



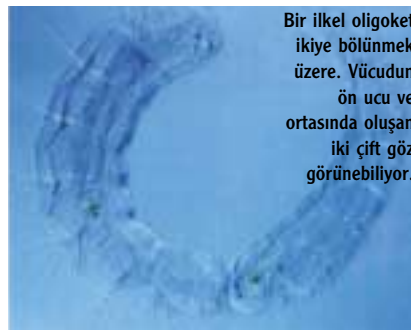
Semender, kopan kol ve bacaklarını yeniliyor; hidra, başını. Deniz yıldızı, şeritli deniz kurdu, tüplü kurt, ıstakoz, ahtapot... Bu canlılar, biyomühendislik çalışmaları için yeni kapılar açıyor; araştırmacılar, yenilenme becerisini insanlara kazandırmak için tam yol ilerliyorlar. Acaba, insan da tıpkı bunlar gibi vücudunu yenileyebilecek mi?

Doğadaki pek çok organizma parmak, kol, bacak, kuyruk, baş ya da zarar görmüş iç organ parçalarını yenileme becerisine sahip. Bu beceri, halen tümüyle açıklığa kavuşmadığı için merak konusu olmayı sürdürüyor. Çünkü, yenilenme mekanizması tümüyle çözüldüğünde, pek çok beklentiye yanıt vermesi umuluyor. Örneğin, belki de çürüyen ya da hastalanan dişlerimizin yerine, yine bize ait olan sağlıklı dişlere sahip olabileceğiz.

Kendini yenileyebilen hayvanların büyük bir bölümü halkalı solucanlar (Annelideae) şubesinin üyeleri. Bu canlıların büyük bir bölümünü; sülükleri, tüplü kurtları ve yer solucanlarını iyi bildiğimiz halde, yine bu şubenin bir üyesi olan ilkel oligoketler (Naididae) hakkında pek bir şey bilmeyiz. Bunlar, özellikle su birikintilerinde bol miktarda bulunuyorlar, ancak çok ince ve küçük oldukları için pek fazla ilkimizi çekmiyorlar; en büyük türün bireyleri, en fazla bir diş fırçasının teli kadar büyüyebiliyor. Bu halkalı solucan türünün vücudu neredeyse saydam. Bu sayede, içeride olup bitenleri izlemek mümkün. Görünüşünde en ilgi çekici şeyse, iki göz, iki ağız ve iki beyinle birlikte, iki başa sahip olması. Başlarından biri, tahmin edilebileceği gibi vücudunun ön ucunda, ötekiyse vücudunun tam ortasında!

Bu iki başlı solucanlar, mutant yaratıklar değil; bölünerek çoğalan, ortalama birer solucan aslında. Vücutları-

nın ortasında yeni bir baş oluşturmak, bu ilkel oligoketlerin çoğalma yolunda attıkları ilk adım. Yeni oluşan başın hemen önünde, bir de yeni bir kuyruk oluşumu başlıyor. Sonunda, solucan ikiye bölünerek iki yeni birey meydana getiriyor; biri eski bir baş ve yeni bir kuyruk; öteki yeni bir baş ve eski bir kuyruğa sahip. Üstelik bunlar bir seferde yalnızca iki değil, beş, hatta daha fazla birey de oluşturabiliyorlar. Bu hayvanlar, çoğunlukla eşeysiz (agame-tik) üremeyle çoğalıyorlar. Yani, yavru-lar tek bir atadan ürüyor. Ne bir sperm ne de yumurta hücrelerine gerek duymadan. Yeni bir ortamda yaşamaya başlayan tek bir halkalı solucan (ilkel oligoket) bile, çok kısa bir sürede tüm alanı yeni bireylerle doldurabiliyor. İyi beslenen bir ilkel oligoket, her iki ya da üç günde bir ürüyor. Sonuçta, her üç günde bir üreyen, ortalama 1 cm uzunluğundaki bu hayvan, üç ayda milyarlarca bireyin atası olabilir. Bu bireyleri yanyana getirebilseydik, yaklaşık 9600 km'lik bir uzunluk elde etmiş



Bir ilkel oligoket ikiye bölünmek üzere. Vücudun ön ucu ve ortasında oluşan iki çift göz görünebiliyor.

olurduk! Peki bir canlı, nasıl olur da böyle bir beceriye sahip olur? Yeni moleküler teknikler, bu sıradışı üreme şeklinde rol oynayan genler üzerinde araştırmaları olanaklı kılıyor.

Bu üreme şekli, halkalı solucanların birkaç grubunda daha görülüyor. California Üniversitesi'nden Alexandra Belly ve Duke Üniversitesi'nden Gregory Wray, bir süredir bu üreme şeklinin evrimi üzerine çalışıyorlar. Bulgularından önemli bir tanesi, üreme sırasında devreye giren genlerin, yenilenme sırasında devreye giren genlerle ve izledikleri yollarla aynı olduğu.

Sıradışı üreme davranışına sahip olan hayvanlar bunlarla kalmıyor. Cnidaria şubesinin bir üyesi olan Hidra'yı (Tatlı su polibi) ele alalım. Hidra, çoğalmak için vücudunun bir tarafında bir tomurcuk oluşturuyor. Bu tomurcuk, beslenmek için kendi ağzını ve kendi beslenme uzuvlarını kullanıyor. Ancak, midesini ve elbette yiyeceğini 'asıl' vücutla paylaşıyor. Tıpkı ilkel oligoket gibi, hidra da sonunda iki ya da daha fazla bireye bölünüp kendi yoluna devam ediyor. Deniz anemonları da çoğalmak için, benzer ama daha dramatik bir davranış gösteriyorlar; her iki ucu birbirine zıt yönde sürünerek ilerliyor. Yeterince gerilince hayvan ortadan ikiye ayrılıyor. Daha sonra iki parça da, eksik kalan kısımlarını tamamlıyor. Liste oldukça uzun: deniz yıldızı, şeritli deniz kurdu, sünger...



Gekko gibi çoğu omurgalı, kuyruk gibi uzuvlarını yenileyebiliyor.

İki yol var önümde...

Kendini yenileyen organizmalar, yok olan kısımlarını yenilemek için iki yaklaşımdan birini kullanıyorlar. Yassı solucan ve polip gibi canlılar, kök hücrelerini yaşamları boyunca koruyorlar. Bu hücreler gerek duyulduğunda hareket edebiliyorlar. Bizim dokularımızda bulunan “ergin” kök hücrelerinin tersine, bu hücreler pek çok dokuyu oluşturabilme becerisini koruyorlar.

Öteki organizmalar, örneğin semender, halkalı solucan ve zebra balığı, “farklılaşmış” ergin hücrelerini, yani bölünmeyi durdurmuş ve deri, kas ya da öteki dokuların bir parçası haline gelmiş hücrelerini tekrar kök hücrelerine dönüştürüyorlar.

Her iki yöntemde de, araştırmacılar hangi genler ve proteinlerin bu yenilenmeden sorumlu olduğunu araştırma- taktalar. Bu organizmalarla yapılan çalışmaların amacı, erken memeli gelişiminde rol alan genlerin ve proteinlerin tekrar etkinleştirilebilmesi ve böylece yaralı ya da hasta dokuların yenilenmesi için yol gösterici bir örnek model elde etmek. Bu amaçla yola çıkan araştırmacılar, kök hücreleri korumak yerine, ergin hücreleri tekrar kök hücrelerine dönüştürmek üzerine çalışmalar yapıyorlar.

Peki ya İnsanlar?

Ne yazık ki insanlar, kendi kendilerini yenileme becerisine sahip değiller. Ancak yapılan çalışmalar, insanlar için de yeni kapılar açıyor gibi görünüyor. Son birkaç yılda araştırmacıların kendini yenileyebilen organizmalarla yaptıkları çalışmalar, onların bu becerilerinin altında yatan genleri, proteinleri ve sinyal yollarını açığa çıkarmaya başladı. Bu çalışmalar, insanlar ve bu organizmalar arasındaki uçurumun çok da büyük olmadığını gösteriyor.

Milyonlarca dolar, şu anda insan kök hücreleriyle yapılan çalışmalara aktarılıyor. Bu çalışmaların amacı, incinme ya da hastalıkla yitirilen uzuvların yeniden oluşturulmasında kök hücreleri kullanmak.

Aslında şu anda kendini yenileyen hayvanlar arasında semender (newt) gibi iki yaşamlılar (amfibiler), yani taksonomik sıralamada bize en yakın olanlar, araştırmacıların gözbebeği konumunda. Çünkü, bunlar omurgalılar arasında, zarar görmüş kol-bacak gibi uzuvlarını, bazı göz kısımlarını ve hatta kalplerinin büyük bir kısmını yenileyebilen tek canlılar. Her durumda, bu canlılar ilk olarak yaralanmış bölgeye en yakın olan komşu hücrelerini, farklılaşmamış kök hücrelerine geri dönüştürüyorlar.

Fantezi “Gerçek” Oluyor

Birkaç yıldır, yenilenme konusuna ilgi duyan biyologlar, memeli hücrelerinde bunu harekete geçirme çalışmalarını sürdürmekteler. Eğer, herhangi bir “ergin” hücreyi kök hücreye dönüştürmeyi başarabilirlerse, bu, tıpta bir devrim yaratacak. Şu ana kadar kesin bir başarı elde edilememiş olsa da, elde edilen sonuçlar başarının çok da uzakta olmadığını gösteriyor.

Bu konudaki çalışmalardan biri, fare kaslarıyla yapıldı. Bu çalışmada araştırmacılar, semenderin yenilenme mekanizmasını izleyerek, fare kaslarında-

ki hücreleri yeniden farklılaşmamış, herhangi başka bir hücreye dönüşebilecek hale getirmeye çalıştılar. Ergin kaslar oluştuğunda, hücreler bölünmeyi durduruyor ve biraraya gelerek miyotüp oluşturuyorlar. Miyotüp, pek çok hücre çekirdeği içeren uzun bir kas lifi. Semenderin miyotüpleri, bu geri dönüşüm işlemini yapabiliyorlar. Yani, tekrar kök hücreye dönüşüp yeni bir kol ya da bacak geliştirebiliyorlar.

Harvard Tıp Okulu’ndan Mark Keating, kendini yenileyen semenderin miyotübünden alınan belirli sıvılaştırılmış parçaların, memeli miyotübünü geri dönüştürebildiğini buldu. Yani, semenderin yenilenen bacak ya da kol kalıntısında (güçük) bulunan bir protein, uyku halindeki sistemi uyandırıyor. İnsanın aklına hemen şu soru geliyor: Eğer bu protein elde edilebilirse, kök hücreler nerede ve ne zaman istenirse kullanılabilir mi? Yani kopan bir kolumuza ya da bacağımıza yeniden kavuşabilir miyiz?

Memelilerde kök hücre çalışmalarına ve yenilenme çalışmalarına duyulan ilginin yükselmesine karşın, kendini yenileyen canlılardaki mekanizmalara yönelik araştırmalar yeni yeni ortaya çıkıyor. Sanırsız, bu canlılardaki yenilenme mekanizmasının anlaşılmasıyla, daha büyük adımlar atılabilecek.

Bu konuda şu aralar en yoğun ve heyecanlı çalışmalar, dişlerle yapılanları. Belki de pek yakında, kaybettiğimiz dişlerimizin yerine yine kendi dişlerimizi kullanabileceğiz.

Çürüyen Dişlere Elveda

Hayati organlarımız, örneğin karaciğer, böbrek ve kalp durduklarında ya da artık çalışmadıklarında, yaşamımız tehlikeye giriyor. Peki ya dişlerimiz? Bazı araştırmacılar, dişçiliğin biyomühendislikte heyecan verici gelişmelere yol açacağını düşünüyorlar; Üstelik, belki de yalnızca 10 yıl içinde.

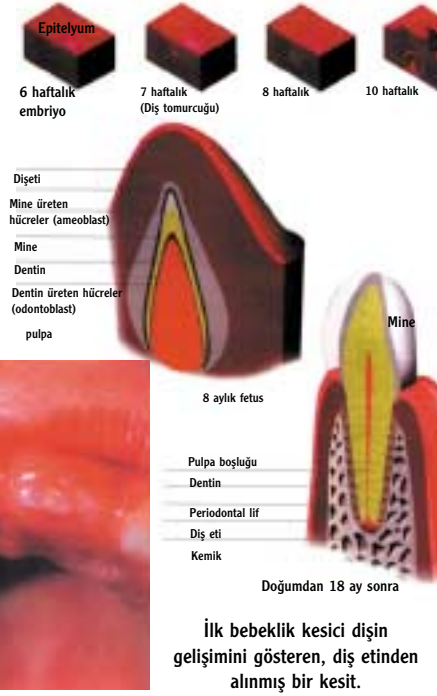


Biyomühendislik geçtiğimiz birkaç yılda hızla ilerledi. Özellikle dişler, biyomühendisler için oldukça çekici hale geldi. Çünkü, bunlardaki bozukluklar, karaciğer ve kalp rahatsızlıklarında olduğu gibi insan yaşamını tehlikeye atıyor. Diş doğru bir şekilde gelişmese de, dişçi bunu sil baştan yapıp, yeni bir denemeye girişebiliyor. Bunun yanında, ciddi bir ameliyat da gerektirmiyor.

Texas Üniversitesi Diş Okulu dekan yardımcısı Mary Macdougall, diş yenilemenin mümkün olduğunu gösteren pek çok neden olduğunu söylüyor. Birçok ilkel omurgalı, yeni diş üretebiliyor. Örneğin, bazı köpek balığı türleri yaşamları boyunca binlerce kez dişlerini kaybedip, yerine yenilerini çıkarıyorlar. Memelilerin bu özelliklerini uzun yıllar önce kaybetmiş olmalarına karşın, kalıtsal hastalığı olan bazı insanlar, fazladan diş çıkarıyorlar. Üstelik, dişle aynı temel yapı maddelerini paylaşan kemik, incinme sonucu kendini yenileyebiliyor. Peki dişlerimiz neden bunu yapmasın ki? Kemiklerimiz, zaten her kırıldıklarında kendilerini iyileştirebiliyorlar. MacDougall, yapılan çalışmaların, yalnızca vücudun becerilerine yeni eklemeler yapmaya yönelik olduğunu söylüyor.

Diş yenilemenin, kağıt üzerinde görüldüğü kadar basit olmadığı da açık. Dişler, birkaç farklı doku tipinden oluşuyor. Bunlardan biri, diş minesi. Mine, vücuttaki en sert madde. Gelişimi, diş etindeki epitel hücrelerle altındaki mezenkimal hücreler arasındaki iki yollu moleküler işaretlerle tetikleniyor. Dişteki önemli dokulardan ötekise dentin (diş kemiği). Dentin, biraz daha farklı ve karmaşık olmakla birlikte, kemikle benzer bir yapıda. Dentin üreten hücrelerin oluşumunu mezenkimal hücreler sağlıyor. Epitel hücreler de mine oluşumunu sağlıyor.

Her dişin içinde pulpa adı verilen bir boşluk bulunuyor. Pulpa boşluğu, diş etinden gelen kan damarları ve sinirlerle besleniyor. Diş kökünün yapısında, kemik benzeri sement (çimento) adı verilen ve binlerce mikroskopik lifle yerinde tutulan ince bir tabaka var. Bu lifler, bazen fire verse de,



dişleri çeneye kenetliyorlar. Tüm bu dokuların gelişimi, farklı ve karmaşık kimyasal sinyallerle yönetiliyor. Yeni diş oluşumunu sağlamak için de, bu sinyalleri doğru biçimde taklit etmek gerekiyor.

Bazı kötümserler bunun çok ince bir işlem olduğunu, dişinse çok karmaşık bir organ olduğunu düşünüyor ve bu işlemin, gerçekleştirilecek olsa da, uzun yıllar alacağını söylüyorlar. Ancak, iyimserler daha fazla. Özellikle de, diş kök hücrelerinin varlığı doğrulandıktan sonra, iyimserler tarafı daha ağır gelmeye başladı. Kök hücreler, pek çok farklı dokuyu geliştirebilen becerisine sahipler. Bir zamanlar yalnızca embriyoda olduğu düşünülen bu hücreler, erişkinlerde de pek çok dokuda var. Eğer, bunlar insanlardan alınabilir ve üzerlerinde oynama yapılabilirse, her türlü dokunun oluşturulabileceği söyleniyor.

Yaklaşık 2 yıl önce, Ulusal Sağlık Enstitüsü'nden Songtao Shi ve ekibi, her dişin içindeki pulpa boşluğunda kök hücreler bulunduğunu göstermişlerdi. Bunlar, dentin üreten odontoblast hücrelerine dönüşebiliyorlar. Araştırmacılar, insan 20 yaş dişinin pulpasını almışlar, enzimlerle parçalayarak kırmışlar ve kültür ortamında büyümüşler. Hücrelerin çoğu ölmüş, fakat bir kısmı büyümeyi ve bölünmeyi sürdürmüştü.

Bir sonraki hedef, bu hücrelerin odontoblast geliştirmeye yönlendirilmesi.

Araştırmacılar, kök hücreleri, dentinin mineral kısmı olan hidroksiapatit kristalleriyle karıştırıp, farenin deri altına yerleştirmişler. 2 ay sonra, bazı hücreler odontoblastlara dönüşmüş ve dentin salgılamaya başlamışlar. Bunlardan bazılarıysa, içinde kan damarları ve sinir dokuları bulunan pulpa benzeri bir madde oluşturmayı başarmış. Bu, aslında diş yenilemenin teoride mümkün olduğunu gösteriyor.

MacDougall ve ekibiyle, ergin fare dişinde epitel hücresi bulmuşlar. Bu hücreler, kök hücreleriyle laboratuvar ortamında büyütülürse, dentin-mine yapısını oluşturuyor. Bir sonraki adımsa, bu diş hayvan çenesine yerleştirmek ve birkaç ayda kemikle kaynaşmasına izin vermek.

Yapılan çalışmalar bunlarla kalmıyor. Dişin, diş etinin içinde kendiliğinden büyümesini sağlamaya çalışanlar da var. Bu, sement ve bağların (ligament) daha doğal bir ortamda gelişmesine izin verecek. Bu yöntemde dişin, gelişiminin çok daha erken bir döneminde diş etine yerleştirilmesi planlanıyor. Yani, diş henüz yalnızca bir tutam hücreyken.

Yukarıda verilen örnekler, yapılan çalışmaların yalnızca küçük bir bölümü. İzlenen yöntem ne olursa olsun, herkesin üzerinde birleştiği bir nokta, insan vücudunun bunu yapabilecek kapasiteye sahip olması. Ama elbette bu tek başına yeterli değil. Doğadaki yenileme mekanizmalarını daha yakından incelemek, doğanın uyguladığı yöntem hakkında daha çok bilgi edinmek ve onu kontrol edebilme becerisine ulaşmak da gerekiyor. Görünen o ki, yakında, dişimizi kaybettiğimizde, dişçi koltuklarında ağır koşullar altında ve ürkütücü aletlerle yapılan operasyonlar, geçmişin kötü anıları olarak kalacak yaşamımızda. Yakında, yani araştırmacıların beklentilerine göre 2010 yılından önce, belki de diş etine yapılan tek bir iğneyle, birkaç ay içinde kendi dişlerimize kavuşabileceğiz. Herhalde bu haber, en çok boksörlerin hoşuna gidecek!

Banu Binbaşaran Tüysüzöğlu

Kaynaklar

- A., Belly, G., Wray, Getting a Head in the World, Natural History, 10/02
C., J., McGann, S., J., Odelberg, M., T., Keating, Mammalian myotube differentiation induced by newt regeneration extract, PNAS, Kasım 2001
C., Wilson, Cutting edge, NewScientist, 10 Ağustos 2002
H., Pearson, The regeneration gap, Nature, 22 Kasım 2002