



Diyabet Hastaları İçin Yeni Umut:

Yağ-Kök Hücrelerinden İnsülin Üreten Beta Hücreleri Eldesi

S. Buğra ÇAKAN Ender AKKUŞ Şansal ÖZTÜRK Fatmanur YILDIZ Elif Ezgi ESKİCİ
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi 1.Sınıf 3. Ders Kurulu, Edirne, Türkiye

Diyabet Nedir?

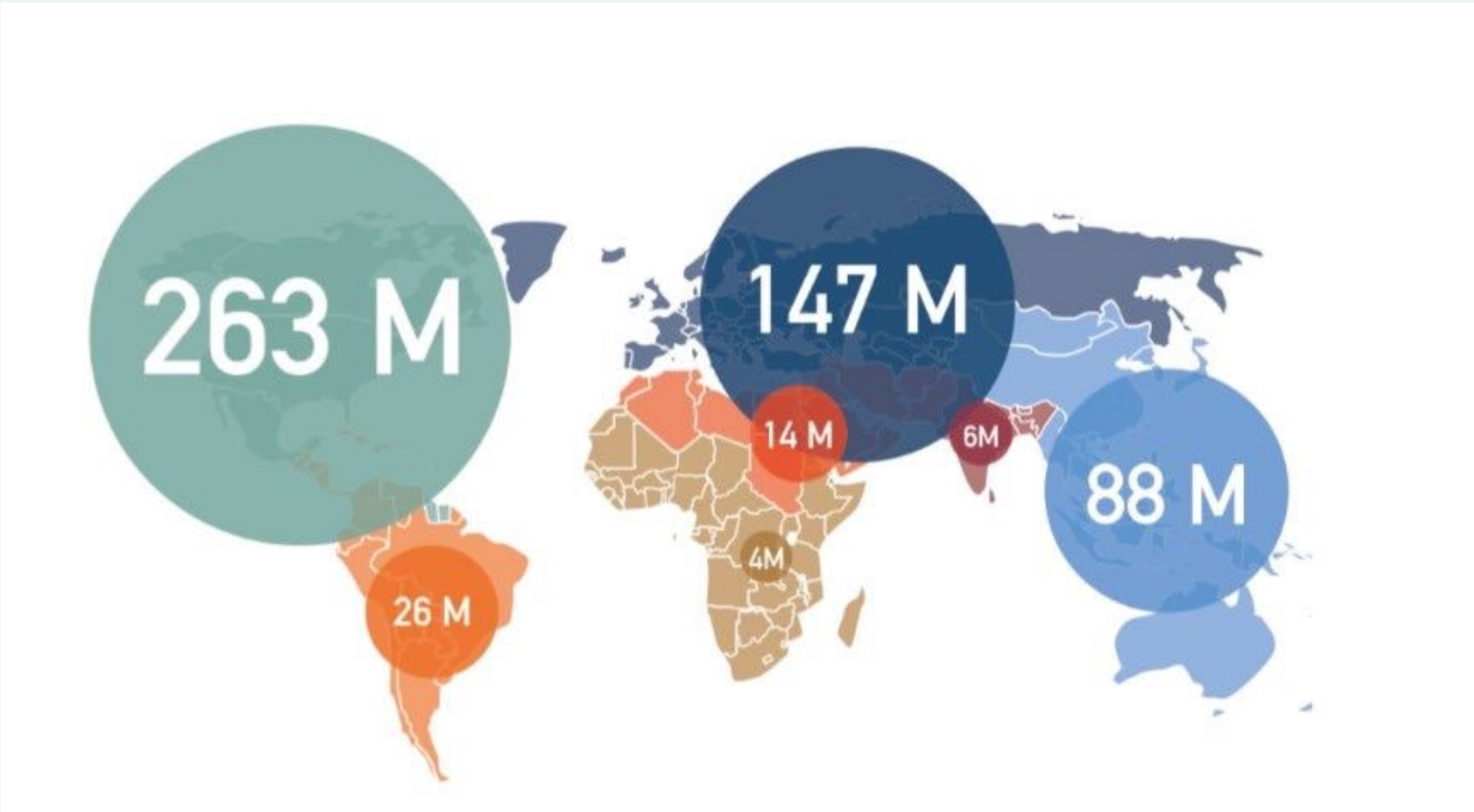
Diyabet, kalıtsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile meydana gelen ve etkisini kanda glikoz seviyesinin aşırı yükselmesi ile gösteren metabolik bir hastalıktır. Sağlıklı kişilerde kandaki şeker seviyesi pankreasta bulunan Beta- Hücreleri tarafından üretilen insülin hormonuyla düzenlenirken, diyabet hastalarında mekanizmanın düzenli çalışmaması kandaki şeker seviyesinin yükselmesine neden olur.

Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabet olmak üzere iki farklı temel diyabet tipi vardır

Tip 1 diyabet: Otoimmün bir hastalıktır. Bağışıklık sisteminde görev yapan bazı özel hücreler(antikorlar) pankreasta bulunan Beta-Hücrelerine saldırarak onların iltihaplanmasına ve yok olmasına sebep olur.

Tip 2 diyabet: Çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Genellikle ya Beta- Hücrelerinin faaliyeti sınırlı olduğu, ya da insülin reseptörlerinin insülin hormonuna karşı zayıf tepki vermesinden kaynaklanır.

Şekil 1. Dünya Geneline Diyabet Harcamaları (ABD \$, M=Milyar)



Amaç

Diyabetin sağlık sorunuyla beraber getirmiş olduğu ekonomik sıkıntıyı da göz önünde bulundurarak bu poster çalışmasını yapmaya karar verdik. Sentetik biyoloji, hücre davranışlarını programlamada büyük bir ilerleme kaydetti. Artık kök hücre ve gen teknolojisi birlikte kullanılarak beta hücreleri elde etmek mümkün. İnsandan alınan yağ hücrelerinden izole edilen kök hücrelerinin genetik programı değiştirilerek insülin üreten beta hücreleri elde edilebiliyor. Bu teknikle elde edilen beta hücreleri fonksiyonel olup tıpkı pankreas hücreleri gibi glikozun bulunduğu ortamda insülin üretme yeteneğine sahiptir.

Sonuç

Üretilen beta hücrelerinin orijinallerine hem şekil hem de renk olarak çok benzese de orijinal beta hücreleri kadar insülin üretmediği gözlemlendi. İlerleyen zamanlarda bu teknik daha optimal hale getirilerek insülin üretiminin yükseltilebileceği belirtiliyor.

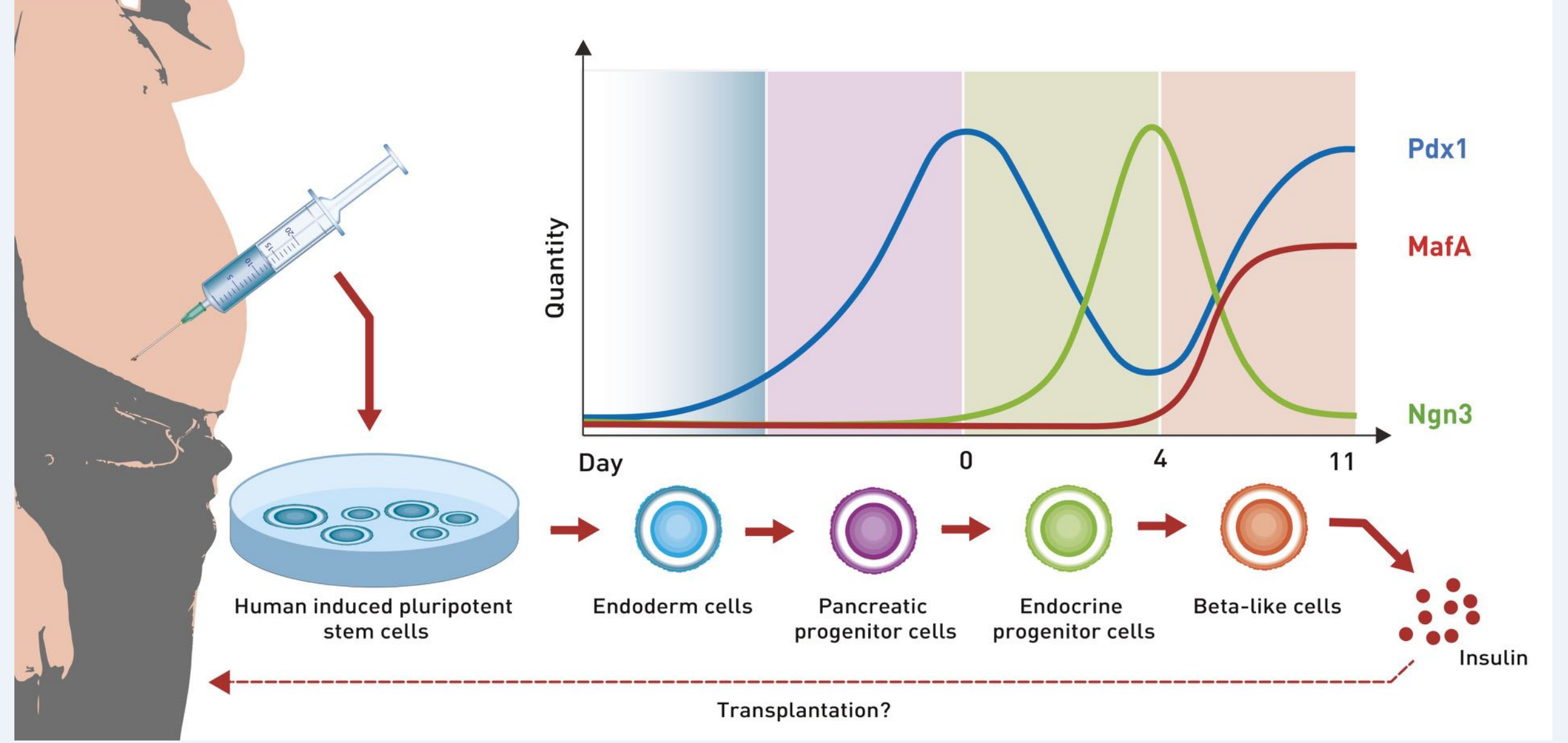
Beta hücrelerinin nakli daha önce de yapıldı ancak yabancı kişiden alınan beta hücreleri bağışıklık sistemi ile uyum sağlamadığı için transplantasyon sonrası alıcının bağışıklık sisteminin sürekli ilaçlarla bastırılması gerekiyor. Bu da diğer sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına sebep oluyor. Geliştirilen yeni teknik sayesinde transplantasyon sonrası oluşacak bağışıklık sistemi problemleri ortadan kalkacak.

Şimdilik bu teknikle elde edilen beta hücreleri kişinin bizzat kendisine implante edilmedi. Klinik deneylerin bitmesinin ardından gerekli izinler alındıktan sonra uygulamaya geçilecek. Eğer uygulama başarıya ulaşırsa diyabet tedavisinde yepyeni bir sayfa açılacak ve hastalar dışarıdan insülin almaya gerek kalmadan normal bir yaşantı sürdürebilecek ve diyabetin ekonomik yönden getirmiş olduğu sorunlardan kurtulabilecekler.

KAYNAKÇA:

- 1.<http://www.nature.com/news/liver-hormone-offers-hope-for-diabetes-treatment-1.12878>
- 2.<https://www.ethz.ch/en/news-and-events/eth-news/news/2016/04/pr-beta-cells-from-love-handles.html>
- 3.<https://www.diabetcemiyeti.org/c/diyabet-istatistikleri>
- 4.Andrali SS,et al.Biochem J. 2008.Glucose regulation of insulin gene expression in pancreatic beta-cells

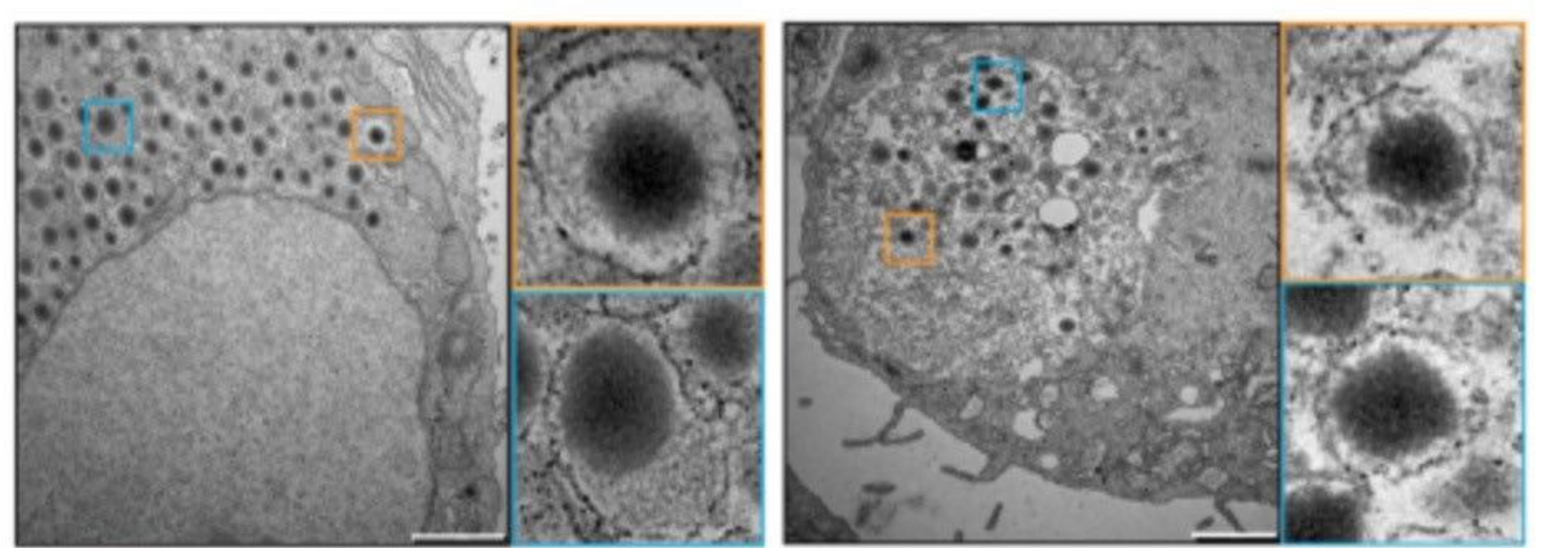
Şekil 2. Dönüşümde Transkripsiyon Faktörlerinin Kullanımı



Programlanabilir soy kontrol ağı ile indüklenmiş pluripotent kök hücrelerinin glikoza duyarlı insülin salgılayan beta benzeri hücrelere farklılaştırılması

Dönüşümün yöntemi kök hücrelerine farklı zamanlarda belirli proteinlerin, belirli miktarlarda verilmesine dayanıyor. Dönüşüm için Pdx1, MafA, Ngn3 adında 3 önemli transkripsiyon faktörü kullanılıyor. Bu 3 transkripsiyon faktörü artan glikoz seviyelerine yanıt olarak koordineli ve sinerjistik bir şekilde insülin geni ifadesini aktive eder. Glikoz konsantrasyonlarındaki değişikliklerin, bu beta-hücre transkripsiyon faktörlerinin çoklu seviyelerde işlevini modüle ettiği gösterilmiştir. Bunlar, ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler, subsellüler lokalizasyon, DNA bağlanma aktivitesi, transaktivasyon kabiliyeti ve diğer proteinlerle etkileşimi içerir. Dahası, 3 transkripsiyon faktörü de karaciğer ve bağırsak hücreleri de dahil olmak üzere beta olmayan hücrelerde eksprese edildiğinde insülin geni ekspresyonunu indükleyebilmektedir.

Şekil 3. Orijinal Beta Hücre ve Sentetik Beta Hücre



Comparison of natural (left) and synthetic beta cells. (Photo: from Saxena P et al, Nature Comm., 2016)

5.Saxena P, et al. Nat Commun. 2016. A programmable synthetic lineage-control network that differentiates human iPSCs into glucose-sensitive insulin-secreting beta-like cells.

6.Kaneto H, et al. Adv Drug Deliv Rev.2009.Role of MafA in pancreatic beta-cells