

El Titreten Gene Suçüstü!

Dünya nüfusunun yaklaşık %1'inin elleri titriyor. Avrupa Birliği ülkelerinde 14 milyon kişi, ABD'de 10 milyon kişi, ülkemizde ise 1,5-2 milyon kişi bu dertten muzdarip. Hepsinin ortak özelliği esansiyel tremor yani el titremesi hastalığı.



Elleri titreyen biriyle karşılaştığımızda aklımıza ilk gelen hastalık genellikle Parkinson hastalığıdır. Pek çok ünlü isimde bu hastalığın görülmesi bu tahminin önemli nedenlerinden biri olabilir. Oysa insanlarda en sık görülen hareket bozukluğu özellikle bir iş yaparken ellerin titremesi yani esansiyel tremor. Parkinson hastalığı ise hareket bozuklukları listesinde ikinci sırada. Tüm dünyada yaklaşık 7 milyon Parkinson hastası var. Nörodejeneratif olarak adlandırılan bu tür hastalıklarla ilgili araştırmalar sürüyor. Bu çalışmalardan biri de Bilkent Üniversitesi, Washington Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ankara

Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırmacılarından oluşan bir ekip tarafından yapıldı. *Proceedings of the National Academy of Sciences* dergisinde yayımlanan çalışmada araştırma ekibi Parkinson ve esansiyel tremor hastalıklarından sorumlu geni buldu. Uluslararası işbirliğiyle gerçekleştirilen bu projenin belki de en önemli parçası, kökenlerinin 400 yıl öncesine gittiği bilinen ve Orta Anadolu'da yaşayan bir aileydi. Bilim insanlarının bulmaya çalıştığı cevap bu ailedeydi. Araştırmacılar yaklaşık 5 yıl süren projenin sonucunda mitokondrilerde görev yapan bir serin proteaz olan HTRA2 geninin her iki hastalığın da ortak nedeni olduğunu gösterdi.

Genom Projesinin Açtığı Kapılar

Proje sürecini ve elde edilen bu önemli sonuç ile ilgili merak ettiklerimizi proje ekibinden Bilkent Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanı ve Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Tayfun Özçelik'e ve Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi'nden Doç. Dr. Ayşe Begüm Tekinay'a sorduk. Prof. Dr. Tayfun Özçelik ilk aşaması 11 yıl önce biten genom projesinin sağlık sektörü açısından önemli iki kapı açtığını belirterek başlıyor sözlerine. Bunlardan biri hastalıkların sebeplerine ulaşma şansı, bir diğeri de sebebi bulunan hastalıklar için tedavi geliştirilebilmesi. Prof. Özçelik hâlihazırda bilim insanlarının 2020-2025 yılına kadar -belki de daha önce- insan genom bilgisi sayesinde pek çok hastalığın sebebinin bulunacağı konusunda hemfikir olduğunu vurguluyor. Ancak tahmin edileceği gibi bu süreç hiç de kolay değil. Her şeyden önce insan genomunun çeşitliliği ve karmaşıklığı süreci zorlaştırıyor. Özellikle hastalıklarla ilgili genlerin bulunmasında toplum yapısı büyük önem taşıyor. Örneğin akraba evliliklerinin fazla olduğu bir ailenin dört, beş ya da altı nesil öncesine ulaşıldığında, özellikle de bu ailelerin çok sayıda çocuğu varsa, bu ailenin genom dizilimleri incelenerek hastalıklarla ilgili genler ortaya çıkarılabiliyor. Bu yöntem çoğunlukla nadir görülen hastalıklara neden olan genlerin tespitinde kullanılıyor. Binlerce kişinin sahip olduğu ve toplumu çok etkileyen şeker, hipertansiyon ve nörodejeneratif hastalıklarda ise akraba evliliği yaklaşımının kullanıldığı ve başarılı olan çalışma çok az. Prof. Özçelik ve Doç. Tekinay projelerinde bu yaklaşımı kullandıklarını belirtiyor. Diğer yandan Prof. Özçelik hastalığa neden olan geni tespit etmek için on binlerce ya da binlerce aileyi incelemeye gerek olmadığını, onun yerine 100 aileyi derinlemesine incelemenin kendilerini sonuca götüren asıl etkenlerden biri olduğunu düşünüyor. Tabii bunu, daha önce başka araştırmacılar tarafından yüz binlerce, on binlerce ailenin incelendiği ancak herhangi bir sonuca ulaşamayan çalışmalarda dezavantajları ve sorunları bilerek söylüyor. Her ailenin öyküsünün kendisine özgü olduğunu söyleyen Prof. Özçelik özellikle kompleks hastalıklara neden olan genleri araştırırken, kendi projelerinde olduğu gibi, büyük bir ailenin geçmiş nesillerinin, örneğin altı neslinin derinlemesine incelenmesinin daha verimli ve doğru sonuçlara ulaşılmasını sağladığını düşünüyor.

Suçluya Nasıl Ulaşıldı?

Doç. Tekinay esansiyel tremor hastalığının toplumda en yaygın görülen motor hastalıklardan biri olduğunu söylüyor. Nörodejeneratif bir hastalık olan esansiyel tremorun şiddeti yaşlandıkça artıyor. Bazı kişilerde yaşlanınca ortaya çıkarken bazılarında çocuklukta ya da gençlikte de görülebiliyor. Kişinin günlük hayatını son derece zorlaştıran bu hastalığın tedavisi için bir kaç ilaç olsa da Doç. Dr. Ayşe Tekinay bu ilaçların önemli yan etkileri olduğunu belirtiyor. Bir diğer tedavi seçeneği de cerrahi yöntemler, ancak onlar da kesin sonuç vermiyor ve özellikle yaşlılarda pek fazla uygulanamıyor. Doç. Dr. Ayşe Tekinay gen terapisinin ve geliştirilebilecek küçük moleküllerin tedavi amacıyla kullanılabileceğini söylüyor.



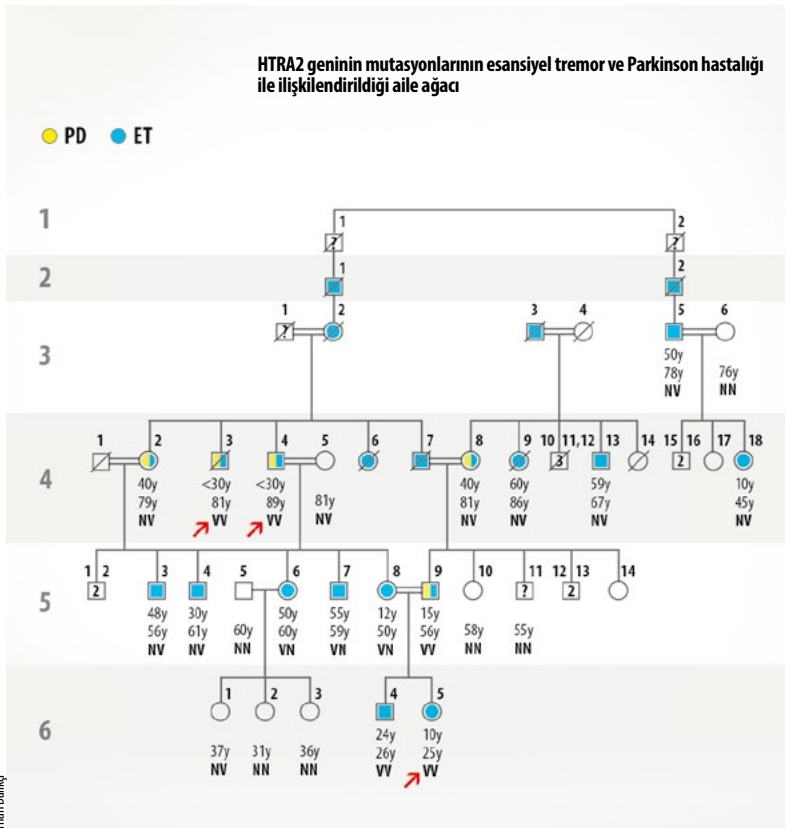
Ancak gen terapisinin henüz dünyada bir uygulaması olmadığını da sözlerine ekliyor. Yani bu yöntem henüz emekleme aşamasında. Kalıtsal hastalıkların tedavisinde akla gelen diğer yöntem ise küçük moleküllerin geliştirilmesi, bu da ilaç şirketlerinin çalışma alanı. Yani kalıtsal hastalıkların moleküler mekanizmasının ortaya çıkarılmasıyla atılan temelin üzerine, ilaç sektöründeki araştırmaların oturtulması gerekiyor. Bu çalışma moleküler mekanizmanın ortaya çıkarılması ve dolayısıyla ilaç geliştirilmesi için atılması gereken ilk adımlardan biri.

Esansiyel tremor çok erken yaşlarda çok kötü etki göstermediği için olsa gerek Parkinson kadar bilinmiyor. Birden fazla genin etkisiyle ortaya çıktığından yani kompleks hastalıklar sınıfında yer aldığından, bu hastalıkla ilgili araştırma sayısı da hayli az. Daha önce yapılan araştırmalarda esansiyel tremor ile ilgili bir gen bulunmuş. Ancak her esansiyel tremor hastasında bu gen yok. Yani “asıl suçlu” bu gen değil. Prof. Tayfun Özçelik ve Doç. Dr. Ayşe Tekinay’ın yer aldığı projenin sonucunda işte “asıl suçlu” bulundu. Ülkemizde akraba evliliklerinin, aynı yöreden kişilerin evliliklerinin sık görüldüğü bilinen bir kültürel olgu. Bu olgu, bir anlamda bu projeye önemli bir katkıda bulunmuş. Projede incelenen aile, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin son 30 yıllık arşivi incelenerek belirlenmiş. Başlangıçtaki binlerce kişilik liste incelenmesi sonunda sayı 100’e inmiş. Bu epidemiyolojik ön çalışmanın ardından seçilen, 400 senelik bir tarih ve esansiyel tremor hastalığına sahip ailenin incelen bireylerinden 25-30’unda “asıl suçlu” genin varlığı tespit edilmiş. İşte bu gen sayesinde artık esansiyel tremor ve Parkinson hastalığının moleküler temeli açıklanabilecek.

Psikolojik Travma ve Genlerin İşbirliği

Prof. Özçelik ve Doç. Dr. Tekinay bir kişinin esas-
siyel tremor hastalığına sahip olmasının bu kişinin
Parkinson hastası olacağı ya da Parkinson hastalığı-
nın belirtilerine sahip olacağı anlamına gelmediği-
ni söylüyor ve şunu ekliyorlar: “Her genin iki kopya-
sı vardır ve biri anneden, biri babadan gelir. Hastalığa
neden olan gen kişiye örneğin sadece anneden ya da
sadece babadan geldiyse bu kişide 40-50 yaş civarın-
da el titremesi başlıyor, ama o kişi Parkinson hastalı-
ğına hiç yakalanmıyor. Ancak bir kişi hastalığa neden
olan bu geni hem anneden hem de babadan aldıysa
10-20 yaş civarında el titremesi başlıyor ve o kişi ma-
alesef 50-60 yaşına geldiğinde Parkinson ile tanışıyor”.

Tabii aklımıza hemen şu soru geliyor: Bu hastalığın tek nedeni genler mi? Çevresel faktörlerin hiç etkisi yok mu? Araştırmacılarımız çevresel etkenlerin de bu hastalıklara bir miktar katkısı olduğunu belirtiyor ve nörodejeneratif hastalıklarda, örneğin beslenme gibi etkenlerin yanı sıra asıl önemli çevresel etkenin psikolojik faktörler olduğunu sözlerine ekliyor. Psikolojik bir travma nörodejeneratif bir hastalığın başlangıcını öne çekebiliyor ya da ciddiyetini artırabiliyor.



Esansiyel tremor hastalığına neden olan gen sayısı belki yüzlerce. Bunlardan ilki bulundu. Doç. Dr. Ayşe Tekinay TÜBİTAK destekli projesiyle 100 ailedeki, hastalık nedeni olabilecek yeni genleri araştırmaya devam ediyor. Amaç bu hastalığın moleküler haritasını çıkarmak. Prof. Dr. Tayfun Özçelik'i ve Doç. Dr. Ayşe Tekinay'ı bu başarılarından dolayı kutluyor, bir sonraki başarılarını öğrenmek için en kısa zamanda tekrar görüşmeyi umut ederek yanlarından ayrılıyoruz.



Prof. Dr. Tayfun Özçelik

Tayfun Özçelik Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü öğretim üyesi. Araştırmalarında insanlarda hastalıklara neden olan genlerin bulunmasına odaklanıyor. Prader-Willi sendromu, kalıtsal nöropati CMT1A ve farklı lösemi türlerine neden olan genleri tanımladı. İnsanlarda el ve ayak üzerinde yürüme ile sonuçlanan Üner Tan Sendromu'na yol açan üç gen buldu. Ülkemizde adli tıpta DNA incelemelerini başlattı. Avrupa ve ABD Genetik Topluluklarının Yönetim Kurulu üyesidir. Uluslararası Nadir Genetik Hastalıklar Konsorsiyumu ve Avrupa Birliği Genetik Hastalıklar Komisyonu Bilim Kurulu üyesi. 2012 TÜBİTAK Bilim Ödülü sahibi.

Doç. Dr. Ayşe Begüm Tekinay

Lisans eğitimini Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde tamamlayan Ayşe Tekinay, doktorasını Rockefeller Üniversitesi'nde yaptı. ABD'den HHMI, Avrupa Birliği'nden Marie Curie ve ülkemizden TÜBA-GEBİP olmak üzere, genç araştırmacılar için verilen en prestijli ödüllerin sahibi. Araştırmaları nöral doku rejenerasyonu, nörodejeneratif hastalıklar, hücre dışı matris etkileşimleri, kök hücre biyolojisi ve ilaç sunum platformları üzerinde yoğunlaşıyor.

Projede Yer Alan Araştırmacılar

Proje, Bilkent Üniversitesi'nden doktora öğrencisi Hilal Ünal Gülsüner, doktora sonrası araştırmacı Onur Emre Onat, Doç. Dr. Ayşe Begüm Tekinay, Prof. Dr. Tayfun Özçelik; Hacettepe Üniversitesi'nden Prof. Dr. Haluk Topaloğlu, Prof. Dr. Bülent Elibol, Prof. Dr. Tülay Kansu; Ankara Üniversitesi'nden Prof. Dr. Cenk Akbostancı ve Dr. Nazlı Mercan; Mersin Üniversitesi'nden Prof. Dr. Okan Doğu; University of Washington'dan Dr. Süleyman Gülsüner, Dr. Tom Walsh ve Prof. Mary-Claire King; Filistin Bethlehem Üniversitesi'nden Dr. Hashem Shahin'in katkıları ile gerçekleşti. TÜBİTAK-113S959 (A.B. Tekinay), TÜBA (T. Özçelik), TÜBA-GEBİP (A.B. Tekinay), TÜBİTAK-BİDEB 2214/A (H.Ü. Gülsüner) ve King lab. fonu (M.C. King) tarafından araştırma desteği sağlandı.

