

Çevresel Etkilerin "Genom"u

Ekspozom

İnsan Genom Projesi'nin tamamlanması dünya kamuoyunda insan sağlığına ilişkin çok yüksek beklentiler oluşturdu. Örneğin projenin sonuçlarının hastalıkların tedavisi ve yeni ilaçlar geliştirilmesi yönünde bir devrim yaratacağı düşünülüyor. Bu beklentinin oluşmasındaki sebeplerden biri proje sonucunda pek çok kronik hastalığın ilişkili olduğu genlerin ortaya çıkarılmasıdır. Oysa yapılan araştırmalar kronik hastalıkların oluşmasını % 70-90 oranında genetik olmayan etmenlere bağlıyor. Üstelik genlerin bu kadar üzerine düşen sadece kamuoyu değil, bilim dünyası da çok daha öncelikli ve çok daha kapsamlı olarak genlerin hastalıklarla ilişkisine odaklanmış durumda. Bugün çevresel etmenlerin hastalıklarla ilişkilerini inceleyen bir grup bilim insanı, kronik hastalıkların gerçek anlamda anlaşılabilmesi için tıpkı tüm genetik bilgimizi inceleyen "genom" yaklaşımı gibi, maruz kaldığımız tüm çevresel etmenleri bir bütün olarak ele alan bir "ekspozom" yaklaşımının benimsenmesi yönünde görüş birliği içinde.

Çevre-gen etkileşimi yaşam bilimlerindeki çok temel konulardan biri. Kronik hastalıkların oluşumunda hem çevresel hem genetik etmenlerin etkili olduğu bilirse de araştırmalar kronik hastalık risklerinin % 70-90 oranında çevresel etmenlere bağlı olduğunu gösteriyor. Bu yüksek oran kronik hastalık riskinde çevrenin öneme işaret ediyor. Yine de epidemiyoloji (hastalıkları ve ilintili etmenleri popülasyon düzeyinde inceleyen bilim dalı) araştırmacıları, giderek artan oranda genetik etmenlerle ilgili araştırmalara yöneliyor. İnsan Genom Projesi sürecinde elde edilen genomik araçlar, biyoinformatik yöntemleriyle birlikte epidemiyologlara kronik hastalıkların genetik yönünü araştırma imkânı sağladı. Genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmaları (Genomewide association studies, GWAS) belirli genlerin bir hastalığın oluşumundaki etkilerine ilişkin ipuçları veriyor. Ancak yapılan araştırmalara göre hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen gene sahip bireylerin hastalık belirtilerini gösterme oranları genellikle düşük oluyor. Bu da gen-çevre ve aynı zamanda gen-gen etkileşimlerinin önemli olabileceğini düşündürüyor.

Gen ve genom araştırmalarındaki bu gelişmelere karşın, kişilerin maruz kaldığı çevresel etkilerin nicel olarak değerlendirilmesini sağlayan, örneğin havadaki, sudaki, besinlerdeki ve insan vücudundaki kimyasalları ölçmeye yarayan teknikler konusunda 1970'lerden beri pek fazla gelişme sağlanamamış. Maruz kalınan çevresel etkilerin ölçümündeki en önemli eksikliklerden biri, çevresel etmenleri çok kısa sürede toplu olarak ölçebilecek yüksek girdi-çıkıtlı teknolojilerin (çok kısa sürede on binlerce genin dizilimini ortaya çıkaran dizi analizi robotları gibi) bulunmaması. Bu durum epidemiyologları, kişilerin maruz kaldıkları çevresel etmenleri kişilerin kendilerine sorarak, yani anketler uygulayarak araştırmaya sevk etmiş. Ancak sıra dışı birkaç durum dışında bu öz-raporlama yöntemi çevre-gen etkileşimlerini ortaya çıkarmada yeter-

siz görünüyor. Çünkü bir tarafta objektif ve nicel olarak belirlenen genom bilgisi varken, diğer tarafta çevresel etmenlere ilişkin kişilerin öznel tespitlerine dayalı ve muhtemelen genom bilgisi kadar sayısallaştırılmayacak nitelikte bir bilgi birikimi var. Kronik hastalıkların temel sebeplerinin ortaya çıkarılabilmesi için çevresel etkilerin daha kapsamlı ve nicel biçimde anlaşılması gerekiyor.

Genlere ve maruz kalınan çevresel etmenlere ilişkin bilgi birikimleri arasındaki bu uçurumu fark eden moleküler epidemiyolog C. Paul Wild 2005 yılında yazdığı bir makalede, maruz kalınan çevresel etmenlerin değerlendirilmesinde metodolojik gelişmelerin gerektiğini vurgulamak amacıyla "ekspozom" kavramını ortaya attı. Wild, ekspozomu doğum öncesi dönemden itibaren yaşam boyu maruz kalınan etmenlerin (yaşam tarzlarından kaynaklı etmenler dahil) tamamı olarak tanımlıyor.

En önemli çevresel etkilerin belirlenmesinin önündeki engellerden biri, epidemiyoloji araştırmalarının çeşitli etmenler arasında bölünmüş olması. Epidemiyologlar çevresel riskleri araştırırken hava ve su kirliliği, diyet ve obezite, enfeksiyon türleri gibi belirli bir etmen kategorisine odaklanma eğilimi gösteriyor. Oysa bu gibi etmenlerin hepsinin kronik hastalıklarda etkisi olabileceği için bunların ayrı ayrı değil hep birlikte incelenmesi gerektiği düşünülüyor.

Yeni Bir Çevre Tanımı

Ekspozom yaklaşımının öncülerinden Stephen M. Rappaport ve Martyn T. Smith çevresel etkilerin daha bütünsel olarak değerlendirilebilmesi için, toksik etkilerin vücuttaki önemli molekülleri, hücreleri ve fizyolojik süreçleri etkileyen kimyasallar yoluyla oluştuğunun fark edilmesi gerektiğini söylüyor. Bu bağlamda çevreyi vücudun iç kimyasal ortamı ve çevresel etkileri de bu iç ortamda bulunan biyolojik olarak etkin kimyasalların miktarı olarak tanımlanıyor. Dolayısıyla çevresel etkiler vücuda çevreden, örneğin havadan, sudan ve besin-



Getty

lerden giren kimyasallarla kısıtlanmayıp iltihaplar, oksidatif stres (reaktif oksijen türlerinin denge-siz olarak artması), lipid peroksidasyonu (yağların yakıldığı ve serbest radikallerin oluştuğu kimyasal süreç), enfeksiyonlar, bağırsak florasının (mikro-organizmalar) etkinlikleri gibi birtakım doğal süreçler sonucu oluşan kimyasallar da çevresel etkilere dahil ediliyor. Bu iç kimyasal çevre, iç ve dış kaynaklardaki birtakım değişimler, yaşlanma, enfeksiyonlar, yaşam tarzı, stres, psikolojik etmenler ve önceden var olan hastalıklar gibi sebeplerle yaşam boyu sürekli bir dalgalanma gösteriyor.

Ekspozom Yaklaşımı Nasıl Uygulanacak

Ekspozom yaklaşımını savunan araştırmacılar arasında bu yaklaşımın en etkin biçimde nasıl uygulanabileceği üzerine tartışmalar sürüyor. Genel olarak insan ekspozomunu tümüyle karakterize etmek zor görünüyor, ancak yine de yaşamın farklı dönemlerinde insan ekspozomuna dair birer “ens-tantane” yakalamak için çeşitli stratejiler geliştirilebileceği düşünülüyor.

Bir kısım araştırmacı aşağıdan-yukarıya bir yaklaşımı benimseyerek, bireyin ekspozomundaki her bir dış kaynaktan gelen kimyasalların çeşitli zamanlarda ölçülmesine yönelik araştırmalar tasarlıyor. Bu yaklaşım önemli etkilerin havayla, suyla ve beslenmeyle ilişkilendirilmesini sağlasa da çok fazla çaba gerektiriyor ve iç kimyasal çevreye dair cinsiyet, obezite, iltihaplar ve stres gibi etmenlerden kaynaklı unsurları gözden geçiriyor.

Buna karşılık Rappaport ve Smith'in de benimse-diği yukarıdan-aşağıya yaklaşımı, bir bireyin kanındaki tüm kimyasalların (ya da bu kimyasalların işlenmiş ürünleri veya etkileri) ölçüldüğü bir strateji öneriyor. Bu strateji her bir örnekleme zamanına ait tek bir kan örneği gerektirecek ve bireyin iç kimyasal çevresini yansıtacak. Önemli çevresel etkiler tespit edildiğinde ise ek araştırmalarla bu etkilerin kaynağı ve bu etkileri azaltma yöntemleri bulunabilecek.

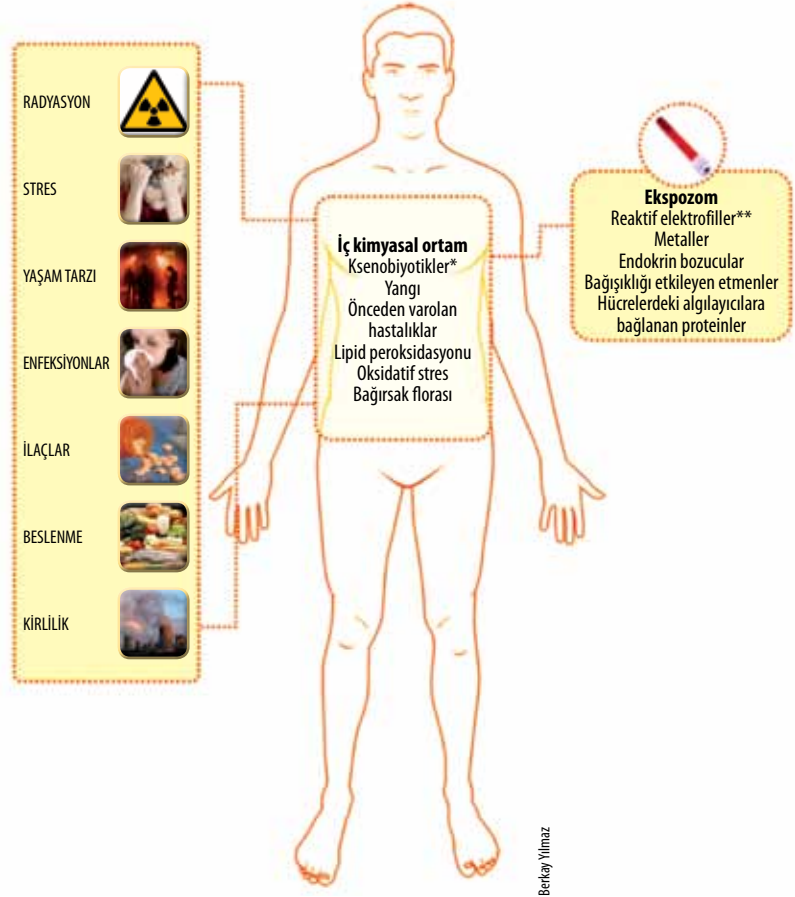
Yukarıdan-aşağıya yaklaşımın mümkün olabilmesi için, ekspozomun hastalığa sebep olduğu bilinen en belli başlı toksik madde sınıflarının (reaktif elektrotiller, endokrin (hormon) bozucular, bağışıklık tepkilerini değiştiren maddeler, hücredeki algılayıcılara bağlanan maddeler ve metaller) bir pro-

filini içermesi gerekiyor. Bu maddelere maruz kalınıp kalınmadığı, kandan -ya doğrudan ölçümlerle ya da bu maddelerin fizyolojik süreçler (örn. metabolizma) üzerindeki etkileri ölçülerek- izlenebilir. Bu süreçler kanda “damga” ya da biyoişaretçi olarak işlev görebilecek ürünler oluşturuyor. Örneğin en geniş zehirli kimyasal sınıfını oluşturan reaktif elektrotiller, kanda genellikle ölçülemiyor. Ancak elektrotillerin metabolitleri (elektrotiller metabolize edildikten sonra ortaya çıkan ürünler) serumda saptanabilir ve elektrotillerin kandaki nükleofillerle, örneğin serum albüminiyle tepkimeleri olası işaretler oluşturabilir. Östrojen etkinliği endokrin bozucuların takibinde kullanılabilir ve serumdaki biyoişaretçiler yoluyla ölçülebilir. Bağışıklık tepkisini etkileyen maddeler serumda ölçülebilen kemokinlerin ve sitokinlerin üretimini tetikliyor. Hücre algılayıcılarına bağlanan kimyasallar, yüksek girdi-çıktılı taramalarla tespit edilebilen serum biyoişaretçilerinin üretimini uyarıyor. Metaller, hormonlar, patojenlere özel antikolar ve hücrelerin stres durumunda salgıladığı proteinler hâlihazırda ölçülebiliyor. Biyolojik açıdan önemli çevresel etkilerin birikimi lenfosit gen ifadelerindeki değişimlerin ve DNA’daki kimyasal değişikliklerin (örneğin metilasyon) ölçülmesi yoluyla belirlenebilir. Dolayısıyla yukarıdan-aşağıya yaklaşımla, ekspozomu karakterize edebilmek için çeşitli genomik, proteomik ve metabolomik yöntemler kullanılarak veri toplanabileceği öngörülüyor.

Ekspozom Yaklaşımının Geleceği

Ekspozomun karakterize edilmesinin önünde, DNA dizi analizi teknolojileri henüz çok ilkelken başlayan İnsan Genom Projesi’nin başlangıçta karşılaştığına benzer bir teknolojik zorluk var. Binlerce bireyden alınan az miktarda kan örneğini işleyecek analitik sistemler gerekiyor. Ardışık kütle spektrometrisi, gen ve protein çipleri, mikroakışkan sistemler buna elverebilecek teknolojiler olarak öne çıkıyor. Yüksek girdi-çıktılı analiz cihazlarının geliştirilmesi, ekonomik verimlilik ve hız açısından çok önemli.

Ekspozom yaklaşımının temsilcileri bu teknolojik engelin aşılabilmesi için bu alanda önemli yatırımlar yapılması gerektiğini belirtiyor. Hatta tıpkı İnsan Genom Projesi gibi, teknolojik altyapı kurulmasını ve ekspozoma ilişkin büyük miktarda veri toplanmasını sağlayacak bir “İnsan Ekspozom Projesi” oluşturulması gerektiğini savunuyorlar. Smith, uluslararası bir araştırma merkezleri grubunu içerecek böyle bir projeye, İnsan Genom Projesi’ndeki “dizi analizi robotları”nın ekspozom versiyonu olacak cihazlar



Berkey Yılmaz

geliştirilebileceğini ve bunların çeşitli popülasyonlar üzerinde uygulanabileceğini düşünüyor. Ekspozom kavramını ortaya atan Wild, ekspozomun sadece kısmen ortaya çıkarılmasının bile çok büyük kazançlar sağlayacağını söylüyor.

Genom bilgisi düzeyinde ve kalitesinde ekspozom bilgisine erişilmesi, genetik ve çevresel belirleyicilerin bir arada incelenmesini ve kronik hastalıkların oluşumunun çok daha iyi anlaşılmasını sağlayacak. Bu da bu hastalıkların engellenmesi -ve tedavisi için etkin bir bilgi birikimine kavuşulması, genel olarak insan sağlığında ve yaşam kalitesinde önemli düzeyde iyileşme sağlanması anlamına geliyor.

Ekspozom teknolojileri geliştirilirse her bireyin kendi ekspozomunu takip edebileceği ve ekspozomuna dayanarak bireye önleyici stratejiler önerilebileceği öngörülüyor. Bu anlamda ekspozomun, insan genomunun vaat etmiş ancak henüz başaramamış olduğu kişiselleştirilmiş tıbbın önünü de açabileceği düşünülüyor. Ekspozom araştırmacıları ekspozomun aynı zamanda kaynağı çok eskilere dayanan gen-çevre tartışmasına da açıklık getirebileceğini umuyor.

Kaynaklar

Wild, C. P., “Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology”, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, Cilt 14, Sayı 8, s. 1847-1850, Ağustos 2005.

Smith, M. T., Rappaport S. M., “Building Exposure Biology Centers to Put the E into “GxE” Interaction Studies”, *Environmental Health Perspectives*, Cilt 117, Sayı 8, Ağustos 2009.
Rappaport, S. M., Smith, M. T., “Environment and Disease Risks”, *Science*, Cilt 330, Sayı 6003, s. 460-461, 22 Ekim 2010.

Ekspozomu belirlemek:

Ekspozom, etkisi iç kimyasal ortama ulaşan tüm etmenleri ifade ediyor. Şemada toksikolojik olarak önemli olan ekspozom kimyasallarının çeşitleri gösteriliyor. Bunlara ait “damga”lar ya da biyoişaretçiler bu etmenlerin tespit edilmesini sağlayabilir.

*Ksenobiyotik bir canlıda bulunan ancak o canlı tarafından üretilmeyen ve o canlıda bulunması beklenmeyen kimyasal maddeleri ifade ediyor.

** Reaktif elektrotiller proteinlerle tepkimeye girerek protein yapısında bozulmaya yol açar.

“Rappaport, S. M., Smith, M. T., “Environment and Disease Risks”, *Science*, Cilt 330, Sayı 6003, s. 460-461, 22 Ekim 2010” kaynağından uyarlama