

# TÜBİTAK 2006 BİLİM ÖDÜLÜ SAHİBİ EROL ÇERASI

**İsrail’de, Kudüs’ün Hadassah Tıp Merkezi’nde çalışmalarını sürdüren ve 2006 yılı TÜBİTAK Bilim Ödülü’nü alan Prof. Dr. Erol Çerasi, insülin salgılayan beta hücrelerinin işlev bozukluklarının kan şekerinin yükselmesine yol açtığını, yüksek kan şekerinin de insülin salgısını daha da azalttığını kanıtladı. Böylece, hücrede şekeri içeri alan protein kapıları işlevini yerine getiremiyor ve kan şekeri gittikçe artıyor. Tip 2 diyabet de denen hastalığı ortaya çıkaran bu durumu saptayan Çerasi bu bulgulardan yola çıkarak hem hücrelerin şekeri içeri almasını sağlayacak, hem de insülin salgısını kuvvetlendirecek ilaçlar üzerinde de çalışıyor.**

Karnımızda, midenin altında bulunan pankreas bezindeki beta hücrelerinden insülin salgılanır. Tip 2 diyabet denen hastalığın temel özelliği de bu insülin salgısındaki bozukluktur. Beta hücrelerinden insülin salgılanmasında bozulma olmadan kan şekerinde yükselme olmaz. Bu nedenle pankreastaki beta hücrelerinin normal olarak çalışmaması tip 2 diyabete esas sorundur. Çerasi’nin araştırmalarının tıp bilimine olan en büyük katkısı da bu bilgiyi kanıtlamasıdır. O, tip 2 diyabetin bir beta hücre hastalığı olduğunu ortaya koydu. 1980’lerin başından itibaren tip 2 diyabet, insülin salgılanma bozukluğu yerine insülin direnci hastalığı kabul ediliyordu. Bu nedenle otoriteler arasında onun görüşleri çok eleştiri aldı. Çerasi, bu konuda “akıntıya karşı kürek çekmem sonuç verdi” diyor ve 2000 yılından beri tüm diyabet araştırmacılarının kendi fikirlerine katıldığıni söylüyor.

Dr. Çerasi, 1960 yıllarının başında ilk araştırmalarıyla, glikoz tarafından uyarılan insülin salgılanmasının iki aşamayla geliştiğini belgeledi. Buna göre, kanda şeker artınca, pankreasdan insülin salgısı, artışı izleyen 1-2 dakika boyunca hızlanır. Bu dönem “ilk faz insülin salgısı” olarak adlandırılır. Ardından ikinci faz denen ve devamlı olan salgı oluşur ki bu da yavaş insülin salgılanmasıdır. Çerasi, bilimsel literatürde ilk kez, birinci, hemen oluşan aşamanın tip 2 diyabet



öncesi sürede (prediyabet) bile önemli derecede azalmış olduğunu gösterdi. (Tip 2 diyabet gelişiminden önceki prediyabet, normalden yüksek fakat diyabet tanısı için düşük kan şekeri olan bireyleri tanımlar. Bu kategorinin önemi gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olmasıdır.) Diyabet geliştikten sonra da bu bozukluklar süregelmekte ve ilerlemekte diyen Çerasi, insülin salgılanmasının birinci aşamasındaki bozukluğun genetik bir özellik olduğunu da söylüyor. Bunun da tip 2 diyabetli hastaların diyabeti olmayan tek-yumurta ikiz kardeşle-

rinde de gösterilmesiyle saptandığını belirtiyor. Başka herhangi bir metabolik bozukluğun gözükmediği diyabet öncesi sürede insülin salgılanmasındaki eksiklik, tip 2 diyabetin her şeyden önce pankreas beta hücresinin bozuk çalışması sonucu geliştiğini gösteriyor. İnsülinin birleşimini (biosentez) ve salgılanmasını etkileyen faktörler arasında glikoz en önemli rolü oynamaktadır diyen Çerasi, bunu, hem insanlarda, hem de sıçanlarda yapmış olduğu çalışmalarla belirlediklerini söylüyor. Beta hücrelerinin bir süre önce yükselmiş glikoz düzeyini, düzey azaldıktan sonra

da hatırlayabildiğini vurgulayan Çerasi, hücrelerin daha sonra yapılan uyarılarda eskisinden daha fazla insülin salgıladığını belirtiyor. “Bu glikoz ‘belleği’nin beta-hücre fizyolojisinde önemli bir rolü var: beta-hücre bu mekanizma aracılığıyla kendini sürekli uyarımlara adapte edebilmektedir. İn vitro hayvan çalışmalarıyla, cyclic 3’, 5’-adenosin monofosfat’ın (cAMP) insülinin glikoz tarafından salgılanmasında önemli bir



aracılık rolü olduğunu gösterdim; böylece beta-hücrelerinde cAMP düzeylerinin glikoz düzeylerine oranlı bir şekilde arttığı saptandı. Bir başka ‘aracı’ molekülün protein kinaz C (PKC) olduğunu da gösterdim. Bu çalışmaların bir sonucu olarak araştırma grubum ve başka laboratuvarlar şimdi cAMP ya da PKC sistemlerinin diyabetik beta-hücresinde ne gibi bozukluklar gösterdiğini açıklamakta ve bu olayları düzeltebilecek ve ileride antidiyabetik ilaç olabilecek moleküller aramakta. Normal insülin salgılanması, beta-hücresinde insülin biresiminin aynı ayarda uyarılmasını gerektirir ki bu, özellikle insülin geninin glikoz tarafından uyarılmasıyla

mümkün. Araştırma grubumun en önemli başarılarından biri, beta-hücresinde glikoz uyarılmasını insülin genine ileten faktörün nükleer transkripsiyon faktörü PDX-1 olduğunu keşfetmesi oldu. PDX-1’in insülin geninin promoter bölgesine bağlanabilmesi için, hücre içerisinde glikoz metabolizmasının yükselmesi gerekmektedir. Öte yandan, kan glikoz düzeyinin uzun süre yüksek kalması durumunda (glucotoxicity), PDX-1 faktörü azalmakta. Bu bulgular, insülin biresiminde glikozun oynadığı önemli rolün mekanizmalarını ve tam gelişmiş diabette beta-hücre fonksiyonundaki bozukluğun nasıl daha da arttığını açıklamakta.”

Çerasi ve ekibinin oldukça başarı gösterdiği başka bir araştırma alanı doku hücrelerine glikozun girebilmesini sağlayan ‘glikoz taşıyıcı moleküllerini’ kapsıyor. “Kas ve yağ dokularında bulunan GLUT4 glikoz taşıyıcıları insülinin kontrolü altında çalışmakta. Tip 2 diyabette kan glikoz düzeylerinin yükselmesinde, insülin salgılanmasındaki azalmaya ek, dokular üzerinde insülinin etkisinin azalmasının da rolü var. Laboratuvarımın kas dokusunda in vitro çalışmaları, insülinin etkisine ek, glikoz taşıyıcılarının glikozun kendisi tarafından da etkilendiğini gösterdi. Bu demektir ki, glikoz kendisinin hücre içerisine girebilmesini kontrol edebilmekte. Hücre içerisinde glikoz, glikoz-6-fosfata çevrilmekte ve fazla glikoz-6-fosfat birikince, glikoz taşıyıcıları hücre zarında azalmakta, bundan ötürü glikozun emilmesi azalmakta. Bu mekanizma, tip 2 diyabette görülen insülin direnci tablosuna önemli katkıda bulunmakta. Son yıllarda, bu mekanizmaya engel olabilecek yeni moleküller keşfettik ve bunları diabette kullanılabilir ilaç durumuna getirmek çabası içindeyiz.”

Gülgün Akbaba

## Tıp Araştırmalarıyla Geçen 46 Yıl

1960 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden tıp doktoru olarak mezun olan Erol Çerasi, mezun olur olmaz, Türk Diabet Cemiyeti’nin başkanı olan ve 1976 yılında Zagreb üzerinde olan uçak kazasında kaybettiğimiz Profesör Dr. Celal Öker’in teşvikiyle, tıp araştırmacısı olarak yetişebilmek için İsveç’de, dünyaca tanınmış Karolinska Enstitüsü’ne gider. Enstitüde diyabet alanındaki araştırmalarıyla tanınan Profesör Rolf Luft’a asistan olur. “O süreden beri diyabet alanında araştırmalarımı önce 1960-1977 yıllarında İsveç’de ve 1977’den itibaren de İsrail’de, Kudüs’ün Hadassah Tıp Merkezi’nde geliştirdim. 2003 yılında üniversiteden emekli olma rağmen araştırma laboratuvarım çalışmalarını

halen sürdürmekte. Bugüne kadar uluslararası dergilerde basılmış 270 yayın ve 10 kadar kitap editörlüğü bu araştırmalarımı özetlemekte. Son 30 yıldır, sürekli olarak Türkiye’de Diabet Cemiyeti’nin ve Endokrinoloji Derneği’nin yıllık



kongrelerine konuşmacı olarak katılmaktayım. Ayrıca 1970’lerden bu yana, yanımda pek çok araştırmacı yetişti. Özellikle, 1977’de Kudüs’te kendi laboratuvarımı kurduktan sonra, değişik ülkelerden yanıma gelen stajyer araştırmacılara önderlik ve hocalık ettim. Bu kişilerin çoğu, sonradan kendi laboratuvarlarını kurarak bağımsız araştırmacı olarak kendilerini gösterebildiler. Bu arada, Türkiye’den de laboratuvarıma gelip araştırmacılığı öğrenen ya da ilerleten elemanlar oldu.”

Dünyada 2000 yılında 160 milyon tip 2 diyabet olduğu, bu sayının önümüzdeki 15-20 yılda 300 milyonu bulacağı tahmin edilmekte. Dr. Çerasi’nin çalışmaları da, tip 2 diyabetin gelişmesinde insülin salgılanma bozukluklarının temel neden olduğunu kanıtlamak ve insülin salgılayan pankreas beta-hücresinde hangi moleküller mekanizmaların bu bozukluğa yol açtığını açıklamak üzerine yoğunlaşır. Çerasi, “benim 45 yıl önce seçmiş olduğum araştırma alanının yerinde bir seçim olduğu, hastalığın toplumlarda giderek yaygınlaşmasından da anlaşılıyor” diyor.