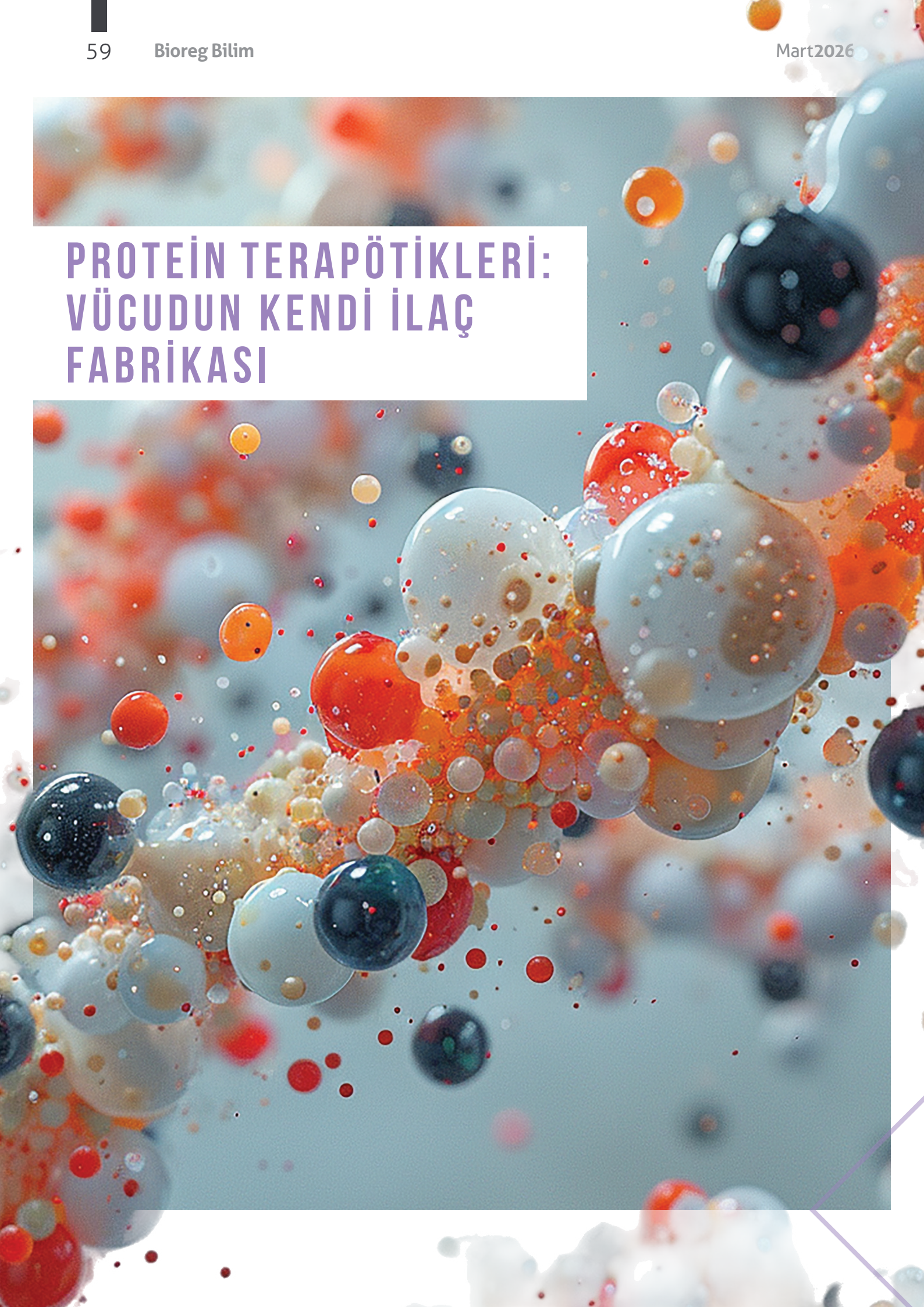


PROTEİN TERAPÖTİKLERİ: VÜCUDUN KENDİ İLAÇ FABRİKASI



Ayşegül Bülbül ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

GÖRÜNMEZ ORKESTRA: HÜCRELERİMİZİN SESSİZ KAHRAMANLARI

GÖRÜNMEZ ORKESTRA: HÜCRELERİMİZİN SESSİZ KAHRAMANLARI
HER AN, HÜCRELERİMİZİN DERİNLİKLERİNDE GÖRÜNMEZ BİR ORKESTRA ÇALİYOR.
ENZİMLER, METABOLİZMANIN USTALARI...
HABERCİLER, HÜCRELER ARASI SINYALLERİ TAŞIYAN POSTACILAR...
TAŞIYICILAR, OKSİJEN VE BESİN KURYELERİ...
VE BAĞIŞIKLIK SAVUNUCULARI, GÖRÜNMEZ DÜŞMANLARA KARŞI ASKERLER.
BU MELODİNİN TEK BİR NOTASI EKSİKLİĞİNDE SONUÇ YIKICI OLABİLİR: DİYABET,
HEMOFİLİ, BAĞIŞIKLIK ÇÖKÜŞÜ YA DA ÖLÜMCÜL GENETİK SENDROMLAR.
BİLİM İNSANLARI, BU EKSİK NOTALARI TAMAMLAMAK İÇİN DEVRİM NİTELİĞİNDE
BİR ÇÖZÜM BULDU: PROTEİN TERAPÖTİKLERİ.

PROTEİN TERAPÖTİKLERİ NEDİR?

Bunlar, vücudun doğal proteinlerinin birebir kopyaları ya da laboratuvarında genetik mühendislikle yeniden tasarlanmış versiyonlarıdır. Hücrelerle doğal dillerinde iletişim kurar, eksik işlevleri tamamlar ya da yalnızca hastalıklı hücelere "cerrah hassasiyetinde" müdahale ederler.

Küçük molekül ilaçların aksine, doğrudan biyolojik süreçlere uyum sağlar ve genetik hastalıklar, kanserler, bağışıklık bozukluklarında çığır açar.

Biliyor muydunuz?

- İnsan genomunda 25–40 bin gen var. Ancak alternatif ekson dizilimi ve post-translasyonel modifikasyonlar (PTM'ler) sayesinde yüz binlerce farklı protein üretiliyor.
- Günümüzde 130'dan fazla protein ve peptid bazlı ilaç FDA onaylı ve sayıları her yıl artıyor.

İNSÜLİNİN YOLCULUĞU: DOĞADAN LABORATUVARA

1920'lerde diyabet teşhisi, çoğu hasta için ölüm anlamına geliyordu.

O yıllarda insülin tedavisi, domuz ve sığır pankreaslarından zahmetli ve saatler süren işlemlerle elde ediliyordu.

Hem maliyetliydi hem de insan vücudu için tam uyumlu değildi; bağışıklık reaksiyonları ve yan etkiler yaygındı.

1980'lerle birlikte biyoteknoloji tıbbi kökten değiştirdi.

Rekombinant DNA teknolojisi sayesinde insan insülini kodlayan gen, bakterilere aktarıldı.

Bu mikroskobik hücre fabrikaları, milyonlarca diyabet hastasına yetecek kadar saf, güvenli ve etkin insülini üretti.

1982'de onaylanan bu rekombinant insülin, sadece diyabetliler için değil, tüm biyolojik ilaçların geleceği için bir dönüm noktası oldu.

Biyoteknoloji Nasıl Çalışıyor?

Protein terapötiklerin üretimi, biyolojinin kendi senfonisine benzer bir süreçtir:

- 1. Genetik Plan:** Hedef insan geni laboratuvarında kopyalanır (DNA dizisi elde edilir).
- 2. Hücre Fabrikaları:** Bu gen, bakteriler, maya veya memeli hücrelerine aktarılır; bu hücreler adeta "biyolojik fabrikalar" gibi çalışır.
- 3. Protein Sentezi ve Saflaştırma:** Hücreler hedef proteini üretir. Ardından saflaştırılır ve etkinliğini artırmak için özel post-translasyonel modifikasyonlar (örneğin glikozilasyon) yapılır.
- 4. Hastaya Uygulama:** Son ürün, enjeksiyon ya da diğer yollarla hastaya uygulanır ve eksik biyolojik işlev tamamlanır.

Bu süreç sadece insülin için değil, eritropoietin, faktör VIII, laronidaz ve monoklonal antikorlar gibi birçok modern biyolojik ilaç için de aynıdır.





PROTEİNLERİN İNCE AYARI: POST- TRANSLASYONEL MODİFİKASYONLAR (PTM'LER)

Protein terapötikler, yalnızca genetik kodlarının ürünü değildir. Onların etkinliği, hücre içinde doğumdan sonra geçirdikleri kimyasal "süslemelere", yani post-translasyonel modifikasyonlara (PTM) bağlıdır.

Bu modifikasyonlar, proteinin:

- Katlanma biçimini ve stabilitesini,
- Hücre içinde nereye gideceğini,
- Dolaşımında ne kadar süre kalacağını,
- Ve hangi biyolojik işlevleri üstleneceğini belirler.

Modern biyoteknoloji, artık yalnızca genetik kodu değil, bu ince kimyasal ayarları da tasarlayarak terapötikleri birer "moleküler mühendislik ürünü"ne dönüştürüyor.

Hangi Modifikasyonlar En Kritik?

Bugün 650'den fazla PTM türü tanımlandı. Protein terapötiklerde en önemli olanlar:

Fosforilasyon – Sinyalin Anahtarı

Proteinlerin aktif ya da pasif hale gelmesini sağlayan bir "aç/kapa" mekanizmasıdır. Anormal fosforilasyon, kanserden otoimmün hastalıklara kadar birçok patolojide rol oynar.

CK2 kinaz inhibitörleri, bu düzensiz fosforilasyonu hedefleyerek deneysel tedavilerde umut veriyor.

Glikozilasyon – Katlanma ve Taşınma

Antikorlar gibi terapötik proteinlerin vücutta daha uzun ve etkili kalabilmesi için özel glikan düzenlemeleri yapılır.

Bu sayede bağışıklık sistemiyle uyum sağlanır ve biyoyararlanım artırılır.

Acylation – Hücresel Yönlendirme

Palmitoilasyon ve myristoilasyon gibi modifikasyonlar, proteinin membrana bağlanmasını ve sinyal yollarındaki yerini belirler. Nörodejeneratif hastalıklar ve metabolik bozukluklarda yeni terapötik hedefler olarak değerlendiriliyor.

PROTEİN TERAPÖTİKLERİN DÖRT YÜZÜ

Protein terapötikler, modern tıbbın yalnızca bir yeniliği değil, farklı işlevleriyle adeta bir biyolojik cephanelik. Bilim insanları bu ilaçları, hücrelerdeki rollerine ve etki mekanizmalarına göre dört ana grupta sınıflandırıyor. Her biri, hastalıkların farklı bir

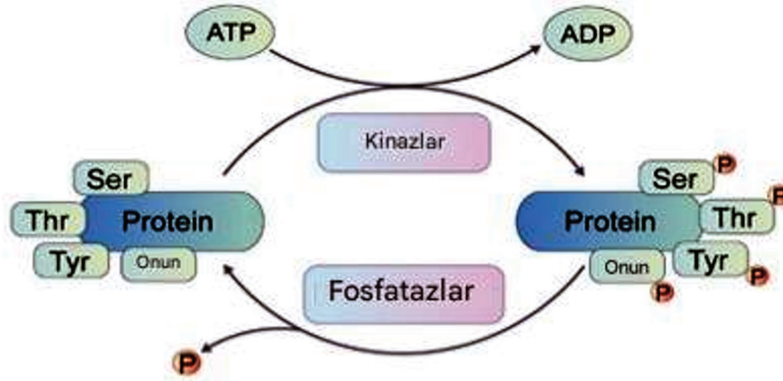
boyutuna odaklanıyor ve birlikte, biyolojik tedavi çağının temel taşlarını oluşturuyor.

1. Eksik Fonksiyonları Tamamlayanlar (Grup I)

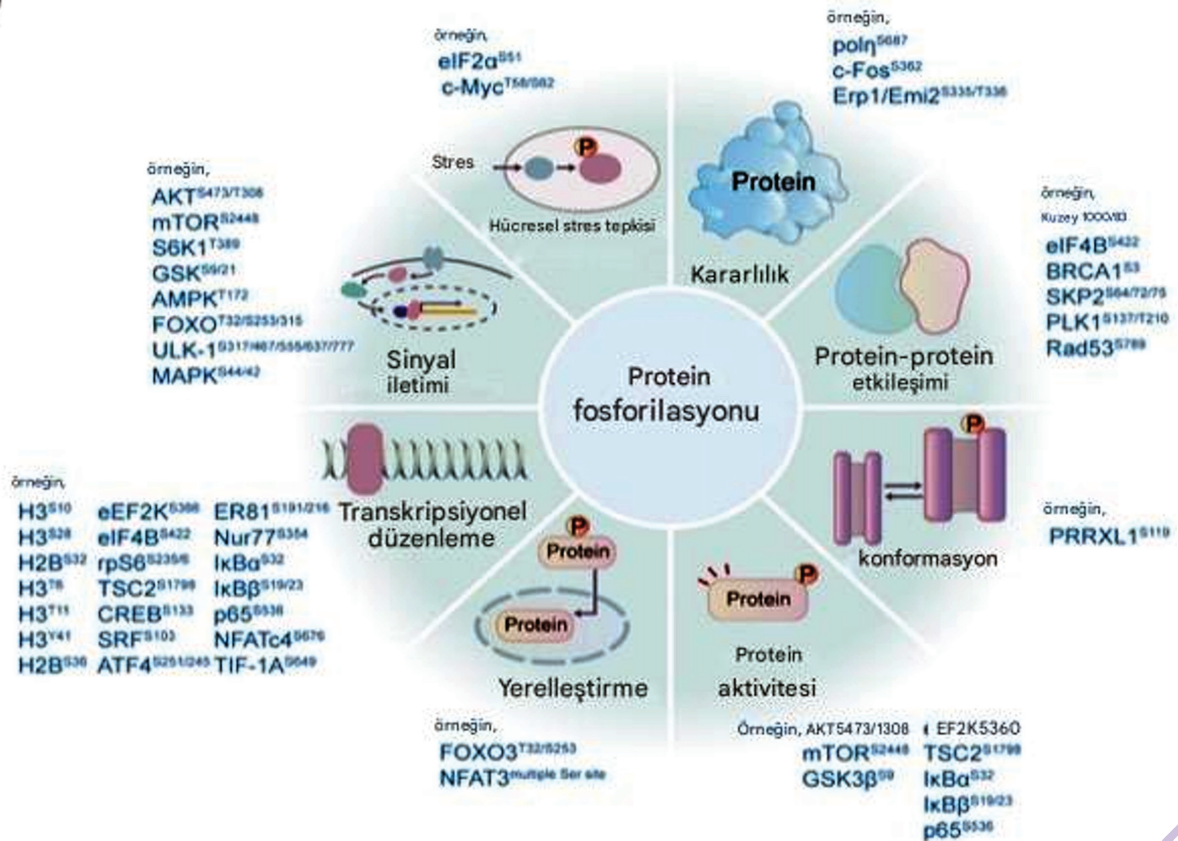
Vücudun kaybettiği veya üretmediği proteinlerin yerine konduğu tedaviler:

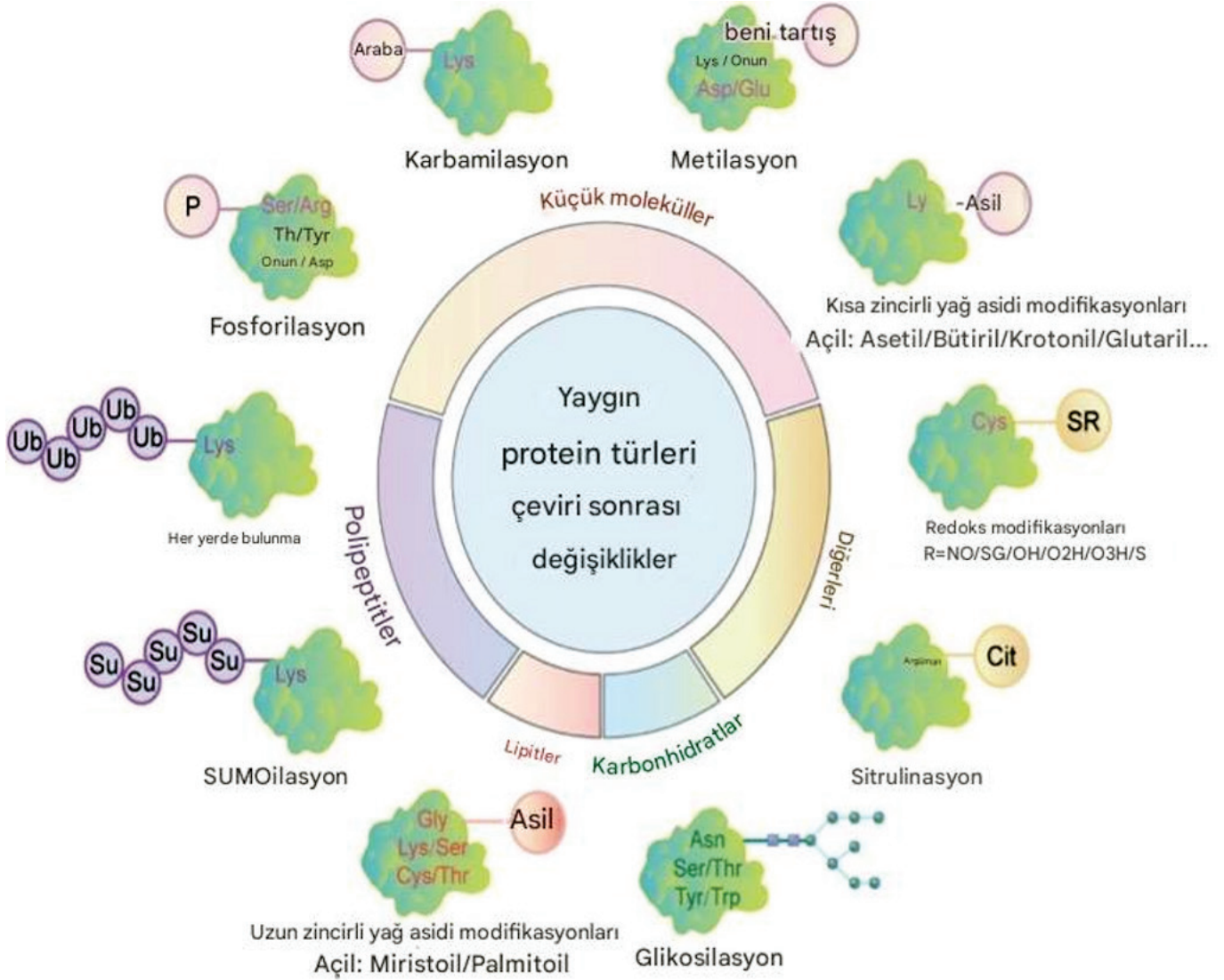
- **İnsülin:** Diyabet yönetiminde temel taş.
- **Eritropoietin (EPO):** Anemide kan üretimini uyarır.

(A)



(B)





• **Faktör VIII ve IX:** Hemofili hastalarının da kanın pıhtılaşmasını sağlar.

• **Laronidaz:** Nadir metabolik bozukluklarda eksik enzim yerine kullanılır.

Bu terapötikler, doğrudan biyolojik açığı kapatarak yaşam kalitesini ve süresini artırır.

2. Hedefe Yönelenler (Grup II)

Bunlar, hastalıklı hücreleri veya patojenleri milimetrik hassasiyetle bulup etkisiz hale getiren moleküllerdir.

Monoklonal Antikorlar:

- **Rituksimab:** B-hücre lenfomasında kanserli hücreleri hedefler.
- **Trastuzumab:** HER2-pozitif meme kanserinde tümör hücrelerine bağlanır.
- **Konjugatlar:** Kemoterapi veya radyoaktif ajanlar taşıyan antikorlar, yalnızca hedef hücrelere ilaç ulaştırır.

Bu grup, kanser ve otoimmün hastalıkların tedavisinde devrim yarattı.

3. Protein Aşıları (Grup III)

Rekombinant protein antijenleri kullanılarak geliştirilen aşılar:

- HBV ve HPV aşıları enfeksiyonlara karşı koruma sağlar.
- Kanser ve otoimmün hastalıklar için kişiselleştirilmiş protein aşıları klinik araştırma aşamasında.

Bu yaklaşım, bağışıklık sistemini yeniden eğiterek hem koruyucu hem de tedavi edici çözümler sunuyor.



4. Tamsal Proteinler (Grup IV)

Hastalığın tanısı ve izlenmesinde kullanılan protein bazlı araçlar:

- **PPD testi:** Tüberküloz taraması için.
- **Rekombinant TSH:** Tiroid fonksiyon testlerinde kullanılır.

Bu moleküller, tedaviye giden yolda erken ve doğru tanı sağlar.

NANOTEKNOLOJİ VE GELECEĞİN PROTEİN TERAPÖTİKLERİ

Protein terapötikler, yalnızca biyolojik yapılarıyla değil, taşıyıcı teknolojiler ve mühendislik stratejileriyle de evrim geçiriyor. Günümüzde bu ilaçlar, nanoteknoloji, yapay zekâ ve genetik mühendisliğin birleşimiyle yeni bir çağa hazırlanıyor.

Nanopartikül Çağı: Proteinleri Akıllı Kapsüllerle Taşımak

Protein bazlı ilaçlar, dolaşımda hızla parçalanabilir veya bağışıklık sistemi tarafından tanınarak etkisiz hale getirilebilir.

Nanoteknoloji, bu sorunlara çözüm getiriyor:

- **Protein Korona (PC) Tabakaları:** Nanopartiküllerin yüzeyine bağlanan protein katmanları, ilaçların biyolojik kimliğini değiştirerek bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlıyor.

Bu sayede terapötikler, hedef dokuya daha güvenli ve etkili taşınabiliyor.

- **Lipid Nanopartikül (LNP) Sistemleri:** mRNA aşılarda (örneğin COVID-19) kullanılan bu sistemler, protein bazlı tedaviler için de biyoyararlanımı ve stabiliteyi artırıyor.



Nanopartiküller sayesinde, protein terapötikler adresli ve kontrollü hale geliyor; yalnızca hedef hücrelere ulaşarak yan etkileri minimize ediyor.

Yaşlanma ve Metabolizmanın Yeni Hedefleri

Protein terapötikler, klasik eksik protein replasmanından daha öteye giderek, hücresel stres ve yaşlanma biyolojisiniyeniden programlamaya başladı:

- **Klotho Proteini:** "Anti-aging" etkisiyle bilinir. Böbrek ve damar sağlığını korur; kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir biyoterapötik ajan olarak araştırılıyor.

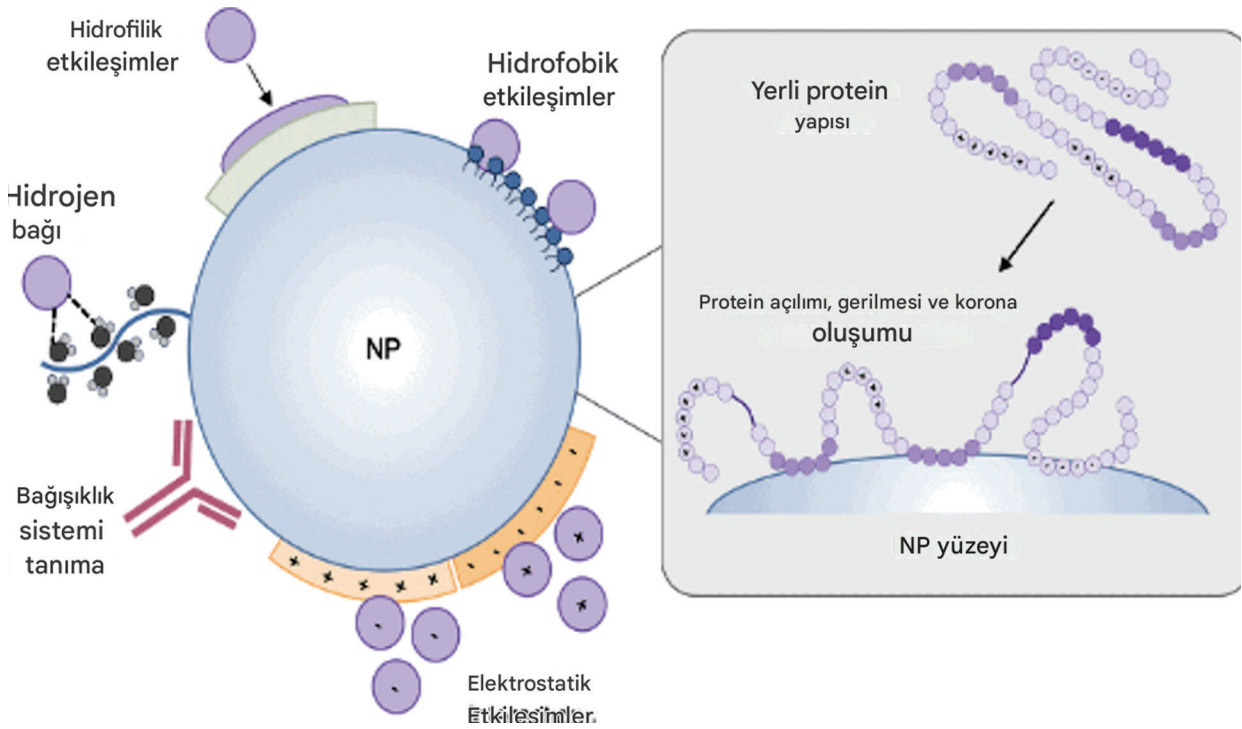
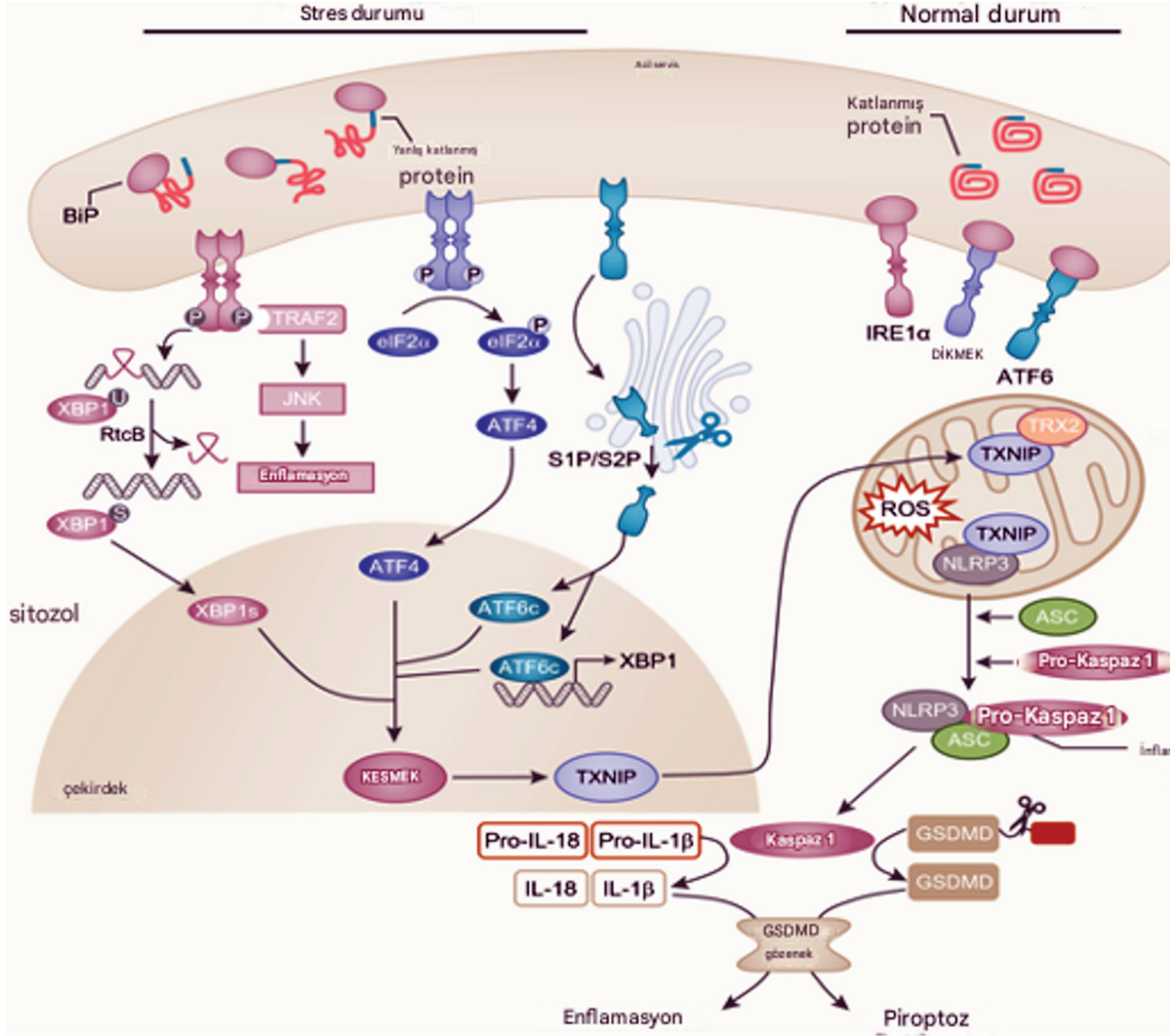
- **TXNIP (Thioredoxin-interacting protein):** Hücresel oksidatif stresin ve inflamasyonun kilit düzenleyicisi. Diyabet, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyometabolik bozukluklarda hedefleniyor.
- **CK2 Kinazı:** Kanserden metabolik hastalıklara kadar birçok patolojide anormal fosforilasyon ağlarının merkezi bir düğümü. Özgül inhibitörlerle deneysel tedavi stratejilerinde umut veriyor.

Kişiselleştirilmiş ve Akıllı Proteinler

Geleceğin protein terapötikleri, artık yalnızca eksik parçaları tamamlamayacak.

- **CRISPR tabanlı gen mühendisliği** ile genetik profillerimize özel proteinler üretilecek.
- **Yapay zekâ destekli tasarım**, proteinin katlanma biçimi, modifikasyonları ve doku hedeflemesi için en uygun yapıları seçecek.
- **Programlanabilir proteinler**, yalnızca hastalıklı hücrelerde aktifleşerek "cerrah hassasiyetinde" çalışacak.

Bu yaklaşım, tedavileri "herkese uyan reçeteler" olmaktan çıkarıp, kişisel moleküler çözümler haline getirecek.



PROTEİNLER ÇAĞI: TIBBIN GELECEĞİNE AÇILAN KAPI

İlaçlardan Daha Fazlası: Hücrelerin Diline Yazılmış Tedaviler

Yüzyıllardır tıp, kimyasal moleküllere dayalı ilaçlarla şekillendi. Ancak protein terapötikler, bu oyunun kurallarını değiştiriyor. Onlar yalnızca tedavi değil, hücrelerin kendi biyolojik dilinde yazılmış çözümler. Bu yeni çağda tıp, artık hastalıkları basılamamakla yetinmeyecek; metabolizmayı, bağışıklığı ve hatta yaşlanmayı moleküler düzeyde yeniden düzenleyecek.

Kişisel Biyolojik Reçeteler Geliyor

Yakın geleceğin tedavileri, standart ilaç listelerinden çok öteye gidecek.

- Genetik ve epigenetik profilimize özel tasarlanmış proteinler, vücudumuzun ritmine uyum sağlayacak.

- Akıllı terapötikler, yalnızca hastalıklı hücrelerde aktifleşerek yan etkileri ortadan kaldıracak.
- Nanoteknolojiyle hedeflenmiş taşıma sistemleri, proteini tam olarak ihtiyacımız olan hücrelere ulaştıracak.

Artık reçetelerimiz, bir molekül formülünden çok, kişisel bir biyolojik tasarım haline dönüşecek.

Geleceğin Bilimi: Yeni Nesil Araştırmacılar İçin Bir Çağrı

Protein terapötikler, tıbbın geleceğini şekillendirmekle kalmıyor; araştırmacılar ve öğrenciler için yeni bir disiplinlerarası çağ açıyor.

Genetik mühendisliği, biyoinformatik, nanoteknoloji ve moleküler farmakolojiyi bir araya getiren bu alan, yarının biyolojik mühendislerini yaratacak.

Bugünün laboratuvarları, gelecekte kişisel tedavi tasarım stüdyolarına dönüşecek.

Tıp ve biyolojinin dili artık kimya değil, proteinlerle yazılmış biyolojik senaryolar olacak.

Geleceğin Tıbbı: Yeni Bir Soru

Yakında sağlık profesyonellerinin ve hastaların sorduğu soru kökten değişecek: Eskiden: "Hangi ilacı kullanmalıyım?"

Yakında: "Hangi protein, hücrelerimi yeniden yazacak?"

Bu dönüşüm, yalnızca tedavi anlayışımızı değil, insan sağlığının tanımını değiştirecek.

REFERANSLAR

- Leader, B., Baca, Q.J., Golan, D.E., Nature Rev. Drug. Discov., 2008;7(1):21–39. doi:10.1038/nrd2399
- Bashiri G, Padilla MS, Swingle KL, Shepherd SJ, Mitchell MJ, Wang K. Nanoparticle protein corona: from structure and function to therapeutic targeting. Lab Chip. 2023;23(10):1432–1466. doi:10.1039/d2lc00799a
- Zhong Q, Xiao X, Qiu Y, Xu Z, Chen C, Chong B, Zhao X, Hai S, Li S, An Z, Dai L. Protein posttranslational modifications in health and diseases: functions, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. MedComm (2020). 2023;4(3):e261. doi:10.1002/mco2.261
- Borgo C, D'Amore C, Sarno S, Salvi M, Ruzzene M. Protein kinase CK2: a potential therapeutic target for diverse human diseases. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):183. doi:10.1038/s41392-021-00567-7
- Prud'homme GJ, Kurt M, Wang Q. Pathobiology of the Klotho antiaging protein and therapeutic considerations. Front Aging. 2022;3:931331. doi:10.3389/fragi.2022.931331
- Marshall K. Therapeutic applications of whey protein. Altern Med Rev. 2004;9(2):136–156. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15253675/>
- Shang S, Liu J, Hua F. Protein acylation: mechanisms, biological functions and therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):396. doi:10.1038/s41392-022-01245-y
- Choi EH, Park SJ. TXNIP: a key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target. Exp Mol Med. 2023;55(9):1348–1356. doi:10.1038/s12276-023-01019-8