

Sıtmayı Öldüren Sivrisinekler



ILK duyulduğunda insanın olduğu yerde kalakalmasına neden olacak kadar cesur bir fikir. Sıtmayı taşımalarına engel olmak üzere, yabani sivrisinek popülasyonlarının modifiye edilmeleri için genetik mühendisliğinin gücü neden kullanılsın? Projenin başarılı olması, Üçüncü Dünya ülkelerinde halk sağlığı üzerinde çok büyük etki yapacaktır.

Çoğu iyi fikir gibi, bunun da önünde güçlükler var. Ancak, birçok araştırmacı bu fikrin ayrıntılarını inceliyor ve Dünya Sağlık Örgütü WHO gibi bazı örgütler de onları destekliyor. Karşıt görüşte olanlar ise, teknik zorluklara dikkat çekerek, kaynakların, sıtma ile ilgili diğer araştırmalar için kullanılmasını gerektiğini öne sürüyorlar.

Sıtma, böceklerle taşınan hastalıkların en yaygın olanı. Her yıl bir-iki milyon insanın ölümüne ve 300-500 milyon kadar hastalık vakasına neden oluyor. Bu üzücü tablodan, bir hücreli parazit olan *Plasmodium*'un dört türü sorumlu. Hastalık, *Anopheles* türlerinden birine dahil dişi sivrisineğin, insandan kan emmesiyle başlar. Böceğin tükürüğüyle taşınan parazitler, kırmızı kan hücrelerini hedeflemeden önce kan dolaşımına karşıp karaciğere gider ve orada çoğalır. Belirtileri üşüme, ateş ve şiddetli kansızlıktan, serebral sıtma gibi ağır komplikasyonlara kadar çeşitlilik gösterebilir.

Sıtmanın kimyasal yollarla yok edilebileceği şeklindeki görüş, evrimin katı gerçekleri göz önüne alındığında anlamsızlaşıyor. Parazit, ilaçlara karşı direnç geliştirmiş olduğundan, aşılama ile durdurulması oldukça zor.

Sivrisinekler de, DDT gibi böcek öldürücülere karşı direnç geliştirme ve böcek öldürücülerin uygulandığı alanlardan uzak durma konusunda beceri kazanmış durumdalar. Dünyadaki toplam vakaların yüzde sekseninin görüldüğü ve olanakların sınırlı olduğu Afrika'da, sıtma çok ağır ve büyük bir sorun. Dünyanın giderek ısınması da sivrisinek ve parazitinin daha geniş bir alana yayılmasına neden olabilir.

Sıtma karşı savaşın birçok safta sürdürülmesinin gerekliliği ortada. Bunun yanında, gen teknolojisindeki yeniliklere olan ilgi de hızla artıyor. Projenin temeli, ilk olarak sıtma paraziti taşımayan sivrisinekler elde etmek için genetik mühendisliğini kullanmaya; ikinci olarak da, onları, bu özel genlerini doğal sivrisinek popülasyonlarına geçirebilecek bir mekanizmayla destekleyerek ortama bırakmaya dayanıyor.

Peki bu olanaklı mı? Araştırmalar, sivrisineklerin en çok sorun yaratanlarından biri olan *Anopheles gambiae*'nin bile bazı ırklarının belirli sıtma türlerini taşımadığını ortaya çıkarmıştır. Bu inatçı ırkların özelliklerini öğrenmek, uzun vadeli hedefe ulaşmada önemli bir adım oluşturuyor.

On yıl önce, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü'nden Frank Collins ve arkadaşları, *Anopheles gambiae*'nin inatçı bir ırkını elde ettiler. Normal sivrisineklerde, parazitler bağırsaklarda çiftleşip, bağırsak duvarından geçerek tükürük bezlerine ulaşan ookinetleri meydana getirirler. Inatçı sivrisineklerde ise, ookinetlerin ilerlemelerine engel olan sert kapsüller vardır. Bu ekibin elde ettiği kanıtlar, kapsül oluşumunun, sivrisineğin genetik yapısındaki basit bir değişiklikten kaynaklandığını ortaya koyuyor.

Collins, söz konusu gen veya genler üzerinde çalışırken, bu fenomenin temelindeki genetik faktörlerin haritalanmasına yarayacak bulgular da elde etti. Haritalama süreci ilerledikçe, dirençli sivrisineğe özgü genlerin saflaştırılması ve tanımlanabilmesi de daha olanaklı görünüyor.

Araştırmacılar, sivrisinekleri ismarlama genlerle donatabilmek için genetik mühendisliğinden yararlanarak, inatçılığı yapay olarak elde etme fikri üzerinde de duruyorlar. Birkaç araştırma grubu, enjeksiyon yoluyla, sivrisineklerin embriyolarına yabancı genleri yerleştirmeyi başardı. Ancak bazı araştırmacılar, enjekte edilen yabancı genlerin, embriyonun kromozomlarına etkin olarak aktarılmasını sağlayabilecek bir DNA taşıyıcısının eksik olduğunu belirtiyorlar. Bu taşıyıcının, yeni DNA'nın ergin böcekte kusursuzca işlev görmesini ve diğer nesillere aktarılmasını sağlaması gerekli. Enjekte edilen genlerin sivrisinekler tarafından kabul edilmiş olması, şu an için yalnızca bir rastlantı.

Araştırmacılar, sirkeseleklerindeki (*Drosophila melanogaster*) sorunu, sirkeseleği popülasyonlarında doğal olarak var olan "sıçrayan gen" ya da P elementi şeklinde adlandırılan transpozon yardımıyla çözümlədiler. Transpozonlar, gen diziliminin çevresinde devinme gibi olağandışı bir özelliğe sahiptir. Genetik mühendisleri, transpozonları, yabancı bir genle yüklü olsa bile sirkeseleği embriyolarının kromozomlarına girebilecek DNA parçacıkları oluşturmak üzere kullanmışlar.

Bazı araştırma grupları, bu tekniği sivrisineklere uygulamaya çalışıyorlarsa da, uygun bir transpozon bulmak pek kolay değil. Sıtma sivrisinekleri "denizci" olarak adlandırılan bir transpozon taşır, fakat araştırmacılar bunun sivrisineğin kalıtsal yapısına sıçrayıp sıçramayacağı konusunda kuşku duyuyorlar. Öte yandan karasineklerde hermes transpozonunun keşfi sonucunda, bir başka umut ışığı yandı. Hermes, türe özgü engellere takılmadan sirkeseleklerinde de işlev görüyor. Araştırmacılar, aynı mekanizmanın sivrisineklerde de işleyip işlemeyeceğini bulmaya çalışıyorlar.

Tüm zorluklara karşın, sivrisineklerin de ileride genetik mühendislerine teslim olacakları konusunda en ufak şüpheye yer yok. Araştırmacıların planı, belirli genleri ekleyip çıkararak ve etkilerini izleyerek, sivrisinek ile sıtma paraziti arasındaki ilişkiyi incelemek.



Diğer bir hedef de, sivrisinekleri, paraziti zayıf düşürecek genlerle donatmak. Sıtma paraziti *Plasmodium berghei*'yi taşıyan ve fareleri enfekte eden sivrisinekler üzerinde yapılan çalışmalar yolunda gidiyor.

Projenin temelinde dâhiyane bir fikir yatıyor. Sıtma paraziti, konağı olan sivrisineğin içindeyken, yüzeyinde, bir grup farklı protein taşır. Fareler, bu proteinlere yapışan antikorlar üretir ve bu antikorlarla sarılmış olan bir parazit de sivrisineği enfekte edememektedir. Buna bağlı olarak amaç, söz konusu antikorları kendileri üretebilen sivrisinekler elde etmek. Dolayısıyla araştırmacıların, sivrisinekleri, doğru yer ve zamanda (sivrisinekler kan emdiği sırada, bağırsaklarda) gene yapışabilecek kontrol elemanları ile birlikte, antikor üretebilecek bir genle donatmaları gerekiyor.

Ekip, şimdiden, antikora ait geni saflaştırmış durumda, ayrıca uygun kontrol elemanları bulma yolunda ilerliyor. Uygun kontrol elemanlarını, sivrisineğin sindirim enzimlerinin üretimini sağlayan genler arasında bulmayı uman ekip, şu anda ise, genleri kontrol eden işlevsel kısımları belirlemeye çalışıyor. Araştırmacılar, doğru zamanda harekete geçebilecek olan antikor genini, bu "gen anahtarları" ile oluşturabilecekler. Ne var ki, bu yapıyı sivrisineklere yerleştirmek de bir başka sorun. Araştırmanın henüz uygulamadan uzak olduğu vurgulanmakla beraber, gelecekte, paraziti öldürebilen bir sivrisineğin yaratılabileceği konusunda olumlu ipuçları var.

Böyle bir plan, laboratuvarından çıkıp gerçek hayata geçebilirse, kuşkusuz daha incelikli çalışmaların yapılması gerekecek. Gen aktarımı yapılmış olan çok sayıda inatçı sivrisinek yaratıp, bunları, doğaya salmak yeterli olmayacak. Bu sivrisineklerin genlerini, yabani sivrisinek popülasyonlarına yerleştirebilmek için zorlayıcı etkiler yaratmak gerekecek.

Doğa, böyle bir hile için, biri transpozonlara dayalı iki potansiyel mekanizma içeriyor. *Drosophila*'larla olan deneyim, transpozonların doğal popülasyonlar arasında yayılacağını ortaya koyuyor. Teoriye göre, uygun bir transpozon, araştırmacılar tarafından sivrisinek popülasyonlarına sokulduğunda yayılabilecektir. Transpozon inatla ilgili genleri de taşıyorsa, sayesinde bu genler popülasyona da yerleştirilmiş olacak.

Kidwell ve arkadaşları, bu fikrin arkasındaki ilkeyi sirkeselekleri üzerinde araştırarak, laboratuvarında saklanan popülasyonlarda, işaretli bir gen taşıyan P elementlerinin hareketini izliyorlar. Bu çalışma, fikrin yabani sivrisineklere uygulanmasıyla doğacak sorunlara da şimdiden ışık tutuyor. Örneğin, transpozonlar ve taşıyıcıları, kalıtsal yapının çevresinde sıçradıklarında aralarındaki bağlantı kopacaktır. Aynı transpozonun, aynı



sivrisinek popülasyonunu ikinci bir kez işgal edemeyeceği endişesi de bazı araştırmacılar tarafından dile getirilen bir başka sorun. Herhangi bir nedenden dolayı, gen aktarımı yapılmış ikinci bir sivrisinek grubunu ortama bırakmak gerekirse, farklı bir transpozona gereksinim duyulacak.

Yabani popülasyonların genetik olarak değiştirilmesi konusunda, son derece önemli bir sorun daha var. Bazı böcekler, eşey organlarının hücrelerinde yaşayan ve simbiyotik bir bakteri olan *Wolbachia* türü tarafından enfekte edilirler. Bakteriler, sperm yoluyla değil, dişilerde yumurta hücrelerinin sitoplazması yoluyla nesillere aktarılır.

Belirli türlerde, bazı ırklar *Wolbachia* taşır, bazıları taşımazlar. Bu iki ırka ait bireyler eşleşirse, bakteriler aktarılamaz. Bundan dolayı bakterinin eğilimi, popülasyona göç yönünde olur ve doğa yeniden üstünlük sağlar. Kaliforniya'da, bir sirkeseleği popülasyonunda, dalgalanma göstererek hareket eden bir *Wolbachia* tipi saptanmış ve enfeksiyonun yılda 100 kilometre hızla ilerlediği belirlenmiştir.

Bazı araştırmacılar, sitoplazmik uyumsuzluk yardımıyla, bir gün sıtma taşımayan yabani sivrisinek popülasyonlarının oluşturulacağına inanıyor. Bu düşünceden hareketle, sivrisineklere aktarılmak istenen genler, *Wolbachia* bakterisine yerleştirilebilir. Böylelikle, enfeksiyon yayıldıkça genler de yayılabilir. Bu noktada, çeşitli olasılıklar söz konusu; örneğin, genler, *Wolbachia* gibi yumurtanın sitoplazması ile bulaşan bir böcek virüsüne yerleştirilebilir. Sonuçta, sitoplazmada bulunan herhangi bir başka kalıtsal eleman da *Wolbachia* ile yayılabilecektir.

Anopheles sivrisinekleri, söz konusu bakteriler tarafından doğal yollarla enfekte

olmadıklarından, enfeksiyonun yapay olarak gerçekleştirilmesi düşünülüyor. Başka bir sivrisinek cinsinden (*Aedes*), sirkeseleklerine *Wolbachia* enfeksiyonu yapay yollarla bulaştırıldı. Aynı işlemin *Anopheles* sivrisinekleri için de yapılması olanaklı görünüyor.

Bundan başka, aynı zamanda, böceklerde sitoplazmik uyumsuzluğa neden olan *Wolbachia* genleri de araştırılıyor. Bu genlerin, sıtmaya karşı inatçı bir genle beraber, sivrisineklere aktarıldığında, diğer geni de birlikte taşıyarak popülasyon içinde yayılacakları düşünülüyor.

Wolbachia'yı gen dağıtım servisi olarak kullanmak, birden fazla kullanıma elvereceğinden teorik olarak avantajlıdır. İki farklı bakteri ırkı taşıyan böceklerin, sadece bir ırk taşıyan bir popülasyonu işgal etmesi olası. Böylece, gen aktarımı yapılmış sivrisinekler ortama bırakıldıklarında, bir şeyler ters giderse, ikinci bir deneme yapılabilir.

Konuyla ilgili çevreler, projenin henüz hayata geçirilebilecek aşamada olmadığına hemfikir. Yabani sivrisinek popülasyonu genetiğinde olduğu gibi, birçok temel bilim dalı, hem laboratuvarında hem de doğal ortamda çalışmayı gerektirir. Araştırmacılar, şu an, birbirine uyup uymayacağı belli olmayan bir yapbozu biçimlendirmekle uğraşıyorlar.

İşe yarayamayacak bir proje üzerinde zaman harcamak doğru mu? Evet, doğru. Çünkü bilim böyle ilerliyor. Birçoklarına göre, araştırmacıların, akademik sorunlarla uğraşmaktansa böyle projeler üzerinde çalışmaları, her şeye karşın olumlu bir yönelim. Çünkü, proje sonuçlanmasa bile, büyük bilgi birikimi sağlanmış olacak.

Stephen Young
New Scientist, Ağustos 1995
Çeviri: Zuhal Özer