

Gene Doping

Yaşlanma ya da hastalık sonucu kaybedilen dokuların tekrar kazandırılması için gen tedavisi yakında klinik uygulamaya girecek, fakat bazı atletler bunu performans artırma fırsatı olarak da görüyorlar. Uzun süreçte bu, sporun doğasını değiştirebilir mi?

Dr.Handan Yavuz ve Prof.Dr.Adil Denizli
Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü,
Biyokimya A.B.D.

Atletler 2,000 yıldan daha fazla zamandır süren bir geleneğin parçası olmak için Atina'ya gittiler. Dünyanın en seçkin atletleri insan gücünün, hızının ve çevikliğinin sınırlarını zorlarken, bazıları da Olimpiyat ruhuna uymayan bir şekilde performans artırıcı ilaçlar kullandılar. Alışıldık skandallara karşın, doping birçok atletin diğerleriyle rekabet edebilmek için vazgeçemediği bir yol. Kazanmak söz konusu olduğunda atletler saniyenin bir bölümü kadar hız ya da ekstra tema dayanıklılık sağlayacak fırsatları hemen değerlendirmekteler.

Spor otoriteleri tayin edilemeyecek, dolayısı ile yasaklanamayacak yeni bir doping şeklinden korkmaktalar. Kasları yenileyen, güçlendiren ve yıkımını önleyen tedaviler çok yakında kas-harabiyetine neden olan hastalıklar için klinik uygulamaya girecekler. Uzun yıllar sürebilecek ve doğal olarak bulunan kas yapıcı kimyasalları yüksek

miktarlarda üreten sentetik genlerin hastaya verilmesi bu tedaviler arasında.

Bu tür bir gen tedavisi kas harabiyetine sahip kişilerde ve hastalarda yaşam koşullarını iyileştirebilir. Ne yazık ki, bu aynı zamanda doping alışkanlığı olan bir atlet için de gerçeğe dönüşen bir rüya. Kimyasallar doğal olanlardan ayrılmamakta ve sadece bölgesel olarak kas dokusu içinde üretilmekteler. Kan akımına karşın hiçbir kimyasal madde olmadığından idrarda ve kanda tayin edilemezler. Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA) bu yeni doping türünün kullanımının önüne geçmek için bilimadamlarıyla şimdiden yardımlaşmaktadır. Ancak bu tedaviler klinik uygulamaya geçtiğinde ve sonrasında yaygınlaştığında, atletlerin de bu yola başvurmasını önlemek imkansız olacaktır.

Gen tedavisi atletizmde yüksek-teknojik hilenin bir şekli mi

olacak? Görüldüğü kadıyla bu mümkün. Bir zaman gelip de performans artırıcı genlerin işletilmesini sağlayacak gen tedavisi evrensel kabul görecektir mi? Belki. Ne şekilde olursa olsun, dünya genetik olarak iyileştirilmemiş atletlerin yarıştığı son Olimpiyat Oyunlarını izliyor.

Kasların geliştirilmesi ve güçlendirilmesi için genetik çalışmalar şüphesiz atletler için başlamadı. 80 ya da 90'larındaki yaşlıların genel sağlıkları iyi olsa bile yaşlanma ile birlikte yaşam kaliteleri düşmektedir. Hem kas kütleleri, hem de kas gücü 80 yaşında 30 yaşına göre neredeyse üç kat azalmaktadır.

Vücutta üç tür kas vardır. Sindirim borusu gibi iç oyukları kaplayan düz kas, kalpteki kardiyak kas ve birçokumuzun kas denince ilk aklına gelen kas türü, iskelet kası. İskelet kası vücuttaki en büyük organdır ve yaşlanma ile azalan kas türüdür. Bu güç kaybı ile birlikte dengelenen sağlanması



ATLETLER yoğun çalışmalarla kaslarını geliştirirler. Ancak gen terapisi atletlerin daha az zahmetle daha fazla ve daha uzun süre kalıcı kaslar edinmelerine olanak vermektedir.



VÜCUDUN GÜÇ SANTRALLERİ



HÜCRELERLE BİRLEŞME

güçleşmektedir. Bu düşmelerden birinde kalça kırıldığında ya da diğer ciddi bir yaralanmada hareketlilik tamamen biter.

İskelet kası kaybı tüm memelilerde yaşlanma ile ortaya çıkar ve normal kullanım sonucu oluşan hasarın sürekli olarak tamir edilememesinin sonucudur. İskelet kasında yaşlanma ile ilgili değişiklikler daha yavaş bir hızla olsa da genel olarak "Kas Distrofisi (MD)" olarak bilinen hastalıklarda görülen fonksiyonel ve fiziksel değişikliklere benzerler.

MD'nin en yaygın ve ciddi türünde "Duchenne MD" çekinik bir gen mutasyonu kas fiberlerini düzenli hareket sonucu maruz kaldıkları hasardan koruyan distrofin adlı proteinin yokluğuna neden olur. Kasların normal yenilenme mekanizmaları MD'deki hızlı yıkımın üstesinden gelemese de kendilerini yenileyebilirler. Yaşlanmada hasar hızı normal olabilir, ancak tamir mekanizmaları daha az duyarlıdır. Sonuç olarak, hem yaşlanmada hem de Duchenne MD'de kas fiberleri ölürler ve yerlerini fibröz doku ve yağa bırakırlar.

Bunun yanısıra, mikrograviteye maruz kalan astronotlarda ve hareket edemeyen hastalardaki ciddi kas kaybı, kasların onarım ve büyüme mekanizmasında tamamen dur-

maya neden olmakta ve programlı hücre ölümü, hızlanmaktadır. Bu durum, kullanılmama atrofisi olarak bilinir. Nedeni tamamen anlaşılmasa da evrensel perspektifi çağırılmaktadır. İskelet kası metabolik olarak pahalıdır, dolayısı ile kas boyutu ile aktivitesi arasındaki sıkı bağlantı enerji tasarrufu sağlar. İskelet kası değişen fonksiyonel gereklere mükemmel uyum sağlar. Kullanılmadığı zamanlarda zayıflarken, tekrarlanan aktivitelerle büyür. Artan yüklemeye birçok iletim yolunu uyararak özel kas fiberlerine yeni hücreler bileşenlerin ve daha uç koşullarda yeni kas fiberlerinin katılmasını sağlar.

Kas büyümesini etkileyebilmek için, bilimadamların kasların nasıl olup da kaybolduğunun moleküler ayrıntılarını araştırmaktadırlar. Membranı sıvı sitoplazma ile çevrili ve tek bir çekirdek içeren tipik bir hücrenin aksine, kas hücreleri uzun silindirik şekildedir ve çok çekirdeklidir, sitoplazmada birçok uzun ince miyofibril denilen fiberler bulunmaktadır. Bu miyofibriller, sakromerler denilen kasılma birimlerinin yığılırından yapılmıştır. Bunların hep birlikte kısılması kas kasılmasını oluşturur, ancak oluşturdukları kuvvet dışı aktarılmadıkça kas fiberlerine zarar verebilir. Distrofin, Duchenne MD'de bulunmayan

protein, bu enerjiyi kasın hücre membranının dışına aktararak fiberi korur.

Distrofin'in fonksiyonuna rağmen, normal kullanımla fiberlerine de zarar görmekteydirler. Egzersizin kas kütlelerini ve gücünü artırmadan bir yolu olduğuna inanılmaktadır. Egzersiz nedeni ile fiberlerde oluşan mikroskopik damlalar yeni kasın oluşmasından çok mevcut fiberlerin dış membranının tamiri ve iç yüzeyinin yeni miyofibrillerle desteklenmesi için doku onarımını uyaran bir kimyasal alarm taşırlar. Bu yeni proteinin üretimi kas hücrelerinin çekirdekindeki ilgili genlerin aktivasyonunu gerektirir ve miyofibril ihtiyacı fazla ise kas hücrelerinin üretim kapasitesini artırmak için ek çekirdekler gereklidir. Kas fiberlerinin dışında yer alan lokal uydu hücreler bu ihtiyaca cevap verirler. İlk önce normal hücre bölünmesi ile kas-spesifik kök hücreler çoğalırlar. Sonra bunlardan bazıları kas fiberleri ile birleşerek çekirdekleri hücreye katılır. Hem ön-büyüme hem de anti-büyüme faktörleri bu işlemin düzenlenmesinde görev alırlar. Uydu hücreler çok sayıda hücre bölünmesine uğramak için insülin benzeri büyüme faktörü I'e, ya da IGF-I, duyarlıdır, diğer taraftan farklı bir büyüme düzenleyici faktör, miyostatin, çoğalmayı dur-



durur.

Bu mekanizmaların ışığında, yaklaşık yedi yıl önce bir grup, kas fonksiyonunu değiştirmek için IGF-I kullanımı olasılığını araştırmaya başladılar. IGF-I proteini yalnız başına verilirse bunun birkaç saat içinde yok olacağı bilinmektedir. Ancak bir kez gen hücre içerisine girerse, hücrenin hayatı boyunca fonksiyonunu sürdürecektir ve kas hücreleri oldukça uzun ömürlüdür. Tek bir doz IGF-I geni yaşlılarda büyük ihtimalle geri kalan hayatlarında yeterli olabilecektir. Dolayısı ile çalışmalar IGF-I geninin doğrudan kas dokusuna salınmasına yönelmiştir.

Yeni Genlerin Verilmesi

Başarılı bir gen tedavisindeki en önemli basamaklardan ve zorluk-

lardan biri genin istenen dokuya verilmesidir. Çoğu kez salım aracı olarak bir virüs kullanılmaktadır, çünkü virüsler genlerini hücreye sokma yeteneğine sahiptirler. Hücre içerisine girince virüs, hücrenin organelleri kendi genlerinin eşlemesi ve proteinlerinin üretimi için kullanır. Gen tedavisi çalışan bilimadamları, virüsün hastalık yapıcı ya da kendini çoğaltıcı genlerini uzaklaştırıp yapay geni virüse vererek virüslerin bu özelliğini kullanmaktadır. Bu çalışmalardan birinde insan kasını enfekte ettiği bilinen ancak hastalığa neden olmayacak hale getirilmiş adeno-birleştirilmiş virüs (AAV) vektör olarak seçilmiştir.

Bu virüs sadece iskelet kasında IGF-I üretebilecek bir yapay gen ile modifiye edilmiş ve normal fareler

üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Genç bir fareye AAV-IGF-I karışımının enjeksiyonunun ardından fareler baygın olmasına rağmen kasların tüm boyutunun ve büyüme hızının normale göre yüzde 15-30 daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, orta yaşlı farelere gen enjekte edildiğinde ve bu fareler yaşlandığında kaslarının zayıflamadığı da gözlenmiştir.

Bölgesel IGF-I üretiminin artması kas-yıkımı hastalıkları ile savaş için gen tedavisinin temel hedefine ulaşmamızı sağlamaktadır; kas kullanımını ve boyutu arasındaki yakın bağlantıyı kırmaktadır. Bu bağlamda elde edilen sonuçların atletler için çekiciliği de açıktır. Gerçekten de, genç baygın farelerde elde edilen kas büyümesi sonuçları bu tedavinin sağlıklı kasın performansının artırılması için de kullanılabilirliğini göstermektedir.

Laboratuvarda her bir laboratuvar faresinin birer koluna AAV-IGF-I enjekte edilmiş ve sekiz haftalık eğitim protokolüne tabi tutulmuşlardır. Eğitimin sonunda farelerin AAV-IGF-I enjekte edilmiş kollarnın aynı hayvanda enjekte edilmemiş kollarna göre iki kat daha kuvvetli olduğu gözlenmiştir. Eğitim durdurulduktan sonra da, enjeksiyon yapılan kaslar yapılmayana göre güçlerini daha yavaş kaybetmişlerdir. Hareketsiz farelerle bile AAV-IGF-I daha önceki deneylerle paralel olarak yüzde 15 güç artışı sağlamıştır.

İnsanlarda AAV'nin kan akımı ile mi yoksa doğrudan kasa enjekte edilmesi konusunda halen çözümlenmemiş güvenlik kaygıları vardır. Kusacası distrofin geninin değiştirilmesi için gen transferinin insan denemeleri planlama aşamasındadır ve Kas Distrofisi Birliği yakında IGF-I enjeksiyonunun sürekli kas kasılmasına ve dolayısıyla hasara neden olan bir hastalık, miyotonik distrofi, için klinik denemesine başlayacaktır.

Kas hipertrofisi için daha acil bir yaklaşım miyostatini bloke et-

mek üzere tasarlanmış ilaçlardan gelmektedir. Miyostatini bloke edilmesinin nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. Ancak miyostatini embriyonik gelişimden itibaren ve yetişkinlik boyunca kas büyümesini sınırlandırdığı görülmektedir. Normal kas büyümesi üzerinde etkilidir ve muhtemelen fonksiyonel kas gereksinimi azaldığında atrofi öncüsüdür. Genetik olarak değiştirilmiş farelerde bu büyümeyi azaltma faktörünün yokluğunun oldukça geniş kasların, ve aşırı sayıda kas fiberinin oluşmasına neden olduğu görülmüştür.

Kas ve Daha Fazlasını Yapmak

İlaç ve biyoteknoloji şirketleri çeşitli miyostatin inhibitörleri üzerinde çalışmaktalar. Başlangıçta, doğanın kendisindeki örnekler merak uyandırmıştır. Bazı sıgır türleri çekinik genetik mutasyon nedeniyle miyostatini etkin olmayan bir türünü üretirler. Bu sıgır türleri genellikle çift kaslı olarak anılırlar. Miyostatin yokluğu yağ birikmesi ile de ilgili olduğundan hayvana zayıf ve heykelimsi bir görünüm kazandırmaktadır.

İlk miyostatin bloke edici ilaçlardan bir tanesi yakında MD hastalarında klinik olarak denenecek olan miyostatine karşı oluşturulan antibadilerdir. Farklı bir yaklaşım miyostatini, normal molekülün işaretleme yeteneğinden yoksun ancak uydu hücrelerindeki yapıya çok benzer daha küçük bir türünü oluşturarak sıgırdaki mutasyonu taklit etmektedir. Bu küçük protein ya da peptid bağlanma bölgelerini kapatarak miyostatini onlara bağlanmasını önler. Peptidin fareye verilmesi iskelet kası hipertrofisine neden olur.

Miyostatin bloke edici tedaviler hızlı kas büyümesini isteyen sağlıklı insanlar için de çekicidir. Sistemik ilaçlar spesifik kasları hedeflemeyle birlikte, gen transferinde olduğu gibi, ilaçlar kolay salım faydalarına sahiptir ve bir prob-

lem oluşması durumunda hemen kesilebilirler. Diğer taraftan, bu tür ilaçlar düzenleyici ajanlarca kanda kolaylıkla tayin edilebilirler.

Atletler gen tedavisindeki AAV-IGF-I yaklaşımında olduğu gibi bir gen tedavisi kullanırlarsa ne olacak? Genin ürünü sadece kasta bulunabilir, kanda ya da idrarda bulunmaz ve doğal ile eşdeğerdir. Sentetik bir gen ya da vektörün varlığı sadece

kas biyopsisi testi ile belirlenebilir. Ancak AAV durumunda, birçok insan da bu zararsız virüs ile enfekte olabilir ve dolayısı ile bu doping yapıldığı anlamına gelmez. Dahası, birçok atlet yarışma öncesi bu tür bir kontrol için gönüllü olmayacaktır ve bu türden bir genetik müdahale tamamen fark edilmeden kalacaktır.

Peki kasın hızla yüzde 20-40 ar-



tırılması ne derece güvenlidir? Bu kadar kas yoğunluğu ile atlet kemik ve tendonlarına yerince kuvvet uygulayabilecek midir? Muhtemelen hayır. Daha çok osteoporoz ile kemikleri zayıflamış yaşlı insanlarda kas büyümesinin sonuçları kaygılandırmaktadır. Sağlıklı genç insanda, haftalar ya da aylar süresince gerçekleşen kas büyümesi destekleyici iskeletsel elementlere yeni gereksinimleri karşılayacak zamanı tanımaktadır.

Kas genetik iyileştirmeye konu olan ilk doku olmakla birlikte, diğerlerinin de takip edeceği kesindir. Örneğin, dayanıklılık oksijen ulaşan kaslarla da ilgilidir. Eritropoietin, oksijen taşıyan kırmızı kan hücrelerinin gelişmesinde doğal olarak yer alan bir proteindir. Yapay formu, Epoietin ya da kısaca EPO adlı ilaç, anemi tedavisi için geliştirilmiştir ancak atletler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. EPO

kullanımı yüzünden 1998'de tüm bir takım ihraç edilmiştir, ancak kullanımı halen devam etmektedir.

Eritropoietin üretimini yükseltmek üzere gen transferi çalışmaları hayvanlar üzerinde denenmiş, insanlarda oldukça tehlikeli sonuçları olacağı gözlenmiştir. 1997 ve 1998'de bilimadamlar maymunlara yapay eritropoietin genleri transfer etmeye çalışmışlardır. Bu çalışmada hayvanların kırmızı kan hücreleri 10 hafta içerisinde neredeyse iki kat artmıştır ve kalbin durmasını engellemek için kanın sürekli olarak seyreltilmesi gerekmiştir.

Gen transferini gerçekleştirmek için gerekli olan teknoloji ortalama bir atletin erişebileceği konumda değildir. Yetkililer ve atletizm birlikleri bu tür olanakları sağlayacak kişilerin üretim ve satış yapmasından korkmaktadırlar.

Ancak gelecek on yılda bu tür bazı gen tedavileri genel toplumun

ulaşabileceği ve daha güvenli bir konuma gelecek gibi görülüyor. Genetik iyileştirmenin yaşam kalitesini artırmak amacıyla kullanıldığı zaman gelirse, belki toplumun genlerinin bu şekilde kullanımına karşı etik bakışı da bugünkünden farklı olacaktır. Spor otoriteleri kas-yenileyici tedavilerin spor yaralanmalarının tedavisindeki nimetlerine minnettarlar.

Böylece belki biz de süper atlet olarak tasarlanabiliriz ya da sadece tüm toplumun sağlığı gen transferi ile daha iyileştirilebilir. Daha başlangıcında bile bu teknoloji toplumumuz ve sporla ilgili birçok değişim potansiyeli getiriyor. Genetik iyileştirme ile ilgili etik konular ise çok fazla ve oldukça karmaşık. Ancak bu gücü üzerimizde denemeden önce birkez daha düşünmek için zamanımız var.

Kaynakça

Scientific American; August 2004 •

