

DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Günümüzde hergün her yaştan yüzlerce kişi hayatı organlarındaki sorunlar nedeni ile hastaneye başvurmakta ve ne yazık ki organ naklinin şart olduğu durumlarda çoğu zaman uyumlu organ bulunamadığından hastalar kaybedilmektedir. Kurulan organ bankaları da organ bağışının yetersiz olmasından dolayı ihtiyacı karşılamaktan uzak kalmaktadır. Yara ve yanıklarda da yitirilen derinin yerine konması büyük sorundur. Bu koşullar altında insanların yedek parçası olarak da nitelendirilebileceğimiz organların yarı sentetik olarak üretilmesi fikri büyük heyecan uyandırmış ve iki olası senaryo üzerinde çalışmalar başlamıştır.

Belirli biyokimyasal faktörlere karşı hücrelerin verebileceği tepkilerin bilinebilmesi, büyüme faktörü adı verilen ve vücudun sorunlu bölgesine verildiği zaman o bölgede yeniden yapılanmayı başlatması beklenen moleküllerin kullanımını olanaklı kılar. Bu yöntem üzerinde yürütülen çalışmaların yanı sıra, biyobozunur polimerler üzerine

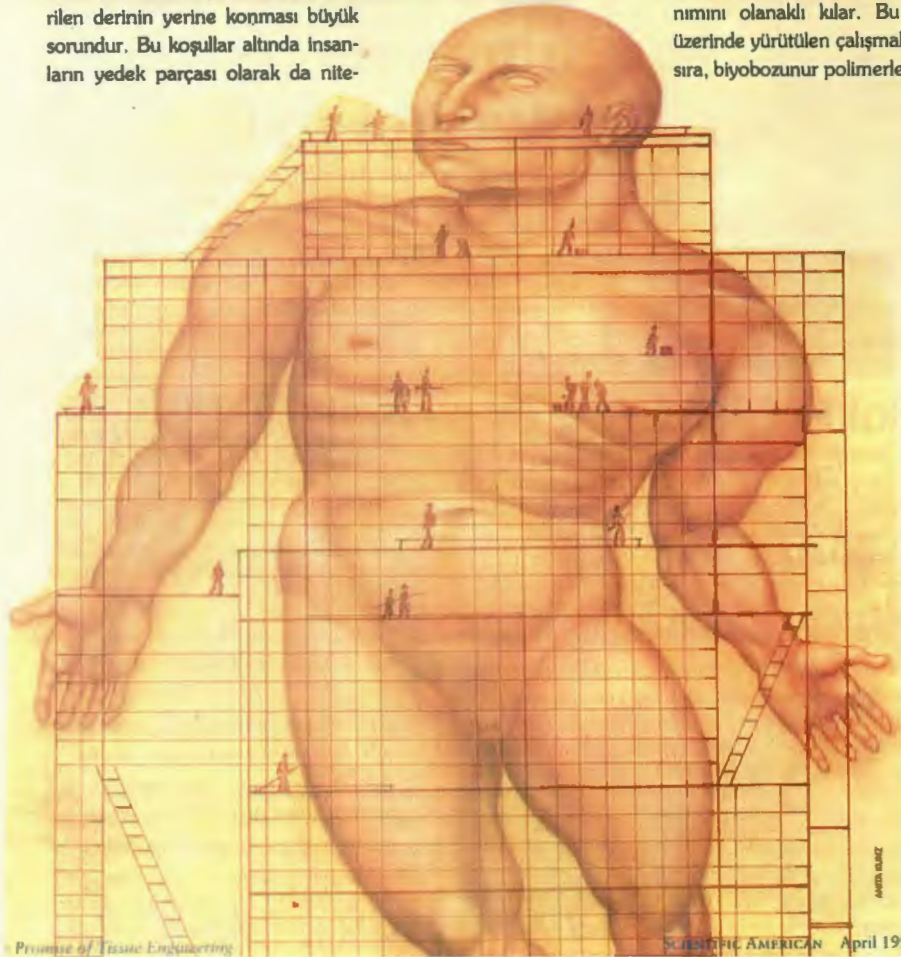
Yapılan bir çalışmada hayvanlara verilen kemik tozunun kemik dokusu oluşumunu başlatması, DNA'da ilgili kısmın bulunmasından sorumlu kemik morfogenetik proteinlerinin (KMP) izole edilebilmesini sağlamıştır. Birkaç firma tarafından da insan KMP'si üretilmeye başlanmıştır.

Yeni bir organ oluşturmada karşılaşılan önemli zorluklardan biri de her bir hücrenin beslenmesinin sağlanmasıdır. Kalınlığı birkaç milimetreyi geçen dokuların beslenmek için kan damarı ağına ihtiyaç duymalarının yanı sıra tümörler de büyümek için kendi damar ağlarını oluştururlar. 1972 yılında tümörler üzerinde yürütülmüş bir araştırmada damar oluşumunu durduran özgül moleküller bulunmuştur. Günümüzde ise bu bilgi, doku mühendisleri tarafından, damar oluşumunu hızlandıran faktörlerin geliştirilmesi yönünde kullanılmış ve başarı sağlanmıştır; ancak karaciğer gibi organlara özgül bileşikler ve bu bileşiklerin kullanım derişimleri, etkinlik süresi ve diğer faktörlerle birlikte nasıl kullanılacağı henüz tanımlanamamıştır.

Enjekte edilebilir polimerlerin kullanımı, cerrahi müdahale gereksinimini en az düzeye indirebilmektedir. Ortopedik uygulamalarda kullanılan biyobozunur polimerlerden tatmin edici sonuçlar alınmaktadır. Jelatin benzeri-suyla dolu, biyobozunur ve enjekte edilebilir polimerlerin ise çene kemiklerine tutunma zorluğu çeken dişlerde kullanımı üzerinde çalışılmaktadır. Bir diğer çalışmada gen terapisi ve doku mühendisliği yaklaşımları birlikte kullanılmış, ilgili yere büyüme fak-

hastadan ya da diğer bir vericiden alınmış ilgili hücrelerin yerleştirilip doku oluşturulması ve daha sonra destek maddesi görevi gören polimerin bozunması ile geriye sadece yeni bir organ kalması metodu üzerinde de malzeme konusundaki gelişmelerin ışığında yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Suni deri, kemik, tendon üretiminde ulaşılan başarılar da çalışmalara hız kazandırmaktadır.

Enjekte edilebilir polimerlerin kullanımı, cerrahi müdahale gereksinimini en az düzeye indirebilmektedir. Ortopedik uygulamalarda kullanılan biyobozunur polimerlerden tatmin edici sonuçlar alınmaktadır. Jelatin benzeri-suyla dolu, biyobozunur ve enjekte edilebilir polimerlerin ise çene kemiklerine tutunma zorluğu çeken dişlerde kullanımı üzerinde çalışılmaktadır. Bir diğer çalışmada gen terapisi ve doku mühendisliği yaklaşımları birlikte kullanılmış, ilgili yere büyüme fak-



Promise of Tissue Engineering

SCIENTIFIC AMERICAN April 1995





Burun şeklindeki sentetik polimer kalıba (solda), uygun bir implant oluşturmak üzere zamanla polimeri kıkırdakla değiştiren, kondrosit adı verilen hücreler ekilir (sağda).

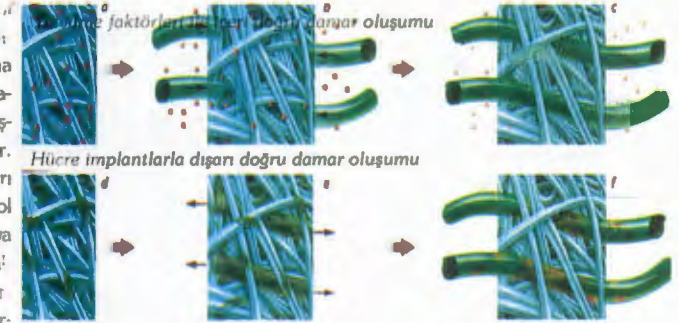
ların çevredeki damarlara bağlanması ile doku beslenebilecektir, ancak kanser tedavisi ya da travma nedeni ile ortamda sağlıklı damar yoksa dokunun öncelikle vücudun başka bir yerinde geliştirilmesi gerekmektedir.

Doku mühendisliğinde destek olarak kullanılan başlıca madde biyobozunur ve doğal bir yapıya sahip kolajen olup, her geçen gün konuya özgül, yeni polimerik bileşikler sentezlenmektedir. Bu sayede her sisteme uygun bozunma zamanı elde edilebilmektedir.

Yapısal dokular olan deri ve kemikte, dokuların göreceli olarak basit olmasından dolayı, elde edilen başanlara karaciğer gibi karmaşık ve hayati organlarda da ulaşılması için ilk adımlar atılmaktadır. Karaci-

törleri yerine sentezlenmesi istenen proteinin kodunu taşıyan DNA parçaları plazmitler verilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde kemik oluşumunun hızlandığı görülmüştür. Uzun vadeli etkiler ise halen araştırılmaktadır. İçine plazmitlerin yerleştirildiği üç boyutlu, biyobozunur polimerler, doku oluşumu için yatak görevi görmelennin yanı sıra DNA'nın uzun zaman aralıklarında, kontrollü olarak salınımına olanak tanırırlar. Bu da ileride karmaşık organların kademeli olarak oluşturulabilmesine olanak sağlayacaktır. İnsanın yedek parçası olan organları vücut içinde oluşturmak en iyi yol olarak kabul edilmektedir. Kolajen ya da sentetik bir polimerden oluşturulmuş matrikse, izole edilip kültür ortamında çoğaltılmış hücrelerin yerleştirilmesi ile doku ve organ oluşumu başlatılır. Bu işlemin vücut dışında gerçekleştirilebilmesi için mekanizmanın tam olarak çözülmesi gerekmektedir. Yapay deriye olan büyük ihtiyaca karşın kaydedilen gelişmeler ile canlı deri dokusu satışı düzeyine kadar gelinmiştir. Bacak ya da kaba etten biyopsi alınarak oluşturulacak hücre kültürünün biyobozunur polimer matrikse yerleştirilerek yumuşak doku oluşturulma fikri her ne kadar göğsün tüm işlevlerini göstermese de göğsü alınan kadınlara uygulanan protez ve nakillere alternatif bir yaklaşım olarak ilgi çekmektedir.

Oluşturulmak istenen doku büyüklüğü arttıkça ortaya çıkan damar ağı ihtiyacını karşılamak için damar kök hücrelerinin polimer matriksle beraber kullanımı üzerinde çalışılmaktadır. Polimer içinde oluşacak damar-



Yeni dokunun damarlanması iki şekilde gerçekleştirilir. Çevre dokulardaki damarların yeni dokuya sokulması sağlanabilir. Bu tür damar büyümesi polimer iskelet içine yerleştirilen büyüme faktörleriyle (mavi noktalar) sağlanabilir (a). Bu faktörler lokal çevreye difüzyonla varolan kan damarlarının polimer içine doğru büyümesini hızlandırır (b). Son olarak, iki taraftan büyüyen hücreler sürekli bir damar oluşturmak üzere bir araya gelirler (c). Damarlar aynı zamanda, polimer iskelet içine endotel hücrelerin (mor) eklenmesiyle de büyüyebilir (d). Hücreler polimer içine yayılır ve doğal dokuya doğru büyür (e). Bu yeni damarlar varolan kan damarlarıyla (kırmızı) birleşerek sürekli bir damar oluştururlar (f).

ğer hücrelerinin kendini yenileme yeteneğinden yola çıkılarak karaciğer dokusuna benzer, ancak tek işleve sahip dokular elde edilmiştir. Böbrek ve kalp üzerinde de çalışılmaktadır. Karmaşık bir organın tüm işlevleri ile ekdesi belki de 20-30 sene sürecektir, fakat bu süreçte kaydedilecek gelişmelerin de bilime her açıdan son derece faydalı olacağı ve 30 sene sonra tıbbın insan vücudunun kısıtlamalarından bağımsız olarak çalışacağı açıktır.

Scientific American'dan özet çev.

Adil Denizli ve Ahmet Gürzumar. ●



Kulak biçiminde şekillendirilmiş biyoyapay yapı.