

Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

RESMİ WEB SİTEMİZ

<https://rantey.org>

Yedek ve Duyuru Kanallarımız

Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

- Telegram: <https://t.me/birkitapbir>
- WhatsApp Kanalımız : <https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4lvMoc0Y>

EDWIN KIRK

Bizi Biz Yapan Genler

BİR TIP DEVRİMİNDEN
İNSAN HİKÂYELERİ

EDWIN KIRK

Bizi Biz Yapan Genler

1967 yılında Güney Afrika'nın Cape Town şehrinde doğan Edwin Kirk, on bir yaşındayken ailesiyle birlikte Avustralya'ya göç etti. Batı Avustralya Üniversitesi'nde tıp eğitimini tamamladıktan sonra bir süre Avustralya ve İngiltere'de pratisyen hekim olarak çalıştı. Adelaide Kadın ve Çocuk Hastanesi'nde ve Westmead Çocuk Hastanesi'nde tıbbi genetik alanında uzmanlık eğitimi almasının ardından Sidney Çocuk Hastanesi'ne geçti. Yeni Güney Galler Üniversitesi'nde doğuştan gelen kalp hastalıklarının genetik nedenleri üzerine çalışarak 2008 yılında doktorasını tamamladı. Daha sonra genetik patoloji alanında da uzmanlık eğitimi alan Kirk, şu anda hem tıbbi genetik uzmanı (Sidney Çocuk Hastanesi'nde) hem de genetik patolog olarak çalışmanın yanı sıra, Yeni Güney Galler Üniversitesi Kadın ve Çocuk Sağlığı Bölümü'nde araştırmalarını sürdürüyor.



Metis Yayınları
İpek Sokak 5, 34433 Beyoğlu, İstanbul
e-posta: info@metiskitap.com
www.metiskitap.com
Yayınevi Sertifika No: 43544

Bizi Biz Yapan Genler
Bir Tıp Devriminden
İnsan Hikâyeleri
Edwin Kirk

İngilizce Basımı:
The Genes That Make Us
Human Stories from a Revolution in Medicine
Scrib, 2020

© Edwin Kirk, 2020
© Metis Yayınları, 2021
Çeviri Eser © Çağatay Tarhan, 2022

İlk Basım: Nisan 2022

Yayıma Hazırlayan: Özde Duygu Gürkan

Kapak Tasarımı: Dijital olarak üretilmiş gen imgesi.

Dizgi ve Baskı Öncesi Hazırlık: Metis Yayıncılık Ltd.
Baskı ve Cilt: Yaylacık Matbaacılık Ltd.
Fatih Sanayi Sitesi No. 12/197 Topkapı, İstanbul
Matbaa Sertifika No: 44865

ISBN-13: 978-605-316-254-4

Eserin bütünüyle ya da kısmen fotokopisinin çekilmesi, mekanik ya da elektronik araçlarla çoğaltılması, kopyalanarak internette ya da herhangi bir veri saklama cihazında bulundurulması, 5846 Sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu'nun hükümlerine aykırıdır ve hak sahiplerinin maddi ve manevi haklarının çiğnenmesi anlamına geldiği için suç oluşturmaktadır.

Ücretsiz PDF Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

EDWIN KIRK

Bizi Biz Yapan Genler

BİR TIP DEVRİMİNDEN
İNSAN HİKÂYELERİ

Çeviren: Çağatay Tarhan



metis

*Anne ve babam
Robin Enfield Kirk ve Rosalie Saxby'ye.
Hem genlerim hem de yetiştirilme biçimim için
çok teşekkür ve sevgilerimle.*

Yazarın Notu

Bu kitap şimdiye kadar gördüğüm sayısız hastanın betimlemelerini içeriyor. Hasta gizliliğini korumak için bazen bu betimlemeler birkaç kişinin başına gelen olayların bir araya getirilmesi suretiyle kapsamlı bir şekilde değiştirildi ve kendilerinden gereğince onay alındı. Hikâyelerin gerçek olaylara dayandığı durumlarda, burada yapılan betimlemeler temelinde herhangi bir kişiyi tanımanın imkânsız olmasını amaçladım. Bir istisna: Eğer bir hastanın hikâyesi daha önce tıp literatüründe yayımlanmışsa, yayımlanan bu versiyonda bulunan temel unsurları genel olarak burada kullandım. Ayrıca Jesse Gelsinger ve Mackenzie Casella gibi, hastam olmayan bazı kişilerin hikâyelerini de aktardım. Her ikisine de medyada kapsamlı bir şekilde yer verilmişti. Mackenzie'nin ebeveyni, onun hayatına ilişkin 11. Bölüm'de geçen açıklamaları okudu ve onayladı.

İçindekiler

Önsöz: Bir Son ve Bir Başlangıç	13
1 Sandığınızdan Daha Kolay	19
2 DNA Yemeği	31
3 Kısa Boylu Olmayan Çocuk	56
4 Belirsizlik	71
5 İğne Yığınlarındaki İğneler	90
6 Güç!	109
7 Dismorfoloji Kulübü	129
8 Bebek Nasıl Yapılır?	159
9 Karmaşıklık	173
10 Bir Kaşık Manno-6-fosfat	200
11 Lütfen, Tara Beni	218
12 Buradan Nereye?	242
Teşekkür	247
Sözlükçe	251
Notlar	259

Önsöz

Bir Son ve Bir Başlangıç

GENETİK beni hiç hesapta olmayan bazı yerlere götürdü.¹ Yüzlerce kutu fareyle dolu bir bodrum katına, Pakistan'da ve Sidney'nin banliyölerinde bir camiye ya da herkesin önünde iki küçük zehir kadehi bulunan yüzlerce insanla dolu bir balo salonuna mesela.

Buna karşın, çoğu zaman, bir genetikçinin yaşamında sıradan bir gözlemciye tuhaf görünecek hiçbir şey yoktur. Günlerimiz toplantılarla ve evrak işleriyle geçer. Herhangi bir doktor gibi biz de hastaları hastanelerdeki odalarda ya da servislerde görürüz. Laboratuvarlarımızda yüksek teknolojiye makinelere olduğu kadar sıradan ofis alanlarına ayrılmış pek çok yer bulunur. Hatta yüksek teknolojiye cihazlar bile pek gösterişli değildir. Ara sıra fütüristik yetenekleri olan bir cihaz ortaya çıkabilir ama elimizdeki donanımın çoğu tam da endüstriyel tasarımın “sıkıcı gri kutu” tarzına uyar.

Yine de görünüşe aldanmamalısınız. Genetikte dikkat çekici şeyler oluyor, tıbbın bazı alanlarını şimdiden çarpıcı biçimde değiştiren ve diğer alanlarını da değiştirecek olan sessiz bir devrim gerçekleşiyor. Önümüzdeki birkaç yıl içinde genomunuzun dizilenmesi rutin hale gelecek. Henüz bu işlemi yaptırmadıysanız bile, gelecek günlerde kendi genomunuzun dizilimini öğrenme ihtimaliniz yüksek. Bundan on ya da yirmi yıl sonra, aile hekiminiz, tıpkı kan basıncınızın, kilonuzun ve aldığınız ilaçların kaydını tuttuğu gibi genetik bilgilerinizi de kayıt altına alacak.

İş görüşmelerinde sorulan çok bilindik bir soru vardır: “On yıl sonra kendinizi nerede görüyorsunuz?” Bu soru bir tıbbi genetikçiye sorulduğunda, genellikle bundan on yıl sonra hayatta olmekte

olan bir uzmanlık alanı olma olasılığı gündeme gelir. Bunun nedeni, genetiğin daha az önemli hale gelecek olması değil, her doktorun bu alanda uzmanlaşmasını gerektirecek kadar önem arz edecek ve insanların salt genetikle ilgilenen bir doktora ihtiyaç duymayacak olmasıdır. Buna benzer tahminleri yaklaşık çeyrek asırdır duyuyorum, ama bu tahminlerin gerçekleşme olasılığı bugün geçmişe göre çok daha düşük görünüyor. Bunun yerine, bir avuç uzman –özellikle nörologlar, bazı kardiyologlar, endokrinologlar ve diğerleri– genetiği benimsemişken, çoğu doktor kendi alanındaki gelişmelere bizimkiyle ilgilenemeyecek kadar gömülmüş durumda. Bu arada, sayımız istikrarlı bir şekilde arttı, ancak başlangıçtaki sayımız o kadar azdı ki, neticede hâlâ pek bilinir durumda değiliz. Diğer doktorlar bile bir genetikçinin ne yaptığı konusunda genellikle tereddüde düşüyor.

Peki biz *ne yapıyoruz*? Tıp uzmanları için alışılmadık bir şekilde, bizim hastalarımız bir yaş grubuyla ya da sadece belirli bir organı etkileyen sorunları olan kişilerle sınırlı değildir. İnsanların hayatlarına bazen onlara henüz gebe kalınmamışken, bazen de anne karnındalarken dahil oluyoruz. Bebekleri, çocukları ve çocuk sahibi olmak isteyen yetişkinleri tedavi ediyoruz. Hayatlarının geç bir aşamasında genetik bir bozukluk ortaya çıktığında ya da risk altındaki fertleri bulmak üzere bir ailedeki kusurlu bir geni takip etmek gerektiğinde büyükanne ve büyükbabalarla görüşüyoruz. Bazen, bir kimse ilk genetik testini öldükten sonra yaptırmak durumunda kalır. Meslektaşım David Mowat, işimizin kapsamından bahsederken, bir pratisyen hekimin yaptığı gibi sadece “beşikten mezara” değil, “spermden solucana” bakım sağladığımızı söylüyor.

Kuşkusuz tüm hastalarımızı birbirine bağlayan şey genler, özellikle de genetik hastalıklardır. Cevaplamaya çalıştığımız sorularsa temel sorulardır. Nasıl sağlıklı bir bebeğimiz olabilir? Çocuğumun kalp rahatsızlığına sebep olan şey nedir? Babam ve onun babası gibi ben de Huntington hastalığına yakalanacak mıyım?

İnsanlar genellikle güçlü duyguların yaşandığı, çoğu zaman bir kaybın ve kederin söz konusu olduğu durumlarda bu tür sorular sorarak hayatlarına dahil olmamıza izin veriyorlar. Şimdiye kadarki

kariyerim boyunca binlerce insanın hayatının bir bölümünü onlarla paylaşma ayrıcalığına sahip oldum. Ne şanslıyım ki, bu dönem aynı zamanda genetiğe dair kavrayışımızın eşi görülmemiş bir ölçüde arttığı ve keşiflerin sürekli hızlandığı bir dönem oldu.

Benim için bu süreç 1990'ların ortalarında başladı. O zamanlar Sidney'deki bir çocuk hastanesinin yoğun bakım ünitesinde çalışan genç bir doktordum. Hastalarımın biri doğuştan kalp hastalığından mustarip olan küçücük bir bebektir, normalde olması gerekenden daha küçük bir vücuda sahipti ve görünüşe göre kendi başına nefes almaya gönülsüzdü. Onu makineler hayatta tutuyordu.

Bebegin genetik test sonuçları geldi ve hastanenin tıbbi genetikçilerinden birinin, test sonucunu anne babaya açıklayacağı bir görüşme düzenlendi. Bu tür görüşmelere genellikle yoğun bakım ünitesinden biri katılırdı ve ben de şans eseri oradaydım, genç bir anne ve babanın hayatlarının en kötü haberini almasına tanık oldum.

Oradaki tıbbi genetikçi Dr. Anne Turner'dı. Kendisi daha sonra meslektaşım ve en yakın arkadaşlarımdan biri olacaktı. Tam bir gezi tutkunu olan ve iyi yaşamayı seven Anne, esprili, kibar ve sadık bir insan, sevgi dolu bir anne ve şimdilerde de torununa son derece düşkün bir büyükannedir. O zamanlar onu yalnızca tıbbi hiyerarşide benden yukarıda olan, tıbbın küçük ve pek de bilinmeyen bir alanındaki saygın bir uzman olarak tanıyordum.

Anne ilk görüşmemizi benim kadar hatırlamıyor, zira kendisi o sırada yerine getireceği zor göreve odaklanmıştı. Genç çifte kızlarının öleceğini söyleyecekti.

Testler, küçük kızın 13. kromozomun fazladan bir kopyasına sahip olduğunu göstermişti: Patau sendromu olarak bilinen bir durum. Bu sendromdan mustarip olan bebeklerin vücutları küçüktür ve genellikle kalp rahatsızlıklarına, beyin kusurlarına ya da diğer fiziksel sorunlara sahiptirler. Beyinleri normal çalışmaz, öyle ki vücudun nefes almasını bile kontrol edemez. Patau sendromlu bebeklerin neredeyse tamamı, yaşamın ilk yılında, çoğunlukla doğumdan sonraki birkaç gün veya hafta içinde ölür. Nadiren kurtulanlar ise ciddi zihinsel engeller ve diğer sağlık sorunlarıyla yaşar.

Bu teşhis, tedavi etmeye çalıştığımız tüm sorunları açıklıyor ve

–özellikle kendi kendine nefes alamayan bir bebekte– hastalığın ilerleyişinin acımasız olduğu anlamına geliyordu.

Kötü haber vermek zordur. Çocukları hakkında kötü haberler duyduklarında ebeveynler yoğun bir şok yaşar ve kedere kapılır, yanlarında bulunanların bu duruma katlanması zordur. Bu, haberi veren kişi üzerinde özel bir baskı yaratır – kısmen, bu acının sebebi olduğunuz hissinden kolay kolay kurtulamadığınız için. Bazen, incittiğiniz insanları tanımak ve sevmek için zamanınız olur, ama daha yeni tanıştığınız biri olsa bile... zordur.

Öyleyse neden böyle bir durumun içinde bulunmak beni genetik alanından uzaklaştırmak yerine o alanda bir kariyer yapmaya itti? Bana kalırsa bunun en önemli nedeni Anne'in yaptığı işe yaklaşımdı. Sıcaklığı ve nezaketiyle birlikte, dolambaçsız ve kendinden emin bir tavır sergiledi. Bebeğin anne babasına kromozomun ne olduğunu, fazladan bir kromozoma sahip olmanın ne anlama geldiğini ve bunun küçük kız için ne ifade ettiğini açıkladı. Fazlalık olan 13. kromozomu çıkararak sorunu çözenin mümkün olup olmadığını sorduklarında, Anne sabırla, sorunun bebeğin vücudundaki her hücrenin derinliklerinde yattığını, durumun gebeliğin başından beri böyle olduğunu ve bunu geri çevirmenin bir yolu olmadığını anlattı. Dinleme zamanı geldiğinde dinledi; konuşma zamanı geldiğinde konuştu. Çiftin kızlarına olan sevgisini ve hissettikleri acıyı o da hissediyordu ama onlara boş yere umut vermedi. Anne o gün bana, en ilerlemiş haliyle bilimin ve en derin insani duyguların bulunduğu bir yerde hekimlik yapmanın yöntemini göstermişti.

Bu kitaptaki amacım, yaşamları bundan en çok etkilenenlerin hikâyeleri aracılığıyla insan genetiğindeki insancılığı ortaya çıkarmak. Bilim için geldiyseniz, okumaya devam edin – genetik, modern bilimlerin açık ara en heyecan verici olanıdır ve bu sayfalarda bol miktarda bilim var.

Ancak her şeyden öte, insan genetiğinin hikâyesi *insanların* hikâyesidir, yaşamları genetikten etkilenen insanların hikâyesi, ki bu da aslında herkesi kapsar, ama bazıları çok daha belirgin ve bazıları da diğerlerinden çok daha sert biçimde etkilenir. Ana rahmine düştüğü andan itibaren ölüme mahkûm olan o minik bebeğin hikâyesi-

dir anlatılan. Laboratuvarda mikroskobuna bakıp, hücrelerin dilinde yazılmış olan haberi okuyarak küçük kızın akıbetinin ne olacağını öğrenen biliminsanının hikâyesidir. Anne'in ve benim hikâyemdir aynı zamanda. Bir kromozomun ne olduğunu ve hastalıkla bağlantısının ne olabileceğini ilk öğrenen insanların hikâyesidir.

Belki de en önemlisi, acılı ve yas tutan ama gelecekle yüzleşmelerine olanak sağlayan bilgi ve anlayışla donanmış genç bir anne babanın hikâyesidir.

Sandığınızdan Daha Kolay

Profesör Kirk, genetiği ACGT kadar kolay hale getiriyor.

SEAMUS KIRK*

KENDİSİ DE GENETİKÇİ olan arkadaşım ve meslektaşım Steve Withers, birilerinden bahsederken “gezegen büyüklüğünde bir beyne” sahip olduklarını söyler sık sık. Birçok insan genetiği anlamak için kocaman bir kafatasına ihtiyacınız olduğunu düşünüyor. Genetiğin zor olduğuna dair bir izlenim var... ki aslında tam bir aldatmacadır bu. Genetik son derece basittir. Lisenin sonunda, ilkokul matematiğinin makul bir biçimde üstesinden gelebiliyorsanız genetiğin temelleri konusunda da herhangi bir zorluk yaşamazsınız.

İnsanlar neden genetiğin zor olduğunu düşünüyor? Belki de yalnızca çok fazla ayrıntı olması nedeniyle. Zira şiddeti bakımından birbirinden farklı olan ve çoğu birbiriyle örtüşen binlerce hastalık söz konusu. Genetik hastalıkları tam olarak anlamak için hücrelerin nasıl çalıştığı hakkında biraz bilgi sahibi olmanız gerekir ve orada da çok fazla ayrıntı söz konusudur. Yine de bunların hepsi aslında bilgilerin üzerine yığılmış başka bilgilerdir ve bu bilgi yığınının herhangi bir kısmını herkes anlayabilir.

Bunu kanıtlamak için bir örnek vereyim: Genetikteki belki de en çok önem arz eden bilgi, DNA ile proteinler arasındaki ilişkidir. Bu ilişki, harflerle kelimeler arasındaki ilişkiye benzer ama *ondan çok daha basittir*. Elimizdeki olgular şunlar:

Proteinler vücudun yapısının büyük bir kısmını oluşturur; hü-

* Oğlumun tıbbi ailesi tarafından eleştirilmediği için yazıyorum.

relerin ve hücreler arasındaki dolgunun yapıtaşlarıdır. Vücudunuzun yapacak bir işi olduğunda bunu bir proteine yaptırır. Hücreleriniz bir araba yapmak isteseydi, her bir mekanik ve elektriksel bileşeni proteinlerden yapıldı – arabayı park ettiğiniz garaj da öyle, yalnızca hareketli parçalardan bahsetmiyoruz. Proteinlerin kendileri ise amino asitlerden oluşur.

DNA enformasyon içeren bir kimyasaldır.¹ Bu enformasyon, yalnızca dört harften oluşan bir alfabeyle yazılmıştır: A, C, G, T. Bunlar DNA'nın kimyasal yapıtaşları olan dört nükleobazı* temsil eder.

İngilizceden farklı olarak DNA dilinde sadece 21 sözcük vardır.² Bu kelimelerin yazılışı her zaman üç nükleobaz içerir, dolayısıyla üçlü bir koddur bu. İngilizcede CAT (kedi) tüylü bir asalak anlamına gelirken, DNA dilinde bir amino asit olan histidin anlamına gelir. Bu dilde temsil edilen 20 amino asit vardır ve 21. sözcük “dur”dur. Gen, belirli bir proteini kodlayan bir DNA kesitidir; yani, “Bir histidin, sonra bir glisin, sonra da bir prolin koy. Tamam, şimdi dur,” diyen üçlü gruplar dizisidir.

Nükleobazları harfler, amino asit adlarını nükleobazların ifade ettiği kelimeler ve genleri de cümleler olarak düşünebilirsiniz. Her cümle belirli bir proteinin nasıl oluşturulacağını açıklar ve her DNA molekülünde bu cümlelerden çok sayıda vardır. DNA, vücudun bölümlerini oluşturmak için bir elkitabıdır.

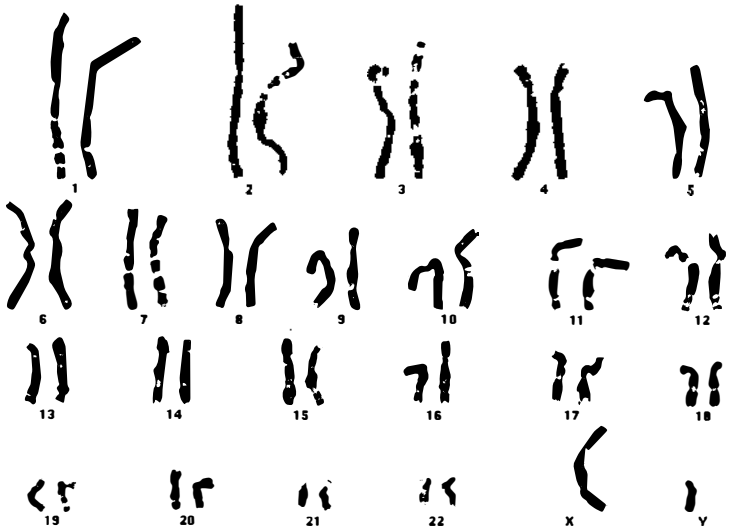
Bu kadar. Genetiğin temeli budur. Okumayı öğrenmekten çok daha kolay, ki altı yaşındaki çocuklardan beklediğimiz bir şeydir okumayı öğrenmek. Daha da iyisi, dili gerçekten öğrenmeye de gerek yoktur. Sadece bir dilin *varlığını* ve onun nasıl çalıştığını anlamamız gerekir. Genetik alanında yirmi yıldan uzun süre çalıştıktan sonra, koddaki kelimelerin sadece üç veya dördünün yazılışını biliyorum. Geri kalanına ihtiyacım olduğunda kaynaklara bakıyorum.

Genetikte, az önce öğrenmiş olduğunuzdan (zaten bilmiyordusanız tabii) daha karmaşık bir kavram yoktur. Gerisi sadece ayrıntılardır.

* DNA'nın başka yapısal öğelerine bağlanmış bir nükleobaz olan “nükleotit” terimine daha aşina olmanız için Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

Neyse ki, genetik her ne kadar basit olsa da aynı zamanda büyüleyicidir. Örneğin kromozomları ele alalım.

DNA'mızın hücreler içinde aldığı fiziksel biçim olan kromozomlar olağanüstü yapılardır. Muhtemelen daha önce resimlerini görmüşsünüzdür ama her ihtimale karşı buraya bir örnek koyalım.



Bu, özellikle iyi bir kromozom kümesi, zira bunlar benim kromozomlarım. Eskiden genetik eğitiminin daha az bilinen avantajlarından biri, kendi kromozomlarınızı elde etme ve inceleme şansı vermesiydi. Böyle bir fırsata kim karşı koyabilir ki? Bugün bu konuda eğitim alanlar, bilmek istemedikleri bir şeyi öğrenmelerinden çekinildiği için bu şanstı yararlanamıyor. Yazık, zira mikroskop altında kendi genomunuza bakmanın son derece tatmin edici bir yanı var. Bu, ameliyattan sonra kendi kalbinizin videosunu görmek gibi bir şey olsa gerek, ama resimleri çekmek için göğsünüzün kesilip açılması gibi zahmetli bir işlem söz konusu olmadan.

Genom, bir organizmanın genetik bilgisinin tümünü içerir ve her canlının bir genomu vardır. Siz ben, bir sümük, bir çocuk, bir mavi

balina, öğle yemeğinde yediğiniz salatadaki lahana, garsonunuzun tınaklarının altında yaşayan mikroplar,* hepimiz bir genoma sahibiz. Bakterilerin genomu vardır, protozoa ve mantarlar ile virüslerin de. Bakterilerden başlayarak her organizmada genom kromozomlar halinde düzenlenmiştir. Kromozom sayısı türler arasında büyük farklılıklar gösterir ve bir organizmanın karmaşıklığı ile kromozom sayısı arasında net bir bağlantı yoktur. Kuşkusuz bakterilerde yalnızca bir veya iki kromozom vardır, bunlar kompakt ve dairesel yapıdadır. Bir bakteriden çok daha karmaşık olan bir karınca türünün (*Myrmecia pilosula*) erkekleri de tek bir kromozoma sahiptir, ama sözgelimi mavi Atlas kelebeklerinin 450 kromozomu vardır.

Yukarıdaki resimde gördüğünüz kromozomlar, varoluşlarının çok özel bir ânında yakalanmıştır. Kromozomları incelemenin en kolay yolu onlara bu haldelerken, yani hücre bölünme sürecinin belirli bir aşamasında olduklarında bakmaktır. Bu aşamadayken kısalır ve ayrı yapılar olarak kolayca tanınırlar. İnsanlarda (çoğunlukla) 23 çift kromozom bulunur. Vücudunuzdaki trilyonlarca hücrenin her birinde, 46 uzun, ince DNA ipliği vardır ve bunların toplam uzunluğu yaklaşık iki metredir. İki metre çok görünmeyebilir, ta ki hücrenin DNA'sının neredeyse tamamını barındıran tipik bir hücre çekirdeğinin bir metrenin yalnızca altı milyonda biri kadar olduğunu hatırlayana dek. Hücre çekirdeği oturma odanızın büyüklüğünde olsaydı ve DNA da ipten yapılmış olsaydı, odada 1000 kilometrelik bir ip olurdu – Londra'dan Berlin'e veya San Francisco'dan Portland'a kadar uzanabilecek uzunlukta bir ip yani.

Çoğu zaman bu ip, resimde gördüğünüz gibi sıkı demetler halinde toplanmaz. Hücre çekirdeğinin içinde, gergin ve burulmuş halde bulunan hassas, incecik bir yapıdır; tamamen serbest olmayıp belirli bir düzeni vardır, histon adı verilen proteinlerin etrafına sarılmıştır. Bu DNA-protein birlikteliği kromatin olarak adlandırılır ve hayatın temel maddesidir.

DNA, gayet iyi bilindiği gibi enformasyon taşır. Enformasyonu nesiller ve çok uzun zaman dilimleri boyunca taşır. DNA'nız, mil-

yarlarca yıl kesintisiz bir şekilde devam eden bir olaylar zincirinin sonucudur. Ilık, sıg, çoktan unutulmuş bir denizde ortaya çıkan ilk basit canlılardan başlayarak tekrar tekrar kopyalanan DNA zaman içinde azar azar değişmiştir. Birçok farklı yaşam formu aracılığıyla –memeliler aracılığıyla, ilk insanlar aracılığıyla, insanlığın tüm varoluşu boyunca– sizin ana rahmine düştüğünüz âna kadar varlığını sürdürmüştür. DNA, bu uzun yolculuğun hatırasını kendinde taşır. Biz unutsak da genlerimiz unutmaz.

Bir süre genetik alanında çalıştığınızda, her kromozomun kendi özgün yanının ortaya çıktığını görürsünüz. Tam olarak bir kişilikten bahsetmiyorum; daha çok, her bir kromozomdan bahsedildiğinde akla gelen şeyleri kastediyorum. 1. kromozomun üst kısmına yakın bir yerde soluk bir bölge bulunur – bunu benim kromozomumda kolayca görebilirsiniz. Gebe kalma sırasında iki kopyadan birinde bu soluk bölümü kaldırırsanız, doğacak çocuk zihinsel engelli olmanın yanı sıra, çukurlaşmış gözleri ve normalden aşağıda yer alan kulaklarıyla belirgin bir yüz görünümüne sahip olacaktır. 7. kromozom, bir keşif yarışının hedefi olan ve başına önemli bir bilimsel ödül koyulan kistik fibroz genine evsahipliği yapar (bu yarış, o sırada Toronto’da çalışan bir Hong Kong/Kanada vatandaşı olan Lap-Chee Tsui kazanmıştır³). 17. kromozom, meme kanseri genlerinden biri olan *BRCA1*’in bulunduğu yerdir. *BRCA1*’i bulma yarışının hikâyesi daha karanlıktır ve sonuçlarını hâlâ patent mahkemelerinde ve insanların yaşamlarında görmek mümkündür. 15. kromozom, uyumsuz dans partnerleri gibi ebediyen birbirine bağlanmış çok farklı bozukluklar olan Prader-Willi sendromu ve Angelman sendromu ile ilişkilidir. İnsan genomunda, genlerin anneden mi babadan mı geldiklerini hatırladıkları ve buna göre açılıp kapandıkları (aktive/deaktive oldukları) birkaç yer vardır ve 15. kromozom böyle bir bölge içerir. 13, 14, 15, 21 ve 22. kromozomlar akrosentrik kromozomlardır: Bel kısımları başlarının olması gereken yerdedir. Bazen baş kısımlarından birbirleriyle kaynaşırlar (Robertson translokasyonu). Çorak toprakları andıran Y kromozomu, parçalanmış gen cesetleriyle dolu, ölmekte olan bir kromozomdur. Varlığını sürdürmek için ne ederse hiçbir nedeni kalma-

mıştır ama yine de mücadeleye devam eder.

Karyotipleme olarak da bilinen kromozom analizi, kullanılan ilk genetik testti. Karyotipten önce genetik bozuklukları tespit edebilen başka tıbbi testler de vardı – orak hücre hastalığını teşhis etmek üzere kanın mikroskopla incelenmesi gibi. Ancak karyotipleme *tamamen* genetik bir testti. Dahası, ilk ve –uzun bir süre boyunca– tek *genomik* testti. Karyotiplemede bir kişinin genomunun tamamı tek seferde anormallikler açısından incelenir. Bu, kuşbakışı bir görünüm sunar ve bugünün standartlarına göre ayrıntılardan yoksundur, ama zamana direnmiştir ve bugün bu testi hâlâ kullanıyoruz.

İnsan deneyiminin yeni bir teknoloji etrafında şekillenme biçimi her zaman ilgimi çekmiştir. Örneğin uçmayı ele alalım. Motorlu uçuşun icadından kısa süre sonra havacılık kendi genel geçer kurallarını geliştirdi. “Uç, yönünü bul, iletişim kur.”* “Bir yanda yaşlı pilotlar, bir yanda da cesur pilotlar vardır, ama yaşlı cesur pilot diye bir şey yoktur.” “Bir pilot için hiçbir şey, üzerindeki irtifadan ve arkasındaki pistten daha faydasız değildir.”

Aynı şey sitogenetikte (kromozomların incelenmesi) ve hatta daha yeni genetik teknolojilerde de geçerlidir. Yeni oyuncular için bilinen bazı tuzaklar söz konusudur. Geçmişte hep kullanmış olduğumuz birtakım yöntemler vardır (bu yöntem hep işe yarıyor, öyleyse neden değiştirelim ki?). Ayrıca, alan henüz genç olsa da, bir gelenek vardır.

Bu geleneğin bir kısmı, yapıların isimlendirilmesiyle ilgilidir. Resimdeki kromozomlara baktığınızda bazılarının bir bel kısmına sahip olduğunu göreceksiniz. Bu, hücre bölünmesi sırasında kromozomu sabitleyen ve yönlendiren yapı olan sentromerdir. Hiçbir zaman kromozomun tam ortasında değildir, dolayısıyla her iki yanında bir kısa ve bir uzun kol vardır: p ve q kolları.

Peki neden p ve q? 1966’da, kromozom analizi hikâyesinin başlarında, kromozomların tanımında bir standardizasyon sağlama ko-

* Pilotun zor durumda olduğu durumlarda: uç – yani önce, uçağın uçmasını sağlamak için ne gerekiyorsa yap; sonra yönünü bul – yani nerede olduğunu ve nereye inebileceğini tespit et; ardından iletişime geç – yani ilk ikisi kontrol altına alındığında, yerle ve diğer uçaklarla iletişime geç – yani https://rantey.org

nusunu tartışmak üzere Chicago’da bir toplantı düzenlendi.* Kısa kola p kolu denmesine karar verildi (Fransızcada “küçük” anlamına gelen *petit* kelimesine atıfla). Bu kola İngilizcede “kısa” anlamına gelen *short* kelimesine atıfla s kolu denmesi de tartışılmıştı fakat belli ki Fransız sitogenetikçi Jérôme Lejeune ikna gücü yüksek olan bir insandı. Öte yandan belki de bu, uzun kolun adını kendileri seçmek isteyenlerin taktik olarak verdikleri bir tavizdi.

Nihayet p üzerinde anlaşmaya varılması gecenin geç saatlerini bulmuştu. İngilizce konuşanlar uzun kola (İngilizcede “uzun” anlamına gelen *long* kelimesine atıfla) l denmesi konusunda baskı yaptı, ancak bunun l rakamıyla kolayca karıştırılabileceğine dikkat çekildi. Kimse Fransızların iki kolu birden kapmasına izin vermek istemeyince durum çıkmaza girdi. Sonunda sorunu İngiliz genetikçi Lionel Penrose çözdü. Penrose q harfini önerdi çünkü bu harf herhangi bir dile iltimas geçmiyordu; ayrıca genetiğin başka bir dalında $p+q=1$ şeklinde meşhur bir denklem vardı, ki bu da p ve q kollarıyla kromozomun tamamına sahip olduğunuzu ima ediyordu. Öyle görünüyor ki, bu noktada herkes tartışmaktan bıkmıştı ve meseleyi sonuca bağlayıp uyuma fırsatını memnuniyetle karşıladı.

Sitogenetikçiler bir kromozomun kollarına bakarak, kromozom materyalinin preparat hazırlanmasında kullanılan boyalarla etkileşimi nedeniyle ortaya çıkan açık ve koyu boyanma örüntüsünü tanımayı öğrendiler. Bu bantları benim yukarıdaki kromozomlarımda görebilirsiniz. 1. kromozomun tepesine (p kolunun ucuna) zaten bakmıştık; bunu 1. kromozomun en büyük kromozom olduğu gerçeğiyle birleştirdiğinizde, onu bulmakta hiç sorun yaşamazsınız. Şimdi 7. kromozoma bakın. Bu kromozom, p kolunun ucuna yakın bir yerde belirgin bir koyu banda sahip olan orta boy bir kromozom-

* Genetikçiler arasında bunun, belki de ortaya çıkan sonuçtan dolayı, 1971’deki Paris isimlendirme toplantısında gerçekleştiğine dair bir efsane var. Ancak o toplantının kayıtlarını okuduğunuz zaman, p/q sorununun o noktada çoktan çözülmüş olduğu açıkça görülüyor. Aynı hikâye, q’nun alfabede p’den sonraki harf olduğu için seçildiğini iddia ediyor. Tıp öğrencilerine bu hikâyeyi yıllardır anlatıyorum ve bu kitabı yazana kadar hiç kontrol etme zahmetine girmemişim. Yanlış yönlendirdiğimi merak edenler için dilekisi - <https://rantey.org>

dur. Artık 1'i asla 7 ile karıştırmayacaksınız ve tüm kromozomların içinde ikisinden birini seçebilirsiniz. Tebrikler! Artık bir sitogenetikçi olma yolundasınız.

Kromozomları boyutlarına göre (her ne kadar 21'in aslında 22'den biraz daha küçük olduğu ortaya çıkmış olsa da, 1'den 22'ye artı X ve Y şeklinde) ve bantlarına göre (bu bantlarda giderek daha ince bölünmelerle) sıralamak bir adresler sistemine yol açtı. 1. kromozom, 1p ve 1q olarak ayrıldı. 1p ise 1p1, 1p2, 1p3... ve benzer şekillerde bölündü. Bugün örneğin bir bölgeyi 1p36.33 şeklinde tarif ediyoruz: kromozom numarası, kromozomun kolu, bant (3), alt bant (6), alt-alt bant (3) ve hatta alt-alt-alt bant (3). Bunların her biri giderek daha hassas çözünürlüklerde görülebilir ve ayırt etmek giderek daha fazla beceri gerektirir. Genetik alanında çalışmaya başladığımda, genetik tanı koymanın ana yollarından biri buydu: Yetenekli bir biliminsanı mikroskoba bakar ve orada kolayca fark edilmeyen bir değişiklik görürdü – bir eksiklik, bir fazlalık ya da yenisinden düzenlenmiş bir şey. İyi bir sitogenetikçinin fark edebileceği anormallikler fevkalade inceliklidir.

Bunu ilk yapmaya çalıştığımda kromozomları ayırt etmekte bile zorlanmıştım, zira kromozomlar hücrede çiftler halinde dizilmiş biçimde karşınıza gelmez. Bir cam slayt üzerinde, çoğu zaman birbirlerinin üzerinden geçerek, her açıdan karman çorman bir halde bulunurlar. Yetenekli bir sitogenetikçi olmak için bir danışmanın gözetimi altında kromozomlara mikroskopla en az bir yıl bakmış olmak gerekir. Uzman olmak ise daha uzun yıllar alır. Öte yandan bir gün, belki de çok yakında, teknoloji bu işi ve bu becerileri gereksiz kılacak.

Bir kişinin ne kadar kromozom materyaline sahip olduğu çok önemlidir. Çok fazla veya çok az olması ciddi sonuçlara yol açabilir. Bir kalıntıdan ibaret olan Y kromozomu haricinde, en küçük ve en az gen içeren kromozom 21. kromozomdur. Buna karşın 21. kromozomun iki yerine üç kopyasına sahip olmak, vücuttaki hemen hemen her sistemi etkileyen karmaşık bir durum olan Down sendromuna neden olur. 21. kromozomun iki yerine tek bir kopyasına sahip olmak ise ölümcüldür, hamileliğin erken evrelerinde bile hayatta kal-

mak mümkün olmaz. Bütün kromozomlarla ilişkili başka sendromlar da vardır. Örneğin, 18. kromozomun fazladan bir kopyası olan bir çocukta Edwards sendromu* görülür.⁴ 13. kromozomun fazladan bir kopyasının neler yapabileceğini daha önce zaten görmüştük.**

Yukarıda gördüğümüz kromozom resimlerinin uzun bir geçmişi vardır. Hücreye ilişkin ilk çalışmalar, çekirgelerin çok büyük germ hücrelerine (yumurta veya sperm haline gelen hücreler) ve bununla orantılı olarak çok büyük kromozomlara sahip olduğunun keşfedilmesine yol açtı. Bu da, mikroskopların gücünün zayıf ve kullanımının zor olduğu bir zamanda onları incelemeyi kolaylaştırmıştı. Yirminci yüzyılın başlarında kromozomlarla kalıtım arasında bir bağlantı kurulmuştu. Ancak bu umut verici başlangıcın ardından, kromozomlarla bir insan hastalığı arasındaki ilk sağlam bağlantının kurulması onyıllar aldı. Yirminci yüzyılın büyük bir bölümünde insanların kaç kromozoma sahip olduğunu bile bilmiyorduk. O zamanlar kromozom sayısının 46 değil 48 olduğu düşünülüyordu ve bu yüzden mikroskopa bakan herkes 48 kromozom sayıyordu.

Sör Alexander Fleming'in penisilini keşfi, laboratuvar hatalarının harikulade sonuçlar vermesinin en ünlü örneğidir. Zaten tanınmış bir araştırmacı olan Fleming, *Staphylococcus aureus* bakterisini inceliyordu. Tatile çıktıktan sonra geri döndüğünde, (düzensizliğiyle ünlü olan) laboratuvarında ortalıkta bırakılan bir kültür kabının bir küf tarafından istila edildiğini ve küf oluşumlarının çevresinde bakterilerden arınmış alanlar olduğunu gördü. Fleming penisilinin özelliklerini anlamada bir miktar ilerleme kaydetti, etken maddeyi izole etmeye ve tıbbi uygulamalar geliştirmeye çalıştı, ancak daha sonra bunun muhtemelen işe yaramayacağına karar vererek araştırmayı yarıda bıraktı. Böylece keşfi kullanılabilir bir ilaca dönüştürme işi başkalarına kaldı, özellikle de Oxford'da birlikte çalışan Howard

* Bu sendrom, adını 1960 yılında söz konusu bozukluğu tanımlayan İngiliz genetikçi John Hilton Edwards'dan almıştır. Bu, önce birtakım özellik örüntülerinin tanınması ve ardından nedenin tespit edilmesi yerine, önce altta yatan nedenin bulunmasıyla tanımlanan bir genetik durumun ilk örneğiydi muhtemelen.

** Bu bağlamda X ve Y özeldir – bu konuda daha fazlası için 4. Bölüm'e bakınız. Ücretsiz PDF Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

Florey (Avustralyalı eczacı) ve Ernst Chain'e (Almanya doğumlu Britanyalı biyokimyacı). Buna rağmen Florey ve Chain, Nobel Ödülü'nü Fleming ile paylaşırsalar da, Fleming'den çok daha az tanınırlar.

Bu nedenle, benzer şekilde bütün tıp alanını derinden etkileyen tesadüfi bir keşif yapan, ama daha sonra bunu başarıyla geliştiren ve uygulayan Tao-Chiuh Hsu'nun da en az Fleming kadar ünlü olması beklenirdi. Öncülerin, katkılarından dolayı eşit ölçüde hatırlanmaması bilim tarihinin kaprislerinden biridir. Fleming'in kim olduğunu bilmeniz ama Hsu'yu hiç duymamış olmanız bundan kaynaklanıyor işte.

Gerçekten üzücü bir durum bu, çünkü Hsu, bilimin büyük öncülerinden biri olmanın yanı sıra kayda değer bir karaktere sahipti; şimdiye kadar bir biyografisi yazılmalıydı. Amerikan Sitogenetik Konferansı'nın (ASK) harika bir isme sahip olan web sitesinde (chromophile.org) Hsu'nun bir resmi var. Fotoğraf 2000 yılında çekilmiş. Hsu, açılış töreninde, belirsiz şekilli bir cam nesne olan ASK Seçkin Sitogenetikçi Ödülü'nü elinde sımsıkı tutuyor. Fotoğrafta nazik yaşlı bir amcaya benziyor. Ancak bu fotoğraf çekilmeden yarım yüzyıl önce kendisi maceracı bir ruha sahip olan genç bir adamdı. 1950'lerin başında, bugünkü halinden çok farklı bir ülke olan Çin'den, Austin'deki Teksas Drosophila Laboratuvarı'nda meyve sinekleri (ünlü *Drosophila melanogaster*, meyve yetiştiricilerinin olmasa da genetikçilerin sevgilisi) üzerinde araştırma yapmak üzere ayrılmıştı. Teksas pek çok şeyiyle ünlüdür: Houston'daki Uzay Merkezi, Cotton Bowl ve Alamo gibi. Daha makul bir dünyada, Teksas Drosophila Laboratuvarı bunların herhangi birinden daha iyi bilinirdi.

Yıllar sonra, *American Journal of Medical Genetics*'te yayımlanan bir "mini otobiyografi"de Hsu, Amerika'nın açıklığını ve tanıştığı herkesin kendisine yardım etmedeki istekliliğini övüyordu. Anlattığına göre orada tek bir ırkçılık vakasıyla karşılaşmıştı. Güneyden New Hampshire'daki bir toplantıya giderken, bir yol ayrımını kaçırdıktan sonra yoğun bir otoyolda geri geri giderek berbat bir şöförliğe imza atmıştı. Bunun üzerine öfkeli bir taksi şoförü ona tepkisini göstermek için duraklayıp, "Nereye gittiğine dikkat etsene, pis ayrılıkçı!" demişti.

Hsu, az sayıda arabanın bulunduğu, teknolojik olarak gelişmemiş bir ülkeden geliyordu. Kendisini, bilimsel bir durgunluğun hâkim olduğu bir ortamdan, genetik biliminin ön saflarına atmıştı ve orada gelecek onyıllar boyunca dimdik ayakta duracaktı.

Hsu ile ilişkili olan laboratuvar hatası 1956'da meydana geldi. Kromozomları incelerken kullanılan solüsyonlarla bağlantılı bir hataydı bu. Asistanlardan biri talimatları yanlış okumuş ve bir kimyasalı çok fazla suyla karıştırarak hipotonik (aşırı seyreltik) bir çözelti elde etmişti. Bu durum hücrelerin şişmesine neden olmuş ve kromozomların ayrılmasına olanak sağlamıştı, böylece mikroskop lamı üzerinde karmakarışık bir halde olmak yerine, çok daha kolay görülebiliyor ve birbirlerinden ayırt edilebiliyorlardı. Hsu bu fırsatı değerlendirdi, tam olarak neyin beklenmedik şekilde doğru gittiğini* ve bu etkinin tutarlı bir şekilde tekrar nasıl elde edileceğini anladı ve bulduğu sonuçları yayımladı.

Hemen ardından, (en azından genetikçiler tarafından hatırlanan) Joe Hin Tjio ve (çoğunlukla hatırlanmayan) Albert Levan, bu yöntemi kullanarak insanlarda kromozom sayısının 48 değil 46 olduğunu gösterdiler. Kromozomları doğru *saymazsanız* onlardaki anormallikleri bulmayı bekleyemezsiniz. Artık bu mümkündü ve kısa bir süre sonra, 1959'da bir Fransız ekibi (p konusunda ikna edici olan Lejeune ile birlikte Marthe Gautier ve Raymond Turpin) Down sendromlu çocukların hücrelerinde fazladan bir 21. kromozom kopyası olduğunu bildirdi. Bu keşif, kromozomlardan kaynaklanan diğer birçok durumunun keşfine kapı açtı. Daha da önemlisi, sitogenetiğin gelişmesi, tek tek kromozomları doğru bir şekilde tanımlayabilmek ve doğru genetik haritalar oluşturabilmek anlamına geliyordu. İnsan Genomu Projesi ve modern genetiğin çoğu, Hsu'nun laboratuvarındaki bu hataya dayanıyor.

Tesadüfen, aynı dönemde, DNA araştırmaları nihayet gerçek bir ilerleme sürecine girmişti. Watson ve Crick'in (Rosalind Franklin'den alınan deneysel veriler temelinde) DNA'nın çift sarmal yapısını

* Aradaki farkın ne olduğunu bulmak için, sayısız tekrarlı deneyler yaparak, süreçteki her bir adımın doğru şekilde yapıldığına emin olmak için çalıştı.

açıklayan makalesi 1953'te yayımlandı. Bu çalışma, bu bölümün başında bahsedilen DNA-protein ilişkisinin anlaşılmasının önünü açtı.

Hsu, Watson, Crick ve onların çalışmalarının dayandığı diğer pek çok biliminsanının çabalarıyla genetik artık yoldaydı.

2

DNA Yemeği

Ama bazıları var ki, münasip adımlarla
Altın Anahtar'a uzatıyorlar hak eden ellerini,
O ki açar Ebediyet Sarayı'nın kilidini.

JOHN MILTON

ÖNÜMDE DURAN YARISI DOLU iki *shot* bardağına bakıyordum. Tatlı kaşığımın hemen arkasında duran küçük bir ahşap tepsi üzerinde çok hoş görünüyorlardı. Masadaki herkesin önünde aynı aranjman vardı. Akşam yemeği öncesinde aldığım içkimin yarısı hâlâ duruyordu ve hemen *shot* atmaya geçmeye çok hevesli değildim. Öte yandan bir kutlama havası da vardı ve fikir yine de biraz cazip geliyordu.

Neyse ki ne ben ne de otelin büyük, kalabalık balo salonundaki başkaları bu ayartıya yenik düşmedik. Konuklardan biri zehirlenseydi, bu harikulade olay –DNA'nın çift sarmal yapısının keşfinin ellinci yıldönümü– aynı şekilde kutlanamayabilirdi.



DNA Yemeği, 2003 yılında, Avustralya'nın Melbourne kentinde düzenlenen 19. Uluslararası Genetik Kongresi'nin en önemli olaylarından biriydi. Bu organizasyonu düzenleyenler yeni fikirlere açık olan ve bunların sonuçlarından da çekinmeyen kişilerdi. Bu da, biraz riskli de olsa, o gecenin tamamen unutulmaz bir gece olmasına yol açtı. Tahmin edebileceğiniz gibi, sarmal biçimindeki dev balonlar duvarları süslüyordu. Gerçi beklenmedik bir şekilde, balonları yapan kişi çift sarmalın biraz ince görüldüğünü düşünmüş olacak ki, balon süslemelerin üçlü sarmal biçiminde olmasına karar ver-

mişti.* İnsan Genomu Projesi'nin lideri olan Francis Collins gitar çalıp, insan genomunu kastederek “Mutlu Yıllar Sana” şarkısını söyledi.

Ardından da zehir geldi.

Adil olmak gerekirse, zarar verme potansiyeli bir yana, bu aslında parlak bir fikirdi. Bardaklardan birinde, bir bitkiden elde edilen neredeyse tam bir DNA çözültisi vardı. Diğer bir bardakta, DNA'yı elde etme sürecini tamamlamak için gereken son kimyasal vardı. Gecenin başında (muhtemelen tam zamanında), teşrifatçı bize bir bardağın içindekini diğer bardağa dökmemizi söyledi ve gözlerimizin önünde bardağın içindeki DNA çökelti halinde belirdi. Hepimizi bir araya getiren büyüğü şey işte karşımızdaydı.

Evdeki malzemeleri (bunlardan yalnızca biri zehirlidir) kullanarak kendiniz de DNA elde edebilirsiniz. Bildiğim kadarıyla yemek kitapları iyi satıyor. İşte size bir tarif:

Gerekli malzemeler

Birkaç çilek (büyüklüklerine göre iki ya da üç tanesi yeterli olacaktır)

Su

Tuz

Bulaşık deterjanı

Tuvalet ispiertosu (izopropil alkol); bunun yerine mavi ispiro da kullanılabilir

Yapılışı

1. Bir çay kaşığı tuzu yarım bardak ılık suyun içinde çözünene kadar karıştırın.

2. Tuzlu suya iki çay kaşığı bulaşık deterjanı ekleyin. Yavaşça karıştırın (köpürtmemelisiniz).

3. Çilekleri kilitli poşete koyun ve poşetin ağzını kapatın. Poşetin içindeki çilekleri elinizle iyice ezin.

4. Tuzlu ve sabunlu suyu ezilmiş çileklerin üstüne boşaltın.

5. İyice karıştırın ama karışımın köpürmemesine dikkat edin.

6. Poşetin içindeki karışımı kahve filtresinden geçirerek bir bardağa

* Üçlü sarmal da önemlidir – vücudunuzu oluşturan başlıca protein türlerinden biri olan kolajen, üçlü sarmal bir yapıya sahiptir. Ama bu, Kolajen Yemeği değildi. Ücretsiz PDF Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

boşaltın. Bardağa yeteri kadar sıvı geçtiğine dikkat edin. Bu aşamada uzun ve dar bir bardak kullanmamak en iyisi olacaktır, aksi halde işiniz zorlaşır.

7. Çilekten gelen sıvı hacmiyle 1:1 oranındaki ispirotoy bardağın kenarından yavaşça dökün. Alkol üst kısımda bir tabaka oluşturacaktır.

8. Karışım artık zehirli hale geldi. Sakın içmeyin.

9. Bir süre bekleyin. Yapışkan beyaz bir kütle halindeki DNA alkol tabakasına geçecektir.

Bu noktada isterseniz DNA'yı tahta bir çubuk yardımıyla bardaktan alabilirsiniz. DNA'nın bazı ilginç özellikleri vardır. DNA'yı birkaç kez bardağın kenarına bastırıldığınızda çubuğun ucundaki topak küçülecektir. Küçülen topağı sıvının içinden dikkatli bir şekilde yüzeye doğru kaldırdığınızda da yüzeyden yükselen uzun, ince bir iplik elde edebilirsiniz. DNA yapışkan bir yapıya sahiptir ve gevşek ya da sıkı bir şekilde kıvrılmış olabilir. Topağın küçülmesi, gevşek haldeki DNA'nın, kendisine yapıştığında daha sıkı bir şekilde kıvrılmasından kaynaklanır. Sıvının yüzeyinden yukarı çekebileceğiniz lif halindeki DNA, bardaktan yukarı kaldırırken birbirine yapışan ayrı ipliklerden oluşur.

Bunu denemenizi *şiddetle* tavsiye ederim. Sümük gibi görünse ve öyle hissettirse bile* yaşam molekülünü elinizde tuttuğunuzu bilmenin derinden tatmin edici bir yanı vardır.



Francis Collins o geceki DNA Yemeği'nin ilgi odağıydı. Bunun nedeni gitar çalıp şarkı söylemesi (her ne kadar iyi olsa da) değil, İnsan Genomu Projesi'ne liderlik etmesiydi. Üç yıl önce, 26 Haziran 2000'de Beyaz Saray'da insan genomunun dizilendiğini duyurmak amacıyla bir tören düzenlenmişti.¹ Başkan Bill Clinton etkinliğe evsahipliği yapmış ve İngiltere Başbakanı Tony Blair törene uydu aracılığıyla katılmıştı. Collins ve kamu tarafından finanse edilen İnsan Genomu Projesi, o gün üzerlerindeki ilgiyi özel bir şirket olan Celera ile paylaşmıştı. Celera'nın CEO'su Craig Venter liderliğinde

* Hayır, tadını almanızla DNA'yı yemiş olursunuz. <https://rantey.org>

sarf edilen üstün bir gayret sonucunda, insan genomunun dizilenmesi bir yarışa dönüşmüş ve neticede kamu ve özel girişim ipi birlikte göğüslemişti.

Bazıları törenin biraz aceleye geldiğini söyleyebilir, çünkü genom dizisinde hâlâ çok fazla boşluk vardı –boşluk sayısı 150 binden az değildi– ve dizinin en az yüzde onu hâlâ ortada yoktu. Hatta 14 Nisan 2003'te projenin *gerçekten* bittiğine dair başka bir duyuru yapıldığında bile boşluklar hâlâ vardı. 2004 yılına gelindiğinde önemli bir ilerleme kaydedilmişti ancak hâlâ 341 boşluk vardı² – ve bugün bile dizileme işi tam olarak bitmedi.

Bununla birlikte, 2000 yılında duyuru yapıldığı sırada geçici bir taslak vardı.³ Aslına bakılırsa, duyurulan da buydu: Bir taslak dizi tamamlanmıştı. Çoğu araştırmacı ilgilendiği bölge hakkında ayrıntılı bilgi bulmak üzere verilere başvurabilirdi. Heyecan verici bir zamandı bu, ancak tıp dünyasında çalışan bizler genom dizisini tam olarak *ne amaçla* kullanacağımızdan hâlâ emin değildik.

2001 yılının sonlarına doğru bir gün, çalıştığımız bölüme tam da bu durumu kanıtlayan bir paket geldi. Celera tarafından bize ücretsiz olarak gönderilen diskte insan genomunun dizilimi vardı. Heyecanla açtık, bilgisayara yükledik ve içeriğini keşfetmeye başladık. Sonra aniden durduk. Bize gönderilen bilgileri nasıl yorumlayacağımız hakkında hiçbir fikrimiz yoktu, bunları hastalarımızla nasıl ilişkilendireceğimizi de bilmiyorduk. Sonradan anlaşıldı ki, genomik verilerin klinikte ve tanısal laboratuvar genetiğinde rutin bir uygulamanın parçası haline gelmesi on yıldan uzun bir vakit alacaktı. Günümüzde, bir çalışma haftası boyunca Santa Cruz'daki California Üniversitesi'nin çevrimiçi genom tarayıcısına⁴ defalarca işim düşüyor. O olmadan işimi yapamazdım.

Peki, genomda neler var? UCSC sayesinde, genom tarayıcısında tam olarak ne arıyorum?*

Çileklerden elde ettiğiniz o beyaz yapışkan madde dört farklı kimyasal yapıtaşından oluşur: adenin, sitozin, guanin ve timin. Baş harfleri A, C, G ve T'dir ve bunlara nükleobaz veya baz denir. İnsan

* Korkarım tanıma geçmişi için bir Aralık 2004'te bu yazıyı yazmıştım.

genomu toplamda yaklaşık üç milyar bazdan oluşur. Çoğu zaman, DNA'nın çift sarmal yapısı nedeniyle baz çiftleri halinde bulunurlar. Bu çift sarmal, birbirini tamamlayan iki ayrı iplikten yapılmıştır. Bir iplikteki A, diğerindeki T'ye yapışır ve bir iplikteki C, diğerindeki G'ye yapışır, böylece çift sarmal şöyle görünür:

```

G A T T A C A
| | | | | |
C T A A T G T

```

DNA'nın iki ipliği ters yönde ilerler. DNA'da, kopyalanma ve protein yapmak üzere translasyona* uğrama biçimine ilişkin bir yön söz konusudur. Böylece, "GATTACA"yı tamamlayan iplik, hücredeki düzenek tarafından "CTAATGT" değil, "TGTAATC" olarak okunacaktır.

Üç milyar gerçekten de çok büyük bir sayıdır. Bunu anlayabilmek için insana ait olan bir genetik kod parçasına bakalım:

```

GAGGGGTGACAATAGGAATATTTGCTTTTCATCCCTCATGATCAT
CACCCTTCCCTTCTTCCACTCTTACATTTTTATTTCCCAAAGTGGGC
TGCAGTACTGGTGGTGAAAAGCAGTCATTCTAGAACTCACTAGCT
TGGTCAGGAAACACTGGGCATGCTACTCCGTGGGAATCCCAGGT
AATTTTATACAGTGATGATGGGTCATCCCTACAGCCTGCCTGGAG
TTTCTGAGCTTAACTTTTCCTGAGTCAAATCCAAGTGACCATTGG
TTATGCTGTTCTTTCCAGATCTTTCCTTGTTGAACAGTGTGAGCTG
TCATTCACAATTCTCTTTACCTCCAGAGCAATTTGTGGAGAAGT
CGTCCTGTGCCCAGCCCCTGGGTGAGCTGACCAGCCTGGATG
CTCATGGGGAGTTTGGTGGAGGCAGTGGCAGCAGCCCGTCC
TCCTCCTCTCTGTGCACTGAGCCACTGATCCCCACCACCCCA
TCATCCCCAGTGAGGAAATGGCCAAAATTGCCTGCAGCCTG
GAGACCAAGGAGCTTTGGGACAAATTCCATGAGCTGGGCAC
CGAGATGATCATCACCAAGTCGGGCAGGTAGTTGGGACTTGG
GGGTTGGGGGTTGGGGGTGGAGAGTCAGGACACTCCCTGGGTAG

```

* DNA'daki bilgiye göre protein sentezlenmesi sırasında mRNA üretilmesine translasyon denir. <https://rantey.org>

Genomun en sevdiğim kısımlarından biridir bu: doktoramın başrolündeki genlerden biri olan *TBX20* geninin bir parçası. A4 kâğıda (tek taraflı) aynı yoğunlukta basıldığında, insan genomunun tamamı için 781.250 yaprağa ihtiyacınız olacaktır. Her bir yaprak 0,1 mm kalınlığındaysa, 78 metreden biraz daha kalın bir kâğıt destesi elde edersiniz, ki bu da Sidney Opera Binası ile Özgürlük Anıtı arası bir yüksekliğe denk gelir. Elbette bir anahtar olmadığında bu sadece anlamsız harflerden oluşan bir yığın olurdu. Anahtar *olduğunda* ise bu kâğıt yığını muazzam bir bilimsel zenginlik içerir.

Anahtar nedir? Genomun *içinde* ne var? Öyle görünüyor ki, tek bir anahtardan ziyade *bir dizi* anahtar söz konusudur. Okuyabilene, DNA pek çok hikâye anlatır.

Önceki bölümde gördüğümüz gibi, hücrelerimizde kromozom çiftleri vardır.* Kromozomlar çiftler halindedir çünkü genetik bilginizin yarısını annenizden, yarısını da babanızdan alırsınız. Aynı şekilde, sahip olduğunuz her çocuğa da kromozomlarınızın yarısını verirsiniz. Yani, 1. kromozomun bir kopyası annenizden, bir kopyası da babanızdan gelir ve bu böyle devam eder. 1. kromozom en büyük kromozomdur. Yaklaşık çeyrek *milyar* baz uzunluğundadır ve üzerinde 2000'den fazla gen vardır. En küçük kromozom olan 21. kromozom, 50 milyon bazdan daha kısadır ve sadece birkaç yüz gen içerir. Mütavazı Y kromozomu ise 21. kromozomdan biraz daha uzundur ama yalnızca 50 civarında gene sahiptir.

Hücrenin çekirdeğinin dışında da bir miktar DNA bulunur: Çok küçük de olsa ikinci bir genomumuz daha vardır (sadece 16.569 baz ve 37 genden oluşur). Bu genom, hakkında daha sonra konuşacağımız mitokondri adı verilen yapıların içindedir.

Genlerden bahsedildiğini daha önce duymuşsunuzdur mutlaka, zira genomun en ünlü bileşenleridirler. Daha önce açıkladığım gibi, genler hücrelere proteinlerin nasıl üretileceğini söyleyen bir şema olarak işlev görür; proteinler ise hücrenin hayatta kalmak ve vücudunun ihtiyaçlarına katkıda bulunmak için yapması gereken birçok karmaşık görevi yerine getirir. Genlerin protein yapmak üzere translas-

* Bu noktada genetik dilin DNA kopyasını nasıl okuduğuna değinmek için yeterli olacaktır.

yonu uğrayan kısımları genomun sadece yüzde bir-ikisini oluşturur.

Genomun geri kalanının ne kadarının gerçekten bir şey yaptığı konusundaki tartışmalar hâlâ sürüyor. Gen olmayan dizilerin bazıları kesinlikle faydalı ve önemlidir. Örneğin, kromozomun bel kısmındaki sentromer yapısı hücreler bölündüğünde kromozom kopyalarının olması gereken yere gitmelerini sağlamak için gereklidir. Eğer burası zarar görürse sonuç hiç iyi olmaz. Kromozomların uçlarında koruyucu bir başlık oluşturan telomer adı verilen yapılar bulunur. Bernard Bresslaw'ın ayaklarla ilgili şarkısını duymuş olabilirsiniz:

*Ayıklara ihtiyacın var, çorap giyebilesin
Ve bacakların uçlardan yıpranmasın diye.*

Kromozomların çorap giymeye yönelik olmadığını biliyoruz, ama tıpkı bacaklarınız gibi onlar da uç kısımlarından yıpranırlarsa bu kötü bir haber anlamına gelir. Yaşlandıkça telomerler biraz yıpranma eğilimindedir ve her hücre bölünmesiyle birlikte yavaş yavaş kısalırlar. Birçok kanser türünün gelişimi sırasında, olması gerekenden *çok daha* kısa bir hale gelirler ya da kromozomların uçlarını açıkta ve hasara karşı savunmasız bırakacak şekilde tamamen yok olurlar. Paradoksal bir şekilde, bundan sonra telomerler tekrar yapılandırılır. Hücreler malignite yaratacak (kötü huylu olacak) şekilde dönüştüğü için bu hücrelerin kromozomları tekrar sağlam telomere kavuşur. Bu, kanser hücresini “ölümsüz” hale getiren sürecin bir parçasıdır.

Genlerin proteinleri kodlayan kısımları genomun yalnızca yüzde bir-ikisini oluşturur, buna rağmen genler genomun yaklaşık dörtte birlik kısmına dağılmıştır. Bu farkın nedeni, çoğu genin iki tip DNA dizisinin bir karışımından oluşmasıdır. Bu iki tip DNA dizisine intronlar ve ekzonlar adı verilir. Ekzonlar proteini kodlar, yani ekzon dizileri, proteine hangi amino asitlerin dahil edileceğini ve protein dizisinin ne zaman başlayıp ne zaman duracağını belirtir. Buna karşılık, intronlar hiçbir şey kodlamazlar ve bir amaca hizmet ettiklerine şüphe olmasa da, bunun ne olduğu konusunda hâlâ oldukça sı-

nırlı bir bilgiye sahibiz.* İntronlar gerçekten çok uzun olabilir, öyle ki bazıları binlerce baz uzunluğundadır. Bazen o kadar büyüktürler ki, bir genin tamamı başka bir genin intronunun içinde yer alabilir. Bunlar DNA üzerinde genellikle ters yönde bulunup DNA'nın karşı zincirinde işlev görürler. Çift sarmal iki yönlü bir caddedir.

TBX20'nin yukarıda verilen parçasında ekzonları ve intronları görebilirsiniz. Koyu kısımlar ekzonlar, aradaki diziler intronlardır. Hatta tam da bu DNA dizisinde genomun bazı çalıştırma talimatlarını bile görebilirsiniz. Her intronun başlangıcında GT bazları bulunurken her intronun sonunda AG bazları bulunur. GT ve AG birlikte, hücrenin okuma düzeneğine “Burada bir intron var. Protein için gerekli değil – lütfen kes” diyen bir mesajın önemli bir parçasını oluşturur.**

İnsan genomunun yüzde kaçını gerçekten bir şey yapar? Eh, *hâlâ* bilmiyoruz. Eylül 2012’de, İnsan Genomu Projesi’nin büyük bir araştırma dalı olan ve ENCODE projesi olarak adlandırılan projenin sonuçları, tek bir seferde otuz bilimsel makale olarak yayımlandı. Bu kadar çok biliminsanının işbirliği yaparak otuz makalenin aynı anda yayımlanmasını sağlamak belki de, makalelerin içerdiği bilim kadar etkileyici bir başarıydı. ENCODE Konsorsiyumu, genomun yüzde sekseninin bir işlevden sorumlu olduğunu hesaplamıştı. Bu yüzde seksenlik kısmın çoğunun diğer dizilerin işlevini kontrol etmekle meşgul olduğu ileri sürüldü, ki bu da hücre biyolojisinin bürokratik tarafına işaret eder. O zaman ilan edilen bu sonuçlara çok

* İntronların iyi anlaşılan işlevlerinden biri, aynı genin, ürettiği proteinin farklı biçimlerini, bazen oldukça farklı fonksiyonlara sahip olan biçimlerini yapmak için kullanılmasına olanak sağlamaktır. Bu, “alternatif kırılma” (*alternate splicing*) yoluyla yapılır –bazı ekzonlar her zaman kullanılmaz– bu nedenle hem ekzon hem de intron olabilecek diziler vardır. Pek çok gen bunu hiç yapmaz, ama kırılmanın gerçekleşme şekline bağlı olarak üretilen farklı nitelikte bazı proteinler vardır. İntronların başka bir işlevi, bir genin ne zaman ve nerede aktive olacağını kontrol etmeye yardımcı olmaktır. Bu bir gen düzenleme işlevidir.

** Bu, olayın basitleştirilmiş anlatımıdır. GT ve AG, “Ben bir kırılma yeriyim” diyen sinyalin kilit parçalarıdır ama onları çevreleyen bazlar da önemlidir. Bu konuda daha fazlasını okumak isterseniz, Notlar bölümünde genle protein arasındaki ilişkinin daha detaylı bir şekilde anlatılmasını tavsiye ederim.

fazla eleştiriyi yöneltildi ve tartışmalar bugün de devam ediyor. Kısa bir süre önce, genomun sadece yüzde sekizinin işlevsel olduğunu iddia eden bir makale yayımlandı. Arada oldukça büyük bir fark var. Doğru cevabın ne olduğu hakkında hiçbir fikrim yok, ama işlevsel kısmın yüzde sekiz kadar düşük veya yüzde seksen kadar yüksek olduğundan kuşkuluyum.

Öyle görünüyor ki genomun büyük bir kısmı genetik enkazdan –evrim boyunca işlevlerini yitirmiş genler ve diğer elementlerden– ibaret. Örneğin, bozulmuş olan ve artık hiçbir şey yapmayan bir sürü koku reseptörü geni var. Evrimin başlarında, atalarımızın hayatta kalmak için keskin bir koku alma duyusuna ihtiyaçları vardı, ama uzun süredir nispeten zayıf bir koku alma duyusuyla da gayet iyi idare ediyoruz. Yani bu genler mutasyona uğradığında sorun yaratmadı ve bu genlerin bozulmuş biçimleri gelecek nesillere aktarıldı. Ebeveyninizden yüzlerce bozuk gen miras aldınız ve aslına sadık bir şekilde kopyaladığınız –hâlâ hiçbir şey yapmayan– bu genleri siz de ileride aktaracaksınız ya da çoktan aktardınız bile.

Ayrıca genomda pek işe yarar görünmeyen birçok tekrarlı dizi de vardır. Bazen virüsler kendilerini bir konağın DNA'sına kopyalar ve sonuç olarak eski virüs dizilerine benzeyen pek çok dizi genoma dağılmış durumdadır. İkilenme (duplikasyon) olayları denen süreçte kopyalanmış olan DNA parçaları da söz konusudur. Bir şeyin yedek kopyalarına sahipseniz, birinin işlevini kaybetmesi sizin için çok önemli olmaz. Bu nedenle, genellikle bir genin biri çalışan ve diğeri çalışmayan (yalancı gen) iki farklı biçimine sahip olursunuz. Daha- sı, DNA'nın kopyalanma niteliğinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkan DNA parçaları da vardır: pek bir şeye benzemeyen ve uzadıkça uzayan DNA dizileri (ATATATATATATATAT...).

Genel olarak bu durum bizde herhangi bir soruna yol açmıyor gibi görünüyor. Daha verimli olması için insan genomu üzerinde belirgin bir baskı yoktur veya belki de DNA'nın kendini kopyalama eğilimi ve mevcut diziye yeni DNA dizileri katan çeşitli mekanizmalar, bir baskı varsa da onun önüne geçiyordur. Bizimkinden çok daha büyük genomlarla ve bu genom büyüklüğüyle orantılı olarak daha fazla asalık DNA yüküyle herhangi bir sorun yaşamayan bir-

çok başka organizma da vardır: örneğin genomunun bizim genomumuzun 200 katından daha büyük olduğu bildirilen ve tür adı *Polychaos dubium* olan amip. Sıradan bir soğanın genomu da bizimkinden beş kat büyüktür ve genel olarak, bir soğan yemeniz (veya DNA'sını çıkarmanız) onun size bunları yapmasından daha olasıdır. Öte yandan balonbalığı da denen fugu, bizimkinin sadece sekizde biri kadar bir genoma sahiptir... ve balonbalığı soğandan çok daha karmaşıktır.

Bununla birlikte, en azından zor zamanlarda, büyük boyutlu bir genoma sahip olmanın bir bedeli olabilir gibi görünüyor. Mısırın atası olduğu düşünülen teosint adlı bir bitki vardır. 2017 yılında, farklı yüksekliklerde yaşayan farklı teosint türlerinin genomlarının boyutunu karşılaştıran bir makale yayımlandı. Birçok bitki çok büyük genomlara sahiptir, ama teosintte rakım yükseldikçe genom da o oranda küçülür. Zorlu koşulları olan bir çevrede, yüksek bir dağda yaşıyorsanız, sizin için değerli bir iş yapmayan DNA'yı kopyalamak için enerji harcamayı göze alamazsınız.

İnsan genomunun tam olarak mükemmel boyutta olması da mümkündür; belki de onu oluşturan tüm dizilerin önemli bir rolü vardır. Ama bu büyük bir şans olurdu. İnsan genomunun gerçekten de epeyce “çöp” DNA içeriyor olması daha muhtemel görünüyor.

Bu, insan genomunda etkileyici ve ilginç bir şey olmadığı anlamına gelmez. Genetik alanında çalışmaya başladığımda, insanlara insan genomunda yaklaşık 100.000 gen olduğunu büyük bir güvenle söylüyorduk – çünkü biz çok önemli, özel varlıklarız ve bunun için çok fazla gene sahip olmak gerekir, değil mi? Sonra gen sayısına ilişkin bu tahmin düşmeye başladı... düştü... düştü. İnsan Genomu Projesi tamamlandığında sayı 20.000 genin biraz üzerindeydi. Bunun açıklaması kısmen, genlerimizin oldukça karmaşık yapılara sahip olması ve birçoğunun birden fazla iş yapmasında yatıyor. Bu bazen, benzer bir görevi biraz farklı şekillerde yapmak anlamına gelir, kalp kasında mı yoksa normal kasta mı çalıştığına bağlı olarak biraz farklı şekilde üretilen bir kas proteininde olduğu gibi. Ama bazen de aynı proteinin tamamen farklı işler yapmak için kullanılabileceği anlamına gelir. Örneğin, aynı zamanda göz merceğini şeffaf hale

getirmede önemli rol oynayan bir enzim (kimyasal reaksiyonların gerçekleşmesini sağlayan bir protein) vardır.

Fakat pek çok organizmanın genomu hakkında bunlara benzer şeyler söyleyebilirsiniz, hatta şempanze genomu için bunların *tümü* doğrudur. Şempanzeler, özellikle de bonobolar (veya cüce şempanzeler), genetik olarak bize o kadar yakındır ki bir Marslı muhtemelen bizi aynı hayvanın farklı varyeteleri olarak görürdü. Biz insanlar şempanzelere, Afrika fillerinin Asya fillerine olduğundan daha yakınız, bu yüzden dünya dışı ziyaretçimizi kafası karıştığı için suçlayamazsınız.

Bütün bunları nasıl biliyoruz? Konu yine İnsan Genomu Projesi'ne (İGP) gelip dayanıyor.

İGP, ortaya çıktığı dönemde son derece iddialı bir fikirdi. Genomun sadece küçük bir kısmı dizilenebilmişti. Elimizde olan daha ziyade bir taslak, hatta bir haritaydı. "Genomun haritasını çıkarmak" ifadesini sık sık duyarsınız; gerçekten de atılan ilk adım buydu. Ama şu anda bir kişinin genomunun haritasını çıkarmıyoruz çünkü bu iş zaten yapıldı. Bu tıpkı birinin evini bulmak için tüm mahallenin haritasını çıkarmaya gerek olmamasına benziyor. Gerçi genetik harita sokak haritasına benzemez, çünkü iki boyutlu değil de tek boyutludur – burada önemli olan sadece, bir kromozomu oluşturan DNA dizisinin neresinde ne bulunduğu. Böyle bir harita yapmak için birbiriyle ilişkisi olduğu bilinen bir dizi belirtece (genetik işaret levhalarına) ihtiyacınız vardır. Bu işaret levhaları, özgün bir şekilde tanımlanmalarını sağlayan DNA parçalarından oluşur. Diyelim ki A, B ve C gibi üç belirtecimiz var. A, B ve C'yi içeren bir genetik harita yaparsak, bu –en azından– kromozom üzerinde bu sırayla bulundukları bilgisini bize sağlayacaktır. Yani, A-C-B veya diğer olasılıklardan herhangi biri değil de A-B-C şeklinde dizilmiş olduklarını anlarız. Bu haritanın daha iyi bir versiyonu, A, B ve C'nin diğer kromozomlarda değil de 1. kromozomda bulundukları bilgisini sağlayabilir. En çok işe yarayan harita türü de bize bu belirteçlerin birbirinden ne kadar uzakta olduklarını söyler.

Bu haritaların en eskisi yirminci yüzyılın başlarında meyve sinekleri için yapılmıştır. 1922'ye gelindiğinde sineklerin elli farklı

özelliğiyle ilişkili olan genler dört kromozom üzerinde haritalanmıştı. Sineklerdeki bu özelliklerin tümü, bir araştırmacının doğrudan gözlemleyebileceği fiziksel farklılıklardı. Sinekler, birden fazla farklı özellik bakımından inceleniyor ve yine dikkatle incelenen başka sineklerle çiftleştiriliyor, sonuçta ortaya çıkan yavrular da inceleniyordu. Titizlik isteyen, zor bir işti bu, ama genetik hakkında bize birçok temel bilgiyi öğretmenin yanı sıra, yirminci yüzyıl boyunca kullanılan ve İnsan Genomu Projesi'nin başarıya ulaşması için gerekli olan araçları da sağladı.

Örneğin meyve sineğinin X kromozomu için ilk zamanlarda şuna benzer bir harita vardı:

y.....w.....v...m

Bu haritada y sarı (*yellow*) gövdeyi, w beyaz (*white*) gözleri, v kırmızı (*vermillion*) gözleri ve m minyatür (*miniature*) kanatları temsil ediyordu. Harita, sarı gövdeyle beyaz gözlerin yakından bağlantılı –yavruya birlikte aktarılma olasılıklarının daha yüksek– olduğunu gösteriyor; öte yandan minyatür kanat varyantının da beyaz gözlerden ziyade kırmızı gözlerle birlikte aktarılma olasılığı daha yüksek görünüyor. Bu özel harita, neredeyse unutulmuş bir başka dâhi olan Alfred Sturtevant'ın eseri idi ve 1913'te, Sturtevant henüz yirmi bir yaşındayken oluşturulmuştu. O sırada, büyük genetikçi Thomas Hunt Morgan'ın danışmanlığı altında çalışıyordu. Öyle görünüyor ki Sturtevant bir “dâhi çocuk”tu; yirmi bir yaşına geldiğinde kalıtım konusunda epeyce bir deneyime sahipti. Daha ergenlik çağındayken atların deri renklerinin kalıtımla nasıl aktarıldığı hakkında bir makale yazdığında, Morgan ondan etkilenmişti, zira bu makale, çocukken babasının çiftliğinde yaptığı gözlemlere dayanıyordu! Makale bilimsel bir dergide yayımlandı, Morgan genç adama kendi laboratuvarında çalışmasını teklif etti – gerisi zaten malum.

Etkileyici bir okul projesi...

Sturtevant'ın uzun ve seçkin bir bilim kariyeri oldu; bu kariyere yalnızca, kendisi de meyve sineği laboratuvarında çalışan bir tek-

nisyen olan Phoebe Curtis Reed ile evlendiğinde ara verdi. Çiftin üç çocuğu oldu – herhalde yemek masası sohbetlerinin ne olduğuna dair epey sıradışı fikirlerle büyümüşlerdir.

Genetik haritalar alanında çalışanların bakış açısından, yirminci yüzyılın büyük bir kısmı oldukça zorlu geçti. Gözle görülen fiziksel özelliklerin haritalanmasının ardından, önce mayalarda ve sonunda insanlarda, biyokimyasal belirteçler ve laboratuvarıda saptanabilecek diğer belirteçler haritalandı. 1987 yılında, yani Sturtevant'ın ölümünden on yedi yıl sonra, tüm insan genomunu kapsayan ilk genetik harita yayımlandı. Harita 23 kromozoma yayılmış 407 değişken DNA parçasını içeriyordu. İnsan Genomu Projesi'ni genetik biliminin Ay'a gidişi olarak düşünürsek, Sturtevant'ın yaptığı ilk haritalar Wright kardeşlerin uçma denemeleriydi.

Yani 1980'lerin sonunda, elimizde o eski kâşiflerin dünya haritalarına benzeyen, taslak niteliğinde bir harita vardı. 23 kara kütlelerinin ana hatlarını biliyorduk ve bu kara kütlelerinin üzerine dağılmış olan belirli işaretler vardı (bahsettiğimiz 407 genetik belirteç), ama birkaç önemli liman dışında –ki bunlar bazı hastalıklarla ilişkili genlerin etrafındaki bilinen DNA dizisi parçalarıydı– haritalarımızda çok az ayrıntı vardı.

407 belirtecin bulunduğu bir taslaktan zengin detaylara sahip olan bir haritaya ve ardından tamamlanmış bir genom dizisine geçmek bazı özel araçların kullanılmasını gerektiriyordu. Bu araçların en önemlilerinden biri Sanger dizilemesiydi.

Fizik ve kimya dallarında iki Nobel Ödülü kazanan Marie Skłodowska Curie'yi mutlaka duymuşsunuzdur. Linus Pauling'i de (kimya ve barış Nobel'i almıştı) büyük ihtimalle duymuşsunuzdur. Öte yandan, itiraf etmem gerekirse, bu bölümü yazmaya başlayana kadar John Bardeen'i şahsen hiç duymamıştım. Bu utanç verici bir durum çünkü kendisine fizik dalında iki Nobel Ödülü kazandıran çalışması nedeniyle ona çok şey borçluyuz. Bardeen, transistörün eşmucidiydi ve süper iletkenlik teorisini geliştirmişti. Telefonunuz Bardeen'in yaptığı keşifler sayesinde çalışır. Bu satırları yazdığım bilgisayar da öyle.

Ancak bizim ilgilanımız bakımından, çift Nobel kazanan dört

kişiden en önemlisinin Fred Sanger olduğuna şüphe yok. Sanger, bir proteini oluşturan amino asitlerin sırasının nasıl belirleneceğini araştıran İngiliz bir kimyagerdi ve bu çalışmasından ötürü ilk Nobel'ini aldı. Quaker* mezhebine mensup olan Sanger, İkinci Dünya Savaşı sırasında resmi vicdani retçi statüsü almıştı, ki bu da iyi bir şeydi çünkü savaş sırasında ölseydi dünya için çok büyük bir kayıp olurdu.

Sanger'ın araştırmayı seçtiği ilk protein insülini: diyabetli kişilerde eksik (veya etkisiz) olan şeker düzenleyici bir hormon. İnsülin 1920'lerin başından beri diyabet tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılıyordu ve 1950'lerin başında saf halde elde edilmiş olan çok az proteinden biriydi. Bunun nasıl olduğunun hikâyesi ise başlı başına, bilim tarihinde özel bir yere sahiptir.

Tıbbi buluşlarla ilgili medya hikâyeleri, birkaç yıl önce meydana gelen küçük gelişmeler ile hayvanlar üzerinde yapılan ve ucu asla insana dokunmayabilecek olan araştırmalara dair sansasyonel haberler arasında eşit biçimde dağılma eğilimindedir. Doktora danışmanım Richard Harvey ile bir keresinde ulusal televizyon haberlerinde *henüz yapmadığımız* araştırmalar hakkında röportaj vermiştik. ABD'deki Ulusal Sağlık Enstitüleri'nden bütçe aldığımızda, enstitümüzün halkla ilişkiler departmanı bir şekilde bunu büyük bir haber olarak TV ağlarından birine satmıştı. Yıllar sonra araştırmayı yapıp sonuçları yayımladığımızda ise yerel bir gazetenin bile çalışmamızdan bahsetmesini sağlayamamıştık.

Öte yandan, tıp tarihinde bazı gerçek “mucize tedavi” hikâyeleri vardır. Bunlardan biri penisilinin bulunuşudur: Bu sayede, ölümcül, tedavi edilemez bulaşıcı hastalıklar aniden tedavi edilebilir hale gelmiştir. Ancak gerçekten mucize niteliğinde bir ilaç söz konusu olduğunda hiçbir şey insülinin hikâyesinin ötesine geçemez.**

Diyabetin iki temel türü vardır. Diabetes mellitus, hastalığın açık

* Mevcut Hristiyan mezhep ve tarikatlarından memnun olmayanlar tarafından on yedinci yüzyıl ortalarında İngiltere'nin kuzeybatısında kurulmuş olan bir mezhep. —ç.n.

** Tamam, aslında daha iyi bir tane var. Anestezi insülini geçer. Bunu da kesinlikle eşim anestezi olduğu için söylemiyorum. <http://rantey.org>

ara en yaygın görülen tipi, adını “bal ile tatlandırılmış” anlamına gelen Latince bir kelimeden alır, çünkü hastaların idrarı tatlıdır. Buna karşılık, diyabetes insipiduslu (şekersiz diyabet) birinin idrarının tadına baksaydınız, diğerine kıyasla onu tatsız bulurdunuz. En sevdiğiniz restoranda idrar servis eden garson onu kesinlikle tavsiye etmezdi.

Diabetes mellitus, insülin tedavisinin ne kadar iyi çalıştığına bağlı olarak iki büyük gruba ayrılır. Pankreasınız insülin üretmeyi durdurduğu için insülin eksikliği varsa, ihtiyacınız olan şey, enjeksiyonla alabileceğiniz bir insülin takviyesidir. Nitekim burada bu diyabet türüne odaklanacağız. Öte yandan, vücudunuz insülini iyi bir şekilde üretiyor ancak artık onun etkilerine normal tepki vermiyorsa, insüline bağımlı olmayan diyabetiniz var demektir – oldukça farklı bir sorun. Tahmin edebileceğiniz gibi, bu büyük ayrımın ötesinde hastalığın birçok alt türü de mevcuttur. Hastalığın yeni doğan bebekleri etkileyen nadir bir türüne, kitabın ilerleyen bölümlerinde kısaca değineceğiz.

İnsülinin vücuttaki ana görevi, hücrelerinize kan dolaşımındaki glukozu alıp kullanmaları için gerekli talimatı vermektir. Etrafta insülin yoksa hücreleriniz adeta şeker körü olur, glukozun orada olduğunu bilemez ve onunla hiçbir şey yapamazlar. Kullanılmayan şeker kanda birikir, oradan idrara geçerek idrarı tatlı hale getirir ve kendisiyle birlikte suyu da sürükleyip çok fazla tuvalete gitmenize yol açarak susuz kalmanıza neden olur. Bu sırada vücudunuz da bolluğun ortasında aç kalır çünkü hücreleriniz var olan glukozu kullanamaz.

Bir köpeğin pankreası çıkarıldığında hayvanın diyabetten mustarip olacağı ve iki hafta içinde öleceği daha yirminci yüzyılın başlarında biliniyordu. Ne yazık ki aynı durum insanlar için de geçerliydi. Çocukluk döneminde ortaya çıkan diyabet ölümcüldü. Hastalar ancak birkaç hafta veya birkaç ay kadar yaşayabiliyor ama sonunda komaya girip ölüyordu.

Bu hikâyede, hepsi Kanadalı olan birkaç kahraman var. Cerrah Frederick Banting, diyabet tedavisinde kullanmak üzere köpek pankreasından bir özüt elde etmenin bir yöntemini düşünmüştü. Bazı

insanlar daha önce bunu yapmaya çalışmış ama kimse başarılı olamamıştı.

Pankreas, insülin yapmanın yanı sıra sindirim enzimleri de üretir. Banting, insülin çıkarmak için pankreas dokusu ezildiğinde bu enzimlerin ezilmiş doku içindeki insülinle temas ettiğini ve onu parçaladığını düşünüyordu. Bu nedenle de ortada elde edilecek bir şey kalmıyordu. Sindirim sıvılarını pankreastan bağırsağa taşıyan kanallar bağlanırsa, pankreastaki bu enzimleri yapan hücreler yok edilebilirdi. Bu yapıldığında, enzimlerin artık bulunmadığı, geriye salt insülin üreten hücrelerin kaldığı dokuyu ezmeyi ve böylece peşinde olunan şeyi saf halde elde edebilmeyi umuyordu. Banting, Toronto Üniversitesi'nde önde gelen bir diyabet araştırmacısı olan John Macleod'a gitti. Önce biraz tereddüt eden Macleod sonunda Banting'e, on köpek ve bir asistan (Charles Best isimli bir tıp öğrencisi) dahil olmak üzere, fikrini hayata geçirmek için ihtiyaç duyduğu her türlü desteği sağladı. İlginç bir şekilde, tıp hiyerarşisinde öğrenciler hâlâ evcil hayvanların biraz üzerinde yer alıyor.

Öyle görünüyor ki Best, tıp tarihindeki en şanslı yazı tura oyununun kazananıydı. Başlangıçta projeye dahil edilebilecek iki öğrenci vardı. Best ve arkadaşı Clark Noble, Banting'le kimin çalışacağına dair yazı tura attı ve Best kazandı. İlk başta, yazın ortasında birinin yerini diğerinin alması kararlaştırılmıştı, ama o zamana kadar Best bu işte iyice yer edinmişti (ve teknik olarak yetenekliydi), böylece sonuçta Best'in devam etmesi gerektiği konusunda anlaşılar. Best bilimsel zaferden tesadüfen pay aldı.

Banting'in fikrinin doğru olduğu ortaya çıktı. Köpekler üzerinde yapılan ilk çalışma o kadar cesaret vericiydi ki, Ocak 1922'de insanlar üzerinde denemelere başlamak mümkün oldu. Burada hikâyeye başka bir figür dahil oluyor: James Bertram Collip, pankreas özütünün insanlara güvenli olarak enjekte edilebilecek şekilde nasıl saflaştırılacağını bulan kişiydi. İlk insan denek, kendisine gereğince saflaştırılmamış köpek pankreası özütü verilip de şiddetli bir alerjik reaksiyon gösterdiğinde Collip göreve çağırılmıştı. Bu döneme dair oldukça çarpıcı iyileşme hikâyeleri anlatılır. Örneğin, saf bir özüt elde ettikten sonra Banting'in ekibinin komada ve ölmekte olan ço-

cuklarla dolu bir odada yataktan yatağa geçerek onlara iğne yaptığı, sonuncu çocuğa ulaştıklarında ilk çocuğun komadan çıkmış olduğu söylenir.

Bu hikâye doğruysa da, insülin tedavisine ilişkin *Canadian Medical Association Journal*'da yayımlanan ilk bilimsel rapordan⁵ bunu kesinlikle anlayamazsınız. Bu rapor nefes kesici derecede, fevkalade sıkıcıdır. Beş sayfadan biraz uzun olan makalenin ikinci sayfasının yarısına gelene kadar insanlardaki tedaviden söz edilmez bile. Varılan sonuçlar temkinli ve ölçülüdür: "Hastaların kanındaki bazı farklılıkları ölçebiliyous ve hastalar daha iyi hissediyor gibi görünüyorlar."

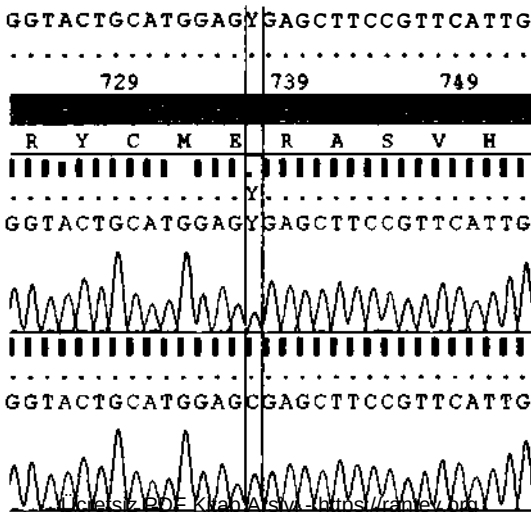
Banting ve çalışma arkadaşları kendilerini övmek konusunda pek istekli olmasa da, böyle bir keşiften söz edilmemesi mümkün değildi ve haber tüm dünyaya yayıldı. Ertesi yıl, Banting ve Macleod, tıp veya fizyoloji dalında Nobel Ödülü'ne layık görüldü. Banting, para ödülünü Best ile paylaştı; Macleod da kendisinininkini Colip ile paylaştı. Haberler yayıldıktan sonra, ama büyük ölçekli insülin üretimi henüz mümkün olmadan önce, yeni teşhis konan şeker hastalarının aileleri için bunun ne anlama gelmiş olabileceğini sadece hayal edebiliriz. Birçok insan bir tedavi yöntemi bulunmasına rağmen ölmüş, ama pek çokları da kıl payıyla kurtarılmış olmalı.

Her halükârda, otuz yıl sonra Fred Sanger incelemek için saflaştırılmış bir proteine ihtiyaç duyduğunda tek yapması gereken, civardaki bir eczaneye gidip bir şişe insülin satın almaktı. Sanger'ın yaklaşımı sorunu basitleştirmekten ibaretti: Tüm proteinin dizilimini okumaya çalışmak yerine, proteini daha kolay başa çıkabileceği kısa parçalara böldü. Bu kısa parçalardaki amino asit dizisini ortaya koymak için kimyasal yöntemler geliştirdi ve ardından proteinin genel dizilimini bulmak üzere, birbiriyle örtüşen kısa dizileri birleştirdi. Bu fikrin ardında uzun bir bilimsel araştırma süreci vardı. İleride göreceğimiz gibi, Craig Venter'ın şirketi Celera, bundan yaklaşık elli yıl sonra, insan genomunu dizilemek için de temelde aynı yaklaşımı kullanacaktı. Nitekim bu yöntem genetikte kullanılan önemli bir teknik olmayı sürdürüyor. Koala genomu 2018 yılında bu şekilde dizilendi. Ücretsiz PDF Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

Sanger'ın keşfi sadece “İnsülinin dizilimi budur”dan ibaret değildi. Bu da önemliydi elbette, ama proteinlerin yapılarının ve işlevlerinin dayalı olduğu belirli dizilere *sahip oldukları gerçeğinin* keşfine kıyasla çok daha kısıtlı bir etkisi vardı. DNA'nın proteinleri nasıl kodladığı konusundaki anlayışımız da dahil olmak üzere daha sonraki birçok keşif, bir proteinin gerçekte ne olduğuna (amino asit moleküllerinden oluşan bir zincir) dair bu temel kavrayış olmadan imkânsız olurdu.

Bir sonraki numarası (ve bir sonraki Nobel Ödülü) için Sanger, DNA dizisini okumanın bir yolunu buldu. 1977’de yayımlanan ve günümüzde hâlâ Sanger dizilemesi olarak bilinen bu yöntem, İnsan Genomu Projesi’nin temel taşıydı. İlk başta Sanger dizilemesi bir dönem boyunca radyoaktif işaretleme kullanılarak yapıldı, fakat daha sonra yöntem DNA bazlarının farklı renklerdeki floresan belirteçlerle etiketlenmesi suretiyle geliştirildi. Bu daha güvenli bir kullanımdı, aynı zamanda büyük ölçeklerde uygulanması mümkündü ve uygulandı da.

Teşhis laboratuvarlarında hâlâ Sanger dizilemesini kullanıyoruz.
Aşağıda onun neye benzediğine dair bir örnek görüyorsunuz:



Bu grafikte üst kısım genetik bir hastalık taşıyıcısından, alt kısım ise taşıyıcı olmayan birinden elde edilmiştir. Bu siyah beyaz bir görüntü olduğu için ayırt edilemiyor fakat kural şöyledir: A yeşil, C mavi, G siyah ve T de kırmızıyla gösterilir. Farklı renkteki tepelerin her biri bir DNA bazını temsil eder, dolayısıyla bu tepelere bakarak diziyi okumak için bu renkleri kullanabilirsiniz: G, G, T, A, C, T vesaire. Ya da sadece tepelerin üzerine yerleştirilmiş harfler dizisini de okuyabilirsiniz – ama neticede nasıl işlediğini anlamışsınızdır.

Bu DNA dizisinin ortasında, iki dikey çizginin arasında, normal DNA dizisine ait bir C vardır; eğer görüntü renkli olsaydı, yukarıdaki dizide aynı yerde, kırmızı bir tepe olduğunu görebilirdiniz, bir T bazı yani. Ama çok yakından bakarsanız, normal mavi tepenin, yani C'nin de orada olduğunu görebilirsiniz. Bu ise, genin iki kopyasından biri normal diziye sahipken diğerinin bir değişiklik barındırdığı anlamına gelir. Değişiklik olan ve olmayan her iki kopya da numunede vardır ve dizilemeye girer. Bazlar değişmemişse ikisi arasında fark yoktur ve ortaya çıkan görüntü normal numune ile aynı olur. Ancak baz değişikliği söz konusu olduğunda, tüpteki DNA'nın yarısında bir C bulunurken diğer yarısında bir T vardır ve ikisi üst üste gelir. İşte bu yüzden oradaki tepe noktası, normal numune-deki C'nin yüksekliğinin yaklaşık yarısı kadardır.

Bunu yapmak artık oldukça kolay çünkü ilgilendiğimiz genin dizisini zaten biliyoruz. Ama daha önce bilinmeyen bir DNA dizisini keşfetmek için de Sanger dizileme yöntemi kullanılabilir. Bunun için bilinen bir bölümden başlarsınız ve yeni bölgeler keşfederek yolunuza devam edersiniz, ta ki diğer yoldan gelen biriyle buluşana kadar. İşte İnsan Genomu Projesi'nde kullanılan yaklaşım buydu.

1980'lerin sonuna gelindiğinde, genom dizileme işini tamamlamak için kullanılacak araçlara sahiptik. Bu işi fiilen tamamlamaksa epeyce uzun bir zaman alacak gibi görünüyordu. Büyük ölçekli girişimlerden geri durmadığı bilinen bir kuruluş olan ABD Enerji Bakanlığı, 1987'de projenin erken bir versiyonunu başlattı. Amaçları, genomu radyasyonun zararlı etkilerinden korumanın bir yolunu bulmaktı. Bu, nükleer santrallerin ülkenin enerji kaynaklarının önemli

ve gitgide büyüyen bir parçası olduğu bir zamanda önemli bir bilgi olma potansiyeli taşıyordu. 1988’de Ulusal Sağlık Enstitüleri Enerji Bakanlığı’na katıldı ve birlikte bu işe girişmek üzere ABD Kongresi’nden fon aldılar.

Bu ilk hayalin gerçeğe dönüşmesi on iki yıl gibi kısa bir zaman alacaktı. Fakat bu sürenin ilk yarısında, dışarıdan bir gözlemcinin perspektifinden bakıldığında, neredeyse hiçbir şey olmamıştı. 1990’da, projenin tamamlanması için 2005 yılı hedef olarak belirlendi, ama hükümet projelerine yönelik “zaman aşımı, bütçe aşımı” beklentisi göz önüne alındığında, çoğu kişi bunu pek ciddiye almadı. 1994 yılına gelindiğinde, İnsan Genomu Projesi’nin (İGP) temel başarısı, daha yoğunlaşmış bir haritaydı. Genomun yeni haritasında artık 407 değil, genom boyunca birbirine yakın aralıklarla dağılmış 5840 belirteç vardı. Dışarıdan bir gözlemci için o kadar etkileyici olmayabilir ama genoma giden yolda çok önemli bir adımdı bu. Daha sonra neler olacağının bir işareti olarak da, beklenenden bir yıl önce yayımlanmıştı.

En başından beri İGP, dünyanın her yerinden biliminsanlarının katkıda bulunduğu uluslararası bir girişimdi. Avustralyalı Grant Sutherland, projenin bir kısmı boyunca İnsan Genomu Organizasyonu’nun başkanıydı (İnsan Genomu Projesi’nin lideri olmasa da). James Watson (evet, o Watson) İGP’nin ilk lideriydi. 1992’de istifa etti ve kısa bir aradan sonra liderliği devralan Francis Collins projeyi tamamına erdirdi.

Dizileme çalışmaları, ABD, Birleşik Krallık, Japonya, Fransa, Almanya ve Çin olmak üzere altı ülkede bulunan toplam yirmi enstitü tarafından yapıldı. Bu enstitülerin her birine genomun bir bölümünü dizileme görevi verildi. ABD dışındaki en büyük katkıyı sağlayan, Cambridge’deki Sanger Merkezi’ydi (merkezin adı Fred Sanger’dan geliyor elbette). Şimdiki adı Wellcome Sanger Enstitüsü olan Sanger Merkezi, insan genomunun neredeyse üçte birini diziledi. Oraya ayrılan bölümler 1, 6, 9, 10, 11, 13, 20, 22 ve X kromozomlarını içeriyordu (bazıları başka enstitülerle ortaktı). Görünüşe göre proje, freni patlamış kamyon gibi hızlanmıştı. Bir insan kromozomunun (22. kromozom) tam dizisinin ilk kez yayımlanması

1999 yılını buldu. Eylül 1999’da, projenin başlamasından on bir yıl sonra, bir basın açıklamasıyla 821 milyon baz çiftinden oluşan DNA dizisinin tamamlandığı duyuruldu. Bu dizinin yarısı hâlâ “taslak” biçimindeydi ve proje hedefine ulaşmadan önce iki milyardan fazla bazın daha dizilenmesi gerekiyordu. Ama sonraki yılın haziran ayında proje, Başkan Clinton ve Başbakan Blair’in bitti kabul edip zafer ilan etmesine yetecek kadar ilerlemişti.

İGP, genomu dizilemek için bilinen yerlerden bilinmeyen yerlere “yürüyüş” adı verilen yöntemi* kullanarak mantıklı ve güvenli bir yaklaşım benimsemişti. Ancak bu yaklaşımın bir rakibi de vardı. Genom biliminin Elon Musk’ı sayılabilecek olan J. Craig Venter, tamamen farklı bir yaklaşım önerdi. Venter dizileme işi için “saçma” (*shotgun*) yöntemini kullanmak istiyordu.

Venter girişimci yönü de olan parlak bir biliminsanıydı. Akademisyenden ziyade sörfçü olarak kendini gösterdiği, çok da iyi olmayan okul kariyerinden sonra askere alınmış ve Vietnam Savaşı sırasında ABD Donanması’nda görev yapmıştı. Savaş bölgesindeki hastanelerde yaşadığı deneyimler onu derinden etkilemiş ve döndüğünde tıp okumuş, ama daha sonra araştırmaya geçmişti. Olağanüstü bir biliminsanı olduğu ortaya çıkmış, fakat Ulusal Sağlık Enstitüleri’nde çalışırken genlerin patentlenmesine ilişkin bir tartışmaya girdikten sonra USE’den ayrılarak özel sektöre geçmişti. Özel sektörde de başarılı oldu. Celera Corporation’ın ilk başkanı olarak, İGP’nin reddettiği “saçma” yöntemi aracılığıyla İnsan Genomu Projesi’yle rekabete girmeye karar verdi. Bu yöntem, genomu birçok küçük parçaya ayırmayı, bunları dizilemeyi ve sonra onları dev bir yapboz gibi birleştirmeyi içerir.

Diyelim ki bir dizileme yaptınız ve aşağıdaki gibi üç parçaya sahip olduğunu gördünüz:

* Yazar *chromosome walking* (kromozom yürüyüşü) adı verilen yöntemden bahsediyor. Kromozom yürüyüşü, bir geni (örneğin hastalık genini) yeri bilinen en yakın belirteçlerinden (örneğin bilinen bir genden) klonlamak için kullanılan bir tekniktir, bu nedenle de klonlama ve dizileme işlemlerinde kullanılır. Özetle, haritalanacak genin yakınında bulunan belirli bir diziyi tanımlamak, izole etmek ve klonlamak için kullanılır. –ç.n.

G G T G T G A A C T G C C C C G A G G G
 C C G A G G G C A G A G A C C T C C C G T T T T G
 C G T T T T G T T C T C C A G C G C C T T G A G C C A G C

Arkanızda yeterli bilgi işlem gücü varsa, bu dizileri şu şekilde bir araya getirmek mümkündür:*

G G T G T G A A C T G C C C C G A G G G C A G A G A C C T C
 C C G T T T T G T T C T C C A G C G C C T T G A G C C A G C

Birinci parçanın bir kısmı ikinciyle, ikinci parçanın bir kısmıysa üçüncüyle çıkışıyor. İkincisi olmadan, birinciye üçüncüyle birleştirmenin hiçbir yolu yoktur. Ama sürekli olarak parçalamaya ve dizilemeye devam ederseniz, sonunda bütün bir ana diziyi bir araya getirebilecek kadar çıkan kısımlara sahip olursunuz. Gerçekten de Celera şaşırtıcı bir başarıyla tam olarak bunu yaptı. Altı ülkedeki yirmi enstitüye ve ABD Enerji Bakanlığı'na karşı yarışan Celera, bitiş çizgisini kamusal bir proje olan İGP ile eşzamanlı olarak geçti. Bu yüzden de o gün Beyaz Saray'da Collins'in yanı sıra Venter da vardı.

Celera İGP'ye göre önemli bir avantaja sahipti: kamu kurumunun tüm verilerine erişim. Başından beri İGP'nin temel ilkelerinden biri, biyomedikal biliminde bugüne kadar süren ve gidişatı belirlen verilere açık erişimdi.

* Burada sunmak üzere rasgele seçmediğim başka bir dizi bu: doktoramda da yer alan ve başka bir nedenden ötürü favorilerimden biri olan NKX2-5'te bulunan bir dizi. Genel olarak hayvan genetikçileri ve özel olarak sinek genetikçileri, genleri adlandırmada her zaman insan genetikçilerinden çok daha iyi olmuştur. NKX2-5, insan kalbinin gelişiminde önemlidir. Sineklerin bir kalbe sahip olduğu pek söylenemez, sadece kasılan bir tüp söz konusudur, ama insandaki NKX2-5'e çok benzeyen bir genleri vardır. Bu gen keşfedildiğinde, ondan yoksun olan sineklerde tüp biçimindeki kalbin hiç gelişmediği gösterildi. Sinek geninin adı? *Tinman*. (Amerikalı yazar Lyman Frank Baum'un *Oz Büyücüsü* adlı kitabındaki Tin Man yani Teneke Adam isimli karaktere gönderme yapılıyor. Hikâyede, kalbi olmayan Teneke Adam, Büyücü'den bir kalp istemek için Zümrüt Şehir'e gider. -ç.n.)

Celera'nın bu çabayla ne kazanmayı umduğunu merak edebilirsiniz. Başlangıçtaki plan, genetik dizileri keşfetmek ve onların patentini almaktı. Celera, 6500 gen dizisi için ön patent başvurusunda bulundu ama sonunda patent sürecini takip etmediği gibi verilerini de ücretsiz olarak erişilir hale getirdi (ayrıca bize, yorumlayamadığımız o diski de gönderdiler – ama yorumlayamamamız onların hatası değildi elbette).

Başından beri, “referans” insan genomu, farklı insanların genomlarının bir karışımıydı – olması gerektiği gibi. İGP, yirmi dizileme merkezinin yakınlarında yaşayan insanlara gönüllü olmaları için çağrıda bulundu. Gönüllü kişilerin kim olduğuna dair hiçbir bilgi saklanmadı ve toplanan örneklerin yalnızca küçük bir kısmı dizileme için kullanıldı. Bu nedenle de kimse kimin DNA'sının “referans” olduğunu bilmiyor. Bugün üzerinde çalıştığımız “referans” genom, birçok farklı insandan gelen ekstra bilgiler kullanılarak güncellendi ve düzenlendi. Dolayısıyla “referans” genom, çeşitli boyutlardaki birçok kumaş parçasından yapılan bir yorganı andırıyor. Celera da benzer bir şey yaptı, gerçi onların yöntemi daha az rasgelelik içeriyordu. Yirmi bir gönüllü bulundu. Yaş, cinsiyet ve (kendi tanımladıkları) etnik köken dışında bu gönüllüler hakkında hiçbir bilgi kaydedilmedi. Gönüllülerden 130 ml kan alındı (yarım litrenin çeyreğinden biraz fazla, ama oldukça gerçekçi bir cinayet mahalli oluşturmak için yeterli). Ayrıca erkeklerden altı haftalık bir süre boyunca beş meni örneği alındı (Celera'nın *Science* dergisindeki makalesinde bu süreçte kullanılan yöntemi açıklayan bölüm oldukça ilginç). Dizileme için yirmi bir gönüllüden sadece beşi seçildi. Bunlardan ikisi erkek, üçü kadındı; bir Afrikalı-Amerikalı, bir Çinli, bir İspanyol kökenli Meksikalı ve iki Avrupa kökenli beyaz.

Daha sonra, Avrupa kökenli beyazlardan erkek olanın bu sürece orantısız bir şekilde katkıda bulunduğu ortaya çıktı ve anonimliği kaybodu: Bu kişi Venter'in kendisiydi. Sadece birkaç yıl sonra, Venter genomunun geri kalanının da dizilenmesini sağladı, ki muhtemelen bunu yapan ilk insandı. “Muhtemelen” çünkü yaklaşık aynı zamanda, James Watson da kendi genomunu diziledi ama hangisinin daha önce bittiği belli değil.

Bu olduğunda yıl 2007'ydi. O zamanlar bir insanın genomunu dizilemek şaşırtıcı bir fikirdi, artık neredeyse sıradan bir işlem haline geldi. Eğer birkaç bin dolarınız ve böyle bir isteğiniz varsa kendi genomunuzu diziletebilirsiniz. Yüz binlerce insanın genom dizilmesi yapıldı bile.

Birkaç bin dolar mı? İnsan Genomu Projesi'nin ilk genom dizilimi taslağını ortaya çıkarması yaklaşık *üç milyar* ABD dolarına mal olmuştu. 2001 yılında, bir insanın genomunun dizilenmesinin yaklaşık 100.000.000 ABD doları karşılığında mümkün olacağı tahmin edilmişti. Teknoloji ilerledikçe maliyetler önemli ölçüde düştü. Artık bir insan genomunu (varsayımsal olarak) 1000 dolardan daha düşük bir fiyata dizilemek mümkün... ve maliyet giderek düşüyor. Verileri analiz etmek dizilimin kendisini ortaya çıkarmaktan çok daha zordur. Maliyetteki düşüşü anlamak için, genom dizilemenin 428.000 dolara satılan yepyeni bir Lamborghini olduğunu hayal edin. Lamborghini'nin fiyatı genom dizilimeyle aynı ölçüde azalsaydı, şimdi parlak ve yeni arabanızı 4,30 dolar gibi düşük bir fiyata alabilirdiniz.

Birkaç dolarınız var mı? Hadi bu bebekle bir tur atalım!

3

Kısa Boylu Olmayan Çocuk

Bir yengeci asla düz yürütemezsiniz.

ARİSTOPHANES

FARKLI İNSANLAR farklı biçimlerde hata yapmaya eğilimlidir. Ben, pek çok illüzyonun altında yatan numaralara aldanmaya eğilimliyim. İllüzyonistler numaralarını kısmen, yanlış yönlendirmeye dayalı olarak yaparlar. Tam *burada* olan önemli bir şeyi fark etmemeniz için bakışlarınızı *başka yere* yönlendirirler. Tıp söz konusu olduğunda ise yanlış yönlendirme, diğer doktorlardan, hastadan ya da sadece talihsiz tesadüflerden kaynaklanabilir ve basit gibi görünen –doğru şeye dikkat ettiğinizde asla yapmayacağınız– hatalara yol açma eğilimindedir.

İllüzyonistlerin sanatının altında yatan şey bizi yanlış yönlendirmekse, tıp sanatının altında yatan da genellikle yanlış *yönlendirilmemenin* yollarını bulmaktır. “Genç oyunculara yönelik tuzaklardan” bahsediyoruz ama aslında yaşlı oyuncular da bu tuzaklara düşebilir.

Birkaç yıl önce bir pratisyen hekim –genç bir oyuncu değil– boyunun kısalığını araştırmam için küçük bir çocuğu bana gönderdi. Bu biraz sıradışı bir durumdu çünkü bu koşullar altında hasta önce bir çocuk doktoruna yönlendirilir çoğunlukla. Daha sonra da bir endokrinoloğa, yani (büyüme sürecini kontrol edenler de dahil olmak üzere) hormonlar konusunda uzman olan bir doktora gidebilirler. Ama bir çocuğun boyunun kısa olmasına neden olabilecek pek çok genetik bozukluk da vardır. Bu nedenle, sıradışı olsa da, bir genetikçinin fikrini sormak mantıksız bir düşünce değildi. Bu vakada ise

hikâye oldukça endişe vericiydi çünkü büyüme çizelgelerinin hızlı bir şekilde geçilmesi söz konusuydu.

Çocuk doktorları, büyüme çizelgelerini (persentil eğrileri) kullanarak çocukların büyüme durumlarını izler. Bunlar normal büyüme şablonlarını gösteren grafiklerdir, çizgiler farklı yüzdelik dilimleri temsil eder. Boy için kullanılan çizelgede çocukların yüzde üçü 97. yüzdelikten daha uzundur. Aynı çizelgede çocukların dörtte biri, 25. yüzdelik dilimden daha kısadır. Tüm çocukların yarısı ağırlık olarak 50. yüzdelikten daha hafiftir, vesaire. Çoğu çocuğun büyüme biçimi, çoğu zaman belirli bir çizgiyi izler. Bir bebek, diğer bebeklere göre küçük başlarsa muhtemelen küçük kalmaya devam eder.

Bu çizelgelerin en güzel yanı, işlerin normal ilerleyip ilerlemediğini izlemek için onları kolayca kullanabilmenizdir. Bu bebeğin büyük bir kafasının olması, büyük şapka takan bir aileden gelmesinden mi kaynaklanıyor ve onu da aynı kader mi bekliyor? Öyleyse zaman içinde aynı büyüme şablonunu takip etmelidir. Bebeğin başı normal çizgi değerlerinin yukarısında mı kalıyor? Bu bir soruna işaret ediyor olabilir. Çizginin yeterince yukarısında kalırsa büyük olasılıkla bir beyin taraması yapılacaktır. Benzer şekilde, boy söz konusu olduğunda, bir çocuk belirli bir çizgiyi izlerken sonra bu çizginin altında kalıyorsa –tıpkı bu hikâyedeki çocuk gibi– bu bir endişe kaynağıdır ve durumu dikkatle takip etmemize neden olur. Büyümek, çocukların yaptığı en önemli şeylerden biridir ve büyümeleri durduğunda bunun nedenini bulmak önemlidir. Elbette bu çocuk küçülmemişti, ama yedi santimetre büyümesini beklediğimiz bir dönemde bir santimetre büyümüştü.

Yeni bir hasta geldiğinde izlediğimiz rutin süreci izledim. Çocuğun ailesi hakkında bilgi aldım ve boylarının ne kadar olduğunu sordum. Hamilelik süreci, bebeğin doğumu ve erken dönemdeki gelişimi hakkında bilgi topladım. Özellikle anormal uzuvlara ve uzuvlar ile vücut arasında bir orantısızlığın söz konusu olup olmadığına bakarak onu muayene ettim. Avuç içlerindeki kırışma biçimine baktım çünkü eğer elinizdeki kemikler kısaysa, kırışıklıklar farklı şekilde ortaya çıkabilir.

Hiçbir şey bulamadım, tek bir şey bile. Tamamen normal görü-

nümlü bir çocuktuk ve büyümesi aniden durana kadar her bakımdan iyi gidiyordu.

Bu yüzden yine büyüme grafiğine baktım. Neyse ki annesi, çocukları hakkındaki sağlık bilgilerini kaydetmek için yeni ebeveynlere verilen “Mavi Kitabı” getirmişti. Daha da önemlisi, kitapta daha önce yapılmış olan birkaç boy ölçümü de vardı. Bu ölçümleri büyüme çizelgesine yerleştirdikten sonra cevap önüme düştü.

Hayatı boyunca yapılan her boy ölçümü, birinin dokuz ay önce yaptığı ve çocuğu 90. yüzdeliğin üstüne yerleştiren bir istisna dışında, bu çocuğu boy olarak 25. yüzdeliğin biraz altına yerleştirmişti. Geriye dönüp bakıldığında, bu ölçümün yanlış yapılmış olduğu açıktı: Çocuk 90’ıncı yüzdelikten 25’inci yüzdeliğin altına düşmemişti çünkü hiçbir zaman 90. yüzdelik diliminde bulunmamıştı.

Çocuk kısa boylu değildi ve kesinlikle bir genetikçiye gitmesine gerek yoktu, ama yine de bu randevuyu zaman kaybı olarak görmedim. Uzun vadede çocuğun annesi de bunu zaman kaybı olarak görmedi zira bu sevk annenin hayatını kurtarmış olabilirdi.



Ben tıp öğrencisiyken kanser gizemli bir hastalıktı. Bu konuda tamamen cahil değildik, bilakis kansere yol açabilecek pek çok şey olduğunu biliyorduk. Sigara içmek (tabii ki). Asbest. HIV gibi bazı virüsler. Hardal gazına maruz kalmak (neyse ki günümüzde yaygın karşılaşılan bir sorun değil). Dünyanın melanom merkezi olan Avustralya’da ise (Ziyarete gelin! Burayı çok seveceksiniz!) – güneş.

Hatta kanserin bazı kalıtsal türleri olduğunu da biliyorduk; 1950’lerin sonlarında bile, kanser hücrelerinde genetik değişikliklerin gerçekleştiğine dair kanıtlar vardı. Özellikle 1959’da Philadelphia’daki iki araştırmacı (Peter Nowell ve David Hungerford), bazı lösemi hücrelerinde 22. kromozomun anormal derecede kısa olduğunu fark etti ve buna Philadelphia kromozomu adı verildi.¹ 1973’te Janet Rowley, 22. kromozomun kısa olmasının nedeninin kromozomun bir kısmının kopması olduğunu keşfetti, kopan kısım da gidip 9. kromozoma yapıştıyordu.* Bunun son derece önemli olduğu orta-

ya çıktı çünkü kanserde keşfedilen tüm kromozom anormalliklerinin ilkiydi.

Yıllar sonra, iki kromozomun bu yeniden düzenlenmesinin neden kanserde rol oynadığı tespit edildi. İki kromozomun kırıldığı yer, iki farklı genin ortasına denk gelir. Bunların birleşmeleri ise anormal hücre büyümesine yol açan, yeni ve hiperaktif bir gen oluşmasına neden olur. Bu keşif, bazı kanser türlerinde kullanılmak üzere (tirozin kinaz inhibitörleri olarak adlandırılan) bir grup yeni tedavinin bulunmasını sağladı.

Son yirmi-otuz yılda, kanserin biyolojisi çok daha ayrıntılı olarak çalışıldı. Kanser neredeyse tamamen bir genom hastalığı olduğu ortaya çıktı. Bir kanser hücresinin genomunu etkileyen bu hastalık tek bir şeye indirgenebilir: hücrenin gaz pedalıyla freni arasındaki uyumsuzluk.

Büyüme yaşamın temel bir parçasıdır. Ana rahmine düştüğünüzde tek bir hücreden ibaretsinizdir. Hücre standartlarına göre çok büyük bir hücredir bu, yaklaşık bir saç teli genişliğinde, ama yine de küçücük bir şeydir. Bu hücrenin en önemli görevlerinden biri büyümektir. Kendisi sürekli olarak bölünüp dururken, yeni yavru hücrelerin büyümeden sorumlu düzeneklerine, onları çoğalmaya ve genişlemeye teşvik eden sinyaller gönderilir. Yeni hücreler, annenizin sağladığı zengin besinler sayesinde, bu sinyallere zevkle itaat eder.

Bu da gayet iyidir... ta ki işler bozulana kadar. Bir noktada, sürekli genişleyen bir hücre topu olmak yeterli değildir. Bir şekle ihtiyacınız vardır. Bazı kısımlarınızın büyümeye devam etmesi, bazı kısımlarınızın durması gerekir. Hatta bazı hücreleriniz ölmelidir. Ana rahmine düştükten altı hafta sonra, sadece döllenmiş bir yumurta olduğunuz zamanki ağırlığınızın yaklaşık 500 katı ağırlığında olursunuz. Bu hızla büyümeye devam etseydiniz, ilk doğum günü-

* Rowley'nin keşfinden sadece birkaç hafta sonra, Margaret Garson (Melbourne'deki bir sitogenetikçi) Rowley'den bağımsız olarak aynı şeyi buldu. İkisi arkadaştı ve Avustralya'da anlatılan hikâyeye göre Rowley, Garson'ın bulgularını öğrendiğinde, nezaketle bulgularını birlikte yayımlamayı teklif etti; ama Garson, Rowley'nin ondan önde olduğunu ve takdiri onun hak ettiğini söyleyerek bu teklifi reddetti.

nüzden önce dünyadan daha fazla bir ağırlığa erişirdiniz.

Bu da hücrelerinizin ilk baştaki hızlanmayı dengelemek için bazı frenlere ihtiyaç duyduğu anlamına gelir. Hatta bundan çok daha fazlasına ihtiyaçları vardır çünkü çok çeşitli kararların verilmesi gerekir. Hangi uç üst, hangi uç alt kısım? Hangi taraf sol, hangisi sağ? Bu sorunun cevabının bir kısmını *LEFTY1* ve *LEFTY2** adlı bir çift gen verir. Üstünüz ve altınız, solunuz ve sağınız olduğunda, önünüz ve arkanız da olur. Bu noktada hâlâ bir damladan biraz daha büyük olmakla birlikte, artık yoldasınızdır.

Bundan sonra olanlar harikulade bir karmaşıklığa sahiptir. Proteinler bir tür dansla birbirlerine sinyal verirler; hücrelere akıbetlerinin ne olacağını bildiren talimatlar gönderilir. *Sen* ve tüm yavru-
ların, deri hücreleri olacaksınız. *Sen*, sinir hücresi olacaksın. *Sense* karaciğer hücresi olacaksın. *Bu* çizgi hattında çoğal. *Şu* noktaya ulaştığında çoğalmayı bırak. İşin her neyse onu yapmaya başla: Kalbin atması için kasıl; beynin çalışması için elektrik sinyallerini ateşle; kanı süzerek temizle ve idrar üret.

Ancak bazı hücreler için de mesaj şu şekildedir: *Siz öleceksiniz*. Bu birçok açıdan önemlidir. Programlı hücre ölümü adı verilen süreç bir tür budama işlemidir ve gerekli olmayan hücreleri ortadan kaldırır. Bu süreci en kolay hayal edebileceğiniz yerlerden biri uzuvlardır. Kolunuz önce küçük bir çıkıntı olarak ortaya çıkar ama sonra bir kola dönüşür. Eliniz en başta kolunuzun ucundaki bir yumrudur. Parmakların oluşması için parmaklar arasındaki boşluklarda bulunan hücrelerin kaybolması gerekir ve kaybolurlar.

Bir hücreye onun ölmesi gerektiğini söyleyen mesaj yaşamın ilerleyen dönemlerinde de önemlidir. Hasta veya hasarlı hücreler kendi yıkımını başlatabilir. Bu olmazsa, hasta bir hücre kaynakları tüketerek, komşularını zehirleyerek, bazı süreçleri engelleyerek veya kanser hücresine dönüşerek sorunlara neden olabilir.

Sonuç olarak üç tür sinyal vardır. Büyük: hızlandırıcılar. Büyü-

* Evet, *RIGHTY* adlı bir gen de olmalıydı ama yok. Buna dair sunabileceğim en yakın şey, vücudunuzun orta hattı için önem arz eden *MIDI* adlı bir gen. (İngilizcede *lefty* “solak”, *righty* “sağlak”, *mid* ise “orta” demektir. —y.n.)

meyi durdur: frenler. Ve ölüm sinyali. Bunların hepsinin dengede olması gerekir ve bu denge de her hücre tipi için farklıdır. Aslında pek çok hücre için frenler tamamen kilitli haldedir. Örneğin, bir hücre olgun bir akyuvar haline geldiğinde genellikle bir daha asla bölünmemesi gerekir. Bu hücre yıprandığında kemik iliğindeki kök hücrelerle değiştirilmelidir. Kök hücreler ortalıkta dolanır, tam olarak özel bir hücreye dönüşmemişlerdir ve ihtiyaç duyulana kadar beklerler. İhtiyaç duyulduğunda ise bölünürler ve yavru hücrelerden biri ihtiyaç duyulan kan hücresine (veya duruma göre karaciğer ya da kas hücresine) dönüşürken diğeri kendisine tekrar ihtiyaç duyulana dek hazır olarak bekler. Diğer bazı olgun hücre türleri (örneğin deri hücreleri) bölünme ve kendilerini yenileme yeteneğini korur.

Vücudun bazı bölgelerinde (kıkırdak, beyin) hücreler uzun süre dayanır ve nadiren yenilenmeye ihtiyaç duyar. Bazı yerlerde ise çok fazla eskime ve yıpranma söz konusudur. Cilt hücreleri ve bağırsak astarınızdaki hücreler sürekli olarak tıraşlanır ve yenilenir. Hücrelerin hızlı biçimde büyümesi ve yenilenmesi ise işlerin ters gitmesi için fırsat yaratır; cilt ve bağırsak kanserinin bu kadar yaygın görülmesinin nedenlerinden biri de budur.

Bir hücre her bölündüğünde DNA'sının kopyalanması gerekir. Üç milyar parçadan oluşan iki küme halindeki enformasyon, çok çok küçük bir alanda birkaç saat içinde kopyalanır. Bu süreçte hatalar yapılır, hem de *sürekli*. Çoğunlukla genomun kontrolcülere tarafından zamanında yakalanır ve düzeltilirler. Ama bu kontrolcülerin hata yapması için de pek çok fırsat söz konusudur. Tipik bir insan vücudu muhtemelen otuz trilyon (30.000.000.000.000) hücreden oluşur.* Ortalama bir yaşam süresi boyunca bu, yaklaşık on *katrilyon* hücre bölünmesi (10.000.000.000.000.000) anlamına gelebi-

* Bunlar elbette sadece *insan* hücreleridir. Öyle çok bakteri, protozoon ve mantara evsahipliği yapıyorsunuz ki, vücudunuzda insan hücresi kadar insana ait olmayan hücre de vardır.² Bunların çoğu çok küçüktür, bu yüzden insan kısmı en azından diğer her şeye ağır basar. Muhtemelen bu sabah bir insan olduğunuzu düşünerek uyanmışsınızdır, bu da sadece yüzde üç oranında yanıldığınız anlamına gelir. Yüzde doksan yedi oranında insan olmak: o kadar da kötü değil.

Bu arada, bu canlılar sadece tekhücreli organizmalar değildir. Üniversitedey-

lir.³ Döllenenmiş yumurtadan yetişkinliğe geçerken gerçekleşen birçok bölünmeden ve tüm ölü hücrelerin değiştirilmesinden dolayı, hücre sayısından çok daha büyük bir sayıdır bu.

Peki hataların ne kadarı gözden kaçır? Eğer tipik biriyseniz, vücudunuzun her hücresindeki DNA'nızda, annenizin ya da babanızın genomundan almadığınız ama çocuklarınıza geçecek olan kırk ila seksen değişiklik var demektir.⁴ Bunların çoğunun kökeni babanızın sperminde yatar. Sperm yapmak, yumurta yaparken söz konusu olan ısmarlama tarzı ile kıyasla çok daha hızlı, çok daha yüksek hacimli ve nispeten düşük kaliteli bir etkinliktir.

DNA'da yeni ortaya çıkan bu değişiklikler önemli midir? Bu, yapılan hatanın tam olarak nerede olduğuna bağlıdır. Daha sonra göreceğimiz gibi çok önemli *olabilir*. Ama değişiklikler çoğunlukla fazla önem arz etmeyen yerlerde meydana gelir: genler arası bölgelerde ya da C'yi T veya A'yı G yaptığınızda herhangi bir farka neden olmayan yerlerde.

Peki ya vücudunuzda gerçekleşen on katrilyon hücre bölünmesi? DNA ne kadar doğru kopyalanır? Yakın zamanda yapılan bir araştırma, tipik olarak hücre bölünmesi başına bir yeni hata ortaya çıktığını gösteriyor.⁵ Evet, doğru – *bir hücre neredeyse her bölündüğünde* bir şeyler ters gider ve genom kusurlu bir şekilde kopyalanır. Genomunuz her gün, her dakika bozuluyor. Aslına bakılırsa “bir” genomunuz yoktur – başlangıçta sahip olduğunuz genomun birbirinden biraz farklı olan trilyonlarca biçimi vardır. Neredeyse hiçbir hücre bir başkasıyla tam olarak aynı genetik yapıyı paylaşmaz.

Üç milyar bazdan oluşan bir DNA'nız varsa ve bunun yanlış kopyalanması için on katrilyon fırsat varsa, ortaya çıkması mümkün olan her basit genetik değişikliğin bir insanın yaşamı boyunca pek çok kez gerçekleşiyor olması gerekir. Frenleyici genlerin hasar gör-

ken bir hocamız şöyle derdi: Bağırsaklarımızda o kadar çok solucan var ki, insanlara “günaydın” demek yerine, “Bugün nematodlarınız nasıl?” demeliyiz.

Bu düşünce sizi rahatsız ediyorsa, yüzünüzdeki akarlara bakmamanızı öneririm. Hayır, hayır, onlardan bahsettiğimi unutun.

Üzgünüm.

mesi ve çalışmayı durdurması ya da hızlandırıcı genlerin “açık” konumunda takılı kalması için pek çok fırsat vardır. Veya –Philadelphia kromozomunda söz konusu olduğu gibi– tamamen yeni hızlandırıcı genlerin ortaya çıkması için.

Herhangi birimizin nasıl olup da hayatta kaldığı sorusunu sorabilirsiniz; çocukluk ve yetişkinlik dönemi şöyle dursun, ana rahmine düştüğümüz andan doğuma kadar geçen zaman içinde kanser olmadan hayatta kalmak nasıl mümkün olabilir?

Görünüşe göre bunun birkaç farklı cevabı vardır. Birincisi ve en önemlisi, sağlıklı bir hücrenin kanser hücresine dönüşmesi bir gecede veya (genellikle) tek bir genetik hatanın sonucu olan bir şey değildir. Zira işlemekte olan güvenlik sistemleri de vardır ve bu yüzden çoğunlukla tek bir hata kansere neden olmak için yeterli değildir. İlk hatanın üstüne daha fazla hata birikmesi ve elbette hepsinin de aynı hücrede gerçekleşmesi gerekir. Kanserleşme için tam olarak kaç hata yapıldığını bulmak biraz zordur çünkü kanser hücrelerinin özelliklerinden biri, genellikle DNA’nın kopyalanmasının özensiz hale gelmesi ve bunun da hatalara yol açmasıdır. Bu hatalardan bazıları, bir hücrenin kanser hücresi haline gelmesinin nedenlerinden biri olmaktan ziyade, kanser hücresi olmanın getirdiği karmaşanın sonuçlarından biridir. Bu, “sürücü” (*driver*) niteliğindeki mutasyonlarının yanı sıra “yolcu” (*passenger*) mutasyonların da* var olduğu anlamına gelir; bunlar sorunun kaynağı değil de yolculuğa eşlik eden mutasyonlardır. Dolayısıyla kanser hücrelerinin DNA’sını incelediğimizde, kimin ne yaptığını anlamak pek kolay olmaz.

Bir tümörün tüm genomunu dizileyebilmemiz ve onu sağlıklı dokuyla karşılaştırabilmemiz sayesinde, iyi huylu, işlevsel bir hücrenin diğer hücreleri tehdit eden bir hücreye dönüşmesi için ne olması gerektiğine ilişkin tabloyu yavaş yavaş ortaya çıkarıyoruz. Bu tabloya göre, çok sayıda hata olmasına gerek yok gibi görünüyor. Genellikle altı veya yedi hata ve hatta bazı kanser türleri için belki sadece bir veya iki hata bile yeterli olabiliyor. Ancak bunların *tam*

* Bu durumda, “sürücü” ya arızalı bir fren ya da aşırı aktifleşmiş bir gaz pedalı olabilir. Hücrelerin daha hızlı büyümesini sağlayan her şey sürücü olabilir.

olarak doğru (ya da yanlış) hata kombinasyonu olması gerektiğini unutmayın. Vücudumuz, kansere dönüşmesine ramak kalmış ama orada öylece durup bizi asla rahatsız etmeyen hücrelerle doludur.

Peki sorun ne kadar korkutucu? Eğer evhamlı bir insansanız bu kısmı atlamak isteyebilirsiniz.

2015 yılında Birleşik Krallık'taki bir grup biliminsanı (kendileri muhtemelen bu şekilde düşünmemiş olsa da) sorunun tam olarak ne kadar korkutucu olduğunu araştırmaya başladı. Sarkık üst gözkapaklarını gerginleştirmek için ameliyat olan dört kişi, ameliyattan çıkan fazla deriyi bu araştırmada kullanılması için bağışlamıştı. Mikroskopla bakıldığında deri örnekleri tamamen normal görünüyordu. Araştırmacılar bu deri parçalarında 234 küçük biyopsi yaptı ve her birinden elde ettikleri genomun dizilimini okudu. Sadece kanserin gelişiminde rol oynadığı bilinen 74 gene baktılar ve genlerdeki potansiyel olarak kansere yol açabilecek değişiklikleri aradılar.

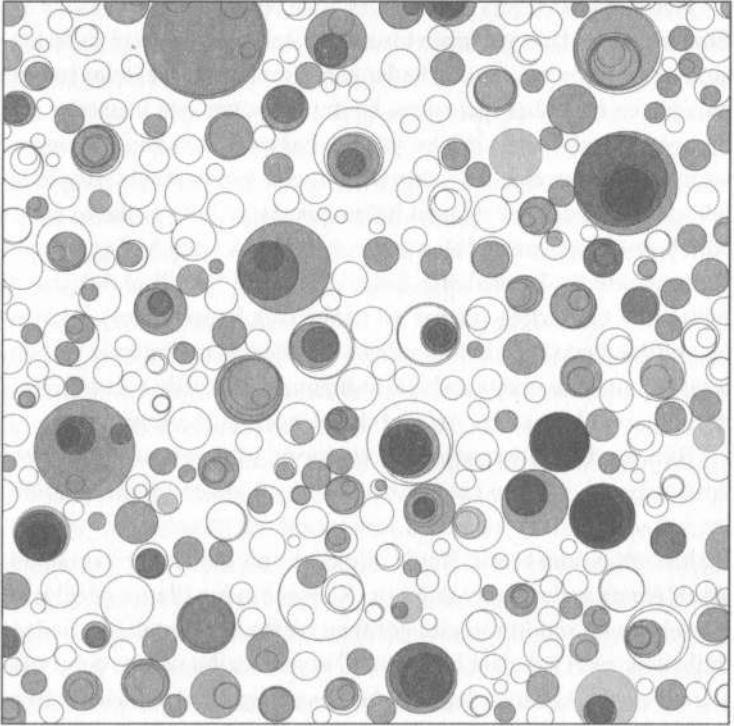
Ne bulmayı umduklarını bilmiyorum ama gerçekte buldukları şey... korkunçtu.⁶ Yan sayfadaki şekil bu araştırmacıların yayımladıkları makaleden alınmıştır.*

Bu şekil, derideki bir santimetre karelik alanı temsil eder. Her halkada potansiyel olarak kansere neden olabilecek bir mutasyona sahip olan hücreler vardır. Her halka tek bir hücre olarak başlamış, onun bölünmesiyle oluşan yavru hücreler tüm alanı doldurmuştur. Üst üste çakışmaların olduğu yerlerde birden fazla sürücü mutasyona sahip olan hücreler vardır. Beş anahtar gen veya gen grubu özel renklerle gösterilmiş, diğer 67 gen ise içi boş halkalarla temsil edilmiştir.

Bu durum sizi biraz korkuttuysa (makaleyi ilk okuduğumda beni kesinlikle germişt) şu detayda biraz teselli bulabilirsiniz: Bunlar güneşe maruz kalan deriden alınan örneklerdi ve saptanan değişiklikler de esas olarak ultraviyole radyasyonun neden olduğu türden değişikliklerdi.** Ayrıca gönüllüler 55-73 yaş aralığındaydı. Örne-

* Makalenin DOI numarası: 10.1126/science.aaa6806. AAAS'nin (Amerikan Bilimsel Gelişme Birliği) izniyle yayımlanmıştır.

** Bugünlerde önce güneş kremi sürmeden ışıkları bile açmıyorum. Bu konuda ne kadar dikkatli olursa azdır.



■ NOTCH1-3

■ FAT1

■ TP53

■ RBM10

■ FGFR3

□ DİĞER

1 mm

ğın 20 yaşındaki birinden alınan bir kas parçasında bu resimdeki gibi bir şey bulamazsınız. Öte yandan gönüllülerin hepsi İngilizdi. Buna güneşe maruz kalma denebilir mi?

Öyleyse neden hepimiz çoktan *ölmedik*? İlk olarak, bir dizi şanssızlığın hep *aynı* hücrede gerçekleşmesi gerekir. İkincisi, bağışıklık sisteminiz kanser hücrelerini temizlemede oldukça başarılıdır. Herhangi bir kanser yerleşip büyümeden önce hücre polisinden kaçmalıdır. Bu nedenle bağışıklık yetersizliği olan kişilerde kansere yakalanma riski daha yüksektir.

Kansere yakalanma riski yüksek olan bir grup insan daha vardır. Bazı insanlar, ebeveynlerinin birinden hatalı bir frenleyici ya da hızlandırıcı geni miras alacak kadar şanssız olabilir. Değişim her bir hücrede en başından beri varsa, bu durum potansiyel kanserler için bir avantaj teşkil eder. İşte bu yüzden bağırsak kanserine, meme ve yumurtalık kanserine vb. sahip olan aileler görmekteyiz. Böyle ailelerde, kanserler her zamankinden çok daha genç yaşlarda teşhis edilebilir çünkü kanser hücreleri çok daha önceden beri gelişimini sürdürmektedir. Bu nedenle, belirli bir genle ilişkili olabileceğini bildiğimiz kanserlere (meme ve yumurtalık kanseri gibi) yakalanmış birden fazla kişinin bulunduğu bir aile gördüğümüzde ve bunların çoğuna genç yaşta teşhis konduğunda, bu ailede bahsettiğimiz durumlardan birinin geçerli olabileceğinden kuşku duyarız.

Bunun gibi şaşırtıcı sayıda farklı durum söz konusudur ama bunların çoğu çok nadiren karşımıza çıkar. Açık ara en yaygın görülenler, yüksek bağırsak kanseri riskini ve yüksek meme veya yumurtalık kanseri riskini içerir. Böyle aileleri tespit etmek her zaman düşündüğünüz kadar kolay değildir. Kanser yaygın olarak görülür ve ailesel kanser sendromu gibi görünen bir kanser hastalığına sadece talihsizlik eseri yakalanabilirsiniz. Öte yandan, bu sadece daha yüksek bir risktir, kesinlik değil, ve bu kusurlu genlerden birini kalıtım yoluyla alıp da tüm hayatını kanser olmadan geçiren pek çok insan vardır. Dahası, örneğin meme kanseri genlerinden biri olan *BRCA1* veya *BRCA2*'deki bir mutasyonu kalıtsal olarak alan erkeklerin kansere yakalanma olasılığı kadınlardan çok daha düşüktür. Bu erkekler genel popülasyona göre çok daha sık meme kanserine *yakalanabilirler* ama yine de bu durum çok nadirdir. Bu erkeklerde diğer bazı kanser türleri için de daha yüksek bir risk söz konusudur, ama buradaki örüntü pek de belirgin değildir. Bütün bunlar, kimi zaman, aile ağaçlarının kafa karıştırıcı ve anlaşılmasının zor olabileceğine işaret eder.

Bu aynı zamanda, başlangıçta bu genleri bulmaya çalışan insanların karşılaştığı zorluklardan biriydi. Günümüzde, oldukça az sayıda hastayı inceleyerek genetik bir hastalık ile belirli bir gen arasındaki bağlantıyı açığa çıkarmak mümkün, çünkü insan genomu-

nun dizilim bilgisine erişebiliyoruz ve yeni genetik dizileme teknolojileri de epey güçlü. Örneğin, yeni doktora öğrencim Emma Palmer, küçük bebekleri etkileyen tehlikeli bir nörolojik hastalık grubu olan epileptik ensefalopatiler üzerinde çalışıyor. Kendisi, doktora çalışmaları sırasında, en az dört farklı gendeki hatanın epileptik ensefalopatiye neden olabileceğinin keşfinde önemli bir rol oynadı. Emma müthiş bir araştırmacı olsa da, birkaç yıl öncesine kadar bir doktora öğrencisinin hayal bile edemeyeceği bir başarıydı bu.

BRCA1 ve *BRCA2* genlerinin bulunduğu 1980'lerin sonlarından 1990'ların ortalarına kadar, böyle bir keşif yapmak uzun ve zorlu bir uğraş gerektiriyordu. *BRCA1* ve *BRCA2* frenleyici genlerdir ve bu genlerdeki mutasyonlar, hücrelerin (tabiri caizse) ayağını frenden bir miktar kaldırmasına neden olur. Onyıllardır bazı ailelerde kalıtsal bir meme ve yumurtalık kanseri tipi görüldüğü ve genel popülasyondaki bu kanserlerden etkilenen insanlara göre normalden daha genç yaşta teşhisin söz konusu olduğu biliniyordu. Araştırmacılar birkaç yıl boyunca bunun sebebi olan genleri bulmalarını sağlayacak genetik belirteçler aradılar. Bir önceki bölümde bahsettiğimiz sineklerin genetik haritalarını düşünün – ama şimdi araştırmacılar, sarı vücut ve beyaz gözler gibi görünür özelliklerin birbiriyle bağlantılı olduğunu bulmak yerine, kanserin oluşumuyla bağlantılı olan değişken DNA dizilerini bulmaya çalışıyorlardı. Hedeflerine ne kadar yaklaşırlarsa aralarındaki bağlantı o kadar sıkı olacaktı.

Süreç, yüzlerce araştırmacıyı ve araştırmaya gönüllü olan çok sayıda aile üyesini içeriyordu. 1990 yılında Berkeley California Üniversitesi'nde Mary-Claire King liderliğindeki bir grup araştırmacı, *BRCA1*'in 17. kromozomda olduğunu açıkladı.⁷ King'in grubu ve diğer araştırmacılar yavaş yavaş kromozomda daha küçük alanlara bakmaya başladılar. Mayıs 1994'te, Utah Üniversitesi'nden bir grup, Birleşik Krallık'taki Cambridge Üniversitesi'nden bir grupla birlikte bu alanın ayrıntılı bir haritasını yayımladı;⁸ bu harita, biri *BRCA1* olması gereken yirmiden biraz fazla sayıda gen içeriyordu. Ekim 1994'e gelindiğinde, genin yerini bulma yarışı kazanıldı – ama genin bulunduğu duyurulduğunda ve Mark Skolnick ile birlikte Utah Üniversitesi'ndeki meslektaşları tarafından gen dizisi yayım-

landığında,⁹ bu alanda çalışan diğer araştırmacılar şoke oldu. Skolnick'in grubu tarafından kurulan Myriad Genetics adlı bir şirket, *BRCA1* için patent başvurusunda bulunmuştu.¹⁰ Bu, özünde *BRCA1* için ticari testleri engelleyen bir dizi patentten biriydi. Sonra bir kez daha patent başvurusunda bulundular. Benzer bir uluslararası araştırmada *BRCA2*'nin yeri 13. kromozomda olacak şekilde daraltıldı. Aralık 1995'te, Michael Stratton'ın başı çektiği İngilizlerin liderliğindeki bir başka grup, *BRCA2* geninin dizilimini yayımladı.¹¹ Ancak makalenin yayımlanmasından bir gün önce Myriad, kendisinin de geni bulduğunu ve patent başvurusunda bulunduğunu duyurdu.

Bu alanda çalışan çoğu insan için bir genin patentini alma fikri abes görünüyordu, ki hâlâ da öyle görünüyor. Ne de olsa Myriad her iki geni de icat etmedi, bu genlerin sadece varlığını keşfetti. Dahası, kamu tarafından finanse edilen diğer birçok grup tarafından genlerin haritasını çıkarmak üzere yapılan çalışmalar olmasaydı Myriad'ın keşifleri mümkün olmazdı ve tüm bu çalışmalar araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalara dayanıyordu. Bir şirketin bundan kâr elde etmesi çoğumuza son derece yanlış görünüyordu. Ancak şirket uzun süre boyunca bundan kâr elde etti.

Mesele, dünyanın farklı yerlerinde farklı şekillerde ele alındı. ABD'de Myriad, yaklaşık yirmi yıl boyunca *BRCA1* ve *BRCA2*'ye yönelik tanı testlerinin mutlak sahibi oldu. Fakat nihayetinde, ABD Yüksek Mahkemesi, daha önce alt mahkemeler tarafından defalarca onaylanan kilit önemdeki patentleri iptal etti. Avustralya'da GTG adlı bir şirket, genomun kodlama yapmayan kısmının tamamının, yani genomun büyük bir kısmının patentine sahipti. Sürprizi bozmak gibi olacak ama, genomun kodlama yapmayan kısmını icat eden GTG değildi, yine de bunun için onlara bir patent verilmişti ve Myriad'ın bu patentini ihlal ettiğini iddia etmişlerdi. Sonuç olarak GTG'nin Avustralya'da *BRCA*'nın patentlerini elinde tutacağına dair bir anlaşma yapıldı. Bu son derece tartışmalıydı ve hiçbir zaman gerçekten uygulanmadı, ama Avustralya Yüksek Mahkemesi de 2015'te patentleri iptal ettiğinde bu alanda çalışanlar rahat bir nefes aldı.

Kadınların erkeklere göre iki kat daha fazla akrabaya sahip olduğu söylenir. Aile hikâyesini erkek kardeş yerine kız kardeşten aldığımızda o aile hakkında genellikle iki kat fazla şey öğreniriz. Bazen bu gerçekten de önem arz eder. Boyu kısa olmayan çocuğu gördüğümde aile hikâyesini annesinden öğrendim, zira genellikle böyle yaparız. Anne, amcasının kızı olan birinci dereceden kuzenine kısa süre önce, elli yaşındayken meme kanseri teşhisi konduğunu biliyordu. Ayrıca ailede genç yaşta meme kanserinden ölen iki kişi ve yumurtalık kanserinden ölen başka bir kişi olduğunu da biliyordu. Meme ve yumurtalık kanserinin kalıtsal olabileceğini bilmiyordu, bu yüzden bu konuda tavsiye almak aklına gelmemiştir. Her halükârda, biz doktorlar da genellikle işe kanserden etkilenen birini test ederek başlarız. Kuzeninin doktorları parçaları bir araya getirebilirdi – şayet kuzeninin babası bu durumu bilseydi ve bu bilgiyi aktarmış olsaydı.

Aile geçmişini öğrendikten sonra kuzenin bir kanser genetiği servisi tarafından görülmesini sağladım. Ona test yaptıklarında, *BRCA1* geninde bir mutasyon taşıdığını buldular. Daha sonra, kısa boylu olmayan çocuğun annesi de test yaptırmaya karar verdi ve kendisinin de bu genin hatalı bir kopyasını miras aldığını öğrendi. Bu bir bakıma onun için kötü bir haberdir elbette, yüksek kanser riski altında olduğunuzu bilmemek çok daha iyidir. Ama bu aynı zamanda ona birtakım seçenekler veriyordu, mesela aksi halde yaptıracığından daha kapsamlı bir tarama yaptırabilirdi, böylelikle kanser erken teşhis edilebilir ve tedavinin başarılı olma ihtimali artardı. Ayrıca, kanser geliştirme riskini azaltmak için yumurtalık ve memeleri ameliyatla kaldırmak da bir seçenektir. Zor bir seçim, ama bu operasyonun *BRCA1* geninde mutasyon taşıyanların kanserden ölme olasılığını azalttığını biliyoruz. Ailedeki diğer birkaç kadın da test edildi. Bu bilginin er ya da geç, ailedeki birinin hayatını kurtarması olası görünüyor.

Ben doktor olsam da, Angelina Jolie benim kurtarabileceğimden ya da kurtarmayı umabileceğimden çok daha fazla insanın hayatını kurtarmıştır. Jolie *BRCA1* geninde bir mutasyon taşıdığını öğrenme-

sinin ve bunun ardından ameliyat olmayı seçmesinin hikâyesini anlattığında, kanser genetiği servislerimiz, aile geçmişine artık yeni bir bakış açısıyla bakan ve test yaptırmak isteyen insanlarla dolup taştı. Biz buna Jolie etkisi adını verdik. Bunun sonucunda laboratuvarlarımız, birçoğunun testi pozitif çıkan numunelerle doldu taştı. Jolie gibi, kanser gelişme riskini azaltan bir ameliyat yaptıran insanların oranı Avustralya’da, ABD’de ve muhtemelen diğer birçok ülkede iki katına çıktı. Bugün sırf Jolie’nin durumunu insanlarla paylaşma seçimi sayesinde hayatta olan insanlar var.

BRCA1 ve *BRCA2* mutasyonlarına sahip olan kişiler için kanser riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında büyük ölçüde artmıştır ama yine de bir kesinlik söz konusu değildir. Bu mutasyonları taşıyan bazı insanlar hayatlarını hiç kanser olmadan sürdürürken, aynı genetik yapıya sahip olan diğerleri genç yaşta ölür. Bu da ameliyat olmayı seçmenin belirsizlik karşısında verilen bir kararı temsil ettiği anlamına gelir.

İnsanlara sonuçları belirsiz olan seçenekler sunmak, birazdan göreceğimiz gibi, genetikte standart bir çalışma biçimidir.

4

Belirsizlik

Kader kartları karar, biz de oynarız.

ARTHUR SCHOPENHAUER

Kader bir kartal değildir, sıçan gibi sessizce ilerler.

ELIZABETH BOWEN

JASON EVDE HER ŞEYİN yolunda gittiği bir zamanı hatırlamıyordu. Kendisi küçük bir çocukken işler yolundaydı belki, ama sonra babası şiddetli ruh hali değişimleri yaşamaya başlamıştı; tamamen önemsiz şeyler yüzünden aniden büyük bir öfkeye kapılıyordu. Hiçbir zaman şiddete başvurulmamıştı ama Jason'ın ailesi yıllar boyunca hep kavga etmişti. Sonunda Jason on iki yaşındayken, annesi eşyalarını toplamış ve kız kardeşiyle Jason'ı alarak başka bir eyalete taşınmıştı. Jason babasını bir daha hiç görmedi.

Yıllar sonra Jason, babasının yaşamını sonlandıracak olan hastalığın ilk belirtilerini birlikte yaşadıkları zamanlarda gösterip göstermediğini merak edecekti.

Jason'la tanıştığımda otuzlu yaşlarının başındaydı. O ve kız arkadaşı Lauren iki yıldır birlikte yaşıyorlardı. Evlenmeyi, çocuk sahibi olmayı ve geleceklerini birlikte geçirmeyi planlıyorlardı. Ancak Jason, önce kendisinin bir geleceği olup olmadığını öğrenmek istemişti.

Jason bana sekiz yıl önce aldığı bir mektubu gösterdi. "İlgili kişiye" başlığıyla yazılan mektupta, Jason'ın babasına Huntington hastalığı teşhisi koyulduğu, dolayısıyla akrabalarının da aynı hastalığa sahip olma riskini taşıdığı ve mektubu alan kişinin de tıbbi genetik birimiyle temasa geçmek isteyebileceği belirtiliyordu.

Huntington hastalığı* genetik hastalık standartlarına göre nadir görülen bir durum değildir; 10.000 kişiden birinde ortaya çıkar. Kendine özgü üçlü bir etkiye –hareket bozuklukları, psikiyatrik sorunlar ve zihinsel işlevlerde azalma– sahip olan acımasız bir hastalıktır. Huntington hastalığının belirtilerinin başlama ve ilerleme biçimi çok çeşitlilik gösterir, ama en sık karşılaşılan durum, kırklı yaşlara normal bir şekilde ulaşıldıktan sonra hastalık belirtileri görülmeye başlanmasıdır. Sakarlık, ilgisizlik ve kaygı gibi sorunların ilk başta meşum belirtiler değil de normal yaşlanmanın ve orta yaşa girişin sonuçları olarak görülerek göz ardı edilmesi gayet kolaydır. Diğer insanlar hastalıktan mustarip olan kişinin istemsiz hareketler yaptığını –uzuvların ve yüzün seğirmesi– fark etmeye başlayabilir. Depresyon baş gösterebilir; denge ve karmaşık fiziksel hareketleri yapma yeteneği kaybolur. Zamanla beyindeki işlev bozukluğu daha da kötüleşir; sonunda hastalar kendilerine bakma, yürüme, konuşma ve yutma becerilerini kaybederler. Bütün bunların olması *yıllar* sürer; hastaların çoğu, ilk semptomlar başladıktan on, hatta yirmi yıl sonra hayatını sürdürmeye devam eder. Yavaş bir nörolojik yıkım sürecidir bu.

On dokuzuncu yüzyılın ilk yarısında yapılan en eski tanımlamalardan beri hastalığın ailevi geçişli olduğu anlaşılmıştı. Huntington hastalığının kalıtımla aktarılma olasılığı yüksektir: Eğer bu hastalığa yakalanmışsanız, çocuklarınızın her birinin hatalı geni miras alma ve risk altında olma ihtimali 2’de 1’dir. Burada gende görülen hataya dair özel bir durum söz konusudur: Huntington hastalığı üçlü tekrar bozuklukları olarak bilinen bir hastalık sınıfında yer alır. DNA’nın üç baz çiftinden müteşekkil gruplarının oluşturduğu genetik kodu hatırlayacaksınız. Huntington hastalığında sorun, tekrarlayan bir DNA dizisinden kaynaklanır: CAG CAG CAG CAG CAG...

* 7. Bölüm’de göreceğimiz gibi, George Huntington’ın o zamandan beri adını taşıyan hastalığa ilişkin 1872 yılında yaptığı tanımlamanın ilk, ikinci, ya da üçüncü tanımlama olmaması hiç de alışılmadık bir şey değildir. Hastalığa dair diğer tanımlar 1832, 1841 (ve 1842), 1846, 1860 ve 1863’te yayımlanan makalelerle ondan önce yapılmıştı. Bunlardan üçü, hastalığın tanımını daha Huntington doğmadan önce yapmıştı!

Bu dizi, glutamin amino asidini kodlar, dolayısıyla proteinin başlangıcına yakın bir kısımda, glutamin-glutamin-glutamin-glutamin-glutamin biçiminde giden bir amino asit dizisi bulunur. Çoğumuzda 35 veya daha az glutamin tekrarı bulunur –tipik olarak 15 ila 20– ve bu nedenle de Huntington hastalığına yakalanma şansımız yoktur. 36 ila 39 tekrarı olan kişilerde, bazen normalden daha geç başlayan ve daha yavaş ilerleyen Huntington hastalığı gelişme *ihtimali* vardır. Bu kişiler şans eseri hiç etkilenmeyebilirler. 40 veya daha fazla tekrarı olan kişilerde ise, daha önce başka bir şey nedeniyle ölmezlerse, Huntington hastalığı *mutlaka* ortaya çıkacaktır.

Burada karmaşık bir durum söz konusudur. Tekrarlanan bölüm 27 veya daha uzun bir tekrarı içeriyorsa bu, yumurta ya da sperm oluşturma sürecinde DNA'yı kopyalamaktan sorumlu olan hücre düzenekleri için çok fazladır ve hata yapılması söz konusu olabilir. Çok özel bir hata türüdür bu: DNA kopyalama mekanizmasının takılıp kalma riski vardır, tıpkı bir plak gibi. CAG CAG CAG *atla* CAG CAG *neredeydim?* CAG CAG CAG... Bu, çocuğun ebeveyninden daha büyük (bazen de daha küçük) bir tekrarı kalıtımla devralma şansı olduğu anlamına gelir.

DNA dizisindeki bu genişlemeyi erkeğin veya kadının yavruya aktarması, henüz bilmediğimiz nedenlerden ötürü, farklı sonuçlara yol açar. Genel olarak, Huntington hastalığındaki dizi tekrarı genişlemesini babanızdan miras almanız annenizden almanızdan daha kötüdür.* Bu durumda boyutun küçülme şansı çok daha azken genişleme şansı çok daha yüksektir. Tekrarlı dizilerin daha büyük boyutlara varması semptomların daha erken gelişmesine yol açtığı için tüm bunların sonuçlarından biri, Huntington hastalığının bir ailede nesiller boyunca giderek daha erken başlama ve daha hızlı ilerleme, yani *kötüye gitme* olasılığıdır. Buna neden olan pek çok koşul vardır; erken başlayan bir Huntington hastalığı dört gözle beklenecek

* Bunun, yumurta yapma sürecinin sperm yapma sürecinden daha üstün olduğuna dair bir örnek teşkil ettiğini düşünebilirsiniz, ama öyle görünüyor ki durum o kadar basit değil. Frijil X sendromu ve miyotonik distrofi gibi bazı diğer üçlü tekrar bozukluklarında tam tersi bir durum söz konusudur – DNA dizisindeki genişlemeler *daha çok*, dizi tekrarı kadın tarafından aktarıldığında gerçekleşir.

bir şey olmasa da, bu fenomene “beklenti” adı verilir. Nesiller geçtikçe hastalığın kötüleşebildiğini anlamak zaman aldı çünkü bu fenomen hem biraz tuhaf ve beklenmedikti hem de aile ağaçlarının şans eseri bir beklenti *görünümü* vermesi oldukça kolaydı. Bu da kısmen, nadir görülen kalıtsal hastalıklar söz konusu olduğunda, bir ailede teşhis konan ilk kişinin genellikle ciddi belirtiler gösteren bir çocuk olmasından kaynaklanır; çocuğun anne ya da babasında hastalık muhtemelen daha hafif seyretmiştir. Bu bir beklenti durumu gibi görünür ve öyle olmasa da, olasılığı elemenden önce çok sayıda aile görmeniz gerekebilir.

Muhtemelen buradan işlerin nereye varacağını anlayabilirsiniz. Huntington hastalığında beklenti, hastalığın nesiller boyunca gidecek daha erken başlaması anlamına geliyorsa, sonunda *çok* erken başladığı bir noktaya da gelebilir, ki gelir de. Çocukluk çağında görülen Huntington hastalığı yirmi yaşından önce başlar ve çocuklar bazen beş yaşındayken bile belirti gösterir.* Böyle küçük bir çocukta Huntington hastalığı teşhisi konması çifte darbe anlamına gelir: Neredeyse kesin olarak, babasında daha küçük bir dizi genişlemesi mevcuttur, ama bu, hastalığın zamanla onda da gelişeceği anlamına gelir.

Kendinizi Jason’ın yerine koymadan önce bir noktaya daha değineyim. En azından şimdilik Huntington hastalığının tedavisi yok. Elbette belirtileri azaltabilecek tedaviler var, ama semptomlar bir kez başladığında hastalık, tek bir varış noktasına doğru ağır ağır ve amansızca ilerler.

Şimdi... diyelim ki *sizin* için 2’de1’lik bir şans söz konusu ve bir test yaparak size bir cevap verebiliriz. Bu testi yaptırır mıydınız?

Öyle görünüyor ki çoğu insan için bu sorunun cevabı çok kesin bir HAYIR. Risk altında olduklarını bilen on kişiden yaklaşık dokuz kendi durumunun ne olduğunu öğrenmemeyi tercih ediyor. Bunun nedeni kişiden kişiye değişiyor. Birçoğu sonucu değiştirecek

* Çocukluk çağında Huntington hastalığından mustarip olan kişilerde en az 50 tekrar vardır; en küçük yaşta etkilenen çocuklarda tekrar sayısı 60’tan fazla olabilir.

hiçbir şey olmadığından, bu bilgiye sahip olmanın gerçek bir faydası olmadığını düşünüyor. Bazıları ise belirsizliği ve uzun, sağlıklı bir yaşam sürme olasılığını, kötü bir sonuca işaret eden kesinliğe tercih ediyor. Bir kez öğrendikten sonra unutabileceğiniz bir bilgi değil bu.

Bu da, test yaptırmak için bir genetikçiye gelen insanların bir bakıma seçkin bir grup olduğu anlamına geliyor. Bunu okurken, böyle bir durumda ne yapacağınızı bildiğinizi ve o seçkin grubun bir parçası olduğunuzu düşünebilirsiniz, ama yanılıyor olmanız gayet olası. İnsanlara ilkesel olarak test yaptırmayı seçip seçmeyecekleri sorulduğunda yaklaşık yüzde sekseni buna evet cevabını veriyor, ama gerçekte bunun neredeyse tam tersi oluyor. İnsanların yapacaklarını söyledikleri ile gerçekte yaptıkları arasındaki bu uçurumun bir adı vardır: niyet-davranış farkı. Bu durum, son derece kişisel ve hayat değiştiren bir karar olan Huntington hastalığı testinin dışında birçok konuda da geçerlidir. Örneğin üye olduğunuz bir spor salonuna gitmiyorsanız burada da niyet-davranış farkı var demektir.

Gelgelelim, test yaptırmayı *seçen* kişiler bu karardan genellikle oldukça emindir. Bazen insanlar, tıpkı Jason gibi, test yaptırmak üzere harekete geçmeden önce yıllar boyunca beklerler. Ama bir kez odama girdiğinizde, devamını getirmeniz büyük bir olasılıktır. Bu noktada ya da daha sonra kararından dönenlerin sayısı bir elin parmaklarını geçmez. Karardan dönenler bazen bunu son anda yapar. Bölümümüzdeki test dosyaları arasında, testi yaptıran ama sonucu alması için arandığında *fikrini değiştiren* bir adamın test sonucunun bulunduğu mühürlü bir zarf var. On beş yıldan uzun bir süredir bu zarf açılmadan bekliyor. Kendisi muhtemelen şu âna kadar cevabı yaşayarak (belirtileri göstermek ya da göstermemek suretiyle) öğrenmiştir.

Zaman zaman test yaptırmak için gelen ama cevabı öğrenmek istemeyen insanlarla karşılaşırım. Bu insanlar çoğunlukla Jason'inkine benzer bir durumda oluyorlar: Bir aile kurmayı planlıyorlar ama hastalığı çocuklarına geçirmek istemiyorlar. Bu da alışılmadık bir seçeneğin doğmasına neden oluyor: *dışlama* testi.

Burada bizi ilgilendiren *HTT* geni 4. kromozom üzerinde bulu-

nur. Huntington hastalığında kullanılan dışlama testi, bir embriyonun (örneğin Jason'ın çocuğunun) 4. kromozomunun kopyasını Jason'ın babasından değil de annesinden miras alıp almadığını belirlemeye dayanır. Burada, Jason'ın, biri babasından diğeri annesinden gelen iki adet 4. kromozom kopyasına sahip olduğunu ve Jason'ın babasında Huntington hastalığı varken annesinin bu durumdan mustarip olmadığını hatırlayın. Jason ya babasının 4. kromozomunu ya da annesinin kromozomunu çocuklarına aktaracaktır.* Eğer embriyo babaannesinin 4. kromozomuna sahipse, sorun yoktur. Laboratuvarın, Jason'ın *babasının* 4. kromozomunun iki kopyasından hangisinin hatalı geni barındırdığını bulmak için herhangi bir şey yapmasına ihtiyaç yoktur çünkü istenen sonucu elde etmek için bu bilgi gereksizdir. Bu şekilde, Jason'ın durumunu açıklamaksızın bebeğin Huntington hastalığını miras almayacağından emin olabiliriz.

Jason ve Lauren bu seçeneği düşündü, ama Jason geleceğine ilişkin plan yapmadan önce kendisine ne olacağını öğrenmeye çoktan karar vermişti. Onunla tanıştığımda buraya ikinci kez geliyordu. Birlikte çalıştığım genetik danışman Lisa Bristowe ile daha önce tanışmıştı. Lisa ile, çıkabilecek sorunlar, neden test yapılması ya da yapılmaması gerektiği, bu meselenin sağlık sigortasına olası etkileri** ve Jason'ın olası sonuçlardan herhangi biriyle karşılaştığında bununla nasıl başa çıkabileceği hakkında konuşmuşlardı. Lisa hassas noktalar konusunda çok duyarlıydı: Karşısındaki insan, kötü bir sonucun gerçekten yıkıcı etkilere neden olabileceği biri miydi? Test sonucunun alınma zamanı geldiğinde psikolojik desteğe ihtiyacı

* Aslında durum *rekombinasyon* olayı nedeniyle burada anlattığımızdan biraz daha karmaşıktır. Rekombinasyon, bir kişinin her kromozomunun iki kopyasının bazı kısımlarını içeren yeni bir kromozomun ortaya çıktığı süreçtir. Dolayısıyla aslında kromozomun hepsini değil, babaanneden gelen ve *HTT* genini taşıyan 4. kromozom parçasına sahip olan bir embriyoyu tanımlamaya çalışıyoruz.

** Tahmin edebileceğiniz gibi, hayat sigortası şirketleri Huntington hastalığını pek sevmez. Şu anda Avustralya'da, 500.000 ABD dolarına kadar olan hayat sigortası poliçelerinde ve diğer bazı sigorta türlerinde, sigorta şirketlerinin genetik test sonuçlarına dayanarak insanlara karşı ayrımcılık yapmasını engelleyen bir düzenleme söz konusu. Şimdilik gönüllülük temelinde yürüyen bu uygulamanın kalıcı olup olmayacağını henüz bilmiyoruz.

olur muydu? Jason'ı gönderdiğimiz nörolog kendisinde Huntington hastalığına ilişkin hiçbir belirti bulamamıştı; bu da, eğer test sonucu pozitif çıkarsa, Jason'da şimdi Huntington hastalığı *olduğu* anlamına değil, hastalığın daha sonra gelişeceği anlamına geliyordu. Kendisine bir psikologla görüşmesini de önerdik ama Jason bu teklifimizi reddetti.

İkinci görüşmemizde aynı meselelerin bir kısmını tekrar gözden geçirdik, tıbbi konuları tartıştık ve testi ayarladık. Aslında iki test söz konusuydu: Bir şeyleri yanlış yapmanın ciddi sonuçlara yol açması ve laboratuvarda yapılan hataların en önemli nedeninin yanlış numuneyi test etmek olması nedeniyle, öngörül (prediktif) testleri her zaman iki tekrarlı olarak yaparız. Farklı iki kişiye ait olan kan tüplerinin karışması küçük bir ihtimal olsa da, ayrı ayrı gönderilen iki numunenin bağımsız olarak test edilmesi, bu ihtimali neredeyse sıfıra indirir.

Altı hafta sonra çiftle tekrar görüştük. O sabah poliklinikte yürürken elimde Jason'ın test sonucunun bulunduğu mühürlü bir zarf vardı; hastaneye geldiğini ve bizi görmek için beklediğini öğrendiğimizde görüşmemizden hemen önce zarfı açtım.

Şansa pek inanmam. Ama Jason, Huntington testi yaptığım *hiç kimsenin* kötü sonuçla karşılaşmadığı iki yıllık sıradışı bir dönem içinde beni görmeye gelmişti – ve o da bu gidişatı bozmadı.

Jason ve Lauren için öyle olmasa da, Lisa ile benim için oldukça rutin ve dolambaçsız bir senaryoydu bu. Öte yandan “öngörül” testler hiç de dolambaçsız olmayan durumları ortaya çıkarabilir. Huntington hastalığı geliştirme ihtimali 2’de 1 olan tek yumurta ikizlerini düşünün. Biri test yaptırmak isterken diğeri istemeyebilir. Birine test yaptığınızda diğeri de yapmış olursunuz. Elbette *biz doktorlar* elde ettiğimiz bilgiyi ikizlerden diğeri söylemeyiz... ama sonucu istemeden öğrenme şansı –ya da başka bir deyişle, sırrı ondan saklama olasılığı– ne kadardır?

Sonuç bir şekilde kendisine söylenmediğinde kişi, ikiz kardeşinin cevabı bildiği bilgisiyle nasıl yaşar? Test sonucunun ne olduğunu bilmeyen biri olduğunuzu, ikiz kardeşinizle sıradan bir konuşma yaptığınızı, tüm bu süreçte onun ikinizin paylaştığı kaderin ne ol-

duğunu bildiğini ve başını iki yana ya da yukarıdan aşağıya sallayarak size bir saniye içinde sonucu söyleyebileceğini bir düşünün.

Böyle bir durumla hiç karşılaşmadım, ama bazen, anneanesi yakın zamanda Huntington hastalığı nedeniyle ölmüş genç bir adam olan Kim gibi insanlarla karşılaşırız. Kim'in annesi test yapılmasını istememiş ama kendisi test yaptırmayı kabul etmişti. Kim'in test sonucunun iyi çıkması bize annesi hakkında hiçbir şey söylemezdi;* öte yandan, eğer Kim hatalı geni miras almışsa annesi de almış demektir. Bunu öğrenince anne de Kim'in test yaptırmasını kabul etti. Kim'in Huntington hastalığını miras almış olma şansı 4'te 1'di (annesinin hatalı geni miras alma olasılığı olan 2'de 1 ile bunu Kim'e geçirme olasılığı olan 2'de 1'in çarpımı), ama sonuçta miras almadığı ortaya çıktı, bu da annesinin durumu hakkındaki bilginin değişmediği anlamına geliyordu.

Peki ya çocuklara test yapma meselesi? Ebeveynlerin, çocuklarının gelecekte Huntington gibi bir hastalığa sahip olma olasılığına ilişkin derin bir endişe duymaları ve –belki de daha ziyade iyi sonuç alma umuduyla– bunu öğrenmek istemeleri doğaldır. Öngörüsül testlerin uygulanması olanaklı hale geldikten çok kısa bir süre sonra, genetik cemaati bu tür taleplere hayır dememiz gerektiğine karar verdi. Bunun çeşitli nedenleri vardır: genetik ayrımcılık ve damgalanma endişeleri; çocuklara, onlara zarar verecek şekilde farklı davranılacağı endişesi. Benim için en önemli sebep, onlara test yaparak test *yaptırmama* seçeneklerini ortadan kaldırmamız. Seçme şansı verildiğinde çoğu yetişkinin test yaptırmadığını bilmemize karşın, test yaparak geleceğine dair bir olasılığı ortadan kaldırdığımızda bir çocuğa adil davranmış olur muyuz?

Bütün bunlar, her ne kadar tedavi geliştirmeye yönelik çok sayıda araştırma yapılırsa da, henüz Huntington hastalığının sonucunu

* Hemen hemen hiçbir şey. Bayes olasılığı adı verilen ve genetikçilerin pek sevdiği bir matematik dalı vardır. Bir şeyin gerçekleşme olasılığına ilişkin değerlendirmemizi değiştirmek için farklı türdeki bilgileri birleştirmemize olanak tanır. Ayrıntılara çok fazla girmeden söyleyecek olursak, bu vakada, Kim'in dizi genişlemesi mirasına sahip olmadığı bulgusu, annesinde dizi genişlemesi olma olasılığını 2'de 1'den 3'te 1'e çeker.

değiştirecek hiçbir tedavi yönteminin olmamasından kaynaklanıyor. Hastalığın yayılmasını engelleyebilecek bir ilaç olduğunu ve işe yaraması için çocukken başlanması gerektiğini bilseydik kurallar hemen değişirdi. Risklerin ve sonuç olarak kuralların bu bağlamda farklı olduğu başka durumlar da vardır. Örneğin, ailesel adenomatöz polipozisi (FAP) ele alalım. Bağırsakta polip adı verilen yüzlerce hatta binlerce oluşumun ortaya çıktığı bir hastalıktır bu. Müdahale edilmediğinde kolon kanseriyle sonuçlanması kaçınılmazdır; polipler ortaya çıktığında, bağırsağın ameliyatla alınması gerekir. Bunun gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için, yaklaşık on-on iki yaşından başlayarak kolonoskopi ile tarama yapılmalıdır. Polipler daha çok ergenlik çağının ortalarında ortaya çıkma eğiliminde olurlar ama daha erken zamanda da ortaya çıkabilirler.

Bu nedenle FAP riski taşıyan bir çocuğa yapılacak genetik testler ciddiye alınır ve bu konuda herhangi bir tartışma yoktur. FAP ile Huntington hastalığı arasında önemli farklar vardır. FAP'ta sorunların ortaya çıktığı yaş genellikle çok daha erkendir. FAP'a yönelik genetik testler genellikle ilk belirtiler ortaya çıkmadan onyıllar önce yapılmaz. Ama tarama ve cerrahi ile bu konuda bir şeyler *yapabilirsiniz...* ve bu yapabileceğiniz şey nispeten zordur.* Test yapmaya teşvik etmek suretiyle, risk altındaki çocukların yarısını bu zorlu süreçten geçmek zorunda kalmaktan kurtarabilirsiniz.

Bu uç hastalıkların arasında bir yerde kalbi etkileyen bir grup hastalık yer alır. Kardiyomiyopati, kalp kasıyla ilgili bir hastalıktır. En yaygın biçiminde, kalp kasları kalınlaşır,** bu da kalpten kanın çıkışını engelleyebilir; ya da kalp zayıflar ve gevşek bir hale gelir.*** Bu iki durumda da kalpteki elektrik akışıyla ilgili sorunlar ortaya çıkabilir ve bu da potansiyel olarak ölümcül sonuçlar doğurabilir. Uzun QT sendromu gibi diğer durumlar, kalp kaslarında bir deği-

* Anestezinin yarattığı harikalar sayesinde kolonoskopi yaptırmanın hiç de sorun teşkil etmediğini kişisel deneyimlerime dayanarak söyleyebilirim. Ama bu süreçte hazırlanmak (bağırsakların boşaltılması) hiç de eğlenceli değil.

** Hipertrofik kardiyomiyopati.

*** Dilate kardiyomiyopati. Bu ikisinden çok daha ender görülen başka kardiyomiyopati türleri de vardır.

şikliğe neden olmaksızın elektrik akışını etkiler.

Huntington hastalığı ve FAP gibi bunlar da esas olarak baskın hastalıklardır ve bunlardan etkilenen aileler içinde ve arasında büyük farklılıklar görülür. Bir keresinde, okuldan eve dönerken hazır yemek restoranına giren on dört yaşında bir çocuğu muayene etmiştim. Sipariş kuyruğunda arkasında duran kadın hemşireymiş. Çocuk için çok büyük bir şans, zira kalbi aniden durduğunda ambulans gelene kadar hemşire ona kalp masajı yapmış. Neyse ki çocuğa bir şey olmamıştı, ama kalbinin aniden durmasına neden olan oldukça şiddetli bir kardiyomiyopatisi olduğu ortaya çıktı. Durumunun genetik nedenini tespit edip ailesinde bunun izini sürebildik. Ailede, çocuğun annesi de dahil olmak üzere, nispeten hafif kalp sorunları olan birkaç kişi vardı. Ancak *annesinin* yetmişli yaşlardaki babası, torunuyla aynı genetik değişimi taşıyordu ve tüm hayatı boyunca aynı sorunu yaşamıştı, yine de kalbi sağlıklı kalmıştı.

En azından yetişkinler için bunun gibi hastalıklara yönelik test yaptırma kararını vermek genellikle Huntington hastalığı için test kararı vermekten çok daha basittir. Kuşkusuz testin sonucu endişe verici olabilir ve ciddi bir kalp rahatsızlığı geliştirme riski altında olduğunuzu bilmek sizi üzebilir. Öte yandan bu hastalık nedeniyle ölme olasılığınızı değiştirebilecek tedaviler olduğu gibi, hiçbir zaman belirti göstermeme ihtimaliniz de vardır. Yine de genin risk yaratan biçimini miras alıp almadıklarını görmek üzere bu tür ailelerdeki çocuklara test yapmalı mıyız? Elde edilecek sonuç ne ifade eder? Tüm hayatınızı herhangi bir sorun yaşamadan sürdürebiliyorsanız, sonuç “öngörüselsel” değildir. Öte yandan bunlar her zaman yetişkinlikte ortaya çıkan hastalıklar değildir, bazen oldukça küçük yaşta çocuklar da etkilenebilir. Riskleri azaltabilecek tedaviler vardır, ama ekokardiyografi (kalp ultrasonu) gibi genetik olmayan, özel bir müdahale gerektirmeyen ve insanları zorlamayan testleri kullanarak da tarama yapılabilir ve ardından ortaya çıkan sorunları tedavi edebilirsiniz.

Bu konuda ne yapmamız gerektiği hiç de açık değil* ve farklı

* Genetikçiler için açık değil. Kardiyologlar genellikle bu meselede gayet net-

genetikçilerin farklı düşünceleri var. Benim tutumumsa yıllar içinde değişti; şimdi, çocuklarına test yaptırmak isteyen ebeveynlere durumu tüm boyutlarıyla açıklıyorum, sonuçları anlamalarını sağlıyorum ve sonra yine de devam etmek istiyorlarsa testi yapıyorum. Çocuk yeterince büyükse karar verme sürecinde söz sahibi oluyor. Ergenlik çağındaki çocuklar genellikle test istemiyor.

Bir kalp rahatsızlığına ilişkin olarak yapılacak testin sonucunun etkileri, beyin hastalıkları veya kanserden potansiyel olarak biraz farklıdır. Muhtemelen damgılanma riski olmaz ancak bazı başka endişeler söz konusudur. Büyüyünce pilot olmak mı istiyorsunuz? Başvurduğunuz şirketin doktoru, bir gün kalbinizin aniden durabileceğine işaret eden bir genetik test sonucunuz olduğu bilgisi karşısında ne düşünür? Uzun ve sağlıklı bir yaşam sürüp hiçbir zaman bir belirti göstermeyebilecek olmanız hiç fark etmez. Havacılık risklerden kaçınan bir iştir ve bu tür bilgilerin insanların kariyerini sınırlaması hiç de şaşırtıcı bir durum olmaz.



Huntington hastalığı, FAP ve kalıtsal kalp rahatsızlıkları söz konusu olduğunda yaşanan belirsizlik genellikle *test yapılıp yapılmamasıyla* ilgilidir. Ancak bazen belirsizlik testten önce değil de sonra ortaya çıkar.

Lee-Ann ve Derek, çok uzun bir süredir bebek sahibi olmaya çalışıyordu. Defalarca yapılan testler sonucunda, bebek sahibi olamalarına ilişkin olarak en başından beri ortada olanın dışında başka bir neden bulunamadı: Zaman onlardan yana değildi. Gebe kalma konusunda yaşadıkları zorluklar nedeniyle ilk kez bir doktora gittiklerinde Lee-Ann otuz yedi ve Derek kırk yaşındaydı; ben onlarla tanıştığımda ise Lee-Ann kırk bir yaşındaydı ve birkaç yıl süren başarısız tüp bebek girişiminden sonra doğal yolla hamile kalmıştı. Bana hamilelikten dolayı çok mutlu olduklarını ancak bebeğin kro-

tir: Tarama yapılmasına ihtiyaç duymayan insanları taramak zorunda kalmamaları için, çok uzatmadan testleri yapmamızı isterler.

mozomlarında bir sorunu olma ihtimalinden endişe duyduklarını söylediler. Daha sonra, erken dönemde yapılan bir ultrason taraması bebeğin boynunun arkasında fazla sıvı birikimi olduğunu ortaya koydu. Kromozomal hastalıklar bu bulgunun olası nedenleri arasında yer aldığından* Lee-Ann ve Derek koryon villus örnekleme (CVS) yaptırmayı tercih etti. Plasentanın genetik yapısı bebeğinkiyle aynı olduğu ve eğer bebeğin kromozomlarında bir problem varsa plasentada da görüleceği için** bu yöntemde, genetik testlerde kullanılmak üzere plasentadan küçük bir parça alınır.

Lee-Ann'ın CVS sonucu, normalde olması gereken 46 kromozom yerine 45 kromozomu olduğunu gösterdi; XX veya XY yerine tek bir X vardı. Bu noktada benden onları görmem ve bu sonucun bebekleri için ne anlama gelebileceği hakkında konuşmam istendi.

Eğer iki X kromozomunuz varsa, genellikle –istisnalar vardır elbette– kız olarak doğarsınız.*** Eğer bir X ve bir Y kromozomunuz varsa, genellikle –istisnalar vardır elbette– erkek olarak doğarsınız. Bu nedenle X ve Y'ye “cinsiyet (eşey) kromozomları” denir.

Gelişimi başladığında her embriyo ya erkek ya da dişi olma potansiyeli taşır. Erkek cinsiyet organlarına dönüşme becerisine sahip olan Wolff kanalı ve kadın cinsiyet organlarına dönüşme becerisine sahip olan Müller kanalı adlı erken gelişen yapılar, her embriyoda bulunur. Döllenmeden yaklaşık altı hafta sonra *SRY* geni**** aktive edilirse, Müller kanalı kurur ve Wolff kanalı gelişir. Sonuç: nurtopu gibi bir erkek! Adından da anlaşılacağı gibi, *SRY* Y kromozomu üzerindedir. *SRY* sinyali –örneğin Y kromozomu olmadığı için– yoksa farklı bir sinyal kümesi devreye girer. Wolff kanalı kaybolur ve Müller kanalı gelişir. Sonuç: nurtopu gibi bir kız!

* Diğer nedenlere ilişkin uzun bir liste çıkarılabilir, ama kromozomlar ve 18-20 haftalık ultrason sonucu normalse bebek genellikle sağlıklıdır.

** Bazen plasentada görülen ancak bebekte olmayan değişiklikler de olabilir. Bu konuda daha fazla bilgi için 11. Bölüm'e bakınız.

*** Burada –ve kitabın başka yerlerinde– kız ve oğlanlara, erkek ve kadınlara atıfta bulunduğumda, toplumsal cinsiyetten ziyade fizyolojik cinsiyetten bahsediyorum.

**** *SRY*, “Y kromozomunda Cinsiyet Belirleyen Bölge” (*Sex-determining Region on the Y chromosome*) ifadesinin kısaltmasıdır.

Ama kimi zaman da böyle olmaz.

Bu karmaşık bir süreçtir ve tüm karmaşık süreçler gibi zayıf noktalar söz konusudur, bir şeyler yanlış gidebilir. “Cinsel farklılaşma bozuklukları”*, iki X kromozomu olan oğlan çocuklarından bir X ve bir Y kromozomu olan kız çocuklarına kadar uzanan bir çeşitlilik yelpazesini kapsar. Kısırlık genellikle tablonun bir parçasıdır ve bazen işe karışan genlerin bazıları sadece cinsiyet gelişimi için değil vücudun diğer bölümleri için de önemli olduğundan başka tıbbi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Bazen bu koşullarda bebeğin cinsel organı “belirsiz” olabilir. Ebe bebeği kontrol ettiğinde, “Erkek mi kız mı?” sorusuna verilecek en iyi cevap “Bilmiyorum” olabilir.

Belki de şaşırtıcı bir şekilde, cinsiyet kromozomlarının dahil olduğu anormallikler, X ve Y’nin özel durumuyla ilişkili olarak sorunlara yol açabilse ve açsa da** bebeğin cinsiyeti hakkında nadiren bir şüpheyne neden olur. 1. Bölüm’de tartıştığımız gibi, bu bir çift dışındaki tüm kromozomlarınız için gerçekten yalnızca iki kopyaya ihtiyacınız vardır.

Fakat X ve Y özeldir. Ya da belki X’in özel olduğu ve Y’nin de onun şanının keyfini çıkardığı söylenebilir. X kromozomu büyüktür ve beynin gelişimi –dolayısıyla zekâ– için gerekli olan birçok gen de dahil olmak üzere önemli genler X kromozomunda yer alır. Y kromozomu ise büyük oranda çerçöptür. Testisleri büyütme ve sperm yapmak için gereken bir avuç gen olan *SRY* genlerinden başka fazla bir şey içermez.

Bu da gizemli bir duruma yol açar. Çok daha küçük ve daha az önemli bir kromozom olan 21. kromozomun bir kopyasına sahip olmak öldürücüken, böylesine büyük ve önemli bir kromozomun tek

* “Cinsel gelişim bozuklukları” ve “cinsiyet gelişimi farklılıkları” olarak da bilinir.

** Bunun bazen gerçekleştiği başlıca senaryoda, bebeğin bazı hücrelerinin Y kromozomuna sahipken diğerlerinin sahip olmadığı mozaiklik durumu söz konusudur. En yaygın görülen biçiminde bu, X ve Y dahil olmak üzere 46 kromozom taşıyan hücreler ile Y’yi kaybetmiş ve sadece bir X ile 45 kromozomu olan diğer hücrelerin bir karışımıdır. Bu durumda bile en yaygın sonuç bir erkek çocuktur, ama Turner sendromlu bir kız veya cinsel organı belli olmayan bir bebeği de içeren pek çok ihtimal vardır.

bir kopyasına sahip olmak çoğu erkek için neden sorun teşkil etmez? Diğer yandan, erkeklerde olduğu gibi tek bir X kromozomu yeterliyse, kadınların X kromozomunun iki kopyasına sahip olmaları neden sorun olmaz? Fazla kromozom neden kadınlarda sorun yaratmaz?

Bu soruya fareler üzerinde genetik çalışmalar yapan Mary F. Lyon bir yanıt önerdi. Doktorasını 1940'lı yıllarda Cambridge'de, farelerde genetik haritalama üzerinde çalışan R.A. Fisher'in* danışmanlığında yapmıştı Lyon. İkinci Dünya Savaşı'nı takip eden yıllarda, nükleer silahların kromozomlar üzerindeki olası etkileriyle ilgili endişeler nedeniyle bütçe sağlanan çalışmalarında radyasyona maruz kalan farelerin kromozomlarını incelemeyi sürdürdü. 1961'de *Nature*'a yazdığı bir mektupta Lyon, daha önce yaptığı birkaç değerli gözlemi bir araya getiriyordu; bunların içinde, X kromozomuyla bağlantılı mutasyonları olan farelerdeki kürk rengi örüntüsü** ve tek bir X kromozomuna sahip olan farelerin görünüşte normal dişiler olması gibi olgular da vardı. Lyon, embriyonik yaşamın başlarında, bir dişi memelinin her bir hücresindeki X kromozomunun iki kopyasından birinin kapalıyken –aktif değilken– diğerinin aktif olduğu sonucuna vardı. Dişi bir fare, iki X kromozomundan birinde yer alan kürk rengi genlerinden birinde varyasyona ve X kromozomunun diğer kopyasındaki genin normal ya da “yabani tipteki” versiyonuna sahipse, en az altı farklı fare tipinde gözlemlenmiş olan sonucun aynısını görmeyi bekleyebilirsiniz: normal ve mutant kürk renklerinin bir karışımından oluşan yamalı bir desen. Normal genin aktif olduğu kıl kökleri tek renk kürk üretirken, mutant genin aktif olduğu kökler farklı renkte kürk üretecektir.

* Fisher ile 9. Bölüm'de tekrar karşılaşacağız. 2004 yılında kaydedilen bir sözlü tarih röportajında Lyon, ünlü bir teorisyen olan Fisher'in deneysel genetik alanında pek de iyi olmadığını açıkça ifade etmişti. Yine de Fisher, Mary Lyon'ın doktorasına danışmanlık ederek bu alana büyük bir katkı sağladığından laboratuvarındaki çabaları boşa gitmiş sayılmaz.

** Siyahlı-sarılı alacalı (*tortoiseshell*) kediler olduğu gibi bu renklere sahip olan fareler de vardır ve bunun nedeni olan Lyonizasyon, her iki tür için de tamamen aynıdır. Ne yazık ki bu renklere sahip olan bir insan yok gibi görünüyor.

Lyon'ın önerisine Lyon hipotezi, söz konusu sürece de Lyonizasyon adı verildi (ancak şimdi daha yaygın olarak, kısaca X-inaktivasyonu olarak adlandırılıyor). Lyon'ın bu durumun altında yatan biyolojik nedenlere ilişkin yaptığı her tahmin o zamandan beri doğrulandı. Lyon, hipotezinin insan genetiğine dair içerimleri olabileceğinin farkındaydı, fakat o zamanlar insanda X kromozomuna bağlı bozukluklar hakkında pek fazla şey bilinmiyordu. Artık bu hastalıkların pek çoğunu biliyoruz. Erkekler bu tür bozukluklardan sıklıkla ciddi şekilde etkilenirken, kadınlarda bazen hiçbir etki görülmez; ya da etkiler –ciltte veya başka bir dokuda– düzensiz bir şekilde ortaya çıkabilir. Bir uçta durum öyle şiddetlidir ki, bu bozukluklara sahip olan erkekler ya çok azdır ya da hiç yoktur – hayatta kalmak için X kromozomunun işleyen bir kopyasına sahip olmanız gerekir.

X kromozomunun X-inaktivasyonundan etkilenmeyen iki kısmı vardır. Bunlar bir kadının X kromozomunun her iki kopyasında da aktif haldedir ve Y kromozomunda bire bir kopyaları vardır. Bu sözde otozomal bölgeler (cinsiyet kromozomu olmayan kromozomlardan, yani otozomlardan birinin üzerindeymiş gibi davrandıkları için bu adla anılırlar) kromozomların uç kısmındadır ve erkeklerde sperm oluşumu sırasında gerçekleşen hücre bölünmesi sürecinde cinsiyet kromozomlarının normal şekilde davranması için gereklidir. Bu kısımlar çok büyük değildir. X ve Y kromozomlarının kısa kolunun ucundaki PAR1 sadece on altı gen içerirken, kromozomların diğer ucundaki PAR2* sadece üç gen içerir. Ancak bu onların önem taşımadığı anlamına gelmez.

PAR'lar sadece kromozomların uçlarını dolduruyor olsaydı, muhtemelen kaç tane X kromozomunuz olduğu önemli olmazdı, çünkü fazla olan kromozomlar deaktive edilirdi. Ayrıca tek bir X kromozomunuz olsa da sorun olmazdı. Y kromozomunun birden fazla kopyasına sahip olsaydınız muhtemelen bu da pek önem arz etmezdi.

* Söylenene göre bazı insanlarda PAR3 de vardır! Ancak çoğumuzda bulunmadığı için muhtemelen pek de önemli değildir.

Ne var ki, fazladan bir cinsiyet kromozomuna sahip olmanın tamamen zararsız olmadığını görüyoruz. Fazladan X'li kadınlar, yani üç X'e sahip olan 47 kromozomlu kadınlar, ailelerine kıyasla uzun boylu olma eğilimindedir, bunun dışında *genellikle* özel tıbbi sorunları bulunmayan sağlıklı insanlardır. Tüm hayatınızı XXX ile yaşamak ve bunu asla bilmemek ya da bilmeye hiç ihtiyaç duymamak gayet mümkündür. Öte yandan, X'in sadece iki kopyasına sahip olan kadınlarla karşılaştırıldığında, XXX'li kadınların öğrenme güçlüğü çekme eğiliminde oldukları ve çocuklukta davranış sorunlarından, hatta otizmden mustarip olabilecekleri artık oldukça açık. Fazladan bir Y'ye (XYY) sahip olmanın da oldukça benzer etkileri var gibi görünüyor: Bu tür erkeklerin çoğu normal bir hayat sürüyor ve fazladan bir kromozomları olduğunu hiçbir zaman bilmiyorlar. Öte yandan XXY'nin fark edilir sorunlara neden olma olasılığı daha yüksektir. Bununla ilişkili bir durum olan Klinefelter sendromlu çocuklar ve erkekler, normalden az testosteron üretirler, okulda zorlanma olasılıkları daha yüksektir ve kısırdırlar. Bu sorunlardan bazıları testosteron verilerek tedavi edilebilir. Karışıma daha fazla kromozom eklemek –örneğin 48, XXXY ya da 49, XXXXY– tahmin edeceğiniz gibi işleri daha da kötüleştirir.

Bu bozuklukların ilk kez tanımlanmasından bu yana onlarca yıl geçmesine rağmen, tüm bu durumlar hakkında sağlam ve tartışmasız bir bilgiye sahip değiliz, bunun nedeni ise kromozomlarında bu farklılıklara sahip olan çoğu insanın en başta tespit edilme şekli. Durum iyi gidiyorsa kimse kromozomları saymakla uğraşmaz. Bu da kromozom testi yaptıran kişilerin bütün grubu temsil etmediği anlamına gelir; test yaptıran kişiler daha şiddetli bozuklukların görüldüğü uçta yer alma eğilimi gösterir. Bu, tespit yanlışlığı (*ascertainment bias*) olarak bilinir ve hafif veya şiddetli olabilen herhangi bir bozukluğu inceleyen araştırmacıların baş belasıdır.

1960'larda ve 1970'lerde, mahkûmlarla ilgili birkaç çalışma, XYY'li erkeklerin hapse düşme olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştu. Fazladan kromozomun sizi daha agresif hale getirdiği ve dolayısıyla hapse düşme olasılığınızı artırdığı düşüncesi onlarca yıl boyunca varlığını sürdürdü. 2006 gibi yakın bir tarihte

bile bu mesele hâlâ tartışmaya açıktı, öyle ki bir grup Danimarkalı araştırmacı kapsamlı bir çalışma yürüterek, XYY'li veya XXY'li erkeklerde cezai mahkûmiyet alma olasılığının gerçekten de daha yüksek olduğu sonucuna vardı – ama bu etki, yoksulluk durumu göz önünde bulundurulduğunda neredeyse tamamen ortadan kalktı, zira yoksulluk bir suçtan mahkûm edilme olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkilidir. Araştırmacılar yalnızca fazladan cinsiyet kromozomu taşıdığı bilinen erkekleri incelediğinden ve bu insanlar belirli bir nedenle test edildiğinden, yoksulluk durumu gözetildiğinde dahi cezai mahkûmiyet ihtimalinin daha yüksek olmasını tespit yanlılığıyla açıklamak gayet mümkün görünüyör.

Çok sayıda bebeğin fazladan kromozom açısından tarandığı ve daha sonra cinsiyet kromozomu farklılıkları olan bebeklerin uzun süreler boyunca takip edildiği birkaç çalışma yapılmıştır. Sonucun ne olduğunu gerçekten anlamak için yıllarca beklenmesi gerektiği göz önünde bulundurulduğunda, bunlar kahramanca çabalardır. Tahmin edebileceğiniz gibi, bu gruplarda ortaya çıkan sorunlar genellikle, bir doktorun kromozomal bir durumdan kaynaklanan bir sorun olduğunu düşünmesi üzerine teşhis konan kişilerde ortaya çıkan sorunlardan çok daha hafiftir.

Lee-Ann ve Derek'in *fazladan* bir kromozomun etkileri hakkında bilgi sahibi olmalarına gerek yoktu çünkü bebeklerinde bir kromozom eksikti. Genel olarak, bir kromozomun eksik olması kromozom fazlalığından daha büyük bir sorundur ve bu durum da bir istisna değildi. Tek bir X kromozomu olan tüm bebeklerin yüzde doksan dokuzunun, genellikle hamile olduğu anlaşılmadan önce düşükle kaybedildiği düşünülüyor. Hamilelikte yaygın olarak görülen sorunlardan biri, gelişmekte olan fetüsün dokularında sıvı birikmesidir ve bu durum, başlı başına düşük yapmaya neden olacak kadar şiddetli olabilir. Sadece bir X kromozomuna sahip olarak dünyaya gelen kızlarda Turner sendromu adı verilen bir durum görülür. Bu sendromun etkileri çok değişkenlik gösterir. Turner'lı kızlar hemen her zaman kısa boyludur* ve hemen her zaman kısırdır, ama sendro-

* Büyüme hormonu takviyesi buna çözüm olabilir.

ma ilişkin başka hiçbir şey tahmin edilemez.

Nasıl bir değişkenlikten bahsediyoruz? Turner sendromlu bir kız bebek doğuştan kalp hastalığına ve böbrek kusurlarına sahip olabilir. Boynu perdeli bir yapıda ve yüzü kendine özgü bir görünümde olabilir. Okulda ciddi zorluklar yaşayabilir – zekâsı genellikle normaldir ama daha fazla yardıma ihtiyaç duyacak kadar zorlanabileceği bazı alanlar vardır. Utangaç, endişeli ve içine kapanık olabilir. Plan yapmak ve karar vermekte zorlanabilir.

Bu sorunlardan sadece birkaçına sahip olabilir; ya da kısa boylu olması dışında tamamen iyi olabilir. Herhangi bir tıbbi sorunu olduğundan kuşku duyulmaksızın büyüyebilir ve tanı ancak neden kısır olduğunu öğrenmek için test yaptırdığında konabilir.

Lee-Ann ve Derek ile tanıştığımda onlara bütün bunları –böyle bir tanı koyulan bir bebeği etkileyen bozukluğun farklı yönlerinin görülme olasılığına dair istatistikleri ve bu istatistiklerin toplanma yöntemlerindeki zayıflıkları– açıkladım. Ayrıca tüm bunlar arasında onlara güvenle bilgi verebileceğimiz tek durumun, ultrasonla tespit edilen kalp ve böbrek anormallikleri olduğunu da açıkladım. Geriye kalan hiçbir şeyi öngörmek mümkün değildi; birçoğunun anlaşılması yıllar alacak olan bir belirsizlikler dizisiyle karşı karşıya kalacaklardı.

Lee-Ann ve Derek için bu bilgiyle ne yapacaklarına dair verecekleri karar nispeten basitti. Bana bebeğin ölümcül bir sorunu olsaydı hamileliğin sonlandırılmasını talep edeceklerini, Down sendromu gibi bir ihtimal karşısında ise bunun kendileri için zor bir karar olacağını ve o durumda ne yapacaklarını şu anda bilmediklerini söylediler. Öte yandan Turner sendromu –en fazla soruna yol açan en uç haliyle bile– onlar için daha hafif bir mesele gibi görünüyordu. Kızlarının hayatında daha fazla zorlukla karşılaşma ihtimalini duyunca üzüldüler tabii, sendromun bir parçası olan kısırlık Lee-Ann için özellikle ağır bir darbeydi. Yine de hamileliğe kesinlikle devam etmek istiyorlardı.

Bu karar, benzer koşullar altında tanıştığım insanların çoğu için o kadar kolay değildir. Birçoğu aldığı bilgi karşısında gerçekten bocalar ve sonunda, çiftlerin çoğu, bebeklerinin Turner veya Klinefel-

ter sendromundan mustarip olduğunu öğrendikten sonra hamileliğin sonlandırılmasını talep eder. Bulgu XXX ya da XYY olsa bile, hamileliği sonlandırmak nadir rastlanan bir seçim değildir.¹

Bu tür bulgularla uğraşırken, ne olacağına ilişkin belirsizlik genellikle en zor kısımlardan biridir.

Hepimiz ilişkilerimiz, eğitimimiz ve kariyerimiz gibi sonucun bilinmediği durumlar hakkında kararlar vermek zorunda kalıyoruz. Belirsizlikle başa çıkma konusunda pek çok kişisel gelişim kitabı olması, bunu başarmanın ne kadar zor olduğuna işaret ediyor. Elbette her anne ya da baba adayı, çocuğunun nasıl bir insan olacağı ve ebeveynlikle ilgili sorunlarla nasıl başa çıkacağı konusunda belirsizliklerle karşı karşıya kalır. Ama çok az kişiye bu kadar spesifik olasılıklar sunulur ve her iki yöndeki kararın da kendi yaşamlarını derinden etkileyeceğini bilerek zor bir seçim yapmaları istenir. Durumu daha da zorlaştıran bir etken de, sonucun öğrenilmesinden itibaren *kısa bir süre içinde* karar verme baskısıdır, zira karar vermezseniz hamilelik çok ilerleyecek ve artık seçim yapma şansınız olmayacaktır.

Tıbbi genetik alanında belirsizlik sürekli olarak gündemdedir ve karşımıza çeşitli biçimlerde çıkar. Repertuarımızda, Jason'inki gibi, olası sonuçların net olduğu ve test yaptırıp yaptırmamayla ilgili belirsizliğin bulunduğu ya da Lee-Ann ve Derek'inki gibi, testin yapıldığı ve teşhisin net biçimde konduğu ancak bunun tam olarak ne anlama geleceğinin belirsiz olduğu durumlar vardır.

Öte yandan, bugünlerde kendimizi başka bir belirsizlik türüyle mücadele ederken buluyoruz. Sık sık, bir test yapıyoruz ve sonucun herhangi bir anlam ifade edip etmediği konusunda tereddütte kalıyoruz.

İğne Yığınlarındaki İğneler

... bildiğimiz gibi, bilinen bilinenler vardır: bildiğimizi bildiğimiz şeyler. Ayrıca, bildiğimiz bilinmeyenler de vardır; yani, bilmediğimiz bir şeyler olduğunu biliriz.

Fakat bilinmeyen bilinmeyenler de vardır:
bilmediğimizi bilmediğimiz şeyler.

DONALD RUMSFELD

DONALD RUMSFELD ile yukarıda yer verdiğim sözleri yüzünden hep haksız yere dalga geçildiğini düşünmüşümdür. Çünkü bu sözler, dünyanın, özellikle de tıp dünyasının işleyişinin oldukça adil bir özeti gibi görünüyor. Rumsfeld'in son kategorisi olan "bilinmeyen bilinmeyenler"i ikiye ayırabilirim: hakkında hiçbir şey bilmediğimiz şeyler ve bildiğimizi *sandığımız* ama yanıldığımız şeyler. Bu son kategori hakkında duyduğum endişe geceleri beni uyutmayan pek çok şeyden biridir.



2011 yılında (on yıldan uzun süredir tıbbi genetikçi olarak çalışıyordum o sırada), arkadaşım ve akıl hocam Michael Buckley ile yaptığımız sıradan bir sohbet hiç beklenmedik şekilde, yaşamımızda bazen karşımıza çıkan o yol ayrımlarından birine dönüştü. Michael, Avustralya'daki önde gelen genetik patoloğlardan biridir ve uzman olduğu alan da genetik testlerin laboratuvar sürecinin yönetimidir. Michael'ın laboratuvarı (ki ben de şu anda orada çalışıyorum) nadir görülen genetik durumların teşhisinde önemli bir merkezdir. Michael'a, bazen benim de genetik patolog olmayı istediğimden bahsetmiştim; o da, söylediği şeyi ciddiye alacağımı pek düşünme-

den, genetik patolog olmamam için hiçbir neden olmadığını söyledi. Bu fikri benimsedim ve birkaç yılımı tıbbi laboratuvar alanında yarı zamanlı eğitim alarak ve patolog olmak için gereken bir dizi sınava girerek geçirdim. Artık zamanımı klinik görüşmelerle laboratuvar arasında bölüştürüyorum, hem gördüğüm hastaların genetik testlerini istiyor, hem de başkaları tarafından istenmiş ve laboratuvarımızda gerçekleştirilen testlerin sonucu hakkında rapor yazıyorum.*

Her ne kadar bu biraz şans işi olduysa da, zamanlaması muhtemelen daha iyi olamazdı. Eğitime başladığımda yeni bir tür genetik testin kullanıma girmek üzere olduğu belliydi. Sonraki birkaç yıl boyunca bu ihtimal gerçek oldu ve uzmanlık alanında bir dönüşüme yol açtı. Tamamen şans eseri olarak, kendimi bu işin ortasında buldum.

İnsan genomunun tümünü dizileme maliyetinin milyarlarca dolardan bin dolara kadar olağanüstü bir şekilde düştüğünü hatırlayacaksınız. Gerçekleştirilmesi çok zor görünen bir hedefin faydalı bir araca dönüştüğü bu yolculukta bazı önemli duraklar vardı. Craig Venter ve James Watson, kendi genomlarını dizileyen ilk iki isimdi. Üçüncüsü ise Dan Stoicescu adında bir işadamıydı.¹ Biyoteknoloji alanında faaliyet göstererek para kazanan Dr. Stoicescu, parasının bir kısmını Knome adlı bir şirket tarafından tüm genomunun dizilenmesi için harcadı. Kendisinden bu ayrıcalıklı iş için 350.000 ABD doları talep edildi; daha bir önceki yıl Watson'ın kendi genomunu dizilemesinin bunun üç katına mal olduğu düşünüldüğünde, oldukça iyi bir fiyattı bu. Ertesi yıl, Knome hizmet için sadece 100.000 ABD doları talep ediyordu. Bu noktada, çok hızlı bir şekilde ucuzlayan bir ürün için bu kadar çok para harcamak epey cesur ya da para konusunda epey rahat olmayı gerektiriyordu.

Öte yandan Knome'un ekzom** hizmeti, bu kadar tantana koparmamakla birlikte belki de daha önemliydi. Ekzom, genomun prote-

* Yapılmasını bizzat istediğiniz testlerin raporlarını yazmak pek akıllıca değildir, çünkü beklenmedik bulguları kaçırmanıza neden olabilecek bazı önyargılarınız olabilir ya da vakayla ilgili tahminlerinize uyan sonuçları fazlaca vurgulayabilirsiniz.

** Bir genin yapısındaki yalnızca proteine çevrilen dizileri anlamına gelen ek-

in kodlayan kısmının yüzde bir-ikisini oluşturur: tüm genlerin tüm ekzonları artı her ekzonun her iki tarafındaki bir miktar dizi. Ekzon dizilemenin avantajı, genomun yüzde ikisinin dizisini okumanın genomun tamamını okumaktan çok daha ucuza gelmesidir ve ekzom dışında kalan bölgede yorumlamaya değer pek bir şey olmadığı için yalnızca ekzomları dizilediğinizde teşhis kapasitenizden pek bir şey kaybetmezsiniz.

5 Ekim 2009'da Daniel MacArthur adlı bir biliminsanı, *Wired* dergisinde Knome'un 24.500 ABD doları tutarındaki ekzom hizmeti hakkında bir makale yazdı.² Bundan sadece beş yıl sonra MacArthur, 60.000'den fazla kişinin ekzom verilerinin toplanmasını içeren ExAC projesine liderlik yapması nedeniyle genetik dünyasında ün kazanacaktı. ExAC, daha sonra gnomAD adı verilen daha da büyük bir veritabanı olarak tekrar karşımıza çıktı ve genetik testlerin sonuçlarını yorumlamada kullanılan belki de en önemli araç haline geldi.

Öte yandan 2009 yılında ekzom dizileme, klinikte kullanılmaktan hâlâ çok uzaktı. Bu fiyatlar nedeniyle, zenginlerin ve iyi donanımlı araştırma laboratuvarlarının ilgi gösterdiği bir alan olarak kaldı. Bunun bir süre sonra hastalık teşhisinde kullanılacak bir test olacağı açıkça görülse de, *ne kadar zaman sonra* kullanılacağını hayal etmek zordu.

Tüm bunların arkasındaki itici güç teknolojiydi. İnsan Genomu Projesi, Sanger dizilemesine, çoğaltmaya (amplifikasyon) ve ardından kısa DNA parçalarının dizilerini okumaya dayanıyordu ve tipik olarak bir seferde birkaç yüz baz okunabiliyordu. Eğer hedeflediğiniz dizi çok büyük değilse bu gayet iyi bir yöntemdir. Tipik bir genin 10-20 ekzonu olabilir. 10-20 adet küçük DNA dizisini çoğaltmak, sonra bu çoğaltılmış DNA'yı dizilemek ve bulduğunuz diziyi beklediğiniz diziyle karşılaştırmak biraz uğraştırıcı bir iştir ama başarılabilir. Bu biraz, birinin size kalın bir kitap verip yalnızca bölüm başlıklarını okumanızı ve düzeltmenizi istemesine benzer. Hatta

zonların tümüne ekzom denir. Proteine çevrilmeyen ve bu nedenle kırılıp atılan diziler ise intron adını alır. -ç.n.

tüm genomu bu şekilde *dizileyebilirsiniz* (kitabın tamamını okuyarak). İlk seferinde dizileme işi böyle yapılmıştı, ama elbette milyarlarca dolar harcanan ve yıllarca süren bir işten bahsediyoruz. Eğer birisi bunu deneyecek kadar aklını kaçırmışsa, aynı maliyet bugün bile geçerlidir. Tek bir insan için eski teknolojiyi kullanarak ekzom dizileme yapmaya çalışmak, imkânsız görünen korkutucu bir iş olurdu: Bu süreçte 300.000 ayrı DNA dizisinin çoğaltılması, dizilenmesi ve okunması gerekirdi.

Öyleyse, büyük ölçekli bir dizilemeyi rutin olarak kullanılan bir teste dönüştürmek istiyorsanız soruna farklı bir şekilde yaklaşmanız gerektiği açıktır. Günümüzde çeşitli kimyasal yöntemler kullanarak bunu yapabilen en az yarım düzine farklı teknoloji mevcut. Ancak bunların temelinde tek bir birleştirici kavram vardır: DNA'nın çok sayıdaki ipliklerini aynı anda okumak. Bu, *büyük ölçekli paralel dizileme* olarak bilinir. Bunu yapmanın yolunu bulan ilk şirket, 454 Life Sciences adlı şimdi feshedilmiş bir şirketti. İsim biraz gizemli: Şirketin ilk adresindeki bina numarasının 454 olduğuna dair bir söylenti var, ancak bunun paranın yandığı sıcaklık (Fahrenheit cinsinden) olduğu da ileri sürüldü.

Şirket modern genetik çağının en büyük mucit ve girişimcilerinden biri olan Jonathan Rothberg tarafından kuruldu. Rothberg daha öğrenciyken, 454'ün ana kuruluşu olan CuraGen adlı ilk genomik şirketlerinden birini kurmuştu. Daha sonra, (çok daha güzel bir adı olan) RainDance ve Ion Torrent'in de aralarında bulunduğu birçok başka şirket kurdu.

Rothberg'in genetik dizilemenin daha hızlı ilerlemesini sağlamaya çalışmasının asıl nedeni, çocuklarından birinin bebeklik döneminde ciddi şekilde hasta olmasıydı. Rothberg, doktorların, onunki gibi bebeklerde bir genetik bozukluk olup olmadığından emin olmak için hızlı bir genetik test yapabilmeleri gerektiğini düşünmüştü. Bu amaca ulaştığı söylenebilir – çalıştığım laboratuvar, hasta bebeklerde genetik bozuklukları teşhis etmek üzere hızlı ekzom dizileme yapmak için Proton adı verilen bir Ion Torrent dizileyici kullanıyor.

454 şirketi, daha yeni, daha hızlı, daha ucuz dizileme cihazları onların cihazlarını ıskartaya çıkartmadan önce birkaç önemli başa-

rıya imza attı. James Watson'ın genomu 454 Life Sciences tarafından dizilenmiş; evrimsel genetikçi Svante Pääbo, Neandertal genomunun ilk taslağı için 454 dizilemesini kullanmıştı. Neandertallerin bir bakıma ortadan tamamen kaybolmadığını ortaya koyan bir çalışmaydı bu. Melezlenme nedeniyle çoğu insanın genomunun yüzde birkaçı Neandertal genomu içerir ve tüm Neandertal genomunun yaklaşık beşte biri modern insanların genomlarında varlığını sürdürmektedir.*

Bir Neandertal'in genomunu dizilemek için, binyıllar boyunca korunmuş olan çok küçük miktarlarda DNA ile çalışabilmeniz gerekir. Bu DNA parçalanmıştır, bozulmuştur ve modern insan DNA'sı tarafından kirletilme tehlikesi altındadır. Böyle bir genomu dizilemek, sürekli DNA üreten bir canlının genomuyla çalışmaktan çok farklıdır.

Bu da bizi modern genetiğin büyük isimsiz kahramanlarından birine götürüyor – NA12878'den bahsediyorum. Bu size pek de matah bir isim gibi gelmeyebilir ama laboratuvarında çalışan genetikçiler arasında epey bilinen bir isimdir, zira Şişedeki Genom'un³ kodudur. Aslında sadece bir tane değil, çok sayıda Şişedeki Genom vardır ama NA12878 kesinlikle en ünlüsü ve yaygın olarak kullanılanıdır. Bu kod, 1980'de Utah'ta yaşayan bir kadının DNA'sına aittir. O zamanlar anne babasının hâlâ yaşadığını ve kadının on bir çocuğu (altı oğlu ve beş kızı) olduğunu biliyoruz. O ve anne babası, DNA'larının kapsamlı bir şekilde kullanılmasına rıza göstermişti; çocukları için de izin verilmişti (o zamanlar kendi adlarına rıza gösterecek yaşta olup olmadıklarını bilmiyoruz). Kadının hücrelerinden bazıları, ölümsüz bir hücre hattı oluşturacak şekilde laboratuvarında çoğaltıldı ve bu hücrelerden büyük miktarlarda DNA elde edildi.

Bu genom defalarca, tekrar tekrar dizilendi. NA12878 hakkında, bir kişinin genomuna dair bilebileceğimiz her şeyi biliyoruz. Sonuç olarak bu kadın bir altın standart haline geldi. Tıpkı metrik ölçüm-

* O zamandan beri, genomlarımızda başka eski insansaların (örneğin, adını 2008 yılında bir parmak kemiği ve bir dişin keşfedildiği Rusya'daki bir mağaradan alan Denisovalıların) da izlerinin olduğunu öğrendik.

lerin eskiden Paris'te kapalı kaplarda tutulan standart kilogramı ve standart metreyi referans alması gibi, dünyanın neredeyse tüm genom laboratuvarları da bu tek kadının genomunu referans alır. Standart materyal olarak kullanmak üzere NA12878'e ait DNA tüplerini –“Şişedeki Genom” adı buradan gelir– satın alabilirsiniz. Çalıştığım laboratuvar, yaptığımız dizilemenin yüksek doğruluk oranına sahip olduğundan emin olmak için, bir kalite ölçüsü olarak, NA12878'in ekzonunu her ay iki kez diziliyor. NA12878'i dizilersek, genomun her bölgesinde tam olarak ne bulmamız *gerektiğini* biliriz; bilinen diziden herhangi bir farklılık, hataya işaret ediyor olmalıdır. Watson, Venter ve Stoicescu, genomları dizilenebilen birinci, ikinci ve üçüncü insanlarsa, hiç kuşkusuz NA12878 da dünyada açık ara *en çok* dizilemesi yapılan insandır. “Adı” her geçtiğinde kendisinin hâlâ hayatta olup olmadığını merak ediyorum. Bir araştırma projesi için kan örneği verdiği o basit özgeci davranışın üzerinden kırk yıl geçti. Hâlâ yaşıyorsa, acaba yaptığı şeyin ne kadar önemli olduğunu biliyor mudur?

Yeni dizileme teknolojisinin uygulamaları son on yılda bilim-kurgu alanından çıkarak yerleşik bir gerçeklik haline geldi ve şimdi de rutin klinik testlerde kullanılıyor. Bu gelişme genetik alanında dönüştürücü bir etkiye neden oldu, buna tanık olmak gerçekten harika. Klinik doktor olarak uzun yıllar boyunca, zihinsel engelli ya da genetik bir nedenden kaynaklanan başka karmaşık tıbbi sorunlardan mustarip olan çocuklarla karşılaştım. Bazen belirtilerin örneğine bakarak bir teşhis koyardık. Fakat çoğu zaman elimizde bulunan testleri yapar, sorun üzerinde kafa yorar, veritabanlarına ve hatta Dismorfoloji Kulübü'ne (bkz. 7. Bölüm) danışırdık – buna rağmen elimiz boş kalırdı.

Bu yüzden, bulgusal nüks risklerine ayrılmış olan koca bir tıbbi genetik literatürü vardı. Bunun altında yatan fikir, bir bozukluktan mustarip olan çocukların ailelerine bakmak, bu ailelerde doğan diğer çocuklara ne olduğunu görmek, bozukluğun olduğu ve olmadığı çocukları sayarak bir yüzde elde etmektir. Daha sonra, bir çocukta bu bozukluğu görürsek, elde ettiğimiz rakamları gelecekteki bir erkek veya kız kardeşin de aynı bozukluktan mustarip olma olasılığını

tahmin etmek için kullanabiliyorduk. Zihinsel engellilik söz konusu olduğunda bu rakamlar çalışmadan çalışmaya değişiyordu ama yüzde beş-on civarında kümelenmişti. Dünyaya bir çocuk daha getirip getirmemeye karar vermeye çalışan çoğu çift için, bu çocuğun ciddi bir sorun yaşama olasılığının yüzde on olduğunun söylenmesi epey zor bir durumdur: Yüzde on çok yüksek bir olasılık değildir ama çok düşük de değildir. Siz olsanız şansınızı dener misiniz? Bir sonraki bebeğinizin de zihinsel engelli olup olmayacağını öğrenmek için uzun süre beklemeniz gerekebilir.

Şimdi teşhis koyma becerimiz önemli ölçüde gelişti, ama işimizde daha iyi olduğumuz için değil, artık bunu yapmaya yönelik yeni ve çok gelişmiş araçlara sahip olduğumuz için. Daha önce kromozom testi yapılmış çocukları düşündüğümüzde, eski yaklaşımla, zihinsel engelli olan her yirmi çocuktan belki birine teşhis koyardık. Şimdi, en azından durumları daha ciddi olan çocuklar için, teşhis oranı yüzde elliden fazla ve bundan daha başarılı olduğumuz bazı gruplar da var. Daha da iyisi, çocuktaki sendromun, bir gende yeni ortaya çıkan, yani annede de babada da bulunmayan (“de novo”) bir değişiklikten kaynaklanması da sık rastlanan bir durum. Bu, diğer çocukların da aynı sorunu yaşama ihtimalinin düşük olduğu anlamına gelmesi bakımından iyi bir haber.

Bu ihtimalin sıfır olmaması, mozaiklik denen bir fenomenden kaynaklanıyor. Mozaik karo zemin, farklı renkli karoların bir karışımından oluşur; benzer şekilde, bir gendeki değişiklik bakımından mozaiklik gösteren bir kişi de, kimisi değişikliği içeren kimisi de içermeyen hücrelere sahiptir. 3. Bölüm’de gördüğümüz gibi, hücre bölünmesi sırasında meydana gelen hatalardan dolayı hepimiz bir anlamda mozaikiz. Bu tür hataların kanser gelişimine yol açan küçük bir kısmı dışında bunun genellikle belirgin bir etkisi yoktur. Bununla birlikte, gebe kaldıktan sonraki ilk birkaç hücre bölünmesinde meydana gelen bir değişiklik, bir kişinin hücrelerinin çoğunda bulunabilir ve bazen bir genetik bozukluğun belirtilerinin görülmesine neden olabilir. Bunlar genellikle genetik değişikliğin her hücrede bulunduğu duruma kıyasla daha az şiddetlidir ve vücudun sadece bir kısmıyla sınırlı olabilir. Bozukluk cildi etkiliyorsa, sadece cilt-

teki belirtilere bakarak bir kişinin mozaik yapıya sahip olduğu söylenebilir. Bu durumda sıklıkla ciltte farklı bir görünüm arz eden kısımlar görürüz. Bunlar bölünen hücrelerin embriyonun gelişimi sırasındaki hareket hattını oluşturan sarmal örüntülü Blaschko çizgileri biçiminde karşımıza çıkar.*

Gebe kaldıktan biraz sonra meydana gelen bir değişiklik, vücudun herhangi bir yerinde sadece bir grup hücreyle sınırlı kalabilir. Baba veya annenin testislerinde veya yumurtalıklarında buna benzer bir hücre grubu varsa, bu hücreler genetik değişikliğe sahip olan birden fazla sperm veya yumurta yapabilir ve böylece kanlarını test ettiğimizde herhangi bir değişiklik belirtisi görmesek bile birden fazla çocuk aynı durumdan etkilenebilir. Bu duruma gonadal mozaiklik denir: gonadlarda (testisler veya yumurtalıklar) bulunan bir mozaiklik. Aynı bozukluğa sahip olan ikinci bir çocuğun doğma şansı, gonaddaki hücrelerin çoğunda genin iki normal kopyası varsa oldukça düşük olabilir ya da genetik değişiklik anne veya babanın vücudunun her hücresinde varmışçasına yüksek olabilir.

Pratikte bir ailede gonadal mozaiklik nedeniyle genetik bir bozukluğa sahip olan birden fazla çocuğun doğması nadiren karşımıza çıkar. Ben bunun gerçekleştiğine ancak birkaç kez tanık oldum. Ama bu, ilk çocuğun sorunu ebeveynde tespit edemediğimiz bir genetik değişimden kaynaklansa bile, aynı sorundan mustarip olan başka bir çocuğun doğmayacağını garanti edemeyeceğimiz anlamına geliyor.

Yine de eğer pek çok hastamız genetik teşhis koyulmasını bekliyorsa, geçmişte bunu yapmakta neden bu kadar yetersiz olduğumuzu merak edebilirsiniz. Bunun birkaç farklı nedeni var. Bugün karşımıza çıkan bozukluklardan bazıları, ekzom dizileme yapabil-

* İki X kromozomu olan herkesi (çoğu kadın dahil) mozaik olarak da düşünebilirsiniz çünkü iki X kromozomundan birinde bulunan bir gendeki herhangi bir varyasyon, yalnızca X'in o kopyasının açık (aktif) olduğu hücrelerde ifade edilecektir. Sonuç olarak, durumdan mustarip olan kadınların Blaschko çizgilerini yansıtan cilt değişikliklerine sahip olduğu bazı X'e bağlı hastalıklar vardır. Bunlardan biri Goltz sendromudur, bir diğeri ise inkontinensia pigmenti (Bloch-Sulzberger sendromu).

memiz sayesinde ancak son zamanlarda tanımlanabildi. Keşif hızı o kadar yüksek ki, ekzom dizileme yapıp bir sonuç alamadığımızda başvuracağımız en iyi alternatiflerden biri, bir yıl kadar sonra geri dönüp orijinal verileri yeniden analiz etmek. O zaman aralığında yapılan yeni keşifler, ilk seferde anlayamadığımız verileri yorumlayabileceğimiz ve teşhis koyabileceğimiz anlamına geliyor.

Bazı bozuklukların çok nadir görüldüğü düşünülüyordu ancak düşündüğümüzden çok daha yaygın oldukları ortaya çıktı; ama aynı zamanda daha fazla çeşitlilik gösterdiklerinden çoğu vakayı teşhis etmek zor oluyor. Bazı bozukluklarsa gerçekten son derece nadir görülüyor; herhangi bir doktorun nadir görülen binlerce bozukluğun hepsini bilmesi imkânsız, üstelik teşhise yönelik bilgi aldığımız veritabanları da eksik ve kusurlu.

Günümüzde yeni teknolojiyi çoğunlukla ya ekzom dizileme için ya da daha sınırlı ve hedef odaklı bir gen listesine (gen paneli) bakmak için kullanıyoruz. Belirli bir bozuklukla bağlantılı yalnızca on gen olduğunu biliyorsanız, 20.000'den fazla dizileme yapmanıza değmeyebilir. Bazen tam da bunu yaparız: Her geni diziler ve sadece ilgilendiğimiz kısımları analiz ederek geri kalan neredeyse tüm veriyi yok sayarız (10. Bölüm'de bunu nasıl yaptığımızı anlatacağım). Birkaç yıl içinde maliyetler biraz daha düştüğünde, ekzom dizileme yapmaktan vazgeçeceğiz ve belki panelleri kullanmayı da bırakacağız. Bunun yerine, bize istediğimiz yanıtı vermede şimdiden ekzom dizilemeden biraz daha iyi olan ve daha da gelişeceğini düşündüğüm tüm genom dizileme yöntemini kullanacağız. O noktada, aynı bilgi –çok daha ayrıntılı olarak– genomdan elde edileceğinden, muhtemelen şu anda kullandığımız birçok kromozom testini kullanmaktan vazgeçeceğiz.

Bunların hepsi harika: İşler yolunda. Ama –bir “ama” geleceğini biliyordunuz, değil mi?– üstesinden gelmemiz gereken bazı problemler var. Bu problemlerin en büyüğü ise bilinmeyenle başa çıkmak.

2008'de *Nature* dergisinde yayımlanan ve James Watson'ın genomunun özelliklerini açıklayan makalede,⁴ işlerin her zaman dolambaçsız olmayacağına dair açık bir işaret vardı. Araştırmacılar Watson'ın genomunda bir anormallik tespit ettiler ve bunun ne ol-

duğunu açıklamaya çalıştılar. Şimdi olaya gelecekten bakmanın verdiği avantajla, yaptıkları açıklamaların tamamen yanlış olduğunu söyleyebilirim.

Ellerindeki ipucu şuydu: Watson'ın otozomal çekinik durumlarda hastalığa neden olan *on* farklı genetik değişikliğe sahip olduğu saptanmıştı. Bunlar bir kişinin otozomlarından birinde (cinsiyet kromozomları haricindeki 22 kromozomdan birinde) bulunan bir genin her iki kopyasında da değişiklik olduğu durumlardır. Böyle bir genin bir normal ve bir kusurlu kopyasına sahip olan bir kişi herhangi bir kötü etki görmez, sadece taşıyıcı olur. Watson, tıbbi genetik alanında zaten bilinen on değişikliğe sahipse, muhtemelen henüz bilinmeyen en az birkaç değişiklik daha taşıyordu. Bu bulgudaki sorun şuydu: İlk kuzenlerin ve diğer akrabaların birlikte çocuk sahibi olmasına yönelik araştırmalara dayalı en iyi bilimsel tahmin, her birimizin belki bir veya iki farklı çekinik durum için taşıyıcı olduğumuz yönündeydi. Balıklar üzerinde yapılan araştırmalarda⁵ da ilginç bir şekilde oldukça benzer bir sonuca varılmıştı.* Öyleyse Watson neden beklediğinden on kat daha fazla çekinik değişiklik taşıyordu? Makalenin yazarlarının buna ilişkin bir açıklama yapmaya çalıştığını söylemek pek doğru olmaz aslında: Özet olarak, "Watson'da bir şekilde bunlardan çok var ... ve belki başkalarında da durum bu şekildedir," demişlerdi.

Alternatif –doğru– açıklama sonraki birkaç yıl içinde ortaya çıkacaktı. Watson, bilimsel yayınlarda hastalığa neden olduğu bildirilmiş on farklı genetik varyant taşıyordu. Bugün bunlardan yalnızca *birinin* hastalığa neden olduğu** düşünülüyor. Geriye kalanlarsa, sorun çıkardıklarına dair yanlış bir kanı olan zararsız varyantlardı.

Bu nasıl mümkün oldu? Sorunun temel nedeni, insan genomunda bulunan muazzam miktardaki varyasyonlardır. Sizin genomu-

* Bu araştırmalarda vahşi doğada yaşayan balıklar yakalanmış, sonra ne olacağını görmek için erkek ve kız kardeşlerin çiftleşmeleri sağlanmıştı. Bu tür şeyler insan genetiği söz konusu olduğunda hoş karşılanmaz.

** Hastalığa neden olması için genin diğer kopyasını da etkileyen bir mutasyon olması gerekiyor. Birisi böyle bir varyantın taşıyıcısıysa ve genin diğer kopyası normale, hiçbir olumsuz etki görülüyor.

nuzla benim genomumu karşılaştıracak olsaydık, üç *milyon* yerde birbirlerinden farklı olduklarını görürdük; benzer şekilde, her birimizin genomunda “referans” genoma göre milyonlarca farklılık olurdu. Tek bir “normal” insan genomu yoktur – bugün dünyada 7,7 milyar insan varsa, (genomları birbirinin aynı olan tek yumurta ikizlerini hesaba katarsak) belki de 7,65 milyar farklı insan genomu vardır. “Referans” genom bir tür standarttır, ama bu, referanstan farklılık gösteren genomların mutlaka anormal olduğu anlamına gelmez. Aslına bakılırsa, her birimizin genomunda bulunan varyasyonların neredeyse tamamı zararsızdır. Bunlardan bazıları bizim için ancak bir miktar faydalıdır, bazıları hafif derecede zararlıdır ve yalnızca çok küçük bir oranı, tanımlanmış genetik bir hastalığa neden olma potansiyeline sahiptir. Bu varyasyonların çoğu genlerin arasındaki bölgelerde bulunabileceği gibi bir genin içinde de bulunabilir, ama o genin protein kodunu etkileyen bir yerde değildir. Bir kişinin ekzomunu dizilediğimizde, genlerin protein kodlayan kısımlarında farklılıklara neden olan yaklaşık 40.000 varyant bulabiliriz. Bunlardan bazıları çok yaygın görülürken bazıları nadirdir ve bazıları da görünüşe göre benzersizdir. Bugün bile, genomunuzu dizilemeye kalksak daha önce hiç görülmemiş sayısız genetik varyant bulacağımız neredeyse kesindir. Bunun tek istisnası, aile üyelerinizin, özellikle de ebeveyninizin, genomlarını daha önce diziletmiş olması olurdu.

Genetik temelli olan ve tek bir gendeki değişiklikten kaynaklanan bir bozukluğa sahip olduğunuzu düşündüğünüz bir insanın ekzomunu dizilediğinizi varsayalım. Başlangıç noktası, aradığınız bir iki değişikliği bulmak için proteinde değişime neden olan 40.000 varyantı taramak olmalıdır. Böylece devasa bir iğne yığnında iğne aramaya başlarsınız.

James Watson’ın genomu, birçok insanın ekzomlarını diziletmesinden önce dizilenmişti; ekzom ve genom verilerini içeren büyük veritabanlarının kullanıma sunulmasına ise daha epey bir zaman vardı. Watson’da görülen çekinik özellikteki on değişikliğin tümü genetik bozukluklara sahip olan kişilerde bulunmuş ve önceki yıllarda yayımlanan makalelerde rapor edilmişti. Doğrusunu söylemek

gerekirse, bu raporların her biri çeşitli nedenlerle yanlıştı. Örneğin Watson'ın, ciddi bir göz hastalığıyla ilişkilendirilen ve *RPGRIP1* olarak adlandırılan bir geninde değişiklik saptanmıştı. Genin bir kopyasının 547. konumunda her zaman görülen alanin amino asidi varken diğer kopyasında farklı olarak serin amino asidi vardı.

Pakistanlı araştırmacılar 2003 yılında, bir dejeneratif göz hastalığına sahip olan geniş bir ailenin sekiz üyesinin hepsinde Watson'da bulunan değişikliğin iki kopya halinde bulunduğunu bildirdi; aynı durum daha küçük iki ailede de ortaya çıkmıştı. O zamanlar, saptadığımız bir değişikliğin normal bir varyasyon olup olmadığını kontrol etmenin en bilinen yolu, aynı popülasyondan 100 kişiyi tarayarak onlarda da aynı değişimin olup olmadığını kontrol etmektir ("popülasyon kontrolü"). 100 kişide dizileme yaptığınızda genin 200 kopyasını elde edersiniz. Böylece o insan grubunda yaygın ve zararsız bir değişiklik varsa, onu saptama şansınız yüksektir. Araştırmacılar paradan tasarruf etmek için genin dizisini okumak yerine ucuz bir tarama testi kullandılar. Şimdi geriye dönüp bakınca testin işe yaramadığı anlaşılıyor, zira araştırmacılar kontrollerin *hiçbirinde* varyantı bulamamışlardı.

Tarama testini yanlış yapmayı bir yana bırakırsak, Pakistanlı grubu yanıtı hastalarında bulduklarını düşündükleri için suçlayamazsınız. Her ne kadar alanin ve serin birbirinden en farklı amino asit çifti olmasa da kimyasal özellikleri bakımından bazı farklılıkları vardır. Aynı bozukluğa sahip olan (üç farklı aileden) 12 insanda aynı genetik değişikliği bulmak, genelde bu değişikliğin bu bozuklukla bağlantısı olduğuna dair çok güçlü bir kanıttır.

2005 yılına gelindiğinde, Hollandalı bir grup araştırmacı, varyantın nadir görülen bir göz rahatsızlığına neden olamayacak kadar yaygın olduğunu zaten bildirmişti, ama bu bilgi Watson'ın genomunu dizileyen ekibin gözünden kaçmış olmalı. Daniel MacArthur ve ekibi sayesinde artık bu varyantın dünyanın pek çok yerinde yaygın olarak görüldüğünü biliyoruz; gnomAD veritabanındaki Avrupa kökenli insanların yaklaşık yarısı varyantın bir veya iki kopyasına, (başka kökenlerden gelen toplam 140.000 kişi arasından) yaklaşık 7000 kişi de varyantın iki kopyasına sahiptir (yani genin her iki kop-

yası da onun bu versiyonudur). Bu varyantın nadir görülen bir bozukluğun nedeni olması kesinlikle imkânsızdır ve Watson gibi Avrupa kökenli birinin genomunu dizilediğinizde de onu bulmanız hiçbir şekilde şaşırtıcı olmaz.

Son on yılda, genetikte hata yapmanın çok kolay olduğu açık (ve rahatsız edici) bir şekilde görüldü. Tarama testi yanlış giden Pakistanlı grubu eleştirmek cazip gelebilir (varyant, Güney Asyalılarda da Avrupalılarda olduğu kadar yaygındır, dolayısıyla eğer yaptıkları test işe yarasaıydı 100 kontrolün bazılarında varyantı kesinlikle bulurlardı), ama bu sorunun genetik literatüründe yaygın olduğu ortaya çıktı. Ne yazık ki popülasyon verileri tek başına çözüm sunmuyor, zira zararsız ve yaygın varyasyonlar kadar zararsız ama ender görülen varyasyonlar da var.

Kardiyak genetik (kalp genetiğı) alanı, yanlış bir şekilde hastalık nedeni olarak sınıflandırılan genetik varyantlar konusundan özellikle etkilenmiştir. 2012 ve 2013 yılında, Morten Olesen liderliğindeki Danimarkalı bir grup,⁶ kalp kası ve kalp ritminin kalıtsal hastalıklarıyla ilgili tıbbi literatürü araştırdı ve hastalığa neden olduğu bildirilen varyantları tüm ekzon dizilemesine ait ilk kamusal veritabanı olan Ekzom Varyant Sunucusu'yla (Exome Variant Server) karşılaştırdı. Bu veritabanında yalnızca 6500 ekzoma ait bilgi vardı, ama ilk yayımlandığında hazine değerindeydi. Olesen'in ekibi, kardiyak genetik literatürünün hatalarla dolu olduğunu ve "hastalığa neden olan" değişikliklerin birçoğunun popülasyonda çok yaygın olduğunu ortaya koydu. Eğer bu değişikliklerin hepsi gerçekten hastalığa neden olsaydı, dört kişiden birinde kalp kası rahatsızlığı ve hipertrofik kardiyomiyopati; altı kişiden birinde başka bir tip olan dilate kardiyomiyopati ve otuz kişiden birinde de kalbin elektriksel ritmiyle ilgili bir sorun olan uzun QT sendromu olacağını hesapladılar. Bunun anlamı açıktı – zararlı olarak tanımlanan *çok sayıda* varyant gerçekte zararsızdı.

Belki daha da kötüsü, bazı *varyantların* hastalıklarla yanlış bir şekilde ilişkilendirilmesinin yanı sıra, çok sayıda *genin* de hastalıklarla yanlış bir şekilde ilişkilendirildiğı ortaya çıktı. Bazen bu, tekrarı hiç yapılmamış tek bir araştırma sonucu olarak karşımıza çıkar.

Bu haliyle (çoğunlukla) zararsızdır. Ancak bazen genler, elde çok sınırlı kanıtlar olmasına rağmen hastalıklara ilişkin listelerde ve testlerde kendilerine yer bulur. Kardiyak genetik yine sorunlu bir alandır. Örneğin, *CACNB2* ve *KCNQ1* genlerinin her ikisi de, hipertrofik kardiyomiyopatili insanları test etmek üzere gen panellerine çoğunlukla dahil edilir,⁷ fakat bu genlerle bu hastalık arasında yalnızca zayıf bir bağlantı söz konusudur. Bu, test yapılan insanlara bu genlerden birinde bir varyant taşıdıklarının ve kalp rahatsızlıklarının nedeninin de bu olduğunun söylenmesi riskini getirir. Buradan her türlü yanlış bilgi ortalığa yayılabilir – özellikle, kalp sorunları olmadığı halde aile üyelerine test yapılır, insanlara yanlış bir şekilde teminat verilir ya da yine yanlış bir şekilde risk altında oldukları söylenir.

Genetik alanında bu kadar sık hata yapıldığının keşfedilmesi, tüm dünyada genetik verilerin yorumlanması konusunda ihtiyatlı olma eğilimine yol açtı. Bu çoğunlukla doğru bir eğilim olsa da kendi risklerini de içinde barındırır. Hata yaptığımızda pek çok olası sonuç söz konusudur ve hatanın etkisi iki türlü olabilir: bir varyantın zararlı olduğu yolunda yanlış bilgi vermenin zararları ve bir varyantın zararsız olduğu yönünde yanlış bilgi vermenin zararları. Birine çocuğunun gerçekte olmayan bir bozukluğu olduğunu söylediğimizde, bu durum yanlış bir tedavi uygulanmasına yol açabilir; aynı ailede doğacak olan başka bir çocukta söz konusu bozukluğun görülme ihtimali hakkında onlara yanlış bilgi vermemiz anlamına gelebilir; doğum öncesi tanı testi yapılarak normal bir hamileliğin sonlandırılması ya da sorunlu bir fetüsün tespit edilememesi gibi bir sonuç ortaya çıkabilir. Öte yandan, hastalığa yol açan bir varyant bir hata sonucu bildirilmezse, bu durum bir insanın kendisine fayda sağlayacak olan tedaviden mahrum kalması anlamına gelebilir; ciddi bir genetik bozukluğu olan bir başka çocuk dünyaya getirme şansının çok düşük olduğu konusunda temin edilebilecek birinin bu teminattan mahrum kalması anlamına da gelebilir. Bunun olmasından endişeleniyorsanız ve bu endişe daha fazla çocuk sahibi olma niyetinizi etkiliyorsa, sizi “üreme güvenliğini kaybetmiş” olarak tanımlarız – bu ise başka bir sağlıklı çocuğa sahip olma şansınızı kaybettiğiniz anlamına gelebilir.

Bu yüzden orta yolu seçen genetikçiler olmalıyız: Bir varyantın hastalıkla ilişkili olup olmadığına karar verirken aşırı uçlara sivrulmadan temkinli davranmalıyız. Genetik yulaf lapası tam doğru sıcaklıkta olmalı.*

Doğru kararı vermek bazen gerçekten *zor* olabilir. Eğer popülasyon taraması, bir varyantın zararlı olamayacak kadar yaygın olduğunu kanıtlıyorsa mesele kolaydır. Hastalıktan mustarip olan bireylerde daha önce onlarca kez görülen ama genel popülasyonda hiç görülmeyen bir değişikliği görürsek, karar vermek yine kolaydır. Bizi zorlayanlar, ikisinin arasındaki durumlardır.

Cevabın bilgisayarlarda yattığını düşünebilirsiniz. Eğer öyleyse, bunu ilk düşünen siz değilsiniz. Öteden beri soruna bakıp, “Buldum! İyi ile kötüyü ayırt edebilen bir bilgisayar programı yazacağım,” diye düşünen pek çok kişi oldu. Buna ilişkin birkaç farklı yaklaşım benimsendi, çoğunlukla bir amino asidin diğerinin yerine geçtiği senaryoya odaklanan yaklaşımlar (genel olarak, eğer değişiklik “dur” anlamına geliyorsa, bunu anlamak o kadar da zor değildir). Bazı programlar kimyasal değişimlere bakıyor. Bazıları evrim süreci boyunca korunmuş olan kısımlara bakıyor. Şimdiye kadar genomları dizilenmiş olan *çok sayıda* organizma mevcut. Örneğin alanın yerine serin amino asidinin geçtiği bir değişime bakıyorsanız, yeni programınızı, insanlara daha az benzeyen organizmalarda bulunan eşdeğer proteindeki o konuma ya da (insanlarda veya diğer hayvanlarda bulunan) benzer proteinlerdeki aynı amino asit konumuna bakmak için kullanabilirsiniz.

Bunu Watson’ın *RPGRIP1* varyantı için yapsaydınız sonuç belirsiz olurdu: Kuyruksuz ve diğer maymunların hepsinde, çoğu kemirgende, develerde, ineklerde ve katil balinalarda o noktada hep alanin bulunur; filler ve yarasalarda, yerdomuzu ve armadillolarda da alanin vardır. Ancak sincaplarda ve Cape altın köstebeklerinde bu ge-

* Yazar, meşhur Goldilocks ve Üç Ayı masalına atıf yapıyor. Ormanda kaybolan altın saçlı kız Goldilocks, üç ayının yaşadığı kulübeye rastlar ve ayıların daha önce hazırlayıp soğuması için masada bıraktıkları yulaf lapasını yemek ister. Biri çok sıcak, biri çok soğuktur ama üçüncü lapa tam kıvamında olduğundan Goldilocks onu yer. —ç.n.

nin aynı konumunda farklı bir şey vardır; muhabbetkuşları ve ördeklerde de bu farklılık görülür. Hatta yıldız burunlu köstebekte aynı noktada serin amino asidi vardır! Yıldız burunlu köstebeğin James Watson ile ortak yönlerinden biridir bu – sıcakkanlı, kıllı ve dört uzuvlu bir hayvan olmasının yanı sıra. Ancak Nobel Ödülü'ne sahip olan köstebek pek yoktur. Tümünü göz önünde bulundurduğumuzda, bu özel değişimin proteine zarar verdiğine dair güçlü bir evrimsel kanıt yoktur (popülasyon bilgisine sahip olmasak bile).

Bazen inanılmaz evrimsel korunma (*conservation*) örnekleri görürüz. Örneğin, şiddetli epilepsisi olan bir çocuğun bir proteininde belirli bir amino asidin (prolin) yerini başka bir amino asidin aldığını gördük; oysa istiridye ve amiplere varana kadar dizilenen her türde burada prolin vardı. Doğa, tam da *orada* bir proline ihtiyaç olduğunu düşünüyorsa ve yollarımız amiplerden ve istiridyelerden ayrıldığından bu yana geçen yüz milyonlarca yıl boyunca onun değişmesine tahammül edemediyse... muhtemelen o amino asidin gerçekten prolin olması gerekiyor demektir.

Her neyse, bilgisayar programınızı tasarlamaya geri dönelim. Kendinizi kimyayla ya da evrimsel korunma alanıyla sınırlamak zorunda değilsiniz; bu ikisini birleştirebilirsiniz. Veya diğer insanların programlarından veri toplayabilir ve bunları birleştirerek kendi yeni verilerinizi oluşturmada kullanabilirsiniz.* Şimdi, yeni programınızı zaten zararlı veya zararsız olduğunu bildiğiniz büyük bir varyant kümesi üzerinde kalibre edin, sonra başka bir kümeyle karşılaştırın, buna zekice bir isim verin ve...

Tüm bu çabalardan sonra, daha önce var olandan *biraz daha iyi* bir şey yaptığınızı açıklayan bir makale yayımlayın. Elbette makaleyi böyle şekillendirmeyeceksiniz, ama umabileceğiniz en iyi sonuç bu gibi görünüyor. Buradaki “biraz daha iyi”, gerçekte pek de iyi değil anlamına gelir. Halihazırda mevcut olan buna benzer yirmiden fazla programdan herhangi birini seçtiğinizde, *herkeste bil-*

* Ya da –neden olmasın?– amino asit değişimini insanlarla şempanzeler arasındaki varsayımsal ortak ata ile karşılaştırabilirsiniz. Bunu kendi kafamdan uydurmuyorum; en başarılı programlardan biri olan CADD'nin temelini bir parçasıdır bu.

gisayar programının sorunlara neden olabileceğini düşündüğü yüzlerce, hatta belki binlerce varyant olduğunu göreceksiniz. Bilgisayar programları zararsız varyantları bulma konusunda çok kötü değildir, ama bir kişinin genomunda bulduğunuz herhangi bir değişikliğin zaten muhtemelen zararsız olduğu düşünülürse, bu büyük bir başarı sayılmaz.

Tüm bu işi yapabilecek bir program yazma çabalarının başarısız olmasının nedeni, yapılan işin doğasında yatar. Yapmanız gereken, sınıflandırdığınız şeyleri iki kutudan birine koymakmış gibi *görünüyor*: iyi huylu ve yalnızca hafif zararlı varyasyonlarla dolu devasa bir endüstriyel konteyner ve testi en başta yapmamızın nedeni olan bir veya iki varyantı içeren altın bir yumurta kabı. Zararsız olan 39.999 elmanız ve bir portakalınız var. Buradaki sorun, elmalarla portakalları ayırma görevindeki başlangıç noktanızın aslında 40 bin parça meyveden oluşan bir yığın olmamasıdır. Bir amino asidi değiştirmenin sorunlara yol açmasının pek çok farklı nedeni vardır.

Belki de iki farklı amino asidin kimyasal özellikleri birbirinden o kadar farklıdır ki, eskinin yerini alan yeni amino asit proteinin düzgün şekilde katlanamamasına neden olur. Belki de bir protein oluşur ama kararsızdır ve iş görecektik kadar uzun süre varlığını sürdüremez. Belki de protein oluşur ama gereken ekstra modifikasyonlar—şekerlere yapışmak gibi—gerçekleşmez. Belki protein mükemmel yapıdadır ama hücre içinde ihtiyaç duyulan yere gidemez. Belki de sorun amino asidin değişmesi değildir: DNA’da gerçekleşen değişiklik kırpılma sürecini* altüst ederek tamamen farklı bir soruna neden olur. Başka olasılıklar da var ama durum anlaşılmıştır herhalde. Bilgisayar programları meyveleri kahramanca birbirinden ayırmaya çalışır ama aslında onlara meyve, yuvarlak taşlar, tenis topları ve deniz kestanelerinden oluşan bir karışım sunulur. Çok iyi bir iş çıkarmamaları şaşırtıcı değil.

Neticede, elimizde güçlü ama bazı bakımlardan sınırlı popülas-

* DNA’dan protein üretilmesi sırasında önce ara bir molekül olan mRNA sentezlenir. Fakat bu RNA’nın proteinin yapısına yansımayacak kısımları (intronlar) kesilip çıkarılır. Bu süreç kırpılma (*splicing*) olarak adlandırılır. —ç.n.

yon verileri var.* Tahmin yürütebilen, hiç yoktan biraz daha iyi diyebileceğimiz yazılımlarımız var. Tıbbi literatürde yayımlanmış, hatalarla dolu olduğunu bildiğimiz raporlar var. Durum şimdilik pek umut verici görünmüyor, değil mi?

Neyse ki *bazen* yararlı olan pek çok başka bilgiye de sahibiz. Bunların en etkililerinden biri, hastayı gören doktordan aldığımız bilgilerdir. En temel düzeyde, birinin neden şiddetli epilepsisi olduğunu öğrenmek için bir test yapar ve bir gende yalnızca bir cilt rahatsızlığıyla ilişkili olan bir varyant bulursanız, cevabınızı almış olmanız pek olası değildir. Diğer bilgilerin arasında ise, bir varyantın bir ailede nasıl bir seyir izlediği, proteinin kritik öneme sahip olduğu bilinen bir bölümünü etkileyip etkilemediği ve proteinin değişmiş versiyonunun (bazen testlerle doğrudan tespit edilebilen) işlevi yer alır.

Mevcut tüm bilgileri bir araya getirdiğinizde makul bir cevap bulabilirsiniz.** Zorlu kararlar söz konusu olduğunda orta yolu bulma baskısı stresli olabilse de, genetik varyantları sınıflandırmak işimin en zihin çalıştırıcı ve ilginç kısımlarından biridir. Dünyadaki çoğu laboratuvar gibi biz de değerlendirdiğimiz değişkenleri beş kategoriden birine yerleştiriyoruz. İyi Huylu (Benign) kategorisi (sınıf 1), genellikle başka bir şey olamayacak kadar yaygın biçimde görüldüğü için (Watson'ın *RPGRIP1* varyantı gibi) zararsız olduğundan çok emin olduğumuz varyantlardır. Muhtemel İyi Huylu kategorisi (sınıf 2), zararsız olduğuna dair epey kanıt bulunan ama bu kanıtların onları İyi Huylu olarak sınıflandırmaya yetmediği varyantlardır. Patojenik kategorisi (sınıf 5), varyantın sorunlara neden olabileceğinden emin olduğumuz anlamına gelir. Muhtemel Pato-

* Sınırlamalardan biri, Araplar, Pasifik Adaları'nda yaşayan halklar ve Avustralya Yerlileri gibi birçok popülasyonun, veritabanlarında yer almamasıdır, bu nedenle de onların normal varyasyonları hakkında pek fazla bir şey bilmiyoruz.

** Bu değerlendirmeleri yapmaya yardımcı olacak çeşitli sistemler mevcuttur. En popüler ve yaygın olarak kullanılan kılavuzlar, Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Akademisi tarafından 2015 yılında yayımlandı; bunlar mükemmel değilse de oldukça iyidir ve sahadaki herkes, hatta onları kişisel olarak kullanmayanlar bile bu kılavuzlardan haberdardır.

jenik kategorisi (sınıf 4) ise, bir doktorun enformasyonu tıbbi kararlar almak için kullanabileceği kadar güçlü kanıt olduğu ama bu kanıtın onu sınıf 5'e koymaya yetmediği anlamına gelir. Hem Muhtemel İyi Huylu hem de Muhtemel Patojenik varyantlar söz konusu olduğunda, kayda değer bir hata payı (yüzde on kadar) vardır.

Bunların ortasında bir de Önemi Belirsiz Varyantlar (ÖBV, sınıf 3) vardır. Tam da isimlerinin işaret ettiği gibi, bu varyantların bir sorun teşkil edip etmediğinden emin değiliz. Bu sınıflandırma genetik araf olarak tarif edilir. Bir varyantı Muhtemel Patojenik veya Muhtemel İyi Huylu olarak adlandırmak için yeterli kanıt yoksa veya zıt yönlerde işaret eden kanıt parçaları varsa, o zaman elinizde bir ÖBV var demektir. Verdiğimiz en önemli –ve çoğu zaman zor– kararlar, ÖBV ile Muhtemel Patojenik arasındaki sınırdaki gidip gelen varyantlarla ilgilidir. Her iki yönde de yanlış karar verdiğinizde insanlar bundan dolayı acı çekebilir. Bunlar beni geceleri uykusuz bırakan bilinmeyenlerdir. Acaba bir varyantı hatalı bir şekilde Muhtemel Patojenik olarak adlandırıp, bir hastayı ve onun doktorunu yanlış mı yönlendirdim? Bir varyantı hatalı bir şekilde Önemi Belirsiz Varyant olarak sınıflandırarak hastayı ve doktoru onlara yardımcı olabilecek bir seçenekten mahrum mu bıraktım?

Eğer bu yeterince zor gelmediyse, bir de herkesin bir değil *iki* farklı genoma sahip olduğunu göz önüne alın.

6

Güç!

Tuğlalar nasıl gökyüzünde asılı durmazsa, gemiler de aynen o şekilde asılı duruyordu.

DOUGLAS ADAMS

EĞER TESADÜFEN uzaylı istilasından korkanlardan biriyseniz, zamanın çok ama çok gerisindesiniz demektir. İstila çok uzun zaman önce gerçekleşti ve uzaylılar zaten burada. Sadece aramızda değil, *içimizde* yaşıyorlar.

Dünyadaki yaşamın hikâyesi¹ –sizin ve benim hikâyem– çok eskiye uzanır. Yaşamın tam olarak ne zaman başladığını bilmiyoruz, ama bir tahmine göre 3,8 *milyar* yıl öncesine gidiyor. En üst meriteden, nihai bir soybilimcinin soyağacınızı çıkarmak için gönüllü olduğunu düşünün. Belki de aileniz hakkında zaten biraz bilginiz vardır: Anne babanızı ve onların anne babalarını tanıyorsunuzdur. Büyükanne ve büyükbabanız hakkında ve belki büyük büyükanne ve büyükbabalarınız hakkında da bir şeyler biliyorsunuzdur (yüz yıl önce yaşamış, kaba kıyafetler giymiş, gülümsemeden bakan insanların eski bir fotoğrafı). Hevesli bir soybilimciyseniz, birkaç yüz yıl, hatta daha da öteye uzanan bir aile ağacınız olabilir. Ama sonuçta bir noktada çıkmaza girersiniz. Adını bildiğimiz en eski insan² 5000 yıldan biraz daha uzun bir süre önce Mezopotamya’da yaşamıştı (adı Kushim’di). Her yirmi yılda bir nesil geçtiğini kabul etseniz bile, sadece iki yüz elli nesil anlamına gelir bu – ve soyunuzu Kushim’e kadar bile götüremezsiniz çünkü onun ailesi hakkında hiçbir şey bilmiyoruz.

Nihai soybilimcimiz sizi *çok* daha uzun bir zaman öncesine götürecektir. Beş bin yıllık yazılı tarih, modern insanın yaşadığı zama-

nın yalnızca son yüzde ikisini kapsar. Onlardan önce ise kökenleri primat soyuna ve ilk memelilere kadar uzanan ön-insanlar vardı. Atalarınızın –en azından kadınların– fotoğraflarını çok uzun bir duvar boyunca süreklilik arz edecek şekilde dizdiğinizizi düşünün. O duvar boyunca yürürken, annenizden ve onun annesinden başlayarak çok uzun bir yol boyunca insanlardan ya da insanlara çok benzeyen canlılardan başka bir şey görmezsiniz. Her bir metre mesafede üç resim olursa, iki kilometre boyunca yalnızca insan görürsünüz.³ İki kilometrenin sonunda bir yerde, kademeli bir değişim başlar. İnsanlar –tam olarak *Homo sapiens* olmasalar da yine de insan olacaklardır– daha kısa ve daha tüylü görünür; sonunda, koridorun birkaç kilometre ilerisine gittiğinizde, iki ayak üzerinde yürüyen ilk atalarınıza ulaşırsınız. Milyonlarca yıl geriye gittiğinizde, yaklaşık 200 milyon yıl önce ortaya çıkan ilk memelileri görürsünüz. Binlerce kilometre boyunca ilerlemeye devam ettiğinizde aile fotoğrafları tekrar değişir ve 400 milyon yıl önce sıcak bir denizin kıyısında sürünen yaratıklara dönüşür (balıklardan türeyen bu canlılar onlara daha yakındır). Ama yine de anneden anneye giden çizgiyi takip edebilirsiniz. Karaya ilk çıkan balıktan, adını gerçekten hak eden ilk balığa dönüş yolculuğu ise yaklaşık yüz milyon yıl daha sürer. Daha da geri, 900 milyon yıl öncesine gittiğinizde ilk çokhücreli canlılarla karşılaşsınız.

Uzaylı istilasası işte bundan bir *milyar* yıl önce gerçekleşti.

Aile portreleri duvarı boyunca yaptığınız bu yürüyüş uzun süre sıkıcı bir hal alır. Hepsi milyonlarca yıllık periyotlarda gerçekleşen, sadece çok küçük değişikliklerin söz konusu olduğu birbirinin hemen hemen aynı görünen tekhücreli organizmalar birbirini izler. Ama sonunda garip bir şey fark etmeye başlarsınız. Tekhücreli organizmalar aslında tek hücreden ibaret değildir. Bu minik yaratığın içinde başka minik yaratıklar da vardır. Aslında o diğerleri her zaman oradaydı, ama bütünü bir parçası olan, her hücrede bulunan önemsiz küçük lekeler gibi görünüyordular. Artık bu nesnelerin, o tekhücreli canlının diğer bileşenlerinden *farklı* olduğu ortaya çıkmış durumda. Buna ait durağan bir resim yerine bir video olsaydı, hücre içinde serbestçe hareket ettiklerini görürdünüz; evlerinde rahat ol-

makla birlikte kendilerine ait bir hayat sürdürdükleri gayet açıktır. Belki de size bütünün bir parçası olmaktan çok parazit gibi görünebilirler, ama aslında hiç de öyle değildirler.

Bundan sonra ise gerçekten garip bir şey olur. Aile ağacınız *bölünür*. Her nesilde sadece anneleri takip etmiş ve bunu cinsiyetin kökenine ulaşana kadar sürdürmüş olsanız bile, artık karşınıza duvar boyunca uzanan *çift* sıra portreler çıkacaktır.

Böylece, evrimdeki en önemli olaylardan birinin resimli tarihinin yanından geçmiş olursunuz (atalarınızı izleyerek geriye doğru gittiğinizden ötürü tersten gerçekleşir bu olay). Yaklaşık iki milyar yıl önce iki ilkel organizma güçlerini birleştirdi. Bunlardan daha büyük olanı, zaten karmaşıklık gösteren bir hatta aitti. Bu olağanüstü birleşmeyle yaklaşık aynı zamanda hücre çekirdeği (nükleus) ortaya çıktı. Daha büyük olan ortak, bakteri olmayan neredeyse her şeyi içeren organizmalar grubu olan ökaryotların ilk örneklerinden biriydi. Belki de bir milyar yıl boyunca pek bir şey olmadıktan sonra evrimsel bir tufan yaşanıyordu. Diğer ortak çok daha küçük ve daha basit bir organizmaydı ama fevkalade bir kozu vardı.

Küçük yaratığın sahip olduğu koz, yiyeceklerden enerji sağlama konusunda gerçekten iyi olmasıydı. Yeni evsahibi de bunu yapabiliyordu, ama çok daha yavaş ve verimsiz bir şekilde. Yani yeni düzende her iki taraf için de bir kazanç söz konusuydu. Küçük ortak böylece onu yiyebilecek olan diğer organizmalar karşısında korumaya kavuştu ve muhtemelen kendi başına bulabileceğinden çok daha istikrarlı bir hammadde kaynağı elde etmiş oldu. Büyük ortak ise sonraki iki milyar yıllık evrime güç verecek bir enerji kaynağı kazandı.

Bu olaydan çok kısa bir süre sonra, bizimkinden başka bir hücre hattında *aynı şey tekrar gerçekleşti*. Bu kez, oturma izni alan yeni hücrenin farklı bir özelliği vardı: Su ve karbondioksit alabiliyor ve güneşten gelen enerjiyi kullanarak yiyecek üretebiliyordu. Böylece ilk bitki doğmuştu.

O küçük istilacı bakterinin bizdeki kalıntısına mitokondri diyoruz (bitkileri bitki yapan ikinci istilacı grubuna ise kloroplast denir). Hücrelerimize ilk yerleştiklerinden bu yana mitokondriler çok de-

ğişti, ama kendi DNA'ları, biraz farklı metabolizmaları ve kendi üreme döngüleri olması bakımından hâlâ bağımsızlar. Biz mitokondrilerimize tamamen bağımlıyız, hayatta kalmak ve gelişmek için onlara ihtiyacımız var. İşler onlar için ters gittiğinde bizim için de ters gidiyor, çoğu zaman gerçekten çok kötü biçimde.

Bu yeni düzende temel bir tuhaflik yatıyor. Sanki bir gün yüz-meye gitmişsiniz de, küçük ama çok agresif bir yılanbalığı karnınıza yapışmış ve *içinize girmeyi başarmış*, sonra da orada yaşamaya başlamış gibi bir durum söz konusu. Ve yılanbalığı sizi öldürmek yerine en önemli organlarınızdan biri olmuş. Bu hayali dünyada, yılanbalığı için bu son derece iyi bir anlaşmadır. O sırada hamile olduğundan ve artık bebeklerini büyütme için güzel ve güvenli bir yere sahip olduğundan bahsetmiş miydim? Yine de her şey yolunda, çünkü *siz de durumdan memnunsunuz*.

Sizi bilmem ama ben bu fikre bir türlü alışamıyorum.

Bu arada bunun bir defaya mahsus bir olay, gerçekleştiği ilk ve tek seferde mükemmel bir sonuç veren mutlu bir tesadüf olduğunu düşünmemeliyiz. Sayısız küçük yaşam damlası, yüz milyonlarca yıl boyunca daha da çok sayıda, daha da küçük yaşam damlasını içine aldı. Bu süre zarfında, bir ortaklığın *neredeyse* olduğu, belki de birkaç hücre nesli boyunca istikrara yakın bir şeyin ortaya çıktığı pek çok durum söz konusu olmuş olmalı. Ama sonra belki de büyük damla sabrını yitirip daha küçük olanı yemiş ya da küçük olan çok hızlı büyüyüp evsahibini içeriden tüketmiştir. Ama nihayetinde ortaklık oluştu ve çok da başarılı oldu. Etrafınıza bir bakın: Taş, kum ve suyun dışında, görebildiğiniz her şey bu ortaklığın sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Her çalı, her ağaç, her mercan resifi, her ev, yol, gemi ve plastik torba... hepsi kadim atalarınızın –birlikteyken tek başlarına oldukları duruma nazaran birazcık daha başarılı olan küçük yaşam noktalarının– bu ortaklığı benimsemesi sayesinde vardır.

Milyonlarca yıl içinde mitokondrilerimiz yeni evlerine iyice yerleşti ve kendilerini gerçekten de evin birer sakini haline getirdiler. Kilit önemdeki bazı görevleri yavaş yavaş hücre çekirdeğine devrettiler ve uzun, çok uzun zaman önce, özgür yaşayan organizmalar olarak var olma becerilerini kaybettiler. Ama özgürce yaşadıkları

geçmişlerinden bir yadigârı korudular: kendi küçük genomlarını. İnsanlardaki mitokondri genomu çok küçüktür. Yalnızca 16.569 bazdan oluşur ve ancak 37 gen içerir. Bunu modern bakterilerin genomlarıyla karşılaştırın: Serbest yaşayan bakterilerin yaklaşık 1,5 milyon baz uzunluğundaki DNA'larına dağılmış olan en az 1500 gene ihtiyaçları vardır ve bazılarının genomları bunun beş katı büyüklüğe ulaşır. Daha küçük bir genoma sahip olan bakteriler de vardır, ama bunlar varlıklarını sürdürebilmek için başka organizmalara bağımlıdır. Sadece 470 geni olan *Mycoplasma genitalium*'u* ele alalım. Besinleri, kullanabileceği daha küçük bileşenlerine ayıramaz, bu nedenle de ancak diğer hücrelerin içinde asalak olarak yaşar. Bunun gibi çok sayıda asalak mevcuttur. Bunlar belki de evrimin kaçırılmış fırsatlarıdır – bir organizmanın diğerinin içinde yaşadığı düzenin, ortaklardan biri (asalak) için diğerinden (konak) daha iyi sonuç verdiği bir senaryo.

Dolayısıyla mitokondriyal genom, eski halinin ancak silik bir hayaletidir artık. İçerdiği 37 genden sadece 13 tanesi protein kodlarken, geri kalan genler bu proteinleri sentezlemek için gereken düzenekleri üretir ve bunu başarmak için de, nükleer genom için geçerli olandan biraz daha farklı bir biyokimya kullanır. Sonunda bu 13 genin tamamının nükleer genoma geçmesi ve mitokondriyal genomun işlevini kaybetmesi mümkündür.** Bu süreçte mitokondriler biraz ayrı bir organizma gibi davranmaya devam eder. Her hücre, yüzlerden binlere varan sayıda mitokondri içerir. Her mitokondri,

* Adından da anlaşılacağı gibi bu bakteri insan cinsel organlarında yaşamayı sever. Ama kendi cinsel organınızda yaşamasını kesinlikle istemezsiniz.

** Hem Y kromozomunun hem de mitokondriyal genomun dejenerasyonu, "Muller'in mandalı" teorisiyle açıklanmıştır. Bu, kromozomların karşılıklı bilgi alışverişi yapamadığı durumlarda zararlı mutasyonların kademeli olarak birikmesi durumunu ifade eder. Yumurta ve sperm oluşumu sırasında, 1-22. kromozomlar ve yumurta üretimindeki X kromozomları rekombinasyon adı verilen bir süreçten geçer; bu süreçte kromozomun iki versiyonu arasında genetik değiş tokuş yapılır. Y bunu ancak çok sınırlı bir şekilde yapabilirken mitokondriyal DNA hiç yapamaz, bu da onları binlerce yıl boyunca devam eden bozulmaya karşı savunmasız bırakır.

bir DNA halkası şeklindeki genomunun pek çok kopyasını içerir.* Halkasal yapı bakterilerin genomlarına benzer, nükleer kromozomlardan ise oldukça farklıdır. Mitokondriler hücrenin geri kalanından yarı bağımsız olarak kendi küçük hayatlarını sürdürürler.⁴ Bakteriler gibi ikiye bölünürler; kendilerine özgü bir hızda büyür, yaşlanır ve ölürler. Hücreler bölündüğünde, oluşan yeni yavru hücreler orijinal hücreden gelen mitokondrileri aralarında paylaşırlar. Bölünen mitokondrilerin, mitokondriyal genomun kopyalarına sahip olması için onun da kopyalanması gerekir ve bunun için özel bir hücresel mekanizma mevcuttur. Kopyalanan herhangi bir DNA için geçerli olduğu gibi burada da hata yapma olasılığı vardır ve bu nedenle mitokondriyal mutasyonlar ortaya çıkabilir. Bunlar, daha sonra göreceğimiz gibi, bazı özel niteliklere sahiptir.

Mitokondrilerimiz olmadan yaşayamayız: Birçok görevi yerine getirirler, ama en önemlisi, hücrelerimizin ihtiyaç duyduğu enerjiyi üreten jeneratörler gibidirler. Karaciğeri de içeren sindirim sistemi yiyecekleri bileşenlerine ayırır. Bu bileşenlerden bazılarını enerji elde etmek için kullanabiliriz: şeker, yağ ve (biraz da) protein yakıt olarak kullanılabilir. Bu hammaddeler, hücrenin ihtiyaç duyduğu işi yapmak için acilen kullanabileceği kimyasal enerji biçimine dönüştürülmek üzere mitokondriye geçer. Bu da, mitokondride bir şeyler ters giderse en savunmasız durumdaki hücrelerin enerjiyi en fazla kullanan hücreler –beyin, kas, kalp vb.– olduğu anlamına gelir. Buna karşılık, çok fazla enerjiye ihtiyaç duymayan hücreler –örneğin deri ve yağ hücreleri– mitokondrilerinin teklemesi durumuyla nispeten daha iyi başa çıkabilirler.



Felicity'nin mitokondrilerinde bir sorun vardı, tüm hayatı boyunca devam eden bir sorun. Ama belirtiler ancak şimdi, otuzlu yaşlarının sonlarında ortaya çıkmaya başlamıştı. İlerleme öyle belli belirsiz, öyle sinsiydi ki, bir gün kocası gözkapaklarının düşmeye başladı-

* Ama özel bir durum söz konusudur: Yumurtadaki yaklaşık 200.000 mitokondrinin her biri mitokondriyal genomun sadece bir kopyasını içerir.

ğını söyleyene kadar Felicity fark etmemişti bile. Bir göz doktoruna gittiğinde, doktor sorunun yalnızca gözkapaklarında olmadığını anlamıştı. Gözleri her zamanki gibi hareket etmiyordu çünkü göz kasları yavaş yavaş zayıflıyordu. Sonunda gözlerini hiç hareket ettiremeyecek ve yan tarafa bakmak için başını çevirmek zorunda kalacaktı. Ama bunun dışında tamamen iyiydi.

Ahmed her zaman sakar bir çocuk olmuş, parkta arkadaşlarıyla oynarken hep onlara ayak uydurmakta zorlanmıştı. Annesi, yaklaşık on yaşından itibaren Ahmed'in ayakları üzerinde sağlam duramadığını görerek endişelenmeye başlamıştı, oğlan parmak uçlarında yürüyordu bir süredir. Okulda pek başarılı değildi – her şey ona küçüklüğünde olduğundan daha zor geliyordu. Annesi onu bir çocuk doktoruna götürdü ve doktor Ahmed'in kaslarında güçsüzlük olduğunu, Aşil tendonundaki gerginlik nedeniyle ayaklarının yere düz basması zorlaştığı için de parmak uçlarında yürüdüğünü tespit etti. Ahmed'in gözkapakları da sarkıktı ve gözlerini normal bir şekilde hareket ettiremiyordu.

Jacob ilk doğum gününü görece kadar yaşamadı. Hayatının çok erken döneminde anemi hastası olduğu tespit edildi: Kemik iliği, vücudunun ihtiyaçlarını karşılamaya yetecek kadar alyuvar üretmiyordu. Durumu o kadar ciddiydi ki düzenli kan nakline ihtiyacı vardı. Pankreası gerektiği gibi çalışmadığından besinler iyi bir şekilde emilemiyordu. Kanında yüksek düzeyde laktik asit vardı ve karaciğeri doğduğu günden birinci yaşının sonlarında yaşamını kaybedene kadar hep hastaydı.

Her ne kadar Jacob, Ahmed ve Felicity birbirlerinden çok farklı olsalar da, hepsinin hastalığının altında yatan sebep aynıydı: Mitokondrilerinin bazılarının dairesel DNA'larında bir parça eksikti. Eğer mitokondriyal DNA'nızın büyük bir bölümü, henüz bilmediğimiz nedenlerden dolayı eksikse, birbiriyle ilişkili olan şu üç bozukluktan birinden mustarip olma olasılığınız oldukça yüksektir: Felicity'de görülen kronik progresif dış oftalmopleji (CPEO)*; Ah-

* Bu isim ürkütücü geliyor ama aslında sadece jargon. Kronik, uzun süredir var olan, progresif ise zamanla daha da kötüleşen anlamına gelir. Oftalmo göz,

med'de görülen Kearns-Sayre sendromu ve son olarak da Jacob'da görülen Pearson sendromu. Eğer Jacob yaşamını sürdürebilseydi, onda da Ahmed ve Felicity'ninkine benzeyen göz problemleri olacaktı. Bu üç bozukluk farklı isimlere sahip olsa da, aslında hepsi, en hafif seyreden CPEO'dan en ciddi seyreden Pearson sendromuna kadar farklı şiddetlerde kendini gösteren tek bir bozukluktur.

Genetik, DNA'da geniş kapsamlı etkilere sahip olmasını bekleyebileceğiniz değişikliklerin, onun yerine tuhaf bir şekilde spesifik belirtiler ortaya çıkardığı durumlarla doludur ve bu da tipik bir örnektir. Mitokondriyal genomu oluşturan 16.569 DNA parçasından sadece birinde bir değişikliğin olması, birden fazla organ üzerinde yıkıcı etkilere yol açabilirken, bazen de daha yaşamın ilk günlerinde ölüme neden olabilir. Öyleyse mitokondriyal DNA'nın dörtte üçü kadarının eksik olması, nasıl olur da bir kişide ancak onyıllar sonra belirti vermeye başlayan bir göz rahatsızlığına yıl açar? Neden Jacob bebekken öldü, Ahmed çocuklukta ciddi ve çeşitli tıbbi sorunlar yaşadı da Felicity göz rahatsızlığı dışında tamamen sağlıklı olabildi?

Bu soruların yanıtını ancak kısmen biliyoruz. En iyi anladığımız kısım, bir hücrenin içinde bulunan mitokondriyal genomların birbirinden bağımsız olmasıyla ilgili. Bu, tek bir hücrenin birden fazla mitokondriyal genom versiyonuna sahip olmasının gayet mümkün olduğu anlamına gelir. Bu ise zararsız bir çeşitliliğe işaret edebileceği gibi, bazı kopyaların normal, bazı kopyaların ise sorunlu (örneğin gerekli bir parçadan mahrum) olması anlamına gelebilir. Bu tür bir karışım için heteroplazmi terimi kullanılır. Eğer mitokondriyal genomun kopyalarının çoğu normalse, bunun neredeyse tüm mitokondriyal DNA'nın anormal olmasından daha hafif sorunlara yol açacağını tahmin edebilirsiniz.

Bu durum Felicity ile Jacob arasındaki farkı en azından kısmen açıklıyor: Her bir hücrenin içine girip normal ve anormal kopyaları

pleji ise (paraplejiye olduğu gibi) zayıflık demektir. Bunları bir araya getirdiğinizde, zamanla kötüleşen ve göz küresinin dışındaki kasları (gözleri hareket ettiren kasları) etkileyen uzun süreli bir rahatsızlığınız olur.

sayabilseydik, Felicity'nin büyük olasılıkla birçok normal kopyaya, Jacob'ın ise daha çok sayıda anormal kopyaya sahip olduğunu görürdük. Normal kopya sayısı ne kadar azsa mitokondrinin işlevi o kadar kötü olur ve buna bağlı olarak yaşamın daha erken dönemlerinde başlayan daha ciddi sağlık sorunları ortaya çıkar.

Bu da bizi başka bir soruya götürüyor: Hücreleri en azından bir miktar hatalı mitokondriye sahipken Felicity'nin onlarca yıl boyunca sağlıklı bir şekilde yaşaması nasıl mümkün oldu? Bunun yanıtı, yaşlandıkça mitokondrilerimizde, CPEO'da görülen kayıplar yani delesyonlar da dahil olmak üzere, hasar birikmesidir.⁵ Felicity, mitokondriyal genomun belirli oranda hasarlı kopyasıyla hayata başlamıştı. Göz kaslarındaki hücrelerin düzgün biçimde çalışmasını sağlayacak kadar normal ve işlev gören DNA kopyalarına sahipti. Yıllar geçtikçe hasarlar birikti ve bu hücreler artık baş edemeyecekleri bir hasar eşiğini geçtiler. Gözkapakları yavaş yavaş düşmeye başladı. Zavallı Jacob ise hücreleri bu kırmızı çizgiyi çoktan geçmiş olarak doğmuştu – mitokondrilerindeki DNA kopyalarının çoğu anormaldi.

Bazı hücre türleri bu sorunu diğerlerinden daha iyi tolere eder, bu da bahsettiğimiz üç hastada ortaya çıkan farklı belirti örüntülerini açıklıyor. Jacob'da, birçok farklı doku başlangıçtan beri zorlanıyordu çünkü hücreleri, üstesinden gelemeyecekleri kadar hatalı mitokondriyal DNA'ya sahipti ve geri dönüş yoktu. Ahmed iki uç arasındaydı. Annesinin erkenden fark ettiği hafif sakarlık, bazı sinir hücrelerinin bir miktar zorlandığını gösteriyordu. Doğduğu andan itibaren, enerji talebini zar zor karşılayan pek çok hücreye sahip olmalıydı. Sadece birkaç yıl geçtikten sonra biraz daha hasar meydana gelmiş ve belirtiler ortaya çıkmaya başlamıştı.

Bu noktada kendi mitokondrinizde neler olduğunu merak ediyor olabilirsiniz. Sizinkiler de hasar biriktiriyor mu? Bahse girerim biriktiriyorlar. Wisconsin Üniversitesi'ndeki araştırmacılar 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, mitokondrilerinde özel bir durum olmadığı bilinen kırk dokuz ila doksan üç yaşlarındaki insanlardan alınan kas örneklerine baktılar. İnceledikleri *tüm* insanlarda hatalı mitokondriye sahip olan kas lifleri buldular; yaş arttıkça problem

daha da kötüleşiyordu. Kırklı yaşların sonunda ve ellili yaşların başındaki insanlarda, kas liflerinin yaklaşık yüzde altısında anormallikler görüldü; doksanlarında olanlar için bu oran yüzde otuzdu. Ayrıca, Felicity, Ahmed ve Jacob gibi insanlarda görülene benzer şekilde (ancak çok daha düşük seviyelerde) delesyon miktarının sürekli olarak arttığını saptadılar. Hepimizin yaşlandıkça deneyimlediğimiz kas gücü kaybı, kısmen mitokondrinin kademeli biçimde bozulmasına bağlıdır. Arızalı bir güç santralinin bir kasın ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlamasını bekleyemezsiniz.

Peki ama bireyler mitokondrilerinde hasar biriktirirse, bir bütün olarak o türe ne olur? Mitokondri DNA'ları bu şekilde sürekli bozuluyorsa, nesiller boyunca insanların çoğunun mitokondriyal hastalık belirtisi olmadan doğup hayatlarını yaşamaları nasıl mümkün olabilir? Neden milyonlarca yıl önce neslimiz tükenmedi?

Tuhaf ama cevap bir şişenin boğazında yatıyor. Mecazi bir şişeden bahsediyorum elbette: Mitokondriyal darboğaz,⁶ fiziksel bir nesneden ziyade bir olaydır. Bir kadının yaşamının çok erken döneminde, hatta kendisi doğmadan önce gerçekleşen bir olaydır bu ve yumurtadaki mitokondri sayısı ile ilgilidir. Tipik bir hücrede mitokondriyal genomun binlerce kopyası bulunurken, bir insanın yumurta hücresinde yaklaşık 200.000 kopya bulunur. Yumurta döllenirken sonra, hücreler mitokondrinin yetiştirebileceğinden daha hızlı çoğalır ve böylece hücre başına mitokondri sayısı hızla daha “normal” bir düzeye düşer. Büyüyen (dişi) embriyodaki birçok farklı hücre türü arasında, gelecekteki yumurtaları oluşturacak olan bir hücre türü vardır; böylece sonraki nesil neredeyse en baştan planlanmış olur.

Bu süreçte birçok hücre bölünmesi gerçekleşir. Bölünmeler olurken mitokondri sayısı çarpıcı bir şekilde düşer ve sonra tekrar artar: İşte buna darboğaz denir. Mitokondri sayısının ne kadar azaldığından –darboğazın ne kadar dar olduğundan– ya da bunun tek bir darboğaz mı, yoksa bir tür dalgalı darboğaz anlamına gelen bir genişleme ve daralma süreci mi olduğundan emin değiliz. Ne olursa olsun, buradaki fikir şudur: Az sayıda (belki birkaç yüz) mitokondriniz varsa ve bunlar, sayıları yüzbinlere ulaşacak ölçüde çoğalı-

yorsa, o birkaç yüz mitokondriyal DNA'da gizlenen tehlikeli herhangi bir şey de çoğalacaktır. Bu kötü bir fikir gibi görünüyor olabilir, ama nesiller boyunca DNA'da yavaş bir hasar birikiminin gerçekleşemeyeceği anlamına gelir.

Bunun nedeni, darboğazdan geçen herhangi bir hasarlı DNA'nın çoğalacak ve sonuçta ortaya çıkan yumurtadaki mitokondriyal DNA'nın önemli bir kısmı haline gelebilecek olmasıdır. Yüksek hasar yüküne sahip olan bir yumurtanın, bu hasarlı DNA'yı sonraki nesillere aktarması büyük ihtimalle engellenecektir. İdeal dünyada bu, yumurtayı cansız (döllenme, bölünme ve embriyo olma becerisinden mahrum) hale getirmekle olurdu. Belki de genellikle olan budur. Ancak türün hayatta kalması açısından bakıldığında, ara sıra bir bebeğin doğması ve asla çocuk sahibi olacak kadar büyümemesi pek bir fark yaratmaz. Hasar görmüş DNA sonraki nesillere aktarılmadığı sürece, tür, bu hasarlı DNA'nın etkilerinden korunur ve devam edebilir. Bu açıdan bakıldığında, mitokondriyal hastalığın varlığı, varlığımızı sürdürmek için hepimizin ödediği bir bedeldir.

Fakat kişisel olarak ödemek zorunda olanlar için ağır bir bedeldir bu. Nedenini kesin olarak bilmiyoruz ama mitokondride gerçekleşerek Felicity, Ahmed ve Jacob'da gördüğümüz sorunlara neden olan delesyon tipi neredeyse hiçbir zaman anneden çocuğa geçmez. Görünüşe göre darboğaz bu delesyonları ortadan kaldırmada çok etkilidir. Öte yandan bu, diğer mitokondriyal mutasyon türleri için geçerli değildir. Mitokondriyal DNA'nın tek bir bazındaki değişiklik, sağlıklı ve mutant mitokondriyal DNA'nın farklı karışımlarının ortaya koyduğu çeşitliliğin aynısını sergileyerek Jacob'da gördüğümüz kadar ciddi sorunlara neden olabilir. Çoğu zaman bu bir kereye mahsus gerçekleşir: Belirli bir hücre dizisinin şansı yaver gitmez, yüksek miktarda anormal mitokondriyal DNA içeren tek bir yumurta üretir ve bu durum bu ailede bir daha asla görülmez. Ancak bazen de birden fazla kardeşin etkilendiğini ve hatta bu durumun birkaç kuşak boyunca sürdüğünü görürüz.

Bunun görülmesi ise tahmin edeceğiniz gibi, bu bozukluktan mustarip olan kişi çocuk sahibi olabiliyorsa daha olasıdır. Böyle bir duruma Leber kalıtsal optik nöropatisi (LHON) adı verilir. LHON'lu

insanlar başlangıçta genellikle iyi ve sağlıklıdır, ta ki ergenlik döneminde ya da yirmili yaşlarındayken bir gözlerinin daha bulanık görmeye başladığını fark edene kadar. Belirtiler hızla kötüleşir ve etkilenen gözün görüşü en iyi ihtimalle, hemen önünde tutulan parmakları zar zor sayabilecek hale gelir. Birkaç ay sonra aynı durum diğer gözde de ortaya çıkar.* Bu bozukluktan mustarip olan çoğu insanın görme yetisi hiçbir zaman iyiye gitmez; çoğu yasal anlamda kör kabul edilir. Bazen göz rahatsızlığına eşlik eden nörolojik problemler de olabilir ama genellikle tek sonuç görme kaybıdır.

LHON'a ilişkin olarak açıklanamayan bazı şeyler söz konusudur. Birincisi, birçok insan mitokondriyal genomun normal kopyalarına sahip olmamasına rağmen tüm yaşamını görme yetisini kaybetmeden geçirir. İkincisi, erkeklerin görüşlerini kaybetme olasılığı çok daha yüksektir: Erkeklerin yaklaşık yarısı görme kaybı yaşarken kadınlarda bu oran yalnızca yüzde ondur. Son olarak, değişimi aile içinde takip edebildiğimizde, mitokondrideki anormal DNA ("mutant yük") oranının, genellikle bir veya iki nesil içinde çabucak yüzde yüze yükseldiğini görürüz. Bu bozukluk özelinde darboğaz, mitokondrideki anormal DNA'dan ziyade normal DNA'yı ortadan kaldırıyor gibi görünüyor. Bunun neden böyle olduğu hakkında hiçbir fikrimiz yok.

Tüm bunlar ailelerle yaptığımız tartışmaları, LHON söz konusu olduğunda diğer genetik bozukluklara göre çok farklı kılar. LHON'lu bir kadının bunu her bir çocuğuna aktarma şansı *yüzde yüzdür* (bir erkeğin ise bunu çocuğuna aktarma şansı fiilen sıfırdır çünkü mitokondrilerimizi yalnızca annelerimizden alırsınız**). Bu, tüm çocuklarının genetik değişimi miras alacağı, ama erkeklerin yalnızca yarısının kızlarınsa yüzde onunun bu nedenle görme yetisini kaybedeceği anlamına gelir. Hangilerinin kaybedeceğini önceden kestiremeyiz, tam olarak ne zaman sorun yaşayacaklarını tahmin ede-

* Vakaların yaklaşık dörtte birinde, gözlerin her ikisi de hastalıktan aynı anda etkilenir.

** Bu genel bir kuraldır, ama çoğu durumda olduğu gibi birkaç istisna kayıtlara geçmiştir. Bu istisnai durumlarda, babanın mitokondrilerindeki DNA gebelik engelinin bir şekilde aşarak doğacak çocuğun genetik yapısına katkıda bulunmuştur.

meyiz ve bildiğimiz kadarıyla bunu önleyebilecek bir şey de yoktur.*

Mitokondrideki diğer mutasyonlar söz konusu olduğunda durum farklı olabilir.

Joseph'e Leigh hastalığı teşhisi koyduğumuzda, kız kardeşi Kylie çoktan dünyaya gelmişti. Joseph bir yaşındayken annesi Pauline onu birkaç doktora götürmüş, doktorlar da Joseph'in yavaş kilo almasının ve düşük kas elastikiyetinin endişelenecek bir durum olmadığı konusunda ona güvence vermişti. Normal biçimde yeni beceriler kazanıyordu ve bunun dışında da iyi görünüyordu. Ancak işler yavaş yavaş kötüye gitmeye başlamıştı. İlk doğum günü civarında Joseph bir hafta süren kusma ve ishal ile birlikte bir mide iltihabı geçirdi. Birkaç hafta önce emeklemeye başlamıştı ama artık emeklemiyordu. Bir daha asla emekleyemeyecekti. Sonraki birkaç hafta boyunca, ellerinde bazı olağandışı hareketler görülmeye başlandı ve hızlı soluk alıp verme nöbetleriyle birlikte nefesi garip bir düzene girdi. Karnı burnunda olan Pauline, Joseph'i bir çocuk doktoruna götürdüğünde doktor Pauline'in anlattıkları ve çocuğu muayene ettiğinde gördükleri karşısında son derece endişelendi.⁷ Hemen ardından onu bir nöroloğa sevk etti, bazı taramalar ve kan testleri yaptırmasını istedi. Son olarak, mitokondrinin işlevini ölçmek üzere kas ve karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu anormaldi ve mitokondrinin olması gerektiği gibi çalışmadığını söylüyordu.

Kylie iki aylık olmuştu. Pauline ve kocası Mark ile sonuçları tartıştığımızda o da yanımızdaydı. Joseph'in mitokondriyal bir hastalığı olduğunu biliyorduk ama bunun genetik temelinin ne olduğunu henüz bilmiyorduk. Mitokondri büyük ölçüde nükleer genomdan gelen girdilere bağlı olduğundan hemen hemen her tür kalıtım mümkündü. Ancak yapılan testler, Joseph'in mitokondrilerinin neredeyse tamamının genetik bir değişiklik –T'yı G'ye çeviren tek bir değişiklik– taşıdığını gösterdi. Bu, Leigh hastalığından mustarip olan pek çok insanda görülen bir değişiklikti ve nöroloğun korku-

* Risk altında olanlar için sigara içmemek ve aşırı alkolden kaçınmak gibi bazı genel tavsiyeler biraz yardımcı olabilir.

larını doğrulamış oldu. Leigh hastalığı tanısı konması, Joseph'in amansız bir şekilde kötüleşen, öğrendiği becerileri elinden alan, yani beceriler kazanmasını engelleyen, nefes almasını ve yutma yeteneğini etkileyen dejeneratif bir hastalığı olduğu anlamına geliyordu. Bu korkunç durumdan etkilenen birçok çocuk gibi, Joseph de üçüncü yaş gününü göremeyecekti.

Bu tür bir sorun bir ailede genellikle sadece bir kez ortaya çıkar. Genellikle böyle olur ama bu örnekte öyle değildi. Sonraki birkaç ay içinde, Kylie'nin de aynı hastalığa sahip olabileceğine dair işaretler görüldü. Bu sefer doğrudan DNA testi uyguladık. Bu test, Kylie'nin mitokondriyal genomunun hemen hemen her kopyasının 8993. konumunda T yerine G bulunduğunu gösterdi. Bundan daha kötü bir haber olamazdı.

Daha sonra Pauline'e de test yaptık ve mitokondriyal DNA'sının yüzde otuz beşinde değişiklik olduğunu saptadık. Bir yetişkin nöroloğu onu muayene ettiğinde, bu durumun onun sağlığını kötü yönde etkilediğine dair hiçbir şey bulamadı.

Pauline ve Mark yaklaşık bir yıl boyunca yas tutup, iki çocuklarının tedavi edemeyeceğimiz bir hastalıktan ölmekte olduğu gerçeğiyle yaşamayı öğrenmeye çalıştıktan sonra, gelecekleri üzerinde düşünmeye başladılar. En sonunda kliniğe geldiler ve sağlıklı bir çocuğa sahip olmak için ne yapabileceklerini sordular.

7. Bölüm'de göreceğimiz gibi, bebek yapmanın birden fazla yolu vardır. Donör yumurta kullanımı hakkında konuştuk; bu yöntemi denemeyi düşündüler, ama sonra tüp bebek yapma, embriyolardaki mitokondrileri test etme ve sağlıklı olacağı öngörülen tek bir embriyoyu seçme gibi bir alternatifin mümkün olup olmadığını sordular. Bu sürece implantasyon öncesi ya da preimplantasyon genetik test (PGT) adı verilir. PGT genellikle bir ailede genetik bir bozukluğun var olduğu durumlarda (örneğin anne de baba da çekinik bir bozukluk bakımından taşıyıcıysa) kullanılır. Ayrıca embriyoların kromozomlarını kontrol etmek için de kullanılabilir. Yukarıda bahsettiğimiz olaylar sırasında, mitokondriyal hastalıklar için PGT'yi kullanmak sadece birkaç yıldır teknik olarak mümkündü. Başlangıçta, sadece birkaç hücre bölünmesi geçirmiş bir embriyonun hü-

relerinin değişen seviyelerde anormal DNA'ya sahip olabileceği, bu durumda PGT prosedüründe kullanılmak üzere biyopsiyle alınan birkaç hücrenin bütün embriyoyu doğru biçimde yansıtmayabileceği endişesi vardı. Neyse ki neticede durumun böyle olmadığı ortaya çıktı. 2000'lerin başına gelindiğinde, bu özel varyant için, belirli bir mutasyon yükü söz konusu olduğunda neler olabileceğine dair kılavuzluk eden ve belirli bir yüzdeyi faydalı bir bilgiye dönüştürmemize olanak sağlayan istatistikler bile vardı. Buna göre, yaklaşık yüzde altmışlık yükten itibaren, çocuğu etkileyen ciddi sorunların ortaya çıkma olasılığı çok hızlı bir şekilde artıyordu.

Pauline'in ilk tüp bebek denemesinde dört embriyonun *hepsinde* yüzde doksan beşin üzerinde bir yük vardı. Pauline'in sağlıklı bir çocuğu olmasının asla mümkün olmayacağını düşündük, ama o tekrar denedi. Bu sefer altı embriyo vardı. İkisinin yükü yüzde doksan beşten fazlaydı; üçü Pauline'in kendisine benzer yüklere sahipti – ama birinin yükü yüzde beşten azdı. Başarılı bir hamilelik dönemini –her şeye rağmen– sağlıklı bir kız bebeğin doğumu takip etti.

Yine de olaylar rahatlıkla farklı biçimde gelişebilirdi. Pauline düşük hastalık riski taşıyan bir embriyoya sahip olamayabilirdi; kendilerini o durumda bulan başkaları olmuştu. 2000'lerin başında bu hikâye gerçekleştiğinde (Pauline'in kızı şu anda bir genç kız), Pauline için de durum böyle olsaydı, biyolojik olarak kendisine ait olan sağlıklı bir çocuğa sahip olma seçeneği olmazdı. Bugün bu durumdaki ailelere yeni bir seçenek sunuluyor. Bebek yapmanın başka bir yolu bu.

Bu seçenek en az yirmi yıldır ortalıkta dolaşıyor. Yaklaşık her beş yılda bir, gündeme getireceği varsayılan özellikle etik sorunlara vurgu yapılmak suretiyle yeni ve şaşırtıcı bir fikir olarak basında yer buluyor, fakat ancak son birkaç yılda uygulanabilir bir seçenek haline geldi. Akıl yürütme oldukça basit: Bir kadının yumurtaları hatalı mitokondri içeriyorsa (haydi ona “A kadını” diyelim), neden başka bir kadından (“B kadını”) sağlıklı mitokondri almayasınız? Pratikte, hücrelerimiz sadece sıvı torbaları olmayıp karmaşık bir iç-yapıya sahip oldukları için, bunun tam tersini yapmak, yani hücre çekirdeğini A kadınından alıp B kadınından gelen yumurtaya aktar-

mak ve sonra bu yumurtayı döllemek çok daha kolaydır. Elbette öncelikle B kadınının yumurtasından çekirdek kısmı çıkarılmalıdır. Buna alternatif olarak, A kadından gelen yumurta döllenebilir ve daha sonra pronükleus –yani kombine olmuş yumurta + sperm çekirdeği– B kadından gelen donör yumurtaya aktarılabilir. Her iki şekilde de, bebek sahibi olmayı deneyen çiftin nükleer DNA’sını ve başka bir kadından gelen mitokondriyi elde edersiniz. Birkaç anormal mitokondri de çekirdekle birlikte gelebilir, ama doğacak çocuk-taki tüm mitokondrilerin küçük bir bölümünü oluşturdukları sürece bu bir sorun teşkil etmez.

Bunun yapılabileceğini biliyoruz çünkü birkaç yıldır süren hayvan deneylerinin yanı sıra insan embriyoları üzerinde yapılan ve giderek daha iddialı bir hal alan deneyler var. Söylenene bakılırsa, 2003 yılında Çin’de böyle bir girişim söz konusu olmuş ve bir kadın ikizlere gebe kalmıştı. Bebekler erken doğmuş ve mitokondrilerinin normal olduğu söylenmesine rağmen ölmüşlerdi. 2016 yılında New York’tan bir ekip, sağlıklı bir bebek dünyaya getiren Ürdünlü bir kadında ilk başarılı prosedürü uyguladıklarını açıkladı. Çalışma New York’ta değil Meksika’da yapılmıştı, çünkü birçok ülkede olduğu gibi ABD’de de bu tür prosedürler yasaktır. Mitokondriyal aktarıma izin verilen birkaç ülkeden biri Birleşik Krallık’tır. İnsan Döllenme ve Embriyoloji Kurumu (gayet Orwellyen bir isim) 2011, 2013, 2014 ve 2016’da incelemeler ve kamuoyu yoklamaları yaptıktan sonra Aralık 2016’da, “hastalığın kalıtımının ölüme ya da ciddi bir hastalığa yol açma olasılığının söz konusu olduğu ve kabul edilebilir alternatiflerin bulunmadığı özel durumlarda” mitokondriyal aktarımın “temkinli” bir şekilde kullanımı için onay verdi.

Teknolojinin kullanımıyla ilgili bazı haklı endişeler olduğu gibi gayet saçma olanlar da var. Temel ve haklı endişe, bir embriyonun DNA’sının genetik olarak düzenlenmesi konusunda duyulanla aynı: güvenlik. Mitokondriyal transferde riskler daha düşük görünüyor çünkü hiçbir şey değiştirilmiyor – normal biçimde çalıştığını bildiğimiz bir şey bir hücreden diğerine aktarılıyor (“mitokondriyal transfer” terimi biraz yanıltıcı çünkü aslında aktarılan nükleus, ama fikrin özü bu). Yine de işlerin bir şekilde ters gitmesi ve doğacak

bebeğin bundan etkilenmesi mümkün.

Daha saçma bir yaklaşımla, “üç ebeveynli bebeklere” ilişkin mantıksız argümanlar da ileri sürüldü. Bazı insanlar, bu tıbbi uygulamanın “Tanrı’yı oynamak” olabileceğinden endişe duyuyor. Bazıları ise bunun bizi tasarım ürünü bebekler üretmeye götürecek riskli bir yola soktuğundan endişe ediyor. Burada bebeklerin, kusurlu olmayan mitokondrilere sahip olacak şekilde “tasarlanması” söz konusu, ki bu da onları tasarlanmamış diğer insanlardan ayırt edilemez hale getirecektir. Dolayısıyla bu argümanı ciddiye almak biraz zor görünüyor. Bazıları da üç ebeveynden gelen genetik materyalle doğan bir kişide kimlik çatışması olabileceğini ileri sürüyor.

Bu sonuncusunu yanıtlamanın en iyi yolu, nihai soybilimcimizi geri çağırmak olabilir. Bu sefer, soybilimcimizin faaliyetlerini sadece kadın soy hattıyla sınırlamayıp *herkese* bakacağız. Sizce kaç atanız vardır? Peki, bu sefer daha ölçülü olalım, bir nesle otuz yıllık süre biçerek bir yüzyılda yaklaşık üç nesil olacağını söyleyelim. Yüz yıl geriye gittiğimizde sadece sekiz ata ortaya çıkmış olur. İki yüz yıl sonra ata sayısı 64 olur. Ama geçmişe doğru gidildikçe rakamlar hızla artar. Beş yüz yılda 32.768 ataya sahip oluruz: Bu da makul büyüklükte bir taşra kasabası demektir.

Bin yıl geriye gittiğinizde kaç atayla karşılaşacağınız konusunda bir tahminde bulunmak istemez misiniz?

Evet, sonuç ne oldu? Cevap, 1.073.741.824’tür. Bu da *bir milyardan* fazla ata olduğu anlamına gelir. Ama on dokuzuncu yüzyılın başlarında tüm dünya nüfusu bir milyar insandan biraz fazla olduğu ve atalarınızın dünyaya eşit bir şekilde dağılmış olması pek muhtemel olmadığı için, aile ağacınızda birden fazla kez yer alan ÇOK SAYIDA insan olması gerektiği açıktır. Evet, atalarınızın çoğu şüphesiz birbirleriyle akrabaydı. Üstelik dünyanın sizinle aynı bölgeden gelen hemen herkesle akrabası (her ne kadar bağlantı on binlerce yıl öncesine kadar uzanıyor olsa da dünyadaki diğer herkesle de akrabası).

Öyleyse... en son nesilde (bir bakıma) fazladan bir akrabanızın olması ne gibi bir fark yaratabilir? Hakikaten devasa boyutlarda olan soyağacınızı düşündüğümüzde bunun hiçbir önemi yoktur. Ve

gerçekten de ancak “bir bakıma” katkıda bulunur; güçlü nükleer genomun yanında mitokondriyal genomun genetik anlamdaki minicik katkısı önemsiz kalır.

Pauline’le aynı talihsiz durumu paylaşan az sayıda insan var, bu nedenle ortalığın böyle vakalarla dolup taşması söz konusu değil. Öte yandan kuşkusuz bu prosedüre yönelik bir talep var ve birkaç yıl içinde insanların bu uygulama konusunda daha sakin bir tutum benimsemesi muhtemel görünüyor. Tüp bebek uygulaması ilk ortaya çıktığında ne kadar çok tartışıldığını kolayca unutuyoruz. Konferanslarda ve tüp bebek ünitelerinin etrafında protesto gösterileri yapılıyordu ve bu grupların arasında, garip bir şekilde, kürtaj karşıtları da vardı. Şimdi ise tüp bebek rutin bir uygulama halini aldı. Gebe kalmak için bu yolu deneyen birini tanıyor olma ihtimaliniz yüksek. Tedavi ettiği sorun nadiren görüldüğü için mitokondriyal aktarımın böyle yaygınlaşması mümkün olmayabilir, ama tüp bebek uygulamasına benzer şekilde rutin hale gelmesi ve mesele edilmemesi muhtemeldir.

Mitokondriyal hastalıkların biyolojisi hakkında çok şey bildiğimize göre, işe yarayan bazı tedavilerimiz olabileceğini –haklı olarak– düşünebilirsiniz. Ne yazık ki çoğunlukla böyle tedavi yöntemlerimiz yok. Kreatin adı verilen bir maddeyi (vücut geliştirmeye uğraşan kişilerin pek sevdiği, ayrıca makul fiyatlara satılmak gibi güzel bir yanı olan bir maddedir bu) takviye olarak kullanmanın mitokondriyal hastalık nedeniyle kas zayıflığı olan kişiler için faydalı olduğuna dair bazı kanıtlar mevcut. Pek çok doktor, mitokondriyal hastalığı olan insanları, mitokondrinin aksayan kısımlarını güçlendirmeyi umarak antioksidan özellikleri olan vitamin “kokteylleri” vermek suretiyle tedavi ediyor. Bazen bu tedaviye çok iyi yanıt veren birileri olduğunu duyuyoruz – ancak buradaki sorun, o kişiye o tedavi uygulanmasaydı ne olacağını bilmenin hiçbir yolu olmamasıdır.

Bunu 2012 yılında, Profesör David Thorburn’ün benimle Brandon adında bir hasta hakkında temasa geçmesiyle çarpıcı bir şekilde fark ettim. Brandon yirmi yıldan uzun süre önce, ben henüz orada çalışmaya başlamadan evvel Sidney Çocuk Hastanesi’ne getirilmişti.⁸ David, mitokondriyal hastalık alanında önde gelen bir isimdi,

birçok nedenden dolayı –ama özellikle de teşhis koyma olasılığın-
dan asla ve asla vazgeçmediği için– saygın bir yeri vardı. 1990’ların
başında bir nörolog, test yapılması için David’e örnekler gönder-
mişti ve şimdi nihayet genetik bir tanı koymak mümkündü. Acaba
ben daha fazla klinik bilgi sağlayabilir miydim ve yeni gelişmeleri
iletmek üzere aileyle iletişime geçebilir miydim?

Eski notları çıkardım. Brandon, doğduktan sonraki ilk günlerde
nefes almakta güçlük çekmeye başlamıştı. Kanındaki ve omurilik
sıvısındaki laktik asit seviyeleri çok yüksekti, ki bu da hasta bir mi-
tokondriye işaret edebilir. Kasları gevşekti ve sonunda yapay solu-
num desteğine ihtiyaç duymayacak kadar iyi nefes almaya başlama-
sına rağmen emme veya yutma davranışı gösterememiş, bu yüzden
de tüple beslenmesi gerekmişti. Hastanede kaldığı süre boyunca ka-
nındaki laktik asit çok yüksek seviyelerde seyretmişti. Notlarımız-
daki sondan ikinci raporda, ailesine yakın bir yerde olması için
Brandon’ın yerel hastaneye nakledildiği yazılıydı. En son raporda
ise mitokondrisinin düzgün çalışmadığını gösteren ve sorunun genel
doğasını doğrulayan (ancak bize kesin genetik nedeni söylemeyen)
kas ve karaciğer biyopsilerinin sonuçları vardı. Bu hikâye bana yeni
doğan ve ciddi mitokondriyal sorunları olan diğer bebekleri hatırla-
tattı; Brandon’ın çok uzun süre yaşamadığından emindim.

Olayın üstünden yirmi yıl geçtiği için biraz dedektiflik yapmam
gerekti, ama sonunda Brandon’ın annesine telefonla ulaşmayı ba-
şardım. Durup dururken gelen bu aramayı nasıl karşılayacağından
emin değildim ve uzun zaman önce kaybettiği bebeğini hatırlatarak
onu üzeceğimden endişe duyuyordum. Ancak endişelenmeme ge-
rek yoktu: Kadıncağızın hali tavrı gayet neşeliydi ve onu aradığıma
memnun gibiydi. Sonra... bana oğlunun telefon numarasını vermeyi
teklif etti! İlk zamanlarda ortaya çıkan sorunlarından tamamen kur-
tulmuş, büyümüş ve okula gitmişti, şimdi de ailesinin şirketinde ça-
lışıyordu. Çok geçmeden, hayretler içinde, kendimi onunla konu-
şurken buldum.

Kısa bir süre sonra, Brandon’la tamamen aynı genetik değişime
sahip olan ve erken dönemde benzer sorunlar yaşayan, ama gerçek-
ten de sadece birkaç ay hayatta kalan başka bir bebek olduğu habe-

rini aldım. Bütün bunların nasıl mümkün olduğunu sorabilirsiniz. Bunu kesinlikle ben de sordum. Neden bir bebek ölüerken, görünüşe göre yaşamının ilk birkaç haftasında aynı derecede hasta olan bir başkası sadece hayatta kalmayıp normal bir şekilde yaşamını sürdürebilmişti?

Brandon'ın hem annesinden hem de babasından *LYRM4* adlı bir genin hatalı bir kopyasını miras aldığı ortaya çıktı. Bu gen vücuttaki kükürt metabolizmasında rol oynar ve bu da mitokondrinin işlevi için önemlidir. Yeni doğan bebekler kükürdü pek iyi metabolize edemezler ama yaşamın ilk birkaç ayında bu metabolizmayla ilgili sistemler hızla olgunlaşır. İlk birkaç ayı geçtikten sonra, hatalı bir *LYRM4* geni taşımanıza rağmen bu durumla gayet iyi başa çıkabilirsiniz.*

Doğumdan kısa bir süre sonra onu mitokondriyal bir kokteylle tedavi etmiş, durumunun önce stabil hale geldiğini sonra da iyiye gittiğini görmüş olsaydık, farkı yaratanın bizim tedavimiz olduğunu düşünmek son derece cazip gelirdi. Cazip ama tamamen yanlış. Bu, mitokondriyal kokteyllerin bazen yardımcı olamayacağı anlamına gelmiyor – ama öyle görünüyor ki bu yöntem çoğunlukla işe yaramıyor.

Öte yandan, genetik bozukluklar bakımından yeni ve hedefe yönelik tedavilerin altın çağına girmek üzereyiz. Bazıları için bu, tıptaki en zor hedefe ulaşılması yani nihai bir çarenin bulunması anlamına bile geliyor olabilir.

* Mitokondriyal hastalığın bu özel nedeni çok nadir olarak karşımıza çıkar ve Brandon'da gördüğümüz iyileşme gerçekten de sıradışıdır. Yine de, David Thorburn ve ekibinin bu keşfi bildiren makalede belirttiği gibi, bu ender rastlanan durumdaki bebekleri kükürt içeren özel takviyeler vererek tedavi etmek mümkün olabilir. Bu yöntem henüz denenmemiş gibi görünüyor, ki bu da şaşırtıcı değil, zira şimdiye kadar sadece üç kişinin *LYRM4* varyantları nedeniyle sorun yaşadığı bildirildi.

Dismorfoloji Kulübü

Beni kabul edecek bir kulübe üye olmak istemem.

GROUCHO MARX

Yüz aklın aynasıdır ve gözler kalbin sırlarını
hiç konuşmadan açık eder.

HIERONYMUS

KENDİSİYLE yirmi yıl önce tanıştığım da Dianne tombul, neşeli bir bebektir. Vaktinden tam on hafta erken doğduğundan beri, anne babası ve doktorlar onu endişeyle takip ediyordu. Doğduğunda 2,2 kiloydu, normalde olması gerekenden çok daha ağır – böyle bir prematüre bebek için, ortalamanın neredeyse bir kilogram üzerindeydi. Erken doğum söz konusu olduğunda beklenenden daha büyük olmak kötü bir şey değildir. Ama bir kilogramın üzerinde bir fazlalık dikkate değerdi ve doktorları da bunu not etmişti. Ayrıca yeni doğmuş bir bebek için alışılmadık ölçüde kılıklı olduğunu gördüler. Daha da endişe verici olanı, kalbinde belirgin bir üfürüm vardı. Rahim dışındaki yaşama uyum sağlayamadığı için bir süre sonra kalbi doğru çalışmamaya başladı.

Kalpten bir pompa olarak bahsedildiğini sıklıkla duyarsınız. Aslında *iki* pompa söz konusudur. Biri (kalbin sağ tarafı) vücuttan kanı toplar ve karbondioksitten arındırılıp oksijenle zenginleştirilmesi için akciğerlere gönderir. Daha büyük olan ikinci pompa (kalbin sol tarafı), temiz kanı akciğerlerden toplayıp vücuda geri gönderir. Ama bebek doğmadan önce başka bir durum söz konusudur. Fetüs oksijenini plasentadan alır; besinleri anneden fetüse götüren ve kanı temizleyen de plasentadır. Akciğerler ile karaciğer ve böbreklerin bir

araya gelmiş hali gibidir plasenta; bu anlamda, hak ettiği değeri pek görmez. Doğumdan önce yaptığı olağanüstü ve elzem işleri düşündüğümüzde, ona “doğum sonrası” demek saygısızlık gibi görünür.*

Plasenta işini yaparken, akciğerler hava değil sıvı solumaktadır, bu nedenle bebeğin kanının tamamını akciğerlere pompalamak için çok fazla enerji harcamak israf olur. Bunun yerine, iki türlü kestirme söz konusudur, böylece plasenta tarafından oksijen ve besinlerle yüklenen kanın çoğu akciğerleri es geçip doğrudan en çok ihtiyaç duyulduğu yer olan vücuda gidebilir. Bu kestirme yollardan biri kalbin içindedir: sağ kulakçıktan (kanın toplandığı odacık) sola giden ve foramen ovale adı verilen bir kanal. Diğer kestirme yol ise kalbin dışındadır, aortu (kalpten çıkan ve vücuda kan taşıyan geniş atardamar) pulmoner artere (kanı akciğerlere taşıyan atardamar) bağlayan kısa bir atardamardır. Buna duktus arteriozus adı verilmiştir ve tesisatın önemli bir parçasıdır.

Doğuma kadar durum böyledir. Bir bebeğin aldığı ilk nefesle birlikte kalbinde her şey değişir. Kalbin sol tarafındaki basınç yükselir ve bir doku parçasının foramen ovaleyi kapatmasına neden olur. Duktus arteriozusun kasılmaları durur. Çoğu insanda foramen ovale kısa sürede kapanır ve duktus da büzülerek sonunda iki büyük atardamarı birbirine bağlayan basit bir kıkırdak şeridi haline gelir.

Ama bu olmazsa... ortaya bir sorun çıkabilir. Aorta pompalanan kan, duktus yoluyla akciğerlere geri kaçır ve bu da kalbin bu kanı yeniden pompalaması gerektiği anlamına gelir. Dianne’de olduğu gibi duktus tamamen açıksa, kalp yapması gereken fazladan işin üstesinden gelemeyebilir. Bazı ilaçlar isteksiz bir duktusu kapanmaya ikna edebilir. Dianne’in durumunda bu ilaçlar işe yaramamıştı, bu nedenle daha iki haftalıkken, bir cerrah tarafından minik göğsünün açılarak kanalın kapatılması gerekmişti.

Bir süre için işler iyi gidiyor gibiydi, ama dokuz ay sonra Dianne nefes almakta zorlanmaya başladı; testler, kalbinin sağ tarafının nor-

* Yazar İngilizcede plasenta (*placenta*) sözcüğüyle eşanlamlı kullanılan *afterbirth* (doğum sonrası) sözcüğüne gönderme yapıyor. Türkçede ise plasenta yerine kimi zaman “etene” ve “döleş” gibi sözcükler kullanılır. —ç.n.

malden çok daha fazla çalışmak zorunda kaldığını ortaya koydu. Bunun da ötesinde, Dianne gelişimindeki önemli dönüm noktalarını zamanında geçememişti: Oturmakta, ayakta durmakta ve daha sonra yürümekte geç kalmıştı.

Doktorları Dianne’de muhtemelen bir sendrom olduğunu düşündüler – ama hangi sendrom? Cevabı bulmak benim işimdi, ama bu konuda hiçbir fikrim yoktu.



Çoğu insan için “sendrom” kelimesi –herhangi bir şey ifade ediyorsa şayet– akla Down sendromu, Tourette sendromu ve hatta Stockholm sendromu gibi şeyler getirir. *İnanılmaz Aile / The Incredibles* adlı animasyon filmdeki kötü adam kendisine Sendrom adını vermişti. Çocuğunuz söz konusu olduğunda böyle bir şey ürkütücü gelir. Ama bir doktor için “sendrom” sadece birlikte ortaya çıkan bir grup özellik demektir ve çoğu çok nadiren görülmekle birlikte binlerce farklı sendrom vardır. Bazıları hafif,* bazıları şiddetli ve birçoğu değişken bir seyir gösterir – yani bazen hafif, bazen şiddetli, bazen de ikisinin arasındır. Aynı aile içinde bile büyük değişiklikler görürüz: Her ikisi de aynı gendeki tam olarak aynı değişikliklerden mustarip olsa da, fertlerden biri bir sendromun neredeyse hiçbir özelliğini göstermezken diğeri ölümcül durumda olabilir.

Genetik sendromları teşhis etmemizin temel yöntemlerinden biri –yakın zamana kadar neredeyse tek yöntem– sadece hastalarımıza bakmak ve ayırt edici örüntüleri tanımaya çalışmaktır. Dismorfoloji denen bir alandır bu – korkunç bir sözcük, çünkü sözlük anlamı “kötü şekillerin incelenmesi”dir. Kendinize ve özellikle de çocuğunuza uygulanmasını isteyeceğiniz bir şey değil yani. Yunanca köklere bağlı kalmak istersek, bunu “paternoloji” (örüntübilim) veya belki de “protipoloji” olarak adlandırmak daha doğru olabilir.

* Neyin “hafif” olduğuna dair fikriniz benimkinden oldukça farklı olabilir. Ayrım keyfi görünebilir ama 11. Bölüm’de göreceğimiz gibi, büyük bir önem arz edebilir.

Dismorfologlar yani dismorfoloji alanında çalışan kişiler, bir kimsenin yüz şeklinde ve diğer özelliklerinde ayırt edilebilir örüntüler ararlar. Saçın, cildin, tırnakların ve dişlerin özellikleri, avuç içi ve ayak tabanlarındaki çizgi desenleri ve hatta parmak izleri, nörolojik ve gelişimsel problemler, davranışlar ve hatta uyku düzenleri, sendrom tanısı koymaya katkıda bulunabilir. Profesyonel dismorfologların neredeyse tamamı eğitim almış tıbbi genetikçiler olsa da, aslında siz de dahil olmak üzere görme yetisi olan herkes dismorfologdur. Eğer daha önce Down sendromlu bir-iki kişi gördüyseniz, kanıtlamak için kan testine ihtiyaç duymaksızın diğer Down sendromluları tanımanız olasıdır. Tanıdıklarınız arasından arkadaşlarınızı ve ailenizi ayırt ederken bile bir dismorfologda bulunması gereken temel becerileri kullanırsınız. Ama bir tıbbi genetikçinin işi, özellikle de zihinsel engellilik gibi diğer özelliklerin eşlik ettiği nadiren görülen yüz örüntülerini incelemektir. Bazen hastanede birini ilk kez gördüğümüzde, sokakta eski bir arkadaşla karşılaşmış ya da süpermarkette bir ünlüyü fark etmenin şokunu yaşamış gibi oluruz.

Genetikte “ilk bakışta teşhis” (*spot diagnosis*), bu ayırt etme şoku sayesinde mümkün olur. Genellikle hastalarımıza bir saat ayırırız ve bu süre de çoğunlukla hasta hakkında ihtiyacımız olan her şeyi öğrenmek için pek yeterli değildir. Karmaşık bir aile hikâyesini göz önünde bulundurmamız, görüştüğümüz kişinin tıbbi hikâyesini öğrenmemiz, fizik muayene yapmamız, bulgularımızı ve planlanan araştırmaları tartışmamız gerekebilir. Peki, hasta odaya girdiği anda teşhisini koymuşsanız, konsültasyon işi nasıl yapılır? Dikkatlice! Gelen kişiye, “Merhaba, tanıştığımıza memnun oldum. Çocuğunuzda Noonan sendromu var,” diyemezsiniz, çünkü pek iyi karşılanmayacaktır. Dismorfoloji alanında özel bir becerim olduğu söylene-
mez, ama kimi zaman ilk bakışta teşhis koyduğum oldu. Konsültasyonun yönünün tam olarak nereye gideceğini zaten bildiğinizde, öncesinde yapmanız gereken rutin işleri yapmak şaşırtıcı derecede tuhaf oluyor.

Özenle yaklaşılsa bile insanlar çocuklarında veya kendilerinde bir sendromu teşhis ettiğiniz için pek mutlu olmayabilirler. Bazen bunun nedenini anlamak kolaydır. Bir keresinde bir çocuk doktoru,

doğumdan hemen sonra kanındaki şeker seviyesi düşük olan bir bebeği görmemi istedi. Tedavi sonucunda sorunu düzelmiş ve bebek iyileşmişti. Ama çocuk doktoru, bebeğin vücudunun enerjiyi işleme biçiminde altta yatan bir sorun olma olasılığını göz önünde bulundurarak, başka herhangi bir teste gerek olup olmadığını değerlendirmek için onu görmemi istemişti.

Randevu almada bazı gecikmeler olduğundan Helena'yla ilk tanıştığımda kendisi neredeyse bir yaşındaydı. Yaşına göre boyunun çok uzun, kafasının da büyük olduğunu fark ettim. Anne ve babasına benziyordu, ama aynı zamanda geniş bir alnı, geniş aralıklı gözleri ve üst kısmında belirgin bir kırışıklığı olan küçük bir çenesi vardı. Kısacası, Weaver sendromu olan diğer insanlara tıpatıp benziyordu. Bu teşhisi doğrulayabilecek bir genetik test ayarladım.

Weaver sendromlu çocuklar yaşlarına göre iri olmalarının ve ayırt edici bir “görünüşe” sahip olmalarının yanı sıra yavaş yürürler ve sakar olma eğilimindedirler. Bir dereceye kadar zihinsel engelli olmaları yaygındır ancak bu durum kaçınılmaz değildir. Bu sendromla doğan bazı insanlar normal zekâya sahiptir ve büyüdükçe topluma uyum sağlayabilirler. Teşhis konan kişilerde görülen sağlık sorunlarına ilişkin uzun bir liste vardır, ilk doğdukları dönemde düşük kan şekere sahip olmak da bunlardan biridir. Bu sorunlar arasında belki de en endişe verici olanı, Weaver sendromlu kişilerin bazı çocukluk kanseri türleri bakımından normalden daha yüksek riske sahip olmalarıdır.

Hayatının ilk haftasında küçük kızınızın kan şekerinin birkaç kez düştüğünü ama sonra normale döndüğünü hayal edin. Çocuk doktoru sırf ihtiyatlı olmak adına sizi bir genetikçiye gönderiyor; önemli bir sonuç çıkmasını beklemediğiniz için bu randevuyu iptal etmeyi düşünüyorsunuz... ama genetikçi size bu haberi veriyor. Böyle bir durumda ne hissederdiniz? Her halükârda sorunu bilmenin daha iyi olduğunu ileri sürebilirsiniz (ben de öyle düşünüyorum). Belki çocuğun daha önce teşhis edilmemiş bir kalp rahatsızlığı vardır ama artık tespit edilebilecektir, zira yeni teşhis koyulan Weaver sendromlu çocukları kalp problemleri olup olmadığını anlamak için tetkik ediyoruz (Helena'nın küçük bir kalp rahatsızlığı

olduğu ortaya çıktı, ama neyse ki tedavi gerektiren bir rahatsızlık değildi bu). Benzer şekilde, çocuğunuzun gelişim ve öğrenme sorunlarına sahip olma riski taşıdığını biliyorsanız, ilerlemesini izleyebilir ve gerekirse terapiye başvurarak erkenden müdahale edebilirsiniz. Belki de çocuğunuzun kanser olma ihtimaline karşı tetikte olmak, belirtilerin farkına daha erken varmanıza ve böylece tedaviye daha erken başlanmasına olanak sağlayacaktır. Ancak kanser riskindeki artış oldukça küçük gibi görünüyor, bu nedenle bu bilginin işe yaramama ihtimali yüksektir.

Öte yandan teşhisi öğrenmenin bazı bariz dezavantajları vardır. Örneğin çocuğunuzun kanser olmasından duyacağınız endişenin zararı, bu bilgiden gelebilecek herhangi bir faydaya büyük ihtimalle ağır basacaktır. Öğrenmeyle ilgili sorunları olabileceğini bilmek de muhtemelen endişe verici olacaktır, oysa gelişiminin iyi olması hâlâ mümkündür. Peki ya damgalanma? Sendromu olduğunu bilen başkaları çocuğunuza nasıl bakacak? Onunla olan ilişkiniz nasıl etkilenecek? Davranışlarınızı aşırı koruyucu olmak yönünde mi değiştireceksiniz? Anne babanıza, diğer akrabalarınıza, arkadaşlarınıza, çocuğunuzun gittiği okula ne söyleyeceksiniz?

Bunların hiçbirinin basit bir yanıtı yoktur. Tüm bu endişeleri, belirsizliği ve muğlaklığı hayatlarına sokmak üzere olduğumu bilerek bir aileyle konuştuğum zamanlar oluyor ve doğru şeyi yapıp yapmadığımdan emin olamıyorum. Bu mutlu, sevgi dolu anne babaları bir süre daha rahat bırakmak daha iyi olmaz mı? Teşhis koymadan önce bir sorun ortaya çıkana kadar beklemek daha iyi değil mi?

Elbette çoğunlukla öyle olmuyor. İnsanlar bize sorularına yanıt almak için geliyorlar ve haklı olarak, bu cevapları onlara sunmak için elimizden geleni yapmamızı bekliyorlar – böylelikle, kötü haber alma olasılığını da kabul etmiş oluyorlar. Bilgi sahibi olmanın genellikle çocuğa ve aileye doğrudan yarar sağladığını bilmek biraz rahatlatıyor (sendromla ilişkili henüz teşhis edilmemiş bir sağlık sorununun öğrenildiği ve tedavi edildiği durumlarda olduğu gibi). Bir de gelecekte doğacak olan çocuklarda tekrar ortaya çıkma şansı yüksek olan genetik bozukluklar var. Çiftlere başka türlü düşünmeyecekleri seçenekler sunduğu için bunu bilmek faydalıdır (bunu da-

ha sonra, özellikle 11. Bölüm’de daha etraflıca ele alacağız).

En iyi dismorfolog bile birçok farklı sendromun her biri için ilk bakışta teşhis koyamaz, bu yüzden bize yardımcı olacak araçlarımız var. Bu araçların en eskisi tabii ki kitaplardı. Dismorfoloji kitaplarının en ünlüsü *Smith’s Recognizable Patterns of Human Malformation*’dır (Smith’in İnsan Malformasyonunun Fark Edilir Örüntüleri). İlk olarak 1970’te yayımlanan bu kitap, yaygın olan ve pek yaygın olmayan sendromlara ilişkin bir elkitabıdır. Başlıca özelliklerine göre gruplandırılmış her sendrom için bir sayfa açıklama ve söz konusu durumun karakteristik özelliklerini taşıyan kişilerin birkaç fotoğrafı vardır. *Gorlin’s Syndromes of the Head and Neck* (Gorlin’in Baş ve Boyun Sendromları), *Smith’e* benzer içeriğe ama daha geniş bir kapsama sahip olan 1964 tarihli devasa bir kitaptır. *Gorlin’in* son baskısının editörlerinin ve yazarlarının listesi, modern dismorfolojinin ünlüler geçidi gibidir: ünlü Hollandalı dismorfolog Raoul Hennekam; Britanyalı dismorfologların duayeni Di Donnai; iki büyük Kanadalı, Judith Hall ve Judith Allanson; Bob Gorlin’in kendisi, M. Michael Cohen ve diğer Amerikalılar.

Stajyerken ve genetikçi olarak ilk günlerimde özellikle *Gorlin’e* bakardım. Klinikte gördüğüm bir hastanın yüzünü daha önce bir yerde gördüğümde emin olduğumu hissettiğimde, onunla eşleşebilecek sendromları araştırırdım. Yeni yıl için kararlar alan biri değilimdir, ama nadiren aldığım kararlardan biri, her gün *Gorlin’in* farklı bir sendromla ilgili olarak verdiği bilgileri okumaya biraz zaman ayırmam gerektiği idi.* Oradaki ayrıntıları ezberlemeye çalışıyordum, böylece bu ayrıntılarla bir daha karşılaştığımda hastalığın ne olduğunu anlayabilecektim. Bu çabayı birkaç günün ötesinde sürdürebilseydim kuşkusuz şimdi olduğumdan daha iyi bir dismorfolog olurdu.

İnsanlar sendromları resmi olarak tanımlamaya ve adlandırmaya başladıklarında, kendilerini dismorfolog olarak düşünmemişlerdi. Hiçbiri tıbbi genetikçi değildi, çünkü bizimkisi yeni bir uzmanlık alanı ve insanlar sendromları uzun bir süredir tanımlıyorlar. “Yeni”

* Bir gün Proust’un *Kayıp Zamanın İzinde*’sini de okuyacağım. Kesinlikle.

bir sendromu tanımlamak, aslında popülasyonda ezelden beri var olan bir şeyi keşfetme eylemidir. Vaiz kitabının dediği gibi, güneşin altında yeni bir şey yok. Modern tıptan önce, daha şiddetli seyreden pek çok sendromla doğan bebeklerin, bebeklik döneminin ötesinde hayatta kalamadığı doğru. Dolayısıyla, şimdi farkına vardığımız bazı örüntüler ancak yenilerde ortaya çıktı; potansiyel olarak her zaman var olmakla birlikte gerçekte yoktular. Ama insanların sendromları gözlemlediğine dair kayıtlar yüzyıllar öncesine dayanıyor. İki eski Mısır tanrısı olan Bes ve Ptah'da cücelik vardı (belki de aktör David Rappaport ve Peter Dinklage'da da olan akondroplazi). Bu tanrıların biçimleri hiç kuşku yok ki, çoğunlukla genetik nedenlerle kısa boylu olan gerçek insanlara aşinalığa dayanıyordu.

Daha sonra boyama teknikleri geliştikçe, sanatta belirli hastalıkların daha net tasvirleri görülmeye başlandı.¹ On beşinci ve on altıncı yüzyıllardan kalma eserlerde çeşitli meleklerin ve bebek İsa'nın yüzünde Down sendromuna ilişkin özellikler görmeye yönelik teşebbüsler oldu, ama bunların çoğu bana biraz zorlama gibi geliyor. Öte yandan on yedinci yüzyılda, büyük İspanyol ressam Diego Velázquez, kısa boylu insanlar içeren en az on tablo yapmıştı. *Sebastián de Morra'nın Portresi* gibi bazı tablolar (de Morra'da hiç şüphesiz akondroplazi vardı) yüzyıllar sonra güvenle teşhis koyulabilecek denli açık tasvirlerdir.

Daha yakın geçmişe baktığımızda, Amerikalı ressam Ivan Le Lorraine Albright'ın 1929 tarihli *Among Those Left* (Geri Kalanlar Arasında) adlı tablosu hiç kuşkusuz Noonan sendromlu bir adamı resmediyor – kardiyolog Jacqueline Noonan'ın bu hastalığı sistematik olarak ilk kez tanımlamasından otuz dört yıl önce.

Noonan sendromlu insanlar ortalamadan daha kısa boylu olma eğilimindedir. Birçoğu kalp problemleriyle doğar, özellikle kalbin sağ tarafı ile pulmoner arter (birkaç sayfa önce tanıştığımız, oksijenlenmesi için kanı akciğerlere taşıyan atardamar) arasındaki ana kapakçıkta daralma vardır. Bazıları okulda zorlanabilir, ama hepsi değil – Noonan sendromlu bir doktor tanıyorum. Başka sağlık sorunları da olabilir. Fakat Noonan sendromunu gerçekten tanımlayan şey hastanın görünüşüdür: sarkık gözkapakları; burundan kulaklara

doğru biraz aşağıya eğimli gözler; alçak yerleşimli ve geriye yatık olabilen kulaklar; geniş, hatta “perdeli” bir boyun. Bu şekilde yazıldığında, bu sendromun görüldüğü insanlar kalabalığın içinde göze çarparmış gibi geliyor ama çoğu, birbirine benzeyen normal görünümlü insanlardır. Çocuklar yetişkinliğe adım attıkça bu özellikler daha az belirgin olma eğilimindedir, bu nedenle bir çocuğa Noonan sendromu teşhisi koyduğumda ebeveyninden birinde de aynı sendromun olup olmadığını her zaman kestiremiyorum.

Noonan sendromlu kişilerde farklı olan bazı özellikler o kadar gizlidir ki, bakmayı bilmiyorsanız onları asla göremezsiniz. Özellikle parmak izleri böyledir. İnsanda üç temel parmak izi türü vardır: sarmal, kemer ve ilmek.* Büyütülmüş parmak izleri, el başparmağının derisinde (ya da ayak başparmağının derisinde – ama nedense ayaklardaki parmak izleri hiçbir zaman fazla ilgi çekmez) bir dizi paralel çıkıntı gibi görünür. Bu çıkıntılar, parmakların ve başparmağın ucundaki yumuşak kısımlar üzerinde çeşitli desenler oluşturabilir. Kemer şeklindeki izlerde, bazı çizgiler bir taraftan gelir, parmağın ucunu gösteren bir tepe oluşturur ve sonra diğer tarafa geçer. İlmeklerde ise bazı çizgiler yan (genellikle başparmağın uzağında olan) taraftan ortaya gelir veya ortadan geçer ve sonra geldikleri şekilde geri dönerler. Sarmallar söz konusu olduğunda, bazı çıkıntılar kendi uçlarıyla birleşerek bir oval oluştururlar, ama daha çok S harfine benzeyen çift sarmal gibi farklı biçimleri de vardır.

Kendi parmak izlerinize bir bakın. Muhtemelen parmaklarınızda ilmekler ve sarmallar vardır ve bir-iki kemer de bulunabilir. Eğer kolayca görülemiyorlarsa ve bir büyüteciniz yoksa bunları telefonunuzla fotoğraflayabilir ve resmi yakınlştırabilirsiniz (iyi aydınlatmanın faydası olacaktır). Bunu yaparken, avuç içlerinizdeki çizgilere ve parmaklarınızın avuç içleri tarafındaki kırışıklıklarına bir bakın. Bu çizgiler ve kırışıklıklar üzerinde çalışan dala dermatogli-

* İnsan genetiğiyle pek alakalı olmasa da, burada koalaların insanlarınkinden ayırt edilemeyen parmak izlerine sahip olduğundan bahsetmeden geçemeyeceğim. Yani hırsızlar yüksek bir pencereden içeri girdiyse ve alınan tek şey Avustralya’ya özgü bitkilerin bulunduğu vazodaki okaliptüs yapraklarıysa... polisteki parmak izi veritabanı suçluyu bulmakta pek yardımcı olmayabilir.

fık* deniyor. Özellikle genetik alanında çalışmaya başladığım dönemde, teşhis koyma çabasının bir parçası olarak parmaklara bakıp ilmekleri, sarmalları ve kemerleri saymak için epey zaman harcadık.

Bunu yapmamızın nedeni, belirli sendromlarda bu örüntüler arasında bazı farklılıklar olduğuna ilişkin gözlem. Noonan sendromu ve diğer bazı rahatsızlıkları olan kişilerde genel popülasyondan daha yüksek oranda sarmal yapı bulunur. Down sendromlu kişilerde genellikle tek bir enine avuç kırışıklığı vardır: Avuç içi boyunca, işaretparmağının hemen altından açılı olarak uzanan iki belirgin çizgi yerine, elde daha yatay olarak uzanan tek bir çizgiye sahip olma olasılıkları daha fazladır. Tek bir enine avuç kırışıklığınız varsa endişelenmeyin. İnsanların yaklaşık yüzde bir-ikisinin bir veya iki elinde bu normal bir varyasyon olarak ortaya çıkar. Aynı şekilde, çok fazla sarmalınız varsa veya hiç yoksa bundan da bir anlam çıkarmaya çalışmayın. Bunların çeşitli sendromlarla olan bağlantısı yeterince açıktır, ama o kadar çok normal varyasyon vardır ki tek başına bu bilgi oldukça anlamsızdır. Öte yandan bu, insanların anlam bulmaya çalışmasını engellememiş; dermatoglifler (parmak uçları, el ayaları ve ayak tabanlarındaki çizgiler) ile zekâ, kişilik özellikleri, kanser riski vb. arasında bağlantı kurmak için epeyce çaba sarf edilmiştir. Bugün bile paranızı seve seve alıp** parmak izlerinizi analiz edecek, size güçlü ve zayıf yönlerinizi anlatıp kariyer seçimleri konusunda tavsiyelerde bulunan bir rapor hazırlayacak şirketler var. Gerçi burç fallarına artık çevrimiçi ücretsiz olarak ulaşılabildiğinden, paranızı harcamanın en iyi yolu bu olmayabilir.

Noonan sendromlu kişilerde fazladan sarmalların yanı sıra parmak uçlarında genellikle fetal yastıklar –parmak uçlarının ortasında küçük şişlikler– bulunur. Bunlar da normal bir varyasyon olabilir. Ama tıpkı sarmallarda olduğu gibi, Noonan sendromlu insanlarda bunlar, gebe kalındıktan sonraki ilk aylarda, erken gelişim sırasında

* “Deri” (dermato-) ve “oyulmuş” (-gluphikos) anlamına gelen Yunanca kelimelerden türetilmiştir. Cildinizdeki oymaların incelenmesi – oldukça şiirsel.

** Avuçlarına para sıkıştırılmaya gerek yok. Kredi kartı iş görecektir.

ortaya çıkan bir şeylerin ipucudur. Parmak izleri, hamileliğin yaklaşık onuncu haftasından itibaren gelişmeye başlar ve yaklaşık on sekizinci haftaya kadar tamamlanır. Ultrason taramaları, gelişmekte olan Noonan sendromlu bir fetüsün bu süre zarfında cildinin altında tipik olarak fazla sıvı bulunduğunu göstermiştir, çünkü görünüşe göre bu sıvıyı boşaltacak sistem gerektiği gibi çalışmaz. Sonuçta kalıcı izler ortaya çıkar – parmak izi çıkıntıları oluşurken parmak uçları biraz şişer, bu da sarmalların görünmesini daha olası hale getirir ve orada deri biraz daha fazla büyüyerek fetal yastık olarak kalır. Daha bariz bir belirti de, boynun arkasında toplanan sıvının deriyi genişletmesi ve Noonan sendromlu bazı kişilerde görülen “perdeli” görünüme neden olmasıdır.

Bu nedenle, ellere erken gelişim sırasında gerçekleşen olaylar hakkında yazılmış bazı gerçek ipuçları olabilir. Günümüzde bunların en işe yarayanı muhtemelen kırıxıklığın *yokluğudur*. Nörolojik bir durumu olan bir çocuğun parmak eklemlerinde kırıxıklık olmadığını ya da hafif kırıxıklıklar olduğunu görürsek, bu bize kırıxıklıkların oluşması gereken dönemde o eklemlerin fazla hareket etmediğini söyler. Bu da çok erken yaşlardan itibaren olması gereken daha az hareket edildiği anlamına gelir ve örneğin, doğum sırasında nörolojik sorunlara neden olan bir şeyin gerçekleştiğine ilişkin olasılığı azaltır.

Yokluktan bahsetmişken, hemen hemen herkeste parmak izi vardır ama parmak izi olmayan bazı talihsiz kişiler de vardır. Bu bazen diğer sağlık sorunlarına eşlik eden bir durum olur, fakat “izole adermatoglifi” teşhisi konan bir avuç aile de vardır. Bunlar, tamamen sağlıklı olan ama avuçlarında parmak izi ya da doğal kırıxıklıkları olmayan kişilerdir. Bunun zararsız bir durum olduğunu düşünebilirsiniz, ki gerçekten de insanlık tarihinin büyük bir kısmında böyle olmuştur. Hatta 1890’larda parmak izlerinin adli vakalarda ilk kullanımından bu yana aktif olan (ama tespit edilemeyen) tek tük adermatoglifili suçlular için zararsız olmanın ötesinde iyidir bile. Fakat insanlar ülke sınırlarını aşmaya çalışırken adermatoglifinin giderek artan bir sorun olduğu ortaya çıkıyor. Giderek daha fazla ülke girişte parmak izini kullanmaya ihtiyaç duyuyor. ABD’deki göçmenlik me-

muruna neden parmak iziniz olmadığını açıklamaya çalıştığınızı hayal edebiliyor musunuz? Adermatoglifili aileler, bu durumu haklı olarak “göç erteleme hastalığı” olarak adlandırıyor.²

Adermatoglifi, betimleyici sendrom isimlerine iyi bir örnektir. İsim, durumu kısaca ve tam olarak açıklar: a- öneki, bir şeyin eksik olduğu anlamına gelir ve bu durumda eksik olan şey dermatogliflerdir. Bu ismi dermatogliflerin ne olduğunu bilmeden duysaydınız kulağa biraz gizemli gelebilirdi ama artık biliyor olduğunuza göre sözcüğü anlamak son derece basittir. Aynı mantıkla az çok betimleyici isimleri olan birçok sendrom daha vardır. Örneğin fibrodisplazi ossifikanz progresiva şu anlama gelir:

fibrodisplazi – fibröz dokudaki (bağlar ve tendonlar) bir anormallik

ossifikanz – kemikleşme

progresiva – ilerleyici

Fibrodisplazi ossifikanz progresivadan mustaripseniz, fibröz dokunuz giderek kemiğe dönüşür ve sizi yavaş yavaş hareketsiz hale getirir. Talihsiz ve kısıtlayıcı bir durumdur bu.*

Tıp öğrencilerinin Latince ve Yunanca bilmesi artık zorunlu değil, nitekim daha dolambaçsız bir şekilde betimleyici olan birçok sendrom adı da vardır. Doktorlar kısaltmaları sever ve genetikçiler de buna bir istisna oluşturmaz. Örneğin VACTERL, şu anomalilerin birlikteliğini ifade eder: Vertebra (omurgayı oluşturan kemikler) anomalileri, Anal anomaliler, Kardiyak (kalple ilgili) anomaliler, Trakeo-Özofageal fistül (soluk borusuyla yemek borusu arasında anormal bir bağlantı; bu rahatsızlık bir Amerikalı tarafından adlandırılmıştır), Renal (böbrekle ilgili) anomaliler ve Uzuv (*Limb*) anomalileri.

Bazen de zekice bir kısaltma yapma dürtüsü talihsiz sonuçlara yol açabilir. SHORT sendromunun özellikleri arasında kısa boylu ol-

* FOP’a yönelik henüz deneme aşamasında olan bazı potansiyel tedaviler var. Bunlardan bir ya da birkaçının işe yaraması için umutla bekliyoruz.

mak vardır,* ama SHORT sendromunun gerçek bir şey olduğunu ve sadece çocuğun ufak tefek olduğu anlamına gelmediğini açıklamak, bu durumdan mustarip olan bir çocuğun ebeveyni için tam bir karın ağrısı olsa gerektir. CHILD sendromu da aileler için can sıkıcıdır muhtemelen. PHACE sendromu gerçekten de yüzü etkiler ve sendromun adının bu şekilde yüze daha fazla dikkat çekmesi biraz acımasızcadır. SeSAME, CRASH ve RIDDLE sendromlarının hepsi biraz problemlidir, ama özellikle sonuncusu (*increased Radiosensitivity, mild ImmunoDeficiency, Dysmorphic features, and LEarning difficulties* – artan radyosensitivite, hafif bağışıklık yetmezliği, dismorfik özellikler ve öğrenme güçlükleri) daha da problemlidir. Hiç kimse, hastalık tanısı konmuş olmasına rağmen çocuğunun hâlâ bir bilmece olduğunu duymak istemez. ANOTHER sendromunu açıklamak ise gerçekten çok sıkıcı olurdu. CHIME ve TARP belki o kadar da kötü değildir, ama yeni bir sendroma kısaltma buluyorsanız muhtemelen en iyisi halihazırda anlamı olmayan bir şeyi seçmektir: CADASIL, CODAS, GAPO, MEDNIK ve MELAS gibi kısaltmaların hepsi bu anlamda oldukça güvenli görünüyor.

Sendromların sorunlu olabilecek tarafı sadece isimleri değildir. El ayasındaki enine tek katlanma çizgisini (*single transverse palmar crease*) ele alalım – yukarıda bahsettiğimiz, avuç içi boyunca uzanan tek çizgiyi. Bunun, bazı insanlarca bugün de kullanılan eski adı “simian kırışıklığı”dır. Bu bağlamda simian, maymun veya maymun benzeri anlamına gelir. Maymunların ve bizim dışımızdaki kuyruksuz maymunların hepsinin ellerinde aynı örüntü bulunmaz, ama bazılarında gerçekten de tek bir çizgi vardır. Öte yandan bu, bir çocuğu bir maymunla karşılaştırarak betimlemenin doğru olduğu anlamına gelmez.

Bazı sendromların ise çok sayıda ismi vardır. Bu konuda hepsini geride bırakacak olan, muhtemelen velokardiyofasiyal sendromdur

* *Short* kelimesi İngilizcede “kısa (boyu)” anlamına gelir. Paragrafın devamında geçen diğer kısaltmalardan PHACE’in okunuşu (feys) ile İngilizcede “yüz” anlamına gelen *face* kelimesinin okunuşu aynıdır. *Child* “çocuk” demektir. *Sesame*, *crash* ve *riddle* ise sırasıyla “susam”, “çarptırma” ve “bilmece” anlamına gelir. *Another* “bir başka”, *chime* “çan”, *tarp* da “tente” demektir. –y.n.

(VCFS – yeterince zararsız bir kısaltma). VCFS’li kişilerde yarık damak (“velo” damağa gönderme yapar), kalp anomalileri (“kardiyo”) ve genellikle hemen göze çarpmayan (kesinlikle anormal olmayan) kendine özgü bir yüz görünümü olabilir. VCFS için geçmişte ve şimdi kullanılan isimler şunları içerir:

- 22q11.2 delesyon sendromu – VCFS’li çoğu insanda 22. kromozomun küçük bir parçası eksik olduğu için bu ad verilmiştir.
- 22q11.2 mikrolelesyon sendromu – çünkü... eksilen parça bu kromozomun *minicik* bir parçasıdır.
- Monozomi 22q11.2 – 22. kromozomun küçük bir parçasının eksik olduğunu söylemenin başka bir yolu.
- CATCH22... nedenini boşverin, ama bunun tıbbi bir kısaltmanın nasıl *yapılmaması* gerektiğine dair bir başka güzel örnek olduğunu söylemek yeterli. Terimin yaratıcısı olan büyük İngiliz genetikçi Profesör Sir John Burn, 1999 yılında, terimin kullanılmasına başlanmasından sadece altı yıl sonra, verdiği adı geri çekerek bunu nazikçe kabul etmiş oldu.³ Burn’ün belirttiği gibi, Joseph Heller’in *Madde 22 (Catch-22)* adlı kitabında, Madde 22 kazanma ihtimalinin olmadığı bir durumu betimler* – bir kez daha, kendinize veya çocuğunuza uygulanmasını isteyeceğiniz bir şey değildir bu.
- CATCH fenotipi – hasta gruplarının CATCH22’yi eleştirmeleri karşısında sadece CATCH kısmını kullanmaya yönelik kısa süreli bir girişim.
- Konotrunkal anomali yüz sendromu (CAFS) – “konotrunkal”, bu sendroma sahip olan bebeklerde görülen belirli bir kalp malfor-

* Muhtemelen *Madde 22*’yi okumuşsunuzdur, ama her ihtimale karşı açıklayayım: Kitaptaki İkinci Dünya Savaşı pilotları için görev uçuşundan menedilmenin tek yolu deli olmaktır, ama (delilik gerekçesiyle) uçuştan menedilmeyi istemek akılcı düşünmenin kanıtıdır – bu durumda o kişi deli olamaz. Kitabın sözleriyle: “Orr’un daha fazla görev uçuşu yapmak için deli olması gerekirdi, akli başında olsa uçmazdı, ama akli başındaysa uçmak zorundaydı. Uçuş yaparsa deliydi ve uçuşu gerekmiyordu, ama uçuş yapmak istemiyorsa akli başındaydı ve uçmak zorundaydı.”

masyonları grubunu ifade eder; “yüz” ise karakteristik yüz görünümüne işaret eder.

- Ayrıca: DiGeorge sendromu, Sedláčková sendromu, Shprintzen sendromu, güçlü sendrom ve Takao sendromu.

Sendromun bu kadar çok isme sahip olmasının iyi bir nedeni vardır. Nispeten yaygın olarak görülmekle birlikte kendini farklı şekillerde gösterebilir ve bu nedenle de farklı insanlar tarafından birbirinden bağımsız olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, görünüşte birbirinden farklı olan bu durumların her birinin aslında aynı sendromun farklı biçimleri olduğu fark edilmiştir. Bugün bile, isimlerden bazılarının korunmaya değer olabileceğini öne sürenler vardır. Amerikalı pediatrik endokrinolog Angelo DiGeorge, sendromun yaşamı tehdit eden bir bağışıklık yetmezliğine neden olan özellikle şiddetli bir biçiminden etkilenen çocukları betimlemişti. VCFS’li çoğu insanın bağışıklık sistemleriyle ilgili sorunları yoktur. Akyuvarlarında bazı farklılıklar saptayabilirsiniz ama diğerlerinden daha fazla enfeksiyon söz konusu değildir. Bu nedenle, 22. kromozomunun sağ kısmında delesyon olan ve aynı zamanda ciddi bir bağışıklık yetmezliği görülen bir çocuk için belki de hâlâ DiGeorge sendromundan bahsetmeliyiz.

Yine de bir genetik sendromun tek bir adının olması genellikle en iyisidir. Bunun pek çok avantajı vardır – hasta gruplarının birbirini bulmasını kolaylaştırır, tıbbi literatürü birleştirir ve kafa karışıklığını önler.

Yukarıda listelenen adlardan DiGeorge ve Shprintzen, genetikçiler arasında en iyi bilinen ikisidir. 1990’larda bir süreliğine Shprintzen sendromu yerleşiklik kazanarak hastalığın tek adı olacaktı gibi görünüyordu. 1978’de, konuşma patolojisi konusunda uzman olan Dr. Robert Shprintzen ve meslektaşları, VCFS adını verdikleri durumdan mustarip olan on iki çocuğun betimlemesini yayımladılar. Aynı grup üç yıl sonra otuz dokuz kişiyi betimleyen ve durumun kalıtım modelini doğru bir şekilde açıklayan başka bir makale yayımladı. Takip eden yıllarda Shprintzen, VCFS anlayışımıza o kadar çok katkıda bulundu ki, bu alanda çalışan diğer kişiler bu

duruma Shprintzen sendromu demeye başladılar. Ama bildiğim kadarıyla Shprintzen'in kendisi bu adı hiç kullanmadı, her zaman orijinal terim olan velokardiyofasiyal sendrom terimini kullandı.

Eğer isim yerleşseydi, bu her ne kadar Robert Shprintzen'in hatası olmasa da, bir tür adaletsizlik söz konusu olabilirdi. 1955'te Eva Sedláčková,⁴ sonradan aynı sendroma sahip oldukları ortaya çıkan yirmi altı hastayı tanımlayan bir makale yayımlayarak Shprintzen'den yirmi küsur yıl önce davranmıştı. Makalesi Çekçe yazılmıştı, bu yüzden Shprintzen ve meslektaşlarının bundan haberdar olmaması şaşırtıcı değildi. O zamanlar Prag, yarık damak tedavisi bakımından Avrupa'daki önemli bir merkezdi ve Sedláčková sendromu terimi daha sonraki yıllarda Almanca ve Fransızca ders kitaplarına girdi, ama tanımladığı sendromun VCFS ile bağlantısının kurulması ve Sedláčková'nın başarısının İngilizce konuşulan dünyanın (ya da en azından İngilizce konuşulan dünyanın velokardiyofasiyal sendroma ilgi duyan bölümünün) dikkatini çekmesi 1990'ları buldu.

Bir sendroma kendi adınızı vermek biraz piyangoya benzer. Çoğunlukla işler yolunda gider – birisi, belirli bir sendromu ilk kez tanımlar; sonraki kişi hastalık hakkında bir makale yayımladığında, ilk tanımlayan kişinin adını sendroma ekleyerek onun ilk olduğunu kabul eder, böylece her şey yolundadır. Bununla birlikte, işlerin bu kadar basit olmadığı pek çok örnek de olmuştur – örneğin, VCFS'den her bahsettiğimizde belki de hepimiz Dr. Sedláčková'nın adını telaffuz etmek için elimizden geleni yapmalıyız. Ayrıca, geriye dönüp baktığımızda, belirli bir adın veya ad kombinasyonunun neden kullanıldığı her zaman açık değildir. Bazen orijinal makalenin yalnızca ilk yazarının, bazen de birden fazla yazarın adı kullanılır vb. Bazı hoş tuhaflıklar da olabiliyor. Örneğin –ki bu duruma dair bildiğim tek örnek bu– Cornelia de Lange sendromunda neden her zamanki gibi sadece soyadı yerine Dr. de Lange'in adı da var?

Bazen bir sendromun isimlendirilmesinde iki veya daha fazla doktorun adları birleştirilir. Kimi zaman bu, bir doktorun epey üretken olması nedeniyle olur ve ek bir adın kullanılması karışıklığı önler. Örneğin, Shprintzen adı başka bir sendrom için daha önce zaten kullanılmış olduğundan, sadece Shprintzen denmeyip Shprintzen-

Goldberg adı verilen bir sendrom vardır. Kafa karıştırıcı bir şekilde, Goldberg-Shprintzen adı verilen bir sendrom da vardır – aynı Goldberg, aynı Shprintzen ama tamamen farklı sendromlar. En fazla sayıda genetik sendroma ismini vermiş olan kişi muhtemelen John Opitz'dir. Adı Opitz G/BBB sendromu (Opitz G, Opitz BBB ve Opitz -Frias olarak da bilinir), Opitz C sendromu (Opitz trigonosefali sendromu olarak da bilinir), Opitz-Kaveggia sendromu, Bohring-Opitz sendromu ve Smith-Lemli-Opitz sendromlarının tümünde geçer. G, BBB ve C, Opitz'in 1960'larda ve 70'lerde yeni sendromları tanımlarken hastalarının adlarının baş harflerini kullanma eğiliminden gelir (örneğin tipik bir makalenin başlığı "Çoklu Konjenital Anomalilerin C Sendromu" idi). Bu alanda çalışan diğer kimseler bu uygulamayı benimsemedi; zaten (İngilizce) alfabedeki yirmi altı harf bittikten sonra pek faydası olmazdı.

Bu arada, Shprintzen'in Shprintzen sendromu teriminin kullanımıyla ilgili alçakgönüllülüğü alışılmadık bir durum değil. Jacqueline Noonan'ın⁵ tanımlamasından çok önce Noonan sendromuyla ilgili bazı raporlar vardı ve görünüşe göre kendi adının bu şekilde kullanılmasına alışması uzun zaman almıştı – yazdığı bir makalede Noonan sendromundan bahsetmesi için neredeyse on yıl geçmişti. 1968'de yayımlanan bir derginin özel sayısında, hastalıkla ilgili beş makaleden dördünün başlığında "Noonan sendromu" yazıyordu; beşinci makalenin yazarı ise Dr. Noonan'dan başkası değildi.

Bu alçakgönüllülük sadece geçmiş dönemlerde görülen bir şey değildir. Arkadaşlarım David Mowat ve Meredith Wilson diğer meslektaşlarıyla birlikte 1998 yılında, başka araştırmacıların kısa süre sonra Mowat-Wilson sendromu olarak adlandıracakları bir sendrom tanımladılar.* David ve Meredith sonunda bu ismi kullanan maka-

* Bir keresinde bir alışveriş merkezinde gördüğüm bir çocuğa Mowat-Wilson sendromu teşhisi koymuştum. Yürüyen rampadan aşağı iniyordum; çocuk da diğer taraftan tekerlekli sandalyeyle geliyordu. Kesinlikle tipik yüz hatlarına sahipti. Teşhis konusunda kafamda hiçbir şüphe yoktu. Birbirimize yaklaştığımız birkaç saniye boyunca, ailesiyle konuşsam mı diye düşündüm. Konuşursam kendimi kaba ve her şeye burnunu sokan biri gibi hissedecektim, ama ya aile çocuklarına koyulmuş olması gereken tanıyı bilmiyorduydu? Karar veremedim ve sonunda ka-

leler yayımlasalar da, kendilerinin “Mowat-Wilson sendromu” ifadesini kullandıklarını ben hiç duymadım. En fazla “MWS” kısaltmasını kullanmışlardır.

Nerede bir eğilim varsa, ona ayak direyen birileri de vardır elbette. 1998 tarihli makalelerine “Oro-palatal Displazi Bettex-Graf – Yeni Bir Sendrom” başlığını vererek, sendroma kendi isimlerini verme işini de bizzat üstlenen Dr. Bettex ve Dr. Graf’ın cüretine hayran olmamak elde değil.⁶ Ne yazık ki bu terim başkaları tarafından pek tutulmamış gibi görünüyor. Belki de bunun nedeni, sendromun başkalarınca gözlemlenip isminin benimsenemeyeceği denli nadir görülmesidir.

Sendromların adlandırılmasının tartışmalara yol açtığı durumlar olmuştur. Bazen bu anlaşmazlık, sendromu kimin önce tanımladığıyla ya da sadece ulusal gururla ilgilidir. Silver-Russell sendromu mu olmalı yoksa Russell-Silver sendromu mu? Silver Amerikalıydı, Russell ise İngiliz... Bilin bakalım Silver-Russell terimi nerede daha yaygın? Daha ciddi bir örnek vermek gerekirse, artık Hallervorden-Spatz hastalığından söz etmiyoruz, bu hastalığa pantotenat kinazla ilişkili nörodejenerasyon (kısaca PKAN) diyoruz.

Bunun nedeni, hastalığı tanımlamada öncelik konusundaki herhangi bir anlaşmazlık değil. 1922 tarihli bir makalede Julius Hallervorden⁷ ve Hugo Spatz, daha önce hiç rapor edilmemiş bir rahatsızlığı olan beş kız kardeşten bahsetmişti; makale önemli klinik ve patolojik ayrıntılar içeriyordu. Hallervorden, eski bir öğrencisi tarafından “sessiz, çekingen bir yapıya sahip” ve “kendini tamamen bilime ve nöropatolojiye adanmış, aynı zamanda sıcak, arkadaş canlısı ve ilham verici bir öğretmen” olarak tarif edilen öncü bir sinirbilimciydi. Başkaları onu “ince bir mizah anlayışına sahip olan iyi huylu ve mütevazı biri” olarak betimliyordu. Hallervorden tüm kariyeri boyunca 120 makale yayımladı ve tıp bilimine katkılarından dolayı birçok onur ödülü aldı. Yani Hallervorden her bakımdan iyi bir insandı, seçkin bir bilimadamıydı ve önemli bir nörolojik bozukluğu

rarsızlığım karara dönüşmüş oldu. Aile yanımdan geçerek otoparka gitti, böylece fırsatı kaçırdım. Yanlış bir şey yapıp yapmadığımı asla bilemeyeceğim.

bariz bir şekilde herkesten önce tanımlamıştı. Hastalığa ismini verip onurlandırmak için mükemmel bir kişi, değil mi?

Ve fakat... üzerinde çalıştığı bilimsel materyallerden bazılarının kaynağı pek de mükemmel değildi. PKAN'ın ilk kez tanımlanmasına yol açan çalışma Münih'te Hugo Spatz liderliğindeki bir enstitüde gerçekleştirildi. Hallervorden 1930'ların ve 40'ların sonlarında Berlin'de çalışıyordu. O zamanlar Nazilerin "ırksal hijyen" doktrini kapsamında, zihinsel bakımdan kusurlu kabul edilen veya malformasyonlar nedeniyle fiziksel bakımdan engelli olan çocuklar sistematik olarak öldürülüyordu; ayrıca psikiyatri hastanelerinden alınan 70.000'den fazla kişinin gaz verilerek öldürüldüğü T4 programı da yürürlükteydi. Hallervorden belli ki tüm bunları, çalışmaları için materyal elde edebileceği harika bir fırsat olarak görmüştü. 1942'de, "Geri zekâlı bireylere ait 500 beyni kesip incelemeyi başardım," diye yazmıştı. İncelediği beyinlerin kaynağının tamamen farkındaydı. Şöyle dediği söylenir: "Bunu yapacaklarını duyunca, onlara gidip dedim ki: 'Bakın çocuklar, eğer tüm bu insanları öldürecekseniz, en azından beyinlerini çıkarın da araştırma materyali olarak kullanılabilsin.'" Kendisine kaç beyni inceleyebileceği sorulduğunda, "Sınırsız sayıda – ne kadar çok, o kadar iyi," yanıtını vermişti. Bu hikâyede bundan daha fazlası ve daha kötüsü var, ama demek istediğimi anlamışsınızdır. Dolayısıyla Hallervorden-Spatz hastalığı yerine PKAN diyoruz.

Adını o hastalığı ilk keşfeden kişiden alan genetik sendromlar arasında en ünlüsü Down sendromudur.* Britanyalı doktor John

* "Down'ın sendromu" (*Down's syndrome*) değil. Sendrom isimlerinde iyelik halinin kullanımı devam etse de, en azından 1980'lerin başından beri bunun yanlış olduğu kabul ediliyor. Down, sendromun sahibi değildi, ayrıca kendisinde bu sendrom yoktu. Belki de iyeliği hak eden tek isim, Trousseau belirtisidir (*Trousseau's sign*). On dokuzuncu yüzyılda yaşamış bir Fransız doktor olan Trousseau, kanserli kişilerin deri altındaki kan damarlarında bazen pıhtı oluştuğunu ve bunun da iltihaplanmaya neden olduğunu fark etti; bu sorun vücutta bir yerden bir yere hareket eder ve bu nedenle göçmen tromboflebit olarak bilinir. Talihsiz Trousseau'nun kendisinde göçmen tromboflebit durumu ortaya çıktığında kendi mide kanserini teşhis etti, bu da söz konusu belirtiyi gerçekten de "Trousseau'nun belirtisi" kılıyordu.

Langdon Down,⁸ 1860'ların başında Earlswood Akıl Hastanesi'nin başhekimiydi. Down, acımasız ve pis bir kurumu, mahkûmlara nezaketle ve insanca muamele edilen bir kuruma dönüştürerek iyi bir iş çıkarmış gibi görünüyor. Kurumdaki hastaları inceleme fırsatı yakalayan Down, 1866'da ünlü "Geri Zekâlıların Etnik Sınıflandırması Üzerine Gözlemler" adlı makalesini yayımladı. Yalnızca birkaç sayfa uzunluğundaki makale Down'ın adını tıp tarihine yazdırabilmişti. Bugün Down'ın kullandığı dil bizi rahatsız etse de, makalesi büyüleyici ve okumaya değerdir. Down, kendi ifadesiyle "doğuştan gelen zihinsel lezyonları" sınıflandırmanın zorluğuna işaret ederek başlar – yüz elli yıldan uzun bir süre sonra hâlâ boğuştuğumuz bir sorun. Mevcut sınıflandırma sistemlerini eleştirir ve ardından, sorunun doğumdan önce mi yoksa sonra mı ortaya çıktığı sorusunu ele alarak, özellikle çevresel etkiler olmak üzere, göz önünde bulundurulması gerekebilecek bazı olası nedenleri araştırır. "Hemşire çocuğa afyon vermiş miydi? Küçük çocuk herhangi bir kaza geçirmiş miydi?" vb.

Down, "annenin düşüncelerinin", durumla ilgili olabilecek veya olmayabilecek bir dizi olası nedeni belirlemiş olabileceğine dikkat çeker. Bu durum bugün de geçerlidir: Bir malformasyonla doğan veya engelli teşhisi konan bir çocuğun ebeveyni sık sık, bunun sorumlusunun hamilelik sırasında gerçekleşen bazı olaylar –stres, çalışılan iş nedeniyle kimyasallara maruziyet veya bebek odası boyanırken ortaya çıkan kokular vb.– olup olmadığını merak eder. Yapabileceğim en yararlı şeylerden biri bu konuda garanti vermektir, çünkü endişe edilen şey çok nadiren çocuğun sorunlarının gerçek nedenidir.

Modern bir bakış açısıyla Down'ın doğru yoldan saptığı nokta, gördüğü farklı durumları sınıflandırma biçimidir: ırka göre sınıflandırma. "Avrupa kökenli olmasına rağmen beyaz zenciler" olarak adlandırdığı "Etiyopya varyetelerine" ve "Malay varyetelerine" ait örnekleri tanımlar; bu terimlerle hangi durumlardan bahsettiği açık değildir. Bununla birlikte, "büyük Mongol ailesinden" söz ettiğinde ne demek istediği gayet açıktır, çünkü Down sendromu için kullanılan "mongolizm" terimi en azından 1960'lara ve muhtemelen son-

rasına kadar da yaygındı.⁹ Down, bazı hastaların yüzlerinde Orta Asya kökenli insanların yüzlerine benzerlikler görmüş ve *hastalarının aslında Asyalı olduğu sonucuna varmıştı*. Kendisi ilginç bir şekilde, bunun doğruluğu halinde ırklar arasındaki farklılıkların yalnızca yüzeysel olduğu ve gözlemlerinin “insan türünün birliği lehine bazı argümanlar sağladığı” sonucuna varır.

John Langdon Down ile aramızdaki yüz elli yıllık bilimsel ilerlemeden sonra onun düşünce öncüllerini ve vardığı sonuçları eleştirmek kolay. Ama ünlü makalesi (ve sonraki yazıları) bazı yararlı ve doğru klinik bilgiler içerir. Doğru bir şekilde gözlemlediği gibi, Down sendromu doğuştan gelir ve asla doğumdan sonraki kazalardan kaynaklanmaz. Bu duruma sıklıkla eşlik eden bazı fiziksel özellikleri ve ayrıca kişilik özelliklerini de betimler: “Bunlar esprili insanlardır ve absürdlükleri sezme güçleri, taklit becerilerine renk katar.” Down, bu durumdaki bireylerin genellikle konuşabildiğine ve fırsat verildiğinde el becerileri öğrenebildiğine dikkat çeker. Down’ın meselelere olan yaklaşımı temelde insancıldır ve bu da kendisinden sonra gelenlerin her zaman ulaşamadığı bir standarttır.

İnsan dışındaki canlılara ilişkin olan biyolojide, yeni türlerin isimlendirilmesi konusunda katı bir kural vardır: Öncelik her şeydir. Bir türü ilk tanımlayan kişi isimlendirme hakkını alır. Bu kural, Hugh Edwin Strickland’ın çabalarıyla yerleşmiştir. Strickland 1837’de, o zamanlar kaotik olan durumu düzenlemek üzere bir dizi kural önermişti.¹⁰ O dönemde türlerin adlandırılması belirsizliklerle dolu bir meseleydi; insanların türleri tekrar tekrar adlandırmaya çalışması yüzünden birçok türün çok sayıda farklı adı vardı. Bir doğabilimci olan Strickland, şakrakkuşunu “kömürbaş” olarak yeniden adlandırmaya yönelik 1834 tarihli bir öneriyi okuduğunda harekete geçti. Şakrakkuşlarının kafası siyah olsa da, bu öneri Strickland için bar-dağı taşıran son damla olmuştu; hemen, tanımlamayı ilk yapan kişiye öncelik verilmesini de içeren yirmi iki kurallık bir başlangıç yönergesi üzerinde çalışmaya başladı.

Strickland’ın Britanya Bilimsel İlerleme Kurumu’nu kuralları benimsemeye ikna etmesi birkaç yıl aldı; tüm bilim camiasının bu standardı benimsemesi ise daha da uzun sürdü. Daha sonra Strick-

land'ın kuralları biraz değişerek mevcut Uluslararası Zoolojik Adlandırma Kodu* haline geldi; bir yüzyıldan uzun süredir, yorumlama konusunda ara sıra tartışmalar olsa da artık herkes tarafından kabul edilen açık kurallar var** – her ne kadar bu kurallar bazen zoolog olmayan bizlerin talihsiz bulabileceği kararlara yol açabilse de. Örneğin, harikulade bir ismi olan dinozor *Brontosaurus*'un (“gök gü-rültüsü kertenkelesi”) yalnızca *Apatosaurus*'un (“aldatıcı kertenke-le”) bir varyantı olarak kabul edildiğini duymuş olabilirsiniz (orta-lama uzunluğu 20 metrenin üzerinde ve ağırlığı yaklaşık 20 ton olan bir hayvanın ne kadar aldatıcı olabileceğini hayal etmek biraz zor gerçi). *Brontosaurus* adı rafa kaldırıldı çünkü ilk kez tanımlanan *Apatosaurus*'tu – amatör dinozor severler için ağır bir darbe.*** İt-faiyeci olmak yerine paleontolog olmayı hayal ederek büyüyenleri-miz bunu sindirmekte zorlanabilir, ama en azından ortada tutarlı bir kurallar dizisi var.

Bazı keyfilikleri olsa da, sendromları adlandırmak için kullanılan mevcut sistemin belirli bir cazibesi vardır. Öte yandan belki ge-netik alanında çalışan bizler de, biyolojinin geri kalanına katılarak isim seçiminde daha sistematik bir yaklaşım benimsemeliyiz.

İsimleri nasıl verilmiş olursa olsun, çok fazla sayıda sendrom vardır. Bu da şu anlama gelir: Bir dizi temel sendrom ile –dismor-foloğun beceri ve deneyimine bağlı olarak– bazı ekstra sendromla-rın ötesinde, başarılı bir dismorfolog olmak istiyorsanız yardıma ih-tiyacınız olacaktır. Bu yardım, *Smith* ve *Gorlin* gibi kitaplardan ge-lebilir. Londra Dismorfoloji Veritabanı ve Avustralya veritabanı POSSUM (Standart Sendromlar ve Tanılanmamış Malformasyonla-rın Resimleri) gibi aranabilir veritabanlarından da gelebilir. Bunlar

* Ayrıca Uluslararası Botanik Adlandırma Kodu da vardır.

** Ne yazık ki, Strickland zaferini görecektir 1853 yılında, daha kırk iki yaşındayken, korkunç bir demiryolu kazasında öldü. İçinden paralel tren raylarının geçtiği bir demiryolu hattı inşaatının açığa çıkardığı jeolojik tabakaları incelemeye gitmişti. Karşıdan gelen bir yük treni gördüğünde diğer hatta geçti ama bu kez de ters yönde hareket eden bir ekspres tren kendisine çarptı.

*** 2015 tarihli bir makale, *Brontosaurus*'un gerçekten de *Apatosaurus*'tan farklı bir hayvan olduğunu ileri sürerek bu ismi diriltmiş olabilir. Daha fazla fosil bulunana kadar mesele çözülmeyecek gibi görünüyor.

gerçekten çok işe yarayabilir. Tıbbi genetikte yeni bir stajyer olarak, ilk kez bilinmeyen bir sendromu olan bir çocuğu görmem istendiğinde, yoğun bakım ünitesinden genetik bölümüne gittim, çocuğun klinik bulgularını POSSUM'a girdim ve doğru tanı geldi. "Dismorfoloji kolaymış!" diye düşündüm. Bunun bir kez daha olması *yıllar* aldı.

Son zamanlarda, hasta fotoğraflarını (üç boyutlu olanlar da dahil) hasta fotoğrafı veritabanlarıyla eşleştirmek amacıyla, değiştirilmiş yüz tanıma yazılımı kullanma çabaları artıyor. Teknoloji şu an oldukça iyiye gidiyor, her ne kadar onu muhtemelen gereksiz kılacak olan başka teknolojiler gelmekte olsa da (5. Bölüm'de gördüğümüz gibi).

Ama nihayetinde bir dismorfologun en iyi yardımcısı genellikle diğer dismorfologlardır. Her pazartesi öğleden sonra, bölümümüzün üyeleri bir araya gelir ve önceki hafta görülen her hastayı tartışır. Bu gözden geçirme toplantısı sadece dismorfoloji için değil, karşılaştığımız tüm nadir durumlar için gereklidir; her hasta adeta kendi durumuna ilişkin ikinci (ve üçüncü, dördüncü, beşinci) bir görüş alır. Toplantıda bize gelen hastaların fotoğraflarını gösteririz: Yüzler, eller, ayaklar, doğum lekeleri, ipucu olabileceğini düşündüğümüz her şey paylaşılır. Dismorfolojinin kendine ait jargonu vardır – yalnızca kulağın şeklini tanımlarken, heliks, antiheliks, crus, tragus, konkadaki farklılıklar hakkında konuşabiliriz ve bu liste böyle uzayıp gider. 2009 yılında Alasdair Hunter ve meslektaşları, bir dismorfologun kulağı nasıl betimlediğini açıklayan ve yetmişden fazla şekil içeren yirmi bir sayfalık bir makale yayımladı.

Bu makale, "morfolojinin öğeleri" başlıklı bir dizideki makalelerden yalnızca biriydi. Tanıya ulaşmada yardımcı olabilen ayırt edici birçok özellik vardır. Biraz küçük bir kulak bunlardan biri sayılmaz çünkü çok yaygın görülür. Gelişirken birinin avcunda ezilip sıkıştırılmış gibi buruşuk görünen bir kulaksa iyi bir ayırt edici özelliktir ve sizi teşhise götüren şeyin büyük bir parçası olabilir.

Herhangi bir beceri için geçerli olduğu gibi, bazı dismorfologlar diğerlerinden daha iyidir. Ben ve hastalarım şanslıyız, zira bu konuda gerçekten çok iyi olan birkaç dismorfologla çalışıyorum. Yıl-

lar boyunca, belirli bir hasta hakkında hiçbir fikrim olmadan klinikten geldiğim pek çok durumda o öğleden sonraki değerlendirme toplantısında içimizden biri doğru tanıya yol açan bir öneride bulundu.* Özellikle meslektaşım Rani Sachdev tanı konusunda tazi gibidir; ona bir teşhis kokusu verdiğinizde onu bulana kadar pes etmez. Pek çok kere, salı sabahı işe geldiğimde, Rani'den gecenin bir yarısı yollanmış, ek kısmında birkaç makale bulunan bir e-posta aldığım olmuştur: “Ed, çünkü toplantıda bahsettiğin hastanı düşünüyordum da, X sendromu olabilir mi diye merak ettim. Şu makalelere bir bak istersen, ne düşüneceksin bakalım.”

Odadaki tüm bu uzmanlara, dahası kitaplara, veritabanlarına ve çevrimiçi kaynaklara rağmen, yakın zamana kadar isabet oranımız feci düşüktü. Konması gereken bir tanı olduğunu biliyor ama ne olduğunu çözemiyorsanız ve meslektaşlarınız da çözemiyorsa (Rani bile), bu belki de Dismorfoloji Kulübü'ne havale edilmesi gereken bir vakadır.

Dismorfoloji Kulübü şüphesiz dünyanın en tuhaf kulüplerinden biridir. Üyelik için başvuramazsınız, ama kulübe yalnızca üyeler katılabilir. Devam etmek isteğe bağlı (ve bir ayrıcalık) olduğu için istediğiniz zaman toplantılara katılmayı bırakabilirsiniz, ama üyelikten istifa edemezsiniz. Kulüp yılda iki kez toplanır. Kuralları azdır. Kısa ve öz konuşmanız gerekir. Toplantıya bir “bilinmeyenle” (tanı koymayı umduğunuz hastanın fotoğraflarıyla) gelerseniz, aynı zamanda bir “bilinen” de getirmelisiniz (tanı koyduğunuz, tercihen nadir görülen ve az bilinen bir sendromu olan bir hastanın fotoğraflarını yani). En önemlisi, orada bulunmayan ancak kulübün başarısı için elzem olan hastaların ve ailelerinin mahremiyetine saygı göstermelisiniz.

Kulübün merasimleri hep aynıdır. Yılda bir kez Avustralasya İnsan Genetiği Derneği'nin yıllık bilimsel toplantısında ve bir kez de Avustralya'da bir yerde bağımsız bir toplantıda buluşuruz. Katılımcılar tıbbi genetikçiler ve tıbbi genetik alanındaki stajyerlerdir; top-

* Sadece bir-iki kere bunun tersi olup da benim önerilerim doğru tanıya ulaşmamızı sağladı – ama bu istisnaları hatırlıyor ve onlara çok değer veriyorum.

lantı başkalarına kapalıdır. Kişi başına iki hasta kuralı katı bir şekilde gözetilir, ama stajyerler de konuştuğu için onlar aracılığıyla başka hastalardan da bahsedebilirsiniz. Zaman kısıtlıdır, ama herkes kısa ve öz konuşma konusunda başarılı değildir; hastanın aile hikâyesinin temel özellikleri, tıbbi hikâyesi, muayene bulguları ve daha önce kendisiyle ilgili yapılan incelemeler özetlenir ve fotoğrafları gösterilir (ilgili ailelerin veya bireylerin rızasıyla). Amaç, meslektaşlarınızı eğitmek ve hastalarınıza tanı koymaya yönelik ipuçları elde etmektir. Değerlendirme toplantısında fazladan birkaç görüş dinlemek yerine, genellikle ziyaret eden bir uluslararası uzmanın da katılımıyla, vakalar hakkında çok sayıda uzman yorumu alırsınız. Harika bir kurumdur bu kulüp.



İşte, Dianne'e teşhis koymaya çalışırken elimdeki araçlar bunlardı. Ama sonunda, tamamen farklı bir araç seti kullanarak teşhisi koydum: tembellik ve şans.

Dijital fotoğrafçılık ortaya çıkmadan önce kliniğe iki fotoğraf makinesi götürürdük. Bunlardan biri Polaroid Instamatic ve diğeri de standart bir fotoğraf makinesiydi. İlki, değerlendirme toplantısında elimizde en azından bazı fotoğrafların bulunması için kullanılıyordu, ikincisi ise hastanın dosyasına koymak üzere daha kaliteli fotoğraflar çekmek içindi. Haftada en az bir kez, basılacak film rulolarını gidip bırakırdık. Basılan fotoğraflar ilgili genetikçiye veya stajyere verilirdi ve bu kişi de fotoğrafların doğru dosyaya koyulmasını sağlardı.

Ya da genetikçi tembel veya işlerini yapmayı erteleyip duran biriyse, fotoğrafları masasının üzerinde bırakır ve onlar konusunda bir şeyler yapacağı günü beklerdi. Dianne'in fotoğrafı da birkaç ay boyunca bana gülümseyerek bir yığın evrakın üzerinde öylece durdu. Birinin fotoğrafına aylarca günde birkaç kez baktığınızda onun tam olarak neye benzediğini bilirsiniz, ki Dianne'in durumda bu çok işe yarar.

Bir gün, tamamen farklı bir konuda bir makale aramak için, abone olduğumuz çeşitli genetik dergilerinin bulunduğu odaya gittim.

American Journal of Medical Genetics'in ilgili nüshasını karıştırıyordum ve aniden Dianne'in tam karşımda bana baktığını gördüm. Makaledeki çocuk onun ikizi gibi görünüyordu! Cantú sendromu olarak bilinen durumu anlatan makaleyi heyecanla okudum. Makaleye göre Cantú sendromlu çocuklar erken doğuyor ve beklenenden daha ağır oluyordu. Vücutlarında çok fazla kıl olmasının yanı sıra büyük bir kalpleri, genellikle patent (açık) duktus arteriyozusları ve yüzlerinin belirgin bir görünüşü vardı. Bunların hepsi Dianne'de görülenlere tam olarak uyuyordu. Cevabın bu olduğuna dair aklımda hiçbir şüphe yoktu.

Bir sonraki Dismorfoloji Kulübü toplantısında, katılan meslektaşlarımı şaşırtacağım beklentisiyle, bilinen bir tanı olarak Dianne'in resimlerini gösterdim.* Tıp literatüründe Cantú sendromuyla doğan sadece bir avuç insan tarif edilmişti; adı bile kesin olarak kararlaştırılmamıştı. Şaşırtıcı bir şekilde, Yeni Zelandalı Stephen Robertson, odanın arkasından söz alarak tanıyı doğru tespit etti. Kısa zaman önce, benim kullandığım yaklaşım yerine, gerçek tanı koyma becerisini kullanmayı içeren daha geleneksel bir yaklaşım aracılığıyla hastalarından birine aynı teşhisi koymuştu. Steve ile birlikte hastalarımızı anlatan bir makale yazmaya karar verdik.

Bu teşhis Dianne ve ailesi için ne anlama geliyordu? Başlangıçta, düşündüğünüz kadar çok şey ifade etmiyordu. Bu sendromun teşhis edildiği çok az çocuk vardı, dolayısıyla Dianne'den ve o sıralarda görmeye başladığımız diğer hastalardan, ailelerin bizden öğrenebileceğinden çok daha fazlasını öğreniyorduk. Sonuç olarak, Dianne dört farklı bilimsel makalede yer aldı. Her şeye rağmen ailesine verebileceğimiz bazı yararlı bilgiler vardı. Dianne biraz yavaş geliyordu, özellikle oturma ve yürüme konusunda yavaştı. Bunun Cantú sendromlu çocuklarda yaygın bir örüntü olduğunu zaten biliyorduk, ama en azından bazılarının normal gelişim ve normal zekâya sahip olduğunu da biliyorduk.** Bu da Dianne'in geleceği hak-

* Tamam... Dismorfoloji Kulübü'nün üçüncü bir amacı daha var. Hava atmak.

** Daha sonra, Cantú sendromlu insanların çoğunun normal zekâya sahip olduğunu öğrenecektik. Cantú sendromlu bir psikolog ve bir doktorla tanıştım, nitekim artık zihinsel engelliliğin Cantú'da kural değil istisna olduğunu biliyoruz.

kında ailenin içini temkinli bir şekilde rahatlatılabileceğimiz anlamına geliyordu.

Tipik olarak yeni bir sendrom tanısı koyulan bir çocuğun ebeveyni, soruna neyin sebep olduğunu ve başka çocukları olursa bunun tekrar karşısına çıkıp çıkmayacağını bilmek ister. O zamana kadar bunun otozomal çekinik (resesif) bir durum olduğu, hem anenin hem de babanın taşıyıcı olması gerektiği ve bu sendromla doğan bir çocuğun gelecekteki kardeşlerinin de aynı sendromla doğma şansının dörtte bir olacağı düşünülüyordu. Steve ile makalemizi yazarken sendromla ilgili tüm tıbbi literatürü okuduk. Bu o kadar da zor değildi çünkü bizim makalemiz bu konuda yayımlanan yalnızca altıncı makale olmuştu. Daha önce sadece on iki kişiye bu tanı konmuştu. Bunun çekinik bir genetik bozukluk olarak düşünülmesinin nedeni, sendromu tanımlayan ilk makalede, sendromsuz anne babadan sendromlu iki çocuğun doğduğundan bahsedilmesiydi. Başka bir ailede ise, bu sendromla doğan çocuğun ebeveyni birbirinin kuzeniydi. Çekinik kalıtımın bir göstergesidir bu, çünkü akrabalarımızla genlerimizi paylaşıyoruz (ve böylece aynı hatalı geni paylaşma olasılığımız daha yüksektir).

1997'ye gelindiğinde, Cantú ve grubu bu konuda tereddüde düşmüştü¹¹ çünkü birden fazla çocuklarında bu sendrom görülen başka bir aileye rastlanmamıştı. 1998'de makalemizi yazdığımızda, gördüğüm kadarıyla Cantú sendromlu kişilerin sahip olduğu otuz dokuz erkek ve kız kardeş içinde sadece biri (ilk makalede geçiyordu) aynı sendromla doğmuştu. Biz ise bu sayının dokuz ya da on olmasını bekliyorduk, yani arada epey fark vardı, ki bu da çekinik kalıtımın olası olmadığına dair güçlü bir kanıttı. Artık bunun otozomal baskın (dominant) bir hastalık olduğunu biliyoruz – Cantú sendromunun ortaya çıkması için genin iki kopyasından sadece birinin hatalı olması yeterli. Bazen hatalı gen, sendromun gözlemlendiği bir anne ya da babadan alınır, o da onu anne ya da babasından almış olabilir; bazen yumurta veya spermde değişiklik meydana gelir ve bunların birleşmesiyle Cantú sendromlu bir çocuk doğar. Peki ama nasıl olur da sendromun gözlenmediği anne babadan sendromun gözlemlendiği iki çocuk doğabilir? Bu, neredeyse kesinlikle, bu çocukların anne

ya da babasının gonadal mozaik olmasından kaynaklanan bir durumdur (hatırlarsanız mozaiklik 5. Bölüm’de anlatılmıştı).

Dianne’in bilimsel literatürde ilk kez yer almasını takip eden yirmi yıl boyunca Cantú sendromunun hikâyesi, uluslararası işbirliği ve dostluğun, göz kamaştıran bir bilimsel kavrayışın, yavaş ve sabırlı bir ilerlemenin hikâyesi oldu. Amerikalı genetikçi Kathy Grange* 2006 yılında Cantú sendromlu kişilerin, minoksidil adı verilen bir ilaçla tedavi edilen kişilerle pek çok ortak noktası olduğuna ilişkin çarpıcı bir gözlem yaptı.¹² Minoksidil artık asıl kullanım amacı olan yüksek tansiyonun tedavisi için nadiren kullanılıyor, ama (krem formunda) hâlâ çok popüler çünkü saçları uzatıyor ve kelliği engelleme amacıyla merhem olarak kullanılıyor. Kathy, bir şekilde, giderek belirsizleşen bir tedavinin yan etkileri ile genetik bir durum arasında bağlantı kurmuştu.

Parlak bir tanı uzmanının televizyon versiyonunu düşündüğünüzde aklınıza kim geliyor? Dr. House, belki. Belki *Scrubs*’daki öfkeli Perry Cox veya *ER*’daki (George Clooney’nin canlandırdığı) Dr. Ross. Bu karakter genellikle iddialı, çoğu zaman eksantrik ve (belki *Grey’s Anatomy*’deki bazı karakterlerin dışında) neredeyse her zaman erkektir. Kathy –tatlı dilli, sakin ve nazik bir kadın– bu klişeden daha uzak olamazdı. Ama çok parlak olduğuna hiç şüphe yok.

2012 yılında, dünyanın dört bir yanında Cantú sendromlu insanların gören doktorlarla çalışan iki Hollandalı grup, *ABCC9* adlı bir gen ile Cantú sendromu arasındaki bağlantıyı birbirlerinden bağımsız olarak keşfettiler.** Dianne bu keşfe yardımcı olan hastalardan biriydi (bir tıp dergisinde üçüncü kez yer alıyordu). Hollandalı gruplar tam olarak ne bulmuşlardı?

* Bilimsel yayınlarında ve e-posta adresinde Dorothy K. Grange olarak bilinir ancak arkadaşları ona Kathy diye hitap eder.

** Bu tür şeyler bilimde oldukça sık gerçekleşir. Bir derginin aynı sayıda, farklı grupların aynı keşfi bildirdiği iki makale yayımlaması hiç de alışılmadık bir durum değildir. Bazen eşzamanlı çıkan yayınlar tesadüf değildir – taraflar birbirlerinin çalışmalarından haberdar olmuştur ve birbirlerini çıngememek için yayınlarını koordine ederler. Ama böyle bir ayarlama olması için keşfin aynı anda yapılmış olması gerekir.

Vücut hücreleri yağlı bir zarla çevrilidir. Bir hücrenin çizimini gördüğünüzde, bu zar tipik olarak pürüzsüz ve kesintisiz bir yüzey gibi görünür. Aslında bu zar birçok farklı iş yapan proteinlerle *döşenmiştir*. Bazıları, vücudun başka yerlerinden gelen mesajları dinleyen radyo alıcıları gibidir. Bazıları bir hücreyi diğerine bağlar (onlar olmasaydı, yapışkan bir kütle halinde dağılıp giderdiniz). Bazı proteinler ise zarın her iki tarafındaki çeşitli maddelerin düzeyini ayarlar – bu da hayatta kalmanız için elzemdir. Hücrelerin içinde gerçekleşen olayların doğru biçimde sürmesi için tuz ve asit seviyelerinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Kalbiniz, sinirleriniz ve kaslarınız, hücre zarlarından kalsiyum, sodyum ve potasyum akışı tam doğru biçimde yapılmadan çalışamaz. Bu akışı tamamen durdurursanız, saniyeler içinde ölürsünüz. Pek çok farklı kalandan sadece biri bozulduğunda ise, hiçbir şey olmayabileceği gibi, ani ölüm veya çocuklukta başlayan şiddetli epilepsiye kadar pek çok sorun görülebilir.

Bu son protein grubunun özel bir tipi, hücre zarındaki potasyum iyonlarının zardan geçişini kontrol etmeye yardımcı olan bir kanaldır. Bu kanal, hücrenin ihtiyaçlarına bağlı olarak açık (böylece potasyum akışına izin verilmiş olur) veya kapalı olabilir. Cantú sendromu olan kişilerde, kanal açık konumda takılı kalır ve zardan sürekli, kontrolsüz bir potasyum geçişine neden olur.* Bunun Cantú sendromunun çeşitli özellikleriyle nasıl bağlantılı olduğunu tam olarak bilmiyoruz. Örneğin, bunun neden kılların fazla uzamasına yol açtığına dair sadece tahmin yürütebiliriz.

Minoksidilin, tam da bu kanalı açık tutmak suretiyle, Cantú sendromundaki durumu yakından taklit ederek çalıştığı ortaya çıktı. Kathy Grange fevkalade haklıydı.

Teşhis güçlü bir şeydir. Yanıtlar sunmanın yanı sıra, prognozda ve tedavide, ayrıca çiftlerin gelecekteki gebelikleri hakkında bilinçli seçimler yapmasını sağlama konusunda yardımcı olur. Dismorfo-

* Bu da muhtemelen etkilenen dokularda elektrik sinyallerini bastırır. Genetik basittir, ama hücre biyolojisi ve fizyolojisi –vücudun sistemlerinin birlikte çalışma şekli– karmaşık olabilir!

logların rolü yeni dizileme teknolojisi sayesinde değişmiş olsa da, buradaki insan faktörü –en iyi testleri seçme konusunda ve özellikle test sonuçlarının anlamına ilişkin belirsizlik olduğunda– önemini koruyor. Genomik testler ne kadar ucuz, hızlı ve kolay erişilir olursa olsun, yine de Rani Sachdev’in veya Kathy Grange’in becerilerine sahip olan insanlara ihtiyaç duyacağız ve cevap bulma konusundaki en iyi şansımızın soruyu Dismorfoloji Kulübü’ne götürüp tartışmak olduğu zamanlar olacak.

Bebek Nasıl Yapılır?

İhtiyacınız olan tek şey aşk.

JOHN LENNON

EŞCİNSEL EVLİLİĞE karşı olanlar, Tanrı'nın iki erkek ya da iki kadın değil, bir erkek ve bir kadın yarattığını söylerler. Öte yandan, gide-rek artan bir biçimde, dünyanın her yerinde kadınlar kadınlarla ve erkekler erkeklerle *evlenebiliyor*. Evlenenlerin çocukları bile olabiliyor, ama –erkekler söz konusu olduğunda– bu ancak yumurta sağlayacak birinin ve bebeği taşıyacak birinin yardımıyla mümkün oluyor. Yapay bir rahim geliştirmeye henüz yakın değiliz, ama acaba eşcinsel erkekler, yumurta donörü kullanmadan, her ikisinin de biyolojik ebeveyn olduğu çocuklara sahip olabilir mi? Aynı şekilde, eşcinsel kadınlar sperm donörüne ihtiyaç duymayabilir mi?

Pek yakında bu sorunun yanıtı evet olabilir.

Soru şu şekilde de sorulabilir: Bir erkek yumurta yapabilir mi? Bir kadın sperm yapabilir mi?

Bu da bizi şu soruya götürüyor: Yumurta ve sperm nedir? Yumurtalıkların ve testislerin yardımı olmadan onları yapabilir miyiz? Şaşırtıcı bir şekilde, bu sorunun yanıtı kısmen, ölümün kıyısında bekleyen küçük bir çocukta yatıyor.

Bir gün tüm kas hücreleri parçalandığında James daha üç yaşındaydı.

Mutlu, sağlıklı bir çocuktu, her zaman hareketliydi, keşfetmeyi seviyordu. Her küçük çocuk gibi, soğuk algınlığı ve diğer hafif hastalıklardan nasibini almıştı, ama olağandışı başka bir şey yoktu. Sonra vücudunu başkalarından biraz daha fazla strese sokan bir vi-

rüsle karşılaştı ve bu virüs, her zaman var olan ama daha önce hiç ortaya çıkmamış bir zafiyeti ortaya çıkardı. James bir sabah huysuz ve sinirli uyandı, bacaklarındaki ağrılardan şikâyet ediyordu. Sonra yere yıkıldı. Annesinin çağırdığı ambulans onu hastaneye ucu ucuna yetiştirdi.

Kaslarınızda kreatin kinaz adı verilen bir enzim bulunur (kısaca CK). Önemli bir enzimdir bu, ama ne yaptığı bizim hikâyemiz açısından pek önem arz etmiyor. Sadece kas hücrelerinde çok fazla bulunduğunu ve bu hücreler öldüğünde CK'nin kan dolaşımına salındığını bilsek yeter. Kas hücreleri yıpranır ve her zaman yenilenir, bu nedenle kanınızda daima bir miktar CK bulunur. Normalde bu, litre başına 200 üniteden daha az enzim anlamına gelir – maraton koştuktan hemen sonra biraz daha fazla bulunabilir, ama çok değil. James'in durumunu ilk kez, ona bakan yoğun bakım uzmanından öğrenmiştim. James'in CK'sine hayret ediyordu. "500.000! Bu bir dünya rekoru olmalı!" Kendisi bu sorunun kesinlikle genetik temelli olması gerektiğini düşünmüştü, ben de bu yüzden oradaydım.

Rekor olsun ya da olmasın, bu James için kötü bir haberd.

Sorunun gerçekten de genetik temelli olduğu ortaya çıktı. James, kas hücrelerinin tabanını sabit ve güçlü tutmak için önemli olan *LPIN1* adlı bir genin iki hatalı kopyasına sahipti. Bu genin yokluğunda kas hücreleri kırılgalaşıyordu ve bu hücreleri tamamen parçalamak için küçük bir dürtme –ya da hafif bir viral enfeksiyon– yeterli oluyordu. Sizde burun akıntısına ve biraz ağrı sızıya yol açan bir virüs, James için ölümcül bir tehditti.

Hücreler öldüğünde, bazı maddeler kana geçer. Bazen bunun sonucu ölümcül olabilir; hücreler potasyum açısından zengindir, ama kan dolaşımında potasyumun çok fazla bulunması kalbinizi durdurabilir. James bu kaderden kurtulmuştu ama başı hâlâ büyük beladaydı. Kasları lastikle sarılmış tahta gibi sertti. Kompartıman sendromu adı verilen bir sorundan mustarip olabileceğinden korktuk – böyle bir durumda, şişmiş kaslar etraflarında bulunan kılıfın içinde sıkışıp kalır ve bunun sonucunda meydana gelen basınç artışı kan akışını engelleyerek kasın tamamen ölmesine yol açar. Cerrahlar bunu kontrol etmek ve gerekirse bacak kaslarındaki basıncı serbest

bırakmak için bir ameliyat yapmaya karar verdiler. Tek bir kesi yaptıktan sonra açıklığı kapattılar, yapacak bir şey olmadığından emindiler. Kaslar korkunç görünüyordu, solgun ve kansızdılar, hiç ümit yok gibiydi.

Kaslar olmadan yürüyemez, kollarınızı ve ellerinizi kullanamaz ve nefes alamazsınız. James tamamen felç oldu ve çoğumuz onun artık böyle kalacağını düşündük. James'e bakan ekipten sadece biri James'in şansı olduğu konusunda iyimserdi. Kendi alanında uzun yılların deneyimine sahip olan nöroloğu bize ve ailesine, iyimser olmak için pek çok neden olduğunu ve James'in tamamen iyileşebileceğini düşündüğünü söyledi. Kendisine inanmakta zorlandım ve anne babanın içini yok yere rahatlattığı için bu kıdemli meslektaşım öfke duydum.

James altı ay sonra, sanki hiç hasta olmamış gibi muayene odama girdi. Bu nasıl mümkün olmuştu? Her bir kasındaki birçok hücre yok olmasına rağmen, bazıları sağlam kalmıştı. Kurtulanlar arasında özel bazı hücreler de vardı.

Bunlar kök hücrelerdi.

Sperm hücreleri nispeten basit hücrelerdir. Küçük, güdümlü füzelerdir ve yalnızca hedeflerine ulaşmak için gerekli olan temel şeylere sahiptirler. Bir spermin baş kısmında asıl önemli olan yük bulunur: erkeğin genomunun yarısı (bu noktada erkek sadece potansiyel olarak "baba"dır). Orta kısım ise mitokondrilerle doludur – burası enerji santrali olarak işlev görür. Sonda da üstteki elektrik santrali tarafından çalıştırılan kuyruk yer alır. Bir spermin tek bir görevi vardır: yükü hedefine ulaştırmak. Bir erkek boşaldığında, genellikle yüz milyonlarca sperm salınır. Çoğu zaman onları bekleyen bir yumurta yoktur, böylece görevlerini tamamlayamadan ve yaşları tutulmadan ölüp giderler. Ama ortada bir yumurta olsa bile, o milyonlarca spermden sadece *biri* onu dölleyebilir. Bir erkek hayatı boyunca 500 milyar sperm üretebilir ama bunlardan ancak bir-iki tanesi yazgısını tamamına erdirir. Eğer doğal biçimde rahme düşmüşseniz, DNA'nızın yarısını oluşturan sperm inanılmaz engelleri aşarak yarışmanın galibi olmuştur. Aynı şey anne babanız ve onların anne babaları vb. için de geçerlidir. Olur da bir gece vakti yatağınızda ya-

tarken özel bir yanınız olup olmadığını merak ederseniz, şunu düşünün: Siz, milyonlarca yıl öncesine uzanan, upuzun ve olağanüstü şanslı bir sperm dizisinin doruk noktasısınız. Bu spermelerin hepsi harikulade yüzücülerdi elbette – ama çoğunlukla fevkalade şanslıydılar. Bir spermın yumurtaya ulaşmasını veya yumurtayı dölemesini engelleyen pek çok etken vardır. Var olmanıza karşı olan ihtimaller gerçekten de astronomik düzeydedir. Özel biri olduğunuza hiç kuşku yok.

O sihirli, beş yüz milyarda bir rastlanan sperm hedefine ulaştığında görevi tamamlanmış demektir. Yumurta spermi yutarak bakiındaki DNA'yı toplar ve spermın mitokondrisindeki DNA'yı *ele geçirip yok eder*. Asıl iş işte bundan sonra başlar.

Bir yumurtanın ne kadar olağanüstü olduğunu anlamak için önce kas hücresi ile karaciğer hücresi arasındaki farkı bilmeniz gerekir. Neden biri güçlü bir şekilde kasılmakta iyiyken diğeri böyle bir şey yapmayı asla hayal bile edemez ama kan dolaşımındaki toksinleri temizlemede ve kanınızın pıhtılaşması için ihtiyaç duyulan proteinleri üretmede çok başarılıdır? Her iki hücre de tam olarak aynı DNA'ya sahiptir, ama bu DNA'yı farklı şekillerde kullanırlar.

Genomu, tümü dev bir devre kartına bağlı elektrik bileşenleriyle dolu bir kutu olarak düşünebilirsiniz. Bu kutuda televizyon yapmak için, saç kurutma makinesi yapmak için, mikrodalga fırın yapmak için ihtiyacınız olan her şey ve hatta daha fazlası vardır. İnsan vücudunda 200'den fazla hücre türü olduğu söylenir. Bundan çok daha fazlası olabileceğini düşünmek için sebeplerimiz var – örneğin dirseğinizdeki bir deri hücresi ile burnunuzun ucundaki bir deri hücresi arasında önemli farklılıklar olabilir. Yine de diyelim ki sadece 200 hücre türü var. Bu, hücre çekirdeğindeki bileşen kutusunun 200 farklı elektrikli bileşenden herhangi birini yapmak için gereken her şeye sahip olduğu anlamına gelir. Neredeyse her tür elektrikli cihaz bazı şeylere ihtiyaç duyar – prizden elektrik almanın bir yöntemi gibi– ve kutuda bunlardan sadece bir tane vardır. Benzer şekilde, her hücrenin ihtiyaç duyduğu bazı bileşenler de vardır, zarar görmüş proteinlerin yok edilmesi işleminde kullanılan alet çantası gibi. Öte yandan, tıpkı yalnızca buzdolabınızın bir kompresöre ihtiyacı oldu-

ğu gibi, pankreasınızda bulunan yalnızca belirli bir hücre grubunun insülin yapması gerekir.

Diyelim ki elektrik kutumuz, içinde herhangi bir bileşenin kullanılıp kullanılmayacağını seçebilen anahtarlar bulunacak şekilde ayarlanmış olsun ve bunların hangi sırayla birleştirildiğinin de bir önemi olmasın. Bu, kutudaki bileşenlerden hangisini çalıştıracığınızı seçmek suretiyle kutunun çok farklı davranmasını sağlayabileceğiniz anlamına gelir. Aynı kutu bir bilgisayar, yazıcı, elektrikli karıştırıcı veya şerit testere işlevi görebilir. Bir hücrede olan şey de aşağı yukarı budur. Her hücre tam olarak aynı 23.000 gen kümesine sahiptir, ama her hücre tipinde bu genlerin yalnızca belirli bir grubu çalıştırılır yani aktive edilirken geriye kalanlar az çok kalıcı olarak susturulur. *Housekeeping* genleri* olarak bilinen ve her hücrede sürekli olarak çalışır vaziyette olan bir dizi gen vardır; hepsinin olmasa da birden çok hücre tipinin ihtiyaç duyduğu genler vardır; ayrıca insülin geni gibi sadece bir hücre tipine özgü bazı genler de vardır.

Yumurtanın özgünlüğü, sahip olduğu potansiyelidir. Dölllenmiş bir yumurta, bir sonraki nesli oluşturacak olan nihai yumurtalar veya spermeler de dahil olmak üzere diğer tüm hücre tiplerini meydana getirebilir ve getirmek *zorundadır*. Bu ilk hücrenin enerjiyle titrediğini ve müthiş bir potansiyelle dolup taşıdığını hayal etmeyi seviyorum. Bu ilk hücre ve birkaç bölünme sürecinde ortaya çıkan tüm yavru hücreler nihai kök hücrelerdir. Totipotenttirler –kelime anlamıyla “tam güçlü” ya da “tam yetili”dirler– yani bu hücrelerin her biri bağımsızdır ve bir insanı yapmak için gereken yüzlerce, hatta binlerce hücre türünden herhangi birine dönüşebilirler; ayrıca doğmaya hazır olana kadar bebeği beslemek ve desteklemek için gereken plasentayı da oluşturabilirler. Bunun bir düzey aşağısında, “çok yetili” olan pluripotent kök hücreler vardır; bunların yapamayacağı tek şey plasentadır. Tek yumurta ikizleri, pluripotent kök hücrelerin gücünün kanıtıdır. Herhangi bir şey erken dönemdeki bir embriyonun bölünmesine neden olursa, bir bebek fiyatına iki bebek alırsınız.

* Türkçeye bazen “gardiyan genler” olarak çevrilen bu genlerin dilimizde yerleşik bir karşılığı bulunmuyor. –y.n.

Bununla birlikte, embriyo geliştikçe, hücreler belirli rotaları izlemeye başlar ve bu rotalarda giderek daha kararlı hale gelir, ta ki bunların çoğu nihai formuna ulaşana kadar (evrimleşen bir Pokémon gibi bir nevi). Bir karaciğer hücresi bir kez karaciğer hücresi olduğunda, artık olup olacağı tek şey budur. Bu hücre tipinin ihtiyaç duyduğu gen kümesini seçen moleküler anahtarlar sabitlenir. Televizyon artık sadece bir televizyon olacaktır ve elektrikli karıştırıcı da asla bir e-kitap indirmeyecektir.

Bir tek... o rotanın sonuna kadar *gitmeyen* hücreler hariç. Vücudunuzun her yerinde, belirli rotalara tam olarak bağlanmamış hücreler vardır. Çoğu öylece durup, oluşacak hasarı onarmak için bekler – bunlar James’in kaslarını yeniden geliştirerek onu kurtaran hücrelerdir.* Kemik iliğinizde yeni kan hücreleri yapan veya bağırsağınızın içeriği etkisiyle sürekli olarak yıpranan hücreleri yenileyen kök hücreler oldukça aktiftir. Diğerleri, ihtiyaç duyulduğunda hazır bulunacak şekilde, çok uzun süreler boyunca öylece bekliyor gibidir.

Kök hücreler de az çok özelleşmiş olabilir. Bir hemositoblast, herhangi bir kan hücresi türüne dönüşebilir. Megakaryoblast olmak üzere değiştiğinde hâlâ bir kök hücredir, ama yapabileceği tek şey bir megakaryositir. Bunlar da kanınızda dolaşan ve pıhtılaşmaya yardım etmeyi bekleyen küçük hücresel artıklar olan trombositleri yapan tuhaf hücrelerdir. Megakaryositler –yaptıkları küçük trombositlerin aksine– çok büyüktür ve sahip oldukları fazladan kromozom kümeleri nedeniyle muazzam birer çekirdeğe sahiptirler. Oluşurken kromozomlarını iki katına, sonra tekrar iki katına çıkarırlar ve bir hücrenin genellikle sahip olduğunun 32 katı kromozoma sahip olabilirler. Bu arada, bunu *neden* yaptıkları hakkında hiçbir fikrimiz yok.

Sonuç olarak, kök hücreler sadece diğer hücre türlerine dönüşebilme esnekliğine sahip olan hücrelerdir. Ancak ne yazık ki kök hücrelerin gücü sınırlıdır. Çoğu zaman, dokuda meydana gelen hasar kök hücreler tarafından yenilenmek yerine bir yara iziyle sonuç-

* Kastaki kök hücrelere uydu (satellit) hücreler denir. Kas hasar gördüğünde bu hücreler bölünür; oluşan yavru hücrelerden bazıları, gelecekte ihtiyaç duyulması halinde kullanılmak üzere uydu hücreler olarak kalır. Gerisi hasarlı olgun kas hücreleriyle birleşir ve onları onarır.

lanır. Yine de, kök hücreleri tıbbi tedaviler olarak kullanmaya, hasarlı dokuları –örneğin bir kalp krizi sonrası– sağlıklı yeni hücrelerle onarmaya yönelik yoğun bir ilgi söz konusudur. Ancak bizim bu radaki amaçlarımız bakımından önemli olan, kök hücrelerin bu esnekliğe sahip olması ve dölllenmiş yumurtanın da başka her hücre tipine dönüşmeye hazır olan nihai kök hücre olmasıdır.

İki eşcinsel erkeğin amaçları bakımındansa, ikisinden birinin *dölllenmiş* bir yumurta yapmasına gerek yoktur – içlerinden birinden sperm alabiliriz. Ama belirli bir rotaya girmiş bir hücreyi, fikrini değiştirmeye ve önce bir yumurtanın öncülü olmaya, sonra da gerçek bir yumurta olacak şekilde olgunlaşmaya ikna edebilmemiz gerekir. Yumurta yapmak karmaşık bir işlemdir, ama herhangi bir hücre tipini başka bir hücre tipi olmaya ikna edebilirsek, ikinci hücre tipinin yumurta olmaması için hiçbir sebep yoktur.

Bu ikna etme işini yapabilir miyiz? İlkesel olarak bunun olmaması için bir sebep yok.

Doktora çalışmama danışmanlık yapmış olan Profesör Richard Harvey, kalbin gelişimini inceleyen seçkin bir biyologdur. Richard'ın laboratuvarı, kalbin ve kalpteki tüm yapıların oluşumuna yol açan karmaşık süreçleri anlamak için çeşitli yöntemler kullanır. Bir keresinde laboratuvarını ziyaret ettiğimde Richard beni mikroskoba bakmam için çağırdı ve etkileyici bir şey görmek isteyip istemediğimi sordu. Bu sorunun tek bir cevabı vardır – ve gösterdiği şey gerçekten etkileyiciydi. Mikroskoba baktığımda, üzerinde hücre kümelerinin büyüdüğü bir lam gördüm. Hücreler *ritmik olarak titreşiyordu*. Bunlar kardiyak organoidlerdi: Aslında bir kalp olduklarına ikna edilmiş ve bu doğruymuş gibi davranan, görev bilinciyle pompalama hareketi yapan hücre yığınları. Bu hücre yığını, kök hücrelere şu hücrel mesaj verilerek ortaya çıkarılmıştı: Bir kalbin parçası olacaksınız.

Daha da etkileyici olan, Richard'ın laboratuvarının olgun cilt hücrelerinden *kök hücre elde ederek* işe başlamış olmasıydı. Başka bir deyişle, olgun, tamamen farklılaşmış yetişkin hücrelerle işe başlayıp sıfırlama yaparak kök hücre oluşturmak şimdiden mümkün. Sonuçta elde edilen şeye, uyarılmış pluripotent kök hücreler (iPSC'ler) deniyor. Söylemesi zor bir terim gibi görünüyor ama aslında tek

anlamı, bunların, herhangi bir hücre tipine dönüşebilecekleri zamana dönmeleri için kimyasal yolla ikna edilen hücreler oldukları.

Bir deri hücresini yumurtaya dönüştürmek için aynı yöntemi kullanabilir misiniz? En azından teoride bunun yapılamaması için bir sebep yoktur. Aslında, kök hücrelerden sperm üretme konusunda (ki bu daha kolaydır) epey ilerleme kaydedilmiştir. Bunun denenmesinin nedeni, kısırlık tedavisinde kullanılmak istenmesidir, ama bir erkeğin deri hücrelerini sperm yapmak için kullanmak mümkün olduğunda, aynı şeyi elde etmek için bir kadının hücrelerini kullanmak da çok zor olmayabilir. Sonunda, deri hücresinden yumurta elde etme yönteminin işlemleri de mümkün olabilir, her ne kadar yumurta elde etmek çok daha zor bir iş olsa da. Bu teknoloji öncelikle eşcinsel kadınlara uygulanabilir gibi görünüyor. Yine de, teknik zorluklar nihayetinde sadece zorluklardan ibarettir ve hiç şüphesiz aşılabılır.

Bununla birlikte, bir kadının hücrelerinden sperm veya bir erkeğin hücrelerinden yumurta yapılmasına itirazların gelmesi muhtemeldir. Uygulama açısından, bu işin güvenli bir şekilde yapılabileceğinden emin olmak çok zordur. Bu şekilde üretilmiş bir yumurta veya spermden oluşan bir embriyo sağlıklı bir bebeğe dönüşebilir mi? Kim bilir? Denemeden test etmenin bir yolu yok ve hayvanlarda işe yarasa bile insanlarda güvenli olacağının garantisi yok. Öte yandan, bu tür teknolojilerin tarihinden gördüğümüz kadarıyla, eğer bir şeyi yapmak mümkünse, birisi bir yerlerde bunu deneyecektir.

Şimdi eşcinsel çiftleri bir kenara bırakıp bebek sahibi olmayı planlayan heteroseksüel bir çift düşünelim. John ve Jane henüz doğmamış çocuklarıyla ilgili hayaller kuruyor. Elbette bebeklerinin sağlıklı olmasını istiyorlar, ama belki de bundan daha fazlasını umuyorlar. Kendisi de sporla uğraşan Jane, olimpiyat sporcusu olabilecek bir çocuk sahibi olmayı umuyor. Zor bir ev ortamında büyüyen John ise bebeğinin şefkatli ve nazik bir çocuk olmasını diliyor. Zeki ve çekici olmanın insanlara hayatta avantajlar sağladığını biliyorlar, bu yüzden elbette bu özellikleri küçük Oscar ya da Sophie için de istiyorlar.

Bu özellikleri seçebilirler mi? Böyle bir seçim yapma imkânları varsa, yapabilmeliler mi?

Genetik hastalık tanısı, yalnızca bir kişi doğmadan önce değil (doğum öncesi tanı), aynı zamanda *embriyo anne rahmine yerleştirilmeden önce* koyulabilmesi bakımından benzersizdir. Rahme yerleştirmeden önce yapılan preimplantasyon genetik testler (PGT) sadece mitokondriyal hastalıkları kapsamaz; mikroskop olmadan görülemeyecek kadar küçük bir hücre demetini test edebilir ve “Bu embriyo bir insana dönüşürse, bir gün Huntington hastalığına (veya binlerce başka hastalıktan herhangi birine) yakalanır” diyebiliriz.

PGT uygulamasında, mümkün olduğu kadar çok embriyo elde etmek için in vitro fertilizasyon yöntemi kullanılır (kısırlık tedavisinde IVF yapıldığında da genel amaç budur). Birkaç gün boyunca embriyoların küçük bir hücre topu oluşturmaya kadar büyümesine izin verilir. En hassas tıbbi prosedürlerde, birkaç hücre alınarak bunlardan elde edilen DNA belirli bir genetik bozukluk bakımından test edilir. Daha sonra sağlıklı olduğu bilinen bir embriyo rahme yerleştirilir. Bu şekilde ebeveynler, daha en başından çocuklarının genetik bir durumu olmayacağından emin olabilirler.

Tek gene bağlı bozukluklar için PGT’yi ancak bir ailede var olan bir bozukluğun kesin genetik nedeni biliniyorsa yapabiliriz. Böyle olmasına karşın PGT tartışılırken sık sık “tasarım bebekler” fikri ortaya atılır. Çoğu ülkede testin gerçekte kullanılma amacı düşünüldüğünde bu bariz bir saçmalaktır, ama bu fikrin nereden kaynaklandığını anlamak da kolaydır. Ölümcül bir genetik hastalık gibi kötü bir sonuçtan kaçınmayı seçebiliyorsanız, zekâ, boy, güzellik veya spor yeteneği gibi çocuğunuzda arzu edilir olduğunu düşündüğünüz bir şeyi de seçebilir misiniz?

Bunun cevabının “evet”e en yakın olduğu nokta, bu teknolojinin çocuğun erkek mi yoksa kız mı olacağını seçerken kullanılmasıdır. Bazı ülkelerde erkekler kızlara göre daha avantajlıdır, o kadar ki, maddi güçleri yetenler erkek çocuk sahibi olmak için bazen PGT’yi kullanırlar. Görünüşe bakılırsa dünya çapında yaygın olarak yapılan bir şeydir bu. Bazı ülkelerdeyse bu uygulama yasaklanmıştır – seçim yapmak isteyen ebeveynler arasında belirli bir cinsiyete karşı herhangi bir önyargının olmadığı Avustralya gibi ülkelerde bile. PGT’yi “aile dengesini” sağlamak amacıyla kullanmak da benim hiç

anlamadığım nedenlerle uygun görülmemiş hatta yasaklanmıştır. Eğer iki erkek çocuğunuz varsa ve üçüncü çocuğunuzun kız olmasını istiyorsanız, doğacak kıza ya da erkek kardeşlerine gelecek bir zarar yoktur ve bu karar toplumun geneli için de zararlı değildir. Bu kız, “tasarım bebek” mi olur? Ancak en geniş tanıımı dikkate alınırsa böyle olduğu söylenebilir. 9. Bölüm’de göreceğimiz gibi, boy ve zekâ gibi özelliklerin kalıtımla aktarılma biçimi, mevcut embriyolar arasından “en iyisini” seçmemizi olanaksız kılar. Bu seçimi yapabilirsek bile bebeği “tasarlamış” olmazdık, zaten doğal olarak gebe kalınabilecek embriyolardan birini seçmiş olurduk.

Öyleyse, tercih ettiğiniz embriyoyu amacınıza uygun şekilde *seçmiyorsanız*, uygun bir embriyo *üretebilir* misiniz? Cevap: kısıtlı ölçüde, evet. Cin şişeden çıkmış durumda, ama bu cinin güvenilir olduğu pek kesin değil.

Cin: Evet Dave, bir dilek hakkın var. Bunu akıllıca kullan!

Dave: Zengin olmak isterdim.*

Cin: Tamamdır! Keyfini çıkar!

Rich: Hey, bir dakika...

Canlı bir varlığın genlerini değiştirmek uzun zamandan beri mümkün. Belirli bir genin işlevi değiştiğinde ne olduğunu anlamak için “fare yapmaktan” ya da “sinek yapmaktan” (veya balık ya da solucan yapmaktan) bahsediyoruz. Bu süreç bir geni çıkarmayı içerebilir, bunun sonucunda gen hiç çalışmaz. Bir gene belirli bir mutasyon eklemek veya sadece fazladan kopyasını koymak da mümkündür. Genleri bir canlıdan alıp diğerine koyabilirsiniz. Bunun ünlü bir örneği, bazı denizanası türlerinin floresan ışık yaymasına yol açan bir geni diğer hayvanlara aktarmaktır. Böylece üzerine doğru türde ışık tuttuğunuzda yeşil ışık saçan bir tavşan elde edersiniz. Denizanası proteini bazı uygulamalarda kullanılır, o nedenle bu sadece bir genetik mühendislik şovu değildir. Örneğin, gelişmekte olan belirli bir dokuda belirli bir proteinin gerekli olup olmadığını öğrenmek istiyorsanız, ilgilendiğiniz proteini veren genin yanına deniza-

* “Zengin”in İngilizcedeki karşılığı, aynı zamanda isim olarak da kullanılan *rich*’tir. –ç.n.

nası proteinini veren geni ekleyebilir ve ardından embriyonun hangi parçalarının yeşil ışık yaydığını görebilirsiniz. Yeşil ışık, ilgilendiğiniz proteinin nerede bulunabileceğini size tam olarak gösterir.

Genetiği değiştirilmiş organizmalar ekonomik açıdan şimdiden önem arz ediyorlar – bu uygulama esas olarak pek çok tarım ürününde geçerli olsa da, genetiği değiştirilmiş hayvanlar da var. Henüz değilse bile bunları muhtemelen yakın gelecekte tabağınızda görebilirsiniz. Peki, insanları değiştirebilir misiniz? Elbette değiştirebilirsiniz. Bir memelide işe yarayan yöntem bir başkasında da işe yarar. Peki ama ne türde genetiği değiştirilmiş insan (GDİ) yapardınız?

Seçeneklerden biri, büyük kaslara sahip olan bir GDİ yaratmak olabilir. Kasların büyümesini durduran bir anahtar gibi işlev gören miyostatin adlı proteini kodlayan bir gen vardır. Bazı insanlar Arnold Schwarzenegger'ın 1970'lerdeki hali gibi görünmek ister, ama evrimsel perspektiften bakıldığında, kasların büyümesini kontrol altında tutmanın bir avantajı vardır. Kas yaparken besinler kullanılır ve bir kez kas yaptığınızda devamını sağlamak için fazladan yiyeceğe ihtiyacınız olacaktır. Kas büyümesini sınırlamak tamamen kaynak yönetimiyle ilgilidir. Verimlilik, çok fazla değil yeterli kasımızın olmasını gerektirir. Ama kaynaklar açısından bir engel yoksa... Hatalı miyostatine sahip olduğu için *muazzam* kasları olan Belçika Mavisi adında bir sığır türü vardır. Planınız o kası yemekse, bu (sığır için olmasa da) sizin için bir avantajdır. Aksi halde bu kaslar bir işe yarar mıydı acaba?

Miyostatin eksikliği olduğu bildirilen en az bir insan biliyoruz. En son on dört yıl önce, dört yaşındayken, olağanüstü derecede kaslı ve güçlü bir çocuk olarak tarif edilmişti. Muhtemelen şimdi de olağanüstü derecede kaslı ve güçlü bir genç adamdır. Öyleyse sorun ne diye sorabilirsiniz. Haydi, bir olimpiik halterci ordusu yaratalım!

Burada iki sorun söz konusu ve her ikisi de güvenlikle ilgili. Bir organizmanın genlerini değiştirdiğinizde, bir şeylerin ters gitme olasılığı vardır. Miyostatini yok etme sürecinde, kalmasını tercih edeceğiniz başka bir şeyi de istemeden ortadan kaldırabilirsiniz. Çok kaslı ama genç yaşta bağırsak kanseri geliştirme riski yüksek olan veya şiddetli epilepsiyle doğan bir çocuğa sahip olabilirsiniz. İkinci

sorun, her şey mükemmel gitse bile, miyostatini olmayan insanlarda uzun vadeli etkilerin ne olabileceğini bilmememizdir. Belki de bu insanlar hayatları boyunca sağlıklı kalacaklar. Ama dört yaşındaki sağlıklı bir çocuk bu konuda güven duymanız için yeterli değildir. Belçika Mavi sığırları biraz kırılğan bir yapıya sahiptir – sert iklimlerde zorlanırlar, doğum yapmakta zorlanırlar ve doğurganlıkları diğer ırklara göre daha düşüktür. Bu sorunlardan bazılarının kaslarının gelişkin olmasıyla ilgisi olmayabilir, ama miyostatinden yoksun bir GDİ'nin de uzun vadeli sağlık sorunları olup olmayacağını bilmenin bir yolu yoktur.

Belki de basketbolcuların peşindesinizdir. Büyüme hormonu, adından da anlaşılacağı gibi büyümenizi sağlar. Peki, fazladan büyüme hormonu salgılayan bir GDİ'ye ne dersiniz? Bunun sonunun nasıl olduğunu zaten biliyoruz. Fazladan büyüme hormonu gerçekten de uzun –çok uzun– boylu insanlar meydana getirebilir, ama sonuç olarak kesinlikle başka sağlık sorunları da ortaya çıkacaktır. Bunu biliyoruz çünkü bu GDİ'nin doğal olarak ortaya çıkan bir örneği mevcut. Dev André olarak bilinen (*The Princess Bride/Prenses Gelin*'de Fezzik'i harikulade oynayan) André Roussimoff'ta akromegali vardı. Büyüme hormonunun aşırı üretimine herhangi bir genetik farklılıktan ziyade bir tümör neden olmuştu, ama etki her halükârda aynıydı. Roussimoff gerçekten de uzun boylu (224 cm) ve güçlüydü, profesyonel güreşçiydi. Ama cüssesi ve gücüyle birlikte yüz hatları da aşırı büyü müştü ve bir dizi sağlık sorunu vardı, nitekim bu sorunlar nedeniyle kırk altı yaşında öldü.

2018 yılının sonlarında, He Jiankui adlı Çinli bir bilim insanının, genetik materyali düzenlemede güçlü bir araç olan CRISPR teknolojisini, iki bebeğin genetik yapısını onları HIV enfeksiyonuna karşı dirençli hale getirmek üzere değiştirmek için kullandığı açıklandı.¹ Daha sonra üçüncü bir bebeğin de doğduğu ortaya çıktı. Dr. He'nin belirttiğine göre, amacı *CCR5* geninde belirli bir değişiklik meydana getirmektir. Bu gen, bazı akyuvarların yüzeyinde bulunan ve HIV tarafından bu hücrelere girip onları enfekte etmekte kullanılan bir proteini kodlar. Dr. He'nin yapmaya çalıştığı özel değişiklik Avrupalılarda yaygın sayılabilecek bir oranda görülürken Asyalılarda

görülmez; proteinin değişmiş halini kodlayan genin iki kopyasına sahip olan kişiler (Avrupalıların yaklaşık yüzde biri) HIV enfeksiyonuna karşı dirençlidir.

He'nin araştırmasına katılan çiftler, baba HIV virüsüne sahip olduğu için seçilmişti. İlk bakışta bu, He'nin yapmak istediği şeyde haklı olabileceği izlenimini uyandırıyor: He, babalarındaki HIV virüsünden etkilenmeyecek bebekler yapmak istiyordu, yani tamamen tıbbi bir motivasyonu vardı. Ama aslında tıbbi açıdan saçma bir uygulamadır bu: Halihazırda zaten kullanılan sperm yıkama teknikleri sayesinde, HIV pozitif bir erkeğin, virüs tarafından enfekte edilerek doğma riski son derece düşük olan bir çocuğu olabilir. Bu küçük riski daha da azaltmak için böyle bir çocuğun DNA'sını değiştirmenin tıbbi bir gerekçesi yoktur. Kasım 2018'de kendisiyle yapılan bir röportajda Dr. He, amacının bebekleri *daha sonraki* yaşamlarında HIV enfeksiyonuna karşı korumak olduğunu belirtti. Öyleyse araştırmaya HIV-pozitif babaları dahil etmenin amacı neydi? Cevabı ben de bilmiyorum. Dr. He tutarlı bir açıklama sunmamış gibi görünüyor.

Daha sonra He'nin, bebeklerde *CCR5* genini değiştirmeyi başarmış olmasına rağmen, bu gende Avrupalılardaki o özel değişikliği yapmayı başaramadığı ortaya çıktı. Dolayısıyla bu bebeklerin HIV'e dirençli olup olmayacağını kesin olarak bilmenin bir yolu yok – özellikle de gende yapılan değişiklik bebeklerin sadece bazı hücrelerini etkilemiş gibi görüldüğü, yani bebekler mozaik olduğu için. Normal şekilde çalışmayan *CCR5*'e sahip olmanın bazı olası olumsuz yönleri de vardır; HIV direncine sahip olmak için ödenen bedelin bir parçası olarak, bazı başka virüslere karşı güvenlik açığı ortaya çıkabilir. Neticede bu üç bebeğe yardım mı edildiği yoksa zarar mı verildiği belli değil, ki bunu söylerken, hedeflenen genin deneysel süreçte değiştirilen tek gen olduğunu varsayıyoruz.

Bu durum size etik açıdan müphem mi geldi? Çinli yetkililer de böyle düşündü ve yapılan bir soruşturma sonucunda, Dr. He'nin etik onay verilmeden hareket ettiği ortaya çıktı. Kendisi eylemleri nedeniyle 2019 yılında üç yıl hapis cezasına ve ağır para cezasına çarptırıldı.

Öte yandan bu, bir embriyonun DNA'sını düzenlemek için makul hiçbir tıbbi sebebin olamayacağı anlamına gelmez. Neredeyse her zaman, bir ailede belirli bir genetik bozukluk söz konusu olduğunda, bu durumdan etkilenmeyen embriyoları seçmek için PGT kullanmak mümkündür. Ancak bunun bir seçenek olmayabileceği bazı durumlar da vardır. Örneğin annede de babada da aynı otozomal çekinik hastalığın olduğunu varsayalım (belki de özel bir kliniğin bekleme odasında karşılaşmışlardır). Anne de baba da söz konusu genin iki hatalı kopyasına sahiptir; ikisinde de normal kopya yoktur. Bu da sahip olacakları her embriyoda hatalı gen bulunacağı anlamına gelir, yani PGT ile seçilebilecek, bu durumdan etkilenmemiş bir embriyo olmayacaktır. Halihazırda, sağlıklı bir çocuğa sahip olmak isteyen böyle bir çiftin, evlat edinmeyi veya donör yumurta ya da donör sperm kullanmayı düşünmesi gerekir. Gen düzenleme, biyolojik olarak kendilerine ait olan sağlıklı çocuklara sahip olmaları için onlara bir yol sunabilir. Bu o kadar kötü bir şey olur muydu? Yıllar sürecektir dikkatli hazırlık çalışmalarından sonra bunun bir gün standart bir tıbbi prosedür haline gelmesi mümkün görünüyor.

Bununla birlikte, birçok kişi, bir insanın genetik yapısını –özellikle de o kişinin kendi çocuklarına aktarılabilecek şekilde– kasıtlı olarak değiştirme uygulamasına yönelik tek itirazın güvenlik endişelerinden ibaret olmadığını düşünecektir. Bazıları bunu doğa karşısında Tanrı'yı oynamak ya da bir nevi etik mayın tarlası olarak görebilir. Bunu kabul etseniz de etmeseniz de, “gelişmiş” bir insan yaratmak üzere bir embriyoyu kasten değiştirmenin, güvenlik konusunda cevaplanması imkânsız gibi görünen başka sorular doğduğuna şüphe yoktur – yalnızca kullanılan prosedür nedeniyle değil, aynı zamanda yapmayı amaçladığınız değişiklikler nedeniyle de. Ancak tamamen vicdansız biri böyle bir şey yapabilir.

Bu da elbette şimdiye kadar birilerinin bir yerlerde bunu çoktan yapmış olduğu anlamına gelir. Dünyada bir yerlerde kesinlikle genetiği değiştirilmiş bir süper bebek var. Onun ve gelecekteki kuzenlerinin iyiliği için güvenlik konusundaki endişelerimin yersiz olduğunu umuyorum.

Karmaşıklık

Yirminci yüzyılın şafağında, sizin ve benim kimyasal açıdan çorba konservelerinden pek farklı olmadığımız zaten açıktı. Öte yandan, genellikle çorba konservelerinin yapamadığı birçok karmaşık ve hatta eğlenceli şeyi yapabiliyoruz.

PHILIP NELSON

GÜVENLİKTEN BAHSETMİŞKEN... Talidomid son derece faydalı bir ilaçtır. Kan damarlarının büyümesini baskılayarak, cüzzamın yaygın ve ciddi bir komplikasyonunu etkili bir şekilde tedavi eder, multipl miyelom adı verilen bir kanser türüne ve ayrıca belirli inflamatuvar hastalıklara karşı da etkilidir. Ne yazık ki –daha sonra ortaya çıktığı gibi– mide bulantısını da çok iyi tedavi eder ve bağımlılık yaratmayan bir uyku ilacı olarak da işe yarar. Bu ikincisi, ilaç ilk piyasaya sürüldüğünde oldukça güçlü bir iddiaydı çünkü o dönemde barbitüratlar yaygın olarak kullanılıyor ve kazara aşırı dozdan ölme neden oldukları biliniyordu.* Ayrıca son derece bağımlılık yapıcıydılar. Barbitüratların aksine, bir avuç dolusu talidomid tableti yutabilir ve bu deneyimi herhangi bir zarar görmeden atlatabilirsiniz – pazarlama açısından oldukça faydalı bir özellik.

İlacın reklamı onun güvenli olduğunu vurguluyordu: 1961’de *British Medical Journal*’da yayımlanan bir reklam, ilacın “oldukça etkili ... ve olağanüstü güvenli” olduğunu ilan ediyordu. Bir reklamda, elinde açılmış bir ilaç şişesi tutan yürümeye yeni başlamış bir çocuk gösterilmişti; burada verilen mesaj, şişenin içinde barbitürat-

* Bilinçli olarak da yüksek dozda kullanılıyordu – Marilyn Monroe bu şekilde ölen insanlardan yalnızca biriydi.

lar olsaydı, bu çocuğun ölümcül tehlike altında olacağıydı. Neyse ki bunun yerine şişede harikulade ve güvenli talidomid vardı.*

Aslında ilaç güvenlik bakımından neredeyse hiç test edilmemişti. Tanıtılmasından birkaç yıl sonra, sinirlere zarar vererek kronik uzuv ağrısına neden olabileceği ortaya çıktı. Daha sonra, 1961'in sonlarında, doğmamış bebeklerin zarar gördüğüne dair ilk raporlar yavaş yavaş gelmeye başladı. İlaç çoğu ülkede neredeyse ânında satıştan çekildi.

Ne yazık ki benzeri görülmemiş bir tıbbi felaketi önlemek için çok geç kalınmıştı. Talidomidin bulantı önleyici etkileri, 1950'lerin sonundan itibaren ilacın hamilelik sırasında ortaya çıkan sabah bulantılarına yönelik bir tedavi yöntemi olarak pazarlanmasına yol açmıştı. Bunun sonucunda binlerce çocuk fiziksel malformasyonlarla doğdu. Bunların en çarpıcısı da ciddi uzuv eksiklikleriydi. Bebekler eksik eller veya kollarla, güdük ya da hiç olmayan uzuvlarla doğuyordu. Doğuştan kalp hastalığı ve böbrek bozuklukları gibi diğer sorunlar da yaygın olarak görülüyordu. İlaç yüzünden pek çok bebek hayatını kaybettiği gibi çok sayıda da düşük görüldü.

Gelişmiş ülkeler arasında ABD talidomidin yarattığı tahribattan neredeyse tamamen kaçınabilmişti. Bu, ilacın dünyanın başka yerlerinde piyasaya sürüldüğü sırada Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) için çalışan parlak bir doktor sayesinde oldu. Doktor Frances Kelsey, ilacın üreticisi tarafından sağlanan güvenlik bilgilerini gözden geçirmiş ve sundukları kanıtları ikna edici bulmamıştı. FDA'ya altı kez başvuru yapıldı ama Dr. Kelsey bu başvuruları altı kez reddetti, böylece bilinmeyen binlerce çocuğu kurtarmış oldu.

Kelsey olağanüstü bir kadındı.² 1914'te Kanada'da doğdu,**

* İlaç şişelerinin çocuklarca açılmayacak şekilde tasarlanmış modern kapakları, böyle bir kapağın geliştirilmesini beş yıl boyunca teşvik eden Kanadalı çocuk doktoru Henri J. Breault'nun çabalarının yardımıyla 1967 yılında Peter Hedgewick tarafından icat edildi.¹ Breault, yanlışlıkla aşırı dozda ilaç alan çocukları tedavi etmekten bıkmıştı ve bu tür aşırı dozların önlenmesi gerektiğine kanaat getirmişti. Bu fikir Ontario'da hızla benimsendi, ama buluşun bariz faydalarına rağmen, kullanımının başka yerlerde yaygınlaşması birkaç yıl aldı.

** Kanadalılar ilaç güvenliği konusunda epey katkıda bulunmuş gibi görünüyor.

McGill Üniversitesi'nde farmakoloji eğitimi aldı ve 1935'te de yüksek lisansını tamamladı. Chicago Üniversitesi'nde yeni kurulan farmakoloji bölümüne araştırma görevlisi pozisyonu için başvurdu; buradan alacağı bursla doktora eğitimine devam edebilecekti. Üniversiteden bir teklif mektubu aldığı anda çok sevindi, ama mektubun Bay Kelsey'ye hitaben yazılmış olması onu endişelendirmişti – görünüşe göre adı "Francis" ile karıştırılmıştı. Chicago Üniversitesi'ne bu durumu açıklayan bir telgraf göndermesi gerekip gerekmediği konusunda McGill'deki hocasına danıştığında, beriki bunun saçma olacağını söyledi ve pozisyonu kabul ederek cevap vermesini, ama isminin sonuna (Bayan) yazmasını önerdi. 2001 yılında *FDA Consumer* dergisinin* yaptığı bir söyleşide Kelsey şöyle diyordu: "Adım Elizabeth ya da Mary Jane olsaydı o ilk büyük adımı atabilir miydim bilmiyorum. Profesör Geiling de [Chicago Üniversitesi'ndeki danışmanı] öldüğü güne kadar bunun lehinde ya da aleyhinde bir beyanda bulunmadı."

Kelsey'nin tıp alanındaki ilk büyük etkisi Geiling'le birlikte çalışırken oldu. FDA Geiling'den, yeni bir antibiyotik olan sülfanilamid kullanılarak tedavi edilen bazı insanların neden öldüğünü araştırmasını istemişti. Kelsey, (hap versiyonu nahoş bir tada sahip olan) ilacın şurup versiyonunda, zehirli ama tatlı bir çözücü olan dietilen glikol kullanıldığını keşfetmeye yardımcı oldu.** Şurubun tadı güzeldi, enfeksiyonları tedavi ediyordu ve çok hızlı satıldı, ama güvenlik açısından test edilmediği için çoğu çocuk olan 107 kişiyi öldürdü. Görünüşe göre bu felaket Kelsey üzerinde derin bir etki bıraktı ve kuşkusuz onun ilaç testleriyle ilgili düşüncelerini de şekillendirdi. Tahmin edebileceğiniz gibi, bu olay bütün ülke üzerinde benzer bir etki yarattı ve 1938 tarihli Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası'nın hazırlanmasına neden oldu. Bu yasa, ilaç güvenliğinin yönetilme yöntemi üzerinde derin ve uzun süreli bir etkiye sahip oldu. Yasa, ilaç şirketlerinin, ilaçların piyasaya sürülebilmesi için ön-

* Ben de sizin gibi, komodininin üstünde her zaman bunlardan bir yığın bulundururum.

** Benzer bir bileşik olan etilen glikol, araba radyatörlerinde antifriz olarak kullanılır ve o da zehirlidir.

ce güvenli olduklarına dair kanıt göstermelerini ve potansiyel tehlikeleri konusundaki uyarıları da bildirmelerini gerektiriyordu. Şu anda bize zaten olması gereken bir şey gibi geliyor bu, ama daha önce hüküm süren kaotik durumdan sonra bu büyük bir değişimdi. Dahası, ABD'nin önemli bir ilaç geliştirme merkezi ve pazar olması nedeniyle, dünyanın geri kalanında da ilaç güvenliğinin yönetimi konusunda büyük ve kalıcı bir etki yaptı.

Kelsey 1960 yılında FDA'dan iş teklifi aldı. Kendisine verilen ilk görev, talidomidin onayına yönelik başvuruyu değerlendirmektir. İlaç 1957'den beri Almanya'da kullanılıyordu ve sonrasında hızla dünyaya yayılmıştı; genellikle güvenli olduğuna inanılıyordu. Kelsey'ye özellikle bu uygulamayı değerlendirme işi verilmişti çünkü yeni çalışanlara görece kolay bir iş vermenin yerinde bir fikir olduğu düşünülüyordu! Neyse ki, binlerce Amerikalı çocuğun şansına, Kelsey'nin eğitimi, deneyimi, sunulan kanıtları titizlikle incelemesi ve (ona büyük bir baskı uygulayan) ilaç şirketi tarafından sindirilmeyi reddetmesi, bu başvuruyu değerlendirmek için onu ideal kişi haline getiriyordu.

Bu seferliğine, hikâyesinin geri kalanı, yaşamı boyunca yaptığı çalışmalar göz ardı edilen isimsiz bir kahramana dair değil. Kelsey, fazlasıyla hak ettiği saygınlığı kazandı. *The Washington Post*, "FDA'nın 'Kadın Kahramanı' Kötü İlaçları Piyasadan Uzak Tutuyor" başlıklı bir baş sayfa haberi yaptı.³ 1962'de Başkan John F. Kennedy ona, ABD hükümetinin sivil çalışanlarına verdiği en büyük onur olan Seçkin Federal Sivil Hizmet Başkanlık Ödülü'nü verdi. 2000 yılında Kadınların Ulusal Onur Listesi'ne girdi. 2005 yılında doksan yaşında emekli oldu. 2010 yılında, FDA'nın o yıl vermeye başladığı İlaç Güvenliği Mükemmeliyet Ödülü'nü aldı – Kelsey'nin adını taşıyan bu ödül her yıl bir FDA çalışanına veriliyor. Kelsey 2015 yılında, Kanada genel valisi tarafından takdim edilen Kanada Nişanı'nı aldıktan kısa bir süre sonra, yüz bir yaşında Kanada'da öldü.

Diğer taraftan... Şimdi tüm bu yaşanmışlıklardan sonra geriye dönüp bakarak değerlendirdiğim için Paula H. Gosling'e muhtemelen haksızlık ettiğimi biliyorum, ama size kendisinin 16 Aralık 1961'de *British Medical Journal*'a yazdığı mektuptan bahsetmeden

edemeyeceğim. Tıpta değişime direnmeye yönelik uzun bir geleneğin güzel bir örneğidir bu. Gosling, ilacı satıştan çekme kararını şiddetle eleştiriyordu. “Distillers Company’nin talidomidi piyasadan çekmesini protesto ediyorum,” diyor ve sonra, eğer piyasadan geri çekme işi sinir hasarına ilişkin raporlar nedeniyle yapılmış olsaydı bunun farklı bir durum olacağını, ama “hamileliğin erken döneminde verilen talidomidle olası –kanıtlanmamış– bir ilişki kuran yabancı kaynaklı ve teyit edilmemiş iki rapora dayanılarak böyle bir karar verilmesinin gayet sorumsuzca bir tutum olduğunu” ifade ediyordu. Ardından, talidomidin tatsız ve kokusuz olması nedeniyle çocuklar –ve kediler!– için ideal bir sakinleştirici olduğuna işaret ediyordu. Son olarak, “teyit edilmemiş bu raporlardan ötürü endişelenen bir doktorun hamile kadınlar için başka ilaçlar yazabileceğini” öne sürüyor ve mektubunu şöyle bitiriyordu: “*Bütün* muhakeme yetimizi kayıp mı ettik?”

Çok geçmeden Gosling’in bu mektubu yazdığına pişman olduğuna hiç şüphe yok.*

Hamilelik sırasında alınan bir ilaç bebekte malformasyonlara neden olursa buna teratojen denir.** Talidomid bilinen en güçlü teratojenlerden biridir – yanlış zamanda alınan tek bir tablet bile yıkıcı etkilere neden olabilir. Ama yine de, fetüsün kötü etkilere karşı en hassas olduğu hamileliğin erken zamanlarındaki kritik dönemde

* Dürüst olmak gerekirse, ben de oldukça benzer bir şey yaptığımı itiraf etmiydim. Annelerine hamilelikleri sırasında zika virüsü bulaşan bebeklerin beyinlerinin zarar görebileceğine ve bu zararın onların küçük kafalı doğmalarına ve nörolojik sorunlar yaşamalarına neden olabileceğine dair ilk raporların ardından, *Nature* dergisine fevri bir şekilde mektup yazdım. Mektupta esas olarak terminolojinin özensiz kullanımından şikâyet ediyordum ama aynı zamanda şimdiye kadar zika enfeksiyonunun zararlı etkilerine dair çok fazla somut kanıt bulunmadığına da dikkat çekiyordum. Mektubun yayımlanmasından sonraki bir hafta içinde, *The New England Journal of Medicine*’da, bağlantıyı sağlam ve kuşkuyla yer bırakmayacak bir şekilde ortaya koyan bir makale çıktı. Bilimin en görünür platformunda, kendimi utanılacak bir duruma düşürmüştüm.

** Terim, biraz talihsiz bir şekilde, “canavar” anlamındaki Yunanca bir kelimeden türemiştir. İlaçlar sadece bir tür teratojendir – alkol gibi diğer kimyasallar ve annenin yakalandığı zika gibi enfeksiyonlar da teratojen olabilir.

anneleri talidomid alan, buna rağmen zinde ve sağlıklı bir şekilde, zarar görmeden dünyaya gelen bebekler oldu. Talidomide maruz kalıp da zarar görmeden doğan bebekler büyük olasılıkla küçük bir azınlıktı, ama böyle bebeklerin olduğuna dair sağlam kanıtlar var. Peki, bu nasıl olabilir?



Yılda birkaç kez tıp öğrencilerine genetik dersi veriyorum. Bu dersi vermemdeki amaç, onlara genetiğin tıptaki rolüne dair bir genel bakış sunmak, daha önce öğrenmiş olmaları gereken temel ilkeleri hatırlatmak ve tıp alanının nereye gittiğine dair bir fikir vermeye çalışmak. Bugün tıp öğrencisiyseniz, gelecekteki bazı hastalarınıza genetik testler yapılacağı neredeyse kesindir ve bir test yazıp onun raporunu alacaksınız, bu sonuçların ne anlama geldiği hakkında fikir sahibi olmanızda fayda vardır. Anne Turner da içeriği benimkiyle aynı olan “bir saatte genetik” adını verdiği bir ders verirdi ve bu dersi devraldığımdan beri, sürekli olarak bazı yeni gelişmelerin ders içeriğine eklenmesi gerektiğini fark ediyor, sonra da dersin çok uzayacağını görüp slaytları siliyorum.

Buna rağmen, tıptaki diğer bütün dalların genetiğin bir alt uzmanlığı olarak görülmesi gerektiğini açıklamak için daima zaman ayırıyorum. İnsanlarda hastalık yaratan ve yaratmayan hemen *her şeyin* özünde genetik vardır.

Örneğin travmayı ele alalım. Bir araba kazası geçirmenin veya yumruk yemenin genetik bir sorun olduğunu düşünmeyebilirsiniz. Buna karşın, bunların sizin başınıza gelip gelmeyeceğini ciddi şekilde etkileyen büyük bir genetik risk faktörü vardır. Bu faktöre Y kromozomu denir. Çoğumuzun ayağa kalkıp yaramazlık yapmaya başladığı ilk on iki aydan sonraki her yaşta, erkeklerin yaralanma olasılığı kadınlardan daha fazladır.

Bunun neden böyle olduğu hakkında bazı fikirleriniz olabilir. Bariz suçlu testosterondur: Saldırganlık ve dürtüsellik, sizi tehlikeye atacak özelliklerdir; testosteron ise bunların her ikisini de artırdığı bilinen bir maddedir.

Bu pekâlâ katkıda bulunan bir faktör olabilir, ama büyük olasılıkla durum bu kadar basit değildir – muhtemelen Y kromozomu davranışları başka yollarla da etkilemektedir. Kuşkusuz (genetiği tıp evreninin merkezine koymak istememe rağmen), kadın ile erkek arasındaki davranış farklılıklarının yalnızca doğuştan gelen ve birbirinden farklı olan fiziksel ve kimyasal niteliklerinden kaynaklandığını düşünmemek gerekir. Erkeklik ve erkeklerin davranış biçimleri üzerinde genetik etkiler kadar toplumsal etkiler de vardır. Doğumunuzdan itibaren maceracı ve cesur olmanız gerektiğini düşünmeye şartlanmışsanız ve neticede gerçekten de maceracı ve cesur olup çıkarsanız, buna kimse şaşırmamalı. Size asıl yerinizin ev olduğu ve sessiz, dingin bir yaşamın size daha çok uyacağı öğretildiyse – evet, bu düşünceden yakanızı kurtarabilirsiniz, ama genellikle bu yetiştirilme biçiminin hayattaki seçimlerinizi, sizi zarar görmekten uzak tutacak şekilde etkilemesi muhtemeldir.

Y kromozomunuz olsa da olmasa da zarar görme şansınızı etkileyen ve böylece suyu daha da bulandıran başka genetik faktörler de vardır. Bütün erkeklerin zarar görme şansı aynı değildir ve davranışlar (ve riskler) bakımından erkeklerle kadınlar arasında epey örtüşme de vardır. Hem erkekler hem de kadınlar şu ya da bu ölçüde dürtüsel davranabilir; bazı erkeklerin (ve kadınların) evde kalıp video oyunları oynama olasılığı daha yüksekken, diğerleri dışarı çıkıp paraşütle atlamayı tercih edebilir. Aynı cinsiyetin üyeleri arasındaki bu farklılıklar bir dereceye kadar genetik kontrol altındadır, ama bunları anlamak, tek bir hatalı kromozomu işaret edip onu suçlu ilan etmek gibi basit bir şey değildir.

Kısacası, travmanın genetiği karmaşıktır ve genler ile çevre arasında bir etkileşim söz konusudur. Bu denge her zaman aynı değildir ve çevrenin genetiği tamamen etkisiz kıldığı zamanlar vardır. Hiç maceracı olmayan son derece sakın bir kadını Bağdat'a götürürseniz, pazar yerinde bir arabalı bomba patladığında, tamamen talih-sizlik eseri orada bulunuyor olabilir. Potansiyel olarak en pervasız ve saldırgan adamı, erkeklerin şiddete karşı sosyalleştiği ve diğer zarar verme olanaklarının sınırlı olduğu bir ortama koyarsanız (böyle bir ortama iyi bir örnek düşünemediğimi fark etmişsinizdir, ama

her şey göreceli sonuçta), herhangi bir şiddet nedeniyle burnu bile kanamadan ileri yaşlara kadar yaşayıp uykusunda ölebilir.

Genlerle çevre arasındaki bu tür bir etkileşimin etkisi, tek tek bireyler düzeyinde değil de popülasyon düzeyinde çok daha kolay incelenebilir ve anlaşılabilir. Bu biraz iklimle hava durumu arasındaki farka benzer: Tıpkı ortalama olarak yazın sonbahardan daha sıcak olduğunu bildiğimiz gibi, ortalama olarak erkeklerin şiddete maruz kalma olasılığının daha yüksek olduğunu da biliyoruz. Yine de yazın serin, sonbaharda sıcak bir gün geçirmemiz çok da şaşırtıcı değildir; tek tek günler tek tek insanlar gibidir. Nasıl ki bugünden bir yıl sonra havanın nasıl olacağını tahmin edemiyorsak, bir bebeğin genetik yapısını mükemmelen bilmek bile bize onun tam olarak nasıl bir insan olacağını, hatta tam olarak ne tür sağlık sorunları yaşayacağını söyleyemez.

Neredeyse tüm insan hastalıklarında genlerin bir miktar katkısı vardır. Bunlar, bu kitabın çoğunda bahsedilen –tek bir genin kusurlu olduğu ya da kromozom düzeyinde bir problemin söz konusu olduğu ve bunun da genetik bir bozukluk yaratmaya yettiği– durumlardan, hem genlerin hem de çevrenin önemli olduğu ve genetik katkının tek bir genden değil birçok genden kaynaklandığı inme gibi yaygın olarak görülen durumlara kadar uzanır. Bu ikinci senaryoda, her biri inme geçirme olasılığınızı etkileyen birçok farklı genetik öge vardır. Bazıları inme riskinizi artırırken bazıları bu riski azaltır. Sıklıkla görülen her bir hastalık riskini etkileyen böyle yüzlerce hatta binlerce genetik etken olması muhtemeldir; çoğu zaman, çoğu insanda bunlardan herhangi birinin çok küçük bir etkisi vardır. İnme geçirme şansınızı yüzde yirmi artıran veya azaltan bir genetik varyasyonun çok güçlü bir etkiye sahip olduğu kabul edilir. İnme üzerinde etkili olan genetik faktörlere ilişkin bir katalogda,* riski azaltıcılarına ya da artırdıklarına dair sağlam kanıtların söz konusu olduğu 287 farklı yer tespit edilmiştir. Bunların çoğu, inme riski üzerinde yalnızca hafif bir etkiye sahiptir.

* Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından tutulan katalogun bir kısmına www.ebi.ac.uk/gwas/home adresinden erişilebilir.

Yaygın olarak görülen hastalıklar üzerindeki genetik etkileri belirlememizin başlıca yolu, en azından şimdiye kadar, genom çapında ilişkilendirme (*genome-wide association*, GWA) çalışmaları olmuştur. Bir GWA çalışması yapmak istiyorsanız,* hakkında bazı bilgilere sahip olduğunuz çok sayıda –on binlerce ve belki de yüz binlerce– insana ihtiyacınız vardır.** Örneğin bu insanların ne kadar uzun boylu olduğunu, kan basınçlarının ne kadar olduğunu veya inme geçirip geçirmediğini biliyor olabilirsiniz. Her birinden DNA’larını alır, sonra tüm genomu dağılmış olan ve insanlar arasında varyasyon olduğu bilinen binlerce yere bakarsınız. Ardından bu genetik sonuçları, çalışmanıza katılan kişiler hakkında sahip olduğunuz bilgilerle karşılaştırırsınız. Buradaki amaç, DNA sonuçları ile araştırdığınız özellik arasında bir bağlantı olup olmadığını bulmaktır.

Diyelim ki DNA üzerinde bazı insanlarda C, bazılarında T olan belirli bir nokta var. İnme *geçirmemiş* insanlara baktığımızda, bu insanların yüzde ellisinde C ve yüzde ellisinde T olduğunu görüyoruz. Sonra inme *geçiren* insanlara bakıyoruz ve bunların yüzde altmışında C ve yüzde kırkı T olduğunu görüyoruz. İnme geçiren kişilerde kontrol grubuna göre C bulunma olasılığı daha yüksektir.*** Bir sonraki adım, ilk seferde bulduğunuz bağlantının tesadüf olmadığını göstermek üzere çalışmayı bir “replikasyon kohortunda” –ikinci bir grup insanda– baştan sona tekrar yapmaktır. Bunu yapmak gereklidir zira GWA çalışmalarının yapıldığı ilk dönemlerde, elde edilen çok sayıdaki “bulgunun” gerçekte ilgisi olmayan istatistiksel sapmalar olduğu ortaya çıkmıştı. Bu ikinci çalışma için istatistiksel eşik ilkinden biraz daha düşüktür çünkü artık tüm genomu taramak yerine belirli bir hedefe bakarsınız. Bu da ikinci çalışmayı yaptığı-

* Şahsen bunu yapmak gibi bir niyetim yok, ama denemeye karar verirseniz sizi yargılamam.

** Bu kadar çok sayıda insandan gelen verileri bir araya getirmek genellikle büyük işbirlikleri gerektirir. 2014 yılında boy uzunluğunun genetiği üzerine *Nature Genetics* dergisinde yayımlanan bir çalışmada, tek tek isimleri verilmemiş 445 yazar ve dört grup vardı. Evet, hepsini saydım.

*** Oranlar tam ters şekilde olsaydı, C bir risk faktöründen ziyade inmeye karşı *koruyucu* nitelikte bir değişim olurdu.

nız grupta ilkindeki kadar çok kişiye ihtiyacınız olmadığı anlamına gelir. Yine de yapılacak çok iş vardır. Diyelim ki ikinci çalışmanızda ilk çalışmanızla benzer sonuçlar elde ettiniz. Tebrikler, inme geçirmeye yönelik bir risk faktörü buldunuz!

Buldunuz ama bu size o kadar da yardımcı olmayabilir. Öncelikle, bu genetik farklılığın inme geçirme riski üzerinde doğrudan bir etkisi olmayabilir. Belki de bu farklılık, asıl suçlu olan başka bir değişikliğin yakınında bir yerlerde kendi işine bakan masum bir seyircidir sadece. Bu da, böyle bir varyantı bulma işinin, genellikle asıl kötü adamı bulmaya yönelik uzun ve sinir bozucu bir arayışın yalnızca ilk kısmı olduğu anlamına gelir. İkinci sorun, bu bilginin herhangi bir kişi için pek de bir şey ifade etmemesidir. Popülasyonun yarısı C'ye sahipse ve C'si olan kişilerde inme geçirme riski biraz daha fazlaysa, bu değişikliğin sizde de olduğunu fark ettiğinizde çok da endişelenmemelisiniz. Üstelik bu bilgi, farklı bir popülasyondaki insanlar için hiçbir anlam ifade etmeyebilir – bu C ile inme arasındaki bağlantı, örneğin yalnızca Avrupa kökenli insanlar için geçerli olabilir. Avrupa kökenli insanlar üzerine yapılan araştırmalar konusunda bir fazlalık var maalesef – maalesef diyorum çünkü diğer popülasyonlarda benzer araştırmalar açısından ciddi bir eksiklik söz konusu.

GWA çalışması sonucunda bulduğunuz farklılığın gerçek bir genin içinde olmaması gayet olasıdır. Çoğunlukla da böyledir. Bazen bunun nedeni yukarıda bahsettiğimiz masum seyirci fenomenidir – önemli olan bir gende bir değişiklik *vardır* ve bulduğunuz C bu değişikliğin *yakınındadır*. Öte yandan, çoğunlukla, belirli bir varyantın ilgilendiğimiz hastalıkla neden ilişkili olduğuna dair belirli bir sebep bulabildiğimizde bu, bir proteinin farklı bir biçiminin yapılmasına yol açacak değişikliklerle değil, genlerin çalışmasının nasıl kontrol edildiğiyle ilgilidir. Genom, hücre çekirdeğindeki genetik aktiviteyi düzenlemede önem arz eden dizilerle doludur. Bu düzenleme genellikle, DNA'ya benzeyen ama ondan farklı bir kimyasal olan RNA biçiminde sinyaller üretilerek yapılır. *Bu, şunu* aktiveleştirir, *şu da başka bir şeyi* baskılar ve o baskılanan da bir genin, yani bir bakıma üretilen bir proteinin aktivitesini değiştirir – bu da baş-

langıçta ilgilendiğiniz şeyle bağlantılı bir durum olabilir. Bu sinyaller ağına ilişkin kavrayışımız tam olmaktan çok uzak, ama pek çok GWA çalışması bulgusunun karmaşık bir bilgi ağındaki küçük denge değişimlerini içermesi muhtemeldir. Bu yüzden de bunlar aceleyle çözebileceğimiz türde sorunlar değildir.

İdeal olarak, insan* hastalıklarını etkileyen tüm genetik varyasyonun yanı sıra boy uzunluğu gibi özellikleri de belirlemek istiyoruz. Belirli bir kişinin kalp krizi geçirip geçirmeyeceğine karar veren genetik etkileri tamamen anlayabilirsek, bunun olmasını önlemenin yeni yollarını bulmak mümkün olabilir.

İnsan genomunun dizilenmesinden çok uzun zaman önce, genlerin çeşitli hastalıkları ve özellikleri kontrol etmede ne kadar önemli olduğunu anlamaya yönelik çabalar söz konusuydu. “Doğa” bileşenini fiilen ölçmeye çalıştığımızı düşünerek “doğa mı yetiştirme mi” (genler mi çevre mi) sorusunu ele alalım. Bu alanda yaygın olarak kullanılan ölçü kalıtsallıktır. Kalıtsallık, bir popülasyondaki belirli bir özellikte görülen varyasyonun çevreden ziyade genlerden kaynaklanma derecesidir. Kalıtsallık terimi, sanki yukarıdaki denklemden geçen “doğa” bileşeninin doğrudan bir ölçüsü gibi görünüyor, ama bu tam olarak doğru değil: Gerçekte kalıtsallık popülasyon içindeki *çeşitlenebilirlikle* ilgilidir. Bunu bir örnek ile açıklayayım. İki farklı grupta saç rengi üzerine çalışma yaptığınızı düşünün. Bir grup tamamen Nijeryalılardan oluşurken diğeri Brezilyalılardan se-

* Bu kitapta insanlara odaklanıyorum, ama aynı teknoloji başka organizmalarda da yaygın olarak kullanılıyor, tarımsal öneme sahip olanlar da dahil. İneklerde süt üretimini etkileyen genetik varyasyonu belirleyebilirsiniz, süt endüstrisi kapınıza kadar gelecektir. Tarımsal üretimden at yarışlarına kadar başka alanlarda da pek çok benzer uygulama vardır ve bu çalışmalar sadece göz önünde olan organizmalardan fazlasını kapsar. Sidney Üniversitesi’nden Profesör Chris Moran ile birkaç yıl süresince, kendisi emekli olana kadar birlikte çalıştım. Chris, tuzlu su timsahının genomunu dizileyen ekipteydi ve genç timsahların büyüme hızını etkileyen varyasyonların yanı sıra timsah derisinin özelliklerini araştırıyordu, ki bu özellikler timsah derisi üretimi açısından önemlidir. Balarılarının pirince ve çiftlik somonuna kadar ekonomik açıdan önemli olan hemen her organizmanın genomu, onların nasıl daha üretken ve kazançlı hale getirileceğini bulmak üzere incelenmiştir.

çilen rasgele bir örneklemeden oluşuyor olsun. Nijeryalıların hepsinin saçları siyahtır, bu nedenle ölçülecek bir değişiklik yoktur: Kalıtsallık sıfır olacaktır. Bu, Nijeryalıların saç rengini kontrol etmede genlerin önemli olmadığı anlamına gelmez, hatta aslında bunun tam tersi doğrudur. Brezilyalılarda ise siyahtan sarıya kadar her renk saç görülür. Bu çeşitlilik çoğunlukla genetikle açıklanır, bu nedenle kalıtsallık yüksek olacaktır.

Kalıtsallığı hesaplamanın birkaç yolu vardır. Yaygın ve nispeten basit bir yaklaşım, tek yumurta ikizleriyle çift yumurta ikizlerinin birbirine ne kadar benzediğini karşılaştırmaktır. Buradaki varsayım, ikizlerin anne karnında yaşadıkları koşullar da dahil olmak üzere çevrelerini eşit olarak paylaştığı, dolayısıyla çevresel etkilerin tek yumurta ikizleri ve çift yumurta ikizleri için farklı olmadığıdır. Tek yumurta ikizlerinin tüm genleri aynı olduğundan,* çift yumurta ikizleri ise genlerinin ortalama olarak sadece yarısını paylaştığından, tek yumurta ikizlerinin birbirine sadece fiziksel görünüş bakımından değil, aynı zamanda boy, tansiyon vb. özellikler bakımından da çift yumurta ikizlerinden daha fazla benzemesini beklersiniz (ve genellikle de bunu gözlemlersiniz). Böyle bir işleme göre oldukça basit sayılabilecek bir matematikle, bir grup ikiz arasındaki farkı ölçebilir ve bunu kullanarak kalıtsallık derecesini hesaplayabilirsiniz. Hesaplanan kalıtsallık değerleri sıfırla bir arasındadır (sıfır, o popülasyondaki varyasyonda genlerin katkısının olmadığı, bir ise varyasyonun tamamen genetikten kaynaklandığı anlamına gelir), fakat yüzde olarak da ifade edilebilir.

Farklı özelliklere yönelik kalıtsallık derecesi tahminleri, yapılan çalışmalar ve popülasyonlar arasında farklılık gösterir. Bir dizi çalışmada nispeten tutarlı olan bir ölçü, boy uzunluğu olmuştur: İyi beslenen popülasyonlarda, boy kalıtsallığı 0,8'dir. Boydaki varyasyonun *büyük bir kısmı* genetik etkilerden kaynaklanır. Çin'de yapı-

* İlkesel olarak böyledir ama gerçekte, tek yumurta ikizlerinin ya gen dizilerinde (bölünmeden sonra meydana gelir ve genellikle mozaik olur) ya da hücrelerin içindeki genlerin işleyişini kontrol eden bazı ayarlarda farklılıklar olması mümkündür. Bunlar genellikle, ikizlere sadece bakarak gözlemleyebileceğiniz farklılıklara neden olamayacak kadar küçüktür, ama yine de gerçektir.

lan araştırmalarda, boy uzunluğu için daha düşük bir kalıtsallık (0,65 civarında) bulunmuştur. Bu hâlâ genlerden gelen önemli bir katkı olduğuna işaret eder, ama çevrenin Çin’de, örneğin ABD’dekine kıyasla daha önemli olabileceğini düşündürür. Bunun olası bir açıklaması şu olguyla bağlantılıdır: Size hamileyken anneniz yetersiz beslenmişse ve siz de çocukken yetersiz beslenmişseniz, sonuçta iyi beslenmenin söz konusu olduğu duruma göre daha kısa boylu olursunuz. Zor zamanlarda büyümüş insanları incelediğinizde, çevrenin genlerin etkisini azaltarak daha büyük etkide bulunduğunu görebilirsiniz.

GWA çalışmaları 2000’lerin ortalarında mümkün hale geldi ve 2007’de fiilen başladı. GWA çalışmalarını yürütenler oldukça hızlı bir şekilde garip bir sorunun farkına vardılar: *eksik* kalıtsallık. 2010 yılına gelindiğinde, epey çabadan sonra, GWA çalışmaları boy uzunluğundaki varyasyonun sadece yüzde beşini açıklayabilmişti – kalıtsallık ölçümlerinin öngördüğü yüzde seksenden epey farklı bir sonuç! Geçtiğimiz on yılda bu fark yavaş yavaş azaldı ama hâlâ bir fark var ve bunun nedeni tam olarak açıklanamadı. Boy genetiğiyle ilgili şimdiye kadarki en büyük araştırmada, Birleşik Krallık’taki yaklaşık yarım milyon insandan –Birleşik Krallık Biobank projesinin bir parçası olarak DNA’nın yanı sıra kapsamlı kişisel ve tıbbi bilgiler bağışlamış gönüllülerden– elde edilen veriler kullanıldı. Stephen Hsu liderliğindeki bir grup (ikinci Hsu’muz – ona daha sonra döneceğiz), bu veri hazinesini kullanarak boydaki değişimin yüzde kırkını açıklayabildi: etkileyici bir başarı, ama birinin boyunu sadece DNA’sına bakarak doğru bir şekilde tahmin etmemize imkân vermekten çok uzak. Geliştirdikleri tahmine dayalı puanlama, (yukarıda bahsettiğimiz veri kümesinin parçası olmayan) bir grup insanın çoğunun boyunu birkaç santimetrelik farkla tahmin etmelerine olanak sağladı. Kulağa etkileyici geliyor, ama tahmin edilen boy uzunluğuna karşılık düşen gerçek boy uzunluğu aralığı oldukça genişti. Mahkemede görülen bir davada bir tanığın, “Sanırım adam yaklaşık bir yetmiş boyundaydı, ama bir altmış veya bir doksan da olabilir,” dediğini düşünün. Hsu’nun grubu ayrıca oldukça ikna edici bir şekilde, boy uzunluğuna yönelik olarak daha fazla insan üzerinde ça-

alışmanın ya da daha fazla genetik belirtece bakmanın daha yüksek bir doğruluk oranı sağlama olasılığının düşük olduğunu gösterdi – bu yaklaşımı mümkün olduğunca ileri götürmüşlerdi. Ayrıca, en üst seviyesi “üniversite derecesi” olan altı puanlık bir ölçekle ölçülen eğitim başarısına baktılar ve bu ölçümdeki varyasyonun sadece yüzde dokuzunu açıklayabildiklerini, ama daha büyük çaplı bir çalışmanın varyasyonun daha fazlasını açıklayabileceğini gördüler.

Neden muazzam miktarda veri kullanan mükemmel bir çalışma bile, bulunması gereken varyasyonun sadece bir kısmını açıklayabiliyor? Buna ilişkin iki temel açıklama var. Birincisine göre, kalıtsallığa dair geleneksel ölçümler oldukça yüksek tahminler içeriyor – örneğin, İzlanda’dan gelen verileri kullanan ve kalıtsallığı hesaplamada (tüm genom diziliminden elde edilen) genetik verilerden faydalanan yakın tarihli bir çalışma, geleneksel yaklaşımlardan daha düşük değerler buldu. Buna göre boy uzunluğu için kalıtsallık değeri 0,8 değil 0,55’ti. Bu da Hsu’nun grubunun, bulunabilecek her şeyin yüzde yetmişinden fazlasını bulduğunu gösteriyor. Vücut kitle indeksi* için rakamlar eski yöntemde 0,65’ken yeni yöntemde 0,29’dur; eğitim başarısı söz konusu olduğunda bu değerler 0,43 ve 0,17 idi – ikisi de çok önemli farklar.

Eksik kalıtsallığın yanlış hesaplardan muhtemelen daha ilginç bir açıklaması, üzerinde çalışılan özelliklere katkıda bulunan çok sayıda keşfedilmemiş genetik ögenin olmasıdır. Öte yandan bunların çoğu yalnızca çok küçük etkilere sahiptir ve çok sayıda insanla çalışılsa bile bu etkilerin ölçülmesi fazlasıyla zordur. Bu fikir yeni değildir – 2018 bu fikrin ortaya atılmasının yüzüncü yılı olmuştur. Modern istatistiğin önde gelen isimlerinden biri olan R.A. Fisher, 1918 yılında sonsuz küçükler modelini (*infinitesimal model*) ortaya attı. Bu modele göre, boy uzunluğu gibi değişken bir özellik, her biri sonsuz derecede küçük bir etkiye sahip olan sonsuz sayıda genin ve tabii ki çevresel etkilerin kontrolü altındadır. Fisher fiilen sonsuz sayıda gen olduğunu öne sürüyor değildi, sadece sorun hak-

* Boy ile kilo arasındaki ilişkinin bir ölçüsü; kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilir.

kında düşünmenin bir yolu bu.

Fisher'ın adını hiç duymamış olabilirsiniz, ama bazı çevrelerde hâlâ çok saygın bir figürdür. Bu saygınlık sonsuz küçükler modelinden ziyade (onun standartlarına göre daha önemsiz bir başarıydı bu) istatistiksel ve genetik teoriye yaptığı diğer birçok büyük katkıdan kaynaklanır. Ian Martin –bana fare yetiştirmeyi* öğreten bilim insanı– birkaç yıl önce emekli oldu. Aralık 2016'da Sidney Üniversitesi, Ian'a veterinerlik biliminde fahri doktora vererek fare genetiği alanına ve üniversiteye katkılarını onurlandırdı. Törenden önce düzenlenen bir resepsiyonda, Ian bana Fisher ile tanıştığı zamanı ayrıntılı olarak anlattı; Fisher'a bazı çalışmalarını göstermiş ve o da olumlu yorumlarda bulunmuştu. Ian doktora derecesini Fisher'ın öldüğü 1962 yılında aldı, bu yüzden olaylar yarım yüzyıldan uzun bir süre önce yaşanmış olmalı, ama karşılaşmaları Ian'ın zihninde sanki geçen hafta olmuş kadar netti. Arkadaşım ve öğretmenim olan Ian'ın bu büyük adamı tanıdığını öğrendiğimde çok etkilenmiştim.**

Bilimin kahramanlarına yönelik saygı gösterimizi gönülsüzce de olsa sonlandırıp çevre faktörü üzerinde biraz daha duralım. Sağlığınız üzerindeki potansiyel çevresel etki şayet hızla gelmekte olan bir kamyon ise, oldukça barizdir. Bu çevresel etki bulaşıcı bir hastalıkta, çevresel etkenin (virüs, bakteri, mantar veya parazit) yalnızca aşikâr değil aynı zamanda *tek* önemli şey olduğunu düşünmek cazip gelebilir. Eğer öyleyse, yanılıyorsunuz. Bazı insanlar belirli enfeksiyon türleriyle iyi baş edebilen (veya edemeyen) bağışıklık sistemlerine sahiptir. Bir uçta, daha önce (8. Bölüm'de) gördüğümüz gibi, HIV enfeksiyonuna karşı neredeyse tamamen bağışık olan in-

* Hobi olsun diye değil, bilimsel araştırmalar için.

** Keşke Fisher'ın sadece istatistik devi olarak tanındığını söyleyebilseydim. Ne yazık ki, Cambridge'deki Öjeni Derneği üyeliği ve insan ırkları arasında gerçek ve önemli farklılıklar olduğuna sıkı sıkıya inanması nedeniyle itibarı biraz lekelenmiştir. Bunun en azından benim için küçük bir olumlu yanı, Fisher aracılığıyla şaşırtıcı derecede az adımda Charles Darwin'e ulaşmış olmamdır. Benim arkadaşım olan Ian Martin, Fisher'ı tanıyordu, Fisher da Horace Darwin'i tanıyordu – kendisi Öjeni Derneği'nin bir üyesi ve Charles Darwin'in oğluydu. Darwin'den dört derecelik bir uzaklık!

sanlar vardır. Diğer uçtaysa genetik bağışıklık yetersizliği olan insanlar vardır; bu kişilerin vücutları bazı (veya bütün) enfeksiyon türlerine karşı son derece savunmasızdır. Ve geri kalan herkes bu aşırı uçların arasında bir noktada yer alır.

Konakla enfeksiyon arasında bir etkileşim vardır ve tüm mikroplar eşit yaratılmamıştır, dolayısıyla bu denklemin her iki tarafı da değişkendir. İnfluenzaya doğal olarak dirençli olan bir kişi, hafif bir grip suşuyla karşılaşır ve hasta olduğunu bile fark etmez. Ortalama bir bağışıklık sistemi olan bir başkası, ortalama güçteki bir grip virüsüyle karşılaştığında sefil bir kaç gün geçirir ama kalıcı bir etki görmeden iyileşir. Zayıf bağışıklık sistemine sahip olan biri, 1918'de (İspanyol gribi) ve 2009'da (domuz gribi) tüm dünyaya yayılan H1N1 suşu gibi tehlikeli bir virüsle karşılaşma talihsizliğini yaşarsa, hayatını kaybeder.

Genetikte, genlerle çevre arasındaki etkileşim hakkındaki düşüncelerimizin özel bir odak noktası hamileliğin ilk aylarıdır. Talidomid, çevresel etkinin erken gelişim üzerindeki aşırı ve kötü şöretli bir örneğidir, ama doğmamış bebeğe zarar verme potansiyeline sahip olduğu bilinen başka ilaçlar da vardır. Accutane veya Roaccutane adlarıyla pazarlanan izotretinoin, akne tedavisinde oldukça etkilidir. Ne yazık ki, bir kadın bu ilacı alırken hamile kalırsa, bebekte çeşitli problemlerin –fiziksel malformasyonlar ve zihinsel engellilik– ortaya çıkması yönünde çok yüksek bir risk vardır, her ne kadar zarar görmeyen birçok bebek olsa da. Epilepsi tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar bebek için de problemlere yol açabilmekte, bu da şiddetli epilepsi nedeniyle (gebelik sürecinde kullanılması riskli olan) bir ilaç kullanması gereken gebe kadınlarda hangi yolun seçileceğine karar vermeyi zorlaştırabilmektedir. Çocuğu riske atmayı kabul mü edersiniz, yoksa annenin nöbet geçirebileceğini ve bunun da farklı sorunlar yaratabileceğini bile bile ilacı mı değiştirirsiniz?

Sorun yalnızca gelişmekte olan bebeğe zarar verme potansiyeli olan ilaçlar değildir. Alkol de ciddi zararlar verebilir, özellikle de beyne. Buna ilişkin kanıtların çoğu, hamilelik sürecinin büyük bir kısmında çok miktarda alkol tüketen annelerin çocuklarından elde

edilmiştir, ama alkolün güvenle tüketilebileceği bir miktarın olup olmadığı net değildir, bu nedenle hamilelere her zaman ihtiyatla tavsiye verilir. Hamilelik sırasında sigara içmek, diğer sorunların yanı sıra düşüklere veya hamilelik sürecinde bebeğin zayıf büyümesine neden olabilir. Ciddi sorun teşkil eden enfeksiyonlar da vardır. Kızamıkçık aşısı yapmamızın temel nedeni hamilelik sırasında gerçekleşebilecek enfeksiyonları önlemektir ve bebek için kötü haber anlamına gelen birçok başka enfeksiyon da vardır (zika virüsü bu listeye yeni eklenmiştir). Annesi şeker hastası olan bebeklerin çeşitli fiziksel kusurlara sahip olma olasılığı daha yüksektir; hamilelik *nedeniyle* ortaya çıkan diyabette (gebelik diyabeti) bu bir sorun oluşturmaz çünkü bu sorun ortaya çıktığında, büyümekte olan fetüs tam olarak oluşmuştur. Gebelik diyabeti de zararsız değildir, anne ve çocuk için önemli riskler taşır, ama bebekteki fiziksel malformasyonlar bu riskler arasında yer almaz.

Bu tehlikelerin hepsi gerçektir, ama hepsi de öngörülemez niteliktedir. Bir hamilelik sürecinde tam olarak ne olacağından –talidomid kullanımı söz konusu olsa bile– emin olamazsınız. Ayrıca birçok ilacın hamilelikte kullanılmasına eşlik eden risklere ilişkin çok fazla kanıt olmaması sorunu vardır; bu da anneleri hamilelik sürecinde herhangi bir ilaç kullanan bebeklerin durumunu incelemeye ve izlemeye yönelik çalışmaların başlamasına neden olmuştur.

Bazı bebekler belirli bir travmadan kötü etkilenirken bazılarının neden hiçbir zarar görmediğini tam olarak anlamış değiliz, ama işin içinde genetik varyasyonun olduğunu düşünmek için iyi nedenlerimiz var. Bu, bebeği doğrudan koruyan varyasyon olabilir – belki de bebekteki kol ve bacak yapma ve büyüyen uzuvlara kan akışını sürdürme talimatlarını veren genler özellikle sağlam olan versiyonlardır. Bebeği koruyan şey anneyle ilgili genetik faktörler de olabilir. Belki de annenin taşıdığı genetik varyant, bağırsağının talidomidi zayıf bir şekilde emmesi ve bu nedenle de talidomidin kandaki düzeyinin hiçbir zaman önemli ölçüde yükselmemesi anlamına geliyordu.

Genel olarak, annenin eylemlerinin bazen bebeğe zarar verebileceğinin farkında olunması iyi bir şeydir. Bu, kadınların hamilelik

döneminde sigarayı bırakmalarına, alkolden uzak durmalarına ve kullandıkları ilaçlara dikkat etmelerine neden olur. Ancak birçok şey gibi bu bilgi de avantajın yanı sıra dezavantaj getirebilir. Bir keresinde, kırklı yaşlarının başlarında olan zihinsel engelli bir adamla karşılaştım. Barry yürüyebiliyor ve biraz konuşabiliyordu ama çoğu şey için ailesine bağımlıydı. Otuz yaşlarındaki kız kardeşi hamileydi ve çocuğunun da zihinsel engelli olabileceğinden endişeleniyordu. 1970’li yıllarda, Barry henüz çocukken kendisine tanı koyma çabaları başarısız olmuştu ve o zamandan beri kimse bir daha tanı koyma girişiminde bulunmamıştı. Bir süre sonra, onunla ilgilenen ailesi açısından tanının ne olduğundansa günlük sağlık sorunlarını yönetmek daha önemli bir hal almıştı. Ama sonunda Barry’nin kız kardeşi soruyu tekrar sormuştu. Barry’yi gördüğümde kromozomlarında bir sorun olduğundan şüphelendim ve ona test yaptığımızda gerçekten de öyle olduğu ortaya çıktı – kromozomlarından birinde eksik bir parça vardı ve hiç kuşkusuz problemlerinin nedeni buydu.

Bu haber, Barry’nin altmışlı yaşlarının sonunda olan annesi üzerinde derin bir etki yarattı. İlk çocuğu olan Barry’ye hamileyken çocuk odasını boyamıştı; Barry’deki sorunlar ortaya çıktıktan sonra, boyayı solumasının onun beynine zarar verdiğine ikna olmuştu. Barry’de ortaya çıkan sorunların tamamen kendisinin suçu olduğuna inanıyordu. Onyıllar boyunca bu gereksiz suçluluk yükünü taşımıştı; suçluluk duygusu tüm o zaman boyunca onu yiyip bitirmişti. Kromozomdaki durumu ortaya koyan test sonucu, omuzlarındaki yükü ortadan kaldırdı. Tıpkı bu durumdayken gördüğüm diğer insanlar gibi onun da duyguları güçlü ve karmaşıktı; suçlu olmamanın getirdiği rahatlama, öyle olduğuna inanarak geçirdiği yıllar için duyduğu üzüntüyle karışıyordu.

Hamilelik sırasında ne gibi olaylar olduğunu sormak, tıbbi genetik konsültasyonunun önemli bir parçasıdır çünkü bazen karşılaşılan sorunun nedeni hakkında önemli ipuçları verebilir. Ama hamilelik sürecinde gerçekleşen herhangi bir şeyin çocukta ortaya çıkan sorunla ilgili olmadığı açık olsa bile, ebeveynlere endişe duydukları bir olay olup olmadığını sormayı her zaman hatırlamaya çalışırım çünkü insanlar bunu her zaman gönüllü olarak söylemezler. Damak-

larında, dudaklarında veya her ikisinde de yarık olan çocuklara bakan Sidney Çocuk Hastanesi'ndeki klinikte uzun yıllar çalıştım. Yarık, genellikle erken gelişim sırasında ayrı duran parçaların normalde olması gerektiği gibi birleşmemesinden kaynaklanır. Bazen altta yatan bir genetik durumu olan çocukları görürdüm; bunların bazılarında kromozomal bir sorun (velokardiyofasiyal sendrom gibi), bazılarındaysa yarığa neden olan başka bir sendrom olabiliyordu. Ama klinikteki çoğu çocuk, yarıkları dışında tamamen sağlıklıydı; dahası, modern plastik cerrahinin harikulade başarısı sayesinde, yarık onarıldıktan sonra bu çocuklar genellikle gayet iyi durumda olurlar ve dudaklarında da şaşılacak kadar belirsiz izler kalır.

Öte yandan anne ve babalar hâlâ bunun neden böyle olduğunu ve suçun kendilerinde olup olmadığını bilmek istiyorlar. Çoğu zaman o klinikte yaptığım en faydalı şey, insanlara bir açıklama sunmaktansa ellerindeki açıklamaları *çürütmektir*. Hayır, yarığın nedeni işte yaşadığınız stres değildi, aldığınız antibiyotikler ya da işyerindeki yazıcı çılgına döndüğünde ellerinize bulaşan toner de değildi.

Yarık damak veya doğuştan kalp hastalığı gibi durumların kesin nedenini genellikle gösteremsek de, genetik faktörlerin bunlarda oynadığı rolün önemini belirlemeye çalışabiliriz. Bu hastalıkların her ikisi için de, sorunun temel nedeninin tek bir gendeki değişiklik olduğu bazı aileler olduğunu biliyoruz. Doğuştan gelen kalp hastalığının tek genden kaynaklanan nedenlerini belirlemeye ben de küçük bir katkıda bulundum* ve arkadaşım Tony Roscioli yarık damakla bağlantılı birkaç gen buldu (genetik verileri eleme ve genlerle hastalıklar arasındaki yeni bağlantıları ortaya çıkarma konusunda olağanüstü bir becerisi olan Tony genetiğin Sherlock Holmes'üdür). Ama "tek gen" hastalıklarında bile sonucun ne olacağı tahmin edilemez – bir çocuk onarılamayacak kadar kötü haldeki bir kalple doğarken, aynı genetik varyanta sahip olan başka bir çocuğun ancak küçük bir sorunu, hatta tamamen normal bir kalbi olabilir. Bu ko-

* Hepsı işinin ehli olan embriyolog Sally Dunwoodie ve Richard Harvey ile kalp cerrahı David Winlaw'un başı çektiği bir kalp genetiği grubunda küçük bir rol aldım.

şullarda, çevrenin önemli bir parçası hiç ummadığımız bir şeydir: şans.

“Bu çocukta ölümcül bir sonuca yol açabilecek bir genetik varyant vardı ama şanslıydı ve çok az zarar gördü, oysa bu diğer çocuk şanssızdı ve öldü,” demek, işin içinden sıyrılma çabası gibi görünebilir. Ama bu fikrin altında yatan sağlam bir bilimsel temel vardır. Tek bir DNA molekülü ölçeğine indiğimizde, proteinlerin ve DNA’nın birbiriyle etkileşme biçiminde bir miktar “yalpalama” söz konusu olabilir. Aynı şekilde, gen aktivitesinin düzenlenmesi sadece genin açık veya kapalı olmasından ibaret değildir. Bazen anahtar normalden daha yüksek bir ayara geçerken bazen düşük seviyede kalır. Yeterince çok sayıda hücre söz konusu olduğunda bu yalpalama ortalamada yitip gider ve (çoğunlukla) pek önem arz etmez. Ama embriyonun çok erken –birkaç hücreden oluşan küçük kümelerin kendi kaderlerini belirlediği– gelişim döneminden bahsediyorsak, bu yalpalama gerçek bir fark yaratmak için yeterli olabilir. Kanatlarını çırparak bir kasırgaya neden olan o meşhur kelebek gibi, erken gelişim dönemindeyken sadece birkaç hücrede yanlış zamanda gerçekleşen küçük değişiklikler sonraki süreçte büyük bir etkiye neden olabilir.

Böylece, tüm insan hastalıklarını kapsayan bir olasılıklar yelpazesi olduğunu görebiliriz. Araba çarpması veya talidomide maruz kalmanın etkileri gibi çoğunlukla çevre kaynaklı sorunlar olduğu kadar, sizi talidomidden koruyabilecek avantajlı genetik varyasyonlara veya enfeksiyonlar karşısında savunmasız bırakacak dezavantajlı varyasyonlara sahip olmak gibi genetikle ilgili faktörler de vardır. Çoğunlukla tek bir gende gerçekleşen değişikliklerin neden olduğu ama diğer genlerin ve çevrenin etkisiyle değişebilen hastalıklar da vardır. Bu iki uç arasında ise birbirleriyle ve çevreyle etkileşime giren binlerce küçük genetik etkenin sonucu olarak ortaya çıkan pek çok hastalık ve sendrom bulunur.*

* Genetik bir hastalık olmasa da göz ve ten rengi özel bir durumu temsil eder, zira nispeten az sayıda genetik varyant bir araya gelerek varyasyonun çoğunu ortaya çıkarır. İnternette mavi gözün çekinik bir özellik olduğunu açıklayan, kah-

Bu kavrayışla birlikte, sağlık ya da diğer özellikler hakkında sağlam tahminler yapmak üzere genetik belirteçleri kullanma olasılığı gündeme geliyor. Belki tek bir GWA çalışması bulgusu size gelecekteki sağlığınız hakkında pek bir şey söyleyemez, ama ya yüzlerce bulgunun kombinasyonuna ne demeli? Bu bilgileri bir araya getirip anlamlandırabilir misiniz? Sorunun yanıtının “bir ölçüde” olduğu anlaşılıyor. “Poligenik risk puanları” diye adlandırılan veriler, yaygın görülen çeşitli tıbbi sorunlar için bir araya getirilmiştir: inme, kalp krizi, diyabet, çeşitli kanser türleri vb. Aslında bu, Stephen Hsu’nun grubunun insanda boy uzunluğunu tahmin etmeye çalışırken kullandığı yaklaşımla aynıdır. Bu yaklaşımların en iyileri şimdiden kullanışlı tıbbi araçlar haline gelmeye başladı bile. Örneğin, bir kadının meme kanserine yakalanma ihtimalini hesaplamak için, diğer bilgilerle birlikte poligenik risk puanı, kendisine sunulan tarama yöntemini değiştirebilecek biçimde kullanılabilir.

Başka türde puanlamalar tahminleme konusunda, en azından şimdiye kadar, daha az başarılı oldu. Almanya ve Birleşik Krallık’tan bir grup, inme geçirmeye yönelik risk puanını hesaplamak için 40-73 yaşları arasındaki 306.473 kişinin UK Biobank’teki verilerini kullandı. Bu hesaplama işinde başarılı oldular: Kullandıkları modele göre, risk açısından en üstteki üçte birlik grupta yer alan kişiler, en altta bulunan üçte birlik dilimdekilerden yüzde otuz beş daha yüksek inme geçirme riskine sahipti. Gayet iyi görünüyor – ne var ki araştırmacılar, yaşam tarzı faktörleri hakkında dört basit soru sorarak bundan çok daha iyisini yapabileceklerini de fark etmişlerdi:

verengi gözlü bir çiftin mavi gözlü bir çocuğa sahip olma şansının dörtte bir olduğunu gösteren kullanışlı tablolar var. Bunlar basitlik ve netlik gibi avantajlara sahip olmakla birlikte, tamamen yanlış olmak gibi bir dezavantaja sahiptir. Göz rengi aslında karmaşık bir özelliktir, ama alışılmadık bir şekilde, sadece birkaç gendeki –özellikle *HERC2* ve *OCA2* genleri– varyasyona bakmak size göz rengi hakkında birçok bilgi verebilir. Çoğunluğu mavi gözlü olan bir popülasyonu inceleyen bir grup Hollandalı araştırmacı, altı gendeki sadece altı varyantı kullanarak yüzde doksan üç doğrulukla bir kişinin kahverengi gözlere sahip olduğunu tahmin edebildi. Ten rengi de benzer bir genetiğe sahiptir ve –şaşırtıcı olmayan bir şekilde– göz rengini etkileyen genlerin birkaçı burada da etkilidir.

Sağlıklı yaşam tarzı faktörü olarak sıfır ya da bir değerine* sahip olan kişilerin inme geçirme riski, bu değeri üç veya dört olanlara göre yüzde altmış altı daha yüksekti. Risk puanına ilişkin daha da kötü olan haber ise, katılımcıların yaşam tarzlarının getirdiği faydaların, genetik profillerinden bağımsız olarak herkes için eşit derecede geçerli olmasıydı. Sonuç: Herkese sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemelerini tavsiye etmek en iyisidir. Altta yatan mükemmel verilere dayanan ve bilimsel bakımdan son derece güvenilir olan bir genetik test, inme olasılığını azaltmak için hayatınızı nasıl yaşayacağınıza dair karar verme sürecine pek bir şey katmaz.

Öte yandan bu, böyle puanların birileri tarafından –tıbbi gerekçelerle değilse bile para kazanmak için– kullanılmayacağı anlamına gelmez. DNA’nızı test edecek ve oradan gelen sonuçlara göre yaşam tarzınız ve uygulamanız gereken diyet hakkında size ayrıntılı tavsiyeler verecek pek çok şirket var. Bu puanların geliştirilme sürecinde araştırılan kişilerle (yani çoğunlukla Avrupalılarla) aynı genetik geçmişe sahipseniz, sonuçlar bilimsel açıdan az çok geçerli olabilir. Ama tek bir birey için pek anlam ifade etmezler. Böyle bir test için ödeme yapmadan önce, “Sigara içmeniz, egzersizden kaçınmanız, şeker ve doymuş yağlarla dolu bir beslenme tarzını sürdürmeniz ve az sebze yemeniz sizin için sorun değildir,” diyen bir rapor alma olasılığınızın bulunmadığını göz önünde bulundurun. Vücudunuzun alkolü çok iyi tolere etmeyebileceğini söyleyen bir test sonucu, birkaç kadeh içki içip ne olduğunu görmek** kadar kesin sonuç vermez vb.

“Bu tür şeyler o kadar da yararlı değil” kuralının olası bir istisnası, vücudunuzun ilaçları işleme sürecinde ne kadar iyi olduğunu görmek için yapılan testlerdir. İlaçları metabolize etmede rolü olan epeyce gen vardır ve bunlar insanlar arasında farklılık gösterir – bazılarımız bir enzimin yavaş çalışan bir versiyonunu üretirken, bazı-

* Burada vegan bir triatlet olma ihtiyacından bahsetmiyoruz. Değerlendirdikleri faktörler şunlardı: sigara içmemek, sağlıklı beslenmek, vücut kitle indeksinin 30’dan küçük olması ve haftada iki veya daha fazla kez orta derecede fiziksel aktivitede bulunmak. Eğer (şu anda) sigara içmiyorsanız ve obez değilseniz puanınız zaten ikidir.

** Bilim adına elbette.

larımızda ise bu enzimin özellikle iyi çalışan, oldukça verimli bir versiyonu vardır. Bu genleri bilmek önemli olabilir. Örneğin, vücudunuz bir ilacı hızlı bir şekilde işliyorsa, muhtemelen diğer insanlardan daha yüksek bir doza ihtiyacınız olacaktır ya da vücudunuzda o ilaçtan asla size fayda sağlayacak kadar çok miktarda bulunmayacaktır. Öte yandan, bu ilacı yavaş metabolize eden biriyseniz, ilaç vücudunuzda birikebilir ve sizi zehirleyebilir, bu nedenle normalden daha düşük bir doza ihtiyacınız vardır. Çoğumuz ya bu varyasyonlara sahip değiliz ya da bu durumun önem arz ettiği ilaçlara hiç ihtiyacımız olmayacak – ama test yaptırmadan ya da ilaç alıp sonuçlarını yaşamadan, bunu bilmenin bir yolu yoktur.

Karmaşık hastalıklar bakımından DNA'nızı test etmeyi teklif eden şirketlerin çoğu ancak büyükannenizin muhtemelen Doğu Avrupa'dan geldiğini* ve daha fazla meyve-sebze yemeniz gerektiğini söylemekle kalıyor. En kötü ihtimalle, bazıları belirli diyet takviyelerinden faydalanabileceğinizi de söyleyecektir – ve ne tesadüf ki, kendileri tam da bu tür takviyeler satıyordur. Ama bu testleri çok ciddiye almadığınız sürece, bu tür “eğlence amaçlı genomik” nispeten zararsızdır ve hatta işe de yarayabilir. Tip 2 diyabet olma şansınızın ortalamadan daha yüksek olduğunu öğrenmek daha dikkatli beslenmenize ve daha fazla egzersiz yapmanıza neden oluyorsa, bu ancak iyi bir şey olabilir.

Elbette her zaman işleri daha ileri götürmek isteyen birileri vardır. Stephen Hsu da bunlardan biri. İşe teorik fizikçi olarak başlayan Hsu görünüşe göre bu konuda oldukça da iyi – Michigan Eyalet Üniversitesi'nde fizik profesörü olarak görev yapıyor. Bir fizikçi için alışılmadık bir şekilde genetik alanına yönelen Hsu, kendini boy uzunluğu ya da kalp hastalığını araştırmakla sınırlamadı. Zekânın genetiğine büyük ilgi duyuyordu ve bu bölümde daha önce gör-

* Büyükanneniz hâlâ hayattaysa, bunu kendisine sorarak da öğrenebilirsiniz. Ama şayet erişebildiğiniz bilgide boşluklar varsa, bu tür testler gerçekten de giderek iyileşiyor, her ne kadar bazı popülasyonlar için diğerlerinden daha doğru sonuçlar verseler de. Avrupa kökenli olmanın, test sonuçlarındaki ayrıntılar ve sonuçların doğruluğu açısından bir avantaj olduğunu öğrenmek bu noktada sizi pek şaşırtmayacaktır.

düğümüz gibi, zekâyı tahmin edebilecek genetik varyasyonlar olup olmadığını araştıran bazı çalışmalar yaptı. Kendisi aynı zamanda, implantasyon öncesi genetik testleri diğerlerinden farklı şekilde yapan Genomic Prediction adlı bir şirketin kurucu ortağıdır.

6. ve 8. bölümlerde gördüğümüz gibi, preimplantasyon genetik testler (PGT) şimdiye kadar sonucun çok net bir şekilde tanımlandığı durumlarda –özellikle ailede varlığı bilinen belirli genetik bozuklukları veya kromozomal anormallikleri olmayan bir embriyonun seçilmesinde– kullanıldı. Genomic Prediction, diğer pek çok şirket gibi, tek bir gene yönelik ve kromozomal testler sunuyor. Diğer şirketlerden farklı olaraksa, poligenik (çok genli) risk puanları için testler de sunuyor. Biraz daha detaya girmek gerekirse, embriyolarınıza test yapıyor ve onların diyabete (insüline bağımlı olan ve olmayan), kalp krizine, yüksek tansiyon ve yüksek kolesterole sahip olmaya, çeşitli kanser türleri geliştirmeye ve kısa boylu olmaya yönelik risk puanını hesaplıyorlar. Bunların çoğuna yönelik riskleri ne kadar güvenilir bir şekilde değerlendirebildikleri konusunda birtakım sorular ortaya atıldı.⁴ Teste dayanak teşkil eden yayımlanmış araştırma,⁵ isabetlilik oranının 0,58-0,71 aralığında olduğunu bildiriyor. Bu ölçekte, 1 puan tamamen isabetli bir test anlamına gelirken 0,5 puan ise yazı tura atışı anlamına gelecektir. 0,6-0,7 aralığındaki bir oran, yazı tura atışından kesinlikle daha iyidir ama kalp krizi geçirme olasılığı yüksek olarak hesaplanan bir kişinin kalp krizi geçirmemesine (ya da tam tersinin olmasına) şaşıracağımız kadar da iyi değildir.

Öte yandan bu teknik soruyu bir an için bir kenara bırakalım ve testin bu tahminleri tutturma konusunda çok iyi olduğunu varsayalım. Bu, işe yarar bir bilgi midir? Diğer her bakımdan eşit olan iki embriyo arasında seçim yapıyor olsaydınız ve birinin hayatının bir döneminde kalp krizi geçirmesi muhtemel olsaydı... bu bilgi seçim yapmak için gerçekten bir temel teşkil eder miydi?

Bunu bir bağlama yerleştirmek gerekirse, kırk beş yaş üstü her üç kişiden* birinde yüksek tansiyon görülüyor. Kırk beş yaş üstü her on bir kişiden birinde şeker hastalığı, beş kişiden ikisinde ise yüksek kolesterol var. Tiroid sorunları daha az yaygın – çoğu kadın olmak

üzere belki de iki yüz kişiden biri tiroid hormonu eksikliği tedavisi görüyor. Kalp krizi ve inme, tüm ölümlerin yaklaşık dörtte birinden sorumlu. Yarımız hayatımızın bir döneminde kansere yakalanacağız ve her on kişiden üçü de yaşamını kanser nedeniyle kaybedecek.

Diyelim bir muayenehanede oturuyorsunuz ve doğum uzmanınız size en son IVF (suni döllenme) döngünüzden gelen dört embriyoya ilişkin test sonuçlarını sunuyor. Embriyolardan ikisinde büyük kromozomal anormallikler var ve bu da rahme yerleştirildiklerinde muhtemelen düşük olacağı anlamına geliyor. Düşük olmaz ve bir şekilde tam gelişimlerini sürdürüp canlı olarak doğarlarsa, bu kez de ciddi sakatlıklara sahip olmaları ve kısa yaşamaları bekleniyor. Bu durumdaki çoğu insan, en iyisinin bu embriyoları seçmemek olduğunu düşünecektir.

Bununla birlikte, yelpazenin diğer ucunda rapor, kalan iki embriyodan birinin yüksek tansiyona ve diğerinin yüksek kolesterole sahip olma olasılığının (kesin değil) söz konusu olduğunu söylüyor. Bunların her ikisi de popülasyonun büyük bir bölümünü etkileyen tedavi edilebilir sorunlardır. Bir embriyonun rahme yerleştirilip yerleştirilmeyeceğine karar verme sürecinde gerçekten faydalı bir bilgi midir bu? Bu sonucun size söz konusu bebek hakkında *söylemediği* diğer her şeyi bir düşünün. Tüm büyük sanatçıların üçte biri niha-yetinde yüksek tansiyondan mustarip olacak.** Tüm büyük bilim-sanlarının yüzde kırkında yüksek kolesterol gelişecek. Oldukça yaygın olmasına rağmen tiroid hastalığı diğerleriyle aynı kulvarda değildir ve tedavisi çok kolaydır. Günde bir tablet alır ve ara sıra kan testi yaptırarak tedavinin gerektiği gibi gidip gitmediğini kontrol edersiniz. Çok büyük bir yük değildir bu.

* Bunlar Avustralya'ya ait verilerdir ama diğer gelişmiş ülkelerdeki veriler de bunlara benzerdir. Gelişmekte olan dünyada, yetersiz beslenme ve bulaşıcı hastalıklar da dahil olmak üzere diğer ölüm nedenleri daha yaygındır, bu da damar hastalıkları ve kanserden ölüm oranını azaltır. Beslenme farklılıkları yüzünden de diyabet ve yüksek kolesterol, gelişmekte olan ülkelerde nispeten daha az görülür.

** Belki de bu noktada, yüksek tansiyon tedavisi görmekte olduğumu söylemeliyim – tansiyonumu kontrol altına almak amacıyla iki farklı ilaç kullanıyorum. Dolayısıyla bu örnekte tamamen tarafsız bir gözlemci olmayabilirim.

Pekâlâ, ama kalp krizi kötü bir haberdir, değil mi? Dolayısıyla belki de bu farklı bir sonuç olarak değerlendirilebilir?

Eh... belki. Müstakbel çocuğunuzun karşı karşıya olduğu kalp krizi riskiyle ilgili yapabileceği bir şeyler olduğunu unutmayın. Bu genetik profil, yaşam tarzı (sigara içmemeyi seçmek, iyi beslenmek, egzersiz yapmak) ve ayrıca tıbbi müdahaleler yoluyla değiştirilebilecek olan genel riske ilişkin yalnızca bir girdi kümesini temsil eder. Halihazırda tıbbi müdahaleler, esas olarak kan basıncına ve kolesterolle (ve diğer kan lipidlerine) göz kulak olmak ve gerektiğinde bunları sağlıklı aralığa getirmek için çeşitli tedaviler uygulamakla sınırlıdır. Bugünkü embriyonun kırk beş yaşında kalp krizi geçirmesinden çok önce bunu engelleyecek başka seçeneklerin bulunma ihtimali oldukça yüksektir.

Bununla birlikte, çocuğunuzun tüm bu olasılıklar hakkında, en azından çoğu insandan daha fazla endişelenmemesinin en iyi seçeneği olacağını düşünebilirsiniz. Kanser riski konusunda da aynı şekilde hissedebilirsiniz. Unutmayın, kalp hastalığına kanseri de eklerseniz, tüm ölümlerin yarısından fazlasından bahsediyorsunuz demektir. Bu test, ortaya çıkması olası olan ciddi sağlık sorunlarına yönelik mükemmel tahminlerde bulunabilseydi, aralarından seçim yapabileceğiniz pek fazla embriyonuz kalmayabilirdi. Ailenizde bu sorunlardan birini yaşayan var mı? Kolon kanseri olan anneanneniz, kalp hastası olan babanız veya şeker hastası olan kuzeniniz hiç doğmamış olsaydı, kendileri ve dünya için daha mı iyi olurdu?

Elbette buna karşı argümanlar da mevcut. İki embriyonuz olduğunu ve bunlardan birini seçmeniz gerektiğini hayal edin. Birinde inme geçirme riski yüksekken diğerinde bu risk yok. Bunun dışında, testin kapsadığı çeşitli riskler bakımından iki embriyo da yaklaşık olarak aynı puanı alıyor. Her ikisi de harikulade insanlar, özel bir yeteneğe sahipler ve insanlık için çok önemli olabilirler. Veya belki de tamamen sıradan bir hayat yaşayıp mutlu, seven ve sevilen insanlar olacaklar. Her ikisi de yaptırdığınız testin kapsamında bulunmayan korkunç bir sağlık sorunu –örneğin ciddi bir psikiyatrik hastalık– yaşayabilir. Bu potansiyel kişi hakkında başka hiçbir şey bilmiyorken, neden inme geçirme olasılığı düşük olanı seçmeyesiniz

ki? Belki altmış beş yıl sonra, o kişi uzun ve mutlu bir emeklilik hayatına başlarken diğeri ağır bir inme geçirerek konuşma ve vücudunun bir tarafını kullanma yeteneğini kalıcı olarak kaybedecek; sonuçta da emekliliğini bir huzurevinde başkalarına bağımlı olarak geçirecektir. O zamana kadar çoktan ölmüş olabilirsiniz, ama en azından çocuğunuzun gelecekteki bu olay hakkında endişelenmeden yetişkinliğe geçmesini izleme şansınız olabilir. Buna değer mi? Bu testi yaptırmak ister misiniz?

İşleri daha da ileri götürmek mümkün. Genomic Prediction şirketi, zekâyâ ilişkin test *yapmadıklarını* açıkça belirtiyor. Peki ya benzer bir şirket size hangi embriyonun diğerlerine göre en zeki olacağını söyleyebilirse? Ya eşcinselliği test edebilirlerse? “Eşcinsellik geni” olmamasına rağmen, cinsel yönelimin güçlü bir genetik temeli olduğuna ve bunun boy, kan kolesterolü ve yüksek tansiyon gibi karmaşık olduğuna dair sağlam kanıtlar var. Bir gün embriyoları “eşcinsel olma olasılığı” açısından puanlamanın mümkün olabileceğini düşünmek için pek çok nedenimiz var. Embriyolarınıza bu amaçla test yaptırabilseydiniz, bunu dener miydiniz? Denemeli misiniz?

Tıpta *yapabileceklerimiz*, yapılması *faydalı olan* şeyler ve yapmamız *gerekenler* arasındaki dengeyi yönetmek kolay değildir. Yanlış bir iş yapmamızın pek çok yolu vardır. Bana öyle geliyor ki, yaygın olarak görülen ama az çok tedavi edilebilen hastalıklar için yapılabilecek mükemmel bir test bile çoğu insana yarardan çok zarar getirebilir. Ayrıca, hakkında bildiklerimize dayanarak, fikri iyi bulsanız bile bu testin çekici bir teklif haline gelecek kadar mükemmel olmaktan henüz çok uzak olduğunu düşünüyorum. Ama testin gelişmesi mümkün – ve onun hakkında ne düşündüğümüze karar versek iyi olur zira bu cin çoktan şişeden çıkmış durumda.

Efsanevi yaratıklardan bahsetmişken: Başka türden bir sihir çok yakında gerçek olacak.

Bir Kaşık Mannoz-6-fosfat

Hekimlerin en şöhretlileri
Çağırdı hemen; ama geldiklerinde,
Ücretlerini alırken dediler ki:
“Yoktur bu hastalığın çaresi.”

HILAIRE BELLOC

JESSE GELSINGER, 17 Eylül 1999’da, on sekizinci doğum gününden sadece birkaç ay sonra öldü.¹ Gelsinger’da, ender rastlanan bir genetik bozukluk vardı, vücudunun fazla azotu güvenli bir şekilde atma becerisini etkiliyordu. Genç adam bir klinik deneye gönüllü olarak katılmıştı; deneyin amacı, *OTC* adlı bir genin normal versiyonunu karaciğer hücrelerine taşımak üzere modifiye edilmiş bir virüsün insanlara güvenli bir şekilde verilip verilemeyeceğini anlamaktı. Ne yazık ki, sorunun cevabı olumsuzdu – Gelsinger’ın vücudu beklenmedik ve aşırı bir tepki verdi. Dört gün boyunca organları giderek çalışamaz duruma geldi ve tüm çabalara rağmen kurtarılamadı.

Bahsettiğimiz klinik deney, gen tedavisine yönelik ilk girişimlerden biriydi. Hastanın DNA’sındaki hatalı veya eksik genin yerine bu genin doğru şekilde çalışan bir kopyasını yerleştirmek üzere tasarlanmış bir tedavi yöntemidir bu. Gen tedavisinin önünde duran çetin teknik zorluklar olmasının yanı sıra bunu denemenin bilinen bazı riskleri de vardı. Ancak hiç kimse bir katılımcının bu şekilde ölebileceğini gerçekten düşünmemişti. Jesse Gelsinger’in ölümü bu çalışma alanı için bir şoktu ve genetik alanında çalışan çoğumuz için gen tedavisi fikri de onunla birlikte ölmüş gibi görünüyordu.

2000 yılında, İnsan Genomu Projesi'nin (İGP) tamamlandığı halka duyurulurken, hem ABD Başkanı Bill Clinton hem de İngiltere Başbakanı Tony Blair, genoma ilişkin yeni anlayışımızın doğrudan hastalıkların tedavilerini mümkün kılacağından bahsettiler. Her ikisi de kanser üzerinde durdu; Blair ayrıca kalıtsal hastalıkların tedavisine de değindi. Takip eden yıllarda, söz konusu çalışma alanının tedavi üretememesi konusunda epeyce eleştiri geldi – yakın tarihli bir gazete makalesi, “İnsan Genomu Projesi Bir Fiyasko muydu?” diye soruyor² ve gerçekten de öyle olduğu sonucuna varıyordu. Neyse ki bu çıkarım gerçek olmaktan çok uzak – gördüğümüz üzere, İGP, genetik hastalıkları olan insanlar ve onların aileleri için her bakımdan tartışılmaz bir kaynak oldu. Aslına bakılırsa, İGP'den edinilen bilgilere dayanılarak kanser tedavileri geliştirildi. Kanserli bir dokunun genomunu dizileyerek ve bu diziyi aynı kişinin sağlıklı dokularının genom dizisiyle karşılaştırarak, kanserin gelişimini yönlendiren spesifik genetik hasarı tanımak giderek daha mümkün hale geliyor. Bu değişikliklerin etkilerini doğrudan ortadan kaldırmaya yönelik olarak kullanılan –mevcut ve geliştirilmekte olan– birçok tedavi yöntemi var.

Ama genetik hastalıkların *iyileştirilmesine* gelince – bu her zaman çok zor bir iştir.

Genetik bir hastalığı iyileştirmenin zor olmasının nedeni, sorunun çok derinlerde yatmasıdır. Hücre çekirdeği, tam da değişikliğin tehlikeli olması nedeniyle değişikliklere karşı korunan bir kale gibidir; DNA'ya verilen hasar hücreleri öldürebilir ve hayatta kalan hücreler de kanserleşme riskiyle karşı karşıyadır. Gen tedavisi fikri genellikle eksik olan bir şeyi değiştirmek üzerine kuruludur, ama birçok genetik bozuklukta sorun bir şeyin eksik olması değildir. Bazen hatalı gen aşırı derecede aktiftir, bu nedenle sorun bir şeyin çok az olması değil çok fazla olmasıdır. Bazen hatalı gen, hücrenin kendi içinde biriken ve onu zehirleyen anormal bir protein gibi toksik bir madde üretmesine neden olur. Bazen sorun bir şeyin *belirli bir zamanda* (örneğin gebe kaldıktan sonraki ilk haftalarda) eksik olmasıdır. Durum böyleyse, bir yetişkindeki, hatta yeni doğmuş be-

bekteki sorunlu geni değiştirseniz bile sorunu çözmek için harekete geçmekte çok geç kalmış olabilirsiniz.

Çekirdeğin içindeki hatalı bir genin doğru çalışan bir kopyasını alabilseniz, sonra onu hücrenin genomuna yerleştirseniz ve ardından onu aktifleştirerek normal şekilde çalışmasını sağlasanız bile hâlâ belirli riskler vardır. Yeni DNA'nın nereye gittiğini kontrol etmek zordur; şanssızsanız, genomda istemediğiniz bir yere girebilir ve başka sorunlara neden olabilir. Bazı virüs türleri kendi DNA'larını hücre çekirdeğine sokma sorununu zaten çözmüş olduğu için çoğu gen tedavisi modifiye edilmiş bir virüs kullanmaya dayanır; virüslerin bu yeteneği, yeni virüsler yapmak için hücre mekanizmasını ele geçirme stratejilerinin bir kısmını oluşturur. Ama bu da kullanacağınız virüsü, yapmak istediğiniz işi yapmayı engellemeyecek ve zarar vermesini önleyecek şekilde tasarlamanız gerektiği anlamına gelir.

Dolayısıyla, başarılı bir şekilde işleyen gen tedavileri bulunmadan çok önce –ki ileride göreceğimiz gibi, başarılı olan bazı gen tedavileri *var*– insanlar genetik hastalıkları tedavi etmek için başka yaklaşımlara yöneldiler. Örneğin, bir hücrenin içindeki DNA'yı değiştirmek zorsa, neden var olan hücreyi sağlıklı bir hücreyle değiştirmeyesiniz?



Sadece tesadüf olduğunu biliyorum. Yine de, bazen kısa bir süre içinde, çok ender rastlanan bir hastalığı olan birkaç kişi görüyorum ve bu işin içinde bir bityeniği varmış ya da dünya bana karşı komplo kuruyormuş gibi geliyor. Bir keresinde, altı hafta gibi kısa bir süre içinde, aileleri ölümcül bir ikilemle karşı karşıya kalan iki çocuğu muayene etmiştim.

Çocukların her ikisi de yürümeye henüz başlamıştı ve hikâyeleri çarpıcı biçimde benzerdi. Görünüşte küçük bir dizi sorun, ailelerinin onları çeşitli sağlık uzmanlarına götürmelerine neden olmuştu. Her ikisinde de onarılması gereken bir fıtık sorunu vardı. Sıklıkla soğuk algnlığı, göğüs enfeksiyonu ve kulak enfeksiyonu geçiriyorlardı. Bir yaşına girdikten sonra, yürümeyi öğrenme konusunda ya-

vaştılar, böylece nihayetinde çocuk doktoruna götürüldüler. Doktorlar idrar tarama testi istedi ve test de yıkıcı bir teşhisle sonuçlandı.

Ethan ve Angelo'da, lizozomu etkileyen bir hastalık olan Hurler sendromu vardı. Mitokondriler hücrenin enerji santralleriyse, lizozomlar geridönüşüm merkezleridir; içlerinde hücrede son kullanma tarihi geçen materyalleri parçalayabilen bazı enzimler bulunan organellerdir. Her biri farklı bir geridönüşüm görevini gerçekleştiren kırk küsur farklı enzim vardır. Biri alüminyum konserve kutularının, diğeri kâğıtların vs. hücredeki muadillerini geri dönüştürebilir. Kâğıdı geri dönüştüren enziminiz doğuştan eksikse, hücre yine de lizozoma bir sürü kullanılmış kâğıt göndermeye devam eder ama atık kâğıda hiçbir şey olmaz; gidecek hiçbir yeri yoktur ve işlenmeden öylece kalır. Bu durumdaki birinden alınan bir doku örneğini elektron mikroskopuyla incelediğinizde, hücrenin içinde küçük toplar halinde dağılmış olan lizozomların zamanla hücreyi tamamen dolduracak kadar büyüdüğünü görebilirsiniz.

Lizozomal depo hastalıkları, hangi enzimin eksik olduğuna bağlı olarak farklı şekillerde kendini gösterir. Bazıları esas olarak beyni, bazıları karaciğeri ve dalağı, bazıları da sinirleri veya kalbi etkiler. Hurler sendromu ise vücudun büyük kısmını etkiler. Bu hastalıktan mustarip olan bir çocuğun karaciğeri ve dalağı giderek büyür. Kalp kapakçıkları sertleşir ve kalp kası düzgün çalışmayabilir. Kıkırdak ve kemiğin büyümesinde anormallik vardır, bu nedenle çocuklar çok kısa boylu olmanın yanı sıra ciddi omurga ve eklem sorunları yaşayabilir. Zamanla dil büyür ve yüz hatları ağırlaşarak, genellikle (biraz incitici bir şekilde) “kaba” olarak tarif edilen bir görünüm alır. Eklemler sertleşir, özellikle uyku sırasında nefes alma sorunları ortaya çıkabilir – ve hepsinden kötüsü, beyinde giderek artan etkiler görülür. Başlangıçta, bu hastalıktan mustarip olan bir çocuğun gelişimi normaldir, ama zamanla yavaşlar ve sonra durur. Son olarak, nörolojik hasar ilerledikçe beceriler kaybolur ve çocuk ciddi ölçüde engelli olur, genellikle de on yaşından önce ölür.

Bu, her iki çocuğun ebeveynlerine anlatmak zorunda olduğum korkunç haberd.

Onlara bir çeşit umut ve bir seçenek de sundum.

Birçok genetik hastalık için geçerli olduğu gibi Hurler sendromu da bir spektrumun parçasıdır. Eğer doğru çalışan birazcık enzim varsa, tablo o kadar ciddi olmayabilir: Beyin tamamen kurtulabilir, ilk semptomlar daha sonra başlayabilir ve hastalığın ilerlemesi tipik şiddetli formdan mustarip olan bir çocuğunkine göre daha yavaş olabilir. Yine bir miktar daha fazla enzimle, tablo gerçekten çok farklı olabilir. Bir keresinde, ortalamadan biraz daha kısa boylu olan ve bana ciddi eklem sorunları olduğunu söyleyen otuzlu yaşlarında bir kadınla tanışmıştım, ama ona sadece bakarak kendisinde Hurler sendromunun bir çeşidi olduğunu asla tahmin edemezdim.* Dahası, hastalıktan en ciddi şekilde etkilenenler ile daha az ciddi sorunları olanlar arasında enzim işlevindeki farklılıklar *çok küçüktür*: Yapılan bir çalışmada, şiddetli Hurler sendromu olan çocuklardaki enzim aktivitesinin normal insanlardaki enzim aktivitesinin yaklaşık beş yüzde biri kadar olduğu gösterilmiştir; ara formda olanlardaki aktivite yaklaşık üç yüzde biri kadardır; ve tanıştığım bu kadın gibi hastalığın en az şiddetli formuna sahip olanlarda ise normal enzim aktivitesinin yaklaşık yüzde bir-ikisi söz konusudur. Normal enzim aktivitesinin yüzde üçüne sahip olsaydınız muhtemelen tamamen sağlıklı olurdunuz; yüzde beşlik bir aktivite ile ise sağlıklı olacağınız neredeyse kesindir.

Bu örüntü, enzim eksikliğinden kaynaklanan pek çok farklı hastalık için de geçerlidir. Vücut, ihtiyaç duyduğundan çok daha fazla enzim üretir. Araştırmacılar bunu öğrendiğinde bariz bir sonuca vardılar: Eğer vücutlarına *küçük* bir miktar enzim verebilirsek, bu hastalıklardan mustarip olan insanları tedavi edebiliriz.

Bunu yapmanın çok başarılı yollarından biri, enzimi vücut dışında üretip düzenli olarak damar içine vermektir. Bunu becermek basit bir iş değildi. Enzim takviyesi yapmayı içeren enzim replasman tedavisinin geliştirildiği ilk hastalık Gaucher sendromuydu.

* Bu kadında, bir zamanlar farklı bir hastalık olduğu düşünülen ancak daha sonra Hurler sendromunun daha az şiddetli ya da daha zayıf bir versiyonu olduğu keşfedilen Scheie sendromu vardı. Mukopolisakkaridozlar (bunu hızlı bir şekilde beş kez söylemeyi deneyin) olarak adlandırılan bu hastalık grubu, bu nedenle I, II, III, IV, VI ve VII olarak numaralandırılır. Artık V yoktur.

Gaucher sendromunu bu şekilde tedavi etme fikri, 1960'larda Dr. Roscoe Brady tarafından ortaya atıldı³ ve kullanılabilir bir enzim tedavisinin piyasaya sürülmesi 1990'ları buldu. Brady ve çalışma arkadaşları, 1970'lerin büyük kısmını plasentalardan çok düşük miktarlarda enzim elde etmekle geçirdi, ama sonunda insan enzimini yüksek miktarlarda üretmek üzere genetiği değiştirilmiş Çin hamstırının yumurtalık hücrelerini* kullanarak enzimi üretmek mümkün hale geldi. Bu süreç boyunca yapılan keşiflerden biri, enzimi ihtiyaç duyulan yere ulaştırmak için, proteinin yüzeyine bağlı olan şekerlerden oluşan bir dizinin mannoz-6-fosfat adı verilen özel bir şekerle sonlanması gerektiği idi (bölümün başlığı da oradan geliyor).

Enzim replasman tedavisi pek çok depolama bozukluğu için iyi çalışır, ama bir noktaya kadar. Enzimi gerekli yerlere ulaştırma açısından, vücutta kan akışının iyi olduğu yumuşak kısımlar çok uygundur. Gaucher hastalığı olan kişilerde karaciğer ve dalak aşırı derecede büyümüş olabilir; tedavi sürecindeyse bu organlar buzun güneşte erimesi gibi eski biçimine kavuşur. Öte yandan, kemiklerin ve eklemlerin ciddi şekilde etkilendiği durumlarda, sonuçlar en iyi ihtimalle minimum düzeyde olma eğilimindedir. Hepsinden kötüsü, enzim beyne giremez. Şiddetli Hurler sendromu olan kişilere enzim vermek, hastalığın bazı etkilerine yardımcı olabilir, bir süreliğine yaşam kalitesini iyileştirebilir ama uzun vadede sonucu değiştirmez.**

Ethan ve Angelo için tıbbi kumar denebilecek başka bir seçenek de vardı. Sağlıklı hücreleri bir insanın beynine sokmanın bir yolu vardır; bunların ürettiği enzim daha sonra beyin hücreleri tarafından emilebilir. Bunun için kullanılan yöntem basit olmaktan uzaktır: İşe hastanın kemik iliğini zehirleyerek başlarsınız. Sonra başka birinin iliğinden alınan kök hücreleri kullanarak onun kemik iliğini değiştirirsiniz. Kemik iliği nakli*** denen bu işlem lösemi ile lenfomayı

* Bunu kafamdan uydurmuyorum.

** Hurler sendromunun daha az şiddetli formlarına sahip olup beyinleri hastalıktan etkilenmeyen kişilerde enzimin faydaları daha belirgindir.

*** Daha doğru tabirle: hematopoietik kök hücre nakli veya HSCT. Hematopoietik kök hücreler, her türden kan hücresi yapabilen hücrelerdir ve kemik iliğinden alınan hücreleri içerirler. Ama bebek doğduktan sonra göbek kordonu yoluyla pla-

ve daha az yaygın olarak bazı diğer kanser türlerini tedavi etmek amacıyla geliştirilmiştir. Buradaki akıl yürütme yeterince basittir: Bağışıklık sistemi kanserinizi varsa, bağışıklık sisteminin tüm hücrelerinden tamamen kurtulur ve onları sağlıklı olanlarla değiştirirsiniz.* Başka bir uygulama –beklenebileceği üzere– bağışıklık sistemi hastalıklarını ve diğer kan hastalıklarını tedavi etmektir. Burada, düzgün çalışmayan bir bağışıklık sistemi düzgün çalışan bir sistemle değiştirilir.

Bunun Hurler sendromu gibi rahatsızlıkları olan çocuklarda işe yaramasının nedeni oldukça basittir: Enfeksiyon vücudun herhangi bir yerinde gelişebileceğinden, her yerde akyuvarlara ihtiyaç vardır. Bunlar da, şansımıza, diğer hücrelerin emebileceği ve kullanabileceği ekstra enzim üretirler. Beyninizde çok sayıda akyuvar bulunur –beyninizdeki tüm hücrelerin onda biri, mikrogliya adı verilen özel bir akyuvar türüdür. Bunları değiştirdiğinizde, tam da ihtiyacınız olan yerde zengin bir enzim kaynağına kavuşmuş olursunuz.

Öte yandan, meselenin karmaşık tarafları vardır. Birincisi, tedavi çok zordur. Çocuğun kendi kemik iliğini yok etmek için kullanılan ilaçlar –bekleneceği üzere– zehirlidir. Kısmen bu yüzden, kısmen de yeni bağışıklık sistemi yerleşirken ortaya çıkabilecek ciddi enfeksiyon riskleri nedeniyle, çocuğun kemik iliği nakli komplikasyonlarından ölmesi yönünde önemli bir risk vardır. Hayatta kalanlar ilaçlardan kaynaklanan kalıcı yan etkilerden mustarip olabilir veya yeni bağışıklık sistemi vücutlarına saldırabilir (“graft versus host hastalığı”). Daha sonra, nakil mükemmel gitse bile, yeni akyuvarların beyinde işe yarayacak kadar yüksek düzeylere ulaşması en az altı ay sürer, bu süre içinde hasar giderek kötüleşir. Her iki çocuğun da beyinlerinin zaten etkilendiğine dair işaretler erkenden ortaya

sentadan (kordon kanı) alınan hücreler ya da doğrudan kanın kendisinden elde edilen hücreler de kullanılabilir.

* Bunu yapmanın başka yolları da vardır. Bazen kemik iliğiyle ilgili olmayan kanserler için hastanın kendi iliği çıkarılır ve saklanır. Bu, normalde yan etki olarak kemik iliğini mahvedeceği için ölümcül olabilecek kemoterapi gibi güçlü tedavilerin uygulanmasına olanak sağlar. Tedavi bittiğinde hastanın saklanmış olan iliği kendisine geri verilir.

çıkmişti. Nakil yapıldıktan sonra bunun beyinlerine nasıl etki edeceği belirsizdi, ama en azından uzun süreli bir bozulma yaşamaları çok muhtemeldi. Son olarak, bu tam bir iyileşme *sağlamayacaktı* – en iyi ihtimalle, ölümcül bir hastalık kronik bir hastalığa dönüşecek, özellikle kemik ve eklem problemleri giderek kötüleşecekti.

Böyle bir seçimle karşı karşıya kalsanız siz ne yapardınız?

Genetikte, yönlendirici olmayan danışmanlık yaklaşımını kullanıyoruz. Buradaki fikir, insanlara ne yapacaklarını söylemek yerine, kendi seçimlerini yapmalarını sağlayan bilgiler vermektir. Bütün hastalarım bu konuda hemfikir değil –sonuçta doktorlarımızdan tavsiye almaya alışkınız– ve zor bir durumdayken insanlar bana sık sık, “Evet ama *siz* ne yapardınız?” diye soruyorlar. Verdiğimiz bilgi çeşitli nedenlerle işe yarar olmayabilir. Halihazırda yetişkin çocukları olan ellili yaşlarındaki evli bir tıp uzmanı için en iyi olan seçenek, on dokuz yaşında bekâr bir anne için veya belki de bir daha yaşanamayacak bir gebelikte sorunlarla karşılaşan kırk dört yaşındaki bir çift için en iyi seçenek olmayabilir. Bu yüzden bu soruyu çoğu zaman doğrudan yanıtlamıyorum, ama tabii ki her zaman bir fikrim oluyor.

Ancak bu sefer yoktu. Bu durumda ne yapacağıma dair kesinlikle bir fikrim yoktu; burada seçim yapmak imkânsız görünüyor. Çocuğumun önümüzdeki yedi-sekiz yıl içinde ölümüne neden olacak ilerleyen bir hastalığı olduğunu kabul edip kısa ömründe ona mümkün olduğunca fazla mutluluk vermeye mi odaklanmalıyım? Yoksa kesinlikle kısa süreli acılara neden olacak, onu ansızın öldürebilecek, ciddi, kalıcı yan etkilere yol açabilecek, beynini hastalığın etkilerinden tamamen kurtarması muhtemel olmayan ve onu bir ömür boyu ağır, ağırlı kemik ve eklem sorunlarıyla baş başa bırakacak bir tedaviye şans mı vermeliyim?

Ethan'ın ailesi bir yönde seçim yaparken, Angelo'nunki başka türlü bir seçim yaptı.

Kimin ebeveyni doğru seçimi yapmıştı? Her ikisinin. Hiçbirinin. Burada nesnel bir doğru veya yanlış olduğunu düşünmüyorum.

Neyse ki bunun gibi ikilemler nadir olarak karşımıza çıkar, ama genetik bir hastalığın tedavisinin ancak kısmen etkili olması, mev-

cut hastalığı başka bir hastalığa dönüştürmesi ve özellikle ömrü kısaltan bir hastalığı uzun süreli bir engelliliğe dönüştürmesi olağandışı değildir. Bu alanda giderek daha iyi hale geliyoruz ve şimdiden birçok hastalık için spesifik, hedefe yönelik tedaviler var. Bu tedavilerin çoğu doğrudan gen düzeyinde etkili değil, daha ziyade hücre içindeki veya bir bütün olarak vücuttaki bazı sistemlerde dengeyi yeniden sağlamayı amaçlayarak hastalığın biyolojisinin bazı yönlerine odaklanıyor. Vücudunuz X'i işleyemezse bu X birikerek size zarar verir. Bu yüzden size hücrelerinizin X maddesini üretmesini engelleyen bir ilaç verebilir ve belki de sizi düşük X diyetine sokabiliriz. Vücudunuz Y üretemiyorsa size Y takviyeleri verebiliriz. Bu tür şeyler.

“Doğuştan gelen metabolizma hataları” (vücudun kimyasal mekanizmalarının çalışma biçimindeki hatalar) adı verilen ve bu tür bir tedavi biçiminden özellikle yararlanan belirli bir grup hastalık vardır. Bazı insanlar için tedavi,* miskin bir proteini harekete geçirmek veya tam olarak düzgün çalışmayan bir kimyasal reaksiyonu desteklemek için belirli bir vitaminden düzenli olarak büyük bir doz almak kadar basit olabilir. Bu gruptaki hastalarımız vitamin ve besin takviyesi endüstrisinden ilginç bir şekilde fayda sağlar. Çok sayıda insan, ihtiyaç duymadığı kadar yüksek dozlarda vitamin alıyor.** Bu da, vitaminlerin, bunları gerçekten alması gereken çok az sayıda ki-

* Tüm metabolik durumların bu şekilde tedavi edilebileceği izlenimini vermek istemem. Doğuştan metabolizma bozuklukları olan kişilerin yalnızca çok küçük bir alt grubu vitaminlerle tedavi yoluyla etkili bir şekilde tersine çevrilebilecek hastalıklara sahiptir; daha sınırlı bir fayda görenlerin sayısı ise daha fazladır.

** Kuşkusuz bunlara *gerçekten de* ihtiyacı olan insanlar var. Bir doktor tarafından teşhis edilmiş bir vitamin eksikliğiniz veya vitamin takviyesi gerektiren başka bir tıbbi durumunuz varsa, lütfen bunları almaya devam edin! Eğer hamile kalmayı planlayan bir kadınsanız folik asit almanız gerçekten önemlidir çünkü bebekte bazı ciddi sağlık sorunlarının ortaya çıkma riskini azaltır. Bu şekilde dikkate alınması gereken başka vitaminler de vardır. Ama tıbbi tavsiye almadan, salt bir reklam size “zindeliğinizi artıracakını”, “kendinizi daha iyi hissettireceğini”, “bağışıklık sisteminizi destekleyeceğini” veya benzeri bir şey vadettiği için vitamin veya diğer takviyeleri almaya başladıysanız, yalnızca yemek yemeniz daha iyi olabilir. Orta derecede dengeli bir diyet bile muhtemelen ihtiyacınız olan tüm vitaminleri içerir. Fazladan vitamin almak size bir fayda sağlamaz.

şeye çok daha düşük fiyatlarla ulaşmasıyla sonuçlanan bir pazar (ve rekabet) yaratıyor. İlaç endüstrisi tarafından kandırılıp gereksiz vitamin takviyeleri kullanmaya başladıysanız, aslında sadece pahalı idrar üretmediğinizi bilerek biraz rahatlayabilirsiniz. Bu şekilde, nadir görülen rahatsızlıkları olan bir grup hastaya da yardım etmiş oluyorsunuz. Teşekkürler!

Cantú sendromu, bu tür bir tıbbi dengeleyici müdahalenin gerçekten işe yarayabileceği bir sendromdur ve yakın zamanda bu denenmiştir.

Hollandalıların başı çektiği grubun Cantú sendromunun asıl nedenini keşfetmesinden kısa bir süre sonra, Kathy Grange farklı türde bir keşif yaptı. Grange'ın çalıştığı hastanenin bulunduğu kampüste, potasyum kanalları üzerindeki çalışmalarıyla uluslararası üne sahip olan Colin Nichols da vardı. Potasyum kanalını oluşturan protein, Cantú sendromlu kişilerde aşırı aktif olan bir protein türüdür. İki isim de birbirinin varlığından haberdar değildi, ama Hollanda gazetelerini okuduğu ve orada Kathy'nin adını ortak yazar olarak gördüğü gün Colin Kathy'nin ofisinin kapısını çaldı. Bu iki biliminsanı ertesi yıl birlikte yazdıkları ilk makalelerini yayımladı: "KATP Kanalları ve Kardiyovasküler Hastalık: Aniden Bir Sendrom." İlk beş kelimeyi boş verin, son üç kelime hikâyeyi anlatıyor. Colin temel bilimler alanında çalışıyordu ve hiç hesapta yokken, üzerinde çalışmaya başlayacağı bir insan hastalığı ortaya çıkmıştı. Hemen işe koyuldu.

Colin uzun boylu, zayıf, mavi gözlü ve şevkli biridir. Kuzey İngiltere aksanı, Kathy ile birlikte çalıştığı St. Louis, Missouri için pek uygun görünmese de, 1991'den beri St. Louis'deki Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalıştığı için orada kendini evinde gibi hissediyor. Colin'le Hollanda'nın Utrecht kentinde, hastalığı daha iyi anlama ve en iyi nasıl tedavi edileceğini öğrenme hedefini paylaşan uluslararası biliminsanları ve doktor grubunun oluşturduğu Cantú Sendromu İlgi Grubu'nun ilk toplantısında tanışmıştım. Bir sempozyum ve araştırma kliniği için orada bulunuyorduk.

Grubun St. Louis'de gerçekleştirilen bir sonraki toplantısında, Colin ve öğrencileri, Cantú sendromunun belirli bir biçimine sahip

olacak şekilde genetiği değiştirilmiş fareler üzerinde yaptıkları çalışmaların sonuçlarını sundular. Hastalık farelerde ve insanlarda *tam olarak* aynı değildir –örneğin, bir farede fazladan kürk ortaya çıktığında bunu tespit etmek kolay değildir– ancak yine de çoğunlukla oldukça iyi bir eşleşme söz konusudur. Bu, insanlar üzerinde denemeye tam olarak hazır olmayan olası tedavileri fareler üzerinde test edebileceğiniz anlamına gelir. Farelerin lenf damarları üzerinde yapılan bazı çalışmalardan özellikle etkilenmiştim. Cantú sendromlu kişilerin dokularında sıklıkla lenfödem adı verilen bir sıvı birikimi görülür. Colin bize Cantú farelerinden alınan lenf damarlarının resim ve videolarını gösterip onları sıradan farelerinkiyle karşılaştırdı. Normalde bu tüp benzeri yapılar kandan vücudun dokularına sızan sıvıyı toplar ve kan dolaşımına geri götürür. Sağlıklı farelerde, tüplerin duvarında bulunan kaslar, sürekli olarak atım hareketi yaparak ve ritmik olarak kasılarak sıvıyı kalbe gitmeye zorluyordu. Cantú farelerinde ise farklı bir durum söz konusuydu. Lenfatik tüpler gevşek bir şekilde duruyor ve neredeyse hiç hareket etmiyordu. Burada, Cantú sendromlu insanlarda görülen lenfödem sorunuyla bariz bir bağlantı olduğu ortadaydı.

Bu ilginçti ama bizi gerçekten dikkat kesilmeye iten asıl şey, Colin'in öğrencisinin fare dokularını ilaçla *tedavi etmesinden* sonra ortaya çıkan durum oldu. Cantú sendromundan etkilenen potasyum kanalının biraz farklı bir versiyonunda işe yarayan sülfonilüre adlı bir grup ilaç vardır. Bu kanal kan damarları ve lenf damarları için değil de pankreas için önemlidir. Evet, pankreasa ve şeker hastalığına geri döndük. İnsülinin diyabet için tek tedavi olmamasının nedeni, insanlarda diyabetin farklı nedenlerle ortaya çıkmasıdır. Pankreasınız çeşitli nedenlerle insülin üretemiyorsa, ihtiyacınız olan şey kesinlikle insülinidir. Banting ve meslektaşları güvenilir bir insülin tedarikinin nasıl sağlanacağını araştırırken, tedavi ettikleri şey, insüline bağlı ya da tip 1 diyabet olarak adlandırılan bu tip diyabetti. En yaygın haliyle, bu bir bağışıklık hastalığıdır. Vücudun bağışıklık sistemi, pankreasta bir adacık oluşturan hücreleri tehdit olarak algılar ve onları yok eder.

İnsüline bağımlı olmayan veya tip 2 diyabette ise durum bam-

başkadır. Burada, vücut hücrelerinin insülin etkisine dirençli hale geldiği ve pankreasın bu durumu telafi etmek üzere yeterli insülin yapma kapasitesini yavaş yavaş kaybettiği sinsi bir durum söz konusudur. Adacık oluşturan hücreler yaptıkları insülini serbest bırakma becerisini korudukları için, bu salımı uyarıcı nitelikteki tedaviler etkili olabilir. Cantú sendromunda önemli olan kanal pankreasta da bulunur ve bu kanal bloke edildiğinde fazladan insülin salındığı, bunun da kan şekerini düşürdüğü ortaya çıkmıştır. Sülfonilüre ise şu prensibe göre çalışır: Kanalı bloke ederek pankreasın daha fazla insülin salmasına izin verir ve bu insülin de hastanın kan şekerini düşürür. Colin'in öğrencisi, Cantú sendromlu farelerin lenf damarlarındaki aşırı aktif kanalları engellemek için sülfonilüre grubu ilaçlar arasında bulunan glibenklamid adı verilen ilacı kullanmıştı. Fareler kendilerinde hiçbir sorun yokmuş gibi canlanmışlardı.

Farelerde Cantú sendromunun bazı etkilerini engellediğini bildiğimiz bir ilacımız varsa ve bu ilaç insanlarda kullanım için daha önce zaten onay almışsa, neden gidip Cantú sendromlu tüm hastalarımızı tedavi etmeyelim? Öncelikle, ilacın onlar için tehlikeli olabileceğinden endişe duyuyoruz. Şeker hastalığı olmayan birine kan şekerini düşüren bir ilaç vermek doğal olarak onun kan şekerinin düşmesine neden olabilir, bu da en kötü ihtimalle yaşamı tehdit eden bir yan etki olabilir. Ayrıca, tıbbın, kâğıt üzerinde işe yarar gözükürken gerçek hayatta bilmediğimiz nedenlerle hiç işe yaramayan ve hatta tehlikeli olduğu ortaya çıkan tedavileri deneyen insanları içeren uzun bir tarihi vardır. Dolayısıyla düşünmeden hareket etmek ahmaklık olur. Böyle bir şey denenecekse, dikkatli ve kontrollü bir şekilde yapılmalıdır. Ayrıca eğer bu yapılacaksa, pankreastaki kanala etki etmeyen ve *sadece* Cantú kanalında etkili olan bir ilaç bulmak çok daha iyi olacaktır. Colin tam da böyle bir ilacı aramaya başlıyor, ama bu tür arayışlar yıllar sürebilir ve başarı garantisi yoktur.

Bunun gibi daha önce denenmemiş bir tedaviyi *deneyebileceğiniz* tek durum, başka seçeneğinizin kalmadığı durumdur.

2017 yılının sonlarında bir gün, Alan Ma adında bir genetikçi beni aradı. Kendisinden, birkaç hafta önceki doğumundan bu yana yoğun bakımda tutulan bir bebeği görmesi istenmişti. Erken doğum-

la dünyaya gelen Harry, hamileliğin henüz 32. haftasına ulaşmış bir bebek için fazla ağırdı. Ameliyat olmasını gerektiren bir “patent duktus arteriyozusu” vardı. Vücudunda çok fazla kıl vardı, öyle ki saçları alnında kaşlarıyla birleşiyordu. Alan bana bazı fotoğraflar gönderdi ve “Bu çocukta Cantú sendromu var gibi görünüyor, ne düşünüyorsun?” diye sordu.

Alan ayrıca Harry’nin ciddi bir akciğer hastalığı olduğunu ve olağan tedaviler uygulandığı halde iyileşmediğini söyledi. Literatürde, Harry’ninkine benzer bir akciğer hastalığından ölen Cantú sendromlu bir bebeğe ilişkin endişe verici bir rapor vardı.

Görünüşe göre, glibenklamidi Cantú sendromlu bir insanda denemenin zamanı gelmişti.

Harry yoğun bakım ünitesindeydi, böylece kan şekeriindeki değişiklikler veya tedaviye verilen diğer –beklenmedik– tepkiler yakından izlenebilirdi. Riskler ve olası faydalar arasındaki denge tedaviden yana gibiydi. Durumu uluslararası grupla konuştuk ve onlar da hemfikir oldu; böylece Alan, fikir hakkında konuşabilmem için Harry ve ailesiyle görüşmemi sağladı.

Hasta bir bebek üzerinde deneysel bir tedaviye başlamadan önce, teşhisten kesinlikle emin olmamız gerekiyordu. Öyle görünüyor ki bunu yapmanın en hızlı yolu da ekzom dizileme yapmaktır. Aslında sadece iki genle –*ABCC9* ve ortağı *KCNJ8* ile– ilgileniyor olsak da, Harry’nin 23.000 geninin tamamının dizilimini çıkaracaktık. Avustralya’daki bir laboratuvarın bunu acil bir test olarak yaptığı ilk birkaç seferden biriydi bu – ve gayet başarılı oldu: Sadece dört gün içinde yanıtımızı aldık. Harry’nin *ABCC9* geninde, daha önce Cantú sendromundan mustarip olan diğer çocuklarda da görülen bir değişiklik vardı. Onayımızı almıştık. Daha da iyisi, Colin bu özel değişikliği zaten incelemiş ve laboratuvar da glibenklamide yanıt verebileceğini göstermişti. Alan ilacı kullanmak üzere izin almak için hastaneye başvurdu ve dikkatli bir şekilde küçük dozlar kullanarak tedaviye başladı.

Bu tedavinin denenmesinin doğru olduğu konusunda hemfikir olan Cantú topluluğundaki herkes dünyanın dört bir yanında nefesini tutmuştu.

Keşke size bunun mucizevi bir tedavi olduğunu söyleyebilseydim, ama gerçek durum bundan daha karmaşık. Alan yavaş yavaş ilacın dozunu artırdı. Harry'nin durumu da yavaş yavaş düzeldi. Yüzünü ve uzuvlarını şişirmiş olan sıvı artık gitmişti. Akciğerleri de yavaş yavaş iyileşti – bir anda ve hiç aksilik yaşanmadan değil, ama sonunda yoğun bakımdan çıkabildi ve nihayetinde de hastaneden tamamen taburcu edildi. Kan şekeri birkaç kez ama sadece hafifçe düştü. İlacın ona başka türlü zarar verdiğine dair hiçbir kanıt görmedik. İki yıl sonra, Harry'nin ciğerleri hâlâ iyi çalışıyordu ve glibenklamid almaya devam ediyordu.

Sonuçta tedavi Harry'yi kurtardı mı? Tüm bunları açıkladığımız makalede, “Glibenklamidin hastamıza faydalı olduğu sonucuna varmak çekici geliyor,” dedik ve bence ihtiyatlı olma konusunda doğru bir ton bu. Tedavinin Harry'nin iyileşmesine yardımcı olduğunu düşünmeyi *çok isterim* – ki bu da bir problem teşkil ediyor. Belirli bir sonuç elde etmeye koşullandığınızda, ne olduğuna dair kendinizi kandırmak çok kolaydır. Belki de Harry zaten iyileşecekti. Belki ilaç hiçbir şey yapmamış ve hatta işleri biraz daha kötüleştirmişti. Tek bir çocuğu incelediğinizde tedavinin bir fark yaratıp yaratmadığını kesin olarak bilmek neredeyse imkânsızdır.

Bunun pek önemli olmadığını ileri sürebilirsiniz. Hasta bir bebeği tedavi ettik, durumu düzeldi... Onu tedavinin mi iyileştirdiği yoksa kendi kendine mi iyileştiği kimin umurunda? Sorun şu ki, nadir hastalıkları tedavi edenleri bekleyen özel bir tuzak vardır. Çok nadir görülen bir hastalığı olan bir kişide bir tedavi yöntemi kullandığınızda, bu tedavi gerçekte işe yaramasa bile standart uygulama haline gelebilir. Daha sonra bu tedavinin gerçekten işe yarayıp yaramadığını gösterebilecek çalışmaları yapmak neredeyse imkânsız hale gelir çünkü hiç kimse, “herkesin (X hastalığı) için kullanıldığını bildiği tedavi” yerine çocuğuna (ya da kendisine) plasebo verilmesini istemez.

Bu, yukarıdaki örnekte yaptığımız gibi, ilaçları asla tek sefer için denemememiz gerektiği anlamına gelmez. Tek bir hasta üzerinde yapılan bir çalışmadan da bir şeyler *öğrenebiliriz*. İlacın belirli bir doz aralığında Harry için bariz bir zararı olmadığını öğrendik me-

sela. Tedavinin yardımcı olabileceği problemlere (fazla sıvı, ciğerlerindeki problem) ve aynı zamanda hiç değişmemiş gibi görünen diğer problemlere (örneğin fazla kıl) dair bazı ilk gözlemler yapma fırsatı bulduk. İdeal olarak, Cantú sendromlu hastaların rasgele bir şekilde ilaç veya plasebo ile tedavi edildiği ve hem doktorların hem de hastaların (ve ailelerin) hangi hastaların ilacı aldığını bilmediği kontrollü bir çalışma yapılmalıdır. Bu, yeni bir tedavinin etkili olup olmadığını anlamaya çalışırken altın standart olarak bilinen randomize kontrollü denemedir. Ama sayılar küçük ve ihtiyaç büyük olduğunda bazen bakımından sorumlu olduğumuz çocuk için elimizden gelenin en iyisini yapmalıyız; elde edilen sonuçları incelemeli ve tıbbi literatürde rapor etmeliyiz ki başkaları bizim deneyimlerimizden bir şeyler öğrenebilsin ve kendi deneyimleri buna eklenebilsin.



Son birkaç yılda genetik hastalıklara yönelik yeni tedavilerde patlama yaşandı; bu tedavi yöntemlerinin birçoğu şimdiden ileri bir hazırlık aşamasında, hatta reçeteye yazılabilen ilaçlar biçiminde pazara sunulanlar da var. Yakın zamanda Fransız doktor Guillaume Canaud'nun, Avrupa'daki bir konferansta uzuvların ve dokuların çok fazla büyüdüğü karmaşık bir genetik bozukluğun tedavisi hakkındaki konuşmasından sonra ayakta alkışlandığını gördüm.* Canaud, ilacın kanser tedavisinde kullanılmak üzere geliştirildiğini öğrenmişti çünkü bazı kanserlerde, sendromda etkili olan gen (*PIK3CA*) aşırı çalışır ve kanser hücrelerinin çoğalmasına katkıda bulunur. İlaç üzerinde çalışan şirketten bir miktar ilaç temin etti ve onu hastalarında denedi. Bazı semptomlarda çarpıcı bir iyileşme gördü. Canaud'nun konuşmasıyla aynı hafta, Avustralyalı Ravi Savarirayan liderliğindeki bir grup, yeni bir ilacın en yaygın cücelik türü olan akondroplazili çocuklarda daha iyi büyümeye ve başka bazı fayda-

* Bu normal değil! Genellikle bir konuşmacı en iyi ihtimalle kibar bir alkış almayı umabilir. Gerçekten iyi bir konuşma, normalden biraz daha uzun süren kibar alkışlarla karşılanabilir.

lara yol açabileceğini gösteren bir çalışma yayımladı. Bu tür bir çakışma bugünlerde neredeyse norm haline geldi: Gittiğimiz hemen her konferansta, genetik bozukluklara yönelik yeni ve hedef gözetilen tedavilerle ilgili haberler yer alıyor.

Belki de hepsinden daha heyecan verici olanı, gen tedavisinin geri dönmesi. Aslında bir bakıma, zaten hiç gitmemişti. Dünyanın dört bir yanında kendilerini işlerine adanmış olan araştırmacılar, birçok farklı genetik bozukluğa gerçek bir tedavi bulma fikrinden asla vazgeçmediler. O alanın dışında kalan bizlere gen tedavisi, sürekli hareket eden kale direkleri gibi geliyor ve hep ancak on yıl sonra gerçekleşebilirmiş duygusu uyandırıyor – ta ki aniden, son birkaç yılda, gen tedavileri hızlı bir çıkış yapmaya başlayana kadar. Bir gecede şöhret olan müzisyene benziyor bu bir bakıma – çıkış yaptığı albümden önceki onlarca yıl süren sıkı çalışmayı görmezden gelerseniz, bir gecede şöhret olduğunu söyleyebilirsiniz.

Gen tedavisinin temel ilkeleri, Jesse Gelsinger'in öldüğü 1990' lardan beri değişmedi. Buradaki temel fikir hâlâ, bir genin çalışan bir kopyasını o genden yoksun olan hücrelere aktarmaktır; yeni geni gitmesi gereken yere taşımak için virüsler hâlâ kullanılıyor. Genin gitmesi gereken yer de hücre çekirdeğinin içidir, ama illaki hücrenin DNA'sı olması gerekmez – bazı gen tedavisi türlerinde, genin çalışan kopyası çekirdeğin içinde bulunur ve hücrenin mevcut DNA'sını değiştirmek zorunda kalmadan işlev görebilir. Bunu güvenli ve etkili hale getirmek için onlarca yıldır sürdürülen çalışmalar, yapılacak iş için doğru virüsleri bulmak ve onları güvenli ama yine de etkili hale getirecek şekilde değiştirmekle ilgiliydi. Bu değişiklikler, ya virüsün bazı önemli genlerini çıkararak ya da virüsün genomunu tamamen çıkararak virüsün kendisini çoğaltmasını engeller, böylece hastanın hücrelerine yeni geni iletmek için yalnızca virüsün dış kılıf kısmı kullanılır.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2017 yılında, bir genetik hastalık için şimdiye kadarki ilk gen tedavisini onayladı.* Luxturna,

* Gen tedavisi, kanser hücrelerinin genlerini doğrudan değiştirmek veya kanserle daha iyi savaşıabilmesi için hastanın bağışıklık sistemini değiştirmek suretiyle kansere karşı da kullanılabilir.

RPE65 adlı bir gendeki varyasyonların neden olduğu ciddi bir göz hastalığını tedavi edebiliyor. 2019'da FDA ikinci bir tedaviyi de onayladı: Zolgensma, ilerleyici bir nörolojik hastalık olan spinal müsküler atrofiyi (SMA) tedavi etmek için kullanılıyor. Hemofili ve bazı bağışıklık yetersizlikleriyle ilgili çok sayıda başka tedavi de yolda. Görünüşe göre, gen tedavisinin altın çağı çok yakınımızda.

Ama... her zaman bir ama vardır. Luxturna görüşü bir miktar iyileştirse de tam bir iyileşme sağlamıyor. Zolgensma bazı çarpıcı başarılar elde etse de, meydana gelmiş olan hasarı tersine çeviremiyor. Pediatrik nörolog Michelle Farrar ve Yeni Güney Galler yenidoğan tarama laboratuvarı başkanı Veronica Wiley, yeni doğan bebeklerin SMA hastalığı bakımından tarandığı bir araştırmaya öncülük ediyor. Araştırmanın amacı, herhangi bir semptom gelişmeden tanı koymak ve ardından sinir hücrelerinde hasar oluşmadan gen tedavisine başlamak. Burada, çok erken dönemde başlanacak tedavinin hastalığı tamamen iyileştirebileceği yönünde bir umut söz konusu. Bunun işe yarayıp yaramayacağını bilmiyoruz, ama hastalık nedeniyle takriben yaşamlarının ilk yılında ölecek olan bebekleri alıp tek bir tedavi uygulayarak onları *iyileştirmenin*, tamamen normal bir yaşam sürmelerini sağlamanın mümkün olabileceği fikri heyecan verici; gerçekten de bilimkurgu malzemesi gibi.

Burada bir uyarı yapmam gerekiyor. Yaşamlarının ilk haftalarında teşhis koyulan bebeklerin bazılarında zaten belirtiler vardır. Tedavinin etkilerinin kalıcı olup olmayacağını veya tedavi edilen çocuklarda daha sonra belirtiler ortaya çıkıp çıkmayacağını bilmiyoruz. Her şey mükemmel çalışsa dahi, zengin ülkelerde bile tarama ve tedavinin erişilir hale gelmesi mutlaka uzun zaman alacaktır. Bunun insülin tedavisinin ilk günlerindeki gibi olacağını düşünebiliriz; o zaman da yeterli miktarda üretim yapmaya ve bunları bebeklere olabildiğince erken ulaştırarak en verimli sonucu elde etmeye yönelik bir yarış söz konusuydu.

Bunun yanında işin maliyeti de var.

Bir hastam ilk defa enzim replasman tedavisi alırken (Fabry sendromu adı verilen bir lizozomal depo bozukluğu içindi bu tedavi), ilacı içeren sıvı torbasını elimde tutuyordum, bir hemşire de ilacı

uygulayacağımız boruyu torbaya bağlıyordu. Hastanın annesi, o küçük torbanın içindekilerin arabasından daha değerli olduğunu söyledi. O çocuk için muhtemelen ömür boyu sürecek olan tedavilerin ilkiydi bu (kendisi şu anda bir delikanlı) ve iki haftada bir veriliyordu. İki haftada bir, bir araba bedeli para harcanacak. Zolgensma örneğinde ise “araba” yerine “ev” koyabilirsiniz: Tek bir doz için ilacın maliyeti 2,1 milyon ABD dolarıdır – şimdiye kadar yapılmış en pahalı ilaç tedavisi. En azından bu bir defaya mahsus kullanılır, ama bir hastanın yaşamı boyunca sürecek enzim replasman tedavileri *çok* daha pahalıya mal olur. Hurler sendromu da dahil olmak üzere, yılda yüz binlerce dolara mal olan birkaç hastalık vardır; ömür boyu devam eden bu tedavilere kıyasla tek seferlik bir ilaç –Zolgensma olsa bile– sudan ucuz görünmeye başlar. Bu yüksek maliyetler, kısmen bu ilaçların bazılarının yapılması çok zor ve pahalı olmasından, kısmen de tedavi ettikleri hastalıkların çok nadir görülmesinden kaynaklanır. Başarılı bir astım ilacı yaparsanız, geliştirmesi bir servete mal olabilir ama ondan milyonlarca doz satma umudunuz da vardır. Yüz binde bir görülen bir hastalığı tedavi ettiğinizde, bunun maliyetini yaymanın yolu yoktur.

Bütün bunlar toplumun bazı zor seçimlerle karşılaşmak zorunda kalabileceği anlamına geliyor. Sınırlı bir sağlık bütçeniz varsa onu en iyi nasıl harcamalısınız? Hastalığı şiddetli seyreden Hurler sendromlu bir çocuğa, yaşam kalitesini iyileştirebileceğini ama beyin hastalığını tedavi etmeyeceğini ve yaşamını büyük ölçüde uzatmayacağını bilerek enzim replasman tedavisi uygulamalı mısınız? Buna benzer yirmi tedavi daha piyasaya çıktığında ne olur?

Bazı yeni tedaviler, özellikle de bazı gen tedavisi türleri, hastalıkları iyileştirme potansiyeline sahip olsa da, bunların çoğu muhtemelen başarılı olamayacaktır. Yeni tedavilerin çoğu, Hurler sendromu tedavisi için yapılan kemik iliği naklinde olduğu gibi, bir sorunu başka bir soruna çevirebilir. Üstelik kısmen etkili bir tedaviye yönelik bile gerçekçi bir umudun olmadığı pek çok genetik hastalık vardır.

Bu durum insanı meraklandırıyor – acaba başka bir yol var mı?

Lütfen, Tara Beni

E pluribus unum (çokluktan birliğe)

ANONİM

RACHAEL VE JONATHAN CASELLA bebek yapmaya karar verdiklerinde, Rachael buna iyi bir şekilde hazırlandığından emin olmak için doktoruna gitti. Doktorun ona verdiği tavsiye olabildiğince iyiydi: Sağlığınıza dikkat edin; bebeğin bazı ciddi malformasyonlara sahip olma riskini azaltan folik asit alın.* Hamile kaldığınızda, bebekte Down sendromu olup olmadığını görmek için bir tarama testi yaptırmayı seçebilirsiniz. Rachael bu testi yaptırdı. Ne yazık ki, tavsiyeler bunlarla sınırlıydı. Genetik taşıyıcılığa yönelik tarama yapdırma seçeneğinden bihaber olan Rachael'in doktoru ona bu taramadan bahsetmemişti.

Mackenzie Casella çok güzel bir bebektir. Hareketli ve güler yüzlüydü, fotoğraflarda gözleri zekâyla parlıyordu. Daha iyi bir dünyada, büyüüp güzel bir genç kadın olabilir, okula ve üniversiteye gidebilir ve ailesinin onun için hayal ettiği hayatı dolu dolu yaşayabilirdi. Mevcut dünyadaysa bunların hiçbirisi olmadı çünkü Macken-

* Bu malformasyonlara nöral tüp defektleri adı verilir ve çok şiddetli olabilirler. Bu bozukluklar arasında, beynin büyük bir kısmının, kafatasının üst kısmının ve kafa derisinin oluşmadığı anensefali ile, omuriliğin dışarıya açık olduğu ve amniyotik sıvının omuriliğe zarar vererek bebeğin vücudunun, söz konusu açıklığın aşağısında kalan kısmını felç ettiği spina bifida vardır. Hamilelikten önce ve hamileliğin ilk haftalarında folik asit almak, nöral tüp defekti olma olasılığını büyük ölçüde azaltır. Yirminci yüzyılın sonlarındaki en önemli halk sağlığı kazanımlarından biridir bu.

zie'de spinal müsküler atrofi (SMA) vardı ve yalnızca yedi ay yaşayabildi.

Hatırlayacağınız gibi SMA, omurilikteki kasları kontrol eden sinirleri etkileyen ilerleyici bir hastalıktır. SMA'dan mustarip olan bir insanda sinir hücreleri şafak vakti gökyüzündeki yıldızlar gibi sönüp gider. Onlar olmadan beyinden gelen mesajlar kaslara ulaşamaz ve bunun sonucunda durmaksızın kötüye giden kas zayıflığı ortaya çıkar. Mackenzie'ye SMA teşhisi konduğunda, SMA için gen tedavisi henüz bir seçenek değildi. Rachael ve Jonny'ye başka bir ilaç olan Nusinersen için yapılacak tedavi denemelerine katılmaları seçeneği sunuldu, ama sonucun fazlasıyla belirsiz olması ve şimdiden güçsüzlük belirtileri gösteren kızlarının (teşhis bu sayede koyulmuştu) yaşam kalitesini kötüleştirme olasılığının yüksek olması nedeniyle zor bir karar vermek durumunda kaldılar. Böylece ona mümkün olan tüm olanakları sağlayarak küçük kızlarının kısa hayatını olabildiğince dolu hale getirmeye çalıştılar. Kar, güneş, kum; her gün yeni bir şey yapıyorlardı. Mackenzie'nin hayatı neşe doluydu, ama anne babası teşhis koyulduğundan itibaren bunun çok kısa süreceğini bileerek yaşadı ve gerçekten de sonuç bekledikleri gibi oldu.*

Mackenzie'nin doktoru, SMA tedavisine yönelik araştırmaların ön saflarında yer alan Michelle Farrar'dı. Casella çiftiyle ilk tanıştığında, karıkoca ona böyle bir haberle karşılaşan tüm ebeveynlerin sorduğu soruları sordu. Bu neden oldu? Sonra bunun genetik bir hastalık olduğunu ve kendilerinin neredeyse kesin olarak taşıyıcı olduklarını öğrendiklerinde de bunu kendilerinin neden bilmediğini sordular. Michelle nazikçe, SMA'lı çocukların ebeveynlerinin hemen hepsinin Casellalarla aynı gemide olduğunu açıkladı: Ailelerde genellikle SMA hikâyesi yoktur ve ancak çocuklarına tanı koyulduktan sonra kendilerinin taşıyıcı olduğunu öğrenirler. Taşıyıcıları tanımlayabilen ve onlara bu durumun ortaya çıkabileceğini söyleyebilecek olan tarama testleri vardır, ama yalnızca böyle bir seçene-

* Rachael, Mackenzie'nin hayatı ve daha sonra olanlar hakkında *Mackenzie's Mission* (Mackenzie'nin Misyonu) adlı bir kitap yazdı – dokunaklı ve okunmaya değer bir kişisel anlatı.

ğiniz olduğunu biliyorsanız tarama yaptırabilirsiniz.

Haber, taramanın ilk kullanıma sunulmasından bu yana pek çok kişiyi olduğu gibi Rachael ve Jonny'yi de şok etmiş ve üzmüştü. Ama en başından beri, yaşadıkları kederin ortasında bir şey daha vardı: kararlılık. Bunun böyle devam edemeyeceğine karar verdiler. Bir şey yapmak gerekiyordu ve onu yapmak için kolları sıvadılar.



Genetik bozukluklar için yapılan taramaların tahmin edebileceğinizden daha uzun bir tarihi var; altmış yıldan daha eskiye dayanıyor. Tarama uygulamasına katkıda bulunan pek çok kişi arasında, Bob Guthrie ve George Stamatoyannopoulos özel bir yere sahip. Bu iki isimden Guthrie çok daha ünlü, ama zamanla Stamatoyannopoulos'un adı da onunki kadar meşhur olabilir.*

Şimdiye dek fenilketonüri (PKU) adlı bozukluktan mustarip olan belki bir düzine insanla tanıştım. Bunlardan sadece biri, bu ender görülen hastalığın klasik özelliklerini gösteriyordu. Frank, PKU için yenidoğan taraması başlamadan önce, 1930'lerde doğmuştu. Onu tanıdığımda altmışlarındaydı ve konuşmayı hiç öğrenememişti. Baş çok küçüktü, nöbetler geçiriyordu ve yaşadığı kurumdaki görevliler onun genellikle saldırgan olduğunu söylüyordu.

Buna karşılık, tanıştığım PKU'lu diğer tüm insanlar sağlıklı çocuk veya yetişkinlerdi, normal zekâya sahiptiler ve nörolojik sorunları yoktu. Frank ile aralarındaki zıtlık bundan daha keskin olamazdı – bunun da nedeni, yaşamlarının ilk haftasında hepsine PKU taraması yapılmış olmasıydı. Erken teşhis, tedaviye hemen başlamayı ve tedaviye başlanmadığında kaçınılmaz olarak ortaya çıkan beyin hasarını tamamen önlemeyi mümkün kıldı.

PKU, vücut kimyasının bozulduğu diğer bir metabolik hastalıktır ve vücudun fenilalanin adı verilen bir amino asidi metabolize etme biçimiyle ilgilidir. Vücudumuz protein yapmak için amino asitleri

* Daha sonraki kariyerinde Stamatoyannopoulos, gen tedavisinin öncüsü oldu; uzun ve parlak kariyeri, ilk gen dizisinin ortaya çıkarılmasının öncesinden gen tedavisinin gerçeğe dönüştüğü zamana kadar uzanır.

kullanır; amino asitler de protein içeren yiyeceklerden gelir. Çoğumuzda var olan bir enzim, yediğimiz fenilalanini başka bir amino asit olan tirozine dönüştürür. PKU'lu kişilerde bu enzim düzgün çalışmaz ve fenilalanin düzeyi yükselir.

Ne yazık ki fenilalanin, yüksek düzeylere ulaştığında beyin için toksiktir. Hamilelik sırasında plasenta bebeğin kanını süzer ve herhangi bir zararı olmaz. Böylece PKU'lu bebekler tamamen normal beyinlerle doğarlar. Ama süt içmeye başlar başlamaz vücutlarına fenilalanin alırlar ve böylece alınan fenilalanin hasar vermeye başlar.

Alman doktor Horst Bickel* 1950'lerde, çok az protein içeren bir diyetin kandaki fenilalanin düzeylerini düşürebileceğini ve PKU'lu insanlar için bazı yararlar sağlayabileceğini gösterdi. Bickel ve iki meslektaşı, PKU'lu bir çocuğun ilk başarılı tedavisini anlatan bir makale¹ yayımladı.** 1953'te *Lancet* dergisinde yayımlanan makalede kullanılan dil bugünün standartlarına göre biraz zorlayıcı geliyor. Adil olmak gerekirse bunun bir kısmı, dilin o zamanlar için normal görülen açık sözlülüğünden kaynaklanıyor. “Kız geri zekâlıydı ve ayakta duramıyor, yürüyemiyor, konuşamıyordu: Yemeğine ya da çevresine hiç ilgi göstermiyordu, zamanını inleyip ağlayarak ve kafasını sağa sola vurarak geçiriyordu.” Makale, kızı verilen yiyeceğin içeriğini değiştirmek amacıyla yapılan bir dizi deneyi anlatıyordu; sonuçta, neredeyse hiç doğal protein içermeyen, vücudun temel ihtiyaçlarını karşılamak üzere çok küçük fenilalanin takviyelerinin olduğu ve fenilalanin hariç diğer tüm amino asitleri içeren özel bir formülün eklendiği bir diyet çıkmıştı ortaya. Tedavinin etkileri çarpıcıydı: Çocuk emeklemeyi, sonra ayakta durmayı öğrenmişti; “gözleri parlıyordu, saçları koyulaşmıştı; ve artık kafasını vurmuyor ya da sürekli olarak ağlamıyordu”.

Buraya kadar iyi, ama buna neden olanın tedavi olduğundan na-

* Güzel bir tesadüf eseri Bickel ve Guthrie'nin doğum günü 28 Haziran'dır ve 28 Haziran uluslararası PKU günü ilan edilmiştir.

** Pek alışılmadık bir şekilde kızın adını biliyoruz: Sheila. Kendisine on yedi aylıkken teşhis konmuş ve söylenene göre annesi, kızına bir tedavi bulması için Bickel'e yalvarmış. Muazzam zorluklara rağmen Bickel ve meslektaşları da tedavide başarılı olmuş.

sıl emin olabiliriz? Belli ki, 1953'te bile, Bickel ve meslektaşları ancak işe yarıyor gibi *görünen* bir tedavi önermenin risklerinin farkındaydı. Emin olmak için formüle büyük miktarda fenilalanin eklemeye karar verdiler. Bu bilimsel olarak akıllıca bir iştir. Bir tedaviyi dene, ne olduğunu gör, tedaviyi sonlandır, ne olduğunu gör, yeniden başlat. Modern okuru şoke eden kısım, *bu planı çocuğun annesinden kasten saklamış olmalarıdır*. Annenin fenilalanin çocuğa yeniden verildikten sonra ortaya çıkacak sonucun tarafsız gözlemcisi olmasını istemişlerdi. Sonuç, ânında gerileme olmuştu: Hasta bir gün içinde önceki on ayın kazanımlarının neredeyse tamamını kaybetmişti. Şaşırtıcı bir şekilde, çocuğun annesi deneyin tekrarlanmasını kabul etmişti (belki de gerçekte ona başka seçenek sunulmamıştı). Yine fenilalanin içermeyen formül verildiğinde hasta yeni beceriler geliştirdi, bir kez daha (bu sefer hastaneye kabulü sırasında) onun için toksik olan amino asit verildiğinde elde ettiği becerileri yine kaybetti. Tedavi işe yaramıştı. Sheila'da kalıcı bir beyin hasarı olmasına rağmen, uzun vadede bakıldığında, tedavinin yokluğunda ortaya çıkacak tabloya göre çok daha iyi durumdaydı.

PKU'yu tedavi etmenin bu yeni yöntemi kısa bir süre içinde yaygın kabul gördü. Tedavi uygulanan çocuklar ciddi kazanımlar elde etti ve tedaviye ne kadar erken başlanırsa sonuç o kadar iyi oldu. Bunun nedeni ise her zaman bazı geri döndürülemeyecek hasarların ortaya çıkması ve çocuk ne kadar büyümüşse hasarın da o kadar fazla olmasıydı. Doğum ânından itibaren korkunç bir saat işliyor ve tedaviye başlamak için henüz geç olmayan zamanı tüketiyordu. Onyıllar sonra, 1990'larda, kendisine teşhis konmasının ardından Frank'le tanıştım ve tedavisine başladık. Davranışında bir miktar iyileşme vardı ama hepsi bu kadardı: Anlamlı bir fayda sağlama şansı çoktan geçip gitmişti.

1950'lerde elde edilen en iyi sonuçların hepsi, kendilerinde görülen belirtiler nedeniyle değil de aynı bozukluğu taşıyan büyük kardeşleri yüzünden doğumdan hemen sonra teşhis konan bebeklerde alınmıştı. Bu ilk denemeler, hastalıktan etkilenen bebeğin akıbetinin bütünüyle değiştirilebileceğine, yıkıcı bir nörolojik hasardan tamamen kaçınılabileceğine işaret ediyordu, ki bunun doğruluğu ar-

tık kanıtlanmış durumda.

PKU tedavi edilebilir bir hastalık haline gelmişti* ve böylece Bob Guthrie'nin yüceleceği sahne hazırды.

Guthrie zor bir karakter gibi görünüyor. Meslektaşları tarafından ölümünden sonra yazılan övgüler² dikkatle kaleme alınmıştı, ki bu da başlı başına bir hikâye anlatıyor. Bridget Wilcken'a Guthrie'nin nasıl bir insan olduğunu sormuştum. Bridget, genetik tarama dünyasında bir efsanedir – taramaların yapıldığı ilk elli yılda Yeni Güney Galler'de yenidoğanlarda yapılan tarama uygulamalarını o yönetmişti ve onyıllar içinde bu alanda bir dünya lideri oldu. Guthrie'nin tıbbı yaptığı büyük katkılardan bahseden Bridget, yıllar önce Guthrie'yi evinde misafir olarak ağırladığını anlattı. Guthrie, ilk gece akşam yemeği servis edilene kadar Bridget'a vejetaryen olduğunu söylememiş. Bundan bahsetmek hiç aklına gelmemiş. Halbuki o dönem vejetaryen olmak ender rastlanan bir durumdu ve evsahibi olarak bunu sormak da pek akla gelmezdi. Başkaları, Guthrie'nin yeni bir fikri veya devam eden bir projenin ayrıntılarını tartışmak için birlikte çalıştığı insanları gecenin her saatinde aradığını söylüyor. Tarama uygulamalarına ilişkin hikâyenin ilerleyen zamanlarında, yenidoğanlarda başka bazı hastalıkların da taranmak üzere listeye eklenmesine direnmişti,³ belki de teste yönelik kendi vizyonuna dahil olmadıkları için.

Ama belki de, sadece elindeki işe odaklanması başarısının sırrıydı. Guthrie altı çocuk babasıydı; ikinci çocuğu John zihinsel engelliydi, bu nedenle Guthrie ve karısı, New York Eyaleti Engelli Çocuklar Derneği'nin Buffalo Bölümü'nde çok aktiftiler. Guthrie,

* Tedavi çok etkilidir ama ailelerin bu süreci yönetmesi çok zor olabilir. Uyulması gereken diyet son derece katıdır; temel takviyeler giderek daha lezzetli hale gelmekle birlikte yine de çok farklı bir tada sahiptir. Ayrıca kan testlerinin düzenli olarak yapılması gerekir. PKU'lu bir kadının hamileliği söz konusu olduğunda özellikle sıkı bir yönetim gereklidir çünkü fenilalaninin orta düzeylerde seyretmesi bile gelişmekte olan bebeğe çok zarar verebilir. Ek bir not olarak, diyet içecekler içiyorsanız, bir sonraki sefer içeceğin kutusuna bir bakın: Üzerinde "Fenilketonürlüler – fenilalanin içerir" yazıyor olabilir. Yapay bir tatlandırıcı olan aspartam, fenilalanin içerir; bir kutu Diyet Kola'daki küçük miktarda aspartam bile PKU'lu biri için soruna neden olabilir.

PKU'nun varlığından ve tedavisinden bu grubun toplantıları sayesinde haberdar olmuştu. PKU'yu yönetmenin zorluklarından biri kandaki fenilalanin düzeyini ölçmektir. Guthrie on yılı aşkın bir süredir kanser araştırmalarında çalışıyordu ve o çalışmalarda kullandığı basit bir testi buraya uyarlamanın mümkün olacağını fark etti.* Buffalo'daki çocuk hastanesine geçti ve orada testi geliştirmeye başladı. En büyük ve en çok gurur duyduğu başarılarından biri, üzerine bebeğin topuğundan alınan kanın damlatıldığı filtre kâğıdından yapılan kartların geliştirilmesiydi. Kan kuruduktan sonra, kartlar testi yapan laboratuvara kolayca geri gönderilebilir. Bir bebeğiniz varsa, hâlâ Guthrie kartları olarak bilinen bu kartlar sayesinde yapılabilen testler aracılığıyla tarandığı neredeyse kesindir.

Bu test geliştirildikten sonra, PKU'lu bebekleri hayatlarının ilk haftalarında, beyinlerinde geri dönüşü olmayan bir hasar oluşmadan önce teşhis etmek ve tedaviye başlamak mümkün hale geldi. Guthrie, taramayı teşvik etmeyi ve başkalarının da bunu uygulamaya başlamasını sağlamayı kendine görev edindi. Bu yöntemle** ilk tarama denemeleri 1960'ta başladı ve 1963'te 29 ABD eyaletindeki 400.000 bebek taranarak aralarından 39 PKU'lu bebek tespit edilip kurtarıldı.

Taramanın böyle hızlı ilerlemesinin bir nedeni, ABD Başkanı John F. Kennedy'nin zihinsel engelli bir kız kardeşinin olması ve bu tür programları denetleyen Çocuk Bürosu'nun finansmanına özel önem vermesiydi. Böylesine fark yaratan bir meseleyle bağlı olan

* Basit ama zarif bir testtir bu. Bakteriler, fenilalanin kullanmalarını engelleyen bir madde içeren agar jeli üzerinde çoğaltılır. Amino asidi kullanamadıkları için sayıları daha fazla artmaz – aç bırakılmış gibidirler zira. Derken agarın üzerine bebeğin kanıyla ıslatılmış bir filtre kâğıdı yerleştirilir. Eğer bebeğin kanında çok fazla fenilalanin varsa, bu engelleyici maddenin etkisini ortadan kaldırır ve bakteriler çoğalabilir. Daha fazla fenilalanin daha iyi çoğalma anlamına gelir. Pek çok çocuktan alınan kan örneklerini bir tepsideki jelin üzerine koyuyorsunuz ve elbette hangi örneğin hangi bebekten geldiğini takip ediyorsunuz; böylece bırakıyor ve sonra (varsa) hangi örneklerle ait olan noktada bakterilerin çoğaldığını kontrol ediyorsunuz.

** Daha az etkinlikle çalışan idrar temelli bir test bazı bölgelerde zaten kullanılmaktaydı.

başka politikacılar da var; bizim konumuzla özellikle ilgili olansa, oğlunda nadir görülen ciddi bir epilepsi türü (Ohtahara sendromu) olan eski İngiltere Başbakanı David Cameron. Cameron'ın genetik hastalıklara olan ilgisinin, teşhis ve araştırma programı bakımından dünya lideri olan Birleşik Krallık'ta genomik tıp alanında görülen gelişmelerle büyük ilgisi vardı.

Yarım yüzyıldan uzun bir süredir yenidoğanlara yapılan taramalar daha da gelişti ve başarılı oldu. Gelişmiş ülkelerde verilen hizmetlerin çoğunda kırk veya daha fazla genetik bozukluğa yönelik tarama yapılıyor. Erken teşhis bakımından hepsi PKU kadar açık bir şekilde faydalı olmamakla birlikte, on binlerce çocuğun hayatının basitçe topuğa iğne batırmak suretiyle kurtulduğuna ya da büyük ölçüde iyileştiğine şüphe yok. Sırf böyle basit bir şey gibi görünüyor diye yenidoğanlarda tarama yapılmasını ciddiye almamak kolay. Ailenizden biri bu hastalıkların birinden etkilenmediği sürece, bu testler hayatınıza pek temas etmez. Yeni bir bebeğin doğumundan hemen sonra yaşanan olaylar ve duygular arasında birkaç dakikalık bir vakit kaybı gibi görünür – birçok insan bu testin yapıldığını bile çabucak unuttur. Ama hiç şüphesiz tıbbın en büyük zaferlerinden biridir bu.

Yenidoğan taraması her ne kadar harika bir uygulama olsa da, ancak dünyaya gelen bir çocuk üzerinde yapılabilmesi gibi bir dezavantaja sahiptir. Bununla birlikte, birçok hastalık için henüz etkili bir tedavi yoktur ve pek çok ebeveyn, ciddi bir genetik hastalığı olan bir çocuk sahibi olup olmama konusunda seçim yapabilmek ister. İşte bu nedenle, genetik hastalıkların gebelik sırasında ve hatta onun da öncesinde taranmasına yönelik teknikler geliştirilmiştir.

Genetik bozuklukların hamilelik sırasında taranmasının geçmişi de epey eskiye dayanır. 1955 gibi erken bir tarihte, hamilelik sürecinde amniyotik sıvı numunesi toplamayı amaçlayan bir yöntem geliştirilmişti (amniyosentez). Bu yöntem ilk olarak amniyotik sıvıda bulunan hücreleri incelemek suretiyle fetüsün cinsiyetini belirlemek için kullanıldı. 1966'ya gelindiğinde bu teknik, amniyotik sıvıda bulunan hücrelerin laboratuvarda çoğaltılabileceği ve kromozomlarının analiz edilebileceği bir noktaya kadar geliştirildi. 1968 yılında,

Down sendromlu çocuk sahibi olma ihtimali yüksek olan yirmi dokuz yaşındaki bir kadın (kromozomlarında kalıtsal bir anomali* vardı) Brooklyn, New York'taki Downstate Hastanesi'ne başvurdu.⁴ Sağlıklı bir kızı ve Down sendromlu bir oğlu olan bu kadın üçüncü hamileliğinin on altıncı haftasındaydı. Amniyosentez yapıldı ve bu fetüste de Down sendromu olduğu ortaya çıkınca kadın hamileliğini sonlandırmayı seçti. O zamanlar amniyosentez yöntemi fetüste birkaç farklı hastalığı biyokimyasal testlerle teşhis etmek için zaten kullanılıyordu. Ancak şimdi ilk kez, hamilelik sırasında teşhis koymak için bir genetik test kullanılmıştı. Sonraki birkaç yılda, doğum öncesi tanı alanında hızlı bir gelişme görüldü. Prosedürü gerçekleştirmek için gereken teknik beceriler ve analiz yapmak için gereken laboratuvarlar yaygın biçimde erişilir hale geldiğinde, çok sayıda hamile kadının taranması da ihtimal dahiline girdi.

Sonraki onyıllar boyunca, Down sendromunu (ve daha sonra diğer kromozomal bozuklukları) teşhis etmek üzere yapılan taramada kullanılan yöntemler giderek daha incelikli bir hal aldı. Burada amaç, genetik bir bozukluk taşıma olasılığı daha yüksek olan gebelikleri belirlemektir, bu belirlenince amniyosentez** gibi invazif (cerrahi işlem gerektiren) bir test, bebekte genetik bir bozukluk olup olmadığını kesin olarak anlamak üzere yalnızca belirli bir kadın alt grubuna yapılır. Yapılan ilk tarama testi, kadınlara doğum tarihlerini sormaktan ibaretti. Down sendromlu ya da diğer bazı kromozomal bozuklukları olan bir bebek doğurma ihtimali, annenin yaşıyla birlikte yükselir.*** Kadınlar, ömürleri boyu sahip olacakları tüm yumurtalarla birlikte doğarlar ve bu yumurtalar tam olgunlaşmamış halde, bir tür askıya alınmış durumda tutulur. Otuz beş yaşına yeni bastıysanız, yumurtalarınız biraz daha yaşlıdır – ve gelişimlerindeki son adımı hatasız tamamlama kapasiteleri geçen yıllarla birlikte yavaş yavaş azalır. Genetik bir bozukluğu olan bir bebek doğurma ih-

* Kesin söylemek gerekirse, Robertson tipi translokasyon.

** Koryonik villus örnekleme (CVS) kullanımında olan diğer bir temel yöntemdir.

*** Erkekler burada tamamen konu dışı değildir, çünkü babalar yaşlandıkça diğer bazı genetik bozukluk türleri daha olası hale gelir.

timalinin birdenbire yükseldiği kesin bir yaş eşiği yoktur; grafik otuzların ortalarında dikleşse de, ihtimal yavaş ve düzgün bir şekilde yükselir. Yirmi yaşında bir anne için Down sendromlu bir bebeğe sahip olma ihtimali 1500'de 1'dir; otuz beş yaşındaki biri için bu oran 340'da 1'dir; kırk beş yaşındaki bir kadın içinse 32'de 1'dir. Genetik alanında çalışmaya başladığımda, kromozomal bozukluklara yönelik doğum öncesi test yaptırmanın ana nedenlerinden biri hâlâ ileri anne yaşı (*Advanced Maternal Age*, AMA) idi.*

Bu yaklaşım, daha invazif taramaya tabi tutulabilecek kadınların sayısını azaltır, ama daha yaşlı bir kadının kromozom bozukluğu olan bir bebeği taşıma olasılığı 200'de 1 ise, yapılan invazif test bir pozitif sonuca karşılık 199 negatif sonuç verecektir. Amniyosentezin yaklaşık 200'de 1 oranında düşüğe neden olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bir ödünlüşmenin gerçekleştiğini görebilirsiniz. Maliyeti, neden olduğu endişe ve düşük ihtimaliyle birlikte düşünülürse, bu 199 test sorunlu bir hamileliği belirlemeye değer mi?

Bunun da ötesinde, yalnızca otuz beş yaş ve üstü kadınlar tarandığında sorunlu gebeliklerin çoğu gözden kaçacaktır, zira bugün bile bebeklerin büyük çoğunluğu genç kadınlar tarafından dünyaya getiriliyor.

Bu sorunları çözmek için çeşitli girişimlerde bulunuldu. Bunlardan ilkinde, annenin kanında hamilelik sırasında değişen ve bebeğin kromozomal bir sorunu olmasıyla bağlantılı olarak daha yüksek veya daha düşük düzeyde bulunma eğiliminde olan çeşitli maddelerin kombinasyonları ölçüldü. Bu testlerin annenin yaşıyla birlikte değerlendirilen sonuçları, risk değerlendirmesini daha iyi hale getirmek için kullanıldı. Daha sonra ensedeki deri kalınlığının ölçülmesi de hesaplama eklendi. Down sendromu da dahil olmak üzere birçok farklı genetik durum, hamileliğin erken döneminde bu bölgede

* Bir keresinde genetik danışmanlarımızdan birine otuz beşinci doğum gününde "Mutlu AMA günü" dileyerek büyük bir pot kırmıştım. "İleri anne yaşı" terimi, diğer birçok bağlamda otuz beş yaşın aslında ileri bir yaş olmadığı düşünüldüğünde talihsiz bir ifadedir. Obstetrikte "yaşlı primigravida" diye daha da kötü bir terim vardır ve ilk kez otuz beş yaşında veya daha sonra hamile kalan bir kadın için kullanılır. "Yaşlı" mı? Ne düşünüyorlardı acaba?

sıvı birikmesine neden olabilir, dolayısıyla bu ölçüm daha doğru taramaların yapılmasını sağladı.

Bu testlerin her türlü hâlâ aynı temel probleminden mustarıptı. Daha düşük “yanlış pozitif” oranlarıyla daha duyarlı hale gelseler bile bu ödünleşme devam etti; daha yüksek risk altında olduğu belirlenen kadınların çoğunda, amniyosentez yaptırmayı seçerlerse sonucun normal olma olasılığı çok daha yüksekti – yine de prosedürden dolayı düşük yapma riskine maruz kalıyorlardı. Bu anlamda, tarama testi yaptırmamanın riskleri vardır: ihtiyacınız olmayan invazif bir test yaptıрма ve hatta hamileliği kaybetme riski.

Son zamanlarda çok daha iyi bir tarama yöntemi kullanılabilir hale geldi. İnvazif olmayan doğum öncesi tarama (*non-invasive prenatal screening*, NIPS)* yeni genetik dizileme teknolojisini akıllıca kullanır: DNA’yı salt sayılacak bir şey olarak ele alır. Bir kan örneğinden DNA elde ettiğimizde, genellikle bu DNA’yı her biri bir çekirdeğe sahip olan akyuvarlardan alırız (alyuvarlar çekirdeklerini ve mitokondrilerini kaybetmiştir, dolayısıyla DNA içermezler). Öte yandan kanınızın yarısını oluşturan ve içinde kan hücrelerinin bulunmadığı sıvı kısım olan plazmada az miktarda DNA vardır. 1990’ların sonlarında, hamile bir kadından kan aldıktan, buradaki hücreleri ayırıp attıktan sonra plazmadan DNA alındığında, bu DNA’nın bir kısmının plasentadan geldiği keşfedildi. Buna genellikle fetal fraksiyon adı verilir, ama DNA’nın doğrudan fetüsten değil plasentadan gelmiş olması önemlidir. Bunun nedenini birazdan göreceğiz.

Birkaç şirket kendi yaklaşımlarını geliştirdiğinden NIPS farklı yollarla yapılabilir. En yaygın yaklaşım, aynı anda birçok DNA dizisini okuyan yeni dizileme cihazlarından (5. Bölüm’de bahsettiğimiz cihazlardan) birini kullanarak DNA dizilemeyi içerir. Genom boyunca yayılmış olan bölgelerdeki diziler okunur. Bir DNA molekülünü temsil eden her sürekli dizi bir “okuma”dır. Fetal fraksiyo-

* Uzun bir süre boyunca birçok farklı insanın katkı yapması nedeniyle, doğum öncesi tarama yöntemlerinin bazıları için kilit kişilerin kim olduğunu belirlemek biraz daha zor. Ama Hong Kong’dan Dennis Lo, NIPS’i geliştiren ilk kişiydi ve Londra’dan Kypros Nicolaides, Down sendromu taraması için ultrason kullanımına öncülük etti.

nun miktarı kan örnekleri arasında değişkenlik gösterir, ama diyelim ki yüzde 9 olsun. Ortalama olarak, herhangi bir DNA bölgesi için annenin DNA'sından 100 okuma ve plasentadan (fetüsü temsil eden) 10 okuma olmasını beklersiniz; 110'da 10, yüzde 9 demektir. Hangi dizinin ne olduğunu ayırt etmenize bile gerek yoktur: Tek yapmanız gereken saymaktır. Ortalama olarak, 21. kromozom hariç her kromozom için 110 okumanız varken 21. kromozom için 115 okuma* varsa – o zaman plasentadan beklediğinizin yarısı kadar fazladan okuma vardır: O kromozomun iki yerine üç kopyası olmalıdır. Öyleyse bu bebek Down sendromludur.

Ama olmayabilir de.

Bebekte gerçekte kromozom anormalliği olmadığı halde öyle olduğunu düşündürecek farklı etkenler söz konusu olabilir. Bunun olmasının en önemli nedenlerinden biri,** bazen fetüste olmayan kromozomal değişikliklerin plasentada görülmesidir. Erken dönemde embriyo ikiye bölünen bir hücre topudur: Bir kısmı fetüs ve sonunda bebek olur, geri kalanıysa plasenta, zarlar vb. olur. Bu bölünmeden sonra hücre bölünmesinde bir hata olursa, plasenta fetüste olmayan bir kromozom değişikliğine sahip olabilir – ve fetal fraksiyon gerçekte plasental bir fraksiyon olduğu için test yanıltıcı olabilir. Test, 21. kromozomun fazladan bir kopyasını gerçekten doğru bir şekilde saymıştır, ama bu fazladan kopya önemli olmayan bir dokuda bulunmaktadır.

Bu da bu işlemin gerçekte bir *tarama* olduğu anlamına gelir. Genellikle “invazif olmayan doğum öncesi test” (*non-invasive prenatal testing*, NIPT) olarak adlandırılır ama ben bu nedenle “invazif olmayan doğum öncesi tarama” (NIPS) demeyi kuvvetle tercih ederim. Bazı kadın doğum uzmanları NIPS raporlarını yanlış anlayabilir ve doğrulayıcı bir test yapmadan tek başına bu sonuca göre hareket

* İstatistiğin işe yaraması için muhtemelen 110'dan fazla dizileme yapmanız gerekir ama buradaki ilke aynıdır.

** Diğer nedenlerin çoğu tekniktir, ama nadir olarak görülen bir neden, annenin kanser olması, kanser hücrelerinin anormal kromozomlara sahip olması ve anormal kromozomları olan DNA'nın kana geçmesidir. Dünyada beklenmedik bir şekilde bu yöntemle kanser teşhisi konan çok sayıda kadın var.

edebilir.* Böyle olduğunda, bebekte hiç kromozom anormalliği olmamasına rağmen, hatalı bir değerlendirme temelinde bazı gebeliklerin sonlandırılması kaçınılmazdır – rahatsız edici bir düşünce.

Beni yanlış anlamayın, NIPS işini *çok iyi* yapar. Sorunlu gebelikleri diğer tarama seçeneklerine göre çok daha az oranda gözden geçirir ve pozitif bir sonucun yanlış olma olasılığı çok daha düşüktür. NIPS'in ilk kullanıma sunulmasından bu yana, onun daha iyi performansı sayesinde, doğum öncesi testlerin sayısında keskin bir düşüş gördük. Ama son zamanlarda, işin asıl amacından sapması nedeniyle bu eğilim tersine döndü.

NIPS'lerin çoğu özel şirketler tarafından sağlanır ve bu şirketlerin birbirleriyle rekabet etme yolları sınırlıdır. Burada fiyat elbette bir seçenek olabilir, ama bir şirketin testlerinin diğerlerinininkinden daha iyi olduğunu iddia etmek başka bir şeydir. Bunu yapmanın bir yolu, rekabettense daha çok hastalık için test yapmaktır. NIPS, 13, 18 ve 21 numaralı kromozomların fazla kopyalarının yanı sıra artık cinsiyet kromozomlarının fazla veya eksik kopyalarını da arayabilmektedir. 4. Bölüm'de gördüğümüz gibi, cinsiyet kromozomlarını test etmenin basit olmayan sonuçlar üretme potansiyeli vardır. Yine de, genel olarak, bu yaklaşım nispeten az sayıda yanlış pozitif sonuç üretmiştir. Yanlış pozitif sonuçlar 21'den ziyade 13. ve 18. kromozomlar için daha fazladır, ama buna rağmen fetüsün büyük ihtimalle 13. kromozomun fazladan bir kopyasına sahip olduğunu söyleyen bir NIPS sonucunun doğru olma ihtimali yüksektir.

NIPS bağlamında, fazladan hedefler eklemek biraz sorunlu oldu. Bazı şirketler, velokardiyofasiyal sendroma (veya tercih ederseniz Sedláčková sendromuna) neden olan 22. kromozomdaki delesyon gibi nispeten yaygın ama yine de nadir görülen anormallikleri tarama yelpazesine eklediler. Bazı şirketlerse, verilerde görüldüğünde, diğer kromozomları etkileyen farklılıkları (örneğin 10. kromozomun fazladan bir kopyasının varlığını) da bildirmeye başladılar.

Laboratuvarda yaptığım işlerden biri, doğum öncesi tanı testleri

* İdeal olarak, doğrulama testi bir amniyosentez olacaktır çünkü koryon villus örnekleme de doğrudan bebeğe değil plasentaya bakar.

hakkında raporlar hazırlamak. Şimdiye kadar, sadece bir “ekstra hedefli” NIPS sonucunun gerçek pozitif olduğunu gördüm (bunu bir kromozomdaki büyük bir parçanın eksik olduğunu gördüğümüz amniyosentezle doğruladık). Şimdiye kadar bildirdiğim daha küçük delesyonlara yönelik tüm takip testleri negatifti, ama bu muhtemelen bir noktada değişecektir.

Tüm bu yanlış pozitifler temel olarak istatistiğin basit bir tuhaflığından kaynaklanır. Bu, her türlü laboratuvar testini etkileyebilecek bir durumdur ve şu şekilde özetlenebilir: Hastalık ne kadar nadir görülüyorsa, o hastalık için elde edilen pozitif test sonucu o kadar yanlış olur. Beklenenin aksine, aynı test, kime test yaptığınıza bağlı olarak farklı sonuçlar verebilir.

NIPS test raporları genellikle şuna benzer bir ifade içerir: “Bu testin duyarlılığı yüzde 99,9’dur ve yüzde 99,9 oranında Down sendromunun saptanmasına özeldir.” Bu kulağa çok etkileyici geliyor ve gerçekten de öyle: Yüzde 99,9’luk bir duyarlılık, Down sendromlu bir bebeği taşıyan 1000 kadına test yapılırsa, 999’unun pozitif çıkacağı ve yalnızca birinin kaçırılacağı anlamına geliyor. Bu *gerçekten* iyi bir oran; 900 doğru tespit ve 100 iskalama içeren önceki en iyi seçenekten çok daha iyi. Buradaki sorun testin özgüllüğüyle ilgili diğer sayıda: Yüzde 99,9 oranındaki özgüllük, Down sendromlu *olmayan* bir bebek taşıyan 1000 kadın test yaptırırsa birinin yanlış pozitif sonuç vereceği anlamına geliyor.

Binde bir o kadar da kötü görünmüyor, değil mi? Bunun neden görüldüğü kadar iyi olmadığını anlamak için, meselenin özüne işaret eden uydurulmuş sayılardan oluşan bir örneğe bakalım. Diyelim ki iki kadın grubunuz var. Yaşları nedeniyle A Grubu’ndaki kadınların Down sendromlu bir bebeğe sahip olma ihtimali 100’de 1. B Grubu’ndaki kadınlar daha genç ve Down sendromlu bir bebeğe sahip olma ihtimalleri 1000’de 1. Her iki gruptan 1000 kadın, yukarıda açıklanana benzer bir test kullanılarak NIPS yaptırmış olsun.

100’de 1 ihtimalin geçerli olduğu A Grubu’nda, 1000 kadın arasında 10 gebelikteki fetüste Down sendromu olduğu görülüyor. Test o kadar hassas ki bunların hepsi tespit ediliyor. Grupta ayrıca bir yanlış pozitif var (yanlış pozitiflik 1000’de 1 ihtimalle ortaya çıkı-

yor). Bu, 10'u doğru olan toplamda 11 pozitif sonuç olduğu anlamına gelir. Bu kadınlar için, pozitif bir sonucun doğru olma olasılığı 11'de 10'dur (yüzde 91).*

Şimdi de B Grubu'ndan 1000 kadına test yapıyoruz. Down sendromunun söz konusu olduğu ve doğru bir şekilde pozitif sonuç veren bir hamilelik var. Ayrıca bir de yanlış pozitif var. Bu kadınlar için pozitif bir sonucun doğru olma olasılığı yalnızca 2'de 1'dir (yüzde 50). Tam olarak aynı testten çıkan pozitif bir sonuç, iki grupta farklı anlam ifade eder.

Gördüğünüz gibi, test edilen popülasyonda bir hastalık ne kadar nadir görülüyorsa, pozitif bir sonucun doğru olma ihtimali o kadar düşük olur. Eğer spesifiklik biraz daha düşükse (çünkü örneğin kromozomun tamamına göre daha küçük bir hedefe bakıyorsanız) işler daha da kötüleşecektir. Testler başlangıçta en yaygın sorunları aramak için tasarlandığından, testin kapsamına eklediğiniz fazladan her hastalık bir öncekinden daha nadir olacak ve sonuç olarak test daha kötü performans gösterecektir. Son birkaç yılda, hamilelikte invazif testlerin sayısının tekrar arttığını görmeye başladık. Daha çok olması daha mı iyi? Daha nadir görülen genetik bozuklukları aramak üzere bu testlerin kapsamını genişletmek iyi bir fikir mi? Nadir görülen bir hastalık için doğru bir pozitif sonuç elde ederseniz ve bu size aksi halde sahip olamayacağınız seçenekler sunarsa, bunun iyi bir fikir olduğunu düşünebilirsiniz. Yanlış pozitif olduğu ortaya çıkan bir sonuca dayanılarak yapılan invazif test nedeniyle düşük yaparsanız, bu kez aksini düşünebilirsiniz.



Rachael ve Jonny Casella, kızları Mackenzie'nin teşhisiyle ilgili korkunç haberi öğrendiklerinde, Sidney Çocuk Hastanesi'nin hastası olan diğer iki çocuğun ebeveynleri de benzer bir haberi benden duyuyordu. On gün içinde onlarla iki kez az çok aynı konuşmayı yapıp aynı kötü mesajı verdim: Artık çocuğunuzda neden bu semptomların görüldüğünü biliyoruz. Bu durumun tedavisi yok, giderek

* Buna testin pozitif prediktif değeri (PPV) denir.

kötüleşecek ve birkaç yıl içinde de ölümcül bir hal alacak.

Bu tür haberleri ne kadar dikkatli veya nazik, ne kadar iyi şekilde verirsiniz verin, bunun büyük bir şoka neden olacağını bilirsiniz. Ebeveynler için haberin verildiği gün, sonsuza dek hayatlarının en kötü günlerinden biri olarak hatırlanacaktır.

Böyle haberler alan ebeveynler bir noktada –genellikle teşhisi öğrendikten kısa süre sonra– Rachael ve Jonny’nin sorduğu soruyu sorarlar: Bu neden bizim çocuğumuzun başına geldi? Yapılabilecek bir şey yok muydu? Son zamanlarda insanlar hamilelik sırasında sıklıkla kromozomal bozukluklara yönelik taramalar yapıyorlar ve yanlış biçimde bunun *tüm* genetik bozukluklar için yapılan bir test olduğunu düşünüyorlar. Bu yüzden yanlış bir başka soru ortaya çıkıyor: Tüm testleri yaptırarak, test sonucunda bu neden görülmüdü?

Otozomal çekinik bozukluk taşıyan bir çocuğu olan hemen herkes için ne aile hikâyesi ne de risk konusunda önceden bir uyarı söz konusudur. X kromozomuna bağlı bozukluklarda ise bir aile hikâyesi olabilir ama çoğu zaman yoktur. Bu da, taşıyıcı olup olmadığını doğum yapmadan önce öğrenmenin tek yolunun taşıyıcı tarama testi yaptırmak olduğu anlamına gelir. Meslek hayatımın büyük bir kısmında, pek çok insan için ve pek çok hastalığa yönelik olarak bu tür testler mevcut değildi. Ebeveynlere bu tür kötü haberler verdiğim zaman, en azından gözlerinin içine bakıp çocuklarının başına böyle bir şey gelebileceğini önceden bilmenin mümkün olmadığını söyleyebilirdim.

Ama şimdi... işler değişiyor.

Birkaç yıl önce, büyük ölçekli paralel dizilemenin makul fiyatlara yapılabileceği ilk kez ortaya çıktığında, taşıyıcı taraması konusunu ciddi ciddi düşünmeye başladım, ama bu bakımdan çağın çok gerisindeydim.

Çekinik bir genetik bozukluğun taşıyıcısı olmak genellikle pek önem arz etmez. Size bir zararı yoktur ama faydası da yoktur. Fakat bu durumun istisnaları vardır ve bunların en iyi bilinenleri, sıtmayla ve alyuvarları etkileyen bir grup rahatsızlıkla ilgilidir. Sıtma parazitinin çeşitli biçimleri (*Plasmodium* cinsinin üyesi olan türler) insanlarla sivrisinekler arasında gidip gelen bir yaşam döngüsüne sa-

hiptir. Bu parazit yaşamının bir kısmını insanların (sivrisinekler tarafından emilen ve daha sonra diğer insanları enfekte eden) alyuvarlarının içinde geçirir. Talasemi denen bir grup kan hastalığında, oksijen taşıyıcı protein olan hemoglobin ve buna bağlı olarak hemoglobin içeren alyuvarlar anormal yapıdadır. Epey narin olan bu hücreler oluştuktan sonra kan dolaşımında çok uzun süre kalmazlar; en kötü senaryoda, düzenli kan nakli yapılmadığında üçüncü yaş gününe ulaşabilen çocuklar şanslı sayılır.

Buna karşın taşıyıcılar için durum daha iyidir. Bir miktar narin olan alyuvarlar, vücutta oksijen taşıma konusunda yeterince iyidir ve bu da genellikle hiçbir sağlık sorununa neden olmaz. Ama bir *Plasmodium* açısından,* bu hafif derecede anormal hücreler pek de rahat bir yuva sayılmaz. Bu durum, sıtmanın etkilerine ve özellikle en şiddetli biçimlerine karşı kısmi koruma sağlar. Sıtma hâlâ tehlikeli bir katil:⁵ Sürmekte olan Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre, 2017 yılında gerçekleşen toplam 56 milyon ölümden 619.827'sinin nedeni sıtmaydı.** Sıtmadan ölme riskinizi azaltıp çocuk sahibi olacak kadar uzun yaşadığınızda genlerinizi bir sonraki nesle aktarabilirsiniz. Buna seçim baskısı denir – belirli bir tipteki genetik varyasyona sahip olan insanların başarılı bir şekilde üreme olasılığı daha yüksekse, bu varyasyon popülasyonda giderek daha yaygın hale gelecektir.

Sıtma etkenini taşıyan sivrisinekler sıcağı ya da en azından ılıman iklimi sever: İnsanlar bu konuda bir şeyler yapmaya başlamadan önce sıtma 32° güney enleminde ve 64° (!) kuzey enleminde bulunabiliyordu; ama en çok ekvator çevresindeki kuşakta görülüyor-

* *Plasmodium*'un ne kadar bakış açısı olabilirse.

** Evet, bu şüphe uyandıracak kadar kesin bir sayı. İlk üç sıradaki katili merak ederseniz, 17,8 milyon ile kardiyovasküler hastalıklar, 9,6 milyon ile kanserler ve 3,9 milyon ile solunum yolu hastalıklarıydı. Sıtma, cinayet (405.346), boğulma (295.210), terör saldırıları (26.445) ve afetler (9.603) dahil olmak üzere diğer birçok nedenden daha fazla insanın ölümüne sebep oldu. Sıtma, o yıl terör saldırısı nedeniyle ölen her bir insana karşılık, çoğu küçük çocuk olan 23 kişiyi öldürdü. İşte bu nedenle hâlâ gazetenizin ön sayfasında sıtma felaketinin sürdüğüne ilişkin başlıklar görüyorsunuz. Görmüyor musunuz? Her nedense ben de görmüyorum.

du ve büyük ölçüde de öyle kaldı. Sıtmanın daha önce ve bugün bulunduğu yerlerde, talasemi ve onunla ilişkili hastalıkları da görmeyi bekleyebilirsiniz ve taşıyıcı frekansı da gerçekten çok yüksek olabilir.* Bu yerler Akdeniz çevresindeki ülkelerin çoğunu kapsar – bu da bizi İtalya'ya, Yunanistan'a ve ardından Kıbrıs'a getiriyor.

1955'te iki İtalyan, Ida Bianco ve Enzo Silvestroni önleyici danışmanlık önerisini getirdi: Eğer taşıyıcı olan çiftleri tespit ederseniz, onlara çocuk sahibi olmamalarını tavsiye edebilirsiniz. Tıp fakültesinden yeni mezun olan George Stamatoyannopoulos bu işi üstlendi. 1966'da Yunanistan'daki 5000 nüfuslu Orchomenos köyüne gitti ve orak hücre hastalığına yönelik tarama yapmaya başladı. (Orak hücre hastalığı Afrika'da yaygın olan ancak Yunanistan'ın bazı bölgeleri de dahil olmak üzere başka yerlerde de görülebilen bir talasemi çeşididir.) Çok sayıda taşıyıcı vardı, sayıları nüfusun neredeyse dörtte birini buluyordu. Köyde doğan yaklaşık 100 bebekten 1'i hasta oluyordu. Stamatoyannopoulos, evli olmayan taşıyıcılara birbirlerinden uzak durmalarını ve evlenmek için taşıyıcı olmayan insanları seçmelerini tavsiye etti, ama köye döndüğünde kimse onu dinlemediğini gördü. Bu anlamda gösterdiği çaba bir işe yaramamıştı, ama üreme amacına yönelik taşıyıcı taraması için ilk kez girişimde bulunulmuş ve bundan çok şey öğrenilmişti. 1971'de Dünya Sağlık Örgütü Stamatoyannopoulos'u adadaki talasemi sorununu hakkında önerilerde bulunmak üzere Kıbrıs'a çağırdığında, bu konuda iyi hazırlanmıştı.

Kıbrıs'taki durum Orchomenos'ta görülenden farklı değildi, ama sorun tek bir köyden ziyade bütün bir ülke ölçeğinde geçerliydi. Talasemi bakımından taşıyıcı bireylerin ve hastalıktan etkilenen bebeklerin görülme sıklığı, Orchomenos'taki orak hücre hastalığına

* Hatalı bir genin iki kopyasına sahip olduğunuzda ölümcül bir hastalığın popülasyonda yaygın hale gelmesinin engelleneceğini düşünebilirsiniz. Bununla birlikte, 10 kişiden 1'i bir hastalık bakımından taşıyıcıysa, 100 çiftten yalnızca 1'inde her iki partner de taşıyıcı olacak ($1/10$ kez $1/10$) ve bu nedenle 400 çocuktan yalnızca 1'i hasta olacaktır ($1/100$ kez $1/4$; taşıyıcı bir çiftin çocuklarının hasta olma ihtimali $1/4$ 'tür). Taşıyıcılar için bir yarar söz konusuysa, 10 kişiden 1'i yararlanır ama 400 kişiden sadece 1'i olumsuz sonuçlara maruz kalır.

kıyasla biraz daha düşüktü, ancak yine de bunun insanların yaşamları ve sağlık sistemi üzerindeki etkisi önemliydi. Başkent Lefkoşa'daki kan bankasında bulunan kanın yaklaşık yarısı talasemi hastalarını yaşatmak için kullanılıyordu ve o onyılın sonunda Sağlık Bakanlığı'nın tüm bütçesinin yüzde altısı, hastalarda kan nakliyle ortaya çıkan aşırı demir yükünü tedavi etmek için gerekli ilaç olan desferrioksamine harcanmıştı.

1970'li yılların büyük kısmı taşıyıcı taramasının en iyi nasıl yapılacağını bulmak ve yöntemin etkili bir şekilde işlemlerini sağlamakla geçti. Taşıyıcı çiftleri birbirleriyle evlenmemeye ikna etmeye yönelik ilk çabalar Kıbrıs'ta da Yunanistan'daki gibi başarısız oldu. 1977 yılına gelindiğinde, doğum öncesi tanı mümkün hale geldi ve dikkatler üreme çağındaki insanları tarayıp onlara bilgi vermeye odaklandı; böylece bu bilgi ışığında hareket etmeyi seçebilirlerdi. Doğum öncesi testler sonucunda *daha az* sayıda hamileliğin sonlandırılacağı anlaşıldığı için Kıbrıs Kilisesi buna güçlü bir destek sundu. O zamana kadar, hastalıktan etkilenen bir bebeğe sahip olma ihtimalinin dörtte bir olduğunu bilen birçok kişi, şansını denemek yerine hamileliği sonlandırmayı seçiyordu. Bu çiftler için doğum öncesi teşhis, dört gebelikten üçünün hastalıktan etkilenmediğinin gösterilebileceği ve bu nedenle gebeliğin sürdürülebileceği anlamına geliyordu.

1979'da Kıbrıs'ta (tarihsel rakamlara göre) hasta olarak doğan bebeklere ilişkin beklenen sayı 77 iken gerçek sayı sadece 18'di. Bir seçenek sunulduğunda, çiftler hasta çocuk sahibi olmama yönünde adımlar atmaya tercih ediyorlardı.

Taşıyıcı bireylerin taranmasının o zamandan bu yana geçen onyıllardaki hikâyesi karışık başarılardan ve çoğunlukla yavaş ilerlemelerden ibaretti, ta ki yakın zamanda hızlı bir yükselişe geçene kadar. Talasemilerin ve onlarla ilişkili hastalıkların yaygın olduğu popülasyonlardaki insanları hedef alan taşıyıcı taramaları dünyanın birçok ülkesinde ucuz ve genellikle oldukça etkilidir. Başka bazı hastalıkları hedefleyen taramalar da mevcuttur.

Bu bağlamda İsrail tartışmasız dünya lideridir.⁶ Yahudi kökenli insanlarda, özellikle Aşkenaz Yahudilerinde (ataları Orta Avrupa'ya

kadar uzanan Yahudilerde) daha yaygın olarak görülen bir dizi çekinik hastalık vardır. Bunlardan en bilineni, beyni etkileyen bir başka lizozomal depo hastalığı olan Tay-Sachs hastalığıdır. Tay-Sachs'ın klasik biçiminde, hasta olan çocukların çoğu dördüncü yaş gününü göremez. Dünyanın çeşitli yerlerinde Yahudilere yönelik tarama programları olmakla birlikte, İsrail'de Sağlık Bakanlığı hamilelik planlayan veya hamileliğin erken döneminde olan herkese ücretsiz tarama sunar. Bunların hepsi çok ayrıntılı bir şekilde tasarlanmış taramalardır. Nüfusun çoğu için önerilen bir gen listesinin yanı sıra, ataya bağlı olarak belirlenen farklı gen kümeleri de vardır: Aşkenaz Yahudileri, Kuzey Afrika (Fas hariç) kökenli Yahudiler, Fas kökenli Yahudiler, ayrıca diğer topluluklardan olanlar için tasarlanmış taramalar bulunur (örneğin sadece Negev bölgesindeki Bedeviler için özel bir liste söz konusudur).

Dünyanın büyük kısmında, taşıyıcı taraması yaptırmak için herkeste olmayan iki şeye ihtiyacınız vardır: bilgi ve para. Testlerin yapılabilirdiğini bilmeniz ve test için yeterli paranızın (veya bunları ödeyecek sağlık sigortanızın) olması gerekir.

Hali hazırda elimizdeki testlerin bazıları sadece üç genetik bozukluğu, bazılarıysa bunların yüzlercesini kapsar. Buradaki “üç genetik bozukluk” daha önce karşılaştığımız SMA, kistik fibroz (KF) ve frajil X sendromudur. KF, vücut salgılarının olması gerekenden daha fazla olduğu karmaşık özellikli bir hastalıktır. Bu, kulağa o kadar da kötü gelmeyebilir ama aslında zor bir hastalıktır – tedavi edilmezse, çocuklarda ilerleyici, ciddi akciğer enfeksiyonlarına ve pankreas yetmezliği nedeniyle ciddi beslenme yetersizliklerine neden olur. Geçmişte, hasta olan çocukların çoğu yetişkinliğe ulaşacak kadar yaşayamıyordu. Modern tedavi yöntemleri yaşam beklentisini büyük ölçüde artırarak çok fark yaratsa da, hem çocuk hem de aile için külfetli bir süreçtir bu. Frajil X sendromu, zihinsel engelliliğin yaygın bir nedenidir. Birisi yüzlerce hastalığa yönelik bir tarama sunuyorsa, bu tarama neredeyse her zaman bu üç hastalığı kapsayacaktır.

Rachael ve Jonny Casella'yı şoke eden haber buydu. SMA taşıyıcılık testinin yapıldığını bilselerdi hamilelikten önce taşıyıcı ol-

duklarını kolayca öğrenebilirlerdi. Bu da onlar için preimplantasyon genetik tanı ve doğum öncesi tanı dahil olmak üzere başka seçeneklerin önünü açardı.

Casella çifti daha sonra tarama uygulamasını güçlü bir şekilde savundu; Avustralya Federal Parlamentosu'nun her üyesine ve ayrıca Yeni Güney Galler eyalet politikacılarına mektuplar yazdılar. Eyalet sağlık bakanı, federal sağlık bakan yardımcısı ve son olarak federal sağlık bakanı Greg Hunt ile görüştüler.

Önemli ve talihli bir tesadüf eseri, Casellalar bu girişimlerine başladığı sırada bir grup araştırmacı aynı konu hakkında hükümetle görüşmeler yapıyordu. Uzun yıllardır taşıyıcıların taranmasını savunan, kas hastalıklarının genetiği konusunda uluslararası üne sahip olan Nigel Laing, 2016 yılının sonlarında konuyla ilgilenen Avustralyalı doktor ve biliminsanlarıyla bir toplantı düzenlemişti. Toplantıya ben de katıldım ve yürüttüğüm bir araştırmadan bahsettim; araştırmada birbiriyle akraba olan çiftlerde yapılan taramaları incelemiştim. Akrabalarımızla genlerimiz ortak olduğu için bu tür çiftlerde çekinik hastalıklardan mustarip olan çocukların doğma ihtimali akraba olmayanlara göre çok daha yüksektir. O çalışmada, ekzomun yaklaşık dörtte birine denk gelen çok geniş bir gen paneli kullanılarak yapılan taramanın bu tür çiftlerde iyi çalıştığını ve onlar için uygun olduğunu göstermiştik.

Nigel'in liderliği sayesinde, taşıyıcı tarama araştırmacılarından oluşan bir Avustralyalı ekibin çekirdeği, ebeveynlere on gün içinde iki kez korkunç bir haber vermek zorunda kaldığım 2017 yılında çoktan mevcuttu. Yaşadığım bu deneyim beni o grupla temas kurmaya teşvik etti ve hep birlikte federal sağlık departmanına bunun dikkat edilmesi gereken bir alan olduğuna dikkat çeken bir yazı yazmaya karar verdik.

Bu girişimi Canberra'da yapılan bir dizi toplantı izledi. Sağlık departmanı ilkesel olarak bir pilot projeye destek veriyordu ama henüz somut bir adım yoktu. Öte yandan bizim farkında olmadığımız bir gizli silahımız vardı: Casella çifti. Mackenzie'nin nöroloğu Michelle Farrar, beni Rachael ve Jonny ile tanıştırdı ve Bakan Hunt ile görüştüklerinde bizim de orada olmamızı sağladılar. Casella çifti,

Mackenzie'nin hayatı ve kendi yaşadıkları kayıp hakkında konuştu. Taşıyıcılara yönelik tarama yapılması konusunda hükümeti harekete geçmeye çağırdılar. Bakanın, onların hikâyesinden odadaki diğer herkes gibi derinden etkilendiği açıktı. Halihazırda genomik tıp araştırmalarının güçlü bir destekçisi olan Hunt, harekete geçeceğine söz verdi ve sözüne sadık kaldı. Hükümet, taşıyıcılara yönelik taramanın Avustralya'ya en iyi nasıl tanıtılacağını belirlemeyi amaçlayan bir araştırma projesine 20 milyon dolar destek sağlamayı taahhüt etti ve tarama yaptırmak isteyen çiftlere bu hizmetin ücretsiz olarak sunulması hedeflendi. Hunt bu projeye Mackenzie Misyonu adını verdi.

Şu anda Nigel Laing ve Martin Delatycki ile birlikte* bu araştırmayı yönetiyorum (Victoria eyaletinden olan Delatycki önde gelen bir genetikçi ve genetik hastalıklar için tarama yapılmasının ısrarlı bir savunucusudur). Çalışma boyunca 10.000 çifti tarayarak taşıyıcılara yönelik tarama konusunu her bakımdan araştırmayı planlıyoruz. Belki bu kadar basit bir konsept hakkında yanıtlanacak çok az soru kaldığını düşünebilirsiniz, ama şaşırtıcı bir şekilde taramanın en iyi nasıl yapılacağı konusunda üzerinde çalışılması gereken daha çok ayrıntı var.

Projenin ilk yılında yapılacak önemli işlerden biri, tam olarak ne için tarama yapmamız gerektiğini bulmaktır. Bunun yanıtı kolay görünebilir – ciddi genetik hastalıkların seçilmesi ve bunlar için tarama yapılması lazım, değil mi? Ancak burada hemen bazı zorluklar ortaya çıkıyor. “Ciddi” derken tam olarak ne kastediyoruz? Bunu anlamanın kolay olduğu birçok hastalık var. Taranmayan saç sendromu, otozomal çekinik bir hastalıktır;** çok az insan bu hastalığın tarama yapmaya değecek kadar şiddetli olduğunu düşünür. Buradan elde edilecek bilgi çoğu insan için işe yaramaz – birçok insanın üreme kararlarını buna bakarak değiştirmesi pek olası değil. Yelpeze-

* Martin ve Nigel'in yanı sıra projeye katkıda bulunan çok sayıda insanla birlikte çalışmak benim için harikulade bir deneyim. Görünüşe göre Mackenzie Misyonu'na yardım etme konusunda hiç kimse hayır demiyor.

** Bu hastalıktan mustarip olmasam da, benim yaşımdaki birçok erkek gibi ben de tedavi görüyorum.

nin diğer ucundaki Tay-Sachs gibi ölümcül bir hastalık için de durum basittir; tarama yapmanın iyi bir fikir olduğunu düşünen hemen herkes bu hastalığı taramaya dahil edecektir. Ancak, bazıları yeterince şiddetli olduğunu düşünürken başkalarının o şekilde düşünmediği, gri bölgede duran pek çok bozukluk vardır. Örneğin sağır-lığı ele alalım. Ticari tarama testlerinin tümü olmasa da çoğu sağır-lığın en az bir biçimini kapsar. Evet ama gerçekte bu ne kadar ciddi bir bozukluktur? Bazıları bunun bir “bozukluk” olarak görülmemesi gerektiğini düşünüyor. Bu kişilere göre, sağır-lığı tedavi etmek bir tür kültürel soykırımdır çünkü sağır-lar topluluğunu ve onların dil-lerini yok edebilir.

Mackenzie Misyonu’nda, mevzubahis bozukluk çocuklukta baş-layan, şiddetli, sakat bırakan ve/veya yaşamı kısaltan, etkili bir te-davisi olmayan (veya tedavinin çok külfetli olduğu) ve ortalama bir Avustralyalı çiftin çocuklarında bulunmaması için gerekli önlemleri alacağı tıbbi bir soruna neden oluyorsa o genleri dahil etmeye karar verdik. Uzun tartışmalardan sonra sağır-lığın bu kriterleri karşılamadığı sonucuna vardık ve izole sağır-lık* taramasında kullanılacak herhangi bir geni dahil etmedik. Ancak, bir tarama programına ne-lerin dahil edileceği ve sınırların nerelerde çizileceği soruları üstün-de daha fazla çalışmak gerektiğini düşünüyoruz. Bunun yanında, proje süresince yanıtlamayı hedeflediğimiz sorulardan biri, Avus-tralyalıların bir grup olarak, buna hakkımız olduğu konusunda hem-fikir olup olmadıkları.

Son gen listemiz beklediğimizden çok daha uzun oldu: 700’den fazla hastalıkla ilişkili 1300 geni içeriyordu. Listedeki gen sayısı hastalıklardan fazladır çünkü birbirinden farklı birden çok gendeki varyantların neden olabileceği pek çok hastalık ya da bozukluk var-dır. Elbette bunların birçoğu çok nadir olarak görülür ve çoğu için, incelediğimiz 10.000 kişi arasında, sorunlu gebelik ihtimalinin dört-te bir olduğu tespit edilen hiçbir çift olmayacaktır.

Cevaplamamız gereken diğer araştırma soruları arasında olduk-

* Başka bir deyişle, sadece sağır-lıktan ibaret olan bir durum. Sağır-lık, başka tıbbi problemlerle birlikte sendromların bir parçası olabilir.

ça basit olanlar var. Örneğin, 10.000 çiftten kaç hastalıktan biri için taşıyıcı olarak tanımlanacak? Basit ama önemli bir soru bu. Eğer nüfusun tamamını kapsayacak şekilde bir tarama programı planlamak istiyorsanız, hangi kaynaklara ihtiyaç duyulacağını bilmeniz gerekir ve bu kilit bir bilgidir. Bir diğer pragmatik soru da taramanın uygun maliyetli olup olmayacağıdır. Bu, genetik hastalıkların insan üzerindeki etkisi göz önüne alındığında duyarsız bir soru gibi görünebilir, ama bir hükümet tarama için ödeme yapacaksa, bunu karşılayıp karşılayamayacağını bilmesi gerekir. Bu nedenle sağlık ekonomistleri, ekibimizin önemli bir parçasıdır. Diğer sorular daha karmaşıktır: Bu tür bir tarama yapmanın etik içerimleri nelerdir? En iyi ve en az zarar veren bir programı nasıl tasarlayabiliriz? Araştırmalardan elde ettiğimiz kanıtları mümkün olduğunca verimli ve etkili bir şekilde tıbbi uygulamaya nasıl çevirebiliriz?* Vesaire.

Mükemmel tarama programı diye bir şey yoktur. Bilgimizde her zaman boşluklar kalacak ve genetik hastalıklardan mustarip olan insanları ya da bu hastalıkların taşıyıcılarını belirleme becerimizin de sınırları olacaktır. Yine de umutluyum. Umarım birkaç yıl içinde isteyen herkese tarama yaptırma seçeneği sunabileceğiz. Pek çok kimsenin taramadan geçmeyi seçeceğini ve birçok kadın olumsuz bir durum olmadığına dair rahatlatıcı sonuçlar alırken, hastalıktan etkilenen bir çocuk doğurma ihtimali yüksek olanlar için taramadan elde edilecek bilgilerin yardımcı olacağını umuyorum.

Hepsinden önemlisi, zaman geçtikçe çocukları hakkında kötü haber vermek üzere genç çiftlerle daha az görüşmeye ihtiyaç duyacağımı umuyorum.

Genetikte iyimser ve heyecanlı olmamızı sağlayan çok şey var. Bu kitapta genetiğin dününü, bugününü ve insanların hayatlarını nasıl etkilediğini inceledik. Peki ya gelecek?

* Uygulama bilimi olarak adlandırılan geniş bir akademik çalışma alanıdır bu.

Buradan Nereye?

İçinde bulunduğumuz çağdan şikâyet etmek, mevcut iktidar sahiplerine söylenmek, geçmişe ağıt yakmak, geleceğe dair abartılı umutlar beslemek insanlığın büyük bir bölümünün ortak eğilimleridir.

EDMUND BURKE (1770)

LABORATUVARDAKİ ofisimin hemen yanındaki odada sıradışı bir makine var: yılda altı bin insanın genomlarını dizileyebilen NovaSeq 6000 isimli bir cihaz. Bu cihazı üreten Illumina firması, bir bilimkurgu filminde sahne dekoru olmaya gayet uygun dizileyiciler yapıyordu. Ama NovaSeq ile endüstriyel tasarımdan vazgeçmiş görünüyorlar ve cihaz tuhaf bir şekilde, büyük bir çamaşır makinesine benziyor. Buradaki mesaj gayet açık – bu kadar güce sahip olduğunuzda etkileyici *görünmenize* gerek yoktur.

Yılda altı bin genom. Tek bir makine bu; pek çok makineden yalnızca biri – sırf Yeni Güney Galler’de üç cihaz daha var ve muhtemelen tüm dünyada yüzlerce hatta binlercesi var. Kariyerime başladığımda henüz tek bir insan genomunu bile dizilememiştik. O zamanlar, bu kadar çok şey yapabilen bir cihazdan sadece birkaç metre uzaktaki bir masada oturma fikri çok uçuk görünürdü.

Bu da önümüzdeki yirmi yıl, hatta beş yıl hakkında yapacağım herhangi bir tahmine biraz şüpheyle yaklaşmak gerektiğini gösteriyor. Yine de bazı iddalar oldukça güvenle öne sürülebilir.

Güvenle öne sürebileceğimiz ilk iddia teknolojiyle ilgili. Teknoloji daha iyi, daha ucuz ve daha hızlı olmaya devam edecek. Bundan on yıl sonra, NovaSeq 6000 ne yazık ki modası geçmiş bir donanım

olacak ve ancak birkaç laboratuvar bunları kullanmaya devam edecek. Önümüzdeki yıllarda bir noktadan sonra tüm genom dizileme maliyetleri o kadar düşecek ki, artık ekzom dizileme yapmanın bir anlamı kalmayacak. 10. Bölüm’de gördüğümüz gibi, bazen sadece bir veya iki gen hakkında bilgi almak için 23.000 genin tamamını diziliyoruz ve genom dizilemenin, şu anda yaptığımız ve belirli değişiklikleri hedef alan birçok testin yerini alması da oldukça mümkün. Bir gün, birinin DNA’sının tek bir bazı hakkında bilgi edinmek istediğimizde, üç milyar bazın tamamını okuyup diğer her şeyi görmezden gelerek yalnızca ilgilendiğimiz o tek pozisyona bakmamız hiç de imkânsız değil.

Güvenle öne sürebileceğimiz bir sonraki iddia, genetik testlerin giderek daha yaygın hale gelecek olması. Ekzom dizileme şimdiden, yalnızca tıbbi genetikçiler tarafından istenen sıradışı ve çok pahalı bir test olmaktan çıkıp birçok farklı uzman tarafından talep edilen rutin bir test haline geldi. Birkaç yıl içinde meslektaşlarımla tutumu, “Vay be, hastamın ekzomu dizilenecek”ten, “Bu ekzom dizilemenin sonucunu almak neden bu kadar uzun sürüyor?”a dönüştü. Gittikçe daha karmaşık testler yapacağız ve bu testler daha erken yapılacak. Nadir görülen bir genetik hastalığı teşhis etme süreci için (yıllar alabilen ve sonunda bir teşhis koyulacağı kesin olmayan bir süreç) kullanılan bir terim vardır: teşhis serüveni. Pek çok farklı test, uzmanlarla yapılan pek çok görüşme, yıllarca süren hayal kırıklığı ve belirsizlik... Şimdi, ciddi bir sorun olduğu ortaya çıkar çıkmaz ekzom dizileme yaparak bundan tamamen kaçınıbiliyoruz. Teşhis serüveni hızla geçmişte kalacak gibi görünüyor.

Daha iyi ve daha hızlı testlere erişimin kolaylaşmasıyla birlikte bu testlerin kullanıldığı hastalıkların sayısı da artacaktır. Halihazırda, belirli tedavilere yanıt verebilecek genetik değişiklikleri aramaya yönelik olarak kanser genomlarının dizilenmesini içeren büyük araştırma projeleri sürdürülüyor. “Hassas tıp” (*precision medicine*) terimi, kanser veya diğer hastalıklara yönelik bir tedaviyi hastanın bireysel genetik yapısına uygun biçimde sağlamak amacıyla genetik testlerin kullanılmasını tanımlamak için kullanılır. Terimin kendisi moda olmakla birlikte pek anlamlı değildir çünkü daha önce yapıl-

muş olan pek çok şeyi görmezden gelir. Bana kalırsa, yeni doğan bebekleri tarayarak PKU'lu bir çocuğu tespit etmek ve sonra bu çocuğa hastalığın yıkıcı etkilerinden kaçınmasını sağlayan hedefe yönelik bir tedavi sunmak “hassas tıp” adını fazlasıyla hak eder. Bakteri kaynaklı bir enfeksiyonunuz varsa ve laboratuvar, sizi hasta eden bakterinin hangi antibiyotiğe duyarlı olduğunu bulmak için birtakım testler yapıyorsa, bu da hassas bir müdahale gibi görünüyor. Bu yüzden yeni gelişmeleri tanımlamak için “tıp” terimini tercih ediyorum. *Tıp* daha iyi hale gelecek ve daha genetik temelli olacak. Belki de pratisyen hekimlerin hastaları bir uzmana sevk etmeden önce tüm genom dizilimini yaptırmalarını isteyecekleri bir noktaya bile geleceğiz.

Ancak bu, pek de bitecekmiş gibi görünmeyen bir sorunu beraberinde getirir: yorumlama sorunu. Mevcut durumda ekzom dizilemenin en zor kısmı verileri oluşturmak değil o verilerin ne anlama geldiğini anlamaktır. Bu konuda zamanla daha iyi olacağımıza şüphe yok, ama doktorunuzun kan örneğinizi alıp genomunuzu dizilemek için kullanabilecek olması, gelen dizileme sonuçlarını sağlık durumunuza yardımcı olacak şekilde anlayabileceği anlamına gelmez. Şimdiye kadar gördüğümüz gibi, çoğu insan hastalığı bir şekilde genetik temellidir; ama bu daha ziyade, bir birey özelinde anlamlı bir şekilde yorumlanması çok zor olan genetik bir bileşeni bulunan karmaşık bir hastalığın söz konusu olduğu anlamına gelir. Belirli bir genetik hastalıkla bağlantılı olduğu bilinen tek bir gendeki varyantlara baktığımızda bile, bulduğumuz genetik değişikliklerin sorunun nedeni olup olmadığından emin olmak zor olabilir. Tüm genomunuzu dizilemeyi ve oradan gelecek sonuçları sağlığınıza ilgili kararlar alırken size rehberlik etmek üzere yorumlamayı teklif eden şirketlere karşı dikkatli olun: Yapabileceklerinden daha fazlasını vaat ediyor olabilirler.

Öte yandan, genetik hastalıklara yönelik tedavilerin giderek daha yaygın ve daha etkili hale geleceğini de eklemek gerek. Bazı hastalıklar tamamen iyileştirilebilecek, ama tedavilerin büyük bir kısmı yine çok pahalı olacak.

Teknolojideki değişikliklerden bağımsız olarak; yakın gelecekte

geliştirilecek ya da geliştirilemeyecek tedavilerden bağımsız olarak; bilgiyi ne kadar hızlı biriktirirsek biriktirelim ve belirsizlikleri ne kadar hızla giderirsek giderelim, çalışma alanımın temel doğası değişmeyecek. *İnsan* genetiği hep var oldu ve var olacaktır. İnsan genetiğinin geleceğinin hikâyesi, geçmişinin ve mevcut halinin hikâyesi gibi olacak – yani insanların hikâyesi olacak, bu sayfalarda okuduğunuz gibi insanların hikâyesi. Yeni bir kavrayışın heyecanıyla tutuşan biliminsanları. Nadir görülen bir hastalık hakkında bilgi toplamak için sabırla çalışan doktorlar. Genlerinin –hepimizden daha fazla– belirlediği şekilde büyüyen ve yaşayan genetik sendromlu çocuklar. Bu çocukların ebeveynleri: seven, yas tutan, öğrenen, umut eden anne babalar. İnsan genetiği, daima ve sadece insanlarla ilgilidir.

İşte sonuncu ve favori tahminim: Önümüzdeki birkaç yıl içinde genetikte, hepimize tam bir sürpriz gibi gelecek şeyler olacak. Neye benzeyecekleri hakkında hiçbir fikrim yok, ama sırada ne olduğunu öğrenmek için sabırsızlanıyorum.

Teşekkür

BU KİTABIN YAZILMASINI mümkün kılan pek çok kişiye şükran borçluyum. Kitabı yazma fırsatı hayatımın en yoğun yılında çıktı geldi ve yazma süreci çoğu zaman beni ailemden uzak tuttu. Eşim Sue ve çocuklarım Seamus, Yasmin ve Finn'e sevgileri ve destekleri için derinden minnettarım. Her yedi yılda bir, Sue – ama her zaman seninle.

Kitabın yazılmasına yol açan olaylar zinciri, arkadaşım Denny Mrsnik'in beni menajerim Tara Wynne'le tanıştırmasıyla başladı. Her ikisi de Curtis Brown ajansında çalışan Tara ve Caitlan Cooper-Trent ile çalışmak harikaydı. Tara ilk bölümleri eleştirdi, bana rehberlik etti, bir temsilci olduğu kadar edebiyat koçu olarak da çalıştı ve kitabı Scribe'a götürdü. Caitlan'la birlikte yorulmak bilmeden benim için başka fırsatlar bulmaya çalışıyorlar. Umarım uzun ve verimli bir ortaklığın başlangıcı olur bu.

Scribe'daki herkese minnettarım. Acemi bir yazara şans verdiği için Henry Rosenbloom'a (Scribe'ın kurucusu ve yayıncısı) ve editör ekibine özellikle teşekkür etmek istiyorum. Editörüm David Golling mükemmeldi. Kitabın başlığını seçtiği ve tüm metinde iyileştirmeler yaptığı için David'e teşekkür borçluyum. David, ayrıntılara yönelik dikkatini, bütünü akılda tutma becerisiyle birleştirebiliyor; onunla çalışmak bir ayrıcalıktı. Kitabın İngilizce baskısının harika kapağını Laura Thomas tasarladı – kitaba her baktığımda kapağı daha çok beğeniyorum. Tasarım ve üretim sorumlusu Mick Pilkington, kitabın tüm unsurlarını bir araya getirmede çok önemli bir rol oynadı: Onun emeği olmadan, elinizdeki kitap ortaya çıkamazdı. Pazarlama bölümündeki Chris Grierson'ın, Scribe'daki tanıtım departmanından Cora Roberts'in ve onların ekiplerinin çabaları olmasaydı muhtemelen kitabı hiç duymazdınız.

Metnin tamamının veya bir kısmının taslaklarını birkaç kişiye gösterdim. Denny Mrsnik, Seamus Kirk, Sarah Righetti ve Michael Buckley hepsini okudular ve epeyce faydalı yorum yaptılar; ayrıca Seamus bana 1. Bölüm'ün başındaki alıntıyı verdi. Kitabın bölümlerini okuyan ve bazı iyileştirmeler öneren ya da bir bütün olarak kitap hakkında çok faydalı genel yorumlarda bulunan diğer kişiler arasında (belirli bir sıra olmaksızın) Colin Nichols, Alan Ma, Jacqui Russell, Lisa Bristowe, Nigel Laing, Martin Delatycki, David Thorburn, Michelle Farrar, Robert Mitchell, Eileen Forbes, Rachael ve Jonathan Casella ve Richard Harvey var. Tony Roscioli, hasta gizliliğini koruma konusunda bana yararlı ve yerinde tavsiyelerde bulundu. Michael ve Colin bilimsel hataları buldular ve düzelttiler. Kitapta başka hata kalmaması için çok uğraştım, ama şayet varsa tamamen bana aittir ve bana yardım edenlerin hiçbir sorumluluğu yoktur. Michelle Farrar bana kaslardaki uydu (satellit) hücreler hakkında bilgi verdi; Finn Kirk ise çilekten DNA çıkarmanın soğandan çıkarmaktan daha kolay olduğunu ve daha iyi sonuç verdiğini belirterek, 2. Bölüm'deki tarifi değiştirmesini sağladı. Profesör Peter Campbell ve Philip Jones, 3. Bölüm'de onların makalesinden aldığım görseli kullanmama nezaketle izin verdiler.

Kitabı yazdığım sırada çiftlerin Mackenzie Misyonu'na katılmalarını sağlamaya yönelik hazırlıklar devam ediyordu; bu vesileyle şimdiye kadar projeye katkıda bulunan pek çok kişiye teşekkür etmek istiyorum. Proje komitelerine katkıda bulunan ya da başka kilit roller oynayan seksenden fazla araştırmacının yanı sıra, çalışmaları olmadan asla başarılı olamayacağımız düzinelerce kişi var. Yürütücü ekibe özellikle minnettarım: projeyi benimle birlikte yöneten Martin Delatycki ve Nigel Laing, program koordinatörümüz Jade Caruana ve Avustralya Genomik Sağlık İttifakı yöneticilerinden Tiffany Boughtwood. Proje, aynı zamanda yönlendirme komitemizin üyesi olan Kathryn North'un yönetimindeki Avustralya Genomik Sağlık İttifakı'nın altyapısı aracılığıyla gerçekleştiriliyor. Rachael ve Jonathan Casella olmasaydı, bunların hiçbirisi mümkün olmazdı ve Rachael, yönlendirme komitesinin üyesi olmak da dahil olmak üzere birçok yönden projeye değerli katkılarda bulundu. Yeni Güney Gal-

ler'deki yöneticimiz Sarah Righetti'nin adını özellikle zikretmek istiyorum; o olmasaydı 2019 yılı beni tamamen mahvederdi. Ayrıca genetik danışmanlarımız Kirsten Boggs, Lucinda Freeman ve Kristine Barlow-Stewart ile NSW Sağlık Patolojisi Randwick Genomik Laboratuvarı'ndaki tüm ekibe, ama özellikle Corrina Cliffe, Bianca Rodrigues, Natalia Smietanka, Guus Teunisse, Ying Zhu, Janice Fletcher, Tony Roscioli ve Michael Buckley'ye teşekkür ederim.

Sözlükçe

Amniyosentez: Doğum öncesi tanı testlerinin bir türü. Genellikle 15-16 hafta civarında ultrason rehberliğinde yapılır, ama hamilelik sürecinde biraz daha erken ya da çok daha sonraki dönemde de yapılabilir. Kadının karnına uzun bir iğne batırılır ve amniyotik sıvı örneği alınır. Amniyotik sıvı, bebeğin içinde yüzdüğü sıvıdır ve bebekten gelen hücreleri içerir. Günümüzde, amniyotik sıvı kullanılarak yapılan testlerin çoğu DNA temellidir. Bu hücrelerden doğrudan DNA elde edilebilir ya da hücreler laboratuvarında büyütülür (kültüre alınır) ve ardından bu hücrelerin DNA'sı çıkarılabilir. Buradan elde edilen DNA'lar daha sonra kromozomal anormallikleri veya diğer genetik bozuklukları test etmek amacıyla kullanılabilir. Eski tip kromozom analizi, diğer test türlerinde olduğu gibi hücreler üzerinde de (mikroskop altında kromozomlara bakılarak) yapılabilir. Örneğin biyokimyasal testler, hücreler veya sıvının kendisi üzerinde yapılabilir. Ama bunlar artık giderek daha az yapılıyor.

Baskın (Dominant): bkz. otozomal baskın.

Cinsiyet (eşey) kromozomları: X ve Y kromozomları, bir kişinin erkek mi yoksa kadın mı olduğunu belirlemedeki rolleri nedeniyle cinsiyet kromozomları olarak adlandırılır. En yaygın görülen biçim, kadınların X kromozomunun iki kopyasına, erkeklerin bir X ve bir Y kromozomuna sahip olmasıdır.

de novo: Anne babada yokken çocuğun DNA'sında ortaya çıkan yeni bir değişiklik.

Dizi: DNA'nın bir bölümünün dizisi, bazların diziliş sırasıdır. Bir geni "dizilemek", ya bunun genellikle ne olduğunu öğrenmek ya da tıbbi uygulamalarda, tıbbi açıdan önemli bir varyant olup olmadığını anlamak üzere onu referansla karşılaştırmak anlamına gelir.

DNA: Deoksiribonükleik asit – hayatın molekülü. DNA, tekil bazların uzun bir zincirinden oluşur. Bu bazlar, adenin, sitozin, guanin ve timindir. Bunların deoksiriboz adı verilen bir şeker omurgası vardır; DNA, bir deoksiribozun diğer deoksiriboza bağlanmasıyla bir zincir oluşturur, aralarında da birer fosfat grubu vardır. İki DNA dizisi, bazları arasında bağlantılar olan bir çift zincir

oluşturur; C, G'ye (üçlü bağla) ve A, T'ye (daha zayıf olan çift bağla) bağlanır.

Ekzon: Bir genin protein kodlayan kısımları.

Enzim: Katalizör olarak işlev gören bir protein türü. Bir kimyasal reaksiyonun normalde olduğundan çok daha hızlı biçimde gerçekleşmesini sağlar. Hayatımız çok sayıda farklı enzimin sürekli biçimde işlev görmesine bağlıdır.

Gen: Bir gen, hücreye proteinin nasıl yapılacağını söyleyen bir dizi talimat olarak düşünülebilir. Genler, özgül yapıları olan uzun DNA parçalarıdır – düzenleyici diziler (bazıları genin kendisinden çok uzakta olabilir, bazıları genin kodlama bölümünün hemen yukarısında ve aşağısında bulunur), ekzonlar ve intronlardan oluşurlar. Ekzonlar, genin protein kodlayan kısımlarıdır. Intronlar ekzonların arasında bulunur; transkripsiyonları yapılmaz ama transkripsiyonları yapılarak RNA'ya kopyalanabilirler. Bu RNA daha sonra genin nasıl çalışacağını düzenlemek gibi bir işleve sahip olabilir. Hiç intronu olmayan tek ekzonlu genler de vardır. Ayrıca RNA'ya kopyalanan ama proteine dönüştürülmeyen RNA genleri de vardır.

Genom: Bir organizmanın genetik materyalinin tamamı. Her canlı organizmanın bir genomu vardır.

Genom çapında ilişkilendirme (GWA) çalışması: Bir insanda bulunan bir özelliği etkileyen genetik varyasyonu bulmayı amaçlayan bir genetik deney türü. Bir genetik bozukluğu olduğu bilinen ya da hakkında (örneğin kan basıncı değeri gibi) bir şeyler bildiğiniz çok sayıda insan, tüm genomu dağılmış binlerce varyasyon bakımından test edilir. Burada amaç, bir varyant ile ilgilendiğiniz özellik arasında bir bağlantı bulmaktır.

Gonadal mozaiklik: Gonadlarda (yumurtalıklar veya testislerde) meydana gelen mozaik olma durumu.

İmplantasyon öncesi (preimplantasyon) genetik test (PGT): İmplantasyon öncesi genetik tanı (PGD) olarak da bilinir. In vitro fertilizasyon, daha sonra genetik bozukluklara yönelik olarak test edilecek embriyoları elde etmek için kullanılır. Bu bozukluklar tek bir gende meydana gelen değişiklikten ya da kromozomal anormalliklerden kaynaklanabilir. Buradaki amaç, test edilen bozukluktan muaf olan bir embriyoyu rahme yerleştirmektir.

İnsan Genomu Projesi (İGP): İnsan genomunun tamamını dizilemek için hayata geçirilmiş olan büyük proje.

İntron: Bir genin ekzonlar arasında kalan ve protein kodlamayan kısımları.

Kanal: Hücre zarının üzerinde, kanal işlevi gören proteinler ya da çok sayıda proteinden oluşan kompleksler bulunur. Bunlar, örneğin potasyum iyonları gibi belirli maddelerin hücre zarından geçmesine izin verir. Bu bazen pasif bir şekilde gerçekleşirken bazen de aktif bir pompalama şeklindedir. Bu kanalların normal biçimde işlemesi, hücre içindeki ve dışındaki tuzların doğru oranlarda bulunmasını sağlamak ve hücre yüzeyindeki elektriksel aktiviteyi düzenlemek bakımından önemlidir.

Kırılma (*splicing*): Daha sonra protein sentezinde kullanılacak olan olgun bir mRNA yapma sürecinin bir parçası olarak, mesajcı RNA'dan intronların çıkarılması. Birçok gen alternatif biçimlerde kırılabilir –bazı ekzonlar kırılma işlemine dahil edilir ya da işlemiden hariç tutulur– böylece aynı gen pek çok farklı protein üretilmesinden sorumlu olabilir.

Kodlama: Kodlama yapan DNA proteinlere çevrilir; kodlama yapmayan DNA protein üretmez. Bir genin içinde, kodlama yapan kısımlar ekzonlardır, kodlamayan kısımlar ise intronların yanı sıra, ekzonlardan önceki ve sonraki düzenleyici dizilerdir (beş üssü [5'] ve üç üssü [3'] translasyona uğramamış bölgeler [UTR]). Kodlamayan DNA'nın transkripsiyonu yapılabilir, yani RNA'ya çevrilebilir. Ortaya çıkan RNA molekülleri, sinyal iletmek ve genlerin hareketini düzenlemek de dahil olmak üzere çeşitli işlevlere sahip olabilir.

Kodlamayan DNA: Proteine çevrilmeyen DNA, kodlamayan DNA'dır. Daha fazla ayrıntı için bkz. **kodlama**.

Koryonik villus örnekleme (CVS): Plasenta örneğinin, özellikle de koryonik villusun toplandığı bir tür doğum öncesi tanı testi. Tipik olarak hamileliğin yaklaşık 11-12. haftasında yapılır. Ultrason rehberliğinde kadının karnına bir iğne sokulur ya da bazen esnek bir tüp plasentaya sokulur ve örnek de vakum yöntemiyle alınır. Embriyonik gelişimin başlarında, fetüsü ve nihayetinde bebeği oluşturan hücreler ile plasentayı oluşturan hücreler arasında bir bölünme olur, ama başlangıçta aynı noktadan yola çıkan bu hücrelerin ilk genetik yapıları birbirinin aynısıdır. CVS işte bu fikre dayanır. Plasentadan alınan genetik test sonuçları genellikle fetüsün doğru bir temsili oluşturur, ama bazen bölünmeden sonra meydana gelen değişiklikler (özellikle kromozomal anormallikler) olabilir. Bu genellikle CVS'de belirgin kromozomal mozaiklik olarak ortaya çıkar. Sadece plasentada olan mozaikliğe sınırlı plasental mozaiklik denir; genellikle zararsızdır ancak bazen plasantanın işlevini etkileyebilir. Bu, eğer CVS yapıldığında mozaik kromozomal anormallik bulursak, sonucun ne anlama geldiğini öğrenmek için genellikle süreci amniyosentez yaparak takip etmemiz gerektiği anlamına gelir.

Kromozom: Kromozomlar, hücrenin çekirdeğinde bulunan yapılardır. Histon adı verilen proteinlerin etrafına sarılmış çok uzun DNA ipliklerinden oluşurlar. İnsan genomu (çoğu insanda) 23 çift kromozom olacak şekilde düzenlenmiştir; her bir çiftten birer tanesini anne ve babanızdan miras alırsınız. Kromozomlar 1'den 22'ye dek numaralandırılmıştır (otozomlar), buna ek olarak X ve Y kromozomları (eşey kromozomları) vardır. Kromozom sayısı eksik ya da fazlaysa bu, kromozomal hastalıklara neden olabilecek eksik veya fazla gen kopyalarınız olduğu anlamına gelir.

Lizozom: Hücredeki atıkların temizlenmesinden ve geri dönüştürülmesinden sorumlu bir organel. Lizozomdaki enzimlerden herhangi biri düzgün çalışmazsa, geri dönüştürmesi gereken bileşik lizozomun içinde birikir ve bu süreçte zararlı etkilere neden olur.

Mitokondri: Mitokondrinin birçok farklı işlevi vardır, ama bunların içinde belki de en önemlisi sindirilmiş gıdaları (karbonhidratlar ve yağlar) hücrenin çeşitli işlevlerde kullanabileceği enerjiyi üretmek üzere metabolize etme işlevidir.

Mozaik/ mozaiklik: Bir genetik değişimin bazı hücrelerde varken bazılarında olmamasına mozaiklik denir. Bu, bütün bir kromozom düzeyinde ya da çok daha küçük bir ölçekte, örneğin tek bir DNA bazında olabilir. Hücre her bölündüğünde hatalar meydana geldiği için bir anlamda hepimiz mozaikiz. Bunun tıbbi olarak önem arz etmesi için mozaikliğin belirli bir dokuda bulunan çok sayıda hücreyi etkilemesi gerekir.

Mutasyon: bkz. varyant.

Otozom: X ve Y dışındaki kromozomların herhangi biri. 1 ile 22 numaralı tüm kromozomlar otozomdur.

Otozomal baskın: Otozomlardan, yani 1 ile 22 numaralı kromozomlardan birinde bulunan bir gende meydana gelen bir değişikliğin, bir genetik bozukluğun ortaya çıkması için yeterli olduğu kalıtım şekli. Bunu, genin hatalı kopyasının “normal” kopya üzerinde “baskın” olması gibi düşünebilirsiniz. Otozomal baskın bir bozukluğa sahip olan bir kişinin, bunu her çocuğuna geçirme şansı 2’de 1’dir. Baskın özellikli hastalıklar genellikle erkekleri ve kadınları eşit olarak etkiler, ama esas olarak belirli bir cinsiyeti etkileyen bazı hastalıklar da vardır. Örneğin, *BRCA1* veya *BRCA2* genlerindeki varyantlardan kaynaklanan ailesel meme ve yumurtalık kanseri, erkeklerde (meme kanseri dahil) bazı kanserlerin ortaya çıkma riskini artırır, ama esas olarak kadınları etkileyen bir hastalıktır. Baskın özellikli hastalıklar, bunlardan mustarip olan insanlar arasında, hatta ilgili gende aynı varyantı paylaşan aile fertleri arasında bile büyük farklılıklar gösterme eğilimindedir.

Otozomal çekinik: Otozomlardan, yani 1 ila 22 numaralı kromozomlardan birinde bulunan bir genin her iki kopyasında meydana gelen bir değişikliğin, bir genetik bozukluğun ortaya çıkmasına yol açtığı kalıtım biçimi. Bir kişi otozomal çekinik bir hastalıktan mustaripse, ebeveyninin her ikisinin de bu hastalık bakımından taşıyıcı olduğu neredeyse kesindir. Anneyle baba, genin bir hatalı bir de “normal” kopyasına sahiptir. Anne ya da babanın (veya teorik olarak her ikisinin de) taşıyıcı olmadığı ama çocuğun hastalıktan yine de etkilendiği bazı çok nadir görülen genetik bozukluklar vardır. Örneğin, taşıyıcı olmayan anne ya da baba tarafından aktarılan genin kopyasında yeni bir değişiklik ortaya çıkabilir. Bu, çoğu gen için çok nadiren gerçekleşir ama istisnalar vardır; spinal müsküler atrofiye – yaygın olmamakla birlikte – çocuklar bazen hastalığı sadece, taşıyıcı olduğu belirlenen anne ya da babadan miras alır. Hemen herkes bir ila birkaç otozomal çekinik hastalık için taşıyıcıdır. Nadir istisnalar olsa da, taşıyıcı olmak neredeyse hiçbir zaman o kişinin sağlığını tehdit eden bir sorun değildir.

Protein: Proteinler vücut dilindeki fiiller gibidir: Hücre bir şey yapmak istediğinde bir protein çağırır. Proteinler makine gibi çalışabilir – kaslarınızdaki güç, enerjiyi harekete dönüştürebilen bir grup protein arasındaki etkileşimle sağlanır. Proteinler pompa gibi çalışabilir – hücre zarlarındaki kanallar proteinlerden ya da protein komplekslerinden oluşur. Proteinler fabrika gibi çalışabilir – yeni proteinlerin üretim sürecindeki mekanizmalarda pek çok protein görev alır; mitokondrinin besinleri enerjiye dönüştürmesi, birçok farklı proteinin çalışmasını gerektirir. Enzimler protein yapıdadır. Ayrıca, proteinler yapısal bileşen olarak da işlev görebilir. Vücudunuzu bir arada tutan kolajenler protein yapıdadır. Proteinler 20 farklı amino asitten oluşur (nadir bulunan 21. amino asidin adı selenosisttir – bununla ilgili daha fazla bilgi için 1. Bölüm’le ilgili notlara bakın). Genler belirli bir proteini yapmak üzere öncelikle mesajcı RNA (mRNA) adı verilen bir RNA’ya kopyalanır (bkz. **transkripsiyon**). Bu mRNA’yı olgun hale getirmek için intronlar kesilir (bu sürece kırılma [*splicing*] adı verilir). Olgun mRNA daha sonra proteine çevrilir – ribozom adı verilen yapılar mRNA dizisini okur ve büyüyen zincire yeni amino asitler ekler. Bunun ardından birçok protein, tamamen işler hale gelmeden önce başka pek çok modifikasyona uğrar – her iki ucundan bazı kısımlar çıkarılabilir, kimyasal değişiklikler yapılabilir ve şeker gibi çeşitli maddeler eklenebilir.

Referans dizi: Bir organizma için geçerli olan “standart” DNA dizisi. Boşluklar dolduruldukça ve hatalar düzeltildikçe insan için kullanılan referans birkaç kez güncellendi. İnsan referans dizisinin dayandığı veriler, herhangi bir kişiyi temsil etmeyecek şekilde hepsi anonim olan çok sayıda kişiden elde edilmiştir. Bu “doğru” dizi değildir, ama genomdaki konumların büyük ço-

ğunluğu için en yaygın versiyonu temsil eder. Referans dizinin belirli bir yerinde C nükleotidi varsa, çoğu insanda o yerde C olması muhtemeldir.

RNA: Ribonükleik asit. Şeker omurgasının deoksiriboz yerine riboz olması ve timin yerine farklı bir baz olan urasilin bulunması dışında kimyasal olarak DNA'ya çok benzer. RNA'nın birçok farklı işlevi vardır ve vücutta birçok farklı biçimde bulunur. Örneğin mesajcı RNA (mRNA), DNA'yı okumak ve protein yapmak için gereklidir; ribozomal RNA, mRNA'yı okuyan ve protein yapan ribozomların bir parçasıdır; mikro-RNA ve uzun kodlamayan RNA gibi çeşitli boyut ve işlevlerdeki bir dizi RNA da sinyal molekülü işlevi görür.

Sentromer: Kromozomun bir bölgesi. Bazı kromozom resimlerinde kromozomların "beli" olarak görülebilir, ama sentromer kromozomun uç kısmında da olabilir (buna akrosentrik kromozom denir çünkü sentromer kromozomun uç kısmında ["akro"] bulunur). Sentromer hücre bölünmesinde önemli bir role sahiptir.

Spinal müsküler atrofi (SMA): Omurilikteki kas kasılmasını kontrol eden sinirleri etkileyen otozomal çekinik bir nörolojik hastalık. SMA, şiddet derecesi bakımından çeşitlilik gösterir. En yaygın olarak görülen biçimi tedavi edilmezse bebeklik döneminde öldürücüdür, ama daha sonra başlayan biçimleri de vardır.

Telomer: Kromozomların ucunda bulunan koruyucu başlık.

Transkripsiyon: DNA'nın RNA'ya kopyalanması. Bu süreç sonucunda oluşan mesajcı RNA, intronların kırılması da dahil olmak üzere çeşitli işlemlerden geçer ve olgun mRNA ortaya çıkar. Bu olgun mRNA da daha sonra bir protein yapmak üzere translasyona uğrar.

Translasyon: Mesajcı RNA'yı okuma ve mesajını (kodlanmış amino asit dizisini ekleyerek) proteine çevirme işlemi.

Trizomi: Kelime anlamıyla "üç cisim". Normal iki kromozom yerine üç kopyaya sahip olma durumu. 21. kromozomun trizomisi Down sendromuna neden olur.

Varyant: Referans diziye kıyasla görülen herhangi bir fark. Genler üzerinde etkili olan varyantlar ve genler arasında yer alan varyantlar da buna dahil olabilir. Bir gen içinde, bir varyanttan kaynaklanan farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. Örneğin bir varyant, bir ekzondaki DNA dizisini değiştirmekle birlikte sonuçta ortaya çıkan proteini değiştirmeyebilir (çünkü birden fazla DNA kodu aynı proteini üretebilir); veya diziye öyle değiştirir ki, her zamanki amino asidin yerine farklı bir amino asit gelir; ya da olmaması gereken yerde bir "dur"

mesajı oluşturabilir. Varyantlar, genomunda bulundukları kişi üzerinde de farklı etkilere sahip olabilir. Birçoğu zararsızdır (iyi huylu). Bazıları hastalık oluşturacak şekilde gene zarar verir (patojenik). Bazıları içinse nasıl bir sonuç ortaya çıkacağından emin değiliz – bunlar Önemi Belirsiz Varyantlar olarak bilinir. “Mutasyon” kelimesi teknik olarak varyant ile aynı anlama gelir, ama uzun zamandır patojenik bir değişimi ima ettiği için artık daha az kullanılmaktadır. Varyantların sınıflandırılması –bir testin yapılma nedeniyle bağlantılı olup olmadıklarına karar verilmesi– modern genetikteki en büyük zorluklardan biridir. Öyle ki “1000 dolarlık testin 10.000 dolara yorumlandığı” söylenir.

X’e bağlı: X kromozomunda bulunan bir gende bir varyantın söz konusu olduğu kalıtım biçimi. Bu, belirli bir kalıtım örüntüsüne yol açar. Tipik olarak, erkekler X’e bağlı hastalıklardan daha ciddi şekilde etkilenir; kadınlar ise (genellikle daha hafif biçimde) etkilenebilmekle birlikte, hiçbir semptom göstermeyebilir. X’e bağlı hastalığı olan bir erkeğin çocukları varsa, tüm kızları onun X kromozomunu miras alacak (bu yüzden kızdırlar) ve taşıyıcı olacak veya belki de söz konusu hastalıktan etkileneceklerdir; bütün erkek çocukları ise onun Y kromozomunu miras alacak (bu yüzden erkektirler), bundan etkilenmeyecek ve bu hastalığı kalıtım yoluyla aktarmayacaklardır. Neredeyse sadece kızları etkileyen bazı X’e bağlı hastalıklar vardır, zira genin işlevsel bir kopyasına sahip olmayan bir erkek üzerindeki etki o kadar şiddetlidir ki, bu şekilde etkilenen hiçbir erkek zaten doğmaz.

Notlar

Bu bölümde bazı ek ayrıntılar, kaynaklar ve referanslar bulabilirsiniz, ama referansların bilimsel bir makale düzeyinde olması *amaçlanmamıştır*.

Giriş

1. Bu kitabın benim hakkımda olmasını amaçlamadım, bu yüzden metin boyunca bundan daha fazla bahsedebileceğim bir yer olmadı.

Bodrumdaki farelerle dolu oda, doktora çalışmalarımı yaparken çok fazla zaman geçirdiğim Sidney Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi'ndeki fare laboratuvarıydı.

Pakistan'a, Discovery Channel'da yayınlanacak bir televizyon programının yapımında yer aldığım sırada gittim. Televizyon için çok da başarılı bir program değildi bu, dolayısıyla internette aramanızı *önermem*. Öte yandan bu iş bana Lahor'da zaman geçirme şansı verdi – ender yaşanan bir ayrıcalık. Oradayken, Babür mimarisinin şaheseri ve muhtemelen şimdiye kadar gördüğüm en güzel bina olan muhteşem Badshahi Camii'ni ziyaret etme şansı buldum.

Badshahi Camii'ne sadece turist olarak gitmiştim ama Batı Sidney'de bulunan bir camiye oldukça farklı bir nedenle ziyaret ettim. Bu gidişim, birbiriyle akraba olan çiftlerde taşıyıcı taramasına yönelik bir çalışmanın hazırlıklarının bir parçasıydı (bundan 11. Bölüm'de bahsediyorum). Ortadoğu'nun büyük bir kısmı da dahil olmak üzere, dünyanın birçok yerinde kuzenler arası evlilikler kültürel olarak tercih ediliyor (bazı yerlerde amca-yeğen evlilikleri de söz konusu olabiliyor). Uygulama özellikle dinle bağlantılı olmasa da – örneğin Lübnanlı Hristiyanlar arasında kuzenler arası evlilikler yaygındır – bu bölgelerde İslam hâkim ve araştırmaya başlamadan önce o dinin ve diğer toplulukların liderlerine danışmak bizim için önemliydi. Birlikte çalıştığım (aynı zamanda arkadaşım olan) Kristine Barlow-Stewart ile, araştırma hazırlığı kapsamında yaptığımız diğer toplantıların yanı sıra büyük bir camiye ziyaret ettik. Başka bir camiye de tek başıma ziyaret ettim. O camide *iki* doktorası olan bir imamla tanıştım – muhtemelen şimdiye kadar tanıştığım en yüksek eğitilmiş kişi olan bu adam nazik ve özenli bir evsahibiydi. Doktora yapmış biri olarak, insanın kendi isteğiyle ikinci bir doktora yapması fikri bana epey zorlayıcı görünüyordu. Görüşmemizden sonra bana camiye gzmeyi

teklif etti. Etrafı gezdirmek için gelen kapüşonlu genç adam beni umutlu bir ifadeyle karşıladı. “Müslüman mı oldunuz?” diye sordu bana.

1. Sandığınızdan Daha Kolay

1. Eğer bu tür şeylere meraklıysanız işte buna ilişkin bazı ayrıntılar: DNA dört nükleobaz veya baz olan adenin, sitozin, guanin ve timinden oluşur (A, C, G, T). DNA, “deoksiribonükleik asit” ifadesinin kısaltılmış biçimidir. DNA’nın her bir bazı ya tek halka (C, T) ya da çift halka (A, G) yapısına sahiptir ve deoksiriboz adı verilen bir şekerin yanı sıra bir fosfata bağlıdır; baz, şeker ve fosfat birlikteliği bir nükleotit olarak adlandırılır. Her nükleotitte, uzun bir zincir halinde şekerle fosfat birleşir; bazların yapısındaki halkalar ve çift halkalar hidrojen bağlarıyla birbirine doğru çekildiğinde çift sarmal oluşur. C, G’ye üç bağ ile bağlanırken A, T ile iki bağ yapar – bu nedenle çok sayıda C ve G’nin olduğu bir DNA bölgesinde çift sarmal daha sıkıdır ve zincirlerin birbirinden ayrılması daha zordur. RNA’da timin yerine geçen başka bir önemli baz olan urasil vardır (biraz farklı bir şeker omurgasına sahip olan ribonükleik asit). Tüm bunlar karmaşık görünüyor ama hepsi sadece ayrıntıdır. “DNA enformasyon içeren bir kimyasaldır. Bu enformasyon, yalnızca dört harften oluşan bir alfabeyle yazılmıştır: A, C, G, T.” Temel nokta budur.

2. Aslında bundan *biraz* daha fazlası var. İlk olarak, bu 21 sözcüğü yazmanın 64 yolu vardır (ilk harf için dört olasılık, ikinci için dört olasılık, üçüncü için dört olasılık). Bu, sözcüklerin çoğunu yazmanın alternatif yolları olduğu anlamına gelir – sanki “qedi”, kedi sözcüğünü yazmanın rutin olarak kullanılan alternatif bir biçimiymiş gibi düşünülebilir. Amino asitlerin dokuzu için iki olası DNA kodu; biri için üç kod; sekizi için de dört kod vardır. Hiçbirine benzemeyen DNA koduna sahip olan sadece iki amino asit –metionin ve triptofan– vardır. “Dur” anlamına gelen kodun üç biçimi vardır: TAA, TAG ve TGA kodlarının üçü de bu mesajı verir. ATG metiyonin anlamına gelir ama aynı zamanda “başlangıç” kodudur. 21. sözcük selenosisteindir. Sistein amino asidi bir kükürt içerirken, selenosisteinde bunun yerine selenyum vardır. Yeterli selenyum varsa (yani selenyum eksikliğiniz yoksa), TGA ifadesi “dur” yerine “buraya bir selenosistein koy” anlamına gelebilir. İnsanda selenosistein içeren ve tüm proteinlerin küçük ama önemli bir kısmını oluşturan yaklaşık 50 protein vardır. Selenosistein diğer amino asitlerden çok sonra, ancak 1970’lerde Amerikalı biyokimyacı Thressa Stadtman tarafından keşfedilmiştir.

Dürüst olmak gerekirse, yukarıda anlattıklarım da ayrıntıdan ibarettir. Bunların hiçbirisi 1. Bölüm’ün içeriğine *kavramsal* bakımdan fazla bir şey katmaz.

3. Son derece rekabetçi bir uluslararası yarıştı bu. Lap-Chee Tsui Toronto’da çalışıyordu ve bu çalışma ABD’den Francis Collins ve diğerleriyle işbirliği içinde yapıldı. Tsui, Ruslan Dorfman ile birlikte, genin keşfini anlatan ve daha sonra genin yapısı hakkında epeyce ayrıntıya giren “Kistik Fibrozis

Geni: Moleküler Genetik Bakış Açısı” adlı bir makale yazdı. “*CFTR* (geni) hakkında bilmek istediğiniz ama sormaya korktuğunuz her şey” gibi bir makaleydi bu. Biraz teknik ama merak ettiyseniz ücretsiz olarak şu adreste bulabilirsiniz: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552342/.

4. *The Lancet* dergisinde yayımlanmıştır. J. H. Edwards ve diğ., “A New Trisomic Syndrome”, *The Lancet* 1 (1960): 787-90 biçiminde yayımlanan makalenin şimdiki künyesi *The Lancet* 275 (1960): 787-90 şeklindedir. 1823’te kurulan *Lancet*, cilt numaralandırma değişiklikleri konusunda oldukça kafa karıştırıcı bir geçmişe sahiptir.

2. DNA Yemeği

1. Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı’nın web sitesinde (www.ornl.gov) İnsan Genomu Projesi ile ilgili bazı harika belgeler var – İGP ile ilgili arşivin tamamını içeriyor. Örneğin, 25 Haziran 2000 tarihinde Beyaz Saray’da yapılan basın toplantısının bir dökümü şu adreste bulunabilir: web.ornl.gov/sci/tech-resources/Human_Genome/project/clinton1.shtml.

Ziyaret etmeye ve biraz kurcalamaya değer.

2. Uluslararası İnsan Genomu Dizileme Konsorsiyumu, “Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome”, *Nature* 409 (2001): 860-921.

J. C. Venter ve diğ., “The Sequence of the Human Genome”, *Science* 291 (2001): 1304-51.

3. Uluslararası İnsan Genomu Dizileme Konsorsiyumu, “Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome”, *Nature* 431 (2004): 931-45.

4. Buna şu adresten erişilebilir: genome.ucsc.edu.

Bunun Avrupa versiyonu ise www.ensembl.org adresindeki Ensembl Genome Tarayıcısı’dır. Ben esas olarak UCSC tarayıcısını kullanıyorum fakat bu sadece kişisel bir tercih. Her iki genom tarayıcısı da harika. İlgi olan herkes ücretsiz olarak kullanılabilir.

5. F. G. Banting ve diğ., “Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus”, *Canadian Medical Association Journal* 12 (1922): 141-6.

3. Kısa Boylu Olmayan Çocuk

1. Philadelphia kromozomu ve Rowley ile Garson’ın keşifleri çeşitli yerlerde açıklanmıştır, ama keşifler Melbourne’de bulunan St. Vincent’s Hastanesi’ndeki oldukça ayrıntılı sitogenetik tarihinde bulunabilir: stvincentsmedicalalumni.org.au/wp/wp-content/uploads/2017/11/2010-Egan-prize-joint-winner_History-of-Cytogenetics-at-SVHM.pdf.

2. Bu tartışmalı bir konu ve çok çeşitli tahminler var. Ben birkaç yıl önce yayımlanmış bazı çalışmalardan yararlandım: R. Sender, S. Fuchs ve R. Milo, “Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the

Body", *PLoS Biology* 14, no. 8 (2016): e1002533 – doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533 adresinde ücretsiz olarak erişilebilir. Ancak yanılıyor da olabilirler.

3. Bu muhtemelen "iyi desteklenmiş kaba tahmin" kategorisine giriyor. Bunun için Harvard Üniversitesi'nin sunduğu "yararlı biyolojik sayılar veritabanında" bir kaynak var (ama yine de çok yanlış olabilir): bionumbers.hms.harvard.edu/bionumber.aspx?s=n&v=10&id=100379.

4. En azından bu bilgi sağlam verilere dayanır: L. Gómez-Romero ve diğ., "Precise Detection of De Novo Single Nucleotide Variants in Human Genomes", *PNAS* 115, no. 21 (2018): 5516-21.

5. B. Milholland ve diğ., "Differences Between Germline and Somatic Mutation Rates in Humans and Mice", *Nature Communications* 8 (2017): 15183.

6. Görselin ve ona ilişkin bilgilerin kaynağı: I. Martincorena ve diğ., "High Burden and Pervasive Positive Selection of Somatic Mutations in Normal Human Skin", *Science* 348, no. 6237 (2015): 880-6.

7. J. M. Hall ve diğ., "Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21", *Science* 250, no. 4998 (1990):1684-9.

8. H. M. Albertson ve diğ., "A Physical Map and Candidate Genes in the *BRCA1* Region on Chromosome 17q12-21", *Nature Genetics* 7 (1994): 472-79.

9. Y. Miki ve diğ., "A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene *BRCA1*", *Science* 266, no. 5182 (1994): 66-71.

10. Bu konunun tarihine ilişkin uzun ama etkileyici bir makale var: E. R. Gold ve J. Carbone, "Myriad Genetics: in the eye of the policy storm", *Genetics in Medicine* 12 (2010): S39-S70.

Pubmed Central üzerinden ücretsiz olarak erişilebilen bu makale okunmaya değer bir kaynak: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037261/.

11. R. Wooster ve diğ., "Identification of the Breast Cancer Susceptibility Gene *BRCA2*", *Nature* 378 (1995): 789-92.

4. Belirsizlik

1. Cinsiyet kromozomu kaynaklı hastalıkların doğum öncesinde teşhis edilmesinden sonra yapılan tercihleri inceleyen on dokuz çalışmayı değerlendiren bir makalede, Turner sendromu (45,X) için gebeliklerin ortalama yüzde 76 oranında sonlandırıldığını buldu; XXY için bu oran yüzde 61 idi; XXX ve XYY için ise yüzde 32. Çalışmalar, çoğunluğu gelişmiş ülkeler olmak üzere on üç farklı ülkede yapılmıştı. K. C. Jeon, L.-S. Chen ve P. Goodson, "Decision to Abort After a Prenatal Diagnosis of Sex Chromosome Abnormality", *Genetics in Medicine* 14 (2012): 27-38.

5. İğne Yığınlarındaki İğneler

1. A. Harmon, "Gene Map Becomes a Luxury Item", *The New York Times*, 4 Mart 2008. Şu adreste bulunabilir: www.nytimes.com/2008/03/04/health/research/04geno.html.

2. D. MacArthur, "Knome Offers Sequencing of All of Your Protein-Coding Genes for \$24,500", *Wired*, 10 Mayıs 2009. Şu adreste bulunabilir: www.wired.com/2009/05/knome-offers-sequencing-of-all-of-your-protein-coding-genes-for-24500/.

3. GIAB konsorsiyumu hakkında bilgi almak için şu adrese bakabilirsiniz: www.nist.gov/programs-projects/genome-bottle.

4. Bunu açıklayan makale açık erişimlidir, *Nature*'ın sayfasından çevrimiçi ücretsiz olarak erişilebilir: D. A. Wheeler ve diğ., "The Complete Genome of an Individual by Massively Parallel DNA Sequencing", *Nature* 452 (2008): 872-6. Bu makalenin asıl yazarı Jonathan Rothberg'di. Şu adreste bulunabilir: www.nature.com/articles/nature06884.

5. D. L. Halligan ve P. D. Keightley, "How Many Lethal Alleles?", *Trends Genet* 19, no. 2 (2003): 57-59.

6. L. Refsgaard ve diğ., "High Prevalence of Genetic Variants Previously Associated with LQT Syndrome in New Exome Data", *European Journal of Human Genetics* 20 (2012): 905-8.

C. Andreassen ve diğ., "New Population-Based Exome Data are Questioning the Pathogenicity of Previously Cardiomyopathy-Associated Genetic Variants", *European Journal of Human Genetics* 21 (2013): 918-28.

7. Sadece bunlar da değil. Hipertrofik kardiyomiyopati panellerinde yer alan uzun bir gen listesine bakan ve birçoğunun hastalıkla bağlantısına dair sınırlı kanıt olduğu ya da hiç olmadığı sonucuna varan gerçekten yararlı bir makale var: G. Ingles ve diğ., "Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes", *Circulation: Genomic and Precision Medicine* 12 (2019): e002460. Makale çevrimiçi ve ücretsiz olarak şu adreste bulunabilir: www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCGEN.119.002460.

6. Güç!

1. Bununla ilgili güzel bir makale var: M. Marshall, "'Timeline: the evolution of life", *New Scientist*, 14 Temmuz 2009. Şu adreste bulunabilir: www.newscientist.com/article/dn17453-timeline-the-evolution-of-life/.

2. *Radiolab* haberden Robert Krulwich bunun hakkında şu makaleyi yazmıştı: J. Krulwich, "Who's the First Person in History Whose Name We Know", *National Geographic*, 19 Ağustos 2015. Şu adreste bulunabilir: www.nationalgeographic.com/science/phenomena/2015/08/19/whos-the-first-person-in-history-whose-name-we-know/.

3. Bu hesap bir kuşağı 33 yıl olarak alır –temkinli bir ölçü– ve modern insanın ortaya çıkışının yaklaşık 200.000 yıl önce olduğunu varsayar. Bu sayıların her ikisine ilişkin başka tahminler bulabilirsiniz. Bir kuşağı 25 yıl kabul eder ve modern insanın ortaya çıkışını 300.000 yıl öncesine tarihlerseniz, dört kilometre boyunca insandan başka bir şey olmayacaktır.

4. Epey teknik olmakla birlikte, merak ediyorsanız şu harikulade makaleye bakabilirsiniz: T. Sasaki ve diğ., “Live Imaging Reveals the Dynamics and Regulation of Mitochondrial Nucleoids During the Cell Cycle in Fucci2-HeLa Cells”, *Scientific Reports* 7 (2017): 11257.

5. Bkz. E. Bua ve diğ., “Mitochondrial DNA-Deletion Mutations Accumulate Intracellularly to Detrimental Levels in Aged Human Skeletal Muscle Fibers”, *American Journal of Human Genetics* 79, no. 3 (2006): 469-80.

6. K. Khrapko, “Two Ways to Make a mtDNA Bottleneck”, *Nature Genetics* 40, no. 2 (2008): 134-5. Bu makaleye Pubmed Central’den ücretsiz olarak erişilebilir: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/makaleler/PMC3717270/.

7. Benzer olaylar yaşayan aileler gördüm, ama bu hikâyedeki bazı mutasyon yükü sayıları David Thorburn ve meslektaşlarının yayımladığı bir makaledeki aileden uyarlanmıştır: D. R. Thorburn, L. Wilton ve S. Stock-Myer, “Healthy Baby Girl Born Following Pre-Implantation Genetic Diagnosis for Mitochondrial DNA m.8993T>G Mutation”, *Molecular Genetics and Metabolism* 98 (2009): 5-6.

8. S. C. Lim ve diğ., “Mutations in *LYRM4*, Encoding Iron-Sulfur Cluster Biogenesis Factor ISD11, Cause Deficiency of Multiple Respiratory Chain Complexes”, *Human Molecular Genetics* 22, no. 22 (2013): 4460-73.

7. Dismorfoloji Kulübü

1. Bkz. örneğin N. Bukvic ve J. W. Elling, “Genetics in Art and Art in Genetics”, *Gene* 555, no. 1 (2015): 14-22.

2. B. Burger ve diğ., “The Immigration Delay Disease: adermatoglyphia-inherited absence of epidermal ridges”, *Journal of the American Academy of Dermatology* 64 (2011): 974-80.

3. J. Burn, “Closing Time for CATCH22”, *Journal of Medical Genetics* 36 (1999): 737-8.

4. K. Vrtička, “Present-Day Importance of the Velocardiofacial Syndrome”, *Folia Phoniatica ve Logopaedica* 59 (2007): 141-6.

5. J. Opitz, “The Noonan Syndrome”, *American Journal of Medical Genetics* 21 (1985): 515-18. Bu, sayısız sendroma adını veren John Opitz’in ta kendisidir.

6. M. Bettex ve diğ., “Oro-Palatal Dysplasia Bettex-Graf – a New Syndrome”, *European Journal of Pediatric Surgery* 8, no.1 (1998): 4-8.

7. M. Shevell, "Racial Hygiene, Active Euthanasia, and Julius Hallervorden", *Neurology* 42 (1992): 2214-19.

8. J. Down, "Observations on an Ethnic Classification of Idiots", *London Hospital Reports* 3 (1866): 259-62.

9. 1980'lerde tıp öğrencisiyken, bize pediatri öğreten doktorların bu terimi kullanmamamızı söylediklerini hatırlıyorum. Bu da o zaman bile bazıları tarafından hâlâ kullanıldığını gösterir.

10. L. C. Rookmaaker, "The Early Endeavours by Hugh Edwin Strickland to Establish a Code for Zoological Nomenclature in 1842-1843", *Bulletin of Zoological Nomenclature* 68, no. 1 (2011): 29-40.

11. D. Garcia-Cruz ve diğ., "Congenital Hypertrichosis, Osteochondrodysplasia, and Cardiomegaly: further delineation of a new genetic syndrome", *American Journal of Medical Genetics* 69 (1997): 138-51.

12. D. K. Grange ve diğ., "Cantú Syndrome in a Woman and Her Two Daughters: further confirmation of autosomal dominant inheritance and review of the cardiac manifestations", *American Journal of Medical Genetics A* 140, no. 5 (2006): 1673-80.

8. Bebek Nasıl Yapılır?

1. BBC News bu olaylar hakkında kapsamlı haberler yaptı. Örneğin bkz. "China Jails 'Gene-Edited Babies' Scientist for Three Years", 30 Aralık 2019, şu adreste bulunabilir: www.bbc.com/news/world-asia-china-50944461.

Bu olaylar hakkında harikulade bir makale var: R. Lovell-Badge, "CRISPR Babies: a view from the center of the storm", *Development* 146 (2019): dev175778. Ücretsiz olarak şuradan erişilebilir: dev.biologist.org/content/development/146/3/dev175778.full.pdf.

9. Karmaşıklık

1. Bkz. Kanada Tıp Onur Listesi: www.cdnmedhall.org/inductees/henrib-reault.

2. L. Bren, "Frances Oldham Kelsey: FDA medical reviewer leaves her mark on history", *FDA Consumer* Mart-Nisan 2001. Şu adresten bulunabilir: permanent.access.gpo.gov/lps1609/www.fda.gov/fdac/features/2001/201_kelsey.html.

3. *The Washington Post*, 15 Temmuz 1962.

4. E. Karavani ve diğ. bu yaklaşımın ayrıntılı bir eleştirisini sunar: *Cell* 179, no. 6 (2019): P1424-1435.E8. Bu makalenin henüz basılmadan önce yayımlanan bir versiyonu bioRxiv'de ücretsiz olarak bulunabilir: www.biorxiv.org/content/10.1101/626846v1.full.

5. L. Lello ve diğ., “Genomic Prediction of 16 Complex Disease Risks Including Heart Attack, Diabetes, Breast and Prostate Cancer”, *Scientific Reports* 9 (2019): 15286.

10. Bir Kaşık Mannoz-6-fosfat

1. Bilim Tarihi Enstitüsü’nün internet sitesinde Jesse’nin ölümüne yol açan olaylar ve sonrasında yaşananlar hakkında bilgilendirici bir yazı var: M. Rinde, ““The Death of Jesse Gelsinger, 20 Years Later”, 4 Haziran 2019. Şu adresten ulaşılabilir: www.sciencehistory.org/distillations/the-death-of-jesse-gelsinger-20-years-later.

2. E. F. Torrey, *Dallas Morning News*, 13 Ekim 2019.

3. NIH Tarih Ofisi’nden Roscoe Brady’nin çalışmaları hakkında ilginç bir makale için bkz. history.nih.gov/exhibits/gaucher/docs/page_04.html.

11. Lütfen, Tara Beni

1. H. Bickel, J. Gerrard ve E. M. Hickmans, “Influence of Phenylalanine Intake on Phenylketonuria”, *Lancet* 265, n. 6790 (1953): 812-13.

2. Bunlar şu adreste bulunabilir: www.robertguthrie.ku.org/tributes/.

3. R. Guthrie, “The Origin of Newborn Screening”, *Screening* 1 (1992): 5-15.

4. C. Valenti, E. J. Schutta ve T. Kehaty, “Prenatal Diagnosis of Down’s syndrome”, *Lancet* 2 (1968): 220.

5. Bunlar Dünya Sağlık Örgütü’nden (www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria) ve Küresel Hastalık Yüklü Çalışması’ndan gelen verilerdir: G. A. Roth ve diğ., “Global, Regional, and National Age-Sex-Specific Mortality for 282 Causes of Death in 195 Countries and Territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017”, *The Lancet* 392, no. 10159 (2018): 1736-88.

6. J. Zlotogora, “The Israeli National Population Program of Genetic Carrier Screening for Reproductive Purposes. How Should It Be Continued?” *Israel Journal of Health Policy Research* 8 (2019): 73.

7. A. Srivastava ve diğ., “A Tribute to George Stamatoyannopoulos”, *Human Gene Therapy* 27, no. 4 (2016): 280-86.

Kalıtımın temel birimi olan genler hepimizin hayatında önemli bir rol oynar; dış görünüşümüzden belli hastalıklara yatkın olup olmamamıza ve hatta mizacımıza kadar pek çok özelliğimizde hatırı sayılır bir etkileri vardır.

Teknolojinin sunduğu imkânlar sayesinde, son yıllarda genetik alanında çarpıcı gelişmeler yaşanıyor. Anne karnında yapılan taramalar birçok genetik bozukluğun teşhis edilmesini sağlıyor ve ebeveynlere seçenekler sunuyor. Araştırmacılar kanserin ve çeşitli hastalıkların genetik altyapılarını temel alan tedaviler üzerinde çalışıyor. Hastalık genlerinin kesilip atılmasını ya da düzenlenmesini içeren yeni yöntemler –her ne kadar şu an emekleme döneminde ve biraz tartışmalı olsa da– daha sağlıklı bir insanlığa giden bir yol vad ediyor.

Tıpta böyle bir devrim yaşanırken, genetiğin temel kavram ve mekanizmalarını anlamak giderek daha fazla önem kazanıyor. Gen, genom, kromozom ve DNA nedir? Genetik bozukluk ve hastalıklar nasıl aktarılır? Bunları ve başka hastalıkları “gen tedavisi” aracılığıyla iyileştirmek mümkün mü? Genlerine müdahale edilerek “tasarım bebekler” üretilbilir mi? Bu müdahalelerin ahlaki içerimleri nelerdir?

Hem tıbbi genetikçi hem de genetik patolog olan Edwin Kirk, bu kitapta bir yandan genlerin incelikli işleyişini açıklarken, bir yandan da genetik bozukluk ve hastalıklardan etkilenen insanların dokunaklı hikâyelerini aktarıyor. “İnsan genetiğinin hikâyesi insanların hikâyesidir,” diyen Kirk, bize genetiğin soyut bir araştırma alanı olmanın ötesinde, etten kemikten insanların kaderleri açısından belirleyici olabilen son derece insani bir alan olduğunu gösteriyor.

Metis Bilim

ISBN-13: 978-605-316-254-4



Metis Yayınları
www.metiskitap.com