

# KALITIM:

## Genlerimiz yaşamımızı; Yaşantımız genlerimizi nasıl değiştiriyor?

### GİRİş

Uzun zamandır deneyimlerimizi içimizde taşıdığımızı biliyoruz. Tam olarak hatırlayamadıklarımız bile zihnimizin derinliklerinde bir yerde dolaşıyor. İyi ya da kötü beklenmedik biçimde bilinçaltımızdan yüzeye çıkmak için bekliyor. Fakat işin aslı daha da diplerde saklı. Çünkü bedenimiz sürekli bir transformasyon geçiriyor ve durmaksızın yeniden yapılıyor. İlk aşkıımızdan, yaka silktiğimiz magandaya hatta mahallenin şapşalına kadar ne denli alakasız görünse de hepsinin bizde bıraktığı bir iz var. Elbette genetikle ilgili şimdiye kadar bize öğretilen bu değildi ama artık her şey değişmek üzere.

19. asrın ortalarında genlerin varlığı henüz bilinmiyorken, bezelye bitkileri üzerine yaptığı çalışmalarla genetik anlayışımızın temelini oluşturan Augustin rahip Gregor Mendel'den beri bize tereddütsüz biçimde kim olduğumuzu belirleyen bir önceki nesillerden miras aldığımız genler olduğu anlatılıp duruldu. Biraz anneden, biraz babadan karışan genlerin sonucu olduğumuz sanılıyordu. Hala da ortaokul öğrencilerine bu kemikleşmiş haliyle anlatılmakta. Yani genetik mirasımız sabit ve pek de bir seçme şansımız yokmuş gibi. Fakat günümüzde yapılan genetik çalışmalar genetiğimizizin doğuştan belirlendiği inancının bir yanlığı olduğunu ispatladı. DNA'mız ne yaptığımıza, ne gördüğümüze ve ne hissettiğimize bağlı olarak sürekli değişmekte. Bu süreç nasıl ve nerede yaşadığımızla, nasıl streslerle karşı karşıya olduğumuzla, neleri tükettiğimizle dolaylı olarak ilgili. Tüm bunlar değiştirilebilecek şeyler olduğuna göre genetik olarak değişmemiz de mümkün. Aslında öğrenmekte olduğumuz şey, DNA'mızı oluşturan kodların herbirinin, birkaç yıl öncesine kadar en iyi bilim-kurgu yazarının bile hayal edemeyeceği biçimde etkili ve tesirli olduğudur. Bu esnek kalıtım kavramı her şeyi değiştirmekte. Buna gıda, egzersiz, psikoloji, ilişkiler, ilaçlar, eğitim, kanunlar, haklar, dogmalar ve inançlar dahil. Hatta ölüm bile. Şimdiye kadar çoğumuz yaşamımız sona erdiğinde hayat tecrübelerimiz de sona erecek zannederdik. Ancak bunun da yanlışı olduğunu artık biliyoruz. Çünkü kendi hayat tecrübelerimizle birlikte ana-babalarımızla atalarımızın da hayat tecrübelerinin bir toplamıyız ve genler kolay kolay unutmaz. Atalarımız savaş, barış, kıtlık, sürgün, hastalık vb. ne yaşayıp hayatta kalmayı başardıysa bu bize de geçmiştir, dolayısıyla bizden sonraki nesillere de bunları aktarmamız yüksek ihtimaldir. Bu kanser ya da Alzheimer sendromu olabilir ancak uzun ömür de olabilir. Zor durumlarda sakin kalabilmek de olabilir yalnızca mutluluğun kendisi de. Aslına bakılırsa genetik biliminin açtığı bu maceralı yolda iyisiyle kötüsüyle genetik mirasımızı kabul etmenin de reddetmenin de mümkün olabileceğini öğrenmekteyiz. Burada anlatılacak olanlar dünyaya bakışınızı ve hatta kendinize bakışınızı değiştirecek bağlantılar kurmanıza yardımcı olabilir. Gelin şimdi bilinenle bilinmeyen arasındaki o ince çizgide yürüyelim.

Bir hücrenin veya bir insanın oluşmasını sağlayan kalıtsal bilgilerin tümü genom olarak adlandırılır ve insan genomu 3 milyara yakın baz çiftini içerir. Bilim alanında bir devrim olarak nitelendirilen İnsan Genom Projesi (İGP) insan genomu haritasının tamamını çıkartmaya yöneliktir. Bir anlamda yaşamın şifresinin çözülmesini amaçlayan bu muazzam girişim, 2003 yılında tamamlandı. On yıldan fazla süren çalışmalar neredeyse 3 milyar dolara mal oldu. O günden bu yana teknolojik alanda yaşanan gelişmeler gen dizilimi (sekanslama) işleminin çok daha düşük maliyetlere ve çok daha kısa sürede yapılabilmesinin önünü açtı. Genom okuma artık bir günden daha kısa bir sürede ve 1000 doların altına yapılı hale geldi. Bunun sonucunda gen diziliminin sıradan bir işleme dönüşmesiyle genomumuz hakkında bildiklerimiz olağanüstü biçimde katlanarak arttı.

Her ne kadar inanılmaz bir başarı olarak kayıtlara geçen İGP ve vardığı sonuçlar sayesinde kaydedilen ilerlemeler göz ardı edilemez olsa da, şu ana kadar DNA'nın içinde barındırdığı gizemleri umduğumuz derecede veya beklentimiz ölçüsünde çözmüş sayılmayız. Çünkü DNA hakkındaki keşiflerimiz arttıkça, bu molekülün gerçekten de ne kadar karmaşık olduğunu daha iyi anlamaktayız. Artık tek bir genin muntazam bir şekilde bireysel özellikleri kodlamadığını gayet iyi biliyoruz. Sahip olduğumuz özelliklerin çoğu, birden fazla hatta bazen de yüzlerce gen tarafından şekillendirilmekte ve genellikle, bu süreçte hangi genlerin ne şekilde etki ettiğini anlamak aşırı derecede zor.

Bu yetmezmiş gibi, bilim insanları son zamanlarda genlerin bir elektrik düğmesi ya da şalter misali açık ve kapalı konuma gelebileceğini, hatta etkisinin artırılıp azaltılabileceğini keşfetmişlerdir. Basitçe bu düğmelerin bazıları başka genler tarafından vücudun normal işleyişi kapsamında açılıp kapanırken, bazıları çevresel etkilere bağlı olarak devreye girer ve bu durum an be an değişiklik gösterebilir. Demek ki genetiğin nasıl işlediğini anlamak için sadece hangi genlerin mevcut olduğunu bilmek yetmez. Aynı zamanda bu genlerin farklı zamanlarda kendilerini nasıl ortaya koydukları veya koyamadıklarıyla ilgili de bilgi gerekmektedir. Genlerin farklı zamanlarda nasıl ve neden farklı biçimde açığa çıktığını araştıran uzmanlık alanına **epigenetik** denir ve bu, zaten yeterince karmaşık olan konuya yepyeni bir boyut getirmektedir. Dahası, genetik uzmanları, çevresel tetikleyiciler tarafından çevrilen bazı genetik düğmelerin yıllar boyunca o şekilde kalabildiğini ve hatta bir kuşaktan diğerine aktarılabileceğini bulmuşlardır. Yani, kalıtım dediğimiz genetik miras bir zamanlar düşünüldüğünün aksine, sadece genlerin kendileriyle sınırlı değil; aynı zamanda bu genlerin çevresel etkilere nasıl kendilerini uyarladıklarıyla da yakından ilgilidir.

Yine de karşımıza çıkan tüm bu yeni bilinmezler bizleri umutsuzluğa sürüklemesin. Donanımlı bilim insanları sayesinde en azından bazı alanlarda kayda değer ilerlemeler sağlanmakta. Genetik alanındaki gizemleri çözerken bilim insanlarının elindeki en önemli araçlardan biri, nadir genetik hastalıklara sahip kişiler üzerinde yapılan araştırmalar. Bu vakaların konuyu aydınlatmada o kadar önemli olmasının nedeni hastalığa çoğu zaman tek veya bir kaç genin neden olması, ayrıca bu insanların genomlarının incelenmesiyle sorunun nerede olduğunu ortaya çıkmasıdır. Fakat nadir genetik hastalıkları tedavi etmek ne yazık ki sorunun ne olduğunu fark etmek kadar kolay olmuyor. Bununla birlikte

bazı genetik uzmanların bu bozuklukların en azından bazılarının tedavisi açısından ilerleme kaydettiğini hatırlatmak gerek. Bizi umutlandıran konulardan biri de genlerin çevresel unsurlar tarafından etkilendiğini bilmemiz ve dolayısıyla (diyet ve ilaç tedavisi dahil olmak üzere) doğru çevresel koşulları sağlayarak genetik bozukluğu olan hastalara yardımcı olma fırsatına sahip olmamız. Nadir vakalardan elde edilen bulgular, genetik alanında yaşanan ilerlemelere katkı sağladıkça ileride daha çok insana yardımcı olma olasılığımız da artıyor.

### Genetikçiler nasıl düşünür?

Karşımızdakini ilk bakışta tartmak için önce yüzünü inceleriz. Milyonlarca yıllık evrim sürecinde geliştirdiğimiz bu yöntemle akrabalık, sağlık ve ebeveyn uygunluğu açısından genel bir değerlendirme yapılabilir. Yüz hatlarımızın oluşması başlı başına büyüleyici bir masaldır adeta. Embriyo 4 haftalıkken yüzümüzün dış kısmı, beş şişkinlikten daha sonra yüz hatlarımızı oluşturacak şekilde oluşmaya başlar. Bu şişkinlikler birbirine geçip, kalıplaşıp kaynaşarak bütünleşik bir yüzeye dönüşür. Yüzü saran cilt dokusu üst dudağın birleşme yerinde ve burnun ucunda kapanır. Bazen yüzeydeki doku birleşirken arada açıklıklar kalabilir. Mesela yanaktaki gamzeler veya çene çukuru bunlardandır. Cary Grant, Ben Affleck gibi çukur çeneli aktörlerde olduğu gibi bu çukur çekici görünebilir. Fakat bu açıklığın ciddi yarık biçiminde olduğu daha ciddi durumlara da rastlanır. Steven Spielberg, Gerard Depardieu gibi aktörlerde olduğu gibi bu yarığın burunda görüldüğü de olur.

Genin gelişiminde meydana gelen en ufak bir yanlış adım yüzümüze yazılır. Tıpkı bir logo gibi yüzümüz de genlerimiz hakkında fikir verir, biyolojik niteliğimizi gösterir. Çevremizdeki insanları değerlendirmek için ilk başvurduğumuz yol yüzlerini incelemektir. Yüzümüz beynimizle ilgili de çok şey söyler. Yüz şekli beynimizin normal koşullarda gelişip gelişmediğini de gösterir. Gözlerin arasındaki mesafe beynin iki lobunun düzgün şekilde gelişmesi ile bağlantılıdır. Mesafe çok yakınsa, zeka geriliği ve felce yatkınlık olasıdır ve bu duruma hipotelorizm denir. Belki de iki gözün arasına neredeyse bir göz daha girecek kadar birbirinden uzak olduğu *hipertelorizm* denen durum da insanlara bu yüzden çekici gelmekte. Çünkü bu bilinçaltımızda beyin gelişiminin düzgün olduğuna dair bir gösterge olarak algılanmaktadır. Örneğin Michelle Pfeiffer ve Jackie Kennedy Onasis büyük ve ayırık gözleriyle diğerlerinden ayrılır. Sosyal psikologlar, hafifçe bile olsa gözler arasındaki boşluk daha geniş olanları daha çekici bulduğumuzu kanıtlamıştır. Bunu öğrenen model ajansları bile onyıllardır bu tip genç yeteneklerin peşindedir.

Asyalıların çoğunda olduğu gibi çekik göz tamamen normal ve belirgin bir özellik olmasına karşın, diğer kökenlerden gelenler için genetik bir sorun olan Down Sendromu'nun göstergesi olabilir. Gözlerin dış köşesinin iç köşesinden daha aşağıda olduğu durumdaysa rahmetli aktör Vincent Schiavelli'nin hastalığı Marfan Sendromu akla gelir. Hep üzgün görünen bu göz şekli tek başına bir şey ifade etmeyebilir ama buna düz tabanlık ve küçük alt çene eşlik ediyorsa, genetikçi bu teşhisten emin olabilir. Marfan Sendromu tedavi edilmezse kalp hastalıklarına yol açar ve yaşam süresini kısaltır. Genetikçi için gözlerin genetiğin aynası olduğu bir

başka durum gözbebeklerinin birbirinden farklı renkte olduğu *heterokromia iridum*'dur. Buna örnek olarak aklınıza ilk gelen David Bowie olabilir ancak onun durumunda bunun nedeni gözbebeklerinin farklı renkte olması değil, iris tabakasının gözbebeğini kaplayacak kadar irileşmiş olmasıdır. Nedeni ise lisede bir kız uğruna tutuştuğu kavgadır. Genelde hemen göze çarpmayan *heterochromia* için asıl örnekler Mila Kunis, Kate Bosworth, Demi Moore ve Dan Aykroyd'dur.

Hepimizin hayatında bakışları ruhumuza işleyen birileri vardır fakat onların dışında tanıdıklarımızın, arkadaşlarımızın gözlerini dikkatle incelemeyiz. Yine de parlak mavi gözleri olan insanlar dikkatimizi çeker. Aslında bu genetik bir bozukluktan ibarettir. Cenin gelişimi sırasında gitmeleri gereken yere gidemeyen pigmentasyon hücrelerinin başarısızlığının güzel görünen bir sonucudur. Heterokromatik mavi gözlere eşlik eden bir tutam beyaz perçem varsa biz genetikçilere hemen Waardenburg Sendromu'nu düşündürür. Bu durumda geniş geniz yolu ve işitme problemleri de beraberinde gelir. Bu, ceninin omuriliğinden çıkan hücreler yoluna gitmeye çalışırken PAX3 geninde meydana gelen bir değişimden kaynaklanır. Bu genin öldürücü bir cilt kanseri tipi olan melanoma ile de bağlantısı vardır. Bedenimizin derinliklerindeki işleyişler nadir genetik hastalıklarda görünür hale gelir.

Gelelim kirpiklere! Kirpikler tek sıra halinde değilse buna *distichiasis* denir. Elizabeth Taylor'ın takma kirpik gibi görünen çift sıra kirpikleri gibi de bunun bir sonucudur. Bu aynı zamanda lenf ödemi hastalığının da göstergesi olabilir. Ancak FOXC2 gen mutasyonu ile ilişkilendirilen LD sendromu, çift sıra kirpikli her kişide vücutta şişmelere yol açacak demek değildir. Bu da genlerin duruma göre devreye girip çıkmasına bir örnek olabilir. Kısacası nasıl bakması gerektiğini bilen genetikçiler için yüzlerimiz keşfedilmeyi bekleyen birer genetik manzardır. Yüzünüzde herhangi bir genetik rahatsızlıkla bağlantılı olabilecek bir özellik farketmiş olabilirsiniz ancak muhtemelen öyle bir genetik hastalık taşımıyorsunuzdur. İşin aslı herkes öyle ya da böyle bir şekilde anormaldir. O yüzden tek bir fiziksel özelliği bağlantılı bir genetik rahatsızlıkla nadiren ilişkilendirilebilir. Bağlantılı birçok özelliğin bir arada bulunması gerekmektedir. Örneğin ellerimiz de genlerimiz hakkında pek çok şeyi açığa vurur. Genetikçilerin avuç çizgileri, parmakların uzunluğu, tırnak şekli vb. basit ipuçlarını değerlendirdikten sonra yüksek teknoloji içeren bir testle içimizde olup biteni anlamaları artık mümkün. Mesela Megan Fox gibi el başparmağınız ayak başparmağına benziyorsa bu durum *brachydactyly tip D* olarak adlandırılır ve bağırsakların çalışmasını etkileyen *Hirschsprung's* hastalığı denen genetik bir rahatsızlığın göstergesi olabilir. Başparmağınızı bileğinize dokundurabiliyorsanız veya serçe parmağınızı 90°'den fazla geriye doğru kıvrılabiliyorsanız Ehlers-Dahlon sendromuna sahip olma ihtimaliniz yüksek demektir. Ana-toplardamarınızın parçalanmasını engellemek için angiotensin II reseptör blokleri kullanmaya başlamanız gerekebilir. Demek ki bir genetikçi yalnızca ellerinize bakarak kalp damar hastalıkları riskinizi ölçebilir.

Dismorfoloji bireyin genetik mirasıyla ilgili ipuçları edinmek için yüz, eller, ayaklar ve vücudun geri kalanını inceleyen bir bilim dalıdır. Yeni bir hastayla tanıştığımda ilk başvurduğum araç gözleme dayalı dismorfolojik incelemedir.

Genetikle ilgilenen bir doktor için her kıvrım önemlidir. Hücrelerimizin çekirdeği kim olduğumuz, nereden geldiğimizle ilgili ansiklopedi dolusu bilgi, hatta nereye gittiğimize dair ipuçları içerir. Doğru sonuca ulaşmak için nereye ve nasıl bakmanız gerektiğini bilmeniz gerekir. Gözlerimiz, kirpiklerimiz, ellerimiz, burnumuzun şekli gibi karakteristik özelliklerin tek tek incelenmesiyle bir insan hakkında pek çok bilgi edinilebilir. Genetik bir teşhis konabilmesi için bütüncül bir yaklaşım gerekmektedir. Bu şekilde genomu derinlemesine incelememize gerek kalmadan bir sonuca varabiliriz. Klinik bir tabloda kuşkulanan hastalığın teyit edilmesi elbette doğrudan genetik testlerle yapılır ancak belirli bir hedefiniz yoksa bu samanlıkta iğne aramaktan farksızdır. Dolayısıyla insanların yüzleri ve diğer fiziksel özellikleri, genetikçilerin genomu incelerken nereye bakmaları gerektiğini anlamalarına yardımcı olur. Çünkü bazen bir insanın genetik ve doğuştan bir hastalık taşıdığı yalnızca görüntüsüyle belirlenebilir.

Bir bebeğin doğabilmesi için alakasız görünen bir çok genetik oluşumun insanı hayrete düşürecek biçimde doğru sırada ve doğru zamanda meydana gelmesi gerekir. Çocuğun yaşamını sürdürüp büyümesi, ergenliğe girmesi, yetişkinliğe geçişi ve yaşlanmasını içeren bu değişim sırasında gün be gün genlerimizi değiştirmek üzere üst üste binen tüm biyolojik, kimyasal, radyolojik etkilere rağmen doğal süreç gerçekleşir. Vücudumuzun içinde olup bitene genelde kulak kabartmayız. Heyecanlandığımızda kalp atışımızın hızlandığını, sürtünmeden oluşan bir yaranın kabuk bağladığını farkedebiliriz ama ciddi bir sorun çıkana dek hiçbirine kafa yormayız. Oysaki bütün bunların olması için yüzlerce binlerce gen sürekli açığa vurulmakta ya da bastırılmaktadır. Ta ki kaçınılmaz sonumuz olan ölüme kadar. Evimizdeki tesisat arızalanana kadar duvarların ardında veya zeminin altından geçen boruları düşünmeyiz. Ama sızıntı başladı mı başka bir şey düşünemez oluruz. Yaşam da tıpkı böyledir. Çoğu zaman bedenlerimiz süregelen varoluşumuzun karşılığında bir şey istemez. Genel olarak günde birkaç bin kalori, bol su ve hafif egzersiz yeterlidir. Değerli canımıza bakmak için ödememiz gereken tek bedel bu aslında. Hatta bedenlerimiz moleküler düzeyde bize ne yapmamız gerektiğini bildiren sinyaller gönderir. Acıkınca ye, susayınca su iç, yorulunca dinlen, uykun gelince uyu gibi hatırlatmalar yapar. Bu talepleri karşılamazsak veya karşılayacak imkana sahip değilsek bedenlerimiz ihtiyaçları karşılanıncaya dek huzursuzlanıp duracaktır. Acil ihtiyacınız olduğu halde tuvalet bulamadığınız anı düşünün mesela. Bedenimizin dengesini koruması o kadar çabamız dışında gerçekleşir ki çoğumuz için hayatımızın büyük kısmında neredeyse fizyolojik ve genetik bir cehalet içinde yaşarız. İşler yolundayken neyin düzgün yürüdüğünü anlamak zor ta ki bir şeyler ters gitmeye başlayana kadar.

Bilin ki bu dünyada size tıpatıp benzeyen kimse yok (tek yumurta ikiziniz varsa bile büyük ihtimalle epigenomunuz farklıdır) ancak genetik olarak eşsiz olsanız da gerçekten size bayağı benzeyen insanlar olabilir. Daha önce bahsettiğimiz vakaların bazılarında olduğu gibi bazen bizi diğerlerinden ayıran çok ufak genetik değişikliklerdir. Fakat bunlar hayatımızı belirgin biçimde etkileyip değiştirir. Bazen bu ufak değişiklikler öyle kendine hastır ki yeryüzünde aynı özellikleri taşıyan bir başkasını bulmak aşırı zordur. Bir genetikçi iseniz, bir insanı özgün yapanın ne olduğunu araştırıp bulmak insanlığın geri kalanına bakışınızı değiştirebilir. Genetikçiler bunları keşfedecek kadar şanslı olduğundaysa,

çalışmaları dünya çapında milyonlarca insanı iyileştirebilecek yepyeni bir tedavi yöntemi bulunmasına yol açabilir. Bu durum, ender rastlanan bir olgu sayesinde insanlığın yeni bir hediyeye kavuşması olarak düşünülebilir. Çünkü genetik farklılıklar kendi yaşamlarımıza bambaşka bir perspektiften bakmamızı sağlar. Bu bağlamda Nicholas adlı hastanın muzdarip olduğu sendromdan örnek vermek isterim. Tepesindeki birkaç tel kızıl saç dışında pek tüyü olmayan Nicholas'ın cilt yüzeyinde kılcak damarları da belirgindi. Bu dış görünüşle ilgili hususlar hayatını tehdit etmiyordu ancak asıl sıkıntı lenf sistemindeki bozukluk nedeniyle vücudunda sürekli ödem oluşmasıydı. Bu sendrom HTLS olarak biliniyordu ancak Nicholas'ta bu tabloya bir de böbrek yetmezliği eşlik ediyordu. Bunun nedeninin SOX18 genlerindeki mutasyonu olduğunu keşfettik. Genelde bulunan bir cevabın beraberinde beş yeni soru getirdiği genetik alanında çalışmalara devam edip bu nadir vakayı anlamaya çalışırken başka bir kıtada bir grup genetik araştırmacı ve doktorun da tamamen aynı semptomlara sahip bir hastayla uğraştığını öğrendik. Thomas'da da HTLS vardı ve böbrek nakli yapılmıştı. Klinik tablo ikisinde de aynıydı. Thomas'ın fotoğrafını bana gönderdiklerinde gözlerime inanmadım. Çünkü Thomas'ın görüntüsü adeta Nicholas'ın 15 yıl sonraki haliydi. Hiçbir kan bağı ve coğrafi yakınlığı olmayan bu insanların aralarındaki bu benzerlik nedeniyle karşımızdaki sorunun yeni bir genetik bozukluk olduğu sonucuna vardık ve sendromu HTLSR olarak adlandırdık. SOX18 gen mutasyonunu taşıyan bu hastalar sayesinde bu genin insan bedeninin lenf sisteminin oluşmasına katkısını çok daha iyi kavrayabilir durumdayız. Böylece lenf kanseri gibi bazı kanser türlerine çare bulmaya ve sağlıklı böbrekleri destelemeye yönelik umut verici çalışmaların önü açılmış oldu. Nadir rastlanan hastalıklara sahip kişiler bu çalışmalardan kendileri faydalanmaktan çok başkalarının sağlığına kavuşması için bir potansiyel oluşturuyorlar. O yüzden de bir anlamda onlara borçluyuz ve hiçbir anlamsız değil. Günümüzde bilinen 6,000 nadir hastalık var. Medikal patolojinin kurucularından James Paget'nin 1882'de söylediği gibi bu nadir rahatsızlıkların tuhaflık ya da şanssızlık gibi boş laflarla bir kenara itilmesi utanç vericidir çünkü hepsi müthiş bir bilgiye ulaşmamız için bir başlangıç noktasıdır. Yeter ki neden olduğuna dair soruları cevaplayabilelim. Çünkü nadir olan sıradan olanı açık seçik biçimde aydınlatır.

### **Genler Uygun Davrandığında ne olur?**

Genetik konusunda bildiğimiz en temel şey genlerin göz rengi, saç şekli, dil kıvrıma veya kıllı parmaklara sahip olma gibi fizyolojik özelliklere doğrudan ve düzgün biçimde aktarıldığıdır. Hepimizin sahip olduğu gen çiftlerinden biri annemizden diğeri de babamızdan gelmektedir. Fakat, her iki gen eşleşmesinden sadece biri kendini bedenimizde açığa vurmaktadır. Her bireyde hangi genin ortaya çıkacağı o genlerin baskın (dominant) veya çekinik (resesif) olmasına bağlıdır.

Genetiğin bu gibi temel kanunlarını yaklaşık yüz yıl önce ortaya koyan Mendel'den bu yana elbette genetik alanındaki bilgimiz çok daha ilerledi. Fakat bazı şeyler Mendel'in o ünlü bezelyeleriyle yaptığı keşiflerde olduğu kadar basit olabiliyor. Bu, normal özelliklerimiz için geçerli olduğu kadar genetik

hastalıklarda da geçerli. Örneğin sadece tek bir genin sorumlu olduğu inanması güç genetik bozukluklardan biri acıya karşı doğuştan duyarsızlıktır. Adından da anlaşılacağı gibi bu hastalar hiç bir şekilde acı hissetmezler. Buna neden olan SCN9A adlı gen, normal koşullarda acı/ağrı sinyallerinin hücreden hücreye aktararak beyne kadar ulaşmasını sağlayan bir proteini kodlamaktadır. Bu gende meydana gelen küçük bir mutasyon proteinin görevini yapmasına engel olur ve ortaya bu tuhaf bozukluk çıkar. Aslına bakarsanız ağrı hissetmeyen bu insanlarla normal insanlar arasındaki tek fark, kalıtsal olarak aldığımız SCN9A'daki çok küçük bir değişiklik. Bunun nedeni ise hücrelerimizin dışında bulunan ve içeri neyin girip çıkacağını düzenleyen kapıların düzgün çalışmamasıdır. Acı duymayanlarda SCN9A geninin kodladığı protein, sinyal iletimine engel olmaktadır. Aslında acı mesajı oluşmakta, fakat bu anında beyne iletileceğine olduğu yerde kalakalmaktadır.

Kişinin acıya doğuştan duyarsız olmasından sorumlu genin keşfiyle ilgili hikaye neredeyse bu genetik bozukluğun kendisi kadar hayret vericidir. Hikaye bizi Pakistan'a, böyle bir bozukluk teşhisi konmuş küçük bir erkek çocuğunun yaşadığı Lahor kentine götürür. Çocuk acıya dayanıklılığı nedeniyle ün salmış ve hatta bundan geçimini sağlar olmuştu. Yaptığı sokak gösterilerinde kendine ciddi bir seyirci kitlesi oluşturan bu çocuk para kazanmak uğruna vücudunun çeşitli yerlerini hiçbiri steril olmayan kesici-delici aletlerle yaralamakta, kılıç yutmakta, kor ateş üzerinde yürümekte ve bunları yaparken de ağrı çektiğine dair en ufak bir belirti göstermemekteydi.

Cambridge Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü'nde görevli bir bilim ekibi bu çocuktan haberdar olup araştırma yapmak üzere Lahor'a gider. Fakat ne yazık ki onların gelişinden kısa süre önce çocuk yaptığı gösterilerden birinde fazla ileri giderek kendi ölümüne sebep olmuştu. Arkadaşlarını etkilemeye çalışmak uğruna yüksekçe bir binadan atlayan çocuk henüz 14 yaşına gelmeden ölmüştü.

Buna rağmen görevli ekip DNA'sını incelemek üzere çocuktan bir kan örneği almayı başardı. İlerleyen dönemde çocuğun akrabaları ile yapılan görüşmeler benzer durumda başka aile fertleri olduğunu ortaya çıkarınca, bilim insanları ailenin tüm DNA'larını incelemeye koyuldu ve sorunun nereden kaynaklandığı kısa sürede anlaşıldı. Hepsinin ortak özelliği SCN9A gen mutasyonuydu.

Peki, bilim insanları bu serseri geni nasıl keşfetti? Bu bozukluğa sahip bireylerin genomları incelendi, ardından böyle bir mutasyonu olmayan büyük bir insan grubunun genomlarıyla karşılaştırıldı ve temel farkın ne olduğu böylece ortaya çıktı. Elbette genetik bozukluklara her zaman tek bir gendeki defo neden olmaz ama bazen böyle olduğunda sorunun ne olduğunu anlamak kolaylaşır. Aslında, tek genli özellik ve bozuklukları deşifre etmek o kadar kolay; birden fazla genin neden olduğu karmaşık özellik ve bozukluklar da bir o kadar zor olduğundan hangi genlerin hangi özellik ve bozukluklara neden olduğu konusunda kaydedilen ilerlemelerin büyük kısmı tek genden kaynaklanan durumlara bağlıdır.

İnsan genom haritası çıkarıldığından beri genetik uzmanları belirli özelliklerle bağlantılı genleri bulmak için amansız bir yarış içine girdi. Bugüne kadar keşfedilen gen bağlantılı özelliklerin çoğunluğu tek genlidir. Lahorlu çocukta

olduğu gibi bu değişiklikler tek bir gende meydana gelen mutasyondan kaynaklanabilir. Çok daha zor olanı, büyük olasılıkla birden fazla genin rol oynadığı ve diyabetle yüksek tansiyon gibi sık görülen hastalıkları ortaya çıkaran durumlara neden olan karmaşık unsurlar düğümünü çözmektir.

Genetik analiz yaparak insanın tüm genom haritasını çıkarmak 10 yıl öncesine kadar teknolojik olarak mümkün değildi. Genom incelemede kullanılan teknoloji bu süre zarfında son derecede gelişti. Bu sayede şu ana kadar yapılan çalışmalarla insan genetiği ile ilgili ciddi bir bilgi birikimine sahip olduk. Kısa süre öncesine kadar dünyanın en zengin insanı bile kendi genom yapısına bakma şansına sahip değildi. Bunu yapacak bilimsel altyapıdan yoksunduk. Fakat günümüzde DNA'mızı meydana getiren milyonlarca nükleotid bileşenini şipşak resmeden bir eksom veya tam genom dizileme (sekanslama) işlemi günümüzde kaliteli bir geniş ekran LED televizyondan daha ucuza yapılabiliyor. Esasen paha biçilmez olan bu işlem için maliyetlerin düşmeye devam ettiğini de belirtmek gerek. Daha önce elde etmeyi hayal dahi edemeyeceğimiz miktarda güvenilir genetik veri artık elimizde.

Fakat unutmayın, elimizdeki veri miktarının bolluğu DNA'nın barındırdığı gizemleri çözme hızımıza doğrudan katkı sağlamıyor. Her gün elimize geçen verilere rağmen birden fazla gendeki mutasyonların neden olduğu özellik ve bozuklukları çözümlmek hala zorluğunu koruyor. DNA'nın akıl sınırlarını zorlayan karmaşıklığına doğru yelken açmadan önce bir süre daha basit olanla devam etmekte fayda var. Tek genli bozukluklardan sorumlu olan önemli öğelerden biri de diyet. Şu ana kadar tespit edilen sayısız genetik sorunun belli gıda türlerine bir tepki olarak ortaya çıktığı anlaşılmıştır.

### **Diyet, Metabolizma ve Genetik Bozukluklar**

Gen kaynaklı olarak en sık karşılaşılan metabolik sorunlardan biri **laktoz intoleransı** yani süt ürünlerinde bulunan bir şeker türü olan laktozu parçalayamama sorunudur. Bunun nedeni vücudun laktozu çözmede kullandığı enzimi üreten bir genin eksikliğidir.

Aslında, esas bozukluğun laktoz intoleransı değil laktoz toleransı olduğunu söylemek gerekir çünkü bir zamanlar insanların hepsinde laktoz intoleransı varmış. Meydana gelen genetik mutasyonlardan biri vücudun laktozu parçalayabilmesine olanak vermiş. İlk çağlardan bu yana hayvan yetiştiren insanlar için teşkil ettiği değer yüzünden laktoz toleransından sorumlu gen hızlı bir şekilde yayılım gösterdi ama hala dünyanın her yerine ulaşmadı. Eğer atalarınız etinden sütünden yararlanmak için hayvan beslemişse, büyük ihtimalle genleriniz laktozu etkin şekilde parçalayabilmek için birtakım mutasyonlara uğramıştır. Fakat hayvancılığın geleneksel olmadığı bölgelerde yetişkinlerde görülen laktoz intoleransı oranları çok daha yüksektir.

Laktoz intoleransı diyetle ilgili sık görülen bir genetik bozukluk olmakla birlikte bazıları çok nadiren karşımıza çıkar. Örneğin, **kalıtsal fruktoz intoleransı** (KFI) ele alalım. Fruktoz, başta meyve olmak üzere birçok bitkisel üründe doğal olarak bulunan bir şeker türüdür. Çoğumuz için sağlıklı bir diyetin parçası olan meyve ve



dolayısıyla fruktoz, Kfİ hastalarına feci zarar verir. Bu intoleransın nedeni vücudun fruktoz parçalamasına engel olan genetik bir mutasyondur.

Şimdi mutfaktaki uzmanlığı et, patates, peynir ve daha bir sürü damar tıkaçıcı malzemeyle karşı konulmaz lezzetler hazırlamak olan Şef Jeff'in hikayesine bakalım. Hayatı boyunca meyve yemeyen Jeff'in diyeti de müşterilerine sunduklarından pek farklı değildi. Doktoru ona yüksek kolesterol teşhisi koyduğunda daha fazla meyve ve sebze tüketmeye başladı. Yeni diyetine başladıktan 3 sene sonra Jeff'in kolesterol seviyeleri tamamen normale dönmüş olsa da bu yeni diyetin kendisiyle çok fazla uyuşmadığı da ortaya çıktı. Doğru beslenerek geçirilen 3 sene sonunda kendini eskisine göre çok daha sağlıklı hissedeceğini düşünmüştü fakat durum tam tersiydi. Daha zinde hissetmesi gerekirken yorgun hissediyor, hazımsızlık ve bulantı çekiyordu. Bir süre sonra Jeff'e karaciğer kanseri teşhisi kondu. Bu garip bir durumu çünkü bu kadar genç ve göreceli olarak sağlıklı birinde bu hastalığa yakalanma riskini arttıracak herhangi bir sebep yoktu. Kanında karaciğer kanseriyle ilişkisi bilinen Hepatit B ve C belirtisi de bulunamadı üstelik alkolik de değildi. Ayrıca son zamanlardaki diyetinin bu kanser türüne yakalanma riskini azaltmaktan başka bir etkisi olmamalıydı. Tüm bulgular ışığında doktoru Jeff'e genom analizi yaptırmasını önerdi ve sorunun kaynağı nihayet burada ortaya çıktı: Kfİ.

Neyse ki Jeff'in kanseri erken evrede teşhis edildi ve başarılı bir şekilde tedavi edildi. Fakat kalıtsal fruktoz intoleransı olan birçok kişi bu kadar şanslı değil. Kfİ olan kişilerin belli meyve ve sebzeleri yediğinde çoğunlukla hasta hissettiği ve dolayısıyla bu ürünleri yemekten kaçındığı bir gerçektir. Fakat bir kesim problemin ne olduğunu asla tam olarak bilememekte ve çoğu zaman doktorlarının da önerisiyle ileriki dönemlerde onlara kanser dahil çeşitli sağlık sorunlarına neden olacak gıdaları ısrarla yemeye devam etmektedir. Bu durumda fruktoz ağırlıklı bir diyet ile bedende, özellikle de karaciğerde fruktoz birikimi başlayacak ve yüksek ihtimalle karaciğer kanserine yol açacaktır.

Buradan çıkarılması gereken iki önemli ders var. Birincisi; her zaman bedeninizi dinleyin ve size iyi gelmeyen gıdaları fark edip tüketmemeye özen gösterin. Hiç bilmediğiniz, nadir görülen bir genetik bozukluğunuz olabilir. İkincisi; genom taraması ve analizi yaptırmak tüketmememiz gereken gıdaların olup olmadığını zaman kaybetmeden anlamakta çok etkili bir yöntemdir. Jeff örneğine dönecek olursak, genom taraması yapmış olsaydı doktoru tedavide hem kalıtsal fruktoz intoleransını (Kfİ) hem de kolesterol seviyesini aynı anda dikkate alan daha yerinde kararlar verebilirdi. Çok sık tükettiğimiz başka gıdalara karşı da intoleransımız olabilir ve bunları bilmek herhangi bir hastalıkta tedavi yaklaşımını kesinlikle olumlu yönde etkiler.

Bu defa **fenilketonüri (PKU)** olarak bilinen genetik bozukluğu ele alalım. Kfİ gibi PKU'da diyetle bağlantılı olarak çok ağır sonuçlar doğurabilecek genetik bir bozukluktur. Fakat Kfİ'nin aksine PKU gıda yelpazesinin öteki ucunda konumlandırılabilir bir besin olan protein ile bağlantılıdır. Normal koşullarda, fruktoz gibi protein de sağlıklı beslenmenin olmazsa olmazlarından kabul edilir. Bu bozukluğa sahip bir beden protein zengini gıdaların çoğunda bulunan fenilanini parçalayamaz hale gelir. Fenilanin bedende birikecek olursa toksik hale gelir ve

en başta beyni etkileyerek zihinsel anlamda ciddi kayıplara neden olabilir.

PKU ile doğan bireyler erken dönemde teşhis edilemezse bu durum genellikle çocukluğun erken dönemlerinde ileri düzeyde zeka geriliği ile sonuçlanmaktadır. Neyse ki günümüzde bu bozukluk doğum sonrası topuktan alınan kan örneğiyle yapılan basit bir testle tespit edilebilmektedir. Söz konusu test son zamanlarda ABD başta olmak üzere dünyadaki pek çok ülkede rutin olarak uygulanır hale gelmiştir. Teşhis konduktan sonra tek yapılması gereken bireyin PKU geliştirecek besinlerden arınmış bir diyet uygulamasıdır. Elbette tüm bunlar çok kısa bir zaman önce anlaşıldı ve anlaşılana kadar da bu yüzden çok sayıda insan yok yere sıkıntı ve acı çekti.

Bu hastalık basit bir kan testiyle teşhis edilebilir fakat aynı durum başka genetik bozukluklar için geçerli değil maalesef. Protein metabolizasyonu ile ilgili bir diğer bozukluk sadece kapsamlı genom taramasıyla teşhis edilebilen **ornitin transkarbamilaz bozukluğu**dur. 80,000 kişide bir görülen bu nadir genetik hastalıkta beden, protein indirgenmesinin yan ürünü olan amonyağı üreye çevirmekte zorlanır. Oysa ki sağlıklı bireylerde üre bedenden idrar yoluyla kolaylıkla atılmaktadır. OTB olan hastalar farklı derecelerde etkilenmekte ve bedende biriken amonyağın etkileri değişik yollarla kendini göstermektedir. Bu yüzden OTB olan kişiler bunu çok farklı şekillerde deneyimleyebilmektedir. Bazılarında sorun hiçbir zaman teşhis edilmeyebilir. Örneğin, hafif derecede OTB olanlar et yedikten sonra kendilerini iyi hissetmeyebilir. Bu kişiler sorunun tam ne olduğunu bilmeseler de çoğu zaman et yemekten doğal olarak kaçınırlar. Et yemek iyi gelmediğinden OTB olan hastalar protein zengini gıdalar tüketme eğiliminde olmaz. Aslına bakarsak, bedenin düşük protein tüketimiyle başa çıkması daha kolay olduğundan vejetaryen bir diyete sadık kalmaları onların yararınadır. Ancak daha ileri OTB vakalarında bedende biriken amonyak miktarı çok daha yüksek olabildiğinden bireyin yaşadığı sağlık sorunları da çok daha ciddi olabilmektedir. Kontrol altında tutulmadığı hallerde ileri OTB vakalarında görülen metabolik işlevsizlik nedeniyle nöbetler, organ yetmezliği ve hatta koma hali bile ortaya çıkabilmektedir.

Bir de arada kalan vakalardan söz etmek lazım. Hastalarımın 10 yaşındaki Richard'ı ele alalım. Bacaklarda ağrı şikayetiyle başvuran Richard aynı zamanda inanılmaz hiperaktif ve okulda başını sık sık derde sokan bir çocuktur. Yapılan genom taraması ile sorunun ne olduğu anlaşıldı. Richard, OTB hastasıydı. Hemen çocuğu proteini düşük bir diyete başlattım ve 3 ay gibi kısa sayılabilecek bir süre sonra Richard'ın bacaklarındaki ağrı kaybolmuştu. Fakat tek değişiklik bu değildi. Richard aynı zamanda çok daha sakin bir çocuk oldu. Okulda daha önceleri yaşadığı sıkıntılar kendi kendine çözüldü. Bu vakada OTB sadece bacaklarda ağrıya neden olmuyordu. Vücudundaki normal üstü amonyak seviyeleri Richard'ın kavgacı bir tutum sergilemesine ve konsantre olmakta zorlanmasına neden oluyordu.

Richard'ın hikayesi, metabolizmayla ilgili genetik bozuklukların nasıl da gizlenebildiğini göstermesi açısından önemli. Görünüşte alakasız bir davranış veya huylar bile bozukluğun göstergesi olabilir. Şüphesiz dünyada Richard gibi daha bir çok çocuk var. Üstelik farkında olmadan genetik özelliklerine ters düşen gıdalar

tüketmeye devam ediyorlar. Yaşadıkları sorunlar bünyelerini metabolik bir uçuruma sürükleyecek kadar ileri seviyede olmasa da okul müdürünün odasına gitme sıklığını arttırıyor olabilir. Bana gelen hastalar çoğunlukla genetik alanında uzmanlaşmış sağlık merkezlerinde tedavi görüyor. Ancak temel sağlık hizmetleri düzeyinde metabolik sorunları olan birçok hastaya ne teşhis konabiliyor ne de tedavi sağlanabiliyor. Öte yandan bir tür bilişsel bozukluk hatta otizm spektrum bozukluğu teşhisi konmuş fakat gerçekte gizli bir metabolik hastalığı olan ve asla teşhis ve tedavi edilmeyen kaç kişi var kim bilir? Mesela PKU bozukluğunu anlamadan önceki dönemlerde çocuklarda görülen zeka sorunlarının tedavi edilmeyen metabolik bir bozukluktan kaynaklandığını bilemiyorduk. Kanımca bilim ilerledikçe Richard gibi vakalar daha kolay teşhis edilecek; insanların münferit genetik ve metabolik gereksinimlerini dikkate alan tıbbi müdahaleler ve günlük yaşamda yapılacak basit değişikliklerle bu insanların yaşam kalitesi yükselecek.

### **Genler, Beslenme ve İlaçlar**

Yukarıda bahsedilen KFI, PKU ve OTB gibi genetik bozukluklar oldukça nadir görülür. Ancak bu, metabolik seviyede etki eden genetik bir bozukluğunuz yoksa dahi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi gibi kurumların önerdiği diyetle hayatınızı geçirebileceğiniz anlamına gelmez. Çünkü çeşitli gıdaları metabolize etmekten sorumlu genler her birimizde birbirinden çok farklıdır.

Örneğin C Vitamini gibi yaygın ve önemli bir vitamin ele alalım. C Vitamininin beden tarafından emilimine yardımcı olan genlere odaklanan bir çalışmada araştırmacılar SLC23A1 adlı iletici gendeki değişikliklerin bedenin aldığı C Vitamini miktarını belirlediğini bulmuşlardır, hem de diyetimizden tamamen bağımsız biçimde. Artık biliyoruz ki bazılarımız ne kadar narenciye tüketirsek tüketelim daima düşük C Vitamini seviyesine sahip olacak. Kalıtsal olarak bize ne türden bir iletici genin miras kaldığını bilebilirsek bedenimizin etkin biçimde aldığı C Vitamini miktarı konusunda çok önemli bilgiler elde edebiliriz.

Beslenmeye gelince kalıtsal farklılıklarımızı daha ciddiye almamız gerektiğinin altını çizen bir başka örnek verecek olursak, C vitamininin etkin emilimini ve kolajen üretimini sağlayan bir diğer gen SLC23A2, hamilelerde erken doğum riskiyle doğrudan bağlantılıdır. Bu demektir ki C vitamininin kolajen üretimindeki rolü annenin karnındaki gerilme direncini etkiler ve bebeğini son evreye kadar taşıyıp taşıyamayacağını belirler.

Metabolizmalarımızın farklı olduğuna bir başka örnek de balık yağıyla ilgilidir. Balık yağının LDL kolestrol düzeyini dengelediğini çoktandır duymuşsunuzdur. Fakat anlaşılan bu herkes için geçerli değil. Çünkü balık yağının bize yarar sağlayıp sağlamaması da sahip olduğumuz genlere bağlı. Omega-3 yağ asitleri içeren balık yağı APOE4 gen varyantını taşıyanlarda olumsuz etki gösterir. Demek ki balık yağı takviyesi kalıtsal özelliklere bağlı olarak bazılarının kolestrol düzeyleri için yararlı bazılarının içinse çok zararlı olabilir.

Bedenimizin yağa ihtiyacı vardır. Yeteri kadar yağ almadığımızda sadece gastronomik açıdan değil fizyolojik açıdan da yaşantımız hoşnutsuz bir hal alır.

Çünkü aşırı yağsız beslenme, yağda çözünen A, D, E vitaminlerinin emilimini azaltabilir. Bu da bazı insanlarda depresyona hatta intihara yatkınlığa yol açar. Öte yandan fazla yağlı beslenme de pek çok kişi için LDL kolesterolün yükselmesine neden olur. Bu atardamarlarda plaklar oluşmasına yol açabilir. Dolayısıyla kalp krizi ve felçlere davetiye çıkarır. Kalp-damar rahatsızlıklarına çok sık rastlanır. 80 milyon Amerikalıyı etkilemektedir ve yılda yarım milyon insan bu sebeple ölmektedir. Çoğu insan için yüksek kolesterolün diyet ve egzersizle üstesinden gelineceğini uzun zamandır biliyoruz. Fakat kalıtımsal olarak yüksek kolesterolün kandan atılmadığı FH denen bozukluğa sahip bazı insanlar olmasaydı kardiyovasküler rahatsızlıklar hakkındaki bilgimiz bu kadar engin olamazdı. Karaciğerin LDL kolesterolü temizlemesini destekleyen, dolayısıyla kanda birikip kalbe zarar vermesini engellemek üzere tasarlanan ilaçlar bu işe yarar. Yine de kalp hastalığı yalnızca genetiğe bağlı olmayan ama rahatına düşkün yaşam tarzına bağlı olanlar için de Lipitor gibi ilaçlar hayat kurtarıcı olmaktadır.

Genlerimize bağlı olarak vücudumuzun farklı tepkiler verdiği gıdaların listesi uzayıp gider. Hatta kalsiyum, demir, folik asit ve diğer besinler söz konusu olduğunda genel olarak sağlığı, cinsiyeti, yaşı, kökeni, boyu ve kilosu aynı olan iki kişinin bile ihtiyaçları muhtemelen farklıdır. Bu demektir ki herkesin genomu farklı olduğundan her birimiz için en uygun diyet de kendimize özgüdür. Öyleyse yapmamız gereken, sürekli bedenimizi dinleyip hangi gıdaların fizyolojimize uygun olup hangilerinin olmadığına dair sinyalleri farketmeye çalışmak. İmkânımız varsa genom taraması yaptırmak diyetimizi nasıl düzenlememiz gerektiğiyle ilgili bize çok değerli bilgiler sunabilir. *Nutri genomik* denilen genetik beslenme bilim dalı, günlük beslenmemizden neyi çıkarıp menüye neyi ekleyeceğimizi anlamamızı sağlamaktadır. Artık laktoz intoleransınız olduğunu anlamak için yemek sonrası şişkinlik hissetmeyi beklemenize, yiyip içtiklerinizin güncesini tutmaya ya da ishal olmanıza gerek kalmadı. Sizi bu konuda bilgilendirecek genetik testler hali hazırda piyasaya sunulmuş durumda. Belki de yeniliklere meraklı birisiniz ve genom taraması yaptırdınız bile; o zaman 21.yüzyıl genetiğe dayalı beslenme önerilerini uygulamaya başlamış olmanız dahi mümkün. Üstelik sandığınız etnik kökene ait olmadığınız da ortaya çıkmış olabilir.

Elbette beslenmenizi düzeltmek genetik analiz yaptırmamız için tek neden değil. Başka bir yararı da sizin ve doktorunuzun hangi ilaçların bedeninizde sorun yaratabileceğini ortaya çıkarması. Genetik özelliklerimize göre farklı besinlere farklı tepkiler verdiğimiz gibi farklı ilaçlara da her birimiz farklı tepkiler veririz. Tıpkı yanlış diyet gibi yanlış ilaç kullanımını da ölümcül olabilir.

Örneğin kodein genelde ameliyat sonrası kullanılan bir ağrı kesicidir. Çoğu hasta için işe yarar ancak genetik mutasyon nedeniyle CYP2D6 geninin fazladan bir kopyasına sahipseniz kodein sizi öldürebilir. Çünkü bu gen, kodeini vücut içinde morfine çevirir ve sizde CYP2D geninden 2 yerine 3 kopya varsa gereğinden fazla morfin kana karışır. Bu durumda morfin doz aşımından ölebilirsiniz.

Tabii ki kodeinin bazıları için ölümcül olduğu keşfedilene kadar çok insan bu nedenle hayatını kaybetti. Artık buna engel olmak için yeni düzenlemeler yapılmakta. Nihayet, 2013'te ABD'de çocuklarda bademcik ve geniz eti ameliyatlarının ardından kodein kullanılması yasaklandı.

Maalesef kodein genetik ayrıksılıklarımızla ters etkileşen tek ilaç değil. Kalıtımsal özelliklerine bağlı olarak Avrupa kökenlilerin %10'u ve Kuzey Afrika kökenlilerin %30'u, belirli ilaçları çok hızlı metabolize ettikleri için risk altındalar. Mesela kodein gibi bir başka opiat türü olan Tylenol'un yarattığı olumsuz etkiler de tartışma konusu. Biz doktorların yazdığı ilaç sayısı ile genetik yelpaze beraber düşünüldüğünde insanları iyileştirmek yerine tam ters etki etmesi muhtemel durumlar korkutucu boyuta ulaşmakta. Öte yandan, iyi tarafından bakarsak genetik testler sayesinde artık hangi ilaçların kimleri olumsuz etkileyeceğini anlayabilecek konumdayız. Buyrun, genom taraması yaptırmaya bir neden daha.

Genetik testlerin kesinlikle önleyici olarak kullanılması gerekiyor. Hangi ilaçların metabolizmanıza hızlı ya da yavaş karışacağını bilmek hakkınız. Artık ilaçların üzerinizde olumlu mu yoksa olumsuz mu etkisi olacağını belirleyebilecek araçlara sahibiz. Bundan sonra doktorunuz size veya çocuklarınıza ilaç yazmadan önce bu soruyu mutlaka sorun!

## HAYATLARIMIZ GENLERİMİZİ NASIL ETKİLİYOR?

### Epigenetik ve İnsan Gelişimi

Şu ana kadar göreceli olarak basit genetik çeşitliliği ve bunun çevreyle etkileşime girmesinin getirdiği belli sonuçları ele aldık. Bazı genlerin gelişim sırasında açık ya da kapalı konuma gelebileceği veya farklılaşabileceği; çevresel etkiler nedeniyle devreye girebileceği ya da devre dışı kalabileceğinden, hatta bazı değişimlerin kuşaktan kuşağa aktarılabilirdiğinden bahsettik. Özetle epigenetik yaşam koşulları sonucunda gen ifadesinde ortaya çıkan değişimleri inceleyen bilim dalıdır. Temelde aktif genler amino asitlerden proteinin üretilmesini kodlar. Bu proteinler de beden fonksiyonlarının yerine getirilmesini sağlar. Örneğin enzim görevi görerek daha önce bahsettiğimiz gibi farklı besinlerin metabolizasyonuna yardımcı olur. Bir gen kapandıysa normalde kodlayacağı protein kodlamaz bu yüzden proteinin normalde yapacağı iş gerçekleşmez. Bazı durumlarda ise genler tamamen kapanmaz ama kısılır bu durumda da yeteri kadar protein üretemezler. Dolayısıyla hangi genlerin açık ya da kapalı olduğu veya ne kadar etkin çalıştığına bağlı olarak gen ifadesi, bedenlerimizin an be an nasıl işlediğiyle ilgili ciddi sonuçlar doğurur.

Fareler ve insanlarda genetik ifadenin nasıl değiştirileceğine dair her gün yeni bir şey öğrenmekteyiz. Soru müdahale edip edemeyeceğimiz değil. Artık bu müdahaleyi insan kullanımına uygunluğu onaylanmış yeni ilaçlarla nasıl yapabileceğimizi araştırmaktayız. Böylece hem kendimizin hem de çocuklarımızın ömrünün daha sağlıklı ve uzun olmasını sağlayacağını umduğumuz yollar bulmaya uğraşmaktayız. Genel anlamda epigenetik, yaşam koşulları nedeniyle DNA altyapısını değiştirmeksizin gen ifadesinde ortaya çıkan değişimlerin incelenmesidir. Epigenetik, bu değişimlerin kalıtımını yani bir sonraki nesillerin bu değişimlerden nasıl etkileyebileceğini araştırır. Gen ifadesindeki değişiklikler metilasyon denen epigenetik süreç içinde ortaya çıkar. Nükleotid harf sarmalı değiştirilmeksizin DNA'nın üzerinde farklı yollarla değişiklik yapılabilir. DNA'ya

bağlı hidrojen ve karbondan oluşan bir kimyasal bileşenden yararlanan metilasyon, genetik yapıyı hücrelerimizi olmaları gereken şekilde oluşmak ve yapmaları gereken şeyi yapmak üzere programlar. Önceki nesillerin izleri de buna dahildir. Bir anlamda hücreleri fişleyen metilasyon süreci kanser, diyabet veya doğum kusurlarını oluşturan genleri açıp kapatabilir. Öte yandan bize daha sağlıklı ve uzun ömür sağlayan da aynı süreçtir. Mesela kilo kaybetmek isteyen birinin tüm diyetleri uyguladığı halde zayıflayamaması da metilasyon sürecine bağlıdır ve bazı insanlar epigenetik olarak şişmanlığa yatkındır ve kilo kaybetmeleri çok zordur.

Kalıtımsal olarak taşıdığımız DNA ile birlikte epigenomumuz da statik değildir ve genlerimize yaptıklarımızdan etkilenebilir. Genetik ifademizin şiddetini değiştirmek iyi huylu ile kötü huylu büyüme arasındaki fark anlamına gelebilir. Bu epigenetik değişimler yuttuğumuz haplardan, içtiğimiz sigaralardan, tükettiğimiz içeceklerden, yaptığımız egzersizlerden, çektirdiğimiz röntgenlerden kaynaklanabilir. Stres de en önemli faktörlerdendir. Örneğin bal arıları üzerine yapılan bir çalışma arı sütüne yatırılan larvaların işçi arı yerine kraliçe arıya dönüştüğünü; arıların gerektiğinde kovandaki rollerini değiştirebildiklerini; ihtiyaca göre işçi arının bakıcıya dönüşebildiğini göstermiştir.

Gelişim sırasında farklı zamanlarda beden ve beynimizin sağlanması gereken farklı ihtiyaçlar vardır. Bu yüzden genetik ifadenin en başından itibaren gelişimimizde önemli bir rol oynaması şaşırtıcı değildir. **Cenin gelişimi** sırasında bedenlerimiz ilk kez ana rahminde kendini en temel şekilde düzenler. İnsanların genlerinin derinliklerine kodlanmış olan *nodal siliya* denen yapı gelişimimizde hayati rol oynar ve doğru genlerin doğru zamanda ortaya çıkması için gerekli ortamı hazırlar. Ana rahminde ezik büzük bir sakıza benzettiğimiz evrede ortaya çıkar ve kafamız olacak yerde minik bir protein anteni gibi dikilir. Gelişmekte olan embriyonun etrafındaki sıvıyı algılayıp hareket ettirerek gereken uzamsal kimyasal yoğunluk değişimini yaratır. Bu açıdan basit ama yaşamsal önem taşır. Çünkü embriyo etrafındaki sıvıyı belli bir yöne doğru döndürerek girdap biçiminde bir dalgalanma yaratır. Bu doğru sırayla yüzmekte olan proteinlerin miktarını değiştirerek gen ifadesi yoluyla simetrik beden gelişimini en doğru zamanlamayla yönlendirir. Kalp, karaciğer ve dalak gibi asimetric organların da uygun yerlerde oluşmasını sağlar. Yani organlarımızın bedenimizin sağ yanı olacak tarafta veya sol yanı olacak tarafta oluşması için gelişmekte olan cenin halimiz genlerimize kodlanmış olan bu protein sinyallerini kullanır.

Doğru anda doğru proteinleri üreten genlerde herhangi bir arıza varsa beden normal yanlaşması (lateralizasyon) bozulabilir. Genetik bir değişiklik sonucu gelişimsel dengemiz tamamen kaybolabilir. Bunun yol açtığı protein miktarındaki dengesizlik dalaksız doğmak veya iki dalakla doğmak gibi sonuçlar doğurabilir. Hatta nodal siliya bir şekilde şaşırıp yanlış yöne girdap oluşturursa organlar ters tarafta oluşabilir. İç organların gelişim sırasında yanlış yerleşmesi, damar yollarından sinirsel bağlantılara hemen hemen her şeyi etkiler. Üstelik anatomik ve nörolojik olarak oluşan bir şeyi geri döndürmek hiç de kolay değil, hatta çoğu zaman imkansızdır.

En önemlisi cenin gelişimi sırasında siliyanın şaşırıp genlerimizi aktive ederken

yanlış yapmasının tek nedeni genetik mutasyonlar değildir. Alkol gibi belli bazı çevresel uyarılar da genlerimizi bozabilir. Bebek bekleyen bir anne fazla alkol alırsa gerçekten de bebekte gelişim bozukluğu olma olasılığı yüksektir. **Fetal Alkol Sendromu** denen durumun başlıca nedeni, genleri düzenlemekten sorumlu olan siliyanın doğru zamanda harekete geçişinin alkol yüzünden engellenmesidir. Bilirsiniz orkestra şefinin işi ayıkken bile ne kadar zordur, bir de sarhoşken orkestrayı yönetmeye çalıştığını düşünün. Tıpkı bunun gibi siliya da alkolün etkisindeyse işler fena karışır. Gebeliği boyunca aşırı alkol alan kadınların çocukları genelde beynin sol tarafının sorumlu olduğu alanlarda pek çok sorunla karşı karşıya kalabilir. Bunlara işitme engeli ve konuşmayı anlayamama dahildir. Peki öyleyse hamileyken ne kadar alkol güvenlidir? Tahmin edebileceğiniz gibi bu da bebeğin olduğu kadar annenin de genetik yapısına bağlıdır. Diğer şeylerde olduğu gibi alkolü ne kadar iyi metabolize edebileceğimizi de genlerimiz belirler. Bu yüzden ki bazı kadınlar için aldıkları az miktarda alkol bile sorun yaratabilirken, bazıları için fazlası bile fark yaratmayabilir. Bu noktada en doğru yaklaşım pişman olmaktansa tedbirli davranmaktır. Çünkü gebelikte alkol söz konusu olduğunda güvenilir bir miktar olduğu varsayılmaz. Yine de bazen, çok içki içen annelerine rağmen bebekler sağ salim dünyaya gelir. Bu, hepimizin genetik olarak farklı olmamızdan ve değişik metabolizmalara sahip olmamızdan kaynaklanır. Anne babanın çocuklarına aktardığı genlere bağlı olarak alkolün cenin üzerine etkisi hafif dereceden çok zehirliye kadar değişebilir. Özellikle fetal gelişimin ilk evrelerinde ayık bir siliya lazımdır. Aslında en akıllıcası gebelik boyunca alkolden uzak durmaktır.

Gen ifadesi cinsel organların gelişiminde de kritik rol oynar. Cinsel organların gelişiminden sorumlu genler X ve Y seks kromozomlarında bulunur ve normal şekilde erkek ya da kız olarak gelişebilmemiz için bu genlerinde doğru anda doğru biçimde aktive edilmesi gerekir. Yine burada da arıza çıkıp işleri bozabilir. Tıp dilinde cinsel gelişim bozuklukları diye adlandırılan bu vakalarda cinsel organ gelişimi farklı işleyebilir. Alternatif bir yoldan ilerleyen gelişim sonucu dış genital bölgede belirgin bir müphemlik olabilir. Örneğin penis gibi görünecek kadar aşırı büyümüş bir klitoris ve kısmen erbezleri gibi birleşmiş duran labia oluşabilir. Nadir olsa da babadan Y kromozomunun SRY deneni küçük bir kısmını taşıyorsa, genetik olarak kız olan sağlıklı bir bebek erkek genital bölgesi geliştirebilir. Babadan geçen bir parça Y kromozomunun kızın erkek gibi gelişmesinin tek nedeni değil, X kromozomunda fazladan bir SOX3 geni taşıyan bir kızda da aynı oluşabilir. Bu sonuçla doğan bir hastanın genomuna bakarak SOX3 geninin, %90 aynı nükleotid yapıya sahip SRY'nin genetik atası olduğunu anlamış bulunuyoruz. Yani Y kromozomu olmasa dahi genetik olarak bir kız, erkek doğabilir. Doktorların cinsiyetle ilgili durmadan değişen psiko-sosyal kavramların hızına yetişmesi oldukça zor olabilir. Zira, artık fiziksel cinsiyetimizin gelişiminin de geniş bir yelpazede olabileceğini öğrenmiş bulunuyoruz. Tüm bunlar, bize cinsiyete dair klasik dar görüşlü 'XY erkek-XX kız anlamına gelir' kalıbının tarihinin geçtiğinin kanıtıdır.

Gelişim sürecinde genlerimizin nasıl açılıp kapandığını ve genetik hataların sürecin işleyişini nasıl etkileyebileceğini biliyoruz. Ancak genlerimiz kendilerini yalnızca gelişim aşamasında çeşitli yollarla ifade etmez. Daha önce de belirtildiği

gibi çevremizde meydana gelen anlık değişimler bile genlerimizin açılıp kapanmasını tetikleyebilir. Elbette bu çok mantıklı, çünkü bedenlerimiz yaşadığımız ortam değiştikçe farklı streslere maruz kalarak farklı ihtiyaçlar geliştirirler. Bedenimizin yegane ihtiyaçlarının oluştuğu anlardan biri de yaralanmalardır. Bileğinizi burktuğunuzda, kemik yapısını veren kolajenin daha çok üretilmesini tetiklenmesi gibi sayısız fizyolojik değişim olur. İnsanlarda kolajen üretimi DNA'ya bağlıdır ve yaşamımızın gerektirdiği talepler üzerine üretilir. Kocaman mermer cüseyi taşıyan bilekleri yılların yüküne dayanamayıp sağlamlaştırılmak zorunda kalınan Michelangelo'nun ünlü David heykelinin aksine bizim bileklerimiz burkulma sonrasında gen ifadesi aracılığıyla artan kolajen miktarı sayesinde iyileşir. Üstelik yürüyüş, tırmanış, koşma ve ağırlık kaldırma gibi nedenlerle oluşan incinmeler de kemik oluşturan genlerin yoğun biçimde devreye girmesini tetikler. İşte bu yüzden koşucu ve haltercilerin kemikleri atletik uğraşlarını düşük yerçekimli bir ortamda sürdüren yüzücülerden daha dayanıklı ve güçlüdür. Demek ki kemik oluşturan genler yüzücülerde göreve o kadar sık çağırılmamaktadır ama onların da kardiyovasküler yani kalp damar yapıları çok daha fazla güçlenir. Buradan bir kez daha anlaşılıyor ki hangi genlerin devreye gireceğini yine içinde bulunulan ortam, dolayısıyla çevresel tetikleyiciler belirler.

İşin ilginç yanı, kemiklerinizi geliştirmek için illa belli sporları yapmanız gerekmez. Biraz kilo almak bile zamanla kemiklerin güçlenmesini sağlayabilir. Çünkü kilo aldığınızda vücuda ek yük bindiği için ne taşımaya kalkarsanız kalkın zorlanan beden, kemik oluşturan genleri daha sık göreve çağıracaktır. Şişman yaşlıların zayıf akranlarına göre sık görülen kemik kırılmalarına daha az maruz kaldığı kanıtlanmıştır. Kemik yapısı *osteoclast* ve *osteoblast* denen 2 tip hücreden oluşur. Biri parçalarırken biri düzeltir. Bu döngü daha güçlü kemiklere sahip olmamızı sağlar. Bedenimiz onu kullandıkça yenilenir, kullanmadığımızda ise çöker. İskeletimiz yaşantımızın sürekli değişen taleplerini karşılamak üzere devamlı yenilenmektedir. Söz konusu kemiklerimiz olduğunda güç eşittir esneklik demek kesinlikle doğru olur. Genomumuzdaki kalıtımsal esneklik olmasa kemiklerimiz itiş kakış içinde geçen hayatlarımıza hiç de uygun olmazdı. DNA'daki tek bir değişiklik tüm bu döngünün bozulmasına yol açabilir. Genetik kodlarda tek bir mutasyon bedenin kolajen üretimini değiştirebilir dolayısıyla güçlü ve esnek bir iskelet yerine mermer gibi sert ya da kireçtaşı gibi ufalanan kemiklere oluşturabilir. Aslına bakarsanız hepimiz genetik bir rahatsızlıktan yalnızca bir harf uzağız. Ama bu çaresiz olduğumuz göstermez. Bütün gün koltukta oturmak yerine hareket etmek bedenin düzgün işleyişi için tahmin edebileceğinizden çok daha fazlasını yapar. Kullanmadığımızı çok çabuk kaybederiz çünkü bedenimiz bu şekilde programlanmıştır. Eğer hatalı bir gen taşıyorsanız ya da tembellik edip sürekli yatarsanız, egzersiz yapmaz, kötü beslenirseniz iskeletinize kalıcı zarar verebilirsiniz. Hassasiyet genlerden veya yaşam tarzından kaynaklanıyor olsun kemiklerimizi güçlendirmek ve kırılmalara daha dirençli hale getirmek için uygulanacak önleyici ve tedavi edici yöntemler bulunmaktadır. Kemiklerimizi nasıl kaybettiğimizın biyolojik temelini anlamak onları nasıl muhafaza edeceğimizi öğrenmemizde de önemli rol oynar. Bunu bilmek bizi güçlü bir iskelet sistemi geliştirmemizi sağlayacak aktivitelere



yoğunlaşmamız ve buna uygun bir yaşam tarzı belirlememize yönelik yol göstererek yaşamdaki seçimlerimizi doğru biçimde yapmamıza yardımcı olacaktır. Konu genetik olduğunda nadir rastlanan durumlar sık rastlananları açıklayabilmektedir. Örneğin kemikleri en ufak bir sarsıntı da ufalanan bir çeşit *osteogenesis imperfecta* (OI) hastası olan küçük kız Grace'in genetiği osteoporoza çare bulmak için incelenebilir. Kolajen eksikliğini nedeniyle Grace'in gözakları hafif mavimsi, dişlerinin uçları da şeffaftı. Daha önce bahsettiğimiz gibi sadece yüzünü incelemek bile bazı ipuçlarını gözler önüne seriyordu.

Bedenimizi yorup yıprattığımız durumlardan biri de alkolü biraz fazla kaçırdığımız zamanlardır. Aynı şekilde o zaman da genlerimiz hasarı onarmak üzere göreve çağrılır. Aşırı alkolü parçalayabilen enzimlerin üretimi artar. Normal şartlarda yalnızca belli bir miktar enzimi hazır bulunduran karaciğer hücreleri fazla mesai yaparak aldığımız aşırı alkolle başa çıkmaya çalışır. Bu nedenle sürekli aşırı alkol tüketimi karaciğeri feci yorar. Çünkü gerekli tüm enzimlerin üretilmesi de depolanması da beden için maliyetlidir. Bu yüzden de talebe göre üretilir. Aslında biyolojik dünyanın neredeyse tümü maliyeti kısacak şekilde işler. Maliyeti kısıp yaşamı kolaylaştırarak geçinme derdindedir. Böyle de olması gerekir çünkü tüm enerjinizi kullanmayacağınız enzimleri üretmeye harcadığınızda beyin plastisitesinin sürekliliğinin sağlanması gibi diğer önemli günlük işlemlere ayrılan enerjiden feragat etmiş olursunuz.

Genlerimizin çevreye tepkisine bir örnek de dağ tırmanışı ya da yüksek yerlere çıkmak olabilir. Oksijen süngeri gibi çalışan alyuvarlar kanımızın içeriğinin neredeyse yarısını oluşturur. Ne kadar çok alyuvarımız varsa bedenimizde ihtiyacımız olan oksijen o kadar daha iyi emilip hücrelerimiz arasında dolaşabilir. Mesela rakım ne kadar yüksekse o kadar az oksijen vardır ve bu bedenin kaslarımızın ihtiyacı olan oksijeni sağlamasını zorlaştırır. O yüzden daha çok alyuvara ihtiyacımız olur. Yükseklere çıktıkça beden fizyolojimiz bu değişimi hemen farkederek genlerimize sinyal gönderir. Genler de duruma uygun davranmak üzere ifade değiştirerek hücrelerimizi uyarır ve biz yukarı tırmandıkça böbreklerimizden alyuvar üretimini arttıracak Eritropoietin (EPO) hormonu salgılamamızı sağlar. Bu hormon kemik iliği hücrelerini uyararak alyuvar üretimini arttırır. Böylece akciğerlerimizden kaslarımıza oksijen taşıyan alyuvar miktarı artar. Bu sayede kaslarımız ihtiyacı olan oksijene kavuşur. Vücutta oksijen dolaşımını tetikleyen EPO hormonu bazı insanlarda doğuştan yüksek düzeyde olabilir. Bu kişiler atletik açıdan genetik olarak belirgin biçimde avantajlıdır. 1960'da 7 tane Olimpiyat madalyası kazanan efsanevi kayakçı Eero Antero Mäntyranta, bu genetik üstünlüğe sahip atletlerden biridir.

Her durumda, EPO'nun fazla salgılanması nedeniyle alyuvarlar çoğaldıkça kanın taşıdığı oksijen miktarı artar ancak bu noktada kanın yoğunluğu da artar ki bu pıhtılaşmaya neden olur. Bu da felce yol açabilir. Eğer yaşamınızın büyük kısmını yüksek yerlerde geçiriyorsanız bedeninizin kaslarınıza gereken oksijeni sağlamak için alternatif bir yol bulması yararınıza olacaktır. Nepal'de Himalaya Dağları'nda yaşayan Sherpalar böyledir. Yaşadıkları bölge çoğu insanın yükseklik nedeniyle hastalanacağı (*hipobarik hipoksiya*) rakımın çok üstündedir. Ancak Sherpalar bundan muzdarip değildir çünkü EPAS1 gen mutasyonuna sahiptirler. Bedenleri kaslarına yeterli oksijeni ulaştırmak için fazla EPO salgılayıp alyuvar sayısını

artırmak yerine oksijeni daha etkin şekilde kullanmak üzere gelişmiştir. Bu çok etkileyicidir çünkü Sherpalar şu anda yaşadıkları bölgeye sadece 500 yıl önce taşınmıştır. Bu demektir ki söz konusu genetik mutasyon tüm Sherpa nüfusuna yarım asırda yayılmıştır. Sherpalara özgü genetik mutasyon insan evriminde kaydedilmiş en hızlı olgudur. Doğal seleksiyonun sahnelediği mükemmel bir oyuna örnek sayılabilir. Başka bir deyişle, Sherpaların düşük oksijenli yaşam koşulları kalıtımla taşıdıkları genleri hızla değiştirmiş ve nesilden nesile aktarılmasını sağlamıştır.

## Epigenetik Kalıtım

Genlerin çevresel etkilerle açılıp kapanabileceğini ve gen ifadesini etkileyebileceğini anladığımız göre bu durumun kalıcı olup nesilden nesile aktarılabilmesini de iyice kavramalıyız. 2000 yılında Randy Jirtle adında bir bilim insanının genetik modifikasyon nedeniyle şişko ve turuncu renkli olan agouti fareleriyle yaptığı deneyler de bunu kanıtlamıştır. Gebe kalmak üzere olan Agouti farelerinin diyetini değiştirerek doğacak yavruda agouti geninin devreye girmesini engellemeyi başarmıştır. Döllenenmeden önce başlayarak anne adaylarının agoutilerin beslenmelerine kolin, B12 vitamini ve folik asit eklenmesiyle daha küçük, alaca kahverengi ve daha çok normal fareye benzeyen yavrular doğmuştur. Daha sonra bu yavruların kanser ve diyabete yakalanma riskinin de azaldığını keşfetmiştir. DNA tamamen aynı olmasına rağmen sonuç bambaşka bir hayvandır. Bunu yaratan fark yalnızca gen ifadesiyle ilgilidir. Özünde annenin diyetinin değiştirilmesi yavrunun genetik koduna agouti genini devre dışı bırakma sinyalini vermiştir. Bu devre dışı kalan gen kalıtımla gelecek kuşaklara da aktarılmaya başlamıştır.

Benzer durumlar insanlarda da söz konusudur. Anne adaylarına gebelik öncesi ve boyunca folik asit yüklemesi yapılması bebeğin beyin omurilik ve omurga gelişimini destekleyen paha biçilmez bir destektir. Öte yandan anne gebelik boyunca aşırı kilo alırsa bebeğin metabolik olarak yeniden programlanmasına sebep olup diyabet gibi risklere açık hale getirebilir.

Genetik ifadenin değişebilir çünkü genlerimizin yaşantılarımıza verdiği tepki akla kara değildir. Bu yüzden biz doktorların karşısındaki yeni zorluk, hastaların iyi huylu ya da kötü huylu, ölümcül ya da tedavi edilebilir gibi kesin cevaplar beklemesidir. Ancak bildiğimizi sandığımız her şey her zaman statik ve iki değerli değildir. Bunu hastaya en iyi şekilde anlatabilmek daha çok önem kazanmıştır çünkü hayatlarındaki en önemli kararları vermek üzere yardımcı olacak en açıklayıcı bilgiye ihtiyaçları vardır. Çünkü davranışlarımız genetik kaderimizi değiştirebilecek güce sahiptir ve değiştirir de.

İnsan bedeni aslında günümüzde davrandığımız şekle uygun evrilmemiştir. Aslında insan aktif bir hayvandır. Ya da bir zamanlar öyleydik diyelim. Tarih öncesinde insan kayalarda zıplayıp av peşinde koşarken, nehirlere yüzerek geçip yırtıcı hayvanlardan kaçan bir canlıydı. Kısa süre öncesine kadar da fiziksel hareket hayatın önemli bir parçasını oluşturuyordu. Sanayi Devrimi ardından Dijital Çağ'a geçişle yaşantımız muazzam biçimde değişti. Yerleşik düzende sabit ve sürekli tekrarlayan rutinlerden oluşan hayatlarımız var artık. Bedenlerimiz artık devamlı

aynı işleri yapmak zorunda. Sırt, bel ve boyun ağrıları tekrarlayıp duran rahatsızlıkların başında gelmekte. Belli ki bu yeni dünya yaşantımızı daha da değiştirecek. Bundan elbette genlerimiz de payını alacak.

Knudson hipotezi dediğimiz genetik kuramına göre genlerde iki ya da daha fazla değişiklik bedenin kanser geliştirmesine yol açabilir. Genetik testlerle kansere yatkınlığı olan birinin tümörler semptomatik hale gelmeden takibe alınması mümkün olabilir. Örneğin Angelina Jolie annesini yıllar süren kanser mücadelesi sonunda kaybettikten sonra genetik test yaptırarak meme kanserine yol açan *BRCA1* gen mutasyonuna sahip olduğunun tespit edilmesinin ardından cerrahi operasyonla göğüslerini kaldırma kararı aldı. %65 meme kanseri riskiyle yaşamaktansa çocukları ve eşiyle daha uzun yıllar birlikte huzur içinde yaşayabilmek için bu çözümü hayata geçirdi. Böylesi operasyonlar tıp etiğiyle ilgili tartışmaları alevlendirdi elbette. Ancak insanların genetik test sonuçlarına göre harekete geçme şansını elde etmesi önemli bir noktadır. Operasyonla alınamayacak şeyler olsa dahi genetik testler iş işten geçmeden önce bazı önleyici tedbirler alınmasını mümkün hale getirmiştir. Hoşumuza gitsin gitmesin dünya büyük bir değişim içindedir ve teknolojik ve genetik açıdan birbirimize olan bağıımız nedeniyle daha pek çok insan bu tür müdahaleleri deneyecektir.

### **Stres ve Epigenetik Kalıtım**

Beslenme ve beslenmeyle ilgili etkenler dışında genetik devreleri etkileyen başka çevresel uyarılar da vardır. Radyasyon, kimyasal tarım ilaçları, ağır metaller, bitki ve mantar zehirlerine maruz kalmak genlerimize zarar verir. Benzer sonuçlar stres kaynaklı olarak da ortaya çıkabilir ve genlerimizi olumsuz yönde değiştirebilir. Örneğin 2 haftalıkken annelerinden ayrılan fare yavruları stresli ortamlarda belirgin biçimde uyumsuz davranmıştır. Risk potansiyeli olan yerleri değerlendirmekte sorun yaşamış; olumsuz koşullarda mücadele etmek veya çözümlenemeyen yerine pes etmişlerdir. Ancak bu erken ayrılık sadece davranışlarını kalıcı biçimde değiştirmekle kalmamış, genlerinden ikisinin epigenetik olarak kapanmasına neden olmuştur. Dolayısıyla hem uyumsuz davranış hem de genetik değişimleri kendi yavrularına, onlar da bir sonrakilere aktarmışlardır. Başka bir deyişle bir kuşağın yaşadığı bir travma genetik olarak iki kuşak boyunca devam etmiştir. Bu yetiştirmede rolü olmayan ataların bile genler yoluyla travmalarını nesilden nesile aktarabildiğini gösterir. Fare genomunun insan genomuyla %99 aynı olduğunu belirtelim. Üstelik farelerde değişime uğrayan bu 2 genin tıpatıp insanlarda da bulunduğu düşünüldüğünde, bu olağanüstü bulgu çok daha fazla değer kazanır. Böyle bir deneyi insanlarda tekrarlamak mümkün değil ancak tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan bir çalışma benzer bir duruma işaret etmektedir. İkizlerden biri ergenlik döneminde arkadaşlarından zorbalık görmüş diğeri ise görmemişti. Beklendiği gibi zorbalık gören kardeş yaşamının ilerleyen dönemlerinde stresli durumlarla başetmekte zorlanırken, diğeri böyle bir güçlük çekmemiştir. Yapılan incelemede epigenetiklerinin, özellikle SERT geni ifadelerinin birbirinden farklı olduğu görülmüştür. Bu değişim çok önemlidir çünkü SERT dediğimiz gen strese karşı tepkimizde önemli rol oynayan kortisole karşılık bedenini verdiği tepkiyi kontrol eder. Bu çalışma insan türünde de benzer

bir durumun kesinlikle söz konusu olduğunu ortaya koyar. Zorbalık gören kardeşle uzun süreli fazladan kortisol salgısına tepki olarak meydana gelen bu epigenetik adaptasyon, bir anlamda doğal olarak oluşan bir kendini koruma mekanizmasıdır. Böylesi bir epigenetik adaptasyon sürekli zorbalık gören çocukların bununla başedebilmesine yardımcı olmasına dolayısıyla hayatta kalabilmelerine yarar. Buradan çıkarılacak sonuçlar sarsıcıdır. Genetik tepkilerimizin çoğu bu şekilde işler. Kısa süreli olanı uzun süreli olana tercih eder. Elbette devamlı strese karşı duyarsızlaşmak kısa vadede kolaydır ancak uzun vadede kortisol tepkilerini körelten epigenetik değişimler, depresyon ve alkolizm gibi ciddi psikiyatrik sonuçlara yol açabilir. Sizi çok korkutmak istemem ama bu epigenetik değişimlerin de bir nesilden diğerine aktarılması da muhtemeldir.

11 Eylül saldırılarında hamileliğinin son döneminde olan annelerden birçoğu travma sonrası stres bozukluğu geliştirmiştir. Yapılan araştırmalar bu annelerin bebeklerinin de erken çocukluk dönemi ve sonrasında uyumsuz davranışlar sergilediklerini göstermiştir. Yani travma geçiren annelerin çocuklarının stres altındayken daha çok zorlanmakta ve çok daha kolay endişelenmektedir. Tüm bunlardan şu sonuca varabiliriz: genlerimiz deneyimlerimizi unutmaz. Terapiden geçip atlattığımızı düşünsek bile genlerimiz kaydettiği travmaları saklamaya devam eder. Daha önceleri genetik kodumuza işlenen bu epigenetik izlerin veya şerhlerin müzik notalarının kenarına konan işaretler gibi ana rahmine düşmeden silinip temizlendiğini sanıyorduk. Oysa şimdi durumun hiç de böyle olmadığını öğreniyoruz.

Tüm bunlar ürkütücü gelebilir bir açıdan da öyle. Yine de aydınlık bir yanı da var. Kendi iyiliğimizden ödün vererek açılıp kapanan genlerimizin bizim yararımıza açılıp kapanabileceği de aşikar. Aslında tam da buna yönelik çalışmalar yapan günümüzün bilim insanları her gün mesafe kaydetmekte. Fareler ve insanlarda genetik ifadeyi değiştirip düzeltmenin yeni yollarını keşfetmekteyiz. Asıl soru genetiğe müdahale edip edemeyeceğimiz değil çünkü müdahale edebileceğimiz kesin. Şu anda uğraştığımız bunu insan kullanımına uygun yeni ilaçlarla nasıl yapabiliriz ki sonuç olarak kendimiz ve çocuklarımız için daha sağlıklı ve uzun bir ömür sürdürebilelim. Epigenetik ilaçlar, tedaviler ve terapilere yönelik umutlar giderek artmaktadır. Şunu da akıldan çıkarmamak gerekir ki tüm bu ilerlemeler bilimin ışığında insanlığa yararlı şekilde kullanılmak üzere aydınlık insanların elinde evrensel bir değer kazanabilir.

### **Sonuç:**

Nadir genetik hastalıklar bize pek çok açıdan yardımcı olabilir. Çocuklarımızın boyu biraz daha uzun olsun diye onları riske atmamızı da engelleyebilirler. Mesela Laron sendromu olarak bilinen genetik hastalığı bulunanların boyu 1.5 metreyi geçmez. Aınları geniş, gözleri çukur, burunları basık, çeneleri küçük, gövdeleri şişman olur. Dünyada 300 kişide vardır ve bunların üçte biri Ekvator'da And dağlarında bir köyde yaşamaktadır. Şaşırtıcı olan ise hepsinin kansere bağışık olmasıdır. Bu durumu anlayabilmek için Gorlin sendromunu da bilmek gerekir. Bu bozukluk bazal hücre karsinom denen cilt kanseri türüne yatkındır. Bu kanser türüne göreceli olarak hayatlarının çoğunu güneşin altında geçiren yetişkinlerde

sık rastlanır ancak Gorlin sendromu olanlar genç yaşta ve fazla güneşe maruz kalmadan da buna yakalanabilir. 30 bin kişiden birinde Gorlin sendromu vardır. Genellikle siz ya da ailenizden biri buna yakalanana kadar bihabersinizdir. Ancak genelde kolayca görülen, ipucu verebilecek birkaç şekil bozukluğu bulunur. Makrosefali yani koca kafalı olmak, *hipertelorizm* (geniş aralıklı gözler) ve *syndactyly* 2. ve 3. ayak parmaklarının perdeli oluşu. Gorlin sendromunda hücrel büyüme kontrol eden protein düzgün çalışmadığı için hücreler serbestçe bölündükçe bölünür. Kısıtlanmayan büyüme hücrel anarşi yarattığından kanserle sonuçlanabilir. Laron sendromu ve Gorlin sendromu bir anlamda birbirinin genetik zıttıdır. Birinde hücrel büyüme teşvik edilirken ötekinde kısıtlanır. Laron sendromluların boylarının kısa kalması da bu sebeptendir. Siyasi açıdan totaliter rejim zarar vericidir ancak biyolojik açıdan düşünüldüğünde mutlak idare çok başarılıdır. Çünkü çok hücreli organizmalarda ne pahasına olursa olsun biyolojik totaliter rejime hücrel bir sadakat söz konusudur. Apoptosis denen hücre intiharı, potansiyel olarak uygunsuz davranacak hücrelerin kendini sonlandırmak üzere programlanmış olduğu bir mekanizmadır. Onuru zedelenen samuray savaşçılarında olduğu gibi patojenleşmiş hücreler bedeni mikrobik işgalcilerden korumak için kendilerini feda eder. Parmak aralarımızdaki perdelerin ana karnındaki gelişimimiz sırasında büyük ölçüde kaybolması da aynı mekanizmaya bağlıdır. İşte bu nedenle denge her daim elzemdir. Büyüme kısıtlayan süreçlerin büyüme ihtiyacı olan zamanlarla sürekli olarak dengelenmesi şarttır. Hücrel yaşam ve ölüm her gün tekrarlanan bir süreçtir. Herhangi bir yaralanmanın iyileşme sürecinde buna tanık olabiliriz. Bu dengeyle oynamaya gelmez ancak ya siz ya da tanıdığınız başka biri bunu yapmış olabilir.

Uzun boylu olmanın avantajları vardır ancak çocukların boyunu uzatmak için kullanılan büyüme hormonları apoptosisi engelleyebilir ve bu da tehlike yaratabilir. Tıbbi gereklilik olmadan çocuklara yaşitlarından sırf biraz daha kısa oldukları için büyüme hormonu verilmesi gereksiz yere kanser riski yüklemek anlamına gelebilir. Maalesef ebeveynlerin böyle bir karar almasının nedeni de çocukların sağlığı ve uzun vadeli yararı değil ilaç şirketlerinin reklamlarının sonucudur. Günümüzde GH denen büyüme hormonu pazarı milyarlar değerindedir ve tanıtım kampanyalarına milyonlar harcanmaktadır. Aslında çocuklarının kısa boylu olacağından endişe duyan anne babalar çok kıymetli çocuklarının gerçekten bir sorun teşkil etmeyen bir durum için aşırı maliyetli ve gereksiz bir müdahaleye ikna edilmektedir. Laron Sendromu olanların kansere yakalanmamama nedeni vücutlarının büyüme hormonuna tepki vermemesiyse neden çocuklarımıza aynı hormonun sentetiğinin enjekte edilmesinin risklerini kabul edelim ki?

İlginçtir ki insanlığın II. Dünya Savaşı sırasında gizlenmiş denizaltıların yerini belirlemek için geliştirdiği SONAR teknolojisi, savaş ortamında ölüm saçarken tıp dünyasına dünyaya can getirmek amacıyla ultrason olarak geçmiştir. Fakat bebeklerin cinsiyetinin ana rahmindeyken belirlenmesini sağlayan bu teknoloji, sağlığa hizmet etmek üzere kullanılması gerekirken maalesef amacından sapmış istenmeyen kız çocuklarının kürtajına sebep olmuştur. Ne yazık ki bilimsel gelişmeler her zaman insanlığın yüksek yararına kullanılmamaktadır. Artık siparişe çocuk sahibi olunabildiği gibi uygulamalar da etik olmaktan

uzaklaşmaktadır. Bu kitapta bahsedilen nadir genetik hastalıkları olan kişiler ile sosyal, kültürel, cinsel, estetik ve genetik normlar dışında kalan milyonlarca insan genetik olarak ayırt edilip bir denizaltı gibi yok edilebileceği bir dünyada yaşamaya hazır mısınız? Daha mükemmel genetik kusursuzluk adına, yarattığımız toplumsal kurallara uymayan milyonlarca insan elenirken canla başla çözmeye çalıştığımız tıbbi sorunların çarelerini de ortadan kaldırmış olabileceğiz.

Esasen tüm bu insanlar sayesinde sayısız başka hastalık teşhis edilip tedavi edilebilir. DNA'nın iç işleyişinin bu denli kavramış olmamızı nadir hastalığı olanlara borçluyuz. Herhangi bir nadir genetik hastalığı bulunan birinin içinde saklı olan sırrı keşfettiğimizde hepimize çare olacak bilgiye ulaşmamız mümkün. Hem kendileri hem de ailelerinin bu hastalıklarla mücadele güçleri, sabırları ve duygusal dayanıklılıkları için her birine minnettarım. Genetik mirasınızla ne yapabileceğinizi bilmek size onu şekillendirme gücü verir. Ancak ve ancak kalıtımsal sınırlarımızı anladığımız ölçüde sınırlarımızı aşabiliriz. Bugün bizi biz yapan, tüm o alakasız görünen ama bedenimizde an be an gerçekleşmesi gereken şeylerin hepsine şükretmemiz, bunun ne demek olduğunu asla aklımızdan çıkarmamız gerekir.

Genetik mirasımızın yaşantımız ve deneyimlerimizle karşılıklı olarak etkileşebileceğini ve birbirini değiştirebileceğini açık seçik gördük. Ayrıca bizler ve bu gezegendeki tüm canlılar için yaşamın anahtarının esneklik olduğunu; katılığın ise gücün düşmanı olabileceğini de biliyoruz. Genlerimizin travmaları unutmadığını, beslenmedeki değişikliklerin ne kadar etkili olabileceğini, düşünmeden yaptığımız bazı şeylerin bile DNA'mızı değiştirebileceğini; cenin gelişimi sırasında genom ifadesindeki ufak bir değişikliğin bebeğin cinsiyetini etkileyebileceğini öğrenmiş bulunuyoruz. Evrensel olarak mükemmel bir diyet olamayacağını ve bazısı için iyi olan bir diyetin öteki için zararlı olabileceğini öğrendiğimize göre ileride bir arkadaşınız sağlıklı beslenmek adına daha çok meyve sebze tüketmeye başladığını ancak şişkinlik hissettiğini söylerse hastam Jeff'i hatırlayarak früktoz intoleransından bahsedebileceksiniz. Ya da kendinizin ve çevrenizdekilerin sağlığıyla ilgili kararlar alırken genetik bilgiler ışığında bir yol izleyeceksiniz. DNA kodumuza işlenmiş bir kadere mahkum olmaktan çok uzak olduğumuzu ve hepimizin içinde önemli derecede esneklik bulunduğunu öğrenmiş bulunuyoruz. Eğer soracağımız soruları ve aldığımız cevaplarla ne yapacağımızı bilirsek esnek genetik kaderimizi belirlemek birçok yönden elimizdedir.

Genetiğin olumsuz yönde değişmesini tetikleyen etkenlerden sakınmamız gerekmektedir. Yalnızca ailemizin medikal tarihçesini çıkarmak yetmez, kendimizi daha çok eğitmeye ihtiyacımız var. Bu bilgiler doğrultusunda önleyici tedbirler alıp yaşamımızda olumlu değişimler yaratabiliriz. Genlerimize bakmazsak geri dönüşü olmayan bir şekilde onları değiştiriyor olabiliriz. Uçak seyahati esnasında maruz kalınan radyasyon, güneşten gelen ultraviyole ışınlar, kokteylinizdeki etanol, sigara dumanındaki kimyasal kalıntılar, böcek ilaçları, kozmetik ürünlerdeki kimyasallar DNA'nıza hasar veren etkenlere başlıca örneklerdir. Nasıl yaşadığınızla ilgili seçimleriniz genomunuza ne kadar iyi baktığınızı da belirleyecektir.

İnsanlık olarak genetik varlığımızı ve evrimsel kökenlerimizi yeni yeni anladıkça

doğuştan getirdiğimiz bir yetenekle içimizdeki müziği farklı şekilde çalmamızın mümkün olduğunu görebiliyoruz. Genlerimizin hayatlarımızı değiştirdiği doğrudur ancak hayatlarımız da genlerimizi değiştirir. Bunun tam olarak nasıl ve ne şekillerde gerçekleştiğine dair bilgi ve kavrayışımız arttıkça hem sağlığımız hem de yaşam kalitemiz için faydalı olacaktır. Genlerimiz kaderimiz değildir. Keşfedildiği üzere genetik sağlamlığımız yalnızca bir önceki nesilden bize aktarılan genlerle ilgili değildir; kalıtımsal olarak miras aldıklarımızla aktaracaklarımızı değiştirebilme imkanımızdan kaynaklıdır. Bunu yaparak yaşamlarımızın seyrini değiştirebilmemiz mümkündür.

SON

*[Inheritance: How Genes Change Our Lives and Our Lives Change Our Genes]*

**Sharon Moalem (Grand Central Yayıncılık; 2014)**

*Temel insan biyolojisini anlamak için genetik rahatsızlıkları kalıp olarak kullanan Sharon Moalem, profesyonel yaşamı boyunca nadir genetik bozukluklara sahip hastalarla çalışan ve bu süreçte genetik alanında engin bilgi edinirken bu bilgileri hastalarının yararına nasıl kullanacağı konusunda da çok şey öğrenmiş olan bir doktor. Genetik alanında akademik çalışmalarıyla birbirinden ayrı görünen alanlarda çığır açan keşiflere ve sağlığımızı iyileştirmeye yönelik biyoteknolojik yeniliklere imza atmış, superbug denen antibiyotiklere dirençli bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlara karşı Siderocillin adlı yepyeni bir ilaç geliştirmeyi de başarmış olan bir yazar.*