

# HIZLI GENOM Dizileme Teknolojileri Yenidoğanlarda Hayat Kurtarabilir

İlay Çelik Sezer [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Önce DNA dizileme, ardından da tüm genom dizileme teknolojilerinin giderek gelişmesi ve hızlanması, hem yaşam ve tıp bilimlerinde hem de biyoteknolojide çığır açacak gelişmelere neden oldu. Hızlı genom dizileme yöntemlerinin tıptaki uygulamaları yakın zamana kadar daha çok temel araştırmalar düzeyindeydi. Ancak son yıllarda çok hızlı çalışabilen ve makul maliyetlerle gerçekleştirilebilen dizileme yöntemleri geliştirilmesi, bu teknolojinin doğrudan tıbbi tanı ve tedaviler amacıyla kullanılmasının da önünü açtı. Dolayısıyla bu amaca yönelik çeşitli araştırma ve tıbbi deneme çalışmaları hız kazandı. Yapılan denemeler hızlı genom dizileme teknolojisinin yenidoğanlarda acil tanının kritik öneme sahip olduğu hastalıkların erken teşhisini sağlayarak hayat kurtarıcı olabileceğini gösteriyor.



Bazı bebekler ciddi sağlık sorunlarıyla doğuyor. Örneğin kalıcı hasarlar bırakabilen hastalık nöbetleri geçirebiliyor ya da kendi kendilerine nefes alıp verememe gibi ciddi sorunlar yaşayabiliyorlar. Tanı konamadığı ve bu yüzden de gerekli tedavi uygulanamadığı için pek çok çocuk hayatını kaybedebiliyor ya da kalıcı olarak engelli hâle gelebiliyor. Son yıllarda çok hızlı genom dizileme teknolojilerinin yenidoğan hasta bebekler üzerinde uygulandığı bir dizi tıbbi deneme, elde edilen genom verilerinin hem bebeklerin hayatlarının kurtarılması ve engellilik durumlarının önüne geçilmesi hem de genel olarak tedavi süreçlerinde zaman kazanılması açısından kayda değer ölçüde fayda sağladığını ortaya koydu.

## Avustralya'daki Denemede

### Yüksek Teşhis Oranı

Geçmiş yıllarda dünyanın farklı yerlerinden az sayıdaki hastanede yenidoğanlar üzerinde hızlı genom dizileme yönteminin denendiği küçük çaplı araştırmalar yapıldı. Bu araştırmalarda bebeklerin 7000'i aşkın nadir genetik hastalıktan birine sahip olup olmadığı tespit edilmeye çalışıldı. California'nın San Diego kentindeki Rady Çocuk Hastanesi'nden Stephen Kingsmore'un verdiği bilgiye göre, bu çalışmalarda kritik düzeyde hasta olan bebeklerin ortalama %37'sine bir genetik hastalık teşhisi konuldu. Avustralya'da bulunan Victorian Clinical Genetics Services adlı kâr amacı gütmeyen genetik tanı merkezinden Zornitza Stark, bu tür denemelerin gerçekten tutarlı biçimde başarılı olduğunu ancak bunların kapsamının çoğunlukla tek bir hastaneyle sınırlı kaldığını belirtiyor. Stark ve ekibi bundan yola çıkarak beş yıl önce, Avustralya ölçeğinde, kritik düzeyde hasta bebeklere yönelik bir tüm genom dizileme deneme çalışması başlattı. Klinik deneme çalışması, 2018-2022 arasında Avustralya'nın çeşitli yerlerindeki çocuk hastanelerinde doğan ya da bu hastanelerde muayene ya da tedavi olan,

yarıdan biraz fazlası 1 aylıktan küçük toplam 450 bebek üzerinde yürütüldü.

Her bir çocuğun kan örneğinin alınıp genomunun dizilenmesi ve sonuçların analiz edilip ilgili doktora bir rapor sunulması süreci ortalama olarak 2,9 günlük zaman aldı ve 10.000 ABD dolarına mal oldu.

## Hızlı Genom Dizileme Bir Bebeğin Hayatını Kurtardı

Doğar doğmaz annesinin kucağına verilen River Weatherby adlı bebeğin nefes almadığı fark edildi. Hemen gerekli destek cihazına bağlanan bebeğin durumu giderek kötüleşti. Yapılan tetkiklerde karaciğerinin ve dalağının büyüdüğü, kan pulcukları düzeyinin de düşük olduğu görüldü. Bebeğe bir dizi kan nakli yapılması gerekti. Durum o kadar kötüleşti ki bir noktada doktorlar bebeğin geceyi atlatamayacağını söyledi.

Ebeveynleri Stark ve ekibinin yürüttüğu klinik deneme çalışması kapsamında River'ın genomunun dizilenmesini kabul etti. Sonuçlara göre, River'da GBA adlı genin arızalı bir versiyonunun yol açtığı Gaucher hastalığı vardı. Vücutta, özellikle de karaciğer ve dalakta yağlı maddelerin birikmesine neden olan hastalık, şiddetli vakalarda yaşam süresi beklentisini 2 yılın altına düşürebiliyor. Teşhisin ardından River'ın ebeveynleri, henüz iki haftalık olan bebeklerine Gaucher hastalığına yönelik ambroksol adlı, henüz deneme aşamasındaki ilaçla tedavi uygulanmasını kabul etti. Ambroksol tedavisiyle iyileşen River, şu anda yaşına uygun gelişim gösteren iki yaşında sağlıklı bir çocuk.



Stark'ın elde ettiği sonuçlara göre, River klinik deneme kapsamında genetik hastalık teşhisi konmuş 240 bebekten biriydi. Kalan 210 bebeğin henüz karakterize edilmemiş ve dolayısıyla literatürde tanımlanmamış bir genetik hastalığa sahip olmaları ya da bakteri enfeksiyonu gibi genetik olmayan bir nedene bağlı olarak hasta olmaları ihtimaller arasında.

Teşhis alan bebeklerin yaklaşık %10 kadarı etkili tedavi alma imkânı buldu. Stark, daha fazla hastalık için tedaviler geliştirilip uygulanmaya konuldukça bu oranın artacağını düşünüyor. Örneğin hatalı genlerin sağlam kopyalarıyla değiştirilmesine dayanan beş gen tedavisi ABD'de yakın zamanda onay aldı. Ayrıca deneme aşamasında bulunan çok daha fazla sayıda başka gen tedavileri de mevcut.

Öte yandan, Stark, genomların dizilenmesinin, tedavisi olmayan genetik hastalıklara sahip bebekler için de faydalı olduğunu savunuyor. Çünkü belirli bir teşhis almanın hastayı gereksiz tetkiklerden ve sonuç alınamayacak doktor ziyaretlerinden kurtararak genel tıbbi bakımı iyileştirdiğini belirtiyor. Tedavisi olmasa bile bir teşhisin konması, aileleri sırf doktorlardan bir yanıt alabilmek için girdikleri yıllar sürebilen yıpratıcı arayış sürecinden kurtarıyor.

Çalışmaya katılmak herhangi bir genetik teşhisin konmadığı katılımcılar için de başka açılardan faydalı oldu. Stark negatif sonuç alınması üzerine, hastayla ilgilenen uzmanların genetik hastalık arayışı ile zaman kaybetmeden, örneğin akciğer ya da karaciğer biyopsileri gibi girişimsel testlere yönelebildiğini söylüyor.

Stark'a göre, klinik denemenin başarısı büyük ölçüde üç günden kısa süren teşhis süresine bağlıydı. Yaklaşık on yıl kadar önce bir genomun dizilenmesinin genellikle dört ila altı hafta aldığını söyleyen Stark, yoğun bakımdaki bebekler için zamanın kritik öneme sahip olduğunu vurguluyor.

Klinik denemede elde edilen başarı aynı zamanda, başka pahalı testlere ihtiyaç bırakmadığı için



bebeklerin yoğun bakımda geçirdikleri süreyi kısalttı. Bu da Avustralya sağlık sistemine çocuk başına tahminen 25.000 Avustralya doları tasarruf sağladı. Stephen Kingsmore adlı araştırmacı da beş çocuk hastanesinden hasta bebekler üzerinde yürüttüğü bir çalışma kapsamında, hızlı genom dizileme uygulaması sayesinde çocuk başına 12.000 ila 15.000 ABD doları tasarruf edildiğini bildirdi.

Stark ve ekibi şimdi de hızlı genom dizilemenin sadece klinik bir denemenin bir parçası olarak değil, tüm Avustralya'da rutin olarak erişilebilir hâle gelmesi için devlet fonu oluşturulması adına uğraş veriyor.

## İki Devasa Deneme Çalışması Yolda

Hızlı genom dizilemenin bebeklerde uygulandığı klinik denemelerde elde edilen başarılar, bu yaklaşımın toplumun geneline uygulanmak üzere rutin hâle getirilmesinin maliyet-fayda açısından verimli ve risk-fayda açısından avantajlı olup olmadığı, ne kadar uygulanabilir olacağı ve beraberinde ne gibi etik sorunlar getirebileceği gibi soruları gündeme getirdi. Birleşik Krallık'ta ve ABD'de başlatılan kapsamlı iki projede bu tür sorulara yanıt aranacak.

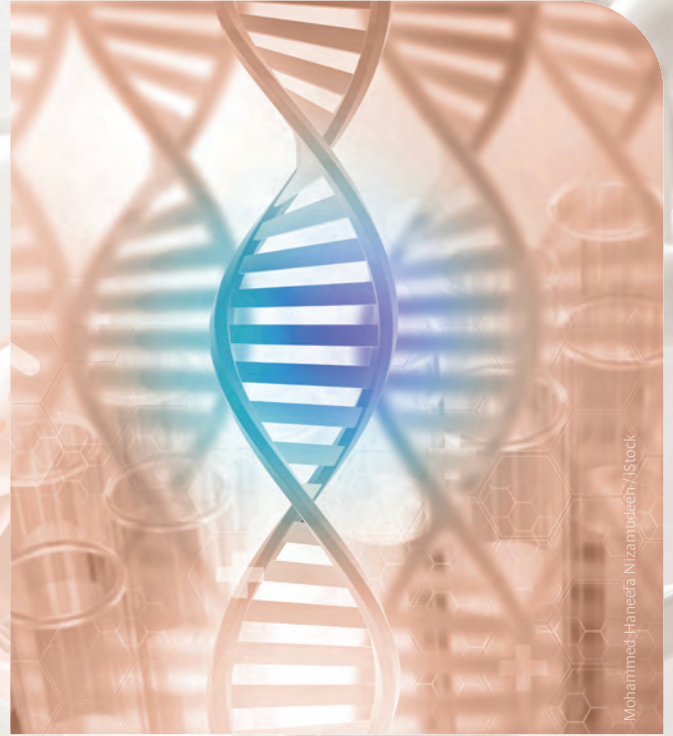


Birleşik Krallık geçtiğimiz yılın sonunda, 2023'te başlamak üzere Ulusal Sağlık Servisi (NHS, National Health Service) kapsamında sağlık güvencesine sahip olan 100.000 bebeğin genomunun dizilenerek yaklaşık 200 nadir genetik hastalığın taranacağı bir proje başlattığını duyurdu. New York şehrindeki benzer bir projede de şehrin yüksek etnik (dolayısıyla genetik) çeşitlilik sergileyen nüfusundan 100.000 bebek üzerinde yine genom dizileme yoluyla Birleşik Krallık'takinden biraz daha fazla sayıda genetik hastalığın taraması yapılacak.

Projelerde öncelikle standart yenidoğan genetik taramalarında tespit edilemeyen hastalıkların belirlenmesi amaçlanıyor. Tıpkı Avustralya'daki çalışmada ve daha öncekilerde olduğu gibi, genom dizileme bir probleme ilişkin erken uyarı sağlarsa bebeklerin kalıcı engelliliğini, hatta hayatını kaybetmesini engelleyebilecek müdahaleler alması mümkün olabilecek.

Ancak bebeklerin tüm genomlarının dizilenmesi, verilere kimlerin erişim hakkı olacağı ya da hiçbir zaman ciddi bir sağlık sorununa neden olmayacak kimi genlerin tespit edilmesinin ebeveynlerin gereksiz yere üzülmelerine yol açabileceği gibi bir dizi etik sorunu gündeme getiriyor. Birleşik Krallık'taki projeyi yürüten devlet destekli bir şirket olan Genomics England'dan Richard Scott, konuya ilişkin sorunların karmaşıklığının farkında olduklarını, öte yandan daha çok çocukluk hastalığının tespit edilebilmesine yönelik ciddi bir talep bulunduğunu da belirtiyor.

Aslında pek çok ülkede her yeni doğan bebeğe topuğundan kan almak suretiyle çoğu biyokimya temelli çeşitli tarama testleri uygulanıyor ancak kontrol edilen hastalıkların sayısı en fazla birkaç düzineyi geçmiyor. Örneğin Birleşik Krallık'ta her yenidoğandan topuk kanı alınarak dokuz hastalık için tarama yapılıyor. Bu testlerle taranan hastalıklar özel bir diyetle tedavi edilebilen metabolik hastalıklardan ilaçla semptomlarına müdahale edilebilen spinal muskular atrofi



(SMA) gibi kas hastalıklarına uzanan bir çeşitlilik gösteriyor. Çok daha yüksek maliyetli (1.000 ABD dolarını bulabilen ancak giderek düşmekte olan) tüm genom dizileme ise çok daha fazla hastalığın, örneğin tedavi edilmemesi durumunda beyin hasarına yol açabilen tiroid bozukluklarının tespit edilmesine imkân tanıyor.

Genomics England'ın 129 milyon ABD doları bütçeli Yenidoğan Genom Programı (Newborn Genomes Programme), 2023 sonundan başlayarak NHS kapsamında sağlık güvencesine sahip olan ve bebek bekleyen ebeveynlere katılım çağrısı yapacak. Programa iki yıldan uzun bir zaman diliminde 100.000 bebeğin dâhil edilmesi hedefleniyor. Hastalık oluşturma riski belirsiz olan ya da ancak yetişkinlik döneminde hastalık oluşturan gen varyantlarının ebeveynleri paniğe sevk etmesini engellemek için ebeveynlerle sadece araştırmalarda iyice incelenmiş ve 5 yaşından önce hastalık oluşturacağı kesin olan gen varyantlarına bağlı 200 hastalığa ilişkin sonuçlar paylaşılacak. Bunların hepsi basit bir vitamin takviyesinden kemik iliği nakline uzanan bir çeşitlilik gösteren tedavilerle iyileştirilebilen hastalıklar olacak.



## Rutin Genom Dizileme Uygulamasına İlişkin Olası Riskler

Bebekler üzerinde tüm genom dizileme denemelerinin hız kazanması birtakım etik kaygıları da gündeme getiriyor. Londra'da biyoetik alanında faaliyet gösteren Nuffield Biyoetik Konseyi adlı kâr amacı gütmeyen kuruluşa mensup Dr. Frances Flinter, yenidoğan bebeklerde tüm genom dizileme girişimlerine yönelik olası bir dizi riske ve dezavantaja dikkat çekiyor. Flinter tüm genom dizileme uygulamasının, sonuçta nadir genetik varyantların tespit edildiği ancak hastalık belirtisi göstermeyen çocuklar açısından karmaşık bir durum oluşturabileceğini düşünüyor. Araştırmalar gerek yetişkinlerde gerekse bebeklerde genetik hastalıklarla ilintili varyantlara sahip her bireyin belirti göstermeyebildiğini ortaya koyuyor. Dolayısıyla Flinter tüm genom dizilemeye dayalı tarama uygulamalarında hatalı pozitif (gerçekte negatif olan bir sonucun bir testte pozitif çıkması) riskinin yabana atılmaması gerektiğini, üstelik bazen bu durumun ortaya çıkmasının yıllar sürebildiğini belirtiyor. Flinter ayrıca sağlıklı insanların genomlarında bile bir kısmı genin her iki kopyasını da etkileyen ciddi mutasyonlar olduğunu söylüyor. Dolayısıyla, tüm genom dizileme sonucunda tespit edilen, aslında hastalık oluşturmeyen ve oluşturmayacak olan, ancak hakkında klinik veri bulunmadığı için risk olarak değerlendirilen bazı mutasyonlardan haberdar olmanın ebeveynler üzerinde gereksiz stres oluşturabileceğine de dikkat çekiyor. Yeni bebek sahibi olmuş ve zaten hassas bir döneminde olan bir çiftte belirti göstermiyor olsa bile bebeklerinin genetik bir hastalığa sahip olduğunu söylemenin ebeveynlerin bebekle bağ kurma sürecini olumsuz etkileme olasılığı Flinter'ın dikkat çektiği bir başka husus. Ayrıca genetik hastalıkların önemli bir kısmı için fenotipik bir göstergeye (örneğin kanda anormal bir proteinin varlığı) dayalı testler bulunmadığı için hâlihazırda semptom göstermeyip genetik hastalık taşıdığı bildirilen bir bebeğin ailesi yıllar boyunca kaygı yaşayabilir. Flinter semptom göstermeyen ancak genetik hastalık tanısı konan bebeklerin ebeveynlerinin çocuklarını bir an önce doktorlara göstermek isteyebileceğini de düşünüyor. Bunun da zaten yoğun olan sağlık kuruluşlarında hâlihazırda bir hastalıktan muzdarip olan çocukların sağlık hizmetlerine erişimini aksatabileceğini ve bu aksaklığın da ayrı bir risk doğurabileceği görüşünde. Flinter bu risklerin bertaraf edilebilmesi için tüm bu senaryolar üzerinde çalışılması ve ilgili sağlık personelinin bu konularda eğitilmesi gerektiğini düşünüyor.

Projede genetik hastalıklara sahip en az 500 yenidoğan tespit edilmesi bekleniyor. Araştırmacılara göre, bu tür bir tarama Birleşik Krallık ölçeğinde yapılacak olsa her yıl söz konusu hastalıklarla doğan 3.000 kadar bebek tespit edilebilir.

New York'ta başlatılan Guardian Study adlı proje ise Columbia Üniversitesinden genetikçi Wendy Chung'un liderliğinde ve iki firmanın desteğiyle gerçekleştirilecek. Dört yıl sürecek çalışmalarda 100.000 yenidoğan bebeğin genomu dizilenerek 160 kadar tedavi edilebilir hastalığın taraması yapılacak. Ebeveynlerin talep etmesi durumunda tedavisi olmayan ancak konuşma ve fizik tedavilerin faydalı olabileceği 100 nörogelişimsel hastalık da kapsama dâhil edilecek. Chung, projenin etik bir şekilde tasarlanabilmesi için ekibiyle birlikte

çok titiz davrandıklarını ve ilgili olabilecek her merciye danıştıklarını belirtiyor.

Her iki çalışmada da problemleri gen tespit edilen bebeklere uygulanan bakım ve tedavi süreçleri takip edilecek. Böylece politika üreten mercilerin yenidoğanlarda genom dizilemenin rutin hâle getirilip getirilmemesine yönelik karar vermesine yardımcı olacak sonuçlar elde edilmesi amaçlanıyor. ■

### Kaynaklar

<https://www.newscientist.com/article/2363097-rapid-genome-sequencing-helps-save-hundreds-of-critically-ill-babies/>

<https://www.science.org/content/article/sequencing-projects-will-screen-200-000-newborns-disease-genes>

<https://www.nuffieldbioethics.org/blog/whole-genome-sequencing-in-newborns-benefits-and-risks>