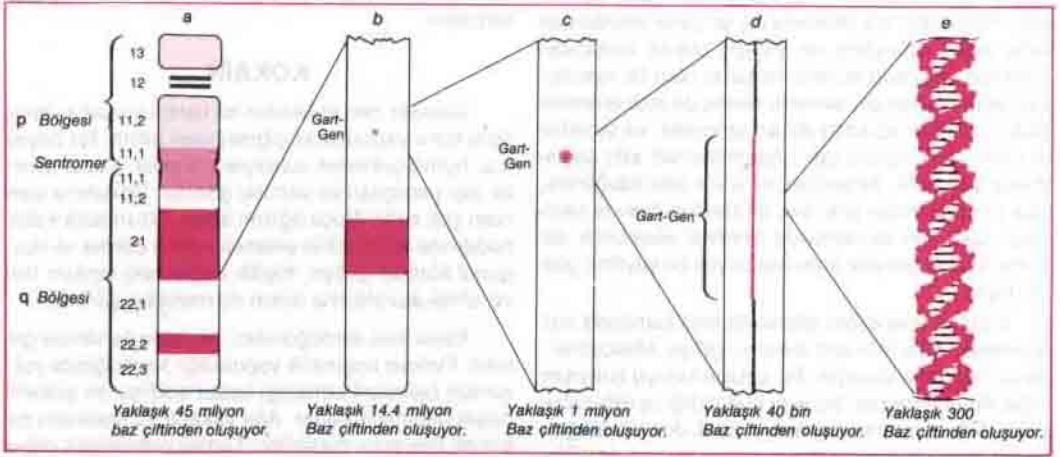


ÖZÜNDE GENETİK BİR KUSUR BULUNAN BİR HASTALIK:

MONGOLİZM

Prof. Dr. Sabahattin ÖĞÜN *
Tülin AKSOY *



Mongolizm hastalığı genetik bir kusur sonucu ortaya çıkar. Çok karmaşık olan hastalık belirtilerinin tümüne aynı hastada rastlanmayabilir. İlk kez 1866 yılında tanımlanan bu hastalığın oldukça eski bir geçmişi olduğunu Almanya'da bulunan 9. yüzyıla ait bir kafatasının şekline ve Ortaçağ dönemi ünlü ressamların tablolarında yer alan çocuk resimlerinden anlıyoruz.

Hastalığın tanımından sonraki yıllarda, hastalığa ilişkin gerçek nedenler, araştırmacıların uzun süre meşgul etmiştir. 1870'li yıllarda hastalığın ortaya çıkışından frengili ve veremli ana-babalar sorumlu tutulmuşlar, 1910'lu yıllarda ise, hastalığın çoğunlukla çok çocuklu ailelerin en son çocuklarında görülmesi nedeniyle hastalık ile döli yatağı yorgunluğu arasında bağlantı kurulmuştur. Daha sonraki yıllarda, hastalığın ileri yaşlarda çocuk sahibi olan ana-babaların çocuklarında daha fazla görülebileceği görüşü baskın olmaya başlamıştır. Bugün dahi bu görüş geçerliliğini korumaktadır.

Gerçeğe yakın ilk görüş 1930'lu yılların başında ortaya atılmış ve hastalığın genetik bir kusurdan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Ancak o tarihlerde

Kromozomlar üzerinde yer alan genlerin tanımı çok değişik yöntemlerle yapılmaktadır. Sitogenetik analizler aşama aşama yapılarak (a,b,c,d ve e) genlerin bazı dizilimleri belirlenir. Günümüzde kromozomların gen haritaları moleküler biyolojinin sağladığı yeni bilgilerle sağlıklı biçimde yapılabilmektedir. Bu tekniklerle 21. kromozomun uzun kollu q-bölgesinde yer alan ve mongolizm hastalığı ile ilişkili 5 genin haritası yapılabilmektedir. Bunların hepsi de 22. band üzerinde bulunmaktadır. Hiperoksid-Dizmutaz enzimine ait bilgileri taşıyan SOD-1 geni ve purin sentezini düzenleyen enzim geni (Gart geni) q^{22.1} bandında, bir kanser geni olan ets geni q^{22.2} bandında, alfa-A-kristallin proteinine ve karaciğer fosforuktakinaz enzimine ait gen ise q^{22.3} bandında yer almaktadır.

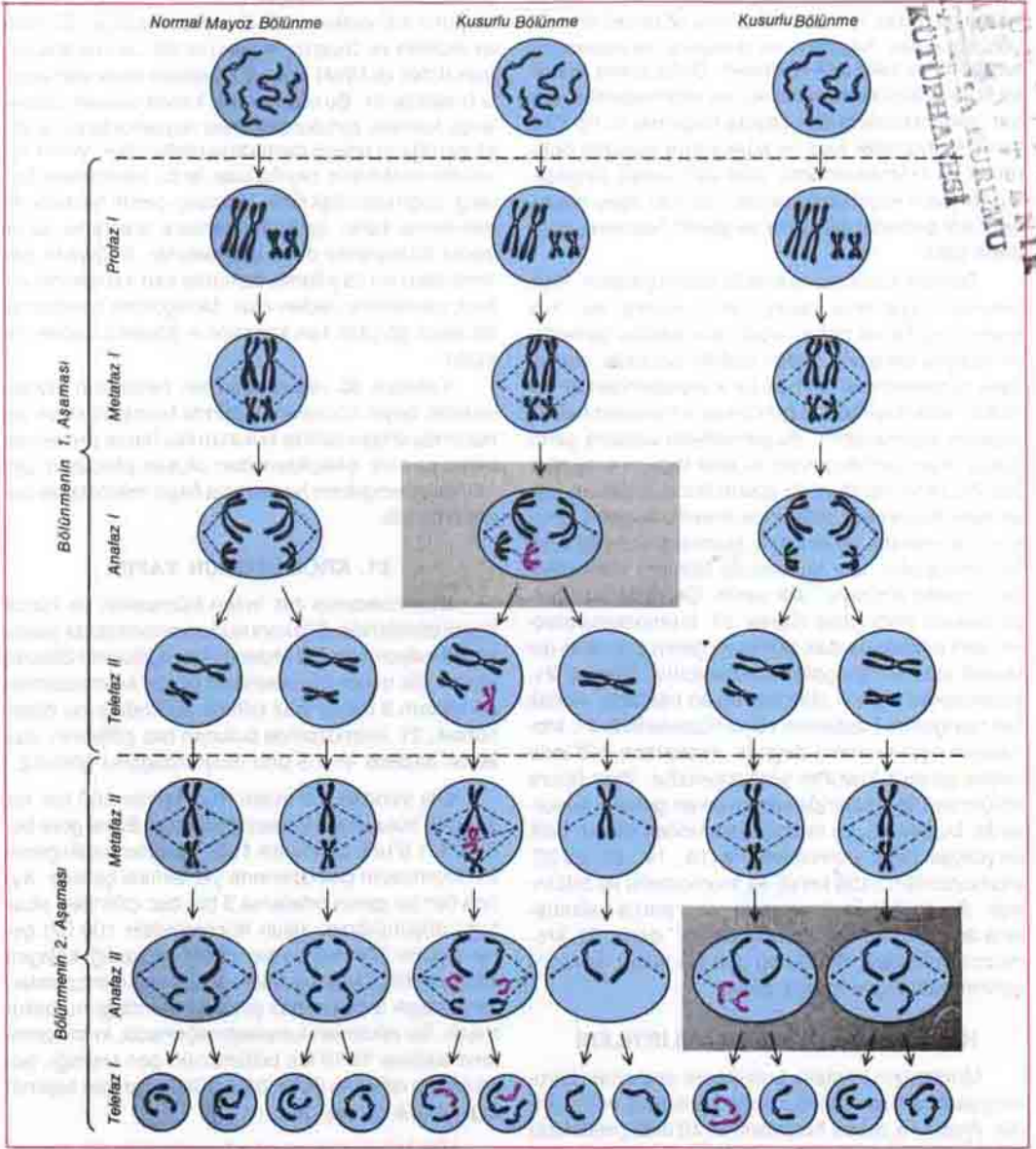
insan genetiğine ilişkin bilgilerin yetersizliği, bu konuda daha fazla ileri gidilmesini önlemiştir. O yıllarda insan hücrelerinde yer alan kromozomların sayıları tam olarak bilinmiyordu. Bu kromozomların 46 adet olduğu ancak 1950'li yılların başında kesinlik kazandı. Bunlardan 22 çifti eş kromozomlardan oluşuyor, 23. çift kromozomlar ise cinsiyeti belirliyor.

21. KROMOZOMDAKİ BİR KUSUR HASTALIK YAPIYOR

İnsan genetiğine ilişkin yeni bilgilerin üretilmesiyle mongolizm hastalığından sorumlu olan kromozom da ortaya çıkarıldı. Hastalığın gerçek nedeni 21. kromozomdaki bir genetik kusurdan kaynaklanıyordu. Konunun kolay anlaşılabilmesi için bazı bilgiler verilmesi yararlı olacaktır.

Bilindiği gibi çoğalmanın ilk aşaması eşey hücrelerin (yumurta ve sperm hücreleri) birleşmesiyle başlar. Bu hücreler yapılarında normal vücut hücrelerine (somatik hücreler) oranla yarı yarıya kromozom taşırlar. Vücut hücrelerinden eşey hücrelerin oluşturulabilmesi için bu hücrelerin kromozom sayılarını yarıya indirmesi gerekir. Bu olay mayoz adı ile anılan hücre bölünmesi ile gerçekleşir. Mikros-

* Trakya Üniversitesi Öğretim Elemanları.



Trisomi, mayoz bölünme aşamasında hücredeki eş kromozomların ya da eş kromatidlerin birbirinden ayrılmayan bir kutupta toplanması sonucu ortaya çıkan genetik bir kusurdur. İki aşamada tamamlanan mayoz bölünme sonucunda vücut hücrelerinden (somatik hücreler) yumurta ve sperm hücreleri, başka bir deyişle eşey hücreleri (gametler) oluşur. Eşey hücrelerinde kromozom sayısı yarı yarıya azalmıştır. Bölünmenin ilk basamağında (profaz) eş kromozomlar arasında bilgi alışverişi olur. İkinci basamakta kromozomlar merkeze göre dikey duruma gelir (metafaz) ve hücrenin zıt kutuplarına doğru hareket ederler (anafaz). Sonuçta hücre ikiye bölünür (telefaz). İkinci aşamada aynı olaylar yine tekrarlanır. Ancak bu kez eş kro-

mozomlar yerine eş kromatidler zıt kutuplarda toplanarak bölünme olayı gerçekleşir. Böylece gametler oluşur. Bölünmenin birinci ve ikinci aşamasında, anafaz basamağında eş kromozomlar veya eş kromatidlerden birinin ayrılmadan aynı kutupta toplanması ile oluşan yeni hücrelerden biri, bir yerine iki adet eş kromozom veya eş kromatid taşırken, diğer hücre bu eş kromozom veya kromatidlerden taşımaz. Fazla kromozom taşıyan eşey hücre (yumurta veya sperm) döllenme esnasında aynı kromozomdan, bir adet de diğer gametten alarak eş kromozom sayısını üçe çıkarır. Bu şekilde oluşan embriyoya "trisomi embriyo" denir. 21. kromozomdaki trisomi, mongolizm hastalığının ortaya çıkması sonucunu doğurur.

kop altında incelenirken olağanüstü mekanizması ile insani hayretler içinde bırakan bu bölünme öncesi, vücut hücreleri hazırlıklarını tamamlar ve kromozom sayılarını iki katına (4 n) çıkarır. Daha sonra hücreler ikiye bölünürken içerdikleri eş kromozomları, oluşan yeni hücrelere eşit sayıda dağıtırlar (2 n). Oluşan yeni hücreler kısa bir süre sonra yeniden bölünerek eş kromozomları yine yarı yarıya paylaşırlar. Böylece kromozom sayıları (n) olan eşey hücreleri, yani gametler (yumurta ve sperm hücreleri) meydana gelir.

Genetik kusur bu aşamada ortaya çıkabilir. Radyasyon (doğal veya yapay), alkol, sigara, ilaç, kirli çevre, yaşlılık ve daha birçok risk faktörü gametlerin kusurlu olmasına neden olabilir. Sonuçta, oluşan eşey hücrelerinden biri belli bir kromozomdan bir yerine iki adet taşırken, diğeri bu eş kromozomlardan hiçbirini taşımayabilir. Bu gametlerin yaşama şansı yoktur. Aynı kromozomdan iki adet taşıyan eşey hücresi (bu bir yumurta ya da sperm hücresi olabilir) karşıt eşey hücresiyle birleşince meydana gelen embriyo hücresinde, bu kez aynı kromozomdan üç adet bulunmuş olur. İşte bu kusurlu duruma bilim dilinde "trisomi embriyo" adı verilir. Genelde bu şekilde kusurlu embriyolar ölürlür. 21. kromozomu trisomi olan embriyolardan dünyaya gelen çocuklar ise mutlak suretle mongolizm hastasıdır. Kısaca, 21. kromozomu trisomi olan her insan hastadır. Ancak her mongolizm hastasının vücut hücrelerinde 21. kromozom üçlü (trisomi) değildir. Hastaların %5'inde başka genetik kusurlar söz konusudur. Yine hücre bölünmesi aşamasında ortaya çıkan genetik kusurlarda, bu kez 21. eş kromozomlarından birinin belli bir parçası diğer kromozomlarla (13., 14., 15., ve 22. kromozomlar) hatta kendi eş kromozomu ile bütünleşir. Bu şekilde kromozomlar arası parça çalınmasına da bilim dilinde "translokasyon" denir. 21. kromozomun neden olduğu bu genetik kusur da mongolizm hastalığını ortaya çıkarır.

HASTALIĞIN KARMAŞIK BELİRTİLERİ

Mongolizm hastalık belirtilerini anatomik, biyokimyasal ve mikroskopik olarak saptamak mümkündür. Anatomik olarak hastaların % 40'ında çeşitli kalp rahatsızlıkları kendini gösterir. Hastaların kafatasları özel bir şekilde sahiptir, beyinleri küçüktür ve yüzleri basıktır. Gözlerin etrafında Moğol ırkına özgü olan kırışıklıklardan bolca bulunur. Hastalık adını da bu kırışıklıklardan alır. Ayrıca hastaların göz mercekle-ri bozuktur; çoğu kez gözlerinde katarakt vardır ya da katarakt oluşumuna meyillidir. Bu nedenle hastaların görmeleri sağlıklı değildir. Hastaların el parmak araları normalden çok farklıdır. Mongolizm hastalarının ömrü kısadır. 1929 yılında ortalama 9 yıl olan bu süre, günümüzde modern tıbbın sağladığı olanaklar sayesinde 30 yıla kadar yükselmiştir. Ancak 50. yaş gününü kutlayan hasta sayısı da az değildir.

Biyokimyasal olarak, hastanın organizmasında

farklı reaksiyonlar kendini gösterir. Hastaların kanında purin adı verilen bazıları miktar fazladır. Bu bazlar Adenin ve Guanin molekülleridir ve nükleikasitlerin (DNA ve RNA) ana yapı taşlarını oluşturan azotlu bileşiklerdir. Bu maddelerin kanda yüksek düzeylerde kalması birtakım sinirsel bozuklukların ve zekâ geriliğinin ortaya çıkmasına neden olur. Vücut savunma sisteminin zayıflaması ile bu maddelerin fazlalığı doğrudan ilişkilidir. Hastalar çeşitli hastalık etmenlerine karşı, sağlıklı insanlara oranla % 50'ye varan düzeylerde daha hassastırlar. Bağışıklık sistemindeki bu zayıflama zamanla kan kanserinin ortaya çıkmasına neden olur. Mongolizm hastalarında sıkça görülen kan kanserinin (lösemi) nedeni de budur.

Yaklaşık 35 yaşlarında ölen hastaların otopsi-lerinde, beyin hücreleri üzerinde hücre ölümleri sonucunda ortaya çıkmış bulunan ölü hücre protein artıkları ve sinir iplikçiklerinden oluşan plakaların görülmesi, mongolizm hastalığına özgü mikroskopik belirtileridir.

21. KROMOZOMUN YAPISI

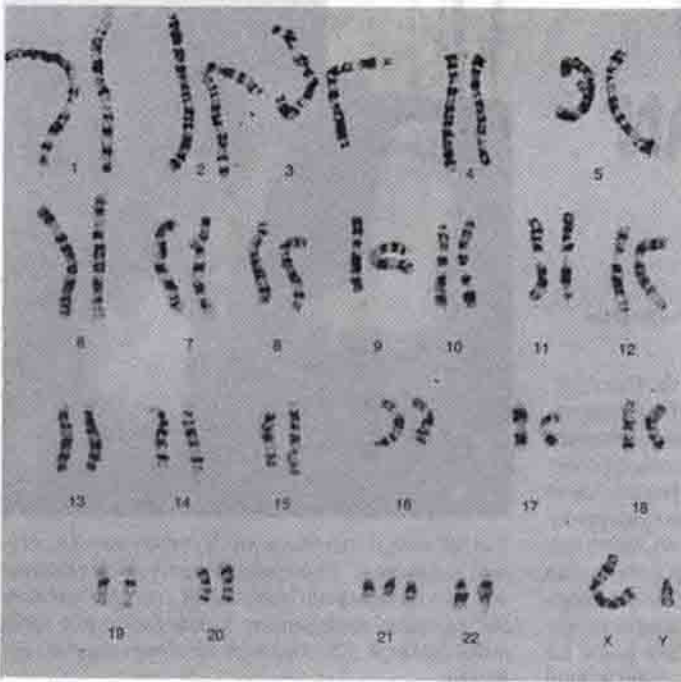
21. kromozom çifti insan hücresinin en küçük kromozomlarıdır. Söz konusu kromozomlarda yaklaşık 45 milyon baz çifti (Adenin-Timin, Guanin-Sitozin) vardır. Bir insan hücresindeki bütün kromozomlarda toplam 3 milyar baz çiftinin bulunduğunu düşünürsek, 21. kromozomda bulunan baz çiftlerinin, toplamın sadece % 1.5'ünü oluşturduğunu görürüz.

Öte yandan, bir insan hücresinde 100 bin kadar gen bulunduğu varsayılmaktadır. Buna göre bunun % 1.5'ünü oluşturan 1500 dolaylarındaki genin 21. kromozom çifti üzerinde yer alması gerekir. Ayrıca her bir genin ortalama 3 bin baz çiftinden oluştuğu düşünülürse, insan hücresindeki 100 bin genin toplam 300 milyon baz çiftini kapsadığı kolayca anlaşılabilir. Oysa bir hücredeki tüm kromozomlarda yaklaşık 3 milyar baz çiftinin bulunduğunu belirtmiştik. Bu rakamları karşılaştırdığımızda, kromozomların sadece % 10'luk bölümünün gen taşıdığı, buna karşın diğer % 90'lık bölümünün ise gen taşımadığı ortaya çıkmış olur.

Her kromozomun orta kısımlarında bir sentromer bölgesi bulunur. Kromozomun sentromer bölgesinin yukarı bölümünde bulunan kısa ayaklı kısmına "kromozomun p-bölgesi", aşağıda kalan uzun ayaklı kısmına ise "kromozomun q-bölgesi" adı verilir. Mongolizm neden olan tüm genlerin, 21. kromozomun q-bölgesinin son 1/3'lük kısmında yer aldığı saptanmıştır.

HANGİ GENLER HASTALIK YAPIYOR

Mongolizm hastalık belirtilerinin hangi genlerden kaynaklandığını bulabilmek için 21. kromozomun gen haritalamasını yapmak gerekir. Bunun için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler yardımıyla



Bölünmenin belli aşamasında mikroskop altında görülen kromozomların resimleri sonradan kesilerek yanyana dizilmiştir (Karyogram). Normal insan hücresinde 46 adet kromozom vardır. Bunlardan 22 çifti eş kromozomlardan oluşur. Diğer çift kromozomlar ise ya xx (dişi) ya da xy (erkek) cinsiyet kromozomlarıdır. Mongolizm hastalarında her vücut hücresi 21. kromozom grubunda iki yerine üç kromozom taşır. Bu durum "trisomi 21" olarak tanımlanır.

bugüne değin hastalık nedeni beş gen, yakından tanınabilmektedir.

Bunlardan biri "ets-2" olarak adlandırılan gen dir. Bu gen 21. kromozomun q-uzun ayaklı bölgesinde yer alır ve kanser yapıcı (onkogen) özelliğe sahiptir. Daha doğrusu, normalde hücre sağlığı için çok önemli işlevlere sahip olan bu gen, çeşitli etmenlerle (radyasyon, kimyasal maddeler, virutik hastalıklar v.b.) aniden değişir ve o andan itibaren kanser hücreleri üretmeye başlar. Mongolizm hastalarında sıkça görülen kan kanserinden (lösemi) bu onkogen sorumludur.

Diğer bir gen, göz merceğinin ana yapı taşı olan "alfa-A-kristalin" proteinine ilişkin bilgileri taşıyan gen dir. Bu genin etkisiyle göz merceğinin yapısı bozulur, katarakt ve görme bozuklukları ortaya çıkar.

"SOD-1" olarak tanımlanan diğer bir gen, organizmadaki hücreleri oksidasyondan koruyan proteini bileşiklerin bilgisini taşır. Bu enzimin adı hiperoksid dizmutaz'dır. Yaşlı görünme, gözler etrafındaki Moğol irkına özgü kırışıklıklar ve zekâ geriliğinden bu gen sorumludur.

Dördüncü gen ise "Gart" genidir. Bu gen üç değişik enzim proteininin bilgisini taşır. Bu enzim proteinleri purin moleküllerinin sentezini hızlandırarak kandaki purin miktarının normalin üzerinde bulunmasına ortam hazırlarlar. Zekâ geriliğinden öncelikle sorumlu olan bu gen dir.

Ömrün kısa oluşundan sorumlu olan beşinci gen ürettiği enzim proteini (amiloid protein) beyinde ölü hücrelere ait protein kalıntılarının ve sinir aksor-

larından oluşan kümelerin oluşmasına ortam hazırlar.

Kuşkusuz bu 5 genden başka hastalığa neden olan daha birçok gen bulunmaktadır. Bunların bulunması için yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

BU ALANDA YAPILAN ÇALIŞMALAR

İnsan hücresinin 21. kromozomunda yer alan bazı genlerin (ets-2, Gart ve SOD-1 genleri) ve bazı DNA parçacıklarının karşıt parçacıkları, siçan hücresinde 16. kromozomda yer almaktadır. Günümüzde, 16. kromozomlu üçlü (trisomi) olan kusurlu siçanlar yetiştirme çalışmaları sürdürülmektedir.

Öte yandan yine ABD'de, 21. kromozomda yer alan bazı gen ya da gen toplulukları siçan kromozomlarına yerleştirilmeye çalışılmaktadır. İnsan geni taşıyan siçan tipleri yetiştirme (transgenli siçanlar) yeni bir konu değildir. Daha önce, değişik insan kanser genleri (onkogeller), değişik insan hormon ve enzim proteinlerine ilişkin genleri taşıyan transgenli siçanlar yetiştirilmişti. Bu kez sadece, insan 21. kromozomunda yer alan ve mongolizm hastalığına neden olan genlerle donatılmış transgenli siçan tipleri elde etmek için çalışılmaktadır.

Bu iki çalışmanın da ortak bir amacı vardır: Bu amaç, mongolizm hastalık belirtilerini ortaya çıkartan gerçek mekanizmaları yakından tanıyacak bilgileri üretmek ve bu bilgilerle mongolizm hastalığını ya başlangıçta tamamen tedavi etmek, ya da dünyaya gelen çocuklarda hastalık belirtilerini hafifleterek kısmen tedavi yollarını açmaktır. Bu alanda kısa süre içinde önemli gelişmeler beklenmektedir. □