

HÜCRE ÖLÜMÜNÜ ENGELLEYEN

Dr. Ataman ŞENDÖL

Zürich Üniversitesi öğretim üyesi

YENİ BİR GEN BULDU

Bedenimizde her gün 50 milyar hücre ölüyor. Örneğin; derimiz her dört haftada bir tamamen yenileniyor. Peki, niye her gün bu kadar hücre ölüyor ve nasıl ölüyorlar? Bu hücreler, bir hücre intiharı programı kullanarak ölüyor. O programın adı da 'Programlanmış Hücre Ölümü' veya 'Apoptoz'.

NOBEL ÖDÜLÜ ALMASI DİLEĞİYLE

7. Kadir Has Ödülleri Değerlendirme Kurulu, bu yıl 'Gelecek Vaat Eden Bilim İnsanı Ödülü'ne kanser ve hücre çalışmalarında etkili olan, oksijensizlikle hücre ölümü arasındaki ilişkiye yeni boyutlar getiren ve uluslararası düzeyde kabul gören çalışma, araştırma ve yayınları nedeniyle Dr. Ataman Şendöl'ü layık görmüştü. Dr. Şendöl geçtiğimiz 22 Mart'da Kadir Has'ı Anma Töreni'nin ardından yapılan ödül töreninde yaptığı konuşmasında, İsviçre'de doğup, büyüyüp, okuduğunu ama anavatanı Türkiye'den çalışmalarının ödüle layık görülmesinin kendisi için çok şey ifade ettiğini ve gurur verici olduğunu söylemişti. Bu ödülün hemen ardından -geçtiğimiz nisan ayında- Zürih Üniversitesi de Dr. Şendöl'e Georg-Friedrich Götze 2011 ödülünü verdi.

Bugün, programlanmış hücre ölümü yani apoptozun, homeöstat (hücre dışı gelişen olaylar karşısında, hücrenin kendi metabolizmasını koruma eğilimi) için çok önemli bir işlem olduğu biliniyor. Birçok hastalığa bakıldığında hücrenin apoptoz programında hatalar görülüyor. Örneğin bir tümörün oluşmasında apoptoz programının inaktivasyonu önemli bir etken oluyor. Bir başka deyişle, normalde ölmesi lazım gelen hücreler ölmeyip bir tümör oluşturabiliyorlar.

Beyin enfarktüsünde ise tam tersi bir durum söz konusu. Ölmemesi gereken hücreler enfarktüs (zone) bölgesinin dışında apoptozu kullanarak ölmeye başlıyorlar. Bu nedenle, apoptozun de-regülasyonunun, yani istenenden az veya fazla programlanmış hücre ölümünün birçok hastalıkta önemli bir rol oynadığı artık biliniyor. Çünkü apoptoz üzerine ilk araştırmalara 1980'lerde başlanılmıştır.

Biz insanlar çok kompleks organizmalarız. Bu nedenle, biyolojide bir problemi anlamak için önce model organizmalar kullanılır. 'Programlanmış Hücre Ölümü' önce C. elegans (iplik solucanı) adında, 1 milimetrelük bir solucanda çalışılmıştır.

C. elegans çok ilginç bir gelişim biyolojisine sahiptir. Her solucan tam 959 hücreden oluşur. İlk kez 1980'lerde İngiliz biyolog Sir John E. Sulston bu 959 hücreyi merak ederek hücre sayısı üzerinde çalışmaya başladı. Sulston bir buçuk yılını bu soruya cevap bulmakla geçirdi ve bir C. elegans 'cell lineage' yani her hücrenin ne zaman ve hangi hücreden doğduğunu saptayarak 'hücre yaşam çizgisini' oluşturdu. Ama bunun üzerinde çalışırken aynı anda çok dikkat çekici bir şey gördü. C. elegans oluşurken önce 1090 hücre ile doğuyor, ama sonra solucanda yalnızca hep 959 hücre bulunuyordu.

HÜCRE DOĞUYOR VE HEMEN ÖLÜYOR

Peki, bu kayıp 131 hücre nereye gidiyordu? Bu 131 hücre bulunmuyor, çünkü hücre doğduktan hemen sonra ölüyordu. C. elegans 1090 hücre ile doğmasına karşın hep 959 hücre ile yaşamına devam ediyordu. İlginç olan, hep aynı hücre aynı zamanda ölmekteydi. Aynı hücrenin aynı anda öldüğü görüldüğünden bu sürece 'programlanmış hücre ölümü' adı verilmiştir. Ama bu hücrelerin ölümünün arkasında bir program varsa, o zaman da bu süreci kontrol eden genlerin olması gerekiyordu.

DR. ATAMAN ŞENDÖL KİMDİR?

• 1977 doğumlu.

- **2003:** Lisans eğitimini Zürih Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladı. Aynı üniversitede lisans üstü öğrenimini deneysel tıp ve biyoloji üzerinde yaptı.
- **2005-2009:** Zürih Üniversitesi Kanser Doktora programına ve aynı üniversiteye bağlı Moleküler Yaşam Bilimleri Enstitüsü'nde Prof. Michael Hengartner'in laboratuvarında çalışmalarını sürdürdü.
- **2009:** ABD'de Prof. Scott Lowe Laboratuvarı'nda misafir araştırmacı olarak çalıştı. Mart 2009'dan bu yana ise doktora sonrası araştırmacısı olarak Prof. Hengartner'in laboratuvarında çalışmalarını sürdürüyor, biyoloji dersleri veriyor ve yüksek lisans öğrencilerine tez danışmanlığı yapıyor.
- **Yayınlari:** İki kitabı, çeşitli yayınlari ve kongre sunumları bulunuyor.
- **Ödülleri:** 2007'de 8.Charles Rodolphe Brupbacher Sempozyumu'nda 'Young Investigator' (Genç Araştırmacı), 2008'de Cancer Network Zurich Retreat'den 'Birincilik Ödülü' ve 2010'da GE & Science Prize for Young Life Scientists'in 'Regional Winner Europe Ödülü' sahibi.
- **İlgi alanları:** Klasik piyano, tiyatro, futbol ve eskrim.
- **Konuştugu diller:** Almanca, Türkçe, İngilizce, Fransızca, İtalyanca, Rusça.

Böylece bu genleri aramaya başladılar ve buldular. Bu genlerin homologları (yüksek seviyede benzerleri) insanlarda da bulunuyor ve aynı fonksiyonları yapıyor.

Zürih Üniversitesi'ndeki profesörüm, Michael Hengartner, MIT'de Prof. Robert Horvitz'in yanında doktorasını yaparken ilk saptanan genlerden birini buldu. ced-9 (cell death abnormal) adlı geni bulduklarında, elbette henüz bu hücre ölümü işlemin sadece solucanlarda mı var olduğu, yoksa daha kompleks canlılarda da görülüp görülmeyeceği bilinmiyordu. ced-9 geninin bulunuşu çok önemlidir çünkü, ced-9 geninin bulunuşuyla birlikte ilk kez bu genin homologunun (yüksek seviyede benzerinin) insanda da bulunduğu anlaşıldı.

Bu genin homologu bcl-2 adlı bir gendir. Gen adını, B-cell lymphomas'da bulunması nedeniyle almıştır ve bu kanser türü apoptozu engellemekte önemli bir rol oynar. C. elegans adlı solucandaki hücre ölümü üzerine yaptıkları buluşlarıyla 2002 yılında Robert Horvitz, John E. Sulston ve Sydney Brenner, Nobel ödülü almışlardır.

Peki bir tümör Apoptoz programını nasıl inaktive ediyor? Hangi genler apoptozu engelliyor? İşte benim araştırmam bu sorularla başladı.

Bir tümör kontrolsüz bir şekilde büyürken, kan damarları yetersiz kalır ve o tümörün içinde oksijen azalır. Oksijen azalmasıyla, bambaşka bir adaptasyon programı devreye girer. Programı kontrol eden protein 'Hypoxia-inducible factor' (HIF-1) adlı bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1 genleri düzenlemek için DNA üzerinde belli bir diziyeye bağlanabilen bir protein. Bu protein yalnızca oksijen azalınca çalışmaya başlıyor ve beraberinde oksijene adaptasyona yardımcı olan genlerin transkripsiyonunu başlatıyor.

Araştırmamda HIF-1'in apoptozu engelleyebildiğini gösterdim. Yani bir tümörde oksijen azalınca o 'bozulmuş' hücreler ölemiyor. Araştırmamda bu iki programı birbirine bağlayan, yani apoptozu engelleyen, HIF-1 üzerinden aktive olan yeni bir gen buldum. Aynı zamanda, bu genin melanomda da (ciltte başlayan kanser tipi) apoptozu engelleyebildiğini gösterdim. Umarım, apoptozu engelleyen bu gene karşı bulunacak ilaçlar bir gün, bazı tümörlerin tedavisinde kullanılabilecektir.