

Genetik mühendislik: dost mu düşman mı?*

Mehmet AŞKIN^a

Giriş¹

Her ne kadar günümüzün klasik toplumsal yapısıyla uyuyormuş gibi gözükme de, bilinmeyi aydınlığa çıkarmaya dair türsel saplantısı, insanoğlunun gelişimi için daima anahtar niteliği taşıdı. Bu merakın ardında yatan itici güç ise bilincimizin gerilerinde yatan varoluşsal problemlerimiz ve sorularımızdır. Hayatın ne olduğuna, neden var olduğumuza dair sorularımız ve yaşamlarımıza anlam katmaya yönelik bitmek bilmeyen çabalarımız bize bilgi olarak geri dönmekte. Nihai problemi yani varlığın sebebini çözebilecek miyiz bilinmez fakat Genetik bilimi, tümüyle olmasa da birçok açıdan bu varoluşsal açmazlarımızda bize yol göstermeye aday. Friedrich Miescher'in ilk defa 1869'da izole ettiği ve Watson ve Crick'in ilk doğru yapısal analizini 1953'te sundukları DNA'nın keşfi (1), bu bilim dalının ve yeni bir çağın doğumunu müjdeliyordu. Bugün, kalıtsal hastalıklardan davranış bilimlerine, tarımdan spora birçok farklı alan bu bilim dalından etkilenmeye devam ediyor.

Genetik onlarca farklı koluyla insanlığı etkilediyseniz, son zamanların en gözde başlıklarından birisi de Genetik Mühendislik. Yaşayan organizmaların temel fonksiyonel yöneticisinin DNA olduğu bugün genel kabul gören bir gerçek. Fiziksel özelliklerimizden tutun da strese verdiğimiz yanıtta, davranışlarımıza veya zeka seviyemize kadar her özelliğimizin genlerimiz ve dolayısıyla atalarımız tarafından belirlendiğini düşünmek, kendi kaderini tayin edebilen insan ideasını haliyle oldukça rahatsız ediyor. Nobel ödüllü bilim insanı Thorsten Wiesel'e göre " kendi karakterini ve zihnini, davranışlarını ve sağlığını tayin edebilmeyi içeren özgür birey fikrini en fazla yaralayan şey, tüm bunların bir DNA segmenti tarafından tahrip edilebileceği düşüncesidir."(2). Böylesine rahatsız edici bir yazgısallığı değiştirmeye çalışmak elbette bilimin aklına gelecekti. DNA ile oynayarak tüm bu "yazılmış" geleceği değiştirmenin mümkün olduğuna dair inanış her geçen gün kanıtlarla beraber daha da artıyor. Peki, yaşamın temel taşıyla oynamak bize bazı bedeller ödetebilir mi? Bu soru giderek daha fazla bilim meraklısını rahatsız ediyor.

Genetik mühendislik: tedavi mi geliştirme mi?

Genetik mühendislik, diğer adıyla Genetik modifikasyon, biyoteknolojiyi kullanarak organizmaların genetik materyalini manipüle etme işlemidir. Bu, tamamen yeni bir DNA dizisi üretilip organizma DNA'sını değiştirmek olabileceği gibi, genlerin "susturulmasını" veya "çalıştırılmasını" sağlayacak yöntemleri uygulamayı da içerebilir. Sadece insanda değil birçok canlı üzerinde denenen modifikasyonların ilk ürünü 1973'te üretilen bakterilerdi. 1982'de insülin üreten bakterilerle devam eden ve tarımda Genetiği Değiştirilmiş Organizma(GDO) tartışmalarıyla kamusal dikkati çeken sürecin insan DNA'sıyla oynamaya varacağı seziliyordu uzun zamandır. İnsan genomunun haritalanmasının 14 Nisan 2003'te tamamlanmasıyla beraber ivmelenen çalışmalar, farklı bir geleceğe işaret ediyordu. Sonuçta insanoğlu

* Yazar bu çalışma ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı tarafından düzenlenen 6. Ulusal Tıbbi Etik Proje Yarışması'na katılmış, bu makale yarışma kitabında basılmıştır. Makalenin gözden geçirilmiş versiyonunun Türkiye Biyoetik Dergisi'nde yeniden yayımlanması için editörlerden izin alınmıştır.

^a Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem VI öğrencisi ✉ mehmetaskin7@gmail.com

Gönderim tarihi: 30.08.2015 • Kabul tarihi: 06.09.2015

üzerinde denenilen ilk gen terapisi ortaya çıktığında yıl 1990'dı (3). Beyin tümörlerinden, ağır kombine immün yetmezliğe ve hatta talasemiye kadar birçok hastalık için kullanılan terapi modaliteleriyle genetik modifikasyon, Genetik ve Tıp için en sıcak konulardan biri. Glybera, 2012 senesinde Avrupa İlaç Ajansı'ndan onay alarak, yaygın kullanım için onay alan ilk gen terapisi oldu (4). Haziran 2014'te yayınlanan bir makaleye göre bugün devam eden 1223 gen tedavisinin %60'ını kanserle ilişkili çalışmalar, %24'ünü de sırasıyla monogenik kalıtsal hastalıklar, kalp hastalıkları ve enfeksiyon hastalıklarıyla ilgili çalışmalar oluşturuyor.(5)

Genetik mühendislik, 2001 senesinde Amerikan Bilimde İlerleme Birliği adı altında toplanan bir grubun da katkılarıyla 3 ana başlık altında toplandı (6):

- Somatik Gen Terapisi: Sadece hasta bireyi tedavi etmeyi amaçlayan, gelecek nesillere aktarılmayan genetik modifikasyon.
- Somatik Genetik Zenginleştirme: Gelecek nesillere aktarılmayan, ama hastalık veya anomali tedavisi yerine, bazı özelliklerin DNA dizisine eklenmesini veya var olan özelliklerin kuvvetlendirilmesini hedefleyen modifikasyonlar.
- Kalıtılabilir Genetik Modifikasyon: Sperm veya yumurtaların genetik materyaliyle oynayarak, gelecek nesilleri de etkileyen dizilimsel değişimleri sağlamak.

Bugün Somatik Gen Terapisi, birçok otorite tarafından kontrollü olarak geniş kabul gören tek başlık olma özelliğini taşıyor. Diğer iki alan için ise aynı şeyleri söylemek güç. Kaldı ki halihazırda kabul edilmiş hastalıkların genetik modifikasyonlarla düzeltilmeye çalışılması kadar doğal ne olabilir değil mi? Tedavi, tanımı gereği hastalığa müdahale eden veya hastalığın oluşmasını engelleyen çabaların bütünüdür. Orak hücreli anemi tedavisi için geliştirilen bir yöntem kimsenin karşı çıkabilmesi mümkün gözüküyor. Orak hücreli anemi, yaşam süresini belirgin biçimde kısaltma ve morbiditelere sebep olma riskini beraberinde getirdiği için herkes tarafından hastalık olarak kabul görecektir. Öte yandan aynı kesin yargılara söz gelimi zeka veya boy için sahip olmak oldukça güç görünüyor. Bir toplumda cücelik tanısı alan bireyin başka bir toplumda normal sınırlar içerisinde bulunması ihtimali, o bireye uygulanacak genetik modifikasyonun geliştirme mi yoksa tedavi mi olacağına dair çok ciddi bir karmaşa yaratmaya aday. Sosyal ve kültürel faktörlerin hastalık veya "engel" kavramlarını etkilediği bilinen bir gerçek. Tehlikeli bir tedavi modalitesinin böyle gri bölgelere giren birçok vakada nasıl konum alacağını söylemek bu noktadan bakınca pek de mümkün değil. Günümüzde uygulanan estetik ameliyatlarının bile moda ile ilintili olabileceği kabul edilirken (burun şeklinden tutun da hangi çene yapısının "makbul" olduğuna dair zamanın rüzgârlarına bağlı değişimlerden bahsediyoruz) bu tarz genetik müdahalelerin nereye varacağını kestirmek güç.

Gen tedavisiyle ilgili tartışmalar devam ederken genetik geliştirme de dikkat çekmeyi başarıyor haliyle. Enfeksiyon hastalıklarıyla baş etmemizi kolaylaştıracak bazı ek proteinlerin üretimini sağlamak adına yapılan bazı çalışmalar mevcut. Mart 2015'te maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, maymun DNA'sına eklenen rekombinant bir gen sayesinde hayvanların hepsi HIV'e karşı bağışıklık kazandı (7). Bu yeni örnek ve benzerleri, aslında genetik geliştirme yöntemlerinin baştan savma bir tavırla "şeytani" olarak yaftalanamayacağını göstergesi. Stock ve Campbell'ın kitabı *Engineering the Germline*'da savdukları görüş de tam olarak bu. Organ transplantlarıyla ve çocuk aşılamalarıyla insan hayatını kaliteli hale getirmeyi hedefleyebiliyorsak, bu amaca ulaşmak için neden genetik modifikasyon metodlarını denemeyelim? Önleyici tıbbi uygulamalar, uzun yıllardır tıp fakültelerinin en önemli gündem maddesi

olagelmıştır. Hastalığı tedavi etmektense hastalığın en başta ortaya çıkmasını engellemenin, hem stres faktörünü azaltarak bedeninin yaşlanma sürecini biraz olsun uzatmak hem de olası morbiditeleri engellemek için ne kadar yararlı olduğu tartışma götürmez bir gerçek. Öyleyse doğuştan immünizasyonun yanlış olabileceğini nasıl iddia ederiz?(8)

Yaşam süresini uzatmak ise genetik geliştirme tartışmalarının diğer bir ayağını oluşturuyor. Yaşlanma, zaman içerisinde moleküler ve hücrel değişimlerin birikimiyle ilerleyen bir olgu gibi gözüküyor. Sebest radikallerin kümülatif zararları, diyetin, sedanter hayat tarzının, homestasisin bozulması gibi birçok faktörün etkilediği bu süreç için ortak kanılardan biri de vücudun belirli bir sürede ölmeye programlanmış olması. Bu programlama gerçekten var mıdır bilinmez ama belli ki bilim insanları bunu çözmek için oldukça fazla çaba harcamaya başladılar. Eylül 2013'te kurulan Google'ın yeni şirketi CALICO (California Life Company) bu amaca hizmet eden birçoklarından sadece birisi. Sahip oldukları ve birçoklarına göre sınırsız sayılabilecek olanaklarıyla şimdiden bazı başarılarla ulaşıyorlar. Cynthia Kenyon'un yuvarlak solucanlar üzerinde yaptığı ve onların normalden 5 kat fazla yaşamasını sağladığı araştırması da bunlardan biri (9). Chicago Üniversitesi Halk Sağlığı Bölümü'nden Jay Olshansky gibi isimlere göre klasik tıbbi yaklaşım-yani hastalık ortaya çıktıkça tedavi etmeye çalışmak- işleri daha garip bir hale getiriyor. Çünkü hastalıkların üstesinden gelmek ileri yaşlarda Alzheimer hastalığı gibi bazı dejeneratif yan etkilere yol açıyor. Bu rahatsız edici problemlerden kaçınmak için ortaya çıkarılacak bir genetik geliştirme, insan hayatını sağlıklı ve uzun hale getirmek gibi temel bir amaca sahip olan tıbbın isteyeceği bir şey değil midir? İnsanların şu an var olan ortalama ömrün üzerine koyacakları ekstra yılların olacağı potansiyel bir geleceğin birçok sosyokültürel değişim yaratması kaçınılmaz. Ama bu, bambaşka bir çalışmanın konusu.

Rahatlıkla görülüyor ki ne bir geliştirme için kolayca 'kabul edilemez' ne de bir gen tedavisi için kolayca 'sadece bir tedavi yöntemi' diyebiliyoruz. Her bir genetik modifikasyon, kendi içinde değerlendirilmeyi ve tartışılmayı hak ediyor.

Eşitsizlik ve genetik mühendislik

Genel kullanım için onay alan ilk gen tedavisi olan Glybera, 2012 senesinden bu yana pazarda (4). Son olarak Alman Hükümeti'nin de Mart 2015'te onay verdiği bu ilaç, ender bir genetik hastalık olan Lipoprotein Lipaz Eksikliği tedavisi için geliştirildi. Tabii eğer bu ilaca ödeyeceğiniz 1,6 milyon dolarınız varsa! Örnekte de görüldüğü üzere, ister geliştirme ister de tedavi amacıyla yapılıyor olsun, herhangi bir olası genetik modifikasyon modalitesinin yaygınlaşması, en azından kısa vadede, pek mümkün gözüküyor. Bunun sebebi de çalışmaların yavaş ilerliyor oluşu değil, tedavilerin inanılmaz pahalı olacakları gerçeği! Var olan düzende iyi beslenen, iyi eğitim alan, az hastalanan, birçok imkandan fazlasıyla yararlanan çok zengin kesimin yararlanacağı olası tedavilerin, hatta daha da kötüsü genetik geliştirme modalitelerinin, halihazırda mevcut olan haksız paylaşımı düzeltemeyeceğini görmek kolay. Üstelik bazı istenmeyen özelliklerin çıkartılıp yerine istenenlerin eklendiği ve bunun küçük bir zümre tarafından kullanıldığı bir dünyada ayrımcılığın, sınıflı toplum düzeninin ve hatta ırkçılığın artacağını söylemek-sonuçta her millet bu gelişimlere eşit oranda erişim imkanına sahip olamayacaktır- pekala mümkün.

Genetik mühendisliğin adaletsizlik için önyak olacağı bir alan da sportif faaliyetler. Doksanlı yılların sonunda yapılan bir dizi araştırma ortaya "schwarzenegger mice" olarak bilinen aşırı kaslı fareleri çıkarttı (10,17). Aslında kas hastalıklarının tedavisi için olanaklar üretmeyi hedefleyen bu çalışmaların sonuçta nerede kullanılma potansiyeli olduğunu söylemeye dahi gerek yok. Bu amaçla yapılacak olası çalışmalar bizi bazı süper atletlerin oluşacağı genetik dopingli günlere götürebilir.

Daha az enfeksiyondan etkilenen, daha az kanser olan, daha uzun yaşayan ve daha zeki bir egemen sınıf oluştuğunu görmemek için, yapılan bütün bilimsel çalışmaların dikkatli takip edilmesi hem de ulaşılan noktaların daha şeffaf bir biçimde kamuoyuyla paylaşılması önem taşıyor. Yapılan araştırmaların çoğunun endüstriyel ilaç firmaları ve milyarlarca tarafından finanse edildiğini, birçok laboratuvarın, güçlü simaların kendilerinde veya yakınlarında var olan hastalıklara tedavi bulmak için çalıştığını düşünecek olursak, olası bir distopik geleceğin uyarı zillerini de duyabiliriz.

Kalıtılabilir genetik modifikasyon

Hakkında çok daha sert tartışmaların yürütüldüğü kalıtılabilir genetik değişimler birkaç farklı yöntem içeriyor. Bunlardan ilki ve şu anda neredeyse herkes tarafından reddedilen yöntem, istenen genin zigota rastgele yerleştirilmesi ki taşıdığı mutasyon riski herkesi korkutuyor (18). İkinci yöntem hedeflenmiş gen değişimi adını taşıyor. Üçüncüsü ise klonlama. 1997’de Dolly’nin ilk klonlanan memeli olmasıyla başlayan süreç bu araştırmaların aslında gerçekleşmesi olası sonuçları olduğunu gösterdi. Klonlama, bir bireye ait nükleusun, daha önce çekirdeği çıkartılmış hücreye naklini içeriyor ve çoğu Avrupa ülkesi klonlamayı yasaklayan yasalar çıkarmış olmasına rağmen ABD’de klonlamayı tamamiyle yasaklayan bir kanun yok. Bunun yanında Ooplasm transferi adı altında klonlamadan uzak bir metot var. Amacı zigotun sahip olduğu sitoplazmayı- ve tabii içindeki organelleri- değiştirerek mitokondrial hastalıkları engellemek. Tabii bu çalışmanın da ileride bir birey haline gelecek zigotun nükleer DNA’sını etkileme potansiyeli mevcut (11). Her tür genetik modifikasyonu yapmanın bilinen en kolay yolu 2013’te kullanıma giren CRISPR/cas sistemi bu alanda korkutucu diyebileceğimiz bir kolaylık sağlıyor bilim insanlarına (12,13). Nitekim Nisan 2015’te Çin’de yapılan bir araştırma, insan embriyolarıyla oynandığını ortaya koydu bile (14). Mart 2015’te ise, içlerinde CRISPR yönteminin mucitlerinden Jennifer Drouna’nın da bulunduğu bir grup, ortak bir bildiri yayınlarak embriyolar üzerinde yapılan kalıtılabilir genetik değişim araştırmalarının yasaklanmasını istedi (15,16).

Kalıtılabilir genetik modifikasyonun çok fazla bilinmeyi var. Henüz söz hakkı olmayan fakat ileride birey halini alacak bir “mini” canlıya yapılan müdahaleden bahsettiğimizi unutmadan; genlerin ve diğer tüm DNA sekanslarının hangi karşılıklı etkileşimler içinde olduğunu tam olarak keşfedememiş olduğumuzun farkında olmalıyız. Hastalıkların tamamen yok olduğu yeni bir çağ yaratılabileceği gibi çok farklı hastalıkların ve malformasyonların var olduğu bir nesil, hatta insanlık da oluşturulabileceğinin bilincine sahip olunmalı. Sadece tedavi için değil, güzellik veya zekâ gibi tartışmalı konularda da doğmamış kuşakları etkileyebilecek, korkunç sonuçları olacak bir alanda çok dikkatli hareket etmek gerek.

Sonuç ve öneriler

Genetik Mühendislik, geçmiş jenerasyonların tahmin bile edemeyeceği bir olasılıklar silsilesini gözler önüne seriyor. Her yıl ilerleyen araştırmalarla hastalıklardan uzak, yıllarca yaşayabilen, mükemmelleşen bir insanlık ideası gözlerimizi kamaştırırsa da, potansiyel tehditler de karabasan gibi rüyalarımıza girecek nitelikte. Gen modifikasyonlarının yaratacağı olası mutasyonlar, somatik genetik araştırmalarda bireyi tehdit ederken, kalıtılabilir olanlarında ise tüm insanlığı zora sokabilir. Eşitsizliğin daha artacağı, mutasyonların ve tahmin dahi edemeyeceğimiz hastalıkların kol gezdiği bir dünya yaratmamak ve genetik mühendisliği tüm insanlığın yararına kullanmak için yasal düzenlemelerle sınırlanan bir düzene ihtiyaç olduğu kanaatindeyim. Kalıtılabilir yöntemlerin moleküler biyolojinin fizyolojik detayları keşfedilmeden uygulanmaya başlanması, öngörülemeyen felakete yol açabilir ki bunu engellemek için bu

modifikasyonlar en azından bir süreliğine yasaklanmalıdır. Bunun yanında bireylerin eşit ve adil ulaşımaları için olanaklar yaratılmadan kullanıma sunulacak genetik zenginleştirme metotlarının, zaten dünyayı kasıp kavuran fırsat eşitsizliği ve ırkçılık gibi sorunları daha da içinden çıkılmaz hale getireceğini düşünmemek mümkün değil. Sonuçta Murphy yasası aklımızın köşesinde olmalı “ Yeterince denerseniz, yanlış gitme ihtimali olan her şey kötü gidecektir.”

Notlar

ⁱ Bu makalenin yazılmasında doğrudan alıntı yapılmamakla birlikte aşağıdaki kaynaklardan da yararlanılmıştır. (a) Juengst ET. Can enhancement be distinguished from prevention in genetic medicine? J Med Philos. 1997;22(2):125-42. (b) Resnik DB, Vorhaus DB. Genetic modification and genetic determinism. Philos Ethics Humanit Med. 2006; 1: 9. (c) Reindal SM. Disability, gene therapy and eugenics - a challenge to John Harris. J Med Ethics 2000;26:89-94.

Kaynaklar

1. Dahm R. Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. Human Genetics 2008;122(6):565-581.
2. Kandel ER. An introduction to the work of David Hubel and Torsten Wiesel. J Physiol 2009;587(12):2733-41.
3. The Genetic Basics: What Are Genes and What Do They Do? Erişim tarihi: Ağustos 2015. Erişim: <http://history.nih.gov/exhibits/genetics/sect1f.htm>
4. Gallagher, James. (2012-11-02) BBC News – Gene therapy: Glybera approved by European Commission. Erişim tarihi: Ağustos 2015. Erişim: <http://www.bbc.com/news/health-20179561>
5. Freire JE, Medeiros SC, Lopes Neto AV, Monteiro Júnior JE, Sousa AJ, Rocha AJ, Menezes LM. Bioethical conflicts of gene therapy: a brief critical review. Rev Assoc Med Bras. 2014;60(6):520-4.
6. American Association for the Advancement of Science (Frankel MS, Chapman AR). Human Inheritable Genetic Modifications Assessing Scientific, Ethical, Religious, and Policy Issues. September 2000. Erişim tarihi: Ağustos 2015. Erişim: <http://www.aaas.org/sites/default/files/migrate/uploads/germline.pdf>
7. Gardner MR, Kattenhorn LM, Kondur HR, von Schaewen M, Dorfman T, Chiang JJ, Haworth KG, Decker JM, Alpert MD, Bailey CC, Neale ES Jr, Fellingner CH, Joshi VR, Fuchs SP, Martinez-Navio JM, Quinlan BD, Yao AY, Mouquet H, Gorman J, Zhang B, Poignard P, Nussenzweig MC, Burton DR, Kwong PD, Piatak M Jr, Lifson JD, Gao G, Desrosiers RC, Evans DT, Hahn BH, Ploss A, Cannon PM, Seaman MS, Farzan M. AAV-expressed eCD4-Ig provides durable protection from multiple SHIV challenges. Nature. 2015;519(7541):87-91.
8. Stock G, Campbell J. Engineering the Human Germline An Exploration of the Science and Ethics of Altering the Genes We Pass to Our Children. USA Oxford University Press, 2000.
9. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. Nature. 1993;366(6454):461-4.
10. Simmons, D. Genetic inequality: Human genetic engineering. Nature Education 2008;1(1):173.
11. Beauchamp TL. Contemporary Issues in Bioethics. 7th Edition

12. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, Corn JE, Daley GQ, Doudna JA, Fenner M, Greely HT, Jinek M, Martin GS, Penhoet E, Puck J, Sternberg SH, Weissman JS, Yamamoto KR1 Biotechnology. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*. 2015;348(6230):36-8.
13. Niewoehner O, Jinek M, Doudna JA. Evolution of CRISPR RNA recognition and processing by Cas6 endonucleases. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan; 42(2): 1341–1353.
14. Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, Lv J, Xie X, Chen Y, Li Y, Sun Y, Bai Y, Songyang Z, Ma W, Zhou C, Huang J. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein&Cell* 2015;6(5):363-372.
15. Lanphier E, Urnov F, Haecker SE, Werner M, Smolenski J. Don't edit the human germ line. *Nature*. 2015;519(7544):410-1.
16. Scientists Seek Ban on Method of Editing the Human Genome By Nicholas Wade, March 19, 2015. Erişim tarihi: Ağustos 2015. Erişim: <http://www.nytimes.com/2015/03/20/science/biologists-call-for-halt-to-gene-editing-technique-in-humans.html>
17. Kayser B, Mauron A, Miah A. Current anti-doping policy: a critical appraisal. *BMC Med Ethics*. 2007;8:2.
18. Embryo engineering alarm By Gretchen Vogel, 19 March 2015. Erişim tarihi: Ağustos 2015. Erişim: <http://news.sciencemag.org/technology/2015/03/embryo-engineering-alarm>