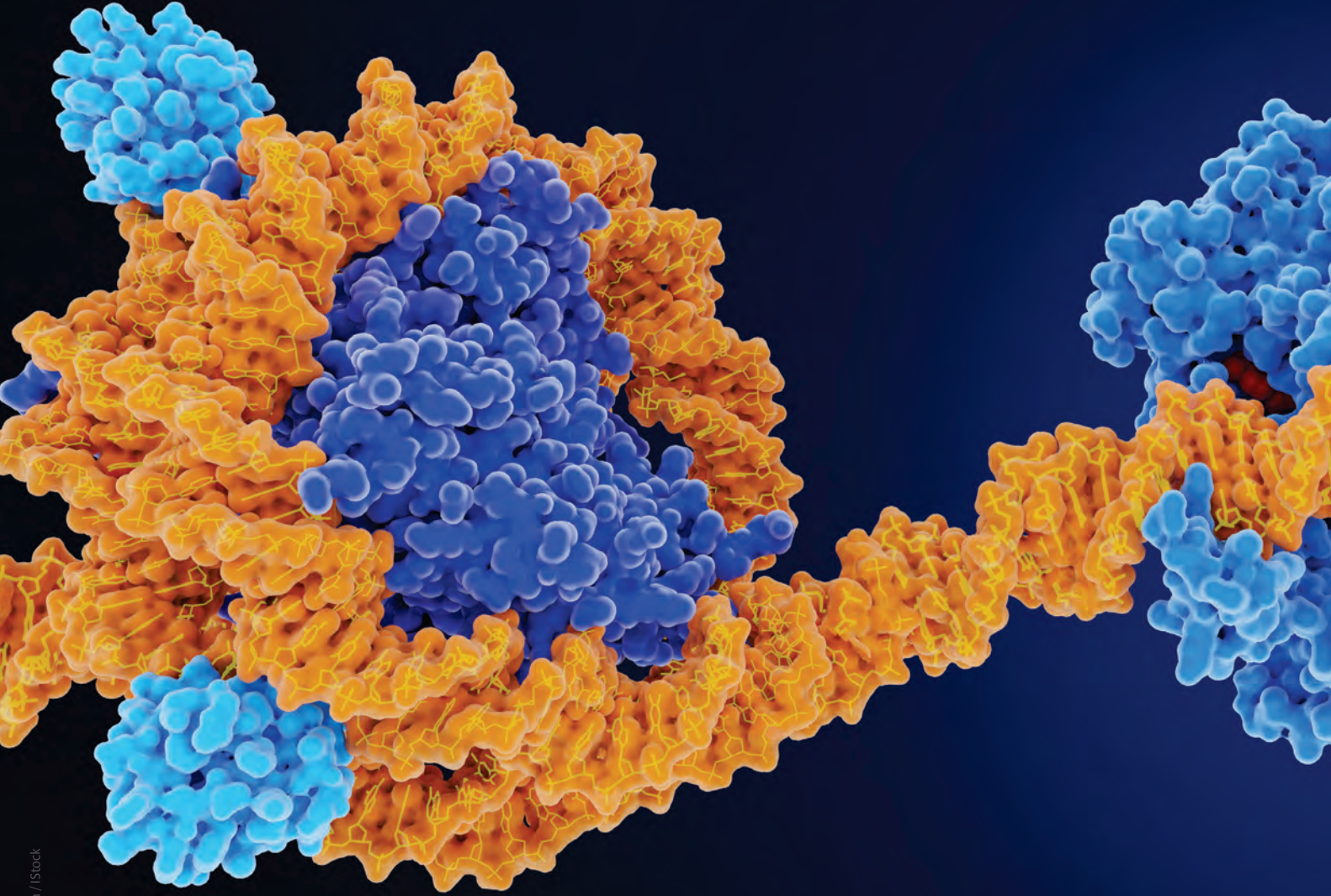
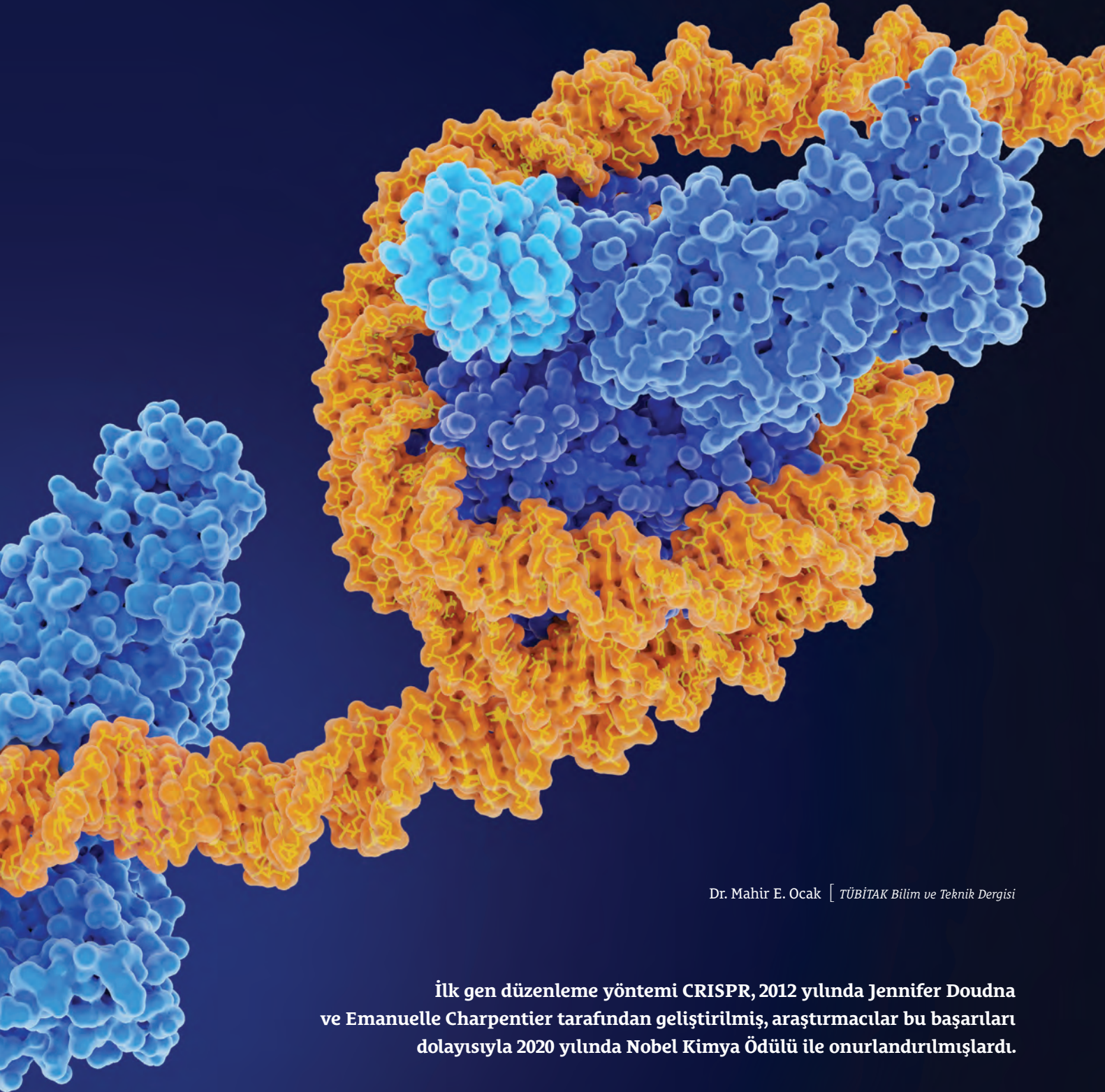


Genetik Hastalıkların Epigenetik Düzenlemelerle Tedavisi

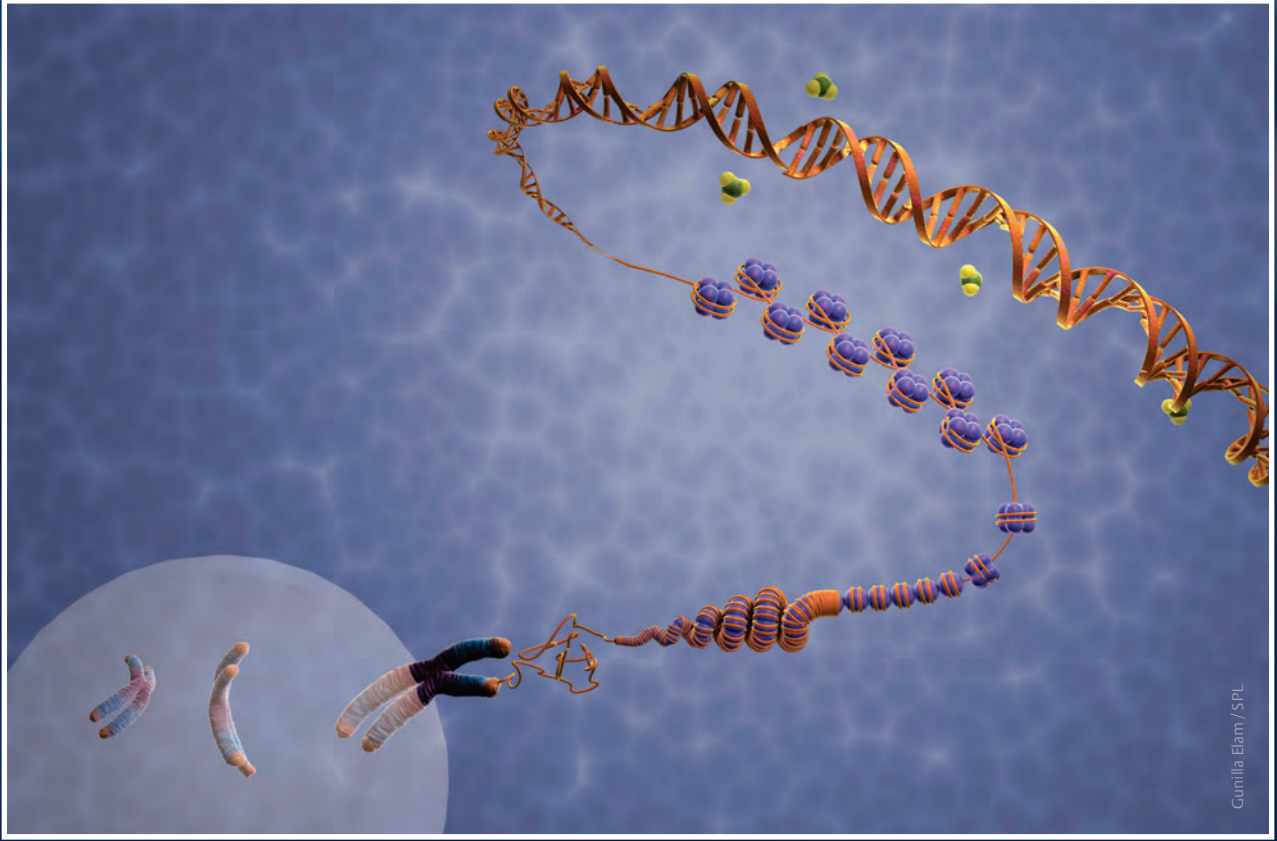




Dr. Mahir E. Ocak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

İlk gen düzenleme yöntemi CRISPR, 2012 yılında Jennifer Doudna ve Emmanuelle Charpentier tarafından geliştirilmiş, araştırmacılar bu başarıları dolayısıyla 2020 yılında Nobel Kimya Ödülü ile onurlandırılmışlardı.

Pek çok hastalığın kökeninde genetik sorunlar yatar. Gen düzenleme yöntemlerinin uygulama alanlarından biri de hastalıkların tedavisidir.



Gunilla Elam / SPL

Her ne kadar yeni bir yöntem olsa da gen düzenlemeyle tedavi konusunda önemli ilerlemeler kaydedildiğini söyleyebiliriz. Örneğin geçtiğimiz yıllarda orak hücre anemisi, Akdeniz anemisi, LCA (körlüğe neden olan kalıtsal bir göz hastalığı), transtiretin amiloidoz (bozuk biçimli proteinlerin vücutta biriktiği bir tür hastalık) gibi çeşitli hastalıkların gen düzenleme yöntemleriyle tedavisi konusunda umut verici sonuçlar elde edildi.

Gen düzenleme ile tedavi üzerine yapılan çalışmalarda, DNA diziliminde değişiklikler yapılır. Ancak hastalıklara neden olan genetik etkenler sadece DNA dizilimindeki sorunlar değildir. Epigenetik değişiklikler de hastalıklara neden olabilir.

Epigenetik, yaşam sırasında genlerde meydana gelen ve gen ifadesini etkileyen kimyasal değişikliklerle ilgilenen bilim dalıdır. Sigara içmek, yüksek radyasyona ya da zehirli maddelere maruz kalmak gibi etkenler, genlerde kimyasal değişikliklere

yol açabilir ve bu kimyasal değişiklikler geçici ya da kalıcı olabilir. Hatta epigenetik değişikliklerin bazıları sonraki nesillere aktarılabilir.

Genlerde meydana gelen epigenetik değişiklikler gen ifadelerini etkiler ve bu durum bazen sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olur. Örneğin aynı DNA dizilimine sahip tek yumurta ikizlerinden biri kansere yakalanırken diğeri yakalanmıyorsa sebep büyük olasılıkla epigenetiktir.

Genetik hastalıkların tedavisi için üzerine çalışmalar yapılan yeni bir alan da epigenetik düzenlemeler. Bu konu üzerine yapılan araştırmalarda DNA dizilimlerine değil gen ifadelerine müdahale edilerek çeşitli genetik hastalıklara çare bulunmaya çalışılıyor.

Epigenetik düzenlemelerle hastalık tedavisi konusunda önemli bir gelişme yakın zamanlarda yaşandı. Şikago'daki Illinois Üniversitesinden Dr. John Peyton Bohnsack ve arkadaşları, fareler

üzerinde yaptıkları deneylerde, alkol bağımlılığının epigenetik değişikliklerle tedavisi konusunda umut verici sonuçlara ulaştıklarını açıkladılar.

Genç yaşlarda alkol kullanmanın amigdalay etkilediği biliniyor. Hem insanlar hem de kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, genç yaşlarda alkol kullanımının beyin amigdala bölgesindeki Arc geninin ifadesinin azalmasına neden olduğunu gösteriyor. Beyindeki amigdala bölgesinin endişe, öfke, sinirlenme gibi duygusal tepkilerde rolü vardır. Amigdalada Arc geninin ifadesinin azaldığı insanlar ise alkol bağımlılığına karşı daha meyilli olurlar.

Detayları *Science Advances*'ta yayımlanan araştırmada ilk olarak genç farelere alkol verilmiş ve fareler yetişkinliğe ulaşana kadar beklenmiş. Daha sonra amigdalalarında Arc geninin ifadesi azalan fareler üzerinde deneyler yapılmaya başlanmış. Araştırmacılar CRISPR yönteminde değişiklikler yaparak geliştirdikleri bir epigenetik düzenleme yöntemini kullanıp, farelerdeki Arc geninin ifadesinin artmasını sağlamışlar. Sonuçta gen ifadesi normale dönen farelerin daha az alkol tükettiği ve davranış testlerinde daha az endişeli oldukları görülmüş. Tedaviden sonra farelerin alkol tüketiminin yeniden artmaya başladığına dair bir bulguya da ulaşılamamış. Bu yüzden tedavinin etkilerinin uzun süreli olduğu düşünülüyor.

Gözlemlenen değişikliklerin gerçekten de uygulanan tedavinin sonucunda gerçekleştiğinden emin olunması için çeşitli kontrol deneyleri de yapılmış. Gençliğinde alkole maruz kalmamış, sağlıklı farelerin genlerine yine aynı epigenetik yöntemi kullanılarak müdahale edilmiş ve bu kez Arc geninin ifadesinin azalması sağlanmış. Sonuçta farelerin daha endişeli davranışlar sergilediği ve daha fazla alkol tükettiği gözlemlenmiş.

Elde edilen sonuçlar epigenetik yöntemlerin alkol bağımlılığı tedavisinde yararlı olabileceğini gösteriyor. Ancak aynı yöntemlerin insanlar üzerinde de denenmesi şu an için uzak bir hedef olarak görülüyor. İlk olarak, Arc geni, düzenleyici olarak adlandırılan türdeki genlerin bir örneği. Bu genler genlerin ifadelerinin kontrol edilmesinde rol alıyor. Dolayısıyla Arc geninin ifadesine müdahale etmenin önceden tahmin edilemeyen sonuçları olabilir. İkinci olarak, alkol tüketiminin etkilediği onlarca gen var. Arc bu genlerden sadece biri. Alkol tüketiminin etkilediği tüm genlere aynı anda müdahale etmekse hem kolay değil hem de sorunlara sebep olabilir. Üçüncü olarak, epigenetik müdahalelerin etkilerinin ne kadar uzun süreceği bilinmiyor. Sonuçta insanlardaki alkol bağımlılığının epigenetik yöntemlerle tedavi edilebilmesi için gelecekte de pek çok araştırma yapılmasına ihtiyaç var.

Epigenetik yöntemlerle tedavi yeni gelişmeye başlamış bir araştırma alanı. Gelecekte genetik hastalıklardan kansere kadar pek çok sağlık sorunu epigenetik araştırmalara konu olacaktır. ■