

## HASTALIKLARIN GENETİK KAYNAKLARI

**Hatice MERGEN\* - Hilal ÖZDAĞ\*\***

*Developments in the gene technology provide very important knowledge in solving problems concerning genetic diseases. And pharmacogenomics can produce more absolute results for diseases. In this article, the author examines the developments in the gene technology and the relations between gene and diseases.*

### Kalıtımın Hammaddesi: DNA

**E**vrimin hammaddesi, canlılığın ortak mirası, ortak şifresi, deoksiribonükleik asit, DNA, son yıllarda gerek dünya gerek Türk basınında hastalıkların genetik boyutlarının tanımlanması, bitki ve hayvanlar üzerinde gen aktarımı çalışmalarının yapılması, daha da ötesi bir memeli hayvanın kopyalanmasının açıklanması ile sık sık gazete ve televizyon haberlerinde bahsi geçen ünlü bir molekül haline gelmiştir.

20. yüzyılın ilk yarısında bir molekül olarak tanımlanmış, genetik materyel olduğu saptanmış olan DNA'nın yapısı 1953 yılında dokuz yıl sonra, 1962'de Nobel ile ödüllendirilen iki sayfalık bir makale ile dünya bilim kamuoyuna açıklanmıştır.<sup>1</sup> Yapısı keşfedilen genetik materyelin bir şifre sistemi ile canlılığın yapıtaşlarını kodladığı, canlıların fiziksel ve biyokimyasal altyapılarına ait bilgileri bünyesinde barındığının ortaya çıkışı ve bu şifrenin okunuşu 1970'li yılların ikinci yarısını bulmuş<sup>2</sup> ve bu çalışma Fred Sanger'e 1980'de ikinci Nobel ödülünü getirmiştir. Bu bilgi deryasının DNA'nın bünyesinde bulunduğu ortaya çıkışı ve şifrenin DNA dizi analizi teknolojisi ile okunabilir kılınışı canlılığın sırlarının, evrimin karanlıkta kalmış yüzünün açıklanabilmesine imkan tanıyacağı için DNA, bilimsel araştırmaların odak noktası hâline gelmiştir.

Bütçe kaynaklarını, ekonomik yatırımlarını ülkesi ve insanların ihtiyaçlarını göz önüne alarak yaptığı uzun dönemli programlara bağla-

\* Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ABD, Beytepe, Ankara, Türkiye.

\*\* Cambridge Üniversitesi, Onkoloji Bölümü, Hutchison/MRC Araştırma Merkezi, Cancer Genomics Programı, Cambridge, İngiltere.

<sup>1</sup> Watson J.D. ve Crick F.H.C. 1953, *Nature*, 4356.

<sup>2</sup> Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. 1977, *PNAS*, 74: 12.

*Avrasya Dosyası, Moleküler Biyoloji ve Gen Teknolojileri Özel, Sonbahar 2002, Cilt: 8, Sayı: 3, s. 24-40.*

yan A.B.D, 20. yüzyılın en büyük üç projesini şöyle belirlemiştir; uzay, süper iletkenlik ve genom projeleri. İnsan DNA'sının bütününün okunmasını hedefleyen genom projesinin ayrıntılarını Avrasya Dosyası'nın bu sayısındaki diğer bir makalede bulacaksınız. Ana hatları ile 2001 yılının şubat ayında sona eren bu proje<sup>3</sup> ile eş güdümlü olarak bir virüsün (Lambda), bir bakterinin (E.coli), çekirdekli hücre yapısı ile (ökaryot) gelişmiş canlılara geçişte önemli bir basamak teşkil eden tek hücrelilerden bir mayanın (S. cerevisiae-ekmek mayası), bir böceğin (D.melanogaster-sirke sineği), bir solucanın (C.elegans), bir bitkinin (A.thaliana), bir memelinin (M.musculus-fare) genomları da dizi analizi ile okunmuş ve canlı alemleri, cinsler arası benzerlik ve farklılıkların tespiti ile okunan şifrelerde yeralan genlerin yapı ve işlevleri anlaşılma çalışılmış ve çalışılmaktadır.<sup>4</sup> Bu anlamdaki model organizma genom çalışmaları hâlen devam etmektedir. En son Amerika, İngiltere ve Singapur'daki araştırmacıların ortak çalışmasının sonucunda gen yapısı insana evrimsel olarak ciddi benzerlikler arzeden bir balık olan Fugu'nun genomu açıklanmıştır.<sup>5</sup>

### Genetik-Kalıtım

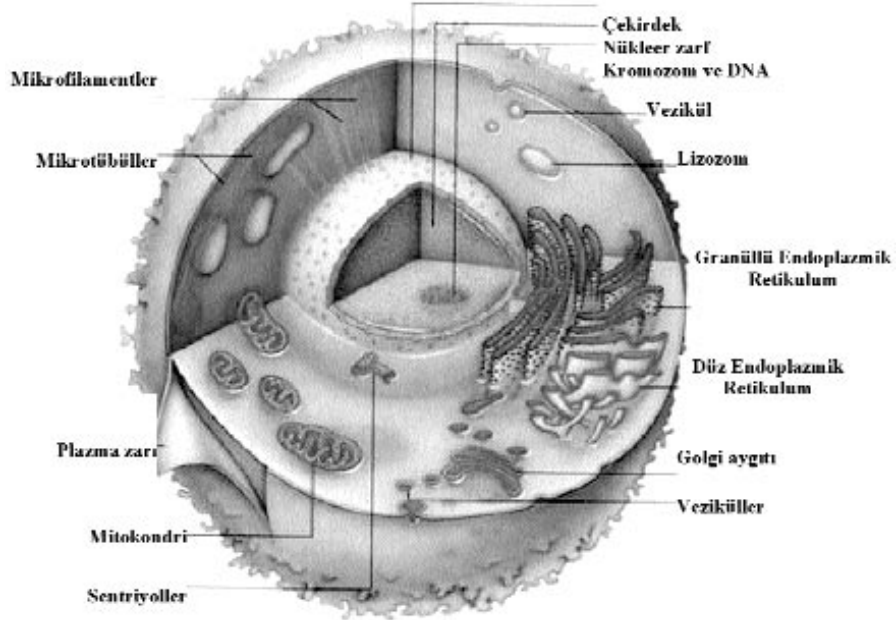
Erişkin bir insanın vücudunda yaklaşık 50 trilyon hücre bulunmaktadır.<sup>6</sup> Bir hücrenin ortalama çapı 5-20m'dur (1m=10-6cm). Hücre içinde yaklaşık 2-10m çapındaki çekirdek adı verilen organcıkta yer alan DNA molekülü dört tip yapıtaşından oluşmuş bir zincire benzer. Bu dört yapıtaşı farklı kombinasyonlarda ardarda dizilerek üç milyar halkalı DNA zincirini oluşturur. Kalıttan sorumlu bu molekülün büyüklüğünü ifade edebilmek için insan genomundaki DNA diziliminin bir kitap haline getirildiğini düşünelim, bu durumda bin sayfalık bir ansiklopedinin iki yüz adet cildini gözümüzün önüne getirmemiz gerekir. Bir diğer örnekle, DNA üzerindeki 1 milyon baz (megabaz) 1 megabaytlık bilgisayar data saklama alanına eşit olup insan genomundaki toplam 3 milyar baz, 3 gigabaytlık bir hafızaya karşılık gelmektedir. Bu zincirin uzunluğu 2 metreyi bulmaktadır. Bahsi geçen 2-10m çapındaki çekirdeğin içine iki metrelik bu zincirin sığabilmesi ancak özel bir paketleme sistemi ile mümkün olabilmektedir.

<sup>2</sup> *Nature*, 409, 6822, Şubat 2001; *Science*, 291, 5507, Şubat 2001.

<sup>4</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Genome5>.

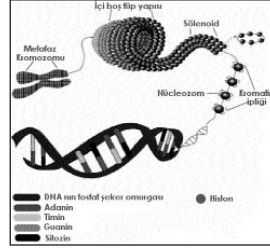
<sup>5</sup> Aparicio S. ve ark. 2002, *Science*, 297, 5585.

<sup>6</sup> [http://www.sciencenet.org.uk/database/Biology/Cell\\_Biology/b00307c.html](http://www.sciencenet.org.uk/database/Biology/Cell_Biology/b00307c.html)

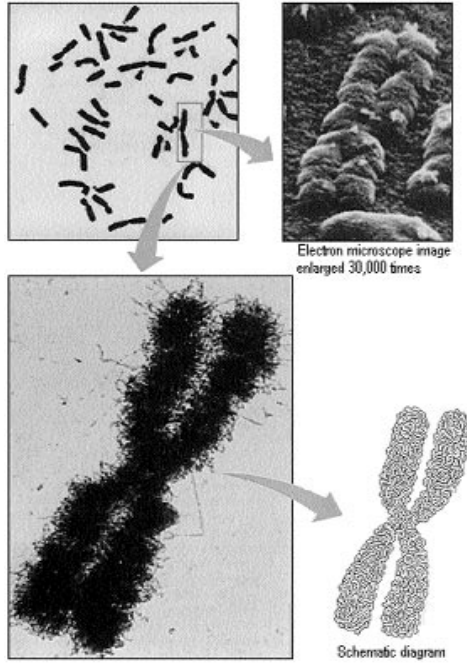


Şekil 1. Bir hücrenin genel yapısı (<http://www-class.unl.edu/bios201a/spring97/group6/>)

Paketleme işlemi DNA zincirinin özel proteinler aracılığı ile üst üste katlanması sonucunda gerçekleşmektedir. Bu paketlenme işlemi ortaya çoğumuzun ismini lise sıralarında duymuş olduğu kromozomları çıkarır. İnsan DNA'sı 46 tane (23 çift) kromozom bünyesinde paketlenmiştir. 23 çift kromozomun bir çifti babadan bir çifti anneden gelmektedir. Bunlar 1 den 22'ye dek adlandırılan vücut kromozomları (otozomlar) ve bir çift eşey kromozomu adı verilen X ve Y kromozomlarıdır. Düzenli ve özel bir işlem ile kromozom yapısı altında paketlenen DNA molekülleri bu sayede döllenme, hücrelerin yenilenmesi, bölünerek çoğalması sırasında hasar görmeden, eksilmeden kopyalanarak yeni hücreye aktarılmış olur. Yukarıdaki iki cümle ile özetlenmeye çalışılan DNA'nın paketlenme ve kopyalanması birçok özgül ve değişik yapısal ve işlevsel protein moleküllerinin görev aldığı son derece karmaşık süreçlerdir. Söz konusu süreçlerdeki herhangi bir aksaklık hayatıyet arz eden sonuçlar doğurmaktadır.

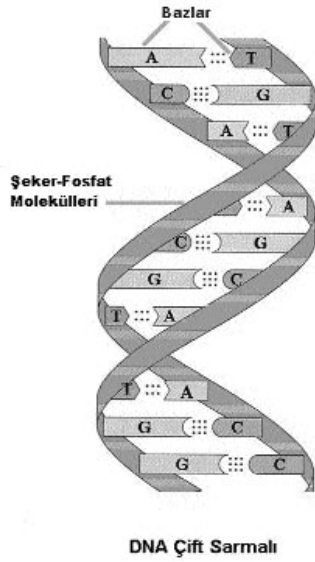


**Şekil 2.** İnsan kromozomlarının yapılanması ve mikroskop altındaki görüntüsü. (<http://www.people.virginia.edu/~rjh9u/chromo1.html>)



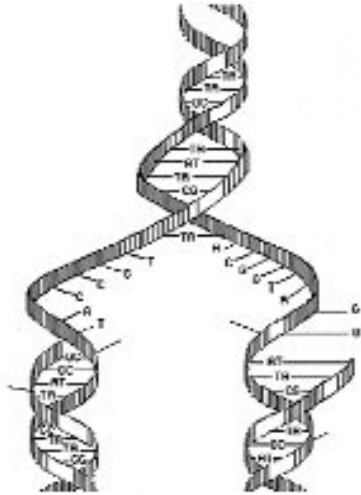
### Bazı Genetik Kavram ve Süreçler

DNA molekülü birbiri etrafında döner bir merdiven gibi kıvrılmış iki iplikten oluşmuştur. Bu merdivende, trabzanlar şeker ve fosfat moleküllerinden oluşmakta olup nitrojenli bazlardan oluşan basamaklarla birbirlerine bağlanırlar. Bir başka deyişle, iki DNA ipliği herbirinin taşıdığı nitrojenli bazlar arasında oluşan zayıf bağlarla birbirine bağlanmış bir "çift sarmal" yapısı oluşturur. Her bir iplik, birbirine benzer ve nükleotid adını verdiğimiz (şeker+fosfat+baz) ünitelerin tekrarından ibarettir. DNA'nın yapısında bulunan bazlar, adenin (A), timin (T), sitozin (C) ve guanin (G) olmak üzere 4 çeşittir. Herbir nükleotidin yapısında, bu bazlardan herhangi birisi bulunacaktır. İki DNA ipliğinin bazlar aracılığı ile yukarıda anlatıldığı şekilde birbirine bağlanmasında daima adenin ile timin (A-T / T-A) ve guanin ile sitozin bazları arasında (G-C / C-G) eşleşme olmaktadır.



**Şekil 3.** DNA çift sarmal yapısı

kopyalama makinesince canlılığın ilkin zamanlarından beri biliniyordu. Kalıp olabilme özelliği sayesinde genetik bilgi hücreden hücreye, nesilden nesile bozulmaksızın aktarılabilir. Aşağıdaki diyagram DNA'nın kopyalanma sürecini şekillendirmektedir.<sup>7</sup>



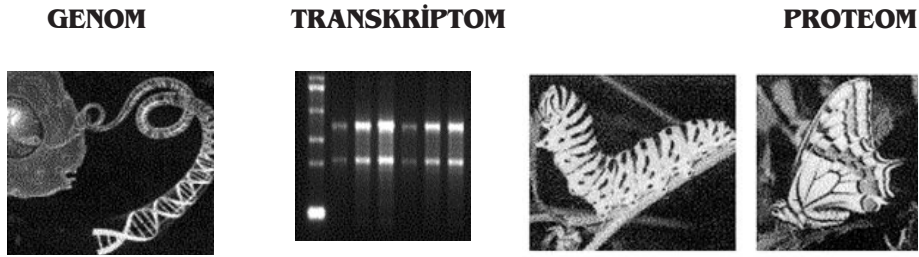
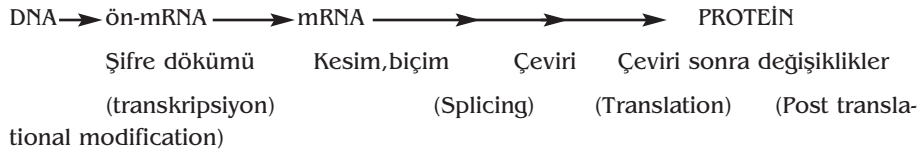
**Şekil 4.** DNA'nın kendisini kopyalama süreci.

Bir insan vücudunda büyümek ve yenilenmek amacıyla yumurta ile sperm döllenmesi andan itibaren hücreler, yapılarındaki DNA'yı kopyalar (replikasyon) ve kopyalanmış DNA moleküllerini iki hücreye dağıtarak (mitoz bölünme) çoğalırlar. Kopyalama işlemi DNA'nın çift zincirli yapısına dayanmaktadır. Yukarıdaki şekilde de görüldüğü gibi DNA'yı oluşturan dört yapıtaşını (nükleotid), A, G, C, T, birbiriyle özgül bağlar kurmak suretiyle bu çift zincirli yapıyı meydana getirirler. Bu yapıda A'nın, T ile G'nin ise C ile eşleştiği olduğu bilgisinden yola çıkarak bir zincirinin dizisini bildiğiniz DNA molekülünün eşlenik zincirinin dizisini kolaylıkla çıkarabilirsiniz. Biz insanların uzun yıllar süren araştırma ve gözlemleri ile ulaştığı bu bilgi DNA

Bahsettiğimiz 3 milyar 'halkadan' oluşan DNA molekülünün yalnızca %5'i kodlama özelliğine sahiptir. Yani proteinleri kodlayan birimler olan genler bu 3 milyar halkanın 150 milyonuna yerleşmiştir. DNA'nın kalan 2 milyar 850 milyonluk kısmının fonksiyonu henüz bilinmemektedir. Genom projesinin ilk yıllarında varolan gen sayısı 100 bin civarında tahmin edilirken projenin bitiminin yaklaşması ile bu sayının 30-40 bin civarında olduğu hesapları yapılmaktadır. DNA zinciri üzerine dağılmış olan genlerdeki şifre dökümü aracı molekül olan mesajcı RNA'lara aktarılır. RNA'lardaki bilgiler ise özel ve karışık bir

<sup>7</sup> [http://www.accessexcellence.org/AB/GG/dna\\_replicating.html](http://www.accessexcellence.org/AB/GG/dna_replicating.html)

çevirmen sistemi ile protein moleküllerine çevrilir (Şekil 5). Genlere ait bazı özelliklerden burada kısaca bahsedilmesi gerekmektedir. Şöyle ki, genlerimizin bir takımını annemizden bir takımını babamızdan alırız. Bazan annemiz gibi kıvrıkcık saçlı, babamız gibi uzun boyluyuzdur ama gözümüz ne annemizin ne babamızınkinin rengindedir. Burada belirtmemiz gereken bazı genlerin çekinik (resesif) bazı genlerin ise başat (dominant) özellikte olduğudur. Kahverengi göz mavi göz özelliğine başattır. Örnekle ifade edilmek istenirse kahverengi gözlü bir insan genlerinde ya iki kahverengi gen (biri anneden biri babadan gelen ki bunların herbirine allel denir) veya bir kahverengi bir mavi allel taşır. Mavi gözlü bir birey ise iki mavi göz alleli taşıyacaktır. Bir gen için aynı iki alleli taşıyan bireylere o gen için homozigot deriz. Bu durumda mavi gözlü birey ve iki kahverengi göz alleli taşıyan birey homozigot olarak tanımlanırken, bir kahverengi bir mavi göz alleli taşıyan kahverengi gözlü birey ise heterozigot adını alır. Başat özelliğe sahip bir genetik özellik heterozigot olsa da kendini gösterecektir. Çekinik özellikler ise ancak homozigot durumda iken kendilerini gösterme fırsatı bulurlar.



**Şekil 5.** Genlerden proteinlere giden yol (<http://www.wzw.tum.de/gene-quantification/>).

Bir yumurta ile bir sperm döllendiği anda tek bir hücre halinde bütünleşen ana ve babanın genetik mirası yeni bir bireyi oluşturmak üzere bölünerek çoğalmaya başlar. Bu bölünme geometrik bir artışla katlanır. Birden ikiye, ikiden dörde, dörtten sekize devam eden bu süreçte 4 hücreye dek geline aşamada bütün hücreler ayrı ayrı, aynı

özelliğe bir bireyi meydana getirebilecek özelliğe (totipotent) sahiptir. Dört hücreli bu aşamadan sonra hücrelerde farklılaşma süreci başlar. Farklılaşma süreci halihazırda moleküler biyolojinin en temel araştırma konularından birisidir. Farklılaşmadan ifade edilmek istenen şudur; insanın (veya canlıların) vücudunu oluşturan bütün hücreler birbir aynı DNA molekülünü taşırlar. Oysa ki, aynı genetik bilgiyi taşıyan gözdeki hücreler retinayı meydana getirirken, bacaklarda hareketi mümkün kılan kas hücreleri oluşur. Bu durum farklı doku ve organları teşkil eden hücrelerdeki DNA moleküllerinde, genetik materyalin farklı bölümlerinin işlev görmesiyle açıklanmaktadır. Farklılaşma sürecinde henüz bütünüyle bilemediğimiz genlerin açılma kapanma (ifadelenme-ifadelenmeme) mekanizması söz konusudur.

İşte döllenmiş yumurta da 4 hücre aşamasından sonra farklılaşma başlar ve değişik doku ve organların oluşum sürecine girilir. Dokuz ay on günlük sürecin sonunda bütün doku ve organların farklılaşma ve oluşumu tamamlanır. Bu tamamlanma kız çocuklarında eşey hücrelerini de içine alır. Bir kadın doğumundan itibaren belirli sayıda yumurtaya sahiptir. Hemen bu noktada hatırlanması gereken, eşey hücrelerinin 46 değil 23 tane kromozom taşıdığıdır. Kadın eşey hücreleri (yumurta)  $22+X$  iken erkek eşey hücreleri (sperm)  $22+X$  veya  $22+Y$  tipindedir. Eşey hücreleri kromozom sayılarını bu şekilde indirgeyebilmek için özel bir bölünme sürecinden (mayoz bölünme) geçerler. Böylece tek (23) sayıdaki (haploid) kromozomlara sahip olan eşey hücreleri döllenme sonucu çift (46) sayıda (diploid) kromozoma sahip zigotu oluştururlar. Kadınlar ifade edildiği üzere hayatlarının ilk gününden itibaren belli sayıdaki eşey hücrelerine sahipken erkeklerin eşey hücreleri ancak erginlik dönemine girilmesi ile üretilmeye başlanır.

Kadınların eşey hücreleri yukarıda açıklanan neden dolayısıyla kadının hayatı boyunca maruz kaldığı bütün etkenlerle karşı karşıya kalır ve yaşlanırlar. Bu nedenle geç yaşta hamileliklerde kadın eşey hücrelerinde varolabilecek kromozom bozukluklarının ortaya çıkma ihtimali daha yüksektir. Olabilecek kromozom anomalileri çeşitli genetik hastalıkların açığa çıkmasına neden olmaktadır. Erkeğin artan yaşına bağlı olarak ortaya çıkan sperm kaynaklı kromozom anomalilerine kısmen işaret edilse de bu bağlantı henüz netlik kazanmamıştır.

## **KROMOZOM BOZUKLUKLARINA BAĞLI HASTALIKLAR**

### **Vücut Kromozomlarındaki (Otozomlardaki) Anomaliler:**

Down sendromu: Mongolizm olarak da bilinen bu hastalık fazladan bir 21. kromozomun varlığı ile karakterizedir. Ortalama olarak her 800 doğumda bir görülmekle beraber annenin doğum yaşı arttıkça bu risk de artmaktadır. 20 yaş altındaki annelerde bu oran 1/2000 iken 40 yaş üstü annelerde oran 1/40'a çıkmaktadır. Down sendromlu bebeklerin %20'sinden fazlası 35 yaş üzeri annelere sahiptirler. Down sendromlu bireylerin fiziksel ve mental gelişimleri oldukça geridir. Ortalama IQ'ları 50 civarındadır. Doğuştan kalp rahatsızlıkları bulunması ve akut lösemiye yatkın olmaları nedeni ile ancak 50'li 60'lı yaşlara ulaşabilmektedirler.

**Edwards Sendromu:** 18. kromozomun 3 tane olması ile karakterize olan bu sendrom doğumların 6000'de birinde görülür. Edwards sendromunda birçok gelişim bozukluğu ve mental gerilik gözlenir. Artan anne yaşı ile bu oran da artış gösterir. Bu sendromla doğan bebeklerin büyük çoğunluğu birkaç ay yaşarken ancak %10 kadarı bir yılı görebilmektedir.

**Patau Sendromu:** Fazladan bir 13. kromozomun varlığı ile ortaya çıkar. Birçok gelişim bozukluğu ve mental gerilik ile karakterizedir. 10000'de bir görülen bu sendromla doğmuş olan bebeklerin %70'i 6 ayı tamamlayamazken %10'undan az bir kısmı bir yıl kadar yaşarlar.

**Delesyon Sendromları:** Bazı kromozom veya DNA dizi kayıplarına delesyon adı verilir. 5. kromozomun kısa kolunun kaybı ile doğan çocuklarda "kedi miyavlaması sendromu" gözlenir. Bu bireyler mental ve fiziksel olarak oldukça geridirler. Erişkin yaşa ulaşabilen bireyler bir hayli engellidirler. Delesyon sendromlarından bir diğeri ise 4. kromozomun kısa kolunun kaybı ile ortaya çıkar. Ölüm oranı bebeklikte çok yüksektir ancak yine de 20'li yaşlara ulaşanlar çok engelli olmakla beraber görülmektedir.

### **Eşey Kromozom Anomalileri:**

**Turner Sendromu:** Turner sendromu iki eşey kromozomundan birinin eksikliği sonucu dış görünüşte bir dişi ortaya koyması ile karakterizedir. Turner sendromu kız doğumlarının dörtbinde birinde görülür. Turner sendromlarının %95 düşükle sonuçlanır. Bu sendromu taşıyan kadınlar çok nadiren doğurgandırlar ve çocukları olur.

**Üçlü X Sendromu:** Normal görünümlü kadınların yaklaşık binde biri 3 tane X kromozomu taşırlar. Bu bireylerde bazan kısırılık bazan da hafif zeka problemleri görülebilir, IQ genellikle 90'ın altında gözlenir.



Dört veya beş X kromozomu taşıyan kadınlar nadirde olsa görülebilmektedir. Yükselen X kromozomu sayısı zeka geriliği riskini ve doğuştan gelen anomalileri arttırmaktadır.

**Klinefelter Sendromu:** İki veya daha fazla X kromozomu ile bir Y kromozomu taşıyan erkeklere klinefelter sendromu tanısı konur. Bu hastalık 800 erkek doğumun birinde ortaya çıkmaktadır.

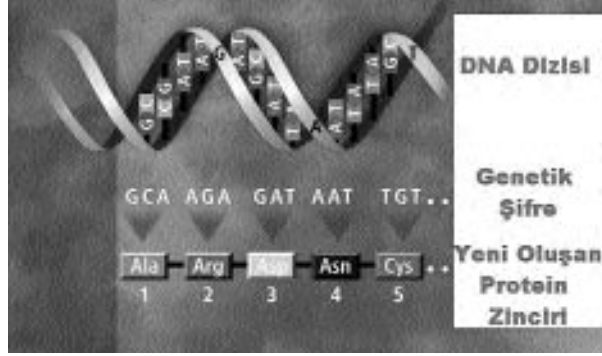
Klinefelter sendromlu bireyler uzundurlar ve oransız uzunlukta kol ve bacaklara sahiptirler. Genellikle testisleri küçüktür ve yaklaşık 1/3'ü jinekomasti (meme büyümesi) geliştirir. Öğrenme güçlüğü çeken bireylerde sözel zeka, duyduğunu anlama ve okuma zayıftır. Bununla beraber klinik tablo çok çeşitlidir. Klinefelter sendromlu birçok birey normal görünüm ve zekadadır. Bunlar ancak kısırlık nedeniyle yapılan araştırmalarda teşhis edilmişlerdir.

**XYY Sendromu:** Bu sendrom erkeklerin binde birinde görülmektedir. Bu sendromu taşıyan bireyler normalden daha uzun, zekaları daha zayıftır. Hiperaktivite, dikkat bozukluğu, öğrenme güçlüğü bu bireylerde gözlenmektedir.

## GENLER ve HASTALIKLAR

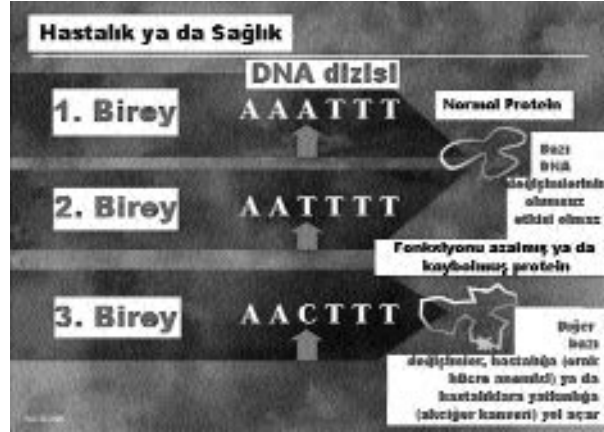
Kromozom anomalilerinin dışında gen düzeyinde olan bozukluklar da sayıları binlerle ifade edilen çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. Herbiri bir proteini kodlayan genler kodlamayı bir sistem içinde gerçekleştirirler. Bu sistem üçlü bir koda bağlıdır. DNA'daki dört yapıtaşı protein sentezi esnasında üçlü bir çerçeve içinde okunur. Her üçlü grup proteinlerin yapıtaşı olan bir aminoasidi kodlar. Bu sistem içinde dördün üçlü kombinasyonu ile 64 farklı kod meydana gelir. Varolan 20 aminoasidin 19'u dört farklı üçlü kod ile şifrelenirken, her proteinin ilk aminoasidi olan metionin bir tane üçlü kod ile kimliklendirilir. Geriye kalan üç tane farklı üçlü kod ise protein sentezinin sonlanması gerektiğini haber veren şifrelerdir.

<sup>8</sup> <http://www.merck.com/pubs/mmanual/section19/chapter261/2611.htm>



Şekil 6. Genetik kodlama sistemi.

DNA'nın kopyalanması sırasında olan ve DNA tamir mekanizmasınca tamir edilemeyen hatalar yani mutasyonlar, bu mutasyonları taşıyan genler proteinleri kodlarken açığa çıkarlar. Mutasyonlar bir DNA yapıtaşının bir diğeri ile değişimi şeklinde olabileceği gibi birkaç yapıtaşının kaybı veya eklenmesi sonucunda da olabilir. Hastalıklara neden olan mutasyonlar kodladıkları proteinlerin yapıtaşlarının değişimine veya protein sentezinin tamamlanmadan bitmesine neden olarak ürünlerinin işlevlerini bozarlar.



Şekil 7. Mutasyonlar ve hastalıklar

İnsan genetiğinin tıbbi yönü, orak hücre anemisinin 1949 yılında hemoglobin proteinindeki yapısal bir değişiklik nedeniyle olmasına dayandığının gösterilmesiyle gündeme gelmiştir.<sup>9</sup> Özellikle, son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar, insanın genetik yapısı ile sağlıklı yaşama potansiyeli arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

<sup>9</sup> Pauling ve Ark. 1949

Birçok hastalık oluşumu, hasta bireyin bireysel genetik yapısı ile çevre etkilerinin etkileşiminin sonucunda oluşur. Tanımlanmış 3000'den fazla<sup>10</sup> insan genetik hastalığının tek bir gen lokusundaki (monogenik hastalık) mutasyondan kaynaklandığı bilinmektedir.<sup>11</sup> Bunlar, ilgili genlerde bulunan genetik bilgi kadar değişkendirler ve hemen tüm yaş gruplarında ve organ sistemlerinde görülebilirler. Kalıtsal yönü kolayca tanımlanabilen, tek gende mutasyon sonucu ortaya çıkan ve toplumda oldukça seyrek olarak gözlenen klasik genetik hastalıkların yanında, toplumu daha sık olarak etkileyen şişmanlık, diyabet, hipertansiyon, erken bunama (Alzheimer hastalığı) ve benzeri hastalıkların da genetik nedenlere bağlı olduğu artık bilinmektedir. Ancak ikinci gruptaki hastalıkların genetik nedenleri biraz daha karmaşıktır. Bu hastalıklar birden fazla gendeki mutasyonlarla ve bazen de polimorfizmlerle (genellikle popülasyonda sık görülen bulunduğu genin işlevinin tahrip etmeyen genetik değişiklikler) ilişki göstermektedirler.

Genler ve hastalıklar arası bağlantı nedir, nasıldır konusuna girmeden önce bu konu konuşulup yazılmaya başlandığında yaşanan bir kavram kargaşasını da açığa kavuşturmakta fayda görüyoruz. Türk Dil Kurumu sözlüğü genetik kelimesini kalıtım bilimi olarak dilimize çeviriyor.<sup>12</sup> Bu çeviri ister istemez bir karmaşa yaratıyor. Şöyle ki, bir insanın genlerindeki bozukluk nedeniyle geliştirdiği genetik bir hastalık, bu kişiye annesi veya babasından geçebileceği gibi, hayatı boyunca maruz kaldığı etken veya etkenlerin genlerinde bir aksamaya yol açmasıyla da açığa çıkabilir. Bu duruma verilebilecek en iyi örnek kanser hastalığıdır.

**KANSER:** Bütünüyle genetik bir hastalık olan kanserin ancak %5-10'u ailesel özellik gösterir yani nesilden nesile aktarılır. Bu noktada ifade edilmesi gereken, kalıtsal ve ailesel kavramlarının birbirine karıştırılmaması gereğidir. Bütün genetik hastalıklar ailesel değildir.

Sağlıklı bir insan vücudunda hücreler yenilenir ve çoğalırlar. Bu süreç hücre bölünmesi adını alır ve çok sıkı denetim altında olan karmaşık bir süreçtir. Sürecin işlemlerinden sorumlu olan sistem bölünmenin ne zaman ve hangi sıklıkta olacağını belirlediği gibi, süreç esnasında açığa çıkabilecek hataların tamirini de üstlenmiştir. Söz konusu süreçte olabilecek herhangi bir aksama kansere giden yolu açar. Olabilecek aksamalar hücre bölünme sürecini denetleyen bu sistemi oluşturan genler dizisinde açığa çıkabilecek bozulmalardır ki bunlara mutasyon adı verilir. Bu mutasyonlar çevresel kaynaklara (sigara

<sup>10</sup> [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)

<sup>11</sup> McKusick 1994

<sup>12</sup> <http://www.tdk.gov.tr/tdksozluk/sozara.htm>

içmek, radyasyonla karşı karşıya kalmak vb.) maruz kalmakla açığa çıkabildiği gibi, ailesel olarak anne veya babadan da alınmış olabilir.

Bu noktada akılda tutulması gereken diğer bir husus tek bir genetik hasarın (ya da bir mutasyonun) kanser oluşumu için yetmeyeceğidir. Kanser oluşabilmesi hücre bölünme sürecinin birkaç noktada sekt-eye uğramasıyla mümkün olmaktadır. Anne veya babasından kansere yatkınlığa neden olan bir mutasyon alan birey muhakkak suretle kansere yakalanmaz. Bu birey hayatı boyunca maruz kaldığı ve kalacağı etkenlerle hücre bölünmesini kontrol eden başka genlerde mutasyon taşır hale gelirse kanser kaçınılmaz olacaktır.

Bu anlamda mutasyona uğrayan gen grupları DNA tamirinden sorumlu genler, hücre bölünmesini teşvik eden genler (onkogenler) ve hücre bölünmesini durduran (tümör baskılayıcı) genlerdir. Tahmin edilebileceği gibi birinci ve üçüncü grup genleri çalışamaz haline getiren mutasyonlarla ikinci grup genleri kontrolsüz çalışır hale getiren mutasyonlar kanser oluşumuna neden olurlar. Hali hazırda kanserlerin sınıflandırılması doku bazındaki değişikliklere ve değişikliklerin derecesine göre histopatolojik olarak yapılmaktadır. Bu anlamda sınıflandırma oldukça makro düzeydedir ve tedavide kullanılan ilaçlarda bu makro düzeydeki sınıflama ölçüsünde "özgüllük" göstermektedir. Halbuki, örnek olarak meme kanseri bir bireyde A grubu genlerindeki hasar nedeniyle ortaya çıkabilirken bir diğer bireyde B veya C grubu genlerdeki aksaklık nedeniyle açığa çıkabilmektedir. İşte bu konudaki bir diğer araştırma hedefi de hücre bölünmesini denetleyen bu karmaşık sistemin parçalarını açığa çıkarmak suretiyle kanseri tanımlayan yeni moleküler belirteçlerin (marker) tanımlanmasıdır. Yeni moleküler belirteçler, yeni ve daha özgül ilaçları da beraberinde getirecektir. Böylece isminin telaffuzundan dahi kaçınılan bu "amansız hastalığın" tedavisine giden yol açılacaktır.

**Genetik Kaynaklı Bağışıklık Sistemi Hastalıkları:** Vücudun bakteri, virus, parazit benzeri etkenlere karşı savaşabilmesi için sahip olduğu bağışıklık sistemi (immün sistem)'ndeki hücre yapı ve işlevlerini düzenleyen genlerdeki mutasyonlar bu sistemin çalışmaması veya gereğinden fazla çalışması ile karakterize olan hastalıkları ortaya çıkarır. Bu hastalıklardan DiGeorge sendromunda hücresel bağışıklıktan (antikordan bağımsız bağışıklık) sorumlu T hücrelerinin üretimi çok düşük olduğu için ciddi bir bağışıklık zafiyeti açığa çıkar. Bu hastalık eşey hücrelerinin oluşum aşaması olan mayoz bölünme esnasında ortaya çıkan bir aksama sonucu 22. kromozomun bir kısmının kaybı nedeniyle açığa çıkar. Döllene katılan yumurta veya sperm bu hasarı taşıyorsa çocuk DiGeorge sendromuyla doğar. Bu

sendromda hastalığa neden olan eksik kromozomlu eşey hücresini taşıyan anne veya baba bu hastalıktan muzdarip değildir. "Arıza" yani mutasyon anne veya babanın eşey hücresi oluşum sürecinde meydana gelmiştir. Muhtemelen bu anne veya babanın diğer eşey hücreleri böyle bir mutasyonu taşıyor olabilir.

Bağışıklık sisteminin fazla çalışması sonucu açığa çıkan birtakım genetik hastalıklar da mevcuttur. Aşkenaz olmayan Yahudi, Ermeni, Arap ve Türk kökenli popülasyonlarda 1/200 oranında görülen Ailesel Akdeniz Ateşi ateş ve karın zarı iltihabı atakları ile karakterize olan bir hastalıktır. Hastalığa neden olan genin 1997 yılında 16. kromozomda olduğu belirlenmiştir. 16. kromozomdaki bu gen bağışıklık sistemin cevabını durdurmayı sağlayan bir proteinin üretiminden sorumludur. Bu hastalığın yaygın olduğu toplumlarda taşıyıcılık oranının (mutasyonlu alleli heterozigot olarak taşıyan bireyler) %20'lere ulaştığı bildirilmektedir.

Sık rastlanan bir solunum rahatsızlığı olan astımın da genetik yatkınlık sonucu açığa çıkan bir bağışıklık sistem bozukluğu olduğu araştırmalar sonucunda ortaya konmuştur. 5, 6, 11, 12, 14. kromozomlarda yeralan bazı genlerin bu hastalıkta etken olduğu düşünülmekle beraber henüz sorumlu genler tanımlanamamıştır.

**Genetik Kaynaklı Metabolizmal Hastalıklar:** Damar sertliği olarak bilinen aterosklerozis 19. kromozomda yer alan ve kolesterol metabolizmasında görev alan apolipoprotein E genindeki mutasyonlarla açığa çıkmaktadır.

İnsüline bağımlı diyabetin (şeker hastalığı) bir tipi 6. kromozomda diğer tipi ise 11. kromozomda bulunan genlerdeki mutasyonlara bağlıdır.

Çevresel, psikolojik ve genetik etkenlerle açığa çıkan bir hastalık olan obesite, vücutta erkeklerde %25, kadında %30 üzerinde yağın bulunması ile karakterizedir. Obesitenin ortaya çıkmasında 7. kromozoma haritalanmış bir gendeki mutasyonlar etkindir.

**Diğer Bazı Genetik Kaynaklı Hastalıklar:** Akdeniz bölgesi çevresinde sıklıkla rastlanan ve Akdeniz anemisi olarak da bilinen talaseminin yaygın olarak bilinen tipi orak hücreli anemi adını alır. Ailesel bir hastalık olan orak hücreli anemi, 11. kromozomda bulunan ve kanda oksijenin taşınmasından sorumlu olan hemoglobin proteinini kodlayan gende oluşan mutasyonla açığa çıkar. tek bir yapıtaşımın değişimine neden olan bir nokta mutasyonu ile açığa çıkar. Söz konusu mutasyon gendeki bir nükleotidin değişimi sonucunda ürünü olan proteinin üç boyutlu yapısını bütünüyle değiştirir. Normalde birer plak

yapısındaki hemoglobin proteinini içeren kırmızı kan hücreleri bu mutasyonla birer orak şeklini alırlar. Bu yapıyı alan hücreler gerektiği miktarda oksijen bağlayamadıkları gibi kılcal damarlardan da geçemez hale gelirler. Hasta ağırlı krizlere girer. Çeşitli ilaçlar ve kan vermek suretiyle hastalığın etkilerinin geçirilmesine gayret edilir.

Olayları ve olanları hatırlayamama, yakınlarını tanıyamama gibi belirtilerle açığa çıkan Alzheimer hastalığı kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla görülür. 1., 14., 19. ve 21. kromozomlarda bulunan 4 gendeki mutasyonlarla açığa çıktığı düşünülen bu hastalık genellikle ailesel özellik gösterir.

Ailesel bir hastalık olan Huntington'da hastalarda erken bunama görülür. 5 ile 10 yıl içerisinde motor kontrolün ve zihinsel yeteneklerin tümüyle kaybına yol açar Dördüncü kromozomda bulunan huntingtin genindeki mutasyon neticesinde açığa çıkan hastalık 40'lı yaşlardan itibaren kendini göstermeye başlar. Genellikle 40-50 yaş civarında düzensiz hareketler, heyecan, hayal görme ve psikolojik değişikliklerle başlar. Hastalığın geç başlaması nedeniyle, mutasyonu taşıyanlar, belirtiler ortaya çıkmadan önce aile planlamasını tamamlamakta ve etkilenmiş bireylerin çocuklarında ise hayatlarının ilerleyen dönemlerine hastalığın ortaya çıkma riski % 50 civarında olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda geliştirilen DNA teknikleri ile hastalık taşıyan bireyler hastalığın belirtileri ortaya çıkmadan belirlenmekte ve böylece bu kişilerin çocuklarının doğum öncesi bu hastalığa ait genetik bozukluğu taşıyıp taşımadığını öğrenmemize olanak sağlanmaktadır.<sup>13</sup>

Duchenne musküler distrofi (DMD) yaklaşık 3500 erkekte bir görülen, X-kromozomal kalıtılan bir hastalıktır. İlk kez 1861'de tanımlanan hastalık, yaşamın ikikinci yada üçüncü yada üçüncü yılında yürüme bozukluğu ve önce ayaklarda daha sonra kollarda artan kas zayıflığı ile başlar. Hastaların çoğu 10 yaşında tekerlekli sandalyeye gereksinim duyarlar. İlerleyen kas zayıflığı nedeniyle ikinci 10 yılda ölüm görülür.<sup>14</sup>

Kistik fibrozis Avrupa kökenli toplumlarda en sık görülen genetik hastalıktır (1:2000 sıklıkta) 7. kromozomda yer alan bir gendeki bozukluğa bağlı şiddetli ve ilerleyici olan bu hastalıkta bronş sistemi, viskoz mukoz oluşum ve pankreas düzensizlikleri görülür. Kistik fibrozisli yenidoğanların yaklaşık %5-10'unda ciddi bağırsak tıkanmaları gelişir. Yaklaşık %2-%'inde ise karaciğer de etkilenir. Erkekler her zaman, dişiler ise çoğunlukla kısırdır. Ortalama ömür 20-30 yıl civarındadır.<sup>15</sup>

<sup>13</sup> Hayden MR, Kramer B. 1995, The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 7th edd. 4483-4510

<sup>14</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

<sup>15</sup> M. Chillon ve ark, 1995, New Eng. J.Med., 332:1475-80

## SONUÇ

Genetik nedir, kromozom neye benzer, gen neye denir gibi sorulardan genetik hastalıklar neden ve nasıl ortaya çıkar sorularına yukarıdaki paragraflarda cevap verilmeye çalışıldı. Makale bir genetik veya tıp dergisine yazılmadığı için mümkün olduğunca bilimsel terim ve tanımlardan kaçınıldı.

Dünyanın en büyük projelerinden biri olan insan genom projesinin uzun vadeli amaçlarının başında genetik hastalıklara çare bulmak geliyordu. Her ne kadar Şubat 2001'de Bill Clinton ve Tony Blair bu projenin bittiğini açıklamış olsalar da henüz elimizde neredeyse bütün sayfaları tamam olan, sayfaların hangi ciltlere ait olduğunu bildiğimiz ama sayfa numaralarını bilmediğimiz 24 ciltlik bir büyük ansiklopedi mevcut. Bu ciltlerden yani kromozomlardan ilk önce 21 numaralı olanının bütünüyle okunup sıraya konması sona erdi.<sup>16</sup> Amerika, İngiltere, Japonya, Fransa ve Almanya'nın işbirliği ile oluşan projede sözkonusu merkezler halihazırda okunmamış boşlukları tamamlıyor ve özel bilgisayar programlarının yardımı ile sayfaları yani okunmuş dizileri sıraya koyuyorlar. Tabii ki iş bununla da bitmiyor bu düzenleme işlemi sürerken dünya üzerindeki binlerce laboratuardaki araştırmacılar kamuoyuna internet<sup>17</sup> vasıtası ile açık olan bu bilgilerden yararlanarak yaptıkları türlü analizler ile ansiklopedinin konu maddelerini yani genleri tanımlıyorlar.

Bir hastalığın tedavisinin en önemli aşaması şüphesiz hastalığın nedeninin açığa çıkması ile mümkün olmaktadır. Hastalığın nedeninin ortaya konuşu olası tedavilerde doğru hedeflerin seçimini mümkün kılacaktır. Akraba evliliklerinin sıklıkla görüldüğü ülkemizde genetik hastalıklar önemli bir sorundur. Yeni mutasyonlara, Mendel kalıtım kurallarına ve gelişmiş ülkelerdeki küçük aile yapısına bağlı olarak genetik bozukluklar, genellikle diğer ülkelerde ailenin tek bir üyesini etkiler. Genetik hastalıkların yaklaşık %90'ı bir aile içinde tek bir olgu olarak görülür. Ülkemizde ailesel hastalıkların görülme sıklığı yüksektir. Bunun başlıca iki nedeni, ülkemiz toplumunu oluşturan grupların kapalı bir sosyal düzen içinde kalması ve ülkemizdeki akraba evliliklerinin yüzde yirminin üzerinde bir sıklıkta seyretmesidir. Aile mal varlığının bölünmemesi amacıyla nesiller boyu ardarda yapılan akraba evlilikleri ile bu durum özellikle köylerimizde içinden çıkılmaz hale gelmektedir. Unutulmaması gereken önceki nesillerde bir hastalığın görülmediği durumlarda bile yapılan akraba evliliklerinde çekinik gen-

<sup>16</sup> Hattori M. ve Ark, 2000, Nature, 405

<sup>17</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez/>

lerin biraraya gelme olasılığının artışı ile genetik hastalıkla doğan çocukların görülebiliyor olmasıdır. Hastalıkla beraber gelen çaresizlik ve üzüntünün yanında aile ve ülke bütçesine yüklenen ekonomik yük ciddi boyutlardadır.

Makalede kısa bir listesi verilen hastalıklar şöyle bir gözden geçirildiğinde ve hayata ilk adım attığımız döllenmiş bir yumurta iken başımıza gelebilecekler düşünüldüğünde sağlıklı olarak dünyaya gelebilmenin birçok risk atlatılarak ilerlenen bir maceranın büyük ödülü olduğu düşünülmelidir. Bunun daha çarpıcı bir örneğini şu şekilde açıklayabiliriz. Şu anda sahip olduğunuz sağlıklı genlerin iki bin yıl içinde kaç kişi tarafından taşınarak size ulaştığını hesaplamamız mümkündür. Kromozomlarımızın yarısını anneden, diğer yarısını da babadan aldık. Onlar da kendi anne ve babalarından, başka bir deyişle büyükanne-babalarımızdan aldılar. Büyükanne ve babalar da kromozomlarını, mutlak bir eşitlikle, kendi anne ve babalarından aldılar. Bu süreç, 2, 4, 8, 16, 32, 64... şeklinde devam eder. Bu temele dayanılarak iki bin yıl içerisinde kromozomlarımız en az dörtketrilyon yüztrilyon üçyüzellibeşmilyarelliüçmilyonikiyüzdoksanaltıbinaltıyüzyetmişiki (4.100.355.053.206.672) akrabanız tarafından size sağlam bir şekilde ulaştırılmış demektir.

Hali hazırda genetik hastalıklarla ilgili araştırmalar farmakogenomiks adı verilen sahada yoğunlaşmıştır. Kelimenin etimolojisinden de çıkarılabileceği gibi farmakogenomiks adını alan bu saha genlerden gelen bilgi ile ilaç üretimini biraraya getirmeyi hedeflemektedir. Avrasya Dosyası'nın bu sayısındaki bir diğer makalede ayrıntılarını bulacağınız bu teknoloji ilaçların bulunuşunda deneme yanılma sürecinin sona erdirilmesini hedeflemektedir. Genom projesi sonuçlarının son 10 yılda sürekli olarak internette kamuoyuna açık bir veritabanına verilmesi ve her geçen gün yeni genlerin bulunup kimliklendirilmesi ile, bireyin genetik mirası ve ilaçlara vereceği cevaplar arasında bağlantının temelleri atıldı. Bu bağlantıyı somutlaştırmak üzere genom projesinden bağımsız olarak 1999 yılının nisan ayında 2001 yılında bitmesi hedeflenen ve biten büyük bir proje başlatılmıştır.<sup>18</sup> Bu proje bireyler arasında gözlenen DNA farklılıklarının tanımlanmasını hedeflemiştir. Yapıları itibarıyla mutasyon niteliğinde olan bu farklılıklar özellikle popülasyonun geniş bir kesimince taşındığı ve bir hastalıkla birebir ilişkili olmadığı için Tek Nükleotid Çokçeşitliliği (Single Nucleotide Polymorphism-SNP) adını alır. Aralarında AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Pfizer, IBM ve Wellcome Trust'ın bulunduğu onbir

<sup>18</sup> Nature 2001, 409, 928-933



tane önde gelen farmasötik ve teknoloji şirketi güçlerini ticari kaygı ve güdü olmaksızın SNP Konsorsiyom Limited adı altında birleştirerek gen bazlı tedavi ve teşhis konusunda yeni sayfalar açacağına inanılan insan genomunun SNP haritasını çıkartmışlardır. Eylül 2001'deki son verilere göre bu haritada 1.5 milyon kadar SNP tanımlanmıştır.<sup>19</sup>

DNA çiplerinin (DNA mikroareyleri/mikrodizinleri-DNA microarrays) 1990'lı yılların başında devreye girmesi ile bugün artık 2 santimetre-karelik bir cam yüzeyde 10 bin geni bir anda tarayabilir hale gelen insanoğlu, bireyin genetik mirasını, hastalıklara olan yatkınlıklarını, ilaçlara verebileceği cevapları, bireye özgül DNA çipleri yapmak suretiyle öğrenebilme noktasına gelmeyi yakın gelecek için hedeflemektedir. Teknoloji bu düzeyde yaygın olarak kullanılmaya başladığında genetik yapılarına uygun ilaçları genetik mirasları çipler aracılığı ile kimliklendirilmiş gelişmiş dünya ülke insanların kullanabilecekleri gözden uzak tutulmaması gereken bir noktadır.

Genetik sahasındaki yeni buluşların ve bahsi geçen yeni teknolojilerin katkısı ile ortaya çıkan farmakogenomiks eline geçen bu bilgiler sayesinde artık kesin hedeflerini bildiği ilaçlar yapabilme imkanına ulaşmaktadır. Böylece ilaçlar birebir hastalığa özgül olacak, yan etkileri ortadan kalkacak (1994 de Amerikan Tıp Derneği Dergisi'ndeki - Journal of American Medical Association-'deki bir makaleye göre aynı yıl Amerika'da yüzbin kişi ilaçların yan etkileri nedeniyle hayatlarını kaybetmişlerdir), ilaç dozajları daha doğru hesaplanacaktır.

Bu makaleyi okurken gözünüzden kaçmaması gereken bir diğer husus makalede değinilen bilgilerinin tümünün Batı ve Japon kaynaklı oluşudur. Bu tip bilgilerin edinildiği araştırmalar çok büyük yatırımlar isteyen uzun soluklu çalışmalardır. Bu bilgilerin kaşifleri aynı zamanda onları ilk kullananlar ve çözümlere ulaşmaları muhtemel olanlardır. Ülkemizde ciddi bir sorun olmasına rağmen genetik hastalıklara ve genetik sahasındaki araştırmalara yeterli kaynak ayrılmamaktadır. Ülkemizdeki birçok üniversitede varolan araştırma laboratuvarlarında yüksek bilgi ve teknik birikim mevcut olmasına rağmen araştırmalar yeterli desteği bulamamak nedeniyle kısıtlı imkanlarla sürdürülmektedir. Üniversitenin endüstri ile iç içe olduğu ve endüstrinin üniversiteden araştırmacı kaptığı, hastanelerin bünyelerinde büyük araştırma enstitüleri barındırdığı gelişmiş ülkelerde bilimin teknolojinin temeli olduğu gerçeği bilinmekte ve temel bilim araştırmalarına cömert yatırımlar yapılmasına öncelik verilmektedir. Temel bilimlerin en az uygulamalı ve klinik bilimler düzeyinde destek ve ilgi görmesi gerekliliği kabul görüp uygulanmaya başladığında ülkemizin de dünyanın bilgi birikimine yeni keşifleri ile katkıda bulunacağından şüphe duyulmamalıdır.

<sup>19</sup> <http://snp.cshl.org/about/>