GREG GIBSON

SON SÖZÜ GENOM SÖYLER

MODERN YAŞAM İLE GENLERİMİZ ARASINDAKİ ÇATIŞMA BİZİ NASIL HASTA EDER?

ÇEVİREN: ERGİ DENİZ ÖZSOY



TÜRKİYE İŞ BANKASI
Kültür Yayınları
2. basım

GREG GIBSON SON SÖZÜ GENOM SÖYLER



Genel Yayın: 3011

POPÜLER BİLİM

GREG GIBSON
SON SÖZÜ GENOM SÖYLER

ÖZGÜN ADI
IT TAKES A GENOME

© PEARSON EDUCATION, INC 2009

İNGİLİZCE ÖZGÜN METİNDEN ÇEVİREN
ERGİ DENİZ ÖZSOY

© TÜRKİYE İŞ BANKASI KÜLTÜR YAYINLARI, 2010
Sertifika No: 29619

EDİTÖR
CUMHUR ÖZTÜRK

GÖRSEL YÖNETMEN
BİROL BAYRAM

GRAFİK TASARIM UYGULAMA
TÜRKİYE İŞ BANKASI KÜLTÜR YAYINLARI

1. BASIM: MAYIS 2014
2. BASIM: EYLÜL 2016

ISBN 978-605-332-134-7

BASKI
AYHAN MATBAASI
MAHMUTBEY MAH. DEVEKALDIRIMI CAD. GELİNCİK SOK. NO: 6 KAT: 3
BAĞCILAR İSTANBUL
Tel: (0212) 445 32 38 Fax: (0212) 445 05 63
Sertifika No: 22749

Bu kitabın tüm yayın hakları saklıdır.
Tanıtım amacıyla, kaynak göstermek şartıyla yapılacak kısa alıntılar dışında gerek metin, gerek görsel malzeme yayınevinden izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz, yayımlanamaz ve dağıtılamaz.

TÜRKİYE İŞ BANKASI KÜLTÜR YAYINLARI
İSTİKLAL CADDESİ, MEŞELİK SOKAK NO: 2/4 BEYOĞLU 34433 İSTANBUL
Tel. (0212) 252 39 91
Faks (0212) 252 39 95
www.iskultur.com.tr

Greg Gibson

Son Sözü Genom Söyler

Çeviren: Ergi Deniz Özsoy

TÜRKİYE İŞ BANKASI
Kültür Yayınları

İÇİNDEKİLER

Türkçe Baskıya Önsöz IX
Önsöz XIII

1
Ergen Genom 1
Genetik Bozukluk 2
Genler Bencil Değildir 3
Genlerin Çalışma Şekli ve Farklı Biçimlere Sahip Olma Nedenleri 7
Genlerin Bizi Hasta Etmesinin Üç Nedeni 11
Hastalığın Karmaşıklığına İlişkin Birleşik Bir Kuram 13
İnsan Genomu Projesi 17
Genom Çaplı İlişkilendirme 20

2
Meme Kanserlerinin Bozuk Genleri 23
Meme Kanseri 24
Bozuk Genler, Bozulmuş Hayatlar 27
Epidemiyoloji ve Bağıl Risk 29
Frenleyiciler, Hızlandırıcılar ve Tamirciler 31
Ailesel Meme Kanseri 36
Büyüme Faktörleri ve Popülasyonlara Yönelik Riskler 38
Farmakogenetik ve Meme Kanseri 41
Genler Bizde Niye Kanser Yapar? 43

3
Pek de Tutumlu Olmayan Diyabet Genleri 49
Jackie ve Ella 50
Diyabetin Patolojisi 53

Tip 1 Diyabet 56
Salgın Bir Genetik Hastalık 61
Obezitenin Genetiği 64
Tip 2 Diyabet 69
Tutumlu Genler Varsayımının Çürütülmesi 72
Dengesizlik ve Metabolik Sendrom 76

4
Sağlıksız Hijyen 79
Atletik Astımlı 80
Yangı ve Solunum 82
Hijyen Varsayımı 85
Astımın Epidemiyolojisi 87
Astımın Genetiği 89
Yangılı Bağırsaklar ve Crohn Hastalığı 92
Romatoid Artrit 95
Bağışıklık Sisteminin Dengesini Yitirmesi 99

5
Genetik AIDS 105
AIDS ve Dünya 106
HIV'den AIDS'e Giden Yol 108
AIDS'in Bu Denli Kötü Olmasının Nedeni 112
Genlerinizle Virüse Karşı Koymanın Yolları 115
HIV'in Yarattığı Dengesizlik 119

6
Depresyonun Ortaya Çıkışı 123
Yaratıcı Depresyon 124
Çalkantılı Ruh Hali Salgını 125
Bipolar ve Monopolar Rahatsızlıklar 127
Umutsuzluğun Farmakolojisi 131
Uygunsuz Davranan Serotonin 135
Zayıf Genetik Sinyaller 138
Şizofreni ve Diğer Zihinsel Rahatsızlıklar 139

Zihin Genetiğinin Cambaz İpi 142
Modern Dünyadaki Ateşleyici Kuram 146

7
Alzheimer Kuşağı 149
Demansa Doğru Yavaş Adımlarla 150
Hareket Halindeki Alzheimer 151
Dolaşıklıklar ve Plakalar 154
Erken Başlangıçlı FAD 156
Geç Başlangıçlı LOAD 158
Sadece Yaşlanmak 160

8
Genetik Normallik 165
Uzunluk ve Ağırlık 166
Pigmentasyon 168
Tanrı Geni 170
IQ Hakkında Birkaç Söz 174
İnsan Olmak Üzerine 177
Yine Ergen Genom 179

Notlar 183
Dizin 215

Türkçe Baskıya Önsöz

Bir yazarın kitabının başka bir dile çevrilmesi büyük bir onurdur; özellikle çevirmen, Doç. Dr. Ergi Deniz Özsoy gibi ülkesinde tanınmış önemli bir entelektüel ise. Ergi ile tanışıklığımız her ikimizin de North Carolina Üniversitesi'nde çevrenin genetiği nasıl etkilediğini araştırmak için meyve sineklerini kullandığı on yıl kadar öncesine uzanır. Kendisi o günden bu yana, Türk halkına evrimi açıklayan isimlerin başlıcalarından biri olmuştur. Beni önsöz yazmaya davet etme nezaketini gösterene kadar kitabımı çevirdiğini de bilmiyordum doğrusu. Çeviriyi elbette okuyamayacağım, ancak İngilizce aslını yansıtacak denli ustalıklı bir çeviri olduğundan da kuşku duymuyorum. Umarım kitabı seversiniz.

"Son Sözü Genom Söyler"in alt başlığının ifade ettiği gibi bu kitap temel itibarıyla genomlarımız ve modern kültür arasındaki çatışmanın kronik hastalıkların artışına nasıl katkıda bulunduğunu anlatmaktadır. Bu durumun evrimsel tarihimizin bir sonucu olduğu yönündeki bir çerçeve incelikli biçimde arkaplanda yer almaktadır. Bunun anlamıysa, insanlık tarihinin büyük bir bölümünde karşılaşılan çevresel dalgalanmalarla başa çıkabilmemize karşın yüksek kalorili, hareketsiz ve aşırı uyarılmış bir halden ibaret modern yaşam biçiminin doğurduğu sonuçları özümseyecek bir

genomun henüz evrimleşmediğidir. Evrimleşme kavramının hitap etmediği okur ise kitabı içsel ve dışsal faktörlerin nasıl birlikte çalıştığını öğrendiğimizin bir öyküsü olarak okuyabilir. Bu gerçeği kavramak için insan genomunun tarihini bilmek gerekmiyor. Kitaptan alınacak mesaj diyabet ya da depresyon geni diye bir şeyin bulunmadığı şeklinde olsa bile bu beni mutlu edecektir, zira genomun ne denli karmaşık olduğunun anlaşılması için daha incelikli ve detaylı bir kavrayışa ihtiyacımız var.

Bu kitabı yazmamın ardından geçen beş yılda genomik tıp disiplini hayli ilerleme kaydetti. Kitapta anlatılan bulguların çoğu, genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları diye bilinen ve devrimsel etki yaratan yeni genetik analiz metodunun ortaya çıkmasının hemen ardından yayınlanmıştı. Bu çalışmalar en yaygın insan hastalıklarının her biri için birkaç bin kişinin incelendiği analizleri temel almaktaydı. Ancak geçen zaman içinde dünyanın her tarafında genetikçiler kaynaklarını bir araya getirerek örnek büyüklüklerini on binlere hatta bazı durumlarda yüz binlere çıkardılar. Bunun sonucunda istatistiksel saptama gücü olağanüstü artmış, her hastalık için bir avuç dolusu gen yerine şu an pek çok hastalık açısından yüzlerce gene ulaşılmıştır. Bu genler hastalığın gösterdiği değişkenliğin çok daha büyük bir bölümünü açıklayabilmektedir. Böylece önümüzdeki on yılda insanları yakalanma ihtimalleri en yüksek hastalıklar çerçevesinde sınıflayabileceğimiz bir noktaya da yaklaşmaktayız. Belki de bu bilgi sayesinde çoğumuz sağlığını koruyacak ve daha mutlu ve üretken bir yaşam sürdürebileceğiz.

İleri sürdüğüm çerçevelerin hiçbirine ilişkin aksi yönde bir kanıt sunulmamıştır. Hatta hastalığın bölünemeyecek kadar küçük ve çoklu etki modeli denen şeyin de tamamen doğru olduğu ortaya konmuştur. Gerçekten de son sözü genom söylüyor. Bununla birlikte mevcut insan genetiği çalışmalarında, özellikle onkoloji ve çocuk hastalıkları alanında, hastaların tüm genomunun dizisini çıkarma şeklinde ikinci bir çalışma yönü de bulunuyor. Hali hazırda kanser önleyici ilaçlar, hastanın melanoma, lenfoma ya da meme kanseri olup olmadığına bakılmaksızın kanserleşme yaratacak özgün mutasyonlar göz önüne alınarak reçetelere yazılıyor. Doğuştan

bozuklukları olan binlerce çocuğun bu durumlarının izahını yapmak artık mümkün ve bu da ailelere bir iç rahatlığı veriyor, kimi zaman da müdahale imkânı tanıyor. Bu tür bir analizin erişkin yaşlarda başlayan kronik durumları kapsayacak şekilde genişletilebilmesiyse henüz netlik kazanmış değil. Ancak hiç kuşku yok ki kişiye özgü tıbbın yarattığı heyecan haklı gerekçelerle giderek artıyor.

Geçtiğimiz yıl İstanbul'u iki defa ziyaret etme ayrıcalığına sahip oldum. İlk seferinde tatil amaçlı diğerindeyse İstanbul Üniversitesi öğrencilerinin düzenlediği bir konferans vesilesiyle. Bu ziyaretlerde Türk hekimlerinin ve bilimcilerinin gelişmeleri Türk halkına aktarma çabalarına birinci elden şahit oldum. Türkiye gerçekten de bu gelişmelerin yaşanacağı ve bu kitapta dile getirilen fikirlerin araştırmalara dahil edilebileceği harikulade bir yer. Kadim halkların Avrupa'ya geçtikleri kapı olmasıyla olağanüstü bir genetik mirası barındırıyor. Zengin bir kırsal gelenekle iç içe geçen hızlı bir şehirleşmenin yaşandığı bir topluma da sahip. Ayrıca, artan zenginliğinin önümüzdeki yıllarda yüz binlerce vatandaşına kişisel genomik tıbbın olanaklarını sağlaması da mümkün. Bu ilerleyişi görmek için sabırsızlanıyorum ve Ergi Özsoy ve diğer meslektaşlarımla bu yolda birlikte çalışabileceğimizi de umuyorum. Bu kitabın okurlara farklı olasılıkların yolunu açmasını diliyorum.

Greg Gibson
Atlanta, Georgia
Temmuz 2013

Önsöz

Modern yaşamla genetik arasındaki kültür çatışması hastalanmamıza yol açar

Biz insanlar –bu konuda fazla söz sarf etmem gerekmediğini biliyorum– sıra dışı yaratıklarız. İster yaratılışın zirve noktası ister evrimsel sürecin en son örneği olduğumuzu kabul edin, genlerimizin bizi belirli bir benzersizlikle donattığı malumdur. Olağanüstü atletik yeteneklere, sanatsal dehaya, cesarete, parlaklığa, yaratıcılığa ve bilinçli bir düşünme yetisine sahibiz. Başka hiçbir tür bizim dilsel maharetimize ya da bizi birkaç bin yılda gezegenin hâkimi yapan akıl becerilerimize sahip değildir. Ancak tüm bu harikuladelik yanında, genetik açıdan şaşılacak derecede hassas ve korumasız durumdayızdır. Yarımızdan çoğunun yaşamı, içinde bulunduğumuz modern çevrede bizi riske atan genetik duyarlılıklara bağlanabilen karmaşık yapılı bir hastalık nedeniyle son bulacak.

Huzursuzluğumuzun tohumları insan genomunda saklıdır ve şu an modern yaşamla genetik arasındaki kültür çatışmasıyla kendini göstermektedir. Organizmaların kimilerinin en iyi uygunluk değerine yaklaşmak üzere evrilmekle kalmayıp, çevrenin önceden bilinemeyen durumlarına karşı tamponlanma göstermek üzere de

evrildiklerini artık biliyoruz. Herhangi bir türü yaşadığı rahat ortamın dışına çıkardığınızda aniden ne denli hassas ve korunmasız hale geldiğine şahit olursunuz. İnsanoğlu son birkaç yüzyılda, hazır ve şekerli yiyeceklerin hâkim olduğu bir çevre yaratmıştır ve zihin dünyamız biyosferin yumuşak duyarlılığının ötesinde bir elektronik enerjiyle biçimlenmektedir. Diyabetin, astımın ve depresyonun dünyanın her yerinde görülmesinin şaşılacak tarafı artık kalmış mıdır?

Bu kitabın amacı genlerimizin bizi nasıl hasta yaptığını anlamak ve açıklamaktır. İkincil olarak da, genlerin bunu yapmalarının kökeninde, büyük oranda, genomun hem kendisiyle hem de çevreyle olan dengesinin bozulmasının yattığı tezi ortaya konacak ve işlenecektir. Dilerseniz, genlerimizin "hayatları mutlu geçmiyor" da diyebiliriz. İnsanın geçmişinde pek çok şey çok hızlı biçimde değişime uğramıştır: Bu değişimler 10.000 kuşak önce türün ortaya çıkışıyla başlamış ve sanayileşmenin yarattığı ivmeyle 100 yıl önce hızlanmıştır. Bunun sonucundaysa, çoğu genetik süreç pek doğru olmayan biçimler göstermektedir. Modern yaşamın yarattığı stres, genlerin tamamen normal işlev gören varyantlarını bozulmanın eşiğine getiren ufak, fazladan karışıklıklar meydana getirmektedir. Tıpkı kötü yapılmış bir güveçteki gibi, bazı tatların bir araya gelmesi lezzet vermeyecektir. Primat tarihi boyunca tamamen zararsız olagelmiş tatlar artık şimdinin kötü adamları, dikkatsiz yaşayan çocuklardaki obezliğe ve iltihaplı bağırsak oluşumuna katkıda bulunan risk faktörleri olarak karşımızda durmaktadır.

Sizden tüm istediğim, medyadan ya da radikal Darwincilerden edinmiş olmanız muhtemel kanılarınızı geçici olarak bir kenara bırakmanız. Gazeteciler şunun ya da bunun genine ilişkin hikâyeler yazmaya bayılır: Agresifliğin genleri ve özgecilik genleri; iyi genler ve bencil genler. Bununla birlikte, burnunuzun uzun mu ya da belinizin toparlak mı olacağını etkileyen şey, hücreler içindeki genlerin birlikte çalışma biçimidir. Her bir genin çeşitli tipleri vardır ve bunların kimi yaygın, kimi nadirdir ve hemen her genin birden çok işi ve sorumluluğu bulunur. Onların bizi neden hasta yaptığını anlamanın anahtarı, tıpkı her birimizin yaptığı gibi, karmaşık bir

dünyada, sahip oldukları özellikler çerçevesinde ellerinden gelenin en iyisini yaptıklarını kavramaktan geçmektedir. En iyi niyetlerle kalkışıldığında dahi bazen işler yolunda gitmeyebilir –rahat olduğumuz ortamın dışına çıktığımızda özellikle böyle olur.

Bu kitap evrimsel kantitatif ampirik bir genetikçinin bakışıyla yazılmıştır. Peki, bu da nedir? Bu alan, biyoloji araştırmalarının temel kollarından biridir; New York, Manhattan'dan Kansas'a dek uzanan pek çok üniversite kampusunda çalışmalar yürütülür ve okuduğunuz genetiğin gittikçe artan bir bölümünü kapsar. Tanımlamadaki "kantitatif" sözcüğü, karmaşıklık ve çeşitlilik ile istatistiksel hesaplama gibi kavramların anahtar sözcüğüdür. Bu alan okulda asla öğrenmediğiniz ama aslında öğrenmeniz gereken genetik alanıdır, çünkü gündelik hayatta karşımıza çıkan her şeyin genetiği onun kapsamındadır. Boy, renk, maneviyat durumu ve hastalığa duyarlı olmalarının tamamı anne-babadan çocuğa geçme eğilimi taşır ve bunların hepsi de çevreyle etkileşim içine giren çok sayıdaki gen tarafından etkilenen özelliklerdir. İnsan Genom Projesi bu etkileşimlere ilişkin çalışılmaları parmaklarımızın ucuna dek getirmiştir ve söyleyeceklerimin çoğu bu yeni anlayış üzerinedir.

"Evrimsel" kısım tarihe bir selam anlamını taşır ve geçmişin ürünü olduğumuzu doğrulamakla eşdeğerdir. Genetiği tek bir noktaya, şuraya ya da buraya odaklanarak, muhtemelen sadece bir ya da iki kuşak öncesinden başlayarak çalışabiliriz. Bununla birlikte, yeryüzündeki yaşamın milyonlarca hatta yüz milyonlarca yıllık bağlamında hadiseleri ele aldığımızda her şey çok daha net bir anlam kazanacaktır. Evrim kuramını ve olgularını kucaklamayan hiçbir ciddi genetikçi yoktur. Kuramın ana çekirdeğini oluşturanlar, R. A. Fisher, J. B. S. Haldane, Sewall Wright, Richard Lewontin ve Motoo Kimura gibi yirminci yüzyılın parlak zekâlarıdır ki onların sayesinde genetik, Victoria Dönemi'nin büyük ismi Charles Darwin'in inşa ettiği muazzam yapıya katılmıştır. Sürecin ayrıntılarına ilişkin hararetli tartışmalar elbette vardır ancak tarihselliği hesaba katmanın işlerin nasıl yürüdüğünü anlamamıza yardımcı olacağına dair çok az kuşku bulunmaktadır. Geçmiş, varlıklarımızın olduğu kadar genlerimizin de şimdiki hallerini belirlemiştir.

"Ampirik" kısım gözlem ve deneye olan vurguyu ifade etmektedir. Kuramın oynadığı rol hayatidir ancak tek başına kuram, geri dönülemez yanlışlara yol açabilmektedir. Kuramsal genetiğin kimi yanları popüler ilginin odağı olmuştur; bunun en çarpıcı örneği, insan davranışını çardak kuşunun arenacı davranışıyla ya da bal arısının kastlarıyla bir tutan, sosyobiyolojinin bağnaz kollarıdır. Ne var ki, ancak gerçek verilerin kiri ellerimize bulaştığında fiilen var olanı muhtemel olandan ayırabiliriz. Kampuslarımızda mantar gibi çoğalan ve yüksek teknoloji kullanan merkezlerde her saniye milyonlarca bilgi bitini seri olarak üreten otomatik DNA dizileyiciler sayesinde, artık her gün yığınla veri elde etmekteyiz. Bilimsel bir devrim gerçekleşmektedir ve bu da, kitabın konusudur.

Alışılageldik bir strateji izleyeceğiz. İnsan hastalıklarının başlıca altı sınıfı sırasıyla altı temel bölümde ele alınacak: Kanseri diyabet, ateşli ve bulaşıcı hastalıklar takip edecek ve ardından psikolojinin iki alanı, depresyon ve demans gelecek. Bu altı bölüm, kavramsal temeli anlatan bir giriş ile genel hatlarıyla insan çeşitliliğine ilişkin düşünme biçimleri öneren bir sonuç bölümünün arasında verilecektir.

"Ergen Genom" adını taşıyan Birinci Bölüm, genlerin büyük oranda, olağanüstü biçimde etkileşimsel ve birlikte iş gören varlıklar olduğunu izah etmektedir: Pek çok özelliği inşa ederken "son sözü genom söyler". Dikkate alacağımız moleküler varoluşçuluk kavramı bir genin işlevinin, her gün kimi tanıdığı ve kiminle çalıştığına son derece bağlı olduğunu ifade etmenin bir yoludur. Örneğin bir gen belli bir yerde, diş minenizin sertliğini etkilerken bir diğerinde kafatası sinirlerinizin gelişimini etkilemektedir ve başka bir yerde de karaciğerinizin doğru büyüklükte olmasına yardım eder. Göz geninden ya da özgecilik geni diye bir şeyden söz etmenin pek bir anlamı yoktur. Bilakis, hadiseleri çeşitlilik bağlamında ele almamız gerekir. Her genin değişik sayıda çeşitleri vardır; uzun ya da kısa boylu, diyabete daha çok ya da az yatkın olup olmayacağınız ya da basketbol oynarken yanınızdaki oyuncudan daha iyi şut atıp atmayacağınız, sahip olduğunuz genlerin onlarca hatta yüzlerce çeşidiyle etkilenir. Genler, çevresel değişkenlikle birlikte bir anlam-

da nefes alan girift ağlar içinde birlikte iş görürler. Kistik fibrozis ve kas distrofisi bir yana bırakılırsa, bu durum, hastalıkların çoğu kez tek bir kötü genin sonucu olmadığını ifade eder. Aksine, genomun yeteri kadar olgunlaşmamış olması hastalıklara yol açmakta ve genin normal çeşitlerinin kombinasyonları ile elverişsiz koşullar arasında ortaya çıkan bir uyumsuzluk söz konusu olmaktadır.

"Meme Kanserlerinin Bozuk Genleri" başlıklı İkinci Bölüm meme kanserine odaklanmaktadır. Aslında bu bağlam karmaşık bir hastalığın genetiğine ilişkin incelememize başlamak açısından bir parça tuhaf bir özellik taşır zira genlerin kansere yol açma şekli, diğer hastalıkları etkileme biçimlerinden son derece farklıdır. Her şey bir yana, genler kansere gerçekten yol açar. Hücre içindeki genler bir kez bozulduğunda, tümörü kesip atarak, tümörün kan takviyesini keserek ya da hücreleri bilfiil öldürerek hasarı kontrol altına almaktan başka yol kalmayacaktır. Yüksek bir moralin işe yarayacağı kesindir ancak kanserin korkutucu bir kaçınılmazlığı vardır. İkinci bir nokta, sorunun anne babamızdan aldığımız genlerden kaynaklanmamasıdır. Aksine sorunun asıl nedeni çoğunlukla, yaşamımız boyunca genlerin başına gelenlerdir. Tıpkı muslukların, yağmur oluklarının, çamaşır makinelerinin ya da radyatörlerin kullanımdan kaynaklı eskime ve yıpranma sonucu bozulmaları gibi, genler de bozulurlar. Aslında genlerin bir tür garantileri vardır: Onarımları yapmayı sağlayacak alet takımı. Ancak tamirciler bozulduğunda sorunlar başlar ve özellikle meme ve kolon kanserlerinde durum böyledir. Kanserin başlaması için çok sayıda mutasyonun olması gerekir ve her birimiz, etkileri genomun sağlıklı kısımları tarafından perdelenen bir mutasyon setini miras olarak alırız. Bu mutasyonlar da ancak başka mutasyonlar biriktiğinde etkilerini gösterecektir. Kanseri tetiklemek manasında rolleri olan, kanser genleri diyebileceğimiz genler gerçekten de yoktur: Kanser genleri olarak adlandırdığımız genler, normal büyüme ve gelişim için ihtiyaç duyduğumuz ve çoğunlukla vazgeçilemez nitelikte olan, bozulduklarında ise kansere yol açan normal genlerdir. Vurgulanması gereken önemli bir diğer nokta, kanser oranlarındaki yakın tarihli artışların çoğunun insan etkinliklerinin bir sonu-

cu olarak ortaya çıktığıdır. Bunların bazıları yaşlanma ve üreme çağına erken girme gibi elimizden fazla bir şeyin gelmeyeceği durumlardır. Bazılarını ise, sigaradan ya da gün boyu güneşlenmeden kaçınarak kontrol altına alabiliriz. Nihayetinde kanser, başka hastalıklar gibi, modern çevre ile genler arasındaki etkileşimlerle ortaya çıkan bir durumdur.

"Pek de Tutumlu Olmayan Diyabet Genleri" adlı Üçüncü Bölüm dikkatimizi diyabete yöneltiyor. Diyabetin bir çeşidi bağışıklık sorunlarından kaynaklanmaktadır fakat yaygın çeşidiyse obeziteyle iç içedir. Artık biliyoruz ki obezite ve Tip 2 diyabet, kalp-damar hastalığı ve felç ile birleşerek, metabolik sendrom olarak bilinen ve Batılıların neredeyse üçte birini etkileyen rahatsızlığın kapsamı içinde yer almaktadır. Bu hastalıkların tamamı genlerimizin çağdaş yaşam biçimleriyle baş etmedeki yetersizlikleriyle ilgilidir. Bölüm başlığı, hastalıkların geçmişteki seçilim ile günümüzün ihtiyaçları arasındaki çatışmanın bir sonucu olduğunu söyleyen popüler evrimsel tıp varsayımına bir göndermedir. Yağın hızla depolanmasıyla açlık ve kıtlık zamanlarında hayatta kalmamızı sağlayan genlerin, günümüzde yağın yavaşça aşırı birikimine yol açarak diyabeti tetiklediği iddia edilmektedir. Bununla birlikte, bulgular bunu desteklememektedir. Aksine, geçmişte insan fizyolojisi üzerine etkileri küçük olmuş ya da hiç olmamış örtülü çeşitlilik ile zamanımızın enerji yüklü beslenme biçimi arasındaki dengesizliği öngören bir kavramı burada geliştiriyorum. Aslında, metabolik sendromlar genom biyolojisi çağının genetiği için bir simgedir zira yaygın ve yoğun tarama yöntemlerinin uygulanmasıyla onlarca risk faktörünün kimliği ortaya çıkarılmış durumdadır. Yaygın hastalık-yaygın varyant adı verilen varsayımın doğru olduğu anlaşılıyor. Diyabet gerçekten de, belki de dörtte birimizin sahip olduğu farklı gen çeşitleriyle kısmen ilişkilidir ve bu yaygın çeşitlerin çevresel faktörlerle yaptığı kombinasyonlar hastalığın öngörülmesini sağlar –burada "öngörü" bireysel değil epidemiyolojik anlamda kullanılmıştır. Elindeki berbat genetik iskambil kartlarına rağmen her türlü hedonist eğilimleri yaşayan bir insan, uzun ve müreffeh bir yaşam sürdürebilirken, Atkins diyetiyle ya-

şayan bir diğer fani ise, kendisini şişmanlamış ve orta yaşlarda tekleyen bir kalple ayağı dolanmış bir halde bulabilir.

"Sağlıksız Hijyen" adını taşıyan Dördüncü Bölüm'de yangılı bağışıklık hastalıklarından bahsediliyor. Astım, atopi, alerji ve artritis gibi A harfi ile başlayan pek çok hastalık vardır. Bunların yanı sıra iltihabi bağırsak hastalığının, lupusun ve multipl sklerozun otoimmün yanından da bahsederiz. Burada bahsedilen, dengenin kaydığı durumlardan biridir. Bağışıklık sistemlerimiz dost ateşinden sakınırlarken bizi üç düşman sınıfına karşı koruyacak şekilde oluşmuşlardır: Virüsler, bakteriler ve parazitler. Sürekli değişen bir savaş alanında iş görürler ve sürekli yer değiştiren ağır silahlara karşı konuşlanırlar. Üstelik, tehdidin doğası insanlık tarihinde birkaç kez değişime uğramıştır; öncelikle, hayvanların evcilleştirilip hayatımıza katılmasıyla artan bir şekilde zoonotik hastalıklara maruz kalarak ve daha yakın tarihlerde, kalabalık şehirlere ve steril banliyölere taşınarak bu değişim gerçekleşmiştir. Genomumuzun beşte biri kadar bir bölümü patojenlerle başa çıkabilmek üzere düzenlenmiştir. Karmaşık bir etkileşim ağında gerçekleşen bu düzen sürekli bir denge ve frenleme kontrolü altındadır. Zamanımızın asıl mücadelesi, algılanan tehlikelere karşı en azından zarara yol açmamak adına aşırı tepki vermekten kaçınmaktır. Ancak, tamponlama kapasitesinin sınırlarına itilmiş genomumuzdaki kafa karışıklığı kendini enfeksiyon ve iritasyon şeklinde gösterir.

"Genetik AIDS" başlıklı kısa Beşinci Bölüm, bağışıklık sistemi bozukluğunun öteki yüzüne, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) ve Edinilmiş Bağışıklık Yetersizlik Sendromu'na (AIDS) ayrıldı. Bu hastalık insanlığa ilişkin pek çok derin ahlaki kaygının tartışılması bağlamında, bireysel sorumlulukları (genellikle enfeksiyona yol açan davranışlar) gelişmiş ülkelerdeki bakım yükünün gelişmekte olan ülkelere (her ne kadar yerel hükümetin özerkliğine saygı duyulsa da) yüklenmesi arasındaki ilişkiyle günah keçilerinden biridir. Genlerimizdeki yaygın çeşitliliğin, kimin korunacağını ve kimin kronik enfeksiyonla başa çıkabileceğini belirlediğini göreceğiz. Ayrıca, bu çeşitliliğin farklı etnik gruplarda eşit olmayan

biçimde dağıldığına da değineceğiz. Dahası, korunmanın bir bölümünün geçmişteki salgın hastalıklar ve vebaya verilen yanıtlarla ilişkilendirilebileceği anlaşılmaktadır.

Altıncı Bölüm'de, "Depresyonun Ortaya Çıkışı"nda dikkatimizi davranışa kaydıracağız ve psikolojik hastalıklardan söz edeceğiz. Yoğun üzüntü hali ve kaygı 20. yüzyılın tipik rahatsızlıkları olarak diyabetin yanında yer alabilecek durumlardır. Alkolizm ve diğer bağımlılıklar, yol açtıkları acıyı çeken talihsizlerin yaşamlarını söndürmektedir; ancak kendini kontrol edebilme kapasitesinin herkese eşit dağılmadığını kabul etmek istemeyen toplumsal sağlık politikaları da aynı şeyi yapmaktadır. Genlerin psikoloijk bozulmalara katkısı olduğundan artık kimse cidden kuşkulanmamaktadır. Ancak genetikçiler genlerin rolüne ilişkin kapsamlı resmi görmekten hâlâ uzaktırlar: Belki binlerce nadir mutasyonun katkısı söz konusudur ya da genomik mirasımız ile çağdaş yaşamın uygunsuzluğunun en şiddetli olduğu yer burasıdır. Zamane çocukları bir elmayı armuttan ya da bir sirrus bulutunu gökyüzünde sürüklenen bir kümülüsten bile ayırmadan önce Xbox ya da PlayStation ile dünyayı öğreniyorlar. İlişkiler, mesleki yaşantılar ya da geçmiş anlar olsun, zihin dünyamız her yönüyle yenidir ve evrimleşmemizin kaldıramayacağı bir hızla yaşam içinde sendeleyip durmaktayız. Sinir sistemimizin de en az metabolizmamız ve bağışıklık sistemimiz oranında baskı altında olduğu muhakkak. Böylece, burada da hastalığın nedeni, modern yaşamın stresi altında normal çeşitliliğin üzerindeki örtünün kalkmasıdır.

Son ana bölüm olan ve "Alzheimer Kuşağı" adını taşıyan Yedinci Bölüm, gayet uygun bir yerde, genetik temelli rahatsızlığa ilişkin irdelememizin son kısmında verilmekte, demans ve yaşlanmayı ele almaktadır. Bu bölümde yetişkinlerin, demansın farkına ancak sevdikleri yaşlı kimselerin üstüne düşmeye başladıkları orta yaşlarında vardıkları ortaya konuyor. Genç yaşlarımızda bizim için iyi olup, yaşlandıkça bize düşman kesilen genler arasındaki çatışmayı ya da çocuklarımızı yetiştirdikten sonra bizi hayatta tutmayı bırakmış olan genleri konu edinen bol miktarda evrimsel kuram vardır. Ancak bazılarımız hızlanmış bir zihinsel yıkıma genetik

olarak yatkınızdır ve modern genombilimi, genetik geçmişimizle çağdaş yaşam biçimi arasındaki bu son dengesizlik öyküsünü de anlatmaktadır.

Bütün bu çerçeveye rağmen, saati geriye alıp geçmişe dönmeyi ya da asla gerçekleşmemiş bir ütopya peşine düşmeyi önermediğimi de vurgulamam gerekiyor. Çok kullanılan bir deyişle, modernite "neyse odur". İnsanlardan, genomlarımızı bütün bu baskılar altına sokan kültürel değişimleri bir yana bırakmasını beklemek gerçekçi değildir. Ancak genlerimizin birbirileriyle ve çevreyle nasıl etkileştiğini daha iyi anlayabileceğimiz bir duruma ulaşabileceğimizi ummak gerçekçi bir tutum olur. Bu kitap size reçeteler sunmayacaktır. Çekilmiş olan tüm acılar çerçevesinden bakıldığında, tartışmaya açık olmakla birlikte, insanların günümüzde ulaştıkları mutluluğa daha önce hiç sahip olmadıkları söylenebilir. Orta ve ileri yaş dönemlerinin rahatsızlıkları göz önüne alındığında, daha önce hiç olmadığı kadar rahat yaşam sürdürdüğümüzü söyleyebiliriz. Bu kitap temel olarak, hastalıkların nedeninin şu ya da bu olduğunu söyleyen doğa-çevre tartışmalarının sonucu olan tek yönlü açıklama biçimlerinin karşısındaki bir tavrı dile getirmektedir. Bir kanser geninden, diyabet geninden ya da saldırgan davranış geninden söz eden her yayın, ister genetik manipülasyon isterse reçetesiz satılan bir ilaç yoluyla olsun, bir tedavi beklentisi de yaratmaktadır; öyle ki, öjenik bir üreme programı isteyenler dahi çıkabilmektedir. Hayır, genler şunu ya da bunu belirleyen, DNA kitabelerimize kazınmış talimatlar değildir. Eğilimleri organize eden, basit harf dizilerdir ve yapmamız gereken şey onların çeşitlilik durumlarını kabul edip benimsemektir.

Bu düşünüş biçimini Sekizinci Bölüm'de, "Genetik Normallik"te, tekrar ele alıyoruz. Neden kimileri uzun kimileri kısadır? Neden kimilerinin derisi koyu renkliyken kimilerininki açıktır? Neden kimileri (hatta kimi Başkan Yardımcıları) her zaman somurtuk yüzlüyken kimileri aydınlık, dostane bir gülüşe sahiptir? Psikolojik durumlar açısından hayli büyük bir çeşitlilik söz konusudur: Kimimiz içe dönük ancak yeni fikirlere açığızdır; kimimiz dürüst, vicdanlı ve duygusal açıdan sağlamken kimilerimiz

aksi ve çekilmezdir. Bu özelliklerin genetiği hakkında aileye özgü yaygınlıklar olmaları dışında pek fazla şey bilinmemektedir. Bu nedenle, genleri bulmaya başlamamız an meselesidir. Ama şimdiden bile, karmaşıklık ve etkileşimlerin altını çizdiği ve diğer hastalıklarınkine oldukça benzeyen bir öyküyle karşılaşacağımızdan emin olabiliriz.

Normallik bir kategori olmayıp bir dağılım türüdür. Dağılımların uç noktaları bulunur ve bu uç noktalar, çoğu bireyin ortalarda yer alması gerçeği kadar da yaşamın bir parçasıdırlar. Her birimiz, kimi özellikler bakımından dağılımın uçlarında yer alırız zira kaçınılmaz olarak her birimiz genetik çeşitliliğin benzersiz bir haline sahibiz. İnsan olmak, insan gen havuzunun olağanüstü çeşitliliğinde yer almak anlamına gelir; bu çeşitlilik hastalık ve kırılganlığın nedeni olabilir ancak aynı zamanda insan yaratıcılığının, güzelliğinin ve becerilerinin de nedeni olarak düşünülmelidir.

Bu kitaptaki fikirler on beş yılı aşkın bir süredir ele alınıp olgunlaştırılmaktaydı; bu süre boyunca cesaret veren, destekleyen ve eleştiren çok sayıdaki meslektaşıma teşekkür etmek istiyorum. Bu teşekkürü elbette, ifade edebileceğimden daha fazlasını borçlu olduğum çalışma grubumdaki herkese tek tek sunmaktayım. Son bir ya da iki yıl boyunca, önemini özellikle vurgulamam gereken birkaç kişi oldu: Karl Leif Bates ve Beth Weir çoğu bölümün taslaklarını daha en başında okudular ve devam etme konusunda güvenimi tazelediler. David Goldstein kritik bir dönemeçteki teşvik abidesiydi. Razzie adındaki harika yavru köpeğin beni sabah yürüyüşleri ve kitap çalışmalarım için yataktan kaldırması arkadaşlarımın işini daha kolaylaştırdı. Pearson'dan Amanda Moran ve Tim Moore kitap için çok çabaladılar. Bundan dolayı ve beni FT Press'deki yeni bilim yayıncılığının bir parçası olmamı sağlamalarından ötürü onlara ne kadar teşekkür etsem azdır. Russ Hall mükemmel bir editörlük yaptı; ikna gücünün başarısızlığa uğradığı anlar inatçılığımın kimi zaman en üst düzeyde olmasından kaynaklanmaktadır. Bu kitap oldukça kapsamlı bir biyomedikal literatürünü içine almaktadır ve benim başlıca çalışma alanım özel hastalıklardan ziyade sinekler olduğundan, olgusal ve açıklama

yanlışları da kaçınılmaz olarak yer almıştır. Bunların sorumluluğu tamamen bana aittir. Bununla birlikte, genel mesajın kitaba nüfuz ettiğini umuyorum. Son olarak, bu kitabı hayatımdaki tüm karmaşıklıkların panzehiri olan karım Diana'ya ithaf ediyorum.

Greg Gibson
Raleigh, *Aralık 2007*

1

Ergen Genom

genetik bozukluk Hastalık yaşamın normal ve kaçınılmaz bir parçasıdır ve organizmaların oluşturulma biçiminden kaynaklanır.

genler bencil değildir Binlerce genin farklı biçimlerinin (*aleller*) birlikte çalışma şekli bir organizmanın neye benzediği ya da nasıl davrandığını, ne oranda sağlıklı olduğunu belirler.

genlerin çalışma şekli ve farklı biçimlere sahip olma nedenleri Genomdaki milyonlarca bölge bizi birbirimizden farklı kılar.

genlerin bizi hasta etmesinin üç nedeni Etkisi büyük olan nadir aleller, etkisi orta şiddetteki yaygın aleller ve etkisi son derece küçük yüzlerce alel. Hastalıkta bunların tamamı rol oynayabilmektedir.

hastalığın karmaşıklığına ilişkin birleşik bir kuram Hızlı seyreden insan evrimi ile yakın tarihli kültürel değişimler bizi genetik açıdan rahat olduğumuz alanın dışına itmiştir ve sonuçta çok daha fazla insan hastalığa eğilim göstermektedir.

insan genomu projesi Kamusal ve özel teşebbüs kaynaklı çabaların birlikteliği sonucu insan genomunun tamamı çıkarılmıştır ve bu da yüzyıllık bir tıbbi araştırma potansiyelinin temelini atmış bulunmaktadır.

genom çaplı ilişkilendirme Önümüzdeki yirmi otuz yıllık dönem içinde, karmaşık hastalıklarla ilişkili başlıca hastalık yapıcı alelleri ortaya çıkarmakta kullanılacak olan neşterimiz.

Genetik Bozukluk

Dünyadaki tüm ikilemler arasında kuşkusuz ki en absürd olanı, bize hayat veren genomun kaçınılmaz biçimde de bu hayatı alıp götürmesidir. Bizi öldürmedikleri anda bile, genlerimiz yaşamı mutlak surette gerekli olduğundan daha güç hale getirmektedirler. Kanserle ya da diyabetle, astım ya da depresyonla karşılaşmadan bu dünyadan ayrılan çok az insan vardır ve bunlar da geçilen yolun çoğunu hatırlamayacak denli yaşlanıp bunaklaşırlar. Bu denli çok ıstırap ve hastalık olmasının nasıl bir sebebi olabilir?

Belki de, genetik hastalığın organizmaların oluşturulmasının kaçınılmaz bir yan ürünü olması dışında belirgin bir neden yoktur; **hastalık ortaya çıkmaktadır zira insan, gezegendeki diğer tüm türler gibi, bitmemiş bir senfonidir. Belki de bizler diğerlerinden daha bile fazla bitmemiş durumda, modern dünyayla arasındaki denge tamamen kaymış ve hatta kendimizle pek de barışık olmadığımız bir konumdayız.** Özetle söylersek, ergen bir genom taşımaktayız.

Bu kavram mantık dışı görünebilir zira kusursuzluk temelinde düşünmeye hayli koşullanmışızdır. Biyoloji üzerine basit bir düşünme şekli, her türün işgal ettiği ekolojik nişe mükemmel biçimde uyduğunu hayal etmektir. Genom her bireyin, türün kusursuz bir üyesinin sahip olabileceği optimal şekil ve işlevlere mümkün olduğunca yakın inşa edilmesini sağlayacak biçimde evrimleşmiştir. Yusufçuk şeklinde uyarlanmanın anlamı zarif dantellere benzer kanatlara sahip olmaktır. Bir orkide olmak, büzülmüş dudak görünümündeki taçyapraklarını en cezp edici açıyla eğmek anlamına gelir. İnsan şeklinde uyarlanmak ise, uzun ve rahat bir yaşamı sağlayacak ne varsa onu elde etmektir. Belki de türü tanımlayacak tek bir ideal birey bulunmayacaktır. Bununla birlikte tüm bireyler optimal olana yakındırlar.

Bir bireyin mükemmellikten uzak olmasının nedeni optimal durumun farklı şekil ve büyüklükler biçiminde ortaya çıkması ya da yaşamın bu bireye kumpas kurmuş olmasıdır. İnsanoğlunu olası en iyi biçimiyle Colin Powell mı Tiger Woods mu, yoksa Jenifer Lopez mi Hillary Clinton mu temsil etmektedir diye sorulsa, hiç şüphesiz

hangi vasıfların makbul sayılacağı konusunda fikir ayrılıkları olacağını hepimiz kabul ederdik. Bununla birlikte, söz konusu sağlık olduğunda ortak bir zeminde buluşmak mümkün olurdu; pek de optimal olmayan gen tiplerinin bizi polene aşırı duyarlı hale getirdiği, haddinden fazla yemeye ittiği ya da zihinsel hastalıklara yatkınlığa sevk ettiği sonucuna varırdık. O halde sorumuz şudur: Bu tür kötü etkilere gen havuzunda neden göz yumulmaktadır?

Kitabın ilerleyen bölümlerinde, altı farklı hastalık tipine yakından bakacağız. Öncelikle sağlam bir temel atmak gerektiğinden, bu açılış bölümünde üç hedefe yöneleceğim: Birincisi, sizi "hastalık geni" diye bir şey olmadığına ikna etmek; ikincisi, kitap ilerledikçe açıkça ifade etmekte olduğum, karmaşık hastalığa ilişkin genel bir kuramı ortaya koymak ve üçüncüsü, modern genetikçilerin hastalığa yatkınlığı etkileyen genleri nasıl bulduklarının izahını vermek.

Genler Bencil Değildir

Birine Parkinson hastalığı genine sahip olduğunu ya da huzursuz bacak sendromu için bir geni bulunduğunu söylemekle, evinin termitlerle dolu olduğunu ya da zehirli atık alanı üzerinde bulunduğunu söylemek arasında pek fark yoktur. Bu, kişinin diğer insanlarda bulunmayan bir talihsizliğe sahip olduğu anlamına gelir ve dahası, termitlerden ya da zehirli atıklardan kurtulduğunda her şeyin yoluna gireceği izlenimi verir.

Buna karşın, genler açısından durum böyle değildir. Genler, kiminin sahip olup kimininse sahip olmadığı şeyler değildir. İnsan genomunda yaklaşık 23.000 gen vardır ve birkaç düzine fazlası ya da eksiğiyle hepimiz aynı sayıda gene sahibizdir. Gerçekte sahip olduğumuz şeyse genlerin farklı biçimleridir. Bir genin farklı biçiminin teknik karşılığı "alel"dir: "Alel" sözcüğüyle karşılaştığınızda aklınıza çikolatalı ve vanilyalı dondurmayı getirin. Aleller aynı genin farklı versiyonlarıdır. Yalnızca farklı söyleniş biçimleri ve az da olsa farklı işlevleri vardır.

Aslında, çoğu durumda, bir gen ile bir hastalık arasında ilişki bulunduğunda bunun nedeni genin bir şekilde bozuk ya da eksik

olmasıdır. Genden kurtulmanın bir yararı olmayacaktır. Temelinde rutubet olan ya da ucuz pencere çerçeveleri takılmış bir ev, termit ve zehirli atık örneğinden daha iyi bir benzetme olacaktır. Ev başkalarının eviyle, esas olarak aynıdır; ancak ev, olması gerektiği gibi inşa edilmediğinden sorunlar ortaya çıkmaktadır. Genellikle bu tür durumlarda pek çok başka sorun da yaşanacaktır. Ve bu anlamıyla da, yapılan yeni benzetme karmaşık hastalık açısından daha açıklayıcıdır.

Benzer şekilde, hemen her gün bilim insanlarının inme genini ya da eşcinsellik genini keşfettiği yolundaki açıklamaları okumaktayız. Hemen her durumda gerçekte söylenen şey, bilim insanlarının bazı kişilerin inme geçirme ya da kendi cinsini tercih etme ihtimallerini bir parça artıran bir genin belirli bir biçimini keşfettikleridir. Bazen başlıklarda "geni" yerine "bir geni" vurgusu yer alır ve kesinlikle daha iyi bir ifadedir ancak bu da, bu tür genlerin amacının o hastalığa ya da o özelliğe yol açmak olduğu izlenimini taşır. Gerçekte genler bizim günlük konuşmada normallik dediğimiz durumun oluşumunu destekler. Farklı aleller halinde bulunurlar ve kimi koşullarda da belirli aleller hastalığı ya da bizim anormal diye tanımlamayı tercih ettiğimiz durumların oluşumunu tetikler.

Çağdaş genetik araştırmalar bu alelleri bulmaya odaklanmıştır ve bu araştırmalar belirli hastalıkların tedavisini bulmak kadar, bu allelerin ne işe yaradıklarının temel kavrayışını oluşturmaya da ilişkindirler. Bunun nedeni, öncelikle tümör hücrelerinin niçin kontrolden çıktığını anlamazsak, kanser için yeni tedaviler bulma ümidinin pek olmayacağıdır. Aynı şekilde, kronik üzüntü çekenlerin beyinlerinin derinliklerinde neyin yolunda gitmediğini kavrayıncaya dek depresyonun tedavisi için gerekli yeni ilaçların üretilmesi de söz konusu olmayacaktır. Otomobil tamircimizin, geçmişte her daim başvurduğu eski tamir biçimlerini kullanmak yerine motorun nasıl çalıştığını anlamasını çoğumuzun tercih ettiğini düşünürsek, bu nokta anlaşılır hale gelecektir.

Bir tamircinin sahip olduğu avantaj, otomobillerin insan tarafından yapılmasıdır. Böylece, her parçanın ne işe yaradığını bilmekle kalmaz, yapılış amacının ne olduğunu ve diğer parçalarla

nasıl etkileşime geçtiğini de biliriz. Biyomedikal araştırıcıların şu an ellerinde eksiksiz diyebileceğimiz bir parça listesi vardır ve her parçanın nerede olması gerektiğine dair bilgileri de fena değildir. Bununla birlikte, bütün parçaların ne işe yaradıklarını ve sağlıklı bir insanı oluşturmak üzere nasıl bir araya geldiklerini bilebilmemiz için daha çok şey öğrenmemiz gerekmektedir.

Modern genetik araştırmaların çoğu, fareler, sıçanlar ve zebrabalıkları, hatta sinekler ve solucanlar gibi, üzerinde kolaylıkla oynayabileceğimiz model organizmaları söküp takmaya ilişkindir. Doğrudan insanla çalışmayı sağlayacak kullanılabilir araçların sayısı giderek artmaktadır –en azından parça sökme işi yapılabilmektedir. Ayrıca, hemen her gen açısından, dünyanın bir yerinde çalışmaz durumda bir aleli olan biri mutlaka vardır ve böyle genlerden binlercesi nadir hastalıklardan sorumludur. Bu genler, işlev hakkında bize pek çok bilgi sağlamalarına karşın hepimizi etkileyen yaygın hastalıkların izahını çoğunlukla vermemektedir.

Bu bağlamdaki genetik analiz biçimi çoğu insana oldukça yabancıdır ancak günlük yaşantımız üzerindeki etkileri okulda öğrendiğimiz genetikten çok daha fazladır. *Kantitatif genetik* ya da *karmaşık hastalık*, *çokfaktörlü özellik*, *çokgenli hastalık* gibi çeşitli ifadelerle tanımlanan bu analiz biçimi, pek çok gendeki yaygın varyantın bir diğeriyle ve çevreyle etkileşerek etrafımızı saran biyolojik varyasyonu nasıl oluşturduğunu ele alır. Genler temel olarak etkileşimsel varlıklardır; birlikte çalışırlar, etraflarını saran çevreye göre ayarlanırlar, organizmaları biçimlendirir ama onların kaderini belirlemezler.

Vücut şekli ve yüz hatlarından metabolizmaya ve hatta mizaç niteliklerine varıncaya değin bizi benzersiz kılan vasıflar açısından olduğu gibi, türler arasındaki farklılıkların da pek çoğu bu çeşit farklılıklardır. Kanser, diyabet, kalp-damar hastalığı, astım ve depresyon gibi bizi doğrudan ya da arkadaş ve ailelerimize ıstırap vererek dolaylı olarak etkileyen hastalıklar açısından da durum böyledir. Kantitatif genetik bağlamın dili; kontrol, belirleme, yol açma gibi genetiğin popüler kullanımıyla ilişkili benzetmelerin yerine, duyarlılık, etkileme ve katkı gibi keskinliği daha düşük ton-

lara sahip terimleri içerir. Karmaşıklığın genetiği bu kitabın baskın konusudur.

Belki başka bir benzeşim, farklılığı daha açık biçimde gösterecektir. Tek bir bireyin bir işi bütünüyle etkileyebildiğine hepimiz olasılıkla acı dolu bir tecrübeyle şahit olmuşuzdur. Eğer yönetim kurulu başkanı, mali işler üst yöneticisi, teknik işler üst yöneticisi, bilgi işlem müdürü ya da ilgili meselenin başında her kim varsa, çalışmayı bırakır ya da kötü kararlar vermeye başlarsa şirket kısa sürede kayba uğrayacaktır. Buna karşın, en iyi zamanlarda bile şirketin sağlığını en sık bozan şey, çok sayıdaki çalışanın hemen göze çarpmayan hataları ya da dikkatlerinin dağılmasıdır. İki çalışan boşanma sürecinden geçmektedir, amirlerden birinin bir aşk ilişkisi vardır, pazarlama bölümündeki genç müdür yardımcısı dikkatini hasta annesi üzerine yoğunlaştırmıştır ve muhasebecilerden biri sürekli kas sakatlanmalarından mustariptir. Bu durumlardan herhangi biri bakımından özel bir sıra dışılık söz konusu değildir ve her biri orta büyüklükteki bir insan grubunda bile neredeyse beklenen bir durumdur. Çoğu kez organizasyonlar böyle durumlarla baş edebilir ve baş etmektedir de. Ancak böyle durumların belirli bazı kombinasyonlarla bir araya gelmesi, kısa bir süre içinde güç israfına yol açar, fırsatlar kaybedilir ve belki de çalışanlar ayrılmaya başlar ve çöküş sürecine girilir. Böylesi bir durum genomlarımızın da varacağı noktadır: Genler birlikte çalışmak zorunda olan mutlak bireysel varlıklardır ancak mükemmel değildirler ve sorun bazen parçaların birbirini tamamlayamamasından ibarettir.

Genler bencil robotlar değil moleküler varoluşçulardır. Çağdaş moleküler biyoloji ilişkiler ve ağlara dairdir. Bir genin ne yaptığını ve ne olduğunu tanımlayan şey o genin kullanıldığı bağlamdır. Elbette bazı genler göz ya da kalp gelişimi için hayatidirler ancak aynı genler farklı bağlamlarda farklı işler de görürler. Genleri birer diktatör olarak düşünmekten ziyade farklı bileşenlerin oluşturduğu bir parlamento olarak düşünmeliyiz –genel olarak oldukça güzel işler yapan ancak bazen yolunu şaşırdığından organizmanın sağlığı açısından vahim sonuçlar yaratan bir parlamento.

Genlerin Çalışma Şekli ve Farklı Biçimlere Sahip Olma Nedenleri

Genlerin neden bizi hasta ettiği sorusunu kendinize sormamış olsanız bile, siz annenizin gösterişsiz hali ve babanızın bodurluğunun korkunç bir karışımını miras almış gibiyken, kız kardeşinizin neden upuzun bacaklara ve ailede büyük hala Bessie'den bu yana görülmeyen delici mavi gözlere sahip olduğunu belki merak etmişsinizdir. Peki erkek kardeşinizin suratsız, somurtkan haline ne demeli? Bu halini kimden almıştır acaba?

Bu pek de izahı yapılabilecek bir durum değildir ancak verilebilecek en kestirme yanıt **genetiğin, her özelliğin bir geni olduğu şeklindeki görüşün ifade ettiğinden çok daha karmaşık olduğudur.** Pek çok özellik ya da vasıf, sadece bir tane değil, çok sayıdaki gen tarafından düzenlenir. Üstelik, genlerin normal ya da iyi versiyonları, mutant veyahut kötü olanları olduğunu varsaymak cazip bir soyutlama olsa da, gerçek durum normal olanın her zaman çok sayıda farklı biçimleri olduğudur. En yaygın alelden çeşitli normal alel tiplerine ve oradan anormalliğe giden yol süreklilik gösterir. Sadece belirli bazı alellere sahip olunması bir kişinin hastalığa yakalanıp yakalanmayacağını tahmin etmek için yeterli değildir.

Bir başka can alıcı nokta, çevrenin genlerimizin çalışma şekline etkisinin büyük olmasıdır. "Çevre" teriminin anlamı, dış sıcaklık ya da yediğimiz gıdanın besin içeriği şeklindeki anlamlardan çok daha fazlasıdır. Aynı zamanda, bir annenin hamilelik sırasındaki sağlığı ve içinde bulunulan grubun ya da toplumun belirli şekilde davranmamız için bize uyguladığı baskılar gibi birbirinden çok farklı etkileri de içerir. Göreceğimiz üzere, çevresel müdahalelerin toplum sağlığı üzerine yarattığı etki çoğu durumda farmakolojik etkilerden çok daha büyüktür. Ne yazık ki, çoğumuz için hap yutmak toplumsal bir eğilime karşı durmaktan daha kolaydır ve bundan dolayı da hastalıkların kontrol altına alınmasında ilaçların rolü giderek artmaktadır.

Mekanizmaya ilişkin herhangi bir ayrıntıya girmeksizin, genlerin biyokimyasal ve biyolojik olmak üzere iki düzeyde çalıştıkları-

nı kabul etmek yararlı olacaktır. Biyokimyasal düzey çoğu gözlemci açısından saklıdır ve bu nedenle genel anlatımların hep dışında tutulmuştur. Biyolojik olan ise gerçekte gördüğümüz, gözümüzün önünde durandır.

Kromozom boyunca yer alan yaklaşık 23.000 genin her biri belirli bir biyokimyasal işlevi yerine getiren bilgiyi kodlar. Bu genlerin üçte birinden daha az bir bölümü, temel yapıtaşlarını sağlamak ve enerji üretmek üzere vücudunuzdaki tüm hücrelerde işlevsel haldedir; tuğla ve harç gibidirler. Genlerimizin bir diğer üçte birlik bölümü vücudunuzda yer alan yüzlerce farklı hücre tipinin her birinin farklılığından sorumludur. Sinir hücreleri elektrik sinyallerini işleyen proteinlere ihtiyaç duyar, kas hücreleri onları esneten ve kasan aktin ve miyozinle doludur, akyuvarlar bağışıklık sisteminizin bileşenlerini taşır. Kapılar, pencereler, mobilya ve ev aletleri işte bunlardır. Genlerimizin son üçte birlik kısmıysa, hangi genlerin ne zaman ve nerede ve hangi miktarda kullanılacağının düzenlenmesinden sorumludur. Saç keratininin pankreasınızda oluşmaya başlaması pek iyi olmazdı ve ışık reseptörlerinin de kalbinizde yeri yoktur: Gelişim ve fizyoloji, kurallara hayli bağlı süreçlerdir. Bu genler mimar, ustabaşı ve tasarımcılardır.

Kanser için, otizm için genler olduğunu duyar ve okuruz ya da agresif davranma veyahut sarı saçlı olma geninin bulunduğuna inanmamız beklenir. Gerçek durum ise bu özelliklerle genlerin ifade ettiği moleküler işlevler arasında çok sayıda adımın bulunmasıdır. Bir gen kanser oluşumuna katkıda bulunuyorsa, bunun nedeni, o genin normalde doğru zaman ve yerde doğru sayıda hücre oluşumunu sağlamada bir rolü olmasıdır. Maneviyat oluşumuna genetik bir katkının olabilmesinin nedeni, bazı genlerin Tanrı'ya inanmamızı sağlamak üzere işlev görmelerinden değil, sinir hücrelerinin birbirine bağlanmasını ve sinapslar boyunca iletilen sinyalin gücünü etkileyen genlerin bulunmasıdır.

Sinekle çalışan genetikçiler, genin mutasyona uğratılması ardından sineğin neye benzediğine bakarak genleri isimlendirmeyi severler. *Antennapedia* sineklerin kafalarında bacakları vardır, *technical*

*knock out** sinekler başlarına hafifçe dokunduğunuzda yere serilirler ve *shaven baby*** sineklerin embriyoları kılsızdır. Bu eğlenceli ancak talihsiz bir alışkanlıktır zira özellikler için genler olduğu yönündeki sanıyı sağlamlaştırmaktadır. Aynı genin farklı bağlamlarda tamamen farklı işlevler gördüğüne defalarca tanık olunur. Hem sperm oluşumu hem de hafıza gelişimi için gerekli olan *satufen* benim en gözde örneğimdir. Bu durum erkek sineklerin aklının penisinde olduğu anlamına gelmekten ziyade, bu her iki özelliğin de, hücre içi RNA lokalizasyonu denen ve *staufen*'in de dahil olduğu bir sürece bağımlı olduklarını ifade ediyor. Hemen hiç istisnasız bir şekilde, genlerin biyolojik işlevleri DNA'da yazılı olmayıp, hücre içindeki biyokimyasal etkileşimler ağının ve dolayısıyla hücrelerin birlikte çalışıp doku ve organları üretme biçiminin sonucudur.

Birbirimizden bir parça farklı olmamızın nedeninin, genlerin birbirinden çok az farklı kopyaları arasındaki bu tür etkileşimler olduğu ortaya çıkmaktadır. Her genin türün evrimi esnasında ortaya çıkan çok sayıda farklı biçimleri –yani alelleri– vardır. Bu alellerin kökeninde mutasyon süreci yatar ki bu süreç, açıkta güneş altında bıraktığınızda ya da zehirli maddelere maruz kıldığınızda genlere olan şeyin temelde aynısıdır.

Mutasyonlar iyi olan her şeyin başlıca kaynağıdır ancak çoğu durumda zararlı olup genlerin bozulmasının önünü açar. Her birimizde, ebeveynlerimizde bulunmayan birkaç mutasyon vardır; bunun nedeni, genomun her kopyalanışında hataların meydana gelmesidir. (Ancak bunu çok da kafanıza takmayın. Hata oranı DNA'daki bir milyar harften sadece biri kadardır. Bir şeyi yüz defa yapsak ve sadece bir defasında hatalı olsak bu durum karşısında çoğumuz sevinçten havalara uçarız.) Aynı zamanda mutasyonların sayısı o kadar çoktur ki hepimizde, aynı mutasyonu her iki ebeveynimizden aldığımız takdirde hayatımızı sona erdirecek birkaç tanesi mevcuttur.

Mutasyonlar o denli çoktur ki, doğal seçilimin onları tamamen temizlemesi olanaksızdır. Bir bireyin hayatını sonlandıracak aleller,

* [İng.] Teknik nakavt.

** [İng.] Tıraşlı bebek.

açıktır ki, gen havuzunda fazla bir süre kalamazlar ve benzer şekilde, bizi hasta edecek olanlar da çok fazla tutunamayacaklardır. Fakat yeni oluşan mutasyonların hepsi de ilk ortaya çıktıklarında son derece nadirdirler ve tabiatın da yapacak daha önemli işleri vardır; popülasyonun daha büyük bir yüzdesinin uyum başarısını etkileyecek yaygın alellerle daha çok ilgilidir. Bu nedenle yeni oluşmuş mutasyonların kaderi büyük oranda şansa bağlıdır. Sonuç itibarıyla, bazı mutasyonlar bir süre çevrede sürüklenebilir ve hatta, halk sağlığına hissedilir bir etkide bulunmaya başlamadan önce, belirgin oranda yaygın hale de gelirler. *Mutasyon-seçilim-sürüklenme dengesi* adı verilen bu süreç, genoma pek çok kötü şeyin olabileceğini ve evrimin bu şeylerin üstesinden geleceğini fakat çok meşgul olduğundan kötü şeylerden bazısının bir süre daha etrafta olacağını söylemenin süslü yoludur.

Bazı mutasyonlar sizin için faydalıdır da. Diyabetten korunmayı ya da kişinin daha doğurgan olmasını sağlayabilirler. Bu tür mutasyonlar doğal seçilim tarafından genellikle yeğlenir ancak standart alel haline geçmeden önce, genomdaki evlerini önceki alelle paylaşmaları gerekir. Bir alelin bir diğerinin yerini alması için genellikle binlerce kuşağın geçmesi gerekir ve bu da, geçen süre boyunca varyasyona sahip olunacağı anlamına gelir. Bazen yeni alel kimi koşullar altında daha iyi sonuç verirken, kimi zaman da önceki alel başka koşullarda daha başarılıdır. Belki de erkek ve dişilerde ya da kır ve kent ortamlarında farklı etkileri olacaktır. Bu tür durumlarda, genetikçiler *dengelenmiş polimorfizmlerden* bahsederler. Bazı koşullar altında kötü sonuçları olup başka koşullarda kişiyi sıtmadan koruyan orak hücre anemisi bu durumun klasik örneğidir.

Kötü etkilerin pek çoğunun bizzat bunların yol açtığı kimi net iyi etkilerle dengelendiği yolundaki sava bu kitapta şahit olacaksınız. Belki de kötü etkiler, yaşamın farklı bir evresinde doğal seçilimin hastalığa katkıyı göz ardı etmesini sağlayarak faydalı olmaktadır. Ya da insan evriminin daha erken bir döneminde bunlar doğru yerde ve zamanda bulunan genlerdi. Ortaya atılacak böylesi akıllıca hikâyelere kapılıp gitmek kolaydır. Bazıları, özellikle psi-

koloji alanındakiler, hastalığı tetiklemenin bencil genler açısından avantajlı olduğunu ileri sürmeye dek varırlar: Ancak intihar etmemize yol açan genlere sahip olmanın birtakım yararları olacağını söylemek saflıkta ipin ucunu kaçırmaktan başka bir şey değildir. Biz bu yola sapmayacağız. Çok da gerekli değil zaten.

Diğer türlere bakıldığında aslında insanın en az değişkenlik gösterenler arasında olduğu ortaya çıkmıştır; en azından DNA düzeyinde durum budur. Bununla birlikte, ortalama bir insanın, annesinden aldığı genom kopyasıyla babasından aldığı genom kopyası arasında birkaç milyon farklılık vardır. Tüm bu farklılıkların arasında bir yerde bütün genetik hastalıklardan sorumlu genetik varyantlar bulunur; fakat bunlardan herhangi bir hastalık üzerine yeterli büyüklükte etkisi olup keşfedilmelerini umacaklarımızın sayısı birkaç düzineden fazla değildir. Birkaç milyon içinden birkaç düzinesini bulup çıkarmaksa samanlıkta iğne aramaktan farksızdır.

Genlerin Bizi Hasta Etmesinin Üç Nedeni

Bütün bunların ortaya koyduğu sonuç, genetik varyasyonun temel olarak üç şekilde hastalığa duyarlı olmayı etkileyeceğidir. Bunlar *nadir aleller*, *yaygın varyant* ve *küçük etki* modelleri adını alır. Her birini burada kısaca tanımlayacağım ve sonraki bölümlerde tekrarlanacak olan bütünsel çerçeveyi de bir sonraki bölümde sunacağım.

En basit modelde bir hastalığın, kötü biçimde bozulmaya uğramış tek bir gene dek izinin sürülebileceği öngörülür. Kistik fibrozis ve diğer binlerce nadir vaka açısından durum budur. Aramızdaki 100 kişiden yaklaşık 1 tanesi *CFTR* geninin mutasyona uğramış halini herhangi bir zarar görmeden taşır, ancak iki taşıyıcı evlendiğinde çocuklar dörtte bir olasılıkla her iki kötü kopyaya da sahip olacak ve sonuçta kistik fibrozisli olacaklardır. Hastalığın tüm popülasyondaki görülme sıklığı 10.000'de 1'dir ve çoğu durumda hastalıktan yüzyıllardır var olan birkaç mutasyon sorumludur. Bununla birlikte, gende yüzlerce başka mutasyon da bulunabilmektedir. Hastalığın bir bebeğin yaşamını riske atacak denli ciddi

düzeyde mi, ya da yetişkinlik dönemine ulaşmayı sağlayacak ve hayatı kurtaracak bir akciğer naklini mümkün kılabilecek ılımlı bir düzeyde mi olduğu, kısmen hangi mutasyonların bulunduğuna, kısmen genomun geri kalanına ve kısmen de yetişme şekline bağlıdır.

Tek bir gen başka şekillerde de hastalıklara yol açabilir. Kas distrofisi genellikle, *dystropin* denen bir genin etkisiyle oluşur. Genin büyüklüğü sıklıkla mutasyon oluşmasına ve sonuçta hastalığa sahip bireylerde neredeyse her biri yeni olan durumların ortaya çıkmasına yol açar. Küçük bir gen grubuysa, aşırı yüksek hızla mutasyon geçirmelerini sağlayan bir özelliğe sahiptir. Bu durum Kırılgan X sendromu ya da Huntington hastalığı örneğinde olduğu gibi felç ya da ataksiyle sonuçlanır. Buna karşın, tek bir gene bağlı hastalıklar çoğunlukla nadirdir.

Büyük etkili mutasyonlar, nüfusun yüzde 5'iyle 10'u arasında rastlanan yaygın görülen hastalıkları da genellikle açıklamaz. Mutasyonların yapabilecekleri tek şey, tek bir hastalıkmış gibi algılamayı tercih ettiğimiz bir sendromun yüzlerce geni varmış gibi davranmaktan ibarettir. Şizofreni bu sınıfa dahil edilebilir; keza kalp krizlerine ve inmeye yol açan geniş bir yelpazedeki kalp-damar rahatsızlıkları da. Bu nadir mutasyonların birbirleriyle etkileşmesi olasıdır ve bu nedenle de bir kişinin hastalığa yakalanmaya eğilimli olması için bu mutasyonlardan herhangi bir koşulda iki ya da üç tanesine sahip olması gerekir. Ne yazık ki, genetikçiler böylesi mutasyonları keşfetmeyi sağlayacak sistematik bir yöntemi henüz geliştirmiş değildir.

Şu anki en popüler model yaygın hastalık-yaygın varyant ya da YH-YV varsayımı adı verilen modeldir. Bu modelin arkasında şöyle bir düşünce yatar: Eğer hastalıklar popülasyonun yüzde 10'unda bulunuyorsa, aşağı yukarı aynı sıklığa sahip alellerin de bu yüzde 10'luk kısımda bulunup "normal" insanlarda olmaması gerektiğidir. Bu, hayli makul bir yaklaşımdır. Her biri yüzde 5 ila 10 arasında hastalık riski yaratan bu alelleri bulmak için milyonlarca dolar harcanmaktadır. İltihabi bir bağırsak sendromu olan Crohn hastalığı, yaygın bir hastalık olmasa da, başarı hikâyesinin

tipik bir örneğini oluşturmaktadır. Crohn hastalığında payı olan, her biri yaygın risk alellerine sahip on kadar gen olduğu keşfedilmiştir. Diyabet ve prostat kanseri de YH-YV modeline uyuyor gibi görünmektedir, ancak bunun gerçekten de hastalığa genel bir açıklama getirdiği konusu belirsizliğini korumaktadır.

Üçüncü bir ihtimal, her biri küçük ve güçlükle fark edilebilen etkilere sahip nadir ya da yaygın alelleri bulunan –binlerce olmasa da– yüzlerce genin tek tek yaygın hastalıklardan sorumlu olmasıdır. Bu durum, diğer modeller başarısız olduğunda başvurulacak olan çıkış modelini temsil etmekle birlikte, başat açıklama biçimini veren model olmaya gittikçe daha çok yaklaşmaktadır. Sorun, bu modelin hastalıkların kesikli doğasını gerçekte açıklamamasından kaynaklanmaktadır. Boy, dışadönüklük derecesi, hafıza düzeyi ve muhtemelen pek çok insan özelliğinin yüzlerce genle etkilendiği düşünülmektedir, ancak bu özellikler kısadan uzuna, çekingenden ölçüsüze ve ihmalkârdan üretkene uzanan sürekliliği ifade eden bir geçişlilik gösterir. **Peki yüzlerce gen söz konusuysa o halde neden kimi insanda hastalık varken kimisinde bulunmuyor?**

Buna ilişkin yapılabilecek kısmen teknik açıklama, yatkınlık açısından bir eşiğin bulunduğudur –bir başka deyişle, normal olarak başa çıkabileceğiniz bir şeyden bir parça fazlasına sahip olduğunuzda sağlıklı bir halden hastalıklı bir hale geçeceğiniz bir taşma noktası vardır. İnsanların çoğu genetik açıdan oldukça benzerdirler ve herhangi bir şeye de ortalama düzeyde sahiptirler. Sahip oldukları genlerin kimisi özellik düzeyini artırırken kimisi düşürür, ancak her iki durumda da aşırıya kaçma söz konusu değildir. Bununla birlikte, kaçınılmaz biçimde birkaç istisna, artıran ya da azaltan alellerden daha fazlasına sahip olacak ve bu kişiler de eşiği geçip hastalık vadisine gireceklerdir.

Hastalığın Karmaşıklığına İlişkin Birleşik Bir Kuram

İşin daha da tuhaf yanı, risk yaratan alellerin gereğinden fazlasına sahip olsalar bile, bu eşiği mümkün olduğunca az sayıda bireyin

aşmasını sağlayan birtakım mekanizmalar vardır. Bu olgu *kanalize edilme* olarak bilinir ve türlerin, çoğu birey birbirine benzeyecek şekilde bir evrimleşme geçirmesinin yanı sıra, her bireyin yaşamın onlara sunduğu talihsizlikler karşısında "normal" kalmasını sağlayacak bir tamponlanmayı evrimleştirdikleri anlamına gelir.

Bir şekilde bir fare görürseniz bıyıklarını sayın: Neredeyse değişmez şekilde yüzünün her iki yanında 17 ya da 18 tane olduğunu göreceksiniz. Aslında köpeklerimin de bu sayıda bıyığı var ama bu, tamamıyla tesadüf olabilir. Eğer farede *Tabby* adı verilen ve bıyık sayısının ortalama bir düzine civarında olmasına yol açan mutasyon yoksa, bu bıyık sayısı son derece kararlıdır. İşin püf noktasıysa bu "civarında" ifadesidir. Bıyık sayısı 7 de olabilir 20'ye kadar çıkabilir de. Gelişimsel koşullar değişime uğratıldığında bu tür durumlar sıklıkla görülür. Yalnızca özellik ortalamaları değişmekle kalmaz, özelliğin değişkenliği de hayli artar.

Genetik sistem optimum durumun çok ötesine sürüklendiğinde normal tamponlama mekanizmaları anlaşılan çökmektedir. Hastalık bağlamının diline çevirirsek; **insanın inşa ettiği modern çevre bizi tamponlama bölgesinin dışına çıkarmış** ve **hastalıkla sonuçlanan** değişimlere **daha açık hale** gelmemize **yol açmıştır.** Bununla birlikte, kanalize edilmeyi tanımlamak onu yaratan mekanizmaları tanımlamaktan çok daha kolaydır. Bu kısmen mekanizmaları anlayamamış olmamızdan kısmen de bu mekanizmaların matematiksel ve istatistiksel bağıntılarla ortaya konmasından kaynaklanmaktadır.

Bu bağıntıların esas itibarıyla söylediği şey, kararlılığın genler arasındaki derin etkileşimler ağı yoluyla ortaya çıktığıdır. Size yüz tane sicim parçası versem ve bir sepet yapmanızı söylesem, yapacağınız en basit şey onları her iki uçtan bağlayarak hamak benzeri bir tür sepet meydana getirmek olurdu. Bu sepetle tenis toplarını rahatlıkla taşıyabilirdiniz ama madeni paralarınız için kullanmayı denediğinizde biraz hüsrana uğrardınız. Basit bir iyileştirme elde etmek için sicimleri iki gruba ayırır ve sepetinizi gruplar birbirine dik olacak şekilde inşa ederdiniz. Zamanınız olsa, sicimlerle kumaş dokur, farklı açılarda yerleştireceğiniz sicimlerle yapıyı destekler ve böylece ağı daha güçlü hale getirirdiniz. Böyle bir kumaş,

biçimini bozacak kadar ağır nesneleri bile taşıyabilir, sicimlerden birkaçında meydana gelebilecek kopmalara da dayanabilirdi.

Genetik ağlar da benzer şekilde, etkileşimsel bağlantıların birliği biçiminde yapılanmışlardır ve bu yapı parçaların basitçe bir araya getirilmesiyle oluşturulacak yapıdan daha sıkı ve ahenkli bir bütündür. Ama bu bütünde, özellikle bir zorlama söz konusu olduğunda, kaçınılmaz şekilde delikler oluşur ve bu delikler de hastalığa yol açar.

Şimdi çocukken yapmaya bayıldığınız bir yemeği düşünelim. Bu yemek çok sevdiğiniz sucuklu, peynirli omlet ya da daha o sıralar olağanüstü bir mutfak becerisine sahip idiyseniz, sufle olsun. Çocukken, koyduğunuz sucuk ve peynir dengeli olduğu sürece güzel bir omlet yapacağınızı bildiğiniz için, muhtemelen yemeğin tarifinden şaşmazdınız. Sonraları evden ayrılıp üniversiteye gittiniz ve kahvaltı yapmama ya da yolunuz üstünde atıştırmalık bir şeyler alma sürecine girdiniz; böylece de yemeğin tam tarifini şu an unutmuş durumdasınız. Doğru tarifi bildiğinizi düşünüyorsunuz fakat ne zaman omlet yapsanız çocuklarınız suratını acıyla buruşturuyor ve omleti tükürüp ağızlarından çıkarıyorlar. Muhtemelen, kullandığınız yumurta sayısı açısından ya da süt miktarından kaynaklanan bir sorun vardır. Veya gazlı ocak yerine elektriklisini kullanıyorsunuzdur ya da şu an yaşadığınız yerdeki yumurtaların büyüklüğü yetiştiğiniz muhittekinden farklıdır. Sinir bozucu bir durum ama eski tadı bir türlü tutturamamaktasınız.

Karmaşık hastalığın kökenlerine ilişkin bu mecazda, yemek tarifi sağlıklı gelişim için gerekli genetik sistemi simgelemektedir. Büyümek ve tarifi değiştirmek genetik evrimi simgelerken, pişirilen fırın tiplerini değiştirmek ise çevresel değişimi ifade etmektedir. Kilit nokta, on milyonlarca yıllık genetik evrimleşmenin kanımızdaki glikoz miktarını düzenleyen kanalize edici sistemler meydana getirdiğidir; bakteri, virüs ve parazitlere verilen bağışıklık yanıtındaki denge ya da kimyasal maddelerin beyne sinyal göndermesi de bu tür sistemlerdendir. Bu sistemler normal sınırlar içinde kalan dalgalanmalara çok iyi göğüs gererek hastalığa maruz kalan insan sayısının düşük olmasını sağlamaktaydı. Ancak insan son de-

rece genç ve hızlı evrimleşen bir türdür. Üstelik, son bir asır içinde çevremizi tamamen değiştirmiş durumdayız. Bu durum bizi –aynı zamanda, benzer hastalıklara yakalanan yanı başımızdaki evcil hayvanların pek çoğunu– tamponlanma bölgesinin dışına itmekte ve geçmişte hiçbir etkide bulunmamış olması muhtemel genetik çeşitlilik biçimlerini açığa çıkarmaktadır.

İnsanın optimal bir tasarıma yakın olduğunu varsaymak uygun bir yaklaşım olmakla birlikte; henüz dünya üzerinde, insanların çoğunluğunun tamponlanma etkisiyle hastalığa yakalanmamasını sağlayacak ince ayarları yapabilen bir genoma sahip olacak denli uzun kalmadık. İnsanlar hiç kuşku yok ki bu tür bir denge durumundan son derece uzaktırlar. Yalnızca beş milyon yıl önce şempanzeyle ortak bir atamız vardı. Mağaralarda yaşamış olan *Homo erectus*'la ise sadece bir milyon yıl önce. Bir tür olarak *Homo sapiens*'in varlığı sadece 140.000 yıldır sürmektedir ve bu yaklaşık 10.000 kuşaklık bir zaman dilimidir. Meyve salatanızın üzerine konmuş sinekler tür olarak varlıklarını 100 kat daha fazla kuşaktır sürdürmektedir.

Pek çok bakımdan hayli ama hayli farklı bir tür olmamız haricinde bu durumun pek bir önemi yoktur belki de. Yeni dünyamızın keşfine henüz başlamaktayız. Kutuplardan Antiller'e, Newfoundland'den New York'a insanoğlu nişlerini yeniden yaratmakta ve böylece her türlü aşırılıkla başa çıkması için gen havuzu üstünde baskı oluşturmaktadır. Yakın geçmişteki atalarımıza oranla daha uzun yaşıyoruz, tuhaf yiyecekler yiyoruz, komik bir leğen kemiği üstünde dik durarak yürüyoruz, koca kafalı bebekler dünyaya getiriyoruz, evlerimizi hayvanat bahçesi misali bir sürü hayvanla paylaşıyoruz ve hayli karmaşık toplumsal durumlarla baş etmeye çalışıyoruz. Eğer zaman zaman kendinizi strese girmiş hissediyorsanız bir de bizi bu günlere getiren genlerin halini düşünün.

Meselenin esas noktası, yakın zamandaki insan evriminin genetik yapımızda ciddi değişimleri gerektirmiş olduğu ve böylece, evrimleşmesi milyonlarca yıl sürmüş genetik ilişkilenmeleri bozduğudur. Bu değişimler bizi hazırlıksız bir duruma doğru sürüklemiştir. Hâlâ büyüyen ve sürekli değişim içindeki bir dünyaya ayak

uydurmaya çalışan bir ergen misali, kim olduğumuz bizi bir parça rahatsız etmektedir. Daha rahat bir genetik noktaya ulaşmamız yüksek ihtimal ancak önümüzdeki birkaç yüz bin kuşaklık bir süre bunun için yetersiz gibi.

İnsan Genomu Projesi

Genetikçilerin hastalıkların kökenlerini nasıl araştırdıkları konusuna, İnsan Genomu Projesi'ni ele alarak yeniden dönelim. Bu proje, insan genomundaki genlerden, özellikle hastalıkla ilişkili olanların her birinin işlevini tanımlamaya ve açıklamaya yönelik bir çaba niteliğindedir. Projenin ilk başlarında, genomun sadece dizisinin çıkarılmasıyla, genlerin ne olduğunun ortaya konacağı ve birkaç yıl içinde de gelişmiş ülkelerin vatandaşlarına acı çektiren başlıca illetlerin tedavilerine sahip olacağımız yönünde naif beklentiler vardı.

Sonuçta böyle olmamıştır ve bunun makul sebepleri vardır. Ancak teknik başarılar beklentilerin önüne geçmiştir ve hiç kimse genom biliminin ne yönde ilerleyeceğini önceden kestirememiş gibidir. Başkan Bill Clinton, taslak niteliğindeki bir genom dizisinin duyurulmasını, Tanrı'nın tasarımının daha yakından anlaşılmasına yönelik bir adım olarak selamlamıştı. Ruhani açıdan yaklaşmamayı tercih edenlerse bunu, yüzlerce hastalığın tanı ve tedavisine atılmış bir adım olarak görüyorlardı. Alaycı kuşkucularsa, herhangi bir çözüm getirmeden milyonlarca doları bir problem üzerine yatıran bilimci kibrinin bir başka örneği olarak görmekteydiler. Benim kanaatim, tıpkı insanın Ay'da yürümesi gibi, insan çabasının yeni bir safhasına işaret eden belirgin bir mihenk taşı olduğudur; sonuç itibarıyla da, insanın kendini keşfetme yolunda atılmış bir diğer küçük adım olarak kabul edilecektir.

Aslında dizisi çıkarılmış iki genom vardı: Biri, kamu parasıyla uluslararası bir konsorsiyumun çıkardığı, diğeri de Celera Genomics denen ticari bir teşebbüsünki. Özel girişimcilerin de yapabileceği anlaşılan bir projeye neden vergi mükelleflerinin yüz milyonlarca dolarının harcandığı sorusu meşru bir sorudur. Bu

soruya verilebilecek birkaç yanıt bulunmaktadır. Örneğin, kamu öncülük etmeseydi, Celera'nın asla bu işe başlamayabileceği söylenebilir (benzer şekilde, Celera'nın dahil olmasının yarattığı itici güç olmasaydı kamusal çaba da bu denli çabuk tamamlanmazdı). Bir diğer yanıt; Celera'nın uyguladığı stratejinin sonuç vermeyeceğine inanmamızı sağlayan mantıklı nedenlerin o dönemde mevcut olduğu, buna karşın, kamusal yaklaşımın zaman içinde hem sonuç vereceğinin hem de işe yarar bilgi sağlayacağının garantisinin olduğudur.

İki proje de, MapQuest ve Google Earth'e atfedebileceğimiz stratejileri kullanarak insan genom dizisini çıkarmaktaydı. Amerika Birleşik Devletleri'nin, sokak adları ve ev numaralarının tamamını içerecek yeni bir haritasını çıkarma işinin önünüze konduğunu varsayın. Çoğumuz, her eyalette birilerini görevlendirerek ve bu kişilere belli başlı şehirleri ve anayolları harita üzerine yerleştirterek işe başlardık. Haritacılar Los Angeles ve San Fransico'dan dışa doğru çizim yaparak geldikçe Tahoe Gölü ve Fresno haritadaki yerlerini alır ve nihayetinde de Reno ve Las Vegas'la bağlantıları kurulurdu. Bu yaklaşım zahmetli ve yavaş olurdu ancak pek çok niyet ve amaç açısından, hatasızlığı şüphe götürmezdi. Son hali verilmeden önce bile kullanılabilecek nitelikteki taslakların meydana getirilmesini sağlardı. Kamusal çabanın yaptığı da buydu: Her kromozom belli başlı dizilim merkezlerinden birine tahsis edilmişti ve konsorsiyum beş yıl içinde parçaları bir araya getirecekti.

Buna karşın, Celera'nın başındaki, öngörü sahibi J. Craig Venter, yüz milyonlarca fotoğraf çekecek bir uyduyu kiralamaya eşdeğer bir iş yapmaya karar verdi. Her arazi parçası en az on fotoğrafta görünecekti. Devasa bir süper bilgisayar kenarlardaki benzerlik gösteren kısımları saptamak üzere programlanmıştı. Böylece, komşu fotoğraflardaki çakışma noktaları üzerinden atlasın tamamı eşzamanlı olarak bir araya getirilecekti. Bu süreç hızlı ve nispeten ucuzdu. Bununla birlikte, yaygın olarak kullanılan cadde adları ve ülkenin orta-batı kesimlerinde birbiri ardınca uzayıp giden mısır tarlalarının, fotoğrafların hizalanmasında karışıklık yaratması ve bunun da hatalı uzaklık hesaplamalarına yol açma-

sıyla, New York'a ait parçaların yanlışlıkla Philadelphia'nın ortasında belirmesi ihtimali de aklınıza gelmiş olabilir. Ancak Celera çalışanları bu sorunları aşmanın yollarını bulacak akla sahipti ve ürettikleri insan genomu atlası çok iyi sonuç verdi. Daha sonra atlasın Craig Venter'in kendi genomuna ait olduğu ortaya çıkacaktı!

Bir atlasın sadece rehber niteliğinde olduğunu aklınızda tutun: Atlas size çeliğin nerede üretildiğinden, pamuğun nerede yetiştiğinden ya da Manolya Sokak 286 numarada kimlerin oturduğundan bahsetmez. Bu tür bilgiler için klasik genetiğe, biyoinformatiğe ve moleküler biyolojiye ihtiyacımız var. Buna karşın, şu an en önemli nokta, atlastaki konumların her birindeki varyasyonu kavramaktır. Bu iş, genomdaki, hepimizi farklı kılan on milyonlarca noktayı bulma işidir ve aynı zamanda bu farklılıkların hangi birkaç bin tanesinin hastalıklarla, davranışsal, fizyolojik ve fiziksel varyasyonla ilişkili olduğunu belirlemeyi de kapsar.

Genetik kodun yaşamın sırlarını nasıl taşıdığına ilişkin ilginç ayrıntılara girmemiz gerekmiyor; bu kodun A, T, C, G şeklinde dört harften meydana geldiğini ve bunların da uzun DNA moleküllerinde dizili olarak yer aldığını söylemek yeterli. Tek bir insan geni bu harflerin yaklaşık 10.000 tanesinden oluşur ve bir kromozomda 1000 civarında gen bulunur. Bu harflerin dizilme sırası genin doğasını ve işlevini belirler; diziler bireyler arasında üç temel şekilde farklılık gösterir. *Tek nükleotid polimofizmleri* (*SNP*), iki bireyi karşılaştırdığınızda farklı iki ya da daha fazla harf bulduğunuz genom pozisyonlarıdır. *İndeller* ise, genellikle sadece bir ya da birkaç harfin eklenmesi ve çıkarılmasını ifade eder. Bu durumda, AATGCGCA dizisi AGTGCGCCA dizisiyle karşılaştırıldığında, ikinci pozisyonda A/G şeklinde bir SNP olduğu, ikinci dizinin sondan ikinci baz pozisyonuna bir C eklendiği görülür. Üçüncü kategoriyse, *kopya sayısı varyasyonu* (*CNV*) olarak adlandırılır ve tek bir defada gerçekleşmiş binlerce bazlık büyük eklenme ve çıkarılmaları ifade eder.

Sonuçta harf dizisindeki değişim, hastalığa ya da mavi gözlere veyahut neşeli bir mizacın oluşmasını sağlayacak eğilim haline gelir. Bir kişinin 11 numaralı kromozomundaki 102.221.163'üncü

pozisyonda yer alan bir G yerine bir A'nın bulunmasının, kalpte küçük bir soruna yol açabilmesi dikkat çekici bir durumdur. Bu durumun anlaşılması, bir kişinin genomunun dizisini çıkardığımızda o kişinin sahip olması muhtemel hastalıkların ne olduğunu anlayabileceğimiz fikrini doğurmuştur. Venter bu işi kendisi açısından yerine getiren kitabı yazmıştır. Ancak, dizi farklılıklarını yorumlama yeteneğimizin kaba olduğunu belirtmemiz gerekir; bir Shakespeare oyunu ya da T. S. Eliot şiirinde olduğu gibi, genetik sözcükler de her zaman yoruma açık olacaklardır.

Peki, insanın genom dizisinin çıkarılmasıyla kazanılan nedir, tıbbi bakım açısından etkisine ne zaman şahit olacağız? 21. yüzyılın tıbbi biyolojisinin üzerine inşa edileceği sağlam temele artık sahip olmamız en büyük kazanımdır. Bunu daha iyi anlamak için, genom dizisini bir yol haritası olarak ele alan benzetmeyi bir kez daha düşünelim. Tamamlanması öncesinde, moleküler biyologlar genom arazisinin belirgin yüzey şekillerini irdeliyor ya da nereye doğru gittiklerini anlayabilmek için çabalıyorlardı. Şimdiyse, meskûn bölgelerin nerede olduğunu, ticaret ve üretim alanlarını nerede bulacaklarını ve hangi tür tarımın nerede yapıldığını tam olarak biliyorlar. Sokak isimlerine ve çoğu ailenin adreslerine sahipler ve yöneticilere rahatlıkla ulaşabilir durumdalar.

Bununla birlikte, genetik bir hastalık ortaya çıktığında neyin yolunda gitmediğini belirlemek için evlerin ve işyerlerinin içine dikkatle bakabilmeleri gerekiyor. Tıpkı çatının mevcut olmaması örneğindeki gibi, bazen bir sorunun nedeni apaçık ortadadır. Ancak daha çok, çözümü zor sorunlarla karşılaşılır. En ilginç durumlarda tek bir mutasyondan ziyade, genomdaki pek çok normal ve bildik varyantın bir araya gelmiş etkileri söz konusudur. Diyabetin, astımın ve depresyonun altında bu varyantlar yatmaktadır ve keşfedilmeleri için ileri istatistik ve hesaplama yöntemlerinin kullanılması gerekir.

Genom Çaplı İlişkilendirme

2006 yılının ortalarına dek, hastalık oluşumunu etkileyen yeni genlerin araştırılması büyük ölçüde, hastalığın görüldüğü ailele-

rin çalışılmasıyla sınırlıydı. Genellikle genetikçiler, belli bir kanser tipinin ya da kalp hastalığının sıra dışı biçimde yaygın görüldüğü soyağacını saptıyorlar ve etkilenmiş bireylerin sahip oldukları ortak genom bölümlerini bulmaya çalışıyorlardı. *Genetik-bağlantı haritalaması* denen bu yöntem, tek bir genin yol açtığı hastalığı bulma çabasının ana yöntemi olagelmiştir ancak daha karmaşık hastalıklar açısından başarısı sınırlıdır.

Anne babalarınızda her genin toplam dört kopyası bulunur. Sizde bunlardan iki tanesi vardır ve çocuklarınızın her bir kopyaya sahip olma şansı yüzde 50'dir. Sizde, babanızda ve üç çocuğunuzun ikisinde kalp üfürümü olduğunu, bu çocukların her ikisinin de sizden aynı alelleri aldığını –ki bu alel aynı zamanda babanızdan size geçmiş olsun– ve üçüncü çocuğun da diğer alele sahip olduğunu varsayalım. Böylece, ailenin yedi üyesinden dördünde kalp üfürümü olacak ve bunların her biri de aynı aleli taşıyacaktır. Bu işte bir bit yeniği olduğundan şüphelenir ve alele sahip olma ile hastalığa sahip olma arasındaki ilişkinin tesadüf eseri olamayacağı sonucuna varırdınız. Alelin üfürüme yol açtığından şüphelenirdiniz.

Bununla birlikte, binlerce gen var olduğundan ve üfürümü olan milyonlarca aile bulunduğundan, zaman zaman tesadüflerin olması kaçınılmaz bir durumdur. Ancak eğer genetikçiler benzer bir çakışmayı daha geniş soyağaçlarının onlarcasında saptıyorlarsa, genin belirli bir alelinin üfürüme gerçekten yol açtığını ya da en azından katkıda bulunduğunu daha rahat söyleyebileceklerdir. Yeterli miktarda veriyle, gen ile hastalık arasındaki korelasyon yüzde yüz olmak zorunda değildir. Sonuç itibarıyla, her genin hastalık üzerine sadece küçük bir etkide bulunduğu durumda bile, genom bölgeleri ve karmaşık hastalıklar arasındaki bağlantıyı saptamak olanaklıdır. Bu çerçeveden yola çıkarak, örneğin, genomdaki bir düzine kadar bölgenin tip 2 diyabeti etkilediğini bilmekteyiz. Şu an burada bizi ilgilendirmeyen birtakım sebeplerden ötürü, bu bölgeler bir kromozomun yaklaşık onda birlik kısmını, bir başka deyişle yüzlerce geni kapsamaktadır ve bu nedenle de sorunun nereden kaynaklandığını göstermezler.

Bu sorunun üstesinden gelmek için *genom çaplı ilişkilendirme* adı verilen devrimci bir yaklaşım kullanılmaya başlanmıştır. Artık genetikçiler aileler yerine popülasyonun tamamından örneklenen, akraba olmayan bireylere odaklanmaktadır. Affymetrix ve Illumina adlı şirketler, üzerlerine bir milyon kadar yaygın genetik farklılığın yazdırıldığı küçük gen çipleri üretmişlerdir. Bu işaretleyiciler, insanlar arasında farklılık gösteren on milyonlarca genom noktası için yer belirleyici işlevini görür. Şu an genetikçiler, 1000 doları bile bulmayan bir maliyetle, bir kişinin genetik yapısını ortaya koyabilmektedir. Bu, genomun tamamının dizisini çıkarmaya neredeyse eşdeğer bir işlemdir.

Birkaç milyon dolaraysa, genetikçiler hastalığa sahip 10.000 kişinin genomunu hastalığı olmayan 10.000 kişinin genomuyla karşılaştırabilecek durumdadır. Kalp hastalığına sahip kimselerde 11. kromozomdaki 102.221.163'üncü pozisyondaki A sıklığı yüzde 29, hastalığa sahip olmayanlarda bu oran sadece yüzde 19 ise, gerekli hesaplamaların ardından bu bölgenin, sorunun oluşumuna katkıda bulunduğu sonucuna varabiliriz. Bu elbette aşırı bir basitleştirmedir; böylesi bir farklılık için pek çok muhtemel açıklama getirilebilir. Bununla birlikte, bir başka grup aynı sonuçları bağımsız bir örneklemle (genellikle başka bir ülkeden) elde ediyorsa, o zaman genin hastalıkla ilişkisi olduğuna dair güven iyice pekişmiş olur.

Bu yaklaşımın oldukça incelikli bir genetik diseksiyon yöntemi olduğu anlaşılmaktadır; bizi hastalığa yol açan bir ya da birkaç geni bulmaya yönlendirmektedir. Hastalığa yönelik genom çaplı ilişkilendirme taramaları insan genetiği açısından, mikroskobun on dokuzuncu yüzyıl biyolojisindeki işlevine eşdeğerdir. Bize anlattıkları da bu kitabın geri kalanının temel konusu olacaktır.

2

Meme Kanserlerinin Bozuk Genleri

meme kanseri Meme kanseri kadınlardaki en korkutucu ölüm nedenidir. Ancak nadiren genetik temellidir ve en iyi koruma erken teşhisten geçer.

bozuk genler, bozulmuş hayatlar Kanserin genetik sebebi, zaten bozuk durumdaki genleri miras almış olmanız değil, genlerinizin yaşamınız boyunca uğradığı bozulmalardır.

epidemiyoloji ve bağıl risk Meme kanserinin görülme oranı, dünyanın çeşitli yerlerinde farklılık gösterir ve bu durum başlıca etkenin modern yaşam biçimi olduğuna işaret eder.

frenleyiciler, hızlandırıcılar ve tamirciler Kanserde yolunda gitmeyen üç şey vardır ve bunlar hücre büyümesi ve çoğalmasının kontrolünü etkiler.

ailesel meme kanseri *BRCA1* ve *BRCA2* meme kanseri oluşumuna dahil olduğu bilinen genlerin başında gelir ve bazı ailelerdeki etki düzeyleri son derece yüksektir. Bununla birlikte, tüm popülasyon içindeki eğilim durumunun sadece küçük bir kısmını meydana getirirler.

büyüme faktörleri ve popülasyonlara yönelik riskler Yeni genetik yöntemlerle, meme kanserine yakalanma riskinizi son derece küçük bir oranda artıran yaygın genetik varyantlar saptanabilmektedir.

farmakogenetik ve meme kanseri Genetik yapınız, Tamoksifen gibi ilaçlara vereceğiniz yanıtı etkilemektedir.

genler bizde niye kanser yapar? Yakın zamana dek, kanser en yaygın hastalık ve başlıca ölüm nedeni değildi; dolayısıyla, kansere yol açabilecek yüzlerce varyantın genomdan temizlenmesi için hayli küçük bir baskı oluşmuştur.

Meme Kanseri

Meme kanserine yakalanan meşhur kadınların listesi öyle sıra dışı ikililer içerir ki ilk bakışta bunun tesadüf olamayacağı düşünülür: Charlie'nin her iki esmer meleği Kate Jackson ve Jaclyn Smith; Amerikalı şarkıcı-söz yazarları Carly Simon ve Sherly Crow; Avustralya'nın farklı kuşaklardan pop divaları Olivia Newton John ve Kylie Minogue; klasikleşmiş film oyuncuları Bette Davis ve Greta Garbo ve birbirinin zıttı iki feminist şahsiyet Suzanne Somers ile Gloria Steinem. Ancak günümüzde dokuz kadından birinde meme kanseri görüldüğü göz önüne alındığında, böyle bir liste, şaşırtıcı olsa da, olağandışı değildir.

Daha az bilinen gerçek ise, akciğer kanserinin kadınlarda meme kanserinden daha yaygın olduğudur ve genç kızların ve 20'li yaşlarındaki kadınların sigara içme oranı düşünüldüğünde, bu sıklık artacağa benzemektedir. Ölüm sebepleri arasında kalp krizi daha da üst seviyededir, ancak hiç şüphesiz ki kadın sağlığı söz konusu olduğunda en fazla dikkati meme kanseri çekmektedir.

Herkesin meme kanserine yakalanmış bir tanıdığı muhtemelen vardır. Eğer bu tanıdık bir arkadaş ya da aileden biriyse, çilenin bir kısmını paylaşmanız, acı ve korkuyu dolaylı da olsa yaşamanız muhtemeldir. Çevremizde, hastalıktan kurtulduklarını bilmediğimiz kadınların olması da kuvvetli ihtimaldir. Bir kuşak öncesinde, meme kanserinin kara bir leke ve neredeyse ölüm emri olarak algılanmasından dolayı hastalık mümkün olduğunca sır olarak saklanıyordu; hatta tabuydu. Kimi insanlar hastalığın bulaşıcı olduğunu da düşünmüş olabilirler; bazılarıysa kanser sanki kadının suçuymuş, hastalığın üstesinden gelmek için gösterilen zorlu çabanın külfeti yetmezmiş gibi, hastalık belirtilerini utanç kaynağı olarak algılamış olabilir.

Bugünse, hastaların büyük bir çoğunluğu hayatta kalmaktadır. Küçük bir tümörün erken teşhis edilmesi sonrasında gelişmiş cerrahi uygulamalar ve ilaçlarla hedefe odaklı ışın tedavisi sayesinde iyileşme neredeyse kesindir. 5-10 yıllık sağkalım süreleri giderek artarken tedaviye yanıt vermeyen vakalarda, iyileşme sağlanamasa

bile hastalığın kesinlikle kontrol edilebilir olduğunun haberlerini de artık almaktayız.

Konuya ilişkin kişisel yardım kitaplarından birini okuduğunuzda, meme kanserinden kurtulmanın insanı hayat dolu yapan olağanüstü bir deneyim olduğu yönünde bir kanaat edinirsiniz. Bunu anlatan en iyi kitaplardan biri Barbara Delinsky'nin *Uplift* adlı eseridir. Olumlu bir tutumun hastalığın üstesinden gelmeyi sağlamasına ilişkin kısa tanıklıklar özetlenmektedir. Hastalığın yarattığı acı ve korkuyla birbirine daha da yakınlaşan aile bireylerinin hikâyeleri anlatılmıştır. Daha önceleri sahip olduklarını bilmedikleri bir içsel gücü keşfeden ya da yaşamlarında asıl önemli şeyin ne olduğu üzerine düşünen kadınlar konu edilmiştir. Kız kardeşlik ruhuyla kurulan pek çok yeni arkadaşlık aktarılmıştır.

Kitaptaki anlatıların bazıları sıradanken bazılarıysa insanın içine işleyen hikâyeler sunar. Sutyenin dolgu maddesiyle doldurulmasından peruk satın almaya, mastektomi sonrası dren yerleştirmeye ve onkologların x ışını cihazlarını yönlendirmek için kullandığı küçük dövmeler konusunda yaratıcı fikirlere dek uzanan bir dizi tavsiye. Kitapta, eskiden iri ve dolgun göğüslere sahip annelerini kendi dünyalarına kabul eden tahta göğüslü kadınları anlatan, sarkık göğüslü yaşlı kadınların muhteşem şekle sahip implantlarıyla güven tazelemelerine ilişkin komik hikâyeler de var. Bir başka hikâyedeyse memesinde bir yumru ile kliniğe gittiğinde kendisinden son zamanlardaki regl düzenini ya da erken menopoz belirtilerini soran formlar doldurmak durumunda kalan bir adam anlatılıyor. Beni en çok şaşırtansa, memesini aldırdığında kocalarının kendileriyle daha az ilgileneceğinden korktuklarından dolayı ne kadar da çok kadının endişe duyduğu; erkekler bu denli yüzeysel varlıklar mı ki!

Meme kanserinin erken teşhisinde ilk aşama mamogramdır. Pek çok insanla bir arada bulunacağınız bir sonraki sefer, örneğin bir maçta ya da konserde, etrafınızdaki orta yaştaki ve daha yaşlı kadınları nelerin beklediğini bir düşünün. Önümüzdeki 30 yılda, dokuz tanesinden birinde meme kanseri teşhis edilecek. Bu kadınlardan 1000 tanesi o gün bir kliniğe gitse, birkaçına hastalık teşhisi konulacağı hemen hemen kesindir. Pek çok vaka için de, teş-

his hekimlerin müdahalesi açısından yeteri kadar erken bir evrede yapılmıştır; tedavi süreci de kusursuz olacaktır.

Kadınlardan bazıları kendi kendini muayene sonucunda bir kitle saptamış olabilir. Ya da, meme uçlarından birinde aşırı hassasiyet veya sızıntı fark etmiş ve bunu da –anlaşılabilir bir şekilde– strese ya da yaşlanmaya yormuşlardır. Kimileri de kabul etmek istemediğinden ya da işle ilgili mecburiyetlerinden dolayı, doktora görünmeyi erteleyip duracaktır. Kesin olarak bildiğimiz şeyse, tümör ne kadar büyükse o denli ilerlemiş olduğu ve memeye yayıldığı zaman ne kadar uzunsa durumun o denli vahim bir hale geldiğidir.

İstatistikler 1000 kadından 70 kadarının durumlarının izlenmesi için tekrar muayeneye çağrılacağını ortaya koyuyor. Mamogram, memenin önden ve yandan düşük yoğunluklu x ışınımı ile taranmasıdır ve normal olmayan hücre yoğunluklarını bulmak üzere tasarlanmıştır. Çoğu durumda, daha yakından inceleme sonucunda bu yoğunlukların meme dokusunun normal bir hali olduğu ortaya çıkmaktadır. Özellikle 40 yaşın altındaki kadınlarda, mevcut tümörleri perdeleyecek denli bir yoğunluk söz konusudur. Mamogramların erken dönemdeki tümörlerin yüzde 10 kadarını gözden kaçırdığı düşünülmektedir. Ultrason ve manyetik rezonansla görüntüleme gibi daha kesin sonuç veren tekniklerin kullanılmasıyla doktorlar, muhtemel vakalardan 60 tanesinin iyi huylu olduğunu göreceklerdir.

1000 kadından, durumları ciddi kabul edilip biyopsi işlemine sevk edilen onunun sadece üç ya da dördünde kanser görülecektir. Bunların da üçte ikisi kesin tedaviyle sonuçlanacak denli erken dönemli olacaktır. Bir başka deyişle, 1000 kadın için yapılan tarama muhtemelen birkaçının hayatını kurtarırken bu süreçte yaklaşık 100 kadın birkaç ay boyunca yoğun bir stres altında yaşayacaktır. Hatta birkaç gerçek vakanın gözden kaçması bile muhtemeldir. Ayrıca, x ışını enerjisinin kansere yol açıp açmayacağı da bir diğer sorundur. Tek bir taramanın yaratacağı risk önemsiz olmakla birlikte, birikimli etki sebebiyle, 30'lu yaşlardan itibaren yıllık mamogram yaptırılması artık tavsiye edilmemektedir. Menopozdan itibaren birkaç yılda bir yaptırılması makul bir risk olarak kabul edilebilir.

Bozuk Genler, Bozulmuş Hayatlar

Kimin başına geleceğini, kime saldıracağını umursamaz görünen kanser hepimizin hayatını bir şekilde etkiler. Beslenmemize dikkat etmek ve sigaradan kaçınmak dışında, korunmak için yapacağımız pek fazla bir şey yok gibidir. Cinsel ilişki yoluyla ya da böcek ısırığıyla bulaşan bir enfeksiyona benzemeyen, vücudumuzda net bir şekilde tezahür eden, doğrudan iç organlarla ilgili tabiatı nedeniyle kanser daha çok genetik bir hastalık olarak kabul edilir.

Kanserin sıklıkla kalıtımsal seyreden bir hastalık olduğu söylenmektedir ve bu durum birkaç akrabada kanser görülmüş olduğunun bilinmesiyle şahsi bir kaygıya dönüşür. Ancak bu hastalık öylesine yaygın ve değişik biçimlere sahiptir ki çoğu durumda tesadüfilik kalıtımsallıktan daha iyi bir açıklama sunar. Aslında, kardiyovasküler hastalık, diyabet, astım ve depresyon gibi çağımızın diğer başlıca illetleriyle karşılaştırıldığında, kanserin ortak bir genetik faktör grubuyla ilişkisi en alt düzeydedir. Bununla birlikte, bozulmuş bir DNA'nın kesinlikle işin içinde olduğu söylenebilir. O zaman şu soruyu sormak gayet normaldir: Evrim bu denli eziyete neden olan genlere niçin hoşgörülü davranmaktadır?

Bu soruya verilecek en kısa cevap aslında işlerin pek de öyle olmadığıdır. Kansere yol açan pek çok farklılık hallerinin gen havuzunda yuvarlanıp durması diye bir şey söz konusu değildir. Kanser, daha ziyade, en temel özelliği hücre büyümesinin kontrolden çıkması olarak tanımlanan niteliklere sahip hastalıklar bütünüdür. Hücrelerin büyümesi ve bölünmesinin kontrolü öylesine karmaşıktır ki önünde sonunda çoğu bireyin hayatının bir noktasında işler sarpa sarar.

Benzer şekilde, çoğumuz açısından, maddi durumumuzun idaresi öylesine karmaşıktır ki borçların, çocuklar için harcanan paraların ve ödenen vergilerin bileşimi nihayetinde bizi maddi olarak zorlayarak kontrolü yitirme endişesi yaratır; nitekim bazen de kontrolü yitiririz. Bazı insanların diğerlerinden kansere ya da mali iflasa daha yakın olmalarına yol açan içsel sebepler kesinlikle söz konusudur ancak kontrolü kaybetmemizin sebebi çoğu kez

yaşamımızdaki bozulma ve kırılmalardır. Kanser söz konusu olduğunda, sorunun asıl kaynağı, ebeveynlerimizden aldığımız bozuk genlerden ziyade genlerimizin bozulup kırılmasıdır.

Peki, genlerimiz neden sıklıkla bozulup kırılırlar? Sorunun kısa cevabı yine işlerin gerçekte öyle olmadığıdır; asıl önemli olan hadiselerin ölçeğidir. Her birimizin vücudunda milyonlarca hücre bulunur ve her hücre bölünmesinde DNA kopyalanması esnasında sadece birkaç hata yapılır. İnsanoğlu ancak şansı yaver giderse bir milyar işlemde tek bir hata yapan bir makine tasarlayabilir. DNA kodundaki bir harfin değişmesi için birkaç hata, yani birkaç mutasyon yeterli olur ve bu da bir hücreyi kansere doğru giden dolambaçlı ve kaçınılmaz yola iter.

O halde kanserin kökünü kurutmaktan hatta kanseri önlemekten bahsetmenin pek bir anlamı yoktur. Tüm yapabileceğimiz etrafına sınır çekmek ve ortaya çıktığı her durumda çok fazla hasar vermesine mahal vermeden onu tespit etmekten ibarettir. Etrafına sınır çekmek demek yapılan hata miktarını azaltmaktır (örneğin, tütün ve ultraviyole ışınım gibi kanser yapıcılara daha az maruz kalmak). Fakat sınırlama, yeterli sağlık hizmetinin ve uygun taramaların sağlanması ve böylece etkin müdahalelerin gerçekleşmesi ve devam ettirilmesi anlamına da gelir.

Aslında, muhtemelen kanseri tetikleyen en büyük risk faktörü hastalığın temelinde yatan biyolojik sebeplerle değil içinde bulunulan sosyoekonomik statüyle ilgilidir ki bu da toplum olarak en çok müdahale edebileceğimiz şeydir. Kanserden kurtulmak, örneğin, erken teşhis amaçlı meme ya da prostat kanseri taramaları yaptırmakla olduğu kadar alınan sağlık hizmetinin kalitesiyle de doğrudan ilişkilidir. Yeterli sağlık güvencesi olmaksızın kurtuluş mümkün değildir. Tıbbi uzmanlığa güven ve kendini teslim edebilme söz konusu olmadan da bu gerçekleşmez ve burada da ırk faktörü devreye girer. Bazı kanser çeşitlerine eğilimin temelinde ırksal farklılıklar pekâlâ yatıyor olabilir; ancak öyle olsa bile, genetiğin etkisi sağlık hizmetinden faydalanma konusunda ortaya çıkan farklılıklar yanında sönük kalır.

Epidemiyoloji ve Bağıl Risk

Kanser araştırmaları ve halk sağlığı alanı tarihindeki en büyük kahramanlardan biri bugün çok az tanınan İngiliz hekim Janet Lane-Claypon'dur. Hem tıp doktorluğu hem de doktora derecesi almış ilk kadınlardan biri olarak 1900'lerin ilk çeyreğinde, epidemiyoloji alanının kurulmasına giden yolda büyük mesafe kat eden bir dizi çarpıcı çalışma yapmıştı. Bu çalışmalardan birinde insan sütünün besleyicilik açısından inek sütünden daha üstün olduğunu ortaya koymuştu. Sonrasında, İngiliz Sağlık Bakanlığı tarafından, kanserin nedeni üzerine yapılacak ilk büyük ölçekli vaka-kontrol çalışmasını yürütmek üzere görevlendirildi.

Beş yüz kanser hastasını ve eş nitelikteki beş yüz kansersiz kadını inceledikten sonra, menopoz yaşı, ilk hamilelik yaşı, çocuk sayısı ve emzirme gibi faktörlerin meme kanseri oranını önemli düzeyde etkilediği sonucuna vardı. Bu, hayli öngörülü bir tespitti. Üstelik erken dönemde gerçekleştirilecek cerrahi müdahalenin uzun dönem sağkalımda önemli artış sağladığını gösteren ilk kişiydi. Bütün bunlar meslek hayatının ilk yarısında gerçekleşti zira 40'larının sonunda, bakanlıkta görevli bir meslektaşıyla yaptığı evlilik, bürokrasi kuralı gereği, mevkisini bırakmasını zorunlu kılıyordu. Böyle bir son, geçen yüzyılın ortalarında pek çok kadın bilimcinin kaderiydi.

Günümüzde, Janet Lane-Claypon'un saptadığı epidemiyolojik risk faktörlerinin, üremeyle ilişkili östrojen ve diğer hormonlara yaşam boyu maruz kalmanın bir ifadesi olduğu düşünülmektedir. Daha iyi beslenme sonucunda kızlar buluğ çağına daha erken girmekte ve memenin olgunlaşması daha genç bir yaşta başlamaktadır. Menopoza daha geç girilmesinin yanı sıra ilk hamileliğin geciktiği ve emzirmenin sekteye uğradığı durumlar da memede östrojen seviyelerinin artmasına yol açmaktadır. Benzer şekilde, menopoz sonrası hormon takviyesi tedavisinin de uzun süreler boyunca yapılmasının, ileri yaşlardaki kadınlarda meme kanseri riskini yüzde 20 oranında etkilediği geniş kabul görmektedir.

Risk, uğraşılması güç bir kavramdır. Genel itibarıyla, bir risk faktörü nedeniyle hastalığa yakalanan ilave insan oranını ifade eder. Risk grubundaki yaygınlığın, popülasyonun tamamındaki yaygınlığa oranı şeklinde ortaya konabilir. Oran 2 ise bu, riskin % 100 arttığı anlamına gelir; 1,01 şeklindeki bir oransa artışın % 1 olduğunu ifade eder. % 1'lik bir bağıl riskin önemli olduğunu söylemek kesinlikle anlamsız değildir. Kasabanızda, mahallenizde ya da semtinizde o ya da bu şekilde kansere neden olacak herhangi bir faktörün bulunmadığını varsayalım. Yirmi yıllık bir süre zarfında, mahallenizdeki 10.000 kişiden belki de 500 tanesi kansere yakalanacaktır. Bu topluluğu her biri 5000 kişiden oluşan iki keyfi gruba ayırdığınızda –örneğin, kapı numarası çift sayı olanlar "çiftler", tek sayı olanlarsa "tekler" olsun– "çiftler ve "tekler" grubundan 250'şer kişi kansere yakalanacak demektir. Bununla birlikte, örneklemenin rasgele yapılmış olmasından dolayı, "çiftler" grubundan 230 ve "tekler" grubundan 270 kişinin hastalığı taşıması pek de şaşırtıcı olmayacaktır. Bu varsayımsal durumda, "çiftler"in ve "tekler"in arasındaki kanser frekansı farkı % 5'ten fazladır. Görünüşe bakılırsa, kapı numarasının tek sayı olmasıyla kansere yakalanmanın bağıl riski böylesine yüksektir.

Şu halde, yeteri kadar davranışsal örüntüye baktığınızda, belki de kanserli gruptaki portakal suyu tüketimi ve operaya gidişin, grubun tamamındaki bu tür etkinliklerin sıklığına göre beklediğinizden daha az olduğunu keşfedeceksinizdir. İstatistiksel epidemiyologların sayıları evirip çevirmesinin ardından, portakal suyu içmeme ya da yüksek kültürden haz almama ile kansere yakalanma arasında anlamlı bir ilişkinin bulunması hayli mümkündür. Gerçekteyse bu tür ilişkilenmelerin tesadüfen ortaya çıkması kaçınılmaz bir durumdur. Bu ilişkiler genellikle anlam derecesinin sınır değerlerine oldukça yakın olmakla birlikte açık risk faktörlerine karşılık gelecek denli de büyüktürler. Böyle bir duruma düşmemenin tek yolu, çalışmayı farklı popülasyonlarda tekrarlamak ve sonra da ilişkilenmeye neden olan mekanizmayı çözmek için çaba göstermekten geçer.

Güçlü bir ilişkilenme düzeyinin herhangi bir vakadaki nedenselliğe işaret etmesi elbette garanti değildir. Amerika'daki tüm kanser

tiplerinin oranlarını gösteren haritaya bakacak olursanız (düşük oranlı eyaletler kırmızıya, nispeten yüksek oranlılarsa maviye boyandığında) ülkenin George W. Bush dönemindeki politik tercihini gösteren haritayla arasında bir fark göremezsiniz. Cumhuriyetçilere oy vermek pek çok şeyin sebebi olmakla birlikte, kanserden korunmayı sağlamanın bu sebepler arasında olmadığından hayli eminim.

Frenleyiciler, Hızlandırıcılar ve Tamirciler

Kanserin genlerle ilişkili bir hastalık olmakla birlikte, genellikle kalıtımsal bir hastalık olmayışını açıklamak için, bozuk genlerin kansere nasıl yol açtıklarını ve onları bozan şeyin ne olduğunu anlamamız gerekir. Kanser temel itibarıyla bir hastalıklar toplamıdır zira beyin ve meme tümörlerinde, lenfoma ve prostat kanserinde, ters giden şeyler birbirinden farklıdır. Bu hastalıkların ortak paydası, hücre bölünmesi ve göçünün kontrolden çıkmış olmasıdır.

Normal hücrelerin kanserli hücrelere dönüşüm sürecinin en erken safhalarında temel olarak üç tip hadise cereyan edebilir: Frenler tutmayabilir, gaz pedalı sonuna kadar köklenmiş olabilir, tamirciler çalışmıyor olabilir. Tüm bunların birleşimi sonucunda, her türlü sorun ortaya çıkar ve nispeten iyi huylu bir hücre kitlesi, ilk kez belirdiği yerde bir yığına dönüşerek metastaz yapmaya başlar. Kanser hücrelerinden bazılarının vücudun diğer bölümlerine göç edip, vardıkları noktada ikincil tümörler oluşturması anlamına gelen bu durumla sorunlar daha da kötüleşir.

Kanserin biyolojisi üzerine yaptığımız bu tartışmayı fren, gaz pedalı ve tamir gibi terimlerle ifade etmekle "kanser geni" teriminin yanlış bir adlandırmadan ibaret olduğunun gösterilmesini kolaylaştırmış oluyoruz. Bu terim, kanser için genler olduğunu ima etmektedir; gerçekteyse bu genler, büyüme ve gelişim için gerekli olan genlerdir ve bir şeyler geri dönülmez biçimde ters gittiğinde kansere yol açmaktadırlar. Genlerimizin en azından yüzde 1'inin – ki bu bazı hesaplara göre yüzde 10'u aşmaktadır– başlıca işi hücre bölünmesi zamanını ve işleyişini kontrol etmektir. Bu oranlar belki binlerce değil ama yüzlerce gen anlamına gelmektedir.

Peki, neden bu denli karmaşıklık söz konusudur? Döllenmenin ardından neler olduğunu düşünün. Yaşamınıza tek bir hücre olarak başlarsınız ve sadece birkaç hafta içinde, önemli miktarda retina, kas, sinir, deri ve kan hücreleri içeren ve bir arada uyum içinde çalışan organlardaki milyarlarca hücreye dönüşürsünüz. İşlerin ters gitmesi için oldukça fazla fırsat oluğu açıktır. Bir hayvanın gelişimi tamamen kendi kendini düzenleyen bir sistem özelliği gösterdiğinden ihtimal daha da yükselir: Bir inşa edicinin referans alabileceği ne bir kalıp ne de bir tasarım vardır. Aksine, organizmanın neyin doğru olduğunu anlamak için rehber olarak kullanacağı tek şey, bir milyar yıllık tecrübedir.

Parçaların koordinasyonu, her hücreye komşularının ne yapmakta olduğunu ve vücudun geri kalanında hadiselerin nasıl seyrettiğini anlatan binlerce farklı sinyalle gerçekleştirilir. Hücrelerin bölünmesi, ancak DNA kopyalanmasının ve hataların taranıp elenmesinin ardından ve çeşitli kontrol noktalarının gözden geçirildiği kesinleştiğinde mümkün olur. Bütün hayvanlarda, hücre bölünmesi yirmi kadar temel genle organize edilir (bunların çoğu bitkilerde de aynı işi yapmaktadır). Ancak bu sayının on katından daha fazla sayıdaki gen de süreci kontrol altında tutan dengeleme ve frenleme işlerinden sorumludur.

Bu süreçte iş gören frenlerin teknik adı *tümör baskılayıcılar*dır. Bu genlerin asli görevleri, vücut daha çok sayıda hücreye hazırlıklı olmadığı ya da bölünmeye hazırlanan ana hücre içinde işler pek yolunda gitmediği zamanlarda hücrenin iki hücre verecek şekilde bölünmesini engellemektir. Bu genlerden biri mutasyona uğradığında hücre içindeki işlevsel bir proteinin üretimi durur; yani balata yanmıştır ve hücre bölünmesi devam edip gider.

Tümör baskılayıcıların en meşhurları *p53* ve *Rb*'dir. Hepsi olmasa da çoğu tümör baskılayıcılarda meydana gelen mutasyonlar çekinik karakterlidir; bir başka deyişle, kanserin ortaya çıkması için genin her iki kopyası da işlevsiz olmalıdır. Basitçe söylersek, bir kopya yeterlidir, ikincisiyse yedektir. Gerçekten de genlerimizin çoğu böyledir. *Rb* ise bu duruma açık bir istisna teşkil etmektedir. Çünkü dört milyon çocuktan yaklaşık birini etkileyen ve 15 yaşına

dek gözlenen tüm kanser çeşitlerinin yüzde 3'ünden sorumlu olan göz kanseri retinoblastoma vakalarının yarısında kanser kalıtımsal gözükmektedir. Daha beteri, ailesel retinoblastoma genellikle baskın karakterli aktarılır; kanserin gözlendiği vakalarda her iki göz birbirinden bağımsız tümörlerden etkilenmektedir. Benzer bir durum, meme kanserine duyarlılığın başlıca genleri olan *BRCA1* ve *BRCA2* için de geçerlidir.

Meşhur kanser bilimci Alfred Knudson 1971'de bu olguya bir açıklama getirmiştir. O tarihten bu yana Knudson varsayımı, artan kanser oranının yaşla ilişkisini tanımlayan genel bir kuramın en önemli unsuru olagelmiştir. Bu varsayıma göre, hücrenin kanserli hale dönüşmesi için en az iki kez "vurulması" gerekir. Tek bir mutasyon yeterli değildir; genin her iki kopyasının da işlevsizleşmesi gerekir ve böyle bir şeyin erken yaşlarda meydana gelmesi neredeyse imkânsızdır. Bununla birlikte, eğer birey doğduğunda tüm hücrelerinde bir mutant kopya bulunuyorsa, kanserin ortaya çıkması için tek bir mutasyonun gerçekleşmesi yeterli olacaktır. *Rb* geninin tek bir kötü kopyasını alan çocuklarda ikinci mutasyonun olması neredeyse kaçınılmazdır. Bu gerçekleştiğinde de, gözde bir tümör oluşmaya başlar ve lazer ya da başka bir tür mikrocerrahi tedavisi uygulanmadığı takdirde de bu tümör körlüğe yol açar ya da beyne sıçrar.

Buna karşın, ailesel olmayan, sadece ilgili bireyde gelişen türden retinoblastomaya sahip bireylerse kendi yaşam süreleri esnasında *Rb*'si iki kez mutasyona uğramış bahtsızlardır. Diğer onlarca tümör baskılayıcıyı da aynı son beklemektedir. Hatta farklı tümör baskılayıcılarında ortaya çıkan iki mutasyon birleşerek kanseri başlatabilir. Yaşlandıkça, yüz milyonlarca hücremizden birinin iki kez "vurulması" ihtimali artmaktadır; böylece, kansere yakalanma ihtimali de artmış olmaktadır. Bu konuda yapabileceğimiz o kadar az şey vardır ki.

Aksın diğer ucunduysa hızlandırıcılar yer alır. Bunlar, normal görevleri hücreleri doğal büyüme ve bölünme döngülerine sokmak olan genlerdir. Teknik olarak proto-onkogen olarak bilinirler. Büyüme faktörleri şeklinde hücre dışından gelen bilgiyi alarak bu sin-

yali, diğer gen ürünlerinin DNA kopyalanmasını ve hücre bölünmesi için gerekli malzemenin düzenlenmesini organize ettiği hücre bölümlerine gönderirler.

Tümör baskılayıcılar gibi bu genler de yaşam için elzemdir. *Proto-onkogen* terimi bu genlerin başlıca işlevinin kansere yol açan genlere yani *onkogenlere* dönüşmek olduğu anlamına gelir. Onkogenler ilk olarak tavuk ve fare virüslerinde keşfedildiğinden ilk zamanlarda, kansere virüslerin yol açtığı yönünde bir kuram ortaya atıldı. Bazı durumlarda –başta rahim ağzı kanserinde– bu doğru olmakla birlikte, genellikle ortaya çıkan bulgu, bu tür vakaların doğal olmayıp, virüslerin *Ras*, *Src* ve *Jnk* gibi isimleri olan normal genlerin etkinleşmiş formlarını laboratuvarda kapmasının bir sonucu olduğudur.

Onkogenler tek başına kanseri tetikleyebilir ancak bu tek başlarına hareket ettikleri anlamına gelmez. Sahip oldukları büyük önem nedeniyle sistem içerisinde çok fazla sayıda bulunurlar ve dolayısıyla bir genin her iki kopyasının birden kaybı herhangi bir sorun yaratmayabilir. Tüm hücrelerinde etkinleşmiş onkogen bulunan fareler tasarlayabiliriz. Böyle farelerde beklenebileceği gibi tümörler de gelişir. Ancak kanserli hale dönüşen hücre sayısı nispeten azdır. Dolayısıyla, diğer "vuruşlar"ın da gerçekleşmesi gerekir. Bununla birlikte, onkogenler ile tümör baskılayıcılar arasında önemli bir fark vardır: Bir proto-onkogeni onkogen haline dönüştürecek mutasyonlar, ilgili geni yıkıma uğratmak yerine onu sürekli etkin halde tutan değişimlerdir.

Zalim protein ürünleri hücre dışından gelen sinyallere artık yanıt vermez ve yapmakta oldukları işi sürekli yapmaya devam ederler. Bu durum, hız sabitleyici sistemin açık konumda takılıp kalmasına ya da gaz pedalının köklenmesine benzer. Neyse ki pek çok değişim, geni sürekli aktif kılmak yerine onun genellikle bozulmasına yol açar. Etkinleştirici mutasyonlar nadir görüldüğünden, sadece küçük bir kısmımız bu yolla kansere yakalanır. Onkogenlerin bir diğer iyi tarafı, oluşturdukları proteinin genellikle anormal şekilli olması ve bundan dolayı da, hayli seçici bir ilaçla proteinin etkinleşmesinin kolaylıkla durdurulabilmesidir.

Kanser genetiğinin üçüncü ayağı, DNA onarımını gerçekleştiren tamirciler ekibidir. Eğer DNA bozulmuşsa, frenler ve hızlandırıcılar için verilen talimatlar da nihayetinde bozulur; pek çok şey de ters gider. Ailesel kolon kanserindeki başlıca gen *DCC1* (Kolon Kanseri 1 tipi Delesyon) birkaç yıl önce keşfedildiğinde onun bir DNA onarım enzimini kodlayan gen olduğu anlaşılmıştı.

Yaşamınız boyunca DNA'nızın başına kötü şeyler gelmektedir. Güneş ışığındaki ultraviyole ışınım yan yana konumdaki T'leri birbirine bağlar. Bu durum düzeltilmezse bir sonraki hücre bölünmesinde kod değişecektir. Benzer şekilde, besin yoluyla vücuda giren her türden toksin, tütün dumanındaki kimyasallar, diğer kanserojen maddeler çifte sarmalın köşesine bucağına ulaşarak onu parçalar ya da kimyasal açıdan değişime uğratırlar. Tamir enzimlerinin bozuk olması hiç de iyi bir şey değildir. Özellikle kalın bağırsak ve memenin bu türden bir soruna açık olması bir muamma olmakla birlikte, ilerlemiş kanserlerin pek çoğunda DNA onarımı işi hasar görmektedir. Ne yazık ki, hiçbir ilaç bozulan enzimlerin yerini tutamaz ve bu nedenle de kanser biyologları, meseleyi kökünden halletmekten ziyade, *DCC* ve *BRCA*'nın yol açtığı sonuçları hafifletmek durumunda kalırlar.

Bu üç temel bileşenin herhangi birinin mutasyonunun kanser oluşturmaya yeteceği şeklinde bir izlenim de bırakmak istemiyorum. Mevcut görüş, bu tür mutasyonların tümör oluşumuna giden uzun süreci başlatmak için gerekli oldukları yönündedir. Başlangıçta yavaş yavaş ama giderek artan ve sonunda da çığ gibi büyüyerek kendine has özelliklere sahip olan olgun bir tümör hücresi, vücudumuzdaki normal hücrelere çok az benzer. Bir tümör fiilen gözlendiği zaman, vücudun geri kalanının taktığı prangalardan kurtulduğu ilk andaki halinden son derece farklıdır. Büyük kromozom bölümleri yitirilmiş ya da iki katına çıkmış veyahut onlarca hatta yüzlerce gen mutasyona uğramış olabilir.

Tümörün içinde Darwin tipi yoğun bir mücadele devam etmektedir. Kanser hücresinin üreme hızını artıran herhangi bir yeni mutasyon, bu hücrenin diğer hücrelerden daha çabuk çoğalmasıyla sonuçlanmaktadır. Aslına bakarsanız, bir kanser hücresinin çekir-

değı bencil DNA hadisesinin en uç halidir. Tümör başlatan bu tek hücrenin on yıllık bir süre zarfında soyundan gelenlerin sayısı, 100 bin yıl önce modern insan toplumlarının temelini atan ilk üreme hücrelerinden türeyenlerinkinden daha çok olacaktır. Richard Dawkins'in diliyle söylersek, tümör hücreleri nihai replikatörlerdir. Eğer varoluşun tek nedeni üremek ise, siz iyisi mi bir kanser hücresi olun.

Ancak bu strateji sonuç itibarıyla kendi ayağına kurşun sıkan bir stratejidir. Organizmalar kanser hücrelerini baskılamak için karmaşık mekanizmalar evrimleştirmişlerdir zira kısa vadede üremek, uzun vadede hayatta kalmanın çıkarına kesinlikle hizmet etmemektedir. Bir hücre topluluğu bencil bir varlık olmayıp çeşitli parçaların uyumlu bir şekilde çalıştığı bir birlikteliktir. Bunun, dişleri ve pençeleri kanlı doğa metaforu şeklinde kendini gösteren popüler evrim imgesinden çok daha ikna edici ve doğru olduğunu düşünüyorum.

Ailesel Meme Kanseri

Hastalıktan etkilenmiş bir kadının kız kardeşleri ve kızları açısından, ailesel olarak meme kanserine yakalanma riski toplumun geri kalanından sadece yüzde 10 kadar artmaktadır. Bu oranın beşte biri de iki gene, *BRCA1* ve *BRCA2*'ye atfedilmektedir. Bu genlerden herhangi birinin kötü bir kopyasına kalıtımla sahip olan kadınlardaki yaşam boyu rahim ve meme kanseri riski yüzde 85'in üzerindedir. Bu durumda iki genden her biri yaklaşık 100 vakanın 1 tanesinden sorumludur. Hastalığın bulunduğu bir ailenin üyesiyseniz bu, endişe duymanız gereken bir durumdur. Bu, aynı zamanda meme kanserinin yüzde 97'sinin bilinen bir genetik temeli olmadığı anlamına gelir.

En az on farklı gendeki mutasyonların ailesel meme kanserinin özel biçimlerini ortaya çıkardığını söyleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu genlerde varlığı bilinen binlerce mutasyon bulunmakla birlikte, bunlardan nispeten yaygın olan bir avuç kadarı aile içinde seyreden hastalığın çoğunu izah etmektedir. Örneğin, *CHEK2* genindeki pek de nadir olmayan bir tek nükleotidlik kopuşun sonuçları zararlı olmakla birlikte *BRCA*'larınki kadar kötü

değildir ve riski belki de en fazla iki kat artıracaktır. Bu mutasyonu taşıyor olsanız bile zarar görmeme ihtimaliniz hayli yüksektir. Diğer mutasyonlarsa oldukça nadir olup sadece çok kısıtlı sayıda bireyde bulunur. Bu genlerin kodladığı proteinlerin pek çoğu mekanik bir yapı içinde birlikte iş görerek *genom kararsızlığı* denen şeyi engeller. Hücre tamircileri doğru çalışmadığındaysa, kromozomlar bir süre sonra ya parçalara ayrılır ya da uygunsuz şekilde bölünürler. Sonuçta anormal büyüme ya da kanserle karşı karşıya kalınır.

Meme kanserine duyarlılık alellerinin insan popülasyonunun yüzde 2'si civarında seyreden, nispeten yüksek oranını en iyi, genetik sürüklenme ile izah ediyoruz. Yüz bin insandan biri, hatta daha fazlası, genomdaki diğer tüm genlerde olduğu gibi *BRCA1* ya da *BRCA2*'de veyahut gruptaki henüz keşfedilmemiş tümör baskılayıcılarında gerçekleşmiş yeni bir mutasyonla dünyaya gelmektedir. Bu bireylerin kansere olan yatkınlığı, kendilerinde oluşturmak yerine mutasyonu kalıtım yoluyla ebeveynlerinden alan kişilerinkiyle aynıdır. Hastalığın ortaya geç çıkması göz önüne alındığında, bu insanların da başkaları gibi geniş ailelere sahip olamamaları ve normal yaşam sürememeleri için hiçbir sebep yoktur. Sonuç olarak, mutasyonlar fazla zarar vermeden gen havuzunda dolanıp duracaklar, bunlardan bazıları da daha yaygın olacak şekilde sürüklenecekledir.

Doğa, bu tür mutasyonların hepsini saf dışı bırakmayacaktır zira yaşamın erken dönemlerinde etkilerini gösteren ve daha fazla yaşamı sekteye uğratan mutasyonların yarattığı daha ciddi sorunlarla uğraşmak durumundadır. Yakın zaman öncesine değin, meme kanserine yatkınlığa neden olan mutasyonların çoğu halk sağlığı üzerinde çok etkili değildi. Günümüzdeyse kadınlar daha uzun yaşadıklarından ve östrojene yaşam boyu daha fazla maruz kaldıklarından, mutasyonlar meme kanseri sıklığının artmasında daha belirleyici olmaktadır. Yeni yerleşimlerin az sayıda insanla oluşturulması durumunda, kurucu erkek ya da kadınlardan birkaçı bir yatkınlık aleli taşıyorsa, bu alelin sıklığı, Aşkenaz Yahudileri'nde *BRCA1* örneğinde gördüğümüz sıklıklara kolaylıkla ulaşmaktadır. Bu durum popülasyonun genetiğinin normal bir sonucudur; hiçbir şekilde kanser genlerine ya da Yahudi yaşam alışkanlıklarına has bir özellik değildir.

Büyüme Faktörleri ve Popülasyonlara Yönelik Riskler

Şimdi meme kanserinin ailesel olarak seyretmediği, vakaların çok büyük bölümünü oluşturan durumlara dönelim ve yine genlerin işe karışıp karışmadığı sorusunu soralım. Dünyanın her tarafındaki araştırma grupları on yılı aşkın bir süredir bu soruna farklı açılardan yaklaşmaktadır. Bilgiye dayalı tahminler yürütmekte ve umut vaat eden ipuçlarını takip etmektedirler. 2005 yılında böylesi 20 grup bir araya gelerek kaynaklarını birleştirme kararı aldı. Çoğunluğu beyaz ırktan 30.000'i aşkın meme kanseri vakasından elde edilen sonuçlar tutarlılık açısından incelendi.

Ortaya çıkan sonuç bir parça hayal kırıklığı yarattı. En iyi sonuçların alınması beklenen dokuz genden sadece ikisi kanser riskiyle tutarlı bir ilişki gösteriyordu. En tatminkâr sonucuysa kadınların yaklaşık dörtte birinde meme kanserine karşı ılımlı bir koruma sağlayan *CASP8* geninin bir varyantı verdi. Bu gen DNA'da bir bozulma algılandığında hücreleri intihara yönlendirmektedir. Çoğu kadının genetik varyasyonun daha yaygın bir şeklini taşıması yüzünden artan bir kanser riskine maruz kaldığı mevcut ortamda, koruyucu varyantın daha az yaygın form olmasının şu ana kadar bilinen tek örneği budur.

Diğer gen, önemli bir büyüme faktörü olan *Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta*'yı (kısaca *TGFβ*) kodlamaktadır. Bu gen öncelikle, meme gelişimi için gerekli olan bir gendir. Tümörlerin erken gelişimine karşı koymakla birlikte, gelişip yerleşmeleri ardından tümörlerin saldırgan şekilde büyümesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu durumda, genin "kötü" kopyası taşıyıcılardaki kanser riskini yüzde 7 civarında artırırken iki kötü kopyaya sahip kadınlarda bu oran yüzde 17'ye çıkmaktadır. Bu alelin sıklığı popülasyonda düşüktür –ancak çok da düşük değil– ve kadınların yaklaşık yarısı bu risk faktörünü taşımaktadır.

Aşağı yukarı aynı sıralarda İngiltere, Cambridge'deki bir grup farklı bir yaklaşımı denemekteydi. 4400 hasta ve bire bir aynı yaştaki 4400 sağlıklı kadından oluşan örneklemlerinde çok daha

fazla sayıda geni incelemeye karar vermişlerdi. Tek başına bir gen önemli bir risk etkeni olarak görünmüyordu. Bununla birlikte, her an suça karışmaya hazır çete üyelerini andıran iki gen kümesinin varlığına işaret eden bir eğilim belirlediler. Suçu kimin işlediğini söylemek son derece güç olmasına karşın, çetenin elinde dumanı tüten bir silah vardır.

Gruplardan biri hücrelerin ne zaman ve hangi sıklıkla bölüneceğinin düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu genlerin farklı biçimlerinin bir şekilde kanser riskine katkıda bulunduğunu tasavvur etmek çok da güç değil. Diğer grup ise steroid hormon metabolizmasında iş görmekte. Bu ilginç bir durum zira çetenin lideri, östrojen reseptörü *ESR1*. Hatırlarsanız *menarş*'ın (ilk menstrüasyon) giderek daha erken yaşanması ve menopoza daha geç girilmesi –her ikisi de günümüzde kadınlarda östrojen düzeyi değişimlerine yol açmaktadır– son yirmi otuz yılda hastalık riski artışının temel sebebi olarak düşünülmektedir. Eğer östrojene maruz kalmayı azaltan genetik varyantlar varsa, bunların meme kanserini engelleme yönünde iş gördüklerini söylemek akla yatkın olacaktır.

Bu gelişmeleri takiben, 2007'ye gelindiğinde, konu üstünde birlikte çalışan grup, genomun tamamını tarayarak altı aday daha belirledi. Bunlardan birkaçı ilk anda hiçbir anlam ifade etmiyordu (hele biri bilinen herhangi bir genle hiç alakası olmayan tuhaf bir şeydi). Ancak içlerinden üçü hücre içindeki hormon kaynaklı sinyallerin iletilmesinde farklılık yaratma potansiyeli taşımaktadır.

Bunlardan en önemli olanıysa *FGFR2*'dir ve bu gen Fibroblast Büyüme Faktörü için bir reseptör üretmektedir. Adından da anlaşıldığı gibi bu protein normalde deri hücresi oluşumunu destekler. Bazı meme kanserlerinde *FGFR2*'nin sayısı genomda artış göstermektedir ve genin farklı parçalarının bir araya gelmesiyle oluşan farklı şekle sahip proteinlerin verimliliklerinde değişiklikler olduğunu işaret eden kanıtlar vardır. Görünen o ki kadınların beşte ikisi bu gene, genin kimi yerlerinde gen ifadesini etkileyen değişimlerle birlikte sahiptir –bu değişimler genin ne miktarda üretileceği ya da birbirine nasıl tutturulacağına ilişkindir– ve bu kadınların meme kanserine yakalanma ihtimali daha yüksektir.

Yaşamlarının bir noktasında meme kanserine yakalanacak tüm kadınların neredeyse yarısında *FGFR2*'nin "kötü" aleli bulunacaktır ve dörtte birinde her iki alel de kötü cinsten olacaktır.

ABD'de gerçekleştirilen büyük çaplı bir araştırma, hastalığa ailesel olarak sahip olmayan, menopoz sonrası döneme girmiş kadınlarda da aynı şeyin söz konusu olduğunu göstermiştir. O halde bu tek gen, genel popülasyondaki genetik meme kanseri riskinin yedide birinden sorumludur. Bu oran oldukça fazlaymış gibi görünebilir ancak bu hastalığın çoğunlukla seyrek vuku bulduğunu ve sebebinin genetik değişkenlik olmadığını akılda tutalım. Bir başka deyişle, hemen gidip tetkikler yaptırmanıza hiç gerek yok. *FGFR2* tek başına bir gösterge değildir ve taşıyıcıların büyük çoğunluğu asla meme kanserine yakalanmayacaklardır. Aslında, altı yeni genin çalışılmasından elde edilen kanıtlar, ailesel meme kanserlerindeki artan riskin sadece yüzde 5'lik bir kısmını (*BRCA* genlerinin izah ettiği yüzde 10'luk kısma ek olarak) açıklamaktadır.

Benzer etki seviyesine sahip başka bir genin keşfedilebilme ihtimali hayli düşüktür. Son derece sınırlı etkilere sahip ya da ancak birkaç kişide bulunabilecek eğilim yaratan yüzlerce faktörün genomun farklı bölgelerine dağılmış şekilde yer alması çok daha mümkündür. Her kadında muhtemelen bunlardan bir kısmı bulunmaktadır, ancak kanser riskini artıran ya da bastıran şey genomun bütünüdür. Tabii buna yaşam biçiminden kaynaklanan faktörleri ve tesadüfleri de eklemek lazım.

Farmakogenetik ve Meme Kanseri

Pek çok hekim kansere yol açan genleri bulmak yerine, bireyin kanser tedavisine verdiği yanıtta aracı olan genlere odaklanmamız gerektiğini savunacaktır. Geleneksel kanser tedavileri bölünmekte olan hücrelere balyozla müdahale etme gibi bir yol izlemekteydiler. Radyasyon DNA'yı parçalara ayırır ve bölünmekte olan hücreler bunları tekrar birleştirmekte epey zorlanır. Eski tür kemoterapi ilaçlarıysa genellikle DNA kopyalanmasını durdurarak iş görürler. Bu tedavi yöntemleri saç kaybına, bulantı ve kusmaya ve diğer yan

etkilere neden olurlar zira vücuttaki bazı hücre tipleri normal yaşam akışının bir parçası olarak her zaman bölünmektedirler; özgül olmayan kanser tedavilerinden bunlar da etkilenir.

Buna karşın yeni nesil ilaçlar, sadece kanser hücrelerini hedef alacak şekilde tasarlanmışlardır. Hücre yüzeyindeki reseptör proteinlerin işlerini engellemek, kanser hücreleri içindeki iletişim yollarını altüst etmek ve onları intihara yönlendirmek ya da büyümekte olan tümörlere kan akışını engellemek gibi işler yaparlar. Çoğu durumda, ilaçların nasıl çalıştıkları tam olarak belli değildir ve vücudun diğer yerlerinde gözlenen "hedef dışı" etkiler sebebiyle etkinliği yüksek kimi ilaçların klinik uygulamaları başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

İnsan genom dizisinin ilk taslağının çıkarılmasından bu yana geçen birkaç yılda genomik tıbbın neyi ne kadar başardığı, Barack Obama'nın Birleşik Devletler Senatosu'na sunduğu yasanın başlığından anlaşılabilir. 2006 tarihli Genomik ve Kişiselleştirilmiş Tıp Yasası (S-3822) genom biliminin klinik pratiğe geçirilmesini hızlandıracak birkaç girişimi ve büyük miktarda maddi destek sağlanmasını öneriyordu. Bu çabaların, er ya da geç, bireyin toplumsal ve çevresel koşullarına duyarlı ve aynı zamanda her hastanın özgün genetiğine uygun hale getirileceği öngörülmektedir.

Her yıl hastanelerde 100.000'i aşkın hasta ilaçlara verilen olumsuz yanıtlar sebebiyle hayatını yitirmektedir. Örneğin, çocuk akut lenfoblastik lösemi vakalarının yüzde 85'i 6-MP adı verilen ilaçla tedavi edilebilmektedir. Ne yazık ki, on çocuktan biri *TMPT* geninin değişik bir formuna sahiptir ve böyle çocuklar da ilacı metabolize edemezler. Bu bilgiye sahip olmaları durumunda hekimler dozu düşürerek olumsuz yanıtın oluşmasını engelleyebilirler ve böylece her yıl binlerce çocuk gerekli yardımı almış olur. Bu tür kişiye özgü tıbbın yaygın biçimde uygulanışını kim görmek istemez ki?

Günümüzde kanser tedavisi biyopsi örneklerinin sergilediği moleküler özelliklere zaten odaklanmış durumdadır. FGFR2, bireyin vücudunda kanser hücrelerinin nelere yanıt verdiğinin ipuçlarını sağlayan pek çok reseptörden sadece biridir. Önemli biyo-belirteçlerden diğer ikisiyse Epidermal Büyüme Faktörü HER2 ve östrojen reseptörlerinin bileşenlerini meydana getiren ER'dir.

Bütün ilerlemiş meme kanserlerinin dörtte birinde HER2 fazlasıyla üretilir ve bu da hastalığın nüksetmesine dolayısıyla da ölüm oranlarında artışa neden olmaktadır. Genentech'in bir molekülün, reseptöre bağlanarak onu etkisizleştirmesi yoluyla bizzat HER2'yi etkisiz kılması tıbbi biyoteknolojinin elde ettiği ilk başarılardan biridir. Herceptin markasıyla piyasaya sürülen ilaç Trastuzumab, vücudunuzun enfeksiyonlarla mücadelede kullandığıyla aynı türden, ancak değiştirilmiş bir antikordur.

Tedavi sürecinin maliyeti 70.000 doları geçmektedir. Bu nedenle sağlık çalışanları, erken dönem kanser tedavisinde ilacı kullanma konusunda şimdiye kadar pek istekli olmamışlardır. Ancak erken dönemlerdeki müdahalenin son derece etkili olduğunu gösteren bulgular da hızla artmaktadır; sadece insanların hayatta kalması açısından değil, son dönem hastalarına harcanan yıllık yüz milyonlarca doların tasarrufu da mümkündür. Bu nedenle ilaç endüstrisi, HER2'yi ve pek çok kanser tipinde öne çıkan benzer reseptörleri etkisizleştirecek yeni ilaçları geliştirmek için hummalı bir çalışmanın içindedir. GSK'nın Tykerb'i, AstraZeneca'nın Zactima'sı, Novartis'in Gleevec'i ve Genentech'in Tarceva'sı önümüzdeki yıllarda görmeyi beklediğimiz, tirozin-kinaz inhibitörleri denen ilaçlardan sadece birkaçıdır.

Östrojene duyarlı kanserlerle mücadelede uzun süredir tercih edilen kemoterapi ilacı tamoksifendir. Bu bileşik ilk kez 1960'larda doğum kontrol hapı olarak kullanılması düşüncesiyle geliştirilmişti. Farelerde işe yaramasına karşın, kadınlarda ovulasyonu canlandırdığı ortaya çıkmıştı ki bu, doğum kontrol hapından pek de beklenen bir şey değildi. İleri çalışmalar bu ilacın meme dokusunda östrojeni etkin şekilde bastırdığını gösterdi. Sonuç itibarıyla, hormonun östrojen reseptörü-pozitif kanser hücrelerinin büyümesini tetikleme yeteneğini durduran harika bir ilaç elde edilmişti.

Tamoksifenin yarattığı kimi sorunları aşabilen –tamoksifenin rahim ve endometriyal kanserlerinin ortaya çıkma ihtimalini artırdığı da bilinmektedir– yeni nesil Seçici Östrojen Reseptör Modifikatörleri piyasa sürülmektedir. Eli Lilly, raloksifen diye bilinen benzer bir ilaç geliştirmiş ve Evista adıyla piyasaya sürmüştür. Meme kanserinin nüksetme oranını da etkin biçimde azaltı-

yor görünen bu ilacın yan etkileri de bulunmamaktadır. Bu ilaç, tamoksifeni parçalayarak kimi hastalarda düşük etkiye neden olan yaygın bir enzim tipi CYP2D6'dan da etkilenmemektedir.

Genom uzmanları yolun sonunda bizleri, kanserin *mikrodizileme analizi* diye bilinen yeni bir teknolojiyle tanımlanması sayesinde hekimlerin kanserin moleküler imzasına dayanarak kişiye özel reçeteler hazırlayacakları günlerin beklediğini söylüyorlar. Bunun altında yatan fikir, yüzlerce genin profilinin çıkarılmasının şu an incelenen birkaç genin sağladığından çok daha belirleyici olma olasılığıdır. Bu olasılık için günümüzde yüz milyonlarca dolar harcanmaktadır, ancak yine de bu teknolojinin beklentileri karşılayıp karşılamayacağı belirsizdir. Şu an, bu yaklaşımın düşük seviyeli kanserlerde uygulanması sınırlı kabul görmektedir ki zaten bu tür kanserlerde ilaç tedavisi her geçen gün geliştirilmektedir.

Kanserin Herceptin gibi ilaçlara direnç geliştirdiği durumlarda gereken ilave tedaviler açısından da bu yeni yaklaşım bir kılavuz olma potansiyeline sahiptir. İnsanoğlu hücrelerin kontrolsüz büyümelerini önlemek için ilaçlar kullandığında, hücreler de ilaç müdahalesini kesintiye uğratacak mutasyonlar biriktirerek silahlanma yarışına girer. Bu durumun ortaya çıkabileceği pek çok yol vardır zira hücrelerin içinde çok sayıda sinyal iletim yolağı bulunur. Normal hücrelerin aksine, kanser hücreleri olması gerektiği gibi davranmayı umursamazlar; sadece hayatta kalmak ve bölünmek istemektedirler. Klinik tedavi uzmanları, genlerin tamamına bakarak yalnızca yolundan çıkan süreçleri hedefleyebilmeyi ummaktadır.

Genler Bizde Niye Kanser Yapar?

Doğal seçilim neden kanser gelişimi ya da ilerlemesiyle ilişkili bütün genlerin koruyucu versiyonlarının insan popülasyonunda yaygın formlar şeklinde bulunmasını sağlayamamıştır? Bu sorunun yanıtının, modern genetik yapımız ile tür olarak tarihimiz boyunca elde etmemiz gereken ideal insan genetik yapısı arasındaki dengesizliğe iyi bir örnek teşkil etmesi kuvvetle muhtemeldir.

Diğer primatlarla karşılaştırıldığında, insanda en hızlı evrimleşmiş özelliklerden biri dişi üremesidir. Menstruasyon zamanı ve

döngüsü ile emzirmeye hazırlık gibi hormon kontrolü altındaki süreçler birkaç yüz bin yıl önce büyük değişime uğradılar. Bu durumun hormon üretimiyle ilgili genlere etkiyen binlerce kuşaklık bir seçilim dönemiyle ilişkili olduğu hemen hemen kesindir.

Radikal Darwinci tıbbın savunucuları muhtemeldir ki meme kanserinin genomik çatışmanın bir örneği şeklinde ele alınmasının, daha iyi bir çıkış noktası olacağını söyleyeceklerdir. Onlara göre, bütün organizmalar sahip olacakları yavru sayısını azami derecede artırma çabasında olduklarından, genç kızlarda östrojenin daha erken yaşlarda üretilmesine yol açan mutasyonlar ilk âdet zamanını öne çekme eğiliminde olacak ve böylece erken hamileliğin önünün açılmasıyla, doğuracakları çocuk sayısı artacaktır. Bununla birlikte, yetişkinliklerinde meme kanserine yakalanma ihtimalleri daha yüksek olduğu için, zıt yönde işleyen bir negatif seçilim de söz konusu olacak ve sonuç itibarıyla ergenliği onlu yaşların ortalarında başlatan bir dengeyi ifade eden bir uzlaşı durumu ortaya çıkacaktır.

Böylesi bir savın yanlış tarafı nedir? Erken yaşta çocuk doğurmanın, doğrudan yaşam boyunca daha çok sayıda yavruya sahip olunacağı anlamına gelmeyeceğini tespit ederek işe başlayalım; böyle olduğu durumlarda bile, çocukların daha "uyumlu" olacaklarının garantisi yoktur. Doğum ağırlığı, bebek ölümü oranı ve bebek sağlığının önemli bir göstergesidir ve annenin sağlık durumuyla doğrudan ilişkilidir. İlk âdet genellikle, kız çocuğunun vücudundaki yağ seviyesinin yüzde 17'ye ulaşması sonrasında görülür ve âdet düzeni de büyüme ve beslenmeye bağımlıdır. İnsan evrimi süresince erken yaşta anne olma ile uzun vadeli uyum arasında ne tür bir ilişkilenmenin olmuş olabileceğini kimse bilmemektedir.

İkincisi, meme kanseri büyük oranda menopoz sonrası görülen bir hastalıktır ki bunun anlamı kanserin kadınları doğurganlık yaşından sonra etkilediği ve dolayısıyla da çocuk sahibi olma bakımından bir elenmeye tabi tutulmadığıdır. Annesinin genç yaşta ölmesinin bir çocuğa fayda sağlamayacağı aşikârdır. Yine, yeteri kadar zaman verildiğinde, çocuk sahibi olmayı küçücük yüzdelerle etkileyen genetik farklılıkların doğa tarafından elekten geçirildiğini de biliyoruz. Yani yaşamın geç dönemlerinde kanseri tetikleyen

alellere karşı seçilim olmadığını söylemiyorum. Söylemek istediğim şey, bir savı sağlam bir şekilde temellendirmek için, üstünkörü ortaya atmaktan ziyade çok daha dikkatli deneyimsel gözlemin ve matematiksel muhakemenin gerektiğidir.

Meme kanserinin ortaya çıkış sıklığı erken hamileliğin olası faydalarını dengeleyecek denli yüksek mi seyretmişti? Bunu bilmek hemen hemen imkânsız ve pek de olası değil. Uzlaşı niteliğinde herhangi bir sav kaba bir basitleştirmeden öteye geçmez. Östrojen birbiriyle ilişkilenmiş yüzlerce süreci kontrol etmektedir; ilk âdet dönemi ve menopoz, ölüm oranı ve sağlık risklerinin de ötesinde, üreme stratejilerinin ve primat ömür uzunluğunun çarpıcı şekilde yeniden biçimlendiği bir arka plan çerçevesinde değişmektedir. Birkaç yüz bin yıl, genomun bir tür dengeye ulaşması için son derece kısa bir süredir.

Emin olabileceğimiz şeyler ise östrojen üretimini etkileyen genetik değişkenliğin bulunduğu, bu değişkenliğin insanın tarihi boyunca seçilime tabi olduğu ve meme kanseriyle herhangi bir ilişkilenmenin de muhtemelen tesadüf eseri ortaya çıktığıdır. Bir de buna modern toplum kaynaklı tüm değişimleri ilave edelim –çocukluktaki harika beslenme biçimi, 13-19 yaş arası hamileliğin kültürel bir tabu olması, yaygınlaşmış obezite, çekirdek aileler ve sosyal ilişki biçimleri üzerindeki baskılar, ömür uzunluğu–; geçmişteki değişkenliğin yarattığı her şey şimdi tamamen altüst olmuş durumdadır. Yakın zamanda gerçekleşecek bir denge beklentisine girmeyin. Genetik risk faktörlerinin yok olup gitmesini de ummayın.

Madem bu doğal seçilim olayı bu kadar etkili, insan ölüm oranının beşte birine karşılık gelen kanser niye bu kadar yaygındır şeklinde sorulabilecek birkaç naif ancak haklı sorunun cevaplarının da verilmesi gerekiyor. Niye kanser genleri diye bir şey olmak durumunda? Evrim süreci neden bu genlerle ilgili hiçbir şey yapmadı? Bu sorulara pat diye verebileceğim bir cevabım yok. Söyleyebileceğim tek şey, hücre bölünmesi çok karmaşık olduğu için işlerin ters gitmesine yol açacak çok fırsatın bulunduğu ve çok sayıda kanser vakasının görülmesinin çağımıza has bir olgu olduğudur. Şimdi ge-

lin bu bölümde gördüğümüz, meseleyi daha iyi kavramamızı sağlayacak dikkat çekici olguların üzerinden tekrar geçelim.

Birincisi, "kanser geni" terimi en hafif tabirle yanıltıcı ve kesinlikle uygun olmayan bir tanımlamadır. Bir nedenden dolayı işlevi kanser yapmak olan genler bulunduğunu ima eder. Bu, virüsler ve bakterilerin varlık sebebinin sadece acı ve ıstırap vermek olduğunu söylemekle aynı şeydir. Gerçekte ise, genomun tamamen hayati ve iyi unsurları olan yüzlerce gen mutasyona uğrayarak talihsiz bir şekilde kanser oluşumuna katkıda bulunmaktadır. En sinsi mutasyonlar, işlevleri DNA'yı onararak genomu korumak olan genlerde gerçekleşir. Bu genler işlevsizleştiğinde, genom çökmeye başlar ve hücreler organizmadaki görevlerine yönelik kontrolü yitirirler.

Her insanda bu genlerin birkaç tanesinde mutasyon vardır. Ancak hücre bölünmesi çok farklı yollarla kontrol edilebildiğinden bu durum çok da önemli değildir; en azından, yaşam boyunca hücrelerimizde ortaya çıkan yeni mutasyonlar birikerek bu mekanizmalar engellenmediği sürece. Kimin kansere yakalanacağının büyük oranda şansa bağlı olmasının nedeni budur: Kimin talihsizce, vücudunun üstesinden gelemeyeceği kötü mutasyon kombinasyonlarına sahip olacağı tamamıyla bir rastlantı meselesidir.

İkincisi, kanser konusunda genleri suçlamamamız gerekir: En büyük tehdit açık ara çevresel faktörlerden gelmektedir. Sigara içmek ya da içilen ortamlarda bulunmak, yeşil yapraklı sebzeler yememeniz, öğle vakti güneşlenmek, erken ergenlikle birleşen ertelenmiş bir hamilelik, işte gerçek suçlular bunlar. Tüm bunlara ilişkin bir şeyler yapmak mümkün, ama hayatın gerçekleri de genellikle araya girer ve çoğumuz sosyalleşmenin verdiği keyifler, sağlıklı görünümler ya da bağımsız bir kariyer elde etme uğruna Faustvari bir anlaşma yaparak bir parça kanser riskini göze alırız. Bununla birlikte, çevresel faktörlerin en büyüğü olan yaşlanmak konusunda elimiz kolumuz tam anlamıyla bağlıdır.

Kanserin temel nedeni genomumuzla kültürümüz arasındaki uyumsuzluktur. Apansızın, birkaç kuşaklık bir sürede, insan ömrü 20 yıl uzamıştır. Elli yaşına dek son derece önemsiz etkileri bulunan ve bu etkileri doğal seçilimin gözüne çarpmayacak denli de kü-

çük olan gizli kalmış genetik eğilim faktörleri artık açığa çıkmıştır. Bu varyantlar yaşlı ölümlerinin belki de dörtte birini izah etmektedir, ancak şimdiye dek insanlık tarihinde önemli rolleri olmamıştır.

Üçüncüsü, belirli genleri hedef gösterdiğimiz vakalar, ailesel olarak ortaya çıkıyor gibi görünen kanserin bile küçük bir bölümüne karşılık gelmektedir. *BRCA1* ve *BRCA2* en bilinen iki eğilim yaratıcı gendir. Bu genlerden birindeki bir mutasyonu kalıtım yoluyla edinmiş bir kadınsanız, yaşam boyu meme kanserine yakalanma olasılığınız yüksektir. Bu tip mutasyonlardan yüzlercesi insan gen havuzunda yer alır ve bunların çoğu oldukça nadirdir. Yine de bazılarının belli popülasyonlardaki görülme sıklığı yüzde 1-2 gibi yüksek değerlerdedir. Bununla birlikte, mutasyonlar ailesel meme kanserlerinin sadece onda birini izah ederler ki bu da tüm meme kanserlerinin onda biri demektir. Genetikçiler şu sıralarda, kanser oluşumuna neden olan mutasyonları taşıyan birkaç geni daha açığa çıkarmaktadır. Uzun lafın kısası, hangi genlerin meme kanserinin çoğunluğunu ya da bir diğer kanser tipini açıklayabileceğini bilmiyoruz.

Aslına bakılırsa, genlerin nasıl iş gördüklerini anlayacağımız iyi bir modele de sahip değiliz. Knudson'un iki-vuruş varsayımı oldukça iyi bir başlama noktası olarak iş görmüştür. Ana fikir, kanserin başlaması için en az iki mutasyona ihtiyacınız olduğudur. Eğer bir tanesini anne ya da babanızdan zaten almışsanız kötü bir başlangıç yapmışsınız demektir zira yaşamınız süresince sadece bir mutasyon daha yeterli olacaktır. İlk mutasyon kanser yapmaya yetmeyeceğinden gen havuzunda gezinip duracak ve kanser görülme sıklığını çok küçük miktarda artırmış ve kanserin ailesel seyrine en az düzeyde katkı yapmış olacaktır. Muhtemelen, bu tür mutasyonlara sahip yüzlerce gen vardır ve bu genlerin her birinde yüzlerce farklı mutasyon yer alır; bu mutasyonların her biri de kansere yakalanma eğilimini çok az yükseltmektedir. Er ya da geç bunların büyük çoğunluğunu olmasa da önemli bir bölümünü keşfetmiş olacağız, ancak sonuç itibarıyla bunun fayda sağlayacağı da şüphelidir.

Burada tartışmış olmamamıza karşın, çoğu kansere yatkınlık durumu, kanserin ilk kez belirdiği durumdan ziyade, başlangıçtaki

doku bozulmasından olgun tümöre dek uzanan süreçte neler olduğuyla ilgilidir. Kanser hücrelerinin *metastaz* (vücutta bir yerden diğerine geçme) potansiyeli, *damarlanma* (kan damarlarını kendilerine çekip habisliği destekleme) yetenekleri ve bağışıklık sisteminin erken dönemdeki kanseri saptayıp onunla başa çıkma kapasitesi bütünüyle genlerimizin etkisi altındadır. Psikolojik ve beslenme durumumuz da bu noktada önemli bir role sahiptir.

Bütün bunları bir araya getirdiğimizde kaçınılmaz olarak ortaya çıkan sonuç, son derece karmaşık yapılı bir bela ile uğraşmakta olduğumuzdur. Bilim insanlarının yeni bir kanser geni tanımladığını zaman zaman bildirmek gazete ve televizyonların elbette hoşuna giden bir şeydir. Bizim bunlara bakarak vardığımız sonuç, gözlerin mavi olmasına ya da erkekte kelliğe yol açan genler türü bir şeyin bulunduğudur: Bu gen size anne ya da babanızdan kalıtım yoluyla geçmişse kanser olacağınız ve kanseri hâlâ öngörememizin nedeni de bu genleri henüz bulamamış olmamızdır. Hakikat ise başka türlüdür.

3

Pek de Tutumlu Olmayan Diyabet Genleri

jackie ve ella Gelecek yüzyıla ulaşmadan dünya nüfusunun üçte biri diyabetli olabilir ve bu, hemen herkesi etkileyecek bir durumdur.

diyabetin patolojisi Diyabetin başlıca iki biçimi vardır ve her ikisi de insülinle sağlanan, kandaki glikoz kontrolünün kaybedilmesinden kaynaklanır.

tip 1 diyabet Diyabetin nadir görülen biçimidir ve bir çocuğun vücudunun insülin üreten pankreas hücrelerini bizzat yok etmesinden kaynaklanır.

salgın bir genetik hastalık Hazır yiyeceklerle beslenme ve hareketsiz yaşam aşırı kilo artışına neden olarak diyabet riskini tetikler.

obezitenin genetiği Bir kişinin ortalamadan daha kilolu olup olmayacağını etkileyen yüzlerce gen vardır.

tip 2 diyabet Yakın zamanda, beyaz ve açık tenli olanlarda diyabete yol açan kimi aleller tanımlanmıştır, ancak insan gen havuzundaki koruyucu nitelikteki varyantlar yavaş da olsa bu allelerin yerlerini almaktadır.

tutumlu genler varsayımının çürütülmesi Diyabetin, açlık durumunda karbonhidratların hızla sindirilmesini sağlayan aleller tarafından meydana getirildiğine ilişkin savlar geçerliliğini yitirmektedir.

dengesizlik ve metabolik sendrom Genetik mirasımızı, çağın beslenme biçimleri ve baskılarla başa çıkabilme yeteneğinin sınırlarına dayandırmış bulunuyoruz.

Jackie ve Ella

Diyabet halk sağlığı açısından bir nevi küresel ısınmadır. Bu öylesine bir krizdir ki, karşı konulamaz bir raddeye varmasına ramak kalmış bir çaresizliğin tezahürü olarak, kelimenin tam anlamıyla milyarlarca insanın hayatını etkileyecektir. Sebepleri hakkında hayli bilgimizin olduğu bu hastalıktan nasıl korunacağımızı da biliyor sayılırız. Ancak elimizin kolumuzun bağlandığı bir nokta var ki o da dünya nüfusunun dörtte biri ila üçte biri arasındaki bir kısmının birkaç kuşak içinde diyabetli olacağıdır. Bu oranlar Kuzey Amerika ve Avrupa için geçerli olsa da gelişmekte olan ülkeler de hızla arayı kapatıyor. Hazır yiyeceklere ve hareketsiz yaşam biçimlerine kayış öylesine yaygınlaşmıştır ki en fakir ülkelerde bile gıdayla ilgili başlıca sorun olan yetersiz beslenmenin yerini yakın zamanda obezite ve buna bağlı sorunlar alacaktır.

Aynı zamanda diyabet herkese eşit davranan bir ölüm sebebidir. Genç ya da yaşlı, erkek ya da kadın, zengin ya da yoksul, siyah ya da beyaz, zayıf ya da şişman: Herkes risk altındadır. Meşhur diyabetliler arasında her meslekten insanlar vardır ve hastalığın sadece aşırı kiloluların başına gelen bir illet olduğu yönündeki popüler algıya aykırı düşen kimi sürpriz isimler sayılabilir. Spencer Tracy, Mary Tyler Moore ve Halle Berry, oyunculardan oluşan uzun bir listesinin başını çeken isimlerdir. Menachem Begin, Enver Sedat ve Mihail Gorbaçov'un yanı sıra Howard Hughes ve işe bakın ki, McDonald's'ın kurucusu Ray Kroc da diyabetliydi.

Tıpkı milyonlarca sıradan insanın yaptığı gibi bu kişiler de hastalığın neden olduğu gündelik sıkıntı ve eziyetlerin üstesinden gelerek son derece üretken bir yaşam sürdürmüşlerdir. Ancak çoğu durumda hastalık otoritesini son anlarda hissettirmektedir. Yirminci yüzyılın en etkili iki Afrika kökenli Amerikalı'sının kısa hayat hikâyeleri durumu özetlemektedir.

Jackie Robinson profesyonel sporlardaki ten rengi engelini ortadan kaldıran kişiydi. Georgia taşrasında doğmuş ve California, Pasadena'da bekâr annesi tarafından büyütülmüştür. Çocukken önyargılı davranışlara fazlasıyla maruz kalmış, ancak yine de acı

dolu hayat derslerini "Hepimiz özgür kalıncaya dek bu ülkede hiçbir Amerikalı özgür değildir," şeklindeki olumlu söyleme dönüştürmeyi başarmıştı. Dört spor dalında şeref arması kazanmasına rağmen parasızlık yüzünden UCLA'yi bırakmak zorunda kalmış ve orduya katılmıştır. Ordudaki yaşantısı da askeri mahkemeye verilmesi ve hemen sonrasında da otobüsün arka tarafında oturmayı zorunlu kılan ırk temelli hakaretlere karşı çıkması –Rosa Parks'ın bu konuyla ilgili ünlü protestosundan tam 11 yıl önce– nedeniyle terhis edilmesiyle kısa sürmüştür. Beysbol Siyahi Ligi'nde geçirdiği bir sezonun ardından Brooklyn Dodgers'ın başkanı tarafından fark edilir ve devler ligine davet edilir. 15 Nisan 1947'de Açılış Günü'ndeki ilk maçında dörtte sıfır yapar, topa ilk kez ancak bir hafta sonra yirmi birinci denemesinde vurabilir, ancak nihayetinde Yılın Çaylağı onurunu elde eder. Birkaç yıl sonra En Değerli Oyuncu seçilir ve sonunda da adını Onur Listesi'ne yazdırır. Toplamda 0,311 vuruş ortalamasına sahip, olağanüstü bir koşucu ve on yıllık kariyeri boyunca sorgusuz ikinci kale bekçisi olan Jackie Robinson, oyunun gidişatını değiştiren biri olmasaydı bile döneminin en büyüklerinden biri olurdu.

Jackie'nin hayatı, oyunculuk günlerini geride bırakmasından sadece 15 yıl sonra, 53 yaşındayken kalp hastalığı sebebiyle trajik biçimde son buldu. Bu nispeten kısa yaşamı başka insanlara kapıların açılabilmesine adanmıştı; NAACP (Siyahları Geliştirme Ulusal Derneği) adına çalışmış, işadamı kimliğiyle de özellikle düşük gelirliler için ev inşa eden bir şirket kurmuştu. Beysbolu bıraktıktan sonraki yıllarda neredeyse tamamen kör oldu, kronik kalp sorunları da çevik ve sağlıklı bedeninden geriye pek bir şey bırakmadı. Yeni bir sporcu kuşağı için meşaleyi taşırken bir yandan da gündelik hayatta uğradığı hakaretlerin getirdiği yükün, Jackie'nin gücünü tükettiğini söylemek herhalde yanlış olmaz

Asıl yük, yavaş ama emin adımlarla retinasının ve kalp kasının hücrelerini yıkıp tüketen kandaki aşırı glikozdan kaynaklanıyordu. Elbette stres de her şeyin üzerine tuz biber ekiyordu. Bir yandan atardamar duvarlarında yağ birikmesi diğer yandan da yüksek tansiyon kalbe daha fazla yük binmesi anlamına gelir. **Jackie Ro-**

binson'un da ölümünden birkaç yıl önce başına geldiği gibi, hali hazırda bir kalp krizi geçirmiş diyabet hastaları çok büyük risk altındadır. Jackie Robinson ne doymuş yağların ve tütün tüketiminin etkileri konusundaki bilgimize sahipti ne de diyabeti büyük bir sorun olmaktan çıkaran günümüz ilaçlarına erişebilirdi.

Ella Fitzgerald'ın hikâyesi benzer şekilde ilham verici, diyabetle mücadelesi de bir o kadar kahredicidir. Bir zamanlar Ella için "Müzik ondan taşar. Caddede yürürken ardından notalar dökülür," denmiştir. Elli yıllık müzik yaşantısında adı skat* ile özdeşleşmiş, eşlik ettiği büyük orkestralardaki bakır nefeslilerden ödünç alınmışa benzeyen, efsanevi netlik ve genişlikte özgün bir sese sahipti. On beş yaşında yetim kalmış, ıslahevlerindeki yaygın istismardan başını kurtarmış ve nihayetinde soluğu Harlem sokaklarında almıştı. 1932 yılında, bir amatörler gecesinde keşfedilir ve kendini bir anda cazın önde gelen kadın sanatçısı olarak bulur; efsanevi Savoy Ballroom'un hınca hınç dolu salonunda şarkı söyler ve Count Basie, Duke Ellington, Nat King Cole ve Charlie Parker gibi bütün büyük isimlerle çalışır. Yoksulluğun ve berbat koşulların içine doğmuş utangaç genç kız, eğitimsiz sesini altın çağın en doğaçlama enstrümanlarından birine dönüştürür. Bu ses insanoğlunun hüzne karşı geliştirdiği en güçlü şifalardan da biridir.

Ancak, diyabet tüm merhametsizliğiyle sonunda sahneyi devraldı. Görmesi zayıflamış, dolaşım problemleri vücudunu yiyip tüketmeye başlamıştı. Altmış altı yaşında beş damarı birden bypass edilirken kalp kapakçığı da değiştirildi. Sekiz yıl sonra, devam eden kalp hastalığı bacak damarlarının yaşam kaynağını kuruttu ve bu nedenle her iki bacağı da kesildi. 1996'da, 81 yaşındaki Ella Fitzgerald'ın kalbi diyabetin yarattığı komplikasyonlar sonucunda durdu. Bugün, kurduğu hayır kurumu, tıpkı Jackie Robinson'unki gibi, mirasını devam ettirmektedir. Kurum, çocukların eğitim görebilmesi için çabalamakta, müzik sevgisini teşvik etmekte, ihtiyacı olanlara sağlık hizmeti, yiyecek ve barınak sağlamakta ve diyabetin yol açtığı göz ve kalp hastalıklarına ilişkin tıbbi araştırmaları desteklemektedir.

---

* Caz müziğinde bir tür doğaçlama vokal tekniği.

Diyabetin Patolojisi

Günümüzde *Diabetes mellitus*'un genel bir semptomla, kronik yüksek kan şekeriyle tanımlanan bir hastalıklar bütünü olduğu kabul edilmektedir. Yunanca ve Latinceden gelen bu ad kabaca "balla geçen" şeklinde çevrilebilir ve bir diyabetlinin idrarının tatlı olduğu anlamına gelmektedir. İngiliz hekim Thomas Willis'in bunu nasıl ortaya koyduğunu bilmiyorum. Belki de idrarın tadılması 17. yüzyılda yaygın bir uygulamaydı.

Hekimler bir zamanlar bu hastalığı çocuk, genç erişkin ve gebelik diyabetleri şeklinde bildiğimiz üç gruba ayırmaktaydı. Günümüzde pek çok obez çocuk erişkinliğe 13 ila 19 yaşlarında ulaştığından, bu tanımlar artık kullanımdan kalkarak yerlerini *insülin-bağımlı* ve *insülin-bağımlı olmayan diabetes mellitus* (*IDDM* ve *NIDDM*) terimlerine bırakmışlardır. Karmaşıklıktan kurtulmak için de bunlara tip 1 ve tip 2 veya daha basit halleriyle, T1D ve T2D diyeceğiz. Gebelik diyabeti hamile kadınları etkilemektedir ve T2D'nin özel bir sınıfı olarak ele alınabilir; neyse ki çocuk dünyaya getirildikten sonra ortadan kalkar.

İki diyabetten daha yaygın olanı açık ara T2D'dir. Şu an 20 milyonu aşkın Amerikalı'da ve dünya ölçeğinde 170 milyon insanda görülmektedir. 40 milyon Amerikalının da diyabetin eşiğinde olduğu ve hastalığın tam gelişmiş haline yakalanma riski taşıdığı düşünülmektedir. Bunun aksine T1D'nin, popülasyonun yüzde 1'inden çok daha küçük seyreden nispeten sabit bir yaygınlık düzeyi bulunmaktadır. Hatta çok az sayıda çevresel etkenin bir çocuğun T1D'ye sahip olma ihtimalini artırdığından şüphelenilmektedir. Buna karşın, T2D çok büyük oranda çağımızın beslenme ve yaşam biçimlerinin bir ürünüdür.

İki diyabet biçimi arasındaki temel fark hipergliseminin (yüksek kan şekerinin) nasıl ortaya çıktığına ilişkindir. Yemek yediğimizde, besin hızla yıkılarak şekerler, özellikle de şekerin yapıtaşı olan glikoz meydana gelir. Vücudun başlıca enerji kaynağı budur. Üniversite seviyesinde biyokimya dersi almış olanlar glikozun, karbonhidratın dolambaçlı metabolik yollarla yıkılması sonucunda

oluştuğunu büyük bir eziyet çekerek de olsa öğrenmiştir. Koyun ve inekler besinlerini günlerce midelerinde tutarak geviş getirdiklerinden şekerler yavaşça oluşturulur. Ancak diğer memeliler glikoz seviyesinin gün boyunca oldukça sabit kalmasına olanak tanıyan son derece evrimleşmiş bir yola sahiptir. Karmaşık ve birbirinden farklı besinleri bu yol sayesinde işler, bahçede otlamak yerine fiyakalı lokantalarda dilediğimizi yeriz.

Glikoz seviyeleri asıl olarak insülin hormonuyla düzenlenir. İnsülin vücudunuzdaki yağ ve kas hücrelerine biraz önce yemek yediğinizi ve kan dolaşımına geçen şekerleri çekip çıkarmaya hazır olmaları gerektiğini bildirir. İnsülin görevini yerine getirmezse, glikoz metabolizmasının düzeni bozulur ve kötü şeyler olmaya başlar. T1D'de insülinin çalışmama sebebi bu hormonu üreten hücrelerin tahrip olmuş olmasıdır. T1D tıpkı artrit, lupus ve multipl skleroz gibi otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalıklar arasındaki farklılıklar temelde, bir kişinin bağışıklık sisteminin hangi tip hücreleri imha ettiği ile ilişkilidir. T1D'de, bağışıklık sistemi yalnızca pankreastaki beta hücrelerine saldırmaktadır. Bu hücreler olmadan insülin meydana getirilemez ve glikoz kanda kalır. Buna karşın T2D'de, insülin seviyeleriyle ilgili bir sorun yoktur ancak vücut hormona cevap vermez. Buna, vücudun insüline dirençli olması denmektedir. Mesajı alır ancak buna cevap vermezsiniz.

Özetle, iki diyabet türünün farklı şekillerde tedavi edilmesi gerekir. Tip 1 diyabeti olanlar her gün insülin takviyesi yapmak zorundadır. Takviye genellikle enjeksiyon yoluyla yapılır ve bu da bir süre sonra hayli acı veren bir işleme dönüşür. İlaç şirketleri hormonun ağızdan alınabilen formlarını üretmeye çalışmaktadırlar. Ancak bunlar da en çok ihtiyacın bulunduğu yere, karaciğere ulaşamadan sindirilmektedirler. Uzun vadede, hekimler muhtemelen kök hücre teknolojisini kullanarak sağlıklı beta hücrelerini pankreasa nakledecek bir yol bulduklarında, mesele çözülmüş olacaktır. Tip 2 diyabeti olanlarsa temel itibarıyla kan şekerini düşürmeye yarayan değişik ilaçlarla hastalığı kontrol etmektedirler. Daha iyi bir seçenekse, daha çok spor yapmak, sağlıklı beslenme alışkanlığı edinmek, tütün kullanımını kesmek ve stres seviyesini genel olarak düşürmektir.

Peki, yüksek kan şekeri neden bu denli kötüdür? Yemek yemenin bütün gayesi hücrelere enerji sağlamaksa, hücrelerin şeker içinde yüzmesi neden sorun olsun? **Bu öncelikle, her şeyin kararında güzel olmasıyla ilgili bir durumdur. İyi bir şeyin gereğinden fazlası bazen size zarar verebilir.** Zarar kendini farklı şekillerde gösterir.

En önemli sorunlardan biri de, glikozu özümsemeyen hücrelerin yarattığı dolaylı bir yan etkidir. Kandaki glikoz seviyesi yüksek olmasına karşın, insüline yanıt vermemelerinden ötürü hücreler yeteri kadar şeker alamadıklarında başka bir yakıt kaynağı kullanmak zorunda kalırlar. Bu kaynak da hücrelerdeki yağlar ve proteinlerdir. Ancak yağların yakılması sonucunda *keton* adı verilen asidik ürünler ortaya çıkar. Ortamda çok fazla keton bulunduğunda da kanın pH değeri düşer. Bu değer 7,35'in altına düştüğündeyse vücutta bir asit yağmuru meydana gelir: Ağaçlar ne kadar asit severse vücudumuz da o kadar sever.

Doğrudan etkilere dönecek olursak, sıklıkla ortaya çıkan sorun böbreklerin bozulmasıdır. Böbreklerin görevi kandan süzdükleri toksinleri idrara katarak kanı temizlemektir. Bu sistem ancak uygun ozmotik basınç altında, elektrolit ve şeker dengesine bağlı gerçekleşir. Kanda gereğinden fazla bulunan şekerin idrara karışması gerekir ve sonuçta da aşırı idrar boşaltımı olur ki bu da diyabetin ilk işaretidir. Kaybedilen sıvıların bir şekilde yenilenmesi gerekir; bu da genellikle aşırı sıvı alımıyla (çoğunlukla suyla) yapılır. Aksi takdirde vücut, hücrelerdeki suyu kullanma yoluna gidecektir. Böyle bir su yitiminin beyin hücrelerinde meydana gelmesi durumunda baş dönmesi ve bayılma, hatta kimi uç durumlarda bilinç kaybı söz konusudur.

En nihayetinde bu dengesizlik, böbreklere çok fazla yükün binmesine neden olarak böbreklerin iflasına giden yolu açar. Diyabete bağlı böbrek rahatsızlığı Birleşik Devletler'deki diyaliz ihtiyacının başlıca nedenidir. Patolojik durum bir kez gelişmeye başladı mı, özellikle tansiyon kontrol altına alınmadığında, hızlı biçimde ilerleyebilmektedir.

Diyabete ilişkin ikinci işaret bulanık görmedir. Öncelikle, glikozun sürekli emilimi göz merceğindeki hücrelerin şeklini değişti-

rerek görüşü etkiler. Ancak asıl sorun, retinadaki kan hücrelerinin son derece hassas olmasıdır ve bu hücreler oksijen kaynağını kesen ve sonuçta ölümlerine neden olan tıkanıklıkların oluşumuyla kolaylıkla hasara uğrar. Böylesi bir durumdaysa, yeni kan damarları oluşmaya başlar ve kan retinanın arka tarafına sızar. Bu görüşü öylesine bulandırır ki sonuçta körlük ortaya çıkar. Oluşan semptomları kontrol altına almak için dikkatli adımlar atmadıkları sürece, on beş yılı aşkın süredir şeker hastası olanların yüzde 80'i diyabetik retinopatiden mustarip olacaklardır.

Vücut boyunca uzanan küçük damarlarda gerçekleşen lokal hasarların doğurduğu başka sonuçlar da vardır. Glikoz birikimi damarların kalınlaşmasına ve daralmasına neden olur. Sonuçta da beyinden ziyade vücudun periferinde küçük felçler meydana gelir. Bu durum kanın genel akış düzenini bozar. Oksijen eksikliği çeken sinirler, diyabetik nöropati ilerledikçe, er ya da geç işlevlerini kaybederler. Cinsel iktidarsızlığın yanı sıra uyuşukluk ve ishal, idrar kaçırma ve kas yorgunluğu hastalığın ilerlediğini gösteren yaygın işaretlerdir.

Bu noktadan itibaren işler iyice sarpa sarabilir. Kan akışından tamamen mahrum kalan kollar ve bacaklar erimeye başlar ve hissizleşme nedeniyle kesikler, bereler ve nasırlaşmış bölgeler, kangrenleşmeyle sonuçlanmasalar da, ülsere ve kapanmayan yaralara kolaylıkla dönüşürler. Diyabet, travma kaynaklı olmayan uzuv kesilmelerinin başlıca sebebidir. Kalp de daimi bir kan tedarikine ihtiyaç duyduğundan, kalp yetmezliği yaygın bir durum olarak karşımıza çıkar. Özellikle obez ya da yüksek tansiyonlu hastalarda, kan basıncı arttıkça ateroskleroz riski de artmaktadır. Nihayetinde, kalp hastalığı ve felç tüm diyabet biçimlerinin en ölümcül sonuçlarıdır.

Tip 1 Diyabet

Yaklaşık her 300 çocuktan biri yağsız beslenme gerektiren diyabet biçimi T1D'ye yakalanacaktır. Kimin risk altında olduğunu önceden bilebilecek bir yönteme şu an için sahip değiliz ve hastalı-

ğın ilerlemesini durdurmak için de elimizden bir şey gelmiyor. Öte yandan, kimin tip 1 diyabetli olmayacağını rahatlıkla söyleyebiliriz. Bunun nedeni, bu hastalığı taşıyanların genomunun belli bir yerinde birkaç hastalık belirtecinden birinin bulunmasıdır. İnsan Genomu Projesi hastaların sahip olabileceği diğer birkaç risk faktörünün varlığına da işaret etmektedir.

T1D'nin ailelerdeki dağılımına yüzeysel bir bakış bile hastalığın genetik bileşeni bulunduğunu açıkça göstermektedir. Eğer özdeş ikizlerden biri hastalığı taşıyorsa, diğerinin taşıma ihtimali yüzde 50'den fazladır. Buna karşın, tip 1 diyabetlinin ikiz olmayan erkek ve kız kardeşlerinin T1D'ye yakalanma ihtimali, sadece genlerinin yarısının ortak olmasından ötürü, yirmide birdir. Ancak bu oran, hastalığın popülasyonun tamamındaki yaygınlık oranından 20 kat daha büyüktür.

1980'lerden itibaren, dünyanın değişik yerlerindeki bazı araştırma grupları T1D hastası olanların genomlarındaki ortak noktaları bulmak için yola koyuldular. Bu çaba karmaşık hastalıkta payı olan genleri bulmak bakımından çok uygun düşmüştür; zira gönüllü bir hasta grubu bulunmakta ve çevresel etmenler ya da davranış örüntüsü pek işe karışmıyor görünmektedir. Araştırmayı ailelerin üzerine yoğunlaştıran bir strateji izlendi. Şimdiye dek farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlar, bir düzineden fazla genom bölgesinin T1D ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur ve son birkaç yıl içinde de bu bölgelerin yarısının belli bir genle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tüm bu çabalar şaşırtıcı bir sonuç ortaya çıkarmıştır. T1D vakalarının yaklaşık yarısı tek bir gen kompleksiyle izah edilebilmektedir. Bu kompleks bağışıklık sisteminin başrol oyuncusudur. İnsülin geninin en önemli ikinci etken olmasıysa çok da şaşırtıcı değildir. Bu genin hastalığı tetikleme biçimi beklenmedik olsa da akla yatkındır. Diğer aktörler ise sadece yardımcı oyuncu konumundadırlar; yerlerine başkaları geçebilir ve kendi başlarına pek de önemleri yoktur.

Başlıca risk oluşturan komplekstekı genlere *İnsan Lökosit Antijenleri* (*HLA*) adı verilir. Varlıklarını *Majör Histokompatibilite*

Kompleksi (*MHC*) olarak bilinen yüzlerce genin oluşturduğu bir grubun parçası olarak devam ettirirler. Bu isimlendirmeler bir bağışıklık bilimci açısından eksiksiz tanımlamalar olmakla birlikte, biz bundan sonra HLA ve MHC kısaltmalarını kullanacağız. MHC hem yerine getirdiği işler hem de içerdiği değişkenlik bakımından olağanüstü çeşitlilik arz eden bir gruptur. İlerleyen bölümlerde bu grup tekrar karşımıza çıkacak.

HLA genlerinin insan genomunun en çok değişkenlik gösteren bölümü olduğu düşünülmektedir. Bağışıklık işlevinin yanı sıra MHC, insanların genetik açıdan farklı olup olmadıklarını anlamamıza yardımcı olur. İster inanın ister inanmayın, birbirimizi koklayarak seçiyoruz. Neyse ki çoğumuz bu konuda köpeklerden daha incelikliyiz ancak yapılan çalışmalar, genç erişkinlerin eşlerini farklı MHC'lere sahip kişiler arasından seçtiklerini göstermektedir.

HLA proteinlerini, evinizin duvarlarına örneğin resim çerçevesi asmak için kullanabileceğiniz malzemeler olarak düşünün. Öncelikle bir çivi ve çiviye geçecek farklı büyüklük ve şekillerde kancalar vardır. Çerçeveniz telli olabilir veyahut yapışkan ya da cırt-cırt bantlı olanlara sahipsinizdir. Her nasılsa, ihtiyacınız olan şeylerden biri evinizde bulunmaz. Bu durumda ya idare edersiniz ya da hırdavatçıya giderek sorunu çözersiniz.

HLA proteinlerinin temel olarak yaptığı iş, ufalanmış molekül parçalarını hücrelerinizin dış kısmına asmaktır. Böylece bağışıklık sisteminizin polisleri olan T-hücreleri onları gözden geçirir ve sorun yaratıp yaratmadıklarına ve ne yapılması gerektiğine karar verirler. Kimi virüs ve mikroplar, HLA'nın asma işini güçleştiren şekilleri olan proteinlere sahip olduğundan, bağışıklık sistemini atlatabilirler. Patojenler büyük bir çeşitlilik gösterdiğinden HLA'nın mümkün olduğu kadar çok sayıda karşılık verebileceği bir çeşitliliği arz etmesi gerekir. Ancak elbette her şeyi asıp sergilemeleri de mümkün değildir. Bu nedenle, patojenler ile kolektif bağışıklık sistemimiz arasındaki çekişmeden kaynaklı daimi bir çeşitlilik kaybı söz konusudur. Farklı toplumlarda farklı HLA çeşitleriyle karşılaşılır. Bu durum yakın tarihli farklı bulaşıcı etkenlerin bir ifadesidir.

Doğumdan hemen sonra, hücrelerinizin duvarlarında asılı duran moleküler resimlerden hangilerinin hasara işaret etmediği konusunda bağışıklık sisteminiz karar vermek zorundadır. Diğer bir deyişle, kendi proteinlerinizin hangileri olduğunu bilmek ve onlarla yabancı proteinler arasındaki farklara ilişkin bir hafıza oluşturmak zorundadır. Buna "kendine ait olanı kendinden olmayandan" ayırma denir. Bu adım esnasında bir şeyler ters gittiğinde, bir noktadan sonra vücudunuzun kendine saldırması, bağışıklık sisteminin bakteri ya da yabancı hücrelermişcesine hücrelerinizi imha etmesi muhtemeldir.

T1D'de bağışıklık sistemi bireyin kendi insülinini yabancıymış gibi algılar ve böylece bebeklikten çocukluk çağına geçilirken, pankreastaki insülin yapan beta hücrelerini tahrip etmeye başlar. Bu duruma başlıca iki genetik faktör neden oluyor gibi görünmektedir.

Bunlardan ilkinde, HLA'nız yanlış resim askılarına sahiptir. Şöyle söyleyelim: Kayınvalideniz elinde aile fotoğrafıyla çıkagelir ve fotoğrafı herkesin göreceği şekilde şöminenin üstüne asmanızı ister. Sizse bir türlü fotoğrafı asmak istemezsiniz ve sonsuza dek bunun sonuçlarına katlanırsınız. Beyaz tenli insanlarda DR3/DR4 diye bilinen kombinasyon en beteriyken Asyalılarda ise bu, DR4/DR9 kombinasyonudur. DR4'teki tek bir aminoasidin yerine başkasının gelmesiyle HLA'nın insüline bağlanma yeteneği muhtemeldir ki aksamakta ve dolayısıyla da bağışıklık sistemi insülini doğru düzgün tanıyamamaktadır. Beyaz tenlilerin yüzde 3'ü, biri anneden diğeri de babadan gelmek üzere DR3/DR4 kombinasyonuna sahiptir. Böyle kişilerde T1D'ye yakalanma riski on kat fazladır ve tüm tip 1 diyabetli hastaların yüzde 30'unu bunlar oluşturur. Bu varyantlardan herhangi birine sahip değilseniz, T1D'ye yakalanmanız pek mümkün değildir. Ancak bu riskli kombinasyona sahip olsanız bile bu diyabete mutlaka yakalanacağınız anlamına gelmez.

Bu bağlanma aksaklığının üstesinden daha çok insülin üretip, doğru askılara sahip olsun olmasın HLA'yı, gelişmekte olan bağışıklık sistemine daha çok insülin göstermeye zorlayarak gelinebilmesi mantık dışıdır. Bundan dolayı, ikincil bir risk yaratıcı faktör

insülin geninin kendisidir. İnsandaki insülin geninin gözünün hemen önünde son derece garip, küçük bir DNA tekrar dizisi yer almaktadır. Bu dizinin yüzlerce kopyasına sahip biri daha fazla insülin proteinini, pankreasta değil de tam da önemli olacak bir yerde, timüste üretir. Asıl mesele de buradadır. Timüs, bağışıklık sisteminin denetleme işini yaptığı bir nevi polis karakoludur. Daha çok miktarda insülin burada üretildiğinde, insülinin vücudun "kendisinden" bir parça olarak görülmesi ve vücut tarafından tolere edilmesi ihtimali daha yüksektir. Böylece yaşamın ileriki dönemlerinde, bağışıklık sistemi pankreastaki beta hücrelerine saldırmayacaktır.

Ne yazık ki, beşimizden sadece birinde insülin geninin yüksek tekrarlı formu vardır. Aksine, çoğu insan timüste daha az miktarda insülin üretilmesine yol açan ve tekrar dizisi içermeyen diğer alelin iki kopyasını birden taşıdıklarından ötürü risk altındadır. Sonuç itibarıyla da, tekrar dizisi içeren alel tek bir birey açısından önemli bir fark yaratsa da, popülasyonun tümü göz önüne alındığında, hastalığa karşı duyarlılıkların çok çeşitli olması nedeniyle yeterince bireye koruma sağlamamaktadır.

Kuzey Avrupalıların son birkaç kuşaktır çocuklarının insülin seviyeleriyle farkında olmadan oynamış oldukları görülüyor. İnek sütünden türetilen, büyükbaş hayvan insülini içeren bebek mamaları, insanda kendi insülinini tanıma mekanizmasını bir şekilde engelliyor olabilir. İskandinavya ve Almanya'da gerçekleştirilen çalışmaların mütemadiyen elde ettiği sonuç, üç ayın sonunda memeden kesilen çocukların T1D'ye yakalanma risklerinin hemen hemen iki kat arttığı yönündedir. Muhtemelen mamanın farklı biçimde işlenmesinden ötürü, böyle bir etkiye Kuzey Amerika'da rastlanılmamıştır.

T1D oluşumuyla ilgisi bulunan ve riski yaklaşık iki kat artırmakla birlikte ılımlı etkilere sahip iki gen daha vardır. Bunlar da, HLA'da olduğu gibi, ırklara göre farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Bu genlere, *Yıldız Savaşları*'nda herkesin bayıldığı robotlar R2D2 ve C3PO'yu akla getiren *PTPN22* ve *CTLA4* adları verilmiştir. Aslında her ikisi de karmaşık bir T-hücresi işleyiş mekaniz-

masının parçasıdırlar. Bu hücreler yabancı istilacıları tanıyıp onlara cevap verirken insülin gibi tanıdık moleküllere genellikle dokunmazlar. Ayrıntılar üzerinde hâlâ çalışılıyor olsa da sözü edilen genlerdeki belirli alellerin, insülini tanıyan T-hücrelerinin kandan çekilme olasılığını düşürdüğü saptanmıştır.

Bu bölümü bitirirken beşinci T1D risk geni olan *SUMO4*'e değinmeden geçemeyeceğim. İster inanın ister inanmayın, bu genin bir risk faktörü olarak açıkça ortaya konulduğu tek yer Japonya'dır. Genin adı tamamen tesadüfi olarak bu şekilde konmuş olsa da, Asya'da diyabet genleri için güreşten alınacak pek çok ad olduğunu da tahmin edersiniz. SUMO'nun açılımı, Küçük Ubikuitin-Benzeri Modifikatör (*Small Ubiquitin-Related Modifier*) şeklindedir ve –evet, bildiniz– SUMO proteinleri diğer proteinlerin SUMOlanmasında iş görür. Bu işin T1D ile ilişkisiyse henüz belli değildir.

Salgın Bir Genetik Hastalık

Tip 2 diyabetin bambaşka bir öyküsü vardır. T2D gerçekte salgın bir hastalık haline gelmiştir. Son otuz yıl içinde görülme sıklığı, yüzde 1-2'den yüzde 10'un üzerine kadar çıkmıştır ve endişe verici oranda artmaya devam etmektedir. Genler tek başına bir salgına neden olmaz; bazı çevresel etkenlerin de işe karışması gerekir. Bu etkenin ne olduğunu da hepimiz biliyoruz: Hazır gıdalarla beslenme ve televizyon karşısında koltuğa gömülüp her türlü abur cuburun yendiği hareketsiz bir hayat. Genler, bu işe kasten dahil olmamış suç ortaklarıdır sadece. İnsanların kendi yarattıkları değişimlerin masum kurbanlarıdırlar; normal şartlar altında hiç ilgileri olmayacak bir hastalığa istemeyerek karışmışlardır.

Hiperglisemi ve insülin direnci hakkında istediğimiz kadar konuşabiliriz elbette, ancak T2D açısından meselenin özü metabolizmanın düzenlenmesinin kontrolden çıkmış olmasıdır. Sürekli maruz kaldığımız, besinlerdeki yüksek şeker düzeyleri, vücudun üstesinden gelebileceğinden çok daha fazla insülin üretmesine neden olur. Nihayetinde vücudumuz gereksiz bir yardım çağrısında

bulunarak hormona yanıt vermeyi keser. Modern yaşam, hassas biçimde evrimleşmiş bir denetim ve dengeleme sistemini, tamponlama kapasitesinin sınırlarına dek itmiş durumdadır. Genetik açıdan daha az tamponlanmış bir durumda olan talihsizler, gelişmekte olan diyabet karşısında da daha savunmasızdırlar.

Dolayısıyla şunu söyleyebiliriz: Genler bu işin içinde. Ancak etmen olarak değil kolaylaştırıcı olarak. Ne yaptıklarını anlamak istiyorsak şu üç soruyu yanıtlamamız gerekiyor. Birincisi; neden bazılarımız daha çok yeme eğilimindedir? İkincisi; aşırı yeme neden bazılarında kolayca obeziteye yol açmaktadır? Üçüncüsü; kilo alışı ile T2D arasında ne tür bir ilişki bulunur, T2D oluşumuna katkıda bulunan, obeziteden bağımsız genler var mıdır?

Kilo alışının nasıl kontrolden çıkabildiğini anlamak çok güç değil. Vücuda giren ve harcanan kalori miktarları oranındaki küçük bir değişim zamanla kilo alımına neden olur. Günümüzde, 40 yaşındaki bir erkeğin neredeyse istisnasız olarak on kilo kadar fazlası vardır. Yani bu kişi, okulu bitirdikten sonra her yıl ortalama yarım kilo almıştır. Bu da haftada 10 gram demektir. Bir kutu kolada kaç gram şeker var? Kuramsal açıdan, yolluk olarak içtiğiniz son birayı ya da haftalık grup toplantınızda yediğiniz kurabiyeyi kestiğinizde sorun ortadan kalkacaktır.

İş arkadaşımızın şeker kavanozundan şeker aşırdığımızda, çalışma odamıza yürüyerek gitmekle meselenin hallolacağını düşünürüz. En azından Avrupalılar her sabah evlerinin önünden arabalarına binmek yerine tramvaya kadar yürümeyi alışkanlık edinmişlerdir. Eğer kalorilerin birikmesiyle bel çevreniz gün geçtikçe kalınlaşıyorsa, haftada üç kez yaptığınız yarım saatlik sporun çok da fazla kilo vermenizi sağlamaması tuhaf görünüyor.

Burada, diğer faktörlerin de işe karışıyor olması lazım. Bu faktörlerden başlıcası, çoğu insanın 20'li yaşlarında hareketsiz yaşam biçimine geçmesidir. İşlerin dışarıda bedenen değil de bilgisayar başında yapıldığı modern iktisadi düzende bu durum özellikle görülmektedir. Denklemin yemek yemeyle ilgili kısmını çoğumuz bir şekilde halletse de, pek çoğumuz spor yapmak için zaman ayırmamaktadır.

Bir diğer faktör de sosyoekonomik temellidir: Obezitenin düşük gelirliler arasında çok daha büyük bir sorun olduğu açıktır. Yüz yıllık bir zaman içerisinde durum tersine dönmüş gibidir. Gelişmekte olan ülkelerde gereksiz kilo artışı yetersiz beslenmeden çok daha önemli bir sorun haline gelmiştir. Suçun failleri özsaygı meseleleri ve hazır yiyeceklerdir. Kendinizi değersiz hissettiğinizde kilo vermek ne yazık ki çok güçtür; çekici ve enerji dolu insanları başarılı olarak gördüğünüzde değersizlik hissinin hâkim olduğu bir olumsuzluk döngüsü yeniden gelip çatar. Perhiz yapmak hiçbir zaman sorunu bir anda çözmez ve egzersiz programları da ilk haftalarda herhangi bir sonuç alamadan sadece sizi yormakla kalır. Vazgeçmek o kadar kolaydır ki.

Bir yandan da McDonald's, Taco Bell ve Bojangles gibi lokanta zincirleri size, sadece birkaç kuruş fazlasına daha büyük, ucuz ve lezzetli yiyecekler vaat eder. Maddi açıdan baktığınızda da kalorili, enerji yüklü burgerler, tavuk parçaları ve meşrubatlar –hepsi de bir şekilde işlenmiş mısır anlamına gelir– aslında yememiz gereken South Beach* yiyeceklerinden üç kat ekonomiktir. Sosisli çörek ve kahveden ibaret bir kahvaltı için birkaç dolar vermek iyi bir alışveriş gibi görünmektedir. Dört kişilik bir ailenin bu lokanta zincirlerinden birinde yiyeceği yemeğin bedeli nadiren 30 doları aşar, ancak besinsel açıdan iyi dengelenmiş ve taze baharatlarla süslenmiş bir Martha Stewart *Living* mönüsünün size maliyeti 50 doların üstünde olacaktır. Bir diğer önemli husus da ek işle, çocukların ihtiyaçlarıyla ve televizyonun önüne kurulmak gibi basit bir arzuyla dolmuş hayatlarda zamanın değerli olmasıdır.

Aslında tüm yiyecek kültürümüz hızlı tüketim üzerine kurulmuştur. Michael Pollan'ın büyüleyici ve ürkütücü kitabı *The Omnivore's Dilemma*, Amerikan gıda ekonomisinin mısırın sanayileştirilmesiyle başlayan yeniden biçimlenişini incelemektedir. Pollan bu konuda bize Nixon'ın tarım bakanı Earl Dutz'u işaret etmektedir. Dutz'un izlediği politikalar, mısır üretim fazlasını Kansas'taki yem fabrikaları ve Ortabatı'daki yaş öğütme tesislerine yönlendirerek tahıl tanesinden binlerce çeşit şişelenmiş glikoz üreten devasa bir ekonomi yaratmıştır.

---

* Son yıllarda popülerlik kazanmış bir diyet türü.

Her yaz Büyük Ovalar'da, on milyarlarca dolarlık devlet sübvansiyonuyla oluşmuş mısır okyanuslarının nihai sonucu, kelimenin tam anlamıyla, günümüzün banliyö sakinlerinin kalınlaşmış bel çevreleri ve tıkalı damarlardır. En ağır biçimde etkilenenler de sosyoekonomik besin zincirinin en altındakilerdir. Bir daha hazır yiyecek mönüsü aldığınızda fiyatını ikiyle çarpın ve aradaki farkı da, kalp hastalıkları tedavisinde yapılan ve doğal addettiğimiz milyarlarca dolarlık harcamayı karşılamak için ödediğiniz sigorta primine ekleyin.

Her türlü cazibesine karşın, aşırı kalori alımına vereceğimiz yanıtın oluşturulması konusunda genlerimizin de söyleyecekleri vardır. Yavru kedi gibi yiyen şişmanları hepimiz biliriz ve istedikleri her şeyi yedikleri halde küçük beden kıyafetlere sığıverenlere kıskançlıkla karışık saygı duyarız. Hindi bacağını midelerine adeta kürekle yuvarlarken çatlayan devasa şişmanların resmedildiği çizgi filmler bir yana, hastalıklı şekilde obez olanlar yeme alışkanlıklarının olduğu kadar, genetik piyangoyu çeken deneyimsiz elin de kurbanıdırlar.

Obezitenin Genetiği

Genlerin kilo almayı etkilediğinden kuşku duyan birinin mutant obez fareleri göz önüne alması yeterli olacaktır. Bu fareler, aslında normal olup 1950'de bir laboratuvar kolonisinde kendiliğinden ortaya çıkan bir mutasyonu taşıyan bireyden türetilmişlerdir. Mutasyonun her iki kopyasına sahip hayvanlar gerçekten de iridir ve değişikliğe uğramış genin sadece tek bir kötü kopyasını taşıyan kardeşlerinden dört ya da beş kata kadar büyük olabilmektedirler. Öylesine iridirler ki derilerinin sarkık katları arasında kardeşleri gözden yitebilir. İştahlarını kontrol edemedikleri ve sürekli yedikleri için bu hale gelirler.

Obez adı verilen bu mutasyonun peptit hormonu leptini kodlayan bir geni susturduğu 1990'ların ortasında keşfedilmiştir. Leptin, doyduğumuz algılandığında, beynin yemeyi durdurmak için kullandığı başlıca sinyallerden biridir. Beynin en önemli parçası

hipotalamus yerine getirdiği diğer görevlerin yanı sıra doyma merkezi olarak da bilinir. Bir başka deyişle, tabakta yemek kalmadığı için yemek yemeyi kesmiyoruz; durmamız gereken zamanın geldiğini söyleyen hassas algılayıcılara sahip olduğumuz için yemeyi kesiyoruz. Bu algılayıcılar bozulduğunda sürekli yeriz ve bunun sonu da muhakkak obeziteye varır.

İlaç endüstrisinin sözüm ona devlerinin bu keşif karşısında nasıl da sevinçten havalara uçtuğunu tahmin edebilirsiniz. Hiç şüphesiz, leptinin ilaç haline getirilmesi Fhen-Pen'in trajik biçimde bıraktığı boşluğu dolduran, kilo vermek için her derde deva bir ilacın yaratıldığı anlamına gelirdi. Ne yazık ki, obezlerin vücutlarında leptin düzeyi normal kiloya sahip olanlara göre daha yüksektir ki bu da leptine direnç geliştirmiş oldukları anlamına gelir. Hastalık seviyesinde obezliğin görüldüğü ailelerin küçük bir kısmında, tıpkı farede olduğu gibi, leptin geni parça kaybına uğramıştır. Ancak bu gen, genel anlamda insanlardaki obezitede ancak çok küçük bir role sahip gibidir.

Kilo alımının kontrolünde üç çeşit ilaç grubunun etkili olduğu görünmektedir: İştah baskılayıcılar, karbonhidrat engelleyiciler ve yağ yakıcılar. Fen-Phen iştah baskılayıcı bir ilaçtır ve başka ilaçlar gibi, hipotalamusta serotonin aracılığıyla sinir hücreleri arasındaki sinyal iletimini azaltır. Beklenildiği üzere bu ilaçların, kalbe zarar verme dahil pek çok yan etkisi vardır. Dolayısıyla bu ilaçların kullanımı bütünüyle sizin sorumluluğunuzda olacaktır.

Konuyla ilgilenen fizyolog sayısı arttıkça, iştahın düzenlenmesi daha da karmaşıklaşmaktadır. Karmaşık bir sinyal ağı sayesinde her şey denge halinde tutulmaktadır. Böylece obezite ya da anoreksiyle sonlanabilecek uç noktalardaki yeme alışkanlıkları engellenebilir. Enerji ve glikoz miktarlarının normal ölçülerde devam etmesini sağlayan hormonlar Noel Baba'nın geyikleri gibi sıralanabilir: Leptin ve visfatin, adinopektin ve omentin, ghrelin ve resistin, oksintomodulin ve amilin. Peptit YY, glikoz-bağımlı insülinotropik polipeptit ve glukagon-benzeri peptitler de cabası. Bütün bunların günlük ritimlerle –uyurken iştahımızın bastırılması gerekir– ve nasıl hissettiğimizle bütünleşik bir halde olmaları gerekir.

Bu etkileşimler ağının on milyonlarca yıllık primat evrimi boyunca da neredeyse hiç değişmeden kaldığı muhtemeldir ancak bu ağ, önce insan bedeninin boyutlarındaki çarpıcı büyüme ve şimdilerde de beslenme alışkanlığındaki radikal değişimin neden olduğu çifte darbeyle baş etmek zorunda kalmıştır. Sürekli şekerli yiyeceklerle karşılaşmasından dolayı sistemin kafasının karışmasında, doğal dengenin altüst olmasında şaşılacak yan yoktur; modern yaşam genomun dengesini bozmaktadır.

Bu küçük irdelemede bile kilo alımını etkilemesi olası 20 kadar genden bahsettik. Bu genlerin her biri, genomda, değişkenliğin olması durumunda yaygın obeziteye neden olacak yerler için birer adaydır. Sindirim, yağ depolanması, enerji yakımı ya da temel metabolizmadan bahsetmedik bile. Bunları da göz önüne aldığımızda liste yüzü aşkın geni içerecektir.

Geçen yıllar içinde yapılan çalışmalar sonucunda insan genomunda obeziteye yol açtığı düşünülen 250'den fazla bölge saptanmıştır, ancak suçlu genler ortaya çıkarılmış değildir. Bu çalışmalar tek başlarına çok büyük önemlere sahip değildir ve çoğu da bizi bir yere götürmemektedir. Ancak, bir bütün olarak bakıldıklarında, kilo alımı için mutlaka bir genoma ihtiyaç olduğunu söyleyen açık bir gerçeği ifade ederler.

Bir başka deyişle, obeziteye yol açan bir gen hatta birkaç gen olduğu düşüncesini tamamen bir kenara bırakmamız gerekiyor. Aksine, vücut ağırlığının düzenlenmesine ilişkin yüzlerce genetik varyant olduğu kavramını benimsememiz şart. Kaçınılmaz olarak da kimi bireyler onları hastalığa eğilimli kılan kombinasyonlara sahiptir.

Bu kavramı, "Ergen Genom" başlıklı 1. Bölüm'de bir benzeşimle tanımlamıştık; çoğunlukla şirketlerin başarısızlığa uğramalarının sebebi yetersiz bir yönetim kurulu başkanından ziyade çok sayıda doğal uyuşmazlığın birikmesidir. Her şirkette mutlaka boşanmakta olan, isyankâr çocuklarıyla uğraşan, ekibinin zararı pahasına kendi isteklerinin peşinde koşan ya da bilgisayar yazılımının son sürümüyle mücadele eden çalışanlar vardır. Baskıyı bir parça değiştirdiğinizde o zamana dek sorunsuzca çalışan bir grup

bir anda işlevsizleşebilir. Buna benzer bir durum yaygın obezite için de geçerlidir.

Hangisinin obeziteyle ilişkisi olduğunu görmek için genomdaki yüz binlerce yerin rasgele gözden geçirilmesi sonucunda keşfedilen şey nedir? Çarpıcı sonuçlardan biri, çoğu insan toplumlarında *FTO* denen bir genin kimin aşırı kilolu olacağı konusunda söyleyecek çok şeyi bulunduğudur. Erişkinlerin yüzde 16'sı *FTO* geninin belirli bir alelinin iki kopyasına sahiptir ve bu bireyler obeziteye normalden bir buçuk kat daha yatkındır. Öte yandan, erişkinlerin yüzde 36'sını oluşturan ve başka bir alelin her iki kopyasını taşıyan bireylerin obez olma ihtimali neredeyse yarı yarıya düşüktür. Bu kişiler ortalama 2,5 kilo daha zayıftır. On üç farklı çalışmada incelenen toplam 40.000 kişi üzerinden bu sonuca ulaşılmıştır. Dolayısıyla, sonuç büyük bir kuşkuya yer bırakmayacak denli sağlamdır. İşin şaşırtıcı tarafı, genin, çocukların henüz yeme ve spor yapma alışkanlıklarını kendi başlarına oluşturmadıkları 7 yaşından önce etkili olmaya başlamasıdır. Bu elbette ileri yaşlarına dek bu konuda ellerinden bir şey gelmeyeceği anlamına gelmez ancak daha doğduklarında ellerine kötü kâğıtlar dağıtılmıştır.

Ne yazık ki, *FTO*'nun ne iş yaptığı, bu işi nerede yaptığı ya da onun farklı biçimlerinin neden farklı sonuçlar ürettiğine ilişkin şu ana dek neredeyse hiçbir fikrimiz bulunmuyor. Elbette bilim insanları çok geçmeden bu konuyu açıklığa kavuşturacaklardır, ancak bu, modern genetiğin hayal kırıklığı yaratan yanlarından biridir. Tıpkı akaryakıt fiyatlarının artışında olduğu gibi, genellikle sorunun ne olduğunu görebiliriz, ancak çözmek için elimizden gelen bir şey de yoktur.

Böyle bir duruma ilişkin bir diğer örnekse *INSIG2* genidir. Obeziteye özgü bir genin bulunduğunu bildiren makaleyi okuduğumda ilk düşündüğüm şey, araştırmacıların alaycı bir espri anlayışı olduğu ve araştırmalara parasal kaynak sağlayan kuruluşlara karşı korkusuz bir tutum takındıklarıydı. Genler ve hastalıklar arasında son derece anlamlı ilişkilere işaret eden pek çok bulgunun aslında yanlış ipuçları olabildiği ortadayken, geninize "anlamsız"* çağrışı-

* [İng.] Insignificant: Değersiz, anlamsız.

mı yapan bir isim vermek bela aramaktan başka şey olmasa gerek. Ancak *INSIG2* gerçekte *Insulin-induced gene 2* adlı genin kısaltmasından başka bir şey değildir. Bu genin kodladığı protein, yağ asitlerinin ve kolesterolün sentezinde iş görmektedir ve bu da obeziteyle ilişkili bir şey arıyorsanız açıktır ki, anlamlı bir bulgudur.

Bu genin işlevinde değişiklik yaratan gerçek DNA değişimleri henüz bulunamamıştır. Bununla birlikte, Atlantik'in her iki yakasında birkaç bin beyaz tenliyi ve Afrika kökenli Amerikalıyı ele alan üç farklı çalışmaya göre, daha az yaygınlıktaki alelin iki versiyonuna sahip olan yüzde 10'luk kesimin obez olma ihtimali daha yüksektir. İncelenen tüm popülasyonlarda, risk yaratan varyant alellerin yaklaşık üçte biriyle nispeten sabit bir yaygınlığa sahiptir. Buna karşın bu varyantın, hiçbir popülasyonda kilo artışını tetiklememesi ilginçtir. Obeziteyle ilişkili alel öyle görünüyor ki çok eskidir. Bu alel, yeryüzüne yayılmalarından ve tarıma geçmelerinden önce de insanlarda vardı. Koruyucu tip alel ise daha yakın tarihlidir ve kilo almaya daha az eğilimli bir genetik yapıyı evrimleştirmekte olduğumuzu ifade etmektedir.

PC1 olarak da bilinen *ENPP1* geni, diyabet oluşumuna dahil olduğu düşünülen genleri bulmayı amaçlayan bir araştırmada ortaya çıkmıştır. İnsülin reseptörüne bağlanarak onu kapatan bir proteini kodlamaktadır. İnsülin reseptörünü, arabanızdaki havalandırma sistemini çalıştırmanızı sağlayan ana kontrol düğmesi olarak farz ederseniz, *ENPP1* de bir parça daha kontrol olanağı veren, hava menfezi üzerindeki topuzumsu yapı olarak kabul edilebilir. Hücre biyolojisi, gerekli olmasalar da var olduklarında yaşamınızı kolaylaştıran bu tür yapılarla doludur.

ENPP1'in insandaki yaygın bir formunda, proteinin insüline bağlanma biçimini etkileyen farklı bir amino asit yer almaktadır. Pankreas, karaciğer ve yağ hücreleri gibi belirli dokularda protein üretimini etkileyen başka aleller de bulunmaktadır. Bu tür farklı formların insülin direnci gelişimini, böylece de diyabete yatkınlığı etkileyebileceği akla gelebilir; nitekim durum da öyle gibidir. Bununla birlikte, bu farklı formların taşıyıcılarını obeziteye yatkın kıldıkları da ortaya çıkmıştır. Beyaz tenlilerde, çok fazla olmasa

da, belli bir fark yaratacak düzeydedir: Japonlarla yapılan bir çalışmadaysa herhangi bir etki tespit edilmemiştir. Bu durum hastalık genetiği açısından yaygın bir olguya dikkat çekmektedir: Bir genin değişik bir biçiminin sorun yaratıp yaratmayacağı bütünüyle popülasyona özgüdür.

Tıpkı kanser için olduğu gibi, hastalık derecesindeki obezitenin çok küçük bir kısmı, tek bir mutasyonla ifade edilen kalıtımsal durumlar tarafından izah edilebilmektedir. Belli başlı faillerden bir tanesi *melanokortin 4 reseptör*, *MCR4*, adı verilen ve doyma hissinin oluşmasında rolü bulunan gendir. Melanokortin, her şeyde rolü varmış görünen büyüleyici genlerden biridir. Reseptör genlerden *MCR1*'deki değişenlik tüylü dostlarımızın üzerindeki beyaz lekelerden sorumludur. Bir diğeriyse ereksiyon bozukluğuyla ilişkili görünmektedir ve dönemsel duygusal düzensizlik de bir şekilde buna bağlıdır. On binlerce vakayı kapsayan sayısız çalışma, MCR4'teki genel değişkenlik durumu ile obezite arasında zayıf bir bağlantı ortaya koymaktadır. Kalıtımsal mirasınızın üstesinden gelmenizi sağlayacak ilaçların geliştirilmesinin ardından, kilo vermeye çalışırken dört saatten uzun süren bir sertleşme tecrübe ettiğinizde doktorunuza danışmanızı şiddetle tavsiye eden reklam kampanyalarını görmeyi sabırsızlıkla bekliyorum.

Tip 2 Diyabet

Suç oranıyla işsizlik arasındaki ilişki neyse diyabetle obezite arasındaki de odur. Biri olmadan diğerinin olması mümkündür. Ancak ikincisi kesinlikle birincisiyle sonuçlanır. Sonuç olarak, obezitenin gen haritası ile diyabetin gen haritası büyük oranda çakışır, ancak bunun yeterli olmadığını biliyoruz. Pek çok yaygın polimorfizm, normal kilo kontrolüne pek de etki etmeden diyabet oluşumuna katkıda bulunur.

Glikoz miktarlarını dengede tutmak için vücutta, insülini temel alan hassas mekanizmalar evrimleşmiştir. Vücutta, aşırı miktardaki glikoz yağa dönüştürülerek depolanır. Ancak bu sistem uzun süre aşırı yüklenirse strese girer ve sonunda da havlu atar. Bu du-

rumda diyabet çifte bir dengesizlik sonucu ortaya çıkar. İlki, genler ile çevre arasındaki dengesizlik, ikincisiyse enerji rezervlerinin sağlıklı bir aralık dahilinde tutulmasını sağlayan hormonlardaki denge yitimidir.

Yaşamı mümkün kılan bir hormona vücut neden direnç geliştirir? İnsülin sinyal mekanizmasını bu denli kötü biçimde sekteye uğratan genetik varyantların birikmesine evrim neden göz yummaktadır? **Bu aslında, kötü genlerin dahil olduğu bir durum değildir; iyi genlerin anormal koşullar altında kötü şeyler yapmaya itilmesidir.**

Yemeğin ardından insülin seviyeleri artar, çünkü hormon yeni glikozla nasıl baş edileceğini sistemli bir şekilde vücuda anlatır. Ancak glikoz seviyeleri uzun süre yüksek kalamaz. Üretimin kaynağında insülin için bir musluk olsa da, hormonun dokudaki kullanımını kontrol etmek daha verimlidir. Bu durum bir çeşit tamponlama sağlar.

İnsülin direnci, telefonlarda arayan kişinin bilgisini gösteren sisteme benzetilebilir. Eve giderken yolda durup domates almamızı hatırlamamıza yardımcı olduklarında ya da binlerce kilometre uzaktaki sevdiklerimizle konuşmamızı sağladıklarında, telefonlar harika araçlardır. Ancak, istenmeyen bankacılık hizmetlerini pazarlamak için etkin bir araç olduğunu fark eden pazarlamacıların tam da yemeğe oturduğunuz sırada sizi araması durumundaysa telefon bir tehdit unsuru haline gelebilir. Bu nedenle, bir arayıcı bilgisi sistemi evrimleştirdik ve böylece gelen mesajları yerinde eleyebiliyoruz. Sonuçta, nispeten basit bir iletişim cihazını bir parça karmaşıklaştırırken çok daha iyi düzenlenebilmesini ve kontrol edilebilmesini sağladık.

İnsülin tamponlama mekanizmasının harikulade özelliklerinden biri, yaşam bir yandan devam ederken duyarlılığını koşullara göre ayarlayabilecek esnekliğe sahip olmasıdır. Örneğin, buluğ çağı ya da hamilelik boyunca, yemeye karşı farklı fizyolojik yanıtlar veririz ve glikoz metabolizmasını buna göre ayarlarız. Bu iş kısmen insülin salımının artırılmasıyla olur. Benzer şekilde, herhangi bir iş yapılırken iyi olan bir seviye, kilo alma, spor yapma, hastalık gibi

süreçlerden geçerken hatta yaşlanırken o kadar da iyi olmayabilir. Bu nedenle vücut, insülin direnç seviyelerini, insülin üretimiyle doğru orantılı olarak sürekli ayarlamaktadır. İnsülin üretimi arttığında direnç de artacaktır. Böylesi bir geribesleme döngüsü tüm sistemi denge halinde tutmaktadır.

Vücutlarında sürekli yüksek seviyede esterleşmemiş yağ asidi bulunan ve karınlarında büyük yağ katmanlarına sahip obezlerde, insülin direnci uzun dönemde artar ve vücut bir tür yersiz telaş haline girer. İnsülin sinyalini sürekli almaya alışmış olduğundan, bireyin hücreleri sonunda bu sinyale duyarsızlaşır. Bu noktada, beta hücreleri faaliyetini durdurduğundan, er ya da geç pankreasta bozulmuş bir insülin salınımı ortaya çıkar. Glikozu normal düzeyinde tutmak için çalışan negatif geribesleme döngüsü, yaşam boyu maruz kaldığı zorlanmanın ardından artık hastalığın kaynağı haline gelir. Genler kötü değildir; sadece doğru şeyi yapmaya çalışırlar. Ancak, çevreyle aralarındaki denge bozulmuş olduğundan, bunu da yanlış yapmaktadırlar.

Diyabete bu şekilde yol açtığı düşünülen yaklaşık 50 genden üçü öylesine eksiksiz tanımlanmışlardır ki en iflah olmaz şüphecilerin bile bu genlerin işe karıştığını reddetmeleri güçtür.

Calpain10, karmaşık bir hastalığa ilişkin bir genin nasıl saptanacağını ve genin etkisinin popülasyondan popülasyona değişimini gösteren klasik bir örnektir. İlk olarak Finlandiya'da teşhis edilen, hemen ardından Meksika kökenli Amerikalılarda varlığı doğrulanan ve hastalığa yatkınlığın onda biri kadarından sorumlu olan bu gen, Japonlarda, Samoalılarda ya da Afrikalılarda diyabetle ilişkili değildir.

PPARG'nin resmi adı öylesine uzundur ki biyokimyacıların bile uykusunu getirmektedir: *Peroksizom Proliferator-Aktive Edici Gamma*. Bu gen adiposit (yani yağ hücresi) gelişiminin düzenlenmesinde iş gören bir büyüme faktörü reseptörünü kodlarken, *Calpain10* diğer proteinleri sindiren bir protein kodlar ve pankreas işlevi üzerine etkilidir. *PPARG*'nin tuhaflığı, on ikinci aminoasidin bir çeşitten diğerine değişmesiyle oluştuğu düşünülen bu gendeki duyarlılık alelinin insandaki yaygın tip olmasıdır. Dörtte

üçümüzden fazlası, basitçe "kötü gen" diye adlandırabileceğimiz geni taşıyoruz. Bununla birlikte bu genin etkisi o kadar küçüktür ki çoğumuzda diyabete yol açmaz. Öte yandan, çoğu diyabetli bu gene sahiptir ve sonuç itibarıyla da hastalığa yatkınlığın önemli bir kısmı bu genle izah edilebilmektedir.

Üçüncü gen ise 2006 yılının sonlarında gerçekleştirilen bir dizi tüm genom taramasıyla saptanmıştır. Kötü olduğu bariz bir genin bir suçlu ismi alması da çok doğaldır: *TCF7L2*. Ona genlerin Lex Luthor'u diyebiliriz zira diğer genleri kontrol vazifesi gören bir transkripsiyon faktörü kodlamasıyla işin beynidir de aslında. Diğer iki gende olduğu gibi, *TCF7L2*'deki değişkenlik Afrikalı ve Avrupalılardaki diyabet vakalarının yaklaşık yüzde 20'sini açıklayabilmektedir. Daha da çarpıcı olan nokta, risk yaratan alelin, Doğu Asya'da neredeyse tamamen ortadan kalkmış olması ve buna bağlı olarak, diyabetin bu bölgede hayli az görülür olmasıdır.

Tutumlu Genler Varsayımının Çürütülmesi

Şimdi, risk yaratan alellerin insan genomunda neden yaygın sıklıklarla temsil edildiği konusunu ele almamız gerekiyor. Mantıksal açıdan üç olasılık bulunuyor. Birincisi, bu aleller sürüklenip durmaktadır ve dolayısıyla, meseleyle doğal seçilimin dikkatini çekmeyecek denli alakasızdırlar. İkincisi, yol açtıkları faydalar ve zararlar birbirini dengelediği için etkin biçimde ortalıkta bulunuyor olabilirler. Üçüncüsü, alellerin bazıları gerçekten de faydalı olabilir, ancak çok genç olduklarından eskilerin yerlerini alacak zamanları henüz olamamıştır. Bu mekanizmaların tamamının da işe karıştığını gösteren kanıtlar giderek çoğalmaktadır.

Tartışmamıza, muhtemelen gazetelerin pazar eklerinde zaten okuduğunuz, sözüm ona "tutumlu genler varsayımı" denen bir açıklamayla başlayalım. Tutumlu olmak kaynaklarınızı akıllı yönetmek, tasarruflu olmak ve ziyan etmemek, geleceği düşünmek demektir. Buna göre, tutumlu genlerin yiyecek rezervlerinizi zor günler için sakladığı söylenebilir. Tıpkı ilk insan topluluklarının yemişleri ve av hayvanlarını bir yerlere depolamaları örneğinde olduğu gibi.

Michigan Üniversitesi'nden genetikçi Jim Neel, obezitedeki yakın dönemli yükselişi açıklamak üzere henüz 1962'de "tutumlu genler" ifadesini ortaya attığında aklındaki şey tam da bu kavramdır. Kalori fazlasını yağ deposuna dönüştürme konusunda daha başarılı bireylerin, türümüzün ilk evrimleştiği zamanlarda muhtemelen yaygın bir durum olan açlık ve kıtlıktan sağ çıkma ihtimali daha yüksek olurdu. Ancak, şeker ve yağ içeriği bakımından zengin ve her şeyin bolca kullanıldığı süpermarket yiyecekleriyle karşı karşıya kalan aynı genetik yapılı bireyler günümüzde istenmeyen yağ depolarını oluşturma eğilimindedir.

Profesör Neel 20. yüzyılın ikinci yarısında dünyanın önde gelen genetikçilerinden biriydi, ancak ufuk açıcı makalesinin son kısmında tam bir patavatsızlık örneği sergilemekteydi. "Bazı Öjenik Düşünceler" adını taşıyan bölümde şu ağır ifadeye yer vermişti:

> Eğer... nüfusun yarattığı ezici baskı, dünyanın pek çok yerinde, besin kaynaklarına ulaşabilirlikteki dönemsel dalgalanmalara bir süreklilik ya da dönüş sağlamasının yanı sıra yaşam standardında nihai bir düşüşe yol açacaksa, bu geçici bolluk döneminde diyabet genotipinin korunması insanlığın yararınadır.

Sözünü şöyle bitiriyordu: "İşte ilk bakışta 'bariz' öjenik yaklaşımlarmış gibi görünen bir meseleye yaklaşırken dikkatli olunması gerektiğinin çarpıcı bir örneği!" Burada, isim yapmış genetikçilerin insanlığın geleceği hakkında iddialarda bulunup genetik çareler önermeye başladıklarında çenelerini kapatmaları gerektiğinin çarpıcı bir örneğiyle karşı karşıyayız.

Neel'in şunu bilmemesine imkân yoktur: İnsanlık açısından besin kıtlığı, Sudan ve Ruanda örneklerinde olduğu gibi, genetik varyantların neden olacağından çok daha büyük bir sorun kaynağıdır. Batı'nın bu tutumlu gen mühendisliğini gelişmekte olan ülkelerde yürütme biçimini Neel'in gözünde nasıl canlandırdığı üstüne düşünmek bile ürkütücü. Yine de, hakkında çok da kötü düşünmememiz lazım: Yazısını belki de mayıs ayının sonlarında, Ann Arbor'da karakışın aralıksız devam ettiği sekizinci ay dolar-

ken kaleme alıyordu. Bu elbette önemsiz fanilerin erdemle başa çıkmalarının beklenemeyeceği bir gerilimdir.

Öte yandan içler acısı öjenistler, tutumlu gen savını geçersiz ilan etmemektedirler ve öyle görünüyor ki bu sav başarıyla devam ettirilmektedir. İnsanlar, elle tutulur destekleyici kanıtlara gerek olmaksızın büyük bir açıklama gücüne sahipmiş gibi görünen basit fikirlere tutkuyla çekilirler. En ufak parçasına kadar sav anlamlı görünmektedir. Doğal seçilimin üç öncülü de karşılanmaktadır: Bireyler arasında varyasyon vardır, bu varyasyon kalıtım yoluyla bir şekilde aktarılmaktadır ve bu özellikle ilişkili farklı hayatta kalış durumları söz konusudur. Bunları bir araya getirdiğinizde, obeziteye eğilim yaratan genetik varyantların modern insanın tarihinde pozitif olarak seçilmiş olması gerektiği sonucuna varırsınız.

Ne var ki, daha dikkatli bir değerlendirme pek çok evrimsel tıp savının paylaştığı üç özelliği açığa çıkarır: Aşırı adaptasyonculuk, kalıtımcı yanılgı, yarım yamalak bir sayısal akıl yürütme biçimi. *Aşırı adaptasyonculuk*, bir organizma bir özellik sergiliyorsa bu özelliğin o amaç için evrimleşmiş olması gerektiğini söyler. Oysa özelliklerin sıklıkla başka şeylerin yan ürünü olarak evrimleştiğini biliyoruz. Evrimsel genetik, artık bir adaptasyonu farz etmek yerine ağır ispat yüküyle onu kurmayı kabul etmiş durumdadır.

Kalıtımcı yanılgı, eğer bir özellik açısından genetik bir değişkenlik varsa ve özelliğin sıklığı popülasyondan popülasyona değişiyorsa, popülasyonlar arasındaki farkların genetikle izah edilmesi gerektiğini söyler. Bu fikir, Amerika kökenli IQ tartışmalarında meydana çıkan eski ırkçı şaşırtmacadır ve konumuz bağlamında da, Pasifik adalarında yaşayanlar arasındaki yüksek obezite oranının seçilimle açıklanabileceğine ilişkin kanıt olarak ortaya atılmıştır. Uygarlıkların yükselişi ve çöküşü üzerine iki muhteşem kitabın (*Tüfek, Mikrop ve Çelik* ve *Çöküş*) yazarı Jared Diamond haricinde hiç kimse, Polinezyalı kurucu ataların tutumlu genler bakımından özellikle zenginleşmiş olabileceklerini söyleyecek kadar ileri gitmemiştir; aksi takdirde, Pasifik boyunca süren yolculukları esnasında hayatta kalmaları mümkün olmazdı. Ancak Kaptan Bligh ve *Bounty*'deki adamları İngiliz donanmasının çelimsiz su-

retlerindendi ve isyan sonrasındaki 49 günlük çileden sağ çıkmayı başarmışlardı. Ayrıca, bunun iki katı süren sefalet dönemlerinden sağ çıkanlara dair sayısız çağdaş örnek vardır. Bu nedenle seçilimin böylesine güçlü işlediği yönündeki çıkarsamalar kuşkuyla karşılanmalıdır.

Sayısal akıl yürütme herhangi bir adaptasyon iddiasına dikkatle uygulanmalıdır. Dikkatle incelendiğinde de tutumlu genler varsayımının çöktüğü görülecektir. Bir genetik farkın bir bireyde ortaya çıkmasının ve birkaç bin yıl sonra insanların beşte birinde bulunmasının sağlayacağı yararın ne olacağını hesaplayabiliriz. Bu yarar yüzde 5 civarındadır ve bunun anlamı, faydalı aleli taşıyan insanların taşımayanlara oranla çocuk sahibi olma olasılıklarının yirmide bir daha fazla olduğudur.

Bununla birlikte, tutumlu gen kavramını eleştiren, Aberdeen'den John Speakman kıtlıktan sağ çıkma oranının bu denli yüksek bir değere yaklaşmasının bile hayli olasılık dışı olduğunu göstermiştir. Aslında, herhangi bir kuşakta, kıtlık sonucu yaşamını kaybedenlerin oranı nadiren popülasyonun yüzde 1-2'sinin üstündedir. Böyle bir durumdaysa genellikle çok genç ve çok yaşlıları etkileyerek kalıtımsal iletime çok az etki eder. Her halükarda, insanlar açlıktan ziyade salgın hastalıktan dolayı ölürler. Bu nedenlerden dolayı, diyabetin göçebe ya da göçebe çoban topluluklarda avantajlı olup modern şehirliler için kötü sonuçlar doğuran, kilo alışını etkileyen genlerin bir sonucu olduğu yönündeki iddialara kuşkuyla bakmamız gerekir.

Gerçekten de tutumluluk ölçütlerine uyan bir gen vardır, ancak bu gen kilo alışından değil laktoz toleransından sorumludur. Küçükbaş ve büyükbaş hayvanların evcilleştirilmesinden önce, insanlar memeden kesilince süt içmezler, erişkin yaşamlarında da peynir, yoğurt ya da diğer belli başlı süt ürünlerini tüketmezlerdi. Erişkinler olarak çoğumuzun laktozu sindirebilmesinin nedeni bebeklikte iş gören bir geni erişkin genine dönüştürmüş olmamızdır. Laktaz florizin hidrolaz enzimi (kısa adıyla LPH ya da laktaz) ince bağırsakta kullanılarak bebeklerin laktozu glikoz ve diğer şekerlere dönüştürmesini sağlar. Geçtiğimiz 10.000 yıl içinde bir kez Avrupa'da ve bir kez de Doğu Afrika'da olmak üzere en az iki defa,

genin erişkinlerde de iş görmeye devam etmesini sağlayan mutasyonlar ortaya çıkmıştır. Popülasyon genetikçileri bu mutasyonlara sahip olmanın, temel besin maddesi olarak hızla süte bağımlı hale gelen göçebe topluluklardaki bireylerin uyum başarısını yüzde 5 civarında artırdığını düşünmektedir.

Buna karşın, **diyabet yatkınlığının gen havuzuna birkaç bin yıl önce girmediği yönündeki en ikna edici sav doğrudan genlerin kendisinden gelmektedir.** Hemen her durumda, şempanzeler ve diğer primatlar ile paylaştığımız atasal alelin daha riskli olan alel olduğu ortaya çıkmaktadır. Bir başka deyişle, geride bıraktığımız birkaç bin yıldır koruyucu alel tipleri sıklıklarını artırmaktadır. Aksi takdirde obezite ve diyabet şu ankinden çok daha yaygın olurdu. Dürüstçe söylemek gerekirse, bu tipleri –eğer varsa– nasıl bir etkenin avantajlı kıldığı konusunda henüz bir fikrimiz yok, ancak etrafta bulundukları için şans yıldızlarımıza şükran duyabiliriz.

Dengesizlik ve Metabolik Sendrom

Direnç faktörlerindeki artışın muhtemel bir açıklaması, diyabet hastalığına karşı bir seçilimin gerçekleşmiş olmasıdır. Bu pek de mümkün değildir zira kısa süre öncesine kadar diyabet, gerekli seçilim yoğunluklarına sahip olarak üremeyi etkileyebilecek yaygınlıklara ulaşmamıştı. Belki de, beslenmenin daha derin bir tarafıyla ilişkili bir seçilim söz konusudur ve diyabet oranının yarattığı etki bu seçilimin bir yan ürünüdür. Bir diğer alternatif, metabolizmanın düzenlenmesinin oldukça karmaşık olmasından ve her biri değişik alellere sahip yüzlerce genin işe karışmasından ötürü, sistemin birkaç önemli bileşeninin değiştiği kimi bireylerde ağın sekteye uğramasının kaçınılmaz olmasıdır.

Bu kitabın ana fikirlerinden biri, günümüzde insanların normal tamponlanma bölgelerinin dışında yaşamakta olduklarıdır. Optimal bir vücut kütlesi ya da kan glikoz seviyesi yerine, sürekli değişen bir ortama rağmen ağırlık ve enerjiyi kritik sınırlar dahilinde tutan iyi tamponlanmış bir etkileşimler sistemi bulunduğunu düşünmeliyiz. Bu görüş çerçevesinde, herhangi bir organizmanın

karşı karşıya kaldığı çevresel saldırıları (besin kaynaklarının dönemselliği, kuraklıklar, açlık ve kıtlıklar, hastalık, hamilelik ve yaşlanma) sönümleyen genetik değişkenliğin var olacağını düşünmek son derece önemlidir. Bunların hepsi metabolizmamız üzerinde bir baskı oluştururlar ve metabolizmamızın da esnekliğe sahip olmak için ödeyeceği bir bedel vardır.

Milyonlarca yıl boyunca primatlar nispeten sabit seyreden bir baskı aralığı içindeydiler ve oldukça iyi iş gören insülin, leptin ve benzerleri etrafında temellenmiş bir hormon sistemi evrimleştirmişlerdi. Sonra, tür olarak, dünyanın dört bir tarafına göç etmeye, tuhaf aylık âdet döngülerine sahip olmaya ve daha önce hiç beklenmeyecek denli uzun yaşamaya karar verdik. Çeşitli dönemlerde otçulluktan etçilliğe oradan hepçilliğe geçtik; avcı-toplayıcılığı bırakıp göçebe-çobancı olduk ve en son dönemde de "mısırcılığa" geçtik. Baskı altındaki metabolik sistemlerimizin kafaları bütünüyle karışmış durumdadır.

Dengesizlik. Oransızlık. Eşzamanlılığın bozulması. Kararsızlık. Uyuşmazlık. Adına ne derseniz deyin ama temel sorunumuz, modern yaşam biçimimizin milyonlarca yıllık genetik mirasa ayak uyduramamasıdır. Hepçil beslenme alışkanlığımız pek çok türe kıyasla bizi çok daha fazla patojen ve toksine maruz bırakmakta, yağ ve şeker metabolizmasını düzenleyen sitokinler ve diğer sinyal moleküllerinin oluşturduğu hassas ağın üzerinde baskı oluşturmaktadır.

Yer değiştirmelerimiz sonucunda metabolik sistemimiz, maruz kaldığı geniş bir iklim ve besin aralığı nedeniyle bölgeye özgü uyarlanıma zorlanmıştır. Her türlü baskı, memeli evrimi süresince şekillenmiş olan metabolik genetik ağımızın dengesini bozmaktadır. **Gelişmiş ülkelerde yaşayanların üçte birinden fazlası şu an, diyabet ve kalp rahatsızlıklarının da dahil olduğu hastalıklı bir metabolik sendrom riski altındalar.** Birkaç bin kuşak boyunca meydana gelmiş şiddetli düzensizliğin yarattığı etkiyle başa çıkabilecek yeni bir dengeye ulaşmak için belki yüz binlerce değil ama on binlerce kuşak gerekeceği kesindir.

Enerji yüklü Batı tipi beslenme ile genetik yapımız arasında da bir dengesizlik vardır. Genetik yapımızı insan evrimi şekillendir-

miştir. İyi tamponlamış bir sistemi sınırlarına dayandırdığınızda sistem çökecektir. Biyokimyasal ve fizyolojik açılardan glikoz dengesini her gün sınırlarına dayandırmaktayız ve kaçınılmaz olarak kimi genetik kombinasyonlar bu durumla başa çıkma konusunda daha başarısızdır.

Peki, ne yapmalı? Batı'daki uygulama, semptomları tedavi etme yönündedir. Daha çok ilaç, lütfen! Eninde sonunda, bu belayı gen havuzundan temizleyecek öjenik yaklaşımlara belki toplum da kucak açacaktır. Bunu yapmak yerine, alışkanlıkları ve yaşam biçimlerini değiştirmenin daha kolay ve insani olduğunu hiç kuşkusuz kabul edeceğiz. Yediklerimizi ve yeme biçimimizi değiştirelim. Anne babalar olarak çocuklarımızın gelecekteki mutluluklarını tehdit eden alışkanlıklar edinmelerine izin veren, hatta cesaretlendiren uygulamalardan uzak duralım.

4

Sağlıksız Hijyen

atletik astımlı Astım gelişmiş ülkelerdeki çocuk ölümlerinin en büyük kaynağı olan çağımızın hastalığıdır. Ne mutludur ki, düzgün bir bakımla üstesinden gelinebilmektedir.

yangı ve solunum Solunum hastalıkları kısmen bağışıklık sisteminin düzgün işlememesinden kaynaklanan yangılı hastalıkların bir örneğidir.

hijyen varsayımı Astım görülme sıklığındaki artışın sebebi, modern yaşamın bir özelliği olarak ortaya çıkan temizlik ve hijyen standartlarındaki büyük iyileşmelerdir.

astımın epidemiyolojisi Buna karşın, hikâyenin tamamı hijyenden ibaret değildir: Coğrafya, sosyoekonomik durum ve genetiğin de etkisi vardır.

astımın genetiği Risk yaratan faktörler arasında bağışıklık düzenleyicileri, solunum yolunda iş gören kaslarla ilgili genler ve henüz işlevleri tam olarak bilenmeyen sayısız etmen yer alır.

yangılı bağırsaklar ve Crohn hastalığı Yangılı bağırsak belirtileri benzer genetik özelliklere sahiptir ve bunlar modern yaşamda şiddetlerini artırıyor görünmektedir.

romatoid artrit Eklem yangısı gençlerden ziyade yaşlılarda görülen bir diğer yangılı hastalıktır.

bağışıklık sisteminin dengesini yitirmesi Bu hastalıkların hepsi de insanın yakın bir zamanda evrimleşmiş genomu ile günümüzün sürekli değişen çevresi arasındaki denge bozukluğunun yansımasıdır.

Atletik Astımlı

Küçük bir çocuk, dizlerini göğsüne yapıştırmış, alnını yastığına dayamış, yatağında kıvranmakta ve uykuya dalacak rahatlığa kavuşmak için, işini yapmaya gönülsüz akciğerlerine yeteri kadar hava çekmeye çalışmaktadır. Bu orta şiddetli astım krizine kimbilir ne yol açmıştır: Belki de babasının çalışma odasından sızan sigara dumanı, oturma odasındaki eski koltuğun altında toplaşmış kedi tüyü ve hatta belki de önceki akşam Çin lokantasından söylenen yemeğin soya sosuna sinmiş küf gibi masum bir etken.

Astım yeni bir rahatsızlık türü değildir: Meşhur sanatçı ve bilimcilerden oluşan uzun bir astımlı listesi vardır ve bu durum astımın azim gösterildikten sonra kolayca üstesinden gelinebileceğini göstermektedir. Pek çok politikacı ve devrimci bu hastalıktan mustarip olmuştur. Bir yanda Orta Amerikalı aktivist Che Guevara ve Rusya'nın Büyük Petro'su, diğer yanda Amerika Birleşik Devletleri'nin son 16 başkanından Teddy Roosevelt ve John F. Kennedy'nin de aralarında olduğu beşi.

Kariyerlerinin doruk noktasına tırmanırlarken astımın üstesinden gelmiş onlarca olimpiyat şampiyonu ve profesyonel sporcu vardır. 1996 Atlanta Yaz Olimpiyatları'nda yüzme dalında dört altın madalya kazanan Amy van Dyken belki de en çarpıcı örnektir. Enfeksiyonlar, alerjiler ve egzersizler arasında ilerleyen çocukluk hastalığı kimi günler öylesine şiddetleniyordu ki Amy bırakın merdiven çıkmayı, gülmekte bile zorluk çekiyordu. On bir yaşındayken havuzda bir uçtan diğerine yüzemiyordu, ancak on yıl kadar sonra dünyanın en hızlı kelebek ve karışık stil yüzücüsü olmuştu. Muhtemelen 400 metre serbest yüzme haricinde, akciğerlere bu denli yüklenen başka bir dal yoktur. Tüm zamanların en büyük orta mesafe yüzücülerinden olan torpido lakaplı Ian Thorpe da çocukluktaki solunum sorunlarının üstesinden gelmek amacıyla, akciğer kapasitesini artırma çabasının bir parçası olarak spora başlamıştı. Yüzme havuzlarında kullanılan klora karşı gelişen alerjisinin de üstesinden gelmek zorunda kalmıştı. Bütün bunları yaparken de, elit atletler için yasaklanmış maddeler listesinde yer alan enfeksiyon önleyici streoid ilaçları hiç kullanmadı.

Jackie Joyner-Kersee ise farklı bir durum arz etmektedir. 1993'te, tüm zamanların en üstün heptatloncularından biri olarak kariyerinin zirvesindeyken, neredeyse yaşamına mal olan şiddetli bir astım nöbeti geçirdi. Kendi ifadesine göre, adeta birinin yüzünüze yastığı bastırıp sizi tamamen oksijensiz bırakmaya çalışmasına benziyordu bu nöbet. Jackie'nin hastalığı üniversite birinci sınıfa dek resmen teşhis edilmemişti. O ana dek bir sorun olduğunu hep inkâr etmiş ve bu sorunu da koçlarından saklamıştı. Acil servise birkaç kez gitmesinin üzerine tıbbi tedavi gerekliliğini sonunda kabul etti ve böylece sadece iyileşmeye başlamakla kalmayıp atletik açıdan da bir gelişme sürecinin önünü açtı. Zorluklarla dolu iki günde engelli koşu, yüksek atlama, gülle atma, kısa mesafe koşu, uzun atlama, cirit atma ve orta mesafe koşuda gösterdiği ustalık, astımın kendisini yere serdiğini düşünen herkes için bir ilham kaynağı olmalıdır.

Pittsburg Steelers takımının sempatik çam yarması "Otobüs" lakaplı Jerome Bettis'in hastalığa yaklaşımında dönüm noktası teşkil eden hikâyesi de benzer özellikler taşımaktadır. Steelers 1997'de televizyonda da yayınlanan bir maç esnasında ölümcül olabilecek bir kriz geçirmişti. Lise yıllarında teşhis edilen sorunuyla gerektiği şekilde ilgilenildiğinden bu işin üstesinden geldiğini düşünmüş, tedavi programına yeteri kadar dikkat etmemişti. Astım spreyini sadece ihtiyacı olduğunu düşündüğünde kullanmak gibi kötü bir alışkanlık edinmişti. Bu kayıtsızlığın onu en nihayetinde ölümle yüz yüze getirdiğini söylemektedir. On yılı aşkın bir süredir takım arkadaşlarının hücum hattında açtığı boşluklara yüklendiği azim ve kuvvetle astıma göğüs germektedir.

Çocukluk çağı astımı erişkin dönemde başlayandan çok daha yaygındır. Çocukların pek çoğu bir şekilde bunu atlatmayı başarsa da astım, 17 milyon Amerikalının yakalandığı kronik bir hastalıktır. Geride bıraktığımız yirmi yılda olduğu gibi, bu sayının önümüzdeki yirmi yılda iki katına çıkacağı öngörülmektedir. Yıllık beş bin ölüm, 500.000 hastane vakası ve yaklaşık iki milyon acil servis vakası sorunun başlıca halk sağlığı sorunlarından biri olduğunu ifade etmektedir. Uyarı işaretleri dikkate alındığında ve ilaç kulla-

nımına sadık kalındığında çoğu krizin önlenebileceği belirtilmektedir. Bu ilaçlar arasında solunum yollarındaki kronik yangıları kontrol etmekte kullanılan kortikosteroidler, egzersiz yapmadan ya da diğer uyaranlar öncesinde alınmaları gereken bronkodilatörler bulunmaktadır. Van Dyken, Joyner-Kersee ve Bettis hastalığın nasıl kontrol edilebileceği konusunda insanları haberdar etmeyi amaç edinmiş Astım Yıldızlar Takımı'nın şu anki en tanınmış halk figürleridirler.

Yangı ve Solunum

Yangı vücuda karşı işlenmiş bir suça verilen doğal bir yanıttır. Etken ister böcek ısırığı ya da zehirli sarmaşığın dikeni, ister bir kesiğin etrafında oluşmuş agresif bir şişkinlik ya da akarlara karşı verilen alerjik bir yanıt olsun, bağışıklık sisteminin verdiği tepkiler benzerlikler taşır. Bir suç işlendiğinde yaptığımız ilk iş suç mahalli etrafında kordon oluşturmaktır. Ardından meseleyi ele almaları için çeşitli uzmanlar göndeririz. Polisler, ilk yardım görevlileri, adli bilim uzmanları ve temizlik ekipleri. Suç mahalli, günlük yaşamın rutinlerinden ayrılmış hummalı bir faaliyet alanı haline gelir.

Aynı şey yangı için de geçerlidir. Sözcük [enflamasyon] "tutuşturmak" anlamındaki Latince sözcükten gelir. Kızarıklık, şişkinlik, sıcaklık ve ağrıyla kendini gösteren akut bir tepkiyi ifade eder. Bu tür durumlar, suç mahallinde kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin hasarlı bölgeye girmesi için damarların açılması sonucunda ortaya çıkar. Eğer deri açılmışsa, yarayı kan pıhtısıyla kapatmak üzere bir silsile başlatılır. Yara alerjik bir reaksiyon başlatmışsa, büyük kırmızı bir döküntüye neden olur ve bu da atopi, egzama ya da gerçekten de teknik tabirini söylemek gerekirse, atopik dermatit denen durum haline dönüşebilir. Solunum yollarındaki orta boyutlu tahriş de astıma yol açar.

Atopiye ilişkin en çarpıcı şeylerden biri, hem köpeklerde hem de çocuklardaki görülme sıklığının son yirmi otuz yıl içinde önemli ölçüde artmış olmasıdır. Bilimsel literatürde köpek atopisine ilişkin ilk kayıtlara yalnızca 50 yıl önce rastlanmaktadır. Ancak günü-

müzde, köpeklerin yüzde 10'undan fazlasında tahrişe bağlı deri rahatsızlığı bulunduğu tahmin edilmektedir. İnsanda atopi ile astım arasında yakın bir ilişki bulunur ancak astım, atlarda son derece yaygın olmasına karşın, köpeklerde hemen hiç görülmemektedir. Genetik garip şekillerde yatkınlığa neden olmaktadır.

Saman nezlesi belki de en yaygın yangılı hastalıktır ve algılanan bir tehdide karşı verilen aşırı reaksiyonun klasik bir örneğidir. Saman nezlesini bir tür burun astımı olarak düşünebilirsiniz. Kuzey Carolina'da golf sahaları ve hatta son zamanlarda evlerin etrafları kısa yapraklı ya da loblolly olarak adlandırılan çam ağaçlarıyla kaplıdır. Bu ağaçlar her ilkbahar arabaların, çatıların, masum gözkapaklarının, kısacası her şeyin üzerini parlak sarı polenlerle bir yorgan gibi örter. Bu polenlerin milimetre seviyesinde bile zemini kaplamaları kaçınılmaz olarak sinüslere zarar verir.

İstenmeyen polenle karşılaştıklarında, IgE olarak bilinen moleküller, mast hücrelerinin ihlal noktasında histaminleri salgılaması için sinyal vererek alarm zillerini çalar. Hem IgE hem de histaminler genellikle iyi adamlardır; IgE, gözcüler misali enfeksiyonu önceden haber vererek elinden gelenin en iyisini yapar ve histaminler de uyuma ve orgazma ulaşma gibi diğer hayati işlevlerin gerçekleşmesine yardım eder. Ancak polen mevsiminde, duyarlılığı yüksek olanlar açısından kötü bir bileşim haline gelmektedirler.

Astım, kişinin en ufak bir uyarımla krizinin tetiklenmesi tehlikesi altında olduğu kronik bir durumdur. Bu krize yol açan şey bir virüsün bulaşması, sıcaklık ya da hava kirliliği seviyesindeki değişime karşı verilen bir tepki ya da egzersiz esnasında akciğerlere fazla yüklenilmesi olabilir. Krizin göstergeleri, genel olarak, göğsün sıkışması ve nefesin kesilmesidir. Biri göğsünüze çökmüş otururken nefes almaya çalışmaya benzer. Ardından, yangı süreci şiddetlendikçe de, bronşlarınız mukusla sıvanır ve tipik hırlamalı solunum ortaya çıkar; kimi zaman bunu sürekli bir öksürük izler. Müdahale edilmediği takdirde, kriz oksijen alınımını öylesine engeller ki bilinç kaybının öncesinde hastanın el ve ayakları morarır ve soğur. Soluksuz kalma nedeniyle ölüm bile gerçekleşebilir.

Astım ve saman nezlesi arasındaki en büyük fark alerji yaratan maddelere verilen yanıtın sadece IgE yoluyla değil daha karmaşık yapılı T-hücreleri ile verilmesidir. Bir astımlıyı rahatsız eden havadaki her şey profesyonel hücrelerce sindirilmektedir. İşgalciden koparılan parça, tam anlamıyla bir yangı cevabı oluşturması amacıyla T-hücrelerine sunulur. Bu durum tip 1 diyabetle benzerlik gösterir; aradaki fark, bağışıklık sistemine insülin yerine, vücuda giren yabancı maddenin sunulmasıdır. Bağışıklık sistemi de (insülin üreten pankreas hücrelerine saldırmak yerine) akciğerlerin üst kısmındaki ya da burundaki enfekte olmuş hücrelere saldırır. Bu genellikle iyi bir stratejidir ancak bazı insanların bağışıklık sistemi aşırı sert bir yanıt vermeye daha yatkındır. Bunun sebebinin anlaşılmasıyla astımı etkileyen bir genetik değişkenliğin neden söz konusu olduğu kavranabilecektir.

Astım spreyi yoluyla bronkodilatörlerin alınması kriz esnasında kısa vadeli bir rahatlama sağlar. Solunum yollarındaki kasları uyararak gevşeten bu ilaçların en bilineni Albuterol'dür. Albuterol, rahim kaslarını da aynı şekilde gevşettiğinden damar yoluyla verilerek erken doğum engellenmektedir. Piyasada buna benzer yaklaşık on ilaç vardır ve etkinin gücüne, süresine ve hastanın diğer kaslarında tremora neden olup olmayacağına göre reçete edilirler.

Uzun vadeli rahatlamaysa, öncelikle yangı oluşma ihtimalini azaltacak şekilde etki eden kortikostreodiler aracılığıyla gerçekleşir. Sporu yakından takip edenlerin de bildiği gibi streoidler hem iyi hem de kötüdür. Anlık faydalar sağlayabilmekle birlikte, uzun süreler boyunca alındıklarında çok tehlikeli sonuçlara yol açarlar (kullanıldığının anlaşılması durumunda sporcunun kariyerinin sona erme olasılığından çok daha ciddi sonuçlar). Steroidlerin glikoz metabolizmasını altüst ettiğini ve hızlı kilo artışına neden olduğunu, böylece diyabete eğilim sağladıkları bilinmektedir. Kemik gelişimini zayıflatarak da kemik erimesini hızlandırır. Bu durumun kas kütlesi üzerindeki etkisi kalbi değişime uğratarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde kalp yetmezliğinin ortaya çıkmasına neden olur. Kadınların yüzünde kıllar çıkmasına ve erkeklerin uyluklarından daha dolgun pazılara sahip olmasına yol açan bir şeyi almak

pek de iyi bir fikirmiş gibi gözükmemektedir. Ne var ki kronik astım hastaları buna mecbur kalmaktadır.

Hijyen Varsayımı

Çocukların, astımı tetikleyen alerjik maddelere ve toksinlere maruz kalmasını önleyebilmek elbette daha iyi bir çözümdür. Kahvaltıda sigara dumanı ve egzoz gazının olmadığı bir dünyayla epey yol almış olurduk. Ancak giderek yaygınlaşan bir düşünceye göre, yangılı hastalıklara daha az eğilimli olduğumuz bir dünya çocuklarımızı henüz çok ufaklarken her türlü virüs ve bakteriye, hassas erişkinleriyse bağırsak kurtlarına maruz kalmaya sevk etmektedir.

Bu fikrin özünde "hijyen varsayımı" yatmaktadır. İlk defa İngiliz hekim David Strachan tarafından 1989'da öne sürülen bu varsayıma göre yirminci yüzyılda alerjik yangılı hastalıklardaki artışın büyük bir kısmı şu an içinde yaşadığımız anormal temiz koşullardan kaynaklanmaktadır. Bağışıklık sistemi farklı virüsler, bakteriler ve parazitlerle savaşmak için gösterilen çabalar arasındaki ince dengelere bağımlıdır. Her ne kadar bu durum çocuklukta meydana gelmeliyse de çocuklar patojenlerin geleneksel yaylım ateşine artık maruz kalmadıklarından denge tam olarak oluşturulamamaktadır. Sonuç itibarıyla da, tıpkı ortalığı temizleyen yağmurun ardından otların fışkırması gibi, daha önce tecrübe edilmemiş alerjenlere karşı bir aşırı duyarlılık hali ortaya çıkmaktadır.

Fikir yalın ve ikna edicidir. Sorun ise, doğruluğunu gösterecek son derece az kanıtın bulunmasıdır; en azından, astımın salgınlaşmış tabiatı için genel bir açıklama oluşturmamaktadır. "Pek de Tutumlu Olmayan Diyabet Genleri" adını taşıyan Üçüncü Bölüm'deki tutumlu gen varsayımına benzer şekilde, müthiş bir kavram güçlü bir kanıt eksikliği nedeniyle yenik düşüyor gözükmektedir. Yine de, bu fikrin doğru olduğu ve kanıtlamak için yeteri kadar çalışma yapmadığımız üzerine bahse girmeye hazırım: Hijyen varsayımının yanlışlığının kanıtları da eşit derecede azdır –varsayımın uyarlanma gücünün yüksek olduğu yönündeki kanıtların giderek artması nedeniyle durum özellikle böyledir. Yaptığı ilk gözlemler

Dr. Strachan'ı saman nezlesi ve egzama görülme sıklığının aile genişledikçe azaldığı yönündeki bir iddiaya sevk etmişti. Üstelik, daha küçük çocukların bu hastalıklardan mustarip olma ihtimali, ağabey ve ablalarının eve getirdikleri kötü mikroplarla haşır neşir olarak korunmalarından dolayı daha düşüktür. On beş yıl sonra Strachan, geniş hastane kayıtlarını kullanarak, İngiltere'de aile büyüklüğündeki düşüş ile astımın yaygınlaşmasındaki mevcut artış arasında ilişki bulunduğu yönündeki öngörüsünü sınadı. Sonuçlar belirsizdi. Bundan dolayı, varsayımın bu basit halinin meselenin tamamını izah ettiği söylenemez.

Konuyla ilişkili, benzer öngörüleri sınayan başka araştırmacılar iyileştirilmiş hijyen koşullarının astım ihtimalini artırdığını öne süren fikirle genel uygunluk gösteren bulgular elde etmişlerdir. Kreşe giden ve böceklerle ürkütücü bir tanışıklık yaşayan çocuklar alerjik hastalıklara daha az yatkın gözükmekteler. Aynı şey çiftlikte büyüyen, samanlarda yuvarlanan ve kim bilir hangi tuhaf mikrobik yatak arkadaşlarıyla uyuyan çocuklar için de geçerlidir. Elbette, *cappucino* ile *maccihiato*, *chardonnay* ile *pinot grigio* ya da ekstazi ile eroin arasındaki farkı şehirli çocuklar kadar bilmeyerek yetişirler. Hayat, sağlımızı etkileyen dengelemelerle doludur.

Başka hiçbir yerde ele alındığını görmedim ama şehirleşme ile astım, varsıllık ile çocuk felci arasındaki koşutluklar çok çarpıcı. Çocuk felci viral bir hastalıktır ve geçen yüzyılın ortalarında yıllar boyunca Birleşik Devletler'de ve Avrupa'da dehşet saçmıştır. Ancak günümüzde, Hint yarımadası ve tropikal Batı Afrika haricinde tamamen kökü kazınmış durumdadır.

Çocuk felcinin en meşhur kurbanı Franklin Delano Roosevelt'tir ve yarattığı en kalıcı sonuç da biyomedikal hayırseverliğin doğuşudur. Hukuki ortağı Basil O'Connor ile birlikte Roosevelt duygu yüklü taleplerle halka gidip, Amerika kırsalına yayılmış çocuk felci kurbanlarının tedavisi için yeterli parayı toplamaya çalıştılar. Kurdukları March of Dimes Araştırma Vakfı, Jonas Salk'ın Amerika'da hastalığı alt eden aşısını geliştirmesini neredeyse tek başına desteklemişti. Vakıf, doğum kusurlarını araştıran çalışmalara desteğini sürdürmektedir –on iki yıl kadar önce bana ilk araş-

tırma desteğimi veren de onlardı. Günümüzün Howard Hughes, Wellcome Trust ve Gates Vakfı kuruluşları, diğerleriyle birlikte, hayırseverliğin yaygın hastalıkların tedavisinde kritik bir rolü bulunduğunu söyleyen March of Dimes'ın doğrudan izdüşümleridir.

Diğer yandan çocuk felcinde tuhaf bir durum söz konusuydu. Hastalığın özellikle varlıklı beyazları etkilediği biliniyordu. Geldiğini belli etmeden vuruyordu; kimi zaman atletik ve aktif bir erişkinle sınırlı kalıyor, kimi zaman da ailenin bütün çocuklarını etkiliyordu. Enfeksiyonların büyük bir çoğunluğunun dışkıdan ağza geçtiğini, bir başka deyişle ellerin iyi yıkanmamasının sorumlu olduğunu artık biliyoruz ki bu da lokanta tuvaletlerindeki işaretlere dikkat etmemizi gerektiren önemli bir nedendir.

El yıkamanın ve modern tip tuvaletlerin varlıklı kesim arasında 50 yıl önce daha yaygın olacağını düşünmüş olabilirsiniz. Burada belki de kişisel hijyenin başka bir yönü işe karışmaktaydı. Çocuk felci enfeksiyonlarının sadece küçük bir yüzdesinin belirti verdiğini de artık biliyoruz. Kanlarında virüsü taşıyan on milyonlarca insanın oluşturduğu devasa çoğunluğun asla bu durumdan haberleri yoktu ve felç geçirmeden ya da sindirim sistemi sorunları yaşamadan tamamen normal bir hayat sürmekteydiler. Yaşam koşullarının sonucunda daha güçlü ve dengeli bir bağışıklık sistemine sahip olmaları nedeniyle, daha az varlıklı kırsal siyahi nüfusun korunmuş olması mümkün müdür?

Astımın Epidemiyolojisi

Astım görülme sıklığını etkileyen çevresel etkenler nelerdir? Astımın dağılımı çarpıcı biçimde, diyabetin dağılımının tersi bir örüntüye sahiptir. Birleşik Devletler'de astımın görülme sıklığı Kuzeydoğu'da, Ortabatı'da ve Kuzeybatı'da, Teksas ve Lousiana'da olduğundan iki kat yüksektir. Atlantik kıyısı boyunca ise orta değerlerde seyretmektedir. Puerto Rico'da ise durum hayli sıra dışıdır: Hispaniklerin etnik bir grup olarak Beyazlardan ve Afrikalı Amerikalılar'dan daha düşük bir görülme sıklığı eğilimi sergilemesine karşın, her 5 çocuktan 1'i astımlıdır.

Bununla birlikte bu coğrafi örüntü, eğitim düzeyi ve varsıllık durumuyla örtüşmemektedir. Birleşik Devletler'deki tüm eyaletlerde lise mezunları arasındaki astım oranı okulu terk edenlerinkinden daha düşüktür. Üniversite mezunlarında da bu oran bariz şekilde daha düşüktür. İşin ilginç yanı hemen her yerde, üniversiteyi bitirmemeye astıma duyarlılıktaki ani bir yükseliş eşlik etmektedir. Peki ya istisnalar? Çok çarpıcı biçimde, eğitim düzeyinin yüksek olduğu California'da astım seviyesi de yüksektir ve sosyoekonomik farklılıkların çok fazla belirgin olmadığı, kuraklığın hüküm sürdüğü güneydoğu eyaletlerinde de, bu denli bariz olmasa da, benzer bir durum görülmektedir.

Bu durum, kırsallıktan modern şehirli yaşama geçişin astıma duyarlılık bakımından yarattığı etkinin çok katmanlı olduğunu akla getirmektedir. İyileştirilmiş hijyen koşullarının, karmaşık bağışıklık sistemini doğru şekilde harekete geçirmeyişi son derece muhtemel bir etken olsa da tahriş edici ajanlara maruz kalmak bu etkenin işleyişini büyük oranda dengelemektedir. Bu etkenlerin başlıcaları arasında, hamamböceklerinin ya da ev akarlarının döküntülerinin oluşturduğu evsel partiküller, sigara dumanı, otoyoldan gelen egzoz gazları gibi dumanlar ve endüstriyel yaşam biçiminin havada taşınan izleri yer almaktadır.

Küresel çapta, hijyen varsayımının hastalığın görülme sıklığının sadece küçük bir bölümünü izah ettiğini doğrulayan birkaç olgu bulunmaktadır. Hem çocukluk hem de erişkin astımı bakımından en büyük riske sahip yedi ülkeden altısı Agnlosakson kökenlidir: Büyük Britanya, Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada, Birleşik Devletler ve İrlanda. Yedinci ülke Brezilya'dır ve bu ülkeyle aynı enlemlerde bulunan komşusu Peru tam da aynı seviyede yer almaktadır. Buna karşın Portekiz ve İspanya, Avrupa ülkeleri arasında düşük bir risk seviyesindedir. Burada yalnızca basit bir eğilimden bahsetmiyoruz; arada on kata varan devasa farklar söz konusudur. Astım Avustralya'da öylesine yaygınlaşmıştır ki başınızı havluyla örtüp kaynar suya Vicks atıp buharını solumak şeklindeki halk tipi tedavi *Crocodile Dundee* filmindeki bir sahneye ilham vermiştir. Kokain çeken, gözleri kızarmış bir adamla karşılaşan Paul Hogan,

beyaz tozun bir kısmını sıcak su dolu bir kaba boşaltıp masum parti müdaviminin kafasını çıkan dumana tutar. Tüm İngiliz kökenli çocukların dörtte biri astım belirtileri gösterir ki bu, diğer yerlerdeki oranın beş katıdır.

Neyse ki dünyanın en kalabalık ülkeleri en düşük astım oranlarına sahiptir. Çin, Hindistan, Rusya, Endonezya ve Meksika görülme sıklığında hayli iyi durumdadır, ancak ne yazık ki astımdan ölüm oranları açısından başı çekmektedirler. Aslına bakarsanız ölüm oranı haritası görülme sıklığı haritasının hemen hemen tersidir. Ancak bu durumun ürkütücü bir istisnası da vardır: Hastalıkla boğuşan ülkeler arasında, Birleşik Devletler ölümleri engelleme konusunda hayli geri kalmış durumdadır. Bu durumun, düşük gelirlilerin önleyici sağlık hizmetlerine ulaşabilmesiyle yakından ilgili olduğunu görmek için salgın hastalıklar uzmanı olmaya gerek yok.

Astımın Genetiği

Bütün bunlar bir yana, astımın temel özelliği aile içinde aktarılma eğiliminde olmasıdır. Bu eğilim, sarı saçlı ya da mavi gözlü olmak kadar belirgin olmasa da, kanser ya da alkolizmden kesinlikle daha fazladır. Bir şeyin irsi olması genellikle arka planda genetiğin rol oynadığının göstergesidir, ancak astımın kalıtımı, yatkınlık sağlayan genler kadar ailelerin aynı küflü evi paylaşmaları ile de yakından ilgilidir.

Genlerin gerçekten de işe karışıp karışmadıklarını görmenin tek yolu onları saptamak ve nasıl çalıştıklarını ortaya koymaktan geçer. Hastalığın görüldüğü aile üyelerinin paylaştığı genlerin pek çok kez taranmasıyla, genomda sürekli beliren yarım düzine bölge ortaya çıkarılmıştır ve diğer bir düzine kadar bölge de şüphelenmemize yol açacak şekilde kendini göstermektedir. Astımın da, diyabet gibi, onlarca genetik varyantın karmaşık birlikteliğinin etkilediği bir hastalık olduğu sonucuna varılmıştır. Ne yazık ki, astımlı akrabaların paylaştığı kromozom bölümlerindeki genlerin kimliklerini henüz bilmiyoruz. Deyim yerindeyse genetik teröristlerin varlığı, mahalle ölçeğinde saptanmıştır, ancak asıl suçluların bulunması için kapı kapı dolaşmak gerekecektir.

Bunun mümkün olduğunun örneği *ADAM33*'tür. Genom Terapi Şirketi (Genome Therapeutics Corporation) gibi tehditkâr bir ad verilen kuruluşta yer alan bir araştırma ekibi yüzlerce İngiliz ve Kuzey Amerikalı ailede bu genin izini sürmüştür. Bazı kimseleri astıma duyarlı kılan genetik versiyonun hangi bakımdan farklı olduğu henüz açıklığa kavuşmamış, kaçımızın risk altında olduğu belli değildir zira hastalığa yol açan gendeki SNP sayısı bilinmemektedir (SNP'lerin DNA'daki tek bir harfe ilişkin, kolaylıkla göze çarpmayan değişiklikler –tekli nükleotid polimorfizmleri– olduğunu ve bunların genomlarımıza saçılmış durumda bulunduğunu hatırlayın). Üstelik genin hangi biçimine sahip olacağınızı bilmenin nasıl bir fayda getireceği de belirsizdir, çünkü yaratılan bağıl risk son derece küçüktür. Bütün astım vakalarının ancak küçük bir yüzdesini izah edebilmektedir.

ADAM33 bakımından ilginç olan nokta, sorunlu nefes alma biyolojisinin yangıdan son derece farklı bir tarafına dikkatimizi çekmesidir. Bunun nedeni genin makas gibi iş gören bir molekül çifti kodlamasıdır. Teknik ifadeyle söylersek kodlanan, çinko-bağımlı, hücreler arası bölgede iş gören metalloproteinazdır ve bu molekül bronşiyal düz kaslarda ve akciğer epitel hücrelerinde kendini göstermektedir. Kabaca söylersek, bu gen kişinin solunum yollarının esnek olmasını sağlamaktadır.

Astımlılarda kronik yangı sonucunda solunum yolları kalınlaşır, havanın akciğerlere taşındığı geçitler daralır ve solunum yollarındaki kasların esneme ve kasılmaları da engellenir. Böylece bu kaslar zayıflar. Akciğer kapasitelerini artırmak için astımlıların egzersiz yapması bu nedenle önemlidir. Yangı aynı zamanda solunum yollarının içini kaplayan dokuda bölgesel hasarlar yaratmaktadır ve bu nedenle de vücut akciğerleri yeniden yapılandırmak zorunda kalır. İşte bu noktada *ADAM33* gibi, hücreler arası bölgede iş gören proteinazlar büyük önem kazanır; esneklik ile sertlik arasında uygun bir dengenin kurulmasını sağlarlar.

Solunum yollarının yeniden yapılandırılmasının erken doğan bebekler için de kritik önemi vardır. Bu bebeklerin çoğunda, zorunlu olan yapay solunum desteği nedeniyle hırıltılı solunum geliş-

mektedir. Gelişmekte olan akciğerlere uygulanan anormal basınçlar solunum yollarının düzelmesini sağlayan hormon yolaklarını etkinleştirir. Ancak bu tür bir strese verilen yanıtın bir kısmı yangıyı tetikleyen aynı sitokinlerin üretilmesine yol açar. Diğer etkenlerin yanı sıra sitokinlerin de bu şekilde, çocukluk astımına neden olabildikleri ortaya konmuştur.

Yine de, astımın genetik temeli açısından bağışıklık sistemi kaynaklı yapılandırmaların diğer etkenlerden çok daha önemli bileşenler oldukları düşünülmektedir. Kilit öneme sahip bir düzine sinyal geninden birindeki belirli bir alelin astımla, egzamayla ya da alerjenlere aşırı duyarlılığın biyokimyasal bir ifadesiyle ilişkili olup olmadığını ele almış yüzlerce çalışma bulunmaktadır. Farklı farklı sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle bir interlöki tipi, IL-13, genom komşusu IL-14 ile birlikte duyarlılık faktörü olarak muhtelif araştırmalarda ortaya konmuştur. Her ikisi de sitokin olan bu küçük sinyal proteinleri bağışıklık sistemini astımla ilişkilendirilebilecek bir duruma doğru iterler. T-hücreleri içinde mesajı taşıyan çeşitli proteinlerin yanı sıra bu sinyallere bağlanan reseptörlere de değinilmektedir. Bunlardan birkaçına IRAK proteini adı verilmiştir; bunun sebebi alerjik hastalık terörü, başka bir ifadeyle bu hastalıklara aşırı duyarlılıkla muhtemel ilişkileri bulunması değil, İnterlökin Reseptör İlişkili Kinazlar (Interleukin Receptor Associated Kinase) oldukları içindir.

İlgi çekici birkaç gen daha vardır. Bunlardan biri, eski dostumuz Majör Histokompatibilite Kompleksi'nin tuhaf bir üyesinin küçük bir parçasıdır. HLA-G resim asmak için kullanılan parçalardan değildir; aksine, muhtemelen resmi tutacağa asmakla görevlidir –başka bir ifadeyle, klasik MHC reseptörleri üzerindeki protein parçalarıdır. İki yaygın varyantı bulunmaktadır ancak bunların astıma yol açıp açmaması, öyle anlaşılıyor ki, çocuğun annesinin astımlı olup olmamasına bağlıdır. Eğer anne astımlıysa ve çocuk da genin sonlarındaki belirli bir bölgede iki G'ye sahipse, çocuğun astımlı olma ihtimali daha yüksektir. Anne astımlı değilse, genin bu aynı versiyonu tam tersine koruyucu etki yapmaktadır.

Annenin bağışıklık sistemi gelişmekte olan cenini yabancı bir varlık olarak görme eğilimindedir zira ceninin babadan da bir şeyler almış yabancı bir genetik yapısı vardır. Belki de HLA-G, annenin bebeğine karşı bağışıklık yanıtı oluşturmasının engellenmesini sağlamaktadır. Bebek, çeşitli sitokinleri içeren amniyon sıvısını muhtemelen yutmakta ve belki de bu şekilde, ceninin gelişmekte olan bağışıklık sistemi yeniden ayarlanmaktadır. Üzerinde çalışılması gereken çok şey vardır, ancak yine de bu durum bağışıklık sisteminin işinin ne kadar zor olduğunu bir kez daha göz önüne sermektedir.

Kısa bir süre önce, ileri teknoloji kullanan genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarından biri yayınlanmıştır. Araştırıcılar 1000 astımlı ve 1000 astımsız birey kullanarak 300.000'i aşkın genetik varyantı incelemişler ve hastalığa dair bir düzine kadar ilişkinin varlığına işaret eden kanıtları bir kez daha ortaya koymuşlardır. Bu ilişkilenmelerden bazıları, bu bölümün başında tartıştığımız kromozom parçalarının bulunduğu aynı genom bölgelerine karşılık gelmektedir. Ancak en büyük etken *ORMDL3* genindeki bir SNP'dir. Araştırıcıların 5000'den fazla hastayı incelemiş olmalarından dolayı bu bulgunun yanlış olma ihtimali trilyon kere milyarda 1'den daha düşüktür. *ORMDL3*'ün ne iş yaptığını öğrenmek için kitabın ikinci baskısını okumak zorunda kalacaksınız, çünkü ne yazık ki şu an itibarıyla elde çok fazla ipucu bulunmuyor!

Yangılı Bağırsaklar ve Crohn Hastalığı

Şimdi de, alerjik yangının kişinin solunum yollarına saldırmak yerine vücudumuzun ortasında aşağı doğru uzanan hattın diğer ucunu hedeflediğini düşünün. Kastettiğimiz şey bağırsaklarımızdır. Bir süre sonra, ince ve kalın bağırsakların kalınlaşan duvarları sindirilen besinin akışını engellemeye başlayacak ve belki de ishale, hemen hemen kaçınılmaz olarak da karın ağrısına yol açacaktır. Bu sindirim organları ağzına kadar bakteriyle doludur ve dolayısıyla da bazı mikropların yaralara geçip, makattan kan gelmesi şeklinde kendilerini belli edebilen ülserlere ve iltihaplara yol açması kaçınılmazdır. Düşünmesi bile ürkütücü!

Bu durum, her 200 Amerikalı ve Avrupalıdan birinin günlük yaşamının parçasıdır. Yangılı bağırsak sendromunun ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olarak bilinen iki şekli vardır. Aralarındaki farklar burada ele almamızı gerektirmeyecek denli incedir; her ikisinin de aynı yaygınlıkta olduğunu ve görülme sıklığının giderek arttığını söylemek yeterli olacaktır. Bu sıklığın yüzde 1'in altında kalacağını umalım zira hastalık sorunsuz dönem ve nüksetme dönemi şeklinde bir döngüye sahip olsa da kronikleşmiş ağrıdan kötüsü yoktur.

Her nasılsa, Crohn hastalığı genom çaplı ilişkilendirme yapanların hayli ilgisini çekmiş ve hastalığın başlıca genetik bileşenleri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Her biri hastalığa yatkınlığa düşük yüzdelerle katkıda bulunan, genom boyunca dağılmış dokuz bileşen vardır. Bağışıklık sisteminin silahlarına ilişkin dengenin düzenlenmesinde açıkça rolü bulunan ikisinin yanı sıra *Listeria* gibi, hücre içi patojen bakterilerin sindirilmesiyle ilişkili görünen bir çift de vardır. Diğerleriyse bağırsak fonksiyonlarında ve yangılarda rol almaktadır, ancak ayrıntıların yine çalışılıp ortaya konması gerekmektedir.

Astımda olduğu gibi, yangılı bağırsak hastalıkları da çoğunlukla Batı'nın modern hijyen alışkanlıklarının yol açtığı illetlerdir. 1940'lara değin sahnede gözükmezler ve o tarihten sonra da sadece tropikal kuşağın dışında ve esas olarak beyazlarda görülürler. Pek çok kuram ortaya atılmıştır –İkinci Dünya Savaşı sonrasında yapıldığı gibi, televizyon izlemek ya da araba kullanmak gibi herhangi bir şeyle hastalık arasında ilişki kurabilirsiniz– ancak iki yaklaşım içerikleri itibarıyla bir parça daha doludur. İlki "soğuk zincir" varsayımıdır ve Crohn hastalığının, yaklaşık on yıllık aralıklarla ilk kez Kuzey Amerika'da, ardından İngiltere'de ve sonra da Güney Avrupa'da yaygınlaştığını gözlemleyen Fransız bir ekip tarafından ortaya atılmıştır. *Listeria* ve *Yersinia* gibi patojen bağırsak bakterilerinin yayılmasının nedeninin soğutucular ve besin depolama ve üretiminin endüstrileşmesi olduğunu söylemektedirler. Bu mikroplar düşük sıcaklıklarda rahatlıkla üreyebilmektedir. Hastaların iltihaplı yaralarında sıkça *Yersinia* örnekleri görülmesi

suçun açık delili sayılabilir, ancak şüphelilerimizin hastalığın bırakın çoğunluğundan, herhangi bir vakasından bile sorumlu olduklarını ortaya koymaktan son derece uzağız. Belki de henüz bilmediğimiz, soğuğu seven benzer bakteriler vardır ve bunlar da soğutucu zincirlerinden risk taşıyanlarımızın hastalığını alevlendirdikleri bağırsaklarımıza gelmektedir.

Diğer yaklaşımın cazip bir ismi yoktur ve bu nedenle de ona "tuvalet varsayımı" diyebiliriz. İnsan nüfusunun yaklaşık dörtte birinin 1 cm uzunluğunda küçük, ipliksi solucanlar olan ve bağırsağa yapışarak karnını usul usul kanla dolduran kancalıkurtlarla enfekte olduğu düşünülmektedir. Bu kurtçuklar aşırı hızlı çoğalırlar; her gün dışkıya geçen binlerce yumurta bırakır ve tuvalet bulunmadığında insanların hacetlerini gördüğü çayır ve hendeklere yayılırlar. Kurtçukla kaynayan dışkıya çıplak ayakla basıldığında, kancalıkurtlar deriden içeriye nüfuz ederek birkaç gün içinde akciğerlere ulaşırlar. Larvalar buradan öksürükle atılarak yutulurlar ve böylece yaşam döngüsü yeniden başlar. Tuvalet varsayımı, tuvaletleri düzenli şekilde kullanmakla, yangılı bağırsak hastalığına karşı koruma sağladığı düşünülen kancalıkurtların yaşam döngüsünün kırıldığı iddiasına dayanır.

Sıtma ve diğer pek çok tropikal hastalığa kıyasla kancalıkurt hastalığı mülayim bir nitelik taşır ve çoğu kez sessiz (semptomları olmadan) seyreder. İşin tuhaf yanı, kancalıkurt hastalığının semptom gösterdiği durumlar, engelledikleri söylenen yangılı bağırsak hastalıklarının semptomlarına benzemektedir. Kancalıkurtlar yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyecek kansızlığa ve bağırsak sorunlarına yol açar. Bu nedenle de Gates Vakfı, Amazon havzası gibi dünyanın bazı yerlerindeki aşılama çabalarına destek vermektedir. Atık su arıtımı daha da verimli bir yoldur ve parazitin 20. yüzyıl ortalarında güney eyaletlerinde ortadan kalkmasının nedenidir.

Astımlılar ve Crohn hastaları rahatsızlıklarını giderebilmek için vücutlarını kancalıkurtlarla enfekte etmeyi bir olasılık olarak düşünmeye başlamışlardır. www.asthmahookworm.com adresindeki sitede Kamerun'da umudunu yitirmiş bir adamın son çare olarak insan dışkısına bulanarak dolaştığı ve ipliksi solucanların astım

belirtilerini hafiflettiğini öne sürdüğü anlatılmaktadır. Bunun herkeste işe yaracağından emin değilim ve bu stratejiyi de tavsiye etmiyorum. Kancalıkurt özütleri içeren besin takviyelerinin işe yarayacağından da emin değilim. Ancak bu tür hikâyelerin tedaviye giden yolu açabileceğini umabiliriz.

Kancalıkurtlar birkaç şekilde koruyucu etki gösterebilir. Bunlardan biri, kurtların salgıladığı pıhtılaşmayı önleyici bir maddenin yangıya karşı etkili olmasıdır. Bir diğeriyse, kurtların ürettiği sitokinler aracılığıyla bağırsak duvarlarındaki T-hücrelerinin verdiği yanıtların bölgesel olarak değiştirilmesidir. Muhtemelen, bu kurtların bağırsaklardaki varlıkları bile vücudun yumuşak bir bağışıklık yanıtı oluşturmasını sağlamakta ve böylece, bağışıklık hücresi tiplerinin oranı yeteri şekilde değişerek, aşırı duyarlılıktan kaynaklanan yangı dizginlenmektedir. Bundan dolayı, IL4 sitokininin hem genetik hem de immünolojik çalışmalarla yangılı bağırsak sendromunda önemli bir oyuncu olduğu anlaşılmıştır. Potansiyel bir tedavi olarak klinik denemelere tabi tutulmaktadır.

Romatoid Artrit

Bağışıklık sistemi hastalığının en ısrarcı örneği eklem yangısı (artrit), on milyonlarca Amerikalı açısından günlük bir kronik ağrı ve rahatsızlık kaynağıdır. Hijyen ve çevresel değişimlerin eklem yangısının görülüp görülmemesini ya da görülme sıklığını nasıl etkilediğini bilmiyoruz. Ancak eklem yangısı, bir kez daha, sadece işlerini yapmaya çalışan genlerin dengesini yitirmesinden kaynaklanan karmaşık bir hastalığın güçlü bir örneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Annem güne, Canberra'nın dış mahallerindeki evinin ardındaki tepeye çıkarak başlamaya bayılır. Oraya ne zaman kısa süreliğine gitsem, onun bu ritüeline katılmaya özen gösteririm. Açık, mavi bir gökyüzü, okaliptüs yağının tanıdık kokusu, saksağanın ciyaklaması ve yalıçapkının attığı kahkahalar ve hatta çoğu kez, ağaçlar altındaki çalılıkları kemiren doğu gri kangurularının görüntüsü anında bana ülkemi hatırlatır ve beni çocukluğuma geri götürür.

Hemen her seferinde, annem ağacın dallarındaki bir şeye, kükürt sarısı ibikli kakaduya veyahut parlak tüylü papağana işaret eder; doksan derecelik açıyla yanlış yöne doğru uzanmış parmağını takip ettiğim için, gözlerim boşu boşuna arayıp durur. Eklem yangısı yüzünden bu parmak eğri büğrü olmuştur.

Neden yaşlıların yarıdan fazlası genleri sebebiyle bu durumu yaşamak zorunda kalmaktadır? Eklem yangısına neyin sebep olduğunu anladığımız izlenimini vermek istemem ama manzara yavaş yavaş görünür hale gelmektedir. Eklem yangısının aslında benzer belirtilere sahip bir grup hastalıktan ibaret olduğunun farkına vardığımızda, hastalığın yüksek yaygınlık göstermesinin nedenlerini anlamak bir parça kolaylaşır. Hastalığın genetik açıdan benzer olmayan unsurlardan oluştuğu söylenmektedir. Her bir eklem yangısı tipine dahil olan genler muhtemelen birbirinden farklıdır. Eklemlerdeki genel yangılı durum olan romatizmanın aslında bir dost ateşi problemi olduğu düşünülmektedir. Vücut kendi eklemlerine, mikropların saldırdırdığı düşüncesiyle saldırır. Crohn hastalığında öne çıkan bazı genler aynı zamanda, romatoid artrite duyarlılık yaratan faktörlerdir.

Osteoartirit bir diğer yaygın formdur. Belirli eklemlerdeki, kemiklerin birbirine sürtünmesinin yol açtığı yıpranma ve aşınmalardan kaynaklanır. Bu durumda ortaya çıkan yangının şiddeti daha çok, koruyucu kıkırdaksı sıvı içinde artık yüzmeyen, hasar görmüş eklemlere yönelen bakterilere karşı bağışıklık sisteminin verdiği mücadelenin ikincil zararı mahiyetindedir. Tahminimce yaşlı beysbol top tutucularının pek çoğu diz eklemi yangısından mustariptir.

Ciddi derecede romatoid artrit olan sınırlı sayıdaki talihsiz insanlar üçlü bir sorunun kurbanıdırlar. Öncelikle, hücreleri üzerinde yaşlandıkça ortaya çıkan alışılmadık şeyler oluşturmaya eğilimlidirler. Bunun üstüne, yaşlanmayla, söz konusu eğilimi tetikleyen ve o şeyleri üreten bir tür çevresel etkene maruz kalmışlardır. Son olarak da, bu şeyleri tanıyacak ve aşırı tepki verecek bir yatkınlıkları bulunur. Romatoid artrit genlerin belirli biçimlerinin, bizi çevreleyen dünyamızdaki bir değişimle ve diğer gen biçimleriyle girdiği olumsuz etkileşimlerin sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Her vakadaki moleküler oyuncular muhtemelen birbirinden farklıdır, ancak hayli iyi yapılandırılmış bir örnek de sunulabilir. Bütün proteinler aminoasit denen 20 yapıtaşının kullanılmasıyla oluşturulur ve bunlardan biri de arjinindir. Romatoid artrite sahip hastaların çoğunluğunda bazı arjininlerin benzer görünüşlü bir aminoasit olan sitrülline dönüştüğü ortaya çıkmıştır. Bu molekülleri, yaz akşamı sivrisinekleri uzak tutmak için yakılan mum ve tütsülerde kullanılan çürük kokulu limon esansı sitronella ile karıştırmamak lazım. Bir süre sonra, arjininlerin sitrülline dönüşümesiyle ortaya çıkan proteinler hastanın bağışıklık sistemine yabancı görünür. Buna yol açan çevresel etkenlerden biri tütün dumanıdır. Akciğer kanserine, amfizeme ve astıma yol açması yetmezmiş gibi, sigara şimdi de eklem yangısıyla ilişkili bir hale gelmiştir.

Anlaşılan bazı insanlarda, eklem yangısını tetikleyen yeni antijenleri bağışıklık sistemine sunmaya zorlayan genler bulunmaktadır. Daha önce gördüğümüz gibi, bu tamamen iyi niyetli ve hatta vazgeçilmez nitelikteki genler, modern çevre koşulları içindeki insanlara özellikle zararlı olan şeyler yapmaya zorlanıyorlar. Joe adındaki hayal ürünü deveyi bir yana bırakırsak, tütün dumanına maruz kalan başka bir hayvan bulunmaz. Serengeti'de etrafa yayılmış, sigara paketine yumulup duran şempanzelere pek rastlamazsınız. Hücrelerinize sitrüllini sunan proteinler bunu işleri gereği yapmaktadır. Ancak şu an aldatılıp bir açmaza sokularak yanlış mesajı iletir hale gelmişlerdir.

Eklem yangısına yatkınlığın, İnsan Lökosit Antijen genlerindeki belirli bir alel grubunu taşıyanlarda daha ileri düzeyde olduğu bir kez daha görülmektedir. Bunların beysbol eldiveni şeklinde resim asacakları olduğunu ve molekül parçalarını, bağışıklık sisteminin göreceği şekilde hücrelerimizin dış kısmında sergilediklerini hatırlayın. Daha kesin konuşmak gerekirse, MHC Sınıf II *HLA-DRB1 SE*'ye sahip insanların sitrüllin gibi ev yapımı sıra dışı antijenleri sunma olasılığı, bir başka deyişle romatoid artrite yakalanma ihtimali daha fazladır. Bu alel HLA kompleksindeki çok sayıdaki değişik alelden yalnızca biridir.

MHC'de biriken değişkenlik eninde sonunda kötü şeylerin gerçekleşmesine yol açabilmektedir. Bir diğer örnek, televizyon dizisi

The West Wing karakterlerinden Jed Bartlet'in de etkilendiği multipl skleroz hastalığıdır. Bartlet 2000'lerin başlarında milyonlarca Amerikalının Birleşik Devletler başkanı yerine koyduğu bir kişiydi. Multipl skleroz (MS) nedeniyle onu kaybedecek olmak, ağrı, depresyon, koordinasyon ve görüş kaybının yanı sıra diğer pek çok semptoma yol açan ve giderek ilerleyen merkezi beyin işlevi kaybı belirtilerine tanık olmak kadar yıkıcıydı.

Jed HLA biçimlerinden biri olarak muhtemelen *DRB1*15* alelini taşıyordu. Damadı çokça dalga geçilen bir *Drosophila* genetikçisi değil de tıbbi genetikçi olsaydı, hangi aleli taşıdığını net biçimde söyleyebilirdik. Bu alelin özellikle miyelin proteini parçalarını başarılı bir şekilde sunduğu ortaya çıkmıştır. Miyelin, *DRB1*15*'in sunduğu yüz binlerce parçadan sadece biridir. T-hücreleri kan-beyin bariyeri denen şeyi geçmediği için normalde bu işi yapacak fırsatı bulamaz. Ancak MS hastalarında, gribe yakalanmak ya da aşırı stres gibi bir nedenden dolayı beyine doğru bir bağışıklık istilası tetiklenmekte ve eklemlerde yangıya yol açan sürece benzeyen bir süreç başlamaktadır.

Aradaki fark, miyelinin sinir hücrelerinizdeki aksonları kaplayarak sinyallerin yüksek hızla iletilmesini sağlayan madde olmasıdır. Ona saldırmak, evinizi dış dünyaya bağlayan tüm telefon hatlarının sabote edilmesine eşdeğerdir.

Bilinen otoimmün hastalıklarından bir diğeri de lupustur (deri veremi). Eğer eklem yangısı dost ateşiyse, deri veremi de sizi korumakla görevli olanların uyguladığı sınırsız kabadayılıktır. Deriye, eklemlere, kalbe, akciğerlere, kan damarlarına, karaciğere, böbreklere ve hatta sinir sistemine yönelen ve elden ayaktan düşüren saldırı dalgaları her yaşta gelebilir. Kadınlar bu saldırılar karşısında özellikle hassas ve savunmasızdırlar. Lupus* adını açıktır ki yüzde beliren kırmızı, kurt biçimli lekelerden alır, fakat bu en az hastalığın kendisi kadar karanlıkta kalmış bir konudur.

Yine MHC bölgesi öne çıkarılmıştır; ancak henüz ne işe yaradıkları bilinmeyen, genomdaki bir düzine kadar başka bölge de söz konusudur. Stres, güneş ışığı, enfeksiyon ve bazı ilaçlar da benzer

* Kurt takımyıldızının diğer adı.

semptomlara neden olmaktadır. Lupusa ilişkin tek olumlu şey, nispeten seyrek görülmesi ve diğer pek çok hastalık gibi bariz bir artış göstermemesidir.

Bağışıklık Sisteminin Dengesini Yitirmesi

Bütün bu hastalıkların en şaşırtıcı yanı ortaya çıkabilmelerinden çok, ciddi biçimlerinin sadece sınırlı sayıda insanı etkilemesidir. Kanser ve diyabette olduğu gibi, geçmişimizin büyük kısmı dikkate alındığında bize hayli yabancı bir çevrede yakın zaman içinde çok sayıda korkunç evrimleşmeler geçiren bir türün, son derece karmaşık genetik sistemiyle karşı karşıyayız. "Neden eklem yangısına yol açan genler var?" sorusu, "Niye kendi arkadaşlarına ateş açan askerler var?" sorusu kadar abestir. Öyle olmasını istemiyorlar; öyle oluyor.

İlk önce karmaşıklık nedir ona bakalım. Bütün organizmaların inanılmaz sayı ve çeşitlilikte mikroskobik düşmanları vardır. Saldırgan bakteriler, habis virüsler ve sinir bozucu parazitler farklı tehditlerle bağışıklık sisteminin karşısına çıkarlar. Bu tehditlerin boğaz, bağırsaklar, eklemler ve cinsel organlar gibi birbirinden son derece farklı yerlerde karşılanmaları gerekir. Organizma bu tehditleri öksürme ve hapşırma gibi doğrudan mekanizmalarla ve olmaması gereken yerde ortaya çıkan bakteride delikler açmak gibi işler yapan doğuştan gelen bir sistemle karşılar. Ardından özgül ihtiyaçlar çerçevesinde pek çok katmanı ve şekli bulunan ve adına edinilmiş bağışıklık tepkisi denen şeyi devreye sokar. Koordinasyonu sağlanacak o denli çok şey vardır ki işlerin kimi zaman yolundan çıkması neredeyse kaçınılmazdır.

Bu savın bir çeşit bahane olduğunu söyleyenler olacaktır zira edinilmiş bağışıklık yüz milyon yılı aşkın süredir sahnededir. Yerli olanının yabancı olandan ayırt edilmesi sorununu çözmek için evrimin hayli fırsatı olmuştur ve dolayısıyla da sistemin evrimle mükemmelleştirildiğini düşünebilirsiniz. Ancak bildiğimiz kadarıyla diğer memeliler de eklem yangısına, dejeneratif beyin yangısına, lupusa, astıma ve yangılı bağırsak hastalığına yakalanmaktadır;

köpek ve kedi sahipleri için kurulan destek gruplarına internetten hemen ulaşılabilir. Tam anlamıyla zorlu bir sorun karşımızdadır.

Hemen önümüzde beliren gerçeklikse, ideal bağışıklık işlevinin hareketli bir hedef olmasıdır. İster boy isterse de kan glikoz seviyeleri ya da dışadönüklük olsun, herhangi bir insan özelliği için tek bir ideal durumun olduğunu düşünmek efsaneden öteye gitmez. Kendimizi savunmanın tek bir ideal durumu olduğunu düşünmekse tamamen efsanedir. Genomlarımızın en değişken bölümü olan ve milyonlarca potansiyel patojenle savaşmak için özellikle böyle bir değişkenliği evrimleştirmiş bulunan MHC bu durumun en bariz örneğidir. Ancak sitokinlerin tamamı ve diğer bağışıklık yanıtı düzenleyicileri için de hemen hemen aynı şey söz konusudur. Kimi zaman grip kimi zaman da soğuk algınlığı için devreye sokulan içsel bir taktikler dengesi vardır ve bu da genomlarımızdaki genetik değişkenliğe yansır.

Değişkenlik demek aynı zamanda en uçlarda bulunan bireylerin olduğu anlamına gelir. Çoğumuz orta değerlere rahatça kurulmuşuzdur ancak bunun bedeli arkadaşlarımızdan ve ailemizden kimilerinin dışarıda bırakılmaları demektir. Sahip oldukları gen kombinasyonları bazı enfeksiyon koşullarında muhtemelen ideal şekilde davranırken, bazılarındaysa onları savunmasız bırakmaktadır. Alerjenlere karşı aşırı duyarlılığın böylesi savunmasız hallerden biri olduğu açıktır. Bu aşırı duyarlılık, kendi başına zararsızdır ancak zarar verme potansiyeli her zaman mevcuttur. Nitekim en nihayetinde astım gibi hastalıkları tetikler.

Bu durum insanın, tarihsel perspektiften bakıldığında, çoğu son derece sıra dışı olan değişik çevreleri işgal etmekte olduğu gerçeğiyle daha da kötüleşir. Geçmişte mağara adamı için iyi olan bir şeyin bir Eskimo için de illa ki iyi olması gerekmez. Teksas'lı bir kovboyun bağışıklık sisteminin karşılaştıkları Michigan'lı araba satıcısının enfeksiyona maruz kalmasının sonuçlarıyla pek de örtüşmeyebilir. İnsanlar yeryüzüne yayıldıkça bağışıklık sistemlerine devasa bir yük de binmekte, yüzlerce kuşak boyunca bizimle birlikte olacak genetik bir dengesizlik tesis edilmektedir.

Bütün bunlar yetmezmiş gibi, tehdit unsurlarına ha bire yüklenmeye devam ediyoruz. Sigara dumanı ve ev tozundaki akarlar günlük hayatımızın muhtemelen en berbat iki tahriş unsurudur: Her ikisi de sadece birkaç kuşaktır yaygın bir tehdit haline gelmiştir. Bunlara egzoz gazlarını ve diğer tüm hava kirleticilerini eklediğinizde –yeni dünyanın polenleri ve parfümlerinden söz etmeye bile gerek yok– solunum yollarımızın baş etmek zorunda kaldığı toksik karışımı elde etmiş olursunuz.

Solunum yollarımız elbette onlarla baş edecekler ancak bunu, doğanın önümüze çıkardığı durumların en kötüsünden bizi uzak tutmuş olan yaşam koşullarının yarattığı bir zayıflık içinde yapacaklardır. Hijyen, yeni yeni anlamaya başladığımız sebeplerden ötürü, yangılı hastalıklardan korunmak için gereken dengeli bir bağışıklık sisteminin çocuklardaki gelişimini zora sokuyor olabilir. Edinilmiş bağışıklığın gelişmesini sağlayan patojenlerden arınıldığında, T-hücresi ordusunun hamladığı ya da rasgele ateş açmaya başladığı düşünülmektedir. Bu aşırı basitleştirilmiş bir görüş olmakla birlikte, belli bir gerçekliği ifade ettiği de kesindir.

Geriye, henüz ne yeni çevremizle ne de yeni insan kimliğimizle dengenin kurulamadığı genç bir tür olduğumuz meselesi kalıyor. Genomun bazı bölgelerinde bu durum açıkça ortadadır; diğer bölgeler açısındansa, durumun böyle olduğu çıkarımını yapabiliriz.

IL4 sitokini geninin başladığı noktaya uzanan DNA bölümünden tam olarak 524 harf yukarıda, art arda tekrarlanan beş C'den oluşan dizinin ilki yer alır. Bu dizi, şempanzelerin, bonoboların, gorillerin, orangutanların ve babunların oluşturduğu kuyruksuz iri maymunların tamamında aynıdır. Aslında bu dizi kedilerde, köpeklerde ve farelerde hemen hemen aynı olan bir kromozom bölgesinde yer almaktadır. Bununla birlikte, Kamerunlu ya da Çinliyseniz, genin her iki kopyasının 524'üncü konumunda C yerine T bulunması ihtimali hayli yüksektir. Etiyopyalılar ve Yeni Gineliler'de her iki kopyaya da eşit olasılıkla rastlanırken İtalya ya da Hindistan kökenlilerde her iki kopyada C bulunur.

Bahsedilen bu bağlamın öne çıkan birkaç yönü bulunmaktadır. Birincisi, genlerimizin dizilerinin görünüşteki aşırı rasgele değiş-

kenliği gerçekten de olağanın dışındadır. Afrikalıları Asyalılardan ya da Avrupalıları Amerika yerlilerinden ayıran pek çok bölge vardır ancak bu farklılıklar, büyük oranda, insanın geçtiğimiz 40.000 yıllık süreçteki göç tarihinin izlerini taşıyan bir örüntü arz ederler. *IL4* geninin yakınındaki C/T farklılığı ise sıklık farklılıklarının büyük çoğunlukla bölgesel olması ve insan genomunu şekillendiren yakın dönemli seçilimin klasik bir örneğini teşkil etmesinden dolayı dikkat çekmektedir.

İkincisi, genin T versiyonunu taşıyanlar daha çok IL4 proteini üretebilmektedir. Bunun nedeni, NFAT denen bir diğer proteinin tercihen T'li diziye bağlanması ve genin mesajının atasal C'li versiyondan daha sık okunmasını sağlamasıdır. Bunun sonucunda, böyle bireyler astıma daha yatkın hale gelirler; cüzama ve vereme yakalanma olasılıkları da bir parça daha yüksektir. Tüm bunların iyi şeyler olmadığı gayet açıktır, ancak ipliksi solucan enfeksiyonu ve retrovirüsler gibi, bağışıklık sisteminin tek bir kolunun ihtiyaç duyulduğu patojen sınıflarına gösterilen duyarlılığın bir miktar azaltılmasıyla dengelenirler.

IL4, insanlar gezegen boyunca göç ettikçe bağışıklık sistemine yüklenen farklı taleplere genomun verdiği yanıt sürecini gösteren harika ve gözle görünür bir örnektir. Az ya da çok etkinlik gösteren tetikleyiciler arasında genom düzeyinde yaşanan çekişme sonucunda yangılı hastalıklara katkısı bulunan diğer birkaç gen de muhtemelen oyun dışı bırakılmaktadır.

Koşut şekilde genom, türün doğuşunun altını çizdiği, insan fizyolojisine ilişkin büyük değişimlerin yarattığı sonuçlara uyum göstermeye çalışmaktadır. Montaj hattından inen her yeni model Ford ya da Chevrolet'de gerçekleştirilmiş küçük değişiklikler, motorun daha yumuşak hareketini ya da havalandırma sisteminin duruma göre daha çabuk ayarlanmasını sağlayan ince mühendislik marifetlerini gizler. 1990 model bir arabanın motorunu yeni üretilmiş bir Mustang'e koyduğunuzda performans açısından büyük bir düş kırıklığı yaşarsınız. Taurus'taki havalandırma kontrolünü Camry'deki ile karşılaştırdığınızda, yeni teknolojilerin vücudun hızına yetişmesinin belli bir zaman alacağı hususunu anlayabilirsiniz.

Evrim mühendislik kadar hızlı işlemeyen bir süreçtir. Temel itibarıyla tutucudur, orayı burayı kurcalayarak tamir eder, iyileştirmesi kademelidir, farklı parçalar her zaman farklı hızlarla değişir. Akciğerlerimizin tasarımı diğer primatlarınkiyle büyük oranda aynıdır, ancak dik durmamız ve ses çıkarabilmek için gırtlağımızın geçirdiği değişimler nedeniyle yapısal farklılıklar oluşmuştur. Bu gelişimsel değişimler, akciğerleri biçimlendiren genlerdeki küçük değişimler sonucunda meydana gelir; daha önce gördüğümüz gibi, soluk almamızı sağlayan kaslara esneklik veren *ADAM33* gibi proteinler buna örnektir.

Birkaç yüz bin yıllık süre bu genetik değişimlerin yeni bir dengeye ulaşması için gerçekten de çok uzun değildir. Genom sorunlarla başa çıkmaktadır ancak daha iyisini de yapabilir. Zaman tanıdığımızda ve serinkanlılıkla beklediğimizde, yeni genetik varyantların insan gen havuzuna yayılarak hayli yeni olan insan vücudundaki akciğerlerin daha verimli çalışmasını sağlayacağını umabiliriz. Ancak bunun yerine, yangıyı körükleyen kirliliği ve alerjenleri hayatlarımıza dahil ettik, daha çok geni işe katmaya devam ediyoruz ve onları da rahatça iş gördükleri alanın sınırlarına dek itmiş durumdayız.

5

Genetik AIDS

AIDS ve dünya Tüm insanların yüzde 1'i enfekte olacaktır. Bazı ülkelerdeki insanların dörtte biri hali hazırda enfeksiyonludur.

HIV'den AIDS'e giden yol Virüsün bağışıklık yetersizliğine yol açtığı konusunda artık şüphe yoktur, ancak belirtiler enfeksiyonun diğer patojenlerle birlikte gerçekleşmesi sonucu ortaya çıkar.

AIDS'in bu denli kötü olmasının nedeni kendisini yok etmesi beklenen bağışıklık sistemine saldıran ve ilaçlardan sakınmak için şeklini ustalıkla değiştiren baş belası bir virüsün söz konusu olmasıdır.

Genlerinizle virüse karşı koymanın yolları İnsanlar arasındaki şaşırtıcı değişkenlik miktarı onların enfekte olup olmayacağını ve vücutlarında ne kadar virüs olacağını belirler.

HIV'in yarattığı dengesizlik AIDS genç bir hastalıktır ve ona karşı genetik bir savunma oluşturmak için yeteri kadar zaman geçmemiştir.

AIDS ve Dünya

Sahraaltı Afrika'yı ya da Güneydoğu Asya'nın büyük bir bölümünü gezdiğinizde, genetik hastalıklara öncelik tanıyan Batı tarzı tıbbi endişelerin yerini bulaşıcı hastalıkların yarattığı sefaletin aldığını hemen fark edersiniz. Sıtma, insanı elden ayaktan düşüren humma nöbetlerine sevk eder, verem gerçekten de insanın soluğunu keser, uyku hastalığı ve ipliksi solucan istilasıysa can suyunu emer. Gezegenin açık ara en yaygın patojenlerine, yani virüslere hiç değinmedik bile. Sindirim sistemine yerleşen rotavirüsler bebekler ve çocuklarda kronik bir ishal ve sıvı kaybı tehdidi oluşturur. Zaman zaman ortaya çıkan Ebola salgınları doğanın fırsatını bulsa bizi diri diri yiyeceğini hatırlatır. Hatta bildiğimiz grip virüsü her sonbaharda dünya üzerinde izini bırakır. Her ne kadar en son tanıştığımız olsa da belki de bunların en öldürücüsü İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü yani HIV'dir.

İnsan nüfusunun yüzde 1'i on yıl içinde HIV taşıyıcısı olacak. Bu, neredeyse tamamı 30 yıllık bir süre içinde gerçekleşen tam 60 milyon vaka anlamına gelir. Eşcinsellik bu duruma açıklama getirmek için yeterli değildir; aynı şekilde damardan uyuşturucu kullanımı da açıklama getiremez, hatta hemen hiç ilgisi yoktur. Bu yaklaşımlar 1980'lerin başında dünyanın konuya ilgisini ateşleyen koruyucu tutumların bir ifadesi olarak ortaya çıkmışlardı. En azından küresel ölçekte çok daha açıklayıcı olan neden, özellikle cinsel şiddet ve fahişelik temelinde önemi bulunan, karşı cinsle korunmasız ilişkidir. Botswana ve Güney Afrika gibi ülkelerde genç erişkinlerin yüzde 10'dan fazlası enfetke durumdadır ve enfeksiyonun doğumda ya da emzirmeyle anneden çocuğa geçmesi yeni bir tehdit unsuru oluşturmaktadır. Yoksulluk içindeki gelişmekte olan ülkelerde bir kuşağın tamamıyla yitirilmesinden bahsetmek felaket tellallığı olmaktan çıkmış, küresel ısınmadan bahsetmek kadar gerçekçi bir hal almıştır. Tehdit öylesine gerçektir ki yakın zamanda Afrika'nın güneyindeki köyler ve gecekondu semtleri milyonlarca öksüz çocukla dolacaktır.

Büyük oranda AIDS'in yarattığı trajedi, diğer pek çok hastalık için geçerli olduğu gibi, korunmanın mümkün olmasına rağmen

insani zaafın bunu engellemesidir. Muhafazakâr Hıristiyanlar virüsün bulaşmasını engellemenin en emin yolunun uzak durma ve sakınma olduğunu söylemekte yüzde yüz haklılar, ancak bunun sadece kendini İsa'ya teslim etmekten geçtiği yönündeki fikirleri ancak kullanılmış prezervatif kadar işlevseldir. Al Gore *The Assault on Reason* adlı kitabında, imanın korkuyu, korkunun aklı, aklın da imanı başarıya sevk ettiği taş-kâğıt-makas türü bir iman, korku ve akıl döngüsünden bahseder. Buradaki durumda iyi niyet döngüyü tersine çevirmektedir ancak korkunun yerini cinsel arzu almıştır. Bu karışıma bir de uyuşturucuları eklediğinizde durum iyice ümitsizleşir; Birleşik Devletler'de bile, AIDS'in yayılımını on yıl önce duraklama sürecine sokan irade bağları kristal meth ile kırılmaktadır.

AIDS nedeniyle Afrika'nın güneyinde neredeyse on yıl kısalan yaşam beklentisi bazı ülkelerde kırklı yaşların ortalarına dek düşmüştür. Siyaset ve sanat alanındaki önderler ülkelerin demokrasi adına attığı çekingen adımlar nedeniyle heba olmaktadır. Atlanta'daki Hartsfield havaalanının ilk terminaline çıkan yürüyüş yolu boyunca sıralanmış kalıcı sergi niteliğindeki onlarca enfes taş heykel, bu durumu güçlü şekilde ifade eder. Fırsatınız olduğunda lütfen yürüyüş yolundan inip yavaş yavaş heykellerin yanından geçin. Bu arada, ailelerin yaklaşık dörtte birinde büyükanneler bakıcı ve ailenin geçim kaynağı rollerine soyunduklarından toplumsal doku limitlerine dek zorlanmaktadır.

Orta Afrika'da HIV enfeksiyonu görülme sıklığının düşüşe geçtiği yönünde ümit verici gelişmeler yaşanmaktadır. Ancak bu durumun, virüsün yayılması ve kontrolü hakkında hemen hiçbir şeyin bilinmediği dönemlerde enfeksiyonu ilk kapan kişilerdeki yüksek ölüm oranlarının bir yansıması olduğunu söyleyenler de vardır. Bununla birlikte, oranların en azından değişmediği Uganda gibi ülkeler ile yükselmeye devam ettiği Güney Afrika gibi ülkeler arasında ciddi bir fark vardır. Bu farkın temelinde, bilinçlenme yatmaktadır: Yani sakınmayı, sadakati (tek bir eşle birlikte olma) ve prezervatif kullanımını ön plana çıkartan halk eğitimi programlarıyla gerçekleştirilen bir bilinçlenme. Sorunu inkâr eden ya da ka-

bul etse de enfeksiyonu yaratan etkene bağlayan, retrovirüs engelleyici ilaçlar yerine bitkisel tedavileri destekleyen ve Batı'nın sağlık bilgisini öneren hekimleri susturan resmi politikalar bilinçlenme programlarıyla elde edilen kazanımların yanına bile yaklaşamaz.

Yüksek Etkinlik Gösteren Retrovirüs Engelleyici Tedavi (HAART) yıllık 15.000 dolarlık maliyetiyle pahalı, ancak yarım milyon Amerikalının hayatını kurtarabileceği düşünüldüğünde de düşük maliyetli bir tedavidir. Virüs biyolojisinin farklı yanlarını hedefleyen üç ya da dört ilaçlık bir karışımdan oluşur. Her defasında tek bir ilaçla saldırıldığında virüs kolaylıkla direnç geliştirebilmektedir. Ancak ilaçların topluca verilmesi durumunda bunu yapma şansı düşüktür. Bu yolla pek çok insanın hayatı on yılı aşkın sürelerle uzatılabilmektedir ve sahada cıva gibi akan basketbolcu Magic Johnson'u bir gösterge olarak alırsak, bazı vakalarda tamamen iyileşme bile söz konusudur. Gelişmekte olan ülkelerdeki patent dışı üretim yapan yerli üreticiler ilaçları yıllık sadece 500 dolara sağlayabilecek adımları atmışlardır. Ancak günlük gelirin en fazla 2 dolar olduğu bir yerde bu miktarı bile karşılayabilmek mümkün değildir.

İmkânı olanlar için ilaç tedavisi harika sonuçlar yaratmaktadır. Ancak bu, korunmanın mutlak surette sağlayacağı türden bir çözüm değildir. Halkı bilgilendirmeye yönelik politikaların tesisi, eğitim ve virüs yayılımının kimyasal yollarla engellenmesi de gereklidir. Genetiğin katkı yapacağı alan da işte bu sonuncusudur.

HIV'den AIDS'e Giden Yol

Çoğu Amerikalının AIDS'ten mustarip biriyle hiç karşılaşmadığı yönünde bir tahminde bulunacağım. Belki eski bir üniversite arkadaşlarının hastalandığını sonradan duymuşlar ya da uzak bir akrabanın yakalandığından haberdardırlar. Ancak hastalıkla en yakın ilişkileri *Philadelphia* filminde Tom Hanks'in canlandırdığı Andrew Beckett yoluyla olmuştur: T-hücresi sayısı hakkında annesiyle yaptığı metanetli konuşmayı, yürek parçalayıcı opera aryasını, Kaposi sarkomunun sebep olduğu morumsu lekelere gösterilen

tepkilerdeki hoşgörüsüzlük ve korkuyu, son mahkeme sahnesindeki dramatik çöküşü hatırlayın. Ne var ki hastalığın canını nasıl aldığını da asla tam olarak öğrenemeyiz.

Çoğu virüsün tersine HIV dolaylı yoldan zarar verir. Hücresel bağışıklık sistemini etkisiz kılarak bütün fırsatçı enfeksiyonların organ sistemlerine saldırmalarına imkân tanır. Temelde yaptığı iş, zatürree, verem, ishal, kolit, ateşlenme ve beyin yangısına neden olan patojenlere kapıyı açmaktır. AIDS, "Sağlıksız Hijyen" başlıklı 4. Bölüm'de karşılaştığımız T-hücreleri olmadığında ne hale geleceğimizin göstergesidir.

Buna benzer bir düzine kadar ve şansımıza nadir görülen genetik durum söz konusudur. Bunlar topluca Şiddetli Bileşik Bağışıklık Yetersizliği (SCID) adıyla anılmaktadır. SCID hastalıklarına sahip bebeklerde bağışıklık sistemi hiç gelişmez. AIDS'teki A harfi, hastalığın kalıtım yoluyla geçmediğini, sonradan kazanıldığını ifade etmektedir. Bununla birlikte, virüs anneden çocuğa genetik olarak da geçebilir ki dünyadaki HIV enfeksiyonlarının çoğunluğunda durum böyledir.

Herhangi bir şekilde korunmasız bir ilişkiye girerek ya da bir enjektörü paylaşarak bir HIV taşıyıcısıyla tek bir münasebet sonucunda enfeksiyon kapma olasılığı aslında oldukça düşüktür. Fakat her münasebet için olasılık yüzde 1'den düşük olsa da, bu risk 100 kere alındığında enfeksiyonun kapılması neredeyse kaçınılmazdır. Virüs bağışıklık sistemine ihtiyaç duyulabilecek yerlere konuşlanmaktadır. Özellikle kesikler ve sıyrıklar civarına yerleşmekte ve böylece oradan geçmekte olan makrofaja ya da T-hücresine tutunabilmektedir. Kanamaların muhtemel olduğu temas sporlarından uzak durmak bu nedenle önemlidir. 1990'ların başlarında, California'nın kuzeyinden bir takımla Batı Virginia eyaletinden bir takım arasındaki futbol maçını yönetiyordum. Derin kesiği olan bir oyuncuya sahadan çıkıp yarasını sardırmasını söyledim. Sızlanarak, buna gerek olmadığını zira kasabasında AIDS'li kimse bulunmadığını söyledi. Fakat San Francisco'daki insanların da bundan gayet emin olduklarını söylediğimde bir anda kendini saha kenarına atıverdi.

Enfeksiyon kapmanın ikinci ayında virüs bağışıklık sistemine yayılır ve lenf sistemine ölüm tohumlarını ekerek vücuda dağılır. Bu esnada hasta şiddetli bulantı, baş ağrısı, döküntü ve yaralar, kırgınlık ve kilo kaybı dönemlerinden geçer. Ancak enfeksiyonun biyokimyasal testlerle saptanabilmesi için bile virüsün vücuda girişinden itibaren üç ya da altı aylık bir sürenin geçmesi gerekebilir. O zamana dek HIV çoktan CD4+ adı verilen T-hücresi popülasyonuna girip saklanmıştır. Burada, on yıl ya da daha fazla bir süre uygun zamanın gelmesini bekler. Bu arada da sağlıklı bir insanda bir mikrolitre kanda 1200 olan hücre sayısını yavaş yavaş 200'ün altına dek düşürür. İşte ancak o zaman AIDS teşhisi konulabilir; ara sıra görülen solunum sistemi ve cinsel organ enfeksiyonlarıyla bağışıklık yetersizliğinin tipik seyrine giden yol açılmış olur.

Bu tür bir hastalık ilerleme örüntüsü oldukça sıra dışıdır. Hatta virüs ilk kez elde edilip yüzlerce hastayı enfekte ettiği gösterildiğinde bazı tanınmış virüs bilimciler HIV'in AIDS'e yol açtığını kabul etmemişlerdir. Peter Duesberg, bir patojenin hastalığa yol açmasının altın standardının, yani Koch postülatlarının yerine getirilmediğini iddia ederek yıllarca bu görüşe karşı çıkmıştı. AIDS hastalarının yüzde 95'inden fazlasında HIV'in saptanabilir olduğu artık açık bir gerçek; virüs kültüre alınmış, T-hücrelerini enfekte ettiği ve etkisiz kıldığı gösterilmiştir; dahası, başka herhangi bir risk faktörü taşımayan hemşirelerin kazara enfeksiyon kaptığı olağandışı durumlar, hiçbir şüpheye yer bırakmaksızın HIV'in hastalıktan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. Kişinin bağışıklık sisteminin yeterliğini etkileyen diğer faktörlerin hastalığın ilerlemesini de etkilediğini kimse inkâr etmiyor, ancak HIV'in rolünü yadsımak da bilgisayar virüslerinin programların çökmesine neden olduğunu yadsımakla aynı şeydir. Korunmasız şekilde yapılan karşıdan yüklemeler siber hastalıklara davetiye çıkarır, ancak bunlar beraberinde virüs getirmedikleri sürece sisteminiz çökmeyecektir.

Virüs engelleyici tedavi uygulanmadığında AIDS'in ilerlemesi kaçınılmazdır. Sindirim siteminde bakteriyel enfeksiyon sonucu yaşanan bir ay ya da daha uzun süreli kronik ishal hastalığın tipik göstergesidir. Akabinde, üst solunum yolu enfeksiyonları devreye

girer. Bunların en yaygını pnömokistik zatürree (kısa adıyla PCP) ve veremdir. **Bu enfeksiyonları kontrol altına almak için –en azından Batı ülkelerinde– ilaç tedavisi yapılmasına karşın AIDS'ten ölümlerin çoğunluğu bu iki enfeksiyondan olmaktadır.** Özefagus enfeksiyonları genellikle mantarların ya da cinsel yolla bulaşan herpes virüsü ve sitomegalovirüs gibi virüslerin yarattığı enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Bağırsak yolunun daha aşağılarında, normal şartlarda vücuda fazla zarar vermeksizin yaşayan pek çok bakteri mide hastalıklarına yol açarak sindirimi bozar ve bunun ardından da tipik bir aşırı zayıflama gelir. Hastaların yüzde 10 kadarında parazitlerin, bakterilerin ve virüslerin yol açtığı diğer enfeksiyonlar beyine saldırabilir ve AIDS bunamasına yol açmasalar bile baş ağrılarına, ateşlenmeye ve bitkinliğe neden olabilir.

Uzun dönemli AIDS hastalarının yaygın ölüm nedenlerinden bir diğeri de kanserdir. Virüs enfeksiyonunun kansere yol açması genel nüfus açısından nadir bir olgudur. Ancak kanserin gelişmesine yol açan yaygın üç virüsün hepsiyle aynı anda enfekte olmak HIV taşıyıcıları açısından daimi bir tehdit oluşturmaktadır. Kaposi sarkomuna, önce deri ve ağzı enfekte edip ardından akciğer ve bağırsaklarda yaygınlaşabilen bir herpes virüsü neden olur. Epstein-Barr virüsü, tam da HIV'in T-hücrelerini güçten düşürdüğü anda bağışıklık sisteminin B-hücrelerini yere sererek, özel bir lenf tümörü sınıfının oluşumunun yolunu açmaktadır. Kadınlara gelince, cinsel yolla bulaşan her türlü hastalığın aynı anda yaratabildikleri enfeksiyonlara özellikle duyarlı olduklarından, insan papilloma virüsünün (HPV) yol açtığı rahim ağzı kanserine yatkındırlar. Son zamanlarda 13-19 yaş arası kızların yaygın biçimde kullandığı Gardasil adlı aşı HPV'yi hedeflemektedir. HPV'nin genital siğil oluşturmadaki rolü iyi bilinir ancak virüsün bazı soyları, özellikle bağışıklık sistemi açısından tehlike altındaki hastalarda rahim ağzı kanserini çok daha fazla tetiklemektedir.

Hastalık dünyanın farklı yerlerinde farklı enfeksiyonlarla ilerler. İşlevsel bir bağışıklık sistemi olmaksızın, uzun vadede çok az umut vardır ve çoğu kez yavaş ve acılı bir ölüm gerçekleşir. Hekimlerin ilaçlarla saldırdığı patojenlerin direnç oluşturması sürekli bir

tehdit unsurudur. Toplumumuzdaki obezite mağdurlarından ya da sarı saçlılardan daha çok sayıdaki insanın hayatının bu hastalık yüzünden mahvolduğu bir toplumda yaşamanın nasıl bir şey olduğunu düşünmeye çalışın.

AIDS'in Bu Denli Kötü Olmasının Nedeni

HIV'in tam olarak anlaşılmasının neden bu kadar zor olduğunu sorarsanız ikna edici üç olasılıkla karşılaşırsınız. Birincisi, virüsün tam da kendisini yok edecek şeye, yani bağışıklık sistemine saldırmasıdır. İkincisi, hem kamuflaj hem de şekil değiştirme ustası olduğundan karşı saldırıları hünerle savuşturur. Üçüncüsü, virüsün insan için yeni olmasıdır. Bu nedenle insanlar, virüsle birlikte yaşamayı sağlayacak etkin bir stratejiyi (genetik açıdan) oluşturacak zamana sahip olamamışlardır. Bu son noktaya bölüm sonunda tekrar döneceğiz. Şimdi ilk iki neden üzerinde duralım.

Düşmanın savunma sistemini çökertmenin akıllıca bir askeri harekât olacağını anlamak için harp okulu mezunu olmak gerekmiyor. Neyse ki, HIV'in de aralarında olduğu sadece bir avuç dolusu patojen bu yaklaşımı esas almaktadır. Ancak bu çok da garantili bir strateji değildir: El Kaide bir yolcu uçağıyla Pentagon'u hedef alarak benzer bir şeyi denemiş, ancak yüz binlerce Ortadoğulu bundan tam ters yönde etkilenmişti. Bundan doğan direniş taktiğiyse daha başarılı olmuştur (özellikle de polise ve orduya sızan yıkıcıların yönlendirdiği direniş). İnsan bağışıklık sisteminin bir komuta merkezi olmasa da lenf nodları adı verilen yüzlerce geçici karargâhı vardır ki buralar tam da HIV'in en zararlı işlerini yaptığı noktalardır.

HIV bağışıklık sistemine sızmak için T-hücrelerine, makrofajlara ve önemli diğer kan hücrelerine arka kapından gizlice girer. Aslında ön kapıyı da kullanır. İlgili T-hücreleri normalde, yabancı parçacıkları CD4 adı verilen molekül aracılığıyla tanır, ancak her virüs parçacığında gp120 olarak bilinen ve CD4'e tutunan küçük bir kanca bulunur; bu kancayla ön kapı açılır ve virüs hücrenin içine girer. Aynı anda, normalde bağışıklık yanıtını düzenleyen sito-

kinlerden sinyal alma işiyle görevli bir diğer moleküle de tutunmak zorundadır. Arka kapıda birlikte çalışan bu reseptörler genellikle CCR5 ya da CXR4 molekülleridir. Virüsler kendi zarlarını hedef hücrelerin zarlarının bir parçası haline getirmek için bu molekülleri kullanır ve böylece kendi genomlarını hücre içine boşaltırlar.

Virüs genomunda DNA yerine RNA vardır. Hemen her durumda, RNA genler ile proteinler arasında aracıdır, ancak bu istisnai durumda hem mesajcı hem de mesaj konumundadır. HIV bir retrovirüstür ve taşıdığı bir enzim sayesinde normal bilgi akışını tersine çevirerek RNA'dan ibaret genomunun DNA kopyasını çıkarır ve ardından bu da konakçı hücrenin kromozomlarından birine çabucak atlayıp yapışır. Burada atıl kalabileceği gibi normal bir gen olduğu izlenimini vermek için hiperaktifleşerek kendisinin çok sayıda kopyasını çıkarır. Hangi durumun gerçekleşeceği T-hücrelerinin etkin bir bağışıklık yanıtına dahil olup olmadıklarına bağlıdır. Bir başka deyişle, HIV öylesine kurnazdır ki üremeyi ve enfeksiyon oluşumunu garanti altına almak için konakçının halihazırda savaşa girmiş olduğu gerçeğini kullanır.

Akut evrenin ardından, yeteri kadar hücre işgal edildiğinde ve bağışıklık sisteminin de gücü azaldığında, yapacak pek fazla şeyi kalmamıştır. HIV, enfekte olmuş bireyin kendisini bir başkasına bulaştırma fırsatını tanımasına dek oturup beklemeye koyulur. Aslında, çok fazla hasar yaratmamak virüsün çıkarınadır. Birkaç gün içinde konakçılarını öldüren gerçekten de kötü virüsler, hiçbir zaman bir popülasyona yayılabilme başarısı gösteremezler.

Peki, bağışıklık sisteminin normalde yaptığı bir işi yapmasının, yani virüsü tanıması ve virüs işgal etmeden onu öldürmesinin bu kadar zorlaşmasının sebebi nedir? Benzer şekilde, neden aşılar çocuk felci ve çiçek hastalığında olduğu gibi, gerçek bir patojene maruz kalmadan önce bağışıklık sistemini kandırarak harekete geçirmiyorlar?

Sorunun basit bir yanıtı yok; ancak HIV'in az da olsa görünüşünü sürekli değiştirerek kendini saklama yeteneğine sahip olması durumu kısmen izah etmektedir. Örneğin, enfeksiyonun farklı evrelerinde, kullandığı iki arka kapının birinden diğerine geçebilir.

Olağanüstü yüksek mutasyon hızları retrovirüslerin bunu yapmalarını mümkün kılar. RNA genomunun her replikasyonunda genomdaki yaklaşık 10.000 harfin birinin değişme olasılığı yüz binde 1'den biraz fazladır. Bu değer çok büyük değilmiş gibi gelebilir, ancak her yeni 10 virüs parçacığından birinin, türediği atadan farklı olduğu anlamına gelmektedir. Ne olmuş yani diyebilirsiniz, sonuçta her birimiz de anne babamızdan onlarca yerde farklıyız. Doğru, ama ebeveyn başına dünyaya yalnızca bir ya da iki çocuk gelirken, akut şekilde enfekte olmuş bir bireyde her gün milyarlarca virüs parçacığı meydana getirilebilmektedir.

Bu virüsler arasında gerçekleşen doğal seçilim çok şiddetli olsa gerek. Gerçekten de öyledir; HIV sadece bağışıklık sistemini değil insanın onunla başa çıkmak için ürettiği en iyi ilaçların çoğunu da atlatır. HIV'i alt etmek için gösterilen ilk çabalar, virüsün ilaçlardan sakınmak için çeşitli yollar evrimleştirmesi nedeniyle başarısızlığa uğradı. Tamamen etkili bir strateji oluşturmanın tek yolu, daha önce bahsedildiği gibi, üçlü bir ilaç karışımını kullanmaktı. Virüsün aynı anda üç ayrı çözüm evrimleştiremeyeceği düşünülerek, karışımdaki her bileşen HIV ilerlemesinin farklı bir yönü hedeflenerek seçilmiştir.

Karışımlar tipik olarak şu bileşenlerden oluşur: RNA'yı DNA'ya dönüştüren enzimi etkisizleştiren bir molekül, virüsün gp120 zarf proteinini oluşturan parçaları monte etmek için kullandığı moleküler makasları körelten bir "proteaz inhibitörü" ve viral genoma replikasyon anında girip diğerleriyle yer değiştiren sıra dışı nükleotidler. Örneğin, Zidovudine ya da Retrovir olarak da bilinen AZT, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin AIDS tedavisi için onayladığı ilk virüs engelleyiciydi. Bu ilaç genetik koddaki timidine (T) son derece benzemekle birlikte onun gibi iş görmez. Benzer şekilde, ABC ya da Ziagen diye bilinen Abacavir bir guanin (koddaki G) türevi olup kod okuyamayan virüsler için geliştirilmiştir.

Düzenli bir şekilde ve reçete uyarınca alındıklarında –elbette bunu yapmak söylemesi kadar kolay değildir– bu bileşik tedaviler, HIV enfeksiyonu kapmış bir erişkinin yaşam beklentisini 10 ila 30 yıl arasında uzatacaktır. Bunun başarılamaması genellikle maddi

sıkıntılar, klinik yetersizlikler ve sosyal destek yoksunluğu gibi nedenlerle tedavinin aksamasıyla ilişkili olsa da, ilaca verilen yanıtlarda etki eden genetik değişkenliği yansıtmaktadır. Önemli orandaki hastanın Abacavir'e aşırı duyarlığının nedeni MHC kompleksindeki (tip 1 diyabette, lupusta, multipl skleroz ve diğer otoimmün hastalıklarda da önemi büyük olan genler) özel bir değişkenliktir. Öyle görülüyor ki, pek çok hastalık bakımından olduğu gibi, AIDS'in tedavisinde de kişiye özgü tıbba yöneleceğimiz bir döneme giriyoruz.

Genlerinizle Virüse Karşı Koymanın Yolları

Bulaşıcı bir hastalık olduğu için, genetiğin AIDS'e duyarlılıkla pek ilgisi bulunmadığını düşünebilirsiniz. Ancak gerçekte bir insanın genomu hastalığın seyrini farklı şekillerde etkileyebildiğinden ötürü, bu sezinin yanlış olduğu ortaya çıkmıştır. Virüse tam bir direnç oluşturma, sonraki yıllarda kandaki virüs miktarının sabit tutulması ve HIV'in T-hücresi popülasyonunu azaltma hızını değiştirmesi bu etkilerden bazılarıdır. Elbette bir hastanın vereme, zatürreeye ve kansere yol açan bütün patojenlere karşı direnç düzeyini etkileyen pek çok değişkenlik de vardır.

CCR5 genindeki Δ32 mutasyonu bu duruma çok güzel bir örnektir. AIDS'in ilk kez ortaya konmasından birkaç yıl sonra, az sayıdaki beyaz erkeğin hastalığa karşı bağışık olduğu görüldü. Bu kişiler son derece yüksek risk oluşturan yaşamlar sürüyor, virüse birçok kez açıkça maruz kalmış olmalarına rağmen testlerde asla HIV taşıyıcısı olarak çıkmıyorlardı. Birtakım moleküler hafiyelikler sonucunda bunun nedeninin, HIV'in arka kapıdan T-hücresine girmek için kullandığı CCR5 reseptöründeki önemli büyüklükte bir parça kaybı olduğu anlaşıldı. Bu mutasyonun sıklığı kuzey Avrupalılarda yüzde 20'ye kadar çıkarken Afrikalılarda ise bu mutasyona hiç rastlanmaz.

Moleküler saat denen bir şey sayesinde bu mutasyonun insan genomu için muhtemelen yeni olduğunu söyleyebiliyoruz. Popülasyon genetikçiler, mutasyona uğramış bir genin DNA'sını, genin

"normal" kopyalarından ayıran farklılıkları saymaya dayanan karmaşık matematiksel yaklaşımları kullanarak, mutasyonların ortaya çıkış zamanını saptayabilmektedirler.

Bu işlem, alçının üstündeki karalamalara bakarak bir çocuğun bacağının ne kadar süredir kırık olduğunu kestirmeye benzer. Alçıya alındıktan bir gün sonra kız kardeşi, "Jenny buradaydı" türünden birkaç şey karalamıştır. Ancak haftalar sonra alçının üzeri esprilerle, her türden simge ve mesajla kaplanacaktır. Genetik mutasyonlar için de aynı şey geçerlidir. Bir mutasyonun ortaya çıkmasından birkaç kuşak sonra, kromozom orijinalliğini hâlâ korumaktadır. Ancak yüzlerce kuşak sonra, daha çok mutasyona sahip olacaktır. Farklılıkların birikmesiyle moleküler saatte pek çok rastlantısallıklar ortaya çıkar. Bundan dolayı bir olayın gerçekleştiği anı ancak belirli bir zaman dilimi içinde saptayabiliriz.

CCR5 Δ32 mutasyonunun da 300 ila 1800 yıl önce, büyük ihtimalle de ortaçağa denk gelen bir zamanda gerçekleştiğini rahatlıkla söyleyebiliriz. 600 yıl öncesi, Kara Ölüm'ün Avrupa'yı kasıp kavurduğu zamanlar olması itibarıyla hayli ilginçtir. Gerçekten de, kimi yazarlar bu mutasyonun hıyarcıklı vebadan korunmayı sağladığını, Alplerin kuzeyindeki yüksek derecedeki yaygınlığının sebebinin de bu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yakın dönemli hastalık tarihimizin, yeni bir patojene karşı bizi dirençli kılarak hasta olmamızı önlemesine ilişkin müthiş bir örnektir.

Gerçekten de güzel bir fikir ancak konunun ayrıntıları bunun neredeyse tamamen yanlış olduğunu göstermektedir. Niye yanlış olduğunu kavramak için 10.000 nüfuslu bir ortaçağ yerleşimini gözünüzün önüne getirin. Veba şehrin kapılarına daha ulaşmadan, bir şekilde popülasyondaki *CCR5* Δ32 sıklığı yüzde 1 seviyesinde olsun. Bu sıklıkta bile, şehirde mutasyonun iki kopyasını birden taşıyan sadece bir kişi olacaktır. Eğer HIV'e karşı illaki bir direnç olacaksa, sadece bu bireyin vebaya tamamen dirençli olması beklenir, ancak farz edelim ki tek bir kopyası olanlara da tam bir korunma sağlansın. Vebanın son derece yıkıcı olduğunu ve şehir sakinlerinin dörtte birinin korkunç bir ölümle hayatlarını kaybettiklerini de varsayalım. Bu durumda sağ kalan 7500 kişi olacak

ve 200 kişiden biri mutasyonu taşıyacaktır. *CCR5* Δ32'nin sıklığı 15.000'de 200 yani sadece yüzde 1,3 olur. Bu ölçekteki bir doğal seçilimin, aleli yüzde 10 civarına çıkarması için bu türden onlarca felaketin gerçekleşmesi gerekir. Ne var ki, bu ölçekte bir yıkım hiç meydana gelmemiştir: Biri 1350'de diğeri 1665'te olmak üzere aralarında üç yüzyıl bulunan, kayda geçmiş sadece iki sıra dışı veba salgını vardır.

Daha olası bir etken, 700 yılı aşkın bir süredir her yıl popülasyonun yüzde birkaçının canını almış olması muhtemel çiçek hastalığı ya da başka bir kanamalı ateş virüsüdür. Farklı modeller üzerinden başka makul senaryolar ortaya koyanlar da vardır. Virüse birlikte maruz kalma ve hastalara bakılması nedenleriyle, bulaşma ihtimali aile içinde genel nüfustakine göre daha yüksekse, hastalıktan korunmuş bir birey akrabasını da bir dereceye kadar koruyacaktır. Bu kapsayıcı uyum başarısı kavramı, yapılan kabullere dayanan çok sayıda değişik vargıya imkân vermektedir ve bundan dolayı da emin olmak güçtür. Sebep her ne olursa olsun, günümüzde bazı beyazların AIDS'e yakalanma riski düşüktür ve bunun nedeni, yüzlerce yıl önce milyonlarca insanın zamanın yeni şehirlerinde görülen veba ve ateşli hastalıklar karşısında bilmeden yaptığı fedakârlıktır.

Hastaların mutant reseptöre sahip olmayan büyük çoğunluğu açısından, CCR5'in üzerinin ilaçlarla örtülebilme olasılığı bir umut kaynağıdır. Pfizer, virüs yayılmasını önleyeceğini ümit ettiği Maraviroc'un klinik denemelerini yürütmektedir. Bu elbette, HIV'in şekil değiştirme yeteneğini kullanarak CCR5 yerine CXR4 arka kapısından girmek için evrimleşmeyeceği durumda anlamlıdır.

Peki, enfeksiyon kapan insanlar açısından durum nedir? Genetik yapıları AIDS'in ilerlemesine yatkınlıklarını bir şekilde etkileyen özelliklere mi sahiptir? Giderek daha fazla kanıt böyle olduğunu göstermektedir; bu tür kanıtların bir kısmı, önceki bölümlerde gördüğümüz genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarına dayanmaktadır. Bu durumda, öyle görülüyor ki, genetikçilerin geniş bir alanda avlanmalarına gerek yoktur, çünkü eski dostumuz MHC kompleksi bir kez daha, ancak bu kez yeni ve beklenmeyen şekillerde sahneye çıkmaktadır.

Bir kişinin HIV pozitif olması ile AIDS belirtilerini göstermesi arasındaki sessizlik döneminde virüs kanda, her hastaya göre değişen farklı düzeylerde saptanır. *Viral set noktası* adı verilen bu düzey hastalarda büyük değişiklik gösterir. Hatta bazı hastaların kanlarındaki HIV miktarı bir diğerinden 10.000 kat fazla olabilir. Bu durum birkaç yıl boyunca sürer. İşin tuhafı, virüs miktarı hastalığın ne kadar hızlı yayılacağının bir göstergesi değildir. Bununla birlikte, virüsün başkalarına bulaşma ihtimalini etkileyecektir.

MHC'deki başlıca iki yer belli bir koruma sağlıyor gözükmektedir. Bu alanlardan biri insan genetikçilerinin her zamanki gibi hiçbir yaratıcılık göstermeden verdikleri adla *HCP5*'tir. Bu gen, diğer retrovirüslerde RNA'yı DNA'ya çeviren enzimin sahte bir kopyasını kodlamaktadır. Sadece primatlarda bulunmalarından dolayı, bu genin tamamının genoma yeni geldiği düşünülmektedir. Daha beteri, koruyucu alel bir kez daha Afrikalılarda ve Asyalılarda bulunmamaktadır. Beyazların sadece yüzde 5'i bu alele sahiptir ve sahip olanlarda da, tıpkı *CCR5* Δ32'de olduğu gibi, genetik prezervatif vazifesi görmektedir.

Bahsedilen gene pek de uzak olmayan bir noktada, tüm insanların yaklaşık yarısında bulunan ve kandaki virüs miktarını etkileyen çok daha yaygın bir varyant yer almaktadır. Bu alelin, daha önce MHC'nin bırakın HIV'i, herhangi bir virüsü tanımada rolü bulunmadığı düşünülen bir kısmının devreye girmesini etkilediği görülmektedir. *HCP5* ile birlikte bu varyant, hastaların kandaki virüs miktarları arasındaki değişkenliğin yüzde 15'ini açıklamaktadır. Muhtemeldir ki şu an sıklıkları düşük olan bu alellere hepimiz sahip olsaydık, çok daha az AIDS vakası söz konusu olurdu.

Kromozomda bu varyantlardan daha da uzak bir noktada bir diğer değişken bölge vardır. Bu kez değişkenlik enfeksiyon kapmakla hastalığın başlaması arasında geçen zamanı uzatan *ZNRD1* adlı gende gerçekleşir. *ZNRD1* bizim ev idaresi yapan genler demekten hoşlandığımız genlerdendir: Her hücrede, can alıcı ancak bir parça da sıkıcı bir iş yapmaktadır. Bu iş, protein fabrikalarının bileşenlerini oluşturmaktır. Bu varyantın AIDS'e duyarlılığı etkiliyor olması tuhaftır. Ülkeye dağılmış trafo merkezlerinde ufak bir

bileşen değişikliği yapıp, ardından da belli bir terörist grubundan korunuyor muyuz diye bakmaya benzemektedir. Bunu daha fazla izah etmeye çalışmadan önce, sonucun doğrulanmasını ve daha çok çalışma yapılmasını beklesem belki daha iyi olacak.

Aslında meselenin özü, bir kişinin ne kadar virüs taşıyacağı ya da virüsü taşıyan bireyin ne kadar yaşayabileceği genetik faktörlerle etkileniyorsa, bilim insanlarının genleri nasıl manipüle edeceklerini çözecekleri yollar olmalıdır. Doktorlar, virüsün direnç oluşturmak için evrimleşmesine imkân tanımadan pahalı ilaçları ne zaman vermeleri gerektiğini anlamak için hastanın genetiğini kullanabilirler. Hiç kuşkusuz, eğitim ve sağlam bir toplumsal politika HIV ile küresel çapta başa çıkmanın anahtarlarıdır. Ancak muhtemelen yeni kuşak ilaçlar da bu mücadelede pay sahibi olacaktır.

HIV'in Yarattığı Dengesizlik

İnsan virüsü olarak HIV'in genç bir virüs olması türümüze oluşturduğu tehdidin belki de en büyük kaynağıdır. Şaşırtıcı şekilde, virüsün maymun formu SIV, şempanze ve diğer kuyruksuz iri maymunlarda oldukça yaygın olmasına karşın çok düşük ölüm oranlarına neden olur. Aynı şekilde, yakın akrabalık gösteren ve kedigillerde bulunan bağışıklık yetersizliği virüsü FIV, nispeten yaygındır ve çita gibi vahşi kedilerde zararsızdır. Her nasılsa köpekgillerde bu tür virüslere rastlanmaz (bir köpeksever olmanın getirdiği önyargı haricinde başka hiçbir nedene dayanmaksızın, insanın bunun sebebinin köpeklerin zeki olması olduğunu söyleyesi geliyor).

Çarpıcı şekilde SIV ve FIV, daha önce virüse maruz kalmamış kardeş türlere geçtiklerinde bağışıklık hastalığına yol açan ölümcül etkenlere dönüşmektedirler. Enfeksiyon kapan evcil kediler kısa sürede AIDS benzeri belirtiler göstermektedir. Bu da yabani akrabalarındaki milyonlarca yıl içinde evrimleşmiş virüs engelleyici mekanizmalara sahip olmadıklarının işaretidir. Makaklar AIDS çalışmalarında tercih edilen hayvan modelleridir, çünkü insanda olduğu

gibi, türlerinin tarihleri boyunca SIV taşımadıklarından virüs onları hastalandırmaktadır. Birkaç bin kuşak daha beklerseniz, tıpkı çoğu insanın CMV ve olasılıkla pek çok diğer virüsle beraber var olduğu gibi, biyolojimizin normal bir parçası olarak virüsle yaşamamıza imkân tanıyacak yanıtları evrimleştirmemiz muhtemeldir.

Mevcut görüş, HIV'in geçen yüzyılın başlarında iki farklı zamanda primatlardan insana geçtiği yönündedir. Gerçekten de virüsün iki farklı soy hattı bulunur. HIV-1 en tehlikeli formdur ve Afrika'nın dışında yaygındır. Muhtemelen, SIV kapmış bir şempanzeyi kesen bir insandaki açık bir yaradan bulaşmış ve hızla insandaki haline evrimleşmiştir. HIV-2 ise Afrika'nın batısında yaşayan mangabey maymunundan kısa bir süre önce evrimleşmiş olabilir, çünkü DNA dizisi en çok, bu maymun türünde bulunan SIV formununkine benzemektedir.

HIV'in 1950'lerin başlarında Belçika Kongosu'nda maymun böbreklerinden üretilen çocuk felci aşısının hazırlanması esnasında insanlara geçtiğini söyleyen bir komplo teorisi bir süreliğine ortalıkta kol gezmişti. Virüs taşıyan ilk vaka, tam da bu tarihlerde Afrika'da kayıt altına alınmıştır. Ancak bu muhtemelen yalnızca bir tesadüftür. Öncelikle, moleküler saat yöntemi bu tarihten yirmi otuz yıl öncesinde virüsün insanlarda zaten var olduğunu bize söylemektedir. İkincisi, orijinal aşının bulunduğu eski bir tüpte virüsten eser yoktur. Aşı sadece makak böbrekleri kullanılarak geliştirilmiştir ki onlar da normalde virüsü taşımazlar.

Sonuç olarak AIDS, etkeni olan virüsün henüz üç ya da dört kuşaktır insanı etkilediği oldukça genç bir insan hastalığıdır. Bununla birlikte, insanların hastalığa vereceği cevabı etkileyen geniş bir genetik değişkenlik söz konusudur; bunlardan bazısı hastalık tarihçemizi yansıtırken bazısı da şimdiye dek muhtemelen işlevsel önemi çok az olan ya da hiç bulunmayanlardır. Kitapta ele alınan kanser, diyabet, astım, depresyon ve demans gibi diğer başlıca yaygın hastalıklardan farklı bir durumdan bahsedilebilir. Hastalığı tetikleyen çevresel etken kanserojenler, karbonhidratlar, kirleticiler, psikolojik stres ya da olağandışı bir uzun ömür değil bir virüstür.

Yeni bir patojene nasıl cevap vereceğimizi etkileyen herhangi bir değişkenliğin genomumuzda bulunması ilk bakışta garip gelebilir. Bir evrim görüşü, türlerin son derece ince ve zarif şekilde biçimlendiğini ve lüzumsuz hiçbir değişkenliği beraberlerinde taşımayacaklarını iddia eder. 20 yıl öncesine dek sadece bir avuç insanda bulunan bir virüse karşı savunma geliştirmenin pek de bir anlamı olmazdı. Bu görüşün savunucuları, tehdit ortaya çıktıktan sonra adaptif bir yanıt olarak değişkenliğin ortaya çıktığı ve gen havuzuna yayılmayı beklediği yönündeki bir bulguyu tercih ederlerdi. Ancak geçen süre bunun için açıkça yetersizdir.

Farklı bir görüşe göre durum tam tersidir; yani genom doğal seçilimin ilgilenmeyeceği denli küçük sonuçlara sahip değişkenliklerle doludur. Bu yaklaşım, bizim gibi hızlı bir evrimsel püskürmeyle henüz ortaya çıkmış ve her türlü yeni duruma ayarlanmaya çalışan bir türe özellikle uygun düşmektedir. Bu görüş çerçevesinde, değişkenliğin bir kısmının yeni çevrede birdenbire işlevsel önem kazanması beklenebilir. Kromozomda belirmesinden bu yana pek fark yaratmayan ancak şu an HIV'e karşı koruma sağlayan bir mutasyon olması itibarıyla *HCP5* bu etkiye bir örnek teşkil edebilir.

Bu teorinin daha da güçlü versiyonu, genomun bazı genetik değişkenliklerin etkilerini baskılamak üzere evrimleştiğini söylemektedir. Eğer kendinize ait bir yüzme havuzunuz varsa, aslında birkaç günde bir pH ölçümü yapmanız gerekir. M007 tüpünden aktardığınız ilk on iki damlada test çözeltisi yeşildir. On üçüncü damlayla çözeltinin rengi aniden kırmızıya döner. Bir parça daha müdahale edilmesiyle kimyasal sistem eşik noktasını geçerek hal değiştirmiştir.

Genetik sistemler de benzer şekilde çalışır. Çevredeki farklılıklara sürekli maruz kaldıklarından, gen havuzundaki yüzlerce incelikli mutasyonun etkilerini en aza indiren tamponlama mekanizmaları evrimleştirmişlerdir. Bu incelikli mutasyonlar çevredeki büyük çaplı bir değişim onları tamponlanma bölgesinin dışına çıkarıncaya kadar kimseye zarar vermeden etrafta dolaşırlar. Artık

hastalık seyrini etkilemeye başlarlar: Bazen hastalığın ilerlemesine yol açarken bazen de bizi hastalıktan korurlar. Bu çerçeveden bakıldığında HIV, diğer pek çok karmaşık insan hastalığını etkileyen aynı tip süreçlerin bir mikrokozmosudur yalnızca.

6

Depresyonun Ortaya Çıkışı

yaratıcı depresyon Hastalığın pek çok dünya lideri ve eğlence sektörü çalışanını etkilemiş olması şaşırtıcıdır.

çalkantılı ruh hali salgını Depresyon yükselişe geçmiş durumdadır ve her 10 kişiden 1'ini, hatta daha fazlasını yaşamının bir döneminde etkilemektedir.

bipolar ve monopolar rahatsızlıklar Farklı şiddet düzeyleriyle her ikisi de uzamış üzüntü halinden çok daha etkilidir.

umutsuzluğun farmakolojisi Sinir iletici serotonin ve hormon kortizol insanın ruh halini birlikte düzenler.

uygunsuz davranan serotonin Serotonin taşıyıcısına ilişkin genetik değişkenlik, özellikle stresli bir yaşantı söz konusu olduğunda, depresyon ve intiharla kısmen ilişkilendirilmektedir.

zayıf genetik sinyaller Binlerce olmasa da yüzlerce genin ruh hali rahatsızlıklarını etkilediği düşünülmektedir.

şizofreni ve diğer zihinsel rahatsızlıklar Diğer pek çok zihinsel sorun genetik açıdan da bir o kadar karmaşıktır.

zihin genetiğinin cambaz ipi Kültürel ve genetik değişimler diğer organlara nazaran belki de en çok beyni etkilemiştir.

modern dünyadaki ateşleyici kuram Ruh halinin daha kırılgan ve duyarlı olmasıyla birlikte depresyon zamanla kötüleşir.

Yaratıcı Depresyon

Billy Joel'in, yalnız içmektense yalnızlık adı verdikleri içkiyi paylaşan bir grup erkeği anlattığı "Piano Man" adlı şarkısında melankoli, melodinin canlanmasıyla bir parça dağılır. Billy Joel'in bir diğer kederli şarkısı "Tomorrow is Today"in sözlerinin intihar notu olarak kaleme alındığını çok az kişi bilir. Yaşama isteğinin tamamen yitirilmesi, çoğumuz açısından anlaşılmaz bir şeydir ancak giderek çok daha fazla insan, klinik depresyonla sonuçlanan derin ve güçten düşürücü bir kederin pençesine düşmektedir. Peki, ne olmaktadır ve genlerimizin bu işle ilgisi nedir?

Ne kadar da çok yaratıcı sanatçının keder iblisleriyle savaştığını ya da savaşmakta olduğu görmek insanı şaşırtır. *Saturday Night Live* oyuncularından Chris Farley intihar ettiğinde Amerikan halkı büyük bir şaşkınlık yaşamıştı. Oysa Farley, canına kıymaya en azından teşebbüs etmiş yarım düzine tanınmış komedyenden sadece biridir. Günümüz komedyenlerinden Drew Carey ve Jim Carrey bulaşıcı espri anlayışlarını farklı biçimlerde ortaya koymaktadır fakat her ikisinin de kamuoyu önündeki karakterleri özel hayatlarındaki karanlık yanları maskelemektedir. Kurt Cobain'in şakağındaki kurşun, şahsi Nirvanasını yeryüzünde bulamadığını şüpheye yer bırakmaksızın göstermektedir. Hatta bir kuşağın tamamının adı hüzünle anılmaktadır. Macera ve heyecan kahramanları Han Solo ve Indiana Jones karakterlerinin ardındaki aktör Harrison Ford'un, depresyon kaynaklı uykusuzluğunu yenememesi nedeniyle liseden ayrılmak zorunda kalmasının oyunculuk kariyerini kısmen de olsa başlattığı gerçekten doğru mudur?

Kederin güçten düşüren gölgesi öncü entelektüeller ve dünya liderlerini de pençesine almaktadır. 19. ve 20. yüzyılların devasa şahsiyetleri Abraham Lincoln ve Winston Churchill, her ikisi de melankoli ve depresyondan mustariptiler. Kimilerine göre Churchill, sıkıntılar ve şeytani güçlerle baş etmek için "kara köpek" dediği şeyle kavgaya tutuşmaktan ilham alıyordu. Hastalığın büyük bir yaratıcılığın önünü açtığını da dile getirenler vardır: Tolstoy, Goethe ve Kafka gibi muazzam yazarların yeteneklerini düşünün; Ten-

nessee Williams ve Ernest Hemingway'in hayatlarını gözünüzün önüne getirin.

Bu erkek-taraflı seyirliğin gözden kaçırdığı can alıcı bir nokta var ki o da gerçekte kadınların ruh hali rahatsızlıklarına erkeklerden daha yatkın olmasıdır. İnternetteki açıklamaları okuduğunuzda, kadındaki depresyonun genellikle duruma bağlı belirtilerle ilişkilendirildiğini görürsünüz. Galler Prensesi Lady Diana, popülerliğin getirdiği devasa baskının yanı sıra sevgisiz bir evliliğe sıkışmış bir halde, bulimiya sendromuyla savaşmaktaydı. Brooke Shields ve Marie Osmond doğum sonrası depresyonu yaşayan kadınların tipik örnekleridir. Amy Tan ve Anne Rice'ın trajediyi bire bir hayatlarında yaşadıkları söylenir.

Bununla birlikte bu yetersizliğin kökleri organiktir ve çoğunluğu kadın on milyonlarca erişkinin hayatı boyunca üstesinden gelmek ve karşı koymak zorunda olduğu bir sorunun müsebbibidir. Sheryl Crow "Soak Up the Sun" şarkısında durumu şöyle ifade ediyor: "Rahatlayabilmek için herkese anlatacağım (çünkü) kendimi güçsüz hissettiğimde etrafta suçlayacak kimsem yok." Genleri suçlamanın da bir manası yoktur ancak göreceğimiz gibi, evrimleşen bir tür olarak hâlâ yolumuzu bulmaya çalıştığımız için genler bir kez daha denklemin parçasıdır.

Çalkantılı Ruh Hali Salgını

Herhangi bir anda, yaşları 25 ila 45 arasındaki kadınların yaklaşık yüzde 4'ü ve erkeklerin yüzde 2'si klinik depresyonludur. Bu değerler sakınımlı tahminlerdir. Mahallenizdeki ya da işyerinizdeki birinin her güne neşeyle başlayabilmek için var gücüyle mücadele ettiğini şüpheye yer bırakmaksızın ifade etmektedir. Bunalım yaşayanların sayısını elde etmek için bu sayıyı beşle çarpın; çıkan sayının iki katını aldığınızdaysa, yaşamı boyunca en az bir kez güçten düşürücü depresyon döneminden geçenlerin sayısını bulmuş olursunuz.

Bildiğimiz kadarıyla, bu hastalık etnik ya da sosyoekonomik sınır tanımamaktadır. Fakat elbette bunu bilebilmemiz imkânsıza

yakındır. Pek çok ülkede, bırakın ulaşılabilir akıl hastalığı kayıtlarının tutulmasını, akıl hastalıkları inkâr edilmektedir. Bildiğimiz bir şey varsa o da gelişmekte olan ülkelerde bu hastalığın potansiyel yaşam kaybı olduğudur. Önümüzdeki on yılda, dünya çapındaki engellilik halinin kalp hastalıklarından sonra başlıca ikinci nedeni olması beklenmektedir.

Bu nedenden dolayı zaman zaman depresyonun bir salgın olduğu dile getirilmektedir. Bunun anlamıysa, depresyonun günümüzde daha önce hiç olmadığı şekilde yaygınlaştığıdır ve belki de bir bulaşıcı hastalık gibi yayılmaktadır. Eğer bulaşıcı etken söz konusuysa bu ne mikrobiyal ne de viraldir; neredeyse kesinlikle kültüreldir. Depresyonun gerçekten yükselişte olup olmadığını kestirmek hayli zor. Kimi yazarlar, akıl sağlığının bir namus meselesi sayılması ve insanların sosyal açıdan kabul edilebilir olmayan bir ıstırabı saklamak için her türlü çareye başvurmaları nedenleriyle görülme sıklığının en az yüzde 50 oranında düşük hesaplandığını öne sürmektedir. Kimilerine göreyse, görülme sıklığını artıracak şekilde yanlış tanılar konulmaktadır. Yetişkinliğe adım atarken karşılaşılan sorunlarla uğraşan ya da yaşamlarındaki sıkıntıların üstesinden gelmeye çalışan kişiler de, yanlış bir şekilde, depresyonlu olarak etiketlenmektedir.

Bu hastalıkla daha önce hiç savaşmayanlar genellikle hastalığı aşırı bir kederlenme hali olarak görürler. Ancak depresyon cenderesinde uzun süre sıkışmış olanlar, hastalığın derinlemesine organik tabiatını görmeye daha yatkındırlar. Herkes hastalığı farklı şekillerde tecrübe etmektedir fakat uyuyamama, dikkat kaybı ya da günlük işler dışında hiçbir şey yapmama, bir şeylerin kötüye gittiğinin belirtisidir. Yaptıklarınızla kendinize zarar verdiğinizi, arkadaşlarınızı ve ailenizi incittiğinizi bilirsiniz; böylesine takıntılı ve üzgün olmanızın makul bir sebebi olmadığının da farkındasınızdır. Ancak olumsuz duygulardan kurtulmaya takatiniz de yoktur. Kafanızda dolaşıp duran kötü kimyasal maddeleri neredeyse hissedebiliyorsunuzdur; tıpkı alkolün bilinçlilik halinizi farklı bir şekilde sekteye uğratmasında olduğu gibi, ruh haliniz bu kimyasal maddelerin isteklerine boyun eğer.

Depresyon sonucu yaşanan zihinsel çöküşün kan donduran bir anlatımı için Andrew Solomon'un *The Noonday Demon* (Depresyon Atlası) adlı eserine göz atabilirsiniz. Kitapta hastalık, aklı tamamen başında ve gerçekçi onlarca hastanın gözünden anlatılmaktadır. Kitap yazarın çocukluğunda yaşadığı kaygı nöbetlerinden ilk romanını yayımladıktan sonraki aylarda içine düştüğü umutsuzluğun harap edici derinliklerine kadar iblislere karşı verdiği mücadelenin çarpıcı anlatımıyla başlamaktadır. İnsan zihni ne kadar da kırılgan ve narin, ne kadar da şefkat ve hoşgörüyle dolu.

Bipolar ve Monopolar Rahatsızlıklar

Psikologlar hastalığın dört alt sınıfı bulunduğunu kabul etmektedirler. Temel olarak unipolar (tek kutuplu) ve bipolar (çift kutuplu) duygusal rahatsızlıklar olmak üzere ikili bir ayrım yapılır ve bunların her ikisi de hastalığın şiddetine göre en az iki gruba ayrılır. Kutupluluk (polarite) tanım itibarıyla birbirine zıt konumlanma anlamına geldiği için, tek kutuplu terimi kuzey ya da güneyi olmayan bir mıknatıs ya da tek elin alkışlaması kadar anlamlıdır. Bu terim sadece depresif dönem yaşayan hastaları, depresif ve manik dönemler arasında gidip gelenlerden ayırmak için kullanılır. Çift kutuplu teriminin manik depresyon teriminden daha az utanç verdiği farz edilir.

Depresyonun en az yıkıma neden olan biçimi, en az iki yıl süren daimi bir ilgi kaybı ve hayattan zevk almama örüntüsüyle kendini göstermektedir. Bunun teknik adı *distimi*dir ve bu elbette minör depresyon terimine tercih edilir zira hadise pek de minör değildir. Distimili hastaların uyku problemleri vardır, enerjileri hep düşüktür, sıkça ya iştahlarını kaybederler ya da aşırı yeme sorunları bulunur, çaresizlik ve özsaygı kaybı hisleriyle boğuşurlar. Bitkinlik nedeniyle gün boyunca saatlerce yatağa gömülü kalırlar, ancak gecenin geç saatlerine dek de uyuyamazlar. Bir fincan kahve hazırlamak, giyinmek, telefon etmek, yürüyüşe çıkmak ve hatta çocukları yatırmak gibi son derece olağan işler korkunç angaryalar haline gelir.

İnsan bir gün içinde, sıradan gündelik işlerden zevk alarak; her dakikayı, her saati kilometre işaretleri gibi peşi sıra başarıyla geride bırakarak yolunu bulur. Bazen hissedilen baskı öylesine ağırdır ki kişi bütünüyle felç olur; elbette fiziksel olarak dakikalar ya da saatler süren bir engelleme olmasa da sosyal açıdan günler ya da haftalarca devam eder. Bu baş döndürücü hızla yaşanan dünyada devam ettirilmeye çalışılan meslek yaşantısı ağır bir yük getirir. Büyük bir mutluluk ve umutla başlamış bir evlilik ya da ilişkiye müthiş bir gerilim yükler. Geri dönülmez bir yıkımın eşiğinde dengede durmaya çalışan ruh üzerinde yıkıcı bir gerginlik oluşturur. Bu, elbette mutlu bir yaşam sürmenin yolu değildir, ancak günümüzde 20 insandan 1'inde gözlenen bir gerçektir.

Majör depresif bozukluk daha da beterdir. Adına normal denilebilecek hiçbir şeye benzemeyen bariz bir işlevsizlik ile kendini gösterir. Melankoliden daha beter, kederden daha derin ve biraz önce değindiğimiz belirtilerin şiddetlenmiş hallerinden daha da fazlasıdır. Hastalığın atipik dönemleri –ki bunlar daha yaygın görülür– aşırı yeme ve aşırı uyku ile kendini gösterse de ağır paraliz ve aşırı hassasiyetle de sonuçlanabilmektedir. Normalde sakin olan insanlar sokakta bir kişi onlara çarptıklarında ya da kuyrukta beklerken önlerine biri geçtiğinde nedensiz bir asabiyetle tepki verirler. Herhangi bir şeye olumlu hislerle tepki verememe dönemleri iki haftadan bir ya da iki aya kadar sürebilir. Günümüzde bu tür durumlara hemen her zaman ilaçlarla müdahale edilmektedir.

Tipik melankolili majör depresyon, daha önce hiçbirimizin tecrübe etmediği bir keyifsizlik ve depresyon haliyle tanımlanır; anoreksi eğilimi ve uzanıp yatmak haricinde hiçbir şey yapamamayla sonuçlanan bir düşünce süreci yavaşlığı tipik göstergelerdir. Solomon, depresifliğin boyutunun intihara bile teşebbüs edemeyecek ölçüde olduğunu belirtir; intihar ve kendini yaralama tehlikesi tekrar iyi hale dönüş evresinde ortaya çıkmıştır. Ağırlaşmış hallerde, hastalar yemek ve temel vücut işlevlerinin yerine getirilmesi konularında başkasının bakımına muhtaç olurlar.

Ancak psikozlu depresyona girildiğinde durum daha da kötüleşir. Bu durumun belirtileri arasında halüsinasyon, saldırganlık,

yoğun bir umutsuzluk ve düş kırklığı hissi, benlik algısının yitimi ve muhtemelen de kuruntulu ya da aşırı paranoyak davranışlar vardır. Böylesi bir durumun, ister trajik isterse sıradan ama her zaman tahmin edilemez şekilde tetiklenmesini sürekli bekleyerek yaşamanın nasıl bir şey olduğunu tahmin edemiyorum. Bu kuşkuya bir de, durumu kontrol altına alabilen ilaçların psikozlu bir depresyon döneminin gelgitlerini zapt etmekte yetersiz kalabileceği bilgisinin yarattığı hissiyatı da ekleyin.

Tetikleyiciler demişken, hastalığın doğum sonrası depresyon ve dönemsel etkili bozukluk (SAD) denen daha yaygın iki formu bulunmaktadır. Doğum sonrası depresyon uykusuzluk, asabiyet, baş ağrıları ve yoğunlaşma kaybı ile kendini belli eder ve yeni ebeveyn olmuşların dörtte üçünden fazlasında net bir şekilde görülür. Bu hal bir ya da iki gün sürebileceği gibi kimi nedenlerden dolayı on ya da yirmi gün de devam edebilmektedir. Fakat kaygı, melankoliye yatkın kişilik, belki de eşlerden birinin fazla destekçi olmamasıyla daha da artan anne babalık stresi, işteki stres, madde bağımlılığı, hormonal değişimler ya da tamamen şans eseri ortaya çıkan etkenlerin bir çeşit bileşimi sonucunda annelerin (ve bazı babaların) en azından yüzde 5'i klinik depresyon yaşamaktadır. Müdahale edilmemiş doğum sonrası psikoz bebek öldürmeye dek varabilmektedir; bu fiil kişisel sorumluluk algımıza meydan okuyan, genellikle akla hayale gelmez bir suçtur ve toplum açıkça ne yapacağını bilemez bir halde kalır.

Buna karşın SAD ise, muhtemelen gezegenimizdeki en iyi adlandırılmış hastalıktır. Elbette İzlandacadaki *skammdegisthunglyndi* teriminin söylenmesi daha kolay olsaydı o da dilimize yerleşebilirdi. Bu terim kısa-gün-ağır-ruh hali manasına gelir ve yaygınlığın yüksek olduğu toplumlar onunla nasıl başa çıkılacağını bilirler: Her sabah yarım saatlik güneş banyosu. Seattle'lı meslektaşlarım buna kefildirler. Fırsat olsa, güneşli bir sahil kasabasında yaşamak çok daha basit bir çözümdür. Bulutlu insanlar cumhuriyeti Ann Arbor'ın sakinleri güneş ışığının hedefini yani melantonini düzenli şekilde soğurmayı tercih ederek senenin yarısını saat farkından dolayı yaşadıkları rahatsızlıkla mücadele halinde dünyayı dolanarak geçirirler.

Bipolar hastalık da rahatlıkla tip I ve tip II şeklinde iki gruba ayrılabilir. Bu tipler manik evrenin şiddetine göre belirlenmektedir. Mani, en azından iki hafta süren coşkun bir ruh hali evresi anlamına gelir. Tam gelişmiş halini ifade eden tip I, beynin aşırı hızlı çalışıyormuş izlenimini veren, hızla koşturup duran bir zihinle tanımlanır. Uyku bölünür, kişi kolaylıkla asabileşebilir, hatta dikkat kaybı yaşayabilir ve sıkça kendini olduğundan büyük görür; bu da psikoza yani gerçeklikle bağın yitirilmesine neden olur. İnsanların yüzde 1'inden azı bundan mustariptir, ancak en az bu kadar insan da ikinci derecede bir durum olan hipomaniyi tecrübe etmektedir.

Hipomani görünüşte çok da kötü değil gibidir. Çoğumuz bu halin ardından gelen, insanı şiir yazmaya, beste yapmaya, alışılmadık derecede özgün fikirlere iten ve sosyal engelleri bir süreliğine aşmayı sağlayan yaratıcı taşkınlığı memnuniyetle karşılardık. Holiday Inn Express'te bir gece geçirmek gibi geliyor insana. Böyle bir tecrübenin kişinin duygularını köreltip köreltmediğini ve onu kontrolsüz kahkahalara boğup boğmadığını merak ediyorum.

Tipik olarak, manik ve depresif evreler her yıl tekrarlamak üzere bir ya da iki ay sürse de devasa bir değişkenlik de söz konusudur. Kimi insanlarda döngü çok hızlıdır, kimileri de her iki hali aynı anda tecrübe eder. Bu da, tahmin edebileceğiniz üzere, aklın zıvanadan çıktığı bir dengesizliğe yol açar. Kimisinde çok daha güçlü manik evreler ortaya çıkarken kimilerinde daha yaygın depresyon yaşanır. Özellikle çocuklarda, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu ve şizofreni gibi diğer psikolojik durumlarla çakışma sonucu teşhis güçleşir.

Bütün depresyon şekillerinde ortak olduğu görülen son özellik, müdahale edilmediği takdirde evrelerin yıllar geçtikçe daha şiddetlenmesi ve sıklaşmasıdır. Majör depresyonun ilk evresi, tedavi nesnesini sağaltmak yerine kontrol almaya yönelik yaşam boyu mücadelenin habercisidir. Depresif zihin uçurumun kenarında dolaşmakta ve asla normallik düzlemine de çekemeyen bir elin yardımıyla kurtuluncaya kadar, her an yanlış adımlar atabilecek kişiyi akıl sağlığına güç bela tutunur halde bırakmaktadır.

Umutsuzluğun Farmakolojisi

Serotonin beynin e-postasıdır. Bu küçük kimyasal madde, sinir hücreleri etkin biçimde iletişim kuramayan bir milyar insanın içinde bulunduğu berbat ruh halinin tek başına anahtarını elinde tutuyor gözükmektedir. Öyle ya da böyle bu kimyasal madde piyasadaki hemen her antidepresan ilacın ve son derece muhtemeldir ki psikoterapinin de hedeflediği bir moleküldür. Google'a "serotonin" ve "depresyon" yazdığınızda binlerce başlıkla karşılaşırsınız. Aynı sözcükleri akademik arama motoru Pubmed'e yazdığınızda ise 12.000'den fazla akademik makale karşınıza çıkar. Bu durum ikisinin arasında bir bağlantı bulunduğunun açık bir göstergesidir, ancak bu bağlantının nasıl meydana geldiğiniyse gerçekten anlayabilmiş değiliz.

Durum son derece karmaşıktır. Serotonin pek çok farklı hastada pek çok farklı şey yapmaktadır ve serotoninin yaptığı şeyi yapan bir sürü başka şey vardır. Yukarıda belirtilen 12.000 makale arasında kusmaya teşvikten bahseden, ilk kez cinsel ilişkiye girdiğimiz yaşa göndermede bulunan, ani bebek ölümü sendromuna dikkati çeken ve saldırgan ıstakozlardan dem vuran çalışmalar bulunur. Bu makaleler insanda 7 farklı reseptörü kodlayan 14 genin olduğunu söyleyecek ve muhtemelen ancak bir uzmanın özümseyebileceği incelikteki biyokimyasal ve farmakolojik detaylardan bahsedecektir. Daha derinlemesine baktığınızda, ruh halini düzenleyen pek çok hapın belli bir noktada serotoninle çakıştığını görürsünüz: Ekstazi, kristal meth, LSD ve sanrı gördüren her türden enfiye, Ritalin ve Fen-Phen, pituri ve betel yemişi ve hatta dolaylı olarak da kafein ve nikotin.

Yani düşük serotonin etkinliği kesinlikle depresyonun nedenleri arasındadır, ancak beyni bu kimyasal madde içinde yüzdürmek de öyle çok iyi bir fikir değildir. Aslında, durum hiç de bu kadar basit değildir zira sindirimle alınan serotonin beyne giden yolu bulamamaktadır. Serotoninin ön maddesi triptofanca zengin besinleri yemeye çalışın –ki bunun fayda sağladığı söylenir– ancak görebildiğim kadarıyla çökelek, buğday rüşeymi ve soya bakımın-

dan zengin yiyeceklerle beslenenler ille de daha mutlu değiller. (Aslında kümes hayvanı eti, balık, yumurta, avokado ve diğer taneli sebzeler de iyi birer kaynaktır.) Serotonin artışı sağlamanın tercih edilen yöntemiyse bir sürü ilaç almaktır.

Bu şeylerin nasıl iş gördüğünü anlamak için beyin için kullandığımız e-posta örneğine dönelim. Burada bahsettiğimiz e-postanın içeriği değil, onun başlıca iletişim yolu olduğu gerçeğidir. Sinir hücreleri arasındaki iletişimi kolaylaştırır. Mesajın içeriği hangi sinir hücrelerinin ne zaman ve nasıl bağlantı kuracağına bağlıdır. Serotonin bilgi taşıyıcı bir molekül değildir; elektrik sinyallerinin yollarına devam etmesini sağlayarak bir sinir hücresini bir diğeriyle bağlantılandıran kimyasal maddedir. Benzer role sahip pek çok kimyasal madde bulunur. Bunları da mektup, telefon ya da kısa mesaj olarak düşünebiliriz. Bununla birlikte, serotonin müdahalesinin neden depresyonla sonlandığı meselesi tek kelimeyle belirsizdir.

Her neyse, eğer çevirmeli bir ağ kullanıyorsanız ve güvenilmez bir internet hizmet sağlayıcınız varsa, e-postanız yavaştır ve böyle günlerde –e-posta yoksunluğunda– çoğumuz doğru düzgün işlev göremeyiz. Bu esasen yeteri kadar serotonin üretilmediği duruma benzer. Bu nedenle, SAMe ve 5HTP gibi triptofanı serotonine dönüştüren enzimlerin ayarıyla oynayan ilaçlar piyasa sürülmüştür. Etkili olabildikleri klinik açıdan gösterilmesine ve sınırlı yan etkilere sahip gözükmelerine karşın, bir nedenle kullanımları henüz yeterince yaygınlaşmamıştır.

Belki de Pine ya da Eudora gibi eski bir e-posta sunucusu kullanıyorsunuzdur. Ancak bu da, işlerinizi yerine getirebilseniz de e-postayı yeteri kadar etkin biçimde muhtemelen kullanamadığınız anlamına gelir. Serotoninin bağlanacağı bir ya da daha fazla reseptör düzgün şekilde işlev görmediğinde ortaya böyle bir sonuç çıkacaktır. Ancak aşırı karmaşık bir farmakoloji söz konusu olduğundan, bu sorunu çözmenin tedaviye ilişkin yaklaşımlara katacağı bir şey bulunmadığı ispatlanmıştır.

Öyle görünüyor ki, depresyonun yarattığı çözümlenebilecek sorun, kimi zaman mesajların iletilmesine izin vermeyecek bir ça-

buklukla doğal e-posta sunucumuzun e-postaları silmesinden kaynaklanmaktadır. Serotonin yıkımının engellenmesi ya da daha en baştan mesajı gönderen sinir hücresinin serotonini geri almasının önlenmesiyle bu sorunun hafifletilmesi mümkün olabilmektedir. İlk önce kullanılan depresyon baskılayıcılar Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) idi. Bunlar, sinir hücreleri arasındaki boşlukta bulunan serotonini parçalayan enzimi baskılayarak iş görürler. Ancak başka temel kimyasal maddeler üzerinde de etkili olduklarından çeşitli yan etkilere sahiptirler. Diğer ilaçlar ve besinlerle ölümcül etkileşime girebilme potansiyelini de taşırlar.

Üç halkalı depresyon baskılayıcılar ya da seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) artık bunların yerini almıştır. En bilineni Prozac'tır fakat Zoloft ve Paxil'in de yoğun reklamı yapılmaktadır. Yaklaşık bir düzine kadar başka ilaçlar da mevcuttur. Kilo artışını ve libidoyu daha az etkilemesi nedeniyle pek çok kişinin tercih ettiği Wellbutrin, diğer bir sinyal kimyasalı olan dopaminin geri alımını engeller ve serotonin salınımını dolaylı şekilde etkiler.

Bu ilaçlardan her birinin avantajları ve dezavantajları vardır. İnsanların verdiği tepkilerde devasa bir değişkenlik bulunduğu ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak, belli bir hastaya verilecek doğru bileşimin ve dozun saptanması klinik psikologların aylarını hatta yıllarını alabilmektedir. Çoğu kişi, ruh halinin iyi yönde gelişimini dengeleyen ve kabul edilebilir yan etkileri bulunan ilaç karışımlarında karar kılmaktadır. Bir kez bunu sağladıklarında da, yaşamlarının geri kalanında ilaçları kullanmaya devam etmeleri salık verilir.

Elbette, e-postalarla ilgili başlıca sorun, istenmeyen mesajlardır. Gereğinden fazla mesajın serotonin sistemini tıkama ihtimali hakkında çok az şey yazılmış olması bu çerçeveden bakıldığında şaşırtıcıdır. Tıpkı halüsinojen kaynaklı uçuşlarda olduğu gibi, manik evrelerin büyük oranda aşırı serotonin miktarlarından kaynaklandıkları söylenebilir. Ancak bu, aşırı miktardaki sinyalin normal iletişim yolunu tıkamasıyla aynı şey değildir. Depresyonun ortaya çıkmasının serotonin yoksunluğuyla pek ilgisi bulunmadığı, daha ziyade ona karşı geliştirilen dirençten kaynaklandığı (tıpkı diyabetin insüline karşı direnç sonucu ortaya çıkması gibi) fikri yeni

yeni ilgi çekmeye başlamıştır. Tartışmalı olmakla birlikte, bölümün sonunda göreceğimiz gibi, bu, kederin evrimleşmesinin anlaşılması bakımından çekici bir varsayımdır.

Tartışma götürmeyen bir konu varsa o da depresyona giden yolda stresin önemli bir rol oynadığıdır. Aileden birinin ölümü, bitmeyen mali sıkıntılar ya da psikolojik istismar gibi stres yaratan etkenlerin depresyonun ilk ateşini yaktığı pek çok kişi tarafından kabul edilmektedir. Ateşi başlatan kıvılcımlardır bunlar.

Strese verilen başlıca yanıtlardan biri kortizolün etkinleştirilmesidir. Kortizol, aynı zamanda, sabahları bizi yataktan kaldıran hormondur ve bağışıklık sistemini baskılamak (uzun bir gerilim dönemini takip eden günlerde bizi enfeksiyonlara açık hale getirir) ve kan glikozunu harekete geçirerek obeziteye katkıda bulunmak gibi pek çok diğer şeyi de yapar. Yaygın inanış, kortizol düzeylerinin doğrudan etkiyle ya da serotonine geribesleme yoluyla, depresyon hastalarında tavan yaptığı ve ruh hali değişimine katkıda bulunduğu yönündedir. İlaç endüstrisinin hummalı şekilde kortizol inhibitörlerine yoğunlaşması şaşırtıcı değildir.

Bu arada, Amerika'nın bir numaralı göbek eriticisi Relacore'u da unutmamak gerekir. Üretici firmanın internet sitesine göre, aşırı karın yağı oluşumu kadınların kabahati değildir, daha ziyade günlük stres, aşırı yeme ve aşırı kortikolün tehlikeli bileşiminin yarattığı bir sonuçtur. Önerilen çözümse, serotoninin hasmını etkisizleştirerek, doğal bir ruh hali canlandırıcısı işi gören ve daha iyi hissetmenizi sağlayıp göbeğinizi eriten bu stres engelleyici hapı kullanmaktır. Melankoli içindeki insanların ilacı aldıktan hemen sonra dağda bayırda ailesiyle dolaştığını, köpeğiyle oynadığını, yaşamdan keyif aldığını gösteren reklamları gördükten sonra, bizi mutsuzluğa iten hormonlarla baş etmenin daha etkin yolları (gezintiye çıkmak ya da köpekle oynamak gibi) bulunup bulunmadığını merak edebilirsiniz.

Veyahut psikoterapi seanslarına katılırsınız. Veriler, sadece depresyon engelleyici ilaçlarla yapılan tedavinin popülasyonun yarısı kadarında işe yaradığına işaret etmektedir. Aynı şekilde, bir uzmanla konuşmanın yalnızca yarımıza faydası dokunmaktadır.

Ancak ikisi birlikte uygulandığında gayet güzel sonuçlar alınmaktadır; klinik depresyon teşhisi konmuş kişilerin en az dörtte üçü hastalıklarıyla bu şekilde başa çıkmaktadır.

Uygunsuz Davranan Serotonin

Depresyon en genetik temelli hastalıklardan biridir; ancak, çelişkili bir biçimde, henüz bir depresyon geni bulan da yoktur. "Bu mutasyon varsa bipolar olursun," demek mümkün olmadığı gibi "Bu varyanta sahipsen güçlü bir yatkınlığın vardır," gibi bir karara varmak da söz konusu değildir. Hemen aşağıda göreceğimiz gibi, bazı öneriler ortaya atılmıştır, fakat bunların en iyileri de "belki, bazen, duruma göre değişir" cinsi yaklaşımlardır ki aslında onları ilginç kılan da budur.

Bipolar rahatsızlığın popülasyonun sadece yüzde birkaçına musallat olmasına karşın, özdeş ikizlerde uyuşma oranı yüzde 70 civarındadır. Bütün genlerinizi (aynı zamanda ana rahmini ve yetişme şeklinizi) ikizinizle paylaşmanız sonucu ortaya çıkan, yaklaşık 50 katlık bir artıştır bu. Özdeş olmayan ikizlerde bile ikizlerden birinin etkilendiği durumda diğer ikizin hastalığa ¼ olasılıkla yakalanacak olması, kaynağın genomda aranması gerektiğini açıkça ifade eder. Majör tek kutuplu depresyon için de aynı şey söz konusudur, ancak burada genetik bileşen etkisi muhtemelen biraz daha düşüktür.

Eğer serotonin yoluyla sinyal oluşturma işine katılan genlerin depresyona karışan etkenleri aramak için uygun yerler olduğunu düşünüyorsanız, yalnız değilsiniz. *5HTT*, *hSerT* ya da *SLC6A4* gibi çeşitli şekillerde bilinen serotonin taşıyıcısı genin, genetik çalışmaların popüler bir nesnesi olmasının üç nedeni vardır. Birincisi, Prozac, Zoloft ve benzeri ilaçların etkilediği protein SerT'dir. İkincisi, pek çok çalışmada değişkenlik ile ruh hali arasında kışkırtıcı bir ilişkinin gerçekten var olduğu gösterilmiştir. Üçüncüsü, genin sıra dışı özelliklerinden birkaçının onun ne kadar kullanılacağını etkilemesidir.

Temel itibarıyla, insanlarda genin ön tarafında bir kısa ve bir uzun form vardır. Genin ortasında uzunluğu değişebilen bir başka

bölüm daha bulunur. Depresyonla ilişkilenen kısım ilk kısımdır ve bizi burada ilgilendirmesi gerekmeyen makul nedenlerden ötürü 5HTTPLR adını alır. Yaklaşık yarımızda her alelin bir kopyası bulunurken, dörtte birimiz uzun formdan iki tanesine birden sahiptir. Aynı durum kısa form için de geçerlidir. Kısa forma sahip insanların daha az protein ürettiği anlaşılmıştır ve bu da sinir hücreleri arasındaki küçük boşluklarda sallanıp duran serotonin miktarını neredeyse kesin bir şekilde etkilemektedir.

SSRI tipi depresyon baskılayıcılar, 5HTT'nin serotonini boşluklardan dışarıya taşımasını engelleyerek iş görürler ve bu nedenle 5HTTPLR'nin depresyon başlangıcını etkilemesi akla yatkındır. Pekala, aslında bazen etkiliyor bazen de etkilemiyor. Onlarca çalışmanın sonuçlarına göz attığınızda, kısa formun depresyona girme şansınızı bir parça artırdığını görebilirsiniz. Ancak bu olasılık yüzde 20'yi geçmeyecektir. Şaşırtıcı derecede küçük bir risk faktörü. Kimyasal madde artışının zamanla serotonin direncine yol açmaması durumunda etkinliği düşük formun risk yaratıyor olması da bir diğer şaşkınlık kaynağı.

Ancak hikâye burada sona ermiyor. İlginç birkaç altplan da bulunuyor. Majör depresyon çok sık intihara sürüklediği için, bu polimorfizmin intiharda bir rolü olup olmadığı sorulmuştur. İster inanın ister inanmayın, intiharın da önemli bir genetik tarafı vardır. Kısa formun şiddetli intiharlarda son derece ciddi bir rolü bulunduğuna ancak pasif intiharlarda ise rolü olmadığına işaret eden çalışmalar vardır. Bir fark olduğunu öğrendiğimde şaşırmıştım doğrusu. Makale yazarları da bunu aşikâr kabul etmekteler. Silahla kendini vurma, kendini asma ve uçurumdan atlama herhalde şiddet içeren yöntemlerdir. İddialara göre 5HTTLPR saldırganlık ve kendini yaralama eğilimi üzerinde diğer faktörlerden bağımsız bir etkide bulunmakta ve bu da depresyonla birleştiğinde kişiyi kendi canına kastedecek şiddete yöneltmektedir.

Güzel ülke Yeni Zelanda'nın güneydeki adasının ucunda bulunan Dunedin 100.000'i aşkın nüfusa sahip bir kenttir. Bu kent Antarktika'yla arasındaki devasa Güney Okyanusu'na bakar ve onun bulutları ve çiseleyen yağmuru getiren ve kişiyi kedere sürükleyen

soğuk ve nemli rüzgârlarını göğüsler. Depresyon genetiğine ilişkin çığır açan çalışmaların yapılacağı uygun bir yere pek benzemese de 2003 Temmuz'unda durum tam da böyle bir hal almıştır.

Araştırma ekibi yaklaşık 1000 Dunedin'liyi doğumlarından genç erişkinlik dönemlerine değin takip etmiştir. Her kişinin 21 ila 26 yaşları arasında baş etmek zorunda kaldığı stresli olayların sayısını kaydetmişlerdir. Buna göre, grubun üçte biri efsunlanmış gibidir; yarısı bir ya da iki dönem mali, sağlıkla ilgili ve benzeri konularda strese maruz kalmıştır; geri kalanıysa bu kadar şanslı olmamıştır. Grubun yaklaşık yüzde 17'si, 26. yaşlarında belli bir depresyona maruz kalmış, yüzde 3'ünün de intihara teşebbüs ettikleri ya da intihar etmeyi ciddi ciddi düşündükleri rapor edilmiştir. Bu çalışmanın ürkütücü sonucu, ne stresin ne de genotipin tek başına depresyon düzeylerini etkilediğidir; her ikisinin birlikte etkisiyse çok şey ifade etmektedir. Üç ya da daha fazla stres faktörüne maruz kalmak ve 5HTTPLR'nin kısa formunun en az bir kopyasını taşımak, depresyon belirtilerinin, klinik majör depresyonun ve intihar düşüncesinin ortaya çıkış ihtimalini iki katından fazla artırmaktadır. Üstelik, kısa forma sahip erişkinlerin, çocukluklarında kötü muamele görmüş iseler, majör depresyon dönemleri yaşama ihtimallerinin çok daha büyük olduğu saptanmıştır.

Bu çalışma dönüm noktası niteliğindeydi zira bir kişinin genetik yapısıyla çevresi arasındaki etkileşimin meselenin özünü oluşturduğu yönündeki uzun süredir duyulan kuşkuyu sağlam verilerle doğrulamaktaydı. Dünyanın değişik yerlerindeki bir düzine ekip o günden bu yana bulguları büyük bir başarıyla tekrarlamıştır. Ancak bunların tamamının başarılı olmadığını da belirtelim. İşin biyolojisinin ve çalışmanın tasarlanmasının karmaşıklığını göz önüne aldığımızda bu çok da şaşırtıcı değildir. İşin ilginci, yukarıda değinilen grup kısa bir süre önce, serotonini yıkan enzimi (monoamin oksidaz) kodlayan bir gen ile çocuklukta ebeveynlerinden kötü muamele görmüş olmak arasında benzer bir ilişkiyi saptamıştır. Burada da, alel tipinin ya da yetişme koşullarının tek başına etkisi ihmal edilebilir düzeydeydi. Fakat genetik ve çevresel risk faktörleri bir araya geldiğinde, 13-19 yaş arası erkekler ve genç

erkek erişkinlerin sergilediği şiddet eylemlerinin ve diğer asosyal eğilimlerin görülme sıklığı artmaktaydı. Böylesi çalışmalar genellikle tartışmalı olarak kabul edilirler ve varılan özgül sonuçlara da ihtiyatla yaklaşılmalıdır. Ancak bu çalışmalar pek çok kimsenin de doğru olması gerektiğini düşündükleri bir noktaya, yani genlerin yaptıkları şeylerin, içinde yer aldıkları kişinin yaptığı diğer her şeye bağlı olduğuna işaret etmektedir.

Zayıf Genetik Sinyaller

Depresyonun anahtarını serotoninin yaydığı ışığın altında arayan tüm bu araştırmalar gayet güzel, ancak unutmayalım ki son sözü genom söyler. Kederin genetiğini konu alan kitap tamamen yazılıp bitirildiğinde, kimyasal maddeyi sentezleyen enzimlere ve sinyali alan reseptörlere ilişkin başlıkların da bulunacağı aşikârdır. Bununla birlikte, kitabın yüzlerce değilse de henüz ana hatların zar zor ortaya konduğu onlarca bölümü içereceği giderek açık hale gelmektedir.

Daha geleneksel yaklaşımlar kullanılarak araştırmalara devam edilmektedir. Hastalığa sahip ikizlerdeki genetik bağlantı haritalamaları bazı ihtimalleri görünür kılmıştır. Her ikisi de hastalığa sahip, özdeş olmayan ikizlerin paylaştıkları genom bölümleri tam da araştırıcıların ilgilendikleri noktadır. Mantık gereği, kardeşlerin genlerinin yarısı ortaktır. Ancak yüzlerce ikizin önemli bir kısmı kromozomun aynı bölgesine sahipse bunun anlamı ilgili bölge civarında bir genin bulunduğudur. Yüksek olasılıkla bu, PREP adı verilen gendir. Genin bu şekilde adlandırılmasının sebebi, depresyonun bir hazırlık öğrencisi* hastalığı olması değil, prolil endopeptidaz denen ve ruh halini etkileyen bir hormon sınıfını işleyen, beyindeki bir enzimi kodlamasıdır.

Modern genetik yaklaşımsa, akrabalık ilişkisi bulunmayan binlerce hastanın genomlarının tamamının, hastalıkla ilişkilenen SNP varyantlarını bulmak için taranması üzerine kuruludur. Bu yaklaşım, bahsetmiş olduğumuz diğer hastalıklar bakımından hayli

* [İng.] Preppie: Hazırlık öğrencisi.

işe yaramıştır. Bununla birlikte, British Wellcome Trust geçen yıl birkaç milyon doları riske attığında sonuç hüsran olmuştur. Serotonin taşıyıcı geni bile en ufak bir işaret vermemiştir. Bu son derece çarpıcı bir sonuçtur.

İlk bakışta bile bunun anlamı, net bir şekilde kronik umutsuzluğa yol açan yaygın genetik varyantların olmadığıdır. Bir ya da birkaç varyantın ıskalanmış olması muhtemeldir ve belki de İngilizlerden oluşmayan bir grup üzerinde çalışsalar daha iyi sonuçlar alabilirlerdi. Ancak daha olası durum, yaygın hastalıkların yaygın varyantlardan kaynaklandığı şeklindeki kabulün burada yanlış olduğudur –en azından, hastalık riskini yüzde 20'nin üzerine çıkaran varyantlar yaygın değildir.

Birkaç olasılık söz konusudur. **İlki, her biri zar zor ölçülebilen etkiye sahip genomdaki binlerce bölgenin katkı yapıyor olmasıdır –depresyon genetik anlamda sinir bozucu 1000 küçük şeyin sonucudur.** Tıpkı uzun boyluların uzunlarla, bilimcilerin bilimcilerle ve ne yazık ki beyazların da sadece beyazlarla birleşmesi gibi; somurtkan, karamsar ya da dalgın olan kişiler birbirleriyle evlenme eğiliminde olduklarından bu etkisi küçük varyantlar, aile içinde birikmektedir. Böylece, hastalığa yatkınlık da ailesel bir hal alır. Buna karşın, işe karışan özgül alelleri saptamak zordur.

Diğer olasılık, yüzlerce gendeki nadir nitelikli mutasyonun büyük katkı yapması ancak bu katkının da zaman zaman gerçekleşmesidir. Bu modele göre, majör depresyonun farklı insanlarda farklı genetik temeli bulunacak, ancak olay beyindeki sinyal temelinde gerçekleştiği sürece, farklılık nerede bulunursa bulunsun benzer sorunlar ortaya çıkacaktır. Bu mutasyonların onları taşıyan herkesi etkilemesi söz konusu olamaz. Bireysel depresyon riskini iki hatta yirmi kat artırıyor olabilirler, ancak on bin kişiden birinde görülmelerinden dolayı da saptanmaları mümkün olmayacaktır.

Şizofreni ve Diğer Zihinsel Rahatsızlıklar

Akıl sağlığına ilişkin genetik çalışmaların yürütülmesini ummadığınız bir diğer yer İzlanda'dır. Kuzey Atlantik Okyanusu'nun ortasına konuşlanmış, Kuzey Kutup Dairesi'nin hemen yanı başın-

daki bu ülke buzdağları, buzulları ve bir futbol maçı uzunluğundaki –ve şüphesiz onun kadar da sıkıcı– kış gündüzleriyle ünlüdür. Gecelerse bambaşkadır zira Rejkavik aynı zamanda kadınlarının güzelliğiyle de meşhurdur ve epey gelişmiş bir parti kültürüne sahiptir. Geçen on yılda İzlanda gezegen üstündeki en hırslı ve tartışmalı, pek çok bakımdan da en üretken insan genetiği çalışmasına ev sahipliği yapmıştır.

Bunun sebebi, Kari Stefansson'un 1996'da Harvard'dan dönüp, deCODE Genetics adıyla bir ilaç keşif şirketi kurmasıdır. Devletin onayı ve Hoffmann-La Roche'dan aldığı mali destekle şirket, İzlanda'nın 270.000 vatandaşının çoğunun ayrıntılı tıbbi kayıtlarının tek erişimcisi haline gelmişti. Bu kayıtlar yüzlerce yıl öncesine, Vikingler dönemine dek uzanan aile soyağaçlarını da içermekteydi. *Njal Destanı*'nı okuduysanız kadim İzlanda toplumunun, göze göz-dişe diş adalet anlayışının onun yanında çocukça kalacağı, bütünüyle vahşi bir intikam geleneği üzerine kurulduğunu biliyorsunuzdur. İyi tutulmuş aile kayıtlarının gerekliliği de işte buradan gelmekteydi.

Bu erişim hakkı o tarihten bu yana üst mahkemece bozulmuş olmasına karşın, vatandaşların çoğu sadece tıbbi kayıtlarını vermekle kalmayıp, kan ve DNA'larını da deCODE'a vermişlerdi. İki kaynağa birden sahip olmak, insan genetikçilerinin ağızlarının suyunu akıtan değerli bir hazine sandığı gibidir (bu arada biyoetikçiler de sonuçlara ilişkin kaygılarını dile getirerek geçimlerini sağlar). Şirketin bütün bu insanların genomlarının tamamını seri şekilde çıkarmaya başlaması gerçekten de ilginç sonuçlara gebedir: İzlanda belki de nüfusunun tam genom dizisinin çıkarıldığı ilk ülke olacaktır. Bu karışımdan şimdiye kadar prostat kanseri, tip 2 diyabet, glukom, sedef, astım, osteoartrit, inme, kalp damar hastalığı ve hatta huzursuz bacak sendromu gibi yaygın hastalıklar için yeni genler bulunmuştur.

DeCODE'dan burada bahsediyor olmamın sebebi, aynı zamanda şizofreni için güçlü aday konumundaki bazı genlere de odaklanıyor olmasıdır. Depresyon açısından ele aldığımız pek çok şey bu kuruntulu psikoz için de aynı şekilde geçerlidir. Görülme sıklığı

popülasyonun yüzde 1'i civarındadır, hastalığın görülmesi tipik olarak erişkinliğin başlangıç dönemine denk gelir ve yine hastalığın kökeninin karmaşık yapılı genetik ve çevresel risk faktörlerine dayandığı farz edilir. Serotonin yerine bir diğer sinirsel sinyal kimyasalını, dopamini koyduğunuzda hikâyeler belirgin koşutluklar gösterecektir.

Şizofreni genetiğinin öyküsünde de ümit verici gidişatlar ve içler acısı çıkmazlar görülür. Hastalığın kalıtımının bir bölümünü izah eder görünen bir sonucun bir diğer popülasyonda geçersiz olduğuna defalarca tanık olunmuştur. Bu başarısızlık, uzmanların ilgili genin ilk çalışmada da doğru bir etken olup olmadığını merak etmelerine yol açmaktadır. Tanımlanan genler ya son derece güvenilmez göstergelerdir ya da farklı etnik gruplara ve kültürlere özgüdürler.

İş bununla da kalmaz. Kalıtımsal bir yanı olduğunu bilmemize karşın otizmin de genetik temelini ortaya koyabilmek mümkün olmamıştır. Zihinsel özür çocukların küçük bir yüzdesinde görülür ancak belli bir genin varlığının kolayca gözlenebildiği Kırılgan X sendromu haricinde, hastalığa yaygın varyantların neden olduğunu söylemek olası değildir. Zihinsel arazlar, o halde, diğerlerinden daha da karmaşık bir hastalık sınıfını teşkil ederler.

Bunun bir nedeni, genomun oldukça büyük bir bölümünün, yarısından hayli fazlasının beyinde kullanılması olabilir. Bir başka deyişle, yolundan sapabilecek binlerce gen söz konusudur ve her seferinde bir psikolojik rahatsızlığa yatkınlık oluşabilir. Gerçekten de, bu kitap matbaaya gitmeden birkaç hafta öncesinde, hem otizm hem de şizofrenide, kopya sayısı varyasyonu (CNV) denen yeni mutasyonları bildiren makaleler çıkmaya başlamıştır. Öyle görülüyor ki, bu seyrek görülen psikolojik hastalıkların yüzde 10 kadarının ortaya çıkış nedeni, çocukların bir avuç genden –şimdiye dek saptanabilmiş– birine ait fazladan ya da eksik bir kopya ile doğmuş olmasıdır; böyle bir durum beyni derinden altüst etmeye yetmektedir. Bu psiko-CNV'lerden daha fazla bulunmaması bizi şaşırtmaktadır. Bu ya küçük bir mucizedir ya da evrimin, zarar verme potansiyeline sahip mutasyonları bastırmak için bir yol bulduğunun işaretidir.

Zihin Genetiğinin Cambaz İpi

Kişiyi kendi hayatına son vermeyi isteyeceği bir karanlığın bağrına atan genlerden ne fayda beklenebilir ki? En iyi yıllarını harikulade çocukların yetişmesine umutla adayan, ancak her güne kahvaltı hazırlama sıkıntısıyla başlayan ve sonrasında keder ve üzüntünün dehşetli yükünü omuzlarında hisseden milyonlarca ev kadınını anlamamız mümkün mü? Niye genlerimiz böyle bir şeyin olmasına izin veriyor? Kaygıyla dolup taşan ve bırakın dış dünyayı, anne babalarıyla bile konuşamayan çocukların bu hallerinden genler neden sorumlu olmak zorunda? Bize Michelangelo'yu, Beethoven'ı, Einstein'ı ve Shakespeare'i veren evrimsel süreç nasıl oluyor da en yaratıcı sanatçılarımızı bu tür yıkıcı bir depresyon kapasitesiyle baş başa bırakıyor?

Çoğu kimseye göre umutsuzluk halinin de bir faydası vardır; mutluluğu takdir edebilmemiz için gereklidir ya da düz bir şekilde söylersek, derinleşmiş bir bilince sahip olmanın bedelidir. Aslına bakarsanız kitap, Wikipedia, blog ya da televizyonda 2 dakikalık kısa bir açıklama yoluyla olsun, akıl sağlığı konusunda yorum yapan herkesin melankolinin uyarlanımsal değerinden dem vurması bir zorunluluk haline gelmiştir. Ancak bu tür argümanları kanseri, kalp hastalığını, astımı ve eklem iltihabını açıklamak için kullanıp yolumuzdan sapmıyorsak, zihin hastalıkları için de böyle bir yanlış yoldan gitmenin âlemi yoktur. Bu tür fikirleri öne süren her kuramsal evrimciye karşılık, ellerini her gün genomun kirine bulayan ve böylesi fikirleri en hafif tabirle gereksiz, daha ağır bir ifadeyle ahmaklık addederek reddeden bir o kadar deneysel evrimsel genetikçinin olduğunu bilmeniz gerekir.

Farklı bir çerçeveden bakmak için ise ip üstünde yürüyen birini gözünüzün önüne getirin. Hafta sonu panayıra gittiğinizde, yerden sadece 60-70 santim kadar yüksekte, ellerini yana açıp dengede duran veyahut gerçekten mahir iseler, bu arada top da çeviren ip cambazlarına tesadüf etmişsinizdir. Bu işin fazla riski yoktur, ancak pek eğlencelidir ve zihnin bizi çöküşe götüren her türden yatkınlığı özümseme kapasitesine ilişkin hoş bir metaforu da sağlamaktadır.

Şimdi, iki uzun bina arasına gerilmiş halatın bir ucundan diğerine, tek desteği konumundaki uzun denge sırığıyla ağırlık merkezini kontrol edilebilir bir noktaya kaydırarak geçen çılgınlardan birini tasavvur edin. Bu son derece açık bir bilinç gerektiren, ancak eldeki aletler ölçüsünde mümkün ve kontrol edilebilir olan, benzeri bulunmayan bir cambazlık hareketidir. Ancak boşluğa yuvarlanma riski de her zaman kapıdadır. Şimdi cambazın eline bir ucu 50-60 santim kısaltılmış –ancak bunu kendisinin bilmediği– bir sırık verelim ve rüzgârlı bir günde Niyagara Şelalesi'nde karşıya geçmesini isteyelim. Azgın çağlayanlar da manzaraya çarpıcılık katacak şekilde aşağıda çağlasın. İşte insan zihni de böyledir: Kurulmuş olan hassas denge, hakkında pek fazla şey bilmediğimiz genetik temelli bozukluklar tarafından zayıflatılmıştır ve zihin, yapıldığımız hamura düşman bir çevreyle mücadele etmeye çalışmaktadır.

Genetik dengesizlik ve hastalığın kökeni meselesinden bahsedelim şimdi. Savı özetle şöyle ortaya koyabiliriz: Ruh halinin karmaşık bir özellik olması nedeniyle, milyonlarca yıllık sürede, onu her türlü strese karşı tamponlayacak mekanizmalar evrimleşmiştir. Organizmalar ürkütücü bir çevreyle başa çıkmak zorundayken zihnin çalışma yollarını sekteye uğratabilecek mutasyonlar binlerce geni vurmaktadır. İnsan beyni genetik açıdan göz açıp kapayıncaya dek geçen bir sürede evrimleşmiştir. Zihinsel yetilerimizde temelden bir değişim yaratmış ancak bizi de eskiden olduğundan daha korunmasız, daha az tamponlamış bir halde bırakmıştır. Bütün bunların üstüne, birkaç kuşaklık bir zaman dilimi içinde tamamen yeni bir çevre yarattık ve beynin de bu ortamda hareket etmesini bekliyoruz. Aslında hâlâ nasıl oluyor da mücadele edebiliyoruz, bunu düşünmek lazım. "Bütün dünya biraz tuhaf, sen ve ben hariç ve kimi zaman senden de şüphe ediyorum" diyen eski söze ne demeli?

İlk önce çevresel ve kültürel değişimlerin etkisini ele alalım. Bir bebeğin beşiğine asılmış renkli toplardan halka ya da parmağını resminin üzerine koyduğu hayvanın elektronik olarak sesini taklit eden sinir bozucu oyuncak piyano, hiç kuşkusuz yeteri kadar uyarıcıdır. Ancak bu, her memeli yavrusunun yüz milyonlarca yıllık sürede kazandığı, büyüme esnasında gerçek dünyayla kurduğu

içgüdüsel ilişkinin yerini tutmaz. Çadırlarda büyüyüp, evimizi birkaç haftada bir yiyecek bulma amacıyla değiştirdiğimiz avcı-toplayıcı dönemlere dönmemiz gerekmiyor; söylemek istediğim modern insan yaşamının daha ilk günden farklı olduğudur.

Yaşlandıkça gerçek dünyadan koparız. Bir arkadaşım geçen gün, iki yaşındaki büyümüş de küçülmüş çocuğunu bilgisayar başında bulmakla kalmayıp, internetteki bir uçuş simulatör oyununu oynarken yakaladığını söyledi. Çocuklarımızın sokakta beysbol oynamak yerine PlayStation'da (şimdilerde Wii) beysbol topunu sahanın dışına atacak kadar ustalaşmasından ya da binlerce saatlik cep telefonu faturalarından bir yığın oluşturmayı 100 sayfalık bir kitabı okumaya tercih ettiklerinden hepimiz yakınır, hayıflanırız. Yine de bu durumla ilgili çok az şey yaparız. Tabii bir de şiddet, sürekli bir cinsellik iması, televizyonun kesintisiz aksettirdiği bayağılık ve radyo konuşmalarının yüzünüze püskürttüğü bir propaganda vardır. Biz de hâlâ, nasıl oluyor da ergenler modern dünyaya ayak uydurmakta zorlanıyor diye merak ederiz.

Öte yandan, üniversite öğrencilerinin bu denli tutkun ve enerji dolu olmalarına da hep şaşarım. Tom Wolfe'un roman kahramanı Charlotte Simmons'ın içinde olduğu partili üniversite hayatı gerçektir. Ancak yirmili yaşlarında, hem okula devam edip haftada 40 saat ders çalışan, hem de 20 saat halk hizmeti gören ve aynı anda bir spor dalına bir şekilde zaman ayırıp dolu dolu ve sağlıklı bir sosyal hayat sürdüren pek çoğunun varlığı da gerçektir. Üniversitede okumayanlarınsa, kredi kartlarında ipin ucunu kaçırmamaya çalışarak, kirayı ve araba kredisini ödemek için iki ya da üç işte birden çalıştıkları sıkça görülür. Yaşam temposu ve bunun yarattığı baskı farkın bu denli büyük olmasına neden olmaktadır. İnsanlar her zaman günlük yaşamlarındaki güçlüklerle mücadele etmişlerdir, ancak günümüzün getirdiği yük daha öncekilere hiç benzememektedir. Her birimizden şafaktan gece yarısına kadar, pek az mola vererek ve arkadaş baskısına tahammül ederek faal olmamızın beklenmesi daha geçen yüzyılın eseridir. Tersi davranışlar sosyal olarak dışlanmamız ya da başarısız kariyerler çöplüğüne atılmamız anlamına gelir.

Bir de ilişkilerin üzerine binen stres sorunu vardır. Chicago, Los Angeles ya da New York havaalanı terminallerinde şöyle bir yürüyün ve yolcuların yüzlerini bir inceleyin. Billy Joel'in klibindeki bar sahnesini, bel çevreleri giderek genişleyen insanlarla ve stresten oluşmuş kırışıklıklara rimelin aktığı bezgin yüzlerle Chili's Too'da görebilirsiniz. Sevdiklerimizi yanı başımızda tutacak ve mutluluk verecek paranın peşinde koşmak işadamlarını yalnızlığa sürüklerken gençlerin daha heyecanlı ve anlamlı bir hayat arayışı ailelerin kalbine bir hançer gibi saplanmaktadır. Facebook ve Myspace gibi kanallar sayesinde tanıdıklarımızla irtibat halinde olabiliyoruz ve hatta sanal arkadaşlığın kapısını da bir parça aralamış durumdayız. Ancak bunların bu denli popüler olması gerçeği bile, insan ilişkilerinin nasıl da çarpıcı şekilde değiştiği hakkında bir şeyler söylemektedir. Bu ilişkiler zihnin gelişim yollarını ve işleme biçimini de etkiliyor olmalıdır.

Şimdilik, meselenin tamamını kapsamayacak olsa da son olarak bahsedeceğimiz nokta, modernitenin getirdiği strestir. Martha Stout *Paranoia Switch* adlı kitabında "limbik savaşlar"dan söz eder ve Amerikalıların 11 Eylül saldırıları ertesinde çok korkmalarından ötürü, birbirlerini nasıl gördüklerini yeniden yapılandıran ve neredeyse bulaşıcı bir şekilde yayılan yeni bir sinirsel devre sistemi kurulumunun gerçekleştiğini savunur. Teröristler, hoşgörümüz ve acıma duygumuzun altını oymakla, doğrudan oluşturdukları tehlikeye kıyasla çok daha fazla insana zarar vermişlerdir. Martha Stout daha da ileri giderek, günümüzde fiziksel tacizin söz konusu olduğu ilişkilerden mustarip kadın sayısının, saldırılarda ölenlerden belki de 1000 kat fazla olduğunun altını çizmektedir. Evlilikteki savaş halinin çok daha güçlü bir psikolojik bedeli vardır ve yapısı itibarıyla üç kuşaktır neredeyse kesintisiz devam eden bir askeri savaş haline maruz kalmanın bıraktığı ize benzer. İkinci Dünya Savaşı, Vietnam Savaşı, Soğuk Savaş ve şimdi de Teröre Karşı Savaş; bunlar hiç kuşkusuz kolektif akıl sağlımızı strese sokmuşlardır.

Çevrenin yarattığı dengesizlikten epey bahsettik. Peki, genetik dengesizlik hakkında ne söylenebilir? *Homo sapiens*, nerden bakılırsa bakılsın, gezegendeki en genç türlerden biridir ve 10.000

kuşaktan az bir süredir dünyada bulunmaktadır. Ortalama tür ömrüne baktığımızda, bir şeye evrimleşmeden ya da yok olup gitmeden önce, bu sürenin en azından 100 katı bir zaman diliminde varlığımızı sürdüreceğimiz söylenebilir. Bu aynı zamanda, en yakın akrabalarımız şempanzelerle paylaştığımız ortak atadan bu yana geçen süre kadardır.

Gezegendeki bu kısa mevcudiyetimiz esnasında çok şey olmuştur. Genlerin ne zaman ve nerede kullanılacaklarını belirleyen bölümlerine odaklanan yeni istatistiksel yöntemlerle beyin gelişiminde iş gören genlerin değişime özellikle açık olduklarını görebilmekteyiz. Beyin genlerimizin belki de dörtte biri, biz insanlarda çok küçük farklarla kullanılmaktadır. Karaciğer ve testislerdeki genlerin kullanımı ise ayrıksılık arz der. Hangi ya da kaç tane özel değişimin zekânın ortaya çıkışında kilit rol oynadığını, hangilerinin ise laf olsun diye işe katıldığını bilmek güçtür.

Aslında, insan beyninde bir şeylerin değiştiği sonucuna varmak için genlere bakmamız gerekmiyor. Akıl yürütme kabiliyetimizin, en azından bu gezegende eşi yoktur. Diğer primatlarda sadece bir kalıntıdan ibaret simgesel bir dille iletişim kuruyoruz. İşaret ve alet kullanarak kültürel pratikler inşa ediyoruz ki bunların insanlık üzerine etkisi, benzersiz genetik özelliklerimizin herhangi birisininki kadar derindir. Çoğunlukla, tek eşli ilişkiler kurmaya çalışıyoruz ve tamamen insani bir vasıf olarak, geniş aile ilişkilerinin çevrelediği bir hayat yaşıyoruz, aileye beslediğimiz güvenimizi arkadaşlarımızdan da esirgemiyoruz. Diğer canlılarda varlığı görülmeyen bir tinselliğimiz var; bu da insan olmanın tam da çekirdeğinde duran bir özellik olarak görünüyor. Ancak bu özellik de sıkça merak hissiyle birleşerek depresyonun özünü oluşturan bir boşluk hissi yaratıyor.

Modern Dünyadaki Ateşleyici Kuram

Ruh halini düzenleyen mekanizmaların hayvanların ortaya çıkışından bu yana hassas biçimde ayarlandığı ve genetik açıdan tamponlandığını, başka bir deyişle yönlendirildiğini anlamak eli-

mizdeki yapbozun son parçasıdır. Serotonin, dopamin ve benzeri birkaç tanesinin de dahil olduğu başlıca beyin sinyal mekanizmalarının tamamı sineklerde, pitonlarda ve piranalarda mevcuttur ve aşağı yukarı aynı biçimde iş görmektedirler. Depresyona girmiş bir piton ya da delirmiş bir pirana neye benzer, pek emin değilim ama tıpkı bizim gibi, onların ruh hali de hayvanın işlev görmesini sağlayan katı sınırlar dahilinde düzenlenmektedir. Dolayısıyla, bu hayvanlardan bazısında da akıl sağlığı sorunlarının görülmesi beni şaşırtmazdı.

Tamponlama buradaki kilit noktadır. Tıpkı gün içinde ve yaşamımızın evrelerine bağlı olarak yükselip alçalan glikoz seviyeleri gibi, serotonin seviyeleri de kişinin içinde bulunduğu koşullara göre ayarlanır. Kavga etmeniz ya da sıvışmanız, uyuyor ya da uyanık olmanız, kızgın ya da şehvetli oluşunuz bir şekilde bu kimyasala akseder. Günlük faaliyetin geniş bir çeşitlilik göstermesine karşın, bazal düzeylerin belli sınırlar içinde kalması son derece önemlidir. Aksi takdirde ruh halinizin ayarı bütünüyle bozulur.

Bağımlılık yaratan uyuşturucuların uzun vadede bu denli tehlikeli olmalarının nedeni işte budur. Kokain dopaminin geri alımını, nikotin ise bir diğer sinyal molekülü olan asetilkolinin reseptörlerini bulmasını engeller ve halüsinojen maddeler serotoninizin işlevine müdahale eder. Beyin bütün bu uyuşturuculara, reseptör düzeylerini ayarlayarak yanıt verir: Aşırı yüksek serotonin düzeyine sürekli maruz kalan sinir hücresinin vereceği makul yanıt, bazı reseptörleri kapatarak hassasiyetin azaltılması olur. Yaptığı şey de aslında budur, ancak bu durumda bağımlı, uyuşturucu olmadığında, reseptörlerde tutulma olmamasından kaynaklanan yoksunluğun üstesinden gelmek için çaresizce daha çok sinyale ihtiyaç duyacaktır. Zamanla seviyeler normale döner fakat aşırı miktarda uyuşturucu kullananlar genellikle düşük düzeyde kronikleşmiş bir depresyon yaşar.

Beynin kendini ayarladığının bir diğer göstergesi duyarlılaştırma olgusudur. Uçucu kokainle beslenen bir sinek bir parça zıvanadan çıkar ve vızıldayarak etrafta dolaşır. Bu işlem tekrarlandıkça daha da vahşileşir ve tilt oyunundaki top gibi sağa sola çarpmaya başlar.

Bir sıçanın beynini düşük yoğunluklu elektrik şoklarıyla uyardığınızda, birkaç hafta sonra kasılmalar başlar ve şoklara daha duyarlı hale gelir. İnsanda, sara nöbetlerinin sıklığı ve yoğunluğu genellikle zamanla artmaktadır ve son zamanlarda pek çok hekim aynı şeyin bipolar rahatsızlık için de geçerli olduğunu düşünmektedir.

Bu varsayım *çıra kuramı* olarak adlandırılır. Çıra, yanıcı sıvıyla kaplı, kömür uçlu çubukların bir çakışta ateşlemeyi sağlamasından önceki günlerde kullandığımız küçük çubuk ve dallardır. Bundan dolayı bu kuramı belki de, günümüzün hızlı dünyasında zihin rahatsızlıkları çekmek üzere hazır beklediğimiz fikrini yansıtır şekilde, kibrit kuramı olarak yeniden adlandırmalıyız. Özetle, bir kez depresyon meydana geldiğinde, sinir hücreleri arasındaki devre sisteminde oluşan değişiklikler kişiyi bir sonraki depresyon dönemine açık hale getirmektedir.

Serotonin direnci kavramı işte bu nedenle ruh hali rahatsızlıklarında nedensel bir faktör olarak dikkat çekmektedir. Yüz milyonlarca yıl içinde, beyindeki son derece tepkin sinyal mekanizmalarını güvenilir sınırlar dahilinde işler durumda tutmayı sağlayan düzenleyici sistemler evrimleşmiştir. Limbik sistemde hacim kontrolleriyle ilgili ince ayarların yapılmasını sağlayan yollar da bunlardandır. Ancak insanlık tarihindeki olağanüstü değişimler bu mekanizmaları sınırlarına dayandırmıştır. Ruh halini düzenleyen kadim limbik sistem artık sadece yüz binlerce yıldır varlığını sürdüren yüksek düzeyli beyin işlevlerini de dahil etmek zorundadır. Sadece on binlerce gündür var olan kültürel pratiklerden söz etmeye bile gerek yok.

Sonuç itibarıyla, bütün ruh haliyle ilişkili genlerde her kuşakta normal olarak meydana gelen mutasyonlara karşı aşırı duyarlı hale gelmiş durumdayız. Nadir olsalar bile bu mutasyonlardan birkaçını kalıtım yoluyla edinen kişi risk altındadır. Her şeyi yeniden ayarlamak birkaç bin kuşak sürebilir. Belki de günümüzün insanlarında seçilim o denli zayıftır ki asla yeniden ayarlanma gerçekleşmeyecek ve bu etkisi küçük mutasyonlar gen havuzunda birikecektir. Bu bölümü can sıkıcı bir notla sonlandıralım: Belki de insan türünün nihai kaderi akli dengemizin ilelebet bozulacak olmasıdır.

7

Alzheimer Kuşağı

demensa doğru yavaş adımlarla Alzheimer hastalığı (AD), bir ömür boyunca bir araya getirilen zihnin, fiilen tersine çevrilirken ortaya çıkan tedrici hafıza çözülmesidir.

hareket halindeki Alzheimer 65 yaşına gelenlerin yüzde 1'inden azı AD'ye yakalanmaktadır. 85'ine gelindiğindeyse yarımız bu hastalığa sahip olacaktır. Çare bulunmadığı takdirde, Baby Boomer* kuşağı tarihe Alzheimer Kuşağı olarak geçebilir.

dolaşıklıklar ve plakalar Tau dolaşıklıkları ve amiloid beta plakaları beyinde tıkanıklığa yol açmaktadır, ancak bu iyi proteinler, suçlu oldukları, otopside ortaya çıkmasından çok önce kötü tarafa geçmişlerdir.

erken başlangıçlı FAD Ailesel AD 40'lı yaşlarındakiler için risk oluşturur ve kaynağı yalnızca üç gene dayanır. Bu genler amiloid beta yı üreten yapıtaşları ve makastır. Ailede görülmesi durumunda belki de en iyi yol genetik danışmanlara başvurmaktır.

geç başlangıçlı LOAD AD'nin çok büyük bir kısmı geç yaşlarda, emeklilikten sonra ortaya çıkmaktadır. *ApoE* en önemli risk faktörüdür ancak yine de teşhisi ortaya koymaktan hayli uzaktır. Riskin kaynağı primat atalarımıza dek uzanır. Günümüzdeki alel ise pek çok kişiye koruma sağlamaktadır.

sadece yaşlanmak Ömür uzunluğunun artışı tüm insan özelliklerı içinde en dikkate değer olanıdır ve son iki kuşak, yaşamın yeryüzündeki tarihi boyunca en çarpıcı artışlara şahit olmuştur. O halde, dengeden sapmış olmamız şaşırtıcı değildir ve en karmaşık organımız olan beyin, genellikle ilk önce yolundan çıkandır.

---

* İkinci Dünya Savaşı ile soğuk savaş arasındaki doğum oranlarının hayli yüksek olduğu dönemde dünyaya gelenlere yönelik kullanılan terim.

Demansa Doğru Yavaş Adımlarla

Kademeli bozulma yönündeki ısrarları, hiç kuşkusuz ki genlerimizin muzip ve kaypak doğasının en sinir bozucu göstergesidir. Ronald Reagan'ın çöküşü genlerin güçlerinin en bariz işaretidir. Sovyetler Birliği'ni dize getirmiş bu adam, Beyaz Saray'daki Oval Ofis'ten ayrılmasını izleyen on yıl içinde genomundaki birkaç hatalı nükleotid yüzünden zihinsel bir çöküş yaşamıştır.

Pek çok kişi, başkanlık koltuğunu terk etmeden çok önce bile Reagan'da Alzheimer'a işaret eden durumlara şahit olduğunu söyleyecektir. Ancak gazetecilerin sorularını hatırlayamamasının demansın erken bir işareti mi yoksa usta bir politikacının oynadığı gösterişli bir rol mü olduğunu kim söyleyebilir? Onun hastalığının bugün milyonlarca Amerikalının maruz kaldığı biçimden bir parça farklı seyrettiğini biliyoruz. Aklın yavaş yavaş çözülmesi yani ümitsizlik içinde olgunluktan yaşlılığa doğru uzanan yolculuk, çocukluktan erişkinliğe uzanan 20 yıllık umut dolu yolculuğun ayna görüntüsüdür.

En büyük endişe kaynağı, hafıza kaybının 40'lı yaşlarda ortaya çıkan erken belirtileridir: Araba anahtarlarını sürekli yanlış yere koymak ya da önemli bir anda insanı mahcup edecek şekilde, her gün karşılaştığınız iş arkadaşınızın ismini hatırlayamamak gibi. **Eğer ailenizden birinin, belki de hiç karşılaşmadığınız bir büyük amcanızın Alzheimer'dan mustarip olduğu biliniyorsa, sıranın sizde olduğu kabulü gayet olağandır; anne babanızı bir şekilde ıskalayan genler sizi yakalamıştır ve şimdi de sizi bir demans sürecine mahkûm etmektedir.** Kaçınılmaz şekilde varacağınız bu noktada, bir gün önceki bir sohbeti hatırlayamamakla kalmayıp kendinizi de tanıyamaz hale gelirsiniz.

Yakın arkadaşlarınızın ve ailenizin yükün ağır kısmını çekeceklerini bilmek kaygınızı daha da artırır. Zalimane davranışlarınızın hedefleri haline geleceklerdir; sizi banyoya götürecek ve üstünüzdeki başınızdaki pisliği temizleyeceklerdir; sizin bir süre sonra önemsemeyeceğiniz cehennem hayatını her gün yaşayacaklardır. Siz ölüp gittikten sonra da, sorunlu günlerinizin hatırasını

silip atmak için yine onlar mücadele edecektir; öncesinde çok şey başarmış, çok sevmiş ve sevilmiş ve dünyaya pek çok şey bırakmış gerçek bir kişi olarak, olumlu imgenizi yaşatmaya çalışacaklardır.

Üstelik bir de maddi kaygılar var. Sağlık hizmetlerine ayrılan paranın büyük çoğunluğu normalde yaşamın son birkaç yılında harcanmaktadır. Ancak Alzheimer hastalarında bu harcamalar on yıllık bir süreye yayılır ve bunların çoğu da sigorta kapsamında değildir. Evde bakım hizmetinin ve tıbbi harcamaların yıllık miktarının 70.000 dolardan başladığı hesaplanmıştır. Bu, Sosyal Güvenlik Kurumu'nun karşılayacağının oldukça üstünde bir miktardır. Bu nedenle de, çocuklarınıza ödenek yaratmak için olmasa bile, hayat arkadaşınıza uzun ve mutlu bir emeklilik dönemi sağlamak için oluşturduğunuz birikimleri eritmeye başlarsınız. Dahası, size bakmak için birkaç yılını veren ve muhtemelen gelecek vaat eden bir meslek yaşantısından ayrılan kız evladın yitirdiği kazançlar bu denkleme dahil değildir.

Tüm bunlardan kaçmanın bir yolu olmaması ıstırabı daha da artırmaktadır. Elbette, omega-3 yağ asidince zengin balık yemek hafızayı güçlendirir, pek çok kişi Japon eriğinin de benzer bir faydası olduğunu düşünmektedir; çapraz bulmaca ve sudokudan da zarar gelmez. Etkin bir zihinsel yaşam belki de verilebilecek en iyi tavsiyedir. Birkaç yıl önce, Elan Pharmaceuticals adlı şirket hastalık seyrini durdurmada büyük gelecek vaat eden bir ilaçla manşetlere çıkmıştı. Ancak bu vaat, aşı uygulanan hastaların belli bir bölümünün beyinlerinde patolojik bir enfeksiyon oluşmasıyla sekteye uğradı. Tutarlı bir tedavi şeklinin ne zaman bulunacağını kimse bilmiyor. Bu nedenle şu an itibarıyla, demans tanısının konması yavaş ama geri dönüş ümidi bulunmayan bir ölüm hükmü anlamına gelmektedir. Hepimizde hastalığın ilerlemesini espri ve anlayışla karşılama erdemi bulunmasını dileyelim.

Hareket Halindeki Alzheimer

Baby Boomers olarak adlandırılan kuşağın tarihe A Kuşağı diye geçmesi muhtemeldir. A harfinin tepesi, tarihte hiçbir kuşağın ol-

madığı kadar Alzheimer'dan mustarip olmaya yazgılı bu kuşağın giderek yaşlanan bireylerinin oluşturduğu devasa piramidi temsil etmektedir. İstatistikler çok nettir: Alzheimer'a yakalanmış beş milyon Amerikalı vardır ve her yıl 65.000'i aşkın kişi bu hastalık sebebiyle ölmektedir. Bu sayı yüzyılın ortalarında dört katına çıkacaktır ve 2100 yılına gelindiğindeyse dünya çapındaki artış ile gölgede kalacaktır.

Alzheimer'a yakalanma ihtimali 65 yaşından sonra her üç yılda iki katına çıkmaktadır. Emekli olunan yaşta, insanların sadece yüzde 1'i hastalıktan etkilenirken bu oran 70'li yaşların başında yüzde 5'e çıkmaktadır. 80'li yaşların başlarındakilerin yüzde 25'i, 90'lı yaşlarındakilerinden de en azından yarısı AD'ye sahip olurlar. Bu durumun sadece yaşlanma olgusunun bir sonucu olup olmadığını anlamak için uzun uzadıya araştırdım, ancak öyle görülüyor ki bu konu henüz netlik kazanmamış.

Dr. Alois Alzheimer'in ilk vakayı 1901'de saptamasından bu yana, yaşlılık demansının bu biçiminin görülme sıklığının geçtiğimiz yüzyılda çarpıcı bir artış göstermiş olması gerektiğini düşünebilirsiniz. Dr. Alzheimer'ın hastası Auguste Deter, Almanya'nın Frankfurt kentinde yaşayan ellili yaşlarının başlarındaki bir kadındı. Hafıza kaybı, sanrı ve düşüncesizce yapılan eylemsel davranış belirtileriyle bir psikiyatri kliniğine gelmişti. Beş yıl içinde hayatını kaybeden bu hasta Alzheimer'ın kaydedilen ilk vakası olmakla kalmayıp, erken başlayan biçiminin de ilk vakasıydı. Vakayla ilgilenen iyi doktor, psikolojik sorunların bütünüyle psikolojik temellerden kaynaklanmadığını, aksine genellikle organik biyolojik kökenleri olduğunu öne süren görüşün babası sayılan Emil Kraepelin'in bir meslektaşıydı. Bayan Deter'in ölümünün ardından iki meslektaş hastanın beyni üzerinde bir dizi şaşırtıcı histolojik incelemelerde bulundu. Hastalığın net bir şekilde tanımını veren tipik hücresel anormallikleri ortaya koydular.

AD'nin yükselişe geçip geçmediğinin kesin olarak bilinememesinin bir nedeni de budur. Yaşla gelen demans yazılı tarih boyunca çok iyi bilinen bir olgudur. Bununla birlikte, geçen yüzyıla değin bir hastalık olarak değil kimilerini etkileyip kimilerini etkilemeyen

normal bir yaşam evresi olarak görülmüştür. Akut demans vakalarının yaklaşık üçte ikisinin genetik temeli bulunan bu hastalığın [Alzheimer'ın] bir ifadesi olduğu geçtiğimiz on yılda kabul edilmiştir. Otopsi yapmadan kesin teşhis koymak mümkün değildir. Bunun en önemli alternatifiyse vasküler demanstır; temel itibarıyla vasküler demans, yaşla birlikte sıklığı artan ve beyin dokusunu yavaşça aşındıran sayısız inmenin yarattığı sonuçlardır. Büyükannemin Alzheimerlı olup olmadığını bugün bile bilmiyorum. Kesinlikle bir hafıza kaybı yaşıyordu, huysuz ve inatçı olduğu bir dönem geçirmişti ve doksanlarına geldiğinde de tuhaf davranışlar sergiliyordu. Ancak bildiğimiz kadarıyla hiç teşhis konulamadı.

Geçtiğimiz yüzyılda insan yaş ortalamasının arttığı iyi bilinmektedir. Otuzlarının sonundaki insan sayısı Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da diğer yaş gruplarına oranla artmış durumdadır ve bunların çoğunun da emeklilik dönemine kadar yaşayacakları beklenmektedir. Bu ülkeleri on yıl geriden Çin takip etmektedir. Güney Amerika yirmi yıl geridedir ve Hindistan yüzyılın ortalarında Batılı ülkelerin düzeyine ulaşacaktır. Sadece bu nedenden dolayı, Alzheimer hastalarının mutlak sayısı yüzyılımız ilerledikçe dünya çapında milyarlara ulaşacaktır. Aynı şekilde, Alzheimer'ın hastalıklar içindeki oranı da artacaktır.

Bununla birlikte, tüm yaş gruplarındaki Alzheimerlı insan oranının artıp artmadığını gösteren istatistiksel verinin önemi çok daha büyüktür. Bu oran muhtemelen artış göstermektedir ve bunun anlamı da Alzheimer'a yatkınlık sağlayan çeşitli genetik varyantların giderek daha etkili olduklarıdır. Kimilerine göre gerçekte olan şey, başta diyabet ve kalp damar rahatsızlığı olmak üzere kronik sağlık sorunlarına sahip yaşlıların oranının artmasıdır. Günlük alınan haplar için kaplar üreten şirketler bebek giysileri üretenler kadar kârlı yatırımlardır. Alzheimer ile metabolizma hastalıkları arasında oldukça güçlü bir ilişki bulunabildiğinden, eskiden sadece küçük bir kesmi oluşturan yaşlıların oranı arttıkça popülasyondaki risk de artmaktadır. Durum böyle olsa bile, karşımızda insanın tarihsel genetik donanımının günümüz çevresiyle girdiği etkileşimin yarattığı yaygın bir hastalık durmaktadır.

Dolaşıklıklar ve Plakalar

Bu sabah köpeklerimi yürüyüşe çıkardığımda, Razzie'nin kayışında bir düğüm olduğunu fark ettim. Çok önemli bir şey değildi; çözmesi sadece birkaç dakika sürdü. Tabii dışarıda keşfedeceği bir dünyanın beklediği bir yavru köpek için bir dakika uzun bir süre. Gariptir ki, bunun nasıl olduğunu bilmiyorum. Tıpkı bahçe hortumunun, tam da bahçenin en dip köşesinin sulanması gerektiği bir zamanda, bükülerek karışmasının yarattığı aykırılık hissine benziyor bu. Dolaşık hale gelmenin eşyanın doğasında olduğu gayet açık.

Balıkçıların hayatlarının yarısını karada ağlarını tamir ederek geçirmelerinin sebebi de budur. Nereye atılırsa atılsınlar, ağ gözlerini tıkayan her türlü atık, döküntü ve balçık toplanır ve deniz yosunları ağ iplerinin her yanına dolanır. Bunlar zamanla ağı aşındırarak delikler ve sızıntıya neden olan açıklıkları oluşturur. Müdahale edilmediği takdirde, çok geçmeden tüm ağ kullanılmaz hale gelir.

Beyin de akson ve sinapslardan oluşmuş bir ağdır ve düşünce okyanusuna atıldıkça ne yazık ki hasar ve aşınmaya maruz kalır. **Alois Alzheimer, Auguste Deter'in beynini boyadığında, plakalar ve dolaşıklıklarla sakız gibi kaplandığını gördü ve bu patoloji kendi ismiyle anılan demans biçiminin alameti farikası oldu.** Beyindeki tüm ak ve gri madde deneyimsiz bir göze rasgeleymiş ve düzensizmiş gibi görünür. Ancak aslında bu madde, deneyimlerle üst üste eklendiği izlenimini veren karmaşıklık katmanlarıyla son derece örgütlü bir yapıdır. Çocuk büyüdükçe sinir hücreleri arasında bağlantılar oluşur ve hatıralar da sinaps birlikteliğinin meydana getirdiği bu yapıya kazınır. Plakalar ve dolaşıklıklar yoğunlaştıkça hatıralar silinir ve böylece bozulma başlar. Hastanın zihni de, olgunluğa ulaştığı noktadan düzenli bir şekilde geriler.

Bozulma evreleri ürkütücü bir şekilde yaratılışlarını aksettirir. İlk önce mesleki ve karmaşık işleri yerine getirme yetenekleri kaybedilir. Bunu yemek pişirme, günlük ve mali işleri planlama gibi basit işleri yapma yetilerinin kaybedilmesi izler. Sonra da giyinmek

ve yıkanmak gibi kanıksadığımız işleri yapamaz hale geliriz. Bunu idrar kaçırma, konuşamama ve hatta gülümseyerek duyguları ifade edememe takip eder. Bütün bunların sebebi, kimi insanların emeklilik yaşlarını arkalarında bırakırken plakalar ve dolaşıklıklar meydana getirmeye yatkın olmasıdır.

Bu plaka ve dolaşıklıkların ne olduklarını ve nereden çıktıklarını biliyoruz: Genlerimizin ürünüdürler. Ancak yoğun biçimde neden biriktiklerine ilişkin henüz fazla bilgimiz yok. Plakalar karmakarışık bir şekilde bir araya gelen ve amiloid beta veyahut Aβ peptidleri denen protein parçalarıdır. Bu parçalar, Amiloid Öncüsü Protein (APP) diye bilinen ve normal beyin gelişimi için gerektiği düşünülen uzun yapılı bir proteinden koparılarak meydana getirilmektedir. Aβ parçaları sinir hücreleri etrafında dolaşırken muhtemelen çok fazla zarar vermezler. Ancak üç boyutlu yapılarını değiştirip ipliksi yapılar halinde birikme özellikleri vardır. Sinir hücrelerinin dışında depolandıklarında Alzheimer'a özgü plakaları oluşturacak şekilde bir araya gelirler.

Bu sırada bir diğer temel protein Tau, sinir hücrelerinin içerisinde birikerek nörofibriler dolaşıklıklar denen yapıları meydana getirir. Tau'nun normal işlevi sinir hücrelerinin çerçeve iskeletini sağlamlaştırmaktır. Tüm hücrelerde sürekli aktarım sağlayan bir tür dinamik yapı iskelesi vardır ve Tau bu işlemin gerçekleşmesinde önemli ve etkin bir role sahiptir. Aşırı etkinleştiğindeyse uzun iplikçikler halinde yığılarak gözle görülebilir dolaşıklıkları meydana getirir.

Bu noktada hemen iki soru akla geliyor. Birincisi; Aβ, Tau ve demans arasındaki ilişki nedir? İkincisi; bu moleküllerin patolojik sonuçlar yaratması için neden altmış yıl gibi bir sürenin geçmesi gerekiyor? Umarım bu sorulara şu an doğrudan bir yanıt beklemiyorsunuzdur.

Öncelikle, plaka ve dolaşıklıkların yanlış giden şeylerin tek belirtileri olmadıklarını artık biliyoruz. Zehirli atık yığınları elbette yeteri kadar kötüdür, ancak dikkatimizi yöneltmemiz gereken başka şeyler de meydana gelmektedir. Bütün meselenin, büyük Aβ yığınlarının beyin hücreleri arasında belirmesinden ibaret ol-

madığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır; bu küçük protein parçalarının oluşturduğu ufak demetler hücre içinde de hasara yol açmaktadır. Tau'ya gelince; uzun dolaşıklıkların elbette kişiye faydası yoktur fakat bu proteinin iplikçikleri de yalnızca normal işlerinden izinsiz olarak ayrıldıklarında bir araya gelip bükülmektedir. Öyle görünüyor ki bunlar aynı zamanda, hücre içindeki Aβ dahil tüm proteinleri ele geçirerek kendilerine de muazzam bir acı verme hünerine sahiptirler.

İkinci soru çok daha alengirlidir ve altmış yıl düzgün çalışan proteinlerin aniden yolundan çıkmasının sağlam bir izahı olduğunu ima etseydim de yalan söylemiş olurdum. En iyi yazarlarımızdan kimisinin, en güzel dönemlerindeki gibi, 90'lı yaşlarında bile keskin zekâlı ve açık zihinli kalmasını, Iris Murdoch ve Ralph Waldo Emerson gibi kimilerinin de herhangi bir Alzheimerlı gibi akıllarını kaybetmeye mahkûm olmasının sebebini hiç kimse gerçekten bilmiyor. Bu proteinlerin etkin formları ile partnerleri arasındaki denge bir şekilde bozulmakta ve böylece tetiklenen olaylar zinciriyle hastalığa yakalanılmaktadır. Dünyevi zamanımız boyunca başımızın etini yiyen oksidasyon ve yapısal hasarın bu işle bir ilgisi olabilir. Ancak bu bile şu soruya yanıt oluşturamaz: Neden bazı bireylerde görülüyor da diğerlerinde görülmüyor?

Erken Başlangıçlı FAD

Hastalığın keşfedilmesinden bir asır sonra, ailelerde görülen erken başlangıçlı tipine yol açan genetik faktörler hakkında artık sağlam bir bilgimiz bulunuyor. Üç gene işaret ediliyor: Aβ öncüsünü kodlayan bir gen ve kesip biçme işi gören iki gen. Neyse ki bunlar AD'nin nadir görülen biçimlerini meydana getiriyorlar. Bununla birlikte, Alzheimer'ın erken başlayan biçiminden üç kuşaktır mustarip olan 300'den fazla aile bulunuyor. Bu vakaların büyük çoğunluğu, değinilen üç gendeki 150'yi aşkın farklı mutasyondan kaynaklanmaktadır. Bazı vakalar açıkça ailesel bir kalıtım göstermektedir ancak bu genlerle ilişkilendirilmeleri de mümkün gözük-

memektedir. Buna karşın, çoğu durumda, 40'larının ortasıyla sonu arasında demans belirtileri gösteren bir akrabalar topluluğu söz konusuysa, genetikçiler ailenin genç üyelerinin hastalığa yakalanıp yakalanmayacaklarını gösteren bir test yapabilmektedir.

En yaygın suç etkeni *PRESENILIN-1* ya da *PSEN1* olarak bilinen gendir. Ailesel kalıtım gösteren erken başlangıçlı Alzheimer hastalığının (FAD) yarısından fazlasından sorumludur ve ikinci zanlı *PSEN2* ile birlikte çalışarak APP öncü proteininden Aβ'yi keser. Bunların ikisi de gamma sekretaz kompleksinin parçalarıdır. Alfa ve beta sekretazlarla karıştırmayalım. Bütün bu protein kesicilerinin doğal işleri APP'yi uygun biçimde kesmektir (bizi şu an ilgilendirmeyen diğer pek çok proteini de; dilerseniz *Notch* genine internetten bir bakın). Alfa, APP'nin büyük bir parçasını koparır. Bu parça Aβ'nin başlangıç bölümlerini içerse de alfa aynı zamanda, APP'ye bağlanma bakımından beta ile yarışır. Betanın gamma ile bileşimi sonuç itibarıyla Aβ'nin sinir hücresi içindeki ve dışındaki düzeylerini yukarı çeker.

Şimdiye kadar en az 15 tanesi ortaya çıkarılmış APP mutasyonları vardır. Bu mutasyonların çoğu, proteinin gamma sekretaz tarafından kesilen bölümünün genetik kodunu değiştirmektedir. İsveç'te saptanan bir alel, beta sekretazın miktarını alfa sekretazınkine göre artırmaktadır. Başka aleller hepsini artırırken bazıları da tamamen zıt bir etki yaratabilmektedir. Sonuçta hepsi de Aβ miktarının artışına neden olmaktadır. Tam olarak ifade edersek, bir miktar daha patolojik olan proteinin normalden bir parça uzun formunun miktarı artmaktadır. Bunların tümü akla yatkındır ve bu proteinin Alzheimer hastalığının tetiklenmesindeki rolünü doğrulamaktadır.

Down sendromlu erişkinlerin aynı zamanda hep erken başlangıçlı Alzheimer'dan mustarip olmalarının nedeni de APP'dir. Down sendromlularda, sorumlu gen 21. kromozomdadır ve üç kopya halinde bulunur. Genin fazladan bir kopyası sinir hücrelerinin daha çok APP üretmesine neden olarak sekretazların ilgilenmesi gereken normal denge düzeyini bozar. Sonuç, zamanından önce gerçekleşen yüksek Aβ seviyeleridir. Down sendromunun pek çok diğer be-

lirleyici özeliği bulunmaktadır. Bu özelliklerin, 21. kromozomdaki yüzlerce genin bir ya da birkaçının kopya sayısındaki dengesizliklerden benzer şekilde kaynaklandığı düşünülmektedir. Biri haricinde diğer tüm kromozomlarımız hayli büyüktür. Eğer bir fetusta bunlardan biri kazara üç kopya halinde yer almışsa, gelişim geri dönülmez bir noktaya dek ilerlemeden fetus kendiliğinden düşer.

Geç Başlangıçlı LOAD

Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı (LOAD) ise tamamen farklıdır. Bu hastalık şimdiye kadar ele aldığımız diğer karmaşık hastalıklara daha çok benzemektedir. **Hasta bir erkek kardeşi, kız kardeşi ya da ebeveyni olan insanların yüzde 50'sinin 80'lerine geldiğinde Alzheimer'a yakalanması beklenirken bu oran, tüm popülasyonda görülenden farklı değildir.** Sevdiğiniz birinin bakımını üstlenmişken kendi geleceğinizden kaygı duymanız normaldir. Ancak genetik danışmanların yaşlanmayla gelen demans hakkında size söyleyecek pek fazla şeyleri olmadığı da bir gerçek. Öte yandan, hem anne hem da baba tarafınızda sorun yoksa, sizde de sorun olmayacağı kuvvetle muhtemeldir. Bu durumda meseleye, olağanüstü korunma sağlayan bir genetik yapıya sahip olacak denli şanslı olduğunuz yönünde bir kabulle yaklaşmak gerekecektir.

Hastalığa yatkınlık sağlayan başlıca etken *ApoE* denen bir gendir. Geç ortaya çıkan Alzheimer hastalığını kuşkuya yer bırakmayacak şekilde etkileyen bir tek bu gen vardır. Hastalığa yakalanma riskiniz hangi alellere sahip olduğunuza bağlı olarak yirmi kata kadar değişebilir. Fakat bu bile hastalığın nasıl seyredeceğini anlamaya yetmez ve doktorlar da böyle bir tahminde bulunmaktan nefret ederler. *ApoE*'nin temel etkisi Alzheimer'a yakalanıp yakalanmayacağınızı belirlemekten çok, hastalığın ne zaman başlayacağı üzerinedir. Bir başka deyişle, hastalığın 60'larınızda mı, 70'lerinizde mi yoksa 80'lerinizde mi geleceğini belirlemektedir.

ApoE, apolipoprotein E'nin kısaltmasıdır. Benim de üniversite biyokimyasında kontağı kapattığım yer işte tam burasıdır; bu proteinin kolesterolünüzün başına gelenlerde önemli bir rolü oldu-

ğunu söylemek yeterli olacaktır. ApoE'nin Alzheimer hastalığının başlıca nedenleri arasında yer alması büyük bir şaşkınlık yaratmıştır, zira bu keşfe kadar hep damar tıkanıklığındaki rolü açısından ele alınmaktaydı. Kimi araştırıcılara göre, virüslerden korunmada da rol oynar ve muhtemelen doğurganlık üzerinde de etkilidir. Bütün bu işlevler gendeki değişkenliğin dağılımını, genin yaşamın sonlarındaki demansa katkısından muhtemelen çok daha fazla şekillendirmiştir.

Genin *E2, *E3 ve *E4 adını vereceğimiz üç yaygın aleli vardır. Eğer tercih yapabilseydiniz "Lütfen iki adet *E2 aleli getirir misiniz?" derdiniz, zira bu alel hem kalp hastalığının hem de AD'nin düşük görülme sıklığıyla ilişkili gibidir. Bununla birlikte, çok az sayıda insan bu denli şanslıdır. Dünya ölçeğinde, yüzde 50 ila üçte iki arasındaki kısmımız *E3 aleline sahiptir ki bu da iyi bir şeydir. Bu alelin hastalığa etkisi yok gibidir. Nerede yaşadığınıza bağlı olarak –ancak belirli bir küresel örüntü çıkarmak da zordur– yüzde 10 ila 20 arasındaki kısmımızda en azından bir tane *E4 bulunur ve bu alelin iki kopyasına birden sahip olanlarımızın oranıysa sadece yüzde birkaçtır. Fazladan sahip olunan her *E4 kopyası Alzheimer'a yakalanma olasılığınızı, anahtarlarınızı unutmaya başlamışsanız kaygılanmanızı gerektirecek denli artırmaktadır. Bununla birlikte, mutlaka ciddi bir sorun yaşayacağınız anlamına da gelmez.

Şimdi, hastalıkla bu denli ilişkili olmasına karşın bir insanda hâlâ neden *E4 aleli bulunduğunu merak ediyorsanız, tekrar bir düşünün. *E4 alelinin genin atasal aleli olduğu ortaya çıkmıştır: Bu alel şempanzelerde vardır; *E2 ve *E3 alelleri de standart insan alelleri olma yolunda ilerlemektedir. Yani İskandinavya, Güney Afrika ve Yeni Gine gibi *E4 alelinin yaygınlığını koruduğu karşı örneklere rağmen, Alzheimer hastalığına direnç oluşturmaktayız. Orta Afrika boyunca alellerin yüzde 25'inden fazlası *E4'tür, ancak işin iyi tarafı, ilk sonuçlara göre burada alelin Alzheimer'la ilişkisi bulunmamaktadır. Bu bilginin doğrulanması durumunda, *E4'ün Afrika kökenli Amerikalılarda LOAD yatkınlığını artırdığı olgusu bize şunu söyleyecektir: Modern beslenme alışkanlıklarımız

ve yaşam biçimimiz ile ApoE arasındaki etkileşim hastalığa yakalanma riskini artırmaktadır.

Hayatını yağlara bağlanmakla geçiren bir proteinin beyinde ne işi olduğunu merak ediyorsanız, öyle görülüyor ki, bu proteinin APP'nin kesilmesi ya da sinir hücresi içine veyahut dışına taşınmasındaki rolüne bakmalısınız. Bir diğer deyişle, kesin olmamakla birlikte gamma sekretazlar hücre yüzeyinde, sinir hücrelerinin duvarlarını oluşturan lipidlerin tam göbeğinde, Aβ'leri oluşturur ve burası ApoE'nin zamanının bir kısmını geçirmeyi sevdiği de bir yerdir. Bu nedenle, kalp hastalığı ile yaşlanma arasındaki dolaylı rolünün yanı sıra Alzheimer'la ilişkili patolojinin oluşmasında ApoE'nin doğrudan bir rolü var gibidir.

Sadece Yaşlanmak

Niye hepimiz yaşlanırız? Kot pantolonların ve bisikletlerin kullanılmaz hale gelip atılmalarıyla aynı sebepten ötürü: Dışarıda, her şeyi öğütüp bozan bir dünya vardır. Zamanla kromozomlar ezilip çiğnenmiş paçalar gibi aşınır, proteinler gidonun metal kısmı ve jant teli gibi oksitlenir. Ancak bu basit ve derinliksiz yanıt, organizmaların yaşlanmasındaki çoğunluğu genetik kökenli sıra dışı değişkenliği es geçmektedir.

Bir tür olarak insanlar, yaşlanma söz konusu olduğunda son derece iyi durumdadır. 80 yıllık ömür uzunluğumuz en yakın akrabamız şempanzeninkinin iki katıdır ve memeliler içinde sadece fil bu değere yaklaşır. Timsahların yeryüzünde 70 yıllık bir ömre sahip olmaları hiç adil değildir, ancak kuğular 100 yılı aşkın süre yaşayarak bu adaletsizliği telafi eder. Eğer yaşamınız boyunca yanınızda olacak bir arkadaşınız olsun istiyorsanız, doğduğunuz gün bir papağanınızın olması hiç de fena fikir değildir. Köpeklerde ise, teriyer gibi ufak ırklar genellikle 14 yılı aşkın yaşarlar ancak büyük ırklar ve buldoglar 7 yaşına kadar yaşarlarsa şanslı sayılırlar. Tüm bu türlerde, sadece 4 yıl yaşayabilen farelerde bile, yaşlanmanın seyri benzer görünmektedir.

Normalden çok daha uzun yaşayan solucan, sinek ve maya mutantlarının bulunmasından ötürü, ömür uzunluğumuzun genlerden etkilendiğini biliyoruz. Çarpıcı biçimde, bu organizmalarla yapılan çalışmalar yaygın genlerin varlığını ortaya çıkarmaktadır ve memelilerdeki yaşlanmanın da benzer biyokimyasal yolları izlediği geniş kabul görmektedir. Bu yollardan biri, yaşam boyunca mümkün olduğu kadar düşük tutulması elzem olan insülin sinyaline ilişkindir. Benzer ama muhtemelen tesadüfi olmayan bir biçimde, besinin kısıtlanması (esasen yediğiniz miktarın azaltılması) uzun ve sağlıklı yaşamanın en garantili yoludur. Bir diğer yol ise, yaşam boyunca hücresel enerji fabrikalarının yarattığı "serbest radikal"lerin neden olduğu hasarın azaltılmasına ilişkindir: Süperoksit dismutaz, yani SOD, temel itibarıyla hücre içinde pas oluşumunu (oksitlenmeyi) engelleyen bir astar vazifesi görmektedir. Bir de resveratolun hedefi olmaları dışında işlevleri pek bilinmeyen sirtuinler vardır. Resveratrol kırmızı şarapta bulunur (kısa bir süredir diyet takviyelerinde de kullanılmaktadırlar) ve her akşam bir bardak şiraz şarabının sağlınıza iyi gelmesinin sebebi olarak kabul edilir.

Şöyle bir durup geri çekildiğimizde değindiğimiz tüm yolların *FOXO* denen önemli bir genle kesiştiğini görürüz. Bu gen adeta stres konusunda ustabaşıdır. *FOXO* etkinse bütün stres yanıtları etkin demektir. Isı şoku, oksidasyon, ksenobiyotikler, mikrobiyal bağışıklık, DNA hasarı, metabolik yetmezlik –bunların tümünden korunduğumuzda vaktinden önce yaşlanmamız da engellenir. Hormesis Society adlı oluşumun kimi üyeleri, ara sıra düşük dozda bir parça zehir alarak *FOXO*'nun güya diri tutulmasını önerecek kadar ileri gitmektedir.

Tamam, uzun ömürlü insanlar uzun yaşayan *metuşelah** sinekleri, *age-1* solucanları ya da *Sir2* mayalarının olduğu şekilde mutant değildir. Yine de, bu canlılarda görülen türden etkinliğe sahip binlerce olmasa da yüzlerce gendeki değişkenliğin, insan ömrü açısından gözlenen değişkenliğe katkıda bulunması muhtemeldir. Dahası, bu genlerin her biri *ApoE* ile küçük çaplı etkileşimlere geçerek Alzheimer hastalığının başlamasını da etkilemektedir. Farklı

* Eski Ahit'te 969 yıl yaşadığı öne sürülen kral.

organ sistemlerinin –kas, karaciğer, böbrek, beyin– az da olsa farklı hızlarla yaşlanması bir diğer önemli husustur. Bunun sebebi kısmen, birbirileriyle genetik bağlantı içinde olma biçimleridir. Tıpkı kas atrofisi ve kalp hastalığının ilgili dokuların erken yaşlanması olduğu gibi, Alzheimer da beynin vücudun geri kalanından nispeten erken yaşlanmasıdır. İnsanlar içinde yaşadıkları evler gibi, parça parça yaşlanırlar.

Etkileri çok küçük olduğu için ve özellikle de yaşlanma tesadüflere çok bağlı olduğundan, DNA kodunun hangi dizilerinin hangi eşeyde yaşlanmayla ilişkili olduğunu tam olarak asla bilemeyebiliriz. Bu dizilerden bazısı yaygın varyantlar haline gelecek bazısı da nadirleşecektir; bazısı Sardinya'da bazıları da Alaska'da yaygınlaşacaktır. Bazısı erkeklerde daha kötü sonuçlara yol açacaktır. Çoğu, ne kadar yaşadığımızı belirlemekle pek ilgili olmayan sebeplerden ötürü gen havuzunda varlığını sürdürecektir.

Evrimsel biyologlar yaşlanmayı bebek sahibi olmakla birlikte ele aldıkları kuramlar oluşturmaktan hoşlanırlar. Bunun nedeni, yaşlanma için genetik değişkenliğin bulunması ve türler arasındaki çarpıcı ömür uzunluğu farklılıklarının, evrimin organizmaların yaşlanma hızlarını etkilediğini işaret etmesidir. Farklı çevrelerde hayatta kalmak için oluşturan stratejiler de böyle kuramların oluşturulmasının önünü açar. Dişilerin yumurtalarını bıraktıktan ya da erkeklerin döllemeyi yaptıktan hemen sonra öldükleri bazı türlerde bu durum son derece sıra dışı bir noktaya ulaşmıştır. Bambu bitkisi 100 yıllık yaşamının ardından çiçeklenir çiçeklenmez intihar eder. Üremeyle var olma arasındaki bu uzlaşının insan açısından da bir anlamı vardır: Genç yaşta çok çocuk sahibi olmanın annenin uzun bir ömür sürdürmesine genellikle katkısı yoktur.

Günümüzde iki tip evrimsel kuram ağır basmaktadır. "Bunu kafana takma" kuramı, teknik olarak *mutasyon birikimi* adıyla bilinir ve yaşamın ileri dönemlerinde etkinlik gösteren mutasyonların üremeyi pek etkilemeyeceklerini ve böylece gen havuzunda birikeceklerini söyler. "Daha sonra öde" kuramının teknik adıysa *antagonistik pleiotropi*'dir. Bu kurama göre, mutasyonların yaşamın erken dönemdeki iyi etkileriyle ileri dönemlerindeki kötü etki-

leri arasında bir denge söz konusudur. Yaşlanmayı tetikleyen bazı mutasyonların türe gerçekten fayda sağladıkları düşünülmektedir. Kuramlar birbirini dışlayan yapıda değildir; muhtemelen her iki mekanizma da işlemektedir.

Her iki kuram da doğal seçilimin kuşaktan kuşağa iletilen alelleri gözettiği fikrine dayanmaktadır. Avlanma ya da kaza sonucu ölüm ihtimali yaşla birlikte arttığı için, erken çocuk sahibi olmanın getirisi vardır; en azından bu çocuklar başarılı bir şekilde büyütüldükleri sürece. "Bunu kafana takma" senaryosunda, üreme sonrasına kadar etki etmeyen mutasyonların genetik uyum başarısına etkisi, daha genç bir organizmayı etkileyen mutasyonlar kadar büyük olmayacaktır. Her kuşakta, evrimin başa çıkabileceğinden daha fazla mutasyonun oluştuğunu görmüştük. Bundan dolayı, yaşamın ileri dönemlerinde etkili olan zararlı alellerin ayıklanması, çocukları etkileyenlerinki kadar verimli olmayacaktır. Doğal seçilim, yaşamın erken dönemlerinde etki eden değişkenliğe gösterdiği dikkati onlar için göstermeyecektir. Sonuç itibarıyla Alzheimer, 12 yaşındaki çocuğun fizyolojik açıdan 70'lerinde gibi olduğu progeria illetinden daha yaygındır.

"Daha sonra öde" modeli yaşamın ileri dönemlerinde zarar veren mutasyonlara bazen avantaj sağlanacağını söylemesiyle diğerinden ayrılır. Bu elbette yaşlıların canına okunmasıyla bir kazanç elde edileceğinden değil, bu mutasyonların genç bireylerin hayatta kalışını ve üreme verimlerini artıran diğer işlevlerinden ötürüdür. Örneğin, âdet görmenin daha küçük yaşlarda başlaması erken yaşta çocuk sahibi olunmasına imkân vermektedir. Ancak bu aynı zamanda yaşam boyu östrojen seviyelerini artırdığı için, meme kanseri riskini de artırmaktadır.

Dürüst olmak gerekirse, bu kuramların hangisinin daha makul olduğu hususunda kararsız olmakla birlikte, insanda geçerli olmalarına da biraz şüpheyle yaklaşıyorum. Çağımızın insanları, türün tarihinin büyük çoğunluğundaki ömür süresinin ortalama beş katı daha uzun yaşamaktadır. Fosilbilimciler Eski Taş Çağı çocuklarının yarısından biraz azının 10 yaşını geçtiğini ve yaşam beklentisinin ortaçağda bile 30 yılı bulmadığını hesaplamışlardır. Sade-

ce geçtiğimiz birkaç kuşakta çocuk ve erişkin ölüm oranlarında önemli düşüşler gerçekleşmiştir. Gelişmiş ülkelere gelen göçmenler genellikle ebeveynlerinden çok daha uzun yaşayacaklardır.

Böylece, ele aldığımız diğer yaygın hastalıklar için geçerli olan koşullar burada da söz konusu olmaktadır. *Homo sapiens* diğer ileri primatların yaşının iki katına ulaşıncaya dek üremiyor ve hayatları onların iki katı uzunluğunda. Uzun yaşamamıza olanak veren genetik kapasitemizin sarsıcı bir evrimleşmeyle ortaya çıktığı açık. Öyle ki, bu süreç herhangi bir dengeye ulaşmayı mümkün kılmayacak bir çabuklukla gerçekleşmiştir. Buna paralel olarak, kültürel pratikler de insan ömrünü yakın dönemlerde çarpıcı şekilde uzatmıştır. Bu etkenlerin hepsi bir araya getirildiğinde, 60'larının ortalarına erişenlerin büyük bir kısmının, demansın yarattığı tahribattan korunmasının artık mümkün olamayacağı aşikârdır.

8

Genetik Normallik

uzunluk ve ağırlık Ne kadar uzun ve ağır olacağımız binlerce gene bağlıdır ve bunların her birinde son derece küçük etkili polimorfizmler bulunur.

pigmentasyon Kızıl saçlı ve mavi gözlü olmayı etkileyen bir avuç gen olsa da genel itibarıyla pigmentasyonun genetiği diğer herhangi bir özellik kadar karmaşıktır.

Tanrı geni Tanrı'nın genlerinizde olduğu iddialarına ihtiyatla yaklaşın, ancak tinsellik genlerinizde yer alıyorsa da şaşırmayın.

IQ hakkında birkaç söz Gruplar içindeki genetik değişkenliği, gruplar arası farklılıkların genlerle belirlendiğini göstermek için kullanan yaklaşım neden yanlış olsun?

insan olmak üzerine İnsan genomunun tamamının evrimi seçilim ve sürüklenme ile şekillenmiştir ve bu süreç işlemeye devam etmektedir.

yine ergen genom Hastalığın kökenlerini anlama yolundaki gerçekler ve kurgular.

Uzunluk ve Ağırlık

İnsan çeşitliliği konulu göster-anlat etkinliği için çocuğunuzdan okula birkaç sporcu fotoğrafı getirmesini istediklerini farz edin. Kimi seçerdi? Shaquille O'Neal ve belki de Nadia Comaneci. 2,15 metrelik boyu ve 140 kiloluk ağırlığıyla tam bir sporcu abidesi dev bir pivot ve Montreal Olimpiyatları'nda asimetrik paralelde mükemmel bir derece yapmış ufak tefek jimnastikçi. Benzer gariplikte bir ikili de zamanımızın en büyük sumo güreşçilerinden Takanohana Koji ile Wimbledon şampiyonu süper model endamlı Maria Sharapova olurdu. Orta mesafe koşucusu Faslı El Geruj ile Aborijin kökenli 400 metre koşucusu Kathy Freeman'i yan yana getirin; insan çeşitliliğinin neredeyse tamamını görmüş olursunuz. Aslına bakılırsa, çivavalar ile Bern dağ köpekleri ya da brüksellahanası ile brokoli arasındaki kadar çeşitlilik göstermiyoruz, ancak genetik potansiyelimizin çeşitlilik arz ettiği de kuşkusuzdur.

Bu bağlama ilişkin bir diğer perspektifiyse YouTube'daki "Women in Film" adlı nefis videoyla edinebiliriz. Bette Davis'ten Greta Garbo'ya, Nicole Kidman'dan Catherina Zeta-Jones'a 77 Hollywood divasının fotoğrafları içe içe geçerek akarken insan yüzlerinin ne kadar farklı ve aynı zamanda benzer olduklarını hissedersiniz. Tamamen farklı iki insanın bazen ne kadar da birbirine benzeyebildiğini görmek gerçekten şaşırtıcıdır. Eski bisikletinizi satın alan adam siz çocukken sokağın karşısında oturan çocuktu belki de. Belki birinizin kökeni Asya'ya diğerinizinki Amerikan yerlilerine dayanıyor. Charlie Chaplin bir zamanlar Charlie Chaplin benzerleri yarışmasına girmiş ve üçüncü olmuştu!

Genlerimizin normal insan değişkenliğiyle ilgisi nedir ve hastalıkların kökenleri hakkında bize ne söylemektedirler?

İlk önce, kalıtım yoluyla geçmesi en muhtemel ve en kapsamlı çalışılan insan özelliklerinden biri olan boyu ele alalım. Kendi deneyiminizin de gösterdiği gibi boy açısından çocuklar ile ebeveynleri arasındaki korelasyon yüzde 80 civarındadır, ancak bunu ne zaman sınıfta göstermeye kalksam sonuç bir şekilde hep yanlış çıkıyor, zira kendi yapımız hakkında doğru dürüst bilgiye sahip

değiliz sanırım. Şimdiye dek 40.000 İngiliz şu ya da bu nedenle DNA'larının tüm genom genotiplemesini yaptırmıştır. Bu, genetikçilerin 500.000 polimorfizmi tarayarak bir bireyin boyunu etkileyen tüm genleri bulmalarını mümkün kılabilecek denli geniş bir veri seti oluşturmaktadır. Ancak sonuçta, boyla ilgili ancak 25 gen saptanabilmiştir. İşin ilginci, bunlar toplam değişkenlik miktarının yalnızca yüzde 4'lük küçük bir kısmını açıklamaktadır.

Herhangi bir genetik varyant boya en fazla birkaç milimetre katkıda bulunmaktadır. Bu genlerin çoğunda birbirinin alternatifi alellere sahip iki kişi arasındaki boy farkı 4-5 cm'dir ancak bunlar muhtemelen 1,5 m'lik ve 2 m'lik kategoriler içinde yer almayacaklardır. Bu genlerin tamamı insanlarda aynı olsaydı, kısadan uzuna giden tayf içinde güçlükle bir farklılık saptardık. Bu verilerin işaret ettiği bir diğer nokta, eğer herkesi ölçmek mümkün olsaydı, boyu etkileyen binlerce genin bulunabileceğidir. Bu genlerden kimi bacak kemiklerinizin uzunluğunu, kimisi omuriliğinin kas desteğini ve kimi de kafanızın ne kadar büyük olacağını etkilemektedir, ancak yaygın varyantların tamamı son derece küçük etkilere sahiptir.

Öte yandan, küçük ve iri köpek ırkları karşılaştırıldığında, çoğu farklılığın sadece birkaç genle açıklanabildiği ortaya çıkmıştır. Çoğu küçük köpek üreticisinin, ortalama büyüklükten daha küçük köpeklerde *insülin benzeri büyüme faktörü 1* (*IGF1*) geninde tek bir ortak mutasyona sahip dişi köpek ve damızlıkları seçtikleriniyse bu köpekler bilmiyor tabii. Dakhund, korgi ve benzer köpek türlerinin bacaklarının kısa olmasıysa bir başka gendeki benzer bir mutasyondan kaynaklıyor gibidir. Suda oynamayı sevmek gibi karmaşık davranışların bile basit genetik temelleri olduğunu söyleyenler vardır.

İnsandaki ve köpeklerdeki bu bulguları nasıl bağdaştıracağız? Muhtemelen bu iki türün tarihlerinin bir yansımasıdır: Köpek üreticilerince gerçekleştirilen yapay seçilim büyük etkiye sahip mutasyonlar üzerindeki başlıca etkendir. İnsandaysa doğal seçilim ve genetik sürüklenme türün evrimi boyunca arkaplan değişkenliği üzerinde etkili olmuştur. Tek bir aile içinde, kardeşlerin –ve hatta özdeş olmayan ikizlerin bile– aynı evde yetişmelerine karşın boy-

ları arasında 3-5 cm fark olmasına neden olan aleller bulunması muhtemeldir. Ancak popülasyonun tamamına bakıldığında bu tür aleller, fazla bir katkı yapmayacak ölçüde nadirdir. Köpeklerdeyse, büyüklük farklarına katkısını asla bilemeyeceğimiz binlerce polimorfizm yer almaktadır.

Vücut ağırlığının da benzer bir öyküsü vardır. Çoğu diyabet yatkınlığı bağlamında gerçekleştirilen on binlerce genom taraması sonucunda nispeten büyük etkiye sahip sadece birkaç gen öne çıkmıştır. Beyazlardaki başlıca vücut kütlesi geni *FTO*'dur ve *fatso*'nun* kısaltılmış hali olduğu yönünde söylentiler vardır (fakat bu tür saygısızlıklar sadece sinek genetikçilerinin hesabına yazılır elbette). *FTO*'nun ne yaptığını henüz bilmiyoruz ancak genin kilo aldıran alelinden ikisine sahipseniz, diğer alellere sahip olduğunuzdan bir iki kilo fazlanız olabilir. Kalan değişkenliğin çoğu ise, vücudunuzun çeşitli bölgelerine sadece birkaç gram ekleyen allelere sahip yüzlerce genden kaynaklanmaktadır.

Pigmentasyon

Genel itibarıyla, insan pek de rengârenk bir tür değildir. En azından doğal hali böyle değildir. Otuz kırk yıl öncesine kadar dünyanın neresine giderseniz gidin, kızıl ya da koyu sarı dokunuşlarla siyahtan beyaza uzanan bölgesel renk tonuna sahip insanlarla karşılaşırdınız. Dünya nüfusunun yüzde 90'ının saçları kapkaradır ve sadece bunlardan türeyen Kuzey Avrupalılar kahverengi ya da sarı saçlara sahiptir. Göz rengi, hiç bilmediğimiz nedenlerden ötürü bir parça daha değişkendir.

Dolayısıyla, ten rengini etkileyen genleri araştırmaya başlamak için İskandinavya iyi bir yer olarak görünmektedir. İşin aslına bakarsanız İzlanda'daki deCODE Genetics'dekilerin de başka şansı yok gibidir. Yaklaşık 7.000 İzlandalı ve Hollandalının taranması sonucunda göz ve saç rengini açıkça belirleyen beş gen saptanmıştır ve kromozomun bir diğer bölgesinin de çillerle ilişkisi ortaya konmuştur. Bunlardan birkaçının, Avrupalılarda ve Doğu Asyalı-

* [İng.] Dobişko.

larda koyudan açık ten rengine geçişi etkiledikleri daha önceden biliniyordu. Bu, renk özelliklerinin tamamının belirli hücrelerde pigment depolanması esasına dayanmasından dolayı anlaşılır bir durumdur.

Araştırma ekibi, *OCA2* adlı genin yakınlarında kahverengi yerine mavi gözlü olma ihtimalini yaklaşık yirmi kat, yeşil yerine mavi gözlü olma ihtimaliniyse yaklaşık beş kat artıran bir yer tespit etmiştir. Kuzey Avrupalıların yüzde 80'inden fazlasında bu yer vardır. Afrikalılar ve Avrupalılar arasında frekansı bu ölçekte farklı başka bir yer daha yoktur. Kahverengi gözlü olmak üzerine etkisi bu denli büyük bir gen ise bulunmamaktadır. Bununla birlikte, eğer *SLC24A4* gibi belli bir varyanta sahipseniz gözlerinizin yeşil yerine mavi olacağı neredeyse kesindir. Ela ya da gri gözü bu resme nasıl dahil ederiz, bilmiyoruz. Ancak bunların rengi belirleyen açık göstergeler olmalarının hiçbir şekilde mümkün görünmediğini de unutmayalım. Bu, içimi rahatlatmaktadır zira annesi tam bir İtalyan kadını olmasına karşın torunumun masmavi gözleri vardır. Damadımın gözleri de kahverengi olsaydı, gebe bırakmadaki katkısının düzeyi sanırım bizi bir parça endişelendirirdi.

Bir de kızıl saçlılığı hayli mümkün kılan iki varyanta sahip melanokortin resptörü (*MC1R*) vardır. Bu varyantların ikisi de nadirdir ve İzlandalıların sadece yüzde 10 kadarında bulunur (İskoçlardaki sıklığının çok daha yüksek olduğu düşünülebilir). Aynı zamanda cilt kanserine yatkınlığın başlıca etkeni olduklarından nadir bulunmaları iyi bir şeydir. Benzer mutasyonlar kediler ve köpeklerin de dahil olduğu her türden memelideki kızıl tüylerden sorumludur. Daha da nadir varyantlar insanda albinizm sebebidir. En azından bazı Neanderthal'lerin bu gende bir mutasyon taşıdıkları ortaya çıkmıştır ve bu da kadim mağara kardeşlerimizin açık tenli, çilli ve kızıl saçlı oldukları şeklinde bir kurguya yol açmıştır.

Eğer Amerikalılarda sarı saçlılık için bir genetik tarama yaparsanız öyle sanıyorum ki kibir genleriyle karşılaşırsınız, zira sarışınlarımızın çoğunun saç renkleri doğal değildir. Fakat Avrupa'da, bütün bu dört gen ile *KITLG* adlı bir diğer gendeki değişkenlik bir araya getirildiğinde, bir kişinin sarışın mı yoksa esmer mi olacağı-

na ilişkin hiç de fena olmayan bir tahminde bulunabilirsiniz. Esmerliği saf dışı bırakmak, sarışınlığı öne sürmekten daha kolaydır.

Böyle bir sonucun adli bilimler açısından oldukça ilginç, belki de can sıkıcı bir yönü vardır. Polis çok da uzak olmayan bir gelecekte bir damla kandan yola çıkıp saç ya da göz rengini belirleyerek şüpheli profilini oluşturabilecektir. Genel yüz özellikleri son derece karmaşık bir genetik temele sahiptir. Bu nedenle, bir tanık olmaksızın adli bilimcilerin bir yüzü çizmeleri güçtür, ancak kepçekulaklılık gibi özellikler çok da ihtimal dışı olmayabilir.

Etnik profillemeye tamamen yeni bir ışık altında bakacağımız kesindir. Çünkü deri pigmentasyonu değişkenliğinin önemli bir bölümü, diğer birkaç genle birlikte çalışan, daha önce bahsettiğimiz genlerden kaynaklanır. DNA'daki değişkenlik örüntüsüne bakıldığında, açık ten renginin binlerce yıldır kuzey enlemlerinde doğal seçilime uğradığı açıkça görülmektedir. Genel kanı, koyu ten renginin D3 vitaminini üretmek için gereken morötesi ışınımının soğrulmasını engellediği, ancak bu dezavantajın güneş yanığı ve cilt kanserinden korunma sağlayarak dengelendiğidir. Sonuçta hepimiz hayli kılsız bir türün üyeleri değil miyiz? Daha yakın tarihli bir kurguya göre, pigmentasyondaki bu büyük değişim insanların Kuzey Avrupa'ya göçü esnasında değil, vitamin ihtiyaçlarımızda da değişiklik yaratan tarım yöntemlerindeki değişim sonucu gerçekleşmiştir. Cilt kanserinden korunmaları için çocuklardan üstlerine tişört geçirmeleri, güneş kremi boca etmeleri ve başlarına şapka takmaları istendiği Avustralya'da D vitamini eksikliğinin yol açtığı kemik erimesi kaygı verici şekilde yükselişe geçmiştir.

Tanrı Geni

Güçlerini küçümsemek gibi olmasın ama kristal kürelerin, çay yapraklarının ve el falının geleceği net bir şekilde tahmin etmek söz konusu olduğunda pek işe yaramayacakları bellidir. Önümüzdeki sorunsa kişiye özgü genotiplemenin bunlardan daha net bir tahmine imkân tanıyıp tanıyamayacağı. Las Vegas'ta striptizciye 20 dolar sökülmek başka, bu kitapta anılan araştırmaların çoğunun

altını çizen aynı yöntemleri kullanarak tükürüğünüzden genom profilinizin çıkarılması için 1000 doları bulup "23andMe" ya da "deCODEme"ye göndermek başka bir şey. Gayrimenkul kredisi ödeyerek ya da daha iyisi Haitili köylülere buzağı tedarik ederek paranın daha doğru biçimde kullanılabileceğini biliyorum, ama bu fikirle oyalanmaktan da kendimi alamıyorum.

Hakkını teslim edelim, bu kişiye özgü yeni genom girişimlerinin hedefi kişilerin soyağaçlarını doğru bir şekilde ortaya koymaktır. Ancak hastalıklara yatkınlığımız, bizi biz yapan tercihlerin bir bölümüyle birlikte aynı kodda yazılıdır. Önümüzdeki birkaç yıl içinde, kişisel genomlarınızı belirlemeyi öneren, sizin ve çocuklarınızın geleceği hakkında ipuçları sağlayacak şirketlere internet üzerinden ulaşabileceksiniz. Kısa mı uzun mu, dışadönük mü uyumsuz mu, duygusal açıdan dengesiz mi, atletik yapılı mı güzel mi olacaklar? Elbette güzel ve zeki olacaklar ama ben konuyu yine de özetleyeceğim.

Bu yolda ilerleyen ilk kişi, kendi genomunun tamamını çıkartmış olan, Celera Genomics'in kurucusu Craig Venter'dan başkası değildir. Venter, DNA'sındaki milyonlarca genetik varyantı tanımlayan bir makaleyi 2007 sonlarında yayınladı. Daha sonra, *A Life Decoded* adlı büyüleyici otobiyografisinde bu bilgiyi iki düzine kutucuğun içinde özetlemiştir. Bu kutucukları dikkatlice okuduğunuzda, bu genetik tahmin işinin şu an itibarıyla ne kadar da saçma sapan bir vaziyette olduğunu görürsünüz. Örneğin, Venter *GSTM1* ve *CYP1A2* genlerinin dizileri ile sırasıyla, astıma yatkınlık ve kafeinle hayatını idame ettirebilme yeteneği arasında bir ilişki kurmaktadır. Ancak aynı zamanda da, taşıdığı *PER3* ve *DRD4* alelleri ile gece kuşu olması ve riskli işlere girişme özelliği arasındaki uyuşmazlıktan dem vurmaktadır. Bu kitapta tartıştığımız hastalıklar açısından bakarsak Venter'ın genomu hem iyi hem de kötü özelliklerin bir ortalamasıdır: Taşıdığı koruyucu alel sayesinde dengelenmiş bir Alzheimer yatkınlığı belirtisine sahiptir; depresyon ve kalp damar rahatsızlıkları bakımından görünüm normaldir; diyabet açısından ise durumu tamamen belirsizdir.

Her durum için Venter tek bir genin her şeyi açıklamaya yetmeyeceğini ve daha çok araştırma yapılması gerektiğini alaycı

bir şekilde söylemektedir. Bana göre bu ifade tarzı samimiyetsiz bile olsa, genom dizisi çıkarılan ikinci kişi olan çifte sarmal yıldızı James D. Watson'ınkinden en azından daha dürüsttür. 454 Life Sciences adlı rakip şirket yeni bir teknoloji kullanarak Watson'ın meşhur genomunu bir araya getirmiştir. Ancak çocuklarının özel hayatını koruma maksadıyla genomunun bazı bölümleri kamuya açıklanmayacaktır. Geleceğin meşhurları, kendilerini neyin özel kıldığını anlama açlığı içinde feryat eden halkın karşısında nasıl da acı dolu tereddütler yaşacaklar! *People* dergisi Paris Hilton'un madde bağımlılığına ya da Tom Cruise'un dölleme yeteneğine ilişkin son genomik haberleri yakında yayınlar mı acaba?

Psikologlar hafızadan vicdanlı olmaya dek insan davranışlarının tümünde genomun rol oynadığını kabul etmektedir. Belirli davranışlar için gerçekleştirilecek genom tarama sonuçlarının yakında yayınlanacağı kesindir; bu taramaların sonucunda en fazla bir avuç dolusu genin bulunacağı ve bunların davranışlarımızdaki çeşitliliğin en fazla yüzde birkaçını açıklayacağını da aynı kesinlikle biliyoruz. Dahası, saldırganlık ya da özgeciliğin, budalalık ya da fanatikliğin iyi bir şey olması dolayısıyla şu ya da bu genetik varyantın evrim tarafından seçilmiş olduğunu söyleyen popüler makale sağanağına maruz kalacağız.

Ancak davranış şekli, ele aldığımız hastalıklardan daha da karmaşıktır. DNA dizilerinin bütün bu davranışlarla ilişkili olduğundan hiç şüphem bulunmuyor. Bununla birlikte, ne tür bir güçler dengesinin bu dizilerin insan gen havuzundaki yaygınlıklarını biçimlendirdiğini bilmemizin de pek mümkün olmayacağına aynı şekilde eminim. O halde, zaafların basite indirgenmiş izahlarından kaçınalım ve kadim insanın kimi özgün ihtiyaçlarını temel alarak genelleştirilmiş yaklaşımlara şüpheyle bakalım.

Aynı şekilde, tinsellik gibi şahsi vasıfların bir şekilde genomumuzda yeri olduğu fikrini tamamen bir kenara bırakmak da mantıklı değildir. Bu konu üzerine ilk kitabı Dean Hamer yazmıştır. Başlığı kışkırtıcı şekilde *The God Gene: How Faith Is Hardwired into Our Genes* (Tanrı Geni: İnanç Nasıl Genlerimize Kodlanmış) olan kitapta, bir kişinin ne kadar dindar olacağını etkileyen bir

geni bulmaya yönelik kendi laboratuvarında yürüttüğü araştırmalardan bahsedilmektedir. Ancak, son bölüm yeterli olacaktır: Genomdaki ilişkilenme son derece düşüktür, söz konusu gen sadece küçük bir etkiye sahiptir ve bu gen ne kişinin din tercihiyle ne de dindar olmak ya da bir Tanrı'ya ibadet edip etmemekle ilgilidir. Kitapta, bir kişinin ne denli tinsel olacağı üzerine bir şekilde etkisi olan psikolojik boyutla ilişkili bir alel tanımlanmaktadır. Kast edilen Jerry Falwell'den ziyade Dalai Lama tarzı bir tinselliktir.

Şimdi bu noktadaki yaklaşımı özetleyelim: Genetikçilerin hastalıkla ilişkili genleri bulmak için yaptıklarını büyük oranda takip eden, ancak hastalığın yerini bir tür dindarlık ölçütünün aldığı bir yaklaşım. Birbiriyle ilişkisi olmayan çok sayıda insan bulursunuz ve onlara içsel benliklerini ortaya koymak için beş kademede cevaplar verecekleri bir dizi soru sorarsınız. Örneğin "Yeni doğmuş bebeğimle evde kalmaktansa işyerinde olmayı tercih ederim," ifadesine verdiğiniz cevap "Kesinlikle Katılıyorum" ise muhtemelen can sıkıcı birisinizdir. Ancak cevabınız "Kısmen Katılıyorum" ise vicdanlı olma hanenize puan yazılacak demektir. Buna benzer yaklaşık 30 maddelik özel bir soru seti kullanılarak tek bir değer bulunmakta ve bunun da –zaten bilinen bir durumun üstüne– tinselliği ölçtüğü iddia edilmektedir. Elde edilen sonuç ebeveynler ile çocukları arasında yüksek bir korelasyon gösterir ve sonuç neyi işaret ediyorsa bunun kalıtım yoluyla aktarılabildiğini söyler. Sonrasında, farklı tinsel değerlere sahip insanların genomlarında, örneğin A yerine G'nin bulunduğu şüpheli yerleri tarayıp durursunuz. Bak sen şu işe, *VMAT2* adlı genin bir varyantı sizin temel Dalai Lama tipolojinizde öne çıkmasın mı!

Hamer'in birkaç yıl önce aynı yaklaşımı kullanarak bu kez de eşcinsellik genini bulduğunu iddia etmesini ironik bulurum. Tabii bu iddia da benzer şekilde tartışmalara yol açmıştı ve kurulan ilişki de aynı şekilde bulanıktı: Bu sonuçların hiçbiri kapsamlı şekilde tekrarlanamamıştır. Dahası, bunlardan biri ya da ikisi doğru sonuçlar verseler bile, ortaya çıkan durum tıpkı boyu etkileyen genetik varyantlarınki gibidir: Kişiyi belli bir yöne sadece hafifçe itmektedirler.

Davranış genetiği literatürü benzeri sonuçlara sahip binlerce örnekle doludur. Bunlardan belki de en meşhuru dopamin reseptör genlerinin ön kısmında oluşan bir değişimin, uçaktan atlamaktan toplu seks partilerine ya da uyuşturucu denemelerine dek her türlü riskli davranışta bulunan kişilerde bolca rastlandığını ortaya koyan çalışmadır. Bütün bu çalışmaların ortak noktası, genomun geri kalanını dikkate almadan gerçekleştirilmiş olmalarıdır. Şu an her bir geni aynı anda inceleyebilecek imkânlara sahibiz ve bu genlerin her birinin karmaşık bir bütünün minicik bir parçası olduklarını görebilecek durumdayız. Keşfedilen bu genler bir yapbozun köşe parçaları gibidirler; dayanak noktası oluştururlar. Ancak tek başlarına resmin ne olduğu hakkında bize bir şey söylemezler.

IQ Hakkında Birkaç Söz

Bilginler kaçınılmaz olarak, insanlar arasındaki farklılıklarla ilişkiliymiş gibi görünen kimi varyantların farklı ırk gruplarında farklı sıklıklarda bulunduğunu fark edeceklerdir. İnsan zekâsı hakkındaki yargı ise bu durumun en endişe verici örneğidir. Aslına bakarsanız her şey çoktan başlamıştır. Örneğin, *Microcephalin* farelerde beyin gelişimi için gerekli bir gendir ve bu gende nadir görülen mutasyonlar çocukların küçücük bir beyinle doğmalarına sebep olur. Belirli alelleri beyazlarda belirginken Afrikalılarda hiç bulunmayan bu genin insanda kuvvetli bir seçilimden geçtiği öne sürülmüştür. Uyduruk sonuçlara atlamaya hazır kişiler de, genetik olarak Afrikalıların zihinsel anlamda ikinci sınıf olduklarını düşünür. Konuyu doğrudan araştıranlar seçilen alel ile IQ arasında aslında hiçbir ilişki bulunmadığını ortaya koymuşlardır.

Afrika kökenli Amerikalıların genetik açıdan yarısı dolu bir dolap olduğu algısını yerleştirme çabalarının uzun bir geçmişi vardır ve ne gariptir Asyalılar için bunun tersi savı geliştiren de pek olmamıştır. Temel iddia şudur: IQ testi etnik gruplar arasında sürekli farklı sonuçlar vermektedir. İkizlere uygulanan testlerse IQ'nun güçlü bir genetik bileşeni olduğunu açıkça göstermektedir. Dolayısıyla ırklar arasındaki farklılıklar genetik olmalıdır. Ancak

burada basit bir mantık hatası yapılmaktadır. Bir grup içindeki değişkenliğin tek bir nedeninin bulunması gruplar arasındaki farkın aynı nedenden kaynaklandığı anlamına gelmez. Gelişmiş ülkelerdeki göçmenlerin boyları söz konusu olduğunda bu nokta daha iyi anlaşılmaktadır: Çocuklarının boyları ortalama 3-4 cm daha uzun olmaktadır. Genlerin değişmediği aşikârdır. Bu nedenle kuşaklar arasındaki fark beslenmeyle ilgili olmalıdır. O halde nasıl oluyor da pek çok insan ırksal farklılıkları böylesine kolayca tamamen varsayımsal genlerle ilişkilendirebilmektedir?

Şimdi, kuşaklar boyu aktarılan en yaygın insan özelliklerinden bir kısmına bir bakalım: Dinsel kurallara riayet, spor takımlarına bağlılık ve ister inanın ister inanmayın opera sevgisi. Bu davranışlardan herhangi birinde genlerin ufacık bir rolü dahi bulunduğuna hiçbirimiz inanmayız herhalde. Genlerin müzik hissiyatının oluşumunda belki de rolleri vardır, ancak bu aktarım örnekleri hiç kuşkusuz ki, aile içindeki ilişkilerle ilintili kültürel ve coğrafi etkenlerle izah edilebilir. Genel ve gündelik dildeki anlamıyla kalıtım, mal mülk ya da kıymetli varlıklar gibi, bir ebeveyn ya da vasiden çocuklara aktarılan şeyleri belirtir. Genler biyolojik özelliklerin aktarımından sorumlu oldukları için, ebeveynlerle çocuklar arasındaki bir benzerliğin ancak genetik olabileceği kabul edilir olmuştur. Müslümanların çocuklarının Müslüman, Katoliklerinkilerin Katolik olması gibi bir eğilim bulunmasına karşın hiçbirimiz İslamiyet ya da Hıristiyanlık genlerinin var olduğu sonucuna doğaldır ki ulaşmazdık. İşin aslı, eğitim ve çevresel etkilerin birleşimi bu farklılıkları genetikten çok daha iyi açıklayabilmektedir. Genlerin bir şeyden sorumlu olduğunu ortaya koymak için farklı türde daha fazla veriye ihtiyaç duymaktayız.

Yani, bir özelliğin kalıtım yoluyla aktarılması ve iki grup arasında büyük farklılık göstermesi kuvvetle muhtemeldir. Ancak bu farklılığın genlerle hiçbir ilişkisinin bulunmaması da hayli mümkündür. Gruplar içindeki genetik değişkenliğin gruplar arasındaki farklılaşmayı ifade ettiği şeklindeki akıl yürütmeyi savunan biri sizi kandırıyor demektir. Çevresel etkiler nedeniyle insanlar arasında farklar oluştuğu sürece, insanların hayatı söz konusuyken gene-

tik farklılık iddiasında bulunmak ve olağanüstü bir kanıt standardı talebinde bulunmak tehlikelidir.

Bütün bunlara rağmen internette, zekâ ya da diğer davranışlarla ilişkili görünen genetik varyantların bulunduğunu ve bunların ırklarda farklı sıklıklarda göründüğünü öne süren blog yazıları dolaşmaya başlamıştır. Peki, IQ testi sonucu ile 0,000001 olasılıkla ilişkilenen bir genetik varyantın beyazların yüzde 70'inde, siyahlarınsa yalnızca küçük bir bölümünde bulunduğunu söyleyen bilimsel raporlara ne diyeceğiz?

Öncelikle, tek başına önem derecesi bir etkinin büyüklüğü hakkında herhangi bir şey söylemez. Bu kitap boyunca, önem derecesi yukarıda söz edilenden binlerce kat daha yüksek ve ikna edici genetik ilişkilendirmelerden bahsettik, ancak sonuç itibarıyla bunlar hastalığa yatkınlığın düşük bir yüzdesini açıklayabilmekteydi. Bu sonuçların on binlerce insanda birçok defa tekrarlanmaları gerekir ve bu işlem yapıldığında da neredeyse istisnasız, etkinin tahmini büyüklüğü giderek küçülür. Herhangi bir tekil farkın IQ puanında bir ya da iki kademelik bir artışa –gerçi bu da ne demekse– karşılık gelmesi şu an hayli ihtimal dışı gözükmektedir. Genomumuzun tamamına depolanmış olağanüstü potansiyelin içinde ufak bir kırıntıdan öte bir şey değildir bu.

İkincisi, deneyin aksi yönde gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğinin sorulması da gerekir. IQ için gerçekleştirdikleri ilişkilendirmeleri diğer ırklarda da yapmışlar mıdır? Öyle ise onlarda buldukları aleller beyazlarda düşük sıklıkta mı bulunmaktadır? Temel sorun, genetiğin icra edilişinde kuzey Avrupalılar ve varlıklı Amerikalılar yönünde ciddi bir gözlem tarafgirliğinin bulunmasıdır. Bu popülasyonlarda öne çıkan alellerle yapılmış binlerce ilişkilendirme çalışması vardır, ancak bu çalışmalarda diğer ırk gruplarında hangi varyantların olduğuna ve bunlardan hangilerinin beyazlarda bulunmadığına dair hiçbir bilgi yer almaz. Çalışmaların dengelenmesi gerekmektedir. Gerçekte, Afrikalılar genel itibarıyla diğer herhangi bir insan grubuna oranla genetik açıdan daha çeşitlidirler ve tek başına bu olgu bile dünyadaki göçler esnasında belli bir miktar genetik potansiyelin yitirilmiş olduğunu akla getirmektedir.

Üçüncüsü, araştırmanın bir bağlama oturtulması gerekir. Çevrenin genetik etkileri yönlendirmesi ve çoğu zaman da bunları aşırı zorlaması bu kitabın bir diğer ana fikri olmuştur. Stres ile bir serotonin taşıyıcı varyant arasındaki etkileşmenin intihar eğilimini etkilediğini gösteren henüz yayınlanmış bir çalışma tam da bu çerçeveye bir örnektir. Emzirmenin, özellikle de *FADS2* geninin belirli bir biçimine sahip oldukları için yağ asitlerini sindirebilen çocuklarda IQ değerini yükselttiği iddia edilmektedir. Sadece emzirme mi? Beşiğe asılmış renkli toplar da fena değildir bence. Peki, incelikli ya da inceliksiz onlarca ebeveyn davranışının gelişimlerimiz üzerine olan etkilerine ne demeli?

Son olarak, bireylerin kıymetinin tespiti açısından ortalamaların anlamsız değerler olduklarını da unutmamamız gerekir. Etnik, kültürel ve hatta coğrafi insan grupları arasında birkaç puanlık IQ farkına yol açan genetik temelli farklılıklar bulunsa bile, düşük ortalamalı gruptaki en parlak kişinin puanı diğer gruptaki hemen herkesten daha yüksek olacaktır. Aynı şekilde, birinci grubun neredeyse yarısı ikinci gruptaki her bireyle genetik açıdan aynı kapasitede bulunacaktır. Bırakın arkadaşlarımızın ve meslektaşlarımızınkini, kaçımız kendi IQ'sunu 10 puanlık bir hata payıyla biliyor?

Genler kendi işlerine bakar, ancak biz de gelin kontrol edebileceğimiz şeylere odaklanalım. Toplumun, her bireyin potansiyelini en yükseğe taşıyacak şekilde tüm güçlerini seferber etmek yerine genetik temelli olabilecek nispeten küçük bir bileşene odaklanması hiç de mantıklı değil. Çözüm kendi gücümüzle ulaşabileceğimiz çok daha büyük bir toplumsal bileşen olan eğitim ve sağlık için çaba harcamaktan geçiyor.

İnsan Olmak Üzerine

Biz insanları insan yapan nedir? Bizi, yıldızlara bakıp pagan tanrılar yerine gelecekteki kolonilerini gören, arkadaşlarımıza takılmak yerine Facebook'tan arkadaş toplayarak zamanını harcayan, Afrika düzlüklerinde ustalıkla dolanırcasına Manhattan cangılında ayakta tutan bir türe dönüştüren genetik değişimler nelerdir?

Elbette şimdiye kadar bu sorulara verilecek bazı cevaplarımız olmalıydı. Bir Porsche Boxster ile Honda Civic'in çizim planlarını karşılaştırdığımızda ne denli farklı olduklarını hemen anlarız. Aynı şekilde, insan ve şempanze genomlarını karşılaştırdığımızda, *Homo sapiens sapiens*'e giden evrimsel yolu kolaylıkla takip edeceğimizi de düşünebilirsiniz.

Yüzeysel olarak, bu mümkündür. Koklama yeteneğimiz diğer primatlarınkinden farklıdır zira koku duyusu reseptörlerimiz yani parfümleri, çürük yumurtaları algılayan moleküllerimiz çoğu genlerimizdeki durumun aksine, en yakın akrabalarımızdan hayli farklıdır. Benzer şekilde, bağışıklık sistemi reseptörlerimizi kodlayan genlerimizin dizileri de, tıpkı Porsche ve Honda'nın temel aldıkları şekle benzerlikleri son derece az hissedilen tamponları gibi, genellikle oldukça farklılaşmışlardır. Bu değişimlerin hiçbiri çarpıcı değildir ve bir an düşündüğünüzde de tamamen tahmin edilebilir olduklarını görürsünüz.

Aslında primat genomlarını karşılaştırmak için birkaç incelikli yöntem vardır, ancak bunların hepsi de hemen hemen aynı hikâyeyi anlatır. Modern insanın ortaya çıkışının merkezinde binlerce olmasa da yüzlerce gen bulunmaktadır. Bunlardan kimisinin sinir hücrelerinin bölünmesine yol açan moleküler rolleri vardır (böylece büyük bir insan beyni ortaya çıkmıştır), kimi toksik maddeleri sindirme işini yapmaktadır (böylece karaciğerimiz yeni dünyanın yabani otlarıyla baş edebilmektedir), kimisi kemiklerde kalsiyum depolanmasından, işitmeden, pigmentasyondan sorumludur. Liste böyle uzar gider.

İlginçtir ki, bu genlerin pek çoğu aynı zamanda insan hastalıklarıyla bağlantılıdır. Boyun bir iki milimetre daha uzun olmasını sağlayan 25 büyüme geninden birkaçının kanserle de ilişkili olduğu ve diğer bazılarının da kemik erimesinde rol aldığı ortaya çıkmıştır. Nikotin bağımlılığını araştırmak için gerçekleştirilen bir tarama sonucunda saptanan genin aynı zamanda akciğer kanseri için başlıca risk oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Bunun sebebi kısmen, daha çok sigara arzulayan bir beynin vücudu daha çok kanserojene maruz bırakacak olmasıdır. Fakat öyle görülüyor ki, ge-

nin kodladığı nikotin reseptörünün aynı zamanda akciğerde etkin olması da bir diğer sebeptir. Normal halden hastalık yatkınlığına uzanan yol kıvrılarak ilerlemektedir. Bununla birlikte, bu tür sonuçlar insan evrimi ile hastalığa yatkınlık arasında ne kadar da yakın bir ilişki olduğunu açıkça göstermektedir.

Bana çok çarpıcı gelen noktaysa, bu yeni ve olağanüstü veriye ulaşma imkânımız olduğunda biz biyologların bir "İşte buldum!" anı yaşamamış olması. Tabii şöyle de demedik: "İşte bu! İşte *Homo sapiens*'liğe geçişin genetik anahtarı. Eğer 14. kromozomdaki şu mutasyon olmasaydı hâlâ Olduvai'ye sıkışmış, ağaçtan ağaca geçerek mi yoksa düzlüklerde gezerek mi ailelerimize daha iyi bir yaşam sağlayacağımızı düşünüyor olacaktık. Veyahut şu diğer mutasyon da olmasaydı kimse konçerto bestelemeyecek ya da beysbol topunu Yankee Stadyumu'nun dışına fırlatamayacaktı." Elbette böyle değil; yeryüzündeki diğer her tür gibi biz insanlar da milyonlarca yıl süren küçük ayar ve düzenlenmelerin sonucuyuz. İnsan oluşumuzun sırlarını kavramanın yolu tek tek genlere bakmaktan değil, bir genom halinde genlerin birbirileriyle etkileşmelerini anlamaktan geçmektedir.

Yine Ergen Genom

Değişim ergenliğin mihenk taşı ise, ergenliğin kendisi de insan genomunun tanımlayıcı karakteridir. Değişim türümüzün tarihinde hep var olmuştur. Bu değişimleri bir milyon yıl önce cinsin ortaya çıkışını ve 150.000 yıl önce de türün oluşumunu izleyen genetik altüst oluşlarda görüyoruz. Gezegenin köşe bucak her yanını insanla doldururken oluşan ve devam etmekte olan sayısız genetik dönüşümde de bu değişimlere şahit oluyoruz. Göçebelikten köy yaşamına, oradan şehir hayatına geçerken meydana gelen çevresel ve kültürel değişimlere –ki bunlar on binlerce yılda ya da sadece onlarca yılda gerçekleşebilir– tanık oluyoruz. Ve yine, özellikle çoğumuzun hayatını tehdit edecek karmaşık hastalıkların yükselişiyle birlikte, hastalıkların yaygınlıklarının dağılımında da değişimi görüyoruz.

Bu kitabın temel çerçevesi bu üç değişim biçiminin derinden ilişkilendiğini anlatmak olmuştur. Özellikle, genetik ve çevresel değişimin birlikteliği günümüzdeki hastalık yatkınlığının yükselişe geçmesinin sebebidir. Bu bağlamın, genin sağladığı faydanın yan etkisi sonucunda hasta olduğunuz şeklindeki klişeden daha derin bir içeriği vardır. Elbette bazen durum böyle olmaktadır, ancak daha derinlikli bir bakış genomun tıpkı genç bir ergen gibi büyümekte olan sorunlarına karşı güçlü biçimde mücadele ettiğini ortaya koyacaktır.

Bu noktada "genetik + çevresel değişim = artmış hastalık yatkınlığı" şeklindeki bu formülasyonun çok da doğru bir uslamlama olmadığını itiraf etmem gerekiyor. Eşitliğin sağ tarafının mutlaka sol tarafının otomatik bir sonucu olması gerekmiyor ki; zaten pek çok durumda da bu böyle değil. Müzisyenlerin ve bilimcilerin, yazar ve girişimcilerin sergiledikleri deha, beynin genetik evrimi ile yüzlerce yılın kültürel birikiminin ortak ürünüdür. O halde eşitliğimiz pek de A + B = C şeklinde değildir zira C değişkeni hem A hem de B'ye bağlıdır ve onlar tarafından izah edilir. Değişimin bu eş kaynaklarına bakmaksızın, insanı mustarip eden nedenleri genomlarımızın kaprislerine bağlamak doğru olmayacaktır.

Tüm boyutlarıyla tartışma çok daha karmaşıktır. Ancak zaman zaman "kanalize olma" konusuna değinmek haricinde böyle bir savı geliştirmekten kaçındım. Özetle "kanalize olma", milyonlarca yıl boyunca türlerin sadece genetik açıdan en iyi noktalarına doğru evrimleşmekle kalmayıp, her çeşit düzensizliğe direnç oluşturacak bir tamponlanma ve denge halini de evrimleştirdikleri fikridir. Büyük ölçekte bir değişim gerçekleştiğinde, her şey normal koşullarda olduğundan daha değişken hale gelir. Sağlık konusuna gelirsek, bu artmış değişkenlik tüm karmaşık hastalıklar için, popülasyonun yalnızca küçük bir kısmının değil yüzde 10-20 gibi bir orandaki parçasının yatkınlığı şeklinde kendini belli eder.

Bu mantıksal çerçeve evrimsel biyologlara yabancı olmasa da biyomedikal genetikçiler arasında pek de yaygın değildir. Bunun sebebi elbette bu yaklaşımın doğru olmaması değil, klinik tedavi uzmanlarının hastalığa katkıda bulunan genleri bulmak gibi, mese-

lenin pratik tarafına daha odaklanmış olmalarıdır. Araştırmalarını sistematik bir çerçevede yürütecekleri araçlara sahip olalı henüz birkaç yıl geçmiştir. Elde edilen ilk başarıların bilim camiasında yarattığı büyük heyecanı bir parça düş kırıklığı izlemiştir, zira basit yanıtlara ulaşmanın mümkün olmadığı da hemen anlaşılmıştır.

Bu kitabın her bölümünde üzerinde konuştuğumuz yarım düzine kadar genden her biri, bazı insanların diyabet hastası olurken ya da depresyona girerken neden diğerlerinin böyle durumlarla karşılaşmadıklarının sebebinin yalnızca küçük bir kısmını izah etmektedir. Önümüzdeki birkaç yıl içinde, yüz milyonlarca dolar harcanarak yüz binlerce insanın genomu taranacaktır ve bunun sonucunda da her bir hastalık için öne sürülen genlerin sayısı muhtemelen iki düzine ya da daha fazlasına çıkacaktır. Ancak o zaman bile, sizinkiyle aynı hastalıklardan mustarip olma ihtimalinin neden özellikle akrabalarınızda daha yüksek olduğunu izah edemeyeceğiz.

Doğum anında yapılacak bir tür testle hangi yaygın hastalıklara dikkat edilmesi gerektiğinin öğrenilebileceğini düşleyenlerse boşuna umutlanmasın. En azından bir süre daha, kardeşlerinizin, anne babanızın ve büyük halanızın sağlık durumlarından yola çıkarak sağlığınız hakkında fikir yürüteceksiniz. En nihayetinde, genlere ilişkin bilgiler ilaç şirketlerinin daha etkin tedaviler geliştirmesini, diyetisyen ve yaşam koçlarının daha iyi bir hayat sürmeyi teşvik etmelerini sağlayacaktır. Genomumuzdan elde edilecek bilgiye dayanarak bu tavsiyelerin kişiye özgü olup olamayacağıysa hâlâ tartışmalıdır.

Bununla birlikte, niye genlerimizin bizi hasta ettiğini bize genetik söyleyecektir. Neden genomdaki yüzlerce yerin tüm hastalıkları etkilediğini ve çevrenin onlarla nasıl birlikte çalıştığını. Şu an hastalık yapan bazı genetik varyantların, insan evriminin erken bir safhasında faydalı oldukları için hâlâ mevcut olduklarını da genetikten öğreneceğiz. Genetik bunlardan kimisinin günümüz dünyasında ying-yang misali iyi ve kötü taraflarının bulunduğunu da gösterecektir. Daha sıklıkla, varyantların yaşamın olduğu şekliyle kaçınılmaz bir parçası olmaları aşikâr hale gelecektir; etkileri

mümkün mertebe bastırılabilir, ancak tamamen etkisizleşmeleri olanaksızdır. Ve kimi durumlarda, tarihin erken dönemlerinden beri taşınan riskli alellerin yerlerini bizi hastalıktan tamamen koruyacak olanlara bırakmadıklarını göreceğiz.

Birkaç milyon yıl sonrasına bakabilsek, belki de ergen genomumuzun daha olgun bir denge haline evrildiğini ve böylece hastalıktan çok daha iyi bir korunma sağladığını göreceğiz. Bu noktaya ulaşıncaya değin ise kazandığından çok kaybeden bir sistemle idare etmek durumundayız. Unutmayalım ki bu sistem her şeyden önce, insanlık halinin ölçüsüz ve cömert çeşitliliğinin de yaratıcısıdır.

NOTLAR

1 Ergen Genom

genetik bozukluk

Genetiğe yeni başlayan okurların genlerin nasıl çalıştığını kavramaları gerekmiyor, ama iyi bir başlangıç olarak Larry Gonick ve Mark Wheeliss'in *The Cartoon Guide to Genetics* (Harper Collins, 1991) kitabı verilebilir.

genler bencil değildir

"Gay genlerine" ilişkin internette bulunabilecek ilginç bir tartışmayı ve bunların ana akım medyada nasıl yer aldığını görmek için www.leaderu.com/jhs/satinover.html adresine bakılabilir.

Harvard'lı genetikçi Richard Lewontin'in popülasyon genetiği konulu hepsi harika olan kitapları arasından şunları tavsiye ediyorum: *Human Diversity* (Scientific American Library, 1991; insan değişkenliğine ilişkin genel bir tartışmayı verir) ve *It Ain't Necessarily So* (Granta Books, 2001; İnsan Genomu Projesi'nin bir kritiğidir).

Bu bölümün başlığı Richard Dawkins'in popüler kitabı *The Selfish Gene*'inine (Oxford University Press, 1978) bir göndermedir ki bu kitapta genlerin ve evrimin hayli deterministik bir portresi sunulmaktadır.

genlerin çalışma şekli ve farklı biçimlere sahip olma nedenleri

Staufen'in hafızadaki rolüne ilişkin teknik bilgiler için şu makaleye bakılabilir: Dubnau, J., A. S. Chiang, L. Grady, J. Barditch, S. Gossweiler, J. McNeil, P. Smith, F. Buldoc, R. Scott, U. Certa, C. Broger, and T. Tully (2003) *Current Biology* 13: 286-296 "The staufen/pumilio pathway is involved in Drosophila long-term memory" ve erken tarihli bir derleme olarak da: Roegiers, F. and Y-N. Jan (2000) *Trends in Cell Biology* 10: 220-224 "Staufen: a common component of mRNA transport in oocytes and neurons?"

Mutasyon-seçilim-sürüklenme dengesini konu alan makalelerin çoğu son derece matematiksel ve tekniktir; dolayısıyla da herkese uygun değildir. Sıkça atıf alan bir makale için: Barton, N.H. and M. Turelli (1989) *Annual Review of Genetics* 23: 337-370 "Evolutionary quantitative genetics: how little do we know?" Daha yakın tarihli bir çalışma ise: Zhang, X. S., J. Wang, and W. G. Hill (2002) *Genetics* 161: 419-433 "Pleiotropic model of maintenance of quantitative genetic variation at mutation-selection balance."

Evrimsel psikoloji ve evrimsel tıp üzerine devasa bir literatür vardır ve Randolp Nesse'nin popüler kitabı *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine* (Knopf, 1994) bu yaklaşımların şahikasıdır. Yine bilimsel literatürden bir örnek olarak ise: Nesse, R. M., S. C. Stearns, and G. S. Omenn (2006) *Science* 311: 1071 "Medicine needs evolution." Bu kitaptaysa ben genetik evrimin hastalıktaki rolüne ilişkin oldukça farklı bir görüşü benimsiyorum.

genlerin bizi hasta etmesinin üç nedeni

Kistik fibrozisin genetik modifikatörleri için: Knowles, M. R. (2006) *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 12: 416-421 "Gene modifiers of lung disease." *CFTR* genindeki değişkenliğin tarifi için ise: Rowntree, R. K. and A. Harris (2003) *Annals of Human Genetics* 67: 471-485 "The phenotypic consequences of CFTR mutations."

Dystrophin'i konu alan erken tarihli bir derleme için: Worton, R. G. and M. W. Thompson (1988) *Annual Review of Genetics* 22: 601-629 "Genetics of Duchenne muscular dystrophy."

Spinoserebelar ataksi ve triplet artışı hastalıkları, kışkırtıcı başlığa sahip şu makalede tartışılmaktadır: Petronis, A. and J. L. Kennedy (1995) *American Journal of Psychiatry* 152: 164-172 "Unstable genes-unstable mind?"

Şizofreninin genetiğini irdelemenin güçlüğü şu makalede açıkça ortaya konmaktadır: Sanders, A. R. et al. (2008) *American Journal of Psychiatry* 165: 497-506 "No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: Implications for psychiatric genetics."

Eşik değeri kuramını da anlatan standart bir kantitatif genetik kitabı olarak: Michael Lynch and Bruce Walsh, *Genetics and Analysis of Quantitative Traits* (Sinaeur, 1998).

Kanalize etmeye ilişkin teknik bir derleme için: Gibson, G. and G. Wagner (2000) *Bioessays* 22: 372-380 "Canalization in evolutionary genetics: a stabilizing theory?" Konuya ilişkin farelerdeki orijinal gözlem için: Dunn, R. B. and A. S. Fraser (1958) *Nature* 181: 1018-1019 "Selection for an invariant character –vibrissae number– in the house mouse," ve bu fikrin geniş kesimlere ilk duyurulduğu eser olarak da: C. H. Waddington'ın *The Strategy of the Genes* (McMillan, 1957).

Modern insan evrimini en iyi anlatan eserlerden biri olarak: Luigi Luca and Francesco Cavalli-Sforza, *The Great Human Diasporas: The History of Diversity and Evolution* (Addison Wesley, 1996).

insan genomu projesi

Amazon.com'da "insan genomu projesi" başlığı altında yaklaşık 7000 sonuca ulaşılıyor. İyi bir başlangıç yapmaya aday iki tanesi: Daniel Kevles ve Leroy Hood'un *The Code of Codes: Scientific and Social Issues in the Human Genome Project* (Harvard University Press, 1993) ve Michael Palladino'nun *Understanding the Human Genome Project*, ikinci baskı (Benjamin Cummings, 2005). Projeyi özetleyen ve kolayca okunabilen son derece ilginç bir diğer eser: Matt Ridley'in *Genome: An Autobiography of the Species in 23 Chapters* (Harper Perennial, 2000).

İnsan genomunun taslak dizisini sunan iki makale de eş zamanlı olarak 2001 Şubat'ında yayımlanmıştır: J. C. Venter et al. (2001) *Science* 291: 1304- 1351 "The sequence of the human genome" ve E. S. Lander et al. (2001) *Nature* 413: 860-921 "Initial sequencing and analysis of the human genome." Her iki dergi de makalaleri okumaya ve yorum yapmaya imkân veren halka açık internet sayfalarına sahiptir.

Genom projesi verilerine ulaşmak için bilimcilerin kullandığı başlıca üç internet sayfası vardır: Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün sitesi www.ncbi.nlm.nih.gov, Avrupa moleküler biyoloji kurumu sitesi www.ensembl.org ve California Üniversitesi, Santa Cruz'un tarayıcısı http://genome.ucsc.edu.

11. kromozom üzerindeki 102.221.163'üncü pozisyondaki SNP, rs3025058 olarak da bilinir ve *MMP3* denen ve kalp hastalığını tetikleyen bir genin ön kısmında yer alır. Konuya ilişkin makaleler: Beyzade, S., S. Zhang, Y-k. Wong, I. Day, P. Eriksson, and S. Ye (2003) *Journal of the American College of Cardiology* 41: 2130-2137 "Influences of *matrix metallo-proteinase-3* gene variation on extent of coronary atherosclerosis and risk of myco-cardial infarction" ve Rockman, M. V., M. Hahn, N. Soranzo, D. Loisel, D. B. Goldstein, and G. A. Wray (2004) *Current Biology* 14: 1531-1539 "Positive selection on *MMP3* regulation has shaped heart disease risk."

genom çaplı ilişkilendirme

Bu yaklaşımla insan genetik değişkenliğinin çalışılması 2007'de *Science* dergisinin "Yılın Çığır Açan Buluşu" ödülüne layık görülmüştür. Konuya ilişkin yayınlanmış onlarca makaleden mihenk taşı niteliğindeki bir örnek için: Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) *Nature* 447: 661-678 "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls."

2 Meme Kanserlerinin Bozuk Genleri

meme kanseri

Sonraki birkaç bölümde tartışılan tüm hastalıklar hakkında Wikipedia iyi bir başvuru kaynağıdır. Tedavi sonucu kurtulan ya da halen hastalığı devam eden ünlülere ilişkin listelere internetteki pek çok sitede rastlamak mümkün. Bunlardan biri: http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_notable_breast. Meme kanserinin özel adresi ise: http://en.wikipedia.org/wiki/Breast_cancer.

Uplift: Secrets from the Sisterhood of Breast Cancer Survivors (Simon and Schuster, 2003), kitabına ek olarak Barbara Delinsky'nin iyileşenler için hazırladığı internet sayfası: www.barbaradelinsky. com/delinsky-uplift .htm.

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün meme kanseri istatistiklerini verdiği, teşhis ve tedavi için bilgi sunduğu site: www.nci.nih.gov/cancertopics/types/breast.

bozuk genler, bozulmuş hayatlar

Kanser ile sosyoekonomik durum ve ait olunan etnik grup arasındaki ilişkiyi ele alan bazı yakın tarihli çalışmalar: Chu, K. C., B. A. Miller, and S. A. Springfield (2007) *Journal of the National Medical Association* 99: 1092-1104 "Measures of racial/ethnic health disparities in cancer mortality rates and the influence of socioeconomic status", Albano, J. D., E. Ward, A. Jemal, R. Anderson, V. Cokkinides, T. Murray, J. Henley, J. Liff, and M. J. Thun (2007) *Journal of the National Cancer Institute* 99: 1384- 1394 "Cancer mortality in the United States by education level and race" ve Baquet, C. R. and P. Commiskey (2000) *Cancer* 88 (Suppl.): 1256-1264 "Socioeconomic factors and breast carcinoma in multicultural women."

epidemiyoloji ve bağıl risk

Janet Lane Claypon hakkında daha fazla bilgi için; tıp tarihçisi Warren Winkelstein'ın makalesi: Warren Winkelstein (2004) *American Journal of Epidemiology* 160: 97-101 "Vignettes of the history of epidemiology: Three firsts by Janet Elizabeth Lane-Claypon." Ayrıca: http://en.wikipedia.org/wiki/Janet_Lane-Claypon.

Meme kanseri oranlarının küresel boyutta seyrini konu alan kapsamlı bir derleme için: Althuis, M. D., J. Dozier, W. Anderson, S/ Devesa, and L.A. Brinton (2005) *International Journal of Epidemiology* 34: 405-412 "Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997." The Center for Disease Control (Hastalık Kontrol Merkezi) Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kanser istatistiklerine ilişkin dosyayı serbest erişimle sunmaktadır: http://apps.nccd.cdc.gov/uscs (8Mb'ın üzerinde bir dosyadır). Hastalığın yaygınlığını kolayca izlemenize imkân veren renkli haritalar içeren bir internet sayfası: www3.cancer.gov/atlasplus/index.html.

Östrojenin meme kanserindeki rolüne ilişkin bir derleme: Clemons, M. and R Goss (2004) *New England Journal of Medicine* 344: 276-285 "Estrogen and the risk of breast cancer." Bir milyonu aşkın kadının incelendiği de dahil olmak üzere hormon takviyesi tedavisini ele alan pek çok çalışma vardır. Konuya ilişkin canlı bir tartışma için: *The Lancet* (2003) volume 362, issue 9392. Üreme faktörlerinin etkilerini tartışıldığı bir makale için: N. Andrieu et al. (1998) *British Journal of Cancer* 77: 1525-1536 "The effects of interaction between familial and repro-

ductive factors on breast cancer risk: a combined analysis of seven case-control studies" Ayrıca: Becher, H., S. Schmidt, and J. Chang-Claude (2003) *International Journal of Epidemiology* 32: 38-48 "Reproductive factors and familial predisposition for breast cancer by age 50 years. A case-control-family study for assessing main effects and possible gene-environment interaction."

frenleyiciler, hızlandırıcılar ve tamirciler

Genel okur için yazılmış giriş niteliğinde mükemmel bir kanser biyolojisi kitabı: Robert A. Weinberg'in *One Renegade Cell* (Basic Books, 1999).

Kanserle ilişkili bu üç gen sınıfını konu alan binlerce derleme vardır. *Annual Reviews* serisinden bazı klasik makaleler için: Levine, A. J. (1993) *Annual Review of Biochemistry* 62: 623-651 "The tumor suppressor genes", Riley, D. J., E. Lee, and W. H. Lee (1994) *Annual Review of Cell Biology* 10: 1-29 "The Retinoblastoma protein: more than a tumor suppressor", Knudson, A. G. (2000) *Annual Review of Genetics* 34: 1-19 "Chasing the cancer demon", Bishop, J. M. (1983) *Annual Review of Biochemistry* 52: 301-354 "Cellular oncogenes and retroviruses," Varmus, H. E. (1984) *Annual Review of Genetics* 18: 553-612 "The molecular genetics of cellular oncogenes" ve McKinnon, P. J. and K. W. Caldecott (2007) *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 8: 37-55 "DNA strand break repair and genetic disease."

Kolon kanserinin genetiğine ilişkin bir derleme: de la Chapelle, A. (2004) *Nature Reviews Cancer* 4: 769-780 "Genetic predisposition to colorectal cancer."

Arthur Knudson'un retinoblastoma açısından iki-vuruş modelini geliştirdiği çığır açan makalesi 1971'de yayınlanmıştır: *Proceedings of the National Academy of Science (USA)* 68: 820-823 "Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma." Birkaç yıl sonra kendi bilim yaşamını da kaleme almıştır: Knudson, A. G. (2005) *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 6: 1-14 "A personal sixty-year tour of genetics and medicine."

Richard Dawkins'in evrim hakkındaki ikinci meşhur kitabı *The Blind Watchmaker* (Penguin, 1990).

ailesel meme kanseri

BRCA1 ve *BRCA2*'nin rollerine ilişkin: King, M. C., J. Marks, J. Mandell, and the New York Breast Cancer Study Group (2003) *Science* 302: 643- 646 "Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*." Yeni tarihli bir derleme için ise: Fackenthal, J. D. and O. I. Olopade (2007) *Nature Reviews Cancer* 7: 937-948 "Breast cancer risk associated with *BRCA1* and *BRCA2* in diverse populations."

BRCA genlerine ilişkin genetik test hakkında bilgi almak için Uusal Kanser Enstitüsü'nün ilgili internet sayfası: www.nci.nih.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA.

CHEK2'nin kalıtımsal meme kanserindeki rolüne ilişkin bir tartışma: Bogdanova, N., S. Feshchenko, C. Cybulski, and T. Dork (2007) *Journal of Clinical Oncology* 25: 26e "CHEK2 mutation and hereditary breast cancer." Ayrıca: Walsh, T. and M. C. King (2007) *Cancer Cell* 11: 103-105 "Ten genes for inherited breast cancer."

Aşkenaziler arasında BRCA1 mutasyonlarının dağılımı ve yüksek yaygınlığı için: John, E. M., A. Miron, G. Gong, A. Phipps, A. Felberg, F. Li, D. West, and A. S. Whittemore (2007) *Journal of the American Medical Association* 298: 2869-2876 "Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups."

büyüme faktörleri ve popülasyonlara yönelik riskler

Bir ya da birkaç genin meme kanseriyle ilişkilendirildiği yüzlerce çalışma vardır. Aşağıda sunulanlar daha geniş bir genom penceresinden bakılan çalışmalardır ve metinde de tartışılmaktadır:

A. Cox et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 352-358 "A common coding variant in *CASP8* is associated with breast cancer risk."

Pharoah, P. D., J. Tyrer, A. M. Dunning, D. F. Easton, B. A. Ponder, and the SEARCH Investigators (2007) *PLoS Genetics* 3: e42 "Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk." Ayrıca: Breast Cancer Association Consortium (2006) *Journal of the National Cancer Institute* 98: 1382- 1396 "Commonly studied single-nucleotide polymorphisms and breast cancer: results from the Breast Cancer Association Consortium."

D. F. Easton et al. (2007) *Nature* 447: 1087-1093 "Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci", D. J. Hunter et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 870-874 "A genome-wide association study identifies alleles in *FGFR2* associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer." Ayrıca: S. N. Stacey et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 865-869 "Common variants on chromosomes 2q35 and 16ql2 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer."

farmakogenetik ve meme kanseri

Senatör Obama'nın sunduğu yasanın bir kopyasını indirmek için: www.personalizedmedi-cinecoalition.org/sciencepolicy/public-policy_senator.php.

İlaç kullanımıyla birlikte *TPMT* genotiplemesini konu alan çalışma: Maitland, M. L., K. Vasisht, and M. J. Ratain (2006) *Trends in Pharmacological Science* 27: 432-437 "TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure safer cancer therapy?"

Yeni ortaya çıkan kanser tedavilerine ilişkin oldukça yakın tarihli bir derleme: Doyle, D. M. and K. D. Miller (2008) *Breast Cancer* 15: 49-56 "Development of new targeted therapies for breast cancer."

Tamoksifenin kısa bir tarihi için: http://en.wikipedia.org/wiki/Tamoxifen. Tamoksifen direnci mekanizmasını konu alan yeni bir bakış için: Massarweh, S., C. Osborne, C. Creighton, L. Qin, A. Tsimelzon, S. Huang, H. Weiss, M. Rimawi, and R. Schiff (2008) *Cancer Research* 68: 826-833 "Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function."

Her2 statüsünün testi konusu tartışmalıdır. Bu testin önerildiği bir çalışma: Carlson, R. W. and the NCCN HER2 Testing in Breast Cancer Task Force (2006) *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 4 (Suppl 3): Sl-22 "HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations." Genentechs'in ürettiği Herceptin'e (trastuzumab) ilişkin: www.gene.com/gene/products/informa- tion/oncology/herceptin.

Mikrodizileme yöntemini kullanarak kan kanserlerinin gen ifadesi profilini çıkaran ve bu yöntemin uzun vadeli teşhis ve tedavi için kullanılacağını öneren ilk çalışma: A. A. Alizadeh et al. (2000) *Nature* 403: 503-511 "Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling." Bu yaklaşımın meme kanseri için kullanıldığı bir çalışma ise: L.J. van 't Veer, *et al.* (2002) *Nature* 415: 530-536 "Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer."

Benzeri çalışmalar, Oncotype-DX adlı yeni bir testin geliştirilmesine yol açmıştır ve bu testin klinik deneyleri devam etmektedir. Bu konuya ilişkin bir çalışma için: L. A. Habel et al. (2006) *Breast Cancer Research* 8: R25 "A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients." Ayrıca: www.genomichealth.com/oncotype/default. aspx.

genler bizde niye kanser yapar?

Darwinci tıbbın kanser konusunda ortaya koyduğu savlar için: Mel Greaves in (2006) *Nature Reviews Cancer* 7: 213-221 "Darwinian medicine: a case for cancer." Ayrıca, yine aynı yazardan: (2000) *Lancet Oncology* 3: 244-250 "Cancer causation: the Darwinian downside of past success?" Bu yazarın konu üzerine kaleme aldığı popüler kitabı: *Cancer: The Evolutionary Legacy* (Oxford University Press, 2001).

3 Pek de Tutumlu Olmayan Diyabet Genleri

jackie ve ella

Ünlü diyabetlilerin bir listesine Islets of Hope adlı internet sayfasında ulaşmak mümkün: www.isletsofhope.com/family/famous_diabetics_l.html.

Jackie Robinson'ın yaşamı hakkında daha fazla bilgi için resmi sitesi: www.jackierobinson.com/ ya da vakfının sitesi: www.jackierobinson.org.

Ella Fitzgerald'ın resmi sitesi: www.ellafitzgerald.com/. Bu sitede Jimmy Rowles'a atfedilen alıntıyı da bulabilirsiniz. Kurduğu vakfın linki ise: www. ellafitzgeraldfoundation. org/.

diyabetin patolojisi

Hastalık hakkındaki çoğu temel bilgiye ulaşılabilecek kaynaklar: http://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus, Dünya Sağlık Örgütü (www.who.int/diabetes/en/) ve Hastalık Kontrol Merkezi (www.cdc.gov/dia- betes/). NIH'in bünyesindeki National Institute of Diabetes ve Digestive and Kidney Diseases'dan da bilgiye ulaşılabilir: http://diabetes.niddk.nih.gov/.

Diyabet yaygınlığı istatistikleri için: www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/.

tip 1 diyabet

Diyabet genetiğinin derlendiği çalışma: Florez, J. C., J. Hirschhorn, and D. Altshuler (2002) *Annual Review of Genomics and Human Genetics 4:* 257-291 "The inherited basis of Diabetes mellitus: Implications for the genetic analysis of complex traits" ve T1D için de özellikle: Pociot, F. and M. F. McDermott (2002) *Genes and Immunity* 3: 235-249 "Genetics of type 1 diabetes mellitus." Ayrıca: Kim, M.S. and C. Polychronakos (2005) *Hormone Research* 64: 180-188 "Immunogenetics of type 1 diabetes." Büyük bir bağlantı taraması özeti için ise: P. Concannon and the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (2005) *Diabetes* 54: 2995-3001 "Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families."

T1D için gerçekleştirilen genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları için: J. Todd et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 857-864 "Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes" ve H. Hakonarson et al. (2007) *Nature* 448: 591-594 "A genome-wide association study identifies KIAA0350 as a type 1 diabetes gene." The Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) *Nature* 447: 661-678 "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls" çalışması hem T1D hem de T2D'yi kapsar.

HLA kompleksinin T1D ve diğer otoimmün hastalıkların tetiklenmesindeki rollerine ilişkin güncel bilgiler için: Lie, B. A. and E. Thorsby (2005) *Current Opinion in Immunology* 17: 526-531 "Several genes in the extended human MHC contribute to predisposition to autoimmune

diseases." Ayrıca: Larsen. C. E. and C. A. Alper (2004) *Current Opinion in Immunology* 16: 660-667 "The genetics of HLA-associated disease."

Emzirme, mamayla besleme ve her iki diyabet tipi arasındaki ilişkiyi ele alan zengin bir literatür vardır. İlişkinin bulunduğunu destekleyen çalışmalardan Avustralya toplumundaki araştırma için: H. Malcova et al. (2006) *European Journal of Pediatrics* 165: 114-119 "Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence." Finlandiya örneği için: S. M. Virtanen et al. (1992) *Diabetic Medicine* 9: 815-819 "Feeding in infancy and the risk of type 1 diabetes mellitus in Finnish children." Bir İngiliz çalışması için: P. A. McKinney et al. (1999) *Diabetes Care* 22: 928-932 "Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes. A case-control study in Yorkshire, U.K." Ancak meseleye çok daha şüpheci yaklaşan bir meta-analiz için: Norris, J. M. and F. W. Scott (1996) *Epidemiology* 7: 87-92 "A meta-analysis of infant diet and insulin-dependent diabetes mellitus: do biases play a role?" Beslenme biçimi ve genlerin T1D'ye etki mekanizmalarının derinlikli bir tartışması için: Karges, W. J. P., J. Ilonen, B. H. Robinson, and H.M. Dosch (1995) *Molecular Aspects of Medicine* 16: 79-213 "Self and non-self antigen in diabetic autoimmunity: molecules and mechanisms."

İnsülin genindeki VNTR polymorfizmiyle birlikte *PTPN22* ve CTLA4'ün de tartışıldığı çalışma: Anjos, S. and C. Polychronakos (2004) *Molecular Genetics and Metabolism* 81: 187-195 "Mechanisms of genetic susceptibility to type I diabetes: beyond HLA." Ayrıca: Jahromi, M. M. and G. S. Eisenbarth (2006) *Annals of the New York Academy of Science* 1079: 289-299 "Genetic determinants of type 1 diabetes across populations."

SUMO4'e ilişkin bir derleme: Wang, C. Y. and J. X. She (2008) *Diabetes/metabolism Research and Reviews* 24: 93-102 "SUM04 and its role in type 1 diabetes pathogenesis."

salgın bir genetik hastalık

Michael Pollan'ın harika kitabı: *The Omnivores Dilemma: A Natural History of Four Meals* (Penguin, 2007).

Biyoetanola ilginin artmasıyla birlikte mısır sübvansiyonu politikaları daha ilginç bir hal almıştır. Konuya ilişkin yakın tarihli makaleler

için: *Washington Post* www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/09/27/AR2007092702054_pf.html ve *New York Times* www.nytimes.com/2005/1 l/09/business/09harvest.html.

obezitenin genetiği

İnsandaki leptini konu alan bir derleme için: E. Jequier (2002) *Annals of the New York Academy of Science* 967: 379-388 "Leptin signaling, adiposity, and energy balance." Diğer gastrointestinal hormonları da içeren bir derleme ise: Murphy, K. G. and S. R. Bloom (2006) *Nature* 444: 854-859 "Gut hormones and the regulation of energy homeostasis."

Birleşik Devletler'de kullanımı onaylamış kilo verdirici ilaçlar hakkında bilgi almak için: www.healthnetwork.com.au/weight-loss/drugs.asp. Bu konuda internet yanlış bilgilerle doludur. Yardımı olabilecek sayfalardan biri WebMD'dir: www.webmd.com/diet/guide/weight-loss-prescription-weight- loss-medicine.

İştahı düzenleyen çeşitli hormon mekanizmalarını anlatan bir çalışma: E. T. Rolls (2007) *Obesity Reviews* 8 (Suppl. 1): 67-72 "Understanding the mechanisms of food intake and obesity." T2'nin ortaya çıkış sebeblerini daha geniş bir pencereden ele alan bir makale: Kalın, S. E., R. L. Hull and K. M. Utzschneider (2006) *Nature* 444: 840-846 "Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes."

Konuya ilişkin tüm genleri veren Obezite Gen Haritası veritabanı adresi: http://obesitygene.pbrc.edu/ ya da basılı hali: T. Rankinen et al. (2006) *Obesity* 14: 529-644 "The human obesity gene map: the 2005 update."

FTO'nun obeziteyle ilişkisinin ortaya konduğu ilk çalışma için: L. J. Scott et al. (2007) *Science* 316: 1341-1345 "A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants," C. Dina et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 724-726 "Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity." Ayrıca: A. Scuteri et al. (2007) *PLoS Genetics* 3: ell5 "Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity- Related Traits." Genin moleküler işlevine dair ilk bulgu ve yorumlar için: T. Gerken et al. (2007) *Science* 318: 1469-1472 "The obesity-asso-

ciated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase."

INSIG2 ilişkisinin ilk bildirimi için: A. Herbert et al. (2006) *Science* 312: 279-283 "A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity." Daha fazla veri için: H. N. Lyon et al. (2007) *PLoS Genetics* 3: e61 "The association of a SNP upstream of *INSIG2* with Body Mass Index is reproduced in several but not all cohorts." *ENPP1*'e ilişkin başka çalışmalara değinen eleştiri makalesi: H. N. Lyon *et al.* (2006) *Diabetes* 55: 3180-3184 "Common variants in the ENPP1 gene are not reproducibly associated with diabetes or obesity." Melanokortin reseptörlerine ilişkin bir derleme: R. D. Cone (2006) *Endocrine Reviews* 27: 736-749. Melanokortin sisteminin fizyolojik işlevlerini ve obeziteyle ilişkisini konu alan çalışmalar için: I. M. Heid et al. (2005) *Journal of Medical Genetics* 42: 21-26 "Association of the 1031 *MC4R* allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys."

tip 2 diyabet

TCF7L2'nin öne çıktığı genom çaplı taramalar için: V. Steinsthorsdottir et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 770-775 "A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes," L. J. Scott *et al.* (2007) *Science* 316: 1341-1345 "A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants", J. T. Salonen et al. (2007) *American Journal of Human Genetics* 81: 338- 345 "Type 2 diabetes whole-genome association study in four populations: the Dia-Gen consortium." Konuya ilişkin dünyanın diğer bölgelerinde yapılmış onlarca çalışma bulunmaktadır. Genin yakın dönemli tarihinin anlatıldığı çalışma için: A. Helgason et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 218-225 "Refining the impact of *TCF7L2* gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution."

Tutumlu genler varsayımının öne sürüldüğü ilk makale: J. V. Neel (1962) *American Journal of Human Genetics* 14: 353-362 "Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by progress?" Buna yapılan en güçlü eleştirilerden biri için: J. R. Speakman (2006) *Diabetes and Vascular Disease Research* 3: 7-11 "Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome –time to call off the search?" Jared Diamond'ın

konuya ilişkin tartışması: *Nature* 423: 599-602 "The double puzzle of diabetes." Metinde adı geçen iki kitabı: *Guns, Germs, and Steel: The Fates of Human Societies* (Norton, 1997) ve *Collapse: How Societies Choose to Fail or Succeed* (Viking, 2005).

Laktoz toleransının evrimine ilişkin yakın tarihli çalışmalar için: S. A. Tishkoff et al. (2006) *Nature Genetics* 39: 31-40 "Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe." Ayrıca benim kendi yorumum için: Gibson, G. (2007) *Current Biology* 17: R295-R296 "Human evolution: thrifty genes and the dairy queen."

İnsandaki hastalık yatkınlığının çoğunlukla, diğer primatlarla paylaşılan kadim alellerden kaynaklandığı yönündeki kuvvetli bir sav için: Di Rienzo, A. and R. R. Hudson (2005) *Trends in Genetics* 21: 596-601 "An evolutionary framework for common diseases: the ancestral-susceptibility model."

dengesizlik ve metabolik sendrom

Dengesizliğin diyabete yol açtığı fikri bir diğer yakın tarihli kitapta da dile getirilmektedir: Peter Gluckman and Mark Hanson's *Mismatch: Why Our World No Longer Fits Our Bodies* (Oxford University Press, 2006). Kitap ilk kez, Hales, C. N. and D. J. Barker (2001) *British Medical Bulletin* 60: 5-20 "The thrifty phenotype hypothesis," adlı çalışmada dile getirilen tutumlu fenotip fikrini öne çıkarmaktadır. Bu fikir, hamilelik esnasındaki anne sağlığının T2D yatkınlığını etkilediğinin giderek açıklığa kavuşmasıyla daha çok destek bulmaktadır. Epigenetik yeniden-programlanma kavramını da içeren daha yakın tarihli bilgi için ise: Moura, E.G. and M. C. Passos (2005) *Bioscience Reports* 25: 251-269 "Neonatal programming of body weight regulation and energetic metabolism."

Metabolik sendrom bir parça tartışmalı bir kavramdır. Bununla birlikte Batılıların üçte birinden fazlasının metabolik sorunlardan kaynaklanan diyabet ve kalp damar rahatsızlığından aynı anda mustarip oldukları düşünülmektedir. Bkz: J. B. Meigs (2002) *American Journal of Managed Care* 8(Suppl): S283-S292 "Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002." Ayrıca: Batsis, J. A., R. E. Nieto-Martinez, and F. Lopez- Jimenez (2007) *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 82: 509-524 "Metabolic syndrome: from global epidemiology to individualized medicine."

Obeziteyle ilişkinin incelendiği çalışma için: Despres, J.-P. and I. Lemieux (2006) *Nature* 444: 881- 887 "Abdominal obesity and metabolic syndrome."

4 Sağlıksız Hijyen

atletik astımlı

Astım eğitimi hakında bilgi almak için: www.asthmaactionamerica.com/. Astım Yıldızlar Takımı ve diğer astımlı meşhurları bulabileceğiniz adres: www.healthsmart.org/ibreathe/2_0_asthma/2_2_6_famous_people.htm.

Jackie Joyner-Kersey'in vakıf adresi: http://jackiejoyner-kerseefoundation.org; Jerome Bettis'in "The Bus Stops Here" adlı vakfının adresi: www.thebus36.com/founda- tion/foundation.htm.

Astım hakkındakı CDC istatistiklerini bulacağınız adres: www.cdc.gov/asthma/. Dünya Sağlık Örgütü'nün ilgili adresi ise: www.who.int/topics/asthma/en/.

yangı ve solunum

Köpekgillerdeki atopik dermatitise dair bildiğim ilk derleme: R. E. Halliwell (1971) *The Veterinary Record* 89:209-214 "Atopic disease in the dog." Çalışmaya şu makalede değinilmektedir: Hillier, A. and C. E. Griffin (2001) *Veterinary Immunology and Immunopathol- ogy* 81: 147-151 "The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence."

Yaygın olarak kullanılan astım ilaçları hakkında bilgi almak için: www.healthcentral.com/asthma/find-drug.html.

Astımın genetiği ve bağışıklık sistemiyle ilgisini konu alan yakın tarihli birkaç derleme için: Zhang, J., R D. Pare, and A. J. Sandford (2007) *Respiratory Research* 9:4 "Recent advances in asthma genetics" ve Yamashita, M., A. Onodera, and T. Nakayama (2007) *Critical Reviews in Immunology* 27: 539-546 "Immune mechanisms of allergic airway disease: regulation by transcription factors."

hijyen varsayımı

David Strachan'ın hijyen varsayımını konu alan iki makalesi: D. P. Strachan (1989) *British Medical Journal* 299: 1259-1260 "Hay fever, hygiene, and household size" ve D.P. Strachan (2000) *Thorax 55* (Suppl 1): S2-10 "Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis." Yakın tarihli birkaç derlemenin bir örneği için: E. von Mutius (2007) *Immunobiology* 212: 433-439 "Allergies, infections and the hygiene hypothesis –the epidemiological evidence." Ayrıca, astıma yatkınlığı etkileyen özgün çevresel etkenlere ilişkin yüzlerce makale bulunmaktadır.

Çocuk felci hakkında çok ilgi çekici bir kitap için: David M. Oshinskys *Polio: An American Story* (Oxford University Press, 2006). March of Dimes'ın tarihi için göz atabileceğiniz bir kitap: David W. Roses *March of Dimes: Images of America* (Arcadia Books, 2003).

astımın epidemiyolojisi

Birleşik Devletler'de erişkinler arasında etnik köken ve yaşa göre yaygınlık şöyledir: Beyazlarda ve Siyahilerde yaklaşık yüzde 11, Hispaniklerde yüzde 8'in altında ve Puerto Rico'lularda ise yüzde 20'nin üzerindedir. 2005 yılına ait tüm verileri görmek için: www.cdc.gov/asthma/nhis/05/table2-l.htm.

ADAM33'ün astımla ilişkisinin ilk kez tanımlandığı çalışma için: P. van Eerdewegh et al. (2002) *Nature* 418: 426-430 "Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness." Çalışma mekanizmasını konu alan en son araştırma için ise: R. G. del Mastro et al. (2007) *BMC Medical Genetics* 8:46 "Mechanistic role of a disease-associated genetic variant within the *ADAM33* asthma susceptibility gene."

Yangı ve yenidoğanda akciğer gelişimini anlatan bir derleme için: Shi, W., S. Bel- lusci, and D. Warburton (2007) *Chest* 132: 651-656 "Lung development and adult lung diseases."

T-hücrelerinin astımdaki rolünü tartışan pek çok çalışmadan bazıları şunlardır: M. Larche (2007) *Chest* 132: 1007- 1014 "Regulatory T cells in allergy and asthma" ve Umetsu, D. T. and R. H. DeKruyff (2006)

Immunological Reviews 212: 238-255 "The regulation of allergy and asthma." İnterlökin sitokinlerin klinik uygulamalarını anlatan erken tarihli bir derleme için: P. J. Barnes (2001) *European Respiratory Journal* 34 (Suppl): 67-77 "Cytokine modulators as novel therapies for airway disease." Astımın genetik ilişkilenmeleri hakkındaki güncel bilgi için: Zhang, J., P. D. Pare, and A. J. Sandford (2008) *Respiratory Research* 9:4 "Recent advances in asthma genetics." IRAK ile astım arasındaki bağlantı için: L. Balaci et al. (2007) *American Journal of Human Genetics* 80: 1103-1114 "IRAK-M is involved in the pathogenesis of early-onset persistent asthma."

Anne *HLA-G* gentopinin katkısına ve mikroRNA'ların muhtemel rolüne ilişkin ilginç bir çalışma için: Z. Tan et al. (2007) *American Journal of Human Genetics* 81: 829-834 "Allele-specific targeting of microRNAs to HLA-G and risk of asthma." Ayrıca: C. Ober (2005) *Immunology and Allergy Clinics of North America* 25: 669-679 "HLA-G: an asthma gene on chromosome 6p."

Genom çaplı ilişkilendirme çalışması için: M. F. Moffatt et al. (2007) *Nature* 448: 470- 473 "Genetic variants regulating *ORMDL3* expression contribute to the risk of childhood asthma."

yangılı bağırsaklar ve Crohn hastalığı

Crohn hastalığı için gerçekleştirilen genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları şunlardır: M. Parkes et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 830-832 "Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohns disease susceptibility", J. D. Rioux et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 596-604 "Genomewide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis", J. V. Raelson et al. (2007) *Proceedings of the National Academy of Science (USA)* 104: 14747-14752 "Genome-wide association study for Crohn's disease in the Quebec Founder Population identifies multiple validated disease loci", J. Hampe et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 207-211 "A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1" ve A. Franke et al. (2007) *PLoS ONE* 2: e691 "Systematic association mapping identifies NELLI as a novel IBD disease gene." Bir derleme için: Xavier, R. J. and D. K. Podolsky (2007) *Nature* 448: 427-434 "Unraveling the pathogenesis of inflammatory bowel disease."

Soğuk zincir varsayımının ortaya atıldığı çalışma için: Hugot, J. P., C. Alberti, D. Berrebi, E. Bingen, and J. P. Cezard (2003) *The Lancet* 362: 2012-2015 "Crohn's disease: the cold chain hypothesis."

Kancalıkurt enfeksiyonunun astımdan koruma etkisini ele alan bir meta-analiz için: Leonardi-Bee, J., D. Pritchard, and J. Britton (2006) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 174: 514-523 "Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis."

romatoid artrit

Romatoid artrit için gerçekleştirilen genom çaplı tarama için: R. M. Plenge et al. (2007) *New England Journal of Medicine* 357: 1199-1209 "TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis –a genomewide study."

Sitrülline karşı bağışıklık sağlanması yoluyla HLA'nın eklem yangısına katkısını ele alan derleme için: Klareskog, L., J. Ronnelid, K. Lundberg, L. Padyukov, and L. Alfredsson (2008) *Annual Reviews of Immunology* 26: 651-675 "Immunity to citrullinated proteins in Rheumatoid Arthritis."

Eklem yangısının nikotinle ilgisini anlatan bir derleme için: Harel-Meir, M., Y. Sherer, and Y. Shoenfeld (2007) *Nature Clinical Practice. Rheumatology* 3: 707-715 "Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases."

Deri veremi ile MHC arasındaki ilişkiye yönelik kısa bir tartışma için: Lie, B. A. and E. Thorsby (2005) *Current Opinion in Immunology* 17: 526-531 "Several genes in the extended human MHC contribute to predisposition to autoimmune diseases." Otoimmüniteye ilişkin daha genel bir bakış için ise: A. M. Bowcock (2005) *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 6: 93-122 "The genetics of psoriasis and autoimmunity."

bağışıklık sisteminin dengesini yitirmesi

Seçilimin *IL4* geninin promotörüne olan etkisi için: Rockman, M. V., M. W. Halın, N. Soranzo, D. B. Goldstein, and G. A. Wray (2003) *Current Biology* 13: 2118-2123 "Positive selection on a human-specific transcription factor binding site regulating IL4 expression."

5 Genetik AIDS

AIDS ve dünya

AIDS'in dünya çapındaki yaygınlığını öğrenmek için bakılabilecek bilgi dolu bir internet sitesi: www.avert.org/worldstats.htm ya da www.aidsmap.com. AIDS'in epidemiyolojisine ilişkin son bilgiler için: J. Cohen (2007) *Science* 318: 1360-1361 "New estimates scale back scope of HIV/AIDS epidemic."

Birleşik Devletler'in destek politikası ve AIDS'ten korunmanın temel yollarının özetlendiği USAID adresi: www.usaid.gov/our_work/global_health/aids/News/abcfactsheet.html.

Al Gore'un *The Assault on Reason* kitabı 2007'de Penguin kitaplarından çıkmıştır.

Güney Afrika AIDS portalı: www.doh.gov.za/aids/index.html.

Gazeteci Jonny Steinberg'in salgını konu alan yakın zamanlı kitabı: *Sizwe's Test: A Young Mans Journey through Africa's AIDS Epidemic* (Simon and Schuster, 2008).

HAART hakkında daha fazla bilgiye kitabı indirerek ulaşabilirsiniz: www.haart.com.

HIV'den AIDS'e giden yol

Şiddetli Bileşik Bağışıklık Yetersizliği insandaki gen tedavisinin başlıca hedefidir. Bu durumun özetlendiği bir çalışma için: Cavazzana-Calvo, M., and A. Fischer (2007) *Journal of Clinical Investigation* 117: 1456-1465 "Gene therapy for severe combined immunodeficiency: are we there yet?"

AIDS-ilişkili kansere dair bir derleme için: Arora, A., E. Chiao, and S. K. Tyring (2007) *Cancer Treatment Research* 133: 21-67 "AIDS malignancies." Gardasil ve HPV hakkında daha fazla bilgi için: www.gardasil.com/.

HIV'in AIDS'e yol açtığını nasıl bildiğimize dair güçlü bir vurgu içeren çalışma: O'Brien, S. J. and J. J. Goedert (1996) *Current Opinion in Im-*

munology 8: 613-618 "HIV causes AIDS: Koch's postulates fulfilled." Bu çalışmanın cevap verdiği zıt görüş için ise: P. H. Duesberg (1988) *Science* 241: 514-517 "HIV is not the cause of AIDS." Koch postülatları ilk kez 1891'de Almanca olarak yayınlanmıştır. İngilizcesi için: T. M. Rivers (1937) *Journal of Bacteriology* 33: 1-12 "Viruses and Koch's postulates."

AIDS'in bu denli kötü olmasının nedeni

HIV'in T-hücrelerine girmek için kullandığı koreseptörleri etkisizleştiren ilaçların anlatıldığı derleme için: Biswas, P., G. Tambussi, and A. Lazzarin (2007) *Expert Opinion in Pharmacotherapy* 8: 923-933 "Access denied? The status of co-receptor inhibition to counter HIV entry." Koreseptörler hakkında bilgi almak için ise: Arenzana-Seisdedos, F. and M. Parmentier (2006) *Seminars in Immunology* 18: 387-403 "Genetics of resistance to HIV infection: Role of co-receptors and co-receptor ligands."

Üçlü ilaç kokteylerine karşı oluşturulabilen HIV direncinin evrimi için: N. Lohse et al. (2007) *Antiviral Therapy* 12: 909-917 "Genotypic drug resistance and long-term mortality in patients with triple-class antiretroviral drug failure."

Çeşitli AIDS ilaçları hakkında bilgi almak için: www.aidsmeds.com/list.shtml.

genlerinizle virüse karşı koymanın yolları

Bir koreseptörden diğerine geçerek HIV'in direnç evrimleştirebilmesinin ortaya konduğu çalışma: Moncunill, G., M. Armand-Ugón, E. Pauls, B. Clotet, and J. A. Esté (2008) *AIDS* 22: 23-31 "HIV-1 escape to CCR5 coreceptor antagonism through selection of CXCR4-using variants in vitro."

CCR5 üzerine seçilimin etkimesi konusundaki karşıt bir yaklaşım için: P. C. Sabeti et al. (2005) *PLoS Biology* 3: e378. "The case for selection at CCR5-Delta32." Seçilim ve kapsayıcı uyum başarısına ilişkin bir tartışma için: P. Schliekelman (2007) *Evolution* 61: 1277-1288 "Kin selection and evolution of infectious disease resistance."

Maraviroc hakkında daha fazla bilgi için: http://hivinsite.ucsf.edu.

MHC ve HIV özellikleri arasındaki ilişkileri ortaya çıkaran tüm genom taramasının tanımlandığı çalışma: J. Fellay et al. (2007) *Science* 317:

944-947 "A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1."

HIV'in yarattığı dengesizlik

Kedigiller ve maymunlardaki bağışıklık yetersizliği virüslerinin tarifi için: S. VandeWoude and C. Apetrei (2006) *Clinical Microbiology Reviews* 19: 728-762 "Going wild: lessons from naturally occurring T-lymphotropic lentiviruses."

HIV'in çocuk felciyle mücadale esnasında laboratuvardan salındığı savı şu kitapta ortaya konmuştu: Edward Hooper, *The River: A Journey Back to the Source of HIV and AIDS* (Penguin, 1999). Bu kuramın evrimsel yaklaşımlarla geçersiz kılındığı çalışma için: M. Worobey et al. (2004) *Nature* 428: 820 "Origin of AIDS: contaminated polio vaccine theory refuted."

İki virüs tipi üzerine son verileri içeren makaleler için: B. F. Keele et al. (2006) *Science* 313: 523-526 "Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1" ve Van Heuverswyn, F. and M. Peeters (2007) *Current Infectious Disease Reports* 9: 338-346 "The origins of HIV and implications for the global epidemic."

6 Depresyonun Ortaya Çıkışı

yaratıcı depresyon

Duygusal rahatsızlıklardan mustarip olanların kullanabileceği faydalı bir internet sayfası için: www.pendulum.org.

Hasta meşhurların listesini veren pek çok site vardır. Bunlardan biri: www.geocities.com/cover-bridge2k/artsci/famous_people_depression.html.

Winston Churchill, Harrison Ford ve diğerlerine ilişkin bilginin çoğu Wikipedia'da ve orada verilen linklerden alınmıştır.

The National Institute of Mental Health'in sitesi: www.nimh.nih.gov/health/publications/depression/complete-publication.shtml. Dünya Sağlık Örgütü'nün ilgili sitesi ise: www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en.

çalkantılı ruh hali salgını

Depresyonun bir salgın hastalık olup olmadığına ilişkin kısa bir tartışma için: D. Summerfield (2006) *Journal of the Royal Society of Medicine* 99: 161-162 "Depression: epidemic or pseudo-epidemic?"

Andrew Solomon'un kitabı: *The Noonday Demon: An Atlas of Depression* (Scribner, 2001).

bipolar ve monopolar rahatsızlıklar

Wikipedia bu konuda iyi bir temel bilgi vermektedir: http://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_depression. Ayrıca: http://en.wikipedia.org/wiki/Bipolar_disorder.

Majör ve bipolar depresif hastalıkların derlendiği çalışmalar için: Belmaker, R. H. and G. Agam (2008) *New England Journal of Medicine* 358: 55-68 "Major depressive disorder" ve Miklowitz, D. J. and S. L. Johnson (2006) *Annual Review of Clinical Psychology* 2: 199-235 "The psychopathology and treatment of bipolar disorder," respectively.

Depresyonun genetik yönünün ortaya konduğu çalışmalar için: McGuffin, P., F. Rijsdijk, M. Andrew, P. Sham, R. Katz, and A. Cardno (2003) *Archives of General Psychiatry* 60: 497-502 "The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar disorder."

A. Halfin (2007) *American Journal of Managed Care* 13: (4 Suppl) S92-S97 "Depression: the benefits of early and appropriate treatment" künyeli çalışma, depresyon ilk kez ortaya çıktığında, tedaviyi engelleyen maddi ve tıbbi durumları ele almaktadır.

umutsuzluğun farmakolojisi

Serotoninin depresyondaki rolünü anlatan derleme için: Ressler, K. J. and C. B. Nemeroff (2000) *Depression and Anxiety* 12 (Suppl 1): 2-19 "Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders."

Kortizolün rolü için ise: Thomson, F. and M. Craighead (2007) *Neurochemical Research* 33: 691-707) "Innovative Approaches for the Treatment of Depression: Targeting the HPA Axis."

Antidepresanların ele alındığı çalışmalara örnek olarak: J. J. Mann (2005) *New England Journal of Medicine* 353: 1819-1834 "The medical management of depression" ve H. J. Gijsman (2004) *American Journal of Psychiatry* 161: 1537-1547 "Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials."

uygunsuz davranan serotonin

Kültür ile genler arasındaki etkileşimleri tanımlayan iki örnek çalışma: Caspi, A. et al. (2002) *Science* 297: 851-854 "Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children" ve Caspi, A. et al. (2003) *Science* 301: 386-389 "Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene."

Genler ve intihar konusunda daha fazla bilgi için: Bondy, B., A. Buettner, and P. Zill (2006) *Molecular Psychiatry* 11: 336-351 "Genetics of suicide."

Depresyonun serotonin direncinden kaynaklanabileceği varsayımı şu çalışmada vurgulanmıştır: Smolin, B., E. Klein, Y. Levy, and D. Ben-Shachar (2007) *International Journal of Neuropsychopharmacology* 10: 839-850 "Major depression as a disorder of serotonin resistance: inference from diabetes mellitus type II."

zayıf genetik sinyaller

Depresyonun genetiğine ilişkin bir derleme için: D. F. Levinson (2006) *Biological Psychiatry* 60: 84-92 "The genetics of depression: a review" ve bipolar hastalığı da içeren bir derleme için: T. Kato (2007) *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61: 3-19 "Molecular genetics of bipolar disorder and depression."

Bipolar rahatsızlık için gerçekleştirilen bağlantı taramasının anlatıldığı çalışma: M. B. McQueen et al. (2005) *American Journal of Human Genetics* 77: 582-595 "Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q." Geniş kapsamlı şu çalışmada ise bipolar rahatsızlığa dair bir ilişkilenme saptanamamıştır: Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) *Nature* 447: 661-678 "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls."

Hastalığın serotonin taşıyıcı genindeki değişkenlikle ilişkisinin derlendiği bir çalışma için: Uher, R. and P. McGuffin (2007) *Molecular Psychiatry* 13: 131-146 "The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis." Ayrıca: H. A. Mansour et al. (2005) *Annals of Medicine* 37: 590-602 "Serotonin gene polymorphisms and bipolar I disorder: focus on the serotonin transporter."

şizofreni ve diğer zihinsel rahatsızlıklar

İzlanda'daki deCODE Genetics hakkında Michael Specter'in yazısı için: *The New Yorker* (January 18, 1999, 40-51) "Decoding Iceland: the next big medical breakthroughs may result from one scientists battle to map the Viking gene pool."

Şizofreniyi ele alan deCODE çalışması için: Stefansson, H., V. Steinthorsdottir, T. E. Thorgeirsson, J. Gulcher, and K. Stefansson (2004) *Annals of Medicine* 36: 62- 71 "Neuregulin 1 and schizophrenia." Aynı grubun ve bir diğer konsorsiyumun CNV'nin şizofreniye katkısını tartıştığı makaleler *Nature* dergisinin 30 Temmuz 2008 tarihli sayısında elektronik ortamda yayınlanmıştır: H. Stefansson et al., "Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia" ve The International Schizophrenia Consortium, "Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia."

Şizofreni hastalığının kendisi yerine şizofreniyle ilişkili durumlara odaklanmanın daha verimli sonuçlar sağlayabileceğine ilişkin çalışma için: Cannon, T. D. and M. C. Keller (2006) *Annual Review of Clinical Psychology 2:* 267-290 "Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders."

Zihinsel gerilik üzerine son bilgiler için: Debacker, K. and R. F. Kooy (2007) *Human Molecular Genetics* 2007 16 (Spec 2): R150-R158 "Fragile sites and human disease." Yaygın delesyonlarla otizm arasındaki ilginç ilişki için: J. Sebat et al. (2007) *Science* 316: 445-449 "Strong association of de novo copy number mutations with autism."

zihin genetiğinin cambaz ipi

Bu bölümde sözü edilen kitaplar: Tom Wolfe'un *I am Charlotte Simmons: A Novel* (Farrar, Straus and Giroux, 2004) ve Martha Stout'un

The Paranoia Switch: How Terror Rewires Our Brains and Reshapes Our Behavior –and How We Can Reclaim Our Courage (Farrar, Straus and Giroux, 2007).

modern dünyadaki ateşleyici kuram

Çıra kuramının bir değerlendirmesi için: Kendler, K. S., L. M. Thornton, and C. O. Gardner (2000) *American Journal of Psychiatry* 157: 1243-1251 "Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the 'kindling' hypothesis." Kuramın kökleri için: Emil Kraepelin: *Manic-Depressive Insanity and Paranoia (Foundations of Modem Psychiatry)*. Bu kitabın İngilizcesi Thoemmes Continuum'da (2002) bulunabilir. Vurgulandığı önceki bir çalışma için ise: Segal, Z. V., J. M. Williams, J. D. Teasdale, and M. Gemar (1996) *Psychological Medicine* 26: 371-380 "A cognitive science perspective on kindling and episode sensitization in recurrent affective disorder."

Kokain verilen sineklerdeki araştırma için: Andretic, R., S. Chaney, and J. Hirsh (1999) *Science* 285: 1066-1068 "Requirement of circadian genes for cocaine sensitization in Drosophila." Epilepsi ve bipolar rahatsızlık açısından bir tartışma için: Bertram, E. (2007) *Epilepsia* 48 (Suppl 2): 65-74 "The relevance of kindling for human epilepsy." Ayrıca: Amann, B. and H. Grunze (2005) *Epilepsia* 46 (Suppl 4): 26-30 "Neurochemical underpinnings in bipolar disorder and epilepsy."

Madde bağımlılığının genel bir değerlendirmesi için: Carlton K. Erickson *The Science of Addiction: From Neurobiology to Treatment* (W.W. Norton, 2007). Aynı şekilde, konuyu ele alan HBO televizyon dizisinin ilgili kitabı da faydalıdır: John Hoffman and Susan Froemke s *Addiction, Why Cant They Just Stop? New Knowledge, New Treatments, New Hope.*

7 Alzheimer Kuşağı

demensa doğru yavaş adımlarla

Ronald Reagan ve Alzheimer'ına yönelik eleştirel bir yaklaşım için: www.theonion.com/content/node/27646. Eski başkanın adına açılan Kongre destekli araştırma yardımına ilişkin kanun 2004'te yürürlüğe

girmiştir: http://olpa.od.nih.gov/legislation/108/pendinglegislation/reagonalzheimer.asp.

Sağlık hizmetlerinin maliyetine yönelik bir tahlil için: Alemayehu, B. and K. E. Warner (2004) *Health Services Research* 39: 627-642 "The lifetime distribution of healthcare costs."

Elans AN1792 aşısının anlatıldığı araştırma için: Schenk, D. B., R Seubert, M. Grundman, and R. Black (2005) *Neurodegenerative Disease* 2: 255-260 "A beta immunotherapy: Lessons learned for potential treatment of Alzheimer's disease."

hareket halindeki Alzheimer

Alzheimer hastalığını ilk tanımlayan kişi hakkında daha fazla bilgi için: Goedert, M. and B. Ghetti (2007) *Brain Pathology* 17: 57-62 "Alois Alzheimer: his life and times."

Her ülkenin yaş piramidinin ve küresel popülasyon istatistiklerinin indirilebileceği internet sayfası: www.census.gov/ipc/www/idb/.

Alzheimer'ın epidemiyolojisi üzerine bir görüş için: C. Brayne (2007) *Nature Reviews* 8: 233-239 "The elephant in the room –healthy brains in later life, epidemiology and public health."

dolaşıklıklar ve plakalar

Aβ ve Tau'nun Alzheimer'daki rolüne ilişkin yakın tarihli tartışmalar için: Cappai, R. and K. J. Bamham (2008) *Neurochemical Research* 33: 526-532 "Delineating the mechanism of Alzheimer's disease Ap peptide neurotoxicity" ve Ballatore, C., V. M. Lee, and J. Q. Trojanowski (2007) *Nature Reviews* 8: 663-672 "Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders."

Alzheimer hastalarının ölüm öncesinde doğru tanımlanmaları klinik deneylerle yeni ilaçların geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.Yeni yöntemlerin tartışıldığı bir çalışma için: Cummings, J. L., R. Doody, C. Clark (2007) *Neurology* 69: 1622-1634 "Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention." Demansın sey-

rini takip etme çabalarının anlatıldığı bir makale için: R. Lambon et al. (2003) *Brain* 126: 2350-2362 "Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases."

erken başlangıçlı FAD

Presenilin mutasyonlarının çeşitliliği için: M. Menendez (2004) *Journal of Alzheimer s Disease* 6: 475-482 "Pathological and clinical heterogeneity of presenilin 1 gene mutations." APP mutasyonlarının tanımı ve etkileri için: A. Kowalska (2003) *Folia Neuropathology* 41: 35-40 "Amyloid precursor protein gene mutations responsible for early-onset autosomal dominant Alzheimer's disease." FAD'nin genetiğini konu alan eski tarihli bir derleme için: P. H. St. George-Hyslop (2000) *Biological Psychiatry* 47: 183-199 "Molecular genetics of Alzheimer's disease."

Alzheimer hastalığı ve Down sendromuna ilişkin en son bilgiler için: Visootsak, J. and S. Sherman (2007) *Current Psychiatry Reports* 9: 135-140 "Neuropsychiatric and behavioral aspects of trisomy 21."

geç başlangıçlı LOAD

ApoE ve AD arasındaki ilişkiyi ortaya koyan orijinal makale: W. J. Strittmatter et al. (1993) *Proceedings of the National Academy of Science USA* 90: 1977-1981 "Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease." ApoE kaynaklı LOAD genetik duyarlılığının küresel yayılımı için: Singh, P. P., M. Singh, and S. S. Mastana (2006) *Annals of Human Biology* 33: 279-308 "APOE distribution in world populations with new data from India and the UK."

Afrikalılar ve Afrika kökenli Amerikalılar arasındaki AD oranları uyumsuzluğunun ortaya konduğu makale için: Hendrie, H. C., J. Murrell, S. Gao, F. W. Unverzagt, A. Ogunniyi, and K. S. Hall (2006) *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 20(Suppl 2): S42-S46 "International studies in dementia with particular emphasis on populations of African origin."

LOAD için gerçekleştirilen bir genom çaplı ilişkilendirme çalışması yayımlanmıştır: H. Li et al. (2008) *Archives of Neurology* 65: 45-53

"Candidate single-nucleotide polymorphisms from a genomewide association study of Alzheimer disease." Bununla birlikte makalenin sonuçları henüz tatminkâr değildir.

sadece yaşlanmak

Hayvanların ömür uzunluğunun bir listesine ulaşmak için: www.wonderquest.com/LifeSpan-MaxMin.htm.

Model organizmaların ömür uzunluğuna ilişkin bir derleme için: A. Antebi (2007) *PLoS Genetics* 3: el29 "Genetics of aging in *Caenorhabditis elegans*." FOXO'nun stress oluşturmadaki rolü için: Van der Horst, A. and B. M. Burgering (2007) *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 8: 440-450 "Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease."

Yaşlanmanın evrimsel kuramlarına iyi bir giriş teşkil eden internet kaynağı: L. A. Gavrilov and N. S. Gavrilova (2002) *The Scientific World Journal* 2: 339-356 "Evolutionary theories of aging and longevity." Ayrıca: http://longevity-science.org/Evolution.htm.

Mutasyon birikim kuramı genellikle Nobel ödüllü Peter Medawar'a atfedilir. Medavar'ın bu kuramı ortaya attığı eseri: *An Unsolved Problem of Biology* (H. K. Lewis, London, 1952). Antagonistik pleiotropi kuramıysa Williams tarafından ortaya atılmıştır: Williams, G. C. (1957) *Evolution* 11: 398-411 "Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence."

Konuyla ilgili ilginç bir site olarak http://en.wikipedia.org/wiki/Life_expectancy verilebilir. Ancak burada sunulan verilerin ve hesaplamaların kaynağı belli değildir.

8 Genetik Normallik

uzunluk ve ağırlık

Boy uzunluğu için gerçekleştirilen ilk aşama genom taraması için: M. Weedon et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 1245-1250 "A common variant of *HMGA2* is associated with adult and childhood height in the general population." Devam niteliğindeki çalışmanın sonuçları da yayımlanmak üzere gönderilmiştir. Bu arada başka bir grup şu makaleyi

yayınlamıştır: S. Sanna et al. (2008) *Nature Genetics* 40: 198-203 "Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height."

Köpeklerde beden büyüklüğüne ilişkin makale için: N. B. Sutter et al. (2007) *Science* 316: 112-115 "A single *IGF1* allele is a major determinant of small size in dogs." Köpek davranışının genetiğine ilişkin bir derleme ise: Spady, T. C. and E. A. Ostrander (2008) *American Journal of Human Genetics* 82: 10-18 "Canine behavioral genetics: pointing out the phenotypes and herding up the genes."

FTO ve obeziteye ilişkin kimi referanslar "Pek de Tutumlu Olmayan Diyabet Genleri" başlıklı 3. Bölümde verilmişti. Ancak henüz yayınlanan bir çalışma, Çin popülasyonlarında bir fark olduğunu ortaya koyması bakımından ilginçtir: H. Li et al. (2008) *Diabetes* 57: 264-268 "Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population."

pigmentasyon

İnsan pigmentasyonunu konu alan dikkatli bir inceleme için: E. J. Parra (2007) *American Journal of Physical Anthropology* 45 (Suppl): 85-105 "Human pigmentation variation: evolution, genetic basis, and implications for public health." Pigmentasyon genlerine etkiyen seçilim için: Lao, O., J. de Gruijter, K. van Duijn, A. Navarro, and M. Kayser (2007) *Annals of Human Genetics* 71(Pt 3): 354-369 "Signatures of positive selection in genes associated with human skin pigmentation as revealed from analyses of single nucleotide polymorphisms." Ayrıca, American Association of Physical Anthroplogists'in kongre bildirisi için: Ann Gibbons (2007) *Science* 316: 364 "European skin turned pale only recently, gene suggests" *Science* 316: 364.

Göz ve saç rengi için gerçekleştirilen genom çaplı ilişkilendirme çalışması için: P. Sulem et al. (2007) *Nature Genetics* 39: 1443-1452 "Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans." Asyalıların ten rengi için yapılan çalışma ise: R. P. Stokowski et al. (2007) *American Journal of Human Genetics* 81: 1119-1132 "A genomewide association study of skin pigmentation in a South Asian population."

Balıkta saptanan bir genin insan ten rengini nasıl etkilediğini gösteren makale için: Lamason, R.L. et al. (2005) *Science* 310: 1782-1786 "*SLC24A5*, a putative cation exchanger, affects pigmentation in zebrafish and humans." Neanderthal ten rengini konu alan çalışma: C. Lalueza-Fox et al. (2007) *Science* 318: 1453-1455 "A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals."

Tüketicilerin güneş ışığı, D vitamini ve osteoporoz arasındaki ilişkiler konusunda uyarıldığı bir internet sayfası için: www.osteoporosis.org.au/files/internal/CalciumVitD_consumer.pdf.

Tanrı geni

Kişisel genomik internet sayfaları: https://www.23andme.com, www.decodeme.com ve www.personalgenomes.org.

J. Craig Venter'in kitabı: A *Life Decoded: My Genome: My Life* (Viking Adult, 2007).

Kendi genomunun dizisinin sunulduğu makale ise: S. Levy *et al.* (2007) *PLoS Biology* 5: e254 "The diploid genome sequence of an individual human."

James Watson'ın genomunun dizileme projesine şu adresten ulaşılabilir: www.454.com/watson/. *New York Times*'ın görüşü için: www.nytimes.com/2007/05/31/science/31cnd- gene.html

Dean Hamer'ın iki kitabı: *The God Gene: How Faith Is Hardwired into Our Genes* (Anchor, 2005) ve *The Science of Desire: The Gay Gene and the Biology of Behavior* (Touchstone, 1995).

Tinsellik ölçütünün kalıtsallığının araştırıldığı makale için: Kirk, K. M., L. J. Eaves, and N. G. Martin (1999) *Twin Research* 2: 81-87 "Self-transcendence as a measure of spirituality in a sample of older Australian twins." Bildiğim kadarıyla, *VMAT2* ile olan ilişki herhangi bir hakemli dergide hiç yayımlanmadı. Hamer grubunun cinsel tercihin genetiği konulu son çalışması için: B. S. Mustanski et al. (2005) *Human Genetics* 116: 272-278 "A genomewide scan of male sexual orientation."

IQ hakkında birkaç söz

Microcephalin üzerine etkiyen seçilime ilişkin makale için: P. D. Evans et al. (2005) *Science* 309: 1717-1720 "*Microcephalin*, a gene regulating brain size, continues to evolve adaptively in humans," IQ ile olan bağlantı iddasının çürütüldüğü çalışma ise: N. Bekel-Bobrov et al. (2007) *Human Molecular Genetics* 16: 600-608 "The ongoing adaptive evolution of *ASPM* and *Microcephalin* is not explained by increased intelligence."

Genetik, ırk ve IQ konularına değinen tartışmalı bir kitap için: Herrnstein, R. J. and C. Murray *The Bell Curve: Intelligence and Class Structure in American Life* (Free Press, 1994). Bu konu hakkında yayınlanmış bir dizi makale için ise: *American Psychologist* Volume 60, Issue 1 (Jan 2005). Ya da http://shrinkwrapped.blogs.com/blog/2007/ll/iq-genetics-and.html adresindeki blog.

Emzirme, *FAS2* ve IQ arasındaki bağlantı için: A. Caspi et al. (2007) *Proceedings of the National Academy of Science USA* 104: 18860-18865 "Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism."

insan olmak üzerine

İnsan genomunun kimi bölümlerindeki seçilimi anlatan çalışmalar için: Nielsen, R., I. Hellmann, M. Hubisz, C. Bustamante, and A. G. Clark (2007) *Nature Reviews Genetics* 8: 857-868 "Recent and ongoing selection in the human genome" ve Sabetti, P. C. et al. (2006) *Science* 312: 1614-1620 "Positive natural selection in the human lineage." Ayrıca: Clark, A. G. et al. (2003) *Science* 302: 1960-1963 "Inferring nonneutral evolution from human-chimp-mouse orthologous gene trios", C. D. Bustamante et al. *Nature* 437: 1153-1157 "Natural selection on protein coding genes in the human genome" ve Haygood, R., O. Fedrigo, B. Hanson, K. Yokoyama, and G. A. Wray (2007) *Nature Genetics* 39:1140-1144 "Promoter regions of many neural- and nutrition-related genes have experienced positive selection during human evolution."

İnsan ve şempanze beyinlerindeki gen ifadesini ele alan birkaç araştırma vardır. Bunlardan ilki için: W. Enard et al. (2002) *Science* 296: 340-343 "Intra- and interspecific variation in primate gene expression patterns." Bu çalışmaların bir derlemesi için: Khaitovich, P., W. Enard,

M. Lachmann, and S. Paabo (2006) *Nature Reviews Genetics* 7: 693-702 "Evolution of primate gene expression."

yine ergen genom

Bu kitapta savunulan görüşlerin bilimsel özeti için: Gibson, G. (Şubat 2009) *Nature Reviews Genetics* "Decanalization and the Origin of Complex Disease."

DİZİN

454 Life Sciences 172
5HTP (triptofan-serotonin dönüştürücüsü ilaç) 132
5HTT (serotonin taşıyıcısı gen) 135-136
5HTTLPR (serotonin taşıyıcısı gen) 136-137
6-MP (kanser ilacı) 41

Abacavir (antiviral ilaç) 114, 115
ABC (antiviral ilaç) 114
ADAM33 (astımla ilişkili gen) 90, 103
adaptasyon 74
adli bilimler, profil çıkarımı 170
Affymetrix 22
ağırlık 166-168
AIDS XIX
  gelişmekte olan ülkeler 106-108
  ilerleyişi 110-114
  korunma 106-109
  tedavi 111-115
  ayrıca bkz. HIV
ailesel meme kanseri 36-37
akıl hastalığı 142-146
  dengesizlik 76-78
  genler 139-141
  ayrıca bkz. bipolar rahatsızlık; depresyon
akut lenfoblastik lösemi 41
Albuterol 84
aleller 3
  Alzheimer hastalığı 157-159
  kökeni 9
  ayrıca bkz. genler
alerji *bkz.* yangılı hastalıklar
Alzheimer hastalığı
  aşamalar 154
  dolaşıklıklar ve plakalar 154-156
  erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığı156-157
  geç başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığı 158-160
  korkusu 152-153
  yayılım 152-154
Alzheimer, Alois 152-154
amiloid beta peptidleri 155
aminoasitler
  romatoid artritteki rolleri 97
antagonistik pleiotropi 162
antidepresanlar *bkz.* depresyon/tedavi
ApoE (Alzheimer hastalığıyla ilişkili gen) 158-161
arjinin 97
artrit *bkz.* osteoartrit; romatoid artrit
asetilkolin 147
astım
  atletler 80-82
  belirtiler 80
  coğrafi dağılım 88-89
  çevresel etkiler 87-88
  genler 89-92
  hijyen varsayımı 85-88
  kancalıkurt 94-95
  patoloji 84
  tedavi 84-88, 94
aşılar
  çocuk felci 120
  HPV 111
aşırı adaptasyonculuk 74
atopi 82-83
AZT (antiviral ilaç) 114

bağışıklık sistemi XIX
  dengesizlik 99-103
  gelişmemesi 109
  hamilelik 92
  hijyen varsayımı 85-87
  tip 1 diyabet 59-60
  ayrıca bkz. AIDS; HIV; yangılı hastalıklar
baz ekleme-çıkarmaları 19
Begin, Menachem 50
belirtiler
  astım 80
  depresyon 127-130
  diyabet 53-56
  HIV 110-111
  yangılı hastalıklar 82-85
Berry, Halle 50

Bettis, Jerome 81
beyin
  dolaşıklıklar ve plakalar 154-156
  gelişim 145-146
bipolar rahatsızlık 127-130, 135
biyokimyasal gen işlevleri 8
biyolojik gen işlevleri 8
boy uzunluğu genleri 166-168
böbrekler 55
BRCA1 33, 36-37, 47
BRCA2 33, 36-37, 47
bronkodilatörler 84
bulaşıcı hastalık 106 *ayrıca bkz.* AIDS; HIV
Butz, Earl 63
büyük etkili mutasyonlar 11

Calpain10 (diyabetle ilişkili gen) 71
Carey, Drew 124
Carrey, Jim 124
CASP8 (meme kanseri koruma geni) 38
CCR5 Δ32 mutasyonu (HIV ile ilişkili gen) 115-117
CD4 molekülleri 112
CD4+ T-hücresi popülasyonu 110
Celera Genomics 17-19, 171
CFTR (kistik fibrozis geni) 11
CHEK2 (meme kanserine duyarlılık geni) 36
Churchill, Winston 124
CNV (kopya sayısı varyasyonu) 19, 141
Cobain, Kurt 124
Comaneci, Nadia 166
Crohn hastalığı 12-13, 92-95
Crow, Sheryl 20, 125
CTLA4 (tip 1 diyabeti risk geni) 60
CXR4 molekülleri 113, 117
CYP1A2 geni 171
CYP2D6 (enzim tipi) 43

çevre
  astım 88-89
  depresyon 137, 143
  genetik tamponlama 13-17, 180
  kanser 46
  yangılı bağırsak hastalıkları 93-95
çıra kuramı 148
çiçek hastalığı 113, 117
çocuk diyabeti *bkz.* tip 1 diyabet
çocuk felci
  aşılar 113, 120
  hijyen varsayımı 86-87
çoklu genli rahatsızlık *bkz.* kantitatif genetik

D3 vitamini 170
Darwin, Charles XV
Davis, Bette 24, 166
DCC1 (kolon kanseri duyarlılık geni) 35
deCODE Genetics 140, 168
Delinsky, Barbara 25
  Uplift 25
demans XX *ayrıca bkz.* Alzheimer hastalığı
dengelenmiş polimorfizm 10
dengesizlik
  bağışıklık sistemi 99-103
  diyabet 76-78
  genler ve kültür 43-48
  HIV'in kökenleri 119-122
  ömür uzunluğu 164
  zihinsel rahatsızlıklar 142-146
depresyon
  belirtiler 127-130
  çeşitleri 127-130
  çevre 137, 143
  dengesizlik 142-146
  farmakoloji 131-135
  genler 135-139
  psikoterapi 134
  salgın 125-126
  tedavi 131-135
  yaratıcı insanlar 124-125
  yaygınlık 125-127
deri döküntüsü *bkz.* atopi
deri pigmentasyon genleri 168-170
Deter, Auguste 152-154
Diamond, Jared 74
Diana, Galler Prensesi 125
distimi 127
diyabet 13
  ateroskleroz 56
  belirtiler 53-56
  bulanık görüş 55
  çeşitleri 53-54
  dengesizlik 76-78
  Ella, Fitzgerald 52
  genler XVIII

idrar 53, 55
insülin 69-71
Jackie, Robinson 50-51
kalp krizi 52
kan akışı 56
pataloji 53-56
susama 55
tedavi 54
tip 1 diyabet 56-61
tip 2 diyabet 69-72
tutumlu genler varsayımı 72-76
uzuv kesilmesi 56
yaygınlık 50
diyabetik nöropati 56
diyabetik retinopati 56
dizileme *bkz.* genom/dizilim
DNA onarım enzimleri 35
doğal seçilim
değişiklik 121
kanserle ilişkili genler 43-48
mutasyonlar 10
ömür uzunluğu 162
doğum sonrası depresyon 129
doğum sonrası psikoz 129
dolaşıklıklar 154-156
dopamin 147
Down sendromu 157
DR3/DR4 gen kombinasyonu 59
DR4/DR9 gen kombinasyonu 59
*DRB1*15* (multipl skleroz ile ilişkili gen) 98
DRD4 geni 171
Drosophila 98
Duesberg, Peter 110
Dunedin, Yeni Zelanda 136
duyarlılaşma 147
dystropin 12

Ebola 106
edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu *bkz.* AIDS
egzama 82, 86, 91
Elan Pharmaceuticals 151
Eli Lilly 42
Emerson, Ralph Waldo 156
emzirme
insülin düzeyleri 60
zekâ 177
ENPP1 (obeziteyle ilişkili gen) 68
epidemiyoloji 29
Epstein-Barr virüsü 111
ESR1 (östrojen reseptör geni) 39
etnik gruplar *bkz.* ırk grupları arasındaki genetik farklılıklar
Evista (raloksifen) 42

FADS2 (yağ asidi sindirim geni) 177
Farley, Chris 124
farmakogenetik
kanser 40-43
farmakoloji
depresyon 131-135
Fen-Phen 65
FGFR2 (fibroblast büyüme faktörü geni) 39-41
FIV (kedigil bağışıklık yetersizliği virüsü) 119
Fisher, R. A. XV
Fitzgerald, Ella 52
Ford, Harrison 124
FOXO (ömür uzunluğuyla ilişkili gen) 161
FTO (obeziteyle ilişkili gen) 67, 168

gamma sekretaz kompleksi 157, 160
Garbo, Greta 24, 166
Gardasil 111
Gates Vakfı 87, 94
geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı 158-160
Genentech 42
genetik farklar, primatlar-insanlar 178
genetik mutasyonlar *bkz.* mutasyonlar
genetik sürüklenme 37, 167
genetik-bağlantı haritalaması 21
genler
astım 89-92
beyin gelişimi 146
boy ve kilo 166-168
davranış 172-173
depresyon 135-139
deri veremi 98
diyabet XVIII
doğal seçilim 43-48
erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığı 156-157
geç başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığı 158-160
hastalık yatkınlık modelleri 11-13

HIV 115-119
ırk grupları 174-177
insan ve hayvan karşılaştırmaları 177-179
insülin 68
işlev 8-9
kanser XVII, 27-36
köpek ırkları 160
kusurluluk 2-3
meme kanseri büyüme faktörleri 38-40
multipl skleroz 98
obezite 64-69
ömür uzunluğu 160-164
pigmentasyon 168-170
romatoid artrit 95-99
tinsellik 172-173
tip 1 diyabet 56-61
tip 2 diyabet 69-72
tutumlu genler varsayımı 72-76
zekâ (IQ) 174-177
zihinsel rahatsızlıklar 139-141
ayrıca bkz. aleller; genom; mutasyonlar
genom çaplı ilişkilendirme 20-22
genom
değişen doğası 37, 179-182
değişiklik 121
dizileme 17-20
kişisel genom dizileme 170-174
genomik çatışma 44
glikoz 54-55
Goethe, Johann Wolfgang von 124
Gorbaçov, Mihail 50
Gore, Al 107
The Assault on Reason 107
göz kanseri (retinoblastoma) 33
göz rengi 168-170
gp120 (virüslerde) 112, 114
grip 106
GSTM1 geni 171
guanin 114
Guevara, Che 80

HAART 108
hafıza kaybı *bkz.* Alzheimer hastalığı
Haldane, J. B. S. x
halüsinojenler 147
Hamer, Dean 172
The God Gene: How Faith Is Hardwired into Our Genes 172
hastalık yatkınlık modelleri 11-13
hastalıklar
gen bağlantılarının tespiti 21
genetik tamponlama 14-16, 146-147, 180
HCP5 (HIV ile ilişkili gen) 118, 121
Hemingway, Ernest 125
HER2 (reseptör) 41-42
Herceptin (trastuzumab) 42-43
herpes virüsü 111
HIV (İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü) XIX
AIDS'e giden yol 110-114
bulaşma şekilleri 107
enfeksiyon belirtileri 110-111
gelişmekte olan ülkeler 106-108
genler 115-119
ilaç kokteylleri 114
kökeni 119-122
patolojisi 112-115
tedavi 114
ayrıca bkz. AIDS
HIV-1 120
HIV-2 120
hıyarcıklı veba 116
hijyen varsayımı 85-87
hiperglisemi 53, 61 *ayrıca bkz.* diyabet
hipomani 130
hipotalamus 65
histaminler 83
HLA (İnsan Lökosit Antijenleri) 57-60
HLA-DRB1 SE (artritle ilişkili gen) 97
HLA-G (astımla ilişkili gen) 91-92
Hormesis Society 161
Howard Hughes Vakfı 87
HPV (insan papilloma virüsü) 111
hSerT (serotonin taşıyıcısı gen) 135
Hughes, Howard 50
Huntington hastalığı 12

IgE molekülleri 83-84
IGF1 (insülin benzeri büyüme faktörü 1) geni 167
IL-13 (astımla ilişkili gen) 91
IL4 sitokini geni 95, 101-102
Illumina 22
INSIG2 (obeziteyle ilişkili gen) 67-68
IRAK (İnterlökin Reseptör İlişkili Kinazlar) 91

ırk grupları arasındaki genetik farklılıklar 174-177
ırksal profil çıkarımı 170
ilaçlar
  AJDS 108
  HIV 114
  kanser 40-43
  kilo kontrolü 65
  ayrıca bkz. tedavi
İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü *bkz.* HIV
İnsan Genomu Projesi 17-20
İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) 57-60
insan papilloma virüsü (HPV) 111
insülin 54-59, 59-65
  düzenlenmesi 69-71
  üretimi ve tip 1 diyabet 60
insülin benzeri büyüme faktörü 1 (*IGF1*) geni 167
insülin-bağımlı diabetes mellitus (IDDM) 53 *ayrıca bkz.* tip 1 diyabet
insülin-bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) 53 *ayrıca bkz.* tip 2 diyabet
intihar genleri 136-137
ipliksi solucan 106
iştah baskılayıcılar 65
İzlanda 139-140, 168

Jackson, Kate 24
Joel, Billy 124
Johnson, Magic 108
Joyner-Kersee, Jackie 81

Kafka, Franz 124
kalıtımcı yanılgı 74
kalori dengesi 62
kalp hastalığı 21-22
kalp krizi 12, 24, 52
kanalize etme 13-17, 180
kan-beyin bariyeri 98
kancalıkurtlar 94-95
kanser
  AIDS hastaları 111
  akciğer kanseri 24
  doğal seçilimin etkisi 43-48
  farmakogenetik 40-43
  genetik mutasyonlar 31-36
  genler XVII, 27-36
  kolon kanseri 35
  meme kanseri
    ailesel meme kanseri 36-37
    büyüme faktörleri 38-40
    doğal seçilimin etkisi 43-48
    farmakogenetik 40-43
    saptanması 24-26
  prostat kanseri 13
  rahim ağzı kanseri 111
  retinoblastoma 33
  risk faktörleri 29-31
  sosyoekonomik durum 28
  tedavi 40-43
kantitatif genetik 5
Kaposi sarkomu 108, 111
karbonhidrat engelleyiciler 65
kardiyovasküler 27
karmaşık hastalık *bkz.* kantitatif genetik
kas distrofisi 12
kedigil bağışıklık yetersizliği virüsü (FIV) 119
kemik veremi 98-99
Kennedy, John F. 80
keton 55
Kırılgan X sendromu 12, 141
KITLG (saç rengi geni) 169
kilo alma nedenleri 62-64
  hareketsiz yaşam 61-62
  ayrıca bkz. obezite
Kimura, Motoo XV
kistik fibrozis 11
kişisel genom dizilemesi 170-174
klinik depresyon *bkz.* depresyon
Knudson, Alfred 33
kokain 147
kopya sayısı varyasyonu (CNV) 19, 141
kortikosteroidler 82, 84
kortizol 134
köpek atopisi 82
köpek ırkları 160
Kraepelin, Emil 152
Kroc, Ray 50
küçük etki modeli (hastalık yatkınlığı) 11
Küçük Ubikuitin-ilişkili Modifikatör (SUMO) 61

laktaz-pilorizin hidrolaz (LPH) 75
laktoz toleransı 75
Lane-Claypon, Janet 29

lenfoma 31
leptin 64-65
Lewontin, Richard XV
limbik sistem 148
Lincoln, Abraham 124
Listeria 93
LPH (laktaz-pilorizin hidrolaz) 75

majör depresif bozukluk 128, 130
Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) 58, 97, 117-118
mamogram 25-26
mani 127, 130
manik depresyon *bkz.* bipolar rahatsızlık
Maraviroc 117
March of Dimes Araştırma Vakfı 86-87
maymun bağışıklık yetersizliği virüsü (SIV) 119-120
MC1R (kilo alış geni) 169
MCR4 (ten rengi geni) 69
melanokortin 69
meme kanseri
  ailesel meme kanseri 36-37
  büyüme faktörleri 38-40
  doğal seçilimin etkisi 43-48
  farmakogenetik 40-43
  sağkalım 24
  saptanması 24-26
metabolik sendrom XVIII, 77
metabolizma
  dengesizlik 76-78
  tip 2 diyabet 61
MHC (Majör Histokompatibilite Kompleksi) 58, 97, 117-118
mısır üretimi, sübvansiyon 64
microcephalin (beyin gelişim geni) 174
mikrodizileme analizi 43
Minogue, Kylie 24
minör depresif rahatsızlık 127
miyelin 98
modern yaşam 144-145
moleküler saat 115-116
moleküler varoluşçuluk XVI, 6
monoamin oksidaz 133
Moore, Mary Tyler 50
multipl skeloroz 97
Murdoch, Iris 156

mutasyonlar
  ailesel meme kanseri 36-37
  APP (Amiloid Öncüsü Protein) 155
  birikme 162
  büyük etkili 12
  etkisi 9-10
  kanser 46-48
  kanserdeki rolü 31-36
mutasyon-seçilim-sürüklenme dengesi 10

nadir alel modeli (hastalık yatkınlığı) 11
Neel, Jim 93
Newton-John, Olivia 24
nikotin 147

O'Connor, Basil 86
Obama, Barack 41
obezite
  genler 64-69
  insülin düzenlemesi 70
  tutumlu genler varsayımı 72-76
  ayrıca bkz. kilo alma nedenleri
OCA2 (göz rengi geni) 169
onkogenler 34
orak hücre anemisi 10
ORMDL3 (astımla ilişkili gen) 92
Osmond, Marie 125
osteoartrit 96
otizm 141
otoimmün hastalıklar 54 *ayrıca bkz.* bağışıklık sistemi; yangılı hastalıklar
ömür uzunluğu
  genler 160-164
  üreme 161-164
östrojen
  kanser riski 29, 37
  meme kanseri 42-45

p53 (tümör baskılayıcı) 32
patoloji
  astım 84
  diyabet 53-56
  HIV 112-115
  yangılı hastalıklar 82-85
Paxil 133
PC1 (obeziteyle ilişkili gen) 68
PCP (pneumokistik pneumoni) 111
PER3 geni 171
Petro, Büyük 80

Philadelphia (film) 108-109
pigmentasyon 168-170
plakalar 154-156
pnömokistik zatürree (PCP) 111
Pollan, Michael 63
  The Omnivore's Dilemma 63
PPARG (diyabetle ilişkili gen) 71
PREP (depresyonla ilişkili gen) 138
progeria 163
prolil endopeptidaz 138
proto-onkogenler 33-34
Prozac 133, 135
PSEN1 (Alzheimer hastalığıyla ilişkili gen) 157
PSEN2 (Alzheimer hastalığıyla ilişkili gen) 157
psikolojik hastalıklar XX
psikozlu depresyon 128-129
PTPN22 (tip 1 diyabet riski geni) 60

raloksifen (Evista) 42
Rb (tümör baskılayıcı) 32
Reagan, Ronald 150
Relacore 134
retinoblastoma 33
Retrovir 114
retrovirüsler 113-114
Rice, Anne 125
risk alelleri, tutumlu genler varsayımı 72-76
RNA 113-114
Robinson, Jackie 50-51
romatoid artrit 95-99
Roosevelt, Franklin Delano 86
Roosevelt, Teddy 80
ruh hali rahatsızlıkları *bkz.* depresyon; akıl hastalığı

saç rengi 168-170
salgın
  depresyon 125-126
  tip 2 diyabet 61
saman nezlesi 83-86
SAMe (triptofan-serotonin dönüştürücü ilaç) 132
SCID (Şiddetli Bileşik Bağışıklık Yetersizliği) 109
Seçici Östrojen Reseptör Modifikatörleri 42
Seçici Serotonin Gerialım Baskılayıcıları (SSRI) 133
Sedat, Enver 50
serotonin 131-135, 136-141
  genler 135
Shields, Brooke 125
sıtma 10, 94
SIV (maymun bağışıklık yetersizliği virüsü) 119-120
Simon, Carly 24
sindirim sistemi rotavirüsleri 106
sindirim sitemi, yangılı bağırsak hastalığı 92-95
sinek genetiği 8-9
sitrüllin 97
SLC24A4 (göz rengi geni) 169
SLC6A4 (serotonin taşıyıcısı gen) 135
Smith, Jaclyn 24
SNP (tek nükleotid polimorfizmi) 19, 90
soğuk zincir varsayımı 93
Solomon, Andrew 127, 128
  The Noonday Demon: An Atlas of Depression 127
solunum yollarının yeniden yapılandırılması 90
Somers, Suzanne 24
sosyoekonomik etkenler
  kanser 28
  kilo alımı 63-64
Speakman, John 75
SSRI (Seçici Serotonin Gerialım Baskılayıcıları) 133
staufen 9
Stefansson, Kari 140
Steinem, Gloria 24
steroidler *bkz.* kortikosteroidler
Stout, Martha 145
  The Paranoia Switch 145
Strachan, David 85-86
stres
  depresyon 134
  yanıt 161
SUMO4 (tip 1 diyabet riski geni) 61
Şiddetli Bileşik Bağışıklık Yetersizliği (SCID) 109
şizofreni 12, 139-141

tamoksifen 42-43
tamponlama bölgesi, çevre etkisi 14, 180
tamponlanma
  çevre etkisi 13-17, 180
Tan, Amy 125
Tau (protein) 155-156
TCF7L2 (diyabetle ilişkili gen) 72
tedavi
  AIDS 111-115
  astım 84, 94
  depresyon 131-135
  diyabet 54
  HIV 114
tek gen modeli (hastalık yatkınlığı) 10-11
tek kutuplu duygusal rahatsızlık 127
tek nükleotid polimorfizmi (SNP) 19, 90
TGFβ (büyüme faktörü geni) 38
The West Wing (televizyon programı) 98
Thorpe, Ian 80
T-hücreleri
  astım 84
  HIV patolojisi 112-113
  kan-beyin bariyeri 98
  sayımı 108
timidin 114
timüs 60
tinsellik 172-173
tip 1 diyabet 53
  genler 56-61
  tip 2 diyabet 53-54
tip 2 diyabet 53
  genler 69-72
  kilo alımı 62-63
  tip 1 diyabet 53-54
tirozin kinaz inhibitörleri 42
TMPT geni 41
Tolstoy, Leo 124
Tracy, Spencer 50
trastuzumab (Herceptin) 42-43
triptofan 131-132
tutumlu genler varsayımı 72-76
tuvalet varsayımı 94
tümör baskılayıcılar 32-34

uyku hastalığı 106
uyuşturucu maddeler 147
üç halkalı depresyon baskılayıcılar 133
ülseratif kolit 93

Van Dyken, Amy 80, 82
vasküler demans 153
Venter, Craig 18-20, 171
  A Life Decoded 171
verem 102, 106-110
viral set noktası 118
virüsler
  kansere neden olanlar 111
  yaygınlık 106
  ayrıca bkz. HIV
VMAT2 (tinsellikle ilişkili gen) 173

Wellbutrin 133
Wellcome Trust 87, 133
Williams, Tennessee 125
Women in Film (video klip) 166
Wright, Sewall XV

yağ yakıcılar 65
yangılı bağırsak hastalığı 92-95
yangılı bağışıklık hastalıkları XIX
yangılı hastalıklar
  bağırsak hastalıkları 92-95
  bağışıklık bozuklukları XIX
  belirtileri 82-85
  deri veremi 98
  hijyen varsayımı 85-87
  multipl skleroz 97
  patolojisi 82-85
  soğuk zincir varsayımı 94
  solunum 82-85
  ayrıca bkz. artrit; astım
yaşlanma *bkz. ömür uzunluğu*
yaşlılık demansı *bkz.* Alzheimer hastalığı; demans
yaygın hastalık-yaygın varyant (YH-YV) modeli 12
Yersinia 93
yüksek kan şekeri *bkz. hiperglisemi*

Ziagen 114
Zidovudine 114
zihinsel özür 141
ZNRD1 (HIV ile ilişkili gen) 118
Zoloft 133, 135

Geçtiğimiz birkaç yüzyılda insanın ortalama ömür süresi neredeyse iki katına çıktı. Araştırmacılar tıp alanındaki bilgi birikimi ve teknolojik gelişmeler sayesinde artık pek çok hastalığa çare bulabilmekte. Ne var ki, bir sevdiğimizin kansere yakalandığı ya da bir aile büyüğünün Alzheimer'la boğuştuğu haberlerini daha sık alır olduk. Acaba bizi bu kadar çaresiz bırakan hastalıkların altında yatan nedenler nelerdir? Genetik yapımız mı bizi kaçınılmaz olarak bu yola sürüklüyor?

Georgia Tech Üniversitesi'nden genetik profesörü Greg Gibson, genomlarımız ve modern kültür arasındaki çatışmanın kronik hastalıkların artmasındaki en önemli neden olduğunu öne sürüyor. Bir başka deyişle mevcut genetik yapımızla, hazır gıdalar, bol şekerli besinler ve hareketsiz yaşantı gibi unsurlarla ördüğümüz yeni dünyamızda yaşamakta zorlanıyoruz.

Kanser, diyabet, astım, bağırsak hastalıkları, Alzheimer ve hatta depresyon. Tüm bu rahatsızlıklarla genomumuzun bir ilişkisi olduğu kesin, ama örneğin, bir "kanser geninden" bahsetmek de pek mümkün görünmüyor. Aksine, hayli genç bir türün bireyleri olarak sahip olduğumuz genomumuz bir bütün olarak, karşılaştığı sorunlarla baş edemediğinde hastalıklar ön plana çıkıyor. Prof. Gibson, çağımızın yaygın hastalıklarıyla ilgili pek çok sorunun yanıtını *Son Sözü Genom Söyler*'de herkesin anlayacağı bir dille veriyor.

- Genler nasıl çalışır? Birbirleriyle ve çevreyle nasıl bir ilişki içindedir?
- Neden obezite ve diyabet Batılıların yaklaşık üçte birinin hayatlarının bir parçasıdır?
- Yaşamlarımızın bir evresinde kanserle mutlaka yüz yüze gelecek miyiz?
- Neredeyse bir salgın hastalık özelliği gösteren depresyon genetik temelli olabilir mi?

Greg Gibson Yükselmekte olan genomik biliminin önde gelen isimlerinden olan yazar, genlerle çevre arasındaki etkileşimlerin insan sağlığı ve organizma evrimine etkileri üzerine çalışmaktadır. Doktorasını İsviçre'de Basel Üniversitesi'nden almış, doktora sonrası çalışmalarını Stanford Üniversitesi'nde gerçekleştirmiştir. Gibson, *PLoS Genetics*, *Current Biology* ve *Genetics* gibi seçkin akademik dergilerin yayın kurulunda yer almaktadır.

9 786053 321347

KDV dahil fiyatı
18 TL