

2012 NOBEL TIP ÖDÜLÜ VE KÖK HÜCRELERİN GELECEĞİ

Emin Kansu

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

2012 Nobel Tıp Ödülü Sir John B. Gurdon ile Shinya Yamanaka'ya verilmiştir. Ödüle layık görülen bu iki bilim insanının kök hücre ve hücre biyolojisine yaptıkları önemli katkıları kısaca anlatmak istiyorum.

Anne rahminde fötüs'un gelişimi sürecinde doğuma kadar ve sonrasında bebeklikten erişkin yaşama kadar tüm dokularımızdaki olgun hücreler kök hücrelerden oluşurlar. Diğer bir anlatımla, kök hücreler olgunlaşırken kendilerini-yenileme (self-renewal) ve pluripotensi özelliklerini giderek kaybederler. Olgun hücrelerde bu özellikler bulunmamaktadır ve tiplerine göre hücrelerin farklı yaşam süreleri vardır.

Son on yıl öncesine kadar dokularda bulunan farklılaşmasını tamamlamış olgun hücrelerin "*hiçbir biyolojik*" durumda primitif kök hücre özelliği kazanamayacağını biliyorduk. Uzun yıllardır biyolojik bilimlerde ve gelişim biyolojisinde dokularımızdaki olgun somatik hücrelerin son evre farklılaşmalarını tamamlamaları nedeniyle bu hücrelerin erken embriyonik evreye dönemeyecekleri ve tekrar kök hücre özelliğinde olamayacakları bilgisi hakimdi.

Sir John B. Gurdon, 1962 yılında kurbağa yavrularının yumurta hücrelerinin çekirdeklerini ultra-viyolet (UV) ışını ile yok ettikten sonra, başka bir kurbağa yavrusunun bağırsak yüzey (epitel) hücresinin çekirdeğini çıkararak, çekirdeksiz kalan yumurta hücresini içine yerleştirdi. Gurdon, kurbağa yavrusunun bağırsak epitelinin somatik olgun hücre olması nedeniyle çekirdeğin yerleştiği yumurta hücresi içinde aynı özellikleri ile kalmasını beklerken, bu hücreler ile yeni kurbağa yavrularının (tadpoles) oluşabileceğini gösterdi. Bu önemli deney ile olgun evredeki bağırsak epi-

tel hücresi çekirdeğinin yeniden programlanarak "**re-programming**", embriyonik hücre özelliği kazanabileceği ilk kez gösterilmiş oldu. Bir süre bu deney bulgularını şüphe ile karşılayanlar oldu ise de, Gurdon ve arkadaşlarının yarım asır önce bilim dünyasına kazandırdıkları bu önemli buluş günümüzde "**Somatik Hücre Çekirdek Transferi (SNCT)**" olarak bilinen teknolojinin temelini oluşturdu. Edinburgh Üniversitesi'nden Prof. Ian Wilmut ve arkadaşları, koyunun meme dokusundan aldıkları hücrelerle SNCT tekniğini kullanarak ilk kez 1997 yılında "**Dolly**" olarak bilinen koyunu başarıyla klonlamayı başardılar. Dolly'den sonra inek, domuz ve farenin de klonlanması mümkün olmuştur.

Böylece Sir John B. Gurdon somatik hücre çekirdeğinin yumurta hücresine nakli (SCNT) ile olgun bir çekirdeğin "**yeniden-programlanarak = reprogramming**" embriyonik kök hücre evresine dönebileceğini ilk kez gösteren bilim insanıdır. 2000'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde insan embriyonik kök hücre araştırmalarına getirilen yasal kısıtlamalar bu alandaki araştırmacıları yeni arayışlara yöneltmiştir. Bu dönemde, Japonya Kyoto Üniversitesi'nde Y. Takahashi ile çalışmalar yapmakta olan Shinya Yamanaka, somatik olgun hücreye kök hücrede pluripotensiden sorumlu genleri aktararak hücrelerin "**olgun**" dönemden "**embriyonik**" hücre özelliğini kazanmalarını amaçlayan araştırmalar yapmaya başladı. Fare kuyruğu derisinden elde ettiği biyopsi örneklerinden "**fibroblast**" hücrelerinin laboratuvarında kültürlerini yaptıktan sonra bu hücrelere "pluripotensi" niteliğinden sorumlu olan 24 gen kütüphanesinden sırayla genleri yerleştirerek hangilerinin hücreyi yeniden-programlayabildiğini araştırmaya başladı. Uzun taramalardan sonra, Nanog, Sox-2, Klf- α ve

Oct3/4 genlerinin eklenmesi sonucunda fare deri fibroblastlarının “Embriyonik Kök Hücre Benzeri” duruma geriye dönüş yapabilen (re-programming) hücreler şekline dönebileceğini göstermeyi başardı. Kök hücre alanında çok önemli bir buluş olan bu yeni teknoloji biyolojik bilimlerde bir devrimi başlatmış oldu. Bir yıl sonra aynı araştırmacılar, insan somatik hücrelerinden de benzer teknoloji kullanılarak uyarılabilir pluripotent kök hücreler “iPS hücre” oluşturulabileceğini gösterdiler. Shinya Yamanaka bu yeni Embriyonik Kök hücreye “**Uyarılabilir Pluripotent Kök Hücre = Inducible Pluripotent Stem Cell (iPS Cell)**” adını verdi . ve günümüzde kısaca “iPS Hücresi” olarak bilinmektedir. Sonuçta ortaya çıkan yeni hücre olgun özelliğini kaybetmiş ve “erken dönemlere” geri dönerek embriyonik hücre özellikleri kazanmıştır. Günümüzde iPS hücreleri insanlarda görülen hastalıkların modellenmesini yapmak ve araştırma amacıyla kullanılmaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda bireysel olarak hastadan alınan deri veya kan hücrelerinden “**Hastaya-özüml iPS** hücreleri” oluşturulmakta, hastalığa neden olan kalıtsal gen hataları, gen mutasyonları, biyolojik ve patolojik değişikliklerin gösterilmesine çalışılmaktadır. Bugüne kadar 50’den fazla “**Hastalığa-Özüml iPS Hücre Dizisi**” elde edilmiştir. Ancak, bu hücrelerle hastalığa neden olan mutasyonlar veya defektler düzeltilerek henüz hastalara tedavi amacıyla verilecek aşamaya gelinmiş değildir. Günümüzde bu konuda kapsamlı araştırmalar yapmakta olan merkezlerin hastalığa neden olduğu kabul edilen mutasyona uğramış “**hatalı**” genlerin yerine, iPS hücresindeki sağlıklı genlerin görev yapmasını sağlayabilecek teknolojilerin geliştirilmesini, sonuçta etkin ve hedefli tedavi stratejilerinin oluşturulacağını heyecanla beklemekteyiz. Son bir yıl içinde de iPS hücrelerinden hematopoietik kök hücreler ve nöronal kök hücreler başarıyla elde edilebilmiştir.