

Yaşam Bilimleri Alanında İlk Proje Avrupa Birliği'nin ERC Starting Grant Desteği Dr. Ebru Erbay'a

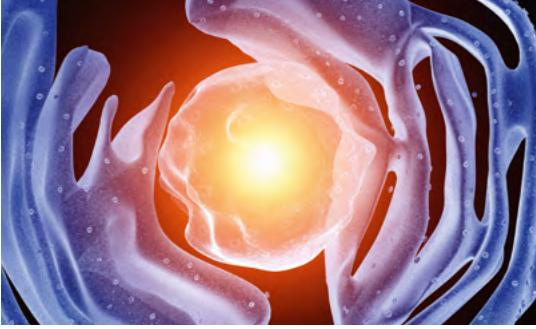
Bilkent Üniversitesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ebru Erbay, Türkiye'de biyofarmasötik sektöründeki gelişmelerin yeterli seviyede olmadığını, hep dışarıya bağımlı olduğumuzu, yapılan yatırımların eksik olduğunu, bu alanda çalışacak yeterli araştırmacı yetiştirilmediğini söylüyor. Dr. Erbay tüm bunların üstesinden geldiği takdirde Türkiye'de çok büyük bir ekonomik denge değişikliği olacağı kanısında; çünkü hastalıkların tedavisinde yurt dışına bağımlı olmak çok fazla ekonomik kayıp anlamına geliyor.



Dr. Erbay'ın çoğunluğu moleküler biyoloji eğitimi almış uzmanlardan oluşan 12 kişilik ekibi, Avrupa Birliği ERC Starting Grant desteği alan proje için seferber olmuş durumda.

Yrd. Doç. Dr. Ebru Erbay, Ankara Tıp Fakültesi'nden 1998 yılında dereceyle mezun oldu. Arkadaşlarının aksine Tıpta Uzmanlık Sınavı'na girmeyi ve hekimlik yapmayı tercih etmedi. Daha 3. sınıftayken ideallerinin peşinden gitmeye karar vermişti. Okulunu bitirdikten sonra ABD'ye, Urbana-Champaign Illinois Üniversitesi Hücre ve Yapısal Biyoloji Bölümü'ne doktora yapmaya gitti ve doktora eğitimini 4 yılda tamamladı. Doktora sonrası çalışmalarına devam etmek üzere üniversitelerle yaptığı görüşmeler sırasında, öğrencilik döneminde laboratuvarında yaz stajı yaptığı ve kendisi de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunu olan, Harvard'da bilimsel çalışmalarını sürdüren Prof. Dr. Gökhan Hotamışlıgil'den birlikte çalışma teklifi aldı. Prof. Hotamışlıgil'le beraber hayli başarılı ve üretken bir araştırma dönemi geçiren Erbay 2010 yılının sonunda Türkiye'ye döndü ve Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde çalışmaya başladı. Ancak Türkiye'deki bilimsel alt yapının ve koşulların ABD'dekilerden çok farklı olduğunu gördü. Hiç ümitsizliğe kapılmamaya karar verdi ve bazı şeylere sıfırdan başlaması gerektiğini anladı.

Kadrosunda yer aldığı üniversite nedeniyle pek çok şansa sahip olsa da ABD'deki gibi tam donanımlı bir laboratuvar alt yapısı kurmak ve metabolik hastalıklar konusunda araştırmacılar yetiştirmek hiç de kolay değildi. Bunun için önemli proje desteklerine ihtiyaç vardı. Aradan geçen üç yılda Erbay laboratuvarını ve ekibini kurdu, bilimsel çalışmalarına ve öğrencilerinin eğitimine başladı. Şu an biri Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde diğeri de -araştırmalarını nanoteknoloji araştırmalarıyla bütünleştirmek istediğinden- Ulusal Nanoteknoloji Merkezi'nde (UNAM) olmak üzere iki laboratuvarı var. TÜBİTAK'tan aldığı iki uluslararası işbirliği proje desteği dışında, daha çok Avrupa Birliği'nden proje desteği gelmiş. Çalışmalarında damar sertliği ve kalp kriziyle sonuçlanan obezite ve şeker hastalığı gibi metabolik problemlerin ve bu problemlere eşlik eden diğer bileşenlerin patolojik mekanizmalarını araştırıyor.



Dr. Erbay son olarak kısa süre önce damar sertliği ve kalp krizinin tedavisi için moleküler biyolojiye dayalı yeni bir ilaç geliştirilmesini amaçlayan, "metaRNAflammatıon" ismini verdiği projesiyle 1,5 milyon Avroluk Avrupa Birliği ERC Starting Grant desteği aldı. Erbay'ın projesi yaşam bilimleri alanında Türkiye'den kabul edilen ilk proje olma özelliğini de taşıyor.

Başrolde Endoplazmik Retikulum

Ebru Erbay'ın bu projesi, obezitenin ve insülin direncinin damar sertliğine neden olan moleküler mekanizmasını anlamak temeline dayanıyor. Diyabetik bir hastanın günümüzde artık şeker komasından ölmediğini belirten Erbay, asıl ölüm nedeninin şeker hastalığı ve obezite sonucu kalp damar fonksiyonlarının bozulması olduğunu vurguluyor. Türkiye'de de son 10 yılda obezitenin çok arttığı göz önünde bulundurulduğunda, kalp damar hastalıklarının ölüme yol açan hastalıklar arasında birinci sırada olması şaşırtıcı değil.



Avrupa genelinde bilimsel araştırma faaliyetlerini desteklemek amacıyla AB tarafından kurulan Avrupa Araştırma Konseyi (ERC) dünya çapındaki en iyi araştırmacıları ve "yüksek riskli-yüksek kazançlı" projeleri destekliyor. Yaşam bilimleri alanında Türkiye'ye verilen ilk ERC Başlangıç Düzeyi Bağımsız Araştırmacı Desteği'ni alan Erbay, değerlendirmede önem verilen kriterleri başvuru yapan bilim insanının geçmişte yaptığı çalışmalarla bilime sağladığı katkı, gelecek vaat eden ve rekabetçi bir araştırmacı olup olmadığı, yaptığı bilimsel yayınlar, sunulan projenin

ulusal kaynaklardan daha büyük bir desteğe ihtiyaç duyan bir proje olması olarak sıralıyor. Özellikle çığır açabilecek, ürün beklentisi olmayan ama proje başarıyla tamamlandığında çok önemli adımlar atılmasını sağlayacak projeler destekleniyor. Sunulan projeye yerleşmiş olan bir kanıyı değiştirmek ihtimali bile projenin desteklenmesinde önem taşıyor. Böyle bir projeyi düşünmek, sentezlemek ve sunmak için konuya uluslararası anlamda hâkim olmak gerekiyor. Bu özellikleri taşıyan ve araştırmalarını yurt dışında sürdüren yüzlerce Türk araştırmacı olduğunu vurgulayan Ebru Erbay aldığı bu destekle pek çok Türk araştırmacısı araştırmalarını Türkiye'de sürdürmek konusunda da cesaretlendirmiş.



Vücudumuzun en temel birimi olan hücre, endoplazmik retikulum gibi pek çok organeli ve içinde DNA'yı bulunduran çekirdeği kapsıyor. Dr. Erbay, bu projede başrolde olan endoplazmik retikulumun görevlerini hücre içindeki proteinleri yapmak ve katlamak, hücre içinde kalsiyum dengesini sağlamak, yağ sentezine ve zar oluşumuna katkıda bulunmak olarak sıralıyor. Ayrıca bu organelin, diğer organellerde bulunmayan, kendi durumuyla ilgili bilgileri örneğin stres sinyalini çekirdeğe aktarmasını sağlayan özgün bir sinyal yolağı var. Yani endoplazmik retikulum hücre çekirdeği ile iletişim kuruyor, transkripsiyonu (DNA kalıbından RNA sentezlenmesi) ve sitoplazmada protein sentezini (translasyon) değiştiriyor. Amaç kendi içindeki problemleri düzeltebilecek genlerin transkripsiyonunu sağlamak ve üzerindeki protein sentezi yükünü azaltmak için translasyonu durdurmak. Erbay'ın araştırması da endoplazmik retikulumun sinyal yolağına odaklanmıştır.

Prof. Dr. Gökhan Hotamışgıl'in laboratuvarındaki çalışmalarda diyabet, insülin direnci ve obezitenin bu sinyal yolağının bozulmasıyla doğrudan ilgisi olduğu daha önce gösterilmiş. Bunu takip eden yıllarda da Erbay bu sinyal yolağının bozulmasının damar sertliğini hızlandırdığını tespit etmiş. En büyük sorun, hücrede çok önemli görevleri olduğundan metabolik stres altında aşırı çalışması durumunda bu yolağı tamamen işlev dışı bırakmanın mümkün olmaması. Bu nedenle de sinyal yolağıyla ilgili tüm detayları bulmak, proteinler arasındaki ilişkiyi çözmek ve daha spesifik yollardan sinyal yolağına müdahale edebilmek en büyük amaçları. Özellikle de kilo almaya bağlı olarak hücre içinde biriken yağlar nedeniyle sinyal yolağı bozulduğunda, hangi mekanizmaların bağışıklık hücrelerinde ve metabolik hücrelerde inflamatuvar yanıtı, yani doku hasarı

na karşı hücresel düzeyde oluşan güçlü bir fizyolojik yanıtı yol açtığı merak ediliyor. Dr. Erbay ve ekibi tanımlayıp detaylandırdıkları moleküller üzerinde çalışarak, en az yan etkisi olan, yaşam kalitesini yüksek tutacak bir ilaç tasarlamayı hedefliyor. Bunu başarmak için de sorunun temeline inmek, yani hücre içine girmek şart.



Özgün Tedavi Yaklaşımları

Bu güne kadar DNA'nın sadece %2'sinin protein kodladığı yani protein üretiminde bilgi olarak kullanıldığı biliniyordu. Geri kalan %98'lik bölümle ilgili olarak fazla bilgi yoktu ve bu yüzden de bu bölüme "çöp DNA" deniyordu. Oysa son yıllardaki teknolojik gelişmeler ve yeni buluşlar sonucunda, o bölümde hem protein kodlamadığı halde proteinlerin üretilmesini kontrol eden bölgeler hem de fonksiyonel olabilen aracı molekül RNA'yı kodlayan bölgeler olduğu anlaşıldı. İşte bu bölgelerin kodladığı, dolayısıyla protein sentezinde işlev görmeyen bazı RNA molekülleri katlanarak enzimlerinkine benzer işlevler gerçekleştiriyor. Bu RNA'ların çok küçük olanlarına mikro RNA deniyor.



Dr. Erbay'ın çoğu moleküler biyoloji eğitimi almış Türk ve yabancı uyruklu 12 kişilik ekibi bu proje için seferber olmuş durumda. Proje ilerledikçe ekibe yeni araştırmacıların da katılacağını söyleyen Erbay, beş yıllık bu projenin doktorasını tamamlamış uzmanlara iş imkânı sağladığını da vurguluyor.

Bir ilaç geliştirmek için ilk aşamadan son aşamaya kadar gereken süre en az 30 yıl. Dr. Ebru Erbay'ın hedefi projelerini klinik aşamaya taşıyabilmek ve tedavi geliştirebilmek. Kendisi bunu başarabilmek için arka planda çok büyük bir araştırma ve geliştirme performansının gerekli olduğunu, eğer başarılı olurlarsa başka araştırmacıların da kendilerine bu tür hedefler koyup seferber olmaları açısından örnek oluşturacaklarını düşünüyor. Ülkemizde biyofarmasötik sektöründeki

gelişmelerin yeterli seviyede olmadığını, hep dışarıya bağımlı olduğumuzu, yapılan yatırımların eksik olduğunu, yeterli sayıda araştırmacı da yetiştirilmediğini söylüyor. Dr. Erbay tüm bunların üstesinden geldiği takdirde Türkiye'de çok büyük bir ekonomik denge değişikliği olacağı kanısında, çünkü hastalıkların tedavisi için, özellikle de kronik hastalıklar açısından, yurt dışına bağımlılık çok fazla ekonomik kayıp anlamına geliyor.

Dr. Erbay mikro RNA'ların sözü edilen sinyal yolağıyla da ilişkili olduğunu, kendilerinin de bu ilişkiyi ortaya çıkarmaya çalıştığını söylüyor. Ebru Erbay proje kapsamında, sinyal yolağı ile çekirdeğe aktarılan endoplazmik retikulum stresini "kimyasal genetik" adı verilen özgün bir yöntemle azaltarak damar sertliğini önlemeyi ve endoplazmik retikulum stre-siyle değişen yeni kodlanmamış RNA'ların hastalığa katkısını tanımlamayı hedefliyor. Hedeflerini daha detaylı anlatırken projenin başkahramanı olan endoplazmik retikulum sinyal yolağıyla başlıyor söze: "Bu sinyal yolağının üç tane kolu var. Bunlardan ikisi, iki kinaz enzimi (fosfat içeren grupların transferini yapan enzim) tarafından yönetiliyor. Bir insan hücresinde 500'den fazla kinaz enzimi var. Bu kinazlar ATP'yi bağlayarak ATP molekülünden fosfor transferi yapıyor ve fosfatladığı proteinin etkinliğini değiştiriyor. Ancak ATP bağlayan boşlukları birbirlerine çok benziyor. Bu boşlukları, bir nokta mutasyonla (kalıp DNA zincirinde tek bir nükleotidde gerçekleştirilen değişim) biraz büyütebiliriz. Bu büyütülmüş boşluklara uygun olarak özel, daha büyük ATP molekülleri sentezlenebilir ve hücre içi diğer kinazlar bu özel ATP'yi bağlayamazken sadece büyütülmüş (genetik olarak değiştirilmiş) boşlukları olan kinazları bağlayabilir. 'Kimyasal genetik' yönteminin kimyasal kısmı işte buradan, yani büyük ATP analog moleküllerinin sentezlenmesinden, genetik kısmı da nokta mutasyon gerçekleştirilmesinden geliyor. "Bu teknoloji ABD'de hayli gelişmiş, ancak hayvan modellerinde çok az uygulanmış. Avrupada ise bu teknoloji henüz yok." Dr. Erbay'ın projesi, bu yöntemin kullanılacak olması açısından da ilgi çekmiş. İlaç sektörü için de büyük önem taşıyan bu yöntemi hücredeki 500 kinaza da uygulayıp işlevlerini tespit etmek mümkün görünüyor.

Damarlardaki Yaralar Patlarsa

Elinizin üzerinde hiç iyileşmeyen kabuk bağlamış bir yara olduğunu düşünün. Damar sertliğinde de damar içindeki yağların damar tabakalarına zarar vermesi sonucunda aynı elinizdeki yara gibi bir yara oluşuyor, kabuk bağlıyor, fakat hiç iyileşmiyor. Altında pek çok iltihabi hücrenin yer aldığı yaranın patlamasıyla kabuk kalkıyor ve kanama gerçekleşiyor. Kanama damar içinde tromboza yani damarın içinde kan pıhtısı oluşmasına, kalp kasının oksijensiz kalmasına neden oluyor ve bu süreç ardından kalp krizini getiriyor. Dr. Erbay damarların yağlara karşı iltihap oluşturarak tepki verdiğini, iltihabı ortaya çıkaran önemli nedenlerden birinin genetik alt yapı olduğunu ancak henüz bu genlerin tamamen tanımlanamadığını belirtiyor. Daha önceki çalışmalarında bu genlerden birinin endoplazmik retikulum stres sinyal yolağı üzerine olan etkilerini gösterdiklerini, çalışmalarını sonucunda -en azından fare modellerinde- damarlardaki iltihap yanıtının aza indirilebileceğini umut ediyor.

Kalp kriziyle sonuçlanan damarlardaki o yaraları iyileştirmek için maalesef bir ilaç yok. Damar daralmasına çözüm olarak anjiyografi ile o bölüme stent yerleştiriliyor. Bu stentin yanındaki düz kas hücrelerinde olabilecek büyüme, sıklıkla stentin tıkanmasına neden oluyor, o zaman da stentin çıkarılması zorunlu oluyor. Tekrar tekrar yapılan anjiyolar sırasında kalp krizi geçirme ihtimali söz konusu olabiliyor.

Belki de bir hekim olduğu için projelerini tedavi odaklı düşünen Doç. Dr. Ebru Erbay'a katılımı için çok teşekkür ediyor, projelerinin gerçekten çığır açacak sonuçlarla tamamlanmasını diliyoruz.

