

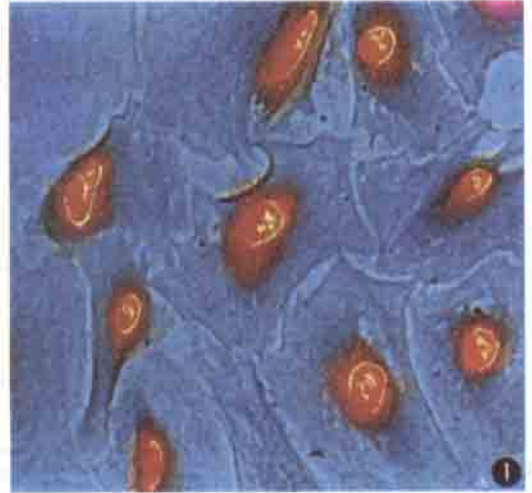
BİLİM DAMLALARI

Doç.Dr. Selçuk ALSAN

20. YÜZYILIN EN BÜYÜK KEŞİFLERİNDEN BİRİ: SİNİR HÜCRELERİ BÖLÜNEREK ÇOĞALABİLİYOR

Son zamanlarda tıp dünyasını sarsan en büyük keşiflerden biri Baltimore'daki John Hopkins Üniversitesinden Prof.Solomon Snyder tarafından yapıldı: İnsan sinir hücrelerini (nöron) vücut dışında hücre kültüründe üretmek. Bugüne kadar insan sinir hücrelerini hücre kültüründe üretmek mümkün olmamıştı. Bu nedenle uzun süre insan beyinde tahrip olan sinir hücreleri yerine yenilerinin konulamayacağı sanıldı. Bugün ise, yaralanmalar veya damar tıkanmaları sonucu tahrip olmuş beyin bölgelerinin, sinir hücresi nakli ile iyileştirilebileceği anlaşılmiş bulunuyor. Bugün bu gibi operasyonlar hemen yapılabilecek durumda değilse de, Prof.Snyder'in vücut dışında uygun besleyici sıvılarda yaşattığı beyin hücreleri, 1987'den bu yana ikiye bölünerek (mitozla) çoğalmaya devam ediyor. Bu keşiften önce normal sinir hücreleri, hücre kültürü denen özel besleyici sıvılarda ancak birkaç gün yaşıyordu. Yalnız beyin kanserlerinin hücreleri hücre kültürlerinde çok uzun yaşayabiliyordu. Sinir düğümlerinin (sempatik sinir ganglionlar, omurilik arka kök sinir ganglionları) hücreleri ise ancak birkaç hafta yaşamaktaydı.

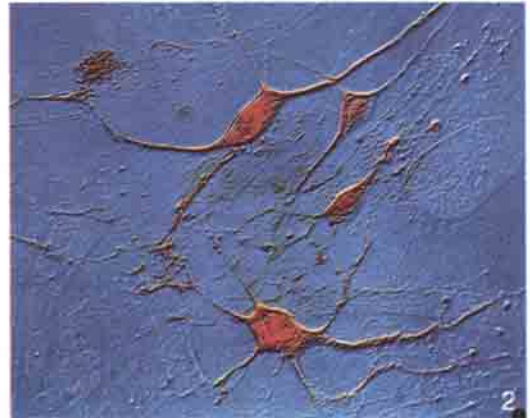
Prof.Snyder'in hücreleri mitozla çoğalmaktadır, yani bir sinir hücresi ortadan ikiye bölünüp iki özdeş sinir hücresi oluşturur. Oysa bugüne kadar dünyada herkesin kabul ettiği gerçek şuydu: Merkez sinir sistemi hücreleri bölünerek çoğalamaz. Herkes belli sayıda sinir hücresiyle doğar. Her gün birkaç yüz veya bin sinir hücresi ölür. Bunlar yerine konamaz; fakat beyinde 30 milyar kadar sinir hücresi olduğu için bu sinir hücre ölümleri beyin çalışmasını azaltmaz. Sinir hücresi ve muhtemelen kas hücresi dışındaki hücrelerse, hayat boyu daima ikiye bölü-



Laboratuvarında "büyütülmüş" ilk nöronlar: Bebeklerin megalensefalit denen beyin hastalığında nöroblastların (dalsız budaksız sinir ana hücreleri) sonsuz bölünmesi vardır. Prof.Snyder, nöroblastları besleyici bir sıvı içinde üreterek olgun sinir hücreleri (nöron) elde etti.

nerek çoğalır ve ölen hücrelerin yerini alır. Yaşlandıkça bu yeniden oluşma (rejenerasyon) yavaşlar, fakat 100 yaşındakilerde bile devam eder.

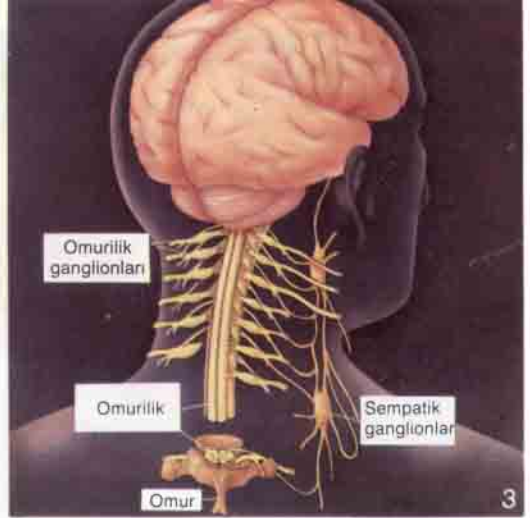
Prof.Snyder bu keşfini nasıl yaptı? Bu çok ilginç bir öyküdür. Tıpta yeni doğmuş bir bebeği birkaç hafta içinde öldüren nadir bir hastalık vardır. Bu hastalık beyin yarım kürelerini bir veya iki taraflı olarak büyütür ve megalensefalit (beyin büyütücü iltihap) adını alır. Hastalığın esası, beyindeki sinir hücrelerinin doğumdan sonra da çoğalmaya devam etmesidir. Beynin derinliklerinden itibaren sinir hücrele-



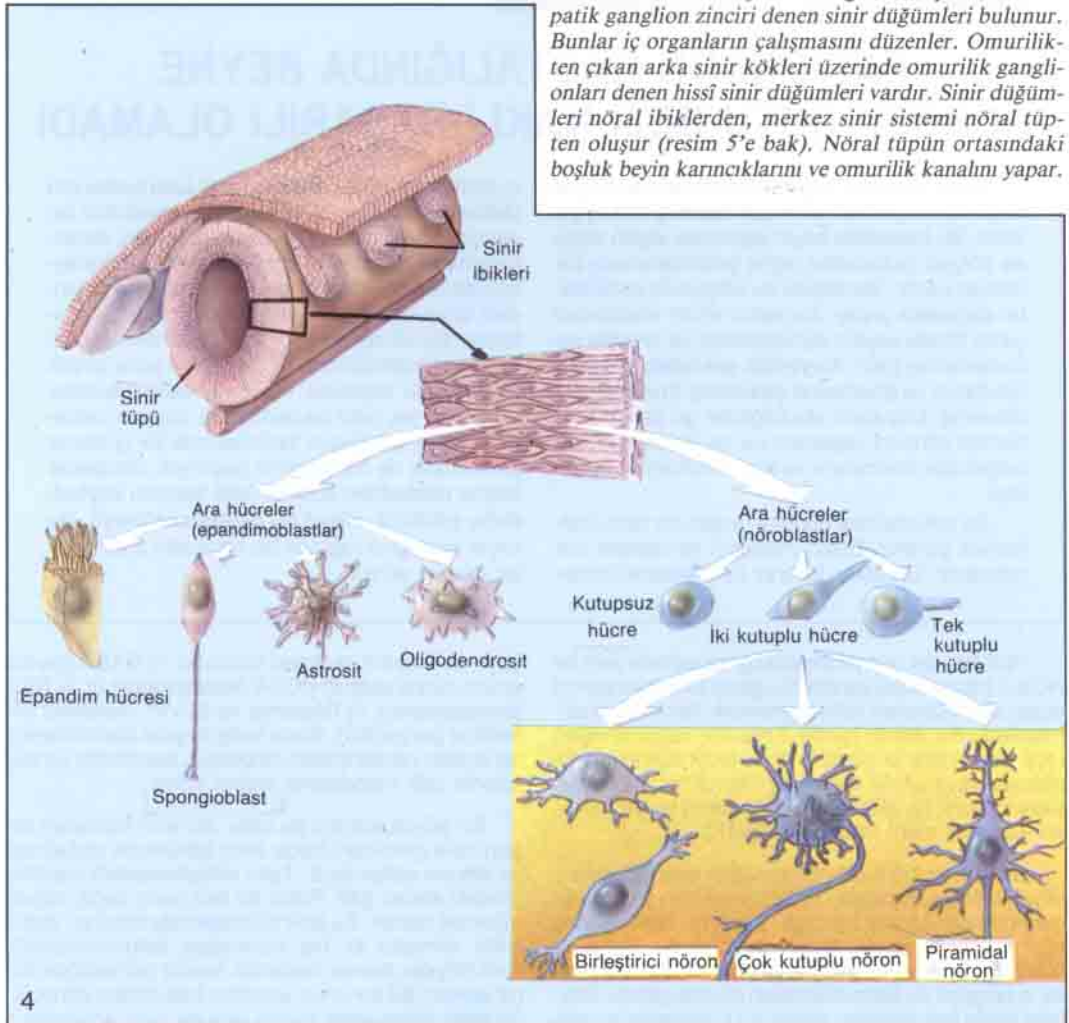
Birçok uzantılar çıkarmış olgun sinir hücreleri. Bu hücreler de ataları olan nöroblastlar gibi sonsuz bölünmektedir. Bir beyin hastalığından elde edilen bu nöronlar bir gün beyin tahriplerini onarmak için kullanılacaktır.

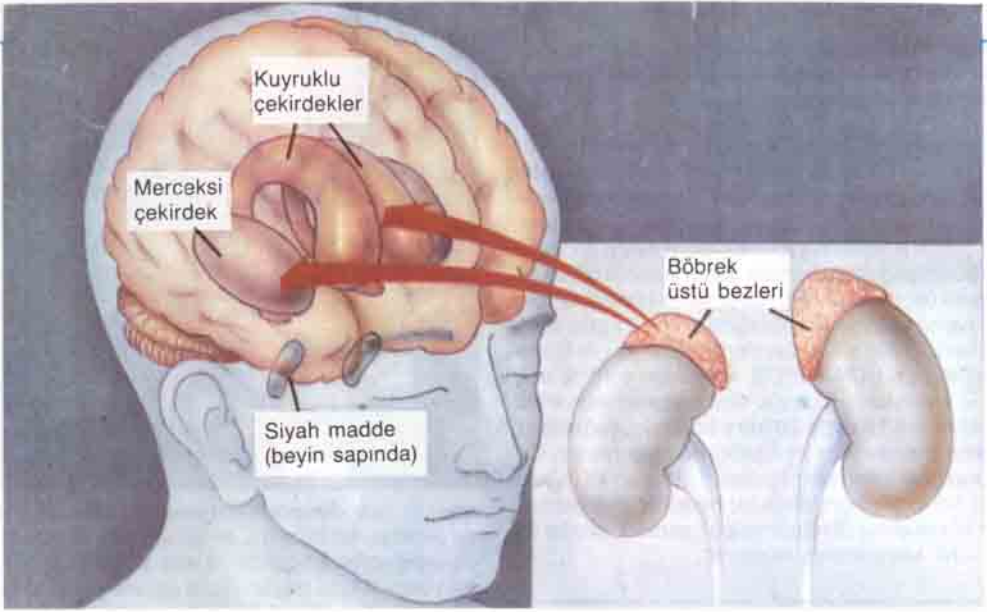
rinin karmakarışık bir yumak biçiminde (normalde düzenli tabakalar vardır) sürekli çoğalması beyin görevlerini alt üst eder ve sara krizlerine neden olur.

Prof.Snyder, böyle 18 aylık bir kızı tedavi ediyordu. Hastalık bir beyin yarım küresini tutmuştu. Sara krizleri ilâca cevap vermiyordu. Bu durumda hastanın beyin yarım küresi ameliyatla çıkartıldı (bu ameliyat çocuk küçükken yapılırsa, diğer beyin yarım küresi büyüme çağına çıkartılan yarım kürenin bütün görevlerini üstlenmektedir). Hasta yarım kürenin bir parçası hemen bir hücre kültürüne ekildi. 21 gün sonra ikisi hariç bütün sinir hücreleri öldüler. Bu iki hücreye **HCN-1** ve **HCN-4** (HCN = Human cortical neuron = insan beyin kabuğu sinir hücresi) adı verildi. **Bu iki hücre 19 ayda 20 kere bölünüp çoğaldılar.** Bu sinir hücrelerinin bir özelliği de embriyoner, dalsız budaksız genç sinir hücreleri olmaları idi (nöroblast). Normal embriyonda bu hücreler dallı budaklı sinir hücrelerine dönüşür ve bu uzantılar sinaps denen sinir kavşaklarını oluşturur.



Merkez sinir sisteminin oluşması: Merkez sinir sistemi beyin yarım küreleri, beyin sapı (orta beyin, pons, omurilik soğanı), beyincik ve omurga kanalı içinde yer alan omurilikten oluşur. Omurganın iki yanında sempatik ganglion zinciri denen sinir düğümleri bulunur. Bunlar iç organların çalışmasını düzenler. Omurilikten çıkan arka sinir kökleri üzerinde omurilik ganglionları denen hissi sinir düğümleri vardır. Sinir düğümleri nöral ibiklerden, merkez sinir sistemi nöral tüpten oluşur (resim 5'e bak). Nöral tüpün ortasındaki boşluk beyin karnıncıklarını ve omurilik kanalını yapar.





PARKİNSON HASTALIĞINDA BEYNE BÖBREK ÜSTÜ BEZİ NAKLİ BAŞARILI OLAMADI

Bugüne kadar beyin hastalıklarında beyne hücre nakli, yalnız Parkinson hastalığında uygulandı. Bu hastalıkta beyin sapındaki **siyah madde** bölgesi (substantia nigra) çekirdeklerinde harabiyet vardır. Normalde bu bölgedeki çekirdekler **dopamin** yapar. Dopamin siyah maddeden çıkan liflerle beynin derinliğindeki gri madde çekirdeklerine gelir: **Kuyruklu çekirdek** (nucleus caudatus ve **merceksi çekirdek**) (nucleus lenticularis). Dopamin eksikliğinde gri çekirdekler normal görevini yapamaz; bu ise Parkinson hastalığındaki titremelere ve kas sertliklerine neden olur.

Bu çekirdeklere dopamin yapıcı bir doku nakletmek gerekir. Siyah maddeyi nakletmek olanaksızdır. O zaman böbrek üstü bezinin ortası-

nı nakletmek düşünüldü. Böbrek üstü bezlerinin (adrenal bezler) orta bölümünde (medulla) bir amino asit olan tirozin sırasıyla dopamin, noradrenalin ve adrenaline dönüşür. Hayvan deneylerinde beyne böbrek üstü bezi nakliyle beyindeki dopamini artırmanın mümkün olduğu gösterildi. Bu yöntemin 1982'de Stockholm'de Karolinska Enstitüsü'nde keşfinden bu yana birçok parkinsonlu hastanın beyin gri çekirdeklerine kendi böbrek üstü bezlerinin bir parçası nakledildi. Önce parkinson belirtilerinde bir iyileşme görüldüyse de bu iyileşme geçiciydi. **Otopside beyne nakledilen böbrek üstü bezinin kaybolduğu görüldü; vücut bu dokuyu eritmişti.** Bu hayal kırıklığına rağmen bu konudaki araştırmalar devam ediyor.

Prof.Snyder gen mühendisliği sayesinde yeni bir HCN-1 hücre dizisi yarattı. Bu genç sinir hücrelerini olgun sinir hücreleri haline getirecek "sihirli bir iksir" hazırladı. Bu iksirin içinde 3 madde vardı: Bunlar, NGF denen sinir büyüme faktörü, siklik adenosin monofosfat veya cAMP denen bir "ikincil haberci" (mesajları hücre zarından çekirdeğe iletir) ve bir katallör (izobutil metil ksantin = IBMX).

Şimdi sıra bu iksirle olgunlaşan sinir hücrelerinin sinir iletim maddeleri (nörotransmitter) yapıp yapmadığını denemeye kalmıştı. Evet, bu olgunlaşmış sinir hücreleri gerekli salgıları yapıyordu. Daha da âlâsı sinir hücresi beynin hangi bölgesinden alınmışsa, o bölgeye ait iletim maddeleri oluşturuyordu. Böylece beyin kabuğundan alınan bu kültürlerde bu böl-

geye ait 5 iletim maddesi bulundu: 1) GABA (gama amino bütirik asit), 2) CCK-8 (kolesistokinin 8), 3) SST (somatostatın), 4) Glutamat ve 5) VIP (vazoaktif intestinal polipeptid). Buna karşı beynin derinliklerinde oluşan noradrenalin, dopamin, asetilkolin ve serotonin gibi maddelerin hiçbiri yoktu.

En büyük sürpriz şu oldu: Bu sinir hücreleri olgun hale geldikleri halde ikiye bölünerek çoğalmaya devam ediyorlardı. Tıpkı megalensefalit hastalığındaki ataları gibi. Fakat bu kez genç değil, olgun hücreler olarak. Bu sinir hücrelerinde nasıl bir değişiklik olmuştu ki, hiç durmadan bölünüyorlardı? Prof.Snyder bunun nedenini henüz bilmediğini itiraf ediyor. Bu sorunun yanıtının bulunması nörolojide (sinir hastalıkları bilimi) yeni bir çığır açacaktır.