

# Dünden Bugüne "Gen"

## "THE GENE" FROM PAST TO PRESENT

Işık BÖKESÖY\*

\* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, ANKARA

### Özet

Gen ile ilgili en önemli yaklaşım Mende! tarafından ebeveynlerden kabtılan faktörler şeklinde yapılmıştır. Bilimsel kazanımlar yalnızca genlerin moleküler yapılarını değil, yerleri ve dizinlerini de ortaya koymaktadır. Genlerin tanınması iletişimin çok hızlı olduğu dünyamızda tanı yanında tedavi konusunda beklentileri de ateşlemiştir. Ancak moleküler genetik kavramının bu potansiyeli yanı sıra diğer tıbbi olaylarda var olmayan sosyal, etik ve yasal sorunlara da temel olduğu görülmektedir. Bu nedenle ulusal ve uluslararası etik sorunların ve insanların genotipi nedeniyle ayrımcılıkla karşılaşmalarını, "genetocracy" yaratılmaması ve insan onurunun korunması için geniş çapta çalışmalar başlatılmıştır. Bu yazıda hertürlü yaklaşımın önünde insan öğesinin bulunduğu vurgulanmak istenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gen, Genetocracy, Hasta ve insan onuru

T Klin Tıbbi Etik 1997, 5:103-106

Tarihsel süreç içinde kalıtım ile ilgili yaklaşımların bilimsel ve folklorik olarak iki şekilde yürüdüğü görülür, Bilimsel olmayan yaklaşımlar; gözlemlere dayatılmış veya açıklanamayan tüm olaylarda olduğu gibi, doğa üstü yorumlar getirilmiştir. İzleri değişik kültür dokuları içinde bulunabilen bu yakıştırmalardan; doğru olanlar olduğu gibi doğru olmayanlar; zamanla unutilanlar olduğu gibi unutilmayanlar; varlıkları kültürlere özgü veya yaygın olanlar vardır. Akrabalık (kan yakınlığı) ile ilgili olarak teyze veya amca çocuklarının birbirine diğerlerinden daha yakın oldukları inancı bizim toplumumuzda var olan hatalı bir inancı

Geliş Tarihi: 24.10.1997

Yazışma Adresi: Dr.Işık BÖKESÖY  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji AD, ANKARA

TKlin J Med Ethics 1997, 5

### Summary

The outstanding description of gene was made by Mendel as factors inherited from parents. By growing scientific knowledge not only nature of the gene but also localization and sequences are becoming known. In the fast communication era, knowledge of the gene evoked expectations for treatment after the diagnosis. On the other hand beside potentials, molecular genetics' impact on human is different from other medical branches. It has social, ethic and legal aspects. Therefore ethical issues are being studied at national and international organizations to avoid discrimination and genetocracy while respecting human dignity inspite of his or her genotype. Here I wanted to stress importance of human over every scientific matter with the history of gene.

Key Words: Gene, Genetocracy, Patient and human dignity

T Kim J Med Ethics 1997, 5:103-106

göstermektedir. Kusurlu çocuk doğumu nedeniyle verilen genetik danışmanlık sırasında sıklıkla karşılaşılan bir diğer konu ise; ana babaların bu yolla cezalandırıldıklarına olan inançlarıdır. Bu ve benzeri düşünceler biçimsel farklılık gösterse de farklı din ve kültürlerde varlığını duyuran bir olgudur. Doğru yaklaşım için örnek tarih öncesi dönemlerden gelen, Talmud'da bir kadının erkek iki çocuğu sünnette kanama ile kaybedilmiş ise diğerlerinin sünnet edilmeyebileceği görüşü olarak verilebilir. Bugünkü bilgilerimiz ışığında bu yorumun X'e bağlı kalıtılan hemofili hastalığının tanımlanmasıyla uyumu görülmektedir.

Bilimsel gelişmeler; izlem, yorum şeklinde başlamış ve nihayet Gregor Mendel (1822-1884) tarafından bilimsel kimliğine kavuşması sağlanmıştır. 1866 yılında, daha önceki araştırmacılardan farklı olarak gözlemlerini matematiksel değerlendiren Mendel bezelyelerde, başat (dominant) ve

103

birbirine bağlı (linked) olmayan genlerle belirlenen karakterleri inceleyip, kendisine "genetiğin kurucusu" sıfatını kazandıran kuramlarını ortaya koymuştur, Mendel yasaları ile özelliklerin anababdan aktarıldığı, birbirlerine karışmadıkları, yapıları ifade bulmasaier da korundukları gerçeği kanıtlanmıştır. Her ne kadar bu özelliklerden sorumlu olarak faktör tanımı kullanılmışsa da, gen karşılığı kullanıldıkları açıktır (1).

Gen sözel olarak sik defa Joliamnsen tarafından 1909 yılında (2) kullanılmaya başlanmıştır. Özellikleri belirleyen, kalıttan sorumlu faktör karşılığı kullanılmıştır. Klasik anlamda, genom veya kromozomda belli bir bölgeyi kapsayan; canlı organizmasında bir ya da daha fazla etkisi olan; mutasyonla değişime uğrayıp çeşitli alelik formlar geliştirebilen; benzeri birimlerle rekombinasyona girebilen kalıtım birimi (ünitesi) olarak tanımlanmaktadır.

Ancak genin ne olduğu, moleküler çalışmalarla, kalıtsal maddenin nükleik asit yapısının anlaşılması ile Watson ve Crick'in 1953'de kalıtsal maddeden beklenen nitelikleri açıklayan DNA modelini oluşturmalarından sonra belirlenmeye başlamıştır DNA da kod yapısının anlaşılması ile bilgilerin nasıl kayıtlı oldukları anlaşılmiş ve günümüze kadar gelen bir dizi çalışma şifrenin 3Tü yapısını, dizilişlerini, kontrol bölgelerini, arada mRNA'ya dönüşmeyen intronları, gen ile ilgili okuma kalıplarının rollerini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, yüzyılımızın ay projesinden sonra en büyük projesi olan Human Genom (HUGO, 1988) projesine, zemin hazırlamışlardır. Bu proje ile insan genomunda genlerin fiziksel haritasının ve yapılarının çözümlenmesi amaçlanmıştır (3). Projenin başlamasından sonra teknik ve gelişmelerinin kazandıkları hız; maliyeti ucuzlatmış, diğer canlı genomlarının da çözümlenmesi ve böylece karşılaştırma, dayanışma sağlanmasına olanak sağlamıştır.

Günümüzde, bilgi birikiminin hızı nefes kesecek düzeydedir. Bilinen pekçok şey değişime uğramaktadır. Bu nedenle bilimsel yaklaşımın dogmatik yapı ile uyumsuzluğu, kazanılan bilgilerin ışığında, yeni yaklaşımların getirilmesini ve bunu başkalarıyla paylaşmayı zorunlu hale getirmektedir: Yeni genetik (new genetics) deyiimi ilk defa 1979 yılında American Journal of Human Genetics'in editörlerinden David Cominnings

tarafından kullanıldığı ve fiziksel gen haritalamasının ve insan genomunun çözümlenmesi olayının taşıdığı potansiyele işaret ettiği bildirilmiştir (4). 1993 yılında Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) Kalıtsal Hastalıkları Kontrol Bilimsel Kurulu Cenevre'de insan sağlığını geliştirmede genetik bilginin uygulamaları ile ilgili bir toplantı düzenlediği ve burada Dr. Napalkov'un moleküler biyolojideki hızlı gelişmelerinin klasik genetik hastalıklar yamsıra genetik yatkınlıkla gelişen yaygın hastalıkların tedavisinde de yaratılan olanaklardan söz ettiği kaydedilmiştir (5). Söylenen bu olanaklar; insan sağlığı üzerine önemli etkileri yamsıra toplum içinde de sosyal, etik ve yasal birtakım sorunların oluşmasına neden olmuştur.

Genetik hastalıkların tanısı ile ilgili yaklaşımlar 1970Tere kadar aile öykülerine, fizik muayene bulgularına ve klasik sıtogenetik / biyokimyasal testlere dayanmaktaydı. Ülkemizde de genetikle uğraşanlar bu yöntemleri, ya kendi başlarına ya da ülke dışında öğrenerek uygulamalara başlamışlardır. Bu teknikler tanı için kullanılmakla birlikte; diğer alışılmış testlerden farklılıkları dikkatlerden kaçmamalıdır. Kromozomal veya biyokimyasal yapı değişikliğiyle tanınan ender hastalıklarda tanı genelde aile boyutu içinde kalmakta ve toplum içinde sınırlı sayıda insanı ilgilendirmekteydi. Ancak yeni genetik uygulamalar tanınabilen hastalıkların sayısını arttırırken, yaygın hastalıkların da tanınma şansının doğması ile hastalık, taşıyıcılık ve yatkınlık daha geniş bir toplum kesimi içm söz konusu olmuştur. Bu çerçevenin daha da genişleyeceği göz önüne alınırsa konunun toplum içindeki önemi daha belirginleşmektedir (5,6,7).

Ülkemizde genetiğin tıp fakülteleri içinde yerini bulması çalkantılar içinde geçmektedir. Dünyada da ayrı bir ihtisas konusu olması, birimler açılması yenidir. Bu nedenler yeni genetik uygulamaları ile karşılaşacaklarımız konusunda çok hazırlıklı olunmadığı, toplumun bu konuda bilgilendirilme gereksiniminin büyük olduğunu ortaya koymaktadır. Son yıllarda, gerek iletişim ve gerekse genetik konusunda, teknolojik gelişmeler yeni genetik konusundaki uygulamaların ülkemize girişine de olanak sağlamış ve bu da toplumun, diğer ülkelerin toplumlarından daha hazırlıksız olduğu gerçeğini gündeme getirmiştir. Henüz çok yaygın

olmayan ancak yaygınlaşması beklenen bu uygulamalar sosyal, etik ve yasal birtakım konularda sorunlara gebe dir Cinsiyet seleksiyonu, prenatal tanı uygulamalarının sonuçlarının ortalıkta tartışılabilmesi, klonlamaya duyuları ilgi; bu sorunlarla yakın bir gelecekte yüzyüze geleceğimizin işaretleridir.

Ülkemizde yüksek doğum oranı ve akraba evliliklerinin yaygınlığı (8) özellikle ender hastalıklar açısından ülkemizin genetik zenginliğine işaret etmektedir. Sorunlarına rağmen bu tekniklerin ülkemizde gelişmesinin araştırma, kendimizi ve farklılıklarımızı başkalarından önce tanımamız, bilimsel açıdan öncelikler taşımaktadır. Çünkü yeni teknolojiler ve kazanılan bilgi bu ivmeyi yakalayan ülkelerde yeni gelişmelere temci oluştururken yine bu ülkelere yaşamın boyutlarını tanıma ve bunlarla oynama şansı vermektedirler. 1995 yılında TURA, TÜBİTAK ve TTGV işbirliği ile oluşturulan Genetik, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Platformu, Ankara'da bilimsel politika önerisi olarak bu konularda görüş oluşturmaya çalışmıştır (9). Ülkemizde toplumun büyük kesiminin bu konulardaki bilgi yetersizliği, oluşabilecek yanlış kullanımlara karşı haklarını bilmemelerini getirmekte; bu ise sosyal sorunların boyutlarının büyüklüğü hakkında endişe yaratmaktadır.

Batı toplumlarında 1994 yılında yapılan bir çıkarsamada Tıbbi Genetikçi sayısının 5000 olduğu ve toplumda 1/222 000 lik bir oranda olduklarını göstermişken aynı sonuç doğruya doğru gidildikçe bu oranın azaldığını (1/700 000) göstermektedir (10). Ülkemizde 1987'de akademisyen sayısı 20 civarında iken bugün Tıbbi Genetik Derneğinin üye sayısı 200'lere yaklaşmaktadır. Öte yandan bu heterojen grup içerisinde Tıbbi Genetikçi olanlar sayıca daha azdırlar. Genetikçiler tanı, tekrarlama riski, korunma, tedavi ve danışmanlık konularında kalıtsal hastalıklarda hizmet verirler. Tanınan genetik hastalıkların sayısı ve bunların moleküler yapısının incelenme şansı her geçen gün artış göstermektedir. Sonuç olarak ise "moleküler hastalık" kavramı yeni genetik içinde yaygın kullanım kazanmıştır. Tanı olanakları hizmet ve ticari amaçlarla uygulamayı da beraberinde getirmektedir. Bu durumda laboratuvar ve hasta yatağı gittikçe yakınlaşmakta, bugün uzak gibi görülen bu teknolojiler muayene odalarına girme durumunda görünmektedirler.

Uygulamada yeterlilik aranması laboratuvar, araştırmacı, yöntem, danışman ve klinikçi için gereklilik olmaktadır. Bilimci ve potansiyel hasta bu gelişmeleri ve sınırlamaları değişik boyutlardan görmeye de hazırlanmalıdırlar. Gelişme basamaklarında önde gelen ülkelere bu konularda medya, bilimsel kuruluşlar, sağlık örgütleri, gönüllü kuruluşlar bilgilendirmenin yaygınlaşması ve doğru bilgi verilmesinde aktif görev yapmaktadırlar.

Genetik hastalıklarla ilgili Kanada gönüllüler birliğinin yaptığı bir bilimsel toplantıda yeni genetik ile ilgili sorular içinde verilen bir başlık "Bütün Hikaye Gen Değildir " (The Gene Is Not The Whole Story) şeklindedir. Bu yazıda, sorunların insan merkezli ele alınmasının amaçlandığı görülmektedir: Bu bağlamda, genin yemi bilmek ve dizinlerini bilmek son nokta değil bir başlangıç olmaktadır. Çünkü; nasıl çalışıp, hangi çevre içinde etkin olduğu, hangi proteini sentezlettiği, onun hücrede, dokularda ve canlıda nasıl çalıştığı gibi sorular çözülmeden, tedavi şansı da olmamaktadır. Gen bulununca varlığını saptamak olanaklı hale gelse de; bu, hasta olunacağı anlamına gedyebileceği gibi hastalığın ağırlığını da belirleyenlemektedir. Gen saptandığında tek başına değerlendirilemez. O, bir insana aittir ve o insan; sosyal konumu, çevresi yaşamı ile bir bütündür. Bu nedenle gen tanımlamaya olanak veren testler gen tanımak için yapılmakla birlikte o geni taşıyan bireyin bütünlüğünün unutulmaması son derece önemlidir (11).

Pedigri analizlerinin yanı sıra moleküler tekniklerin kullanımları klinik tablo oluşumunda "genetik heterojenite"\*nın (birden fazla genin hastalıktan sorumlu olması) varlığını ortaya koymuşlardır. Bu durumda, meme kanseri örneğinde olduğu gibi; tek bir genin incelenmesiyle kanser riski hakkında konuşmak zorlaşmaktadır. Ayrıca, daha önceden de söz edildiği gibi gen organizmada tek başına hareket etmemekte diğer genlerden ve dış çevreden etkilenmektedir. Yani varlığının saptanması durumunda ilgili hastalık mutlak ortaya çıkacak denememekte, yaklaşık önermeler yapılmaktadır. Kesinlik kazanmayan bir konuda, kişiden test için aydınlatılmış onam alınması, tedavi uygulanması (koruyucu olarak mastektomi gibi) veya risk altındaki yakınlarına bilgi verilmesini istemek daha da zor hale gelecektir. Söz konusu geni taşıyan kişi; belki de ortaya çıkmayacak bir hastalık

için ömür boyu kabuslar görecektir. Bunun aksini düşünmek; yaşamını ona göre programlayabilir demek de olanaklıdır.

Test uygulamanın yaygınlaşması; kişilerin kendi istençleriyle karar verme aşamasında yaptırılmayınca, sonucu öğrenmek istemeyince veya yakınlarına bilgi vermekten kaçınıncı doktor-hasta ilişkisinde de gerginliklere neden olabilmektedir. Kişinin kişilik hakları; bilimcinin merakı ve toplum yararı veya koruyuculuk adına zedelenmemeli, onuru korunmalıdır.

Rogers ve de Bousingen (12) tarafından sorgulanan kimin normal olduğu hepimizin taşıdığı genler nedeniyle ilerde veya doğumsal taşıdığımız bazı patolojiler nedeniyle herkes risk altında olsa da günümüzde genetik testlerin yaygınlaşması, ayrımcılık tehlikesini de gündeme getirmektedir. Eşler, akrabalar, sigorta ve işyeri sahipleri ya da toplumda kişinin onanı ile kimler test sonuçlarına ulaşmalıdır. Bu sonuçların ulaşımına onam istenen kişinin nelerle karşılaşacağını bildirmek, aydınlatmak sağlıklı onam koşullarını oluşturmaktadır. Sonuçların kendi aleyhine olacağı düşünün hastalar testlerden yararlanacaklarına uzak kalabilmektedirler. Hayden ve ark özellikle tedavisi olmayan ve ağır olan hastalıklarda prenatal veya tanı testlerinin isteminin düşeceğini belirtmektedirler. Yazarlar uygun şartlarda olan gebelerden ancak %18'inin test için başvurduklarını göstermektedir (13). Geç başlayan hastalıklarda testten uzak kalmanın bir nedeni de ilerde tedavisi olabilecek birşey olduklarının düşünülmesi olarak belirtilmektedir. Aynı araştırmacılar düşük risk grubu için de psikolojik sorunlar olabileceğini, bunun suçluluk duygusu veya yaşamında aldığı kararlara ve planlamaya ters düşmeyle ilgili olabileceğini, yüksek risk grubunda ise intihara varan olayların iyi incelenmesiyle önceden sorunlu hastalarda daha dikkatli olunmasını ve hasta hazırlanmasının ve desteklenmesinin önemine işaret etmektedirler. Reilly ve ark. klinik testlerle ilgili olarak daha çok insanı ilgilendireceğini ancak araştırmalarla ilgili olarak da araştırmacıların etik sorumluluklarına işaret etmektedirler. Buna göre araştırmacı, denekleri test ile ilgili hedef olacakları riskler konusunda aydınlatmalı ve bu risklerin azaltılması için gerekeni yapmalıdır. Onam için göz önüne alınması gereken noktalar bu yazı içinde geniş şekilde ele alınmıştır

(14). Sosyal ve etik değerlendirmeler klinik ve laboratuvar çalışmalarının birlikte, işbirliğiyle yürütülmesinin önemini ortaya koymaktadır (15)

Sonuç olarak genlerin bulunmasının tedaviye giden uzun yolda bir başlangıç olduğunun bilinmesi ve testlerin insan onuruna yakışır şekilde, ayrımcılık ve zorlamacılık yaratmadan uygulanmasının önemini ortaya çıktığını söyleyebiliriz. Sosyal yönleri göz ardı edilen teknik kolaylıkların ilerde bir "genetoeracy" yaratması istenmiyorsa gelişmeleri topluma kaynaştıran, bilgilendiren ve denetimi eğitilmiş bir topluma bırakan yol bulunmalıdır. Bilimci ben yaptım oldu düşüncesinden kendini kurtararak toplumun insan ögesini herşeyin üstünde tutmasını bilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Orel V. Gregor Mendel, Oxford Press, Oxford. 1996.
2. Robert C. King, William D. Stansfield. A Dictionary of Genetics. Oxford University Press, NY. 1985.
3. The Human Genom Project. NIH 91-3190, 1991.
4. The New Genetics and Clinical Practice: DJ. Weatherall, Oxford University Press NY, 1985: 1.
5. Control of Hereditary Diseases: WHO Technical Report Series 865, 1996; 1,
6. Rennie J. Grading the Gene Tests: Seietifie American 1994; 270;6,66-74.
7. Kessler S. Forgatten Person in the Huntington disease Family; Am J Med Genet 1993; 48:145-50.
8. Dünyada ve Türkiye'de Sağlık,Kalkınma ve Çevre Açısından Nüfus Sorunu: AÇSAP Gn Md, Ankara, 1994.
9. Bilim-Teknoloji-Sanayi Tartışmaları Platformu: Genetik-Gen Mühendisliği-Biyoteknoloji alanına yönelik politikalar çalışma grubu raporu, Ekim, 1995. Ankara.
10. Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and The Provision of Genetic Services:WHO/HDP/ETI 1,1995.
11. Report of a Workshop for Canadian Voluntary Associations concerned with Genetic Diseases. 15-16 November, 1996, Toronto, Kanada.
12. Arthur Rogers, Denis Durand de Bousingen: Bioethics in Europe.Council of Europe Press 1995; 100.
13. Hayden MR, Bloch M, Wiggins S, Psychological Effects of Predictive testing for Huntington's Disease: Behavioral Neurology of Movement Disorders, ed. W.I Weiner, A E Lang, Advances in Neurologyvol 65, Raven Press Ltd, NY, 1995.
14. Rcilly PR,Boshar ME,HoltzmanSH: Ethical issues in genetic research:disclosure and informed concent.Nature Genet 1997; 15; 16-20.
15. Ethical and social issues in presymptomatic testing for Huntington's disease: a European community collaborative study. J Med Genet 1993; 30:1028-35.