

Dünyanın Genomu Düzenlenmiş İlk Bebekleri Vakasına Yapılan Etik Değerlendirmeler Üzerine Bir İnceleme

Investigation of ethical evaluations of the World's First Genome-Edited Babies Case

^{id} Bengisu Kevser BULDUK^a, ^{id} Serap ŞAHİNOĞLU^b

^aAnkara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü, Ankara, TÜRKİYE

^bAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik ABD, Ankara, TÜRKİYE

Çalışma, "Dünya'nın İlk Genetik Tasarımli Bebeklerine Yapılan Etik Değerlendirmeler" adıyla X. Türkiye Biyoetik Sempozyumu "Sağlık İleri Teknoloji ve Etik (17-18 Ekim 2019, İstanbul)'de sözlü olarak yer almıştır.

ÖZET He Jiankui isimli Çinli araştırmacı, 26 Kasım 2018 tarihinde bir sosyal paylaşım platformunda paylaştığı video ile CRISPR-Cas9 teknolojisini insan embriyosunda kullandığını iddia ederek, insanlık tarihinin ilk genetik tasarımı bebeklerinin dünyaya gelmesine katkıda bulunduğunu duyurmuştur. Kısa bir süre sonra yetkili makamlarca da doğrulanan bu deney, yaşadığımız yüzyılın bilim dünyasında sarsıcı etkiler bırakan her yönüyle etik ihlallerine tanık olduğumuz bir deneydir. Bu çalışmada, Dr. He Jiankui'nin CRISPR-Cas9'u insan embriyosu üzerinde kullanma gerekçelerini YouTube'da paylaştığı videolar ve 2. Uluslararası İnsan Genomu Düzenleme Zirvesi'nde sunduğu veriler ışığında ele alıyor, bilim dünyasından gelen tepkiler ile yarattığı etik tartışmaları alanyazındaki ilgili kaynakları derleyerek inceliyoruz. Çalışmamızda, oldukça dinamik ve etik açıdan pek çok ikilemi bulunan, insan embriyoları üzerinde yapılmış bu deneye yönelik bilimsel ve etik değerlendirmelerin Türkçe alanyazına kazandırılmasını amaçlıyoruz, etik ihlaller ile oldukça olumsuz bir örnek teşkil eden bu çalışmayı görünür kılarak, her bilim insanının çalışmalarını sürdürürken bazı etik kurallar çerçevesinde hareket etmesi gerekliliğinin altını çiziyoruz.

ABSTRACT On 26 November 2018, Chinese scientist He Jiankui posted a video on a social media platform in which he announced the creation of the world's first genetically edited babies with CRISPR-Cas9 technology. This experiment, which was soon confirmed by the competent authorities, is an experiment that has a staggering impact on our century while it holds ethical violations excessively in all aspects. In this study, the ethical debates that his study caused and the reactions from the scientific environments were evaluated by addressing the reasons behind his use of CRISPR-Cas9 on the human embryo in the light of the videos on the social media platform which belongs to him and the outputs of his study shared at the 2nd International Human Genome Editing Summit. Moreover, we investigate the reactions from the scientific world and the ethical discussions it has created by compiling within the relevant literature. In this study, it is aimed to contribute to the Turkish literature by evaluating He Jiankui's experiment from the ethical perspectives and presenting the criticisms of his study. We aim to this experiment, which constitutes a very negative example with ethical violations, makes it more visible to underline the necessity of every scientist to act within the framework of ethical rules while continuing their studies.

Anahtar Kelimeler: Tıp etiği; embriyo düzenleme; CRISPR-Cas9; üreme hakkı; onam formları; gönüllülük; etik kurul

Keywords: Medical ethics; embryo editing; CRISPR-Cas9; reproduction rights; consent forms; volunteerism; ethics committee

Shenzen'de, "Southern University of Science and Technology"de Biyoloji Bölümü'nde doçent olarak çalışan He Jiankui, 26 Kasım 2018 tarihinde YouTube'a yüklediği videolar ile tüm dünyada yankı uyandıracak bir iddia ortaya atmıştır. Yayınlanan ilk videoda Dr. He, HIV'in hücre içerisine alınmasından

sorumlu olan yüzey reseptörü CCR5'in, CRISPR-Cas9 [düzenli aralıklarla bölünmüş kısa palindromik tekrar kümeleri (CRISPR)/CRISPR ilişkili nükleaz 9 (Cas9)] genom düzenleme aracı kullanılarak, insan embriyosunda işlevsiz hâle getirildiğini ve çalışmaya katılan HIV pozitif bir erkeğin "CCR5 geni makas-

Correspondence: Bengisu Kevser BULDUK

Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: bbulduk@ankara.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics, Law and History.

Received: 07 Feb 2020

Received in revised form: 03 Jul 2020

Accepted: 16 Jun 2020

Available online: 31 Dec 2020

2146-8982 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

lanmış” ikiz kız çocuklarına sahip olduğunu iddia etmiştir.¹ HIV virüsünün, T hücresine bağlanmak için hücre yüzeyindeki CCR5 ve CXCR4 reseptörlerini kullandığı bilinmektedir.² CCR5 geninde meydana gelen 32 bazlık bir kaybın sentezlenen reseptörün fonksiyonunu bozarak, hücre içerisinde HIV girişini engellediği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.³ Dr. He çalışmasında, CRISPR-Cas9 teknolojisiyle CCR5 geninde kesikler oluşturup, CCR5 reseptörünün işlevini kaybederek, HIV virüsünün hücre içine alınmasını engellemeyi amaçlamıştır.⁴

Yayınlanan bir diğer videoda ise neden ölümcül ve tedavisi mümkün olmayan birçok hastalık varken, HIV virüsünün hücreye giriş mekanizmasını hedeflediğini açıklayan araştırmacı çalışması için “güvenlik” ve “tıbbi değer” olmak üzere 2 temel gerekçe öne sürmüştür.⁵ Yüz milyona yakın insanın, CCR5 geninde doğal bir mutasyon barındırdığı hâlde sağlıklı bir şekilde yaşamlarına devam ettiğini belirterek, bu gen üzerindeki genetik müdahalenin güvenli olduğunu savunan Dr. He, yüksek riskli ailelerde veya bazı HIV enfekte ailelerde dünyaya gelecek çocuklar için bu yöntemin tıbbi açıdan oldukça değerli olduğunun altını çizmiştir.⁵ Dr. He çalışmalarının çıktılarını, bu videoyu yayınladıktan birkaç gün sonra Hong-Kong’da düzenlenen 2. Uluslararası İnsan Genomu Düzenleme Zirvesi’nde, Nobel ödüllü David Baltimore, Wisconsin Üniversitesi’nden biyoetikçi Alta Charo ve CRISPR-Cas9 teknolojisinin mucitlerinden Jennifer Doudna’nın da aralarında bulunduğu saygın araştırmacıların önünde sunmuştur.

He Jiankui, 2. Uluslararası İnsan Genomu Düzenleme Zirvesi’nde, HIV pozitif babadan alınan spermin yıkanarak, anneden alınan yumurtaya CRISPR-Cas9 enzimiyle beraber enjekte edildiğini ve deneyin her aşamasında embriyodan, fetüsten ve kordon kanından alınan örneklerle bu değişimin doğrulanarak, başka bir gende kesik oluşturulmadığına dair kontrollerin yapıldığını iddia etmiştir.⁶ Dr. He çalışmaya HIV (-) kadın ve HIV (+) erkeklerden oluşan 8 gönüllü çiftin dâhil edildiğini, ancak çiftlerden birinin çalışmadan ayrıldığını belirterek 7 çift ile çalışmalarını sürdürdüğünü açıklamıştır. Araştırmacı, çalışmaya katılan çiftlerden toplam 22 embriyo elde edildiğini, bu embriyolardan 16’sının hayatta kaldığını, 2 tanesinin CCR5 gen dizisinde değişim göz-

lemlendiğini ve anneye implante edildiğini belirtmiştir.⁶ Sunumunda, diğer embriyolara ne olduğu konusunda bir açıklama yapmayan Dr. He, başka bir anneye de CCR5 gen kesiminin başarılı olduğu bir başka embriyonun implante edildiğini ifade ederek, olası bir 2. gebeliğin de gerçekleşebileceğinin haberini vermiştir.⁶

Seçkin bilimsel dergiler başta olmak üzere birçok dergi ve gazetede “skandal, ahlaksızlık, sorumsuzluk” başlıklarıyla yer bulan, bazı gazetelerde “Çin’in Dr. Frankenstein’i” olarak adlandırılan Dr. He, Times dergisinin “En Etkileyici 100 İsim” listesinde olumsuz yönden de olsa yer almayı başarmıştır.⁷⁻⁹ Çalışmasının gerekçelerini gururla savunan bilim insanına, “şöhret ve zenginlik” kazanmak için yasalara aykırı hareket ettiği gerekçesiyle Çin’deki yetkili makamlar tarafından soruşturma açılmıştır.¹⁰ Bu tartışmaları ve tepkileri daha iyi anlayabilmek için öncelikle CRISPR-Cas9 sistemine yakından bakılması gerekir.

CRISPR’in açılımı “clustered regularly interspaced short palindromic repeats” yani “düzenli aralıklarla bölünmüş palindromik kısa tekrar kümeleridir.” Cas9 ise “CRISPR associated protein 9” Türkçeye “CRISPR bağlantılı protein 9” olarak çevrilebilir. CRISPR-Cas sistemi, ilk olarak doğada bakterileri ve arkeaların ölümcül virüslerden (fajlar) korunmak için geliştirdikleri bir direnç mekanizması olarak keşfedilmiştir.^{11,12} Cas9 teknolojisi, endonükleaz Cas9 ve kılavuz RNA (sgRNA) aracılığı ile genomun istenen bölgesinde çift zincir kırıkları oluşturarak, bu kırıkların DNA tamir mekanizmaları aracılığıyla düzenlenmesini sağlar.¹¹⁻¹³ DNA kesme enzimi Cas9, hedef DNA dizisini tamamlayıcı olan rehber bir RNA ipliğine bağlanır, RNA rehberli CRISPR-Cas bileşiği hedef DNA’ya bağlanarak, bölgeye özgü kırılmalar yapar ve bölgede bir mutagenез gerçekleştirir.^{8,14}

Normal bir hücrede CRISPR-Cas9 sisteminin oluşturduğu çift zincir kırıkları, hücrenin doğal DNA tamir mekanizmalarından olan *homolog rekombinasyon* veya *homolog olmayan uçların birleşmesi* yöntemi kullanılarak tamir edilmekte ve bu mekanizmalar sonucunda genomda farklı değişimler (modifikasyonlar) meydana gelmektedir.^{12,15} Hücrelerde en

sık görülen tamir mekanizması olan *homolog olmayan uçların birleşmesi* mekanizması, kesim yapılan bölgede genellikle DNA baz eklenmesi ve silinmesi sonucunda hatalı bir onarım gerçekleştirip, okuma çerçevesinde değişikliklere neden olarak genin fonksiyonunu kaybetmesine, gen ifadesinin kapatılmasına yol açmaktadır.¹² *Homolog rekombinasyon* ise hücrelerin çift zincir kırıklarının onarımı için mutant olmayan homolog kromozomun veya dış kaynaklı bir DNA molekülünün şablon olarak kullanıldığı tamir mekanizmasıdır.¹²

Homolog rekombinasyonun, homolog olmayan uçların birleştirilmesi mekanizmasından farklı olarak hasarlı gen bölgesinin doğru bir şekilde onarılmasına olanak sağladığı için araştırmacılara, hedefledikleri gen bölgesini yeniden tasarlamada bir fırsat sağladığı düşünülebilir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda CRISPR-Cas9 teknolojisinin, genom DNA dizi parçası eklenmesi veya genomdan bir dizi parçası çıkartılmasında, gen susturmada, transkripsiyonel ve epigenetik hedeflemede ya da hastalık modellemede kullanılabilen potansiyel bir düzenleme aracı olduğu söylenebilir.

CRISPR-Cas9 teknolojisinin klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmamasının nedenleri arasında; rehber RNA'nın genomda benzer dizilere bağlanarak Cas9 enziminin başka bir diziyi de kesme olasılığının olması, uzun vadede etkilerinin öngörülememesi, heterozigotik mutasyonlara neden olabilmesi ve insan eşey hücre öncüllerinde yapacağı olası kalıcı değişiklikler gösterilebilir.¹⁶

Hinxton Topluluğu, Amerikan Bilim, Mühendislik ve Tıp Akademileri, Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Topluluğu gibi kuruluşlar hastalık modellemede, genetik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde büyük umutlar vadeden CRISPR-Cas9, teknolojinin dikkatle takip edilmesi gereken etkili bir genom düzenleme yöntemi olduğu konusunda hemfikirler.¹⁷ Son yıllarda alanında yetkin ve gerekli donanımlara sahip laboratuvarları bulunan bilim insanlarının, CRISPR-Cas9 sistemi ile insan embriyoları üzerinde yaptıkları çalışmalar prestijli dergilerde yer almaktadır.

2015 yılında Protein & Cell dergisinde “CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trip-

ronuclear zygotes” ismiyle yayımlanan çalışma, CRISPR-Cas9 teknolojisinin preimplantasyon aşamasındaki insan embriyoları üzerinde kullanıldığı bilinen ilk çalışmadır.¹⁸ Çalışmada, fetüse gelişim göstermeyen “tripronuclear” zigotlar, yani 2 sperm hücresinin 1 yumurtayı döllemesiyle oluşan hücreler kullanılmıştır.¹⁸ Nature dergisinde de 2017 yılında, insan embriyosunda CRISPR-Cas9 teknolojisinin kullanıldığı 2 makaleye yer verilmiştir. Bu makalelerden ilki, Kathy Niakan ve çalışma arkadaşlarına aittir ve çalışmada tüp bebek tedavisi gören çiftlerin bağışladığı embriyolar kullanılmıştır.^{17,19} Çalışmada kullanılan embriyolar, laboratuvar şartlarında birkaç gün yaşatılmış, ancak implantasyon yapılmadan yaşamları sonlandırılmıştır.^{17,19} Diğer çalışma ise Oregon Sağlık ve Bilim Üniversitesinden Shoukhrat Mitalipov ve ekibine aittir. Ekip, erkek donörün spermi ile kadın donörün yumurtasını laboratuvar ortamında dölleyerek, embriyolar oluşturmuş ve birkaç gün boyunca laboratuvar ortamında gelişimini gözlemlemiştir.^{17,20}

İnsan embriyoları üzerinde CRISPR-Cas9 gen düzenleme aracı kullanılarak yapılan bu çalışmalar, etik çerçeveler doğrultusunda yasal kuralların ve mevzuatların düzenlenmesini de gündeme getirmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde, insan embriyosu üzerinde gen düzenleme araçlarının kullanımını engelleyen bir yasa ve mevzuat bulunmamakla beraber, bazı düzenlemeler ile embriyo çalışmalarına kısıtlamalar getirildiği bilinmektedir.^{21,22} Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığına bağlı olan Ulusal Sağlık Enstitüleri, CRISPR-Cas9 sistemi gibi genom düzenleme araçlarının insan embriyoları üzerinde kullanımına yönelik araştırmaları desteklemeyeceğini beyan etmiştir.^{23,24} Ancak insan embriyoları üzerinde genetik düzenleme yapmak isteyen araştırmacılar, tıpkı Shoukhrat Mitalipov gibi 1994 tarihli İnsan Embriyo Araştırma Paneli’nde önerilen politikalar kapsamında özel kaynaklardan sağlanan fonlarla çalışmaları için destek alabilmektedir.²¹ Birleşik Krallık’ta, insan embriyoları üzerinde yapılan genom düzenleme çalışmalarının klinikte kullanımını yasak olmakla beraber, embriyoların araştırma amaçlı kullanımı 1990 yılında yürürlüğe giren İnsan Fertilizasyon ve Embriyoloji Yasası gereğince yasaklanmış olup, İnsan Fertilizasyon ve Embriyoloji

Otoritesi (HFEA)'nden, lisans sahibi olan araştırmacıların embriyolar üzerinde çalışmasına izin verilmektedir.²² Kathy Niakan ve ekibi, embriyolar üzerinde CRISPR-Cas9 düzenleme aracını kullanmak için HFEA'dan lisans alan ilk araştırma grubudur.²⁵ İnsan embriyosu üzerinde genetik düzenleme yapmak birçok Avrupa ülkesinde belirli mevzuatlarla yasaklanmış olup, Arjantin, Rusya, Yunanistan ve İzlanda gibi ülkelerde yayımlanan kılavuz ve mevzuatlarla belirsizliğini korumaktadır.²² He Jiankui'nin çalışmalarını gerçekleştirdiği Çin'de ise 2003 yılında yayımlanan "İnsan Destekli Üreme Teknolojileri" isimli yönerge ile insan yumurta plazması ve nükleer transfer teknolojisinin, üreme amacıyla kullanılması ve genlerin insan gametleri, zigotlar veya embriyolarda üreme amacıyla manipüle edilmesi yasaklanmıştır.²²

Türkiye'de, doğrudan CRISPR-Cas9 teknolojisinin insan embriyoları üzerinde kullanımına dair bir düzenleme bulunmamakla birlikte, Avrupa Konseyi tarafından imzaya açılan İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi 3 Aralık 2003 tarihinde 5013 kanun numarası ile uygun bulunup, 20 Nisan 2004 tarihli ve 25439 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.²⁶ Biyotıp Sözleşmesi, anayasanın uluslararası sözleşmelerle ilgili 90. maddesi dikkate alındığında yasa hükmündedir. Yürürlükte olan Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği'nin 17. maddesinde ise üreme amacıyla oluşturulan embriyoların "yönetmelikte belirtilenlerin dışında her ne maksatla olursa olsun" kullanılması yasaklanarak, bu merkezlerde saklanan embriyoların araştırmalarda kullanılmasının da önüne geçilmektedir.²⁷

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Dr. He Jiankui'nin ileri teknoloji genom düzenleme aracı olan CRISPR-Cas9'u insan embriyosu üzerinde kullanma gerekçeleri, 2. Uluslararası İnsan Genomu Düzenleme Zirvesi'nde yaptığı sunum ve soru-cevap kısmındaki beyanları (videoya <https://vimeo.com/305718894> adresinden 28 Nisan 2020 tarihinde erişilmiştir) ile sosyal paylaşım platformuna yüklediği videolar (gerekçelerini sunduğu ilk videoya <https://www.youtube.com/watch?v=th0vnOmFltc> adresinden 27 Kasım 2018 tarihinde erişilmiştir) ışığında ele alınmıştır. Çalışmanın gerekçelerini yaşama ve üreme hakkı ile

bağdaştıran araştırmacı, HIV'in hücreye giriş mekanizmasında rol oynayan CCR5 reseptörünü hedefleme nedenini de aynı paylaşım platformuna yüklediği video ile açıklamıştır (videoya <https://www.youtube.com/watch?v=aezxaOn0efe> adresinden 27 Kasım 2018 tarihinde erişilmiştir). Çalışmaya yönelik haberler, alanında uzman bilim insanlarından gelen yorum ve eleştiriler İngilizce alanyazından takip edilmiş olup, Aralık 2018 tarihi ve Ocak 2020 tarihini kapsayacak şekilde; "CRISPR ikizleri (CRISPR twins), CRISPR bebekleri (CRISPR-baby/babies), genetiği değiştirilmiş ikizler (gene-edited twins), genomu tasarlanmış embriyolar (genome edited embryos), genom tasarlama (genome editing), He Jiankui, HIV direnci (HIV resistance), CCR5 mutasyonları (CCR5 mutations)" anahtar kelimelerini içeren yayınların taranmasıyla elde edilmiştir. Bu taramalardan haber kategorisinde olan yayınların bilimsel ve güvenilir kaynaklar göstermiş olmasına özen gösterilmiş, Nature ve Science akademik dergilerinde yayımlananlar başta olmak üzere TIME ve The Scientist gibi popüler bilim dergilerinde yer alan haberler ve yorumlamalar da değerlendirilmeye alınmıştır.

Dr. He Jiankui'nin CRISPR-Cas9 teknolojisi kullanarak, insan embriyoları üzerinde gerçekleştirdiği bu "gen ameliyatı" temelinde geniş ölçekli etik kaygı ve sorunlar barındırmaktadır. Bu çalışmanın sınırlarını çizebilmek için konu 3 ana başlık altında ele alınmıştır. Bu başlıklar; üreme hakkı, yöntemin güvenilirliği ve etik kurul izni olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

He Jiankui'nin yayınladığı videodaki ifadeleri ve 2. Uluslararası İnsan Genomu Düzenleme Zirvesi'nde paylaştığı veriler doğrultusunda çalışmasını savunma gerekçelerini 3 başlık altında toplayabiliriz; üreme hakkı, kullanılan yöntemin güvenilirliği ve etik kurul izni.

ÜREME HAKKI

YouTube'da yayınladığı videoda HIV pozitif bireylerin toplumsal dışlanmalara maruz kaldığını söyleyen Dr. He, kimi zaman doktorların bile bu bireyleri tedavi etmeyi reddettiğini ifade ederek, her bireyin aile kurma, çocuk sahibi olma hakkı olduğunu ve gen

düzenleme araçlarıyla bu gibi dışlanmalara maruz kalan insanların yaşam kalitelerinin desteklenebileceğini ifade etmiştir.¹

Dr. He yayınladığı videonun devamında, basın ve toplumun olası tepkilerini öngörerek, “*in vitro* fertilizasyon (IVF)” uygulaması ile dünyaya gelen ilk çocuk Louise Brown’ın doğumu da medya tarafından panikle karşılanmıştı, “Ama bugün bu teknoloji, birçok insanın endişe duymadan başvurduğu bir tedavi/destekleyici yöntem hâline geldi.” açıklamalarını yaparak, çalışması ile IVF uygulaması arasında anoloji kurmaya çalışmıştır.¹

Ayrıca birçok çocuğun dünyaya gözlerini ölümcül bir hastalık ile açtığını, gen düzenleme araçlarının onlara yaşam şansı doğurduğunu ve bu çalışmanın diğer çalışmalara öncü nitelikte olduğunu söyleyerek, çalışmasıyla övünç duyduğunu belirtmiştir.¹

YÖNTEMİN GÜVENİLİRLİĞİ

Dr. He, “Neden ilk olarak HIV ve CCR5’i seçtik? (Why we chose HIV and CCR5 first?)” isimli videoda, CCR5 gen dizisinin, oldukça iyi bilinmesi ve sadece birkaç baz değişikliği ile fonksiyonunun kolayca bozulabilir olması nedeniyle gen ameliyatı hedefi olarak seçildiğini ifade etmiştir. Ayrıca “Yaklaşık 100 milyon insanın doğal olarak CCR5 geninde 32 bazlık bir kayıp vardır ve sağlıklıdırlar.” ifadesi ile de CCR5 genindeki fonksiyon kaybının yaşam kalitesi yönünden ciddi sonuçlar doğurmadığını da belirterek, HIV’i seçme gerekçesini sunmuştur.⁵ Dr. He’nin bu söyleminin, Batı Avrupa’da yaşayan Kafkas ırkı (Caucasian) kökenli insan popülasyonunun, %1’inin homozigot, %20’sinin ise heterozigot olarak CCR5 geninde 32 bazlık eksilme (delesyon) taşıdığını gösteren çalışmalarca da desteklendiği söylenebilir.^{28,29}

Dr. He, verilerini 2. Uluslararası İnsan Genomu Düzenleme Zirvesi’nde paylaşırken CRISPR-Cas9 sisteminin, etkinliği ve güvenliğini belirlemek adına ön çalışmalar yaptığını ifade etmiştir.⁶ Dr. He, tasarladığı CRISPR-Cas9 sistemini daha önce fare ve maymun modelleri üzerinde uyguladığını, düzenleme aracının sadece CCR5’i hedefleyerek, başarılı bir kesim yaptığını ve bu kesim sonucunda sağlıklı yavruların elde edilebilir olduğunu gözlemlediğini belirtmiştir.⁶ He Jiankui, bu gözlemler sonucunda dü-

zenleme aracının etkinliğinden ve güvenliğinden emin olduktan sonra çalışmayı bir sonraki basamak olan “insan embriyosuna” aktardığını beyan etmiştir.

Dr. He sunumunda, CCR5 geninde hedeflenen kesimin gözlemlendiği 2 embriyonun gelişiminin her aşamasında takip altında olduğunu, embriyoların kord kanı, umbilikal kord ve plasentalarından alınan örneklerle genomlarının haritaladığını, başka bir gende hedef dışı bir kesimin olup olmadığı kontrol edildiğini belirterek, güvenli bir şekilde deneyi devam ettirdiğini vurgulamıştır.⁶

Özetle araştırmacı, bilimsel çalışmasını hayvanlar üzerinde deneyimleyerek, çalışmanın etkinlik ve güvenliğini sağladığını bilim insanları ile paylaşmıştır.

ETİK KURUL İZİNİ

2. Uluslararası İnsan Genomu Düzenleme Zirvesi’ndeki konuşmasının ardından Dr. He, soru-cevap kısmında çalışmasını etik kurallar çerçevesinde yürüttüğünü ifade ederek, gerekli etik kurul izinlerini aldığını, çalışmaya katılan çiftlere gerekli bilgilendirmelerin onam formları aracılığıyla yapıldığını söylemiştir.⁴ Chinese Clinical Trial Registry’de ChiCTR1800019378 kodu ile kayıtlı olan çalışmaya <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=32758> adresinden erişilebilmektedir. Dr. He’nin çiftlere sunduğu 23 sayfalık onam formu, araştırmacının internet sayfası aracılığıyla (<http://sustc-genome.org.cn/research.html>) paylaşılmıştır. Ancak 30 Kasım 2018 tarihi itibarıyla araştırmacının sayfasına erişimin kısıtlandığı gözlemlenmiştir, onam formunun bir kopyasına 3 Ocak 2020 tarihi itibarıyla Shawn’ın *Journal of Bioethical Inquiry*’de yayımlanan makalesinin ekler kısmında erişmek mümkündür.³⁰

TARTIŞMA

He Jiankui, çalışmasında insan embriyosu kullanarak uluslararası gen düzenleme konsensüsüne aykırı hareket etmesinin yanı sıra sadece 10 yıllık bir geçmişi olan, uzun vadede etkileri henüz gözlemlenememiş ve geliştirme çalışmaları devam eden bir genom düzenleme aracını kullanmasıyla da bilim dünyasından ciddi eleştiriler almıştır.³¹ Yukarıda üreme hakkı, yöntemin güvenilirliği ve etik kurul izni başlıkları altında

verilen çalışma gerekçelerine sunulan eleştirileri ise 5 alt başlık altında genişleterek inceleyebiliriz:

GENOM DÜZENLEME ARACININ ETKİNLİĞİ VE UYGULANABİLİRLİĞİ KONUSUNDA RİSK DEĞERLENDİRMESİNİN EKSİKLİĞİ

He Jiankui, 2. Uluslararası İnsan Genomu Düzenleme Zirvesi'nde yaptığı sunumda ikiz bebeklerin CCR5 geninde kesilen bölgenin kısa bir parçasını paylaşmıştır.⁶ İkiz bebeklerden Lulu'nun bir allelinde 15 baz çifti 1 delesyon (eksilme) görülürken, diğer allelinde bu eksilme bulunmamakta ve bu durum onu heterozigot yapmasına karşın CCR5 sentezi yapabilmesini de olası kılmaktadır.⁶ Sean P. Ryder'in 2018 yılında yayımladığı çalışmaya göre CCR5 genindeki 15 baz çifti uzunluğundaki eksilme, HIV'in CCR5 reseptöründe bağlandığı noktada amino asit kaybına neden olarak HIV'in reseptöre bağlanmasını engellemektedir, ancak bebeklerden Lulu'da görüldüğü gibi allellerden birisinin fonksiyonel CCR5 geni taşıması HIV'e açık tehdit oluşturabilmektedir.³² Bebeklerden Nana'nın CCR5 geninin bir allelinde 1 baz çifti artış, diğer allelinde 4 baz çifti azalış görülmekte ve bu durum çerçeve kayması mutasyonu oluşturarak, CCR5 geninde farklı okumalara neden olmakta, dolayısıyla fonksiyonel CCR5 reseptörü sentezinin önüne geçebilmektedir. Ancak 4 Aralık 2018 tarihinde, Jennifer Philips'in ve Sean Ryder'in The Scientist dergisine verdiği demeçte bu değişimlerin, fonksiyonel olarak nasıl bir CCR5 reseptörü sentezleyeceğinin bilinmemesiyle birlikte, olası bir toksik etkiye de neden olabileceğinin altı çizilmiştir.³³

Ayrıca Dr. He'nin sunumu sırasında paylaştığı, bebeklere ait kord kanı, umbilikal kord ve plesenta örneklerinden elde edilen dizilerin birbirinden farklı mutasyonlar barındırıyor olması, bebeklerde mozaizm olabileceği yönünde kuşular uyandırmıştır.³³ Mozaizm, bir organizmanın birden fazla genetik içeriğe sahip hücre barındırması anlamına gelmektedir. Avustralya Ulusal Üniversitesinde, CRISPR teknolojisi üzerine çalışan Gaetan Burgio'ya göre Dr. He'nin yaptığı sunumda embriyoların hangi gelişim basamağında CRISPR-Cas9 sistemini aldıkları açık bir şekilde paylaşılmamış, bu durum akıllarda embriyonik dönemde oluşan ilk hücrelerin, daha sonra oluşan hücrelerden farklı şekilde düzenlendiği şüphesini doğur-

muştur.³⁴ İkiz bebeklerin bazı hücrelerinde CRISPR-Cas9 ile fonksiyonunu kaybetmiş bir CCR5 geni taşıması, bazı hücrelerinde ise CCR5 geninin etkili bir şekilde ifade edilmesi, bu bebeklerin HIV'e karşı dirençli olma durumlarını tehlikeye sokmaktadır.

Her ne kadar, bebeklerin embriyo döneminden doğum sonrası dönemlerine kadar kan ve kordon kanından alınan örneklerle tüm genom analizlerinin yapıldığı iddia edilse de Dr. He slaytlarında, belirli bölgeler dışında bir dizi paylaşımında bulunmamıştır. Dolayısıyla enzimin sadece hedeflenmiş CCR5 geninde kesim yapıp yapmadığı bilinmemekte ve mozaizm şüphesi devam etmektedir.⁶

Tüm bunların yanı sıra HIV soylarının bazıları, CCR5 geninin kodladığı reseptörü değil, CXCR4 ko-reseptörü gibi başka bir reseptörü de hücreye giriş kapısı olarak kullanabilmektedir.³⁵ Bir başka deyişle CCR5 proteinini tamamen ortadan kaldırmak her zaman HIV dirençli bir hücrenin varlığına işaret etmeyebilir. Bu durum aynı zamanda, ikiz bebeklerin tamamıyla HIV'e dirençli olmalarının önündeki bir engeldir.

BİLİMSEL YETKİNLİK VE ÖN ÇALIŞMA VERİLERİNİN EKSİKLİĞİ

Krimsky, Nature Biotechnology'de yayımladığı yazısında, Dr. He'nin uluslararası dergilerde yayımlanmış olduğu 19 makale içerisinde fare ve primatlarda yaptığını iddia ettiği ön çalışmalara dair hiçbir yayına rastlanılmadığının altını çizerek, araştırmacının CRISPR ile ilgili tek bir yayını olduğunu belirtmiştir.³⁶ Bu durumda Dr. He'nin gen düzenleme aracının güvenilirliğini ve etkisini belirlemede kullandığı ilk ve tek kaynağın insan embriyosu olduğu akıllara gelmekte ve CRISPR-Cas9 konusundaki yetkinliği ile ilgili kafalarda soru işareti oluşmaktadır.

CRISPR-Cas9 sistemi uygulamalarında, genomdaki diğer gen bölgelerinde bulunan benzer PAM dizileri nedeniyle "hedef dışı" olarak adlandırılan kesimler olabileceği bilinmektedir.¹² Dr. He, CRISPR-Cas9 teknolojisinin, nasıl sadece CCR5 genini kesebildiği ve diğer hedef dışı etkilerin gelişme ihtimalini nasıl azaltabildiği yönünde bir açıklamada bulunmadığı gibi bu konuda herhangi bir deney protokolünü de paylaşmamıştır. Hatta Krimsky'e göre embriyolardan birinin,

ilgili gen dizilemesinde hedef dışı bir kesim bulunmaktadır.³⁶ Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, Dr. He'nin sunduğu veriler risk değerlendirmesi için yetersizdir.³⁷ Dolayısıyla hedef dışı kesimler yapma ihtimali oldukça yüksek olan bu teknolojinin, hedef dışı istenmeyen etkilerinin önüne nasıl geçtiği konusunda soru işaretleri bulunmaktadır.

Oysa modern bir bilimsel çalışmanın, bilimsel yöntem basamaklarını takip etmesi ve takip ettiği bu basamakları açık bir şekilde paylaşması beklenir. He Jiankui, deney basamaklarını ayrıntılı bir şekilde sunmadığı, daha önce yapılan çalışmalarını referans göstermediği ve önceki çalışmalarına atıfta bulunmadığı için ciddi eleştirilerin odağı hâline gelmiştir. Çinli araştırmacının izlediği çalışma yöntemi, bilimselliği konusunda ciddi şüpheler barındırarak, bilim insanının araştırmalarda kurması beklenen güven ilişkisinin zedelenmesine yol açmıştır.

İNSAN EMBRİYOSU KULLANIMI İLE MEVZUATLARA AYKIRI HAREKET ETMEK

Dr. He'nin, en çok tepki aldığı noktalardan biri de 2015 yılında Washington'da düzenlenen İnsan Genomu Düzenleme Zirvesi'nde belirlenen uzlaşma aykırı davranmasıdır. Bu konuda yapılan bildirimde açıkça "İlgili güvenlik ve etkinlik konuları; potansiyel riskler, yararlar ve alternatiflerin dengesi göz önünde tutularak iyileştirilip çözümleninceye kadar ve önerilen uygulamanın uygunluğu hakkında geniş bir toplumsal uzlaşma sağlanıncaya kadar germ hücrelerinin düzenlenerek, klinik uygulamalarda kullanılması sorumsuzluk olarak adlandırılacaktır." yazılmıştır.³¹ Dolayısıyla Dr. He'nin, yukarıda değinilen risk faktörlerini ve ön çalışmaları göz ardı ederek insan genomunda uzun vadede etkisi bilinmeyen bir düzenleme aracı kullanarak, sorumsuzca hareket ettiği sonucuna varılmaktadır.

Bunun yanında Dr. He'nin 2003 yılında Çin'de IVF klinikleri için yayımlanan, insan embriyolarının araştırma için implantasyonunun yasaklandığı kılavuza karşı gelerek, Ulusal Etik Kılavuzuna da aykırı hareket ettiği söylenebilir.³⁸

Birçok bilim insanı, HIV enfekte ebeveynlerin bebeklerini korumak için basit ve risksiz yöntemlerin olduğu konusunda hemfikirdir. IVF klinikleri 1992

yılında geliştirilen sperm yıkama yöntemi, zaten HIV enfekte bir babanın sağlıklı bebek sahibi olmasını mümkün kılmaktadır.^{39,40} Ayrıca piyasada, HIV enfekte babaların, enfekte olmayan bebeklere sahip olması için kullanabilecekleri antiretroviral ilaçlar da mevcuttur.⁴¹

Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, HIV pozitif ebeveynler için ulaşılabilir alternatif yöntemler varken, CRISPR-Cas9 gibi riskli ve öngörülemez etkileri olan bir genom düzenleme aracının insan embriyoları üzerinde kullanımı göze alınması gereken bir risk olarak değerlendirilemez. Daha kolay, daha ucuz, daha etkili bir yöntem varken riskleri göz ardı etmek kabul edilemeyeceği gibi araştırmalarda, gö-nüllülere zarar vermeme ilkesiyle çelişmektedir.

VERİLERİN ETİK KURULA GEÇ SUNULMASI

He Jiankui, sözlü sunumunda her ne kadar etik kurul onayı aldığını iddia etse de çalışma ortaya çıktıktan sonra bağlı olduğu The Southern University of Science and Technology yetkilileri Dr. He'nin, aylar öncesinden ücretsiz izne ayrıldığını ve çalışmadan haberdar olmadıklarını beyan etmiştir.⁷ Dr. He, çalışmasının çıktılarını düzenli olarak paylaşmadığı, çalışmalarının güvenliği ve geçerliliği hakkında veri sağlamadığı için Chinese Clinical Trial Registry, çalışmadan onayını çektiğini belirtmiştir (ChiCTR1800019378). Ayrıca Dr. He'nin, Chinese Clinical Trial Registry'ne eklediği ChiCTR18 00019378 kodlu araştırma planını, bebekler doğduktan sonra ve doğumları kamuoyuna açıklanmadan hemen önce "retrospektif" olarak sunulduğu <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=32758> internet sayfasında açıkça görülmekte, aynı çalışmaya ait prospektif bir başvuru verilerine ise rastlanmamaktadır. Üniversite yetkililerinin çalışmadan haberdar olması, ancak etik kurul izinlerinin alınmış olması He Jiankui'nin bilimsel bir yanıtıma içerisinde olduğunun da bir göstergesidir.

ONAM FORMLARININ İÇERİKLERİNİN VE KATILIMCILARA SUNULUŞ ŞEKLİNİN TARTIŞMALI OLMASI

Dr. He'nin, çalışma grubunun hazırladığı 23 sayfalık onam formu ağır teknik terimler içermesi, hedef dışı etkilerden söz etmemesi ve çiftlere sperm yıkama

gibi alternatif HIV enfeksiyonu önleyici yöntemler hakkında bilgi vermemesi nedeniyle ciddi eleştiriler almıştır.^{33,36} Onam formunda, IVF ve sperm yıkama yöntemlerinden bahsedilmediği için Dr. He'nin çalışmaya katılan çiftleri sağlıklı bebek sahibi olabilmeleri için tek şanslarının bu çalışma olduğuna ikna etmesinin zor olmadığı aşikârdır. Bu durumda katılımcıların, çalışmaya gönüllü olarak katılıp katılmadığı da tartışmalara yol açmaktadır.

Dr. He'nin katılımcılara sunduğu onam formunun 7. maddesinde, çalışmaya katılan aile başına 280.000 RMB (Çin Yuanı) ödeme yapılacağı, bakım ve günlük masrafların tamamının karşılanacağı bildirilerek, Ping An Groups A-Star tarafından bebeklerin sağlık sigortasının karşılanacağı ifade edilmiştir. Krimsky yayımladığı makalede, ailelere yaklaşık olarak 40.500 \$ maddi destek sağlandığı düşünülünce, katılımcıların Dr. He'nin deneyine katılmadan önce riskler ve faydalar hakkında makul bir karar vermesinin zor olacağını belirtilmiştir.³⁶ Diğer bir deyişle ailelere sağlanan bu yüksek maddi destek, ailelerin deneye dâhil olmasını kolaylaştırmıştır. Ayrıca doğacak çocukların yaşamları boyunca tüm sağlık masraflarının karşılanacağı, yaşam standartlarının belirli bir seviyede tutulacağı beyan edilmesi de çiftlerin çalışmaya gönüllülük ilkesi doğrultusunda katılmalarını güçleştiren bir başka unsurdur.

He Jiankui'nin, 2. Uluslararası İnsan Genomu Düzenleme Zirvesi'ndeki tartışma bölümünde onam formuyla ilgili sorulara verdiği yanıtlar ise bir başka etik tartışmanın odağı hâline gelmiştir. Dr. He, onam formlarının ailelere sunulmasını anlatırken, hazırladıkları bu formları ailelere sunmadan hemen önce 4 farklı kişiye okuttuklarını ve daha sonra çalışma grubundan başka birisinin ilk 2 saat gönüllülerle konuştuğunu, 1 ay sonra gönüllüleri başka bir profesöre götürerek, aydınlatılmış onam formunu sunduklarını ifade etmiştir.^{4,6} Oysa aydınlatılmış onam formunun, ailelere doğrudan çalışmanın sorumlu araştırmacısı olarak Dr. He Jiankui tarafından sunulması gerekmektedir.

Colemon'un haberine göre He Jiankui, Guangdong Eyaleti ve Pekin'de bulunan 4 şirkette aktif görev almış, 8 şirkette ise yatırımcı pozisyonunda bulunmuştur.⁴² Ancak aydınlatılmış onam formunda Dr. He'nin bu rollerinden bahsedilmemiştir. Böylesine yüksek büt-

çeli bir klinik araştırmanın yürütücüsü olarak Dr. He'nin, katılımcılara sunduğu onam formunda "iş dünyasındaki rolü" ve çalışmanın finansal destekçileri ile olan yakın ilişkileri hakkında bilgi vermesi gerektiği düşünülmektedir.³⁷ Böyle bir çalışmada yürütücü pozisyonunda görev alan He Jiankui'nin, şirketlerle olan ilişkisi çıkar çatışması açısından kabul edilemez. Araştırmacının bu pozisyonunu katılımcılardan gizlemesi, çalışmayı yürütürken dürüstlüğe ve güvene dayalı etik değerlerini korumasını da zorlaştıracaktır.

SONUÇ

Birçok ülkede insan embriyosu kullanımına yönelik mevzuatlar ve kılavuzlar bulunmakta, araştırma merkezlerini, projeleri ve araştırmacıları denetleyen kurum ve kuruluşlar belirli kurallar çerçevesinde görev yapmaktadır. Günümüzde çoğu araştırmacı, tıp etiği ve biyoetik eğitimlerine tabii tutulmakta dolayısıyla da araştırmacıların, çalışmalarını gerçekleştirdikleri ülkelerin mevzuatlarına ve düzenlemelerine uygun hareket etmeleri beklenmektedir. Ancak tıpkı He Jiankui örneğinde olduğu gibi çalışmada bilimsel yöntem ve çalışma basamaklarını tam anlamıyla takip etmeyen, geliştirdiği teknolojiyi ön çalışmalarla desteklemeden doğrudan insan embriyosu üzerinde kullanan, yalan beyanda bulunarak çalışması için gerekli izinleri aldığı ifade eden, aydınlatılmış onam sürecinde katılımcılara güvenilir ve ulaşılabilir üreme yöntemlerinden bahsetmeyen, araştırmayı finanse eden şirketlerle arasındaki ilişkiyi saklayan birçok araştırmacı da olabilir. He Jiankui Çin Hükümeti'nin de beyan ettiği gibi "şöhret ve zenginlik" kazanmak için yasalara aykırı hareket ederek "üreme hakkı" kapsamında toplumsal ayrımcılığa maruz kalan HIV pozitif çiftlerin de sağlıklı çocuk sahibi olma haklarını öne sürerek, etik değerlerin nasıl ihlal edileceğini gözler önüne sermiştir.

Çin'deki yetkili makamlar tarafından soruşturma açılan Dr. He Jiankui, "yasal olmayan tıbbi uygulama" suçundan 3 yıl hapis cezasına çarptırılmıştır.⁴³ Her ne kadar cezalandırılmış ve görevinden men edilmiş olsa da bu çalışma ile Dr. He Jiankui'nin şöhret kazanma amacına ulaştığını söylenebilir. Sansasyonel bilimsel çalışması ile bir anda tüm bilim dünyasının ilgisini üzerine toplayan Dr. He, birçok bilimsel derginin manşetlerinde ve kapağında yer alarak görünürlüğü yüksek bir bilim insanı hâline getirilmiştir. Bu noktada da etik

kural ihlalleri ile tanınan bir bilim insanını ön planda tutmanın doğruluğu tartışılabilir. Ancak tüm bunların yanında bu gibi etik ihlallerin görünürlüğüne artmasının, diğer bilim insanları arasındaki etik değer farkındalığına olumlu bir katkısı olacağı da göz ardı edilmemelidir. Bu gibi etik ihlallerin olduğu olumsuz örneklerin ön plana çıkartılarak, eleştirel yaklaşımlarla incelenmesinin diğer bilim insanlarının kendi araştırmalarına karşı da etik ilkeler doğrultusunda eleştirel bir yaklaşım getireceklerini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, yüzyılın en sansasyonel araştırması olarak değerlendirilen, Dr. He Jiankui'nin insan embriyoları üzerinde yaptığı deneyin tasarımı ve sürdürülme metoduyla hazırlanmış onam formlarıyla ve çalışmanın sonunda ortaya çıkan verilerinin sunulmuş şekliyle iyi bir tıp etiği ders materyali olduğunu da ifade edebiliriz.

Teşekkür

Çalışmamızın taslağını okuyarak, değerli görüş ve önerilerini bizimle paylaşan Dr. Fulya YAYLACIOĞLU TUNCAI'a katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Bengisu Kevser Bulduk, Serap Şahinoğlu; **Tasarım:** Bengisu Kevser Bulduk; **Denetleme/Danışmanlık:** Serap Şahinoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Bengisu Kevser Bulduk; **Analiz ve/veya Yorum:** Bengisu Kevser Bulduk, Serap Şahinoğlu; **Kaynak Taraması:** Bengisu Kevser Bulduk; **Makalenin Yazımı:** Bengisu Kevser Bulduk, Serap Şahinoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Serap Şahinoğlu.

KAYNAKLAR

1. The He Lab YouTube Channel. About Lulu and Nana: Twin Girls Born Healthy After Gene Surgery As Single-Cell Embryos, in Lulu and Nana Born in China After CCR5 Gene Surgery, T.H. Lab, November 25, 2018, YouTube (Date of access: January 5, 2019, from) [Link]
2. Cohn SK Jr, Weaver LT. The black death and AIDS: CCR5-Delta32 in genetics and history. QJM. 2006;99(8):497-503. [Crossref] [PubMed]
3. Haworth KG, Peterson CW, Kiem HP. CCR5-edited gene therapies for HIV cure: closing the door to viral entry. Cytotherapy. 2017;19(11):1325-38.[Crossref] [PubMed]
4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Policy and Global Affairs. Second International Summit on Human Genome Editing: Continuing the Global Discussion: Proceedings of a Workshop-in Brief. Washington (DC): National Academies Press; 2019 Jan 10.[PubMed]
5. The He Lab YouTube Channel. Why We Chose HIV and CCR5 First, in Lulu and Nana Born in China After CCR5 Gene Surgery, T.H. Lab, November 25, 2018, YouTube (Date of access: January 5, 2019, from) [Link]
6. The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Webpage. Second International Summit on Human Gene Editing Day Videos. Day 2 Session III (1:18:10). (Date of Access: May 1, 2019) from [Link]
7. Cyranoski D, Ledford H. Genome-edited baby claim provokes international outcry. Nature. 2018;563(7733):607-8.[Crossref] [PubMed]
8. Doudna J. He Jiankui, in TIME 2019.[Link]
9. Zhang P. 'China's Dr Frankenstein' will be punished, in Inkstone. 2018, South China Morning Post Publishers Ltd.: Online (Date of Access: May 1, 2019) from [Link]
10. Ramzy A, Wee SL. Scientist Who Edited Babies' Genes Is Likely to Face Charges in China, in The New York Times, New York: A.G Sulzberger; 2019. p.8. (Date of Access: March 3, 2019) from [Link]
11. Barrangou R, Marraffini LA. CRISPR-Cas systems: prokaryotes upgrade to adaptive immunity. Mol Cell. 2014;54(2):234-44.[Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science. 2014;346(6213):1258096.[Crossref] [PubMed]
13. Akcay D, Kocaefe Ç. The past, present and future of gene correction therapy. Acta Medica. 2014;45(1):51-4.[Link]
14. Gümüş N, Kaymaz Tezcanlı B. [CRISPR/Cas9 age in genome editing and leukemia applications]. Kafkas J Med Sci. 2018;8(3):232-48.[Crossref]
15. Ledford H. CRISPR babies: when will the world be ready? Nature. 2019;570(7761):293-6.[Crossref] [PubMed]
16. Rath D, Amlinger L, Rath A, Lundgren M. The CRISPR-Cas immune system: biology, mechanisms and applications. Biochimie. 2015;117:119-28.[Crossref] [PubMed]
17. Take stock of research ethics in human genome editing. Nature. 2017;549(7672):307. [Crossref] [PubMed]
18. Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, et al. /Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. Protein Cell. 2015;6(5):363-72.[Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Fogarty NME, McCarthy A, Snijders KE, Powell BE, Kubikova N, Blakeley P, et al. Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. Nature. 2017;550(7674):67-73. Erratum in: Nature. 2017 Oct 04.[Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, Wu J, Lee Y, Suzuki K, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. Nature. 2017;548(7668):413-9.[Crossref] [PubMed]

21. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; National Academy of Medicine; National Academy of Sciences; Committee on Human Gene Editing: Scientific, Medical, and Ethical Considerations. Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance. Washington (DC): National Academies Press; 2017.[\[PubMed\]](#)
22. Araki M, Ishii T. International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;24;12:108.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
23. Collins FS. Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos in National Institutes of Health. 2015.[\[Link\]](#)
24. Collins FS. Statement on Claim of First Gene-Edited Babies by Chinese Researcher, in National Institutes of Health. 2018.[\[Link\]](#)
25. Callaway E. UK scientists gain licence to edit genes in human embryos. *Nature.* 2016; 530(7588):18. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Resmî Gazete (09.12.2003/25311), 5013 sayılı Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulduğuna Dair Kanun; 2003.[\[Link\]](#)
27. Resmî Gazete (30.9.2014, Sayı: 29135) sayılı Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik; 2014.[\[Link\]](#)
28. Marmor M, Hertzmark K, Thomas SM, Halkitis PN, Vogler M. Resistance to HIV infection. *J Urban Health.* 2006;83(1):5-17.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
29. Novembre J, Galvani AP, Slatkin M. The geographic spread of the CCR5 Delta32 HIV-resistance allele. *PLoS Biol.* 2005;3(11):e339. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
30. Shaw D. The consent form in the Chinese CRISPR Study: in Search of Ethical Gene Editing. *J Bioeth Inq.* 2020;17(1):5-10.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
31. Sciences N.A.o. On Human Gene Editing: International Summit Statement. 2015. Date of access: 1 May 2019.[\[Link\]](#)
32. Ryder SP. #CRISPRbabies: notes on a Scandal. *CRISPR J.* 2018;1(6):355-7. Erratum in: *CRISPR J.* 2019;2:64.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
33. Zimmer K. CRISPR Scientists Slam Methods Used on Gene-Edited Babies, in The Scientist. US: LabX Media Group; 2018.[\[Link\]](#)
34. Cyranoski D. First CRISPR babies: six questions that remain. *Nature.* 2018.[\[Crossref\]](#)
35. Berry J. HIV & AIDS glossary. *Posit Aware.* 2004;15(6):35-6.[\[PubMed\]](#)
36. Krinsky S. Ten ways in which He Jiankui violated ethics. *Nat Biotechnol.* 2019;3;37(1):19-20.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Krinsky S. Breaking the germline barrier in a moral vacuum. *Account Res.* 2019;26(6):351-68.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Zhang L. On Gene Edited Babies: What Chinese Law Says. Date of access: 26 December 2018.[\[Link\]](#)
39. Semprini AE, Fiore S, Pardi G. Reproductive counselling for HIV-discordant couples. *Lancet.* 1997;349(9062):1401-2.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet.* 1992; 340(8831):1317-9.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Zafer M, Horvath H, Mmeje O, van der Poel S, Semprini AE, Rutherford G, Brown J, et al. Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;105(3):645-55.e2.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
42. Coleman Z. The businesses behind the doctor who manipulated baby DNA, in Nikkei Asian Review. Nikkei Inc. 2018.[\[Link\]](#)
43. Cyranoski D. What CRISPR-baby prison sentences mean for research. *Nature.* 2020; 577(7789):154-5.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)