

# Gen terapisinin hikâyesi...

Doç. Dr. Gürkan Öztürk



1968 yılında Karabük'te doğdu, ilk ve orta öğrenimini burada tamamladı. 1993 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Üniversite yıllarında çeşitli dergilerde popüler bilim yazarlığı yaptı. 1995-1999 yılları arasında Londra King's College'da fizyoloji doktorası yaptı. Halen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışıyor. Akademik uzmanlık ve ilgi alanı sinirbilim ve sinir rejenerasyonu olup aynı zamanda Sleep and Hypnosis ve Eastern Journal of Medicine dergilerinin yardımcı editörlüğü görevlerini yürütüyor. Evli ve üç çocuk babasıdır.

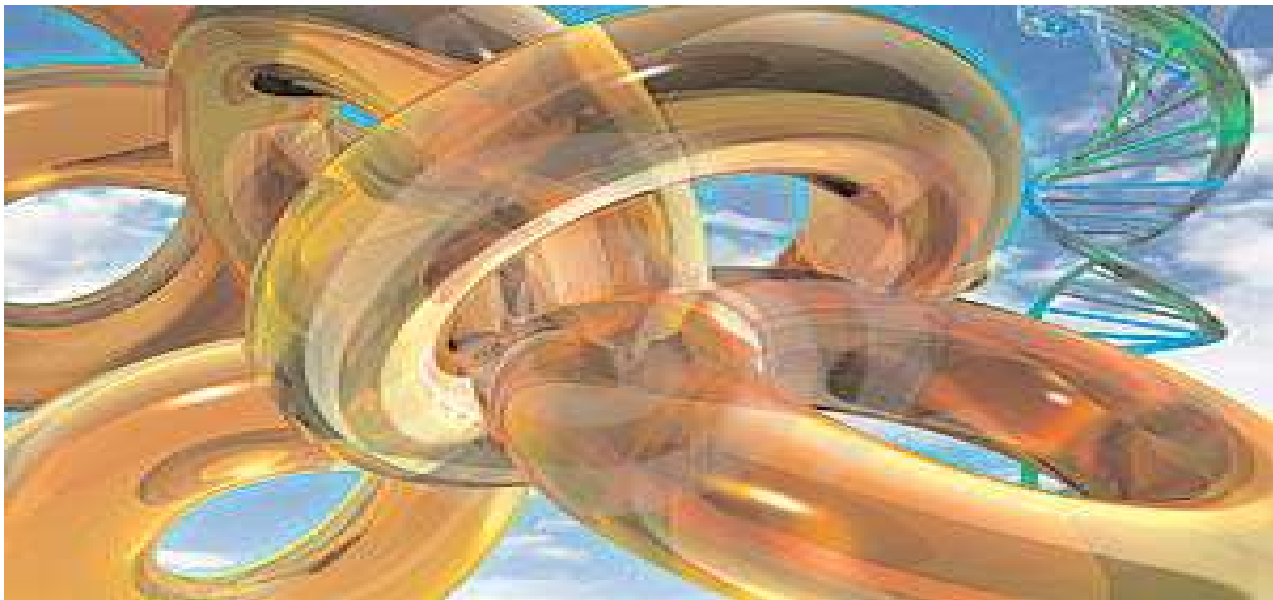
**S**on yıllarda adını sıkça duymaya başladığımız, geleceğin ileri tedavi yöntemlerinden biri olacağı düşünülen kavramlardan birisi gen terapisi. Sağlık eski bakanlarından Dr. Yıldırım Aktuna'nın yakalandığı pankreas kanserine Çin'de gen terapisi ile çare araması bu yöntemi ülkemizde de daha fazla konuşulur hale getirmiştir

Gen terapisi, bir hastalığı tedavi etmek amacıyla bir kişinin hücre ya da dokularına bir genin yerleştirilmesi ya da

kalıtsal bir bozuklukta mutant genin sağlıklıyla değiştirilmesi anlamına gelmektedir. Bu yöntemin hikâyesi 1960'larda Shope papilloma virüsleriyle yapılan bir çalışmaya dayanır. ABD'nin Tennessee Üniversitesi'nden Dr. Stanfield Rogers, o yıllarda bu virüsün tavşanlarda oluşturduğu lezyonlarda anormal miktarlarda arjinin aminoasitini yıkan arjinaz enzimi olduğunu rapor etmişti. Daha sonra Dr. Rogers bu virüsle 20 yıl öncesinde bile çalışan bazı bilim adamlarının kanında arjinin seviyesinin normalden daha az olduğunu gösterdi. O yıllarda virüsün bu geni bilimadamlarına bulaştırdığı fikri sadece bir hipotezken, 1969 yılında Alman-

ya'dan rapor edilen yeni bir genetik hastalık bu hipotezi test etme imkânı doğurdu. Dr. Rogers, yüksek plazma arjinin seviyesi ile seyreden ve beraberinde mental gerilik ve serebral palsi bulunan bu genetik hastalığı tanımlayan Dr. Terheggen'i hasta iki kız çocuğuna Shope virüsü enjekte etme konusunda ikna etti.

Önce virüsü çocuklardan alınan hücrelerle yapılan kültürlerde denediler; sonuç başarılıydı, virüsle enfekte hücreler arjinaz aktivitesi kazanmıştı. Ancak aynı virüs çocuklara verildiğinde ne arjinin seviyesini düşürecek ne de klinik tabloyu değiştirecekti. Herkesin



hem fikir olduğu, gen tedavisi için henüz bilimsel alt yapının ve bilinenlerin yeterli olmadığı idi. Hemen hemen aynı yıllarda Pensilvanya Üniversitesi'nden Dr. Theodore Friedmann, Lesch-Nyhan hastalığında kusurlu olan HPRT enzimine ait geni virüsler aracılığıyla sağlamıyla değiştirmeyi tasarlıyordu. Dr. Friedmann, aynı zamanda 1970'lerin başlarında "gen terapisi" terimini ilk kez kullanan kişi oldu. Aradan on yılı aşkın bir süre geçtikten sonra, 1983'te Friedman işbirliği yaptığı Inder Verma ile birlikte HPRT genini izole ettiklerini ve fare hücrelerine başarıyla yerleştirebildiklerini duyurdu. Ardından, bu başarılarını canlı hayvanda test edebilmek için hemofilide eksik olan pıhtılaşma faktöründen sorumlu geni hedef aldılar. Önce bu geni kültürdeki fare hücrelerine bir retrovirus aracılığıyla başarıyla naklettiler ve faktör üretimini sağladılar. Ancak hayvanlara geri konduğunda hücreler anlaşılmasın bir şekilde faktör sentezini durdurdular.

Gen terapisi resmi bir izinle ilk kez 1990 yılında Amerikan Sağlık Bakanlığı bünyesinde Dr. French Anderson tarafından genetik bozukluğa bağlı ağır immünite yetmezliği (SCID) olan Ashanthi DeSilva adında bir kız çocuğunda denendi. Ancak bu geni doğrudan hastaya kazandırmanın bir yolu yoktu ve yapılan işlem hastanın akyuvarlarını kültürde çoğaltmak, eksik geni yerine koymak ve hücreleri tekrar hastaya geri vermekten ibaretti. Bundan sonra SCID gen terapisi için adeta bir model hastalık oldu. Farklı viral vektörler ve farklı protokollerle çok sayıda hastada eksik olan "ADA" enziminin tekrar üretilir hale gelmesine çalışıldı. Ancak başlangıçta büyük başarı olarak rapor edilen en önemli çalışmalar gibi bu da büyük tartışmalara konu oldu. Öncelikle Anderson'un öncü çalışmaları bu araştırmacının kişisel ihtiras ve daha sonra ahlaki zaafıyla gölgelendi (Anderson önce kendisini gen terapisinin babası ilan etti, 2004 yılında ise çocuklara cinsel taciz nedeniyle 14 yıl hapse mahkum oldu). Hatta iyileşme gözlenen bu hastalara aslında gizli ADA enzimi takviyesi yapıldığı iddia edildi. Daha ciddi ve çok merkezli çalışmalardan umut verici haberler gelirken, Fransa'da yürütülen klinik denemelerde tamamen tedavi olduğu bildirilen 10 çocuktan üçünün bir kaç yıl sonra lösemiye yakalanması ve birinin ölmesi büyük hayal kırıklığı yarattı.

Ancak bu, gen terapisiyle ilgili ilk kötü tecrübe değildi. Pensilvanya Üniversitesi'nde bir başka genetik enzim eksiliği için 18 hastaya uygulanan tedavi sırasında eksik geni taşıyan virüsün damar yoluyla verildiği hastalardan en

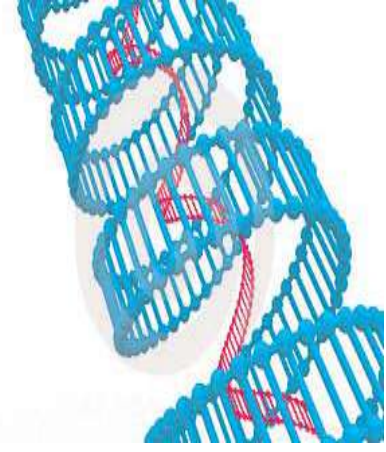
yüksek dozu olan Jesse Gelsinger beklenmedik bir şekilde hayatını kaybetmişti. Bu ölüm, gen terapisi konusunda büyük bir karamsarlığa yol açtı ve Gelsinger bu tedavinin başarısızlığının sembolü haline geldi.

Böylesi olumsuz tecrübelerle karşın gen terapisini kullanılabilir bir yöntem kılabilmek için çalışmalar devam ediyor. Genetik kökenli retinal hastalıklardan Parkinson Hastalığı'na, talasemiden kistik fibroza kadar pek çok hastalığın gen terapisi ile tedavi denemeleri, umutların hâlâ canlı olduğunu gösteriyor.

## Gen terapi ticareti

Ölümcül hastalıklar için tedavi ihtimali vaat etmenin bile büyük bir pazar potansiyelinin olduğu, gen terapisi alanında hızla yapılan yatırımlar ve çoğu prematür ürünlerin piyasaya sürülmesiyle bir kez daha görüldü. Her ne kadar Batı ülkelerine hakim olan karamsar hava ilaç ve tedavi lisanslarının önünü henüz açmamış olsa da, mevzuat konusunda pragmatikliğiyle bilinen bir ülke olan Çin, çoktan dünyaya gen terapisi pazarlamaya başladı. Şu an Çin resmi otoritelerinin onayladığı üç ilaç var: Sunway Biotech firmasından ilk onkolitik virus H101 - Oncorine, Medgenn firmasından, akciğer kanserinde kullanmak üzere anjiyogenik inhibitör; Endostar ve Shenzen Gentech Sibiono'dan baş ve boyun kanseri için önerilen, insan P53 gen taşıyıcısı adenovirus Gencidine. Aslına bakılırsa bu ilaçların üçü de daha önce bazı Amerikan firmalarınca geliştirilmiş, ancak ürün haline getirilememiş Onyx-015 (H101), Endostatin (Endostar) ve Advexin (Gencidine)'in küçük modifikasyonlarından başka bir şey değil. Elbette Çin'in tek başına sahiplendiği bu pastadan pay alma telaşına düşen Batılı firmalar da yok değil. Örneğin Amerikan Genzyme firması, kan dolaşımı bozukluğu için geliştirdiği Ad2/HIF-1a adında yeni damar yapımını uyaran ilacının üretimi ve klinik denemeleri için Çin'in Sunway Biotech firmasıyla anlaşma imzaladı. Öte yandan Introgen gibi bazı Amerikan firmaları, ürünlerinin saygınlık ve güvenilirliği için hâlâ kendi ülkelerinin katı standart ve ön şartlarını karşılamaya çaba gösteriyor.

Diğer ülkelerde de gen terapi ürünleri geliştirme çabaları devam ediyor. Bunlar arasında Japonlar, Fransızlar ve İngilizler var. İngiliz firması Ark Therapeutics'in bu konudaki açıklaması çok ilginç: Firma, eğer onay alırsa beyin tümörleri için geliştirdikleri Cerepro'nun dünyanın ilk gen terapi ürünü olacağını duyurdu. Elbette küçük bir dip notla: "Çin dışında". Herhalde



"Gen terapisi, bir hastalığı tedavi etmek amacıyla bir kişinin hücre ya da dokularına bir genin yerleştirilmesi ya da kalıtsal bir bozuklukta mutant genin sağlamıyla değiştirilmesi anlamına gelmektedir. Bu yöntemin hikâyesi 1960'larda Shope papilloma virüsleriyle yapılan bir çalışmaya dayanır."

Çin'in başka bir gezegende olduğunu farkettiler.

Peki Çinliler gen tedavisinde ne derece başarılılar? Çinli bilim adamları bu tedavileri binlerce kişiye uyguladıklarını, olumlu sonuçlar aldıklarını, ciddi herhangi bir yan etki görmediklerini söylüyorlar. Ancak vakalarla ilgili Çin'de dışında yayın yapan dergilerde fazla yayın yapmamaları Batılı bilim adamlarını ciddi şüphelere sevk ediyor. Öte yandan aleyhte somut kanıtlar bulunmadığı için aynı çevreler doğrudan bir eleştiri yapamıyor ve yapılan tedavilere karşı çıkamıyorlar. Ayrıca Business Week gibi ciddi dergilerin Çin'in gen terapileriyle ilgili olumlu yayınlar yapıyor olması Batı kamuoyunun bu konuda müsbet düşünmesine katkıda bulunuyor.

Gelecek sayıda temel gen terapisi tekniklerini ele alacağız.