New York Times Bestseller

Yılın En İyi 100 Kitabı

HÜCRENİN ŞARKISI

Dönüşen Tıp ve Yeni İnsan

PULITZER ÖDÜLLÜ

SIDDHARTHA MUKHERJEE

Çeviri: Barışcan Ersöz

domingo

NEW YORK TIMES, *ECONOMIST* ve *GUARDIAN*
Yılın Kitabı Seçkilerinde

2023 Baillie Gifford Ödülü Adayı

Tüm Hastalıkların Şahı ve *Gen*'in ödüllü yazarı Siddhartha Mukherjee insan olmanın anlamına dair bir başyapıtla geri dönüyor.

Hücrenin Şarkısı 1600'lerde, birbirlerinden iki yüz kilometre uzakta çalışan münzevi bir tekstil tüccarıyla sıradışı bir bilginin el yapımı mikroskopları sayesinde yaşam içindeki yaşamı ya da kendi verdikleri ismiyle *hücreyi* keşfetmeleriyle başlıyor. Mukherjee hikâyenin izini günümüze kadar sürerek, hücreye dair kavrayışımızın ve onu manipüle etme becerimizin (modern tıp) sadece bilimi değil, insana dair hemen her şeyi değiştirdiğini gösteriyor. Ve nihayetinde bizleri genleri düzenlenmiş embriyoların tasarlandığı, hücre naklinin doğal ile geliştirilmiş olan arasındaki sınırların bulanıklaştıracak şekilde kullanıldığı bir geleceğin sarp kayalıklarına götürüyor.

Yaklaşan bir devrim, yazılmamış bir tarih (ve bir gelecek) var: *Hücrenin Şarkısı*, bu devrimle birlikte açığa çıkan hücrelerin, hücreleri biçimlendirme kabiliyetimizin ve tıptaki dönüşümün tarihi.

"Henüz biyolojiye hayran değilseniz, *Hücrenin Şarkısı* sizi o noktaya getirebilir. Tam bir ustalık dersi."
—*GUARDIAN*

"Fazlasıyla tutkulu... Hücre biyolojisi kadar karmaşık ve yaşamın kendisi gibi büyük bir konuyu daha iyi ele alabilecek bir yazar tanımıyorum."
—*THE TIMES*

"*Hücrenin Şarkısı*'ndaki cümleler o kadar güzel ki kendinizi onun melodisine kaptırabilirsiniz."
—*NEW YORK TIMES*

domingo
www.domingo.com.tr

978-605-198-312-7

SIDDHARTHA MUKHERJEE kanser hekimi ve araştırmacısı, kök hücre biyoloğu ve kanser genetikçisidir. *Tüm Hastalıkların Şahı* adlı kitabıyla genel kurgudışı kitap kategorisinde 2011 Pulitzer Ödülü'nü ve *Guardian* gazetesi İlk Kitap Ödülü'nü almıştır. Columbia Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde doçentlik görevini sürdürmektedir. Rhodes bursiyeri olan Mukherjee, Stanford Üniversitesi, Oxford Üniversitesi ve Harvard Tıp Okulu mezunudur. Başında olduğu laboratuvar kök hücreleri düzenleyen genleri saptamasıyla, başında olduğu ekipse iskelet kök hücrelerini keşfi ve kan kanserinde genetik değişimleri bulgulamasıyla dünya çapında üne sahiptir. *Nature, Cell, Neuron, The New England Journal of Medicine, New York Times* ve çeşitli dergilerde yayımlanmış makaleleri bulunmaktadır. Eşi ve iki kızıyla birlikte New York'ta yaşamaktadır.

HÜCRENİN ŞARKISI

Dönüşen Tıp ve Yeni İnsan

SIDDHARTHA MUKHERJEE

Çeviri: Barışcan Ersöz

domingo

domingo

HÜCRENİN ŞARKISI:
Dönüşen Tıp ve Yeni İnsan
SIDDHARTHA MUKHERJEE

Özgün ismi: The Song of the Cell
An Exploration of Medicine and the New Human
© 2022 Siddhartha Mukherjee

Bu kitabın Türkçe yayın hakları Wylie Agency aracılığıyla alınmıştır.

Türkçe yayın hakları:
© 2023 Bkz Yayıncılık Ticaret ve Sanayi Ltd. Şti.
Domingo, Bkz Yayıncılık markasıdır.
Sertifika No: 46105

Çeviri: Barışcan Ersöz
Editör: Algan Sezgintüredi
Son okuma: Ece Çavuşlu
Kapak uyarlama: Betül Güzhan
Sayfa uygulama: Bahadır Erşık

ISBN: 978 605 198 312 7

Baskı: Aralık 2023
Çınar Mat. ve Yay. San. Tic. Ltd. Şti.
Yüzyıl Mah. Matbaacılar Cad. Ata Han No: 34 Kat: 4-5 Bağcılar İstanbul
Tel: (0212) 628 96 00 • Sertifika No: 45103

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın tümünün veya içeriğinin herhangi bir bölümünün yayıncının yazılı izni olmadan, fotokopi yöntemi dahil, elektronik ya da mekanik herhangi bir yolla çoğaltılması yasaktır.

Bkz Yayıncılık Ticaret ve Sanayi Ltd. Şti.
Harbiye Mah. Cumhuriyet Cad. Pak Apt. No: 30
Kat: 1 Daire: 3 Şişli İstanbul – Tel: (212) 245 08 39
e-posta: domingo@domingo.com.tr
www.domingo.com.tr

Karşıya ilk geçenlerden W.K. ve E.W.'ye

Parçaların toplamında yalnızca parçalar vardır.
Dünya gözle ölçülmelidir.
—Wallace Stevens

[Yaşam] nabzın, adımların ve hatta hücrelerin
süregiden ritmik bir hareketidir.
—Friedrich Nietzsche

İÇİNDEKİLER

Başlangıç: "Organizmaların Temel Parçacıkları" 1

Giriş: "Her Seferinde Hücreye Geri Döneceğiz" 7

BİRİNCİ KISIM

Keşif

Orijinal Hücre: Görünmez Bir Dünya 27

Görünen Hücre: "Küçük Hayvanlar Hakkında Hayal Ürünü Hikâyeler" 34

Evrensel Hücre: "Bu Küçük Dünyanın En Küçük Parçacığı" 46

Hastalık Yapan Hücre: Mikroplar, Enfeksiyonlar ve Antibiyotik Devrimi 68

İKİNCİ KISIM

Tek ve Birçok

Organize Hücre: Hücrenin İç Anatomisi 89

Bölünen Hücre: Hücresel Çoğalma ve IVF'nin Doğuşu 112

İÇİNDEKİLER

Kurcalanan Hücre: Lulu, Nana ve Güven İhlalleri 137

Gelişen Hücre: Bir Hücre Bir Organizmaya Dönüşüyor 156

ÜÇÜNCÜ KISIM

Kan

Durmak Bilmeyen Hücre: Kan Dolaşımları 173

İyileştiren Hücre: Plateletler, Pıhtılar ve Bir "Modern Epidemi" 187

Koruyan Hücre: Nötrofiller ve Patojenlere Karşı Kavgaları 197

Savunan Hücre: Bir Beden Başka Bir Bedenle Karşılaşınca 211

Ayırt Eden Hücre: T Hücrelerinin İncelikli Zekâsı 229

Tolerans Gösteren Hücre: Kendilik, Horror Autotoxicus ve İmmünoterapi 255

DÖRDÜNCÜ KISIM

Bilgi

Pandemi 277

İÇİNDEKİLER

BEŞİNCİ KISIM

Organlar

Yurttaş Hücre: Aidiyetin Faydaları 293

Düşünen Hücre: Çok Yönlü Nöron 304

Düzenleyen Hücre: Homeostaz, Sabitlik ve Denge 333

ALTINCI KISIM

Yeniden Doğuş

Yenileyen Hücre: Kök Hücreler ve Transplantasyonun Doğuşu 355

Onarıcı Hücre: Hasar Görme, Bozunma ve İstikrar 378

Bencil Hücre: Ekolojik Denklem ve Kanser 392

Hücrenin Şarkıları 406

Sonsöz: "Daha İyi Versiyonlarım" 413

Teşekkür 423

Notlar 425

Kaynakça 461

Görsel Telifleri 469

Dizin 471

BAŞLANGIÇ

"Organizmaların Temel Parçacıkları"

"Basit," dedi. "Akıl yürütenin, yanındakine, çıkarımın temeli olan ufacık bir noktayı kaçırdığı için olağanüstü görünen bir etki yaratabildiği durumlardan biri bu."

—Sherlock Holmes'tan Dr. Watson'a,
Sir Arthur Conan Doyle'un
"Biçimsiz Adam" hikâyesinde.

Konuşma 1837'nin Ekim ayında, bir akşam yemeğinde gerçekleşti. Muhtemelen alacakaranlıktı ve şehrin gaz lambaları Berlin'in anacaddelerini aydınlatıyordu. O akşamdan yalnızca dağınık hatıralar kaldı geriye. Hiçbir not alınmadı ve sonrasında bu konuyla ilgili herhangi bir bilimsel yazışma yapılmadı. Geriye kalan, laboratuvar arkadaşları olan iki ahbabın sıradan bir yemekte, deneyleri üzerine tartıştıklarının ve önemli bir fikir üzerine teatide bulunduklarının hikâyesi.* Yemektekilerden biri, Matthias Schleiden, bir botanikçiydi. Alnında eski bir intihar teşebbüsünden kalma, belirgin ve biçimsiz bir yara izi vardı. Diğeri ise çenesine kadar inen favorileriyle zoolog Theodor Schwann'dı. İkisi de Berlin Üniversitesi'nin tanınmış fizyologlarından Johannes Müller'in emrinde çalışıyordu.

Avukatlıktan botanik bilimine dönen Schleiden, bitki dokularının yapısı ve gelişimi üzerine araştırmalar yapmıştı. Kendi tabiriyle "saman topluyordu" ("*Heusammelei*") ve bitkiler âleminden yüzlerce örnek biriktirmişti: laleler, salkımçalı, ladin, çimenler, orkideler, adaçayı, linanthus, bezelyeler ve onlarca zambak türü. Koleksiyonu botanikçiler arasında hayli değer görüyordu.

O akşam Schwann ve Schleiden fitogenez –bitkilerin kökeni ve gelişimi– üzerine tartışıyorlardı. Schleiden'ın Schwann'a söylediği

* Başlangıç kısmındaki dipnotlar kitabın notlar kısmına taşınmıştır.

şuydu: Sahip olduğu bütün bitki örneklerine bakınca, bunların yapı ve organizasyonlarında bir "birlik" olduğunu fark etmişti. Bitki dokularının –yapraklar, kökler ve kotiledonlar– gelişimi sırasında, çekirdek olarak adlandırılan hücre altı bir yapı dikkat çekici şekilde görünür hale geliyordu. (Schleiden çekirdeğin işlevini bilmiyordu ama ayırt edici formunu fark etmişti.)

Ancak belki de daha şaşırtıcısı, dokuların yapısında ciddi ölçüde birörneklik bulunmasıydı. Bitkinin her bir kısmı tuğla benzeri, özerk, bağımsız birimlerden –hücrelerden– oluşmuştu. Schleiden bir yıl sonra, "Her hücre ikili bir hayat sürer," diye yazacaktı. "Yalnızca kendi gelişimine ait, tamamen bağımsız bir hayat ve bitkinin bir parçası olduğu kadarıyla ikinci derecede önemli olan bir diğer hayat."

Yaşam içinde bir yaşam. Bütünün bir parçasını oluşturan bağımsız bir canlı varlık, bir birim. Daha büyük bir canlı varlığın içinde yaşayan bir yapıtaşı.

Schwann'ın kulakları dikilmişti. Çekirdeğin önemini o da fark etmişti ama gelişme evresindeki bir *hayvanın*, bir iribaşın hücrelerinde. Ayrıca hayvan dokularının mikroskobik yapılanışındaki birörneklik onun da dikkatini çekmişti. Schleiden'ın bitki hücrelerinde gözlemlediği "birlik" belki de yaşamın her yanını kuşatan daha büyük ölçüde bir birlikti.

Henüz olgunlaşmamış ama –biyoloji ve tıp tarihinin yönünü değiştirecek olan– radikal bir düşünce zihninde şekillenmeye başlamıştı. Belki de tam o akşam ya da kısa süre sonra Schleiden'ı örneklerini sakladığı anatomi salonundaki laboratuvara davet etti (ya da büyük bir olasılıkla kolundan tutup sürükledi). Schleiden mikroskopla örnekleri inceledi. Belirgin biçimde görülebilir haldeki çekirdek de dahil, gelişen hayvanların mikroskobik yapılarının bitkidekilerle neredeyse özdeş göründüğünü teyit etti.

Hayvanlar ve bitkiler, canlı organizmaların olabileceği kadar birbirlerinden farklı görünürler. Yine de hem Schwann hem de Schleiden'ın fark ettiği gibi, mikroskop altında bakıldığında dokularındaki benzerlik esrarengizdi. Schwann'ın önsezisi doğru çıkmıştı. O akşam Berlin'de, diye anımsayacaktı daha sonra, iki arkadaş evrensel ve temel bir bilimsel gerçek üzerinde buluşmuşlardı: Hayvanların ve bitkilerin "hücreler aracılığıyla ortak bir oluşum süreci" vardı.

Schleiden, gözlemlerini 1838 yılında "Bitki Oluşumuna Dair Bilgimize Katkılar"* başlıklı, kapsamlı bir makalede bir araya getirdi.

* Beiträge zur Phytogenesis. (*ç.n.*)

Bir yıl sonra Schwann, Schleiden'ın bitkiler üzerine çalışmalarını hayvan hücreleri üzerine bir kitapla takip etti: *Hayvan ve Bitkilerin Yapısı ve Büyümesindeki Benzeşmeye Dair Mikroskobik Araştırmalar*.* Schwann bitkilerin ve hayvanların benzer şekilde, "tamamen bireyselleşmiş bağımsız varlıkların bir kümesi" olarak organize olduğunu varsayıyordu.

Yaklaşık on iki ay arayla yayımlanan iki çığır açıcı çalışmada canlı dünya tek ve keskin bir noktada birleşmişti. Schleiden ile Schwann hücreleri gören veya hücrelerin canlı organizmaların temel birimleri olduğunu fark eden ilk isimler değillerdi. Kavrayışlarındaki keskinlik, organizasyon ve işlev açısından canlı varlıkların tümünü kapsayan anlamlı bir birlik olduğunu önermelerindeydi. Schwann, "Bir birlik ilişkisi" yaşamın farklı dallarını birbirine bağlıyor, diye yazdı.

Schleiden, Jena Üniversitesi'nde görev almak üzere 1838'in sonlarında Berlin'den ayrıldı. 1839'da ise Schwann, Belçika'nın Leuven şehrindeki Katolik Üniversitesi'nde çalışmak üzere oradan ayrıldı. Müller'in laboratuvarından ayrılmalarına karşın aralarındaki iletişim ve arkadaşlık devam etti. Hücre teorisinin temelleri hakkında yaptıkları çığır açıcı çalışmanın izleri, kuşkusuz çok yakın iki meslektaş, iş ortağı ve arkadaş olarak bulundukları Berlin'e kadar sürülebilir. Schwann'ın kelimeleriyle "organizmanın temel parçacıklarını" keşfetmişlerdi.

Bu kitap hücrenin hikâyesini anlatıyor. İnsan da dahil olmak üzere bütün organizmaların bu "temel parçacıklardan" yapıldığı yönündeki keşfin tarihini, özerk canlı birimlerin işbirliği içindeki organize kümelenmelerinin –dokuların, organların ve organ sistemlerinin– fizyolojinin temel formlarının oluşumunu nasıl mümkün kıldığının hikâyesini: bağışıklık, üreme, hissetme, bilinç, onarım ve yenilenme. Diğer taraftan bu kitap, hücreler işlevsiz hale gelip bedenlerimizi hücresel fizyolojiden hücresel patolojinin tarafına ittiğinde –işlevi bozulan hücreler sonuçta işlevi bozulan bir bedene yol açar– neler olduğunun da hikâyesini anlatıyor. Ve son olarak bu kitap, hücresel fizyoloji ve patolojiye dair derinleşen anlayışımızın dönüşümsel ilaçlara ve bu ilaçların

* *Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen.* (ç.n.)

dönüştürdüğü insanların doğuşuna öncülük etmesiyle biyoloji ve tıpta bir devrimi nasıl ateşlediğinin hikâyesini anlatıyor.

2017 ile 2021 yılları arasında *New Yorker* dergisi için üç makale yazdım. Bunlardan ilki, hücresel tıp ve geleceği –özellikle de kansere saldıracak şekilde yeniden yapılandırılan T hücrelerinin icadı– ile ilgiliydi. İkincisi, kanserle ilgili hücrelerin *ekolojisi* –yani izole haldeki kanser hücrelerini değil, kanserli bölgeyi ve bedendeki belirli konumların habis büyümeye karşı neden diğer organlardan çok daha açık olduğu– fikrini merkezine koyan yeni bir bakışı konu ediniyordu. Covid-19 pandemisinin ilk günlerinde yazdığım üçüncüsü ise virüslerin hem hücrelerimizde hem de bedenimizde nasıl davrandıklarına ve bu davranışın, bazı virüslerin insanlarda fizyolojik bir yıkıma neden oluşunu anlamak konusunda bize nasıl yardım edebileceğine dairdi.

Bu üç makale arasındaki tematik bağlantılara takıldım. Hepsinin merkezinde hücrenin ve hücresel yeniden yapılandırmanın hikâyesi var gibi görünüyordu. Yaklaşan bir devrim ve yazılmamış bir tarih (ve gelecek) vardı: bu devrim açığa çıktıkça, onunla açığa çıkan hücrelerin, hücreleri biçimlendirme kabiliyetimizin ve tıptaki dönüşümün tarihi.

Bu kitabın gövdesi, kökleri ve sürgünleri, bu üç makalenin tohumlarından kendi kendine gelişti. Ele aldığımız tarih 1660 ve 1670'lerde, birbirinden iki yüz kilometre uzakta bağımsız olarak çalışan Hollandalı münzevi bir tekstil tüccarıyla alışılmışın dışında bir İngiliz bilginin el yapımı mikroskoplarıyla yaptıkları gözlemler sonucunda hücrelere dair ilk kanıtları keşfetmesiyle başlıyor. Oradan günümüze, insan kök hücrelerinin biliminsanlarınca biçimlendirildiği, diyabet ve orak hücre anemisi gibi yaşamı tehdit etme olasılığı barındıran kronik hastalıklardan mustarip hastalara verildiği ve çetin nörolojik hastalıklarla boğuşan erkek ve kadınların beyinlerindeki hücresel devrelere elektrotların yerleştirildiği bir zamana varıyor. Ve bizi oradan alıp (içlerinden biri üç yıl hapisle cezalandırılan ve deney yapması kalıcı olarak yasaklanan) sıradışı biliminsanlarının genleri düzenlenmiş embriyolar tasarladığı ve hücre naklini doğal ile geliştirilmiş olan arasındaki sınırları bulanıklaştıracak şekilde kullandığı belirsiz bir geleceğin sarp kayalıklarına götürüyor.

Kitapta bir dizi farklı kaynaktan yararlandım: röportajlardan, hasta ziyaretlerinden, gezmeyi seven biliminsanlarıyla (ve onların

köpekleriyle) yaptığım yürüyüşlerden, laboratuvar ziyaretlerinden, bir mikroskopla yaptığım gözlemlerden, hemşirelerle, hastalarla ve doktorlarla ettiğim sohbetlerden, tarihsel kaynaklardan, bilimsel makalelerden ve kişisel yazışmalardan. Amacım, tıbbın ya da hücre biyolojisinin doğuşunun kapsamlı bir tarihini yazmak değil. Roy Porter'ın *The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity*, Henry Harris'in *The Birth of the Cell* ve Laura Otis'in *Müller's Lab* adlı eserleri bu konularda örnek anlatılardır. Benimki daha çok, hücre kavramının ve hücre fizyolojisine dair kavrayışımızın tıbbı, bilimi, biyolojiyi, sosyal yapıyı ve kültürü nasıl değiştirdiğinin hikâyesi. Bu yapıtaşlarını yeni formlar meydana getirecek ya da belki hücrelerin ve insan bedenindeki kısımların sentetik versiyonlarını yaratacak şekilde biçimlendirmeyi bile öğrenebileceğimiz bir gelecek fikriyle son buluyor.

Hücrenin hikâyesinin bu versiyonunda da kaçınılmaz boşluklar ve eksiklikler var. Hücre biyolojisi genetik, patoloji, epidemiyoloji, epistemoloji, taksonomi ve antropolojiyle ayrılmaz bir şekilde bağlantılıdır. Tıp ve hücre biyolojisinin belirli konularının meraklıları, örneğin meşru biçimde belirli bir hücre tipinin tarafından bakanlar, bu tarihi çok farklı bir gözle görebilirlerdi; botanikçiler, bakteriyologlar ve mantar bilimciler bitkilere, bakterilere ve mantarlara yeterince odaklanılmamasının eksikliğini duyacaklardır. Bu alanların her birine sistemli bir şekilde girmek, daha başka labirentlere açılan yeni labirentlere girmek olurdu. Hikâyenin birçok veçhesini dipnotlara ve sonnotlara taşıdım.* Okurları bunları ciddiyetle okumaya davet ediyorum.

Bu yolculuk boyunca, bazılarını bizzat tedavi ettiğim birçok hastayla tanışacağız. Bazıları adlarıyla geçiyor; diğerleri anonim olmayı seçtiklerinden, adları ve kimliklerini belli edecek detaylar çıkarıldı. Bedenlerini ve zihinlerini bilimin gelişmekte olan belirsiz bir alanına adayarak bilinmeyen topraklara girmeye cesaret eden bu erkek ve kadınlara karşı ölçülemez bir minnettarlık duyuyorum. Ve hücre biyolojisinin yeni tür bir tıbbın içinde hayat bulduğuna şahit oldukça aynı şekilde ölçülemeyecek bir sevinç hissediyorum.

---

* Hakkında çok az yazdığım ama kabul etmem gereken kaçınılmaz sorulardan biri maliyet, eşitlik ve erişim. Bu kitabın son bölümleri bazılarını kısmen ele alsa bu sorular bu kitabın sayfalarında mümkün olandan çok daha derin bir tartışmayı gerektiriyor. Hücrelerin tarihinin politika, halk sağlığı, maliyet, eşitlik ve kapsayıcılık konularında da bir başlangıç noktası olarak işlev görmesi imkânsız.

GİRİŞ

"Her Seferinde Hücreye Geri Döneceğiz"

Ne kadar dolaşırsak dolaşalım, eninde sonunda hücreye geri döneceğiz.

—Rudolf Virchow, 1858

Kasım 2017'de arkadaşım Sam P.'nin, hücreleri bedenine isyan ettiği için ölümüne şahit oldum.

Sam'e 2016 baharında deri kanseri (melanom) teşhisi konmuştu. Kanser ilk önce yanağına yakın bir bölgede hale benzeri bir çember içinde, bozuk para büyüklüğünde mor-siyah bir leke olarak belirdi. Ressam olan annesi Clara, onu ilk kez Block Adası'na yaptıkları bir yaz sonu tatilinde fark etmişti. Sam'i bir dermatoloğa gidip muayene olmak konusunda ikna etmeye çalışmıştı –daha sonra yalvarmış ve sonra tehdit de etmişti– ama Sam büyük bir gazete için aktif çalışan bir spor yazarı olarak çok yoğundu ve yanağındaki sinir bozucu bir leke için endişelenmeye çok az vakti vardı. Mart 2017'de onu görüp muayene ettiğimde –onkoloğu değildim ama bir arkadaşım durumuna bakmamı rica etmişti– tümör baş parmak büyüklüğünde uzunlamasına bir kitle halini almıştı ve derisinin içinde metastaz yaptığına dair işaretler vardı. Büyüyen kitleye dokunduğumda acı içinde irkilmişti.

Kanserle karşılaşmak bir şey, ilerleyişine şahit olmak ise tamamen başka bir şeydir. Melanom Sam'in yüzünde, kulağına doğru hareket etmeye başlamıştı. Yakından bakılınca, bir feribotun suyun üstündeki ilerleyişi misali arkasında bıraktığı noktalı mor izler görülüyordu.

Hayatını hız, hareketlilik ve çevikliğin ne anlama geldiğini öğrenmekle geçirmiş Sam gibi bir spor yazarı bile *melanomun* ilerleyişindeki süratle hayrete düşmüştü. Nasıl, diye soruyordu bana ısrarla *–nasıl, nasıl, nasıl–* on yıllardır derisinin içinde kıpırdamadan duran

bir hücre, aniden yüzü boyunca yalpalayarak gidebilen ve bu sırada azgınca bölünebilen bir hücrenin özelliklerini edinebilirdi?

Ancak kanser hücreleri bu özelliklerin hiçbirini kendileri "icat" etmezler. Sıfırdan meydana getirmezler; gasp ederler ya da daha doğrusu, hayatta kalmaya, büyümeye ve metastaz yapmaya en uygun hücreler doğal olarak seçilirler. Hücrelerin büyümek için gerekli yapıtaşlarını üretmekte kullandığı genler ve proteinler, gelişen bir embriyonun, yaşamının ilk günlerindeki şiddetli büyüme atılımını teşvik etmek için kullandığı genlerden ve proteinlerden alınmıştır. Kanser hücrelerinin bedenin geniş boşlukları boyunca hareket etmek için kullandığı yolaklar, doğası gereği vücut içinde hareket halinde olan hücrelerin kullandıklarından gasp edilmiştir. Kontrolsüz bir hücre bölünmesini mümkün kılan genler, normal hücrelerde hücre bölünmesine izin veren genlerin bozulmuş, mutasyona uğramış versiyonlarıdır. Kısacası kanser, hücre biyolojisinin patolojik bir aynada görünen yansımasıdır. Ve onkolog olarak ben –hücrelerin normal dünyasını bir ayna yüzeyine yansıtılmış ve tersyüz edilmiş halde gören biri olmam dışında– öncelikle hücre biyoloğuyum.

Sam'e 2017 baharının başında kendi T hücrelerini vücudunda büyüyen isyan ordusuyla savaşmak amacıyla başka bir orduya dönüştürecek bir ilaç reçete edildi. Bunu bir düşünün: Sam'in melanomu ve T hücreleri yıllarca, belki de onlarca yıl bir aradaydı ve esasen birbirlerini görmezden geliyorlardı. Tümörün habisliği, bağışıklık sistemi için görünmezdi. Milyonlarca T hücresi her gün melanomunun yanından geçip gidiyordu; yaşanacak hücresel felaketten yüz çevirmiş seyircilerdi.

Sam'e reçete edilen ilacın, tümörün görünmezliğini ortadan kaldıracağı, T hücrelerinin melanomu bir "yabancı" istilacı olarak tanımasını ve mikroplarca enfekte edilen hücrelere yaptığı gibi onu da reddetmesini sağlayacağı umuluyordu. Pasif seyirciler aktif efektörler haline geleceklerdi. Vücudundaki hücreleri, daha önce görünmeyeni görünür kılmak üzere yapılandırıyorduk.

Bu "açığa çıkarıcı" tıbbın keşfi, hücre biyolojisinde geçmişi 1950'lere varan radikal ilerlemelerin vardığı zirveydi: T hücrelerinin "kendiyi" "kendi olmayandan" ayırmakta kullandığı mekanizmaların anlaşılması, bu bağışıklık hücrelerinin yabancı istilacıları tespit

etmekte kullandıkları proteinlerin tanımlanması, normal hücrelerimizin bu tespit sisteminin saldırılarına karşı koymasına imkân veren ve kanser hücrelerinin de kendilerini görünmez kılmak için kullandığı yolakların ortaya çıkarılması ve habis hücreleri görünmezlik pelerininden sıyıracak bir molekülün icadı... Her fikir bir önceki fikrin üzerine inşa edildi ve her biri için hücre biyologları sert, soğuk toprağı elleriyle kazıdı.

Sam tedavisine başlar başlamaz, vücudunda bir içsavaş patlak verdi. Kanserin varlığıyla uykusundan uyanan T hücreleri, habis hücrelerle mücadeleye girişti, intikamları daha sonraki intikam döngülerinin fitilini ateşledi. Yanağındaki koyu kırmızı çıban bir sabah kıpkırmızı oldu çünkü bağışıklık hücreleri tümörün içine sızmış ve bir enflamasyon döngüsünün ortaya çıkmasına neden olmuştu; sonra habis hücreler kampı terk ettiler ve geride için için yanan, ölmeye yüz tutmuş bir kamp ateşi bıraktılar. Birkaç hafta sonra onu tekrar gördüğümde uzunlamasına kitle ve arkasında bıraktığı benekler kaybolmuştu. Yerinde yalnızca, büyük bir kuru üzüm tanesi gibi büzüşmüş bir tümörün ölü kalıntıları vardı. Bir remisyon dönemine girmişti.

Bunu kutlamak için beraber bir kahve içtik. Remisyon, Sam'i sadece fiziksel olarak değiştirmemiş, ona psikolojik anlamda enerji de yüklemişti. Haftalardır ilk kez yüzündeki endişeli çizgilerde bir rahatlama gördüm. Gülüyordu.

Ancak sonra işler değişti. Nisan 2017 amansız bir aydı. Tümöre saldıran T hücreleri bu sefer karaciğerine yöneldi ve bağışıklık baskılayıcı ilaçlarla zorlukla kontrol altına alınabilen bir karaciğer enflamasyonun, bir otoimmün hepatitin fitilini ateşledi. Ekim ayında kanser hücrelerinin –sadece birkaç hafta öncesine kadar remisyon dönemindeyken– deri, kas ve akciğerlerinden beslendiğini, yeni organların içinde saklandığını ve bağışıklık hücrelerinin saldırılarından kurtulmak için yeni kuytular bulduğunu keşfettik.

Sam bu zafer ve geri çekilişleri dirençli bir ağırbaşlılık içinde karşıladı. Bazı zamanlar, alaycı neşesi kendine has bir tür karşı saldırı biçimi gibi görünüyordu: *Kanseri iliğine kadar kurutabilirdi.* Onu haber odasındaki masasında ziyaret ettiğim bir gün, yeni tümörlerin vücudunun neresinde çıktığını bana gösterebileceği –belki erkekler tuvaleti gibi– özel bir yere geçmek ister mi, diye sordum. Lakayt bir

şekilde güldü. "Biz tuvalete gidinceye kadar, o yeni bir bölgeye geçecektir. Hâlâ yerindeyken bakmak en iyisi."

Doktorlar otoimmün hepatiti kontrol edebilmek için bağışıklık saldırılarının dozunu azalttılar ama bu sefer kanser geri döndü. Kansere saldırmak için immünoterapiye yeniden başladılar ve bu sefer de fulminan hepatit tekrar canlandı. Bir tür barbar savaş oyununu seyretmek gibiydi: Bağışıklık hücreleri zincire bağlanırsa hayvanlar saldırıp öldürmek için zincirlerini zorlayacaklardı. Serbest bırakılırlarsa bu kez onlar hem kanser hem de karaciğer hücrelerine ayırt etmeden saldıracaklardı. Sam bir kış sabahı, tümörünü ilk kez yokladığım günden birkaç ay sonra öldü. Sonunda melanom kazandı.

2019'un rüzgârlı bir öğleden sonrasında, Philadelphia'daki Pennsylvania Üniversitesi'nde bir konferansa katıldım. Bine yakın biliminsanı, doktor ve biyoteknoloji araştırmacısı, Spruce Caddesi'ndeki bir oditoryumda bir araya gelmişti. Tıbbın cüretkâr bir cephesindeki ilerlemeleri tartışmak üzere oradaydılar: Genetiği değiştirilen ve insanlara nakledilen hücrelerin, hastalıkların tedavisinde kullanımını. T hücresinin değiştirilmesi, hücrelere gen aktaran yeni virüsler ve hücresel nakil alanında atılan başlıca adımlar üzerine konuşmalar yapılıyordu. Sahnedeki ve sahne dışındaki dil sanki biyoloji, robotik, bilimkurgu ve simya mest edici bir akşamda bir araya gelmiş ve erkenden olgunluğa erişmiş bir çocuk dünyaya getirmişler gibi geliyordu. "*Bağışıklık sistemini yeniden yükleme*", "*Terapötik hücresel yeniden yapılandırma*", "*Yama hücrelerinin uzun vadede dayanıklılığı*"... Bu, gelecek hakkında bir konferanstı.

Ama şimdinin konuları da konuşulanlar arasındaydı. Birkaç sıra önümde, o zaman on dört yaşında, yani kızımdan bir yaş büyük olan Emily Whitehead oturuyordu. Darmadağınık kahverengi saçları vardı; sarı-siyah gömlek, koyu renk pantolon giymişti ve lösemisi remisyon döneminin yedinci yılındaydı. Babası Tom bana "okulu bir gün de olsa astığı için mutlu" olduğunu söyledi. Emily gülümsedi.

Emily, Philadelphia Çocuk Hastanesi'nde Hasta No: 7 olarak tedavi görmüştü. İzleyiciler arasında neredeyse herkes onu tanıyordu ya da hakkında bilgi sahibiydi: Hücresel terapinin tarihini değiştirmişti. Mayıs 2010'da Emily'ye akut lenfoblastik lösemi (ALL)

teşhisi konmuştu. En hızlı ilerleyen kanser türleri arasında olan bu lösemi, küçük çocuklarda görülme eğilimindedir.

ALL tedavisi, geliştirilmiş en yoğun kemoterapi uygulamalarından biridir: Bazısı beyinde saklanan kanser hücrelerini öldürmek için doğrudan omurilik sıvısına enjekte edilen yedi ya da sekiz ilaç bir terkip halinde verilir. Tedavi, beraberinde getirdiği hasar –birkaçını saymak gerekirse: ayak ve el parmaklarında kalıcı uyuşukluk, beyin hasarı, büyümenin durması ve hayati tehlike oluşturan enfeksiyonlar– göz korkutucu olsa da pediyatrik hastaların yaklaşık yüzde 90'lık kısmını iyileştirir. Ne yazık ki Emily'nin kanseri, standart terapiye cevap vermediği anlaşılan, kalan yüzde onluk kısmın içindeydi. İyileşme için tek seçenek olan kemik iliği nakli için sıraya alınmıştı ama uygun bir donör beklerken durumu daha da kötüleşmişti.

Emily'nin annesi Kari, kurtulma şansıyla ilgili, "Doktorlar Google'da arama yapmamamı tembihlediler," diye anlattı. "Elbette gidip hemen yaptım."

Kari'nin internette buldukları ürperticiydi: Hastalığı erken nükseden ya da iki kez nükseden çocukların neredeyse hiçbiri hayatta kalamamıştı. Emily, 2012 Mart ayının ilk günlerinde Çocuk Hastanesi'ne ulaştığında, organları habis hücrelerle doluydu. Dikkat çekici, sürekli hareket halindeki bıyığıyla kibar, irikıyım bir çocuk onkoloğu olan Stephan Grupp tarafından muayene edilmiş ve ardından bir klinik çalışmaya kaydedilmişti.

Emily'nin katıldığı çalışma, vücuduna kendi T hücrelerinin verilmesini içeriyordu. Ancak bu T hücrelerinin, onun kanserini tanımak ve öldürmek üzere gen terapisi yoluyla silaha dönüştürülmeleri gerekmişti. Bağışıklığı vücut *içinde* etkinleştirmek için ilaç alan Sam'in aksine, Emily'nin T hücreleri çıkarılarak bedeninin *dışında* büyütülmüştü. Bu tedavi şeklinin öncüleri, çalışmalarını İsrailli araştırmacı Zelig Eshhar'ın daha eski çalışmaları üzerine kuran, New York'taki Sloan Kettering Enstitüsü'nden immünolog Michel Sadelain ve Pennsylvania Üniversitesi'nden Carl June'du.

Konferansın yapıldığı yerden yaklaşık yüz metre uzakta, çelik kapıları, steril odaları ve inkübatörleri ile büyük banka kasalarını andıran kapalı bir tesis olan hücre terapisi birimi bulunuyordu. Teknisyen grupları orada klinik çalışmalara kaydedilen onlarca

hastadan toplanmış hücreleri işliyor ve büyük, tank benzeri dondurucularda saklıyorlardı. Her bir dondurucu, animasyon TV komedisi *The Simpsons*'tan bir karakterin ismini taşıyordu; Emily'nin hücrelerinin bir bölümü Palyaço Krusty'de dondurulmuştu. T hücrelerinin diğer bir bölümü ise lösemiyi tanıyıp öldürebilecek bir geni ifade edebilmesi için modifiye edilmiş, sayılarını üstel biçimde artırmak için laboratuvarda kültüre alınmış ve daha sonra hastaneye geri götürülerek Emily'ye zerk edilmişti.

İlk üç gün karışımın verilmesi büyük ölçüde olaysız geçmişti. Dr. Grupp hücreleri damarlarına verirken Emily dondurmasını yemekle meşguldü. Akşamları o ve ailesi, yakınlarda yaşayan teyzesinde kalıyorlardı. İlk iki gece oyunlar oynamış ve babasının sırtından inmemişti. Ne var ki üçüncü gün bir anda çökmüştü: Kusmaya başlamış ve ateşi endişe verici seviyelere yükselmişti. Ailesi onu aceleyle hastaneye götürmüştü. Her şey hızla baş aşağı gidiyordu. Böbrekleri iflas etmişti. Emily, bilinci bir açılıp bir kapanırken, çoklu organ yetmezliğinin eşiğine gelmişti.

Tom, "Hiç mantıklı değildi," diye anlattı bana durumu. Altı yaşındaki kızı yoğun bakıma taşınmış, ailesi ve Grupp bütün gece başında nöbet beklemişti.

Bir hekim ve biliminsanı olan, aynı zamanda Emily'yi tedavi eden Carl June durumu açık yüreklilikle, "Öleceğini düşünmüştük. Üniversitedeki dekana bir e-posta yazıp tedaviyi alan ilk çocuklardan birinin ölmek üzere olduğunu söyledim. Çalışma sona ermişti. E-postayı taslaklara kaydettim ama gönder tuşuna asla basmadım," sözleriyle anlattı.

Pennsylvania'daki laboratuvar teknisyenleri, ateşin nedenini belirlemek için gece boyunca çalışmışlardı. Hiçbir enfeksiyon işaretine rastlamamış, onun yerine sitokin denilen moleküllerin –aktif bir enflamasyon sırasında salgılanan sinyallerin– kandaki seviyesinin yükselmiş olduğunu bulmuşlardı. Özellikle interlökin 6 (IL-6) olarak bilinen sitokinlerin seviyesi normalin neredeyse bin katına çıkmıştı. T hücreleri kanser hücrelerini öldürürken bu kimyasal mesajcıların yarattığı fırtınayı, tıpkı asi bir kalabalığın ortalığa öfkeyle kışkırtıcı broşürler bırakması gibi serbest bırakmışlardı.

Kaderin garip bir cilvesi, June'un kendi kızı da enflamatuvar bir rahatsızlık olan juvenil artritin bir türünden mustaripti. June, ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) dört ay önce onayladığı IL-6'yı bloke eden yeni bir ilaç hakkında bilgi sahibiydi. Son bir şans

olarak Grupp, bu yeni, henüz etiketi olmayan ilacı kullanmak için aceleyle hastane eczanesine bir izin başvurusunda bulundu. Kurul, IL-6 bloke edici ilacın kullanımını o akşam onaylamış ve Grupp, Emily'ye bir doz ICU enjekte etmişti.

Emily, iki gün sonra, yedinci doğum gününde uyanmıştı. "Bom," dedi Dr. June, ellerini havada sallayarak. "Bom," diye tekrarlardı. "Yok olup gitti. Yirmi üç gün sonra bir kemik iliği biyopsisi yaptık ve Emily tamamen remisyondaydı."

"Bu kadar ileri derecede hasta birinin bu kadar hızlı iyileştiğini hiç görmemiştim," diye anlattı Grupp bana bu olayı.

Emily'nin durumunun ustalıklı şekilde yönetilmesi –ve şaşırtıcı iyileşmesi– hücre terapisi alanını kurtarmıştı. Emily Whitehead bugüne kadar o uzun remisyon döneminde kaldı. İliğinde ya da kanında tespit edilebilen bir kanser yok. Artık iyileşmiş sayılıyor.

"Emily ölseydi," dedi June, "bütün çalışmanın iptal edilmesi muhtemeldi." Öyle olsaydı hücre terapisi belki on yıl ya da daha uzun süre geri kalabilirdi.

Emily ve ben konferans oturumlarından verilen arada, Dr. June'un çalışma arkadaşlarından Dr. Bruce Levine'in rehberliğinde tıp fakültesi kampüsüne yapılan tura katıldık. Dr. Levine, Pennsylvania Üniversitesi'nde T hücrelerinin modifiye edildiği, kalite kontrollerinin yapılıp üretildiği tesisin kurucu müdürüydü ve Emily'nin hücrelerini ele alan ilk isimler arasındaydı. Buradaki teknisyenler kutuları tek başlarına ya da çiftler halinde kontrol ediyor, protokollerin iyileştirilmesinde çalışıyor, hücreleri inkübatörler arasında taşıyor ve ellerini sterilize ediyorlardı.

Tesis, Emily'ye adanmış küçük bir anıt bile sayılabilir artık. Fotoğrafları bütün duvarlara yapıştırılmış: sekiz yaşında, örgülü saçlarıyla Emily; on yaşında elinde bir plaketle Emily; on iki yaşında, ön dişleri dökülmüş, Başkan Barack Obama'nın yanında gülümserken Emily... Gezinin belirli bir noktasında gerçek Emily'yi pencereden yolun karşı tarafındaki hastaneye bakarken gördüm. Yoğun bakım ünitesinde yaklaşık bir ay boyunca kapalı kaldığı köşe odasının içini neredeyse görebiliyordu.

Yağmur bütün şiddetiyle yağıyor, damlaları pencereden çizgiler halinde akıyordu.

Onun hastanedeki üç farklı versiyonunu bildiğimden, ne hissettiğini merak ettim: biri bugün burada, bir günlüğüne okulu asmış olan; biri, fotoğraflardaki, yoğun bakım ünitesinde yaşayan ve ölümle yüzleşen; sonuncusu ise hemen yan taraftaki Palyaço Krusty dondurucusunun içinde dondurulmuş haldeki.

"Hastaneye geldiğin zamanı hatırlıyor musun?" diye sordum.

"Hayır," dedi dışarıdaki yağmura bakarak. "Sadece buradan çıktığımı hatırlıyorum."

Sam'in hastalığının ilerleyişiyle gerileyişini ve Emily Whitehead'in olağanüstü iyileşme sürecini izlerken, hücresel mühendisliğin, yani hücrelerin hastalıklarla savaşan araçlar olma amacına uygun hale getirildiği yeni tür bir tıbbın doğuşuna tanık olduğumu da biliyordum. Ancak bu aynı zamanda yüzlerce yıllık bir hikâyenin tekrarıydı. Hepimiz hücresel birimlerden meydana geldik. Kırılganlıklarımız, hücrelerimizin kırılganlıklarından kaynaklanıyor. Hücreleri (Sam ve Emily'nin durumunda görüldüğü gibi bağışıklık hücrelerini) yapılandırma ya da biçimlendirme kapasitemiz –gerçi bu doğum henüz tamamlanmamış olsa da– yeni tür bir tıbbın temeli oldu. Bağışıklık hücrelerini melanoma karşı, otoimmün bir saldırıyı tetiklemeden etkin bir şekilde nasıl silahlaştıracağımızı biliyor olsaydık Sam bugün hâlâ hayatta ve elinde spiralli not defteriyle bir dergi için spor yazıları yazıyor olur muydu?

Hücresel biçimlendirme ve yeniden yapılandırmanın örneği olan iki yeni insan. T hücrelerinin biyolojik kanunlarını anlamamızın ölümcül bir hastalığı on yıldan uzun bir süre ve hatta, umulan o ki bir ömür boyu engellemeye yeterli göründüğünü düşünenler için Emily. T hücresinin kansere yönelik saldırısıyla kendiliğe yönelik saldırı arasındaki dengenin nasıl kurulacağına dair ciddi bir kavrayıştan hâlâ yoksun göründüğümüzü düşünenler için ise Sam.

Gelecek ne getirecek? İzin verin açıklayayım: "Yeni insan" kavramını kitap boyunca ve başlıkta kullandım. Buradaki kastım çok

kesin bir anlam içeriyor. İfade etmek istediğim şey, kesinlikle geleceğe dair bilimkurgusal görüşlerin içerdiği bir "yeni insan" değil. Yapay zekâyla geliştirilmiş, robotik olarak iyileştirilmiş, kızılötesi ekipmanlı, mavi hapı yutup hem gerçek hem de sanal dünyada keyifle yaşamını sürdüren bir yaratık ya da siyah bir muumuu* içindeki Keanu Reeves değil. Şu anda sahip olduklarımızın ötesine geçen geliştirilmiş yetenekler ve özellikler bahşedilmiş bir "aşkın insan"ı da kastetmiyorum.

(Çoğunlukla) sizin ve benim gibi görünen ve hisseden, değiştirilmiş hücrelerle yeniden meydana getirilmiş bir insanı kastediyorum. Sinir hücreleri (nöronları) elektrotlarla uyarılmış, felç edici, inatçı bir depresyondan mustarip bir kadını. Orak hücre hastalığını tedavi etmek amacıyla genleri düzenlenmiş hücreler kullanan deneysel bir kemik iliği nakli yapılmış küçük bir erkek çocuğunu. Vücudun yakıtı olan glukozun kandaki seviyesini normal düzeyde tutmak için insülin hormonu üretmek üzere yapılandırılmış kendine ait kök hücreleri vücuduna verilen tip 1 diyabet hastasını. Geçirdiği birçok kalp krizinin ardından, karaciğerini mesken tutarak damarlarını tıkayan kolesterolü kalıcı olarak düşüren, böylece yeniden kriz geçirme riskini azaltan bir virüs enjekte edilmiş seksenlerinde bir hastayı. Vücuduna, yürüyüşünü düzenleyerek onu ölüme götürebilecek bir düşüşten koruyabilen nöronlar ya da nöron uyarıcı bir cihaz yerleştirilen babamı...

Ben bu "yeni insanları" –ve onları yaratmak için kullanılan hücresel teknolojileri– bilimkurgu dünyasındaki hayali emsallerinden çok daha heyecan verici buluyorum. Bu insanları, ıstıraplarını azaltmak amacıyla ölçülemeyecek düzeyde bir emek ve sevgiyle, el ile işlenmesi ve şekillendirilmesi gereken bir bilimsel yöntem ve inanmakta güçlük çekilecek bir maharet barındıran teknolojiler kullanarak değişime uğrattık: Örneğin, kanseri tedavi etmek için bir kanser hücresi ile bir bağışıklık hücresini birleştirerek ölümsüz bir hücre ürettik ya da genç bir kızın bedeninden T hücresini çıkararak onu lösemiye karşı silahlaştırmak için bir virüsle yapılandırdık ve vücuduna yeniden enjekte ettik. Bu kitaptaki hemen her bölümde bu yeni insanlarla tanışacağız. Üstelik bedenlerimizi ve organlarımızı hücrelerle yeniden inşa etmeyi öğrenirken, şimdi ve gelecekte kafelerde, süpermarketlerde, tren istasyonlarında ve havalimanlarında, mahallemizde ve ailemizin içinde

* Hawaii'ye özgü bir tür kıyafet. (*ç.n.*)

onlarla karşılaşmaya devam edeceğiz: Onları kuzenlerimiz, büyükannemiz ve büyükbabamız, ebeveynlerimiz ve kardeşlerimizden biri –ve belki de kendimiz– olarak göreceğiz.

İki yüzyıldan biraz kısa bir sürede –biliminsanları Matthias Schleiden ve Theodor Schwann'ın bütün hayvan ve bitki dokularının hücrelerden oluştuğunu öne sürdükleri 1830'ların sonlarından Emily'nin iyileştiği bahara dek– radikal bir anlayış biyoloji ve tıp içinde hızla yayıldı, bu iki bilimin her alanına dokundu ve ikisini de sonsuza kadar değiştirdi. Karmaşık canlı organizmalar küçük, kendine yeten, kendini düzenleyen birimlerin –isterseniz canlı bölmeler ya da Hollandalı mikroskopist Antoine van Leeuwenhoek'in onları 1676 yılında adlandırdığı gibi "canlı atomlar" deyin– bir araya gelmesiyle oluşmuştu. Varlığı işbirliğine dayalı bir kümelenmenin sonucu olan, mozaik bir topluluk, bir bileşimdik.

Parçaların toplamıydık.

Hücrelerin keşfi ve insan bedeninin hücresel bir ekosistem olarak yeniden tanımlanması, aynı zamanda hücrenin tedavi edici hale gelecek şekilde biçimlendirilmesine dayalı yeni tür bir tıbbın doğumunu da ilan ediyordu. Bir kalça kırığı, kalbin durması, bağışıklık yetmezliği, Alzheimer demansı, AIDS, zatürre, akciğer kanseri, böbrek yetmezliği, artrit; bunların hepsi, olağanın dışında işlev gören hücrelerin ya da hücre sistemlerinin bir sonucu olarak düşünülebilirdi. Dahası, hepsi hücresel tedavi gerektiren yerler olarak da ele alınabilirlerdi.

Tıpta, hücre biyolojisine yönelik yeni anlayışımızın mümkün kıldığı dönüşüm, temelde dört kategoriye ayrılabilir.

Birincisi, hücrelerin özelliklerini –birbirleriyle etkileşimlerini, aralarındaki iletişimi ve davranışlarını– değiştirmek için ilaçlar, kimyasal maddeler ya da fiziksel uyarıcılar kullanmamızdır. Mikroplara karşı antibiyotikler, kanser için kemoterapi ve immünoterapi ile sinir hücresi devrelerini düzenlemek için nöronların elektrotlarla uyarılması bu ilk kategoriye girer.

İkincisi, hücrelerin kan nakli, kemik iliği nakli ve in vitro fertilizasyon (IVF)* örneklerinde olduğu gibi bir bedenden başka bir bedene (ya da yeniden kendi bedenlerine) transferidir.

* Tüp Bebek Yöntemi. (*e.n.*)

Üçüncüsü, hücrelerin bir hastalık üzerinde tedavi edici etkisi olan bir maddeyi –insulin ya da antikorlar– sentezlemek için kullanılmasıdır.

Ve son olarak dördüncü bir kategori daha var: yeni özelliklerle donatılmış hücreler, organlar ve bedenler yaratmak üzere hücrelerin genetiğinin değiştirilmesi ve ardından nakledilmesi.

Bu tedavilerden, antibiyotikler ve kan nakli gibi bazıları tıp uygulamalarının içine öyle derin bir şekilde yerleşmiştir ki bunları "hücresel tedaviler" olarak düşünmekte zorlanırız. Ancak onlar da hücre biyolojisine yönelik kavrayışımızdan (mikrop teorisi de yakında göreceğimiz gibi hücre teorisinin bir uzantısıdır) ortaya çıkmıştır. Kanser için immünoterapi gibi diğer bazı tedaviler yirmi birinci yüzyılın gelişmeleridir. Diyabet için modifiye edilmiş kök hücrelerin vücuda enjekte edilmesi gibi daha başkaları ise o kadar yenidir ki hâlâ deneysel kabul edilmektedirler. Yine de bunların tümü –yeni ve eski olanlar– "hücresel tedaviler" olarak kabul edilirler çünkü hücre biyolojisini anlamamıza önemli oranda bağımlıdırlar. Dahası, her ilerleme tıbbın yönünü ve aynı derecede, insan olmaya ve insan olarak yaşamaya yönelik tasavvurumuzu da değiştirmiştir.

1922 yılında, on dört yaşında tip 1 diyabet hastası bir çocuk bir köpeğin pankreasından elde edilen insülinin enjekte edilmesiyle komadan çıkarak hayata dönmüş, bir bakıma yeniden doğmuştu. 2010 yılında Emily Whitehead, CAR (kimerik antijen reseptörü) T hücreleri içeren enjeksiyonunu alırken ya da on iki yıl sonra orak hücre anemili ilk hastalar genetiği düzenlenmiş kan kök hücreleriyle hayata tutunup hastalıktan tamamen kurtulurken, gen yüzyılından, peşi sıra gelen ve onunla üst üste binmiş olan hücre yüzyılına geçiş yapıyoruz.

Hücre, yaşamın birimidir. Ancak bu daha temel bir sorunun sorulmasını gerekli kılıyor: "Yaşam" nedir? Bizi en çok tanımlayan şeyi tanımlamak konusunda hâlâ böylesine bocalamamız, biyolojideki metafizik açmazlardan biri olabilir. Ukraynalı biyolog Serhiy (ya da genelde tanındığı şekliyle Sergey) Tsokolov'un belirttiği gibi: "Her teori, hipotez veya bakış açısı, kendi bilimsel çıkar ve ön kabulleri doğrultusunda hayat tanımları benimser. Bilimsel söylem içinde yaşamın yüzlerce işe yarayan ve kabul edilmiş tanımı bulunur ama

hiçbiri tam bir fikir birliği sağlamayı başaramamıştır." (2009 yılında entelektüel yaşamının baharında talihsiz bir şekilde ölen Tsokolov, ayakkabısının içindeki bir taş gibi farkındaydı bu durumun. O bir *astro*biyologtu; araştırması Dünya dışında yaşam bulmayı da içeriyordu. Ama biliminsanları kavramın kendisini tanımlamakta bocalıyorken onu bulmak nasıl mümkün olabilirdi?)

Yaşamın tanımı, şimdi anlaşıldığı şekliyle bir menüye benzer. Tek bir şey değil, bir dizi şeydir; tek bir özellik değil, bir *davranışlar* seti, bir süreçler dizisidir. Bir organizmanın yaşıyor olması için üreme, büyüme, metabolize etme, uyum sağlama, uyaranlara cevap verme ve iç ortamının devamlılığını sağlama kabiliyetlerine sahip olması gerekir. Karmaşık, çok hücreli canlılar ayrıca, "gelişmekte olan" özellikler diye adlandırabileceğim özelliklere de sahiptir: Hücre sistemlerinden ortaya çıkan, yaralanma ve istilaya karşı kendilerini savunmalarını sağlayan mekanizmalar, özel işlevlere sahip organlar, organlar arasında iletişim görevi gören fizyolojik sistemler, hatta hissetme ve bilinç gibi özellikler. Dahası, bütün bu özelliklerin sonunda hücrelere veya hücre sistemlerine dayanması bir tesadüf değil. O halde bir anlamda yaşam, hücrelere sahip olmak ve hücreler de yaşama sahip olmak şeklinde tanımlanabilir.

Kendini tekrarlayan bu tanım anlamsız değil. Tsokolov ilk kez astrobiyolojik bir varlıkla –diyelim ki Alpha Centauri'den gelen ektoplazmik bir yaratıkla– karşılaşsa ve onun "yaşıyor" olup olmadığını sorsa muhtemelen bu Varlık'ın yaşamın özellikleri menüsündeki kriterleri sağlayıp sağlamadığını sormuş olurdu. Ama aynı zamanda bu Varlık'ı şöyle de sorgulayabilirdi: "Hücrelerin var mı?" Hücreler olmadan hayatı tahayyül etmek, tıpkı hayata sahip olmayan hücreler tahayyül etmenin imkânsız olması gibi, zordur.

Belki de bu gerçek, hücrenin hikâyesinin önemini özetlemektedir: İnsan bedenini anlamak için hücreleri anlamak zorundayız. Tıbbı anlamak için hücrelere ihtiyacımız var. Ama en temelde, yaşamın hikâyesini ve kendi hikâyemizi anlatmak için hücrenin hikâyesine ihtiyacımız var.

Peki hücre *nedir*? Dar anlamda, bir gen deşifre etme makinesi olarak hareket eden özerk bir yaşam birimidir. Genler, hücrede gerçekleşen hemen hemen bütün işleri yapan protein moleküllerinin

üretilmesinde kullanılan bilgiyi –buna isterseniz kod da diyebilirsiniz– sağlarlar. Proteinler biyolojik tepkimeleri mümkün kılar, hücre içindeki sinyallerin eşgüdümünü sağlar, yapısal unsurları meydana getirir ve hücrenin kimliğini, metabolizmasını, büyümesini ve ölümünü düzenleyen genleri açıp kaparlar. Onlar biyolojideki esas görevliler, yaşamı mümkün kılan moleküler makinelerdir.*

Proteinleri üretmek için gerekli kodları taşıyan genler, fiziksel olarak, insan hücrelerindeki kromozom adı verilen yumak benzeri bir yapının içinde paketlenmiş deoksiribonükleik asit (DNA) olarak adlandırılan, çift zincirli, sarmal şeklinde bir molekülde konumlanmışlardır. Bildiğimiz kadarıyla DNA yaşayan her hücrenin içinde bulunur (hücreden çıkarılmadığı sürece). Biliminsanları, DNA'dan başka bir bilgi taşıyıcı molekülü –örneğin RNA– kullanan hücreler aradılar ama şu ana kadar hiç RNA ile bilgi taşıyan bir hücre bulamadılar.

Deşifre etmek kavramıyla ifade etmek istediğim şey ise bir hücre içindeki moleküllerin, genetik kodun belirli bölümlerini *okumasıdır.* Tıpkı bir orkestradaki müzisyenlerin partisyonda kendi bölümlerini –hücrenin kendine ait şarkısını– okumaları gibi. Böylece bir genin talimatlarının gerçek bir proteinde fiziksel olarak ortaya çıkması sağlanır. Veya daha basit şekilde ifade edilirse gen, kodu taşır ve hücre, kodu deşifre eder. Böylece bir hücre bilgiyi forma, genetik kodu proteinlere dönüştürür. Bir hücresi olmayan gen canlı değildir; hareketsiz bir molekül içinde saklanmış bir kullanma kılavuzu, müzisyeni olmayan bir partisyon, içindeki kitapları okuyacak kimsenin olmadığı terk edilmiş bir kütüphanedir. Hücre, bir gen kümesine maddesellik ve fiziksellik verir. Hücre genlere *canlılık kazandırır.*

Ancak bir hücre yalnızca gen deşifre eden bir makine değildir. Genlerinde şifrelenmiş olan bir dizi seçilmiş proteini sentezleyip kodu çözümleyerek bütünleştirici bir makine haline de gelir. Bir hücre, yaşamın özelliklerini yerine getirmek üzere işlevini, *davranışını* (hareket, metabolizma, sinyal gönderme, diğer hücrelere besin ulaştırma, yabancı maddeleri arama) eşgüdümlemeye başlamak için

* Genler, daha sonra proteinlerin üretilmesi için deşifre edilecek ribonükleik asidin (RNA) meydana getirilmesi için gerekli kodları barındırır. Ancak bu RNA'lardan bazıları, proteinleri üretmek için taşıdıkları kodların yanında, hücre içinde bazen yine deşifre edilmelerini gerektiren çeşitli görevleri yerine getirir. RNA ayrıca genleri düzenleyebilir ve proteinlerle uyum içinde bazı biyolojik tepkimelerde işlev görebilir.

bu protein dizilerini (ve proteinler tarafından üretilen biyokimyasal ürünleri) birbiriyle bağlantılı şekilde kullanır. Ve bu davranış, sonunda organizmanın davranışları olarak kendini gösterir. Bir organizmanın metabolizması, hücrenin metabolizmasına dayanır. Bir organizmanın üremesi, hücrenin üremesine dayanır. Organizmanın onarımı, hayatta kalması ve ölümü, hücrenin onarımı, hayatta kalması ve ölümüne dayanır. Bir organ veya bir organizmanın davranışı, hücrenin davranışına dayanır. Bir organizmanın *yaşamı*, bir hücrenin yaşamına dayanır.

Ve son olarak hücre bir bölünme makinesidir. Hücrenin içindeki moleküller –bir kez daha proteinler– genomun kopyalanması sürecini başlatır. Hücrenin içsel organizasyonu değişir. Hücrenin genetik materyalinin fiziksel olarak konumlandığı kromozomlar bölünür. Hücre bölünmesi, yaşamın temel ve belirleyici özellikleri arasında olan büyüme, onarım, yenilenme ve sonunda üremeyi yöneten mekanizmadır.

Hücrelerle bir ömür geçirdim. Mikroskopun altında –göz alıcı, ışıltılı, canlı– bir hücre gördüğüm her seferde ilk hücremi gördüğüm zamanki heyecanı yeniden yaşıyorum. 1993 sonbaharında bir cuma gününün öğleden sonrası, Alain Townsend'ın Oxford Üniversitesi'ndeki laboratuvarına bir lisansüstü öğrencisi olarak immünoloji üzerinde çalışmak için gelişimden yaklaşık bir hafta sonra, bir farenin dalağını ezip kan rengine çalan çorbamsı maddeyi T hücrelerini uyarıcı faktörlerle karıştırarak bir petri kabına yerleştirmiştim. Hafta sonu geçti, pazartesi sabahı mikroskopu açtım. Oda öyle loştu ki perdeleri kapatmaya bile gerek kalmadan –Oxford şehri *her zaman* loş bir aydınlık içindeydi (eğer bulutsuz gökyüzüyle İtalya teleskop için yaratıldıysa sisli ve karanlık İngiltere de mikroskoplar için biçilmiş kaftandı)– kabı mikroskobun altına yerleştirdim. Doku kültür ortamının içinde yüzenler –sağlıklı ve etkin hücrelerin işareti olan– içsel bir parlaklık ve dolgunluk olarak tarif edebileceğim özelliklere sahip, yarı saydam, böbrek şeklindeki T hücreleriydi. (Hücreler öldüklerinde parlaklıkları söner, büzüşürler ve tanecikli ya da hücre biyolojisinin tabirlerini kullanırsak piknotik bir şekle bürünürler.)

"*Bana bakan gözler gibiler*," diye fısıldadım kendi kendime. Ve sonra T hücresi, beni hayretler içinde bırakarak *hareket etti*; kasıtlı,

amaçlı bir şekilde, ayıklayıp öldürebileceği enfekte bir hücre arıyordu. Canlıydı.

Bunca yıl geçtikten sonra bile insan bedeninde baş gösteren hücresel devrimi izlemek, heyecan verici olmaktan çok daha öte. Büyüleyici. Emily Whitehead'le Pennsylvania Üniversitesi'ndeki oditoryumun dışında, floresan lambalarla aydınlatılmış bir koridorda tanışmam, onun, sanki gelecek ve geçmişi birbirine bağlayan bir portala girmem için bana izin vermesi gibiydi. İlk önce bir immünolog olarak eğitim görmüştüm, sonra bir kök hücre bilimcisi ve son olarak tıbbi onkolog olmadan önce bir kanser biyoloğu.* Emily bütün bu geçmiş yaşamların bedene bürünmüş haliydi; sadece benim yaşamımın değil; daha da önemlisi, binlerce mikroskopta, binlerce gün ve gece boyunca gözlem yapan araştırmacıların yaşamlarının ve emeklerinin de. O, hücrenin ışıldayan kalbine ulaşma ve onun sonsuz cezbedici gizemlerini anlama tutkumuzun bedene bürünmüş haliydi. Dahası o, hücrenin fizyolojisini deşifre ederek yeni tür bir tıbbın –hücresel tedavilerin– doğumuna tanıklık etme özlemimizin bedene bürünmüş haliydi.

Arkadaşım Sam'le hastanedeki odasında karşılaşmam, hastalığın gerilemesinin ve nüksetmesinin onu haftadan haftaya sarsışını izlemem yukarıdakilere zıt bir ürpertiyi deneyimlemek demekti; neşeli bir heyecan değil, hâlâ öğrenmemiz ve bilmemiz gereken ne çok şey olduğuna dair bir kavrayıştı. Bir onkolog olarak ben, habis hale gelen, var olmamaları gereken yerleri yağmalamaya girişen ve kontrolsüz bir şekilde bölünen hücrelerin üzerine eğiliyorum. Bu hücreler, tam da bu kitapta tarif ettiğim davranışları tahrif edip tersine çevirirler. Bunun neden ve nasıl olduğunu anlamaya çalışıyorum. Beni, tersine dönmüş bir dünyada kısılıp kalmış bir hücre biyoloğu olarak düşünebilirsiniz. Bu nedenle hücrenin hikâyesi, benim bilimsel ve kişisel yaşamımın kumaşına işlenmiş bir hikâyedir.

2020'nin ilk aylarından 2022'ye dek yoğun bir biçimde yazdığım gibi, Covid-19 pandemisi gezegenin her tarafında yayılmaya devam ediyor. Hastanem, şehrim olarak kabul ettiğim New York ve anavatanım, hasta ve ölülerin bedenleriyle dolup taştı. Çalıştığım

* Hatta 1996 ve 1999 yılları arasında, Harvard Tıp Okulu'nda Profesör Connie Cepko'yla retinanın gelişimi üzerine çalışırken kısa bir süre nörobiyoloji alanını da yağmalamıştım. Nörobiyolojide glial hücreler üzerine, popüler hale gelmeden çok önce çalıştım. Bir gelişim biyoloğu ve genetikçi olan Cepko bana, bu kitapta daha sonra yeniden karşılaşacağımız soy izleme bilimini ve sanatını öğretti.

Columbia Üniversitesi Tıp Merkezi'nde yoğun bakım ünitesi yatakları, 2020'nin Şubat ayı itibarıyla kendi salgılarında boğulan ve ciğerlerine mekanik solunum cihazlarıyla hava pompalanan hastalarla tamamen doluydu. 2020 baharının ilk günleri özellikle iç karartıcıydı: New York, insanların birbirinden saklandığı, boş sokakları ve caddeleri rüzgârla uğuldayan, tanınmayacak bir metropole dönüşmüştü. Hindistan'daki en ölümcül dalga ise neredeyse bir yıl sonra, Nisan ve Mayıs 2021'de vurdu. Ölüler otopark alanlarında, arka sokaklarda, gecekondu mahallelerinde ve çocuk parklarında yakıldı. Krematoryumlarda alevler o kadar sık ve canlı yandı ki naaşların üzerinde durduğu metal ızgaralar aşınıp eridi.

Başlangıçta hastanedeki bir klinik odasında oturuyordum, sonra kanser kliniği de asgari düzeyde hizmet vermeye başlayınca evde ailemle birlikte tecride girdim. Pencereden ufka bakarken bir kez daha hücreleri düşündüm. Bağışıklık ve hoşnutsuzlukları. Yale Üniversitesi'nden virolog Akiko Iwasaki bana SARS-CoV2'nin (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2) neden olduğu temel patolojik durumun bir "immünolojik ateş almamadan" –bağışıklık hücrelerinin bozulmasından– kaynaklandığını anlattı. Bu terimi daha önce duymamıştım bile ama genişliği beni hemen vurdu: Özünde pandemi de hücrelerdeki bir hastalıktı. Evet, ortada bir virüs vardı ama virüsler, hücreler olmadan atıl ve cansızdır. Hücrelerimiz salgını uyandırmış ve hayata döndürmüştü. Pandeminin hayati özelliklerini anlamak için sadece virüsün kendine has özelliklerini değil, aynı zamanda bağışıklık hücrelerinin biyolojisini ve hoşnutsuzluklarını da anlamamız gerekecekti.

O zamanlar, bir süre boyunca, düşünce ve varlığımdaki her sokak ve her anacadde beni hücrelere yöneltiyor gibiydi. Bu kitaba ben ne kadar hayat verdim ve bu kitap yazılmayı ne kadar istedi, çok da emin değilim.

Tüm Hastalıkların Şahı'nda, kansere bir çare bulma ya da kanseri önleme konusundaki sancılı arayış üzerine yazmıştım. *Gen*'i ortaya çıkaran, yaşamın kodunu okuma ve deşifre etme arayışının itkisiydi. *Hücrenin Şarkısı* ise bizi çok farklı bir yolculuğa çıkaracak: Yaşamı en basit birimleri –hücreler– üzerinden anlamaya. Bu kitap bir tedavi arayışı veya bir kodun deşifre edilmesi hakkında değil. Tek bir

karşıt taraf yok. Hikâyenin kahramanları, yaşamı anlamak amacıyla hücrenin anatomisini, fizyolojisini, davranışını ve çevresindeki diğer hücrelerle etkileşimlerini anlamak istiyorlar. Bir hücrenin şarkısını. Tıbbi açıdan hedefleri ise hücresel tedaviler aramak, insanı yeniden inşa etmek ve onarmak için yapıtaşlarını kullanmak.

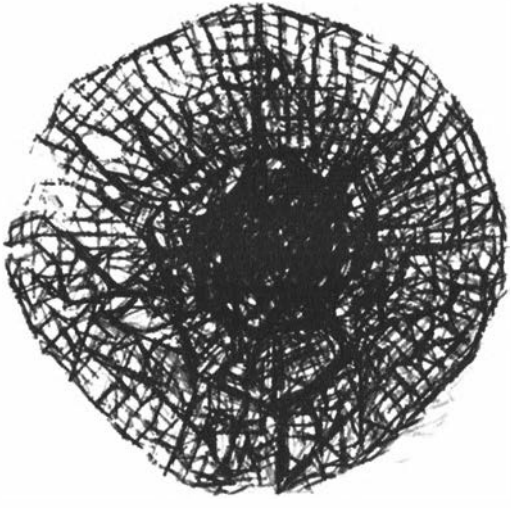
Bu nedenle kronolojik olarak ortaya serilen bir hikâye yerine çok daha farklı bir yapı seçmeliydim. Kitabın her bölümü, karmaşık canlı varlıkların temel bir özelliğini ele alıyor ve hikâyesini keşfe çıkıyor. Her bölüm ufak bir tarih, bir keşifler kronolojisi. Her bölüm yaşamın, belirli bir hücreler sistemine dayanan, temel bir özelliğine (üreme, özerklik, metabolizma) ışık tutuyor. Ve her biri, hücrelere dair anlayışımızdan ortaya çıkan ve insanın yapısı ve nasıl işlev gördüğüne dair tasavvurumuza meydan okuyan yeni bir hücresel teknolojinin (örneğin kemik iliği nakli, in vitro fertilizasyon [IVF], gen terapisi, derin beyin stimülasyonu, immünoterapi) doğuşunu kapsıyor. Bu kitabın kendisi de parçaların bir toplamı: Tarih ve kişisel tarih, fizyoloji ve patoloji, geçmiş ve gelecek ve benim bir hücre biyoloğu ve doktor olarak gelişimimin özel tarihi bir bütün halinde örülüyor. Eğer öyle okumayı dilerseniz bu düzenleme aynı zamanda hücresel bir yapıda.

2019 yılının kışında başladığımda bu projeyi Rudolf Virchow'a adamayı düşünmüştüm. Kendi zamanının patolojik sosyal kuvvetlerine direnen, özgür düşünceyi destekleyen, halk sağlığı savunucusu, ırkçılıktan tiksinen, kendi dergisini yayımlayan, tıpta kendisine benzersiz ve emin bir yol açan, organ ve dokulardaki hastalıkları hücrelerdeki bozukluklara dayandırdığı bir çalışma anlayışını –kendi ifadesiyle "hücresel patoloji"– ortaya süren bu münzevi, ilerlemeci, kısık sesli Alman hekim-biliminsanı beni büyülemişti.

Ancak sonunda bir hastaya, immünoterapinin yeni bir biçimiyle tedavi edilen bir dostuma ve Emily Whitehead'e döndüm. Hücreler ve hücresel terapiyle ilgili anlayışımızda yeni ilerlemeler kaydetmemizi sağlayan hastalara. Onlar, insanın tedavisi için hücreleri belirli şekillerde donatmaktaki ve hücresel patolojiyi –kısmen başarıyla ve kısmen başarısızlıkla– hücresel tıbba dönüştürmekteki öncü girişimlerimizi deneyimleyen ilk isimler arasındalar. Bu kitap onlara ve hücrelerine adanmıştır.

BİRİNCİ KISIM

Keşif



Siz ve ben, hepimiz, hayatımıza tek bir hücre olarak başladık.

Genlerimiz, çok az da olsa farklı. Bedenlerimizin gelişim şekli farklı. Derimiz, saçımız, kemiklerimiz, beyinlerimiz, hepsi farklı şekilde yapılmış. Yaşam deneyimlerimiz büyük oranda farklılık gösteriyor. Ben iki amcamı akıl hastalıkları nedeniyle kaybettim. Babamı bir düşmenin sonucunda ölümcül bir spiral kırık yüzünden kaybettim. Bir dizimi artrit yüzünden. Bir arkadaşımı –pek çok arkadaşımı– kanserden.

Yine de bedenlerimiz ve deneyimlerimiz arasındaki büyük uçurumlara karşın siz ve ben iki özelliği paylaşıyoruz. Birincisi, hepimiz tek hücreli bir embriyodan meydana geldik. İkincisi ise o tek hücreden –bedenlerimizi oluşturan– birçok hücre meydana geldi. Aynı maddesel birimlerden yapıldık ve aynı atomlardan oluşmuş iki farklı madde külçesine benziyoruz.

Biz nelerden yapıldık? Bazı antik dönem insanları bedenin içinde pıhtılaşan menstrüel kandan yaratıldığımıza inanıyordu. Bazıları ise bir ön oluşumun sonucu olduğumuza: Bir geçit töreni için şişirilen insan şeklindeki balonlar gibi, zamanla büyüyen minik varlıklar olduğumuza. Bazıları insanların çamur ve nehir suyuyla şekillendirildiğini düşünüyordu. Bazıları ise rahimde, iribaş benzeri bir varlıktan, balık ağızlı bir yaratığa ve sonunda insana aşama aşama dönüştüğümüzü.

Ancak bir mikroskopla kendi derinize ve benimkine ya da kendi karaciğerinize ve benimkine bakarsanız çarpıcı biçimde benzer olduklarını görürsünüz. Ve aslında hepimizin canlı birimlerden, hücrelerden yapıldığımızı fark edersiniz. İlk hücre daha çok hücrenin oluşmasını sağlamış ve sonra karaciğerlerimiz, midelerimiz ve beyinlerimiz –bedenimizdeki bütün ayrıntılı anatomik yapılar– aşama aşama oluşana dek daha da çoğunu oluşturmak üzere bölünmüştür.

İnsanların aslında bağımsız, canlı birimlerin bileşimi olduklarını ne zaman fark ettik? Ya da bu birimlerin bedenin yerine getirebildiği bütün işlevlerin temeli olduklarını, başka bir deyişle fizyolojimizin sonunda hücresel fizyolojiye dayandığını? Ve diğer yandan, tıbben kaderimizin ve geleceğimizin bu canlı birimlerdeki değişime çok yakından bağlı olduğu varsayımına ne zaman ulaştık? Peki ya hastalıklarımızın hücresel patolojinin sonuçları olduğu varsayımına?

İlk olarak ele alacaklarımız, bu sorular ile içlerine gömülü biyolojiye, tıbba ve insana dair tasavvurumuza dokunup onu kökten dönüştüren bir keşfin hikâyesi olacak.

ORİJİNAL HÜCRE

Görünmez Bir Dünya

Gerçek bilgi, kendi cehaletinin farkında olmaktır.
—Rudolf Virchow'un babasına mektubu,
1830'lar civarı.

İlk önce Rudolf Virchow'un kısık sesine teşekkür edelim. Virchow, 13 Ekim 1821'de Prusya'nın (şimdi Polonya ve Almanya arasında bölünmüş olan) Pomeranya bölgesinde doğdu. Babası Carl çiftçi ve şehir hazinedarıydı. Annesi Johanna Virchow, bekârlık soyadıyla Hesse, hakkında bildiklerimiz ise çok az. Rudolf çalışkan ve zeki bir öğrenciydi; düşünceli, dikkatli ve dile yetenekliydi. Almanca, Fransızca, Arapça ve Latince öğrenmiş, akademik çalışmalarıyla payeler kazanmıştı.

On sekiz yaşında, "Çalışma ve Didinme ile Dolu Bir Ömür Yük Değil, Berekettir" başlıklı lise bitirme tezini yazdı ve profesyonel hayatını din adamı olarak geçirmek üzere hazırlanmaya koyuldu. Papaz olmak ve cemaate vaazlar vermek istiyordu. Ancak Virchow gür çıkmayan sesi yüzünden tedirgindi. İnanç, ilhamın gücüyle, ilhamsa hitabetin gücüyle ortaya çıkardı. Ama ya vaiz kürsüsünden seslendiğinde hiç kimse *duyamazsa*? Tıp ve bilim, böylesine içine kapalı, gayretli, kısık sesli bir genç için çok daha hoşgörülü meslekler gibi görünüyordu. Virchow 1839'daki mezuniyetinin ardından askerî bir burs kazandı ve Berlin'deki Friedrich-Wilhelms Enstitüsü'nde tıp eğitimi almayı seçti.

Virchow'un 1800'lerin ortalarında girdiği tıp dünyası, anatomi ve patoloji şeklinde ikiye bölünmüştü; birincisi görece gelişmiş, ikincisi ise hâlâ karman çorman bir haldeydi. On altıncı yüzyılda anatomistler insan bedeninin formlarını ve yapılarını gitgide artan bir kesinlikle tasvir etmeye başlamışlardı. Bu anatomistlerden en

ünlüsü, İtalya'daki Padova Üniversitesi'nde eğitim veren Flaman biliminsanı Andreas Vesalius'tu. Bir eczacının oğlu olan Vesalius, cerrahi alanında eğitim görmek ve çalışmak üzere 1533'te Paris'e gitmişti. Cerrahi anatomi alanının tam bir kargaşa içinde olduğunu görmüştü. Çok az sayıda ders kitabı vardı ve insan bedeninin sistematik bir haritası hâlâ çıkarılmamıştı. Çoğu cerrah ve öğrencileri, MS 129-216 yılları arasında yaşamış Romalı hekim Galen'in anatomi öğretilerine az çok bağlıydı. Galen'in yüzyıllarca önce insan anatomisi üzerine yazdığı eserler, hayvanlarla yaptığı çalışmaları temel alıyordu; çoktan demode olmuşlardı ve açıkçası çoğu yanlıştı.

Paris'teki Hôtel-Dieu hastanesinin, çürüyen insan kadavralarının diseke edildiği (kesilerek incelendiği) bodrum katı –Vesalius'un böyle bir anatomi odasını tasvir ederken söylediği şekliyle bir "et pazarı"– köpeklerin yere düşenleri kemirmek için sedyelerin altında dolandıkları pis, havasız, kötü şekilde ışıklandırılmış bir yerdi. Profesörler "yüksek sandalyelerinde küçük kargalar gibi kıkırdayarak" otururlardı, diye yazmıştı Vesalius. O esnada asistanları, bedeni rasgele kesip çekiştirerek, organları ve diğer kısımları sanki bir oyuncağın içine doldurulmuş pamuğu dışarı çıkarır gibi boşaltırlardı.

"Doktorlar kesme işini yapmaya dahi tenezzül etmezlerdi," diye yazıyordu Vesalius sert bir şekilde, "kendilerine cerrahlık sanatı yapma yetkisi verilen berberlerse diseksiyon hocalarının yazdıklarını anlayamayacak kadar eğitimsizdiler. (...) Sadece, kendileri kesiğe ellerini bile sürmemiş, yalnızca yorumda bulunarak dümeni tutan ama kibri de bir kenara bırakmayan hekimlerin talimatlarında gösterilen yerleri kesip biçerlerdi. Bu yüzden her şey yanlış öğretiliyordu ve günler aptal tartışmalarla geçip gidiyordu. O karmaşanın içinde, bir kasabın bir doktora et pazarında öğretebileceğinden çok daha az şey izleyicilerin önüne serilebiliyordu." Vesalius şu sonuca kasvetle varıyordu: "Feci parçalanmış ve yanlış sırada bulunan sekiz karın kası dışında, hiç kimse bana tek bir kas ya da kemik göstermedi; hele hele sinirlerin, toplar ve atardamarların sırasıyla gösterilmesi ise çok daha nadirdi."

Vesalius, öfke ve kafa karışıklığı içinde kendi insan bedeni haritasını çıkarmaya karar verdi. Hastanenin yanındaki ölü mahzenlerini bazen günde iki kere yağmalayarak cesetleri laboratuvarına taşıdı. Masumlar Mezarlığı'ndaki çoğunlukla açıkta olan mezarlardan, iskelet çizimlerinde kullanılmak üzere çok iyi korunmuş örnekler temin etti. Paris'in üç sıralı devasa idam sehpası Montfaucon'nun

civarlarında yürürken darağacına asılı mahkûmların cesetlerini gözüne kestirdi ve kasları, iç organları ve sinirleri, derisini yüzüp tabaka tabaka açmak ve organların konumlarını haritalandırmak için yeterince sağlam olan yeni asılmış ölüleri gizlice kaçırdı.

Vesalius'un sonraki on yılda ürettiği karmaşık çizimler insan anatomisi bilgisini dönüşüme uğrattı. Zaman zaman, bilgisayarlı aksiyel tomografi (CAT) taramasında ortaya çıkan tarzda görüntüler elde edebilmek için beyni, bir kavunu tepesinden aşağı doğru dilimler gibi yatay kesitler halinde böldü. Kimi zaman ise kasları ve kan damarlarını üst üste bindirdi veya kasları, yüzeyini ve altındaki tabakaları ortaya çıkarmak üzere içinden geçildiği hayal edilebilecek bir dizi anatomik pencere gibi kanatlar halinde açtı.

On beşinci yüzyıl İtalyan ressamı Andrea Mantegna'nın *Ölü İsa'ya Ağıt* tablosunda İsa'nın bedenine baktığı açıyla insanın karın bölgesini aşağıdan yukarı görselleştirilmiş şekilde çizebilir ve resmi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile yapılan taramada görselleştirildiği gibi dilimlere ayırabilirdi. Ressam ve matbaacı Jan van



De Humani Corporis Fabrica (1543) adlı eserinden bir levha, Vesalius'un bir anatomik yapıyı, yukarısında ve aşağısında kalan daha alt düzeydeki diğer kısımlarla ilişkisini aydınlatmak amacıyla –modern bir bilgisayarlı tomografinin yaptığına benzer şekilde– ilerleyen kesitler halinde ayırma yöntemini gösteriyor. Jan van Kalkar tarafından resimlendirilen _De Humani_ gibi kitaplar, insan anatomisi üzerine çalışmalarda bir devrim yarattı ama 1830'larda bunlarla karşılaştırma yapılacak düzeyde kapsamlı fizyoloji ve patoloji ders kitapları yoktu.

Kalkar'la insan bedeninin var olan en ayrıntılı ve hassas çizimlerini meydana getirmek üzere işbirliği yaptı. Anatomik çalışmalarını 1543 yılında *İnsan Bedeninin Yapısı Üzerine*[*] başlıklı yedi ciltlik bir eser halinde yayınladı. Başlıktaki *Yapı [Fabrica]* kelimesi kitabın karakteri ve amacı konusunda da bir ipucu sunar: Burada insan bedeni bir gizem değil, fiziksel bir madde olarak ele alınıyordu; ruhtan değil, belirli yapılardan meydana gelmişti. Kısmen yedi yüze yakın canlandırmadan oluşan tıbbi bir ders kitabı ve kısmen gelecek yüzyıllar için insan anatomisi çalışmalarının temelini atabilecek harita ve diyagramlarıyla bilimsel bir eserdi.

Bir tesadüf: *Fabrica*, Polonyalı astronom Nicolaus Copernicus'un "göklerin anatomisini" gözler önüne serdiği, güneşin merkezde ve dünyanın onun yörüngesinde olduğu güneş merkezli sistemin bir haritasını da barındıran *Devinimler (Göksel Kürelerin Devinimi Üzerine)* adlı anıtsal eseriyle aynı yıl yayımlandı.

Vesalius, insan anatomisini tıbbın merkezine yerleştirmişti.

Ancak insan bedeninin yapısal unsurları üzerine çalışmaları içeren anatomi radikal ilerlemeler kaydederken, patoloji –insan hastalıkları ve nedenleri üzerine çalışmalar– böyle bir yola girmekten uzaktı. Bir haritası olmayan, dağınık bir evrendi. Karşılaştırma yapılabilecek bir patoloji kitabı ve hastalıkları açıklayabilecek genel teoriler yoktu; vahiy kitapları da yoktu, bir *Devinimler* kitabı da. On altıncı ve on yedinci yüzyıllarda çoğu hastalık miyasmalara, yani lağımlardan veya kirli havadan yayılan zehirli buharlara atfediliyordu. Miyasmalar, miyasmata olarak adlandırılan çürümüş madde parçacıklarını taşıyorlardı. Bunlar bir şekilde bedene girerek onun çürümesine neden oluyorlardı. (Adı, İtalyancadaki *mala* ve *aria* kelimelerinin birleşimiyle oluşan ve "kötü hava" anlamına gelen sıtma hastalığı bu tarihin izlerini hâlâ üzerinde taşır.)

Bu nedenle ilk sağlık reformcuları hastalıkları önlemek ve iyileştirmek için sıhhi reformlara ve kamusal hijyene odaklandılar. Atıkları uzaklaştırmak için kanalizasyon sistemleri kazdılar ya da zehirli miyasmata sisinin ev ve fabrikalarda birikmesini önlemek için havalandırma delikleri açtılar. Teori, şüphe götürmez bir mantığın

[*] *De Humani Corporis Fabrica.* (*ç.n.*)

sislerinin ardına gizlenmiş görünüyordu. Hızlı bir endüstrileşme süreci içine giren, ücretli çalışanların ve ailelerinin akınlarını kontrol altında tutmakta başarılı olamayan birçok şehir, kirli hava ve atıklarla leş gibi kokan alanlar halini almıştı ve hastalıklar, bu en kötü kokan, en kalabalık nüfusa sahip bölgeleri takip ediyor gibi görünüyordu. Kolera ve tifüsün sürekli yeniden dirilen dalgaları Londra ve dolaylarındaki, şimdilerde üst kalite keten önlüklerin ve bir kez damıtılmış pahalı cinlerin satıldığı dükkân ve restoranlarla parıldayan East End gibi bölgelerin daha yoksul mahallelerini sinsice gözetliyordu. Frengi ve verem yaygındı. Doğum anları ise doğumla değil de bebeğin, annenin ya da her ikisinin birden ölümüyle bitme olasılığı tartışmasız daha fazla olan dehşet verici olaylardı. Miyasmayla dolmuş alanlarda yaşayan fakirler kaçınılmaz şekilde hastalığa yakalanırken, şehrin temiz hava barındıran ve atıkların uygun bir şekilde uzaklaştırıldığı daha varlıklı kesimlerine esenlik hâkimdi. Sağlıklı olmanın sırrı temiz olmaksa, hastalık da bir temiz olmama ve kirlenme hali olmalıydı.

Ancak buhar şeklindeki kirlilik mevhumu ve miyasmata gerçeğin belli belirsiz bir sesini yansıtırken –ve şehirdeki zengin ve yoksul mahallelerin daha da ayrılması için mükemmel bir gerekçe sunarken– patoloji konusundaki anlayış tuhaf sorunlarla karmakarışık bir haldeydi. Örneğin, Avusturya'nın Viyana şehrindeki bir doğum kliniğinin belirli bir bölümünde doğum yapan bir kadının, hemen yan tarafta bulunan bir kliniktekine kıyasla doğum sonrası ölüm oranı neden üç kat daha yüksekti? Kısırlığa neden olan şey neydi? Tamamen sağlıklı genç bir erkek neden aniden eklemlerinde dayanılmaz acılara yol açan bir hastalığa tutuluyordu?

On sekizinci ve on dokuzuncu yüzyıllar boyunca doktorlar ve biliminsanları insan hastalıklarını açıklamanın sistematik bir yolunu aradı. Ancak yapabildiklerinin en iyisi, sonunda kaba anatomiye dayanan, tatmin edicilikten uzak bir izah bolluğu oldu: Buna göre her hastalık, bir organın bozulmasından ortaya çıkıyordu. Karaciğer. Mide. Dalak. Bu organları ve anlaşılması zor ve gizemli hastalıklarını birbirine bağlayan daha temel bir düzenleyici ilke var mıydı? İnsan patolojisi sistematik bir şekilde düşünülebilir miydi? Belki de bunun cevabı, görünen anatomide değil, mikroskobik anatomideydi. Gerçekten de on sekizinci yüzyılın kimyagerleri, bir kıyas yoluyla, maddenin özelliklerinin –hidrojenin yanması veya suyun akışkanlığı gibi– maddeyi oluşturan görünmeyen partiküllerde, moleküllerde

ve atomlarda boy gösteren özelliklerden ortaya çıktığını keşfetmeye çoktan başlamışlardı. Biyoloji de benzer şekilde düzenlenmiş olamaz mıydı?

Rudolf Virchow, Berlin'deki Friedrich-Wilhelm Tıp Enstitüsü'ne kaydolduğunda sadece on sekiz yaşındaydı. Enstitü, Prusya ordusu için hekim yetiştirmek amacıyla kurulmuştu ve çalışma etiği de buna uygun olarak savaş düzenine göreydi: Öğrencilerden gündüzleri haftada 60 saat derslere devam etmeleri, geceleri ise öğrendiklerini ezberlemeleri bekleniyordu. (Cerrahlık enstitüsü Pépinière'de, deneyimli askerî hekimler öğrencileri "devam tatbikatı" ile gafil avlıyorlardı. Eğer bir öğrenci sınıfta yoksa bütün bir grup cezalandırılıyordu.) Virchow şikayetçi bir tavırla, "Pazarları hariç, her gün sabah altıdan akşam on bire dek bu şekilde dur durak bilmeden geçiyor," diye yazmıştı babasına, "(...) ve bu süreçte o kadar yorgun düşüyorsun ki akşamları kendini sert bir yatağın özlemi içinde buluyorsun. O yatakta da ancak yarım yamalak uyuyor, sabah neredeyse öncekiyle aynı derecede yorgun uyanıyorsun." Günlük tayınları et, patates ve suyu bol çorba; yaşadıkları yer ise küçük, izole, müstakil odalardı. Hücrelerdi.

Virchow olguları ezber yoluyla öğrenmişti. Anatomi makul biçimde öğretilebiliyordu: Vesalius'un zamanından beri viviseksiyonla uğraşan nesiller ve yapılan binlerce otopsinin yardımıyla bedenin yüzeysel haritası yavaş yavaş mükemmel hale getirilmişti. Ama patoloji ve fizyoloji hâlâ temel bir mantıktan yoksundu. Organların neden çalıştığı, ne yaptıkları ve işlevlerinin neden bozulduğu sorularının cevapları tamamen spekülasyona dayalıydı; sanki bir savaş dönemi emriyle varsayımdan gerçeğe doğru bükülmüşlerdi. Patologlar uzun zamandır hastalığın farklı kaynaklarını savunan ekollere bölünmüşlerdi. Hastalıkların zehirli buharlardan kaynaklandığını düşünen miyasmistler, hastalıkların nedeninin "humor" olarak adlandırılan dört beden sıvı ve yarı-sıvısındaki patolojik dengesizlik olduğunu savunan Galenciler ve hastalıkların baskılanmış akli süreçlerin dışavurumu olduğunu iddia eden "psişistler". Virchow tıp alanına girdiğinde, bu teorilerin çoğu kafa karıştırıcı veya geçersiz bir hale gelmiş vaziyetteydi.

Virchow 1843 yılında tıp eğitimini tamamladı ve Berlin'deki Charité Hastanesi'ne girdi. Burada bir patolog, mikroskopist ve hastanenin patoloji koleksiyonunun küratörü olan Robert Friorep'le yakın ilişki içinde çalışmaya başladı. Virchow, önceki kurumunun entelektüel katılığından kurtularak insan fizyolojisi ve patolojisini anlamanın sistematik bir yolunu bulmak için can atıyordu. Patoloji tarihini didiklemeye başladı. "[Mikroskobik patolojiyi] anlamak konusunda acil ve geniş kapsamlı bir ihtiyaç bulunuyor," diye yazmıştı ama bu disiplinin yolundan saptığını hissediyordu. Belki de mikroskopistler haklıydı: Sistematik cevap gözle görünen dünyada bulunamayabilirdi. Ya aksayan bir kalp ya da sirozlu bir karaciğer yalnızca –daha derinde yatan, çıplak gözle görülemeyen bozuklukların ortaya çıkardığı– gölge olgulardıysa?

Virchow, geçmişin derinliklerine indikçe, görünmeyen dünyayı kendisinden önce de gören öncüler olduğunu fark etti. On yedinci yüzyılın sonundan beri araştırmacılar bitki ve hayvan dokularının hepsinin hücre olarak adlandırılan canlı yapısal birimlerden meydana geldiğini görmüşlerdi. Bu hücreler fizyoloji ve patolojinin merkezinde olabilirler miydi? Eğer öyleyse nereden geliyorlardı ve ne yapıyorlardı?

Virchow, 1830'larda henüz bir tıp öğrencisiyken, "Gerçek bilgi, kendi cehaletinin farkında olmaktır," diye yazmıştı babasına. "Bilgi dağarcığımdaki boşlukları öyle çok ve öyle derinden hissediyorum ki. İşte bu nedenle bilimin herhangi bir dalında sabit şekilde kalamam. (...) Benimle ilgili belirsiz ve çözüme kavuşmamış çok şey var." Virchow, sonunda tıbbi bilimlerde ayağını basacağı bir zemin bulmuştu ve bu, ruhundaki sıkıntı veren ıstırabın dinmesi gibiydi. 1847 yılında, yeni yeni keşfettiği bir güven duygusuyla, "Ben kendimin rehberiyim," diye yazıyordu. Eğer hücresel patoloji var olmasaydı, Virchow en baştan icat ederdi. Bir hekimin olgunluğunu kazanmış ve tıp tarihi konusunda derinlemesine bilgi edinmiş olarak sonunda yerinde durabilir ve boşlukları doldurabilirdi.

GÖRÜNEN HÜCRE

"Küçük Hayvanlar Hakkında Hayal Ürünü Hikâyeler"

Parçaların toplamında yalnızca parçalar vardır.
Dünya gözle ölçülmelidir.

—Wallace Stevens

"Dünya gözle ölçülmelidir."

Modern genetik, tarım uygulamalarının bir sonucu olarak başladı: Moravyalı rahip Gregor Mendel, Brno'daki manastırının bahçesinde bezelyeleri bir boya fırçası yardımıyla çaprazlayarak genleri keşfetti. Rus genetikçi Nikolai Vavilov mahsul seçiliminden ilham aldı. İngiliz doğa bilimcisi Charles Darwin bile hayvan formlarındaki büyük değişimlerin seçici ıslahla meydana getirildiğini fark etmişti. Hücre biyolojisi de mütevazı, gündelik teknolojilerle yola çıktı. Yüksek standartlardaki bilim, aslen amatörce faaliyetlerden doğdu.

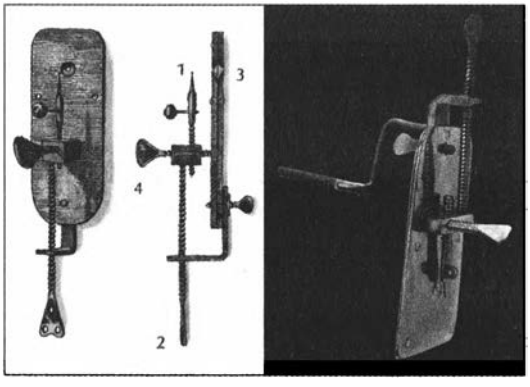
Hücre biyolojisinde mesele, sadece görme sanatıyla ilgiliydi: Dünya gözle ölçülüyor, gözleniyor ve parçalara ayrılıp inceleniyordu. On yedinci yüzyılın başlarında, Hollandalı baba-oğul optikçiler Hans ve Zacharias Janssen, bir tüpün tepesine ve altına iki büyütücü mercek yerleştirerek görülmeyen bir dünyayı büyütebileceklerini keşfettiler.* İki mercekli mikroskoplar sonunda "bileşik mikroskoplar" olarak anılmaya başlanırken, tek mercekli olanlar ise "basit" mikroskop adını aldı; bunların her ikisi de cam üflemenin Arap ve Yunan dünyalarından İtalyan ve Hollandalı gözlük yapımcılarının atölyelerine uzanan yüzlerce yıllık inovasyonuna dayanıyordu. MÖ

* Bazı tarihçiler, Janssen'in rakipleri olan gözlük yapımcısı Hans Lipperhey ve Cornelis Drebbel'in bileşik mikroskobu bağımsız şekilde icat ettiklerini iddia etmektedir. Bu icatların hepsinin tarihleri tartışmalıdır ama muhtemelen 1590'lar ve 1620'ler arasındaki bir zamanda gerçekleşmişlerdir.

ikinci yüzyılda Aristofanes "yakıcı kürelerin" bir tasvirini yapmıştı: Işık ışınlarını yoğunlaştırıp yönlendirmek üzere pazarda biblo gibi satılan cam küreler... Yakıcı bir kürenin içinden dikkatlice bakarsanız aynı minyatür evrenin büyüdüğünü görebilirdiniz. Bu yakıcı küreyi göz boyutunda bir mercek olacak şekilde uzatırsanız on ikinci yüzyılda, iddiaya göre İtalyan gözlük yapımcısı Amati'nin icat ettiği gözlüğü elde edersiniz. Bunu bir kulpa takın, bir büyüteciniz olur.

Janssen'ler tarafından getirilen önemli yenilik, cam üfleme sanatıyla cam parçalarının bir plakanın üzerinde hareket ettirilmesini sağlayacak mühendislik bilgisini bir araya getirmeleri olmuştu. Biliminsanları çok yakında, mükemmel şeffaflıkta, mercek şeklinde bir iki cam parçasını, bunları hareket ettirecek bir vida ve çark sistemiyle birlikte metal bir plaka ya da tüpe monte ederek görünmeyen, minyatür bir dünyaya –insanların daha önce hiç bilmediği yeni bir evrene– doğru yola çıkabilecekti. Teleskopla gözlemlenebilen makroskobik evrenin tam zıddı yöne.

Hollandalı gizemli bir tüccar bu görünmez dünyayı görmek konusunda kendi kendini eğitmişti. Delftli tekstil tüccarı Antonie van Leeuwenhoek, 1670'lerde ipliğin kalitesini ve sağlamlığını muayene edebilecek bir alete ihtiyaç duymuştu. On yedinci yüzyıl Hollanda'sı tekstil ticaretinde yükselen bir bağlantı noktasıydı. İpekler, kadifeler, yün, keten ve pamuk limanlardan ve kolonilerden şeritler ve tomarlar halinde geliyor, Hollanda üzerinden kıta Avrupa'sının tamamına gönderiliyordu. Leeuwenhoek, Janssen'lerin çalışmalarından yola çıkarak bir pirinç levhaya kaktığı tek bir merceği ve numuneyi



(a) (b)

(a) Leeuwenhoek'ün ilk mikroskoplarından birinin şematik tasviri, örnek yerleştirilen iğneyi (1), ana vidayı (2), merceği (3) ve odak ayarlama topuzunu (4) gösteriyor. (b) Leeuwenhoek'ün, pirinç bir levha üzerine takılmış orijinal mikroskoplarından biri.

tutturmak için ufak bir tablası olan kendi basit mikroskobunu yaptı. Başlangıçta giysilerin kalitesini değerlendirmek amacıyla kullandı. Ancak el yapımı aletine ilgisi kısa zamanda bir takıntı halini aldı: Merceğini, bulabildiği her nesnenin üzerine odaklıyordu.

26 Mayıs 1675'te Delft şehri bir fırtınayla birlikte gelen sel sularının içinde kaldı. O zaman kırk iki yaşında olan Leeuwenhoek, çatısındaki tahliye borularında toplanan suyun birazını aldı, birkaç gün bekletti ve daha sonra bir damlasını mikroskoplarından birinin altına yerleştirerek ışığa tuttu. Bir anda kendinden geçti. Tanıdığı hiç kimse daha önce böyle bir şey görmemişti. Su damlası onlarca çeşit minik organizmayla –onlara "animalkül" adını verecekti– çalkalanıyordu. Teleskop gözlemcileri makroskobik dünyaları –mavimsi renkteki ayı, gaz durumundaki Venüs'ü, halkalı Satürn'ü ve kızıl benekli Mars'ı– görmüştü ama hiç kimse bir yağmur damlasındaki canlılığın muhteşem evrenini anlatmamıştı. "Bu benim için doğada keşfettiğim onca harikanın arasında en harikulade olanıydı," diye yazacaktı 1676'da. "Şimdiye kadar gözüme, bir damla sudaki binlerce canlı yaratığın oluşturduğu bu manzaradan daha büyük bir zevk görünmedi."*

Daha çok görmek, daha iyi aletler yaparak canlı varlıkların bu büyüleyici, yeni evrenini gözünde daha iyi canlandırmak istedi. En yüksek kalitede Venedik cam boncukları ve kürecikleri satın aldı ve onları, mükemmel mercek şeklini yakalayana dek yorulmak bilmeden yontup cilaladı (lenslerinden bazılarının ince bir cam çubuğun canlı bir ateş üzerindeki ince bir iğnenin içine doğru uzatılması, ucunun kırılması ve daha sonra iğneden ayrılarak mercek şeklinde bir kürecik haline getirilmesi ile yapıldığını bugün biliyoruz). Bu mercekleri, her biri aletin parçalarını yukarı ve aşağı hareket ettirerek mükemmel odaklama yapmayı sağlayan, zaman içinde karmaşıklığı gitgide artan minyatür bir armatür ve vidalar sistemiyle donatılmış pirinç, gümüş ya da altından ince metal levhaların üstüne yerleştirdi. Her biri titiz bir ustanın elinden çıkmış bir şaheser sayılabilecek bu büyüteçlerden yaklaşık beş yüz tane yaptı.

Bu tip yaratıklar başka su örneklerinde de var mıydı? Leeuwenhoek, deniz kenarına yolculuk yapan bir adama kendisine okyanus suyundan "temiz bir cam şişe" içinde örnek getirmesi için

* Leeuwenhoek mikroskobik tek hücreli organizmaların varlığını 1674 gibi erken bir zamanda gözlemlemişti ama yağmur suyundaki bu organizmaların en canlı tasvirleri 1676 yılında Kraliyet Cemiyeti'ne gönderdiği mektuplarda bulunur.

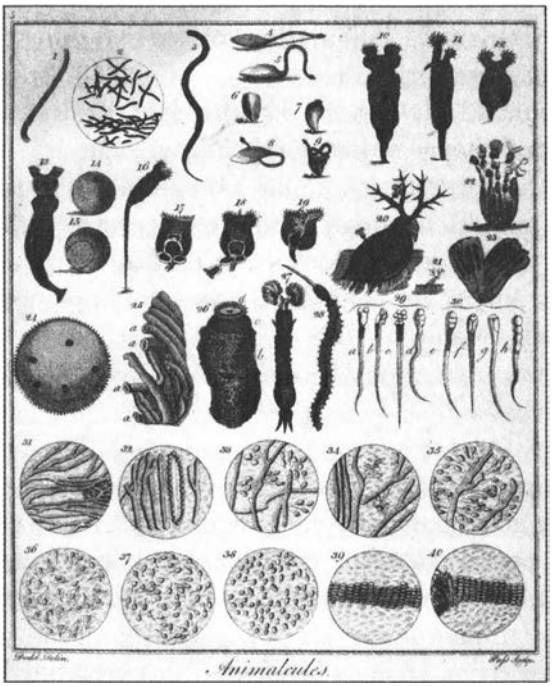
yalvarmıştı. Bunda da yine suda yüzen ufak tek hücreli organizmalar buldu: "Fare renginde, ovalleşen uçlara doğru saydam bir yapı". Sonunda, 1676 yılında bulgularını kaydetti ve dönemin en saygın bilimsel cemiyetine gönderdi.

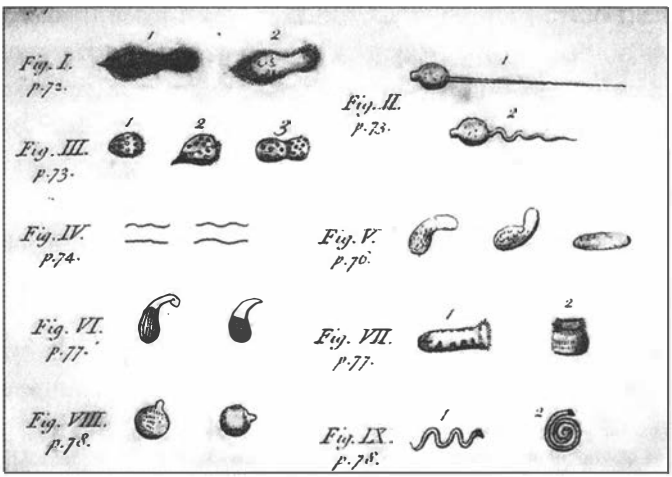
"1675 yılında," diye yazdı Londra'daki Kraliyet Cemiyeti'ne, "yeni bir toprak kapta birkaç gün bekleyen yağmur sularının içinde canlı yaratıklar keşfettim. (...) Bu animalküller ya da canlı atomlar, harekete geçtikleri zaman kendi kendilerine sürekli oynayan iki boynuz çıkarıyorlardı. (...) Bedenin geri kalanı, kendisinin dört katı uzunlukta bir kuyruğun bulunduğu uç kısmında biraz sivrileşen, dairemsi bir yapıya sahipti."

Bu son paragrafı yazmayı bitirdiğim sırada ben de benzer derecede takıntılı hale gelmiştim: Ben de mikroskoptan bakmak istiyordum. Pandeminin ortasında yaşanan karmaşada kapalı kalmışken kendi mikroskopumu yapmaya veya en azından elimden gelen en yakın versiyonu yaratmaya karar verdim. Metal bir levha ve döndürme topuzu sipariş ettim, levhaya bir delik açtım ve satın alabildiğim en iyi merceği bunun içine yerleştirdim. Modern bir mikroskopa anca bir kağnı arabasının bir uzay gemisine benzediği kadar benziyordu. Sonunda çalışır bir tane yapana kadar onlarca prototipi çöpe attım. Güneşli bir öğleden sonra bir durgun su birikintisinden aldığım yağmur damlasını tablaya yerleştirdim ve aleti gün ışığına doğru tuttum.

Hiçbir şey yoktu. Sanki hayaletler dünyasından gelmiş gölgeler gibi puslu biçimler görme alanımdan geçip duruyordu. Sadece bir bulanıklık. Hayal kırıklığına uğrayarak, Leeuwenhoek'ün yaptığı gibi odaklama topuzunu nazikçe ayarlamaya çalıştım. Yaşadığım beklenti vidayı her çevirişimi içimde, sanki topuz aslında omurgamı döndürüyormuş gibi hissetmeme neden oluyordu. Ve sonra bir anda görebildim. Önce damla, sonra da içindeki bütün bir dünya net bir şekilde ortaya çıktı. Amipsi bir form merceğin önünde belirdi. Adlandıramadığım bir organizmanın uzuvları vardı. Sonra sarmal şeklinde bir başkası. Gördüğüm en güzel, en narin iplikçiklerden oluşan bir haleyle sarılı yuvarlak, hareket halinde bir leke. *Hücreler.* İzlemeyi bırakamıyordum.

Leeuwenhoek, 1677'de kendisinden ve bel soğukluğu olan bir adamdan aldığı meni örneklerinde, "genital bir animalkül" olarak





Leeuwenhoek tarafından, tek mercekli mikroskopla gözlemlenen "animalküller"den bazıları. Alt tabloda, bir insan spermatozoonu veya kamçı şeklinde kuyruğa sahip bir bakteri olabilecek, "Fig II"ye dikkat edin.

adlandırdığı insan spermatozoasını gözlemledi. Onları, "bir yılan ya da yılan balığı gibi suyun içinde yüzerlerken" görmüştü. Bu hevesi ve üretkenliğine karşın gözlemcilerin ya da biliminsanlarının aletlerini incelemesi konusunda, adını çıkaracak derecede gönülsüzdü. Biliminsanları da ona karşı aynı derecede küçümseyici yaklaştıklarından bu şüphe karşılıklıydı. Kraliyet Cemiyeti sekreteri Henry Oldenburg, "başkalarının da aynı gözlemleri yaparak bunları doğrulaması için yöntemleri hakkında [kendilerini] bilgilendirmesi" ve cemiyete gönderdiği, sadece yarısı bir delil içeren veya bilimsel yöntemleri yayımlanmaya uygun şekilde kullanan, kabaca iki yüz mektup için çizimler ve doğrulayıcı veriler sunması konusunda Leeuwenhoek'ten ricada bulunmuştu. Ancak Leeuwenhoek aletlerinin ya da yöntemlerinin detayları hakkında sadece muğlak açıklamalar sunuyordu. Bilim tarihçisi Steven Shapin'in yazdığı gibi, Leeuwenhoek, "ne bir filozof ne bir tıp insanı ne de bir centilmendi. Üniversiteye gitmemişti ve Latince, Fransızca ya da İngilizce bilmiyordu. (...) [Suyun içinde bolca bulunan mikroskobik organizmalar hakkındaki] iddiaları kabul edilebilirlik sınırlarını zorluyordu ve kimliği, bu iddialar için ona güvenilirlik sağlamak konusunda yardımcı olmuyordu."

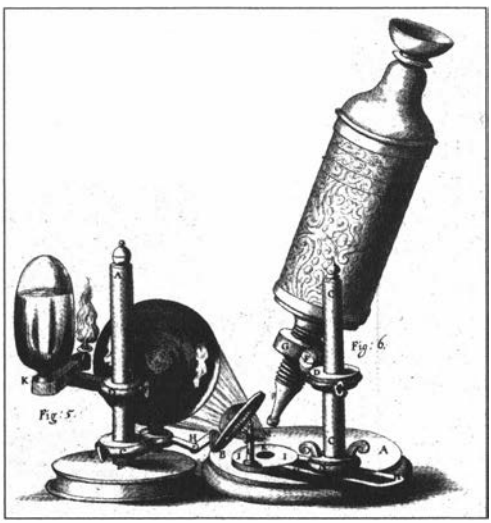
Kimi zamanlar, çok konuşmayan, ihtiyatlı amatör kimliğini sergilemekten zevk alıyor gibi görünüyordu: Bir arkadaşını kendisine cam şişe içinde okyanus suyu getirmesi konusunda razı etmiş bir tekstil tüccarıydı sonuçta. Biyolojinin görme şeklini altüst ederek mikroskobik organizmalarla dolu yeni bir evren keşfettiğini öne süren bu manifaturacıdan bozma mikroskopiste inanmanın tek yolu, etrafına topladığı sekiz Delftliden oluşan bir ayaktakımı grubunun tanıklığına güvenmekti. Onun bu aletleriyle gerçekten de "yüzen hayvancıklar" görülebildiği konusunda yemin etmişlerdi. Bu bir nevi yeminli ifadeye dayalı bilimdi ve sonuç olarak Leeuwenhoek'ün ününü sarstı. Şüpheci ve kızgın bir halde minyatür dünyanın sadece kendisine görünen derinliklerine çekildi. "Uzun bir zamandır yaptığım çalışmamı," diye yazmıştı 1715'te öfkeyle, "şimdi tadını çıkardığım övgüleri almak için değil, öncelikle bilgiye yönelik, içimde birçok insandan daha fazla bulunduğunu fark ettiğim açlık nedeniyle gerçekleştirdim."

Sanki kendi mikroskopu tarafından yutulmuş gibi boyu sürekli kısalıyordu. Az bir zaman sonra neredeyse görünmez hale geldi, küçüldü, unutuldu.

1665 yılında, Leeuwenhoek'ün sudaki animalkülleri tasvir eden mektubundan neredeyse on yıl önce, İngiliz biliminsanı ve polimat Robert Hooke da –canlı olmasa ve Leeuwenhoek'ün animalkülleri gibi bir çeşitliliğin yanından dahi geçmese de– hücreleri görmüştü. Bir biliminsanı olarak Hooke, belki de Leeuwenhoek'ün tam zıddıydı. Oxford'a bağlı Wadham Koleji'nde eğitim görmüştü ve entelektüel zekâsı, bilimin farklı dünyaları arasında gezinebilecek, girdiği tüm alanları özümseyecek genişlikteydi. Hooke yalnızca fizikçi değildi; aynı zamanda mimar, matematikçi, teleskop gözlemcisi, bilimsel ressam ve mikroskopistti.

Çağının diğer centilmen biliminsanlarının –bir sonraki maaş çeklerini düşünmek gibi dertleri olmadan doğa bilimleri konusunda kafa yormaya gücü yeten varlıklı ailelerden gelen erkeklerin– aksine Hooke, yoksul bir İngiliz ailesinden geliyordu. Oxford'da burslu okurken ünlü fizikçi Robert Boyle'un yanında çıraklık yaparak geçimini sağlamıştı. 1662'de Boyle'un altında çalışırken bile bağımsız bir düşünür olarak kendini var etmeyi başarmış ve Kraliyet Cemiyeti'nde "deney küratörü" olarak iş bulmuştu.

Hooke'un zekâsı parıltılı ve bir lastik bant gibi uzadıkça ışıldayan bir esneklikteydi. Çeşitli disiplinlere girer ve onları genişletip sanki içsel bir ışık yayıyormuşçasına aydınlatırdı. Mekanik, optik ve malzeme bilimleri üzerine kapsamlı yazılar yazdı. Eylül 1666'da beş



Robert Hooke tarafından kullanılan iki mercekli bileşik mikroskopun görünümü. İki mercek barındıran pirinç tüpe, bir dizi aynayla sürekli bir ışık kaynağı oluşturan aleve ve tüpün dibine yerleştirilen örneğe dikkat edin.

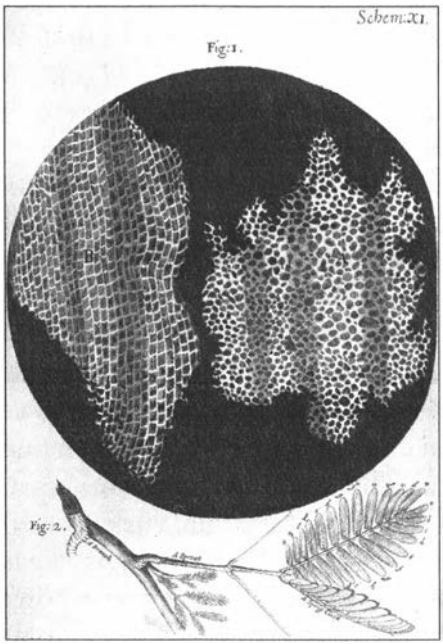
gün boyunca ortalığı kasıp kavuran ve şehrin yüzde seksenini yok eden Büyük Londra Yangını'nın ardından, yapıların gözden geçirilmesi ve yeniden inşa edilmesinde saygın mimar Christopher Wren'e yardımcı oldu. Mars'ın yüzeyini gözlemleyebildiği yeni ve güçlü bir teleskop yaptı ve fosillerin sınıflandırılması üzerine çalıştı.

Hooke 1660'ların başlarında mikroskoplarla bir dizi çalışmaya başladı. Antonie van Leeuwenhoek'ün icatlarının aksine bunlar bileşik mikroskoplardı. İyi yontulmuş iki mercek, hareketli bir tüpün iki ucuna yerleştirilmiş ve daha sonra netliği artırmak amacıyla içi suyla doldurulmuştu. Hooke'un yazdığı gibi: "Eğer (...) bir nesne, çok yakın bir şekilde yerleştirilir ve ona doğru bakılırsa hem diğer mükemmel mikroskopların hiçbirinin yapamadığı kadar iyi bir büyütme elde edilir hem de bazı nesneler çok daha net şekilde ayırt edilebilir hale gelir. Ancak [fazlasıyla] kolay yapılsalar da küçüklükleri ve incelenen nesnenin yakınlığı nedeniyle kullanılmaları çok zor olduğundan, bunların önüne geçmek ve yine iki kırınım elde etmek için kendime bir Pirinç Tüp temin ettim."

Hooke Ocak 1665'te deneylerini ve gözlemlerini detaylı anlattığı, *Mikrografya: Ya da Büyütücü Camlar Üzerine Gözlem ve Tahkikatlarla Birlikte, Küçük Canlılar Üzerine Yapılan Bazı Fizyolojik Tasvirler*[*] başlıklı bir kitap yayımlayarak yılın en beklenmeyen çıkışını yaptı. Samuel Pepys, "Hayatımda okuduğum en dâhiyane kitap," diye yazdı. Daha önce hiç böylesine büyütülmüş bir biçimde görülmemiş küçük canlılara ait resimler okurları huzursuz etmiş ve aynı zamanda büyülemişti. Onlarca titiz çizim arasında bir pirenin devasa gösterimi; grotesk, asalak ağzı bir sayfanın sekizde biri boyutuna büyütülmüş koca bir bit resmi ve bir karasineğin, yüzlerce merceğiyle minyatür, çok yüzlü bir avizeye benzeyen bileşik göz yapısı vardı. "Sineğin gözleri (...) neredeyse bir kafes gibi görünüyor," diye yazmıştı. Hooke, antenlerinin ayrıntılı çizimini yapabilmek için bir karıncayı brendiyle sarhoş etmişti. Ancak bu parazit ve zararlıların arasına gizlenmiş, biyolojiyi köklerinden usulca sarsan, diğerlerine nazaran alelade görünümlü bir resim vardı. Hooke'un mikroskopun altına yerleştirdiği bu nesne, bir bitkinin gövdesinden alınmış bir kesit, ince bir mantar meşesi parçasıydı.

[*] *Micrographia: Or Some Physiological Descriptions of Minute Bodies Made with Magnifying Glasses with Observations and Inquiries Thereupon.* (ç.n.)

Hooke, mantarın yalnızca düz, monoton bir materyal olmadığını keşfetmişti. "Güzel, temiz bir mantar parçası aldım," diye açıklamıştı *Mikrografya*'da, "jilet kadar keskinleştirilmiş bir çakıyla bir parçasını kesip çıkardım ve böylece yüzeyini olağanüstü pürüzsüz hale getirdim, daha sonra mikroskopta titizlikle inceledim. Bir nebze gözenekli olduğunu fark edebiliyordum." Bu gözenekler ya da hücreler çok derin değillerdi ama "birçok küçük kutucuk" içeriyorlardı. Kısacası, bu mantar parçası, bütünü oluşturmak üzere bir araya toplanan, birbirinden ayrı, tekrarlayan "birimler"den meydana gelmiş çok kenarlı yapıların düzenli kümelenişiyle ortaya çıkmıştı. Bir bal peteğindeki gözeneklere benziyorlardı ya da bir manastırdaki keşişlerin odalarına.



Robert Hooke'un, *Mikrografya*'da (1665) bir mantar parçasından alınan kesiti gösteren çizimi. Bu kitap muazzam ve alışılmadık biçimde dikkat çekmiş, ufak hayvan ve bitkilerin büyütülmüş resimleriyle İngiltere'nin her yerinde popüler hale gelmişti. Hooke, daha sonraları su içinde gerçek hücreleri de gözlemlemiş olmasına karşın bu örnekte gördüğü muhtemelen hücre duvarlarıydı.

Hooke bu yapılar için bir isim aradı ve sonunda, Latincede "küçük oda" anlamına gelen *cella*, kelimesinden türettiği *cell* [*hücre*] üzerinde karar kıldı. (Hooke gerçekte "hücreleri" değil, bitki hücrelerinin etraflarında bulunan duvarların ana hatlarını görmüştü; belki de bunların içinde yuvalanmış gerçek canlı hücreler de vardı ama bu noktayı kanıtlayan bir görsel yoktur.) Onları hayal ettiği şekliyle "birçok küçük kutucuk." Hooke, farkında olmadan, canlı varlıklar ve insana dair yeni bir düşüncenin kapılarını açmıştı.

Hooke, çıplak gözle görülmeyen küçük, bağımsız canlı birimleri daha ayrıntılı ve derinlemesine inceledi. Kasım 1677'de yapılan bir Kraliyet Cemiyeti toplantısında yağmur suyu üzerinde yaptığı mikroskobik gözlemleri anlattı. Cemiyet kayıtlarında bu gözlemler şöyle anlatılıyordu:

> İlk deneyde yağmur suyuyla yapılmış olan biber-su karışımı gösterildi (...) biber, suyun içine bir bütün olarak dokuz veya on gün önce atılmıştı. Burada Bay Hooke, bütün hafta boyunca çok sayıda, son derece küçük hayvanların ileri geri yüzdüklerini keşfetmişti. Yaklaşık yüz bin kat büyüten bir mercekle bakıldığında bunlar, bir akar büyüklüğünde görünüyorlardı; sonuç olarak bunların bir akarın yüz binde biri büyüklükte olduğu söylenebilir. Şekilleri, oval ya da yumurta formunda, çok küçük, saydam bir baloncuğu andırıyordu ve bu yumurta şekilli baloncuğun geniş ucu ileri doğru hareket ediyordu. Suda ileri geri her çeşit hareketi yaptıkları gözlemlenmiştir ve onları gören herkes tarafından gerçekten bir hayvan olduklarına ve görüntüde bir hata olamayacağına inanılmıştır.

Sonraki yıllarda, Hooke'un eski çalışmalarından haberdar olan Antonie van Leeuwenhoek, kendi mikroskobunda gezindiğini gördüğü animalküllerin, mantarda gözlemlenen canlı birimler –hücreler– topluluğunun ya da biberli suyun içinde gezinen organizmaların eşdeğeri olabileceğini fark ederek Hooke'la iletişime geçti. Ancak yazdığı mektuplarda küçük düşmüş ve hayal kırıklığına uğramış bir ton vardı. Kasım 1680'de yazılmış şu örnekte olduğu gibi: "Küçük hayvanlar hakkında hayal ürünü hikâyeler anlattığım dedikodusu sıklıkla kulağıma geldiğinden..." Ancak 1712'de yazılmış öngörülü bir notta şöyle devam etmiştir: "Hayır, bunu daha da ileriye taşıyabilir ve bu küçük dünyanın en küçük parçacığında maddenin, başka bir âleme uzanabilecek, bitmek tükenmek bilmez yeni bir kaynağını keşfedebiliriz.

Hooke bu mektuplara çok seyrek cevap verdi ama Leeuwenhoek'ün yazdıklarının tercüme edilmesini ve Kraliyet Cemiyeti'ne okunmasını sağladı. Ne var ki Hooke, muhtemelen Leeuwenhoek'ün gelecek

nesillerin gözündeki şöhretini kurtarmış olsa da hücre biyolojisine dair düşünce üzerinde kendisinin yarattığı etki hâlâ sınırlıydı. Hücre biyolojisi tarihi üzerine çalışan Henry Harris'in açıkladığı gibi, "Hooke bu yapıların bütün bitki ve hayvanları meydana getiren temel alt birimlere ait iskelet kalıntıları olduğunu bir an bile aklına getirmedi. Temel alt birimlerle ilgili bir düşüncesi olsaydı da bunların mantarda gözlemlediği oyukların büyüklük ve şekline sahip olduğunu aklına getiremezdi. Mantarda canlı bir hücrenin duvarlarını görmüştü ama işlevlerini yanlış anlamıştı ve canlı haldeyken bu duvarların içindeki boşlukları neyin doldurduğuna dair herhangi net bir tasavvuru yoktu."* İçinde gözenekler olan bir parça ölü mantar; bu mikrografik çizimden başka ne gibi bir anlam çıkarılabilirdi ki? Bir bitkinin gövdesi neden bu şekilde inşa edilmiş olsundu? Bu "hücreler" nasıl meydana gelmişti? İşlevleri neydi? Bütün organizmaları kapsayacak ölçüde evrensel miydi? Ve bu canlı bölümlerin sağlıklı bir bedenle ya da hastalıklarla olan ilişkisi neydi?

Hooke'un mikroskopa olan ilgisi sonunda giderek azaldı. Gezgin zekâsı daha geniş alanlarda dolaşmaya ihtiyaç duyuyordu ve sonunda optik, mekanik ve fiziğe döndü. Gerçekten de *her şeye* yönelik olan görünürdeki bu ilgisi belki de Hooke'un en ciddi kusuruydu. Kraliyet Cemiyeti'nin mottosu olan *Nullius in verba*, kabaca çevirisiyle "Kimsenin sözünü delil olarak alma", onun kişisel düsturuydu. Bir bilimsel disiplinden diğerine koşar adım geçebiliyor, etkili düşünceler ortaya atabiliyor, kimsenin sözüne inanmıyor, bir bilim dalının önemli kısımları üzerinde egemenlik iddia ediyor ama hiçbir konu üzerinde tam bir otorite sahibi olamıyordu. Kendini günümüzde kabul edilen, tek bir konuda uzmanlaşan biliminsanı görüşünden uzak bir yerde –dünyanın bütün meselelerini sorgulayan, bütün bulgular üzerine hükümde bulunan– Aristotelesçi bir filozof-biliminsanı olarak var etmişti ve bunun sonucu olarak şöhreti darbe almıştı.

* 1671 yılında Kraliyet Cemiyeti diğerlerine ek iki mektup daha aldı: Biri, İtalyan biliminsanı Marcello Malpighi'den ve diğeri ise cemiyetin sekreteri Nehemiah Grew'dan olan bu mektuplar, özellikle bitkisel yapılardaki çeşitli dokuların hücresel formlarını tasvir ediyorlardı. Ancak hem Leeuwenhoek hem de Hooke çalışmalarının doğruluğunu kabul etmiş olsalar da Malpighi ve Grew'nun hücresel anatomi üzerine gözlemleri on yedinci yüzyılda çoğunlukla görmezlikten gelindi. Grew'nun bitki gövdelerindeki hücrelerle ilgili çizimleri tarihe karıştı ama hayvan dokularının mikroskobik anatomisi ile ilgili keşifler yapmaya devam eden Malpighi'nin ismi, kendisine atfedilen birçok hücresel yapıda yaşamaya devam etti. Bunlar arasında, derideki Malpighi tabakası ve böbrekteki Malpighi hücreleri bulunur.

Isaac Newton, 1687 yılında geçmişi paramparça edip bilimin geleceği için yeni bir manzarayı biçimlendirecek derecede derin ve geniş kapsamlı olan *Doğa Felsefesinin Matematik İlkeleri*[*] adlı çalışmasını yayımladı. Aydınlattığı konular arasında evrensel yerçekimi yasası da vardı. Ne var ki Hooke, bu yerçekimi yasalarını daha önce *kendisinin* formüle ettiğini ve Newton'ın gözlemlerini aşırdığını iddia etti.

Bu, akıl almaz bir iddiaydı. Gerçekten de Hooke ve başka bazı fizikçiler gezegenlerin görünmez "kuvvetler" tarafından güneşe doğru çekildiklerini öne sürmüşlerdi ama önceki analizlerin hiçbiri Newton'un *Principia*'da bu probleme getirdiği matematiksel kesinlik ve bilimsel derinliğin yakınına dahi yaklaşamamıştı. Tartışmalı bir şekilde son gülen Newton olsa da Hooke ve Newton'ın iddiaları yıllarca birbiriyle yarıştı. Sıklıkla tekrarlanan doğruluğu şüpheli bir hikâyeye göre, Hooke'un ölümünden yedi yıl sonra 1710'da Kraliyet Cemiyeti, Newton'ın nezaretinde Crane Court'taki yeni binasına taşınırken Hooke'un bilinen tek portresi kaybolmuştu; ölümünün ardından başka bir versiyonunun ısmarlanması da ihmal edilmişti. Bu nedenle optiğin öncüsü, bütün evrenleri gözlerimizin önüne seren adam, bizim için görünmez oldu. Bugüne gelen herhangi bir net tasviri veya portresi bulunmuyor.

[*] *Philosophiae Naturalis Principia Mathematica.* (*ç.n.*)

EVRENSEL HÜCRE

"Bu Küçük Dünyanın En Küçük Parçacığı"

Bir bal peteğine çok benzer şekilde tamamen delikli ve gözenekli olduğunu ama bu gözeneklerinin düzenli olmadığını görebiliyordum. (...) Bu gözenekler, ya da hücreler (...) gerçekten de gördüğüm ilk mikroskobik gözeneklerdi.

—Robert Hooke, 1665

Mikroskop, bitkilerin yapılarının incelenmesinde kullanılmaya başlar başlamaz, bu yapıların muhteşem basitliği (...) kaçınılmaz şekilde göze çarptı.

—Theodor Schwann, 1847

Anıtsal keşiflerin zirvelerini takip eden sessizlik vadileri biyoloji tarihinde sıklıkla görülür. Gregor Mendel'in 1865 yılında geni keşfetmesini, bir tarihçinin dile getirdiği gibi "bilim tarihinin en garip sessizliklerinden biri" izlemişti: 1900'lerin başında yeniden keşfedilene dek, yaklaşık kırk yıl boyunca genlerden (veya Mendel'in onları takriben adlandırdığı şekliyle "faktörler" ve "elementler"den) hiç bahsedilmemişti. 1720 yılında Londralı hekim Benjamin Marten, tüberkülozun –o zamanki adıyla phtsis ya da tükenişin– muhtemelen mikroskobik organizmalarca taşınan, bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığı olduğu sonucuna varmıştı. Potansiyel bulaşıcı elementleri ise "olağanüstü derecede küçük, canlı yaratıklar" ve *contagium vivum* veya "canlı bulaşıcılar" olarak adlandırmıştı. (*Canlı* kelimesine dikkat edin.) Marten, tıbbi keşiflerini derinleştirseydi belki de modern mikrobiyolojinin babası olabilirdi ama mikrobiyolog Robert Koch ve Louis Pasteur'ün hastalık ve çürümeyle mikrobiyal hücre

arasında bir bağ kurmasından önce neredeyse bir yüzyıl daha geçmesi gerekecekti.

Yine de tarihin bu vadilerine yakından bakarsanız sessiz ve hareketsiz olmaktan çok uzak olduklarını görürsünüz. Bunlar biliminsanlarının zihinlerini yoğun bir şekilde bir keşfin büyüklüğünü, genelliğini ve açıklama gücünü anlamaya verdikleri üretken dönemlerdir. Bu keşif canlı sistemlerin evrensel, kapsamlı bir ilkesini mi ortaya koyuyor yoksa bir tavuğun, orkidenin veya kurbağanın belirli bir özelliğini mi? Daha önce açıklanamayan gözlemlere bir açıklama mı getiriyor? Daha ötesinde yatan başka organizasyon düzeyleri bulunuyor mu?

Bu sessizlik vadilerinin açıklanması kısmen bu sorulara cevap bulabilmek üzere aletlerin ve model sistemlerin geliştirilmesi için gerekli zamanla ilişkilidir. Genetik, genin fiziksel varlığının kanıtlanması için 1920'lerde meyvesineklerinin özelliklerinin kalıtımını keşfeden biyolog Thomas Hunt Morgan'ın çalışmalarını ve 1950'lerde, genlerin fiziksel olarak nasıl göründüğünün anlaşılması için sonunda DNA gibi moleküllerin üç boyutlu yapılarının çözülmesinde kullanılan X ışını kristalografisi tekniğinin doğuşunu beklemek zorunda kalmıştı. İlk olarak John Dalton tarafından 1800'lerin başlarında ileri sürülen atom teorisi, atomun yapısını aydınlatmak amacıyla 1890'da katot ışın tüpünün geliştirilmesini ve yirminci yüzyılın başlarında kuantum fiziğinin modellenmesinde gerekli matematiksel denklemleri beklemişti. Hücre biyolojisi ise santrifüj, biyokimya ve elektron mikroskobunu beklemek zorundaydı.

Ama belki de bir varlığın betimlenmesinden –mikroskop altındaki bir hücrenin, bir kalıtım birimi olarak genin– evrenselliğini, organizasyonunu, işlevini ve davranışını anlamaya yaklaşmak için gereken kavramsal veya bulgusal değişimlerde de buna eş bir cevap vardır. Atomcu iddialar bunlar arasında en cüretkâr olanlarıdır: Biliminsanları dünyanın birimsel varlıklar çerçevesinde kökten bir yeniden organizasyonunu öneriyorlar. Atomlar. Genler. Hücreler. Hücreyi farklı bir tutum içinde *düşünmeniz* gerekiyor: Mercek altında incelenen bir nesne olarak değil, bütün fizyolojik-kimyasal tepkimelerin gerçekleştiği işlevsel bir alan olarak, tüm dokular için düzenleyici bir birim olarak, fizyoloji ve patoloji için birleştirici bir mevki olarak. Biyolojik dünyanın kesintisiz bir organizasyonundan, dünyayı birleştiren, kesikli, ayrık, özerk elementlere doğru geçiş

yapmalısınız. Metaforik olarak "kanı" (görünmez, parçacıklı ve süreksiz) hayal etmek için "etin" ötesini (sürekli, maddi ve görünür) görmeniz gerektiğini söyleyebiliriz.

1690 ve 1820 yılları arasındaki zaman dilimi, hücre biyolojisi açısından böyle bir vadiyi temsil eder. Hooke'un tıraşlanmış bir mantar parçasında hücreleri –veya daha kesin olmak gerekirse hücre duvarlarını– keşfetmesinden itibaren bir botanikçiler ve zoologlar ordusu, mikroskobik alt yapılarını anlamak amacıyla hayvan ve bitki örnekleri üzerinde çalışmaya koyuldu. Antonie van Leeuwenhoek, 1723 yılındaki ölümüne kadar mikroskoplarıyla gözlem yapmaya ve görünmez dünyanın unsurlarını –kendi tabiriyle "canlı atomları"– belgelemeye devam etti. Görünmez dünyayla ilk karşılaşmasında hissettiği heyecan onu hiçbir zaman terk etmedi (ve herhalde beni de hiç etmeyecek).

On yedinci yüzyılın sonları ve on sekizinci yüzyılın başlarında, Marcello Malpighi ve Marie-Francois-Xavier Bichat gibi mikroskopistler, Leeuwenhoek'ün "canlı atomlarının" illa veya yalnızca tek hücreli olmadıklarını fark ettiler; daha karmaşık hayvan ve bitkilerde bunlar birer doku şeklinde organize olmuşlardı. Özellikle Fransız anatomist Bichat, organları meydana getiren temel dokuların yirmi bir (!) farklı formunu belirledi. Trajik bir biçimde otuz yaşında veremden öldü. Bichat, ara sıra bu temel dokulardan bazılarının yapısı konusunda hatalı çıksa da hücre biyolojisinin histolojiye, yani dokuların ve işbirliği içindeki hücrelerin oluşturduğu sistemlerin çalışılmasına doğru ilerleyişe önayak oldu.

Bu erken dönem gözlemlerinden bir hücresel *fizyoloji* kuramı inşa etmeye çalışan ise diğer bütün mikroskopistlerden daha çok François-Vincent Raspail oldu. Evet, hücrelerin varlığını, hücrelerin her yerde –bitki ve hayvan dokularında– olduklarını kabul ediyordu ama neden var olduklarını anlamak, bir şey *yapıyor* olmalarını da gerektiriyordu.

Raspail eyleme inanıyordu. Kendi kendini yetiştirmiş bir botanikçi, kimyacı ve mikroskopistti. 1794'te Güneydoğu Fransa'nın Vaucluse bölgesindeki Carpentras şehrinde doğmuştu. Kendini aydınlanmacı, özgür düşünceli biri olarak konumlandırdı, Katolik inancını benimsemeyi reddetti ve hayatını ahlaki, kültürel, akademik

ve politik otoritelere karşı durmaya adadı. Fazla içine kapalı ve eski moda bulduğu bilimsel akademilere gönülsüzce katılma lütfunda bulunsa da tıp okuluna gitmemeyi tercih etti. Öte yandan, 1830'ların Devrim yıllarında Fransa'yı özgürleştirme amacını güden ve 1832-1840 yılları arasında hapse girmesine neden olan gizli cemiyetlerle bir arada bulunmaktan hiçbir çekince duymadı. Mahkûmiyeti sırasında hapisteki arkadaşlarını antisepsi, sanitasyon ve hijyen gibi konularda eğitti. 1846'da hükümete darbe yapma girişiminden –ve resmî bir tıp diploması olmadan mahkumlara tıbbi tavsiyeler vermekten– tekrar yargılandı. Bu dava nedeniyle her ne kadar savcılar dahi mahcubiyet duysa da Belçika'ya sürgüne gönderildi: "Mahkeme bugün seçkin bir biliminsanıyla, Tıp Fakültesi'ne katılma lütfunda bulunarak bir diploma almayı kabul ederse kendisi gibi bir üyeye sahip olduğu için tıp mesleğinin onur duyacağı bir adamla karşı karşıyadır." Beklendiği gibi, Raspail bu teklifi de reddetmişti.

Raspail, 1825 ve 1860 yılları arasında, bütün bu politik engellerin ortasında ve biyoloji konusunda herhangi bir resmî eğitimi olmadan, botanik, anatomi, adli tıp, hücre biyolojisi ve antisepsi gibi konularda elliden fazla makale yayımladı. Dahası, kendinden öncekilerin çok ötesine giderek, hücrenin bileşimini, işlevini ve kökenini incelemeye başladı.

Hücreler nelerden oluşmuştu? Raspail 1830'ların sonlarında, hücresel biyokimyayı bir yüzyıl önceden haber verircesine, "Her hücre, çevresindeki ortamdan sadece ihtiyacı olanları seçip alır," diye yazmıştı. Seçici, gözenekli bir hücre zarı, hücrenin özerkliği ve bir metabolik birim olarak hücre kavramı gibi fikirleri öngörerek, "Hücreler, hücre duvarlarının bileşimine giren farklı orandaki su, karbon ve baz nedeniyle farklı seçme yollarına sahiptirler. Belirli duvarların belirli moleküllerin geçişine izin verdiğini hayal etmek kolaydır," diye devam ediyordu.

Hücreler ne yapar? "Hücre (...) bir tür laboratuvar gibidir," diye varsayıyordu. Bu düşüncenin kapsamını idrak edebilmek için bir an durun. Raspail, kimya ve hücreler hakkında temel varsayımlardan daha fazlasını kullanmadan, bir hücrenin doku ve organların işlemesini sağlamak üzere kimyasal süreçler gerçekleştirdiği sonucuna varıyordu. Başka bir deyişle hücre, *fizyolojiyi mümkün kılıyordu.* Raspail onu, yaşamı devam ettiren tepkimelerin meydana geldiği alan olarak hayal ediyordu. Ancak biyokimya henüz emekleme aşamasındaydı ve bu hücresel "laboratuvar" içinde ortaya çıkan

kimyasal süreçler ve tepkimeler Raspail için görünmezdi. Bunu yalnızca teorik açıdan, bir hipotez olarak anlatabilirdi.

Son olarak, hücreler nereden geliyordu? 1825 yılından kalma bir müsveddeye gizlenmiş bir özdeyişte Raspail, bunu Latince *Omnis cellula e cellula* deyişiyle formüle etmişti: "Hücreler hücrelerden türer." Bu tespitini kanıtlamak için aletleri ve deneysel yöntemleri olmadığından araştırmalarını devam ettirmemişti ama hücrenin ne olduğu ve ne yaptığına dair temel düşünceyi çoktan değiştirmişti.

Sıradışı ruhlar alışılmışın dışında şeylerle ödüllendirilir. Hem topluma hem de cemiyetlere burun kıvıran Raspail, Avrupa'nın bilimsel kuruluşlarınca hiçbir zaman tanınmadı. Ancak Catacombes'dan Saint-Germaine'e dek uzanan, Paris'in en büyük bulvarlarından birine onun adı verildi. Raspail Bulvarı'ndan yürürken, küçük kaideler üzerinde, sonsuz düşünceler içinde kaybolmuş, yalnız ve bir deri bir kemik kalmış insan heykellerinin sergilendiği Giacometti Enstitüsü'nün arkasından geçersiniz. Bu caddede her gezindiğimde (her ne kadar Raspail bir deri bir kemik olmasa da) hücre biyolojisinin gönülsüz, cüretkâr öncüsü aklıma gelir. Hücrenin organizmaların fizyolojisi için bir laboratuvar olması aklıma şunu getiriyor: İnkübatörlerimden birinin içinde büyüttüğüm her hücre, laboratuvar içinde bir laboratuvardır. Oxford'daki laboratuvarda, mikroskop altında gördüğüm T hücreleri, diğer hücrelerin içinde saklanan viral patojenleri bulmak için bir sıvının içinde yüzen "gözetleme laboratuvarları"dır. Leeuwenhoek'ün mikroskobunda gördüğü sperm hücreleri, bir erkeğin kalıtsal bilgilerini bir araya getiren, DNA halinde paketleyen ve üremek için yumurta hücresine gönderilmek üzere arkasına güçlü bir yüzme motoru eklenen "bilgi laboratuvarları"dır. Hücre, bir bakıma fizyolojik deneyler gerçekleştiriyor, molekülleri içeri ya da dışarı taşıyor, kimyasallar üretip yok ediyor.

Hücre, hayatı mümkün kılan tepkimelerin laboratuvarıdır.

Bir başka zamanda veya belki bir başka yerde, yaşayan maddenin –hücrelerin– birleşik, özerk formlarının keşfi biyolojide böylesine gürültü koparmazdı. Ancak bu doğuş anında hücre biyolojisi, yaşam hakkında on yedi ve on sekizinci yüzyıl Avrupa bilimini kasıp kavuran en çekişmeli tartışmalardan ikisiyle çarpışıvermişti. Bugün her ikisinin de anlaşılması güç görünebilir ama bunlar hücre teorisi

karşısındaki en ciddi iki engeli temsil ediyorlardı. Hücre biyologlarının, bu zorlukları disiplinleri olgunlaşmadan önce, 1830'larda karanlık kesesini yırtıp çıkarken doğrudan ele almaları gerekecekti.

Tartışmalardan ilki, canlı varlıkların, doğal dünyada yaygın olarak bulunan aynı kimyasallardan meydana gelmiş olamayacağına inanan bir grup biyolog, kimyager, felsefeci ve teoloğun oluşturduğu dirimselciler (vitalistler) tarafından ortaya atılmıştı. Dirimselcilik teorileri Aristoteles'in döneminden beri varlığını sürdürüyordu ama bu teorinin on sekizinci yüzyıl sonundaki Romantizm akımı ile birleşmesi, hiçbir kimyasal ve fiziksel madde ya da kuvvete indirgenemeyecek özel bir "organik" amaçla dolu coşkun bir Doğa tasviri üretmişti. 1790'larda Fransız histolog Marie-François-Xavier Bichat ve 1800'lerin başlarında Alman fizyolog Justus von Liebig bu düşüncenin etkili taraftarlarıydılar. Hareket 1795 yılında, bütün "canlanmış doğa"nın, yaşamsal kuvvet bir esintinin arpın içinden geçerken titreşip sadece notalara indirgenemeyecek bir müzik yaratması misali içinden geçerken varoluşla ürperdiğini hayalinde canlandıran Samuel Taylor Coleridge'de en zengin şiirsel anlatımını buldu. Şunları yazmıştı Coleridge: "Ya bütün bu canlanmış doğa / Farklı çerçeveler içindeki organik arplarsa / Üstünden geçen düşüncelerle titreşen / Yoğrulabilir ve geniş bir entelektüel esinti / Aynı anda her birinin ruhu ve hepsinin Tanrısı."

Dirimselciler, canlı varlıkların bedenlerini ve sıvılarını diğerlerinden ayıran bazı ilahi işaretler olması gerektiğini varsayıyordu. Arpın içinden geçen rüzgâr. İnsanlar sadece "cansız", inorganik tepkimelerin bir araya toplanmasından ibaret olamazdı ve hücrelerden meydana gelmişlerse bile hücrelerin kendileri içlerinde bu dirimsel sıvıları barındırıyor olmalıydı. Dirimselcilerin bizatihi hücrelerle bir meselesi yoktu. Biyolojik organizmaların sahip olduğu bütün çeşitliliği altı günlük bir sürede ortaya çıkaran ilahi bir Yaratıcı'nın, bu organizmaları bölünemez yapıtaşlarıyla inşa etmeyi seçebileceği görüşündeydiler (bir fili ve bir kırkayağı, üstelik de siparişleri sadece altı günlük bir sürede yetiştirmek gibi bir aceleniz varken, aynı yapıtaşlarından yapmak ne kadar da kolaydır). Endişeleri, hücrenin *kökeni* ile ilgiliydi. Bazı dirimselciler, tıpkı insanların insan rahminden gelmesi gibi, hücrelerin de hücrelerden doğduklarını ileri sürüyorlardı; diğerleri ise hücrelerin dirimsel sıvılardan, inorganik dünyadaki kimyasalların kristalizasyonu gibi kendiliğinden "kristalize" oldukları tahmininde bulunuyorlardı; elbette bu durumda

canlı maddeyi üreten de canlı bir maddeydi. Dirimselciliğin doğal sonuçlarından biri, "kendiliğinden üreme" mevhumuydu. Yani tüm canlı sistemlere yayılan bu dirimsel sıvılar, yaşamın kendi kendini yaratması için gerekli ve yeterliydi. Hücreler de buna dahildi.

Dirimselcilerin karşısında ise canlılardaki kimyasallarla doğadaki kimyasalların bir ve aynı olduğunu ve canlı varlıkların –kendiliğinden değil, doğum ve gelişim yoluyla– başka canlı varlıklardan geldiğini iddia eden küçük, savaşmaya hazır bir biliminsanı grubu bulunuyordu. 1830'ların sonlarında Berlin'de, Alman biliminsanı Robert Remak, kurbağa embriyoları ve tavuk kanını mikroskop altında inceliyordu. Tavuk kanında, oldukça nadir bir an olan hücre doğumunu yakalamayı umuyordu, dolayısıyla bunun için sabırla bekledi. Bekledi. Ve sonra, bir akşam geç vakit gördü: Mikroskobunun altında bir hücrenin kıpırdanmasını, büyümesini, dışarı doğru çıkıntı yapmasını ve ikiye bölünerek "yavru" hücreler oluşturmasını izledi. Gelişen hücrelerin önceden var olan hücrelerden meydana geldiği fikrine yönelik tartışmasız bir delil bulduğu düşünülürse, Remak'ın omurgasına o anda bir coşku dalgasından daha azı vurmuş olamaz. Raspail'ın, bir özdeyişin içine çok dikkat çekmeyecek şekilde sıkıştırdığı gibi, *Omnis cellula e cellula.*[*] Ancak Remak'ın çığır açan gözlemleri, bir Yahudi olarak üniversitede tam profesörlük alması reddedildiği için büyük oranda görmezden gelindi. (Bir yüzyıl sonra, tanınmış bir matematikçi olan torunu Auschwitz'deki Nazi ölüm kampında can verecekti.)

Dirimselciler, hücrelerin dirimsel sıvılar içinde bir araya geldiğini savunmaya devam ettiler. Karşıtları, yanıldıklarını kanıtlamak için hücrelerin nasıl meydana geldiğini açıklamanın bir yolunu bulmalıydı. Bu, dirimselcilerin asla üstesinden gelinemeyeceğini düşündükleri bir engeldi.

1800'lerin ilk yılları boyunca gitgide yükselen ikinci tartışma ise insan fetüsünün, döllenmenin ardından rahimde ilk kez göründüğü anda, minyatür bir halde de olsa tam şeklini almış vaziyette olduğunu söyleyen preformasyon fikri konusundaydı. Preformasyonizm uzun ve renkli bir tarihe sahipti: Muhtemelen halk inanışlarından ve efsanelerden ortaya çıkmış, ilk simyacılar tarafından benimsenmişti.

[*] Alman botanikçi Hugo von Mohl da bitki meristem dokularındaki hücrelerden yeni hücrelerin doğuşunu gözlemlemişti. Hem Remak hem de Virchow, von Mohl'un, daha sonraları bitki ve denizkestanesi hücrelerinde hücre bölünmesinin aşamalarını tanımlayan Theodor Boveri, Walther Flemming ve diğerleri tarafından genişletilecek olan çalışmalarından haberdardı.

1500'lerin ortasında İsviçreli simyacı-hekim Paracelsus, baştan itibaren fetüsün içinde bulunan, "az çok bir adama benzeyen", "şeffaf" mini-insanlar hakkında yazmıştı. Bazı simyacılar bütün insan biçimlerinin fetüs içinde önceden var olduğuna ikna olmuş durumdaydı. Öyle ki spermin içinde sıfırdan bir insan yaratmaya yönelik tüm bilgi önceden var olduğu için bunun bir tavuk yumurtası ile bir araya getirilip kuluçkaya yatırılmasından tam anlamıyla gelişmiş bir insan meydana getirebileceğini düşünüyorlardı. 1694'te Hollandalı mikroskopist Nicolaas Hartsoeker, belli ki mikroskobuyla gözlemlediği, baş kısmına origamiye benzer şekilde katlanarak sıkıştırılmış kafa, eller ve ayaklar doldurulmuş bir spermin içindeki minyatür insanları gösteren çizimler yayımlamıştı. Hücre biyologları için asıl bilmece, içinde önceden biçimlenmiş bir taslak halihazırda *bulunmuyorsa* insan gibi karmaşık bir yaratığın döllenmiş bir yumurtadan nasıl ortaya çıktığını kanıtlamaktı.

Dirimselcilik ve preformasyonizm teorilerinin yıkılması –ve hücre teorisiyle yerlerinden edilmeleri– yeni bilimi sağlam bir şekilde kuracak ve hücre yüzyılına yer açacaktı.

1830'ların ortalarında, François-Vincent Raspail hapiste çürür ve Rudolf Virchow hâlâ bocalayan bir tıp öğrencisiyken, Matthias Schleiden adında genç bir Alman avukat mesleğinden usanmaya başlamıştı. Kafasına bir mermi sıkmaya çalışmış ancak hedefi şaşırmıştı. İntiharı beceremeyince aklı başına gelen Schleiden, hukuk alanını terk etmeye ve gerçek tutkusuna, botaniğe dönmeye karar vermiş, mikroskop altında bitki dokuları üzerine çalışmaya başlamıştı. Aletler, üstün mercekleri ve çok daha keskin odak noktaları elde edebilmek için hassas şekilde ayarlanabilen topuzlarıyla artık Hooke ve Leeuwenhoek'ün dönemindekilere göre çok daha karmaşıktı. Schleiden, bir botanikçi olarak bitki dokularının doğasına elbette meraklıydı ve gövdelere, yapraklara, köklere ve taç yapraklara bakınca Hooke'un da keşfettiği aynı bölünmez yapıları bulmuştu. Dokular, diye yazıyordu, küçük, çok kenarlı birimlerin kümelenmesinden meydana gelmiştir: "tamamen özelleşmiş, bağımsız, ayrı varlıklar, yani bir hücreler topluluğu."

Schleiden bulgularını, inançlı, sempatik dostu ve hayat boyu sürecek iş ortağı zoolog Theodor Schwann ile müzakere etti. Hayvan

dokularının sadece mikroskopla görülebilen bir organizasyon sistemine sahip olduklarını Schwann da gözlemlemişti: Birim birim, hücrelerden meydana gelmişlerdi.

Schwann 1838 tarihli bir bilimsel yayınında, "Hayvan dokularının büyük bir bölümü hücrelerden köken almıştır ya da onlardan oluşmaktadır," diye yazdı. "[Organların ve dokuların] şeklindeki olağanüstü çeşitlilik, *hücre* olarak adlandırılan, farklı formlar gösterse de özünde aynı olan temel yapının farklı birleşme tarzlarından kaynaklanır." Karmaşık bitki ve hayvan dokuları, tıpkı Lego tuğlalarıyla yapılan gökdelenler gibi, bu canlı birimlerden meydana geliyorlardı. Aynı organizasyon sistemini paylaşıyorlardı. Kaslardaki lif benzeri hücreler bir alyuvardan ya da bir karaciğer hücresinden tamamen farklı *görünebilirdi* ama "farklı yönde değişiklikler gösterseler dahi," diye yazıyordu Schwann, aynıydılar; canlı organizmaları inşa etmekte kullanılan canlı birimlerdiler. Schwann'ın titiz bir şekilde incelediği her dokuda yaşamın daha küçük birimleri vardı: Hooke'un tasvir ettiği "birçok küçük kutucuk".

Ne Schwann ne de Schleiden yeni bir şey keşfetmiş ya da hücrenin keşfedilmemiş bir özelliğini açığa çıkarmıştı. Onlara ünlerini getiren yenilik değildi; iddialarının katıksız küstahlığıydı. Selefleri-nin –Hooke, Leeuwenhoek, Raspail, Bichat ve bir başka Hollandalı hekim-biliminsanı olan Jan Swammerdam– çalışmalarını toparlamış ve radikal bir öneri içinde sentezlemişlerdi. Bu iki adam, tüm bu araştırmacıların birlikte ortaya koyduğu şeyin, belirli dokuların ya da belirli hayvan ve bitkilerin özel veya kendine özgü özellikleri değil, geniş kapsamlı ve evrensel bir biyolojik ilke olduğunu fark etmişti.* Hücreler ne *yapar*? Elbette, organizmaları oluştururlar. Schleiden ve Schwann, iddialarının kapsamı ve genelliği belirgin

* Bilim tarihçileri hücre biyolojisinin ilk yıllarını daha derinlemesine inceledikçe, Schwann ve Schleiden'ın hücre teorisini aydınlatan ilk isimlerin kendileri olduğu yönündeki iddiaları daha da belirsiz hale geliyor. Bilhassa biliminsanı Jan Purkinye'nin (veya daha yaygın bilinen haliyle Purkinjĕ) ve Gabriel Gustav Valentin gibi bazı öğrencilerinin çığır açıcı çalışması görece yok sayılmış gibi görünüyor. Bunun bir kısmı bilimsel milliyetçiliğin bir yan ürünü olabilir: Purkinjĕ ve öğrencileri Breslau'da çalışırlarken Schwann, Schleiden ve Virchow Almanya'da çalışmış ve çalışmalarını, yüksek bilim dili olarak kabul edilen Almanca yazmışlardı. Her ne kadar Breslau resmen Prusya'nın bir parçası olsa da çoğunlukla Polonyalıların yaşadığı ücra bir sınır karakolu olarak görülüyordu. 1834'te, yeni bir mikroskop edinmiş olan Purkinjĕ ve Valentin dokularda çeşitli gözlemler yaparak bunları, bazı hayvanların ve bitkilerin bölünmez bileşenlerden meydana geldiğini iddia eden bir makale halinde Fransa Enstitüsü'ne gönderdiler. Gerçi Schwann ve Schleiden'ın aksine onlar, tüm canlılığı bir araya getiren geniş kapsamlı, evrensel bir ilkenin savunuculuğunu yapmadılar.

hale geldikçe, aşamalı bir şekilde hücre teorisinin ilk iki ilkesini öne sürdüler:

1. Bütün organizmalar bir ya da daha fazla hücreden meydana gelir.
2. Hücre, organizmalardaki yapı ve organizasyonun temel birimidir.

Yine de Schwann ve Schleiden hâlâ hücrelerin nereden geldiklerini anlamakta zorlanıyorlardı. Hayvanlar ve bitkiler bağımsız, özerk canlı birimlerinden meydana geldilerse bu birimler nereden gelmişlerdi? Sonuçta, bir hayvanın hücreleri ilk döllenmiş hücreden meydana gelmiş ve sonra bu hücre, bir organizmayı meydana getirmek için milyonlarca veya milyarlarca kat büyümüş olmalıydı. O halde hücreleri meydana getiren ve çoğaltan bu süreç neydi?

Schwann da Schleiden de Alman biyolojik bilimlerinin seçkin dünyasında tek başına baskın bir güç olan fizyolog Johannes Müller'in hayranı ve öğrencileriydiler. Bilim araştırmacısı Laura Otis'in bana anlattığı kadarıyla "kafası karışık, anlaşılması zor, geçişken bir karakteri" olan Müller, çelişkilerle dolu bir biliminsanı, canlılığın bazı kendine özgü özelliklere sahip olduğu dirimselci inanca sıkışıp kalmış ama aynı zamanda canlı dünyayı yöneten birleştirici bilimsel ilkelerin de arayışında olan biriydi.* Müller'in birleştirici ilkelere yönelik arayışından etkilenen Schleiden de hücrelerin kökeni sorusuna döndü. Hücreler –ve dokuların içinde birçok organize birimin nasıl ortaya çıktığı– hakkındaki mikroskobik bulgularını açıklamak için bulabildiği tek mekanizma, hücreleri bir kimyasaldan aynı anda çok sayıda organize birim çıkaran –kristalizasyon gibi– bir kimyasal süreçle ilişkilendirmekti. Müller, hücrelerin dirimsel bir sıvı içindeki bir tür kristalizasyon sürecinden ortaya çıkmış olmaları gerektiğini ileri sürüyordu ve Schleiden bu fikre karşı çıkamazdı.

Yine de Schwann mikroskop altında dokularla ilgili daha çok çalışma yaptıkça, bu teoriyi tersine çevirmeye daha çok yaklaştı. Bu

* Müller'in dirimselcilikle ilgili içsel çatışmaları yazılarının birçoğunda açıkça görülebiliyordu. Örneğin, ufuk açıcı eseri *Fizyolojinin Temelleri*'nin giriş bölümü yaşamın dirimsel sıvılardan mı yoksa "sıradan" inorganik maddelerden mi ortaya çıktığı konusundaki kararsızlığını yansıtıyordu: "Buna karşın, nihai unsurların organik cisimlerde bir araya getirilme tarzlarının yanı sıra bu bir araya gelişi etkileyen enerjilerin de çok özel oldukları ve hiçbir kimyasal süreç ile üretilemeyecekleri her halükârda kabul edilmelidir."

sözde canlı kristaller neredeydiler? *Mikroskop Araştırmaları* adlı kitabında, "Organizmaların büyümesini gerçekten de kristalizasyonla karşılaştırdık (...) ama [kristalizasyon] belirsiz ve paradoksal çok fazla şey içeriyor," diye yazmıştı. Ancak ne kadar paradoksal olursa olsun gözlerinin ona söylediklerine karşın Schwann bile dirimselciliğin tutuculuğunun ötesine geçemiyordu. Şöyle bir öneri getirdi: "Asıl sonuç, gelişimin altında yatan genel bir ilke olduğudur (...) tıpkı aynı kanunların kristallerin oluşumunu yönetmesi gibi." Gücü yettiğince denese de bir hücrenin nasıl doğabildiğini anlayamamıştı.

1845'in sonbaharında, Berlin'de, o zamanlar yirmi dört yaşında ve tıp fakültesinden yeni mezun olan Rudolf Virchow'dan, geçmeyen bir yorgunluğu, karın bölgesinde şişkinliği ve belirgin şekilde büyümüş bir dalağı olan elli yaşındaki bir kadının durumuna bakması istenmişti. Virchow kadından bir damla kan alarak mikroskopta inceledi. Numune, akyuvar sayısının olağanüstü seviyede arttığını gösteriyordu. Virchow bu duruma, kandaki akyuvar hücresi sayısının artması anlamına gelen *lökositemi*, daha sonra ise kısaca *lösemi* adını verdi.

Benzer bir vaka İskoçya'da da kayıtlara geçmişti. 1845'in bir mart akşamı, John Bennett adlı bir hekim esrarengiz şekilde ölmek üzere olan yirmi sekiz yaşındaki bir duvar ustasını görmesi için acil olarak çağrılmıştı. "Esmer tenli," diye yazmıştı Bennett, "genellikle sağlıklı ve ölçülü: Yirmi ay önce fiziksel efordan dolayı çok halsiz düştüğünü, bunun şimdiye dek devam ettiğini söyledi. Haziranda karnının sol yanında, dört ay öncesine kadar büyümeye devam eden ve sonra hareketsizleşen bir tümör fark etmiş."

Sonraki birkaç hafta boyunca Bennett'ın hastasının koltuk altlarında, kasıklarında ve boynunda iri tümörler gelişti. Birkaç hafta sonra yaptığı otopside Bennett, taş ustasının kanının akyuvarlarla dolu olduğunu gördü. Hastanın bir enfeksiyona yenik düştüğü sonucuna vardı. "Söz konusu vaka, damar sistemi içinde her yeri kaplayan gerçek bir iltihabın varlığını gösterdiğinden bana özellikle değerli görünüyor," diye yazdı. Bunu, "kanın [kendiliğinden] iltihaplanması" şeklinde adlandırdı; dirimselcilerin yaptığı gibi, yine üstü kapalı bir biçimde kendiliğinden oluşuma dönüyordu. Ancak hiçbir yerde başka hiçbir enfeksiyon ya da enflamasyon işareti olmaması hekimleri şaşkına çevirmişti.

İskoçya'daki bu vakaya tıbbi bir tuhaflık veya anomali olarak bakıldı ama Virchow, bu garipliğin bir başka versiyonuna şahit olduğundan meraka kapılmıştı. Schwann, Schleiden ve Müller hücrelerin, dirimsel sıvıların kristalizasyonuyla meydana geldiği konusunda haklılarsa milyonlarca akyuvar hücresi kanda bir anda neden –veya nasıl– kristalize oluvermişti?

Bu hücrelerin kökenleriyle ilgili soru Virchow'un zihnini kurcalamaya devam etti. On milyonlarca akyuvar hücresinin bir anda ve sebepsiz yere oluşabilmesini zihninde canlandıramıyordu. Bu milyonlarca anormal akyuvar hücresinin diğer hücrelerden gelmiş olup olamayacağını merak etmeye başladı. Hatta hücreler, kanser hücrelerinin tekdüze ve görünüş açısından benzer olması gibi, birbirlerine de *benziyorlardı*. Hugo von Mohl'un, bitki hücrelerinde iki yavru hücre meydana getiren bir bölünme gerçekleştiğini gösteren gözlemlerinden haberdardı. Bir de elbette mikroskobunun başında, kurbağa ve tavuk hücrelerinin başka hücrelerden ortaya çıkışını görmek için sabırla bekleyen Remak vardı. Peki, bu süreç bitki ve hayvanlarda yaşanabiliyorsa insan kanında neden yaşanmasındı? Ya gözlemlediği lösemi fizyolojik bir süreçten, örneğin hücre bölünmesinin çılgına dönmesinden kaynaklanıyorduysa? Ya bozulmuş hücreler başka bozulmuş hücreleri doğuruyorduysa ve lösemiye neden olan da bu bozulmuş hücrelerin sürekli olarak doğuşuyduysa?

Virchow'un hayatını belirleyen temel kavramlar o ana dek dikkate çekici ölçüde tutarlıydı: yorulmak bilmez, amansız bir sorgulama güdüsü, kabul edilmiş bilgi birikimi ve tutucu açıklamalar konusundaki şüphecilik. 1848 yılında bu yorulmak bilmez duruş politik bir boyut kazandı. O yılın başlarında Silezya'da bir kıtlık baş göstermiş, ardından ölümcül tifüs salgını bölgeyi kasıp kavurmuştu. İçişleri ve Eğitim Bakanlıkları basın ve kamuoyundaki tepkinin yarattığı baskıyla salgını araştırmak üzere gecikmeli de olsa bir komisyon kurdu. Komisyonun bir üyesi olarak Virchow da Prusya İmparatorluğu'nun (şimdi büyük çoğunluğu Polonya'nın içinde kalan) doğu sınırındaki Silezya'ya gitti. Orada geçirdiği birkaç hafta boyunca, devletin patolojik durumunun vatandaşlarının patolojik durumu haline geldiğini fark etmeye başladı. Salgın üzerine öfkeli bir makale yazdı ve

kurucularından olduğu *Patolojik Anatomi ve Fizyoloji ve Klinik Tıp Arşivi* (ismi daha sonra *Virchow Arşivleri* şeklinde değiştirilecekti) adlı tıbbi dergide yayımladı. Hastalığının nedeninin yalnızca bulaşıcı etkenler değil, aynı zamanda yıllardır devam eden yanlış politikalar ve toplumun ihmal edilmesi olduğu sonucuna varmıştı.

Virchow'un suçlayıcı yazısı gözden kaçmadı. Bir liberal –o zamanlar Almanya'da tehlikeli ve aşağılayıcı bir terimdi– olarak mimlendi ve gözetim altına alındı. 1848'de bir anda alevlenen halk devrimleri tüm Avrupa'yı kasıp kavururken Virchow da protesto için sokaklardaydı. Bu dönemde, bilimsel ve politik inançlarının bileşimini devlete karşı bir balyoz gibi kullanabildiği *Tıbbi Reform* adında başka bir dergi kurdu.

Ateşli bir aktivistin bu maskaralıkları –kendini neslinin en parlak biliminsanlarından biri olarak kabul ettirmiş olsa bile– monarşi yanlıları tarafından hoş karşılanmadı. İsyan bazı bölgelerde acımasız yöntemlerle bastırıldı ve Virchow'dan Charité Hastanesi'ndeki görevinden istifa etmesi istendi. Politik yazılarına son vereceğini beyan eden bir belge imzalamaya zorlandı ve sonra, sessiz bir utanç içinde, Würzburg'da gözlerden –ve beladan– uzak kalacağı daha az hengâmeli bir enstitüye sürüldü.

Hareketli, sürekli kaynayan Berlin'den, hayatın yavaş aktığı bir taşra kenti olan Würzburg'a taşınırken Virchow'un aklında dönüp duran düşüncelerin ne olduğu hakkında tahmin yürütmek cezbedici görünüyor. 1848 devrimi tarihsel bir ahlaki ders taşıyorduysa bu, devletin ve vatandaşlarının birbiriyle karşılıklı bir bağlantı içinde olduğuydu. Bütün, parçalardan meydana geliyordu ve parçalar, bütünü oluşturuyordu. Sadece bir parçanın hastalanması ya da ihmal edilmesi, tıpkı tek bir kanser hücresinin milyarca habis hücre üretebileceği ve karmaşık, ölümcül bir hastalık halini alabileceği gibi, bütünü etkileyen yaygın bir hastalık haline gelebilirdi. "Beden, içindeki her hücrenin bir yurttaş olduğu bir hücre devletidir," diye yazacaktı Virchow. "Hastalık ise devletin yurttaşlarının, dışsal kuvvetlerin etkisi sonucu ortaya çıkan çatışmasından ibarettir."

Virchow, Würzburg'da Berlin'in baş döndüren karnavalından ve politik hayatından uzakta, hücre biyolojisi ve tıbbın geleceğini değiştirebilecek iki ek ilke daha formüle etmeye başladı. Schwann

ve Schleiden'ın, hayvan ve bitkilerdeki bütün dokuların hücrelerden meydana geldiği yönündeki düşüncesini kabul etti. Ama hücrelerin dirimsel sıvıdan kendiliğinden ortaya çıktığına inanması zordu.

Peki, hücreler nereden geliyorlardı? Schwann ve Schleiden'ın yaptığı gibi ilkeleri bir araya getirmenin zamanı gelmişti ve Virchow buna hazırdı. Bütün delil parçaları selefleri tarafından ortaya serilmişti; onunsa sadece tacı alması ve başına koyması gerekiyordu. Hücrelerin başka hücrelerden meydana gelmesinin sadece *bazı* hücreler ve *bazı* dokular için değil, *bütün* hücreler için bir gerçek olduğunu öne sürdü. Bu bir anomali veya bir kendine özgülük değil, bitkilerin, hayvanların ve insanların yaşamındaki evrensel bir özellikti. Bir hücrenin bölünmesi iki hücreyi ortaya çıkarıyordu, iki hücre ise dördünü ve böyle devam ediyordu. "*Omnis cellula e cellula*," diye yazmıştı: "Hücreler hücrelerden gelir." Raspail'ın sözü Virchow'un temel ilkesi haline gelmişti.

Hücrelerin dirimsel sıvıdan veya bir hücrenin içinde bulunan dirimsel sıvından meydana gelmesi söz konusu değildi. "Kristalizasyon" diye bir şey yoktu. Bunlar hayal ürünüydü: Kimse bu olayları gözlemlememişti. O zamana dek üç nesil mikroskopist hücreleri incelemişti. Biliminsanlarının *gözlemlediği* şey, hücrelerin hücrelerden doğduğuydu ve bu, bölünme yoluyla gerçekleşiyordu. Bir hücrenin kökenini tanımlamak için özel kimyasallardan veya ilahi süreçlerden medet ummaya gerek yoktu. Yeni bir hücre, daha önceki bir hücrenin bölünmesinden ileri geliyordu; olan sadece buydu. "Doğrudan ardıllık dışında," diye yazdı Virchow, "hayat yoktur."

Hücreler hücrelerden geliyordu. Ve hücresel patoloji, normal fizyolojinin temeliydi. Eğer Virchow'un ilk ilkesi normal fizyolojiyi ele alıyorsa ikinci ilkesi bunun tam tersiydi; tıbbın anormal anlayışını yeniden gözden geçiriyordu. Ya hücrelerdeki bozukluklar bedendeki işlev bozukluklarından sorumluysa, diye sormaya başlamıştı. *Ya bütün patoloji aslında hücresel patolojiyse?* 1856 yazının sonlarında Berlin'e geri dönmesi istendi; artan bilimsel öneminin bir sonucu olarak, gençliğine verilen politik günahları affedilmişti. Bundan kısa bir süre sonra, ilk olarak 1858 baharında Berlin Patoloji Enstitüsü'nde yaptığı bir dizi konuşmanın derlenmesiyle oluşan, en etkili kitabı *Hücresel Patoloji*'yi yayımladı.

Hücresel Patoloji tıp dünyasında bir patlama etkisi yarattı. Nesiller boyunca anatomik patologlar hastalıkların doku, organ ve organ sistemlerinin yıkımından kaynaklandığını düşünmüşlerdi. Virchow ise hastalığın asıl kaynağını gözden kaçırdıklarını iddia ediyordu. Hücreler yaşamın ve fizyolojinin yapı taşları olduklarından, diye düşünüyordu Virchow, hastalıklı doku ve organlarda gözlenen patolojik değişimler de etkilenen dokuların yapı taşlarındaki patolojik değişimlerde –diğer bir deyişle hücrelerde– aranmalıdır. Doktorlar, patolojiyi anlamak için sadece organların gözle görünür kısımlarındaki başlıca bozukluklara değil, organların gözle görünmeyen yapıtaşlarına da bakmalıydılar.*

İşlev ve zıtı olan *işlev bozukluğu* tabirleri önemliydi: Normal hücreler, bedenin dokunulmazlığını ve fizyolojik işleyişini güvence altına almak için normal şeyler "yapıyorlardı." Bunlar yalnızca pasif, yapısal özellikler değildi. Aynı zamanda birer aktör, oyuncu, fail, işçi, inşacı, yaratıcıydılar; fizyolojinin esas görevlileriydiler. Bu işlevleri bir şekilde bozulduğunda, beden hasta düşüyordu.

Bir kez daha teorinin gücünü ve sınırlarını belirleyen şey, basitliğiydi. Hekimlerin, hastalığı anlamak için Galenik sıvılara, yoldan çıkmış psişizme, içsel histerilere, nevrozlara, miyasmaya –ya da bu anlamda, Tanrı'nın isteğine– bakmaları gerekmiyordu. Anatomideki değişikliklerin ya da –kanındaki akyuvar sayısının artışının ardından taş ustasında ortaya çıkan ateş ve tümörler gibi– semptomlardaki çeşitliliklerin hepsinin izi, hücrelerdeki farklılaşmaya ve işlev bozukluğuna dek sürülebilirdi.

Virchow iki kurucu ilkenin üstüne üç önemli ilke daha ekleyerek, esasen Schwann ve Schleiden'ın hücre teorisini daha incelikli hale getirdi ("Bütün canlı organizmalar bir ya da daha çok hücreden

* Virchow, önceki yüzyılda yaşamış iki İskoç cerrah olan John Hunter ve kardeşi William ile Padovalı patolog Giovanni Morgagni'nin çalışmalarını hatırlamıştı. Hunter kardeşler, Morgagni ve bir dizi başka patolog ve cerrah tarafından gerçekleştirilen otopsiler, bir organ hastalık tarafından kuşatıldığında, etkilenen bu doku veya organın anatomisinde zorunlu olarak açığa çıkarıcı patolojik bulgular ortaya çıktığını göstermişti. Örneğin tüberkülozda akciğerler granüloma adı verilen beyaz, iltihaplı nodüllerle doluyordu. Kalp yetmezliğinde kalbin kas duvarları tipik şekilde ince ve yıpranmış bir görünüm sergiliyordu. Virchow bu vakaların her birinde hastalığın gerçek nedeni olan *hücresel* bir bozukluk olduğu varsayımında bulundu. Mikroskobik seviyede, kalpte yaşanan bir sorun, kalp *hücrelerinde* yaşanan bir sorunun sonucuydu. Tüberkülozdaki iltihaplı granülomalar ise mikobakteriyal hastalığa karşı *hücresel* tepkilerin sonucuydu.

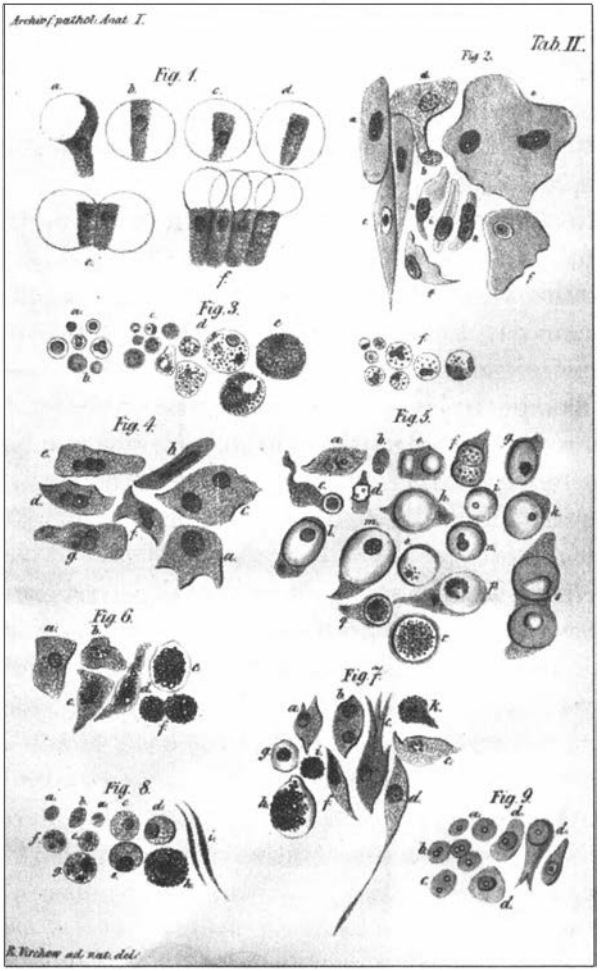
meydana gelir," ve "Hücre, organizmalarda yapının ve organizasyonunun temel birimidir"):

3. Bütün hücreler diğer hücrelerden gelir (*Omnis cellula e cellula*)
4. Normal fizyoloji, hücresel fizyolojinin işlevinin bir sonucudur.
5. Hastalık, yani fizyolojik işleyişin bozulması, hücrenin bozulan fizyolojisinin bir sonucudur.

Bu beş ilke, hücre biyolojisinin ve hücresel tıbbın temel direklerini oluşturacaktı. Bu yapıtaşlarının bir birleşimi olarak, insan bedeni üzerine anlayışımızda devrim yaratacaklardı. İnsan bedeninin, hücrenin temel "atomik" birim olarak alındığı atomcu tasavvurunu tamamlayacaklardı.

Rudolf Virchow'un yaşamının son evresi, sadece bedenin işbirliği içindeki sosyal organizasyonu hakkındaki –hücreler hücrelerle birlikte çalışır– teorisinin değil, aynı zamanda devletin işbirliği içindeki sosyal organizasyonuna inancın da tanıklığını taşır: İnsanlar insanlarla birlikte çalışır. Gitgide artan biçimde ırkçı ve anti-Semitik bir hal alan bir toplum içine gömülmüşken, tüm yurttaşlar için eşitliği coşkuyla savunuyordu. Hastalık bir eşitleyiciydi; tıp, ayrım yapmak üzere tasarlanmamıştı. "Hastane hizmeti, ihtiyacı olan bütün hasta insanlara açık olmalıdır," diye yazıyordu, "parası olsun ya da olmasın, Yahudi veya kafir olsun ya da olmasın."

1859 yılında Berlin Şehir Meclisi'ne (ve 1880'de, sonunda Reichstag'a) seçilmiş ve Almanya'da, sonunda Nazi devletiyle zirvesine ulaşacak olan kökten milliyetçiliğin habis bir şeklinin dirilişine şahitlik etmeye başlamıştı. Daha sonraları "Aryan" ırkının üstünlüğü olarak ifade edilecek olan temel mit ve sarışın, mavi gözlü, beyaz tenli "temiz" *halkın (volk)* egemen olduğu bir ulus, tüm ülkeyi çoktan sinsice sarmış patolojik bir durumdu.



Virchow Arşivleri'nden 1847 civarlarına tarihlenen, hücrelerin ve dokuların organizasyonunu tasvir eden bir çizim. Şekil 2'deki çok sayıda bitişik veya birbirine yapışmış haldeki hücre tipine dikkat edin. Şekil 3f, granüllü ve çok loblu çekirdeğe sahip olanlar (nötrofiller) da dahil, kanda bulunan çeşitli hücreleri gösteriyor.

Virchow'un buna tepkisi, kabul edilmiş bilgileri reddetmek ve kabaran ırk ayrımı mitini dizginlemek yönündeydi: 1876'da saç ve ten renklerini belirlemek üzere 6,76 milyon Alman'ın dahil olduğu bir çalışmayı koordine etmeye başladı. Sonuçlar devlet mitini yalanlar nitelikteydi. Bu Almanların yarısı karışık özellikler gösterirken, yalnızca üçte biri Aryan üstünlüğünün ayırıcı niteliklerini taşıyordu: kahverengi veya beyaz tenli, sarışın veya kahverengi saçlı, mavi veya kahverengi gözlü olma özelliklerinin çeşitli permütasyonlarını.

Dikkat çekici bir şekilde, Yahudi çocukların yüzde 47'si bu özelliklere benzer permütasyonlara sahipti ve yüzde 11'i –Aryan idealinden ayırt edilemeyecek biçimde– sarışın ve mavi gözlüydü. Virchow bu verilerini 1886 yılında, *Patoloji Arşivi*'nde yayınladı. Mit yaratmakta usta olduğu anlaşılan ve bilimsel verilere karşın yüzlerden ırk yaratmayı ve Virchow'un köklü biçimde ilerlettiği uygarlık fikrini tamamen yok etmeyi başaran Avusturya doğumlu bir Alman demagoğun doğumundan üç yıl önce.

Virchow son yıllarının çoğunu kanalizasyon sistemleri ve kentlerin hijyenine odaklanan sosyal reform ve halk sağlığı çalışmalarıyla geçirdi. Bir doktordan bir araştırmacıya, bir antropoloğa, bir aktiviste ve bir politikacıya dönüşürken, aydınlatıcı (ve çok büyük hacimdeki) notları, mektupları, konferansları ve makaleleriyle iz bıraktı. Ancak asıl ölümsüzleşecek olanlar ilk yazıları, hastalıkların hücresel teorisini arayan, son derece sorgulayıcı bir genç adamın derinlemesine düşünceleriydi. 1845'te verdiği, güçlü öngörüler içeren bir konferansta Virchow hayatı, fizyolojiyi ve embriyolojik gelişimi hücresel aktivitelerin bir sonucu olarak tanımlamıştı: "Genel olarak yaşam, hücre etkinliğidir. Mikroskobun organik dünyanın çalışılması için kullanılmasından başlayarak uzun erimli çalışmalar (...) bütün bitkilerin ve hayvanların, başlangıçta (...) içinde başka hücrelerin, tekrar yeni hücreler oluşturmak için geliştiği, birlikte yeni formlara dönüştüğü ve sonunda (...) müthiş bir organizmayı oluşturduğu tek bir hücreden ibaret olduğunu göstermiştir."

Hastalığın temeli hakkında danışan bir biliminsanına gönderdiği cevap mektubunda, hücreyi patolojinin asıl mevkii olarak tanımlamıştı: "Her hastalık, canlı bedenindeki belirli sayıda hücresel birimdeki değişime bağlıdır; her patolojik rahatsızlık, her tedavi edici etki nihai açıklamasını ancak içerdiği belirli canlı hücresel unsurları tayin etmek mümkün olduğunda bulur."

İlki, hücreyi yaşamın ve fizyolojinin temel birimi olarak ve ikincisi, hücreyi hastalığın asıl mevkii olarak ortaya koyan bu iki paragraf, ofisimdeki panoda asılıdır. Hücre biyolojisi, hücresel terapiler ve hücrelerden yeni insanlar meydana getirme hakkında düşününce, kaçınılmaz olarak bu iki paragrafa dönüyorum. Bir bakıma bu kitap boyunca yankılanan ikili bir melodi gibiler.

2002 kışında, asistan doktor olarak üç yılımı geçirdiğim Boston'daki Massachusetts Genel Hastanesi'nde, hayatım boyunca karşılaştığım en karmaşık tıbbi vakalardan birini gördüm. Yirmi üç yaşında bir adam olan hasta M.K., antibiyotiklere cevap vermeyen, sürekli ve şiddetli bir zatürreeden mustaripti. Solgun ve büzüşmüş, belirgin bir örüntüsü olmadan inip çıkan ateşle sırılsıklam bir halde yorganın altında kıvrılmış yatıyordu. Ebeveynleri –öğrendiğim kadarıyla İtalyan kökenli Amerikalı, ikinci derece kuzen bir çift– yüzlerinde şaşkın, boş ifadelerle yatağının kenarında oturuyorlardı. Bedeni, kronik enfeksiyonla öylesine harap olmuştu ki en fazla on iki, on üç yaşlarında olabilirmiş gibi görünüyordu. Genç asistanlar ve hemşireler kolunda damar yolu açacakları bir damar bulamamışlardı. Antibiyotik ve sıvıların verilmesi için şahdamarında geniş çaplı merkezi bir yol açmak üzere çağrıldığımda kullandığım iğne sanki kurumuş bir parşömeni parçalıyor gibiydi. Derisi, dokunduğumda neredeyse çatırdayacak gibi kâğıdımsı, şeffaf bir durumdaydı.

M.K.'ye, hem B hücrelerinde (antikor üreten akyuvarlar) hem de (mikroplarca enfekte edilmiş hücreleri öldüren ve bir bağışıklık tepkisi oluşmasına yardımcı olan) T hücrelerinde işlev bozukluklarına neden olan ağır kombine immün yetmezliğin (AKİY / SCID-Severe Combined Immunodeficiency) özel bir varyantı olduğu yönünde teşhis konmuştu. Kanında –bazıları yaygın, bazıları ise egzotik olan– mikroplardan grotesk bir İngiliz bahçesi meydana gelmişti: *Streptococcus, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis*, tuhaf mantar çeşitleri ve ismini telaffuz dahi edemeyeceğim nadir bakteri türleri. Bedeni sanki mikroplar için canlı bir petri kabına dönüşmüş gibiydi.

Ancak teşhisin hiçbir anlam ifade etmeyen kimi unsurları vardı. M.K.'yi muayene ettiğimizde, B hücrelerinin sayısı olması gerekenden az ama alarm verici bir düzeyde olmadığını görmüştük. Aynı durum, hastalıklara karşı bağışıklık sisteminin piyadeleri olarak işlev gören antikorların kandaki seviyesi için de geçerliydi. MR ve bilgisayarlı tomografi (BT-CAT) taramaları kötücül bir hastalığın belirtisi olabilecek herhangi bir yumru ya da kitle açığa çıkarmamıştı. Bazı başka kan testleri istendi. Bu zorlu günlerin tamamı boyunca annesi kırmızı gözlerle, sessizlik içinde hastanın yanında kaldı, portatif bir karyolada uyudu ve oğlunu her gece başını dizlerine

yaslayarak uyuttu. Nasıl olur da bu genç böylesine korkunç şekilde hastalanabilirdi?

Bir tür hücresel bozukluğu gözden kaçırıyorduk. Dondurucu bir kasım akşamının geç bir vaktinde, Boston'daki çalışma masamda otururken –yoğun bir kar örtüsü caddeleri kapatmıştı; arabayla eve gitmek, yol boyunca zikzak çizerek kayma riskine girmek demekti– olasılıkları kafamda sırayla gözden geçiriyordum. İhtiyacımız olan şey, anatomik bir diseksiyona benzer şekilde sistematik bir hücresel patoloji diseksiyonu, hastanın bedenine ait bir hücre atlasıydı. Virchow'un ders kitabını açtım ve bazı satırları tekrar okudum: "Her hayvan yaşamsal birimlerin bir toplamıdır (...) sözde bir birey, her zaman parçaların sosyal bir düzenlenişidir." Her hücre, diye devam ediyordu, "her ne kadar itici gücünü başka parçalardan alsa da kendi özel etkinliğini gerçekleştirir."

"Parçaların sosyal bir düzenlenişi." "*Her hücre (...) itici gücünü bir başka hücreden alır.*" İçindeki düğümlenmiş bir kısmın bütün bağlantıları kopardığı bir hücresel şebeke –bir sosyal ağ– hayal edin. Can alıcı bir bölgesi yırtılmış gerçek bir balıkçı ağını düşünün. Bu balık ağının ucunda rasgele sarkan bir nokta bulabilir ve sorunun kaynağının bu olduğu sonucuna varabilirsiniz. Ancak sorunun asıl kaynağını –merkez üssünü– gözden kaçırmış olursunuz. Tutunamayan kısım merkezken, siz çevreye odaklanmış olursunuz.

Ertesi hafta patologlar kanını ve kemik iliğini laboratuvara götürdüler ve hücre örneklerini, sanki cerrahi bir diseksiyon yapar gibi kısım kısım incelediler; bunu "Virchow'cu" tarzda bir analiz olarak tarif edebilirim. "B hücrelerini önemsemeyin," diye uyardım onları. "Önce hücre hücre kanı inceleyelim ve ağdaki yırtılmış kısmı bulalım." Kan ve organlar boyunca yolculuk eden ve mikropları arayan nötrofiller normaldi, keza benzer bir işleve sahip başka bir akyuvar hücresi olan makrofajlar da. Ancak T hücrelerini sayıp analiz ettiğimizde aradığımız cevap, sayfadaki grafiklerden bir anda fırlayıverdi: Sayıları ciddi bir biçimde düşmüştü, gelişimlerini tamamlamamışlardı ve neredeyse işlevsiz haldeydiler. Sonunda ağın parçalanan kısmının merkezini bulmuştuk.

Diğer tüm hücrelerdeki anormallikler ve hastanın bağışıklığındaki yıkım, T hücresindeki bozukluğun *semptomlarıydı*: T hücrelerinin çöküşü bütün bağışıklık sistemi boyunca basamak basamak ilerlemiş, bütün ağın parçalara ayrılmasına neden olmuştu. Bu genç adam, en başta teşhis edildiği gibi, AKİY'in bir varyantını

taşımıyordu. Bu, içinde ters giden bir şeyler olan bir Rube Goldberg makinesine benziyordu: Bir T hücresi problemi, bir B hücresi problemi haline gelmiş, bir sonraki basamakta bağışıklık tamamen çökmüştü.

Takip eden haftalarda M.K.'nin bağışıklık fonksiyonunu yeniden işler hale getirmek için bir kemik iliği nakli girişiminde bulunduk. Yeni ilik yerleştirilince bağışıklık sistemini onarmak üzere donörlerden alınan işler haldeki T hücrelerini de enjekte edebileceğimizi düşünüyorduk. M.K. nakli atlattı. İlik hücreleri yeniden oluştu ve bağışıklığı yeniden işler hale geldi. Enfeksiyonları hafifledi ve büyümesi yeniden başladı. Hücresel normallik organizmanın normal halini geri getirmişti. Beş yıllık izleme sürecinin sonunda, enfeksiyonlardan tamamen arındı, bağışıklık işlevi onarıldı, B ve T hücreleri yeniden iletişim kurabilir hale geldi.

M.K.'nin vakası ve hastane odasındaki haliyle ilgili anılarımı – genç adamın yatağının başında hiç dokunulmamış halde kalsalar da babasının karda kışta Boston'un kuzey ucuna kadar zorlukla yürüyüp en sevdiği İtalyan köftelerinden getirmesini ve üstleri soru işaretleriyle dolmuş sayfalara not üstüne notlar alan şaşkına dönmüş doktorları– her düşündüğümde, Rudolf Virchow ve geliştirdiği "yeni" patoloji aklıma geliyor. Bir hastalığı bir organda tespit etmek yeterli değildir; aynı zamanda o organdaki hangi *hücrelerin* hastalıktan sorumlu olduklarını da anlamak gerekir. Bağışıklıktaki bir bozukluk bir B hücresindeki problemden, bir T hücresinin işlevini yitirmesinden veya bağışıklık sisteminin içerdiği onlarca hücre tipindeki herhangi bir kusurdan kaynaklanmış olabilir. Örneğin AIDS hastalarının bağışıklıkları zayıflar çünkü insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV-Human Immunodeficiency Virus), bir bağışıklık cevabı verilmesini düzenlemeye yardımcı olan belirli bir hücre altkümesini –CD4 T hücrelerini– öldürür. Diğer bağışıklık yetmezlikleri B hücrelerinin antikor üretememesinden kaynaklanır. Her vakada, hastalığın yüzeysel dışavurumları üst üste binebilir ama nedenin yerini tam olarak saptamadan belirli bir bağışıklık yetmezliğini teşhis ve tedavi etmek imkânsızdır. Ve nedenin yerini tam olarak saptamak bir organ sistemini, yapısal birimlerinin –hücrelerinin– bileşim ve işlevi açısından ayırarak incelemeyi içerir. Ya da Virchow'un bana her gün hatırlattığı gibi: "Her patolojik rahatsızlık, her tedavi edici etki nihai açıklamasını ancak içerdiği belirli canlı hücresel unsurları tayin etmek mümkün olduğunda bulur."

Normal fizyoloji ya da hastalık fizyolojisinin merkezini tespit etmek için önce hücrelere bakılmalıdır.

HASTALIK YAPAN HÜCRE

Mikroplar, Enfeksiyonlar ve Antibiyotik Devrimi

Münzevi keşişler gibi, mikropların da yalnızca kendilerini beslemek için kafa yormaları gerekir; gerçi kimi mikroplar zaman zaman güçlerini birleştirseler de ne koordinasyon ne de diğerleriyle işbirliği gereklidir. Tam tersi şekilde, dört hücreli bazı alglerden otuz yedi trilyon hücreye sahip olan insana kadar çok hücreli bir organizmadaki hücreler ise inatla bir arada kalabilmek için bağımsızlıklarından feragat ederler; özel işlevler üstlenir ve sadece işlevlerini gerçekleştirmeye yetecek kadar büyüyerek, bütünün iyiliği için kendi üremelerini kısıtlarlar. İsyan bayrağını çektiklerinde ise kanser patlak verebilir.

—Elizabeth Pennisi, *Science*, 2018

Rudolf Virchow, 1850'li yıllarda patoloji üzerine düşünerek hücreler konusunda bir anlayışa varan tek biliminsanı değildi. Antonie van Leeuwenhoek'ün neredeyse iki yüz yıl önce mikroskopta hareket ederken görüntülediği animalküller, muhtemelen özerk tek hücreli canlı varlıklar, yani mikroplardı. Bu mikropların büyük bir çoğunluğu zararsız olsa da bazıları insan dokularını istila etme ve enflamasyon oluşturma kapasitesine sahiptir. Hücreyi (bu durumda mikrobiyal hücre) patoloji ve tıp ile ilk kez yakın bir ilişki içine sokan ise –mikropların bağımsız, bazı durumlarda insanlarda hastalıklara neden olan canlı varlıklar olduğunu ileri süren– mikrop teorisi oldu.

Mikrobiyal hücrelerle insan hastalıkları arasındaki bağlantı, biliminsanları ve filozofları yüzyıllarca meşgul eden bir sorunun

cevaplanmasıyla ortaya çıktı: Çürümenin nedeni nedir? Çürüme yalnızca bilimsel değil, aynı zamanda teolojik bir sorundu. Bazı Hıristiyan öğretilerinde söylendiğine göre ölüm, yeniden dirilme ve göğe yükselme süreçleri arasında geçen zamanda azizlerin ve kralların bedenleri çürümeden esirgenmekteydi. Yine de azizlerin ve günahkarların çürüme oranlarında bir fark görünmediği durumlarda teolojik bir yorumlamada bulunulması gerekiyordu: Çürümeye neden olan her ne idiyse Tanrı'nın kurallarına göre hareket etmiyordu. Göğe yükselen ilahi bir ölüyü, çürüyen parçalarının gemiden atılan fazla yüklermiş gibi yerlere düşmesiyle bağdaştırmak zordu.

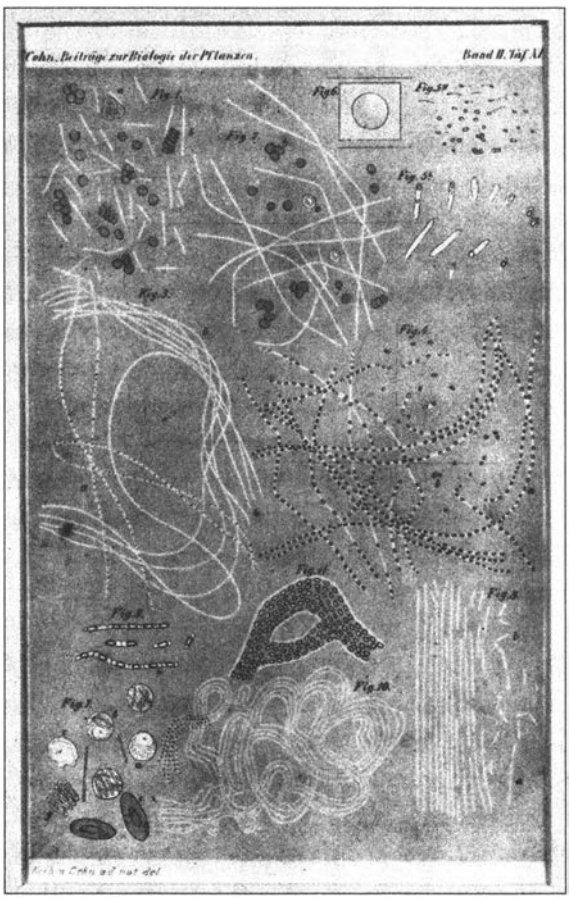
1668 yılında Francesco Redi, "Böceklerin Üremesi Üzerine Deneyler" başlıklı, tartışma yaratan bir makale yayımladı. Redi, yine kendiliğinden üremenin dirimselci öğretisini karşısına alarak, çürüyen maddelerin ilk işareti olan kurtçukların hiç yoktan ortaya çıkmadıkları, sineklerin bıraktıkları yumurtalarla geldikleri sonucuna varmıştı. Redi bir parça dana eti veya balığı, hava almasına izin veren, ancak sinekleri dışarıda tutan ince müslin bir örtüyle kapattığında et üzerinde kurtçuklar ortaya çıkmazken aynı et hava ve sineklere maruz kaldığında bol miktarda kurtçuk oluşuyordu. Önceki miyasmata teorileri etin çürümesinin içeriden başladığını veya havada yüzen miyasmaların bir sonucu olduğunu belirtiyordu. Redi ise çürümenin, canlı hücreler (kurtçuk yumurtaları) havadan etin üstüne indiğinde meydana geldiğini iddia etti. "*Omne vivum ex vivo,*" diye yazdı Redi. "Bütün yaşam, yaşamdan temel alır." Kısacası, deneysel biyolojinin kurucusu olarak bilinen bu isim, Virchow'un çok daha cesur ifadesinin bir öncülünü ilan etmişti. Hücrelerin hücrelerden geldiği fikrinden sadece bir adım uzakta, yaşamın yaşamdan temel aldığını öne sürmüştü.

Louis Pasteur, Redi'nin deneylerini 1859 yılında, Paris'te daha da ileri götürdü. S şeklinde bükülmüş ağzı bir kuğunun boynunu andıran, yuvarlak bir deney tüpünün içine kaynatılmış et suyu koydu. Pasteur, kuğu boyunlu bu tüpü havayla temasa açık bıraktığında et suyu steril kaldı: Havadaki mikroplar, tüpün kıvrımlarından içeri doğru kolayca ilerleyemiyorlardı. Ancak tüpü havayla doğrudan temas edecek şekilde hafifçe eğdiğinde veya kuğu boynunu kırdığında, et suyu kesif bir mikrop kültürü oluşmasına neden oldu. Pasteur, bakteriyal hücrelerin hava ve toz ile taşındığı sonucuna varmıştı. Kokuşma ya da çürüme, canlı yaratıkların içten bozunmasının –ya da içimizdeki günahların iç organlarımıza yansımasının– bir sonucu

değildi. Bozunma yalnızca bu bakteriyal hücreler et suyuna indiği için meydana geliyordu.

Çürüme ve hastalık yüzeysel olarak bakıldığında çok farklı görünebilir ama Pasteur bunlar arasında kritik bir bağlantı kurmuştu. İpekböceklerinde enfeksiyon, şarabın bozunması ve hayvanlarda şarbonun yayılması üzerine çalışmalar yaptı. Bütün bu vakalarda enfeksiyonların, miyasmanın havada uçuşan partiküllerinden veya ilahi kötülüklerden değil, mikropların –diğer organizmalara giren ve patolojik değişikliklere ve doku dejenerasyonuna neden olan tek hücreli organizmaların– istilasından kaynaklandığını belirledi.

Almanya'nın Wollstein şehrinde, derme çatma bir laboratuvarda çalışan, tıp alanında eğitim görmüş, genç, düşük rütbeli bir memur



Bacillus anthracis **üzerine Robert Koch tarafından yapılan gözlemlerin çizimleri. Basilin uzun, çubuk benzeri şekline ve minik dairesel sporlara dikkat edin.**

olan Robert Koch, Pasteur'ün teorisi için en önemli katkıyı yaptı. 1876 yılının başlarında, enfekte olmuş inek ve koyunlardan şarbon bakterisini izole etmeyi öğrendi ve bunları mikroskop altında görüntüledi. Titreşen, şeffaf, çomak şeklinde mikroplardı ve kırılgan görünümlü olmalarına karşın ölümcül olabiliyorlardı. Bu bakteri ayrıca kurutmaya ve ısıl işlemlere karşı yüksek dayanıklılığa sahip yuvarlak, uyku halinde sporlar da oluşturabiliyordu; yani ortama su eklendiğinde veya uygun bir konağa yerleştirildiklerinde bu sporlar uyku evresinden çıkarak ölümcül canlıları, çomak şekilli şarbon basilini ortaya çıkarıyor, hızla çoğalıyor ve hastalık meydana getiriyorlardı. Koch, şarbon enfeksiyonuna yakalanmış bir inekten bir damla kan almış, aldığı kanı ahşap bir çubukla bir farenin kuyruğuna ince uzun bir çizik şeklinde sürüp beklemişti. 1876 yılına kadar hiçbir biliminsanının hastalığı bir organizmadan diğerine bilimsel ve sistematik bir şekilde aktarmak yönünde deney yapmamış olması, biyoloji tarihinin açıklanamayan eksikliklerinden biri olarak kalmıştır.

Şarbon bakterisi hücreleri öldüren zehirli bir toksin salgılar. Fare de şarbon lezyonları geliştirmişti. Ölen hücreler nedeniyle dalağı koyu bir renk almış ve şişmiş, akciğerleri ise benzer siyah lezyonlarla lekelenmişti. Koch, dalağı bir mikroskop altında incelediğinde, içeride aynı titreşen, çomak şekilli bakterilerin milyonlarca ölü fare hücresinin etrafında cirit attığını gördü. Daha sonra deneyi –fareyi enfekte edip dalağını çıkararak ve sonra bir damla kanı başka bir fareye aktararak– tam yirmi kez tekrarladı. Her seferinde, alıcı farede şarbon hastalığı ortaya çıktı. Koch'un son deneyiyse dâhiyaneydi: Steril cam bir odacık yarattı ve içine ölü bir öküzün gözünden alınmış sıvı bulunan bir damla yerleştirdi. Bu damlacığa, şarbon bulaşmış bir fareden aldığı bir dalak parçasını enjekte etti. Aynı çomak şekilli bakteriler sıvının içinde yoğun bir şekilde büyüdü ve bu mikrobiyal hücreler şeffaf damlacığı buğulu hale getirdi.

Koch'un deneylerinin ilerleyişi istikrarlı ve sistematikti; neredeyse matkapla delinmiş gibi bir kesinlik içeriyordu. Louis Pasteur'ün kurduğu nedensellik çağrışıma dayalıydı: Şarabın çürümesi bakterilerin gereğinden fazla üremesiyle ilişkilendiriliyordu; etin kokuşması mikroorganizmalarla temas etmesiyle bağlantılıydı. Koch ise bunun aksine, daha muntazam bir nedensellik yapısı kurma arzusundaydı. Önce hastalıklı bir hayvandan mikroorganizmaları izole etti. Ardından bu patojenin sağlıklı hayvanlara verilmesinin aynı hastalığa neden olduğunu gösterdi. Sonra mikrobu, enfekte edilmiş

hayvanlardan tekrar izole etti, bir kültür içinde saf şekilde büyüttü ve hastalığı tekrar yaratabildiklerini gösterdi. Bu mantığı kim boşa çıkarabilirdi? "Bu olgular ışığında," diye yazdı notlarına, "*Bacillus anthracis*'in gerçekten şarbonun nedeni ve hastalık yapıcı etkeni olup olmadığına yönelik bütün şüpheler ortadan kalkmıştır."

Koch şarbon deneylerini tamamlamasından sekiz yıl sonra, 1884'te gözlemlerini ve deneylerini mikrobiyal hastalıklar için bir nedensellik kuramının dört temel ilkesini öne sürerken kullandı. Bir mikrobun belirli bir hastalığa (örneğin *Streptococcus*'un zatürreeye veya *Bacillus anthracis*'in şarbona) neden olduğunu iddia etmek üzere şu önermelerde bulundu: (1) organizma/mikrobiyal hücre hastalıklı bir bireyde bulunmalıdır, sağlıklı bir bireyde değil; (2) mikrobiyal hücre hastalıklı bireyden izole edilmeli ve kültüre alınmalıdır; (3) sağlıklı bir bireyin kültürde büyütülmüş mikropla enfekte edilmesi, hastalığın temel özelliklerini yeniden ortaya çıkarır ve (4) mikrop, enfekte edilen bireyden yeniden izole edilmeli ve orijinal mikroorganizmayla eşleştirilmelidir.*

Koch'un deneyleriyle ilkeleri biyoloji ve tıpta derin bir yankı buldu ve Pasteur'ün de düşünüşünü derinden etkiledi. Ancak yine de entelektüel yakınlıklarına karşın (ya da belki de bu *nedenle*) Koch ve Pasteur sonraki onlarca yıl boyunca kızışan bir rekabet içine girdiler. (Elbette 1870'lerin Fransa-Prusya Savaşı da Fransız ve Almanlar arasındaki bilimsel işbirliğini teşvik etmiyordu.) Pasteur'ün şarbonla ilgili olarak, Koch'unkilerle yaklaşık aynı dönemde yayımlanan yazıları, Fransızca *bacteridia*** terimini neredeyse kindar bir zevkle kullanıyor, Koch'un terminolojisine ise sadece fark edilmesi güç bir

* Koch'un hastalık nedenselliğine dair postulatları bulaşıcı hastalıkların çoğuna uygulanabilirken, konağın durumunu etkileyen faktörleri göz önüne almaz ve bulaşıcı olmayan hastalıklara kolayca uygulanamaz. Örneğin, sigara içmek akciğer kanserine neden olur ama sigara içen herkes akciğer kanserine yakalanmaz. Her ne kadar pasif içicilik kesinlikle akciğer kanserine neden olabilse de bir kanser hastasından sigara dumanını izole edip hastalığı ikinci bir hastaya aktaramazsınız. HIV kuşkusuz AIDS'e neden olur ama konağın genetik özellikleri virüsün hücreye girme yeteneğini etkilediğinden, HIV'e maruz kalan her birey virüslerle enfekte olmaz ve AIDS evresine geçmez. Nörodejeneratif bir hastalık olan multipl skleroz (MS) hastalarından mikrop veya hastalık nedeni izole edemezsiniz veya bu hastalığı bir başka insana aktaramazsınız. Zaman içinde epidemiyologlar bulaşıcı olmayan hastalıkların nedenselliğini belirlemek üzere daha geniş bir kriterler listesi hazırlayacaklardı.

** Fransız biliminsanı Casimir Davaine de bir şarbon numunesi içinde çomak şekilli mikroorganizmaları gözlemlemiş ve bunları *bacteridia* olarak adlandırmıştı. Pasteur'ün bu terimi kullanışı Fransız meslektaşına karşı bilimsel bir hürmet, Almanlara karşı ise bir küçümseme göstergesiydi.

dipnotla atıfta bulunuyordu: "Almanların *Bacillus anthracis*'i." Diğer yandan Koch bu bilimsel aşağılamayı bir alay konusu haline getiriyordu: 1882 yılında bir Fransız gazetesine, "Şimdiye kadar Pasteur'ün şarbon üzerine çalışmaları hiçbir sonuca varmadı," diye yazmıştı.

Bu tartışmalar aslında önemsizdi: Pasteur, laboratuvarda tekrar tekrar oluşturduğu kültürlere dayanarak, bakteriyal hücrelerin hastalığa neden olma yeteneklerinin zayıflatılabileceğinde ya da biyoloji biliminin tabiriyle söylersek seyreltilebileceğinde ısrar ediyordu. Pasteur bu seyreltilmiş şarbonu bir aşı olarak kullanma niyetindeydi: Zayıflatılmış bakteri, hastalığa yol açmadan bağışıklığı güçlendirecekti. Ne var ki Koch'a göre, mikropların hastalık yapma özellikleri sabit olduğundan seyreltme bir saçmalıktan ibaretti. Zamanla ikisinin de haklı olduğu anlaşılacaktı: Bazı mikroplar seyreltilebilirken diğerlerinin etkisinin zayıflatılması zordu. Ancak birlikte ele alındıklarında Pasteur ve Koch'un çalışmaları patolojide yeni bir yönü işaret ediyordu. Özerk, canlı mikrobiyal hücrelerin hem çürümeye hem de hastalığa neden olduklarını göstermişlerdi; en azından hayvan modeller ve kültürler üzerinde.

Peki, mikrobiyal hücrelerin neden olduğu çürüme ile *insan* hastalıkları arasındaki ilişki neydi? Potansiyel bir bağlantıyla ilgili ilk ipucu, 1840'ların sonunda Viyana'da bir kadın doğum hastanesinde asistan olarak çalışan Macar kadın doğum uzmanı Ignaz Semmelweis'tan geldi. Klinik iki koğuşa bölünmüştü: birinci klinik ve ikinci klinik. On dokuzuncu yüzyılda çocuk doğurmak, dünyaya bir can getirmek kadar canı tehdit de eden bir olaydı. Enfeksiyonlar –puerperal ateş veya halk arasında bilinen adıyla lohusa humması– annelerde, doğum sonrasında yüzde beşten yüzde ona kadar uzanan bir oranda ölüme neden oluyordu. Semmelweis'ın dikkatini çeken sıradışı bir örüntü vardı: Birinci klinikte, ikinci kliniğe kıyasla lohusa ölüm oranı belirgin şekilde yüksekti. Bu farklılıkla ilgili haberler dedikodu ve söylenti yoluyla tüm Viyana'ya yayılmış, herkesin bildiği bir sır haline gelmişti. Hamile kadınlar ikinci kliniğe kabul edilmek için yalvarıyor, görevlileri ikna etmeye çalışıyor ya da kandırıyordu. Bazı kadınlar, birinci kliniğin bir bebek dünyaya getirmek için sokaktan daha tehlikeli olduğunu düşündüklerinden, akıllıca davranıp sokakta –kliniklerin dışında– doğurmayı bile tercih edebiliyorlardı.

Semmelweis, "Kliniğin dışında doğum yapanları bu bilinmeyen, zararlı endemik etkilerden koruyan neydi?" diye düşünüyordu. Bu "doğal" bir deney gerçekleştirmek için nadir bir fırsattı: Aynı durumdaki iki kadın, aynı hastanenin iki farklı kapısından giriyordu. Biri sağlıklı bir yenidoğanla çıkıyor, diğeri ise morga sevk ediliyordu. Neden? Semmelweis, potansiyel failleri eleyen bir detektif gibi, zihninde nedenlerin bir listesini yaptı ve birer birer eledi. Neden aşırı kalabalık, kadınların yaşları, havalandırma eksikliği, doğumun süresi ya da yatakların birbirine yakınlığı değildi.

1847 yılında Semmelweis'ın meslektaşı Dr. Jacob Kolletschka, bir otopsi gerçekleştirirken neşterle kendini kesmişti. Kısa sürede ateşlendi ve sepsise girdi; Semmelweis ona pek yardım edemedi ama Kolletschka'nın semptomlarının lohusa humması geçiren kadınlarınkilere benzediğini fark etti. O halde burada potansiyel bir cevap bulunuyordu: Birinci klinikte her gün patoloji departmanıyla kadın doğum koğuşu arasında –kadavralar üzerinde diseksiyon ve otopsiler gerçekleştirip oradan bebekleri doğurtmaya– gidip gelen cerrahlar ve tıp öğrencileri çalışıyordu. Oysa ikinci klinikte işleri, kadavralarla teması olmayan ve otopsi gerçekleştirmeyen ebeler yürütüyordu. Semmelweis, kadınları rutin olarak eldivensiz şekilde muayene eden öğrenci ve cerrahların, çürüyen kadavralardan hamile kadınların bedenlerine maddesel bir unsur –buna "kadavra maddesi" adını vermişti– taşıyıp taşımadığını merak etti.

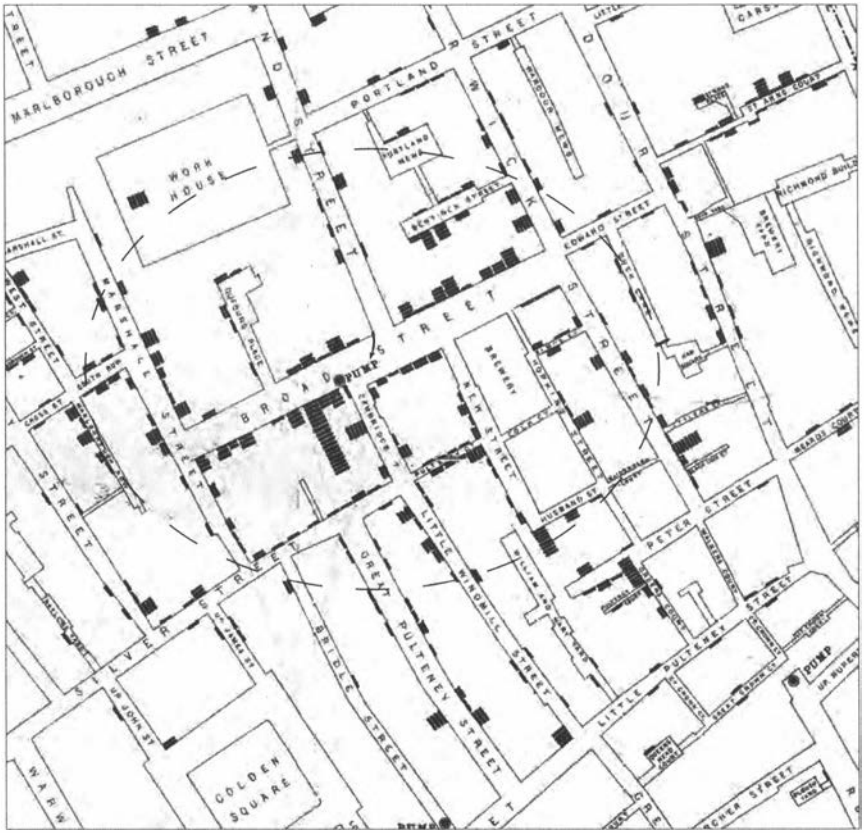
Öğrenci ve cerrahların kadın doğum koğuşuna girmeden önce ellerini klor ve suyla yıkamaları konusunda ısrarcı oldu. Her iki klinikteki ölümlerin dikkatli bir şekilde kaydını tuttu. Ortaya çıkan etki şaşkınlık vericiydi, birinci klinikteki ölüm oranı yüzde doksan düşmüştü. Nisan 1847'de ölüm oranı yüzde yirmiye yakındı: Her beş kadından biri lohusa hummasından ölüyordu. Ağustosta, ellerin titizce yıkanmaya başlamasının ardından, yeni annelerin ölüm oranı yüzde ikiye düşmüştü.

Sonuçlar baş döndürücü olsa da Semmelweis'ın gözünde canlandırabildiği bir açıklama bulunmuyordu. Sebep kan mıydı? Bir sıvı? Bir partikül? Viyana'daki kıdemli cerrahlar mikrop teorisine inanmıyor ve işe yeni başlayan bir asistanın, klinikler arasında gidip gelirken ellerini yıkamalarında ısrarcı olmasını dikkate almıyorlardı. Semmelweis taciz edildi ve küçümsendi, terfileri geciktirildi ve sonunda hastaneden atıldı. Lohusa hummasının aslında bir "doktor salgını" –iyatrojenik, hekim eliyle ortaya çıkan bir hastalık– olduğu

fikri Viyanalı profesörlerin pek hoşuna gitmemişti. Semmelweis kendisine çatlak muamelesi yapıp başından savan, Avrupa'nın her yanındaki kadın doğum uzmanlarına ve cerrahlara gitgide daha öfkeli ve suçlayıcı mektuplar yazıyordu. Sonunda, Budapeşte'nin ancak ruhsal bir çöküntü içine girebileceği kenar mahallelerinden birine gönderildi. Gardiyanlar tarafından dövüldüğü, kemikleri kırılmış halde ve kangrenli bir ayakla öylece bırakıldığı bir akıl hastanesine yatırıldı. Ignaz Semmelweis, 1865 yılında büyük ihtimalle yaralarından kaynaklanan septik şok nedeniyle öldü; muhtemelen mikroplar tarafından, enfeksiyonların nedeni olarak tanımlamaya çalıştığı o "maddesel" unsurların ta kendisi tarafından tüketilmişti.

1850'li yıllarda, Semmelweis'ın Budapeşte'ye gönderilmesinin üstünden çok zaman geçmemişken, John Snow adında bir İngiliz hekim Londra'nın Soho bölgesinde ortaya çıkan azgın bir kolera salgınının izini sürüyordu. Snow, hastalıkları yalnızca semptomlar ve tedaviler açısından ele almıyor, aynı zamanda coğrafya ve yayılımı da katkı sağlayan faktörler olarak görüyordu: Salgınların belirli bölge ve yer şekilleri üzerinde, belirli örüntülere göre ilerleyebileceğinden ve bunun, salgının nedeniyle ilgili bir ipucu sağlayabileceğinden kuşkulanıyordu. Her vakanın zamanını ve yerini tespit etmek amacıyla yerel halkın kaydını tuttu. Daha sonra ise enfeksiyonu, tıpkı bir filmi geri sarar gibi zamanda ve mekânda geriye doğru takip ederek kökenlere, kaynağa ve nedenlere ulaştı.

Snow, kaynağın havada süzülen görünmez miyasmatalar değil, Broad Sokağı'ndaki belirli bir pompadan gelen su olduğu sonucuna vardı. Salgın buradan, bir göle atılan taşın oluşturduğu dalgacıklar gibi dışarıya doğru yayılmış –veya daha doğrusu akmış– görünüyordu. Snow daha sonra salgının bir haritasını çizip her vakayı bir çizgiyle işaretlediğinde, çizgiler pompanın etrafını çevirdi. (Sonraları, 1960'larda çizilen ve vakaların noktalarla gösterildiği başka bir harita epidemiyologların çoğuna şimdi daha tanıdık gelecektir.) "Neredeyse bütün ölümlerin [Broad Sokağı'ndaki] pompaya kısa bir mesafede gerçekleştiğini tespit ettim," diye yazacaktı. "Başka bir sokak pompasına kesin bir şekilde daha yakın olan hanelerde yalnızca on ölü vardı. Bu vakaların beşinde, ölen kişilerin aileleri, daha yakındaki pompanın suyuna tercih ettikleri için onların da her



John Snow'un, 1850'lerde Londra'daki Broad Sokağı pompasını çevreleyen kolera vakalarını gösteren orijinal çizimlerinden biri. Ok, pompanın yerini gösteriyor (yazarın eki) ve hane başına vaka sayısı, çizgilerin oluşturduğu yükseltilerle işaretlenmiş (Snow'un tespit ettiği alanı işaretleyen çembere dikkat edin; yazarın eki).

zaman Broad Sokağı'ndaki pompaya gittikleri konusunda beni bilgilendirdi. Diğer üç vakada ise ölenler Broad Sokağı'ndaki pompanın yakınında bulunan okula giden çocuklardı."

Peki, bu kirlenmiş kaynağın taşıdığı madde neydi? 1855'te Snow suyu mikroskop altında incelemeye başladı. Bu maddenin üreme yeteneği taşıyan bir şey, insanlara yeniden ve yeniden bulaşabilen bir yapı ve işleve sahip bir çeşit partikül olduğuna ikna oldu. *Koleranın İletim Şekli Üzerine* adlı kitabında şöyle yazdı: "Koleranın hastalık yaratan maddesinin kendi türünü çoğaltma özelliğine sahip olması için bir tür yapıya, büyük ihtimalle hücreye benzeyen bir yapıya sahip olması gerekir."

Bu, özellikle *hücre* kelimesinin kullanımı nedeniyle çarpıcı bir görüştü. Snow, temelde tıbbın üç farklı teorisini ve alanını kısmen bir

araya getirmişti. Bunların ilki olan epidemiyoloji, kalabalık alanlardaki insan hastalıklarının *örüntüsünü* açıklamaya çalışıyordu. Bir disiplin olarak epidemiyoloji, insanların üzerinde "uçuyordu"; bu nedenle ismi *epi* (üst) ve *demos* (halk) kelimelerinden gelir. İnsan hastalıklarını, topluluk içinde taşınması, etki ve yaygınlığındaki artış ve azalış, belirli coğrafi veya fiziksel dağılımlar içindeki varlığı ve yokluğu –örneğin Broad Sokağı'ndaki pompaya uzaklığı– açılarından anlama girişimiydi. Yani sonuçta, risk değerlendirmesi için tasarlanmış bir disiplindi.

Ancak Snow, ortaya konan riskten maddesel bir öze varmaya çalışarak, epidemiyoloji teorisini bir patoloji teorisine doğru yaklaştırmıştı. O suyun içindeki bir *şey* –hatta bir hücre– enfeksiyonun nedeniydi. Coğrafya veya hastalık haritası onun temel nedeni için sadece bir ipucuydu; fiziksel bir özün zamanda ve mekânda hareket ederek hastalığa neden olduğuna dair bir işaretti.

İkinci alan, hâlâ emekleme devresinde olan mikrop teorisi, salgın hastalıkların vücudu istila eden ve fizyolojisini bozan mikroskobik organizmalardan köken aldığı düşüncesini daha da geliştirdi.

Üçüncüsü ise hepsinin en cüretkâr olanıydı: Hastalığa yol açan görünmez mikropların aslında suları kirleten bağımsız, canlı birer *organizma* –birer hücre– olduğunu savunan hücre teorisi. Snow kolera basilini mikroskopta görmemişti. Ama bu nedensel elementin vücutta üreyebildiğini, tekrar kanalizasyona döndüğünü ve yeni bir enfeksiyon döngüsünü başlattığını sezgileriyle kavramıştı. Bulaşıcı birimler, kendilerini kopyalayabilen canlı varlıklar olmalıydılar.

Bunları yazarken, bu çerçevenin –mikroplar, hücreler, risk– tıptaki teşhis sanatı için hâlâ ne kadar destekleyici olduğunu düşünüyorum. Bir hasta gördüğüm her seferde, hastalığının nedenini üç temel soru doğrultusunda irdelediğimi fark ediyorum. Bakteri ya da virüs gibi dış kaynaklı bir etken mi? Hücresel fizyolojiyi etkileyen içsel bir rahatsızlık bulunuyor mu? Belirli bir riskin, örneğin bir patojene maruz kalmanın, aile geçmişinin ya da çevresel bir toksinin sonucu mu?

Yıllar önce genç bir onkologken, daha önce sağlıklı olup aniden gitgide kötüye giden bir yorgunluk haline tutulmuş bir profesörle tanışmıştım. Adamın yataktan çıkmak için uzuvlarını kaldıramadığı günler oluyordu. Birçok uzmana yapılan birçok ziyaretten sonra,

akla gelecek her türlü hastalık teşhisi konmuştu: Kronik yorgunluk sendromu, lupus, depresyon, psikosomatik bir sendrom, gizemli bir kanser. Bu karmakarışık liste böyle uzayıp gidiyordu.

Kronik anemi teşhisi konmasına neden olan bir kan testi hariç bütün testleri negatif sonuçlanmıştı. Ancak düşük alyuvar sayısı bir neden değil, bir hastalık semptomuydu. Bu arada halsizlik de durmak bilmeden ilerliyordu. Sırtında garip kızarıklıklar ortaya çıkmıştı; bir başka nedensiz semptom daha. Birkaç gün sonra, teşhis konamamış halde yine kliniğin kapısındaydı. Bir röntgen, akciğerleri çevreleyen iki katmanlı plevral kesenin içinde birikmiş bir sıvı örtüsü olduğunu gösterdi. Artık teşhis konusunda emindim. Bunca zaman saklanan bu hastalık elbette kanserdi. İki kaburga kemiği arasına bir şırınga saplayarak küçük bir miktar sıvı çektim ve patoloji laboratuvarına yolladım. Sıvının içinde kanser hücreleri bulunacağına emindim ve böylece vakayı da çözmüş olacaktık.

Yine de hastayı daha ileri tarama testleri ve biyopsiler için göndermeden önce, içimi kemiren bazı şüpheler vardı. İçgüdülerim kendi teşhisimin kesinliğine karşı yönde hareket ediyordu ve sonunda hastayı bildiğim en iyi iç hastalıkları uzmanına gönderdim. (Bazen sanki içinde bulunduğu zamana değil de başka bir yüzyıla ait hissi uyandıran, başka bir dünyadan gelmiş garip bir hekime. Bu Proustvari doktor bir keresinde bana, "Hastayı koklamayı unutma," diye tavsiyede bulunmuş, sonra da sadece koklayarak teşhis koyulabilecek hastalıkları sıralamaya devam etmişti; bense ofisinde durmuş, şaşkınlıkla dinliyor ve öğreniyordum.)

Bir gün sonra iç hastalıkları uzmanı beni aradı.

Hastaya girdiği riskli durumlar hakkında soru sormuş muydum?

Belirsiz bir evet cevabı geveledim ama değerlendirmemde tamamen kansere yoğunlaştığımı utanarak fark ettim.

Hastamın hayatının ilk üç yılını Hindistan'da geçirdiğini bilip bilmediğimi sordu iç hastalıkları uzmanı. Ya da o zamandan beri defalarca oraya seyahat ettiğini. Bunları sormak aklımdan geçmemişti. Adam bana çocukluğundan beri Belmont, Massachusetts'ta yaşadığını anlatmıştı ama daha derin sorgulayıp nerede doğduğunu ve ABD'ye ne zaman taşındığını sormamıştım.

"Peki, akciğer sıvısını bakteriyoloji laboratuvarına gönderdin mi?" diye sordu bilge Dr. Proust.

Şimdi yüzüm tamamen kızarmıştı.

"Neden?"

"Çünkü bu kesinlikle reaktivasyon tüberkülozu."

Şükürler olsun ki laboratuvar, gönderdiğim sıvının yarısını saklamıştı. Üç hafta içinde, tüberküloza yol açan *Mycobacterium tuberculosis* tespit edildi. Hasta uygun antibiyotiklerle tedavi edildi ve yavaş yavaş iyileşti. Birkaç ay içinde semptomlarının tamamı yok oldu.

Bütün bu süreç bir alçakgönüllülük dersiydi. Bugün bile teşhis konamamış bir hasta gördüğümde alçak sesle mırıldanır, John Snow'u ve hastaları koklamayı seven iç hastalıklar uzmanı arkadaşımı hatırlarım. *Mikroplar. Hücreler. Risk.*

Mikrop teorisinin tıptaki uygulamaları dönüştürücü bir etkiye sahipti. 1864 yılında, Louis Pasteur'ün çürümeyle ilgili deneylerini tamamlamasından birkaç yıl sonra (ve Robert Koch'un deney hayvanlarında hastalık sebebinin mikroplar olduğunu kanıtlamasından on yıl kadar önce), İskoçya'nın Glasgow şehrindeki Joseph Lister adlı genç bir cerrah, şans eseri Pasteur'ün "Çürüme Araştırması"* başlıklı makalesini okudu. Bir ilham anında, Pasteur'ün kuğu boyunlu tüpünde tanık olduğu çürüme ile koğuşlarda gördüğü cerrahi enfeksiyonlar arasında bağlantı kurdu. Antik Hindistan ve Mısır'da bile hekimler aletlerini kaynatıp temizliyorlardı. Ne var ki Lister'ın zamanında cerrahlar, mikropların kontaminasyona yol açma olasılığına çok az dikkat gösteriyorlardı. Cerrahi, sıhhi olmaktan akıl almaz ölçüde uzak bir uygulamaydı; sanki hijyenle ilgili her türlü tarihsel bilgiye meydan okumak üzere kasten tasarlanmıştı. İrinle kaplı bir cerrahi alet, bir hastanın yarasından alınıp hiç steriliże edilmeden bir başka hastada kullanılabiliyordu. Hatta cerrahlar, irinin varlığını iyileşme sürecinin bir parçası olarak gördükleri için "takdire şayan irin" gibi ifadeler dahi kullanıyorlardı. Bir neşter kan ve irinle sıvanmış ameliyathanenin zeminine düşerse cerrah onu aynı derecede kirlenmiş önlüğüyle üstünkörü siler ve iyimser bir tavırla aynı aleti bir sonraki hastasında kullanmaya devam ederdi.

Lister, aletlerini enfeksiyonun sebebi olduğuna inandığı mikropları öldürecek bir çözelti içinde kaynatmaya karar verdi. Peki, bu çözelti neydi? Karbolik asidin lağım ve atık sulardaki iğrenç kokuların

* *Recherches sur la putréfaction.* (ç.n.)

giderilmesinde kullanıldığını biliyordu; eğer öyleyse muhtemelen lağımı çevreleyen miyasmaların yarattığı mikropları da öldürüyordur, diye düşündü. Böylece ardı ardına ilham verici adımlar atarak cerrahi aletlerini karbolik asit içinde kaynatmaya başladı. Ameliyat sonrası enfeksiyonların oranı büyük bir hızla düştü. Yaralar hızla iyileşti ve hastalarda –her cerrahi işlemin korkulu belası olan– septik şok oranı aniden düştü. Başlarda cerrahlar Lister'ın teorisine direndi ama veriler gitgide yadsınamaz bir hal aldı. Semmelweis gibi Lister da mikrop teorisini tıbbi bir uygulamaya dönüştürmüştü.

Enfeksiyonları önlemek için bilinen yerleşik yöntemlerden olan sterilizasyon, hijyen ve antisepsi, 1860'lardan 1950'lere dek, yani bir yüzyıldan daha kısa bir süre içinde mikrobiyal hücreleri öldüren antibiyotik ilaçların da icadıyla büyük bir gelişim gösterecekti. Bunların ilki olan ve arsfenamin olarak bilinen bir arsenik türevi, Paul Ehrlich ve Sahachiro Hata adlı doktorların 1910 yılında, bu maddenin frengiye neden olan mikropları öldürebildiğini gözlemlemesiyle keşfedildi. Kısa bir süre sonra, aralarında 1928 yılında Alexander Fleming tarafından küf kaplarının içinde keşfedilen bir mantarın salgıladığı antibakteriyel kimyasal penisilin ve Albert Schatz'la Selman Waksman'ın 1943'te toprak yığınlarındaki bakterilerden izole ettikleri anti tüberküloz ilacı streptomisinin de bulunduğu, görünüşte sınırsız bir antibiyotik bolluğu ortaya çıktı.

Tıbbın çehresini değiştiren ilaçlardan olan antibiyotikler, genel olarak konak hücreyi mikrobiyal hücreden ayıran bir şeye saldırdıkları için işe yarıyorlar. Penisilin, hücre duvarı sentezinde kullanılan bakteriyal enzimleri yok eder ve bakteri duvarlarında "delikler" oluşması sonucunu doğurur. İnsan hücrelerinin bu tip hücre duvarlarına sahip olmaması, varlıkları hücre duvarının bütünlüğüne bağlı olan bakteriyal türlere karşı penisilini bir sihirli değnek haline getirir.

Her güçlü antibiyotik –doksisilin, rifampin, levofloksasin– insan hücrelerinde bakteri hücrelerinden farklı olan bazı moleküler bileşenleri tanır. Bu yönden bakınca her antibiyotik bir "hücresel ilaç" halini alır: mikrobiyal bir hücreyle insan hücresi arasındaki farklara dayanarak işleyen bir ilaç. Hücre biyolojisi hakkında daha çok şey öğrendikçe, daha derindeki farkları da açığa çıkarıyor ve daha güçlü antimikrobiyaller yaratmayı öğrenebiliyoruz.

Antibiyotikleri ve mikrobiyal dünyayı terk etmeden önce farklılıklara da bakalım. Dünya üzerindeki her hücre –bu her canlı varlığın her bir birimi demektir– canlı organizmaların birbirinden tamamen ayrı üç üst âleminden veya dalından birine aittir. İlk dal bakterileri kapsar: Bir hücre zarıyla sarmalanmış, hayvan ve bitki hücrelerindeki belirli hücresel yapıları barındırmayan ve kendilerine özgü kimi yapılara sahip olan tek hücreli organizmalar. (Yukarıda bahsi geçe antibakteriyel ilaçların özgüllüğü tam da bu farklılıklar nedeniyle ortaya çıkar.)

Bakteriler rahatsız edici, azılı ve esrarengiz bir biçimde başarılıdırlar. Hücresel dünya egemenlikleri altındadır. Patojen olduklarını düşünürüz çünkü birkaçı –bartonella, pnömokok, salmonella– hastalıklara neden olur. Ancak cildimiz, bağırsaklarımız ve ağzımız hiçbir hastalığa sebep olmayan birkaç milyar bakteriyle dolup taşmaktadır. (Bilim yazarı Ed Yong'ın *Mikrobiyota* adlı ufuk açıcı kitabı bakterilerle olan yakın ve genellikle simbiyotik anlaşmamıza dair panoramik bir bakış sunar.) Aslında bakteriler ya zararsız ya da basbayağı faydalıdırlar. Bağırsaklarımızda sindirime yardımcı olurlar. Bazı araştırmacılar cildimize daha zararlı mikropların yerleşmesini önlediklerini tahmin ediyor. Bir salgın hastalıklar uzmanı bir keresinde bana, insanların yalnızca "bakterileri dünyanın her yanına taşıyan kaliteli birer valiz" olduklarını söylemişti. Haklı olabilir.

Bakterilerin bolluğu ve dirençliliği akıl karıştırıcı olabilir. Bazıları suyun kaynama sıcaklığına eriştiği termal okyanus bacalarında yaşar, buharı tüten bir su ısıtıcısının içinde rahatlıkla serpilebilir. Bazıları mide asidinin içinde gelişir. Daha başkaları ise Dünya'nın, toprağın yılın on ayı boyunca sıkışıp nüfuz edilmesi imkânsız bir tundra şeklinde donduğu en soğuk yerlerinde neredeyse aynı derecede kolay yaşayabilir. Özerk, hareketli, iletişim halinde ve doğurgandırlar. İç ortamlarını koruyan güçlü bir homeostaz mekanizmasına sahiplerdir. Kendilerine eksiksiz yetebilen birer münzevidirler ama aynı zamanda, kaynakları paylaşmak için işbirliği de yaparlar.

Biz –siz ve ben– ökaryotlar olarak adlandırılan ikinci bir dal ya da üst âleme mensubuz. *Ökaryot* kelimesi sadece teknik bir ayrıntı: Hücrelerimizin ve hayvan, mantar ve bitki hücrelerinin çekirdek (Yunancada *karyon*, çekirdek anlamına gelir) adı verilen özel bir yapı içermesini kastediyor. Bu çekirdek, yakında öğreneceğimiz gibi, kromozomlar için bir depolama alanıdır. Bakteriler bir çekirdeğe sahip olmadıklarından prokaryot –çekirdek öncesi– olarak

adlandırılıyorlar. Bakterilerle karşılaştırıldığında bizler çok daha sınırlı bir çevrede ve kısıtlı ekolojik nişlerde yaşamını sürdürebilen kırılgan, çelimsiz ve mızmız varlıklarız.

Sırada üçüncü dal var: Arkeler. Canlı varlıkların bütün bir üst âleminin yaklaşık elli yıl öncesine kadar keşfedilmeden kalmış olması, tek başına taksonomi tarihinin en hayret verici olgusu olabilir. 1970'lerin ortasında, Urbana-Champaign'deki Illinois Üniversitesi'nde biyoloji profesörü olan Carl Woese, karşılaştırmalı genetiği –çeşitli organizmaların genlerinin karşılaştırılması– kullanarak yalnızca bazı gizemli mikropları değil, yaşamın *bütün bir üst âlemini* yanlış sınıflandırdığımız sonucuna ulaştı. Woese yıllar boyunca yorucu, canlı ama bir o kadar da yalnız ve sert bir savaş sürdürdü. Taksonominin tek bir noktayı değil, bütün bir üst âlemi gözden kaçırdığında ısrarcıydı. Arkelerin "neredeyse" bakteriler gibi veya "neredeyse" ökaryotlar gibi olmadıklarını öne sürüyordu. ("Neredeyse", bir taksonomist için bir ebeveynin çocuğuna, "Git başımdan, beni rahatsız etme!" demesi gibidir.)

Pek çok ünlü biyolog Woese'un çalışmasını küçümsedi veya doğrudan görmezden geldi. 1998'de biyolog Ernst Mayr, Woese üzerine, meseleyi tamamen yanlış şekilde anlayarak, öğretmenlik taslayan kibirli tavırlara boğulmuş bir makale yazdı ("Evrim fenotiplere özgü bir iştir (...) genlere değil."). Woese'un münakaşa ettiği şey evrim değil, taksonomiydi ve o da kesinlikle genlerle ilgili bir meseleydi. Bir yarasa ve bir kuş neredeyse tamamen aynı fiziksel özelliklere ya da fenotipe sahip olabilirlerdi. Sırrı açık eden, *genlerindeki* farklılıktı: Farklı taksonomik sınıflara aittiler. *Science* dergisi Woese'u "yaralı bir devrimci" diye tanımladı. Ancak onlarca yıl sonra teorisini büyük oranda kabul ettik, doğruladık ve haklılığını gördük: Arkeler artık yaşayan varlıkların ayrı, üçüncü bir üst âlemi olarak sınıflandırılıyor.

Yüzeysel olarak bakıldığında, arkeler çoğunlukla bakteriler gibi görünür. Küçüktürler ve hayvan ile bitki hücreleriyle ilişkili bazı yapılardan yoksundurlar. Ancak bakterilerden ya da bitki, hayvan ve mantarlardan tartışma götürmez bir şekilde farklıdırlar. Aslında haklarındaki bilgimiz görece hâlâ çok az. University College London'da evrim biyoloğu olan Nick Lane'in *Hayati Soru: Enerji, Evrim ve Karmaşık Yaşamın Kökenleri** adlı kitabında bahsettiği gibi onlar,

* *The Vital Question: Energy, Evolution, and the Origins of Complex Life.* (ç.n.)

yaşayan dünyanın Cheshire kedileridir: Hikâyenin tamamı için olmazsa olmazdırlar ama "varlıkları sadece yokluklarıyla" belirgin hale gelir. Başka bir deyişle, diğer iki üst âlemin tanımlayıcı özelliklerine sahip olmadıkları gerçeğinin altında, kısmen onlar üzerine çalışmayı yakın zamana dek ihmal etmiş olmamız yatıyor.

Hayatın temel üst âlemlere bölümlenmesi bizi, hücrelerimizin hikâyesinin gidişatında bir diğer ana ayrıma geri döndürüyor. Burada aslında iki kesişen hikâye var. İlki, hücre biyolojisinin hikâyesi. Bu ilk hikâyede, Leeuwenhoek'ten Hooke'a 1600'lerin sonlarında hücreleri görüntüleyenlerden, iki yüzyıl sonra dokuların ve organların keşfine; Pasteur ve Koch'un çürüme ve hastalığın bir nedeni olarak bakteriyi keşfetmesinden, Ehrlich'in 1910'da ilk antibiyotikleri sentezlemesine dek çok geniş bir alan boyunca gezindik. Hücresel fizyolojinin kökenlerinden –Raspail'ın berrak ileri görüşlülüğünü yansıtan "Her hücre (...) bir nevi laboratuvardır," sözünden– genç Virchow'un hücrenin hem normal fizyolojinin hem de patolojinin konumlandığı yer olduğu yönündeki cüretkâr önermesine geçtik.

Ancak bu, hücre biyolojisinin tarihi; hücrenin değil. Hücrenin tarihi, hücre biyolojisinin tarihinden milyarlarca yıl geriye gider. Dünya üzerindeki ilk hücreler –atalarımızın en basit ve en ilkeli– üç buçuk ila dört milyar yıl önce, Dünya'nın doğumundan yaklaşık 700 milyon yıl sonra ortaya çıktı. (Düşündüğünüzde bu aslında kayda değer ölçüde kısa bir zaman dilimidir; canlı varlıklar üzerinde üremeye başlamadan önce, Dünya tarihinin yalnızca beşte birlik bir kısmı geçmiştir.) Bu "ilk hücre" nasıl ortaya çıktı? Neye benziyordu? Evrim biyologları yıllar boyunca bu sorularla boğuştular. En basit hücre –ona bir "proto-hücre" diyelim– kendisini yeniden üretebilecek bir genetik bilgi sistemine sahip olmalıydı. Hücrenin ilk kopyalama sistemi neredeyse kesin bir biçimde ribonükleik asit ya da RNA denilen zincir benzeri bir molekülden yapılmıştı. Gerçekten de laboratuvar deneylerinde, ilkel Dünya koşullarındaki atmosfere benzer şartlara yerleştirilen ve kil tabakaları ile kapatılan basit kimyasallar, RNA'nın öncüllerini ve hatta RNA molekülü zincirlerini meydana getirebiliyor.

Fakat bir RNA zincirinden *kendini kopyalayan* bir RNA molekülüne geçiş küçük bir evrimsel başarı değildir. Büyük olasılıkla böyle

iki molekül gerekiyordu; biri bir şablon (yani bilgi taşıyıcısı) olarak hareket edecek ve diğeri bu şablondan bir kopya (yani bir çoğaltıcı) meydana getirecekti.

Bu iki RNA molekülü –şablon ve çoğaltıcı– bir araya geldiklerinde, belki de gezegenimizdeki canlılığın tarihinin en önemli ve tartışmalı evrimsel aşk ilişkisi ortaya çıktı. Ancak bu âşıkların ayrılıktan kaçınmaları gerekiyordu; RNA'nın iki zinciri birbirlerinden uzaklaşırsa çoğaltma işlemi gerçekleştirilemez ve dolayısıyla hücresel hayat ortaya çıkamazdı. Bu nedenle iki bileşeni bir arada tutacak bir tür yapı –küresel bir zar– ihtiyacı doğmuştu.

Bu üç bileşen (bir zar, bir bilgi taşıyıcısı RNA ve bir çoğaltıcı RNA) ilk hücreyi tanımlayan etmenler olabilir. Kendi kendini kopyalayan bir RNA sistemi küresel bir zarla sınırlandırılırsa bu kürenin sınırları içinde daha fazla RNA kopyası yapabilir ve zarı genişleterek fiziksel açıdan büyüyebilirdi.

Biyologlar zarla sınırlanan küremsi cismin bir noktada, her biri RNA çoğaltma sistemi taşıyacak biçimde ikiye bölündüğüne inanıyor. (Jack Szostak ve çalışma arkadaşları laboratuvar deneylerinde, yağ moleküllerinden oluşan zarlarla çevrili basit, küremsi cisimlerin daha fazla yağ molekülünü absorbe ederek sonunda ikiye bölündüklerini gösterdiler.) Bu noktadan sonra proto-hücre, modern hücrenin atasına doğru, kendi uzun evrimsel yürüyüşüne başlayacaktı. Evrim, gitgide hücrenin daha da karmaşık özelliklerini seçecek ve sonunda bilgi taşıyıcısı olarak RNA'nın yerine DNA'yı koyacaktı.

Bakteriler yaklaşık üç milyar yıl önce bu basit ata hücreden evrimleşti ve bugün de evrimlerini sürdürüyorlar.* Arkeler de muhtemelen bakteriler kadar– her ne kadar kesin tarih konusunda hâlâ yüksek perdeden ve hararetli tartışmalar yaşansa da– eskiler; yaklaşık aynı zamanlarda ortaya çıktılar ve bugüne dek varlıklarını ve evrimlerini sürdürdüler.

Peki ama ya bakteri veya arke olmayan hücreler, yani *bizim* hücrelerimiz? Yaklaşık iki milyar yıl önce (bir kez daha kesin tarih tartışma konusudur) evrim garip ve açıklanamayan bir şekil aldı.

* Bu kitap, hücresel varlıkların üçüncü grubu olan arkeleri kısa bir bahis dışında bütünüyle ele almayacak. Bazı biyologlar modern hücrenin özelliklerinin bakteriler ve arkeler arasındaki bir tür işbirliğine dayalı birleşme ile açıklanabileceğini iddia ediyorlar ama arkelerin ya da bir ortak atanın evriminin çekirdek taşıyan hücrelerin, yani *bizim* modern hücrelerimizin evrimine katkısının boyutu hakkında tartışmalar bulunuyor. Bu görüşler, evrim biyologlarının yaşamın erken dönem tarihini incelemesi açısından olmazsa olmazdır ama bu kitabın kapsamının dışında kalıyorlar.

Bu durum insan, bitki, mantar, hayvan ve amip hücrelerinin ortak atası Dünya üzerinde göründüğünde yaşandı. Lane'in söylediği gibi, "Bu ata hücre, bakterilerin çoğunluğuna sahip olmadığı binlerce yeni gen tarafından kodlanan karmaşık nanomakinelerin yönettiği, mükemmel bir iç yapıya ve benzersiz bir moleküler hareketliliğe sahip, tanınabilir ölçüde 'modern' bir hücreydi." Yeni bulgular bu "modern" ökaryotik hücrenin arkelerin *içinde* ortaya çıktığını ileri sürüyor. Başka bir deyişle yaşam yalnızca *iki* temel üst âlem içerir – bakteriler ve arkeler– ve ökaryotlar ("bizim" hücrelerimiz) arkelerin görece yeni bir alt dalını temsil eder. Belki de bizler, yaşamın iki ana üst âleminin yontulmasından artakalan talaşızdır.

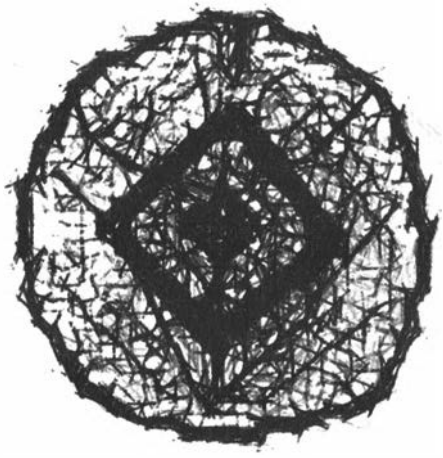
İlerleyen kısımlarda ve bölümlerde bu modern hücreyle tanışacağız. Ayrıntılı içsel anatomisiyle karşılaşacağız. Üremeyi ve gelişmeyi mümkün kılan "eşi benzeri görülmemiş moleküler dinamizmini" keşfedeceğiz. Organize hücre *sistemlerinin* –özelleşmiş biçim ve işlevlere sahip çok hücreli sistemlerin– organ ve organ sistemlerinin oluşumunu ve işlevini nasıl mümkün kıldığını, bedenin sürekliliğini nasıl sağladığını, kırılan ayak bileklerini nasıl onardığını ve bozulmaya karşı nasıl savaştığını anlayacağız. Ve bu bilgiyi, hastalıkları iyileştirmek veya tedavi etmek üzere yeni insanların işlevsel kısımlarının meydana getirilmesine girişen ilaçlar geliştirmek için kullandığımız bir gelecek tasavvurunda bulunacağız.

Ancak cevaplamayacağımız, belki de cevaplayamayacağımız bir soru var. Modern hücrenin kökeni, evrimsel bir gizemdir. Atalarının veya soyunun izleri yalnızca çok nadir biçimde kalmış gibi görünüyor; ikinci veya üçüncü derece bir kuzenden, hâlâ yaşayan yeterince yakın akranlardan ya da herhangi bir ara formdan hiç iz yok. Lane'e göre bu, "açıklanamayan bir boşluk (...) biyolojinin kalbindeki bir karadelik."

Kısa bir süre sonra bu modern ökaryotik hücrenin anatomisine, işlevine, gelişimine ve uzmanlaşmasına doğru yolumuza devam edeceğiz. Ancak –hücrelerimizin kökenine dair– bu ikinci hikâyeyi ne bu kitap ne de evrim bilimi henüz tam anlamıyla açıklayabiliyor.

İKİNCİ KISIM

Tek ve Birçok



Organizma *ve* organize *kelimeleri ortak bir köke sahiptir. Her ikisi de Yunancada, bir şeyin üstesinden gelmek için tasarlanmış bir enstrüman ya da araç, hatta bir mantık yöntemi anlamındaki* organon *(daha sonra Latincede* organum*) kelimesinden gelir. Hücre yaşamın temel birimi –organizmayı oluşturan canlı araç– ise neyi yapmak için "tasarlanmıştır"?*

Herhalde ilk önce özerk olmak, bağımsız bir canlı birim olarak hayatta kalmak için evrilmişti. Bu özerklik de sonuçta organizasyona –hücrenin içsel anatomisine– bağlıydı. Bir hücre, bir damla kimyasaldan ibaret değildir; kendi içinde bağımsız işlev görmesine izin veren ayrı yapıları veya alt birimleri bulunur. Alt birimler enerji sağlamak, atıkları bertaraf etmek, besin depolamak, toksik ürünleri ayırmak ve hücrenin içsel ortamını korumak üzere tasarlanmışlardır. İkinci olarak bir hücre, üremek ve böylece bir hücreden organizmayı meydana getirecek diğer bütün hücreleri üretebilmek üzere tasarlanmıştır. Son olarak ise çok hücreli organizmalar için hücre (ya da en azından ilk hücre) farklılaşmak ve diğer özelleşmiş hücrelere doğru gelişerek, bedenin –doku, organlar ve organ sistemleri gibi– kısımlarını oluşturmak üzere tasarlanmıştır.

O halde bunlar, hücrenin ilk ve en temel özellikleri arasındadır: Özerklik, üreme ve gelişme.[*]

Yüzyıllar boyunca bu temel özellikleri anlaşılamaz addettik. Hücrenin içsel anatomisi ve içsel homeostaz –içsel olmaları nedeniyle– birer kara kutuydu. Rahmin içinde gerçekleşen üreme ve gelişme ise başka bir kara kutu. Ancak hücre konusundaki anlayışımız derinleştikçe, kendimizi bu kara kutuları açıp canlı birimlerin temel özelliklerini değiştirmeye muktedir durumda buluyoruz. Bir hücrenin işlev yönünden zarar görmüş bir alt birimini tamir edebilir miyiz ve edebiliyorsak ne ölçüde edebiliriz? Farklı tür bir iç ortama, farklı alt yapılara ve dolayısıyla farklı özelliklere sahip bir hücre inşa edebilir miyiz? Ve eğer dölyatağının dışında, şimdi zaten yaptığımız gibi, bir insan üretebiliyorsak böyle yapay şekilde yaratılmış bir embriyo genetik müdahaleye açılabilir mi? O halde hayatın ilk, temel özelliklerinin kurcalanmasının izin verilebilir sınırları ve tehlikeleri nelerdir?

[*] Tek hücreli organizmalarda "gelişme", organizmanın olgunlaşması şeklinde düşünülebilir. Tek hücreli mikrobiyal organizmaların olgunlaşması artık iyice anlaşılmış durumda. Çok hücreli organizmalarda ise gelişme çok daha karmaşıktır. Hücrelerin çoğalmasının, olgunlaşmasının, belirli konumlara doğru hareketlerinin, diğer hücrelerle olan birleşimlerinin ve organlarla dokuları meydana getirmek üzere, uzmanlaşmış işlevlere sahip uzmanlaşmış yapılar oluşturmalarının bir kombinasyonudur.

ORGANİZE HÜCRE

Hücrenin İç Anatomisi

Bana hayat dolu organik bir kesecik (hücre) verin, size organize dünyanın tamamını vereyim.
—François-Vincent Raspail

Hücre biyolojisi yüzyıllık bir hayali nihayet gerçeğe dönüştürdü: hastalıkların hücresel düzeyde analizini, nihai kontrollerine doğru giden ilk adımı.
—George Palade

Rudolf Virchow 1852 yılında, "Hücre, içinde kendi varlığını yöneten yasaları (...) barındıran kapalı bir yaşam birimidir," demişti. Kapalı, özerk bir canlı birimin –kendi varlığını yöneten yasaları taşıyan bir "kapalı birimin"– her şeyden önce bir sınırı olmalıdır.

Sınırı belirleyen zardır: hücrenin dış sınırları. Bedenler de çok hücreli bir zarla, deriyle sınırlanır. Ruh ise başka bir zarla: kendilikle. Evler ve uluslar da öyle. İçsel bir ortamı tanımlamak, sınırlarını da tanımlamaktır; içerinin bittiği yerde dışarı başlar. Sınırlar olmadan kendilik de olmaz. Bir hücre *olmak*, hücre olarak var olmak, kendiliği kendilik olmayandan ayırmayı gerektirir.

Peki, bir hücrenin sınırları nedir? Bir hücre nerede biter ve bir diğeri nerede başlar? O da onu çevreleyen bir zarla başlar ve biter.

Zar, bir paradokslar alanı sunar. Geçişi önleyecek şekilde kapatılır, hiçbir şeyin içeri girmesine ya da dışarı çıkmasına izin vermezse içerisinin bütünlüğünü koruyacaktır. Peki, o zaman bir hücre yaşamın kaçınılmaz gereksinimlerinin –ve sorumluluklarının– üstesinden nasıl gelebilir? Hücre, besinlerin içeri ve dışarı yönde hareket edebilmesi için gözeneklere ihtiyaç duyar. Dışarıdan gelen sinyallerin ulaşıp işleneceği kenetlenme alanlarına muhtaçtır. Ya organizma çok

açsa ve hücre yiyeceği korumak ve metabolizmayı durdurmak zorundaysa? Hücre, atıklarını dışarı atmak zorundadır; peki ama bunlardan kurtulmak için nerede ve nasıl bir açıklık oluşturulacaktır?

Bu tür her açıklık, bütünlük kuralına bir istisna oluşturur; neticede dışarıya açılan bir geçit aynı zamanda içeriye de açılır. Virüsler ya da diğer mikroplar, hücreye girmek için besin alımı yahut atıkları ortadan kaldırma yollarını kullanabilirler. Kısaca gözeneklilik, hayatın temel bir özelliğini yansıtır ama aynı zamanda hayat için temel bir güvenlik açığı ortaya çıkarır. Tamamen kapatılmış bir hücre, tamamen ölü bir hücredir. Ancak geçitler yoluyla zarın mührünü açmak, hücreyi potansiyel tehlikelere maruz bırakır. Hücre her ikisini de kabul etmek zorundadır: dışarıya hem kapalı hem açık olmayı.

Peki, hücre zarları nelerden oluşmuştu? 1890'larda fizyolog Ernest Overton (Charles Darwin'in kuzeni) birtakım hücre çeşitlerini farklı bileşenler içeren yüzlerce çözeltiye soktu. Yağ içinde çözünebilen kimyasalların hücreye girme eğiliminde olduğunu, çözünemeyenlerin ise içeri giremediğini fark etti. Bir iyon ya da şeker gibi yağ içinde çözünemeyen maddelerin hücreye nasıl girip çıkabildiğini tam olarak açıklayamasa da hücre zarının yağlı bir tabaka olması gerektiği sonucuna vardı.

Overton'ın gözlemleri bu gizemi daha da derinleştirdi. Hücre zarı kalın mıydı yoksa ince miydi? Tek sıra halindeki tek bir tabaka yağ molekülünden (lipitler* olarak adlandırılır) mi oluşuyordu yoksa çok katmanlı bir yapı mıydı?

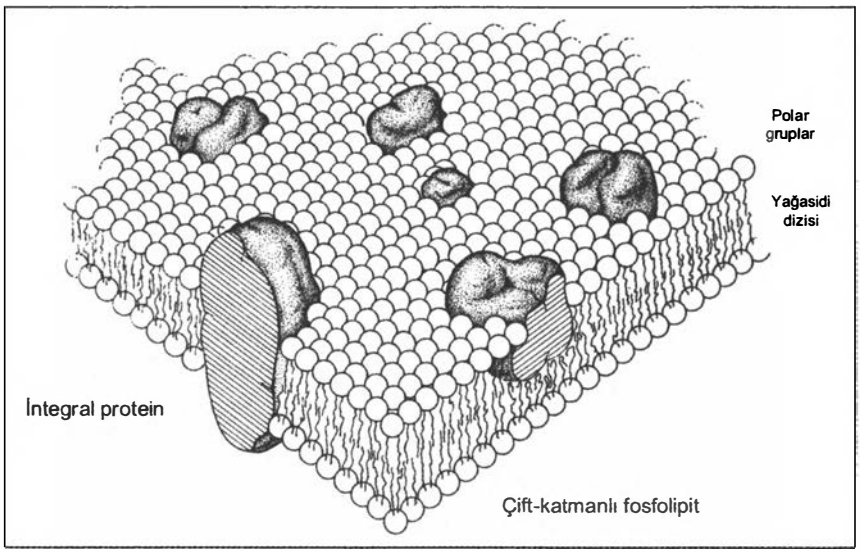
İki fizyoloğun yaptığı dâhiyane bir çalışma, hücre zarının topolojik yapısını ortaya çıkardı: Evert Gorter ve François Grendel, 1920'lerde belirli sayıda alyuvar hücresinin yüzeylerindeki bütün yağı çıkardı, tek bir tabaka halinde yaydı ve yüzey alanını hesapladı. Daha sonra zarların çıkarıldığı hücrelerin yüzey alanını belirlediler. Çıkarılan lipitlerin yüzey alanı, alyuvarların toplam yüzey alanının neredeyse iki katıydı.

O sayı beklenmedik bir gerçeği işaret ediyordu: Bir hücre zarı iki lipit katmanına sahip olmalıydı. Bu *çift-katmanlı* bir lipit tabakaydı. İki kâğıdın üst üste konup yapıştırıldığını ve buna üç boyutlu bir şekil –örneğin bir balon şekli– verildiğini hayal edin. Balonu hücre

* Bu bileşenler daha sonra alt sınıflara da ayrılmıştır. En bol bulunanlar, "kafa" olarak yüklü bir molekül –fosfat– ve "kuyruk" olarak ise uzun bir karbon dizisi taşıyan belirli bir lipit türüydü. Kolesterol benzeri başka moleküller de lipit zar içine gömülü şekilde bulunuyordu.

olarak kabul edersek ikili kâğıt düzlemi çift katmanlı hücre zarını oluşturur.

Yapbozun son parçası –şeker veya iyonlar gibi moleküllerin çift-katmanlı lipitten nasıl geçtiği ve hücrelerin dışarısıyla nasıl iletişim kurduğu– ise 1972 yılında, Gortel ve Grendel'ın deneylerinden yaklaşık elli yıl sonra çözüldü. İki biyokimyacı, Gart Nicolson ve Seymour Singer, proteinlerin birer kapak ya da kanal şeklinde hücre zarı boyunca gömülü olduğu bir model önerdiler. Çift katmanlı lipit birörnek veya monoton değil, gözenekliydi. Proteinler zarın içinde yüzüyor ve içeriden dışarıya doğru uzanarak moleküllerin zarı geçmelerine ve diğer protein ve moleküllerin hücrenin dışına bağlanmalarına izin veriyorlardı.



Bir hücre zarı yapısının şematik gösterimi. Hücre dışına ve içine bakan yuvarlak kafalarla aradaki uzun kuyruk kısımlarını içeren çift-katmanlı lipitlere dikkat edin. Kafa kısmı suda çözünebilen (bu nedenle de dışarı ve içeri bakan) yüklü bir fosfatı temsil ederken, fosfata bağlı kuyruk ise suda çözünmeyen (bu nedenle de altındaki ve üstündeki çift katmanın içinde kalan) karbon ve hidrojenlerden oluşan bir molekül dizisidir. Zarın içinde yüzen damlacık benzeri yapılar ise kanalları, reseptörleri ve gözenekleri oluşturan proteinlerdir.

Nicolson ve Singer, zarın, içerdiği nokta nokta bir araya gelmiş birçok bileşenle mozaik benzeri bir yapı oluşturduğunu göz önünde tutarak, buna hücre zarının akışkan mozaik modeli adını vermişti. Elektron mikroskobu daha sonraları bu modelin doğruluğunu kanıtladı.

Bir hücrenin içine girip keşfetmeyi, bir astronotun yabancı bir uzay aracını keşfetmeyi hayal edebileceği gibi düşünmek, durumu anlamak için daha kolay bir yol olabilir. Uzaklardan bakınca uzay gemisinin/hücrenin dış hatlarını görebilirsiniz: bir yumurta hücresinin uzunlamasına, gri beyaz küre şeklini veya alyuvar hücrelerinin kızıl disk şeklindeki yapısını.

Hücre zarına yaklaştıkça dış katmanını çok daha net görmeye başlarsınız. Sıvı yüzeyin içinde batıp çıkanlar proteinlerdir. Bazıları gelen sinyaller için reseptör görevi görürken, diğerleri bir hücreyi diğerine bağlamak için moleküler bir yapıştırıcı gibi çalışırlar. Bazıları kanalları oluşturabilir. Eğer şanslıysanız bir besin maddesinin veya iyonun gözenekten geçerek hücrenin içine girişini izleyebilirsiniz.

Ve aynı yerden şimdi siz de uzay gemisine "binebilirsiniz." Kabuğun içine –iki katman arasındaki boşluğun hızla hareket etiği, yalnızca on nanometre veya bir saç telinin on binde biri kalınlığındaki çift-katmanlı zarın içine– doğru dalar ve hücreye girersiniz.

Etrafınıza ve tepenize bakın: Şimdi hücre zarının iç katmanı, okyanusun yüzeyine sanki suyun altından bakıyormuşsunuz gibi üzerinizde asılı duruyor. Ayrıca bir şamandıranın alt kısmı gibi üstünüzde sarkan proteinlerin iç kısımdaki yapılarını da görebilirsiniz.

İlk önce, adına ister protoplazma ister sitoplazma ya da sitozol deyin, hücrenin içsel sıvısı içinde yüzebilirsiniz. Protoplazma, on dokuzuncu yüzyıl biyologlarının canlı hücrelerin ve canlı varlıkların içinde keşfettikleri "dirimsel sıvıdır."* Birçok hücre biyoloğu hücrenin içindeki sıvının varlığını fark etmişse de bu terimi 1840'ta ilk kez kullanan Hugo von Mohl'dur. Protoplazma, akıllara durgunluk verecek karmaşıklıkta bir kimyasallar çorbasıdır. Bazı kısımları

* Aslında protoplazma büyük bir öneme sahiptir, öyle ki 1850'lerde yaşamın temel birimi olarak tanımlanması gerekenin –hücre değil– protoplazma olduğuna dair (hücre yalnızca onu taşıyan bir araçtı) hararetli bir tartışma başlamıştı. Alman hücre biyoloğu Robert Remak bu fikrin en güçlü taraftarları arasındaydı. Sonunda hücre teorisini savunanlar kazanırken "protoplazmistler" hücrenin öncüllüğünü tanımalarına karşın, her hücrenin bu yaşamsal sıvıyı içerdiğini savunan uzlaşmacı bir pozisyonu kabul etti. İçinde diğer birçok organelin keşfedilmesi de protoplazmanın tek gerekli ve yeterli yapıtaşı olduğu fikrini zayıflatmış olabilir.

kıvamlı ve kolloidalken diğer kısımları daha suludur.* Hayatın sürdürülmesini sağlayan anne jöledir.

Hücre biyologları, Mohl'un protoplazma üzerine 1840'lardaki çalışmasının ardından geçen yaklaşık yarım yüzyıl boyunca hücreyi, içi formsuz, şekilsiz bir sıvıyla dolu bir balon olarak tasavvur ettiler. Ancak hücrenin içine girdiğinizde fark edebileceğiniz ilk şey, sitoplazmanın, tıpkı organizmanın biçimini koruyan kemik iskelet gibi, hücrenin biçimini koruyan bir moleküler "iskelete" sahip olduğudur.** Hücre iskeleti olarak adlandırılan bu yapı temel olarak aktin denilen ipsi bir proteinin filamentlerinden ve tübülin adı verilen bir protein tarafından oluşturulan boru şeklinde yapılardan meydana gelir.*** Ancak kemiklerin aksine, hücreyi bir uçtan bir uca geçen bu halat benzeri yapılar statik veya sadece yapısal değildir. Bir içsel organizasyon sistemi meydana getirirler. Hücre iskeleti, hücrenin bileşenlerini birbirine bağlar ve hücrenin hareketi için gereklidir. Bir akyuvar hücresi bir mikroba doğru sürünürken, dokunaçlarını ileri itmek için diğer proteinlerle birlikte aktin filamentlerini kullanır, bir uzaylının ektoplazmik hareketine benzer şekilde ön kısmını bir jelleştirir, bir katılaştırır.

Canlılık tepkimelerini (solunum, metabolizma, atıkların bertaraf edilmesi) gerçekleştiren binlerce protein, hücre iskeletine bağlı ya da protoplazma sıvısı içinde yüzer vaziyettedir. Protoplazma içinde yüzerken, hayati önemdeki ribonükleik asit veya RNA adı verilen uzun, iplik benzeri özel bir molekülle kesinlikle karşılaşacağınıza emin olabilirsiniz.

RNA zincirleri dört alt birimden oluşur: Adenin (A), sitozin (C), urasil (U) ve guanin (G). Bir zincir ACUGGGUUUCCGUCGGGGCCC şeklinde uzayan binlerce alt birim içerebilir.

---

* Protoplazmanın fiziksel özelliklerindeki çeşitlilik –sıvı, yarı sıvı veya yoğun jöle benzeri kıvamda olma– güncel araştırmaların odağına gitgide daha fazla yerleşti. Hücre içinde damlacık benzeri kümeler halinde tutulan kimyasallar, belirli biyokimyasal tepkime alanları gibi hareket edebilir. Pek çok kritik reaksiyondaki bu tip tanımlanmış "fazların" (bu şekilde adlandırılırlar) önemi artık iyi bir şekilde anlaşılmıştır ve daha fazlası da keşfedilmeye devam etmektedir.

** Botanikçi Nikolai Kolstov, 1904'te protoplazmanın böyle organize bir içsel yapıya sahip olduğunu ortaya atan ilk isimlerdendir. Kolstov'un haklılığı, sonunda hücre iskeletindeki çeşitli unsurlar güçlü mikroskoplarla gözlemlendiğinde anlaşılacaktı.

*** Hücre iskeletine katkıda bulunan başka proteinler de vardır. Ara filamentler olarak adlandırılan üçüncü tip bir protein, bazı hücrelerde iskeletin bir parçasıdır. Çeşitli ara filamentleri oluşturan yetmiş farklı tür protein bulunmaktadır.

Zincir, bir protein inşa etmek için kullanılan mesajı veya kodu taşır.* Onu bir bilgi seti ya da bir şerit üzerinde uzanan bir Mors kodu olarak hayal edebilirsiniz. Hücrenin çekirdeğinde yeni yapılmış olan belirli bir RNA, örneğin insülin üretilmesi için bilgileri taşır halde protoplazmaya ulaşabilir. O sırada, farklı proteinleri kodlayan diğer zincirler de etrafta yüzüyor olabilir.

Bu talimatlar nasıl kodlanmaktadır? Sağa sola şöyle bir bakın; bir yerlerde, ilk kez 1940'larda Romen asıllı Amerikalı hücre biyoloğu George Palade tarafından tanımlanan ribozom adında devasa, çok parçalı makromoleküler bir yapı topluluğu görecekseniz. Kaçırmanız mümkün değil: Örneğin bir karaciğer hücresi bunlardan birkaç milyon adet içerir. Ribozom, protein sentezlemek için RNA'ları yakalayarak üzerlerindeki talimatın şifresini çözer. Bu hücresel protein fabrikasının kendisi de proteinler ve RNA'dan oluşmuştur. Bu, proteinlerden başka proteinlerin yapıldığı, hayatın büyüleyici döngülerinden bir başkasıdır.

Proteinleri üretmek hücrenin en önemli görevlerindendir. Proteinler yaşamla ilgili kimyasal tepkimeleri kontrol eden enzimleri oluştururlar. Hücrelerin yapısal bileşenlerini meydana getirirler. Dışarıdan gelen sinyaller için reseptör görevi görürler. Zar boyunca gözeneklerle kanalları ve gelen uyarılara cevap olarak genleri açıp kapayan düzenleyici yapıları ortaya çıkarırlar. Proteinler hücrenin dolap beygirleridir.

Bununla birlikte, bir diğer makromoleküler yapıyla daha karşılaşmanız çok olasıdır. Bu seferki tüp benzeri bir kıyma makinesi şeklindedir: proteinlerin ölüme gittikleri, hücrenin çöp sıkıştırıcısı proteazom. Bu yapılar proteinleri, sentez ve yıkım döngüsünü tamamlamak üzere yapıtaşlarına ayırır ve çiğnenmiş parçaları tekrar protoplazmaya salar.

Hücrenin protoplazması boyunca yüzmeye devam ettikçe, çok sayıda büyük, zarla kaplı yapıyla karşılaşmanız kaçınılmazdır. Bunların her birini uzay gemisinin içindeki, çift katlı duvarlarla kaplı odalar olarak hayal edebilirsiniz. Enerji üretmek için bir oda, depolama için

* RNA, genlerin açılıp kapatılmasının düzenlenmesinin yanı sıra protein sentezine yardımcı olmayı da içeren birçok başka işleve sahiptir ama biz burada onun kodlama işlevine odaklanacağız.

bir oda, sinyal gönderimi ve alımı için bir oda, atıkları boşaltmak için başka bir oda vardır. Mikroskopistler ve hücre biyologları gitgide artan bir hassasiyetle hücreye bakmayı öğrendikçe, Vesalius ve diğer anatomistlerin bedende tanımladıkları organlara –böbrekler, kemikler ve kalp– benzer şekilde, bir düzen içindeki onlarca işlevsel alt birim keşfettiler. Biyologlar bunları organeller olarak adlandırır: hücrenin içinde bulunan minik organlar.

Bu yapılar arasında muhtemelen en önce göreceğiniz, ilk defa 1840'larda Alman histolog Richard Altmann'ın hayvan hücrelerinde belli belirsiz tarif ettiği böbrek şeklindeki organellerdir. Sonraları mitokondri olarak yeniden adlandırılan bu organellerin hücrenin yakıt jeneratörleri, bir diğer deyişle yaşam için gerekli enerjiyi üretmek için sürekli yanan fırınları olduğu anlaşılmıştır. Mitokondrilerin kökeni hakkında bazı tartışmalar vardır. Bunların en ilgi çekicilerinden ve yaygın kabul görenlerinden biri, bu organellerin aslında bir milyar yıldan uzun bir süre önce, oksijen ve glukoz içeren bir kimyasal reaksiyon yoluyla enerji üretme yeteneği geliştiren mikrobiyal hücreler olduklarıdır. Bu mikrobiyal hücreler diğer hücrelerce yutulmuş veya yakalanmış ve sonra da endosimbiyoz adı verilen türler arası bir çalışma ortaklığına girmişlerdi.

Evrim biyoloğu Lynn Margulis bu olayı 1967 yılında "Mitoz Bölünme Geçiren Hücrelerin Kökeni" başlıklı bir makalesinde tarif etti. Nick Lane'in *Hayati Soru*'da açıkladığı gibi, Margulis kompleks organizmaların "'standart' doğal seçilim kurallarına göre değil, hücrelerin birbirlerinin içine girecek kadar yakın ilişki kurdukları bir işbirliği orjisi içinde evrildiklerini" savunmaktadır. Oldukça erken bir zamanda, oldukça radikal. San Francisco ve New York'un caddelerinde genç erkeklerin ve kadınların ateşli duygularla birbirlerine sarıldıkları Aşkın Yazı günleri yaşanıyor olabilirdi ama bilimsel salonlarda Margulis'in iç içe girme kuramı bir şüphecilik barajına takılmıştı. Margulis için endosimbiyotik aşkın yazı, uzun bir küçümsenme ve reddedilme kışına döndü. Yıllar sonra, biliminsanları mitokondri ve bakteri arasında yalnızca yapısal benzerlikler değil, aynı zamanda moleküler ve genetik ortaklıklar da buluncaya dek.

Mitokondriler bütün hücrelerde bulunurlar ama özellikle en fazla enerjiye ihtiyaç duyan ya da enerji depolanmasını düzenleyen kas, yağ ve belirli beyin hücreleri gibi hücreler bu organellerle hıncahınç doludurlar. Yumurtaya ulaşmak için yeterli yüzme enerjisini sağlamak

üzere spermin kuyruğu etrafına sarılmışlardır. Hücre içinde bölünürler ama sıra hücrenin üremesine geldiğinde mitokondriler yalnızca iki kardeş hücre arasında paylaştırılırlar. Diğer bir deyişle, özerk bir yaşamları yoktur; yalnızca hücre içinde yaşayabilirler.

Mitokondriler bakterilerin gen ve genomlarıyla anlamlı benzerlikler taşıyan, kendilerine ait gen ve genomlara sahiptirler; bu da diğer hücrelerce yutulmuş ve sonra onlarla simbiyotik bir ilişki içine girmiş ilkel hücreler oldukları konusunda Margulis'i desteklemektedir.

Hücre nasıl enerji üretir? Bunun için biri hızlı, diğeri yavaş iki yol bulunur. Hızlı yol esasen hücrenin protoplazmasında gerçekleşir. Enzimler, glukozu ardı ardına küçük ve daha küçük moleküllere parçalar ve bu reaksiyonla enerji üretirler. Oksijen kullanılmadığından, bu sürece anaerobik denir. Enerji açısından bakıldığında bu hızlı yolağın nihai ürünü, adenozin trifosfat veya ATP olarak adlandırılan kimyasalın iki molekülüdür.

ATP neredeyse bütün canlı hücreler için temel bir enerji birimidir. Herhangi bir kimyasal ya da fiziksel etkinlik –örneğin bir kasın kasılması ya da protein sentezi– ATP kullanımı ya da "yakımı" ile oluşan bir enerjiyi gerektirir.

Şekerin enerji üretmek için ileri derecedeki yavaş yakımı ise mitokondrilerde gerçekleşir. (Mitokondrileri bulunmayan bakteri hücreleri yalnızca ilk tepkime zincirini kullanabilirler.) Burada glikolizin (genel anlamıyla şekerin kimyasal yıkımının) son ürünleri, sonunda su ve karbondioksitin üretildiği bir tepkimeler döngüsünü beslemekte kullanılır. Bu tepkimeler döngüsü oksijenin kullanımını içerir (bu nedenle aerobik olarak adlandırılır) ve küçük bir enerji üretim mucizesidir: Yine ATP molekülleri şeklinde, çok daha büyük bir enerji hasadı ortaya çıkarır.

Hızlı ve yavaş yanmanın bir araya gelmesiyle her glukoz molekülünden net otuz altı ATP elde edilir. (Her tepkime mükemmel verimlilikte olmadığı için gerçek sayı bundan biraz daha azdır.) Bir günlük süre boyunca, bedenimizdeki milyarlarca hücrede, milyarlarca küçük motoru ateşlemek üzere milyarlarca küçük teneke yakıt üretiriz. "Yavaş yavaş yanan milyarlarca küçük ateş yanmayı bırakırsa," diye yazmıştı fiziksel kimyacı Eugene Rabinowitch, "hiçbir kalp atamaz, hiçbir bitki yerçekimine karşı koyup yukarı doğru büyüyemez, hiçbir amip yüzemez, hiçbir duyu sinir boyunca hızla ilerleyemez, insan beyninde hiçbir düşünce parıldayamaz."

Daha sonra hücrenin gövdesini bir uçtan bir uca geçen, yine zarlarla sınırlanmış dolambaçlı patikalardan oluşan bir labirentle karşılaşabilirsiniz. Bu da bir organeldir ve endoplazmik retikulum olarak adlandırılır; biyologların çoğu onu ER olarak kısaltır.

Bu yapı ilk kez 1940'ların sonunda, New York'taki Rockefeller Enstitüsü'nde George Palade'la yakın çalışan hücre biyologları Keith Porter ve Albert Claude* tarafından tanımlandı. Bu patikaların işlevini –ve hücrenin biyolojisindeki merkezi yerlerini– açıklayan deneyler, bilimdeki en önemli yolculuklardan birini yansıtır.

Palade'ın kendisi de hücre biyolojisine giden dolambaçlı bir yolculuk yaptı. 1912 yılında Romanya'nın Yaş (Iaşi) şehrinde doğmuştu. Felsefe profesörü olan babası, oğlunun da felsefeci olmasını istemişti ama George daha "somut ve belirli" şeyler içeren bir disipline yöneldi. Tıp eğitimi aldı ve doktorluk kariyerine başkent Bükreş'te başladı. Ancak kısa süre sonra hücre biyolojisi onu kendine çekti. Tıpkı Rudolf Virchow gibi, Palade da hücre biyolojisi, hücresel patoloji ve tıbbı birleştirmek istiyordu. Daha sonra bu konuda şöyle yazacaktı: "[Bu] sonunda hastalıkların, nihai olarak kontrol altına alınması anlamına gelen, hücresel düzeyde analizine yönelik yüzyıllık bir rüyayı gerçeğe dönüştürecek."

1940'larda Palade'a New York'ta bir araştırma pozisyonu teklif edildi. Savaşla parçalanmış Avrupa'dan ABD'ye gidişi, yürek parçalayan bir hac yolculuğu gibiydi. Göçmenlik başvurusunu beklerken haftalarca gözaltında kaldığı kasvetli, ıssız Polonya üzerinden seyahat etti. Bir meslektaşı onun, "kendisini *Çarmıh Yolcusu* kitabındaki Hıristiyan karakterin bilimsel alandaki bir versiyonu" gibi gördüğünü anlatmıştı bana. "New York'a –ya da böylelikle hücrenin merkezine– yolculuğunu sekteye uğratabilecek binlerce engel ve tuzağın bir şekilde dışında kalabilmişti."

Palade sonunda 1946 yılında, otuz dört yaşındayken New York'a vardı. Araştırma kariyerine New York Üniversitesi'nde başladı ve sonra Rockefeller Enstitüsü'ndeki bir işi kabul etti. 1948'de yardımcı doçent olarak atandı ve kendisine enstitünün en eski binalarından

* Fransız sitolog Charles Garnier 1897 yılında ışık mikroskobu kullanarak endoplazmik retikulumu ilk kez gözlemlemiş ama ona özel bir işlev yüklememişti.

birinin eksi üçüncü katına gömülmüş "sevimsiz bir zindanda" bir laboratuvar verildi.

Bu zindanın, ne kadar sevimsiz de olsa hücre biyologları için bir cennet olduğu ortaya çıkacaktı. Palade, "Görünürde bu yeni disiplinin hiçbir geleneği yoktu; çalışan herkes doğa bilimlerinin başka bir alanından geliyordu," diye yazdı. Böylece diğer bilimsel dallardan ve alanlardan bilgileri topladı, ödünç aldı, çaldı ve temel olarak kendi disiplinini, hücre biyolojisini meydana getirdi. Porter ve Claude ile önemli işbirlikleri başlattı. Laboratuvar kısa bir sürede hücrealtı düzeydeki anatomi ve işleyiş konusunda entelektüel bir merkez, yükselmekte olan bu disiplinin üzerine oturacağı bir kaide halini alacaktı.

Tıpkı on yedinci yüzyılda Robert Hooke ve Antonie van Leeuwenhoek'ün mikroskoplarıyla hücre biyolojisinde devrim yaratması gibi, Palade, Porter ve Claude da hücrenin içine "bakmanın" daha soyut bir yolunu keşfettiler. Öncelikle hücreleri patlatıp açtılar ve yoğunluk gradyanı oluşturmak üzere içeriğini yüksek hızlı bir santrifüjle döndürdüler. Santrifüj sersemletici hızlarda dönerken, hücrenin en ağır alt birimlerini dibe doğru çekiyor, daha hafif olanları yukarıda bırakıyor ve böylece hücrenin farklı bileşenleri bir tüpün uzunluğu boyunca farklı seviyelerde görünüyordu.

Daha sonra her bir bileşen tüpün belirli bir kısmından alınabilir ve yapısal anatomisini ve içinde gerçekleşen –oksidasyon, sentez, detoksifikasyon ve atıkların boşaltılması gibi– biyokimyasal tepkimeleri belirlemek üzere ayrı şekilde değerlendirilebilirdi. Daha sonra araştırmacılar, hücreleri olabilecek en ince dilimler şeklinde bölümleyerek ve elektron mikroskobunda gözlemleyerek bu bileşenlerin ve tepkimelerin hayvan hücresindeki konumunu bulmak üzere geriye doğru takip edebilirlerdi.

Bu da bir nevi "görmek" demekti ama iki farklı tür mercekle. Bir tarafta biyokimyanın soyut merceği vardı: Hücrealtı bileşenlerin santrifüjle ayırılması ve kapsadıkları kimyasal tepkime ve bileşenlerin keşfedilmesi. Diğer tarafta ise bu kimyasal işlevleri anatomik yapılarla ve hücre içindeki konumlarıyla eşleştiren elektron mikroskopunun fiziksel merceği bulunuyordu. Palade iki görme biçiminin bir araya gelişini önce mikroskobik anatomiden işlevsel anatomiye

ve sonra tersi yöne sallanan bir sarkaç biçiminde tanımladı: "Mikroskopist tarafından geleneksel olarak tasavvur edildiği şekliyle yapı, biyokimya ile birleşmek zorundaydı ve (...) hücrealtı bileşenlerin biyokimyası yeni keşfedilen bazı yapıların işlevini anlamanın en iyi yolu gibi görünüyordu."

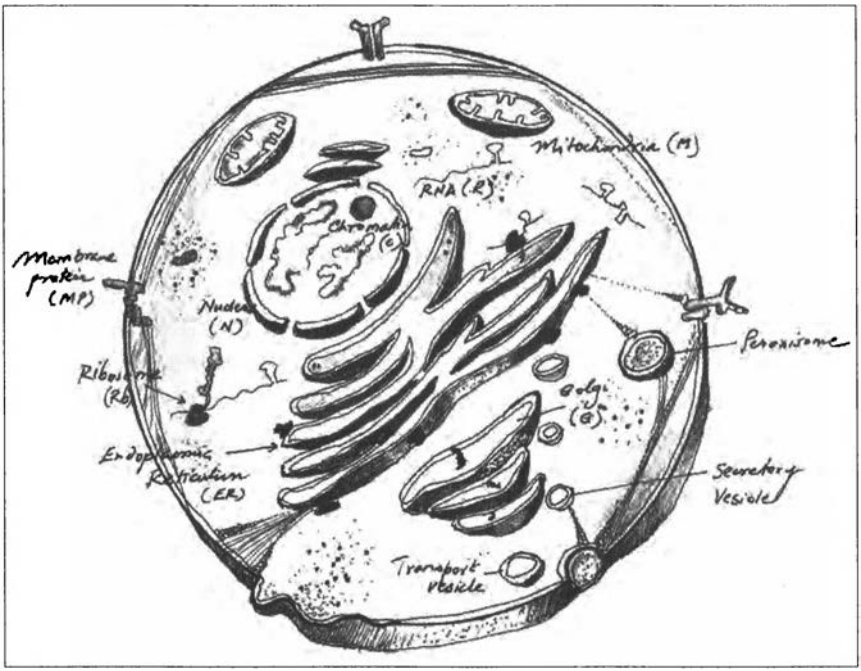
Bu, her iki tarafın da kazandığı bir pingpong maçıydı. Mikroskopistler hücre altı yapıları görecek, biyokimyacılar da onlara bir işlev tayin edeceklerdi. Ya da biyokimyacılar bir işlev bulacak ve sonra mikroskopistlere başvurup bu işlevden sorumlu yapıyı tespit etmelerini isteyeceklerdi. Palade, Porter ve Claude, bu yöntemi kullanarak hücrenin ışıltılı merkezine girmişlerdi.

Şimdi endoplazmik retikuluma, neredeyse her hücrede bulunan o dolambaçlı yollara geri dönelim. Bu yapının sahip olduğu bir kıvrımlılık, katlanmış pililer gibi dantel dantel üst üste yığılan safi bir bolluk vardır. Bir köpeğin pankreas hücrelerine sıradışı güçte bir mikroskoptan bakmak, ER zarının ince yoğun partiküllerin sabitlendiği dış kenarlarını gözler önüne serer.

"Bir yapı bolluğu, peki ama bunların hepsi ne *yapıyor*?" diye sordu Palade. Daha önceki araştırmacıların çalışmaları sayesinde ER'nin, hücrenin hemen bütün işlerini yapan proteinlerin sentezi ve ihracıyla ilişkili olduğunu biliyordu. Glukozun yıkımından sorumlu enzimler gibi bazıları hücre içinde sentezleniyor ve işlevlerini gerçekleştirmek üzere orada kalıyorlardı. Ancak diğer proteinler –diyelim ki insülin veya sindirim enzimleri– hücreler tarafından kana veya bağırsaklara salgılanıyorlardı. Reseptörler ve gözenekler gibi başka bazı proteinler ise hücre zarına ekleniyordu. *Peki ama bir protein hedef konumuna nasıl ulaşıyordu?*

Palade ve çalışma arkadaşları, özellikle Philip Siekevitz, 1960'larda hücre içindeki proteinleri etiketlemek için radyoaktiviteyi –moleküler bir işaretleyici– kullandılar ve zamanla ilerleyişlerini takip ettiler. Siekevitz, hücreyi yüksek dozda radyoaktiviteyle dolduracak, böylece sentezlenen bütün proteinleri etiketleyip sonra da bu proteinlerin ilerleyişlerini görüntülemek için elektron mikroskobu kullanarak proteinlerin hangi konumda olduğunun "izini sürecekti."*

* Keith Porter Harvard'da kendi çalışmasını başlatmak üzere 1961 yılında gruptan ayrıldı, Claude ise daha önce Belçika'daki Louvain Üniversitesi'ne gitmişti. Ancak Palade'a yeni bir hücre parçalayıcılar grubu katıldı: Siekevitz, Lewis Greene, Colvin Redman, David D. Sabatini ve Yutaka Tashiro'nın yanı sıra elektron mikroskobu konusunda uzman olan Lu-



Bir hücrenin, ER (endoplazmik retikulum), N (çekirdek), R (RNA), CM (hücre zarı), C (kromatin), P (peroksizom), G (Golgi), M (mitokondri), Rb (ribozom), MP (zar proteini) gibi çeşitli altyapılarını gösteren, yazar tarafından meydana getirilmiş bir görsel. Hücre içindeki ipsi yapılar hücre iskeletinin unsurlarına tekabül etmektedir. Çizimin ölçekli olmadığını göz önünde bulundurun.

Palade, radyoaktif işaretlerin öncelikle proteinlerin ilk sentezlendiği yer olan ribozomlarla ilişki içinde olduğunu güven verici bir şekilde buldu (ribozomlar aynı zamanda Palade'ın daha önce ER'nin kenarlarında sabitlenmiş şekilde gördüğü ufak, yoğun partiküllerdi). Bundan sonra, proteinlerin bir kısmının ribozomlardan endoplazmik retikuluma hareketini hayretler içinde gözlemledi.*

---

cien Caro ve James Jamieson. Palade, bu iki grupla güçlerini birleştirmesinin ardından bir proteinin endoplazmik retikulum boyunca ilerleyişini gözlemledi.

* Palade'ın keşfini takip eden yıllarda, Sabatini ve Günter Blobel adında bir Alman mülteci biliminsanı proteinlerin hücre dışına salgılanmak üzere ER'ye yöneltilmesinin ya da hücre zarına eklenmesinin nasıl gerçekleştiği ile ilgili en etkileyici keşiflerden birini yaptılar. Kısaca, dışarıya salgılanacak veya zara gönderilecek bir proteini yönlendiren sinyal, bir posta pulu gibi, protein dizisine zaten önceden eklenmiş haldedir. Özel hücresel yolaklar bu pulu tanır ve proteini önceden belirlenmiş hedefine doğru yönlendirirler. Daha ayrıntılı bir versiyon ise şöyledir: Sabatini ve bir biyolog olan Blobel, dışarıya salgılanan ve zarda konumlanan proteinlerin bu özel sinyali –bir amino asit dizisi– dizilerinde taşıdığını buldular. Ribo-

Palade, proteinin hac yolculuğunu takip ettikçe, ER boyunca ve daha sonra da ilk kez 1898 yılında İtalyan mikroskopist Camillo Golgi tarafından görülen ancak hiçbir işlev atfedilmeyen Golgi aygıtı adında özelleşmiş bir bölmenin içine doğru hareket ettiğini buldu. Etiketlenmiş proteinler oradan, Golgi'den tomurcuklanmış salgı granüllerine ve en sonunda da son durakları olan hücrenin dışına bırakılacakları bir yolculuğa çıkarlar (biyologlar James Rothman, Randy Schekman ve Thomas Südhof dışarıya aktarılmak üzere sınırlanmış *olmayan* proteinlerin hücre içindeki doğru konumlarına nasıl vardıkları üzerine çalışmalara öncülük ettiler. Bu üç isim proteinlerin hücre içi trafiğiyle ilgili çalışmaları nedeniyle 2013 Nobel Ödülü'nü kazandı). Yolculuğun neredeyse her noktasında proteinlerden bazıları modifiye ediliyordu: Kesilip kısaltılabiliyor, bir şeker eklenerek kimyasal yönden değiştirilebiliyor veya başka bir proteinin etrafında döndürülüp ona bağlanabiliyorlardı (bu modifikasyonları gerçekleştirmek için gönderilen sinyaller genel olarak proteinin kendi diziliminde yer alıyordu).

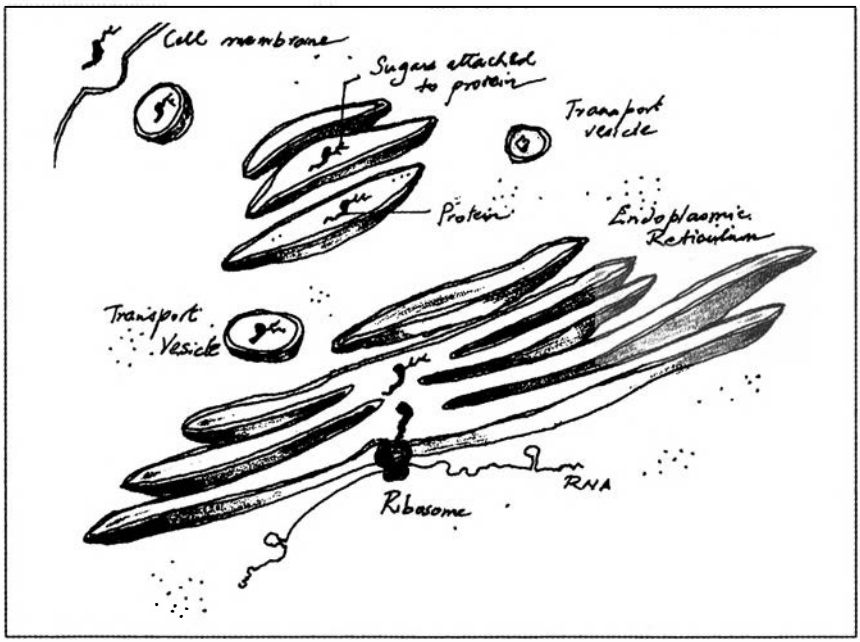
Bütün bu süreç ayrıntılı bir posta sistemi gibi hayal edilebilir. İşe mektubun (proteinin) yazılması için genlerin dilsel kodunun (RNA'nın) çevrilmesiyle başlanır. Protein hücrenin mektup yazıcısı (ribozomlar) tarafından yazıldıktan ya da sentezlendikten sonra posta kutusuna atılır (proteinin ER'ye girdiği gözenek). Gözenek onu merkezi posta istasyonuna (endoplazmik retikulum) yönlendirir, oradan tasnif sistemine (Golgi) gönderilen mektup sonunda taşıma aracına yüklenir (salgı granülü). Hatta hücrenin bu postaların son duraklarının belirlemesini mümkün hale getirmek için proteinlerin üzerine eklenmiş pullar (kodlar) bile bulunur. Palade bu "posta sisteminin" proteinlerin hücre içinde doğru konuma nasıl gittikleri sorusuna cevap verdiğini fark etmişti.

Palade, Porter ve Claude'un çığır açan çalışmaları, hücrealtı anatominin yeni dünyasının kapılarını aralamıştı. İki görme biçiminin –mikroskopi ve biyokimyanın– bir araya gelişi bir sinerji açığa çıkarmıştı. Biyologlar, bu yöntemleri hücre üzerinde kullandıkça bu tip işlevsel, anatomik olarak tanımlanmış hücrealtı yapılardan onlarcasını keşfettiler. Rockefeller Enstitüsü'ndeki bir başka biliminsanı, Belçikalı biyolog Christian de Duve, lizozom olarak adlandırılan

zomlar RNA'yı deşifre edip protein sentezlerken, sinyal tanıma partikülü (SRP) adı verilen moleküler bir kompleks bu hedef sinyalini tanır ve proteini ER'ye doğru sürükler. Hücre ile ER'nin iç kısmı arasındaki bir gözenek, proteinin ER'nin içine taşınmasını mümkün kılar.



(a) İnsan fetal adrenal bezlerinde endoplazmik retikulum (ER). Üstteki çekirdek (yarım daire şeklinde), resmin ortasındaki paralel yapılar granüllü endoplazmik retikulum, etraflarını saranlar ise granülsüz endoplazmik retikulumdur. (b) Yazarın, ribozomdan salgılanan bir proteinin ER'ye, Golgi'ye ve sonunda salgı granüllerine göçünü gösteren çizimi. Proteinin henüz sentezlenirken ER'ye girdiğine dikkat edin. Protein ER'de örneğin şeker zincirleri eklenerek modifiye edilir. Yolculuğu daha ileri düzeyde modifikasyonların yapıldığı Golgi'ye doğru devam eder ve sonra onu hücrenin dışına çıkaracak salgı keseciklerine ya da hücrenin diğer bölümlerine götürecek keseciklere yönlendirilir.



(b)

enzim yüklü bir yapı keşfetmişti. Bu yapı, eskimiş hücresel kısımların yanında istilacı bakteri ve virüsleri de hücresel bir "mide" gibi sindiriyordu.

Bitki hücreleri ise kloroplast adında bir yapıyı, ışığı glukoza çeviren fotosentez bölgelerini içeriyorlardı. Mitokondriler gibi kloroplastlar da kendi DNA'larını taşıyorlardı ki bu, onların kökeninin de yine başka bir hücre tarafından yutulmuş bir mikrop olduğu izlenimini uyandırıyordu. De Duve'ün keşiflerinden bir diğeri olan, canlılığın en tehlikeli tepkimelerinden bazılarına –örneğin moleküllerin oksidasyonuna– ayrılmış ve yüksek oranda reaktif bir kimyasal olan hidrojen peroksitin üretildiği peroksizom adında, zarla çevrili bir yapı daha vardır. Peroksizom açılıp içindeki zehri serbest bırakırsa hücre kendi reaktif içeriği tarafından saldırıya uğrar. O, hücrenin diğer zehirleri metabolize etmek amacıyla ve başka bir zehirle doldurduğu ve dikkatlice kapattığı ayin kadehidir.

En temel ve buna karşın en gizemli organeli sona sakladım: Çekirdek. Bakterilerin çekirdekleri yoktur ama çekirdeği olan hücrelerde –bütün bitki ve insan da dahil hayvan hücreleri– çekirdek, hücrenin genetik materyalinin, yani yaşamın kullanma kılavuzunun büyük kısmının saklandığı yerdir. DNA, diğer bir deyişle genom için bir depolama alanıdır.

Çekirdek komuta merkezidir, hücrenin kaptan köşküdür. Yaşamla ilgili sinyallerin çoğunun alındığı ve dağıtıldığı bir yerdir. Proteinleri inşa eden şifre olan RNA, burada genetik şifreden kopyalanır ve sonra çekirdeğin dışına taşınır. Çekirdeği yaşamın merkezinin merkezi olarak hayal edebiliriz.

Hücresel anatomist Robert Brown, çekirdeği 1836 yılında orkide hücrelerinde gözlemledi. Hücre içindeki merkezî pozisyonunu fark ederek ona Yunanca *çekirdek* anlamına gelen "nucleus" adını verdi. Ama işlevi veya hücrenin işleyişi açısından önemi bütün bir yüzyıl boyunca bilinmeden kaldı. Bütün hücreler gibi çekirdek de çift katmanlı gözenekli bir zarla çevrilidir ancak gözenekleri ve özelliklerine dair çok daha az şey bilinmektedir.

Daha önce de belirttiğim gibi, çekirdek, organizmanın uzun deoksiribonükleik asit zincirlerinden oluşan genomuna ev sahipliği yapar. DNA'nın ikili sarmalı, histon denen moleküllerin etrafına özenle

katlanıp paketlenmiş ve kromozom adı verilen yapıların içinde daha da sıkılaştırılarak sarılmıştır. Eğer tek bir hücrenin DNA'sı bir tel gibi dümdüz gerilebilseydi boyu yaklaşık iki metre olarak ölçülürdü. Bunu insan bedenindeki her hücre için yapıp bu DNA'ları uç uca ekleyebilseydiniz Dünya ile Güneş arasını altmış kereden fazla gidip gelebilirdi. Gezegendeki bütün insanların DNA'sını birbirine ekleyin, Andromeda galaksisine yaklaşık iki buçuk kez gidip gelecek kadar uzun olacaktır.

Hücrenin içsel sıvısı sitoplazma gibi çekirdek de her ne kadar organizasyonel yapısı hakkında çok az şey biliyor olsak da bir düzen içindedir. Çekirdek üzerine çalışan biliminsanları, moleküler liflerden oluşmuş kendine ait bir iskelet sistemi olduğuna inanıyorlar. Sitoplazmadan geçen proteinler çekirdek zarının gözeneklerinden girerek DNA'ya bağlanır ve genleri açıp kaparlar. Proteinlere bağlı hormonlar içeri ve dışarı gidip gelirler. Evrensel enerji kaynağı ATP, gözeneklerin içinde hızla hareket eder.

Genlerin açılma ve kapatılma süreçleri hücreye kimliğini verdiğinden, hayati önemdedir. Açma/kapama genleri kümesi bir nörona nöron olma ya da bir akyuvara akyuvar olma talimatı verir. Bir organizmanın gelişimi sırasında, genler –veya daha doğrusu, genler tarafından şifrelenen proteinler– hücreye göreli pozisyonları hakkında bilgi verir ve gelecekteki durumları konusunda yönlendirir. Genler, hücre davranışındaki değişiklikler hakkında da sinyal gönderen hormonlar gibi dış uyaranlarca açılır ve kapanır.

Bir hücre bölündüğünde her kromozom kopyalanır ve iki kopya mekânsal olarak ayrılır. İnsan hücrelerinde çekirdek zarı çözünür, yeni doğan her yavru hücreye bir tam kromozom seti göç eder ve bunların etrafında yeniden çekirdek zarı meydana gelir; temelde yeni bir çekirdek ve içine yerleştirilmiş kromozomlarıyla bir yavru hücre üretilmiştir.

Yine de çekirdekle ilgili şeylerin çoğu gizemini korumaktadır: Hücrenin komuta merkezine açılan kapılar hâlâ kısmen kapalı. Bir biyoloğun ifade ettiği gibi, "Yalnızca genetikçi J.B.S. Haldane'in kozmos için varsaydığı şeyin çekirdek için de doğru olmamasını umabiliriz: 'Artık evrenin sadece zannettiğimizden değil, *zannedebileceğimizden* de daha tuhaf olmasından kuşkulanıyorum. Çekirdeğin eskiden düşünmüş olabileceğimizden daha karmaşık ve gene de bilinebilir olabileceğini gereğince aklımızda tutarsak bizzat bu inanç bizlere, öğrencilerimize ve haleflerimize çekirdeğin bekleyen, bizi

çağıran derinliklerine dalma gücü verebilir. Bu programa inanmak için her türlü sebep mevcut. Dolayısıyla neşemizi bozmayalım.'"

Zar. Protoplazma. Lizozom. Peroksizom. Çekirdek. Hücre içinde karşılaştığımız bu alt birimler, hücrenin varlığı için hayati önemdedir; bağımsız bir yaşama sahip olmasını ve sürdürmesini sağlayan özelleşmiş işlevleri yerine getirirler. Konumları, organizasyonları ve düzenlenişleri büyük önem taşır. Kısacası, *hücrenin özerkliği, anatomisinde gizlidir.*

Ve bu özerklik, sonraki adımda, canlı sistemlerin temel bir özelliğini, "Homeostaz" olarak adlandırılan bir olguyu, yani içsel bir ortamın istikrarının korunması yeteneğini mümkün kılar. Homeostaz düşüncesi (kelime Yunancadaki kabaca "sabitlikle ilişkili" anlamına gelen *homeo* ve *stasis* kelimelerinden türetilmiştir) ilk kez 1870'lerde Fransız fizyolog Claude Bernard tarafından ifade edildi ve 1930'larda Harvard Üniversitesi'nde görevli fizyolog Walter Cannon tarafından geliştirildi.

Bernard ve Cannon'dan önceki nesiller boyunca fizyologlar hayvanları birbirine monte edilmiş makineler, hareketli parçaların bir toplamı olarak tasvir etmişlerdi. Kaslar motorlardı; akciğerler bir çift körük, kalp ise bir pompa. Nabzın atışı, dönme, pompalama; fizyologlar için ön planda olan, hareket, eylemler ve işti. *Orada öylece durma, bir şeyler yap.*

Bernard bu mantığı tersyüz etti. "*La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre, indépendante*": İçsel ortamın istikrarı, özgür ve bağımsız yaşamın koşuludur, diye yazdı 1878'de. Bernard, fizyolojinin odağını eylemden istikrarın korunmasına yönelterek, bir organizmanın bedeninin nasıl çalıştığına dair anlayışımızı değiştirdi. Paradoksal bir şekilde fizyolojik "etkinliğin" önemli bir noktası, dengenin korunmasıydı. *Öylece bir şeyler yapma, dur orada.*

Bernard ve Cannon organizmalardaki ve organlardaki homeostaz üzerine çalıştılar ama homeostaz, gittikçe hücrenin de –ve elbette yaşamın da– temel özelliklerinden biri olarak kabul edildi. Hücresel homeostazı anlamak için konuya bir kez daha, hücreyi dış çevreden ayıran ve böylece içsel tepkimeleri tecrit ederek hücrenin kendi kendine yetmesini mümkün kılan zarla başlıyoruz. Zar, aynı zamanda –bir kez daha hücrenin iç ortamındaki sürekliliği korumak

için– istenmeyen maddeleri hücrenin dışına taşıyacak pompalara sahip bir yapı olarak evrilmiştir. Protoplazma, dışarıdaki kimyasal çevre değişse dahi hücrenin asit ve baz dengesinin değişmesini önleyen kimyasal tamponlar içerir. Hücre enerjiye ihtiyaç duyar ve mitokondri enerjiyi sağlar. Proteazom istenmeyen ya da yanlış katlanmış proteinleri bertaraf eder. Bazı hücrelerdeki özelleşmiş depo organelleri, dış ortamda bir kıtlık olursa yedek kaynak olarak kullanılabilecek bir besin tedariki sağlarlar. Metabolizmanın toksik yan ürünleri, yok edilmek üzere peroksizoma götürülür.

Kısa bir süre sonra özerklik ve homeostazdan hücrenin diğer temel özelliklerine geçeceğiz; üreme, işlevsel uzmanlaşma ve hücrenin bölünme ve çok hücreli organizmalar oluşturma yeteneğine. Ama bu bölümün konu edindiği olağanüstü keşiflerin bir dökümünü yapmak için biraz daha oyalanalım. 1940 ve 1960 arasındaki yirmi yıllık dönem, hücrenin içinin işlevsel anatomisini incelemenin peşinde olan hücre biyologları için en verimli ve üretken zaman dilimi sayılabilir. Bu yıllar, neredeyse tam bir yüzyıl önce, Schwann, Schleiden, Virchow ve diğerlerinin hücre biyolojisinin temellerini attığı zamandakine benzeyen bir görkem ve ustalık barındırır. Bu dönemde ortaya çıkan görüşler bugün "sıradan" görünüyorsa ("Mitokondri hücrenin enerji fabrikasıdır" ifadesinin bir versiyonu kaçınılmaz bir şekilde her lise ders kitabında görülebilecektir) bunun nedeni, sıkça yaptığımız gibi, bu keşiflerin her birinin kendi zamanında ortaya çıkardığı tüyler ürpertici şaşkınlığı unutmuş olmamızdır. Hücrenin keşfinden yapısal anatomisinin ortaya çıkarılmasına ve oradan da sonunda işlevsel anatomisinin aydınlatılmasına geçişin bilimin en ilham verici başarılarından biri olarak tanımlanmasının abartılı olduğunu düşünmüyorum.

İşlevsel anatominin keşfi hücreye ve buna bağlı olarak, yaşamın tanımlayıcı özelliklerine dair bütüncül bir görüşü mümkün kıldı. Hücre, yukarıda da vurgulandığı üzere, tıpkı bir arabanın bir karbüratörün yanına konmuş bir motordan ibaret olmaması gibi, sadece yan yana duran parçalardan oluşan bir sistem değildir. Hücre, yaşamın temel özelliklerini mümkün kılmak için bu ayrı parçaların işlevlerini bir araya getirmesi gereken bütünleştirici bir makinedir.

1940 ve 1960 yılları arasında biliminsanları, özerk bir canlı birimin nasıl işlediğini ve "canlı" hale geldiğini anlamak için hücrenin ayrı parçalarını *bütünleştirmeye* başladılar.

Bu temel keşifler, kaçınılmaz olarak yeni tıbbın gelişimine önayak oldu. Genel anatomi ile fizyoloji on sekizinci ve on dokuzuncu yüzyıllarda cerrahi ve tıpta yeni bir çağ başlattıysa, yirminci yüzyılın işlevsel hücre anatomisiyle fizyolojisi de hastalık ve tedavi edici müdahaleler için yeni alanlar açmıştır. Bir organın işleyişindeki bozulmanın bir hastalığa neden olduğunu uzun zamandır biliyoruz: Böbrek iflas eder, kalp zayıflar, kemikler kırılır. Peki ya bir hücresel *organelin* işleyişindeki bozulma?

2003 yazında, on bir yaşında bir hokey oyuncusu olan Jared'ın her iki gözünde görme kaybı başladı. Dünya yavaş yavaş kararıyordu ve Jared, oynamaya devam etmek için elinden gelenin en iyisini yapsa da buz yüzeyindeki çizgileri görmekte zorlanıyordu. Ailesi, teşhis konulması için onu Rochester, Minnesota'daki Mayo Clinic'te bir göz uzmanına götürdü.

Klinik, bir hafta sonra kaynağı ortaya çıkardı: Jared, Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON) adı verilen bir hastalığı taşıyordu. Mayo'daki göz uzmanı, Jared'ın ailesini, "Çok üzgünüm ama oğlunuz kör kalacak," diyerek bilgilendirmişti. Bu kalıtsal hastalık genellikle kendini mitokondrideki mtND4 adlı bir gende ortaya çıkan mutasyonla gösterir. (Bu sorunlu gen, İnsan Genom Projesi'nin başlamasından sadece iki yıl önce, 1988'de bulunmuş ve haritalandırılmıştır.) Hâlâ bilinmeyen sebepler nedeniyle özellikle gözde, retinadan optik sinirlere ve oradan beyne doğru bilgi akışını sağlayan retinal gangliyon hücrelerinin işleyişini etkiler.

Etkilenen çocuklarda hastalık amansız ilerler. Başlangıçta gözdeki kör nokta boyunca ilerleyen sinir lifleri şişmeye başlar. Daha sonra optik sinir körelir ve retinal sinirler şeklen incelip cansızlaşırlar. Jared en çok görülen LHON mutasyonlarından birini miras almıştı: Toplamda yaklaşık on altı bin baz uzunluğundaki mitokondriyal genomun 11778'inci sırasına denk gelen nükleotitteki bir mutasyonu.*

* Mitokondriyal mutasyonlar özeldir çünkü diğer çoğu mutasyon her iki ebeveynden de ge-

"1 1 7 7 8," diye yazmıştı Jared günlüğüne. "Bunun hokey dolabımın ya da bisiklet kilidimin hatta okul dolabımın şifresi olmasını dilerdim. Oysa bu, on bir yaşımdayken vücudumdaki hastalığın kilidini açarak hayatımı sonsuza kadar değiştiren genetik mutasyonun bulunduğu nükleotitin sıra numarası. (...) Körlük, körlük de neyin nesi? Ben on bir yaşındayım. Hokey oyuncusuyum. Güzel kızlara bakarım, onlar da bana bakar. Bir sürü arkadaşım var ve hiçbir sıkıntım yok. Körlük mü? Bir daha göremeyeceksin derken ne demek istiyorlar? Neyi göremeyeceğim? (...) Düzelt bunu, baba; gidip arkadaşlarımla oynamaya devam edebileyim."

Babası ne kadar denese de düzeltemedi. Jared'ın ganglion hücreleri bozulmaya başladı. Akıllıca bir hamleyle ailesi Jared'ın dikkatini gitar çalmaya yöneltti. Jared sadece dokunarak ve dinleyerek çalmayı öğrendi. Ve körlüğü –aşama aşama, amansızca– ilerlerken o müzik yaptı. "Guitar Center'da anne ve babamın kulaklarını tırmalayan ilk konserimden sekiz yıl sonra işte buradayım, Los Angeles, Kaliforniya'daki Müzisyenler Enstitüsü'nde. Galiba bu olağanüstü müzik enstitüsüne kabul edilen ilk kör öğrenciyim ki bu da oldukça havalı. Herhalde notaları okuması gereken diğer bütün öğrencilere ayak uyduracak kadar iyi olduğuma inandılar." Jared görüşü yitirmiş ama sesi bulmuştu.

2011 yılında Çin'in Hubei eyaletindeki bir grup göz uzmanı AAV2 adı verilen bir virüsü, ND4 geninin normal bir versiyonunu taşıyacak şekilde modifiye ettiler. Bu virüs, insan ve primat hücrelerini enfekte eder ama belirgin ya da akut bir hastalığa neden olmaz ve ND4 gibi "yabancı" genleri taşıması için modifiye edilebilir. Genleri modifiye edilmiş milyonlarca virüs partikülü bir damla sıvı içinde yüzüyordu. İnce bir iğne hastanın korneasının kenarını açıyor ve

lebilirken, bunlar yalnızca anneden aktarılabilirler. Mitokondri özerk bir varlığa sahip değildir, sadece hücre içinde yaşar. Bir hücre bölündüğünde bölünür ve sonra iki yavru hücre arasında paylaştırılır. Bir annede yumurta hücresi oluştuğunda bütün mitokondriler onun hücrelerinden gelir. Döllenmeyi takiben sperm hücresi kendi DNA'sını yumurtaya aktarır ama mitokondrisini aktarmaz. Bu nedenle doğarken sahip olduğunuz her mitokondri annenizden köken alır. Jared'ın mtND4 geninde bulunan mutasyon annesinden gelmek zorundadır. Bunun yumurtanın meydana gelişi sırasında tamamen şans eseri ortaya çıkmış olması olası çünkü annesinde aynı hastalık bulunmuyor.

yoğun virüs çorbasından bir damlayı hemen retinanın üstündeki vitreus tabakasına bırakıyordu.

Biliminsanları, tehlikeli, tuzaklarla dolu bir bölgede yürüdüklerini biliyorlardı: Eylül 1999'da karaciğerinde, protein yıkımı sırasında ortaya çıkan yan ürünleri metabolize etme yeteneğini etkileyen ve kanında toksik seviyelere yakın miktarda amonyak birikmesine yol açan, hafif seyreden metabolik bir hastalığı olan Jesse Gelsinger adında bir gence genleri modifiye edilmiş bir adenovirüs enjekte edilmişti. Çocuğun doktorları, deneysel bir tedavi olan bu virüs enjeksiyonunun Jesse'in hastalığını iyileştirebileceğini ummuşlardı. Ama Jesse virüse karşı, ölümcül organ yetmezliğiyle sonuçlanan feci bir bağışıklık tepkisi gösterdi. Ölümünün yansımaları hızla kendini gösterdi. Yirmi birinci yüzyılın ilk on yılında gen terapisi alanı derin bir kışa sürüklendi. Çok az araştırmacı modifiye edilmiş genlere sahip virüsleri insanlara yerleştirmeye yeltenebildi ve yasa koyucular, alanı katı kurallarla sınırladılar.

Ancak retina özel bir bölgedir. Sadece bir yağmur damlası kadar virüsün hücreleri enfekte etmek için yeterli olması nedeniyle değil, aynı zamanda bağışıklık açısından kendine has bir ayrıcalıklı durumda olmasından dolayı da: Retina, bedendeki az sayıda diğer bölgeyle birlikte –testisler bunlar arasındadır– bir bağışıklık tepkisi tarafından aktif gözetlenmez ve dolayısıyla enfekte edici etkene karşı ciddi bir reaksiyon oluşturması çok muhtemel değildir. Dahası gen terapisi taşıyıcıları da Gelsinger trajedisinden beri büyük ölçüde gelişti ve biliminsanlarını, genin herhangi bir ters tepki ortaya çıkarmadan iletilebileceği konusunda cesaretlendirdi.

2011 yılında Çinli hekimler, LHON'lu sekiz hastayı küçük bir klinik deney için kayıt altına aldı. Başarıya ulaşacaklarına dair erken işaretler bulunuyordu: Virüs, genleri retinal ganglion hücrelerine taşımış ve hücreler, sonunda mitokondrideki yerine giden düzeltilmiş ND4 proteinini sentezlemişlerdi. Sonraki otuz altı ay boyunca sekiz hastadan beşinde görsel duyarlılık gelişti.

Ben bu satırları yazarken, araştırmacıların deneye alınan hastaları daha titiz seçtikleri ve gözlem sürelerini uzattıkları çalışmalar devam ediyor. Lumevoq adı verilen viral ürün şimdi, görme kaybı henüz başlamış olan LHON hastaları için klinik denemelerin son fazında. Araştırmacılar, 2021'in Mayıs ayında, mutasyona sahip olan hastalarda, bozulma başladıktan sonraki ilk altı ay içinde ilerleyen

görme kaybını durdurmak için gen terapisinin kullanıldığı RESCUE denemesinin tamamlandığını bildirdiler. Plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli ve randomize çalışma –altın standartta bir çalışma– otuz dokuz denek içeriyordu. (Bir hasta düşük dozda virüs aldığından geriye otuz sekiz değerlendirilebilir hasta kalmıştı.) Bir göze virüs enjekte edilirken, diğerine sahte bir enjeksiyon (virüs içermeyen) uygulandı. Yirmi dört haftada hem tedavi edilen grupta hem de kontrol grubunda olanların (tedavi edilmeyenlerin) görme duyusu kaçınılmaz biçimde azalmaya devam etti. Görme kaybı, kırk sekizinci haftada her iki gözde de plato seviyesine geldi. Ancak doksan altıncı haftada, sürpriz biçimde, tedavi edilen hastaların dörtte üçünün *hem* tedavi edilen *hem* edilmeyen gözleri belirgin bir duyu gelişimi gösterdi. Bu nedenle deneme hem başarılıydı hem de bilinmezdi: Gen terapisi uygulanan gözün gelişmesi beklenirken, neden tedavi uygulanmayan göz de iyileşmişti? Retinal gangliyon hücreleri arasında bir ara bağlantı mı bulunuyordu ya da iki göz arasında bilmediğimiz başka bir bağlantı mekanizması mı vardı? Virüs kan dolaşımına karışarak diğer gözü de etkilemiş olabilir miydi?

Ne yazık ki Jared gibi görüşünü tamamen kaybetmiş olan hastalar için ND4'ün yerine konmasından bir fayda beklemek çok olası değil: Onların görme duyularını onarmak için artık çok geç. Tedaviye yanıt veren hücreler öldüğünde, organelin işlevini yerine getirmesinin artık bir faydası olamaz. Bir organel yalnızca doğru hücresel bağlam içinde işlev görebilir.

Denemeler aynı hızla devam eder ve ortaya çıkan faydaların uzun vadeli olduğu kanıtlanırsa –büyük bir "eğer" söz konusu burada– Lumevoq sonunda tıbbi ilaç kodeksi içindeki yerini alacaktır. Ancak mitokondriyal işlevi değiştirmeye yönelik hücre-düzenleme terapisinin başlaması, tıp için çoktan yeni bir yönü işaret etti.

1950 ve 1960'larda tıp ve cerrahi, *organa* yönelik tedavilerde bir patlamaya tanık oldu: Bir tıkanıklığı baypas etmek için kan damarlarının yeniden yönlendirilmesi veya hastalıklı bir böbreğin nakledilen bir başkasıyla değiştirilmesi. Yeni bir ilaçlar evreni ortaya çıktı: antibiyotikler, antikorlar, kan pıhtılaşmasını önleyen ya da kolesterol düşüren kimyasallar. Fakat bir retinal ganglion hücresinin mitokondrisindeki işlevsel eksikliğin yerine konması, *organel* yönelimli bir terapidir. Hücresel anatomide, hücrealtı bileşenlerin incelenmesinde ve hastalık durumunda yaşanan bozuklukların tanımlanmasında onlarca yıldır süren çalışmaların zirvesini temsil etmektedir.

Bu, elbette gen terapisidir ama aynı zamanda, yerinde hücre terapisidir; bir başka deyişle, hastalıklı bir hücredeki işlevin insan bedenindeki kendine ait anatomik konumunda onarılmasıdır.

BÖLÜNEN HÜCRE

Hücresel Çoğalma ve IVF'nin Doğuşu

Üreme diye bir şey yoktur. (...) İki insan bir bebek sahibi olmaya karar verdiklerinde, bir üretme eylemine girişirler.
—Andrew Solomon, *Armut Dibine Düşmeyince – Anne Babalar, Çocuklar ve Kimlik Arayışı.*

Hücre bölünür.

Belki de bir hücrenin yaşam döngüsündeki en muazzam an, kendisinden yavru hücrelerin doğduğu andır. Her hücre üreme yeteneğine sahip değildir: Nöronların çeşitli türleri gibi bazı hücreler kalıcı ya da nihai bölünmelerini gerçekleştirir ve bir daha bölünmezler. Ancak bunun tersi doğru değildir: *Her* hücre başka bir hücreden doğmuştur: *Omnis cellula e cellula.* Fransız biyolog François Jacob'un bir zamanlar söylediği gibi: "Her hücrenin rüyası iki hücre olmaktır" (elbette, bu rüyadan bütünüyle vazgeçmiş olanlar haricinde).

Kavramsal konuşursak hayvanlardaki hücre bölünmesi kabaca iki amaca ya da işleve ayrılabilir: Üretme ve üreme. *Üretme* ile bir organizmayı inşa eden, büyüten veya onaran yeni hücrelerin meydana getirilmesini kastediyorum. Deri hücreleri bir yarayı iyileştirmek için bölündüğünde, T hücreleri bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için bölündüğünde, hücreler ya bir doku veya organı *üretmek* ya da bir işlevi yerine getirmek için yeni hücreler doğururlar.

Ancak insan vücudunda sperm ve yumurtaların meydana getirilmesi tamamen farklı bir konudur. Onlar *üreme* sürecine girmek üzere meydana getirilirler; yeni bir işlev veya organ üretmek için değil, yeni bir organizma üretmek için bölünürler.

İnsanlarda ve çok hücreli organizmalarda, organ ve dokuların inşası için yeni hücrelerin üretilme sürecine –Yunanca "iplik"

anlamına gelen *mitos* kelimesinden yola çıkarak– mitoz adı verilmiştir. Bunun aksine, *üreme* amacıyla –yeni bir organizma meydana getirmek için– yeni hücrelerin, yani sperm ve yumurtanın doğuşuna Yunanca "azalma" anlamına gelen *meion* kelimesine atfen mayoz bölünme denir.

Mitozu keşfeden Alman biliminsanı, biyoloji için yeni bir vizyonun peşinde koşan, umudunu yitirmiş, miyop bir askerî hekimdi. Bir psikiyatristin oğlu olan Walther Flemming, 1860'larda tıp eğitimi almıştı. Rudolf Virchow gibi o da askerî tıp okuluna devam etmiş ve yine Virchow gibi disiplini fazla sıkı ve sert bularak kısa bir süre sonra hücreler üzerinde çalışmaya başlamıştı. İnsanlar –bütün çok hücreli canlılar– hücrelerden oluşmuştu ve buna karşın hücrelerden bir organizmanın inşası, bir hücreden birkaç milyar hücrenin meydana gelmesi gizemli bir süreç olarak kalmıştı. Flemming, 1870'lerde özellikle hücresel anatomiye ilgi duymaya ve hücrealtı yapıları aydınlatma umuduyla dokuları boyamak için anilin boyalarını ve türevlerini kullanmaya başladı.

Flemming başlangıçta çok fazla şey göremedi. Boya yalnızca hücre içindeki, ilk kez 1830'larda İskoç botanikçi Robert Brown tarafından keşfedilen küresel, zarlı bir yapı olan çekirdekte görülen ince, ipliksi bir maddeyi ortaya çıkarıyordu.

Flemming, meslektaşı Wilhelm von Waldeyer-Hartz'ın izinden giderek, çekirdekte konumlanmış bu ipliksi maddelere "renkli cisimler" anlamına gelen nötr bir isim verdi: Kromozomlar. İşlevlerini ve hücre bölünmesi sırasındaki hareketlerini merak ediyordu. Bölünen hücreleri mikroskop altında incelemeyi sürdürdü. Bakıyor ama *göremiyordu*. Görüş –gerçek görüş– içgörü gerektirir. Mohl ve Remak gibi diğer biliminsanları hücrelerin bölünmesini gözlemiş ama sürecin düzenlenişi ya da evreleriyle ilgili çok az sonuca varmışlardı. Flemming onların hücrelere baktıklarını ama hücrelerin *içine* bakmadıklarını fark etti. En önemli içgörüsü 1878 yılında kendini gösterdi: Hücre bölünmesi sırasında kromozomların mavi boyayla boyanmasını ve daha sonra tüm bölünme sürecinin mikroskop altında takip edilmesini içeriyordu; böylece kromozomlardaki ve hücrenin içindeki çekirdekte ne gibi etkinlikler yaşandığı tespit edilecekti.

Kromozomlar ne *yapıyordu*? Ve çekirdek veya içindeki kromozomlar, hücre bölünmesiyle nasıl bir ilişki içindeydi? Flemming, 1878 ve 1880'de iki bölüm halinde yayımlanan bir makalesinde, "Hücre bölünmesi sırasında hangi kuvvetler harekete geçer?" diye sordu. "Hücrede görünür hale gelen yapılardaki [hücre bölünmesi sırasında çekirdek ve kromozomlardaki] değişim bir düzene göre mi gerçekleşmektedir ve eğer öyleyse bu düzen nedir?"*

Keşfettiği düzen şaşırtıcı derecede sistematikti.** Bir askerî tatbikat kadar kesin ilerliyordu. Flemming, semender larvalarında –ayrıca memelilerin, amfibilerin ve balıkların bölünen hücrelerinde– hücre bölünmesinin, aslında her organizmada yürürlükte olan ortak bir ritme sahip olduğunu keşfetmişti. Bu heyecan verici bir sonuçtu: Daha önce hiçbir biliminsanı bu kadar farklı çeşitteki organizmanın, hücrelerinin bölünmesi sırasında neredeyse tamamen aynı ve ritmik bir düzeni takip ettiğini hayal bile etmemişti.

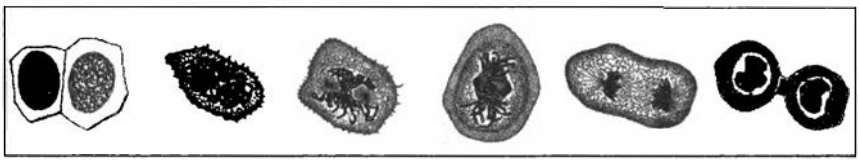
Flemming ilk adımın, ipliksi kromozomların –"yumak" olarak adlandırdığı– kalınlaşmış demetler şeklinde yoğunlaşması olduğunu gördü. Boya şimdi güçlü bir şekilde bağlanıyor, kromozomlar mikroskop altında koyu çivit mavisiyle boyanmış iplik makaraları gibi parlıyordu. Daha sonra, yoğunlaşmış kromozomlar iki misline çıkıyor ve belirli bir eksen boyunca, Flemming'e patlayıp birbirinden ayrılan iki yıldızın ışık çizgilerini hatırlatan yapılar ortaya çıkararak

* Sonraki mantıksal bağlantı Theodor Boveri ve Walter Sutton'dan geldi: Kromozomların kalıtımla ilişkilendirilmesi. Özetle bu ikili, *genetik* kalıtımı kromozomların *anatomik/fizyolojik* kalıtımıyla ilişkilendirecek ve böylece genleri (ve kalıtımı) kromozomlarda konumlandıracaklardı. Gregor Mendel, bezelyelerle yaptığı deneylerde genleri yalnızca nesiller boyunca aktarılan ve karakterleri ya da özellikleri ebeveynlerden yavrulara taşıyan soyut "faktörler" olarak tanımlayabilmişti; bu faktörlerin fiziksel konumunu tespit etmek için bir araca sahip değildi. Başka biliminsanlarıyla birlikte Sutton ve Boveri, özelliklerin (yani genlerin) kalıtımının kromozomların kalıtımıyla gerçekleştiğine dair ilk delili ortaya koyacaklardı. Meyvesineği genetikçisi Thomas Morgan ve diğerleri tarafından yapılan çalışmalar bu teorinin üzerine inşa edildi ve sonunda genleri kromozomların üzerinde konumlandırdı. Yıllar sonra Frederick Griffith, Oswald Avery, James Watson, Francis Crick, Rosalind Franklin ve diğerleri tarafından gerçekleştirilen çalışmalar DNA'yı –kromozomun merkezinde yer alan molekülü– genetik bilginin taşıyıcısı olarak tanımlayacaktı. Marshall Nirenberg ve çalışma arkadaşları tarafından Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde (NIH) yapılan daha sonraki çalışmalar ise genlerin sonunda organizmaya form ve özelliklerini veren proteinleri meydana getirmek üzere nasıl deşifre edildiklerini ortaya koyacaktı.

** Botanikçi Karl Wilhelm von Nägeli, Flemming'in deneylerini bir anomali olarak görmüştü; gerçi daha sonra Mendel'in makalesini de deli saçması olarak görüp göz ardı edecekti. Hücre bölünmesinin evrensel ilkelerinin tüm organizmalarda aydınlatılması ancak onlarca yıl sonra gerçekleşecekti.

ayrılıyorlardı. "Çekirdekteki unsurlar bölünmenin bir sonraki aşaması için organize olmaya başladılar," diye yazdı. Çekirdek zarı çözünmüş ve çekirdek de ayrılmaya başlamıştı. Sonunda hücrenin kendisi de bölündü, zarı parçalanarak iki yavru hücre ortaya çıkardı.

Kromozomlar yavru hücrelere geçince yavaşça seyrelmiş ve yavru hücrelerin çekirdeklerinde –sanki hücre bölünmesini başlatan süreci tersten işletir gibi– "dinlenme aşamasındaki" ince yapılarına geri dönmüşlerdi. Kromozom miktarı başlangıçta iki katına çıkıp hücre bölünmesiyle yarıya düştüğünden, yavru hücrelerde kromozom sayıları korunmuştu. Kırk altı, doksan iki olmuş ve sonra yine yarıya, yani kırk altıya düşmüştü. Flemming buna homotipik ya da "koruyucu" hücre bölünmesi adını verdi: Ebeveyn hücreler ve yavru hücreler sonunda süreçten aynı, korunmuş sayıda kromozomla çıkıyorlardı.* 1880'ler ve 1900'lerin başı arasında Theodor Boveri, Oscar Hertwig ve Edmund Wilson gibi biyologlar hücre bölünmesinin bu ilk taslağına birçok detay ekleyerek katkıda bulunacak, Flemming'in başlangıçta tanımladığı her bir adımı daha da derinlemesine inceleyeceklerdi.



Walther Flemming'in mitozun veya hücre bölünmesinin ardışık aşamalarını gösteren çizimleri. Başlangıçta kromozomlar, çekirdek içinde gevşek ipliksi formda yapılar olarak bulunur. Her biri bir çekirdeğe ve yoğunlaşmamış haldeki kromozomlara sahip bitişik iki hücre gösterilmiştir. Ardından iplikler yoğun demetler halinde gerilir. Çekirdek zarı çözülür ve kromozomlar hücrenin her iki tarafına doğru, sanki bir kuvvetin etkisinde çekiliyormuş gibi ayrılır. Tamamen ayrıldıklarında (ikinciden son resme kadar) hücre de ayrılmış ve iki yeni hücre üretmiş olur.

Flemming bu süreci bir döngü şeklinde resmetmişti: İpliksi kromozomlar yumak halinde yoğunlaşıyor, ayrılıyor ve baştaki dinlenme haline dönüyorlardı. Ardından, hücre bir sonraki bölünme döngüsüne yaklaşırken tekrar yoğunlaşıp seyreliyorlardı. Yoğunlaşma, ayrılma ve seyrelme: Sanki bir yaşam soluğu içlerinden geçip gidiyordu.

* Eduard Strasburger ve Édouard van Beneden adında iki diğer sitolog da kromozomların ayrılmasını ve ardından hücre zarının iki yavru hücreye bölünmesini (mitoz) gözlemlemişlerdi.

Ancak başka bir tür hücre bölünmesi daha olmalıydı. Üremeye yol açan bir tür. Geriye doğru bakınca hücre bölünmesinin bu biçiminin dinamiklerinin muhtemelen mitozla aynı olamayacağını anlamak kolaydır: Bu temel bir matematik problemidir. Hatırlayacak olursanız, mitozda ebeveyn hücreler ve yavru hücreler birbirleriyle aynı kromozom sayısına sahip oluyorlardı. Diyelim ki kırk altıyla (insan hücrelerindeki kromozom sayısı) başladınız; kromozomlar iki katına çıktı (doksan iki) ve sonra her bir yavru hücre bunların yarısını aldı ve yeniden kırk altı oldu.

Peki, bu sayılar üreme sırasında nasıl değişebilir? Sperm ve yumurta ebeveyn hücrelerle aynı kromozom sayısına sahip olsalardı döllenmiş yumurta iki katına, yani doksan iki kromozoma sahip olurdu. Bu sayı bir sonraki nesilde iki katına, yani 184'e ve sonra tekrar iki katına, 368'e çıkar ve nesilden nesle geometrik artışla devam ederdi. Bir süre sonra hücre kromozomlarla dolup patlardı.

O halde sperm ve yumurtaların yaratılışı, kromozom sayılarının, her birinde yirmi üç tane olacak şekilde *yarılanmasını* ve sonra döllenmeyi takiben kırk altıya tamamlanmasını gerektirir. Hücre bölünmesinin bu çeşidi –tamamlamanın takip ettiği indirgenme– 1880'lerin ortalarında Theodor Boveri ve Oscar Hertwig tarafından denizkestanelerinde gözlemlenmişti. 1883 yılında Belçikalı zoolog Édouard van Beneden de kurtçuklarda mayozu gözlemlemiş, böylece sürecin daha karmaşık organizmalar için de geçerli olduğunu teyit etmişti.

Kısacası, çok hücreli organizmalardaki yaşam döngüsü, mayoz ve mitoz arasındaki basit bir ileri geri oyunu olarak yeniden düşünülebilirdi. Bütün vücut hücrelerinde kırk altı kromozomla yaşama başlayan insanlar, mayoz yoluyla her biri 23 kromozomlu olacak şekilde testislerinde sperm ve yumurtalıklarında yumurta hücreleri üretirler. Sperm ve yumurta hücreleri zigotu oluşturmak üzere bir araya geldiklerinde kromozom sayısı tekrar kırk altıya tamamlanır. Zigot, embriyoyu oluşturmak için mitoz hücre bölünmesiyle büyür ve aşama aşama, her biri kırk altı kromozoma sahip hücreler barındıran yetişkin doku ve organları –kalp, akciğerler, kan, böbrek, beyin– geliştirir. Organizma olgunlaştıkça, sonunda her hücresi kırk altı kromozoma sahip olan eşey organlarını (testis ve yumurtalıkları) meydana getirir. Ve bu noktada oyun yeniden değişir: Eşey

organlarındaki hücreler erkek ve dişi üreme hücrelerini oluşturur, mayoz bölünme geçirir, her birinde yirmi üç kromozom olan sperm ve yumurtaları üretirler. Döllenme sayıyı yeniden kırk altıya tamamlar. Bir zigot meydana gelir ve döngü tekrarlar. Mayoz, mitoz, mayoz. Yarılan, tamamlan, büyü. Yarılan, tamamlan, büyü. Ad infinitum.*

Bir hücrenin bölünmesini kontrol eden nedir? Flemming mitozun sistematik aşamalarına tanık olmuştu. Ancak bu aşamalanmayı başlatan kimdi ya da daha doğrusu, neydi? Flemming'in hücre bölünmesi hakkındaki çığır açan çalışmasını yayımlamasından yıllar sonra hücre biyologları, bölünen bir hücrenin yaşam döngüsünün fazlara ayrılabildiğini fark ettiler.

Bu döngüyü tamamen saf dışı bırakan hücrelerle başlayalım. Bunlar kalıcı ya da yarı kalıcı dinlenme halindedirler (biyolojide ifade edildiği şekliyle *sessiz* halde). Bu faz şu anda G-sıfır olarak adlandırılıyor. G0, döngüdeki "ara" (gap) evreye ya da dinlenme evresine tekabül ediyor. Aslında bu hücrelerin bazıları *hiç* bölünmezler; post-mitotik haldedirler. Olgunlaşmış nöronların çoğu bunun iyi birer örneğidir.

Bir hücre bölünme döngüsüne girmeye karar verince, G1 olarak ifade edilen yeni bir ara periyoda girer. Bu aşamada hücre sanki hücre bölünmesinin sularına ayak parmağını değdirip kararını düşünmektedir. G1 süresince sadece ufak tefek değişiklikler gözlemlenir ama moleküler açıdan bu ilk ara evre muazzamdır: Hücre bölünmesini koordine eden proteinler sentezlenir. Mitokondriler kopyalanır. Hücre molekülleri toplar, metabolizması ve varlığını sürdürmesi için elzem olan proteinleri çağırıp sentezler ve iki yavru hücre arasında paylaştırmadan önce sayılarını artırır. Bu ayrıca hücrenin, bölünmenin ağırlığını kaldırmaya cüret edip etmeyeceğine karar vereceği ilk kritik kontrol noktasıdır: Tamam mı, devam mı? Belirli besinler eksikse ya da hormonal ortam uygun değilse hücre G1 fazında kalmayı seçebilir. Burası, dönüşü olmayan noktadan *önceki* noktadır.

G1'i takip eden faz ise ayrı ve benzersizdir: Bu aşamada kromozomlar kopyalanır ve dolayısıyla yeni DNA sentezlenir. Enerji, kararlılık ve odağın yönünün ciddi biçimde değişmesini gerektirir.

* (Lat.) Ebediyen. (*e.n.*)

Bu kısım, *sentez* –kopyalanan kromozomların sentezlenmesi– kelimesinden hareketle S fazı olarak adlandırılır. Daha önce protoplazmada yaptığınız gibi, hücrenin içinde yüzer halde olsaydınız hareketlilikteki merkezî noktanın sitoplazmadan uzaklaşarak çekirdeğe yöneldiğini hissedebilirdiniz. Bu aşamada DNA'yı kopyalayan enzimler kromozomlara bağlanır. Diğer bazı enzimlerse DNA'yı çözmeye başlar. Karmaşık bir DNA replikasyon enzimleri topluluğu kromozom boyunca dizilerek ikinci kopyayı sentezler. Hücre içinde, kopyalanmış kromozomları birbirinden ayıracak bir düzenek meydana gelmeye başlar.

Üçüncü faz belki de en gizemli ve en az anlaşılmış olandır: G2 adı verilen ikinci bir dinlenme fazı. Kromozomu kopyalamasının ardından bir hücrenin bölünmesi neden durdurulur? Yeni sentezlenmiş bir DNA dizisi neden heba edilir? G2, hücre bölünmeden önce son bir kontrol noktası olarak vardır çünkü hücre translokasyonlar, kırılmış DNA kolları, büyük mutasyonlar ve delesyonlar gibi kromozomal felaketlere dayanamaz. Bu, hücrenin DNA kopyalanmasının aslına uygun şekilde gerçekleştiğini kontrol ettiği, hatta iki kez kontrol ettiği, DNA'daki hasarlara ya da kromozomlarda meydana gelmiş olabilecek yıkıcı bir olaya karşı koruma sağladığı bir zamana tekabül eder. DNA'ya zarar veren radyasyon veya kemoterapiye maruz kalan bir hücre bu aşamada durabilir. Genomun Bekçileri olarak adlandırılan –p53 olarak bilinen tümör baskılayıcı da dahil– proteinler, yeni hücreler üretmeden önce sağlıklı olduklarından emin olmak için genomu ve hücreyi tararlar.*

Son faz ise hücrenin iki yavru hücreye ayrıldığı –mitozun ta kendisi olan– M fazıdır. Çekirdek zarı çözünür. Ayrılmak üzere olan kromozomlar, Flemming'in boyalarıyla boyadığı yoğun yapılar halinde daha da sıkılaşır. Kopyalanan kromozomları birbirinden ayıracak moleküler düzenek tamamlanır. Artık bir beşikteki ikizler gibi yan yana duran kopyalanmış kromozomlar, yarısı hücrenin bir tarafına

* Diğer kontrol noktalarıyla kıyaslandığında G2, oldukça hassas bir dengeleyici görevi üstlenmesi gerektiğini fark ettiğiniz ana kadar, mükemmel basitlikte bir çözüm gibi görünür. Bildiğimiz kadarıyla G2 "kesintisi" bir hücredeki *katastrofik* mutasyonları tespit etmeye ayrılmıştır. Mutasyonlar S fazında ortaya çıkar. Belirli bir içsel hata oranı olan her kopyalama makinesi gibi, DNA'nın yeni kopyalarını üreten moleküler makineler de sentez aşamasında hatalar yaparlar. Bunlardan bazıları hemen düzeltilir ama bazıları kalır. G2 her mutasyonu durdursa, her yanlışı yakalasa ve bulduğu her hatayı düzeltseydi hiçbir mutant üretilemez ve evrim bir durma noktasına çekilirdi. O halde G2, hataları ne zaman göreceğini ve ne zaman başka tarafa bakacağını bilen anlayışlı bir bekçi olmalıdır.

yerleşirken diğer yarısı da karşı tarafa çekilene kadar birbirlerinden ayrılırlar. Hücreler arasında bir iz belirmeye başlar ve hücrenin sitoplazması yarılanır. Anne hücre iki yavru üretmiştir.

2017 yılında Hollanda düzlüklerindeki bir araba yolculuğu sırasında Paul Nurse'le tanıştım. İngiliz aksanlı ve bana Bilbo Baggins'in yaşlı, kırış kırış bir versiyonunu hatırlatan geniş, açık bir gülümsemesi olan kısa boylu bir adamdı. Utrecht'teki Wilhelmina Çocuk Hastanesi'nde birer konuşma yapacaktık, o nedenle Amsterdam'dan kampüse giden bir arabayı paylaşıyorduk. Nurse dost canlısı, mütevazı, kibar, tanıştığım anda seveceğim türden bir biliminsanıydı. Manzara dümdüz ve tekdüzeydi: Kurumuş ve saman dolu sürülmüş tarlalar, ara sıra şiddetli rüzgârla dönen, oraya buraya serpiştirilmiş birkaç yel değirmeni.

Döngüler. Bir makinenin dönmesini sağlayan enerjinin mekaniği; rüzgârın yükselmesi ve alçalması. Bölünen hücre de bölünme ve dinlenme arasındaki döngüde gidip gelen bir makine miydi? Nurse, Edinburgh'da bir doktora sonrası araştırmacıyken hücre döngüsünün koordinasyonunu merak etmeye başlamıştı. Bir hücrenin ne zaman bölüneceğine ya da bölünüp bölünmeyeceğine karar vermesini hangi faktörler belirler? 1870 ve 1880'lerde Flemming, Boveri ve diğerleri hücre bölünmesinin farklı aşamalarını gözlemlemişlerdi. Soru şuydu: Bu fazları hangi molekül ve sinyaller başlatıyor ve kontrol ediyordu? Bir hücre, mesela G1 fazından S fazına geçeceğini nasıl "biliyordu"?

Nurse işçi sınıfı bir aileden geliyordu. 2014 yılında bir gazeteciye, "Babam mavi yakalı bir işçiydi," diye anlatmıştı. "Annemse temizlikçiydi. Kardeşlerimin hepsi on beş yaşında okulu bıraktılar. Bense farklıydım. Sınavları geçtim ve bir şekilde üniversiteye girdim, burs kazandım ve doktora yaptım." Üniversite günlerinden onlarca yıl sonra Nurse "ablasının" aslında annesi olduğunu öğrenmişti. Evlilik dışı bir ilişki sonucu doğan Nurse, kendisine annelik rolü yapan büyükannesi tarafından büyütülmüştü. Gerçeği yıllar sonra, altmışlı yaşlarına geldiğinde öğrenmişti. Hikâyeyi bana, Utrecht'e yaklaştığımız sırada soğuk bir gerçekçilikle anlattı. Gözleri parıldıyordu. "Üreme asla göründüğü kadar basit değildir," diye ekledi kuru bir sesle.

Nurse'ün Edinburgh Üniversitesi'ndeki hocası Murdoch Mitchison, hücre döngüsünü, fisyon mayası olarak adlandırılan özel bir maya suşu üzerinde inceliyormuş (*fisyon* olarak adlandırılıyor çünkü insan hücrelerine çok benzer biçimde ortadan ikiye ayrılarak ürüyorlar). Daha yaygın bulunan maya hücreleri, bölünme sırasında yavru bir hücrenin yumru halinde ortaya çıktığı bir süreç olan "tomurcuklanmayla" çoğalırlar.

Nurse 1980'lerde, düzgün bölünemeyen mutant mayalar meydana getirmeye başlamış. Neredeyse beş bin mil uzakta, Seattle'da bir hücre biyoloğu olan Lee Hartwell de benzer bir strateji geliştirmişti: Hartwell ayrıca, tomurcuklanan bir çeşit olan ekmek mayası gibi farklı suşlarda da mutantlar üreterek, hücre döngüsünü ve hücre bölünmesini etkileyen genleri yakalayacaktı.

Hem Hartwell hem de Nurse, mutantların, hücre bölünmesini kontrol eden normal genleri keşfetmelerini sağlayacağını umuyorlardı. Normal fizyolojiyi aydınlatmak için fizyolojik bir işlevi sekteye uğratmak eski bir biyoloji hilesidir. Bir anatomist, bir hayvanın arterini kesebilir ya da bağlayabilir, sonra kanın artık gitmediği beden kısımlarını izler ve böylece arterin işlevini öğrenir. Ya da bir genetikçi bir genetik süreci –örneğin hücre bölünmesini– bozmak için geni mutasyona uğratabilir ve böylece mitoz bölünmeyi yöneten işlev sahibi esas düzenleyicileri açığa çıkarabilir.

Cambridge Üniversitesi'nde bir hücre biyoloğu olan Tim Hunt, 1982 yazında embriyoloji üzerine bir dersin verilmesine yardımcı olmak üzere Woods Hole, Massachusetts'ta muhteşem manzaralarıyla ünlü Cape Cod Körfezi'ndeki Deniz Biyolojisi Laboratuvarı'na bir seyahate çıktı. Balina desenli şortları ve keten gömlekleriyle turistler, körfeze kızarmış midye yiyip pahalı kumsallarda aylaklık etmeye geliyorlardı. Biliminsanları ise sığ, kayalık gelgit alanlarında istiridye ve daha da sık biçimde denizkestanesi aramaya.

Denizkestanesi yumurtaları, büyük ve kolay incelenen deneysel modeller olduklarından, özellikle değerli bir kaynaktır. Dişi bir denizkestanesine basit tuz solüsyonu enjekte ederseniz ortalığa düzinelerce turuncu yumurta saçacaktır. Yumurtaları erkek deniz kestanesinin spermiyle döllerseniz bir zigot, yeni bir çok hücreli hayvan meydana getirmek üzere muazzam bir düzenle gelişip bölünmeye

başlayacaktır. 1870'lerde Flemming'den 1900'lerin başında embriyolog Ernest Everett Just'a ve 1980'lerde Hunt'a kadar biliminsanları, erotik bir dile benzeyen etiyle (Bunu *yemeyi* acaba kim düşündü?) bu dikenli küre şeklindeki yaratıkları döllenme, hücre bölünmesi ve embriyoloji çalışmaları için model sistemler olarak kullandı. İlk genetik çalışmaları için meyvesineği ne idiyse hücre döngüsü çalışmaları için de denizkestanesi o olacaktı.

Hunt döllenmenin ardından protein sentezinin nasıl kontrol edildiği üzerine çalışmak istiyordu ama bu sinir bozucu, duraksayan bir işti. "1982'de," diye yazdı, "denizkestanesi yumurtalarındaki protein sentezinin kontrolü üzerine çalışmalar neredeyse durma noktasına geldi; öğrencilerimin ve benim test ettiğimiz her fikir yanlış çıkıyordu; sistem, temelinden kusurluydu."

Ancak Hunt, 22 Temmuz 1982 akşamı alacakaranlık çökerken önemli bir olayı fark etti: Döllenmiş bir denizkestanesi hücresinin bölünmesinden tam on dakika önce, bolca bulunan bir proteinin yoğunluğu zirve yapmış ve sonra gözden kaybolmuştu. Bir yel değirmeni kanadının dakik salınımı gibi ritmik ve düzenliydi. O gece Hunt, akşam seminerinden sonraki şarap ve peynir faslı sırasında, aralarında Harvard'dan Marc Kirschner'in de olduğu başka biliminsanlarının da sperm ve yumurta oluşumu ya da mayoz sırasında hücrelerin bir fazdan diğerine nasıl geçtikleri konusunda kafa karışıklığı içinde olduklarını öğrendi. Bir proteinin seviyesindeki yükseliş ve inişin bir fazdan diğerine geçişin sinyali olabileceği fikri Hunt'ı büyülemişti. Laboratuvara geri dönmeden önce şarabını bitirmemiş olabilir.

Sonraki on yıl boyunca Hunt, hücre döngüsündeki geçişleri mümkün kılan mekanizmaları ortaya çıkarmak için bavulunun içinde bir laboratuvarla –"tüpler, uçlar, jel tabakları ve hatta peristaltik pompa" ile– her yıl yeniden körfeze geri döndü. 1986 yılının kışında Hunt ve öğrencileri, yükseliş ve düşüşleri mitotik hücre bölünmesinin fazları ile tam bir paralellik gösteren böyle birçok protein daha keşfettiler. Biri S fazı (kromozomların kopyalandığı aşama) ile uyum içinde zirve yapıp düşebiliyordu. Bir diğeri ise G2 (hücre bölünmesi gerçekleşmeden önceki ikinci kontrol noktası) ile. Hunt bisiklet tutkunu olduğu için bu proteinlere *siklin* adını verdi. Kısa süre sonra verdiği adın uygunluğunu fark edecekti: Bu proteinler, hücre bölünme döngülerinin fazlarıyla doğaüstü bir biçimde uyumlu görünüyorlardı. Verilen ad olduğu gibi kaldı.

Bu arada Nurse ve Hartwell de maya hücrelerinde mutant yakalama yaklaşımlarını kullanarak hücre döngüsünü kontrol eden genleri bulmaya yaklaşıyorlardı. Onlar da hücre bölünmesinin farklı fazlarıyla ilişkili olan çeşitli genler bulmuşlardı. 1980'lerin sonunda bunları cdc, daha sonra da cdk genleri adını verdiler.* Bunların kodladıkları proteinler ise CDK proteinleri olarak adlandırıldı.

Ancak farklı keşif kulvarlarında hâlâ rahatsız edici bir bilinmezlik vardı. Sorularındaki belirgin yakınsamaya karşın, dikkate değer bir istisna dışında aynı proteinleri bulamamışlardı: Elbette, Nurse'ün mutantlarından biri gerçekten de siklin benzeri bir gendeydi.

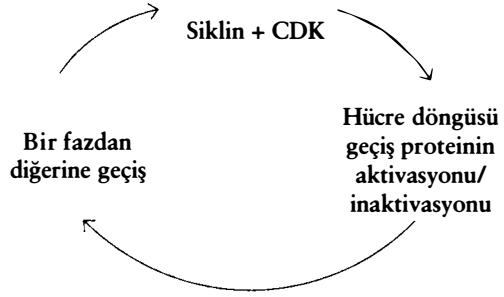
Neden? Neden Hunt, hücre döngüsünün düzenleyicileri için çıktığı avda Siklin proteinleri buluyordu? Ve neden Hartwell ile Nurse hücre bölünmesini koordine eden (çoğunlukla) farklı bir protein kümesi buluyordu? Aynı denklemi çözen iki farklı matematikçi grubu, iki farklı sonuçla ortaya çıkıyor gibiydi ve en azından yöntemsel olarak ikisi de doğru görünüyordu. Kısacası, Siklinlerin CDK'yle nasıl bir ilişkisi vardı?

Hunt, Hartwell ve Nurse, 1980 ve 1990'larda araştırma gruplarıyla birlikte çalışarak bütün bu gözlemlerin bir sentezini ortaya koydular ve esas olarak hücre döngüsündeki Siklin ve CDK proteinlerinin rollerini uyumlu hale getirdiler. Proteinler hücre bölünme fazlarındaki geçişleri düzenlemek için uyum içinde hareket ederler. Ortaklık ve işbirliği içindedirler; işlevsel, genetik, biyokimyasal ve fiziksel olarak bağlantılıdırlar. Hücre bölünmesinin yin ve yangı gibidirler.

Belirli bir Siklin proteininin belirli bir CDK proteinini, o proteine bağlanarak aktive ettiğini artık biliyoruz. Bu aktivasyon ise hücre içinde bir moleküler olaylar silsilesini serbest bırakarak –tilt oyunundaki gibi aktive edilmiş bir molekülden diğerine çarpıp durarak– sonunda hücre döngüsünün bir fazından sonrakine geçmesi

* Bunlar başlangıçta cdc ("cell division cycle" – hücre bölünme döngüsü) genleri olarak adlandırılmışlardı ama terminoloji önce cdc/cdk ve sonra tamamen cdk halini aldı. K harfi bu genlerce kodlanan proteinlerin –bir kinaz– hedef proteine bir fosfat grubu ekleyen ve onu aktive eden enzimatik etkinliğini ifade etmektedir. Basitleştirmek amacıyla gen için cdk ve protein için büyük harflerle CDK'yi kullandım. Aynı durum siklin ailesine de uygulanabilir: Genler küçük harflerle belirtilirken proteinler ise ("Siklinler" şeklinde) büyük harflerle başlar.

için hücreye "kumanda eder." Hunt bilmecenin bir yarısını, Nurse ve Hartwell ise diğer yarısını çözmüştü. Şematik olarak gösterilirse durum şöyleydi:



Utrecht'e yaptığımız yolculukta Nurse bunu, "Aynı şeye iki farklı açıdan bakıyorduk. Bir adım geri çekilirseniz bunlar aslında aynı şeydi. Sanki aynı nesnenin iki farklı gölgesini yakalamış gibiydik," diye anlattı. Etrafımızdaki değirmenler dönüyor, bir başka döngüyü tamamlıyorlardı.

Siklinler ve CDK'ler beraber çalışır ama farklı çiftler, farklı geçişler için işaret verir. Belirli bir Siklin-CDK birliği G2'den M'ye geçiş için temel düzenleyici gibi hareket edebilir. Siklin, CDK'yi aktive eder, o da sonunda geçişi kolaylaştırmak için daha başka proteinleri aktive eder. Siklinler parçalandığında CDK etkinliği de durur ve hücre bir sonraki faz için işaret bekler.

Bir başka Siklin-CDK kombinasyonu ise G1'den S'ye geçişi düzenler. Düzinelerce başka protein de hücre bölünmesinin koordinasyonuna katılır ama bir Siklin ve onun eşi olan CDK arasındaki yakın ilişki ayrılmaz bir bütündür: Hücre döngüsünün kontrolünde ortaktırlar; Flemming'in neredeyse bir yüzyıl önce gözlemlediği orkestranın önündeki şeftirler.

Hücre döngüsünü ya da hücrenin bölünme şekliyle ilgili dinamikleri kavrayışımızın *değiştirmediği* bir tıp ya da biyoloji alanı bulmak zordur. Kanser hücrelerinin bölünmesini sağlayan nedir ve özellikle bu kötü huylu bölünmeyi durdurmak için bir ilaç bulabilir miyiz?*

* Siklin ve CDK proteinlerinin hücre bölünmesindeki merkezî rolü göz önüne alınınca, bu proteinleri bloke edebilen yalnızca birkaç kanser tedavisinin ortaya çıkmış ya da başarı sağlamış olması hayret vericidir. Bunun çoğunlukla nedeni, hücre bölünmesinin yaşamın temelindeki evrensel bir olgu oluşu ve kanser tedavisi için fazlaca zarar görmüş bir hedef olmasıdır: Bölünen bir kanser hücresini öldürürseniz aynı zamanda normal bir hücreyi de öldürür ve böylece dayanılmaz bir toksisite açığa çıkarırsınız. 1990'ların sonlarında CDK ailesinin iki üyesi olan CDK4 ve 6'nın işlevlerini engelleyen bir ilaç ailesi bulundu. Nere-

Bir kan kök hücresi belirli şartlar altında ("kendini yenileme" olarak tabir edilen) kendisinin bir kopyasını meydana getirmek ya da başka şartlar altında, yetişkin bir kan hücresi ("farklılaşma") üretmek için nasıl bölünür? Tek bir hücreden bir embriyo nasıl ortaya çıkar? Hücrelerin, bölünmelerini kontrol ettikleri mekanizmayı aydınlatan çalışmalarının evrensel önemi kabul edilen Hartwell, Hunt ve Nurse, 2001 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü paylaştılar.

Kavramsal açıdan bakıldığında tıbbın belki de hiçbir alanı, hücre bölünmesine –hem mitoz hem de mayoza– insanın yapay ya da tıbbi yardımlı üremesi, yani in vitro fertilizasyon (IVF) kadar yakın değildir. (*Yapay* kelimesi burada garip görünüyor. Tıbbın tamamı "yapay" değil midir? Zatürreyi tedavi etmek için antibiyotik kullanımını "yapay bağışıklık" şeklinde mi adlandırmalıyız? Ya da bir bebeğin doğumu, "fetüsün yapay olarak dışsallaştırılması" mıdır? Bu nedenle "yapay üreme" terimi yaygın olarak kullanılsa da ben, "tıbbi yardımlı" üremeyi kullanacağım.)*

Bir hücre terapisti için apaçık ortada olan ama alanın dışından gelen biri için şaşırtıcı bir gerçekle başlayalım: Tüp bebek tedavisi (IVF) bir *hücre terapisidir*. Hatta insanların kullandığı en yaygın hücre terapileridendir. Neredeyse kırk yıldan uzun bir süredir üreme için bir seçenek olmuş ve kabaca 8 ila 10 milyon çocuğun doğmasını sağlamıştır. Bu tüp bebeklerden çoğu şimdi –in vitro fertilizasyona ihtiyaç duymadan– kendi çocuklarına sahip olan yetişkinler. Gerçekten de öyle tanıdık bir hale geldi ki kesinlikle bir hücresel tıp

---

deyse yirmi yıl sonra yapılan denemeler, bu ilaçların yeni nesillerinin, düşük dozlarda ve meme kanserine karşı bir antikor içeren Herceptin gibi başka ilaçlarla birlikte alındıklarında, belirli meme kanseri hastalarının hayatta kalma süresini uzattığını gösterdi. Toksisite hayaleti bu ilaçlar üzerinde uçsa da kansere özgü Siklin ve CDK engelleyiciler üzerine çalışmalar devam ediyor.

* "Tıbbi yardımlı üreme" ile kastettiğim şey, insan üremesinin ilaçlar, hormonlar, cerrahi müdahale ve hücrelere ex vivo (beden dışı) müdahalelerde bulunarak geliştirilmesinin yollarını arayan tıbbi uygulamalar bütünüdür. Bu disiplinin kapsamı oldukça geniştir: İnsan sperm ve yumurtalarının üretiminin artırılması, toplanması ve saklanmasının sağlanmasını kapsayabilir. Sperm ve yumurtanın beden dışında döllenmesi ya da canlı insan embriyolarının yetiştirilmesi ve sonra bir bebek üretmek üzere insan rahmine yerleştirilmesi gibi yöntemler içerebilir. Bu listeye üreme stratejileriyle yolları hızlı bir biçimde kesişen yeni teknolojileri de ekleyebiliriz: İnsan spermine, yumurtalarına ve embriyolarına yeni tip hücreler ve buna bağlı olarak yeni tür insanlar üretmek için genetik mühendislik uygulanması bunlardandır.

alanı olmasına karşın IVF'yi bu şekilde, yani eski zamanlardan beri insanlar için ıstırap verici durumlardan biri olan kısırlığın iyileştirilmesi için insan hücrelerinin tedavi amaçlı biçimlendirilmesi olarak hayal bile edemiyoruz.

Bu teknoloji zorlu bir doğum süreci yaşadı, hatta erken doğum nedeniyle neredeyse ölüyordu. IVF'nin doğuşuna eşlik eden bilimsel husumet, kişisel rekabet, kamusal tepki –hatta tıbbi alanda oluşan tepki– başarısıyla büyük ölçüde ortadan kalktı ama teknolojinin ortaya çıkışı çok çalkantılı ve tartışmalıydı.

Columbia Üniversitesi'nde kadın doğum ve jinekoloji dersleri veren, alışılmışın dışında ve ketum bir profesör olan Landrum Shettles, 1950'lerin ortalarında tüp bebek yöntemiyle döllenmiş bir bebek yaratmak amacıyla bir proje başlattı. Kısırlığı tedavi etmek istiyordu. Yedi çocuğu olan Shettles dinlenmek için nadiren eve gidiyordu. Laboratuvarı her yanı kaplayan büyük bir akvaryum ve bir dizi saatle döşenmişti. Sürekli tik-taklar arasında, derme çatma bir karyolada uyuyordu ve asistan doktorlar onu sık sık, yeşil, buruşmuş bir önlük içinde gece geç saatlerde koridorlarda dolaşırken görüyorlardı.

Shettles, başlangıçta deneylerini petri kapları ve test tüpleri içinde gerçekleştirdi. Bir kadın donörden insan yumurtaları aldı, insan spermiyle dölledi ve ilksel embriyoyu altı gün boyunca canlı tutmayı başardı. Sık sık çalışmalarıyla ilgili yayınlar yaptı ve Columbia'nın Markle Ödülü de dahil çeşitli ödüller kazandı.

Ancak daha sonra kariyeri tuhaf bir hale büründü. Shettles, 1973 yılında Floridalı Dr. John Del Zio ve Doris Del Zio çiftine bir çocuk sahibi olmaları için yardımcı olmayı kabul etti. Shettles çalışmanın –petri kabında döllenmeden bir embriyonun rahme yerleştirilmesine kadarki– kapsamını hastanenin düzenleyici ve deneysel komitelerine bildirmemiş, kadın doğum bölüm başkanını da bilgilendirmemişti.

12 Eylül 1973 tarihinde New York Üniversitesi Hastanesi'nden bir jinekolog, Doris'ten yumurtalarını aldı. John bu yumurtaları ve bir şişe semeni bir taksiyle Shettles'ın, şehrin dışındaki laboratuvarına taşıdı. Şehrin o bölgesindeki trafiğe bağlı olarak tahminimce bir saat kadar süren yolculuk, New York tarihindeki en gerilimli taksi yolculukları arasına girmiş olabilir.

Bu sırada Dr. Shettles'ın yöneticisi deneyi haber almış ve çok öfkelenmişti. Laboratuvar ortamında, gerçek bir rahme yerleştirmek için bir insan embriyosu –bir test tüpü bebeği– yaratmak duyulmamış şeydi, tıbbi ve etik sonuçları belirsizdi. Uydurma olması

muhtemel hikâyeye göre müdür laboratuvara daldı, döllenmiş yumurtaların bulunduğu inkübatörleri açıp deneyi imha etti. Del Zio ailesi hastaneyi dava etti ve gördükleri duygusal zarar nedeniyle elli bin dolar almaya hak kazandı.

Sürpriz olmayan bir biçimde Shettles –akvaryumu, döşeği, saatleri ve gece yarısı giydiği yeşil önlüğüyle– bölümünden kovuldu ve kısa bir süre sonra üniversiteden atıldı. Vermont'ta, sıradışı tavırlarının başını yine belaya soktuğu bir kliniğe taşındı ve sonunda Las Vegas'ta, IVF'yi kullanarak insan bebekleri üretme rüyasını devam ettirmeye söz verdiği kendi kliniğini kurdu.

Bu sırada İngiltere'de, Robert Edwards ve Patrick Steptoe adlı iki biliminsanı da in vitro fertilizasyon denemelerine girişmişlerdi. Shettles'ın aksine, bir cam kavanozda insan embriyosu üretmek için gerekli bilimsel ve ahlaki sınırlara karşı kulaklarını tıkamadılar. Görev duygusu içinde protokoller ve makaleler yazdılar, çalışmalarını konferanslarda sundular, hastane komitelerini ve departmanlarını niyetleri hakkında bilgilendirdiler. Yavaş ve metodik çalıştılar, tutucu tepkilere ardı ardına göğüs gerdiler. Kural tanımaz tiplerdi ama bilim tarihçisi Margaret Marsh'ın sözleriyle "dikkatli kural tanımazlardı."

Bir demiryolu işçisi baba ve bir freze makinisti annenin oğlu olan Edwards, hücre bölünmesi ve kromozomal anomalilerle ilgilenen bir genetikçi ve fizyologdu. Kariyeri, İkinci Dünya Savaşı sırasında İngiliz ordusundaki dört yıllık görevi nedeniyle ve bir zooloji lisans derecesi kazanmak için harcadığı zaman boyunca geçici olarak yolundan sapmıştı. O yılları şöyle tanımlıyordu: "Bir felaketti. Bursumu harcamıştım ve borç içindeydim. Bazı öğrenciler gibi zengin bir ailem yoktu. (...) Eve, 'Sevgili babacığım, sınavlarım kötü geçti, lütfen bana 100 sterlin gönder,' diye mektup yazamazdım."

Ancak Edwards sonunda kendine, ilgisinin üremeye doğru yönelmeye başlayacağı Edinburgh Üniversitesi'nde hayvan genetiği konusunda çalışmak için bir yer buldu. Fare spermiyle deneyler gerçekleştirdi ve yumurtalara geçti. Başarılı bir zoolog olan eşi Ruth Fowler'la ortak çalışan Edwards, farelere yumurtlamayı tetikleyen hormonlar enjekte etmenin, yaşam döngülerinin aynı aşamasında olan düzinelerce yumurta üretebileceğini ve dolayısıyla ilkesel

olarak bunların toplanıp laboratuvarda bir kapta döllenebileceklerini gösterdi. 1963 yılında, çeşitli üniversitelerdeki yavaş ilerleyen bir kariyerin ardından Edwards insan yumurta hücrelerinin olgunlaşması üzerine çalışacağı Cambridge Üniversitesi'ne geldi. O, Ruth ve beş kızları Barton Road üzerindeki Gough Way'de mütevazı bir eve ve Fizyoloji Laboratuvarı'nın üstündeki az ısınan, tavşan kümesini andıran yedi odalı bir laboratuvara yerleştiler.

Üreme biyolojisi alanı ve özellikle de yumurta ve spermin olgunlaşmasıyla hücre döngüsü arasındaki bağlantı üzerine çalışmalar hâlâ emekleme aşamasındaydı. Tim Hunt'ın hücre döngüsünün temellerini oluşturacak denizkestanesi çalışmalarının yayımlanmasına onlarca yıl vardı ve Paul Nurse ile Lee Hartwell'e şöhreti getirecek hücre bölünmesi genleri henüz keşfedilmemişti.

Edwards, 1940'ların ortasında jinekolojik ameliyat geçiren kadınlardan 800 yumurta toplayan ve bunları insan spermleriyle döllemeye çalışan Harvardlı biliminsanları John Rock ve Miriam Menkin'in çalışmalarından haberdardı. Başarı kesin değildi. Menkin bir makalesinde, "İnsan yumurta hücrelerinde in vitro fertilizasyonu başlatmak için sayısız deneme gerçekleştirdik," diye yazmıştı. Ancak projenin, Rock veya Menkin'in beklediğinden çok daha karmaşık olduğu anlaşılmıştı; yumurtalar çoğu kez döllenememişlerdi.

Massachusetts'taki Worcester Enstitüsü'nde üreme üzerine çalışan ve az çok tanınırlığı olan biliminsanı Min Chueh Chang, 1951 yılında sadece yumurtanın değil, spermin de IVF'nin başarıyla gerçekleştirilmesine yönelik problemde payı olduğunu fark etmişti. Tavşanlarla yaptığı çalışmalar sonucunda, bir sperm hücresinin yumurtayı döllemeden önce aktive edilmesi –buna "kapasitasyon" adını vermişti– gerektiğini öne sürmüştü. Chang bu kapasitasyonun, spermi dişinin fallop tüpleri içindeki belirli şartlara ve kimyasallara maruz bırakarak gerçekleştirilebileceğini düşünüyordu.

Edwards, Londra Mill Hill'deki Ulusal Tıbbi Araştırma Enstitüsü kütüphanesinin dingin, saygı uyandıran sessizliğinde aylarca otururak, daha önce yapılmış tüm bu deneyleri derinlemesine inceledi. Tekrar eden başarısızlıklar üzerine durmadan çalışmak gibiydi ama insan yumurtalarını beden dışında döllemeyi bir kez daha denemek istedi. Başlangıçta, yumurtaları "olgunlaştırmak" –esasen döllenmeye yatkın hale getirmek– için Edgware Genel Hastanesi'nde bir jinekolog olan Molly Rose ile çalıştı. Ancak tavşan ve fare yumurtalarının aksine insan yumurtaları olgunlaşmayacaktı. "Üç, altı, dokuz

ve on iki saat. İçlerinden hiçbirinin görünümleri hiçbir şekilde değişiklik göstermedi. Öylece bana bakıyorlardı," diye yazacaktı. Bu yumurtalar, nüfuz edilemez görünüyorlardı.

Derken 1963 yılının bir sabahında Edwards'ın aklına basit olduğu kadar derinlikli de olan bir soru geldi: "Ya olgunlaşma süreci insan gibi primatların yumurtalarında, aslında kemirgenlerden daha uzun sürüyorsa?" Rose'dan bir kez daha küçük bir miktar yumurta aldı ve olgunlaştırmaya girişti ama bu sefer daha uzun bekledi.

"Onlara çok erken bakmamalıyım," diye yazmıştı, sabırsızlığı nedeniyle kendine kızarak. "Tam on sekiz saat sonra baktım ve yine hüsran. Çekirdek değişmemişti, hiçbir olgunlaşma belirtisi yoktu." Bir kez daha hüsrana uğramıştı. Şimdi kabın içinden inatçı, telaşsız bir şekilde kendisine bakan yalnızca iki yumurtası kalmıştı. Yirmi dördüncü saatte Edwards bir tanesini çıkardı ve olgunlaşmaya dair güçbela bir ipucu gördüğünü düşündü: Çekirdekteki bir şeyler değişiyordu.

Tek bir yumurta kalmıştı.

Yirmi sekizinci saatte son yumurtayı da aldı ve boyadı.

"İnanılmaz bir heyecandı," diye yazdı. "Kromozomlar hücrenin merkezine doğru ilerleyişlerine henüz başlıyorlardı." Hücre olgunlaşmıştı; döllenme için hazırdı. "Orada, grubun sonuncusu olan tek bir yumurta, insanda meydana gelen sürecin tüm sırlarını barındırıyordu."

Kısadan hisse? Bizler tavşanlar gibi üremiyoruz. Yumurtalarımız biraz daha fazla baştan çıkarılmaya ihtiyaç duyuyor.

Edwards, yalnız yıllarının sonuna yaklaşmıştı. Ancak kabullenmesi gereken başka bir döngüsel ikilem daha vardı: Rose'un temin ettiği yumurtalar kapsamlı bir jinekolojik operasyon geçiren bir kadından alınmıştı ve dolayısıyla in vitro fertilizasyona dayanmaları oldukça zordu. Bu nedenle Rose'un ameliyatlarından elde edilen bu yumurtalar, deney materyali olarak en uygunu olmalarına karşın, yeniden rahme yerleştirilmeye en az uygun olanlardı. Edwards'ın, deneyini bitirmek için başka bir kaynaktan gelecek insan yumurtalarına ihtiyacı vardı.

Yumurtalar, Dr. Patrick Steptoe'nun hastalarından geldi: Yumurtalıklarıyla ilgili rahatsızlıkları olan ve yumurta bağışlamayı kabul

eden kadınlardan. Steptoe, Manchester yakınlarında gerilemeye yüz tutmuş, sis içinde bir tekstil üretim bölgesi olan Oldham kasabasındaki Genel Hastane'de kadın doğum uzmanıydı. Özellikle alt karın bölgesindeki küçük kesiklerden sokulan esnek bir gözlem aygıtını kullanarak yumurtalık ve çevresindeki dokularda ameliyatlar gerçekleştirmeyi kapsayan yumurtalık laparoskopisi adlı bir prosedürle ilgileniyordu. Minimal invaziv teknikler, invaziv açık operasyonla karşılaştırıldığında hassas olmaktan uzak bulundukları için jinekologlar tarafından sıklıkla alay konusu ediliyordu. Tanınmış bir jinekolog bir tıp konferansında ayağa kalkıp üstten bakan bir tonla, "Laparoskopi hiçbir işe yaramaz. Bu şekilde yumurtalığı görmek imkânsız," buyurmuştu. Yumuşak sesli ve ketum Steptoe kalkıp uygulamasını savunmak zorunda kalmıştı. "Korkunç bir hata içindesiniz," diye yanıt vermişti. "Bütün bir karın boşluğu bu şekilde incelenebilir."

Robert Edwards da toplantıya katılanlar arasındaydı. Jinekologlar Steptoe'yu göz ardı etseler de Edwards'ın, başarıya ulaşmada öneminin farkına vardığı laparoskopik çıkarma konusuna gelindiğinde kulakları dikilmişti. İnvaziv cerrahi prosedürlerle elde ettiği yumurtaların aksine laparoskopik çıkarma işlemi, prosedürü kadınlar için –ve belki de tam da rahmine döllenmiş bir yumurta yerleştirilmesini isteyen bir kadın için– çok daha kolay hale getirebilirdi.

Sunumların sonunda, seyirciler hâlâ tartışırlarken Edwards fuaye alanında Steptoe'ya doğru yavaş adımlarla yürüdü.

"Siz Patrick Steptoe'sunuz," dedi kibarca.

"Evet."

"Ben, Bob Edwards."

In vitro fertilizasyon üzerine notlarını ve fikirlerini paylaştılar. 1 Nisan 1968'de Edwards, Steptoe'yla buluşmak üzere Oldham'a gitti. Bir deney planı yaptılar ve Steptoe, laparoskopik operasyonlar yoluyla toplanan insan yumurtalarından birazını Edwards'a göndermeyi kabul etti. Oldham'ın Cambridge'e tam beş saat uzaklıkta olması ikisinin de gözünü korkutmamıştı. Steptoe'nun kliniğinden Edwards'ın laboratuvarına bir yumurta getirmek için yapılacak çift yönlü seyahat, günün büyük bir bölümünü dumanlı, yağmurlu Lancashire kasabalarının arasından yavaş yavaş giden bir trende geçirmek anlamına gelebilirdi. Deneysel protokol basitti ama ayrıntılar karmaşıktı: Yumurta ve spermi nasıl bir kültür çözeltisi canlı tutabilirdi? Yumurtanın çıkarılmasından kaç saat sonra sperm ortama

sokulmalıydı? Döllenmiş bir yumurtanın insan bedeninde yaşayabilir hale gelmesi için kaç bölünme gerekliydi? Ve hangi embriyonun seçileceği nasıl bilinebilirdi?

Edwards, Cambridge'deki meslektaşlarından Dr. Barry Bavister'dan, çözeltinin baziklik kuvvetini artırırsa döllenme oranlarının da büyük ölçüde arttığını öğrenmişti; bu Min Chueh Chang'ın yoluna taş koyan sperm kapasitasyonunun bir parçasıydı. Edwards spermi aktive etmek için ek numaralar da buldu. Ve yumurtaları kültürde olgunlaştırmayı, spermi yumurtaya eklemeden önceki tam olgunlaşma anını beklemeyi öğrendi. Belirlenmesi gereken –yumurta başına kaç sperm olacağı gibi– bazı oranlar ve embriyoların kültüre alınacağı sıvının tam kompozisyonu gibi ölçüler vardı. Ancak Edwards ve Steptoe in vitro fertilizasyon problemini adım adım çözdüler. 1968 kışının sonunda bir öğleden sonra, Edwards'la çalışan biliminsanı-hemşire Jean Purdy bu kritik deneyi hazır hale getirdi. "O yumurtalar," diye yazmıştı, "içine biraz da Barry'nin [Bavister] sıvısından eklenmiş (...) kültür ortamı karışımının içinde kısa bir süre sonra olgunlaşacaktı. Otuz altı saat sonra döllenme için hazır olduklarına karar verdik."

O akşam Bavister ile Edwards hastaneye gidip kültürü mikroskopta incelediler. Mercek altında büyüleyici bir olay kendini gösteriyordu: İnsan yaşamının ortaya çıkışının ilk adımları. Purdy'ye göre, "bir sperm hücresi ilk yumurtanın içine giriyordu. (...) Bir saat sonra ikinci yumurtaya baktık. Evet, işte oradaydı, döllenmenin ilk aşamaları. Bir sperm hiç şüphe etmeksizin yumurtaya girmişti. Başarmıştık. (...) Diğer yumurtaları da inceledik ve gitgide daha ve daha fazla kanıt bulduk. Bazı yumurtalar döllenmenin ilk aşamalarındaydı, sperm kuyrukları yumurtanın derinliklerine doğru sperm başını takip ediyorlardı. Diğerleri daha ileri seviyedeydi: Her birinin [sperm ve yumurta hücreleri] kendi genetik bileşenlerini embriyoya verdiği iki çekirdekli –biri spermden ve biri yumurtadan– bir yapı halinde." In vitro fertilizasyonu gerçekleştirmişlerdi.

Edwards, Steptoe ve Bavister'ın "*In Vitro* Olgunlaştırılmış İnsan Oositlerinin *Laboratuvar In Vitro* Döllenmesinin Erken Aşamaları" başlıklı makalesi 1969 yılında *Nature* dergisinde yayımlandı. O dönemde kadınları bilimden dışlayan genel uygulamayla tutarlı

bir biçimde, deneyleri gerçekleştiren Jean Purdy'nin adı ne yazık ki anılmadı. IVF, Purdy'nin ellerinde doğmuştu. Bu nedenle daha sonraları hem Edwards hem de Steptoe, onun katkılarını kabul ettiklerini göstermek için çeşitli girişimlerde bulundular. Laboratuvarda IVF'yle üretilen ilk insan embriyosunu yaratan da oydu, daha sonra hastanede ilk IVF bebeğine bakan da. Purdy 1985 yılında, sadece otuz dokuz yaşındayken melanomdan öldü ve hak ettiği bilimsel tanınırlığı hiçbir zaman tam anlamıyla kazanamadı.

Çalışma neredeyse anında kamusal, bilimsel ve tıbbi bir öfke ortaya çıkardı. Saldırılar her yönden aynı anda geliyordu. Bazı jinekologlar kısırlığı bir hastalık olarak görmüyorlardı. Üremenin sağlıklı yaşam için bir gereklilik olmadığını iddia ediyorlardı; dolayısıyla yokluğu neden bir hastalık olarak tanımlansındı? Bir tarihçinin yazdığı gibi: "Kayda değer bir istisna olan Steptoe dışında, o zamanlar Birleşik Krallık'taki jinekologlar için kısırlığın hiçbir şey ifade etmemesini idrak etmek şimdi belki de zor. (...) Aşırı nüfus artışı ve aile planlaması baskın endişeler olarak görülüyordu ve kısır olanlar, en iyi ihtimalle küçük, önemsiz bir azınlık, en kötü ihtimalle ise nüfus kontrolü açısından olumlu katkıları olan bir grup olarak görmezden geliniyorlardı." Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki jinekolojik araştırmaların çoğunluğu doğum kontrolü, yani dünyaya *daha az* bebek getirilmesi üzerineydi. Amerika'da bir bilimsel makalenin dikkat çektiği gibi, "doğum kontrolünün geliştirilmesi üzerine araştırmalar 1965 ila 1969 arasında altı kat artış gösterirken, hayır kurumlarının bunlar için sağladıkları fonlar otuz kat arttı."

Dinsel gruplar ise insan embriyosunun özel konumuna işaret ediyordu: Bunların insan bedenine transfer edilmek üzere laboratuvardaki bir petri kabında üretilmesi, en ihlal edilemez "doğal" insan üreme kurallarının ihlal edilmesi demekti. Ve etik uzmanları insanların, çok az fayda görerek çok korkunç risklere mahkûm edildiği, 1940'ların Nazi deneylerinin mirası konusunda aşırı duyarlıydılar; ya bu yöntemlerle üretilen bebekler veya onları taşıyan anneler bilinmeyen riskler taşıyor olurlarsa ne olurdu?

"Döllenmenin Erken Aşamaları" yayımlandıktan sonra, tıp topluluğunu kısırlığın aslında bir "hastalık" *olduğuna* ikna etmek neredeyse on yıl aldı. 1970'lerin ortalarında bir grup kadın doğum uzmanı ve laboratuvar teknisyeni bir arada çalışarak IVF yoluyla yaşayan bir bebek meydana getirmek için ilk adımı attılar.

10 Kasım 1977'de, bir pirinç tanesinden yirmi beş kat daha küçük bir canlı embriyonik hücreler kümesi Lesley Brown'ın rahmine transfer edildi. Otuz yaşındaki kadın ve kocası John dokuz yıldır doğal yollarla çocuk sahibi olmaya çalışıyordu ama girişimleri başarısızlıkla sonuçlanmıştı. Lesley'nin fallop tüpleri tıkanıktı ve yumurtaları normal işleve sahip olsalar da yumurtalıktan tüplerdeki döllenme bölgesine ya da uterusa hareketleri anatomik olarak engelleniyordu. Oldham Genel Hastanesi'nde yürütülen prosedür sırasında, doğrudan Lesley'nin yumurtalığından alınan yumurtalar Edwards ve Purdy'nin protokolü doğrultusunda olgunlaştırıldı ve John'ın spermiyle döllendi. Purdy, embriyonik hücrelerin küçük sarsıntılı hareketlerle bölündüğünü gören ilk kişi oldu; bu, bir bakıma cam bir kavanoza kapatılmış hücresel bir canlanmaydı.

Yaklaşık dokuz ay sonra, 25 Temmuz 1978'de hastanenin ameliyat salonu araştırmacılarla, doktorlarla ve hükümet yetkililerinden oluşan bir ekiple tıklım tıklım dolmuştu. Kadın doğum uzmanı Dr. John Webster sezaryenle bir kız bebek doğurttuğunda saat gece yarısına yakındı. Operasyon mutlak bir gizlilik perdesi arkasında tamamlandı. Steptoe, daha önce doğumun ertesi sabah gerçekleşeceğini ilan etmiş ama kısmen hastane dışında toplaşan gazetecileri atlatmak için bunu sessizce bir gece önceki gece yarısına denk gelecek şekilde değiştirmişti. Ekibin, o geceki işlerini bitirdiği konusunda gazetecileri ikna etmek için özenle planlanmış bir maskelemeyle beyaz Mercedes'iyle akşamın erken saatlerinde hastaneden ayrılmıştı. Akşam karanlık çöktükten sonra gizlice geri dönmüştü.

Doğum nefes kesici sıradanlıktaydı. "[Bebeğin] canlandırılmasına gerek bile kalmadı ve herhangi bir kusur olup olmadığını inceleyen pediatristler de hiçbir şey bulamadı," diye hatırlıyor Webster o anı. "Şans eseri yarık bir damakla ya da önceden tespit edemediğimiz başka bir küçük kusurla doğarsa diye hepimiz biraz endişelenmiştik; öyle bir şey, araştırmanın sonunu getirebilirdi çünkü uygulanan teknikten [IVF'den] kaynaklandığı söylenecekti." Her tırnak, her kirpik, her ayak parmağı, her eklem, derisinin her santimetrekaresi incelendi. Bebek, bir melek kadar kusursuzdu.

"Çılgınca kutlamalar" yoktu, diyor Webster. Doğumdan sonra, sessiz bir gece uykusu çekmek için yatağına gitmiş. "Cidden sarhoş

gibiydim," diye hatırlıyor. "Doğruca eve gittim ve akşam yemeği yedim. Dolapta içki var mı diye bile düşünmedim."

Bebeğe Louise Brown adı verildi. Göbek adı Joy'du.

Ertesi sabah Brown'ın doğum haberi basına bomba gibi düştü. Sonraki haftalar boyunca hastane, patlayan flaşları ve ellerinde not defterleriyle annenin ve kızının bir fotoğrafını almak için bastıran gazetecilerin akınına sahne oldu. Louise Brown, "test tüpü bebeği" olarak anılmaya başlandı; döllenme sırasında test tüpleri kullanılmadığından bu garip bir tabirdi. ("Hayatına başladığı" büyük cam kavanoz Londra'daki Bilim Müzesi'nde sergilenmektedir.) Doğumu bir öfke, kutlama, rahatlama ve gurur dalgasına neden oldu. Michigan'dan bir kadın, *Time* dergisine yazdığı öfkeli bir mektupta şöyle dedi: "Brown'lar (...) çocuğun değerini düşürdüler, çocuğu yapaylaştırdılar ve tıbbi yardımlı doğumdan dolayı değil ama bu hareketlerinden dolayı, Batılı ahlaki değerlerin yozlaşmasının bir sembolü olarak görülmeliler." Amerika'dan Brown'ların Bristol'deki evine gelen isimsiz bir paket, kırık bir test tüpü üzerine bir spreyle garip biçimde bulaştırılmış sahte kan içeriyordu.

Diğerleri ise onu bir mucize bebek olarak adlandırdı. *Time* dergisi 31 Temmuz tarihli kapağında Michelangelo'nun Sistina Şapeli'nin tavanını süsleyen *Âdem'in Yaratılışı* freskinde Tanrı'nın parmağının Âdem'inkine dokunduğu o ünlü detaya yer vermişti. Ancak burada, iki parmak arasında asılı bir test tüpü bulunuyordu ve tüpün içinde de bir embriyo çizimi: Rahimdeki Louise Brown. Çocuk sahibi olamayan erkek ve kadınlar için bu atılım olağanüstü bir umut yaratmıştı: En azından hâlâ canlı sperm ve yumurtaları olanlar için kısırlık tedavi edilmişti.

Louise Joy Brown şimdi kırk üç yaşında. Annesinin yumuşak, yuvarlak yüz hatlarını, babasınınsa geniş gülümsemesini ve bir zamanlar bukleler halindeyken şimdi düzleşmiş ve altın sarısına dönmüş sarıkahverengi saçlarını almış. Bir yük taşımacılığı şirketinde çalışıyor ve Bristol yakınlarında yaşıyor. Dört yaşındayken "diğer herkesten biraz daha farklı bir şekilde doğduğu" anlatılmış. Bu cümle, bilim tarihindeki en önemli eksik anlatımlardan biri olabilir.

Robert Edwards, 2010 yılında çalışmaları için Nobel Ödülü kazandı. Ne yazık ki aralık ayında yapılan törene katılamadan öldü.

Edwards'tan on iki yaş büyük olan Steptoe 1988 yılında ölmüştü. Landrum Shettles ise 2003 yılında Las Vegas'ta hayatını kaybetti. Üstlerinin tutuculuğu nedeniyle önü kapatılmasaydı IVF'yi ilk geliştirecek kişinin kendisi olacağı konusundaki ısrarını son âna dek sürdürdü.

Bu kitap hücre ve tıbbın dönüşümü hakkında ve in vitro fertilizasyon tıpta en yaygın şekilde kullanılan hücre terapileri arasında başı çekse de tarihinde yüzleşilmesi gereken bir tuhaflık bulunuyor: Bu prosedüre hayat veren, üreme biyolojisi ve kadın doğum alanındaki gelişmelerin –hücre biyolojisi değil– ortaya çıkardığı kusursuz fırtınaydı.*

Louise Brown'ın doğumu üreme biyolojisinin yeniden doğuşuna işaret ederken, IVF'nin usule ilişkin yönleri, hücre biyolojisinin hızla ilerleyen cepheleri karşısındaki soğuk kayıtsızlığını korudu. Üremeye yönelik başlangıçtaki ilgisi, yumurta olgunlaşması sırasında kromozomdaki anormal bölünme konusuyla ateşlenen Edwards bile (1962 tarihli bir bilimsel makalesi "Yetişkin Memelilerin Yumurtalık Oositlerinde Mayoz Bölünme" başlığını taşıyordu) 1980'lerde Nurse, Hartwell ve Hunt'ın çalışmalarının yayımlanmasıyla ortaya çıkan hücre döngüsü, kromozomların ayrışması ve mayoz ile mitozun moleküler kontrolü hakkındaki keşifler üzerine neredeyse hiçbir şey yazmadı. Daha da garibi, Hunt'la Cambridge'de meslektaş olmaları, Nurse'ün ise seksen kilometreden daha kısa bir mesafede çalışmasıydı. Sonuçta hücresel fizyolojinin, döllenme ve embriyonun olgunlaşması gibi konularla doğal olarak yakın olmasını bekleyeceğiniz –hücre bölünmesinin dinamikleri, sperm ve yumurtaların üretimi, zigotun mitoz aşamaları gibi– konuları, alanın görüşüne uzak noktalarda kaldı.

Kısacası, IVF öncelikli olarak hormonal bir müdahale ve takip eden kadın doğum uzmanlığı prosedürleri şeklinde algılanmıştı. Yumurta ve sperm çıkarılıp içeri yerleştiriliyor, dışarıya bir insan bebeği çıkıyordu. Aradaki, döllenmenin gerçekleştirildiği ve embriyonun olgunlaştırıldığı laboratuvar ise zincirin bağlantı noktasıydı.

* İngilizcede "istenmeyen birçok etkenin bir araya gelişiyle oluşan, özellikle kötü durum" anlamında kullanılan bu deyim, dilimize de yerleşmiştir. (*e.n.*)

İnkübatör, sıcak ve nemli bir ortam olması dışında gerçek anlamda bir kara kutuydu. Bir yumurtanın veya spermin nasıl daha doğurgan hale getirilebileceği ya da en iyi embriyoların implantasyon için nasıl seçilebileceği soruları –her iki soru da hücre biyolojisini ve kromozomal ve hücresel değerlendirmeyi yakından ilgilendirir– ucu açık ve cevapsız olarak kaldı.

Ancak Nurse, Hartwell ve Hunt'ın fikirleri, sonunda alana girmeye ve alanı dönüştürmeye başlıyor. İnsan üremesinin açtığı yolda ortaya çıkan soruların, yalnızca *hücresel* üremenin anlaşılmasıyla cevaplanabileceği şimdi gitgide daha belirgin hale geliyor ve bir kez daha Rudolf Virchow'un her hastalığın hücresel bir hastalık olduğu ilkesini akla getiriyor. Bu nedenle IVF şimdi Siklin ve CDK kelimelerinin anlamını öğreniyor. Örneğin, hormonal uyarılmaya rağmen bazı kadınlardan yumurta toplamak neden zordur? 2016 yılında bir grup araştırmacı, bunun nedeninin tam da Nurse, Hartwell ve Hunt'ın keşfettikleri moleküller –Siklinler ve CDK'ler– olduğunu gösterdi. CDK-1 ve bir Siklinden oluşan böyle bir kombinasyon yumurta hücrelerinde pasif halde durdukça, hücre de uyku ve durgunluk halinde, G0 fazında bekliyordu. Bu moleküller serbest bırakılıp etkinleştirilirse yumurta hücreleri olgunlaşmaya başlıyordu. Yumurtalar bir bakıma "olgunlaşmadan" olgunlaşırsa zaman içinde kaybediliyorlardı. Hormonal uyarılma olsa bile süreç başlamadan tükenmiş oluyorlardı. Bu şartlar altında hayvan kısır kalıyordu.

İlginçtir, bu durgunluk halinden (ya da hücresel "uykudan") çıkma ve izleyen olgunlaşmadan olgunlaşmanın sonuçlarından kurtulma, yeni üretilen bir ilacın hedefi olabilir. Bu deneysel molekül, tahmin edilebileceği gibi, Siklin-CDK aktivasyonunu bloke ederek çalışıyor. İlkesel olarak böyle bir ilaç insan yumurtalarını yeniden "uyku" fazına geçirebilir ve inatçı kısırlığa sahip belirli kadın grupları için IVF'de potansiyel olarak daha yüksek başarı oranları yakalanmasını mümkün kılabilir.

2010 yılında Stanford Üniversitesi Tıp Okulu'ndan bir grup araştırmacı, IVF için hücre döngüsü dinamiklerine daha derinlemesine dayanan bir alet çantası geliştirmek üzere daha da basit bir yaklaşım benimsedi. Tıbbi yardımlı üremenin sürekli hüsrana uğradığı nokta, döllenmiş her üç embriyodan yalnızca birinin yaşayabilir bir fetüs üretme aşamasına gelmesiydi. Bu oranı yükseltmek için birden çok embriyo rahme yerleştiriliyordu ancak bu da tıbbi olarak

ve doğumla ilgili kendine özgü komplikasyonları olan ikiz ve üçüz gebeliklerin sıklığını artırıyordu.

Sağlıklı ve olgunlaşmış bir embriyoya dönüşmesi en muhtemel tek hücreli zigotları tespit etmek mümkün müdür? Bu tür zigotlar *ileriye dönük bir şekilde* –başka bir deyişle, rahme yerleştirilmeden– tespit edilebilir ve böylece tek bir insan doğumu için başarı şansı artırılabilir mi? Stanford grubu 242 insan embriyosunu aldı ve bunların olgunlaşmasını, tek hücreli zigotlardan blastosist adı verilen –sağlıklı, yaşamaya uygun bir embriyonun ilk işareti olan– içi boş, çok hücreli embriyonik toplar haline gelene kadar filme aldı. Blastosist iki kısımdan oluşur. Dış kabuğu, gelişen bebeğin destek sistemi olan plasenta ve göbek kordonunu meydana getirirken, içerideki sıvı dolu boşluğun duvarına asılan hücre kitlesi ise embriyo haline gelir. Hem dış kabuk hem de içerideki kitle, mitoz ardına mitozla hızla bölünen ilk döllenmiş hücreden ortaya çıkar.

Tek hücreli embriyoların yalnızca üçte bir kadarının blastosist oluşturduğu gerçeği, klinik süreçte IVF'de görülen üçte birlik başarı oranını yansıtır. Stanford grubu, filmi geriye sarıp çeşitli parametreleri ölçecek bir yazılım kullanarak gelecekteki blastosist oluşumu üzerine tahmin yürütülebilecek sadece üç etken olduğunu tespit etti: İlk hücrenin ilk kez bölünmesi için geçen süre, bu ilk bölünmeyle ikinci bölünme arasında geçen süre ve son olarak ise ikinci ve üçüncü mitozun eşzamanlılığı. Bu üç parametreye dayanarak blastosist oluşumu ile ilgili öngörülerinin oranını (ve ardından rahme yaşayabilir bir embriyo yerleştirme şansını) yüzde doksan üç artırdılar. Tek bir embriyoyla –yüksek riskli ikiz ya da üçüz gebelikler olmadan– ve yüzde doksan başarı oranıyla gerçekleştirilen bir IVF hayal edin.

Ayrıca Paul Nurse ve öğrencilerinin neredeyse otuz yıl önce maya hücrelerindeki hücre döngüsünü incelemelerini mümkün kılanın da tam olarak bunun gibi ölçümler –eşzamanlılık, mitotik zaman ve hücre bölünmesindeki sadakat– olduğunu şaşkınlıkla not edebiliriz.

KURCALANAN HÜCRE

Lulu, Nana ve Güven İhlalleri

Önce Yap, Sonra Düşün

—Atasözünün tersi

Bir biyofizikçiyken genetik alanına geçiş yapan He Jiankui (aynı zamanda JK lakabını da kullanır), 10 Haziran 2017'de Çin'in Shenzen kentindeki Güney Bilim ve Teknoloji Üniversitesi'nin kampüsünde iki çiftle buluştu. Toplantı, suni deri kaplamalı döner sandalyeler ve boş bir projektör ekranın bulunduğu sıradan bir konferans salonunda gerçekleşti. Diğer iki biliminsanı, Rice Üniversitesi'nde bir profesör ve JK'nin eski akıl hocası olan Michael Deem ve Pekin Genomik Enstitüsü'nün kurucusu Yu Jun da toplantıya katılmışlardı. Gerçi Yu sonradan, yalnızca bir köşede oturduğunu ve kendi işine baktığını açıklamıştı. Belki de Yu'nun dizilediği ipekböceği genomunun inceliklerini tartışıyorlardı. Kendisi daha sonraları, "Deem ve ben başka bir şey hakkında sohbet ediyorduk," diyecekti.

Toplantı hakkında çok az şey biliyoruz. Bulanık görüntülerle kaydedilmiş ancak ondan geriye de sadece birkaç ekran görüntüsü kalmıştı. Çiftler, tıbbi bir prosedür hakkında onay vermek için JK'nin yanına gelmişlerdi. Bu bir IVF işlemiydi ama altta yatan önemli bir fark vardı. JK embriyoyu rahme geri yerleştirmeden önce genlerini kalıcı olarak değiştirmek –esasen transgenik, genleriyle oynanmış bebekler yaratmak– niyetindeydi.

He Jiankui, iki yıldan biraz daha uzun bir zaman sonra, 30 Aralık 2019'da temel bilgilendirme protokollerini ihlal etmek ve insan denekleri uygunsuz şekilde kullanmak suçlamasıyla üç yıl hapis cezasına çarptırıldı. Üreme biyolojisini veya hücresel tıbbı JK'nin hikâyesi olmadan anlatmak mümkün olmazdı: İnsan bebeklerini değiştirmenin baştan çıkarıcılığı, ters giden bilimsel özlemler ve arafta,

kırılgan bir belirsizlik içinde sallanıp duran embriyolarda gen tedavisinin geleceği üzerine bir hikâyeydi bu.

Ancak bu hikâyeyi anlatmaya yaklaşık yarım yüzyıl öncesinden başlamalıyız. 1968 yılında, IVF'yle ününe ün katan, daima ileri görüşlü Robert Edwards, ilk bakışta pek anlaşılmayan bir konu olan tavşan embriyolarında cinsiyet belirlenmesi hakkında bir makale kaleme aldı. Tıbbi yardımlı üremeyle ilgilenmeye başlamadan önce Edwards'ın üreme biyolojisindeki temel ilgi alanını, embriyolardaki kromozomal anomalileri saptama ihtimali ateşlemişti. Örneğin genetik bir hastalık olan Down sendromu, yumurta ya da sperm hücresinde fazladan bir kromozom –21 numaralı kromozom– bulunmasından kaynaklanıyordu. Edwards, bu tip kromozomal problemlerin embriyoda –içi oyuk hücre topu şeklindeki blastosist aşamasındayken– saptanıp saptanamayacağını ve böyle embriyoların rahme yerleştirilmeden önce seçilmesinin ve elenmesinin mümkün olup olmadığını merak ediyordu. Böylece bir çiftin Down sendromlu ya da bunun gibi başka kromozom değişiklikleri barındıran bebekleri rahme yerleştirmemeyi tercih edebileceğini düşünüyordu. Pratikte, nakletmek üzere "doğru" embriyoları seçebilirlerdi.

Edwards, 1968 yılında tavşan yumurtalarını dölleyerek blastosist aşamasına kadar büyüttü. Bu blastosistleri bir vakumlu pipetle sabit tutuyor –elektrikli süpürgeyle bir su balonunu hareketsiz tutmaya benzer bir iş– ve sonra, çok küçük bir cerrahi makas kullanarak blastosistin dış kabuğundan yaklaşık üç yüz hücreyi mucizevi bir hünerle çıkarıyordu. Daha sonra bu kromatinli hücreleri, hangilerinin hem X hem de Y kromozomlarına sahip olduklarını belirlemek ve erkek blastosistleri ayırt etmek için boyuyordu. (Dişi blastosistler iki X kromozomuna sahipti.) Edwards ve eş yazar olan Richard Gardner, Nisan 1968'de *Nature* dergisinde yayınladıkları bir makalede, erkek ve dişi tavşan embriyolarını rahme seçici biçimde yerleştirerek doğada gerçekleşmesi imkânsız bir işi başardıklarını ve memeli yavrularında biyolojik cinsiyeti kontrol edebildiklerini bildiriyorlardı. "Cinsiyetlendirilmiş Blastosist Nakliyle Gebelik Döneminin Sonunda Tavşanda Cinsiyet Oranının Kontrolü" başlıklı makaleleri Edward'ın meseleyi hafife almaya meyilli diliyle başlayıp bitiyordu: "İnsan da dahil çeşitli memelilerin cinsiyetini kontrol etmek için sayısız deneme gerçekleştirildi. (...) Şimdi tavşan blastosistlerini doğru bir şekilde cinsiyetlendirdiğimize göre erkek ve dişi embriyolarındaki başka farklılıkları tespit etmemiz mümkün olabilir." Edwards,

genetik değerlendirmeye dayalı embriyo seçimi için bir yöntem icat etmişti.

IVF ve genetik teknikler, 1990'lı yıllarda Edwards'ın tekniğinin insan embriyolarında denenmesini mümkün kılacak bir noktaya kadar gelişmişti. Londra'daki Hammersmith Hastanesi'nden biliminsanı Alan Handyside, X kromozomuyla bağlantılı hastalıkları olan ve dolayısıyla erkek çocuk sahibi olmaları risk barındıran çiftlerle çalışıyordu. Handyside ve çalışma arkadaşları, embriyoları – Edwards'ın tavşanlarda yaptığı gibi– rahme yerleştirilmeden önce "cinsiyetlendirerek" yalnızca dişi embriyoların yerleştirilmesini garanti altına alabildiklerini, böylece X kromozomu bağlantılı bir hastalığa sahip çocuk doğma riskini engelleyebildiklerini gösterdiler. Teknik, preimplantasyon genetik tanı (PGT) ya da genel tabirle embriyo seçilimi olarak adlandırıldı. PGT kısa bir sürede Down sendromu, kistik fibrozis, Tay-Sachs, miyotonik distrofi ve diğer birçok hastalığa sahip embriyonun taranmasını da içerecek biçimde genişledi.

Ancak açık olmak gerekirse embriyo seçilimi *negatif* bir süreçtir. Sadece erkek embriyoları ortadan kaldırarak belirli bir genetik donanımı edinmiş olan embriyoları seçebilirsiniz. Ne var ki embriyoya bütün genlerini veren genetik ruletin sonucunu temelden değiştiremezsiniz. Diğer bir deyişle bir dizi permütasyon arasından embriyoları ayıklayabilir veya çıkarabilirsiniz ancak yeni (de novo) gen kümelerini barındıran embriyolar yapamazsınız. Bulduğunuzu alırsınız (ve buna üzülmezsiniz): her iki ebeveynden gelen genlerin permütasyonlarını. Ancak bu önceden belirlenmiş kombinasyonlar dışında hiçbir şey yoktur.

Peki ya her iki ebeveynde de olmayan genetik özelliklere (ve geleceğe) sahip insan embriyoları üretmek istiyorsak? Ya da bir embriyonun genomundaki bazı bilgileri değiştirmek –örneğin ölümcül bir hastalığa neden olan bir geni etkisiz hale getirmek– istersek? Örneğin 2012 yılında, ailesinde trajik bir meme kanseri geçmişi olan bir kadın yanıma geldi. Kanser riskindeki artış, ailesinin çeşitli üyelerinde görülen BRCA-1 genindeki bir mutasyondan kaynaklanıyordu. Kendisiyle birlikte iki kızından birinde daha zararlı varyant bulunuyordu. Kızının embriyolarındaki mutasyonlu genleri onarmak için

kullanılabilecek bir tıbbi yol bulmakta ona yardım edebilir miydim? Gelecekte kendisinin veya kızlarının, BRCA-1 mutasyonunu taşıyan embriyoları elemek (ayıklamak) amacıyla embriyo seçimi yöntemini kullanma olasılığı haricinde önerebileceğim çok az şey vardı.

Peki ya her iki ebeveyn de hastalıkla bağlantılı bir genin *her iki* kopyasında da mutasyon taşıyorsa? İki kopya babada, iki kopya annede. Kistik fibrozis hastası bir adam, kendisi de kistik fibrozis hastası olan sevdiği kadından bir çocuğu olmasını ister. Kaçınılmaz olarak *bütün* çocukları her iki kopyada da mutasyon taşıyacak ve bu yüzden kaçınılmaz şekilde hastalığa yatkınlıkları olacaktır. Bir biliminsanı, böyle bir birliktelikten doğacak bir çocuğun en azından genin bir düzeltilmiş kopyasına sahip olmasını sağlamak için bir şey yapabilir mi? Başka bir deyişle bir insan embriyosu sadece negatif bir sürecin –embriyo seçiliminin– değil, aynı zamanda *pozitif* bir sürecin de hedefi olabilir mi: Bir gen eklenmesi ya da değiştirilmesinin ya da bir gen düzenlenmesinin?

Biliminsanları yıllar boyunca hayvan embriyolarıyla bunun denemelerini gerçekleştirdi. 1980'lerde genetiği değiştirilmiş hücreleri fare blastosistine aktarmayı başardılar. Birçok adımdan sonra, genomları bilinçli ve kalıcı olarak değiştirilmiş, canlı "transgenik" fareler ürettiler. Bunu transgenik inekler ve koyunlar takip etti, hepsi de bir biçimde benzer teknikler kullanıyordu. Bu hayvanlar sperm ve yumurta ürettiklerinde, genetik değişimleri sonraki nesillere de taşıdılar.

Ancak böyle hayvanlar yaratmakta kullanılan yöntemlerin insanlara uygulanması kolay değildi. Teknik engeller oldukça fazlaydı. Ve insan öjenisine dair soruların eşlik ettiği, genetik müdahale konusundaki etik endişeler de aynı derecede caydırıcıydı. Kendi çocuklarına geçirebilecekleri kalıcı olarak değiştirilmiş genomlara sahip transgenik insan yaratma hayali askıda kaldı.

Ne var ki 2011 yılında, ürkütücü, yeni bir teknoloji bir anda sahnede boy gösterdi. Biliminsanları, hücrelerde ve potansiyel olarak erken aşamadaki insan embriyolarında kullanımı çok daha kolay olabilecek bir gen değiştirme yöntemi buldular.* Gen düzenleme

* Bu alana katkıda bulunan bütün biliminsanlarını saymak imkânsız –sayıları devasa bir boyutta– ama bazı araştırmacılar bir adım öne çıkıyor. 1990'larda İspanyol biliminsanı Francis Mojica, bakteriyel genomda antiviral bir savunma sistemi olduğunun farkına varan ilk isimdi. 2007 ve 2011 arasında, Fransa'daki Danisco yoğurt fabrikasında çalışan Philippe Horvath ve Litvanya'dan Virginijus Šikšnys bu bağışıklık formu konusundaki anlayışı derin-

olarak adlandırılan teknik, bir bakterinin savunma sisteminden alınmıştı.

Gen düzenleme –bir genomda belirli yönde, bilinçli ve özel değişikler yapma– birçok stratejiyle uygulanabilir ancak en çok kullanılan biçimi Cas9 adlı bir bakteriyel proteine dayanır. Bu protein insan hücrelerine aktarılabilir ve daha sonra hücre genomunun belirli bir kısmında bilinçli değişiklikler yapmak üzere yönlendirilebilir ya da kendisine "rehberlik edilebilir": Genel olarak genoma atılan bir kesik, hedeflenen geni işlevsiz hale getirir. Bakteriler bu sistemi istilacı virüslerin genomunu parçalara ayırmak ve böylece istilacıyı etkisizleştirmek için kullanır. Gen düzenlemenin öncülerinden Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier, Feng Zhang, George Church ve diğerleri bu bakteriyel savunma sistemini uyarlayarak, insan genomunda bilinçli düzenlemeler yapacak bir yöntem haline getirdiler.

Bütün insan genomunu geniş bir kütüphane olarak hayal edin. Kitapları sadece dört harf içeren bir alfabeyle yazılmış: DNA'nın dört kimyasal yapı taşı olan A, C, G ve T'yle. İnsan genomu böyle üç milyar harf içerir (iki ebeveynden gelen genomları birlikte sayarsanız hücre başına altı milyar). Kütüphanede, her sayfasında 250 kelime olan 300 sayfalık kitaplar şeklinde ele alırsak kendimizi ya da daha doğrusu bizi şekillendiren, hayatta tutan ve tamir eden bilgileri 80.000 kitaba yazılmış gibi düşünebiliriz.

Cas 9, kendisine rehberlik edecek bir RNA parçasıyla birlikte, insan genomu üzerinde bilinçli değişiklikler yapacak şekilde yönlendirilebilir. Bunu, seksen bin kitaplık kütüphanedeki *bir* cildin *bir* sayfasında bulunan *bir* cümledeki *bir* kelimeyi bulup silmeye benzetebilirsiniz. Ara sıra hata yapıp istenmeyen bir kelimeyi de siler ama genel olarak hassasiyeti dikkat çekicidir. Daha yakın bir zamanda sistem, yalnızca silerek değil aynı zamanda *yeni* bilgiler ekleyerek veya daha hassas ayarlamalar yaparak gen üzerinde geniş bir yelpazede potansiyel değişiklikler gerçekleştirmek üzere iyileştirildi. Cas 9, "ara ve yok et" tipinde bir silicidir. Eğer benzetmemizi sürdürürsek seksen bin kitap içeren bir üniversite kütüphanesinde, bir kitabın önsözünde bulunan tek bir kelimenin bir harfini değiştirebilir.

---

leştirdiler. 2011 ve 2013 yılları arasında ise Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier ve Feng Zhang DNA'da programlanabilir kesikler üretmek için sistemi genetik olarak biçimlendirdi. Bu liste zorunlu olarak kısaltılmıştır; tam bir tarihsel anlatım Broad Enstitüsü'nün sitesinde "CRISPR Timeline" başlığı altında bulunabilir: https://www.broadinstitute.org/what-broad/areas-focus/ project-spotlight/crispr-timeline.

Diğer hiçbir kelimeye, hiçbir cümleye, hiçbir kitaba çoğunlukla dokunulmaz.

JK'nin belirttiğine göre Mart 2017 tarihinde, Shenzen Harmonicare Kadın ve Çocuk Hastanesi'nin Tıbbi Etik Komitesi insan embriyolarındaki bir geni düzenlemek konusundaki çalışmasını onaylamıştı. "Komite yedi kişiden oluşuyordu," diye yazdı. "Bize komitenin, onaylayıcı bir sonuca varmadan önce riskler ve faydalar üzerine kapsamlı bir tartışma yürüttüğü söylendi." Hastane daha sonraları protokolü onayladığını ve hatta okumuş olduğunu bile reddetti. Onaylama süreciyle ilgili "kapsamlı tartışmalar" hakkında da hiçbir belge yoktu. Buna ek olarak, protokolü onayladığı varsayılan yedi kişinin kim olduğu da henüz belirlenebilmiş değil.

JK'nin insan embriyolarında düzenlenmesini önerdiği CCR5 geni, HIV virüsü için bedene bir giriş yöntemi sağladığı bilinen, bağışıklık sistemiyle ilişkili bir gendi. Daha önceki çalışmalar, CCR5 geninin, delta 32 olarak bilinen doğal bir mutasyonla etkisiz hale getirilmiş iki kopyasına sahip olan insanların HIV enfeksiyonuna dirençli olduğunu göstermişti.

Ancak He Jiankui'nin deneyindeki mantık bu noktada parçalanıp dökülüyordu. Öncelikle çiftler seçilirken *babanın* –annenin değil– kronik ama kontrol altında olan bir HIV enfeksiyonuna sahip olmasına bakılmıştı. IVF işleminde, spermin yıkanmasından sonra HIV geçişi riski sıfırdır. Kısacası bu embriyolar, HIV-negatif bir çift tarafından üretilen embriyolardan daha fazla HIV'le enfekte olma riski taşımıyorlardı. Daha kötüsü, bağışıklık tepkisinin önemli özelliklerini koordine eden CCR5'in, Batı Nil ve influenza (özellikle bu ikincisi Çin'de yaygındır) gibi başka virüslerin neden olduğu enfeksiyonların şiddetini artırabileceğine dair kanıtlar vardır. JK, bir insan embriyosuna hiçbir aleni yararı olmayan ve gelecekte potansiyel olarak hayati riske neden olabilecek bir geni düzenlemeyi seçmişti. Dahası çiftlerin, sürecin olası olumsuz etkilerine yönelik olarak bilgilendirildiği ve bu bilgilendirme sonucunda rızalarının alınıp alınmadığı da şüphelidir. Gen düzenlemesi yapılmış ilk insanlar yaratma konusundaki acelesiyle JK, aslında insanların klinik araştırmalarda denek olarak etik şekilde kullanımını yöneten tüm ilkeleri tersyüz etmişti.

Daha sonra ne olduğunu ve tam zamanını kestirmek zor ama Ocak 2018'in ilk günlerinde, kadınlardan birinden on iki yumurta alındı ve bu yumurtalar kocasının yıkanmış spermleriyle döllendi. JK'nin slaytlarında bu, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) adı verilen bir prosedürle, bir mikro iğne kullanılarak tek bir spermin bir yumurtanın içine enjekte edilmesiyle yapılmış gibi görünür. Aynı zamanda, CCR5 geninde bir kesik oluşturmak için yumurtaya RNA molekülüyle birlikte Cas9 proteini enjekte etmiş olmalıdır.

Altı günün ardından, diye yazıyordu JK, tek hücreli zigotlardan dördü "yaşayan blastosistler" haline gelmişti. Bundan çok da uzun olmayan bir süre sonra ise düzenlemelerin gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemek için blastosistin dış kabuğuna bir biyopsi uygulamış olmalıdır.

Genetikçi, "Blastosistlerden ikisi başarıyla düzenlendi," diye yazmıştı. Bunlardan birinde, CCR5 geninin her iki kopyası da düzenlenirken diğerinde ise sadece bir kopya değiştirilmişti. Ancak JK'nin elde ettiği gen düzenlemeleri, insanlarda bulunan doğal delta 32 mutasyonuyla aynı değildi. Gende, muhtemelen HIV direnci sağlayan farklı bir mutasyon üretmişti ama üretmemiş de olabilir; böyle bir gen düzenlemeyi daha önce kimse gerçekleştirmediğinden bilmek imkânsız. Üstelik her iki kopyanın da silindiği sadece bir embriyo vardı; diğeri ise hâlâ sağlam bir kopyaya sahipti. Görünüşe bakılırsa blastosistten alınan hücreler, genomun diğer bölgelerinde yanlışlıkla gerçekleşmiş olabilecek gen düzenlemeleri –hedef dışı düzenlemeler– bulunma olasılığına karşı taranmıştı. Biyopsi yapılan hücrelerin bir örneğinde, bir tane potansiyel olarak amaçlanmamış düzenleme bulunmuştu ama ekip, fazla destekleyici delil bulunmamasına karşın bunun "önemsiz" olduğu sonucuna varmıştı.

Bunun gibi birçok uyarı işaretine rağmen JK'nin ekibi düzenlenmiş iki embriyoyu 2018'in başlarında annenin rahmine yerleştirdi. Kısa bir süre sonra, Stanford'daki eski doktora sonrası danışmanı Steve Quake'e "Başardık" başlıklı bir e-posta gönderdi. Şöyle yazıyordu: "Haberler iyi! Kadın hamile, genom düzenlemesi başarılı oldu!"

Quake e-postayı okur okumaz endişeye kapıldı. 2016 yılında Stanford'da yaptığı bir toplantıda JK'yi tekrar tekrar ikna etmeye çalışmış ve daha sonra etik komitelerden gerekli izinleri alması ve hastalardan bilgilendirilmiş rıza onayı alması konusunda sertçe uyarmıştı. JK'nin fikrini almak için başvurduğu, Stanford'da

pediyatri profesörü olan Matt Porteus da aynı şeyi yapmıştı. Porteus bunu şöyle hatırlıyordu: "Sonraki yarım saat, kırk beş dakika boyunca onlara bunun yanlış olduğuna, herhangi bir tıbbi gerekçesi olamayacağına dair her türlü nedeni anlatarak geçirdim; karşılanmayan bir tıbbi ihtiyacı ele almıyordu ki bildiğiniz gibi, kamuoyu önünde bunun hakkında konuşmamıştı." JK toplantı boyunca sessizce oturmuş, yüzü kızarmıştı çünkü böylesine sert bir eleştiri almayı beklemiyordu.

Quake, JK'nin e-postasını, ismini vermediği biyoetikçi bir meslektaşına iletti. "Bilgin olsun, bu büyük olasılıkla ilk insan germ hattı düzenlemesi. (...) Onu kurumsal değerlendirme kurulunun onayını alması konusunda sertçe uyardım ve anladığım kadarıyla bu onayı aldı. Amacı HIV-pozitif ebeveynlerin bebek sahibi olmasına yardım etmek. Kutlama yapması için henüz biraz erken ama eğer kadın, hamileliğinin sonuna kadar gelirse sanıyorum bu büyük bir haber olacak."

Meslektaşı Quake'e şöyle cevap verdi: "Daha geçen hafta birine, bunun çoktan gerçekleşmiş olduğuna dair varsayımımdan bahsediyordum. Bu kesinlikle haber olacak..."

Evet, öyle oldu. JK, 28 Kasım 2018'de Hong Kong'da düzenlenen Uluslararası İnsan Genom Düzenleme Zirvesi'nde, elinde deri bir evrak çantası, koyu renk pantolonu ve çizgili gömleğiyle sahneye yürüdü. İngiliz genetikçi Robin Lovell-Badge tarafından izleyicilere tanıtıldı. Lovell-Badge, He Jiankui'nin konuşmasında genleri düzenlenmiş bebeklerin doğduğunu duyuracağını henüz öğrenmiş ve medyanın koparacağı fırtınayı sezmişti. Patlamak üzere olan bombanın söylentileri çoktan basına sızmıştı ve seyirciler arasında bulunan gazeteciler, etikçiler ve biliminsanları akıllarındaki soruları sormak üzere iştahla sahneyi izliyorlardı. Lovell-Badge sakıngan bir biçimde JK'yi tanıttı:

> E... buradaki herkese hatırlatmak isterim ki Dr. He'ye yaptıklarını... ee... özellikle bilimsel açıdan ve aynı zamanda... eee... yaptıklarının ortaya çıkardığı diğer açılardan açıklaması için bir şans verdik. Dolayısıyla lütfen konuşmasını bölmeden söyleyeceklerini dinleyin. Söylediğim gibi, eğer çok

> fazla gürültü ve müdahale yaşanırsa oturumu o anda bitirme hakkım bulunuyor... Bu hikâyeyi önceden bilmiyorduk. Aslında bu oturuma sunacağı konuyu içeren slaytlarını bana göndermişti ve bunlar şimdi üzerinde konuşacakları hakkında herhangi bir şey içermiyordu.

JK'nin sunumu yapmacık ve müphemdi; neredeyse önceden hazırlanmış bir metni okuyan bir Sovyet diplomatı tavrı içindeydi. Slaytları yeknesak geçiyor, sanki yalnızca dışarıdan seyreden biriymiş gibi, deneyinin aynı derecede sıradan bir tarifini sunuyordu. CCR5 geninin etkisiz hale getirilmiş iki kopyasını taşıdığı muhtemel olan hücreler blastosistten alındı, dedi ama daha önce de belirttiğim gibi, bu varyantların hiçbiri insanlarda doğal olarak bulunan delta 32 mutasyonuyla aynı değildi.* Diğer embriyo bir sağlam kopya taşıyordu ve diğer kopya ise doğada bulunmayan –bir ihtimal ona HIV direnci veren ancak bir ihtimal dirençsiz de olabilecek– yeni bir mutasyona sahipti. JK, annenin, değiştirilmemiş diğer iki embriyoyu değil, değiştirilmiş iki embriyonun nakledilmesini tercih ettiğini söyledi. Seçtiği bu yol çok daha riskli olmasına karşın bu karara nasıl varmıştı? Ve bu kararı alırken etik ve tıbbi rehberliği ona kim sağlamıştı? Sanki bu sorular hiç dikkate alınmamış gibiydi.

JK, "genleri düzenlenmiş" ikizlerin 2018 yılının Ekim ayında doğduğu bilgisini verdi. Ancak garip bir biçimde, deneylerini konu alan ama hakemli bir tıp dergisinde hiçbir zaman yayımlanmayan ve sadece çevrimiçi olarak halka açtığı makale taslağında bu tarih Kasım olarak değiştirilmişti. Görünüşe göre sağlıklı olan iki kız bebeğe Lulu ve Nana isimleri verilmişti. JK, gerçek kimliklerini ifşa

---

* JK'nin yöntemiyle bebeklerin genomlarında meydana getirilen mutasyonların gerçek doğasını çözümlemeye genlerin kompozisyonundan başlamamız gerekir. Genler DNA'da dört alt birimden oluşan bir zincir halinde "yazılmışlardır": A, C, T ve G. CCR5 gibi bir gen, bu alt-birimlerin ACTGGGTCCCGGGG şeklinde devam eden bir dizisinden oluşur. Çoğu gende bu harf dizisi böyle birkaç bin alt birime kadar uzayabilir. İnsandaki CCR5-delta 32 doğal mutasyonunda, genin ortasında birbirini takip eden 32 harf silinmiş ve gen inaktive olmuştur. Ne var ki JK'nin yaptığı şey, aynı 32 harflik delesyonu yeniden yaratmak değildir. Gen düzenlemeyle bir genin hedeflenmesi ve bir kısmının silinmesi oldukça kolaydır. Ancak *tamı tamına* aynı mutasyonu yeniden yaratmak teknik olarak çok daha zorludur. JK, bunun yerine kestirme bir yolu tercih etmiştir. Sonuç olarak ikizlerden birinde CCR5 geninin bir kopyasında on beş harflik (otuz iki değil) bir kısım eksikken, diğer kopya ise tam haldedir. İkizlerden diğerinde ise bir kopyadaki dört harf eksiktir ve ikinci kopyaya ise bir harf eklenmiştir. Her ikisi de insanlarda doğal olarak görülen CCR5-delta 32 mutasyonuna sahip değildir.

etmeyi reddetti. İkizlerin –göbek bağı kanı ve plasenta– hücrelerinin incelenmesinden elde edilen bazı gelişigüzel sonuçlar mutasyonun varlığını doğruluyordu ancak asıl önemli sorular cevaplanmadan kaldı. Vücutlarındaki bütün hücreler mi yoksa sadece bazıları mı mutasyonu taşıyordu?* Hedeflenmeyen yeni mutasyonlar gözlenmiş miydi? CCR5 geninin silindiği hücreler HIV'e dirençli miydi?

JK, makalesinin taslağında *başarılı* kelimesini birçok kez zikrediyordu. Ancak Stanford'da hukuk profesörü ve biyoetikçi olan Hank Greely'nin yazdığı gibi: "*Başarılı* burada belirsiz bir tabirdir. Embriyolardan hiçbiri milyonlarca insanda bulunan 32 baz çiftlik CCR5 delesyonuna sahip değildi. Bunun yerine bu embriyolar –artık bebekler– etkileri belirgin olmayan yeni varyasyonlarla doğdular. Ayrıca HIV'e "kısmen dirençli" olmak da ne anlama geliyor? Nasıl kısmen? Ve daha önce insanlarda hiç bulunmayan bir CCR5 geni içeren embriyonun, olası bir doğumla sonuçlanmak üzere rahme yerleştirilmesini gerekçelendirmek için bu yeterli miydi?"

JK'nin sunumunu takip eden soru-cevap kısmı ancak tıp tarihindeki en gerçeküstü anlar arasında tarif edilebilir. Konuşmasının sonunda Lovell-Badge ve Porteus, büyük bir profesyonel itidal göstererek JK'yi veriler hakkında medenice ve planlı bir tartışmaya doğru yönelttiler. Ona gen düzenlemenin Lulu ve Nana üzerindeki potansiyel zararlı etkileri, bilgilendirilmiş rızanın içeriği ve çalışmaya alınan çiftlerin seçiminde kullanılan yöntemler hakkında sorular yönelttiler.

Cevaplar konuyla ilgisizdi; JK, deney süreci ve onun etik yansımaları konusunda sanki bir uyurgezer gibiydi. "Ekibim dışında... eee... bilgilendirilmiş rıza metnini dört kadar kişi okudu," diye kekeledi. Bu kişilerden herhangi birinin ismini vermeyi ise reddetti. Rızanın kendisi tarafından alındığını ve iki profesörün –tahminen Michael

* He Jiankui'nin cevap vermediği ve hâlâ cevapsız olan kimi temel bilimsel sorular var. Embriyolarda değişiklik yapmak amacıyla CRISPR sistemini kullandığında, embriyoyu oluşturan bütün hücreler mi genetik olarak değişikliğe uğramıştı yoksa sadece bazıları mı? Ve eğer sadece bazılarıysa bunlar hangileriydi? Organizmadaki bazı hücreler genetik olarak değişikliğe uğrarken diğerlerinin uğramaması mozaisizm olarak adlandırılmaktadır. Lulu ve Nana genetik olarak mozaik haldeler mi? İkinci bir soru kümesi ise genetik manipülasyonun hedeflenmeyen etkilerinden kaynaklanmaktadır. Diğer genler değiştirilmiş miydi? Sadece CCR5 geninin değişip değişmediğini belirlemek üzere tek tek hücreler dizilenmiş miydi? Eğer öyleyse kaç hücre değerlendirmeye alınmıştı? Doğrusu, bunların hiçbirini bilmiyoruz.

Deem ve Yu Jun– birkaç hastanın rızasının alındığı sırada onu izlediğini kabul etti. (İyi ama Deem ve Jun sözüm ona odanın başka bir tarafında ipekböceği genetiği üzerine tartışmıyorlar mıydı?) Daha derinlemesine sorgulamalar içeren soruları ise küresel HIV pandemisi ve yeni ilaçlara olan ihtiyaç gibi konulara girerek ama ikizlere uygulanan asıl gen düzenleme işlemine hiç değinmeden verdiği cevaplarla kurnazca uzatıp geçiştiriyordu. Panel, zirvenin düzenleyicilerinden olan Nobel ödüllü Dr. David Baltimore'un sahneye çıkıp başını öfkeyle sallayarak, JK'nin klinik çalışmasına yönelik en sert değerlendirmelerden birini yapmasıyla son buldu. "Bunun şeffaf bir süreç olduğunu düşünmüyorum. Bunu daha şimdi öğrendik... Bir şeffaflık yoksunluğu nedeniyle bilimsel topluluğun özdenetiminin aksadığını düşünüyorum."

Sonra sıra izleyicilere geldi. Konuşma boyunca kendilerini zor tuttuklarından bir soru yağmuru patlak verdi. Bir biliminsanı kalkıp deneyin hangi "karşılanamayan tıbbi ihtiyaca" yönelik olduğunu sordu: Ne de olsa ikizlerin HIV enfeksiyonunu kapma riski *sıfırdı*, değil mi?

He Jiankui, bulanık bir biçimde, Lulu ve Nana'nın HIV negatif olabileceklerine ancak yine de HIV'e maruz kalmış –HEU olarak adlandırılan, HIV'e maruz kalma ancak enfekte olmama durumunda– olma olasılıkları bulunduğuna işaret etti. Ancak bu da anlaşılması güç zayıf bir mantığa dayanıyordu: Sonuçta anne HIV taşıyıcısı değildi; sperm yıkama ve in vitro fertilizasyon da embriyolara virüs bulaşmamasını garantileyecekti. Daha sonra izleyicilere, yürüttüğü bu deneyden dolayı kendini "gururlu" hissettiğini söylemesiyle şaşkınlık nidaları yükseldi. Söz alan diğer kişiler rıza meselesini daha da derinlemesine sorguladılar. Başkaları ise deneyin üzerindeki gizlilik perdesini sorguladı: Neden kamuoyunda ya da bilim topluluğu içinde neredeyse hiç kimse bu seçimden haberdar edilmemişti?

Sonunda JK'nin –belki de bir insan embriyosunda gen düzenlemesi gerçekleştiren ilk biliminsanı olarak ününü pekiştirme amacı güden– sunumu bir curcuna içinde kayboldu. Gazeteciler, ellerinde mikrofonlarla oditoryumun dışında başına üşüştüler. Sanki politik bir mahkûmun güvenlik ekibiymiş gibi kendisine eşlik eden bir grup organizatörle birlikte konuşmadan dışarı çıkarıldı.

Gen düzenleme sisteminin öncülerinden ve çalışma arkadaşı Dr. Emmanuelle Charpentier ile 2020 Nobel Ödülü'nün kazananlarından biri olan biyokimyacı Jennifer Doudna, JK'nin konuşmasıyla

"dehşet ve şaşkınlık içine düştüğünü" hatırlıyor. Çinli biyofizikçi, konuşmasını yapmadan önce –belki de desteğini almak için– kendisiyle iletişime geçmeye çalışmıştı ama Doudna dehşet içindeydi. Hong Kong'a indiğinde, gelen kutusu çaresizce tavsiyesini isteyen e-postalarla doluydu. "Dürüst olmak gerekirse şöyle düşündüm: *Bu gerçek değil, değil mi? Şaka olmalı*," diye hatırlıyor o ânı. "'Bebekler doğdu.' Kim böyle önemli bir e-postanın konu satırına bunu yazar? Gerçekten şok ediciydi, çılgıncaydı, neredeyse bir komedi gibiydi." Konuşma Doudna'nın içgüdülerini doğrulamıştı: JK, çok az derecede ahlaki tereddüt yaşayarak sınırı aşmıştı. "Dr. He'yi dinledikten sonra," diyordu biyoetikçi R. Alta Charo, "yapılanın yalnızca yanlış yöneltilmiş, olgunlaşmamış, gereksiz ve büyük oranda işe yaramaz olduğu sonucuna varabiliyorum."

2019'un sonlarında JK, Çin'de üç yıl hapis cezasına çarptırıldı ve ayrıca gelecekte IVF üzerine araştırmalarda bulunmasına yasak koyuldu. Bu sırada, 2021 yılının Haziran ayında ben bunları yazarken, Rusya'nın en büyük hükümet destekli IVF tesislerinden birinde çalışan tıknaz, tutkulu bir Rus genetikçi olan Denis Rebrikov, kalıtsal insan sağırlığına neden olan bir geni düzenlemeyi planladığını duyurdu. GJB2 geninin mutasyona uğramış iki kopyasının kalıtımla aktarılması sağırlığa yol açar. Koklear implant, konuşmanın duyulmasında biraz düzelme sağlıyordu ancak garip bir biçimde bu, müziğin duyulması için geçerli değildi; dahası implanta sahip olan hastaların aylarca rehabilitasyon görmesi gerekiyordu.

Rebrikov, Steptoe ve Edwards'ın izinden giderek "dikkatli bir kural tanımaz" olacağı konusunda söz verdi. Ancak dikkatli olsun ya da olmasın yine de bir asi olmayı daha çok istiyor: Her ne kadar düzenleyici onaya başvuracak ve katı standartlara dayalı bilgilendirilmiş rıza alacak olsa da embriyo üzerinde genetik manipülasyonlar yaparak ilerleyeceğini söylüyor. Belirttiğine göre süreci adım adım ilerletecek, verileri yayınlayacak, hedef kapsamındaki ve hedef dışı etkileri görmek üzere hassas genom dizilemeleri yapacak. Ve iddia ettiğine göre, uygulayacağı tedaviler, özellikle genin yalnızca her iki kopyasını da taşıyan, tam rıza göstermiş ve sağır olmayan bir çocuk sahibi olmak isteyen sağır çiftler için olacak. Böyle beş çift tespit etmiş ve bunlardan özellikle biri –GJB2 genlerinde mutasyon olan

Moskovalı bir karı koca ve sağır kızları– Rebrikov'un teklifini ciddi olarak düşünüyor.

Dünyanın her yerinden tıbbi ve bilimsel topluluklar şu anda insan embriyolarında gen düzenlenmesi işlemini yönetecek kural ve standartları belirlemek için uğraşıyor. Kimileri uluslararası bir moratoryum çağrısında bulunuyor ama bunu hayata geçirecek otoriteye sahip değiller. Diğerleri, gen düzenlemesinin olağanüstü ıstıraba neden olan hastalıklar için kullanılmasına izin verebilirler; peki ama kalıtsal sağırlık bu kapsama girer mi? Her ne kadar uluslararası bilim ve biyoetik organizasyonları bu soruya kesin bir yanıt vermeyi seçebilseler de gen düzenleme deneylerine izin verecek ya da onları yasaklayacak güce veya otoriteye sahip bir yönetim organı bulunmuyor.

Daha önce de tarif ettiğim gibi, in vitro fertilizasyon, insanı biçimlendirmenin temel formlarını mümkün kılan bir hücresel biçimlendirme yöntemidir. Embriyo seçimi, gen düzenlemesi ve potansiyel olarak genoma yeni genlerin yerleştirilmesi, hücresel üremeye (sperm ve yumurtanın birleşmesine) ve bir petri kabındaki ilk hücresel çoğalma (embriyonun ilk halinin ortaya çıkışına) atılımına kritik bir biçimde bağlıdır. İnsan embriyosunun yaratılması bir kez rahmin dışına taşındığında –yani embriyo çeşitli aşamalarda mikroenjeksiyon işlemine tabi olduğunda, yetiştirilebildiğinde, dondurulabildiğinde, seçilebildiğinde, genetiği değiştirilebildiğinde, büyütülebildiğinde ve hücreleri alınabildiğinde– üzerinde bütün dönüştürücü genetik teknoloji uygulamalar gerçekleştirilebilir hale gelir.

He Jiankui her seviyede korkunç tercihler yapmıştı: yanlış gen, yanlış hasta, yanlış protokol, yanlış amaç. Ancak aynı zamanda, bu yeni teknolojinin kaçınılmaz cazibesine yanıt veriyordu: "İlk" olmak istiyordu. Araştırmasının Nobel Ödülü'nün bileti olacağını sık sık dile getiriyordu. Kendisini Edwards ve Steptoe ile karşılaştırıyordu fakat gerçekte, bana daha çok günümüzün Landrum Shettles'ı gibi görünüyordu: aşırı derecede hırslı ve inatçı, bilime tutkun ama insan denekleriyle akvaryumdaki balığını birbirinden ayırmayı becerememeyen biri.

Ama bunlar yaptığı tercihlere bahane değil; aynı teknolojileri elinde tutan diğer biliminsanları kendilerini sınırlamayı başardılar. Ancak ister embriyo seçilimi ister gen düzenleme yoluyla olsun insan

embriyosunun hastalıkları durdurmak (veya belki de insani yetileri geliştirmek) amacıyla genetik manipülasyonunun tıp için kaçınılmaz hedef olduğu her geçen gün daha da açık bir hale geliyor. İnsanda kısırlığın tedavi edilmesi olarak başlayan şey, insanın zafiyetlerini tedavi etmek amacıyla şimdi yeniden işlevlendiriliyor. Ve bu tedavinin merkezinde, biçimlendirilmeye gitgide daha yatkın hale gelen ve her geçen gün daha da değerlenen bir hücre yatıyor: döllenmiş yumurta hücresi, insan zigotu.

Tek-hücreli zigotun gizli dünyasından çıkıp gelişen embriyoya doğru yaklaşıyoruz. Ancak burada durmalı ve şu soruyu sormalıyız: Neden *daha en başta* tek hücreli dünyayı terk ettik? "Biz" neden "biz", yani çok hücreli organizmalar haline geldik? Bir maya hücresini ya da tek hücreli bir alg türünü ele alalım. Bu tek hücreliler ya da biyolog Nick Lane'in adlandırdığı biçimiyle modern hücreler, insanların da dahil olduğu çok daha karmaşık yapıdaki organizmaların hücrelerinde görülen neredeyse bütün özelliklere sahiptirler. Bolca bulunurlar, bulundukları çevrelerde son derece başarılıdırlar ve Dünya'nın farklı yerlerinde de serpilip çoğalabilirler. Birbirleriyle iletişim kurarlar, ürerler, bir metabolizmaları vardır ve sinyal alışverişinde bulunurlar. Bir çekirdeğe, mitokondrilere ve otonom bir hücrenin olağanüstü verimle işlemesini sağlayan organellerin çoğuna sahiptirler. Bu da başka bir soruyu beraberinde getirir: Bu hücreler neden çok hücreli organizmaları oluşturmayı seçmişlerdir?

Evrimsel biyologlar 1990'ların başlarında bu soruyu incelediklerinde, ökaryotlar (çekirdeğe sahip hücreler) arasında tek hücreli varoluştan çok hücreliliğe geçişin yüksek bir evrimsel eşiği aşmayı gerektirmiş olabileceği sonucuna varmışlardı. Sonuçta bir maya hücresi, bir sabah kalkıp da çok hücreli bir organizma olarak yaşamanın daha iyi olduğuna karar vermiş olamazdı. Macar evrim biyoloğu László Nagy'nin sözleriyle çok hücreliliğe geçiş "genetik [ve dolayısıyla evrimsel] engeller barındıran büyük bir değişim olarak görülmüştür."

Ancak yakın zamanda yapılan bir dizi deney ve genetik çalışmalar farklı bir hikâyeye işaret etmektedir. Öncelikle şunu söylemek gerekiyor: Çok hücrelilik çok eskidir. Eğrelti otlarından çıkan ilk yaprakların şeklini almış spiral fosiller yaklaşık iki milyar yıl önce

mavi-yeşil ve yeşil alglerle ortaya çıkmaya başladı; bunlar, sanki bir nedene bağlı olarak bir araya gelmiş gibi görünen hücre topluluklarıydı. Kılcal damarlara benzeyen, merkezden saçılan ışıklar gibi yayılan yapılara sahip yaprak benzeri "organizmalar" 570 milyon yıl önce ortaya çıktı ve okyanus tabanlarında serpildi. Süngerler tek tek hücrelerin kümelenmesiyle oluştu. Mikroorganizma kolonileri, kendilerini yeni "varlıklar" olarak düzenledi ve yeni bir tür var oluşun habercisi oldu.

Ancak çok hücreliliğin belki de en hayret verici özelliği, birbirinden *bağımsız* şekilde ve birçok farklı türde yalnız bir kez değil, tekrar tekrar evrimleşmesidir. Çok hücreli olma dürtüsü sanki o kadar güçlü ve yaygındı ki evrim, bir çitin üstünden tekrar tekrar atlamalarına neden oluyordu. Genetik bulgular bunu yadsınamayacak şekilde ortaya dökmektedir. İzolasyon yerine kolektif biçimde varoluş, seçilimsel olarak öyle avantajlıydı ki doğal seçilimin kuvvetleri onları hiç durmadan bu yöne çekiyordu. Tek hücrelilerden çok hücreliliğe geçiş, evrimsel biyologlar Richard Grosberg ve Richard Strathmann'ın yazdığı gibi "küçük bir büyük dönüşümdü."

Tek hücrelilikten çok hücreliliğe "küçük büyük dönüşüm", bir ölçüde laboratuvar ortamında çalışılıp yeniden canlandırılabilir. 2014 yılında Minnesota Üniversitesi tarafından gerçekleştirilen, şimdiye kadarki en ilgi uyandırıcı denemelerden birinde Michael Travisano ve William Ratcliff liderliğindeki bir grup araştırmacı tek hücreli bir organizmadan evrilen çok hücreli bir varlık meydana getirdiler.

Sıska ve sınırsız tutkulu Ratcliff, Atlanta'da büyük bir laboratuvarı bulunan, yüksek miktarda atıf alan bir profesör olmasına karşın, tel çerçeveli gözlüğüyle müzmin bir lisansüstü öğrencisi gibi görünüyordu. 2010'da bir sabah, ekoloji, evrim ve davranış alanlarındaki doktorasını bitirmeye yaklaştığı bir sırada, Travisano'yla çok hücreliliğin evrimi üzerine bir sohbet ediyordu. Her ikisi de farklı tek hücreli organizmaların farklı nedenlerle ve farklı yollar kullanarak, farklı çok hücreli formlara evrildiğini biliyorlardı.

Ratcliff, deneyini tarif ederken Tolstoy'un klasik romanındaki o ünlü ilk cümleye atıfta bulunarak güldü: "Bütün mutlu aileler birbirine benzer; her mutsuz aileyse kendine has bir mutsuzluk yaşar." Bana, çok hücreliliğin evriminde bu mantığın tersine döndüğünü

anlattı: Çok hücreliliğe doğru evrilen her tek hücreli organizma özgün bir izleğe sahipti. Kendi özgün yolunda "mutlu" –ya da evrimsel olarak uyumlu– hale geliyordu. Tek hücreli organizmalar ise birbirlerine benzer biçimde tek hücreli olarak kalıyorlardı. Ratcliff'in sözleriyle bu, "ters çevrilmiş bir Anna Karenina durumuydu."

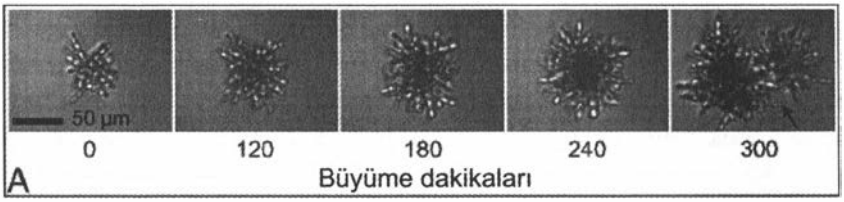
Travisano ve Ratcliff maya üzerinde çalışmalar yaptılar. Ve böylece, 2010 yılının Aralık ayındaki Noel tatili sırasında, Ratcliff en harikulade basit evrim deneylerinden birini hazırladı. Maya hücrelerini on ayrı deney tüpü içinde büyüttü ve sonra bu tüpleri kırk beş dakika boyunca sabit tutarak, tek hücre halinde olanların yüzeyde kalmasını daha ağır olan çok hücreli kümelenmelerin dibe çökmesini sağladı. (Birkaç tekrarlamanın ardından, bu maya çorbasını düşük hızlı santrifüjde karıştırmanın ayırma işlemini daha etkili hale getirdiğini fark ettiler.) Ratcliff yerçekimi etkisiyle dibe çöken bu çok hücreli kümelenmeleri aldı, çoğalttı ve on başlangıç kültürünün her biri için süreci altmış kereden fazla tekrar etti. Her seferinde dibe çöken hücre kümelenmelerini seçerek yola devam etti. Bu, nesiller boyunca süren bir seleksiyon ve gelişme simülasyonuydu. Darwin'in Galápagos Adası'nın bir deney tüpüne kapatılması gibiydi.

Onuncu gün, Ratcliff laboratuvarına döndüğünde ağır bir kar yağışı devam ediyordu. "Minnesota'nın o büyük ağır kar taneleri yağıyordu," diye hatırlıyor Ratcliff o günü. Ayakkabılarındaki ve anorağındaki karları silkelerken şişelere baktı ve o anda bir şeyler olduğunu fark etti: Onuncu kültür dipteki bir tortu dışında tertemizdi. Mikroskop altına koyunca gördüğü şey dışarının bir yansımasıydı: On kültürün tamamındaki tortular, birkaç yüz maya hücresinden oluşan kristal benzeri dallanmış yapıda yeni bir tür çok hücreli kümelenmenin seçilimine yönelmişlerdi. *Canlı bir kar tanesi* gibiydiler. Bu "kar taneleri", bir kez toplulaşınca, kümeler halinde yaşamlarını sürdürmeye devam etmişlerdi. Tekrar kültüre alındıklarında artık tek hücreli olarak yaşamıyor, bu yapılanmalarını sürdürüyorlardı. Çok hücreliliğe adım attıktan sonra evrim geri dönmeyi reddediyordu.

Ratcliff, kümelenmenin (artık onlara "kar tanecikleri" diyordu) sebebinin, anne hücreyle yavru hücrenin bölündükten sonra dahi birbirinden ayrılmaması olduğunu fark etti. Bu durum,

yetişkinliğe erişen çocukların baba evini terk etmeyi tamamen reddettiği, birbirine sımsıkı bağlı bir ailede olduğu gibi nesilden nesle tekrarlanıyordu.

Bir kar taneciği mayasının yaşam döngüsü. Kar tanesi formu, tek hücreli mayalardan, daha büyük kümelenmeler oluşturanların seçilmesiyle evrilmişti. Bu büyük kümelenmeler zaman içinde korunur ve tek hücreli hale geri dönüş ortadan kalkar. Yani, çok hücrelilik için evrimsel açıdan seçilime uğrarlar. Yeni hücreler büyüyen dallara eklenerek hücre kümesinin büyüklüğünü artırırlar. Kar taneleri, başlangıçta büyüklüklerinin baskısıyla tıpkı bir ağaç dalının çok uzadığında kırılıp düşmesi gibi ayrılıyorlardı. Ancak nesiller geçtikçe bir kümelenmenin bölünmesini kolaylaştırmak üzere parçalanan bir yarılma bölgesi yaratmak amacıyla kasıtlı ve programlanmış şekilde intihar eden özelleşmiş hücreler evrilmişti.



Deney devam eder ve gitgide daha büyük kar tanesi kümeleri meydana gelirken, araştırmacılar başka bir soruyla karşı karşıya geldiler. Kümeler nasıl çoğalıyordu? Öne sürülen basit bir modele göre tek bir hücre topluluktan ayrılıyor ve yıldız formunda yeni bir çok hücreli yapı oluşturmak üzere yavrular meydana getiriyordu. Ancak bunun yerine, hücre kümelerinin belirli bir boyuta ulaştıktan sonra ortadan ikiye ayrılarak çoğaldıklarını keşfettiler. Böylece birbirine bağlı tek bir aile, iki aile haline geliyordu. Ratcliff bu olayı bana, "Nefes kesiciydi," diyerek anlattı. "Bir deney tüpü içinde evrim, çok hücreliliğin evrimi."

Çok hücreli kümelerin bölünmesi, başlangıçta fiziksel sınırlılıkların bir sonucuydu: Kar tanecikleri öylesine büyüyorlardı ki boyutlarının yarattığı fiziksel gerilim nedeniyle parçalanıyorlardı. Ancak daha sonra bir başka sürpriz ortaya çıktı: Kümeler evrildikçe, yapının ortasındaki küçük bir hücre topluluğu bir çeşit kasıtlı, programlanmış intihar gerçekleştirmeye ve bunun sonucu olarak iki kümelenmeden birinin ana topluluktan kopmasını mümkün kılan bir çukur –bir yarılma çizgisi, bir oyuk– meydana getirmeye başlıyordu.

Ratcliff'e kar tanelerini nesiller boyu üretmeye devam etse neler olabileceğini sordum. O ana kadar zaten birkaç bin nesil yetiştirmişti

ve yaşamı boyunca elli, hatta belki yüz bin nesli görene kadar devam etmek istiyordu. "Ah, bu arada çoktan yeni özelliklerin ortaya çıktığını da gördük," diye yanıtladı sorumu dalgın bir bakışla. Sanki bu yeni varlığın geleceğini hayal ediyordu. "Kümeler şu anda tek hücreli hallerinin yirmi bin katı büyüklüğündeler ve hücreler birbirleriyle bir çeşit dolaşıklık evrimleştirdiler. Artık, ölü hücrelerin meydana getirdiği oyuk oluşana kadar onları birbirinden ayırmak oldukça zor. Ayrıca bazıları aralarındaki duvarları yok etmeye başladı. Büyük kümeler arasında, besinleri ya da sinyalleri iletebilecek bir çeşit iletişim kanalı oluşturmaya başlamış olup olmadıklarını görmeye çalışıyoruz. Bir oksijen taşıma mekanizması meydana getirip getirmeyeceklerini görmek için hemoglobin genleri de ekledik. Işığı, bitkilerde olduğu gibi enerjiye çevirmelerini sağlayabilmek için de genler eklemeye başladık."

Evrim araştırmacıları, bir dizi farklı tek hücreli organizmayla – maya, cıvık mantar, algler– bu deneyin farklı versiyonlarını geliştirdiler ve bunlardan genel bir ilke ortaya çıktı. Doğru evrimsel baskı altında tek hücreliler sadece birkaç nesil içinde çok hücreli topluluklar haline gelebiliyorlardı. Ancak bazılarında süreç daha uzun sürüyordu: Bir deneyde, tek hücreli bir alg, 750 nesil sonra çok hücreli bir yapı halini almıştı. Bu evrimsel açıdan bir göz açıp kapama süresinden daha uzun değil ama bir alg hücresi için 750 ömür anlamına geliyor.

Tek hücrelilerin, *neden* böyle sıradışı bir biçimde çok hücreli kümeler haline geldikleri konusunda ancak teoriler ve laboratuvar deneyleri ortaya koyabiliriz. Doğal seçilimin gerçek güçlerinin eylemlerini görmek içinse zamanı geriye almamız gerekir. Ancak egemen teorilerin ortaya koyduğuna göre özelleşme ve işbirliği, yeni, ortaklığa dayalı işlevlerin gelişmesine izin verirken enerjinin ve kaynakların korunmasını sağlıyor. Örneğin, işbirliğinin bir parçası atıklardan kurtulmakla ilgilenirken diğeri besin elde edilmesini sağlayabilir ve böylece çok hücreli topluluk evrimsel bir avantaj elde etmiş olur. Deneylerin ve matematik modellemelerin de desteklediği öne çıkan bir hipotez, çok hücreliliğin, daha büyük boyutları ve hızlı hareket etmeyi destekleyerek organizmanın av olmaktan kaçmasını sağlamak (kar tanesi boyutundaki bir yapıyı yutmak oldukça zordur) ya da gıda zincirinin alt derecelerine yönelik daha hızlı ve eşgüdümlü hareketleri desteklemek üzere evrimleştiğini ileri sürmektedir: Evrim kolektif varoluşa doğru ilerler çünkü "organizmalar" yenilmekten

kaçmak veya ona eş derecede yemek için rekabet ederler. Cevap bilinemez olabilir ya da belki birden çok cevap vardır. Bildiğimiz şeyse çok hücreliliğin bir kaza eseri değil, amaçlı ve yönlendirilmiş şekilde ortaya çıktığıdır. Yukarıda Ratcliff'in maya deneyini anlatırken söylediğim gibi, belirli hücreler, bir kümeyi diğerinden ayırmak için programlanmış bir hücre ölümü ya da kendini kurban etme eylemi gerçekleştirebilirler. Bu, belirli, tanımlanmış konumlardaki hücrelerin özelleşmesinin bir işaretidir. Ratcliff'in keşfettiği gibi, çok hücreli bir topluluk nesiller boyu gelişirken, besinleri anatomisinin derinliklerine iletmek için kanallar meydana getirme süreci içinde olabilir.

Şu kelimelere dikkat edin: *Uzmanlaşma, anatomi ve konum.* Zaman içinde belirli bir anda Ratcliff, belki de yarattığı bu toplulukları "organizmalar" olarak tanımlamaya başlayacak. Anatomik yapılarını nasıl meydana getirdiklerini incelemeye çoktan başladı bile. Hücrelerin, özelleşmiş yapılar ortaya çıkarmak üzere nasıl bölündüklerini, özelleşmiş işlevler edinmelerine neyin yol açtığını ve bu yapıların topluluk içindeki lokasyonlarının nasıl belirlendiğini merak ediyor. Yeni oluşan kanalları gözümüzde nasıl canlandırabiliriz? Ya hücresel taşıyıcıları? Ya da besin iletim sistemlerini? Peki ya ilkel bir sinyal aygıtını? Bir hücre biyoloğu organize ve işlevsel yapıların oluşumunu ve bu "organizmalar" boyutları ve karmaşıklıkları itibarıyla büyürken uzmanlaşan hücrelerin ortaya çıkışını tarif edecek bir kelime kullanmak isteyebilir. Belki de buna "gelişim" adını verecektir.

GELİŞEN HÜCRE

Bir Hücre Bir Organizmaya Dönüşüyor

Hayat "tamamlanmış" değildir, daha çok bir "oluştur".

—Ignaz Döllinger, 19. yüzyıl Alman doğa bilimci, anatomist ve tıp profesörü

Bir insan zigotunun doğuşunu tasavvur etmek üzere bir an duralım. Bir sperm neredeyse okyanusvari bir mesafe boyunca yüzer* ve bir

* Spermin yüzmesini sağlayan temel mekanizma, flagellum adı verilen uzun, kamçı şeklinde bir kuyruktan oluşur. Kök kısmında kuyruğun bağlandığı, birbirleriyle etkileşime girip sürekli kamçılama hareketi yapan ufak ancak çok güçlü bir motor oluşturan bir dizi protein molekülü bulunur. Moleküler motoru çevreleyen mitokondri halkaları, spermin yumurtaya ulaşmak için sergilediği çılgınca efor için gerekli enerjiyi sağlar. Benzer proteinler, büyük kamçı şeklindeki flagellumun yanı sıra, silyum (çoğ. silya) adı verilen ve hücre biyolojisinin temel öğelerinden olan daha küçük boyuttaki hareketli saç benzeri çıkıntıları veya filamentleri de oluştururlar. Silya, filamentlerini sürekli ve çoğunlukla aynı yönde yaptığı hareketlerle kıpırdatarak, birçok farklı hücre tipinin vücutta gezinmesini mümkün hale getirir. Size birkaç örnek vermeme izin verin: Bağırsak üzerinde bir hat oluşturan hücrelere bağlı silya besinlerin vücut içinde hareket ettirilmesine izin verirken, akyuvarlardaki silya ise bu hücrelerin vücudu enfeksiyonlara karşı savunmak amacıyla kan damarları boyunca hızla hareket etmesini sağlar. Solunum yollarındaki hücrelerde bulunan silya mukusu ve yabancı partikülleri dışarı atmak için sürekli bir atım hareketi yaparken, fallop tüpü hücrelerinde bulunanların ise yeni üretilen bir yumurtayı döllenme alanına taşıdığı düşünülmektedir. Silya, bir organizmanın gelişimi sırasında ise embriyo içindeki hücre hareketini kolaylaştırır. Doğru şekilde işlev gören silya olmadan üreme, gelişme veya bedenin onarımı neredeyse imkânsızdır. Bazı çocukları primer siliyer diskinezi adı verilen, silyanın vücuttaki ana ve tali yolları işler halde tutma yeteneğini bozan nadir bir genetik hastalıktan mustariptirler. Bu hastalık, hava yollarında balgam ve yabancı madde birikiminden kaynaklanan kronik burun tıkanıklığı ve solunum yolu enfeksiyonları gibi çeşitli sistemik anomalilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu manzarayı daha da karmaşıklaştıran şey ise PSD hastalarının yaklaşık yarısının, gelişim sırasında hücre işlevinin bozulması nedeniyle organlarının doğuştan yanlış yerleşmesidir; örneğin bu vakaların kalpleri göğsün sol tarafı yerine sağ tarafında olabilir. PSD'li kadınlar, üreme yollarındaki hücrelerin, yumurta hücresini döllenme için doğru noktaya taşıyamaması nedeniyle kısır olma eğilimindedirler.

yumurtanın içine girer. Yumurta yüzeyinde bulunan özel bir protein ve sperm üzerinde onu tanıyan bir reseptör iki hücreyi bir araya getirmek üzere kenetlenir. Bir sperm, yumurta hücresine bir kez girdiğinde, bir iyon dalgası yumurtanın içinden dışarıya doğru yayılarak diğer spermlerin içeri girmesini önleyecek bir dizi reaksiyonu başlatır.

Sonuçta, hücresel anlamda tek eşli olduğumuz söylenebilir.

Aristoteles, fetüs oluşumunun sonraki adımlarını bir nevi menstrüel heykeltraşlık olarak tasavvur etmişti. Fetüsün "formunun" anneden gelen âdet kanı olduğunu öne sürüyordu. Baba ise bu kanı fetal bir form haline getirmek ve ona hayat nefesi ve sıcaklık vermek için gerekli olan spermi –"bilgiyi"– sağlıyordu. Çarpık biçimde de olsa bunun altında yatan bir mantık *vardı*: Gebelik âdet kanının yok olmasına neden oluyordu; peki, bu kan fetüsü şekillendirmek için kullanılmıyorsa, diye düşündü Aristoteles, nereye gidebilirdi?

Bu tamamen yanlış bir tasarıydı ama özünde bir hakikat barındırıyordu. Aristoteles, homunkulus adı verilen mini-insanın her şeyiyle –gözleri, burnu, ağzı ve kulaklarıyla birlikte– önceden yapılmış olarak geldiğini, ancak spermin içinde mikroskobik boyutlara dek küçüldüğünü ve tıpkı içine su eklendiğinde gerçek boyutlarına gelen bir oyuncak gibi katlandığını ileri süren eski preformasyon fikrinden bir kopuş sergiliyordu. Preformasyon teorisi antik çağlardan on sekizinci yüzyılın başlangıcına kadarki süre boyunca birçok bilimsel zihni meşgul etti.

Aristotelesçi önerme ise bunun tersine, fetal gelişimin nihai formla sonuçlanan *bir dizi bağımsız evreden* geçerek gerçekleştiğini öne sürüyordu. Sonuçta yaratılış, yaratılışın bir sonucuydu, yalnızca fiziksel genişlemenin değil. Fizyolog William Harvey'nin 1600'lerde yazdığı gibi: "Bazı hayvanlar vardır ki içlerindeki bir parça diğerinden önce yapılır ve daha sonra aynı malzemeden, aynı anda besin, cüsse ve form elde ederler." Bu ikinci teoriye daha sonraları, yaratılışın (genesis), gelişen zigotu etkileyen ya da onun üzerinde etki gösteren (epi-) bir dizi aşamalı embriyolojik değişiklik sonucu gerçekleştiği fikrini genel hatlarıyla yansıtan epigenesis adı verilecekti.

Kimyadan astronomiye kadar geniş bir ilgi alanı olan Alman keşiş Albertus Magnus, 1200'lerin ortalarında hayvan ve kuş embriyolarını

da incelemişti. Aristoteles gibi o da yanlış biçimde fetal oluşumun ilk adımlarının sperm ve yumurta arasında gerçekleşen bir çeşit maddesel katılaşma (peynirde olduğu gibi) olduğuna inanıyordu. Ancak Magnus, epigenesis teorisini radikal bir biçimde geliştirdi: Embriyoda, daha önce hiçbir çıkıntının bulunmadığı yerde oluşan göz çıkıntısı ve civciv embriyosunun iki yanındaki zar zor fark edilen kanat uzantıları gibi, birbirinden ayrı organlar oluştuğunu ilk tespit edenlerden biriydi.

Neredeyse beş yüzyıl sonra, 1759'da bir Alman terzinin yirmi beş yaşındaki oğlu Caspar Friedrich Wolff, embriyonik gelişim sırasında meydana gelen sürekli değişimler dizisini tarif ederek Magnus'un gözlemlerini daha da ileriye taşıdığı "Theoria Generationis" başlıklı bir doktora tezi yazdı. Wolff, kuş ve hayvan embriyolarını mikroskop altında gözlemlemek amacıyla ustaca yöntemler kullanmıştı. Dahası, organların gelişimini –fetal kalbin ilk atmaya başladığı zamanı ve bağırsakların ilk kıvrımlı borularının meydana gelişini– aşama aşama izlemeyi başarmıştı.

Wolff'u şaşkınlığa uğratan, gelişimdeki *süreklilikti*: Nihai morfolojileri erken aşamada bulunan embriyodakilerle çok az fiziksel benzerlik gösterse dahi, daha öncekilerden türeyen yeni yapıların oluşumunu takip edebiliyordu. "Yeni organlar tasvir edilip açıklanabilmeli" diye yazıyordu "ve bununla koşut olarak, kesin ve nihai formlarına ulaşmamış ve hâlâ *sürekli değişim içinde* olsalar dahi gelişim tarihleri verilebilmelidir" (italikler bana ait). Alman şair Johann Wolfgang Goethe için embriyonik formun olgun bir organizmaya doğru sürekli –ve mucizevi– metamorfozu Doğa'nın oynadığı "oyunun" bir işaretiydi. "Bu, Doğa'nın, tabiri caizse üzerinde oyun oynadığı formun farkına varılmasıdır," diye yazmıştı 1786'da "ve oyun oynamak, türlü türlü hayatı ortaya çıkarır." Fetüs, balon gibi pasif biçimde şişerek hayat bulmuyordu; Doğa, embriyonun ilk formlarıyla, onu erişkin bir organizma haline getirmek üzere, tıpkı bir çocuğun kille oynaması –onu şekillendirmesi ve yontması– gibi "oynamıştı".

Albertus Magnus ve daha sonra Caspar Friedrich Wolff tarafından fetal organlarının sürekli değişimi –Doğa'nın oyunu– üzerine yapılan gözlemler sonunda preformasyonizmi yıkacaktı. Yerini, gelişen bir embriyonun bütün anatomik yapılarının hücrelerin bölünmesi, farklı yapılar meydana getirilmesi ve farklı işlevlerin gerçekleştirilmesiyle ortaya çıktığı embriyolojik gelişimin *hücre biyolojisi* temelli

teorisi alacaktı. Doğa bilimci Ignaz Döllinger'in 1800'lerde yazacağı gibi, "Hayat 'tamamlanmış' olmaktan çok bir 'oluştur'."

Şimdi rahmin içinde yüzmekte olan zigotumuza dönelim. Döllenmiş hücre yakında ikiye bölünecek, sonra dörde ve bu şekilde hücrelerden oluşan küçük bir top halini alana kadar devam edecek. Hücreler –blastosist adı verilen yapıyı oluşturmak üzere– başlangıçtaki hücre kitlesi, merkezi sıvıyla dolu bir su balonu gibi boşalana ve yeni oluşan hücreler balonun çeperini meydana getirene dek bölünmeyi ve hareket etmeyi –hemşire-biliminsanı Jean Purdy'nin Robert Edwards'ın laboratuvarında gözlemlediği hızlanmayı– sürdürürler. Küçük bir hücre kümesi, bölünmeye devam ederek boş balonun iç duvarına asılı halde kalır. Çeperin dış kısmı –balonun yüzeyi– annenin rahmine tutunarak, fetüsü sarmalayan zar olan plasentanın ve göbek bağının bir parçası haline gelecektir. Balonun iç kısmında küçük bir yarasa misali asılı duran hücre topağı ise insan fetüsü olarak gelişecektir.*

Sonraki olaylar dizisi embriyolojinin asıl mucizesini temsil eder. Hücresel balonun duvarına asılı haldeki bu minik hücre kümesi, yani iç hücre kitlesi, hızla bölünür ve iki hücre tabakası oluşturmaya başlar. Bunlardan dış kısımda olan ektoderm, iç kısımda olan ise endoderm olarak adlandırılır. Döllenmeden yaklaşık üç hafta sonra, üçüncü bir hücre tabakası bu ikisinin arasına, bir çocuğun gece yatakta anne ve babasının arasına sokulması gibi istila ederek yerleşir. Bu orta tabaka, mezoderm olarak adlandırılır.

Bu üç tabakalı –ektoderm, mezoderm, endoderm– embriyo, insan bedenindeki her organın kökenidir. Ektoderm bedenin dış

* Burada biraz basitleştirilmiş bir açıklama verdim ve embriyoloji jargonundan da olabildiğince kaçınmaya çalıştım. Konuyla ilgili daha fazla ayrıntı isteyenler için şunu söyleyebilirim: Trofoblast olarak adlandırılan blastosist duvarı, başlangıç dönemindeki embriyoya ev sahipliği yapan zarları –koryon ve amniyonu– ve besin tedarikinde görev alan yolk kesesi denilen bir yapıyı meydana getirir. Koryon rahme yayılıp plasentayı oluştururken, yolk kesesi yok olur ve sonunda plasentayı temel besin kaynağı haline getirir. Kan damarları ve bir borudan meydana gelen göbek kordonu, embriyoyu annenin kan dolaşımına bağlayarak gaz ve besin alışverişini sağlar. Trofoblastın gelişimi konusunda ayrıntılı bir değerlendirme için şu kaynağı öneririm: Martin Knöfler ve diğ., "Human Placenta and Trophoblast Development: Key Molecular Mechanisms and Model Systems," *Cellular and Molecular Life Sciences* 76, Sayı 18 (Eylül 2019): 3479–96, doi:10.1007/s00018-019-03104-6. Source: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31049600/.

yüzeyindeki her şeyi meydana getirir: Deriyi, saçları, tırnakları, dişleri ve hatta göz merceklerini. Endoderm ise bedenin iç kısmındaki bağırsak ve akciğer gibi yapıları oluşturur. Mezoderm ise ortada kalan diğer her şeyle ilgilenir: Kas, kemik, kan ve kalp.

Embriyo artık son bir etkinlikler dizisi için hazırdır. Mezoderm içindeki bir dizi hücre, notokord adı verilen çubuk benzeri bir yapıyı oluşturmak üzere embriyoyu önden arkaya kadar kat eden bir eksen üzerinde toplanır. Notokord, iç organların pozisyonunu ve eksenini belirlemenin yanında indükleyiciler olarak adlandırılan proteinleri salgılayarak embriyo için bir GPS işlevi görecektir. Buna bir tepki olarak, notokordun hemen üzerindeki ektodermin –dış katmanın– bir bölümü içe büzüşüp katlanır ve bir tüp oluşturur. Bu tüp, beyin, omurilik ve sinirlerden meydana gelen sinir sisteminin öncülü olacaktır.

Embriyolojinin birçok ironisinden biri, insan notokordunun, embriyonun genel çerçevesini ortaya çıkardıktan sonra embriyonik gelişim ve erişkinlik dönemi arasındaki süreçte önemini ve işlevini kaybetmesidir. Yetişkin insan bedenindeki tek hücresel kalıntısı iskeleti oluşturan kemikler arasındaki dokularda bulunur. Sonuçta embriyoyu yapan usta, kendi yarattığı varlığın kemiklerden oluşan zindanında hapsolur.

Notokord ve nöral tüp bir kez oluştuktan sonra, üç (eğer nöral tüpü de sayarsanız dört) katmandan tek tek organlar meydana gelmeye başlar: İlkel kalp, karaciğer tomurcuğu, bağırsaklar ve böbrekler. Gebeliğin yaklaşık üçüncü haftasında kalp ilk kez atmaya başlar. Bundan bir hafta sonra ise nöral tüpün bir parçası insan beynini oluşturmak üzere dışarı doğru çıkıntı yapar. Unutmayın: Bütün bunlar tek bir hücreyle, döllenmiş yumurtayla başladı. Hekim Lewis Thomas'ın derlenmiş makalelerinden oluşan *The Medusa and the Snail: More Notes of a Biology Watcher* adlı eserinde yazdığı gibi, "belirli bir aşamada yavruları insan beynini meydana getirecek olan tek bir hücre ortaya çıkar. Sırf bu hücrenin varoluşu bile dünyadaki en hayret verici şeylerden biri olabilir."

Ne var ki yukarıda yazdıklarım yalnızca betimleyici şeyler. Peki ya embriyogenezi meydana getiren mekanizmalar? Bu hücre ve organlar ne olacaklarını nasıl *biliyorlar*? Gelişen embriyonun, her

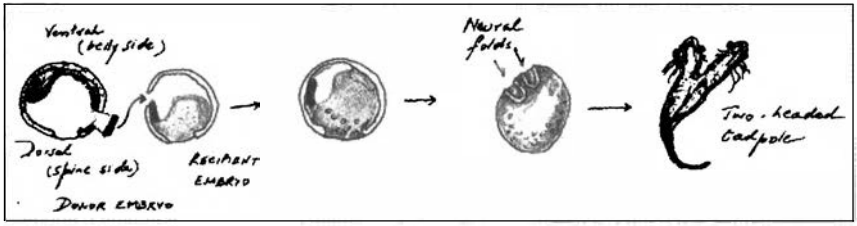
bir parçasının –organlar, dokular ve organ sistemlerinin– doğru zamanda ve bedenin doğru kısmında meydana getirilmesini sağlayan hücre-hücre ve hücre-gen etkileşimlerinin devasa karmaşıklığını birkaç paragrafla özetlemek imkânsız. Bu etkileşimlerin her biri ustalık gerektiren birer eylem, milyonlarca yıllık evrimle mükemmelleşmiş ayrıntılı ve çok parçalı birer senfonidir. Burada, bu senfoninin ancak çok basit bir özetine değinebiliriz: gelişen bir hücrenin gelişmiş bir organizmaya dönüşmesini mümkün kılan temel mekanizmaya ve süreçlere.

Hans Spemann isminde iriyarı ve kaba saba bir Alman biyolog ile öğrencisi Hilde Mangold, 1920'lerde embriyoloji alanında yapılan belki de en göz alıcı deneylerden biriyle bu bilmeceyi çözmeye başladı. Antonie van Leeuwenhoek'ün cam küreleri yontarak zarif, parlak lensler haline getirmeyi öğrenmesi gibi, Spemann ve Mangold da cam pipet ve iğneleri Bunsen bekiyle ısıttı ve –yarı erimiş– tüpün ucu incelip neredeyse görünmez bir hal alana kadar bunları hafifçe çekerek sivriltmeyi öğrendi. (Aslında hücre biyolojisinin tarihi belki de camın tarihine odaklanan bir bakış açısıyla yazılabilir.) Spemann ve Mangold bu pipet, iğne, emme aygıtı, makas ve mikromanipulatörleri kullanarak, hâlâ küresel bir haldeyken –yani karmaşık yapıların, organların ve tabakaların oluşmasından çok önce– kurbağa embriyolarının çeşitli kısımlarından minik doku parçaları çıkarabiliyorlardı.

Spemann ve Mangold çok genç bir kurbağa embriyosundan böyle bir doku parçası çıkardılar. Embriyonun çeşitli kısımlarının yazgısını takip ettikleri daha önceki deneylerden biliyorlardı ki bu hücre kümeleri çok önceden notokordun ön ucunu, bağırsakların bazı kısımlarını ve ona bağlı kimi organları oluşturmaya programlanmıştı. Bu kitle daha sonraları "düzenleyici" olarak adlandırılacaktı.

Spemann ve Mangold bu dokuyu başka bir kurbağa embriyosunun yüzeyinin altına nakledip iribaşın büyümesini beklediler. Mikroskop altında yaptıkları gözlemde ortaya çıkan şey Janus benzeri bir canavardı. Beklendiği gibi bu kimerik iribaş –biri kendinin, diğeri donörününki olmak üzere– iki notokord ve iki bağırsağa sahipti. Ancak embriyo daha da ucube bir biçimde büyüyerek, yan yana, birbirine yapışık iki üst bedene, iki tam gelişmiş sinir sistemine ve iki kafaya sahip bir iribaş halini aldı. İkinci iribaş embriyosundan çıkarılan doku sadece kendini organize etmekle kalmıyor, aynı zamanda etrafındaki ev sahibi hücrelerin *kendi*

özelliklerine göre yazgılar edinmesine yönelik komutlar da veriyordu. Spemann'ın sözleriyle, tam olarak gelişmiş ikinci bir kafa ortaya çıkmasını "tetiklemişti".*



Spemann ve Mangold'un makalelerinden, deneylerini tarif eden ilk diyagramlardan birinin temsili gösterimi. Bir embriyonun sırt kısmındaki dorsal dudaktan alınan dokunun diğerinde, iki kafalı bir iribaş oluşumuyla sonuçlanan iki nöral katlanmayı tetiklediğine dikkat edin. Çok erken aşamadaki bir kurbağa embriyosunda dorsal dudağın bir parçası (henüz hiçbir organ veya yapı oluşmadan önce) bir alıcı embriyoya nakledilir. Alıcı şimdi, biri kendisinin biri donörün olan böyle iki yapıya sahiptir. Spemann ve Mangold, donör kurbağadan nakledilen düzenleyici hücrelerin kendi nöral tüplerini, bağırsaklarını ve –sonunda– ikinci bir tam gelişmiş iribaş kafasını oluşturduğunu keşfetti. Başka bir deyişe dorsal dudaktaki hücrelerden gelen sinyaller çevrelerindeki hücreleri, kafa ve sinir sistemi de dahil olmak üzere embriyonun yapılarını meydana getirmeleri için tetikliyordu. O halde düzenleyici hücreler, komşularının yazgılarını belirlemeye yönelik doğal bir yeteneğe sahiplerdi.

Biliminsanlarının, hücreleri yeni bir sinir sistemi ve yeni bir kafa oluşturmaya "yöneltmek" üzere salgılanan proteinleri kesin bir biçimde tanımlaması onlarca yıl alacaktı. Ancak Spemann ve Mangold, embriyodaki farklı yapıların aşama aşama gelişimine yönelik bir temel ortaya çıkarmışlardı. Düzenleyici hücreler gibi ilk aşamada gelişen hücreler, sonradan gelişenlerin yazgılarını ve formlarını belirleyen lokal faktörleri ve bu sonradan gelişen hücreler de karşılığında organları ve organlar arasındaki bağlantıları meydana getiren faktörleri salgılarlar.** Embriyonun büyümesi aşamalı bir

* Bu vakada, nakledilen hücreler notokordun ön ucundan geliyordu ve dolayısıyla iki sinir sistemine sahip iki kafa oluşmuştu. Kurbağa embriyosunun arka kısmının, notokordun ve mezodermin arka ucundan gelişmesini sağlamaya yönelik deneyler, anatomik nedenlerden ötürü çok daha zordur.

** Bu, beraberinde şu soruyu da getiriyor: Düzenleyiciler *kendi* yazgılarını nasıl biliyorlar? İlk önce –daha en baştaki tek hücreli döllenmiş yumurtadan– gelişen hücrelerden gelen sinyallerle. Döllenmiş yumurta kademeler halinde dağılan protein faktörlerini en baştan itibaren içermektedir. Bölünmeye başlar başlamaz, hazır haldeki bu kademeli faktörler sinyaller gönderir ve embriyonun çeşitli kısımlarındaki hücrelerin akıbetini belirlemeye başlarlar.

süreç, bir silsiledir. Her aşamada, daha önce var olan hücreler, yeni oluşan ve yeni göç eden hücrelere nereye gideceklerini ve ne olacaklarını söyleyen protein ve kimyasalları salgılarlar. Yeni tabakaların ve daha sonra doku ve organların oluşması için komutlar verirler. Bu tabakalardaki hücrelerin kendileri de öz-benliklerini edinmek için konumlarına ve içsel özelliklerine yanıt olarak genlerini açıp kaparlar. Her aşama, bir önceki aşamada açığa çıkan sinyaller üstüne inşa edilir. Bunlar, ilk embriyologların canlı bir biçimde kayıt altına aldığı epigenez devinimleridir.

Embriyologlar, 1870'lerden beri, bu sürecin çok daha karmaşık olduğunu keşfetmekteler. Genlerde kodlanan sinyallerle çevre hücrelerin salgıladığı dışsal sinyaller arasında karşılıklı bir etkileşim bulunuyor. Dışsal sinyaller (proteinler ve kimyasallar) alıcı hücreye ulaşarak genlerini etkinleştiriyor veya baskılıyorlar. Bunlar ayrıca birbirleriyle de etkileşim halindeler: Birbirlerinin faaliyetlerini engelliyor veya teşvik ediyor ve sonunda hücrelerin yazgılarının, pozisyonlarının, bağlantılarının ve konumlarının belirlenmesine önayak oluyorlar.

Hücresel evimizi işte böyle inşa ediyoruz.

Chemie Grünenthal adlı bir Alman şirketi 1957 yılında, talidomid adında olağanüstü olduğunu düşündükleri sakinleştirici ve anksiyete önleyici bir ilaç geliştirmişti. İlaç özellikle, dönemin olağan kadın düşmanı bakış açısının da etkisiyle genelde "endişeli" ve "duygusal" oldukları ve dolayısıyla yatıştırılmaları gerektiği düşünülen gebe kadınları hedef alıyordu. İlaç kısa süre içinde kırk ülkede onaylanmış ve on binlerce kadına reçete edilmişti.

Alman şirket, doktorların hastalarını sakinleştirmek konusunda çok daha azimli olduğu ve Avrupa'ya oranla çok daha az düzenlemeyle karşılaşılan ABD'de talidomidin satış rekorları kırmaya aday olduğunun başından beri farkındaydı. Bu nedenle Grünenthal, altmışlı yılların başında ilacı ABD'de üretmek için bir ortak aramaya başladı. Önündeki tek engel, ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA), biraz zahmetli ve evrak işi bol bir süreç olsa da genellikle basit görülen satış izninin alınmasıydı. Bir şirket birleşmesiyle Richardson-Merell adını almış olan Wm. S. Merell Company onlar için mükemmel bir ortaktı.

Bu sırada, FDA da 1960'ların başında Frances Kelsey isminde yeni bir değerlendirme memurunu işe almıştı. Kanada doğumlu, kırk altı yaşındaki Kelsey, Şikago Üniversitesi'nden bir doktora ve bir tıp diploması almıştı. Eczacılık öğretmeni (ilaç güvenliğini nasıl değerlendireceğini öğrendiği yer) ve Güney Dakota'da pratisyen hekim (yanlış doz uygulandığı ve yanlış hastaya verildiği takdirde "güvenli" ilaçların dahi ciddi yan etkileri olabileceğini öğrendiği yer) olarak çalıştıktan sonra FDA'da uzun bir kariyere başladı. Sonunda Yeni İlaçlar Birimi müdürlüğüne ve Uygunluk Değerlendirme Ofisi'nin bilimsel ve tıbbi işler temsilciliğine yükselecekti. Merrell'ın gözünde orta seviye bir bürokrat, bir kapı görevlisiydi. Bir ilaç devi tarafından geliştirilen ve bir başkası tarafından pazarlanan ışıltılı yeni bir ilacın yolculuğundaki birçok önemsiz kaldırım taşından yalnızca biri.

Merrell'ın talidomidi ABD'ye getirmek için yaptığı başvurunun yolu FDA'dan geçiyordu ve sonunda da Kelsey'nin masasına gelmişti. Ancak Kelsey ilaçla ilgili yazılanları okudukça, güvenlik açısından ikna edici olmaktan uzak olduğunu düşünmeye başladı. Veriler fazla iyi görünüyordu. "Fazlaca pozitiflerdi," diye hatırlıyor. "Hiçbir risk içermeyen mükemmel ilaç bu olamazdı."

Merrell yöneticileri 1961'in Mayıs ayında, Gıda ve İlaç Dairesi'ne ilacın genel kullanıma uygunluğunu onaylaması için baskı yaparken, Kelsey hızlı bir şekilde, belki de FDA tarihinde yazılmış en dikkat çekici mektuplardan biriyle onlara yanıt verdi: "İlacın güvenli olduğunu kanıtlama sorumluluğu (...) *başvuru sahibinindir*" (italikler bana ait). Gecelerce uykusuz kalarak vakalarla ilgili rapor üstüne rapor okudu. Şubat 1961'de, İngiltere'de bir doktorun, tedavinin ardından bazı hastalarında şiddetli çevresel sinir sistemi uyuşması rapor ettiğini fark etti; ilaca erişimi olan bir hemşire uzuvlarında şiddetli kusurlar olan bir çocuk dünyaya getirmişti. Kelsey, bu vakanın üstüne atladı. "Bununla bağlantılı olarak, İngiltere'de ortaya çıkan periferik nörite ilişkin kanıtların, tarafınızca biliniyor olmasına karşın açık bir şekilde ortaya konulmamasından büyük bir endişe duyuyoruz."

Merrell yöneticilerinin hukuki yaptırım tehdidine karşın Kelsey daha da derin bir araştırmaya girişti. Doğum kusurlarına ilişkin raporlar olduğunu duymaya başladı; bu nedenle ilacın –yalnızca çevresel sinirler için değil, hamile kadınlar için de– güvenli olduğuna dair kanıt talebinde bulundu. Merrell yeniden lisans başvurusu

yaptığında Kelsey, şirketin ya talidomidin güvenli olduğuna dair kanıt sunması ya da başvurusunu geri çekmesi konusunda ısrarcı oldu.

Merrell ve Kelsey arasındaki gitgide sertleşen mücadele Washington DC'de gün yüzüne çıkarken, Avrupa'dan kaygı verici daha fazla rapor gelmeye başladı. Britanya ve Fransa'da hamilelikleri sırasında ilacı kullanan kadınlar, bebeklerinde ciddi doğumsal sakatlıklar fark etmeye başlamışlardı. Bazılarının üriner sistemleri düzgün oluşmamıştı. Bazılarında kalp problemleri vardı. Bazıları ise bağırsak kusurları taşıyordu. Sorunların görünüşteki en korkunç tezahürlerinden biri, bazı bebeklerin ciddi biçimde kısa kalmış uzuvlarla, bazılarınınsa uzuvları hiç gelişmeden doğmasıydı. Hepsi içine katıldığında, sonraki birkaç yıl içinde sekiz bin civarında sakat bebek rapor edilecek ve ayrıca yedi bini de rahimde ölmüş olacaktı. Ancak her iki sayı da zararın gerçek seviyesine dair muhtemelen eksik değerlendirmelerdi.

Avrupa'dan birbiri ardına endişe verici haberler gelirken dahi Merrell hâlâ ilaç konusundaki iyimserliğini koruyordu. Kelsey'nin itirazlarına karşın şirket, ilacı "inceleme altındaki ajan" olarak on iki bin Amerikalı hekime dağıtmıştı. (Bir başka şirket olan Smith, Kline & French de hasta denemelerine dahil olmuştu.) Şubat 1962'de Merrell, hekimlere sakin bir dille yazılmış bir mektup göndererek ilacı reçete etmeye devam etmeleri tavsiyesinde bulundu: "Hamilelik sırasında talidomid kullanımıyla yeni doğanlarda görülen bozukluklar arasında nedensel bir ilişki olduğuna dair pozitif bir kanıt halen bulunmamaktadır."

Temmuz ayında, Avrupa'daki vaka dalgası zirveye ulaşmışken, ABD Gıda ve İlaç Dairesi, çalışanlarına acil bir mesaj iletti: "Duruma yönelik büyük kamuoyu ilgisi göz önüne bulundurulduğunda, bu, uzun süreden beri önümüze gelen en önemli görevlerden biridir. 2 Ağustos [1962] Perşembe sabahından geç olmamak üzere (...) belirtilen tarih aralığı içinde hekimlerle iletişime geçmek için her türlü çaba gösterilmelidir." Aynı ayın sonlarında, bütün reçeteler durduruldu. Talidomid ortadan kalkmıştı.

Sonbaharda FDA, Merrell'ın "araştırmaya yönelik denemelerin" bir parçası olarak talidomid reçete ederek kanunları çiğneyip çiğnemediğini ve devlet kurumlarına sunduğu ilaç güvenliğiyle ilgili bilgileri gizleyerek yalan beyanda bulunup bulunmadığını incelemeye yönelik bir soruşturma başlattı. FDA avukatları yirmi dört ayrı hukuki ihlal iddiasında bulundu. Buna karşın, 1962 yılında, ABD

Adalet Bakanlığı Başsavcı Yardımcısı Herbert J. Miller, ilacın "en yüksek profesyonel standartlara sahip hekimlere" dağıtıldığını ve zarar gördüğü kesin biçimde kanıtlanan yalnızca "bir sakat kalmış bebek" bulunduğunu öne süren trajikomik gariplikteki bir gerekçeyle şirkete dava açmamaya karar verdi. Her iki iddia da gerçek dışıydı. "Adli kovuşturmanın ne gerekli ne de arzu edilir olduğu" şeklinde bir sonuca varıyordu. Dava kapandı. Bu esnada Merrell, FDA'ya yaptığı başvuruyu sessiz sedasız geri çekti ve ilacı tamamen rafa kaldırdı. Talidomid, akıl almaz boyutlarda bir suçun sorumlusuydu ama bulunacak bir suçlu yoktu.

Talidomid doğum kusurlarına nasıl yol açıyordu? Zigot gelişirken, hücrelerinin de dışsal (komşu hücrelerden gelen, hücreye nereye gideceğini ve ne olacağını işaret eden protein ve kimyasallar) ve içsel (hücre içinde, gelen sinyallere cevap olarak açılıp kapanan genler tarafından kodlanmış proteinler) faktörleri bir araya getirerek kendi kimliklerini ve pozisyonlarını belirlemesi gerekiyordu.

Şimdi biliyoruz ki talidomid, hücre içindeki diğer belirli proteinleri parçalayan bir ya da birkaç proteine bağlanmakta ve proteine özgü bir ayrıştırıcı gibi etki göstermektedir. Hücre içi bir protein yok edici. Siklin genlerinde gördüğümüz gibi, hücredeki belirli bir proteinin düzenlenmiş yıkımı, o hücrenin –bölünme, farklılaşma, dışsal ve içsel işaretleri bir araya getirme ve onun yazgısını belirlemeye yönelik– sinyalleri entegre etme yeteneği açısından büyük önem taşır. Hücre biyolojisinde, bir proteinin *yokluğu*, hücrenin büyümesinin, kimliğine kavuşmasının ve pozisyonunun düzenlenmesi için o proteinin varlığı kadar önemli olabilir.

Her ne kadar bazıları hâlâ varsayımsal hedefler olsalar da özellikle kıkırdak hücrelerinin, belirli türdeki bağışıklık hücrelerinin ve kalp kası hücrelerinin, talidomid tarafından bozulmuş olan düzenlenmiş protein yıkım sürecinden etkilenmesi olasıdır. Bu hücreler, aldıkları sinyalleri işlemeyi başaramadıklarından, muhtemelen ölmekte veya işlevsiz hale gelmektedirler. Çok sayıda hücrenin etkilenmesi, talidomidin neden olduğu onlarca yaygın doğumsal kusurun ortaya çıkmasına neden olur. Etkisi inanılmaz ölçüde güçlüdür: Tek bir 20 miligramlık tabletin dahi doğum kusurları ortaya çıkarmak

için yeterli olduğu görülmüştür. Dünya genelinde on binlerce kadın talidomid nedeniyle düşük ya da ölü doğum yapıp yapmadıklarını ya da çocuklarının geri döndürülemeyen bir doğumsal kusur nedeniyle sakat kalıp kalmadığını hâlâ bilmemektedir.

Frances Kelsey, bir ilaç devinin acımasız saldırısı karşısında düzenleyici yetkiye sahip son bir siper gibi dayanarak muhtemelen on binlerce hayatı kurtardı. 1962 yılında Başkanlık Onur Madalyası'yla ödüllendirildi. Bu bölüm, onun hizmetleri ve direngenliğinin anısına adanmıştır.

Bu kitap hücresel tıbbın doğuşu hakkındaysa şeytani karşıtına da değinmek zorunda: hücresel bir zehrin doğumuna ve ölümüne.

İkinci kısma "Tek ve Birçok" başlığını vermem, yalnızca hikâyemizde tek hücreden çok hücreli organizmaya geçişe işaret etmiyor, aynı zamanda bilimdeki temel bir gerilimi de yansıtıyor. Biyologlar sık sık tek başlarına veya kimi zaman çiftler halinde çalışırlar ama tıpkı hücreler gibi bilimsel topluluk içinde bütünleşirler. Dahası bu topluluklar da sonuçta bütün bir insan topluluğunun parçasıdır ve ona cevap vermeleri gerekir. Tek ve çok vardır; ayrıca "çok çok" da vardır.

Bu bölümde hücrenin temel özelliklerini –otonomi, organizasyon, hücre bölünmesi, üreme ve gelişmeyi– konu edindik. Peki bu ilk, temel özellikleri kurcalamanın izin verilebilir sınırlarıyla tehlikeleri nelerdir ve yeni teknolojiler gelişirken "kurcalama" konusuna bakışımız nasıl değişmektedir? Örneğin –bir zamanlar radikal, kısıtlanması gereken ve hatta bazıları için kabul edilemez görülen– in vitro fertilizasyonla birlikte, "tıbbi yardımlı" üreme bir norm haline geldi. Dahası, Rus biyolog Denis Rebrikov laboratuvarını duyma bozukluğu taşıyan embriyolarda gen düzenleme için hazır hale getirirken, biz üremenin yönlendirilmesinin normlara bakışımızı zedeleyen yeni yollarıyla yüzleşmeye devam ediyoruz. Elbette talidomid hikâyesi, gelişen fetüsün (farkında olmadan) kurcalanması konusunda uyarı niteliğinde bir çalışmaydı. Ancak son yıllarda, rahim içindeki fetüsün doğum kusurlarını düzeltmek amacıyla cerrahi yöntemler uygulanması konusunda önemli derecede ilerleme kaydedildi ve hayvan modeller üzerinde, özellikle fetüsü hedefleyen ilaç iletim sistemleri

geliştirildi. İnsanlığın doğumundan beri dokunulmamış bir biçimde evrilen bu "doğal" süreçler artık geçmişin bir parçasıyken, gelişen hücreyi "kurcalamak" kaçınılmaz geleceğimiz mi?

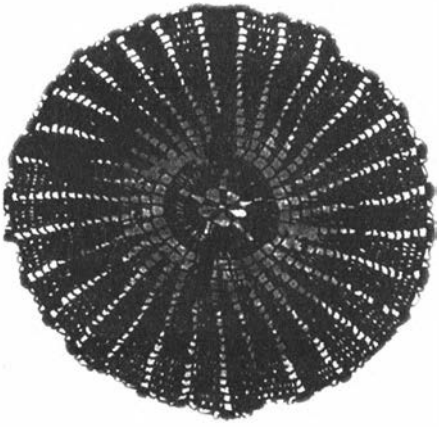
Bu kadarı inkâr edilmez biçimde doğru: Hücrenin kara kutusunu açtık. Kapatmak, muhteşem bir gelecek ihtimalini engellemek anlamına gelebilir. Yönerge ve kurallar olmadan açık tutmak ise neyin izin verilebilir ve neyin verilemez olduğu konusunda üstü kapalı bir küresel anlaşmaya vardığımızı kabul etmek anlamına gelecektir ki öyle bir anlaşmaya kesinlikle varmadık. Eskiden hücrelerimizin temel özelliklerinin kaderimizi ayan beyan ortaya serdiğini düşünürdük. Şimdi bu özellikleri, bilimsel olarak egemenlik altına alınabilecek meşru alanlar –aşikâr kader– olarak görüyoruz.

Bu kitabı yazarken (daha önce *Gen* isimli kitabımda da bu teknolojilerin vaat ettiklerini ve tehlikelerini kapsamlı yazmıştım), bu tartışmalar –üremenin ve gelişmenin ya da genlerini değiştirmek üzere embriyoların yönlendirilmesi– dünyanın her tarafında yankı buluyor. Tartışmalar, yalnızca hücrelerin değil, insanların da temel özelliklerini etkilediğinden, kolayca çözümlenemeyeceklerdir. Makul bir cevap bulmanın, hatta bir uzlaşmaya varmanın tek yolu, bilimsel müdahalenin sınırları ve hücresel teknolojilerin ilerleyişi hakkındaki değişen tartışmalarla sürekli haşır neşir olmaktan geçmektedir. Her insan bu tartışmaların tarafıdır. Tek tek her birimiz, birçoğumuz ve "çok çok" fazlamız buna dahildir.*

* İnsan vücudundaki hücrelerin değiştirilmesi etrafında dönen kamusal tartışmalara "devamlı müdahil olma" şeklindeki reçete kimi okura muğlak ve yapmacık bir çözüm gibi gelebilir. Bunda kim ve nasıl söz sahibi olacak? Böyle bir söz nasıl desteklenir veya güç kazanır? Peki ya maliyet ve erişim konuları ne olacak? Bunlar hakkında birkaç yorumum var. Birincisi, politika düzenlemelerine ilişkin daha katı reçetelerden özellikle kaçındım. Hücre ve gen terapisi etiğine ise bu kitabın ilerleyen sayfalarında mutlaka döneceğiz. Ancak şunu da eklemeliyim ki rekombinant DNA kullanımına ilişkin Asilomar konferansı da tam anlamıyla gen düzenlemesinin etik sınırları hakkında açık tartışmaların yapıldığı bir forum ve –her ne kadar başta muğlak ve basmakalıp olduğu yönünde eleştirilse de– sonunda etkili politikalara dönüşen değerli bir kamusal tartışmanın fitilini ateşlemekte kayda değer ölçüde faydalı oldu. Burada da benzer bir küresel çabaya ihtiyaç var ve bu süreç çoktan başladı.

ÜÇÜNCÜ KISIM

Kan



Çok hücrelilik, yani tek hücreli organizmaların kendilerini çok hücreli varlıklar olarak organize etmesine yol açan evrimsel süreç belki kaçınılmazdı ama kolay olmadı. Çok hücreli organizmaların, birçok işleve yönelik olarak özelleşmiş ve bağımsız organlar evrimleştirmeleri gerekiyordu. Bu tip her varlık, türlü türlü gereksinimleri için –bağımsız fakat birbiriyle ilişki içinde olan– işlevsel birimler evrimleştirmişlerdi: Bunlar, öz-savunma, öz-farkındalık, sinyallerin vücut içinde taşınması, sindirim, metabolizma, depolama ve atık bertarafı gibi işlevler içindi.

Vücuttaki her organ bu özelliklerin bir örneğidir: Organların işlevlerini gerçekleştirmesi için hücrelerarası işbirliğine ve hücresel özelleşmeye gidilir. Ancak belki de kan, bütün bir hücreler sisteminin bu işlevleri nasıl yerine getirdiğini açıklayan bir modeli diğer herhangi bir hücresel sistemden daha fazla temsil eder. Kanın sürekli dolaşımı, oksijen ve besinin bütün dokulara iletimi için bedenin içinde merkezi bir otoyol gibidir. Yaralanmalara karşı koordine bir cevap verilmesini sağlar: Plateletler ve pıhtılaşma faktörleri, akut yaralanmalara cevap vermek amacıyla beden içinde tarama ve yolculuk yapmak için dolaşım sistemini kullanırlar. Ayrıca enfeksiyona karşı bir tepki oluşturulmasını da sağlar: Akyuvar hücreleri, patojenlere karşı katmanlı bir savunma hattı oluşturmak üzere aynı damar sistemi boyunca hareket halindedirler.

Bu sistemlerin her birinin biyolojisini deşifre etmek, sonuçta yeni hücresel tedavilerin –kan nakli, bağışıklık aktivasyonu, platelet modülasyonu ve benzeri– yaratılmasına önayak olur. Artık tek hücrelerden çok hücreli sistemlere geçiş yapabiliriz: İşbirliğine, savunmaya, toleransa ve öz-farkındalığa, yani çok hücreliliğin faydalarını ve mesuliyetlerini somutlaştıran niteliklere.

DURMAK BİLMEYEN HÜCRE

Kan Dolaşımları

Hücre (...) bir bağlantı noktasıdır: disiplinler, yöntemler, teknolojiler, kavramlar, yapılar ve süreçler arasındaki bir bağlantı noktası. Yaşam, yaşam bilimleri ve ötesi için önemi, bir bağlantı noktası olarak bulunduğu olağanüstü konumda ve hücrenin bu tip bağlantısal ilişkilerde bulunabilecek, görünüşte bitmek bilmez potansiyelinde yatar.

—Maureen A. O'Malley, mikrobiyoloji düşünürü ve Staffan Müller-Wille, bilim tarihçisi, 2010

Kararsız ve huzursuz olduğum çok şey var.

—Rudolf Virchow, babasına yazdığı bir mektuptan, 1842

Hikâyemizin neresinde olduğumuzu bir düşünün. Hücrelerin keşfedilmesiyle yola çıktık: Yapıları, fizyolojileri, metabolizmaları, soluk alıp vermeleri ve içsel anatomileriyle devam ettik. Tek hücreli mikropların dünyasına ve keşiflerinin tıp üzerindeki dönüştürücü etkisine kısa da olsa bir yolculuk yaptık: Antisepsiye ve sonunda antibiyotiklerin keşfine değindik. Ardından hücre bölünmesine geldik: var olan hücrelerden yeni hücrelerin üretilmesine (mitoz) ve hücrelerin cinsel üreme yoluyla yaratılmasına (mayoz). Hücre bölünmesinin dört fazının (G1, S, G2, M) tanımlanmasına, bunların olmazsa olmaz düzenleyicilerinin –Siklinler ve CDK proteinleri– ve bunların işlevleri arasındaki eşgüdümlü ying yang dansının özelliklerinin belirlenmesine tanıklık ettik. Hücre bölünmesini kavrayışımızın kanser tıbbını ve in vitro fertilizasyonu (IVF) nasıl dönüştürdüğünü ve

üreme teknolojilerinin, hücre biyolojisiyle bir arada, bizi nasıl insan embriyolarına müdahalenin etik açıdan bilinmeyen topraklarına girmeye zorladığını keşfettik.

Ancak şu ana kadar izole haldeki hücreleri ele aldık: Vücudu istila eden ve enfeksiyonlara neden olan tek hücreli mikrobu. Petri kabında yalnız bir gezegen gibi tek başına yüzen, bölünen bir zigotu. Bir taksiyle Manhattan'da hastaneler arasında dolaştırılan, ayrı şişelerdeki yumurta ve spermi. Gen terapisiyle dejenerasyondan kurtarılan retinal gangliyon hücresini.

Çok hücreli bir organizmadaki hücrenin amacı ise yalnız olmak ya da yalnız yaşamak değildir; organizmanın ihtiyaçlarını karşılamaktır. Bir ekosistemin parçası olarak işlev görmek zorundadır; bütüne bütünleşmiş bir parça olmak zorundadır. "Maureen O'Malley ve Staffan Müller-Wille, 2010 yılında, "Hücre (...) bir bağlantı noktasıdır," diye yazmışlardı. Her hücre "bu tip bağlantısal ilişkilerde bulunabilecek, görünüşte bitmek bilmez bir potansiyel" içinde yaşar ve işlev görür.

Şimdi –hücrelerle hücreler arasındaki, hücrelerle organlar arasındaki ve hücrelerle organizmalar arasındaki– bu *bağlantısal ilişkilere* döneceğiz.

Pazartesilerimin çoğunu kanla ilgilenerek geçiririm. Hematoloji eğitimi gördüm. Kan üzerine çalışıyor, akyuvar hücrelerindeki kanser ve kanser öncüsü durumlar da dahil olmak üzere çeşitli kan hastalıklarını tedavi ediyorum. Pazartesi günleri hastalarımdan çok daha erken saatte, gün ışığı henüz laboratuvar tezgâhlarının siyah kaplaması üzerine eğik yansırken işe gelirim. Panjurları kapatır, mikroskopla kan örneklerine bakarım. Bir damla kan, her biri özel boyalarla boyanmış tek hücre kalınlığında bir film tabakası oluşturmak üzere lamın üzerinde yayılmıştır. Bu lamlar, bir kitabın özeti veya bir film fragmanı gibidirler. Hücreler, hastaların hikâyelerini ben daha onları şahsen görmeden ortaya sermeye başlayacaklardır.

Karanlık odada, yanımda bir not defteriyle mikroskobun başına oturur, lamları değiştirirken kendi kendime fısıldarım. Eski bir alışkanlık; yoldan geçen biri pekâlâ aklımı kaçırmış olduğumu düşünebilir. Bir örneği incelediğim her seferde, uzun boylu bir adam olan ve cebinde sürekli akan bir tükenmez kalemle gezen tıp fakültesindeki hematoloji profesörümün bana öğrettiği yöntemi mırıldanıyorum:

"*Kanın ana hücresel bileşenlerini ayır. Alyuvarlar. Akyuvarlar. Plateletler. Her hücreyi ayrı incele. Her tür hakkındaki gözlemlerini yaz. Metodik hareket et. Sayı, renk, morfoloji, şekil, büyüklük.*"

Bu, işyerindeki günümün açık ara en sevdiğim kısmıdır. *Sayı, renk, morfoloji, şekil, büyüklük.* Metodik hareket ediyorum. Hücrelere bakmayı seviyorum, tıpkı bir bahçıvanın bitkilere bakmayı sevdiği şekilde. Sadece bütüne değil, ayrıca parçalar içindeki parçalara da: Saplarla birlikte yapraklara, bir eğrelti otunun etrafındaki killi toprağın keskin kokusuna, ağaçkakanın ağacın yüksek dallarını delme şekline. Kan benimle konuşur ama ancak kulak verirsem.

Greta B., anemi teşhisi konmuş orta yaşlı bir kadındı. Doktorları hastalığın menstrüel kanamadan kaynaklandığından şüphelenmiş ve demir takviyesi vermişti. Ancak anemi gerilemeyecekti. Sadece birkaç adım yürümek bile nefesinin kesilmesine neden oluyordu. Denizden 1800 metre yükseklikteki Sierra Nevada dağlarına yaptığı bir gezide zar zor nefes alabilmişti. Doktorları Greta'nın demir haplarını artırdılar ama faydasızdı.

Greta'nın hastalığının, doktorlarının başlangıçta şüphelendiğinden daha da gizemli olduğu ortaya çıktı. Kan sayımına baktığınızda basit bir anemi değildi. Evet, kırmızı kan hücreleri beklendiği gibi normalden daha düşüktü. Ancak akyuvar sayısı da öyleydi; onun yaşında olması gereken normal sınırın çok az altındaydı. Ayrıca belli belirsiz de olsa plateletleri de normal aralığın altına düşmüştü.

Mikroskop altında bakıldığında, Greta'nın kan örneği çok daha karmaşık bir hikâyeyi ortaya döküyordu. Yeni bir kara parçasında olduğunu sezen vahşi bir hayvan gibi gözlerimi örnek üzerinde gezdirdim. Durakladım, kokladım, düşündüm. Alyuvarlar neredeyse normal görünüyordu. *Neredeyse.* Kelimenin altını çizdim. Örneği tararken, üzerinde fark edilebilir mavi bir nokta –genellikle kemik iliğinde bulundukları sırada çekirdeklerini attıkları için çoğu olgun alyuvarın sahip olmadığı bir çekirdek kalıntısı– taşıyan bazı garip görünümlü hücreler buldum. "*Bu çekirdek kalıntısı burada olmamalı,*" diye yüksek sesle fısıldadım ve defterime not ettim.

Akyuvarlar en garip görünenlerdi. Normal akyuvar hücreleri iki temel form alırlar: Lenfositler ve lökositler. (Bu ayrıma daha sonra geri döneceğiz.) Greta'nın durumunda, nötrofil adı verilen bir tür

lökosit en garip görünendi. Normal nötrofillerin çekirdekleri, tıpkı dar boğazlarla birbirine bağlanan üç ya da beş adadan oluşan bir takımada gibi üç ila beş loba sahiptir. Ancak Greta'nın nötrofillerinden bazıları kusursuz bir yuvarlak şeklini almıştı ve aralarındaki dar, mavi bir hatla birbirine bağlanmış iki çekirdek lobuna sahipti. Bir on sekizinci yüzyıl gözlüğüne benziyorlardı. "Kelebek gözlük hücreleri," diye yazdım. Gandi'nin gözlükleri. Bunun yanı sıra en az birkaç nötrofil çifti de dağınık görünümlü kromatinler içeren büyük, açılmış çekirdeklere sahipti. Olgunlaşmamış kan hücreleri veya blastlar. Bu, kötü huylu akyuvarların ilk işaretiydi.

Notlarımı gözden geçirdim. Alyuvarlar ve akyuvarlar –kanın iki ana hücresel bileşeni– anomaliler taşıyordu. Bir kemik iliği biyopsisi Greta'nın kemik iliğinin normal kan üretemediği klinik bir sendrom olan miyelodisplastik sendroma sahip olduğunu doğruladı. MDS ile teşhis edilen her üç hastadan birinde lösemi, yani akyuvar hücresi kanseri gelişir.

Greta demir haplarını bıraktı, deneysel bir ilaca başlatıldı. Kan sayımı yaklaşık altı ay için normale döner gibi oldu ancak sonra anemi geri geldi ve kemik iliğindeki blastik hücrelerin oranı tekrar yükselmeye başladı. Normal koşullarda blastik hücreler iliğin en fazla yüzde beşini oluştururken, onun blastik hücre sayısı MDS'nin açıkça lösemiye dönüşme sürecinde olduğunu gösterecek biçimde bunun birkaç katıydı. Bu aşamada tedavi seçenekleri, lösemiyi öldürmek için kemoterapiyle veya hastalığı uzak tutabilecek başka bir deneysel ilacı deneme ihtimaliyle sınırlıydı.

Tıp fakültesindeyken, hocalarım bana kanın dilinde konuşmayı öğretti; şimdi, en sonunda doku da benimle konuşuyor. Aslında kan herkesle ve her şeyle konuşur: İnsanlarda uzun mesafeli iletişimin ve aktarımın temel mekanizmasıdır. İster hormonlar ister besinler, oksijen ya da atık ürünler, kan her organa ve bir organdan diğerine iletimi ve iletişimi sağlar; bir anlamda *konuşur*. Hatta kendisiyle de konuşur: Özellikle üç hücresel bileşeni, alyuvarlar, akyuvarlar ve plateletler ayrıntılı bir işaretleşme ve çapraz konuşma sistemi oluştururlar. Plateletler bir pıhtı oluşturmak üzere bir araya gelirler. İzole haldeki tek bir platelet pıhtı oluşturamaz ama milyonlarcası, kandaki proteinlerle birlikte kanayan bir bölgeyi kapatmak üzere

işbirliği yapar. Akyuvar hücreleri ise aralarında en karmaşık sisteme sahip olandır: Bir hücreler *sistemi* halinde, bağışıklık tepkisi oluşturmak, yaraları iyileştirmek, mikroplarla savaşmak ve vücudu istilacılara karşı taramak üzere birbirleriyle sinyalleşirler. Kan bir ağdır. Bağışıklık yetersizliği olan genç zatürre hastası M.K.'de olduğu gibi, bu ağın tek bir parçasının çökmesi, tamamının çöküşüne yol açabilir.

Bir iletişim veya aktarım organı olarak kan fikrinin uzun bir tarihi vardır. MS 150 civarında –Romalı gladyatörlere cerrahlık eden Yunan bir cerrah ve sonunda İmparator Lucius Aurelius Commodus'un hekimi olan– Bergamalı Galen, normal bedenlerin dört salgının (humorlar) "dengesinden" oluştuğunu ileri sürmüştü: Kan, balgam, sarı safra ve kara safra. Hastalıkların bu humoral teorisi Galen'in de öncesine gider: Aristoteles bunlar hakkında yazmış, ayrıca Vedik hekimleri de sık sık içsel sıvılar arasındaki etkileşime değinmişlerdir. Ancak Galen, bunu en yüksek sesle dile getirenlerden biri olmuştur. Galen'e göre hastalık, sıvılardan biri bedendeki dengeyi bozduğunda ortaya çıkar. Zatürre balgamın fazlalığından kaynaklanır. Sarılık (ya da hepatit) sarı safradan ileri gelir. Kanser, aynı zamanda melankoli veya depresyonla da ilişkilendirilen kara safranın (*melan-cholia* kelime anlamı itibarıyla kara safra demektir) birikmesinden kaynaklanan bir hastalıktır. Metaforik olarak baştan çıkarıcı olduğu kadar mekanik açıdan da kusurlu olan muhteşem bir teori.

Kan, dört sıvı arasında en tanıdık olanıydı. Gladyatörlerin yaralarından akıyor, deneysel uygulamalar için katledilen hayvanlardan kolayca elde ediliyordu; doğrusu, insanın genel konuşma dilinin kelime haznesine dahi işlenmişti. Galen, başlangıçta onun sıcak, aktif ve kırmızı olduğunu fark etmişti, sonra ise kan döken kurbanlarda olduğu gibi mora çalıyor, durgun ve soğuk hale geliyordu. Galen kanın normal işlevini ısı, enerji ve besinle bağdaştırdı. Kızıllığı, sıcaklığının ve canlılığının bir işaretiydi. Galen, kanın organlara besin ve ısı dağıtmak için var olduğunu düşündü. Kalbin ise bedenin fırını olduğunu hayal etti: körüğe benzeyen akciğerler tarafından soğutulan, ısı üreten, eritici bir makine. Bu, Aristoteles'in öne sürdüğü, kanın bedenin içsel "pişirme yağı" olduğuna yönelik fikrin bir yeniden ifadesiydi. Kan, ısıtılmış yiyeceği kalpten alıyor ve bir teslimat aracı gibi, besinleri beyne, böbreklere ve diğer organlara ulaştırana kadar sıcak tutuyordu.

1628 yılında, William Harvey adında İngiliz bir fizyolog *Hayvanlarda Kalbin ve Kanın Hareketi Üzerine Anatomik Bir Egzersiz*[*] adlı kitabıyla bu teoriyi tersine çevirdi. Önceki anatomistler kan akışının tek yönlü olduğunu, mesela kişinin kalbinden bağırsaklarına doğru ilerleyerek son durağına ulaştığını öne sürmüşlerdi. Harvey ise kanın sürekli bir döngü halinde hareket ettiğini ileri sürdü: Kalbe giriyor, çıkıyor ve iletim rotasını tamamlamasının ardından tekrar kalbe dönüyordu. Isıtma ve soğutma için ayrı borular yoktu. "Alttan alta kanın, sanki bir döngü içindeymiş gibi, belirli bir harekete sahip olabileceğini düşünmeye başladım," diye yazmıştı. "[Kan] akciğerlere ve kalbe doğru akar ve bütün bedene pompalanır. Gittiği yerde, etin içindeki gözeneklerden toplardamarlara geçerek her yerde çevreden merkeze dönüyor, küçük toplardamarlar birleşerek büyükleri oluşturuyor ve sonunda [yeniden kalbe] ulaşıyor." Kalp bir fırın ya da bir fabrika değildi; hatta bir fırın ya da fabrika için soğutma fanı da değildi. O, bu iki dolaşım ağına güç veren bir pompaydı. Daha doğrusu, birbirine yapışık halde iki pompaydı. (Harvey'nin kalp üzerine çalışmasına birkaç bölüm sonra geri döneceğiz.)

Peki ama kanın döngüsel hareketinin amacı neydi? Vücut içindeki bu durmak bilmez, sürekli dolaşım boyunca kan ne gibi maddeler taşıyordu?

Diğer birçok şey yanında, elbette *hücreleri*. Alyuvarları. Leeuwenhoek onların kanda yüzdüğünü görmüştü. 14 Ağustos 1675'te şöyle yazmıştı: "Eğer küçük kılcal atar ve toplardamarlardan geçeceklerse sağlıklı bir bedende bu kan kürecikleri [alyuvarlar] çok esnek ve eğilip bükülebilir olmalıdırlar ki bu geçişleri sırasında oval bir şekil alıp daha geniş bir alana çıktıklarında tekrar yuvarlak hallerine dönerler." Kan hücrelerinin yapılarının, dar kılcal damarlardan geçerken bozulup daha sonra disk benzeri yuvarlaklığına geri dönmeleri ileri görüşlü bir fikirdi. On yedinci yüzyıl İtalyan anatomisti Marcello Malpighi de bu kırmızı kürecikleri görmüştü. 1658 yılında, yeni yutulmuş bir damla taze insan kanını bitin midesinden çıkaran Hollandalı hekim ve biliminsanı Jan Swammerdam da öyle. William Hewson adında bir İngiliz anatomist ve fizyolog,

[*] *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalisbus.* (ç.n.)

1770'lerde alyuvarların şekli üzerine daha dikkatli çalıştı. Bunların yuvarlak kürecikler değil, az önce yumruklanmış yuvarlak bir yastığa benzeyen, ortası girintili disk şeklinde bir yapı olduğu sonucuna vardı.

Hücreler o kadar fazla sayıdaydı ki Hewson, bir işlevlerinin olması gerektiği kanısına vardı. Ancak kırmızı kan hücrelerinin ne taşıdığına dair gizem –neden böyle yorulmak bilmeksizin dolaştıkları ve küçük kılcal damarlar içinde şekillerini kasıtlı biçimde bozarak sıkıştıkları– çözülmeden kaldı. 1840 yılında, Friedrich Hünefeld adında Alman bir fizyolog, toprak solucanlarının alyuvarlarında bir protein keşfetti. Proteinin bolluğu karşısında şaşkına uğramıştı –alyuvarların kuru ağırlıklarının yüzde 90'ından fazlası sadece bu tek molekülden geliyordu– ancak işlevinin ne olduğunu anlayamadı. Proteine verilen ad –hemoglobin– yalnızca, onun hücresel konumunun nazik bir yeniden ifadesiydi. Kandaki bir kürecik.

Ancak 1880'lerin sonuna doğru fizyologlar bu "küreciğin" önemini anlamaya başladılar. Hemoglobinin demir taşıdığını ve demirin de hücresel solunumdan sorumlu molekül olan oksijene bağlandığını fark ettiler. Harvey, Swammerdam, Hünefeld ve Leeuwenhoek tarafından yapılan gözlemler, yeni bir teori içinde billurlaşmaya başlamıştı. Alyuvarların birincil amacı, hemoglobine bağlanan oksijeni vücuttaki bütün organların dokularına iletmekti. Alyuvarlar oksijeni akciğerlerden alıyor, atardamarlar yoluyla bedenin geri kalanına gerçekleştirecekleri seyahati başlatacak olan kalbe yöneliyorlardı.*

Hücrelere ek olarak, kanın sıvı bileşeni olan plazma ise insan fizyolojisi için hayati önemde olan diğer maddeleri taşıyordu: Karbondioksiti, hormonları, metabolitleri, atık ürünleri, besinleri, pıhtılaşma faktörlerini ve kimyasal sinyalleri.

Vücut dolaşımının olağanüstü bir özelliği, bütün döngüler gibi tekrarlamalı olmasıdır. Alyuvarlar bedenin bütün parçalarına –ve sırası geldiğinde, kanı bedene pompalayan organa, kalp kaslarına– oksijen taşır. Kalp, pompalamaya devam etmek için oksijenlerini alarak alyuvarları sonsuz bir döngü içinde, pompalanacak daha fazla oksijen getirmek üzere bir sonraki döngüsel görevlerine gönderir. Kısaca dolaşım, temel işlevi... dolaşıma bağlı olan kalbe bağlıdır.

* Peki, oksijeni taşımak için neden bir *hücreye* ihtiyaç duyulur? Hemoglobini, bağımsız bir protein olarak plazmada yüzdürüp bedende dolaşmasına neden izin vermeyelim? Bu hâlâ çözülememiş bir muammadır ve hemoglobinin yapısıyla ilgilidir. Bu kitabın son sayfalarına geldiğimizde geri döneceğimiz harika bir konu.

Bedendeki her maddenin aktarımı ve dolayısıyla *her* organın işleyişi de yine, hücrelerimiz arasında en durmak bilmez olana bağlıdır.

Ancak kanın gerçekleştirebildiği bir başka aktarım türü daha vardır: Kan, bir insandan diğerine nakledilebilir. İlk modern hücresel terapi şekli olan kan nakli, cerrahi, aneminin tedavisi, kanser kemoterapisi, travma tıbbı, kemik iliği nakli, güvenli doğum ve immünolojinin geleceği için bir temel oluşturacaktı.

Kan naklinin pek de uğurlu bir başlangıcı yoktur: İnsanlara kan nakledilmesiyle ilgili ilk deneyler, ürkütücülükten çılgınlık boyutuna kadar uzanıyordu. 1667'de, Fransa Kralı XIV. Louis'nin şahsi hekimlerinden Jean-Baptiste Denys, bir erkek çocuğunu sülüklerle defalarca kanatmış ve üzerine ona koyun kanı nakletme girişiminde bulunmuştu. Mucize eseri –muhtemelen nakledilen kanın çok az miktarda olması ve herhangi bir alerjik tepki ortaya çıkmaması sayesinde– çocuk kurtulmuştu. O yılın ilerleyen zamanlarında Denys, hayvan kanını bu kez psikiyatrik bozuklukları olan Antoine Mauroy adlı bir adama nakletmeye çalıştı. Ağırbaşlı mizacıyla bilinen bir hayvan olan inek kanı, Mauroy'un şiddetlenen deliliğini yatıştıracağı inancıyla seçilmişti. Galen'in, kanın ruhun taşıyıcılarından biri olduğuna yönelik fikri bir kez daha pekiştiriliyordu. Üç nakil sonunda, Mauroy suni olarak yatıştırılmakla kalmamış, ne yazık ki ölmüştü; bedeni ve yüzü alerjik bir tepki nedeniyle şişmişti. Karısı, Denys'i cinayetten dava etmeye çalıştı ve doktor hapsedilmekten kıl payı kurtuldu. Tıp mesleğini bıraktı. Olay, Fransa'da küçük çaplı bir öfke dalgası ortaya çıkardı ve hayvandan insana kan nakli deneyleri yasaklandı.

Kan nakliyle ilgili diğer araştırmalar on yedi ve on sekizinci yüzyıllar boyunca devam etti. Biliminsanları, tek yumurta ikizi hayvanlar arasındaki kan nakli kabul edilirken, çift yumurta ikizleri de dahil, diğer kardeşler arasındaki naklin reddedildiğini fark ettiler ve naklin başarılı olması için genetik uyumluluk gerektiğini öne sürdüler. Ancak bu uyumluluğun doğasının ne olduğu bir gizem olarak kaldı.

1900 yılında, Karl Landsteiner adlı Avusturyalı bir biliminsanı, insan kan nakli problemini daha sistematik ele almaya başladı. Kendisinden önce tamamen deliliğin hâkim olduğu –kanı akıtılmış çocuklara ve ruhsal hastalığı bulunan adamlara koyun ve inek kanının zorla verildiği– bir yerde, tamamen yönteme dayalı hareket ediyordu. Kan sıvı bir organdı. Beden içinde serbestçe dolaşıyordu. Neden bir insandan diğerine de yine serbestçe taşınamasındı?

Landsteiner, bir bireyden (A) aldığı kanı diğerinin (B) serumuyla karıştırdı ve ikisinin test tüpü içinde ve lam üzerinde reaksiyona girişini gözlemledi. Serum plazmadan farklıdır: Kanın pıhtılaşmasından sonra geriye kalan sıvıdır. Antikorlar da dahil olmak üzere proteinleri içerir ancak hücre barındırmaz. A'dan alınan serum A'nın kanıyla karıştırılınca elbette bir reaksiyon ortaya çıkmıyordu; bu bir uyumluluk göstergesiydi. "Sonuç, kan hücrelerinin kendi serumuyla karıştırılmasıyla tamamen aynıydı," diye not etmişti Landsteiner. Karışım bir arada ve sıvı halde kalıyordu. Ancak diğer durumlarda, A hastasından alınan kan B hastasından alınan serumla karıştırıldığında, bileşim küçük, yarı katı parçacıklar oluşturuyordu. (Hematoloji profesörüm bunları "çilek suyunun içindeki tohumlar" olarak tarif etmişti.) Uyumsuzluk, A'nın *hücrelerinin* B'nin hücrelerini reddetmesinden kaynaklanıyor olamazdı; hatırlayın, serumda hücreler yoktur. B'nin hücrelerine saldıran, A'nın kanında bulunan ya da bulunmayan bir protein –bunun daha sonra bir antikor olduğu keşfedilecekti– olmalıydı; immünolojik uyuşmazlığın bir işareti.*

Landsteiner, çeşitli donörlerden aldığı kanı karıştırıp eşleştirerek insan kanını dört grup içinde sınıflandırabileceğini keşfetti: A, B, AB ve 0.** Gruplar, kan nakli uyumluluğunu gösteriyordu. A kan grubuna sahip olan insanlar yalnızca A kan grubunda (ve 0 grubunda) olanlardan kan kabul edebilirlerdi. B kan grubuna sahip olanlar ise yalnızca B'den (ve 0 grubundan). 0 grubu en garip olanıydı: ne A ne de B ile tepkime gösteriyordu. Bu grupta olan insanlar her iki kan grubundan olanlara kan *bağışlayabiliyor* ama kendi grupları dışında kimseden kan *kabul edemiyorlardı*. Dördüncü ve son büyük

* Bu antikorun daha sonraları alyuvar hücrelerinin yüzeyindeki özgün bir *şeker* dizisiyle tepkimeye girdiği keşfedildi.

** Landsteiner başlangıçta sadece, A, B ve C ile simgelediği üç kan grubu keşfetmişti. Ancak 1936'da yayımlanan makalelerinde, şimdi A, B, AB ve 0 olarak ifade edilen dört bağımsız kan grubunu çoktan ayırt etmişti.

kan grubu olan AB ise biraz daha sonra keşfedildi. Bu bireyler tüm donörlerden kan *alabiliyor* ancak yalnızca AB grubundan olanlara kan verebiliyorlardı. Yaygın dil içinde, bu dört grup A, B, 0 (evrensel verici) ve AB (evrensel alıcı) olarak bilinmeye başladı. Landsteiner, dört temel kan grubunu tek bir tablo halinde (toplu makalelerinde yer verilmiş ve sonra 1936'da yayımlanmıştır) resmetmiş ve kan naklinin temellerini atmıştı. Bu, tıp ve biyoloji açısından öyle kayda değer bir ilerlemeydi ki tek bir tablo, Landsteiner'e 1930 Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü getirmeye yetti.

Zaman içinde kan grubu sistemi daha ayrıntılı bir hale getirilecekti. Örneğin, her grubun kendi içindeki uyumluluğu belirlemek üzere Rh-pozitif (kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde Rhesus-faktörü olarak adlandırılan kalıtılmış bir proteinin varlığını ifade eder) ve Rh-negatif (Rh-faktörünün yokluğunu gösterir) gibi başka faktörler eklendi: A+, B-, AB-, vb.

Kan uyumluluğunun keşfi, kan nakli alanını dönüşüme uğrattı. 1907'de New York'taki Mount Sinai Hastanesi'nden Dr. Reuben Ottenberg, Landsteiner'in uyumluluk tepkimesini insanlar arasında ilk güvenli kan naklini gerçekleştirmek için kullandı. Verici ve alıcılardan aldığı kanı nakilden *önce* eşleştirerek, ortaklaşan uyumluluğa sahip insanlar arasında kanın güvenle transfer edilebileceğini gösterdi. Kan nakli yavaş yavaş sistematik ve güvenli bir bilimsel uygulama halini aldı. 1913'te, eşleşen kanlarla yaptığı deneyden altı yıl sonra Ottenberg şöyle yazmıştı:

"Kan naklinin ardından meydana gelen kazalar, birçok tıp insanının umutsuz vakalar dışında bu işlemi tavsiye etmekten kaçınmasına neden olacak derecede sık yaşanıyordu [ama] 1908'de bu konu üzerine gözlemler yapmaya başladığımızdan beri, bu tür kazalar titiz öncül testlerle önlenebilmektedir (...) 125'ten fazla vaka üzerinde yaptığımız gözlemler bu görüşü doğrulamıştır ve inanıyoruz ki istenmeyen semptomlar da mutlak bir kesinlikle önlenebilir."

Ancak yine de ilk kan nakilleri olağanüstü derecede külfetliydi. Zamanlama hayati önem taşıyordu; kan dolu bir şırınganın baton olarak kullanıldığı, telaşlı bir bayrak yarışı gibiydi. Bir teknisyen donörün koluna yerleştirilen bir iğneyle sürekli olarak kan çeker, bir diğeri kıpkırmızı sıvıyı elinden geldiğince hızlı bir şekilde odanın diğer

ucuna taşır, bir üçüncüsü ise kanı alıcının koluna enjekte ederdi. Ya da bir cerrah vericinin atardamarıyla alıcının toplardamarı arasında *fiziksel* bir bağlantı kurabilirdi; onları, kelimenin gerçek anlamıyla kanla birbirlerine bağlardı. Böylece sıvı, vericinin dolaşımından, havayla temas etmeden doğrudan alıcıya akabilirdi. Ancak kanın sıvı formu, böyle müdahaleler olmadığı takdirde bedenin dışında bir anda yitip gidiyordu. Birkaç dakika bile yalnız bırakılsa pıhtılaşıyor ve hayat kurtaran bir sıvıdan, kullanılamaz bir jel birikintisine dönüşüyordu.

Kan naklini saha ortamında kullanıma uygun hale getirmek için son birkaç teknolojik ilerleme daha gerekliydi. Limon suyunda bulunan basit bir tuz olan sodyum sitratın eklenmesi kanın pıhtılaşmasını önlüyor ve saklanma süresini uzatıyordu. Büyük Savaş'ın kıvılcımının ateşlendiği 1914 yılında, Arjantinli hekim Luis Agote sitratlı kanı bir hastadan diğerine nakletmişti. Teknolojinin, kendine olan ihtiyacı ortadan kaldırmasının muhteşem bir örneği. 1922 yılında İngiliz cerrah Geoffrey Keynes, "Kan nakli tekniğindeki bu büyük ilerleme neredeyse savaşın başlangıcına denk geldi," diye yazmıştı, "savaş yaralarının tedavisinde bunun gerekliliğinin *önceden bilinmesi* sanki araştırmaları teşvik etmiş gibi görünüyordu." Bir başka ilerleme olan soğutma, depolanan kanın ömrünün uzatılmasını sağladı. Diğer yenilikler ise parafin kaplı depolama torbalarını ve kanın bozulmasını önlemek için basit şeker (dekstroz) eklenmesini içeriyordu. Kan nakillerinin sayısı, dünya çapında bütün hastanelerde hızla yükseldi. 1923'te Mount Sinai Hastanesi'nde 123 kan nakli yapılmıştı. 1953'e gelindiğinde ise bu sayı yılda 3000'den fazlaydı.

Kan nakline yönelik gerçek denemeler –bir bakıma saha çalışmaları da denebilir– Birinci ve İkinci Dünya Savaşı'nın kanla yıkanmış savaş alanlarında gerçekleştirildi. Bombardımanlar uzuvları kopardı, iç kanamalar oldu; kanın tamamı mermilerin parçaladığı atardamarlardan birkaç dakika içinde dışarı boşalabiliyordu. Binbaşı Bruce Robertson ve Yüzbaşı Oswald Robertson adlı iki tıp uzmanı, 1917'de ABD'nin Almanya ve diğer İttifak Devletleri'ne karşı İtilaf Devletleri'ne katılmasıyla akut kan kaybı ve şoka karşı kan nakli uygulamasında çığır açtılar. Plazma da ciddi şekilde yaralanan

askerleri hayata döndürmekte geniş biçimde kullanıldı. Kan kaybı için kısa süreli bir çözüm olsa da çok daha kolay saklanabiliyor ve türünün belirlenmesi veya eşleştirilmesi gerekmiyordu.

İki Robertson akraba değildi. Fransa cephesindeki ABD Sıhhiye Birliği'nde hizmet veren Oswald, kanı hareketli bir organ olarak düşünmeye başlamıştı. Sadece insanın içinde ya da insanlar arasında değil, aynı zamanda ulusal sınırlar ve savaş alanları arasında da durmak bilmiyordu. Bir bölgede, iyileşmekte olan askerlerden 0 grubu kan topladı, ardından sitrat ve dekstroz takviyesi eklenmiş kan içeren iki litrelik steril şişeleri talaş ve buzla doldurulmuş mühimmat kutularının içine yerleştirdi ve kullanılmak üzere savaş alanında gönderdi. Yüzbaşı Oswald ilk kan bankalarından birini kurmuştu. (Daha resmî bir kan bankası 1932'de Leningrad'da kurulacaktı.)

Minnettarlık dolu mektuplar yağmur gibi yağdı. Bir asker, 1917 yılında Binbaşı Bruce Robertson'a, "13 Haziran günü bacağımı diz üstünden kestiniz," diye yazmıştı, "ve başka birinden kan alana kadar ölme ihtimalimin üçte bir olduğunu düşünüyordunuz (...) Bana kan veren adamın adını ve adresini bildirmek için zamanınız olur mu? Ona yazmayı çok isterim."

Yirmi yıl sonra, İkinci Dünya Savaşı patlak verdiği sıralarda kan bankası oluşturma, eşleştirme ve nakil, alandaki genel uygulamalar halini almıştı. Bir sahra hastanesine ulaşan yaralı askerlerin ölüm oranları –kısmen kan nakli sayesinde– Birinci Dünya Savaşı'na kıyasla neredeyse yarıya inmişti. 1940'ların başlarında ABD, Amerikan Kızıl Haçı'nın yardımıyla ulusal çapta bir kan bağışı ve kan bankası oluşturma programı başlattı. Savaşın sonunda Kızıl Haç 13 milyon ünite kan toplamıştı ve birkaç yıl içinde Amerikan kan bağışı sistemi, hastanelere kurulmuş 1500 kan bankasına sahip olmuştu. Kan bağışı yapılabilecek kırk altı toplum bağış merkezi ve otuz bir bölgesel merkez bulunmaktaydı.

Bir yazarın *Annals of Internal Medicine* dergisinin 1965 yılı sayısında yazdığı gibi, "Savaş insanlığa hiçbir zaman armağanlar bahşetmedi; bunun bir istisnası kan ve plazma kullanımının (...) İspanya İç Savaşı, İkinci Dünya Savaşı ve Kore Savaşı'na dayandırılabilecek hızlanması ve yaygınlaşması olabilir." Hücresel bir tedavi olan kan nakli ve kan bankası, savaşın en önemli tıbbi mirası olarak, belki de diğer tüm müdahale çeşitlerinin önünde yer almaktadır.

Modern cerrahinin, güvenli çocuk doğumunun veya kanser kemoterapisinin gelişimini kan naklinin icadı olmadan hayal etmek neredeyse imkansızdır. 1990'ların sonunda, karaciğer yetmezliği olan ve o güne kadar gördüğüm en şiddetli kanamalardan birini yaşayan bir adamı hayata döndürdüm. Hepatoloji uzmanlarının tam olarak tespit edemediği bir nedenden dolayı karaciğer sirozu geçiren, altmışlı yaşlarında Güney Bostonlu bir adamdı. Eski bir restoran işletmecisiydi; alkol alıyordu ama miktarın karaciğerini iflas ettirecek seviyenin çok altında olduğunda ısrarcıydı. Ortada kronik viral bir enfeksiyon yoktu. Genetik bir yatkınlık alkol kullanımına eklenerek kronik hücresel enflamasyona ve sonunda yanmış, büzüşmüş bir karaciğere neden olmuş olmalıydı. Gözleri sarılık nedeniyle sararmıştı ve kanda sentezlenen bir protein olan albüminin seviyesi tehlikeli derecede düşüktü. Kanı normal şekilde pıhtılaşmayı başaramıyordu ki bu da kan pıhtılaşması için gerekli bazı faktörleri üreten organ olduğu için yine hastalıklı bir karaciğerin işaretiydi. Ancak sonuçta, genel olarak durumu iyiydi ve rutin gözlem altında tutulmasına karar verilmişti.

Başlangıçta o akşam olaysız seyrediyordu. Ancak sonra hasta, bir bulantı dalgasına girdi ve tansiyonu düştü. Küçük bir monitör bip sesi çıkarmaya başladı. Tansiyon aletinde tekrar tekrar aynı sayılar çıkıyordu: Bir şeyler yanlıştı. Dakikalar içinde sanki midesinde bir musluk açılmış ve her yanına kan akmaya başlamıştı. Karaciğer yetmezliği genel olarak mide ve yemek borusundaki kan damarlarının genişlemesine ve kırılgan hale gelmesine neden olur; bir kez patlarlarsa fışkıran kan durdurulamayabilir. Buna bir de sirozla bağlantılı olarak pıhtılaşma mekanizmasının bozulmasını eklerseniz sonuçta kanama hızla tıbbi bir felakete doğru ilerler. Yoğun bakım ünitesindeki hemşire ve doktorlar kanamayı durdurmaya çalışmış ve sonra hemen bir acil durum "kodu" çağrısında bulunmuşlardı. O gece çağrıya yanıt veren nöbetçi kıdemli tıp asistanı bendim.

Odaya girdiğimde hummalı faaliyet çoktan başlamıştı. Damarlarına yerleştirilen serum bağlantıları çok inceydi. "Damar yoluna ihtiyacım var," diye komut verdim; sesimin gürlüğüne ve kendime güvenime şaşırmıştım. İki yeni ünite eklemiştik ancak tuz çözeltisi içeren, ağır ağır damlayan serum torbalarının kan kaybını takviye etmesi çok da beklenemezdi.

O anda adam debelenmeye ve bilincini kaybetmeye başlamıştı. Çılgınca konuşuyordu –küfürler, komedi dizilerinin karakterleri,

çocukluk anıları– ve sonra hayra alamet olmayan bir biçimde konuşması tamamen durdu. Ona dokundum. Ayakları buz gibiydi: Cildindeki kan damarları kanı hayati organlarda tutmak için sıkılaşmıştı. Bu sırada zemin, kızıla dönmüş beyaz havlularla kaplıydı; terliklerimin üzerinde kurumuş kan pıhtıları vardı. Önlüğüm katılaşmış, morumsu kırmızı bir renge dönmüştü. Bir hemşire kana bulanmış havluları yenileriyle değiştirdi ama birkaç dakika içinde onlar da açık kırmızı bir renk aldı.

Ben kasıkta panikle bir serum bölgesi ararken, bir cerrahi asistanı boynundan geçen atardamara geniş bir damar yolu açmayı başardı.

Nabız, nabız, nabız, diye söyleniyordum kendi kendime. Bu arada adamın tansiyonu düşmeye devam etti ve nabzı zayıfladı. Acil müdahale ekibi, bana kan naklinin ilk günlerini hatırlatan bir dans koreografisiyle çalışmaya devam etti: Bu da bir bayrak yarışıydı ve merkezindeki baton da yine kandı.

Kan torbalarının getirilmesi sanki saatler almış gibiydi ama aslında bütün süreç on dakikadan daha kısaydı. İki torba bağladık. "Hafifçe sık," dedim hemşireye ve birkaç dakika içinde bir torba dolusu kanı bitirmeyi başardı. Sonra fikrimi değiştirip, "Sertçe sık," dedim, sanki zamanı hızlandırabilirmişim gibi. Hastayı stabil hale getirmek için on bir belki de on iki torba kan gerekti. Sayıyı unuttum. Kanın pıhtılaşmasına yardımcı olmak için bir veya iki torba da pıhtılaşma faktörü ve platelet ekledik. İki saat sonra nabız almayı başarabildik ve kanama yavaşladı. Gecenin ilerleyen saatlerinde tamamen durdu. Cilt ısınmış ve komutlara tepki vermeye başlamıştı. "Sol elini hareket ettir." Ettirdi. "Ayak parmaklarını oynat." Oynattı. Tarif edemeyeceğim bir sevinç hissettim. Ertesi gün uyandı ve bir kâse buzu elinde tutmayı başardı.

O gece aklımda kalan son görüntü, altıncı katın ıssız koridorunda yürüyüp sırılsıklam olmuş terliklerimi banyoda bir sprey şişesiyle dezenfekte edişim ve üzerlerindeki kurumuş kanı temizleyişim oldu. Deri o kadar kalın bir kan tabakasıyla kaplanmıştı ki midem bulandı. Machbethvari bir andı: Lekeleri çıkaramadım. Terlikleri çöpe attım ve ertesi sabah hastane mağazasından yenilerini aldım.

O akşamdan beri kan banyosu kelimesini gelişigüzel kullanmıyorum. Gerçekten kanla yıkanmış az sayıda insandan birisi olmuştum.

İYİLEŞTİREN HÜCRE

Plateletler, Pıhtılar ve Bir "Modern Epidemi"

İmparator Sezar ölüp de alçıya dönünce,
Tıkaç olur belki bir deliğe, rüzgârı kessin diye;
Dünyaya diz çöktüren şu toprağa bakın,
Duvara sıvanmış harç şimdi poyraza karşı kışın.[*]
—William Shakespeare,
Hamlet, V. Perde, I. Sahne

O gece Boston'da cerrahların, hemşirelerin ya da benim, o adamın kanamasını durdurduğumuzu söylemek fazla zorlama olur. Bizler yalnızca aksesuarlardık. Kanamayı kontrol etmede esas rolü oynayan bir hücre –ya da daha doğrusu bir hücrenin bir parçası– vardı.

1881 yılında İtalyan patolog ve mikroskopist Giulio Bizzozero, insan kanının çok küçük hücre parçaları taşıdığını keşfetti; zar zor görülebilen ancak her zaman orada bulunan minik, kırpılmış parçalar. Onlarca yıl boyunca hematologlar kanda yüzen bu parçaların ne olduğunu merak ettiler: Max Schultze adında Alman bir mikroskobik anatomist 1865'te bunları "granül halindeki parçalar" olarak tarif etmişti. Kıyılmış kan hücrelerinden gelen parçalar olduklarını düşünmüş, pıhtıların içinde de onlara rastlamış ve "insan kanını ayrıntılı olarak incelemekle ilgilenenler için bu granüller üzerinde çalışma yapmayı coşkuyla önerdiğini" eklemişti.

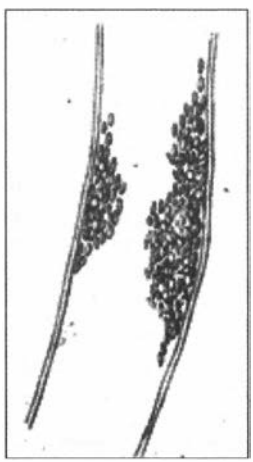
Bizzozero onları kanın ayrı bir bileşeni olarak tanımlamıştı. "Çeşitli yazarlar, alyuvar ve akyuvarlar dışında kanda sürekli olarak bulunan bir parçacığın varlığından bir süredir şüpheleniyorlar," diye yazmıştı. "Daha önceki araştırmacıların hiçbirinin canlı

[*] William Shakespeare, *Hamlet*, çev. Bülent Bozkurt, Remzi Kitabevi, 9. Basım, 2007, s. 196. (*ç.n.*)

hayvanlardaki kan dolaşımı gözlemlerinden faydalanmamış olması inanılmaz." Bu parçacıklara bir isim de verdi: *Piastrine*, onların düz, yuvarlak, tabak şeklindeki görünümlerini tarif etmek için kullanılan İtalyanca bir kelimeydi. İngilizcede bunlara platelet dendi: küçük tabaklar.

Bizzozero bir mikroskopist olmaktan fazlasıydı, aynı zamanda eksiksiz bir fizyologdu. Kandaki bu hücre parçalarını incelerken işlevlerini de merak etmeye başlamıştı. Bunlar kırmızı kan okyanusunda başıboş yüzen hücre artıkları mıydı sadece? Bir tavşanın atardamarını iğneyle deldiğinde, plateletlerin yaralanan kısımda kümelendiğini gözlemledi: "Kan dolaşımı tarafından sürüklenen plateletler, hasarlı noktaya ulaşır ulaşmaz orada tutuluyorlar," diye yazdı. "Başlangıçta 2, sonra 4, sonra 6 tane (platelet) görülüyor; kısa bir süre sonra ise sayıları yüzleri buluyor. Aralarında genellikle akyuvarlar da bulunuyor. Yavaş yavaş hacimleri artıyor ve kısa bir sürede *thrombus* [kan pıhtısı] damardaki boşluğu dolduruyor ve kanın akışını gitgide daha fazla engelliyor."

Plateletler, biyolojileri itibarıyla oluştukları andan itibaren sıradışıdırlar. 1900'lerin başlarında Bostonlu hematolog James Wright, kemik iliğindeki hücreleri görmek için yeni bir boya geliştirmişti. Bununla, çeşitli hücre tipleri –yumurta şeklindeki ilk çekirdeklerini yavaşça açarak çok loblu çekirdeklere dönüştüren olgun nötrofiller; sıkı kümeler halinde gelişen alyuvarlar– arasında yuvalanmış, hücre biyolojisinin kurallarına meydan okuyormuş gibi görünen devasa boyutta bir hücre keşfetti. Tek bir çekirdeğe sahip olmak yerine, bir düzineden fazla çekirdek lobu taşıyan bir hücreydi. Muhtemelen çekirdek içeriğini kopyalayan, ancak yavru hücrelerin meydana gelmesini engelleyen –ve bunun yerine,



Bizzozero'nun pıhtılaşma üzerine makalesinde bir pıhtının damar yaralanma bölgesi etrafında büyümesini gösteren çizimi. Muhtemelen bir nötrofil olan ve enflamasyon neticesinde oraya çekilen, merkezdeki etrafı plateletlerle çevrili büyük hücreye dikkat edin.

olgunlaşarak bin parçaya bölünmeyi tercih eden– bir anne hücreden doğmuştu. Gerçekten de Wright, bu megakaryositin (devasa, çoklu çekirdek lobu taşıyan hücreler) kaderini takip ettikçe, bunların bir havai fişek gibi patlayarak binlerce küçük parçaya –plateletlere– ayrıldıklarını keşfetti.

Bu ilk anatomik çalışmalar, bu hücrelerin işlevi ve fizyolojisine yönelik yoğun bir araştırma sürecine öncülük etti. Bizzozero'nun gözlemlediği gibi, plateletlerin pıhtının esas bileşenleri olduğu ortaya çıktı. Bir yaralanmanın –ya da örneğin bir damarın zarar görmesinin– ardından ortaya çıkan sinyallerle etkin hale gelerek yaralanan bölgeye akın etmişler ve kanamayı durdurmak için kendi kendini devam ettiren bir döngü başlatmışlardı. Bu iyileştiren bir hücreydi (ya da daha doğrusu bir hücre parçası).

Buna paralel olarak araştırmacılar, kanamayı durdurmak için ilkiyle kesişen ikinci bir sistem olduğunu keşfettiler. Bu, kanda yüzen, yaralanmayı algılayan ve ayrıca platelet pıhtısını stabilize etmek için yoğun bir ağ haline gelmesine yardımcı olan ve kanamayı durduran bir protein dizisini içeriyordu. İki sistem –plateletler ve pıhtılaştırıcı proteinler– iletişime geçerek stabil bir pıhtı oluşturmak için birbirlerinin etkisini artırıyorlardı.

Plateletin işlevinin bozulması –ve sonunda pıhtılaşmada anomalilerin ortaya çıkması– da dahil çok sayıda genetik bozukluk, plateletin yaralanmayı nasıl algıladığını daha da aydınlattı. Finlandiyalı bir hematolog olan Erik von Willebrand, 1924 yılında, Baltık Denizi'ndeki Åland Adaları'ndan kanı düzgün biçimde pıhtılaşmayan beş yaşında bir kız çocuğunun vakasını tanımladı. Von Willebrand, bazıları benzer pıhtılaşma bozukluğuna sahip aile üyelerinin kanını analiz edince, hepsinin platelet işlevine zarar veren kalıtsal bir anomali taşıdığını keşfetti. 1971'de araştırmacılar sonunda sorunun nereden kaynaklandığını anladılar: Von Willebrand'ın adı verilen bu hastalığı taşıyan insanlar, yeterince uygun biçimde von Willebrand faktörü (vWf) olarak adlandırılan anahtar roldeki bir pıhtılaşma proteinine ya sahip değillerdi ya da yetersiz miktarda sahiplerdi.

Von Willebrand faktörü kanda dolaşır ve ayrıca, stratejik olarak kan damarlarını çevreleyen hücrelerin hemen altında yer alır. Damarların yaralanması vWf'yi açığa çıkarır. Plateletler vWf'ye bağlanan reseptörler taşırlar; dolayısıyla bir yaranın, damarın açılmasına neden olduğunu "algılama" yeteneğine sahiptirler ve böylece yaralanma bölgesinin etrafında toplanmaya başlarlar.

Fakat bir pıhtının oluşması çok daha karmaşık bir süreçtir. Yaralanan hücreler tarafından salgılanan proteinler, yaralanma bölgesine çağırmak için daha da fazla sinyal göndererek plateletlerin etkinliklerini artırır. Dahası, kanda yüzen pıhtılaşma faktörleri, yaralanmayı tespit etmek için başka algılayıcılar da kullanır. Bir dizi değişiklik başlatılır ve sonunda bu silsile, fibrinojen denilen bir proteinin ağ biçiminde bir protein olan fibrine dönüşmesine neden olur. Bir balık ağının içindeki sardalyalar gibi fibrin ağı içinde kapana kısılan plateletler, sonunda olgun bir pıhtı halini alır.

Eski insan yaşamının tuhaflıkları homeostazı korumak için yaraların tıkanmasını içeriyorduysa modern yaşamın aşırılıkları da tam tersi bir sorunu ortaya çıkarmıştır: *çok fazla* platelet aktivasyonunu. Yaraları iyileştirmeyi amaçlayan süreç patolojik bir hal almıştır; Rudolf Virchow'un da ifade edebileceği şekilde hücresel fizyoloji tersine dönmüş ve hücresel patoloji haline gelmiştir. Modern tıbbın kurucularından biri olan William Osler, 1886 yılında kalp kapakçıklarında ve bütün vücudu dolaşan geniş bir köprü şeklindeki aort damarında oluşan platelet yönünden zengin pıhtıları tarif etmişti. Yaklaşık otuz yıl sonra, 1912 yılındaysa Şikago'dan bir kardiyolog, kendini "işe yaramaz gibi hisseden" 55 yaşındaki bir bankerin gizemli vakasını tarif etti. Doktorlar vakayı inceledikçe hastanın kalbine kan getiren damarın bir pıhtıyla tıkanmış olduğunu buldular. Bu durum, yaygın şekilde "kalp krizi" olarak bilinmeye başladı; *kriz* kelimesi, yaşanan durumun hızına ve aniliğine işaret ediyordu.

Bu nedenle eski insanların, yaralarını iyileştirmek amacıyla plateletlerini etkin hale getirecek bir ilacı arzuladıkları kadar, modern insanlar da platelet etkinliğini *azaltacak* ilaçların arayışındalar. Yaşam tarzlarımız, yaşam süremiz, alışkanlıklarımız ve çevremiz –yağ açısından zengin beslenme şekli, az egzersiz, diyabet, obezite, hipertansiyon ve özellikle sigara– sonuçta arterlerin duvarlarında asılı duran, iltihaplı, kireçlenmiş, kolesterol açısından zengin lekeler olan plakların, otoyol kenarındaki tehlikeli enkaz yığınları gibi birikmesine neden olur: Kaza, geliyorum demektedir.* Bir plak yırtıldığında

* Kolesterol metabolizmasının mekanizmalarının ve kalp hastalıklarıyla olan bağının çözülmesi ve kolesterolü kontrol altında tutmak için yeni ilaçların meydana getirilmesi, zekice klinik gözlemlerin, hücre biyolojisinin, genetiğin ve biyokimyanın gizemli bir klinik prob-

ya da kırıldığında, bu bir yara olarak algılanır ve yaraları iyileştirmek için eskiden beri var olan ardışık mekanizma harekete geçer. Plateletler "yarayı" tıkamak için bölgeye üşüşürler ama bu tıkaç bir yarayı kapatmak yerine kanın kalp kasının içine doğru hayati akışını engeller. İyileştiren platelet şimdi ölümcül platelete dönüşmüştür.

"Modern çağın kalp hastalığı epidemisi," diye yazıyordu hekim-tarihçi James Le Fanu, "1930'larda neredeyse bir anda başladı. Doktorlar ciddiyetini anlamakta zorlanmadılar çünkü meslektaşlarından birçoğu ilk kurbanlar arasındaydı. Hiçbir belirgin neden olmadan ani bir çöküş yaşayıp ölen, görünüşte sağlıklı, orta yaşlı hekimler. (...) Bu yeni hastalığın bir ada ihtiyacı vardı. Görünen o ki ölüm nedeni, kalbe giden damarlardaki yolu daraltan fibröz yapıda

lemi çözmek için nasıl ortaklaşa çalışabildiklerine yönelik örnek bir hikâye sunar. Bu hikâye, kanlarındaki olağanüstü yüksek seviyede kolesterol nedeniyle sıradışı semptomlar gösteren bazı aileler üzerinden yapılan klinik gözlemlerle başlar. Örneğin Şikago'da 1964 yılında, John Despota adında üç yaşındaki bir çocuk aile hekimine getirilmişti. Cildinde sarı-kahverengi renklerde kolesterol dolu şişlikler belirmişti. Kanındaki kolesterol seviyesi normalin altı katıydı. On iki yaşına geldiğinde damarlarında kolesterol plakları olduğunu dair işaretler vardı ve düzenli olarak göğüs ağrısı nöbetleri yaşıyordu. John'ın, anormal kolesterol birikmesi yönünde bir genetik yatkınlık taşıdığı açıktı –*on iki* yaşında kalp krizleri geçiriyordu– ve bu nedenle doktorları derisinden biyopsi örneği alarak kolesterol biyolojisi üzerine incelemelerde bulunan iki araştırmacıya gönderdi. Sonraki on yıl boyunca John'ınki gibi vakaları analiz eden Michael Brown ve Joe Goldstein adlı araştırmacılar, normal hücrelerin yüzeylerinde, kanda dolaşan kolesterolce zengin belirli bir tür parçacık –düşük yoğunluklu lipoprotein ya da LDL– için reseptörler taşındığını keşfettiler. Normal şartlar altında hücreler, kolesterolü içlerine alıp metabolize ederek kandan çekerler ve böylece kanda dolaşan LDL seviyesinin düşmesini sağlarlar. John Despota gibi hastalarda ise bu içselleştirme ve metabolize etme süreci genetik bir mutasyon nedeniyle bölünür. Yüksek seviyedeki LDL kolesterolü kanda dolaşır ve sonunda kalp atardamarları da dahil olmak üzere damar yollarında lapa benzeri birikintilere yol açarak göğüs ağrısı ve kalp krizlerine neden olur. Sonraki yıllarda Brown ve Goldstein, kolesterol mekanizmasına zarar veren onlarca nadir genetik mutasyon açığa çıkardılar. Ancak bu araştırmanın ardından yapılan büyük bir sentez çalışmasında kardiyologlar, yüksek LDL seviyesinin sadece genetik mutasyonlara sahip nadir bireylerde değil, aynı zamanda kalp krizi riski taşıyan geniş bir nüfus kesiminde kolesterol birikiminin suçlusu olduğunu fark etmeye başladılar. Bu da sonuçta kalp hastalıklarına karşı devasa bir pozitif etkide bulunan Lipitor ve diğer kolesterol düşürücü ilaçların geliştirilmesine yol açtı. Brown ve Goldstein 1985'te Nobel Ödülü'ne layık görüldüler; çalışmaları milyonlarca insanın hayatını kurtardı. 1980'li yıllarda Brown ve Goldstein'ın laboratuvarında çalışan Helen Hobbs ve Jonathan Cohen, LDL kolesterolünün hücre içine alımını ve metabolizmasını değiştiren başka genler keşfederek, LDL seviyelerini düşüren ve kalp krizini önleyen yeni nesil ilaçlara öncülük ettiler.

bir madde ve kolesterol denen bir tür yağdan oluşan (...) püremsi kıvamda bir kan pıhtısıydı."

Eğer ellili ve altmışlı yılların yerel gazetelerindeki ölüm ilanlarını okursanız –ki bu kuşkusuz hastalıklı bir meşguliyettir– modern bir epideminin doğmakta olduğuna tanıklık edebilirsiniz. Gazetelerin ölüm ilanı sayfaları, "ani bir göğüs ağrısı" yaşayan ve onu takip eden bir çöküşle ölen erkek ve kadınların isimleriyle dolup taşıyordu: Mendocino, Kaliforniya'dan Elmer Sweet, yönetici, 1950'de elli üç yaşında; Pine City, Minnesota'dan John Adams, kalaycı, 1952'de yetmiş yedi yaşında; Gordon Mitchell, iplik fabrikası yöneticisi, 1962'de kırk yaşında; Lloyd Ray Luchsinger, 1963'te altmış bir yaşında ve günbegün daha niceleri. Kalp krizinden ölüm sayıları zirve yaparken, farmakologlar dikkatlerini pıhtılaşma kaskadını bloke edecek bir ilaç bulmaya yönelttiler. Bunlar arasında en öne çıkanı aspirindi. Aktif içeriği olan salisilik asit aslında söğüt ekstresinde bulunuyordu ve Antik Yunanlar, Sümerler, Hintliler ve Mısırlılar tarafından enflamasyonu, ağrıyı ve ateşi kontrol altında tutmak için kullanılmıştı.

Alman eczacılık şirketi Bayer'de çalışan Felix Hoffman adlı genç bir kimyager, 1897'de salisilik asidin kimyasal bir varyantını sentezlemenin yolunu buldu. İlaç aspirin veya asetil salisilik asidin kısaltması olan ASA olarak adlandırıldı. (Bu ad *asetil* kelimesinden alınan *a* ve salisilik asidin elde edildiği bitki olan *Spirea ulmaria* isminden alınan *spir* birleştirilerek elde edilmiştir.)

Hoffman'ın aspirin sentezi bir kimya harikasıydı ama molekülden ilaca giden yol çetrefilliydi. Bayer'deki kıdemli yönetici Friedrich Dresser aspirine şüpheyle bakıyordu, öyle ki ilacın kalp üzerinde "zayıflatıcı" bir etkisi olduğunu iddia ederek neredeyse üretimini durduracaktı. Öksürük şurubu ve ağrı kesici olarak bir başka ilacın –eroinin– geliştirilmesi üzerine odaklanmayı tercih etmişti. Ancak Hoffman, aspirinin üretilmesi konusunda itaatsizliğe varan bir direnç gösterdi ve Bayer yöneticilerini kendisini kovmanın eşiğine getirene dek zorladı. Sonunda tabletler üretildi ve halka satılmaya başladı. Ağrıyı, acıyı ve ateşi azaltmak üzere satışa çıkan ilaç, Dresser'in endişelerini gidermek için ilk başlarda paketinin üzerinde, ironik bir şekilde "Kalbe Zarar Vermez" etiketi taşımak zorunda kaldı.

Kaliforniya'nın bir banliyösünde aile hekimi olarak çalışan Lawrence Craven, 1940 ve 1950'lerde kalp krizini önlemek için

hastalarına aspirin vermeye başladı. Craven, burnu kendiliğinden ve aşırı miktarda kanamaya başlayana kadar, aspirinin dozunu on iki tablete çıkararak –önerilen dozdan çok çok fazla– kendi üzerinde deneyler yapmıştı. Kanamasını peçetelerle bastıran ve artık aspirinin güçlü bir pıhtılaşma önleyici ajan olduğuna ikna olan Craven, yaklaşık sekiz bin hastayı bu ilaçla tedavi etti. Kalp krizi oranlarının dikkat çekici şekilde düştüğünü not etmişti.

Ancak Craven geleneksel bir hekim biliminsanı değildi; aspirinle tedavi ettiklerini karşılaştırabileceği, tedavi edilmemiş bir kontrol grubu yoktu. Yetmişlerde ve seksenlerde yapılan büyük çaplı randomize denemeler, aspirinin gerçekten de kalp krizini önlemek ve tedavi etmek için var olan en etkili ilaçlar arasında olduğunu kanıtlayana kadar çalışması yıllarca göz ardı edildi.

1960'lı yıllarda, plateletlerin biyolojisi üzerine yapılan daha derin araştırmalar, aspirinin pıhtıyı önlemek için nasıl çalıştığını ortaya çıkardı. Plateletler, diğer bazı hücrelerle uyum içinde, yaralanmaya işaret etmek ve etkin hale geçmek için kimyasallar üretirler. Düşük dozlardaki aspirin, yaralanmayı algılayan bu kimyasalları üreten anahtar enzimin çalışmasını durdurur, böylece platelet etkinliğini ve sonuçta meydana gelen pıhtıları azaltır. Kalp krizleri için bir koruma mekanizması olarak aspirin, geçtiğimiz yüzyılın en önemli ilaçları arasında sıralanabilir.

Kalp krizi ya da miyokard enfarktüsü, koroner arterlerden birinin içindeki plağın kopması ve pıhtı oluşumunu tetiklemesiyle meydana gelir. 1990'lı yıllarda, cilalanmış zımba delikli ayakkabılar giyen ve kibar, soylu bir havası olan, kelleşmiş bir seksenliğin yönettiği bir iç hastalıkları kliniğinde stajyerdim. Bana, kendi stajyerliği sırasında kalp krizi için tek tedavi yönteminin istirahat, bol oksijen ve cam bir şırıngada verilen morfinle yatıştırma olduğu zamanları anlatmıştı. Şimdiki tanı testleri ve terapilerle arasında uzun bir yol vardı: telaş içinde hastaneye koşturulması (boşa geçen her dakika kalp kasının ölmesine ve onarılmaz hasara neden olur); kalbin elektriksel aktivitesini ölçmek için ambulansta yapılan ve daha sonra dijital olarak hastaneye gönderilen elektrokardiyogram (EKG); aspirin, oksijen ve hastayı, trombolitik olarak bilinen ve kan pıhtısını hızla çözebilen damar içi ilacın verilebileceği veya şişirilebilir, balon şeklindeki bir

cihazı kullanarak tıkanmış damarın açmaya yönelik bir prosedürün uygulanabileceği kateterizasyon laboratuvarına götürmek için çılgınca bir yarış.

Hocam, sadece fiziksel muayene ile koroner atardamar rahatsızlığını teşhis edebileceğini iddia ediyordu. Öncelikle aklından, bazı hastalar için kaçınılabilir, bazısı içinse kaçınılmaz olan –obezite, belli bir tür kolesterolün yüksek seviyede oluşu, kronik tütün kullanımı, hiper tansiyon ve/veya ailesinin kalp hastalıkları geçmişi gibi– risk faktörlerini içeren her maddeye bir puan vererek kendisi için hesap çıkardığı bir liste yapıyordu. Stetoskopunu kişinin boynuna yerleştiriyor ve boyundan geçerek beyne giden şah damarlarında plak birikimine işaret edecek üfürümü –bir çağıltı sesi– dinliyordu. Bir damardaki yağ birikintisi, genellikle bir başkasında da birikinti olduğunu gösterirdi. Sonra dikkatli bir şekilde, bir göğüs ağrısı geçmişi ya da hastanın yürümesi veya koşması esnasında en küçük bir sızlama dahi olup olmadığını not alıyordu. Bunun ardından, doğrulayıcı testler için göndermeden önce hastanın kalp rahatsızlığı olduğunu ya da olmadığını, bir sihirbazın gösterişçiliğiyle ilan ediyordu. Genellikle haklı da çıkıyordu. Aynı gösterişçilikle kalbe kan sağlayan koroner arterleri "yaşamın nehirleri" olarak adlandırmıştı.

Bir nehrin kenarında büyüyen çöp ve alüvyon yığınları gibi koroner plaklar da genellikle onlarca yıl içinde oluşur, damar boşluğunun merkezine doğru çıkıntı yapar ve hiçbir zaman tamamen durdurmasa da kan akışını yavaşlatır. Plak, kolesterol birikintileri, iltihaplı bağışıklık hücreleri, kalsiyum ve diğer bileşenleri içerir. Damar açıklığı (lümen) daralır ve kalp kası, ihtiyaçlarını karşılayacak derecede yeterli oksijen yüklü kan almakta zorluk çekerken, tıkanan trafik de kendini anjina pektoris denilen aralıklı, şiddetli bir ağrıyla gösterir.

Ancak anjina çok daha şiddetli bir krizin işareti olabilir. Bir gün bu moloz yığını parçalanıp nehrin merkezine dökülebilir. Bedenin yaralanma detektifleri olan plateletler, patlayarak açılan yaralanma bölgesini tıkamak için hemen oraya giderler. Yaraya yönelik fizyolojik bir tepki olarak tasarlanan şey, plağa karşı patolojik bir tepki halini alır. Nehirdeki yavaşlayan trafik artık durma noktasına gelen bir tıkanıklığa, bir kalp krizine dönüşür.

Yıllar boyunca farmakologlar kalp krizlerini önlemek ve tedavi etmek için çeşit çeşit ilaç ve prosedür keşfettiler. Elbette başta plateletlerin pıhtı oluşturmasını önleyen aspirinler var. Aktif bir pıhtıyı parçalayan pıhtı çözücü ilaçlar ve plateletlerin aktive olmamasını sağlayan platelet engelleyici ilaçlar var. Ayrıca koruma alanı içinde, LDL adı verilen ve kanda damlacık şeklinde partiküller halinde taşınan belirli formdaki bir kolesterolün seviyesini düşüren birçok ilaçtan biri olan Lipitor var. Lipitor gibi ilaçlar kandaki LDL seviyeni düşürür ve sonuçta damarları tıkayan, kolesterol açısından zengin çöp yığınlarının oluşmasını engellerler.

Ancak bu ilaçların hayat boyu her gün alınması gerekir. Boston'da yeni kurulan bir biyoteknoloji şirketi olan Verve Therapeutics, yakın bir zamanda kandaki LDL seviyelerini düşürmek için cüretkâr bir strateji önerdi. Kurucusu, genetikçi ve kardiyolog Sek Kathiresan, Massachusetts Genel Hastanesi'nde benden birkaç yıl önce staj yapmıştı. MGH, bir "önce yap, sonra öğret" hastanesiydi; en deneyimli doktorlar kıdemli asistanları eğitir, daha sonra onlar da astlarını ve stajyerleri eğitirlerdi. Yoğun bakım ünitesinde kıvranan bir adamın şahdamarına nasıl damar yolu açacağımı ya da içerideki basıncı kesin bir şekilde ölçmek için bir kadının boyun damarından kalp karıncığına bir kateteri nasıl sokacağımı, ben stajyerken kıdemli asistan olan Sek'ten öğrenmiştim. Yıllar sonra, Sek'in kalp hastalıklarına olan ilgisinin derin kişisel nedenleri olduğunu keşfedecektim: O zamanlar kırklarında olan erkek kardeşi, çıktığı koşudan dönmüş ve kalp krizi geçirerek yığılıp ölmüştü. Sonraki yıllar boyunca Sek'in çığır açan çalışması, değişikliğe uğrayarak kalıtıldığında kalp krizi riskini artıran çok sayıda gen tanımlanacaktı.

Kötü kolesterol olarak adlandırılan maddenin oluşmasını, taşınmasını ve dolaşımını mümkün kılan hayati önemdeki proteinlerin çoğu karaciğerde sentezlenir. İnsan embriyolarındaki genleri değiştirmek –temelde insan hücrelerindeki genetik metni yeniden yazmak– için He Jiankui tarafından kullanılan gen düzenleme teknolojilerini tekrar aklınıza getirin. Ne Sek ne de Verve insan embriyolarının genlerini değiştirmeye yönelik bir ilgi ya da arzu besliyor; bunun yerine gen düzenleme teknolojisini, insan karaciğer hücrelerinde kolesterolle ilişkili olan bu proteinlerin kodlandığı genleri devre dışı bırakmak için kullanmayı ve bunu da karaciğeri vücuttan çıkarmadan yapmayı umuyorlar. Verve'deki biliminsanları, karaciğere giden arterlere kateter takmak için yollar tasarladılar. (Sek'in

onlarca yıllık kardiyoloji pratiğinden öğrendikleri bu konuda çok yardımcı oldu.) Bu kateterler, minik nanopartiküllerin içine yüklenmiş gen düzenleme enzimlerini organa iletecek. Bu partiküller kargolarını bir kez karaciğer hücrelerinin içine boşalttıklarında, gen düzenleme enzimleri kolesterol metabolizmasına yardım ve yataklık eden genlerin içerdiği metni değiştirecek ve böylece –temelde LDL'yi metabolize eden yolakları etkinleştirerek– kanda dolaşan kolesterolün miktarını büyük ölçüde düşürecek. Bu tek seferlik bir işlem. Genler bir kez değiştirilince, yaşam boyu değişmiş olarak kalacaklar. Verve'in gen terapisi, eğer başarılı olursa sizi kolesterol seviyesi kalıcı şekilde düşük seyreden, kalp damar hastalıklarına karşı kalıcı biçimde korunan, miyokard enfarktüse karşı kalıcı şekilde güvende olan bir insan haline getirecek. Bu, kalp hastalığı için hücresel yeniden yapılandırmanın nihai başarısı olacak. Yaşam nehri (hocamın tercih ettiği tabirle) sonsuza tek temizlenecek.

KORUYAN HÜCRE

Nötrofiller ve Patojenlere Karşı Kavgaları

1736'da oğullarımdan birini, yaygın yolla alınan çiçek hastalığından kaybettim; dört yaşında, güzel bir çocuktu. Bu hastalığı ona inokülasyonla [aşılamayla] vermediğim için derin bir pişmanlık duydum ve hâlâ da duyuyorum.

—Benjamin Franklin

Kan hücreleri öyle kırmızıdır ki –bu renk kanın ne olduğuna dair zihnimizdeki algıya çok baskın bir biçimde işlemiştir– akyuvar hücreleri yüzyıllar boyunca fark edilmemiş ya da keşfedilmemiştir. 1840'larda Paris'te Gabriel Andral isminde bir Fransız patolog bir mikroskoptan bakarak, görünüşe göre mikroskopistlerin iki nesil boyunca gözden kaçırdığı şeyi buldu: Kanda bulunan bir diğer hücre tipini. Alyuvarların aksine bu hücreler hemoglobin taşımıyordu, çekirdekleri vardı ve zaman zaman yalancı ayaklar –parmak benzeri uzantı ve çıkıntılar– taşıyan düzensiz şekillere sahiplerdi. Bunlara "lökositler" veya akyuvar hücreleri adı verildi. (Sadece "kırmızı" olmamak anlamında "beyaz"dırlar.)

1843'te William Addison adında bir İngiliz doktor, ustaca bir kavrayışla bu beyaz hücrelerin –kendi tabiriyle "renksiz kan yuvarlarının"– enfeksiyon ve enflamasyonda kritik bir rol oynadığını ileri sürdü. Addison, genellikle tüberkülozla ilişkilendirilen ama başka bazı enfeksiyonlara da sebep olan beyaz, iltihap dolu nodüller olan tüberküller hakkındaki otopsi raporlarını topluyordu. Bir vaka raporunda şöyle yazılmıştı: "Yirmi yaşında, sağlam, genç bir adam öksürük ve yan tarafında ağrı şikayetiyle geldi (...) kendisini rahatsız eden küçük [kesik kesik] bir öksürüğü vardı." Kısa süre sonra

semptomlar ilerlemiş ve "belirsiz, derine yerleşmiş mukus ralleri ve öksürmeyle birlikte çok karakteristik bir *şişlik*" ortaya çıkmıştı. Hasta dört ay sonra, "derin ve hızlı bir çöküşün tüm belirtileriyle" ölmüştü. Dr. Addison otopside mevtanın akciğerlerini incelediğinde, "çok sayıda tüberkülle" dolmuş olduklarını gördü. Bu tüberküller, lamlar arasına yerleştirildiğinde ufalanıyor veya küreler halinde eriyorlardı. Mikroskop altında bakıldığında bu kürelerin irinden ve sanki özellikle bu yangılı bölgede görevlendirilmiş beyaz kan hücrelerinden oluştuğu görülüyordu. Bunlardan bazıları "taneciklerle dolu" diye not etti Addison. Belki, diye düşündü, taneciklerden oluşan bu yükü bedenin enfekte olmuş bölgesine iletiyorlar.

Peki, akyuvar hücreleriyle enflamasyon arasında nasıl bir bağlantı vardı? Gezgin bir zooloji profesörü olan Elie (ya da Ilya) Metchnikoff, Odessa Üniversitesi'ndeki meslektaşlarıyla yaşadığı çekişmenin ardından, özel bir laboratuvar kurduğu Sicilya'nın Messina şehrine gitmişti. Depresif bir yanı da olan, çabuk parlayan bir adamdı. Hayatı boyunca, biri patojen bir bakteri suşunu yutarak olmak üzere, iki kez intihara teşebbüs etmişti. Çoğu zaman bilimin köktenciliğiyle çelişen görüşleri vardı ama deneysel gerçeğe yönelik şaşmaz bir göze sahipti.

Metchnikoff, sıcak, sığ ve rüzgârlı kumsalların sürekli olarak bir deniz hayvanları hazinesini ortaya çıkardığı Messina'da, denizyıldızlarıyla deneyler yapmaya başladı. Bir akşam yalnızken –karısı ve çocukları yerel sirkte maymunları izlemeye gitmişlerdi– kariyerinin gidişatını belirleyecek ve bağışıklığı kavrayış şeklimizi değiştirecek bir deney tasarlamaya başladı. Denizyıldızı yarı şeffaftı; vücutlarında hareket eden hücreleri izleyebiliyordu. Özellikle bir yaralanmadan sonra hücrelerin nasıl hareket ettiklerine ilgi duyuyordu. Denizyıldızlarından birinin ayağına bir diken saplasa ne olurdu?

Uykusuz bir gecenin ardından ertesi sabah deneyine geri döndü. Bir grup hareketli hücre –kalın bir tampon tabakası– yoğun bir biçimde dikenin etrafında birikmişti. Aslında enflamasyonun ve bağışıklık tepkisinin ilk adımlarını gözlemliyordu: bağışıklık hücrelerinin yaralanma bölgesinde görevlendirilmesini ve yabancı bir madde (bu durumda diken) tespit ettiklerinde gösterdikleri etkinliği. Metchnikoff, bağışıklık hücrelerinin enflamasyon bölgesine doğru, sanki bir güç ya da cezbedici tarafından harekete geçirilmiş gibi kendiliğinden hareket ettiğini fark etti. (Daha sonra bu cezbedici

maddenin, yaralanmayla birlikte hücreden salınan kemokin ve sitokin adı verilen proteinler oldukları tespit edilecekti.) "Hareketli hücrelerin yabancı nesne etrafında kümelenmeleri, kan damarları ya da sinir sisteminin herhangi bir yardımı olmadan gerçekleşir," diye yazdı, "zira bu hayvanlar her ikisine de sahip değillerdir. Dolayısıyla hücrelerin kıymığın etrafında toplanmaları bir tür kendiliğinden eylemliliğin sonucudur."

Sonraki birkaç yılda Metchnikoff bu ana fikri –bağışıklık hücrelerinin etkin bir biçimde yangı bölgelerine çağrıldığını– temel alarak bir dizi deneye başladı. Gözlemlerini başka organizmalara ve başka tür yaralanmalara doğru genişletti. Genellikle su piresi olarak tabir edilen küçük bir kabuklu olan *Daphnia*'yı, bağırsaklarına nüfuz eden bulaşıcı sporlara maruz bıraktı. Bağışıklık hücrelerinin sadece enflamasyon bölgelerine gitmediğini keşfetti. Aynı zamanda bölgede toplanan bulaşıcı ajan ya da tahriş edici maddeyi yutmaya –yemeye– çalışıyorlardı. Bu olaya fagositoz ismini verdi: Bulaşıcı bir ajanın bir bağışıklık hücresi tarafından çevrilmesi ve yok edilmesi.

1880'lerin ortalarında yayımlanan ve sonunda kendisine Nobel Ödülü'nü kazandıracak olan bir dizi makalede Metchnikoff, bir organizma ve istilacısı arasındaki ilişkiyi açıklamak amacıyla Almancada "kavga", "savaş" ya da "dövüş" anlamlarına gelen *Kampf* kelimesini kullanmıştı. Daimi bir mücadeleyi andıran, "organizmaların içinde vuku bulan bir drama" tasvir ediyordu. (Metchnikoff'un bilim kurumlarıyla ilişkisinin de sürekli bir *Kampf* olduğunu iddia etmek oldukça caziptir.) Metchnikoff'a göre: "İki unsur [mikrop ve fagositik hücre] arasında bir kavga yaşanır. Bazen mikroplar üremeyi başarırlar. Hareketli hücreleri yok edebilen bir madde salgılayan mikroplar üretilir. Bütüne bakılınca bu tip durumlar oldukça enderdir. Çoğunlukla olan şey, hareketli hücrelerin, bulaşıcı sporları öldürmesi ve sindirmesi, böylece organizmanın bağışıklığının sağlanmasıdır."

Metchnikoff'un keşfettiği fagositik hücrelerin insanda bulunan versiyonları –makrofajlar, monositler ve nötrofiller– yaralanma ve enfeksiyonlara cevap veren ilk hücreler arasındadır. Nötrofiller kemik iliğinde üretilirler. İsimleri, nötral boyalarla boyanabileceklerine,

ancak asidik veya bazik olanlarla boyanmayacaklarına, yani "nötrofil" veya "nötr seven" olduklarına referans verir.*

Nötrofiller dolaşıma girdikten sonra yalnızca birkaç gün yaşarlar. Ama ne olağanüstü birkaç gün! Bir enfeksiyonun tahrikiyle hücreler kemik iliğinde olgunlaşır ve kan damarlarına geçerler. Kavgaya hazırdırlar; yüzeyleri taneciklenmiş, çekirdekleri genişlemiştir. Artık savaş için ortaya sürülmüş genç askerlerden oluşan bir alaydırlar. Dokulara hızlı bir şekilde ulaşmak için evrilmiş özel mekanizmalara sahiplerdir, böylece kan damarları boyunca akrobatlar gibi eğilip bükülerek yollarını bulurlar. Kısmen yaralanma sonucu salınan sitokin ve kemokinlerin miktarını hassas biçimde algılamalarından dolayı, sanki enfeksiyon ve enflamasyon bölgesine doğru çılgınca sürülüyor gibidirler. Bir bağışıklık saldırısı için yaratılmış çakı gibi, enerjik, hareketli makineler, görev başındaki profesyonel katiller ya da koruyucu hücrelerdirler.

Bir enfeksiyon bölgesine varmaları, özenle hazırlanmış askerî bir konuşlandırma başlatır. İlk önce kan damarlarının kenarlarına doğru bir çerçeve oluştururlar. Daha sonra duvarlar boyunca yuvarlanmaya başlar, duvarlardaki belirli proteinlere yapışıp ayrılarak hareket ederler. Sonunda kendilerini bir damarın kenarına daha sıkı bir şekilde bağlarlar ve tanecikleri içinde taşıdıkları toksik maddelerle mikrobu bombardımana tutacakları dokuya –akciğer ya da deriye– doğru aktif şekilde göç ederler. Mikrobu ya da onun parçalarını fagosite etmeye (parçaları içlerine almaya) ve onları, mikrobu parçalamak için toksik enzimlerle dolu özel bölmeleri olan lizozomlara yönlendirmeye başlayabilirler.

Bu ilk bağışıklık tepkisinin nefes kesen bir özelliği, aralarında nötrofillerin ve makrofajların da olduğu hücrelerinin *tabiatları gereği* bazı bakteri hücresi ve virüslerin yüzeyinde veya içinde bulunan

* Akyuvar hücrelerinin boyanma özelliklerine göre sınıflandırılması, Paul Ehrlich'in biyolojiye yaptığı büyük katkılardan bir diğeridir. Binlerce boyayla çalışarak, bazılarının bir hücreye ya da onun bir alt bileşenine mükemmel biçimde bağlanma yeteneği olduğunu keşfetmişti. Başlangıçta Ehrlich, bu bağlanma özelliğini bazı hücreleri diğerlerinden ayırmak için kullanmıştı: örneğin, nötral boyalarla bağlandığında mavi rengi alan *nötrofillerle* kanda bulunan asidik olmayan bir boyaya bağlanabilen bir başka hücre tipi olan *bazofilleri*. Bu fikre spesifik afinite adını veren Ehrlich, bir kimyasalın belirli bir hücreye spesifik afinitesinin yalnızca bir hücreyi boyamak için değil, öldürmek için de kullanılıp kullanılamayacağını merak etmeye başladı. Bu fikir, onun 1910 yılında Salvarsan adlı antibiyotiği keşfetmesine dayanak olacak ve kanser için bir sihirli değnek, kötü huylu bir hücre için spesifik afinite ve toksisiteye sahip bir kimyasal bulma arzusunun temelini oluşturacaktı.

proteinleri (ve diğer kimyasalları) tanıyan reseptörlerle silahlanmış olmasıdır. Bu olguyu düşünmek üzere bir an durun. Biz çok hücreli hayvanlar, evrim tarihi içinde o kadar uzun bir zamandır mikroplarla savaş halindeyiz ki birbirine yapışık kadim düşmanlar gibi birbirimiz tarafından tanımlandık. Tam bir uyum içinde dans ediyoruz. İlk aşamada tepki veren bağışıklık hücrelerimiz, özü itibarıyla mikrobiyal hücrelerde veya zarar görmüş hücrelerde bulunan ve belirli bir patojene (diyelim ki *Streptococcus*) özgü değil, tüm bakteri ve virüslerde yaygın biçimde bulunan moleküllere kilitlenmek üzere tasarlanmış kalıp tanıma reseptörleri taşırlar. Bazı reseptörler bakteriyel hücre duvarlarında bulunan, ancak hayvan hücre zarlarında görülmeyen bir proteini tanır. Bazıları, kimi bakterilere özgü olan yüzücü kuyruktaki bir proteine bağlanır. Başka bazıları ise virüsler tarafından enfekte edilmiş hücrelerce gönderilen sinyalleri algılarlar. Genel olarak ifade edilirse bu reseptörler iki sınıfa ayrılırlar: "hasarla ilişkili moleküler kalıpları" (hücresel hasar sonucu salınan maddeleri) tanıyanlar ve "patojenle ilişkili moleküler kalıpları" (mikrobiyal hücrelerin bileşenlerini) algılayanlar. Kısacası, beden içinde devriye gezerek hasar ve enfeksiyon *kalıplarını* –istila ve patojeniteye yönelik sinyaller gönderen maddeleri– ararlar.

Bir nötrofil veya bir makrofaj, bir bakteri hücresiyle karşılaştığında savaşmaya çoktan hazır haldedir. Onlarınki "öğrenilmiş" veya uyarlanmış bir bağışıklık biçimi değildir; tepkileri hücrenin yaratılışından gelir ve tepkiye yönelik sensörler, başlangıçtan itibaren nötrofilin içindedir. Kısaca bizler, bazı mikropların ters görüntülerini veya bedenlerimizde bıraktıkları hatıraları, fotoğraf negatifleri gibi hücrelerimizde taşıyoruz. Biz ve onlar: İçimizde değilken bile aslında içimizdeler. Bu, onlarla *kavgamızın* bir sembolü.

İmmün tepkisinin bu kanadı, yani nötrofiller, makrofajlar, diğer hücre tipleri ve bunlarla birlikte görev alan sinyaller ve kemokinler, 1940'lı yıllarda "doğuştan gelen bağışıklık sistemi"* olarak

* Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve dentritik hücreler gibi başka hücreleri de barındırır. Bu hücre tiplerinin her biri patojenlere yönelik ilk bağışıklık tepkisinde farklı bir işlev sergiler. Ortaklaşa paylaştıkları bir özellik, saldırılarını belirli bir patojene yönlendiren öğrenilmiş ya da uyarlanmış yetilere sahip olmamalarıdır. Özel bir patojene yönelik herhangi bir anıyı da muhafaza etmezler (ancak bazı güncel çalış-

adlandırılmaya başlandı. *Doğuştan* olmaları kısmen, bedenimizde enfeksiyona neden olan mikrobun herhangi bir yönüne uyarlanmaya veya onu öğrenmeye gerek kalmadan, içimizde doğal bir biçimde mevcut olmalarından kaynaklanmaktadır. (İmmün tepkisinin B hücrelerini, T hücrelerini ve antikorları içeren uyarlanan kanadına bir sonraki bölümde değineceğiz.) Doğuştan olmaları ayrıca, bağışıklık sisteminin en eski kanadını oluşturmalarından ve dolayısıyla atalarımızda da doğuştan gelmeleri nedeniyledir. Metchnikoff'un ilk kez gözlemlediği gibi deniz yıldızları da ona sahiptir. Su pireleri, köpek balıkları, filler, lemurlar, goriller de ve elbette insanlar da.

Doğuştan gelen tepkinin bazı versiyonları neredeyse bütün çok hücreli canlılarda bulunuyor gibi görünmektedir. Sinekler yalnızca doğuştan gelen bir sisteme sahiplerdir; bu sistemdeki genleri mutasyona uğratırsanız sinekler –doğrudan çürümeyle ilişkilendirilen yaratıklar olan– mikroplar tarafından istila edilir ve çürümeye başlarlar. Hücre biyolojisinde karşılaştığım en rahatsız edici görüntülerden biri –doğuştan gelen bağışıklık sistemi yok edilmiş– bir sineğin bakteriler tarafından canlı canlı yenmesidir.

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi sadece en eskilerden biri değil, ilk tepkiyi gösteren sistem olarak aynı zamanda bağışıklığımız için en önemli olanıdır. Bağışıklığı B ve T hücreleriyle ya da antikorlarla ilişkilendiririz ama nötrofiller ve makrofajlar olmasa çürüyen sineklerle aynı kaderi paylaşırdık.

Doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin merkezi rolüne karşın veya belki de bu merkeziliği *nedeniyle* doğuştan gelen bağışıklığın tıbbi anlamda değişikliğe uğratılmasının zor olduğu kanıtlanmıştır. Ancak yüz yıldan uzun zamandır, belki çok da farkında olmadan, doğuştan gelen bağışıklıkla oynuyoruz. Onu değişikliğe uğratmanın bu asırlık örneği aşılamadır; gerçi aşılar ilk icat edildiğinde, elbette doğuştan gelen bağışıklıkla ilgili kelime dağarcığı henüz oluşmamıştı ve koruma mekanizması bilinmiyordu. Hatta *aşı* kelimesinin kendisi

---

malar, doğal öldürücü hücrelerin bir alt kümesinin belirli patojenlere karşı sınırlı bir uyarlanabilir hafızaya sahip olabileceklerini göstermiştir). Bunun yerine, ilk tepki gösteren hücreler olarak, enfeksiyon, enflamasyon ve hasar sonucu salınan genel sinyallerle aktive olurlar ve B ile T hücre tepkileri uyarılıp aktive edilinceye kadar hücrelere saldırıp onları öldüren ve fagosite eden mekanizmalara sahiptirler.

bile, aşılamanın Çin, Hindistan ve Arap dünyasında yaygın bir şekilde uygulanmasından yüzyıllar sonra ortaya atılacaktı.

Nisan 2020'de Hindistan'ın Kalküta şehrindeki aşırı sıcak bir sabah vakti –otel odamın dışında şahinler sıcak hava akımının etkisiyle daireler çizerek yükselirken– çiçek hastalığını iyileştiren bir ilah olan tanrıça Sitala'ya adanmış bir tapınağı ziyaret ettim. Bu tapınağı, yılanların tanrıçası, zehirli ısırıkların şifacısı ve zehre karşı koruyucu olan Manasa'yla paylaşıyordu. Sitala ismi "soğumuş olan" anlamına gelir: Efsaneye göre kutsal bir ateşin soğumuş küllerinden ortaya çıkmıştır. Ancak onun düşürdüğü farz edilen sıcaklık yalnızca haziran ortasında şehri kasıp kavuran yazın inatçı öfkesi değil, aynı zamanda bir enflamasyondaki içsel sıcaklıktır. Çocukları çiçek hastalığına karşı koruması ve bu hastalığa yakalananların acılarını iyileştirmesi için yaratılmıştır. O, antienflamatuvar tanrıçadır.

Tapınak, Kalküta Tıp Koleji'ne birkaç kilometre mesafede, Kolej Caddesi'nin kenarında küçük, rutubetli bir odaydı. İçeride, su püskürtülerek nemlendirilmiş kutsal alanda, Vedik dönemden beri tasvir edildiği şekliyle bir eşeğin üzerinde oturmuş ve içinde serinletici sıvı olan bir kavanozu taşıyan tanrıça figürini vardı. Görevli, beni tapınağın 250 yıllık olduğu hakkında bilgilendirdi. Bu da onu, belki de tesadüfi olmayan bir şekilde, gizemli bir Brahman tarikatının *tika* uygulamasını yaygınlaştırmak amacıyla Ganj Ovası boyunca gezindiği zamanlara yerleştirecektir. Bu uygulama, çiçek hastasındaki canlı bir kabarcıktan iltihabı almayı, bunu haşlanmış pirinç ve otlardan oluşan bir macunla karıştırmayı ve deride açılan bir kesiğe sürerek çocuğa aşılamayı içerir. (*Tika* kelimesi Sanskritçedeki "işaretleme" kelimesinden gelir.)

Oldukça kuşkucu bir İngiliz hekim 1731 yılında, "Deliklerin açıldığı yer genellikle fistülleşir ve küçük bir cerahat akıntısı olur," diye yazıyordu, "ve (...) eğer bu delikler iltihaplanır ve ateş ya da döküntü meydana gelmezse artık enfeksiyona maruz kalmazlar."

Hindistanlı *tika* uygulayıcıları, bunu muhtemelen Arap hekimlerden öğrenmişlerdi. Onlar da Çinlilerden. MS 900 gibi erken bir tarihte, Çin'deki tıbbi şifacılar çiçek hastalığından kurtulanların bu hastalığa tekrar yakalanmadıklarını fark etmişlerdi. Bu durum onları, hastalığa yakalananlar için ideal birer bakıcı yapıyordu. Bir hastalıkla daha önce karşılaşmak, sanki ilk maruziyetin "anısı" saklanıyormuş gibi, bedeni o hastalığın gelecekte tekrar ortaya çıkmasına karşı bir şekilde koruyordu. Çinli doktorlar bu fikirden yola

çıkarak, bir çiçek hastasından aldıkları yaranın kabuğunu kuru, ince bir toz haline getirdiler ve bunu bir çocuğun burnuna üflemek için uzun gümüş bir boru kullandılar. Aşılama bir ip cambazlığı gibiydi: Eğer toz çok fazla canlı virüs maddesi içeriyorsa çocuk bağışıklık kazanmaz ve hastalanırdı; yaklaşık yüz uygulamadan birinde ortaya çıkan yıkıcı bir sonuç. Ancak çocuk inokülasyondan ve onunla verilen "iltihaptan" kurtulursa ya hiç semptom göstermeyen ya da sadece çok hafif belirtileri olan zayıflatılmış, lokal bir hastalık geliştirecek ve sonunda, ömür boyu süren bir bağışıklık kazanacaktı.

Bu uygulama, 1700'lü yıllarda bütün Arap dünyasında yayılmıştı. 1760'larda, Sudan'daki geleneksel şifacıların Tishteree el Jidderee –çiçeği satın alma– olarak adlandırılan bir uygulamayı gerçekleştirdikleri biliniyordu. Genellikle bir kadın olan şifacı, aşılamada kullanmak amacıyla en olgunlaşmış kabarcıkları satın almak için hasta çocuğun annesine gider ve fiyat konusunda pazarlık ederdi. Bu son derece ince ölçülerle icra edilen bir sanattı: En ferasetli şifacılar, koruma sağlamaya *yetecek* ancak hastalığa yol açmayacak miktarda viral materyalin alınabileceği, tam kararında olgunlaşmış lezyonları tanırlardı. İrin keseciklerinin bu şekilde çeşitli boyut ve şekiller alması, Avrupa'da çiçek hastalığına verilen adın da kaynağıydı: *Variation* –yani çeşitlilik– kelimesinden galen variola. Bu nedenle çiçek hastalığına karşı bağışıklık kazandırılması da variolasyon olarak adlandırılmıştı.

On sekizinci yüzyılın başlarında, Osmanlı İmparatorluğu'ndaki İngiliz elçisinin karısı Leydi Mary Wortley Montagu çiçek hastalığına yakalanmış, lezyonlar kusursuz cildinde çukurlar oluşturmuştu. Burada, variolasyon uygulamasına da şahit olmuş ve 1 Nisan 1718'de yaşam boyu arkadaşı olan Mrs. Sarah Chiswell'e şaşkınlık duygularını gösteren şu satırları yazmıştı:

> *Her sonbaharda, sıcakların azaldığı eylül ayında bu operasyonu gerçekleştirmeyi kendilerine iş edinmiş bir grup yaşlı kadın vardır... (...) Bunlardan birisi, elinde içi en iyi cins çiçek maddesi dolu bir ceviz kabuğuyla gelir ve hangi damarı açtırmak istediğinizi sorar. Büyük bir iğneyle ona sunduğunuz damarı (size sıradan bir çiziğin verdiğinden daha fazla acı vermeyecek şekilde) hızla açar ve iğnenin başının aldığı kadar maddeyi damarın içine yerleştirir. Sonra küçük yarayı boş bir kabuk parçasıyla kapatır ve bu şekilde dört ya da beş damar*

daha açar. Sonra ateş hastaları ele geçirmeye başlar ve iki, çok nadir olarak üç gün yataklarında kalırlar. Yüzlerinde, nadiren yirmi ya da otuzun üzerinde olan ama asla iz bırakmayan yaralar çıkar ve sekiz gün içinde hastalıktan önceki hallerine kavuşurlar. Yaralarının olduğu yerden, rahatsızlıkları boyunca, hiç şüphem yok ki büyük rahatlama sağlayan bir iltihap akar. Her yıl binlerce insan bu operasyonu geçirir ve Fransa elçisinin hoş biçimde söylediği gibi, diğer ülkelerde suları yolundan saptırıp evlere getirirlerken burada çiçeği getiriyorlar. Hiç kimsenin bundan öldüğüne yönelik bir örnek yok ve bu denemeyi sevgili oğluma da yaptırmaya niyetli olmamdan, güvenliğinden tamamen tatmin olduğuma inanabilirsiniz.

Oğlu hiçbir zaman çiçeğe yakalanmadı.

Variolasyonun başka bir mirası daha vardı: Belki de ilk defa *bağışıklık* kelimesinin kullanılmasına sebebiyet vermişti. 1775 yılında, tıpla amatör olarak ilgilenen Hollandalı bir diplomat olan Gerard van Swieten, variolasyonla tetiklenen ateşi ve çiçek hastalığı direncini tarif etmek için *immunitas* kelimesini kullandı. Bağışıklığın ve çiçek hastalığının tarihi böylece sonsuza dek birbirleriyle iç içe geçti.

1762 yılında geçen ve belki de uydurma olan hikâyeye göre Edward Jenner adında bir eczacı çırağı, bir sütçü kızın, "Sığır çiçeği geçirdiğim için ben asla çiçeğe yakalanmayacağım. Asla çirkin, çiçekbozuğu bir yüzüm olmayacak," dediğini duyar. "Sütçü kızın süt gibi teni" çokça tekrarlanan bir İngiliz deyişi olduğundan, bunu belki de yerel hikâyelerden birinde duymuştur. Jenner, 1796'nın Mayıs ayında çiçek aşılamasına yönelik daha güvenli bir yaklaşım önerdi. Çiçek hastalığıyla akraba olan sığır çiçeği, hastalığın derin irinli kabarcıklar ve ölüm riski barındırmayan çok daha az şiddetli bir türüne neden oluyordu.

Jenner, genç bir sütçü kız olan Sarah Nelmes'ten püstüller aldı ve bunlarla bahçıvanının sekiz yaşındaki oğlu James Phipps'i aşıladı. Temmuz ayında çocuğu, bu kez çiçek hastalığı lezyonlarıyla tekrar aşıladı. Jenner, etik insan denemelerine yönelik neredeyse bütün sınırları ihlal etmiş olsa da (örneğin bilgilendirilmiş rıza kaydı bulunmuyor, oysa canlı virüsle yapılan sonraki "meydan okuma" çocuk

için pekâlâ ölümcül olabilirdi) görünen o ki yaptığı şey işe yaramıştı: Phipps çiçek hastalığına yakalanmadı. Jenner, başlangıçta tıp topluluğunun direnciyle karşılaşsa da aşılamaya yönelik çabalarını artırdı ve aşılamanın babası olarak geniş kitlelerce tanınır hale geldi. Aslında İngilizce de aşı anlamına gelen *vaccine* kelimesi de Jenner'ın deneylerinin hatırasını taşır: Bu, Latince "inek" anlamına gelen *vacca* sözcüğünden türetilmiş bir ifadedir.

Ders kitaplarında tekrar edilen ve dolaşımda olan bu hikâye yine de yanlış nitelemelerle doludur. Sarah Nelmes'in çiçek lezyonları büyük olasılıkla sığır değil, at çiçeği hastalığının virüslerini taşıyordu. Jenner, 1798 yılında kendi yayımladığı bir kitapta bu gerçeği kabul etmişti: "Böylece Hastalık [düşündüğüm gibi] Attan İneğin meme ucuna ve İnekten de İnsan Deneğe geçiş yapar." Dahası Jenner, Batı dünyasındaki ilk aşı uygulayıcısı olmayabilir: Dorset vilayetindeki Yetminster kasabasında iriyarı, varlıklı bir çiftçi olan Benjamin Jesty de 1774 yılında sığır çiçeğine yakalanan ve sonra çiçek hastalığına bağışıklık kazanmış gibi görünen sütçü kıza dair hikâyeye inanmış ve söylentiye göre enfekte olan bir sığırın memesinden aldığı lezyonla karısını ve iki çocuğunu aşılamıştı. Jesty hekimler ve biliminsanları arasında bir alay konusu haline geldi ama karısı ve çocukları çiçek salgınından hastalığa yakalanmadan kurtuldular.

Peki ama aşılama bağışıklığı, özellikle de uzun-süreli bağışıklığı nasıl yaratıyordu? Vücutta üretilen bir faktör, enfeksiyona karşı gelme ve ayrıca yıllar boyunca enfeksiyonun anısını saklama yeteneğine sahip olmalıydı. Yakında öğreneceğimiz gibi, aşılama genellikle belirli antikorları bir mikroba karşı kışkırtarak çalışır. Antikorlar B hücrelerinden gelir ve bu hücrelerin bazıları onlarca yıl boyunca yaşamlarını sürdürdüğünden, ilk aşılamanın yapılmasından uzun bir zaman sonra bile konağın hücresel hafızasında saklanırlar. B hücrelerinin bu hafızayı yönetmeyi nasıl başardığını ve T hücrelerinin buna nasıl yardımcı olduğunu sonraki bölümde ele alacağız.

Ancak aşılamayla ilgili göz ardı edilen olgu, en önce doğuştan gelen bağışıklık sisteminin biçimlendirilmesine dayandığıdır. B ve T hücrelerinin sahneye çıkışından çok daha önce, aşılamanın ilk adımı, birincil tepkiyi veren makrofajların, nötrofillerin, monositlerin ve dendritik hücrelerin etkinleştirilmesidir. Özellikle tahriş edici bir maddeyle karıştırılmış haldeyse aşılamanın ilk farkına varanlar bu hücrelerdir; daha önce bahsettiğim haşlanmış pirinç ve otlardan oluşan macun, farkında olmadan bu amaca hizmet etmiş olabilir.

Daha sonra bu hücreler, fagositozun da dahil olduğu çeşitli sinyal süreçleriyle bağışıklık tepkisini başlatmak üzere aşı maddesini sindirip işlerler.

Tam da bu noktada immünolojinin temelindeki açmaz ortaya çıkar: Doğuştan gelen kadim, uyarlanabilir olmayan sistemi devre dışı bırakırsanız –ki bu sistem bir ayrım gözetmeksizin mikroplara saldırmak üzere tasarlanmıştır– belirli bir mikrobun anısını ayırıp saklayan B ve T hücrelerinin uyarlanabilir sistemini de devre dışı bırakmış olursunuz. Farelerde doğuştan gelen bağışıklığın genetik inaktivasyonu, hayvanların aşıya karşı zayıf bir tepki vermesine neden olur. İşlevsel bir doğuştan gelen sisteme sahip olmayan insanlar da –özellikle nadir genetik sendromlar taşıyan çocuklar– ciddi bağışıklık yetersizliğine sahiplerdir ve aşıya verdikleri tepki de ciddi biçimde azalmıştır. Doğuştan gelen bağışıklıktan yoksun sineklerin trajik bir bağışıklık yetmezliği sonucu ölmesi gibi, onlar da bakteri veya mantar enfeksiyonlarından ölürler: Mikroplar tarafından istila edilir, ele geçirilir ve alt edilirler.

Aşılama, insan sağlığının durumunu diğer bütün tıbbi müdahale formlarından –antibiyotiklerden, kalp cerrahisinden ve diğer bütün ilaçlardan– daha çok değiştirmiştir. (Ona yakın bir rakip, güvenli çocuk doğum yöntemlerinin bulunması olabilir.) Bugün en ölümcül insan patojenlerine karşı aşılar bulunuyor: Difteri, tetanos, kabakulak, kızamık, kızamıkçık. Rahim ağzı kanserinin açık ara en temel sebebi olan insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonunu önlemeye yönelik aşılar geliştirildi ve yakında Covid pandemisini ortaya çıkaran SARS-COV2'ye karşı da sadece bir değil, birkaç bağımsız aşının zaferle sonuçlanan keşfini göreceğiz.

Ancak aşılamanın öyküsü ilerlemeci bilimsel rasyonalizmin öyküsü değil. Kahramanı, akyuvarları ilk kez keşfeden Addison değil. Fagositleri keşfiyle koruyucu bağışıklığın kapısını aralamış olabilecek Metchnikoff da değil. Bakteriyel hücrelere karşı doğuştan gelen bağışıklığı keşfeden biliminsanları dahi tıptaki bu dönüm noktasının arkasındaki kahramanlar olarak övülmeyi hak etmiyor.* Aşılamanın

* Doğuştan gelen bağışıklık ve bağışıklık tepkimizin bu kanadını etkinleştiren genlerle ilgili bilgimizi çoğu 1990'larda Charles Janeway, Ruslan Medzhitov, Bruce Beutler ve Jules Hoffman tarafından gerçekleştirilen deneylerle ortaya çıkmıştır.

tarihi, daha ziyade üstü örtülü söylentiler, dedikodular ve efsanelerden ibaret. Kahramanlarının adı yok: onlar ilk çiçek iltihabını kurutan Çinli doktorlar, Sitala'ya tapan ve viral materyali haşlanmış pirinçle birlikte öğüterek çocuklara veren gizli mezhebin müritleri ve en olgun lezyonları ayırt edebilen Sudanlı şifacılar.

2020 yılının bir nisan sabahı, New York'taki laboratuvarımda bir mikroskobu açtım. Doku kültürü şişesi doktora sonrası araştırmacılarımdan birinin yetiştirdiği hareketli monositlerle doluydu.

İşte buradasınız, dedim kendi kendime. Laboratuvarda hiç kimsenin olmadığı ve insanların duyamayacağı şekilde içsel konuşmalar yapabildiğim sabahlardan biriydi. Patojenleri ve artıklarını "yiyebilen" doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücreleri olan bu monositler, açlıkları on katına artmış süper fagositler haline gelmeleri için genetik olarak düzenlenmişlerdi. Normal bir fagositin tüketebileceğinden on kat fazla hücresel materyali on kat daha hızlı yemek istemelerini sağlayacak bir gen eklemiştik. Biliminsanı Ron Vale'le işbirliği içinde gerçekleştirdiğimiz bu proje yeni tür bir bağışıklık yapılandırması içeriyordu. Makrofajlar ve nötrofillerle birlikte monositlerin de sıra spesifik uyarıcılara geldiğinde agnostik olduklarını hatırlayın; birçok bakteri ve virüste ortak olan faktörlere bağlanan reseptörler taşırlar ve yaralanma ya da enflamasyon nedeniyle genel SOS sinyalleri gönderen hücrelere doğru göç ederler.

Peki ya bir monositi belirli bir hücreyi yemesi ve öldürmesi için yeniden yönlendirebilseydik? Bu hücreleri, genel enfeksiyon örüntülerini tespit etmek yerine, diyelim ki yalnızca bir kanser hücresinin yüzeyinde bulunan belirli bir proteine uyumlanmış genlerle silahlandırsak? Bir taburun parçası olarak görevlendirilen asker, böylece belirli bir hedefi avlamak için yönlendirilmiş bir suikastçı haline gelir. Yapmaya çalıştığımız şey şuydu: Monositlerde ifade edilecek, monositin kanser hücrelerine bağlanıp hiperaktif bir fagositozu tetkileyerek eşi benzeri görülmemiş bir hevesle onu tüketmesine yol açacağını umduğumuz yeni bir reseptör sınıfı yaratmıştık. Esasen, ayrım gözetmeden hücre yeme eğilimlerine sahip bir monositle belirli bir hedefin peşinden gitme yeteneğine sahip bir T hücresi arasında bir yerlerde olan bir ara hücre yapmaya girişmiştik. Bu, biyolojide daha önce hiç var olmamış bir hücre tipi, bir kimeradır.

Böyle bir hücrenin, doğuştan gelen bağışıklığın toksik, ayrım gözetmeyen hiddetini ve uyarlanabilir bağışıklığın daha ayırt edici öldürme yeteneğini birleştireceğini ve böylece genel bir enflamatuvar tepkiyi harekete geçirmeden, kansere güçlü bir darbe indireceğini umuyorduk.

İlk hayvan deneylerinde farelere tümörler yerleştirdik ve milyonlarca süper fagosit enjekte ettik. Bu hücreler tümörleri canlı canlı yediler. Şimdi bu hücreleri devasa miktarlarda yetiştiriyor ve meme kanserleri, melanomlar ve lenfomalara karşı yönlendirilebilmelerini sağlayacak her türlü mekanizmayı test ediyoruz.

Süper fagositleri laboratuvarımda kanser yerken gördüğüm o nisan sabahından bu yana neredeyse iki yıl geçti ve –9 Mart 2022 sabahında– ben bu cümleleri yazarken, ilk hastaya, Colorado'da ölümcül bir T hücresi kanseri taşıyan genç bir kadına bu deneysel tedavinin (protokol, FDA ve denetleme kurulundan gerekli bütün onayları aldı) uygulanıyor olması ürkütücü bir rastlantı.

Tedavinin işe yarayıp yaramadığını öğrenmemize aylar var. Sonuçlar hakkında bana anlatılan tek şey, kadının tedaviyi herhangi bir komplikasyon oluşmadan atlattığı. Ama ilaç çözeltisi vücuduna damla damla girerken, ben de sanki damarlarına giren her damlayı hissedebiliyor gibiyim. *Acaba ne düşünüyor? Neye bakıyor? Yalnız mı?*

O gece sabaha karşı dört gibi sonunda uyuyakaldığımda, çocukluğuma dair bir rüya gördüm. Rüyamda Delhi'de on yaşında damlalar hakkında –başka ne olabilirdi ki?– düşünen bir çocuktum. Muson yağmurları temmuz ve ağustos aylarında şehri vururdu ve ben bir oyun oynardım: Yağmur yağarken pencerenin önüne kurulur, ağzımı açar ve su damlalarını yakalamaya çalışırdım. O geceki rüyamda, başlangıçta damlaları ağzımla yakaladım ama sonra bir su damlası birden gözüme girdi. Sonra uzaklardan bir gök gürültüsü sesi geldi ve yağmur durdu.

Laboratuvarınızda gerçekleşen bir keşfin tıbbi uygulamaya geçişi sırasında deneyimlediğiniz dehşet, beklenti ve coşkunun sarhoş edici karışımını tarif etmek zordur. Mucit Thomas Edison dehayı, yüzde doksan ter, yüzde on ilham şeklinde tanımlardı. Benim dâhi olmak gibi bir iddiam yok; sadece terlemeyi hissediyorum. İlaç denemesine

giren kadının görüntüsünü aklımdan çıkaramıyorum. Benzer hislere kapıldığım yegâne anlar, iki çocuğumun doğumlarından sonraki ilk dakikalardı.

Ama bu da bir doğum anı. Belki de yeni bir tedavi ve beraberinde yeni bir insan doğmakta.

Mikroskopu kapadım, Sitala'nın tuhaf tapınağını ve doğuştan gelen bağışıklığı, tıbbi ihtiyaçlarımız için bir araç haline getirmek üzere soğutmanın veya ısıtmanın ne kadar uzun ve ne kadar zor olduğunu düşündüm. Soğuk tanrıça Sitala, aynı zamanda çabuk öfkelenen bir yanı olmasıyla da bilinir: Kızdırırsanız, çiçek, ateş ve salgın hastalıklardan kaynaklanan enflamasyonla vücudunuzu mahvedebilir. Yakın gelecekteki bir zamanda, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin gazabını kanser hücrelerine yöneltmeyi, otoimmün hastalık durumlarında onu yatıştırmayı ve patojenlere karşı yeni bir aşı nesli yaratmak üzere güçlendirmeyi öğreneceğiz. Doğuştan gelen bağışıklık hücrelerimize insanlardaki kötü huylu hücrelere saldırmayı öğrettiğimizde, hücre terapisinin enflamasyonu dizginleyen tamamen yeni bir türünü icat etmiş olacağız. Belki bunu, metaforik olarak, kanserin üstündeki bir çiçek hastalığı şeklinde tarif edebiliriz.

SAVUNAN HÜCRE

Bir Beden Başka Bir Bedenle Karşılaşınca

Bir beden rastlarsa bir bedene
Arasından gelen çavdarların
Bir beden öperse bir bedeni
Gereği kalır mı ağlamanın?
—Robert Burns, "Comin Thro' the Rye," [Arasından Gelen Çavdarların] 1782

Tanrıça Sitala'nın Kalküta'daki tapınağının aynı zamanda ikinci bir ilaha adanmış olması pek de tesadüf değildir: Yılanların tanrıçası, zehirlere ve yılan ısırıklarına karşı koruyucu olan Manasa'ya. Genellikle bir kobranın üzerinde ayağa kalkmış ve başlarını kaldırmış kobralarla örtülüp halelenmiş vaziyette, biraz sert de olsa görkemli bir varlık olarak tasvir edilir. Medusa'nınkine benzeyen, keçeleşmiş saç yumaklarından yılanlar iner. Bengal kabilelerindeki Manasa tasvirleri çok daha korkunçtur: Bir yılanın bedenini taşır ve genellikle tamamen yılanlarla sarılmış haldedir.

İki kadim felaketin bir araya gelişi eski bir hatıranın izlerini taşır: Yılan sokması ve çiçek hastalığı, on yedinci yüzyılda Hindistan'a ikiz şeytanlar gibi musallat olmuşlardı ve her birine karşı koruma sağlayan tanrıçalar da pekâlâ tek bir tapınağı paylaşabilirlerdi. (Hindistan'da hâlâ her yıl seksen bin yılan sokması rapor ediliyor. Bu, dünyadaki en yüksek sayı.)

Dolayısıyla doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hikâyesi Sitala ile başladığına göre, ikinci kanadın, yani –antikor, B ve T hücrelerinden oluşan– uyarlanabilir immün sisteminin hikâyesinin de bir yılan sokmasıyla başlaması uygun olacaktır.

Efsanenin o kadar çok çeşidi var ki kimi zaman gerçek ile efsane arasındaki düğümü çözmek zorlaşıyor. 1888 yazında Berlin'de, Robert Koch'un laboratuvarında çalışan Dr. Paul Ehrlich, deneylerinde kullandığı tüberküloz suşuyla enfekte oldu. Ehrlich, balgamındaki bakteriyi tespit etmek amacıyla geliştirdiği bir test olan asit-hızlı boyamayı kullanarak kendi kendine teşhis koydu. Nil Nehri boyundaki sıcak havanın sağlığa faydalı olduğu düşünüldüğünden iyileşmesi için Mısır'a gönderildi.

Ehrlich, Mısır'da kalışı sırasında bir sabah, tıbbi bir vaka konusunda yardım etmesi için acil olarak çağrıldı. Bir adamın oğlunu yılan ısırmıştı ve bölgenin yerlileri, Ehrlich'in doktor olduğunu biliyorlardı. Çocuğun kurtulup kurtulmadığı bilinmiyor, ancak baba kendi başından geçen sıradışı bir deneyimi Ehrlich'e anlatmıştı: Kendisi de çocukluğunda ve birkaç kez de yetişkinliğinde ısırılmıştı. İlk yılan saldırısından kurtulmuştu ve sonraki her ısırıkla semptomları gitgide hafiflemişti. Bu belirli yılan türünün zehrine birden çok kez maruz kalmasının ardından adam, zehre karşı neredeyse dirençli hale gelmişti. Bu hikâyenin farklı biçimleri Hindistan'daki yılan avcıları arasında da yaygındır. Efsaneye göre ciltlerine minik delikler açmış ve kendilerini, çocukluktan başlayıp yetişkinliğe varana dek, önce küçük sonra artan dozlarda zehre maruz bırakmışlardı. Birkaç maruziyetin ardından ısırılmaya karşı dirençli hale gelmişlerdi.

Babanın hikâyesi Ehrlich'in aklını kurcalamıştı. Belli ki adam zehre karşı bir tepki –bir antivenin– geliştirmiş ve immünolojik anısını saklamıştı. Peki ama bir insan bedenini koruyucu bağışıklık üretmek üzere silahlandıran mekanizma neydi? Neden kurumuş bir çiçek kabarcığına *bir kez* maruz kalmamız hastalığa karşı yaşam boyu bağışıklık kazandırıyordu?

Ehrlich, 1890'ların başlarında Mısır'dan dönüşünden kısa bir süre sonra, Berlin'de yeni kurulan Prusya Kraliyet Salgın Hastalıklar Enstitüsü'ne henüz katılmış olan biyolog Emil von Behring'le görüştü. Von Behring ve misafir biliminsanı olarak enstitüde bulunan Shibasaburo Kitasato kısa bir süre içinde özgül bağışıklık üzerine bir dizi deneye başlamışlardı. Bunlar arasında en etkileyici olanı, Ehrlich'e dolaylı olarak Mısırlı adamın koruyucu bağışıklığını hatırlattı: Kitasato ve von Behring, tetanos veya difteriye neden olan bakterilere maruz bırakılan bir hayvan serumunun başka bir hayvana transfer edilmesiyle bağışıklık meydana getirilebileceğini göstermişlerdi. Von Behring difteri makalesine düştüğü alelade bir dipnotta,

serumun aktivitesini tanımlamak için *antitoxisch*, ya da antitoksin ifadesini kullanmıştı.

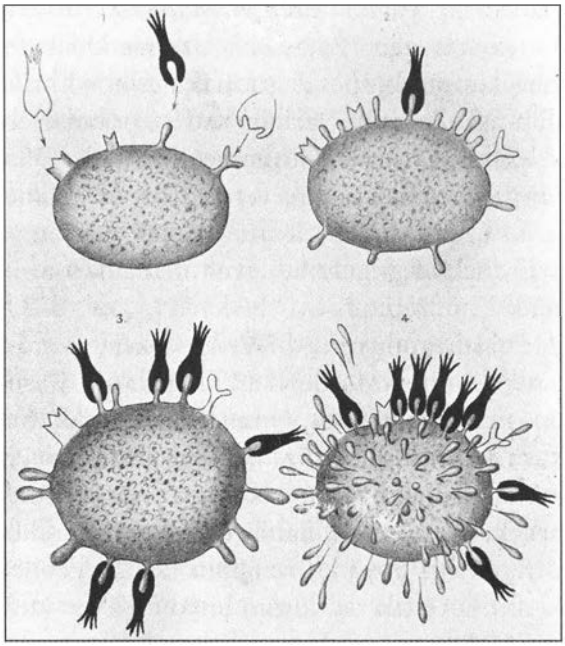
Soru hâlâ cevaplanmamıştı: Bu *antitoxisch* neydi ve nasıl üretiliyordu? Von Behring bunu serumun bir özelliği –bir ayrılma– olarak tasavvur etti. Yoksa bu, vücutta üretilen *maddesel* bir varlık olabilir miydi? 1891'de yayımlanan "Bağışıklık Üzerine Deneysel Çalışmalar" başlıklı geniş kapsamlı, spekülatif makalesinde Ehrlich, meslektaşı olduğu biliminsanlarını bu varlığın sadece potansiyel değil, aynı zamanda *maddesel* doğasını da düşünmeye zorladı. Ona, cesur bir tavırla, *Anti-körper* (antikor) adını verdi. *Corpus* kelimesinden gelen *körper*, ya da *beden*, bir antikorun gerçek bir kimyasal varlık olduğuna dair Ehrlich'in gitgide büyüyen inancına işaret ediyordu: Bedeni savunmak için üretilmiş bir "beden".

Bu antikorlar nasıl yapılıyorlardı? Ve bir toksine özgü olabilirken bir başkasına nasıl olmuyorlardı? 1890'lı yıllarda Ehrlich muhteşem bir teori inşa etmeye başladı. Ona göre vücuttaki her hücrenin yüzeyinde devasa miktarda bir dizi kendine özgü protein –bunları yan zincirler olarak adlandırmıştı– bulunuyordu. Özünde bir kimyager olan Ehrlich, boya üreticiliğinin diline geri döndü. Farklı bir yan zincir ekleyerek bir boyanın renginin değiştirilebileceğini biliyordu. Ve belki antikorlarda da durum buydu: Kimyasal bir maddenin yan zincirlerini değiştirerek bir antikorun bağlanma özelliklerini veya spesifik afinitesini değiştirebilirdiniz. Bir toksin veya patojenik madde, bir hücredeki böyle bir yan zincire bağlandığında hücre bu antikorun üretimini artırıyordu. Ehrlich'in tahminine göre, tekrar tekrar maruz kalma durumunda hücre, hücreye bağlı o kadar çok antikor meydana getiriyordu ki sonunda bunlar kana salgılanıyordu. Antikorun kandaki varlığı ise immünolojik hafızayla sonuçlanıyordu. Antikora bağlanmış olan madde –toksin ya da yabancı protein– kısa süre sonra, antikor *üreten* bir madde olduğunu ifade edecek şekilde, anti*jen* olarak adlandırıldı.*

Ehrlich'in teorisi birçok doğrudan yola çıkarak yanlış biçimde inşa edilmişti. Bir antikorun, bir anahtarın kilide bağlanması gibi, eş antijenine fiziksel olarak bağlandığını doğru tahmin etmişti. Ayrıca bu antikorların sonunda kana salgılandığı ve bir tür immünolojik hafızanın kaynağı olduğu tahmininde de haklıydı. Ancak Ehrlich'in

* Yazar burada, İngilizcede "üretmek" anlamına gelen "generate" sözcüğünün ilk hecesiyle "antijen" anlamına gelen "antigen" sözcüğünün son hecesi arasındaki bağlantıya dikkat çekmektedir. (*ç.n.*)

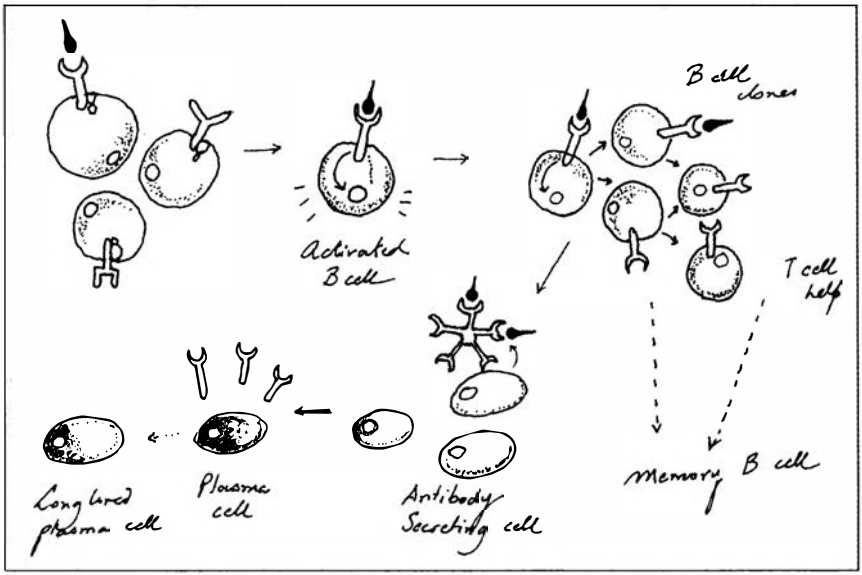
yan zincir teorisi birçok soruya cevap getiremiyordu. Proteinlerin kendileri sınırlı bir ömre sahipken ve sonunda yok ediliyor ya da atılıyorlarken, nasıl oluyor da immünolojik hafıza neredeyse bir ömür boyu varlığını sürdürebiliyordu?



(a)

Sonunda bilimsel hafızada kalan, Ehrlich'in teorisinden çok, ortaya attığı sözcükler oldu. Diğer araştırmacılar, "immün beden", "amboseptör" ya da "kopula" gibi, antikorların özelliklerini daha isabetli biçimde ifade edecek terimler önermeye çalıştılar. Ancak şiirsel basitliği *antikor* kelimesini nesiller boyunca araştırmacılar için çok daha cazip kıldı. Antikor, başka bir maddeye kitlenen bir beden, bir proteindi. Antijen ise antikor üreten bir maddeydi. Bir biliminsanının yazdığı gibi: "Bu iki kelime, Romeo ve Juliet ya da Laurel ve Hardy gibi birbirinden ayrılmaz çiftlerden birini meydana getirmeye yazgılıdırlar." Bu kimyasalların kendileri gibi isimleri de ayrılmaz bir çift misali birbirine kenetlenmişti. Birbirlerine takılıp kalmışlardı.

Kuşlar üstünde 1940'ların başlarında yapılan deneyler, antikorların, anüsün yanındaki tuhaf bir organda (cloaca) bulunan hücreler tarafından üretildiğini gösterdi. Bu yapı, kese (Latince, bursa) benzeri



(a) Ehrlich'in antikorların nasıl üretildiğini gösteren illüstrasyonu. Alman biliminsanı B hücrelerinin (1'de gösterilenler) yüzeylerinde birçok yan zincir olduğunu tasavvur etmişti. Bir antijen (siyah molekül) böyle bir yan zincire bağlandığında (2), B hücreleri, diğerlerini dışarıda bırakarak bu yan zincirden gitgide daha fazlasını üretiyorlardı (3), ta ki sonunda antikoru dışarıya salgılamaya başlayana dek (4). (b) Yazarın, Ehrlich'le benzer grafik motifler kullanarak çizdiği, klonal seleksiyon yoluyla antikor meydana getirilmesine yönelik gerçek süreci gösteren illüstrasyonu. Her B hücresi, hücre yüzeyinde bulunan özgün bir reseptör meydana getirir. Bir antijen bağlandığında, bu belirli B hücresi genişler ve antikor salgılayan kısa ömürlü hücreler meydana getirir (başlangıçtaki antikor genellikle beş antikordan oluşan bir kompleks, bir pentamerdir). Sonunda antikor salgılayan bir plazma hücresi oluşturulur. Bu plazma hücrelerinden bazıları uzun ömürlü plazma hücreleridir. Etkinleştirilmiş B hücreleri aynı zamanda, T hücrelerinin yardımıyla bellek B hücreleri haline gelirler.

şekli ve onu keşfeden on altıncı yüzyıl anatomisti Aquapendenteli Hieronymus Fabricius'un ismine atıfla "Bursa Fabricius" –ya da Fabricius kesesi– olarak adlandırılmıştı. Antikor yapan hücrelere, *bursa* kelimesinin baş harfinden yola çıkarak B hücreleri dendi. İnsanlar da dahil olmak üzere, memelilerde Fabricius kesesi bulunmuyor. Bedenlerimiz B hücrelerini öncelikle kemik iliğinde üretir ve daha sonra lenf düğümlerinde olgunlaştırır.

O döneme kadar Ehrlich'in –antikorların, antjenler için yan zincir reseptörleri taşıyan hücreler tarafından üretilmesini temel alan– yan zincir teorisi, büyük oranda sağlam kalmıştı. Bir antikorun gerçek moleküler "şekli" ancak yıllar sonra keşfedilecekti: Sırasıyla Oxford Üniversitesi ve New York'taki Rockefeller Enstitüsü'nde çalışan

Gerald Edelman ve Rodney Porter, 1959 ve 1962 yılları arasında antikorların iki sivri baş kısmına sahip Y-şekilli moleküller olduklarını keşfedeceklerdi. Y'nin bu baş kısımları ya da boynuzları, birer çatal ucu gibi davranarak antijene bağlanır: Dolayısıyla çoğu antikorun iki bağlanma ucu vardır. Y'nin sap kısmıysa birçok amaca hizmet eder. Makrofajlar –yiyici hücreler– antikorun saplarını, tıpkı bir çatalın sapının yiyecekleri ağza götürmek için kullanılması gibi, antikora bağlı mikropları, virüsleri ve peptit parçalarını çevrelemek ve ardından yutmak için kullanır; makrofajlar üzerindeki spesifik reseptörler, bir elin çatalı tutması gibi sapı yakalar. Bu tam da Elie Metchnikoff'un gözlemlediği olayın, yani fagositozun mekanizmalarından biridir.

Y'nin gövdesi ya da sapı başka bir amaca daha hizmet eder: Hücreye bir kez bağlandığında, aynı zamanda kandaki bir dizi toksik bağışıklık proteinini mikrobiyal hücrelere saldırmaları için cezbeder. Kısaca bir antikor, çok parçalı bir molekül olarak düşünülebilir; kendilerini antijene bağlayan uçlar ve güçlü bir moleküler katil olmak için bağışıklık sistemiyle birlikte hareket etmesini sağlayan bir sap. Antikorun, antijene bağlanma ve bağışıklık aktivasyonu şeklindeki bu iki ayrı işlevi, bu işlevlerle son derece bağlantılı bir biçimle –immünolojik bir dirgen– tek bir molekülde bir araya gelmiştir.

Önce on yıl kadar geri dönelim: 1940'larda, antikorların dirgen şeklinin anlaşılmasından çok önce, Ehrlich'in fikrinin ortaya çıkardığı felsefi ve matematiksel sorular derin ve rahatsız edici bir nitelik sergiliyordu. Teorisinin en önemli dayanak noktası, üzerinde milyonlarca farklı şekilli diken bulunan bir kirpi gibi, hücrelerin de yüzeylerinde bir antijene karşı *önceden yapılmış* yüzlerce, hatta binlerce reseptör sergileyebiliyor olmasıydı. Bağışıklık tepkisi ise sadece, bu reseptörlerden birinin bir antijene bağlanması ve bu antikorların üretiminin artırılması –bir dikenin aktif hale gelip dökülmesi– anlamına geliyordu.

Ancak sayılar gerçekle uyuşmuyordu. Bir hücrenin yüzeyinde önceden yapılmış kaç tane antikor bulunabilirdi? Bir kirpi kaç tane dikene sahip olabilirdi? Bütün bir antijenler evreni –sonsuz dikeni olan bir kirpi gibi– hücrelerin reseptörlerinde "ayna görüntülerine" sahip miydi? Bir B hücresinde böyle bir antikor karşı-evreni meydana

getirmeye yetecek derecede *gen* nasıl bulunabilirdi? Ehrlich haklıysa B hücrelerimizin her biri sürekli, bağışıklık tepkisi yaratabilecek her şeyin tersine çevrilmiş bir kozmosunu taşımalıydı. Akla gelebilecek her antijen için mi? Hindu ilahlarının en önemlilerinden biri olan Krişna'nın annesi Yashodhara'nın, bir toprak parçası yuttuğu için bebek Krişna'nın ağzını açtığına dair bir Hint efsanesi vardır. Yashodhara bebeğinin dişlerini birbirinden ayırır ve Krişna'nın içinde, bütün bir evreni görür: yıldızları, gezegenleri, milyonlarca güneşi, dönen galaksileri, kara delikleri. B hücrelerimizin her biri de yansıtılmış bir kozmos –evrendeki her antijenin zıt eşi– mu taşıyordu?

Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nden efsanevi kimyager Linus Pauling, 1940'ta bir cevap önerdi. Öyle yanlış bir cevaptı ki sonunda doğruya işaret edecekti. Pauling'in bilimsel başarıları efsaneviydi. Protein yapısının temel bir özelliğini çözmüş ve kimyasal bağların termodinamiğini açıklamıştı ama aynı zamanda olağanüstü bir şekilde yoldan çıkabiliyordu. Zekâsının yanı sıra aksiliğiyle de ün salmış kuantum fizikçisi Wolfgang Pauli'nin bir öğrencisinin sınav kâğıdını okuyup üzerine "O kadar kötü ki yanlış bile değil" yazdığı söylenir. Pauling, genellikle bilimsel toplantılar sırasında rastgele ortaya attığı cüretkâr, alışılmışın dışında teorileriyle tam tersi bir kışkırtmayı ortaya çıkarıyordu: Hipotezleri ve modelleri bazen öylesine yanlıştı ki kötü bile değillerdi. Meslektaşları, Pauling'in zıpır teorilerine alışmışlardı; hatta onlara değer veriyorlardı. Modellerinin iç çelişkilerini analiz ederek –diğer bir deyişle öneride *neyin* yanlış olduğu ve *neden* doğru olamayacağı hakkında akıl yürüterek– genellikle gerçek mekanizmaya, gerçeğe ulaşabileceklerini fark ediyorlardı.

Pauling antikorların, antijenleriyle karşılaştıklarında, antijen tarafından aktif şekilde büküldüklerini ve şekil değiştirdiklerini hayal etti. Kısaca antijen (diyelim ki bakteriyel bir proteinin parçası), antikorun nasıl bir şekil alacağı konusunda –Pauling'in söylediği haliyle– "talimat veriyor", bir ölü maskesi yapmak için dökülen erimiş balmumuna benzer şekilde, antikorun yapılacağı ya da kalıba dökülecek bir şablon gibi davranıyordu.

Ancak araştırmacılar, Pauling'in antikorlarla ilgili eğitici teorilerini genetik ve evrimin temelleriyle uzlaştırmak konusunda zorluk

çekti. Sonuçta proteinler genler tarafından kodlanır ve genlerdeki kodlar sabitse bu koddan üretilen proteinin yapısı da sabittir. Bir antikor –bir protein– önceden belirlenmiş bir fiziksel forma sahip olan biyolojik bir kimyasaldır; mumyalanmış bir antijenin etrafına mükemmel biçimde sarınabilen, şekil değiştiren bir tür kefen değildir.

Olası yalnızca tek bir cevap vardı: Antikorlar şekil verilebilir yapılara sahiplerse onları kodlayan genler de –mutasyonla– şekil verilebilir olmalıydılar. Stanford'dan genetikçi Joshua Lederberg, Pauling'in fikrine meydan okudu ve bir alternatif önerdi: "Antijenler, antikor özgüllüğü için gerekli bilgileri mi taşırlar yoksa mutasyonla ortaya çıkan hücre hatlarında seçilim mi yaparlar?" Lederberg'e göre en azından teorik anlamda cevap belliydi. Hücre biyolojisi ve genetikte –aslında biyoloji dünyasının büyük kısmında– öğrenme ve hafıza, genellikle talimat ya da amaçlar doğrultusunda değil, mutasyon yoluyla gerçekleşir. Bir zürafanın uzun boynu, atalarının nesiller boyunca uzun ağaçlara ulaşmak için boyunlarını uzatmayı amaç edinmelerinin bir ürünü değildir. Uzamış bir omurga yapısına sahip memeliler üreten ve sonunda uzun bir boyun yaratan mutasyonların ve onu takip eden doğal seçilimin sonucudur. Antikorlar nasıl olur da bir antijenin şekline uymak için bükülmeyi "öğrenirler"? Bir antikor, bir antijene uymak için neden şeklini kendiliğinden değiştirebilen bir tür işlenebilir orta çağ kumaşı gibi karakterine aykırı davransın?

Lederberg elbette haklıydı. Antikor oluşumuna dair muammanın doğru cevabı sonunda, 1957 yılında Avustralyalı bir immünolog tarafından *Australian Journal of Science* dergisinde yayımlanan, karanlığa gömülmüş bir makalede gizlenmiş halde bulunacaktı. (Bugün bile immünoloji profesörleri onu hiç okumadıklarını itiraf ederler.) 1950'lerde Frank Macfarlane Burnet, Niels Jerne ve David Talmage'ın daha önceki çalışmalarından yola çıkarak ne Pauling'in ne de Ehrlich'in bulmacanın cevabına ulaşabildiklerini fark etti. Antikorlar talimat ya da amaçlar doğrultusunda yaratılmıyordu. Tek bir B hücresi de potansiyel antijenlerin her birinin bağlandığı bütün potansiyel antikorların evrenini sergileyemezdi.

Burnet, Ehrlich'i baş aşağı çevirdi. Ehrlich'in fikri, her hücrenin –sonsuz dikenli bir kirpi gibi– büyük bir antikorlar dizisi sergilediği

ve antikorların, antijenlere bağlandıklarında seçildikleri yönündeydi. Burnet şöyle düşündü: Peki ya her B hücresi bir antijen için sadece *bir* reseptör bulunduruyorsa ve antijene bağlandığında seçilen ve büyüyen, antikor değil de *hücreyse*? Proteinler komutla büyümezler ama hücreler büyür. Yüzeyindeki proteinde tek bir antijen bağlanma reseptörü taşıyan bir B hücresi, uygun bir sinyal verildiğinde tam da bunu yapabilir.

Burnet, işaret edilen karşılaştırmanın neo-Darwinci bir mantıktan çıkarılabileceğini savunuyordu. Taşıdıkları mutasyonlar nedeniyle her biri özgün ve ufak farklılıkları olan gagalara sahip ispinozlarla dolu bir ada hayal edin: Gagaların bazıları büyük ve düz, bazılarıysa ince ve sivri. Sonra birden doğal kaynakların aniden sınırlı hale geldiğini hayal edin. Meyve ağaçları bir fırtınada yok olur ve bütün yumuşak meyveler ortadan kalkar; geride kalan tek yiyecek, sert kabuklu tohumlardır. Düşen tohumları kırabilen büyük gagalı bir ispinoz doğal olarak seçilip hayatta kalabilirken, meyve nektarıyla beslenmesi gereken ince gagalı ispinoz ölecektir.

Kısacası, tek tek hücreler gibi tek tek ispinozlar da sonsuz bir repertuvara ya da gagalar kozmosuna sahip değillerdir ve çevrelerindeki koşullara en uygun olanı seçip adapte etmezler. *Bunun yerine doğal seçilim, doğal bir felaket karşısında ideal bir gagaya sahip olan ispinozları tek tek seçer.* Bu şekilde seçilmiş ispinozların popülasyonu büyür. Ve geçmiş felaketlerin anıları saklanır.

Burnet, bu analojiyi B hücrelerine genişletti. Bir vücuttaki, her biri yüzeyine bağlı özgün bir reseptör taşıyan muazzam bir B hücreleri topluluğunu hayal edin. Bu durumda her hücre benzersiz bir gagası olan bir ispinozdur. Her reseptörün bir antikor olduğunu, ancak bu sefer bir B hücresinin yüzeyine bağlı bulunduğunu (ve hücreyi aktive etmek üzere bir sinyal molekülleri ağıyla bağlantılı olduğunu) hayal edin. Bir antijen, böyle bir B hücresine (bir klona) bağlandığında, hücre uyarılır ve diğerlerinden daha fazla büyür. Doğru gagayı (ya da antikoru) taşıyan ispinoz (ya da B hücresi) seçilir. Bu doğal seçilim değil, *klonal* seçilimdir: Bir antijene bağlanma yetisine sahip belirli bir hücrenin seçilimi.

Doğru reseptörü bulunduran bir B lenfosit, yabancı bir antijenle karşılaştığında muhteşem bir süreç ortaya çıkar. Lewis Thomas'ın, *The Lives of a Cell: Notes of a Biology Watcher* (1974) adlı kitabında yazdığı gibi: "Bağlantı kurulduğunda ve belirli bir reseptörü taşıyan belirli bir lenfosit, belirli bir antijenin bulunduğu yere

getirildiğinde, doğadaki en büyük küçük gösterilerden biri gerçekleşir. Hücre genişler, büyük bir hızla yeni DNA üretir ve yerinde bir kararla blast –patlama– olarak adlandırılmış olan şeye dönüşür. Sonra bölünmeye başlar, hepsi aynı reseptörle etiketlenmiş eş hücrelerden oluşan yeni bir koloni meydana getirmek üzere kendini kopyalar." Sonunda, "doğru" (antijene en iyi bağlanan) reseptörü taşıyan baskın B hücresi klonları, bütün diğerlerini geride bırakarak sayıca bir patlama yapar. Bu, doğru gagalı ispinozun doğal seçilim tarafından "seçilmesine" çokça benzeyen bir biçimde, Darwinci bir süreçtir.

Ehrlich'in daha önce 1891 yılında hayal ettiği gibi, şimdi bu blastlar reseptörleri kana salgılarlar. B hücrelerinin zarından kurtulan ve kanda yüzmeye başlayan reseptörler antikor "haline gelirler".* Ve antikor hedefine kilitlendiğinde, mikrobu zehirlemek için bir proteinler dizisini bölgeye toplayabilir ve yutmaları veya fagosite etmeleri için makrofajları görevlendirebilir. Onlarca yıl sonra, araştırmacılar bu etkinleşmiş B hücrelerinden bazılarının tamamen ortadan kalkmadıklarını gösterdiler. Bedende bellek hücreleri biçiminde varlıklarını sürdürüyorlardı. Thomas'ın sözleriyle, "[Antijen tarafından uyarılan hücreleri barındıran] yeni küme, bir anıdan başka bir şey değildi." Alevlenen enfeksiyon bir kez sona erip mikrop temizlendiğinde, bu B hücrelerinden bazıları daha sessiz hale gelir ancak yine de varlıklarını sürdürürler. Tıpkı mağarada toplanan ispinozlar gibi. Vücut tekrar antijenle karşılaştığında, bellek B hücreleri yeniden etkinleşir. Antikor üreten plazma hücreleri halinde olgunlaşmak üzere, uyku halinden aktif biçimde bölünme aşamasına geçer ve böylece immünolojik bir anıyı geri çağırır. Özet olarak, immünolojik anının varlığını sürdürdüğü yer, Ehrlich'in tasavvur ettiği şekilde bir protein değildir. Geçmişteki maruziyetin anılarını taşıyan, önceden harekete geçirilmiş bir B *hücresidir*.

---

* Süreci biraz basitleştirdim ama antikor oluşumuna yönelik temel detaylar burada yer almaktadır. Bir B hücresi reseptörünün bir antijen tarafından aktive edilmesi, bu reseptörün kana salgılanması, antikorun zaman içinde rötuşlanması, plazma hücreleri tarafından sürekli salgılanması ve bazı etkinleşmiş B hücrelerinin bellek B hücrelerine dönüşümü esasen sürecin tamamını kapsar. Yakında göreceğimiz gibi, bazı antikor salgılayan hücreler –plazma hücreleri– de uzun ömürlü hale gelirler. Her ikisi de önceki enfeksiyonun hatırlanmasına katkıda bulunuyor gibi görünür. Yardımcı T hücreleri bu süreçte temel bir rol oynar. Sonraki bölümlerde bu hücrelere de döneceğiz.

Her B hücresi kendi özgün antikorunu nasıl edinmektedir? Darwin'in ispinozları kendilerine özgü gagalarını yumurta ve sperm hücrelerinde ortaya çıkan ve gaganın morfolojisini değiştiren mutasyonlar yoluyla geliştirmişti. Bu mutasyonlar germ hattındadır: İspinozun her hücresinin DNA'sında bulunurlar ve bir nesilden diğerine tam halde taşınırlar; dolayısıyla büyük gagalı ispinozlar büyük gagalı ispinozları meydana getirir ve böyle devam eder.

1980'lerde Japon immünolog Susumu Tonegawa tarafından gerçekleştirilen bir dizi ufuk açıcı deney, B hücrelerinin de mutasyonlar yoluyla kendi özgün antikorlarını edinebileceğini gösterdi. Gerçi bu, mutasyonun sperm ve yumurtalarda değil, bu hücrelerin içinde gerçekleşen, hassas şekilde düzenlenmiş bir biçimiydi. B hücreleri bir dizi antikor üreten geni yeniden düzenler, genetik modülleri giysi parçaları gibi karıştırır ve eşleştirir. Bu analoji süreci fazla basit hale getiriyor ama önemli. Örneğin bir antikor, üç karışık gen modülünden meydana getirilebilir: Sarı pantolon ve siyah bir bereyle eşleştirilmiş nostaljik bir ceket gibi. Bu sırada bir ikincisi modüllerin farklı bir düzenlemesini kullanabilir; belki koyu renk bir paltoyla eşleşmiş mavi pantolon ve zımba delikli ayakkabılar. Her B hücresinin, kendi üzerinde deneyebileceği geniş bir genetik modüller gardırobu bulunur; elli gömlek, otuz şapka, yirmi ayakkabı ve daha birçoğunu hayalinizde canlandırın. Olgun bir B hücresi olmak için yalnızca dolabını açması, gen modüllerinin bazı özgün kombinlerini seçmesi ve bu modülleri antikor oluşturmak için yeniden düzenlemesi gerekir.

Her ne kadar büyük oranda düzenlenmiş, kasıtlı bir mutasyon olsa da B hücresindeki bu tip her yeniden düzenleme de aynı zamanda bir mutasyondur. Özel bir aygıt, her bir B hücresindeki gen düzenlemelerini şekillendirerek, her antikora özgün bir uyuşumsal kimlik ve dolayısıyla belirli bir antijene bağlanmak ve onu tutmak üzere bir benzerlik kazandırır. Her olgun B hücresindeki ayırt edici genetik düzenleme, hücre yüzeyinde özel bir reseptör sergilenmesini sağlar. Bir antijen bağlandığında B hücresi etkinleşir. Reseptörü yüzeyinde sergileme durumundan, bir antikor formunda kana salgılama durumuna geçer. B hücrelerinde, antikorun antijene bağlanmasını daha hassas hale getiren daha ileri seviyede mutasyonlar da birikir.* Nihayetinde B hücresi, kendini tamamen antikor üretimine

* Bu sürece benzerlik olgunlaşması adı verilir ve antikor, bir antikor için inanılmaz yüksek bir bağlanma benzerliğine ulaşana kadar devam eder.

adamış ve bu süreci kolaylaştırmak için yapısı ve metabolizması değişmiş bir hücre şeklinde olgunlaşır. Artık antikor üretimine adanmış bir plazma hücresidir. Bu plazma hücrelerinden bazıları da uzun ömürlü hale gelirler ve enfeksiyonun anısını saklarlar.

B hücreleri, plazma hücreleri ve antikorlar üzerine yeni bilgiler, beklenmedik yollardan tıbbın içine girdi. İçinde makrofajların ve monositlerin de olduğu doğuştan gelen sistemin bir aşı üzerindeki etkisine daha önce değinmiştik. Ancak bir aşının nihai etkisi uyarlanabilir sisteme bağlıdır: Antikorları üreten B hücreleridir ve bu antikorlar genellikle uzun süreli bağışıklıktan sorumludur. (Bildiğimiz kadarıyla T hücreleri de buna katkıda bulunur.) Bir makrofaj ya da monosit bir mikrobun sindirilmiş parçalarını sunabilir veya B hücrelerini enfeksiyon bölgesine toplayabilir ancak mikropların belirli bazı kısımlarına bağlanan, antikor salgılayan B hücresidir. Mikroba bağlanan bir reseptör taşıyan hücre, klonal olarak büyümek üzere aktive olur ve antikorları kana salgılamaya başlar. Sonunda bu B hücresi iç yapısını değiştirir, bellek B hücresi topluluğunun bir parçası olur ve böylece orijinal aşılamanın anısını saklar.

Ancak antikorların keşfi, aşıların ötesine geçerek Paul Ehrlich'in sihirli kurşun fantezisini de yeniden ateşlemiştir: Eğer bir antikor, bir şekilde bir kanser hücresine ya da mikrobiyal bir patojene saldırmaya ikna edilirse hücreye karşı doğal bir ilaç olarak çalışacaktır. Diğerlerine hiç benzemeyen bir ilaç haline gelecektir: Hedefine saldırmak ve onu öldürmek için kişiye özel yapılmış bir ilaç.

Cambridge Üniversitesi'nden Arjantinli biliminsanı César Milstein, bu tip ilaç benzeri antikorlar yapmanın zorluğunu bir çözüme kavuşturdu. Başlangıçta Milstein, Cambridge'e bakteri hücrelerinde protein kimyası üzerine çalışan bir misafir öğrenci olarak gelmişti. Laboratuvar tek bölmeli bir odaydı. Kimyasal çözeltilerinin asiditesini ölçmek için bir pH metreye ihtiyacı vardı ve yan odadaki efsanevi protein kimyacısı Fred Sanger'ın, Biyokimya Departmanı'ndaki bir köşe odada bulunan böyle yalnızca bir aleti vardı. İkili, gündelik konuşmalar ve pH ölçümleri sırasında yakın arkadaş oldu. Sanger, 1958

yılında bir proteinin yapısını çözerek Nobel Ödülü aldı. Bu moleküler biyolojideki tarihsel başarılardan biriydi. Ve 1980 yılında bir DNA'nın nasıl dizileneceğini keşfettiği için ikinci Nobel'ini kazanacaktı.

Milstein, 1961 yılında Moleküler Biyoloji Departmanı'nın başına geçmek üzere Arjantin'deki Instituto Malbrán'a döndü. Ancak anavatanına geri dönmekten duyduğu hayalci coşkunun teşvik ettiği bu taşınma, kısa süre içinde bir kâbusa dönüştü. Arjantin'e mezhepçi ve bölücü bir milliyetçilik nüfuz etmişti. 29 Mart 1962'de, Milstein'ın başkent Buenos Aires'te yerleşmesinin üzerinden neredeyse bir yıl geçmişken, ülke bir başka kanlı darbeyle –Arjantin'deki dördüncü darbeydi ve iki tanesi daha yoldaydı– yeniden paramparça oldu.

Kaos baş göstermişti. Yahudiler üniversitelerden uzaklaştırıldı, Milstein'ın departmanı kısmen dağıtıldı. Komünistler silah zoruyla toplanıp öldürülüyor ve siviller, özellikle de Yahudiler hapse atılıyordu. Yahudi ismi ve geçmişi, dahası liberal yönelimiyle Milstein, tutuklanma ve bir muhalif ya da komünist olarak suçlanma korkusu içinde yaşadı. Sanger derin bağlantıları aracılığıyla Milstein'ın Arjantin'den kaçırılması ve Cambridge'e getirilmesini sağladı. Bir laboratuvarın en üst katında saklı ortak pH metrenin bir tılsım olduğu ortaya çıkmış oldu: Milstein'ın İngiltere'ye geri dönmesi için farkında olmadan alınmış bir biletti.

Cambridge'e geri dönüşünün ardından Milstein ilgisini bakteriyel proteinlerden antikorlara yöneltti. Özgüllükleriyle büyülenmiş halde, B hücrelerinden sihirli kurşunlar yapmayı hayal etmeye başladı. Tek bir seçilmiş antikor salgılayabilen tek bir plazma hücresi alıp bir antikor fabrikasına dönüştürebilir miydiniz? Bu antikor yeni bir ilaç olabilir miydi?

Problem, tekil plazma hücrelerinin ölümsüz olmamalarıydı. Birkaç gün büyür, sonra hayatta kalmak için mücadele eder ve sonunda büzüşüp ölürlerdi. Milstein, Alman hücre biyoloğu Georges Köhler'le birlikte çalışarak alışılmışın dışında olduğu kadar parlak da olan bir çözüme vardı. Hücreleri birbirine yapıştırabilen bir virüs kullanarak B hücresiyle bir kanser hücresini birleştirdi. Bu fikir beni hâlâ şaşkına çeviriyor. Ölmekte olanları diriltmek için ölü olmayanları kullanmayı nasıl *düşünebilmişlerdi*? Sonuç, biyolojideki en tuhaf hücrelerden biri olmuştu. Plazma hücresi antikor salgılama özelliğini korurken, kanser hücresi de ölümsüzlük özelliğini sunmuştu. Bu kendine has hücrelere hibridoma adını verdiler: *hibrit* ve

karsinoma kelimesinin son eki olan *oma* ile oluşturulmuş bir hibrit. Ölümsüz plazma hücresi, şimdi sadece tek bir tür antikoru sürekli olarak salgılama yeteneği edinmişti. Bu tek tip antikora (başka bir deyişle, bir klona) monoklonal antikor diyoruz.

Milstein ve Köhler'in makalesi 1975'te *Nature* dergisinde yayımlandı. Yayımlanmasından haftalar önce, Birleşik Krallık'ta hükümet tarafından yönetilen Ulusal Araştırma Geliştirme Şirketi (NRDC) bu tip antikorların uzun erimli ticari uygulamaları konusunda uyarılmıştı; bunlar yüksek seviyede spesifik yeni bir ilaç için temel oluşturabilirlerdi. Ancak NRDC, yöntemin ya da herhangi bir materyalin patentini almamayı seçti. Yapılan yazılı açıklamada "herhangi bir doğrudan pratik uygulamayı tanımlamak kesinlikle zor" dendi. Monoklonal antikorların uygulamaları hakkındaki bu alelacele varılmış yargı, o zamandan beri geçen onlarca yıl içinde NRDC ve Cambridge Üniversitesi'ne muhtemelen birkaç milyar dolarlık kazanca mal oldu.

Pratik sonuçlar hemen ortaya çıktı. MoAb şeklinde kısaltılan monoklonal antikorlar artık tespit ajanları veya hücre işaretleyicileri olarak kullanılabiliyordu. Ancak en önemli, en kazançlı ve en iyi bilinen uygulamaları tıp alanındaydı: Kozmik bir genişlik içinde bir dizi yeni ilaç oluşturabilirlerdi.

Bir ilaç genellikle hedefine bağlanarak –Paul Ehrlich'in işaret ettiği gibi, anahtarın kilide girişine benzer şekilde– iş görür ve hedefin işlevini etkisizleştirir ya da zaman zaman etkinleştirir. Örneğin aspirin, kanın pıhtılaşmasında ve enflamasyonda rol oynayan bir enzim olan siklooksijenaz kilidine girer. Diğer proteinlere bağlanmak üzere tasarlanan antikorlar da aynı mantıkla ilaçlara dönüştürülebilirler: Ya bir antikor, bir kanser hücresinin yüzeyindeki bir proteine bağlanabilse ve onu öldürmek üzere bir dizi maddeyi çağırabilseydi? Ya da romatoid artrite neden olan hiperaktif bir bağışıklık hücresindeki bir proteini tanısa ve onu bir zıpkın gibi öldürseydi?

Ağustos 1975'te, Bostonlu elli üç yaşında bir erkek olan N.B., koltukaltlarındaki ve boynundaki lenf düğümlerinin şiştiğini ve ağrıdığını fark etti. Geceleri sırılsıklam terliyor ve aman vermez bir yorgunluk hissediyordu. Buna rağmen, sonunda Boston'daki Sidney Farber

Kanser Enstitüsü'ne* gitmeden önce tam bir yıl bekledi. Onkologlar N.B.'yi muayene ettiklerinde, şişmiş bezlere ek olarak dalağının da elle kontrol edildiğinde dış kenarı hissedilebilecek kadar büyüdüğünü fark ettiler.

Bunun ardından bazı laboratuvar değerlerini kontrol ettiler. Hastanın akyuvar sayısı normalin çok az üstünde seyrediyordu. Ne var ki asıl çarpıcı olan kandaki akyuvarların *örüntüsüydü*: Lenfositlerin sayısı yükselmekle kalmamış, görünüşe göre aynı zamanda kötü huylu hale gelmişlerdi. İnce, uzun bir biyopsi iğnesi, bir doku örneği almak ve analiz için bir patoloğa gönderilmek üzere şişmiş lenf düğümlerinden birine sokuldu. N.B.'ye yaygın, az farklılaşmış lenfositik lenfoma (ya da DPDL) teşhisi kondu.

İlerlemiş DPDL –şişmiş bir dalak, lenf nodları ve dolaşımdaki lenf hücreleriyle– kötü seyreden bir hastalıktır. Adamın kötü huylu hücrelerle tıka basa dolmuş dalağı alındı ve kemoterapiye başlandı. Damarlarına ardı ardına hücre öldürücü ilaçlar enjekte edildi. Ancak hiçbiri işe yaramadı. Sayılar artmaya devam etti.

Enstitüdeki onkologlardan biri olan Lee Nadler, yeni bir planla çıkageldi. Lenfoma hücrelerinin yüzeylerinde birtakım proteinler bulunur. Fareler, vücutlarına enjekte edildiğinde bu kötü huylu hücrelere karşı antikorlar üretirler. Milstein ve Köhler'in yönteminin tadil edilmiş bir şeklini takip eden Nadler, tümör hücrelerine karşı antikor oluşturmak için N.B.'nin kanser hücrelerini kullandı ve daha sonra, cevap vermesini umarak antikorlardan birini içeren serumu ona enjekte etti. Bu kişiselleştirilmiş kanser tedavisinin uç bir örneğiydi ya da daha doğrusu, kişiselleştirilmiş kanser *immün*oterapisiydi.

Serumun 25 miligramlık ilk dozu, görünüşe göre lenfoma tarafından savuşturulmuştu. 75 miligramlık ikinci doz ise akyuvar sayısında belirgin bir düşüşe neden oldu. Kanser tepki vermiş ancak hemen geri gelmişti. 150 miligramlık üçüncü bir doz, immün tepkisini yeniden ortaya çıkardı: Kandaki lenfoma hücreleri neredeyse yarı yarıya azalmıştı. Ancak sonra N.B.'nin tümör hücreleri direnç geliştirdi ve cevap vermeyi bıraktı. Nadler'ın tanımladığı şekliyle seroterapi devam ettirilmedi ve N.B. öldü.

Ancak Doktor Nadler lenfoma hücrelerinin zarlarında, antikorların hedefi olabilecek proteinler aramaya devam etti. Sonunda CD20

* Bu tıbbi tesis şimdi Dana-Farber Kanser Enstitüsü olarak bilinmektedir.

isminde ideal bir aday buldu. Peki ama CD20'ye karşı geliştirilecek bir antikordan anti-lenfoma ilacı olarak faydalanılabilir miydi?

Yaklaşık beş bin kilometre uzaktaki Stanford Üniversitesi'nde, immünolog Ron Levy de lenfoma hücrelerine saldıracak bir antikor avındaydı. 1970'lerin başında Levy, İsrail'deki Weizmann Bilim Enstitüsü'nde bir araştırma izninden dönmüştü. Orada araştırmalarda bulunan Norman Kleinman, antikor –muhtemelen kanserle savaşan antikorlar– üretebilen tekil plazma hücrelerini izole etmek için bir yöntem geliştirmişti ama hücreler öyle kısa ömürlüydü ki bu imkânsız bir çaba gibi görünüyordu. Levy bunu bana, "Tek bir tür antikor üretebilecek tekil plazma hücrelerini izole ediyorduk, ancak sonunda kaçınılmaz şekilde ölüyorlardı," diye anlatmıştı.

"Ve sonra," diye devam etti Levy, "1975'te Milstein ve Köhler birden bir plazma hücresiyle bir kanser hücresini birleştiren yöntemle çıkageldiler. Bu birleşme, antikor yapan hücrelerin sonsuza dek yaşamasını mümkün kılıyordu." Levy'nin yüzü hareketlendi; elleriyle masasına vurmaya başladı. "Bu bir aydınlanma anıydı. Bir talih kuşu. İronik biçimde, [bir plazma hücresiyle birleşmiş] bir kanser hücresinin ölümsüzlüğünü kansere karşı antikor üretecek ölümsüz bir hücre yapmak için kullanabiliyorduk. Ateşe karşı ateşle savaşabilirdik."

Levy, B hücre lenfomasına –B hücrelerinin kanserine– karşı koyabilecek antikorlar bulmak için harekete geçti. Başlangıçta, tabiri caizse her hasta için özgün bir antikorun özel olarak üretileceği kişiselleştirilmiş antikor tedavisine odaklandı. Antikorları üretebilecek IDEC isminde bir şirket kurdu. Ancak her ne kadar bazı hastalar üretilen antikorlara yanıt veriyorsa da IDEC ve Levy kısa sürede, bu yaklaşımın kesinlikle ölçeklenebilir olmadığını fark etti: Bir şirket tek tek kaç antijene karşı, kaç antikor üretebilirdi ki?

İkinci bağışıklık kazandırma hamlesi, Nadler'ın hem normal hem de kötü huylu B hücrelerinin yüzeyinde bulunduğunu keşfettiği CD20 molekülüne karşı bir MoAb ortaya çıkardı. Levy etkilenmediğini kabul ediyor: Bana söylediğine göre, deneysel müdahalenin "bağışıklık sistemini yok edeceğine ve güvenli olmadığına" inanıyormuş. "Ama onlar [IDEC] yine de klinik denemeleri yapmak konusunda bizi ikna etti."

Levy hem hatalı hem de inanılmaz derecede şanslıydı. Rastlantı o ki insanların CD20'yi üreten B hücreleri olmadan da yaşayabilmelerinin kısmen sebebi, B hücrelerinin bir kez antikor salgılayan hücreler ya da plazma hücreleri haline geldiklerinde, yüzeylerinde CD20 proteini bulunmaması ve bu nedenle antikora karşı dirençli olmalarıdır. CD20 üreten lenfoma hücrelerine saldırmak, beraberinde kaçınılmaz bir şekilde normal B hücrelerine yönelik bir saldırıya da *neden olacak*, hastaları kısmen bağışıklık sistemi kısıtlanmış bir hale getirecekti ama bu onları öldürmezdi; antikor üretmek için plazma hücrelerini hâlâ koruyor olacaklardı. "İşe yaraması için bir şans daha vardı," diyor Levy. 1993'te yılında iki meslektaşını, David Maloney ve Richard Miller'ı çalışmaları yürütmek üzere işe aldı.

Antikoru alan ilk hastalardan biri, W.H. adında konuşkan, hitabeti güçlü bir dahiliyeciydi. CD20 ile kendini gösteren ve yavaş ilerleyen, uyuşuk bir kanser olan foliküler lenfoması vardı. "İlk doza cevap vermişti," diye hatırlıyor Dr. Levy. Ancak sadece bir yıl sonra hastalığı nüksetmiş ve deneysel MoAb tedavisine geri dönmek zorunda kalmıştı. Bu sefer W.H. tedaviye tam bir yanıt verdi ve tümör eriyip gitti. Ancak örüntü devam etti: 1995 yılında üçüncü bir nüksetme yaşandı, bu sefer monoklonal antikorla birlikte kemoterapi de uygulandı. Yine yanıt verdi.

FDA, 1997 yılında Rituxan adıyla satışa sunulan, rituksimab adlı tedaviyi onayladı. O yıl, W.H.'nin lenfoması geri döndü. Rituxan, hastalığı yere seren bir darbe indirdi ama hastalık 1998'de rövanş için geri geldi. Sonra 2005'te ve tekrar 2007'de. İlk teşhisten sonraki yirmi beş yılın ardından W.H. hâlâ hayatta. O zamandan beri Rituxan, birçok kanserle birlikte kanserli olmayan hastalıkların tedavisinde de kendine bir yer edindi. CD20 üreten saldırgan, ölümcül lenfomaların yanı sıra, nadir görülen lenfatik kanserleri de tedavi etmek ve hatta tamamen iyileştirmek için kemoterapiyle bir arada kullanıldı. 2000'lerin başlarında, CD20 üreten hücreler de içeren, alışılmışın çok dışında bir dalak kanserinden mustarip genç bir adamla tanışmıştım. Ateşi her gün yükseliyordu ve yürümeyi dahi imkânsız buluyordu. Şişen dalağını cerrahi operasyonla çıkardık – öylesine büyüktü ki standart cerrahi tepsisine sığmadığından Patoloji Departmanı'na götürülmek üzere bir el arabasına yüklenmesi gerekmişti– ardından Rituxan tedavisine başladık. Nodüler tümörler yavaş yavaş çözüldü ve ateşi düştü. Hasta yirmi yıl sonra hâlâ remisyonda.

Rituxan kansere karşı geliştirilen ilk monoklonal antikorlar arasında. Herceptin (belirli meme kanserlerinin tedavisinde kullanıldı), Adcetris (Hodgkin lenfoma) ve Remicade (Crohn hastalığı ve psoriatik artrit gibi bağışıklık aracılığıyla çıkan hastalıklar) da dahil olmak üzere böyle bir sürü MoAb, ilaç kodekslerini doldurmuş vaziyette. Levy'ye İngiltere'de NRDC'nin, antikor terapisinin "pratik uygulamaları" konusuna nasıl şüpheyle baktığını hatırlattım. Güldü ve şöyle dedi: "*Bizim de* onun potansiyelini tam bildiğimizden emin değilim."

"Hücrelerle savaşmak için hücreleri kullanmak," dedi hayretle. "İlk antikoru ürettiğimizde yapabileceklerimizi gerçek anlamda hiç düşünmemiştik."

AYIRT EDEN HÜCRE

T Hücrelerinin İncelikli Zekâsı

Timüs, yüzyıllar boyunca işlevini arayan bir organ olmuştur.

—Jacques Miller, 2014

Jacques Miller, 1961 yılında Londra'da otuz yaşında bir doktora öğrencisiyken çoğu biliminsanının uzun zamandır unuttuğu bir insan organının işlevini keşfetti. Belli belirsiz biçimde kekik* bitkisinin lob şeklindeki yapraklarına benzediği için timüs olarak adlandırılan, kalbin hemen üzerindeki bu organ, Galen'in tanımladığı gibi, "iri, yumuşak bir bezdir." MS 2. yüzyılda hekimlik yapan Galen dahi onun, insan yaşça büyüdükçe yavaş yavaş küçüldüğünü fark etmişti. Üstelik bu organ, hayvan bedeninden çıkarıldığında belirgin hiçbir değişikliğe yol açmıyordu. Gitgide küçülen, ortadan kaybolan önemsiz bir organ: İnsan yaşamı için nasıl bir faydası olabilirdi ki? Doktorlar ve biliminsanları onun, apandis ya da kuyruk sokumundan farkı olmayan, evrimin geride bıraktığı, sadece izi kalmış bir döküntü olduğunu düşünmeye başlamıştı.

Peki ama fetal gelişim sırasında bir işlevi bulunuyor olabilir miydi? Miller, küçük pensleri ve en ince ipek dikişleri kullanarak yenidoğan farelerin timüslerini doğumdan yaklaşık on altı saat sonra çıkardı. Ortaya çıkan etki dramatik olduğu kadar beklenmedikti de: Lenfositlerin –makrofaj ya da monosit olmayan akyuvarların– kandaki seviyesi aniden düştü ve hayvanlar olağan enfeksiyonlara karşı giderek artan biçimde duyarlı hale geldi. B hücrelerinin sayısı düşmüştü ancak diğer bazı akyuvarlar –daha önce bilinmeyen bir

* "Kekik" sözcüğünün Yunanca karşılığı olan "thymári" kastediliyor. Aynı bitki İngilizcede de "thyme" olarak adlandırılır. (*ç.n.*)

tür– çok daha çarpıcı biçimde azalmıştı. Kobayların birçoğu fare hepatit virüsü nedeniyle öldü. Birçoğunun dalaklarına yerleşen bakteriyel patojenler vardı. Daha da garibi, Miller bir hayvanın yan tarafına yabancı bir deri parçası yerleştirdiğinde, bu yama reddedilmedi. Canlı ve tek parça olarak kaldı ve "gür kıllar" geliştirdi. Sanki farenin, kendi dokularıyla yabancı dokuları birbirinden ayırt edebilecek bir mekanizması yok gibiydi. "Kendilik" algısını kaybetmişti.

Miller ve diğer araştırmacılar, 1960'ların ortasında timüsün sadece bir iz olmaktan çok daha fazlası olduğunu anladılar. Yenidoğanlarda bu, farklı tür bir bağışıklık hücresinin olgunlaştığı bölgeydi: B hücresinin değil, T hücresinin (T, timüsten gelir).

Peki B hücreleri mikropları öldüren antikorları üretiyorsa T hücreleri ne yapıyordu? T hücreleri olmayan fareler neden enfeksiyonlarca istila ediliyor ve derhal reddetmeleri gereken yabancı deri yamalarını uysallıkla kabul ediyorlardı? Kendilik algılarını nasıl ve neden kaybediyorlardı? Hem ayrıca "kendilik" ne demekti?

İnsan bedenindeki en temel hücrelerden birinin fizyolojisinin, 1970'ler gibi geç bir dönemde halen bir sır olması, bir bilim olarak hücre biyolojisinin henüz emekleme evresinde olduğunun kanıtıydı. T hücreleri yalnızca elli yıl önce keşfedilmişti. Üstelik bu hücreler, Miller'ın deneyinden hemen hemen yirmi yıl sonra –1981'de– insanlık tarihinin belirleyici salgınlarından birinin merkezi haline geleceklerdi.

Alain Townsend'ın laboratuvarı, Oxford Üniversitesi'nin bir ucundaki Moleküler Tıp Enstitüsü'nde,* dik bir tepenin üzerinde konumlanmıştı. 1993 sonbaharında, immünoloji alanında bir lisansüstü öğrencisi olarak Alain'le çalışmak üzere Oxford'a gittiğimde, T hücrelerinin işleviyle ilgili gizemler çözülmeye devam ediyordu. Enstitü modern tarzda, çelik ve camdan bir binaydı. Danışma masasındaki koyu Galler aksanlı bir kadın güvenlik görevlisi sizi içeri almadan önce kimliğinizi kontrol ediyordu. Doğru kartınız yoksa içeri girmenize izin vermezdi. Sonunda onunla yüzleşecek cesarete sahip olduğum ana kadar, iki yılımı cebimde kart aramakla geçirdim. Tam yirmi dört aydır her gün oradaydım. Yüzüme baktığında beni tanımıyor muydu?

* Şimdi Weatherall Moleküler Tıp Enstitüsü olarak anılıyor.

Soğuk bir biçimde yüzüme baktı. "Ben sadece işimi yapıyorum." Herhalde işi, kaçak girenleri tespit etmekti. Sanki geceleri, çok gizli bir görev kapsamında T hücresi kültürlerimi beslemek üzere, bir Aston Martin'in içinde ve bir Mukherjee maskesiyle tepeyi çıkan James Bond olabilirmişim gibi. Şimdi geriye dönüp baktığımda onun çalışkanlığını takdir ediyorum. İçselleştirilmiş bir bağışıklığa sahipti.

Alain'in laboratuvarındayken bana, biliminsanlarını şaşkına çevirmeye ve hüsrana uğratmaya devam eden bir problem verilmişti. Herpes simpleks virüsü (HSV), sitomegalovirüs (CMV) ya da Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi kronik virüsler insan bedeninde inatçı bir biçimde gizlenebiliyorken, influenza gibi diğer virüsler enfeksiyonun ardından nasıl tamamen bertaraf ediliyorlardı? Kronik virüsler neden bağışıklık sistemi –özellikle de T hücreleri– tarafından yenilgiye uğratılmıyorlardı?*

Laboratuvar, daha önce hiç karşılaşmadığım çılgın bir enerjiyle dolu, uğultulu bir entelektüel cennetti. Öğleden sonra dörtte, eski, pirinçten bir zil çalar ve bütün enstitü neredeyse içilmez haldeki açık, ılık çayı içip sert kurabiyeleri yemek için kafeteryaya inerdi. İmmünolojinin öncülerinden Ita Askonas zaman zaman bir köşede oturur, Nobel ödüllü Cambridgeli genetikçi Sydney Brenner alelade bir sohbet için uğrayabilirdi. Ona yeni bir deneyin sonucundan bahsettiğimizde muhteşem gür kaşları ikiz tırtıllar misali neşeyle kalkarlardı.

İtalyan bir doktora sonrası araştırmacısı olan Vincenzo Cerundolo, doğrudan danışmanımdı.** Enzo olarak da bilinen Cerundolo kısa

* Bu virüslerin her biri, bağışıklık sisteminin kontrolünden kaçınmak üzere –viral bağışıklık kaçışı olarak adlandırılan bir olay– özel yöntemler geliştirdiklerini artık biliyoruz. EBV örneğinde, immünolog Maria Masucci'nin çalışmaları ve benim lisansüstü çalışmam aynı cevap üzerinde ortaklaşmıştır. Epstein-Barr virüsünün genomu birçok geni kodlar. Ancak bir kez B hücrelerine girdiğinde, EBV, ikisi hariç bu genlerin çoğunu kapatabilir: EBNA1 ve LMP2. EBNA1 proteini, T hücrelerinin kendisini tespit etmesi için ideal bir aday olabilirdi ama sürpriz bir biçimde, onlar açısından görünmezdir. Bunun bir sebebi, EBNA1'in hücre içinde parçalara bölünmeye direnmesidir. Yakında öğreneceğimiz gibi, Alain Townsend T hücrelerinin yalnızca, viral proteinlerin majör histokompatibilite kompleksi ya da kısaca MHC olarak bilinen bir moleküle yüklenmiş parçalarını –peptitleri– tanıyabildiğini keşfetti. Ve görünen o ki EBNA1 hiç peptit üretmiyor. LMP2 bağışıklık kaçışının başka yollarına sahip olabilir ancak bunlar henüz bilinmiyor. Herpes simpleks virüsü ise peptitlerin MHC moleküllerine yüklenmek üzere taşındığı mekanizmayı devre dışı bırakarak bağışıklık kaçışına daha farklı bir yaklaşım geliştirmiştir. Benzer şekilde sitomegalovirüs de başka bir kaçış manevrasına sahiptir: MHC'yi yok edebilen bir protein yapar: T hücrelerinin CMV tarafından enfekte edilmiş bir hücreyi belirlemesini sağlayanla aynı molekülü.

** Eğitim dahil çeşitli kurumlarda uygulanan bire bir akıl hocalığı, danışmanlık, rehberlik türü çalışma. (*e.n.*)

boylu, çenebaz ve enerjikti. Buna karşın laboratuvardaki ilk haftam boyunca beni tamamen görmezden gelmişti; laboratuvarın içinde oradan oraya koşturuyor, sanki birinin yanlış yere bıraktığı sinir bozucu bir ekipman parçasıymışım gibi yanımdan geçip gidiyordu. Bu sırada bir araştırma makalesini bitirmeye çalışıyor ve yeni gelen bir lisansüstü öğrencisine immünolojinin görünen karmaşık detaylarını, zamanına ya da enerjisine değmeyecekmiş izlenimi veren bir havada öğretiyordu.

Enzo'nun projesinin bir yönü, fare ve insan hücrelerini enfekte eden virüsler üretmeyi içeriyordu. Bu virüs, genleri insan hücrelerine iletmek için tasarlanmıştı; böylece Enzo bu genlerin işlevlerini test edebilecekti. Virüsü büyütmek için –bu daha fazla virüs parçacığı meydana getirmek anlamına geliyor– bir hücre tabakasını enfekte etmeniz gerekiyordu. Sonra bütün kültürü bir tüpün içine koyar, tam üç kez dondurup çözme işleminden geçirerek virüsleri çıkarırdınız. Hassasiyet ve sabır gerektiren bir prosedürdü. Dondurup çözme işlemi olmadan virüs parçalarını serbest hale getiremezdiniz; ancak bu işlemi çok fazla yaparsanız bu sefer de virüsleri tamamen öldürebilirdiniz. Bir sabah, laboratuvara gelmemden kısa bir süre sonra, Enzo'yu öyle bir tüpe dikkatle eğilmiş şekilde buldum. Kendisi de İtalyan olan bir araştırma teknisyeni, onun için bir viral örnek hazırlamış ama sonra tatile çıkmıştı ve Enzo'nun virüslerin çıkarılıp çıkarılmadığı ya da tüpün viral ekstraksiyon yapılmadan bırakılmış mı olduğu hakkında hiçbir fikri yoktu. Gergin bir andı. Düşük bir virüs sayısı, makalesi için önemli olan bütün bir deneyin boşa gitmesi demekti. Alçak sesle mırıldanarak İtalyanca bir küfür savurdu: *Cavolo*.

Ona tüpe bir de benim bakıp bakamayacağımı sordum. Tüpü bana uzattı.

Dibinde, teknisyenin belli belirsiz bir mürekkeple çiziktirdiği harfleri gördüm; C, S, C, S, C, S.

"İtalyanca *donmak* ne demek?", diye sordum.

"*Congelare*," diye cevap verdi Enzo.

"Peki ye *çözülme*?"

"*Scongelare*."

Teknisyenin yazdığı *buydu* işte: Donma. Çözülme. Donma. Çözülme. Donma. Çözülme. İtalyanca bir Mors alfabesi gibi yazılmıştı: C, S, C, S, C, S. Her biri üç kez.

Enzo bana sertçe baktı. Belki o kadar da zaman kaybı değildim. Deneyini bitirdi ve sonra bana bir kahve içmek isteyip istemeyeceğimi sordu. İki fincan yaptı. Aramızdaki soğukluk çözülmüştü.

Arkadaş olduk. Bana viroloji, hücre kültürü, T hücresi biyolojisi, İtalyan argosu ve iyi Bolonez sos yapmanın sırrını öğretti. Her sabah, onunla çalışmak için aralıksız yağan yağmurun altında bisikletle yokuş yukarı çıkıyor, her akşam yine yağmur yağarken aşağıya iniyordum. Ne zaman istersem gelip gidiyordum; bazen gece yarısı, deneylerim laboratuvar inkübatörlerinde pişerken tepeye çıkıp iniyordum.

İç dünyam T hücreleri ve kronik virüslerle olan etkileşimleri üzerine düşüncelerle dolup taşıyordu. Bisikletimle yokuş aşağı inerken deneylerimi yeniden düşünür, verileri kafamda gözden geçirir, virüsün hücrenin içindeki yaşamını hayal ederdim. "*T hücresi virolojisini anlamak için, bir virüs gibi düşün*," derdi Enzo. Ben de öyle yaptım. Bir öğleden sonra EBV "oldum", bir sonrakinde ise herpes. (İkincisi biraz mizah duygusuna sahip olmayı gerektiriyor.)

Oxford'dan ayrılmamdan sonra bile Enzo'yla olan işbirliğimize devam ettik, birlikte makaleler yayımladık. Bana laboratuvardaki deneylerim için şişelerce hücre gönderdi. Ben de ona mutfaktaki deneyleri için annemin tariflerini gönderdim. Dünyanın her tarafındaki seminerlerde bir araya geldik ve her seferinde, sohbetimize sanki bir önceki hiç bitmemiş gibi kaldığı yerden devam ettik. İlgi alanlarımız, immünolojiden kansere ve sonunda *kanser* immünolojisine, neredeyse eş zamanlı olarak değişti. Yıllar içinde öğrenciden bir meslektaşa ve arkadaşa dönüştüm. Ancak hiçbir zaman Enzo'nun tatmin edici bulduğu bir espresso yapmayı başaramadım. Bir kez denedim, onu da tükürdü. Wolfgang Pauli'nin söylediği gibi, o kadar kötüydü ki yanlış bile değildi.

2019'un başlarında Enzo'ya ilerlemiş akciğer kanseri teşhisi konduğunu öğrendim. Hastalığının haberi, şok içinde donup kalmama neden oldu; arayacak cesareti bulmam günler sürdü. Sonunda New York kodlu telefon numarasını arayana kadar belki bir ya da iki hafta geçti. Hemen açtı. Durumuyla ilgili soğukkanlıydı. Belki içsel gizemlerini ortaya çıkarmak için hayatını harcadığı T hücreleri kanseriyle savaşmanın bir yolunu bulurdu. Alain Townsend'in onun hakkında *Nature Immunology*'de yazdığı gibi: "İnsan 'kanserle mücadele etmek' ifadesini sıkça duyuyor ancak bu tanımlama kendisine meydan okuyan asi hücrelerle tutuştuğu yoğun, kişisel ve insafsız immünolojik savaşın soluk bir gölgesi. Derin bilgi ve deneyiminin her zerresini kullanarak evinden ve dünyanın her yerinden toplayabileceği her kaynağa tutundu, mücadele etti. Bunu (...) hiçbir

semineri kaçırmadan, öğrencileri ve meslektaşları için her zaman ulaşılabilir olarak yaptı. Bu büyük bir cesaret gösterisiydi."

2020'de, bir konuşma yapmak üzere Oxford'u ziyaretimden yaklaşık birkaç hafta önce Enzo'nun öldüğünü öğrendim. Seyahatimi iptal ettim. O akşam laboratuvarda sessizce oturdum, hatıralarım katılaşana dek akıl hocamı, Bolonez sosu eğitmenimi, arkadaşımı andım. Kendimi sersemlemiş, kurumuş, kasvete gömülmüş hissediyordum. Ancak o zaman, saatler geçtikten sonra içimdeki keder patlayıp dalga dalga aktı.

Congelare; scongelare.

Zarla birbirinden ayrılmış iç dünyalar, dış dünyalar. T hücreleri bir enfeksiyon sırasında ne yapar? Bir insan bağışıklık sisteminin görebileceği gibi iki farklı mikroplar dünyası olduğunu hayal edin. Hücrenin dışında, lenf sıvısında, kanda ya da dokularda bir bakteri veya yüzen bir virüsün olduğu "dış" dünya var ve bir de virüsün, hücrenin içine girdiği ve yaşadığı "iç" dünya.

Metafiziksel ya da belki de fiziksel bir problem ortaya çıkaran da bu ikinci dünya. Daha önce söylediğimiz gibi, hücre, onu dışarıdan ayıran bir membrana sahip, sınırlı, özerk bir varlıktır. İçi –sitoplazması, çekirdeği– yüzeyine göndermeyi tercih ettiği sinyaller ya da reseptörler haricinde, dışarıdan büyük ölçüde görünmez halde olan kapalı bir tapınak gibidir.

Peki ama ya bir virüs bir hücrenin içine yerleşirse? Diyelim ki bir grip virüsü, hücreye sızmış ve hücrenin kendi proteinlerinden ayırt edilemeyen viral proteinleri bolca üretmek üzere protein üretme aygıtlarını ele geçirmişse? Virüslerin yaptığı tam olarak budur: Hücre içinde "yerlileşirler." Bir grip virüsü, rehinesini her saat binlerce viryon üreten gerçek bir grip fabrikasına dönüştürür. Üstelik antikorlar hücrelere giremediklerine göre, normal bir hücre gibi davranan bu hilekâr hücreleri nasıl tanıyabilirler? O halde herhangi bir virüsü, vücudumuzdaki her hücreyi mükemmel bir mikrobiyal sığınak olarak kullanmaktan ne alıkoyuyor?

Tüm bu soruların yanıtlarının, baştan çıkarıcı şarkısıyla beni Kaliforniya'dan Alain Townsend'in Oxford'daki laboratuvarına getiren hücrede gizli olduklarını yakında öğrenecektim: Virüsle enfekte olmuş hücreyi, enfekte olmamış birinden neredeyse mucizevi bir

hassasiyetle ayırt edebilen ve kendi olanla olmayan arasındaki farkı anlayabilen bir hücre. İncelikli, bilge, sezgileri kuvvetli T hücresi.

Avustralya'da iki immünolog, Rolf Zinkernagel ve Peter Doherty, 1970'li yıllarda T hücre tanımasını deşifre edecek ilk ipuçlarını keşfettiler. İşe katil T hücreleri diye adlandırılanlarla başladılar: Virüsle enfekte olmuş hücreleri tanıyan ve büzüşüp ölene kadar toksinlerle boğan, böylece oraya sığınan mikrobu temizleyen T lenfositlerle. Bu sitotoksik (hücre öldüren) T hücreleri yüzeylerinde belirli bir işareti, etrafı tehdit edercesine taşırlar: Bir protein tipi olan CD8'i.

Zinkernagel ve Doherty'nin bu CD8-pozitif T hücreleri hakkında keşfettikleri ilginç bir özellik, viral enfeksiyonları tanıma yeteneklerinin *yalnızca kendilik bağlamında* var olmasıydı. Bir düşünün: T hücreleriniz viral olarak enfekte olmuş hücreleri, yalnızca *sizin* vücudunuzdan geliyorlarsa tanıyabiliyorlar, başkasından değil.*

Katil T'lerin ikinci bir özelliği de aynı derecede kafa karıştırıcıydı. Bir CD8 T hücresi, her ne kadar aynı bedenden olan başka bir hücreyi tanıyorsa da o bedende yalnızca *enfekte* olmuş hücreleri öldürüyordu. Viral enfeksiyon yoksa öldürme de yoktu. Sanki T hücresi iki bağımsız soru sorabiliyor gibiydi. Birincisi: *Taradığım hücre benim bedenime mi ait?* Diğer bir deyişle kendiliğe mi ait? İkincisi: *Bu hücre bir virüs ya da bakteri ile enfekte mi?* Yani kendilik değişikliğe uğramış mı? Yalnızca bu soruların her ikisi de olumlu yanıt içeriyorsa –kendilik ve enfeksiyon– T hücresi hedefi öldürüyordu.

Kısacası T hücreleri kendiliği ama bir enfeksiyon barındıran *değişmiş* bir kendiliği tanımak üzere evrilmişlerdi. Peki, nasıl? Zinkernagel ve Doherty, genetik teknikleri kullanarak kendiliğin tespitini, MHC sınıf I olarak adlandırılan bir dizi moleküle kadar takip etti.**

MHC proteini adeta bir çerçeve gibidir. Doğru çerçeve veya bağlam (size ait "kendilik") olmadan T hücresi, "kendiliğin" çarpık bir

---

* T hücresi ve hedef hücre "eşleşmiyorsa" –yani, ikisi farklı bedenlerden gelmiş ve yüzeylerinde farklı protein işaretleri taşıyorlarsa– bağışıklık sistemi onları, enfekte olup olmadıklarına bakmaksızın öldürecektir. Greft reddinin temeli budur: Bir yabancının hücrelerini kendi bedeninize naklederseniz reddedileceklerdir. İleride bu "kendilik olmayanı" tanıma konusuna döneceğiz.

**MHC sınıf I proteininin binlerce çeşidi bulunur. Her birimiz MHC sınıf I genlerinin benzersiz bir kombinasyonunu taşırız. T hücresinin ilk tespit ettiği de bu kendine özgü MHC'dir. Enfekte hücre ve CD8 T hücresi (aynı MHC sınıf I'e sahip) bir kişiden gelirse tanıma gerçekleşir ve enfekte hücre öldürülür.

versiyonu olsa dahi resmi göremez. Ve çerçevedeki resim olmadan (muhtemelen virüslerin bazı parçaları; *enfekte olmuş* kendilik) T hücresi yine enfekte hücreyi tanıyamaz. Hem patojene hem de kendiliğe –resme *ve* çerçeveye– birlikte ihtiyacı vardır.*

Zinkernagel ve Doherty yapbozun bir parçasını çözmüştü: T hücrelerinin enfekte olmuş "kendiliği" tanıdığını. Ancak ikinci parça da bir o kadar çetrefilli bir sorun barındırıyordu. Evet, bu molekül –MHC sınıf I– işin içindedir ama bir hücre *değişmiş* bir kendiliğe, enfeksiyon taşıyan bir kendiliğe nasıl sinyal gönderir? Bir CD8 hücresi, kendiliğe ait ve içine bir virüs girmiş hücreyi nasıl bulur?

Yıllar içinde yakın bir dosta dönüşen eski danışmanım Alain Townsend, 1990'larda, ilk önce Londra Mill Hill'de, daha sonra ise Oxford'da bu sorunla ilgilendi. Alain, tanıdığım en parlak ve öngörülü biliminsanlarından biridir. O zamanlar Oxford akademisyen profilinin tam bir karikatürü gibiydi: Egzotik yerlerdeki bilimsel toplantılara seyahat etmekten nefret ederdi. *Tropikal* kelimesi dahi onda dehşet uyandırırdı. Öğle yemeğinde, neredeyse her gün, şişkin, etli çöreklerden yerdi ve İngilizlerin ölümcül hüsnü tabir alışkanlığını mükemmelleştirmişti. Eğer bir fikrin aptalca ya da bilim dışı olduğunu düşünürse belli belirsiz uzaklara bakar, duraklar ve şöyle derdi: "Oo! Bu fikir... hımm... oldukça *incelikli* görünüyor." İtiraf etmeliyim ki laboratuvar toplantılarında çoğunlukla oldukça incelikliydim.

1980'lerin sonlarında ve 1990'ların başlarında Townsend'ın da aralarında bulunduğu biliminsanları, bir katil T hücresinin virüsle enfekte olmuş bir hücreyi nasıl tespit ettiğini açığa çıkarmaya başladı. Townsend deneylerine CD8 katil T hücreleriyle başlamıştı. İnfluenza virüsüyle enfekte olmuş hücreler üzerine özel bir ilgisi vardı. Bu enfekte olmuş hücreler nasıl tanınıyor ve temizleniyordu? Zinkernagel ve Doherty'nin daha önce gösterdikleri gibi, Townsend de CD8 T hücrelerinin aynı bedenden gelen grip bulaşmış hücreleri

* Bunun arkasında muhtemelen derin bir evrimsel mantık yatıyor. Bir makrofaj ya da monositin üzerindeki bir peptit parçası gerçek bir enfeksiyona işaret eder. Bir fagositik hücre tarafından sağlanan çerçeveden yoksun ve uygun şekilde sunulmamış, serbestçe yüzmekte olan bir parça ise önemsiz bir döküntü ya da daha kötüsü, insan hücresinden gelen bir parça olabilir. "Kendiliğe" ait bir parçaya karşı bağışıklık tepkisi oluşturmak –T hücresi bağışıklığının yıkıcı bir sonucu olan– otoimmüniteyi ortaya çıkaracaktır.

öldürdüğünü keşfetti. Diğer bir deyişle kendiliğin tanınmasına bağlı olarak çalışıyorlardı. Ancak yukarıda da değindiğim gibi, kendiliğe ait hücre, öldürülmek için bir enfeksiyon taşımak –ve viral bir proteini ifade etmek– zorundaydı. Hangi viral protein tanınıyordu? Biliminsanları, bu katil T hücrelerinden bazılarının griple enfekte olmuş bir hücrenin içindeki nükleoprotein (NP) adı verilen bir influenza proteinin varlığını tespit ettiğini keşfettiler.*

Gizemin başladığı yer burasıydı. Bir içerisi-dışarısı problemi söz konusuydu. "Bu protein, yani NP, hücre yüzeyine asla ulaşmaz," demişti Alain bana. Londra'da bir konuşma dönüşünde taksideydik. İngiliz güneşinin arada beliriveren eğik ışıklarıyla Londra alacakaranlığıydı. Geçtiğimiz caddeler –Regent, Bury– bazı pencerelerinden ışık sızan ve dayanıklı kapıları olan sonsuz ev sıralarıyla doluydu. Kapı kapı dolaşan bir dedektif, bu evlerden birinde ikamet eden bir kişiyi, kafasını dışarı çıkarmadığı sürece nasıl bulabilirdi?

T hücreleri diğer hücrelerin içine giremez –onları ayıran zarlar vardır– ama o halde bir T hücresi, enfekte olmuş bir hücrenin içindeki bileşenleri nasıl değerlendirebilir?

"NP *her zaman* hücrenin içindedir," diye devam etti Alain. Şimdi deneylerini hatırlarken gözleri parlıyor, dikkatle bakıyordu. Griple enfekte olmuş bir hücrenin yüzeyinde, NP proteininin, bir T hücresi tarafından tespit edilebilecek en soluk bir izini bulmak için en hassas testleri –haftalar boyunca test üzerine test– gerçekleştirmişti. Ama bulamamıştı. Hücre zarından kafasını asla çıkarmamıştı. "Hücre yüzeyindeki proteinler düşünüldüğünde, NP'yi tespit eden bir T hücresi için görecek hiçbir şey yoktur," dedi. "Hücre yüzeyinde görünmezdir *–orada bile değildir–* ve buna karşın T hücresi için tamamen görünürdür." Taksi, titreşen bir ışığın altında sanki cevap bekliyormuş gibi durdu.

T hücreleri NP'yi nasıl tespit ediyordu? Hayati önemdeki keşifler 1980'lerin sonlarında geldi. Alain, CD8 katil hücrelerinin, kafasını hücrenin dışına çıkaran tek parça halindeki NP'yi tanımadığını keşfetmişti: Hücreler viral *peptitleri* –viral protein NP'nin küçük parçalarını ya da fragmanlarını– tespit ediyorlardı. Daha da önemlisi, bu peptitlerin T hücrelerine doğru "çerçeve" içinde "sunulmaları" –bu durumda MHC sınıf I tarafından taşınmış ya da yüklenmiş ve

* Nükleoprotein, hücrenin içinde üretilen bir influenza proteinidir. Daha sonra influenza viryonunun içinde paketlenir. Protein, kendisini hücrenin yüzeyine ulaştıracak bir sinyal taşımaz. Alain Townsend'ın, T hücresinin onu nasıl tespit edebildiği konusundaki şaşkınlığı da bundandır.

hücrenin yüzeyine getirilmiş olmaları– gerekiyordu. Evet, kendilik söz konusuydu ama değiştirilmiş bir kendilik.

MHC sınıf I proteini –Zinkernagel ve Doherty'nin katil T hücresi tepkisinden bahsederken kastettiği protein– aslında bir kurye, bir peptit taşıyıcısı ve bir "çerçeveydi." *MHC içeriyi dışarıya çeviriyor, hücrenin içinden dışarıya sürekli örnekler gönderiyordu.*

Bunu, bağışıklık sisteminin tanıması için hücrenin içine dair sinyal gönderen bir casus, bir "köstebek" gibi düşünün. T hücresi doğru köstebeğe, dolayısıyla kendini tanımaya ve doğru sinyallere, dolayısıyla hücre içinde yabancı bir patojenin varlığına ihtiyaç duyar. Bu da biyolojinin kodlarına bir başka örnektir. Doğru casusla doğru sinyali bir araya getirirseniz –viral bir peptit parçası taşıyan kendine ait MHC'yi– T hücresi öldürmek için harekete geçer.

Biyolojide bir molekülün yapısının işleviyle aynı potada erimesinden daha dokunaklı anlara nadiren rastlanır: Bir molekülün neye *benzediği* ve ne *yaptığı*, kusursuz bir birliğe dönüşür. Meşhur ikili sarmal DNA'yı ele alalım. A, C, T ve G harfleriyle gösterilen dört kimyasalın, dört harfli bir Mors alfabesi gibi benzersiz bir dizi (ACTGGCCTGC) şeklinde sıralanması tam bir bilgi taşıyıcısı *görünümü sergiler*. İkili sarmal yapı, aynı zamanda kopyalanmanın nasıl gerçekleştiğini anlamamızı da sağlar. Zincirler, tıpkı yin ile yang gibi birbirini tamamlar: Bir zincirdeki A, diğer zincirdeki T ile C de G'yle birleşir. Bir hücre DNA'nın iki kopyasını yapmak için bölündüğünde, her zincir diğerini üretmek için bir şablon görevi görür. Yin, yangın oluşumunu belirler; yang da yini şekillendirir ve sonunda iki yeni yin-yang DNA ikili sarmalı oluşur.

Spermin yumurtaya doğru kıvrılarak ilerlemesini sağlayan kuyruğu, proteinlerin bir araya gelmesiyle oluşması dışında, normal bir kuyruk *gibi görünür*. Kuyruğun dönmesini sağlayan motor, bir halka içinde düzenlenmiş bir dizi hareketli parça ile normal bir motora *benzer*. Motoru kuyruğa bağlayarak dairesel hareketi spermin pervane benzeri yüzme hareketine çeviren kanca ise tam da bu dönüşümü sağlamak üzere tasarlanmış bir kanca *gibidir.*

MHC sınıf I için de durum aynıdır. Yapısı, şu anda Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nde (Caltech) çalışan kristalograf Pam Bjorkman tarafından nihayet çözüldüğünde, işleviyle mükemmel bir

uyum içinde gibi görünüyordu. Molekül tam da bekleyebileceğiniz gibiydi: İkiye ayrılmış sosisli sandviç ekmeği tutan bir el gibi. Sandviç ekmeğinin iki yarısı –MHC molekülünün iki protein sarmalı– ortada mükemmel bir oluk meydana getiriyordu. Sunulmaya hazır viral peptit, bu açık sandviç ekmeğinin ortasına konmuş, bir T hücresine servis edilmeyi bekleyen sosisti.

"Her şey o görüntüde bir araya geldi. Her şey yerine oturdu," dedi Alain. Yabancı unsur (oluk içindeki viral peptit) ve kendilik unsurunun (molekülün spiral MHC kenarları) *her ikisi* de T hücreleri için görünür haldeydi. Alain bu yapıya bakarken müthiş etkilenmişti; viral bir peptitin bir T hücresine sunulmasını kafasında gerçekten canlandırabiliyordu. *Nature* dergisinde, "Bir MHC molekülünün bağlanma bölgesinin üç boyutlu yapısını gören her immünologun nabzı hızlanacaktır," diye yazdı çünkü bu, antijen tanımanın "yapısal temelini" açıklayacaktı. Sınıf I molekülünün görüntüsü immünologların binlerce sorusuna yanıt veriyor ve binlerce yenisini ortaya çıkarıyordu. Alain 1987 yılında yazdığı makalenin başlığını, William Butler Yeats'ten alınma dizelerle atmıştı:

O görüntüler ki yine
Hayat veriyor taptaze görüntülere[*]

Gerçekten de MHC'nin görüntüsü, kendisine bağlı peptitle birlikte taptaze görüntülere hayat verdi. Peki ya MHC sınıf I, T hücresi tanımasına nasıl izin veriyor? Dahası, MHC sınıf I –taşıyıcı protein– hem kendini hem de yabancı unsurları barındıran moleküler bir tepsi olduğuna göre, T hücrelerinin yüzeyindeki eş tanıma molekülleri hangi yapıda? Taşıyıcı MHC peptit kompleksini tespit eden protein neye benziyor?

MHC sınıf 1'in moleküler yapısının çözülmesiyle neredeyse aynı zamanlarda, Stanford'dan Mark Davis'in, Toronto'dan Tak Mak'ın ve Houston'dan Jim Allison'ın ekiplerinin de içinde olduğu çeşitli gruplar, T hücresi reseptörünü şifreleyen gene yöneldiler: T hücresinin üzerinde bulunan, bir peptite bağlı MHC'yi tanıyan moleküle. Yapısı sonunda çözüldüğünde, bir kez daha yapı ve işlev arasında derin bir eşleşme olduğu ortaya çıktı.

---

[*] William Butler Yeats, Bizans, çev. Talat Sait Halman, *Dünya Şiir Antolojisi 2*, ed. Ataol Behramoğlu, Özdemir İnce, Pozitif Yayınları, s. 102. (*ç.n.*)

T hücresi reseptörü, dışarıya uzanmış iki parmak gibi görünüyordu. İki parmağın bazı kısımları, kendilik kısmına, yani MHC molekülünün peptitin kenarları etrafındaki yükseltilmiş mafsallarına, diğer kısımları ise olukta taşınan yabancı peptite temas ediyordu. Hem kendilik hem de yabancı madde *eş zamanlı* tanınıyordu: Enfekte bir hücrenin tespit edilmesine yönelik iki gereklilik de bu yapıda bulunuyordu. Parmağın bir kısmı kendiliğe dokunurken, bir kısmı ise yabancı maddeyle temastaydı. Her ikisine de dokunulduğunda, tanıma gerçekleşiyordu.

Biçim ve işlevin eşleşmesi, biyolojinin ilk kez yüzyıllar önce Aristoteles gibi düşünürler tarafından dillendirilmiş en güzel fikirlerinden biri. İki molekülün –MHC ve T hücresi reseptörü– yapılarına bakarak immünolojinin ve hücre biyolojisinin temel konuları tespit edilebilir. Bağışıklık sistemimiz kendiliği ve kendiliğin bozulmasını tanıma üzerine inşa edilmiştir. Değişmiş kendiliği tespit etmek üzere, evrim vasıtasıyla tasarlanmıştır. Alain'in ufuk açıcı makalesinde vardığı sonuçta söylediği gibi: "T hücresi tanıması artık rasyonel bir şekilde incelenebilir."

Gelin, yapıların ve işlevlerin eşleşmesini bir anlığına kenara bırakalım. Townsend, T hücresi tanıması probleminin çözülmesinin başka bir problem yarattığını biliyordu. Çözüm, başka bir taptaze soruya hayat vermişti: Bir hücrenin *içinde* sentezlenen bir viral protein –diyelim ki NP– T hücresi tarafından bulunabileceği dış dünyaya nasıl çıkıyordu?

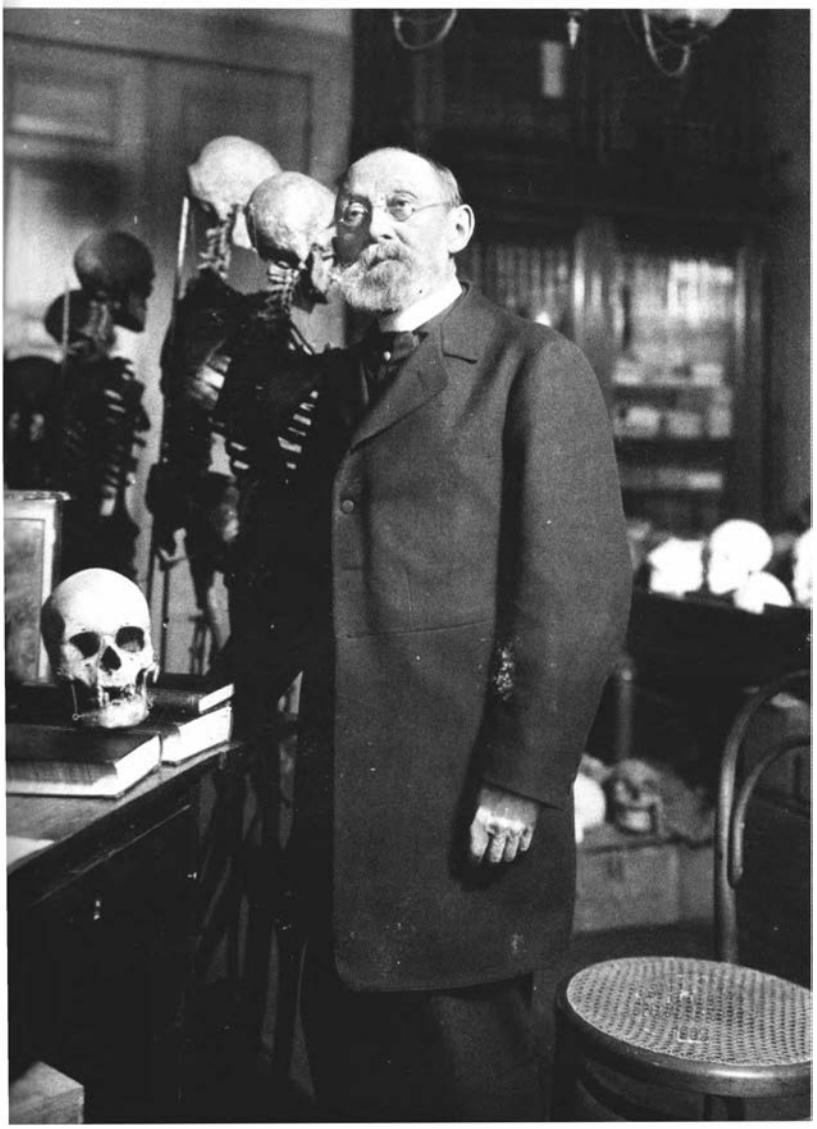
Townsend ve diğerleri, moleküler incelemeleri derinleştikçe, dış dünyaya sergilemek amacıyla hücrenin iç kısmını tersyüz etme görevini hassasiyetle yerine getiren bir içsel aygıtı ortaya çıkarmaya başladılar. Bugün sürecin, viral protein hücrenin içinde üretilir üretilmez başladığını biliyoruz. Hücre, proteinin kendi olağan repertuvarının bir parçası mı yoksa yabancı mı olduğunu bilmiyor; viral proteinin, "viral" şeklinde tanımlanmasına neden olacak özel bir yönü yok.

Bu nedenle diğer bütün proteinler gibi NP de sonunda kendisini çiğneyerek küçük parçalara (peptitlere) ayıran ve hücrenin içine bırakan doğal atık imha mekanizmasına, hücrenin kıyma makinesine –proteazoma– gönderilir. Daha sonra bu peptitler, özel kanallar kullanılarak MHC sınıf I'e yüklenebilecekleri bölümlere nakledilir.



1

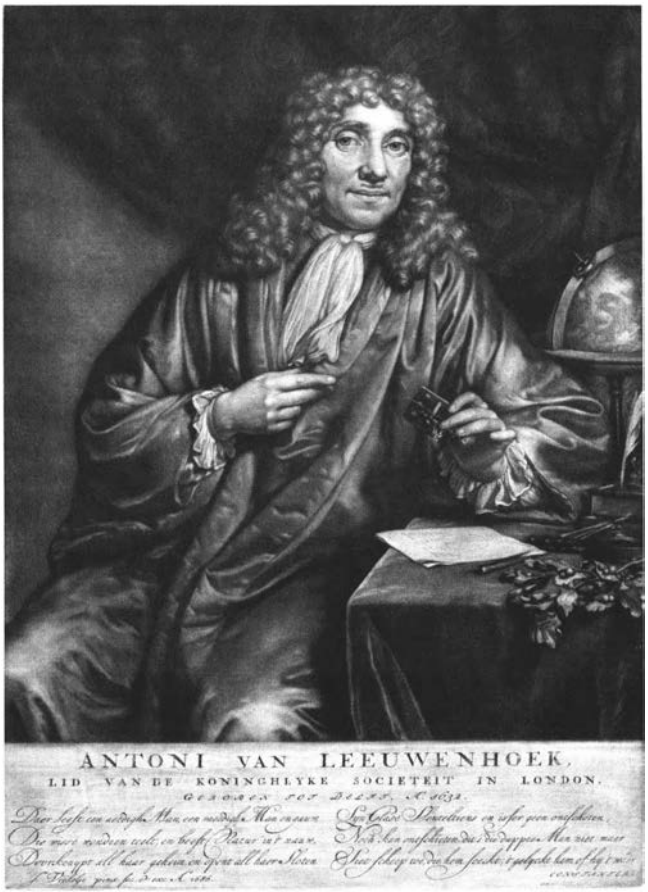
Nüksetmiş, dirençli akut lenfoblastik lösemi (ALL) için Philadelphia Çocuk Hastanesi'nde tedavi gören ilk çocuk olan Emily Whitehead. Hastalığın bu formu, deneysel terapinin ya da bir kemik iliği naklinin yokluğunda ölümcüldür. Whitehead'in T hücreleri kansere karşı bir "silah" haline getirilmek üzere alındı, genetik olarak değiştirildi ve tekrar vücuduna verildi. Bu modifiye hücreler kimerik antijen reseptörü ya da CAR T hücreleri olarak adlandırılır. Tedavisine Nisan 2012'de, yedi yaşındayken başlanan Emily'nin sağlığı bugün tamamen yerinde.



2

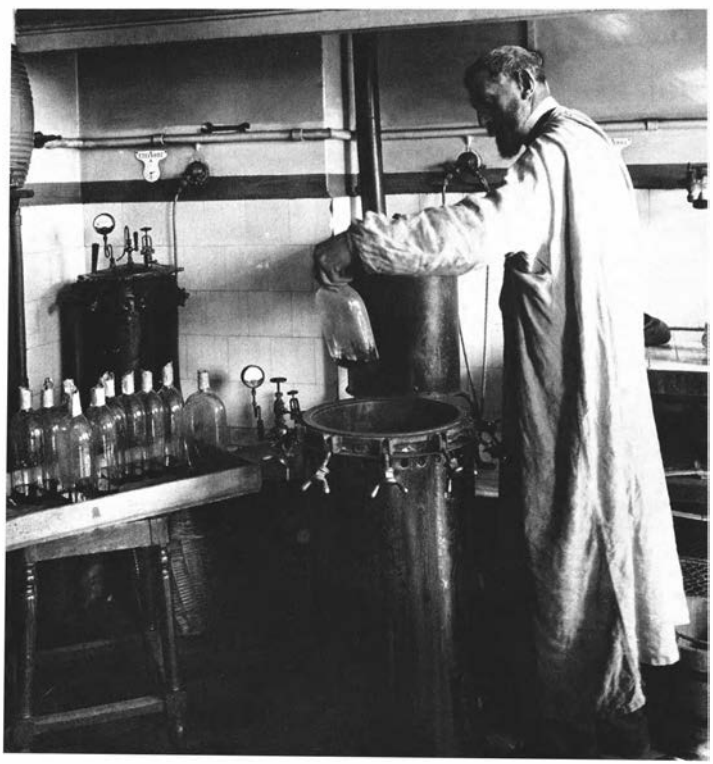
Rudolf Virchow, patoloji laboratuvarında ayaktayken. Virchow, 1840 ve 50'lerde Würzburg ve Berlin'de çalışan genç bir patolog olarak tıp ve fizyoloji konusunda devrim yaratacaktı. Virchow hücrelerin bütün organizmaların temel birimi olduğunu ve hücrelerdeki bozuklukları anlamanın, insan hastalıklarını anlamakta anahtar görevi gördüğünü ileri sürdü. *Hücresel Patoloji* adlı eseri insan hastalıkları ile ilgili anlayışımızı değiştirecekti.

Antonius (ya da Antonie) van Leeuwenhoek'ün bir portresi. Hollanda'nın Delft şehrinde ketum ve huysuz bir tekstil tüccarı olan Leeuwenhoek 1670'lerde hücreleri tek mercekli bir mikroskop altında gözlemleyen ilk kişiler arasında olacaktı. Büyük olasılıkla protozoa, tek hücreli mantar ve insan spermi olan bu hücrelere "animalküller" adını verdi. Van Leeuwenhoek her biri hassas birer mühendislik ve ustalık harikası olan beş yüze yakın benzer tipte mikroskop yaptı. İngiliz polimat Robert Hooke, on yıl kadar önce bitki duvarının bir bölümünde hücreler görmüştü. Ancak Hooke'a ait olduğu kesin olan günümüze ulaşmış bir portre bulunmamaktadır.



3

Louis Pasteur 1880'lerde enfeksiyonların ve çürümenin nedeninin bakteri hücreleri ("mikroplar") olduğuna dair cesurca bir önermede bulundu. Yaptığı ustaca deneylerle çürümenin ve insan hastalıklarının sebebinin havadaki görünmez "miyasmata" olduğu fikrini saf dışı bıraktı. İnsan hastalıklarına özerk, kendi kendine yayılan, patojenik hücrelerin (yani mikropların) sebep olabileceği fikri hücre teorisini güçlendirecek ve teoriyi tıpla yakın bir ilişki içine sokacaktı.

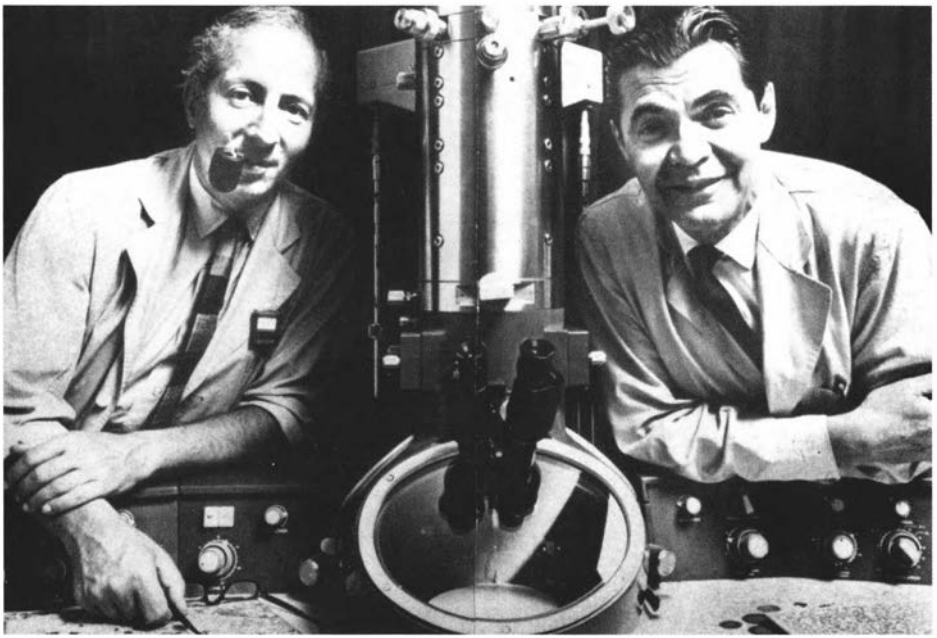


4



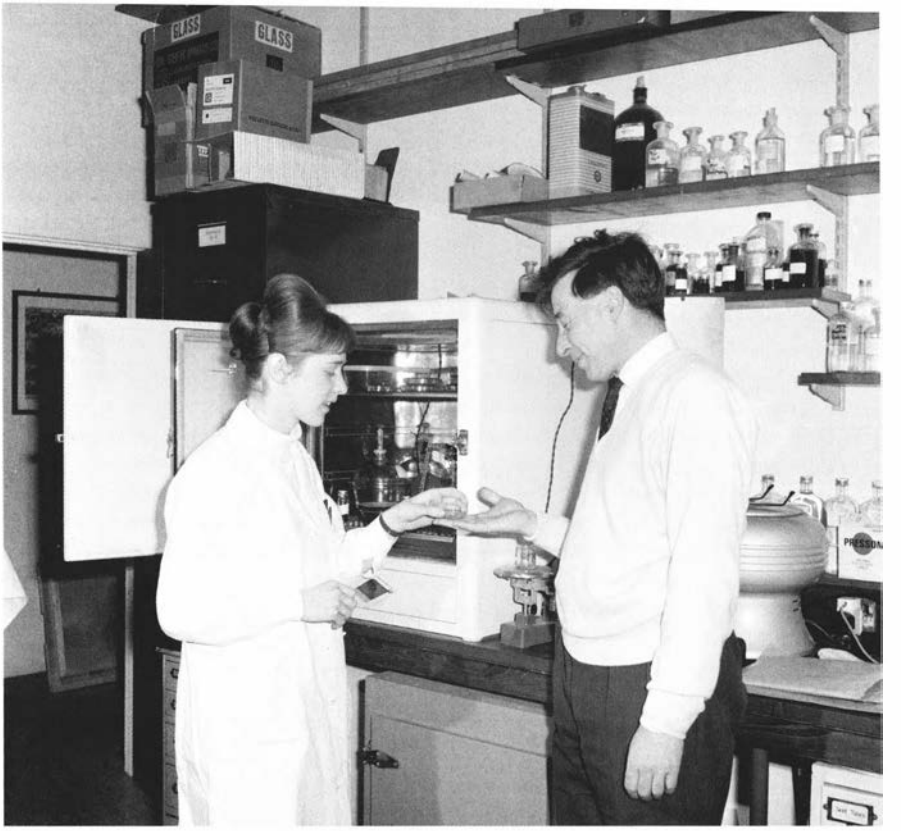
Pasteur'le birlikte "mikrop teorisi"ni ortaya atacak olan Alman mikrobiyolog Robert Koch (1843-1910). Koch'un en önemli katkısı, hastalık "nedeni" fikrini formüle etmesiydi. Koch, "neden" olarak nitelendirdiği kriterleri tanımlayarak tıbba bilimsel bir kesinlik kazandırdı.

5

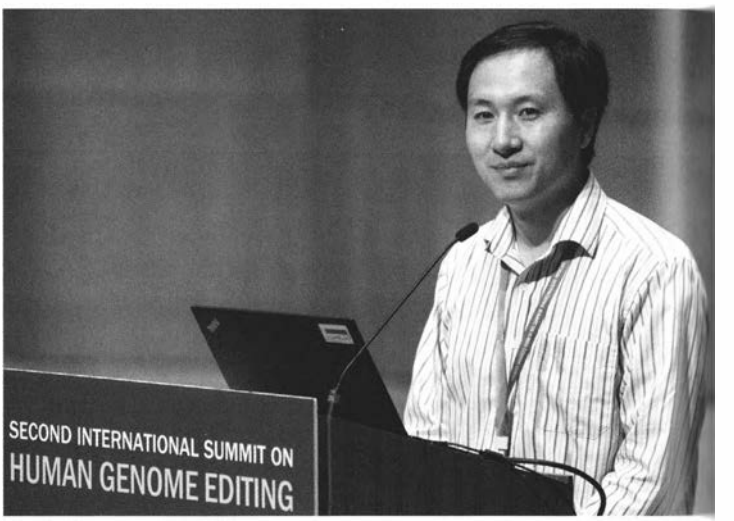


6

George Palade (sağda) ve Philip Siekevitz, 1960'larda Rockefeller Enstitüsü'nde bir elektron mikroskopunun yanında. Palade'ın hücre biyologlarından ve biyokimyacılardan oluşan ekibi, Keith Porter ve Albert Claude'la işbirliği yaparak hücresel bölümlerin –organellerin– içsel anatomisini ve işlevini tanımlayan ilk isimler arasında olacaktı.



7 İngiliz hemşire ve embriyolog Jean Purdy (1945-1985) ve fizyolog Robert Edwards (1925-2013), 28 Şubat 1968'de Cambridge'deki araştırma laboratuvarlarında. Purdy Edwards'a inkübatörden alınmış, içinde vücut dışında döllenmiş insan yumurta hücreleri barındıran bir kap uzatıyor. Purdy, Edwards ve kadın doğum uzmanı Patrick Steptoe in vitro fertilizasyon (IVF) tekniklerini geliştirmek üzere beraber çalıştılar ve dokuz yıl sonra, 1978'de Louise Brown adındaki ilk "test tüpü bebeği" dünyaya geldi. Purdy 1985'te kanser nedeniyle öldü ve üreme biyolojisine ve IVF'ye yaptığı katkılar hiçbir zaman tam anlamıyla takdir kazanmadı.



Çinli biliminsanı He Jiankui (ya da "JK") 28 Kasım 2018'de Hong Kong'daki İkinci Uluslararası İnsan Genom Düzenleme Zirvesi'nde konuşurken. JK, iki insan embriyosu üzerinde genetik değişiklik gerçekleştirdiğini duyurarak biliminsanlarını ve etik uzmanlarını şaşkına çevirmişti. Sessiz ve hırslı JK, çalışmasıyla takdir toplayacağını umuyordu ancak onun yerine, araştırmasını çok az gözetim altında ve çok az gerekçelendirerek gerçekleştirdiği için bilim camiası tarafından kınandı.

9



Hilde Mangold (1898-1924) 1924 yılında bebeğiyle birlikte. Mangold ve Hans Spemann tek hücreli bir yumurtanın sonunda nasıl çok hücreli bir organizmaya dönüştüğünü aydınlatan önemli deneyler yaptılar.



10

Birleşik Krallık'ta hamilelik sırasındaki anksiyete ve bulantıyı dindirmek üzere annelerine reçete edilen talidomid ilacı nedeniyle sakat kalan anaokulu öğrencileri. Bu çocuklar, kalp ve kıkırdak hücreleri de dahil, vücuttaki birçok hücreyi etkileyebileceğini artık bildiğimiz ilacın hücresel düzeydeki etkileri nedeniyle çok sayıda doğum kusuruyla dünyaya geldiler. 1967 yılında çekilen bu fotoğrafta bir çocuk kalem tutma aracı yardımıyla yazı yazmayı öğreniyor. Talidomid, ilaç denetleyicileri için hücre biyolojisini kurcalamanın, özellikle üreme bağlamında yıkıcı etkileri olabileceği konusunda bir ders olacaktı.

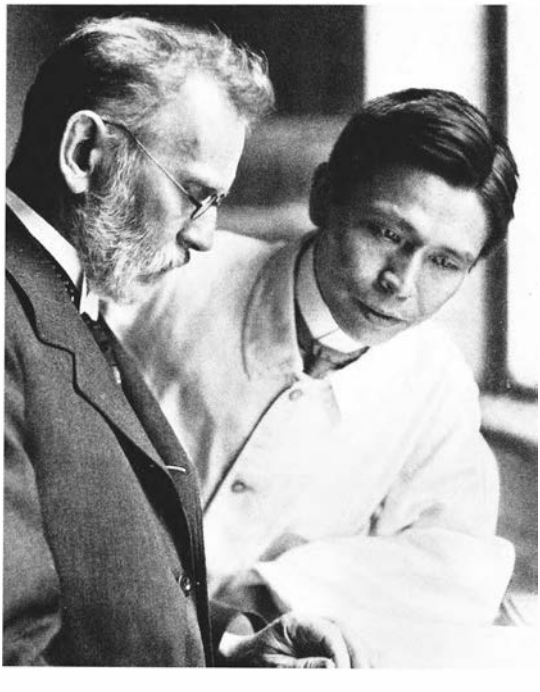


Dr. Frances Oldham Kelsey (1914-2015), 31 Temmuz 1962'de Washington D.C.'de Gıda ve İlaç Dairesi'ndeki ofisinde yeni ilaçlar hakkındaki raporlarla dolu bir masanın önünde. Dr. Kelsey, Alman talidomid ilacının ABD'de satılmak üzere lisans almasını reddetmişti. Yabancı ülkelerde başka adlarla satılan ilaç, hamileliğin erken evrelerinde kullanıldığında yeni doğan bebeklerde deformitelere neden olmuştu.

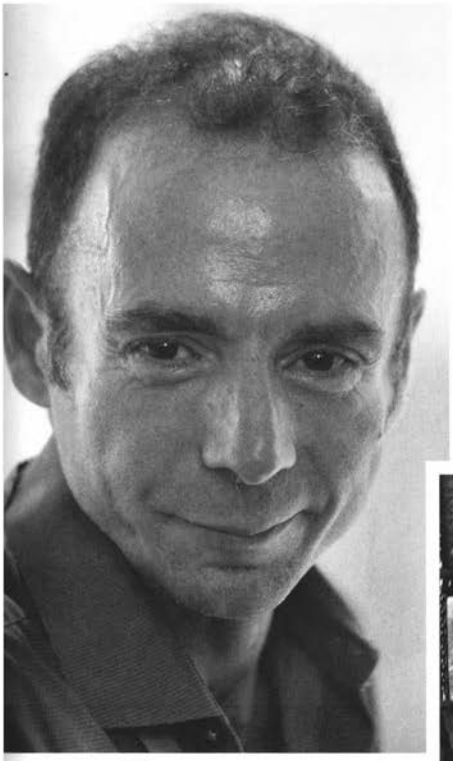
11



12 Vierville-sur-Mer, 6 Haziran 1944. Normandiya sahilinde, "Omaha Plajı"nda ordu sıhhiyecileri yaralı bir askere kan nakli yapıyor. Kan nakli –hücresel bir tedavi olarak– savaş sırasında binlerce erkek ve kadının hayatını kurtaracaktı.



Paul Ehrlich ve çalışma arkadaşı Sahachiro Hata'nın 1913 civarında çekilmiş bir fotoğrafı. Biyokimyacılar Ehrlich ve Hata, frengi ve tripanozomiyaz gibi bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için yeni ilaçlar geliştirdiler. Ehrlich'in B hücrelerinin nasıl antikor ürettiğine dair teorisi 1930'larda hararetli tartışmalara neden olacaktı. Sonunda Ehrlich'in hatalı olduğu anlaşılacak ancak bir istilacıya özel olarak bağlanmak ve saldırmak üzere üretilen "antikor" fikri uyarlanabilir bağışıklıkla ilgili anlayışımızın temelini oluşturacaktı.



14

"Berlin Hastası" olarak da bilinen, AIDS hastalığı tedavi edilen ilk insanlardan biri olan Timothy Ray Brown'un 23 Mayıs 2012'de, Fransa'nın Marsilya şehrindeki Uluslararası HIV ve Yeni Ortaya Çıkan Bulaşıcı Hastalıklar Sempozyumu (ISHEID) toplantısında çekilmiş bir fotoğrafı. On yıldan uzun süredir HIV'le enfekte durumda olan Brown'a, hücreleri HIV enfeksiyonuna dirençli hale getirdiği kanıtlanmış CCR5 delta 32 hücre yüzey reseptörünün doğal bir varyantını içeren "donör" hücreler barındıran deneysel bir kemik iliği nakledildi. Nakil işlemini Alman hematolog Gero Hütter ve ekibi gerçekleştirdi. Brown sonunda lösemiden hayatını kaybedecekti ancak, büyük olasılıkla donör hücrelerle enfeksiyona karşı edindiği doğal direncin bir sonucu olan HIV bağışıklığı, HIV'e karşı nasıl aşılar üretilebileceğine dair önemli sorular ortaya çıkaracaktı.



15

ÜSTTE: Santiago Ramón y Cajal, 1876. Cajal'ın, ilk olarak Camillo Golgi tarafından kullanılan bir boya sayesinde yaptığı sinir sistemi çizimleri beynin ve sinir sisteminin nasıl çalıştığı hakkındaki fikirlerimiz üzerinde devrim yaratacaktı. Cajal'ın çizimleri bilim alanındaki en güzel ve açıklayıcı çizimler arasında kabul ediliyor.



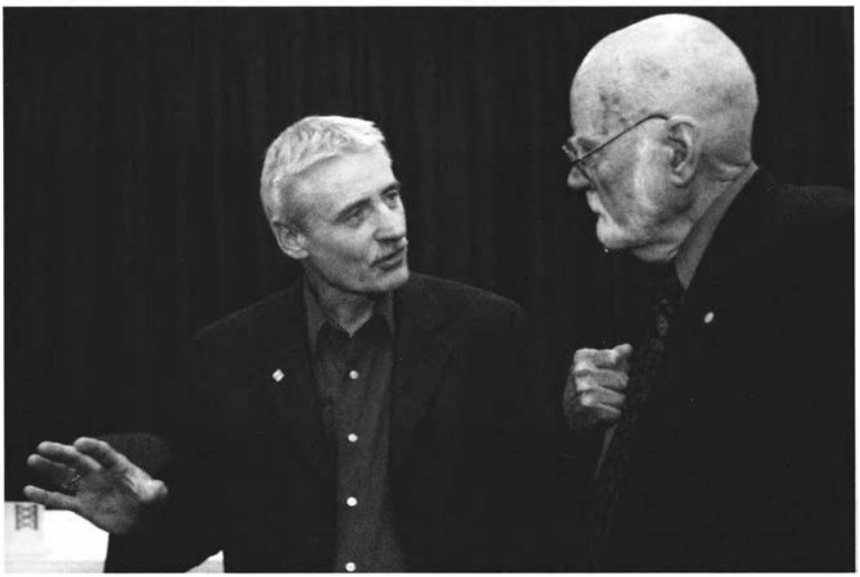
16

SOLDA: Frederick Banting ve Charles Best, Ağustos 1921'de bir köpekle birlikte Toronto Üniversitesi Tıp Binası'nın çatısında. Banting ve Best vücuttaki glikoz seviyesinin temel koordinatörü olan insülin hormonunu tanımlamak ve saflaştırmak için ustaca deneyler gerçekleştirdiler.

17



Eylül 2005'te James Till (solda) ve Ernest McCulloch, New York'ta o yılki Temel Tıbbi Araştırmalar için Lasker Ödülü'nü paylaştılar. Kan üreten kök hücreleri tanımlayan çığır açıcı çalışmaları için bu ödüle layık görülmüşlerdi.



18

2001 yılı Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü kazanan Leland "Lee" Hartwell (solda), 8 Ekim 2001'de Seattle, Washington'da düzenlenen bir basın toplantısının ardından 1990 Nobel Ödülü kazananı E. Donnall Thomas ile konuşuyor. Fred Hutchinson Kanser Araştırma Merkezi başkanı ve emekli direktörü ve aynı zamanda Washington Üniversitesi'nde genetik profesörü olan Hartwell, hücrelerin nasıl bölündüklerini tanımlayan çığır açıcı çalışmasıyla ödülü kazandı. Thomas ise 1990'daki ödülünü kemik iliği nakli konusundaki araştırmalarıyla almıştı. Hücre biyolojisinin –görünüşte ayrı olan– bu iki alanı şimdi ortak konular ve ilişkiler (örneğin nakledilen bir kan kök hücresi bölünerek insanda yeni kan hücreleri meydana getirmeye nasıl sevk edilebilir?) bulmak üzere bir araya geliyorlar.

Yüklenmiş sınıf I proteinleri viral peptiti hücre yüzeyine taşır ve T hücrelerine sunar. Sınıf I molekülleri, yapılarının da gösterdiği gibi, T hücresinin gözetimi için hücrenin iç kısımlarını sürekli tadımlık şeklinde sunan moleküler tepsilere benzerler.

Bu, bir hücrenin kendine özgü moleküler aygıtını başka bir amaçla kullanmanın en zekice yollarından biridir: Vücudun doğal atık imha fabrikasını alır, viral proteine sanki bertaraf edilmesi gereken diğer herhangi bir proteinmiş gibi davranır, bir taşıyıcıya yükler ve bir kapaktan hücrenin yüzeyine gönderir.

İçerisi artık dışarısıdır. Hücre, içerideki yaşamın bir örneğini, bağışıklık sistemi tarafından incelenmesi için doğru çerçeveye oturtarak dışarı göndermiştir. Bir CD8 hücresi gelip hücre yüzeyini kokladığında, hücrenin içindeki peptitlerin yüzeye yüklenmiş –elbette virüsten gelen peptitin de dahil olduğu– geniş bir seçkisini bulacaktır. Dahası bu yabancı peptit, yalnızca kendiliğe ait MHC (değişmiş kendilik) tarafından sunulursa enfekte olmuş hücreyi öldüren bir bağışıklık tepkisini tetikleyecektir.

Şimdiye kadar hücrenin "iç" dünyasına, yani bir hücrenin içinde barınan patojenlere odaklandık. Ancak "dış" dünya –patojenler bedende serbestçe dolaştıklarında– kendine özgü sorunlar ortaya çıkarır. Hücrenin *dışındaki* virüs ve bakteriler T hücresi tepkisini nasıl etkinleştirirler?

Temelde, T hücresi tepkisini, bir virüs hedef hücresini enfekte etmeden *önce* –örneğin hâlâ kanda dolaşırken ya da lenf sistemi içinde hareket halindeyken– etkinleştirmek, organizma için birçok avantaj taşıyacaktır: Böyle bir faaliyet, bağışıklık tepkisinin farklı kanatlarını yaklaşmakta olan enfeksiyon için hazırlayabilir ya da vücuttaki alarm mekanizmalarını tetikleyebilir. Ateş, enflamasyon ve antikor üretimi: Hepsi enfeksiyonu erken bir aşamada engellemek içindir.

Daha önce bahsettiğimiz gibi, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücreleri –makrofajlar, nötrofiller ve monositler– yaralanma ve enfeksiyon izlerini bulmak için vücudu sürekli tararlar. Enfeksiyon tespit edildiğinde bu hücreler bakteriyel hücreleri veya viral parçaları yutmak ya da fagosite etmek için enfekte bölgeye üşüşürler. İstilacıları yutar, içselleştirir ve özel bölümlere yönlendirirler. Aralarında lizozomların da olduğu bu özel bölmeler, virüsü peptit olarak

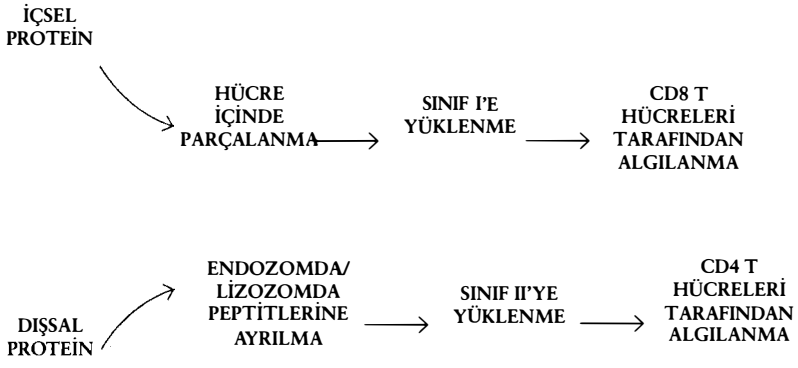
bilinen protein parçaları gibi daha küçük parçalara ayıracak enzimlerle doludur.

Bu da "içselleştirmenin" ama enfeksiyona yol açmayan bir içselleştirmenin bir şeklidir. Burada virüs belirgin bir biçimde yabancıdır ve yok edilmeye mahkûmdur. Henüz bir hücreye girmemiş, yeni viryonlar üretmemiş ve "yerlileşmemiştir." Alain Townsend'ın daha önce bahsettiğimiz çalışması, bir virüsün bir hücre içine sığınmasından *sonra* ortaya çıkan CD8 T hücresi tepkisine odaklanmıştı. Peki ama tarama sistemi bedende bir patojen tespit eder etmez T hücresi tepkisinin hazırlanması nasıl gerçekleşiyordu?

Şimdi Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde profesör olan Emil Unanue, 1990'lı yıllarda hücre dışındaki mikroplara karşı T hücresi tepkisini incelemeye başladı. Bağışıklık tespitinin bu biçiminin, Townsend'ın bulduklarıyla hemen hemen aynı ilkeleri takip ettiğini keşfetti.

Fagosite edilip lizozoma yönlendirilen ve ayrıştırılan bakteri ve virüsler peptitlere parçalanır.* Tıpkı MHC sınıf I moleküllerinin hücrenin *içsel* peptitlerini çerçeveleyip T hücrelerine sunması gibi, MHC sınıf II olarak adlandırılan akraba bir protein sınıfı da çoğunlukla *dışsal* peptitleri T hücrelerine sunar. Yapıları da benzerdir: Ortasında peptit için oyuğu olan bir sandviç ekmeğinin iki yarısını tutan bir el.

Başka bir deyişle genel olarak şöyledir:



* Burada bir uyarı: Hücrenin içindeki peptitlerin küçük bir kısmı da –genellikle atık ürünler– yok edilmek üzere lizozoma gönderilir ve MHC sınıf II'nin üzerinde sunulurlar.

Ancak bağışıklık tepkisi, ikinci bir saldırı kanadını olaya dahil ederek burada çeşitlenir. Zinkernagel ve Doherty'nin keşfettiği gibi, MHC sınıf I tarafından sunulan içsel peptitler CD8 katil T hücreleri olarak adlandırılan bir T hücreleri kümesi tarafından tespit edilir. Hatırlayacağınız gibi, CD8 hücreleri enfekte hücreleri öldürür ve bu süreç sırasında virüsü temizler.

Buna karşın hücre dışındaki patojenlerden kaynaklanan peptitlerin çoğunluğu (ve hücre içindeki lizozomu boylayan birkaçı) MHC sınıf II tarafından sunulur. Bunlar ikinci bir T hücresi sınıfı olan CD4 T hücreleri tarafından tespit edilirler.

CD4 hücresi bir katil değildir (bunun da bir mantığı vardır. Virüs çoktan ölmüştür ve parçalara ayrılmıştır; neden T hücresini ölü bir virüse karşı uyaran bir hücreyi öldürelim?). Bu T hücresi, bir *düzenleyicidir*. CD4 hücresi, MHC II peptit kompleksini algılayarak bir bağışıklık tepkisini koordine etmeye başlar. Antikor üretmeye başlamaları için B hücrelerini harekete geçirir. Makrofajın fagositoz kapasitesini artıracak maddeler salgılar. Lokal kan akışında artışa neden olur ve enfeksiyonla baş edebilmek için B hücreleri de dahil olmak üzere daha fazla bağışıklık hücresini bölgeye çağırır.

CD4 hücresinin yokluğunda, doğuştan gelen bağışıklıkla uyarlanabilir bağışıklık arasındaki, yani bir patojenin tespit edilmesi ve B hücreleri tarafından antikor üretilmesi arasındaki geçiş dağılacaktır. Tüm bu özellikleri ve özellikle B hücresi antikor tepkisini desteklemesi nedeniyle bu tip hücreler "yardımcı" T hücresi olarak adlandırılırlar. Görevleri, doğuştan gelen bağışıklık sistemi ile uyarlanabilir bağışıklık sistemi arasında –bir uçta makrofajlar ve monositler, diğer uçta B ve T hücreleri– köprü kurmaktır.*

* Patojenlerle savaşımız o kadar çaresizce ve bitmek bilmezdir ki yardımcılar bile yardımcılara ihtiyaç duyar. Birçok türde hücre –daha önce rastladığımız monositler, makrofajlar ve nötrofiller– yardımcı ve öldürücü T hücrelerini harekete geçirmek için peptit/MHC komplekslerini, yani içindekilerle birlikte o moleküler tepsileri sunabilir; sonuç olarak bu, virüsle enfekte olmuş hücreler için *genel* bir gözetim sistemidir. Ancak bir T hücresiyle etkileşime girmeye öylesine güçlü bir şekilde uyum sağlamış –yaratılış itibarıyla tamamen antijenin sunulması için özelleşmiş– bir hücre vardır ki tek işlevi patojenleri tespit edip bir bağışıklık tepkisi ateşlemek olabilir. Biliminsanı Ralph Steinman tarafından keşfedilen bu hücre çoğunlukla dalakta yaşar ve dışarıya –T hücresine el edip adeta gel de bir bak, diye çağıran– düzinelerce dal gönderir. Steinman bunları, 1970'li yıllarda mikroskopla yaptığı gözlemlerle bulmuş ve yaklaşık kırk yılını, işlevlerini çözmek için harcamıştır. Bu hücre, virüsleri ve bakterileri tuzağa düşürmek için en etkili mekanizmalardan birine, peptit/MHC komplekslerini sunmak için en etkili işleme sistemlerinden birine, T hücrelerini etkinleştirmek için en yoğun yüzey proteini koleksiyonuna ve hem uyarlanabilir hem de doğuştan gelen bağışıklık

Antijenin işlenmesi ve CD4 ve CD8 hücrelerine sunulması –T hücresi tanımasının dayanak noktaları– yavaş ama titizlikle ilerleyen metodik süreçlerdir. Şehrin merkezinde, bir moleküler suçlular çetesiyle hesaplaşmak için yanıp tutuşan silahlı bir şerife benzeyen antikorun aksine, bir T hücresi, içeride saklanan failleri aramak için kapı kapı dolaşan bir özel dedektiftir. Lewis Thomas, *The Lives of a Cell* adlı kitabında şöyle yazmıştı: "Lenfositler, eşekarıları gibi, genetik olarak keşfe programlanmışlardır ama her birinin farklı bir bireysel fikri olmasına izin verilmiş gibi görünür. Dokularda yoklayarak ve bakınarak dolaşırlar." Ancak B hücresinin aksine T hücresi, silahlarını ateşleyerek bardan dışarı fırlayan bir suçlu aramaz. Piposu ve şemsiyesiyle her şeyi bilen bir Sherlock Holmes misali, *kötülüklerin* izlerini arar. İçerideki bir varlık tarafından bırakılmış bir artık. Dışarıdaki çöp kutusuna atılmış, üzerinde bir isim parçası olan yırtık bir mektup. (Çöp tenekesinin içine atılmış o buruşturulmuş kâğıt parçasını bir MHC molekülünün üzerinde sunulan peptit gibi düşünebilirsiniz.)

Bağışıklık sisteminde bir ikilik vardır: Bir tanıma sistemi (B hücreleri ve antikorlar) hücresel bir bağlama ihtiyaca duymazken, diğeri (T hücreleri) yabancı bir protein yalnızca bir hücre bağlamında sunulduğunda tetiklenir. Virüs ve bakterilerin yalnızca antikorlar tarafından kandan değil, aynı zamanda T hücreleri tarafından, diğer

---

tepkilerini etkinleştiren moleküler alarm zilleri salgılamak amacıyla en güçlü mekanizmalardan birine sahiptir. Bedeninden çıkan birçok dalı ve uzantısı olduğu için Yunanca *dal* anlamına gelen sözcükten yola çıkarak "dendritik hücre" diye adlandırılmıştır (bu dalların, T hücreleri için ayrı ayrı bağlanma bölgeleri yaratmak amacıyla evrildiği hemen tahmin edilebilir). Ancak bu hücre, metaforik olarak da çok dallıdır: Çok yönlü bağışıklık sisteminin her yönünü koordine edebilir ve bir enfeksiyona karşı tepki vermek için hazır hale getirebilir. Dendritik hücre bir patojene karşı bağışıklığı hızla başlatan ilk yanıtlayıcıların belki de ilkidir. Ralph Steinman, Nobel Ödülü komitesinin keşfi için ödüllendirmesinden birkaç gün önce, 30 Eylül 2017'de New York'ta öldü (trajik bir şekilde, bir süre için ödül vardı ama bir kazanan yoktu. Nobel Ödülü ölümden sonra verilemez ama Steinman'ın ödüllendirilmesi, ölümünden çok önce kararlaştırılmıştı, dolayısıyla bu onur yine de ona verildi). Biliminsanları, doktorlar ve öğrencileri, ölümünden sonra Steinman'ı anan, övgülerle dolu yazılar kaleme aldılar. Ancak benim en ilham verici bulduğum övgü yazısını, Seattle'dan immünolog Phil Greenberg yazmıştı ve bizi hücre biyolojisinin kökenlerine –mikroskoplarından bakarak biyolojinin yeni kozmosunu ortaya çıkaran Van Leeuwenhoek, Hooke ve Virchow'a– götüren bir başlık taşıyordu. Makalenin başlığı şuydu: "Ralph M. Steinman: Bir İnsan, Bir Mikroskop, Bir Hücre ve Çok Daha Fazlası." Bu üç kelime, bu kitapta yeri olan hemen hemen her araştırmacının hikâyesini özetler: Bir biliminsanı. Bir mikroskop. Bir hücre.

türlü güvenli bir şekilde sığınabilecekleri enfekte hücrelerden temizlenmesini sağlayan, bu ikiliktir.

Kelimenin Alain'in kullanış şeklinin aksine bu, hakikaten inceliklidir.

İlk hastalar 1979 ve 1980 yıllarında hastanelerle kliniklere gelmeye başladılar. 1979 kışıydı ve Los Angeles'tan Doktor Joel Weisman, tuhaf bir hastalıkla kliniğine getirilen, genellikle yirmi ila otuzlu yaşlarıdaki genç erkeklerin sayısında bir sıçrama fark etmişti: "Yüksek ateş, kilo kaybı ve şişmiş lenf düğümleriyle kendini gösteren, mononükleoz benzeri bir sendrom." Ülkenin diğer yakasında da aniden olağan dışı hastalıklara yakalanan benzer gruplar ortaya çıkmaya başlamıştı. 1980'in Mart ayında New York'ta, Nick adlı bir hasta tuhaf, yıpratıcı bir hastalığa yakalanmıştı: "Halsizlik, kilo kaybı ve tüm bedenin yavaşça tükenişi."

1980 yılının başlarında hastalar daha da çoğalmıştı: Yine öncelikle New York ve Los Angeles'ta, çoğu daha önce yalnızca ciddi şekilde bağışıklık yetersizliği çeken hastalarda görülen ve ders kitapları dışında neredeyse hiç duyulmamış bir patojenin neden olduğu bir tür zatürree olan pnömosistise yakalanmış genç erkekler. Hastalık öyle nadirdi ki tedavi edecek tek ilaç olan pentamidin, federal bir eczane aracılığıyla dağıtılıyordu. Nisan 1981'de, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nden (CDC) bir eczacı, bu mantar ilacına yönelik talebin üçe katlandığını ve taleplerin hepsinin New York ve Los Angeles'taki çeşitli hastanelerden geldiğini fark etti.

Dönüm noktası sayılabilecek 5 Haziran 1981'de, CDC'nin ülkedeki hastalıkların haftalık kaydını tuttuğu "The Morbidity and Mortality Weekly Report" *(MMWR)* (Haftalık Hastalık ve Ölüm Oranı Raporu), pnömosistis pnömonisi (PCP) olan beş genç erkek vakası duyurdu ve bu vakaların Los Angeles'ta, birbirlerine birkaç kilometre uzaklıkta bulunmasının oldukça sıradışı olduğuna dikkat çekti. Sonradan bu hastaların genel olarak erkeklerle cinsel temasta bulunan erkekler olduklarını öğrendiler. Raporda, "Daha önce sağlıklı olan ve altta yatan klinik olarak belirlenmiş bir bağışıklık yetersizliği olmayan 5 bireyde pnömosistis ortaya çıkması sıradışı bir durumdur," deniyordu. "Test edilen üç hastanın tümünde anormal

hücresel bağışıklık işlevi vardı. Dördünden ikisi yakın zamanda homoseksüel ilişkide bulunmuştu. Yukarıdaki gözlemlerin hepsi, bireyleri fırsatçı enfeksiyonlara açık hale getiren ortak bir maruziyetle ilişkili *hücresel bağışıklık işlevsizliği* [italikler bana ait] ihtimalini göstermektedir."

Daha sonra, ülkenin her iki yakasında erkekler, ciltte ve vücudun mukus zarlarında kendini gösteren nadir bir kanserle doktorların muayenehanelerine gelmeye başladı. ABD'de ender görülen Kaposi sarkomu, tanımlanmasından daha sonraki yıllarda viral bir enfeksiyonla ilişkilendirilmiş, yavaş seyreden kötücül bir kanserdi. Genellikle morumsu mavi renkte deri lezyonlarıyla kendini gösteriyor ve ara sıra yaşlı Akdenizli erkeklerde ve bir de ekvator altı Afrika'daki bir endemik kuşakta bulunan hastalarda ortaya çıkıyordu. Ancak New York ve Los Angeles'taki sarkomlar, kol ve bacakları kaplayan ve cilde yayılan aşındırıcı, menekşe rengi yaralar içeren agresif ve istilacı kanserlerdi. 1981'in Mart ayında *Lancet* dergisi buna benzer sekiz hasta –bir başka sıradışı grup– içeren bir vaka raporu yayımladı. O ana gelene kadar bu yıpratıcı hastalığı taşıyan Nick, onca yaratık arasında buluna buluna zararsız ev kedilerinde bulunan yaygın, genellikle istilacı olmayan bir patojen olan *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu, beyninde kavitasyona yol açan bir lezyon nedeniyle çoktan ölmüştü.

1981 yazının sonunda, daha önce yalnızca ciddi bağışıklık yetmezliği olan hastalarda görülen tuhaf hastalık bir anda ortaya çıkmış gibi görünüyordu. *MMWR*, görünüşte birbiriyle bağlantısız hastalıklardan meydana gelen bin yüzlü bir vebanın korkunç kayıtlarını hafta hafta rapor etti: Pnömosistis pnömoni, kriptokok menenjiti, toksoplazmosis, genç erkeklerde görülen mor sarkomlar, aniden aktif ve saldırgan hale gelen garip, yavaş gelişen virüsler ve bir anda ortaya çıkan sıradışı lenfomaları içeren daha çok vaka.

Tek ortak epidemiyolojik bağlantı, bu hastalıkların erkeklerle seks yapan erkekleri tercih ettiği yönündeydi ama 1982 yılında, sık sık kan nakli olan, kan pıhtılaşma bozukluğuna sahip hemofili hastaları gibi alıcıların da risk altında oldukları ortaya çıktı. Üstelik neredeyse her vakada, özellikle hücresel bağışıklık olmak üzere feci bağışıklık çöküşü belirtileri vardı. *Lancet*'in 1981 yılında çıkan bir sayısında editöre gönderilen bir mektup, hastalık için "eşcinsel risk sendromu" ismini öneriyordu. Bazıları onu "eşcinsellikle bağlantılı bağışıklık yetmezliği" ya da daha da ahlaksızca (ve açıkça ayrımcı

bir niyetle) "gey kanseri" olarak adlandırdılar. 1982'nin Temmuz ayında doktorlar hâlâ çılgınca bir neden ararken, hastalığın ismi "edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu" ya da kısaca AIDS olarak değiştirildi.

Peki ama bu immünolojik çöküşün nedeni neydi? 1981 gibi erken bir tarihte, New York ve Los Angeles'tan üç bağımsız grup, hastalar üzerinde çalışmış ve hücresel bağışıklık sistemlerinin büyük kısmının yok olduğunu keşfetmişlerdi. (*MMWR*'nin Haziran 1981 raporu dahi bir "hücresel bağışıklık" çöküşüne işaret ediyordu.) Her bağışıklık hücresi türünü eleyerek, en can alıcı kusurun, işlevsiz hale gelmiş ve aynı zamanda sayıları da düşmüş olan CD4 yardımcı T hücrelerinde olduğunu kısa sürede tanımladılar. Normal bir CD4 sayımı, 1 milimetreküp kanda yaklaşık 500-1500 arası hücre içerir. AIDS'in tam olarak geliştiği hastalar yalnızca elli, hatta kimileri on hücre taşıyordu. Bir araştırmacı grubunun tarif ettiği gibi AIDS, "CD4+ T yardımcı/uyarıcı hücreleri olarak adlandırılan belirli bir T hücresi alt kümesinin seçici kaybı ile karakterize olan ilk insan hastalığıydı." AIDS teşhisinde eşik sınır, 1 milimetre kanda 200 CD4 yardımcı T hücresi olarak belirlenmişti.

Nedenin, muhtemelen virüs gibi bulaşıcı bir ajan olduğu kısa sürede ortaya çıktı. Hem homoseksüel hem de heteroseksüel ilişkiyle cinsel yoldan, kan nakli yoluyla ve genellikle yasadışı intravenöz uyuşturucu kullanımı sırasında kana temas etmiş enfekte iğneler yoluyla taşınabiliyordu. Rutin testler bilinen herhangi bir virüs veya bakteriyi açığa çıkarmadı. Bilinmeyen bir kaynaktan gelen bilinmeyen bir virüsle yayılan ve hücresel bağışıklığa saldıran bir enfeksiyon söz konusuydu. Kendisini öldürmek üzere tasarlanmış bir sistemi öldüren böyle bir virüs, biyolojik ve metaforik olarak dört dörtlük bir patojen olduğundan, bu hastalık aynı zamanda bir kusursuz fırtınaydı.

AIDS'e neden olan virüsün kimliği 20 Mart 1983'te, Fransız araştırmacı Luc Montagnier ve onunla çalışan Françoise Barré-Sinuossi, sonunda AIDS hastalığı taşıyan kimi hastalardan aldıkları lenf düğümlerinden yeni bir virüs izole ettiklerini anlattıkları bir makaleyi *Science* dergisinde yayımladıklarında açıklığa kavuştu. Sonraki yıllarda hastalık Avrupa ve Amerika'da yayılıp binlerce kişiyi öldürürken virologlar, virüsün gerçekten de AIDS'in sebebi olup olmadığını tartıştılar. 1984 yılında, biyomedikal araştırmacısı Robert Gallo'nun Ulusal Kanser Enstitüsü'ndeki laboratuvarı tartışmalara tamamen

son verdi: Ekip, *Science* dergisinde bu yeni virüsün AIDS'e neden olduğuna dair kesin bulgular sunan dört makale yayımladı. Bu virüse, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) adı verildi. Gallo'nun laboratuvarı, virüsü üretmek ve virüse karşı antikor geliştirmek için enfeksiyonu tespit eden ilk testlerin temelini oluşturacak bir yöntem de tarif etmişti.

Tipik olarak AIDS'in viral bir hastalık olduğunu düşünürüz. Ancak aynı derecede hücresel de bir hastalıktır. CD4-pozitif T hücresi, hücresel bağışıklık yollarının kesiştiği yerde durur. Ona "yardımcı" bir hücre demek, Thomas Cromwell'a orta düzey bir bürokrat demeye benzer; CD4 hücresi bir yardımcı olmaktan çok, tüm bağışıklık sisteminin baş makinisti, koordinatörü, neredeyse tüm bağışıklık bilgilerinin aktığı merkezî bağlantı noktasıdır. İşlevleri çok çeşitlidir. İşi, daha önce de gördüğümüz gibi, patojenlerin MHC sınıf II moleküllerine yüklenmiş ve hücre tarafından sunulmuş peptitlerinin tespiti ile başlar. Ardından hızla bağışıklık tepkisini başlatır, etkinleştirir, uyarılar gönderir, B hücresi olgunlaşmasını sağlar ve CD8 T hücrelerini viral enfeksiyon bölgesinde görevlendirir. Salgıladığı faktörlerle bağışıklık sisteminin farklı kanatları arasındaki iletişimi sağlar. Doğuştan gelen bağışıklıkla uyarlanabilir bağışıklık arasındaki –yani bağışıklık sistemindeki bütün hücreler arasındaki– merkezî köprüdür. CD4 hücrelerinin yok oluşu bu nedenle bağışıklık sisteminin bütünün hızla çökmesine yol açan bir silsile ortaya çıkarır.

Bir cuma öğleden sonrası beni görmeye gelen uzun, sıska adamın yalnızca tek bir şikâyeti vardı: Kilo veriyordu. Ateşi, üşümesi, gece terlemeleri yoktu. Yine de hızla kilo kaybediyordu. Her gün evindeki tartıya çıkıyor ve yarım kilonun daha gittiğini görüyordu. Bana göstermek için ayağa kalktı: Son altı ay içinde son deliğe gelene kadar kemer tokasını sıkmıştı. Buna karşın pantolonu hâlâ belinden düşüyordu.

Biraz daha derinlemesine kurcaladım. Rhode Island'dan, emekli bir emlakçıydı. Boşanmıştı, yalnız yaşıyordu. Alışılmadık bir tavrı vardı: Tıbbi semptomları ve riskleri hakkında tamamen dürüstken

kişisel hayatı hakkında çekingendi. Yalnızca en bulanık detayları sunuyordu.

"Damar için madde kullanımı?" diye sordum.

"Hayır," diye cevap verdi üzerine basa basa. Asla.

"Ailede kanser geçmişi?"

Evet. Babası kolon kanserinden ölmüştü. Annesi de meme kanseriydi.

"Korunmasız cinsel ilişki?"

Bana deliymişim gibi baktı.

"Hayır." Yıllardır cinsel ilişkiye girmediğini söyledi.

Fiziksel muayene yaptım. Belirgin bir şey çıkmadı. "Temel testleri yaptıralım," dedim. Asemptomatik kilo kaybı zorlu bir tıbbi muammadır. Gizli bir kanama ya da herhangi bir kanser işareti olup olmadığını kontrol edecektik. Tüberküloz çok muhtemel bir senaryo gibi görünmüyordu. HIV riski düşüktü ama dönüp dolaşıp ona gelebilirdik.

Zamanı dolarken çıkmak için ayağa kalktı. Spor ayakkabılarını çorapsız giymişti. Tam arkasını döndüğü sırada göz ucuyla gördüm: Ayak bileğinde, ayakkabısının tam üstünde mavi-mor bir lezyon.

"Bir dakika gelin," dedim. "Ayakkabılarınızı çıkarın."

Lezyonu dikkatlice inceledim. Derisinin üzerinde, yaklaşık bir fasulye tanesi büyüklüğünde koyu patlıcan renginde küçük bir tümsekti. Kaposi sarkomu gibi görünüyordu. "CD4 sayımı da ekleyelim," dedim ve hassas davranmaya çalışarak ekledim, "bir de HIV testi." Etkilenmiş görünmüyordu.

Bir hafta sonra sayılar geldi: İleri seviye AIDS. CD4 sayısı, normal kabul edilenin onda biriydi ve şüphelendiğim gibi, AIDS'in yol açtığı hastalıklardan biri olan Kaposi sarkomu için mavi-mor lezyona yapılan test de pozitifti.

Adamı bir HIV uzmanına yönlendirdim. Bir sonraki sefer beni görmeye geldiğinde, HIV/AIDS'le ilişkilendirilebilecek bir riskli davranışa dahil olduğunu bir kez daha hararetle reddetti: Erkeklerle ya da kadınlarla korunmasız cinsel ilişki yoktu, damar içi madde kullanımı yoktu, kan nakli yoktu. Sanki virüs hiç yoktan ortaya çıkmış gibiydi. Daha fazla kurcalamanın anlamı yoktu. Aramızda nüfuz edilmez bir mahremiyet tabakası vardı. Salman Rushdie, 1981 tarihli *Geceyarısı Çocukları* romanında hastası olan bir genç kadını, yalnızca beyaz bir çarşafın ortasındaki bir delikten muayene etmesine izin verilen bir doktorun hikâyesini kaleme almıştı. Zaman

zaman ben de hastamı yalnızca bir bez parçasındaki delikten görebiliyor gibiydim. Neden böyleydi? Homofobi mi? İnkâr mı? Cinsel utanç mı? Bağımlılık mı? Antiretroviral tedaviye başladık. CD4 sayısı artmaya başladı, beklediğimizden yavaştı ancak günbegün yükseliyordu. Kilosu ise bir süre sabit kaldı.

Sonra tekrar düşmeye başladı. Beklenmedik bir şekilde kolunda iki yeni mavi-mor lezyon ortaya çıktı. Yeni bir çürük müydü? Yoksa başka bir Kaposi sarkomu mu? Ama zamanlama hiçbir anlam ifade etmiyordu. Bunun ardından, ateşi artmaya ve titremeye başladı. Koltuk altlarında yumrular ortaya çıktı ve o iki yeni mavi-siyah lezyon büyüdü. Birkaç gün sonra yeniden acil servisteydi.

O andan itibaren olaylar hızla kontrolden çıktı. Kan basıncı düştü ve ayak parmakları maviye döndü. Kan kültürlerinde, AIDS'li hastalarda sıklıkla görülen bartonella bakterisi ortaya çıkmıştı. Bu aşamada vaka başka bir hal almıştı: Cildinde yeniden ortaya çıkan mavi-siyah lezyonlar Kaposi değil, bartonella nedeniyle iltihaplanan kan damarlarının neden olduğu tümör benzeri çıkıntılardı. Aynı hastada çıkan birbirine eş iki lezyonun tamamen farklı nedenlere sahip olma olasılığı neydi? Bazen tıbbi gizemler hayal edebileceğimizden çok daha derindir.

Semptomları hafifleyene kadar onu doksisilin ve rifampin antibiyotikleri ile tedavi ettik. İki hafta boyunca hastanede kaldı. Hastaneye yatışından bir hafta sonra görmeye gittiğimde, suskun haline geri dönmüştü. Bartonella neredeyse her zaman kedi tırmalamasıyla geçer; genellikle bu tırmalama sonucu deriye bırakılan pireler hastalığı taşır.

Bir süre sessizce oturduk, sanki ikimiz de bu karşılıklı saklanma savaşında bir strateji belirlemeye çalışıyorduk.

"Kediler mi?" diye sordum. "Bana kedilerin olduğundan hiç bahsetmemiştin."

Bana şaşkınlıkla baktı. Kedisi yoktu.

HIV için risk faktörü yoktu. Uyuşturucu yoktu. Korunmasız cinsel ilişki yoktu. Kedi yoktu. Tırmalama yoktu. Omuz silktim ve vazgeçtim.

Neyse ki adamın enfeksiyonları tamamen iyileşti. Antiretroviral ilaçlar işe yarıyordu ve CD4 sayısı normale dönmeye başlamıştı. Ancak nedenlerle ilgili kara kutu tamamen kilitli kaldı. Bazen insanın gizemleri tıbbi gizemlerden daha derin oluyor.

Antiviral ilaç terapisinin üç ya da dörtlü kombinasyonu HIV tedavisinin görünümünü değiştirdi. Virüse karşı geliştirilen ilaçların ilaç kodeksi içindeki yeri yıldan yıla artıyor. Virüsün kendini verimli bir şekilde kopyalamasını, RNA'sını eşlemesini ya da konak genomuna entegre olmasını, bulaşıcı kısımlarını geliştirmesini ve düşük dirençli hücrelerle birleşmesini önleyenlerden oluşan toplamda beş ya da altı farklı ilaç sınıfı bulunuyor. Bu ilaçlarla yapılan tedavi öylesine etkili ki HIV'li hastalar, virüs varlığına dair hiçbir işaret göstermeden onlarca yıl yaşayabiliyorlar: Tıp jargonuyla söylersek virüsler *tespit edilemez* oluyorlar. İyileşmiş değildirler ama çok sıkı kontrol altında olduklarından viral yükleri yok denecek derecede düşüktür ve başkalarını enfekte edemezler.

Dünyanın her yerindeki laboratuvarlar enfeksiyonu tamamen önleyecek HIV aşıları bulmak ve böylece kronik ve birçok ilaç içeren bir tedaviye olan ihtiyacı ortadan kaldırmak için iz sürüyorlar. Gerçekten de bazı en kapsamlı ilaç denemeleri, tedaviden önlemeye geçmiş durumda. Bir çalışmada, antiviral neviraprinin iki dozluk kullanımı –HIV pozitif bir anneye doğumdan önce reçete edilmiş, doğumdan sonraki üç gün içinde ise yenidoğan bebeğe bir doz olarak verilmişti– bulaşma riskini yüzde 25'ten yüzde 12'ye düşürdü. Fiyatı yaklaşık 4 dolar. Hemen hemen her ay gebe annelerde ya da cinsel temas sonrası yüksek risk altında olan bireylerde bulaşmayı önleyecek daha güçlü ilaç kombinasyonlarından bir başkası testlere tabi tutuluyor.

Ancak biz HIV aşısını beklerken, bu hücresel hastalığın tedavisinde en azından bir yol, hücresel terapiyi de içeriyor olabilir. 7 Şubat 2007'de, HIV-pozitif Timothy Ray Brown'a kemik iliği nakli yapıldı. Aslen Seattle'da oturan Brown'a, 1995 yılında Berlin'de üniversite öğrencisiyken HIV teşhisi konmuştu. O zamanlar yeni olan proteaz inhibitörlerini de içeren antiviral ilaçlarla tedavi edilmiş ve on yıl kadar hiçbir semptom göstermeden yaşamıştı. CD4 sayısı normal seviyenin çok az altındaydı ve viral yükü tespit edilemez seviyedeydi.

Ne var ki Brown 2005 yılında aniden kendisini yorgun ve güçsüz hissetmeye başladı, öyle ki her zamanki bisiklet gezilerini bile bitiremiyordu. HIV'i kontrol altında olsa da orta derecede anemik

olduğu anlaşıldı. Kemik iliğinden alınan biyopsi Timothy'nin, akyuvarlardaki ölümcül bir kanser türü olan akut miyelojenöz lösemi olduğunu ortaya çıkardı. Brown müthiş şanssızdı. Bu kanser ve HIV enfeksiyonu zayıf derecede ilişkilidir. Kesin olarak söylemek için daha ileri çalışmalara gerek duyulsa da HIV'le enfekte olmuş erkek ve kadınlar belirli lenfomalar açısından yüksek risk ve AML'ye yakalanmak açısındansa iki kat yüksek risk taşırlar.

Önce standart kemoterapi tedavisine başlandı ama lösemi 2006'da nüksetti. Tedavinin bir sonraki adımı için onkoloğu, kötü huylu hücrelerini –ve bununla birlikte hastalığa karşı savunmasını– tamamen temizleme niyetiyle yüksek dozda kemoterapi önerdi. Bunun ardından ise uygun bir donörden kemik iliği nakli yapılacaktı. Bu tip uygun donörlerin bulunması genellikle çok zordur ama sürpriz bir şekilde Brown için uluslararası kayıtlarda 267 eşleşme içeren bir bolluk olduğu ortaya çıktı. Böyle zengin bir seçim şansına sahip olduğu anlaşılınca, Berlin'de bir hematolog olan doktoru Gero Hütter, aynı zamanda HIV'in CD4 hücrelerine girmek için kullandığı eş-reseptör olan CCR5 için doğal bir mutasyon barındıran bir donör aramayı önerdi. Bazı insanlarda, CD4'ün de dahil olduğu bütün hücrelerdeki CCR5 geninde, CCR5 delta 32 olarak adlandırılan doğal bir mutasyon vardır. Çinli genetikçi He Jiankui'nin Lulu ve Nana'da gen düzenlemesi kullanarak yaratmaya çalıştığıyla tam olarak aynı mutasyon. Bu mutant CCR5 geninin iki kopyasını da kalıtım yoluyla almış olan insanlar HIV enfeksiyonuna karşı dirençlidir. O halde Brown'ın nakli sadece yenilikçi bir tıbbi tedavi olmakla kalmayacak, aynı zamanda hayatta bir kere gerçekleştirilebilecek bir deney olacaktı.

Hütter'in, yine Berlin'de önceden tanıdığı, HIV'e karşı direnç geliştirmesini sağlayan doğal bir gene sahip olduğu düşünüldüğü için HIV ilaçları kesilen bir hastası vardı. Hastanın viral yükü, HIV ilaçları kesildikten sonra bile yukarı fırlamamıştı; anlamlı bir bulguydu bu ama hastanın genetik arka planının HIV'e yatkınlığını değiştirebileceğine dair nihai bir ispat içermiyordu.

Hütter, Brown'ın vakasının ileri doğru atılmış önemli bir adımı temsil ettiğini biliyordu. Bir kere dirençli geni kök hücre alıcısı değil, *donörü* sağlayacaktı. Dahası, Hütter, her ne kadar naklin öncelikli amacı Timothy Brown'ın lösemisini tedavi etmekse de aynı hücresel çullanmayla neden HIV enfeksiyonunu da yenilgiye uğratmaya çalışmayalım, diye düşünüyordu.

Ne yazık ki lösemi, nakilden bir yıldan biraz daha kısa bir zaman sonra geri geldi ve aynı donörden kök hücreler kullanarak ikinci bir deneme yapılmasını gerekli hale getirdi. Bu son derece meşakkatli bir sınavdı. Brown, kanser teşhisinin yirminci yıldönümü olan 2015 tarihli bir makalesinde, "Sayıklamaya başladım, neredeyse hiç görmüyordum ve felç olmuştum," diye yazdı. İyileşmesi aylar ve sonra yıllar sürdü. Aşama aşama yürümeyi yeniden öğrendi ve sonra görüşü düzeldi. Ancak ilk nakilden sonra, planlandığı şekilde HIV ilaçlarını kullanmayı bıraktı. Doğal olarak dirençli CCR5 delta 32 versiyonlu yeni kök hücreler nakledildikçe HIV negatif olarak kaldı. Lösemisi ve belki daha da muhteşemi, HIV'i de tedavi edildi.

Brown'ın vakası tıp camiasında hâlâ geniş biçimde tartışılıyor. Brown, başlangıçta anonim bir biçimde "Berlin Hastası" olarak adlandırılırken, ABD'ye döndüğü yıl olan 2010'un başlarında, medya ve bilimsel dergilerde kimliğinin açıklanmasına karar verdi. On üç yıl boyunca HIV'i olmadan yaşadı ve kendini "iyileşmiş" olarak tanımlamaya başladı. Timothy Ray Brown, 2020 yılında, elli dört yaşındayken löseminin nüksetmesi nedeniyle öldü ama kanında hâlâ HIV'den bir iz yoktu.

Bir noktayı açıklığa kavuşturalım: HIV pandemisi, CCR5 delta 32'li donör hücreli kemik iliği nakliyle çözülmeyecek. Bu işlem çok çok maliyetli, fazlasıyla toksik ve insan nüfusunun büyük bir bölümünde uygulanabilir bir seçenek olmayacak kadar emek-yoğun bir süreç.

Ancak Brown'ın hikâyesinde, aşı ve antiviral ilaçlar geliştirilmesiyle ilişkili ikna edici dersler ve açık sorular bulunuyor. Öncelikle kandaki HIV'in enfekte edeceği hücresel rezervleri değiştirmek, potansiyel olarak hastalığı iyileştirebilir veya en azından vireminin kalıcı şekilde kontrol altına alınmasını sağlayabilir. Timothy Brown'ın HIV tedavisinin hemen ardından, Londra'daki ikinci bir hasta da kemik iliği nakliyle HIV'den kurtuldu. Bu iki vaka birer anomali değilse kanın dışında HIV'in saklanabileceği ve ilaçlar kesildiğinde yeniden etkinleşebileceği "gizli" bir rezervuar olması olası değil demektir ki bu, araştırmacıları onlarca yıldır endişelendiren potansiyel bir sorundur. (Fark ettiyseniz sadece CD4 T hücrelerinden değil, kandan bahsediyorum. Örneğin, yine kanda bulunan makrofajlar da HIV rezervuarı gibi davranmalarıyla bilinir.)

İyileştiği varsayılan tedavisinin ardından Brown'ın bedeninde uyuyan bir HIV rezervi kalıp kalmadığını bilmek imkânsız ama on yıldan uzun bir süre boyunca virüslerden arınmış olarak yaşadığı da bir gerçek. Kalıntıların bulunduğu makrofajlarda bu tür depolar *varsa* bile belki de virüs, CD4 pozitif T hücrelerini enfekte etmeyi başaramadığından, bir adamın mahzende kilitli kalması gibi sonsuza dek hapis kalmış olabilir.

Potansiyel tedaviye hangi etkenler katkı sağlamıştı? Belirli bir HIV suşu mu? Nakilden önceki düşük viral yük mü? Brown'ın bağışıklık sisteminin nakilden sonraki "yapılandırılması" mı? Bu sorulara verilecek cevaplar sonraki HIV terapisi dalgasına rehberlik edecek. Virüsün nerede saklandığını, rezervlerine nasıl saldırabileceğimizi, hücrelerin enfeksiyona nasıl direndiğini öğreneceğiz. En önemlisi, bağışıklık sistemine en düzenbaz patojenleri tanımayı nasıl öğretebileceğimizi öğreneceğiz.

TOLERANS GÖSTEREN HÜCRE

Kendilik, Horror Autotoxicus ve İmmünoterapi

Neyi takınırsam ben üstüme, sen de onu takınacaksın,
Çünkü bana ait her atom, benim olduğu kadar senindir.
—Walt Whitman, "Song of Myself,"
[Benliğimin Şarkısı] 1892

Soruya geri dönme zamanımız geldi: Kendilik nedir? Daha önce önerdiğim gibi, organizma, birimlerin işbirliği içindeki birliğidir; bir hücreler parlamentosudur. Peki, bu birlik nerede başlar ve biter? Ya yabancı bir hücre birliğe katılmaya çalışırsa? Geçmesine izin verilmesi için hangi pasaportu taşımalıdır? *Alice Harikalar Diyarında*'da Tırtıl'ın Alice'e sorduğu gibi, "*Sen* kimsin?"

Okyanus tabanındaki süngerler dallarını birbirlerine doğru uzatırlar ama bu dallar, bir süngerin komşusuna yaklaştığında büyümeyi durdurur. Bir süngerbilimcinin tasvir ettiği gibi: "Açık, birbirine karışmayan bir sınır, farklı türleri veya [hatta] aynı türe ait iki bireyi ayırıyor." Hücreleri bir süngerle diğeri arasında –ya da bir insandan bir başkasına– geçiş yapmaktan alıkoyan nedir? Bir süngerin *kendini* nasıl bilebilir?

Önceki bölümde örtük olarak bulunan, cevaplanması gereken bağlantılı bir soru var: T hücrelerinin değişmiş kendiliği tanıdıklarını yazmıştım.* Ancak bu cümleyi parçalarına dikkatle ayırırsanız sorularla

* Hücre biyolojisindeki "kendi" ile "kendi olmayan" arasındaki ayrım sadece bir T hücre problemi değildir. Fetüs taşıyan bir anne aynı zamanda kendi vücudunda "kendi olmayan" bir şeyi de taşıyordur. Vücudunun bu yabancı cismi reddetmesini engelleyen şey nedir? Bağırsaklarımızda immünolojik tolerans şemsiyesi altında yaşayan yüz milyonlarca mikrop

dolu bir palyaço arabasına döner; kapılarından yere türlü bilinmeyen saçılır. Cümleyi iki parçaya bölün. İlk olarak, bir T hücresi değişmiş kendiliğini nasıl tanır? Diğer bir deyişle *kendiliğe* ait olan peptit değil de viral ya da bakteriyal peptitler önüne geldiğinde hedefini öldürmesi gerektiğini nasıl anlar? Hücre kendiliğe ait üst üste binmiş her peptitin defterini tutmaz –bir hücrenin içindeki bütün muhtemel peptitlerin sayısı yüzlerce milyonu aşacaktır– peki o halde bir T hücresinin kendi vücuduna saldırmamasını sağlayan ne gibi mekanizmalar vardır?

Öncelikle kendilik sorusunu ele alalım. İlk bakışta yapay bir problem gibi görünür. İnsanların, diğer insanlardan gelen hücrelerin bedenlerimizi istila edip kolonileştirmesi ve kendilerini, kendilik olarak yutturmaya çalışması konusunda endişelenmesine (her ne kadar bu durum fantastik ve korku filmleriyle kitaplarına ilham vermeye devam etse de) pek gerek yoktur. Ancak rekabet içindeki bir var oluşun gündelik bir mücadele, her lokma yiyeceğin değerli, sürekliliğin eli kulağında bir tehdit ve toprağın sınırlı bir kaynak olduğu daha ilkel çok hücreli organizmalar –diyelim ki süngerler– için başka bir kendilik tarafından istila edilme potansiyeli önemsiz bir mesele değildir. Böyle bir organizma şunları sorgulamalıdır: *Ben* nerede bitiyor ve *sen* nerede başlıyor? Onun kendiliği, ancak sınırları sıkı bir biçimde korunursa var olabilir. Böyle bir organizmanın, her hücresine sürekli olarak "Sen kimsin?" sorusunu sorması gerekir.

Aristoteles kendiliği, hücre biyolojisinin doğuşundan çok önce varlığın nüvesi, beden ve ruhun birliği olarak hayal etmişti. Kendiliğin *fiziksel* sınırlarının beden ve anatomisi tarafından belirlendiğini öne sürmüştü. Ama kendiliğin bütünü, fiziksel taşıyıcı ile onu dolduran metafiziksel varlığın birliğiydi: ruh tarafından doldurulmuş beden. Aristoteles de temelde, fiziksel taşıyıcının yabancı bir ruh tarafından istila edilme olasılığından endişelenmiş olabilir –gerçekten de "ele geçirilme", zihinsel ve davranışsal çöküntüleri açıklamak amacıyla psişikler tarafından sıkça kullanılıyordu– ancak bu soru onu terletiyormuş gibi görünmüyor: Fiziksel taşıyıcı bir kez bir ruh tarafından

var. İstilacı patojenlere saldırı sırasında bu bakteriler nasıl tolere ediliyor? Hücre biyologları hâlâ bu soruların yanıtlarını arıyor. Tolerans anlayışımız genişledikçe bu kitabın gelecek baskılarında belki bu sorulara yanıt bulabiliriz. Bu sırada, T hücresi toleransı en iyi hücre biyolojisinde anlaşılacak ve bu sayfaların odak noktası olmaya devam edecektir.

işgal edildikten sonra, başka bir ruhun potansiyel istilasına uğraması –ya da onunla kaynaşması– onu rahatsız etmiyordu.

Hindistan'da MÖ 5. ve 2. yüzyıllar arasında çeşitli eserler kaleme alan bazı Vedik filozoflar ise tamamen aksine, bireysel kendiliğin ortadan kalkmasını ve evrensel olanla birleşmesini hoş karşılıyorlardı. Yunanların beden ve ruh arasındaki –ve elbette bireysel beden ve kozmik ruh arasındaki– düalizmini reddediyorlardı. Kendiliğe *atman* adını vermişlerdi. (*Atman* kelimesine ek olarak kendilik için başka birçok Sanskritçe kelime de bulunur ama en fazla anlamı bu kelime içerir.) Buna karşılık evrensel, çoklu kendilik ise Brahman'dır. Bu filozoflar için kendilik, *atman* ve Brahman'ın ideal bir birleşimidir veya belki daha doğrusu, evrensel kendiliğin bireysel kendilikte kesintisiz akışıdır. Ne var ki bu birleşim/akış, ruhani edinim için bir amaç olarak ayrılmıştı. Bireysel ve ruhsal kolektifi bir Varlık içinde sınırlayan kozmik bir ekoloji vardı. "*Tat Twam Asi*" –"Sen, *osun*"– tabiri Upanişadlar'a nüfuz eder ve sadece tekil bir fiziksel bedene değil, aynı zamanda kozmosa da nüfuz eden sınırsız kendiliğin bir ifadesidir. Upanişadlar, *Sen*, yani kendiliğin, *O*, yani evren tarafından içine işlenen ve nüfuz edilen şey olduğunu ilan ediyorlardı. İdeal bir bedende, evrensel olan, bireysel olanın içine akar. (*İstila* kelimesinden, olumsuz çağrışımları nedeniyle elbette kaçınılıyordu.)

Bilimde, bireysel ve kozmik bedenin bu sınırsızlığı, daha güncel bir biçimde ekolojide yankısını bulmuştur. Canlı varlıkların bütün ekosisteminin, bir ilişkiler ağıyla ve bir ölçüde, sınırlanmış kendiliğin yok olmasıyla birbirine bağlandığını söyleyebiliriz. Örneğin, bir insan bedeniyle bir ağaç ve o ağaçta yaşayan kuş, ekologların yeni yeni çözmeye başladığı bu tip ağlarla bağlanmıştır. Kuş ağacın meyvesini yer ve dışkıları aracılığıyla tohumlarını yayar, ağaçsa karşılığında kuş için tünek sağlar. Ekologlar bunun istila olmadığı konusunda ısrarcıdır. Bu, karşılıklı bağlantılılıktır.

Ancak ekolojik karşılıklı bağlantılılık fiziksel ya da rekabetçi değildir; ilişkisel ve simbiyotiktir. Bu konuya daha sonra döneceğiz. Hücre biyologları için ise bu, temel bir açmazı ortaya çıkaran fiziksel bir birleşmedir. Kimerizm fikri –fiziksel kendiliklerin birleşmesi– bir *New Age* fantezisi değil, kadim bir tehdittir. Hücresel kendilikler, diğer hücresel kendiliklerle karışmaktan pek hoşlanmazlar. Yoksa bir sünger, saadet dolu, sınırsız bir kozmik Brahman süngeri oluşturmak üzere başka bir süngerle birleşimini neden bu şekilde sınırlamaya gerek duysun?

Aynı zorluk T hücresi için de geçerlidir. Hatırlayın: T hücresi, yabancı bir peptit hücre yüzeyinde bir MHC proteini üzerine yerleştirilerek sunulduğunda etkin hale gelir ama *yalnızca* aynı bedenden gelen bir MHC tarafından sunulduğunda. Sanki T hücresi yalnızca sadece çerçeve ya da bağlam doğruysa –çerçevenin kendilikten gelmesi ve taşınanın yabancı olması anlamında "doğru"– etkinleşmektedir. Peki ama T hücresi kendiliği nasıl tanır?

İlk fizyologlar dahi kendilik olmayanın reddinin –ve sınırların katı bir şekilde tanımlanmasının– insan dokularının bir özelliği olduğunun farkına varmışlardı. Hindistan'daki cerrahlar, özellikle de M.Ö. 800-600 tarihleri arasında bir zamanda yaşadığı düşünülen Sushruta, alından aldığı deri greftlerini burun üzerine uygulamıştı. (Antik Hindistan'da nadir bir uygulama değildi. Suçlu ve muhaliflerin burunlarının ceza olarak kesilmesi, tıp uygulayıcılarını, onları yeniden yapmak üzere yöntemler bulmaya itiyordu.) Ancak ilk cerrahlar, allogreftleri –başkalarının bedeninden alınmış deri yamalarını– denediklerinde, alıcının bağışıklık sisteminin saldırıya geçtiğini ve nakledilen deriyi, mavi ve kangrenli bir hale girmesine ve sonunda bozunup ölmesine neden olarak reddettiğini keşfettiler.

İkinci Dünya Savaşı sırasında greftlemenin altında yatan bilimsel mekanizmanın anlaşılmasına yönelik ilgi yeniden canlandı. Özellikle deri grefti hem askerler hem de siviller bomba ve ateş nedeniyle sık sık yaralandığı, yandığı veya haşlandığı için büyük bir ihtiyaç olmuştu. İngiliz hükümeti, yaralanmalar ve iyileşme konusunda araştırmaları teşvik etmek için Tıbbi Araştırma Konseyi içinde bir Savaş Yaralanmaları Komitesi görevlendirmişti.

1942 yılında, yirmi iki yaşında bir kadın, "göğsünde, sağ böğründe ve sağ kolundaki geniş yanıklar" nedeniyle Glasgow Kraliyet Hastanesi'ne kabul edildi. Cerrah Thomas Gibson, kadının erkek kardeşinin derisinden aldığı küçük parçaları yaralarına yapıştırmak için Oxfordlu bir zoolog olan Peter Medawar'la çalıştı. Ne yazık ki nakledilen doku, kadının yaralarında kömürleşmiş, benekli izler bırakarak hızla reddedildi. Tekrar denediklerinde, reddetme çok daha hızlı gerçekleşti. Medawar ve Gibson, greftlerden aldıkları bir dizi biyopsi üzerinde çalışarak ve içeri sızan hücreleri inceleyerek, grefti reddedenin bağışıklık sistemi –daha doğrusu, sonradan T hücreleri olacak tanımlanacak bağışıklık hücreleri– olduğunu çözmeye

başladılar. Medawar, kendilik olmayanın kendiliğin bağışıklığı tarafından tespit edildiğini ileri sürdü.

Medawar, bir fareden diğerine doku nakleden İngiliz immünolog Peter Gorer ve Amerikalı genetikçi Clarence Cook Little'ın bağımsız olarak yaptıkları çalışmalardan haberdardı. Donör ve alıcı fare aynı soydan geliyorlarsa nakledilen dokular –genellikle tümörler– "kabul edilir" ve büyürlerdi; ancak tümörler bir soydan farklı bir soya taşınırsa immünolojik olarak reddedilirlerdi. (Little'ın "genetik saflık" konusuna ilgisi zaman zaman yıldırıcı ve takıntılı görünüyordu. T hücresi toleransı alanında anahtar olan nakil deneyleri için soy içi üreme yoluyla fareler üretmişti. Deneyler için köpek yetiştirme denemeleri de yapmış ve ev hayvanı olarak kişisel bir safkan dachshund koleksiyonu yetiştirmişti. Ancak belki de onu, Amerikan öjeni hareketinin ateşli bir savunucusu yapan ve bir biliminsanı olarak itibarına leke süren de aynı içgüdülerdi.)*

Peki, bu uyum ya da toleranstan –kendilik olmayana karşı kendiliğin tanınmasından– sorumlu faktörler nelerdi? Clarence Little, 1929 yılında uyum ve tümör nakli hakkında her hafta yeni tartışmaların patlak verdiği üniversite departmanlarının anlaşmazlıklarından uzakta, Maine'in Atlantik Okyanusu kıyısındaki Bar Harbor kasabasında bulunan 160 dönümlük bir kampüs üzerinde Jackson Laboratuvarı'nı kurdu. Orada huzur içinde binlerce fare soyu yetiştirdi. Pencerelerden görünen manzara nefes kesiciydi; uzun yazlar, kampüsü ancak doğaüstü olabilecek berraklıkta bir Kuzey Atlantik ışığıyla kaplıyordu. Nakil alanı ise tersine, bir keşmekeş olarak kalmıştı. Birikmiş, karman çorman yüzlerce gözlemi barındıran, içinden çıkılmaz bir yapboz. Bu, Little'a çok az şey ifade ediyordu.

Little, soylar arasında seri tümör nakilleri gerçekleştirerek, nakil sırasındaki bağışıklık reddinde bir değil, birden çok genin rol aldığının farkına vardı. 1930'ların başlarında Jackson Laboratuvarı, kendilik olmayan karşısında kendiliği tanımlayan gizemli uyum genlerini arayan nakil araştırmacıları için doğal bir cennet haline gelmişti. Genç bir biliminsanı olan George Snell, Little'ın nakil çalışmalarını derinleştirmek üzere laboratuvara gelmişti. Dartmouth College ve Harvard Üniversitesi mezunu Snell, birbirilerinden aldıkları greftleri kabul edecek ya da reddedecek nesillerce fare yetiştirdi.

* Little, nakil alanında önemli bir figür olmasına karşın, sigaranın güvenli olduğu konusunda ısrar eden Tütün Araştırma Enstitüsü'nde bulunduğu 1950'li yıllarda sigara üreticileriyle danışıklı dövüş içinde olduğu yönünde de eleştiriler alacaktı.

Az konuşan, içine kapanık, okyanus suyu kadar soğuk ve yorulmak bilmez derecede inatçıydı: Bir keresinde en az on dört nesil boyunca yetiştirilmiş olan bütün bir fare kolonisi bir laboratuvar yangınında ölünce, Snell tulumundaki tozları silkeleyip onları yeniden üretmeye koyulmuştu.

Kendilik olmayan karşısında kendiliğe toleransın gözlenmesiyle gerçekleştirilen seçici üretim sonuç verdi. İmmünolojik açıdan bakılırsa Snell en sonunda birçok ikiz kendilikler yaratmıştı: Birbirlerine mükemmel derecede uyumlu dokulara sahip fareler. Böyle bir fareden aldığınız deriyi ya da başka bir dokuyu, uyumlu olduğu kardeşine verebiliyordunuz ve bu, sanki kendiliğin bir parçasıymış gibi "kabul" –tolere– ediliyordu. En önemlisi, soy içi üreme deneyi, genetik olarak –birbirlerinden aldıkları greftleri reddetmeleri dışında– neredeyse özdeş olan iki fare soyu ortaya çıkarmıştı.

Snell, bu hayvanları kendiliğin ve kendilik olmayanın genetiğini incelemek üzere kullandı. 1930'ların sonlarında Gorer'ın çalışmalarından yola çıkarak, araştırmasını toleransı belirleyen bir grup gene kadar yavaş yavaş daralttı. Bunlara histokompatibilite –*doku* anlamına gelen *histo* ve yabancı dokuyu kendilik olarak kabul edilecek hale getirme yeteneğini vurgulamak üzere *kompatibilite*– kavramından yola çıkarak H genleri adını vermişti. Snell, immünolojik kendiliğin sınırlarını tanımlayanın bu H genlerinin bazı versiyonları olduğunu fark etti. Organizmalar ortak H genlerine sahipse dokuyu bir organizmadan diğerine nakledebilirdiniz. Sahip değillerse nakil reddedilirdi.

Sonraki on yıl boyunca, farelerde –hepsi de 17. kromozomda yan yana halde konumlanmış olan– başka birçok histokompatibilite geni tanımlandı. (Bunlar insanlarda çoğunlukla 6. kromozomdadırlar.) Belki de alandaki en temel ilerleme bu H genlerinin kimlikleri sonunda açığa çıkarıldığında yaşandı. Bunların çoğunun işlevsel MHC moleküllerini kodladığı ortaya çıktı. Hatırlarsanız tam da bir T hücresinin hedefini nasıl tanıdığı sorusunun faili olan molekülleri.

Bir dakikalığına bir adım geri çekilelim. Her bilim dalında olduğu gibi, immünolojide de görünüşte hiç benzeşmeyen gözlemlerin ve açıklanamayan olguların tek bir mekanistik cevapla birbirine

yakınsadığı büyük sentez anları vardır. Kendilik kendini nasıl bilir? Çünkü bedeninizdeki her hücre, yabancı bir hücrenin ifade ettiğinden farklı bir histokompatibilite proteinleri (H2) kümesi üretir. Bir yabancının derisi ya da kemik iliği bedeninize nakledildiğinde, T hücreleriniz onun MHC proteinlerini yabancı –kendilik olmayan– olarak algılar ve istilacı hücreyi reddeder.

Bu proteinleri şifreleyen kendilik ve kendilik olmayan genleri nelerdir? Bunlar tam da Snell ve Gorer'ın keşfedip H2 olarak adlandırdıkları genlerdir. İnsanlar çok sayıda "klasik", temel histokompatibilite genine ve potansiyel olarak en azından üçü –muhtemelen daha fazlası– greft uyumu veya reddedilmesi ile güçlü bir ilişki içinde olan başka birçoğuna sahiptir. HLA-A adı verilen bir gen, kimisi yaygın kimisi ise çok nadir olan binden fazla varyanta sahiptir. Böyle varyantlardan birini annenizden ve birini de babanızdan alırsınız. İkinci bir gen ise yine binlerce varyantı olan HLA-B'dir. Yüksek çeşitlilikteki böyle iki genin dahi ortaya çıkardığı permütasyonların sayısına akıl erdirmenin zor olduğunu tahmin edebilirsiniz. Bir barda sizinle aynı barkodu taşıyan rasgele bir yabancıyla karşılaşma şansınız gözle görülmeyecek derecede küçüktür (yabancılarla "kaynaşmamanız" için fazladan bir neden daha).

Peki, bu proteinler, yabancılardan gelen greft ve hücreleri reddetmedikleri zamanlarda *ne yaparlar*? Ebette bu, en azından insanlarda suni bir olgu (ama süngerlerde veya diğer organizmalarda belki de değildir). Alain Townsend ve diğerlerinin gösterdikleri gibi, onların esas işi, bağışıklık tepkisinin, hücrelerin iç bileşenlerini gözden geçirmesini ve böylece viral enfeksiyonları tespit etmesini sağlamaktır.

Kısacası, H2 (ya da HLA) molekülleri, bağlantılı iki amaca hizmet ederler. T hücresine, enfeksiyonu ve diğer istilacıları tespit edebilmesi ve bir bağışıklık tepkisi başlatması için peptitleri sunarlar. Buna ek olarak, aynı zamanda bir kimsenin hücrelerinin başka bir kimsenin hücrelerinden ayırt edilmesini sağlayan, böylece organizmanın sınırlarını tanımlayan belirleyicilerdir. Greft reddi (muhtemelen ilkel organizmalar için önemlidir) ve istilacının tanınması (çok hücreli, karmaşık organizmalar için önemlidir) bu nedenle tek bir sistem içinde birleşmiştir. Her iki işlev de T hücrelerinin MHC peptit kompleksini veya değişmiş kendiliği tanıma yetisinin bir parçasıdır.

Şimdi bu bilinmezin diğer yarısına dönelim: "Çok az derecede değişmiş" kendilik sorununa. T hücresi, yukarıda da bahsettiğim gibi, kendiliği tanımak ve kendilik olmayanı reddetmek için MHC moleküllerini kullanır. Peki ama kendi MHC'si tarafından sunulan peptitin normal bir hücreden mi geldiğini (başka bir deyişle hücrenin normal peptit kadrosunun bir üyesi mi olduğunu) yoksa bir hücrenin içine girerek "yerlileşen", virüs gibi yabancı bir istilacıdan mı geldiğini nasıl anlar? Savaş hakkında çok fazla şey yazdım: *Kampf*, patojenlere yönelik toksik saldırılar, greft rejeksiyonu. Peki ya *barış*? Toksinlerle yüklü ve intikam arzusuyla yanıp tutuşan bağışıklık hücreleri nasıl kendilerine yönelmiyorlar?

Bu kendine tolerans gösterme olgusu da immünologların kafasında aynı derecede soru işareti yaratıyor. 1940'ların başında Madison, Wisconsin'de, bir mandıracının oğlu olan genetikçi Ray Owen, bir anlamda Peter Medawar'ınkilerin kavramsal açıdan zıttı olan deneyler gerçekleştirdi. Medawar, testlerinde reddetme olgusunu ya da *kendilik olmayana toleranssızlık* anlamaya çalışıyordu: Bir kadının bağışıklık sistemi erkek kardeşinin derisini neden reddeder? Owen bu soruyu tersine çevirdi: Bir T hücresi neden kendi bedenine karşı dönmez? *Kendiliğe yönelik tolerans* nasıl edinilir?

Owen ineklerin zaman zaman iki farklı boğanın babalık ettiği ikizler doğurduğunu mandıra günlerinden biliyordu: Bir Guernsey ineği, aynı doğurganlık döneminde kendisini dölleyecek bir Guernsey boğası *ve* bir Hereford boğasının babalık ettiği ikizler taşıyabilirdi. Guernsey-Hereford döllenmesinden doğan ikizler aynı plasentayı paylaşırdı. Ancak farklı antijenler taşıyan farklı alyuvarlara sahip olurlardı. İkiz olmayan bir Guernsey ineği, bir Hereford'un kanını tipik olarak reddederdi. Ancak Owen, nadir görülen, aynı plasentayı paylaşan ikizlerde böyle bir reddetmenin olmadığını keşfetmişti. Sanki plasentanın içindeki bir şey, hayvanlardan birinin bağışıklık sistemini diğerinin hücrelerine karşı "toleranslı" olması için eğitmiş gibiydi.

Owen'ın fikirleri büyük oranda görmezden gelindi. Ancak 1960'lı yıllarda immünologlar, tolerans göstermeyi ciddi olarak ele almaya başladıklarında onun sonuçlarına geri döndüler. Embriyonik dönemde bir antijene *maruz kalma* ile ilgili bir şey, bağışıklık sistemini, antijeni kendilik olarak tanıması ve onu sunan bir hücreye saldırmaması için toleranslı hale getiriyor olmalıydı. 1969 tarihli *Self and Not-Self* adlı bir kitabında Macfarlane Burnet (antikorların

klonal teorisi ile o zamana kadar çoktan Nobel Ödülü kazanmıştı), Owen'ın gözlemlerini radikal bir teori ortaya koyarak ilerletti: Burnet, Owen'ın daha önceki deneylerini tanıyarak, "Bir antijenik belirleyicinin yabancı olduğunun anlaşılması, *embriyonik yaşam sırasında* (italikler bana ait) bedende sunulmamış olmasını gerektirir," diye yazmıştı.

Bu toleransa temel olan şey, "kendilik" hücrelerine karşı tepki gösteren T hücrelerinin –kendi bedenine (örneğin kendi hücrelerimizden elde edilmiş ve kendi MHC moleküllerimiz üzerinde sunulmuş protein parçalarına) saldıran bağışıklık hücrelerinin– bebeklikte ya da doğum öncesi gelişimde bir şekilde bağışıklık sisteminden silinmesi ya da kaldırılmasıdır. İmmünologlar oto-reaktif hücreleri "yasaklanmış klonlar" olarak adlandırırlar. *Yasaklıdırlar* çünkü kendiliğe ait bir peptitin kimi özelliklerine karşı tepki verme cüretinde bulunmuşlardır; dolayısıyla olgunlaşmalarına ve kendiliğe saldırmalarına izin verilmeden önce var oluşları engellenmiştir. Burnet bunları, bağışıklık tepkiselliğindeki "deliklere" benzetir. Kendiliğin, büyük oranda negatif olanın içinde –yabancı olanın tanınmasındaki delikler olarak– var olması, bağışıklığın felsefi gizemlerinden biridir. Kendilik, kısmen, kendisine saldırılması yasak olan şeyle tanımlanır. Biyolojik anlamda söylenirse kendilik, öne sürülenle değil, görünmeyenle sınırlanmaktadır: Bağışıklık sisteminin göremediği budur. "*Tat Twam Asi*". "Sen, osun."

Peki, bu yasaklanmış delikler nerede üretiliyorlardı? T hücreleri gibi bağışıklık hücreleri, tanıma repertuarlarında kendiliğe ait proteinlere –diyelim ki bir alyuvarın ya da bir böbrek hücresinin yüzeyindeki antijenlere– yabancı gözüyle bakıp saldırmayacak bir deliği nasıl açarlar?

Bir dizi deney bu soruya bir cevap getirdi. Jacques Miller'ın gösterdiği gibi, T hücreleri, olgunlaşmamış hücreler olarak kemik iliğinde doğar ve olgunlaşmak için timüse göç eder. Coloradolu immünolog Philippa Marrack ve John Kappler çifti, timüstekiler de dahil olmak üzere fare hücrelerinde yabancı bir proteini zorla ürettirdiler. Normalde böyle bir protein T hücreleri tarafından tanınır ve reddedilirdi. Ancak tam da Burnet'ın tahmin ettiği gibi, bu proteinin parçalarını tanıyan olgunlaşmamış T hücrelerinin –kendiliğe saldıranlar– timüste negatif seçilim adı verilen bir süreçle silindiğini keşfettiler. Silinen T hücreleri hiçbir zaman olgunlaşmıyor, Burnet'in oto-reaktif T hücreleri için ileri sürdüğü "delikleri" bırakıyorlardı.

Ancak timüsteki T hücresi silinmesi –merkezî olgunlaşmaları sırasında bütün T hücrelerini etkilediği için merkezî tolerans adı verilen bir mekanizma– bağışıklık hücrelerinin kendiliğe saldırmayı bırakmalarını sağlamak için yeterli değildir. Merkezî toleransın ötesinde, çevresel tolerans adı verilen bir olgu da vardır; burada tolerans, T hücrelerinin timüsü terk etmesinden sonra tetiklenir.

Bu mekanizmalardan biri, T regülatör hücresi (T reg) adı verilen tuhaf ve gizemli bir hücreyi barındırır. Bir bağışıklık tepkisini ortaya çıkarmak yerine baskılamasının dışında T reg, T hücresiyle neredeyse bütünüyle eş görünür. T regülatör hücreleri enflamasyon bölgesinin sıfır noktasına inerler ve T hücrelerinin etkinliğini azaltan çözünebilir faktörler –anti-enflamatuvar mesajcılar– salgılarlar. Etkinliklerinin en temel delili, ortadan kaybolmalarıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. İnsanlardaki nadir bir mutasyon bu hücrelerin oluşumunu engeller ve T hücrelerinin deriye, pankreasa, tiroide ve bağırsaklara saldırdığı, korkunç biçimde ilerleyen otoimmün bir bozukluk meydana getirir. X'e bağlı immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati (IPEX) sendromundan etkilenen çocuklar kolay iyileşmeyen bir ishal, diyabet ve psoriatik, ufalanan ve soyulan bir ciltten mustariptirler. Kendilerinin saldırısı altındadırlar çünkü başka T hücrelerini kontrol eden T hücrelerinin, yani polislere polislik yapan polislerin etkinliği ortadan kalkmıştır.

Aktif bağışıklık sağlayan ve enflamasyonu tetikleyen hücre tipi (T hücresi) ve bu süreçleri yavaşlatan hücre tipinin (regülatör T hücresi) aynı ebeveyn hücrelerden, yani kemik iliğindeki T hücresi öncüllerinden gelmesi, bağışıklık sisteminin çözülememiş bir tuhaflığıdır. Gerçekten de T hücreleriyle regülatör T hücreleri, genetik işaretleyicilerindeki çok küçük farklılıklar bir yana, anatomik olarak ayırt edilemezdirler. Ancak yine de işlevsel olarak birbirlerini tamamlayıcıdırlar. Bağışıklık ve zıddı, birbirinin ikizidir: Toleransın Habil'iyle yapışık haldeki enflamasyonun Kabil'i. Gelecekte bir gün, evrimin bu hücreleri neden çift haline getirmeyi seçtiğini anlayacağız. Ancak regülatör T hücresi –bağışıklığı etkin hale getirebilirmiş gibi görünen ama aslında baskılayan bir hücre– gizem olarak kalacak.

"Ama dağların ardında dağlar vardır," der bir Haiti atasözü. Kontrolden çıkmış bir T hücresi beden için öylesine toksik olabilir ki

yedekleme sistemlerinin ardında yedekleme sistemleri bulunur. Ana düzenleyici kuvvetler bağışıklık sistemini kendi bedenine saldırmaktan alıkoyamadığında neler olur? Tanınmış biyokimyacı Paul Ehrlich, yirminci yüzyıla girerken buna horror autotoxicus –bedenin kendini zehirlemesi– adını vermişti. Hastalık, adıyla uyumlu. Otoimmünite, hafiften aşırı şiddetliye kadar değişen bir yelpazeye yayılır. Otoimmün bir hastalık olan alopesi areatada, T hücrelerinin saç folikül hücrelerine saldırdığı düşünülmektedir. Bir hasta yalnızca kelleşmiş ufak bir bölge fark edebilirken, bir başkasında T hücreleri bütün saç foliküllerine saldırarak tam kelliğe neden olabilir.

2004 yılında tıp uzmanlığımı yaparken, klinik immünoloji üzerine bir lisansüstü dersinde asistanlık yapmaya gönüllü oldum. Görevim, hastanede otoimmün hastalıkları olan hastaları aramak ve fiziksel belirtilerini, nedenini ve tedavilerini, rızalarını da alarak lisansüstü öğrencileriyle tartışmaktı. Ehrlich'in canlı ifadesine tek bir küçük itirazım var. Horror autotoxicus –otoimmünite– çok farklı görünümlere ve formlara sahiptir. Tek bir horror autotoxicus yoktur, pek çoğu vardır.

Bağışıklık sisteminin cilde ve bağ dokularına saldırdığı skleroderma hastalığına sahip otuz yaşlarında bir kadınla görüşmüştük. Vakasında hastalık, çoğunlukla olduğu gibi, soğuğa maruz kaldığında el ve ayak parmaklarının mavi renk aldığı, Raynaud fenomeni olarak bilinen bir rahatsızlıkla başlamıştı. "Ve sonra," diye anlatmıştı öğrencilere, "parmaklarım, soğuk olmasa bile duygusal açıdan stresli ya da yorgun olduğum zamanlarda da mavi renk almaya başladı." Aklıma Shakespeare'in *Aşkın Çabası Boşuna* oyunundaki kışla ilgili şiirden bir görüntü geldi. "Çoban Dick tırnaklarına üflüyor," etrafında rüzgâr uğuldarken. Ancak bu hastanın üşümesi, ellerinde ve ayaklarında bulunan kan damarlarının daralmasından kaynaklı olarak içseldi. Sanki otoimmünite içinde bir don yaratmıştı.

Kadının bedeni daha garip saldırılara da maruz kalmıştı: Bağışıklık sistemi bağ dokusuna karşı dönerken derisi parça parça gerilmeye başlamıştı. Bu parçalar, sanki görünmez bir kuvvet tarafından çekiliyormuş gibi parlaklaşmış ve kemikleri boyunca gerilmişti. Dudakları gerginleşip yara olmuştu. Bağışıklık baskılayıcılarla ve enflamasyonu azaltmak için onu manik hale getiren kortikosteroidlerle tedavi edildi. "Kendi derimin, bir streç film gibi beni sarmaya başladığını hissediyordum."

Hastalardan bir diğeri, kısaca lupus olarak bilinen, sistemik lupus eritematozuslu (SLE) bir adamdı. Hastalık, ya Romalı hekimlerin,

horror autotoxicus tarafından oluşturulan bu tip deri lezyonlarının kurt ısırıklarını andırdığını düşünmesi ya da daha muhtemel olarak, burun köprüsünden ve gözlerin altından geçerek yüz boyunca yayılan döküntülerin bir kurdun yüz hatlarını andırması nedeniyle adını bu hayvandan almıştı. Buna, güneş ışığının döküntüyü azdırabildiği ve lupus hastalarını genellikle karanlıkta yaşamaya ve yalnızca ay ışığında dışarı çıkmaya mecbur bıraktığı gerçeği eklenince, bu uğursuz ad iyice yerleşmişti. Hastane odasının perdeleri çekilmişti, içeriye sadece eğimli bir ışık hüzmesinin girmesine izin veriyordu. Sanki bir tür mezar odasındaymış gibi toplanmıştık etrafında.

Adamın döküntüleri hafifti –saklamak için güneş gözlüğü kullanmaya başlamıştı– ama aynı zamanda böbrekleri de saldırı altındaydı. Dayanılmaz, gezici ağrılar dirseklerinden dizlerine kadar bütün eklemlerini dolanıyordu. Lupus, kaygan ve hareketli bir hastalıktır. Deri ya da böbrekler gibi tek bir organ sistemini etkileyebilir yahut aniden, aynı anda birden çok sistemin peşine düşebilir. Bu hasta yeni bir bağışıklık baskılayıcının klinik denemesine katılmaya gönüllü olmuştu ve hastalığı bir nebze hafiflemiş gibi görünüyordu. Bağışıklık sisteminin lupusta tam olarak neye karşı tepki gösterdiği bir gizem olarak kalmıştır fakat sıklıkla hücre çekirdeğinde, hücre zarında ve DNA'ya bağlı proteinlerdeki antijenleri içerir. Ve bazen saldırı altındaki organların listesi artmaya devam eder: Hastalık eklemlerden, böbreklere ve deriye doğru hareket eder. Kendi kendini besleyen bir ateş gibidir: Kendiliğin önündeki bariyer bir kez yıkılınca, kendilik olan her şey saldırı altında kalabilir.

Her ne kadar immünologların üzerinde mutabık kalması onlarca yıl almış olsa da horror autotoxicus, içinde temel bir bilimsel ders barındırır. Otoimmünite, yani kendiliğe ait hücrelere saldırılması aşikâr bir soruyu ortaya çıkarmaktadır: Ya immünolojik toksisite kanser hücrelerini etkinleştirebiliyorsa? Sonuçta kötü huylu hücreler, kendilik ve kendilik olmayan arasındaki huzur bozan sınırın tam üstündedir; normal hücrelerden türemişlerdir ve normalliğin birçok özelliğini onlarla paylaşırlar ama aynı zamanda kötü huylu istilacılardırlar: Bir açıdan gergedan, bir açıdan tek boynuzlu at gibidirler. 1890'larda New Yorklu cerrah William Coley kanser hastalarını, sonradan Coley toksini adıyla bilinecek, bakteriyal hücrelerden elde

edilmiş bir karışımla tedavi etmeye çalışmıştı. Arzusu, tümörü harekete geçirebilecek güçlü bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmaktı. Fakat öngörülemeyen reaksiyonlar söz konusuydu ve 1950'lerde hücre öldürücü kemoterapilerin gelişmesiyle kansere yönelik bağışıklık saldırısı fikri gözden düştü.

Ancak standart kemoterapinin ardından kanserlerin bir bir geri gelmesi, immünoterapi fikrini yeniden gündeme getirdi. Bir an için bedenin kendi T hücreleri tarafından canlı canlı *yenmemesini* sağlayan mekanizmaları aklınıza getirin. T hücrelerinin olgunlaşması sırasında yok olmaya zorlanan, diğer türlü normal dokulara karşı tepki oluşturacak "yasaklanmış" klonlar ve bağışıklık tepkisini azaltacak regülatör T hücreler.

1970'li yıllarda biliminsanları, T hücrelerinin bedene karşı toleransını yükseltebilen ve böylece kendiliğe saldırmasını önleyen başka mekanizmalar da keşfettiler. T hücresi reseptörünün, hedefini –örneğin, virüsle enfekte olmuş bir hücre ya da kanser hücresini– öldürmek için MHC-peptit kompleksiyle bir araya gelmesi tek başına yeterli değildi. T hücrelerinin yüzeyindeki başka proteinler de bir bağışıklık saldırısını uyarmak üzere etkinleştirilmeliydi. Tek bir anahtar değil, birçok anahtar vardı. Yedeklerin ardındaki bu yedekler –dağların ardındaki dağlar– silahlardaki tetik kilitleri ve emniyet anahtarları gibidirler ve T hücrelerinin, açtıkları ateşi yanlışlıkla normal hücrelere yöneltmediğinden emin olmak üzere evrilmişlerdir. Tetik kilitleri, kendiliğe ait hücrelerin ayrım yapmadan öldürülmesine karşı kontrol noktaları gibi hareket edeceklerdir.

Ancak bu tetik kilitlerini anlayıp devre dışarı bırakmadan önce, özgüllüğün eli kulağında belirsizliği vardı: Bir insan T hücresinin tepkisi kansere karşı yöneltilebilir miydi? Bethesda, Maryland'deki Ulusal Kanser Enstitüsü'nde çalışan cerrahi onkolog Steven Rosenberg, bir tümörün içine sızmış bağışıklık hücrelerinin, o tümörü tanıma ve ona saldırma yeteneğine sahip olması gerektiğini düşünerek melanoma gibi kötü huylu tümörlerin içindeki yerli T hücrelerini topladı. Rosenberg'in ekibi, tümöre sızmış olan bu lenfositleri çoğaltarak sayılarını birkaç milyona kadar çıkardı ve sonra onları hastalara geri verdi.

Bazı güçlü tepkiler ortaya çıktı: Rosenberg'in transfer ettiği T hücreleriyle tedavi edilen melanom hastaları tümörlerinin küçüldüğüne

tanıklık etti ve bazıları, zaman içinde devam eden tam bir gerileme yaşadı. Ancak bu tepkiler aynı zamanda gelişigüzeldi. Bir hastanın tümöründen toplanan T hücreleri kendilerini savaşmak üzere eğitmiş olabiliyorlardı ama aynı zamanda bir suç mahallinde bulunan seyirciler, pasif tanıklar da olabiliyorlardı. Yorgun düşüyor veya kanıksıyorlardı; tümöre tolerans gösterebiliyorlardı.

Kanserler, çok çeşitli olmalarının yanında, bazı ortak özellikler de paylaşırlar. Bağışıklık sistemine görünmezlikleri de bunlar arasındadır. T hücreleri prensipte tümörlere karşı güçlü bağışıklık silahları olabilirler. Clarence Little ve Peter Gorer'ın 1930'larda gösterdikleri gibi, bir tümör genetik olarak eşleşmediği bir fareye nakledildiğinde, alıcı farenin T hücreleri tümörü "yabancı" olarak algılar ve reddeder. Ancak Little ve Gorer'ın seçtikleri tümör/alıcı sistemleri çok büyük bir uyumsuzluk sergiliyordu: Tümör, yüzeyinde anında "yabancı" olarak algılanabilecek ve dolayısıyla hızla reddedilebilecek bir MHC molekülüyle etiketlenmişti. Daha yakın zamandaki Emily Whitehead vakasında, CAR-T hücreleri, lösemili hücrelerin yüzeyindeki bir proteini tanımaları için özel olarak değiştirilmişti.

İnsanlardaki çoğu kanser, bağışıklık sistemi için çok daha hassas bir zorluk ortaya çıkarır. Nobel ödüllü kanser biyoloğu Harold Varmus, kanseri "normal kendiliğimizin bozulmuş bir versiyonu" şeklinde adlandırır. Gerçekten de öyledir: Kanser hücrelerinin yaptıkları proteinler, birkaç istisna dışında, normal hücrelerin yaptıklarıyla aynıdır ama kanser hücreleri bu proteinlerin işlevini bozmuş ve hücreleri kötü huylu çoğalma için rehin almışlardır. Kısacası, kanser hilekâr, serseri bir kendilik olabilir. Ama bir kendilik olduğuna kuşku yoktur.

İkincisi, sonunda insanda klinik açıdan önem arz eden bir hastalığa yol açan kanser hücreleri evrimsel bir süreçle ortaya çıkarlar. Seçilim döngülerinin ardından geriye kalan hücreler –Sam P.'nin, yıllarca tümörünün yanından geçen ve onu görmezden gelip yoluna devam eden bağışıklık hücreleri gibi– çoktan bağışıklıktan kaçma yeteneğine sahip hale gelmiş olabilirler.

Bu iki başlı sorun –kanserin kendilikle olan yakınlığı ve immünolojik görünmezliği– onkoloğun ezeli düşmanıdır. İmmünolojik olarak bir kansere saldırmak için onu önce bağışıklık sistemi nezdinde

yeniden görünür hale getirmek gerekir. Ve ikinci olarak bağışıklık sistemi, kanserde, aynı anda normal hücreyi de yok etmeden bir saldırıda bulunmasını mümkün kılacak ayrı bir belirleyici bulmak zorundadır.*

Steve Rosenberg'in deneyleri, bu zorlukların her ikisinin de üstesinden gelinebileceğinin erken ve bir anda parlayıp sönen bir örneğiydi: Birkaç vakada tümörler immünolojik açıdan tespit edilebilir hale geliyor ve T hücreleri tarafından öldürülebiliyorlardı. Peki ama kanser hücreleri görünmez kalmak için tam olarak ne *yapıyorlardı*? Hücreler, normal bedenin saldırıları önlemek için kullandığıyla aynı mekanizmayı kullanıyor –yani otoimmüniteyi engelleyen tetik kilit sistemini etkinleştiriyor– olabilirler miydi?

1994'ün kışında, Berkeley'deki Kaliforniya Üniversitesi'nden Jim Allison, kısmen T hücrelerini kontrol altında tutan mekanizmaların kilidini açarak, immünoterapi alanını yeniden canlandıracak bir deney hazırladı. Bir immünolog olarak yetişmiş olan Allison, T hücrelerinin yüzeyinde bulunan CTLA4 adlı bir protein üzerinde çalışıyordu. Protein 1980'lerden beri biliniyordu ancak işlevi soru işareti olarak kalmıştı.

Allison, bağışıklık tepkisine karşı dirençli olduğu iyi bilinen tümörleri farelere nakletti. Tümörler beklendiği gibi, her türlü bağışıklık reddini silkip atarak inatla büyüdüler. İmmünologlar Tak Mak ve Arlene Sharpe'ın 1990'larda yaptığı deneyler, CTLA4'ün etkin T hücrelerini kontrol altında tutmakta kullanılan tetik kilitlerinden

* Kanserin ilaçlar ve vücuttaki doğal mekanizmalar yoluyla yok edilmeye direnme yeteneğini göz önünde bulunduran ve gitgide daha önemli hale gelen bir üçüncü araştırma alanı daha vardır. Kanser hücreleri, etraflarında –genellikle kendilerini normal hücrelerle çevreleyerek– ilaçlarla nüfuz edilemeyen ya da etkin biçimde ilaç direncine neden olan kendilerine has bir hücresel ortam yaratmak üzere evrimleşmişlerdir. Benzer biçimde bu hücresel ortamlar T hücrelerini, NK hücrelerini ve diğer bağışıklık hücrelerini kanser hücresinin yakınlarına dahi girmekten alıkoyarak veya kötü huylu hücreleri besinlerle destekleyecek kan damarlarını kendine çekerek etkisiz hale getirmek yoluyla bağışıklıktan kaçınabilirler. Çeşitli ilaçlar kullanarak kanserin kan tedarik etmesini önleme denemeleri ancak mütevazı başarılar elde edebilmiştir. Bağışıklık hücrelerini kanserin "mikroçevresinde" etkin kalmaya zorlayan çalışmalarda da durum aynıdır. Yakın zamanda gördüğüm en korkunç bilimsel görüntülerden biri, etkin T hücrelerini dışarıda tutan, normal hücrelerden örülü bir kabukla çevrelenmiş bir tümördü. T hücreleri, kanserin kendi çevresinde oluşturduğu hücresel kabuğun etrafında bir halka oluşturur ancak içeriye nüfuz edemez. İmmünolog Ruslan Medzhitov buna "müşteri hücre" hipotezi adını vermişti: Kanser hücreleri de tıpkı bir soyguncunun, polisin –bu durumda bağışıklık sisteminin– başka bir yöne baktığı sırada soyguna girişeceği bir dükkânda müşteri rolü yapması gibi, içinde büyüdükleri organın "müşteri" hücrelerini taklit eder ya da daha doğru bir deyişle onlara benzemek üzere evrimleşirler.

biri olabileceği yönünde ipucu veriyordu; farelerdeki geni sildiklerinde T hücreleri kontrolden çıkmış ve hayvanlar, ölümcül otoimmün hastalıklar geliştirmişlerdi. Allison deneyi tekrar tasarladı ama bu sefer bir şaşırtmacayla: CTLA4 genini tamamen silmek yerine ilaçla bloke etmek, T hücrelerinin kanserin üstüne salınmasını sağlayabilir miydi?

Allison bazı farelere CTLA4 proteinin işlevini önleyecek antikorlar enjekte etti. Sonraki birkaç gün içinde CTLA4 önleyici enjekte edilen farelerdeki immün dirençli tümörler gözden kayboldu. Deneyi Noel'de tekrarladı. Yine CTLA4 önleyici enjekte edilen farelerdeki kötü huylu tümörler çözündü. Huysuz ve etkinleşmiş T hücrelerinin içeri sızmasıyla canlı canlı yendiklerini daha sonra keşfedecekti.

Bir tümöre karşı T hücrelerinin etkin hale geçmesiyle merakı artan Allison ve başka bazı araştırmacılar, on yıldan fazla bir süreyi proteinin işlevi konusundaki anlayışlarını derinleştirmeye çalışarak geçirdiler. Önceki bütün deneylerin gösterdiği gibi, CTLA4'ün horror autotoxicusu engelleyen bir sistem olduğunu buldular: CTLA4, T hücresinin tetik kilidiydi. Normal şartlar altında etkin T hücreleri üzerindeki CTLA4, T hücrelerinin olgunlaştığı lenf bezlerindeki hücrelerin yüzeyinde bulunan B7* adlı eş molekülüyle bir araya geldiğinde emniyet anahtarı açılır. Olgunlaşan T hücreleri kendiliğe saldırmaktan alıkonur ancak aynı zamanda tümörlere saldırması da önlenmiş olur. Bu devre dışı bırakma yolağı engellendiğinde güvenlik kilidi kapanıyor ve tolerans geçersiz hale getiriliyordu. CTLA4, etkin ve etkin olmayan T hücreleri arasında bir bariyer görevi görüyordu. Bu protein, T hücresi aktivasyonunu kontrol altında tutmasından yola çıkılarak bir *kontrol noktası* şeklinde adlandırıldı.**

Bu hikâyeyi, sanki bütün bu hayati önemdeki kavrayış süreci dakikalar içinde gerçekleşmiş gibi yazıyorum ama aslında onlarca yıllık emek ve sevgiyle gerçekleştiler. Allison'la birkaç yıl önce New York'ta buluştuk ve CTLA4'ün işlevinin açığa çıkarılmasındaki çetrefilli bilimsel yol hakkında konuştuk. Sanki projede geçirdiği

* Bu kısımda, immünoloji ile ilgili devasa miktardaki tabirden kaçınmaya çalıştım. B7 aslında CD80 ve CD86 adında iki molekülün oluşturduğu bir komplekstir. Dahası, T hücrelerinin uygunsuz biçimde etkin hale gelmesini önleyen başka yedek sistemler de vardır. Bu tip bir protein olan ve ilk olarak Craig Thompson tarafından keşfedilen CD28 de benim laboratuvarımda ve başkalarınınkinde yoğun olarak çalışılan bir konudur.

** Zaman içinde araştırmacılar T hücrelerinin birden çok kontrol noktası olduğunu keşfettiler. Bunların her biri, tetiği çekmeye her an hazır olan T hücrelerinin kendiliğe yönelik saldırısını engelleyecek birer emniyet anahtarı olarak hareket eder.

on insafsız yıl uzak bir anıdan ibaretmiş gibi neşeyle güldü. "Bana kimse inanmıyordu," dedi. "T hücrelerini kanser karşısında kontrol altında tutacak başka bir yol daha olduğunu kimse düşünmemişti. Ama sorunu çözene kadar uğraşmaya devam ettik."

Allison'ın CTLA4'ün işlevini açığa çıkardığı sırada, Kyoto'da çalışan Japon biliminsanı Tasuku Honjo, PD-1 adında başka bir gizemli proteinin işleviyle meşguldü. Allison'da olduğu gibi o da tuhaf ve sıklıkla çelişkili sonuçlar ortaya çıkaran bir on yıl geçirmişti. Ancak Honjo'nun ekibi yavaş yavaş PD-1'in işlevini anlamaya yaklaştı. Bu proteinin de tolere edici bir molekül olarak CTLA4'le benzer olduğunu keşfettiler. CTLA4 gibi PD-1 de T hücreleri üzerinde ifade ediliyordu. Eş molekülü –etkin "kapatma" anahtarı– PD-L1 olarak adlandırılıyordu. Vücudun her yerindeki bazı normal hücrelerin yüzeyinde, düşük seviyelerde varlık gösteriyordu. T hücreleri üzerindeki CTLA4'ü bir silahın güvenlik kilidi olarak hayal ederseniz PD-L1 de normal hücrelerde, "Ateş etme, ben zararsızım!" diyen masum izleyicinin giydiği turuncu yelekti.*

Onlarca yıllık süre zarfında iki yeni çevresel tolerans sistemi keşfedilmiş ve potansiyel olarak etkisiz hale getirilmişti. CTLA4'ün bağlanması T hücrelerini güçsüzleştiriyordu. PD-L1'in normal hücrelerdeki varlığı ise normal hücreleri görünmez kılıyordu. Güçsüzlük ve görünmezliğin kombinasyonu, bir noktada bedenin kendi kendini yutmasını önleyen ikiz mekanizmalar halini alıyordu.

Kanserlerin bağışıklık saldırısına karşı kendilerini gizlemek için bu mekanizmaların her ikisini de kullanabildiklerini artık biliyoruz: "Ateş etme, ben zararsızım!" Honjo, farelere PD-1 inhibitörleri enjekte edildiğinde T hücrelerinin, turuncu yeleklilere, yani bağışıklık direncine sahip tümörlere dahi saldıracak kadar kışkırtılabildiğini keşfetmişti; kanserin blöfü görülmüştü. Hem Honjo hem de Allison, bağımsız olarak aynı paradigmaya ulaşmışlardı: T hücresi üzerindeki emniyet kilidini kapatır ya da kanser hücrelerinin üzerindeki turuncu ceketi çekip çıkarırsanız bağışıklık tepkisi gerçekten de kansere karşı harekete geçebiliyordu. Kontrol noktalarını ele geçirmişlerdi.

Bu çalışmalardan yeni bir ilaç sınıfı ortaya çıktı: Aralarında CTLA4 ve PD-1'i inhibe eden antikorlar da vardı. Bu yeni ilaçlarla

* Aslında PD-L1, turuncu bir güvenlik yeleği olmaktan fazlasıdır. T hücresinin *ölümünü* de tetikler ve böylece T hücresi saldırısını tamamen devre dışı bırakır.

yapılan ilk klinik denemeler, güçlerini gösterdi. Kemoterapiye dirençli melanomlar geriledi ve kayboldu. Metastaz yapmış idrar kesesi tümörlerine saldırıldı* ve ilerleyişleri geri çevrildi. Kansere yönelik olarak "kontrol noktası inhibisyonu" –T hücreleri üzerindeki tolere edici kontrollerin kaldırılması– adı verilen yeni bir tür immünoterapi doğdu.

Yine de bu tedavilerin sınırları vardı: Tetik kilidinin kaldırılması, saldırmaya can atan etkinleştirilmiş T hücrelerini normal hücrelere karşı da döndürebilirdi. Sonuçta arkadaşım Sam P.'nin tedaviye cevap vermesini sınırlayan da kendi karaciğer hücrelerine yönelik bu otoimmün saldırıydı. Kontrol noktası inhibitörleri, T hücrelerinin melanom karşısında serbest kalmasını sağlamış, kötü huylu büyümeyi kontrol altına almıştı. Ancak karaciğerine karşı hiçbir zaman üstesinden gelemediğimiz bir saldırının da önünü açmışlardı. Bu, tıbbi olarak tetiklenmiş bir horror autotoxicus biçimiydi. Sam P., kendiliği ve kanseri arasındaki sınırda takılmıştı. Sonunda tümör hücreleri o sınırı aştı ve kurtuldu. Sam ise onların arkasında kaldı.

Bir tesadüf eseri, kitabın bu bölümünü, kana bakmak için ayırdığım bir pazartesi sabahı bitirdim. Genellikle yazılarımı yazdığım ofisten çıktım ve koridordan mikroskop odasına doğru yürüdüm. Neyse ki boş ve sessizdi. Odanın ışıkları söndü, mikroskop ışığı titreşmeye başladı. Cam lamlarla dolu bir kutu masanın üstünde bekliyordu. Birini mikroskopa yerleştirdim ve odaklama topuzunu çevirdim.

* Bir kanser hücresi, tespit etmek ve öldürmek için tasarlanmış T hücrelerini neden ve nasıl –neden, neden, neden, nasıl, nasıl– alt edebilir? Bugün immünoterapinin aklından atamadığı soru budur. Yekpare bir tümördeki bir şey –belki de etrafında yarattığı ortam– T hücrelerinin en güçlü şekildeki yeniden etkinleştirilmesini dahi alt edip engelleyebiliyor. Bu "bir şey" nedir? En sağlam delil ki bu bir kelime oyunu değildir, bir kansere karşı bağışıklık saldırısının ancak nötrofilleri, makrofajları, yardımcı ve katil T hücrelerini içeren ve organize bir hücresel yapıya sahip tam anlamıyla etkin bir lenfoid organın tümörün içinde oluşturulabilmesiyle gerçekleşebilmesidir. Bu ikincil lenfoid organ (İLO), genellikle T hücreleri bir virüs ya da patojene saldırırken oluşturulan bir lenf düğümü gibidir ama bu durumda, bir tümöre karşı düzenlenmiştir. Bu tip İLOların oluşumuna izin vermeyen tümörler immünoterapiye dirençliyken, bunları oluşturanlar genellikle duyarlıdır. Ancak bu bir korelasyondur. Neden-sonuç ilişkileri ve bu tip İLOların oluşumuna izin veren ya da vermeyen mekanizmalar henüz açığa çıkarılmış değildir. Bunları anladığımızda immünoterapi ilaçlarının veya kombinasyonlarının yeni bir nesli, kanser hücreleri karşısında harekete geçirilebilir.

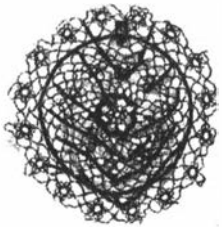
Kan. Bir hücreler evreni. Durmak bilmeyenler: alyuvar hücreleri. Koruyucular: bağışıklık tepkisinin ilk evresini oluşturan çok bölmeli nötrofiller. Şifacılar: bir zamanlar anlamsız tanecikler olarak görülen, vücuttaki sızıntılara nasıl cevap verdiğimizi yeniden tanımlayan minik plateletler. Savunanlar ve ayırt edenler: antikor kurşunlarını meydana getiren B hücreleri; muhtemelen kanser de dahil, bir istilacının kokusunu dahi tespit edebilen ve kapı kapı dolaşan gezgin T hücreleri.

Gözlerim bir hücreden diğerine odaklanırken, bu kitabın izlediği yolu düşündüm. Hikâyemiz ilerledi. Kelime dağarcığımız değişti. Metaforlarımız değişti. Birkaç sayfa geri gittiğinizde, hücreyi yalnız bir uzay gemisi gibi hayal etmiştik. "Bölünen Hücre" adlı bölümde ise hücre artık yalnız değildi; önce iki, sonra dört hücrenin öncülü olmuştu. Bir kurucuydu; tek bir hücrenin önce iki ve sonra dört olma hayalini gerçekleştirerek dokuları, organları, bedenleri yaratandı. Sonra bir koloniye dönüşmüştü: Kendilerini bir organizmanın içine yerleştiren ve konumlandıran hücreleriyle gelişen bir embriyo olmuştu.

Ya kan? O da bir organlar kümesi, sistemlerin bir sistemidir. Orduları için eğitim kampları (lenf düğümleri), hücrelerin taşınması için otoyollar ve caddeler (damarlar) inşa etmiştir. Sakinleri (nötrofiller ve plateletler) tarafından sürekli gözden geçirilen, tamir edilen kaleleri ve duvarları vardır. Kendi vatandaşlarını tanımak ve davetsiz misafirleri uzaklaştırmak için bir kimlik kartı sistemi (T hücreleri) icat etmiş, kendini istilacılara karşı korumak için bir ordu (B hücreleri) meydana getirmiştir. Bir dil, organizasyon, hafıza, mimari, alt kültürler ve öz-farkındalık mekanizmasına evrilmiştir. Akla hemen yeni bir metafor geliyor. Belki de onu hücresel bir uygarlık olarak düşünebiliriz.

DÖRDÜNCÜ KISIM

Bilgi



PANDEMİ

İtalya'nın diğer bütün kentlerinden daha güzel olan muteber Floransa şehrine, birkaç yıl önce Doğu'nun bazı bölgelerinde görülen ve (...) şimdi ne yazık ki Batı'ya doğru yayılan ölümcül bir veba salgını geldi. (...) Bu hastalıkların tedavisinde ne bir hekimin tavsiyeleri ne de herhangi bir ilacın dermanı işe yaradı veya bir fayda sağladı. (...) Görünüşe göre yalnızca hastanın dokunmuş ya da kullanmış olduğu kıyafetlere ve başka herhangi bir şeye dokunmak dahi hastalığı bulaştırıyordu. (...) Herkes kendisi için bağışıklık elde etme derdindeydi. (...) Bazıları (...) diğer herkesten uzakta yaşıyor ve kendilerini kimsenin hasta olmadığı ve yaşamanın en iyi olduğu evlere kapatıyordu.

—Giovanni Boccaccio, *Decameron*

2020 kışının başlarında kendimize güvenimiz tersyüz olmadan önce bağışıklık sistemi, tüm hücresel sistemler içinde en iyi anladıklarımızdan biri gibi görünüyordu. 2018 yılında Allison ve Honjo, tümörlerin T hücresi bağışıklığından nasıl kaçtıklarını keşfettikleri için Nobel Ödülü'nü aldıklarında bu ödül, bağışıklığa –ve belki genel olarak hücre biyolojisine– dair anlayışımızda bir zirveyi işaret eder gibi görünüyordu. Gizlenmiş tümörleri immünolojik olarak açığa çıkarabilecek güçlü ilaçlar yaratılıyordu. Elbette bazı temel bilinmezlikler hâlâ varlıklarını sürdürüyordu. Bu sistemin, patojenlere karşı güçlü bir bağışıklık tepkisi üretmekle aynı tepkinin kendi bedenimize dönmemesini sağlamak arasındaki akrobatik dengeyi sağlamayı nasıl başardığı –mikrobiyal istilacılara karşı savaşın nasıl olup da bir horror autotoxicus içsavaşına dönüşmediği– bir şekilde

hâlâ büyük bir soru işaretiydi (Sam P. vakasında kanseri geri çeviren immünoterapinin tetiklediği otoimmün hepatiti hiçbir zaman kontrol edememiştik). Ancak yapbozun merkezi parçaları yerine oturmuş görünüyordu. Birkaç yıl önce üniversitedeki pozisyonundan ayrılıp kanser için yeni immünolojik terapiler geliştirmeyi planlayan bir biyoteknoloji firmasına geçen bir doktora sonrası araştırmacıyla konuşmuştum. Bana, araştırmacıların bağışıklık sistemini gitgide artan bir şekilde, hareketli –yönlendirilebilir, çözülebilir, değiştirilebilir– çarkları, dişlileri ve parçalarıyla bilinebilir bir makine olarak hayal ettiklerini anlattı. İyimserliğindeki kibri fark etmemiştim. 2020 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin onayladığı yaklaşık elli ilaçtan sekizi bağışıklık tepkisiyle ilgiliydi. 2018'de bu sayı elli dokuzda on ikiydi; keşfedilen *bütün* insan ilaçlarının neredeyse beşte birinin bağışıklık sistemiyle bir ilgisi vardı. Görünen o ki temel immünolojiden uygulamalı immünolojiye kendimizden oldukça emin adım atıyorduk.

Ve sonra birden feci tökezledik.

19 Ocak 2020'de, Çin'in Wuhan şehrinden gelen bir uçaktan henüz inmiş olan otuz yaşlarında bir adam, öksürük şikayetiyle Washington, Snohomish County'de bir kliniğe gitti. Aynı yılın mart ayında *New England Journal of Medicine* dergisinde yayımlanan bu ilk vaka raporunu okumak, gitgide yükselen bir ürperti hissi yaşatıyor:

"Hasta kliniğe giriş yapmasının ardından bekleme odasında maske taktı."

O odada yanında kim oturuyordu? Son birkaç gün içinde kaç insana hastalık bulaştırmıştı? Wuhan'dan Seattle'a uçuşta koridorun diğer tarafında kim oturuyordu?

"Yirmi dakika kadar bekledikten sonra bir muayene odasına alınarak değerlendirmesi yapıldı."

Muayene eden doktor maske takıyor muydu? Ya ateşini ölçen hemşire? O insanlar şimdi neredeler?

"Çin'de, Wuhan'daki ailesini ziyaret etmek için seyahat ettikten sonra 15 Ocak'ta Washington eyaletine giriş yaptığını açıkladı."

Ocak ayının 20'sinde, bir burun ve bir ağız sürüntüsü Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'ne gönderildi. Her iki test de yeni bir koronavirüs olan SARS-COV2 için pozitif çıktı.

Hastalığının dokuzuncu ve hastaneye yatışının beşinci gününde adamın durumu kötüleşti. Oksijen seviyesi yüzde doksan oranında

düşmüştü. Bu, daha önce herhangi bir akciğer problemi olmayan genç bir erkek için kesinlikle normalin dışındaydı. Göğüs röntgeninde, akciğerleri boyunca derinleşen bir zatürreenin işareti olan puslu, opak çizgiler görülüyordu. Kan testleri karaciğerinde de anormallikler olduğunu ortaya çıkarmıştı; yüksek ateş gelip gidiyordu. Ölümün eşiğine geldi ama sonunda iyileşti.

O adamın bir öksürükle Seattle'daki kliniğe gitmesinden bu yana iki yıldan fazla zaman geçti. Mart 2022'de bu satırları yazdığım sırada, bütün dünyada yaklaşık 450 milyon enfekte olmuş insan ve yaklaşık altı milyon ölüm kayıtlara geçmişti (yapılan test sayısı ve virüsten ölümler konusunda güvenilir raporların eksikliği göz önüne alındığında bu sayılar muhtemelen gerçeğin büyük ölçüde altında tahminlerdir). Salgın dünyanın dört bir yanına sıçrayarak el değmedik hiçbir köşe bırakmadı. Yeni mutasyonlar taşıyan, bazıları diğerlerinden daha ölümcül olan viral suş dalgaları ortaya çıktı: Alpha, Delta ve şimdi de Omicron. Virüse karşı altmıştan fazla aşı klinik testlere giriyor. Bunların üçü Amerika Birleşik Devletleri, dokuzu ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından onaylandı ve diğer birkaçı da halen geliştirilmekte.

Salgın, gelişmiş sağlık ve iletim sistemlerine sahip zengin ülkelere diz çöktürdü. Birleşik Krallık'ta 160.000'den fazla ölüm gerçekleşti. Amerika Birleşik Devletleri'nde resmi ölümlerin sayısı 965.000. Ölülerin, hastaların, perişan olanların, yerlerinden edilenlerin, iflas edenlerin ve yas tutanların sayısı artmaya devam ediyor.

Pandeminin görüntülerini ve seslerini kafamdan atamıyorum. Kim atabilir ki? Geçici morglarda, ranzalara yığılmış turuncu ceset torbaları. Ekvador'daki toplu mezarlar. Çalıştığım hastanenin dışında, ambulans sirenlerinin, tek duyabildiğim bir çığlık duvarı haline gelene dek birbirine karışan, durmak bilmeyen iniltisi; 2021 baharında, sedyelerin tıka basa doldurup koridorlara taştığı acil servis, kendi sıvılarıyla boğulurken nefesleri kesilen hastalar, her gün daha fazla yatak için çabalayan yoğun bakım üniteleri. Her akşam, ofisimin dışındaki koridordan boş gözlerle, mesai sonrası görünümleriyle ve yüzlerinde yanakları kesen N95 maskelerinin karakteristik izleriyle zombi gibi geçen, tükenmiş doktor ve hemşireler. Evlere kapanılmış boş şehirler, sokaklarda uçuşan kesekâğıtları. Metroda

bir adam öksürdüğünde ya da hapşırdığında ortaya çıkan, şüpheye veya dehşete kapılmış bakışlar.

Bir arkadaşımın kuzeninin –sağlıklı, zinde, kırk yaşlarında Brezilyalı bir erkek– iki yaz önce Rio de Janeiro'nun bir plajında, ellerini suyun üzerinde neşeyle havaya kaldırırken çekilmiş fotoğrafı. 2021'in Temmuz ayının sonlarında virüsle enfekte olmuştu. Zatürreesi kötüleşti. Soluğu otuzlara tırmandı. İkinci bir fotoğrafı yalnızca gözümde canlandırabiliyorum: Aynı adam, yoğun bakım yatağında, solumakta öyle zorlanıyor ki boynundaki strap kaslar gerilip görünür hale gelmiş ve dudakları morarmış. Kolları yine havada ama bir sevinç gösterisi olarak değil, hayatta kalma arzusunu gösteren bir çırpınışla. Arkadaşımla geceler boyu birbirimize acil mesajlar gönderdik ve bir an için kendimi güvende hissettim. Kuzeni solunum cihazına bağlanmıştı ama yavaş da olsa iyileşiyordu. Sonra 9 Nisan'da gecenin geç bir saatinde son bir mesaj aldım: "Maalesef kaybettik."

Nisan 2021'de Hindistan'da ortaya çıkan ikinci bir dalga ilkinden çok daha ölümcül oldu. Virüs, şimdi Delta adı verilen, çok daha bulaşıcı ve muhtemelen Wuhan'dan gelen orijinal suştan daha ölümcül bir mutant suş ortaya çıkarmıştı. Delta, Hindistan'ı kasıp kavurarak, zaten çoktan paramparça olmuş halk sağlığı sistemini yerle bir etti ve hastalığa karşı düzenli, koordine yanıt verilmesinin eksikliğini şok edici bir biçimde ortaya çıkardı. Delhi, milyonlarca göçmen işçiyi zor şartlar altında bırakarak kapanmaya geçti. Annem şehirdeki dairesinde yalnız bir mahkûm olarak kaldı. Haftalar ve haftalar boyu süren hapis hayatı süresince, bana attığı günlük mesajlar kısaldı, teskin edici bir Mors koduna dönüştü: "*Bugün: İyiyim.*"

Yeni Delhi'deki göçmen bir işçinin hastanenin dışında dizlerinin üstüne çökmüş, ailesine bir oksijen silindiri alabilmek için yalvardığı görüntüyü kafamdan silemiyorum. Lucknow'dan altmış beş yaşında bir gazeteci, enfekte olduğunu, ateşinin yükseldiğini ve nefes darlığı çektiğini ama telefonla aradığı hastane ve doktorların kendisini dikkate almadığını anlatan bir tweet atmıştı. Siber uzayda zıplayarak ilerleyen bu tweetler, çaresizliğin genişleyen kataloğunu ortaya saçıyordu. Dünya dehşet içinde kendisini izlerken, oksijen seviyesinin hayatta kalmaya yetmeyecek derecede düştüğünü –yüzde 52, yüzde 31– gösteren resimler paylaştı. Son tweet, morarmış parmaklarında

bir nabız oksimetresi tuttuğu bir fotoğraf içeriyordu. Oksijen seviyesi: Yüzde otuz. Sonra, başka mesaj gelmedi.

Gazeteleri açmaya cesaret edemediğim günler oldu. Adeta yas evresini yeniden icat ediyor gibiydik: Öfke, önce suçlamaya ve daha sonra çaresizliğe dönüştü. Hindistan o kadar hızlı yandı ki her sistem, her şebeke çöktü, aşındı ve eridi.

Zaman zaman düşündüğüm bir efsane vardır. Bir şeytan kral olan Bali, üç dünyayı –yeryüzünü, yeraltı dünyasını ve cenneti– fethetmiştir. Dumanlı gözleri ve şemsiyesiyle ufak tefek bir adam olan Vamana –Vişnu'nun avatarı– önünde belirir ve ondan kendisine tek bir dilek hakkı vermesini ister. Kibri cömertliğe dönüşen şeytan kral Bali kabul eder. Vamana gülünç derecede küçük bir şey ister: Kenarları üç adımda kat edebileceği mesafeyle belirlenmiş kare şeklinde bir toprak parçası. Adamın boyu ne, iki kolun uzunluğu kadar var mıdır? Sonsuzluğa uzanan bir krallıkta yalnızca birkaç metrekarelik bir yer mi istemektedir? Bali gülüp geçer: Evet, elbette, küçük adam istediği küçük toprağa sahip olabilirdi.

Ama sonra, Bali dehşete kapılarak izlerken, Vamana büyür. Bedeni göklere doğru katlanarak uzar. İlk adımında bütün bir dünyayı geçer. İkinci seferde cennete uzanır; üçüncüsünde ise cehennemin üzerine. Artık bağışlanacak bir krallık kalmamıştır. Ayağını Bali'nin kafasının üstüne koyar ve onu cehennemin en dip noktasına iter.

Analoji bazı yerlerde oldukça açık bir şekilde yanlışa düşüyor: Vamana ilahi bir varlıktı ve virüsün ilahi bir varlık olmakla uzaktan yakından ilgisi yok. Hatalarımız ne yazık ki oldukça insani: Yıpranmış, zaman içinde esnekliğini yitirmiş kamusal sağlık sistemi, hazırlıklı olmama, ulus ötesine virüs gibi yayılan yanlış bilgi, koruyucu maskeler ve tek kullanımlık tıbbi giysiler edinmeyi imkânsız kılan tedarik zinciri sorunları; ülkelerin viral salgına verdikleri cevaplar açısından zayıf olan güçlü liderleri.

Ama başımızın üstüne konan ayak gerçekti. Ne zaman hücre biyolojisini *biliyor olduğumuzu* hissetsek, ne zaman kendimize olan

güvenimiz zirveye ulaşsa biliminsanları olarak kafamız cehennemin en diplerine itildi.

Ufacık bir mikrop dünyaları aşmaya, kıtadan kıtaya atlamaya başladığı zaman çok az şey anlam ifade eder hale gelir. Yale'den virolog Akiko Iwasaki'nin bana anlattığı gibi, SARS-COV2'ye benzeyen koronavirüsler binlerce yıldır insan popülasyonları arasında dolaşıyordu ama hiçbiri bu tür bir tahribata neden olmamıştı. Kuzeni olan SARS ve MERS gibi bazı virüsler COV2'den daha ölümcüllerdi ama çabucak kontrol altına alınmışlardı. SARS-COV2 ile insan hücreleri arasındaki ilişkinin hangi özelliği bu virüsün küresel bir pandemiye yol açmasına neden olmuştu?

Buna yönelik iki ipucu bir Alman kliniğinden, ilk bakışta pek de kaygı verici olmayan bir tıbbi rapordan gelmişti. Ocak 2020'de (geriye dönüp bakınca, o kısa süren sakinlik sırasında ne kadar masum ve kendine güvenli görünürüz; *üç ayak uzunluğunda bir adam ne kadar büyük bir krallığa sahip olabilir*?) Münih'te, otuz üç yaşında bir adam Şanghaylı bir kadınla bir iş toplantısı için buluşmuştu. Birkaç gün sonra ateş, baş ağrısı ve grip benzeri semptomlarla hasta düştü. Evde kendini toparladı ve işe geri dönüp başka bazı meslektaşlarıyla toplantılara girdi. Ateş, baş ağrısı ve hızlı bir iyileşme. Her zamanki türden bir enfeksiyon. Olağan bir soğuk algınlığı vakası.

Birkaç gün sonra, Münih'te bir hastane adamı aradı: Şangaylı kadın da Çin'e geri dönüşünde uçakta hastalanmıştı. SARS-COV2 için yapılan testi pozitifti. Ancak sorun tam da buradaydı: Kadının adamla buluştuğu sırada herhangi bir semptomu yoktu; tamamen sağlıklı görünüyordu. Ancak iki gün sonra hastalanmıştı. Kısaca kadın, virüsü adama *semptom öncesi dönemdeyken* geçirmişti. Kimse ona ya da maruz kalan adama, kadının bir virüs taşıyıcısı olduğunu söylememişti. Semptomlara dayalı bir izolasyon ya da karantina, virüsü durduramazdı.

Adama test yapıldığında gizem daha da derinleşti. Semptomları o zamana kadar kaybolmuştu; işe dönmüştü ve kendisini gayet iyi hissediyordu. Ancak tükürüğündeki virüsler ölçüldüğünde, kaynayan bir hastalık kazanı olduğu ortaya çıktı: Bir mililitre tükürüğünde *yüz milyon* bulaşıcı virüs partikülü bulunuyordu; birkaç öksürük

bile bir odayı yoğun, görünmez, derinlemesine bulaşıcı bir sis tabakasıyla doldurabilirdi. O da virüsü, ayırt edici bir semptom yaşamadan aktarıyordu.

Filyasyon takibi devam ettikçe, virüsün ikinci bir kaygı verici özelliği daha ortaya çıktı: Adam başka üç kişiyi daha enfekte etmişti. Virüsün "bulaşıcılığı" –bir enfeksiyonun büyüme seyrini belirlemede kilit bir faktör– en az üçtü. Eğer bir insan üç kişiyi enfekte edebiliyorsa o salgının büyümesi mutlaka üssel olacaktır. Üç, dokuz, yirmi yedi, seksen bir. Yirmi döngüde sayı 3.486.784.401'e ulaşır: Dünya nüfusunun yarısına.

Asemptomatik/presemptomatik bulaşma. Geometrik çoğalma. Pandemi tarifindeki iki olmazsa olmaz bileşen, o tehlikesiz gibi görünen raporla zaten belirlenmişti. Üçüncüsü ise yakında ortaya çıkacaktı: beklenmedik, gizemli bir ölümcüllük. O zamana kadar, ilk vakayı haber verme cesaretini gösteren Wuhanlı oftalmoloğun bir cep telefon kamerasıyla çektiği kumlu fotoğrafı kim görmemişti ki? Terden sırılsıklam olmuş ve sonunda onu öldürecek olan zatürreeyle savaşırken nefessiz kalmış bir vaziyetteydi. Enfeksiyon yayıldıkça dünya korkunç ölümcüllüğünü idrak etti: Seattle'da, New York'ta, Roma'da, Londra'da ve Madrid'de yoğun bakım üniteleri dolup taştı ve ölü sayıları yükselmeye devam etti. Aynı anda kafalardaki soru işaretlerinin sayısı da aynı hızla artmaya devam ediyordu: Semptom öncesi enfeksiyonların temeli neydi? Ve bazılarında görece hafif enfeksiyonlara neden olan bir virüs nasıl oluyor da başkalarında ölümcül olabiliyordu?

Covid-19 pandemisinin tıbbi gizemlerinin, hücre biyolojisi üzerine bir kitabın merkezinde olmasının nedenini sorgulayabilirsiniz. Cevabı şu: Hücre biyolojisi, tıbbi gizemlerin merkezindedir. Hücreler ve birbirleriyle etkileşimleri hakkında anladığımız her şey, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin patojenlere nasıl tepki gösterdiği; bağışıklık hücrelerinin birbirleriyle nasıl iletişim kurduğu; bir akciğer hücresinin içinde inatçı bir şekilde büyüyen bir virüsün, etrafındaki diğer hücreleri uyarmadan nasıl presemptomatik bir enfeksiyona yol açtığı; sindirim sistemi hücrelerinin nasıl olup da bir patojen karşısında ilk tepki gösterenler olduğu yeniden düşünülmeli ve

dikkatle incelenmelidir. Pandemi birçok farklı türden otopsi gerektirir ama aynı zamanda hücre biyolojisi hakkındaki bilgimize yönelik bir otopsi de gereklidir. Bu kitabı, Covid hakkında bir şeyler yazmadan yazamazdım.

Covid'e yatkınlığı artıran genleri arayan bir grup Hollandalı araştırmacı, 2020 yılında bir cevabın anlık bir belirtisini yakaladılar. Grup, farklı ailelerden, hastalığın saldırgan bir formuna yakalanmış iki çift kardeşi tanımladı. Genetik dizileme, kardeş çiftlerinden birinde TLR7 adlı genin etkinliğini durduran bir mutasyonun kalıtıldığını ortaya çıkardı (kardeşlerde ortalama olarak genlerinin yarısı ortaktır). Şaşırtıcı bir biçimde, ikinci kardeş çiftinde de tam olarak aynı genin etkinliğini azaltan bir mutasyon kalıtılmıştı (iki mutasyon birbirinden farklıydı ama ikisi de aynı gen üzerindeydi).

TLR7 geninin, SARS-COV2 enfeksiyonunun böylesi ağır sonuçlar ortaya çıkarmasındaki payını açıklayabilecek olan nedir? Bir enfeksiyonun ilk evreleri sırasında, hücreler tarafından gönderilen örüntü ya da sinyallere cevap veren doğuştan gelen bağışıklık sistemini hatırlayın. İşte doğuştan gelen sistem etkin hale geçirilmeden önce, hücrenin ilk olarak istilayı *tespit etmesi* gerekir. Görünen o ki TLR7 –Toll Benzeri Reseptör 7– viral istilanın temel algılayıcılarından birisi. Hücreye yerleştirilmiş ve hücre bir virüs tarafından enfekte edildiğinde "açılan" bir sensör. TLR7'nin etkinleşmesi, sonuçta hücredeki –aralarında antiviral savunmalarını artırmak üzere diğer hücreleri uyaran ve bağışıklık tepkisini hızla başlatan tip 1 interferonun da olduğu– tehlike sinyallerini harekete geçiriyor.

Teoriye göre TLR7'de ortaya çıkan mutasyonlar her iki kardeş çiftinde de bir şekilde proteini etkisizleştirmiş ya da işlevini azaltmıştı. Bunun sonucunda ise tip 1 interferon –tehlike sinyali– salınımı baskılanmıştı. İstila tespit edilememiş, alarm zili hiçbir zaman çalmamış ve doğuştan gelen bağışıklık sistemi tam anlamıyla tepki vermemişti. Viral enfeksiyona karşı erken, doğuştan gelen tepkideki işlevsel bozulma, Hollandalı iki kardeş çiftini SARS-COV2'nin neden olduğu hastalığın en şiddetli formuna karşı bir şekilde duyarlı hale getirmişti.

SARS-COV2 ve bağışıklıkla etkileşimi üzerine çalışan biliminsanlarının sayısı artarken, daha fazla anlamlı ipucu da ortaya çıktı.

Ben tenOever'ın New York'taki laboratuvarında araştırmacılar, enfeksiyondan kısa süre sonra virüsün enfekte hücreyi "yeniden programladığını" keşfettiler. Ocak 2020'de, Mount Sinai Hastanesi'nde çalışan kırk yaşındaki immünolog tenOever'la konuştum. "Bu neredeyse virüsün hücreyi gasp etmesi gibi," dedi.

Hücresel "gasp" esrarengiz bir hile içeriyor: SARS-COV2, hücreyi milyonlarca viryonun üretildiği bir fabrikaya çevirdiği sırada enfekte hücrenin tip 1 interferon salgılamasını da durduruyor. New York'taki Rockefeller Üniversitesi'nden Jean-Laurent Casanova da aynı sonuca ulaşmıştı: SARS-COV2 enfeksiyonunu en ciddi vakalarının, enfeksiyonun ardından işlevsel bir tip 1 interferon sinyali meydana getirme yeteneğinden yoksun kalan –çoğunlukla erkek– hastalarda gerçekleştiğini keşfetmişti. Zaman zaman hücre biyolojisi en tuhaf ve beklenmedik sonuçları üretir. Şiddetli Covid geçiren bu erkekler, tip 1 interferonlara karşı *önceden var olan* otoantikorlara sahiptiler. Başka bir deyişle vücutları, enfekte olmadan çok *önce* proteini işlevsiz olarak değerlendirip ona saldırmıştı. Bu hastalar *zaten* tip 1 interferon tepkisinden yoksundu ama virüs kendilerine vurana kadar bu yoksunluğun farkında değillerdi. Onlar için Covid enfeksiyonu uzun zamandır devam eden ancak daha önce görünmez olan *otoimmün* bir hastalığı açığa çıkarmıştı: Yalnızca SARS-COV2 enfeksiyonuyla su yüzüne çıkabilecek, (viral alarm zili olan tip 1 interferona karşı) uyur haldeki, bilinmeyen bir horror autotoxicus.

Çalışmalar, bir yapbozun parçaları gibi birbiriyle uyumluydu: Virüs, antiviral tepkisi işlevsel olarak felç edilmiş bir konağı enfekte ettiğinde en ölümcül halini alıyordu; bir yazarın tarif ettiği üzere, tıpkı "kilitlenmemiş bir eve giren yağmacı" gibi. Kısaca SARS-COV2'nin patojenitesi belki de tam anlamıyla hücreleri kandırarak patojenik olmadığına inandırma yeteneğinde yatıyor.

Veriler gelmeye devam etti. İlk tehlike sinyalini gönderme yeteneği bozulmuş bir konak hücre, sadece "kilitlenmemiş bir ev" değildi. Daha çok, bir değil, iki işlevsiz alarm sistemine sahip, kilitlenmemiş bir ev gibiydi. Erken bir uyarıda –sinyaller arasındaki tip 1 interferonla– bulunamamıştı ama ev yanmaya devam ederken, güçlü bir ikinci alarmın tetiğini çekmiş ve bağışıklık hücrelerini çağırmak üzere ayrı bir dizi tehlike sinyali –sitokinleri– göndermişti. Koordinasyonsuz bir hücre ordusu –aklı karışmış, şaşkına dönmüş askerler– enfeksiyon bölgesine doğru akın etti ve yoğun bir

bombardıman programı başladı. Ancak iş işten geçmişti. Savaşa hazır bağışıklık hücreleri, virüsü kontrol altına almak için toksinlerden oluşan bir sis bulutu püskürttü. Şimdi, virüsün kendisi kadar, virüse karşı verilen savaş da bir kriz haline gelmişti.

Akciğerler sıvıyla dolmuştu; ölü hücrelerin kalıntıları hava keselerini tıkamıştı. "Covid 19'a karşı geliştirilen bağışıklık yolunda, hastalığın sonucunu belirleyen bir çatallanma var gibi görünüyor," dedi bana Iwasaki. "Enfeksiyonun ilk evresinde (muhtemelen sağlam bir tip 1 interferon tepkisiyle) güçlü bir doğuştan gelen bağışıklık tepkisi meydana getirirseniz virüsü kontrol altına alır ve hastalığı hafif geçirirsiniz. Yapamazsanız akciğerlerde enflamasyon ateşini körükleyerek şiddetli bir hastalığa neden olan kontrolsüz bir virüs üretimi yaşarsınız." Iwasaki, bu tip hiperaktif işlevsizleştirici enflamasyonu tarif edecek renkli bir ifade kullandı: "İmmünolojik silahın tutukluk yapması."

Virüs bu "immünolojik tutukluk" durumuna neden veya nasıl sebep oluyor? Bilmiyoruz. Hücrenin interferon tepkisini nasıl gasp ediyor? Birkaç ipucumuz var ancak kesin bir cevap yok. Sorun tepkinin *zamanlaması* mı? Yani temel problem, ilk evrenin bozulmasını takiben sonraki evrede yaşanan hiperaktivite mi? Bilmiyoruz. Peki ya enfekte hücredeki viral proteinlerin parçalarını tespit eden T hücrelerinin oynadığı rol ne? Viral enfeksiyonun şiddetine karşı bir koruma sağlayabildiler mi? Bazı bulgular, T hücresi bağışıklığının enfeksiyonun şiddetini azaltabileceğini gösteriyor ama diğer çalışmalar, korumanın derecesini desteklemiyor. Bilmiyoruz. Neden virüs erkeklerde kadınlara göre daha şiddetli bir hastalık ortaya çıkarıyor? Yine varsayımsal cevaplarımız var ama kesin olan bir şey yok. Neden bazı insanlar enfeksiyon sonrası güçlü, nötralize edici antikorlar üretirken diğerleri üretmiyor? Neden bazıları başka bir sürü semptomun yanı sıra kronik yorgunluk, baş dönmesi, "bilinç bulanıklığı", saç dökülmesi ve nefes darlığı gibi enfeksiyonun uzun dönemli sonuçlarından mustaripler? Bilmiyoruz.

Cevapların tekdüzeliği aşağılayıcı ve çıldırtıcı. Bilmiyoruz. Bilmiyoruz.

Pandemiler bize epidemiyolojiyi öğretir. Ancak aynı zamanda epistemolojiyi de öğretir: Bildiklerimizi nasıl bildiğimizi. SARS-COV2 bizi, en güçlü bilimsel el fenerlerimizi bağışıklık sisteminin üzerine doğrultmaya zorladı ve muhtemelen, bu hücreler topluluğunun ve onlar arasında hareket eden sinyallerin konu edildiği en yoğun araştırmaların gerçekleştirilmesine sebebiyet verdi. Ancak belki de SARS-COV2 ile ilgili anladığımızı düşündüğümüz şeyler, bağışıklık sistemi ile ilgili *zaten* bildiğimiz şeylerle sınırlı; başka bir deyişle bilinen bilinenlerle. Bilinmeyen bilinmeyenleri bilemeyiz.

Dahası pandemi, belki de anlayışımızdaki başka bir boşluğa da işaret etti: Belki SARS-COV2 gibi, diğer virüsler de bağışıklık sisteminin hücrelerini patojeniteyle sonuçlanan beklenmedik şekillerde etkiliyor ve biz bu daha detaylı açıklamaları görmezden geliyoruz (gerçekten de sitomegalovirüs ya da Epstein-Barr virüsü gibi kimi virüslerde böyle mekanizmalar olduğunu biliyoruz). SARS-COV2'nin bağışıklık sistemimizi neden böylesine sinsice gasp ettiğine dair kendimize anlattığımız hikâye, belki de tamamen eksik bir hikâyedir. Bağışıklık sisteminin gerçek karmaşıklıklarına ilişkin anlayışımız, kısmen kara kutusuna geri itilmiştir.

Bilim gerçeklerin peşindedir. Zadie Smith'in denemelerinden birindeki akılda kalıcı bir görselde, Charles Dickens'ın etrafı kendi yarattığı karakterlerle çevrili bir karikatürü bulunuyordu: Üstüne hiç uymayan bir yelek giymiş, şişko Mister Pickwick; silindir şapkasını takmış maceracı David Copperfield, pejmürde ve masum Küçük Nell.

Smith yazarlar hakkında, özellikle de bir kurgu yazarının, yarattığı bir karakterin aklına, bedenine ve dünyasına tam anlamıyla yerleştiğinde hissettiği beden dışı, başka bir zihninde olma deneyimi hakkında yazıyor. Bu aşinalık ya da samimiyet bir "hakikat" gibi gelir. "Dickens endişeli ya da mahcup görünmüyordu," diye yazmıştı Smith karikatür için. "Şizofrenik ya da başka bir biçimde patolojik olduğundan şüphelenmiş de görünmüyordu. Hastalığını ifade etmek için kullandığı bir terim vardı: Romancı."

Şimdi bir başka karakter hayal edin ama bu seferkinin etrafı yarı-hayaletlerle çevrili olsun. Bu "karakterlerden" bazıları –tip 1 interferon, toll benzeri reseptör ya da nötrofil gibi– çoğunlukla görünürdürler ama görünürlüğün yarım ışığı altında var olurlar. Onları

bildiğimizi ve anladığımızı düşünüyoruz ama gerçekte öyle değil. Bazılarının sadece gölgesi düşüyor. Bazıları ise tamamen görünmez. Bazıları kimlikleri konusunda bizi yanlış yönlendiriyor. Etrafımızdaki başka bazılarının ise varlığını dahi hissedemiyoruz. Onlarla hiç karşılaşmadık ya da onlara henüz isim vermedik.

Benim de bu hastalık için bulduğum bir isim var: Biliminsanı. Bakıyoruz, yaratıyoruz, hayal ediyoruz ama olgular için yalnızca tamamlanmamış açıklamalar bulabiliyoruz; hatta kendi çalışmalarımızla (kısmen de olsa) keşfetmiş olabileceğimiz olgular için bile. Onların zihinlerine yerleşemiyoruz.

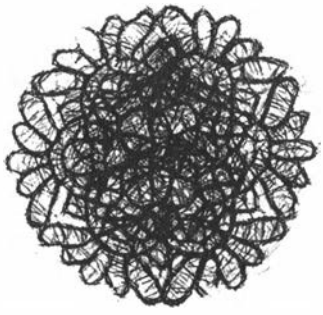
Covid, etrafımızı çevreleyen bu karakterlerle birlikte yaşamamız için gerekli tevazuyu ortaya çıkardı. Biz de tıpkı Dickens gibiyiz; gölgeler, hayaletler ve yalanlarla çevrili olmamız dışında. Bir hekimin bana söylediği gibi: "Ne bilmediğimizi bile bilmiyoruz."

Pandemiye dair anlatılabilecek alternatif bir hikâye –üstünlük taslayan bir anlatı– daha var. Şöyle gidiyor: İmmünologlar ve viroloğlar, hücre biyolojisi ve bağışıklığın temellerine dair onlarca yıl süren araştırmalara dayanarak, SARS-COV2'ye karşı rekor sürede –bazıları, Wuhan'dan gelen adamın Seattle'daki kliniğe girmesinin ardından bir yıl geçmeden– aşılar geliştirdiler. Bu aşıların büyük bir kısmı, yine bağışıklık hücrelerinin yabancı proteinleri nasıl tespit ettiğine ve enfeksiyonları nasıl defettiğine yönelik onlarca yılın bilgi birikimini kullanarak, bağışıklık meydana getirmenin tamamen yeni yöntemleriyle –örneğin, mRNA'nın değiştirilmiş bir kimyasal formuyla– işlev görüyor.

Ancak bu üstünlük taslama hali, ölen altı milyondan fazla insan karşısında boşa düşmektedir. Pandemi, immünolojiye bir ivme verdi ama aynı zamanda anlayışımızdaki derin çatlakları da ortaya çıkardı. Gerekli dozda tevazuyu sağladı. Bildiğimizi sandığımız bir sistemin biyolojisine dair bilgimizde böylesine derin ve temel eksiklikler olduğunu ortaya çıkaran başka bir bilimsel an düşünemiyorum. Çok şey öğrendik. Daha öğrenecek çok şeyimiz var.

BEŞİNCİ KISIM

Organlar



Organlar hakkında çokça konuştuk ama henüz biriyle tam tanışmadık. Hücresel işbirliği ve iletişimin bir modeli olarak karşımıza gelen kan, tam anlamıyla bir "organ" değildir. Daha çok, bir organlar sistemidir: Biri oksijeni ileten (alyuvarlar), bir diğeri yaralanmalara cevap veren (plateletler) ve başka biri ise enfeksiyon ve enflamasyonlara tepki gösteren organlar. Sistemlerinden bazıları içlerinde başka sistemler barındırırlar. Doğuştan gelen bağışıklıkla (içlerinde patojenleri tespit etme ve öldürme yeteneğini doğuştan taşıyan nötrofiller ve makrofajlar) işbirliği içinde çalışan edinilmiş bağışıklık (patojenlere karşı özgül bir bağışıklık tepkisi oluşturmak üzere uyum sağlayan ve öğrenen B ve T hücreleri) vardır.

Biyolojide bir "organ", içinde hücrelerin ortak bir amaca hizmet etmek için bir araya geldiği yapısal ve anatomik bir birim olarak tanımlanır. Daha küçük hayvanlarda, çok daha küçük bir hücreler grubu dahi bu amaca hizmet eder. Birçok biyoloğun üzerinde çalışmalar yürüttüğü yuvarlak solucan, C. elegans, *302 nörondan oluşan bir sinir sistemine sahiptir. Bu insan beyninde bulunan nöronların sayısından yaklaşık üç yüz milyon kat daha azdır.*

Organizmalar büyüdükçe ve karmaşıklaştıkça organlar da zorunlu olarak büyür ve daha karmaşık hale gelir. Ancak organların temel tanımlayıcı özellikleri –ortak bir amaç, Virchow'un hayal ettiği hücre "yurttaşlığı"– aynı kalmıştır ve hâlâ da aynıdır. Hayvanlarda organlar anatomik olarak tanımlanmıştır ve böylece organların içinde barındırdığı hücreler de fizyolojik işlevleri gerçekleştirmek üzere –yurttaş hücreler olarak– uyum içinde hareket edebilirler.

Göreceğimiz gibi, organlardaki hücreler de hücre biyolojisinin temel ilkelerinden –protein sentezi, metabolizma, atıkların bertaraf edilmesi, otonomi gibi– yararlanırlar. Ancak her organdaki her hücre aynı zamanda bir uzmanlığa sahiptir: Bir bütün olarak organ için çalıştıkları ve sonucunda insan fizyolojisinin bazı yönlerini koordine ettikleri özgün bir işlev edinmişlerdir. Bu nedenle insan organları ve onların hücreleri gitgide daha fazla özelleşmiş işleve sahip olmuşlardır. Bir yuvarlak solucan, derisi aracılığıyla nefes alabilir ancak bir insan akciğerlere ihtiyaç duyar. Dahası insanlar gibi mega-hücresel organizmalarda kat edilmesi gereken sonsuz uzunluklar vardır: Pankreas her kalp atışında ayak parmaklarındaki hücrelere insülin gönderir. Çoğu yuvarlak solucanın hayatı boyunca seyahat ettiğinden daha uzun bir mesafedir bu.

Bir organdaki hücre biyolojisinin ayırıcı niteliklerinden olan hücresel uzmanlaşma ve yurttaşlık, insan fizyolojisinin temel "belirgin" özellikleriyle sonuçlanır. Başka bir deyişle yalnızca çok sayıda hücrenin işlevlerini koordine etmesi ve birlikte çalışmasıyla beliren özellikleri. Bir kalp atışı. Bir düşünce. İstikrarın sağlanması; homeostazın düzenlenmesi.

O halde insan biyolojisini anlamak için organları anlamamız gerekiyor. Organları, hastalanmalarıyla ortaya çıkan işlev bozukluklarını ve onarma imkanlarını anlamak için ise onları meydana getiren hücrelerin biyolojisini anlamamız gerekiyor.

YURTTAŞ HÜCRE

Aidiyetin Faydaları

Daha önce hiçbir şey yokken bir anda beliriveren kitle, gizemli ve evrensel bir olgudur. Birkaç insan bir arada duruyor olabilir. Beş, on veya on iki, daha fazla değil; hiçbir şey duyurulmamış, hiçbir şey beklenmemiştir. Sonra birden her yer insanlarla kararır ve sanki başka gidecek yön yokmuş gibi her yandan daha fazlası oraya doğru akın eder.

—Elias Canetti, *Kitle ve İktidar*

Bir kan dolaşımı düşüncesi geleneksel tıbbı yok etmez, aksine ilerletir.

—William Harvey, 1649.

Pandeminin başlangıcındaki ölümcül günlerde, New York'ta aylarca bir şey yazamadım. Bir doktor olarak "elzem çalışan" sayılıyordum ve "elzem iş" devam etti. 2020'nin Şubat ve Ağustos ayları arasında, salgın şehrin her yanında tehlikeli bir kasırga gibi dolanırken Columbia'daki ofisime gittim, zorunlu N95 maskemi taktım ve ihtiyacı olan hastalarımla ilgilendim (asgari personelle de olsa Kanser Merkezi hâlâ çalışıyordu. Temel kemoterapiyi, transfüzyonları ve prosedürleri bir şekilde takvime uygun gerçekleştirebildik). Hastalarımdan bazıları virüse yakalandı –altmış yaşlarında prelösemili bir kadın, kök hücre nakli ertelenmek zorunda kalan miyelom hastası bir başkası– ancak neyse ki sadece iki kişi yoğun bakıma alındı ve ölen olmadı. Geri kalanlar iyileşti.

Ne var ki hareketlerim robotlaşmıştı ve aklım bomboştu: Sık sık gece bir veya ikiye kadar ekrana bakıyor, bir ya da iki paragraf yazıyordum ve sonra, sabah olduğunda hepsini çöp kutusuna

atıyordum. Hissettiğim şey yazar tıkanması değil, yazar hevessizliğiydi: Evet, yazdım ama sayfaya düşen her kelime, yaşamdan ve enerjiden yoksun görünüyordu. Beni meşgul eden şey, ABD'de ve sonra bütün dünyada, krizin en kötü zamanlarında altyapının ve istikrarın çöküşüne tanıklık etmemizdi.

Yaşadığım hayal kırıklığı zirveye ulaştığı sırada, daha sonra *New Yorker*'da yayımlanacak olan bir makaleyi artık kusma noktasına gelmiştim. Bu kısmen bir haykırış, kısmen değişim için bir çağrı, kısmen de pandeminin ortasında tanık olduklarımın bir otopsisiydi. Tıp, diye yazmıştım, siyah çantalı bir doktor değildir. Karmaşık bir sistemler ve süreçler ağıdır. Dahası, sağlığı yerinde bir insan bedeni gibi kendini düzenlediğini ve düzelttiğini düşündüğümüz sistemlerin, aslında ciddi hastalık zamanlarındaki bir beden gibi, kargaşa haline karşı son derece hassas olduğu ortaya çıktı.

Yaklaşık bir yılı hastalığa yenik düşen bedenleri, istilacılar karşısında savaşa hazır bir hücresel sistemi düşünerek geçirdim. Ancak 2021 baharı yaklaşırken, sürekli savaş metaforlarıyla uyuşmuştum. Normalleşme ve restorasyon üzerine, insan fizyolojisini şekillendiren hücresel sistemler üzerine (ve buna zıt olarak, iflas eden insan sistemlerinin gelecekteki onarımı ve restorasyonu üzerine) düşünmek istiyordum. Homeostaz ve kendi kendini düzeltme üzerine yazmak istiyordum. Bedenin, kendisine ait olmayan şeyleri –virüsleri– nasıl tanıdığına dair kafa yormaktan yorulmuştum. Artık aidiyete, yurttaşlığa dönmek istiyordum.

Vücuttaki bütün organlar içinde aidiyeti en çok kalp simgeler. "Ait olma" ifadesini bağlılık veya sevgiyi işaret etmekte kullanırız ve kalp, binlerce yıldır bu duygunun başlıca sembolü olmuştur (elbette artık duygusal deneyimimizin büyük kısmının beyinde yer aldığını biliyoruz). "Kalbim sana ait," dediğinizde, bu organla bağlılık arasındaki ilişkiye işaret etmiş olursunuz.

Çocukken kalbim anneme aitti. Babam ise uzak bir varlıktı; güvenilir ve nazikti ama içine kapanıktı, bir şekilde ulaşılmazdı. Annesi –babaannem– bizimle otururdu. Hindistan'ın bölünmesinin yarası içinde, bir odada tek başına yaşamını sürdürür, kendi yemeğini pişirir ve çamaşırlarını yıkardı. Ev sanki her an elinden alınabilecek geçici bir sığınak gibiydi. Eşyaları, çoğunlukla dokunulmamış

vaziyette ve hâlâ gazete kağıtlarına sarılı olarak, Doğu Pakistan'la Hindistan arasındaki sınırı geçerken yanında taşıdığı çelik sandığın içinde duruyordu. Bir yatak ve eski püskü bir şilte dışında odasında başka hiçbir şey yoktu; ayrılma ihtimalinden ayrılmıştı. Bana dokunduğuna dair hiçbir hatıram yok. Kalbi kırıktı.

Erkekliğe geçiş sürecim, babamla farklı bir ilişki kurmama olanak verdi. Cep telefonları ve e-posta öncesi bir dünyada, Stanford'da bir öğrenciyken ona mektup yazmaya başladım. Başlangıçta bu mektuplar kısa ve resmîydi ama zamanla uzadılar ve daha samimileştiler. Babamı yeni bir ışığın altında anlamaya başladım. Evini kaybetmesi bana tanıdık göründü: Daha henüz ergenlik çağına girmişken, 1946'da köyünden koparılmış, sinir buhranının kıyısındaki bir şehir olan Kalküta'ya gitmek üzere demir alan bir gece feribotuna tıkıştırılmıştı. Ellilerin sonlarında tekrar taşınmış, frizbi fırlatılan, donmuş yoğurt tıkınılan ve bira-pong oynanan Kaliforniya'daki yurt hayatı bana ne kadar yabancıysa kültürel ve sosyal açıdan Doğu Bengalli genç bir adam için aynı derecede yabancı bir şehir olan Delhi'ye genç bir yönetici olarak gitmişti. 1989 yılında San Francisco, ilk dönemimin daha beş haftası geçmişken Loma Prieta depremiyle sarsıldı. Öyle büyük bir sarsıntıydı ki yurt odamın kapı eşiğinin altında dururken, sanki aniden uyanmış bir yılanın sırtında duruyormuşum gibi koridorun büküldüğünü ve duvarlar boyunca bir sinüs dalgasının hareket ettiğini görmüştüm. Haberi duyan babam hemen mektup yazmıştı. 1960'ta Delhi'de ilk evini inşa ederken, bir deprem bütün birikimini harcadığı tek katlı yapıyı yerle bir etmişti. Mektubunda o geceyi paramparça olmuş çatı iskeletiyle çevrilmiş haldeki temelin üzerinde oturup ağlayarak geçirdiğini anlatmıştı. Daha önce kimseye anlatmadığı bir şeydi.

Kısa bir süreliğine de olsa eve dönmeyi arzuluyordum. Bir öğleden sonra postalarımı aldım ve içlerinde ağır bir paket buldum: İlk kışımda Delhi'ye dönmem için bana bilet alarak sürpriz yapmıştı (aslında sonraki yaza kadar Kaliforniya'da kalmam gerekiyordu). On altı saatlik bir uçuştu ve şehrin sise boğulmuş ışıkları görünene ve uçak, inişten önce tekerlek kapaklarını açarken fil çığlığı gibi bir ses çıkarana kadar uyudum. O yolculuktan beri Hindistan'a dört düzine uçuş gerçekleştirmiş olmalıyım ama o ses kalbimi hâlâ garip bir sevinçle dolduruyor.

Gümrükteki adam benden ufak bir rüşvet istedi ve içimden ona sarılmak geldi; evimdeydim. Havaalanından çıkarken kalbimin nasıl

gümbür gümbür attığını hâlâ hissedebiliyorum. Size geçirdiğim nöral aşamaları anlatabilirdim –geri gelen anılarımı, kanıma salınan epinefrini– ancak uyaranlar her ne kadar beynimde tetiklense de yaşadığım deneyimi kalbimde hissediyordum. Babam, üzerinde beyaz bir şalla ve bana sarmak için elinde fazladan bir tanesiyle, geri döndüğüm yıllar ve yıllar boyunca hep olacağı gibi orada duruyordu. Geri dönmek. Ait olmak.

Metaforların da ötesinde kalp, aslında hücreleri arasında aidiyetin ve yurttaşlığın hayati önemde olduğu bir organdır. Kalp hücrelerini özel yapan nedir? Kalp atışı olarak tanıdığımız –saniye saniye, gün gün– hassasiyetle koordine edilmiş bir etkinliği gerçekleştirmelerini sağlayan nedir? Kalp atışını düşünün: Birçoğumuz için her günkü hayatın bir özeti olarak görülebilecek bu olgu –ortalama insan hayatı boyunca kalp iki milyar kereden fazla atar– aslında hücre biyolojisinin mucizevi ölçüde karmaşık bir başarısıdır. Kalp, hücresel işbirliğinin, yurttaşlığın ve aidiyetin bir modelidir.

Bilhassa Aristoteles, kalbi eşitler arasında birinci olarak görmüştü. Bütün organlar arasındaki en önemli yurttaş, bedendeki canlılığın merkezi. Kalbin etrafında kümelenen diğer organların, yalnızca ısıtma ve soğutma hazneleri olduğunu öne sürmüştü. Akciğerler, körükler gibi genişleyip daralarak motoru soğutuyorlardı. Karaciğer, en hayati organların ürettiği fazla ısıyı yönlendiren övgüye değer bir ısı soğurucuydu. Bergamalı Galen bu fikri daha da ileri götürmüştü: "Kalp, bir bakıma hayvanı yöneten doğuştan gelen ısının yuvası ve kaynağıdır."

Ancak kalbin insan hayatı için merkeziyeti –hatta öyle ki diğer bütün organların, onun motoru için yalnızca ısınma ve soğutma borularından ibaret oluşu– şu soruyu beraberinde getirmektedir: Bu organ ne *yapmaktadır*? MS 1000 civarında yaşamış ortaçağ fizyoloğu İbn-i Sina, *el-Kanun fi't-Tıb/Tıp Prensipleri* (kanun kelimesi ayrıca İbn-i Sina'nın fizyolojiyi yöneten evrensel kanunları aradığının bir göstergesidir) adını verdiği muhteşem eserinde bu soruya yanıt bulmaya çalışmıştı. İbn-i Sina, dalgalı niteliğini fark ederek nabza ve

kalbin atışıyla olan ilişkisine odaklanmıştı. Nabız düzensizken kalp atışı da düzensizdi ve çarpıntı, bayılma ya da halsizlik gibi semptomlara yol açıyordu. Kalp atışının artmasıyla nabız da yükseliyor ve semptomlar, ölümü önceden haber veriyordu. Kaygı, kalp atışını artırıyor beraberinde nabız da yükseliyordu. Dahası, İbn-i Sina "aşk acısının" da –özlem ve aidiyetin de– aynı şeye yol açtığını fark etmişti. Bir arkadaşım, nabız konusunda uzman olan Tibetli bir doktoru ziyaretinin hikâyesini anlatmıştı. Doktor, ona birkaç alelade soru sorduktan sonra nabzını kontrol etmiş ve "Sen korkunç bir ayrılık yaşamışsın," demişti. "Hayatın hiçbir zaman aynı olmayacak." Tibetli doktor haklıydı: Nabızla ilgili bir şey –hızlanması ya da durgunluğu– özlem ve aidiyetle ilgili bir ipucu sunuyordu. Arkadaşımın hayatı, ayrılığıyla birlikte sonsuza dek altüst olmuştu.

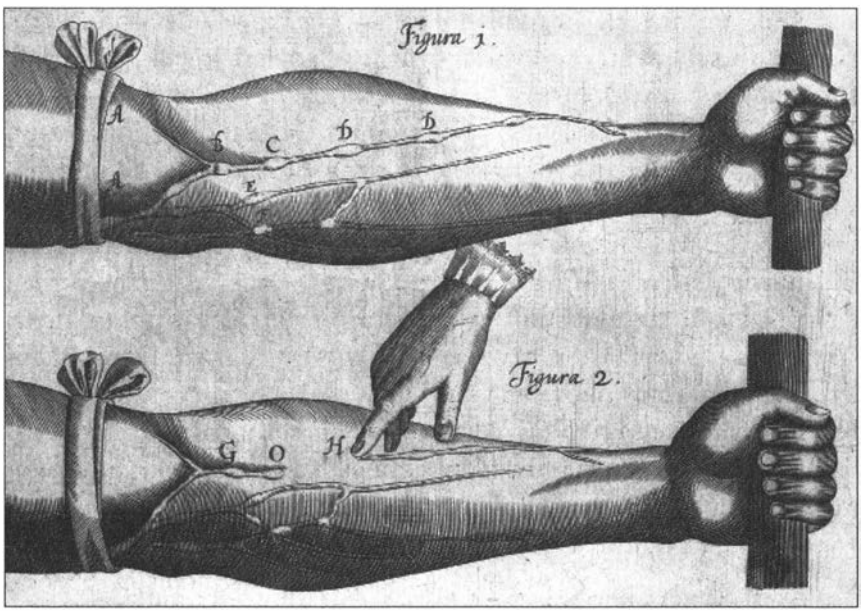
İbn-i Sina'nın kalbi nabzın kaynağı –esas olarak bir pompa– olarak tanımlaması, işlevini açıklamaya yönelik ilk girişimlerden biriydi. Ancak 1600'lü yıllarda yaptığı çalışmalarla kalbi birleşmiş yapılardan oluşan devredeki bir pompa olarak tam anlamıyla açıklayan kişi, İngiliz fizyolog William Harvey'di. Harvey, Padova'da tıp eğitimi almış ve daha sonra tıp çalışmalarına devam etmek üzere Cambridge'e dönmüştü. 1609 yılında, bir hekim olarak, yıllık 33 sterlinlik bir ücretle St. Bartholomew Hastanesi'nde görevlendirilmişti. Kısa boylu ve yuvarlak yüzlü –"gözleri küçük, yuvarlak, simsiyah ve hayat doluydu; saçları, bir kuzgun kadar siyah ve dalgalıydı"– basit zevkleri olan bir adamdı. Hastane hekimi olarak konumu, işyerinin yakınlarında çok daha büyük iki evde oturmasına olanak sağlasa da o, harap haldeki Ludgate'te, küçük bir evde oturuyordu. Maddi anlamdaki tasarrufunu deneysel yöntemlerinin sadeliğiyle ilişkilendirmek caziptir. Harvey, bant ve turnikelerden daha fazlasını kullanmadan ve ara sıra bir atar veya toplardamarı sıkıştırarak, yüzyıllardır fizyologların kafasını karıştıran problemlere çözüm aramaya koyulmuştu.

Harvey'nin embriyoloji ve fizyoloji alanlarındaki, köktenciliği dağıtan, sorgulayıcı zihniyle daha önce karşılaşmıştık: Embriyonun rahme "önoluşmuş" halde geldiğine ya da kanın bedeni ısıtan yağ olduğuna dair fikirleri en sert eleştirenler arasındaydı. Ancak Harvey'nin en önemli bilimsel katkısı, kalp ve dolaşım üzerine yaptığı ufuk açıcı çalışmasıydı. Harvey güçlü mikroskoplar kullanma imkânına sahip değildi, bu nedenle kalbin çalışmasını anlamak amacıyla en basit fizyolojik deneyleri kullandı. Hayvanların

atardamarlarını deldi ve buradaki kanın boşalmasıyla toplardamarlardaki kanın da bittiğini keşfetti: Bunun sonucunda atardamarlarla toplardamarların bir devre halinde birbirlerine bağlı olduğu sonucuna vardı. Aortu sıkıştırdığında, kalp kanla dolup şişiyordu. Ana toplardamarları sıkıştırdığında ise kalpteki kan boşalıyordu: O halde aort, kanın kalpten çıkışını ve toplardamarlar da kanın kalbe gidişini sağlıyor olmalıydı. Bu, dolaşımın anlaşılması için öylesine bariz bir temel sonuç ki kuşaklar boyunca fizyologların gözünden kaçmış olmasını anlamak imkânsızdır.

Daha da önemlisi, kalbin sol ve sağ kısımları arasındaki septumu –duvarı– incelediğinde çok kalın olduğunu ve hiçbir gözenek barındırmadığını buldu: O halde kan sağ taraftan çıkıp sol taraftan tekrar kalbe girmeden önce akciğerlere gitmeliydi (Galen'in ve ilk anatomistlerin inançlarına doğrudan bir saldırı). Harvey atışını izlediğinde kalbin kasılıp gevşediğini gördü: O halde kalp, kanı beden boyunca, bir döngü halinde atardamarlardan toplardamarlara ve sonra kalbe geri gönderen bir pompa olmalıydı.

Harvey sonuçlarını 1628 yılında, şimdi genellikle *De Motu Cordis* (Kalp ve Kanın Hareketinin Anatomik Bir Açıklaması) olarak



William Harvey'nin, kanın toplardamarlardan kalbe ve kalpten atardamarlara doğru nasıl aktığını, toplar ve atardamarların sıkıştırılması gibi basit egzersizlerle gösteren çizimleri.

adlandırılan, kalbin anatomi ve fizyolojisinin temellerini yerle bir eden yedi bölümlük bir dizi şeklinde yayımladı. Harvey'e göre kalp, kanın vücutta döngüsel olarak atardamarlardan toplardamarlara ve sonra tekrar kalbe doğru dolaşımını sağlayan bir pompaydı. Bu görüşler, diye yazmıştı, "bazılarını daha çok, bazılarını daha az memnun etti: bazıları (...) bana iftiralar attı ve beni, tüm anatomistlerin ilke ve görüşlerinden ayrılma cüretini göstermekle suçladı. Diğerleri ise hem üzerine düşünmeye değer hem de bir ihtimal işe yarar olabileceğini söyledikleri bu yenilikler hakkında daha fazla açıklama arzuladılar."

Kısmen Harvey'nin kalbin anatomisi üzerine çalışmaları sayesinde, kalbin aslında *iki* pompadan oluştuğunu artık biliyoruz: biri solda ve biri sağda, bir rahimdeki ikizler gibi yan yana duruyorlar.

Hepsi bir döngü şeklindedir, o yüzden sağ tarafla başlayalım. Sağ taraftaki pompa, bedendeki toplardamarlardan kanı toplar. Organlara oksijen ve besin sağlamış olan (parlak kan kırmızısından daha koyu renkte) bitkin ve tükenmiş haldeki "venöz" kan, sağ kulakçık olarak adlandırılan sağ üst odacığa girer. Sonra bir valften pompalama odasına, yani sağ karıncığa geçer. Sağ karıncığın güçlü bir biçimde kasılmasıyla kan akciğerlere pompalanır. Bu, sağ taraftaki dolaşımı oluşturur: toplardamarlardan kalbe ve oradan akciğere.

Kalbin sağ tarafından kanı alan akciğerler, onu oksijenlendirir ve karbondioksitten temizler. Tekrar oksijenle dolmuş ve temizlenmiş kan, artık canlı bir kırmızı renge bürünmüş haliyle sol tarafa hareket eder. Kalbin sol kulakçığında toplanır. Sonra sol karıncığa itilir. Belki de bedendeki en yorulmak bilmez kas olan sol karıncık, oksijenlenmiş kanı, bedene ve beyne taşıyan ana damar olan aortun geniş kanalına kuvvetle fışkırtır.

Tekrar tekrar süren döngüler. "Bir kan dolaşımı düşüncesi (...) tıbbı çökertmez, aksine ilerletir," diye yazmıştı Harvey.

Ancak kalbi bir pompa olarak, mekanik bir şekilde hayal etmek, merkezdeki bilinmezi unutmak anlamına gelir. Hücrelerle bir pompayı nasıl yapabilirsiniz? Sonuçta bir pompa son derecede koordine çalışan bir makinedir. Genişlemek için bir sinyal, sıkışmak içinse başka bir sinyal gereksinir. Sıvının geriye kaçmasını önlemek üzere valf kapaklarına ihtiyaç duyar. Kasılan torbanın amaçsız ve

yönelimsiz sallanmamasını sağlayacak bir mekanizmayı gerektirir. Koordine olmayan bir pompanın sallanıp duran bir balondan farkı yoktur.

New York'taki Rockefeller Enstitüsü'nden Fransız biliminsanı Alexis Carrel, 17 Ocak 1912'de on sekiz günlük bir fetüsün kalbinden ufak bir parçayı kesti ve sıvı kültürü içinde büyüttü. "Parça birkaç gün düzenli bir atım gerçekleştirdi ve yoğun bir büyüme gösterdi," diye not etti. "İlk yıkamanın ardından (...) kültür yine çok yoğun bir şekilde büyüdü." Bunun bir parçasını çıkarıp yeniden kültüre aldığında hâlâ atım gerçekleştirebildiğini görmüştü: Mart ayında parça, tavuğun kalbinden çıkarmasından neredeyse üç ay sonra, "[hâlâ] dakikada 60 ila 84 arasında bir seviyede atıyordu." Sonunda, "Mart'ın 12'sinde titreşimler düzensizleşti ve parça, 3 ila 4 atımın ardından 20 saniye kadar duran serilerde titreşmeye başladı." Yaklaşık üç aylık bir sürede, bir petri kabındaki tavuk kalbi parçası yaklaşık dokuz milyon kalp atışı üretmişti.

Carrel'ın deneyi, organların beden dışında da yaşayıp işlev görebildiklerinin kanıtı olarak yaygın şekilde haber oldu ama aynı zamanda, eşit derecede önemli bir fikre de işaret ediyordu: Beden dışında üretilen kalp hücreleri, *özerk* bir şekilde, ritmik olarak atma yeteneğine sahipti. İçkin bir şey bu hücrelere "pompa benzeri" bir etkinlik gösterme yeteneği veriyordu. Aynı yıl, Harvard'da bir fizyolog olan W.T. Porter, bir köpeğin sinirleri koparılmış kalbindeki karıncıkların hâlâ kendi kendine kasılıp gevşeyebildiğini göstermişti. Bu, Carrel'ın petri kabında ortaya koyduğu şeyin "canlı" bir gösterimiydi.

Kalp hücrelerinin koordine bir şekilde atması fizyologları büyülemişti. 1880'lerde, Alman biyolog Friedrich Bidder kalbin hücrelerinin "dallanıp kendi aralarında iletişim kurarak bir süreklilik oluşturduğunu" fark etti. Bir çeşit konsorsiyum –bir hücreler yurttaşlığı– oluşturmuşlardı. Kasılma güçlerinin kaynağı, birliktelikleri-nde ve aidiyetlerinde gibi görünüyordu.

Peki ama bu kasılma gücü nasıl üretiliyordu? Macaristan doğumlu fizyolog Albert Szent-Györgyi, 1940'larda bir hücrenin kasılma ve gevşeme becerisini nasıl edinebildiğini incelemeye başladı. O zamana kadar kendini çoktan neslinin en önde gelen

fizyologlarından biri olarak kabul ettirmişti: C vitaminini keşfettiği için Nobel Ödülü'nü kazanmış ve hücrelerin nasıl enerji ürettikleri üzerine çalışmıştı. Enerji molekülleri üreten mitokondriyal tepkimelerle ilgili bildiklerimizin çoğu bu çalışmalarla ortaya çıkmıştı. Güçlü fikirleri ve her konuyla ilgilenen gezgin bir merakı vardı. Birinci Dünya Savaşı sırasında sıhhiye birliklerine katılmak üzere askere alındığında katliamdan öyle tiksindi ve savaştan öyle hayal kırıklığına uğradı ki kendini kolundan vurdu, düşman ateşiyle yaralandığını iddia etti ve böylece bilimsel ve tıbbi çalışmalarına geri dönebildi. Üniversiteden üniversiteye, laboratuvardan laboratuvara ve şehirden şehre –Prag, Berlin, Cambridge ve Massachusetts'taki Woods Hole– dolaşıp durdu. Hücresel solunumun biyokimyası, vücuttaki asit ve bazların fizyolojisi ve hayat için esas olan biyokimyasal tepkimeler üzerine çalıştı.

Sonsuz merak duygusuyla kaplı zihni, 1940'larda kalp kası üzerine çalışmalara yöneldi. Onu meşgul eden soru, kalbin işlevinin anlaşılmasının temelini oluşturuyordu: Kalbin pompalama kuvveti nasıl üretiliyordu? Szent-Györgyi, Virchow'un fikrinden yola çıktı: Eğer bir organ kasılma gevşeme yeteneğine sahipse *hücreleri de* kasılma ve gevşeme yeteneğine sahip olmalıydı. Szent-Györgyi her kas hücresinde, yönlü bir kuvvet üretme yeteneğine sahip olan ve böylece hücreyi kısaltarak kasılmasını sağlayan bir molekül ya da moleküller kümesi bulunması gerektiği üzerine kafa yordu. "Doğa, kısalabilen bir sistem meydana getirebilmek için ince ve uzun protein parçaları kullanmak zorundadır," diye yazdı. Bu "uzun ve ince proteinlerden" biri o zamana kadar zaten belirlenmişti. Şöyle yazdı: "Doğanın kasılabilen cisimleri inşa ettiği, lifimsi, çok ince ve uzun protein parçaları 'miyozinlerdir'."

Ancak ince uzun bir protein yalnızca bir halattır. Halatı bir hücrenin uçlarına bağlarsanız kasılabilen bir aygıtın temel unsurlarını elde etmeye başlarsınız. Peki ama bu halatlar sistemi nasıl sıkılıp gevşetilir? Szent-Györgyi ve meslektaşları, miyozin liflerinin esas olarak aktin denilen başka bir proteinden oluşan, yoğun ve organize haldeki bir başka uzun ve ince lif ağıyla yakın şekilde bağlantılı olduğunu keşfetti. Kısacası bir kalp kasının içinde birbiriyle bağlantılı *iki* lif sistemi bulunuyordu: aktin ve miyozin.

Bir kalp kasının kasılmasının püf noktası, bu iki lifin –aktin ve miyozinin– iki halat ağı gibi birbirlerine zıt yönlerde kaymasıdır. Bir hücre kasılmak üzere uyarıldığında, miyozin lifinin bir kısmı, aktin

lifinin üzerindeki bir bölgeye, tıpkı bir halattan diğerine uzanan bir el gibi bağlanır. Daha sonra onu çözer ve bir sonraki bölgeye bağlanmak için uzanır – bir ipi ardı ardına kavrayıp çekerken, bir diğerine tutunan bir adam gibi. *Kavra. Çek. Bırak. Kavra. Çek. Bırak.*

Her kas hücresi, bu şekilde uzanan binlerce halata –aktin bantlarına paralel miyozin bantlarına– sahiptir.* Yan yana uzanan halatlar birbirlerine zıt yönlerde kayarken *–kavra, çek, bırak–* hücrenin uçları da çekilir ve hücre bir kasılma hareketine sürüklenir. Bu süreç elbette enerji gerektirir ve her kalp ve kas hücresi, iki lifin kayması için gerekli enerjiyi temin etmek üzere ağzına kadar mitokondriyle doludur. (Bir not: Sistemin bir tuhaflığı, enerji gerektiren sürecin aktinin miyozine bağlanması değil, ondan *ayrılması* olmasıdır. Bir organizma ölüp enerji kaynağı kaybolduğunda, tuttukları halatları bırakamayan kas lifleri kalıcı bir kavrama şekli içinde bağlı kalır. Her kastaki hücresel halatlar gerilir, beden sertleşir ve ölümün kalıcı kıskacı içinde *–rigor mortis* olarak adlandırdığımız olgu– kasılı halde kalır.)

Ancak bu, tek bir hücrenin kasılma serüvenini açıklar. Kalbin bir organ olarak işlev görmesi için bütün hücrelerinin koordinasyon içinde kasılması gerekir. Bu ise Friedrich Bidder'in kalp kası hücrelerinin bir "süreklilik" oluşturuyor gibi göründüğüne yönelik gözlemlerinin hayati hale geldiği noktadır. 1950'lerde mikroskopistler, kalp hücrelerinin birbirlerine boşluk kavşağı olarak adlandırılan minik moleküler kanallar aracılığıyla bağlı olduğunu keşfedeceklerdi. Başka bir deyişle her hücre, özü itibarıyla yanındakiyle iletişim kurmak üzere tasarlanmıştır. Her ne kadar çok olsalar da birmiş gibi *davranırlar.* Bir hücrede kasılma için bir uyaran üretildiğinde, otomatik olarak bir yandakine geçer, onun uyarılması sonucunu doğurur ve sonuçta bütüncül bir kasılma gerçekleşir.

Bu "uyaran" nedir? Bu, iyonların –başta kalsiyumun– hücrenin içine ve dışına, kalp hücrelerinin zarlarındaki özelleşmiş kanallar

* İnsan bedeninde üç çeşit kas hücresi bulunmaktadır: bu bölümün ana konusunu oluşturan kalp kası hücreleri, iskelet kası hücreleri (komutlarınıza göre kollarınızı hareket ettiren çeşit) ve düz kas hücreleri (istemsiz ama istikrarlı hareket ederek, örneğin bağırsaklardaki sıvının hareket etmesini sağlayan çeşit). Her üç kas da kasılmayı gerçekleştirmek için başka bazı proteinlerle birlikte aktin/miyozin sisteminin farklı çeşitlerini kullanır.

aracılığıyla taşınmasıdır. Dinlenme halinde kalp hücresi düşük seviyede kalsiyum barındırır. Kasılması için uyarıldığında, kalsiyum hücrenin içine akar ve kasılmayı başlatır. Kalsiyumun girişi, kendini besleyen bir döngüdür: Kalp hücrelerinden daha fazla kalsiyumun salınmasını sağlar ve kalsiyum seviyelerinde keskin, ani bir yükselişle sonuçlanır. Hücrelerin karşılıklı bağlantılılıkları –1950'lerde tanımlanan o "kavşaklar"– iyonik mesajı hücreden hücreye taşır. Tek, birçok haline gelir. Kitleler güç üretir. Hücrelerin bir sürekliliği olan organ, böylece bir bütün gibi davranır.

Kalbin, işlevi için olmazsa olmaz olan iki hücresel unsuru daha vardır. Birincisi, odaları arasında bulunan ve kanın geri akmamasını sağlayan kapakçıklardır. Kulakçıklardaki –toplayıcı odalardaki– hücreler, kanı karıncıklara göndermek üzere ilk kasılanlardır. Kulakçık ve karıncıklar arasındaki valfler, bir kanat çırpma sesiyle kapanır: *Lub*, kalpten gelen ilk sestir. Bunun ardından karıncık hücreleri de benzer şekilde koordineli kasılırlar. Karıncıkların çıkış kapakçıkları kapanır: *Dub*, kalpten gelen ikici sestir. *Lub-Dub, Lub-Dub*. Birbirine kenetli, birlikte çalışan yurttaşların sesi.

Bir pompanın son parçası, bir ritim üreticisi ya da metronomdur. Fizyologlar, kalpte konumlanan, uzmanlaşmış sinir hücresi benzeri hücrelerin kasılmayı uyarmak için belirli bir tempoda, ritmik elektrik vuruşları ürettiğini keşfetmişlerdi. Başka kimi sinir hücreleri –hızlı elektrik iletim telleri– ise bu vuruşları kalp boyunca, önce kulakçıklara ve daha sonra karıncıklara taşır. Uyarı bir hücreye ulaştığında, hücreler arasındaki kavşaklar hepsinin birlikte kasılmasını sağlar.

Sonuç, mucizevi bir koordinasyondur. Kulakçık kasılması. Karıncık kasılması. Kalbin hücreleri organize bir yurttaşlık meydana getirir. Kalp kasının her hücresi kendi kimliğini korur. Ancak her hücre yanındakine öyle yakından bağlıdır ki bir uyarı ulaştığında, amaçlı ve koordine bir kasılma gerçekleşir. Kalp yalpalamaz; karıncıkları güçlü bir itkiyle kasılır. Bütün organın, sanki tek amacı olan bir hücreymiş gibi davrandığını tasavvur edebiliriz.

DÜŞÜNEN HÜCRE

Çok Yönlü Nöron

Beyin gökten çok daha geniştir,
Yan yana koyarsan ikisini,
Beyin kendi içine rahatça
Sığdırır hem göğü hem seni.

Beyin denizden çok daha derin,
Belki masmavi denizin dibi,
Ama beyin onu hemen emer
*Kova dolduran süngerler gibi.**

—Emily Dickinson, 1862 civarı

Kalp tek bir amaca odaklıysa, beyin çok amaçlıdır. Bir zorluğu peşinen kabul edelim: Böylesine muazzam karmaşıklıkta bir organın işlevini, bırakın tek bir bölümü, bütün bir kitapta ele almak bile imkânsızdır.

Ama işlevi bir an için bir kenara bırakalım: Gelin, yapıyla başlayalım. Tıp fakültesindeki anatomi laboratuvarımda öğrenciler gruplara ayrılırlardı. Toplam dört öğrenciden oluşan grubuma, bir araba kazasında ölen ve organlarını bağışlamayı seçen kırk yaşlarında bir adam tarafından tıp bilimine armağan edilmiş, formaldehite batırılmış, süngersi bir insan beyni verilmişti. Yaklaşık olarak büyük boy bir boks eldiveni ebadında ve şeklinde olan bir organı tutmak ve onu hafızanın, bilincin, konuşmanın, mizacın, algının ve duygunun saklandığı depo olarak hayal etmek son derece tuhaf bir histi. Aşk. Kıskançlık. Nefret. Merhamet. Bunların hepsi bir nöron yumağının

* Emily Dickinson, Beyin Gökten Geniştir, çev. Talat Sait Halman, *Dünya Şiir Antolojisi 1*, ed. Ataol Behramoğlu, Özdemir, Pozitif Yayınları, s. 150. (*ç.n.*)

içine yerleşmişti. *Onu* tutuyorum, diye düşündüm; adını veya kimliğini asla bilemeyeceğim o adamı. Bu organın içinde bir yerlerde, bir zamanlar annesinin yüzünü hatırlayan nöronlar yaşıyordu. Bir yerlerde, araba yoldan çıkmadan önceki son anın hatırası vardı, başka bir yerde ise en sevdiği şarkının melodisi.

Bütün organların en olağanüstüsü, dışarıdan bakıldığında olağanüstü sıkıcı görünüyordu. Gri maddenin kıvrımlı çıkıntılarıyla kaplanmış bir doku yığını. Altında, her iki lobu bir çocuğun yumruklarının boyutunda olan bir beyincik asılıydı. Her iki yanında çıkıntılar vardı; yandan bakıldığında boks eldiveninin "baş parmakları" gibi görünüyordu. Kırılmış, bir sapa benzeyen doku yumrusu, bir zamanlar omuriliğe bağlandığı bölgeydi.

Ancak dokuyu yanlamasına dilimlerken, sanki bir harikalar kutusunu açıyordum. Görünüşte sonsuz sayıda yapı vardı: Sinir kemerleri, sıvıyla dolu ventriküller, kesecikler, bezler ve çekirdek adı verilen sinir hücresi kümeleri. Vücutta bir eşi olmayan az sayıdaki bezden biri olan hipofiz, ortasından küçük bir dut gibi sarkıyordu. Descartes'ın ruhun merkezi olduğunu düşündüğü epifiz bezi de merkezindeydi. Bu bezlerin ve çekirdeklerin her biri, özel ve genellikle ayırt edici bir işleve adanmış benzersiz bir hücre kümesi içeriyordu. Bu sonsuz yapılar dizisinin –ve aynı derecede sonsuz hücreler dizisinin (nöronlar, hormon üreten hücreler, glial hücreler, sinirlerin işlevini destekleyen nöron olmayan hücreler)– beynin temel işlevlerini nasıl mümkün kıldığı, hücre biyolojisi üzerine bir kitapta anlatılamaz. Ama nöronun –beynin bütününün en temel birimlerinin– işlevi, beyni anlamaya başlayacağımız yerdir.

On dokuzuncu yüzyılın son çeyreğinde bedendeki en çok yönlü ve gizem dolu hücreler, birer hücre olarak dahi kabul edilmiyorlardı. Çoğu mikroskopist için görünür değildiler. Nöronun yapısı büyük oranda gizliydi. 1873 yılında, Pavia'da çalışan İtalyan biyolog Camillo Golgi, yarı şeffaf bir nöronal doku dilimine gümüş nitrat çözeltisi eklerse bazı nöronların içinde siyah bir boyanın birikmesiyle sonuçlanan bir tepkime meydana geldiğini keşfetti. Golgi, mikroskop altında dantelimsi bir ağ görmüştü. Bu ağın kesintisiz bir bağlantıyı –kendi tabiriyle bir "ağsılaşmayı"– gösterdiğini düşündü. Hücre teorisinin kendisi de henüz emekleme devresindeydi

–Schwann ve Schleiden bütün organizmaların hücre toplulukları olduğunu 1838-1839 yıllarında öne sürmüştü– ve böylece Golgi, bütün sinir sisteminin "hücresel uzantılardan" oluşan bir örümcek ağı, bir yazarın deyimiyle birbirine bağlı bitişik hücresel uzantıların oluşturduğu "içinden çıkılmaz bir yumak" olup olmadığını merak etti. Bu, anlamsız bir teoriydi: Golgi'nin hayalinde bütün sinir sistemi, beyinden dışarı doğru gönderilen kablo benzeri uzantılardan oluşan bir balık ağı gibiydi.

İspanyalı genç, asi bir patolog, Golgi'nin teorisine meydan okudu. Jimnastikçi, atlet ve hevesli bir teknik ressam olan –bir biyografi yazarının tarifiyle "utangaç, asosyal, içe kapalı, kaba"– Santiago Ramón y Cajal, ölüler üzerinde diseksiyon uygulaması yapmak için küçük oğlunu, Vesalius gelenekleri doğrultusunda kasabanın mezarlıklarına götüren bir anatomi hocasının oğluydu. Cajal çocukken, üzerine ayrıntılı düşünülmüş şakalarıyla tanınırdı. İlk "kitabı" sapan yapımı üzerineydi; bu, bir bakıma titizliğe olan sevgisinin ve otoriteyi küçümsemesinin bir bileşimiydi. Ayrıca takıntılı bir biçimde çizerdi. Kuş yumurtalarını, yuvaları, yaprakları, kemikleri, biyolojik örnekleri, anatomik yapıları: Doğal nesnelerin her formu onu büyülüyordu ve onları defterine kabataslak çiziyordu. Daha sonraları bu çizme alışkanlığını "karşı konulmaz bir mani" olarak adlandıracaktı. Cajal, Zaragoza'da tıp okuluna gitti ve sonunda anatomi ve patoloji hocası olarak görevlendirildiği Valencia'ya taşındı. Madrid'de, Golgi'nin boyama yöntemini öğrendiği Paris'ten henüz dönmüş bir arkadaşıyla karşılaştı.

Birçok biliminsanı Golgi'nin boyasını yeniden üretme girişiminde bulunmuştu ama bu genellikle sadece siyah lekeli bir doku parçası ortaya çıkaran, değişken, kararsız bir tepkimeydi. İşe yarar bir sonuç verdiğinde ise genellikle Golgi'nin sinir sistemini kesintisiz kablo benzeri yapılardan oluşan girift bağlantılar olarak hayal etmesine yol açan yoğun ağsı yapıyı aydınlatıyor ya da daha doğrusu, bir silüet şeklinde gösteriyordu. Ancak Cajal'ın dehası, yine titizlikle otoriteye karşı küçümseyici tutumu birbiriyle karıştırarak, yöntem üzerinde yorulmak bilmeden çalışmayı da içeriyordu. Nitratı tam bir seyreltmeyle titre etti, dokuyu hassas, jilet inceliğinde kesitler halinde kesti ve "siyah reaksiyonla" boyanan nöronları görmek için en iyi mikroskopları kullandı. Sonuç olarak, Golgi'nin aksine, Cajal'ın gördüğü şey, hücrelerin kökten farklı bir organizasyonuydu. Sinir sisteminde karmaşık bir ağsılaşma, telsi uzantılardan oluşan karman

çorman bir yapı yoktu. Onun yerine, diğer *tekil* sinir hücreleriyle bağlantı kurmak için uzanan, girift, hassas bir anatomiye sahip *tekil* sinir hücreleri vardı.

Bunları siyah mürekkep kullanarak çizdi ve bilim tarihindeki en güzel resimleri üretti. Bazı sinir hücreleri, üst kısmında yoğun dallar, ortada piramit şeklinde bir hücre gövdesi, alttaysa kök benzeri uzantıları olan bin dallı ağaçlar gibiydi. Bazıları bir yıldız patlamasını, bazıları ise çok başlı bir hidrayı andırıyordu. Bazıları son derece ince, çok parmaklı çıkıntılara sahipti. Bazıları derli topluydu; bazıları ise beynin yüzeyinden aşağıdaki daha derin katmanlara uzanıyordu.

Cajal, akıl almaz derecedeki çeşitliliklerine karşın nöronların sık sık ortak özellikler paylaştıklarını da keşfetmişti. Üzerinden, dendrit adı verilen onlarca, yüzlerce, hatta binlerce dal benzeri çıkıntının filizlendiği bir hücre gövdesine –somaya– ve bir sonraki hücreye doğru uzanan bir akış yoluna –"akson"– sahiplerdi. Dikkat çekici bir biçimde, bir nöronun aksonu, yani akış noktası, ikinci nörondan araya giren –sonunda "sinaps" olarak adlandırılacak– bir boşlukla ayrılıyordu. Sinir sistemi kablolardan döşenmişti, doğruydu ama bu "kablolar", aralarında boşluklar olan, hücrelere bağlanmış hücrelerden oluşuyordu.

Cajal, narin bir güzellik kadar adli bir titizlik de taşıyan bu çizimleri sinir sisteminin yapısına dair bir teori önermek için kullandı. Bilginin bir sinir üzerinde tek yönlü seyahat ettiğini öne sürdü. Dendritler –nöronun hücre gövdesinden tomurcuklandığını gözlemlediği uzantılar– uyarıyı "alıyordu." Uyarı daha sonra hücre gövdesi boyunca ilerliyor, akson ve sinaps üzerinden dışarı, bir yandaki sinir hücresine taşınıyordu. Süreç bir sonraki hücrede tekrarlanıyordu: *Onun* dendritleri uyarıyı alıyor ve hücre gövdesinden geçiriyordu; ardından uyarı, aksondan bir sonraki hücreye doğru yoluna devam ediyordu. Aynı şekilde, ad infinitum.

O halde sinirsel iletkenlik süreci, uyarının hücreden hücreye hareketiydi. Golgi'nin öne sürdüğü gibi "hücresel uzantılardan" oluşan örümcek ağı benzeri tek bir yapı ya da kalpteki gibi yurttaş hücrelerden oluşan bir sinsityum yoktu. Onun yerine, sinir hücreleri –(dendritler aracılığıyla) girdileri toplayıp (aksonlar aracılığıyla) çıktılar

üreterek– birbirleriyle gevezelik ediyorlardı. Dahası, sinir sisteminin temel özelliklerini meydana getiren de bu hücresel gevezelik ya da daha doğrusu, hücreler arası gevezelikti: Sezgi, algı, bilinç, hafıza, düşünme ve hissetme.

Cajal ve Golgi, 1906 yılında sinir sisteminin yapısını aydınlattıkları için Nobel Ödülü'nü paylaştılar. Bu, Nobel tarihindeki en tuhaf ödül olabilir çünkü bir ödülden çok bir ateşkes niteliği taşıyordu: Cajal ve Golgi'nin sinir sisteminin yapısıyla ilgili fikirleri birbirine tam anlamıyla zıttı. Zaman içinde daha güçlü mikroskopların icadıyla Cajal'ın –birbiriyle iletişim kuran ayrı nöronlara ve belirli bir doğrultuda hücreden hücreye taşınan uyarılara dayanan– teorisinin doğru olduğu anlaşıldı. Sinir sistemi kablolardan ve devrelerden *oluşuyordu* ama bu "kablolar" devamlılık taşıyan bir ağ değil, bilgi toplama ve bunu diğer nöron dizilerine iletme yeteneğine sahip tekil hücrelerdi.

Hücre biyolojisi alanında tek bir deney –ya da en azından geleneksel anlamda bir deney– bile yapmamış olması, Cajal'ın bıraktığı miraslardan biridir. Nöronlarla ilgili çizimlerini görmek, sadece *görerek* ne kadar çok şey öğrenilebileceğini anlamayı sağlar. Buysa Da Vinci ya da Vesalius gibi, çizmeyi düşünmek olarak gören karakterlere geri dönmek demektir: Zeki bir gözlemci ve çizer, deneysel bir müdahalecinin yapabileceği ölçüde bir bilimsel teori üretebilir. Cajal, gördüklerini çiziyordu ve sinir sisteminin nasıl "çalıştığına" dair anlayışı, tamamıyla hücreleri resmetmesinden ve sonuç çıkarmasından kaynaklanıyordu. Bu tabir bile –"sonuç çıkarmak"– düşünmek ile resmetmek arasındaki bağlantıya ışık tutar: "çizmek" yalnızca resmetmek değil, bir öz elde etmek, bir gerçeği ortaya çıkarmaktır. Bu, Cajal'ın, nörobilimin temellerini oluşturan –gerçekleri çizen ve gerçekleri ortaya çıkaran– "karşı konulmaz manisiydi."

Bir an için Cajal'ın nöron fikrine geri dönelim: Uyarıları –bir mesajı– diğer hücreye aktarma yeteneğine sahip ayrı bir hücre olduğu fikrine. Peki, mesaj nedir ve mesajcı kimdir?

Yüzyıllar boyunca biliminsanları sinirlerin, borular gibi içi boş kanallar olduğuna ve içlerinde akan bir sıvının ya da havanın –pnöma– bir sinirden diğerine ve sinirden bir kasa doğru bir bilgi dalgası taşıyarak sonunda kasın kasılmasına neden olduğuna inandılar.

"Balon" teorisi olarak adlandırılan bu teoriye göre kas bir balondu ve pnöma ile doldurulduğunda, içi hava dolu bir kese gibi şişiyordu.

İtalyan biyofizikçi Luigi Galvani, 1791 yılında, nörolojik bilimlerin yönünü değiştiren bir deneyle "balon" teorisinin havasını söndürdü. Muhtemelen uydurma olan bu hikâyeye göre asistanı bir fareyi incelerken, neşterle bir sinire dokunmuştu. Yakındaki bir elektrik kıvılcımı neştere ulaşmış ve ölü hayvanın kasının, sanki hayata dönmüş gibi seğirmesine neden olmuştu.

Galvani, şaşkınlık içinde deneyi farklı şekillerde tekrar etmişti. Kurbağanın bacağını bir kısmı demirden, bir kısmı ise bronzdan yapılmış eğreti bir tel kullanarak omuriliğine bağlamıştı. İki kabloyu birbiriyle temas ettirdiğinde elektrotlardan bir akım geçmiş ve kurbağanın bacağı tekrar seğirmişti. Galvani, omurilikten kasa giden elektriğin hayvana içkin olduğu –hayvansal elektrik olarak adlandırdığı bir olgu– tahmininde bulundu. Meslektaşı Alessandro Volta, Galvani'nin deneyinden büyülenmiş bir şekilde, elektriğin asıl kaynağının hayvan değil, kısmen ölü kurbağanın sıvılarına batırılmış halde bulunan iki metal arasındaki temas olduğunu keşfetti. Volta, bu fikri ilk ilkel pili geliştirmekte kullanacaktı.

Galvani, hayatının çoğunu –en heyecan verici keşfi olarak gördüğü biyolojik enerjinin özgün bir formu olan– "hayvansal elektriği" incelemekle geçirdi. Ancak Galvani'nin bulgularında merkezî bir yer tutan şeyin aslında oldukça ikincil olduğu ortaya çıktı. Çoğu hayvan –elektrikli yılan balıkları ve manta vatozları hariç– biyoelektrik boşaltmaz. Asıl devrimsel olduğu anlaşılacak olan, Galvani'nin daha az bilinen keşfiydi. Bu, sinirden sinire ve sinirden kasa hareket eden sinyalin hava değil, *elektrik* –yüklü iyonların içeri ve dışarı akışı– olduğu fikriydi.

İngiltere'de, Cambridge'deki lisans eğitimi henüz tamamlayan Alan Hodgkin, 1939 yılında Andrew Huxley'yle birlikte sinir iletkenliği hakkında çalışmak üzere Plymouth'taki Deniz Biyolojisi Derneği'ne davet edildi. Laboratuvar, Citadel Hill'de büyük, tuğla bir binaydı; koridorları canlandırıcı bir okyanus kokusuyla doluydu. Konumu özenle seçilmişti. Araştırmacılar, Plymouth körfezine bakan deniz manzaralı pencerelerinden balıkçı teknelerinin avlarıyla gelişini izleyebiliyorlardı. Okyanustan toplanan şeyler arasında onlar için

değerli olan ise hayvanlar alemindeki en büyük sinir hücrelerinden birine sahip olan kalamardı. Bu sinir hücreleri, Cajal'ın defterine çizdiği ince, küçük nöronlardan bazılarının neredeyse yüz katı büyüklüğündeydi.

Hodgkin, Woods Hole'daki Deniz Biyolojisi Laboratuvarı'nda kalamardaki bu nöronu çıkarıp incelemeyi öğrendi. Bunun ardından ikili, iğne ucu kadar sivriltilmiş, küçük, gümüşten bir elektrotla hücreyi deldi. Uyaran gönderip çıktıları kaydederek, tek bir nöronun "gevezeliğine" kulak misafiri olmayı öğrendiler.

Eylül 1939'da tam da Hodgkin ve Huxley bir aksondan gelen uyaranı kaydettikleri sırada Naziler Polonya'yı işgal etti ve tüm kıtayı savaşa sürükledi. İki biliminsanı elektriksel iletkenliğin ilk kayıtlarını bitirmiş ve makalelerini aceleyle *Nature* dergisine yetiştirmişlerdi. Birinde kalamarın aksonu ve içine yerleştirilmiş gümüş bir teli içeren deney düzeneğinin gösterildiği, sadece iki şekil bulunan şaşırtıcı bir çalışmaydı.

Gerçi asıl nefes kesici olan ikinci şekildi. Nöronun içinde hareket eden yüklü iyonların büyük bir dalgası tarafından takip edilen küçük bir elektrik uyarısının –küçük bir dalga– gelişini görmüşlerdi. Büyük dalga yatışmış ve sönümlenmiş, sonra sistem normale dönmüştü. Aksonu uyardıkları her seferde tekrar ve tekrar yükün aynı şekilde aniden yükseldiğini ve sonra normale döndüğünü görmüşlerdi. Bir sinirin sinyalini bir başka sinire iletmesinin dinamiğini gözlemlemişlerdi.

Savaş, Hodgkin ile Huxley'nin işbirliğini yaklaşık yedi yıl boyunca kesintiye uğrattı. Bir mühendisin düşünme tarzına sahip olan Hodgkin, oksijen maskesi ve pilotlar için radar üretmeye yollandı; bir matematikçi olan Huxley ise makineli tüfekleri daha hassas hale getirmek amacıyla denklemleri kullanmakla görevlendirildi. Savaş bittikten kısa süre sonra 1945 yılında, Plymouth'taki, sonunda sinir hücresinden iyonların geçişini tarif eden matematiksel bir modelle zirvesine ulaşacak olan çalışmalarına kalamar bulmak için avları gözetleyerek, sinir sisteminin daha da derinlerine inerek ve nöron-dan geçen yükün akışını ölçecek daha hassas yöntemler bularak devam ettiler.

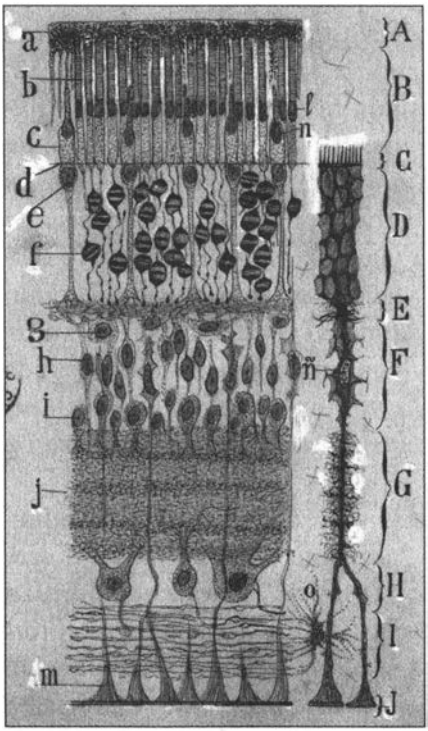
Neredeyse yetmiş yıl sonra, nörobilimciler sinir sistemini anlamak için hâlâ Hodgkin ve Huxley'nin denklemlerini ve deneysel yöntemlerini kullanıyorlar. Bir nöronun nasıl "gevezelik" ettiğine yönelik genel çerçeve artık anlaşıldı. Belki de bir sinyalin bir nöron

boyunca nasıl ilerlediğini açıklığa kavuşturacak bir taslak olarak Cajal'ın çizimlerinden birine dönebiliriz. Siniri, önce "dinlenme" halinde hayal edin. Dinlenme sırasında nöronun içsel ortamı yüksek konsantrasyonda potasyum iyonları ve düşük konsantrasyonda sodyum iyonları içerir. Sodyumun nöronun içinden atılmış olması hayati önemdedir; bu sodyum iyonlarını, kale duvarlarının dışında kalmış ve içeri girmek için kapıları yumruklayan bir kalabalık olarak düşünebiliriz. Doğal kimyasal denge, sodyum akışını nöronun içine yönlendirecektir. Dinlenme halindeyken hücre, enerji kullanarak iyonları dışarıda tutar ve sodyumun girişini etkin bir şekilde engeller. Net sonuç, tıpkı Hodgkin ve Huxley'nin 1939'daki esas deneylerinde keşfettikleri gibi, dinlenen nöronun negatif yüke sahip olmasıdır.

Şimdi dendritlere, Cajal'ın çizdiği çok dallı yapılara dönelim. Dendritler nöronun içinde, sinyal "girdisinin" köken aldığı bölgelerdir. Bir uyaran –genellikle "nörotransmiter" olarak adlandırılan bir kimyasal– dendritlerden birine ulaştığında, zardaki eş reseptörlerden birine bağlanır. İşte bu noktada bir sinir iletim silsilesi başlar.

Kimyasalın reseptöre bağlanması, zardaki kanalların açılmasına neden olur. Kalenin kapıları aralanır ve sodyum hücrenin içine akar. Daha çok iyon içeri girdikçe nöronun net yükü değişir: Her iyon akışı küçük bir pozitif vuruş üretir. Gitgide daha fazla nörotransmiterin bağlanmasıyla ve daha azla kanalın açılmasıyla vuruşun büyüklüğü de artar. Birikimli bir yük, hücre gövdesi boyunca ilerler.

Şimdi, dendritlerden geçerek nöronun hücre gövdesine –somaya– doğru uygun adım yürüyen ve "akson tepeciği" adındaki merkezi bir noktaya ulaşan istilacı iyon ordusunu gözünüzün önüne getirin. Sinir iletimini sağlayan kritik biyolojik döngünün harekete geçtiği yer burasıdır. Eğer akson tepeciğine ulaşan uyarı belirli bir eşik değerden büyükse iyonlar kendini gerçekleştiren bir döngü içine girer. *İyonlar aksonda daha çok kanalın açılmasını uyarır.* Biyolojide, bir kimyasal kendisiyle aynı olan kimyasalın salınmasını uyardığında, bu bir pozitif geri bildirim döngüsünü ateşler; çok, daha çok olur. İyona duyarlı iyon kanalları akson iletiminin kilit noktalarıdır: Sanki kalabalık, şimdi süreklileşmiş bir izdihama dönüşmüş gibi kendi kendilerine yayılır hale gelir, zorla daha fazla kale kapısı açarak daha da fazlasının içeri girmesini sağlarlar. Daha fazla sodyum kanallardan içeriye akın ederken, bir diğer iyon, yani potasyum da dışarıya akın eder.



Santiago Ramón y Cajal'ın, çeşitli nöronal hücre tabakalarıyla bir retinanın kesitini gösteren çizimi. Bazı nöronların nasıl sinapsın bir parçasını temsil eden bir *düğmeyle* sonlandığına (örneğin [f] olarak işaretlenmiş tabakada) dikkat edin. Ayrıca aksonun ucunun dendritle fiziksel olarak temas etmediğine de (ikinci nörondaki hassas süreç) dikkat edin. Bu boş alan, daha sonra ikinci nöronu etkinleştiren ya da durduran kimyasal sinyalleri (nörotransmiterleri) taşıdığı keşfedilen sinapsı temsil eder. Bu boş alanlar ve onların, ikinci nöronun dentritik dallarına olan yakınlığı (f) ile işaretlenmiş nöronlarda özellikle belirgindir.

Süreç gitgide büyür: İyonların istilacı kalabalıkları daha çok kapıyı kırar ve daha da çok sodyum iyonu içeri girer. Gitgide daha çok kanalın zincirleri kırılıp açılırken, Hodgkin ve Huxley'nin ilk kez 1939'da gözlemlediği büyük bir pozitif yük artışı yaratan, içeri yönlü bir sodyum ve dışarı yönlü bir potasyum iyonu dalgası meydana gelir. Aksonun net yükü negatiften, güçlü bir biçimde pozitife döner. Bir kez ateşlenmiş olan bu iletim çağlayanı artık durdurulamaz: Akson boyunca gitgide ilerler.* Süreç kendi kendine yayılır. Bir kanallar dizisi açılıp kapanarak bir elektriksel sıçrama ortaya çıkarır. Bu ilk sıçrama, nöronun içinde birkaç mikrometre ilerideki bir başka kanallar dizisini açar, böylece kısa bir mesafe içinde ikinci bir yükseliş ortaya çıkarır. Sonra birkaç mikrometre ileride bir üçüncüsünü... Uyarı aksonun sonuna ulaşana kadar böyle devam eder.**

---

* Bir nöronun içindeki bu iletim mekanizması –sodyum kanallarının açılması ve sodyumun içeri dolması– ***bütün*** nöronlar için geçerli değildir. Bazı nöronlar, mekanizmaları sinyallerini iletirken, kalsiyum gibi başka iyonlar da kullanırlar.

** Çoğu nöron, bir telin etrafındaki plastik yalıtıma benzer şekilde bir kılıfla kaplıdır. Bu yalıtım kılıfı, akson boyunca her birkaç mikrometrede bir kesilir. Nöron zarındaki bu "kılıfsız" kısımlar iyon kanallarının konumlandığı yerlerdir. Elektriksel sıçramalar bu noktalarda

Sıçramalar nöron boyunca ateşlendikten sonra, dengenin yeniden sağlanması gerekir. Hücre yükteki sıçramayı tamamladıktan sonra kanallar yeniden kapanır. Nöron, sodyumu dışarı, potasyumu ise içeri pompalayarak sıfırlanmaya başlar, dengeyi yeniden kurar ve sonunda dinlenme sırasındaki negatif yüklü durumuna geri döner.

Cajal'ın çizimlerinin kıvrımlı derinliklerine bakarsanız içlerinde başka bir olağandışı özellik daha keşfedebilirsiniz. Kestiği ve resimlediği en ince kesitlerde ve nöronların birbiriyle üst üste binmediği en hassas eskizlerinde, bir nöron uyarısının sonlandığı kısımla (yani, aksonunun bittiği noktayla) bu uyarının muhtemelen ikinci bir tanesini başlattığı, bir sonraki nöronun başlangıcı (yani ağaç benzeri dendritlerden birinin ucu) arasında küçücük bir boşluk bulunur.

Örneğin, resimde "g" ile işaretlenen kısmın ayrıntılarına tekrar bakın. Bir sinirin sonuna işaret eden *düğmeler* neredeyse diğer sinirin dendritlerine dokunmaktadır. Ancak *tam olarak* temas etmezler. Şair Kay Ryan bir keresinde, "Boşlukları boş bırakmak, cesur bir insan olmayı gerektirir," diye yazmıştı ve ressam-biliminsanı Cajal hiç de korkak biri değildi. Bu boşluk –yaklaşık yirmi ila kırk nanometre boyutunda– boş bırakılmıştır. Çok küçüktür; önemsemeyebilirsiniz. Belki de bu mikroskoptan ya da boyamadan kaynaklıdır. Ama Çin resmindeki negatif boşluk gibi, bu boşluk da tüm resmin –ve muhtemelen sinir sisteminin bütün fizyolojisinin– en önemli unsurunu temsil eder. Hemen, böyle boş bir alanın neden var olduğu sorusunu akla getirir: Bir sinir sistemini, kablolarla dolu bir kutu olarak inşa ediyor olsaydınız hangi şaşkın elektrikçi kablolar arasına boşluk bırakırdı? Ama Cajal ne görüyorsa tam olarak onu çizmişti. Teori arabasının başını çeken bir gözlem atı. Bir kez daha, tarihte çokça olduğu gibi, inanmamaya götüren şey görmeydi.

Hodgkin ve Huxley'nin tarif ettiği şekilde siniri kat eden bir sinir uyarısı, sonraki sinire nasıl geçer? Nöroiletim alanına yön veren ünlü nörofizyolog John Eccles, 1940 ve 1950'lerde, sinyalin taşınması için tek yolun elektriksel olduğunu şiddetle savundu. Eccles, nöronların elektriksel iletkenler –"kablolar"– olduklarını varsayıyordu. Öyleyse kablolar neden sinyalleri birinden diğerine taşımak için elektriksel uyarılardan başka bir şey kullansınlardı? Şebekenin, kablolar arasında iletimin *modunu* değiştirdiği bir aygıt nerede

---

üretilir. Ardından sıçrama, bir sonraki sıçramanın meydana getirileceği, nöronun birkaç mikrometre aşağısındaki diğer "kılıfsız" bölgeye ilerler.

görülmüştü? 1949'da yayımlanan bir ders kitabında, Eccles'ın meslektaşlarından bir başka fizyolog, John Fulton şöyle yazıyordu: "Sinirin bitiminde salgılanan ve ikinci bir siniri ya da kası harekete geçiren kimyasal bir aracının varlığı fikri, bu nedenle birçok yönden tatmin edici olmaktan uzak görünmektedir."

Bilimdeki iki geniş kapsamlı problem türünü birbirinden ayırmak faydalı olabilir. Birinci tür –buna "kum fırtınasının içindeki göz" problemi diyelim– bir alanda, herhangi bir örüntü veya yola haritasının görünmemesi yüzünden çok büyük bir kafa karışıklığı olduğunda ortaya çıkar. Baktığınız her yerde, havada kum vardır ve tamamen yeni bir düşünme yoluna ihtiyaç duyulur. Kuantum teorisi bunun iyi bir örneğidir. 1900'lerde, atomik ve atomaltı dünyalar keşfedilirken Newton fiziğinin bulgusal ilkeleri yeterli gelmemişti ve kum fırtınasından çıkmak için bu atomik/atomaltı dünya hakkında değişen bir paradigma gerekliydi.

İkinci tür problem ise tersidir: Ona da "gözdeki kum" problemi diyelim. Güzel teoriye uymayan tek bir çirkin gerçek dışında her şey mükemmelen anlamlı görünür. Bu olgu biliminsanını, gözüne kaçan bir kum tanesi gibi sinir eder, *neden, neden,* diye sorar kendine, bu sinir bozucu, çelişkili olgu neden kaybolup gitmiyor?

1920'ler ve 1930'larda İngiliz nörofizyolog Henry Dale ve hayat boyu çalışma arkadaşı olan Otto Loewi için nöronlar arasındaki boşluklar gözdeki kum problemi haline gelmişti. Evet, nöronlar arası iletimin elektriksel olduğunu onlar da kabul ediyorlardı; Hodgkin ve Huxley'nin bir nöron uyarısına kulak misafiri olarak tanıklık ettikleri sinyal üzerine bir tartışma yoktu. Ama her şey bir kablo kutusuysa sinirler arasındaki uzamsal kesintiler neyin nesiydi?

Cambridge'de eğitim gören ve takiben Ehrlich'in Frankfurt'taki laboratuvarında kısa süre görev yapan Dale, kendi zamanı için olağandışı bir biçimde, İngiltere'deki Wellcome Laboratuvarları'nda farmakolog olarak çalışmak için –o dönem için çok riskli bulsa da– akademik görevini bırakmıştı. Orada John Langley ve Walter Dixon'ın çalışmalarını devam ettirerek, sinir sistemi üzerine önemli etkiler gösteren kimyasalları izole etmeye başladı. Asetilkolin gibi bazı kimyasallar kediye enjekte edildiklerinde kalp atış hızını yavaşlatıyordu. Diğer kimyasallar kalp atış hızını artırabiliyordu. Başkaları

ise kaslar üzerindeki sinir hücrelerinin etkinliğini uyarıcı etki gösterebiliyorlardı. 1914 yılında Dale, Londra'nın dışındaki Mill Hill'de bulunan Ulusal Tıp Araştırma Enstitüsü'nün başına geçti. İhtiyatlı bir biçimde, bu kimyasalların nöronlarla nöronlar arasında ya da nöronlarla güç verdikleri kaslar arasında bilgi "aktarıcı" olan kimyasallar oldukları tahmininde bulundu. Kedi vücuduna verilmeleri, kasa giden sinirleri uyarmış ve sonuçta kalbin yavaşlaması ya da hızlanması gibi faaliyetleri ortaya çıkarmıştı. Dahası, bu *kimyasallar* bir sonraki elektrik uyarısını yeniden başlatıyordu. Dale bu düşünce üzerinde dönüp durdu. Sadece elektrik değil, kimyasallar da uyarıları sinirden kasa ve hatta belki de sinirden sinire aktarabilirdi.

Avusturya'nın Graz şehrinde, Otto Loewi adındaki başka bir nörofizyolog da kimyasal nörotransmiterler fikrine ulaşmıştı. 1920'de Paskalya pazarından önceki gece –iki savaş arasındaki barış döneminin kısa süren sükuneti içinde– rüyasında bir deney görmüştü. Rüyasının çok azını hatırlıyordu ama muhtemelen bir kurbağaya ait bir kas ve bir sinir görmüştü. "*Uyandım,*" diye yazmıştı, "*ışığı açtım ve ince bir kâğıt parçasına birkaç not karaladım. Sonra yeniden uykuya daldım. Sabah saat 06.00'da o gece önemli bir şeyler yazdığım aklıma geldi ama karalamayı çözemedim. Ertesi gece 03.00'de fikir yeniden geldi. Bu on yedi yıl önce dile getirdiğim kimyasal iletim hipotezinin doğru olup olmadığını belirlemek için yapılan bir deney tasarımıydı. Hemen kalktım, laboratuvara gittim ve gece gelen tasarıma göre bir kurbağa kalbi üzerinde basit bir deney gerçekleştirdim.*"

Paskalya günü Loewi, sabah üçü biraz geçe laboratuvarına koşmuştu. Önce bir kurbağanın vagus sinirini koparmış, böylece onu kalp atışının temel yönlendiricilerinin birinden mahrum bırakmıştı. Vagus, kalp atışını yavaşlatmak üzere sinyaller gönderir ve böylece, vagusu olmayan kurbağa kalbi, bekleneceği gibi, hızlanır. Sonra ikinci bir kurbağanın sağlam vagus sinirini uyararak kalbin daha yavaş atmasını sağladı. Bu da beklenen bir şeydi: Engelleyici siniri uyarırsanız kalp yavaşlamalıdır.

Peki, sağlam haldeki uyarılmış vagus sinirinin kalp atışını yavaşlatmasını sağlayan faktör neydi? Eğer bu –Eccles'ın inatla direttiği gibi– elektriksel bir uyarı ise bir sinirden diğerine hiçbir zaman taşınamayabilirdi (elektriksel iyonlar taşınma sırasında dağılır ve seyrelirlerdi). Deneyin püf noktası aktarımdaydı: Loewi, uyarılmış vagus sinirinden ortaya çıkan kimyasal maddeleri ("perfüzat") toplayıp

bunları *ilk* kurbağanın –hızlanan– kalbine aktardığında, bu kalbin atışı da yavaşladı. Siniri kopardığından, bu kimyasal kurbağanın kendi vagusundan geliyor olamazdı. Ancak perfüzattan gelmiş olabilirdi.

Kısacası, bir vagus sinirinden çıkan bazı *kimyasal maddeler* –bir elektriksel uyarı değil– kalp atış hızını kontrol etmek için bir hayvandan diğerine aktarılabiliyordu. Daha sonra bu kimyasalın –bir nörotransmiter– Henry Dale'in tanımlamış olduğu asetilkolinden başka bir şey olmadığı anlaşılacaktı.

1940'ların sonlarında, artan miktarda bulgu Dale ve Loewi'nin hipotezini destekledikçe, Eccles bile ikna oldu. 1936 yılında Nobel Ödülü'nü alan Dale ve Loewi, Eccles'ın fikrindeki değişimin "Şam yolunda 'ani bir ışığın parıldamasıyla gözlerindeki perde inen' Pavlus'un Hıristiyanlığa dönüşüne" benzediğini yazdılar.

Salınan kimyasalların –transmiterler– aksonun sonundaki veziküllerde (zarla kaplı kesecikler) depolandığını artık biliyoruz. Elektriksel uyarı aksonun ucuna ulaştığında, bu veziküller onların gelişine tepki göstererek yüklerini boşaltırlar. Bu kimyasallar, bir hücreyle sonraki arasında bulunan boşluğu (sinapsı) geçerek uyarılma sürecini baştan başlatırlar. Bir sonraki nöronun dendritlerindeki reseptörlere bağlanır, iyon kanallarını açar ve uyarıyı ikinci (alıcı) nöronda tekrar başlatırlar.* Sinyal üçüncü hücreye taşınır. Gevezelik eden düşünceli bir nöron, bir sonrakiyle "konuşmuştur". Nöronun iki karşı ezgisi, bir tekerleme gibi art arda dizilmiş şekilde iç içe geçer: elektriksel, kimyasal, elektriksel, kimyasal, elektriksel.

Bu iletişim formunun önemli bir özelliği, sinapsın –yukarıdaki örnekte olduğu gibi– sadece nöronun ateşlenmesini uyarma kapasitesine sahip olması değil, aynı zamanda bir sonraki nöronu uyarılmaya *daha az* eğilimli hale getiren *inhibitör* bir sinaps da olabilmesidir. Dolayısıyla tek bir nöron diğer nöronlardan pozitif ve

* Hayvanlardaki az sayıda nöron, uyarılarını elektriksel uyaranlar aracılığıyla birbirlerine iletirler. Nörotransmiter salgılamak yerine, bu nöronlar birbirlerine –kalp hücrelerinde bulunan bağlayıcı gözeneklere benzer şekilde– boşluk kavşağı adı verilen özelleşmiş gözenekler aracılığıyla doğrudan elektriksel olarak bağlanmışlardır. Nöronlar arasındaki yakınlık bu nedenle daha da fazladır: kimyasal bir sinapstan on kat daha fazla. Her ne kadar varlıkları bilinse de bu "elektriksel sinapslar" nadirdir. Başlıca avantajları hızlarıdır –elektrik bir hücreden diğerine hızla hareket eder– ve bu nedenle hızın vazgeçilmez olduğu hücresel devrelerde bulunurlar. Deniz yumuşakçalarından (daha teknik bir tabirle deniz tavşanı) *Apylisia,* yırtıcıların saldırısına karşı gösterdiği kaçma tepkisi sırasında, ortadan kaybolmak için mürekkep fışkırtırken bu elektriksel devreleri kullanır.

negatif girdiler alabilir. Görevi, bu girdileri "bütünleştirmektir". Bir nöronun ateşlenip ateşlenmeyeceğini belirleyen şey, bu uyarıcı ya da engelleyici girdilerin bütünleştirilmiş toplamıdır.

Bir nöronun nasıl işlediğini ve bu işlevin beynin yapısıyla nasıl bir ilişkisi olduğunu ana hatlarıyla çizdim. Ancak bu, taslakların en yalın olanıdır. Bedendeki bütün hücreler arasında nöron, belki de en incelikli ve en muhteşem olanıdır. İndirgenmiş ilke şudur: Nöronu sadece pasif bir "kablo" olarak değil, aktif bir bütünleştirici olarak görmeliyiz.* Her nöronu aktif bir bütünleştirici olarak gördüğümüzde, bu aktif kablolardan sıradışı karmaşıklıkta devreler inşa ettiğinizi hayal edebilirsiniz. Bu karmaşık devrelerin –hafızayı, sezgiyi, hissetmeyi, düşünmeyi ve algılamayı destekleyen– daha karmaşık hesaplama modülleri inşa etmenin temeli olduğunu tahmin edebilirsiniz. Bu tip bir hesaplama modülleri topluluğu, insan bedenindeki en karmaşık makineyi meydana getirmek üzere birleşebilir. O makine, insan beynidir.

---

* Bu noktada felsefi ve biyolojik bir soru ortaya çıkar: Nöron devresi neden tamamen elektriksel değildir? Neden Eccles'ın yalnızca elektriği ileten bir kablo sistemi inşa etme fikri *değil* de sonsuz döngüler halinde, sürekli olarak elektrikten kimyasal sinyallere, oradan elektriğe ve sonra tekrar geri hareket eden bir sistem inşa edilsin? Belki de cevap (her zaman olduğu gibi) evrimde ve nöral devrelerin gelişiminde yatıyordur. Bir nöronal devre yalnızca beyinden vücudun geri kalanına sinyaller ileten bir kablo değildir. Yukarıda da yazdığım gibi, fizyolojinin bir "bütünleştiricisidir". Kalbin hızlandırılması ya da yavaşlatılması gereken zamanlar olabilir. Ya da daha karmaşık bir alanda: Ruh halinin yahut motivasyonun yukarı veya aşağı yönde düzenlenmesi gerekebilir. Nöronal devreler, bir elektrik kablo sisteminin "kapalı kutusu" içinde kilitlenirse bedenin geri kalanının fizyolojisiyle bütünleştirilmeleri meşakkatli ve potansiyel olarak imkânsız olur. Dahası bütünleştirmenin de ötesinde, kimyasal sinapslar bir sinyali "geliştirme" ya da yükseltme ve düşürme kapasitesine sahiptirler. Bu onları, sinir sisteminin karmaşıklığı için gerekli olan devrelerin inşa edilmesine daha uygun hale getiren bir olgudur. Dizüstü bilgisayarınızı düşünün: İçi, kablolu sistemlerden oluşan kapalı bir kutu. Dizüstü bilgisayar sizin ne zaman usanmış ya da sinirli olduğunuzu veya ne zaman hızlı çalışmanız yahut ne zaman yavaşlamanız gerektiğini "bilemez"; o, sizin duygusal ya da zihinsel durumunuzla ilgili sinapsları olmayan, sadece elektriksel kablolardan ve devrelerden oluşan bir kutudur. Organlar ise kutulara kilitlenemez. Nöronlar arasında taşınan bir sinyal, kanla ya da diğer nöronlarla taşınan hormonlar ve transmiterler, işlevlerini değiştirmek ve ayarlamak için diğer sinyallerle kesişme yeteneğine sahip olmalı, böylece nöronal fizyolojiyle vücudun geri kalanının fizyolojisini bütünleştirebilmelidir. Çözünebilir bir kimyasal aracı, bunun için ideal bir çözüm sunar. Bir devrenin etkinliğini hızlandırabilir ya da yavaşlatabilir. Bu duyarlı ve karmaşık, "akıllı" bir dizüstü bilgisayardır: Ona kötü bir ruh halinde olduğunuzu söyleseniz, daha sonra pişman olacağınız öfkeli e-postalar göndermeyi bırakmanız yönünde geri bildirim verebilir. Bir son teslim tarihi verirseniz işleri hızlandırır.

E.O. Wilson bir zamanlar, "Eğer bir konunun (...) büyüleyici bir havası varsa, üzerinde çalışanlar büyük ödenekler alan ödüllü isimlerse o konudan uzak durun," diye öğütlemişti. Beyni inceleyen hücre biyologları için nöron, öylesine küstah bir biçimde büyüleyici, öylesine gizemli, öylesine anlaşılmaz derecede karmaşık, işlevsel olarak öylesine çeşitli ve şekli açısından öylesine görkemliydi ki etrafında sürekli dolaşan eşlikçi bir hücreyi gölgede bırakıyordu. Glial hücre ya da glia, şöhret olan ismin daima gölgesinde kalan bir film yıldızı asistanı gibiydi. Yunancada "yapışkan" anlamına gelen bir kelimeden alınan ismi dahi yüzyıllık bir yok sayılmaya işaret ediyordu. İnatçı nörobilimcilerden oluşan küçük bir grup, bu hücreler üzerinde, Cajal'ın onları beyin kesitleri içinde tarif ettiği 1900'lerin başından beri çalışıyordu. Geri kalanlar ise onların önemsiz –esas olan değil, dolgu malzemesi– olduğunu düşünmüştü.

Glial hücreler sinir sisteminin her yerinde varlık gösterirler. Sayıları nöronlarla neredeyse aynıdır. Bir ara on kat daha yaygın oldukları düşünülüyordu; bu da "beyni doldurdukları" hipotezini desteklemişti. Glial hücreler, nöronların aksine elektriksel uyarılar üretmezler ama nöronlar gibi yapı ve işlev açısından sıradışı bir çeşitlilik gösterirler. Bazıları kendilerini nöronların etrafına sararak bir kılıf oluşturan, yağ açısından zengin, dallanan uzantılara sahiptir. Miyelin kılıf olarak adlandırılan bu sargılar, kabloların etrafına sarılı plastik misali, nöron için elektriksel yalıtıcı gibi hareket ederler. Bazıları kendilerini beyindeki kalıntıları ve ölü hücreleri temizlemeye adamış gezgin ve çöpçülerdir. Diğerleri ise beyne besin sağlar ya da nöronal sinyalleri sıfırlamak için sinapslardaki transmiterleri temizlerler.

Glial hücrelerin nörobilimin gölgelerinden araştırmanın ana sahnesine çıkışı, hücre biyolojisi alanında sinir sistemi üzerine yapılan araştırmalardaki büyüleyici bir değişimi temsil eder. Birkaç yıl önce, on yıldan uzun bir süredir glia üzerinde çalışan Beth Stevens'ın laboratuvarını ziyaret etmek için Harvard Üniversitesi'ne gittim. Tarih boyunca birçok nörobiyolog gibi Stevens da gliaya giden yola nöronlar üzerinde çalışarak girmişti. 2004 yılında Stanford Üniversitesinde bir doktora sonrası araştırmacı olarak gözdeki nöral devrelerin oluşumu konusunda çalışmaya başlamıştı.

Gözler ve beyin arasındaki sinirsel bağlantılar doğumdan çok önce oluşur, bir çocuğun rahimden çıktığı anda dünyayı görmeye başlamasını sağlayan bağlantı ve devreleri kurarlar. Kendiliğinden

oluşan etkinlik dalgaları, gözkapakları açılmadan çok önce, görme sisteminin gelişiminin erken zamanlarında, bir performans öncesinde hareketlerini prova eden dansçılar gibi retinadan beyne akarlar. Bu dalgalar beyindeki bağlantıları yapılandırır, ileride oluşacak devreleri prova eder, nöronlar arasındaki bağlantıları sıkılaştırır ya da gevşetir. (Bu kendiliğinden oluşan etkinlik dalgalarını keşfeden nörobiyolog Carla Shatz, "Birlikte canlanan hücreler, birlikte bağlanır," diye yazmıştı.) Bu fetal ısınma turları –gözler gerçekten çalışmaya başlamadan önce nöral bağlantıların lehimlenmesi– görme sisteminin performansı açısından hayatidir. Dünya, görülmeden önce düşlenmelidir.

Bu prova döneminde, sinir hücreleri arasındaki sinapslar –kimyasal bağlantı noktaları– gelişimin sonraki dönemlerinde budanmak kaydıyla bol miktarda üretilir. Nöronun, bir sinaps yaratmak için aksonun bir sinyali sonraki nörona aktarmak üzere salgıladığı kimyasalları depoladığı arka kısmında genellikle minik şişkinlikler gibi görünen özelleşmiş yapıları vardır. Sinaptik "budamanın" bu özel yapıların sayısının azaltılmasını içerdiği ve böylece, o bölgedeki sinaptik bağlantıyı –iki kablo arasındaki lehim noktasının kesilmesi gibi– ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Beyinlerimizin büyük miktarda bağlantı meydana getirip daha sonra bunların sayısını azaltması ilginç bir olgudur.

Sinapsların sayısının azaltılmasının nedeni gizemini korumaktadır ama sinaptik budama, "doğru" sinapsları keskinleştirip güçlendirirken zayıf ve gereksiz olanları ortadan kaldırmaktadır. Boston'dan bir psikiyatristin bana anlattığına göre "bu, eski bir sezgiyi güçlendirmektedir. Öğrenmenin sırrı, bol olanın sistematik olarak ortadan kaldırılmasıdır. Büyük oranda ölerek büyürüz." Bütünleşik olmamak üzere bütünleşmişizdir ve bu anatomik yoğrulabilirlik, zihinsel yoğrulabilirliğimizin anahtarı olabilir.

Peki ama sinapsların budamasını kim gerçekleştiriyor? 2004 kışında Beth Stevens, Stanford'da bir nörobilimci olan Ben Barres'ın laboratuvarına katıldı. "Ben'in laboratuvarındaki çalışmama başladığım sırada belirli sinapsların nasıl ortadan kaldırıldığına dair çok az şey biliniyordu," diye anlattı bana. Stevens ve Barres dikkatlerini görme nöronlarına verdiler: Göz, beyne açılan göz olacaktı.

2007 yılında şaşırtıcı bir keşfi duyurdular. Stevens ve Barres glial hücrelerin görme sistemindeki sinaptik bağlantıların budanmasından sorumlu olduğunu bulmuşlardı. *Cell* dergisinde yayımlanan

çalışma büyük ilgi topladı ama aynı zamanda bir dizi yeni soruyu da beraberinde getirdi. Budamadan hangi belirli glial hücreler sorumluydu ve budamanın mekanizması neydi? Ertesi yıl Stevens, kendi laboratuvarını kurmak üzere Boston Çocuk Hastanesi'ne geçti. 2015'in buz gibi bir mart sabahı onu ziyaret ettiğimde, laboratuvardan uğultular yükseliyordu. Lisansüstü öğrencileri mikroskopların üzerine eğilmişlerdi. Tezgâhta oturmuş bir kadın, yeni biyopsi yapılmış bir insan beyni parçasını kararlılıkla ezerek doku kültürü şişesinde üretebileceği tek tek hücrelere ayırıyordu.

Stevens hareketli bir insandı: Konuşurken, elleri ve parmakları fikirlerinin kavislerini takip ediyor, havada sinapslar oluşturup bozuyordu. "Bu yeni laboratuvarda ele aldığımız sorular, Stanford'da cevaplamaya çalıştıklarımın doğrudan uzantıları," diyordu.

2012 yılına gelindiğinde Stevens ve öğrencileri sinaptik budama üzerine çalışmak amacıyla deneysel modeller oluşturmuş ve bu olgudan sorumlu hücreleri tanımlamışlardı. Mikroglia olarak adlandırılan –örümceksi ve çok parmaklı– özelleşmiş hücreler, beynin etrafında sürünerek enkaz ararken görülmüşlerdi. Patojenleri ve hücresel atıkları ortadan kaldırmadaki rolleri onlarca yıldır biliniyordu. Ama Stevens onları aynı zamanda, ortadan kaldırılmak üzere işaretlenmiş sinapsların etrafına sarılmış halde de keşfetti. Mikroglia, nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıları kemiriyor ve sayılarını azaltıyordu. Bunlar, bir raporda belirtildiği gibi, beynin "daimi bahçıvanlarıydılar."

Sinaptik budamanın belki de tek çarpıcı özelliği, nöronlar arasındaki bağlantıları ortadan kaldırmak üzere immünolojik bir mekanizma kullanmasıydı. Bağışıklık sitemindeki makrofajlar patojenleri ve hücresel artıkları fagosite ediyor, yiyorlardı. Beyindeki mikroglia da kemirilecek sinapsları işaretlemek için bazı benzer proteinleri ve süreçleri kullanıyordu ama patojenleri yemek yerine, sinaptik bağlantıya dahil olan nöron parçalarını yiyorlardı. Bu da yeniden amaçlandırmanın bir başka büyüleyici örneğiydi: Vücuttaki patojenleri temizlemek için kullanılan aynı protein ve yolaklar, nöronlar arasındaki bağlantılara ince ayar yapmak için yeniden düzenlenmişti. Mikroglia, kendi beynimizin parçalarını "yemek" üzere evrimleşmişti.

Stevens, "Mikroglianın rolünü öğrendiğimizde, türlü türlü sorular ortaya çıktı," dedi. "Bir mikroglial hücre hangi sinapsların ortadan kaldırılacağını nasıl biliyor? (...) Sinapsların birbirleriyle yarış halinde olduklarını ve en güçlü sinapsın kazandığını biliyoruz. Peki

ama en zayıf sinaps budanmak üzere nasıl etiketleniyor? Laboratuvar şu anda bütün bu sorular üzerinde çalışıyor."

Nöral bağlantıların glial hücreler tarafından budanması yoğun çalışmaların odağı haline geldi, üstelik sadece Stevens'ın laboratuvarında da değil. Yeni deneyler, glial budamadaki bozuklukların –budamanın düzgün biçimde yapılmadığı bir hastalık olan– şizofreniyle ilişkili olabileceğini öne sürüyor. Farklı glial hücrelerin diğer işlevleri Alzheimer hastalığıyla, MS hastalığıyla ve otizmle ilişkilendirilmişti. "Daha derine baktıkça daha fazlasını buluyoruz," dedi Stevens bana. Nörobiyolojinin, glial hücreleri *içermeyen* bir yönünü tespit etmek zor.

Stevens'ın laboratuvarından ayrılıp buzla kaplı Boston sokaklarına çıktığımda, aklımdan Kenneth Koch'un "Bir Tren Diğerini Gizleyebilir" şiirinin dizeleri geçiyordu:

> Bir ailede, bir kız kardeş bir diğerini gizleyebilir,
> Dolayısıyla kur yaparken hepsini göz önünde bulundurmak
> en iyisidir
> (...)
> Ve laboratuvarda
> Bir keşif bir diğerini gizleyebilir,
> Bir akşam bir diğerini gizleyebilir; bir gölge, bir gölgeler
> mağarasını.

Onlarca yıl boyunca nöron, hücre biyolojisinin podyumunda o kadar alımlı yürüdü ki glial hücre perde arkasında kaldı. Ancak bilimsel görüşler ortaya koyarken ya da icatlar yaparken, sadece gösterişli yürüyenleri değil, tüm hücreleri göz önünde bulundurmak en iyisidir. Glial hücre kendi "gölgeler mağarasından" çıktı. Alt türlerinden biri gibi, kendini bütün nörobiyoloji alanının etrafına bir kılıf gibi sardı. Ünlülerin asistanı olmak ne, disiplinin yeni yıldızı oldu.

2017 baharında, o zamana kadar yaşadığım en derin depresyon dalgasında boğulmuştum. *Dalga* kelimesini kasten kullanıyorum: Aylarca yavaş yavaş ilerledikten sonra sonunda üzerime vurduğunda ne geçebildiğim ne de içinde yüzebildiğim bir hüzün gelgiti içinde

boğuluyor gibi oldum. Yüzeysel bakıldığında hayatım tümüyle kontrol altında görünüyordu ama içimde kederden sırılsıklamdım. Yataktan çıkmanın hatta kapının önündeki gazeteyi almanın anlaşılmaz derecede zor geldiği günler oldu. Çocuğumun komik bir köpekbalığı resmi çizmesi ya da mükemmel bir mantar çorbası gibi anlık zevkler bir kutuya kilitlenmiş ve bütün anahtarları okyanusun derinliklerine atılmış gibi görünüyordu.

Neden? Açıklayamıyordum. Belki de bir kısmı babamın bir yıl önceki ölümüyle yüzleşmekti. Vefatının ardından kendimi çılgınca işe vermiş, kendime yas tutacak zaman ve alan tanımayı ihmal etmiştim. Bir kısmı yaşlanmayla yüz yüze gelmenin kaçınılmazlığıydı. Kırklı yaşlarımın sonundaydım ve dipsiz bir uçurum gibi görünen bir yere bakıyordum. Koşarken dizlerim acıyor ve gıcırdıyordu. Birden, hiç yoktan bir karın fıtığı ortaya çıkıvermişti. Ezberden okuyabildiğim şiirler mi? Kaybolan kelimeleri beynimde aramam gerekiyordu: Bir Sinek vızıltısı duydum –öldüğümde– / Odamdaki dinginlik / sanki... e... sanki... eee... sanki ne? Parçalara ayrılmaya başlamıştım. Resmen orta yaşlarıma giriyordum. Sarkmaya başlayan derim değil, beynimdi.

İşler daha da kötüye gitti. Tamamen üstümden aşana kadar yalnızca görmezden gelerek baş etmeye çalıştım. Tenceredeki su kaynamaya başlayana dek sıcaklıktaki aşamalı yükselişin farkına varmayan meşhur kurbağa gibiydim. Antidepresanlara (yardımı oldu ama bir dereceye kadar) ve bir psikiyatriste gitmeye (çok daha fazla yardımı oldu) başladım. Ancak ani düzensizlik dalgası ve inatçılığı beni hayrete düşürmüştü. Hissedebildiğim tek şey, yazar William Styron'ın *Karanlık Gözükünce* adlı kitabında da yazdığı gibi "rutubetli bir neşesizlik" olmuştu.

Rockefeller Üniversitesi'nden Profesör Paul Greengard'ı aradım. Birkaç yıl önce Maine'deki bir inzivada tanışmıştık. Birbirimizi meslektaş biliminsanları olarak tanımış, beyaz çakıllı, rüzgârlı bir kumsalda hücreler ve biyokimya hakkında konuşarak birkaç kilometrelik yürüyüşler yapmış, yakın arkadaş olmuştuk. Benden oldukça yaşlıydı –tanıştığımızda seksen dokuz yaşındaydı– ama zihni daima genç görünüyordu. New York'ta öğlen yemeklerinde sık sık buluşmuş ya da York Caddesi'nde veya üniversite kampüsünde uzun, yavaş yürüyüşler yapmıştık. Sohbetlerimizin konusu geniş bir yelpazedeydi. Nörobilim, hücre biyolojisi, üniversite dedikoduları, politika, arkadaşlıklar, Modern Sanat Müzesi'ndeki son

sergi, kanser araştırmalarındaki en yeni bulgular; Paul her şeyle ilgileniyordu.

1960 ve 1970'lerdeki deneyleri Greengard'ı nöronal iletişimle ilgili yeni bir düşünce tarzına yönlendirmişti. Sinaps üzerinde çalışan nörobiyologlar, nöronlar arasındaki iletişimi büyük ölçüde hızlı bir süreç olarak tanımlamışlardı. Elektriksel bir uyarı, nöronun sonuna –başka bir deyişle akson terminaline– ulaşır. Kimyasal nörotransmiterlerin özel bir alana –sinapsa– salınmasına neden olur. Kimyasallar da bir sonraki nöronda bulunan kanalları açar ve iyonlar içeri girerek uyarıyı yeniden başlatır. Bu, iki kablo arasında kimyasal bir sinyalin –bir nörotransmiterin– dışarı salındığı, kablo ve devrelerden oluşan bir kutu olan "elektriksel" beyindir.

Fakat Greengard'a göre nöroiletimin farklı bir türü vardı. Bir nörondan gönderilen kimyasal sinyaller, nöronun içinde aynı zamanda "yavaş" bir sinyaller dizisi de meydana getiriyordu. Bir hücreden bir sonrakine nöronal sinyal iletimi, alıcı hücrede derin *biyokimyasal* ve *metabolik* değişimler başlatıyordu. Alıcı nöronda ayrıntılı bir kimyasal değişiklikler dizisi tetikleniyordu: Metabolizmada, gen ifadesinde ve sinapslara salınan kimyasal ileticilerin konsantrasyonunda değişiklikler yaşanıyordu. Bu "yavaş" değişiklikler de sonunda, bir uyarının sinirden sinire elektriksel iletimini değiştiriyordu. Onlarca yıl boyunca bu yavaş değişimler dizisinin çevresel olduğu düşünüldü. (Greengard'ın çalışması hakkında başka bir araştırmacı, "Sonunda o da doğru yolu bulacak," demişti.) Ama şimdi, nöronal hücrelerde üretilen biyokimyasal değişikliklerin –"Greengard kaskadı"– beyne nüfuz ettiğini, nöronun işlevini değiştirdiğini ve daha sonraki özelliklerinin birçoğunu belirlediğini biliyoruz.

O halde beynin patolojisini "hızlı" sinyalleri etkileyenler (nöronal hücrelerin hızlı elektriksel iletimi), "yavaş" sinyalleri etkileyenler (sinir hücrelerinde değiştirilen biyokimyasal kaskadlar) ve arada bir yerde olanlar olarak bölebiliriz.

Depresyon mu? Yaşadığım çorba kıvamındaki keder sisinden Greengard'a bahsettiğimde, beni öğle yemeğinde buluşmaya davet etti. 2017 yılı sonbaharının sonlarıydı. Üniversite kafeteryasında yemek yedik. Yavaş ve müşkülpesent bir yiyiciydi, ağzına koymadan önce çatalındaki her lokmayı, sanki biyolojik bir örnekmiş gibi

incelerdi. Sonra Rockefeller Üniversitesi'nin kampüsünde bir yürüyüşe çıktık. Greengard'ın Bernese dağ köpeği Alpha da yanımızda salyalarını akıta akıta yavaşça yürüyordu.

"Depresyon bir yavaş beyin problemidir," dedi.

Carl Sandburg'ün şiirini hatırladım: "Sis gelir / küçük kedinin ayağına / Oturmuş bakar / limana ve şehre / sessiz kalçaları üzerinde / ve sonra yoluna devam eder." Beynim daimi sislenmiş gibiydi; sanki bir yaratık yavaşça ve sessizce kalçaları üzerine oturmuş ama sonra yoluna devam etmemişti.

Yazar Andrew Solomon, bir keresinde depresyonu "aşktaki bir kusur" olarak tarif etmişti. Ancak tıbbi açıdan bu, nörotransmiterlerin ve sinyallerinin düzenlenmesiyle ilgili bir problemdi. Kimyasallardaki bir kusurdu.

"Hangi kimyasallar? Ne sinyalleri?" diye sordum Paul'e.

Bunun, bir nörotransmiter olan serotoninle ilgisi olduğunu biliyordum.

Paul bana depresyonun "beyin kimyasal" teorisinin kökenleriyle ilgili hikâyeyi anlattı. 1951 sonbaharında, Staten Island'daki Sea View hastanesinde tüberkülozlu hastaları yeni bir ilaçla –iproniazid– tedavi eden doktorlar, hastaların ruh hali ve davranışlarında ani bir dönüşüm gözlemlemişlerdi. Bir gazeteci, can çekişen, aşırı halsiz hastalarıyla genellikle kasvetli ve sessiz olan koğuşların "geçen hafta mutlu erkek ve kadın yüzleriyle aydınlandığını" yazmıştı. Enerji geri dönmüş ve iştahlar açılmıştı. Aylardır rahatsız ve katatonik olan birçok hasta kahvaltıda beş yumurta istemişti. *Life* dergisi hastaneyi incelemesi için bir fotoğrafçı gönderdiğinde hastalar artık yataklarında uyuşuk şekilde yatmıyorlardı. Kart oynuyor veya koridorlarda hızlı hızlı yürüyorlardı.

Daha sonraları araştırmacılar, iproniazidin beyindeki serotonin seviyesini yükseltmek gibi bir yan etkisi olduğunu keşfettiler. Böylece depresyonun, nöral sinapstaki serotonin nörotransmiterinin azlığından kaynaklandığı fikri psikiyatriyi etkisi altına aldı. Sinapsta yeterince serotonin yoksa kimyasala yanıt veren elektrik devreleri yeterince uyarılmazdı. Ruh halini düzenleyen nöronların yetersiz uyarılması depresyonla sonuçlanırdı.

Depresyonun tek sebebi bu olsaydı beyindeki serotoninin artırılması krizi çözerdi. İsveç'teki Göteborg Üniversitesi'nden biyokimyacı Arvid Carlsson, 1970'li yıllarda, beyindeki nörotransmiter

seviyesini yükselten zimelidin adında bir ilaç geliştirmek için İsveçli ecza şirketi Astra AB'yle işbirliği yapmıştı. Bu ilk ilaçlar beyindeki serotonin seviyesini yükselten daha seçici kimyasalların –Prozac ve Paxil gibi seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lerin)– yolunu açtı.* Gerçekten de bu SSRI'lerle tedavi edilen bazı depresyon hastalarında önemli ölçüde iyileşme görüldü. Yazar Elizabeth Wurtzel, 1994 yılının çoksatanlarından *Prozac Toplumu* adlı anı kitabında dönüşümsel bir deneyimi konu edinmişti. Antidepresanlarla tedaviye başlamadan önce bir "intihar düşünden" diğerine sürükleniyordu. Ancak Prozac'a başlamasından yalnızca birkaç hafta sonra hayatı değişmişti. "Bir sabah kalktım ve gerçekten yaşamak istedim. (...) Sanki depresyonun zehirli havası, San Francisco'daki sisin, gün yavaş yavaş ilerlerken yükselmesi gibi üzerimden kalkmıştı. Sebebi Prozac mıydı? Şüphesiz öyleydi."

Ancak SSRI'lere yönelik tepki her vakada olumlu olmaktan uzaktı. Dahası, bu ilaçların ortaya çıkardığı deneysel ve klinik sonuçlar çelişkili veriler ortaya koyuyordu: Depresyonu en şiddetli yaşayan hastalarla yapılan bazı denemelerde plasebo alanlar karşısında ilacı alan hastaların semptomlarında ölçülebilir bir gelişme vardı. Ancak diğer çalışmalarda etki daha marjinal, çoğu zaman da yok denecek kadar azdı. Etkinin ortaya çıkış süresi –sık sık haftalar veya ayları buluyordu– sadece serotonin seviyesini artırmanın bazı elektriksel devreleri sıfırlayabileceğini ve böylece depresyonu iyileştirebileceğini desteklemiyordu. Paxil'i ve ardından Prozac'ı denediğimde, beynimdeki sis ortadan kalkmadı. Bir şey açıktı: Ruh halini düzenleyen nöronların sinapslarındaki serotonin seviyesini ayarlamak tek başına çözüm olamazdı.

Paul başıyla onayladı. Greengard'ın Rockefeller Üniversitesi'ndeki laboratuvarı, serotonin tarafından başlatılan, depresyondan sorumlu olabilecek bir "yavaş" yolağı henüz keşfetmişti. Greengard ve diğer araştırmacılar, serotoninin sadece "hızlı" bir nörotransmiter olarak hareket etmediğini ve depresyonun, sinapslardaki serotoninin yükseltilmesiyle sıfırlanabilecek, işlevi bozulmuş nöronal devrelerden ibaret olmadığını keşfetmişlerdi. Aksine serotonin, Greengard'ın

* Bir nörofizyolog olan Carlsson, dopamin nörotransmiteri ve Parkinson hastalığına etkileri konusunda daha önceki çalışmalarıyla zaten iyi tanınıyordu. Dopaminin bir öncülü olan L-DOPA kimyasalı hakkındaki çalışmaları, Parkinson hastalığındaki hareket bozukluğunun tedavisinde kullanılan bir ilacın geliştirilmesinin önünü açmıştı.

laboratuvarının tanımladığı çeşitli hücre içi proteinlerin etkinlik ve işlevlerini değiştirmek de dahil, nöronlarda "yavaş" bir sinyali –kedinin ayağına gelen biyokimyasal sinyalleri– başlatıyordu.

Paul, nöronal etkinliği değiştiren bu proteinlerin, ruh hali ve duygusal dengeyi düzenleyen nöronlardaki yavaş sinyalleşme için hayati önemde olduğuna inanıyor. Önceki çalışmalarında, DARPP-32 adı verilen böyle bir faktörün, bir nöronun dopamin adı verilen ve zihnimizin ödül ve bağımlılığa verdiği tepki de dahil olmak üzere birçok nörolojik işlevde rol oynayan bir diğer nörotransmitere cevap verme şeklinden önemli ölçüde sorumlu olduğunu göstermişti.

"Mesele sadece serotoninin *seviyesi* değil," diyordu Paul üzerine basa basa ve parmaklarını havaya kaldırarak. New York havası temiz, ısıracak kadar soğuktu ve nefesi, arkasında sürüklenen bir buhar izi bırakıyordu. "Fazla basit bu çözüm. Serotoninin nörona *yaptığı bu*. Nöronun kimyasını ve metabolizmasını değiştirmesi," dedi. "Buysa bir bireyden diğerine çeşitlilik gösterebilir." Yüzünü bana döndü. "Senin durumunda, çevresel girdiler ve tepkinin sürdürülmesini ya da eski haline getirilmesini daha zor hale getiren genetik nedenler olabilir."

"Bu yavaş yolağı etkileyecek yeni ilaçlar arıyoruz," diye devam etti. Depresyon için tamamen yeni bir paradigma ve böylece bu bozukluğu tedavi edecek yeni bir yol arayışı içindeydi.

Yürüyüşümüz sona erdi. Bana dokunmamıştı ama sanki içimdeki amansız bir yarayı iyileştirmiş gibiydi. Hoşça kal demek için elimi salladım ve laboratuvarına dönüşünü izledim. Alpha yorulmuştu ama Paul'ün enerjisi yerindeydi.

Depresyon, aşktaki bir kusurdur. Ama belki daha da temelde nöronların, nörotransmiterlere –yavaşça– tepki gösterme şekillerindeki bir kusurdur. Greengard bunun yalnızca bir bağlantı sorunu değil, nörotransmiterler tarafından tetiklenen ve bir şekilde bozularak nöronda işlevsiz bir durum yaratan bir sinyalin hücresel bozukluğu olduğuna inanıyor. Hücrelerimizdeki bir kusurun, aşktaki bir kusur haline gelmesi.

Paul Greengard, 2019'un Nisan ayında, 93 yaşındayken kalp krizinden öldü. Onu çok özlüyorum.

Helen Mayberg'le 2021 yılının Kasım ayında bir öğleden sonra, New York'taki Mont Sinai Hastanesi'nde tanışmıştım. Ofisine

doğru yürürken rüzgâr yüzüme çarpıyordu. Sonbahar yaprakları kar taneleri gibi etrafıma dökülüyor, kışın gelişini haber veriyordu. Mayberg, nöropsikiyatrik hastalıklar üzerine uzmanlaşmış bir nörolog ve Advanced Circuit Therapeutics adında bir merkezi yönetiyor. Minik elektrotların cerrahi bir işlemle beynin belirli kısımlarının derinliklerine yerleştirildiği, derin beyin stimülasyonu (DBS) olarak adlandırılan bir tekniğin öncülerinden. Bu elektrotlar aracılığıyla bozuklukları beyinde nöropsikiyatrik hastalıklardan sorumlu olabilecek hücrelere küçük elektrik akımları gönderilir. Mayberg, beynin bu bölgelerini elektriksel uyarılarla düzenleyerek depresyonun normal tedavilere dirençli olan en inatçı formlarını iyileştirmeyi umuyor. Bu bir çeşit hücresel tedavi ya da daha doğrusu, hücre devrelerini hedef alan bir tedavi.

Mayberg, 2000'lerin başında, Prozac ve Paxil gibi ilaçların kullanımının öne çıktığı bir dönemde radikal bir yola girerek, beyinde depresyondan sorumlu olan hücresel devreleri haritalayacak çeşitli teknikler kullanmaya başladı. Derin beyin stimülasyonu Parkinson hastalığını tedavi etmek için çoktan kullanılmıştı ve araştırmacılar, etkilenen hastalarda hareketin koordinasyonunu geliştirebileceğini fark etmişlerdi. Mayberg, güçlü görüntüleme teknikleri, nöronal hücrelerde devre haritalaması ve nöropsikiyatrik testler kullanarak beynin, Broadmann alanı 25 (BA25) adı verilen –depresyon sırasında belirgin şekilde düzensizleşen– duygusal nitelikleri, kaygıyı, motivasyonu, güdüyü, öz-düşünceyi ve hatta uykuyu düzenliyormuş gibi görünen hücrelerin varsayımsal olarak konumlandığı bir bölgesini tespit etti. BA25'in inatçı depresyonu olan hastalarda normalden daha aktif olduğunu keşfetti. Kronik elektriksel uyarımın beyin bölgelerinin etkinliğini azaltabildiğini biliyordu. Bu bir çelişki gibi görünebilir ama değildir; nöronal devrelerin yüksek frekanslarda kronik elektriksel uyarımı, etkinliklerini baskılayabilir. Mayberg, BA25'teki hücrelere iletilecek elektriksel uyarımın kronik, şiddetli depresyon semptomlarını hafifletebileceğini düşünmüştü.

Broadmann alanı 25, içine girmesi kolay bir bölge değildir. Beyni, yumruklama pozisyonunda katlanmış bir boks eldiveni olarak hayal ederseniz BA25, tam da orta parmağın olduğu konumda, kavrama pozisyonundaki elin merkezinde yer alır (beynin her iki tarafında birer bölge bulunur). Bir gazetecinin tarif ettiği gibi, "Subkallozal singulat adı verilen ve her biri yeni doğmuş bir bebeğin eğri büğrü bir parmağı büyüklüğünde olan bir çift soluk pembe nöral

et kıvrımında, [Broadmann] alan 25 parmak uçlarına konumlanmış vaziyettedir." Mayberg, 2003 yılında, Toronto'daki nörocerrahlarla işbirliği yaparak beynin her iki yanına elektrotlar yerleştirme ve tedaviye dirençli depresyondan mustarip hastalardaki BA25'i uyarma yönünde denemeler başlattı. İmkânsız derecede hassas bir görev gibiydi: Yenidoğan bir bebeği güldürmek için parmak uçlarını gıdıklamaya benziyordu.

Çalışmada altı hasta vardı: Yaşları otuz yedi ila kırk sekiz arasında değişen üç erkek ve üç kadın. "O hastaların her birini hatırlıyorum," diye anlattı bana Mayberg. "İlki fiziksel engelli bir hemşireydi. Kendisini tamamen uyuşmuş olarak tanımlamıştı." Adeta kalıcı narkoz etkisindeymiş. "Ondan önce ve sonra gördüğüm birçok hasta gibi, hastalığı için kullandığı metaforlar dikeydi. Bir deliğin, bir boşluğun içinde hapsolmuştu. İçine düşüyordu. Diğerleri mağaralardan bahsetmişti; kendilerini aşağıya, bir şeyin içine doğru çeken güç alanlarından. O zamanlar bunu fark etmemiştim ama bu metaforları dinlemek kesinlikle hayati öneme sahipti. Bir hastanın tedaviye cevap verip vermediğini takip etmemi sağlayan, metaforlardı."

Mayberg'ün işbirliği yaptığı nörocerrah Andres Lozano, elektrotları BA25'in içine isabetle yerleştirmek için hastanın kafasının etrafına bir çerçeve koymak zorunda kalmış (bu çerçeve, cerrah elektrodu beyne sokarken pozisyonunu takip eden üç boyutlu bir GPS sistemi işlevi görür). Mayberg, stereotaktik çerçevenin kopçalarını sıkarken, hasta boş gözlerle ona bakıyor ne korku ne de endişe gösteriyormuş. "Kafasına delikler açılmak üzere olan bir kadın. Beyninde hiç test edilmemiş bir prosedür uygulanacaktı ama hissedebildiği tek şey uyuşukluktu. Onun dışında hiçbir şey yoktu. O anda durumunun ne kadar kötü olduğunu anladım."

Mayberg kadını ameliyat odasına getirmiş. "Çok endişeliydik. Uyarımın *neler* yapabileceği hakkında hiçbir fikrimiz yoktu." Kan basıncını düşürecek miydi? Nörobilimcilerin hakkında hiçbir şey bilmediği hücresel bir devreyi açacak mıydı? Beklenmedik bir psikozu serbest bırakacak mıydı? Cerrah hastanın kafatasını delmiş ve elektrotları yerleştirmiş. Pozisyon doğru görünüyormuş, Mayberg akımı açarak frekansı yavaşça artırmış.

"Ve sonra bir şey oldu," dedi Mayberg. "Doğru noktaya ulaştığımızda, [Hasta] birden, 'Ne yaptınız?' diye sordu."

"Ne demek istiyorsun?" diye sormuş Mayberg.

"Demek istediğim, bir şey yaptınız ve boşluk yok oldu."

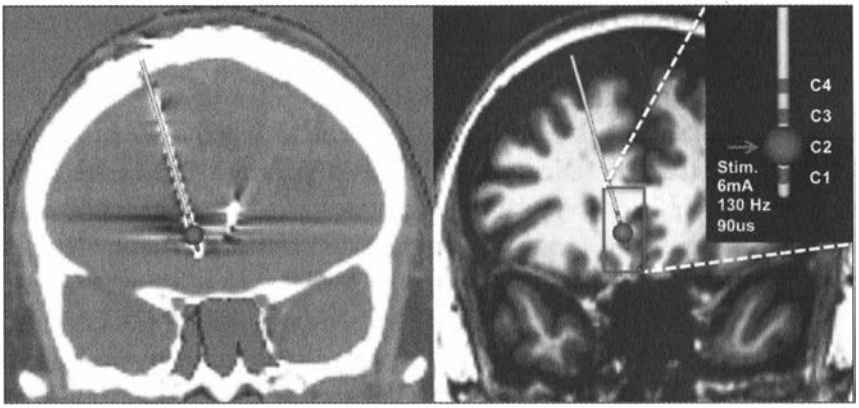
Boşluk yok oldu. Mayberg uyarıcıyı kapatmış.

"A, belki de sadece ben garip bir şey hissettim. Mühim değil."

Mayberg uyarıcıyı yeniden açmış.

Boşluk yeniden yok olmuş. "Anlat," diye ısrar etmiş Mayberg.

"Anlatabileceğimden emin değilim. Bir tebessüm ile kahkaha arasındaki fark gibi."



Mayberg'ün makalesinden, elektrotun beynin derinliklerindeki Broadman alanı 25'e yerleştirilmesini gösteren bir görsel. Bu bölgedeki sinir hücrelerinin kronik elektriksel uyarımı inatçı depresyonların tedavisinde kullanılmıştı.

"Metaforları bu yüzden dinlemeniz gerekir," dedi Mayberg. Tebessüm ile kahkaha arasındaki fark. Ofisinde, ortasında her tarafından suların içine aktığı derin bir lavabo gideri olan bir akıntının resmi vardı. "Bu resmi bana bir hasta, depresyonunu tarif etmek için göndermişti." Başka bir boşluk, bir delik. Dikey, kaçınılmaz tuzaklar. Mayberg uyarıcıyı açtığında, kadın kendini lavabo giderinin dışına çıkmış, suyun üstündeki bir kayada oturur vaziyette gördüğünü söylemişti. Önceki halini deliğin içinde görebiliyordu ama o, deliğin üzerindeki bir kayadaydı. "Bu resimler, bu tasvirler size bir depresyon skalası tablosundaki kutucukları işaretlemekten *çok* daha fazla şey anlatır." Mayberg, verilerini yayınlamadan önce beş hastayı daha DBS yöntemiyle tedavi etti. Uyarıcıyı açtığında olanlar şunlardı: "Bütün hastalar kendiliğinden ortaya çıkan, 'ani bir sakinlik ya da hafiflik', 'boşluğun ortadan kayboluşu', artan farkındalık hissi, artan ilgi, 'bağlantılılık' ve odanın aniden aydınlanması gibi akut etkiler rapor ettiler. Bu sonuncusuna, elektriksel uyarıya cevap

olarak görsel detayların keskinleştiği ve renklerin yoğunlaştığına dair bir açıklama da dahildi."

Hastalar elektrotları ve pilleriyle eve gönderildiler. Altı ayda altı hastadan dördü ruh hallerinde belirgin ve nesnel ölçülerde gelişme göstererek tedaviye yanıt vermeyi sürdürdü. "Sendrom tamamen iyileşiyor," dedi Mayberg bir röportajda. "Bazı hastalarda belirgin hale gelmesi –bir ya da iki yıl gibi– zaman alırken, diğerlerinde son derece dikkat çekici şekilde gelişebiliyor. Bazı hastalara ise (derin beyin stimülasyonun) hâlâ açık olmayan nedenlerden dolayı yardımı dokunmuş görünmüyor."

Mayberg yüze yakın hastayı tedavi etti. "Herkes tedaviye yanıt vermiyor ve nedenini bilmiyoruz," diye anlattı bana. Ancak bazı hastalarda, etkiler neredeyse anında görülüyormuş. Yine bir hemşire olan başka bir kadın, hastalığını duygusal ya da hatta algısal bağlantıları hissetmekte tam bir yetersizlik olarak tarif etmişti. "Bana, kendi çocuklarına sarıldığında hiçbir şey hissetmediğini anlatmıştı. Ne bir his ne rahatlama ne de zevk." Mayberg DBS'yi açtığında hasta ona dönüp şöyle demiş: "Garip olan ne biliyor musun? Sana bağlanmış gibi hissediyorum kendimi." Bir başka hasta, hastalığının tam olarak başladığı anı hatırlıyordu. "Bir göl kıyısında köpeğiyle yürüyüş yapıyormuş ve bir anda bütün renklerin ortadan kaybolduğunu hissetmiş. Her şey siyah-beyaza dönmüş. Ya da sadece griye." Mayberg DBS'yi açtığında hasta irkilmiş görünmüş. "Renkler geri geldi." Bir başka kadın hasta ise tedaviye yanıtını, sanki mevsim dönmek üzereymiş gibi, diye tarif etmiş. Henüz bahar değildi ama o baharın *müjdesini* hissediyordu. "Çiğdemler. Yeni bitmişlerdi."

"Hâlâ anlamadığım bir sürü gizem var," diye devam etti Mayberg. "Depresyonun bir psikomotor bileşeni var, biliyorsun; hastalar sık sık hareket edemez olurlar. Yatakta yatarlar, katatonik hale gelirler. DBS'yi açtığımızda hastalar yeniden hareket etmek istiyor ama yapmak istedikleri etkinlikler arasında odaları temizlemek de var. Mutfaktaki çöpleri dışarı çıkarmak. Bulaşık yıkamak. Bir hasta, depresyona girmeden önce bir maceraperestmiş. Uçaklardan atlıyormuş. DBS'yi çalıştırdığımızda, yeniden hareket etmek istediğini söyledi."

"Ne yapmak istersin?" diye sormuş ona Mayberg.

"Garajımı temizlemek istiyorum."

DBS'nin tedaviye dirençli depresyonun tedavisinde kullanılmasına odaklanan daha bağlayıcı –randomize, kontrollü, birden çok kurumdaki denemelere dayanan– çalışmalar sürüyor. Dikkat çekici biçimde, 2008 yılında başlatılan çok önemli bir çalışma (BROADEN–Broadmann Alanı 25 Derin Beyin Nöromodülasyonu) durduruldu çünkü ilk veriler, Mayberg'ün ilk çalışmalarında gördüğü etkinliğin yakınından bile geçmiyordu. 2013 yılında, en az altı aydır DBS tedavisi gören doksan hastaya ilişkin veriler ulaşılabilir hale geldiğinde, depresyon skorlarının, cerrahi bir işlem geçirmesine karşın stimülatörün "açık" olmadığı kontrol grubu hastalarından daha iyi olmadığı görüldü (daha kötüsü: İmplant yerleştirilen bazı hastalar ameliyattan kaynaklı çeşitli komplikasyonlar yaşamıştı. Bazıları enfeksiyon kapmış, bazıları dayanılmaz baş ağrıları çekmiş, bazılarıysa depresyon ve anksiyetelerinde *artış* bildirmişti). Araştırmaya sponsor olan St. Judes adlı şirket (daha sonra Abbott tarafından satın alındı) denemeleri durdurdu. Bir gazetecinin yazdığı gibi, "Yakıcı bir etkisi olan deney, [Mayberg'ü] ilk araştırma ilkelerine geri döndürdü: [derin beyin stimülasyonu] için potansiyel adayların seçildiği kriterlerin gözden geçirilmesine, prosedür konusunda daha az deneyimli cerrahi ekipleri alıştırmak üzere implantasyon prosedürlerini geliştirmek için yollar belirlemeye, bir kere hastaya yerleştirildikten sonra cihazda ufak tefek düzeltmeler yapmanın yöntemlerini geliştirmeye ve en önemlisi, DBS'nin belirli hastalarda neden çalışmıyor olabileceğini ve cerrahi işlemden önce bunun nasıl tanımlanabileceğini belirleyecek araştırmalar gerçekleştirmeye. Aynı zamanda tersi durumlar da araştırılıyor: cerrahi prosedür gerçekleştirilmeden önce kimlere ve en hızlı şekilde yardım edilebileceğinin belirlenmesi."

Mayberg, BROADEN çalışmasının ters gitmesinin birçok nedeni olduğunu düşünüyor. "Doğru hastayı, doğru alanı ve cevabı izleyebileceğimiz doğru yolu bulmamız gerekiyor. Burada hâlâ öğrenmemiz gereken çok şey var." Onu en sert eleştirenlerden bazıları hâlâ ikna olmuş değil. (Bir blog yazarı, "Elektrosötikler moda, farmasötikler demode oldu," diye yazmıştı, okurlarının gözünden kaçmayan alaycı bir üslupla.)

Ancak şaşırtıcı bir şekilde, durdurulan çalışmada yer alan hastalardan DBS cihazlarını "açık" halde tutmayı tercih edenler aylar sonra güçlü ve nesnel tepkiler deneyimlemeye başladılar. *Lancet Psychiatry* dergisinde 2017 yılında yayımlanan bir makalede, ilk analizde belirlenen altı ay yerine iki yıl boyunca yapılan bir takip

sonucunda –Mayberg'ün ilk çalışmalarında belgelenen gerileme oranlarına yaklaşan– hastaların yüzde otuz birlik kısmı bir gerileme deneyimlemişti. Böylece DBS'nin kronik, şiddetli depresyonun tedavisinde kullanımı konusunda yeni bir coşku ortaya çıktı. "Çalışmayı doğru şekilde yapmamız gerekiyor," dedi Mayberg. Alan kendi döngüsel ruh hali bozukluğunu aştı: coşkulu (ve belki de erken) iyimserliğin takip ettiği umutsuzluk ve sonra tekrar çaresizliğe dönüş halini. En sonunda tekrar, yenilenmiş ama temkinli bir umut vardı. Bana kalırsa Mayberg, o kasım öğleden sonrasında bir mevsim dönümünün alametlerini hissetmeye başlamıştır. Batı Mount Sinai'nin dışındaki bahçelerde çiğdemler yoktu –kasım ayıydı– ama şubat ayı geldiğinde açacaklarını biliyordum.

Bu sırada derin beyin stimülasyonu –düşünmeyi sevdiğim şekliyle "hücre devresi" terapisi– obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve bağımlılık da dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik ve nörolojik bozukluk için deneniyor. Asıl mesele şu: Hücresel devrelerin elektriksel uyarımı yeni tür bir tıp haline gelmeye çalışıyor. Bu girişimlerden bazıları başarılı, bazıları ise başarısız olabilir. Ama bunlar bir nebze bile olsa başarıya ulaşırsa yeni bir tür kişi (ve kişilik) –hücresel devrelerini ayarlamak için "beyin pili" takılmış insanlar– ortaya çıkaracak. Bu insanlar muhtemelen bel çantalarında bataryalarıyla dünyayı dolaşacak ve havaalanı güvenliğinden geçerken şöyle diyecekler: "Vücudumda bir batarya ve ruh halimi düzenlemek için kafatasımdan geçerek beynimdeki hücrelere uyarılar gönderen bir elektrot var." Belki ben de onlar arasında olurum.

DÜZENLEYEN HÜCRE

Homeostaz, Sabitlik ve Denge

Her ne kadar uyarısını diğer kısımlardan elde etse de her hücre kendine has bir etkinliğe sahiptir.
—Rudolf Virchow, 1858

Şimdi on ikiye kadar sayacağız
Ve hepimiz kıpırdamadan duracağız.
Yeryüzünde bu tek sefer
Gelin, hiçbir dili konuşmayalım
Gelin, bir saniye duralım
Ve kollarımızı çok fazla oynatmayalım.
—Pablo Neruda, "Kıpırdamadan Durmak"

Şimdiye kadar karşılaştığımız hücrelerin çoğu birbirleriyle yerel düzeyde konuşurlar. Bir hücreden gelen bir sinyalin uzaktaki hücreleri enfeksiyon ya da enflamasyon bölgesine topladığı bağışıklık sistemi hücreleri bir yana, bir organizmanın bedenindeki geniş alanlara yayılabilen hücresel gevezelikler hakkında pek bir şey duymadık. Bir sinir hücresi sinaps yoluyla yanındaki hücreye fısıldar. Kalp hücreleri birbirine fiziksel olarak o kadar bağlıdır ki birindeki elektrik uyarımı, hücreler arasındaki kavşaklar yoluyla diğerlerine yayılır. Çok sayıda mırıldanma vardır ama bağırışlar çok azdır.

Ancak bir organizma yalnızca yerel iletişime bağlı kalamaz. Sadece bir organ sistemini değil, bütün bir bedeni etkileyen bir olay hayal edin. Açlık. Kronik hastalık. Uyku. Stres. Tek tek her organ bu olaya karşı özel bir yanıt oluşturabilir. Ancak –Virchow'un bir hücresel yurttaşlık olarak beden fikrine geri dönersek– organlar arasındaki mesajlar düzenlenmelidir. Bir sinyal ya da uyarı hücreler arasında hareket ederek vücudun içinde bulunduğu genel "durum"

hakkında bilgi vermelidir. Kan tarafından taşınan, bir organdan diğerine hareket eden sinyaller. Vücudun bir bölümünün uzaktaki bir başka bölümle "görüşmesi" için bir araç olmalıdır. Bu sinyalleri, Yunancada itmek ya da bir eylemi başlatmak anlamına gelen sözcükten yola çıkarak "hormon" şeklinde adlandırıyoruz. Bu moleküller, bir anlamda, bedeni bir bütün olarak hareket etmeye iterler.

Karın bölgesindeki bir kıvrımda, mide ile bağırsağın karmaşası arasında bükülüp sıkışmış –bir patoloğun tanımladığı gibi "gizemli ve saklı olan"– yaprak şeklinde bir organ bulunur. Bir gövdeyle bağlanmış –"kafası" ve "kuyruğu" olarak adlandırılabilecek– iki lobdan oluşur. Milattan önce 300 civarında yaşamış İskenderiyeli anatomist Herophilus onu ayrı bir organ olarak tanımlayan ilk kişilerdendi ama ona bir ad vermemişti. (İsimsiz bir keşfe atıfta bulunmak kuşkusuz zordur.) *Pankreas* adı, Aristoteles'in yazıları içindeki tıbbi literatürde –biraz da küçümseyici bir dille "sözde pankreas" denilerek– kendini gösteriyordu fakat bu kelime hâlâ işlevi ile ilgili bir ipucu sunmuyordu. Basitçe "pan" (bütün) ve "kreas" (et) kelimelerinden oluşturulmuştu; bütünüyle et olan bir organ. Galen, anatomik diseksiyonlarının bir noktasında –Herophilus'tan dört yüzyıl sonra– pankreasın salgılarla dolu olduğunu fark etmişti. Ancak o da bu organın işlevinden emin değildi; yine de böyle durumlar Galen'i bir tahminde bulunmaktan nadiren alıkoyardı. "Toplar ve atardamar ve sinir midenin arkasında birleştiğinden, tüm bu damarlar ayrıldıkları bölgede kolayca zarar görürler. (...) Bu nedenle doğa, bilgece, pankreas adı verilen bir salgı bezi yaratmış ve altına ve etrafına diğer bütün organları yerleştirerek aradaki boşlukları da doldurmuştur ki desteksiz kalıp ayrılmasınlar."

Yüzyıllar sonra Vesalius, bu organın en ayrıntılı diyagramlarını çizmiş, mide ve karaciğerle ilişki içine yerleştirmiştir. Onun "büyük bir salgı bezi" gibi göründüğünü –ve bu nedenle bezlerin hep yaptığı gibi, *bir şey* salgılamak için tasarlanmış olması gerektiğini– not etmiştir ama sonra, Galen gibi Vesalius da onun temel olarak midenin, omuriliğin karşı tarafındaki kan damarlarıyla çarpışmasını önlemek amacıyla destekleyici bir yapı olarak var olduğu fikrine dönmüştür. Kısacası: Bu organ, bir sıvıyla dolu bir yastıktı. Gösterişli bir yastık.

Anlaşıldığı kadarıyla pankreasın bir yastık olduğu fikrinin karşısında duran yalnızca bir isim vardı ve onun mantığı da basit bir anatomik gerekçelendirmeye dayanıyordu. On altıncı yüzyıl Padova'sında yaşayan biyolog Gabriel Fallopius, bunlara hiçbir anlam veremiyordu: Dört ayak üzerinde yürüyen hayvanlarda midenin arkasına yerleşmiş bir yastığın nasıl bir değeri olabileceğini sorguluyordu. "Eğik pozisyonda yürüyen hayvanlar için böyle bir şey tamamen işe yaramaz olurdu," diye yazmıştı. Ancak onun bu zekice gerekçelendirmesi, üzerine düşündüğü organ gibi kısa sürede unutuldu.

Pankreas hücrelerinin işlevinin keşfi, iki anatomistin maalesef cinayetle sonlanan kavgasıyla başladı. İkilinin daha yaşlı olanı Johann Wirsung, Padova'da çok saygı gören bir Alman profesördü. 2 Mart 1642'de Fransisken kilisesine bağlı bir hastanede, asılmış bir suçlunun pankreasını çıkarmak üzere diseksiyon yapıyordu. Öğrencisi Moritz Hoffman'ın da aralarında olduğu bazı asistanlar otopsiye yardım ediyordu. Wirsung pankreası çıkarıp organı daha ayrıntılı incelediğinde, daha önce fark edilmemiş bir özellik keşfetti: İçinden geçip bağırsaklara doğru devam eden –daha sonraları ana pankreatik kanal olarak adlandırılacak– bir kanal vardı. Wirsung, keşfini tarif eden bir dizi tıbbi çizim yayımladı ve bu tabloları, böyle bir kanalın işlevi hakkındaki az miktarda yorumla birlikte, döneminin önde gelen anatomistlerine gönderdi. (Gerçi şöyle bir soru da sorulabilirdi: Anatomik bir yastık, bir şey taşımıyorsa hangi olası nedenle içinden geçen bir *kanala* sahip olabilir?)

Wirsung'un bu anatomik keşif üzerindeki iddiası eski bir rekabeti körüklemiş olabilir. Pankreatik kanalın tanımlanmasına yönelik çığır açıcı haberi göndermesinin üzerinden bir yılı aşkın bir zaman geçtikten sonra, 22 Ağustos 1643 akşamı Wirsung, Padova'daki evinin bulunduğu ara sokakta yürürken Belçikalı bir suikastçı tarafından saldırıya uğradı ve vurularak öldürüldü. Hayatın bu garip ve acımasız sonla bitmesinin nedenleri bir spekülasyon konusu olarak kaldı ama öne çıkan en az bir olası neden var. Wirsung'un yıldız öğrencisi Moritz Hoffman, hocasıyla şiddetli bir tartışmaya girmişti. Hoffman'ın iddiasına göre pankreatik kanalın bir kuştaki varlığını Wirsung'a kendisi göstermiş ve Wirsung, aynı kanalı insanlarda da

tespit etmek için öğrencisine hiçbir atıfta bulunmadan Hoffman'ın bulgularını kullanmıştı. Hoffman'ın iddiasına göre usta anatomist, aslında usta bir intihalciydi.

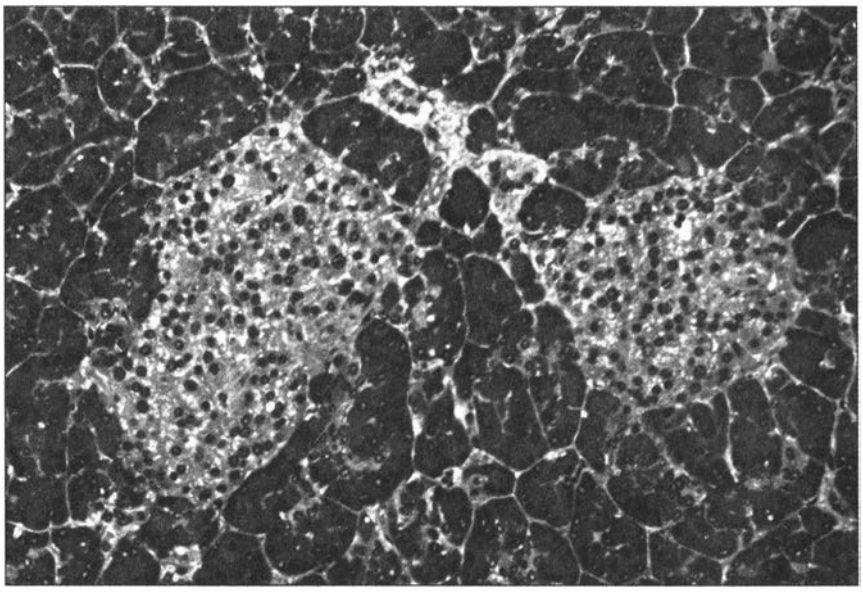
Wirsung'un suikasta kurban gitmesinin pankreatik anatomi alanında bir ürpertiye neden olacağı düşünülebilirdi –bir kanalın neden olduğu başka bir cinayet düşünemiyorum– ama pankreasın işlevine olan ilgi daha da ateşlenmişti. Pankreas midenin yastığı değilse ne yapıyordu? İçine gömülü o kanal neydi? 25 Mart 1848 Cumartesi sabahı Claude Bernard –"homeostaz" kavramını ortaya atan Parisli fizyolog– önemli bir deney gerçekleştirdi. Bilime konsantre olmak için kolay bir zaman değildi. Devrimler Avrupa'yı kasıp kavuruyordu. Fransa kralı tahttan daha yeni çekilmişti. Ordular sokaklardaydı ama Bernard laboratuvarında inzivadaydı. Daha çok bedendeki dengelerin yeniden sağlanmasıyla, hücrelerin istikrarlı bir hâli nasıl sürdürdükleriyle ilgileniyordu (Virchow'un aksine, devletin istikrarına özel bir ilgisi yoktu).

Bernard bir köpekten çıkardığı pankreatik "suya" bir parça mum yağı eklemişti. Yaklaşık sekiz saat içinde bu suyun, üzerinde bir tabaka hâlinde yüzen sütlü damlacıklar bırakarak yağı emülsifiye ettiğini –küçük parçalara ayırdığını– keşfetti. Diğer fizyologların daha önceki çalışmalarından yola çıkarak pankreatik hücrelerden salgılanan pankreatik suyun aynı zamanda nişasta ve proteinleri de parçalayabileceğini –yani temelde, kompleks gıda moleküllerini basit sindirilebilir birimlere dönüştürdüğünü– keşfetti. 1856 yılında, pankreasın bu suları sindirimi sağlamak için salgıladığına dair fikrini detaylandırdığı *Mémoire sur le Pancréas* adlı eserini yayınladı. Demek ki Wirsung'un keşfettiği kanal, bu suların aktığı ana kanaldı: Onları kompleks gıda moleküllerinin basit olanlara parçalandığı sindirim sistemine aktarıyordu. Sonunda bezin işlevini bulmuştu.

Ancak dünya aynı zamanda gözle de ölçülmelidir. Bernard pankreas konusundaki fizyolojik çalışmalarını tamamladığı sırada hücre teorisi tüm ihtişamıyla ortaya çıkmıştı ve mikroskopistler, merceklerini çoktan pankreatik bezin mikroanatomisi üzerine çevirmeye başlamışlardı. Fizyolog Paul Langerhans 1869 kışında pankreatik dokunun incecik kesilmiş kesitlerine mikroskopla baktığında, bu

organın başka bir sürpriz daha sakladığını keşfetti. Beklendiği gibi, Wirsung'un tarif ettiği kanalları, daha sonra sindirim sularının üretildiği hücreler –bu hücreler sonunda, Latincede orman meyvesi anlamına gelen *acinus* kelimesinden yola çıkılarak "asiner" hücreler adını alacaktı– olarak tanımlanacak büyük, şişmiş, dut şeklindeki hücrelerle sarılmış halde gördü. Ancak Langerhans, merceğini asiner hücrelerin ötesine bakmak üzere çevirdiğinde ikinci bir hücresel yapı buldu. Pankreasın içlerinde yuvalanmış ve asiner hücrelerden tamamen ayrı olan, hücresel bir boyayla açık mavi renge boyanabilen küçük hücre adaları keşfetmişti. Bu hücreler sindirim sularını üretenlerden tamamen farklı görünüyorlardı.* Çoğunlukla birbirlerinden oldukça ayrıydılar; sanki pankreatik doku denizindeki takımadalar gibi yüzüyorlardı. Zamanla bu kümelenmeler Langerhans adacıkları olarak adlandırıldı.

Alan bir kez daha bu hücre adalarının işlevleri hakkındaki soru ve spekülasyonlarla dolup taşıyordu. Görünüşe göre pankreas, verdikçe veren bir bezdi.



Pankreasın içinde iki ana hücre tipini gösteren bir bölüm. Sindirim enzimlerini üreten büyük asiner hücreler, insülin salgılayan adacık hücrelerinin (daha küçük hücrelerin) "adalarını" çevreler.

* Adacık hücreleri glukagon, somatostatin ve ghrelin gibi bir dizi başka hormonu da üretir.

Temmuz 1920'de Frederick Banting, Toronto'nun banliyölerinde çalışan bir cerrahtı. Muayenehanesi küçüktü ve bocalıyordu, hiçbir vakanın gelmediği kliniğinde çoğu zaman tek başına oturuyordu. O temmuz ayında 4 dolar kazanmıştı; eylülde 48: Bırakın kliniği idare etmeyi, en temel ihtiyaçları gidermeye ancak yetecek bir paraydı bu. Yaklaşık 400 kilometre giden ve sonra bozulan, külüstür, beşinci el bir araba kullanıyordu. Banting, o sonbahar mevsiminde borcu ve şüpheleri artarken Toronto Üniversitesi'nde tıbbi uygulamacı –esas öğretim görevlisinin yardımcısı– olarak iş buldu.

Ekim 1920'de bir akşam geç vakitte *Surgery, Gynecology and Obstetrics* adlı dergide, sindirim sularını taşıyan kanalın tıkanmasına neden olan taşların da dahil olduğu, farklı tip pankreas hastalıklarına sahip olan hastalarda diyabet gelişimini anlatan bir makale okudu. Yazar, bu hastalıklardan bazılarının, özellikle de kanalın tıkanmasına neden olanların sindirim enzimleri üreten asiner hücrelerin bozunmasına nasıl neden olduğuna dikkat çekiyordu. Ancak tuhaf olan, kanal tıkandığında *asiner* hücreler genellikle hemen büzüşüp bozunurken *adacık* hücrelerinin çok daha uzun süre hayatta kalmasıydı. Yazarın neredeyse sadece bir parantez açarak belirttiği gibi, en sonunda Langerhans adacık hücreleri bozunana (dejenere olana) kadar genellikle diyabet gelişmiyordu.

Banting meraklanmıştı. Hücre adalarının işlevleri bilinmiyordu; belki de diyabetle bir ilişkileri vardı. Şeker metabolizmasının hastalığı diyabet –bedenin şeker varlığını algılayamadığı ya da yeterince sinyal veremediğinde şekerin kanda birikerek idrara sızdığı– gizemli bir hastalıktı. Banting, uykusuz bir gece boyunca bu fikri düşünüp yatağında bir o yana bir bu yana döndü. Belki de –iki loblu– pankreas, aslında iki amaca sahipti. Aralarında en öne çıkanlardan biri olan Bernard gibi fizyologlar, nesiller boyunca pankreasın yalnızca dışsal işlevine, yani sindirim suları salgılamasına odaklanmışlardı. Peki ya adacık hücreleri, glukozu hissedip düzenleyen ikinci bir kimyasal –içsel bir madde– salgılıyorduysa? Bu hücrelerin işlevinin bozulması, bedenin glukozu algılamayı başaramamasına ve kandaki şeker seviyelerinin çok yükseklere fırlamasına neden olurdu; bu da diyabetin temel özelliğiydi. "Dersi ve makaleyi düşündüm, sonra da sefaletimden ve borçtan kurtulup endişelerimden nasıl kurtulmak istediğimi düşündüm," diye yazdı Banting. Bir deneyin belli belirsiz taslaklarını karaladı.

Eğer "dışsal" ve "içsel" işlevleri –asiner hücrelerin salgılarıyla adacıkların salgılarını– ayırabilirse diyabeti anlamanın anahtarı olan, şekerin kontrolünden sorumlu maddeyi bulabilirdi.

"*Diabetus*," diye yazdı o akşam.

"Köpeklerin pankreatik kanalını bağla. Asiner hücreler bozunup yalnızca adacıklar kalana kadar köpekleri canlı tut.

"Glikozüriyi [diyabetin bir belirtisi olan idrardaki şeker] hafifletmek için bunların içsel salgısını izole etmeyi dene."

Ünlü bilim tarihçisi Karl Popper bir keresinde, tekerleğin uzak bir gelecekte icadını hayal etmesi istenen bir Taş Devri adamının hikâyesini anlatmıştı. "Bu icadın neye benzeyeceğini tarif et," der adama arkadaşı. Adam kelimeleri bulmakta zorlanır. "Bir disk şeklinde, yuvarlak ve katı olacak," der. "İspitleri ve bir göbeği olacak. Ha, bir de kendisi de bir disk olan diğer tekerle onu bağlayan bir aksı." Sonra adam bir an durur ne yaptığını yeniden düşünür. İcadı öngörmekle tekerleği *zaten* icat etmiştir.

Sonraki yıllarda Banting o ekim akşamında yazdıklarını tekerleğin icadına çok benzer şekilde tarif etmişti. Şekeri kontrol eden, daha sonra insülin olarak adlandırılacak hormonu çoktan keşfetmişti.

Peki, bunu kanıtlamak için deneyini nerede gerçekleştirebilirdi? Kısa süre sonra, endişe ve merakın bir araya gelişinden ortaya çıkan bir güvenle dolmuş halde Toronto'daki en kıdemli profesörlerden birine, John Macleod adında ciddi ve bilgili bir İskoç'a, köpekler üzerinde bir deney yapmak amacıyla yaklaşma cesaretini gösterdi.

8 Kasım 1920'deki ilk toplantı tam bir felaketti. Macleod'un ofisinde buluşmuşlardı; içeride üzeri kâğıt yığınlarıyla kaplı bir masa vardı ve profesör, konuşurlarken dikkati dağılmış bir şekilde o yığının içindeki bazı kâğıtları karıştırıyordu. Macleod onlarca yıldır şeker metabolizması üzerine çalışıyordu ve alandaki en yüce şahsiyetlerden birisiydi; merhametli ama titizdi. Etkilenmemişti. Belki de Banting'in diyabet ve şekere verilen metabolik yanıt konusunda daha derin bilgi sahibi olmasını bekliyordu ama onun yerine, çok az araştırma deneyimi olan, görünüşe göre çok az bilgi sahibi olduğu bir organ hakkında konuşan ve onu incelemek için sadece denk gelmiş, tutarsız bir planı olan kendine güvensiz, genç bir cerrahla

karşılaşmıştı. Yine de Macleod, laboratuvarında birkaç köpekle deneyler yapması için Banting'e izin vermeyi kabul etti. Banting onu durmak bilmeden rahatsız etti; deney işe yaramak *zorundaydı.* Sonunda Macleod, Banting'e yardım etmesi için iki öğrencisinden birini görevlendirdi. Öğrenciler, önce kimin Banting'le birlikte çalışacağını görmek için yazı tura atmışlardı. Yetenekli, genç bir araştırmacı olan Charles Best kazanmıştı.

Banting ve Best esas deneylerine 1921 yazının kavurucu sıcaklarında, tıp binasının en üst katında, zift kaplı bir çatısı olan, tozlu, kullanılmayan bir laboratuvarda köpekleri ameliyat ederek başladılar. 17 Mayıs'ta Macleod, Best ve Banting'e köpeklerde bir pankreatektomi ameliyatının nasıl uygulanacağını gösterdi. Dergilerdeki makalelerde tarif edilenden çok daha incelikli olan iki adımlı bir süreçti. Laboratuvar çok az donanıma sahipti ve sıcak, bunaltıcıydı. Her yerinden ter damlaları akan Banting, laboratuvar önlüğünün kollarını kesti. "Çok sıcak havada yarayı temiz tutmanın imkânsıza yakın olduğunu gördük," diye şikâyet etti.

Banting'in kurduğu deney temelde basitti ama uygulamada şeytani bir zorluğu vardı. Banting'in okuduğu bir cerrahi makaledeki protokolü takip ederek, bazı köpeklerde asiner hücreleri zayıflayıp ölene ve sadece adacık hücreleri kalana kadar pankreas kanallarını dikip kapatacaklardı. İkinci bir köpek grubunda ise bütün pankreası –hem asiner hem de adacık hücrelerini– çıkaracaklardı ve böylece hiç adacık "maddesi" olmayacaktı. Salgıları iki grup arasında transfer ederek –adacık bulunduranlar ve bulundurmayanlar– adacık hücrelerinin ve salgıladıkları maddesel özün işlevini tanımlayacaklardı.

İlk girişimler başarısızlıkla sonuçlandı. Best ilk köpeği aşırı narkoz vererek öldürdü. İkincisi kanamadan öldü. Üçüncüsü enfeksiyondan. Banting ve Best'in deneyin ilk aşamasını gerçekleştirmek için bir köpeği yeterince uzun süre yaşatması birkaç deneme gerektirdi.

O yazın sonlarında, sıcaklıklar hâlâ yükselirken, beyaz bir teriyer olan 410 numaralı köpeğin bütün pankreası çıkarıldı. Beklendiği gibi, kanındaki şeker seviyesi normalin iki katına çıktı ve hafif bir diyabet göstermeye başladı. En aşırı vakalara göre durumu hafifti ama Banting ve Best bunun yeterince iyi olduğuna karar verdiler. Bir sonraki adım çok önemliydi: Sağlıklı adacık hücreleri hayatta

kalmış bir köpeğin pankreasını ezerek, ortaya çıkan suyu teriyere enjekte ettiler. Eğer "adacık maddesi" gerçekten varsa diyabeti tersine çevirmeliydi. Bir saat sonra teriyerin şeker düzeyi normal hale geldi. Sonra ikinci bir doz daha enjekte ettiler ve sonra bir tane daha. Şeker normale döndü.

Banting ve Best deneyi tekrar tekrar gerçekleştirdiler. Adacık hücrelerini sağlam bırakarak, bir köpeğin pankreatik özünü çıkardılar. Bu özü diyabetik bir köpeğe enjekte ettiler ve şeker seviyesini ölçtüler. Birçok denemenin ardından, adacık hücrelerinden salgılanan bir şeyin kan şekerini aşağı çektiğine dair güvenleri artmaya başladı. Sadece soyut olarak varlığını bildikleri bu madde için bir isim de uydurdular: isletin.

İsletin, üzerinde çalışması zor –sağı solu belli olmayan, istikrarsız ve önceden kestirilemeyen– bir maddeydi. İsminin de gösterdiği gibi, tecrit edilmişti. Ancak Macleod, Banting ve Best'in –işaret her ne kadar zayıf da olsa– gerçekten de önemli bir şey bulduklarına inanmaya başladı. Kısa süre sonra projede bir başka biliminsanını, biyokimyasal özler konusunda bir deha olarak kendini çoktan kanıtlamış Kanadalı genç biyokimyacı James Collip'i görevlendirdi. Collip'in işi, Banting ve Best'in çıkardıkları pankreatik özün, yani isletinin içindeki, bulunması zor maddeyi saflaştırmaktı.

İlk denemelerde çıkan maddeler hamdı ve etkileri hayal kırıklığı yarattı. Collip, Banting ve Best'in köpeklerde gördüğü şeker düşürücü etkinliğin ipucunu bulmaya çalışarak litrelerce, çorbamsı, ezilmiş pankreatik bulamaç üzerinde çalışma yaptı. Sonunda seyreltik ve karışık bir halde olsa da yine de pankreastan çıkarılmış bir preparat olan ilk örneği elde etti.

Çıkarılan öz üstünde yapılacak hayati test, bir insan hastada diyabeti tersine çevirip çeviremeyeceğinin belirlenmesiydi. Denek, şiddetli diyabet krizleriyle can çekişen Leonard Thomson adında on dört yaşında bir oğlandı. Şeker, idrarından dışarı dökülüyordu. Açlıktan ölmek üzere olan vücudu bir deri bir kemik kalmıştı. Komaya girip çıkıyordu. Ocak 1922'de Banting ona ham özütü enjekte etti ama sonuç hayal kırıklığıydı. Çocuk kısa süre içinde kaybolan, hafif, neredeyse tespit edilemeyen bir tepki vermişti.

Banting ve Best kendilerini mağlup hissediyorlardı: İlk insan deneyleri başarısızlıkla sonuçlanmıştı. Ancak Collip gitgide daha da saf özütler çıkarmaya devam etti. Eğer bu "madde" pankreasın içinde bir yerlerde varsa saflaştırmanın bir yolunu –bir yöntem– bulacaktı.

Yüksek oranda saflaştırılmış bir özüt bulana kadar yeni çözücüler tedarik etti, yeni saflaştırma yöntemleri buldu, farklı sıcaklıklar denedi ve materyali çözmek için alkol konsantrasyonlarını değiştirdi.

Ekip, 23 Haziran 1922'de yeniden Thompson'a döndü. Hâlâ çaresizce hastalığın pençesinde olan çocuğa Collip'in yüksek oranda saflaştırılmış özütünden enjekte edildi. Etkisi anında ortaya çıktı. Kandaki şeker oranı çarpıcı ölçüde düştü. İdrardaki şeker ortadan kayboldu. Nefesinden gelen, şiddetli metabolik kriz halindeki bedenin uğursuz bir uyarısı olan tatlı, meyvemsi keton kokusu dağıldı. Çocuk yarı koma halinden uyandı.

Banting şimdi daha fazla hastayı tedavi etmek için daha fazla özüt istiyordu. Ancak sonradan gelen Collip, saflaştırma protokolünü ekibe vermeyi reddetti; sonuçta bilmeceyi çözen kendisi değil miydi? Dört yıl boyunca, Kaptan Ahab gibi bu maddenin peşinde koşan Banting, psikolojik ve fiziksel olarak kırılma noktasına kadar gelmiş bir gerginlik içinde Collip'in laboratuvarına girdi ve onu önlüğünden yakaladı. Bir sandalyeye doğru fırlattı ve ellerini boynuna dolayarak onu boğmakla tehdit etti. Best doğru zamanda müdahale edip iki adamı ayırmasaydı pankreas bir değil, iki cinayetin sorumlusu olacaktı.

Sonunda Collip, Best, Macleod ve Banting arasında pamuk ipliğine bağlı bir ateşkese varıldı. Saflaştırılmış özütün lisansını üniversite adına aldılar ve daha fazlasını üretip hastaları tedavi etmek için bir laboratuvar kurdular. Adı, isletinden insüline çevrildi. Daha büyük bir klinik deneme aynı derecede ve çarpıcı bir başarı kazandı: İnsülin enjekte edilen hastalardaki şeker seviyesi birdenbire düşüyordu. Ketoasidozlu, yarı koma halindeki çocuklar uyanıyordu. Kaşektik –aşırı zayıflamış– harap olmuş vücutlar yeniden kilo alıyordu. Kısa zamanda insülinin şeker metabolizmasının ana düzenleyicisi olduğu aşikâr hale gelmişti. İnsülin, şekerin algılanmasından ve bütün bedendeki hücrelere sinyal gönderilmesinden sorumlu olan hormondu.

Banting ve Macleod 1923 yılında, yani Banting ve Best'in ilk deneylerini gerçekleştirmesinden sadece iki yıl sonra, insülinin keşfi için Nobel Ödülü'ne layık bulundular. Banting, Macleod'un seçilmesinden ve Best'in dışlanmasından o kadar rahatsız olmuştu ki ödülünü gayriresmî olarak Best'le paylaşacağını açıkladı. Macleod ise kendi payını Collip'le paylaşarak karşılık verdi. Tarih, belki de olması gerektiği şekilde, bütün bir proje boyunca şüpheci ve destekleyici

olmak arasında gidip gelen Macleod'u arka plana itti. İnsülinin keşfi artık büyük ölçüde Banting ve Best'e atfediliyor.

İnsülinin adacık hücrelerinin özel bir alt grubu olan beta hücreleri tarafından sentezlediğini ve salgılanmasının kanda glukozun varlığıyla uyarıldığını artık biliyoruz. İnsülin bunun ardından bütün vücudu dolaşır. Neredeyse vücuttaki her doku insüline tepki verir: Şekerin varlığı, enerjinin ve enerjiden kaynaklanan her şeyin –protein ve yağların sentezi, gelecekte kullanılacak kimyasalların depolanması, nöronların ateşlenmesi, hücrelerin büyümesi– sürdürülebileceği anlamına gelir. İnsülin belki de merkezî bir koordinatör olarak hareket eden ve tüm vücutta metabolizmayı düzenleyen "uzun menzilli" mesajların en önemlilerinden biridir.

Tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen tip 1 diyabet, bağışıklık hücrelerinin pankreastaki beta adacık hücrelerine saldırdığı bir hastalıktır. Beden, kanda yeterince bulunsa bile şekerin varlığını insülin olmadan algılayamaz. Hücreler, vücutta hiç şeker olmadığını düşünerek başka yakıt formları aramaya başlarlar. Bu sırada orada olan ama gidecek bir yer bulamayan şekerin kandaki seviyesi tehdit edici ölçüde yükselir ve idrara karışmaya başlar. Her yer şekerle dolup taşar ama hücrelerde onları doyuracak tek bir molekül bile yoktur. Bu, insan vücudundaki tanımlayıcı metabolik krizlerden biridir: bolluk hali içinde hücresel bir açlık.

İnsülinin keşfinden beri geçen yıllar boyunca tip 1 diyabeti olan milyonlarca insanın hayatı değişti. 1990'larda tıp eğitimi aldığım sırada, hastalar kan şekeri seviyelerini, görüntüleyici cihazlarla test edilen bir damla kan kullanarak kontrol eder ve bir çizelgeyi temel alarak kendilerine doğru dozda ilaç enjekte ederlerdi. Şimdi ise kandaki glukoz seviyesini sürekli ölçen, vücuda yerleştirilebilir monitörler –sürekli glukoz ölçüm cihazları ya da CGM'ler– ve doğru insülin dozunu otomatik veren pompalama cihazları var. Bu bir kapalı döngü sistemi.

Ancak diyabet araştırmacılarının rüyası, biyo-yapay pankreaslı insanlar yaratmaktır. Beta hücreleri vücuda yerleştirilebilir keseler içinde bir şekilde kültüre alınır ve insanlara nakledilebilirse hücreler kendiliklerinden işlev görebilirler: Glukozu algılayabilir, insülin salgılayabilir ve hatta belki de daha fazla beta hücresi oluşturmak için

bölünebilirler. Böyle bir cihaz, besin ve oksijen almak için bir kan takviyesi ve insülini dışarı göndermek için bir çıkış yolu gerektirir. En önemlisi ise en başta diyabete neden olan bağışıklık saldırısından –başka bir deyişle adacık hücrelerinin, kişinin kendi bağışıklık sistemi tarafından otoimmün yolla öldürülmesinden– korunması gerekir.

Harvard'dan Doug Melton'ın önderlik ettiği bir ekip, 2014 yılında insan kök hücresi benzeri hücreleri alarak adım adım insülin üreten beta hücreleri olmaya sevk eden bir yöntem geliştirdi. Melton akademik kariyerine bir embriyonun organları meydana getirmek için kullandığı sinyalleri ve kök hücrelerin bu sinyallere nasıl cevap verdiklerini çalışan bir gelişim ve kök hücre biyoloğu olarak başlamıştı.

Derken Melton'ın iki çocuğunda da tip 1 diyabet hastalığı ortaya çıktı. Melton'ın oğlu Sam henüz altı aylıkken titremeye ve kusmaya başladı; sonunda o kadar fenalaştı ki hastaneye yetiştirilmesi gerekti. İdrarında yoğun şeker vardı. Melton'ın birkaç yıl daha önce doğan kızı Emma'da da sonunda hastalık gelişti. Melton'ın bir gazeteciye anlattığı gibi, karısı bir süre boyunca çocuklarının pankreası *olmuştu*; günde dört kez parmaklarını delip glukoz seviyelerini kontrol etmiş ve onlara doğru insülin dozunu enjekte etmişti. Ancak yıllar içinde bu kişisel hikâye, Melton'ı insan beta hücrelerini üretip vücuda yerleştirme –biyo-yapay bir pankreas meydana getirme– yönünde zorlu bir arayışa giren bir diyabet araştırmacısına dönüştürdü.

Melton'ın stratejisi, insan gelişimini tekrarlamak yönündeydi. Her insan, hayatına tek bir pluripotent hücre (vücuttaki bütün dokuları oluşturabilen bir hücre) olarak başlar ve sonunda şekeri algılama ve insülin üreten adacık hücreleri geliştirme yeteneğine sahip bir pankreas oluşturur. Melton, eğer rahimde yapılabiliyorsa doğru faktörler ve adımlarla bunun bir petri kabında da yapılabileceğine inanıyordu. Sonraki yirmi yıl boyunca Melton'ın laboratuvarındaki birçok biliminsanı pluripotent kök hücrelerini adacık hücreleri oluşturmaya sevk etmek için çalıştı. Ancak bunlar, kaçınılmaz şekilde, olgun hale gelmeden önceki son aşamada takılıp kalacaklardı.

Felicia Pagliuca adlı bir doktora sonrası araştırmacısı, 2014 yılında bir akşam, deneylerini gerçekleştirmek için geç vakte kadar

Melton'ın laboratuvarında kalmıştı. Kocası çoktan aramış ve akşam yemeği için eve gelmesini istemişti ama Pagliuca'nın bitirecek son bir deneyi vardı. Adacık hücresi olma yoluna soktuğu kök hücrelere, insülin ürettiklerinin bir işareti olan, maviye dönmesine umduğu bir boya eklemişti. Başlangıçta hafif bir mavi gördü, sonra renk gitgide koyulaştı. Tekrar ve sonra gözlerinin onu yanıltmadığını teyit etmek için bir kez daha baktı. Hücreler insülin üretmişti.

Melton, Pagliuca ve ekipleri o yıl başarılarını duyurdular. Melton'ın ekibinin yazdığına göre, ürettikleri hücreler "olgun beta hücrelerinde bulunan işaretçileri üretiyor, glukoza cevap olarak kalsiyum akıtıyor [şeker saptadıklarının bir işareti], insülini salgı zerrecikleri şeklinde paketliyor ve in vitro ortamda çoklu ardışık glukoz salgılanması sınavına yanıt olarak yetişkin beta hücreleriyle karşılaştırılabilir miktarlarda insülin salgılıyorlardı." Araştırmacılar hayatta kalan, işlev gören ve milyonlarcasına çoğaltılabilen insan beta hücreleri üretmeye en yakın oldukları yerde duruyorlardı.

Kök hücrelerden üretilmiş insülin salgılayan hücreler artık klinik denemelere girme yolunda. Ele alınan stratejilerden biri, milyonlarca adacık hücresini alıp doğrudan hastanın bedenine enjekte etmek ve bu sırada hastaya, hücrelerin reddedilmesini önlemek için bağışıklık baskılayıcılar vermek. Bu enjeksiyonu alan ilk hastalardan biri, Ohio'dan Brian Shelton adındaki elli yedi yaşında bir tip 1 diyabet hastasında şeker kontrolü sağlanmış görünüyor. Bütün stratejinin etkililiğini ölçmek için hayati bir ilk adım. Daha çok hasta, hızlı bir şekilde denemelere dahil ediliyor.

Sonraki potansiyel bir adım, bu hücreleri, bağışıklık sisteminden korunan, bedende stabil kalan ve besinler için bir giriş ve çıkış boşluğu gibi hareket eden bir cihaza yerleştirmek. Yine Harvard'dan Jeff Karp'ın içinde bulunduğu bir ekip, bu amacı yerine getirebilen minik, bedene yerleştirilebilir makineler tasarlıyor.

Gelecekte bir gün, enjeksiyonları, pilleri veya bipleyen monitörleri olmayan yeni bir tür diyabet hastasıyla karşılaşabiliriz (Parkinson hastalığı veya depresyon için derin beyin stimülasyonu uygulanan hastalar gibi, pilleri ve monitörleri içlerine yerleştirilmiş olacaktır). Onca dolambaçlı hata ve yanlış fikirden, bir cinayet, bir boğma girişimi ve dörde bölünen bir Nobel Ödülü'nden –ve mavi bir boyanın bir hücre kümesi üzerine yayıldığı o unutulmaz andan– sonra, bu "tutarsız iki farklı tutum sergileyen organ" bilmecesini çözmüş ve bilmeceyi biyo-yapay bir kendiliğe dönüştürmüş olabiliriz. Bu

neo-organ bir kez bedenlerimizle bütünleştiğinde, pankreas –metabolizmanın merkezî koordinatörü, tüm dokuların cevap verdiği hormonun üreticisi– Yunanca isminin hakkını verecek. Bir parçamız, "bütünüyle etten" yeni bir form haline gelecek.

Bir akşam yemeğe çıktınız. Belki Venedik'te, San Marco havzası kıyısında, şehrin halka açık bahçeleri olan Giardini'nin yakınlarındaki görkemli bir restoranda. Baccala manticato ile başlıyorsunuz: Venediklilerin Portekizlilerden çalıp milli mutfak şaheserine dönüştürdükleri çırpılmış tuzlu morina balığı yemeğiyle. Bir kızarmış ekmek yığını ve devamında devasa bir kâse rigatoni ile küçük bir kanalı dolduracak kadar Chablis var.

Geri dönerken belki de hücresel bir kaskadın etkin hale geldiğinin farkında olmayacaksınız. Sindirimi bir an için bir kenara bırakın. Bu, hücre biyolojisinin, otelinize geri dönerken bedeninizde ortaya çıkan küçük bir mucizesi olan *metabolik* bir kaskad: kimyasal dengenin eski haline getirilmesi.

Ekmekteki ve rigatonideki karbonhidratlar şekerlere –ve sonunda glukoza– sindirilir. Glukoz bağırsaklardan alınır, emilerek kana verilir ve dolaşımla taşınır. Kan pankreasa ulaştığında glukoz seviyesindeki artışı algılar ve insülin gönderir. İnsülin ise buna karşılık şekeri kandan, bedeninizdeki bütün hücrelerin içine taşır. Buralarda gerektiğinde enerji üretmek üzere kullanılabilir ya da gerektiğinde kullanılmak üzere depolanabilir. Beyin bu sinyallerin nihai alıcısıdır: Şeker seviyesi çok düşmüşse ters sinyaller gönderecek şekilde yanıt verir. Ancak farklı hücreler tarafından salgılanan başka hormonlar da depolanmış şekerin kana salınması için sinyal gönderir. Depolar, geçici olarak da olsa dengeyi sağlamak üzere glukoz stoklarını salgılayarak yanıt veren karaciğer hücrelerinden gelir.

Peki ya bütün o tuz? Vücudunuz bir sodyum klorür taarruzuna uğradı. Eğer denge tekrar yerine getirilmezse kanınız yavaş yavaş, kıyısında oturduğunuz o kanaldaki kadar tuzlu bir deniz suyuna dönüşür. Bu nedenle belki de farkında olmadan bir susuzluk sancısı çekersiniz. Bir, iki, belki de üç bardak su içersiniz. O zaman ikinci

bir metabolik sensör devreye girer. Tuzun nasıl dağıtıldığını anlamak için başka bir düzenleyici organın, böbreğin hücre biyolojisini anlamamız gerekir.

Böbreğin derinliklerinde nefron adı verilen çok hücreli bir anatomik yapı bulunur. Her nefron –ilk kez 1600'lerde hücresel anatomistler tarafından tanımlanmışlardır– mini bir böbrek gibi hayal edilebilir. Nefron, kan ve böbrek hücrelerinin buluştuğu ve ilk idrar damlaların üretildiği bölgedir. Kan dolaşımı, plazmada çözülen fazla tuzu böbreklere taşır. Kan damarları daha ince duvarlı damarlar oluşturmak üzere gitgide ayrılır. Sonunda en ince damarlar, kendi etraflarında kıvrılarak kılcal damarlardan oluşan ince duvarlı bir yuva meydana getirirler. O kadar narin ve gözeneklidirler ki kanın hücresel olmayan kısmı –plazma– damardan nefronların, yani mini böbreklerin içine akabilir.

Sıvı, ardından damarları çevreleyen bir membrandan (zardan) ve en sonunda açıklıklı bir bariyer oluşturan özelleşmiş böbrek hücrelerinden geçer. Kan damarlarından, bir membrana ve böbrek hücrelerinden oluşan bir duvara doğru olan bu geçişlerden her biri filtre görevi yapar. Büyük proteinler ve hücreler seçici olarak bırakılır, sadece tuz, şeker ve metabolik atık gibi küçük moleküllerin geçmesine izin verilir. Ardından sıvı –idrar– bir toplanma kâsesine ve sonra da renal tübüller olarak adlandırılan hücre hatlarından oluşan bir tübül sistemine geçer. Tübüller, bir nehri oluşturmak için birleşen kollar gibi, sonunda idrarı mesaneye getiren büyük kanalda –üreterde– birleşene kadar, daha geniş toplanma tüplerine boşalan borulara bağlanır,

Şimdi tüketmiş olduğunuz sodyuma dönelim. Fazla sodyum, böbrek ve böbreğin üzerinde bulunan adrenal bezlerin düzenlediği bir hormonal sistemin sinyalini azalmasına neden olur. Tübüldeki hücreler, bu değişikliğe idrardaki fazla sodyumu vücuttan çıkararak yanıt verir; böylece tuz atılır ve sodyum seviyesi normale döner. Tuz ayrıca, beyinde bulunan ve ozmolalite olarak adlandırılan bir özellik sayesinde kanın toplam tuz konsantrasyonunu izleyen özelleşmiş hücreler tarafından da tespit edilir. Yüksek ozmolalite algılayan bu hücreler, böbrekteki hücrelerin daha fazla suyu tutmasına neden olan bir başka hormon gönderirler. Bedenin içinde daha fazla su tutuldukça kandaki sodyum seyrelir ve –toplamda daha fazla su tutma pahasına olsa da– yoğunluk dengelenir. Ertesi sabah ayaklarınızı şişmiş görebilirsiniz ama yediğiniz tuzlanmış balığın ayağınıza dar gelen ayakkabılara değdiğini iddia edebilirsiniz elbette.

Peki, atık *olmayan* ürünlere ne olur o zaman? Her idrar ürettiğimizde neden temel besin moleküllerini ve şekeri kaybetmiyoruz? Şeker ve diğer temel ürünler toplama kanalındaki özelleşmiş kanallardan vücuda *geri emilir.* Bu cevap, hücrelerin sık sık kullandığı ilginç stratejilerden biri olarak bize geri döner: Önce fazlalık üretir, sonra normalliği sağlamak üzere azaltırız.

Ya alkol? Düzenleyici hücre üçlüsü (ya da beyni de sayarsanız dörtlüsü) arasındaki son hücre tipi, karaciğer hücreleri, yani hepatositlerdir. Karaciğer hücresi işlevsel olarak depolama, atıkların bertaraf edilmesi, salgılama, protein sentezi ve başka onlarca işlev için özelleşmiştir. Ancak atık bertarafı beden için öylesine önemlidir ki –ve karaciğer bu işlev için öylesine derinlemesine bir uzmanlık geliştirmiştir ki– odaklanmaya değer.

Metabolizmayı enerji üreten bir mekanizma olarak düşünürüz. Ama diğer taraftan bakarsanız aynı zamanda da atık üreten bir mekanizmadır. Böbrek, yukarıda gördüğümüz gibi, bunların bir kısmının üstesinden idrar yoluyla gelir. Ancak böbrek bir toksik madde arıtma merkezi değildir: Atık için temel planı yalnızca kanalizasyona göndermekten ibarettir.

Bunun tersine karaciğer hücreleri, atığı zehirden arındırmak ve bertaraf etmek için düzinelerce mekanizma geliştirmiştir. Bir sistemde, kendisini toksik olma potansiyeli taşıyan bir diğerine bağlayıp etkisiz hale getirerek kurban eden bir molekül üretir. Hem kurban molekül hem de toksin, zehirden arınana kadar daha da çok parçalanır. Diğer atık ürünlerde ise özelleşmiş tepkimeler kullanarak kimyasalı yok eder. Örneğin alkolü, bir dizi tepkimeyle sonunda zararsız bir kimyasal haline gelene dek parçalayarak detoksifiye eder. Karaciğerin içinde, ölmüş ya da ölen hücreleri –örneğin alyuvarları– yiyen özelleşmiş hücreler dahi vardır. Bu ölü hücrelerin içindeki yeniden kullanılabilir ürünler ayrıştırılır. Diğerleri bağırsaklara gönderilir ya da böbrek tarafından dışarı atılır. Kısacası, karaciğer hücreleri de düzenleme ve istikrar "orkestrasının" bir parçasıdır. Ancak pankreatik adacık hücrelerinin aksine, düzenlemelerini lokal olarak gerçekleştirirler. Pankreatik hücre metabolik istikrarı, böbrekler tuz istikrarını sağlar. Karaciğer ise kimyasal istikrarı.

Covid, 2020 baharının başında New York'ta ve tüm dünyada yayılmaya başladığından laboratuvarlar kapalıydı. Hastanede sınırlı sayıda hasta görüyordum. Bunun kısmen nedeni, henüz aşılanmamış olmamam nedeniyle (aşılar henüz onaylanmamıştı) kemoterapi alan, bağışıklık sistemleri ölümcül bir virüsle savaşamayacak hastalarıma enfeksiyon bulaştırmaktan korkmamdı. En hasta, en savunmasız olanlarla hâlâ ilgileniyordum. Hastanenin onkoloji kanadı, hemşireler tarafından hayatta tutularak çalışmaya devam etti.

Hastanede ya da laboratuvarda olmadığımda, hafta sonlarımı Long Island boğazına yukarıdan bakan bir kayalığın üzerindeki bir evde geçiriyordum. Sabahın ilk ışıklarıyla birlikte güneş ışınlarının geometrik çapraz çizgileri bir prizmadan çıkmış gibi çimenlerin üzerine yayılırken, yuvalanmak üzere oraya gelmiş iki balık kartalını izlerdim. Okyanusun üzerinde uçar ve kaprisli rüzgârlar herhangi bir yönden oraya ulaştığında bile mucizevi biçimde havada asılı duruyor gibi görünürlerdi. Yazar Carl Zimmer, aynı olguyu yarasalarda gözlemlemişti. Havada mucizevi biçimde sabit durmaları, iş başındaki homeostazın başka bir formuydu.

Karaciğer, pankreas, beyin ve böbrekler homeostazın dört temel organıdırlar.* Pankreastaki beta hücreleri, homeostazı insülin hormonuyla kontrol ederler. Böbreklerdeki nefronlar, tuz ve suyu kontrol ederek kandaki tuzluluk seviyesinin sabit kalmasını sağlarlar. Karaciğer, diğer birçok işlevine ilaveten, etanol de dahil toksik ürünlerin içinde boğulmamızı önler. Beyin, bunların seviyelerini algılayarak, hormonlar göndererek ve dengenin yeniden sağlanmasını sağlayan ana düzenleyici gibi davranarak bu etkinlikleri koordine eder.

Sabitlik. On ikiye kadar saymak. "*Şimdi on ikiye kadar sayacağız ve hepimiz kıpırdamadan duracağız.*" Belki de niteliklerimiz arasında en hafife alınanı.

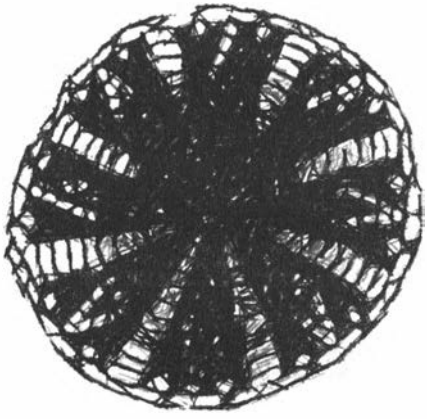
Sonunda hepimiz, bu hücre sistemlerinden birinde meydana gelen patolojik bir sapmanın şiddetli rüzgârıyla yerimizden savrulacağız elbette. Ancak homeostazın dört koruyucusu, kanat ve kuyruk tüyü sistemleri gibi birlikte çalışarak rüzgâr yön değiştirdikçe ufak ayarlamalara gidecek ve organizmayı doğru pozisyonda tutacak.

* Dikkat edin, "temel" yazdım. Bedendeki her organın her hücresi, homeostazın belirli bir biçimine sahiptir. Bazıları kendine özgüyken diğerleri, birinci kısımda da tartıştığımız gibi, bütün hücrelerde ortaktır.

Bu sistemler başarılı oldukça sabitlik de vardır. Hayat vardır. Çalışmakta başarısız olduklarında ise hassas denge bozulur. Balık kartalı artık havada kıpırtısız duramaz.

ALTINCI KISIM

Yeniden Doğuş



"Yaşlılık bir katliamdır," diye yazmıştı Philip Roth. Oysa gerçekte bir maserasyondur: yaralanma üstüne yaralanmayla gelen istikrarlı bir aşınma, işlevin durdurulamaz biçimde işlevsizliğe dönüşmesi ve iyileşme gücünün amansızca kaybedilmesi.

İnsanlar bu çöküşe birbiriyle örtüşen iki süreçle karşı koyar: onarım ve yenilenme. "Onarım" derken yaralanmayla birlikte başlayan hücresel süreci kastediyorum. Bu, genellikle enflamasyonla ve takiben hasarın kapatılması için hücrelerin çoğalmasıyla belirgin hale gelir. Diğer taraftan "yenilenme" ise hücrelerin, doğal ölüm ve azalmaya cevap olarak, genellikle kök ve öncü hücre rezervlerinden sürekli tazelenmesini ifade eder. Her iki süreçte de –kök hücrelerin hem sayısında hem işlevinde– yaşla birlikte hızlı bir azalma yaşanır. Onarım hızı yavaşlar. Yenileştirme rezervleri azalır.

Hücre biyolojisinin hâlâ aydınlatılmamış gizemlerinden biri, yetişkinlik döneminde bazı organlar onarılıp bazıları yenileştirilebilirken neden diğerlerinin bu yeteneklerini kaybettiğidir. Kan üreten kök hücreler bir kan sistemini tamamen yeniden üretebilirler. Ancak bir nöronun ölmesiyle yerine neredeyse hiçbir zaman başka bir nöron üretilmez. Diğer organlar ise iki süreci karıştırıp eşleştirir. Kemikler, belki de en karmaşıklardan biridir; aşınmaya karşı onarım ve yenilemeyi bir arada kullanırlar. Kemiği onaran hücreler, zaman içinde işlevleri azalsa da yetişkinlik boyunca yaşamaya devam ederler. Ancak eklemlerdeki kıkırdakları meydana getiren hücrelerin sayısı yaşla birlikte çarpıcı biçimde azalır. Annem ayak bileğini kırdı ve çatlak yavaş da olsa iyileşti. Ancak diz eklemleri geri dönülmez biçimde şişti ve bir daha hiçbir zaman çocukluğundaki gibi guava ağaçlarına kolayca tırmandığı esnekliğe kavuşamadı.

Son olarak, yok olmaya meydan okuyan bir hücre türüne dönelim: kanser hücresine ya da çeşitli kanser hücrelerine. Bunun nedeni bazı kanserlerin yenilenme rezervlerine sahip organlar –ya da kanser kök hücreleri– gibi davranmaları mı? Yoksa bu sadece, bir organın hasar aldıktan sonra kendini onarırken yaptığı gibi, hücrelerin yeni hücreler meydana getirmesi mi? Kanser onarım ya da yenilenmeyle –ya da her ikisiyle– ilgili bir hastalık mı?

Kanserin hâlâ süren bir diğer gizemiyse bazı kötü huylu hücrelerin belirli organlarda büyürken, neden başka organlarda büyümeyi reddettikleridir. Hücreleri çevreleyen ortamda kanseri destekleyen ya da reddeden bir şeyler mi var? Sağladıkları besinler mi?

Kansere yönelik, gözden kaçırdığımız bir hücresel ekoloji anlayışının olduğu açık. Bu nedenle hücrelerle ilgili hikâyemizi ekolojiden kimi kavramlar ödünç alarak sonlandıracağız. Hücreleri, hücre sistemlerini, organları ve dokuları öğrendik. Ancak hâlâ öğrenmediğimiz bir diğer organizasyon seviyesi daha var: hücreler ekosistemi. Hücre biyolojisinin çözülemeyen bilmecelerinden biri olarak kalan, hücresel fizyolojinin karmaşıklığını yöneten müzik ve bunun tersi olarak kötü huylu patolojinin çalma listesi.

YENİLEYEN HÜCRE

Kök Hücreler ve Transplantasyonun Doğuşu

"Doğmakla meşgul olmayan, ölmekle meşguldür"
(...)
Yaşamın ilk uzun yükselişi boyunca doğmakla meşgulsünüz ve ardından, bir zirveyi aştıktan sonra ise ölmekle meşgulsünüz: Bu çizginin mantığı budur.
—Rachel Kushner, *The Hard Crowd*

Kök hücreler sadece bedenin ihtiyaçlarını karşılamak için kendilerini (farklılaşma denilen bir süreçle) diğer hücrelere dönüştürüp işleri bittikten sonra da sessizce ortadan kaybolmazlar. Diğer hücrelerin öncülleri olmaktan fazlasıdırlar. İşlenmemiş, farklılaşmamış bir biçimde kendilerini de kopyalarlar; böylece kan sisteminin yeniden inşa edilmesi gerektiğinde ihtiyaca cevap verebilmek için etrafta bulunabilirler.
—Joe Sornberger, *Dreams and Due Diligence*

6 Ağustos 1945'te, sabah sekiz on beş civarında Japon şehri Hiroşima'nın yaklaşık 9.500 metre üzerinde, Amerikan ordusuna ait *Enola Gay* adlı bir B-29 bombardıman uçağından Little Boy adında bir atom bombası bırakıldı. Bombanın düşüşü yaklaşık kırk beş saniye sürdü ve hemşire ve doktorların çalıştığı, hastaların henüz yataklarında olduğu Shima Cerrahi Hastanesi'nin yaklaşık 300 metre üstünde, havadayken infilak etti. On beş bin ton TNT'ye –yaklaşık otuz beş bin araç bombasının aynı anda patlamasına– eşdeğer miktarda enerji açığa çıkardı. Yaklaşık altı buçuk kilometre çapında bir ateş çemberi, ardında bıraktığı her şeyi yok ederek merkez üssünden

dışarı doğru yayıldı. Caddelerdeki asfalt kaynama noktasına geldi. Camlar sıvı gibi aktı. Evler sanki yakıp yıkan dev bir elin vuruşuyla yok oldu. Sumitomo bankasının dışındaki basamaklarda anında buharlaşmış olan bir erkek ya da kadın, büyük yangın yüzünden bembeyaz kesilen taşın üstünde bir gölge bıraktı.

Ardından gelen ölüm dalgalarının üç zirvesi vardı. Yaklaşık yetmiş ila seksen bin insan –şehir nüfusunun yaklaşık yüzde otuzu– neredeyse anında kavrularak öldü. Uçağın kuyruk nişancılarından biri, "Mantar [bulutunu], bu çalkantılı kütleyi tarif etmeye çalışıyordum," diye yazmıştı: "Farklı yerlerde, bir kömür yatağında parlayan alevler gibi yangınlar çıktığını görüyordum (...) bütün şehri kaplayan bir lav ya da pekmez tabakasına benziyordu ve her yerde yangınlar başlatarak, küçük vadilerin ovayla birleştiği dağ eteklerine doğru akıyor gibi görünüyordu."

Sonra, radyasyon hastalığıyla (ya da başlangıçta adlandırıldığı gibi, "atom bombası hastalığı") birlikte ikinci bir dalga geldi. Psikiyatrist Robert Jay Lifton'ın işaret ettiği gibi, "hayatta kalanlar kendilerinde garip bir hastalık biçimi fark etmeye başladılar. Bulantı, kusma ve iştahsızlıkla kendini gösteriyordu; dışkıda kanlı ishal, ateş ve halsizlik, deri altı kanama nedeniyle vücudun çeşitli yerlerinde çıkan mor lekeler (...) ağız, boğaz ve diş etlerinde enflamasyon ve ülserasyon."

Ancak gelmekte olan üçüncü bir tahribat dalgası daha vardı. Kurtulanlar arasında küçük dozda radyasyon almış olanlarda kronik anemiyle sonuçlanan kemik iliği bozuklukları ortaya çıktı. Akyuvar sayıları birkaç ay içinde önce yavaşça azaldı, sonra hızla düştü ve dibe çöktü. Biliminsanları Irving Weissman ve Judith Shizuru'nun belirttiği gibi, "en düşük ölümcül radyasyon dozundan ölenler, neredeyse kesinlikle hematopoetik [kan üretimi] yetmezlikten öldüler." Hayatta kalmış olan bu insanları öldüren şey, kan hücrelerinin akut ölümü değildi. Kanın sürekli *tazelenmesinin* sürdürülememesi, kan homeostazının çöküşüydü. Yenilenme ve ölüm arasındaki denge bozulmuştu. Bob Dylan'ın dediği gibi: Doğmakla meşgul olmayan hücreler, ölmekle meşguldü.

Ne kadar ürkütücü olsa da Hiroşima'nın bombalanması, insan bedeninin sadece anlık değil, yetişkinlik boyunca uzun süreli zaman periyotlarında sürekli kan üreten hücrelere sahip olduğunun kanıtını sundu. Bu hücreler –Hiroşima'da olduğu gibi– öldürülürse bütün bir kan sistemi doğal bozulma hızıyla yenilenme hızını dengelemeyi

başaramayarak sonunda çökecektir. Kanın yenileme kapasitesine sahip bu hücreler "kan oluşturan" –ya da "hematopoetik"– kök ve öncü hücreler olarak adlandırılacaklardı.

Kök hücrelerle ilgili anlayışımız bir paradokstan doğmuştur: Akıl almaz derecede şiddetli bir savaşın sonunda barışı inşa etme girişimine yönelik akıl almaz bir saldırıdan. Ama kök hücrelerin kendileri biyolojik birer paradokstur. Temel iki işlevleri ilk bakışta birbirine tam zıt görünmektedir. Bir kök hücre bir yandan işlevsel, "farklılaşmış" hücreler üretmelidir; örneğin bir kan kök hücresi, kanın olgunlaşmış unsurlarını –akyuvarlar, alyuvarlar, plateletler– oluşturan hücreler meydana getirmek üzere bölünmelidir. Ancak diğer yandan, aynı zamanda kendini yenilemek –bir başka deyişle başka bir kök hücre oluşturmak– için de bölünmelidir. Kök hücre yalnızca ilk işlevi yerine getirseydi –olgun, işlevsel hücrelere farklılaşma– yenilenme rezervleri eninde sonunda tükenirdi. Yetişkinlik dönemi boyunca kan sayımız, sonunda hiç kalmayana kadar yıldan yıla düşmeye devam ederdi. Aksine, sadece kendini tazeleseydi –"kendini yenileme" olarak adlandırılan bir olgu– kan üretimi olmazdı.

Kök hücreyi bir organizma için vazgeçilmez yapan ve böylece kan gibi dokularda homeostazın sağlanmasını mümkün kılan şey, kendini korumayla özveri –kendini yenilemeyle farklılaşma– arasındaki bu akrobatik dengedir. Deneme yazarı Cynthia Ozick bir keresinde, antik dönemde insanların, bir salyangozun arkasında bıraktığı nemli sümüksü izin salyangozun bir parçası olduğuna inandıklarını yazmıştı. Bu sümüksü madde azar azar döküldükçe, salyangoz da sonunda tamamen kaybolana kadar tükeniyordu. Bir kök hücre (ya da salyangozun durumunda, sümüksü yapıyı üreten bir hücre) bu nemli izin –yani yeni hücrelerin– sürekli olarak üretilmesini ve salyangozun sürtünerek eriyip tamamen kayıplara karışmamasını sağlayan alan bir mekanizmadır.

Tuhaf bir benzetme yapmama izin verin. Kök hücreyi atasal bir büyük-büyük-büyük-büyükbaba ya da büyükanne olarak düşünmek oldukça caziptir. Torunları daha da çok torun meydana getirecek,

tek bir büyük-büyük-büyük-büyükbabadan geniş bir soy hattı ortaya çıkaracaktır.

Ancak gerçek bir *kök* hücre olmak için bunun büyük-büyük-büyük-büyükbabaların en garibi olması gerekir. Soyun tazelenmesini sağlayabilmek için aynı zamanda kendisinin bir kopyasını da doğurmalıdır. Bu büyük-büyük-büyük-büyükbaba (muazzam büyüklükte bir soy oluşturmaya devam eden) çocuklarını doğurmanın yanı sıra, aynı zamanda kendi kopyasını, ebediyen yaşayan bir ikizini de doğurmalıdır. Kendini yenileyen bu büyük-büyük-büyük-büyükbaba bir kez doğduğunda, yenilenme süreci sınırsız hâle gelebilir. Böyle bir düzenlemenin mitolojik bir niteliği vardır ve gerçekten de efsanelerde güçlü kral ya da tanrıların, korkunç bir şey olması durumunda kendilerini ve klanlarını yeniden yaratmak için yedek ikizler (oyuncak bebekler, vudu nesneleri, hayvanların içine gizlice yerleştirilmiş ruhlar, muskalara kitlenmiş ikiz kişilikler) yapma girişiminde bulunduklarına sıkça rastlanır. Çoğu gerçek kök hücre gibi, bu efsanevi çiftler de bir kaza onları uyandırana dek genellikle uyku halinde –sessiz– dururular. Ve sonra uyanır, bütün bir klanı yeniden yeşertirler. Bu, doğumla değil, yeniden doğumla sonuçlanan bir süreçtir.

Bütün yetişkin organizmaların kök hücreleri var mıdır? Bu tip hücreler her dokuda mı bulunur yoksa sadece bazılarında mı? Modada olduğu gibi bilimde de trendler bir an için rağbet görür ve bir sonrakinde kenara atılır. Alman embriyolog Ernst Haeckel, 1868 yılında bütün çok hücreli organizmaların tek bir hücreden –ilk hücre– meydana geldiğini ileri sürmüştü. Mantıksal bir çıkarımla bu ilk hücrenin her hücre tipine –kan, kas, bağırsaklar, nöronlar– dönüşme özelliğine sahip olması gerektiği söylenebilir. Bu ilk hücreyi tanımlamak için *Stammzellen* –kök hücre– tabirini kullanan kişi de Haeckel'di. Ancak Haeckel'in "kök hücre" tabirini kullanışı oldukça gevşekti: İlk hücre kesinlikle bütün organizmayı meydana getiriyordu ama kendisinin bir kopyasını da meydana getiriyor muydu?

1890'larda biyologlar, bir süre boyunca –bedendeki her dokuyu oluşturabilen– bu tip totipotent bir hücrenin yetişkin organizmada bir yerlerde saklanıyor olup olamayacağı konusunda tartışma yürüttüler (dişiler, bir anlamda böyle bir hücrenin *öncüsüne* –yumurtaya– sahiptir. Bir kez döllendiğinde yeni bir organizmadaki bütün

dokuları meydana getirebilir ancak ne yazık ki anneyi yeniden oluşturamaz). Zoolog Valentin Haecker, 1892 yılında bedeni tek bir göze benzediği için ismini Yunan mitolojisindeki canavardan almış çok hücreli bir tatlı su piresi olan *Kikloplar* üzerine çalışırken, bu canlının içinde ikiye bölünen bir hücre keşfetti. Bir yavru hücre organizmanın belirli kısımlarını oluşturan doku tabakalarını ortaya çıkarırken, diğeri bir germ hücresi haline geliyordu. Yani, gelecekte organizmadaki bütün dokuları oluşturabilecek bir hücre, dolayısıyla bir kök hücreydi. Haecker de Haeckel'den ödünç aldığı tabirle bu hücreleri *Stammzellen* olarak adlandırdı. Ancak Haeckel'in aksine, Haecker bu terimi daha net kullanıyordu: Onun, *Kiklop*'un bedenini meydana getiren bir yavru hücreyi meydana getirmek için bölünen bir ilk hücre olduğunu ve aynı zamanda yeni bir *Kiklop*'u en baştan yaratabilecek bir başka hücre olduğunu ileri sürüyordu.

Peki ya memeliler? Memeli organizmalarda bulunan bütün organlar ve dokular içinde bu tip hücreler için bakılabilecek bir yer varsa o da kandır. Kırmızı kan hücreleri ve bazı beyaz kan hücreleri (örneğin nötrofiller) sürekli ölür ve yenilenir; eğer bir kök hücre varsa kandan başka nerede olabilirdi? 1890'larda kemik iliği üzerine çalışan sitolog Artur Pappenheim, kandaki birden çok hücre tipinin yenilendiği hücre adaları keşfetmişti. Sanki tek bir merkezî hücre, birçok hücre tipini üretebiliyordu. 1896 yılında biyolog Edmund Wilson, tıpkı Haecker'in *Kiklop*'ta gözlemlediği şekilde, farklılaşma ve yenilenme kabiliyetini anlatmak için "stem cell" (kök hücre) tabirini kullandı.

"Kök hücre" fikri 1900'lerin başlarında biyolojide popülerlik kazanırken daha hiyerarşik bir biçimde tanımlandı. Totipotent bir hücre, organizmadaki (plasenta, göbek kordonu ve embriyoyu besleyen ve koruyan yapılar dahil) bütün dokuları içeren, bütün hücre tiplerini meydana getirebiliyordu. Bir alttaki yenilenme basamağında "pluripotent" hücre –organizmadaki neredeyse bütün hücre tiplerini (bir diğer deyişle, plasenta ve fetüsü anneye bağlayan destek yapıları dışında fetüsteki bütün dokular; beyin, kemikler, bağırsaklar) ortaya çıkarabilen bir hücre– vardı. Hiyerarşinin daha da aşağısında ise kan veya kemik gibi *belirli bir tür* dokuyu oluşturabilen "multipotent" hücre bulunuyordu.

Bazı biyologlar, 1890'lar ve 1950'lerin başları arasında kanın çeşitli unsurlarının –akyuvarlar, alyuvarlar ve plateletlerin– hepsinin, kemik iliğinde bulunan aynı "multipotent" kök hücrelerden

meydana geldiğini iddia etti. Diğerleri ise her hücre tipinin kendine özgü bir kök hücreden geldiğini savundu. Ancak bu mistik kan kök hücresine olan ilgi, her iki taraf da geçerli bir kanıt bulmadan önce moda olmaktan çıktı. 1950'lerle birlikte, kök hücrelere yapılan atıflar biyolojik literatürden büyük ölçüde kalkmıştı.

1950'lerin ortalarına gelindiğinde Ernest McCulloch ve James Till adlı iki Kanadalı araştırmacı, kan hücresi yenilenmesinin radyasyona maruz kalma sonrası fizyolojisini anlamak üzere işbirliğine giriştiler. Çok farklı geçmişleri olan Till ve McCulloch bu halleriyle beklenmedik bir ikiliydi. Şişman, kısa boylu ve iri yapılı olan McCulloch, bir biyografi yazarının tanımladığı şekliyle "Toronto'nun köklü ve zengin" bir ailesindendi. Canlı, daldan dala konan bir zekâsı vardı: "İlgisi olmayan şeyler arasında ilişki kurarak noktaları birleştirirdi." McCulloch, Toronto Genel Hastanesi'nde iç hastalıkları alanında eğitim almıştı. 1957'de kısa bir süre için Ontario Kanser Enstitüsü'ndeki hematoloji bölümünün başına getirildi ancak sıkıcı tıp uygulamalarından sıkıldığını fark etti ve kısa süre sonra tam zamanlı bir araştırmacı olmak üzere ayrıldı.

Till ise tersine, Saskatchewan'dan gelme, Yale'de biyofizik alanında doktora yapmış uzun boylu, sıska bir çiftçiydi. Ok gibi bir zihni vardı; matematiğe yetenekliydi ve detaylar konusunda acımasızdı. McCulloch'un yaratıcı çılgınlığına yöntem getiriyordu. İlgi alanları ve uzmanlıkları da birbirini tamamlıyordu. Till radyasyon fiziği eğitimi almıştı; radyasyonu nasıl kalibre edeceğini ve vücuttaki etkilerini nasıl ölçeceğini biliyordu (Kobalt radyasyonunun etkileri üzerine çalışmış olan, titizliği yüzünden adı çıkmış Harold Johns'un öğrencisiydi). McCulloch ise kana ve oluşumuna ilgi duyan bir hematologdu.

1957 yılında, işbirliklerini başlattıkları sırada Toronto sakin, pek tanınmayan bir kentti. Bilimsel haberler çok az geliyordu. Fakat bombanın patlamasının ardından, bedenlerin ve organların radyasyonun ölümcül etkilerinden korunup korunmadığına yönelik çalışmalar yapmak konuşunda uluslararası bir heyecan oluşmuştu. Till ve McCulloch radyasyonun özellikle kan üzerindeki etkisi ile ilgileniyorlardı. Peki ama bu etkiyi nasıl nicelleştirebilirlerdi? Bir fareyi yüksek dozda radyasyona maruz bıraktıklarında kan üretiminin

–Hiroşima'da üçüncü dalgada ölen kurbanlara benzer biçimde– yaklaşık iki buçuk haftalık bir sürede duracağını ve farenin öleceğini keşfettiler. Fareyi kurtarmanın tek yolu, bir başka fareden aldıkları kemik iliği hücrelerini aktarmaktı. Till ve McCulloch başka bir farenin kemik iliğinden (kanın üretildiği organ) hücreler aktararak radyasyonlanmış fareyi kurtarabildiler ve hayvan kan üretimine devam etti. Bu kaba analiz –ölmek üzere olan bir hayvanın kurtarılması– kök hücre biyolojisinde yeni bir çığır açacaktı.

1960'ın Aralık ayında, Noel'den birkaç gün önceki soğuk bir pazar öğleden sonrası Till, laboratuvarındaki bir deneyin sonuçlarına bakmak için Toronto'daki evinden çıktı. Deney düzeneği basitti: Fare, vücudunun doğal kan üretim yeteneğini yok edecek kadar yüksek dozda radyasyona maruz bırakılmış ve başka bir fareden ilik nakli almıştı. Her fare, ölümden kurtulması için farklı sayıda –titre edilmiş bir dozda– ilik hücresi almıştı.

Till fareleri öldürdü ve otopsi için hazırlayarak her organa metodik şekilde baktı. İlik. Karaciğer. Kan. Dalak. Yüzeysel olarak bakıldığında görülecek pek bir şey yoktu. Ancak Till, dalağa dikkatle baktığında ufak, beyaz yumrular –koloniler– buldu. Matematiksel düşünerek her faredeki toplam koloni sayısını hesapladı ve bir grafik haline getirdi. "Yumrular" nakledilen ilik hücrelerinin sayısıyla neredeyse tam bir paralellik gösteriyordu. Ne kadar çok hücre nakledilirse o kadar koloni oluşmaktaydı. Bu ne anlama geliyor olabilirdi? En basit cevap, bu kolonilerin sadece dalağa rast gelen nakledilmiş hücrelerin tesadüfen ortaya çıkan sayısı değil, özel bir hücre türünün nicel bir ölçüsü olduğuydu. Bu hücre dalakta koloniler oluşturan –yenilenmenin bir işareti– doğal bir özelliğe sahip olmalı ve kemik iliğinde sabit bir oranda bulunmalıydı (dolayısıyla ne kadar fazla hücre nakledilirse o kadar çok yumru benzeri koloni üretiliyordu).

Till ve McCulloch kısa süre sonra her bir yumrunun –koloninin– yenileyici bir kan hücresi düğümü olduğunu keşfettiler. Ancak herhangi bir yenileyici düğüm değil: Bu koloniler kanın *bütün* etkin unsurlarını –alyuvar, akyuvar ve plateletler– üretiyorlardı. Dahası, olağanüstü derecede nadirlerdi: Kemik iliğinden gelen yaklaşık her on bin hücreye karşılık bir koloni vardı.

Till ve McCulloch verilerini akademik bir radyobiyoloji dergisinde sıradan başlıklı bir makaleyle ("Normal Fare Kemik İliği Hücrelerindeki Radyasyon Hassasiyetinin Doğrudan Ölçümü"; "kök hücre" tabirinin tek bir yerde dahi geçmediğine dikkat edin) yayımladılar. Daha sonra, "O dönemde, bu tür bir çalışma ile ilgilenenlerin oldukça küçük bir grup oluşturduğunu aklınızda tutmalısınız," diye yazdı Till. "Bunlar, sonraki on yıllık süreçte ortaya çıkanlar hakkındaki bütün o heyecandan çok önceydi." Ancak Till ve McCulloch, sonuçlarının muazzam öneme sahip bir ilkeyi ortaya çıkardığını içgüdüsel olarak biliyorlardı: Nakledilen ilik hücrelerinin küçük bir kısmı, derme çatma bir tekneyle okyanusu geçen cesur kurucular gibi dalağa göç etmiş ve burada –*bütün* ana hücresel unsurlarıyla– kan üretmek üzere izole koloniler kurmuşlardı. Bilim yazarı Joe Sornberger'ın tarif ettiği gibi, "makale, biyolojiyle ilgili gözden geçirilmesi gereken diğer konular için sunduğu bir dizi potansiyel sonuç bir yana, bedenin nasıl kan ürettiğine dair tamamen yeni bir bakış açısı sunuyordu. Eğer bu, kan için doğruysa beden kalp kasını ya da beyin dokusunu nasıl üretiyordu? Ancak bu, bilim dünyasının eksenini bir anda o yöne kaydırmadı ve biyoloji topluluğunun büyük bir kısmı tarafından büyük ölçüde fark edilmeden kaldı."

Till ve McCulloch, koloni oluşturan bu kan hücreleri hakkındaki araştırmalarını 1960'ların başlarında Lew Siminovitch ve Andrew Becker'la çalışarak derinleştirdiler. Önce bazı kolonilerin üç hücre tipini –alyuvar, akyuvar ve plateletleri– de ürettiğini tespit ettiler; bu, "multipotent" hücrenin tanımıdır. Bir yıl sonra her koloninin tek bir "kurucu" hücreden geldiğini kanıtladılar. Son olarak ise dalaktaki hücre kolonilerini izole edip radyasyon verilmiş farelere naklettiklerinde bunların, kendini yenilemenin ayırt edici özelliği olan, ek multipotent koloniler üretme yeteneğini tekrarlayabildiğini gördüler.

Gerçekten de bir değil, birden çok kan hücresi –alyuvarlar, akyuvarlar ve plateletler– soyunu meydana getirebilen bir hücre keşfetmişlerdi: Kan üreten ya da hematopoetik kök hücreyi. Şimdi Stanford Kök Hücre programının direktörü olan Irving Weissman, Till ve McCulloch'un radyasyon hassasiyetiyle ilgili ilk makalesini okuduğunda bir öğrenciydi. "Gerçek keşif," demişti daha sonra, "'kemik iliği bir kara kutudur; onun hakkında hiçbir şey bilmiyoruz' söyleminden 'kemik iliği birçok farklı hücre tipini üreten münferit hücreler barındırır' söylemine geçmekti."

Weissman, deneyin hücre biyolojisi dünyasında nasıl bir yankı uyandırdığını da hatırlıyor. Till ve McCulloch, "insanların, yaşamın en önemli kaynağı olan kanla ilgili düşüncelerini sıfırlamıştı". Şöyle devam etti: "Till ve McCulloch'un deneylerine gelene dek kandaki ayrı ayrı her hücre tipinin kendine özgü bir ebeveyn hücreden geldiği düşünülüyordu. Ancak Till ve McCulloch tam tersini kanıtladı. 'Anne' alyuvar, 'anne' akyuvar ve 'anne' platelet hücresi, bunların hepsi, aynı kök hücreden ortaya çıkıyordu. Bu kök hücreler, sonunda tamamen yeni bir kan sistemi yaratana dek sürekli daha fazla hücre meydana getiriyordu. Bunun kemik iliği nakli alanındaki etkisi olağanüstüydü. Nakli yapanlar bu hücreyi bulabilirlerse bütün bir kan sistemini yenileyebilirlerdi." Bu kök hücreden çıkan yeni kanla bir insan meydana getirebilirlerdi.

Böylece Weissman bu hücreleri aramaya başladı. Bu kök ya da öncü hücreler nerede bulunuyorlardı? Davranışları, metabolizmaları, boyutları, şekilleri ve renkleri nasıldı? Till ve McCulloch'un deneylerinden ilhamla Weissman, hücreleri arıtmak için Stanford'da Leonore ve Len Herzenberg çiftinin geliştirdiği, akış sitometrisi adında bir tekniği kullanmaya başladı. Özet olarak akış sitometrisi, hücrelerin boya kalemleriyle renklendirilmesine benzer. Her hücre, yüzeyindeki proteinlerin permütasyonu temel alınarak farklı renklere (biri mavi ve yeşil, diğeriyse yeşil ve kırmızı) sahip olur. "Boya kalemleri", bir hücrenin yüzeyindeki farklı proteinleri tanıyan, farklı renklerde floresan ışıma yapan kimyasallar taşıyan antikorlardır. Hücreleri farklı renk permütasyonlarında boyanmalarına göre ayırmak için bir makine kullanılabilir.

Weissman düzinelerce permütasyonu taradı ve sonunda kemik iliğinden alınan fare kan kök hücrelerini arıtabilecek bir işaret kombinasyonu buldu. Till ve McCulloch'un öngördüğü gibi, on bin hücrede birden daha düşük bir frekansa tekabül edecek kadar nadirdiler ama aşırı büyük bir güçleri vardı. Sonunda, Weissman'ın tekniği hassaslaştırılıp daha fazla işaret eklendikçe, araştırmacılar *tek bir* kan kök hücresi izole ederek bir farenin bütün kan sistemini yenileyebildiler. Dahası, *aynı* fareden böyle tek bir hücreyi çıkarıp ikinci bir farenin kanını da yenilediler. 1990'ların başlarında

Weissman ve diğer araştırmacılar, aynı tekniği insanlarda kan üreten kök hücreleri tespit etmek için kullandılar.

Fare ve insan hematopoetik kök hücreleri birbirine benzer görünümdedir. Derli toplu bir çekirdeği olan, küçük, yuvarlak hücrelerdirler. Dinlenme halinde büyük ölçüde hareketsizdirler, yani nadiren bölünürler. Ancak kimyasal faktörlerin bulunduğu doğru bir ortamın içine konulduklarında ya da kemik iliğine doğru içsel sinyaller verildiğinde azgın bir hücre bölünmesi programına başlarlar (1960'larda, Avustralyalı araştırmacı Donald Metcalf, kök hücrelerinden meydana gelen belirli tür hücrelerin büyümesini mümkün kılan bu kimyasal "faktörleri" bulan ilk isimler arasındaydı). Tek bir kök hücre *milyarlarca* olgun alyuvar ve akyuvarı –ve bir hayvanın bütün bir organ sistemini– üretebilir.

Altı yaşındaki Nancy Lowry, 1960 yılının bahar mevsiminde hastalandı. Koyu renk gözleri ve kâkülleri kaşlarının hemen üzerine kadar inen koyu renk saçları vardı. Kan sayımları düşük gelmeye başladı; pediatristler kızın anemik olduğunu fark ettiler. Kemik iliğinden alınan biyopsi, sorunun bir tür kemik iliği yetmezliği olan aplastik anemi olduğunu açığa çıkardı. Buna karşın, Nancy'nin tek yumurta ikizi Barbara Lowry gayet sağlıklıydı. Barbara'nın sayımları normaldi ve kemik iliği yetmezliğine dair herhangi bir kanıt yoktu.

İlik, düzenli olarak yenilenmeye ihtiyaç duyan kan hücrelerini üretir ve Nancy'ninkiler aniden faaliyetini durdurmuştu. Bu hastalığın kökenleri genellikle gizemlidir –bir enfeksiyon ya da bir bağışıklık tepkisi hatta bir ilaca gösterilen tepki olabilir– ama olağan formunda genç kan hücrelerinin üretilmesi gereken boşluklar, aşamalı olarak beyaz yağ kürecikleriyle dolar.

Lowry ailesi Washington'da, yağmuruyla meşhur, yemyeşil Tacoma'da oturuyordu. Nancy'nin tedavi gördüğü Seattle'daki Washington Üniversitesi Hastanesi doktorlarının bir sonraki adımda ne yapacaklarına dair fikirleri yoktu. Kırmızı kan hücreleri vermeyi denediler ama kan sayımları sonunda yine dibe vuruyordu. İçlerinden biri, insanlar arasında kemik iliği nakli yapmayı deneyen E. Donnall "Don" Thomas adlı bir hekim-biliminsanını tanıyordu. Thomas, New York'taki Cooperstown kasabasında çalışıyordu. Seattle'daki doktorlar yardım için onunla iletişime geçti.

Thomas 1950'li yıllarda bir lösemi hastasına, sağlıklı olan tek yumurta ikizi kardeşinden ilik hücreleri verdiği yeni tip bir tedavi denemişti. Bağışlanan ilik hücrelerinden elde edilen kan kök hücrelerinin hastanın kemiklerine "aşılandığına" dair belli belirsiz bulgular vardı ama hastalık hızla nüksediyordu. Thomas, köpeklerde kan kök hücresi nakil protokolünü, çok düşük bir başarı oranı yakalasa da geliştirmeye çalışmıştı. Şimdi Seattle doktorları onu, aynı şeyi bu kez insanlarda denemeye ikna etmişti. Nancy'nin iliği bocalıyordu ama içinde hiçbir kötü huylu hücre yerleşmemişti. Lowry'ler, şans eseri, mükemmel "doku uyumluluğuna" sahip tek yumurta ikizleriydiler. Kemik iliği, birinden diğerine reddedilmeden aktarılabilirdi. Bir ikizin iliğinden alınan kök hücreleri diğer ikiz "kabul edecek" miydi?

Thomas Seattle'a geldi. 12 Ağustos 1960'ta Barbara uyutuldu ve kırmızı kemik iliği sıvısını çıkarmak için kalçaları ve bacakları büyük bir iğneyle elli kez delindi. İlik tuzlu suyla seyreltilip Nancy'nin kan dolaşımına verildi. Doktorlar bekleyişe geçti. Hücreler kemiklerinin içine yerleşti ve aşamalı olarak normal kan üretmeye başladı. Nancy taburcu edildiğinde iliği neredeyse tamamen yeniden oluşmuştu. Kanı, bir anlamda ikizine aitti.

Nancy Lowry, tıbbın ilk başarılı kemik iliği naklinden sağ salim çıktı. Nancy'nin "ilacının" herhangi bir ilaç, bir hap değil, ikizinin *hücreleri* olması, hücresel terapinin hayata geçirdiği mükemmel örnekti. Till ve McCulloch, Toronto'da fareler üzerindeki keşifleriyle kan kök hücrelerinin özelliklerini belirliyorlardı. Stanford'da Weissman, sonunda onları insan kemik iliğinden nasıl ayrıştıracağını öğrenecekti. Seattle'da ise Donnall Thomas, bu kan kök hücrelerini tıbbi kullanıma sokacaktı. Onlara, insanlarda "canlılık kazandırmıştı."

Thomas, 1963 yılında Seattle'a taşındı. Önce Seattle Kamu Sağlığı Hizmetleri Hastanesi'nde ve on iki yıl kadar sonra da yeni açılan Fred Hutchinson –doktorlar ona Hutch derdi– Kanser Merkezi'nde kendi laboratuvarını kurarak, ilik naklinin diğer hastalıkların tedavisinde, özellikle de lösemide kullanımında kararlı bir yol izledi. Nancy ve Barbara Lowry tek yumurta ikizleriydiler ve birinde ortaya çıkan, kanser olmayan bir kan hastalığı, diğerinden alınan hücrelerle tedavi edilebilmişti. Bu yok denecek kadar nadir bir durumdu. Peki ya bir hastalık, lösemide olduğu gibi kötü huylu hücreler barındırıyorsa? Naklin vadettikleri, bağışıklık sistemlerimizin diğer bedenleri yabancı olarak algılayıp reddetmeye eğilimli olması

gerçeğiyle engelleniyordu; yalnızca mükemmel doku uyumu gösteren tek yumurta ikizleri bu problemden kaçınabilirdi.

Thomas bu sorunu aşacak bir yol gördü. İlk önce işlev gören kemik iliğini yok etmeye ve hem kanserli hem de normal hücreleri temizleyecek derecede yüksek kemoterapi ve radyasyon dozlarıyla bu kötü huylu kan hücrelerinin kökünü kurutmaya çalışacaktı. Bu, genellikle ölümcül olurdu ama daha sonra ikiz kardeşten gelen donör ilik kök hücreleri onların yerine geçecek ve sağlıklı yeni hücreler üreteceklerdi.

Sonraki problemler "allojenik" bir nakil (*allo* kelimesi Yunancada "diğer" anlamına gelir) yapma denemesinden ileri geliyordu. Yani tek yumurta ikizi *olmayan* birinden ilik nakledilmesinden. Kemik iliği naklinin öncülerinden Fransız Georges Mathé, 1958 yılında bir dizi donörden aldığı kemik iliğini, bir kaza sonucunda yüksek dozda radyasyon alan ve bu nedenle bir anda alevlenen bir kemik iliği yetmezliğine yakalanan bazı Yugoslav araştırmacılara nakletmişti. Donör hücreler kısa bir süre için aşılanmış görünmüş ama sonunda yok olmuşlardı. Ancak nakilden kısa süre sonra, Mathé beklediğinin tam tersi bir durum gözlemledi: Yugoslav araştırmacıların bedenlerinde harap edici akut bir hastalık ortaya çıkmıştı.

Mathé bu harap edici hastalığa, nakledilen kemik iliğinin hastanın bedenine saldırmasıyla ortaya çıkan bir bağışıklık tepkisinin neden olduğu sonucuna vardı. *Misafir, ev sahibine saldırıyordu.* Bu tepki, organizmaların egemenliklerini koruyan (ve istilacı hücreleri geri püskürten) eski bir sistemin sonucuydu ama kemik iliği naklinde bu egemenliğin yönü tersine çevrilmişti. Tanımadığı bir gemiye binmeye zorlanan asi bir mürettebat gibi, donörün bağışıklık hücreleri de etraflarındaki bedeni bir yabancı olarak algılamış ve ona saldırmıştı. Diğer (yani aşılanmış olan), kendilik; kendilikse *ipso facto* diğer haline gelmişti.

Organ naklinin diğer öncüleri, eğer donör ve alıcı makul ölçüde doğru eşleşmişlerse bu karşı koyucu güçlerin köreltilebileceğini öğrenmişlerdi (doku uyumluluk genlerinin –bir alıcının bir konaktan gelen grefti kabul edip etmeyeceğini belirleyen genler– keşfi ile ilgili tartışmamızı hatırlayın). Artık uyumun (ya da toleransın) öngörülmesine yardım eden ve allojenik ilik hücrelerinin aşılanma şansını geliştiren testler vardı. Dahası, konağın direncini daha da düşürerek allogreftin (bir başka deyişle yabancı bir donörün) vücut tarafından

kabul edilmesini ya da misafirin ev sahibine saldırmamasını sağlayan çeşitli bağışıklık baskılayıcı ilaçlar vardı.

Sonraki birkaç yıl boyunca Thomas, kemik iliği naklinin sınırlarını zorlayan bir grup doktoru bir araya getirdi. Doku tiplemesi ve nakil tedavisine odaklanan Rainer Storb adlı, uzun boylu, Alman kökenli bir kürek tutkunu vardı; karısı Beverly Torok-Storb, zeki bir klinisyendi. Dr. Alex Fefer adlı, Sibirya doğumlu, ufak tefek bir futbol tutkunu, bağışıklık sisteminin farelerde tümörlere karşı dönebileceğini (böylece donörün bağışıklık sistemi lösemiyi öldürebilecekti) göstermişti. Don'ın karısı, laboratuvar ve kliniğin gündelik işlerini yürüten, herkesin "kemik iliği naklinin annesi" olarak söz ettiği Dottie Thomas da ekibe dahildi.

Bu çalışmaları için Nobel Ödülü kazanan Thomas, daha sonra bunları "ilk klinik başarılar" olarak nitelendirdi. Ancak Seattle'da hastalara bakan hemşire ve teknisyenler için –hastalardan bahsetmiyorum bile– bu deneyim yürek parçalayıcı olabiliyordu. Doktorlardan biri bana bunu, "O ilk yıllarda nakil alan lösemili yüz hastadan seksen üçü ilk birkaç ay içinde öldü," diye anlatmıştı.

Bu korkunç musibetler silsilesindeki son felaket, donörün iliği tarafından üretilen beyaz kan hücreleri hastanın bedeninde güçlü bir bağışıklık tepkisi –Mathé'nin ilk nakilleri sırasında keşfettiği "greft-versus-host" hastalığı olarak bilinen bir olgu– meydana getirdiğinde gerçekleşti. Bazen gelip geçen bir fırtına, bazense kronik bir durum halini alabiliyordu. İster akut ister kronik formda, hastalık ölümcül olabiliyordu.

Ancak lösemi için ilk kemik iliği naklini gerçekleştiren doktor ekibinin üyesi olan Fred Applebaum ve diğer araştırmacıların verileri analiz ettiklerinde keşfettikleri gibi, kendiliğe yönelik bağışıklık saldırısı –greft-versus-host– aynı zamanda lösemiye yönelik bir bağışıklık saldırısı da olabilirdi. Bu felaketten kurtulabilenler, aynı zamanda lösemiyi yenmesi en muhtemel olanlardı. Bu, yabancı bir donörden alınan, "yeniden başlatılmış" bir bağışıklık sisteminin bir bedene aşılanabileceğinin ve daha sonra, kan kanserinin ölümcül çeşitlerinin tedavisiyle sonuçlanacak şekilde kanseri ortadan kaldırabileceğinin en kesin kanıtıydı.

Bu, çarpıcı ama aynı zamanda ayıltıcı bir sonuçtu: Zehir, aynı zamanda tedaviydi. Applebaum'a o ilk nakilleri hatırlattığımda gözlerinde sanki her bir hastayı tekrar hatırlıyormuş gibi hüzünlü bir

bakış yakaladım. Yıllarca süren başarısızlıklardan gelen bir alçakgönüllülükle birlikte nazik bir soylu havası taşıyordu. Kimsenin sağ kalamadığı o geçmiş yılları düşündü ve sonra takımın, ölümcül hastalıklara uygulanan hücresel terapiler sonucu uzun vadede birer birer kurtulmayı başaranlara tanıklık ettiği yılları. Başarmışlardı ama çok ağır bir bedel karşılığında.

Don ve Dottie Thomas'la Şikago'daki bir konferansta tanıştım. Zayıflamış ve incelmişlerdi, birbirine dayanan iki iskambil kâğıdı gibi birbirlerine tutunuyorlardı; birini kaldırsanız öteki düşecekti. Hücresel terapinin ebeveynlerine saygılarımı sunmak için bir hayran kalabalığının arasında yürüdüm.

Don konuşmak için kürsüye çıktı. Bir zamanlar iri cüssesiyle meşhurdu; konuşurken eğildi, cümleler arasında durakladı. Toplantı salonu tıka basa doluydu –yaklaşık beş bin hematolog konuşmayı dinlemek için toplanmıştı– ve yoğun bir saygı havası mevcuttu. Don, transplantasyonun ilk zamanlarını ve sonunda allojenik kemik iliği nakillerinin yolunu açan kahramanca çabaları –ve ilk hastaların eşit derecedeki kahramanlıklarını– andı.

2019 yılında, başladığı ilk dönemde kemik iliği nakli koğuşunda çalışmış hemşirelerle görüşmek üzere Seattle'a gittim. Çoğu emekli olmuştu ama bazıları hastaneyle bağlantıda kalmıştı. Emily Whitehead'in CAR-T hücreleriyle tedavi edilmesiyle sonuçlanan deneyde olduğu gibi, hastaların hücrelerinin gen terapisi denemeleri için hazırlandığı yeni, pırıl pırıl laboratuvarların birkaç kat üzerindeki bir konferans odasında oturdum.

Hemşireler içeri girdikçe birbirileriyle sarılıp öpüştüler. Birbirlerinin lakaplarını ve o ilk yıllarda tedavi edilmiş olan hastaların hepsinin isimlerini hatırladılar. Bazıları gözyaşlarına boğuldu. Doğaçlama bir mezuniyet buluşması gibiydi.*

"Bana ilk hastalardan bahsedin," dedim.

---

* Hemşirelerin isimlerini bilerek gizledim. Muazzam katkılarını eksiltmek için değil, kimliklerinin korunması ve mahremiyetlerine saygı için.

Bir hemşire, A.L., "İlki, kronik bir lösemi hastasıydı," diye cevapladı.

"Adı Bowlby. (...) Yaşlı bir adamdı," dedi ve sonra kendini düzeltti. "Hayır, hayır, sadece ellilerindeydi. Bir enfeksiyon yüzünden (...) öldü. İkincisi lösemili bir gençti; sonrakiyse küçük bir kız. İkisi de öldü."

Don ve Dottie'yi, Storb'ları, Applebaum'u ve Fefer'ı, ilk hücre terapisinin gözüpek öncülerini hatırlıyorlardı. "Her sabah aralarından biri etrafta olur, her hastanın elini tutar, gecelerinin nasıl geçtiğini sorardı," dedi içlerinden biri.

"1970 yılında lösemi hastası bir erkek çocuğumuz vardı," dedi hemşirelerden bir diğeri. "On yaşındaydı. Yaklaşık on yıl yaşadı, hastalığı atlattı ve üniversiteye gitti ama akciğer enfeksiyonlarıyla boğuşuyordu. Sonra öldü."

Hastanenin nasıl göründüğünü, ne hissettirdiğini sordum.

"Yirmi yatak vardı dedi," J.M. adlı başka bir hemşire. "Hemşire istasyonu buzhanedeydi. Küçük olduğunu hatırlıyorum. Kapalıydı. Herkes herkese yardım ederdi."

"Her gece aynı hikâyeyi dinlemek isteyen bir çocuk vardı. Mağaraya girerek bir ayıyı öldüren bir çocuk hakkında." Her gece, kemoterapi damarlarına damla damla girerken, bu hikâyeyle uyuyakalıyormuş.

Hastalara –kan hücrelerini öldürülerek yeni ilik için yer açmak amacıyla– radyasyon verilen yer, birkaç kilometre ötede, mağaraya benzeyen betonarme bir sığınakmış. Nakil deneyleri için kullanılan köpekler hemen yanı başında yaşıyorlarmış; bu nedenle betonarme odada kilitli hastalar, radyasyon alırlarken aralıksız havlamalarını duymak zorunda kalıyorlarmış.

Başlangıçta ilik öldürücü radyasyonun bütün dozu tek bir seferde veriliyormuş.* "Radyasyonun daha yarısı verilmişken hastaların midesi öyle bulanıyordu ki dayanılmaz bir şeydi," dedi hemşirelerden biri. "Tekrar tekrar kusuyorlardı. Sığınağın kapılarını açıp içeri girerek onlarla ilgilenmek zorundaydık. O zamanlar gerçekten güçlü bir bulantı önleyici ilaç yoktu (...) suyla, kovalarla, mendiller ve ıslak havlularla içeri giriyorduk. Yedi yaşında bir çocuk vardı..."

Boğazı düğümlendi. Başka bir kadın ona sarılmak için kalktı.

* Daha sonraları, bu doz birkaç güne yayılınca bulantı büyük oranda azaldı. Zofran ve Kytril gibi yeni bulantı önleyiciler de radyasyonun neden olduğu bulantı dalgalarının önlenmesini büyük ölçüde geliştirdi.

"Pilotu anlat," diye atıldı hemşirelerden biri.

Pilot, Anatoly Grishchenko'ydu. 1986 yılında Çernobil'deki nükleer reaktör patladığında, zehirli radyoaktif gaz püskürten reaktörün açık havalandırmalarından birini kum ve beton dökerek gömmek üzere helikopterle bölgeye gönderilmişti. Güya baştan ayağa kadar kurşun kalkanla kaplı olması gerekiyordu ama radyoaktivite vücuduna sızmış ve kemik iliğine kadar nüfuz etmişti.

Grischenko'ya 1988 yılında prelösemi teşhisi konmuş. 1990 yılında hastalık tam anlamıyla gelişmiş bir lösemiye dönüşmüş. Fransa'da bir kadının neredeyse mükemmel bir eşleşme olduğu anlaşılmış. Hutch'tan bir doktor, kemik iliğinin çıkarılmasına danışmanlık etmek üzere Paris'e gitmiş ve iliği bir gece içinde, hızla Grishchenko'nun kemik iliği naklinin gerçekleştiği Seattle'a göndermiş.

"Ama kurtulamadı," dedi hemşire. "Günlerce ona nezaret ettik ama sonunda lösemi geri geldi."

Ve böyle devam etmişti. "1970'te hayatta kalan bir hastamız vardı. 71'de üç. 72'de ise birkaç tane. Uzun vadede hayatta kalan çok fazla hastamız yoktu ama bazıları yirmi, otuz, kırk yıl kadar yaşamayı başardı. Seksenlerin ortasında, uzun dönemler boyunca hayatta kalanları gerçekten görmeye başladık. On, yirmi, düzinelercesi nakil sonrası beş on yıl hayatta kaldılar."

Aşağıda, Hutch'ın lobisinde, transplantasyonun görünüşte acımasız ve istikrarlı gelişimini temsil eden spiral şeklinde bir heykel vardı. Daha yakından baktım, sayıların yıldan yıla yukarı yönde bir spiral çizmesini izledim: beş, yirmi, iki yüz, bin; 2021 yılına gelindiğinde birkaç bin. Ayrıca ölümcül hastalıklardaki iyileşme oranları da yükselmişti: Bir çalışmaya göre, akut miyeloid lösemili hastaların nakilden sonraki beş yıl boyunca hayatta kalma şansları yüzde yirmi ila elli arasındaydı.

Hemşirelerden biri benimle heykele bakmak için aşağıya indi. Ellerini omuzlarıma koydu.

"O zamanlar bu kadar kolay değildi," dedi. Pürüzsüz spiral hattın, aslında çok da sık olmayan başarılarla kesintiye uğramış başarısızlıkların pürüzlü bir kaydı olduğunu biliyordu. Ancak sonra başarılar birikti. Artık onlarca hastalık için her yıl binlerce kemik

iliği nakli gerçekleştiriliyor. Kendi kliniğimde, kemik iliği nakliyle iyileşen, löseminin ölümcül çeşitlerini taşıyan çok sayıda hasta olduğu aklıma geliyor.

Hemşire, ellerini kıvrımların pürüzsüz hatlarında dolaştırdı ve gülümsedi. Helikopterinin içinde, havada toksik plütonyum sisiyle sarılmış halde duran Grishchenko'yu düşündüm. Bir mağaraya girerek bir ayıyı öldüren çocuğu. Yan tarafta köpekler havlarken, beton odanın içinde mide bulantısından iki büklüm olmuş küçük çocuğun korkusunu hissedebiliyordum. Islak havlularla gelen hemşireleri düşündüm ve gece boyu orada kalanları, enfeksiyonlara karşı nöbet tutanları, bütün gün hastaların elini tutanları ve onları kendi çocuklarıymış gibi izleyenleri. Hemşireler hastaneyi terk ettikleri sırada birçok doktor ve personel geçişlerini ayakta bekledi. Bu, sundukları birçok katkıya yönelik sessiz bir takdirdi. Gözlerimin yaşardığını fark ettim.

Kan hastalıklarına yönelik hücre terapisi korkunç bir doğum sonucunda dünyaya gelmişti.

Kök hücreler çok çeşitli organlarda ve çok çeşitli organizmalarda bulunmuştur. Kök hücrenin diğer bütün türlerinden daha büyüleyici ve daha tartışmalı olan ikisi, embriyonik kök hücre (ESC) ve daha da garip kuzeni, indüklenmiş pluripotent kök hücredir (iPSC).

Wisconsin Bölgesel Primat Araştırma Merkezi'nde çalışan embriyolog James Thomson, 1998 yılında in vitro fertilizasyon sürecinden atılmış on dört insan embriyosu temin etti. Gerçekleştirmek üzere olduğu deneyin doğası gereği tartışmalı olduğunu biliyordu ve başlamadan önce iki biyoetikçiye, R. Alta Charo ve Norman Fost'a danışmıştı. İnsan embriyoları, oyuk bir küre halini aldıkları blastosist evresine ulaşana kadar bir inkübatörde kültüre alınmıştı. Blastosist normalde rahim içinde büyür ama özel şartlar altında bir petri kabında da yetiştirilebilir. Bu küre iki ayırt edici yapıya sahiptir. Sonunda plasentayı ve embriyoyu annenin bedenine bağlayan yapıları oluşturacak olan tül benzeri bir dış kabuğu vardır. Kabuğun içine sarılı halde ise embriyoyu oluşturan iç hücrelerden meydana gelen küçük bir yumru bulunur.

Thomson bu iç hücreleri çıkardı, insan embriyonik hücrelerine besin ve destek sağlayacak fare hücrelerinden oluşan "besleyici"

tabaka üzerinde kültüre aldı (bu, hücre kültürü yapmada kullanılan yaygın bir tekniktir. Bazı hücreler, özellikle hücre kültürüne geçişlerinin ilk günlerinde öyle kırılgandırlar ki kendi başlarına yaşayamazlar. Bu başlangıç aşamalarında onlara "bakacak" bir besleyiciye, yardımcı hücrelere ihtiyaç duyarlar). Birkaç gün boyunca, embriyolardan –üçü "erkek" ve ikisi "dişi"– beş hücre hattı oluştu. Hücre kültüründe, belirgin bir genetik hasar ve büyüme potansiyellerinde herhangi bir değişim olmadan aylarca çoğaldılar.

Bu hücreler, bağışıklığı baskılanmış farelere enjekte edildiğinde bağırsak, kıkırdak, kemik, kas, sinir ve deri unsurları gibi olgun insan dokusu katmanlarının tümünü üretiyorlardı. Hücrelerin bir petri kabında kendini yenileme ve birçok insan dokusu türüne (muhtemelen tamamına) dönüşme yeteneğine sahip oldukları açıktı.* Bunlar "insan embriyonik kök hücreleri" ya da h-ESC olarak adlandırıldılar. Bu hücrelerden biri, H-9 –XX kromozomları taşıyan bir "dişi"– standart embriyonik kök hücre haline geldi. Bütün gezegende, yüzlerce laboratuvardaki binlerce inkübatörde büyütüldü ve on binlerce deneyde kullanıldı.

Ben de H-9 yetiştirdim ve hücrelerin sürekli çoğalmasını izledim. Ayrıca kemik ve kıkırdak gibi çeşitli olgun hücre tiplerine farklılaşmalarını da izledim. Bu hücre hatlarının varlığı beni bugün bile hayrete düşürüyor: Bu hücreleri içeren bir şişeye mikroskopla bakarken içimde küçük bir ürperti, gelecek hakkında kaygılı bir keder hissetmeden edemiyorum. Prensipte bu embriyonik kök hücrelerin varlığı ilginç bir düşünce deneyini teşvik etmektedir: Ya zamanı geri döndürüp onları –biraz kıvırarak– geldikleri blastosistin hücresel rahmine geri koyabilseydik ve bu küreyi tekrar bir insan rahmine yerleştirebilseydik? Belki de onları iç hücre kitlesinin başka bazı hücreleriyle karıştırmamız gerekir ama şimdi kökenlerine döndüklerine göre bir insan üretirler mi? Ona, bu hücresel varlığın yeni türüne ne isim

* Teknik bir nokta: Thomson tarafından elde edilen embriyonik kök hücreler, bir dış duvar oluşturan (ekstra-embriyonik olarak adlandırılan ve plasentayı, göbek kordonunu ve diğer yapıları oluşturan) hücrelerden değil, (sonunda embriyoyu oluşturacak olan) iç hücre kitlesinden geliyordu. Bu embriyonik kök hücreler, örneğin plasenta, iç hücre kitlesinden değil de dış duvarı oluşturan hücrelerden elde edildiğinden totipotent değildi. Daha güncel çalışmalar, bazı kültür şartları altında embriyonik kök hücrelerin bir bölümünün totipotent olarak kalabildiğini, diğer bir deyişle ekstra-embriyonik dokular meydana getirebildiğini gösterdi. Ne var ki araştırmacıların çoğu insan embriyonik kök hücrelerini, ekstra-embriyonik dokular dışındaki bütün dokuları meydana getirmesi nedeniyle totipotent değil, pluripotent görmektedir.

verirdik? Helen-9? Petri kabındaki H-9'a genetik bir değişiklik yapılırsa bu insan şimdi bu değişiklikleri potansiyel olarak taşır ve onları çocuklarına geçirir mi? Ve eğer insandaki H-9 hücreleri bir yumurta ve sonra bir embriyo üretseydi embriyodan blastosiste, embriyonik kök hücreye, insana ve tekrar embriyoya giden yeni bir yaşam döngüsüne tanıklık eder miydik?

Thomson'ın, 1988'de *Science* dergisinde yayımlanan makalesi, bir anda büyük bir öfke fırtınasına yol açtı. Birçok biliminsanı, insan embriyonik kök hücrelerinin kendine has değerine inanan Thomson'ın yanında yer aldı: Bu hücreler sadece insan embriyolojisini derinden anlamamızı mümkün kılmayacak, aynı zamanda tedavi açısından da paha biçilmez araçlar olacaktı. Thomson'ın ufuk açıcı makalesinin sonuna doğru isabetli biçimde yazdığı gibi:

> İnsan embriyonik kök hücreleri, sağlam insan embriyosunda doğrudan çalışılamayan ancak doğum kusurları, kısırlık ve düşük gibi klinik alanlarda önemli sonuçları olan gelişim anlarına yönelik bir ışık tutmaktadır. (...) İnsan embriyonik kök hücreleri, fare ve insanlar arasında farklılaşan gelişim ve doku işlevi çalışmaları için özellikle değerli olacaklardır. İnsan embriyonik kök hücrelerinin, belirli soylara in vitro farklılaşmasını temel alan taramalar, yeni ilaçlar için gen hedeflerini, doku rejenerasyon tedavileri için kullanılabilecek genleri ve teratojenik veya toksik bileşenleri tanımlayabilir.
>
> Farklılaşmayı kontrol eden mekanizmaları açıklığa kavuşturmak, insan embriyonik kök hücrelerinin uzmanlaşmış hücre tiplerine etkili, yönlendirilmiş farklılaşmasını kolaylaştıracaktır. Kardiyomiyositler ya da nöronlar gibi büyük, saflaştırılmış insan hücresi popülasyonlarının standart biçimde üretimi, ilaç keşfi ve nakil terapileri için potansiyel olarak sınırsız bir hücre kaynağı sağlar. Parkinson hastalığı ve tip 1 diyabet gibi birçok hastalık, sadece bir ya da birkaç hücre tipinin ölümünün veya işlevinin bozulmasının sonucudur.

Ancak çoğunluğu dindar sağ kesimden olan muhalifler bunu kabul etmedi. İnsan embriyolarının bu hücrelerin üretilmesi sırasında

yok edildiğini –kirletildiğini– ve embriyoların insanları oluşturduğunu öne sürdüler. In vitro fertilizasyonla üretilen bu embriyoların henüz bilinç kazanmamış olması, organlarının bulunmaması, diğer türlü zaten atılacak olan farklılaşmamış hücre kürelerinden başka bir şey olmaması onları pek yatıştırmadı; Thomson'ı eleştirenlerin iddiasına göre onları şu anda insan yapan şey, gelecekte insan oluşturma *potansiyelleri* olmasıydı. Başkan George W. Bush 2001 yılında, embriyonik kök hücre araştırmalarına karşı olanların baskısıyla federal fon sağlanmasını o zamana kadar elde edilmiş (H-9 gibi) embriyonik kök hücreleri içeren araştırmalarla kısıtlayan bir yasa çıkardı; yeni embriyonik kök hücre yapma girişimlerinin hiçbiri federal olarak desteklenemeyecekti. Almanya ve İtalya'da da insan embriyonik kök hücreleri üzerine araştırmalar büyük oranda kısıtlandı ve bazı durumlarda yasaklandı.

Yaklaşık on yıl boyunca araştırmacıların insan embriyolojisini ve doku farklılaşmasını incelemek üzere sahip olduklarının tamamı, seçilmiş birkaç insan embriyonik kök hücre hattından ibaretti. Sonra, 2006 ve 2007 yıllarında alan bir başka radikal değişim daha geçirdi. 2000'li yılların başında etrafı kasıp kavuran soru şuydu: *Kök hücreleri özel kılan bir şey var mı?* Diyelim ki bir deri hücresi ya da B hücresi neden bir sabah uyanıp embriyonik kök hücre olmaya karar vermiyordu? Neden nehrin yukarısına doğru yol alıp zamanı başlangıcına geri döndürmüyordu?

Bu soru ilk bakışta saçma gelebilir. Tanıdığım hiçbir embriyolog, 1990'lara kadar embriyolojiyi çift yönlü bir sokak olarak görmüyordu. İleriye doğru gidersen bütün olgunlaşmış hücreleriyle –sinirler, kan, karaciğer hücreleri– bir insan elde edersin. Olgun bir hücre –sinir, kan, karaciğer– alıp geriye doğru gidersen onu bir embriyonik kök hücreye dönüştürürsün. Bir araştırmacı bana, "Bu tam anlamıyla bir delilik gibi görünüyor," demişti.

Ancak bu "çift yönlü sokak" fantezisini canlı tutan bir olgu vardı. En azından embriyologların küçük bir grubu için. Bütün hücrelerdeki DNA dizisi (yani genom) neredeyse bütün hücrelerimiz için özdeştir;* kimliği belirleyen şey, bir kalp veya deri hücresinde

* Vücudumuzdaki tek tek hücrelerin genomlarının, organizma olgunlaştıkça mutasyonlar-

"açılan" ve "kapanan" gen *altkümesidir.* Peki ya bu örüntüyü değiştirir, bir deri hücresindeki kök hücre genlerini "açar" veya "kaparsak"? O zaman bir deri hücresi –sadece deri değil, kemik, kıkırdak, kalp, kas ve beyin hücreleri, yani bedenimizdeki her hücreyi yapabilen– bir kök hücreye dönüşür müydü? Dahası, bir deri hücresini bunu yapmaktan alıkoyan neydi?

2006 yılında, Japonya'nın Kyoto şehrinde çalışan kök hücre araştırmacısı Şinya Yamanaka, yetişkin farenin kuyruk ucundaki fibroblastları –vücudun her yerinde çeşitli şekillerde bulunan iğ şeklinde alelade hücreleri– aldı, kök hücre dünyasına varana dek doldurdu ve bu hücrelere dört gen ekledi. Yamanaka bu hücrelere kazara rast gelmemişti: Oct3/4, Sox2, c-Myc ve Klf4 gibi genleri, yetişkin hücre özelliklerini kök hücrelere benzetmek amacıyla "yeniden programlama" konusundaki benzersiz kabiliyetleri nedeniyle yıllarca çalışarak seçmişti. 1990'ların sonunda, her birinin ve bunların her permütasyonunun etkilerini karşılaştırdığı *yirmi dört* genle başlamış, birini diğeriyle kombine ettiği ve sonra bir başkasını eklediği deneylerle kritik genlerin sayısını dörde kadar indirmişti. (Bu genlerin her biri, düzinelerce başka geni açıp kapatan moleküler bir anahtarı, yani bir temel-düzenleyici proteini kodlar.) Bunların her birinin insan ve fare embriyonik kök hücrelerinin kök hücre olma durumunun korunmasında hayati bir rol oynadığını tespit etmişti. Kök hücre *olmayan* yetişkin bir hücreyi –sıradan bir fibroblastı– alsa ve kök hücrelere kimliklerini veren bu dört temel-düzenleyici geni hep birlikte ifade etmeye zorlasa ne olurdu?

Yamanaka'nın laboratuvarında bir doktora sonrası araştırmacı olan Kazutoshi Takahashi, bir öğleden sonrasında, mikroskopla dört önemli geni ifade etmeye zorlanmış fibroblastlara bakıyordu. "Kolonilerimiz var!" diye bağırdı. Yamanaka hızla yanına geldi. Gerçekten de koloniler vardı. Normalde iğ şeklinde ve sıradan görünümlü olan hücreler, morfolojilerini değiştirmiş, parlayan, küre şeklinde kümelenmeler halini almışlardı. Yamanaka daha sonra, DNA'larında kimyasal değişimler ortaya çıktığını da fark edecekti; DNA'yı katlayıp kromozomlar halinde paketleyen proteinler değişmişti. Fibroblastlar, kök hücreye dönüşmüştü. Embriyonik kök hücrede olduğu gibi, kültür ortamında kendilerini yeniliyorlardı.

---

la küçük değişikliklere uğrayabildiklerini artık biliyoruz. Özetle, insanlar genomik olarak özdeş olmayan hücrelerden oluşan kimeralardır. Bu farklılıkların biyolojik önemi henüz belirlenmiş değildir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış farelere enjekte edildiklerinde onlar da çeşitli insan dokusu türlerini –kemik, kıkırdak, deri, nöronlar– oluşturmuşlardı. *Bütün bunlar bir deri fibroblastından, tam anlamıyla gelişmiş ve cilt dokusunun bütünlüğünü korumak veya bir yarayı onarmak için iskele olarak görev yapmak dışında görünüşte hiçbir işlevi olmayan bir hücreden elde edilmişti.*

Sonuç biyologlar için tam bir şoktu: Kök hücre dünyasının tektonik tabakalarını sarsan bir Loma Prieta. Departmanımda çalışan deneyimli bir kimyasal biyoloğun, Yamanaka'nın Toronto'da verilerini sunduğu bir seminerden gözle görülebilir şekilde şaşkın ve nefesi kesilmiş halde dönüşünü hatırlıyorum. Konuşmadan dönüşünden sonra, "İnanamıyorum," demişti bana. "Ama sonuç defalarca yinelendi. Doğru *olmalı*." Yamanaka bir fibroblasttan kök hücre yapmıştı; biyolojide imkânsız olduğu düşünülen bir dönüşümdü. Sanki biyolojik zamanı *–presto!–* geriye döndürmüştü. Tam anlamıyla büyümüş yetişkin bir hücreyi, yalnızca bir bebeğe değil, bir embriyoya dönüştürmüştü.

Yamanaka, 2007 yılında bu tekniği *insan* deri fibroblastlarını embriyonik kök hücreye dönüştürmek için kullandı. Ertesi yıl, insan embriyonik kök hücrenin şöhret ismi Thomson, c-Myc ve Klf4 yerine başka iki gen koydu ve insan fibroblastlarını tekrar embriyonik kök hücrelere dönüştürdü (özellikle c-Myc'nin embriyonik kök hücre yaratmak amacıyla ifadesi, potansiyel bir zorluk olarak görülüyordu, zira bu kansere neden olan bir gendir ve biyologlar bu embriyonik kök hücre benzeri hücrelerin sonunda kanserli hale geleceğinden endişe ediyorlardı). Alan bu hücreleri, indüklenmiş pluripotent kök hücreler ya da iPSC olarak adlandırdı. "İndüklenmiş" çünkü genetik değişiklikler yoluyla olgun fibroblastlardan pluripotent hücrelere dönüştürülmüşlerdi.

Yamanaka'ya 2012 yılında Nobel Ödülü kazandıran bu keşiften sonra yüzlerce laboratuvar iPSC'ler üzerine çalışmaya başladı. Albenisi şuydu: *Kendi* hücrenizi –bir deri fibroblastı ya da kanınızdan bir hücre– alıyor ve zamanda geriye doğru sürükleyerek bir iPSC'ye dönüştürüyorsunuz. Sonra bu iPSC'den istediğiniz her hücreyi –kıkırdak, nöronlar, T hücreleri, pankreatik beta hücreleri– yapabilirsiniz ve onlar da size ait olur. Doku uyumluluğu sorunu olmaz. İmmün baskılama gerekmez. Misafirin bağışıklık açısından ev sahibini karşısına alması konusunda endişelenmeye gerek yoktur. Üstelik prensipte bu süreci sonsuza kadar tekrarlayabilirsiniz: iPSC'den

beta hücresine, tekrar iPSC'ye, oradan tekrar beta hücresine (henüz bunu deneyen olmadı). Gerçi tekrarlanabilirlik, bir başka yeni insan fantezisini daha ortaya çıkarmaktadır: bozulmuş her organın veya dokunun ebediyen yeniden ve yeniden üretilebileceği bir insan.

Bazen Antik Yunan'ın Delphi gemisi hikâyesini düşünürüm. Gemi birçok ahşap parçadan yapılmıştır. Bu parçalar kısım kısım çürür ve yenileriyle değiştirilir; sonunda hepsi yenilenmiş olur. Peki, artık tekne değişmiş midir? Yoksa hâlâ aynı tekne midir?

Bu fikirler, bugün metafiziksel görünüyor. Ancak yakında fiziksel hale gelebilirler. iPSC'lerden yeni insan parçaları ürettiğimiz – ki birçok biliminsanı bunu çoktan yaptı– ve sonra bu parçalardan tekrar tekrar yenilerini yapmaya çalıştığımız sırada, aynı zamanda Ozick'in salyangozunu da düşünüyorum. Sürünerek yok olup gitmekten kurtulmuş, belirsiz, bilinmeyen diyarlara doğru ilerlerken arkasında metafiziksel sorulardan oluşan bir iz bırakıyor. Sonunda her şey silinmiş ve yerine yenileri konmuş. O da hâlâ aynı salyangoz mudur?

ONARICI HÜCRE

Hasar Görme, Bozunma ve İstikrar

Duyarlık ve çürüme
Paylaşır bir sınırı.
Ve çürüme,
saldırgan bir komşudur
parıltıları sinsice
çöken üstünüze.

—Kay Ryan, 2007

Avustralyalı doktora sonrası araştırmacısı Dan Worthley, laboratuvarıma bazısı fiziksel, bazısı metafiziksel olan birçok okyanusu aşarak gelmişti. Uzmanlığını, üzerinde çok az şey bildiğim bir konu olan gastroenteroloji alanında yapmıştı. Tim Wang ile kolon kanseri ve kalın bağırsak hücrelerinin yenilenmesi üzerine çalışmak için New York'taki Columbia Üniversitesi'ne gelmiş (Columbia'da profesör olan Wang, eski bir arkadaşım ve meslektaşımdır) ve kolorektal kanser üzerine araştırmalar yapmıştı.

Farelerde modern genetik mühendisliğinin standart teknikleri, şimdi tek bir geni alıp kodladığı proteini floresan bir işaretle etiketlemek üzere değiştirmemize izin veriyor. Protein bundan sonra karanlıkta parlayan bir ışıldak halini alır; ne zaman nerede olduğunu tespit etmek için mikroskop kullanabilirsiniz. Bunu hücre döngüsünü kontrol eden siklin genleri için yaptığınızı hayal edin: Özel bir siklin proteini yapıldığında hücrenin parladığını ve protein yıkıldığında ortadan kaybolduğunu görürdünüz. Aynı yaklaşımı aktin –hücre iskeletini oluşturan protein– üzerinde deneseydiniz hayvanın neredeyse tamamı karanlıkta parlayan bir fareye dönüşürdü. T hücresi reseptörleri yalnızca T hücrelerinde parlardı. İnsülin ise pankreatik hücrelerde. Parıldayan proteinler, bir rastlantı eseri deniz analarından

gelir; genetik açıdan o farenin küçük bir kısmı, okyanusların derinliklerinde salınan, ritmik şekilde yüzen bir yaratıktan gelmektedir.

Worthley, bir farenin genetiğiyle oynamış ve bu tekniği kullanarak –Gremlin-1 adı verilen– bir gen tasarlamıştı. Gremlin-1 proteini bir hücrenin içinde ne zaman üretilse o hücre floresan hale gelecek ve böylece mikroskopta görünecekti. Dan, daha önceki bulgulara dayanarak, Gremlin-1'in kalın bağırsak hücrelerinde ışımasını bekliyordu ve düşündüğü gibi bunu, kalın bağırsaktaki belirli bir hücre tipinde bulmuştu. Ancak doğuştan gelen merak ve titizliğinin bir kombinasyonu onu, etiketlenmiş Gremlin-1 taşıyan hücreleri başka dokularda da aramaya itmişti. Hücrelerin ışıldadığı başka bir yer de kemiklerdi. İlişkimiz de tam orada başladı.

İhmal edilmiş ancak hayati olan insan organları için bir katalog derlenseydi –ya da belki de bir organın "gerçek dünyadaki" öneminin "bilimsel olarak ihmal edilmiş" olma oranı doğrultusunda bir sıralama yapılsaydı– kemik her iki listede de ilk sıralarda yer alabilirdi. Ortaçağ anatomistleri, kemikleri deri için abartılı bir askı ya da bedenin iç kısımları için bir platform olarak düşünmüşlerdi (gerçi Vesalius bu eğilime karşı çıkarak iskeletin ayrıntılı resimlerini çizmişti; bu resimlerden bazıları çeşitli kemiklerin ayrıntılı anatomilerini yansıtıyordu). 2000'lerde asistan olarak bulunduğum Massachusetts Genel Hastanesi'nde, ortopedi asistanları şaka yollu da olsa kendilerine kemik kafa derlerdi. Ayrıca Robert Service'in savaş dönemi şiirindeki trajikomik "Kemik Kafa Bill" –düşünmeden sakatlamak ve öldürmek için eğitilmiş bir asker– monoloğunu kim unutabilir: "Benim işim hayatımı ve uzuvlarımı tehlikeye atmak / Ama... ister doğru olsun ister yanlış."

Buna karşın iskeletin, hücresel sistemler arasında en ayrıntılı karmaşıklığa sahip olanlardan biri olduğu ortaya çıkmıştır. Bir noktaya kadar büyür ve ne zaman duracağını bilir. Yetişkin yaşamı boyunca kendini sürekli olarak iyileştirir ve sakatlanmadan sonra tamamen onarır. Hormonlara hassasiyetle cevap verir; hatta potansiyel olarak kendi hormonlarını dahi *sentezler*.* Merkezî boşlukları –ilik– kan

* Gerard Karsenty ve Columbia'daki çalışma arkadaşları tarafından yapılan araştırmalar, kemiklerin yalnızca hormonlara cevap vermediğini, aynı zamanda hormon da ürettiğini ortaya koymuştu. İlk deneyler, kemik hücrelerinde üretilen osteokalsin adındaki böyle bir

üretimi için beyaz duvarlı bakımevleri gibidir. Temel yaşlılık hastalıklarından ikisi olan ve dünyanın her yerinde yaşlılarda milyonlarca ölümden sorumlu olan osteoartrit ve osteoporozun ortaya çıktığı yerdir. Ayrıca benim de kişisel can düşmanımdır: Babamın düşmesi, kafatasındaki çatlak ve orada meydana gelen kanama, sonuçta ölümünden sorumluydu.

Ama şimdi Dan'e ve kemiklerine geri dönelim. Dan, 2014 yılı yazında bir sabah, laboratuvarıma gelmek için asansörle, elinde kemik dilimleriyle dolu bir kutuyla indi; laboratuvarı benimkinin üç kat üstündeydi. İlk anda biraz meraklandım diyerek yalan söyleyebilirim ama meraklanmamıştım; her tür laboratuvardan araştırmacılar, laboratuvarımdaki doktora sonrası araştırmacılara (ve bana) gelir, örneklerine bakmamız için yalvarır, kemiklerde ilginç bir şey olup olmadığını sorarlardı ve bu, onların (ve benim) zamanını sürekli olarak çalan bir durumdu. Dan'e kibarca daha sonra gelmesini söyledim.

Ama Dan boyun eğmedi. Kısa boylu, istekli ve enerjikti, ayrıca tek bir amaca odaklanmıştı; Ozzie* yapımı bir el bombası gibiydi. Kemiklere ilgimi biliyordu. Bir onkolog olarak, kan üreten kök hücrelerinin yaşadığı kemik iliklerinden köken alan lösemi hastalığını tedavi ediyordum. Dahası, onlarca yıldır kemik hücrelerinin ve kan hücrelerinin birbirleriyle nasıl etkileştikleri üzerine çalışıyordum: Örneğin, kan kök hücreleri neden beyinde ya da bağırsakta değiller? Kemikle ilgili bu kadar özel olan ne? Kendi alanımızda bazı cevaplar keşfetmiştik: Kemik iliğinde bulunan hücreler, kan kök hücrelerine işlevlerini sürdüren özel sinyaller gönderiyordu. Bu yıllar boyunca, kemiklerin anatomi ve fizyolojisini anlamayı da öğrenmiştim. Bir faaliyeti –örneğin beyzbol topu fırlatmayı– on bin saatten daha fazla gerçekleştirdiğinizde belirli bir uzmanlık kazanacağınıza dair günümüzde popülerleşmiş bir inanç var. Hücre biyolojisinde bu, görme etkinliğinde kendini gösterir: Mikroskopla on binden fazla kemik örneğine bakmıştım.

---

proteinin şeker mekanizmasını, beyin gelişimini ve erkek üremesini düzenliyor gibi göründüğünü göstermişti ama bu bulguların bazıları halen teyit edilmeyi beklemektedir.

* (Argo, İng.) Avustralya. (*e.n.*)

Aradan bir hafta anca geçmişti, Dan yeniden geldi, aynı dalkavukluk ve kararlılık kombinasyonuyla, elinde mavi slayt kutusuyla koridorlarda pusuya yattı. Kayıtsızlığıma karşı kayıtsızdı. İç çektim ve bir göz atmaya karar verdim.

Odayı kararttım, mikroskop titreşerek odaya mavi-yeşil bir floresan yaydı. Dan, kafesteki bir hayvan gibi odanın arka tarafında volta atıyordu, *Gremlinler* hakkında bir şeyler mırıldanıyordu. Dilimler, klasik kemik histolojisini ortaya çıkaracak şekilde, bir mikrotomla güzelce kesilmişti.

Yüzeysel olarak bakıldığında kemik, sertleştirilmiş bir kalsiyum yığını gibi görünebilir ama aslında birçok hücreden oluşmuştur. Bunların en tanıdık olanı kıkırdak hücreleridir –teknik dille kondrositler– ve ayrıca iki tane kulağa çok tanıdık gelmeyen hücre tipi de vardır. Bunlardan biri "osteoblast" olarak adlandırılır: Tabakalarda kireçlenmiş matriksler oluşturmak için kalsiyum ve diğer proteinleri depolayan ve sonra yeni kemik oluşturmak için kendi birikintisi içinde sıkışan hücreler. Bu, kemik yapan, kemik depolayan hücredir: Osteoblastlar genellikle kemiği kalınlaştırıp uzatır (ismini anımsamak için İngilizcede kemik yapımı anlamına gelen "bone making" kelimesinin "b" harfini kullanırım).

Bir diğeri ise osteoklasttır: Bunlar, birden çok çekirdeği olan kemik yiyici büyük hücrelerdir. Sürekli budama yapan bahçıvanlar gibi matriksi çiğner veya içinde delikler açarlar (onu İngilizcedeki "kemik çiğnemek" anlamına gelen "bone chewing" tabirinde bulunan "c" harfiyle hatırlıyorum).* Osteoblastlar ve osteoklastlar –kemik yapıcılar ve kemik çiğneyiciler– arasındaki dinamik denge, kemiğin homeostazını sürdürmesini sağlayan mekanizmalardan biridir. Osteoblastlar ortadan kaldırılırsa yeni kemik yapılamaz. Osteoklastlara –kemik çiğneyicilere– zarar verilirse kemik kalınlaşır, sert görünür –ilk patologların deyişiyle "taş kemik"– ancak tamiri zordur. İçerideki boşluklar daralır ve ilik için yer bırakmaz, sonucunda osteoporoz adı verilen hastalığı ortaya çıkarır.**

---

* Burada aynı zamanda osteoklastın İngilizce yazılışı olan "osteoclast" sözcüğündeki "c" harfi ile bir bağlantı kurulmaktadır. (*ç.n.*)

**Sadece kemikteki hücreleri listeledim. Kemik iliğinde bulunan hücrelere ait çok daha geniş bir katalog vardır. Bunlar kan kök hücrelerini ve kan öncülerini içerir. Kan kök hücre sistemi için destekleyici bir rolü olduğu düşünülen stromal hücreler vardır. Nöronlar, yağ depolayan hücreler –adipositler– ve kanı iliğin içine ve dışına taşıyan kan damarı hücreleri (endotel hücreler) vardır.

Ancak kemik sadece incelip kalınlaşmaz. Aynı zamanda uzar. Ve kemiğin uzamasında hücresel bir gizem vardır. Organların büyümesini sağlayan hücre koleksiyonlarıyla tanışmıştık. Peki, bir organın uzamasını sağlayan hücre koleksiyonları nasıl olup da belirli bir yönde hareket ederler? Marie-François Bichat gibi ilk anatomistler, erken gelişim aşamasında kemiğin yapışkan bir kıkırdak matris olarak büyümeye başladığını fark etmişlerdi. Daha sonra kalsiyum depoluyor, kemik olarak tanımladığımız yapılar halinde sertleşiyor ve büyümeye başlıyordu. Ancak boydaki temel değişim kemiklerin uçlarında meydana geliyordu; "orta kısım" ise görece sabitti. 1700'lerin ortalarında cerrah John Hunter büyümekte olan, ergenlik çağındaki bir kemiğe iki vida çaktı. Birbirine olan uzaklıklarının değişmediğini gözlemledi. Oysa vidaları kemiklerin iki ucuna yerleştirmiş olsaydı kemiğin uzadığını izleyebilirdi. Uzatıldıkça iki ucu birbirinden daha da uzaklaşan elastik bir bant gibi, vidalar da zamanla birbirinden uzaklaşırdı. Kısacası, kemiğin ucunda onu uzatan ve yeni hücreler üreten hücreler vardır ama ortasında yoktur.

Kemikte özel bir yer vardır: Tam olarak baş kısmının –uzun kemiklerin sonundaki yumruk şeklinde kısmın– aksla birleştiği noktada. O kesişim noktasında kemiğin içine gömülü bir yerde, "büyüme plağı" adı verilen bir yapı bulunur. Eğer parmaklarınızı büküp bir yumruk haline getirir ve alt kol kemiğinizi uzun kemiğin aksı, yumruğunuzu da kemiğin ucu olarak hayal ederseniz büyüme plağı tam bileğinizin olduğu noktada konumlanacaktır.

Büyüme plağı, çocuklarda ve ergenlerde bulunur –bazen röntgen filmlerinde beyaz bir çizgi olarak görebilirsiniz– ancak yetişkinliğe girildikçe kapanır. Büyüme plağını, genç kemik hücreleri için bir kreş gibi düşünebilirsiniz. Olgunlaşmış kıkırdak hücrelerini ve osteoblastları meydana getiren bu büyüme plağıdır. Genç kıkırdak hücreleri ve daha sonra da kemiği oluşturan osteoblastlar, büyüme plağından köken alır ve kemiğin baş kısmına bitişik bölgeye göç ederek, baş kısmıyla aks arasında –sonunda kemiği uzatan– yeni bir matriks oluşturur ve kalsiyum biriktirirler.

Dan'in slaytlarının devreye girdiği yer de burasıydı. Büyüme plağının varlığı onlarca yıldır bilinmekteydi. Peki ama kemiğin büyümesi, özellikle genç bir erkek veya kadının her hafta santim santim

uzadığı ergenlik dönemindeki o şiddetli atılım sırasında nasıl sürdürülüyordu? Tam olgunlaşmış kıkırdağın –hipertrofik kıkırdak– büyümediğini ya da bölünmediğini biliyoruz. O halde hafta hafta bu kemik hücrelerini doğuran hücreler hangileriydi? Genç kıkırdak ve kemik hücrelerini meydana getiren bir iskelet hücresi rezervi mi vardı? Dan'in faresindeki ışıma yapan hücreler tam olarak büyüme plağında, bir dizi mükemmel şekillendirilmiş diş gibi, düzgün, hafif kavisli bir sıra halinde konumlanmışlardı. Baktım ve sonra bir daha baktım. Şimdi büyük bir meraka kapılmıştım.

Bir biliminsanı ekibinin –çoğunlukla iki araştırmacının– yaşamında, dilin ortadan kaybolduğu bir an vardır. Dan ve benim aramda da buna benzer bir an yaşandı. Dil –ya da en azından geleneksel anlamdaki dil– ortadan kaybolmuştu. İçgüdülerimizle iletişim kuruyorduk. Birbirimize, çoğunlukla kelimeler olmadan, fikirlerin feromonlarını geçiriyorduk. Gece geç vakte kadar kalır, volta atar, gerçekleştirmemiz gereken bir sonraki deney üzerine düşünürdüm. Ertesi sabah laboratuvara döndüğümde Dan'in onları çoktan yaptığını görürdüm.

İlk deney dizisi basitti. Bu hücreler *neydi?* Nerede yaşıyorlardı? Hangi süre zarfında? Dan'in ilk deneyleri, genç bir farenin büyüme plağındaki Gremlin-1 üreten hücreleri aydınlatmıştı. Fetal dönemdeki bir farede, bunların tam olarak yeni kemik ve kıkırdağın oluşturulduğu yerde parıldayarak toplandıklarını keşfetmişti. Ufacık bir ayağın ya da minik bir parmağın meydana gelişini hayal edin. Hücreler tam oradaydı ve hararetle bölünüyorlardı.

Sonra, onları takip etmeye devam ederken nefes kesici bir şey oldu: Hücreler, yeni doğan kemiğin ucundan büyüme plağına –aksın uzun kemikle birleştiği yere– doğru göç ettiler ve kendilerini büyüme plağında düz bir tabaka olarak düzenlediler. Fare büyüdükçe ve kemiğin uzaması tamamlandıkça, hücreler gitgide daha az çoğaldı ve sayıları azaldı. O halde bu hücrelerdeki bir şeyin kemik oluşumuyla ilgisi vardı.

Peki, bu tam olarak neydi? Dan'in yarattığı moleküler ışıldamanın başka bir özel yanı daha vardır. Bu ışıldamayı, bölünen bir hücrenin akıbetini takip etmek için kullanabilirsiniz. Bazı ek yapılandırmalar gerektirir ama bir hücre Gremlin-1 proteinini ürettiğinde (ve böylece floresan ışıma yaptığında), yavrusu olan hücrelerin de floresan hale gelmesini ve bu yavruların yavrularının da karanlıkta parlamasını ve bunun sonsuza dek devam etmesini sağlayabilirsiniz. Bu tekniğe

soy izleme adı verilir. Tıpkı, zamanda ve mekânda yayılmış olsalar bile devasa bir ailedeki her bir aile üyesini bir şekilde bulabilmek gibi. Bu bütün bir aile ağacını aydınlatmanın moleküler bir yoludur.

Dan, bu deneyleri çok genç bir fare üzerinde gerçekleştirdi. Gremlin genini ifade eden hücreleri izlediğinde, genç kıkırdak dokusunu meydana getirdiklerini keşfetti. Bu beni de meraklandırmıştı; kıkırdak oluşturan hücreler her zaman biraz gizemli olmuştur. Ancak Dan, dokuya daha uzun zaman periyotlarında baktıkça aile ağacı da gitgide karmaşıklaştı. Işıtılan bir sonraki hücreler, olgun kıkırdakların dolgun, iri hücreleriydi. Sonra, osteoblastlar –kemik yapan hücreler– ışımaya başladı. En sonunda ise hiç bilinmeyen bir hücre tipi ortaya çıktı; retiküler hücreler olarak adlandırdığımız, dışarıya doğru uzanan, işlevini henüz bilmediğimiz ince liflere sahip hücreler. Belki de en dikkat çekici olanı, etiketlenmiş *Gremlinlere* sahip orijinal hücrelerin –ilk başta gelenler– en azından genç farelerde ortadan kaybolmamış olmalarıydı. Kısacası Dan, büyüme plağına yerleşmiş ve daha sonra kıkırdak hücreleri ve onların olgunlaşmasıyla oluşan osteoblastları –kemiğin temel bileşenlerinden ikisini– ortaya çıkaran *o* hücreyi bulmuştu. Onlara osteo (kemik), kondro (kıkırdak) ve retiküler hücreler –"OCHRE" hücreleri– adını verdik.

Dan makalesini ben ve Tim Wang'le birlikte, 2015 yılında *Cell* dergisinde yayımladı. Tam da aynı zamanlarda, Stanford'da Irv Weissman'la birlikte çalışan parlak bir doktora sonrası araştırmacısı (ve şimdi yardımcı profesör) olan Chuck Chan de bir iskelet kök hücresi keşfetti.

Zayıf ve uzun boylu Chan, bir punk-rockçıya benzer; laboratuvara, bütün gece sürmüş bir partiden çıkıp geliyormuş gibi görünür. Ama deneysel disiplini ürkütücü ölçüdedir. Chan, Weissman ve cerrahlıktan bilimsel araştırma alanına dönen Michael Longaker, kemikleri öğütmüş, kıkırdak ve kemikleri meydana getiren iskelet hücresi popülasyonlarını saflaştırmak için Weissman'ın en sevdiği yöntemi –akış sitometrisi– kullanmışlardı. Makaleleri, *Cell* dergisinde bizimkiyle arka arkaya çıktı. İki ekibin hücreleri arasındaki benzerlik –genetik, fizyolojik ve histolojik– çarpıcıydı. Bir süre boyunca bu hücreleri nasıl adlandıracağımız konusunda dostça bir mücadeleye giriştik. Ama özellikle sevdiğim bir renk de olan OCHRE* artık onun üzerine yapışmıştı.

* İngilizcede "ochre", Türkçede okra olarak bilinen renge karşılık gelir. (*ç.n.*)

Dan'in ve Chuck'ın orijinal makaleleri arkalarında bir dizi soru da bırakmıştı. İşaretlenmiş Gremlin taşıyan bu hücrelerin önce –ara bir durum olan– genç kıkırdakları ve sonra osteoblastları mı oluşturduğu yoksa ikisini aynı anda mı meydana getirdiği hâlâ bilinmemektedir. Bu karara yön veren içsel ya da dışsal faktörler var mıdır? Denge, yani homeostaz nasıl korunur? Ve bu hücreler kendini yeniliyorlar mı? Bu hücrelerin fare kemiklerine naklini içeren ilk deneylerin sonuçları, kendilerini yenilediklerini *gösteriyor*. O halde işaretlenmiş Gremlin taşıyan hücrelerin, birçok hücre tipine farklılaşabildikleri ve kendilerini yenileyebildikleri için gerçek iskelet kök hücreleri olarak anılmaları uygun olacaktır. Bir iskelet öncüsü ya da kök hücresi olduğu varsayılan OCHRE hücresi, benim ve laboratuvarımın en çok gurur duyduğu keşif olabilir. İki çok eski gizemi çözen potansiyel bir cevabı –bir teoriyi– temsil ediyorlar. Kemik, ergenlik döneminde nasıl büyüyor? Kemiğin iki ucundaki büyüme plaklarına yerleşmiş özel bir hücre popülasyonu, kemiğin uzamasına izin veren kıkırdak ve osteoblastları ortaya çıkardığı için. Peki, büyümeyi neden durduruyor? Bu popülasyon, erken yetişkinlik dönemine kadar zamanla azaldığı ve sonunda çok az miktarda kaldığı için.

Ama bekleyin. Olaylar bir kez daha tersine dönecekti. Teksas'ta, Weissman'ın eski bir stajyeri ve tanıdığım tartışmasız en inatçı kök hücre biyoloğu olan Sean Morrison, kemik iliğinin içinde yer alan ve osteoblast üretip kemik biriktirebilen başka bir hücre tipi keşfetti. Etiketlenmiş Gremlin taşıyan hücrelerden farklı olarak, Morrison'ın hücreleri (onlara ifade ettikleri bir gen nedeniyle LR hücreleri adını vermişti) yetişkinliğin ilerleyen dönemlerinde doğar ve ağırlıklı olarak akslar –büyüme plağı değil, iki plak arasındaki uzun kemik tüpü– boyunca biriken kemiği meydana getirir. Kıkırdak hücreleri ya da retiküler hücreler meydana getirmez. Kemiğin uzun aksını kırarsanız ortada bir yerlerde LR hücreleri harekete geçer ve kemiğin hasar gören uzun kısmını tamir edecek olan kemik yapıcı hücreler üretirler.

Bu ne karmaşa, diyebilirsiniz ancak durum tam tersidir. Kemik sadece tek bir yenileştirici hücre kaynağı olan bir organ değildir; bir yenileştirme kimerasıdır. İki bölge için en az iki kaynağı vardır. İlk olarak, büyüme plağına yerleşmiş olan ve kemiğin uzamasını

sağlayan OCR (ya da OCHRE) hücreleri vardır. Gelişimin başlangıcında ortaya çıkarlar ve yaşlandıkça kademeli olarak ortadan kaybolurlar. İkinci olarak ise ergenliğin sonlarında ve yetişkinlikte ortaya çıkarak uzun kemiklerin *kalınlığının* korunmasına katkıda bulunan ve kemik kırıklarını onaran LR hücreleri vardır.

O halde Morrison'ın verileri, üçüncü bir gizem için potansiyel bir çözümü de temsil etmektedir. Kemik, büyüme plağı yok olup gittikten sonra, yetişkinlerde nasıl kalınlaşabiliyor ve kırıkları tamir edebiliyor? Muhtemelen bu işlevi gerçekleştiren –büyüme plağında değil, kemik iliğinin içinde yerleşmiş– farklı hücrelere ait bir rezerv popülasyon bulunuyor. İlk doğan hücreler (yani Dan'in buldukları) fetal yaşam sırasında kemiği meydana getirip uzatır ve sonra yetişkin yaşamında büyüme plağının korunması gibi daha sınırlı bir rol üstlenirler, diye düşünüyoruz. Sonradan doğan hücreler (Morrison'ın buldukları) kırıkları düzelten ve kemiğin bütünlüğünü koruyan ikinci bir ordu gibi ilerlerler. Bu "iki ordulu" çözüm, kemik yapma ve kemiği koruma işlevini birbirinden ayırır. Neden iki ordu vardır? Bilmiyoruz.

Dan, 2017'de Avustralya'ya dönüp beni boynu bükük bıraktı ama sonra okyanus ötesinden (çok makbule geçen) bir el bombası daha fırlattı. Kısa boylu, hırslı, Dan'in yoğunlaşmış enerjisine ve tek bir noktaya odaklanan zihnine sahip olan Jia Ng, işaretlenmiş *Gremlin* taşıyan hücreleri çalışmak üzere 2017 yılında laboratuvara geldi. Dan'in sorduğu sorular fizyolojikken (kemik ve kıkırdak nasıl büyür?), Jia patolojik tersiyle (kemikler nasıl bozulur?) ilgileniyordu.

Osteoartrit bir kıkırdak dejenerasyonu (bozulması) hastalığıdır. Eski öğretiye göre kemikler arasındaki sürekli sürtünme, kemiğin –örneğin femurun– başındaki kıkırdağın kayganlaştırıcı astarını aşındırır. Eklem yüzeyindeki kıkırdak hücreleri ölür ve sonra eklemin altındaki kemik aşınmaya başlar. Jia da Dan'in laboratuvarda öncülük ettiği teknikleri kullanarak osteoartritli farelerle çalışmaya başlamıştı.

İlk sürpriz, yerleştikleri alanla ilgiliydi. Büyüme plağında yerleşmiş, yeni kıkırdak ve kemik meydana getiren iskelet kök hücreleri gözümüzü o kadar kör etmişti ki bulundukları başka bir bölgeyi

gözden kaçırmıştık. Yeni bir gözle tekrar baktığımızda, etiketlenmiş Gremlin taşıyan OCHRE hücreleri aynı zamanda kemik başının tam üzerinde, ince, peçe benzeri bir tabakanın içinde de bulunuyordu. İki kemiğin birleştiği eklemde, tam da osteoartritin köken aldığı yerde ışıl ışıl, baştan çıkarıcı şekilde oturuyorlardı.

Takip eden günlerde yaşanan coşkuyu tarif etmek zor. Sabahları bir fincan kahvemi içer, not defterimi çantama koyar, otoyoldan hızlıca laboratuvara gider ve Jia'nın önceki gecenin kesimleriyle hazırladığı slaytların olduğu mikroskop odasına koşardım (o gece geç saatte, ben sabah erken saatte çalışıyordum). Mikroskop açılırdı ve ben bakıp sayardım. *Görürdüm.*

Jia, Dan'in soy izleme deneyine –kalıcı bir moleküler dövmeyle bir hücreyi, yavrularını, torunlarını vs. işaretlemeye– geri döndü. Dan'in deneylerinde olduğu gibi sonuç yine bir sürprizdi: Hücreleri ilk etiketlediğinde, hemen eklem yüzeyinde, ince, tül benzeri bir tabakada konumlanmışlardı. İlk haftalar geçip giderken eklemde tabaka tabaka kıkırdak meydana getirmeye başladılar. Bir ay içinde, kıkırdağın altında kemik hücrelerinin ortaya çıktığını gördük.

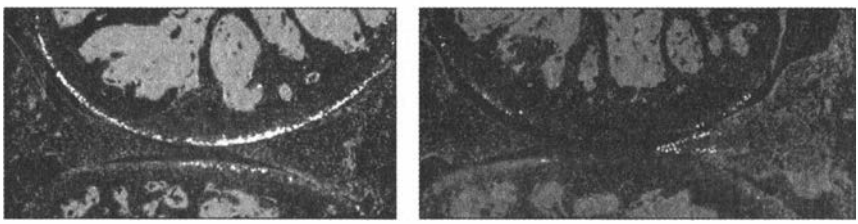
Peki, artrit sırasında bu hücrelere ne olmuş olabilirdi? İşaretlenmiş Gremlin taşıyan kök hücrelerin (OCHRE hücrelerinin) yenileyici bir rezerv gibi davrandığını öne sürerek ödenek başvurusunda bulunduk. Fareler artrit hastalığına yakalanınca, OCHRE hücrelerinin kaybedilen kıkırdağı –kök veya öncü hücrelerin diğer dokularda, aşınma ya da yaralanma sırasındaki davranışlarına çok benzer biçimde– yenilemeye çalışacağını düşünüyorduk. Osteoartrit, kendini onarmaya çalışan ancak bunu başaramayan bir dokunun "forme fruste"siydi: hüsrana uğramış hali.

Bilim eğitiminde, bir hipotez ya da teori hakkında tam anlamıyla haklı çıkmanın saadeti üzerine çok şey yazılmıştır. 1900'lerin başında Einstein'ın ışık hızının sabitliği yönündeki önermesi, daha önce Albert Michelson ve Edward Morley tarafından yapılmış deneysel gözlemleri olağanüstü bir şekilde doğrulayacaktı. ("Michelson-Morley deneyi bizi ciddi bir utanca sürüklememiş olsaydı hiç kimse görelilik kuramını [kısmen] bir kefaret olarak görmezdi," diye yazacaktı Einstein daha sonra.) Ancak bilimde ikinci tür bir saadet daha vardır: tam anlamıyla yanılıyor olmanın tuhaf coşkusu. Bu eşdeğer ve zıt bir saadet duygusudur: Bir deney, bir hipotezin yanlış olduğunu kanıtladığında ve gerçek, sanki bir eksen üzerindeymiş gibi zıt yöne doğru döndüğünde ortaya çıkar.

Jia, farelerde artrit hastalığına yol açtıktan (bunu yapmanın, femoral eklemleri zayıflatacak bir mekanizma kullanmak da dahil, birçok yolu vardır. Tetiklenen hasar hafiftir ve fare neredeyse her zaman iyileşir) üç hafta sonra, kemik örneklerini incelemek üzere mikroskobun başına geri döndük. Floresan proteiniyle ışıldayan OCHRE hücrelerinin hızla çoğalmasını ve yaralanmayı durdurmaya çalışmasını bekliyorduk. Aynı mavi-yeşil ışık, odayı doldurmuştu.

Tümden yanılmıştık. Tetiklenen bir hasarı olmayan genç farelerde, işaretlenmiş Gremlin taşıyan OCHRE hücrelerinin beklenen tabakası –aynı parıldayan hücre tabakası– eklem yüzeyinde hiç bozulmamış halde duruyordu. Hasar almış farelerdeki hücreler ise –beklediğimiz gibi eklemi kurtarmak üzere hiperaktif ve sürekli bölünen bir hale gelmek yerine– ölmüştü ya da ölmek üzereydi. *Hasar kök hücreleri öldürmüştü*; kıkırdak üretimini daha fazla devam ettiremeyecek kadar fazlasını.*

Mikroskopu kapattım ve içerideki ışık titreşti. Osteoartrit belki de kök hücre kaybından kaynaklanan bir hastalıktı. İlk aşamalarda yıpratılmış olan hücreler kıkırdak üreten kök hücrelerdi ve kıkırdak üretimini daha fazla devam ettiremiyorlardı. Büyüme ve dejenerasyon arasındaki denge bozulmuştu. Verilen hasar, eklemdeki kıkırdağın –(kök hücreler aracılığıyla) yeni kıkırdak büyütme ve (yaşlanma ve hasar görme nedeniyle) eski kıkırdağın bozunması arasındaki– içsel dengesini koruma yeteneğine zarar vermişti.



(a) (b)

(a) Floresan proteini tarafından aydınlatılan işaretlenmiş *Gremlin* taşıyan hücrelerin gösterildiği genç bir fare, (b) artrit tetikleyici bir hasarın ardından işaretlenmiş Gremlin taşıyan hücrelerin kademeli olarak öldüğü ve yok olduğu aynı eklem. Görseller Jia Ng'in çalışmasından.

Bu noktayı tespit eden birçok deney vardı. İhtiyatlı bir doktora sonrası araştırmacısı olan Toghrul Jafarov, Jia'nın çalışmasını

* Bu çalışma halen biliminsanları tarafından gözden geçirilmektedir.

çabucak kavradı. Yüksek oranda beceri gerektiren teknikler kullanarak diz eklemine enjekte edilen bir kimyasalla işaretlenmiş Gremlin taşıyan hücreleri zorla öldürmeyi öğrendi. Temelde Jia'nın deneyini tersten yaptı (eğer osteoartrit işaretlenmiş Gremlin taşıyan hücrelerin ölümüyle ortaya çıkıyorsa bu hücrelerin öldürülmesi osteoartrite neden olur muydu?). Fare, dikkat çekici bir biçimde osteoartrit geliştirdi. Hatta diğer türlü normal olan, genç, sağlıklı ve hareketli fareler bile eklem bütünlüklerini kaybetmeye başladı. Hücreler tekrar kıkırdak oluşturmaya başlayana dek aksayarak yürüdüler.

Jafarov deneylerin yönünü değiştirmeye devam etti. İşaretlenmiş Gremlin taşıyan hücrelerin onarımı için hayati olan bir geni etkisiz hale getirdi ve böylece hücreleri genetik olarak öldürdü. Farelerde bir kez daha osteoartrit, bu sefer gördüklerimizin hepsinden daha şiddetli bir biçimde ortaya çıktı. (Kemikleri gördüğümde nefesim kesilmişti. Kıkırdağın aşındığı öyle kemik bölümleri vardı ki uç kısmı dinamitle patlatılmış bir dağ gibi görünüyordu. Alt kısmındaki kemiği oluşturan ham "kayalar" çıplak ve ufalanmış şekilde görünür hale gelmişti.)

Jafarov, hayvanlardan Gremlin-pozitif hücreleri saflaştırarak doku kültüründe büyüttü ve farelere nakletti. Bölünerek (sayı olarak az olsalar da) daha fazla işaretlenmiş Gremlin taşıyan hücre meydana getirdiler ve en baştan kemik ve kıkırdak yapmaya başladılar. İşaretlenmiş Gremlin taşıyan hücrelerin eklem boşluğundaki sayısını artıracak bir ilaç da ekledi. Fareler artık osteoartrite karşı korumalıydı.

Toghrul, Jia, Dan ve ben, 2021 kışında verilerimizi yayımlanmak üzere gönderdik. Osteoartrit hakkında yeni, radikal bir hipotez öneriyorduk. Bu hastalık, yalnızca kıkırdak hücrelerinin aşınma ve hırpalanmayla dejenerasyonundan ibaret değildir. Öncelikle eklemin talebine yetişmek üzere yeterli kemik ve kıkırdak üretemeyen, işaretlenmiş Gremlin taşıyan kıkırdak öncü hücrelerinin ölmesinin neden olduğu bir *dengesizliktir.* Böylece dördüncü bir kadim gizemi açıklayacak bir teorimiz vardı: Yetişkinlerde, eklemlerdeki kıkırdak neden kemik kırıklarında olduğu gibi onarılmaz? Onarıcı hücreler hasarla birlikte öldüğü için.

Hasar görme ve onarılma bir sınırı paylaşırlar ama biz yaşlandıkça, hasar ve yenilenme yeteneğinin zayıflaması, bariyerlerin üstünden sinsice ilerler. Osteoartrit, yenilenmeyle ilgili bir hastalıktan kaynaklanan bir bozulma hastalığıdır. *Yenileştirici* homeostazdaki bir kusurdur.

Bu deneylerden hangi genel ilke çıkarılabilir? Hücre biyolojisinin en sıradışı muammalarından biri, organların ilk meydana gelişleri sırasında görece tekdüze bir örüntü takip edilir gibi görünürken,* yetişkinlikte dokuların bakım ve onarımının kendine has şekilde ve o dokuya özel olarak gerçekleşmesidir. Karaciğeri ikiye bölerseniz kalan karaciğer hücreleri, yetişkinlerde bile karaciğeri yeniden eski boyutuna yakın bir noktaya kadar büyütecektir. Bir kemiği kırarsanız, osteoblastlar –her ne kadar bu süreç yaşlı yetişkinlerde çarpıcı biçimde yavaşlasa da– yeni kemik biriktirir ve kırığı tamir eder. Ancak hasarın, bir kez oluştuğunda kalıcı hale geldiği başka organlar da vardır. Beyindeki ve omurilikteki nöronlar, bir kez bölünmeyi durdurduğunda kendilerini yenilemek için de bölünmezler (bunlar "post-mitotik" yani bölünme yetilerini kaybetmiş hücrelerdir). Belirli böbrek hücreleri de öldükten sonra tekrar geri gelmezler.

Eklemlerdeki kıkırdak –Dan, Jia ve Toghrul'un keşfettikleri gibi– arada bir yerlerde bulunur. Eklemdeki tam olgunlaşmış kıkırdak hücreleri yetişkin farelerde büyük oranda post-mitotiktir. Ancak genç farelerde, kıkırdak üretebilen bir hücre rezervi *vardır*; yaşla ve zarar görerek, sonunda tamamen yok olana kadar radikal biçimde azalır.**

Her organ ve her hücre sistemi, onarım ve yenileme için kendine has bir Yara Bandı türü seçmiş gibidir. Kuşlar da arılar da bunu gerçekleştirir ama kuşlara ve arılara (ya da karaciğer ve nöronlara) özgü yol ve yöntemlerle. Evet, genel bazı ilkeler *vardır*: Organlar hasarı ve yaşlanmayı algılayan "onarıcı" hücreler barındırırlar. Ancak her organdaki onarımın kendine özgülüğü, bireysel-hücresel Yara Bantlarının birlikte döşendiğini ve her organ için benzersiz kaldığını göstermektedir. O halde hasar ve onarımı anlamak için bunu, organ organ, hücre hücre yapmamız gerekir. Ya da belki de hâlâ gözden

* Embriyodaki iç hücre kitlesi, daha önce de bahsettiğim gibi, üç katmana ayrılır ve bunu notokord oluşumu ve nöral tüpün içe kıvrılması takip eder. Embriyo çeşitli bölümler halinde organize olur ve onu takiben vücut ekseni boyunca organların oluşumu, hücreleri kaderlerine uyum sağlamaya teşvik eden dışsal sinyaller ve hücrelerde bu sinyalleri bütünleştiren içsel faktörlerle yönetilir.

** Henry Kronenberg ve çalışma arkadaşlarına ait yakın tarihli bir makale, olgun kıkırdak hücrelerinin bir kısmının –doğru sinyaller verildiğinde– "uyanabildiğini" ve tekrar bölünmeye başladığını göstermiştir. Bu hücrelerin Dan, Jia ve Toghrul'un bulduklarına benzer olup olmadığı halen görülmeyi bekliyor.

kaçırdığımız *genel* bir onarım ilkesi vardır. Tıpkı hücre biyolojisinin, araştırmacıların diğer hücre sistemlerinde bulduğu genel ilkeleri gibi.

O halde hücre biyolojisi açısından hasar veya yaşlanmayı, bu nedenle daha soyut biçimde, bozunma oranıyla onarım oranı arasındaki, tek tek her hücrenin ve organın kendine has bir değere sahip olduğu şiddetli bir savaş olarak hayal etmek daha kolay olabilir. Bazı organlarda hasar, onarıma üstün gelir. Bazılarında onarım, hasar ile aynı hızda devam eder. Başka bazı organlarda ise bir oranla diğeri arasında hassas bir denge vardır. Durağan haldeki beden, sabitliğini koruyor gibi –askıda– görünür. *Öylece bir şeyler yapma, dur orada.* Ancak sabit kalmak, olduğun yerde durmak bir hareketsizlik değil, tam tersine çılgınca aktif bir süreçtir. "Hareketsizlik" –stasis– gibi görünen şey aslında rekabet halinde olan bu iki oran arasındaki dinamik bir savaştır. Philip Larkin'in yazdığı gibi, "Ölünce paramparça olursun / Sen olan parçalar / Hızla uzaklaşır birbirinden sonsuza dek / Hiç kimse görmeden."

Ancak ölüm, organların parçalara ayrılması değildir. İyileşmenin coşkunluğuna karşı hasarın yıkıcı eziyetidir. Ryan'ın söylediği gibi, çürümeyle savaşan duyarlıktır.

Bu çetin savaştaki ana askerler hücrelerdir: Doku ve organlarda ölen hücreler ile doku ve organları yenileyen hücreler. Bir an için homeostaz kavramına, yani iç ortamdaki istikrarın korunmasına geri dönelim. Bu fikri ilk olarak, hücrenin içsel değişmezliğini nasıl koruduğunu anlamak için andık. Daha sonra onu, sağlıklı bir bedenin metabolik ve çevresel değişimlere –tuz yükü, atıkların bertaraf edilmesi, şeker metabolizması– karşı nasıl uyum sağladığını anlamakta kullandık. Şimdi de onu, hasar ile onarım arasındaki dengenin korunmasına uyguluyoruz. Mutlakların en mutlağı olan ölüm, aslında bozunma ve yenilenme güçleri arasındaki göreli bir dengedir. Dengeyi bir yönde itelerseniz –hasar oranı, onarım ya da yenilenme oranına üstün gelirse– uçurumdan düşersiniz. Değişen rüzgârlarla boğuşan balık kartalı, havada asılı duramaz.

BENCİL HÜCRE

Ekolojik Denklem ve Kanser

Kimya ya da tıp alanında eğitim görmüş olmayanlar kanser sorunun gerçekte ne denli zor olduğunu anlayamaz. Bu neredeyse –tam olarak değil ama neredeyse– sol kulağı eritip sağ kulağı zarar görmeden bırakan bir madde bulmak kadar zordur.

—William Woglom, 1947

Tam bir turun ardından sonunda sonsuza dek yeniden doğabilen hücreye dönüyoruz: kanser hücresine.* Hiçbir hücrenin doğuşu ya da yeniden doğuşu bu kadar yoğun veya tutkuyla çalışılmamıştır. Yine de onlarca yıllık araştırmalara rağmen, kanserin hem doğuşuna hem de yeniden doğuşuna engel olmaya yönelik girişimlerimiz engellerle karşılaştı. Kanserin kökeninin, yenilenmesinin ve yayılmasının doğası ve mekanizmasının bazı özellikleri açığa kavuştu. Buna karşın gizemini hâlâ koruyan çok şey var.

Bir kanser hücresinin kötücül bölünmesini anlamaya normal hücrelerin bölünmesinden başlayabiliriz. Elinizdeki bir kesiği düşünün. Kesiğe verilen cevabı, yaralanmadan sonra dokunun durumunu eski haline getiren –iş başındaki homeostaz– bir dizi hücresel olay şeklinde açıklayabiliriz. Kan akar. Doku hasarı tarafından harekete geçirilen plateletler ve pıhtılaşma faktörleri yaranın etrafında toplanır. Nötrofiller tehlike sinyali algılar ve enfeksiyona karşı ilk cevap veren hücreler olarak bölgede birikir, patojenlerin kendiliğin

* Elbette tek bir "kanser hücresi" diye bir şey yoktur. Kanser, geniş bir hastalıklar topluluğudur ve tek bir kanser bile birçok farklı hücre içerebilir. Burada yapmaya çalıştığım şey, çoğu kanser hücresinin paylaştığı genel ilkeleri süzüp bir araya getirmektir. Sonraki sayfalarda kanser hücrelerinin tek bir hastada dahi nasıl farklılaştığını daha açık göreceğiz.

sınırlarından içeri sızma şansı yakalamasını önlemek için bekçilik ederler. Bir pıhtı oluşur ve yara geçici olarak tıkanır.

Sonra iyileşme başlar. Yara yüzeyselse derinin iki ucu birbirleriyle birleşir. Derinse deri altındaki fibroblastlar –neredeyse her dokuda bulunan iğ şeklindeki hücreler– yaranın altında bir protein matriksi oluşturmak üzere yavaş yavaş birikir. Sonra deri hücreleri yarayı kapatmak için bazen bir iz bırakarak, matrisin üzerinde çoğalır. Bir kez birbirlerine dokunduktan sonra bu hücreler bölünmeyi durdurur. Süreci koordine etmek birçok hücre gerektirir. Yara iyileşmiştir.

İşte hücre biyolojisini ilgilendiren bir açmaz: Deri hücrelerinin büyümeye başlamasını sağlayan nedir? Ve kanser açısından daha önemli olan soru, onları *durduran* nedir? Kendimizi her kestiğimizde, neden bir ağacın dal uzatması gibi yeni bir uzantımız çıkmıyor?

Cevap bizi kısmen, bu kitabın başlangıcına geri götürüyor: Hunt, Hartwell ve Nurse'ün keşfettiği, hücre bölünmesini kontrol eden genlere. Kesik oluştuğunda yaradan ve yaraya cevap veren hücrelerden gelen sinyaller –içsel ve dışsal işaretler– onarıcı hücrelerin bölünmesini başlatan bir dizi geni etkinleştirir. İyileşme tamamlanıp deri hücreleri birbirine dokunduğunda ise bir başka sinyal grubu, hücreleri döngüden çıkmaları için bilgilendirir. Bu sinyalleri bir arabadaki gaz ve fren olarak düşünebilirsiniz: Yol tamamen açık olduğunda (yaralanma olayından hemen sonra) araba hızlanır ama trafik yoğunlaştığında hücre bölünmesi aşamalı olarak yavaşlayıp durur. Bu, düzenlenmiş hücre bölünmesidir ve her gün, her insanın bedeninde milyonlarca kez gerçekleşir. Tek bir hücreden bir organizmanın gelişmesinin temelidir. Neden bazı embriyolar boyutlarının yirmi katına kadar büyümezler? Bu, embriyogenez için temeldir. Neden bir yerimizin kesildiği her seferde yeni bir uzuv çıkarmıyoruz? Bu, bir organdaki sürekli onarım ve yenilenmenin temelidir. Neden kız kardeşinin hücreleri kendisine nakledilen Nancy Lowry fazla kan üretip infilak etmedi? Bu, kan kök hücrelerinin nasıl yeni öncüler ürettiğini, normal kan değerleri sağlandığında da durduğunu anlamamızın temelidir.

Ancak kanser, bir anlamda içsel homeostazdaki bir bozulmadır: Ayırt edici özelliği, hücre bölünmesindeki bir düzensizlik oluşudur. Gaz ve freni kontrol eden genler çalışmaz –bir başka deyişle mutasyona uğramışlardır– ve bu nedenle şifresini taşıdıkları proteinler artık doğru bir bağlamda işlev görmezler. Gaz pedalı kalıcı olarak

sıkışmış ya da frenler kalıcı olarak patlamıştır. Daha genel olarak ise kanserli bir hücrenin büyüme işlevindeki bozukluk, her iki olayın –sıkışmış gaz pedalı genleri ve patlamış frenler– bir kombinasyonudur. Araçlar trafik tıkanmışken hız yapmaya devam eder, birbirinin üstünde birikir ve bir tümöre neden olurlar ya da çılgınca farklı yollara sapar ve metastaza yol açarlar. Niyetim kanser hücrelerine bir kişilik vermek değil. Bu doğal seleksiyonu gerektiren Darwinci bir süreçtir: Başarılı olan hücreler hayatta kalmaya en uygun olanlardır. Ait olmadıkları koşullarda ve ait olmadıkları dokularda büyümeye ve bölünmeye en iyi uyum sağlamış hücreler oldukları için doğal olarak seçilmişlerdir. Doğal seçilim, kendileri için yarattıkları kanunlar dışında, aidiyete dair bütün kanunları çiğneyen hücreler yaratır.

Yukarıda da açıkladığım gibi, gaz ve fren genlerindeki "arızalar" mutasyonlardan –DNA'da (ve dolayısıyla proteinlerdeki) genlerin işlevini düzensizleştiren ve böylece genellikle kalıcı olarak "açılan" ya da "kapanan" değişikliklerden– kaynaklanır. Sıkışan "gaz pedalları" onkogenler olarak adlandırılır, patlayan frenler ise tümör baskılayıcılar. Kansere neden olan bu genlerin çoğu, (bazıları öyle olsa da) doğrudan hücre döngüsünü yöneten genler değillerdir. Bunun yerine birçoğu komutanların komutanları gibi hareket ederler: Hücre içindeki kötü huylu bir protein sinyalleri kaskadı sonunda hücreyi bir tür mitotik çılgınlığa –kontrolsüzce bölünmeye– sürükleyene kadar başka proteinleri işe koşan başka proteinleri işe koşarlar. Hücreler ait olmadıkları dokuları istila ederek, başka hücreler üzerinde yığılırlar. Toplumsal davranış ve yurttaşlık kurallarını çiğnerler.

Hücre bölünmesini kontrol etmenin ötesinde, bu genlerin birçoğu –diğer genlerin ifadesini etkinleştiren ya da baskılayan– farklı işlevlere sahiplerdir. Bazıları, kanser hücresini kötü huylu çoğalmaya yönlendirmek için hücre metabolizmasını ele geçirerek besinlerin kullanılmasını sağlar. Bazıları ise hücreler bir kez birbirleriyle temas ettiğinde harekete geçen normal inhibisyon mekanizmasını değiştirir; normal hücreler bölünmeyi durdursa bile kanserli hücreler birbirilerinin üzerine yığılmaya devam eder.

Kanserin şaşırtıcı bir özelliği de her bir kanser örneğinin kendine has bir mutasyonlar toplamına sahip olmasıdır. Bir kadındaki

meme kanseri, diyelim ki otuz iki gende mutasyon bulunmasından kaynaklanabilir; ikinci kadındaki bir meme kanseri ise sadece on iki tanesi diğeriyle aynı olan, toplam altmış üç mutasyona sahip olabilir. İki "meme kanseri", bir patoloğun mikroskopu altında histolojik ya da hücresel açıdan eş görünüp *genetik olarak* farklı olabilir; farklı davranırlar ve birbirlerinden tamamen farklı tedaviler gerektirirler.

Gerçekten de "mutasyonel parmak izlerinin" –tek bir kanser hücresi tarafından taşınan mutasyon kümesinin– heterojenliği tek tek hücreler seviyesine dek iner. Kadının memesindeki tümör otuz iki mutasyon mu içeriyor? İçinde, otuz iki mutasyondan on ikisini içeren bir kanser hücresi bulunabilir ve hemen yanında bulunan bir başkası ise otuz iki tanenin on altısına sahip olabilir. Bu mutasyonlardan bazıları birbirinin aynıdır, bazıları ise değildir. *O halde tek bir meme tümöründe dahi mutant hücrelerin bir kolajı, birbirine eş olamayan hastalıkların bir toplamı bulunur.*

Bu mutasyonlardan hangilerinin tümörün patolojik özelliklerini ortaya çıkardığını (sürücü mutasyon olduğunu) ve hangilerinin, tümörün bölündükçe mutasyonlar meydana getirmesi nedeniyle DNA üzerine yerleştiğini (yolcu mutasyonlar olduğunu) anlamak için hâlâ basit yöntemlere sahip değiliz. C-Myc gibi bazıları, birçok kanserde o kadar yaygındır ki bunların "sürücü" oldukları neredeyse kesindir. Diğerleri ise belirli kanser formlarına, lösemiye veya lenfomanın belirli bir çeşidine özgüdür. Bazı mutant genlerin düzensiz, kötü huylu büyümeyi nasıl ortaya çıkardıklarını anlıyoruz. Bazılarını ise henüz bilmiyoruz.

Sam P.'yle buluşmak üzere 2018'in Mayıs ayında hastaneye gittiğimde, bir süre dışarıda beklemem istendi. Bulantısı vardı ve tuvaleti kullanmak için müsaade istemişti. Toparlandı, bir hemşire yatağa dönmesine yardım etti.

Neredeyse alacakaranlık olmuştu; gece lambasını açtı. Hemşireye yalnız konuşup konuşamayacağımızı sordu.

"Bitti değil mi?" dedi, doğrudan yüzüme bakıyor, beyni beynimin merkezine doğru bir delik açıyordu. "Dürüst ol," dedi.

Gerçekten bitmiş miydi? Soru üzerine düşündüm. En garip vakalardan biriyle karşı karşıyaydık: Tümörlerinden bazıları

immünoterapiye cevap verirken, diğerleri inatla direniyordu. Bağışıklık ilaçlarının dozunu her artırdığımızda, otoimmün hepatit –karaciğerdeki horror autotoxicus– bizi geri püskürtüyordu. Sanki her bir metastatik tümör kendi yeniden doğuş ve direniş programını edinmiş, her biri kendi nişine yerleşmiş, her biri sanki kendi adasında sıkışmış bağımsız bir koloni topluluğuydu. Aynı anda birden çok cephede savaşıyorduk; bazılarını kazanıyor, diğerlerini kaybediyorduk. Dahası, kanser üzerinde evrimsel bir baskı uyguladığımız her seferde –mesela immünoterapötik bir ilaç– bazı hücreler baskıdan kaçıyor, tekrar yeni bir inatçı koloni kuruyorlardı.

Doğruyu söyledim. "Bilmiyorum," dedim. "Son ana kadar da bilemeyeceğim." Hemşire bipleyen serum hattını değiştirmek için tekrar geldi, sonra konuyu değiştirdik. Kanser hakkında öğrendiğim bir kural varsa o da saplantılı bir sorgu uzmanı olduğudur: Siz konuyu değiştirebileceğinizi düşündüğünüzde bile izin vermez.

Aylar önce, gazetede çalıştığı sırada onu bir grup arkadaşıyla bir müzik listesi hazırlarken izlemiştim. Hatta düzenlediğim bir parti için bu çalma listesini ödünç almıştım. Listedekiler benim de en sevdiğim şarkılar çıkmıştı.

"Şu aralar ne dinliyorsun?" diye sordum. Havadan sudan şeyler üzerine konuşmanın yumuşatıcı etkisi gerilimi bir süreliğine yatıştırdı ve odaya bir normallik hissi indi. İki adam çalma listeleri hakkında konuşuyordu. Rock'n'roll, hip-hop, rap. Bir saat daha konuştuk. Sonra sanki kaçınılmaz sorulardan daha fazla kaçınamayacağım bir yere vardım. Saplantılı sorgu uzmanı geri dönmüştü.

"Herhangi bir tavsiyen var mı, doktor?" diye sordu. "Sonunda ne oluyor?"

Sonunda ne oluyor? Hem çok eski hem de cevaplanamaz bir soru. Onunki gibi düzensiz bir savaş vermiş hastaları –kazanan, kaybeden, kazanan hastaları– ve son haftalarında neye ihtiyaç duyduklarını düşünmek için geçmişe uzandım. Yapabileceği üç şey üzerine düşünmesini istedim. Birini affetmeyi. Biri tarafından affedilmeyi. Bir de birine onu sevdiğini söylemeyi.

Bazı gerçekler aramıza girmişti. Sanki onu neden görmeye geldiğimi anlamış gibiydi.

Başka bir bulantı dalgası onu hazırlıksız yakaladı. Hemşire çağrıldı ve bir kova getirildi. "Sonra görüşürüz," dedi. "Gelecek hafta olur mu?"

"Sonra görüşürüz," dedim tereddütsüzce.

Sam'i bir daha hiç görmedim. O hafta öldü. Yeniden doğuşa inanmam ama bazı Hindular ve başkaları inanıyor.

Bir kanser hücresinin yeniden doğuşunun tuhaf tarafı, kanser hücresinin kötücül büyümeyi sürdürmesini sağlayan genetik programın bir dereceye kadar kök hücrelerdekiyle aynı olmasıdır. Örneğin, lösemi kök hücrelerinde "açılan" ve "kapanan" genlere bakarsanız normal kan kök hücrelerindeki gen altkümesiyle çarpıcı bir çakışma görürsünüz (bu da kanser hücresini öldürüp kök hücreleri koruyan bir ilaç bulunmasını imkânsıza yakın hale getirir). Kemik kanser hücrelerinde "açılan" ve "kapanan" genlere bakarsanız iskelet kök hücrelerindeki "açık" ve "kapalı" gen altkümesiyle bir benzerlik bulursunuz. Bu çakışmalar böylece devam eder: Şinya Yamanaka'nın normal hücreleri embriyonik kök hücre benzeri hücrelere (ona Nobel Ödülü'nü getiren iPSC'lere) çevirmek için "açtığı" dört gen arasında, c-Myc adında bir gen bulunur. İşlevi bozulduğunda kanserin çeşitli formlarının temel etmenlerinden biri haline gelen gen. Kısacası, kanser ve kök hücreler arasındaki ilişkinin rahatsız edici derecede yakın olduğu ortaya çıkıyor.

Bu da iki önemli soruyu akla getiriyor. Birincisi, *kök hücreler kansere dönüşebilir mi?* Ve tam aksine, bedendeki kanser hücreleri popülasyonu, tıpkı kan ve kemiklerin içlerinde kök hücre rezervleri bulundurması gibi, içlerinde kanserin devamlı yenilenmesinden sorumlu olan hücre *alt*-popülasyonları bulundururlar mı? Kanserin devamlı yeniden gelişmesinin sırrı, yenileyici rezervi gibi davranan *bu gizli, özelleşmiş hücre alt-popülasyonu mudur?* Birincisi bir köken sorunudur: *Kanser hücreleri nereden gelir?* İkincisi ise bir yenilenme sorunudur: *Neden diğer hücreler kontrollü, kısıtlı büyümeye sahipken kötü huylu hücreler büyümeye devam eder?*

Bu sorular onkologlar ve kanser biyologları arasındaki şiddetli tartışmaları körüklemeye devam ediyor. İlk soruyu ele alalım. Kök hücreler ya da ilk torunları, model sistemlerde kesinlikle kanserli hale getirilebilirler. Kan üzerine çalışan araştırmacılar, faredeki bir kan kök hücresine *tek bir* gen verilmesinin ölümcül bir lösemi yaratabildiğini gösterdi. Bu gen –aslında iki genin birleşmesine neden

olan bir mutasyon– bir yığın geni tekrar tekrar açıp kapatabilen ve böylece bir kök hücreyi saldırgan bir lösemiye dönüştüren çok parmaklı bir proteini kodlar. Üstelik hücre lösemi olma yönünde ilerlerken başka mutasyonlar da biriktirir.

Ancak bunun tersini gerçekleştirmek çok daha zordur: Tam olgunlaşmış, farklılaşmış bir hücreyi –mükemmelen iyi bir yurttaş hücre– alıp kötücül bir aktör yapabilir misiniz? Evet, yapabilirsiniz ancak birçok genetik itiş kakışla. Bir başka deyişle, hücreye son derece güçlü, kansere yol açan bir dizi genetik sinyal ekleyerek. Sinir sisteminin aksesuarları olarak tanıştığımız glial hücreleri hatırlayın. Bunlar tamamen olgunlaşmışlardır, kontrolsüz büyümezler. 2002 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, o zamanalar Harvard'da (şimdi Texas'ta) olan Ron DePinho'nun yönetimindeki biliminsanları, bir faredeki bu tip olgun bir glial hücreyi aldılar, içindeki güçlü biçimde kansere neden olan genleri çalıştırdılar ve bir glioblastomaya, ölümcül bir beyin tümörüne dönüştürdüler. Bu olgu gerçek hayatta yaşanabilir mi? Bilmiyoruz.

Peki ya ikinci soru? Kanserler, süresiz çoğalmalarını sağlayacak bir rezerv gibi hareket eden kök hücrelere sahip midir? Toronto'da John Dick ve grubu, ilikteki lösemi hücreleri yığınının ufak bir kısmının bütün bir lösemiyi en baştan yenileyebileceğini gösterdi. Tıpkı çok kalabalık olmayan bir kan hücresi popülasyonunun bütün bir kanı yeniden meydana getirebileceği gibi (Dick bunları "lösemi kök hücreleri" olarak adlandırmıştır). Başka bir deyişle, bazı kanserlerde kanser hücrelerinin küçük bir alt kümesinin kendine has biçimde yoğun bir çoğalma göstererek hastalığın ilerleyişine yön verebildiği ve bu sırada geri kalan kanser hücrelerinin çok az çoğaldığı ya da hiç çoğalmadığı bir "hiyerarşi" vardır. Bu kanser kök hücreleri istilacı bir bitkinin kökleri gibidir. Kökleri ortadan kaldırmadan bitkiyi yok edemezsiniz ve aynı mantıkla, kanser kök hücrelerini yok etmeden kanseri yok edemezsiniz.

Ancak *bütün* kanserlerin kök hücrelere sahip olduğu yönündeki teoriye karşı olanlar da vardır. Texas'tan Sean Morrison, kanser kök hücresi modelinin, melanom gibi çoğu hücrenin yoğun şekilde çoğalabildiği ve hastalığın ilerleyişine katkıda bulunabildiği bazı kanserler için geçerli olmadığını öne sürmüştür. Hücreler, kök hücre benzeri özelliklere sahip olarak, yoğun şekilde çoğalma yeteneklerini korurlar. Bu kanserlerde tedaviler, başarılı olma şansı

yakalamak için mümkün olduğunca çok sayıda kanser hücresini ortadan kaldırmalıdırlar.

Bunun yanı sıra, kanser kök hücresi modeli bağlılıklarının hastadan hastaya farklılık gösterdiği başka kanserler de olabilir. Örneğin bazı meme kanserleri ve beyin tümörlerinde hem kanser kök hücreleri hem de kök hücre olmayan hücreler bulunurken, diğer meme ve beyin kanserlerinde böyle bir hiyerarşi olmayabilir. Fizyolojinin –ve kök hücrelerin– normal kuralları, kanser hücrelerinin bazı genlerin sadece anahtarlarını çevirerek elde edebilecekleri muazzam akışkanlık nedeniyle burada işlemezler.*

"Bak," dedi Morrison, "bunların hepsi daha da karmaşıklaşacak. Miyeloid lösemi de dahil bazı kanserler gerçekten de bir kanser kök hücresi modelini takip ederler. Ancak diğer bazı kanserlerde anlamlı bir hiyerarşi yoktur ve hastaları, nadir bir hücre alt-popülasyonu hedefleyerek tedavi etmek mümkün olmaz. Alanın, hangi kanserlerin ve hatta hangi hastaların bu kategorilerden hangisine düştüğünü çözmek için yapacak çok işi var."

Ancak şu kadarı kesin: Bazı kanser hücreleri ve kök hücreler, hücreyi temel bakımlardan "yeniden programlar". Genler, sürekli bölünebilmeyi mümkün kılmak için hücrenin içinde açılır ve kapanır. Fark, kanserde programın kalıcı olarak kilitlenmiş olmasıdır çünkü mutasyonlarının sabitliği, hücrenin sürekli bölünme programını değiştirmesine izin vermez. Normalde, sağlıklı kök hücrelerde bu program şekillendirilebilirdir çünkü hücre osteoblastlara, kıkırdak hücrelerine, kan hücrelerine ya da nötrofillere dönüşebilir. Kök hücreler kimliksel programlarını değiştirebilir; daha önce de söylediğim gibi, bencillikle (kendini yenileme) kendini kurban etmeyi (farklılaşmayı) dengelerler. Kanser hücresi ise tam tersine, daimi bir yeniden doğuş programı içinde hapsolmuştur. Kanser hücresi, bencil hücrenin zirvesidir.

Daha da vahimi, evrimsel bir baskı uygulayacak olsanız –belirli bir geni hedefleyen bir ilaçla– bile kanser hücrelerinin ilaca direnmek için farklı bir gen programı seçmelerine izin verecek derecede heterojenite ve akışkanlığa da sahip olmalarıdır. Dirençli bir mutasyona sahip bir hücre gelişebilir. Çok küçük oranda farklı

* Açık olmak gerekirse kanser hücrelerinin, anahtarları açan ya da kapatan bir bilinci ya da beyni yoktur. Sürekli büyümeyi sağlayan belirli genlerini açmış hücreleri seçen, *evrimdir*.

bir genetik programa sahip bir hücre (kanserin genetik programının "akışkanlığı" derken kastettiğim budur). İlacın ulaşamayacağı, farklı bir metastatik bölgedeki bir hücre de tespit edilmeye ve ortadan kaldırılmaya direnen yeni bir genetik programı etkinleştirebilir.

Son yıllarda kansere saldırmak için kanser hücrelerindeki belirli genleri ya da belirli mutasyonları hedeflemeye çalıştık. Bunlardan bazıları dikkat çekici ölçüde başarılı oldu. Her-2 pozitif meme kanseri için Herceptin ya da löseminin CML denilen bir türü için Gleevec, bunlara örnektir. Ancak diğer gen hedefli mutasyonlar üzerine (kişiselleştirilmiş kanser tıbbı) denemeler daha mütevazı başarılar elde etti ya da tamamen başarısız oldu. Bunun nedeni kısmen hücrelerin direnç elde etmesi, kısmen kanser hücrelerinin heterojenitesi, kısmense kanser hücreleri ve normal hücreler, özellikle de kök hücreler arasındaki, beden için toksik hale gelmeden önce ilaca doğal bir üst sınır koymayı gerektiren ortaklıklardır. Bu, Kant'ın korkunç yüce olarak adlandırabileceği şeyin hücre biyolojisindeki versiyonudur.

Sam'in hastanedeki odasından ayrılırken, yaptığı çalma listesini düşündüm. Hücredeki bütün genlerin –genomun bütününün– önceden seçilmiş, sabit bir çalma listesi olduğunu düşünün. Kök hücreler, kendini yenileme modundan farklılaşmaya geçerken hangi şarkının ne sırada çalınacağını seçebilirler. Kendilerini yenilerken belirli bir grup şarkıyı çalarlar. Farklılaşırken ise farklı bir grubu.

Kanserde mutasyonların sabitliği, şarkıların sırasının değiştirilmesine izin vermez. Gaz pedalı sonuna kadar basılı vaziyette sıkışmıştır. Fren ise patlamıştır. Sonuçta, normal kök hücrelerin aksine, beden bunların etkinliğini düzenleme yeteneğine çok az derecede sahiptir. Çalma listesi belirlenmiştir. Aynı şarkı serileri, tıpkı insanın kafasında atamadığı kötücül bir melodi gibi, tekrar tekrar çalınır. İlaç ya da immünoterapi gibi seçici bir baskı uyguladığınızda ise yeni bir gen listesine geçer hatta –örneğin hip-hop ve Chopin'in çılgın bir remiksini yaparak– çalma listesindeki şarkıları karıştırabilir. İşte kötücül hücreler ilaçtan tam da bu şekilde kaçar. Ve sonra tekrar başlar: Şimdi, kanser hücresinin kafasından atamadığı *yeni* bir sabit, kötücül melodi çalmaktadır.

Kanser hücrelerinin çoğalmasını yöneten genlerin kapsamlı listesi 2000'li yılların ortasında ilk kez tanımlandığında, kanser tedavisinin anahtarını bulduğumuza yönelik bir coşku ortaya çıkmıştı.

"Tet2, DNMT3a ve SF3b1 genlerinde mutasyon bulunan bir löseminiz var," derdim afallamış haldeki bir hastaya. Sanki pazar bulmacasını çözmüş gibi muzaffer bir edayla bakardım.

O da bana sanki Mars'tan gelmişim gibi bakardı.

Sonra bana en basit soruyu sorardı: "Yani bu, beni tedavi edecek ilaçları bildiğiniz anlamına mı geliyor?"

"Evet. Yakında," derdim coşkuyla. Doğrusal hikâye şu şekilde ilerliyordu: Kanser hücrelerini izole et, değişen genleri bul, bu genleri hedef alan ilaçlarla eşleştir ve kanseri hastaya zarar vermeden öldür.

Böylece araştırmacılar bu fikrin doğruluğunu (nasıl doğru *olmayabilirdi* ki?) kanıtlamak üzere iki tip deneme başlattılar. "Sepet" denemeleri olarak adlandırılan ilki, aynı mutasyonları paylaşan farklı kanser türlerini (akciğer, meme, melanom) aynı sepet içine koyacak ve aynı ilaçla tedavi edecekti. *Sonuçta, aynı mutasyon, aynı ilaç, aynı sepet, aynı yanıtı ortaya çıkarmalıydı, değil mi?* Sonuçlar iç karartıcıydı. 2015'te yayımlanan dönüm noktası niteliğindeki bir çalışmada, farklı kanser tiplerine –akciğer, kolon, tiroid– sahip 122 hastada ortak bir mutasyon olduğu bulunmuş ve bu nedenle aynı ilaçla, vemurafenib ile tedavi edilmişlerdi. İlaç bazı kanser türlerinde işe yaramıştı –akciğer kanserinde yüzde 42'lik bir oran vardı– ama diğerlerinde durum hiç öyle değildi: Örneğin kolon kanserindeki tedavi oranı yüzde 0'dı. Hatta yanıt verenler bile çok uzun süre öyle kalmadılar, kısa süreli bir iyileşmenin ardından başladıkları yere geri döndüler.

İkinci tip deneme ise tam tersine, bir şemsiye denemeydi. Bu sefer tek bir tür kanser, mesela akciğer kanseri, farklı mutasyonlar için kontrol edilmişti ve belirli mutasyonel grupları barındıran her bir akciğer kanseri, farklı bir şemsiyenin altına konmuştu. Kendi "şemsiyesinin" altındaki her bir akciğer kanserine, barındırdığı belirli mutasyon kombinasyonu için farklı bir dizi ilaç verilmişti. *Sonuçta farklı mutasyonlar, farklı şemsiyeler, farklı tedaviler ve dolayısıyla özel bir yanıt ortaya çıkmalıydı, değil mi?* Bu da olmadı. BATTLE-2 adında önemli bir deneme de iç karartıcı veriler ortaya çıkardı; çoğu kanser neredeyse hiç cevap vermemişti. Bir yorumcu, "Nihayetinde,"

demişti kederle, "deneme umut vadeden yeni bir tedavi belirlemekte başarısız oldu."

MIT'de bir kanser biyoloğu olan Michael Yaffe, *Science Signaling* dergisinde, "Biz biyomedikal araştırmacıları, tıpkı alkoliklerin ucuz içkiye bağımlı olması gibi, veriye bağımlıyızdır," diye yazmıştı. "Kayıp cüzdanını elektrik direğinin altında arayan sarhoşla ilgili eski fıkrada olduğu gibi, biyomedikal bilimciler de [görmenin en kolay olduğu yer olduğu için] 'ışığın en parlak olduğu' dizileme lambasının altına –yani mümkün olan en kısa sürede en fazla verinin elde edilebileceği yere– bakmaya eğilimlidirler. Klinik açıdan kullanışlı bilgiler başka bir yerde bulunuyor olabilecekken veri bağımlıları gibi biz de genom dizilemeye bakmaya devam ediyoruz."

Dizileme baştan çıkarıcıdır. Veridir, bilgi değil. Peki, "gerçek anlamda kullanışlı klinik bilgi" nerededir? Bana kalırsa kanser hücrelerinin taşıdığı mutasyonlar ve hücrenin kendi kimliği arasındaki kavşak noktasında bir yerlerde. *Bağlamda*. Olduğu hücre tipinde (Akciğer? Karaciğer? Pankreas?). Yaşadığı ve çoğaldığı yerde. Embriyonik kökeninde ve gelişim yolunda. Hücreye kendine özgü kimliğini veren belirli faktörlerde. Yaşamını idame ettirdiği besinlerde. Bağımlı olduğu komşu hücrelerde.

Belki yeni bir kanser terapileri nesli bizi bu bağımlılıktan kurtaracak. Onlarca yıl boyunca kanseri tek bir kötü huylu hücrenin sonucu olarak hayal ettik. "Kanser hücresi" hastalığın kötücül davranışının, hücresel otonominin başıboşluğunun bir simgesi hâline geldi (öyle ki *Cancer Cell* [kanser hücresi] adında bir dergi bile var). Kanser hücresi bütün dikkatimizi verdiğimiz yer oldu. Hücreyi öldürürsek kanseri alt ederiz! Bir cerrah, ameliyat odasındayken bir başkasına, "Bu tümör beyni istila ediyor," demişti. (Oysa kim, soğuk algınlığı seni yakalar, der ki?) Özne, fiil, nesne: Kanser otonom bir aktördür, saldırgandır, hareket ettiricidir. Konak –hasta– sessiz, seyirci-unsur, acı çeken kurban, pasif izleyicidir. Sunduğu bağlam, *ona ait* olan kanser hücrelerinin belirli yöndeki davranışı, konumu, kaygan hareketliliği, bağışıklık tepkisi; bunların herhangi biri neden önemli olsun?

Fakat Sam'in vakasında kanserin her metastatik bölgesi farklı davranmıştı; bedeni pasif bir izleyici olmaktan çok uzaktı.

Karaciğerindeki metastazın davranışı, dış kulak lobundaki davranışıyla aynı değildi. Ve organlarından bazıları gizemli bir biçimde kurtulurken, bazıları yoğun bir şekilde kolonize edilmişti.

Soru, kanser metastazının bazı yerlerde hayatta kalırken diğer bazı bölgelerin –özellikle böbrek ve dalak– metastazı hiç çekmiyor görünmesini sağlayan şeyin tam göbeğine gidiyor. Belki kanser hücreleri de organlar ve organizmalar gibi bir *komünite* olarak hayal edilmelidir ve bu da sadece belirli bir yerde ve belirli bir zamanda ikamet edebilen bir komünitedir. Kanserle ilgili metaforlar değişiyor. İşbirliği içindeki bir topluluk olarak kanser. Bir ekolojideki yanlış yönelim olarak kanser. Haydut bir hücre ve ele geçirdiği çevresi arasındaki şeytani bir anlaşma olarak kanser; hücre ve içinde büyüyüp gelişebildiği doku arasındaki bir ateşkes. İngiliz hekim ve kanser araştırmacısı D. W. Smithers, 1962 yılında *Lancet* dergisinde, "Kanser, trafik sıkışıklığının bir araba hastalığı olmasından daha fazla bir hücre hastalığı değildir," diye yazmıştı. "Trafik sıkışıklığı, sürüş halindeki araçlar ve çevreleri arasındaki normal ilişkide ortaya çıkan bir kusurdur ve normal şekilde ilerliyor olsunlar ya da olmasınlar yine de gerçekleşebilir." Smithers bu kışkırtıcı söylemiyle haddini aşmıştı. Bunun üzerine kopan kıyamet gürültülü ve ani oldu (en etkili kanser araştırmacılarından biri olan Bob Weinberg, bana bunun "tamamen saçmalık" olduğunu söylemişti). Ancak Smithers –kuşkusuz bu kışkırtıcı söylemi zorlayarak– dikkatleri kanser hücresinden uzaklaştırıp bu hücrelerin gerçek ortamlarındaki *davranışlarına* yöneltmeye çalışıyordu.

Bu nedenle hastalık için yeni metaforlar icat ediyoruz. Mutasyonları unutun. Metabolizmaya yüklenin. Örneğin bazı kanser hücreleri, büyük oranda belirli besinlere ve belirli metabolik yolaklara tabidir (tıbbi jargonda buna "bağımlıdır" denir). Alman fizyolog Otto Warburg 1920'li yıllarda, birçok kanser hücresinin enerji üretmek için hızlı ve ucuz glukoz tüketim yöntemlerini kullandığını keşfetti. Kötü huylu hücreler, mitokondride karşılaştığımız derin-yavaş yanma yerine, bol miktarda oksijen bulunduğunda dahi oksijen kullanmayan fermentasyonu tercih ederler. Normal hücreler ise tam tersine, enerji üretmek için neredeyse her zaman yavaş ve hızlı yanma –oksijene bağımlı ve oksijenden bağımsız– mekanizmalarının bir

kombinasyonunu kullanırlar. Peki ya kötü huylu hücrelerin bu kendine özgü metabolik tuhaflığı kanserin öldürülmesi için bir yol açmakta kullanılabilirse?*

Grubumun Cornell Üniversitesi'nden bir ekip ve şimdi Harvard'da olan Lew Cantley'le yürüttüğü bir başka klinik çalışma, kanserlerin normal hücrelerden farklı olarak şeker veya protein metabolizmasına dayandığı, ürkütücü derecede yaygın olan bir yolu takip etmeyi umuyor. Cantley'le çalışarak bazı kanserlerin (ama hepsinin değil), güçlü bir etkisi olabilecek antikanser ilacına karşı bir direnç mekanizması olarak –salınımı glukoz tarafından harekete geçirilen– insülini kullandığını keşfettik. Diğer bir deyişle kanser hücreleri gerçekten de bu ilaç tarafından zehirlenirler ama ilacın toksisitesini atlatmak için kurnaz suçlular gibi insülin kullanmayı öğrenirler. Bu da kanser hücrelerinin –mutasyonlar bir yana– bazı belirli besinlere olan kendine özgü bağımlılığı sorusunu gündeme getirir. Eğer kanser hücrelerinin besinleri kullanmasına yönelik belirli yolları devre dışı bırakırsak ve daha sonra ilacı kötü huylu hücrelerin üzerine salarsak sonunda ilaca karşı "yeniden duyarlılaşmış" hale gelirler mi?

* Kimse kanser hücrelerinin enerji üretmek için neden bu hızlı ve ucuz (ama büyük oranda verimsiz) mekanizmayı tercih ettiğini bilmiyor. Sonuçta oksijene bağımlı solunum (aerobik solunum) otuz altı ATP molekülü üretirken, oksijene bağımlı olmayan fermentasyon (anaerobik solunum) böyle yalnızca iki molekül üretir. Yani arada on sekiz katlık bir fark vardır. Kanser hücresi, çok daha fazla enerji elde edilebilecekken ve kaynaklar sınırlı değilken (örneğin bir lösemi hücresi deyim yerindeyse kanın içinde yüzer; etrafı aerobik solunum için yeterli miktarda besin ve oksijenle doludur) neden verimsiz bir enerji üretim sistemi kullanır? Cevap kısmen, enerji üretmek için oksijene bağımlı tepkimeler kullanılmasının, toksik yan ürünler –daha sonra atılması ve temizlenmesi gereken, hücreye zararlı, yüksek oranda reaktif kimyasallar– ortaya çıkarmasında yatıyor olabilir. Oksijene bağımlı solunumun toksik yan ürünleri, DNA'da mutasyonlara neden olan ve bunun sonucunda hücrelerde bölünmeyi durduran bir aygıtı etkinleştiren kimyasallar içermektedir (hücrelerin, DNA'larının kalitesini kontrol ettiği G2 kontrol noktasını hatırlayın). Kanser hücreleri –temelde bu toksik yan ürünlerden uzak durmak için enerji verimliliğinden ödün vererek– "ellerinden gelenin en iyisini yapmak üzere" evrimleşmişlerdir. Bu birçok hipotezden biridir; diğerleri kanser hücrelerinin fermentasyonu tercih etmesinin başka nedenleri olduğunu savunmuştur. Ralph DeBerardinis gibi bazı araştırmacıların yaptığı güncel çalışmalar, Warburg etkisinin –kanser hücrelerinin enerji üretmek için mitokondriyal olmayan yolakları kullanmalarının– kanser hücrelerinin gerçek bir bedendeki büyüme şekillerine kıyasla laboratuvarda büyütülmesinde kullandığımız yapay koşullar tarafından abartılıyor olabileceğini göstermiştir. Kanser hücresini laboratuvarda kültüre aldığımızda, genellikle kültüre çok yüksek seviyede glukoz ekleriz ve bu, metabolizmayı mitokondriyal olmayan yolağa yöneltiyor olabilir. Bununla birlikte, Warburg etkisi hâlâ gerçektir: İnsanlarda –laboratuvarda değil– çoğalan bazı "gerçek" kanserler, mitokondriyal olmayan yolağı temel enerji üretme mekanizması olarak kullanırlar ama bu etkinin derecesini olduğundan fazla tahmin etmiş olabiliriz.

Ya da bazı kanserlerin bağımlısı olduğu bir aminoasit olan Prolin molekülünü tüketip onları besinsiz bırakabilir miyiz?

Ya da bağışıklıktan kaçmaya odaklanalım. Jim Allison ve Tasuku Honjo, bütün kanserlerin bir noktada bağışıklık sistemine direnmenin yollarını bulmak zorunda olduğu fikrini kullanmışlardı. Bağışıklık sistemine bağımlıymış gibi görünmeyen bir tedavi elde etmek için kanserin arkasına gizlendiği pelerini kaldırmak. 1990'larda araştırmacı Judah Folkman tarafından savunulan bir fikir olan kansere giden kan damarlarını aç bırakmak. Lösemiye saldırmak için Emily Whitehead usulü yapılandırılmış T hücreleri yaratmak.

Ama önce kanser hücresinin fizyolojisini, *bir hücre olarak* içinde çoğaldığı bağlam çerçevesinde anlamak gerekir. Tıpkı diğer bütün hücreleri anladığımız gibi: İçinde yaşadığı organ, kendisini çevreleyen destekleyici hücreler, gönderdiği sinyaller, sahip olduğu bağımlılıklar ve kırılganlıklar bağlamında.

Gizemlerin ardında başka gizemler vardır. Yapılandırılmış T hücreleri lösemi ve lenfomalar karşısında güçlü etkinlik gösterir ama yumurtalık ve meme kanserinde başarısızdırlar. Neden? Sam'in vakasında kullanılan immünoterapi türü, cildindeki tümörü ortadan kaldırmıştı ama akciğerlerindekini kaldırmamıştı. Neden? Doktora sonrası araştırmacılarımdan birinin keşfettiği gibi, diyet yoluyla insülini azaltma yöntemimiz endometriyal ve pankreatik kanserleri yavaşlattı ama farelerde bazı lösemi türlerini hızlandırdı. Neden? Neyi bilmediğimizi bilmiyoruz.*

* Bu bölümün kanser hücresine, davranışına, taşınmasına ve metabolizmasına odaklanması nedeniyle kanserin önlenmesi ve erken tespitine değinmemeyi tercih ettim. Bu konulardan bazıları daha önceki kitabım *Tüm Hastalıkların Şahı: Kanserin Biyografisi*'nde (2016) ele alınmıştı. Önleme ve erken tespite dair daha yeni gelişmeler ileriki bir edisyonda güncellenecektir.

HÜCRENİN ŞARKILARI

Hangisini tercih etmeli bilmem,
Sesindeki tınının güzelliğini mi
Yoksa ima ettiklerinin güzelliğini mi,
Karatavuğun ötüşünü mü
Yoksa hemen sonrasını mı?
—Wallace Stevens, "Thirteen Ways of Looking at a Blackbird" [Bir Karatavuğa Bakmanın On Üç Yolu]

Amitav Ghosh, 2021 yılında çıkan ekoloji ve iklimle ilgili kitabı *Muskatın Laneti: Krizdeki Bir Gezegene İlişkin Kısa Hikâyeler*'de*, seçkin bir botanik profesörüyle yağmur ormanında ona rehber olarak eşlik eden, yakınlardaki bir köyden genç bir adamın hikâyesini anlatır. Genç adam çeşitli bitki türlerinin her birini tanımlayabilmektedir. Zekâsı profesörü şaşkınlığa düşürür ve profesör ona sürekli iltifatlarda bulunur. Ama adam hüzünlüdür. "Başını sallar ve gözlerini yere eğerek cevap verir. 'Evet, bütün çalılarının ismini öğrendim ama henüz şarkılarını öğrenemedim.'"

Birçok okur *şarkı* kelimesini metaforik anlamda algılar. Ancak benim okumamda bu, bir metafor olmaktan çok uzak. Genç adamın yakındığı şey, yağmur ormanının tek tek sakinlerinin karşılıklı bağlantılılığını –ekolojilerini, karşılıklı bağımlılıklarını– ormanın bir bütün olarak nasıl hareket ettiğini ve yaşadığını öğrenememiş olmasıdır. Bir "şarkı" hem içsel bir mesaj –bir uğultu– hem de aynı derecede dışsal bir mesaj olabilir: bir varlıktan bir başkasına, karşılıklı bağlantılılığı ve işbirliğini işaret etmek için gönderilen bir mesaj (şarkılar çoğunlukla beraber ya da bir başkası için söylenir). Hücreleri ve hatta hücre sistemlerini adlandırabiliriz ama henüz hücre biyolojisinin *şarkısını* öğrenmedik.

* *The Nutmeg's Curse: Parables for a Planet in Crisis.* (ç.n.)

Dolayısıyla önümüzdeki sınav budur. Bedeni organ ve sistemlere böldük. Ayrı işlevleri gerçekleştiren organlara (böbrekler, kalpler, karaciğerler) ve bu işlevleri gerçekleştirmeyi mümkün hale getiren hücre sistemlerine (bağışıklık hücreleri, nöronlar). Bunlar arasında hareket eden, bazıları kısa ve bazıları uzun erimli sinyalleri tanımladık. Bu, bedeni ilk kez üniter, bağımsız canlı yapı taşlarının bir kümelenmesi olarak tasavvur eden Hooke ve Leeuwenhoek'ten çoktan radikal ölçülerde ileride. Bizi, bedeni bir yurttaşlık olarak tasavvur eden Virchow'a daha çok yaklaştırdı.

Ama hücrelerin karşılıklı bağlantılılığına dair anlayışımızda hâlâ boşluklar var. Hâlâ hücreyi, Leeuwenhoek'ün yaptığı gibi "yaşayan bir atom" olarak –beden uzayında yüzen bir uzay gemisi gibi üniter, tekil ve izole– hayal ettiğimiz bir dünyada yaşıyoruz. Bu atomistik dünyayı terk edene dek, İngiliz cerrah Stephen Paget'ın sorduğu gibi, karaciğer ve dalağın neden aynı boyda olduğunu, anatomik olarak komşu olduğunu, neredeyse aynı kan akışına sahip olduğunu ve buna karşın biri (karaciğer) en sık metastaz yapan kanser bölgeleri arasındayken, diğerinde (dalakta) neden nadiren metastaz görüldüğünü bilemeyeceğiz. Ya da neden –aralarında Parkinson hastalarının da olduğu– belirli nörodejeneratif hastalıklardan mustarip kişilerin dikkat çekici biçimde daha düşük kanser riskine sahip olduğunu. Ya da Helen Mayberg'ün bana anlattığı gibi, durumlarını "dikey bir delikten aşağı düşmek" şeklinde tarif eden depresyon hastaları derin beyin stimülasyonuna yanıt verirken, "varoluşsal bir usanç" (Mayberg'ün kelimeleri) olarak tarif edenlerin neden genellikle yanıt vermediğini. Yağmur ormanındaki hüzünlü adam gibi biz de çalıların ismini öğrendik ama ağaçlar arasında dolaşan şarkıyı henüz öğrenemedik.

Yıllar önce bir arkadaşım, hâlâ anımsadığım bir hikâye anlatmıştı. Güney Afrika'nın Cape Town şehrinden gelen büyükbabasıyla yürüyorlarmış. Bu esnada büyükbabası, birçok birinci ve ikinci nesil göçmen Yahudi'nin yerleşmiş olduğu Newton, Massachusetts'taki rasgele bir apartman bloğunun önünde durmuş. Arkadaşımın büyük-büyükbabası Güney Afrika'ya Litvanya'dan göç etmiş. Büyükbabası binaya doğru yürümüş ve apartmanın kapı zillerine yazılmış olan isimlere bakmak istemiş. "Ama büyükbaba," diye itiraz etmiş arkadaşım, "bu binada yaşayan kimseyi tanımıyoruz ki." Büyükbaba

duraksamış ve gülümsemiş, "Hayır," demiş, "bu binada yaşayan *herkesi* tanıyoruz."

Hücrelerden yeni insanlar üretmek için sadece isimden ibaret olmayan, aynı zamanda o isimler arasındaki karşılıklı bağlantılılığı da içeren bilgiye ihtiyacımız var. Adreslere değil, komşuluklara; kimlik kartlarına değil, kişiliklere, hikâyelere ve onlara eşlik eden geçmişlere.

Bu kitabın sonlarına yaklaşırken belki de yirminci yüzyıl biliminin en güçlü felsefi miraslarından biri –ve sınırlılıkları– üzerine düşünmek için bir an durmalıyız. "Atomizm", maddesel, bilgisel ve biyolojik nesnelerin birimsel özler üzerine inşa edildiğini savunur. Atomlar, baytlar, genler diye yazmıştım daha önceki bir kitabımda. Bunlara *hücreleri* de ekleyebiliriz. Bölünmez yapıtaşlarından oluşuyoruz; şekil, boyut ve işlev açısından olağanüstü çeşitlilikteler ama yine de bölünmezler.

Neden? Cevaplar ancak spekülatif olabilir. Çünkü biyolojide karmaşık organizmaları üniter bloklardan farklı organ sistemlerine, yerlerini değiştirmek ve birleştirmek suretiyle her birinin tüm hücrelerde ortak olan özelliklerini korurken özelleşmiş bir işleve sahip olmalarını sağlayarak evrimleştirmek daha kolaydır. Kalp hücresi, nöron, pankreas hücresi ve böbrek hücresi bu müşterekliklere dayanır: Enerji üretmek için mitokondriler, sınırlarını belirlemek için lipid bir zar, proteinlerini sentezlemek için ribozomlar, proteinleri ihraç etmek için endoplazmik retikulum ve Golgi, sinyalleri içeri ve dışarı geçirmek için zar boyunca uzanan gözenekler, genoma ev sahipliği yapması için çekirdek. Yine de bütün bu müştereklerine karşın, işlevsel olarak çok çeşitlidirler. Bir kalp hücresi mitokondriyal enerjiyi kasılmak ve bir pompa gibi davranmak üzere kullanır. Pankreastaki bir beta hücresi bu enerjiyi insülin hormonu sentezleyip ihraç etmekte kullanır. Bir böbrek hücresi membranı geçen kanalları tuz dengesini düzenlemekte kullanır. Bir nöron ise farklı bir membran kanalları kümesini duyuları, algılamayı ve bilinci mümkün kılan sinyalleri göndermek için kullanır. Farklı şekle sahip bin Lego parçasıyla inşa edebileceğiniz farklı yapıların sayısını bir düşünün.

Ya da belki de cevabı evrimsel terimlerle yeniden çerçeveleyebiliriz. Tek hücreli organizmaların çok hücreli organizmalara –bir

kez değil, bağımsız biçimde birden çok kez– evrimini hatırlayın. Bu evrimi tetikleyen yönlendirici kuvvetlerin, av olmaktan kaçabilme yetisi, kıt kaynaklar için daha etkili biçimde rekabet edebilmek ve uzmanlaşma ve çeşitlenme yoluyla enerjiden tasarruf etmek olduğunu düşünüyoruz. Bölünmez yapıtaşları –hücreler– ortak programları (metabolizma, protein sentezi, atık bertarafı) uzmanlaşmış programlarla (kalp hücrelerinde kasılma ya da pankreatik beta hücrelerinde insülin salgılama yeteneği) birleştirerek uzmanlaşma ve çeşitlenme sağlayacak bu mekanizmaları keşfettiler. Hücreler kaynaştı, başka amaçlara uygun hale geldi, çeşitlendi ve fethetti.

Ancak ne kadar güçlü olabilse de "atomizm"in, açıklayıcılığının sınırlarına ulaştığını öğrendik. Atomistik birimlerin evrimsel olarak bir araya toplanması üzerinden fiziksel, kimyasal ve biyolojik dünyalar hakkındaki birçok şeyi açıklayabiliyoruz ama bu açıklamalar artık zincirlerini zorluyor. Genlerin kendileri, organizmaların karmaşıklığı ve çeşitliliğinin çarpıcı biçimde eksik bir açıklamasıdır; organizmanın fizyolojisini ve kaderini açıklayabilmek için buna gen-gen ve gen-çevre etkileşimini de eklememiz gerekiyor. Zamanının onlarca yıl ötesinde olan genetikçi Barbara McClintock, genom için "hücrenin hassas bir organı" ifadesini kullanmıştı. *Organ* ve *hassas* kelimeleri, ellili ve altmışlı yılların genetikçileri için tamamen yabancı fikirleri yansıtıyordu. McClintock, o dönemin genetikçileri arasında kabul gören gen bazlı atomistik yaklaşıma karşı çıkarak genomun yalnızca çevresine yanıt veren bir bütün olarak –"hassas bir organ" olarak– yorumlanabileceğini ileri sürmüştü.

Aynı mantıkla hücrelerinin kendileri de organizmanın karmaşıklığına yönelik tamamlanmamış açıklamalardır. Hücre-hücre ve hücre-çevre etkileşimlerini de hesaba katmalıyız; buysa hücre biyolojisine holizmi (bütüncülük) sokar. Bu etkileşimler için henüz olgunlaşmamış bazı terimlere sahibiz –ekolojiler, sosyolojiler, "interaktomlar"– ancak hâlâ onları anlayacak modellerden, denklemlerden ve mekanizmalardan yoksunuz. Hastalığı, sık sık hücreler arasındaki bu sosyal bütünlüğün bir ihlali olarak düşünmeye dönüyorum.

Sorunun bir kısmı *holizm* kelimesinin bilimsel olarak kirlenmiş olmasından ileri geliyor. Bu kavram, anladığımız her şeyin arızalı, kör bıçaklı (ve kıt zekâlı) bir karıştırıcı içinde karıştırılmasıyla eş anlamlı hale geldi. Orwell'ın sözleriyle ifade edecek olursak: Bir denklem iyidir, dört denklem kötüdür.

Sonra her şey daha kötü hale geldi. Bir çeşit postmodern bilimsel düşünce, bütün denklemleri, üzerine yazılı oldukları kara tahtalarla birlikte çöpe attı. Ancak bu da eşit ve ötekinin zıddı bir saçmalıktı: Newtoncu uzaya atılan Newtoncu bir top, Newtoncu kuralları takip eder. Topu yöneten yasalar evrenin oluşumu sırasında oldukları kadar gerçek ve somuttur. Aynı mantıkla bir hücre ve bir gen de gerçektir. Sadece izole haldeyken "gerçek" değillerdir. Bunlar temelde işbirliğine yatkın, bütünleştirici birimlerdir ve birlikte organizmaları inşa eder, korur ve onarırlar. Her iki fikri kafanızda aynı anda tutmanıza yardımcı olamam. Ancak belki Batılı olmayan felsefelerle ilgili deneyim burada yardımcı olabilir: "işbirliğine yatkın" ve "bölünmez" –özverili ve kendi çıkarını gözeten– birbirini dışlayan fikirler değildir. Birbirlerine paralel olarak vardırlar.

Evrensel ilkeler bizi tatmin eder *–bir denklem iyidir–* çünkü düzenli bir evrene olan inancımızı doyurur. Peki "düzen" neden bu kadar askerce, bu kadar tekil, bu kadar *içe kapalı* (açığa çıkmaya zıt olarak) olmak zorunda? Belki de hücre biyolojisinin geleceği ile ilgili bir manifesto "atomizm" ve "holizm" düşüncelerinin bir araya getirmek yönünde olacaktır. Çok hücrelilik tekrar ve tekrar evrildi çünkü hücreler, sınırlarını korurlarken yurttaşlıkta da birçok fayda olduğunu gördüler. Belki biz de tekten birçok olana geçiş yapmalıyız. Hücresel sistemleri ve bunun ötesinde hücresel ekosistemleri anlamanın avantajı her şeyden çok, budur. Bu binada taşıyan herkesi tanımalıyız.

1902'nin Ocak ayında, ırk ve biyolojik antropoloji sözde bilimine dayanan Alman hizipçi bölünmesinin *ölüm dansı* etrafında dolanmaya başlamışken, muayeneden muayeneye koşan Rudolf Virchow, Berlin'in Leipziger Caddesi'ndeki bir elektrikli tramvaydan indiği esnada sendeledi. Düştü ve kalçasını incitti.

Uyluk kemiğini kırmıştı. O ana gelene dek zaten zayıflamış ve güçten düşmüştü. "Küçük, sarı tenli, baykuş yüzlü, gözlüklü bir adam," diye yazmıştı bir stajyer doktor, "fark edilebilir şekilde kirpiklerden yoksun, hafifçe örtülü gibi olsa da tuhaf bir deliciliği olan gözleri vardı. Gözkapakları parşömene benziyordu ve kâğıt kadar inceydi. (...) İçeri girdiğimizde bir ekmek ve tereyağı yiyordu; tabağının yanında bir fincan sütlü kahve duruyordu. Bu, onun öğle

yemeğiydi; kahvaltı ve akşam yemeği arasındaki tek ara öğünü."

Bir hücresel patoloji kaskadı serbest kalmıştı. Kırılan kalça muhtemelen kırılgan bir kemiğin sonucuydu ve kemiğin kırılganlığı, femurun yapısal bütünlüğünü korumayı ve onarmayı başaramayan yaşlanmış kemik hücrelerinin bir sonucuydu.

Virchow yazı iyileşerek geçirdi ama sonra başka aksilikler de yaşandı: zayıflamış bağışıklık sisteminden (bir başka hücresel değişim) kaynaklanan ve sonra bir kalp krizini (kalp hücrelerindeki bir bozukluk) tetikleyen bir enfeksiyon. Bir adamı bir arada tutan hücre toplulukları sistem sistem dağılıyordu. 5 Eylül 1902'de öldü.

Virchow hücresel fizyoloji ve onun tersi olan hücresel patoloji anlayışı üzerine çalışmaya ölüm anına kadar devam etti. Çalışmalarıyla kıvılcımlanan birçok ufuk açıcı fikir ve bunların sonraki yıllarda ortaya çıkan birçok yan ürünü, onun kalıcı mirasını ve bu kitabın öğrettiği dersleri meydana getiriyor. Hücre biyolojisinin kurucu ilkelerinin listesi, sayabileceğim en az on maddeyi kapsayacak biçimde genişledi ama hücreler üzerine anlayışımız derinleştikçe daha fazlası da olacak:

1. Bütün hücreler hücrelerden gelir.
2. İlk insan hücresi, bütün insan dokularını meydana getirir. Bu nedenle insan bedenindeki her hücre temelde embriyonik hücreden (ya da kök hücreden) üretilebilir.
3. Her ne kadar hücreler şekil ve işlevleri açısından çeşitlilik gösterse de hepsini kapsayan derin fizyolojik benzerlikler vardır.
4. Bu fizyolojik benzerlikler, hücreler tarafından özelleşmiş işlevler için yeni amaçlara uygun hale getirilebilirler. Bir bağışıklık hücresi moleküler aygıtlarını mikropları yemek için kullanır; bir glial hücre ise benzer yolaklardan beyindeki sinapsları budamak için faydalanır.
5. Birbirleriyle kısa ve uzun erimli mesajlarla iletişim kuran özelleşmiş işlevlere sahip hücre sistemleri, tek tek hücrelerin gerçekleştiremeyeceği güçlü fizyolojik işlevler gerçekleştirebilirler: örneğin yaraların iyileştirilmesi, metabolik durumun bildirilmesi, hissetme, bilinç, homeostazi, bağışıklık. İnsan bedeni işbirliği halindeki hücrelerin yurttaşlığı şeklinde çalışır. Bu yurttaşlığın dağılması, bizi sağlıktan hastalığa iter.

6. Bu nedenle hücresel fizyoloji insan fizyolojisinin, hücresel patoloji de insan patolojisinin temeldir.
7. Bütün organlardaki bozunma, onarım ve yenilenme süreçleri kendine hastır. Bazı organlardaki özelleşmiş hücreler, sürekli onarım ve yenilenmeden (kan, azalan oranda da olsa yetişkinlik dönemi boyunca yenilenir) sorumludur ancak diğer organlar bu hücrelerden yoksundur (sinir hücreleri nadiren yenilenir). Hasar/bozunma ve onarım/yenileştirme arasındaki denge, sonunda bir organın bütünlüğünün korunması ya da bozulmasıyla sonuçlanır.
8. Hücreleri soyutlanmış biçimde anlamak yerine hücresel yurttaşlığın iç yasalarını –tolerans, iletişim, özelleşme, çeşitlilik, sınır oluşturma, işbirliği, nişler, ekolojik ilişkiler– deşifre etmek, sonunda yeni bir tür hücresel tıbbın doğumuna vesile olacaktır.
9. Bugün, yapıtaşlarımızdan –yani hücrelerimizden– yeni insanlar yaratma yeteneği tıbbın ulaşabileceği bir hedef haline gelmiştir; hücresel yeniden yapılandırma, hücresel patolojiyi iyileştirebilir hatta tersine çevirebilir.
10. Hücresel yapılandırma, yeniden yapılandırılmış hücrelerle insan parçalarını yeniden meydana getirmemizin yolunu çoktan açtı. Bu alanla ilgili anlayışımız büyüdükçe, yeni tıbbi ve etik açmazlar ortaya çıkacak, kim olduğumuz ve kendimizi değiştirmeyi ne kadar istediğimizle ilgili temel tanımları pekiştirip onlara meydan okuyacaktır.

Bu ilkeler bugün de bizi canlandırmaya, yönlendirmeye ve hatta şaşırtmaya devam ediyor. Doktorlar olarak bu ilkeleri öğreniyoruz. Hastalar olarak bunları yaşıyoruz. Tıbbın yeni bir alanına giren insanlar olarak, onları nasıl kucaklayacağımızı, onlara nasıl meydan okuyacağımızı ve onları kültürlerimize, toplumlarımıza ve kendiliğimize nasıl dahil edeceğimizi öğrenmemiz gerekecek.

SONSÖZ

"Daha İyi Versiyonlarım"

Daha az insan olabilseydik.
Verili olanın çağlayanlarının dışında durabilseydik
Ve ceplerimizi çalmadığımız –ama çalmamız
gereken–
Bozuk paralarla şişmiş halde bulmasaydık
kim bulmazdı ki?
—Kay Ryan, "Kendimize Hazırladığımız Sınav", 2010.

Ama ben de bir şeyler yaptım
Bir gün belki de
Benim daha iyi versiyonlarım olabilecek şeyler.
—Walter Shrank, "Her Boyuttan Savaş Çığlıkları", 2021

Paul Greengard'ın ölümünden birkaç hafta önce Rockefeller Üniversitesi'nin kaygan mermer taşları üzerinde birlikte başka bir yürüyüş yapmıştık. George Palade'ın bodrum katında laboratuvarını kurduğu, biyokimya ve elektron mikroskopisi kullanarak hücrenin kısımlarıyla alt kısımlarını incelediği binanın önünden geçtik. Kampüsün bir kısmı şeritle çevrilmiş ve iskele kurulmuştu; işçiler yeni bir laboratuvar inşa ediyorlardı. Greengard'la yeni insanları yapmak üzerine konuşmak istiyordum.

"Genetik olarak mı?" diye sordu.

He Jiankui gibi araştırmacıların insan genomunda bilinçli değişiklikler yapmaya kalkışmasına izin veren gen düzenlemenin de dahil olduğu yeni teknolojilerden söz ediyordu.

Ancak kastım genetik olarak değildi ya da en azından *sadece* genetik olarak değildi. Bağışıklık sistemi, kanseri yok etmek üzere silahlandırılmış T hücreleriyle yeniden inşa edilen Emily Whitehead'i düşünün. IVF yoluyla doğan ilk bebek Louise Brown'ı. HIV dirençli hücrelere sahip bir donörden kemik iliği nakli alan AIDS hastası Timothy Ray Brown'ı. O da yeni hücrelerle yeniden yaratılmıştı. Kız kardeşinin kanıyla yaşayan Nancy Lowry'yi. Helen Mayberg'ün, küçük elektriksel uyarıcılar yerleştirerek beyinlerindeki nöronlardan elektrotlar ve enerji şimşekleri geçirdiği ilk hastalarını.

İnsan parçalarının yapımı neden başka hücresel sistemlere de genişletilmesin? Tip 1 diyabetli, bozulmuş bir pankreası insülin üreten hücrelerle yeninde inşa etmek ya da artritli bir kadının aşınan eklemlerine yeni kıkırdaklar yerleştirmek. Ona Verve'den ve kolesterolü kalıcı olarak düşüren karaciğer hücrelerine sahip insanlar yaratmaya nasıl çalıştıklarından bahsettim.

Greengard kafasını salladı. Yakın zamanda nöral organoidler –laboratuvarda matriks benzeri bir çözeltide yetiştirilmiş, kendilerini top-benzeri bir şekilde organize edebilen ufak nöronal hücre kümeleri– üzerine bir seminer dinlemişti. Araştırmacılar bunları "mini-beyinler" olarak adlandırmaya başlamışlardı –şüphesiz bir abartı– ama içinde insan nöronlarının ateşlendiği ve birbirleriyle iletişim kurduğu küçük topları izlemenin inkâr edilemeyecek ürpertici bir tarafı vardı. Ne kadar karman çorman olursa olsun böyle bir organel içinde bir düşünce kıvılcımı ortaya çıkmış mıydı? Onları dürtsek bir şey hissederler miydi?

Laboratuvarımdaki doktora sonrası araştırmacısı Toghrul Jafarov bir sabah bana bir fareden elde edilmiş Gremlin üreten hücrelerle dolu bir kültür gösterdi. Genomlarına eklenen floresan deniz anası proteini –GFP– nedeniyle yeşil renkte parıldıyorlardı.

Başta hiçbir şey olmadı; hücreler şişenin içinde inatla kıpırdamadan duruyorlardı. Ancak sonra bölünmeye başladılar; önce yavaşça, sonra harıl harıl. Etraflarında minik kıkırdak burguları oluşturdular.

Şişe milyonlarca hücreyle dolup taşınca Jafarov onları iki insan saç teli kalınlığında bir iğneyle çekti ve farenin diz eklemine enjekte etti. Aylarca bu prosedür üzerinde çalışmış ve yavaş yavaş mükemmelleştirmişti: İğneyle herhangi bir hasara neden olmadan ekleme

girmesi gerekiyordu. Bir dalış sporcusunun suyu hiç sıçratmadan mükemmel bir atlayış yapması gibi.

Birkaç hafta sonra bana dizi gösterdi. Hücreler, eklemde ince bir kıkırdak tabakası oluşturmuştu. İçinde bir deniz anası proteini bulundurduğu için farenin içinde sessizce parlayan hücrelerden kimerik bir diz yaratmıştık. Mükemmel olmaktan uzaktı –sadece birkaç hücre aşılanabilmişti– ama bu, hücresel bir eklem meydana getirmenin apaçık ilk adımıydı.

Kazuo Ishiguro romanlarının en tuhafı *Beni Asla Bırakma*'da insan klonlamanın yasallaştığı bir geleceğe gideriz. Bir grup öğrenciyle tanışırız. Hailsham adında bir yatılı okulda yaşarlar; belki de bu, içinde bulundukları okulun sahteliğine* örtülü bir referanstır. Öğrenciler yavaş yavaş varoluşlarının tek amacının, klonları oldukları yetişkinlere donörlük yapmak olduğunu keşfederler. Organları tek tek çıkarılır ve yaşlı klonlarına "bağışlanır." Organların hepsi alındıktan sonra çocuklar kaçınılmaz olarak öleceklerdir.

Romanın bir noktasında çocuklardan Kathy, arkadaşı ve sonunda sevgilisi olacak olan Tom'un yaptığı bazı çizimlerle karşılaşır. "Her birinin ne kadar detaylı olduğunu görmek beni şaşırtmıştı," der. "Aslında bunların birer hayvan olduğunu anlamam biraz zaman aldı. İlk izlenimim bir radyo setinin arka kısmını çıkardığınızda elde edeceğiniz türdendi: Küçük kanallar, birbirine girmiş kablolar, minyatür vidalar ve dişliler takıntılı bir kesinlik içinde çizilmişlerdi ve yalnızca sayfayı kendinizden biraz uzak tuttuğunuzda bunun, diyelim ki bir tür armadillo ya da bir kuş olduğunu görebilirdiniz. (...) Tüm yoğun, metalik özelliklerine karşın her birinde tatlı, hatta kırılgan bir taraf vardı."

"Küçük kanallar, birbirine girmiş kablolar, minyatür vida ve çarklar" belki de yapıtaşları gibi çıkarılabilir, yeniden birleştirilebilir ve taşınabilir hareketli demirbaşlar şeklinde yeniden çizilen anatomiye –organlar ve hücreler– ilişkin metaforlardır. Eleştirmen Louis Menand'ın *New Yorker*'da yazdığı gibi, "*Beni Asla Bırakma*'nın karanlık arka planı, genetik mühendisliği ve bağlantılı teknolojilerdir."

---

* Yazar, Hailsham isminin sonundaki "sham" kısmına gönderme yapıyor. Bu kelime İngilizcede "sahte" anlamına taşımaktadır. (*ç.n.*)

Ancak bu tamamen doğru değil. Arka planda *hücresel* mühendislik vardır.

Ishiguro'nun romanını, Jafarov kıkırdak hücrelerini bir fareden alıp başka birine aktarırken okumuştum. İlk fare kurban edilmeliydi. Deney boşuna değildi: Yüzbinlerce insanı hareket edemez hale getiren, sakatlayıcı, güçten düşürücü bir hastalık olan artritin tedavisini arıyordu. Ama içimde bir pişmanlık ve böyle bir geleceğin neler getirebileceğine dair kaçınılmaz bir endişe ürpertisi duymadan bunları yazamıyor ve deney üzerinde düşünemiyorum.

Bu kitap boyunca "yeni insanlarla" tanıştık ve hücreleri kullanarak kısım kısım daha yeni insanlar yapmak üzerine fikirlerle karşılaştık. Bu fikirlerden bazıları belki uzak bir gelecekte somutlaşacak. Fakat bazıları ben bunları yazarken gerçekleşiyor. Daha önce anlattığım gibi, Jeff Karp ve Doug Melton'ın da aralarında bulunduğu bir grup araştırmacı, "yapay pankreas" üretiyor ve bu neo-organı tip 1 diyabetli hastalara yerleştirmeyi umuyor. Vertex ve Viacyte adlı iki şirket, kök hücreleri pankreatik hücrelere dönüştürerek yarattıkları insülin üreten hücreleri bedenlerine enjekte etmek üzere hasta kabul etmeye çoktan hazır. Mayo Clinic'ten biliminsanları, karaciğer hücrelerinden meydana getirilmiş biyo-yapay karaciğer üretiyorlar. Daha önceleri kalp kadavralardan elde edilirdi ama iddialı bir hücre mühendisliği projesi, kök hücrelerden türetilen kalp kası hücrelerinin, biyo-yapay bir kalp oluşturmak üzere, kalp şeklindeki kolajen bir iskelet üzerinde birleştirilmesini içeriyor.

Ishiguro'nun romanı bilimkurgu olarak tarif edilmişti. Kurgusaldı da: İnsanları organ donörleri olarak kullanmak üzere klonladığımızı ve kurban ettiğimizi hayal edemiyorum. Peki ya insan geliştirmesinin bir aracı olarak hücresel mühendislik? Toghrul Jafarov'un laboratuvarda gerçekleştirmeye çalıştığı bir deney, kemik-kıkırdak kök hücrelerinin çok genç farelerin uzuvlarına ve eklemlerine enjekte edilmesiydi. Tavşan uzuvlarına sahip fare bedenleriyle daha uzun olurlar mıydı? Bir "fare-tavşan"? Tekrar ediyorum, bu boşuna yapılmış bir deney değildi. Bazıları daha uzun olmak isteyen çok kısa boylu insanlar var. Elbette hepsi değil: Bazıları kısa boylu olarak hayatlarının gayet iyi olduğunu söylüyor. Bazıları sağlıklı ve mutlu. Kendilerine bir "engellilik" atfedilmesinin, aslında geri kalanımıza

benzersiz bir "yetenek" (boy bir *yetenek* olarak anlaşılabilir mi?) atfetmek anlamına geldiğini savunuyorlar.

Peki ya "normal" bir insan kendi boyunu hücresel tedaviyle geliştirmek isterse? Bu, bilimkurgusal değil gibi görünüyor; belirsiz bir gelecekle ilgili hayalimizde bu da olabilir. Öylelerini durduracak mıyız ve durduracaksak neden?

Filozof Michael Sandel, bir süredir bu soru üzerine kafa yoruyor. Yıllar önce Aspen, Colorado'da, mükemmellik arayışında genetik mühendisliği ve insan klonlamanın yeri üzerine verdiği bir semineri takip ederken onunla kısaca görüşmüştüm. Tepeler ve Aspen'ın titreşen yaprakları arasında güzel bir öğleden sonraydı. Sandel, mavi ceketi ve kravatı içinde bakımlı ve tam bir profesör gibi görünüyordu. (Ki zaten Harvard'ın felsefe bölümünde profesördür.) Konuşma kışkırtıcıydı. Sandel, iddiasını müteveffa teolog William May'in "teklif edilmemiş olana açıklık" olarak adlandırdığı şeye dayandırarak insan geliştirme arayışına meydan okumuştu.

Sandel'ın iddiasına göre "teklif edilmemiş olan" –şansın oyunları ya da armağanları– insan doğası için esastır. Çocuklarımız armağanlarıyla bize sürpriz yapar ve eğer her birimiz gelişme ve mükemmellik arayışına girişirsek bu sürprizler ve onlara yönelik tepkimiz yok olacaktır. "Teklif edilmemiş armağanları" ortadan kaldırmak, insan doğasının önemli bir parçasını ihlal etmek olacaktır. En iyisi şansın bu oyunlarıyla boğuşmak ve onları en iyi şekilde değerlendirmektir.

Sandel, görüşlerini 2004 yılında yazdığı "Mükemmelliğe Karşı Dava" başlıklı, kısa süre sonra kitap haline getirdiği bir denemeyle pekiştirdi. Etikçi William Saletan, kitapla ilgili *Times* dergisinde çıkan değerlendirmesinde şöyle yazıyordu: "[Sandel'ın] daha derindeki endişesi, bazı geliştirme türlerinin insan hayatına yerleşik olan normları ihlal etmesidir. Örneğin beyzbolun birtakım yetenekleri daha iyi hale getirmesi ve takdir etmesi gerekir. Steroidler bu oyunu bozar. Ebeveynlerin çocuklarını koşulsuz sevginin yanında koşullu sevgiyle de yetiştirmeleri gerekir. Bir bebeğin cinsiyetini seçmek, bu ilişkiye ihanet eder."

İnsan geliştirmenin karşısında olmak için, diye devam ediyordu Saletan, "Sandel'ın daha derin bir şeye ihtiyacı var: Spor, sanat ve ebeveynlikteki çeşitli normlar için ortak bir temele. O, bunu yeteneklilik fikrinde bulduğunu düşünüyor. İyi bir ebeveyn, atlet ya da icracı olmak, bir ölçüde *size çalışmanız için verilen ham materyali kabul etmek ve ona değer vermekle* [italikler bana ait] ilgilidir. Bedeninizi

güçlendirin ama ona saygı gösterin. Çocuğunuzu zorlayın ama onu sevin. Doğayı takdir edin. Her şeyi kontrol etmeye çalışmayın. (...) Neden kaderimizi bir armağan olarak kabul etmeliyiz? Çünkü böyle bir saygının kaybedilmesi, ahlaki görüşümüzü değiştirecektir."

Eskiden Sandel'ın bu argümanını ikna edici bulurdum ama genetik ve hücre mühendisliğinin bir araya gelen kuvvetleri insan bedeninin ve kişiliğin yeni derinliklerine dokunmak için daha ileriye uzandıkça, "ahlaki görüş" da kökten değişti: Hastalığın yıkıcı etkilerinden kurtulmakla (aşırı kısa boy ya da kasları yok eden kaşeksi) insan özelliklerinin artırılması (boy uzatma ya da kasları şişirme) arasındaki sınır bulanıklaşıyor. Artırma, yeni özgürleşme *haline geldi.* Dahası iyileşme ile geliştirme arasındaki sınır bulanıklaştıkça Saletan'ın tarif ettiği "ham" materyalin tam da bu şekilde algılanması kolaylaşıyor: "Ham" ve bu nedenle başka bir şeye –yeni baştan inşa edilmiş, yeni bir insan türüne– dönüştürülmeyi bekleyen bir materyal olarak. "Ham" kelimesinin zıddı olan "pişmiş", artırma ilgili çağrışımın yanında hileyi de akla getiriyor. Peki ama geliştirmek hile midir? Ya oluşabilecek ya da oluşmayacak bir hastalığı önlemek için kullanılırsa? Yaşlanmış bir dize, osteoartrite yenik düşmeden önce –hastalık öncesi durumda– kıkırdak üreten kök hücreler enjekte edilmeli midir?

Silikon Vadisi'nde, lösemili çocukların yeni kan üretmek için nakil bekledikleri Stanford Hastanesi'nden çok da uzak olmayan bir yerde, Ambrosia adında bir *startup*, yaşlanan milyarderlerin gıcırdayan ama çok zengin, pörsümüş bedenlerini gençleştirmek adına "on altı ve yirmi beş yaş arasındaki gençlerden alınan" eşleştirilmiş taze kan plazması nakli sunuyor. Ölülerin bayat kanını boşaltmak yerine, gençlerin taze kanını yaşlılara aşılıyorsunuz. Bir tür tersine tahnit (içimden vampirlikle ilgili bir benzetme yapmak geliyor ama belki de bu tüyler ürpertici hücresel gençleştirme girişimi için yeni bir hüsnü tabir buluruz: "yeniden tahnitleme" ya da "tersine mumyalama"). Bir litre "taze kan" 8.000 dolar değerinde; iki litresini ise 12.000 dolara alabiliyorsunuz. Ambrosia tedavinin işe yaradığını savunsa da FDA, faydasız olduğunu gerekçe göstererek 2019 yılında programa yönelik sert bir uyarı yayınladı.

"*Size çalışmanız için verilen ham materyali kabul etmek ve ona değer vermek.*" Hangi ham materyal? Sandel ve Saletan'ın irdelemeleri genlere odaklanıyor. Gerçekten de gen terapisi, gen düzenlemesi ve genetik seçilim son on yılda etikçileri, doktorları ve felsefecileri

meşgul eden konular. Ancak genler hücreler olmadan cansızdırlar. İnsan bedeninin asıl "ham materyali" bilgi değil, o bilgiye can vermekte, onun şifresini çözmekte, onu dönüştürmekte ve entegre etmekte kullanılan yoldur. Bir başka deyişle hücrelerin yaptıklarıdır. Sandel, "Genomik devrim bir tür moral vertigoyu tetikledi," diye yazmıştı. Ancak bu moral vertigoyu asıl ortaya çıkaracak olan, hücresel devrimdir.

William K., kadim bir hastalığa yakalanmış genç bir adamdı. Onu Boston'da hematoloji asistanıyken görmüştüm; önce koğuşlarda, daha sora ise kliniğimde. Yirmi bir yaşındaydı ve orak hücre anemisi vardı. Neredeyse ayda bir kez bir "krizle" hastaneye yatıyordu. Kemiklerinde ve göğsünde o kadar yoğun bir ağrı vardı ki ancak damar yoluna sürekli verilen morfin dindirebiliyordu.

Orak hücre anemisi, hücresel ve moleküler düzeyde anladığımız bir hastalık. Kırmızı kan hücrelerinde bulunan ve evrimin tasarladığı belki de en karmaşık moleküler makinelerden biri olan oksijen taşıyıcı hemoglobin molekülünün ortaya çıkardığı bir hastalık. Hemoglobin dört proteinin birleşiminden oluşan bir komplekstir; şekli dört yapraklı bir yoncaya benzer. "Yapraklardan" ikisi Alpha-Globin adı verilen bir proteinden oluşurken diğer ikisi ise Beta-Globin adı verilen bir proteindir.

Her proteinin merkezine yuvalanmış olan başka bir kimyasal daha vardır: Hem. Hemin merkezine ise bir demir atomu yerleşir. Bu, bir bebek içindeki bir bebek içindeki bir bebek düzenidir. Alyuvarlar, hem içeren hemoglobin moleküllerini içerir ve hem de demir atomlarını sıkıca tutar. Oksijene bağlanan ve onu serbest bırakan, demirdir.

Hemoglobin molekülünün içindeki bu dört demir atomunun etrafına inşa edilen karmaşık aygıtın belirli bir moleküler amacı vardır. Alyuvarlar oksijeni sadece bağlayıp tutmazlar; ayrıca bırakmaları da gerekir. Alyuvarlar, yüklerini –oksijeni– akciğer kılcal damarlarından alır ve her yere taşırlar. Hücreler –kalp kasının onları anbean pompalaması ve itmesiyle– bedendeki oksijen açısından fakir bölgeye ulaştıklarında, hemoglobin bükülür ve demir atomlarının bağlandığı oksijen serbest bırakılır. Hemoglobin, kanın gizlediği sırdır. Organizmalar olarak varlığımız için öyle hayati bir protein

kompleksidir ki temel görevi onu bir çanta gibi taşımak olan bir hücre evrimleştirmişizdir.

Ancak bu oksijen iletim sistemi, oksijen taşıyıcı hemoglobin hatalı bir yapıya sahipse sekteye uğrar. Orak hücreli anemide, Beta-globin geninin mutasyona uğramış iki kopyasını kalıtımla alırsınız. Mutasyon son derece hassastır: Beta-globindeki *bir* aminoasidin değişmesine neden olur. Ancak etkileri muazzamdır: O tek değişiklik, oksijenin yetersiz olduğu ortamlarda artık bir küre değil, lif benzeri kümeler halinde toplanan bir protein meydana getirir. Lifsi kümeler alyuvarların şeklini bozar. Kanın içinde kolayca yüzen, madeni para şeklindeki hücrelerde bulunan hemoglobin kümeleri hücre zarını çekiştirir. Hücre kıvrılarak kanın içinde kolayca süzülemeyen bir hilal ya da bir orak şekli alır; özellikle oksijen içeriği düşük olan organlarda –kemik iliğinin içinde, el ve ayak parmaklarının eklemden uzak uçlarında ya da bağırsakların derinliklerinde– toplanır ve kan damarlarını tıkar. Kılcal damarlardaki bu tıkanmanın ağrısı, bir tirbuşonun kemiklerin içine girmesi gibidir (William her bir nöbeti bir işkence odasına zorla sokulmak şeklinde tasvir etmişti. "Ve sonra etrafınızdaki bütün kapılar kilitleniyor"). Sanki ilikte ya da bağırsaklarda meydana gelen bir kalp krizi gibi. Tıbbi dilde, bu sendrom için "orak hücre krizi" tabiri kullanılıyor.

William K., her ay böyle bir nöbet geçiriyordu. Istırap içinde kıvranırken hastaneye yatırılırdı. Ağrı kısmen hafiflediğinde oral ağrı kesiciler verilerek taburcu edilirdi. Ancak ikiz şeytanlar –opioidlere bağımlılık olasılığı ve bir sonraki nöbeti beklemek– benim kadar onu da endişelendiriyordu. Tedavisi için görevlendirilen bir asistan olarak işim, bu şeytanları, sınırı aşmadan, yalnızca ağrısını kontrol edebilecek kadar ilaç vererek dizginlemekti.

2019 ve 2021 yılları arasında birden çok bağımsız grup, orak hücreli anemiyi tedavi etmek için uyguladıkları gen terapisi stratejileri üzerine denemelerini bildirdi. Stratejilerden biri, standart bir nakilde olduğu gibi, bir hastanın kan kök hücrelerinin alınmasını içerir. Sonra bir virüs, Beta-Globin geninin düzeltilmiş bir kopyasını kök hücreye iletmekte kullanılır. Artık Beta-Globin geninin düzeltilmiş bir kopyasını taşıyan bu kan kök hücreleri hastaya yeniden verilir. Bu kök hücrelerden meydana gelen kan, kalıcı olarak düzeltilmiş

olan genleri taşır. (Her ne kadar birkaç hasta tedavi edilmiş ve faydasını görmüş olsa da iki hastada lösemi benzeri bir hastalık geliştiği için deneme durduruldu. Löseminin virüsten mi yoksa nakil için gerekli olan kemoterapiden mi kaynaklandığı belirsiz kaldı.)

Bir başka strateji ise –dâhice bir yaklaşımla– insan fizyolojisindeki bir kıvraklıktan faydalanmaktadır. Fetal kan hücreleri, yetişkinlerdeki alyuvar hücrelerinin aksine, farklı formda bir hemoglobin üretir. Oksijen seviyesinin çok düşük olduğu rahim sıvısına batmış haldeki fetüsün, agresif bir şekilde annesinin göbek kordonu aracılığıyla gelen alyuvar hücrelerinden oksijen sağlaması gerekir (yaşamın sonraki evresinde kendi akciğerleri çalışır hale gelince fetüs hücreleri yetişkin hemoglobinine geçer). Fetal kan hücreleri bu nedenle fetal çevrede oksijeni çıkaracak şekilde tasarlanmış kendine has bir hemoglobin –fetal hemoglobin– taşırlar. Yetişkin hemoglobini gibi fetal hemoglobin de dört zincire sahiptir: iki Alfa ve iki Gama-Globin. Ancak bu hemoglobinde, zincirlerden hiçbiri orak hücreli anemide mutasyona uğrayan gen olan Beta hemoglobin tarafından üretilmediği için oraklaşmaya neden olan bir mutasyon yoktur. Tamamen normaldir, kan hücresini bozma özelliği yoktur ve aslında düşük oksijenli ortamlarda özellikle iyi işlev görür.

Stuart Orkin ve David Williams, bir araştırmacı ekibi ve bir hücresel terapi şirketiyle birlikte çalışarak kan kök hücrelerindeki fetal hemoglobini kalıcı olarak etkinleştirmenin bir yolunu buldu ve böylece yetişkin hemoglobininin orak formunu hükümsüz bıraktı. Orak hücreli hastalardan alınan kan kök hücreleri, yetişkinlerde fetal hemoglobinin "yeniden üretilmesini" sağlayacak gen düzenleme yöntemleriyle yönlendiriliyor ve sonra hastaya tekrar nakledliyorlardı. Sonuçta yetişkin kırmızı kan hücreleri fetal hücrelere dönüşüyor ve artık oraklaşmaya duyarlı olmaktan çıkıyorlardı. Eski kan tazeleniyordu.

Raporu 2021 yılında yayımlanan bir denemede, otuz üç yaşındaki orak hücreli anemi hastası bir kadın bu stratejiyle tedavi edildi. Kanındaki hemoglobin seviyesi, sonraki on beş ayda neredeyse iki katına çıktı. Tedaviden iki yıl önce, her yıl yedi ila dokuz kez şiddetli ağrı krizleri yaşıyordu. Tedaviden sonraki bir buçuk yılda hiç kriz yaşamadı. Çalışmada şimdiye kadar hiç lösemi rapor edilmedi. Zamanla ortaya çıkan yan etkiler varsa da bunları söylemek için çok erken ama bu kadının orak hücreli anemisinin iyileştirildiğini söylemek mümkün. Stanford'da, Matt Porteus'un liderliğindeki bir

başka grup, hemoglobin betada oraklaşmadan sorumlu mutasyonu yeniden yazıp düzeltmek için gen düzenlemeyi kullanıyor (fetal hemoglobin etkinleştirilmez, bunun yerine suçlu olan mutasyon geni düzenleniyor). Porteus'un stratejisi de deneme aşamasında ve ilk sonuçlar umut vaat ediyor.

Willam K.'nin bu yeni terapilerden herhangi biriyle tedavi edilmeyi seçip seçmeyeceğini bilmiyorum. Artık doktoru değilim. Ancak onu on yıl boyunca yakından tanıyan, maceracı ruhunu, ağrı krizlerinin korkunç sıklığını ve opioid bağımlılığının aklından çıkmayan korkusunu bilen biri olarak, bu denemelerden biri için sıraya girebileceğini tahmin ediyorum.

Bu tedaviyi aldığı zaman o da bir sınırı aşmış olacak. Kendi yeniden yapılandırılmış hücreleriyle yaratılmış yeni bir insan haline gelecek. Yeni parçaların yeni bir toplamı olacak.

TEŞEKKÜR

Bu kitabın yaratılması için teşekkür edilecek sayısız insan var. Önce okurlarıma: Sarah Sze, Sujoy Bhattacharyya, Ranu Bhattacharyya, Nell Breyer, Leela Mukherjee-Sze, Aria Mukherjee-Sze ve Lisa Yuskavage.

Sean Morrison (kök hücreler), Cori Bargmann (gelişim), Nick Lane ve Martin Kemp (evrim), Marc Flajolet (beyin), Barry Coller (plateletler), Laur Otis (tarih), Paul Nurse (hücre döngüsü), Irving Weissman (immünoloji), Helen Mayberg (nöroloji); Tom Whitehead, Carl June, Bruce Levine ve Stephan Grupp (CAR-T terapisi), Harold Varmus (kanser), Ron Levy (antikor terapisi) ve Fred Applebaum (nakil) kitaba devasa miktarda bilimsel bilgi eklediler. Laura Otis, Paul Greengard, Enzo Ceundolo ve Francisco Marty'le yaptığımız sohbetler olmazsa olmazdı. Fred Hutchinson Kanser Araştırma Merkezi'ndeki hemşireler bu prosedürün yakın tarihinin en dokunaklı anlatımlarından birine katkı verdiler.

Bir sonsuz şükran notu da Scribner'dan editörüm Nan Graham, Bodley Head'den Stuart Williams ve Penguin Random House'tan Meru Gokhale'e gitmeli. Rana Dasgupta ve Wylie Agency'den menajerim Sarah Chalfant çok önemli bir destek sağladılar. Jerry Marshall ve Alexandra Truitt harikulade olan görsel kısımlar için araştırma yaptılar.

Sabrina Pyun prodüksiyonun disiplinli bir takvim içinde sürdürülmesini sağladı ve Rachel Rojy notları ve kaynakçayı derleyerek kahramanca bir iş çıkardı. Philip Bashe redaksiyonda öyle bir ustalık gösterdi ki hiçbir virgül ya da dipnot gözden kaçmadı.

Son olarak en büyüleyici "hücre" resimleriyle bu kitabı süsleyerek cömertçe katkı koyan Kiki Smith'e: Teşekkürler, teşekkürler, teşekkürler.

NOTLAR

vii *"Parçaların toplamında yalnızca parçalar vardır"*: Wallace Stevens, "On the Road Home," *Selected Poems: A New Collection*, ed. John N. Serio (New York: Alfred A. Knopf, 2009), 119.

vii *"[Yaşam] nabzın, adımların ve hatta hücrelerin"*: Friedrich Nietzsche, "Rhythmische Untersuchungen," *Friedrich Nietzsche, Werke, Kristiche Gesamstaube*, cilt 2.3, ed. Fritz Bornmann ve Mario Carpitella (Vorlesungsaufzeuchnungen [SS 1870-SS 1871]; Berlin: de Gruyter, 1993), 322.

Başlangıç: "Organizmaların Temel Parçacıkları"

1 *"'Basit,' dedi"*: Arthur Conan Doyle, *The Adventures of Sherlock Holmes* (Hertfordshire: Wordsworth, 1996), 378.

1 *Konuşma 1837'nin Ekim ayında, bir akşam yemeğinde gerçekleşti*: Schwann'ın akşam yemeği ile ilgili anıları 1878'de verdiği bir konuşmayla kayıt altına alınmıştır. Dahası kendisi de bu anı Theodor Schwann, *Microscopical Researches into the Accordance in the Structure and Growth of Animals and Plants*, çev. Henry Smith (Londra: Sydenham Society, 1847), xiv içinde yazıya dökmüştür. Laura Otis, *Müller's Lab* (New York: Oxford University Press, 2007), 62–64; Marcel Florkin, *Naissance et dêviation de la théorie cellulaire dans l'oeuvre de Théodore Schwann* (Paris: Hermann, 1960), 62.

1 *Kendi tabiriyle "saman topluyordu"*: Ulrich Charpa, "Matthias Jakob Schleiden (1804–1881): The History of Jewish Interest in Science and the Methodology of Microscopic Botany," *Aleph: Historical Studies in Science and Judaism*, cilt 3 (Bloomington: Indiana University Press, 2003), 213–45.

1 *Koleksiyonu botanikçiler arasında hayli değer görüyordu*: Koleksiyonunun detayları Matthias Jakob Schleiden, "Beiträge zur Phytogenesis," *Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medicin* (1838): 137–76 içinde bulunabilir.

2 *"Her hücre ikili bir hayat sürer"*: Matthias Jakob Schleiden, "Contributions to Our Knowledge of Phytogenesis," *Scientific Memoirs, Selected from the Transactions of Foreign Academies of Science and Learned Societies and from Foreign Journals*, cilt 2, ed. Richard Taylor, çev. William Francis (Londra: Richard ve John E. Taylor, 1841), 281.

2 *Gelişen hayvanların mikroskobik yapılarının*: Schwann'ın hayvan ve bitkilerin yapıtaşları olarak hücrelerin birliğine olan ilgisi aynı zamanda eğer bitki ve hayvanlar özerk, bağımsız canlı birimlerden oluşuyorsa –Johannes Müller'in inatla bağlı kaldığı– yaşamdan ya da hücrelerin doğumundan sorumlu, özel bir "dirimsel" sıvıya gerek olmadığı fikrinden kaynaklanıyordu. Müller'in öğrencisi olan Schleiden de yaşamsal sıvılara inanıyordu ama hücresel kökene dair –kristallerin oluşumuyla benzer olduğunu düşündüğü– daha sonraları tamamen yanlış olduğu anlaşılacak kendine ait bir teori geliştirmişti. O halde hücre teorisinin doğuşu, ironik bir biçimde, yanlış kökenlerin hikâyesi değildi; kökenler yanlış yorumlanmıştı. Schleiden ve Schwann'ın bitki ve hayvan dokularında gördüğü ortaklıklar –bütün canlı varlıkların hücrelerden meydana gelmesi gibi– kesinlikle doğruydu ama Schleiden'ın bu hücrelerin nasıl doğduğuyla ilgili (Schwann'ın içinde çoğalan bir şüphe olsa da kabul ettiği) teorisinin, yakında göreceğimiz gibi, yanlış olduğu Rudolf Virchow tarafından en çarpıcı biçimde ortaya çıkarılacaktı.

NOTLAR

Schleiden'ın, Schwann'la konuşmasından önce bütün bitki dokularının hücresel birimlerden yapıldığı sonucuna varıp varmadığını ya da konuşmanın, onu örneklerini incelemeye (ya da yeniden incelemeye) ve bunların hücresel yapılarını yeni bir ışık altında gözlemlemeye sevk edip etmediğini bilmek zor. Bu nedenle "botanik örneklerine geri döndü" tabirini Schleiden'ın Schwann'la olan akşam yemeğinden önce ne derecede bir sonuca varmış olduğuna ve ne kadarının bunun hemen ardından geldiğine dair biraz ihtiyatlı olmak gerektiğine işaret etmek için kullandım. Ne var ki akşam yemeğinin tarihi (1837), Schleiden'ın kısa süre sonra yayımlanan makalesi (1838'de) ve hayvan ve bitki hücrelerindeki benzerlikleri gözlemlemek için Schwann'ın laboratuvarına yaptığı iyi belgelenmiş ziyaret, Schleiden'ın hücre teorisinin temelleri ve evrenselliği hakkındaki düşüncelerinde Schwann ile olan etkileşiminin önemli bir katalizör olduğunu desteklemektedir. Dahası hem Schleiden'ın hem de Schwann'ın modern hücre teorisinin kökenleri konusunda birbirlerinin rakibi olarak değil, kurucu ortaklar olarak rol oynadıklarını kolayca kabul etmeleri de etkileşimlerinin – örneğin akşam yemeğindeki konuşmalarının– Schleiden'ın bütün bitki dokularının hücrelerden yapıldığı yönündeki düşüncesinin güçlenmesinde bir nebze de olsa paya sahip olması gerektiğini düşündürmektedir. Schleiden'ın aksine Schwann, 1837'deki o akşam sohbetinin önemi konusunda daha nettir: Bu sohbet, araştırmasının esas yönünü değiştirmiştir. Yukarıda bahsedilen 1878 yılındaki konuşmasında, hayvan dokularının da hücrelerden yapıldığına dair daha sonraki keşfinde Schleiden'ın bitkilerin gelişimi üzerine gözlemlerinin çok önemli olduğunu canı gönülden kabul eder.

2 *"hücreler aracılığıyla ortak bir oluşum süreci"*: Florkin, *Naissance et dêviation de la théorie cellulaire*, 45.

2 *Schleiden, gözlemlerini 1838 yılında*: Schleiden, "Beiträge zur Phytogenesis," 137–76.

3 *Bir yıl sonra Schwann, Schleiden'ın bitkiler üzerine çalışmalarını*: Schwann, *Microscopical Researches*, 2.

3 *"Bir birlik ilişkisi" yaşamın farklı dallarını birbirine bağlıyor*: A.g.y., ix.

3 *Schleiden, Jena Üniversitesi'nde görev almak üzere*: Sara Parker, "Matthias Jacob Schleiden (1804–1881)," Embryo Project Encyclopedia, son düzenleme 29 Mayıs 2017, https://embryo.asu.edu/pages/matthias-jacob-schleiden-1804-1881.

3 *1839'da ise Schwann*: Otis, *Müller's Lab*, 65.

4 *2017 ile 2021 yılları arasında* New Yorker *dergisi için üç makale yazdım*: Siddhartha Mukherjee, "The Promise and Price of Cellular Therapies," *New Yorker* çevrimiçi, son düzenleme 15 Temmuz 2019; "Cancer's Invasion Equation," *New Yorker* çevrimiçi, son düzenleme 4 Eylül 2017; "How Does the Coronavirus Behave Inside a Patient?," *New Yorker* çevrimiçi, son düzenleme 26 Mart 2020.

5 *Roy Porter'ın* The Greatest Benefit to Mankind: Roy Porter, *The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present* (Londra: HarperCollins, 1999).

5 *Henry Harris'in* The Birth of the Cell: Henry Harris, *The Birth of the Cell* (New Haven: Yale University Press, 2000).

Giriş: "Her Seferinde Hücreye Geri Döneceğiz"

7 *"Ne kadar dolaşırsak dolaşalım"*: Rudolf Virchow, *Disease, Life and Man: Selected Essays*, çev. Lelland J. Rather (Stanford: Stanford University Press, 1958), 81.

7 *Kasım 2017'de arkadaşım Sam P.'nin*: Sam P. vakası ile ilgili detaylar Sam P. ve onun doktoruyla 2016 yılındaki kişisel iletişimimden gelmektedir. İsimler ve tanımlayıcı detaylar anonimlik gereği değiştirilmiştir.

10 *Emily, Philadelphia Çocuk Hastanesi'nde Hasta No: 7*: Emily Whitehead vakası ile ilgili detaylar onunla, ailesiyle ve doktorlarıyla 2019 yılındaki kişisel iletişimimden gelmektedir. Mukherjee, "Promise and Price of Cellular Therapies" makalesinden alınmıştır.

16 *"canlı atomlar"*: Antonie van Leeuwenhoeck, "Observations, Communicated to the Publisher by Mr. Antony Van Leeuwenhoek, in a Dutch Letter of the 9th Octob. 1676. Here English'd: Concerning Little Animals by Him Observed in Rain-Well-Sea- and Snow Water; as Also in Water Wherein Pepper Had Lain Infused," *Philosophical Transactions of the Royal Society* 12, sayı 133 (Mart 25, 1677): 821–32.

17 *2010 yılında Emily Whitehead, CAR (kimerik antijen reseptörü) T hücreleri içeren enjeksiyonunu alırken*: "CAR T-cell Therapy," National Cancer Institute Dictionary çevrimiçi, Aralık 2021'de erişildi, https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy.

17 *"Her teori, hipotez veya bakış açısı"*: Serhiy A. Tsokolov, "Why Is the Definition of Life So Elusive? Epistemological Considerations," *Astrobiology* 9, sayı 4 (2009): 401–12.

18 *Karmaşık, çok hücreli canlılar*: Daha açık olmak gerekirse bu "gelişmekte olan" özellikler yaşamın belirleyici nitelikleri değildir. Bunlar daha çok, çok hücreli varlıkların canlı hücre sistemlerinden evrimleştirdikleri özelliklerdir.

18 *Dahası, bütün bu özelliklerin sonunda hücrelere*: Bütün hücreler bu özelliklerin tamamına sahip değildir. Örneğin, karmaşık organizmalardaki hücresel uzmanlaşma besinlerin depolanması belirli hücrelere dayandırılırken, atıkların bertaraf edilmesinin başkalarına dayandırılmasını mümkün kılar. Maya ve bakteri gibi tek hücreli organizmalar, bu işlevleri yerine getirebilen özelleşmiş hücre altı yapılara sahip olabilirler ama insan gibi çok hücreli organizmalar, bu işlevleri yerine getiren özelleşmiş hücrelere sahip, özelleşmiş organlar evrimleştirmişlerdir.

22 *Yale Üniversitesi'nden virolog Akiko Iwasaki*: Akiko Iwasaki, yazarla röportajı, Şubat 2020. Ayrıca *bkz*. "SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions," Centers for Disease Control and Prevention çevrimiçi, son düzenleme 1 Aralık 2021, https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html. Ayrıca *bkz*. "Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)," World Health Organization, Aralık 2021'de çevrimiçi erişildi, https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1.

23 *kendi ifadesiyle "hücresel patoloji"*: Virchow, *Disease, Life and Man*, 81.

23 *bu münzevi, ilerlemeci, kısık sesli Alman hekim-biliminsanı beni büyülemişti*: A.g.y. Ayrıca *bkz*. John Simmons, *The Scientific 100: A Ranking of the Most Influential Scientists, Past and Present* (New York: Kensington, 2000), 88–92. Ayrıca *bkz*. George A. Silver,"Virchow, The Heroic Model in Medicine: Health Policy by Accolade," *American Journal of Public Health* 77, sayı 1 (1987): 82–88.

Orijinal Hücre: Görünmez Bir Dünya

27 *"Gerçek bilgi, kendi cehaletinin farkında olmaktır"*: Rudolf Virchow, "Letters of 1842," *Letters to His Parents, 1839–1864*, ed. Marie Rable, çev. Lelland J. Rather (ABD: Science History Publications, 1990), 28–29.

27 *İlk önce Rudolf Virchow'un kısık sesline*: Elliot Weisenberg, "Rudolf Virchow, Pathologist, Anthropologist, and Social Thinker," *Hektoen International* 1, sayı 2 (Kış 2009): https://hekint.org/2017/01/29/rudolf-virchow-pathologist-anthropologist-and-6social-thinker/.

28 *Flaman biliminsanı Andreas Vesalius*: C. D. O'Malley, Andreas Vesalius of Brussels 1514–1564 (Berkeley: University of California Press, 1964). Ayrıca *bkz*. David Schneider, *The Invention of Surgery: A History of Modern Medicine–from the Renaissance to the Implant Revolution* (New York: Pegasus Books, 2020), 68–98.

28 *Profesörler "yüksek sandalyelerinde küçük kargalar gibi kıkırdayarak" otururlardı*: Andreas Vesalius, *De Humani Corporis Fabrica (The Fabric of the Human Body)*, cilt 1, kitap 1, *The Bones and Cartilages*, çev. William Frank Richardson ve John Burd Carman (San Francisco: Norman, 1998), li–lii.

29 *Vesalius'un sonraki on yılda ürettiği karmaşık çizimler*: Andreas Vesalius, *The Illustrations from the Works of Andreas Vesalius of Brussels*, ed. Charles O'Malley ve J. B. Saunders (New York: Dover, 2013).

30 *De Humani Corporis Fabrica (İnsan Bedeninin Yapısı Üzerine)*: Vesalius, *Fabric of the Human Body*, 7 cilt.

30 *Bir tesadüf: Fabrica, Polonyalı astronom Nicolaus Copernicus'un*: Nicolaus Copernicus, *On the Revolutions of Heavenly Spheres*, çev. Charles Glenn Wallis (New York: Prometheus Books, 1995).

31 *Örneğin Avusturya'nın Viyana şehrindeki bir doğum kliniğinin*: Ignaz Semmelweis, *The Etiology, Concept, and Prophylaxis of Childbed Fever*, ed. ve çev. K. Codell Carter (Madison: University of Wisconsin Press, 1983).

32 *Rudolf Virchow, Berlin'deki Friedrich-Wilhelm Tıp Enstitüsü'ne kaydolduğunda*: Izet Masic, "The Most Influential Scientists in the Development of Public Health (2): Rudolf Ludwig Virchow (1821–1902)," *Materia Socio-medica* 31, sayı 2 (Haziran 2019): 151–52, doi:10.5455/msm.2019.31.151-152.

32 *Cerrahlık enstitüsü Pépinière'de*: Rudolf Virchow, *Der Briefwechsel mit den Eltern 1839–1864: zum ersten Mal vollständig in historisch-kritischer Edition (The Correspondence with the Parents, 1839–1864: For the First Time Complete in a Historical-Critical Edition)* (Almanya: Blackwell Wissenschafts, 2001), 32.

32 "*Pazarları hariç, her gün sabah altıdan akşam on bire dek*": A.g.y., 19.

33 "*[Mikroskobik patolojiyi] anlamak konusunda acil ve geniş kapsamlı*": Rudolf Virchow, *Der Briefwechsel mit den Eltern*, 246, 4 Temmuz 1844 tarihli mektup.

33 "*Ben kendimin rehberiyim*": Manfred Stürzbecher, "Die Prosektur der Berliner Charité im Briefwechsel zwischen Robert Froriep und Rudolf Virchow," *Beiträge zur Berliner Medizingeschichte*, 186, Virchow'un Froriep'e mektubu, 2 Mart 1847.

Görünen Hücre: "Küçük Hayvanlar Hakkında Hayal Ürünü Hikâyeler"

34 *Moravyalı rahip Gregor Mendel, Brno'daki manastırının bahçesinde*: Gregor Mendel, "Experiments in Plant Hybridization," *Genetics* 204, sayı 2, çev. Daniel J. Fairbanks (2016): 407–22.

34 *Rus genetikçi Nikolai Vavilov*: Nicolai Vavilov, "The Origin, Variation, Immunity and Breeding of Cultivated Plants," *Chronica Botanica* 13, sayı 1/6, çev. K. Starr Chester (1951).

34 *İngiliz doğa bilimcisi Charles Darwin bile*: Charles Darwin, *On the Origin of Species*, ed. Gillian Beer (Oxford, Birleşik Krallık: Oxford University Press, 2008).

34 *Hollandalı baba-oğul optikçiler, Hans ve Zacharias Janssen*: "Lens Crafters Circa 1590: Invention of the Microscope," This Month in Physics History, *APS Physics* 13, sayı 3 (Mart 2004): 2, https://www.aps.org/publications/apsnews/200403/history.cfm.

34 *Bazı tarihçiler, Jannsen'in rakipleri*: "Hans Lipperhey," *Oxford Dictionary of Scientists* çevrimiçi, Oxford Reference, Aralık 2021'de erişildi, https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/oi/authority.20110803100108176.

35 *On yedinci yüzyıl Hollanda'sı tekstil ticaretinde yükselen*: Donald J. Harreld, "The Dutch Economy in the Golden Age (16th–17th Centuries)," EH.Net Encyclopedia of Economic and Business History, ed. Robert Whaples, son düzenleme 12 Ağustos 2004, http://eh.net/encyclopedia/the-dutch-economy-in-the-golden-age-16th-17th-centuries/. Ayrıca bkz. Charles Wilson, "Cloth Production and International Competition in the Seventeenth Century," *Economic History Review* 13, sayı 2 (1960): 209–21.

36 *O zaman kırk iki yaşında olan Leeuwenhoek*: Leeuwenhoek, "Observations, Communicated to the Publisher by Mr. Antony Van Leeuwenhoek, in a Dutch Letter of the 9th Octob. 1676. Here English'd: Concerning Little Animals by Him Observed in Rain-Well-Sea- and Snow Water; as Also in Water Wherein Pepper Had Lain Infused," 821–31. Ayrıca bkz. J. R. Porter, "Antony van Leeuwenhoek: Tercentenary of His Discovery of Bacteria," *Bacteriological Reviews* 40, sayı 2 (1976): 260–69.

36 "*Şimdiye kadar gözüme, bir damla sudaki binlerce canlı*": Leeuwenhoek, "Observations, Communicated to the Publisher..." 821–31.

37 "*Fare renginde, ovalleşen uçlara doğru saydam bir yapı*": A.g.y.

37 *"1675 yılında" diye yazdı*: A.g.y.

37 *Leeuwenhoek, 1677'de kendisinden ve bel soğukluğu*: M. Karamanou ve diğ., "Anton van Leeuwenhoek (1632–1723): Father of Micromorphology and Discoverer of Spermatozoa," *Revista Argentina de Microbiologia* 42, sayı 4 (2010): 311–14. Ayrıca bkz. S. S. Howards, "Antonie van Leeuwenhoek and the Discovery of Sperm," *Fertility and Sterility* 67, sayı 1 (1997): 16–17.

39 *Onları, "bir yılan ya da yılan balığı gibi suyun içinde yüzerlerken" görmüştü*: Lisa Yount, *Antoni van Leeuwenhoek: Genius Discoverer of Microscopic Life* (Berkeley: Enslow, 2015), 62.

39 *Kraliyet Cemiyeti sekreteri Henry Oldenburg*: Nick Lane, "The Unseen World: Reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning Little Animals,'" *Philosophical*

Transactions of the Royal Society B 370, sayı 1666 (19 Nisan 2015), https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0344.

39 *Leeuwenhoek, "ne bir filozof ne bir tıp insanı ne de bir centilmendi"*: Steven Shapin, *A Social History of Truth: Civility and Science in the Seventeenth Century* (Şikago: University of Chicago Press, 2011), 307. Ayrıca bkz. Robert Hooke'tan Antoni van Leeuwenhoek'e, 1 Aralık 1677, Antony van Leeuwenhoek, *Antony van Leeuwenhoek and His Little Animals: Being Some Account of the Father of Protozoology & Bacteriology and His Multifarious Discoveries in These Disciplines*, der. ed., çev. Clifford Dobell (1932; New York: Russell and Russell, 1958), 183 içinde alıntılanmıştır.

39 *Bu bir nevi yeminli ifadeye dayalı bilimdi*: Lane, "The Unseen World."

39 "*Uzun bir zamandır yaptığım çalışmamı*": Leeuwenhoek'ten bilinmeyen bir alıcıya, 12 Temmuz 1763, *Gaither's Dictionary of Scientific Quotations*, ed. Carl C. Gaither ve Alma E. Cavazos-Gaither,(New York: Springer, 2008), 734 içinde alıntılanmıştır.

40 *İngiliz biliminsanı ve polimat Robert Hooke*: Allan Chapman, *England's Leonardo: Robert Hooke and the Seventeenth-Century Scientific Revolution* (Bristol, Birleşik Krallık: Institute of Physics, 2005).

41 *Büyük Londra Yangını'nın ardından*: Ben Johnson, "The Great Fire of London," Historic UK: The History and Heritage Accommodation Guide, Aralık 2021'de erişildi, https://www.historic-uk.com/HistoryUK/HistoryofEngland/The-Great-Fire-of-London/.

41 "*Eğer (...) bir nesne, çok yakın bir şekilde yerleştirilir*": Robert Hooke, *Microphagia: Or Some Physiological Descriptions of Minute Bodies Made by Magnifying Glasses with Observations and Inquiries Thereupon* (Londra: Royal Society, 1665) içinde önsöz.

41 "*Hayatımda okuduğum en dâhiyane kitap*": Samuel Pepys, *The Diary of Samuel Pepys*, ed. Henry B. Wheatley, çev. Mynors Bright (Londra: George Bell and Sons, 1893), Project Gutenberg'de mevcut, https://www.gutenberg.org/files/4200/4200-h/4200-h.htm.

41 *Onlarca titiz çizim arasında*: Martin Kemp, "Hooke's Housefly," *Nature* 393 (25 Haziran 1998): 745, https://doi.org/10.1038/31608.

41 "*Sineğin gözleri (...) neredeyse bir kafes gibi görünüyor*": Hooke, *Microphagia*.

41 *Hooke, antenlerinin ayrıntılı çizimini*: A.g.y., 204.

42 "*Güzel, temiz bir mantar parçası aldım*": A.g.y., 110.

42 "*birçok küçük kutucuk*": A.g.y.

43 "*İlk deneyde yağmur suyuyla yapılmış olan biber-su karışımı gösterildi*": Thomas Birch, ed., *The History of the Royal Society of London, for Improving the Knowledge, from its First Rise* (Londra: A. Millar, 1757), 352.

43 "*Küçük hayvanlar hakkında hayal ürünü hikâyeler*": Antonie van Leeuwenhoek, "To Robert Hooke." 12 Kasım 1680. Letter 33 of *Alle de brieven: 1679–1683*. Cilt 3. Hollanda Edebiyatı Dijital Kütüphanesi (DBNL), 333.

43 "*Hayır, bunu daha da ileriye taşıyabilir*": Antonie van Leeuwenhoek, *The Select Works of Antony van Leeuwenhoek, Containing His Microscopal Discoveries in Many of the Works of Nature*, ed. ve çev. Samuel Hoole (London: G. Sidney, 1800), iv.

44 "*Hooke bu yapıların, bütün bitki ve hayvanları*": Harris, *Birth of the Cell*, 2.

44 "*Mantarda canlı bir hücrenin duvarlarını*": A.g.y., 7.

45 *Isaac Newton, 1687 yılında:* Isaac Newton, *Doğal Felsefenin Matematiksel İlkeleri (Seçmeler)*, çev. Aziz Yardımlı (İdea Yayınevi, 2016).

45 *Gerçekten de Hooke ve başka bazı fizikçiler*: Bu Hooke ve Newton'ın çatışma içine girdiği ilk sefer değildi. 1670'lerde Newton, bir prizmadan geçirilen beyaz ışığın süreklilik içeren, gökkuşağı benzeri bir spektrum halinde kırıldığına dair deneyini Kraliyet Cemiyeti'ne sunmuştu. Düzeneğe başka bir prizma eklendiğinde ise beyaz ışık yeniden meydana getirilebiliyordu. O zamanlar cemiyetin küratörü olan Hooke, Newton'la aynı fikirde değildi ve makaleye sert bir eleştiri yazarak, çalışmasını ifşa etme konusunda zaten paranoyak olan Newton'u kibirli bir öfke nöbetine soktu. On yedinci yüzyıl İngiltere'sinin her biri gezegen ölçüsünde egoya sahip olan iki dehası sonraki yıllar boyunca da –Hooke'un evrensel yerçekimi yasası için kendine pay verilmesinde ısrarcı olmasıyla zirve yapan– çekişmeye devam edecekti.

45 *Bugüne gelen herhangi bir net tasviri veya portresi*: 2019 yılında, Texas'ta bir biyoloji profesörü olan Dr. Larry Griffing, 1680 yılı civarında Mary Beale tarafından yapılmış

olan, kim olduğu tespit edilemeyen bir biliminsanının portresini incelemişti. Griffing bu resmin Hooke'un bir portresi olduğuna inanıyor: "Portraits," RobertHooke.org, Aralık 2021'de erişildi, http://roberthooke.org.uk/?page_id=227.

Evrensel Hücre: "Bu Küçük Dünyanın En Küçük Parçacıkları"

46 "*Bir bal peteğine çok benzer şekilde*": Hooke, *Micrographia*, 111.

46 "*Mikroskop, bitkilerin yapılarının incelenmesinde*": Schwann, *Microscopical Researches*, x.

46 "*bilim tarihinin en garip sessizliklerinden biri*": Leslie Clarence Dunn, *A Short History of Genetics: The Development of Some of the Main Lines of Thought, 1864–1939* (Ames: Iowa State University Press, 1991), 15.

46 "*olağanüstü derecede küçük, canlı yaratıklar*": Leonard Fabian Hirst, *The Conquest of Plague: A Study of the Evolution of Epidemiology* (Oxford, Birleşik Krallık: Clarendon Press, 1953), 82.

46 "*canlı bulaşıcılar*": A.g.y., 81.

48 *Özellikle Fransız anatomist Bichat, organları meydana getiren*: Xavier Bichat, *Traité Des Membranes en Général et De Diverses Membranes en Particulier* (Paris: Chez Richard, Caille et Ravier, 1816). Ayrıca *bkz.* Harris, *Birth of the Cell*, 18.

48 *Raspail eyleme inanıyordu*: Dora B. Weiner, *Raspail: Scientist and Reformer* (New York: Columbia University Press, 1968).

49 "*Mahkeme bugün seçkin bir biliminsanıyla*": Pierre Eloi Fouquier ve Matthieu Joseph Bonaventure Orfila, *Procès et défense de F. V. Raspail poursuivi le 19 mai 1846, en exercice illégal de la medicine* (Paris: Schneider et Langrand, 1846), 21.

49 *Beklendiği gibi, Raspail bu teklifi*: 1840'ların ortalarında, Raspail entelektüel uğraşlarının yönünü değiştirdi ve kendini antisepsi, sanitasyon, toplum sağlığı konularına, özellikle de hapistekilerin ve fakir kesimin sağlığına adamaya karar verdi. Hastalıkların çoğuna parazit ve kurtların neden olduğuna ikna olmuş ama bulaşıcı bir etken olarak hiçbir zaman bakterilerin çekimine kapılmamıştı. 1843 yılında *Histoire naturelle de la santé et de la maladie* ve *Manuel annuaire de la santé*'yi yayımladı. Her ikisi de büyük başarı toplayan bu kitaplar beslenme, egzersiz, zihinsel aktivite ve temiz havanın faydaları gibi konular yanında kişisel temizlik ve hijyene vurgu yapıyordu. Raspail sonraki hayatında politikaya atıldı, mahkûm ve yoksullar için bir sağlık reformu yapılmasına ve John Snow'un Londra'daki çalışmalarına benzer biçimde şehirdeki sıhhi altyapıyı artırılmasına yönelik bir kampanya yürüttüğü temsilciler meclisine seçildi. Tıp literatüründen neredeyse tamamen kaybolan bu adamın belki de en kalıcı imgesi, Vincent van Gogh'un Raspail'ın Manuel'inin bir kopyasını bir tabak soğanın yanında masanın üzerinde dururken resmettiği *Bir Tabak Soğanla Hâlâ Hayatta* adlı tablosunda bulunabilir. Hastalık hastası olan Van Gogh, muhtemelen kitabı sokaktan satın almıştı ama bir tabak göz yaşartan sebzenin hicivci bir adamın bu kalıcı eserinin yanına yerleştirilmesi, bir şekilde akla uygun görünüyor. (François-Vincent Raspail, *Histoire naturelle de la santé et de la maladie chez les végétaux et chez les animaux en général, et en particulier chez l'homme* [Paris: Elibron Classics, 2006] ve *Manuel-annuaire de la santé pour 1864, ou médecine et pharmacie domestiques* [Paris: Simon Bacon, 1854].)

49 "*Her hücre, çevresindeki ortamdan*": Weiner, *Raspail*. Daha fazla ayrıntı için ayrıca *bkz.* Dora Weiner, "François-Vincent Raspail: Doctor and Champion of the Poor," *French Historical Studies* 1, sayı 2 (1959): 149–71.

50 *1825 yılından kalma bir müsveddeye*: Harris, *Birth of the Cell*, 33 içinde detaylandırılmıştır.

51 "*Ya bütün bu canlanmış doğa*": Samuel Taylor Coleridge, "The Eolian Harp," *The Poetical Works of Samuel Taylor Coleridge*, ed. William B. Scott (Londra: George Routledge and Sons, 1873), 132.

53 *1694'te Hollandalı mikroskopist Nicolaas Hartsoeker*: Matthias Jakob Schleiden, "Contributions to Our Knowledge of Phytogenesis," *Scientific Memoirs, Selected from the Transactions of Foreign Academies of Science and Learned Societies and from Foreign Journals*, cilt 2, çev. William Francis, ed. Richard Taylor (Londra: Richard and John E. Taylor, 1841), 281. Raphaële Andrault, "Nicolas Hartsoeker, Essai de

dioptrique, 1694," ed. Raphaële Andrault ve diğ., *Médecine et philosophie de la nature humaine de l'âge classique aux Lumières: Anthologie* (Paris: Classiques Garnier, 2014) içinde de detaylandırılmıştır.

53 "*tamamen özelleşmiş, bağımsız, ayrı varlıklar*": Schleiden, "Beiträge zur Phytogenesis," 137–76.

54 "*Hayvan dokularının büyük bir bölümü*": Schwann, *Microscopical Researches*, 6.

54 "*[Organların ve dokuların] şeklindeki olağanüstü çeşitlilik*": A.g.y., 1.

55 "*kafası karışık, anlaşılması zor, bir geçişken bir karakteri*": Laura Otis, ailesi ve doktorlarının yazarla röportajı, 2022.

56 "*Organizmaların büyümesini gerçekten de kristalizasyonla karşılaştırdık*": Schwann, *Microscopical Researches*, 212.

56 "*ama [kristalizasyon] belirsiz ve paradoksal çok fazla şey içeriyor*": A.g.y., 215.

56 "*Ancak ne kadar paradoksal*": J. Müller, *Elements of Physiology*, ed. John Bell, çev. W. M. Baly (Philadelphia: Lea and Blanchard, 1843), 15.

56 "*Asıl sonuç, gelişimin altında yatan*": Harris, *Birth of the Cell*, 102.

56 *Virchow buna, kandaki akyuvar hücresi sayısının artması*: Rudolf Virchow, "Weisses Blut, 1845," *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*, ed. Rudolf Virchow (Frankfurt: Meidinger Sohn, 1856), 149–54; Virchow, "Die Leukämie," a.g.y., 190–212.

56 *"Esmer tenli," diye yazmıştı Bennett*: John Hughes Bennett, "Case of Hypertrophy of the Spleen and Liver, Which Death Took Place from Suppuration of the Blood," *Edinburgh Medical and Surgical Journal* 64 (1845): 413–23.

56 "*Söz konusu vaka, damar sistemi içinde her yeri kaplayan*": John Hughes Bennett, "On the Discovery of Leucocythemia," *Monthly Journal of Medical Science* 10, sayı 58 (1854): 374–81.

57 *1848 yılında bu yorulmak bilmez duruş politik bir boyut kazandı*: Byron A. Boyd, *Rudolf Virchow: The Scientist as Citizen* (New York: Garland, 1991).

57 *Salgın üzerine öfkeli bir makale yazdı*: Rudolf Virchow, "Erinnerungsblätter," *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin* 4, sayı 4 (1852): 541–48. Ayrıca *bkz.* Theodore M. Brown ve Elizabeth Fee, "Rudolf Carl Virchow: Medical Scientist, Social Reformer, Role Model," *American Journal of Public Health* 96, sayı 12 (Aralık 2006): 2104–5, doi:10.2105/AJPH.2005.078436.

58 *Hastalığının nedeninin*: Kurd Schulz, *Rudolf Virchow und die Oberschlesische Typhusepidemie von 1848. Jahrbuch der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau*. Cilt 19. Ed. (Göttingen Working Group, 1978).

58 "*Beden, içindeki her hücrenin bir yurttaş olduğu*": Rudolf Virchow, Weisenberg, "Rudolf Virchow, Pathologist, Anthropologist, and Social Thinker" içinde alıntılanmıştır.

59 *Raspail'in sözü Virchow'un temel ilkesi haline gelmişti*: François Raspail, "Classification Generalé des Graminées," *Annales des Sciences Naturelles*, cilt 6, haz. Jean Victor Audouin, A. D. Brongniart ve Jean-Baptiste Dumas (Paris: Libraire de L'Académie Royale de Médicine, 1825), 287–92. Ayrıca *bkz.* Silver, "Virchow, the Heroic Model in Medicine," 82–88.

59 *"Doğrudan ardıllık dışında," diye yazdı Virchow, "hayat yoktur."*: Lelland J. Rather, *A Commentary on the Medical Writings of Rudolf Virchow: Based on Schwalbe's Virchow-Bibliographie, 1843–1901* (San Francisco: Norman, 1990), 53.

60 Hücresel Patoloji *tıp dünyasında bir patlama etkisi yarattı*: Rudolf Virchow, *Cellular Pathology: As Based upon Physiological and Pathological Histology: Twenty Lectures Delivered in the Pathological Institute of Berlin During the Months of February, March, and April, 1858* (Londra: John Churchill, 1858).

61 "*Hastane hizmeti, ihtiyacı olan bütün hasta insanlara*": Rather, *Commentary on the Medical Writings of Rudolf Virchow*, 19 içinde alıntılanmıştır.

63 *Virchow bu verilerini 1886 yılında*: Virchow'un ırkçılığa tepkisinin ayrıntıları için *bkz.* Rudolf Virchow, "Descendenz und Pathologie," *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin* 103, sayı 3 (1886): 413–36.

63 "*Genel olarak yaşam, hücre etkinliğidir.*": Rather, *Commentary on the Medical Writings of Rudolf Virchow*, 4 içinde alıntılanmıştır.

63 "*Her hastalık canlı bedenindeki*": A.g.y., 101 içinde alıntılanmıştır. Ayrıca *bkz.* "Eine

Antwort an Herrn Spiess," *Virch. Arch. XIII*, 481. Mr. Spiess'e bir cevap. VA 13 (1858): 481–90.

64 *Yirmi üç yaşında bir adam olan hasta M.K*: M.K. vakası ile ilgili detaylar M.K. ile 2002 yılındaki kişisel iletişimimden gelmektedir. İsimler ve tanımlayıcı detaylar anonimlik gereği değiştirilmiştir.

64 *ağır kombine immün yetmezliğinin (AKİY)*: "Severe Combined Immunodeficiency (SCID)," National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) çevrimiçi, son düzenleme 4 Nisan 2019, https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/severe-combined-immuno deficiency-scid#:~:text=Severe%20combined%20immunodeficiency%20(SCID)%20is, highly%20susceptible%20to%20severe%20infections.

65 *"Her hayvan yaşamsal birimlerin bir toplamıdır"*: Rudolf Virchow, "Lecture I," *Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathological Histology: Twenty Lectures Delivered in the Pathological Institute of Berlin During the Months of February, March, and April, 1858*, çev. Frank Chance (Londra: John Churchill, 1860), 1–23.

Hastalık Yapan Hücre: Mikroplar, Enfeksiyonlar ve Antibiyotik Devrimi

68 *"Münzevi keşişler gibi, mikropların da yalnızca kendilerini beslemek için"*: Elizabeth Pennisi, "The Power of Many," *Science* 360, sayı 6396 (29 Haziran 2018): 1388–91, doi:10.1126/science.360.6396.1388.

69 *1668 yılında Francesco Redi, "Böceklerin Üremesi Üzerine Deneyler":* Francesco Redi, *Experiments on the Generation of Insects*, çev. Mab Bigelow (Şikago: Open Court, 1909).

69 *Redi, yine kendiliğinden üremenin dirimselci öğretisini*: A.g.y. Ayrıca *bkz.* Paul Nurse, "The Incredible Life and Times of Biological Cells," *Science* 289, sayı 5485 (8 Eylül 2000): 1711–16, doi:10.1126/science.289.5485.1711.

69 *Louis Pasteur, Redi'nin deneylerini 1859 yılında*: René Vallery-Radot, *The Life of Pasteur*, cilt 1., çev. R. L. Devonshire (New York: Doubleday, Page, 1920), 141.

70 *Almanya'nın Wollstein şehrinde, derme çatma bir laboratuvarda çalışan*: Thomas D. Brock, *Robert Koch: A Life in Medicine and Bacteriology* (Madison, WI: Science Tech, 1988), 32.

71 *1876 yılının başlarında, enfekte olmuş inek ve koyunlardan*: Robert Koch, "The Etiology of Anthrax, Founded on the Course of Development of Bacillus Anthracis" (1876), *Essays of Robert Koch.*, ed. ve çev. K. Codell Carter (New York: Greenwood Press, 1987), 1–18.

72 *"Bu olgular ışığında," diye yazdı notlarına*: Thomas Goetz, *The Remedy: Robert Koch, Arthur Conan Doyle, and the Quest to Cure Tuberculosis* (New York: Gotham Books, 2014), 74 içinde alıntılanmıştır. Ayrıca *bkz.* Steve M. Blevins ve Michael S. Bronze, "Robert Koch and the 'Golden Age' of Bacteriology," *International Journal of Infectious Diseases* 14, sayı 9 (Eylül 2010): e744–e51.

72 *Pasteur'ün bu terimi kullanışı*: Agnes Ullmann, "Pasteur-Koch: Distinctive Ways of Thinking About Infectious Diseases," *Microbe* 2, sayı 8 (Ağustos 2007): 383–87, http://www.antimicrobe.org/h04c.files/history/Microbe%202007%20Pasteur-Koch.pdf. Ayrıca *bkz.* Richard M. Swiderski, Anthrax: A History (Jefferson, NC: McFarland, 2004), 60.

73 *"Almanların* Bacillus anthracis'*i*": Robert Koch, "Über die Milzbrandimpfung. Eine Entgegung auf den von Pasteur in Genf gehaltenen Vortrag," *Gesammelte Werke von Robert Koch*, ed. J. Schwalbe, G. Gaffky ve E. Pfuhl (Leipzig, Almanya: Verlag von Georg Thieme, 1912), 207–31 içinde alıntılanmıştır.

73 *"Şimdiye kadar Pasteur'ün şarbon üzerine çalışmaları"*: A.g.y. Ayrıca *bkz.* Robert Koch, "On the Anthrax Inoculation," *Essays of Robert Koch*, 97–107.

73 *Potansiyel bir bağlantıyla ilgili ilk ipucu*: Semmelweis, *Childbed Fever.*

74 *"Kliniğin dışında doğum yapanları bu bilinmeyen, zararlı endemik etkilerden"*: A.g.y., 81.

74 *Semmelweis ona pek yardım edemedi ama Kolletschka'nın semptomlarının*: A.g.y., 19.

75 *John Snow adında bir İngiliz hekim*: John Snow, *On the Mode of Communication of Cholera* (Londra: John Churchill, 1849).

75 *"Neredeyse bütün ölümlerin"*: John Snow, "The Cholera Near Golden-Square, and at Deptford," *Medical Times and Gazette* 9 (23 Eylül 1854): 321–22.

76 *"Koleranın hastalık yaratan maddesinin"*: Snow, *Mode of Communication of Cholera*, 15.

79 *Ne var ki Lister'in zamanında cerrahlar*: Dennis Pitt and Jean-Michel Aubin, "Joseph Lister: Father of Modern Surgery," *Canadian Journal of Surgery* 55, sayı 5 (Ekim 2012): e8–e9, doi:10.1503/cjs.007112.

80 *Bunların ilki olan ve arsfenamin olarak bilinen bir arsenik türevi*: Felix Bosch ve Laia Rosich, "The Contributions of Paul Ehrlich to Pharmacology: A Tribute on the Occasion of the Centenary of His Nobel Prize," *Pharmacology* 82, sayı 3 (Ekim 2008): 171–79, doi:10.1159/000149583.

80 *Kısa bir süre sonra, aralarında 1928 yılında Alexander Flemming tarafından*: Siang Yong Tan and Yvonne Tatsumura, "Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of Penicillin," *Singapore Medical Journal* 56, sayı 7 (2015): 366–67, doi:10.11622/smedj.2015105.

80 *Albert Schatz'la Selman Waksman'ın 1943'te toprak yığınlarındaki bakterilerden*: H. Boyd Woodruff, "Selman A. Waksman, Winner of the 1952 Nobel Prize for Physiology or Medicine," *Applied and Environmental Microbiology* 80, sayı 1 (Aralık 2014): 2–8, doi:10.1128/AEM.01143-13.

81 *Bilim yazarı Ed Yong'ın*: Ed Yong, *Mikrobiyota: İçimizdeki Mikroplar ve Yaşama Büyüleyici Bir Bakış* (İstanbul: Domingo, 2018).

81 *Bir salgın hastalıklar uzmanı bir keresinde bana*: Francisco Marty, yazara verdiği röportaj, Şubat 2018.

82 *yalnızca bazı gizemli mikropları değil*: Carl R. Woese ve G. E. Fox. "Phylogenetic Structure of the Prokaryotic Domain: The Primary Kingdoms," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 74, sayı 11 (Kasım 1977): 5088–90, https://doi.org/10.1073/pnas.74.11.5088.

82 *Arkelerin "neredeyse" bakteriler gibi veya "neredeyse" ökaryotlar gibi*: Carl R. Woese, O. Kandler ve M. L. Wheelis, "Towards a Natural System of Organisms: Proposal for the Domains Archaea, Bacteria, and Eucarya," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87, sayı 12 (Haziran 1990): 4576–79, doi:10.1073/pnas.87.12.4576.

82 1998'de biyolog Ernst Mayr: Mayr, "Two Empires or Three?," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, sayı 17 (18 Ağustos 1998): 9720–23, https://doi.org/10.1073/pnas.95.17.9720.

82 Science *dergisi Woese'u "yaralı bir devrimci" diye tanımladı*: Virginia Morell, "Microbiology's Scarred Revolutionary," *Science* 276, sayı 5313 (2 Mayıs 1997): 699–702, doi:10.1126/science.276.5313.699.

82 *University College London'da evrim biyoloğu olan Nick Lane'in*: Nick Lane, *The Vital Question: Energy, Evolution, and the Origins of Complex Life* (New York: W. W. Norton, 2015), 8.

84 *Bu üç bileşen*: Jack Szostak, David Bartel ve P. Luigi Luisi, "Synthesizing Life," *Nature* 409 (January 2001): 387–90, https://doi.org/10.1038/35053176.

84 *Biyologlar zarla sınırlanan*: Ting F. Zhu ve Jack W. Szostak, "Coupled Growth and Division of Model Protocell Membranes," *Journal of the American Chemical Society* 131, sayı 15 (Nisan 2009): 5705–13.

85 *Lane'in söylediği gibi, "Bu ata hücre"*: Lane, *The Vital Question*, 2.

85 *Yeni bulgular bu "modern" ökaryotik hücrenin*: James T. Staley ve Gustavo Caetano-Anollés, "Archaea-First and the Co-Evolutionary Diversification of Domains of Life," *BioEssays* 40, sayı 8 (Ağustos 2018): e1800036, doi:10.1002/bies.201800036. Ayrıca *bkz*. "BioEsssays: Archaea-First and the Co-Evolutionary Diversification of the Domains of Life," YouTube, 8:52, WBLifeSciences, https://www.youtube.com/watch?v=9yVWn_Q9faY &ab_channel=CrashCourse.

85 *Lane'e göre bu, "açıklanamayan bir boşluk..."*: Lane, *The Vital Question*, 1

Organize Hücre: Hücrenin İç Anatomisi

89 *"Bana hayat dolu organik bir kesecik [hücre] verin"*: François-Vincent Raspail; Lewis Wolpert, *How We Live and Why We Die: The Secret Lives of Cells* (New York: W. W. Norton, 2009), 14 içinde alıntılanmıştır.

89 *"Hücre biyolojisi yüzyıllık bir hayali nihayet gerçeğe dönüştürdü"*: George Palade, Nobel Ödül Töreni konuşması, 10 Aralık 1974, Nobel Prize çevrimiçi, http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1974/palade-speech.html.

89 *Rudolf Virchow, 1852 yılında*: Rather, *Commentary on the Medical Writings of Rudolf Virchow*, 38.

90 *Bir iyon ya da şeker gibi*: Ernest Overton, *Über die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen-und Tierzelle* (Zurich: Fäsi & Beer, 1895), 159–84. Ayrıca *bkz.* Overton, *Über die allgemeinen osmotischen Eigenschaften der Zelle, ihre vermutlichen Ursachen und ihre Bedeutung für die Physiologie* (Zurich: Fäsi & Beer, 1899). Ayrıca *bkz.* Overton, "The Probable Origin and Physiological Significance of Cellular Osmotic Properties," *Papers on Biological Membrane Structure*, ed. Daniel Branton ve Roderic B. Park (Boston: Little, Brown, 1968), 45–52. Ayrıca *bkz.* Jonathan Lombard, "Once upon a Time the Cell Membranes: 175 Years of Cell Boundary Research," *Biology Direct* 9, sayı 32 (Aralık 19, 2014), https://doi.org/10.1186/s13062-014-0032-7.

90 *Evert Gorter ve François Grendel, 1920'lerde*: Evert Gorter ve François Grendel, "On Bimolecular Layers of Lipoids on the Chromocytes of the Blood," *Journal of Experimental Medicine* 41, sayı 4 (31 Mart 1925): 439–43, doi:10.1084/jem.41.4.439.

91 *İki biyokimyacı, Gart Nicolson ve Seymour Singer*: Seymour Singer ve Garth Nicolson, "The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes," *Science* 175, sayı 4023 (Şubat 18, 1972): 720–31, doi:10.1126/science.175.4023.720.

93 *Bir akyuvar hücresi bir mikroba doğru sürünürken*: Orion D. Weiner ve diğ., "Spatial Control of Actin Polymerization During Neutrophil Chemotaxis," *Nature Cell Biology* 1, sayı 2 (Haziran 1999): 75–81, https://doi.org/10.1038/10042.

94 *ilk kez 1940'larda Romen asıllı Amerikalı bir hücre biyoloğu George Palade*: James D. Jamieson, "A Tribute to George E. Palade," *Journal of Clinical Investigation* 118, sayı 11 (3 Kasım 2008): 3517–18, doi:10.1172/JCI37749.

95 *Bu yapılar arasında muhtemelen en önce göreceğiniz*: Richard Altmann, *Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen* (Leipzig, Ger.: Verlag von Veit, 1890), 125.

95 *Evrim biyoloğu Lynn Margulis bu olayı 1967 yılında*: Lynn Sagan, "On the Origin of Mitosing Cells," *Journal of Theoretical Biology* 14, sayı 3 (Mart 1967): 225–74, doi:10.1016/0022-5193(67)90079-3.

95 *Nick Lane'in* Hayati Soru*'da açıkladığı gibi*: Lane, *Vital Question*, 5.

96 *"Yavaş yavaş yanan milyarlarca küçük ateş yanmayı bırakırsa"*: Eugene I. Rabinowitch, "Photosynthesis–Historical Development of Scientific Interpretation and Significance of the Process," *The Physical and Economic Foundation of Natural Resources: I. Photosynthesis–Basic Features of the Process* (Washington: Interior and Insular Affairs Committee, House of Representatives, United States Congress, 1952), 7–10.

97 *"[Bu] sonunda hastalıkların, nihai olarak kontrol altına"*: George Palade; Andrew Pollack, "George Palade, Nobel Winner for Work Inspiring Modern Cell Biology, Dies at 95," *New York Times*, Ekim 8, 2008, B19 içinde alıntılanmıştır.

97 *"kendisini* Çarmıh Yolcusu *kitabındaki"*: Paul Greengard, yazarın kişisel görüşmesi, Şubat 2019.

98 *Bu zindanın, ne kadar sevimsiz de olsa*: A.g.y. Ayrıca *bkz.* George Palade, "Intracellular Aspects of the Process of Protein Secretion" (Nobel Lecture, Stockholm, Aralık 12, 1974).

98 *"Görünürde bu yeni disiplinin hiçbir geleneği yoktu"*: G. E. Palade, "Keith Roberts Porter and the Development of Contemporary Cell Biology," *Journal of Cell Biology* 75, sayı 1 (Kasım 1977): D3–D10, https://doi.org/10.1083/jcb.75.1.D1.

98 *Porter ve Claude ile önemli işbirlikleri başlattı*: Ne yazık ki Claude, 1949'de doğduğu ülke olan Belçika'ya dönmek üzere Rockefeller Enstitüsü'nü bırakacaktı. 1974 yılında

Nobel Ödülü'nü Palade ve diğer bir hücre biyoloğu olan Christian de Duve ile paylaştı. Palade, "Keith Roberts Porter and the Development of Contemporary Cell Biology," D3–D18.

99 "*Mikroskopist tarafından geleneksel olarak tasavvur edildiği şekliyle yapı*": Palade, "Intracellular Aspects of the Process of Protein Secretion," Nobel Konuşması.

101 *Etiketlenmiş proteinler oradan, Golgi'den tomurcuklanmış salgı granüllerine*: George E. Palade, "Intracellular Aspects of the Process of Protein Synthesis," *Science* 189, sayı 4200 (1 Ağustos 1975): 347–58, doi:10.1126/science.1096303.

101 *Rockefeller Enstitüsü'ndeki bir başka biliminsanı, Belçikalı biyolog Christian de Duve*: David D. Sabatini ve Milton Adesnik, "Christian de Duve: Explorer of the Cell Who Discovered New Organelles by Using a Centrifuge," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110, sayı 33 (13 Ağustos 2013): 13234–35, doi:10.1073/pnas.1312084110.

104 *Gezegendeki bütün insanların DNA'sını birbirine ekleyin*: Barry Starr, "A Long and Winding DNA," KQED çevrimiçi, son düzenleme 2 Şubat 2009, https://www.kqed.org/quest/1219/a-long-and-winding-dna.

104 "*Yalnızca genetikçi J.B.S. Haldane'in kozmos için varsaydığı şeyin*": Thoru Pederson, "The Nucleus Introduced," *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 3, sayı 5 (1 Mayıs 2011): a000521, doi:10.1101/cshperspect.a000521.

105 "*La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre, indépendante*": Claude Bernard, *Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants*, çev. Hebbel E. Hoff, Roger Guillemin ve Lucienne Guillemin (Springfield: Charles C. Thomas, 1974).

107 *2003 yazında, on bir yaşında bir hokey oyuncusu olan Jared'ın*: Valerie Byrne Rudisill, *Born with a Bomb: Suddenly Blind from Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, ed. Margie Sabol ve Leslie Byrne (Bloomington: AuthorHouse, 2012).

107 Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON) ile ilgili daha detaylı bilgi için: "Leber Hereditary Optic Neuropathy (Sudden Vision Loss)," Cleveland Clinic çevrimiçi, son düzenleme 26 Şubat 2021.

107 *Bu sorunlu gen İnsan Genom Projesi'nin*: D. C. Wallace ve diğ., "Mitochondrial DNA Mutation Associated with Leber's Hereditary Optic Neuropathy," *Science* 242, sayı 4884 (9 Aralık 1988): 1427–30, doi:10.1126/science.3201231.

108 "*Bunun hokey dolabının ya da bisiklet kilidimin*": Jared; Rudisill, *Born with a Bomb* içinde alıntılanmıştır.

108 "*Guitar Center'da anne ve babamın kulaklarını tırmalayan*": A.g.y.

108 *2011 yılında Çin'in Hubei eyaletindeki bir grup göz uzmanı*: Byron Lam ve diğ., "Trial End Points and Natural History in Patients with G11778A Leber Hereditary Optic Neuropathy," *JAMA Ophthalmology* 132, sayı 4 (1 Nisan 2014): 428–36, doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7971.

109 *2011 yılında Çinli hekimler*: Shuo Yang ve diğ., "Long-term Outcomes of Gene Therapy for the Treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy," *eBioMedicine* (10 Ağustos 2016): 258–68, doi:10.1016/j.ebiom.2016.07.002.

110 *RESCUE denemesinin tamamlandığını bildirdiler*: Nancy J. Newman ve diğ., "Efficacy and Safety of Intravitreal Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated Within 6 Months of Disease Onset," *Ophthalmology* 128, sayı 5 (Mayıs 2021): 649–60, doi: 10.1016/j.ophtha.2020.12.012.

Bölünen Hücre: Hücresel Çoğalma ve IVF'nin Doğuşu

112 "*Üreme diye bir şey yoktur*": Andrew Solomon, *Far from the Tree: Parents, Children and the Search for Identity* (New York: Scribner, 2013), 1.

112 *Fransız biyolog François Jacob'un bir zamanlar söylediği gibi*: Jacques Monod, *Chance and Necessity: An Essay on the Natural Philosophy of Modern Biology* (New York: Alfred A. Knopf, 1971), 20 içinde alıntılanmıştır.

113 *Bir psikiyatristin oğlu olan Walther Flemming*: Neidhard Paweletz, "Walther Flemming: Pioneer of Mitosis Research," *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2, sayı 1 (1 Ocak 2001): 72–75, https://doi.org/10.1038/35048077.

114 *"Hücrede görünür hale gelen yapılardaki"*: Walther Flemming, "Contributions to the Knowledge of the Cell and Its Vital Processes: Part 2," *Journal of Cell Biology* 25, sayı 1 (1 Nisan 1965): 1–69, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2106612/.

114 *Sonraki mantıksal bağlantı Theodor Boveri ve Walter Sutton'dan geldi*: Walter Sutton, "The Chromosomes in Heredity," *Biological Bulletin* 4, sayı 5 (Nisan 1903): 231–51, https://doi.org/1535741; Theodor Boveri, *Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns* (Jena, Almanya: Verlag von Gustav Fischer, 1904).

115 *"Çekirdekteki unsurlar bölünmenin bir sonraki"*: A.g.y., 1–9.

118 *Genomun Bekçileri olarak adlandırılan –p53 olarak bilinen*: "The p53 Tumor Suppressor Protein," *Genes and Disease* (Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information, son düzenleme 31 Ocak 2021), 215–16, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22268/ adresinde çevrimiçi olarak mevcut.

119 *"babam mavi yakalı bir işçiydi"*: Paul Nurse, yazarla yaptığı röportaj, Mart 2017. "Sir Paul Nurse: I Looked at My Birth Certificate. That Was Not My Mother's Name," *Guardian* (International edition) çevrimiçi, son düzenleme 9 Ağustos 2014, https://www.theguardian.com/culture/2014/aug/09/paul-nurse-birth-certificate-not-mothers-name.

121 *"1982'de," diye yazdı, "denizkestanesi yumurtalarındaki protein sentezinin"*: Tim Hunt, "Biographical," Nobel Prize çevrimiçi, 20 Şubat 2022'de erişildi, https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2001/hunt/biographical/.

121 *"tüpler ve uçlar ve jel tabakları ve hatta peristaltik pompa"*: Tim Hunt, "Protein Synthesis, Proteolysis, and Cell Cycle Transitions" (Nobel Lecture, Stockholm, 9 Aralık 2021).

123 *"Aynı şeye iki farklı açıdan bakıyorduk."*: Nurse, yazarla yaptığı röportaj, Mart 2017.

125 *Landrum Shettles 1950'lerin ortalarında*: Stuart Lavietes, "Dr. L. B. Shettles, 93, Pioneer in Human Fertility," *New York Times*, 16 Şubat 2003, 1041.

125 Landrum Shettles'ın deneyinin ayrıntılıları için: Tabitha M. Powledge, "A Report from the Del Zio Trial," *Hastings Center Report* 8, sayı 5 (Ekim 1978): 15–17, https://www.jstor.org/stable/3561442.

126 *Kural tanımazlardı tiplerdi ama bilim tarihçisi Margaret Marsh'ın sözleriyle "dikkatli kural tanımazlardı."*: "Test Tube Babies: Landrum Shettles," *PBS American Experience* çevrimiçi, 14 Mart 2022'de erişildi, https://www.pbs.org/wgbh/americanexperience/features/babies-bio-shettles/ içinde alıntılanmıştır.

126 Robert Edwards ve Patrick Steptoe'nun çalışmalarının ayrıntıları için: Martin H. Johnson, "Robert Edwards: The Path to IVF," *Reproductive Biomedicine Online* 23, sayı 2 (23 Ağustos 2011): 245–62, doi:10.1016/j.rbmo.2011.04.010. Ayrıca *bkz.* James Le Fanu, *The Rise and Fall of Modern Medicine* (New York: Carroll & Graf, 2000), 157–76.

126 *"Bursumu harcamıştım ve borç içindeydim"*: Robert Geoffrey Edwards ve Patrick Christopher Steptoe, *A Matter of Life: The Story of a Medical Breakthrough* (New York: William Morrow, 1980), 17.

127 *Harvardlı biliminsanları John Rock ve Miriam Menkin'in*: John Rock ve Miriam F. Menkin, "In Vitro Fertilization and Cleavage of Human Ovarian Eggs," *Science* 100, sayı 2588 (4 Ağustos 1944): 105–7, doi:10.1126/science.100.2588.105.

127 *Massachusetts'taki Worcester Enstitüsü'nde üreme üzerine çalışan*: M. C. Chang, "Fertilizing Capacity of Spermatozoa Deposited into the Fallopian Tubes," *Nature* 168, sayı 4277 (20 Ekim 1951): 697–98, doi:10.1038/168697b0.

127 *"Üç, altı, dokuz ve on iki saat"*: Edwards ve Steptoe, *A Matter of Life*, 43.

128 *"Ya olgunlaşma süreci insan gibi primatların yumurtalarında"*: A.g.y., 44.

128 *"Tam on sekiz saat sonra baktım"*: A.g.y., 45.

128 *"İnanılmaz bir heyecandı"*: A.g.y.

129 *"Laparoskopi hiçbir işe yaramaz"*: A.g.y., 62.

130 *1968 kışının sonunda bir öğleden sonra, Edwards'la çalışan*: "Recipient of the 2019 IETS Pioneer Award: Dr. Barry Bavister," *Reproduction, Fertility and Development* 31, sayı 3 (2019): vii–viii, https://doi.org/10.1071/RDv31n3_PA içinde alıntılanmıştır.

130 *"bir sperm hücresi ilk yumurtanın içine giriyordu"*: Jean Purdy, A.g.y. içinde alıntılanmıştır.

130 *Edwards, Steptoe ve Bavister'ın*: Robert G. Edwards, Barry D. Bavister ve Patrick C.

Steptoe, "Early Stages of Fertilization In Vitro of Human Oocytes Matured In Vitro," *Nature* 221, sayı 5181 (15 Şubat 1969): 632–35, https://doi.org/10.1038/221632a0.

131 "*Kayda değer bir istisna olan Steptoe dışında*": Johnson, "Robert Edwards: The Path to IVF," 245–62.

131 "*doğum kontrolünün geliştirilmesi üzerine araştırmalar*": Martin H. Johnson ve diğ., "Why the Medical Research Council Refused Robert Edwards and Patrick Steptoe Support for Research on Human Conception in 1971," *Human Reproduction* 25, sayı 9 (Eylül 2010): 2157–74, doi: 10.1093/humrep/deq155.

132 *10 Kasım 1977'de, bir pirinç tanesinden*: Robin Marantz Henig, *Pandora's Baby: How the First Test Tube Babies Sparked the Reproductive Revolution* (Boston: Houghton Mifflin, 2004).

132 "*[Bebeğin] canlandırılmasına gerek bile kalmadı*": Martin Hutchinson, "I Helped Deliver Louise," *BBC News* çevrimiçi, son düzenleme 24 Temmuz 2003, http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/3077913.stm.

132 "*Cidden sarhoş gibiydim*": A.g.y.

133 *döllenme sırasında test tüpleri kullanılmadığından*: Victoria Derbyshire, "First IVF Birth: 'It Makes Me Feel Really Special,'" *BBC News Two* çevrimiçi, son düzenleme 23 Temmuz 2015, https://www.bbc.co.uk/programmes/p02xv7jc.

133 "*Brownlar (...) çocuğun değerini düşürdüler*": Ciara Nugent, "What It Was Like to Grow Up as the World's First 'Test-Tube Baby,'" *Time* çevrimiçi, son düzenleme 25 Temmuz 2018, https://time.com/5344145/louise-brown-test-tube-baby/ içinde alıntılanmıştır.

133 Time *dergisi 31 Temmuz tarihli kapağında*: Kapak görseli, *Time*, 31 Temmuz 1978, http://content.time.com/time/magazine/0,9263,7601780731,00.html sitesinde çevrimiçi olarak mevcut.

133 *"diğer herkesten biraz daha farklı bir şekilde doğduğu": Derbyshire*, "First IVF Birth." Ayrıca *bkz*. Elaine Woo ve *Los Angeles Times*, "Lesley Brown, British Mother of First In Vitro Baby, Dies at 64," Health & Science, *Washington Post* çevrimiçi, son düzenleme 25 Temmuz 2012, https://www.washingtonpost.com/national/health-science/lesley-brown-british-mother-of-first-in-vitro-baby-dies-at-64/2012/06/25/gJQAkavb2V_story.html.

134 *1962 tarihli bir bilimsel makalesi*: Robert G. Edwards, "Meiosis in Ovarian Oocytes of Adult Mammals," *Nature* 196 (3 Kasım 1962): 446–50, https://doi.org/10.1038/196446a0.

135 *Bu moleküller serbest bırakılıp etkinleştirilirse*: Deepak Adhikari ve diğ., "Inhibitory Phosphorylation of Cdk1 Mediates Prolonged Prophase I Arrest in Female Germ Cells and Is Essential for Female Reproductive Lifespan," *Cell Research* 26 (2016): 1212–25, https://doi.org/10.1038/cr.2016.119.

136 *Stanford grubu 242 insan embriyosunu aldı*: Krysta Conger, "Earlier, More Accurate Prediction of Embryo Survival Enabled by Research," Stanford Medicine News Center, son düzenleme 2 Ekim 2010, https://med.stanford.edu/news/all-news/2010/10/earlier-more-accurate-prediction-of-embryo-survival-enabled-by-research.html.

136 *Tek hücreli embriyoların yalnızca üçte bir kadarının*: A.g.y.

Kurcalanan Hücre: Lulu, Nana ve Güven İhlalleri

137 "*Deem ve ben başka bir şey hakkında sohbet ediyorduk*": Jon Cohen, "The Untold Story of the 'Circle of Trust' Behind the World's First Gene-Edited Baby," *Asia/Pacific News, Science* çevrimiçi, son düzenleme 1 Ağustos 2019, https://www.science.org/content/article/untold-story-circle-trust-behind-world-s-first-gene-edited-babies.

137 *Üreme biyolojisini ve hücresel tıbbı JK'nin hikâyesi olmadan*: A.g.y.

138 *Pratikte, nakletmek üzere "doğru" embriyoları*: Richard Gardner ve Robert Edwards, "Control of the Sex Ratio at Full Term in the Rabbit by Transferring Sexed Blastocysts," *Nature* 218 27 Nisan 1968): 346–48, https://doi.org/10.1038/218346a0.

138 "*İnsan da dahil çeşitli memelilerin cinsiyetini kontrol etmek için*": A.g.y.

141 *Bu liste zorunlu olarak kısaltılmıştır*: Https://www.broadinstitute.org/what-broad/areas-focus/project-spotlight/crispr-timeline.

142 *Daha önceki çalışmalar, CCR5 geninin*: L. Meyer ve diğ., "Early Protective Effect of CCR-5 Delta 32 Heterozygosity on HIV-1 Disease Progression: Relationship with Viral Load. The SEROCO Study Group," *AIDS* 11, sayı 11 (Eylül 1997): F73–F78, doi:10.1097/00002030-199711000-00001.

143 *Bundan çok da uzun olmayan bir süre sonra ise düzenlemelerin*: "28 Nov 2018–International Summit on Human Genome Editing–He Jiankui Presentation and Q&A," YouTube, 1:04.28, WCSethics, https://www.youtube.com/watch?v=tLZufCrjrN0.

143 *Şöyle yazıyordu: "Haberler iyi!"*: Pam Belluck, "Gene-Edited Babies: What a Chinese Scientist Told an American Mentor," *New York Times*, 14 Nisan 2019, A1.

144 "*Sonraki yarım saat, kırk beş dakika*": Cohen, "Untold Story of the 'Circle of Trust.'"

144 "*Bilgin olsun, bu büyük olasılıkla ilk insan germ hattı*": A.g.y.

144 *E... buradaki herkese hatırlatmak isterim ki*": Robin Lovell-Badge, introduction, "28 Nov 2018–International Summit on Human Genome Editing–He Jiankui Presentation and Q&A," YouTube.

145 *CCR5 geninin etkisiz hale getirilmiş iki kopyasını taşıdığı*: David Cyranoski, "First CRISPR Babies: Six Questions That Remain," News, *Nature* çevrimiçi, son düzenleme 30 Kasım 2018, https://www.nature.com/articles/d41586-018-07607-3.

146 "Başarılı *burada belirsiz bir tabirdir*": Mark Terry, "Reviewers of Chinese CRISPR Research: 'Ludicrous' and 'Dubious at Best,'" *BioSpace,* son düzenleme 5 Aralık 2019, https://www.biospace.com/article/peer-review-of-china-crispr-scandal-research-shows-deep-flaws-and-questionable-results/.

147 "*Bunun şeffaf bir süreç olduğunu düşünmüyorum*": Badge, introduction, "28 Nov 2018–International Summit on Human Genome Editing–He Jiankui Presentation and Q&A," YouTube. Ayrıca *bkz.* US National Academy of Sciences ve US National Academy of Medicine, the Royal Society of the United Kingdom ve the Academy of Sciences of Hong Kong, *Second International Summit on Human Genome Editing: Continuing the Global Discussion,* 27–29 Kasım, Hong Kong Üniversitesi, Çin (Washington National Academies Press, 2018).

148 "*Dürüst olmak gerekirse şöyle düşündüm*": Cohen, "Untold Story of the 'Circle of Trust.'"

148 "*Dr. He'yi dinledikten sonra*": David Cyranoski, "CRISPR-baby Scientist Fails to Satisfy Critics," News, *Nature* çevrimiçi, son düzenleme 30 Kasım 2018, https://www.nature.com/articles/d41586-018-07573-w.

148 *Ancak dikkatli olsun ya da olmasın yine de bir asi olmayı*: David Cyranoski, "Russian 'CRISPR-baby' Scientist Has Started Editing Genes in Human Eggs with Goal of Altering Deaf Gene," News, *Nature* çevrimiçi, son düzenleme 18 Ekim 2019, https://www.nature.com/articles/d41586-019-03018-0.

150 *Bu da başka bir soruyu beraberinde getirir*: Nick Lane, yazarla yaptığı röportaj, Ocak 2022.

150 *çok hücreliliğe geçiş "genetik [ve dolayısıyla evrimsel] engeller barındıran*: László Nagy; Pennisi, "The Power of Many," 1388–91 içinde alıntılanmıştır.

151 *Ancak çok hücreliliğin belki de en hayret verici*: Richard K. Grosberg ve Richard R. Strathmann, "The Evolution of Multicellularity: A Minor Major Transition?" *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 38 (Aralık 2007): 621–54, doi/10.1146/annurev.ecolsys.36.102403.114735.

151 *Tek hücrelilerden çok hücreliliğe geçiş*: A.g.y.

151 *2014 yılında Minnessota Üniversitesi tarafından gerçekleştirilen*: William C. Ratcliff ve diğ., "Experimental Evolution of Multicellularity," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, sayı 5 (2012): 1595–600, https://doi.org/10.1073/pnas.1115323109.

151 *Atlanta'da büyük bir laboratuvarı bulunan*: William Ratcliff, yazarla yaptığı röportaj, Aralık 2021.

152 *Bu, nesiller boyunca süren bir seleksiyon ve gelişme simülasyonuydu*: A.g.y.

154 *Evrim araştırmacıları bir dizi farklı tek hücreli organizmayla*: Elizabeth Pennisi, "Evolutionary Time Travel," *Science* 334, sayı 6058 (18 Kasım 2011): 893–95, doi:10.1126/science.334.6058.893.

154 *Evrim kolektif varoluşa doğru ilerler*: Enrico Sandro Colizzi, Renske M. A. Vroomans

ve Roeland M. H. Merks, "Evolution of Multicellularity by Collective Integration of Spatial Information," *eLife* 9 (16 Ekim 2020): e56349, doi:10.7554/eLife.56349. Ayrıca *bkz.* Matthew D. Herron ve diğ., "*De Novo* Origins of Multicellularity in Response to Predation," *Scientific Reports* 9 (20 Şubat 2019), https://doi.org/10.1038/s41598-019-39558-8.

Gelişen Hücre: Bir Hücre Bir Organizmaya Dönüşüyor

156 "*Hayat 'tamamlanmış' değildir*": Ignaz Döllinger, Janina Wellmann, *The Form of Becoming: Embryology and the Epistemology of Rhythm, 1760–1830*, çev. Kate Sturge (New York: Zone Books, 2017), 13 içinde alıntılanmıştır.

158 *Caspar Friedrich Wolff, embriyonik gelişim sırasında*: Caspar Friedrich Wolff, "Theoria Generationis" (doktora tezi, U Halle, 1759. Halle: U H, 1759).

158 "*Bu, Doğa'nın tabiri caizse üzerinde oyun oynadığı*": Johann Wolfgang von Goethe, "Letter to Frau von Stein," *The Metamorphosis of Plants* (Cambridge: MIT Press, 2009), 15.

158 *Albertus Magnus ve daha sonra Caspar Friedrich Wolff tarafından*: Joseph Needham, *History of Embryology* (Cambridge, Birleşik Krallık: University of Cambridge Press, 1934).

159 *Trofoblastın gelişimi konusunda ayrıntılı bir değerlendirme için*: Martin Knöfler ve diğ., "Human Placenta and Trophoblast Development: Key Molecular Mechanisms and Model Systems," *Cellular and Molecular Life Sciences* 76, sayı 18 (Eylül 2019): 3479–96, doi: 10.1007/s00018-019-03104-6.

160 "*belirli bir aşamada yavruları insan beynini meydana getirecek*": Lewis Thomas, *The Medusa and the Snail: More Notes of a Biology Watcher* (New York: Penguin Books, 1995), 131.

161 *Embriyonun çeşitli kısımlarının yazgısını*: Edward M. De Robertis, "Spemann's Organizer and Self-Regulation in Amphibian Embryos," *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 7, sayı 4 (Nisan 2006): 296–302, doi:10.1038/nrm1855.

161 *İkinci iribaş embriyosundan çıkarılan doku*: Scott F. Gilbert, *Development Biology*, cilt 2 (Sunderland, UK: Sinauer Associates, 2010), 241–86. Ayrıca *bkz.* Richard Harland, "Induction into the Hall of Fame: Tracing the Lineage of Spemann's Organizer," *Development* 135, sayı 20 (15 Ekim 2008): 3321–23, şek. 1, https://doi.org/10.1242/dev.021196. Ayrıca *bkz.* Robert C. King, William D. Stansfield ve Pamela K. Mulligan, "Heteroplastic Transplantation," *A Dictionary of Genetics*, 7. ed. (New York: Oxford University Press, 2007), 205. Ayrıca *bkz.* "Hans Spemann, the Nobel Prize in Physiology or Medicine 1935," Nobel Ödülü çevrimiçi, 4 Şubat 2022'de erişildi, https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1935/spemann/facts/. Ayrıca *bkz.* Samuel Philbrick ve Erica O'Neil, "Spemann-Mangold Organizer," The Embryo Project Encyclopedia, son düzenleme 12 Ocak 2012, http://embryo.asu.edu/pages/spemann-mangold-organizer. Ayrıca *bkz.* Hans Spemann ve Hilde Mangold, "Induction of Embryonic Primordia by Implantation of Organizers from a Different Species," *International Journal of Developmental Biology* 45, sayı 1 (2001): 13–38.

163 *Chemie Grünenthal adlı bir Alman şirketi, 1957 yılında*: Katie Thomas, "The Story of Thalidomide in the U.S., Told Through Documents," *New York Times*, 23 Mart 2020. Ayrıca *bkz.* James H. Kim ve Anthony R. Scialli, "Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease," *Toxicological Sciences* 122, sayı (2011): 1–6.

164 "*İlacın güvenli olduğunu kanıtlama sorumluluğu*": *Interagency Coordination in Drug Research and Regulations: Hearings Before the Subcommittee on Reorganization and International Organizations of the Committee on Government Operations*, ABD Senatosu, 87. Meclis. 93 (1961) (Frances O. Kelsey'nin mektubu).

164 "*Bununla bağlantılı olarak, İngiltere'de ortaya çıkan*": A.g.y.

165 "*Duruma yönelik büyük kamuoyu ilgisi*": Thomas, "Story of Thalidomide in the U.S."

166 "*en yüksek profesyonel standartlara sahip hekimlere*": A.g.y.

166 *Çok sayıda hücrenin etkilenmesi*: Tomoko Asatsuma-Okumura, Takumi Ito ve Hiroshi Handa, "Molecular Mechanisms of the Teratogenic Effects of Thalidomide," *Pharmaceuticals* 13, sayı 5 (2020): 95.

167 *1962 yılında Başkanlık Onur Madalyası'yla ödüllendirildi*: Robert D. McFadden, "Frances Oldham Kelsey, Who Saved U.S. Babies from Thalidomide, Dies at 101," *New York Times*, 7 Ağustos 2015.

Durmak Bilmeyen Hücre: Kan Dolaşımları

173 "*Hücre (...) bir bağlantı noktasıdır*": Maureen A. O'Malley ve Staffan Müller-Wille, "The Cell as Nexus: Connections Between the History, Philosophy and Science of Cell Biology," Studies in History and Philosophy of Science Part C: *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 41, sayı 3 (Eylül 2010): 169–71, doi:10.1016/j.shpsc.2010.07.005.

173 "*Kararsız ve huzursuz olduğum çok şey var*": Rudolf Virchow, "Letters of 1842," 26 Ocak 1843, *Letters to his Parents*, 1839 to 1864, ed. Marie Rable, çev. Lelland J. Rather (ABD: Science History, 1990), 29.

177 *MS 150 civarında –Romalı gladyatörlere cerrahlık eden*: Rachel Hajar, "The Air of History: Early Medicine to Galen (Part 1)," *Heart Views* 13, sayı 3 (Temmuz–Eylül 2012): 120–28, doi:10.4103/1995-705X.102164.

178 *1628 yılında, William Harvey adında İngiliz*: William Harvey, *On the Motion of the Heart and Blood in Animals*, ed. Alexander Bowie, çev. Robert Willis (Londra: George Bell and Sons, 1889).

178 "*Alttan alta kanın, sanki bir döngü içindeymiş gibi*": A.g.y., 48.

178 "*[Kan] akciğerlere ve kalbe doğru akar*": William Harvey, "An Anatomical Study on the Motion of the Heart and the Blood in Animals," *Medicine and Western Civilisation*, ed. David J. Rothman, Steven Marcus ve Stephanie A. Kiceluk (New Brunswick, NJ: Rutgers University Press, 1995), 68–78.

178 "*sağlıklı bir bedende bu kan kürecikleri [alyuvarlar]*": Antonie van Leeuwenhoek, "Mr. H. Oldenburg." 14 Ağustos 1675. "18. Mektup", *Alle de brieven*: 1673–1676. Hollanda Edebiyatı Dijital Kütüphanesi (DBNL). 301.

178 *On yedinci yüzyıl İtalyan anatomisti Marcello Malpighi*: Marcello Malpighi, "De Polypo Cordis Dissertatio," İtalya, 1666.

178 *William Hewson adında bir İngiliz anatomist ve fizyolog, 1770'lerde*: William Hewson, "On the Figure and Composition of the Red Particles of the Blood, Commonly Called Red Globules," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 63 (1773): 303–23.

179 *1840 yılında, Friedrich Hünefeld adında bir Alman fizyolog*: Friedrich Hünefeld, *Der Chemismus in der thierischen Organisation: Physiologisch-chemische Untersuchungen der materiellen Veränderungen oder des Bildungslebens im thierischen Organismus, insbesondere des Blutbildungsprocesses, der Natur der Blut körperchenund und ihrer Kenrchen: Ein Beitrag zur Physiologie und Heilmittellehre* (Leipzig, Almanya: Brockhaus, 1840).

180 *O yılın ilerleyen zamanlarında Denys, hayvan kanını*: Peter Sahlins, "The Beast Within: Animals in the First Xenotransfusion Experiments in France, ca. 1667–68," *Representations* 129, sayı 1 (2015): 25–55, https://doi.org/10.1525/rep.2015.129.1.25.

181 *Landsteiner, bir bireyden (A) aldığı*: Karl Landsteiner, "On Individual Differences in Human Blood" (Nobel Lecture, Stockholm, 11 Aralık 1930).

181 "*Sonuç, kan hücrelerinin kendi serumuyla*": A.g.y.

182 "*Kan naklinin ardından meydana gelen kazalar*": Reuben Ottenberg ve David J. Kaliski, "Accidents in Transfusion: Their Prevention by Preliminary Blood Examination–Based on an Experience of One Hundred Twenty-eight Transfusions," *Journal of the American Medical Association* (JAMA) 61, sayı 24 (December 13, 1913): 2138–40, doi:10.1001/jama.1913.04350250024007.

183 "*Kan nakli tekniğindeki bu büyük ilerleme*": Geoffrey Keynes, *Blood Transfusion* (Oxford, Birleşik Krallık: Oxford Medical, 1922), 17.

183 *1923'te Mount Sinai Hastanesi'nde*: Ennio C. Rossi ve Toby L. Simon, "Transfusions in the New Millennium," *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*, ed. Toby L. Simon ve diğ. (Oxford, Birleşik Krallık: Wiley Blackwell, 2016), 8.

184 *"13 Haziran günü"*: A. C. Taylor'ın Bruce Robertson'a mektubu, 14 Ağustos 1917, L. Bruce Robertson Fonds, Archives of Ontario, Toronto.

184 *Savaşın sonunda Kızıl Haç*: "History of Blood Transfusion," American Red Cross Blood Services çevrimiçi, 15 Mart 2022'de erişildi, https://www.redcrossblood.org/donate-blood/blood-donation-process/what-happens-to-donated-blood/blood-transfusions/history-blood-transfusion.html.

184 *"Savaş insanlığa hiçbir zaman armağanlar bahşetmedi"*: "Blood Program in World War II," *Annals of Internal Medicine* 62, sayı 5 (1 Mayıs 1965): 1102, https://doi.org/10.7326/0003-4819-62-5-1102_1.

İyileştiren Hücre: Plateletler, Pıhtılar ve Bir "Modern Epidemi"

187 *"İmparator Sezar ölüp de alçıya dönünce"*: William Shakespeare, *Hamlet*, çev. Bülent Bozkurt (Remzi Kitabevi, 2007), 5.1: 213–16.

187 *1881 yılında, İtalyan patolog ve mikroskopist Giulio Bizzozero*: Douglas B. Brewer, "Max Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the Discovery of the Platelet," *British Journal of Haematology* 133, sayı 3 (Mayıs 2006): 251–58, https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06036.x.

187 *Max Schultze adında Alman bir mikroskobik anatomist*: Max Schultze, "Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchungen des Blutes," *Archiv für mikroskopische Anatomie* 1 (Aralık 1865): 1–14, https://doi.org/10.1007/BF02961404.

187 *"insan kanını ayrıntılı olarak incelemekle ilgilenenler"*: A.g.y.

187 *"Çeşitli yazarlar, alyuvar ve akyuvarlar dışında"*: Giulio Bizzozero, "Su di un nuovo elemento morfologico del sangue dei mammiferi e sulla sua importanza nella trombosi e nella coagulazione," *Osservatore Gazetta delle Cliniche* 17 (1881): 785–87.

188 *"Kan dolaşımı tarafından sürüklenen plateletler"*: A.g.y.

189 *Finlandiyalı bir hematolog olan Erik von Willebrand*: I. M. Nilsson, "The History of von Willebrand Disease," *Haemophilia* 5, sayı 2 (Mayıs 2002): 7–11, doi: 10.1046/j.1365-2516.1999.0050s2007.x.

190 *Modern tıbbın kurucularından biri olan William Osler*: William Osler, *The Principles and Practice of Medicine* (New York: D. Appleton, 1899). Ayrıca *bkz.* William Osler, "Lecture III: Abstracts of the Cartwright Lectures: On Certain Problems in the Physiology of the Blood Corpuscles" (lecture, Association of the Alumni of the College of Physicians and Surgeons, New York, Mart 23, 1886), 917–19.

190 *Kolesterol metabolizmasının mekanizmalarının*: Joseph L. Goldstein ve diğ., "Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Failure of Normal Allele to Compensate for Mutant Allele at a Regulated Genetic Locus," *Cell* 9, sayı 2 (1 Ekim 1976): 195–203, https://doi.org/10.1016/0092-8674(76)90110-0.

191 *"Modern çağın kalp hastalığı epidemisi"*: James Le Fanu, The Rise and Fall of Modern Medicine (London: Abacus, 2000), 322.

192 *Alman eczacılık şirketi Bayer'de çalışan Felix Hoffman*: G. Tsoucalas, M. Karamanou ve G. Androutsos, "Travelling Through Time with Aspirin, a Healing Companion," *European Journal of Inflammation* 9, sayı 1 (1 Ocak 2011): 13–16, https://doi.org/10.1177/1721727X1100900102.

192 *Lawrence Craven, 1940 ve 1950'lerde*: Lawrence L. Craven, "Coronary Thrombosis Can Be Prevented," *Journal of Insurance Medicine* 5, sayı 4 (1950): 47–48.

195 *Aktif bir pıhtıyı parçalayan pıhtı çözücü ilaçlar*: Marc S. Sabatine ve Eugene Braunwald, "Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group: JACC Focus Seminar 2/8," *Journal of the American Journal of Cardiology* 77, sayı 22 (2021): 2822–45, doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.060. Ayrıca *bkz.* X. R. Xu ve diğ., "The Impact of Different Doses of Atorvastatin on Plasma Endothelin and Platelet Function in Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction After Emergency Percutaneous Coronary Intervention," *Zhonghua nei ke za zhi* 55, sayı 12 (2016): 932–36, doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.12.005.

Koruyan Hücre: Nötrofiller ve Patojenlere Karşı Kavgaları

197 *"1736'da oğullarımdan birini"*: Benjamin Franklin, *Autobiography of Benjamin Franklin* (New York: John B. Alden, 1892), 96.

197 *1840'larda Paris'te, Gabriel Andral isminde Fransız bir patolog*: Gabriel Andral, *Essai D'Hematologie Pathologique* (Paris: Fortin, Masson et Cie Libraires, 1843).

197 *1843'te William Addison adında İngiliz bir doktor*: William Addison, *Experimental and Practical Researches on Inflammation and on the Origin and Nature of Tubercles of the Lung* (Londra: J. Churchill, 1843), 10.

197 "*Yirmi yaşında, sağlam, genç bir adam*": A.g.y., 62.

198 "*çok sayıda tüberkülle*": A.g.y., 57.

198 "*taneciklerle dolu*": A.g.y., 61.

198 *Gezgin bir zooloji profesörü olan Elie (ya da Ilya) Metchnikoff*: Siddhartha Mukherjee, "Before Virus, After Virus: A Reckoning," *Cell* 183 (15 Ekim 2020): 308–14, doi: 10.1016/j.cell.2020.09.042.

198 "*kalın bir tampon tabakası*": Ilya Mechnikov, "On the Present State of the Question of Immunity in Infectious Diseases" (Nobel Lecture, Stockholm, 11 Aralık 1908).

199 "*Hareketli hücrelerin yabancı nesne etrafında*": A.g.y.

199 *Bu olaya fagositoz ismini verdi*: Elias Metchnikoff, "Über eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien: Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger," *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin* 96 (1884): 177–95.

199 *bir organizma ve istilacısı arasındaki ilişkiyi açıklamak amacıyla*: Mechnikov, "Present State of the Question of Immunity."

199 *Metchnikoff'un keşfettiği fagositik hücrelerin*: Katia D. Filippo ve Sara M. Rankin, "The Secretive Life of Neutrophils Revealed by Intravital Microscopy," *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8, sayı 1236 (10 Kasım 2020), https://doi.org/10.3389/fcell.2020.603230. Ayrıca *bkz.* Pei Xiong Liew and Paul Kubes, "The Neutrophil's Role During Health and Disease," *Physiological Reviews* 99, sayı 2 (Şubat 2019): 1223–48, doi:10.1152/physrev.00012.2018.

200 *Bu fikre spesifik afinite adını veren Ehrlich*: Paul R. Ehrlich, *The Collected Papers of Paul Ehrlich*, ed. F. Himmelweit, Henry Hallett Dale ve Martha Marquardt (Londra: Elsevier Science & Technology, 1956), 3.

203 "*Deliklerin açıldığı yer genellikle fistülleşir*": O. P. Jaggi, *Medicine in India* (Oxford, Birleşik Krallık: Oxford University Press, 2000), 138 içinde alıntılanmıştır.

203 *Bir hastalıkla daha önce karşılaşmak*: Arthur Boylston, "The Origins of Inoculation," *Journal of the Royal Society of Medicine* 105, sayı 7 (Temmuz 2012): 309–13, doi:10.1258/jrsm.2012.12k044.

203 *Çinli doktorlar bu fikirden yola çıkarak*: Wee Kek Koon, "Powdered Pus up the Nose and Other Chinese Precursors to Vaccinations," Opinion, *South China Morning Post* çevrimiçi, 6 Nisan 2020, https://www.scmp.com/magazines/post-magazine/short-reads/article/3078436/powdered-pus-nose-and-other-chinese-precursors.

204 *1760'larda, Sudan'daki geleneksel şifacıların*: Ahmed Bayoumi, "The History and Traditional Treatment of Smallpox in the Sudan," *Journal of Eastern African Research & Development* 6, sayı 1 (1976): 1–10, https://www.jstor.org/stable/43661421.

204 "*Her sonbaharda, sıcakların azaldığı eylül ayında*": Lady Mary Wortley Montagu, *Letters of the Right Honourable Lady M—y W—y M—u: Written During Her Travels in Europe, Asia, and Africa, to Persons of Distinction, Men of Letters, &c. in Different Parts of Europe* (Londra: S. Payne, A. Cook, and H. Hill, 1767), 137–40.

205 *1775 yılında, tıpla amatör olarak ilgilenen Hollandalı*: Anne Marie Moulin, *Le dernier langage de la médecine: Histoire de l'immunologie de Pasteur au Sida* (Paris: Presses universitaires de France, 1991), 23.

205 *1762 yılında geçen ve belki de uydurma olan*: Stefan Riedel, "Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination," *Baylor University Medical Center Proceedings* 18, sayı 1 (2005): 21–25, https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028. Ayrıca *bkz.* Susan Brink, "What's the Real Story About the Milkmaid and the Smallpox Vaccine?" History, National Public Radio (NPR) çevrimiçi, 1 Şubat 2018.

206 "*Böylece Hastalık [düşündüğüm gibi] Attan İneğin*": Edward Jenner, "An Inquiry into the Causes and Effects of the Variole Vaccine, or Cow-pox, 1798," *The Three Original Publications on Vaccination Against Smallpox by Edward Jenner*, Louisiana State University, Law Center, https://biotech.law.lsu.edu/cphl/history/articles/jenner.htm#top.

206 *Yetminster kasabasında iriyarı, varlıklı bir çiftçi olan Benjamin Jesty*: James F. Hammarsten, William Tattersall ve James E. Hammarsten, "Who Discovered Smallpox Vaccination? Edward Jenner or Benjamin Jesty?" *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 90 (1979): 44–55, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2279376/pdf/tacca00099-0087.pdf.

207 *Farelerde doğuştan gelen bağışıklığın genetik inaktivasyonu*: Mar Naranjo-Gomez ve diğ., "Neutrophils Are Essential for Induction of Vaccine-like Effects by Antiviral Monoclonal Antibody Immunotherapies," *JCI Insight* 3, sayı 9 (3 Mayıs 2018): e97339, çevrimiçi yayınlandı 3 Mayıs 2018, doi:10.1172/jci.insight.97339. Ayrıca *bkz.* Jean Louis Palgen ve diğ., "Prime and Boost Vaccination Elicit a Distinct Innate Myeloid Cell Immune Response," *Scientific Reports* 8, sayı 3087 (2018): https://doi.org/10.1038/s41598-018-21222-2.

Savunan Hücre: Bir Beden Başka Bir Bedenle Karşılaşınca

211 "*Bir beden rastlarsa bir bedene*": Robert Burns, "Comin Thro' the Rye" (1782); James Johnson, ed., *The Scottish Musical Museum; Consisting of Upwards of Six Hundred Songs, with Proper Basses for the Pianoforte*, cilt 5 (Edinburgh: William Blackwood and Sons, 1839), 430–31 içinde.

212 *Nil Nehri boyundaki sıcak havanın*: Cay-Rüdiger Prüll, "Part of a Scientific Master Plan? Paul Ehrlich and the Origins of his Receptor Concept," *Medical History* 47, sayı 3 (Temmuz 2003): 332–56, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1044632/.

212 *Bunlar arasında en etkileyici olanı, Ehrlich'e*: Paul Ehrlich, "Ehrlich, P. (1891), Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Über Ricin," *DMW–Deutsche Medizinische Wochenschrift* 17, sayı 32 (1891): 976–79.

212 *Kitasato ve von Behring, tetanos veya difteriye*: Emil von Behring ve Shibasaburo Kitasato, "Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren," *Deutschen Medicinischen Wochenschrift* 49 (1890): 1113–14, https://doi.org/10.17192/eb2013.0164.

212 *Von Behring difteri makalesine düştüğü alelade*: J. Lindenmann, "Origin of the Terms 'Antibody' and 'Antigen,'" *Scandinavian Journal of Immunology* 19, sayı 4 (Nisan 1984): 281–85, doi:10.1111/j.1365-3083.1984.tb00931.x.

213 *Bu* antitoxisch *neydi*: Emil von Behring, "Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Thieren," *Deutschen Medicinischen Wochenschrift* 50 (1890): 1145–48. Ayrıca *bkz.* William Bulloch, *The History of Bacteriology* (Londra: Oxford University Press, 1938). Ayrıca *bkz.* L. Brieger, S. Kitasato ve A. Wassermann, "Über Immunität und Giftfestigung," *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 12 (1892): 254–55. Ayrıca *bkz.* L. Deutsch, "Contribution à l'étude de l'origine des anticorps typhiques," *Annales de l'Institut Pasteur* 13 (1899), 689–727. Ayrıca *bkz.* Paul Ehrlich, "Experimentelle Untersuchungen über Immunität. II. Ueber Abrin," *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 17 (1891): 1218–19; ve "Über Immunität durch Vererbung und Säugung," *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Virologie* 12 (1892): 183–203.

214 "*Bu iki kelime, Romeo ve Juliet ya da Laurel ve Hardy*": Lindenmann, "Origin of the Terms 'Antibody' and 'Antigen,'" 281–85.

215 *Bir antikorun gerçek moleküler "şekli"*: Rodney R. Porter, "Structural Studies of Immunoglobulins" (Nobel Lecture, Stockholm, 12 Aralık 1972).

216 *Gerald Edelman ve Rodney Porter, 1959 ve 1962 yılları arasında*: Gerald M. Edelman, "Antibody Structure and Molecular Immunology" (Nobel Lecture, Stockholm, 12 Aralık 1972).

217 *Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nden efsanevi kimyager*: Linus Pauling, "A Theory of the Structure and Process of Formation of Antibodies," *Journal of the American Chemical Society* 62, sayı 10 (1940): 2643–57.

218 *Stanford'dan genetikçi Joshua Lederberg, Pauling'in fikrine*: Joshua Lederberg, "Genes and Antibodies," *Science* 129, sayı 3364 (1959): 1649–53.

219 *Burnet bu analojiyi B hücrelerine genişletti*: Frank Macfarlane Burnet, "A Modification of Jerne's Theory of Antibody Production Using the Concept of Clonal Selection," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 26, sayı 2 (Mart-Nisan 1976): 119–21. Ayrıca *bkz.* Burnet, "Immunological Recognition of Self " (Nobel Lecture, Stockholm, 12 Aralık 1960).

219 "*Bağlantı kurulduğunda*": Lewis Thomas, *The Lives of a Cell: Notes of a Biology Watcher* (New York: Penguin Books, 1978), 91–102.

221 *1980'lerde Japon immünolog Susumu Tonegawa*: "Somatic Generation of Antibody Diversity," *Nature* 302 (1983): 575–81.

224 *Milstein ve Köhler'in makalesi 1975'te* Nature *dergisinde*: Georges Köhler ve Cesar Milstein, "Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity," *Nature* 256 (7 Ağustos 1975): 495–97, https://doi.org/10.1038/256495a0.

224 *Ağustos 1975'te, Bostonlu elli üç yaşında bir erkek*: Lee Nadler ve diğ., "Serotherapy of a Patient with a Monoclonal Antibody Directed Against a Human Lymphoma-Associated Antigen," *Cancer Research* 40, sayı 9 (Eylül 1980): 3147–54, PMID: 7427932.

226 "*Tek bir tür antikor üretebilecek tekil plazma hücrelerini*": Ron Levy, yazarla yaptığı röportaj, Aralık 2021.

Ayırt Eden Hücre: T Hücrelerinin İncelikli Zekâsı

229 "*Timüs, yüzyıllar boyunca işlevini arayan*": Jacques Miller, "Revisiting Thymus Function," *Frontiers in Immunology* 5 (28 Ağustos 2014): 411, https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00411.

229 *Jacques Miller, 1961 yılında Londra'da otuz yaşında*: Jacques F. Miller, "Discovering the Origins of Immunological Competence," *Annual Review of Immunology* 17 (1999): 1–17, doi:10.1146/annurev.immunol.17.1.1.

230 *Canlı ve tek parça olarak kaldı ve "gür kıllar" geliştirdi*: A.g.y.

231 *Bu virüslerin her biri*: Margo H. Furman ve Hidde L. Ploegh, "Lessons from Viral Manipulation of Protein Disposal Pathways," *Journal of Clinical Investigation* 110, sayı 7 (2002): 875–79, https://doi.org/10.1172/JCI16831.

233 *Alain Townsend'in onun hakkında* Nature Immunology*'de*: Alain Townsend, "Vincenzo Cerundolo 1959–2020," *Nature Immunology* 21, sayı 3 (Mart 2020): 243, doi: 10.1038/s41590-020-0617-5.

235 *Avustralya'da iki immünolog, Rolf Zinkernagel ve Peter Doherty*: Rolf M. Zinkernagel ve Peter C. Doherty, "Immunological Surveillance Against Altered Self Components by Sensitised T Lymphocytes in Lymphocytes Choriomeningitis," *Nature* 251, sayı 5475 (11 Ekim 1974): 547–48, doi: 10.1038/251547a0.

237 "*Bu protein, yani NP, hücre yüzeyine asla ulaşmaz*": Alain Townsend, yazarla yaptığı röportaj, 2019.

238 *Yapısı, şu anda Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nde (Caltech) çalışan kristalograf Pam Bjorkman*: Pam Bjorkman ve P. Parham, "Structure, Function, and Diversity of Class I Major Histocompatibility Complex Molecules," *Annual Review of Biochemistry* 59 (1990): 253–88, doi:10.1146/annurev.bi.59.070190.001345.

239 "*Bir MHC molekülünün bağlanma bölgesinin*": Alain Townsend ve Andrew Michael, "MHC Protein Structure: Those Images That Yet Fresh Images Beget," *Nature* 329, sayı 6139 (8-14 Ekim 1987): 482–83, doi:10.1038/329482a0.

239 "*O görüntüler ki yine/Hayat veriyor taptaze görüntülere*": William Butler Yeats, "Byzantium," *The Collected Poems of W. B. Yeats* (Hertfordshire, UK: Wordsworth Editions, 1994), 210–11.

239 *Stanford'tan Mark Davis'in, Toronto'dan Tak Mak'ın*: James Allison, B. W. McIntyre ve D. Bloch, "Tumor-Specific Antigen of Murine T-Lymphoma Defined with Monoclonal Antibody," *Journal of Immunology* 129, sayı 5 (Kasım 1982): 2293–300, PMID: 6181166. Ayrıca *bkz.* Yusuke Yanagi ve diğ., "A Human T cell–Specific cDNA Clone Encodes a Protein Having Extensive Homology to Immunoglobulin Chains," *Nature* 308 (8 Mart 1984): 145–49, https://doi.org/10.1038/308145a0. Ayrıca *bkz.* Stephen M. Hedrick ve diğ., "Isolation of cDNA Clones Encoding T cell–Specific

Membrane-Associated Proteins," *Nature* 308 (8 Mart 1984): 149–53, https://doi.org/10.1038/308149a0.

242 *Şimdi Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde profesör olan Emil Unanue*: Javier A. Carrero ve Emil R. Unanue, "Lymphocyte Apoptosis as an Immune Subversion Strategy of Microbial Pathogens," *Trends in Immunology* 27, sayı 11 (Kasım 2006): 497–503, https://doi.org/10.1016/j.it.2006.09.005.

243 *Bunlar ikinci bir T hücresi sınıfı olan CD4 T hücreleri*: Charles A. Janeway ve diğ., *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 5. ed. (New York: Garland Science, 2001): 114–30, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27098/.

244 "*Lenfositler, genetik olarak, eşek arıları gibi*": Lewis Thomas, *A Long Line of Cells: Collected Essays* (New York: Book of the Month Club, 1990), 71.

244 *Makalenin başlığı şuydu*: Philip D. Greenberg, "Ralph M. Steinman: A Man, a Microscope, a Cell, and So Much More," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, sayı 52 (8 Aralık 2011): 20871–72, https://doi.org/10.1073/pnas.1119293109.

245 "*şişmiş lenf düğümleriyle kendini gösteren, mononükleoz benzeri bir sendrom*": Mirko D. Grmek, *History of AIDS: Emergence and Origin of a Modern Pandemic*, çev. Russell C. Maulitz ve Jacalyn Duffin (Princeton: Princeton University Press, 1993), 3.

245 *1980'in Mart ayında New York'ta, Nick adlı bir hasta*: A.g.y., 5.

245 *Nisan 1981'de, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nden*: Robert D. McFadden, "Frances Oldham Kelsey, Who Saved U.S. Babies from Thalidomide, Dies at 101," *New York Times*, 8 Ağustos 2015, A1.

245 *hastalıkların haftalık kaydını tuttuğu* the Morbidity and Mortality Weekly Report: "*Pneumocystis* Pneumonia–Los Angeles," US Centers for Disease Control *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 30, sayı 21 (5 Haziran 1981): 1–3, https://stacks.cdc.gov/view/cdc/1261.

245 "*5 bireyde pnömosistis ortaya çıkması*": A.g.y.

245 "*Test edilen üç hastanın tümünde anormal*": A.g.y.

246 *1981'in Mart ayında* Lancet *dergisi*: Kenneth B. Hymes ve diğ., "Kaposi's coma in Homosexual Men–A Report of Eight Cases," *Lancet* 318, sayı 8247 (19 Eylül 1981): 598–600, doi:10.1016/s0140-6736(81)92740-9.

246 Lancet'*in 1981 yılında çıkan bir sayısında*: Robert O. Brennan ve David T. Durack, "Gay Compromise Syndrome," Letters to the Editor, *Lancet* 318, sayı 8259 (12 Aralık 1981): 1338–39, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91352-0.

246 *Bazıları onu "eşcinsellikle bağlantılı bağışıklık yetmezliği"*: Grmek, *History of AIDS*, 6–12.

247 *1982'nin Temmuz ayında doktorlar*: "Acquired Immuno-Deficiency Syndrome–AIDS," US Centers for Disease Control *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 31, sayı 37 (24 Eylül 1982): 507, 513–14, https://stacks.cdc.gov/view/cdc/35049 adresinde.

247 *1981 gibi erken bir tarihte, New York ve Los Angeles'tan*: M. S. Gottlieb ve diğ., "Pneumocystis Carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men: Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency," *New England Journal of Medicine* 305, sayı 24 (10 Aralık 1981): 1425–31, doi:10.1056/NEJM198112103052401. Ayrıca *bkz.* H. Masur ve diğ., "An Outbreak of Community-Acquired Pneumocystis Carinii Pneumonia: Initial Manifestation of Cellular Immune Dysfunction," *New England Journal of Medicine* 305, sayı 24 (10 Aralık 1981): 1431–38, doi:10.1056/NEJM198112103052402. Ayrıca *bkz.* F. P. Siegal ve diğ., "Severe Acquired Immunodeficiency in Male Homosexuals, Manifested by Chronic Perianal Ulcerative Herpes Simplex Lesions," *New England Journal of Medicine* 305, sayı 24 (10 Aralık 1981): 1439–44, doi:10.1056/NEJM198112103052403.

247 "*CD4+ T yardımcı/uyarıcı hücreleri olarak adlandırılan*": Jonathan M. Kagan ve diğ., "A Brief Chronicle of CD4 as a Biomarker for HIV/AIDS: A Tribute to the Memory of John L. Fahey," *Forum on Immunopathological Diseases and Therapeutics* 6, sayı 1/2 (2015): 55–64, doi:10.1615/ForumImmunDisTher.2016014169.

247 *AIDS'e neden olan virüsün kimliği*: Françoise Barré-Sinoussi ve diğ., "Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency

Syndrome (AIDS)," *Science* 220, sayı 4599 (20 Mayıs 1983): 868–71, doi:10.1126/science.6189183.

248 *Ekip,* Science *dergisinde bu yeni virüsün*: J. Schüpbach ve diğ., "Serological Analysis of a Subgroup of Human T-Lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) Associated with AIDS," *Science* 224, sayı 4648 (4 Mayıs 1984): 503–5, doi:10.1126/science.6200937; Robert C. Gallo ve diğ., "Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and at Risk for AIDS," *Science* 224, sayı 4648 (4 Mayıs 1984): 500–503, doi: 10.1126/science.6200936; M. G. Sarngadharan ve diğ., "Antibodies Reactive with Human T-Lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) in the Serum of Patients with AIDS," *Science* 224, sayı 4648 (May 4, 1984): 506–8, doi:10.1126/science.6324345; ve M. Popovic ve diğ., "Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS," *Science* 224, sayı 4648 (4 Mayıs 1984): 497–500, doi: 10.1126/science.6200935.

248 *Bu virüse, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) adı*: Robert C. Gallo, "The Early Years of HIV/AIDS," *Science* 298, sayı 5599 (29 Ekim 2002): 1728–30, doi: 10.1126/science.1078050.

248 Bu alandaki makalelerin tam bir derlemesi için *bkz.*: Ruth Kulstad, ed., *AIDS: Papers from Science, 1982–1985* (Washington DC: American Association for the Advancement of Science, 1986).

249 *Salman Rushdie, 1981 tarihli* Geceyarısı Çocukları: Salman Rushdie, *Geceyarısı Çocukları,* çev. Aslı Biçen (Can Yayınları, 2019).

251 *Bir çalışmada, antiviral neviraprinin iki dozluk kullanımı*: L. Gyuay ve diğ., "Intrapartum and Neonatal Single-Dose Nevirapine Compared with Zidovudine for Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 Randomised Trial," *Lancet* 354, sayı 9181 (4 Eylül 1999): 795–802, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)80008-7 (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673699800087).

251 *7 Şubat 2007'de, HIV-pozitif bir erkek*: Timothy Ray Brown, "I Am the Berlin Patient: A Personal Reflection," *AIDS Research and Human Retroviruses* 31, sayı 1 (1 Ocak 2015): 2–3, doi:10.1089/aid.2014.0224. Ayrıca *bkz.* Sabin Russell, "Timothy Ray Brown, Who Inspired Millions Living with HIV, Dies of Leukemia," Hutch News Stories, Fred Hutchinson Cancer Research Center çevrimiçi, son düzenleme 30 Eylül 2020, https://www.fredhutch.org/en/news/center-news/2020/09/timothy-ray-brown-obit.html.

253 "*Sayıklamaya başladım, neredeyse hiç görmüyordum*": Brown, "I Am the Berlin Patient," 2–3.

Tolerans Gösteren Hücre: Kendilik, Horror Autotoxicus ve İmmünoterapi

255 "*Neyi takınırsam ben üstüme*": Walt Whitman, "Song of Myself," *Leaves of Grass: Comprising All the Poems Written by Walt Whitman* (New York: Modern Library, 1892), 24.

255 Alice Harikalar Diyarında*'da Tırtıl'ın Alice'e sorduğu gibi*: Lewis Carroll, *Alice Harikalar Diyarında,* çev. Sinan Ezber (Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, 2022).

255 "*Açık, birbirine karışmayan bir sınır, farklı türleri*": Elda Gaino, Giorgio Bavestrello ve Giuseppe Magnino, "Self/Non-self recognition in Sponges," *Italian Journal of Zoology* 66, sayı 4 (1999): 299–315, doi:10.1080/11250009909356270.

256 *Aristoteles kendiliği, hücre biyolojisinin doğuşundan çok önce*: Aristotle, *De Anima,* çev. R. D. Hicks (New York: Cosimo Classics, 2008).

256 *Hindistan'da MÖ 5. ve 2. yüzyıllar arasında çeşitli eserler kaleme alan bazı Vedik filozoflar*: Brian Black, *The Character of the Self in Ancient India: Priests, Kings, and Women in the Early Upanishads* (Albany: State University of New York Press, 2007).

258 *Hindistan'daki cerrahlar*: Marios Loukas ve diğ., "Anatomy in Ancient India: A Focus on Susruta Samhita," *Journal of Anatomy* 217, sayı 6 (Aralık 2010): 646–50, doi:10.1111/j.1469-7580.2010.01294.x.

258 *1942 yılında, yirmi iki yaşında bir kadın*: James F. George ve Laura J. Pinderski, "Peter Medawar and the Science of Transplantation: A Parable," *Journal of Heart*

and Lung Transplantation 29, sayı 9 (1 Eylül 2001), 927, https//:doi.org/10.1016/S1053-2498)01)00345-X.

258 *Medawar, kendilik olmayanın*: A.g.y.

260 *Snell bu hayvanları kendiliğin ve kendilik olmayanın*: George D. Snell, "Studies in Histocompatibility" (Nobel Lecture, Stockholm, 8 Aralık 1980).

262 *Owen bu soruyu tersine çevirdi*: Ray D. Owen, "Immunogenetic Consequences of Vascular Anastomoses Between Bovine Twins," *Science* 102, sayı 2651 (19 Ekim 1945): 400–401, doi: 10.1126/science.102.2651.400.

262 "*bir antijenik belirleyicinin yabancı olduğunun*": Macfarlane Burnet, *Self and Not-Self* (Londra: Cambridge University Press, 1969), 25.

263 *Coloradolu immünolog bir çift olan Philippa Marrack ve John Kappler*: J. W. Kappler, M. Roehm ve P. Marrack, "T Cell Tolerance by Clonal Elimination in the Thymus," *Cell* 49, sayı 2 (24 Nisan 1987): 273–80, doi:10.1016/0092-8674(87)90568-x.

263 *Merkezî toleransın ötesinde, çevresel tolerans*: Carolin Daniel, Jens Nolting ve Harald von Boehmer, "Mechanisms of Self-Nonself Discrimination and Possible Clinical Relevance," *Immunotherapy* 1, sayı 4 (Temmuz 2009): 631–44, doi:10.2217/imt.09.29.

264 *horror autotoxicus –bedenin kendini zehirlemesi–*: Paul Ehrlich, *Collected Studies on Immunity* (New York: John Wiley & Sons, 1906), 388.

265 *Aklıma Shakespeare'in* Aşkın Çabası Boşuna *oyunundaki*: William Shakespeare, "When Icicles Hang by the Wall," *Love's Labour's Lost, London Sunday Times* çevrimiçi, son düzenleme 30 Aralık 2012, https://www.thetimes.co.uk/article/when-icicles-hang-by-the-wall-by-william-shakespeare-1564-1616-5kgxk93bnwc.

266 *1890'larda New Yorklu cerrah William Coley*: William B. Coley, "The Treatment of Inoperable Sarcoma with the Mixed Toxins of Erysipelas and Bacillus Prodigiosus: Immediate and Final Results in One Hundred Forty Cases," *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 31, sayı 9 (August 27, 1898): 456–65, doi:10.1001/jama.1898.92450090022001g; William B. Coley "The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculation of Erysipelas," *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 20, sayı 22 (3 Haziran 1893):615–16, doi:10.1001/jama.1893.02420490019007; ve William B. Coley "II. Contribution to the Knowledge of Sarcoma," *Annals of Surgery* 14, sayı 3 (Eylül 1891): 199–200, doi:10.1097/00000658-189112000-00015.

267 *Rosenberg'in ekibi tümöre sızmış olan*: Steven A. Rosenberg ve Nicholas P. Restifo, "Adoptive Cell Transfer as Personalized Immunotherapy for Human Cancer," *Science* 348, sayı 6230 (Nisan 2015): 62–68, doi:10.1126/science.aaa4967.

270 *Allison bazı farelere CTLA4 proteinin işlevini önleyecek*: James P. Allison, "Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy" (Nobel Konuşması, Stockholm, 7 Aralık 2018).

271 *Ancak Honjo'nun ekibi yavaş yavaş PD-1'i işlevine*: Tasuku Honjo, "Serendipities of Acquired Immunity" (Nobel Konuşması, Stockholm, 7 Aralık 2018).

271 *Bu çalışmalardan yeni bir ilaç sınıfı ortaya çıktı*: Julie R. Brahmer ve diğ., "Safety and Activity of anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer," *New England Journal of Medicine* 366, sayı 26 (28 Haziran 2012): 2455–65, doi:10.1056/NEJMoa1200694. Ayrıca *bkz.* Omid Hamid ve diğ., "Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (anti-PD-1) in Melanoma," *New England Journal of Medicine* 369, sayı 2 (11 Temmuz 2013): 134–44, doi:10.1056/NEJMoa1305133.

Pandemi

277 "*İtalya'nın diğer bütün kentlerinden daha güzel olan, muteber Floransa*": Giovanni Boccaccio, *The Decameron of Giovanni Boccaccio*, çev. John Payne (Frankfurt, Ger.: Outlook Verlag, 2020), 5.

278 *Aynı yılın mart ayında* New England Journal of Medicine *dergisinde*: Mechelle L. Holshue ve diğ., "First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States," *New England Journal of Medicine* 382, sayı 10 (2020): 929–36, doi: 10.1056/NEJMoa2001191.

280 *Nisan 2021'de Hindistan'da ortaya çıkan ikinci bir dalga*: The Wire and Murad Banaji, "As Delta Tore Through India, Deaths Skyrocketed in Eastern UP,

Analysis Finds," *The Wire*, 11 Şubat 2022, https://science.thewire.in/health/covid-19-excess-deaths-eastern-uttar-pradesh-cjp-investigation/.

280 *Lucknow'dan altmış beş yaşında bir gazeteci*: Aggarwal, Mayank Aggarwal, "Indian Journalist Live-Tweeting Wait for Hospital Bed Dies from Covid," *Asia, India. Independent*, 21 Nisan 2021, https://www.independent.co.uk/asia/india/india-journalist-tweet-covid-death-b1834362.html.

282 *Yale'den virolog Akiko Iwasaki'nin*: Akiko Iwasaki, yazarla yaptığı röportaj, Nisan 2020.

282 *Münih'te otuz üç yaşında bir adam*: Camilla Rothe ve diğ., "Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany," *New England Journal of Medicine* 328 (2020): 970–71, doi: 10.1056/NEJMc2001468.

284 *Covid'e yatkınlığı artıran genleri arayan bir grup Hollandalı*: Caspar I. van der Made ve diğ., "Presence of Genetic Variants Among Young Men with Severe COVID-19," *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 324, sayı 7 (2020): 663–73, doi: 10.1001/jama.2020.13719.

284 *Ben tenOever'in New York'taki laboratuvarında*: Daniel Blanco-Melo ve diğ., "Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19," *Cell* 181, sayı 5 (2020): 1036–45, doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.

284 "*Bu neredeyse virüsün hücreyi gasp etmesi gibi*": Ben tenOever, yazarla yaptığı röportaj, Ocak 2020.

285 *New York'taki Rockefeller Üniversitesi'nden Jean-laurent Casanova*: Qian Zhang ve diğ., "Inborn Errors of Type I IFN Immunity in Patients with Life-Threatening COVID-19," *Science* 370, sayı 6515 (2020): eabd4570, doi: 10.1126/science.abd4570. Ayrıca *bkz.* Paul Bastard ve diğ., "Autoantibodies Against Type I IFNs in Patients with Life-Threatening COVID-19," *Science* 370, sayı 6515 (2020): eabd4585, doi: 10.1126/science.abd4585.

285 "*kilitlenmemiş bir eve giren yağmacı*": James Somers, "How the Coronavirus Hacks the Immune System," *New Yorker* (2 Kasım 2020), https://www.newyorker.com/magazine/2020/11/09/how-the-coronavirus-hacks-the-immune-system.

285 "*Covid 19'a karşı geliştirilen bağışıklık yolunda*": Akiko Iwasaki, yazarla yaptığı röportaj, Nisan 2020.

287 *Zadie Smith'in denemelerinden birindeki akılda kalıcı bir resim*: Zadie Smith, "Fascinated to Presume: In Defense of Fiction," *New York Review of Books*, 24 Ekim 2019, https://www.nybooks.com/articles/2019/10/24/zadie-smith-in-defense-of-fiction/

Yurttaş Hücre: Aidiyetin Faydaları

293 "*Daha önce hiçbir şey yokken bir anda beliriveren kitle*": Elias Canetti, *Crowds and Power*, çev. Carol Stewart (New York: Continuum, Farrar, Straus and Giroux, 1981), 16.

293 "*Bir kan dolaşımı düşüncesi geleneksel tıbbı*": William Harvey, *The Circulation of the Blood: Two Anatomical Essays*, çev. Kenneth J. Franklin (Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications, 1958), 12.

294 *Tıp, diye yazmıştım, siyah çantalı bir doktor*: Siddhartha Mukherjee, "What the Coronavirus Crisis Reveals about American Medicine," *New Yorker* (27 Nisan 2020), https://www.newyorker.com/magazine/2020/05/04 what-the-coronavirus-crisis-reveals-about-american-medicine.

296 *Bilhassa Aristoteles, kalbi eşitler arasında*: Aristotle, *On the Soul, Parva Naturalia, On Breath*, çev. W. S. Hett (Londra: William Heinemann, 1964).

296 "*kalp, bir bakıma hayvanı*": Galen, *On the Usefulness of the Parts of the Body*, çev. Margaret Tallmadge May (New York: Cornell University Press, 1968), 292.

296 *MS 1000 civarında yaşamış ortaçağ fizyoloğu İbn-i Sina*: Izet Masic, "Thousand-Year Anniversary of the Historical Book: "Kitab al-Qanun fit-Tibb"–The Canon of Medicine, Written by Abdullah ibn Sina," *Journal of Research in Medical Sciences* 17, sayı 11 (2012): 993–1000, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3702097/.

297 *Ancak 1600'lü yıllarda yaptığı çalışmalarla kalbi*: D'Arcy Power, *William Harvey: Masters of Medicine* (London: T. Fisher Unwin, 1897). Ayrıca *bkz.* W. C. Aird, "Discovery

of the Cardiovascular System: From Galen to William Harvey," *Journal of Thrombosis and Hemostasis* 9, sayı 1 (2011): 118–29, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x.

297 "*gözleri küçük, yuvarlak*": Edgar F. Mauer, "Harvey in London," *Bulletin of the History of Medicine* 33, sayı 1 (1959): 21–36, https://www.jstor.org/stable/44450586.

299 "*bazılarını daha çok, bazılarını daha az memnun etti*": William Harvey, *On the Motion of the Heart and Blood in Animals*, çev. Robert Willis, ed. Jarrett A. Carty (Eugene, OR: Resource Publications, 2016), 36.

300 *Fransız biliminsanı Alexis Carrel, 17 Ocak 1912'de*: Hannah Landecker, *Culturing Life: How Cells Became Technologies* (Cambridge: Harvard University Press, 2007), 75.

300 "*Parça birkaç gün düzenli bir atım gerçekleştirdi*": Alexis Carrel, "On the Permanent Life of Tissue Outside of the Organism," *Journal of Experimental Medicine* 15, sayı 5 (1912): 516–30, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2124948/pdf/516.pdf.

300 *Aynı yıl, Harvard'da bir fizyolog olan W.T. Porter*: W. T. Porter, "Coordination of Heart Muscle Without Nerve Cells," *Journal of the Boston Society of Medical Sciences* 3, sayı 2 (1898), https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19971205/.

300 *1880'lerde, Alman biyolog Friedrich Bidder*: Carl J. Wiggers, "Some Significant Advances in Cardiac Physiology During the Nineteenth Century," *Bulletin of the History of Medicine* 34, sayı 1 (1960): 1–15, https://www.jstor.org/stable/44446654.

300 *Macaristan doğumlu fizyolog Albert Szent-Györgyi, 1940'larda*: Beáta Bugyi ve Miklós Kellermayer, "The Discovery of Actin: 'To See What Everyone Else Has Seen, and to Think What Nobody Has Thought,'" *Journal of Muscle Research and Cell Motility* 41 (2020): 3–9, https://doi.org/10.1007/s10974-019-09515-z. Ayrıca *bkz.* Andrzej Grzybowski ve Krzysztof Pietrzak, "Albert Szent Györrgi (1893–1986): The Scientist who Discovered Vitamin C," *Clinics in Dermatology* 31 (2013): 327–31, https://www.cidjournal.com/action/showPdf?pii=S0738-081X%2812%2900171-X. Ayrıca *bkz.* Albert Szent-Györgyi, "Contraction in the Heart Muscle Fibre," *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 28, sayı 1 (1952): 3–10, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1877124/pdf/bullnyacadmed00430-0012.pdf.

301 "*Kısalabilen bir sistem meydana getirebilmek için*": A.g.y.

Düşünen Hücre: Çok Yönlü Nöron

304 "*Beyin gökten çok daha geniştir*": Emily Dickinson, "The Brain Is Wider than the Sky," 1862, *The Complete Poems of Emily Dickinson*, ed. Thomas H. Johnson (Boston: Little, Brown, 1960), 312–13.

305 *1873 yılında, Pavia'da çalışan İtalyan biyolog Camillo Golgi*: Camillo Golgi, "The Neuron Doctrine–Theory and Facts," Nobel Konuşması. İsveç (11 Aralık 1906), https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/golgi-lecture.pdf.

306 *hücresel uzantıların oluşturduğu "içinden çıkılmaz bir yumak"*: Ennio Pannese, "The Golgi Stain: Invention, Diffusion and Impact on Neurosciences," *Journal of the History of the Neurosciences* 8, sayı 2 (1999): 132–40, doi: 10.1076/jhin.8.2.132.1847.

306 "*utangaç, asosyal, içe kapalı, kaba*": Larry W. Swanson, Eric Newman, Alfonso Araque ve Janet M. Dubinsky, *The Beautiful Brain: The Drawings of Santiago Ramon y Cajal* (New York: Abrams, 2017), 12.

306 *Santiago Ramón y Cajal, ölüler üzerinde diseksiyon*: Marina Bentivoglio, "Life and Discoveries of Santiago Ramón y Cajal," *Nobel Ödülü* (20 Nisan 1998), https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1906/cajal/article/. Ayrıca *bkz.* Luis Ramón y Cajal, "Cajal, as Seen by His Son," Cajal Club (1984), https://cajalclub.org/wp-content/uploads/sites/9568/2019/08/Cajal-As-Seen-By-His-Son-by-Luis-Ram%C3%B3n-y-Cajal-p.-73.pdf ve Santiago Ramón y Cajal, "The Structure and Connections of Neurons," Nobel Konuşması, İsveç (12 Aralık 1906), https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/cajal-lecture.pdf.

306 *Daha sonraları bu çizme alışkanlığını "karşı konulmaz bir mani"*: Santiago Ramón y Cajal, *Recollections of My Life*, çev. E. Horne Craigie ve Juan Cano (Cambridge: MIT Press, 1996), 36.

308 *Cajal ve Golgi, 1906 yılında sinir sisteminin yapısını*: "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1906," Nobel Ödülü, https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1906/summary/.

308 *Nöronlarla ilgili çizimlerini görmek*: Pablo Garcia-Lopez, Virginia Garcia-Marin ve Miguel Freire, "The Histological Slides and Drawings of Cajal," *Frontiers in Neuroanatomy* 4, sayı 9 (2010), doi: 10.3389/neuro.05.009.2010.

309 *Muhtemelen uydurma olan bu hikâyeye göre*: Henry Schmidt, "Frogs and Animal Electricity," *Explore Whipple Collections, Whipple Museum of the History of Science* (University of Cambridge), https://www.whipplemuseum.cam.ac.uk/explore-whipple-collections/frogs/frogs-and-animal-electricity.

309 *Cambridge'deki lisans eğitimi henüz tamamlayan Alan Hodgkin, 1939 yılında*: Christof J. Schwiening, "A Brief Historical Perspective: Hodgkin and Huxley," *Journal of Physiology* 590, sayı 11 (2012): 2571–75, doi: 10.1113/jphysiol.2012.230458.

310 *makalelerini aceleyle* Nature *dergisine yetiştirmişlerdi*: Alan Hodgkin ve Andrew Huxley, "Action Potentials Recorded from Inside a Nerve Fibre," *Nature* 144, sayı 3651 (1939): 710–11, doi: 10.1038/144710a0.

313 "*Boşlukları boş bırakmak, cesur bir insan olmayı gerektirir*": Kay Ryan, "Leaving Spaces," *The Best of It: New and Selected Poems* (New York: Grove Press, 2010), 38.

314 "*Sinirin bitiminde salgılanan ve ikinci bir siniri ya da kası harekete geçiren*": J. F. Fulton, *Physiology of the Nervous System* (New York: Oxford University Press, 1949).

314 *1920'ler ve 1930'larda İngiliz nörofizyolog Henry Dale*: Henry Dale, "Some Recent Extensions of the Chemical Transmission of the Effects of Nerve Impulses," Nobel Ödülü (12 Aralık 1936), https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1936/dale/lecture/.

314 *Dale, kendi zamanı için olağan dışı bir biçimde: Report of the Wellcome Research Laboratories at the Gordon Memorial College, Khartoum*, cilt 3 (Khartoum: Wellcome Research Laboratories, 1908), 138.

315 *Avusturya'nın Graz şehrinde, Otto Loewi adındaki*: Otto Loewi, "The Chemical Transmission of Nerve Action," Nobel Ödülü (12 Aralık 1936), https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1936/loewi/lecture/. Ayrıca *bkz.* Alli N. McCoy and Yong Siang Tan, "Otto Loewi (1873–1961): Dreamer and Nobel Laureate," *Singapore Medical Journal* 55, sayı 1 (2014): 3–4, doi: 10.11622/smedj.2014002.

315 "Uyandım," *diye yazmıştı*: Otto Loewi, "An Autobiographical Sketch," *Perspectives in Biology and Medicine* 4, sayı 1 (1960): 3–25, https://muse.jhu.edu/article/404651/pdf.

316 "*Şam yolunda 'ani bir ışığın parıldamasıyla gözlerindeki perde inen*'": Don Todman, "Henry Dale and the Discovery of Chemical Synaptic Transmission," *European Neurology* 60 (2008): 162–64, https://doi.org/10.1159/000145336.

316 *Hayvanlardaki az sayıda nöron uyarılarını*: Stephen G. Rayport and Eric R. Kandel, "Epileptogenic Agents Enhance Transmission at an Identified Weak Electrical Synapse in Aplysia," *Science* 213, sayı 4506 (1981): 462–64, https://www.jstor.org/stable/1686531.

317 *Her nöronu aktif bir bütünleştirici olarak gördüğümüzde*: Annapurna Uppala ve diğ., "Impact of Neurotransmitters on Health through Emotions," *International Journal of Recent Scientific Research* 6, sayı 10 (2015): 6632–36, doi: 10.1126/science.1089662.

318 "*eğer bir konunun (...) büyüleyici bir havası varsa*": Edward O. Wilson, *Letters to a Young Scientist* (New York: Liveright, 2013), 46.

318 *Glial hücreler sinir sisteminin her yerinde*: Christopher S. von Bartheld, Jami Bahney ve Suzana Herculano-Houzel, "The Search for True Numbers of Neurons and Glial Cells in the Human Brain: A Review of 150 Years of Cell Counting," *Journal of Comparative Neurology* 524, sayı 18 (2016): 3865–95, doi: 10.1002/cne.24040.

318 *Nöronların aksine onlar, elektriksel uyarılar üretmezler*: Sarah Jäkel ve Leda Dimou, "Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation," *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11 (2017), https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00024.

318 *Gözler ve beyin arasındaki sinirsel bağlantılar*: Dorothy P. Schafer ve diğ., "Microglia Sculpt Postnatal Neural Circuits in an Activity and Complement-Dependent Manner," *Neuron* 74, sayı 4 (2012): 691–705, doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.026.

319 "*Birlikte canlanan hücreler birlikte bağlanır*": Carla J. Shatz, "The Developing Brain," *Scientific American* 267, sayı 3 (1992): 60–67, https://www.jstor.org/stable/24939213.

319 "*bu, eski bir sezgiyi güçlendirmektedir*": Hans Agrawal, yazarla yaptığı röportaj, Ekim 2015.

319 *2007 yılında şaşırtıcı bir keşfi duyurdular*: Beth Stevens ve diğ., "The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination," *Cell* 131, sayı 6 (2007): 1164–78, https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.036.

320 "*Bu yeni laboratuvarda ele aldığımız sorular*": Beth Stevens, yazarla yaptığı röportaj, Şubat 2016.

320 *beynin "daimi bahçıvanlarıydılar"*: Virginia Hughes, "Microglia: The Constant Gardeners," *Nature* 485 (2012): 570–72, https://doi.org/10.1038/485570a.

321 *Yeni deneyler, glial budamadaki bozuklukların*: Andrea Dietz, Steven A. Goldman ve Maiken Nedergaard, "Glial Cells in Schizophrenia: A Unified Hypothesis," *Lancet Psychiatry* 7, sayı 3 (2019): 272–81, doi: 10.1016/S2215-0366(19)30302-5.

321 *aklımdan Kenneth Koch'un "Bir Tren Diğerini Gizleyebilir" şiirinin dizeleri*: Kenneth Koch, "One Train May Hide Another," *One Train* (New York: Alfred A. Knopf, 1994).

322 *"rutubetli bir neşesizlik" olmuştu*: William Styron, *Darkness Visible: A Memoir of Madness* (New York: Open Road, 2010), 10.

323 "*sonunda o da doğru yolu bulacak*": Paul Greengard, yazarla yaptığı röportaj, Ocak 2019.

324 "*Depresyon bir yavaş beyin problemidir*": A.g.y. Ayrıca *bkz.* Jung-Hyuck Ahn ve diğ., "The B"/PR72 Subunit Mediates Ca2+-dependent Dephosphorylation of DARPP-32 by Protein Phosphatase 2A," *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, sayı 23 (2007): 9876–81, doi: 10.1073/pnas.0703589104.

324 *Carl Sandburg'ün şiirini hatırladım*: Carl Sandburg, "Fog," *Chicago Poems* (New York: Henry Holt, 1916), 71.

324 *Yazar Andrew Solomon, bir keresinde depresyonu*: Andrew Solomon, *The Noonday Demon: An Atlas of Depression* (New York: Scribner, 2001), 33.

324 *1951 sonbaharında, Staten Island'daki Sea View hastanesinde*: Robert A. Maxwell ve Shohreh B. Eckhardt, *Drug Discovery: A Casebook and Analysis* (New York: Springer Science+Business Media, 1990), 143–54. Ayrıca *bkz.* Siddhartha Mukherjee, "Post-Prozac Nation," *New York Times Magazine* (19 Nisan 2012), https://www.nytimes.com/2012/04/22/magazine/the-science-and-history-of-treating-depression.html. ve Alexis Wnuk, "Rethinking Serotonin's Role in Depression," *Brain-Facts* (8 Mart 2019), https://www.sfn.org/sitecore/content/home/brainfacts2/diseases-and-disorders/mental-health/2019/rethinking-serotonins-role-in-depression-030819.

324 Life *dergisi hastaneyi incelemesi için bir fotoğrafçı*: "TB Milestone: Two New Drugs Give Real Hope of Defeating the Dread Disease," *Life* 32, sayı 9 (1952): 20–21.

324 *İsveç'teki Göteborg Üniversitesi'nden biyokimyacı Arvid Carlsson*: Arvid Carlsson, "A Half-Century of Neurotransmitter Research: Impact on Neurology and Psychiatry," Nobel Ödülü, İsveç (8 Aralık 2000), https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/carlsson-lecture.pdf.

325 *Yazar Elizabeth Wurtzel, 1994 yılının çoksatanlarından* Prozac Toplumu: Elizabeth Wurtzel, *Prozac Toplumu*, çev. Mefkure Bayatlı (İletişim Yayınları, 2005).

325 "*Bir sabah kalktım ve gerçekten yaşamak istedim*": A.g.y., 454–55.

326 *Önceki çalışmalarında, DARPP-32 adı verilen böyle bir faktörün*: Per Svenningsson ve diğ., "P11 and Its Role in Depression and Therapeutic Responses to Antidepressants," *Nature Reviews Neuroscience* 14 (2013): 673–80, doi: 10.1038/nrn3564. Greengard'ın dopamin sinyali üzerine klasikleşmiş makalesi için *bkz.* John W. Kebabian, Gary L. Petzold ve Paul Greengard, "Dopamine-Sensitive Adenylate Cyclase in Caudate Nucleus of Rat Brain, and Its Similarity to the 'Dopamine Receptor,'" *Proceedings of the National Academy of Science* 69, sayı 8 (Ağustos 1972): 2145–49. doi:10.1073/pnas.69.8.2145.

327 *Mayberg, 2000'lerin başında, Prozac ve Paxil*: Helen S. Mayberg, "Targeted Electrode-Based Modulation of Neural Circuits for Depression," *Journal of Clinical Investigation* 119, sayı 4 (2009): 717–25, doi: 10.1172/JCI38454.

327 "*subkallozal singulat adı verilen ve her biri yeni doğmuş*": David Dobbs, "Why a

'Lifesaving' Depression Treatment Didn't Pass Clinical Trials," *Atlantic* (17 Nisan 2018), https://www.theatlantic.com/science/archive/2018/04/zapping-peoples-brains-didnt-cure-their-depression-until-it-did/558032/.

328 "*O hastaların her birini hatırlıyorum*": Helen Mayberg, yazarla yaptığı röportaj, Kasım 2021.

329 "*Bütün hastalar kendiliğinden ortaya çıkan*": Helen S. Mayberg ve diğ., "Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression," *Neuron* 45 (2005): 651–60, doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014. Ayrıca *bkz.* H. Johansen-Berg ve diğ., "Anatomical Connectivity of the Subgenual Cingulate Region Targeted with Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression," *Cerebral Cortex* 18, sayı 6 (2008): 1374–83, doi: 10.1093/cercor/bhm167.

331 *Dikkat çekici biçimde, 2008 yılında başlatılan çok önemli bir çalışma*: Dobbs, "Why a 'Lifesaving' Depression Treatment Didn't Pass Clinical Trials."

331 "*Yakıcı bir etkisi olan deney,*": Peter Tarr, "'A Cloud Has Been Lifted': What Deep-Brain Stimulation Tells Us About Depression and Depression Treatments," *Brain and Behavior Research Foundation* (17 Eylül 2018), https://www.bbrfoundation.org/content/cloud-has-been-lifted-what-deep-brain-stimulation-tells-us-about-depression-and-depression.

331 "*Bir blog yazarı, 'Elektrosötikler moda'*": "BROADEN Trial of DBS for Treatment-Resistant Depression Halted by the FDA," *The Neurocritic* (18 Ocak 2014), https://neurocritic.blogspot.com/2014/01/broaden-trial-of-dbs-for-treatment.html.

331 Lancet Psychiatry *dergisinde 2017 yılında yayımlanan bir makalede*: Paul E. Holtzheimer ve diğ., "Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Multisite, Randomised, Sham-Controlled Trial," *Lancet Psychiatry* 4, sayı 11 (2017): 839–49, doi: 10.1016/S2215-0366(17)30371-1.

Düzenleyen Hücre: Homeostaz, Sabitlik ve Denge

333 "*Her ne kadar uyarısını diğer kısımlardan elde etse de*": Rudolf Virchow, "Lecture I: Cells and the Cellular Theory," çev. *Frank Chance, Cellular Pathology as Based Upon Physiological and Pathological Histology: Twenty Lectures Delivered in the Pathological Institute of Berlin* (Londra: John Churchill, 1860), 1–23.

333 "*Şimdi on ikiye kadar sayacağız*": Pablo Neruda, "Keeping Still," çev. Dan Bellum, *Literary Imagination* 8, sayı 3 (2016): 512.

334 "*gizemli ve saklı olan*": Salvador Navarro, "A Brief History of the Anatomy and Physiology of a Mysterious and Hidden Gland Called the Pancreas," *Gastroenterología y hepatología* 37, sayı 9 (2014): 527–34, doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.06.007.

334 *İskenderiyeli anatomist Herophilus*: John M. Howard ve Walter Hess, *History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ* (New York: Springer Science+Business Media, 2002).

334 "*Toplar ve atardamar ve sinir midenin arkasında*": A.g.y., 6 içinde alıntılanmıştır.

334 "*büyük bir salgı bezi*": A.g.y., 12.

335 "*Eğik pozisyonda yürüyen hayvanlar için*": A.g.y., 15.

335 *Wirsung pankreası çıkarıp organı daha ayrıntılı*: A.g.y., 16.

335 *Padova'daki evinin bulunduğu ara sokakta yürürken*: Sanjay A. Pai, "Death and the Doctor," *Canadian Medical Association Journal* 167, sayı 12 (2002): 1377–78, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC138651/.

336 Mémoire sur le Pancréas *adlı eserini yayımladı*: Claude Bernard, "Sur L'usage du suc pancréatique," *Bulletin de la Société Philomatique* (1848): 34–36. Ayrıca *bkz.* Claude Bernard, *Mémoire sur le pancréas, et sur le role du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs; particulièrement dans la digestion des matières grasses neutres* (Paris: Kessinger Publishing, 2010).

338 *Temmuz 1920'de Frederick Banting*: Michael Bliss, *Banting: A Biography* (Toronto: University of Toronto Press, 1992).

338 *Ekim 1920'de bir akşam geç vakitte*: Lars Rydén ve Jan Lindsten, "The History of the Nobel Prize for the Discovery of Insulin," *Diabetes Research and Clinical Practice* 175 (2021), https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108819.

339 *8 Kasım 1920'deki ilk toplantı tam bir felaketti*: Ian Whitford, Sana Qureshi ve Alessandra L. Szulc, "The Discovery of Insulin: Is There Glory Enough for All?" *Einstein Journal of Biology and Medicine* 28, sayı 1 (2016): 12–17, https://einsteinmed.edu/uploadedFiles/Pulications/EJBM/28.1_12-17_Whitford.pdf.

340 *Bazı köpeklerde asiner*: Siang Yong Tan and Jason Merchant, "Frederick Banting (1891–1941): Discoverer of Insulin," *Singapore Medical Journal* 58, sayı 1 (2017): 2–3, doi: 10.11622/smedj.2017002.

340 *İlk girişimler başarısızlıkla sonuçlandı*: "Banting & Best: Progress and Uncertainty in the Lab," *Insulin100: The Discovery and Development, DefiningMomentsCanada* (n.d.), https://definingmomentscanada.ca/insulin100/timeline/banting-best-progress-and-uncertainty-in-the-lab/.

340 *O yazın sonlarında, sıcaklıklar hâlâ yükselirken*: Michael Bliss, *The Discovery of Insulin* (Toronto: McClelland & Stewart, 2021), 67–72.

343 *bağışıklık hücrelerinin pankreastaki beta adacık hücrelerine*: Justin M. Gregory, Daniel Jensen Moore ve Jill H. Simmons, "Type 1 Diabetes Mellitus," *Pediatrics in Review* 34, sayı 5 (2013): 203–15, doi: 10.1542/pir.34-5-203.

344 *Harvard'dan Doug Melton'ın önderlik ettiği*: Douglas Melton, "The Promise of Stem Cell-Derived Islet Replacement Therapy," *Diabetologia* 64 (2021): 1030–36, https://doi.org/10.1007/s00125-020-05367-2.

344 *Derken Melton'ın iki çocuğunda da tip 1 diyabet*: David Ewing Duncan, "Doug Melton: Crossing Boundaries," *Discover* (5 Haziran 2005), https://www.discovermagazine.com/health/doug-melton-crossing-boundaries.

344 *Melton'ın bir gazeteciye anlattığı gibi*: Karen Weintraub, "The Quest to Cure Diabetes: From Insulin to the Body's Own Cells," *The Price of Health*, WBUR (27 Haziran 2019), https://www.wbur.org/news/2019/06/27/future-innovation-diabetes-drugs.

344 *2014 yılında bir akşam, deneylerini gerçekleştirmek*: Gina Kolata, "A Cure for Type 1 Diabetes? For One Man, It Seems to Have Worked," *New York Times* (27 Kasım 2021), https://www.nytimes.com/2021/11/27/health/diabetes-cure-stem-cells.html.

345 "*olgun beta hücrelerinde bulunan işaretçileri*": Felicia W. Pagliuca ve diğ., "Generation of Functional Human Pancreatic β Cells in Vitro," *Cell* 159, sayı 2 (2014): 428–39, doi: 10.1016/j.cell.2014.09.040.

345 *Bu enjeksiyonu alan ilk hastalardan biri*: Kolata, "A Cure for Type 1 Diabetes?"

348 *Bunun tersine karaciğer hücreleri*: John Y. L. Chiang, "Liver Physiology: Metabolism and Detoxification," *Pathobiology of Human Disease*, ed. Linda M. McManus ve Richard N. Mitchell (San Diego: Elsevier, 2014), 1770–82, doi: 10.1016/B978-0-12-386456-7.04202-7.

349 *Havada mucizevi biçimde sabit durmaları*: Carl Zimmer, *Yaşamın Kıyısında*, çev. İlkay Alptekin Demir (Alfa Yayınları, 2023).

Yeniden Doğuş

352 "*Yaşlılık bir katliamdır*": Philip Roth, *Everyman* (Londra: Penguin Random House, 2016), 133.

Yenileyen Hücre: Kök Hücreler ve Transplantasyonun Doğuşu

355 "*Doğmakla meşgul olmayan ölmekle meşguldür*": Rachel Kushner, *The Hard Crowd* (New York: Scribner, 2021), 229.

355 "*Kök hücreler sadece, bedenin ihtiyaçlarını karşılamak için*": Joe Sornberger, *Dreams and Due Diligence: Till and McCulloch's Stem Cell Discovery and Legacy* (Toronto: University of Toronto Press, 2011), 30–31.

355 *6 Ağustos 1945'te, sabah sekiz on beş civarında*: Jessie Kratz, "Little Boy: The First Atomic Bomb," *Pieces of History, National Archives* (6 Ağustos 2020), https://prologue.blogs.archives.gov/2020/08/06/little-boy-the-first-atomic-bomb/. Ayrıca *bkz.* Katie Serena, "See the Eerie Shadows of Hiroshima That Were Burned into the Ground by the Atomic Bomb," *All That's Interesting* (19 Mart 2018), https://allthatsinteresting.com/hiroshima-shadows.

356 "*Mantar [bulutunu], bu çalkantılı kütleyi*": George R. Caron ve Charlotte E. Meares, *Fire of a Thousand Suns: The George R. "Bob" Caron Story: Tail Gunner of the Enola Gay* (Littleton: Web Publishing, 1995).

356 "*hayatta kalanlar kendilerinde garip bir hastalık*": Robert Jay Lifton, "On Death and Death Symbolism," *American Scholar* 34, sayı 2 (1965): 257–72, https://www.jstor.org/stable/41209276.

356 *Biliminsanları Irving Weissman ve Judith Shizuru'nun*: Irving L. Weissman ve Judith A. Shizuru, "The Origins of the Identification and Isolation of Hematopoietic Stem Cells, and Their Capability to Induce Donor-Specific Transplantation Tolerance and Treat Autoimmune Diseases," *Blood* 112, sayı 9 (2008): 3543–53, doi: 10.1182/blood-2008-08-078220.

357 *Deneme yazarı Cynthia Ozick bir keresinde*: Cynthia Ozick, *Metaphor and Memory* (Londra: Atlantic Books, 2017), 109.

358 *Alman embriyolog Ernst Haeckel, 1868 yılında*: Ernst Haeckel, *Natürliche Schöpfungsgeschichte Gemeinverständliche wissenschaftliche Vorträge über die Entwickelungslehre im Allgemeinen und diejenige von Darwin, Göthe und Lamarck im Besonderen, über die Anwendung derselben auf den Ursprung des Menschen und andern damit zusammenhängende Gründfragen der Natur-Wissenschaft. Mit Tafeln, Holzschnitten, systematischen und genealogischen Tabellen* (Berlin: Berlag von Georg Reimer, 1868). Ayrıca *bkz.* Miguel Ramalho-Santos ve Holger Willenbring, "On the Origin of the Term 'Stem Cell,'" *Cell* 1, sayı 1 (2007): 35–38, https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.05.013.

359 *Zoolog Valentin Hacker, 1892 yılında*: Valentin Hacker, "Die Kerntheilungsvorgänge bei der Mesoderm-und Entodermbildung von Cyclops," *Archiv für mikroskopische Anatomie* (1892): 556–81, https://www.biodiversitylibrary.org/item/49530#page/7/mode/1up.

359 *1890'larda kemik iliği üzerine çalışan sitolog Artur Pappenheim*: Artur Pappenheim, "Ueber Entwickelung und Ausbildung der Erythroblasten," *Archiv für mikroskopische Anatomie* (1896): 587–643, https://doi.org/10.1007/BF0196990.

359 *1896 yılında biyolog Edmund Wilson*: Edmund Wilson, *The Cell in Development and Inheritance* (New York: Macmillan, 1897).

359 *"Kök hücre" fikri 1900'lerin başlarında biyolojide popülerlik kazanırken*: Wojciech Zakrzewski ve diğ., "Stem Cells: Past, Present and Future," *Stem Cell Research and Therapy* 10, sayı 68 (2019), https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5.

360 Ernest McCulloch ve James Till'in yaşamları ve deneyleri hakkında: Lawrence K. Altman, "Ernest McCulloch, Crucial Figure in Stem Cell Research, Dies at 84," *New York Times* (1 Şubat 2011), https://www.nytimes.com/2011/02/01/health/research/01mcculloch.html.

360 *"Toronto'nun köklü ve zengin" bir ailesindendi*: Joe Sornberger, *Dreams and Due Diligence: Till and McCulloch's Stem Cell Discovery and Legacy* (Toronto: University of Toronto Press, 2011). Ayrıca *bkz.* Edward Shorter, *Partnership for Excellence: Medicine at the University of Toronto and Academic Hospitals* (Toronto: University of Toronto Press, 2013), 107–14.

362 *Till ve McCulloch verilerini akademik bir radyobiyoloji dergisinde*: James E. Till Ernest McCulloch, "A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells," *Radiation Research* 14, sayı 2 (1961): 213–22, https://tspace.library.utoronto.ca/retrieve/4606/RadRes_1961_14_213.pdf.

362 *"O dönemde, bu tür bir çalışma ile ilgilenenlerin"*: Sornberger, *Dreams and Due Diligence*, 33.

362 *"makale, biyolojiyle ilgili gözden geçirilmesi"*: A.g.y.

362 *"Gerçek keşif," demişti daha sonra*: A.g.y., 38.

363 *"'Anne' alyuvar, 'anne' akyuvar ve 'anne' platelet hücresi"*: Irving Weissman, yazarla yaptığı röportaj, 2019.

363 *Till ve McCulloch'un deneylerinden ilhamla Weissman*: Gerald J. Spangrude, Shelly Heimfeld ve Irving L. Weissman, "Purification and Characterization of Mouse Hematopoietic Stem Cells," *Science* 241, sayı 4861 (1988): 58–62, doi: 10.1126/science.2898810. Ayrıca *bkz.* Hideo Ema ve diğ., "Quantification of Self-Renewal

Capacity in Single Hematopoietic Stem Cells from Normal and Lnk-Deficient Mice," *Developmental Cell* 8, sayı 6 (2006): 907–14, https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.03.019.

363 *Weissman düzinelerce permütasyonu taramış*: Spangrude, Heimfeld ve Weissman, "Purification and Characterization of Mouse Hematopoietic Stem Cells," 58–62, doi: 10.1126/science.2898810. Ayrıca *bkz.* C. M. Baum ve diğ., "Isolation of a Candidate Human Hematopoietic Stem-Cell Population," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89, sayı 7 (1992): 2804–08, doi: 10.1073/pnas.89.7.2804 ve B. Péault, Irving Weissman ve C. Baum, "Analysis of Candidate Human Blood Stem Cells in "Humanized" Immune-Deficiency SCID Mice," *Leukemia* 7, suppl. 2 (1993): S98–101, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7689676/.

364 *1960'larda, Avustralyalı araştırmacı Donald Metcalf*: W. Robinson, Donald Metcalf ve T. R. Bradley, "Stimulation by Normal and Leukemic Mouse Sera of Colony Formation in Vitro by Mouse Bone Marrow Cells," *Journal of Cellular Therapy* 69, sayı 1 (1967): 83–91, https://doi.org/10.1002/jcp.1040690111. Ayrıca *bkz.* E. R. Stanley ve Donald Metcalf, "Partial Purification and Some Properties of the Factor in Normal and Leukaemic Human Urine Stimulating Mouse Bone Marrow Colony Growth in Vitro," *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 47, sayı 4 (1969): 467–83, doi: 10.1038/icb.1969.51.

364 *Altı yaşındaki Nancy Lowry*: Carrie Madren, "First Successful Bone Marrow Transplant Patient Surviving and Thriving at 60," *American Association for the Advancement of Science* (2 Ekim 2014), https://www.aaas.org/first-successful-bone-marrow-transplant-patient-surviving-and-thriving-60. Ayrıca *bkz.* Siddhartha Mukherjee, "The Promise and Price of Cellular Therapies," *Annals of Medicine, New Yorker* (15 Temmuz 2019), https://www.newyorker.com/magazine/2019/07/22/the-promise-and-price-of-cellular-therapies.

364 *insanlar arasında kemik iliği nakli yapmayı deneyen E. Donnall "Don" Thomas*: Frederick R. Appelbaum, "Edward Donnall Thomas (1920–2012)," *The Hematologist* 10, sayı 1 (1 Ocak 2013), https://doi.org/10.1182/hem.V10.1.1088.

366 *İlk önce işlev gören kemik iliğini yok etmeye*: Israel Henig ve Tsila Zuckerman, "Hematopoietic Stem Cell Transplantation–50 Years of Evolution and Future Perspectives," *Rambam Maimonides Medical Journal 5*, sayı 4 (2014), doi: 10.5041/RMMJ.10162.

366 *Kemik iliği naklinin öncülerinden olan Fransız Georges Mathé*: Geoff Watts, "Georges Mathé," *Lancet* 376, sayı 9753 (2010): 1640, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62088-0. Ayrıca *bkz.* Douglas Martin, "Dr. Georges Mathé, Transplant Pioneer, Dies at 88," *New York Times* (20 Ekim 2010), https://www.nytimes.com/2010/10/21/health/research/21mathe.html.

367 *Sonraki birkaç yıl boyunca Thomas, kemik iliği naklinin*: Sandi Doughton, "Dr. Alex Fefer, 72, Whose Research Led to First Cancer Vaccine, Dies," *Seattle Times* (29 Ekim 2010), https://www.seattletimes.com/seattle-news/obituaries/dr-alex-fefer-72-whose-research-led-to-first-cancer-vaccine-dies/. Ayrıca *bkz.* Gabriel Campanario, "At 79, Noted Scientist Still Rows to Work and for Play," *Seattle Times* (15 Ağustos 2014), https://www.seattletimes.com/seattle-news/at-79-noted-scientist-still-rows-to-work-and-for-play/ ve Susan Keown, "Inspiring a New Generation of Researchers: Beverly Torok-Storb, Transplant Biologist and Mentor," *Spotlight on Beverly Torok-Storb, Fred Hutch*, Fred Hutchinson Cancer Research Center (7 Temmuz 2014), https://www.fredhutch.org/en/faculty-lab-directory/torok-storb-beverly/torok-storb-spotlight.html?&link=btn.

367 *Mathé'nin ilk nakilleri sırasında keşfettiği greft-versus-host*: Marco Mielcarek ve diğ., "CD34 Cell Dose and Chronic Graft-Versus-Host Disease after Human Leukocyte Antigen-Matched Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation," *Leukemia & Lymphoma* 45, sayı 1 (2004): 27–34, doi: 10.1080/1042819031000151103.

367 *Fred Applebaum ve diğer araştırmacıların*: Frederick R. Appelbaum, "Haematopoietic Cell Transplantation as Immunotherapy," *Nature* 411 (2001): 385–89, doi: https://doi.org/10.1038/35077251.

367 *Applebaum'a o ilk nakilleri hatırlattığımda*: Frederick Appelbaum, yazarla yaptığı röportaj, Haziran 2019.

370 *1986 yılında Çernobil'deki nükleer reaktör patladığında*: "Anatoly Grishchenko, Pilot at Chernobyl, 53," *New York Times* (4 Temmuz 1990), https://www.nytimes.com/1990/07/04/obituaries/anatoly-grishchenko-pilot-at-chernobyl-53.html. Ayrıca *bkz.* Tim Klass, "Chernobyl Helicopter Pilot Getting Bone-Marrow Transplant in Seattle," *AP News* (13 Nisan 1990), https://apnews.com/article/5b6c22bda9eba11ec767dffa5bbb665b.

370 *Aşağıda, Hutch'ın lobisinde*: Avichai Shimoni ve diğ., "Long-Term Survival and Late Events after Allogeneic Stem Cell Transplantation from HLA-Matched Siblings for Acute Myeloid Leukemia with Myeloablative Compared to Reduced-Intensity Conditioning: A Report on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation," *Journal of Hematology & Oncology* 9 (2016), https://doi.org/10.1186/s13045-016-0347-1. Ayrıca *bkz.* "Acute Myeloid Leukemia (AML)–Adult," *Transplant Indications and Outcomes, Disease-Specific Indications and Outcomes. Be the Match.* National Marrow Donor Program, https://bethematchclinical.org/transplant-indications-and-outcomes/disease-specific-indications-and-outcomes/aml---adult/.

371 *Wisconsin Bölgesel Primat Araştırma Merkezi'nde çalışan*: Gina Kolata, "Man Who Helped Start Stem Cell War May End It," *New York Times* (22 Kasım 2007), https://www.nytimes.com/2007/11/22/science/22stem.html.

372 *Daha güncel çalışmalar, bazı kültür şartları altında*: Sophie M. Morgani ve diğ., "Totipotent Embryonic Stem Cells Arise in Ground-State Culture Conditions," *Cell Reports* 3, sayı 6 (2013): 1945–57, doi: 10.1016/j.celrep.2013.04.034.

373 *Thomson'ın, 1988'de* Science *dergisinde yayımlanan*: James A. Thomson ve diğ., "Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts," *Science* 282, sayı 5391 (1998): 1145–47, doi: 10.1126/science.282.5391.1145.

373 *Ancak çoğunluğu dindar sağ kesimden olan muhalifler*: David Cyranoski, "How Human Embryonic Stem Cells Sparked a Revolution," *Nature* (20 Mart 2018), https://www.nature.com/articles/d41586-018-03268-4.

374 *Başkan George W. Bush 2001 yılında, embriyonik kök hücre araştırmalarına karşı*: Varnee Murugan, "Embryonic Stem Cell Research: A Decade of Debate from Bush to Obama," *Yale Journal of Biology and Medicine* 82, sayı 3 (2009): 101–3, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744932/#:~:text=On%20August%209%2C%202001%2C%20U.S.,still%20be%20eligible%20for%20funding.

375 *2006 yılında, Japonya'nın Kyoto şehrinde çalışan kök hücre araştırmacısı Şinya Yamanaka*: Kazutoshi Takahashi ve Şinya Yamanaka, "Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors," *Cell* 126, sayı 4 (2006): 663–76, doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024. Ayrıca *bkz.* Şinya Yamanaka, "The Winding Road to Pluripotency," Nobel Konuşması, İsveç, (7 Aralık 2012), https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/yamanaka-lecture.pdf.

375 *"Kolonilerimiz var!" diye bağırdı*: Megan Scudellari, "A Decade of iPS Cells," *Nature* 534 (2016): 310–12, doi: 10.1038/534310a.

376 Bütün bunlar bir deri fibroblastından: M. J. Evans ve M. H. Kaufman, "Establishment in Culture of Pluripotential Cells from Mouse Embryos," *Nature* 292 (1981): 154–56, https://doi.org/10.1038/292154a0.

376 *Yamanaka, 2007 yılında bu tekniği*: Kazutoshi Takahashi ve diğ., "Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors," *Cell* 131, sayı 5 (2007): 861–72, https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019.

Onarıcı Hücre: Hasar Görme, Bozunma ve İstikrar

378 "*Duyarlık ve çürüme paylaşır bir sınırı*": Ryan, "Tenderness and Rot," *The Best of It*, 232.

379 "*Benim işim hayatımı ve uzuvlarımı tehlikeye atmak*": Robert Service, "Bonehead Bill," *Canadian Poets*, Best Poems Encyclopedia, https://www.best-poems.net/robert_w_service/bonehead_bill.html.

379 *İlk deneyler kemik hücrelerinde*: Sarah C. Moser ve Bram C. J. van der Eerden, "Osteocalcin–A Versatile Bone-Derived Hormone," *Frontiers in Endocrinology* 9 (Ocak

2019): 794, https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00794. Ayrıca *bkz.* Cassandra R. Diegel ve diğ., "An Osteocalcin-Deficient Mouse Strain Without Endocrine Abnormalities," *PLoS Genetics* 16, sayı 5 (2020): e1008361, https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008361 ve T. Moriishi ve diğ., "Osteocalcin Is Necessary for the Alignment of Apatite Crystallites, but Not Glucose Metabolism, Testosterone Synthesis, or Muscle Mass," *PLoS Genetics* 16, sayı 5 (2020): e1008586, https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008586.

381 *Kemik iliğinde bulunan hücrelere ait çok daha geniş bir katalog*: Li Ding ve diğ., "Clonal Evolution in Relapsed Acute Myeloid Leukaemia Revealed by Whole-Genome Sequencing," *Nature* 481 (2012): 506–10, https://doi.org/10.1038/nature10738. Ayrıca *bkz.* Lei Ding ve Sean J. Morrison, "Haematopoietic Stem Cells and Early Lymphoid Progenitors Occupy Distinct Bone Marrow Niches," *Nature* 495, sayı 7440 (2013): 231–35, doi: 10.1038/nature11885 ve L. M. Calvi ve diğ., "Osteoblastic Cells Regulate the Haematopoietic Stem Cell Niche," *Nature* 425, sayı 6960 (2003): 841–46, doi: 10.1038/nature02040.

384 *Dan makalesini ben ve Tim Wang'le birlikte*: Daniel L. Worthley ve diğ., "Gremlin 1 Identifies a Skeletal Stem Cell with Bone, Cartilage, and Reticular Stromal Potential," *Cell* 160, sayı 1–2 (2015): 269–84, doi: 10.1016/j.cell.2014.11.042.

384 *Chuck Chan de bir iskelet kök hücresi keşfetti*: Charles K. F. Chan ve diğ., "Identification of the Human Skeletal Stem Cell," *Cell* 175, sayı 1 (2018): 43–56.e21, doi: 10.1016/j.cell.2018.07.029.

385 *Etiketlenmiş Gremlin taşıyan hücrelerden farklı olarak Morrison'ın*: Bo O. Zhou ve diğ., "Leptin-Receptor-Expressing Mesenchymal Stromal Cells Represent the Main Source of Bone Formed by Adult Bone Marrow," *Cell Stem Cell* 15, sayı 2 (Ağustos 2014): 154–68, doi: 10.1016/j.stem.2014.06.008.

387 "*Michelson-Morley deneyi bizi ciddi bir utanca sürüklememiş olsaydı*": Albrecht Fölsing, *Albert Einstein: A Biography*, çev. Ewald Osers (New York: Penguin Books, 1998), 219.

389 *Osteoartrit hakkında yeni, radikal bir hipotez öneriyorduk*: Ng Jia, Toghrul Jafarov ve Siddhartha Mukherjee, yayımlanmamış veri.

390 *Henry Kronenberg ve çalışma arkadaşlarına ait yakın tarihli bir makale*: Koji Mizuhashi ve diğ., "Resting Zone of the Growth Plate Houses a Unique Class of Skeletal Stem Cells," *Nature* 563 (2018): 254–58, https://doi.org/10.1038/s41586-018-0662-5.

391 "*Ölünce paramparça olursun*": Philip Larkin, "The Old Fools," *High Windows* (Londra: Faber & Faber, 2012).

Bencil Hücre: Ekolojik Denklem ve Kanser

392 "*Kimya ya da tıp alanında eğitim görmüş olmayanlar*": William H. Woglom, "General Review of Cancer Therapy," *Approaches to Tumor Chemotherapy*, ed. F. R. Moulton (Washington: American Association for the Advancement of Sciences, 1947), 1–10.

395 "Sürücü" ve "yolcu" hücre mutasyonlarının bir değerlendirmesi için: K. Anderson ve diğ., "Genetic Variegation of Clonal Architecture and Propagating Cells in Leukaemia," *Nature* 469 (2011): 356–61, https://doi.org/10.1038/nature09650. Ayrıca *bkz.* Noemi Andor ve diğ., "Pan-Cancer Analysis of the Extent and Consequences of Intratumor Heterogeneity," *Nature Medicine* 22 (2016): 105–13, https://doi.org/10.1038/nm.3984 ve Fabio Vandin, "Computational Methods for Characterizing Cancer Mutational Heterogeneity," *Frontiers in Genetics* 8, sayı 83 (2017), doi: 10.3389/fgene.2017.00083.

396 Kanser hakkında genel bir değerlendirme için: Vincent DeVita, Samuel Hellman ve Steven Rosenberg, *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 2. edisyon, ed. Ramaswamy Govindan (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012). Ayrıca *bkz.* Siddhartha Mukherjee, *Tüm Hastalıkların Şahı: Kanserin Biyografisi* (İstanbul: Domingo, 2012).

398 *hücreyi saldırgan bir lösemiye dönüştüren çok parmaklı bir proteini kodlar*: Andrei V. Krivstov ve diğ., "Transformation from Committed Progenitor to Leukaemia Stem Cell Initiated by MLL-AF9," *Nature* 442, sayı 7104 (2006): 818–22, doi: 10.1038/nature04980.

398 *2002 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada*: Robert M. Bachoo ve diğ., "Epidermal Growth Factor Receptor and Ink4a/Arf: Convergent Mechanisms Governing Terminal Differentiation and Transformation Along the Neural Stem Cell to Astrocyte Axis," *Cancer Cell* 1, sayı 3 (2002): 269–77, doi: 10.1016/s1535-6108(02)00046-6. Ayrıca *bkz.* E. C. Holland, "Gliomagenesis: Genetic Alterations and Mouse Models," *Nature Reviews Genetics* 2, sayı 2 (2001): 120–29, doi: 10.1038/35052535.

398 *Dick bunları "lösemi kök hücreleri" olarak*: John E. Dick ve Tsvee Lapidot, "Biology of Normal and Acute Myeloid Leukemia Stem Cells," *International Journal of Hematology* 82, sayı 5 (2005): 389–96, doi: 10.1532/IJH97.05144.

398 *Texas'tan Sean Morrison kanser kök hücresi modelinin*: Elsa Quintana ve diğ., "Efficient Tumor Formation by Single Human Melanoma Cells," *Nature* 456 (2008): 593–98, doi: https://doi.org/10.1038/nature07567.

400 *Her-2 pozitif meme kanseri için Herceptin*: Ian Collins ve Paul Workman, "New Approaches to Molecular Cancer Therapeutics," *Nature Chemical Biology* 2 (2006): 689–700, doi: https://doi.org/10.1038/nchembio840.

401 *Böylece araştırmacılar bu fikrin doğruluğunu*: Jay J. H. Park ve diğ., "An Overview of Precision Oncology Basket and Umbrella Trials for Clinicians," *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 70, sayı 2 (2020): 125–37, https://doi.org/10.3322/caac.21600.

401 *2015'te yayımlanan dönüm noktası niteliğindeki bir çalışmada*: David M. Hyman ve diğ., "Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations," *New England Journal of Medicine* 373 (2015): 726–36, doi: 10.1056/NEJMoa1502309.

401 *BATTLE-2 adında önemli bir deneme de*: Chul Kim ve Giuseppe Giaccone, "Lessons Learned from BATTLE-2 in the War on Cancer: The Use of Bayesian Method in Clinical Trial Design," *Annals of Translational Medicine* 4, sayı 23 (2016): 466, doi: 10.21037/atm.2016.11.48.

401 *Bir yorumcu, "Nihayetinde," demişti kederle*: Sawsan Rashdan ve David E. Gerber, "Going into BATTLE: Umbrella and Basket Clinical Trials to Accelerate the Study of Biomarker-Based Therapies," *Annals of Translational Medicine* 4, sayı 24 (2016): 529, doi: 10.21037/atm.2016.12.57.

402 "*Biz biyomedikal araştırmacıları, tıpkı alkoliklerin*": Michael B. Yaffe, "The Scientific Drunk and the Lamppost: Massive Sequencing Efforts in Cancer Discovery and Treatment," *Science Signaling* 6, sayı 269 (2013): pe13, doi: 10.1126/scisignal.2003684.

403 "*kanser, trafik sıkışıklığının araba hastalığı*": D. W. Smithers ve M. D. Cantab, "Cancer: An Attack on Cytologism," *Lancet* 279, sayı 7228 (1962): 493–99, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(62)91475-7.

403 *Alman fizyolog Otto Warburg, 1920'li yılarda, birçok kanser hücresinin*: Otto Warburg, K. Posener ve E. Negelein, "The Metabolism of Cancer Cells," *Biochemische Zeitschrift* 152 (1924): 319–44.

404 *Ralph DeBerardinis gibi bazı araştırmacıların yaptığı güncel çalışmalar*: Ralph J. DeBerardinis ve Navdeep S. Chandel, "We Need to Talk About the Warburg Effect," *Nature* Metabolism 2, sayı 2 (2020): 127–29, doi: 10.1038/s42255-020-0172-2.

Hücrenin Şarkıları

406 "*Hangisini tercih etmeli bilmem*": Wallace Stevens, "Thirteen Ways of Looking at a Blackbird," *The Collected Poems of Wallace Stevens* (New York: Alfred A. Knopf, 1971), 92–95.

406 "*Başını sallar ve gözlerini yere eğerek cevap verir*": Amitav Ghosh, *The Nutmeg's Curse: Parables for a Planet in Crisis* (Şikago: University of Chicago Press, 2021), 96.

409 *Barbara McClintock, genom için "hücrenin hassas bir organı"*: Barbara McClintock, "The Significance of Responses of the Genome to Challenge," Nobel Ödülü, İsveç (8 Aralık 1983), https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/mcclintock-lecture.pdf.

410 "*Küçük, sarı tenli, baykuş yüzlü, gözlüklü bir adam*": Carl Ludwig Schleich, *Those Were Good Days: Reminiscences*, çev. Bernard Miall (Londra: George Allen & Unwin, 1935), 151.

Sonsöz: "Daha İyi Versiyonlarım"

413 "*Daha az insan olabilseydik*": Ryan, "The Test We Set Ourselves," *The Best of It*, 66.

413 *Ama ben de bir şeyler yaptım*: Walter Shrank, *Battle Cries of Every Size* (Blurb, 2021), 45.

413 "*Genetik olarak mı?*": Paul Greengard, yazarla yaptığı röportaj, Şubat 2019.

415 *Kazuo Ishiguro romanlarının en tuhafı*: Kazuo Ishiguro, *Beni Asla Bırakma*, çev. Mine Haydaroğlu (Yapı Kredi Yayınları, 2019).

415 "*Her birinin ne kadar detaylı olduğunu görmek*": A.g.y., 171–72.

415 "*Küçük kanallar, birbirine girmiş kablolar,*": A.g.y., 171.

415 "Beni Asla Bırakma'*nın karanlık arka planı*": Louis Menand, "Something About Kathy," *New Yorker* (28 Mart 2005).

416 *Mayo Clinic'ten biliminsanları, karaciğer hücrelerinden*: Doris A. Taylor ve diğ., "Building a Total Bioartificial Heart: Harnessing Nature to Overcome the Current Hurdles," *Artificial Organs* 42, sayı 10 (2018): 970–82, doi: 10.1111/aor.13336.

417 *Filozof Michael Sandel, bir süredir*: Michael J. Sandel, "The Case Against Perfection," *Atlantic* (Nisan 2004), https://www.theatlantic.com/magazine/archive/2004/04/the-case-against-perfection/302927/.

417 "*teklif edilmemiş olana açıklık*": A.g.y. içinde alıntılanmıştır.

417 "*[Sandel'ın] daha derindeki endişesi*": William Saletan, "Tinkering with Humans," *New York Times* (8 Temmuz 2007), https://www.nytimes.com/2007/07/08/books/review/Saletan.html.

418 "*on altı ve yirmi beş yaş arasındaki gençlerden alınan*": Luke Darby, "Silicon Valley Doofs Are Spending $8,000 to Inject Themselves with the Blood of Young People," *GQ* (20 Şubat 2019), https://www.gq.com/story/silicon-valley-young-blood.

419 "*genomik devrim bir tür moral vertigoyu tetikledi*": Sandel, "The Case Against Perfection."

420 *2019 ve 2021 yılları arasında birden çok bağımsız grup*: Ornob Alam, "Sickle-Cell Anemia Gene Therapy," *Nature Genetics* 53, sayı 8 (2021): 1119, doi: 10.1038/s41588-021-00918-8. Ayrıca *bkz.* Arthur Bank, "On the Road to Gene Therapy for Beta-Thalassemia and Sickle Cell Anemia," *Pediatric Hematology and Oncology* 25, sayı 1 (2008): 1–4, doi: 10.1080/08880010701773829. G. Lucarelli ve diğ., "Allogeneic Cellular Gene Therapy in Hemoglobinopathies–Evaluation of Hematopoietic SCT in Sickle Cell Anemia," *Bone Marrow Transplantation* 47, sayı 2 (2012): 227–30, doi: 10.1038/bmt.2011.79. R. Alami ve diğ., "Anti-Beta S-Ribozyme Reduces Beta S mRNA Levels in Transgenic Mice: Potential Application to the Gene Therapy of Sickle Cell Anemia," *Blood Cells, Molecules and Diseases* 25, sayı 2 (1999): 110–19, doi: 10.1006/bcmd.1999.0235. A. Larochelle ve diğ., "Engraftment of Immune-Deficient Mice with Primitive Hematopoietic Cells from Beta-Thalassemia and Sickle Cell Anemia Patients: Implications for Evaluating Human Gene Therapy Protocols," *Human Molecular Genetics* 4, sayı 2 (1995): 163–72, doi: 10.1093/hmg/4.2.163. W. Misaki, "Bone Marrow Transplantation (BMT) and Gene Replacement Therapy (GRT) in Sickle Cell Anemia," *Nigerian Journal of Medicine* 17, sayı 3 (2008): 251–56, doi: 10.4314/njm.v17i3.37390. Ayrıca *bkz.* Julie Kanter ve diğ., "Biologic and Clinical Efficacy of LentiGlobin for Sickle Cell Disease," *New England Journal of Medicine* 10, sayı 1056 (2021), https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2117175.

421 *Löseminin virüsten mi yoksa nakil için gerekli olan*: Sunita Goyal ve diğ., "Acute Myeloid Leukemia Case after Gene Therapy for Sickle Cell Disease," *New England Journal of Medicine* (2022), https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109167. Ayrıca *bkz.* Nick Paul Taylor, "Bluebird Stops Gene Therapy Trials after 2 Sickle Cell Patients Develop Cancer," *Fierce Biotech* (16 Şubat 2021), https://www.fiercebiotech.com/biotech/bluebird-stops-gene-therapy-trials-after-2-sickle-cell-patients-develop-cancer.

421 *Stuart Orkin ve David Williams, bir araştırmacı ekibi*: Christian Brendel ve diğ., "Lineage-Specific BCL11A Knockdown Circumvents Toxicities and Reverses Sickle Phenotype," *Journal of Clinical Investigation* 126, sayı 10 (2016): 3868–78, doi: 10.1172/JCI87885.

421 *2021 yılında yayımlanan bir denemede, otuz üç yaşındaki*: Erica B. Esrick ve diğ., "Post-Transcriptional Genetic Silencing of BCL11A to Treat Sickle Cell Disease," *New England Journal of Medicine* 384 (2021): 205–15, doi: 10.1056/NEJMoa2029392.

421 *Stanford'da, Matt Porteus'un liderliğindeki bir başka grup*: Adam C. Wilkinson ve diğ., "Cas9-AAV6 Gene Correction of Beta-Globin in Autologous HSCs Improves Sickle Cell Disease Erythropoiesis in Mice," *Nature Communications* 12, sayı 1 (2021): 686, doi: 10.1038/s41467-021-20909-x.

422 *Porteus'un stratejisi de deneme aşamasında*: Michael Eisenstein, "Graphite Bio: Gene Editing Blood Stem Cells for Sickle Cell Disease," *Nature* (7 Temmuz 2021), https://www.nature.com/articles/d41587-021-00010-w.

KAYNAKÇA

Ackerknecht, Erwin Heinz, *Rudolf Virchow: Doctor, Statesman, Anthropologist*, Madison: University of Wisconsin Press, 1953.

Ackerman, Margaret E. ve Falk Nimmerjahn, *Antibody Fc: Linking Adaptive and Innate Immunity*, Amsterdam: Elsevier, 2014.

Addison, William, *Experimental and Practical Researches on Inflammation and on the Origin and Nature of Tubercles of the Lung*, Londra: J. Churchill, 1843.

Aktipis, Athena, *The Cheating Cell: How Evolution Helps Us Understand and Treat Cancer*, Princeton, NJ: Princeton University Press, 2020.

Alberts, B., A. Johnson, J. Lewis, M. Raff ve K. Roberts, *Molecular Biology of the Cell*, 5. ed. New York: Garland Science, 2002.

Alberts, B., D. Bray, K. Hopkin, A. D. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts ve P. Walter, *Essential Cell Biology*, 4. ed. New York: Garland Science, 2013.

Appelbaum, Frederick R., *E. Donnall Thomas, 1920–2012*, Biographical Memoirs, National Academy of Sciences online, 2021, http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/thomas-e-donnall.pdf.

Aristotle, *De Anima*, çev. R. D. Hicks, New York: Cosimo Classics, 208.

—. *On the Soul, Parva Naturalia, On Breath*, çev. W. S. Hett, Londra: William Heinemann, 1964. İlk yayın tarihi 1691.

Aubrey, John, *Aubrey's Brief Lives*, Londra: Penguin Random House UK, 2016.

Barton, Hazel B. ve Rachel J. Whitaker, ed. *Women in Microbiology*, Washington: American Society for Microbiology Press, 2018.

Bazell, Robert, *Her-2: The Making of Herceptin, a Revolutionary Treatment for Breast Cancer*, New York: Random House, 1998.

Biss, Eula, *On Immunity: An Inoculation*, Minneapolis: Graywolf Press, 2014.

Black, Brian, *The Character of the Self in Ancient India: Priests, Kings, and Women in the Early Upanishads*, Albany: State University of New York Press, 2007.

Bliss, Michael, *Banting: A Biography*, Toronto: University of Toronto Press, 1992.

—. *The Discovery of Insulin*, Toronto: McClelland & Stewart, 2021.

Boccaccio, Giovanni, *The Decameron of Giovanni Boccaccio*, çev. John Payne, Frankfurt: Outlook Verlag GmbH, 2020.

Boyd, Byron A., *Rudolf Virchow: The Scientist as Citizen*, New York: Garland, 1991.

Bradbury, S., *The Evolution of the Microscope*, Oxford: Pergamon Press, 1967.

Brasier, Martin, *Secret Chambers: The Inside Story of Cells and Complex Life*, Oxford : Oxford University Press, 2012.

Brivanlou, Ali H., ed. *Human Embryonic Stem Cells in Development*, Cambridge: Academic Press, 2018.

Burnet, Macfarlane, *Self and Not-Self*, Londra: Cambridge University Press, 1969.

Cajal, Santiago Ramón y., *Recollections of My Life*, çev. E. Horne Craigie ve Juan Cano Cambridge, MA: MIT Press, 1996.

Camara, Niels Olsen Saraiva ve Tárcio Teodoro Braga, ed. *Macrophages in the Human Body: A Tissue Level Approach*, Londra: Elsevier Science, 2022.

Campbell, Alisa M., *Monoclonal Antibody Technology: The Production and Characterization of Rodent and Human Hybridomas*, Amsterdam: Elsevier, 1984.

KAYNAKÇA

Canetti, Elias, *Kitle ve İktidar*, çev. Gülşat Aygen, İstanbul: Ayrıntı Yayınları, 2010.

Carey, Nessa, *The Epigenetics Revolution: How Modern Biology Is Rewriting Our Understanding of Genetics, Disease and Inheritance*, Londra: Icon Books, 2011.

Caron, George R. ve Charlotte E. Meares, *Fire of a Thousand Suns: The George R. "Bob" Caron Story: Tail Gunner of the Enola Gay*, Westminster: Web, 1995.

Carroll, Lewis, *Alice Harikalar Diyarında*, çev. Sinan Ezber, Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, 2022.

Chapman, Allan, *England's Leonardo: Robert Hooke and the Seventeenth-Century Scientific Revolution*, Bristol: Institute of Physics Publishing, 2005.

Conner, Clifford D., *A People's History of Science: Miners, Midwives, and "Low Mechanicks."*, New York: Nation Books, 2005.

Copernicus, Nicolaus, *On the Revolutions of Heavenly Spheres*, çev. Charles Glenn Wallis, New York: Prometheus Books, 1995.

Crawford, Dorothy H., *The Invisible Enemy: A Natural History of Viruses*, Oxford: Oxford University Press, 2002.

Danquah, Michael K. ve Ram I. Mahato, ed. *Emerging Trends in Cell and Gene Therapy*, New York: Springer, 2013.

Darwin, Charles, *On the Origin of Species*, ed. Gillian Beer, Oxford: Oxford University Press, 2008.

Davis, Daniel Michael, *The Compatibility Gene: How Our Bodies Fight Disease, Attract Others, and Define Our Selves*, Oxford: Oxford University Press, 2014.

Dawkins, Richard, *The Selfish Gene*, Oxford : Oxford University Press, 1989.

Dettmer, Philipp, *Immune: A Journey into the Mysterious System That Keeps You Alive*, New York: Random House, 2021.

DeVita, Vincent, Samuel Hellman ve Steven Rosenberg, *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 2. edisyon. ed. Ramaswamy Govindan, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1985.

Dickinson, Emily, *The Complete Poems of Emily Dickinson*, ed. Thomas H. Johnson. Boston: Little, Brown, 1960.

Dobson, Mary, *The Story of Medicine: From Leeches to Gene Therapy*, New York: Quercus, 2013.

Döllinger, Ignaz, *Was ist Absonderung und wie geschieht sie?: Eine akademische Abhandlung von Dr. Ignaz Döllinger*, Würzburg: Nitribitt, 1819.

Doyle, Arthur Conan, *The Adventures of Sherlock Holmes*, Hertfordshire: Wordsworth, 1996.

Dunn, Leslie, *Rudolf Virchow: Four Lives in One*, bireysel yayıncılık, 2016.

Dunn, Leslie Clarence, *A Short History of Genetics: The Development of Some of the Main Lines of Thought, 1864–1939*, Ames: Iowa State University Press, 1991.

Dyer, Betsey Dexter ve Robert Allan Obar, *Tracing the History of Eukaryotic Cells: The Enigmatic Smile*, New York: Columbia University Press, 1994.

Edwards, Robert Geoffrey ve Patrick Christopher Steptoe, *A Matter of Life: The Story of a Medical Breakthrough*, New York: William Morrow, 1980.

Ehrlich, Paul R., *The Collected Papers of Paul Ehrlich*, ed. F. Himmelweit, Henry Hallett Dale ve Martha Marquardt, Londra: Elsevier Science & Technology, 1956.

—. *Collected Studies on Immunity*, New York: John Wiley & Sons, 1906.

Florkin, Marcel, *Papers About Theodor Schwann*, Paris: Liège, 1957.

Frank, Lone, *The Pleasure Shock: The Rise of Deep Brain Stimulation and Its Forgotten Inventor*, New York: Penguin Random House, 2018.

Friedman, Meyer ve Gerald W. Friedland, *Medicine's 10 Greatest Discoveries*, New Haven: Yale University Press, 1998.

Galen, *On the Usefulness of the Parts of the Body*, çev. Margaret Tallmadge May, Ithaca: Cornell University Press, 1968.

Geison, Gerald L., *The Private Science of Louis Pasteur*, Princeton: Princeton University Press, 1995.

Ghosh, Amitav, *The Nutmeg's Curse: Parables for a Planet in Crisis*, Şikago: University of Chicago Press, 2021.

Glover, Jonathan, *Choosing Children: Genes, Disability, and Design*, Oxford: Oxford University Press, 2006.

KAYNAKÇA

Godfrey, E. L. B. Dr., *Edward Jenner's Discovery of Vaccination*, Philadelphia: Hoeflich & Senseman, 1881.

Goetz, Thomas, *The Remedy: Robert Koch, Arthur Conan Doyle, and the Quest to Cure Tuberculosis*, New York: Gotham Books, 2014.

Goodsell, David S., *The Machinery of Life*, New York: Springer, 2009.

Greely, Henry T., *CRISPR People: The Science and Ethics of Editing Humans*, Cambridge: MIT Press, 2022.

Grmek, Mirko D., *History of AIDS: Emergence and Origin of a Modern Pandemic*, çev. Russell C. Maulitz ve Jacalyn Duffin, Princeton: Princeton University Press, 1993.

Gupta, Anil, *Understanding Insulin and Insulin Resistance*, Oxford : Elsevier, 2022.

Hakim, Nadey S. ve Vassilios E. Papalois, ed., *History of Organ and Cell Transplantation*, Londra: Imperial College Press, 2003.

Harold, Franklin M., *In Search of Cell History: The Evolution of Life's Building Blocks*, Şikago: University of Chicago Press, 2014.

Harris, Henry, *The Birth of the Cell*, New Haven: Yale University Press, 2000.

Harvey, William, *On the Motion of the Heart and Blood in Animals*, ed. Jarrett A. Carty, çev. Robert Willis, Eugene: Resource, 2016.

— *The Circulation of the Blood: Two Anatomical Essays*, çev. Kenneth J. Franklin, Oxford: Blackwell Scientific, 1958.

Henig, Robin Marantz, *Pandora's Baby: How the First Test Tube Babies Sparked the Reproductive Revolution*, Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006.

Hirst, Leonard Fabian, *The Conquest of Plague: A Study of the Evolution of Epidemiology*, Oxford, UK: Clarendon Press, 1953.

Ho, Anthony D. ve Richard E. Champlin, ed. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, New York: Marcel Dekker, 2000.

Ho, Mae-Wan, *The Rainbow and the Worm: The Physics of Organisms*, 3. ed. Hackensack: World Scientific, 2008.

Hofer, Erhard ve Jürgen Hescheler, ed., *Adult and Pluripotent Stem Cells: Potential for Regenerative Medicine of the Cardiovascular System*, Dordrecht: Springer, 2014.

Hooke, Robert, *Microphagia: Or Some Physiological Description of Minute Bodies Made by Magnifying Glasses with Observations and Inquiries Thereupon*, Londra: Royal Society, 1665.

Howard, John M. ve Walter Hess, *History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ*, New York: Springer Science+Business Media, 2002.

Ishiguro, Kazuo, *Beni Asla Bırakma*, çev. Mine Haydaroğlu, Yapı Kredi Yayınları, 2019.

Jaggi, O. P., *Medicine in India: Modern Period*, Oxford: Oxford University Press, 2000.

Janeway, Charles A. ve diğ., *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 5. ed. New York: Garland Science, 2001.

Jauhar, Sandeep, *Heart: A History*, New York: Farrar, Straus and Giroux, 2018.

Jenner, Edward, *On the Origin of the Vaccine Inoculation*, Londra: G. Elsick, 1863.

Joffe, Stephen N., *Andreas Vesalius: The Making, the Madman, and the Myth*, Bloomington: AuthorHouse, 2014.

Kaufmann, Stefan H. E., Barry T. Rouse ve David Lawrence Sacks, ed., *The Immune Response to Infection*, Washington, DC: ASM Press, 2011.

Kemp, Walter L., Dennis K. Burns ve Travis G. Brown, *The Big Picture: Pathology*, New York: McGraw-Hill, 2008.

Kenny, Anthony, *Ancient Philosophy*, Oxford: Clarendon Press, 2006.

Kettenmann, Helmut ve Bruce R. Ransom, ed., *Neuroglia*, 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 2013.

Kirksey, Eben, *The Mutant Project: Inside the Global Race to Genetically Modify Humans*, Bristol: Bristol University Press, 2021.

Kitamura, Daisuke, ed., *How the Immune System Recognizes Self and Nonself: Immunoreceptors and Their Signaling*, Tokyo: Springer, 2008.

Kitta, Andrea, *Vaccinations and Public Concern in History: Legend, Rumor and Risk Perception*, New York: Routledge, 2012.

Koch, Kenneth, *One Train*, New York: Alfred A. Knopf, 1994.

Koch, Robert, *Essays of Robert Koch*, der. çev. ed. K. Codell Carter, New York: Greenwood Press, 1987.
Kulstad, Ruth, *AIDS: Papers from Science, 1982–1985*, New York: Avalon Books, 1986.
Kushner, Rachel, *The Hard Crowd: Essays, 2000–2020*, New York: Scribner, 2021.
Lagerkvist, Ulf, *Pioneers of Microbiology and the Nobel Prize*, Singapore: World Scientific, 2003.
Lal, Pranay, *Invisible Empire: The Natural History of Viruses*, Haryana: Penguin/Viking, 2021.
Landecker, Hannah, *Culturing Life: How Cells Became Technologies*, Cambridge: Harvard University Press, 2007.
Lane, Nick, *Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life*, Oxford: Oxford University Press, 2005.
——. *The Vital Question: Energy, Evolution, and the Origins of Complex Life*, New York: W. W. Norton, 2015.
Lee, Daniel W. ve Nirali N. Shah, ed., *Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Cancer*, Amsterdam: Elsevier, 2020.
Le Fanu, James, *The Rise and Fall of Modern Medicine*, Londra: Abacus, 2000.
Lewis, Jessica L., ed., *Gene Therapy and Cancer Research Progress*, New York: Nova Biomedical, 2008.
Lostroh, Phoebe, *Molecular and Cellular Biology of Viruses*, New York: Garland Science, 2019.
Lyons, Sherrie L., *From Cells to Organisms: Re-Envisioning Cell Theory*, Toronto: University of Toronto Press, 2020.
Marquardt, Martha, *Paul Ehrlich*, New York: Schuman, 1951.
Maxwell, Robert A. ve Shohreh B. Eckhardt, *Drug Discovery: A Casebook and Analysis*, New York: Springer Science+Business Media, 1990.
McCulloch, Ernest A., *The Ontario Cancer Institute: Successes and Reverses at Sherbourne Street*, Montreal: McGill-Queen's University Press, 2003.
McMahon, Lynne ve Averill Curdy, ed., *The Longman Anthology of Poetry*, New York: Pearson/Longman, 2006.
Mickle, Shelley Fraser, *Borrowing Life: How Scientists, Surgeons, and a War Hero Made the First Successful Organ Transplant*, Watertown, MA: Imagine, 2020.
Milo, Ron ve Rob Philips, *Cell Biology by the Numbers*, New York: Taylor & Francis, 2016.
Monod, Jacques, *Chance and Necessity: An Essay on the Natural Philosophy of Modern Biology*, New York: Alfred A. Knopf, 1971.
Morris, Thomas, *The Matter of the Heart: A History of the Heart in Eleven Operations*, Londra: Bodley Head, 2017.
Mukherjee, Siddhartha, *Tüm Hastalıkların Şahı: Kanserin Biyografisi*, çev. Zeynep Arık Tozar, Domingo, 2012.
—— *Gen: Hayli Kişisel Bir Hikâye*. çev. Cem Duran, Domingo, 2021.
Needham, Joseph, *History of Embryology*, Cambridge: University of Cambridge Press, 1934.
Neel, James V. ve William J. Schull, ed., *The Children of Atomic Bomb Survivors: A Genetic Study*, Washington: National Academy Press, 1991.
Newton, Isaac, *Doğal Felsefenin Matematiksel İlkeleri (Seçmeler)*, çev. Aziz Yardımlı, İdea Yayınevi, 2016.
Nuland, Sherwin B., *Doctors: The Biography of Medicine*, New York: Random House, 2011.
Nurse, Paul, *Yaşam Nedir? Beş Adımda Biyolojiyi Anlamak*, çev. Şiirsel Taş, Domingo, 2022.
O'Malley, C. D., *Andreas Vesalius of Brussels, 1514–1564*, Berkeley: University of California Press, 1964.
O'Malley, Charles ve J. B. Saunders, ed., *The Illustrations from the Works of Andreas Vesalius of Brussels*, New York: Dover, 2013.
Ogawa, Yōko, *Hafıza Polisi*, çev. Peren Ercan, Kafka Kitap, 2021.
Otis, Laura, *Müller's Lab*, Oxford: Oxford University Press, 2007.
Oughterson, Ashley W. ve Shields Warren, *Medical Effects of the Atomic Bomb in Japan*, New York: McGraw-Hill, 1956.
Ozick, Cynthia, *Metaphor & Memory*, New York: Random House, 1991.

Perin, Emerson C. ve diğ., ed., *Stem Cell and Gene Therapy for Cardiovascular Disease*, Amsterdam: Elsevier, 2016.
Pelayo, Rosana, ed., *Advances in Hematopoietic Stem Cell Research*, Londra: Intech Open, 2012.
Pepys, Samuel, *The Diary of Samuel Pepys*, der. Henry B. Wheatley, çev. Mynors Bright, Londra: George Bell and Sons, 1893, Project Gutenberg'de mevcut. https://www.gutenberg.org/files/4200/4200-h/4200-h.htm.
Pfennig, David W., ed., *Phenotypic Plasticity and Evolution: Causes, Consequences, Controversies*, Boca Raton: CRC Press, 2021.
Playfair, John ve Gregory Bancroft, *Infection and Immunity*, Oxford : Oxford University Press, 2013.
Ponder, B.A.J. ve M.J. Waring, *The Genetics of Cancer*, Amsterdam: Springer Science+Business Media, 1995.
Porter, Roy, ed., *The Cambridge History of Medicine*, Cambridge: Cambridge University Press, 2006.
——. *Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present*, Londra: HarperCollins, 1999.
Power, D'Arcy, *William Harvey: Masters of Medicine*, Londra: T. Fisher Unwin, 1897.
Prakash, S., ed., *Artificial Cells, Cell Engineering and Therapy*, Boca Raton: CRC Press, 2007.
Rasko, John ve Carl Power, *Flesh Made New: The Unnatural History and Broken Promise of Stem Cells*. California: ABC Books, 2021.
Raza, Azra, *The First Cell: And the Human Costs of Pursuing Cancer to the Last*, New York: Basic Books, 2019.
Reaven, Gerald ve Ami Laws, ed., *Insulin Resistance: The Metabolic Syndrome X*, Totowa: Humana Press, 1999.
Redi, Francesco, *Experiments on the Generation of Insects*, çev. Mab Bigelow, Şikago: Open Court, 1909.
Rees, Anthony R., *The Antibody Molecule: From Antitoxins to Therapeutic Antibodies*, Oxford: Oxford University Press, 2015.
Reynolds, Andrew S., *The Third Lens: Metaphor and the Creation of Modern Cell Biology*, Şikago: University of Chicago Press, 2018.
Ridley, Matt, *Genome: The Autobiography of a Species in 23 Chapters*, Londra: HarperCollins, 2017.
Robbin, Irving, *Giants of Medicine*, New York: Grosset & Dunlap, 1962.
Robbins, Louise E., *Louis Pasteur: And the Hidden World of Microbes*, New York: Oxford University Press, 2001.
Rogers, Kara, ed., *Blood: Physiology and Circulation*, New York: Britannica Educational, 2011.
Rose, Hilary ve Steven Rose, *Genes, Cells and Brains: The Promethean Promise of the New Biology*, Londra: Verso, 2014.
Roth, Philip, *Everyman*, Londra: Penguin Random House, 2016.
Rudisill, Valerie Byrne, *Born with a Bomb: Suddenly Blind from Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, der. Margie Sabol ve Leslie Byrne, Bloomington: AuthorHouse, 2012.
Rushdie, Salman, *Geceyarısı Çocukları*, çev. Aslı Biçen, Can Yayınları, 2019.
Ryan, Kay, *The Best of It: New and Selected Poems*, New York: Grove Press, 2010.
Sandburg, Carl, *Chicago Poems*, New York: Henry Holt, 1916.
Sandel, Michael J., *The Case Against Perfection: Ethics in the Age of Genetic Engineering*, Cambridge: Harvard University Press, 2007.
Schneider, David, *The Invention of Surgery*, New York: Pegasus Books, 2020.
Schwann, Theodor, *Microscopical Researches into the Accordance in the Structure and Growth of Animals and Plants*, çev. Henry Smith, Londra: Sydenham Society, 1847.
Sell, Stewart ve Ralph Reisfeld, ed., *Monoclonal Antibodies in Cancer*, Clifton, NJ: Humana Press, 1985.
Semmelweis, Ignaz, *The Etiology, Concept, and Prophylaxis of Childbed Fever*, der. ve çev. K. Codell Carter, Madison: University of Wisconsin Press, 1983.
Shah, Sonia, *Pandemic: Tracking Contagions, from Cholera to Coronaviruses and Beyond*, New York: Sarah Crichton Books, 2016.

Shapin, Steven, *The Scientific Revolution*, Şikago: University of Chicago Press, 2018.
— *A Social History of Truth: Civility and Science in the Seventeenth Century*, Şikago: University of Chicago Press, 2011.
Shorter, Edward, *Partnership for Excellence: Medicine at the University of Toronto and Academic Hospitals*, Toronto: University of Toronto Press, 2013.
Simmons, John Galbraith, *Doctors & Discoveries: Lives That Created Today's Medicine*, Boston: Houghton Mifflin, 2002.
— *The Scientific 100: A Ranking of the Most Influential Scientists, Past and Present*, New York: Kensington, 2000.
Skloot, Rebecca, *The Immortal Life of Henrietta Lacks*, Londra: Macmillan, 2010.
Snow, John, *On the Mode of Communication of Cholera*, Londra: John Churchill, 1849.
Solomon, Andrew, *Far from the Tree: Parents, Children and the Search for Identity*, New York: Scribner, 2013.
— *The Noonday Demon: An Atlas of Depression*, New York: Scribner, 2001.
Sornberger, Joe, *Dreams and Due Diligence: Till and McCulloch's Stem Cell Discovery and Legacy*, Toronto: University of Toronto Press, 2011.
Spiegelhalter, David ve Anthony Masters, *Covid by Numbers: Making Sense of the Pandemic with Data*, Londra: Penguin Books, 2022.
Stephens, Trent ve Rock Brynner, *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, New York: Basic Books, 2009.
Stevens, Wallace, *Selected Poems: A New Collection*, der. John N. Serio, New York: Alfred A. Knopf, 2009.
Styron, William, *Darkness Visible: A Memoir of Madness*, New York: Open Road, 2010.
Swanson, Larry W. ve diğ., *The Beautiful Brain: The Drawings of Santiago Ramón y Cajal*, New York: Abrams, 2017.
Tesarik, Jan, ed., *40 Years After In Vitro Fertilisation: State of the Art and New Challenges*, Newcastle: Cambridge Scholars, 2019.
Thomas, Lewis, *A Long Line of Cells: Collected Essays*, New York: Book of the Month Club, 1990.
— *The Medusa and the Snail: More Notes of a Biology Watcher*, New York: Penguin Books, 1995.
Vallery-Radot, René, *The Life of Pasteur*, Cilt 1. çev. R. L. Devonshire, New York: Doubleday, Page, 1920.
Van den Tweel, Jan G., ed., *Pioneers in Pathology*, New York: Springer, 2017.
Vesalius, Andreas, *The Fabric of the Human Body*, 7 cilt, cilt 1, kitap 1, *The Bones and Cartilages*, çev. William Frank Richardson ve John Burd Carman, San Francisco: Norman, 1998.
Virchow, Rudolf, *Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathological Histology: Twenty Lectures Delivered in the Pathological Institute of Berlin During the Months of February, March, and April, 1858*, çev. Frank Chance, Londra: John Churchill, 1860.
— *Disease, Life and Man: Selected Essays*, çev. Lelland J. Rather, Stanford: Stanford University Press, 1938.
Wadman, Meredith, *The Vaccine Race: How Scientists Used Human Cells to Combat Killer Viruses*, Londra: Black Swan, 2017.
Wapner, Jessica, *The Philadelphia Chromosome: A Genetic Mystery, a Lethal Cancer, and the Improbable Invention of Life-Saving Treatment*, New York: The Experiment, 2014.
Wassenaar, Trudy M., *Bacteria: The Benign, the Bad, and the Beautiful*, Hoboken: Wiley-Blackwell, 2012.
Watson, James D., Andrew Berry ve Kevin Davies, *DNA: The Secret of Life*, Londra: Arrow Books, 2017.
Watson, Ronald Ross ve Sherma Zibadi, ed., *Lifestyle in Heart Health and Disease*, Londra: Elsevier, 2018.
Wellmann, Janina, *The Form of Becoming: Embryology and the Epistemology of Rhythm, 1760–1830*, çev. Kate Sturge, New York: Zone Books, 2017.
Whitman, Walt, *Leaves of Grass: Comprising All the Poems Written by Walt Whitman*, New York: Modern Library, 1892.

KAYNAKÇA

Wiestler, Otmar D., Bernhard Haendler ve D. Mumberg, ed., *Cancer Stem Cells: Novel Concepts and Prospects for Tumor Therapy*, New York: Springer, 2007.

Wilson, Edmund, *The Cell in Development and Inheritance*, New York: Macmillan, 1897.

Wilson, Edward O., *Letters to a Young Scientist*, New York: Liveright, 2013.

Wolpert, Lewis, *How We Live and Why We Die: The Secret Lives of Cells*, Londra: Faber and Faber, 2009.

Wurtzel, Elizabeth, *Prozac Toplumu*, çev. Mefkure Bayatlı, İletişim Yayınları, 2005.

Yong, Ed, *Mikrobiyota: İçimizdeki Mikroplar ve Yaşama Büyüleyici Bir Bakış*, İstanbul: Domingo, 2018.

Yount, Lisa, *Antoni van Leeuwenhoek: Genius Discoverer of Microscopic Life*, Berkeley: Enslow, 2015.

Zernicka-Goetz, Magdalena ve Roger Highfield, *The Dance of Life: Symmetry, Cells and How We Become Human*, Londra: Penguin Books, 2020.

Zhe-Sheng Chen ve diğ., ed., *Targeted Cancer Therapies, from Small Molecules to Antibodies*, Lausanne: Frontiers Media, 2020.

Zimmer, Carl, *Yaşamın Kıyısında*, çev. İlkay Alptekin Demir, Alfa Yayınları, 2023.

— *Virüs Gezegeni*, çev. Deniz Guliyeva Tarcan, Alfa Yayınları, 2012.

Žižek, Slavoj, *Pandemic! COVID-19 Shakes the World*, Londra: Polity Books, 2020.

GÖRSEL TELİFLERİ

Metin içi

Sayfa iii: Walther Flemming, "Contributions to the Knowledge of the Cell and Its Vital Processes", *Journal of Cell Biology* 25, sayı 1 (1 Nisan 1965): 3–69, https://doi.org/10.1083/jcb.25.1.3.

Sayfa 29: © Royal Academy of Arts, Londra, Fotoğrafçı: John Hammond

Sayfa 35, a: Sarin Images/The Granger Collection

Sayfa 35, b: Tıp ve Bilim Bölümü, Ulusal Amerikan Tarihi Müzesi, Smithsonian Enstitüsü

Sayfa 38, üst: Dr. Lesley Robertson'ın izniyle, Delft School of Microbiology, Delft University of Technology

Sayfa 38, alt: Universal History Archive/Getty Images

Sayfa 40: *Micrographia: or some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses. With observations and inquiries thereupon*, R. Hooke, Wellcome Collection, Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Sayfa 42: *Micrographia: or some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses. With observations and inquiries thereupon*, R. Hooke, Wellcome Collection Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Sayfa 62: *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie*, 1847, ilk sayı, Wikimedia Commons, CC BY 1.0

Sayfa 70: The anthrax bacillus: Mikroskopla incelenmiş on örnek, Renkli fotoğraf, 1948 civarı, A. Assmann'dan sonra, 1876 civarı, R. Koch ve F. Cohn'dan sonra, 1876 civarı, Wellcome Collection, Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Sayfa 76: Koleranın bulaşma şekli üzerine, John Snow, Wellcome Collection, Public Domain Mark

Sayfa 91: Don W. Fawcett/Science Source

Sayfa 100: Yazar sayesinde

Sayfa 102, a: Don W. Fawcett/Science Source

Sayfa 102, b: Yazar sayesinde

Sayfa 115: Walther Flemming'den uyarlanmıştır, CC0. Anderson ve diğ., eLife 2019;8:e46962, DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.46962

Sayfa 153: "Experimental Evolution of Multicellularity", William C. Ratcliff, R. Ford Denison, Mark Borrello, Michael Travisano, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, sayı 5 (Ocak 2012): 1595–1600; DOI: 10.1073/pnas.1115323109. Michael Travisano, PhD sayesinde.

Sayfa 161: Yazar sayesinde

Sayfa 188: Kaynak: Julius Bizzozero, "Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung", *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* 90, sayı 2 (1882): 261–332.

GÖRSEL TELİFLERİ

Sayfa 214: Proceedings of the Royal Society of London, Wellcome Collection, Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Sayfa 215: Yazar sayesinde

Sayfa 298: Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus, Guilielmi Harvei, Wellcome Collection, Public Domain Mark

Sayfa 312: Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Cientificas sayesinde, Madrid, © 2022 CSIC

Sayfa 329: Example of Deep Brain Stimulation Lead Location and Patient-Specific Volume of Tissue Activated (VTA) Used for Tractography Maps from K. S. Choi, P. Rivia-Posse, R. E. Gross ve diğ., "Mapping the 'Depression Switch' During Intraoperative Testing of Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation", *JAMA Neurology* 72, sayı 11 (2015):1252–60. Dr. Ki Sueng Choi sayesinde.

Sayfa 337: Ed Reschke/Getty Images

Sayfa 388: Yazar sayesinde

25, 87, 171, 275, 289, 351. sayfalar: Kiki Smith

Ek

1. Emily Whitehead Vakfı
2. Birleşik Devletler Ulusal Tıp Kütüphanesi
3. Rijksmuseum http://hdl.handle.net/10934/RM0001.COLLECT.46995
4. GL Archive/Alamy Stock Photo
5. ADN/picture alliance'ın fotoğrafı, Getty Images aracılığıyla
6. The Rockefeller Archive Center sayesinde
7. Central Press/Hulton Archive'ın fotoğrafı, Getty Images aracılığıyla
8. Anthony Wallace/AFP'nin fotoğrafı, Getty Images aracılığıyla
9. Science Source
10. Leonard Mccombe/The LIFE Picture Collection/Shutterstock
11. AP Photo/Bob Schutz
12. National Archives (111-SC-192575-S)
13. Paul Ehrlich ve Sahachiro Hata'nın portresi, Wellcome Collection, Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)
14. Gerard Julien/AFP'nin fotoğrafı, Getty Images aracılığıyla
15. Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas sayesinde, Madrid, © 2022 CSIC
16. Thomas Fisher Nadir Kitap Kütüphanesi, Toronto Üniversitesi
17. Peter Foley/EPA/Shutterstock
18. REUTERS/Anthony P. Bolante/Alamy Stock Photo

DİZİN

0 kan grubu, 181

A kan grubu, 181
ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 164, 165-166, 227, 278
ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), 246, 278
AAV2 virus, gen terapisinde, 108
AB kan grubu, 181
adacık hücreleri, 342, 343-344, 347
Addison, William, 197-198, 207
adenozin trifosfat (ATP), 95-96, 104
Agote, Luis, 183
ağır kombine immün yetmezliği (SCID), 64-66, 176
AIDS. *Bkz.* Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
ait olma, kalpte hissedilmesi, 294
  Mukherjee'nin anısı, 294-295
akciğerler
  embriyonik gelişimi, 116, 159
  kan dolaşımı, 177, 178-179, 297-298
  kanseri, 400
akış sitometrisi, 362, 384
aksonlar, 307, 309-310, 311
akut lenfoblastik lösemi (ALL), 12, 13-15
akut miyeloid lösemi (AML), 252, 369, 398
akyuvarlar
  enflamasyonla arasındaki bağlantı, 197-199
  farklı biçimleri, 175
  ilk betimlemeler, 87-88
  kök hücre tarafından üretilmesi, 363
  lenfoma, 224-225
  slayt içinde incelenme yöntemi, 174, 175
  timüsün çıkarılması ve seviyesi arasındaki ilişki, 229
Allison, Jim, 239, 269-271, 277, 405
Altmann, Richard, 95
alyuvarlar
  amacı, 178-179
  kök hücreler tarafından üretimi, 363
  slayt içinde incelenme yöntemi, 174, 175
  yüzeyindeki Rh-faktörü, 181
Alzheimer hastalığı, 17, 320
anatomi
  Galen'in eserleri, 28
  tek tek organların işlevindeki bozulma olarak hastalık, 32
  Vesalius'un çalışmaları, 27-31
Andral, Gabriel, 197
animalküller, Leeuwenhoek'ün incelemeleri, 17, 36-38, 47-48, 68, 407
antibiyotik ilaçlar
  bakterilerin hücresel yapısı, 81
  hücre biyolojinin anlaşılması, 17
  icadı ve enfeksiyonu önlemesi, 80
antidepresan ilaçlar, 321, 323-324
antijenler
  B hücrelerine bağlanması, 219-221
  bağlanan olarak antikorun işlevi, 216-217
  Ehrlich'in teorisi, 214-215, 216
  hücre yüzeyindeki sayısına dair sorular, 217
  reddedilme (kendilik olmayana toleranssızlık), 261-262
  terimin ilk kez kullanılması, 214
antikor ilaçlar, 221n, 227, 399
antikor üretiminde yan zincir teorisi, 214-215, 216, 217
antikorlar, 214-217
  aşı yanıtı, 222
  Ehrlich'in teorisi, 214-215, 216, 217
  hücre üzerindeki sayılarına dair sorular, 217
  iki işlevi, 216-217
  ilk kez sentezlenmesi, 82-83, 200n
  moleküler Y şekli, 216-217
  Pauling'in teorisi, 217-218
  plazma hücresinden salınımı, 215, 220, 222, 223, 225-226

terimin ilk kez kullanılması, 214, 215-216
üretilmesi ve B-hücre reseptörleri, 220-222
antitoksin
doğasına dair sorular, 212-214
Ehrlich'in teorisi, 214-215
hayvanlar arasında bağışıklık transferi üzerine deneyler, 212
terimin ilk kez kullanılması, 212
antiviral ilaçlar, 251
aplastik anemi, 363
Appelbaum, Fred, 366, 367
Aristofanes, 34
Aristoteles, 50, 157, 176, 177, 238, 256, 296, 334
arkeler
evrimi, 85
hücre üst alemi olarak, 81-82
arsfenamin, 80
Aryan nitelikleri, Virchow'un araştırması, 62-63
asetil salisilik asit (ASA), 191-192
asiner hücreleri, 336, 338
Askonas, Ita, 231
aspirin ve kalp hastalığından korunma, 191-192, 194
Astra AB, 323
aşılama, 202-206
adlandırılması, 205
bağışıklık kelimesiyle birlikte ilk kez kullanımı, 204
bağışıklık meydana getirmesi, 205
bağışıklık sistemini manipülasyonu, 201-204, 205-206, 222
erken dönemde yaygın kullanımı, 202-204
uyarlanabilir bağışıklık sistemindeki B hücrelerinin rolü, 222
Ayrıca bkz. çiçek aşısı
atom teorisi, 47
atomizm, 408-409
Avery, Oswald, 114n

B hücreleri
antikor üretimi, 220-222
aşı yanıtı, 205, 222
bağlanan antijenler, 219-220
ilk gözlemler ve adlandırılması, 216
insanda üretimi, 216
üzerindeki antijenlerin sayısına dair sorular, 217
B hücresi lenfoması, 226
B kan grubu, 181
bağışıklık hücre reseptörleri, 200
bağışıklık sistemi
anlaşılması ve enfeksiyonu, 285-286
aşılamayla manipülasyonu, 201-204, 205-206, 222
doğuştan (*bkz.* doğuştan gelen bağışıklık sistemi) reddedilme (kendilik olmayana toleranssızlık), 261-262
etkinliği ve saklı virüsler, 229-230
H2 genleriyle ilişkisi, 260-261
kanser hücresinin görünmezliği, 266-267
kanser hücresinin kaçınması, 403
nakil reddi ile ilişkisi, 258-259
tolerans, 261-263
uyarlanabilir (*bkz.* uyarlanabilir bağışıklık sistemi) etkinleştiricisi olarak antikor işlevi, 216-217, 222
bağışıklık tepkisi
akyuvarlar tarafından koordine edilmesi, 176, 198-199
aşılar tarafından ortaya çıkarılması, 205
bakteri hücrelerini ve virüsleri tanıyan reseptörler, 200
gen terapisinde virüslere karşı, 108
içeren ilaçlar, 278
ilk gözlemleri, 198
nötrofiller, 200-201
T regülatör hücre baskılaması, 263
bağışıklık yetmezliği, teşhis zorluğu, 64-66, 176
bağışıklık, kelimenin ilk kez kullanılışı, 204
bakteri
çokluğu, 81
evrimi, 85
hücre üst alemi olarak 80-81
savunma sisteminden uyarlanmış gen düzenlemesi, 140
Bali (Hindu mitolojisi), 280-281
Baltimore, David, 147
Banting, Frederick, 338-343
Barres, Ben, 319-320
Barré-Sinoussi, Françoise, 248
bartonella, 81, 250
BATTLE-2 kanser ilacı denemesi, 400-401
Bavister, Barry, 130, 131
Bayer şirketi, 191-192
bazofiller, 200n
Becker, Andrew, 362
Bennett, John, 56
Bernard, Claude, 105, 335-336, 338
Best, Charles, 339-340, 341-342
beta hücreleri
homeostaz, 349
insülin sentezi ve taşınması, 342, 343, 344, 408
iPSC'lerin üretimi, 374

Beta-Globin proteini, 418-419, 420
Beutler, Bruce, 207n
beyin, 304-332
  anatomik yapısı, 304-305
  depresyonda elektriksel stimülasyonu, 325-332, 344, 407
  embriyonik gelişimi, 160
  glukoz seviyeleri ile ilişkisi, 345
  homeostaz, 349
  kandaki tuz miktarını izlemesi, 346
  üretildiği mitoz hücre bölünmesi, 116
Bichat, Marie-François-Xavier, 48, 50, 53, 381
Bidder, Friedrich, 300, 302
Birinci Dünya Savaşı, kan nakli, 182-183
Bizzozero, Giulio, 187-188
Bjorkman, Pam, 238
blastlar
  antikor oluşumu, 220
  miyelodisplasplastik sendromun teşhisinde kullanılması, 175-176
blastosist
  embriyonik gelişimi, 158-159, 370
  IVF'nin başarısı için oluşumunun öngörülmesi, 136
  implantasyon öncesi cinsiyet belirlenimi, 138-139
Blobel, Günter, 100n
Boveri, Theodor, 52n, 114n, 115-116, 118
Boyle, Robert, 40
böbrekler, 346-347
  atıkları işlemesi, 346-347, 349
  embriyonik gelişimi, 160
  homeostazla ilişkisi, 349
  lupusla ilişkisi, 264, 265
  metastatik kanser hücreleri, 402
  mitoz hücre bölünmesiyle meydana getirilmesi, 116
  nakli, 110
  tuz kontrolü, 347, 349
  yapısı, 346
BRCA-1 geni, 139
Brenner, Sydney, 231
BROADEN derin beyin stimülasyonu çalışması, 331
Brown, Lesley ve John, 132
Brown, Louise Joy, 133-134, 414
Brown, Michael, 168n, 191n
Brown, Robert, 103, 113
Brown, Timothy Ray, 251-254, 414
Burnet, Frank Macfarlane, 218-219, 262-263
Bush, George W., 374

Cajal, Santiago Ramón y, 306-308, 310-313, 318
cam üfleme ve mikroskopun icadı, 34-35
Cannon, Walter, 105
Cantley, Lew, 404
Carlsson, Arvid, 324, 325n
Caro, Lucien, 100n
Carrel, Alexis, 300
Cas 9 proteini, gen düzenlemesinde, 140-141, 142
Casanova, Jean-Laurent, 285
CCR5 geni
  JK'nin embriyo düzenleme deneyinde kullanımı, 141-142, 144-145
  kemik iliği nakli, 252-253
CD4 T hücreleri
  AIDS, 66, 247-248, 249, 250, 251
  T hücresi tanıması, 245
CD8 katil T hücreleri, 233-239
  değişmiş (enfekte) kendiliğin tespiti, 234-236, 237, 238, 255-256, 260, 261
  hücre reseptörleriyle ilişkisi, 238-239, 245
  hücrenin dışında mikroplara verdiği yanıt, 239-242
  kendiliğin tespiti, 233, 234, 237, 238
  özellikleri, 233-234
  Townsend'in araştırması, 235-236, 237, 238, 242
CDK genleri, 121
CDK proteinleri
  hücre bölünmesinin düzenlenmesinde Siklin-CDK kombinasyonu, 121-124
  IVF ve işlevlerinin anlaşılması, 134
  keşfi ve adlandırılması, 121
Cepko, Connie, 21n
Cerundolo, Vincenzo "Enzo", 231-232
Chan, Chuck, 384-385
Chang, Min Chueh, 127, 130
Charo, R. Alta, 148, 371
Charpentier, Emmanuelle, 141, 147
Chemie Grünenthal, 163
Church, George, 141
Claude, Albert, 97, 98, 99n, 101
Cohen, Jonathan, 191n
Coleridge, Samuel Taylor, 51
Coley, William, 266
Collip, James, 341-342, 343
Copernicus, Nicolaus, 30
Covid-19 pandemisi, 277-288
  ABD'de bildirilen ilk vaka, 278
  anlaşılmasında hücre biyolojisinin rolü, 282-283
  geometrik çoğalma, 282
  Hindistan'da, 280
  hücrelerdeki bir hastalık olarak, 22
  iki yıl sonraki etkisi, 279-280
  Mukherjee'nin deneyimi üzerine, 293-294
  Mukherjee'nin hastanedeki çalışmasına etkisi, 347-349

presemptomatik dönemdebulaşması, 281-282
şeytan kral Bali analojisi, 280-281
TLR7 gen mutasyonu, 283-284
yeni mutasyonlar barındıran viral suşlar, 279
Ayrıca bkz. enfeksiyonu
Craven, Lawrence, 192-193
Crick, Francis, 114n

çiçek aşısı, 202-205
bağışıklık oluşturması, 205
erken dönemde yaygın kullanımı, 202-204
Jenner'ın deneyleri, 204-205
Jesty'nin erken dönem kullanımı, 205
Montagu'nun deneyimi 203-204
Çin
IVF embriyolarında gen düzenleme deneyleri, 137, 141-147, 148
ilk vakaları, 278, 281-282
Çin tıbbı, ilk çiçek aşısı, 202-203, 206
çok hücreli organizmalar
doğuştan gelen bağışıklık tepkisi, 201
evrimlerinin arkasındaki itici güç, 408
kendiliği tanımaları, 256
çok hücrelilik
bağımsız şekilde çok sayıda farklı türe evrimleşmesi, 149
eski ve fosil formları, 149
evrimine dair laboratuvarda yapılan maya deneyleri, 150-155
geçişin nedenleri, 154-155
tek hücrelilikten geçiş, 148-155
çürüme
insan hastalıklarıyla bağlantısı, 73
Koch'un şarbon deneylerindeki rolü, 46, 72
Pasteur'ün mikroplar üzerindeki deneyleri, 46, 69, 71, 72, 79
Redi'nin kurtçuklarla yaptığı deneylerdeki rolü, 69
sebep olarak mikroplar, 68-69

dalak
metastatik kanser hücreleriyle ilişkisi, 402, 407
Mukherjee'nin hücrelerini ilk kez görme heyecanı, 20-21
nakledilen kemik iliği hücrelerinin çoğalması, 361
Dale, Henry, 314-315, 316
Dalton, John, 47
DARPP-32, 324
Darwin, Charles, 34, 152, 221
Davaine, Casmir, 72n
Davis, Mark, 239
de Duve, Christian, 103
DeBerardinis, Ralph, 404n
Deem, Michael, 137, 147
Del Zio, John ve Doris, 125-126
dendritik hücreler, 201n, 205, 220n
dendritler, 307, 310-312, 315-316
Denys, Jean-Baptiste, 180
deoksiribonükleik asit (DNA). *Bkz.* DNA
DePinho, Ron, 398
depresyon
derin beyin stimülasyonu, 325-332
Galen'in humoral teorisi, 177
Mukherjee, 320-321, 322, 325
serotonin, 322-323, 324
deri fibroblastları, 374, 392-393
deri kanseri, AIDS'te, 246-247
deri
embriyonik kök hücreleri, 370
saldıran otoimmün hastalıklar, 263, 264-265
üzerindeki hastalık yapmayan bakterileri, 81
deri yamaları
bağışıklık reddi, 258-259
Hindistan'da erken dönem kullanımı, 257-258
derin beyin stimülasyonu (DBS), 325-332, 344, 407
Descartes, René, 305
Despota, John, 191n
Dick, John, 398
difteri aşısı, 206, 212
dirimselcilik, 50-51, 52, 54-55
Dixon, Walter, 314
diyabet
hücre tipleri, 372
insülin bağımlı, 372
insülin enjeksiyonu, 341-343
pankreatik hastalıklarla ilişkisi, 337-338
tip-1, 16, 18, 342-343, 344, 414, 416
DNA (deoksiribonükleik asit), 19, 236
hasara yönelik hücre bölünmesi kontrol noktası, 117-118
hücre içinde barındığı çekirdek, 104
mitokondriyal mutasyon kalıtımı, 108n
doğuştan gelen bağışıklık sistemi
aşılamayla manipülasyonu, 201-204, 205-206, 222
CD4 hücresi tarafından uyarlanabilir bağışıklıkla koordine edilmesi, 244, 248
Covid-19 pandemisiyle ilişkisi, 283
hücre türleri, 201n
kanser hücrelerine yanıt vermek üzere

tasarlanmasına yönelik deneyler, 207-210
terimin kullanılışı, 201
yaralanma ve enfeksiyonlara verdiği yanıt, 201, 239
Doherty, Peter, 235-236, 238, 243
dokuların onarımı
hücre biyolojisiyle ilişkisi, 389-391
iskeletle ilişkisi, 379, 381
kemiklerdeki LR hücreleri, 384
organlar, 390-391, 393, 412
osteoartritle ilişkisi, 386, 389
dolaşım
amacı, 178-179
ilk tasvirler, 178
kan hücrelerinin kanda dolaşımı, 178
tekrarlılık özelliği, 179
dopamin, 325n, 326
Doudna, Jennifer, 141, 148
Down sendromu taraması, 138, 139
döllenme
deniz kestanesi modeli, 120-121
preformasyon teorisi, 52
sperm kuyruğunun mekanizması, 237
sürecin ortaklığı, 116
üreme döngüsü ile ilişkisi, 115-116
zigot oluşumu, 156-157
Ayrıca bkz. in vitro fertilizasyon (IVF)
Döllinger, Ignaz von, 159
Drebbel, Cornelis, 34n
Dresser, Friedrich, 192
Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 279
düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü, 190, 196

Eccles, John, 313-314, 315-316, 317n
Edelman, Gerald, 216
Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS), 246-251
bilinmeyen nedenler, 249-251
CD4 T hücreleri, 66, 247-248, 249, 250, 251
HIV, 66, 72n
hücresel bağışıklık işlevsizliği, 246, 247-248
ilk vakalardaki teşhis zorlukları, 246-248
lösemi hastaları ve AIDS, 251-254, 413
Edison, Thomas, 209
Edwards, Robert, 126-129, 130, 131, 132, 133, 134, 138-139, 148, 149, 159
Ehrlich, Paul, 80, 200n, 212-217, 218, 220, 222, 224, 264-265, 314
Einstein, Albert, 387
ektoderm, 159
embriyonik gelişim, 156-168, 349n
Aristoteles'in düşüncesi, 157
blastosist oluşumu, 158-159, 370
dirimselcilik teorisi, 50-51, 52
ektoderm, mezoderm ve endoderm oluşumu, 159
epigenesis teorisi, 157, 163
hücre biyolojik teorisi, 158
iç ve dış sinyaller arasındaki etkileşim, 163, 166, 393
Magnus'un organları tanımlaması, 157, 158
nöral tüpün meydana gelişi, 160
nötokord, 159-160
organ oluşumu, 160
preformasyon teorisi, 51-52, 157
Spemann ve Mangold'un gelişim aşamaları üzerine araştırması, 160-163
sürekliliği üzerine Wolff'un gözlemleri, 158
Talidomid kullanımı ve doğum kusurları, 166
embriyonik kök hücreler, 370-373, 374
endoderm, 159
endoplazmik retikulum (ER)
hücrede protein sentezi ve ihracı, 98-101
keşfi ve tanımlanması, 96
endosimbiyoz, 95
enfeksiyon
akyuvarların verdiği tepki, 197-199
antibiyotiklerin icadıyla ilişkisi, 80
bağışıklık hücresi reseptörleri tarafından tanınma örüntüleri, 200
Lister'in korunma yöntemi, 79-80
makrofajların verdiği tepkisi, 199, 235n
nötrofillerin verdiği tepki, 199-201
Pasteur'ün bulaşmasına dair araştırmaları, 69
Semmelweis'in korunma yöntemi, 73-74
Snow'un bulaşmasına dair çalışmaları, 74-77
enflamasyon
akyuvarların verdiği tepki, 197-199
doğuştan gelen bağışıklık sisteminin verdiği tepki, 201n
T hücrelerinin verdiği tepki, 263
epigenesis, 157, 163
Epstein-Barr virüsü (EBV), 229, 231n, 286
Eshhar, Zelig, 11
evrensel yerçekimi yasası, 45
gen terapisi denemesi, 109-110

Leber herediter optik nöropatisi (LHON) gen mutasyonunun tasviri, 107-108
evrim
çok hücreliliğe geçişin nedenleri, 154-155
maya hücresi çalışmaları, 150-154, 155
tek hücrelilikten çok hücreliliğe geçiş, 148-155

Fabricius, Hieronymus, 215
fagositoz
antikor bağlanan mikropların yenmesi, 216, 220
aşılama ve aktif hale gelişi, 205
CD4 hücreleriyle ilişkisi, 244
ilk gözlemler ve adlandırılması, 199
kanser hücresine yanıt verilmesi yönünde tasarlanan deneyler, 207
patojen ve hücresel kalıntıların yenmesi, 319
yaralanma ve enfeksiyonlara verdiği yanıt, 205, 239
Fallopius, Gabriel, 335
Fefer, Alex, 367, 369
fibrin, 189
fibrinojen, 189
fibroblastlar
bir kesiğin iyileşmesi, 392-393
kök hücrelerden üretilmesi, 373-377
fitogenez, 1-3
Fleming, Alexander, 80
Flemming, Walther, 52n, 113-115, 117, 118, 119, 121, 123
foliküler lenfoma, 226-227
Folkman, Judah, 405
Fost, Norman, 371
Fowler, Ruth, 126
Franklin, Rosalind, 114n
Friorep, Robert, 33
Fulton, John, 314

Galen, 28, 177, 180, 229, 296, 298, 334
Galenci hastalık teorisi, 33
Gallo, Robert, 247-248
Galvani, Luigi, 309
gap fazları (G0, G1, G2), hücre bölünmesinde, 117-118
Gardner, Richard, 138
Garnier, Charles, 97n
Gelsinger, Jesse, 109
gen düzenleme
bilgilendirilmiş rıza, 137, 142, 143, 145-146, 147
Cas 9 proteini, 140-141, 142
dönüştürücü teknolojilerin cazibesi, 148
hedef dışı düzenlemeler, 143, 145, 147
ilk araştırmalar, 140n
insan embriyolarında kullanımı için kural ve standartlar, 147-148
JK tarafından embriyo düzenleme deneylerinde kullanılması, 137, 141-147
karaciğer hücrelerindeki kolesterolle ilişki genler üzerinde kullanımı, 194-196
mekaniğine genel bir bakış, 140-141
sağırlık geni için önerilmesi, 147
gen terapisi
adenovirüs modifikasyonu, 108
geni düzenlenmiş virüse karşı bağışıklık tepkisi, 108
Leber herediter optik nöropatisi ve denemeler, 109-110
organele yönelik terapi, 110
gen terapisinde RESCUE denemesi, 109
Gen, (Mukherjee), 22, 168
genetik
arkelerin keşfi, 81-82
keşiflerden sonra gelen sessizlik vadileri, 46, 47
tek hücrelilikten çok hücreliliğe evrim, 149
genetik bozukluklar bağışıklık sistemi yetersizliği ve aşı yanıtı, 206
genetik mühendisliği floresan işaretler, 378-379
hücre çekirdeğindeki genetik materyal, 103-104
insan geliştirmede kullanımı, 415
platelet işlevinin bozulması, 189
tıbbi yardımlı üremeyle ilişkisi, 124n
genetik mutasyonlarembriyo seçiminde tarama, 138-139, 148
görme kaybı için gen terapisi denemeleri, 109-110
hedeflendiği kanser ilaç denemeleri, 69-70
kanserle ilişkisi, 139, 393, 394-395
kolesterol metabolizmasıyla ilişkisi, 190
Leber herediter optik nöropatisinde, 107-108
mitokondriyal mutasyon kalıtımla ilişkisi, 108n
genler
hücre bölünmesinin düzenlenmesinde, 119, 121
mutasyonlar (*bkz.* genetik mutasyonlar)
nakil reddiyle ilişkisi, 259-260
hücreler ve deşifre edilmeleri, 19-20
genom
hasara yönelik hücre bölünmesi

kontrol noktası, 117-118
kasıtlı biçimde değiştirilmesi için gen düzenlemesi, 140-141
(*Ayrıca bkz.* gen düzenlemesi) hücre çekirdeğinde bulunması, 103-104
Genom'un bekçileri proteinleri, 118
Ghosh, Amitav, 406
Gibson, Thomas, 258
GJB2 geni, 147
Gleevec, 400
glial hücreler, 317-320
glioblastom, 397
sinaps budama, 319-320, 412
tarif edilmesi, 317
glikoliz, 96
glioblastoma, 397
glukoz
hücreler tarafından enerji üretmek için kullanılması, 95, 96, 98
kanser hücrelerinin enerji için bağlı olması, 402, 403
seviyesiyle diyabet arasındaki ilişki, 16, 338, 342, 343, 344, 345
Goethe, Johann Wolfgang von, 158
Goldstein, Joseph "Joe", 191n
Golgi aygıtı, 101
Golgi, Camillo, 101-102, 305-306, 307-308
Gorer, Peter, 258, 260, 261, 268
Gorter, Evert, 90
göbek kordonu
embriyonik gelişimi, 136, 159, 359
fetüsün oksijen alımı, 420
kanser ilaçlarının şemsiye denemeleri, 395-396
görme kaybı
gen terapisi denemesi, 108-110
mitokondriyal gen mutasyonu, 107-108
Greely, Hank, 146
Greenberg, Phil, 244n
Greene, Lewis, 99n
Greengard nörotransmiter kaskadı, 321-322
Greengard, Paul, 322-324, 325, 326, 413-414
depresyon teorisi, 325
Mukherjee'nin depresyon deneyimi, 321, 322, 325
Mukherjee'yle yeni insan üzerine tartışması, 413-414
nörotransmiter teorisi, 321-322
serotonin, 324
greftler
bağışıklık reddi, 258-259
H2 genleri ve reddi, 260-261
Hindistan'da ilk çağlarda kullanımı, 257-258
T hücresi tanıması, 233n, 258, 260-261
timüsün çıkarılmasıyla reddedilmenin durması, 229
verici-alıcı eşleşmesi, 365
greft-versus-host hastalığı, 366
Gremlin-1 proteini (Gremlin- üreten hücreler), 382-389
uzun kemiklerdeki büyüme plağı, 382-384, 385
diz hücreleri, 414
OCHRE (osteo, chondro, and reticular) hücreleri, 383, 384, 385-388
osteoartrit araştırmaları, 385-389
tekniği, 379
Worthley'nin kemik araştırmaları, 382-384, 385
Grendel, François, 90-91
Greta B. (hasta), 175
Grew, Nehemiah, 44n
Griffith, Frederick, 114n
grip bulaşmış hücreler, katil T hücresinin tanıması, 233, 234, 235-236
Grishchenko, Anatoly, 370-371
Grosberg, Richard, 151
Grupp, Stephan, 11-12, 13

H (histokompatibilite) genleri ve nakil reddi, 259-260
H2 genleri, 260-261
Haecker, Valentin, 359
Haeckel, Ernst, 359
Haldane, J. B. S., 104
Handyside, Alan, 139
Harris, Henry, 5, 43
Hartsoeker, Nicolaas, 53
Hartwell, Lee, 120, 122-123, 124, 127, 134, 135, 393
Harvey, William, 157, 178, 179, 297-299
hastalık
bir organizmadan diğerine ilk kez transfer edilmesi, 70-71
çürüme, 46, 68-69, 71, 72, 73, 79
esas mevkii olarak hücre, 63, 83
humoral teorisi, 33, 176-177
IVF taraması, 139
ilişkili bakteriler, 81
katkıda bulunan faktörler olarak coğrafya ve bulaşma, 74-77
Koch'un şarbonu organizmalar arasında transfer etmesi, 46, 69-71
miyasma teorisi, 31-32
nedeni olarak mikrobiyal hücreler, 46, 68-72
nedeni üzerine, Koch, 69-72
nedenine dair mikrop teorisi, 68
Pasteur'ün mikroplar üzerine deneyleri, 46, 69, 71, 72, 79

Semmelweis'ın önlemleri, 73-74
Virchow'un hücreler üzerine araştırması, 59, 63, 66, 83, 134
hastalıkların humoral teorisi, 33, 176-177
Hata, Sahachiro, 80
He Jiankui "JK", 252
bilgilendirilmiş rıza, 137, 142, 143, 145-146
CCR5 genini kullanması, 141-142, 144-145, 252
cezalandırılması, 137, 147
çalışmasına profesyonel alandan tepkiler, 145, 146-147
deney ve iki kız bebeğin doğumu ile ilgili konferans konuşması, 144-146
gen düzenleme tekniği, 142-143, 144
IVF embriyolarında gen düzenleme deneyleri, 137, 141-147, 148
seçilen çiftler, 141-142
sunumun tartışılması ve yaptığı duyuru, 145-146
hematopoetik kök hücreler, 356, 362, 363
hemofili, 247
hemoglobin
işlevi, 178-179, 419
keşfi, 178
orak hücre anemisiyle ilişkisi, 419-422
hepatit
Galen'in humoral teorisi, 177
immünoterapide otoimmün olarak, 9, 277, 400
hepatositler, 347
Herceptin, 124n, 228, 400
Herophilus, 334
herpes simpleks virüsü (HSV), 229, 230n
Hertwig, Oscar, 115, 116
Herzenberg, Len ve Leonore, 363
Hewson, William, 178-179
HIV. *Bkz.* insan bağışıklık yetmezliği virüsü
Hindistan
Covid-19 pandemisi, 280
ilk cerrahi yamalar, 257-258
ilk çiçek aşılaması, 202-203, 211
indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC), 370, 374-377, 397
Hiroşima'nın bombalanması, İkinci Dünya Savaşı, 355-356
histokompatibilite genleri (H genleri) ve nakil reddi, 259-260
HLA-A ve HLA-B genleri, 260-261
Hobbs, Helen, 191n
Hodgkin, Alan, 309-310, 311-312, 313-314
Hoffman, Felix, 192
Hoffman, Jules, 207n
Hoffman, Moritz, 335-336
holizm, hücre biyolojisinde, 409-410
homeostaz
bakterilerde, 81
bekçisi olan dört organ, 349
Bernard'ın deneyleri, 105, 322-336
bozulmasının sonucu olarak kanser, 393-394
hasar ve onarım arasındaki denge, 391
hücrelerle ilişkisi, 105-106
tanımı ve terimin ilk kez kullanımı, 105
Honjo, Tasuku, 271, 277, 405
Hooke, Robert, 39-45
geçmişi, 38-40
Leeuwenhoek'le irtibatı, 43-44
yaşam birimleri (hücreler) üzerine mikroskobik çalışmaları, 40-44, 47, 407
hormonlar
adlandırılması, 334
genlerin açılıp kapanmasında dışsal uyarıcı olarak, 104
hücre çekirdeğinde, 104
kanda, 176
kemikle ilişkisi, 379
kullanıldığı bir müdahale şekli olarak IVF, 133-134
organlar arasındaki sinyal iletimi, 316n, 334
plazmada, 179
yumurtlamayı uyarıcı, 126
Horvath, Philippe, 141n
Hunt, Tim, 120-123, 124, 127, 134, 135, 393
Hunter, John, 60n, 382
Hunter, William, 60n
Huxley, Andrew, 309-310, 311-312, 313-314
antibiyotiklerin icadı ve anlaşılmasına katkısı, 17, 80
Bichat'nın insan organlarının temel dokularını tasviri, 48
bileşenlerinin santrifüjle ayrılması, 97-98
biyokimya yöntemleriyle mikroskop gözlemi, 98, 103
Covid-19 pandemisi, 282-283
dirimselcilik teorisi, 50-51, 52
dokuların korunması ve onarımı, 389-391
hastalıkların hücresel seviyede analizi, 97
holizm, 409-410
Hooke'un canlı birimler üzerine mikroskobik çalışmaları, 40-44, 47, 407
hücre üst alemleri, 80-82

IVF gelişmeleri, 133-136
karşılıklı bağlantılılığı (şarkıları) öğrenme gereği, 406-407
kendiliğinden üreme teorisi, 51
keşiflerin ardından gelen sessizlik vadileri, 47-48
Leeuwenhoek'ün animalküller üzerine çalışması, 17, 36-38, 47-48, 68, 407
Malpighi ve Grew'in ilk gözlemleri, 44n
mikroskopun icadı, 34-35
Mukherjee'nin Leeuwenhoek'ün çalışmalarını tekrarlaması, 37
preformasyon teorisi, 51-52
Raspail'nin hücre fizyolojisi üzerine araştırmaları, 48-49
Schwann ve Schleiden'ın organizmaların temel birimleri olarak hücrelerin evrenselliği teorisi üzerine, 52-55
Virchow'un araştırması, 54-63
hücre bölünmesi, 112-124
bazı hücrelerce gerçekleştirilememesi, 112, 117
çekirdekle ilişkisi, 104
çoğalma amacı, 112 (*Ayrıca bkz.* mayoz)
daha karmaşık organizmalarda sürecin yaygınlığı, 116
deniz kestanesi modeli, 120-121
düzenlenmesinin anlaşılmasının etkisi, 123-124
embriyonik gelişimde (*bkz.* embriyonik gelişim) çok hücreliliğin evrimi, 150-155
faz düzenlenmesinde Siklin-CDK kombinasyonu, 121-124
faz düzenleyicilerin aranması, 118-121
fazları, 116-118
Flemming'in incelemeleri, 112-115
gap fazı (G0, G1, G2), 117-118
hücre davranışı için açma/kapama genleri, 104
hücre onarımıyla ilişkisi, 393
IVF'le benzerlikleri, 124
içsel ve dışsal sinyaller, 393
iyileşme süreciyle ilişkisi, 392-393
kanserle ilişkisi, 393-394
temel hücresel süreç olarak, 20
üretme amacı, 112 (*Ayrıca bkz.* mitoz)
Virchow'un hücrenin kökenine dair teorisi, 57-58, 69
hücre çekirdeği
bitkilerde, 1
Brown tarafından keşfi ve adlandırılması, 103
hücre bölünmesiyle ilişkisi, 112-113
içerdiği genetik bilgi, 103-104
organizasyonel yapısı, 104
hücre teorisi
ilkeleri hakkında Virchow'un görüşü, 59-62
Schwann ve Schleiden'ın çalışmaları, 1-3, 52-54
Snow'un koleranın bulaşması üzerine çalışması ile ilişkisi, 77
hücre terapisi
akut lenfoblastik lösemi için, 13-15
HIV için, 251-253
IVF, 124-125
kan nakli ve depolanması, 179, 183
kullanımı ve hücre biyolojisinin anlaşılması, 17-18, 21, 23
organele yönelen yaklaşım, 110
hücre zarının sıvı mozaik modeli, 91
hücre zarları, 89-92
bakterilerde, 81, 200
gözenekliliği, 90
homeostaz, 105-106
lipit çift katmanlı yapı, 89-90
sıvı mozaik modeli, 91
yüzey proteinleri, 91, 92, 200
hücreler
araştırmalar sonucu geliştirilen yeni tedaviler, 106-107
arke üst alemi, 81-82
ayrı kısımlarının bütünleşmesi, 106
bağlantılı ilişkileri, 174
bakteri üst alemi, 80-81
basit öncüllerden evrimi, 83-85
bir sınırı olan kapalı yaşam birimi olarak, 89, 233
bitkilerde, 1
bölünmesi (*bkz.* hücre bölünmesi)
canlı organizmaların üst alemleri, 80-82
çekirdeği, 103-104
çok hücreli organizmalardaki amacı, 174
davranışlarıyla ilişkili olarak organ ve organizmanın davranışı, 20
depolama organelleri, 105-106
dokuların korunması ve onarımı ile ilişkisi, 391
Dünya'da ilk ortaya çıkışı, 83
endoplazmik retikulum, 96, 98-101
enerji üretimi, 95-96
etrafındaki zar yapısı, 89-92
gelişimi (*bkz.* embriyonik gelişim)
geni deşifre etmesi, 19-20
hakkında ilk araştırmalar ve Virchow'un patoloji üzerine araştırmaları, 33
homeostazı, 105-106
iç anatomisi, 89-110

içindeki organeller, 92*n*, 94-95, 96
içindeki proteazomlar, 94
içini görmek için biyokimya yöntemleriyle yapılan mikroskop gözlemleri, 98, 103
içsel sıvısı, 92-93
işlevsel alt-birimleri, 94-96, 106
karşılıklı bağlantılılığı (şarkıları) öğrenme gereği, 406-407
kendisiyle ilişkili olarak yaşamın tanımları, 18-19
keşfiyle birlikte tıbbın dönüşmesi, 17-18
lizozomlar, 103
mikroskop analizi için kesitlere ayrılması, 98
oluşumu için ileri sürülen kristalizasyon süreci, 54-55, 57
otonomisi ve hücre anatomisi arasındaki ilişki, 105
ökaryotik üst alem, 81
protein sentezi ve ihracı, 98-101
proto-hücrenin tasviri ve kendini kopyalaması üzerine tartışmalar, 83
protoplazma, 92-94, 105
santrifüjle bileşenlerine ayrılması, 97-98
sitoplazması, 92, 104
tek hücrelilikten çok hücreliliğe geçiş, 148-155
temel hastalık mevkii olarak, 63, 66, 83
virüsün içindeki davranışına dair sorular, 232-233
yaşam ve fizyoloji birimi olarak, 63, 83
hücrelerin karşılıklı bağlantılılığı (şarkıları), 406-407
hücrenin oluşumuna dair kristalizasyon teorisi, 54-55, 57
hücrenin şarkıları (karşılıklı bağlantılılık), 406-407
hücresel bağışıklık, AIDS'te 246, 247-248
hücresel fizyolojisi, 48-50
araştırmalar sonucu geliştirilen tedaviler, 106-107
laboratuvar kavramı olarak hücre, 49-50
mikrop teorisi ile ilişkisi, 68
Raspail'nin araştırmaları, 48-49
Virchow'un araştırmaları, 57-58, 59, 63, 65, 69, 83, 89, 410
yaşam ve fizyoloji birimi olarak hücre, 63
hücresel patoloji
antibiyotiklerin mikrop ve insan hücreleri arasında ayrım yapabilmesi, 80
coğrafya ve bulaşma, 74-77
hastalıkların hücresel seviyede analizi, 97
Koch'un nedensellik ilkeleri, 69-72
Koch'un şarbonu organizmalar arasında transfer etmesi, 46, 69-71
Lister'in enfeksiyonu önlemesi, 79-80
nedeni olarak mikrobiyal hücreler, 68-72
Pasteur'ün deneyleri, 46, 69, 71, 72, 79
Semmelweis'ın enfeksiyonu önlemesi, 73-74
Snow'un koleranın bulaşması üzerine çalışması, 77
Virchow'un araştırması, 23, 33, 58-59, 63, 66, 83, 134, 410
hücresel tıp
antibiyotiklerin mikrop ve insan hücreleri arasında ayrım yapabilmesi, 80
beş ilkesi, 59
hastalıkların hücresel seviyede analizi, 97
yeni insanlar yaratmakta kullanılma ihtimali, 16
Hünefeld, Friedrich, 179
Hütter, Gero, 252

IDEC Şirketi, 226
ırk miti, Virchow'un araştırmaları, 62-63
Ishiguro, Kazuo, 415, 416
IVF. *Bkz.* in vitro fertilizasyon
IVF'de bilgilendirilmiş rıza, 137, 142, 143, 145-146, 147
IVF'de embriyolar
embriyo seçimi, 138-139, 148
JK'nin gen düzenlemesi, 137, 141-147
nakil öncesi cinsiyet belirlenmesi, 138-139
Iwasaki, Akiko, 22, 282, 286

İbn-i Sînâ (Avicenna), 296-297
İkinci Dünya Savaşı
Hiroşima'nın bombalanması, 355-356
kan nakli, 182-183
yamalama deneyimi, 258
ikincil lenfoid organ (SLO), 270n
ikizler
JK'nin IVF gen-düzenleme deneyinde, 144-146
kan nakli ve genetik uyumluluk, 180
tek plasentayı paylaşan hayvan ikizler, 261
immünoterapi
hücre biyolojisinin anlaşılmasıyla ilişkisi, 17

kontrol noktası inhibisyonu yaklaşımı, 270
lenfomanın tedavisinde kullanımı, 225
neden olduğu otoimmün hepatit, 9, 277, 400
otoimmünite denemeleri, 265-266, 267
immünoterapide kontrol noktası inhibisyonu, 270
in vitro fertilizasyon (IVF), 124-148
başarılı olması için en muhtemel zigotların belirlenmesi, 134-136
bilgilendirilmiş rıza, 142, 143, 145-146, 147
dönüştürücü genetik teknolojilerin cazibesi, 148, 167
embriyo seçimi, 138-139, 148
genetik hastalıklar için taranması, 139
hücre biyolojisinin anlaşılmasıyla ilişkisi, 17, 18
hücre bölünmesi düzenlenmesinde Siklin-CDK aktivasyonuyla ilişkisi, 134
hücre terapisi olarak, 124-127, 148
ilk çalışmalara yönelik tepkiler, 125-126, 130-131
ilk insanın (Louise Brown) doğumu, 131-133
ilk kez insana nakletme girişimi, 125
JK'nin insan embriyosunda gen düzenlemesi, 137, 141-147, 148
kültür ortamında ilk başarılı dölleme, 129-130
nakil öncesi embriyonun cinsiyetinin belirlenmesi, 138
Shettles'ın ilk deneyleri, 125-126
sperm aktivasyon deneyleri, 127, 129
yaşanan ilerlemeler ve hücre biyolojisi, 133-136
yumurtaların laparoskopiyle çıkarılması, 128-129
yumurtaların olgunlaşma zamanının belirleme, 127-128
yumurtalarla laboratuvarda yapılan ilk dölleme deneyleri, 126-127
insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV), 66, 72n, 248
antiviral ilaç terapisi ve korunma kombinasyonu, 251
CCR5 geni, 141
hücre terapisi, 251-253
IVF'de bulaşma riski, 141-142
JK'nin embriyo düzenleme deneyi, 143-145, 146
insan embriyonik kök hücreleri (h-ESC), 370-371
insan papilloma virüsü (HPV), 206
insülin
Banting tarafından keşfi, 338-342
kanser hücresiyle ilişkisi, 403, 405
Melton'un adacık hücreleri üretmek için kök hücreleri kullanması, 343-344
pankreatik beta hücresinde sentezi ve transferi, 342, 343, 344, 408
interferon tepkisi, 283, 284-285, 286
interlökin 14
intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), 142

Jacob, François, 112
Jafarov, Toghrul, 388-389, 414, 416
Jamieson, James, 100n
Janeway, Charles, 207n
Janssen, Hans ve Zacharias, 34-35
Jared (hasta), 107-108, 110
Jenner, Edward, 205-206
Jerne, Niels, 218
Jesty, Benjamin, 206
JK. *Bkz.* He Jiankui
June, Carl, 11-12, 13
Just, Ernest Everett, 121

kabakulak aşısı, 206
Kalkar, Jan van, 29-30
kalp hastalıkları, 189-194
aspirinle korunma, 191-192, 194
kolesterol seviyeleri, 190, 191, 193-196
modern epidemi olarak başlaması, 191
plak birikimi, 190-191, 192-194
plateletin aşırı etkinliği, 189-191
kalp krizi, 191-196
aspirinle korunma, 191-192
karaciğer hücrelerindeki kolesterolle ilişki genlerde gen düzenlemesi, 194-196
kolesterol metabolizmasıyla ilişkisi, 168n
korunma ve tedavi için ilaçlar, 194
plateletler ve pıhtı oluşumu, 189-191, 194
kalp, 294-303
Aristoteles'in düşüncesi, 296
dolaşımdaki kırmızı kan hücreleri, 179
embriyonik gelişimi, 160
Harvey'nin dolaşım ve anatomisi üzerine incelemeleri, 177, 297-298
hayati önemi, 296
ifade ettiği aidiyet hissi, 294
ilk filozofların fikirleri, 296-297
kalp hücrelerinin koordine haldeki iletişimi, 303

kalp kasının pompalama kuvveti ve kasılmaları, 300-301
kapakçıkları, 303
otonom ve koordine biçimde atması, 299-300
pompaların tasviri, 298-299
ritim üreticisi olarak sinirler, 303
tekrarlayan dolaşımı, 179
üretildiği mitoz hücre bölünmesi, 116
kan
amacı, 178-179
beynin içindeki tuz miktarını izlemesi, 346
dolaşımın tekrarlılık özelliği, 179
Galen'in tasviri, 177
Harvey'nin araştırması, 177, 297-298
hemoglobinin keşfi, 178
humoral teori, 176-177
iletişim (aktarım) sistemi, 176-177
kan hücrelerinin dolaşımı, 178
kök hücreleri, 359
mitoz hücre bölünmesiyle üretilmesi, 116
radyasyon seviyesiyle ilişkisi, 356
kan hücreleri
amacı, 178-179
boyanma temelinde sınıflandırılması, 199n
ilk tasvirleri, 178
iyileşme süreciyle ilişkisi, 393
kanla dolaşımı, 178
radyasyon maruziyeti sonrası yenilenmesi, 359-362
slayt içinde incelenme yöntemi, 174
kan nakli, 179-186
ciddi kanamalarda cerrahi olarak kullanımına örnek, 184-186
depolanan kanın soğutulması, 182
hayvan-insan deneyleri, 179-180
hücre biyolojisinin anlaşılmasına katkısı, 17, 18
hücresel terapi olarak, 179, 183
ikizlerde, genetik uyumluluk 180
ilk kan bankaları, 183
insanlar arasında, 181-182
kan grubu sistemi, 181
Landsteiner'in uyumlulukla ilgili deneyleri, 180-181
pıhtılaşmanın önlenmesi, 182
savaş deneyimi, 182-183
kanama, kan nakli 184-186
kanser
bağışıklık tepkisi deneyleri, 206-210
doğuştan gelen bağışıklık yanıtı, 210
gen mutasyonları, 393, 394-395
humoral teorisi, 177
hücre bölünmesi, 393
hücre terapisi olarak bağışıklık sisteminin gelecekteki değişimi, 210
içerdiği çok sayıda hücre tipi, 392n
içsel homeostazın düzensizliği olarak, 393-394
kontrolsüz hücre bölünmesi ve çoğalması, 7-8
Sam P.'nin deneyimi, 7-9, 13, 15, 21, 270, 277-278, 395-396, 401-402, 405
sürücü mutasyonlar, 395
T hücre yanıtının özgüllüğü, 266, 267
yolcu mutasyonlar, 395
Ayrıca bkz. belirli kanser türleri
kanser hücreleri, 392-405
açma/kapama anahtarları, 396-397
bağışıklık sisteminden kaçınma, 403
bağışıklık sistemine görünmezliği, 266-267
bağlamını anlama gerekliliği, 401-403
bir hücre topluluğu olarak, 402
bir kanser içindeki birden çok türü, 392n
lenfomayı tedavi etmekte kullanılması, 225
metabolik yolakları, 402-403
mutasyonel parmak izleri, 394-395
plazma hücresiyle birleşmesi, 225-226
tedavi önünde bir engel olarak endiliğe yakınlığı, 267
kanser tedavisi
açığa çıkarma yaklaşımı, 8-9, 277
CD20 antikoru, 225-227
CTLA4 geni, 268-269
direnç, 269n
genlerin hedeflendiği ilaç denemeleri, 400-401
hasta ve kanser bölgesi bağlamı, 401-403
immünoterapi (*bkz.* immünoterapi)
kişiselleştirilmiş, 225, 226, 399
"kanser hücresine" odaklanma, 401
kontrol noktası inhibisyonu, 270
kök hücreler, 396-400
müşteri hücre hipotezi, 269n
otoimmünite denemeleri, 265-266, 267
T hücresi yanıtının özgüllüğü, 266, 267
ticari monoklonal antikor ilaçları, 227
Kaposi sarkomu, 246-247, 249-250
Kappler, John, 263
karaciğer, 347
atık işlemesi, 347
embriyonik gelişimi, 160
glukoz seviyesiyle ilişkisi, 345
hepatositler, 347
homeostazla ilişkisi, 349
kimyasal istikrarı sağlaması, 347

kolesterol sentezi, 194, 196
metastatik kanser hücreleri, 407
otoimmün hepatit, 9
yapay, 414, 416
yetmezliğinde ortaya çıkan ağır kanama, 184-186
kardiyomiyositler, 372
Karp, Jeff, 345, 416
Karsenty, Gerard, 379n
karşılaştırmalı genetik, 81-82
Kathiresan, Sek, 195
katil T hücreleri, 233-234, 235-236, 244, 270n
değişmiş (enfekte) kendiliği tespit etmesi, 234-236, 237, 238, 255-256, 260, 261
hücre dışındaki mikroplara karşı verdiği T hücre yanıtı, 239-242
hücrelerdeki T hücre reseptörünü tanıması, 238-239
kendiliği tespit etmesi, 233, 234, 237, 238
Townsend'in araştırmaları, 235-236, 237, 238, 242
Kelsey, Frances, 164-165, 167
kemik
büyüme plağı, 382-384, 385
büyümesindeki hücresel gizem, 381
hücrelerin çeşitliliği, 380-392
ilk gözlemler, 379
iskelet hücresel sistemleri, 379-380
kök hücrelerden oluşumu, 374
LR hücreleri, 384-385
kemik iliği
B hücresi üretimi, 216
embriyonik kök hücreler, 370, 371
içindeki kök hücreler, 358-359, 362-363
içindeki nötrofiller, 188, 199-200
içindeki T hücresi öncülleri, 262, 263
miyelodisplastik sendrom, 175-176
radyasyon hastalığı ve kemik iliği yetmezliği, 356
kemik iliği nakli, 363-369 ağır kombine immün yetmezliği, 66
HIV enfeksiyonu ile ilişkisi, 252-254
hücre biyolojisinin anlaşılmasına katkısı 17, 18
kan nakli, 179
kök hücreler, 363-367
lösemi, 12, 252-253, 364-365, 366, 367-368
verici-alıcı eşleşmesi, 365
kemokinler, 198, 200, 201
kemoterapi
akut lenfoblastik lösemide, 12
kendiliğinden üreme, 51, 57, 69
kendilik
Aristoteles'in düşüncesi, 256
ekolojik karşılıklı bağlantılılıkla ilişkisi, 257
ilkel çok hücreli organizmalarca farkına varılması, 256
nakil esnasında kendilik olmayan karşısında kendiliğin tanınması, 258-259
T hücresinin kendiliği tespit etmesi, diğer T hücrelerinde, 234-236, 237, 238, 255-256, 260, 261
Vedik felsefede, 256-257
Keynes, Geoffrey, 183
kıkırdak hücreleri
büyüme plağı araştırmaları, 382-384
diz hücresi çalışmaları, 388, 414-415
embriyonik büyümesi, 381
embriyonik kök hücreler, 370, 371
kemik yapısı ile ilişkisi, 380
LR hücreleri, 385
oluşturan kök hücreler, 374
onarım yeteneği, 390
osteoartrit araştırmalarında kullanımı, 386-390, 417
kızamık aşısı, 206
kızamıkçık aşısı, 206
Kirschner, Marc, 121
kistik fibröz taraması, 139
kişiselleştirilmiş kanser terapisi, 225, 226, 399
Kitasato, Shibasaburo, 212
Kleinman, Norman, 226
kloroplastlar, 103
Koch, Kenneth, 321
Koch, Robert, 46, 70-73, 79, 83, 212
kolera, Snow'un bulaşma üzerine çalışmaları, 74-77
kolesterol seviyeleri, 193-196
düşüren ilaçlar, 194
düşürülmesinde kullanılan yeni teknolojiler, 414
genlerinin düzenlenmesi, 194-196
kalp hastalığıyla ilişkisi, 193-194
metabolizması, 168n
plak birikimi, 190-191, 192-194
Kolletschka, Jacob, 73
kolon kanseri, 378, 379, 400
Kolstov, Nikolai, 93n
kondrositler, 380. *Ayrıca bkz.* OCHRE hücreleri
koroner atardamar rahatsızlığı
plak birikimi, 192-193
teşhis için fiziksel muayene, 193
Köhler, Georges, 223-224, 225, 226
kök hücreler, 356-366, 370-377
açma/kapama anahtarları, 396-397

embriyonik kök hücreler (ESC), 370-373, 374
ilk betimlemeler ve adlandırılması, 358-359
induklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC), 370, 374-377, 397
insülin salgılayan hücreler üretmesi, 343-344
işlevleri, 357
kanserle ilişkisi, 396-400
kemik iliği nakliyle ilişkisi, 363-367
radyasyon maruziyetinden sonra kan hücresi yenilenmesindeki rolü, 359-362
ürettiği kendini yenileyen soy, 357-358
Weissman'ın saflaştırma girişimi, 362-363
Kraliyet Cemiyeti, 36-37, 43, 44, 45
kromozomlar
hücre bölünme evreleri ile olan ilişkisi, 20, 104, 112-115, 117-118
IVF nakli öncesi çeşitli sorunlar için taranması, 138-139
keşfi ve adlandırılması, 112-113
üreme döngüsüyle olan ilişkisi 115-116, 118
kronik miyeloid lösemi (KML), 398, 399
kuantum fiziği, 47, 313

Landsteiner, Karl, 181-182
Lane, Nick, 82, 85, 95, 150
Langerhans adacıkları, 336-337, 338, 340
Langerhans, Paul, 336-337
Langley, John, 314
Larkin, Philip, 391
Le Fanu, James, 191
Lederberg, Joshua, 218
alyuvarları betimlemesi, 178
animalkülleri ("canlı atomlar") keşfi, 17, 36-38, 47-48, 68, 407
çalışmasının ilk kez kabulü, 37-38
Hooke'la olan irtibatı, 43-44
insan spermatozoasını gözlemlemesi, 37, 39
Leeuwenhoek, Antonie van, 35-38
yaptığı ilk mikroskoplar, 35, 36
lenfoma
CD20 antikor tedavisi, 226-227
tedavisinde kanser hücreleri, 225
lenfositler
antijene saldırması, 220
bir akyuvar formu olarak, 175
Levine, Bruce, 13
Levy, Ron, 226-227, 228
Lifton, Robert, 356
Lipitor, 191n, 195
Lipperhey, Hans, 34n
Lister, Joseph, 79-80
Little, Clarence Cook, 258-259, 268
Loewi, Otto, 314-315
Longaker, Michael, 384
Lovell-Badge, Robin, 144, 146
Lowry, Barbara, 364, 365
Lowry, Nancy, 364, 365, 393, 414
Lozano, Andres, 328
lösemi, 379, 399
kemik iliği nakli, 12, 252-253, 364-365, 366, 367-368
miyelodisplastik sendromun dönüşmesi, 176
Virchow'un akyuvarları gözlemlemesi, 55-56
Whitehead'in deneyimi, 12-15, 17, 18, 21, 23, 266, 367, 413
Lulu ve Nana (gen düzenleme gerçekleştirilmiş IVF deneyi ikizleri), 146-147, 252
Lumevoq, 109-110
lupus, 264-265

M.K. (hasta), 64, 66, 177
Macleod, John, 339-340, 341, 342-343
Magnus, Albertus, 157
majör histokompatibilite komleksi. *Bkz.* MHC maddesi
Mak, Tak, 239, 269
makrofajlar, 199
aktif lenfoid organın tümöre tepkisi, 270n
antikora bağlanan mikropları yemesi, 65, 216, 220, 239
aşılamayla etkinleşmesi, 205, 222
bağışıklık tepkisi, 200-201, 207, 239, 244, 319
CD4 hücreleriyle ilişkisi, 244, 253
fagositozla ilişkisi, 244, 319
HIV rezervuarı olarak, 253
yaralanma ve enfeksiyonlara verdiği yanıt, 199, 235n
Maloney, David, 227
Malpighi, Marcello, 44n, 48, 178
Manasa (Hint tanrıçası), 203, 211
Mangold, Hilde, 161-162
Mantegna, Andrea, 29
Margulis, Lynn, 95
Marrack, Philippa, 263
Marsh, Margaret, 126
Marten, Benjamin, 46
mast hücreleri, 201n
Masucci, Maria, 231n
Mathé, Georges, 366-367
Mauroy, Antoine, 180
May, William, 417
Mayberg, Helen, 326-332, 407, 414

mayoz, 115-116
  amacı, 112
  daha karmaşık organizmalarda sürecin yaygınlığı, 116
  deniz kestanesi modeli, 120-121
  faz düzenleyicilerine yönelik arayış, 118-121
  IVF'yle benzerlikleri, 124
  mitoz hücre bölünmesiyle olan farklılıkları, 115-116
Mayr, Ernst, 82
McClintock, Barbara, 409
McCulloch, Ernest, 360-361, 362-363, 365
Medawar, Peter, 258, 262
Medzhitov, Ruslan, 207n, 269n
melankoli, Galen'in humoral teorisi, 177
melanoma
  Sam P.'nin deneyimi, 7-9, 13, 15, 21, 270, 277-278, 395-396, 401-402, 405
  T hücre tepkisinin özgüllüğü, 266, 267
Melton, Doug, 344-345, 416
meme kanseri, 139, 405
  Herceptin antikor ilacı, 225n, 227, 399
  kök hücreler, 398
  mutasyonel parmak izleri, 394-395
Menand, Louis, 415
Mendel, Gregor, 34, 46, 114n
Menkin, Miriam, 127
mercekler, mikroskopun icadı, 34-35
Merrell company, 164-166
Metcalf, Donald, 364
Metchnikoff, Elie, 198-199, 202, 207, 216
mezoderm, 159, 162n
MHC molekülleri, 231n, 260
MHC peptit kompleksleri, 242-244, 261, 265
MHC sınıf I proteinleri, 256, 257, 266
  biçim ve işlevin eşleşmesi, 238
  hücrelerde T hücresi reseptörünün tanınması, 20-21, 244
  katil T hücresinin kendiliği tespit etmesi, diğer T hücrelerinde, 234, 236, 237, 238, 260, 261
  katil T hücresinin kendiliği tespit etmesi, 234, 237, 238
MHC sınıf II proteinleri, 242, 244, 248
Michelson, Albert, 387
mikrop teorisi
  insan hastalıklarının nedenleriyle ilişkisi, 68
  Lister'in uygulaması, 79-80
  Snow'un koleranın bulaşmasına yönelik çalışmaları, 77
  teşhis sanatıyla ilişkisi, 77-78
  tıbbi uygulamaları, 79-80
mikroplar
  antibiyotiklerin insan hücresinden ayırma yeteneği, 80
  dışsal ve içsel patolojik dünyası, 232
  doğuştan gelen bağışıklık sisteminin tepkisi, 201, 205-206
  hastalık nedeni olduğuna dair Koch'un fikirleri, 71-72
  hastalık nedeni olmasına dair hücre teorisi, 77
  hastanelerdeki sıhhi olmayan koşullar, 79-80
  hücre bütünlüğünün bozulması ve kırılganlığı, 90
  karşısında kullanılan antibiyotikler, 17
  katil T hücrelerinin etkinliği, 233
  Leeuwenhoek'ün animalkülleri, 68
  Pasteur'ün çürüme deneyleri, 69, 71
  Semmelweis'ın enfeksiyonu önlemesi, 73-74
mikroskoplar
  floresan işaretler, 378-379
  Hooke'un çalışmalarında kullanılması, 40
  hücre altı bileşenlerin biyokimyasal yöntemlerle incelenmesi, 98, 103
  icadı, 34-35
  Leeuwenhoek tarafından yapılması, 35, 36
  Mukherjee tarafından yapılması, 37
  Schleiden tarafından kullanılması, 52
Miller, Herbert J., 166
Miller, Jacques, 229-230, 263
Miller, Richard, 227
Milstein, César, 222-224, 225, 226
Mitchison, Murdoch, 120
mitokondri
  değişen işlevi için hücre düzenleme terapisi, 109, 110
  hücre bölünmesi sırasında kopyalanması, 117
  hücredeki enerji üretimi, 95-96
  mutasyon kalıtımı, 108n
mitoz
  amacı, 112
  daha karmaşık organizmalarda sürecin yaygınlığı, 116
  deniz kestanesi modeli, 120-121
  faz düzenleyicilerine yönelik arayış, 118-121
  Flemming'in adımlarını keşfetmesi, 112-117
  IVF'yle benzerlikleri, 124
  mayoz hücre bölünmesiyle arasındaki farklılıklar, 115-116

son hücre bölünme fazı olarak, 118
miyasma teorisi, 31-32, 69, 74
miyelodisplastik sendrom (MDS), 175-176
miyokardiyal enfarktüs. *Bkz.* kalp krizi
miyotonik distrofi taraması, 139
Mojica, Francis, 140n
monoklonal antikorlar (MoAbs), 222-227
kanser tedavisinde CD20 proteinlerine karşı, 225-227
Milstein tarafından geliştirilmesi, 222-224
tıbbi uygulamaları, 224
monositler, 235n, 243n
aşılamayla etkinleşmesi, 205, 222
genetik modifikasyonu, süper-fagosit olarak, 206-207
kanser hücrelerine yönlendirilme deneyleri, 207
yaralanma ve enfeksiyonlara verdiği yanıt, 239
yardımcı T hücreleriyle ilişkisi, 244
Montagnier, Luc, 247
Montagu, Lady Mary Wortley, 204
Morgagni, Giovanni, 60n
Morgan, Thomas, 47, 114n
Morley, Edward, 387
Morrison, Sean, 385, 386, 398-399
mosaisizm, 145n
multipl skleroz (MS), 72n, 320
Müller, Johannes, 1, 3, 55, 57
Müller-Wille, Staffan, 174
müşteri hücre hipotezi, kanser tedavisinde, 269n

N.B. (hasta), 224-225
Nadler, Lee, 225-226
Nägeli, Karl Wilhelm von, 114n
Nagy, László, 150
nakil, 355-377
alıcı verici eşleşmesi, 365
bağışıklık reddinde oluşan şartlar, 258-259
H2 geninin rolü, 260-261
histokompatibilite (H genleri) genleri, 259-260
reddetme (kendilik olmayan karşısında toleranssızlık), 261-262
Ayrıca bkz. kemik iliği nakli
Nana ve Lulu (gen düzenleme gerçekleştirilmiş IVF ikizleri), 144-146
ND4 geni
görme kaybına yönelik gen terapisi denemesi, 109-110
Leber herediter optik öropatisine yol açan mutasyonu, 107-108
nefronlar, 346, 349
Nelmes, Sarah, 205, 206
nevirapin, 251
Newton, Isaac, 44
Newton'un yerçekimi yasası, 45
Ng, Jia, 386-387, 388, 389, 390
Nick (hasta), 245, 246
Nicolson, Garth, 91
Nirenberg, Marshall, 114n
NK hücreleri, 65, 201n, 269n
nöral organoidler, 414
nöral tüp, 159, 390n
nöronlar, 17, 305-317
aralarındaki boşluklar ve sinyalin ilerleyişi, 312-314
genel özellikleri, 306-307
Greengard nörotransmiter kaskadı, 321-322
ilk gözlemler, 305-307
kimyasal nörotransmiterler, 314-316, 321
sinir sistemiyle birlikte yapıları hakkında Cajal'ın fikirleri, 307-308
sinyalin dendritte işlemesi, 310-312
nörotransmiterler
Greengard kaskadı teorisi, 321-322
nöronal iletişim, 314-316, 321
regülasyonuyla depresyon arasındaki ilişki, 322-323, 324
sinyalin dendritte işlenmesi, 310
nötokord, 159-160, 162, 390n
nötrofiller
bir kesiğin iyileşmesi, 392
miyelodyiplastik sendromla ilişkisi, 176
terimin ilk kez kullanılışı, 199
Wright tarafından boyanmaları, 78
yaralanma ve enfeksiyonlara verdiği yanıt, 199-201
Nurse, Paul, 119-120, 122-123, 124, 127, 134, 135, 136, 393
nükleoprotein (NP), 235-236, 238-239

O'Malley, Maureen A., 174
OCHRE (osteo, kondro ve retiküler) hücreleri, 383, 384, 385-388
Oldenburg, Henry, 38
orak hücre anemisi, 4, 18, 418-419, 420-422
organeller, 92n, 94-95, 96
organlar
Bichat'nın başlıca dokuları bir temel olması amacıyla tasviri, 48
embriyolarda ilk kez tanımlanışı, 157-158
gelişiminin embriyonik aşamaları, 160-163, 349n
hücrelerle arasındaki bağlayıcı ilişkiler, 174

içlerinde gerçekleşen olaylar hakkındaki yerel iletişim, 333-334
kanın iletişim (aktarım) sistemi, 176-177, 179
korunma ve onarılma yeteneği, 389-391
onarım süreci, 390-391, 393, 412
sürekli onarımı ve yenilenmesi, 393
Ayrıca bkz. belirli organlar
Orkin, Stuart, 421
Osler, William, 190
osmolalite, 346
osteoartrit, 417
başlıca yaşlanma hastalığı olarak, 379-380
Gremlin-1 floresan araştırmaları, 385-389
nedeni hakkındaki hipotez, 389
osteoblastlar, 381, 382, 383, 384, 390
Ayrıca bkz. OCHRE hücreleri
osteokalsin, 379n
osteoklastlar, 381
Otis, Laura, 5, 55
otizm, 320
otoimmün hastalıklar
CTLA4 geninin tetik kilit rolü, 268-269
görülen rahatsızlıkların kapsamı, 263-265
SARS-CoV2 enfeksiyonu, 284
Ayrıca bkz. belirli hastalıklar
otoimmün hastalıklarda CTLA4 genleri, 268-269
otoimmün hepatit, immünoterapi kaynaklı, 9, 277, 400
otoimmünite
çoklu T hücresi tetik kilitleri, 265-266
Ehrlich'in araştırmaları, 264
kanser tedavisinde muhtemel kullanımı, 265-266, 267
"kendilik" karşısında bağışıklık tepkisi, 235n
mutant müdahalesinin etkisi, 263
Ottenberg, Reuben, 182
Overton, Ernest, 90
Owen, Ray, 262
Ozick, Cynthia, 357, 377

ökaryotlar
basit öncüllerden evrimi, 85
hücre üst alemi olarak, 81
tek hücreli formdan çok hücreliliğe geçişi, 149
ölümsüz hücreler
bağışıklık hücreleri hastalığı olarak, 22
enflamasyon yanıtı vermesi, 198-199, 200
kansere karşı antikorlarla ilişkisi, 226
plak birikimi, 193
SARS-CoV2 enfeksiyonu ile ilişkisi, 284-285, 288
talidomid tarafından yok edilmeleri, 166
tip 7 diyabette, 342
tümörü tanıması, 266
yeni insanlarda kullanılma olasılığı, 16
öncül hücreler, 356, 362, 381n, 384, 386, 389, 393

Paget, Stephen, 407
Pagliuca, Felicia, 345
Palade, George, 94, 97-101
pankreas, 334-345, 347
adlandırılması, 334
beta hücrelerinde insülin sentezi ve iletimi, 342, 343, 344, 408
diyabetliler için, 414, 416
ilk tasvirleri, 334-336
kendisine saldıran otoimmün bozukluk, 263
Langerhans adacıkları, 336-337, 338
metabolik istikrarı sağlaması, 347
sindirim enzimlerini üreten asiner hücreler, 336, 338
yapay, tip 7
Pappenheim, Artur, 359
Paracelsus, 53
Parkinson hastalığı, 323n, 325, 344, 372, 407
Pasteur, Louis, 46, 69-70, 71-72, 73, 79, 83
patoloji
genel bir teori eksikliği, on sekiz ve on dokuzuncu yüzyıllarda, 32, 33
ilk çalışmalar, 31-32
miyasma teorisi, 31-32
Virchow'un araştırmaları, 33
Pauli, Wolfgang, 217, 233
Pauling, Linus, 217-218
Paxil, 323, 324, 325
PD-1 proteini ve T hücresi etkinliği, 269, 270
penisilin, 80
Pepys, Samuel, 41
peroksizom, 103, 106
Phipps, James, 205
pıhtı oluşumu
aspirinle korunma, 192
bir kesiğin iyileşmesi, 392
kalp hastalığıyla ilişkisi, 191
plateletler, 188-189
von Willebrand faktörü, 189
yaralanmanın tespiti ve pıhtılaşma süreci, 189

plasenta
embriyonik gelişimi, 158, 359, 370
plak birikimi, kalp hastalıklarında, 190-191, 192-194
tek plasentayı paylaşan ikiz hayvanlar, 261
plateletler
aspirinin etkinliğini azaltması, 192
aşırı üretimiyle meydana gelen kalp krizi, 189-191, 194
bir kesiğin iyileşmesi, 392
işlevi, 188
miyelodisplastik sendrom teşhisinde kullanılması, 175
nakli, 183
pıhtı oluşumu, 188-189
sinyal iletişim sistemi ve çapraz konuşma, 176
slayt içinde incelenme yöntemi, 174
tasvir edilmesi ve adlandırılması, 187-188
von Willebrand faktörü (vWf), 189
plazma
amacı, 179
nakli, 183
plazma hücreleri
antikor salgılanması, 215, 220, 222
kanser hücresiyle birleşmesi, monoklonal antikor tedavisinde, 225-226
monoklonal antikor meydana getirilmesi, 223
pluripotent kök hücreler, 343, 359, 370
pnömosistis pnömonisi (PCP), 246, 247
Popper, Karl, 339
Porter, Keith, 97, 98, 99n, 101
Porter, Rodney, 216
Porter, Roy, 5
Porter, W. T., 300
Porteus, Matt, 144, 146, 421-422
preformasyon, 51-52, 157
preimplantasyon genetik tanı (PGT), 139
proteazomlar, 94
proteinler
Ehrlich'in antikor üretme teorisindeki yeri, 214-215, 216
hücre bölünmesini koordine etmeleri, 117, 118, 121-123
hücre tarafından sentezlenmesi ve ihracı, 98-101
hücre zarının yüzeyinde bulunanlar, 91, 92, 200
pıhtılaştırıcı, 189
üzerlerine eklenen floresan işaretler, 378-379
Ayrıca bkz. belirli proteinler
proteinlerin floresanla işaretlenmesi, 378
protoplazma, 92-94, 105
Prozac, 323, 324, 325
psişist hastalık teorisi, 33
Purdy, Jean, 130-131, 132, 159
Purkinye (Purkinjĕ), Jan, 54n

Quake, Steve, 143

Rabinowitch, Eugene, 96
radyasyon hastalığı, 356
radyasyon maruziyeti, sonrasındaki kan hücresi üretimi, 359-362
rahim ağzı kanseri ve HPV aşısı, 206
Raspail, François-Vincent, 48-49, 50, 52-54, 59
Ratcliff, William, 151-153, 155
Rebrikov, Denis, 149, 167
Redi, Francesco, 69
Redman, Colvin, 99n
Remak, Robert, 52, 57, 92n, 113
retiküler hücreler, 383, 384
Ayrıca bkz. OCHRE hücreleri
retina, görme kaybı için gen terapisi, 108-110
Rh-faktörü, 181
ribonükleik asit (RNA). *Bkz.* RNA
ribozomlar
hücrede protein sentezi ve ihracındaki rolü, 100-101
RNA'nın bilgisini deşifre etmedeki rolü, 93-94
Richardson-Merrell, 164-166
rituksimab (Rituxan), 227
RNA (ribonükleik asit), 19
alt birimleri, 93
hücrede protein sentezi ve ihracındaki rolü, 101
içerdiği şablon ve kopyalayıcı moleküller ve kopyalanması, 83
kendini kopyalama özelliğinin evrimi, 83-85
kodladığı bilgiler, 93-94
küçük bir parçayla gen düzenlemesi, 141
proto-hücrenin kopyalanmasındaki rolü, 83
Robertson, Bruce, 183
Robertson, Oswald, 183
Rock, John, 127
Rose, Molly, 127, 128
Rosenberg, Steven, 267, 269
Roth, Philip, 352
Rothman, James, 101
Rushdie, Salman, 249
Ryan, Kay, 313

Sabatini, David D., 99n, 100n
Sadelain, Michel, 11
sağırlık geni, gen düzenleme önerisi, 147
Saletan, William, 417, 418
salisilik asit, 191-192
Salvarsan, 200n
Sam P. (kanser hastası), 7-9, 14, 21, 268, 272, 278, 395, 402, 405
Sandburg, Carl, 324
Sandel, Michael, 417-418, 419
Sanger, Fred, 222-223
SARS-CoV2 enfeksiyonu, 22, 278
  bağışıklık sistemi bilgisi, 285-286
  immünolojik ateş almama, 22, 284-285
  tip I interferon tepkisi, 283, 284-285, 286
  TLR7 gen mutasyonu, 283-284
  Ayrıca bkz. Covid pandemisi
Schatz, Albert, 80
Schekman, Randy, 101
Schleiden, Mattias, 1-3, 16, 53-54, 55, 57, 59-60, 106, 306
Schultze, Max, 187
Schwann, Theodor, 1-3, 16, 53-59, 60, 106, 306
Semmelweis, Ignaz, 73-74
serotonin, depresyonda, 322-323, 324
Service, Robert, 379
Shakespeare, William, 265
Shapin, Steven, 38
Sharpe, Arlene, 269
Shatz, Carla, 319
Shelton, Brian, 345
Shettles, Landrum, 125-126, 134, 149
Shizuru, Judith, 356
sığır çiçeği aşısı, 204-205
Siekevitz, Philip, 99
Siklin proteinleri
Siklinler, keşfi ve adlandırması, 120-121
simyacılar ve preformasyon teorisi 52
sinaps, 318
  budanması, 318-319
  depresyonda serotoninle ilişkisi, 323, 324
  glial hücre budaması, 319-320, 412
  kimyasal nörotransmiterlerin salınması, 321
  microglia'nın budanmasındaki rolü, 319
  nöronal sinyalin işlenmesindeki rolü, 315-317, 321, 322, 333
  sinir sistemi akson yapısındaki yeri, 307
sindirim enzimleri, pankreasta, 336, 338
sindirim, glukoz üretimi, 345
Singer, Seymour, 91
sinir sistemi
  glial hücreler, 317-320, 397
  Hodgkin ve Huxley'nin sinyal iletimini tasvir etmeleri, 309-310
  kimyasal nörotransmiterler, 314-316
  kurbağa nakil deneyi, 162-163
  nöral tüp öncülleri, 159
  nöronlar arasındaki boşluklar, 312-314
  sinyalin dendritte işlenmesi, 310-312
  sinyalin ilerleyişi, 310, 313
  yapısı hakkında Cajal'ın fikirleri, 307-308
  yapısı hakkında Golgi'nin görüşleri, 305-306
sinirler
  balon teorisi, 308
  embriyonik kök hücreleri, 370
  Galvani'nin "hayvansal elektrik" deneyleri, 308-309
  Hodgkin ve Huxley'nin sinyal iletimini tasvir etmeleri, 309-310
  ilk betimlemeler, 308
  kalp kasılmalarıyla ilişkisi, 303, 314-315
  nöral tüp öncülleri, 159
sistemik lupus eritematozus (SLE), 264-265
Sitala (Hint tanrıçası), 202-203, 206, 210, 211
sitokinler, 14, 198, 200, 284
sitomegalovirus (CMV), 229, 231n, 286
sitoplazma, 92, 93, 104
sitozol, 92
skleroderma, 264
Smith, Zadie, 287
Smithers, D. W., 403
Snell, George, 259, 260
Snow, John, 75-77, 79
Solomon, Andrew, 324
Sornberger, Joe, 362
Spemann, Hans, 161-162
sperm
  döllenme sırasında zigot oluşumdaki rolü, 156-157
  HIV bulaştırma riski, IVF'de, 141-142
  hücre bölünmesiyle üretimi, 112,
  IVF'de etkinleştirme deneyleri, 127, 129
  kuyruk mekanizması, 237
  kuyruklarındaki mitokondriler, 95
  üreme döngüsündeki rolü, 49-50, 116, 120
  yumurtayı inkübe ettiğine dair preformasyon teorisi, 52
spermatozoa, Leeuwenhoek tarafından etimlenmesi, 37, 39, 49

SSRI (seçici serotonin geri alım inhibitörleri) antidepresanları, 323-324
Steinman, Ralph, 243n-244n
Steptoe, Patrick, 126, 128-129, 130, 131, 132, 134, 148
Stevens, Beth, 318-321
Storb, Rainer, 367, 369
Strasburger, Eduard, 115n
Strathmann, Richard, 151
Styron, William, 322
su, böbrekte işlenmesi, 345-346
Sushruta, 258
Sutton, Walter, 114n
Südhof, Thomas, 101
süngerlerde kendiliği tanıma, 255, 256
süper-fagositler, kanser hücresine verilen tepkide, 206-207
sürücü hücre mutasyonları, kanserde, 395
Swammerdam, Jan, 54, 178
Šikšnys, Virginijus, 141n
Szent-Györgyi, Albert, 300-301
Szostak, Jack, 84

şarbon
  Koch'un organizmalar arasında transfer etmesi, 46, 69-71, 72
  Pasteur'ün bulaşma zerine deneyleri, 69, 72
şeker metabolizması
  böbrek tarafından işlenmesi, 346-347
  diyabetteki rolü, 338-339, 340, 341-343, 344
  hücrede enerji üretimi, 96
  insülinle ilişkisi, 342, 345
  kanser hücrelerinin bağımlılığı, 403
  kemik hormonun rolü, 379n

T hücre terapisi, 18, 266, 367
T hücreleri, 229-254
  adlandırılması, 229
  aşı yanıtındaki yeri, 205, 222
  CTLA4 geninin tetik kilit rolü, 268-269
  değişmiş (enfekte) kendiliği tespit etmesi, 234-236, 237, 238, 255-256, 260, 261
  gösterdiği tolerans, 261-263
  hücre dışındaki mikroplara verdiği tepki, 239-242
  hücre reseptörünü tanıması, 238-239, 245
  işlevi hakkındaki sorular, 229
  kanser hücrelerine verdiği tepkinin özgüllüğü, 266, 267
  kanser tedavisinde müdahalede bulunmaları için tümör hücrelerinin açığa çıkarılması, 8-9, 277
  kendiliği tespit etmesi, 233, 234, 237, 238
  mikroskop altında ilk kez görülmesinin heyecanı, 20-21
  Mukherjee'nin Enzo'yla birlikteki ilk çalışmaları, 230-232
  otoimmün hastalıklarla ilişkisi, 263
  özellikleri, 233-234
  reddetmedeki (kendilik olmayan karşısında toleranssızlığı) rolü, 261-262
  Townsend'in araştırması, 235-236, 237, 238, 242
  yamanın kabul veya reddedilmesindeki rolü, 233n, 258, 260-261
  Ayrıca bkz. katil T hücreler
T hücresi verilmesiyle terapi, lösemide, 13-15, 18, 266, 367
T regülatör (T reg) hücreleri, 263
Takahashi, Kazutoshi, 374
talidomid, 163-167
  doğum kusurlarına neden olmasının altındaki mekanizma, 166-167
  FDA'nın incelemesi, 165-166
  geliştirilmesi, 163-164
  Kelsey tarafından reddi ve doğum kusuru raporları, 164-165, 167
Talmage, David, 218
tarama, embriyo seçiminde, 139, 148
Tashiro, Yutaka, 99n
Tay-Sachs hastalığı taraması, 139
temel histokompatibilite genleri, 260
tetanos aşısı, 206, 212
Thomas, Dottie, 367, 368
Thomas, E. Donnall "Don," 364-368
Thomas, Lewis, 160, 219, 244
Thomson, James, 371, 372n, 373
Thomson, Leonard, 341
tıbbi yardımlı üreme, 124, 167. *Ayrıca bkz.* in vitro fertilizasyon
tıp
  dönüştürücü genetik teknolojilerin cazibesi, 148, 167
  hastalıkların hücresel seviyede analizi, 97
  hücre bölünmesi düzenlemesinin anlaşılmasının etkisi, 123-124
  hücrelerin keşfiyle ve dönüşümü, 17-18
  miyasma teorisi, 31-32
  Vesalius'un anatomik çalışmaları, 27-31

Till, James, 360-363, 365
timüs
  çıkarılmasının yarattığı etki, 229
  T hücresi olgunlaşmasındaki rolü, 229, 262
tip 7 diyabet, 16, 18, 342-343, 344, 414, 416
tip 7 interferon tepkisi, , 283, 284-285, 286
tiroid
  kanseri, 400
  kendisine saldıran otoimmün bozukluk, 263
TLR7 gen mutasyonu, 283-284
tolerans, bağışıklık sisteminde, 261-263
Tonegawa, Susumu, 221
Torok-Storb, Beverly, 365, 367
Townsend, Alain, 20, 234-235
  histokompatibilite (H2) proteinleri, 260
  virüsle enfekte olmuş hücrelerin katil T hücresi tarafından tespiti, 235-236, 237-238, 242
Travisano, Michael, 150
trofoblastlar, 159n
Tsokolov, Serhiy "Sergey", 17, 18
tuz
  böbrek tarafından işlenmesi, 346
  kandaki yoğunluğunun ölçülmesi, 346
tüberküloz, 31, 46, 60n, 79, 197, 211-212
Tüm Hastalıkların Şahı (Mukherjee), 22, 405n

Ulusal Araştırma Geliştirme Şirketi (NRDC), 224, 227
Unanue, Emil, 242
Upanişadlar, 267
uyarlanabilir bağışıklık sistemi
  antitoksinlere dair sorular, 212-214
  aşı yanıtı, 222
  aşılamayla etkisiz hale gelmesi konusundaki açmaz, 205-206
  doğuştan gelen bağışıklıkla CD4 hücre koordinasyonu, 244, 248
  Ehrlich'in antikor üretme teorisi, 214-215, 216, 217
  hayvanlar arasında bağışıklık transferi üzerine deneyler, 212
  hücre yüzeyindeki antijenlere dair sorular, 217
  yılan zehrine maruziyet ve insanlarda ısırılmaya direnç, 212
uzun kemiklerdeki büyüme plağı, 382-384, 385

üreme
  bir seçenek olarak IVF, 124
  temeli olarak hücre bölünmesi, 20, 112 (*Ayrıca bkz.* hücre bölünmesi; mayoz)
  tıbbi yardımlı, 124, 167 (*Ayrıca bkz.* in vitro fertilizasyon)

Vale, Ron, 208
Valentin, Gabriel Gustav, 54n
Vamana (Hindu mitolojisi), 281
van Beneden, Édouard, 115n, 116
van Swieten, Gerard, 205
variolasyon. *Bkz.* çiçek aşısı
Varmus, Harold, 268
Vavilov, Nikolai, 34
Vedic philosophy, 176-177, 256-257
Verve Therapeutics, 194-196, 414
Vesalius, Andreas, 28-30, 32, 308, 334, 379
viral bağışıklıktan kaçma, 231n
Virchow, Rudolf, 32-33, 52n, 53, 54n, 56-63
  Aryan özellikleri üzerine araştırması, 62-63
  Berlin'den ayrılmasına neden olan politik yazıları, 56-57
  hücre teorisinin kökeni olarak hücre bölünmesi, 57-58, 63, 69
  hücre teorisiyle ilgili öne sürdüğü ilkeler, 59
  hücresel fizyoloji araştırması, 57-58, 59, 63, 65, 69, 83, 89, 410
  hücresel patoloji üzerine araştırması, 23, 33, 58-59, 63, 66, 83, 134, 410
  hücresel yurttaşlık düşüncesi, 333, 407
  lösemide akyuvar hücrelerinin çoğalması, 55-56
  sosyal reform ve kamusal çalışmaları, 63
  Szent-Györgyi'nin araştırmasındaki rolü, 300
  tıbbi çalışmaları, 27, 32-33
virüsler
  davranışı hakkındaki sorular, hücrelerde 232-233
  gizlenmeleri ve bağışıklık sistemi, 229-230
  Mukherjee'nin Enzo'yla araştırması, 229-232
  tanıyan bağışıklık sistemi reseptörleri, 200
Volta, Alessandro, 309
von Behring, Emil, 212-213
von Liebig, Justus, 51

von Mohl, Hugo, 52n, 57, 92-93, 113
von Willebrand faktörü (vWf), 189
von Willebrand, Erik, 189

W.H. (hasta), 227
Waksman, Selman, 80
Waldeyer-Hartz, Wilhelm von, 113
Wang, Tim, 378, 384
Warburg, Otto, 403
Watson, James, 114n
Webster, John, 132
Weinberg, Bob, 403
Weisman, Joel, 245
Weissman, Irving, 356, 362-363, 364-365, 384-385
Whitehead, Emily, 10, 13-14, 17, 21, 23, 268, 368, 414
William K. (hasta), 419-420
Williams, David, 421
Wilson, Edmund, 115, 359
Wilson, Edward O. "E.O.", 318
Wirsung, Johann, 335-336
Woese, Carl, 82
Wolff, Caspar Friedrich, 158
Worthley, Dan
  Gremlin-1 tekniğini geliştirmesi, 378-379
  kemik büyüme plağı araştırması, 380, 382-384, 385
  osteoartrit araştırması, 385, 386, 389, 390
Wren, Christopher, 40
Wright, James, 188
Wurtzel, Elizabeth, 325

X ışını kristalografisi, 47
X'e bağlı hastalıklar için IVF taraması, 138-139
X'e bağlı, immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati (IPEX) sendromu, 263

Yaffe, Michael, 402
Yamanaka, Şinya, 375-376, 397
Yashodhara (Hindu mitolojisi), 217
yaygın, az farklılaşmış lenfositik lenfoma (DPDL), 224-225
Yeats, William Butler, 239
yeni insan
  hücresel tıbbın doğuşu, 15, 16, 18
  hücresel yeniden mühendislik, 412
  karşılıklı bağlantılılığı öğrenme gerekliliği, 407
  terimin kullanımı, 16
  yaratılması konusunda Greengard'la konuşma, 413-414
yılan zehri maruziyeti ve insanda ısırmaya karşı direnç, 212
yolcu hücre mutasyonu, kanserde, 395
Yong, Ed, 81
Yu Jun, 137, 147
yumurtalar
  döllenme sırasında zigot oluşumu, 156-157
  hücre bölünmesiyle üretimi, 112,
  spermle geliştirilmesine yönelik preformasyon teorisi, 52
  üreme döngüsüyle ilişkisi, 116, 120

zatürree
  bağışıklık yetmezliğinde, 64, 176
  covid enfeksiyonunda, 278, 279, 282
  Galen'in humoral teorisi, 177
Zhang, Feng, 141
zigot döllenme sırasında oluşumu, 156-157
  IVF'nin başarısı için en olası olanların tanımlanması, 134-136
  JK'nin IVF'de gen düzenleme deneyi, 142
  üreme döngüsüyle ilişkisi, 116, 120
zimelidin, 323
Zimmer, Carl, 349
Zinkernagel, Rolf, 235-236, 238, 243