



KİMYA MÜHENDİSLİĞİ İÇİN TIPTA PARLAK BİR GELECEK

Bu yazıda,
kimya mühendisliği için
tıptaki tarihsel gelişmeler
ve potansiyel fırsatlar
yansıtılmaktadır.

Kimya Mühendisliği için Tıpta Parlak Bir Gelecek

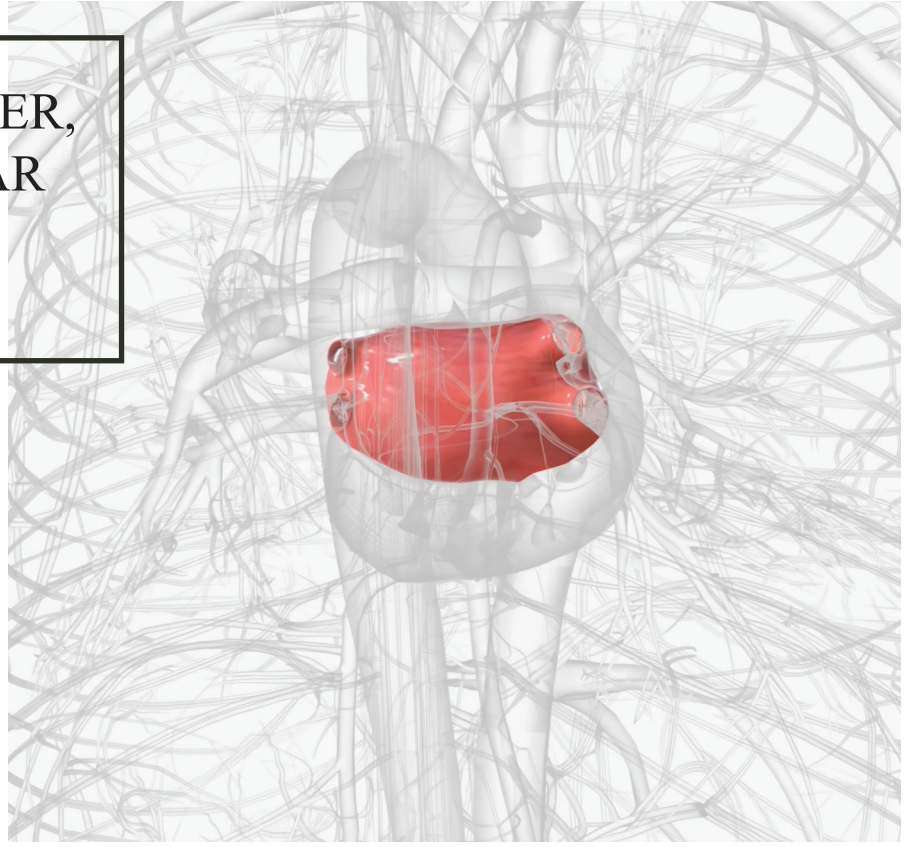
Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Kimya mühendisliği ilkeleri, bilim adamlarının yeni tıbbi cihazlar, tedaviler ve yöntemler tasarlamasına ve optimize etmesine yardımcı olmaya devam edecektir. Bu yazıda, kimya mühendisliği için tıptaki tarihsel gelişmeler ve potansiyel fırsatlar yansıtılmaktadır. 20 yıl önce yayınlanan bir makalede, biyomedikal mühendisliğinin ilk günlerine ve kimya mühendisliğinin tıptaki etkisine ilişkin ayrıntılı bir analiz yapılmıştı. Aslında kimya mühendisleri akışkanlar mekaniği, malzeme mühendisliği, kütle transferi, reaksiyon sistemleri, kontrol teorisi ve süreç tasarımı alanlarındaki geçmişlerini tıbbın birçok alanına katkıda bulunmak için uzun süredir kullanmışlardır. Bunlar arasında yapay organların geliştirilmesi, kan reolojisi ve tromboz, doku mühendisliği, rejeneratif tıp, gelişmiş biyomateryaller ve tıbbi cihazlar, kontrollü ilaç dağıtım sistemleri, genetik tedaviler, ileri aşı geliştirme, tıbbi görüntüleme, biyosensörler bulunmaktadır. Uygun destekler üzerinde hareketsiz hale getirilerek, organik çözücülere yerleştirilerek veya yönlendirilmiş evrim kullanılarak geliştirilmiş enzim özelliklerine yönelik yaklaşımlar; ve uygun moleküler anahtarlar sistemlerinin tasarlanması yoluyla memeli hücrelerinin yeni işlevler üstlenmesinin sağlanması gibi sentetik biyolojiye katkılar da bu gelişmeler arasındadır. İleri biyomedikal problemlerin analizi için doğrusal ve doğrusal olmayan matematiksel modellerin geliştirilmesi, kimya mühendislerinin uzun yıllardır aktif olduğu bir alandır. Matematiksel modellerin faydalı olduğu güncel bir örnek, optimal aşı programlarının tahmin edilmesi ve yeni aşuların geliştirilmesidir. Biyomedikal mühendisliği, son 60 yılda kimya mühendisliği araştırma ve eğitiminin giderek daha önemli bir parçası haline geldi. Kimya mühendisleri, özellikle yakınsama ve karmaşık moleküler sistemlerin entegrasyonunu gerektiren disiplinler arası sorunları çözmeye çok uygundur. Bu yazıda, kimya mühendisliği için tıpta çeşitli tarihsel gelişmelere ve gelecekteki fırsatlara ilişkin bakış açılarımızı sunmaktayız.

BİYOMALZEMELER, YAPAY ORGANLAR VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Yeni biyomedikal malzemelerin, doku mühendisliği için iskelelerin ve sentetik ve hibrit malzemelerin geliştirilmesi, tıbbi uygulamalar için kullanılan spesifik analitler veya terapötik maddelere karşı geliştirilmiş seçicilik ve özgülük sergileyen yeni tıbbi ürünlerin tasarlanmasını ve optimizasyonunu mümkün kılmıştır. Örneğin yapay organlar önemli ve hayat kurtaran bir gelişme oldu. Yapay böbrekler, yılda yaklaşık 2 milyon hastaya böbrek replasman tedavisi sağlamak için kullanılıyor. Membran bilimi ve kimya mühendisliği, böbrek diyalizi için daha iyi, daha güvenli ve daha etkili sistemlerin sağlanmasında önemli bir rol oynamıştır. Yapay kalpler ve diğer yapay organlar da hayat kurtaran teknolojiler sağladı. İlk prensiplerden tamamen yeni doku ve organlar yaratmada kendini gösterebilen doku mühendisliği, yapay organları birkaç adım daha ileri götürmeyi vaat ediyor. Örneğin, belirli hücreleri alıp, bunları genellikle özel olarak tasarlanmış bir biyomateryal üzerine doğru bir konfigürasyona yerleştirerek ve bunları uygun bir biyoreaktörde büyüterek, hücreler yeniden organize olabilir ve bir doku oluşturabilir. Bu tür bir yaklaşım, halihazırda klinik olarak kullanılan yapay derinin ortaya çıkmasına ve aralarında kan damarları, tendonlar, omurilik, pankreas, ses telleri, kıkırdak, kemik, böbrek, kornea ve kalp kasının da bulunduğu birçok başka dokunun oluşturulmasına yol açmıştır. Hepsisi de hayvanlarda veya insanlarda incelenmiştir. Bu yaklaşım aynı zamanda çip üzerindeki organ veya dokuların ilaç geliştirmede daha hızlı yaklaşımlara olanak sağlamasına da yol açmıştır çünkü bunlar yüksek verimli taramayı mümkün kılmaktadır. Bu aynı zamanda

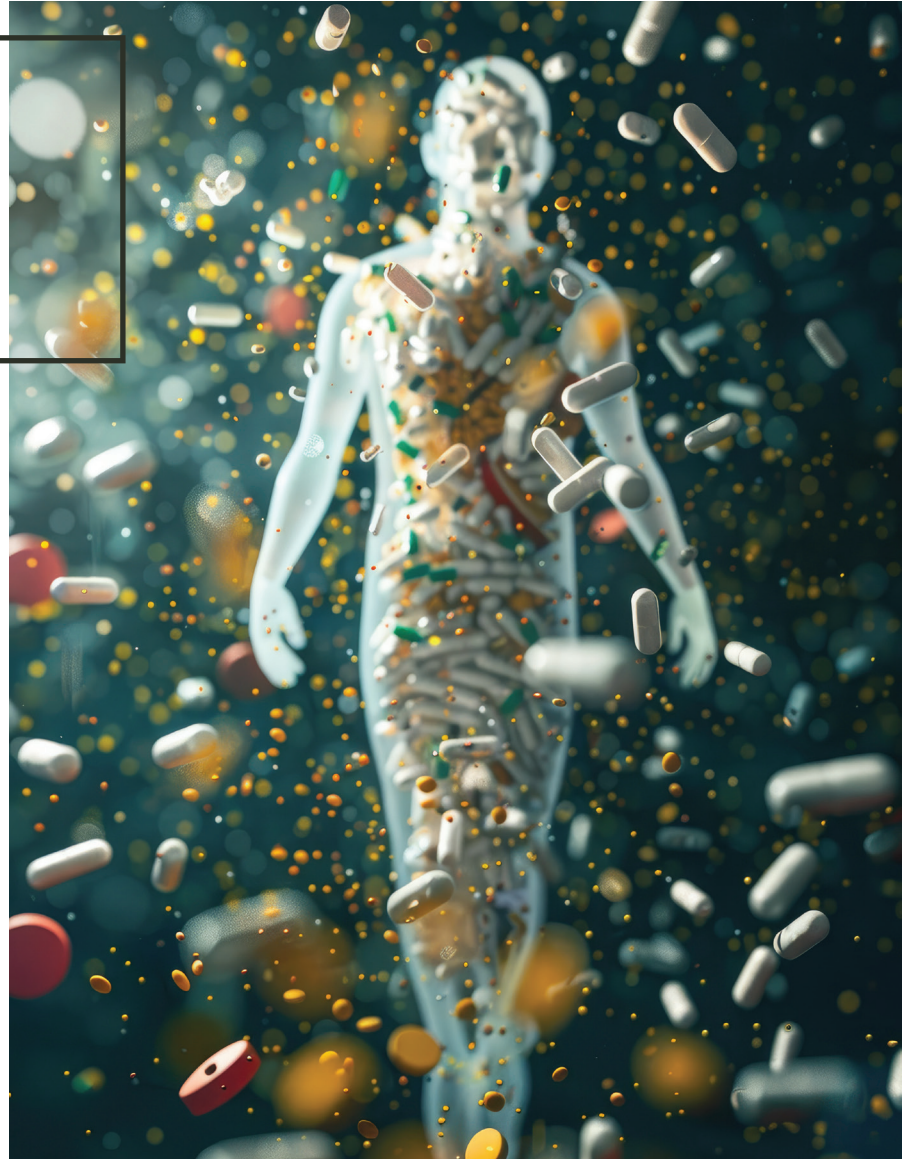


bir gün hayvanlarda ve insanlarda yapılan testlerin miktarında da azalmaya yol açabilir. Doku mühendisliğindeki temel araştırma alanlarından biri biyomateryallerin geliştirilmesi olmuştur. Yirminci yüzyılın ikinci yarısına kadar klinikte kullanılan biyomateryallerin neredeyse tamamı başlangıçta tıbbi amaçlar için geliştirilmemişti. İnsan vücuduna yerleştirilecek malzemenin türüne karar vermekten sorumlu kişiler kimya mühendisleri değil, doktorlardı. Uyguladıkları strateji, bir doku veya organı, düzeltmeye çalıştıkları organ veya dokuya benzeyen, kullanıma hazır bir ev nesnesiyle değiştirmektir. Artık yapay kalplerde kullanılan malzeme olan polietilen üreten, iyi esneklik özelliklerine sahip olduğu için başlangıçta kadın korselerinde kullanılıyordu. Yapay böbrek için kullanılan malzeme, selüloz asetatın yapılmış sosis kılıfıydı. Vasküler greft (yapay kan damarı) için kullanılan malzeme Dacron'du (poli(etilen tereftalat)). Hazır malzemelerin kaldırılmasına yönelik bu yaklaşım, tıbbi sorunların bir ölçüde çözülmesini sağladı. Ancak çözümlerin sınırlamaları vardı. Örneğin Dacron ile geniş çaplı damar

greftleri yapılabilir; ancak çapı 6 mm'den küçük olan damar greftleri pıhtı oluşumuna neden olabilir ve işlevsiz kalabilir. Yapay kalp çalışabiliyor ve hayat kurtarıyor. Ancak kan, yapay kalbin yüzeyiyle temas ettiğinde hastanın beynine gidebilecek ve felce neden olabilecek bir pıhtı oluşturabiliyor. Kimya mühendislerinin büyük katkılarda bulunduğu ve yapmaya devam edeceğini umduğumuz alanlardan biri, iyileştirilmiş biyomateryaller oluşturmaya yönelik sentetik stratejiler geliştirmektir. Langer laboratuvarı ve diğer bazı araştırma gruplarının kullandığı yaklaşım, kullanıma hazır malzemeleri almak yerine, mühendislik, kimya ve biyolojik açıdan bir biyomateryalde ne istendiği sorusunu sormak ve ardından biyomateryalleri tasarlayıp sentezlemektir. İlk prensiplerden biyomateryal. Bunun bir örneği, hücre bağlanmasını mümkün kılan spesifik amino asitlere sahip polimerlerin geliştirilmesiydi. Başka bir örnek, daha karmaşık ilaç dağıtım sistemleri için doz boşaltmayı önleyebilen (ve dolayısıyla toksisiteyi önleyebilen) belirli polianhidritler gibi yüzeyi aşındıran polimerlerin geliştirilmesidir.

İLAÇ DAĞITIM SİSTEMLERİ

Kontrollü salım sistemleri, ilacı sınırlı bir süre için önceden belirlenmiş bir hızda iletir ve ilaçları belirli organ veya dokulara hedefleyebilir. Ayrıca hassas ilaçları (peptitler ve nükleik asitler gibi) işlevlerini yerine getiremeden yok edilmekten koruyabilirler. Tasarlanan kontrollü salım sistemlerinin en eski biçimleri arasında, deriye yerleştirildikten sonra ilaçları sistemik dolaşıma aktarabilen transdermal sistemler vardı. 1960'larda kimya mühendisleri ve diğer bilim insanları, zırların derideki farklı moleküllerin akışını nasıl kontrol edebildiğini incelediler. Ayrıca farklı ilaçların deriden ne ölçüde geçebileceğini niceliksel olarak tahmin etmek için matematiksel modeller geliştirdiler. ALZA Corporation gibi şirketler nitrogliserin, estradiol ve nikotin gibi ilaçlar için çok sayıda transdermal ilaç dağıtım sistemi geliştirdi. 1970'lerin başında Langer laboratuvarı, proteinler ve nükleik asitler gibi büyük moleküllerin vücuda ulaştırılması olasılığını ele almaya başladı. O zamana kadar kontrollü salım sistemleri sınırlıydı, çünkü çok düşük molekül ağırlıklı (MW 300) lipofilik molekülleri yalnızca yavaş yavaş salabiliyorlardı. Aslında büyük moleküllerin biyoyoumlu biyomateryallerden elde edilemeyeceği oldukça yaygın bir düşünceydi. Bununla birlikte, hidrofobik veya lipofilik malzemeler içeren organik çözücülere büyük molekül ağırlıklı moleküllerin belirli tozlarının eklenmesiyle mikropartiküllerin veya nanopartiküllerin oluşturulabileceği keşfedildi. Peppas ve diğer kimya mühendisleri, küçük ve büyük terapötik ajanların hidrojellerden ve diğer hidrofobik ve lipofilik taşıyıcılardan salınmasına yönelik yöntemler üzerinde çalıştı. Tüm bu çalışmalar çok sayıda kardiyovasküler,



otoimmün ve diğer hastalıkların tedavisine yönelik yeni ürünlerin geliştirilmesine yol açtı. Artık luteinize edici hormon salgılayan hormon (LHRH) analogları ve diğer biyomoleküller gibi makromoleküller için çeşitli dağıtım sistemleri mevcuttur. Örneğin Lupron Depot, Zoladex ve Decapeptyl gibi kontrollü salım sistemleri, enjekte edilebilir veya implante edilebilir mikrokapsüller veya çubuklar halinde mevcuttur. Bu sistemler LHRH analoglarını (1.200 MW) 6 aya kadar yavaş yavaş salmaktadır ve milyonlarca hasta tarafından ilerlemiş prostat kanseri veya endometriozis tedavisinde kullanılmaktadır. Benzer sistemler diğer kanser türlerini, kalp hastalıklarını, opioid bağımlılığını, artriti, şizofreni ve diğer birçok hastalığı tedavi etmek

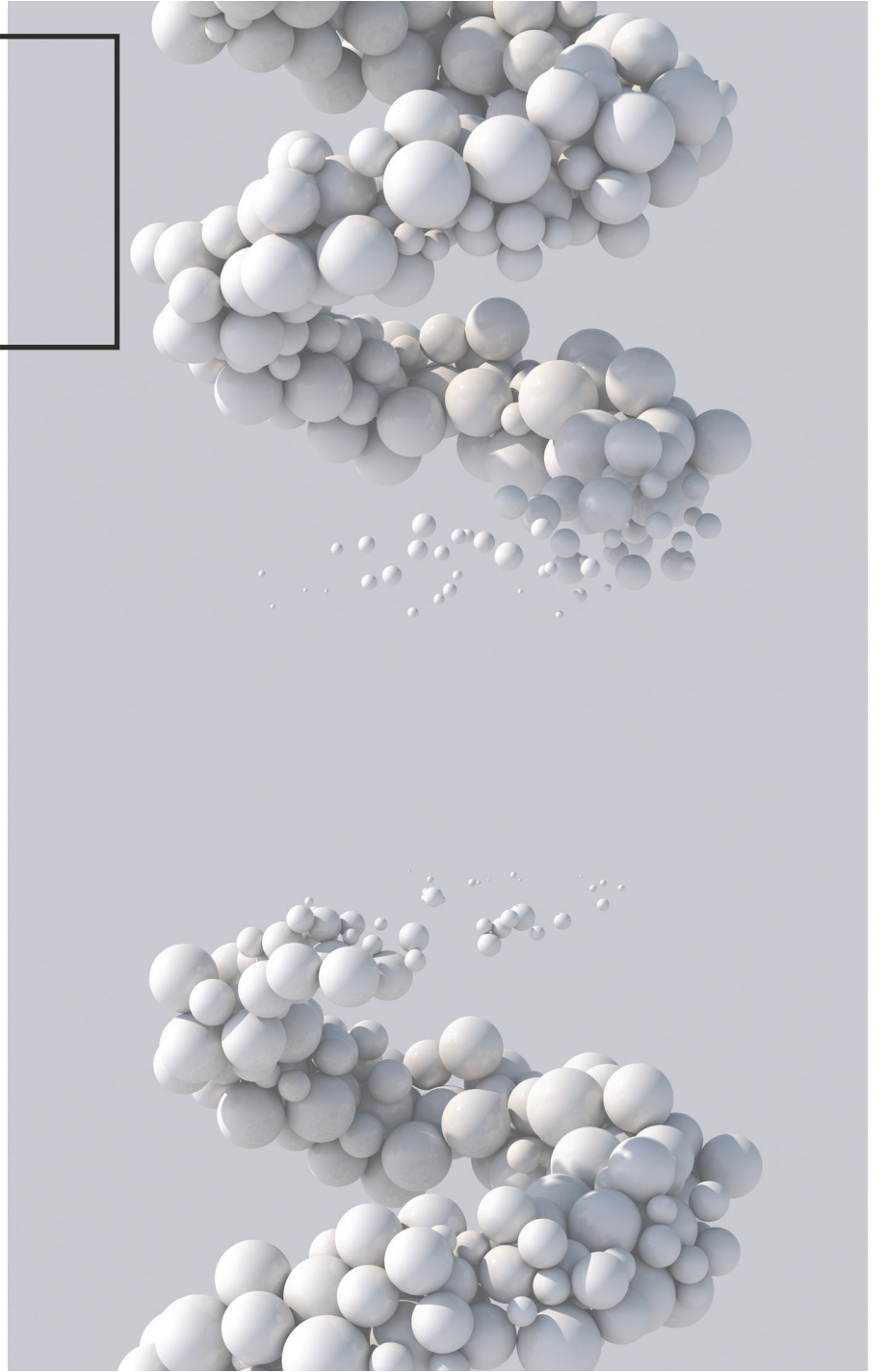
için de kullanılıyor. Son zamanlarda, bir sinir hastalığı olan ATTR amiloidozuna neden olan genleri yok etmek için siRNA'yı (OnPattro) iletmek üzere lipid nanopartikülleri formundaki ilaç dağıtım sistemleri kullanıldı. Lipid nanopartikülleri aynı zamanda haberci RNA'nın korunmasını ve dünya çapında milyarlarca insana ulaştırılmasını sağlayarak, COVID-19'a karşı aşı ve güçlendiricilerin sağlanması sağlayarak milyonlarca hayat kurtardı. Kimya mühendisleri yalnızca ilaç dağıtımını mümkün kılacak çok sayıda sistem tasarlamada değil, aynı zamanda dağıtım sistemleri için yeni malzemeler, ilaç dağıtım sistemi gelişimini yönlendirecek matematiksel modeller ve 3D baskı gibi üretime yönelik yeni yaklaşımlar oluşturmada da önemli bir rol oynadılar.

GELECEKTEKİ YÖNELİMLER

Bu alanda, terapötik ajanları isteğe bağlı olarak dağıtmak üzere çevredeki biyolojik veya fizyolojik sıvılardaki termodinamik değişikliklere etki eden 'akıllı taşıyıcıların' tasarımı da dahil olmak üzere yakın zamanda başka gelişmeler de olmuştur. Kimyasal sistemlerin biyolojik olmayan uygulamalarda aynı şeyi yapması gibi, hasta tedavisi de dış kuvvetlere yanıt veren sistemlere yöneldiğinden bu gerçekten önemlidir. Klasik kimya mühendisliğinde geliştirilen hesaplama, moleküler tasarım ve ileri termodinamik modeller ve teorilerdeki ilerlemeler artık doğrudan tıbbi problemlerin çözümüne uygulanıyor. Örneğin, güçlü hesaplamalı yöntemlerin ortaya çıkışı, çok işlevli sistemlerde termodinamik özelliklerin hesaplanmasına olanak tanıyarak, protein, antikor, lipid ve hücre etkileşimlerini içeren 'gerçek' biyolojik sistemlerde yeni tıbbi cihazların tahmin edilmesine yol açar. Bu doğrultuda, gelecekteki potansiyel yönlerden biri hücre yoğunlaşmalarının rollerinin modellenmesini içerir. Örneğin, transkripsiyonel kontrolde nükleik asitlerin modellenmesi, düşük RNA seviyelerinin elektrostatik etkileşimler tarafından oluşturulan kondensatları teşvik ettiği ve yüksek seviyelerin bu kondensatların çözünmesini teşvik ettiği, denge dışı bir geri besleme kontrol mekanizmasını önermektedir. Bu tür fenomenleri anlamak, hastalık gelişiminin daha iyi anlaşılmasına ve yeni terapötik ilaçların tasarlanmasına yol açabilir. Çok bileşenli sistemlerin termodinamik davranışının anlaşılmasındaki ilerlemelerin, bağları, antikorumları ve hücreleri içeren ve sırasıyla faydalı veya faydalı olmayan bileşiklerin cezbedicileri veya iticileri olarak işlev görebilen yüzeyleri tasarlama yeteneği

ile ilişkili mimetik sistemlerin özelliklerini tahmin etmesi beklenmektedir. Yapay zeka, kimya mühendislerinin yeni teşhis ve tedavi yöntemleri geliştirmesine yardımcı olacak başka bir alandır. Vasküler biyolojinin daha iyi anlaşılması ve beyin fonksiyonunun, özellikle de moleküllerin kan-beyin bariyerini geçmesini sağlayan mekanizmaların tahmin edilmesi konusunda da önemli araştırmalar olacaktır. Bağırsak, göz ve kulak dahil olmak üzere diğer biyolojik bariyerlerden

geçiş de temel çalışma alanlarını temsil eder. Yakınsama ilkelerinin ve üniversiteler içindeki disiplinler arası enstitülerin geliştirilmesinin, başka türlü mümkün olamayacak tıbbi ilerlemelerin gerçekleşmesini sağlaması beklenmektedir. Biyolojide devam eden 'devrim', kimya mühendisliği biliminin derin bir anlayışıyla birleştiğinde, kimya mühendisleri için biyomedikal alanda eğitim ve araştırma fırsatlarına yol açacaktır.



Biyolojide devam eden 'devrim', kimya mühendisliği biliminin derin bir anlayışıyla birleştiğinde, kimya mühendisleri için biyomedikal alanda eğitim ve araştırma fırsatlarına yol açacaktır.