

HASTALIK - GEN İLİŞKİSİ

Genomik

Milyonlarca yaşlı insan, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (sarı leke bozulması) nedeniyle görüş yitimi tehlikesiyle karşı karşıya. Retinanın merkezine yakın bir konumda bulunan makula adlı bölge, cisimleri ayrıntılı ve net olarak görebilmemizi sağlayan temel yapı. Makulanın merkezinde bulunan ve konik almaçları taşıyan fovea da renkli görüşle merkezi görüşten sorumlu. Makula hasar gördüğünde, öncelikle merkezi görüş yok olur. Örneğin, bakılan bir kol saatinin yalnızca çerçevesi görülürken kadrani seçilemez. Cisimler eğri görülebilir, keskin hatları yok olur ve karanlıkta görüş belirgin derecede zayıflar.

Yaşa bağlı makula bozulması, retina altında biriken bir cins yangı proteini ile yağın dokuyu yavaş yavaş yok etmesi nedeniyle ortaya çıkar. Kalıtsal özellik gösteren bu hastalıktan sorumlu olan gen, şimdiki kadar paçasını bilim adamlarından kurtarmayı başarmıştı. İçinde bulunduğumuz yılın Mart ayında, üç ayrı ekip, 1. kromozom üzerinde yer alan DNA dizisinin, yangından sorumlu protein olan H faktörüyle ilişkili geni taşıdığını buldu. Bu gendeki bir mutasyon, yaşa bağlı makula bozulması vakalarının büyük bir kısmından sorumlu olabilir.

Bu genetik suçlu, İnsan Genom Projesi'nin kaba bir taslağının açıklanmasından beş yıl sonra gelişen ikinci bir aşaması sırasında ortaya çıktı. Yaşamın genetik şifresinin çözülmesi, Tay-Sachs ve Huntington gibi ender kalıtsal hastalıklara neden olan mutasyonların bulunması ya da doğrulanması konusunda olağanüstü değerli yardımlar sağladı. Bu gen değişimleri, hastalık geçmişi olan sülalelerde rahatlıkla izlenebildiği ve izole edilebildikleri için kolayca tanımlanabilir nitelikte. Yaygın görülen hastalıklara ilişkin

Hastalık	Test edilen gen	Geni taşıyan vaka yüzdesi	Gen varsa hastalık olasılığı
Alzheimer	ApoE4	%34 - 65	%29
Göğüs kanseri	BRCA1, BRCA2	%5 - 10	%36 - 85
Kolon kanseri	APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	%5	%80 - 90

Piyasada bulunan bazı gen testleri

genetik ipuçlarının bulunmasıysa, işin içine çok sayıda gen ve hatta çevresel etkenler karışabileceği için çok daha zor. Bu nedenle araştırmacılar, kalp hastalıkları, sık görülen kanserler, astım ve şeker hastalığı gibi hastalıklara ilişkin genleri bulabilmek için tüm genomu didiklemek yerine, farklı populasyonların genomlarındaki kalıtsal değişimler ve bu değişimlerin çeşitli hastalıklarla olası ilişkileri üzerinde durmayı tercih ettiler.

Bu amaçla başlatılan ve hastalıklardan sorumlu genlerin avını kolaylaştırmayı sağlayıcı gen haritalarının çıkarılmasını hedefleyen "HapMap (Haplotip Haritası)" projesi, şu anda altı ulustan araştırmacıların ortak çabasıyla yürütülüyor. İki yıldan daha uzun bir zamandır 269 vericiden (donör) alınan DNA örnekleri üzerinde çalışan ekip, geçtiğimiz Şubat ayında ilk ciddi bulgularını açıkladı: ortak varyasyonların 1 milyon tanesinin tanımı.

Makula bozulmasından sorumlu olan geni bulabilmek için, hastalığın görüldüğü ve görülmediği farklı insanlardan alınan DNA örnekleri karşılaştırıldı. Her üç ekip de, farklılık gösteren DNA dizileri buldular ve H faktörünün amino asit bileşimini değiştiren bir "tek-harf" farklılığı saptadılar. HapMap araştırmacıları, gen haritasının ayıklanmasının bu gibi bulgulara ulaşma sürecini hızlandıracağını söylüyorlar ve haritanın yeni bilgileri de içeren son halini çok yakın bir zamanda yayınlamayı planlıyorlar.

HapMap projesi, hastalıklar için yeni genetik testlerin ortaya çıkmak üzere olduğu anlamına henüz gelmiyor. Ama aynı zamanda en az bir şirketin makula bozulmasına karşı genetik duyarlılığı ölçecek bir test üretmeyi düşündüğünü gösteriyor. Ancak, söz konusu gen mutasyonuna sahip birinde hastalığın görülmesi olasılığının %100 olmaması ve dahası, hastalık riskinin azaltılması için henüz yapılabilecek bir şey olmaması nedeniyle, böyle bir testin çok da pratik bir değeri olmayacak. Şu anda piyasada, belirli hastalıklarla ilişkisi olduğu düşünülen genlere yönelik bazı testler bulunuyor. Bu testlere birkaç örnek ve testlerin güvenilirliği konusundaki birkaç rakam yukarıdaki tabloda veriliyor.

Genentech firması, Temmuz ayında Lucentis adlı ilacın, makula hasarının kan damarlarının normalden fazla büyümesi nedeniyle ortaya çıkan ve "ıslak" olarak bilinen tipinden kaynaklanan görüş kaybını durdurduğunu ve hatta bir yıl süreli kullanım sonucunda görüşte iyileşme sağladığını açıkladı. İlaç, kan damarlarının oluşumundan sorumlu bir proteinin işlevini durduruyor. Lucentis, hastalığın bu tipten savaşılabilen çok sayıda ilaçtan yalnızca biri. Ancak, hastalığın daha yaygın görülen diğer tipi üzerinde, söz konusu ilaçların hiçbirisi etkili değil.

Duncan, E. "Frontiers of Science: Genomics, Hapmaps Link Disease, Genes". Discover, Ekim 2005
Çeviri : Deniz Candaş

Genler Kaderimiz Değil

Harvard Üniversitesi ve Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'ne bağlı Broad Enstitüsü Tıp ve Populasyon Genetiği bölümü başkanı **David Altshuler**, şeker hastalığıyla ve prostat kanseriyle ilişkili olabilecek genetik ipuçlarını kovalıyor.

Populasyon genetiği, ve bireylerin genetik açıdan test edilmesi, bir kişinin söz konusu hastalığa yalananacağı konusunda kesin bir tahmin sağlayabilir mi?

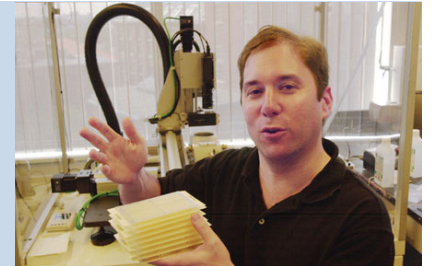
A: Populasyon genetiği, sülaleler boyunca devam eden kalıtımda görülen varyasyonlar üzerinde çalışır. Yapılan çalışmalar, sorumlu genleri bulmayı ve bu varyasyonları nasıl oluşturduklarını açıklayabilmeyi hedefler. Nadiren tahmin şansı verirler. Bir hastalıkla ilişkisi olan belirli bir geni taşıyor olmanız, o hastalığın sizde "görülebileceği"ne ilişkin bir işaretir. Bu, kolesterol testine benzetilebilir. Seviyelerin normalden yüksek olduğu konusunda bir uyarıdır. Ama beslenme alışkanlıklarında ya da yaşam tarzında bir değişime, ya da kullanılan bir ilaca işaret olarak kabul edilebilir.

Bilgiler ne ölçüde doğru sayılabilir?

A: Genetik işaretleyiciler, hastalığı taşıyan ve taşımayan kişilerin karşılaştırılması aracılığıyla kolayca bulunabilir. Ancak, genin gerçekten ne işe yaradığını bilmediğimiz sürece bu çok da işe yarar bir bilgi değildir. "Şu gen şu hastalığın varlığına işaret eder" diyen çok kişi olmasına karşın, yaygın görülen hastalıkların çoğu için bu doğru değil. Bazı genetik hastalıklarla ilişkili olan bazı genler belirlendi ve hatta testleri de mevcut. Ancak, sık görülen hastalıklar için bu verilerin çok iyi anlaşılması ve çok sayıda laboratuvar çalışmasının aynı sonuca ulaşması yoluyla bağlantının onaylanması gerekir. Çoğu zaman, bulgular yalnızca testin yapıldığı belirli bir populasyon için geçerlidir. Bu nedenle, bu gibi testlere kuşkuyla yaklaşmak gerekir.

Fare ve köpek gibi hayvanların gen dizilimlerinin çıkarılması, insan genetiğini anlayabilmemize yardımcı mı?

A: İnsan genetiğini anlamak istiyorsanız, benzerlik ve farklılıkları görebilmek için çok sayıda türün geniyile karşılaştırma yapmanız gerekir. Bu çalışmalar izlere, incelenen genlerin ne şekilde evrimleştiğini anlatır, genlerin davranışları ve mu-



"Şu gen şu hastalığın varlığına işaret eder" diyen çok kişi olmasına karşın, yaygın görülen hastalıkların çoğu için bu doğru değil.

tasyonların ilaçlarla ne şekilde tedavi edilebileceği konusunda bilgi verir.

Üzerinde genomumuzun bulunduğu küçük kartları taşımaya ne zaman başlayacağız?

A: Ailelerimizin hastalık geçmişleri, geçirdiğimiz hastalıklar ve kan testlerimiz gibi bilgileri içeren kartları çoktan taşıyor olabildik, ama taşıyamıyoruz. Açıkçası ben, testlerden çok tedavilerle ilgileniyorum.