygulamaya geçirilmiş değil. Hücre nakli yöntemi her hastalığa uygulanamıyor. Karaciğeri çalışmayan ya da kalp yetmezliğindeki bir hasta ya bu tür tedaviler pratikte yarar sağlamayabilir. Vücut dışında üretilen hücrelerin vücutta çoğalıp hastalıklı hücrelerin yerini almaları, belirli bir zaman süreci gerektirir. Bu tür hastalarına genellikle fazla zamanı olmayabilir. Bu durumlarda çok daha hızlı sonuç verecek tedavi yöntemleri gerekebilir. En önemli yöntem, organın tümüyle değiştirilmesi. Organ nakillerinden sonra bağışıklık sisteminin harekete geçmesine bağlı gelişen red cevabı hala büyük sorun olmaya devam ediyor. Organ verici sayısındaki kısıtlılık da buna eklendiğinde, yapay organ oluşturmak en önemli hedeflerden biri haline geldi.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, üç boyutlu organ oluşturma yönünde. Halen hücrelerin kendi kendilerine nasıl üç boyutlu organ oluşturabildikleri bilinmiyor. Test tüpünde hücrelere gerekli sinyalleri vererek bir kalp elde etmek ya da karaciğer oluşturmak henüz başarılabilmiş değil. Yani hücreler, test tüpünde vücutta olduklarından farklı davranıyorlar. Hücrelerin üç boyutlu şekil almalarının ardındaki sır perdeleri aralanmakla birlikte, henüz mekanizma anlaşılabilmiş değil. Yapay organ üretmek için yalnızca hücreleri çoğaltmak yeterli olmuyor. Onlara organın şeklini vermek de önemli. Bunun için en sık kullanılan yöntemse organik iskeletlerden yararlanmayı içeriyor. Vücut içinde hücreleri bir arada tutan en önemli molekül "kollagen". Hücreler arasında bulunan bu ve benzeri yapıtaşları sayesinde, hücreler üç boyutlu organ ya da doku şeklini koruyabiliyorlar. Kollagen, özellikle cilt, kırık, damar ve kemik gibi dokularda bol miktarda var ve insan vücudundaki tüm proteinlerin yaklaşık %30'unu oluşturuyor. Bu gözlemden yola çıkan bilim adamları, hücreleri bir arada tutabilecek yapay iskeletler oluşturdular. İstenilen şekilde oluşturulan bu iskeletin yapıtaşları sentetik ya da doğal polimerler. Belirli bir süre sonra kendiliğinden eriyerek kaybolan bu malzemeler hücrelerin yerleşip çoğalmaları için oldukça uygun bir ortam sağlıyor. Hücre iskeletlerinin yapıtaşları, aynı zamanda ameliyatlarda kullanılan dikişlerin yapı maddesiyle benzer: polilaktik asit ya da poliglaktolik asit. Vücut içinde eriyerek zamanla kaybolan bu iskeletler içine çeşitli büyüme fak-

Yapay Doku Oluşumunda Baskı Tekniği

Bilgisayarda döküman ya da şekilleri yazdırmak için kullanılan ink-jet yazıcıların baskı ilkesi, üç boyutlu organ oluşumu için de geçerli. Bilgisayar yazıcısı, kartuş içindeki mürekkebi kağıt üzerine belirli bir sırayla püskürtür. Mürekkep püskürtülen noktalar ve boşluklar birleştiğinde yazılar ve iki boyutlu şekiller ortaya çıkar. Aynı ilke, dokuları oluşturmada da sözkonusu. Kartuş içine mürekkep değil, hücreler yerleştiriliyor. Renkli yazıcılarda olduğu gibi değişik renkler içeren kartuşların yerini, içinde değişik hücre tipleri bulunan kartuşlar alabiliyor. Bilgisayar ortamında üç boyutlu resmi çizilen organa ilişkin bilgiler yazıcıya yollanıyor. Bilgisayar, organın seri kesitsel görüntülerini çıkartıyor. Bu bilgiler eşliğinde baskı başlatılıyor. Yazıcı, mürekkep yerine hücre püskürtüyor. Her hücrenin nereye püskürtüleceği, organın şekline göre önceden programlanmış oluyor. Kağıt yerine de organik ve kendiliğinden eriyebilen bir maddeden oluşmuş ince plakalar kullanılıyor.

Özel olarak hazırlanan bu plakalar hücrelerin çoğalması için gerekli besin maddelerini ve büyüme faktörlerini de içeriyor. Her plaka üzerine, organın değişik kesitlerini oluşturacak şekilde hücreler püskürtülüyor. Kesitlerin şekline göre nereye hangi hücrenin püskürtüleceği ya da neresinin boş kalacağı, bilgisayar tarafından önceden belirlenmiş oluyor. Plakalar üzerine püskürtülen hücreler çoğalarak birbiriyle birleşiyorlar. Böylece her plakada organın belirli bir kesiti hücre olarak oluşuyor. Sonraki aşamada bu plakalar kesit sırasına göre üst üste konuluyor. Zaman içinde farklı plakalardaki hücreler de birbiriyle birleşmeye başlıyorlar. Hücrelerin çoğalması ve birleşmesi tamamlandığında organ, plakaların oluşturduğu iskelet çevresinde oluşuyor. Birkaç hafta ya da ay içinde plakalar eriyerek kayboluyor ve üç boyutlu yapay organ ortaya çıkıyor. Bu teknik sayesinde, büyük organları damar yapılarıyla birlikte çok kısa sürede oluşturmak mümkün olabilecek.

törleri de yerleştirilebiliyor. Hücre iskeletlerinin yapıtaşı olarak kollagen de kullanılabiliyor. Hücrelerin büyümesi ve şekillenmesi için daha uygun bir ortam oluşturduğu düşünülen kollagen, oluşacak olan üç boyutlu organın sağlamlığını belirleyici bir etken. İskelet üzerindeki büyüme faktörleri, hücrelerin daha hızlı çoğalmalarını sağlıyor.

Yapı iskeletlerinin jel kıvamında olanları, rahatlıkla vücut içine enjekte edilebiliyor. Enjekte edilen bu jeller, vücut içinde, doku hasarının olduğu bölgede sağlıklı hücrelerin çoğalması için uygun ortamı sağlıyor. Hasar görmüş kemiğin yeniden oluşumunu sağlamak ya da yeni kırıkta dokusunun oluşmasına yardımcı olmak, bu tür jellerin kullanım amaçları arasında. Sağlıklı hücreler belirli bir sayıya ulaştığında jel eriyerek kayboluyor. Üç boyutlu katı kıvamdaki iskeletler daha büyük organların oluşturulmasında kullanılıyorlar. İstenilen şekilde oluşturulan bu iskeletler üzerine yerleştirilen hücreler, zamanla çoğalarak iskeletin tamamını kaplıyorlar. Hücreler çoğaldıktan sonra, iskelet yüzeyinin şeklini alıyorlar. Bir süre sonra da iskelet eriyip kayboluyor. Böylece hücreler üç boyutlu bir şekil alıyor. Hücrelerin ne şekilde çoğalacağı ve ne hücre olacağı çeşitli büyüme faktörleriyle kontrol edilebiliyor. Ancak son yıllarda iskeletler üzerine yerleştirilen DNA parçacıkları sayesinde, çok daha başarılı sonuçlar alınıyor. Büyüme faktörüyle yönlendirmek yerine esas olarak genetik şifreyi kontrol etmek, çok daha iyi sonuç verilebiliyor. İskelet üzerinde bulunan DNA parçacıkları hücreler tarafından içeri alınarak genetik şifreyle bütünleştiriliyorlar. Bu sayede hücreye istenilen komutlar dolaylı olarak değil, çok daha kesin olarak verilebiliyor.

Hücre yapı iskeletleri, hücrelerin çoğalıp büyümeleri için gerekli besin maddelerini de depolayabiliyorlar. Bu tür iskeleler birkaç milimetreden birkaç santimetre kalınlığa kadar elde edilebiliyor. Gözenekli bir yapıya sahip olan iskeletlerin tüm yüzeyi ve iç alanları hücrelerle dolduğunda, istenilen doku elde edilmiş oluyor. Bu yöntemle elde edilen yapay cilt, ABD'de FDA (Gıda ve İlaç Dairesi - Food and Drug Administration) tarafından onaylanıp piyasaya sürüldü. Cilt ve kırıkta oluşturmak, büyük organ oluşturmaya göre daha kolay. Birkaç milimetre kalınlığındaki dokuların, yaşamak için kan damarlarına gereksinimi olmayabiliyor. Ancak büyük organ oluşturmak için, yalnızca büyük bir hücre kütesi elde etmek yetmiyor. Örneğin, yapay karaciğer elde etmek için yalnızca karaciğer hücrelerinden oluşan bir yumak yaratmak yeterli değil. Yapay organın işlevlerini yerine getirmesi ve hayatta kalabilmesi için mutlaka damar ve kanal sistemine ihtiyacı var. Son yıllarda yapılan çalışmalarla yapay damar elde etme yolunda önemli aşamalar kaydedildi. Bilgisayar teknolojisi kullanılarak oluşturulan mikrotüplerin yapı iskeleti olarak kullanılmalarıyla artık yapay damar elde edilebiliyor. Yapay damar çevresinde oluşturulan hücre toplulukları çok daha uzun ömürlü oluyor.

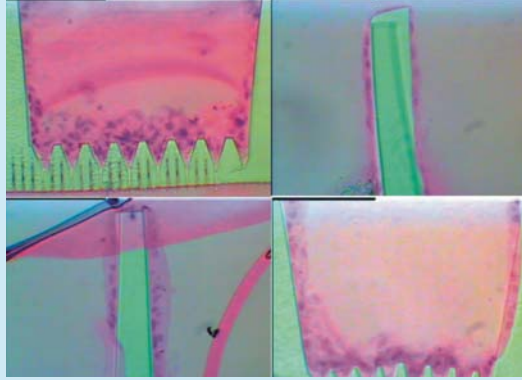
Doku ve gen mühendisliği sayesinde yapay olarak karaciğer, akciğer, kalp kası, kemik, deri ve böbrek oluşturulabiliyor. Henüz bu organlar tam olarak orijinalinin yerini alabilecek kadar gelişmiş değil. Buna karşın yapay doku çalışmaları, nakillerde karşılaşılan, uygun organ bulunamaması ve organın reddi gibi sorunları aşabilecek önemli bir seçenek olarak görünüyor.

YAPAY HÜCRE

Gen mühendisliğinin yeni araştırma alanlarından biri de, yapay hücre üretimi. Üç boyutlu organları oluşturup insana nakletmenin teknik zorluklarına karşı yapay hücre oluşturmak bazı hastalıkların tedavisine pratik çözümler getirebilecek. Diyabet ve Parkinson gibi hastalıklar, hücrelerin bazı maddeleri yeterince üretememesine bağlı oluşuyor. Bu tür hastalıkların tedavisinde eksik maddenin vücuda verilmesi, hastalığın tedavisi için yeterli olabiliyor. Yapay organ ve yapay doku üreten bilimadamları, yapay hücre üretmeye de başladı. Hücrelerin vücutta birçok görevi olmasına karşı birçok organ ya da dokulara çeşitli moleküllerin taşınmasına aracılık ediyor ya da bazı maddelerin sentezlenmesini sağlıyor. Kırmızı kan hücresinin dokulara oksijen taşıması ya da pankreas beta hücresinin insülin salgılaması gibi. Birçok hastalık vücuttaki hücrelerin bu ve bezeri görevleri yerine getirememesinden kaynaklanıyor. Vücuttaki hücreler görevlerini yapamayınca bu hücrelerin yerine aynı görevi yapacak yapay hücreler gönderme fikri, uzun süredir bilim adamlarını meşgul eden bir konu. Son yıllarda bu konuda önemli adımlar atıldı. Yapay hücre sürecinin en önemli aşamalarından biri olan yapay hücre zarı oluşturuldu. Bu zarlar uygun ortamda kümeleşerek mikro kürecikler oluşturuyor. Oluşturulan bu küreler ilkel hücre yapısına benziyor.

Yapay hücre zarını oluşturabilmek için bilim adamları amfifilik moleküller, yani bir ucu suyu seven diğer ucu sudan kaçan moleküller kullanıyor. Bu moleküller bir araya geldiğinde suyu seven uçlar bir tarafa, sevmeyen uçlara diğer tarafa toplanarak çift katlı ince bir zar oluşturuyor. Çift katlı zarlar uygun ortamda, sudan kaçan uçlar içeride, seven uçlar dışarıda olacak şekilde küreler oluşturuyorlar. Bu kürelerin içine su girmiyor. "Lipozom" ya da "polimerzom" olarak adlandırılan bu küreler, birçok amaca hizmet edebiliyor. Kürelerin dış yüzeylerine özel şeker molekülleri bağlanıp "glikolipozom" elde ediliyor. Glikolipozomun dış yüzeydeki şeker molekülleri çeşitli proteinleri tutabiliyor. Örneğin virüslerin dış kabuğundaki bazı proteinler, bu şekerlere yapışıyor. Virüslerin şeker moleküllerine bağlanması, glikolipozomun rengini değiştiriyor. Böylece ortamda virüs olduğunu anlamak mümkün oluyor. Glikolipozomlar sayesinde, halen tanınması çok zor olan virüsleri saptamak mümkün olabilecek. Bu yöntem yalnızca tanı amaçlı değil, tedavi amaçlı da kullanılabilecek. Glikolipozomların yüzeyindeki şekerlere yapışarak bunları parçalama ya çalışan virüsler, esas hücreleri göremediği için bunları enfekte edemeyecek. Burundan püskürtme (spray) yoluyla verilen glikolipozomlar virüsleri şaşırtıp hedeften saptıracak ve bu sayede hastalığa yol açamayacak.

Yapay hücre zarları, romatizma hastalığında olduğu gibi vücudun çeşitli iltihabi reaksiyonlarını tedavi etmekte de kullanılabilecek. Vücudun herhangi bir yerinde hasar oluştuğunda bu bölgedeki damarlarda şeker molekülleri için özel algi-



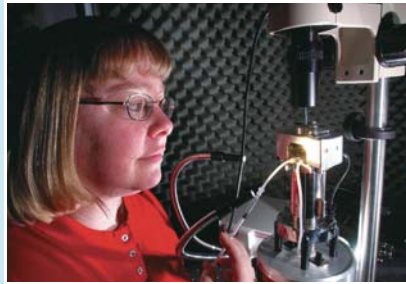
layıcılar ortaya çıkar. Kandaki beyaz hücrelerin yüzeylerinde bulunan şekerler bu algılayıcılara bağlanır. Böylece hasarlı bölgede oldukça yoğun beyaz kan hücresi birikimi olur. Beyaz kan hücreleri ve salgıladıkları moleküller, buradaki hasarı tamir etmeye çalışırken belirli bir reaksiyona yol açarlar. Örneğin, elimiz yandığında bu bölgedeki şişlik, kızarıklık ve ağrı, bu iltihabi reaksiyonun sonucu oluşuyor. Ancak bu mekanizma her zaman gerekli bölgelerde harekete geçmiyor. Romatizmada olduğu gibi bazen vücut kendi yapısını hasarlı zannedip onlara karşı da reaksiyon geliştiriyor. Glikolipozomlar bu tür durumlarda kullanılabiliyor. Glikolipozomun üzerindeki şeker molekülleri damarlardaki almaçlara bağlanarak bunları kapatıyor. Böylece, beyaz kan hücreleri bu almaçları görmeyip pas geçiyor. Bu da iltihabi reaksiyonun oluşmasını engelliyor.

Yapay hücre zarları ve bunlardan üretilen mikroküreler, vücutta taşıma sistemi olarak kullanılabiliyor. Yapay küreler, vücutta elektrokimyasal olayları ve kasılmayı yöneten sodyum ve kalsiyum gibi moleküllerin taşınmasında da kullanılıyor. Geliştirilen yeni bir yöntemde mikro kü-

relerin içine yerleştirilen kalsiyum iyonları hücrelerin içine gönderilebiliyor. Mikrokürelerin üzerindeki delikler, içine yerleştirilen ışığa duyarlı moleküller sayesinde açılıp kapanabiliyor. Mikrokürelere ışık uygulanarak kapaklar açılıyor ve kalsiyum dışarı veriliyor, ışık söndürülünce de kapaklar kapanıyor. Bu yapay hücrelerin içine yalnızca iyonlar değil, oksijen ya da diğer gerekli moleküller de yerleştirilebiliyor. NASA'nın uzay yolculuğu için yaptığı çalışmalar sırasında üretilen ve "polimerzom" denen yapay hücreler, kan dolaşımında hiçbir bozulmaya uğramadan 18 saat dolaşım hedefe ulaşabiliyorlar. Polimerzomlar bağışıklık sistemine de yakalanmıyorlar. İnsan kanı ya da kutu kutu ilaç yerine, oksijen ya da çeşitli ilaçları bunların içine yerleştirerek uzaya göndermek, oldukça büyük oranda yer tasarrufu da sağlayacak.

Lipozom denen yapay kürelerin küçük parçalara bölünmesiyle, çok sayıda küreden oluşan birimler yapılabiliyor. İki plaka arasında sıkıştırılan mikrokürelere yassılaştırıldıktan sonra, özel bir kesiciyle ikiye ayrılıyor. Bir balon köpüğünden iki küçük köpükcük oluşması gibi, lipozomlar ayrılarak iki lipozom meydana geliyor. Sabun köpüklerinden farklı olarak bu lipozomlar arasında, bunları birbirine bağlayan çok ince tüneller oluşuyor. Kırmızı kan hücresi küçüklüğünde üretilen bu mikrokürelerin arasındaki tüneller, 50 mikron uzunluğunda ve bir saç telinin 1500'de biri inceliğinde. Birçok lipozom bu şekilde birleştirilerek mikroküre toplulukları elde etmek mümkün. Oluşturulan bu sistemler sayesinde çeşitli görevleri olan mikrofabrikalar meydana getirilebilecek. Yapay hücre kümeleri ve doku elde etmede önemli bir adım olarak görülen yapay hücre duvarları, belki de yapay organ üretmenin bel kemiğini oluşturacak.

Hücre Mühendisliği



Bilimadamları, gerekli hormonların ya da proteinlerin vücuda verilmesi için yeni bir yöntem geliştirdiler. Araştırmacılar bu yolla gereken ilacı ya da proteini vücuda verebiliyor. Bu yöntemde hayvan ya da insan hücreleri kullanılabiliyor. İlk olarak, bu hücreler gen mühendisliği yardımıyla istenilen hormon ya da proteini salgılayabilecek hale getiriliyorlar. Sentezlenmesi istenilen proteini kodlayan gen, bu hücrelerin DNA'sıyla bütünleştiriliyor. Böylece, bu hücreler seri olarak belirli bir proteini üretebiliyorlar. Örne-

ğin, hücre DNA'sına insülin hormonunu kodlayan gen yerleştirilerek o hücrelerin bol miktarda insülin üretmesi sağlanıyor. Sonraki aşamada bu hücreler polimer bir kapsül içine yerleştiriliyor. Bu kapsül sayesinde bağışıklık sistemi hücrelerine yakalanmadan istenilen bölgeye giderek görevlerine başlıyorlar. Hücreleri saran polimer kapsül üzerindeki gözenekler sayesinde salgılanan protein ya da hormonlar hücre dışına geçebiliyor. Bu tür yapay hücreler yalnızca protein ya da hormon sentezlemek için kullanılmıyor. Yapay hücrelerin içine yerleştirilen ilaçlar da istenilen bölgeye gönderilebiliyor. Örneğin, kanserin yol açtığı şiddetli ağrı durumlarında, içlerine beyindeki morfin benzeri moleküllerden yerleştirilen bu hücreler, merkezi sinir sistemine gönderiliyorlar. Yapay hücreler beyne ulaştıklarında, içlerindeki kuvvetli ağrı kesici molekülleri yavaş yavaş salgılayarak ağrıyı geçirebiliyorlar. Bu ilaçlar henüz klinik uygulamaya geçmedi. Ancak son dönem kanser hastalığı olan gönüllülerde deneme aşamasında.



Dünyada milyonlarca insan organ yetmezliğinin pençesinde ve bunların çoğu organ bulamadan ölüyorlar. Organ bağışıyla sağlanan organlar, en ileri ülkelerde bile bu hastaların ancak üçte birine yeterli olabiliyor. Çoğuysa organ nakli sırasında hayatını kaybediyor. Organ bağışı ve uygun organın bulunması zorlukları karşısında, bilimadamları farklı organ kaynakları bulma yoluna gidiyorlar. Organ açığını kapatmak için hayvan organlarının kullanımı uzun yıllardır deniyor. İnsanlara genetik olarak en fazla benzerlik gösteren şempanzelerin böbrekleri, insana nakledilen ilk hayvan organları arasında. Şempanzelerin genetik şifresi insaninkine %98 oranında benzerlik gösteriyor. İlk olarak 1963 yılında bir şempanzenin böbreği insana nakledildi. Hasta, şempanze böbreğiyle 9 ay yaşadı. Ölüm nedeniyse organın reddi değil, şempanze böbreğinin kanı temizlemek için yetersiz kalmasıydı. Son yüz yıl içinde 100'e yakın hayvan organı, insanlara nakledildi. Bu insanların tamamı, çeşitli enfeksiyonlardan ya da organın reddine bağlı olarak öldü.

İnsanın bağışıklık sistemi aşılamadıkça, sınırsız bir kaynak olmasına karşın, hayvanların organlarını kullanmak mümkün olamayacak. Genetik yapımızdaki %98'lere varan benzerliğe karşın hayvanın organı vücut tarafından yabancı olarak algılanıp ona karşı şiddetli bir savaş başlatılıyor. Bu da organın ölümlüyle sonuçlanıyor. Organın reddi dışında, işlevsel bozukluklar da kişinin ölümüne neden oluyor. Nakledilen organın, insan organına benzer şekilde olması ve benzer kapasiteyle çalışması gerekiyor. Bu bakımdan domuz organları insaninkine en yakın olanı. Ancak bu hayvanlardan nakil yapmanın etik ve dini yönleri oldukça tartışmalı.

Son yıllarda bağışıklık sistemi engelini yıkmak yönünde önemli adımlar atıldı. Normal koşullarda maymunlara nakledilen domuz organları derhal reddediliyor. Takılmasını takiben yaklaşık 30 dakika içinde organ morarır ve tüm işlevini kaybediyor. Bilim adamları bunun nedenini buldu. Domuzlardaki "GGTA1" adlı gen, domuz hücrelerine şeker moleküllerinin bağlanmasını sağlıyor. Hücre yüzeyindeki bu şeker molekülleri maymun hücreleri tarafından algılandığında, bağışıklık sistemi harekete geçiyor ve domuz organına karşı savaş başlatılıyor. Bunu keşfeden bilim adamları domuzların genetik yapısını değiştirerek, GGTA1 geni taşımayan domuzlar üretmeyi başardılar. Bu domuzların böbrekleri maymunlara nakledildiğinde organ reddedilmiyor. Bu buluş, hayvanlardan insanlara organ nakli için önemli bir gelişme sayılıyor. Çok yakın bir gelecekte hayvan genleri değiştirilerek insanlara uyumlu hayvanlar üretililecek. Genetik yapısı değiştirilmiş hayvanlardan nakledilen organlar, insan vücudu tarafından kolaylıkla kabul edilebilecek. Tabii bunun gerçekleşmesi biraz za-

man alacak gibi görünse de, sınırsız organ temini yönünde önemli bir aşama kabul ediliyor.

Mayo Klinik'te geliştirilen yeni bir yöntem sayesinde domuz kalbi, koyunlara başarıyla nakledildi. Bu yöntemde organı veren ve alan hayvanların her ikisinin de genetik yapılarında değişiklik yapıldı. İlk önce koyunların kemik iliği hücreleri anne karnındaki domuzlara verildi. Bu domuzlar doğduktan sonra, bunların dalak hücreleri alınarak bu sefer koyunlara verildi. Nakledilen bu hücreler her iki hayvanın da genetik yapısından parçalar taşıyordu. Yavru domuzlar büyüdüktan sonra bunların kalbi koyunlara nakledildi. Koyunların çoğunda kalp çalışırken, bu işleme tabi tutulmayan koyunlara derhal organları reddettiler. Organı veren ve alanın hücrelerini birleştirerek "kimerik", yani bir bakıma melez hücre grupları elde etmek ve böylece organları yabancı olarak görmekten kurtarma fikrini bilim adamları son yıllarda daha da geliştirdiler. İnsan kemik iliği hücrelerini anne karnındaki koyunlara enjekte eden araştırmacılar, erişkin yaşa ulaşan koyunlardaki karaciğer hücrelerinin yaklaşık %15'inin, insan hücrelerinden oluştuğunu gösterdi. Anne karnında verilen insan hücreleri, koyun tarafından yabancı olarak algılanmıyor ve kendi hücreleri gibi kabul ediliyor. Bu hücreler çeşitli organlara giderek buralara yerleşiyor. Bu sayede hayvanın organları bir bakıma insanlaşmış oluyor. Bu organlar insanın bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak algılanmayıp savaş başlatılmıyor. Hayvanlarda elde edilen kimerik, diğer bir deyişle melez organların içindeki insan hücresi oranını yükseltmek, en önemli hedeflerden biri. Ancak bu oran çok arttığında hayvanın yaşamı mümkün olmayabilir. Bu ve benzeri teknik zorluklar, henüz aşılamadı ve bu çalışmalar halen klinik uygulamaya geçmedi. Moleküler düzeydeki zorluklar her geçen gün biraz daha aşıyor. İnsanlaşmış, yani kimerik hayvan organları elde ederek organ ihtiyacını karşılamak, çok yakın bir gelecekte mümkün olabilecektir.

Hayvanlara verilen insan kök hücreleri, hayvan vücudunda belirli bölgelere yerleşip hücre kitleleri oluşturabiliyor. Küçük birer organ şeklini alan bu hücre grupları, hayvanın kendi organlarından bağımsız olarak işlevlerini sürdürebiliyorlar. Nevada'da bilim adamları, hayvanlara nakledilen hücrelerin, hayvan vücudunda kalın karaciğer hücre kümeleri oluşturup normal bir karaciğerin neredeyse tüm işlevlerini yaptığını gösterdi. İnsan karaciğer hücrelerinden oluşan bu karaciğer, insan kanında bulunan "albumin" adlı proteini oluşturabiliyor ve belirli bir boyuta ulaştığında hayvandan çıkartılarak insana nakledilebiliyor. Hayvanlara enjekte edilen insan pankreas hücreleri de hayvan vücudunda kümeler oluşturup insülin hormonu salgılayabiliyorlar. Araştırmacılar, yakın gelecekte bu hücre gruplarının hayvan vücudunda yetiştir-

rildikten sonra insana nakledileceğini, ve bu sayede diyabet hastalığının tedavi edilebileceğini belirtiyorlar. Aynı yöntem kullanılarak hayvan vücudunda insan kalbi oluşturmak da mümkün. İnsan kemik iliği ya da kök hücreleri kullanılarak oluşturulan bu organlar, insan hücrelerinden köken aldığı için kişiye nakledildiğinde bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak algılanmıyor. Bu yöntemle oluşturulan organlar her ne kadar üç boyutlu bir yapıya sahip olsalar da orijinal şekil ve büyüklükte olmuyor. İnsanın normal karaciğeri boyutlarında, tüm hücre ve damar yapılarını içeren bir organ henüz oluşturulamadı. Belki de önümüzdeki 15 yıl içinde bütün bu zorluklar aşılabilecek. Bu sayede hayvanlarda oluşturulan, diğer bir deyişle "yetiştirilen" organlar, rahatlıkla insanlara takılabilecek.

Dr. Vacanti, kısmen de olsa hayvanlarda üç boyutlu organ yetiştirmeyi başardı. İlk olarak 1997 yılında farenin sırtında üç boyutlu kıkırdak yapısında kulak oluşturmayı başaran Vacanti, yapı iskeletleri kullanarak damarların ve diğer büyük organların da hayvanlarda yetiştirilebileceğini belirtiyor. Deney ortamında, organik yapıda olan ve bir süre sonra kendiliğinden eriyebilen yapı iskeletleri sayesinde, hücrelere üç boyutlu büyüme olanağı sağlanabiliyor. Böylece hayvan vücudunda, yalnızca hücre kümelerinden oluşan organlar yerine orijinal şekline yakın organlar üretilabiliyor. Hayvanlar üzerinde "insanlaştırılmış" hücrelerden elde edilen bu tür organların bir diğeri de böbrek. Küçük parçacıklar halinde üretilen böbrek kümeleri, kanı süzme yeteneğine de sahip. Bu böbrekler henüz insanlara üzerinde kullanılmıyor.

Organik yapı iskeletleri, kök hücreler, ve kimerik hücreler sayesinde, hayvanlarda yapay insan organları üretme noktasına her geçen gün yaklaşıyor. Hayvanların genetik yapısını değiştirerek insanlaştırılmış hücre ve organlar üretmek artık hayal değil. İnsan vücudundaki organların, tümünü olmasa da bazı işlevlerini yapabilen organlar üretiliyor. Hayvanlarda oluşturulan karaciğer, kalp ve böbrek gibi dokular, gerçek organ şeklini alabilmiş, yani ne işlevsel olarak ne de boyut olarak insanlara nakledilecek aşamada değil. Ayrıca, bağışıklık sistemiyle ilgili sorunlar da tam olarak aşılamadı. Bütün bunlara ek olarak karşılaşılabilecek diğer bir sorunsu, hayvan vücudunda yetiştirilen organların insanlara bazı hastalıkları taşıması. Bazı virüsler, hayvan hücre çekirdeğine girerek genetik yapıyla bütünleşiyor. Örneğin, "retrovirüs" denen bir virüs türü, kendi genetik şifresini domuz DNA'sına entegre ederek sürekli kendisini çoğaltabiliyor. Hayvanda üretilen insanlaştırılmış organların insanlara nakledilmesiyle retrovirüs vücuda girebilir, insan hücrelerinin genetik yapısıyla bütünleşip çeşitli hastalıklara, bunun da ötesinde, insan DNA'sında mutasyonlara neden olabilir. Bu ve benzeri sorunlara çözüm aranadıysa, insanlaştırılmış hayvan fikri özellikle etik ve dini açıdan da tüm dünyada büyük bir tartışma konusu. Hayvanlarda üretilen insanlaştırılmış organların nakledilmesinin insani hayvanlaştıracaklarını düşünen kesimler bu tür çalışmalara oldukça karşı. Ayrıca, hayvanseverler de bu tür çalışmalara şiddetle karşı çıkıyor. Dr. Vacanti'nin fare sırtında kulak oluşturmaya, hayvanseverleri ayağa kaldırdı. Tabii, bu tartışmalar devam ederken bilim adamları yapay organ üretimi konusunda hızla yol alıyorlar. İyimser tahminlere göre önümüzdeki 15-20 yıl içinde birçok yerde yapay organ üreten hayvan çiftlikleri kurularak, organ nakilleri için sınırsız bir kaynak yaratılmış olacak.

DAMAR



Yapay organ üretiminde en önemli aşama, yapay damar oluşturmak. Belirli bir kalınlığın üzerindeki dokuların yaşayabilmesi için mutlaka kan damarları gerekiyor. Karaciğer, böbrek, akciğer gibi organları oluşturmak için ilk önce damar yapısının kurulması gerekiyor. Yapay damarlar yalnızca organ oluşumu için değil, birçok damar hastalığının tedavisinde de kullanılabilecek. Organ ve dokulara temiz kan gitmesini sağlayan atardamarların tıkanıklığında organlar işlevlerini göremez hale geliyor. Kalp damarlarının tıkanmasıyla oluşan kalp krizi, en büyük sıklıkla ortaya çıkan ölüm nedenlerinden biri. Tıkalı olan damarların yenisiyle değiştirilmesi, bu tür hastalıklarda en geçerli tedavi yöntemi. Yalnızca kalp damarlarının değil, vücuttaki diğer tıkalı damarların değiştirilmesinde de sağlıklı damarlara ihtiyaç oluyor. Birçok durumda hastanın kendi sağlıklı damarları kullanılabile de, bazen bunlar yeterli olmuyor. Vücuttaki damarların kullanılmadığı damar tıkanıklıklarında politetrafloroetilen'den yapılan sentetik damarlardan yararlanılıyor. Ancak bu tür sentetik damarların uzun dönemde tıkanması riski de var. Görüldüğü gibi, damar hastalıklarının tedavisi için oldukça fazla miktarda damara ihtiyaç oluyor. Bu tür hastalıkların tedavisi için yapay damarlar, önemli bir tedavi umudu taşıyor.

Damarlarda esas olarak iki tip hücre bulunuyor. Damarın dış kısmını kaplayan düz kas hücreleri ve iç yüzeyini kaplayan "endotel" hücreler. Damarların iç kısmını kaplayan hücreler, adeta teflon yüzeyler gibi kanın damara yapışmasını ve pıhtı oluşmasını engelliyorlar. Yapay damar oluşturmada ilk basamak mikroskobik düzeyde mikrotüpler oluşturulması. ABD'de Harvard Üniversitesi'ndeki bilim adamları, geliştirdikleri bir yön-

temle değişik büyüklüklerde mikrotüpler oluşturdu. En büyükten başlayarak dallara ayrılan ve giderek küçülen mikrotüp sistemi, bilgisayar yardımıyla geliştirildi. Bu modelde mikrotüp ikiye ayrılıyor, dallanan iki tüp tekrar ikiye ayrılıyor ve böyle devam edip gidiyor. Böylece büyükten başlayıp küçüğe doğru giden ve orijinal damar ağına oldukça benzer bir mikrotüp iskeleti oluşturuluyor. Kendi kendine eriyip yok olabilen özel polimerlerden oluşturulan bu mikrotüp iskeletlerin dış yüzeylerine düz kas hücreleri, iç yüzeylerineyse endotel hücreler yerleştiriliyor. Bu hücreler çoğaldıkça birbirleriyle birleşiyor ve sonunda tüm iskelet yüzeyini kaplıyorlar. Mikrotüplerin içine yerleştirilen endotel hücreleriye pürüzsüz bir iç yüzey oluşmasını sağlıyor. Zamanla hücreler daha da çoğalarak sıklaşıyor, polimer iskelet eriyerek kayboluyor ve yapay damar oluşuyor.

Yapay damar oluşturmada kullanılan diğer bir yöntemse "baskı" yöntemi. Amerikalı bilim adamları tarafından geliştirilen ve bilgisayar yazıcılarının çalışmasına oldukça benzeyen bu yöntem sayesinde en karmaşık damar ağlarını çok kısa sürede oluşturmak mümkün. Bu yöntemde ilk olarak, yazıcılardaki kartuş benzeri yapıların içine hücreler yerleştiriliyor. Daha sonra bu hücreler, önceden oluşturulan yapı iskeletlerinin üzerine püskürtülüyor. Bu iskeletler 20 derecede sıvı halde bulunurken 32 derecede katlaşıyor. Hücrelerin püskürtüldüğü noktalar, önceden bilgisayar tarafından belirlenmiş oluyor. Üzerine hücre püskürtülmüş iskeletler, daha sonra birleştirilerek üç boyutlu damar modelleri elde ediliyor. Bu yöntem, mürekkep püskürten yazıcılara benzediği için "baskı" yöntemi olarak adlandırılıyor.

yor. Kapalı kartuşların içinde çoğaltılan hücreler dış dünyadan izole edildikleri için, her türlü mikroptan uzak kalıyorlar. Steril iskeletlerinin üzerine püskürtülen bu hücrelerden oluşturulan yapay damarlar da, dolaşısıyla rahatlıkla vücuda yerleştirilebiliyorlar.

Baskı yönteminin üç boyutlu yapay organ oluşturmada başka avantajları da var. Bu yöntem sayesinde büyük organları oluşturmak için değişik aşamalarda gerek kalmıyor. Diğer yöntemlerde, damar iskeleti oluşturulduktan sonra, hücreler bu iskeletin üzerinden ilerletilerek damar oluşturuluyor. Damar oluşturulduktan sonra, bunun çevresinde diğer hücreler çoğaltılıyor. Bu yöntemle dokuları oluşturmak daha uzun süre alabiliyor. Fakat yeni geliştirilen baskı yöntemi sayesinde kağıt şeklindeki iskeletler üzerine aynı anda değişik hücre tipleri püskürtülebiliyor. Tabakalar halinde basılan iskeletler üst üste konularak, üzerlerine püskürtülen hücrelerin birleşmesi sağlanıyor. Böylece çok kısa sürede hem damar hem de diğer yapılar ortaya çıkabiliyor. Baskı yöntemiyle iki saat içinde 5 cm kalınlığında, kanlanması sağlanmış dokular elde etmek mümkün. İnsan böbreğinin 5 cm kalınlığında olduğu düşünülecek olursa, baskı yöntemiyle böbrek oluşturmak yalnızca 2 saat alacak. Tabii organ oluşturmak yalnızca kanlanması sağlanmış hücre kütesi yaratmak değil. Orijinal organın tüm işlevlerini üstlenebilecek bir yapay organ oluşturabilmek için yapay damarların yanı sıra, organ içindeki küçük yapı birimlerini de oluşturmak gerekiyor.

SİNİR

Hareket etmemizi ve hissetmemizi sağlayan sinirler, büyük bir gövde ve uzun bir uzantıdan oluşuyor. Sinir gövdesi genellikle beyin ya da omurilikte yerleşirken, "akson" denen uzantısı 1,5 metre kadar uzağa gidebiliyor. Sinir hücresi öldüğünde kendisini yenileyemiyor, ancak uzantısı, hasar gördüğü zaman kendisini tamir edebiliyor. Bu tamir işlemi için sinir uçlarının karşılıklı getirilerek aranın doldurulması gerekiyor. Diğer bir deyişle, onarım için hasarlı sinir uçları arasına ek yapılması gerekiyor. Hasarlı sinir uçları karşılıklı getirilmeyip hasarlı bölge boş bırakılırsa uçlar çoğu zaman bir araya gelemiyor. Kopan sinirleri onarmak, sinir cerrahlarının en önemli hedeflerinden biri. Kopan ya da hasar gören sinirlerin, vücudun diğer yerinden alınan sinirlerle onarılması da mümkün. Ancak bu tedavinin çeşitli kısıtlamaları var. Her zaman onarım için uygun sinir bulunamayabiliyor; ameliyat edilen bölgeye birden fazla kez müdahale etmek gerekebiliyor; nakledilen sinir, istenilen görevi yapmayabiliyor. Böyle kısıtlamaları olmayan ve her an temin edi-

lebilecek yapay sinir üretimi üzerinde yoğun çalışmalar var.

Bilim adamları kopan sinir uçlarının arasına yerleştirilen yapay bir akson oluşturdu. Geliştirilen bu yeni bir yöntem sayesinde kopan sinirler tamir edilebiliyor. Yapay akson, "kollagen" ve "polietilen glikol"den oluşan bir iskelet. Polietilen glikol, kendiliğinden eriyebilen polimer yapısında bir madde. Hasarlı sinir uçları arasına yerleştirilen yapay akson, 25 mm'lik bir açıklığın yaklaşık 4 haftada iyileşmesini sağlıyor. Yapay akson iskeletse bir süre sonra eriyerek sağlam sinir dokusuna karışıyor. Bu şekilde iyileştirilen sinir lifleri kısa süre içinde normal işlevlerini görmeye başlıyor.

Doku mühendisliği sayesinde özel hücreler kullanarak yapay sinir liflerini oluşturmak mümkün. Kılcal boru iskelet

çevresine yerleştirilen hücreler sayesinde yapay sinir elde ediliyor. Hasarlı sinir liflerini, vücutta "Schwann" hücreleri onarıyor. Bu hücreler sinir hasarı olduğunda o bölgeye giderek salgıladığı maddelerle hasarı onarıyor. Hayvanlardan alınan "Schwann" hücreleri kültürlerle çeşitli işlemlerden geçirilerek çoğaltılıyor. Belirli bir sayıya gelen hücreler "poliglaktin" içeren polimer iskeletlerin üzerine yerleştiriliyor. "Schwann" hücreleri,

kılcal borular şeklinde olan bu iskeletler üzerinde çoğalarak ilerliyorlar. Hücreler, tüm yüzeyi kaplayarak kılcal boruyu çevreliyorlar. Kendiliğinden eriyebilen kılcal boru iskelet, çevresindeki "Schwann" hücreleriyle birlikte yapay bir sinir lifi şeklini alıyor. Bu yapay sinir lifi, kopan sinir lifleri arasına nakledildikten sonra, zaman içinde sinir lifi bütünlüğünü sağlıyor.

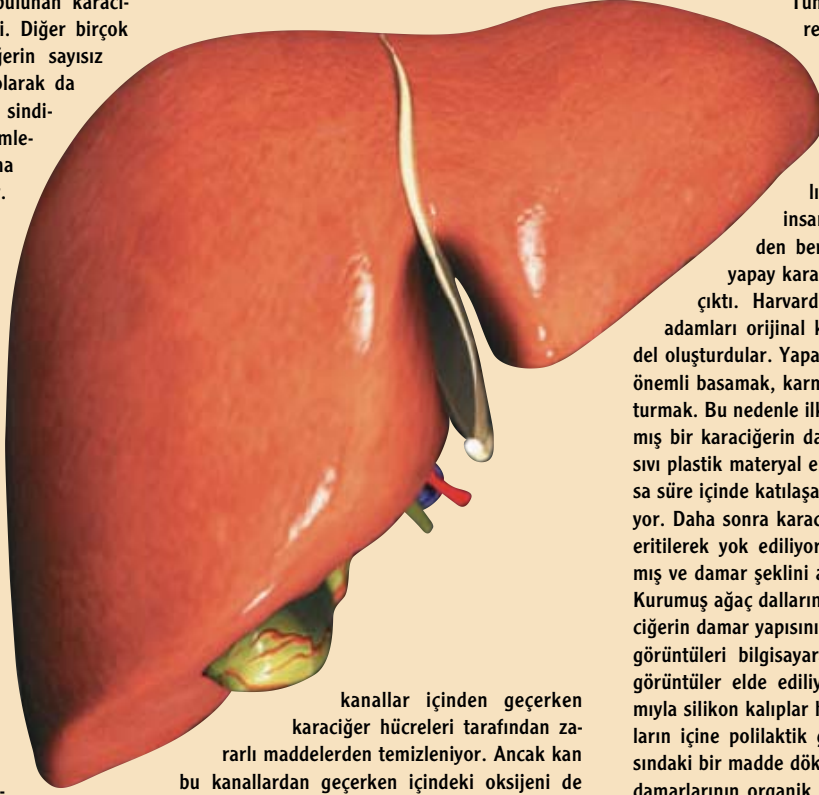


KARACİĞER

Karnın sağ üst kesiminde bulunan karaciğer, en önemli organlardan biri. Diğer birçok organdan farklı olarak karaciğerin sayısız görevi var. Vücudun fabrikası olarak da adlandırılan karaciğer, gıdaların sindirilmesi için gerekli safra ve enzimleri, çeşitli proteinleri, pıhtılaşma için gerekli faktörleri üretiyor. Vitamin ve kolesterol gibi yapıtaşları için adeta bir depo görevi görüyor. Kanın zararlı maddelerden arındırılması da karaciğerin en önemli görevleri arasında. Karaciğer yalnızca hücre kümelerinden oluşmuyor. İçerisinde çok karmaşık bir damar ve kanal ağı var. Karaciğer hücreleri de, bu damar ve kanal sistemiyle yakın komşulukta bulunuyor. Karaciğer, bu karmaşık yapısı nedeniyle yapay olarak oluşturulması en zor olan organlardan biri.

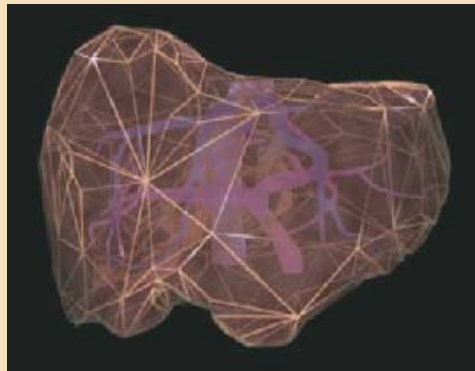
Karaciğer yetmezliğine yol açan etkenlerin başında alkolle bağlı siroz, hepatit (sarılık) ve aşırı dozda kullanılan ilaçlar geliyor. Karaciğer yetmezliği geliştikçe vücutta kanamalar, karında şişlik ve koma görülebiliyor. İlerlemiş organ yetmezliklerinde halen tek tedavi seçeneği, organın değiştirilmesi. ABD’de yaklaşık 10 milyon insanda çeşitli derecelerde karaciğer hastalığı mevcut. Yine bu ülkede 12 bin kişi karaciğer nakli için sırada. Bu kişilerin yalnızca üçte birine uygun karaciğer bulunabiliyor ve her yıl %20’si nakil sırasında beklerken ölüyor. Bu rakamlar gelişmekte olan ülkelerde çok daha korkutucu boyutta. Organ bağışının çok az olduğu ülkelerde, karaciğer hastalıklarına bağlı ölümler oldukça fazla. Son 4-5 yıl içinde geliştirilen yapay karaciğer cihazları, organ sırasında bekleyen hastalara karaciğer bulunana kadar zaman kazandırıyor.

Yeni geliştirilen yapay karaciğer cihazları, insan karaciğer hücrelerini kullanıyor. İlk olarak hastanın kanındaki hücreler ayrılarak “plazma” denen sıvı elde ediliyor. Daha sonra plazma, içi karaciğer hücreleriyle dolu bir kartuşa aktarılıyor. Kartuşun içinde sınırsız yaşama yeteneği olan milyonlarca karaciğer hücresi bulunuyor. Bu hücreler normal bir karaciğer hücresinin neredeyse tüm görevlerini yapabiliyorlar. Kartuşun içine dolan plazma, bu hücreler sayesinde zararlı maddelerden arındırılıyor. Kartuştan süzülen temiz plazma tekrar hastaya geri veriliyor. İnsan hücrelerinden yararlanan cihazlar, yaklaşık on gün süreyle kesintisiz olarak kullanılabiliyor. Yapay karaciğer cihazları son yıllarda daha da geliştirildi. Heksagonal mikrokanailler üzerine yerleştirilen karaciğer hücreleri, yapay karaciğer görevini görebiliyor. Hastanın kanı, bu



kanallar içinden geçerken karaciğer hücreleri tarafından zararlı maddelerden temizleniyor. Ancak kan bu kanallardan geçerken içindeki oksijeni de kaybedebiliyor. Bu nedenle kanalları kısa tutmak gerekiyor. Kanalların kısa olması da yeterince zararlı maddelerden temizlenmesini engelleyebiliyor. Bu tür cihazlar her ne kadar geliştirilmişse de, bir karaciğerin görevini tam olarak gerçekleştiremiyorlar. Bu nedenle üç boyutlu yapay karaciğer oluşturma çalışmaları hızla devam ediyor.

Yapay karaciğer oluşturmak, teknik açıdan oldukça güç. Poliüretan köpük iskelet kullanan bilim adamları yapay karaciğer oluşturabiliyorlar. Köpük içine yerleştirilen karaciğer hücreleri, mikrokümeler oluşturuyor. Elde edilen üç boyutlu yapay karaciğer vücut dışında 10 gün süreyle işlev görüyor. Karaciğer yetmezliği olan domuz ve farelere yerleştirilen bu yapay karaciğerler oldukça iyi sonuçlar verdi. Bilim adamları, deney aşamasındaki köpük karaciğerleri daha da geliştirerek, insanlarda kullanımı için çalışıyorlar.



Tüm damar yapılarını da içeren üç boyutlu kalın bir karaciğer oluşturma fikri 5-6 yıl öncesine kadar yalnızca bir hayal olarak kabul ediliyordu. Dr. Vacanti’nin 1997 yılında bir farenin sırtında insan kulağı geliştirdiği günden beri, üç boyutlu ve damarlı yapay karaciğer fikri hayal olmaktan çıktı. Harvard Üniversitesi’ndeki bilim adamları orijinal karaciğer benzeri bir model oluşturdular. Yapay karaciğer yaratmada en önemli basamak, karmaşık damar yapısını oluşturmak. Bu nedenle ilk olarak, vücuttan çıkartılmış bir karaciğerin damarlarının içine, özel bir sıvı plastik materyal enjekte ediliyor. Bu sıvı kısa süre içinde katılaşarak damarların şeklini alıyor. Daha sonra karaciğer dokusu özel sıvılarla eritilerek yok ediliyor. Geriye yalnızca katılaşmış ve damar şeklini almış olan madde kalıyor. Kurumuş ağaç dallarına benzeyen bu yapı, karaciğerin damar yapısını temsil ediyor. Bu yapının görüntüleri bilgisayara aktararak üç boyutlu görüntüler elde ediliyor. Bu görüntüler yardımıyla silikon kalıplar hazırlanıyor. Silikon kalıpların içine polilaktik glikolik asit (PLGA) yapı-sındaki bir madde dökülüyor. Böylece karaciğer damarlarının organik bir iskeleti oluşturuluyor. Bu iskeleti oluşturduktan sonraki aşamaysa hücrelerin oluşturulması. Damar iskeleti çevresine yerleştirilen karaciğer hücreleri, belirli büyüme faktörleri yardımıyla çoğalarak organın kalın etli kısmını oluşturuyorlar. Bir sonraki aşamaysa damarın oluşturulması. Bunun için süngerimsi yapıda olan PLGA içine damar hücreleri enjekte ediliyor. İskelet, hücrelerin çoğalması için gerekli büyüme faktörlerini ve besin maddelerini içeriyor. Damar hücreleri iskelet boyunca ilerleyerek karaciğer hücrelerine yapışıyor. Burada çoğalan damar hücreleri, iskelet çevresinde birleşerek tam bir damar yapısı oluşturuyorlar. PLGA iskelet birkaç ay içinde kendiliğinden eriyerek geride karaciğer hücreleri ve içinde damarları olan yapay bir organ bırakıyor. Bu şekilde oluşturulan yapay karaciğer hayvanlarda denendi. Oldukça iyi kan akımının sağlandığı bu organlarda dışarı kan sızıntısı da gözlenmedi.

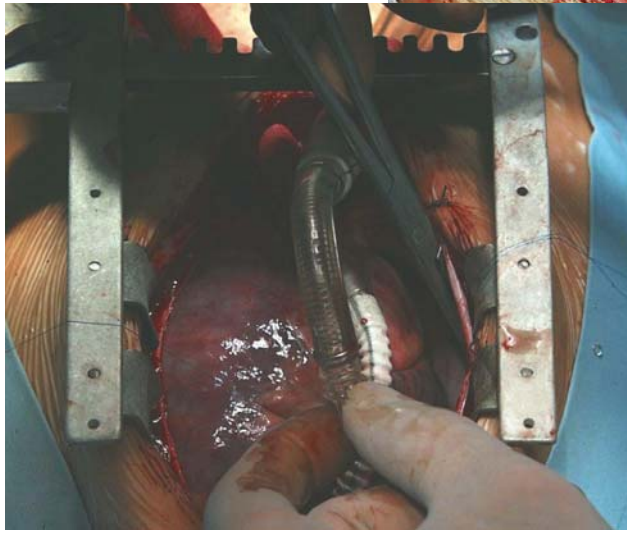
Tabii bu teknolojiyi ideal şekle getirmek çok kolay değil. Karaciğer içinde değişik görevleri olan milyonlarca hücre var. Yalnızca bir gram karaciğer dokusunda yaklaşık 100 milyon karaciğer hücresi bulunuyor. Hücrelerin gerekli noktalara yerleştirilmesi ve buradaki konumlarını korumalarının sağlanması oldukça güç. Yapay karaciğer oluşturulmasında karşılaşılan diğer bir güçlükse, organın mikropirlardan arındırılması. Yapay organların içine hiçbir mikrobu girmemesi gerekiyor. Bu nedenle, çalışmalarda kullanılan tüm cihaz ve aletlerin steril, yani mikropirlardan arındırılmış olmaları çok önemli.

KALP

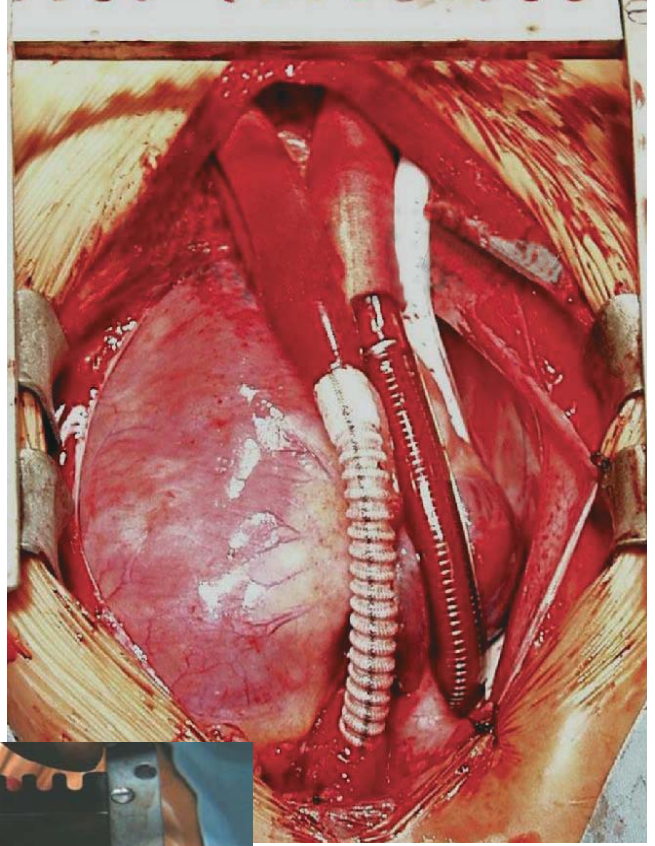
Kalp, en önemli organlardan biri. Koroner damarların tıkanmasına bağlı kalp kaslarının ölmesi, ve bunun sonucunda meydana gelen kalp krizi, dünyadaki en sık ölüm nedeni olarak gösteriliyor. Kalp hücreleri kendini yenileme yeteneğine sahip değil. Bu nedenle herhangi bir nedene bağlı olarak hücreler ölür ya da görev yapamazsa, yani hücreler kasılma yeteneğini kaybederlerse, kalp yetmezliği geliyor. Kalp yetmezliğinde vücuttaki kan yeterince pompalanamıyor ve organlar kansız kalıyor. Buna bağlı olarak da diğer organlarda yetmezlikler başlıyor. Milyonlarca insan kalp yetmezliğinin pençesinde ve nakil için uygun bir kalp bekliyor. Bu insanların fazla zamanı yok. Kanı pompalama yeteneği olan yapay kalp cihazları nakil yapılana kadar geçen sürede hastalara zaman kazandırıyor. Ancak bu cihazların vücutta taşınması çok kolay değil. Enerjiyi aldıkları piller vücut dışında bulunuyor. Hastaların mutlaka yedek pillerle dolaşmaları gerekiyor. Yapay kalp cihazları yabancı cisim oldukları için, kan bunun içinden geçerken pıhtılaşabiliyor. Bunu engellemek için sürekli kanı sulandıran ilaçların alınması gerekiyor.

Son yıllarda kalp yetmezliğinin tedavisinde cihazlar yerine kalp kası hücrelerinin kullanılması gündeme geldi. Kemik iliğinden alınan hücreler ya da embriyodaki kök hücreler kullanılarak kalp kası hücresi (kardiyomiyosit) oluşturulabiliyor. Kök hücreler birçok hücreye dönüşme yeteneğine sahip. İnsanın oluşumu aşamasındaki ilk hücreler olan embriyonel kök hücreler, kültürlerde çoğaltılarak özel büyüme faktörleri sayesinde kalp hücrelerine dönüştürülüyorlar. Bu hücreler farklı genetik yapıya sahip oldukları kişiye nakledildiklerinde bağışıklık sistemini harekete geçirebiliyor. Yapılan çalışmalar, kemik iliğinden alınan bazı hücrelerin de özel koşullarda kalp hücresine dönüşebileceğini gösterdi. Kişinin kendi kemik iliğinden alınacak olan hücrelerin genetik yapısı kalbindeki hücrelerle aynı olduğu için, bunların tedavi amaçlı kullanımı bağışıklık sistemi açısından sakınca yaratmıyor. Kemik iliği hücreleri özel kültürlerde kalp hücresine dönüşüyor. Bu hücreler belirli sayıya ulaştıktan sonra tekrar hastaya geri veriliyor. Bu hücreler dolaşım yoluyla kalbe giderek hasarlı bölgeye yerleşiyorlar. Hasarlı kalp hücreleri arasında yerini alan sağlıklı kalp hücreleri burada normal işlevlerini yerine getiriyor. Bu sayede kalp yetmezliği önleniyor. Bu tür tedaviler henüz deneme aşamasında olmalarına karşın bilimadamları daha da ileri giderek kalp dokusunu vücut dışında oluşturmayı başardılar. Bir günlük yavru farelerin kalp hücrelerini alan bilimadamları bu hücreleri kollagen ve serum içeren bir ortama yerleştirdi-

ler. Yaklaşık dört günde, kap içindeki hücreler çoğalarak birbiriyle kenetlendiler. Orijinal kalp dokusundaki gibi birbirine yapışan hücreler dakikada 100 kez kasılan kalın bir hücre kümesi oluşturdu. Vücut dışında elde edilen bu yapay kalp dokusu, mikroskobik olarak üç boyutlu kalbin benzeri.



Yapay kalp dokusu elde etme çalışmaları şimdi daha da ileri noktalara götürülüyor. Artık hedef kalp hücresi ya da kalp dokusu oluşturmak değil, üç boyutlu organ, yani yapay kalp yaratmak. Birçok kalp hastalığında, kişilerin uzun bir



tedavi sürecini beklemek için zamanları almıyor. Hücre ya da doku nakli sonrasında bu hücrelerin hedef bölgeye giderek burada çoğalmaları ve hasarlı hücrelerin yerini almaları uzun bir süreç gerektirebilir. Sonuçların alınması için belirli süre gerektiren bu ve benzeri tedavilerin, kalbin tamamının hasarlı olduğu durumlarda kullanılmaları pratikte mümkün olmayabilir. Böyle durumlarda organın tamamının en kısa sürede değiştirilmesi gerekir. Organ kaynaklarının son derece yetersiz olduğu günümüzde yapay olarak üretilen organlar, en önemli umut kaynağı. Bilim adamları, yeni doğmuş farelerden alınan kalp hücrelerini kullanarak üç boyutlu kalp dokusu oluşturmayı başardılar.

Fare kalp hücrelerinin, kollagen bir iskelet çevresinde toplanarak üremeleri sağlandı. Büyüme faktörleri sayesinde çoğaltılan hücreler kısa bir sürede birleşerek kollagen iskelet etrafında kenetlendi. Çoğalarak üç boyutlu şekil alan kalp hücreleri kasılma işlevini de yerine getiriyor.

NEFES BORUSU

Nefes borusu, ya da diğer adıyla "trakea" en önemli organlardan biri. Havanın akciğerlere ulaşmasını sağlayan nefes borusu sert bir kıkırdak yapıdan oluşuyor. Nefes borusunu kaplayan tümörlerde bu borunun çıkartılması gerekebiliyor. Geride kalan boşluğun doldurulmasıysa çok önemli. Son yıllarda geliştirilen yapay nefes borusu hayvanlarda başarıyla uygulanıyor. İlk olarak "polipropilen" yapısında sentetik bir iskelet oluşturuluyor. Bu iskeletin çevresine doku kültürlerinde üretilen kıkırdak hücreleri yerleştiriliyor. Hücreleri bir arada tutmak için üzerleri ka-

lın bir yapay bağ dokusu tabakasıyla kaplanıyor. Bu tabaka kollagen liflerinden oluşuyor. Bu şekilde hazırlanan 4 santimetre uzunluğundaki yapay nefes borusu, hayvanlara başarıyla uygulandı. Bir ay içinde yapay borunun içi, normal hava yollarında bulunan ve üzeri tüylü "epitel" hücreleriyle kaplandı. Bütün olarak ters "Y" biçimindeki nefes borusunun yapay boruyla değiştiren bilim adamları, oldukça iyi sonuçlar aldıklarını belirtiyorlar. Bu sayede, en önemlisi kanser olmak üzere, nefes borusunu etkileyen hastalıkların verdiği hasar kolaylıkla onarılabilecek.

DERİ



reddediliyor. Sentetik materyallerse yabancı cisim olarak kabul edilerek şiddetli bir doku reaksiyonuna yol açıyor.

Yani vücut yabancı maddeyi at-

mak için savaş başlatıyor. Bütün bu nedenlerden dolayı, vücudun rahatlıkla kabul edeceği ve her an temin edilebilecek deri parçalarına ihtiyaç duyuluyor.

Geliştirilen yeni yöntemlerle artık hasarlı derinin onarımı mümkün. Oluşturulan yeni yapay deri “fibroblast” denen hücreleri içeriyor. Bu hücreler, deri hücrelerini oluşturan kök hücreler gibi görev yapıyor. Tabii bu hücreler serbest halde bulunmuyor. Bunları bir arada tutan bir iskelet üzerine yerleştiriliyor. Hücre iskeleti üzerine yerleştirilen ve çoğalma yeteneği olan yapay deri, yalnızca insan hücrelerinden üretiliyor. Derin yanıklarda hücre tabakasının altına başka bir tabaka daha yerleştirilebiliyor. Bu tabaka, deri hücrelerini ve dokuları bir arada tutan “kollagen” adlı proteini içeren liflerden oluşuyor. FDA tarafından 1997 yılında onaylanarak piyasaya sürülen bir yapay deri ürünü, derinin hem “epidermis” denen üst kısmını hem de “dermis” denen alt tabakasını birlikte içeriyor. Bu yapay deri, kollagen iskelet üzerinde yer alan hücrelerden oluşuyor.

Yapay derilerin, üçüncü derece yanıklardan sonra en kısa sürede hasarlı bölgeye nakledilmeleri gerekiyor. Nakledildikten sonra, buradaki sinir uçlarını kaplayarak ağrıyı azaltıyor. Buna ek olarak da hasarlı bölgeden vücudun sıvı kaybet-

mesini engelliyor. Yapay deri buz üzerinde saklanıyor ve en kısa sürede kullanılması gerekiyor. Halen FDA tarafından onaylanmış olan ve piyasada bulunan yapay deriler, genellikle hasarlı bölge üzerinde ince bir tabaka oluşturuyor. Bu tabakanın temel görevi, kişinin deri hücreleri kendisini yenileyene kadar geçici süreyle iskelet oluşturmak. Hücrelerin çoğalması için gerekli maddeleri de içeren iskelet, damar ve hücrelerin kendilerini yenilemesi için ortam hazırlıyor. Yapay deri nakledildikten kısa bir süre sonra deri hücreleri ve damarlar çoğalarak iskeletin tamamını doldurup, yara üzerinde ince bir hücre tabakası oluşturuyorlar. Tüm tabakaları içeren ve orijinal dokuya benzer yapay deri üretmek için çalışmalar yoğun olarak devam ediyor. Haziran 2000’de onay alarak piyasaya çıkan bir diğer yapay deriyse, polimer bir iskelet üzerine yerleştirilmiş hücrelerden oluşuyor. Yeni geliştirilen bu yapay deri insan derisine oldukça benziyor. Yapay deri, orijinali gibi iki tabakadan oluşuyor ve canlı hücrelerle birlikte yapısal proteinleri de içeriyor. Yapay derinin üst tabakasında “keratinosit” denen hücreler bulunuyor. Bu hücreler insana nakledildikten sonra çoğalarak sağlıklı deri hücrelerini oluşturuyor. Derinin alt tabakasında da kollagen ve canlı hücreler bulunuyor. Yapay deri, insan vücuduna nakledildikten bir süre sonra, normal deri yapısını alıyor. Orijinaline oldukça benzeyen yapay deri şeker hastalığına bağlı oluşan yaraların kapatılması için kullanılıyor. Bu deriler yanıkların ya da damar hastalıklarına bağlı cilt yaralarının kapatılmasında da kullanılabilir. Gerek işlevsel açıdan, gerekse yapısal olarak insan derisine benzeyen yapay derilerin üretilmesi, özellikle yanıklardan sonra sıvı kaybına bağlı ölümleri azaltarak insan hayatını uzatması açısından büyük önem taşıyor. Doku mühendisliğindeki gelişmelere paralel olarak yapay deri üretiminde de her geçen gün ilerlemeler kaydediliyor. Çok yakında istenilen boyut ve renkte deriler üretilerek tüm hasarlı deri bölgeleri kapatılabilecek.

Deri hücrelerinin ölmesine yol açan deri kanseri gibi hastalıklar ya da mekanik etkiler, geniş deri alanlarının kaybına yol açabiliyor. Şeker hastalığına bağlı olarak deride yaralar görülebiliyor. Vücudunun bir kısmını felç nedeniyle hareket ettiremeyen kişilerin bazı bölgelerinde basınca bağlı derin yaralar oluşabiliyor. Bütün bunlardan daha sık karşımıza çıkan hasarsa, derinin yanarak yok olması. Birinci derece yanık, oldukça hafif bir deri hasarına yol açıyor. Bunun en sık karşılaşılan örneği, güneş yanığı. Güneşe gereğinden fazla maruz kalınca deride kızarıklık ve hafif şişme görülebiliyor; genellikle deri hücrelerinin kaybı olmuyor. İkinci derece yanıklardaysa yüzeysel deri hücreleri ölüyor ve ciltte kabarcıklar oluşuyor. En şiddetli doku hasarına yol açanıysa, üçüncü derece yanıklar. Bu yanıklarda deri hücrelerinin tümü yanıyor, hatta kemiğe kadar kömürleşme görülebiliyor. Derinin tüm tabakalarının kaybına yol açan bu tür yanıklar eğer geniş bir alanı kaplıyorsa, bu bölgenin başka yerden alınan deriyle kapatılması gerekiyor. Deri kaybı, vücudun diğer taraflarından alınan deri parçalarıyla telafi edilebiliyor. Doku hasarının çok geniş olduğu ve vücuttan alınan deriler yeterli olmadığı durumlardaysa, açık alanları kapatmak için dışarıdan getirilecek dokuya ihtiyaç oluyor. Kadavralardan alınan deri parçaları, bağışıklık sisteminin reaksiyonuna bağlı olarak birkaç hafta içinde

İDRAR KESESİ

İdrar kesesi, yani mesanenin en önemli görevi, idrarı depolamak. Bu organın tam olarak idrarı biriktiremediği durumlarda kişi idrarını tutamıyor ve sürekli altına kaçırıyor. Her ne kadar hayatı bir organ olmasa da, idrar kesesi olmasaydı, hayat son derece çekilmez olurdu. Kanser nedeniyle idrar kesesinin çıkartılması gerektiği zaman, idrar ya doğrudan ciltten çıkıyor ya da bağırsak kullanılarak oluşturulan yapay kese içine doluyor. İdrarın cilde ağızlaştırılması, yaşam kalitesini azalttığı gibi, sıklıkla da idrar yolları enfeksiyonuna yol açıyor. Bu tür ameliyatlardan sonra uzun dönemde böbrekler zarar görüyor. Bağırsaktan yapılan idrar kesesinin de birçok sakıncası var. Bu keseler kasılma özelliğine sahip değil. Bağırsak kese içinde biriken idrarın, ara-

lıklı olarak sondayla boşaltılması gerekiyor. Buna ek olarak bağırsağın kendi salgıları, idrar yolu enfeksiyonu için zemin hazırlıyor.

Bilim adamları uzun süredir değişik çözümler arayışında. Son 3-4 yıl içinde yapay mesane oluşturma çalışmaları olumlu sonuçlar verdi. İdrarı uygun şekilde depolayan ve istenildiğinde boşaltabilen yapay mesane, deneysel koşullarda oluşturuluyor. Köpeklerin idrar kesesinden alınan bir parça doku örneği, laboratuvar koşullarında büyütülerek üç boyutlu mesane elde ediliyor. Bunun için ilk önce, idrar kesesinden alınan parçadaki değişik hücre türleri ayrıştırılıyor. İdrar kesesi esas olarak kas hücreleri ve iç yüzeyini kaplayan “mukoza” hücrelerinden oluşuyor. Bu hücreler kültür ortamında dört hafta süreyle çoğaltı-

lıyorlar. Belirli bir sayıya gelen hücreler, önceden hazırlanmış olan polimer yapısında ve küre şeklindeki iskelet üzerine yerleştiriliyor. Kas hücreleri kürenin dışına, mukoza hücreleri iç yüzeye konuluyor. Bu işlemi takiben belirli bir süre bekleniyor. Sürenin sonunda hücreler birleşerek belirli bir kalınlıkta hücre tabakası oluşturuyorlar. Sonuçta oluşan yapı, gerçek idrar kesesine çok benzeyen üç boyutlu bir şekil alıyor. İdrar keseleri alınan köpeklere nakledilen bu keseler, orijinali gibi işlev görüyorlar. Bu şekilde yapay idrar kesesi nakledilen köpekler idrar biriktirip normal olarak idrar yapabiliyorlar. İlk olarak 1999 yılında üretilerek köpeklerde denenilen yapay idrar kesesinin insanlarda denenmesi için en az 6-7 yıl daha geçmesi gerekecek.

KIKIRDAK

Yaş ilerledikçe eklemlerde ağrılar, yürümede zorluk başlıyor; merdiven çıkmak, oturduğu yerden kalkmak, kişi için bir işkence haline geliyor. Bunun en önemli nedeni, eklemler arasında bulunan kıkırdak dokusunun zamanla erimesi. Kıkırdak dokusu genellikle büyük eklemlerde kemikler arasında yer alarak yumuşak ve kaygan bir yüzey oluşturuyor. Bu yüzey sayesinde hareket etmemiz mümkün oluyor. Kıkırdak yüzeyi aşındıkça, eklem aralığı pürüklü bir yüzey haline geliyor ve her harekette sürünmeye bağlı ağrılar oluşuyor. Kıkırdak dokusu yalnızca eklemlerde yer almıyor. Burun ve kulak gibi organlara şeklini veren de kıkırdak. ABD’de ilk onaylanan yapay kıkırdak, bir diz ekleminde alınan hasarlı kıkırdak dokusundaki hücrelerden üretildi. “Kondrosit” denen hücreler deneysel koşullarda üretilerek yapay kıkırdak elde edildi. Kıkırdak dokusunun diğer dokulardan en önemli farkı, içinde kan damarlarının olmaması. Kıkırdak, damarlardan gelen kanla değil, yüzeyinden içine sızan sıvılarla besleniyor. Kanın süzölmüş hali olan bu sıvı, kıkırdak hücreleri arasına sızarak onlara oksijen ve besinleri ulaştırıyor. Kıkırdak dokusu çok kalın bir tabaka oluşturmadığı için bu şekilde beslenmesi yeterli. Kan damarları olmadığı için yapay kıkırdak oluşturmak, karaciğer ya da kalp gibi organları oluşturmaya göre daha kolay.

Günümüzde yapay kıkırdak oluşturmak için değişik yöntemler kullanılıyor. Bunların ilki, kıkırdak hücrelerinin kültür ortamında üretilerek daha önceden hazırlanmış üç boyutlu iskeletlere yerleştirilmesi yöntemi. Kendiliğinden eriyebilme özelliğine sahip olan iskeletler üzerine yerleştirilen



len kıkırdak hücreleri çoğalarak, istenilen şekilde üç boyutlu bir yapı haline geliyorlar. Oluşturulan bu yapay kıkırdak dokusu istenilen bölgeye nakledilebiliyor. Diğer bir yöntemse, süngerimsi bir yapının içindeki gözeneklerde kıkırdak hücrelerini çoğaltmak. Süngerimsi yapılar kollagen ve GAG (glükozaminoglikan) içeriyor. Bunlar hücrelerin büyümesi ve doku iyileşmesini hızlandırıcı maddeler. Hücrelerin barınması ve çoğalması için gerekli ortamı sağlayan süngerimsi yapılar, bir süre sonra kendiliğinde eriyerek kayboluyorlar. Geriye kıkırdak hücreleri ve bunları destekleyen ara dokular kalıyor.

Yapay kıkırdak oluşturulmasında son yıllarda katı iskeletler yerine jel kıvamında oluşumlar kullanılıyor. Bilim adamları, kıkırdak hücrelerinin çoğalmaları ve büyümeleri için üç boyutlu katı iskeletlerin gerekli olmadığını belirtiyorlar. Kıkırdak hücreleri, “hidrojel” denen özel bir jel içinde de yetiştirilebiliyor. Hidrojeller büyük oranda su, ayrıca hücreleri bir arada tutmaya yarayan

fibrin ve trombin denen yapıtaşlarını da içeriyor. Hidrojeller, dokuların şeklini alabilecek elastikiyete sahip. Vücut dışında üretilen üç boyutlu kıkırdak dokuları yerine hidrojel içine yerleştirilen hücreler, vücudun istenildiğinde bölgelerine enjekte ediliyor. Üç boyutlu katı yapay kıkırdak dokusunu eklemlere yerleştirmenin teknik zorlukları, hidrojeller için sözkonusu değil. Hidrojeller enjekte edildikleri eklem şeklini alıyorlar. Bir süre sonra hücreler çoğalarak yapay bir kıkırdak dokusu oluşturuyorlar. Hücreleri bir arada tutan hidrojelse bir süre sonra yıkıma uğrayarak kayboluyor. Geri kalan kıkırdak hücreleri arasında oluşan kollagen lifleri yapay doku için gerekli desteği sağlıyor. Kıkırdaklar, vücudun en fazla basınca maruz kalan bölgeleri. Yapay kıkırdakların vücuttaki dayanıklılığını artırmak için jellerin kollagen ve GAG ile desteklenmesine çalışılıyor.

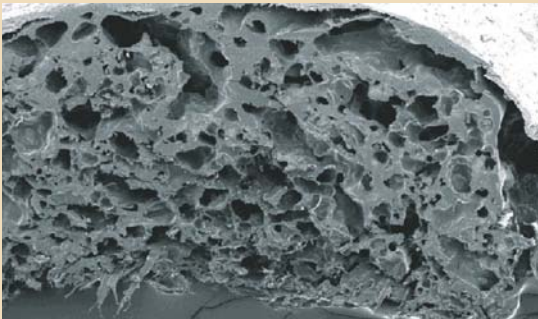
Vücutta çok önemli görevleri olan kıkırdak dokusunun yapay olarak üretilmesi, doku mühendisliğindeki büyük aşamalardan biri. Yaşla bozulmaya uğrayan kıkırdaklarımızın değiştirilmesi, adeta eskiyen arabanın tekerlek ve amortisörlerinin değiştirilmesi gibi çok daha kolay ve düzgün hareket edebilmemizi sağlayacak. Yeni geliştirilen yapay kıkırdakların kemiğe yakın kısmındaki hücrelerin, kayganlaştırıcı bir salgı ürettikleri gösterildi. Yani yapay kıkırdak kendi motor yağını da üretebiliyor. Önümüzdeki 10 yıl içinde, belki de 80-90 yaşlarında bir insan, yapay kıkırdaklar sayesinde merdivenleri hiç ağrı çekmeden ikişer ikişer çıkabilecek.

KEMİK

Bazı kemik hastalıkları, tümörler ya da kötü kırıklar büyük kemik hasarlarına yol açabiliyor. Kemik kaybı olan kısımların onarılması oldukça zor. Her ne kadar kemik dokusu kendisini yenileme yeteneğine sahip olsa da, oluşan büyük boşlukları dolduramıyor. Örneğin tümör nedeniyle çıkartılan 10 santimetrelilik kemiğin yeniden oluşarak burayı doldurması mümkün olmuyor. İyi bir kemik iyileşmesi için, kemik uçlarının yakınlaştırılması ve karşılıklı getirilmesi gerekiyor. Çeşitli cerrahi tekniklerle kemik boyu uzatılarak boşluklar doldurulsa da, bu her hastada mümkün olamıyor ya da uzun süre alıyor. Kadavralardan alınan kemiklerin nakliyse, bağışıklık sistemi engeliyle karşılaşıyor. Seramik ya da metal malzemeden yapılan kemikler de, uzun dönemde yabancı cisim etkisi nedeniyle reaksiyona yol açıyor. Buna ek olarak, yabancı maddelerin yol açtığı önemli sorunlardan biri de enfeksiyon.

Geliştirilen yapay kemikler sayesinde kemik kaybına yol açan kırıklar ya da hastalıklar tedavi edilebilecek. Bilim adamları

gerçek kemik dokusuna oldukça yakın bir yapay kemik dokusu oluşturmayı başardılar. Bu teknikte ilk olarak, kemiğin iç ve dış yapısı kompüterize tomografi (CT) ya da magnetik rezonans (MRI) tetkikleri yardımıyla görüntüleniyor. Oluşan bu görüntüler daha sonra bilgisayara aktarılıyor. Kemik, dış yüzeyi oldukça pürüzsüz ve içi dolu gibi görünse de, ortası boş ve gövde kısmı iyi organize olmuş ince tabakalardan, yani lamellerden oluşuyor. Bu yapı, en ince hatlarına kadar bilgisayara yüklendikten sonra üç boyutlu poli-



mer iskelet oluşturuluyor. Belirli bir zaman sonunda kendiliğinden erime özelliğine sahip bu iskelet, oldukça sağlam yapıda. Vücuda yerleştirildikten bir süre sonra kemik hücreleriyle doluyor. Vücut kendi dokusunu oluşturduktan sonra iskelet kayboluyor.

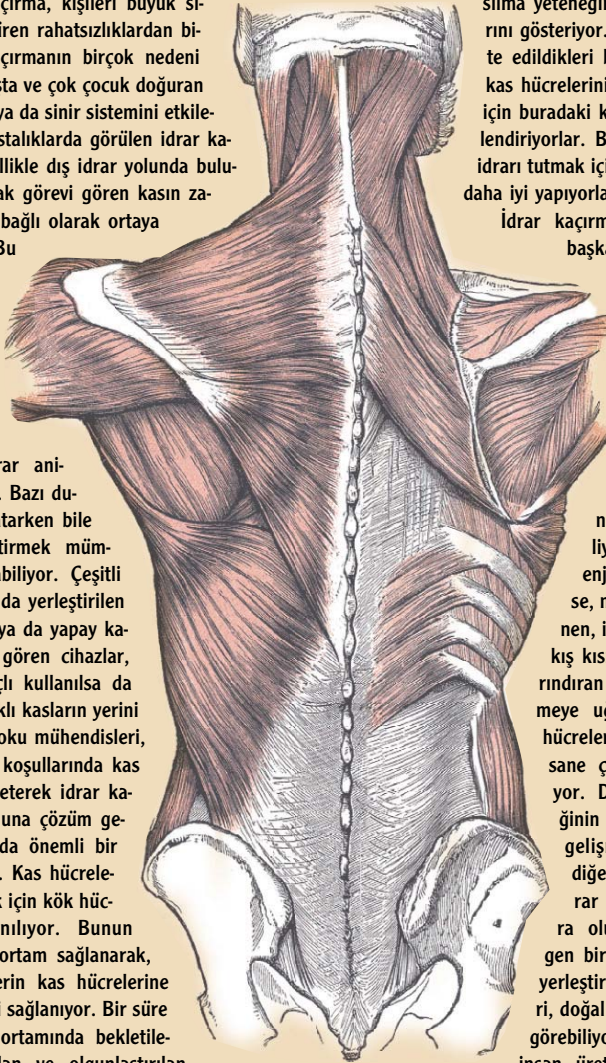
Son yıllarda yapay kemik çalışmaları daha da ileri giderek yalnızca şekil olarak değil, yapısal olarak da orijinaline çok yakın yapay kemik oluşturmayı başardı. İnsan vücudundaki hücreleri ve dokuları bir arada tutan, bir bakıma tutkal görevini gören “kollagen”, yapay kemik iskeleti oluşturmada da kullanılıyor. Bilgisayar yardımıyla üç boyutlu ve kemik şeklinde kollagen iskelet oluşturulduktan sonra, içine kalsiyum fosfat kristalleri yerleştiriliyor. Bu kristaller iskelete kemik sertliğini veriyor. Vücuda nakledildiğinde, kemik hücreleri bu yapının içine doluşarak çoğalmaya başlıyorlar. Kısa bir sürede iskeletin içi orijinal kemik dokusuyla doluyor. Böylece nakledilen yapay kemik, hastanın kendi kemik dokusuyla kaynıyor.

KORNEA



Gözün en dış tabakası olan kornea herhangi bir nedenle hasara uğrayınca görüş kapasitesi önemli ölçüde azalıyor. Bazı durumlarda hasar kalıcı olup körlüğe kadar ilerliyor. Bu durumlarda tek seçenek hasarlı korneayı yeni bir kornea ile değiştirmek oluyor. Kalıcı ve ileri dereceli kornea hasarlarında halen en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biri, kornea nakli. Teknik olarak çok fazla zorluğu olmayan bu yöntemde, kornea, kadavralardan temin ediliyor. Kornea, kırıkdak dokusu gibi "difüzyon" yoluyla, yani besinlerin ve oksijenin hücreler arasına sızmasıyla yaşamını devam ettiriyor. Kan damarlarının olmaması, korneayı bağımsızlık sistemi açısından avantajlı hale getirmesine karşın doku reddini tam olarak ortadan kaldırmıyor. Kornea hücreleri vücut tarafından yabancı olarak kabul edilip reddedilebiliyor. Bunu engellemek için kornea nakli yapılan hastaların, sürekli olarak bağımsızlık sistemini baskılayan ilaçlar kullanmaları gerekiyor. Kornea naklinin bu ve benzer dezavantajları yapay kornea fikrini gündeme getirdi. Bilim adamları, büyük oranda su içeren ve polimer yapısında olan jeller geliştirdiler. "Hidrojel" denen bu yapay kornealar, esneme yeteneğine sahip, elastik yapılar. Hidrojel yapay kornealar, nakil için risk taşıyan ya da ilaç kullanılması istenmeyen hastalarda tercih ediliyor. Yapay korneayı yerleştirmek için hastanın kendi korneasının bir kısmı kesiliyor; kesilen yerde oluşan boşluğa hidrojel kornea naklediliyor. Bu kornealar sayesinde, yasal olarak tam kör kabul edilen kişilerin görmelerinde önemli ilerleme kaydediliyor. Yapay kornealar halen normal görüş sağlamasalar da, doku mühendisliği ve polimer kimyasındaki gelişmeler sayesinde her geçen gün orijinaline daha çok benzer hale getiriliyorlar.

KAS



İdrar kaçırma, kişileri büyük sıkıntıya düşüren rahatsızlıklardan biri. İdrar kaçırmanın birçok nedeni var. İleri yaşta ve çok çocuk doğuran bayanlarda ya da sinir sistemini etkileyen bazı hastalıklarda görülen idrar kaçırma, genellikle dış idrar yolunda bulunan ve kapak görevi gören kasın zayıflamasına bağlı olarak ortaya çıkıyor. Bu tür hastalarda, ayağa kalkınca, yürüyünce, öksürünce ya da gülünce idrar aniden kaçıyor. Bazı durumlarda yatarken bile idrarı biriktirmek mümkün olmayabiliyor. Çeşitli ilaçlar, vücuda yerleştirilen elektrodlar ya da yapay kapak görevi gören cihazlar, tedavi amaçlı kullanılsa da hiçbirisi sağlıklı kasların yerini alamıyor. Doku mühendisleri, laboratuvar koşullarında kas hücreleri üreterek idrar kaçırma sorununa çözüm getirme yolunda önemli bir adım attılar. Kas hücrelerini üretmek için kök hücreler kullanılıyor. Bunun için uygun ortam sağlanarak, kök hücrelerin kas hücrelerine dönüşmeleri sağlanıyor. Bir süre için kültür ortamında bekletilerek çoğaltılan ve olgunlaştırılan kas hücreleri "üretra" denen dış idrar kanalı çevresine enjekte ediliyor. İdrarı tutmayı sağlayan kaslı bölgeye enjekte edilen bu hücreler, zaman içinde diğer kas hücreleriyle kaynaşarak görevlerini yapmaya başlıyorlar. Yapılan çalışmalar, bu hücrelerin diğer sağlıklı kas hücreleri gibi ka-

silma yeteneğine sahip olduklarını gösteriyor. Hücreler, enjekte edildikleri bölgedeki hasarlı kas hücrelerinin yerini aldıkları için buradaki kası daha da güçlendiriyorlar. Bu sayede kaslar, idrarı tutmak için kapak görevini daha iyi yapıyorlar.

İdrar kaçırma sorununa bir başka çözümse, kişinin kendi hücrelerinin kültür ortamında çoğaltılması. Çoğaltılan hücreler özel bir sentetik jelle karıştırılarak kişiye yeniden enjekte ediliyor. Bu karışımın enjekte edildiği yerse, mesane boynu denen, idrar kesesinin çıkış kısmı. Hücreleri barındıran jel vücutta erimeye uğradıktan sonra, hücreler çoğalarak mesane çıkışını sıkılaştırıyor. Doku mühendisliğinin bu konudaki son gelişmelerinden bir diğeriye, yapay idrar kanalı, yani üretra oluşturmak. Kollagen bir matris üzerine yerleştirilen kas hücreleri, doğal bir üretra görevi görebiliyor. Yapay üretra, insan üretrasındaki küçük hasarlı bölgelerin tamirinde ba-

şarıyla kullanıldı. Ancak FDA onayı alması için klinik çalışmaların sonuçları bekleniyor. Yapay idrar kesesi ve yapay üretra birlikte kullanılarak, alt idrar sistemini tümüyle yenilemek mümkün olabilecek.

YEMEK BORUSU

Özofagus olarak adlandırılan yemek borusu, kanser ya da yaralanmalara bağlı olarak hasar görebiliyor. Çocuklarda yağ çözücü sıvıların, lavabo açıcı ya da çamaşır suyu gibi kimyasal maddelerin içilmesine bağlı olarak yemek borusunda kalıcı hasarlar ve daralmalar meydana geliyor. Yemek yemeyi engelleyecek şekilde oluşan hasarlar, ya da yemek borusunun çıkartılmasını gerektiren durumlarda yapay bir yemek borusu gerekiyor. Bağırsak parçaları yemek borusu olarak kullanılabilir. Ancak bağırsak, bu işi tam olarak yerine getiremiyor. Ayrıca salgıladığı maddeler, yutma zorlukları ortaya çıkarıyor. Hayvanların derisindeki kollagen kullanılarak

yapay yemek borusu oluşturuldu. Burada ilk basamak, tip I kollagen içeren süngerimsi boru oluşturmak. Üç boyutlu yapısını koruyabilmesi için de, içine silikon bir tüp yerleştiriliyor. Yemek borusunun alt ve üst uçları arasında yerleştirilen bu yapay tüp, birkaç hafta içinde diğer dokularla kaynıyor. İki hafta içinde süngerimsi borunun içi, hayvanın kendi bağ dokusu ve kollagen lifleriyle doluyor. Yaklaşık bir ay sonra, yapay yemek borusunun içinde destek görevi gören silikon tüp çıkartılıyor. Bağ dokusundan oluşan yeni yapay yemek borusunun içi 2-3 hafta içinde sindirim sisteminin iç yüzeyinde bulunan "mukoza" hücreleriyle kaplanıyor. Bir ay içinde ya-

pay borunun dış kısmında kas hücreleri beliriyor. Bu hücreler, yemek borusunun ek yapıldığı uçlardan başlayıp ortaya kadar ilerliyorlar. Çoğalan kas hücreleri kısa bir sürede iç ve dış olmak üzere iki tabaka haline alıyor. Bu hücreler, yemek borusunun kasılıp yemeklerin mideye itilmesini sağlıyorlar. Yapay yemek borusunun bağlandığı uçlardan, hücrelerin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını sağlayan faktörlerin salgılandığı, bunun da farklı katlar oluşmasına yol açtığı düşünülüyor. Yapay yemek borusu çalışmaları henüz deneysel aşamada olsa da işlevsel bir organ oluşturulması açısından oldukça önem taşıyor.

BİYOBOZUNUR BİYOPOLİMERLER

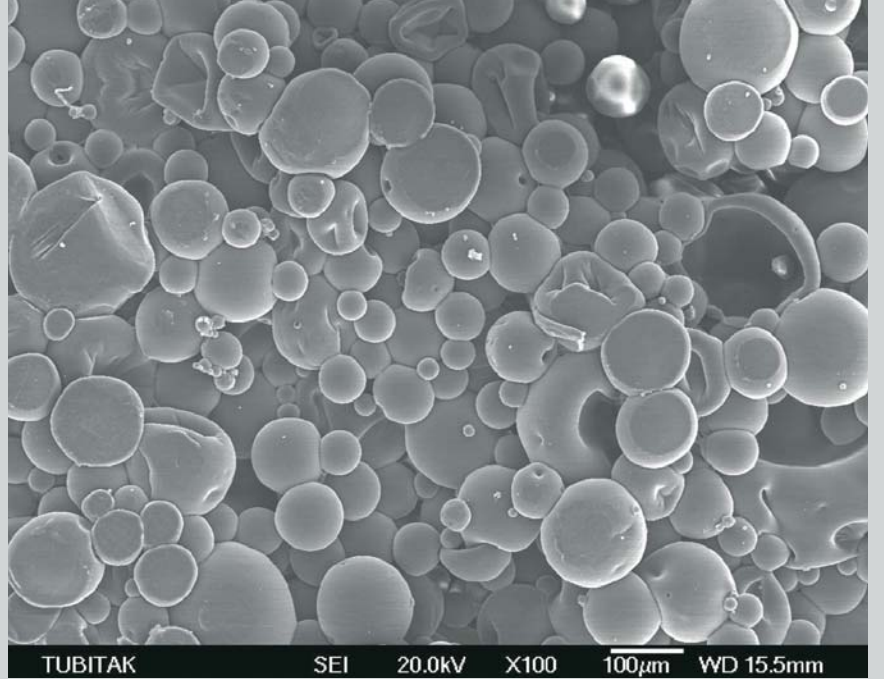
Hastalık ya da kazalar nedeniyle işlev göremez hale gelen organın yerine sağlıklı bir yenisinin değişik yöntemlerle oluşturulması; günümüzde hücre biyolojisi, polimer kimyası, malzeme bilimi, biyomedikal mühendisliği ve biyokimya alanlarının yer aldığı, çok disiplinli bir araştırma alanıdır. Biyobozunur polimerleri bir organın destek malzemesi olarak kullanarak yapay organ oluşturma girişimleri son yıllarda hız kazanmıştır.

Hepatit B ve C enfeksiyonlarının yaygın olduğu ülkemizde, bu ve diğer karaciğer hastalıklarının komplikasyonu olarak, her yıl binlerce hasta akut karaciğer yetmezliğine yakalanıyor, bunların önemli bir bölümü karaciğer nakli için uygun verici bulunamadığı için kaybediliyor. Akut karaciğer yetmezliğine yakalanan ve verici bekleme süresince bir karaciğer desteğine gereksinim duyan pek çok hastanın yaşamının doku mühendisliği uygulamalarıyla uzatılabileceği düşünülerek, insan çalışmaları öncesinde deneylerin bir hayvan modelinde gerçekleştirileceği bir çok disiplinli proje oluşturulmuş durumda. TÜBİTAK, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Araştırma Enstitüsü'nde bu konuda 2001 yılında başlatılan, Teknoloji İzleme ve Değerlendirme Başkanlığı (Tİ-DEB) destekli bir EUREKA projesi olan "Karaciğer yetmezliğinde işlev yapabilecek bir yapay karaciğerin biyopolimerler kullanılarak eldesi, kapsamında çalışmalar sürdürülüyor.

Bu projede, biyobozunur biyopolimerler üzerine yerleştirilen karaciğer hücrelerinin çoğalmaları, dokusal organizasyonu tamamlayarak işlevsel bir yapay karaciğer oluşturmaları amacıyla, hücre kültürü (in vitro) ve canlı hayvan deneylerinin (in vivo) gerçekleştirilmesi hedeflenmekte. Hücrelerin elde edilmesi ve hayvan deneyleri için, bir laboratuvar deney hayvanı olan Sprague-Dawley sıçanları kullanılıyor.

Hedefe varmak için birbirinden farklı üç alanda deneyler yapılıyor. Bunlardan biri, biyobozunur biyopolimerlerin oluşturulması. Bunlar, üzerine eklenen sağlıklı hücrelerin tutunup çoğalması için bir destek, iskelet işlevi üstleniyor ve hücrelerin çoğalıp istenen organın hacmi ve işlevine erişme sürecine paralel olarak, vücutta reaksiyon yaratmayan küçük moleküllere ayrışarak ortadan kalkıyorlar. Projede bu biyopolimerler, dünyada da bu amaçla çok kullanılan laktik ve glikolik asit monomerleriyle oluşturuluyorlar; ancak, hücrelerin özgün olarak bu yapıya tutunmalarını sağlayacak molekülleri de bu polimerlere katmak yoluyla, bu çalışmalar bir ileri aşamaya taşınmış durumda.

Vücudumuzdaki dokularda hücrelerin tutunmaları, çeşitli proteinlerden oluşan ve hücre-dışı matris (extra-cellular matrix/ESM) olarak adlandırılan bir organize protein tabakasıyla etkileşim yoluyla gerçekleşiyor. Bu, hücre yüzeyindeki proteinlerin ESM proteinleriyle etkileşimlerine dayanıyor ve hücrenin bulunduğu dokunun içindeki yerini belirlemesini, bir anlamda "hissetmesini" sağlıyor. Doku mühendisliğinde çözülmesi gereken temel sorun, hücrelerin bulundukları yeri doğru algılayarak hem özgün olarak tutun-



malarını sağlayan, hem de fenotiplerinin; yani belirli bir hücreyi o hücre yapan özelliklerin kaybolmasını önleyen bir biyomateriyali oluşturabilmek ve kullanmak. Bu amaçla, ESM proteinlerine ait peptit dizileri, grubumuzda oluşturulan biyopolimerlere ekleniyor.

Bir diğer çalışma konusu, karaciğer hücreleri (hepatositler)'dir. Projede kullanılan karaciğer hücreleri, sağlıklı hayvanlardan enzim perfüzyonuyla izole edilerek kültür ortamında inceleniyorlar. Bu hücreler, bulundukları dokudan çıkarılarak yerleştirildikleri kültür ortamında, fenotiplerini yani karaciğer hücresi olma özelliklerini hızla kaybederler. Bunu önlemek amacıyla çeşitli yaklaşımlar denenmektedir. Bu da dünyada üzerinde çok çalışılan bir sorun. Bu değişimleri hücrelerde gen ve protein ifadeleri ölçülerek izleniyor. Bu amaçla, modern moleküler biyoloji yöntemleri olan kantitatif revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (hücrelerdeki mRNA'ların izolasyonu, bunlardan cDNA oluşturulması ve sonrasında ilgilenilen genin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılarak ölçülebilir hale getirilmesi yöntemi, Q RT-PZR) ve Western blotlama (hücrelerdeki tüm proteinlerin izolasyonu, jel elektroforezi ile ayrılması, bir zara transfer edildikten sonra ilgilenilen proteinin peroksidaz ya da kemilü-

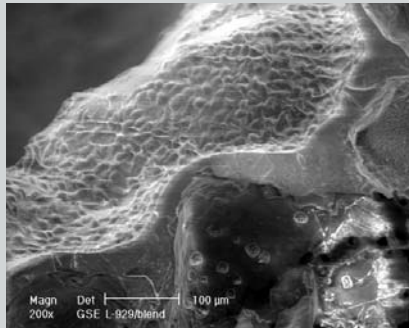
minesans gibi bir sinyal yayan antikorla işaretlenmesi ve sinyalin ölçülerek protein miktarının belirlenmesi yöntemi) gibi teknikler kullanılıyor.

Projedeki üçüncü çalışma alanı, doku mühendisliğinde her hücre-biyopolimer implantında karşılaşılan önemli bir sorun: biyopolimer yapının içindeki hücrelerin beslenme ve oksijenlenmesi. Birkaç yüz mikrondan daha kalın yapıların içine besin ve oksijen difüzyonu olmuyor ve bunlarda damarlanma (anjyogenez) yoluyla kılcal damar oluşumu gerekiyor. Dünyada ileri laboratuvarlarda üzerinde yoğun çalışmaların sürdüğü bu "implant damarlanması"nın gerçekleşmesi için, amaçla, damarlanmayı uyarıcı bir protein olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nin biyopolimer yapıdan ortama yayılması (salımı) sağlanıyor. Bununla hedeflenen, implant çevresindeki dokulardan kılcal damarların implant içine gelişmeleri ve kanlanmanın oluşması, VEGF proteinini ortama kontrollü olarak salmak amacıyla, içindeki maddeyi kontrollü salım ile serbestleyen mikrokürelerin sentez ve karakterizasyonu üzerinde çalışmalar sürmektedir.

2004 yılında, hücre-biyopolimer-mikroküre karışımlarının hayvanlara cerrahi girişimlerle implante edilmesiyle yapılacak in vivo deneylerin başlaması hedeflenmektedir. Bu projede elde edilecek başarılı sonuçlar, insanlarda da çalışmaların planlanabilmesini sağlayacak.

Enstitünün temel misyonuna uygun olarak, bu projede çalışmalar, özel kuruluşlar ve üniversitesiyle işbirliği yapılarak yürütülmekte. EUREKA proje ortağı olan Eczacıbaşı İlaç Sanayii ile mikroküre çalışmalarında; Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ile de hayvan deneylerinde süren işbirlikleri, projenin ilerlemesinde önemli bir faktör.

Doç. Dr. Kemal Baysal
TÜBİTAK, Gen Mühendisliği ve
Biyoteknoloji Araştırma Enstitüsü



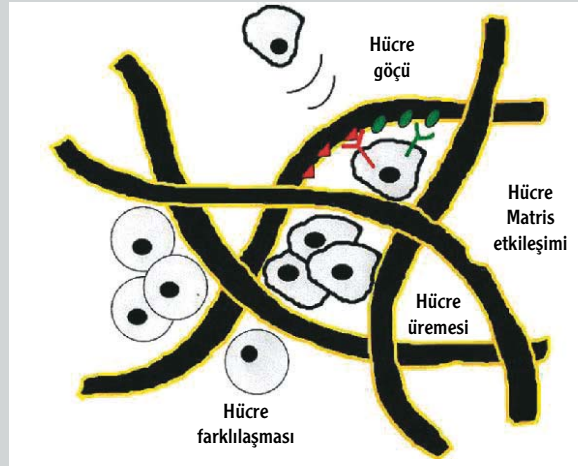
BİYOSİNYALLER VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Bilindiği gibi vücudumuzdaki doku ve organlar; canlı hücreler ve bunları birarada tutan “hücre dışı matris” (extracellular matrix, kısaca ECM)’ten oluşuyorlar. ECM karmaşık yapı ve işleve sahip bir iskelet gibi düşünülebilir. Bileşimi, doku ve organların özellik ve işlevine göre değişiyor. Örneğin, kemiğin sertliğini ve uzamasını etkilerken, kıkırdığın direncini, kan damarlarının basınca dayanımını ve esnekliğini, derimizin elastikliğini ayarlıyor. ECM’in bir diğer önemli rolü de, hücre üremesi, gelişmesi ve yara iyileşmesi sırasında, çözünebilen yapıdaki sinyal moleküllerini salması. Çünkü ECM, bu sinyal moleküller için bir depo oluşturuyor. “Büyüme faktörleri” olarak da bilinen bu moleküller büyüme, farklılaşma, salgılama ve ölüm gibi çeşitli hücresel işlevleri düzenliyorlar. Her biyosinyal, hücre yüzeyinde bulunan ve yalnızca o faktörü tanıyan bir almaca (reseptör) sahip. Biyosinyaller bu almaca bağlanarak hücresel işlevleri etkinleştirmeye başlıyorlar. Ancak, sinyal molekülleriyle hücre arasındaki etkileşimin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış.

Biyosinyaller, genlerin ürünü olan küçük protein molekülleri. Bazıları işlevsel açıdan son derece özgülken, kimileri daha geniş bir etkinliğe sahipler. Çeşitli biyosinyal molekülleri mevcut. Hepatosit büyüme faktörü (HGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), eritropoietin (Epo), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insüline benzer büyüme faktörü (IGF), interlökinler, sinir büyüme faktörü (NGF), damar endotel büyüme faktörü (VEGF), doku mühendisliği açısından önemli olan biyosinyallerden bazıları.

Gelelim biyosinyallerin doku mühendisliğindeki rolüne...

Doku hasarının onarımında değişik yaklaşımlar mevcut. Eğer onarılabilecek dokunun, yeniden yapılanma (yani rejenerasyon) kapasitesi yüksekse, hasarlı bölgeye yerleştirilen 3-boyutlu ve biyobozunur yapıdaki “doku iskeleti” üzerinde, çevredeki sağlıklı dokudan göç eden hücrelerce yeni doku oluşturulacaktır. Ancak dokunun yeniden yapılanma potansiyeli düşüğe, boş doku iskele-



Hücresel işlevler



Biyosinyaller (şematik)

ti yeterli olmaz, bu durumda hücrelerin ve biyosinyallerin ortama eklenmesi gerekir. Bu noktada aklımıza gelen ilk soru, “acaba biyosinyalleri nereye ve hangi yöntemle ekleyelim?” olacak. Kuşkusuz en basit yöntem, biyosinyalleri hücre üremesinin olduğu yere enjekte etmek. Ama bu yöntem etkili olmuyor. Çünkü biyosinyaller çok kısa sürede (yaklaşık 1 günde) hasarlı bölgeden

hızla dışarıya doğru uzaklaşıyorlar. Uzun süreli etki, “kontrollü ilaç salım sistemleri”nin devreye sokulmasıyla sağlanıyor. Bu yöntemde, biyosinyal bir taşıyıcı içine hapsedilerek, etki göstereceği bölgeye gönderiliyor. Böylelikle, biyosinyal molekül, hem ortamdaki bozucu etkilere korunmuş oluyor, hem de etkinliğini uzun süre devam ettiriyor.

Biyosinyali taşıyan yapı, çoğunlukla bir polimer. Kollajen, jelatin, aljinat, agaroz gibi doğal polimerlerin yanı sıra poli (laktik asit) (PLA) temelli yapay polimerler ve hidroksiapatit gibi biyoseramikler, kullanılan başlıca taşıyıcılar.

Yapılan bir çalışmada, fibroblast büyüme faktörü (FGF) içeren jelatin kap-süller, fare sırtında açılan yaraya yerleştirildiklerinde bu bölgede yeni damarların oluştuğu gözlenmiş, FGF aynı bölgeye enjekte edildiğindeyse damar oluşmamış. Bu durum, FGF’nin enjeksiyon sonrasında bu bölgeden hızlı biçimde uzaklaşmasına bağlanmıştır. FGF yüklü jelatin taşıyıcıların kemik onarımı açısından etkinlikleri, tavşan ve maymunlardaki kafatası kemiklerinin onarımında incelenmiştir. Maymunda kafatasındaki bir açıklığa yerleştirilen FGF yüklü taşıyıcının, bu bölgedeki kemik onarımını hızlandırdığı ve 21 gün sonra açıklığı neredeyse tamamen ortadan kaldırdığı gözlenmiştir.

Protein yapıdaki bir biyosinyalin kullanımına seçenek olarak, bu molekülü kodlayan bir genle doku mühendisliği için bir deneme yapılmış. Eğer, bir biyosinyal molekülü kodlayan gen, hasarlı bölgedeki hücrelere aktarılacak olursa (gen transferi), hücrelerin doku yenilenmesini sağlayacak boyutta büyüme faktörü salgılamaları mümkün olabilir. VEGF, FGF ve TGF gibi büyüme faktörleri için bu tür gen tedavilerinin mümkün olduğu bazı hastalıklar rapor edilmiş. Fakat, gen transferi için vektör (taşıyıcı) geliştirilmesi bu alandaki en büyük problem; çünkü şu an kullandığımız vektörler ya uygun biyogüvenliğe ya da yeterli etkinliğe sahip değil.

Sonuç olarak, vücut dokularının yeniden yapılanmasında çok çeşitli biyosinyal molekül etkin. Ancak, henüz hangi biyosinyallerin anahtar konumunda olduğu açık değil. Biyosinyal molekülleri bu amaç için kullanıldıkça, kontrollü salımları da vazgeçilmez olacak. Doku mühendisliği henüz ilk adımlarını atmakta olan genç bir bilim dalı, kontrollü salım teknolojisi de oldukça yeni bir alan. İki teknolojinin ortak meyvelerinin toplanması, biraz daha zaman alacak gibi gözüküyor.

Prof. Dr. Menemşe Gümüşdereioğlu
Arş. Gör. Hilal Türkoğlu
Hacettepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği ve
Biyomühendislik Anabilim Dalları

