

Genetik

ABD'de üretilen transgenik domuz yavrularından üçü

Yedek Organlarımız Tepside Hazır mı?

Bağışıklık sistemini harekete geçiren bir şeker yapan genlerinden biri çıkarılmış domuzların üretilmesi, insanlara yedek organ deposu olarak yetiştirilecek hayvanlar konusunda abartılı haberlere yol açtı. Ancak genetik ve tıp uzmanları, bahçenizde besleyeceğiniz yedek organ depoları için ağıllar inşa etmek için zamanın henüz erken olduğunu vurgularken, son deneylerin başarısıyla moral bulan ticari firmalar, hedefin çok uzak olmadığı görüşünde. Yaşlılık nedeniyle olsun, hastalık sonucu olsun, işlevlerini yitiren ya da yıpranan organların yenileriyle değiştirilmesi, uzun yıllardır insanlığın rüyası. Gerçi gen tedavisi ve doku mühendisliği alanlarındaki atılımlar, gelecekte bu gereksinmeyi azaltacak, gibi görünüyor. Hatta yedek organların insanın kendi bedeni içinde üretilmesinin mümkün olacağı bile söyleniyor. Ancak, en azından şimdilik yedek organlar için başka kaynaklar aranıyor. İnsan organları, hem kıt, hem pahalı, hem de sorunlu. Kadavralardan alınan organların vücutta reddedilmemesi için çok kısa sürede nakilleri gerekiyor. Canlı vericilerden organ nakli de yakın akrabalar dışında doku uyumunun güç olmasının yanı sıra, yasa dışı organ ticareti gibi etik olmayan uygulamalara yol açıyor. Bu nedenle hayvan hakları militanlarının protestolarına karşın, hayvanlardan insana organ nakli (xenotransplantasyon) deneyleri sürüyor. Ne var ki, bu deneylerden şimdiye kadar olumlu bir sonuç alınabilmiş değil. Primatlarla yapılan birkaç deney başarısızlıkla sonuçlandı. Hem primatlar, görece az sayıda bulunan

hayvanlar. Oysa yalnızca ABD'de organ nakli bekleyen 75.000 hasta var ve her yıl bunlardan 16'sı yedek organ bulunamadığı için yaşamını yitiriyor. Dolayısıyla araştırmacılar potansiyel organ depoları olarak görece çabuk ve çok sayıda üreyen hayvanlar üzerinde duruyorlar. Bunlardan domuz, fizyolojik olarak insanlara yakın olduğundan ideal potansiyel verici olarak nitelendiriliyor. Hatta organlarının boyutu insanlarınkine yakın olan ve "minyatür domuz" diye adlandırılan özel bir soy geliştirilmiş bulunuyor. Ancak deneylerin ilerleyiş temposu, beklentilere yanıt verecek kadar hızlı değil. Nedeni, domuzlardan insana yabancı virüslerin bulaşmasından duyulan korku ve nakledilen organın reddedileceğinin kesin olması.

Bunun nedeni de, domuzların, endotel hücrelerinin üzerinde iki galaktozu birleştiren özel bir şeker yapmaları. Bu şeker α -1,3 galaktozil, ya da kısaca alfa-gal diye adlandırılıyor. Evrim sonucu insan ve eski dünya primatları artık bu şekeri üretmiyor. Dolayısıyla da deneylerde üzerinde bu şekeri taşıyan hücreler bulunan bir domuz organı primatlara nakledildiğinde alıcı hayvanın bağışıklık hücreleri bu organı yabancı bir organizma olarak tanımlıyorlar ve çok şiddetli bir bağışıklık tepkisi gelişiyor. "Hiperakut"

tepki denen bu saldırı sonunda takılan organdaki kan damarları tahrip ediliyor ve oksijensiz kalan organ yalnızca birkaç dakika içinde kapkara hale gelip ölüyor. Gerçi hücrelerine koruyucu proteinler eklenen gen aktarımlı (transgenik) domuzlarla yapılan deneylerde, nakledilen organın birkaç dakika yerine birkaç ay yaşatılması mümkün olmuş; ama uzmanlar çözümün, alfa-gal'i domuz hücrelerinin yüzeyinden kaldırmak olduğunu vurguluyorlar. Bu şekeri hücre yüzeyine ekleyense (alfa)-1,3 galaktozil transferaz ya da kısaca galttransferaz denen enzim. Eğer bu enzimi kodlayan gen işlevini yapamaz hale getirilirse domuz organı nakledilen insanların bağışıklık sistemlerinin hiperakut tepkiye girmeleri önlenilecek.

ABD'deki Missouri Üniversitesi ile Immerge BioTherapeutics Inc. adlı bir biyoteknoloji firmasının araştırmacıları yürüttükleri ortak bir çalışmayla, bu engelin aşılması için kapıyı tam olarak açmasa da, hiç olmazsa aralayan bir gelişmeye imza attılar. Bilim dünyasında da heyecanla karşılanan gelişme, araştırmacıların, klonlama yöntemiyle domuz organlarının insanlarca reddine yol açan genin kopyalarından birini taşımayan dört minyatür domuz yavrusu üretmeleri. Kısa bir süre sonra, 2 Ocak'ta PPL Therapeutics adlı bir İskoç firması da aynı özellikte beş domuz yavrusunun doğumunu duyurdu. Klonlama teknolojisi, bu genin kültür ortamında yetiştirilen domuz endotel hücrelerinden çıkartılmasına, daha sonra da değiştirilmiş hücrenin çekirdeğinin, kendi çekirdeği çıkartılmış bir

domuz hücresine yerleştirilmesine olanak tanıyor.

Bu tekniktan yararlanan zoolog Randall Prather başkanlığındaki Missouri Üniversitesi ekibi, Immerge BioTherapeutics araştırmacılarının da yardımıyla klonlanan domuzların üretilmesinde kullanılan fetus hücrelerinde galtransferaz genini etkisiz hale getirmiş. Geni işlevsiz hale getirmek içinse “gen tuzağı” vektörü (taşıyıcısı) diye adlandırılan bir DNA parçasından yararlanılmış. Bu parçaya, hedef genin bazı tamamlayıcı parçalarıyla birlikte antibiyotik direnci sağlayan baz dizgeleri de eklenmiş. Ekip, kültürlenmiş hücrelere elektrik akımı uygulayarak bu taşıyıcıların hücre zarından ve daha sonra da çekirdekten içeri girmelerini sağlamış. Araştırmacılar, bunun ardından hücrelere antibiyotik uygulayarak, içine taşıyıcı DNA’yı almış olanlar dışındaki tüm hücreleri öldürmüşler. Geri kalanları da tarayarak bu DNA parçasığının olması gereken yerde, yani kromozom üzerinde hedef genin bulunduğu yerde olduğu hücreleri seçmişler. Bu değiştirilmiş gen, galtransferaz enziminin ancak güdük bir biçimini kodluyor. Üreme hücreleri (sperm ve yumurta) dışında, kromozomlar her hücrede çiftler halinde bulunur (insanlarda 23 çift). Bu çiftleri oluşturan kromozomların biri anneden, biri babadan gelir. Dolayısıyla her hücrede aynı işlevi gören iki gen bulunur. Prather ve ekibi, değiştirilmiş genleri tam yerine oturtmak olasılığı yalnızca beş milyonda bir olduğundan, hedef genin her iki kopyasının birden işlevini yitirmiş olduğu hücreler elde etmeye çalışmamışlar.

Ekip, daha sonra yine elektrik akımı kullanarak, değiştirilmiş bu fetus hücrelerinin, kromozomları çıkartılmış olan olgunlaşmamış yumurtalarla (oocyt) kaynaşmasını sağlamış ve bu işlem, hücre bölünmesi sürecini tetiklemiş. Araştırmacılar, oluşan embriyoları doğurgan döneme yeni ulaşmış dişi domuzların rahmine yerleştirmişler. Ekip, 28 domuz “analığa” 3000 embriyo yerleştirmiş. Yavrulardan geçen yıl Eylül ve Ekim aylarında doğan 7 canlı yavru elde edilmiş. Bunlardan üçü daha sonra ölmüş, hepsi de dişi olan dört yavru kalmış.

Bu, ancak binde iki oranında bir başarıya işaret etse de, büyük bir ilerleme olarak nitelendiriliyor. Ancak domuzlardan insanlara organ nakli için çetin bazı sorunların daha aşılması gerekiyor. Bir kere, gen değişimli domuzcuklarda galtransferaz geninin bir kopyası sağlam kaldığından, bu hayvanlar hücre yüzeylerinde galaktozları bağlayarak bağışıklık tepkisine yol açan şekeri yine üretebiliyorlar.

Ekibin (ve rakip bazı ticari firmaların) yeni hedefi, genin iki kopyasının birden olmadığı klonlanmış domuz yavruları üretmek. Praether, bunun geleneksel üretim yöntemleri kullanılarak 18 ay içinde gerçekleştirilebileceğini söy-

dan insana nakilde bağışıklık hücreleri çok daha fazla potansiyel hedef bulacaklarından, bu yöntemin etkisiz kalması olasılığı yüksek.

ABD’de Massachusetts General Hospital Trasplantasyon Biyolojisi Araştırma Merkezi yöneticisi Dr. David Sachs, bu sorunu aşmak için, alıcı organizmanın nakledilen organı kendine ait sanmasını sağlayacak bir yöntem üzerinde çalışıyor. Bu yöntem kısaca şunu öngörüyor. Verici domuzun timus bezinden alınacak hücreler, organ naklinden önce bağışıklık sistemi geçici olarak baskılanmış hastaya aşılanacak. Bağışıklık sistemi toparlanmaya başladığında da alıcı, nakledilen



İskoç ekibinin ürettiği klonlar

lüyor.

Bu hedef gerçekleşse bile, hayvanlardan organ nakliyle ilgili sorunlar tümüyle ortadan kalkmış olmayacak. Galtransferaz enziminin yokluğu, “hiperakut” bağışıklık tepkisini önüyor. Ama hiperakut red riski aşılsa bile, nakilden birkaç gün sonra nakledilen organın, antikorlar, makrofajlar ve doğal “katil hücreler” tarafından istilasıyla ortaya çıkan red sürecine de bir çare bulunması gerekiyor.

Bir başka sorun da domuz yavrularından tümüyle temizlense bile alfa-gal adlı şekerin, organ nakillerinde daha sonra ortaya çıkan ve T-hücrelerince yönetilen kronik organ reddinde herhangi bir rolünün olmaması. Kronik red, nakilden aylar, hatta yıllar sonra oluşabiliyor.

İnsandan insana nakillerde kronik redi önlemek için hastalara ömür boyu bağışıklık tepkilerini baskılayacak ilaçlar uygulanabiliyor. Ancak hayvan-

organ ya da dokuları yabancı olarak algılamayacak.

Bağışıklık tepkisiyle ilgili tüm engeller bu ve benzeri yaratıcı çözümlerle aşılsa bile araştırmacıları düşündüren, domuzlardan insanlara geçecek virüslerin dünya çapında öldürücü salgınlara yol açmaları olasılığı.

Ancak öncü araştırmacılar, ilk başarıların verdiği itkiyle hedefin sanılandan daha çabuk yakalanabileceğini belirtiyorlar. PPL yöneticisi Ron James, sorunlara karşın domuz organlarıyla klinik deneylerin dört yıl sonra başlayacağını düşünüyor. Immerge Therapeutics yöneticisi Julia Greenstein da kesin bir tarih vermemekle birlikte, hedeflerinin, klinik deneylere başlamadan önce tamamlanması gereken primat deneyleri aşamasını üç yıl içinde geçmek olduğunu söylüyor.