

Doğacak Bebeğin Gen Haritasını Okumak

Bilim insanları anne karnındaki bebeğin gen haritasını çıkarmayı başardı. Bu gelişme sağlık açısından dev bir adım olmakla birlikte pek çok etik soruyu da beraberinde getiriyor. Doğacak çocuğunuzun sağlıklı olup olmayacağını veya gelecekte hangi hastalıklara yakalanacağını şimdiden bilmek ister miydiniz? Ya doğacak bebeğiniz sayıları binleri bulan genetik hastalıklardan birini taşıyorsa?



“Ne yapabiliriz?” diye sorduğunda doktorun cevabı “Bebeğinizi eve götürün, ona verebileceğiniz bütün sevgiyi verin, iyi bakın.” olmuştu. Dünyanın başına yıkıldığını hissetmişti genç anne. Bebeği Travis'e Tay Sachs hastalığı teşhisi konmuştu.

2004 yılının 12 Nisan'ında, pırl pırl bir ilkbahar gününde dünyaya gelmişti Travis. Doğumu problemsiz olmuştu. Ertesi gün annesiyle birlikte taburcu olup evin yolunu tutmuşlardı. İlk bir iki ay, her yeni doğan gibi o da evin neşe kaynağıydı. Her şey normal gidiyordu. İlk defa nefes alma zorluğu yaşadığında annesi endişeyle onu doktora götürmüştü, doktora önemli bir şey olmadığını söylemişti. Bundan sonraki birkaç ayda Travis'in solunum güçlüğü devam etmiş, ama her defasında doktorlar önemli bir şey olmadığını söyleyerek onları eve göndermişti. Yalnız annesi bir anormallik olduğunu hissetmişti. Aradan aylar geçtikçe solunum güçlüğüne diğer problemler eklendi. Bir süre sonra Travis dik oturamaz ve başını dik tutamaz oldu, artık mama şişesini de tutamıyordu. Bebeğinin ciddi problemleri olduğundan şüphesi olmayan anne, çareyi başka bir hastaneye başvurmakta buldu. Buradaki doktor Travis'i hastaneye yatırarak bir dizi test uyguladı. Travis'in MRI ile çekilen beyin görüntüsü, iyileşmesi mümkün olmayan ciddi bir rahatsızlığın izlerini taşıyordu. Göz doktoru da Travis'i muayene etmiş, gözünün gerisinde “kiraz kırmızısı lekeler” gördüğünü ve bunun iyiye işaret olmadığını söylemişti. Bütün bu test sonuçları Travis'in bir genetik hastalık olan Tay-Sachs hastalığına yakalandığını belgeliyordu.

Gün geçtikçe Travis'in durumu daha da kötüleşti. Normal yollardan beslenemediği için gıdasını besleme borusu aracılığıyla almaya başladı. İki yaşına girdiğinde yirmi dört saat bağlı kaldığı oksijen tüpü yardımıyla soluyabiliyordu. Acılarını dindirmek için ağrı kesiciler alıyordu. Bazı günler üst üste epilepsi nöbetleri geçiriyordu. Arada bir iyi günleri olduğunda annesi sevgi ile onu kollarına alıp yatağının yanındaki sandalyede saatlerce oturuyor, onun yüzünü seyrediyordu. Yine böyle bir öğleden sonra, 2 yaş 10 aylık Travis, annesinin kollarında yaşama veda etti.

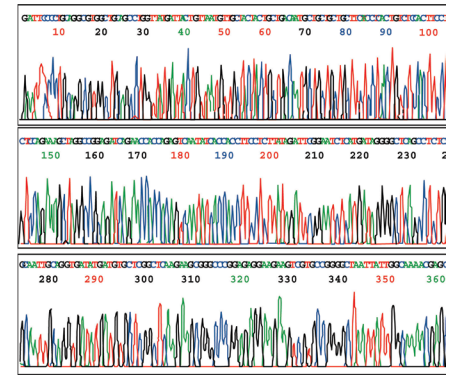
Tay-Sachs genetik bir hastalık. Genellikle Doğu Avrupa kökenli Yahudilerde görülen bu hastalığa sahip bebekler, yaşamlarının ilk altı ayında normal çocuklardan farksızdır. Ancak altıncı aydan sonra zihinsel ve fiziksel gelişimde yavaşlama gözlenir. Travis ve onun gibi Tay-Sachs hastalığına yakalanan diğer çocukların vücudu heksoz aminidaz adı verilen bir enzimi üretmiyor. Bunun sonucu olarak bu enzimin metabolize ettiği gangliosit molekülü bebeğin beyininde birikiyor. Birikim arttıkça bebek hareketsizleşmeye ve tepki vermemeye başlıyor. Bunu körlük, sağırılık ve felç takip ediyor. Bu çocuklar genellikle dört veya beş yaşında yaşama veda eder. Epidemiyoloji çalışmaları her 30 Aşkenaz Yahudisinden birinin Tay-Sachs hastalığı açısından taşıyıcı olduğunu gösteriyor.

Tay-Sachs, tek bir gendeki bozukluk nedeniyle ortaya çıkan binlerce genetik hastalıktan sadece biri. Bu hastalıklar çok ender görülseler de istatistiksel olarak doğan her yüz çocuktan birini etkiliyor.

Tay-Sachs hastalığı “çekinik kalıtım” adını verdiğimiz kalıtım yolunu izler. Her birimiz, yaklaşık 25 bin civarındaki genimizin her birinin, biri annemizden diğeri babamızdan gelen iki varyantını taşırız. Çekinik hastalıkların ortaya çıkması için ona neden olan mutasyonun hem annemizden hem de babamızdan gelen gende olması gerekir. Sadece bir gende mutasyon olması hastalığın ortaya çıkması için yeterli değildir, bununla beraber bu fertler “taşıyıcıdır”. Çünkü bu fertler aynı genin biri mutasyonlu diğeri sağlıklı iki varyantını taşır ve sağlıklı genden dolayı da hasta olmazlar. Travis'in hem annesi hem de babası Tay-Sachs mutasyonu açısından taşıyıcıydı. Bu nedenle de çocuklarının Tay-Sachs hastalığına yakalanma olasılığı % 25'ti.

Şimdi bir an için kendinizi onların yerine koyun ve hamileliğin ilk birkaç haftasında yaptıracağımız bir genetik testle çocuğunuz daha anne karnındayken, ileride Tay-Sachs hastalığına yakalanıp yakalanmayacağını öğrenebileceğinizi varsayın. Test sonucunun, doğacak çocuğunuzun Travis gibi % 25'lik grupta olduğunu belirlediğini varsayın. Ne yapardınız?

Günümüzde doğum öncesi genetik testler çoğunlukla kromozom anomalilerinin tespiti amacıyla yapılıyor. En yaygın olanı Down Sendromu. Tıp literatüründe “amniyosentez” olarak bilinen teste, bir iğne ile rahim sıvısından örnek alınıyor. Rahim sıvısında fetüsten kopmuş ve artık fetüs tarafından kullanılmayan hücreler de bulunur. Fetüs kökenli oldukları için bu hücrelerin genetik malzemeleri fetüsünki ile aynıdır. Bu hücrelerin laboratuvarında incelenmesi sonucu, doğacak bebeğin, örneğin kromozomlarının sayısal veya yapısal herhangi bir anormallik gösterip göstermediğine bakılır. Kromozom anomalileri genellikle hücre bölünmesi (mitoz ve mayoz bölünme) esnasında ortaya çıkar. Bazı kromozom anomalileri yumurta ve sperm hücrelerinin oluşumu sırasında ortaya çıkıyor, ancak kalıtsal olan yani annede veya babada olup da çocuğa geçen kromozom anomalileri de var. Bu nedenle eğer çocukta kromozom anomalisi tespit edilmişse, annenin ve babanın da aynı anomaliiyi taşıyıp taşımadığına bakılıyor. “Koriyonik villus örnekleme” olarak bilinen ve doğum öncesi genetik tanı amacıyla kullanılan bir diğer testte ise bir iğne yardımı ile plasenta dokusundan küçük parçacıklar alınır. Alınan bu dokunun incelenmesinden, doğacak bebeğin herhangi bir anomaliiye sahip olup olmadığı



belirlenir. Amniyosentez testi gibi bu test de “invaziv” yani vücuda girilerek yapılan bir testtir. Ender olmakla birlikte (% 1 veya daha az) her iki testte de düşük, kanama, kramplar ve enfeksiyon gibi istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle yan etkileri olmayan yeni tanı yöntemlerinin bulunması çok önemliydi.

İlk defa 1997 yılında, Oxford Üniver-sitesi'nden bir grup araştırmacı, kanser hastalarının kanlarında tümöre ait DNA bulunmuş olmasından esinlenerek yaptıkları araştırmada, hamile annenin kanında doğacak bebeğe ait DNA tespit ettiklerini bilim dünyasına duyurdu. Araştırmacılar, çocuklarının erkek olacağı bilinen 43 hamile kadından elde ettikleri kan plazması örneklerinde, doğacak bebeğin Y kromozomuna (erkeklik kromozomu) ait DNA izleri bulmaya çalıştı. Kız çocuğu olacağı bilinen 13 hamile kadından ve hamile olmayan 10 kadından alınan plazma örnekleri, çalışmanın kontrol gruplarını oluşturdu. Kontrol deneklerden elde edilen örneklerin hiçbirinde Y kromozomuna ait DNA'ya rastlanmazken, erkek çocuğa hamile kadınların kanından elde edilen sadece 10 mikrolitrelik bir örnekte (1 mikrolitre = 1 mililitrenin binde biri) Y kromozomuna ait DNA tespit edildi. Bu sonuç genetik anormalliklerin amniyosentez ve korionik villus örnekleme gibi yan etkileri olabilen "invaziv" testler yerine, hiçbir riski olmayan ve fetüsün dokularına dahi dokunmadan, anneden alınacak birkaç damla kanda belirlenebileceğini müjdeliyordu.

Bu çalışmadan sonra çok sayıda bilim insanı aynı yöntemi kendi deneklerinden elde ettikleri plazmalara uyguladı. 1997-2011 arasında bu amaçla 3524 erkek ve 3017 kız çocuk hamileliği üzerinde yapılan çalışmalarda, yöntemin başarısının sırasıyla % 95,4 ve % 98,6 olduğu bulundu. Ayrıca yöntemin hamileliğin 7'inci haftasından itibaren güvenilir sonuçlar verebildiği de ortaya çıktı.



Şimdiye kadar yapılan çalışmalar annenin kanında bulunan ve "hücre dışı DNA" olarak adlandırılan bu DNA moleküllerinin yaklaşık % 13'ünün fetüs kökenli olduğunu gösteriyor. Aklınıza şöyle bir soru gelebilir: Dizilim farklılıkları dışında, fetüsün DNA'sını annenin DNA'sından ayıran bir işaret olmadığına göre, kanda yüzen bu DNA parçalarının hangisinin anneye, hangisinin fetüse ait olduğu nasıl ayırt ediliyor? Araştırmacılar anneye ve fetüse ait DNA'nın birbirine oranının hep aynı kaldığını ve fetüse ait DNA parçalarının, anneye ait olanlardan daha kısa olduğunu buldu. Annenin hücre dışı DNA fragmanlarının çoğunun 166 baz çifti uzunluğunda olmasına karşın fetüsün DNA'sının çoğunun 143 baz çifti uzunluğunda olduğu belirlendi.

2010 yılında aynı gruptan araştırmacılar doğacak bebeğin gen haritasının tümüne ait bilginin anne kanından elde edilebileceğini, ayrıca doğacak bebeğin beta talasemi adı verilen bir kan hastalığına yakalanıp yakalanmayacağını belirledi. Beta talasemi, Tay-Sach hastalığı gibi "çekinik kalıtım" izleyen bir hastalıktır. Söz konusu araştırmada DNA'ları incelenen annenin ve babanın beta talasemi taşıyıcısı olduğu ve HBB genlerinde mutasyon taşıdıkları biliniyordu. Annenin ve babanın taşıyıcı olması, her ikisinin de biri mutasyonlu diğeri sağlıklı HBB genlerine sahip olduğunu gösteriyordu. Araştırmada hem annenin ve babanın, hem de anne kanındaki çocuğun DNA'larının incelenmesi sonucu, bebeğin de taşıyıcı olduğu, yani HBB geninin birinin mutasyonlu diğerin normal olduğu ortaya çıktı. Elde edilen veriler mutasyonlu HBB geninin bebeğe babadan geçtiğini de gösteriyordu.

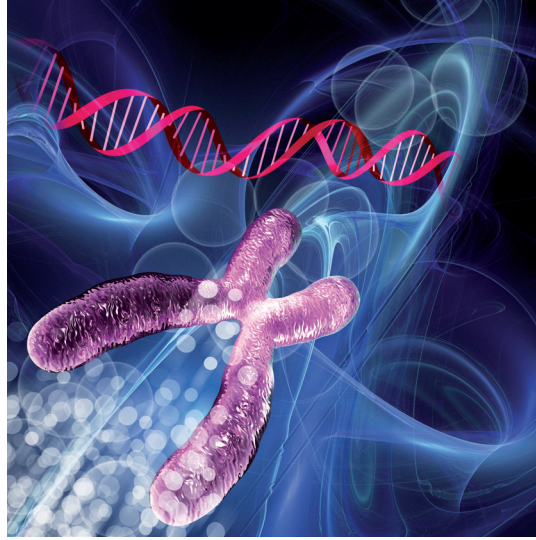
Haziran'ın ilk haftasında *Science Translational Medicine* dergisinde yayımlanan ve Seattle'daki Washington Üniversitesi'nden bir grup bilim insanının imzasını taşıyan bir makale, 18,5 haftalık hamile bir anneden alınan kandan, hem annenin hem de doğacak bebeğin gen haritasının tamamının çıkarıldığını duyuruyordu. Babanın gen haritası kendisinden alınan tükürük örneğinden çıkarılmıştı. Araştırmacılar bu üç gen haritasını (anne, baba ve doğacak çocuğun gen haritası) süperbilgisayarlar ve karmaşık yazılımlar kullanarak birbirleriyle karşılaştırdı ve bebeğin DNA'sının hangi kısımlarının babadan, hangi kısımlarının anneden geldiğini belirledi. Annede ve babada olmadığı halde bebekte ortaya çıkan mutasyonları belirlemek, araştırmacıların önemli bir diğer başarısı oldu. Çünkü ciddi pek çok genetik hastalık, bu tür mutasyonların eseridir ("spontan mutasyon" olarak adlandırılan bu tür mutasyonların zekâ geriliğinin ve öğrenme kusurlarının yaklaşık % 10'una neden olduğu tahmin ediliyor). Fakat bebekte görüleceğini tahmin ettikleri mutasyonların sayısı gerçeği tam yansıtmıyordu. Araştırmacılar doğumdan sonra, bebeğin kordon kanını kullanarak gen haritasını çıkarıp önceki analizlerinde belirledikleri dizilimle karşılaştırdıklarında, görüleceğini tahmin ettikleri mutasyon sayısının, gerçekte olandan çok daha yüksek olduğunu gördü. Bununla beraber bebekte ortaya çıkan 44 mutasyondan 39'unu belirleyebilmişlerdi. Bu mutasyonların hiçbirisi hastalığa neden olan türden değildi.

Yöntemin hamileliğin daha erken dönemlerinde de işe yarayıp yaramayacağını belirlemek üzere araştırmacılar bu sefer 8,2 haftalık hamile bir kadının bebeğinin gen haritasını çıkardı. Doğumdan sonra belirledikleri gen haritası ile karşılaştırdıklarında bulgularının % 95 oranında doğru olduğunu gördüler. Araştırmanın lideri Jay Shendure, testin iyileştirilmesi gerektiğini, henüz klinik uygulamalara hazır olmadığını bildiriyor.

Bu konuda liderlik yapan ve ilk çalışmalara imza atan Dennis Lo, pek çok gelişimsel hastalığa netür genetik bozuklukların neden olduğunun henüz bilinmediğini, bu tür testlerin annenin ve babanın endişelenmesine yol açacağı için de şimdilik dikkatli olunması gerektiğini vurguluyor. Ancak bilim insanları bu araştırma sonuçlarının bir ilk olmakla birlikte, geleceği şekillendirme açısından çok önemli olduğunu vurguluyor. Yakın bir gelecekte hem yöntemin eksikliklerinin giderileceğine, hem de maliyetinin azalarak sağlık sisteminin bir parçası olacağına kesin gözüyle bakıyorlar. Şu anda 50 bin dolar olan maliyetin yakın bir gelecekte bin doların altına düşmesi bekleniyor. İlk gen haritasının tamamlanması 13 yıl sürmüş, yaklaşık 3 milyar dolara mal olmuştu. Geçtiğimiz aylarda Life Technologies adlı şirket, geliştirdiği "ion torrent" dizilim belirleme tekniği ile bir kişinin gen haritasının bir günde ve 1000 dolara belirlenebildiğini açıkladı. DNA dizilim yöntemlerinde yaşanan bu gelişmelerin devam edeceği ve her doğan çocuğun gen haritasının çıkarılacağı günlerin yakın olduğu artık bilim çevrelerinde kabul edilen bir gerçek. Bu gelişmeler şüphesiz kişisel tıbbın günlük yaşantımıza girişinin habercileri (bkz. Karacay, B., "Kişisel Tıp" TÜBİTAK *Bilim ve Teknik Derisi*, Nisan 2010).

Bu tür testlerin uygulanmasının uzun vadede genetik hastalıkların pek çoğunu ortadan kaldırması dahi söz konusu. Tay-Sachs hastalığı buna iyi bir örnek. 1970'lerde geliştirilen bir test sayesinde taşıyıcı kişilerin belirlenmesi mümkün olunca, çocuk sahibi olan Askenaz Yahudisi çiftlerin çoğu bu testi yaptırmaya başladı. Taşıyıcı çiftler ya çocuk sahibi olmayı tercih etti ya da doğum öncesi test yaptırdılar ve Tay-Sachs belirlenmesi durumunda hamilelikleri sonlandırdılar. Program o kadar başarılı oldu ki Askenaz Yahudileri arasında Tay-Sachs hastalığı ile doğan çocukların sayısı neredeyse sıfırlandı.

Öte yandan bu tür bir test etik problemleri de beraberinde getiriyor. Bazı kültürlerin veya dini inanç gruplarının yöntemin kullanımına karşı çıkacağına kesin gözüyle bakılıyor. Ayrıca hangi hastalıklarda hamileliklerin sonlandırılabilceği tartışması şimdi-



den başladı. Örneğin Tay-Sachs gibi ölümcül hastalıklara neden olan mutasyonlara bakış açısı, ileri yaşlarda ruhsal hastalıklara neden olacak mutasyonlara bakış açısından farklı olmalı mı? Önemli bir diğer nokta, aynı yöntemin hastalık genlerinin tanısını mümkün kılmanın yanı sıra doğacak bebekte olması istenebilecek özelliklerin tespitini de mümkün kılması. Ebeveynlere arzu ettikleri özellikleri taşıyan çocukları seçme şansı verilmeli mi? Etik problemlerin bir diğer kaynağının sağlık hizmetlerine ulaşım konusunda olacağı tahmin ediliyor. Sağlık sigortasının özel olduğu ülkelerde gen haritası bilgilerinin sigorta şirketlerinin eline geçmesi, ortalamaya göre sağlık hizmetlerine çok daha fazla ihtiyacı olacak pek çok insanın sağlık hizmetlerinden yoksun bırakılması sonucunu da doğurabilir. Bu kişilerin ömür boyu tedavi görmesi gerekeceğinden sigorta şirketleri bu insanları sigortalamak için ellerinden geleni yapacaktır. Böyle bir senaryonun gerçekleşmesini engellemek için ABD Senatosu 21 Mayıs 2008'de "Genetik Bilgiye Dayalı Ayrımcılığı Önleme" yasasını kabul ederek kişilerin genetik bilgisinin sağlık hizmetlerinde ve işe alınma sırasında kullanılmasını yasakladı. Ülkemizde de biran önce böyle bir yasa çıkarılarak, vatandaşlarımızın genetik bilgilerinin, yaşamın hangi alanında olursa olsun, kendi aleyhlerine kullanılmasının şimdiden önlenmesi gerekiyor. Bu yazının, ülkemizdeki ilgililerin bu konudaki girişimlerine esin kaynağı olmasını ümit ediyorum.

Kaynaklar

Lo, Y. M., Chiu, R. W., "Genomic Analysis of Fetal Nucleic Acids in Maternal Blood", *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, Sayı 13, s. 10.1-10.22, 2012.
Lo, Y. M., Corbetta, N., Chamberlain, P. F., Rai, V., Sargent, I. L. ve ark., "Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum", *Lancet*, Sayı 350, s. 485487, 1997.
Devaney, S. A., Palomaki, G. E., Scott, J. A., Bianchi, D. W., "Noninvasive fetal sex determination

using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis", *JAMA*, Sayı 306, s. 627-636, 2011.
Kitzman, J. O., Snyder, M. W., Ventura, M., Lewis, A. P., Qiu, R., Simmons, L. E., Gammill, H. S., Rubens, C. E., Santillan, D. A., Murray, J. C., Tabor, H. K., Bamshad, M. J., Eichler, E. E., Shendure, J., "Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus", *Science Translational Medicine*, Sayı 4, s. 1-8, 2012.



Bahri Karacay, Iowa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü, Çocuk Nörolojisi Kürsüsü öğretim üyesidir. Nörolojik doğum kusurları üzerinde genler düzeyinde yaptığı araştırmalar Amerikan Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından destekleniyor. Karacay'ın ilk kitabı "Yaşamın Sırrı DNA" TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları arasında yayımlandı. www.bahrikaracay.com/blog

