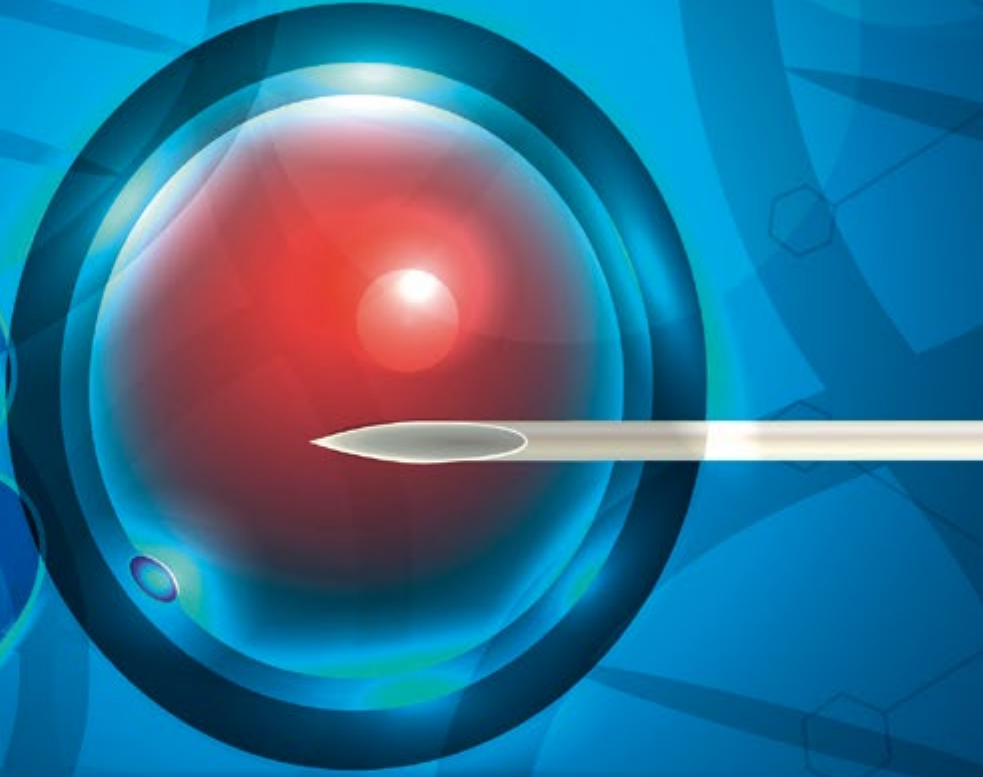




Genetiği İyileştirilmiş Nesiller

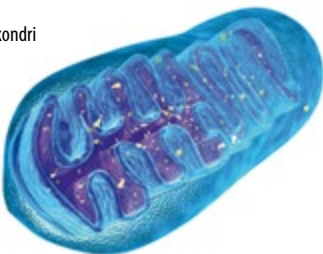


Tedavi edilemeyen kalıtsal mitokondriyal hastalıklardan arındırılmış sağlıklı bebeklerin dünyaya gelmesi amacıyla geliştirilen üç genetik ebeveyne sahip embriyoların oluşturulması yöntemi birçok aileye umut kaynağı olurken bazı biyoetik tartışmaları da beraberinde getirdi.

Hasarlı Genler Hasta Eder!

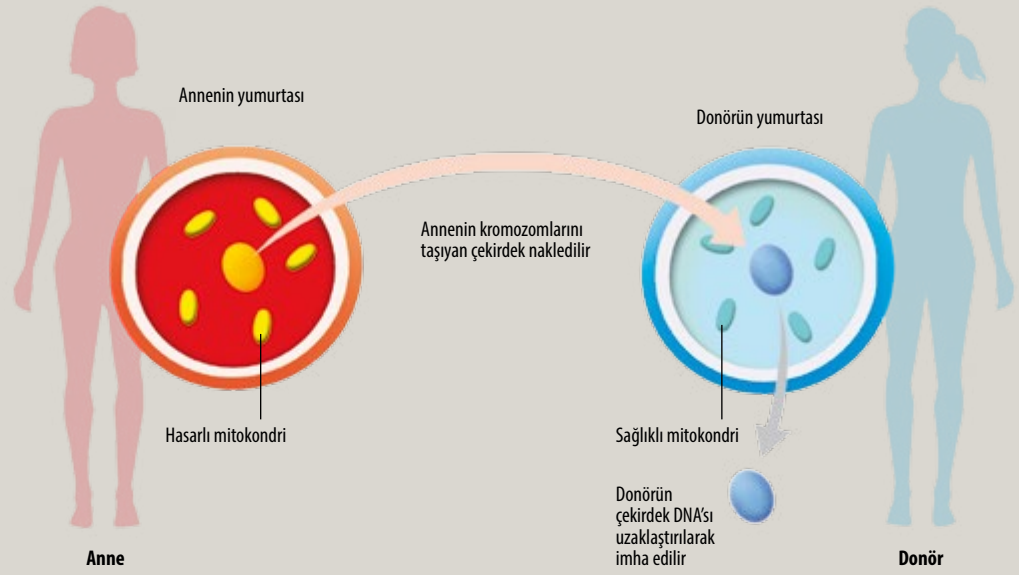
Canlılarda genetik bilgilerin büyük bir kısmı çekirdek DNA'sı tarafından kodlanır. Genetik bilgimiz, fiziksel yapımızı ve kişiliğimizi belirler. Genler DNA'nın bir parçasıdır ve kromozomların içinde yer alır. Genler çift olarak bulunur. Yarıyı anneden, yarıyı ise babadan gelir. Bazen bu genler tam veya kısmi farklılık göstererek yani mutasyona uğrayarak hasarlı hale gelir, o zaman da işlevlerini kaybeder ve görevlerini yapamazlar. Herhangi bir gen düzgün çalışmayınca normalde kodlaması gereken proteini ya hiç kodlamaz ya da kodlarsa bile proteinin yapısı normal olmaz. Buna bağlı olarak vücutta çeşitli genetik bozukluklar ve hastalıklar meydana gelir. Genlerde ve kromozomlarda görülen anomaliler sonucu ortaya çıkan bazı genetik hastalıklar kalıtsaldır, bazıları ise birtakım çevresel ve kimyasal faktörler nedeniyle sonradan edinilir.

Mitokondri



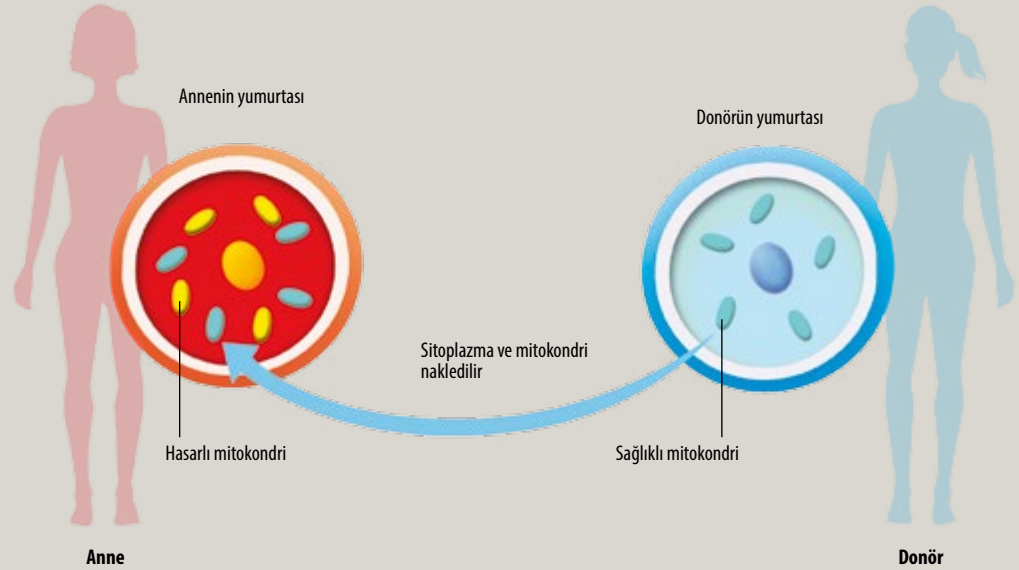
Temel genetik materyalimiz olan çekirdek DNA'sından bağımsız olarak, canlı genomunda bir de mitokondriyal DNA (mtDNA) bulunur. mtDNA yalnızca temel hücre işlevlerini yönetir ve hücresel enerjinin üretim merkezidir. İhtiyacı olan proteinlerin çoğunluğu çekirdek DNA'sı tarafından kodlanan mitokondri, 16.569 baz çiftinden oluşur ve yaklaşık 20 bin insan geninden sadece 37'sini taşır. Geri kalan DNA'lar hücrenin çekirdeğinde bulunur. mtDNA maternaldir yani anneden gelir. Annenin yumurta hücresinde binlerce mitokondri bulunur ve her birinin kendi DNA'sı vardır. mtDNA mutasyona uğradığında hasarlı hale gelen mitokondri genomu anneden çocuklara geçer ve tedavisi mümkün olmayan, çoğu ölümcül, çok ciddi mitokondriyal genetik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur. Kas zayıflığı, anemi, hipertansiyon, çoklu organ yetmezliği, kalp, karaciğer, solunum, sindirim ve metabolizma rahatsızlıkları, yenidoğan ölümleri, körlük, sağırılık, unutkanlık, zekâ geriliği, nörodejeneratif hastalıklar ve bazı kanser türleri hasarlı mitokondriyal DNA nedeniyle oluşuyor. Günümüzde yaklaşık 250 mitokondriyal hastalığın anneden çocuğa aktarıldığı ve bunlardan 50 kadarının da yenidoğan ölümlerine neden olduğu biliniyor. Her 6500 bebekten 1'i mitokondriyal hastalıkla doğuyor.

Mitokondriyal Değişim



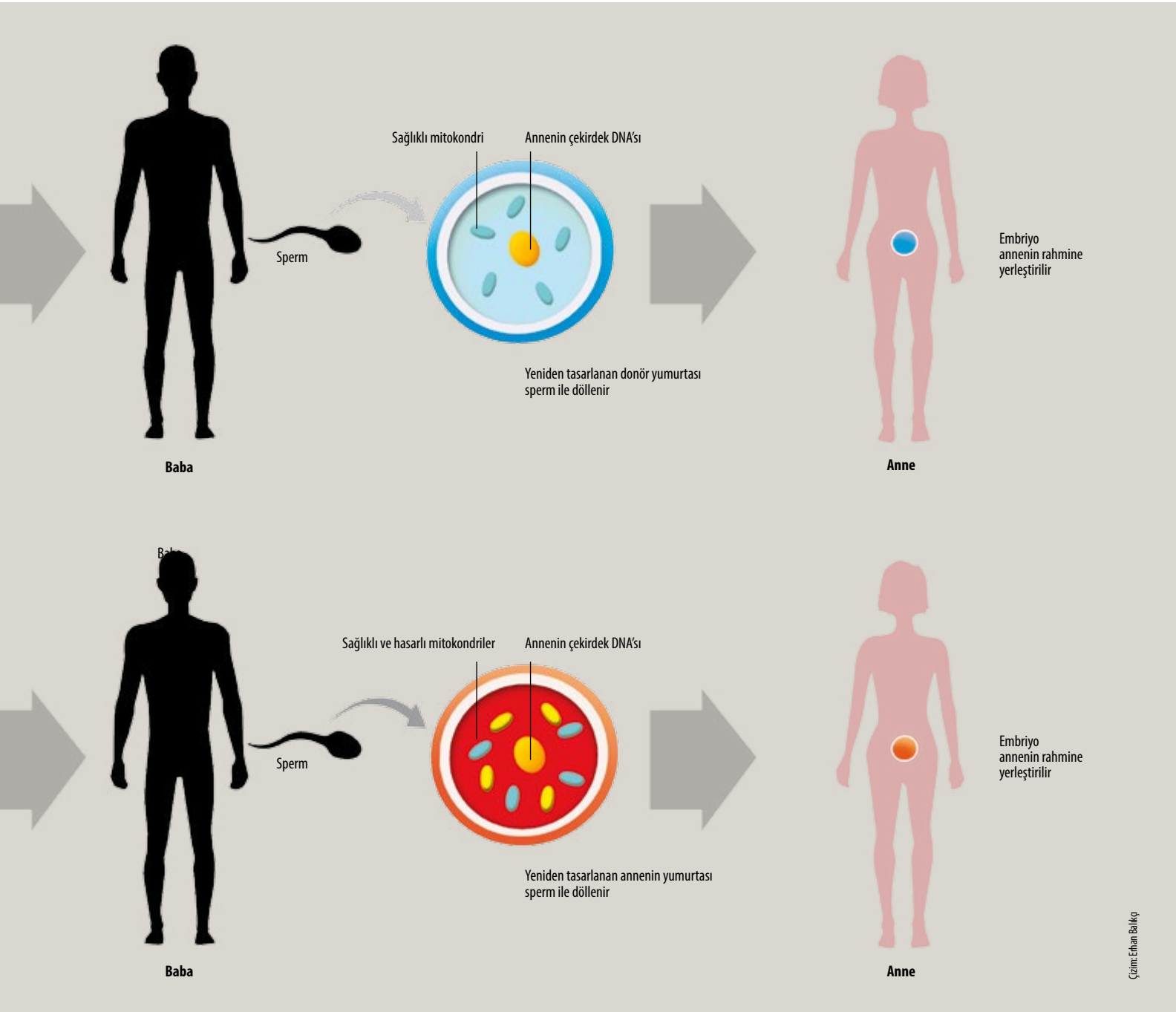
Sitoplazmik Nakil

Üç farklı genetik malzeme ile gerçekleştirilen tüp bebek yöntemleri



Gen Tedavisi

Kalıtsal ve sonradan edinilmiş genetik hastalıkların tedavisinde ve gelecek nesillere aktarılmasının önlenmesinde uygulanan yöntemlerle bir kişinin genlerinin ifadesi değiştirilebilir. Yani hastanın belli hücrelerinde, dokularında ve organlarında ilgili hastalığı tedavi etmeye yönelik genetik bir değişiklik yapılır. Bunun için ya hatalı genlerin işlevleri yeniden düzenlenir ya da gen aktarımı yoluyla hatalı genler sağlıklı olanlarla değiştirilir.



Gen tedavileri üreme (tohum) ya da vücut (somatik) hücrelerine uygulanır. Üreme hücreleri olan gamette (sperm ve yumurta), zigotta (döllenme sonucu oluşan diploid hücre) ve erken dönem embriyoda (zigot art arda mitoz bölünür ve hücre sayısı artar) yapılan genetik değişiklikler kalıcıdır ve gelecek kuşaklara aktarılır, o nedenle bu tedavi yöntemi çoğu ülkede yasak. Ancak günümüzde İngiltere ve ABD gibi bazı ülkelerde sadece mitokondriyal hastalıkların tedavisi için çekirdek gen transferi etik açıdan kabul edilebilir olarak nitelendiriliyor, ama henüz yasal değil. Somatik hücre gen tedavisinde ise hastanın belli hücrelerinde veya dokularında

ilgili hastalığı düzelterek şekilde genetik değişiklik yapılıyor. Değişikliğe uğrayan genom gelecek kuşaklara aktarılıyor.

Gen tedavisi çoğunlukla tek gen bozukluğunun neden olduğu kardiyovasküler hastalıkların ve kanser hastalıklarının tedavisinde uygulanıyor. Gen aktarımında viral veya viral olmayan vektörler (taşıyıcılar) kullanılıyor. Tedavi edici genlerin hücrelere yeterli dozlarda aktarılması, sadece hastalıklı hücreleri hedef alması ve vücut tarafından kontrol edilip korunabilmesi, gen tedavisi yöntemlerinin biyogüvenliği ve uygulanabilirliği açısından hayli önemli sayılan hususlar.

Üç Genetik Ebeveynli Tüp Bebekler

Nesiller arası taşınan ve tedavi edilemeyen mitokondriyal hastalıklardan arındırılmış sağlıklı bebeklerin dünyaya getirilmesi uzun zamandır üzerinde çalışılan bir konu. Yapılan araştırmalar insan mitokondrisindeki bozukluğun sebep olduğu genetik hastalıkların daha döllenme gerçekleşmeden önüne geçmeyi hedefliyor.

Bu amaçla geliştirilen ve 3 genetik ebeveynin kullanıldığı tüp bebek (vücudun dışında yani laboratuvar ortamında gerçekleşen döllenme) yöntemi, genetiği iyileştirilmiş nesillerin yetişmesine olanak sağlayacağı benziyor. Bu yöntemde farklı 3 genetik malzemenin kullanılması söz konusu: Annenin yumurta hücresinin çekirdek DNA'sı, babanın sperm hücresinin genomu ve donörün yani verici kadının sağlıklı mitokondriyal DNA'sı.

Hollandalı embriyolog Jacques Cohen ve ekibinin, 1990'lı yılların sonuna doğru, ABD'nin New Jersey eyaletinde bulunan özel bir klinikte farklı 3 genetik malzemeyi kullanarak başlattığı tüp bebek araştırması en çok ses getiren çalışmalardan biri. Çalışmada sitoplazmik nakil denilen yöntem kullanıldı. Donör kadından alınan ve içinde sağlıklı mitokondriler barındıran bir miktar hücre sitoplazması, annenin yumurta hücresine nakledildi. Böylece annenin yumurta hücresinde hasarlı mtDNA'ların yanı sıra sağlıklı mitokondri genomları da yer aldı. Babanın spermiyle dölenen yumurtalardan elde edilen embriyolar annenin rahmine yerleştirildi. Bu çalışma 1998-2002 yılları arasında yoğun bir şekilde devam ederek anne ve babanın çekirdek DNA'sının yanı sıra donörün de mtDNA'sını taşıyan 17 bebeğin dünyaya gelmesine neden oldu. Aynı yöntem o yıllarda ülkedeki başka kliniklerde de uygulandı. Tüm bu çalışmaların sonucunda 30-50 bebeğin dünyaya geldiği tahmin ediliyor.

Ancak bu bebeklerden bazılarında genetik, bazılarında da gelişimsel ve bilişsel bozukluklar tespit edildi. Uzmanlar sitoplazmik nakil sırasında mitokondrilerin zarar gördüğü ihtimali üzerinde durdu. Sağlıklı doğması beklenen bebeklerde birtakım hastalıklar gelişmesi, yöntemin uygulanabilirliğine dair endişelerin artmasına neden oldu. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) 2002 yılında ABD'de bu tür deneylerin insanlarda yapılmasını yasaklamasının ardından çalışmalara son verildi.

O zamandan beri de bu bebeklerin sağlık durumlarının takip edilmesi veya herhangi bir bilimsel veri elde edilmesi mümkün olmadı. Ancak son zamanlarda basında yer alan bazı haberlerden bu çocuklardan birinin, 14 yaşındaki Alana Saarinen'in, gayet sağlıklı bir hayat sürdürdüğünü görebiliyoruz.

ABD ve İngiltere'de 2009-2013 yılları arasında eş zamanlı yürütülen projelerde yeni bir yöntem daha denendi. Mitokondriyal değişim olarak adlandırılan yöntemin etkinliği tekrarlanan deneylerle birçok defa sınıandı. Oregon Sağlık ve Bilim Üniversitesi ile Ohio Devlet Üniversitesi Kadın Sağlığı Merkezi'nin Shoukhrat Mitalipov liderliğinde ortaklaşa yürüttüğü projenin sonuçları ABD'de konunun tekrar gündeme gelmesine neden oldu. Aynı yıllarda İngiltere'de Newcastle Üniversitesi'nde Doug Turnbull'un aynı yöntemi kullanarak yaptığı çalışmalar, mitokondrideki hasardan kaynaklanan genetik hastalıkların daha bebekler doğmadan tedavi edilme ihtimalinin olduğunu gösterdi.

Mitokondriyal değişim yönteminde iki yol izleniyor. Yumurta onarımı ve embriyo onarımı. Yumurta onarımında donör kadının yumurta hücresindeki çekirdek DNA uzaklaştırılarak imha ediliyor yani üçüncü şahsın genetik izleri temizleniyor. Böylece donörün yumurta hücresinde sadece mitokondriyal DNA kalıyor. mtDNA'sı hasarlı olan annenin yumurtasındaki çekirdek DNA alınıyor ve donör kadının çekirdeği uzaklaştırılmış ve sağlıklı mtDNA'lı yumurta hücresinin içine yerleştiriliyor. Daha sonra babanın sperm hücresi ile yeni baştan tasarlanmış sağlıklı yumurta hücresi laboratuvar ortamında dölleniyor.

Embriyo onarımında ise hem annenin hem de donörün yumurta hücreleri babanın sperm hücresi ile döllenerek iki embriyo elde ediliyor. Donör embriyosundaki ön çekirdekler (yeni döllenmiş ve henüz zigot oluşumu gerçekleşmemiş yumurtadaki erkek ve dişi çekirdek DNA'sından oluşan yapı) uzaklaştırılıp imha ediliyor, böylece geride sadece sağlıklı mitokondri genomu kalıyor. Ebeveyn embriyosundaki ön çekirdekler donörün embriyosuna naklediliyor.



Yapılan denemelerde insan gameti ve embriyoları kullanıldı. Ancak yasalar gereği, mitokondriyal hastalıklardan arındırılmış insan embriyoları çalışmanın sonuçlanmasının ardından tüm embriyolar 8 gün içinde imha edildi. Eğer çalışmanın devamı yasal olarak mümkün olsaydı tasarlanan sağlıklı embriyolar anne rahmine yerleştirilecekti. Bu durumda doğacak bebek hem anne babasının, hem de donör kadının genetik materyalini taşıyacaktı.

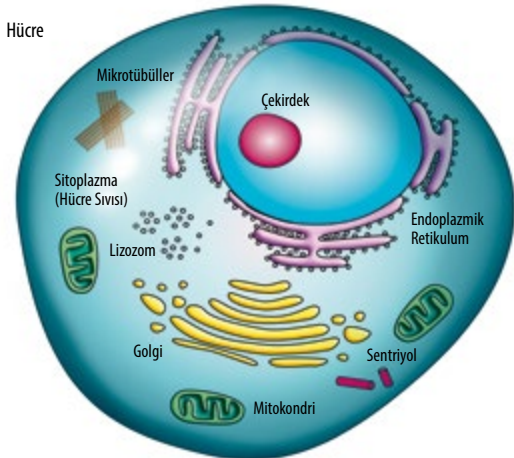
ABD'deki ekibin hayvanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda ise süreç bir adım daha ileriye taşındı. Maymunlar üzerinde yapılan ve sonuçları 2013'te *Nature* dergisinde yayımlanan araştırmada, mitokondri kusurlu olan annenin çekirdek DNA'sı başka bir dişi maymunun mitokondriyal genomu sağlıklı yumurtasına aktarıldı. Döllenme neticesinde doğan üçüz maymunlar gayet sağlıklıydı. Kalıtsal hastalığın anneden yavrulara geçmesinin engellenmiş olması, bu tekniğin insanlarda da başarılı olma ihtimalini artırdı. Şu sıralar Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin bu yöntemin insanlarda kullanılmasına ilişkin süreçler ve yasal düzenlemeler üzerinde çalıştığı bildiriliyor.

Uygulamanın Yasallaşması

Konu mitokondriyal kalıtımla geçen hastalıklar nedeni ile sağlıklı çocuk edinemeyen aileler için hayli önemli, ancak geliştirilen yöntemlerin güvenilir bir şekilde uygulanabilmesi için birtakım düzenlemeler yapılması ve ayrıntılı kanun maddeleri yazılması gerekiyor. Doğacak çocukların ebeveynlerinin dışında az da olsa üçüncü bir şahsın DNA'sını taşıyacak olması, durumun etik boyutunu da gündeme getiriyor. Ancak uzmanlar mitokondriyal değişim yöntemleri kullanılarak genetiği iyileştirilecek nesillerin genomlarının yaklaşık %99,9'unun ebeveynlerinden (çekirdek DNA), %0,1'inin de donörden (mtDNA) geleceğinin altını özellikle çiziyor.

İngiltere parlamentosunun konuyla ilgili komisyonu, yöntemin güvenilirliğini, etkinliğini, etik boyutlarını ve kamuoyu yoklaması sonuçlarını değerlendirecek incelemelerini rapor haline getirdi. Kamuoyu yoklaması sonuçları halkın %57'sinin uygulamayı etik bulduğunu gösteriyor. Çoğunluk uzun vadede sağlıklı ailelerin oluşmasına temel hazırladığı için konunun etik açıdan bir problem yaratmadığını düşünüyor. Hazırlanan komisyon raporuna göre farklı üç genetik malzemenin kullanıldığı tüp bebek yöntemi sadece mitokondriyal bir hastalık taşıdığı bilinen aileler için, tedavi amacıyla kullanılabilir. Yani başka kısırlıkların tedavisinde kullanılamayacak. Bu yöntemle doğan çocukların donör kadının kimliğini bilmeye yasal olarak hakkı olmayacak. Donör kadın da resmi olarak "ebeveyn" diye tanımlanmayacak. Ancak yetkililer hazırladıkları raporda tekniğin güvenilirliğinin çok iyi araştırılması gerektiğini özellikle vurguluyor.

Çalışmaların güvenilirliğinin değerlendirilmesinin tamamlanması, yasal düzenlemelerin ve süreçlerin belirlenmesi, ardından da parlamento tarafından yöntemin onaylanmasıyla birlikte, uygulamanın 2016'ya kadar şimdilik sadece İngiltere'de yasallaşabileceği belirtiliyor. Yani önümüzdeki birkaç yıl içinde mitokondriyal DNA bozukluklarından arındırılmış pek çok bebeğin dünyaya gelmesi bekleniyor. Ancak yapılan çalışmaların gerçekten amacına ulaşp ulaşmadığını anlamak için bu çocukların çocuklarının ve torunlarının da tıbbi ve genetik açıdan takip edilmesi gerekiyor. Mitokondriyal hastalıklar gelecek nesillerde görülmez ise, işte o zaman çalışmalar başarıyla sonuçlanmış olur diyebiliriz.



Kaynaklar

- <http://www.newscientist.com/article/mg19826591.700-genetically-modified-humans-here-and-more-coming-soon.html?full=true>
- <http://www.wired.co.uk/news/archive/2013-06/28/mitochondria-transfer-ruling>
- <http://www.bbc.co.uk/news/science-environment-13124077>
- http://www.realclearscience.com/articles/2013/07/29/we_should_approve_three_parent_embryos_106610.html
- <http://www.newscientist.com/article/mg22329871.600-threeparent-babies-its-more-messy-than-we-thought.html#.VJu8iQBQ>
- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272809002618>
- <http://www.iflscience.com/health-and-medicine/meet-girl-dna-three-parents>
- <http://www.lssjournal.com/content/pdf/1746-5354-8-2-29.pdf>
- http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/06/Novel_techniques_for_the_prevention_of_mitochondrial_DNA_disorders_compressed.pdf
- <http://www.cbc-network.org/2013/04/uk-government-panel-approves-genetically-engineered-three-parent-embryos/>
- <http://www.geneticsandsociety.org/article.php?id=6527>