

Allan Hoff- mann ile Söy- leşti



Allan Hoffmann ile Söyleşi

Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Dr. Allan S. Hoffman, polimer kimyası, biyomalzemeler, ilaç dağıtımı ve teşhis alanlarında gerçek bir öncüdür. 50 yılı aşkın süredir aktif olarak araştırma sahasındadır ve birçok alanda değerli katkıları olmuştur.

Dr. Hoffman, kimya mühendisliğinde Lisans (1953), Yüksek Lisans (1955) ve Doktora (1957) derecelerini aldığı MIT'ye katıldı. Dr. Hoffman, çalışmalarını tamamladıktan sonra, MIT'nin Kimya Mühendisliği Bölümünde başlayarak Oak Ridge, TN'deki Kimya Mühendisliği Uygulama Okulu Eğitmeni ve Müdür Yardımcılığı (1954-1955), Öğretim Görevliliği (1955-1955) 1956), Yardımcı Doçentlik (1958-1960) ve Doçentlik (1964-1970), Seattle'daki Washington Üniversitesi'nde Biyomühendislik Merkezi Direktör Yardımcılığı (1973-1983), Biyomühendislik ve Kimya Mühendisliği'nde Profesörlük (1970-2010) ve Biyomühendislikte Emeritus Profesörlük (2010- günümüz) gibi birçok görev yaptı ve akademide kaldı. Buna ek olarak, şu anda Güney Kore, Daegu'daki Kyungpook Ulusal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Seçkin Profesör olarak görev yapmaktadır (2009 - günümüz). Danimarka'daki Aarhus Üniversitesi ve Çin'deki Şangay Üniversitesi ve Wuhan Teknoloji Üniversitesi'nde de Fahri Profesörlükleri bulunmaktadır.

Son 56 yılda Dr. Hoffman, hem MIT'de hem de Washington Üniversitesi'nde birçok (15 veya daha fazla) farklı ders vermiştir. Daha önce verilmeyen bu derslerin müfredatını da kendisi oluşturmuştur. Ayrıca dünya çapında çok sayıda kısa kurslarda ders vermiş ve ders vermeye devam etmektedir. 1976'da Fransa'da biyomalzemeler, tıbbi cihazlar ve implantlarla ilgili ilk kursu düzenlemiştir. (Fransızca). 1983'te, biyomalzemeler ve ilaç dağıtımı üzerine Çin'de (Şanghay'da) de ilk kursu o vermiştir. 1980'lerin sonunda, Avustralya'nın Sidney kentindeki New South Wales Üniversitesi'nde biyomalzemeler, implantlar ve cihazlar üzerine yine kısa bir kurs düzenlemiş ve 1980'lerde ve 1990'larda üç kez ders vermiştir. İlave olarak, son birkaç yılda İtalya, Amerika Birleşik Devletleri, Singapur, Hong Kong, Hindistan, Tayvan ve Güney Kore'de kısa kurslara katılmıştır.

Dr. Hoffman, seçkin kariyeri boyunca sayısız ödüle layık görülmüştür. Öne çıkanlar arasında Kontrollü Salım Derneği Kurucu Ödülü vardır (2007) ve Ulusal Mühendislik Akademisi'ne seçilmiştir (2005). Hindistan Biyomalzemeler ve Yapay Organlar Derneği'nin Chandra Sharma Ödülü (2003) ve MIT tarafından verilen Alan S. Michaels Okutmanlığı, Clemson Ödülü ve FullBright Birliği üyeliği bunlardan sadece birkaçıdır. Dr. Hoffman ayrıca bu yıl Singapur'daki Malzeme Araştırma ve Mühendisliği Enstitüsü M3 Konferansı'nda (2011) ve Granada, İspanya'da Avrupa Polimer Federasyonu'nda (2011) sunumlar da dahil olmak üzere çok sayıda konferansta davetli konuşma yapmıştır. 2007 ve 2010 yıllarında Biyomalzemeler Derneği Yıllık Toplantılarında açılış konuşmasını yapmış ve 2009'da Kontrollü Salım Derneği Yıllık Toplantısı'nda da yine konuşmacı olarak bulunmuştur. Ayrıca gelecek yıl Çin'in Chengdu kentinde yapılacak Dünya Biyomalzemeler Kongresi'nde genel kurul konuşmacısı olmuştur.

Dr. Hoffman, tıp ve biyoteknolojideki malzemelerin prensipleri ve uygulamaları üzerine derslerin verildiği, dünyadaki her büyük kolej ve üniversite tarafından benimsenen, Biyomalzeme Bilimi Ders Kitabı'nın (Elsevier) dört editöründen biridir. Dr. Hoffman aynı zamanda kariyeri boyunca çok sayıda yayın kurulunda yer almıştır.

Dr. Hoffman, 50 yılı aşkın süredir American Chemical Society'nin üyesidir. Aynı zamanda American Institute of Chemical Engineers, Society for Biomaterials (1983-1984 arasında Başkan; Kurucu Üye, 1990'lar), Controlled Release Society (Kurucu Üye, 2010 ve CRS International Advisory Board'un iki yıllık üyesidir), ve Amerikan Tıp ve Biyoloji Mühendisliği Enstitüsü (AIMBE) (Kurucu Üye, 1992). Dr. Hoffman, biyomalzeme bilimi anlayışımıza büyük katkıda bulunmuş ve katkıda bulunmaya devam etmektedir. Dr. Hoffman, tüm seyahatleri arasında, kariyeri, alanın nasıl değiştiği ve geleceğin neler getireceği konusundaki bakış açılarını tartışmak ve bizimle paylaşmak için zaman ayırdı.



Grubunuzun araştırma alanları nelerdir?

Şimdi emekli oldum, ancak kısa zaman önce, tam zamanlı çalıştığım sıralarda, Prof. Patrick Stayton ile bir grup öğrenciyi ve doktora sonrası araştırmacıyı paylaştım. Grubumuz (şimdi onun grubu), hücre içi ilaç dağıtımı ve teşhisi için "akıllı" (pH, sıcaklık ve ışığa duyarlı) polimer uygulamalarına odaklanan çok sayıda proje üzerinde çalışıyor. İlgili alanımız, nükleik asit ilaçlarının, özellikle siRNA'nın hücre içi iletilmesine odaklanmıştır. DNA, antisens oligo yapılar peptidler ve proteinlerin hücre içi dağıtımına da bakıyoruz. Bu biyomoleküler ilaçların tümü, dolaşımda ve özellikle lizozomal keseciklerde hücre içi enzim saldırılarına karşı hassastır. İlaçlar hücrelere genellikle, dolaşım sırasında onları koruyan ve endositoz yoluyla hücrelere alımını artıran polimerik nano-taşıyıcılar ile birleştirilerek verilir. Hücrenin ve endozomun içine girdikten sonra asıl zorluk, sitozole endozomal kaçışı ve ilacın sitozolde aktif bir biçimde salınması için bir mekanizma sağlayabilen bir taşıyıcı tasarlamaktır.

Daha sonra ilaç, uygun hücre içi hedefte hareket edebilir. Endozomun önemli bir özelliği, zarında bir proton pompasına sahip olmasıdır. Sonrasında endozomun iç kısmının, nano taşıyıcı ve ilacı aldıktan sonra hızla asidik hale gelmesidir. Şu anda, endozomal pH aralığında pK'lara sahip olan ve endozomun pH'ı 6.8'den ve altına düştüğü için keskin bir şekilde hidrofobik hale gelen akıllı polimer nano taşıyıcılar kullanıyoruz. Hidrofobik nano taşıyıcılar daha sonra endozomun hidrofobik lipid iki tabakalı membranı ile etkileşime girebilir ve onu bir engel olarak bozarak ilacın sitozole kaçmasına izin verir. pH'a duyarlı polimerik nano taşıyıcı, ilacı sitozole hızlı bir şekilde iletmek zorundadır. Çünkü çoğu hücrede endositozdan sonraki bir veya iki saat içinde endozomlar, bu kesecikler içindeki asidik pH'larda özellikle aktif olan enzimleri içeren lizozomlarla birleşir veya bunlara dönüşür.

Teşhis, grubumuzun bir başka önemli ve güncel alanıdır. Isıl olarak duyarlı poli (N-izopropil akrilamid) (PNIPAAm) ve bunun antikör konjugatları ile uzun bir geçmişimiz var (1983'ten başlayarak).

Şimdi, genel olarak hedef antijenleri ve biyobelirteçleri yakalamak, konsantre etmek ve denemek için tasarlanmış teşhis sistemlerinde bu polimerin konjugatları ve kaplamaları ile çalışıyoruz. PNIPAAm kaplı gözenekli membranlarımız, polimerik nanopartiküller, manyetik nanopartiküller ve altın nanopartiküllerimiz var ve bazı durumlarda farklı biyobelirteçler için PNIPAAm antikörlerinin konjugatlarını da yüzeye kimyasal olarak bağlıyoruz. Üzerinde çalıştığımız teşhis sistemleri, yanal akışlı kağıt şeritleri (örneğin, ölçüm çubukları) ve mikroakışkan cihazları içeriyor PNIPAAm kaplamaları, sıcaklığı LCST'nin üzerine yükselterek PNIPAAm antikör konjugatlarını afiniteye bağlı antijen biyobelirteçleri ile yakalamamızı ve konsantre etmemizi sağlar. Bu da polimer zincirlerinin bir araya toplanmasına ve hedef antijen biyobelirtecini yoğunlaştırmasına neden olur. Daha sonra, onları analiz için konsantre bir şekilde yakalanmış biyobelirteç atımı olarak soğutabilir ve serbest bırakabiliriz. Akıllı polimer nanotaşıyıcının bileşimini ve LCST'sini kopolimerizasyon yoluyla değiştirebiliriz

ve farklı LCST polimerlerini farklı yakalama antikorları ile birleştirebiliriz. Bu, herhangi bir örnekte birden fazla hedef biyobelirtici yakalamamıza olanak tanır. Bu çalışmanın sponsoru Seattle'daki Bill ve Melinda Gates Vakfı ve NIH'dir. Yine Seattle'da bulunan PATH (Uygun Sağlık Teknolojileri Programı) ile yoğun bir şekilde işbirliği yapıyoruz. Seattle, küresel sağlık teknolojileri bu konu üzerinde çalışmak için harika bir yerdir. Biyomühendislik bölümü ve UW da bu tür projeler üzerinde çalışmak için yine harika yerlerden birisidir.

1950'lerde MIT nasıldı?

MIT'ye 1949'da Kimya Mühendisliği birinci sınıf öğrencisi olarak girdim. Girdiğim zamanda ve sonraki yıllarda da bölümde biyoloji alanı ile ilgili hiçbir faaliyet yoktu. Bir öğrenci için ortam oldukça yoğundu. Ağabeyim o sırada MIT'de havacılık mühendisliği alanında son sınıf öğrencisiydi. Babam da MIT'de kimya mühendisliği okudu ve 1916'da lisans derecesini aldı. Yani, MIT bizim için bir aile geleneği idi. Aile olarak da MIT için çok uygunduk çünkü hepimiz birer takıntılı işkolikliyiz, ki bu MIT'de hayatta kalmak için bir gerekliliktir. Çalışmaktan hoşlanmalısınız ve biz öğrenci olarak

her zaman çalışıyorduk. Dahası, fotokopi makinelerimiz, internet veya Google ya da bugün bu kadar çok önemli konu hakkında hızlı bir şekilde bilgi edinmenin muhteşem yollarından herhangi biri de yoktu. Yani biz laboratuvar ve kütüphane "fareleri" olduk. Kütüphanede hazır bulunan diğer dergi yayınlarının tek derlemesi, dergilerden yaptığımız gibi, el ile kopyaladığımız Chemical Abstracts'ti. Derslere gittik, bir sürü not aldık ve kütüphaneye çok gittik, çok okuyup yazdık ve hesaplamalarımızı yapmak için cetveller kullandık. Bazılarımız (ben de dahil) kemerlerimize kayar cetveller taktık. Diğerleri bununla ilgili şakalar yaparlardı ve bizlere MIT "inekleri" derlerdi.

Mezuniyet günlerimde, lisans derecem üzerinde çalışırken MIT Kimya Mühendisliği Bölümü'nde dersler vermeye başladım. Ders verirken bölüme öğretim görevlisi olarak atandım. 1955'te ilk dersimi (Endüstriyel Stokiyometri) verdim, yani bunun ilk olduğunu düşünürsek 60 yıldır öğretimlik yapıyorum diyebilirsiniz. Bunu yapmaktan gerçekten zevk aldım ve sanırım bunda iyiydim. Ayrıca 1954-55 akademik yılını Tennessee, Oak Ridge'deki MIT Uygulama Okulunda Müdür Yardımcısı olarak geçirdim; bu aynı zamanda bölüm fakültesinde öğretim görevlisi pozisyonuydu. Oak Ridge

Uygulama Okulu, MIT'de Kimya ve Nükleer Mühendisliği mezunu öğrencilerin her seferinde bir sömestri için ilgilili birendüstriyel ortamda pratik deneyim kazanmaları içindi. Oak Ridge'deki üç devlet tesisinde çeşitli teknik sorunlar üzerinde çalıştık. Tesislerden birinde Atom bombası için uranyum izotop ayrımı, diğerinde de Hidrojen bombası için lityum izotop ayrımı olduğu için bunun için en üst düzeyde güvenlik iznim vardı. Çok çalışmayı ve çok düşünmeyi seviyor ve bundan keyif alıyorsanız, atmosfer her zaman çok eğlenceliydi. 1958'de doktora sonrası eğitimimi tamamladıktan sonra (Paris'te araştırma yapmak için bir Fulbright Bursu ile ödüllendirildim). MIT Kimya Mühendisliği Bölümü bana Yardımcı Doçent pozisyon teklif etti. MIT öğretim üyesi olarak yeniden işe alınmak benim için tabii ki çok heyecan vericiydi. Sonuç olarak, MIT Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üyeliğinde toplam yaklaşık 10 yıl öğretmenlik yaptım.





Babanızın MIT'de okuduğundan bahsettiniz. Birlikte çalıştığı insanlardan bazıları kimlerdi?

Babam 1916 yılı kimya mühendislerindendi ve Manhattan Projesi'ni yaratan ve yürüten İkinci Dünya Savaşı sırasında Roosevelt'in bilim danışmanı olan Vannevar Bush gibi oldukça ünlü bazı arkadaşları vardı. Babam 1966'da 50. sınıf buluşmalarında beni "Van" ile tanıştırdı. Ayrıca MIT'de fiziksel müfredatı oluşturarak MIT'de Kimya Mühendisliği bölümünü kuran Warren K. Lewis gibi dünyaca ünlü profesör tanıdıkları vardı. Organik kimya derslerini malzemeler, akışkanlar mekaniği, kütle aktarımı ve termodinamik dersleriyle birleştirdi. Ben genç bir Yardımcı Doçent iken, her yer dolmuştu ve beni "Doc" Lewis'in ofisinde bir masaya oturtular. Babamın öğretmeni olduğunu bilmek benim için özel bir heyecandı. Öte yandan, ofisini paylaşmak o kadar kolay değildi. Çünkü orada oturup dersler hazırlamaya çalışırken "Doc" sürekli araya girip rafinerilerin tasarlanması üzerine Esso

ile görüştüğü günlerin anılarını anlatırdı. Benim için özel bir deneyimdi. O zamanlar MIT, eğitim için de öğretmek için de.



Sizi Washington Üniversitesi'ne hangi yol getirdi?

1970 yılında MIT'den Washington Üniversitesi'ne taşındım. 1970'te MIT'de kimya mühendisliği bölümünde biyomühendislik ya da buna benzer bir şey yoktu ve doğal biyomolekülleri polimerlerle birleştirme fikri çok ilgimi çekiyordu. Washington Üniversitesi'nden Kimya Mühendisliği Bölümü ve Biyomühendislik Merkezi'nde de çalışabileceğim çok baştan çıkarcı bir profesörlük teklifi aldım. Washington Üniversitesi'nde zaten iyi arkadaşlarım vardı. Ailem, erkek kardeşim ve kız kardeşim batı kıyısına taşınmıştı. Washington Üniversitesi o zamanlar olağanüstü bir üniversiteydi ve halen de öyle. Seattle yaşamak için harika bir yerd. Bu yüzden teklifi kabul ettim.

Washington Üniversitesi bana çok iyi geldi ve burası ilki doktora sonrası araştırmacı (Tom Horbett ve Buddy Ratner) ve Washington Üniversitesi'nde Biyomühendislik Bölümünü kuran Bob Rushmer'in cömert yardımı ile bir biyomalzeme grubu kurduğum ilk yerd (aynı zamanda dünyadaki ilk biyomühendislik faaliyetlerini yürütüyorduk). Biyomalzemelerdeki faaliyetlerimizi sadece üç kişi yürütürken, bugün yalnızca bölümümüzde değil, aynı zamanda diğer Washington Üniversitesindeki meslektaşlarımızla ve ortaklarımızla birlikte birkaç yüz kişiye kadar genişledik.

Şimdi Profesör Emeritus olduğunuza göre akademide ne kadar aktif kalabiliyorsunuz?

Önümüzdeki yıl 80 yaşına gireceğim, ancak hala öğretim ve araştırma ile ilgilenmeye devam ediyorum. Örneğin, bu yıl üç kısa kursun organize edilmesine ve öğretilmesine yardımcı olacağım. İlk Haziran ayında Aarhus, Danimarka'daki Aarhus Üniversitesi iNANO Merkezi'nde (Ken Howard ile birlikte), bir diğeri Eylül ayında Avusturya'nın Krems kentindeki Donau Üniversitesi'nde (Buddy





Ratner ve Dieter Falkenhagen ile birlikte) ve bir diğeri ise Ekim ayında Güney Kore Seul'deki Kore Bilim ve Teknoloji Enstitüsü (KIST) (Pat Stayton ve Glen Kwon ile birlikte). Ayrıca, Ağustos ayında UW'de iki kısa kursta ders verdim, bunlardan biri yıllık UWEB kısa kursu olarak Buddy tarafından yönetildi ve biri yıllık NESAC-BIO Yüzeysel Analiz Merkezi kursu olarak Dave Castner tarafından yönetildi. Hala bir veya iki öğrenciyi Pat Stayton ile paylaşıyorum ve birlikte Seattle bölgesinde biri ilaç dağıtımı, diğeri teşhis alanında olmak üzere iki şirkete ayrıldık. 2009 yılında, Güney Kore'de, yılda toplam dokuz hafta geçirdiğim, Daegu, Kore'deki Kyungpook Ulusal Üniversitesi (KNU) Tıp Fakültesi'nde Dünya Standartlarında Üniversite (WCU) Seçkin Profesör olarak Güney Kore'de yarı zamanlı bir pozisyonu kabul ettim. Bazen orada kısa bir kursla ders veriyorum ve tıp öğrencisi sınıflarına giriyorum. KNU ve POBTEK'teki birkaç Koreli profesörle ortak bir araştırma projesi başlattım. Üç yıl önce bu görevi kabul ettiğimden beri birçok Kore üniversitesinde konuk olarak dersler verdim. Kore'deki WCU profesörlüğüme iki yıl kaldı. Aynı zamanda yılda bir veya iki kez toplandığımız Singapur'daki Biyomühendislik ve Nanoteknoloji Enstitüsü'nün (IBN) Bilimsel Danışma Kurulu üyesiyim. Bu yüzden Asya'ya daha çokça seyahat etmeye devam edeceğim.



Bilime en önemli başarılarınız/katkılarınız olarak neleri değerlendiriyorsunuz?

İlk olarak, UW Tıp bölümünde klinik teşhis laboratuvarından sorumlu olan ve UW'de doktor olan Gottfried Schmer ile 1971'deki ilk çalışmamdan bahsetmek istiyorum. Silikon kauçuk gibi kateterlerde kullanılan hidrofobik polimer yüzeylere poliHEMA hidrojellerini radyasyonla aşıladık ve ardından heparin ve streptokinaz (fibrinolizi uyarmak için) gibi ilaçları PHEMA hidroksil gruplarına konjuge ettik. Enzimler ve ilaçlar gibi biyomolekülleri, tıbbi cihazlarda kullanan modifiye edilmiş bir hidrofobik polimer yüzeyine birleştirme fikrimiz o zamanlar biyomalzemeler alanında yeni ve öncü oldu. Benim için bir diğer önemli nokta, poli(NIPAAm) gibi akıllı polimerleri biyomalzemeler alanına tanıtmak ve ardından bunları tanısal testler ve ilaç dağıtımında kullanım için uygulamaktı. Bu, biyomalzemeleri topluluğumuza tanıtmaktan gurur duyduğum çalışmalardan biri. Her şey 1982'de Seattle biyoteknoloji şirketi Genetic Systems Corp.'a (GSC) danıştımda başladı. 1982'de iyi bir arkadaşım, 1981'de Fred Hutchinson Kanser Araştırma Merkezi'nden (FHCRC) ayrılan GSC CEO'su Bob Nowinski'yle tanışmak

için Seattle'ın merkezine gitmemi tavsiye etti. Nowinski'nin yeni ürünler için bazı fikirleri vardı ve benim arkadaşım sentetik polimerler kullanarak ona yardımcı olabileceğimi düşündü. Böylece 1982 yazında Nowinski ile tanıştım ve GSC'deki durumu anlattı. FHCRC'den, çoğunlukla kanser tedavisi için ilaç olarak tasarlanmış yaklaşık 20 monoklonal antikor lisansı almıştı. Ancak bunları, özellikle büyük bir sorun olmaya başlayan AIDS veya hepatit için kan bankalarında teşhis amacıyla kullanmak istiyordu. Ana teşhis tekniği ELISA idi ve Abbott, ELISA plaka okuyucularını kan bankalarına ücretsiz vererek ve ELISA kitlerini onlara satarak kan bankası teşhis işine hakim oluyordu. Nowinski, "polimerleri kullanarak" ELISA için rekabetçi bir test geliştirip geliştiremeyeceğimi sordu. Antikorları yakalamak için polimerleri birleştirip sonrasında bunları bir yüzeyde toplayarak veya bir çökelti olarak çözültiden ayırmanın çeşitli yollarını düşündüm. Toronto Üniversitesi'nden çok yaratıcı bir polimer bilimcisi olan Jim Guillet ile Seattle'daki ACS toplantısında 1983'te tanıştım. Sulu çözültülerden kolayca ayrılan herhangi bir polimer olup olmadığını sordum ve PNIPAAm'dan bahsetti. Hemen biraz monömer aldım ve bunu GSC'de (Nobuo Monji, John Priest ve Carol Ann Cole ile) ELISA kadar iyi çalışan bir test geliştirmek için kullandık. 1984-85 civarında bir süre,



Nowinski ve ben Bay Area'daki Applied Biosystems'i (AB) ziyaret etmek için uçtuk. Oradaki bilim adamlarıyla bu testi ticari olarak uygulamak için ne tür cihazlara ihtiyacımız olduğunu ve geliştirmeye için ne kadar paraya ihtiyaç olduğunu tartıştık. 1981 yılında sentezleyicilerini ve sıralayıcılarını üretmek için AB'yı kuran Leroy Hood da oğün oradaydı ve ona ELISA ile rekabet eden yeni bir immunoassay geliştirmek istediğimizi söyledik. 1984'te Nowinski, AB ve diğerleri bir teşhis ortaklığı kurdular ve yaklaşık 24 milyon dolar topladılar. Bu nedenle, GSC ve AB'deki bilim adamları ve mühendisler, ısıtma ve soğutma özelliklerine sahip bir floresanla etkinleştirilmiş hücre sıralayıcı (FACS) için yeni bir tasarımı dayanan bir tahlil geliştirmeye başladı. Geliştirme çok zaman alıyordu ve sonunda Nowinski ve ortaklık sabrı tükendi ve GSC, doğrudan Abbott ile rekabet ederek ELISA kitlerini kan bankalarına satmaya başladı. Bristol Myers, 1980'lerin sonunda GSC'yi satın aldı ve PNIPAAm teşhis patentlerini ve immunoassay teknolojisi IP'sini Sanofi-Pasteur Labs'a devretti. PNIPAAm patentleri dahil olmak üzere tüm bu IP, sonunda BioRad ile sonuçlandı. Çok

eğlenceliydi ve yeni arkadaşım polyNIPAAm ile benim için büyük bir maceraydı.

Bazı iyi arkadaşlarım ve meslektaşlarım da o dönemde PNIPAAm'a benzer akıllı polimerlerle, özellikle de son 40 yıldır büyük enerjisi ve yaratıcılığıyla bana sürekli ilham veren Sung Wan Kim da PNIPAAm ile ilgilendiğini belirtmek önemli. PNIPAAm ile çalışmaların benigüçlü bir şekilde etkileyen bir diğer kişi de MIT'den Toyoichi "Toyo" Tanaka idi. Boston şehiri merkezindeki sevdiğim suşi barında çok yakın arkadaşım ve ortağım oldu. Toyo, PNIPAAm ile çok güzel işler yaptı ve onu hayatının çok erken bir döneminde kaybettik. Teruo Okano, You Han Bae, Doo Sung Lee ve eski öğrencim Tae Gwan Park, PNIPAAm gibi akıllı polimerlerle güzel işler yaptılar. Ayrıca, uzun zamandır yakın arkadaşım ve meslektaşım, Kobe Üniversitesi'nden Katsuhiko Nakamae ve öğrencisi Takashi Miyata (şu anda Kansai Üniversitesi'nde), akıllı polimer alanında yıllar boyunca en büyük işbirlikçilerim oldu. Son olarak, yakın arkadaşım ve ortağım, başlangıçta biyokimyacı ve "protein mühendisi" olarak eğitim almış olan Pat Stayton, çok yaratıcı

bir "akıllı polimer mühendisi" haline geldi ve bugün piyasadaki en iyi polimer kimyagerleri arasında yer alıyor. Bahsettiğim gibi, PNIPAAm biyomalzeme ve ilaç dağıtım çalışmalarım 1983'te Seattle'da GSC şirketi ile başladı ve ayrıca kısabir süre sonra UW'de bununla ilgili araştırmalarımı da başlattım. En eski PNIPAAm yayınlarımdan üçü 1986 ve 1987'de Journal of Controlled Release'de yayınlandı (Hoffman, A.S., Afrassibi, A., Dong, L.C., Journal of Controlled Release, 4: 213-222, 1986; Dong, L.C., Hoffman, A.S., Journal of Controlled Release, 4: 223-227 1986; Hoffman, A.S., Journal of Controlled Release, 6: 297-305, 1987).

? Son teknolojik gelişmeler işinizi nasıl etkiledi?

İlginç bir şekilde, sizin gibi gençlerden teknolojik gelişmeler hakkında çok şey öğrendim. Bununla birlikte, Facebook, Twitter, LinkedIn ve benzerlerine katılmak için her türlü daveti geri çevirdiğim için hala "eski moda" biriyim. Ben hiçbirinde kayıtlı değilim. Bilgisayara virüs bulaşmasından veya zaman kaybetmekten

korkuyorum. Bu endişeler beni bu sosyal ağlardan herhangi birine dahil olmaktan alıkoydu. Ancak, özellikle Google'ın arama motoru olmak üzere sürekli olarak internetle ilgileniyorum ve bu benim dünya kitaplığım.

Geişiminizde hangi bilim adamları önemli rol oynadı?

Biyomalzemelere ve ilaç dağıtım alanlarına yaptığım katkıları anlatırken yukarıda birkaç tanesinden bahsetmişim. Kariyerimde önemli rol oynayan insanlar hakkında daha fazla yorum ise burada. Hemen önden şunu söylemek isterim ki, Washington Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümünde biyomalzemeler alanında birlikte büyüdüğüm üç harika meslektaşım var. Bunlar, 1970'lerin başındaki ilk ikisi doktora sonrası araştırmacı ve meslektaşım olan Buddy Ratner ve Tom Horbett ve son 19 yıldır yakın meslektaşım olan Pat Stayton. Buddy, hidrojellerin ilk öncülerinden biriydi ve özellikle 1970'lerde ve 1980'lerde biyomalzeme topluluğumuzun (ve tabii ki benim için)

yüze analizinin önemini dikkatine sunmada öncü oldu. Buddy şu anda dünyaca ünlü bir biyomalzeme bilimcisi ve danışman ve öğretmen olarak yüksek talep görüyor. 1970 yılında bana katılan ilk doktora sonrası araştırmacı Tom Horbett, tüm dünyada uzmanı olduğu son derece önemli bir alan olan yüzeylerdeki proteinler ve proteinler hakkında bana çok şey öğretti. Pat Stayton bana hücreler, hücre biyolojisi ve biyokimya hakkında çok şey öğretti ve bunun için ona son derece minnettarım. O ve ben, öğrencilerimiz ve araştırmacılarımız ile birlikte (özellikle son zamanlarda Niren Murthy, Tony Convertine, Mitsu Ebara, Mike Nash ve James Lai) akıllı polimerler kullanarak birkaç yeni ilaç dağıtım taşıyıcı sistemleri ve teşhis testleri icat ettik. Pat ve ben, biri hücre içi dağıtım için akıllı taşıyıcıların geliştirilmesine, diğeri ise teşhis için akıllı yakalama sistemlerine odaklanan iki şirketin ortak kuruculuğunu yaptık. Her biri bana molekülleri, özellikle de polimer zincirleri gibi büyük olanları nasıl görselleştirip kullanacağımı öğreten Ed Merrill (benim ScD tez danışmanım) ve Alan Michaels adlı profesörler. O günlerde

proteinler hakkında pek konuşmadık ve bugün mevcut olan tüm güzel modellemelere ve yazılımlarına sahip değildik. Ancak CPK modellerini kullanarak polimer moleküllerini görselleştirmeyi ve sonra bunları pratik uygulamalarda kullanmayı öğrendim. Öğrencilerimin birçoğunun, özellikle de büyük üretkenliğe sahip yaratıcı bir düşünür olan Tae Gwan Park adlı bir doktora öğrencimin benim üzerimde büyük etkisi oldu. En iyi doktora öğrencilerimden biriydi ve Kore'de bir profesör olarak hem çok yaratıcı hem de üretken olmaya devam ediyor. Artık aramızda değil ve onu çok özlüyorum. Wayne Gombotz, Liang Chang Dong ve Zhongli Ding, doktora öğrencilerimden





üçüydü ve Guohua Chen, doktora sonrası araştırmacılarımdandı. Her biri yaratıcılık ve üretkenlikte mükemmeldi. Yıllar içinde böylesine harika öğrencilere vemeslektaşlara sahip olduğum için çok şanslıyım.

? PEGlenmiş yüzeylere nasıl dahil olduğunuzu bize anlatır mısınız?

1980'lerin ortasında, Wayne Gombotz adlı harika bir doktora öğrencisi, PEGyasyon alanında bir uzman olan Milton Harris ile bir araya gelmemi önerdi ve bu, NIH'ye polimer biyomalzeme yüzeylerinin PEGilasyonu konusunda bizi başarılı bir yola soktu (bu aynı zamanda Wayne'in tezini de finanse etti). 1980'lerin sonlarında Milton, sonunda Nektar Pharmaceuticals (eski adıyla Inhale) tarafından satın alınan Shearwater Polymers'ı kurdu. Bunun çok verimli bir bağlantı olduğu ortaya çıktı ve uzun yıllar Shearwater'a danışmanlık yaptım. Bu etkileşim beni PEGlenmiş protein alanına getirdi. Bugüne kadar PEGlenmiş polimer yüzeyler, PEGlenmiş polimerik nano taşıyıcılar ve PEGlenmiş ilaçlar üzerinde çalışmaya devam ediyorum. PEGlenmiş yüzeylere yaptığımız önemli katkılardan biri, etki mekanizmalarını açıklamamızı içeriyordu. Proteinlerin ve hücrelerin etkili bir şekilde itilmesinin anahtarının, yüzey PEG polimer moleküllerinin

su moleküllerini hidrate etme - (eter grubu başına ~ 2-3) tutma yeteneği olduğunu öne sürdük. Moleküllerin, sadece sudaki proteinler değil, herhangi bir çözücü içindeki bir çözeltiden yüzey adsorpsiyonu için ana itici güç, bağlı çözücü moleküllerinin yüzeyden salınmasıdır; bu özellikle, adsorbe edici molekül başına birçok çözücü molekülün desorbe edildiği durumdur. Bence bu, tüm yüzey adsorpsiyon süreçlerini yönlendiren büyük bir entropi kazancını temsil ediyor. PEG molekülleri birkaç bin civarında bir seviyeye ulaştığında, rastgele, "küresel" şekilli "üç boyutlu" bir bobin oluşturmak için katlandıklarında, PEG zincir segmentleri arasında su moleküllerini hapsedip salmadıklarında gördüm ve bunun PEG molekülleri ile gerçekleştiğine inanıyorum. Çok kısa oligoetilen oksit zincirlerinin (oEO) yeterince yüksek bir yüzey derişimine (örneğin, ~ veya > % 50 mol) ulaştığında, yüzeye monte edilmiş bir tek tabakayla (SAM) iki boyutta da meydana geldiğine inanıyorum. Bu noktada, su moleküllerine olan afinitelerini tek tabakada yatay bir şekilde paylaşarak bir bağlı su "tabakası" oluşturabilirler. Bu, Whitesides ve iş arkadaşlarının oEO SAM'leri ile yaptıkları gözlemleri açıklamaya yardımcı olur.

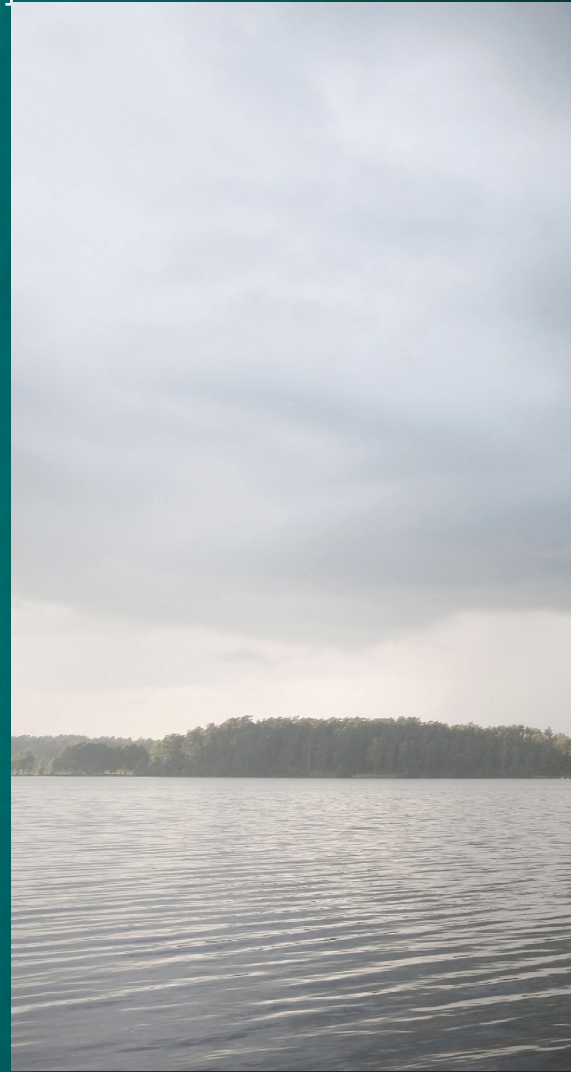
? Bilimsel kariyerinizde bu kadar başarılı olmanız hangi kişisel özellikleriniz sayesinde?

Bir bilim insanı için en önemli özelliğin merak ve yeni şeyler öğrenme arzusu olduğunu düşünüyorum. İnsanları dinlemeyi ve araştırmaları hakkında konuşmayı seviyorum. Her gün yeni bir şeyler öğrenmeye çalışıyorum. Bu da zihnimi genişletmenin ve bilimle daha çok eğlenmenin anahtarı. Ayrıca moleküller hakkında düşünmeyi ve onları resmetmeyi seviyorum. Yürerken bile molekülleri görselleştirmekten zevk alıyorum. Zihnimdeki moleküllerle oynamaktan

aldığım zevkin kesinlikle başarılı olmama yardımcı olduğuna inanıyorum.

? Yeni veya yakında mezun olacak bir kişiye tavsiyede bulunacak olsaydınız, bu ne olurdu?

Biyolojiyi, özellikle DNA ve hücre biyolojisini incelemek basit bir tavsiye olacaktır. Biyomalzemeler, ilaç dağıtımı ve teşhis alanlarında herhangi bir şey yapmak istiyorsanız biyolojiyi anlamalısınız. Biyoloji, alanımızdaki itici güçtür... şimdi ve öngörülebilir gelecek için en ileri teknolojidir.



? Araştırmalarınızın dışında nelerden hoşlanıyorsunuz?

Ana hobilerim seyahat etmek ve yüzmek. Nerede olursam olayım her gün yüzmeye çalışıyorum. Washington Gölü'nde yaşıyorum ve yazları orada yüzüyorum, ama genellikle bir kulvar yüzücüsüyüm. Üniversitede havuza veya otel havuzuna gidiyorum. Aralıksız 25-30 dakika yüzüyorum. 1977'den beri düzenli olarak yüzüyorum. Dürüst olmam gerekirse beni aktif tuttuğunu düşünüyorum. Ayrıca beyzbol hayranıyım. Mariners'ı seviyorum (maalesef bu sezon çok değil) ama Boston'da yaşadığım için MIT'deyken Red Sox'u destekledim. İmkansız Rüya yılı olan 1967'de MIT'de yüksek lisans dersi veriyordum ve sınıfta Sox'u da seven bir öğrenci vardı, bu yüzden sınıfa bir transistörlü radyo getirmesini istedim ve ona dinleyebileceğini söyledim. Heyecan verici bir şey olduğunda odanın arkasında

elini kaldırıyordu. Bu sınıfımızda çok işe yaradı.

? Kontrollü ilaç salımı alanında gelecekte neler olabileceğini düşünüyorsunuz? Polimer bilimi bunda nasıl bir rol oynayacak?

Sonunda, bir kişinin DNA'sını analiz edebileceğimiz ve daha sonraki yaşamlarında hangi hastalıklara ve hangi ilaç türlerine ihtiyaç duyacaklarını tahmin edebileceğiz. Belki de bu hastalıkların başlamasını geciktirecek veya önleyecek ilaçlar geliştirebiliriz. Bu "farmakogenetik" alanı zaten burada ve gelecekte de güçlü bir şekilde gelişmeye devam edecek. Polimerler her zaman nano-taşıyıcılar gibi yeni ilaçlar, ancak bence gerçek yaratıcı teknoloji şimdi biyoloji alanında ve gelecekte daha da fazla olacak.

? Seçkin kariyerinizde birçok ödül kazandınız. Bu ödüller, özellikle Controlled Release Society Kurucu Ödülü (Yaşam Boyu Başarı için) sizin için ne ifade ediyor?

Biri Controlled Release Society'den, diğeri Biyomalzeme Derneği'nden aldığım iki Kurucu Ödülünü çok takdir ediyorum. Meslektaşlarım tarafından bu kadar yüksek tanınırlığa içtenlikle değer veriyorum. Ayrıca, 60. ve 70. doğum günlerimi anmak için 1992 ve 2002 yıllarında Hawaii'de iki konferansa katılan pek çok meslektaşına da özellikle minnettarım. Bir bakıma, bu toplantılar benim için çok özeldi ve kişisel "ödüller" oldu ve kariyerimde ve hayatımda oldukça önemli olmaya devam ediyorlar.

