

İlaç Denemeleri İçin Yeni Bir Sistem:

Birbirine Bağlı Minyatür Organlar

İlay Çelik Sezer [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi



Linda G. Griffith, Biyoloji Mühendisliği ve Makine Mühendisliği Bölümleri MIT

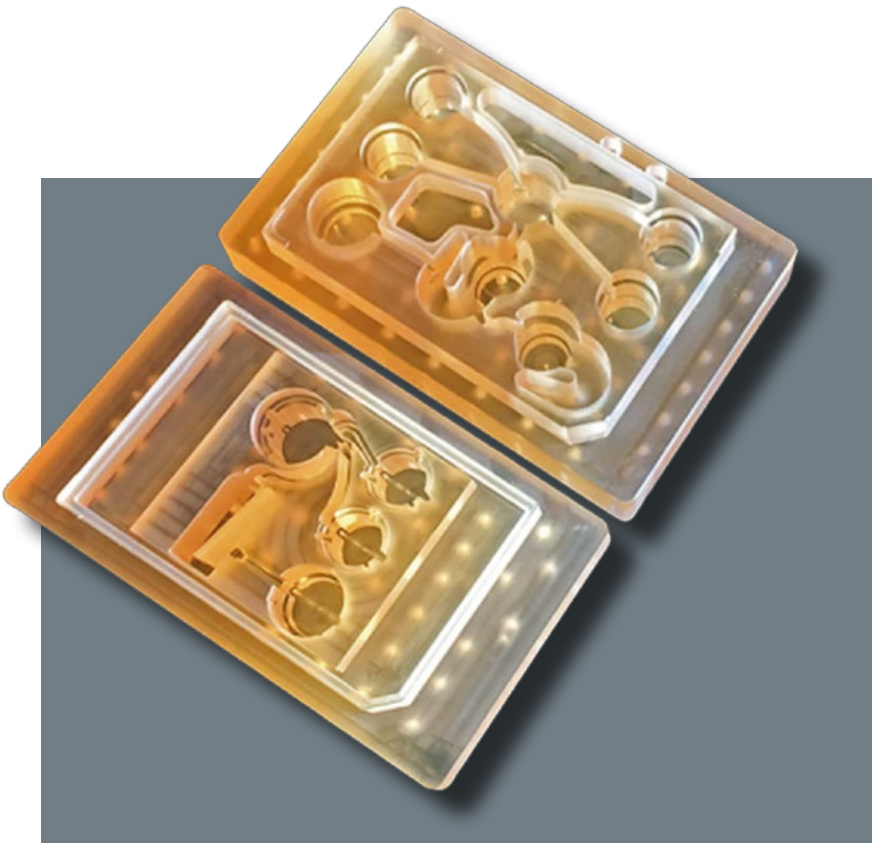
Araştırmanın liderlerinden Profesör Linda Griffith ilaç geliştirme çalışmalarında ve hastalıkların anlaşılması için yapılan deneylerde kullanılan hayvan deneklerin insanları tam anlamıyla temsil etmediğini belirtiyor.

Ayrıca hastaların gösterdiği (kalıtsal altyapı, çevresel etkiler, yaşam tarzları ve alınan başka ilaçlar gibi etmenlere bağlı) çeşitlilik süreci daha da karmaşıklaştırıyor. Öyle ki Griffith pek çok durumda, yaygın olarak kullanılan ilaçlarla ilgili sorunların ilaç piyasaya çıktıktan çok sonra anlaşıldığını belirtiyor.

Griffith ve çalışma arkadaşları buradan hareketle ilaçların etkilerini daha isabetli ve daha hızlı bir şekilde belirlemeye yarayacağını düşündükleri bir sistem geliştirdi. Bu sistemde farklı organlara ve dokulara ait, doku mühendisliği yöntemleriyle oluşturulan küçük parçalar küçük bir platform üzerine yerleştiriliyor. Bu platform üzerindeki mikroakışkan kanalları organ/doku parçalarını birbirine bağlıyor. Sistemde farklı organları ya da dokuları temsil eden en fazla on doku birbirine bağlanabiliyor. Temsil edilen organlar ve dokular karaciğer, akci-

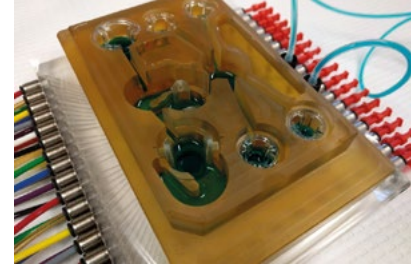
Yeni geliştirilen bir ilacın klinik denemelerden önce hayvanlar üzerinde denenerek etkinliğinin ve güvenliğinin sınanması gerekiyor. Ancak hayvanlar üzerindeki denemeler insanlarda oluşacak bütün etkilerin anlaşılması için çoğu zaman yeterli olmuyor. MIT (Massachusetts Institute of Technology) araştırmacıları ilaç geliştirme sürecinin bu aşamasında faydalı olabilecek bir sistem geliştirdi. Sistem farklı organları temsil eden ve birbirine mikroakışkan kanallarıyla bağlı dokulardan oluşuyor.

ğer, mide, endometriyum (rahim iç zarı), beyin, kalp, pankreas, böbrek, deri ve çizgili kaslar. Her bir doku 1 ila 2 milyon hücreden oluşuyor. Bu dokular temsil ettikleri organın ya da dokunun tam bir kopyası olmasalar da önemli işlevlerin çoğunu gerçekleştiriyor. Sistemin en önemli özelliklerinden biri minyatür dokuların laboratuvar kullanımı için geliştirilmiş hücre soylarından değil gerçek organlardan alınan hücrelerden üretilmiş olması. Doğrudan organlardan alınan birincil hücrelerle çalışmak doku mühendisliği açısından aslında daha zor olsa da bu hücrelerden oluşturulan dokular organların işlevlerini daha iyi temsil eden bir model oluşturuyor. Bu yeni sistem, MIT araştırmacılarının 2011'de ABD'deki DARPA'dan (Defense Advanced Research Projects Agency) aldığı 26,3 milyon dolarlık fonla gerçekleştirilen projenin ürünü. Araştırmanın sonuçları *Scientific*



MIT araştırmacılarının organları temsil eden minik doku parçalarını üzerine yerleştirdiği mikroakışkan platformlarının örnekleri

© Linda Frenkel



Reports'ta Griffith'le birlikte David Trumper ve Murat Cirit'in başyazar olduğu bir makaleyle duyuruldu.

Daha önce yapılan benzeri araştırmalarda en fazla birkaç farklı dokunun bir platformda birbirine bağlanması mümkün olmuştu. Üstelik bu tür sistemlerin çoğu kapalı mikroakışkan sistemleriydi. Yani sıvı sisteme girip çıkabiliyordu ancak sistemin içine sonradan müdahale edilemiyordu. Ayrıca bu sistemler dış ortamda bulunan pompalar kullanılmasını gerektiriyordu. MIT'de geliştirilen yeni sistemin işte bu noktada da bir üstünlüğu var. Açılabilir bir kapağı olan yeni sistemde gerektiğinde müdahale edip örnek almak çok daha kolay. Bu sistemde ayrıca sıvının "organlar" arasında akışını kontrol eden ip içi pompalar var. Bu pompalar tıpkı vücutta olduğu gibi kanın, bağışıklık hücrelerinin ve proteinlerin sistemde dolaşmasını sağlıyor.

İlaç Araştırmaları İçin Deneme Platformu

Araştırmacılar bu sistemle bir ilacın ağız yoluyla alınışını taklit etmek üzere, ilacı yeni sistemde bulunan gastrointestinal doku parçasına enjekte etti. Sonuçta ilacın farklı dokulara taşınıp metabolize edildiğini gördüler. İlacın nereye gittiğini, farklı dokular üzerindeki etkilerini ve ilacın nasıl parçalandığını ölçtüler. Sisteme organ modelleri istenen kombinasyonda dahil edilerek gerekli şartlar oluşturulabildiği için sistem araştırmalar açısından büyük bir esneklik sunuyor. Örneğin bir araştırmada, bazı ilaçların sindirim yolunu bakterilerin dışarı kaçabileceği hale getirmesi

sonucunda karaciğere giren bakterilerin burada nasıl enfeksiyon oluşturduğu gösterildi.

Mikrofizyolojik sistemler olarak da adlandırılan bu tür sistemlerin, belirli bir organa yönelik olarak geliştirilen bir ilacın başka organlar üzerinde olumsuz etkileri olup olmadığını anlamak için kullanılabileceği, ayrıca insan bağışıklık sistemine yönelik olarak hazırlandıkları için hayvanlar üzerinde sınanması zor olan antikor şeklindeki ilaçların ve immünoterapilerin denemesinde faydalı olabileceği düşünülüyor. Metastaz geçiren tümörlerin modellenmesi sistemin bir başka potansiyel kullanım alanı. ■

Kaynaklar

<https://www.nature.com/articles/s41598-018-22749-0> (doi:10.1038/s41598-018-22749-0)

<http://news.mit.edu/2018/body-chip-could-improve-drug-evaluation-0314>

<https://www.newscientist.com/article/2163631-ten-connected-miniature-organs-are-best-human-on-a-chip-yet/>