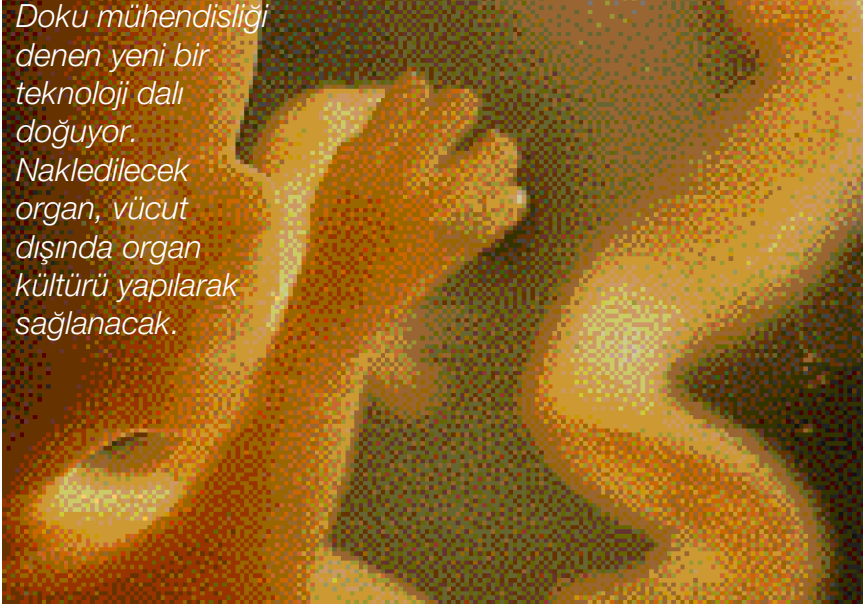


Vücut Dışında Organ Üretimi

Doku mühendisliği denen yeni bir teknoloji dalı doğuyor. Nakledilecek organ, vücut dışında organ kültürü yapılarak sağlanacak.



BÜYÜK yanıklar, 1980'li yılların ortalarında üst-deriden (epiderm) yapılan hücre kültürleriyle tedavi edilmeye başlandı. O günden bu yana sentetik organlar çoğaldı. Kan damarları, bağlar, bronş, gözün saydam tabakası ve sinir dokusu bu sentetik organlar arasına girdi. Laval Üniversitesi (Quebec) Saint-Sacrement hastanesi Deneysel Organ Kültürü Laboratuvarı (LOEX), organları 3 boyutlu olarak vücut dışında üretmeye başladı. Bunun için hücrelerini uygun bir ortamda kendiliğinden bir araya gelme, kendi ara maddelerini yapma ve doku oluşturma gibi özelliklerinden yararlanılıyor.

Hücrelerin kendiliğinden doku oluşturma özelliğinden yararlanarak LOEX araştırmacıları insan hücrelerinden kan damarları yaptılar. Buradaki en önemli yenilik hücre kültürlerine dışarıdan kollajen eklenmesiydi (kollajen, bağ dokuda hücrelerarası maddenin -matris- başlıca proteini)."

Yırtılmayan Damarlar Yapıldı

LOEX'in direktörü François Auger, başarılarını şöyle açıklıyor: "Biz her şeyi tümüyle hücrelerimize bıraktık. Hücreler kendi kollajenlerini salgıladılar; bu kollajen, dışarıdan verilen kollajene göre daha etkindir. Bu başarının sırrı deney koşullarındadır: Kültür için uygun bir ortam ve gerekli mekanik koşullar (bağlar için çekme ve damarlar için basınç). Bunlar, insan embriyosunun gelişmesinde temel rol oynarlar."

Vücut dışında bir kan damarı yaratmak için bir atar ya da toplardamar



alınır. Bu damarın değişik hücreleri elde edilir. Bunlar, damarın iç katmanını (intima) oluşturan endotel; orta katmanda (media) bulunan ve damarı daraltıp genişletmeye yarayan düz kas hücreleri ve en dış katmanda (adventisya) bulunan ve damarın yırtılmasını önleyen bağ doku (fibroblast) hücreleridir.

Sonra her hücre çeşidi ayrı bir besleyici ortamda üretilir; besleyici ortamda şeker, çeşitli iyonlar, amino asitler, büyüme faktörleri ve hücrelerarası madde yapımını artırmak için askorbik asit (C vitamini) bulunur. Böylece media ve adventisya gibi iki dış katman yaprağı elde edilir. Bunlar, damar oluşturmaları için bir çubuk (mandran) etrafına sarılır. En son damar boşluğuna endotel hücreleri sokulur.

Böylece bir araya getirilmiş hücreler arasında ara madde yapmak için kimyasal bir diyalog başlar; hücreler, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak birbirleriyle iletişim kurarlar. LOEX biyokimyacısı Francine Goulet, bu iletişim maddelerini ortamdan ayırarak inceliyor. Amacı bu iletişim maddelerini laboratuvarında sentetik olarak elde etmek. Bu sağlınırsa hücreler arasındaki işbirliğini artırmak da mümkün olacaktır. Damarın dayanıklılığını artırmak amacıyla, içine fizyolojik bir sıvı verilir ve nabız gibi devirli olarak artan bir basınç uygulanır.

LOEX'de oluşturulan damarların çapı küçüktür (en fazla 5 mm); bu nedenle damarlar koroner bypass ameliyatlarında kullanılabilirler; ayrıca damar sertliği (arterioskleroz) nedeniyle tıkanmış diğer atardamarların yerine konulabilirler. Birkaç yıl içinde laboratuvarlarda yaratılan bu damarlar, bu gibi operasyonlarda kullanılabilir; çünkü normal kan basıncının 20 katı bir basınca dayanabil-

mektedirler; başka bir deyişle yırtılmaları çok zordur. Daha da yararlı bir özellikleri, bu tür canlı damarların kan pıhtısı oluşmasını önleyici maddeler salgılamalarıdır; böylece pıhtıyla tıkanmaları da önlenmiştir. Vücut dışında canlı damar hücrelerinden üretilen bu canlı damarlar, bugüne değin kullanılan plastik (teflon, dakron vb.) damarlardan çok daha iyidir; çünkü plastik damarlar pıhtıyla tıkanabilir ve yırtılabilir; oysa canlı damar greftleriyse tıkanmaz ve yırtılmaz.

Doku mühendisliği, organ naklinde çığır açmaktadır. Organ nakli için verici bulmak her zaman büyük sorundur. Hastanın kendi organından alınan hücrelerle vücut dışında üretilen organın iki büyük üstünlüğü olacaktır: Kısa sürede hazır edilmesi ve vücudun bunu asla red etmemesi (çünkü hastanın kendi hücrelerinden üretilmiştir; ortada yabancı hücre yoktur).

Vücut dışında kültürü yapılan organlar gen tedavisinde de kullanılabilir. Örneğin laboratuvarda yaratılan kan damarını astarlayan hücrelere (endotel) insülin yapıtırıcı genler sokulabilir; böyle bir damar bir şeker hastasının koluna nakledilince şeker hastalığı kontrol altına alınabilecektir; çünkü bu damar artık sürekli insülin üretecektir.

Organ Yaratılıyor

LOEX'de hücre biyoloğu ve bilimsel koordinatör Lucie Germain'den inanılmaz buluşlar dinliyoruz: Fakat en çok umut bağladığımız üç boyutlu doku yapıp nakletmektir. Örneğin, LOEX'de Francine Goulet, vücut dışında diz ekleminin ön çapraz bağını oluşturmuştur. Bunun için hastanın kendi eklem bağlarından (ligament) alınan fibroblast hücreleri bir kollajen peltesi içinde çoğaltılmış ve bu sistem dizde olduğu gibi çekme kuvvetlerine maruz bırakılmıştır. Biz buna 'özel bahçecilik' diyoruz. Gözün saydam tabaka (kornea) hücrelerini bir kollajen peltesi içinde çoğaltarak onların hücrelerarası madde yapmasını sağladık ve böylece vücut dışında saydam göz tabakası yaratık".

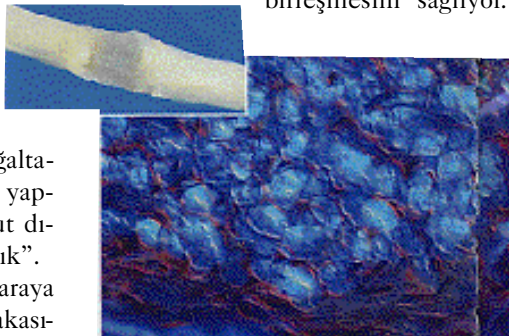
Bu temel bileşenlerin bir araya gelmesiyle önce saydam göz tabakası-



nın derin katmanı olan mezenkim oluşur. Daha sonra mezenkime epitel hücreleri eklenir. Bu hücreler kendiliklerinden birleşerek saydam tabaka yüzey epitelini oluştururlar. LOEX ekibi bir de bronş yarattı. Bunun için önce bir kollajen peltesi içinde bronş fibroblast (bağ doku) hücreleri ekilir ve sonra bu pelte hastanın kendi bronşundan alınmış kirpikli epitel hücreleriyle döşenir. Bu dokular bir çubuk etrafına sarılarak silindirik bir biçim almaları sağlanır. Mezenkim kültür sıvısı içinde yüzerken, bronşu taklit etmek üzere, silindirin merkezi havaya maruz bırakılır. Havayla temas eden epitel hücrelerinin bir bölümü sümük (mukus) yapan çanaklı hücrelere dönüşür; bronşların korunması için sümük gereklidir.

Bugün laboratuvarda yaratılan insan dokuları, henüz organ nakli için kullanılmamaktadır. Ancak bazı hastalıkları (astım, göz ve deri yaraları vb.) araştırmada ve ilaçların yan etkilerini belirlemede yararlanılıyor bu dokulardan.

LOEX bu başarılarından aldığı cesaretle vücut dışında kemik, kırık, karaciğer ve pankreas üretmeyi hayal ediyor. Sinir sisteminde canlı hücre greftleri yapabilmek henüz uzak bir olasılıktır. Fakat omurilik yaralanmalarında Quebec'te Organogel firmasının başkanı Stephan Woerly'nin bulduğu bu yöntem umut yarattı: Bu beyin cerrahının bulduğu sentetik bir pelte (jel) bir kazayla kopmuş olan sinir liflerinin yeniden birleşmesini sağlıyor.



Woerly şöyle diyor: "Sinir dokusunun kendini yenileyebilmesi polimer ağın mikrojeometrisinde yatmaktadır. Kanalların çapı bir yandan omuriliği oluşturan öğelerin boyutlarına bağlıdır, diğer yandan kanal şebekesi, hücrelerin birbirine yapışması için yeterli bir yüzey oluşturur."

Bu madde, biyolojik materyalin gramı başına yüzlerce metre karelik bir iç yüzey oluşturur. Mikroyapısı moleküler difüzyona olanak sağlar ve nöronlara büyümeleri için gerekli besin maddelerini getirir. Sinir dokusu gibi bu madde de elastik ve yumuşaktır ve bu sayede bir operasyonla kolayca yerine konulur ve dokularla bütünleşir.

Bu özellikleriyle kollajen yapıları hücrelerarası madde rolünü oynar ve sinir dokusunun sağlam dokudaki üç boyutlu dizilişini andırır biçimde büyümesini sağlar. Bir defa omuriliğin başlıca hücresel ve biyolojik öğelerini içine aldıktan sonra, hemen hemen gerçek bir sinir dokusu halini alır. İki bacağı felçli (paraplejik) sıçan, kedi ve maymunlar üzerindeki ilk deneyler, bu greftten sonra bu hayvanların yürüdüklerini gösterdi. Woerly "sinir liflerinin % 8-10 oranında yenilenmesi bile hareketin büyük ölçüde geri gelmesini sağlamaktadır" diyor ve şunları ekliyor.

"Bir yıl içinde bu grefti uzun süreden beri iki bacağı ya da iki kolu ve iki bacağı felçli insanlarda denemeye başlayacağız. Fakat operasyonun sonucu hastanın yaşına, genel sağlık durumuna ve kaslarının erime (atrofi) derecesine bağlıdır. Hasta ne kadar gençse sinir liflerinin kendini yenilemesi o derece fazladır. Felç oluştuktan sonra ve greftten önce omuriliğin kendini onarması için 1 yıl kadar beklememiz gerekmektedir."

Doku mühendisliği parlak bir gelecek vaat ediyor. Bu teknikle omurilik yaralanmaları ya da omuriliğin doğuştan hastalıkları (örneğin doğuştan yarı omurga- spina bifida), göz siniri ya da kol, bacak, yüz gibi bölgelerdeki sinirlerin hastalıkları tedavi edilebilecektir.

Doku mühendisliği, embriyonun gelişmesi sırasındaki koşulları yaratarak yaşlanmış ve yaralanmış dokulara ikinci bir doğuş olanağı sağlamaktadır.

Science et Vie, Ekim 1998
Çeviri: Selçuk Alsan