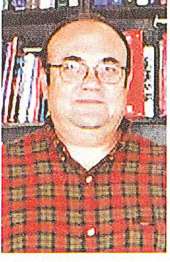


Prof. Dr. Mehmet ÖZTÜRK



Biyokimya devlet doktorasını Paris Üniversitesi'nde tamamladıktan sonra 1984-1995 yılları arasında ABD'de (Massachusetts General Hospital Cancer Center ve Harvard Medical School) araştırmacı ve öğretim üyesi ve Fransa'da (INSERM, Centre Leon Berard ve Paris Üniversitesi) araştırmacı ve davetli profesör olarak çalışmıştır. 1995 yılında Bilkent Üniversitesi'nde Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nün kurucu başkanı olarak çalışmaya başlayan Profesör Öztürk'ün kanser moleküler genetiği ve moleküler biyoloji alanlarında uluslararası dergi, kitap ve ansiklopedilerde çıkmış birçok bilimsel yayını vardır. TÜBİTAK-TWAS Bilim Ödülü sahibi olan Prof. Öztürk bilimsel çalışmalarından dolayı, Türkiye Bilimler Akademisi, Third World Academy of Sciences, European Molecular Biology Organization ve UNESCO Uluslararası Bioetik Komitesi üyeliklerine seçilmiştir. Halen tümör basılayıcı genler, kalıtsal kanserler, karaciğer kanseri ve rekombinant DNA teknolojisine dayanan biyoteknolojiler üzerinde çalışmalarını sürdürmektedir.

İNSAN GENOM PROJESİ VE ECZACILIK ALANINA ETKİLERİ

GİRİŞ

Bindokuzyüz ellilerin başında DNA molekülünün yapısı "Watson-Crik modeli"ne göre aydınlatılmasını izleyen 50 yıllık dönemde "Moleküler Biyoloji ve Genetik" bilim dalı hızlı bir gelişim süreci yaşadı. Bu bilim dalı aynı zamanda "Biyoteknoloji"nin tanımına ve endüstriyel uygulama alanlarına yepyeni bir kimlik kazandırdı. Bu teknolojinin ilaç endüstrisine olan en dikkat çekici yansıması ise "rekombinant ilaç ve aşular" yolu ile oldu. Rekombinant DNA teknolojisinin kullanımı ile elde edilen bu yeni kuşak ilaç ve aşular, halen sayıca az olmalarına rağmen, gerek etkinlikleri gerekse fiyatlarının yüksek olması nedeni ile ilaç endüstrisinin önemli bir alanını oluşturmaktadır.

İnsan Genomunu oluşturan genlerin neredeyse tamamının belirlenmiş olması ve diğer canlı genomlarının da kısa bir süre içinde çözümlenme aşamasına gelmesi, eczacılığı 3 ana alanda çok yakından etkileyecektir. Moleküler biyoloji ve genetik bilimleri eczacılık eğitiminin vazgeçilmez bir parçası haline gelecek; yeni kuşak ilaçların sayısında ve kullanım alanlarında beklenmedik ölçüde hızlı bir artış yaşanacak; ve "kişiye özel ilaç kullanımı"nın temelini oluşturan farmakogenomik bilim dalı önem kazanacaktır. Bu yazının amacı eczacı meslektaşlarımızı yukarıda özetlediğimiz konularda bilgilendirmektir.

İNSAN GENOMU

DNA; genom, genler ve proteinler

İnsan dahil her canlının yaşamı, hücre çekirdeğinde kromozom kümeleri halinde saklanan DNA bilgileri tarafından düzenlenmektedir. İnsan DNA'sı yaklaşık olarak 3 milyar baz çiftinden oluşur. Yirmiiç kromozom çiftine yayılmış

olan bu bilgileri ilaç kodekslerindeki tarif-namelere benzetebiliriz. Üçmilyar bazlık insan DNA molekülünün tamamına "insan genomu" adı verilmektedir ve insan genomu tahminen 30.000 "gen" den oluşmaktadır. Bu genlerden büyük bir bölümü protein kodlayan genlerdir ve yaşam için gerekli proteinlerin amino asit dizilerini belirleyen kodlar taşırlar. Bu kodlar çekirdekte DNA molekülünün bir kalıp olarak kullanımı yoluyla mRNA haline dönüştürülüp, hücre sitoplazmasına gönderilir. mRNA moleküllerindeki bilgiler, daha sonra, hücre sitoplazmasında ribozom adı verilen protein sentez ünitelerinde özgün proteinlerin sentezlenmesinde kullanılır. Sayıca çok daha az olan diğer genler ise, sözünü ettiğimiz protein sentez ünitelerini oluşturan diğer RNA moleküllerinin (tRNA ve rRNA) kodlanmasında kullanılır.

Demek oluyor ki, insan genomu yaklaşık 30.000 farklı proteini kodlama kapasitesine sahiptir. Ancak, bir çok gen, birbirine yapıca benzeyen, fakat işlevleri farklı olan birden fazla proteini (protein izoformlarını) kodlayabilme özelliği taşıdığından, aslında insan genomunun yüzbinden fazla protein kodlama kapasitesine sahip olduğunu söylemek daha doğru olacaktır.

Herkesin bildiği gibi, insandaki her hücre her zaman, her türlü proteini sentezlemez. Örneğin, albumin sadece karaciğer hücrelerinde, antikorlar sadece β -lenfositlerinde, süt proteinleri ise sadece meme hücrelerinde ve sadece emzirme döneminde sentezlenir. Bu örnekler gösteriyor ki, insan genomundaki bilgiler protein yapı bilgileri ile sınırlı olmayıp, genomda ayrıca hangi

genin hangi hücrede hangi zaman diliminde sentezleneceğini belirleyen bilgiler de saklanmaktadır.

Proteinler canlılık için gerekli olan ve canlılar arasındaki gözle farkedilebilen veya görünmeyen farklılıkları (fenotipi) belirleyen moleküllerdir. Canlılığın her aşaması ve normal fizyoloji proteinlerin düzenli kullanımı sayesinde gerçekleşir ve hastalık durumu (patoloji), protein kullanımındaki düzensizliklerin sonucu olarak ortaya çıkar. Protein kullanım düzensizlikleri ise, proteinlerin yapısal bozukluğu veya kullanım programlarındaki bozukluklar olarak iki kısımda incelenebilir. Kalıtsal yolla geçen genetik hastalıkların temelinde, gen mutasyonları ve buna bağlı olarak bozuk proteinlerin sentezlenmesi (veya protein eksikliği) yatmaktadır. Kalıtsal olmayan, enfeksiyon, beslenme, yaşlanma ve benzeri nedenlere bağlı hastalıklarda ise, genetik bilgilerin yanlış kullanılması, ve buna bağlı olarak proteinlerin işlevlerini yerine getirememeleri başlıca sorundur. Eczacılığın amacı böyle bozuklukları dışarıdan verilen ilaçlarla düzeltmek olduğu için, genom bilgilerindeki gelişmeler, eczacılığın geleceğini derinden etkileyecektir.

Moleküler Biyoloji ve Genom Projesi

Bundan yaklaşık on yıl önce başlatılan insan genom projesinin hedefi, insan genomunu oluşturan ve yaklaşık 3 milyar baz çiftinden oluşan kodların çözülmesiydi. Bugün artık tamamlanma aşamasında olan bu dev projeyi yaratan birikim, moleküler biyoloji biliminin son elli yıldan bu yana gerçekleştirmiş olduğu buluşlara ve tekniklere dayanmaktadır. İnsan genomu bilgilerini taşıyan DNA doğrudan analizi mümkün olmayan bir yapıda olduğu için, bu büyük molekülün parçalara ayrılıp, bakterilerde çoğaltılması (klonlama), parçalardaki genetik bilgilerin okunması (dizi analizi) moleküler biyoloji bilimi

olmadan gerçekleşmezdi. Ayrıca, dizi analiz sonuçlarının birleştirilip, sıralanması ve saklanması için, bilgisayar teknolojilerinin geliştirilmesi zorunluydu. Biyolojiden fiziğe, kimyadan informatiğe bir çok bilim dalının bir araya getirilmesi (multi-disipliner işbirliği) sayesinde, insan genom projesi başarı ile tamamlanabilmiş, ayrıca diğer bir çok canlının (hayvan, bitki, mikroorganizma) genom projeleri de hayata geçirilmiştir. Önümüzdeki birkaç yıl içinde, yapısal genom projelerinin doyma noktasına ulaşması beklenmektedir. Bundan sonraki aşamada, elde edilen bilgilerin analizi ve yorumlanmasına dayanan işlevsel genom projeleri devreye girecektir. İşte bu ikinci aşamada, genlerin kodladığı proteinlerin ne işe yaradıkları anlaşıldığında, tıp ve eczacılık alanında eşi görülmemiş bir devrim yaşanacaktır.

ECZACILIK EĞİTİMİNDE MOLEKÜLER BİYOLOJİ

Moleküler biyoloji ve genetik, yaşam bilgilerinin her alanında olduğu gibi, eczacılık biliminin de vazgeçilmez ve temel bir konusu olmak durumundadır. Buna bağlı olarak, eczacılık eğitim programının gözden geçirilmesi, kitapların yeniden yazılması, laboratuvar uygulamalarının değiştirilmesi kaçınılmaz görünmektedir. İlaçların etki ve yanetki mekanizmaları artık moleküler düzeyde bilinmektedir ve bu bilgiler eczacılık eğitimine yansıtılmalıdır. Ancak, bu eğitimin öğrenciler tarafından anlaşılabilmesi için moleküler biyolojinin temel kavramlarının ve moleküler biyoloji tekniklerinin lisans eğitiminin ilk yıllarında öğretilmesi gerekmektedir.

Moleküler biyoloji ve genetikteki ilerlemeler çok hızlı bir biçimde gerçekleştiği için, yaşam bilimlerinin bu gelişmelere ayak uydurabilmesi gelişmiş ülkelerde bile önemli bir sorun olduğu için, ülkemizde henüz gerçekleşmemiştir. Ancak, bu konunun üzerine gidilmesi ve uygun önlemlerin alınması, eczacılığın geleceği açısından

gereklidir. Bu konudaki her gecikme, eczacılığın kısa bir sürede dar bir alanda (eczane eczacılığı) hapsolmasına yol açabilecektir.

Eczacılık mesleğinin geleceği açısından, eczacılık fakültelerinde gerek lisans eğitiminde gerekse lisansüstü eğitim ve araştırmalarda, moleküler biyoloji ağırlıklı eğitim ve araştırma faaliyetlerine öncelik verilmesi elzem görünmektedir.

GENOM PROJESİ VE İLAÇ ENDÜSTRİSİ

Genom projesinin en önemli ekonomik yansımalarının ilaç endüstrisinde yaşanacağı öngörülmektedir. Bu nedenle, çok uluslu ilaç firmalarından küçük ölçekli genomik firmalarına kadar çok geniş bir yelpazede, özel sektör genom bilgilerini ticari ürüne (ilaç) dönüştürme yarışına girmiştir. Ne yazık ki, gelişmiş ülkelerde yaşanan bu yeni dönemde, ülkemizdeki ekonomik kriz ve ulusal ilaç firmalarımızın "araştırma-geliştirme" faaliyetleri hakkında yaptıkları "tarihsel yanlışlık" böyle bir yarışta yer almamızı engellemektedir. Buna rağmen, sözü edilen faaliyetlerin amaca ve kapsamını öğrenmemiz yararlı olacaktır.

Günümüzde mevcut 2000 değişik ilaç yaklaşık olarak 500 ayrı hedefe (500 farklı gen ürününe) yöneliktir. Bu hedeflerin %45'ini reseptörler (hücre algılayıcıları), %28'ini enzimler, %11'ini hormonlar ve büyüme faktörleri, geriye kalanlarını ise iyon kanalları, DNA ve benzeri moleküller teşkil etmektedir. Genom bilgileri hedef sayısını çok yüksek rakamlara çekecektir. Bu konuya girmeden önce, kısaca "biyotek ilaçlar" olarak adlandırılan yeni kuşak ilaçların gelişimine kısaca göz atmak yararlı olacaktır. Dün-

yada halen kullanımda olan yaklaşık 60 biyotek ilaç (rekombinant ilaçlar, monoklonal antikorlar, rekombinant aşılarda vb.) olduğu bilinmektedir. Biyotek ilaçlar, sayıca toplam ilaçların çok küçük bir dilimini (%3) oluşturmalarına rağmen, çok yüksek fiyatlarla satıldıkları için, önemli bir ilaç tüketim grubunu oluşturmaktadır. Ayrıca, biyotek ilaçlar, yeni geliştirilen ilaçlar listesinde gittikçe artan oranlarda yer almaktadır. Örneğin, 1998'de bütün dünyada geliştirilen toplam 57 ilaçtan 15 adedi, yani %26'sı biyotek ilaç grubuna girmektedir. Diğer bir deyişle, mevcut ilaçların ancak %3'ünü oluşturan biyotek ilaçlar, yeni geliştirilen ilaçların neredeyse üçte birini oluşturmaktadır.

Genom projesindeki bilgilerden yola çıkarak, insan genomunda tahmin edilen toplam hedef sayıları 5000 ile 10000 arasında değişmektedir. Bu demek oluyor ki, mevcut ilaçlar toplam hedeflerin sadece %5-10 kadarını hedefleyebilmektedir! Mevcut hedefleri kullanarak 2000 ilaç üreten ilaç endüstrisinin, genomik çalışmaları sayesinde sayıları onbinlerle ifade edilen yeni ilaçları üretebilmesi hiç de hayali olmayan bir öngörü olacaktır. Az yukarıda sözü edilen yarışım temelinde işte bu büyük potansiyel yatmaktadır.

FARMAKOGENOMİK

İlaç kullanımındaki en önemli sorunlardan birisi, ilaca yanıtındaki bireysel farklılıktır. Aynı ilaç dozu, bir kısım kullanıcı için etken doz iken, bir kısmında yetersiz, bir kısmında ise toksik doz etkisi gösterebilmektedir. İlaça yanıtındaki bu çeşitliliğin başlıca nedeni, bireyler arasındaki genetik çeşitlilik, genetik polimorfizmdir. Genetik polimorfizm nedeniyle, her hangi bir proteinin yapısı değişik bireyler arasında

ufak-tefek farklılıklar (1-2 amino asit değişikliği) taşımakta, buna bağlı olarak da, ilgili proteinin etkinliği bireyler arasında dalgalanmalar göstermektedir. Örneğin ilaç metabolizmasında yer alan bazı enzim etkinliklerindeki dalgalanmalar nedeniyle, A kişisi ilacı kısa zamanda vücudundan atabilirken, B kişisinde ilaç daha uzun süre kalabilmektedir. Buna göre de, aynı dozda verilen bir ilacın vücut hücrelerindeki etkin dozu farklı olmaktadır. Ağızdan alınan bir ilacın bağırsaklarda emilmesinde, kanda taşınmasında, hücrelere alınıp enzimatik değişimle dışarı atılması ve vücuttan salınımında, tahmin edilebileceği gibi bir çok protein devreye girecektir ve her proteinin etkinliğine bağlı olarak ilacın etkinliği değişecektir.

Farmakogenomik biliminin amacı, protein kodlayan genlerdeki polimorfizm bilgilerinden yola çıkarak, kişiye özel ilaç ve ilaç dozu seçebilme yollarını araştırmaktadır. Bu amaçla, aynı örnek üzerinde bir çok gen analizini gerçekleştirebilen mikroçipler geliştirilmektedir. Bu araştırmaların en önemli hedefi, gen analizlerini rutin olarak tedavi öncesi gerçekleştirerek, kişiye özel tedavi yöntemleri belirleyebilmektir. Genom bilgileri, bu amaçla belirlenecek olan genlerin belirlenmesini kolaylaştırmaktadır.

Not: Bu yazının konusu, Ankara Eczacı Odası tarafından düzenlenen bir mesleki eğitim programı çerçevesinde ayrıntılı olarak sunulmuş ve bu konuşma Ankara Eczacı Odası tarafından 2001 yılı başında yayınlanmıştır. (bkz. Kardiyovasküler Sistemin Kliniği ve Farmakolojisinden Moleküler Biyoloji ve Genom Projesine, Ankara Eczacı Odası 2001 Ankara)