

2023 TE İLAÇ VE TEDAVİ

Hastalıkların tanısı hikaye almak ve klinik bulgularla yapılmak yerine doğrudan temele inerek moleküler-genetik inceleme ile yapılacak, genom ve proteom analizleri kesin tanının yanısıra tedaviyi de belirleyecektir. Bu inceleme aynı zamanda hangi ilaca hangi dozda olumlu yanıt alınacağını, yan etkilerinin nasıl durdurulacağını gösterecektir. Bu işlemin yaşama geçişi bugünden DNA çip ve mikroçip adı verilen 5-10 bin analizin bir kaç saatlik bir sürede yapılmasına olanak veren bir yöntem ile sağlanmaya başlamıştır.

Bireyin sağlık dahil tüm bilgilerini içeren ve büyük olasılıkla deri altına yerleştirilecek bir mikroçip sayesinde tanı ve tedavi büyük bir hız ve etkinliğe kavuşacaktır.

Ancak bireylerin yanlarında taşıyacakları bu özel genetik albüm kişisel özgürlük ve onurun söz konusu olacağı uygulamaların da temelini oluşturabilecektir. Genetik özelliklere göre işe alınma, sağlık sigortası yaptırma veya eğitim olanaklarına ulaşma, gündeme gelmesi olası etik dışı uygulamaların sadece birkaçıdır.

21.yüzyılın ilk yarısı bireylerin ve toplumların genom ve proteom özelliklerinin belirlendiği ve bu özelliklere göre geliştirilmiş ilaçların ve tedavi protokollerinin geliştirileceği bir dönem olmaya adaydır.

Büyüme geriliği (Dwarfism), Diyabet gibi bir çok hastalığın tedavisinde hastalarda eksikliği görülen proteinler, hormonlar ve sitokinler ilaç olarak kullanılmaktadır.

Bu maddelerin (insan büyüme hormonu, insulin) insandan eldesi çok zor ve yüksek maliyetli olduğu için 1980'lerden başlayarak, proteinleri kodlayan genlerinin mikroorganizmalara (bakterilere) aktarılmasıyla üretimlerine geçilmiştir. Gen teknolojisinde bir kilometre taşı olarak nitelenebilecek bu yaklaşımla geniş miktarda ve daha ucuz ilaç üretilebilir hale gelmiştir.

Ancak bakterilerle insanların (yüksek canlıların) hücre yapısının ve gen anlatımı-protein üretme yollarının aynı olmayışı ilaç nitelikli her proteinin, veya hormonun bakterilerde gen klonlama yoluyla üretilmesini engellemektedir. Bu nedenle son yıllarda bakterilere alternatif olarak hücre yapıları ve hücre içi sistemleri insaninkine daha yakın olan bitkiler ve hayvanların da ilaç üretimi amacıyla gen aktarımında kullanılmaları gündeme gelmiştir. Ancak çok hücreli organizmalara gen aktarımı bakterilere gen aktarımından farklı yöntemler, yaklaşımlar getirmektedir.

Memeli hayvanlarda süt verimi, hızlı gelişme, yün kalitesi gibi amaçlarla uzun süreli çaprazlama ve seçim işlemleri uygulamak yerine, bakteri ve bitkilerde olduğu gibi gen aktarım yönteminin kullanılması, ilk kez 20 yıl önce başarılmıştır. ABD'de iki araştırmacı, insan büyüme hormonu genini taşıyan ve bu genin etkinliği sonucunda normal farelerden 4 katı büyüklükte olan "transgenik" fareler geliştirmişlerdir.

Transgenik hayvanların geliştirilmesi için yaygın olarak kullanılan yöntem, "mikroenjeksiyon" dur.

Bu yöntemde:

- Erkek farelerle çiftleştikten kısa bir süre sonra, dişi farelerin döllenmiş yumurta hücreleri alınarak,
- Bu hücrelerde yaşamın ilk hücresini (zigotu) oluşturmak üzere henüz biraraya gelmemiş dişi veya erkek önçekirdeklerden (pronukleus) birine, 1 mikron çaplı bir mikroinjektörle 1 pikolitre (1 mililitrenin milyarda biri) hacim içinde, istenen genden 200-400 kopya aktarılmakta,
- Bu genetik değişikliğe uğratılmış hücreler, ilk grupla aynı zamanda steril (kısır) erkek farelerle çiftleştirilmiş ve yumurta hücresi döllenmediği halde hamile özellikleri göstermeye başlayan psödopregnant (sahte hamile) dişi farelerin (taşıyıcı annelere) rahimlerine küçük bir operasyonla yerleştirilmekte,
- 21 gün sonra dünyaya gelen yavruların aktarılan geni taşıyıp taşımadıkları, kuyruklarından alınan kan örneklerinde yapılan testlerle saptanmakta ve
- Gen taşıyan yavrular kendi aralarında çiftleştirilerek, yabancı geni her iki kromozomu üzerinde de taşıyan (homozigot) fareler elde edilmektedir.

Bu yöntem bazı değişikliklerle balıktan tavuğa, koyundan sığıra kadar birçok hayvanda uygulanmıştır. Genetik yapıları insanla benzerlik taşıyan farelerde yapılan ilk çalışmaların, genellikle tıbbi araştırma amaçlı hastalık modellemeye (hastalık yapıcı mutant genler aktarmaya) veya bir genin işlevini anlamaya yönelik olduğu görülmektedir.

1980'lerin sonunda farelerle yapılan bir çalışmada farklı bir yaklaşım kullanılmıştır: İnsanlarda kan pıhtılarını çözen bir protein olan doku plazminojen aktivatörü geninin, farede süt protein geni düzenleyen bölgeyle birleştirip aktarılmasıyla, dişi bir transgenik fare elde edilmiş ve bu farenin sütünün, insan proteinini de içerdiği ve bir kan pıhtısının üzerine damlatıldığında etkinliğini gösterip pıhtıyı parçaladığı görülmüştür. Bu çalışma bazı hastalıkların tedavisi için zorunlu bazı proteinlerin ve hormonların, sistem olarak insana yakın memeli hayvanların sütlerinden elde edilebileceğini göstermiş ve yeni bir dönemin kapısını aralamıştır.

Gen aktarımı için hedef hayvanlar, bol süt veren sığır ve koyun olarak ön plana çıkmaktadır. Ancak bu konuda önemli zorluklar da vardır. Transgenik koyun veya sığırlar elde etmek ve bu hayvanları kendi aralarında çiftleştirerek homozigot koyun veya sığır elde etmek, farelere oranla çok daha zor ve uzun zaman gerektirmektedir (yaklaşık 8-10 yıl).

Buna ek olarak, uzun ve zor bir çalışma sonunda geliştirilebilecek, dişi koyun veya sığırla yapılacak üretim de aynı genetik özellikte bir karşı cins olmaması nedeniyle, o hayvanın yaşamıyla sınırlı olacaktır. Araştırmacıların bu sorunlara karşı geliştirdikleri çözümler başka dönemi başlatmıştır: Hayvan kopyalama (klonlama)...

1997 de geliştirilen ilk "kopya koyun" Dolly bu amaca yönelik en başarılı adımlardan biri olarak kabul edilmektedir. Son beş yılda bir çok ülkede yürütülen yoğun çalışmalarda binlerce embriyo geliştirilmiş ve yaklaşık 500 kadar kopya hayvan elde edilmiştir. Bu hayvanların yarıya yakınının sığır olduğu görülmektedir.

Hayvan klonlama tekniğinin henüz çözülememiş sorunları olmasına (örneğin yaklaşık 250 klonlananın çoğunda metabolizma hastalıklarının bulunduğu görülmektedir) rağmen tartışmalı şekilde gündeme getirilen "insan klonlama çalışmaları" bir çok ülkede kesin şekilde reddedilirken, bu yöntemin farklı şekilde tedavi amaçlı olarak sınırlı kullanımı için giderek artan bir destek oluşmaya başlamıştır.

Doku nakillerinde en önemli sorun olan doku-organ reddini aşan bu yaklaşımda, örneğin sağlıklı karaciğer dokusuna gereksinimi olan bir hastanın herhangi bir sağlıklı hücrenin tüm genetik yapısını (genomunu) içeren çekirdeği alınarak, gönüllü bir kadından elde edilmiş ve çekirdeği çıkartılmış bir yumurta hücresine aktarılmakta ve yumurta hücresi bölünmeye başlamaktadır. Anne rahimine yerleştirilmeden yaklaşık 10 gün laboratuvar koşullarında devam eden bölünme 100 hücreye ulaşıldığında durdurulmakta ve bir seri uyarıcı kullanılarak yine laboratuvar koşullarında bazı kök hücrelerin karaciğer hücrelerine dönüşmesi sağlanarak, doku reddi riski olmaksızın hastaya aktarılmaktadır.

Günümüzde rekombinant (yeni bileşen) DNA teknikleriyle ilaç üretimi ve kök hücre tedavileri yükselen bir ivmeyle artmaktadır.

Son yıllarda İnsan Genom Projesinin de önemli katkılarıyla hastalıkların genetik temellerinin aydınlatılmasında hızlı gelişmeler yaşanmaktadır. Kalıtsal hastalıkların genetik temelleri belirlendikten sonra ikinci adım tedavi yöntemleri geliştirilmektedir.

Gen tedavisinde de temel yaklaşım hastalığa neden olan genin sağlıklı bir yedeğini hücrelere aktarmak olarak özetlenebilir. Bir diğer yaklaşım ise organizma için zararlı proteinlerin (örneğin kanser nedeni olabilecek onkoproteinler) sentezini durdurabilmek için söz konusu proteini kodlayan değişikliğe uğramış (mutant) geni "kilitleyecek", laboratuvarında üretilmiş küçük DNA dizilerinin hücreye verilmesidir.

Hücrelere gen aktarımı için üreme yeteneği yok edilmiş ancak hücreyi bir kez infekte edebilen virüsler kullanılmaktadır. Bu virüsler laboratuvarında değiştirilmiş genetik yapılarında taşıdıkları tedavi edici geni hücreye aktarmakta, bu gen etrafındaki virüse ait DNA dizilerinin yardımıyla hücre çekirdeğindeki genoma entegre olmakta ve kodladığı proteinin sentezini sağlamaktadır.

β talasemi, ailesel hiper kolestrolemi, kistik fibroz, Lech-Nyhan gibi yüzlerce hastalığın temelindeki gen defektlerinde sağlıklı genin organizmaya aktararak uygun hücreler içinde işlevsel hale getirilmelerini hedefleyen gen tedavileri ile radikal sağaltımlara ulaşılabileceğine kesin gözle bakılmaktadır.

Hemofili, fenil ketonuri, kistik fibroz, ağır kombine immün yetmezlik gibi hastalıkların temelinde olan hormon, protein ve benzeri moleküllerin eksikliğini gidermek amacıyla ilaç olarak kullanılacak moleküllerin gen klonlama teknikleriyle bakteri, bitki ve hayvanlarda da üretilmesi 2020 lerde yaygınlaşacaktır.

Ancak virüsler hedef hücrelere ulaşana kadar dokusal engelleri, bağışıklık sistemlerini ve zarları aşmak zorundadırlar. Hedefe varsalar dahi tedavi edici genin etkisini göstermesi sık ulaşılan bir sonuç değildir. Bu olumsuzluklara, bazı virüslerin toksik etkilerini de eklemek gerekir. Son dönemde virüslerin yerine lipid kesecikler gibi alternatif taşıyıcılar kullanılmasına rağmen gen

tedavisinin tam güvenilir ve etkin bir konuma gelmesi için kısa sayılamayacak bir süreye gereksinim duyulduğu görülmektedir.

Gen teknolojisinin tıptaki etkisini arttırmakta olmasına karşın konvansiyonel denebilecek sentetik ilaçların tedavide kullanımı önemli konumunu korumaya devam etmektedir. Ancak bu ilaçların kullanımını daha etkin hale getirecek yaklaşımlardan en önemlisi yine gen teknolojisi yardımıyla geliştirilmektedir.

Farmakogenomik araştırmalarının temelinde İnsan Genomu Projesine paralel olarak yürütülen "Tek Nükleotid Polimorfizmleri" (Single Nucleotide Polymorphism-SNP) belirleme çalışmaları bulunmaktadır.

İnsan Genomu Projesi'nin çıktıları tüm insanlara ait genetik yapıların, genomların birbirleriyle %99.9 benzerlik içinde olduğunu göstermektedir. %0.1 lik fark ise tek nükleotid polimorfizmi adı verilen DNA dizisindeki tek harf farklılıklarından kaynaklanmaktadır. İnsan genomunda SNP sayısının 3.200.000 kadar olduğu düşünülmektedir. Günümüzde 1 250 000 SNP tanımlanmış durumdadır bu sayı giderek artmaktadır.

Bu araştırmaların ilaç kullanımına katkısı ilaçtan beklenen yararın elde edilmesi, yan etkilerinin azaltılması ve yan etkilere bağlı ölüm sayısının aşağıya çekilmesi şeklinde olmaktadır. Bu katkı bir kaç somut örnekle daha açık hale getirilebilir:

- Bazı antidepresanların, morfin türevlerinin ve diğer bazı ilaçların karaciğerde metabolize olmalarında görevli enzimlerden biri olan CYP2C6 yı kodlayan genin polimorfik şekli daha aktif bir CYP2C6 enziminin sentezlenmesine neden olmakta ve bu polimorfizme sahip bireylerde alınan ilaçlar hızla metabolize oldukları için etkileri beklenen düzeyde görülememektedir. Bu polimorfizmin tanımlanmasından sonra polimorfizmi olan hastalara daha fazla miktarda ilaç verilerek normal etki düzeyine ulaşılmaya başlanmıştır.
- Bir kan kanseri tipinde (Akut Lenfoblastik Lösemi-ALL) ilaç olarak kullanılan tiopürin maddesi organizmada tiopürin metil transferaz enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Bu enzimin polimorfik şekli ise çok yavaş çalışmakta ve toksik olan ilacın vücutta birikmesine ve ölümlere neden olmaktadır. Bu polimorfizmin ve etkilerinin tanımlanmasından sonra bu ilacın toksik etkisine bağlı hasta kayıplarının çok aza indiği bildirilmektedir.

Hastalara reçete yazılmadan önce olası polimorfizmlerin araştırılması ve bireyin genetik yapısına uygun ilaç ve dozların verilmesi yılda yaklaşık 100 000 kişinin ilaç yan etkilerine bağlı olarak kaybedildiği ABD'nde bugünden olumlu sonuçlar vermeye başlamıştır.

Ülkemizde bu teknolojilerin uygulamalı hale gelmesi ve ilaç sektörüne katkı sağlaması araştırmacı sayısının kritik kütleyle ulaşması ve araştırma desteklerinin artırılmasına bağlıdır. Gen teknolojisinde ülkemizin ABD'nden 40-50 yıl Avrupa'dan da 20 yıl kadar geride olduğu noktasından hareket edildiğinde, 2020'li yıllarda ülkemizin yeni ilaçlar konusunda da uluslararası bilgi birikimine ve yeni ilaç endüstrisine önemli boyutlarda katkı yapamayacağı söylenebilir. Ancak bir kaç terapötik ajanın ülkemizde üretebileceği düşünülmektedir.

Sayıları hızla artan protein ilaçlar büyük oranda yenibileşen (rekombinant) moleküller ve yüksek özgüllüğe sahip (monoklonal) antikorlardan oluşmaktadır.

İmmün tekniklerle gen teknolojisinin değerlendirildiği faj gösterim teknolojisi yeni kuşak rekombinant antikorların geliştirilmesinde kullanılmakta ve bu çalışmaların ürünleri tanı ve tedavide yeni açılımlar önermektedirler. Önümüzdeki yıllarda rekombinant antikorların da kanser, ve ağır infeksiyonların tedavisinde kullanılacağı görülmektedir.

Rastlantısal peptid kütüphanelerinin faj gösterim teknikleriyle taranarak terapötik nitelikli olanların tanımlanması yaklaşık 10 yıldır yapılagelmektedir. Bu peptitlerden uygun olanların ilaç olarak kullanılmaları yakın gelecekte olası hale gelecektir.

Türkiye olanaklarıyla bu yeni tür ilaçların araştırılmasında etkinlik gösterecek konumdadır. Uluslararası kurum ve firmalarla gerçekleştirilecek işbirlikleri daha verimli sonuçların alınmasına katkı sağlayacaktır. Maliyeti çok yüksek olan "geliştirme" çalışmalarının partnerler tarafından yürütülmesi başarı şansını artıracaktır.

Bunun yanısıra aynı süreçte Türkiye'de bilinçli teknoloji kullanımının yaygınlaşması çok önemli görülmektedir. İleri tanı yöntemlerini çok iyi şekilde kullanan ve kit üretiminin, lisansla da olsa ülkemizde gerçekleştirilmesi, daha az maliyetli tanı ve devamında doğru ilacın en ekonomik şekilde kullanılmasına yol açacaktır.

İlaç sektörünün tanı sistemlerinde kullanılan ürünlere de yönelmesi gelecek 20 yılın etkinlikleri arasında yer alacaktır (almalıdır).

Önleyici hekimliğin temel unsuru olan aşılar da gen teknolojisinin etki alanı içindedirler.

İnsan için zararlı bir virüs veya mikroorganizmanın insan bağışıklık sistemini uyarıcı yenteneğe sahip bir protein dizisini kodlayan gen başka organizmalara aktarılarak, bol miktarda ve yan etkisi çok az aşı üretimi artık kanıksanmış bir teknik olarak görülmektedir. Günümüzde bu yöntemle geliştirilmiş bir çok aşı güvenli şekilde kullanılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre her yıl beş yaşın altında 12 milyon çocuk, bulaşıcı hastalıklar nedeniyle ölmektedir. Bu ölümlerin büyük kısmı üçüncü dünya ülkelerindeki sağlık hizmetlerinin azlığından ve özellikle aşı yokluğundan kaynaklanmaktadır. Dünyanın yıllık aşı gereksinimi iki milyar doz düzeyindedir. Her çocuğun yaşamının ilk yıllarında yaklaşık 15 doz aşuya gereksinimi vardır.

Ulaştırma, sterilizasyon sorunları ve özellikle soğuk zincirin dünyanın her bölgesinde sağlanamaması, araştırmacıları daha pratik aşılar geliştirmeye yönlendirmektedir. Yenilebilir aşılar bu çabaların bir ürünüdür. Muz, patates gibi, çocukların kolay kolay hayır demeyeceği bitkilere bulaşıcı hastalık unsurlarının (bakteri veya virüs) bağışıklık sistemini uyuracak bir proteinini kodlayan genini aktararak, muz veya patateste bu proteinin varlığını sağlamak, bu meyve veya sebze tüketen bireylerde aşı etkisi yapmaktadır.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde çok rastlanan Hepatit B, kolera, gibi hastalıklara karşı geliştirilen yenebilir aşuların etkisi, uzun süre fareler üzerinde araştırılmıştır. 1998'de ağır bağırsak enfeksiyonlarına neden olan E.coli'ye karşı bağışıklık kazandırmak için ABD'de iki üniversite ve bir araştırma enstitüsü tarafından geliştirilen patates, gönüllüler üzerinde denenmiş ve aşının hiç bir yan etkisine rastlanmazken patates yiyerek aşılanan bireylerin %91'inin kan

serumlarında ve %55'inin hem kan serumu hem de bağırsaklarında E.coli'ye karşı antikor düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Bu çalışma ucuz, taşıma ve saklamada özel koşullar gerektirmeyen, gelişmekte olan ülkelerin kolayca uygulayabilecekleri aşuların üretimi yolunda ilk adım olarak değerlendirilmektedir.

Bugün dünyanın birçok bölgesindeki araştırmacılar, yenilebilir aşular geliştirmek için çalışmaktadırlar. Genetik değişikliğe uğratılmış gıda maddelerine karşı çıkanların, yenilebilir aşulara karşı daha ılımlı oldukları görülmektedir.

Aynı yöntemle ilaç nitelikli protein veya hormonların gen aktarımı ile bitkilere ürettirilmesi olasıdır ve üzerinde çalışmalar sürdürmektedir.

Bugün yurdumuzda sayıları az da olsa bazı üniversitelerdeki Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümlerinde ve Araştırma Enstitülerinde uluslararası düzeyde moleküler biyoloji çalışmaları yapılmakta, monoklonal ve rekombinant antikorlar üretilmekte, transgenik bitkiler geliştirilmektedir.

İnsan sağlığına yönelik uygulamaların öncesinde yoğun ve uzun araştırma-geliştirme süreçleri bulunmaktadır. Araştırmalarda çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Ancak hastalıkların hayvanlarda modellenmesi hastalığın ilerlemesinin incelenmesi ve çeşitli tedavi yaklaşımlarının incelenmesi konularında çok önemli katkılar sağlamaktadır. Özellikle kanser başta olmak üzere genetik defektlerden kaynaklanan hastalıkların modellenmesi için transgen çalışmalarına en uygun hayvan olan farelere gen aktarımı son yıllarda çok yaygınlaşmıştır.

Yukarıda aktarılan transgen uygulamalarına bir veya birkaç geni defektif hale getirilmiş farelerde hastalığın ortaya çıkışında çevresel faktörlerin rolü, tedavi yöntemlerinin uygunluğu incelenmekte ve insanlara uygulamanın temelinin oluşturacak değerli bilgiler elde edilmektedir.

Gen teknolojisinin tıpta giderek yoğunlaşan şekilde kullanımı araştırma-geliştirme ve üretim sektörlerinin de bu teknolojiye büyük ilgi duymalarına neden olmuştur.

Giderek artan ivmesiyle gen teknolojisinin insan yaşamını ve sağlığını etkilemeye başladığı tüm araştırmacılar tarafından kabul edilmektedir. Ancak gen teknolojisinin tıpta kullanımı bazı etik, sosyal ve yasal sorunları da beraberinde getirmektedir.

Bu sorunların başında genetik testler gelmektedir. Bu tekniklerle bireylerin bazı hastalıklara (bir grup kanser, nörolojik hastalıklar) yatkınlıkları saptanabilmekte, bu bilginin üçüncü kişi veya kurumların işe alma, sağlık sigortası yapma, gibi konularda kararlarını etkileyeceği düşünülmektedir. Bu negatif ayrımcılığın ters uygulaması olarak, ideal genetik yapıya sahip bireylerin çeşitli alanlarda üst yönetim kademelerine getirilmeleri de olası görülmektedir. Bu konuda, genetik bilgilerin sadece ilgili bireye ait olduğu ilkesinin kağıt üzerinde kalmasından endişe edilmektedir.

Gen teknolojisinin bir grup ülkede yaygınlaşmış olması toplumlar arası bir eşitsizliğin de odağında bulunmaktadır. Bu alanda uluslararası işbirliğine gidilmemesi durumunda dünya üzerinde var olan eşitsizliğin daha da derinleşeceği düşünülmektedir.

Uluslararası kuruluşlarca bu gelişmelerin, beklentilerin ve endişelerin doğrultusunda düzenlemeler yapılmakta ve sağlık-tıp etiğine yeni eklemeler gündeme gelmektedir.

Gen teknolojisinin 21.yy'da insan sağlığını ve yaşam kalitesini yükseltmeye devam edeceği ve İnsan Genom Projesi çıktılarının sağlanacağı yeni açılımlarla hızlı yükselişini sürdüreceği, ancak çalışmaların çok iyi belirlenmiş kurallar ışığında yapılmasının önemi görülmektedir.

Türkiye gen teknolojisindeki potansiyelini organize ederek yukarıda belirtilen rekombinant antikor, protein kökenli ilaçların ve rekombinant aşuların araştırılmasında bireysel veya uluslararası işbirliklerle etkinlik gösterebilir.

Buna ulaşmak için araştırmacı sayısının ve araştırmaya verilen desteğin artması, araştırma kurumları ve üretim sektörünün işbirliği yapması önemli koşullar olarak görülmektedir.

Prof.Dr.Beyazıt ÇIRAKOĞLU