

Derleme Makale/Review Article

Sağlık Alanında Biyoteknolojik Uygulamalar: Kırmızı Biyoteknoloji

Biotechnological Applications in the Field of Health: Red Biotechnology

Ülküye Dudu GÜL¹

Özet-Biyoteknoloji canlı materyallerin kullanımıyla ekonomik değeri olan ürünlerin üretimini içeren süreçleri kapsayan bilim dalıdır. Son yıllarda özellikle genetik tekniklerin geliştirilmesiyle birlikte bir organizmadan diğerine genetik materyallerin transferi ve ticari öneme sahip yeni metabolitlerin üretiminin optimizasyonu için uygun organizmaların varlığı biyoteknolojik uygulamalara hız kazandırmıştır. Bu çalışmada biyoteknolojinin sağlık alanında gerçekleştirilen uygulamalarını kapsayan kırmızı biyoteknoloji üzerine genel bir derleme yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyoteknoloji; Genetik; Sağlık

Abstract- Biotechnology is a scientific discipline which covers the production processes of economically valuable products. Recently, especially together with the developments of genetic techniques like the transfer of genetic material one organism to another and availability of organisms for the production of commercially important new metabolites provides speed to biotechnological applications. In this study red biotechnology including biotechnological applications in the field of health reviewed in general.

Key words: Biotechnology; Genetic; Health

I. GİRİŞ

Günümüzde popüler teknolojik gelişmeler arasında yer alan biyoteknolojik uygulamalar aslında çok eski devirlerden bu yana insanoğlu tarafından kullanılmaktadır. Bugün geleneksel biyoteknolojik uygulamalar olarak adlandırılan fermentasyon teknolojisi ile ekmek, yoğurt ve şarap yapımı millattan önceki devirlerden bu yana süregelmektedir. Genek mühendisliğindeki gelişmelerle birlikte modern biyoteknolojik ürünlerin üretilmesi hız kazanmıştır. Mikroorganizmalara istenilen özelliklerin genetik manipülasyonlarla kazandırılabilmesi sayesinde doğal olarak mikroorganizmalar tarafından üretilmeyen yeni ürünlerin verimli bir şekilde üretimi gerçekleştirilebilmektedir [1]. Özellikle bu ürünlerin ekonomik değerinin yüksek olması biyoteknolojik çalışmaların önemini arttırmıştır [2]. Biyoteknoloji ve moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler çevre, enerji ve gıda üretimi gibi alanlarında da önemli bir yere sahip olsada bu çalışmada modern tıp alanına yansımaları ele alınacaktır.

II. BİYOTEKNOLOJİ NEDİR?

Biyoteknoloji, tek veya çok hücreli canlıların, organ doku veya hücreleri kullanılarak ekonomik değeri olan ürünlerin üretilmesidir [3]. Diğer bir deyişle biyolojik materyaller kullanılarak doğal olarak var olmayan veya ihtiyacımız kadar üretilmeyen yeni ve az bulunan ürünlerin moleküler biyolojik tekniklerin yanı sıra makina mühendisliği, elektrik-elektronik mühendisliği ve bilgisayar mühendisliği gibi mühendislik dallarından yararlanarak üretilme süreçlerini kapsamaktadır. Dolayısıyla disiplinler arası bir alan olan biyoteknoloji; mikrobiyoloji, biyokimya, moleküler biyoloji, hücre biyolojisi, immünoloji, protein mühendisliği, enzimoloji ve biyoproses teknolojileri gibi farklı alanları bünyesinde toplar.

Disiplinler arası bir bilim olan biyoteknolojinin tıbbi, tarım ve hayvancılık, gıda, çevre ve endüstriyel biyoteknoloji olmak üzere beş temel alanı bulunmaktadır. Biyoteknolojik ürünlerin dünya ölçeğine göre dünya

¹ulkuyedudu.gul@bilecik.edu.tr, Tel: +90 0228 2141374

¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, 11210 Gülümbe, BİLECİK

pazarlardaki payları ele alındığında; %77 gıda, %12 antibiyotik, %7 ilaç-kit ve %3 tarım sektörlerine ait olduğu görülmüştür [4].

İnsan sağlığından tarıma, kimya mühendisliğinden çevre korumaya, gıda üretiminden enerji üretimine kadar yaşamın pek çok alanı biyoteknolojinin kapsamına girmektedir. Bu nedenle biyoteknoloji çeşitli alt dallara ayrılmıştır ve bu alt dallar renk kodlarıyla tanımlanmaktadır (Çizelge 1).

Çizelge 1. Biyoteknolojide renk kodları

Renk	Biyoteknoloji Faaliyet Alanı
Kırmızı	Sağlık, medikal, tanı
Mavi	Su, sahil, deniz
Sarı	Gıda, beslenme
Yeşil	Tarım ve çevre
Kahverengi	Sulama ve çöl
Beyaz	Endüstriyel Biyoteknoloji
Gri	Klasik fermentasyon ve biyoproses teknolojisi
Altın	Biyoinformatik, nanobiyoteknoloji
Siyah	Biyoterör, biyosuç

Akkaya ve Pazarlıoğlu (2012)'den uyarlanmıştır [5].

III. KIRMIZI BİYOTEKNOLOJİ NEDİR?

Sağlık alanındaki biyoteknolojik çalışmalar; gen terapisi, rekombinant aşular, biyofarmasötikler ve insanın zarar görmüş veya işlevini kaybetmiş organ ve dokularının değiştirilmesi için yapay organ ve doku üretimini kapsamaktadır. Günümüzde biyoteknolojik çalışmalar özellikle ilaç üretiminde hızlı gelişmeler katedilmesine yardımcı olmaktadır. Artık geleneksel ilaçlar yerine biyoteknolojik ilaçların kullanımı söz konusu olmaktadır. Bu çalışmalar sayesinde yakın gelecekte bilinmeyen ve mekanizması kontrol edilemeyen hastalık gibi kavramların ortadan kalkacağı düşünülmektedir. Geleneksel ilaçlar temelde hastalık belirtileri ve semptomlarına karşı etki etmektedir çünkü birçok hastalık için hastalık etkenleri, mekanizmaları ve kontrol sistemleri tam olarak bilinmemektedir. Günümüzde ilaç bilimcileri birçok hastalıkla ilgili kavramları belirlemek amacıyla biyoteknolojiyi kullanmaktadır. 2001 yılında insan genomundaki tüm dizilerin belirlenmesiyle birlikte biyoteknologlar farklı özellikleri ve kusurları belirleyen genler üzerine yoğunlaşmışlardır.

Kanser, kardiyovaskular sistem ve zihinsel hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişmesinde genlerin rol oynadığı tanımlanmıştır. Hastalıkla ilgili bireysel genlerin ve onlardan türeyen proteinlerin belirlenmesi bu hastalıklarla mücadelede yüksek seçici ve etkin ilaçların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır [6].

Biyoteknolojik çalışmaların katkıda bulunduğu diğer bir yöntemde gen terapisi'dir. Genetik hastalıkların tedavisinde gen terapisi yöntemi ile DNA'ya hücre içinde müdahale ederek değiştirilebilmesi söz konusudur. Gen terapisi somatik ve üreme hücrelerine uygulanabilir. Böylece düzeltilmiş özellik sonraki jenerasyonlara aktarılabilir [6]. Gen terapisi işleminde genellikle sentetik gen fragmentleri kullanılmaktadır. Ancak gen terapisi uygulamalarında vektörlerin istenen geni etkin olarak taşıyamaması ya da taşınan genin kalıcılığının çok uzun olmaması gibi çeşitli sorunlar ortaya çıkmıştır [5]. Bu tür sorunlara rağmen bugün gen terapisi yoluyla gen aktarımı yapılarak laboratuvarlarda üretilen organizmalar insülin ve büyüme hormonu başta olmak üzere birçok biyoilaçın üretimini gerçekleştirmektedir. Biyoteknoloji şeker hastalığı, hemofili, kan bozuklukları, büyüme bozuklukları ve sistik fibrosis gibi hastalıkların tedavilerini kolaylaştırmaktadır. Modern biyoteknoloji yöntemleri aşuların geliştirilmesinde de avantajlar sağlamıştır. Özellikle rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak hepatit B aşularının üretimine başlanmıştır. Yapılan tüm bu çalışmalar kırmızı biyoteknolojinin çok çeşitli uygulamaları olduğunu göstermiştir.

IV. KIRMIZI BİYOTEKNOLOJİ UYGULAMALARI

A. Gen Terapisi

Gen terapisi vücut hücrelerindeki genetik mesaj ya da bilginin değiştirilmesiyle hastalıkların tedavisini içermektedir [7]. Gen terapisi kusurlu genin normal genle yer değiştirilmesi, kusurlu genin inaktive edilmesi veya hastalıkla mücadelede vücuda yeni genin tanıtılması şeklindeki üç yaklaşımdan oluşmaktadır [8]. Somatik hücrelere uygulanan gen terapisinde hastalıklı vücut hücrelerine müdahale edilir ve bu genetik olarak çocuklara aktarılamaz. Üreme hücrelerinde yapılan gen terapisi ise genetik bilgideki değişiklik çocuklara aktarılır. Son yıllarda bilimadamları kanserle mücadelede gen terapisi yönteminin kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalara yoğunlaşmışlardır [9]. Kansere neden olan kusurlu genlerin normalleri ile yer değiştirmesi ya da kanserli hücreye yeni genlerin tanıtılması gibi olasılıklar üzerine araştırmalar devam etmektedir.

B. Farmakogenomikler

Farmakoloji ve genetik kavramlarından türemiş olan farmakogenomik terimi insanın özgün genetik yapısıyla farmasötiklere karşı gösterdiği reaksiyonları kapsamaktadır. Farmakogenomikler onkolojide [10], yüksek kolesterol tedavisinde [11], psikiyatrik hastalıkların tedavisinin düzenlenmesinde [12], kardiyovaskular sistem hastalıklarının tedavisinde [13] önemli roller oynamaktadır. Farmakogenetik testlerle tedaviye karşı bireysel tepki reaksiyonlarının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Örneğin; CYP2D6 genotiplenmesi psikiyatrik hastalıklarda bireysel doz seçimini hedeflemiştir [14]. Son 10 yıldaki biyoteknolojik çalışmalar göğüs kanseri hastaları için tasarlanan kişisel ilaçlarda hedef tedavi kombinasyonlarının kullanımı üzerine yoğunlaşmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir [15]. Farmakogenomik çalışmaları sayesinde yakın gelecekte ilaçla tedaviye hakim olan ampirik yaklaşımlar yerine bireye özgü tedavi yaklaşımlarının kullanılacağını göstermektedir.

C. Biyofarmasötikler

Biyofarmasötikler biyolojik kaynak kullanılarak tedavi veya tanı amaçlı kullanılan proteinler ve nükleik asitlerdir [16]. Bu konuda onaylanmış ilk tedavi insan rekombinant insülinidir [17]. Alexander Fleming tarafından mantar türlerinin ürettiği penisilinin keşfi 20. yy'da gerçekleşen farmasötik anlamda en önemli biyoteknolojik gelişme olmasına rağmen biyosentetik insülin rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen ve 1982 yılında pazara sunulan ilk biyofarmasötik materyaldir [6]. Günümüzde rekombinant DNA ve hibridoma teknolojilerindeki gelişmelere paralel olarak çok çeşitli biyofarmasötik ürünler üretilmekte ve pazara sunulmaktadır.

Dünya pazarında en çok satılan biyoteknolojik yöntemlerle üretilen terapötik protein türü ilaçlar Çizelge 2' de verilmiştir. Biyofarmasötik ürünler arasında en önemli grubu 'Terapötik Proteinler' oluşturmaktadır. Tedavi amaçlı her türlü proteinleri kapsayan terapötik proteinler rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmektedir. Terapötik potansiyele sahip insan proteinleri hücre kültürü yöntemi ile memeli hayvan hücrelerinde veya fermantasyon yöntemi ile maya veya bakteri hücrelerinde yüksek miktarda üretilmekte, daha sonra bu proteinler üretim ortamından saflaştırılmaktadır. Normal hücreler ilaç olarak kullanılabilir bu proteinleri yüksek miktarda üretime elverişli değildir. Bundan dolayı rekombinant DNA teknolojisi yardımı ile insan proteinini ifade eden insan geni hayvan, maya ve bakterilere aktararak, yüksek miktarda bu proteinlerin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Terapötik proteinler arasında önemli yere sahip olan Monoklonal Antikorlar ise sadece memeli hayvan hücreleri kullanılarak üretilmektedir. Monoklonal antikor üretiminde önce antikorun hedefi olan antijen farelere verilir, daha sonra farenin lenfosit hücreleri hibridoma hücreleri haline getirilir böylece rekombinant DNA teknolojisi yardımı ile, fare antikorunu kodlayan genlerde bazı değişiklikler yapılmakta ve sentezlenen antikorun insanınkine benzer hale getirilmesi sağlanmaktadır.

Çizelge 2. Dünya pazarında en çok satılan biyoteknolojik yöntemlerle üretilen terapötik protein türü ilaçlar [18]

İlacın adı	Üretici firma	Geliştirici firma	Kullanım yeri
Epogen	Amgen	Amgen	Anemi
Procrit	Amgen	Ortho Biotech	Anemi
Neupogen	Amgen	Amgen	Nötropeni
Humulin	Genentech	Eli Lilly	Diyabet
Engerix-B	Genentech	SmithKline Beecham	Hepatit B
Intron A	Biogen	Shering-Plough	Bazı lösemisi ve sarkomalar, Hepatit C
Kogenate	Bayer Biological	Bayer Biological	Hemofili A
Genotropin	Genentech	Pharmacia	Büyüme bozukluğu
Avonex	Biogen	Biogen	Multipl skleroz
Betaseron	Chiron/Berlex	Berlex/Schering AG	Multipl skleroz
ReoPro	Centocor	Eli Lilly, Centocor	Kalp iskemik komplikasyonları
Ceredase/Cerezyme	Genzyme	Genzyme	Gaucher's hastalığı

D. Aşılar

Modern biyoteknolojik yöntemler mevcut teknolojilerle üretilmeyen aşıların da üretimine olanak sağlamıştır. Rekombinant DNA teknolojileri kullanılarak özellikle hepatit B aşılarının üretimine başlanmıştır. Biyoteknolojik yöntemlerle üretilen aşılar; rekombinant DNA aşıları, sentetik peptid aşıları, mutant aşılar ve anti idiotip aşılarıdır. Rekombinant DNA aşılarının üretim teknolojisinde mikropların bağışıklıkta etkili olan proteinlerini kodlayan genler ayırılır ve bu genler bir taşıyıcı hücreye aktararak, orada bol miktarda sentezletirilirler. Örneğin; Hepatit B virusunun yüzey antijenini (HBsAg) kodlayan gen bir maya hücresine aktararak çokça elde edilir ve aşı olarak kullanılır (Rekombinant HBV aşısı) [6]. Biyoteknolojik yöntemlerle üretilen rekombinant aşı örnekleri Çizelge 3'de verilmiştir.

Çizelge 3. Rekombinant aşılara örnekler

Aşının adı	Ticari Adı	Kullanım yeri	Referans
Rekombinant Hepatit B yüzey antijeni	Recombivax	Hepatit B virus enfeksiyonu nun önlenmesi	[19]
Hemafilus b konjugat aşısı	Comvax	Meningokokkal protein konjugatı ve hepatit b rekombinant aşısı	[20]
Rekombinant Hepatit B yüzey antijeni	Engerix-B	Hepatit B virus enfeksiyonu nun önlenmesi	[21]

V. DEĞERLENDİRME

Kırmızı biyoteknoloji modern biyokimyasal ve moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak sağlık alanında kullanılan ilaçların ve tedavi yöntemlerinin geliştirildiği prosesleri kapsamaktadır. Kırmızı biyoteknoloji günümüzde yaygın hastalık grupları içerisinde yer alan kanser, kardiyovaskular sistem ve zihinsel hastalıklar gibi hastalıkların tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesi açısından umut vadetmektedir. Ülkemizde kırmızı biyoteknolojinin gelişebilmesi için moleküler biyoloji ve biyoteknoloji alanlarında araştırma gücünün gelişmesi ve sağlık sektörüne uygulanabilir sonuçların elde edilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda yapılacak çalışmaların desteklenmesi aynı zamanda biyoteknolojinin toplum sağlığı ve de toplumsal refaha katkıda bulunması açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Emtiazi, G., *Principle of genetic engireeing and molecular biology.*, 2nd ed., Giti press, 2011.
- [2] Gartland, K.M.A. , Bruschi, F., Dundar, M. , Gahan, P.B., Viola Magni, M.P., Akbarova, Y., “Progress towards the ‘Golden Age’ of biotechnology”, *Current Opinion in Biotechnology.*, vol. 24, pp. 6-13, 2013.
- [3] Scott, K., *Handbook of Industrial Membranes*, 2nd ed., 14, pp. 655- 680, 1998.
- [4] Kolankaya, N., “Küreselleşme Sürecinde Biyoteknoloji ve Biyogüvenlik”, *Biyoteknolojiye Bir Bakış: Dünya ve Türkiye Sempozyum Bildirileri Kitabı*, T.C. Çevre Bakanlığı, T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı ve Biyoteknoloji Derneği Ortak Yayınları, Ankara, pp. 1- 6, 2000.
- [5] Akkaya, A., Pazarlıoğlu, N., “21.Yüzyılın Anahtar Teknolojisi:Beyaz Biyoteknoloji”, *Kırıkkale Üniversitesi Bilimde Gelişmeler Dergisi*, pp. 22- 33, 2012.
- [6] Zand, M., Narasu, M., “A review article Biotechnology Applications in Medicine”, *Intl. Res. J. Appl. Basic. Sci.*, 4 (9), pp. 2557-2563, 2013.
- [7] King, G.D., Curtin, J.F., Candolfi, M., Kroeger, K., Lowenstein, P.R., Castro, M.G., “Gene therapy and targeted toxins for glioma”, *Curr. Gene Ther.*, 5(6), pp. 535-57, 2005.
- [8] The Genetics Home website. [online]. <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/therapy/genetherapy>, erişim tarihi: 2007.
- [9] The Cancer Institute website. [online]. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/Gene>, erişim tarihi:10.09.2008.
- [10] Watters, J.W., McLeod, H.L., “Cancer pharmacogenomics: Current and future applications”, *Biochim. Biophys. Acta.*,vol. 1603(2), pp. 99-111, 2003.
- [11] Chasman, D. I., Posada, D., Subrahmanyam, L., Cook, N. R., Stanton, V. P., Ridker, P. M., “Pharmacogenomics study of statin therapy and cholesterol reduction”, *JAMA*, 291(23), pp. 2821-2827, 2004.
- [12] Mancama, D., Kerwin, R.W., “Role of pharmacogenomics in individualising treatment with SSRIs”, *CNS Drugs*, vol.17(3), pp. 143-51, 2003.
- [13] Anderson, J.L., Carlquist, J.F., Horne, B.D., Muhlestein, J.B., “Cardiovascular pharmacogenomics: current status, future prospects”, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, vol. 8(1), pp. 71-83. 2003.
- [14] Wolf, C.R., Smith, G., Smith, R.L., “Science, medicine and the future, Pharmacogenetics”, *Br. Med. J.*, vol. 320, pp. 987-990, 2000.
- [15] Tessari, A., Palmieri, D., Di Cosimo, S., “Overview of diagnostic/targeted treatment combinations in personalized medicine for breast cancer patients”, *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.*,vol. 7, pp. 1–19, 2014.
- [16] Vincent-Gattis, M. , Webb, C. , Foote, M.A., “Clinical research strategies in biotechnology”, *Biotechnology Annual Review*,vol. 5, pp. 259–267, 2000.
- [17] Handman, E., "Leishmaniasis: Current Status of Vaccine Development", *Clinical microbiology review*, pp. 229–243, 2001.
- [18] Ho, R.J.Y, Gibaldi, M., *Biotechnology and Biopharmaceuticals: Transforming Proteins and Genes into Drugs*, John Wiley & Sons, New York, 2003.

- [19] Recombivax., [online]. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recombivax_hb/recombivax_pi.pdf, erişim tarihi: 08.05. 2014.
- [20] Comvax., [online]. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/c/comvax/comvax_pi.pdf, erişim tarihi: 08.05. 2014.
- [21] Engerix-, B., [online]. <http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/product-monographs/Engerix-B.pdf>, erişim tarihi: 08.05. 2014.