

# Genlerin Mucizesi

# BİYOTEKNOLOJİ\*

Ecz. Didem SANYEL

**1953 yılında Watson Crick tarafından DNA'nın sarmal yapısının keşfi, dünyada yepyeni gelişmelerin başlacı oldu. DNA'nın çoğalması genetik şifrelerin saptaması yoluyla artık canlıların yapılarında istenen değişiklikler yapılabiliyor. Tüm bunların sonucu olarak biyolojiye ait bilgilerin uygulandığı yeni bir alan açıldı. Biyoteknoloji...**

FRANCİS BACON'dan sonra da bir çok bilimadamı, önemli değişikliklere neden olan buluşlar yaptı. Bunlar arasında buhar makinesi, elektrik, nükleer enerji yer alır. Acaba biyoteknoloji de toplumda ve insanın yaşam koşullarında benzer etkilere neden olacak mı?

Canlıya ait her alanda yer edinmiş olan biyoteknoloji moleküler biyoloji ve gen mühendisliğinden kaynaklanan çok geniş uygulama sahasına sahip bir bilim dalıdır ve en basit anlamda bir biyolojik sistemin öncüsü olarak kullanıldığı işlemleri içerir. Biyolojik sistem olarak bitki, hayvan dokuları veya mikroorganizmalar kullanılmaktadır. Bunlar, doğrudan ürün olarak kullanılabilir gibi, bir ürün üretiminde ya da üretilmesini sağlamada rol oynarlar.

Yeni gibi düşünülen biyoteknolojik uygulamaların temeli, 1950'lerden çok daha öncesine dayanmaktadır. 1800 yılından önce, geleneksel fermantasyon endüstrileriyle mayalama, peynir yapımı gibi konularda, yöresel farklılıklar görülüyor olmasına karşın başarı elde ediliyordu. İşlemlerin kontrolleri ise genellikle yapılmıyordu. 19. yüzyıl, Pasteur'ın "biranın yol açtığı hastalıklar" ve birçok fermantasyonda mayaların işlev-

leri ve içerikleri konusundaki araştırmaları ile fark edilir sahne oldu. 1896'da Hansen, maya kültürlerini saflaştırarak kullanmaya başladı. Sirke, bundan 7 bin yıl önce Mezopotamya'da şaraptan bakteriler aracılığı ile üretilmekteydi. 19. yüzyılda sirke üretiminde yeni teknikler geliştirildi. Bu yüzyılın sonlarında fermantasyonla elde edilen etanol motor yakıtı olarak kullanılmaya ve bakır filizleri mikrobiyal yolla filtrelendirilmeye başladı. Hoch'un insan hastalıklarında bakterilerin oynadığı rolü bulması, bağışıklık sisteminin anlaşılması ve koruyucu aşılar başvurulması, tıp alanında mikrobiyolojinin gelişimi olmuştur.

Yüzyılımızın ilk yıllarında kanalizasyon pisliklerinin arındırılmasında, anaerobik sindirim yapan bitkiler kullanılmaya başlarken, Aspergillus niger isimli mikroorganizma kullanılarak farklı bir yöntemle sitrik asit üretimi de sözkonusu olmuştur. 1. Dünya Savaşı, biyoteknolojik gelişim sürecine farklı bir boyut kazandı. Saccharomyces cerevisiac, fermantasyonla gliserol üretiminde kullanılmaya başlamıştır. Neuberg işlemleri diye bilinen bu yöntemle elde edilen gliserolden, nitrogliserin elde ediliyordu. Zeitzmann işlemleri olarak adlandırılan bir diğer yöntemde ise, Clostridium türleri dumansız barut üretiminde kullanılan aseton gibi çözücülerin üretimini sağlamıştır. Bundan yaklaşık 20 yıl sonraki, II. Dünya Savaşı da bu alanda ilerlemeye katkıda bulunan ikinci etken oldu. En önemli uygulama Penisilin'in enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılan ilk antibiyotik olarak üretilmeye başlanmış olmasıdır. Modern fermantasyon tekniklerinin gelişimi yine bu döneme rastlar. Bunu Waksman'ın streptomisin üretimi konusundaki çalışması izlemiştir; kullanılan yöntem streptomisinin yanısıra binlerce bileşenin üretiminde öncü olmuştur. 1940'larda sefalosporin antibiyotikler, bazı aminoasitler, nükleotidler, enzimler, vitaminler benzeri şekilde üretiliyordu. Ayrıca, bitki streoidlerinin memelilere ait hormonlara mikrobiyal dönüşümünün sağlanması, tıp alanında

\* Bilim ve Teknik Dergisi'nin Ekim 1994 sayısından kısaltılarak alınmıştır.

\*\* Türk Eczacıları Birliği Gençlik Komisyonu Denetleme Kurulu Üyesi



önemli ilerlemelere yol açmıştır. Sığırlarda ve insanlarda görülen verem hastalığına karşı etkili proteinlerin bulunmasıyla, ucuz yağ ve yağ ürünlerinin elde edilmesi, 1960'lı yıllara rastlar. Son 30 yıldır mikrobiyal biyoteknolojinin uygulama alanında fruktoz şuruplar, polisakkaritler (bakteriyel insektisitler gibi) yer almıştır. Hayvan ve bitki dokusuyla hücrelerin kullanımı ise ayrı bir konudur. Birçok ilaç, enzim, besin renklendiricisi ve tatlandırıcısı, doğrudan hasadı yapılmış bitkilerden elde edilmektedir. Kesilmiş hayvanlar, insülin gibi ilaçların elde edilmesinde kullanılıyorlar. İnsan kanı pıhtılaşma faktörü VIII, serum albüminin; hipofiz bezi, büyüme hormonlarının; ürün pıhtılaşmayı önleyici enzim ürokinazın üretiminde yer alır.

Bakterideki birçok sistem 1970'lerin başlarında tanımlanmıştır. Çok kısa bir zaman sonra Milstein ve Kohler'in hybridoma (antikor üreten lenfositlerle, olumsuz ve salgılama özelliğine sahip kanser hücrelerinin birleştirilmesi sonucu elde edilmiş melez hücreler) oluşumu konusundaki uygulamalar başladı.

### Rekombinant DNA Teknolojisi ve Monoklonal Antikorlar

Bitkilerin ve hayvanların fiziksel özelliklerini önceki nesillerden aldıkları, 100 yıldan uzun bir süredir biliniyor. Bu canlılardaki hücre elemanlarından çekirdek, deoksiribonükleik asit (DNA)'den oluşan kromozomları içermektedir. DNA, 4 tip kimyasal birimden oluşmaktadır (adenin, guanin, sitozin, tiyamin). Bu birimler gelişigüzel olduğu düşünülen bir dizilim gösterirler. Ancak bu dizilim, genetik şifreyi belirleyici bir özellik taşır. Böylece proteinlerin yapı taşı olan aminoasitlerin yapımı sağlanır. Hücrede genler, genetik şifrenin protein yapımını kodlayan kısmını oluştururlar. Şifrenin diğer kısımları, genin okunmasını sağlayan kontrol birimlerini içerir. Genetik mühendisliği ise, çeşitlilik gösteren tekniklerle, bir hücreden genin alınarak diğerine yerleştirilmesiyle ilgilidir. Hücrelerden biri bitki, diğeri hayvan veya bir mikroorganizma olabilir. Böylece doğada daha önce hiç bulunmayan gen bileşimleri üretilebilmektedir. Genin yeni bir hücreye girişiyle hücrenin işlevi artabilir, değişebilir veya salgıladığı kimyasal maddeler farklılaşabilir. Bu işlemler, Rekombinant DNA Teknolojisi'nin çalışma alanına girer. Genetik mühendisliği, bugünkü modern biyoteknolojinin temelini oluşturur, ancak hiçbir zaman biyoteknoloji olarak değerlendirilemez. Genetik mühendisliği ile elde edilen bilgiler, ürün veya ürün olarak kullanılacak maddelerin üretilebilmelerinden sorumlu yapıların eldesinde kullanılırken; bu ürünler veya bileşenler biyoteknolojik işlemlerle güncel hayatın bir parçası olur. Örneğin, normalde insanın barsak florasında yaşayan E. Coli'ye insülin üretecek özelliklerin kazandırılması genetik mühendisliği ile sağlanırken; insülinin saflaştırılması, gerekli kontrollerinin yapılarak ilaç formuna so-

kulması da biyoteknolojinin çalışma alanında yer alır. Bu anlamda biyoteknoloji, genetik mühendisliğinin de içinde olduğu bir alan olarak değerlendirilmelidir.

Monoklonal antikor üretimi de geniş kullanımlarıyla biyoteknolojik uygulamalarda önemli bir yere sahiptir. Antikorlar, vücudun savunma mekanizmasının, yani bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Vücutta yabancı bir maddenin (antijenin) varlığında, bağışıklık sisteminin uyarılması sonucu, yine bu sistemde yer alan B lenfositleri tarafından yapılırlar. Antikorlar, kendilerine özgü antijene bağlanarak onları etkisiz hale getirme özelliğine sahiptirler. Vücuda giren her bir antijene karşı ayrı bir antikor üretilir. B-lenfositleri tarafından üretilebilen antikor sayısının 10 milyon olduğu saptanmıştır. Bu 10 milyon antikorun dışında yeni antikorların üretilmesi de antijenin vücuda girmesini takip eden bir kaç günü gerektirir. Biyoteknoloji, istenen antikorların üretimine de olanak sağlayan bir alandır. Burada antikorlar genellikle, antijenin hayvana enjekte edilmesi ve buna tepki olarak hayvanın kanında oluşan antikorların alınmasıyla elde edilebilmektedir. Bu yöntemin dışında antikor yapımında bitkilerin veya mikroorganizmaların kullanılabilceği iki yöntem üzerinde çalışılıyor. Monoklonal antikor adı verilen bu yapılar, başta aşı üretimi olmak üzere bazı hastalıkların tanısında kullanılmaktadırlar.

### Tıpta Biyoteknoloji

Bazı hastalıklar anne ve babanın biri veya her ikisinin hatalı bir gen taşıması nedeniyle nesilden nesile iletelebilmektedir. Bu genetik hastalıklar, hatalı genin tespiti ve tedavisiyle ortadan kalkabilecektir. Bu amaçla 1987 yılında başlanan HUGO projesiyle ABD'de 2000 araştırmacı, insan genomunda bulunan ve sayılarının 100.000 olduğu tahmin edilen genlerin dizi analizlerinin yapılması ve genom üzerindeki fiziksel konumlarının tespiti için çalışıyorlar. Bu amaçla kullanılan cihazlardan biri, taramalı tünel mikroskoplarıdır. Genetik hastalıkların tedavisinden önce, hastalığın daha embriyo iken saptanması, hastalığı daha erken bir aşamada engelleyecektir. Bir test tüpüne yerleştirilen sperm ve yumurtanın oluşturacağı embriyonun içerdiği hatalı genler, embriyo henüz iki gün-lükken (sadece 8 hücreden oluşur) belirlenebilir. Elde edilen sonuçlara göre embriyonun, annesinin rahmine yerleştirilip yerleştirilmeyeceğine karar verilir. Bu yöntemle embriyonun cinsiyeti de belirlenebilir. Hatalı genlerin yerine hatalı olmayanların yerleştirilmesi ise amaçlanan tedavi yöntemidir. Genetik terapi olarak adlandırılan bu yöntemle, tedavi edilmeye çalışılan ilk hastalık, adenozin deaminaz (ADA) eksikliğidir. Bir enzim olan ADA'nın hücrelerce yapılmaması veya hasara uğratılması sonucu kemik iliği, sağlıklı beyaz kan hücrelerini üretmez ve kişi enfeksiyonlara karşı korumasız hale gelir. Tedavi edilmediği takdirde kişinin ölümü söz konusudur. Bu hastalık için geliştirilmiş



genetik terapi ise şöyledir. Hastadan kemik iliği örneği alınır. ADA geninin insandan alınan sağlıklı bir kopyası retroviruse yerleştirilir. ADA geni taşıyan retrovirus aracılığıyla ADA geni, hastadan alınan kemik iliğinin yapımından sorumlu hücrelerine geçer. Bunlar tekrar hastaya yerleştirilir ve büyüyerek beyaz kan hücresi kaynağı olurlar.

Genetik terapi için kullanılan ikinci yöntemde, hücreleri almaya ve geri yerleştirmeye gerek yoktur. Kistik fibrosis adı verilen hastalığın tedavisi bu şekilde yapılır. Bu hastalık, kişideki genetik bozukluk sonucu akciğerlerde klorür iyon kanallarını oluşturan bir proteinin üretilmemesine neden olur. Bu protein yokluğunda, akciğerde küçük kanalları etkisiz kılan çok miktarda, yoğunluğu yüksek bir mukus salgılar; böylece göğüs enfeksiyonlarına neden olur. Bu enfeksiyonlar, kistik fibrozisli hastaların büyük oranda ölümüne neden olur. Bu hastalığın tedavisi için bilim adamları, akciğerin yüzeyindeki salgı hücrelerine yeni bir gen yerleştirilmesi üzerinde çalışıyorlar. Şu anda geni, aerosol bir spreye yerleştirme amacındalar. Aerosol spreyn hasta tarafından solunmasıyla genler, akciğer hücreleri ile iletişime geçecekler; bu hücrelere geçerek gerekli proteinin yapımını sağlayacaklar. Üçüncü bir genetik terapi yöntemi ise, vücudun tüm hücrelerine genin yollanması ve kontrol birimleri sayesinde sadece hedef hücrelerdeki genlerin etkilenmesidir. Bu yöntemin en etkili uygulama alanı, deri kanseri (melanoma)nin Monoklonalantikor (MCA)larla tedavisidir.

MCA'ların tıpta bir diğer kullanımı kanser tanısındadır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların ve radyasyonun aksine MCA'lar, kanser hücrelerini ayırtdebildikleri için melanomanın yanısıra akciğer, karaciğer kanserleri, lenfoma gibi kanser türlerinde de tam amaçlı olarak kullanılmaktadırlar. Özellikle ayırtedilmesi güç olan lösemi ve lenfoma, T ve B hücre kanserlerinin tanısında önemli yer tutar. Akciğer, meme, kolon ve rektum kanserleri gibi karsinomaların tanısı da yine MCA'lar aracılığıyla yapılmaktadır. MCA'lar kanser hücreleri tarafından salınan maddelerin, tümörden alınan örneklerin ve kanın araştırılmasına olanak sağlarlar. Örneğin, hamilelerin idrarında plesenta tarafından salınan chorionik gonadotropin adı verilen bir hormon bulunur. MCA'lar bu hormonu, idrarda belirleyici bir etken olarak, bir ya da iki haftalıktan daha önce, hamileliğin tanısına olanak sağlar. Ayrıca gonore ve klamidya enfeksiyonları gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların tanısında da kullanılırlar. Böbrek nakli başta olmak üzere bir çok organ naklinde yabancı dokunun reddinin engellenmesi, yine MCA'larla sözkonusu olur. Bunların dışında kişinin karşılaşılabileceği hastalıkların tespit edilmesi de olası. Örneğin, kanda laktat dehidrogenaz enziminin düzeyi arttığında kalp krizi geçirme riski artar. Bu enzimin miktarında tespit edilebilecek bir artış, kişiyi bu krizden koruma olanağı sağlayacaktır.

## Eczacılıkta Biyoteknoloji

Genetik mühendislik teknolojisinin gelişimi, ilaç endüstrisinde bir devrim oldu.

**Eczacıların biyoteknolojik çalışmalarındaki işlevi, genellikle elde edilen ürünlerin formülasyonu üzerindedir. Formülasyon aşamasında ilacın barsak, dil, burun boşluğu gibi yerlerden absorpsiyonu, vücutta gösterdiği dağılım (farmakokinetik ve farkodinamik), saklama sırasında stabilitenin sağlanması, dikkat edilen temel öğelerdir. Bu çalışmalar, biyoteknoloji kullanılarak gerçekleştirildiğinde ise kontrollü ilaç salım sistemleri, polipeptit, protein ve diğer/biyoaktif ajanların yer aldığı ilaç hedeflemesi sözkonusu olmuştur. Kontrollü ilaç salım sistemleri ve hedefleme, temelde kimyasal yolla sentezlenmesi güç olan yapıları gerektirdiği için, biyoteknolojik yöntemlere başvuru bir alan haline gelmiştir. Bu sistemler ayrıca, eczacılıkta kozmetik alanında da önemli yere sahiptirler.**

Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir grup ürün, insanda doğal olarak yapılan bileşenlerdir. Bu maddelerin vücutta yetersiz üretilmeleri nedeniyle tedavide dışarıdan verilmeleri sözkonusudur. Bu grup, şu anda kullanımda olan insülin gibi ürünlerin yanısıra, henüz geliştirilmiş veya geliştirilmekte olan ürünleri de içermektedir. Bu grupta yer alan büyüme faktörleri, yaraların iyileşme sürecinde rol oynamaktadır. Kan yapımından sorumlu eritropoitein isimli hormon da eksikliği durumunda dışarıdan verilir. Eritropoitein'in sentetik bir benzeri, protein mühendisliği ile geliştirilmektedir.

2. grup tedavi amacıyla belli dozlarda kullanılan ürünlerdir. Bu grupta yer alan interlokinler, hemotologlar ve immünologlar açısından önem taşır. Otoimmün hastalıklarla, enfeksiyöz hastalıkların, bağışıklık sistemi yetersizliklerinin ve habis tümörlerin tedavisinde kullanılırlar. Organ naklinde, virüs kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanılan interferonlar da yine bu grupta yer almaktadırlar. Rekombinant DNA teknolojisi, proteinlerin yapımının ötesinde, biyokimyasal işlevlerin araştırılmasına da araç olur. Örneğin, kan veya idrar şekeri düzeyinin belirlenmesinde bu amaçla üretilmiş enzimlerin kullanıldığı kitlerden yararlanılır. Burada biyoteknoloji, protein yapısındaki enzimlerin üretiminde rol oynar.

3. grupta nükleik asitlere, karbonhidratlara ve lipidlere dayalı olan ilaçlar yer alır. Tedavi açısından önemli bir çok protein, karbonhidratlara bağlanan gli-



koproteinler ve polipeptitlerdir. Virüslerin, parazitlerin bakterilerin ve bakteriyel toksinlerin enfeksiyona neden olan zararlı etkilerini göstermesinde çoğunlukla hücre yüzeyinde bulunan glikoproteinler, rol oynar. Enfeksiyon etkenlerinin bağlanacağı glikoproteinler hücre yüzeyindekiler değil de hastaya dışarıdan ilaç şeklinde verilecek karbonhidrat yapısındaki bileşikler olursa; neden olacakları zararlı etki de ortadan kalkacaktır. Lipid kaynaklı biyoteknolojik ürünlerdeki gelişim de, lipidlerin hücresel işlemlerde düzenleyici etkilerinin anlaşılmasıyla başlamıştır. Eczacılık açısından biyoteknolojinin uygulandığı en önemli ürünler antibiyotiklerdir. Antibiyotiklerden ise ilk olarak penisilinler üretilmiştir. Bu grubun üretimi, klasik biyoteknolojik dönem diye adlandırılan döneme rastlar. Piyasada, eczacılık alanında yer alan modern biyoteknolojinin ilk ürünü, 1982 yılında insan insülini olmuştur. Bunu 3 yıl sonra büyüme hormonları izledi. 1988-1991 yılları arasındaki dönemde ise biyoteknolojik ürünlerde % 63'lük bir artış görülmüştür. Bugün piyasada 58 firmanın ürününün bulunmasına karşılık, 200 firmada henüz klinik uygulamaya girmemiş 1000 ilaç üzerinde çalışıldığı bilinmektedir.



***Tıp alanında embriyonun fiziksel özelliklerine, cinsiyetine müdahale etmek yerine, sadece genetik hastalıkların saptanmasına yönelmek doğru olacaktır.***

***Genetik hastalığın varlığında bile embriyonun yaşamasına ilişkin karar, ebeveynlere bırakılmalıdır. Aslında embriyo üzerindeki bu saptamalar, embriyonun hayatını % 5 riske attığı için yarar/zarar analizlerinin değerlendirilmesinin gerektiği işlemlerdir. Genetik bir testle kişinin ömrünün kısa olacağını belirlenmesi bu kişinin yaşamını değiştirecektir. Belli hastalıkları kimlerin taşıdığının bilinmesi, kişilerin çalışmalarını ve seçimlerini etkileyecektir. Çeşitli amaçlarla çevreye salınacak mikroorganizmaların neden olabileceği tehlikeler çok iyi araştırılmalıdır. Organizmalar salındıktan sonra da izlenmeli, gerekli önlemler alınmalıdır. Laboratuvarlarda geliştirilen mikroorganizmalar için de güvenlik açısından istenen koşulların sağlanması gerekir. Bu organizmaların çevreye yayılması durumunda neden olacakları zarar gözardı edilemez.***



### **Biyoteknoloji ve Etik**

Görüldüğü gibi biyoteknoloji, birçok alanda hayatın bir parçası haline gelmiş durumda. Bugünkü gelişimiyle insanın doğaya müdahalesini kolaylaştırıyor. Doğaya hükmetme yararlı yönlerde kullanıldığı sürece

sorun yaratmayacaktır. Peki suistimali sözkonusu olduğunda... Dünya'da bu konuda ciddi düzenlemelere gidilmektedir. Örneğin, Hitlerin "Üstün insan" projesi benzeri uygulamalar engellenecektir.

Biyoteknolojinin bir diğer uygulama alanı biyolojik silahlardır. Bu alandaki kullanımı, konu hakkındaki etik problemlerin doruğa tırmanmasına neden olmaktadır. 1975 yılında biyolojik silahların yapımının, geliştirilmesinin depolanmasının yasaklandığı ve yok edilmelerinin öngörüldüğü bir konvansiyon uygulamaya konulmuştur. Bu konvansiyon, biyoteknolojideki gelişimler çerçevesinde sürekli olarak yeniden gözden geçirilmektedir.

Biyoteknolojinin toplumlar üzerinde de farklı etkileri olacaktır. Her iklim koşulunda yetişebilen bitkiler geliştikçe tek kaynakları bitkisel hammadde olan birçok üçüncü dünya ülkesi ekonomik açıdan zor duruma düşecektir.

Sonuçta biyoteknolojinin kontrolden çıkması, insan sağlığına ve çevreye hasar vermesi önlenmelidir. Biyoteknolojinin kendisi bir amaç olarak değil daima amaca ulaşmak için varolan araçlardan biri olarak değerlendirilmelidir. Riskler araştırmalı ve daha uygun başka bir yöntem elde edilebilirse biyoteknolojik yöntem uygulanmamalıdır.

Tüm bu risklere rağmen biyoteknoloji, geleceğe ait bir bilim dalı olarak gelişimini sürdürmektedir ve sürdürecektir de. İnsanın elindeki gücü olumsuzlukları olumlu yapmak için kullanması, biyoteknolojiyi her geçen gün hayatın büyüyen bir parçası haline getirecektir. Burada önemli bir konu maliyeti oldukça yükseltmesine rağmen araştırmayı ve eğitimi ihmal etmemektir. Araştırma biyoteknolojik yöntemlerin güvenilirliğinin bu teknikleri uygulayacak elemanların ve halkın eğitimi ise uygulanabilirliğinin bir ölçütüdür: her ikisi de biyoteknolojik gelişimde yer almanın ön koşuludur. Eğitimin ve araştırmanın önemi şu benzetmeyle açıklanabilir.

"Bir grup uzman, yolcu treninde maaliyet/ kazanç analizi yapmak üzere görevlendirilmiş. Raporlarında trenin üç öğeden oluştuğunu bildiriyorlarmış: 2.sınıf vagonlar 1. sınıf vagonlar ve motor. İkinci sınıf vagonları ekonomik olarak çok yararlı bulmuşlar, ucuz ve her zaman ücretini ödeyen yolcularla doluymuş. Birinci sınıf vagonları daha az ilginç olarak kaydetmişler. Daha pahalı ve daha az yolcu alıyorlarmış, bazı önemli kişiler ise ücretsiz biletlerle yolculuk ediyormuş. Motoru ise ekonomik bir felaket olarak nitelendirmişler. Çalıştırılması pahalı sadece bir yolcu taşıyor: Sürücü; üstelik bu yolcu da kendisine para ödenmesi konusunda ısrar ediyor. Sonuç: "motor kaldırılmalı". O halde biyoteknoloji gelişiminin motorunu -araştırma ve eğitimi- ihmal etmemeye özen göstermek tartışmasız çok önemli bir konudur.