

ÇİFTE KİMLİKLİLER

Bazı kişilerin kanı, kardeşinin hücrelerini de içeriyor. Bazıları da iki kişi oldukları halde birbirine karışıp tek yumak olmuş gibi. Ancak bedenlerinin yalnızca bir bölümünü etkileyen bir mutasyona sahip bireylerin sayısı, bunlardan daha fazla.

İngiltere'de sekiz yıl önce genetik bakımdan "iki kişi" olan bir erkek çocuk doğmuştu. Çünkü iki ayrı sperm tarafından döllenmiş iki yumurta, tek bir embriyo oluşturmak üzere rahimde birbirine kaynaşmıştı. Doğduğunda öyle olağanüstü bir görünümü yoktu; ancak birkaç aylıkken doktorlar onun çift cinsiyetli (hermafrodit) olduğunu keşfettiler. Başlangıçta inmemiş bir testis olarak teşhis edilen dokular, aslında yumurtalık, yumurta kanalı ve rahmin bir parçasından oluşuyordu. Yapılan araştırmalar, vücudunun bazı bölümlerinin genetik bakımdan kadın, ana-babanın genlerinin farklı bileşenlerini içeren diğer bölümlerinin de erkek olduğunu ortaya koydu.

Başka yönleriyle sağlıklı olan bu çocuk, bilinen bir avuç gerçek kimerizm vakasından birini temsil ediyor. Kimerizm, başlangıçta iki ayrı embriyoda gelişmiş dokuların tek bir kişide bir araya gelmesi durumu. Mozaisizm ise daha sık görülen bir durum. Daha sık görülen mozaikizm vakalarında vücudun bazı bölgelerinde, geriye kalan bölümden genetik bakımdan farklı "yamalar" bulunuyor. Nedeni de embriyonun gelişiminin ilk aşamalarında gerçekleşmiş bir mutasyon ya da kromozomal bir bozukluk.



Kimerizm ve mozaikizmin görülme sıklığını henüz bilmiyoruz ama bu iki durumu daha iyi anlamak, özellikle de doktorların işine oldukça yarayabilir. Son yıllarda, bu konuda çok da iyimser sayılmayacak bir tabloya katkıda bulunan görüşler ortaya atıldı: genetik bakımdan uyumsuz olan hücre gruplarının kısırlık, otizm ve Alzheimer hastalığı gibi yaygın durumlara katkısı olabileceği şeklinde. Güney Florida Üniversitesi'nden Huntington Potter, mozaikizmin, başlıbaşına bir hastalık nedeni

olabileceği konusunun ihmal edildiği görüşünde. Daha da kötüsü, eğer kimerizm ve mozaikizm, sanıldığından yaygınrsa, insanların genetik kaynaklı bozukluklarını ilaç tedavisiyle giderme çabalarında da karışıklıklar ortaya çıkabilir. İngiltere'deki Dundee Üniversitesi'nde farmakogenetik üzerinde çalışan Roland Wolf'a göre, tek bir vücutta genetik bakımdan farklı iki doku bulunmasına bağlı olarak bir ilaca karşı beklenmedik bir tepki oluşması, çok da uzak bir olasılık değil.

İçerideki İkiz

Kimerizmin gündeme gelişine önyak olan durum, bazı insanların birden fazla kan grubuna sahip olduğunun farkedilmesi. "Kan kimerikleri" olarak nitelendirilen bu kişiler, aslında ana rahminde aynı kan kaynağından yararlanmış tek yumurta ikizlerinden biri konumundalar. Tek doğmuş olanlarınsa vücutlarında, gebeliğin erken dönemlerinde ölen ikizinin 'kalkıntılarını' pompaladıkları düşünülüyor. Sözgelimi, bir İngiliz kadın, 1980 başlarında gebeliği sırasında yapılan rutin kan testleri, kromozomal olarak erkek kan hücrelerinin varlığını ortaya koyana kadar, bir zamanlar bir ikizi olduğundan habersizdi.

İkiz embriyolar, çoğu kez plasentadaki kan kaynağını paylaşırlar. Böylece kan kök hücreleri bir embriyodan diğerine geçerek kemik iliğine yerleşme olanağı bulur ve tükenmez bir kan kaynağının tohumlarını oluşturur. Sonuçta, tek yumurta ikizlerinin % 8 kadarı, "kimerik kan" içerir. Embriyoların birinin gebeliğin erken dönemlerinde genelde kaybedildiği çoklu gebeliklerin sonunda, tek olarak doğan bireylerin kan kimerizmi içermesi olasılığı da, bu nedenle pek düşük görülüyor.

"Mikrokimerizm" durumunun söz konusu olduğu kişilerin sayısı, daha da yüksek. Bunlar, daha az sayıda yabancı kan hücresi taşırlar. Bu hücreler, sözgelimi plasenta yoluyla anneden embriyoya geçmiş ya da bir kan naklinin sonucunda vücutta kalmış olabilir. Bazı araştırmacılar, yabancı akyuvarların varlığının, bağışıklık sisteminin vücudun kendi dokularına saldırdığı "otoimmün" hastalıkları açıklayabileceğini ileri sürüyorlar.

Birçok dokunun etkilendiği gerçek kimeriklerin çok ender olduğu düşünülüyor; bunlar tek yumurta ikizlerine ait embriyoların, döllenmeden kısa süre sonra kaynaşmasıyla oluşmuş olabilirler. Edinburgh Üniversitesi'nden çift cinsiyetli İngiliz çocuk üzerinde incelemelerde bulunan ekibin başkanı David Bonthron, "Eğer ortada iki embriyo varsa, bunların birleşerek tek bir embriyo oluşturma olasılığı da her zaman vardır" diyor.

Değişik dokuları etkileyen kimerizm, başka durumlardan da kaynak-



Mozaisizm, "Blaschko çizgileri" adı verilen bu olağandışı renkli örüntülere neden oluyor.

lanabilir. Bonthron 1995'te kısmen "partenogenetik" (partenogenez: yumurtanın, döllenme olmaksızın üreme özelliği kazanması durumu) olan başka bir erkek çocuk hakkında da bilgi vermişti. Çocuğun hem kan hücreleri hem de başka dokularına ait hücrelerin bir kısmı, babasından gelen kromozomları içermiyor, onun yerine anne kromozomlarının yarısının kopyalanmış halini içeriyordu. Bir yumurtanın döllenmeden gelişmeye başlaması yeni bir durum olmadığı halde, tümüyle partenogenetik insan embriyolarının sonuna kadar gelişmediği biliniyor. Bonthron'a göre kısmen partenogenetik olan bu çocuğun olağandışı genetik yapısının nedeni, iki hücre oluşturacak şekilde kendiliğinden ikiye bölünen bir yumurtanın yalnızca bir bölümünün döllenerek, diğer hücrenin de annenin kromozomlarını kopyalaması, böylece yaşayabilecek bir embriyonun oluşumuna olanak tanınmasıydı.

Bulmak Kolay Değil

Bonthron ve ekibinin teşhis ettiği bu iki örnek de dahil olmak üzere, gerçek kimerizm, genel olarak ancak bazı koşullarda saptanabiliyor. Öncelikle, hem erkek hem dişi hücrelerin içerilmesi, bunların da ya çift cinsiyette ya da -kan testiyle ortaya çıkan kromozomal cinsiyetle cinsiyet organ-



Rahim ağzında görülen mozaik yamalar

ları arasındaki bir uyumsuzluğa yol açması gerekiyor. Öyleyse bu durum, sandığımızdan daha yaygın olabilir mi? Almanya'daki Marburg Üniversitesi'nde dermatolog olan ve uzun süredir kimerizm ve mozaisizmle ilgili çalışmalar yapan Rudolf Happle, sokakların teşhis edilmemiş kimerik kişilerle kaynağı görüşünde.

Tüpte döllenme (IVF- in vitro fertilization) tekniklerinin, kimerizm vakalarında artışa neden olduğuna kesin gözüyle bakılıyor. Başarı şansını artırmak için rahmin içine en az iki embriyonun yerleştirilmesi, bu teknikte dünyaya gelen ikizlerin %25'lik oranını da açıklıyor. Tabii daha fazla ikiz de, daha fazla kimerizm vakası demek. Bonthron, çift cinsiyetli İngiliz çocuğun da IVF tekniğiyle dünyaya geldiğine dikkat çekmekte.

Mozaisizm, kimerizmden daha sık rastlanan ve daha iyi araştırılmış bir durum. İnsanda ortaya çıkıyorsa embriyonun ilk dönemlerdeki bölünmesi sırasında oluşan bir hatanın, kromozomların her hücreye doğru sayıda dağılmasını önlemesinden ya da tek bir gende bir mutasyon yaratmasından kaynaklanıyor. Döllenmeden sonraki ilk birkaç hücre bölünmesinde böyle bir durumun ortaya çıkması, hücrelerin büyük bölümünün, söz konusu hatanın yol açtığı 'kusura' sahip olmasıyla sonuçlanıyor.

Mozaisizm, bir dokunun yalnızca bazı bölgelerini etkileyen "yamalı" görünümlü hastalıkların nedeni olabilir.



Alzheimer hastalarının bir kısmı, bazı hücrelerinde 21. kromozomdan (kırmızı noktalar) üç kopya taşır.

Mozaisizmi açığa vuran bir başka işaret, deride ortaya çıkan ve bu duruma özgü renk farklılıklarıyla oluşan "Blaschko çizgileri". Bu tür bir örüntünün en tipik örneği, sırtta bazen yalnızca morötesi ışınla seçilebilen "V" şeklindeki çizgiler.

Bir mozaisizm hastalığına neden olan belirli mutasyonu saptamak, pek de kolay bir iş değil. Maryland'deki Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü'nden Leslie Biesecker, Proteus sendromuna neden olan geni belirlemek için kolları sıvamış durumda. Bu, Victoria dönemi "Fil Adam"ı Joseph Merrick'in geçirdiği düşünülen hastalık. Hastalığın belirtisi olarak görülen yamalı doku büyümesi, nedenin mozaisizmle ilgili bir mutasyon olduğu düşüncesini gündeme getirmiş.

Gizlenmiş Yamalar

Biesecker, hastalıklı doku yamalarında etken olan genleri, normal doku genleriyle karşılaştırabileceğinden umutlu. Ne var ki tüm dünyada Proteus sendromunu taşıyan 100 kadar hastadan doku örnekleri almak kolay değil; dahası dokular arasındaki farklar da fazla olmayabilir.

Başka bazı araştırmacılar, daha sıradan hastalıkların da mozaisizmle ilgili olabileceğinden kuşkuluyor. Örneğin gebeliklerin yaklaşık %2'sinde plasentanın "mozaik" hale gelmesi, Kanada'daki British Columbia Üniversitesi'nden Wendy Robinson'ın ilgisi çekmiş. Bu mozaik plasentalar çoğu zaman fazladan bir kromozomu olan hücre yamaları içeriyor (trizomi). Hem embriyo hem de plasenta aynı hücrelerden geliştiği için Robinson, yaşamını erişkinliğe kadar sürdürebilen birçok fetusun, varlığı saptanma-

mış trizomili doku yamaları içerip içermediğini merak ediyor: "İnsanlar, içlerinde bir yerde oturmuş bekleyen ve daha sonra hastalığa yol açacak olan minik trizomili yamalar taşıyor olabilirler". Robinson'un ekibinin, tekrarlamalı şekilde düşük yapan bazı kadınların trizomik hücreler taşıdıklarını göstermeleri, gerçekten de hayli düşündürücü.

21. kromozomun fazladan bir kopyasını içeren ve gizli kalmış bir beyin hücreleri grubunun, bazı kişileri Alzheimer hastalığına önceden hazırladığını ileri süren araştırmacılar da var. Böyle düşünmelerine yol açan şey, uzun süreden beri gözlemlenmiş olan bir durum: bütün hücrelerinde fazladan bir 21. kromozom taşıyan Down sendromlu kişilerin, Alzheimer hastalığının belirtilerini daha erken yaşta gösteriyor olmaları. Yakın geçmişte iki araştırma ekibi (bir tanesi Potter'ın önderliğini yaptığı Güney Florida ekibi olmak üzere), Alzheimer hastalarının birçoğunun kanında, 21. kromozomun fazladan kopyasını taşıyan hücrelerin de dolaşmakta olduğunu buldular.

Mozaisizmle bağlantısı araştırılan bir başka durum da otizm. Boston'daki Tufts Üniversitesi Tıp Okulu'ndan Susan Folstein, otistik çocukları morötesi ışığı altında muayene ederek çocukların % 10'unda oldukça belirgin Blaschko çizgileri olduğunu saptamış bulunuyor. Folstein, komşularıyla iletişim kuramayan ve göç edemeyen bir mozaik beyin hücreleri grubunun, bazı otizm vakalarının sorumlusu olabileceği görüşünde. Ancak bu durumun gerisinde yatan mutasyon saptanana kadar, tezi, tez olmayı sürdürecektir.

Ortaya çıkmaya başlayan ilginç sonuçların ışığında, kimerizm ve mozaisizm üzerinde çalışan araştırmacılar, bu iki durumun klinik önemine daha fazla dikkat çekmek için çaba harcamaktalar. Ancak söylediklerine göre, doktorlar ve klinik genetikçilerin çoğu, şimdilik başlarını doğru yöne çevirmekten oldukça uzak.

Çeviri: Nermin Arık

Kaynak
Nature, 2 Mayıs 2002

