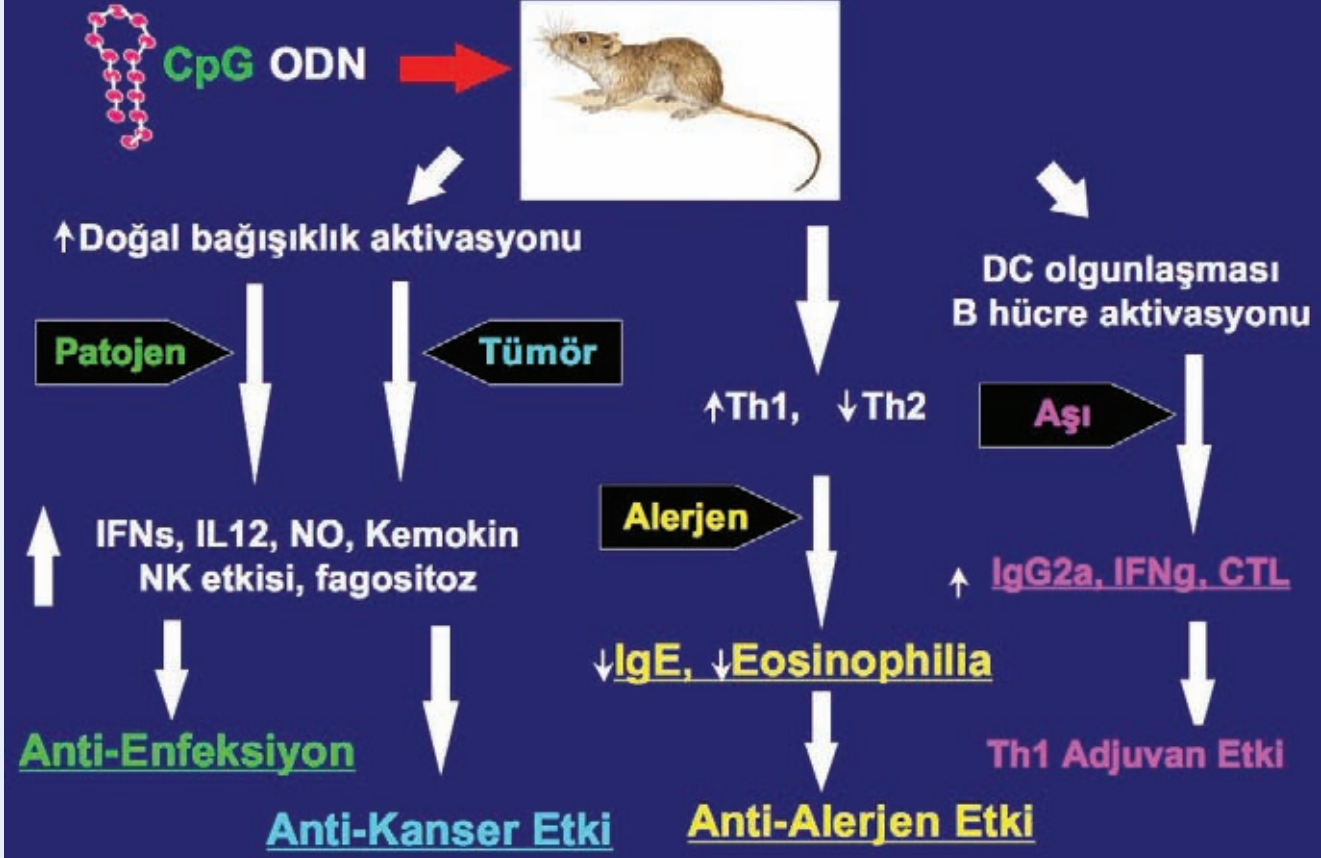


NANOBİYOTEKNOLOJİDE YENİ UFUKLAR

Şema 1: CpG DNAların değişik terapötik uygulamaları



UNAM NANOBİYOTEKNOLOJİ ARAŞTIRMA BİRİMİ

Nanoteknoloji ile biyoteknolojinin birlikte gelişmesi ve moleküler biyoloji alanındaki çok hızlı bilgi birikiminin bu iki gelişen alanı beslemesiyle ortaya nanobiyoteknoloji araştırma alanı çıkmıştır. Bu sayede bugüne kadar mümkün olmayan tanı ve terapötik uygulamalar da artık insanda kullanıma yönelik daha etkin antikanser, anti-enfeksiyon ve anti-alerjik tedavileri geliştirmek için nanobiyoteknoloji alanında araştırma yapmakta olan bilim insanlarıncaya geliştirilmeye başlanmıştır. Hücrelerimizdeki bir DNA molekülünün çapının 2 nm, kanda dolaşan antikor proteinlerinin tiplerine göre 15 ile 50 nm boyutlarında olduğunu düşünürsek, nanobiyoteknolojinin, nanobilim ve tıp alanına yakın gelecekteki getireceği yenilik ve açılımlar da kolayca anlaşılabilir. Nanoimplantlardan akıllı ilaç salım sistemlerine, nanobiyomakinalardan, biyoinformatik ve genomik uygulamalar için DNA çiplerinin nanofabrikasyonuna, mezenkimal kök hücre bazlı organ mühendisliği uygulamalarından, monoklonal antikorlar ve DNA kökenli li-

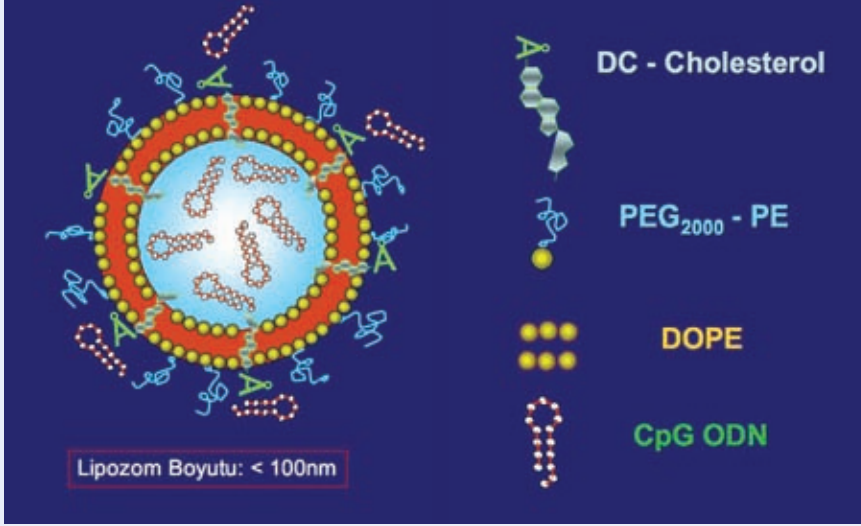
gantların nanogörüntüleme amaçlı kuantum noktacılarıyla birlikte kullanımlarını da kapsayan geniş bir yelpazede 8 araştırma grubunun katkılarıyla nanobiyoteknoloji araştırma grubu UNAM içerisinde çok kritik bir rol oynamaktadır. Bilkent, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde yer alan öğretim üyelerinin bir kısmı UNAM bünyesindeki nanobiyoteknoloji araştırma birimini hayata geçirmek için, çok yönlü çalışmalarını bu alandaki uygulamalar için adapte etmeye girişmişlerdir.

Örneğin, antikanser terapiler geliştirmek için yeni tarama ve diagnostik markerların tayini çalışmaları Prof. Dr. Mehmet Öztürk'ün yönetiminde sürdürülmekte. Monoklonal antikorlar geliştirip bunları nanomakineler ve nanosensörler üzerine tutturup çok duyarlı ve hızlı biyotör ajanlarının veya hasta dokularındaki bozuklukların tayin yöntemlerinin geliştirilmesi çalışmalarını Yrd. Doç. Dr. Tamer Yağcıoğlu yönlendirmekte. Ayrıca Yrd. Doç. Dr. Can Akçalı mezenkimal kök hücre çalışmalarını ve bu alandaki biyoterapötik uygulamaları ile nanoimplantlar destekleri üzerine uygulayıp doku ve hücre tedavisine yönelik araştırmaları yürütmektedir. Biyoinformatik ve genom bilim konularındaki yoğun

araştırmalarını Yrd. Doç. Dr. Özlen Konu, Doç. Dr. Işık Yuluğla birlikte diğer kanser tiplerinin yanı sıra özellikle meme kanseri üzerine moleküler markörlerin belirlenmesi ve tanı ile tedavide kullanımına yönelik uygulamalar için transkriptom analiz ve hücre yolaklarındaki hasarı tayı edebilecek çalışmalarını yoğun şekilde yürütmektedirler. Yrd. Doç. Dr. Uygur Tazebay ile Y. Doç. Dr. Cengiz Yakıcıer'in çalışma grupları, nanofabrikasyon ve omiks teknolojilerinin geliştirilmesi ve yerleştirilmesi, ayrıca klinik uygulamalar için RNA interferans ve mikro RNA tekniklerini kullanarak yeni diagnostik yöntemler geliştirmek üzere yoğun çaba harcamaktadırlar. Otoimmün hastalıklarla X-Kromozomu inaktivasyon ilişkisini belirlemek için Prof. Dr. Tayfun Özçelik de UNAM bünyesinde araştırmalarına devam etmektedir.

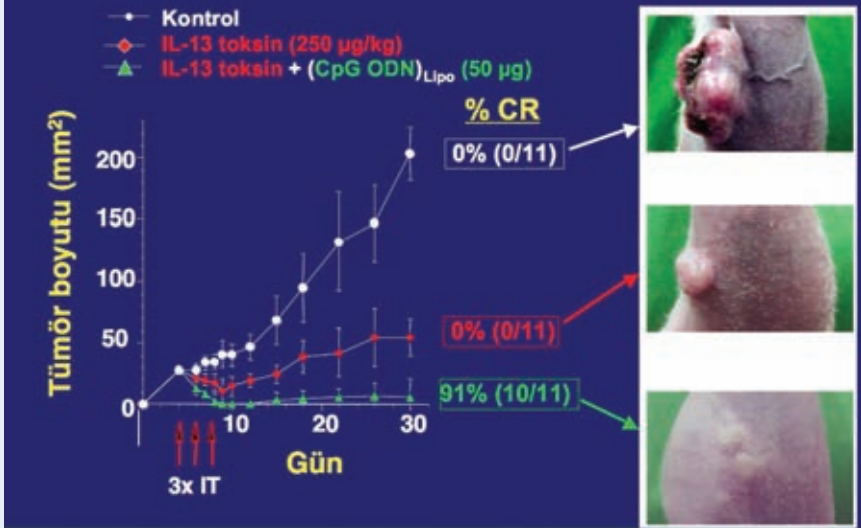
Ayrıca, kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelere zarar vermeden öldürülmesi üzerine nanobiyoteknoloji grubu olarak çok yeni ve farklı metodlar üstünde ve sadece dünyada birkaç laboratuvarda sürdürülen çok ileri düzeyde araştırmalar sürdürülmektedir. Örneğin, Bakteri DNA'sı bizim DNA'mızdan yapısal farklılıklar gösterdiğinin keşfiyle DNA moleküllerinin bağışıklık siste-

Şema II: Lipozom nanokesecekleri içine CpG DNA'nın hapsedilişi

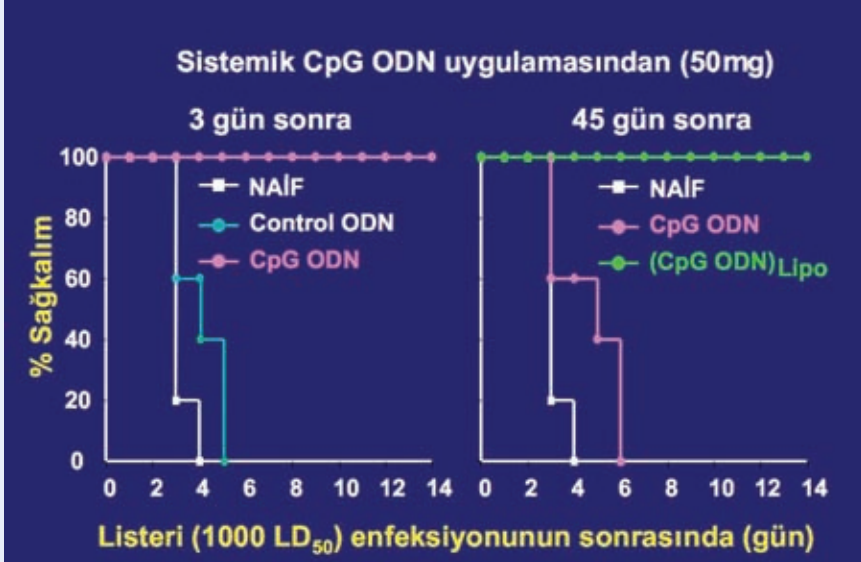


Şekil 1. (CpG ODN)_{Lipo} ile toksin tedavisi, oluşmuş tümörlerin yok olmasını sağlamakta.

Tümör oluşumundan sonra sadece tümürlü bölgeye birer gün ara ile 3 kez tedavi sonrasında tümör boyutundaki gelişimin takibi yapıldı.



Şekil 2. Nanoenkapsülasyon, CpG DNA'sının in vivo aktivitesini artırır.



mi üzerine olan uyarıcı etkisinden yararlanarak yeni DNA kökenli ilaçlar tasarlanmaktadır. Örneğin bu ilaçları yeni jenerasyon aşı geliştirmek, antikanser ve anti allerjik uygulamalara ve aşısı olmayan hastalıklardan immün koruyucu ajan olarak kullanmaya kadar geniş bir yelpazedeki biyoyararlılığının tesbiti için bizim bulgularımızı temel alarak klinik faz çalışmaları yurtdışındaki bazı merkezlerde başlamıştır (Şema I).

Ayrıca bizim buluşumuzla, sadece kanserli dokulara veya civarına kontrollü bir şekilde DNA'yı ve istendiğinde de kemoterapi ajanını da birlikte salabilen nanokeseceklerle antikanser terapileri geliştirilmekte ve bunların deney hayvanlarındaki etkinlikleri tayin edilmektedir (Şema II).

Farelerdeki çalışmalarımız göstermiştir ki bu terapi yöntemi ile, insanda baş ve boyun da oluşan ve çok hızlı bir şekilde ilerleyebilen bu kütle kanseri modelini farelerde %90'nın üzerinde bir başarıyla ortadan kaldırmak mümkündür (Şekil 1).

Yine DNA'nın bağışıklık sistemimizi uyarıcı özelliğini kullanarak hazırladığımız ve kendi kendine nanoparçacık oluşturma kabiliyeti olan sentetik DNA parçacıklarını kullanarak yeni jenerasyon "üniversal profilaktik aşılar" geliştirmekte ve bunları "aşısı olmayan" öldürücü buluşucu hastalıklardan acil korunmaya yönelik immün koruyucu ajanlar olarak deney hayvanlarında % 100'e varan bir korunma başarıyla kullanmaktayız (Şekil 2).

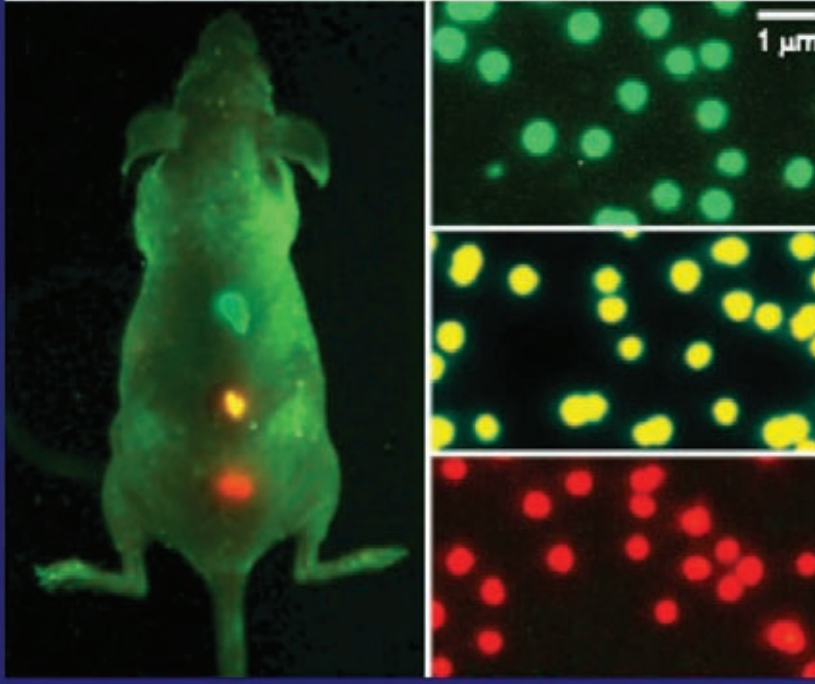
Bizim ve başkalarının yayınladığı bulgular göstermiştir ki bu DNA parçacıkları birçok patojene karşı profilaktik koruyuculuk sağlamaktadır.

Nanobiyoteknoloji alanında DNA bazlı ilaçların nanotip amaçlı kullanımlarını da ilk kez nanobiyoteknoloji grubu üyelerimiz uluslararası çalışmalarla ortaya çıkarmıştır. Bu bağlamda memeli DNA'sının, bakteri DNA'sından farklı olarak bağışıklık sisteminin belli hücrelerini uyarmak yerine baskılamakta olduğunu belirleyip, DNA'nın bu özelliğinden yararlanarak Guanozin zengini nanoparçacıklar tasarlayıp DNA bazlı bu ilaçları bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanmanın mümkün olduğunu yine model hayvan deneyleriyle kanıtlamışlardır. Çalışmalar göstermiştir ki bu ajanlar hayvanları sistemik, organ veya dokulara bağlı çeşitli otoimmün bozukluklardan koruyabilmekte ve hastalığın seyrini durdurmakta bazı durumlarda geciktirebilmektedir. Bu baskılayıcı DNA parçacıkları aritritten lupusa, septik şoktan diyabete karşı etkili olabilmekte ve deney hayvanlarını koruyabilmektedirler.

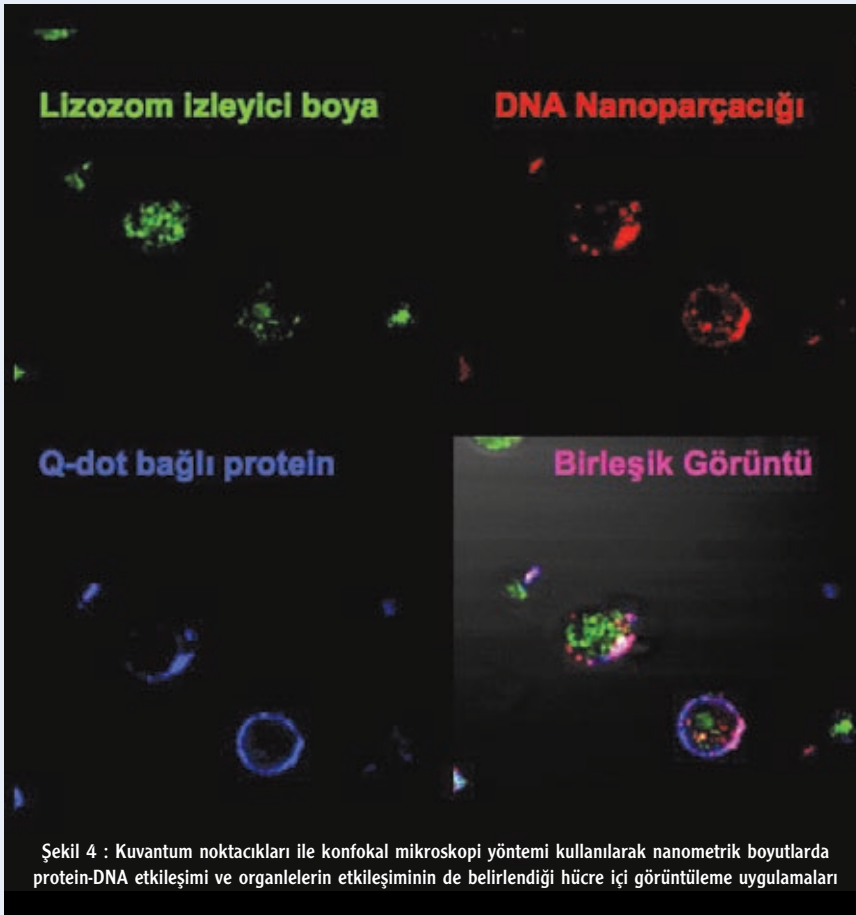
KUVANTUM NOKTACIKLARI İLE NANOBİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALAR

Nanobiyoteknoloji biriminde antikanser ve temel araştırma amaçlı tüm vücut ile doku ve hücre içi görüntüleme yöntemleri geliştirilerek bu teknolojiyi ilaç hedefleme ve diagnostik görüntüleme amaçlı kullanmak hedefindeyiz. Bu nedenle son derece hassas ve gelişmiş teçhizatlarla donatılacak olan birimizde son yılların en etkin görüntüleme yaklaşımlarından birisi olan ve 5 ile 25 nm boyutlarında değişen kuvantum noktacı-

Şekil 3 : Yüzeyine iki tip antikorla modifiye olmuş iki değişik boyuttaki kuantum noktacıklarını kullanarak vücut içi derin dokulardaki iki tip kanserli dokunun görüntülenmesi



Gao X. et al, Nat. Biotech., 2004, 22: 969



Şekil 4 : Kuantum noktacıkları ile konfokal mikroskopi yöntemi kullanılarak nanometrik boyutlarda protein-DNA etkileşimi ve organelerin etkileşiminin de belirlendiği hücre içi görüntüleme uygulamaları

larını da (Q-dots) kullanmaktadır. (Şekil 3)

Hedef hücre, doku veya organa yönelik görüntüleme yapabilmek için antikorlarla yüzey modifikasyonu yapılan Q-dots istenen bölgeye hedeflenmekte ve bunun sonunda çok hassas görüntüler elde edilmekte. Ayrıca biyolojik sistemin nanoparçacıklarla olan ilişkilerini de moleküler düzeyde anlamayı ve bu yeni teknolojinin vücuda daha önceden düşünülmeden veya öngörülmeden yan etkilerinin olup olmadığını da belirlemeyi planlamaktayız.

Kuantum noktacıklarını kullanarak gerçekleştirdiğimiz son çalışmalardan elde ettiğimiz sonuçlarla daha önce başarısız kaldığımız ve ilişkilendiremediğimiz bir etkileşimi de çok hassas bir seviyede konfokal mikroskobisi sayesinde ortaya çıkardık. Bu sayede DNA nanoparçacığını hücre yüzeyinde bağlayan ve hücrenin içerisine alınmasını artıran bir proteinin hücre içerisinde hem hangi kompartmente yönlendirildiğini hem de nasıl DNA-protein etkileşiminin yer aldığını kuantum noktacıklarına bağlanmış antikorları kullanarak başarıyla görüntüledik (Şekil 4).

Sonuç olarak, DNA'yı gerek sentetik parçacıklar, gerekse genomdan köken alan bir birim olarak elde ederek hem nanotıpta (otoimmün veya profilaktik aşı ajanı ya da antikanser ilaç olarak kullanarak), hem de nanobiyoteknolojik uygulamalarda kullanılacak (nanomakineler, nanodevrelere ve nanoteller gibi) katma değeri çok yüksek yeni ve akıllı ürünlerin oluşumunu sağlayan bir malzeme olarak yakın gelecekte görmeye başlayacağımızı söylemek hayalci bir yaklaşım değildir.

Bu ve bunun gibi çalışmalarımızı daha ileriye götürüp insan klinik çalışmalarına yönelebilmemiz için kamu ve özel sektörün bu konulara ilgi gösterip yatırım yapmasını bekliyoruz. Bu araştırmalardan elde edilecek sadece patent hakları yatırımcı firmalara çok büyük girdiler sağlayacaktır. Yurtdışındaki firmaların uygulamaları hep bu anlayışla yürütülmekte ve bizim girişimci özel sektörümüzün de artık bu stratejileri geliştirmek zorunluluğu vardır, dahası yenilikçi ve yaratıcı fikirleri ürüne dönüştürmeyi öne çıkaran firmalar bu yüksek katma değer sayesinde verimliliklerini de en üst düzeylere çıkarabilmeyi başaracaklardır.

Yard. Doç. Dr. İhsan Gürsel
Bilkent Üniv., Moleküler Biyoloji ve Genetik
Bölümü, UNAM-Ulusal Nanoteknoloji
Araştırma Merkezi

Derlemede kullanılan referansların Listesi:

1. I. Gursel, M. Gursel, K. J. Ishii, DM Klinman, J. Immunol. 167(6):3324-3328, 2001.
2. M. Gursel, D. Verthelyi, I. Gursel, K.J. Ishii, D.M. Klinman J. Leuko. Biol, 71(5):813-820, 2002.
3. I. Gursel, M. Gursel, H. Yamada, F. Takeshita, K. J. Ishii, D. M. Klinman, J. Immunol. 171:1393-1400, 2003
4. K.J. Ishii, K. Kawakami, I. Gursel, B.H. Joshi, D.M. Klinman, R.K. Puri. Clin. Cancer Res. 9(17), 6516-6522, 2003
5. D. M. Klinman, R.A. Zeuner, H. Yamada, M. Gursel, D. Currie, I. Gursel, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1002, 112-123, 2003
6. Gao X. et al, Nat. Biotech., 22: 969, 2004
7. H. Shirota, I. Gursel, M. Gursel, DM. Klinman, J. Immunol. 174:4579-4583, 2005
8. H. Xie, I. Gursel, B. Ivins, D.O` Hagan, J. Ulmer, D.M. Klinman, Infect. Immun., 73:828-33, 2005
9. M. Gursel, I. Gursel, H.S. Mostowski, D.M. Klinman, J. Immunol. 173:1575-1580, 2006
10. S. Klaschik, I. Gursel, D.M. Klinman, Mol. Immunol., 44:1095-1104, 2007