



İnsan Genom Projesi büyük bir başarıydı. Gen dizilimindeki on yıllık bir ilerlemeden sonra insan genomuna sahip olmanın yanında aynı zamanda genom başına maliyetin birkaç milyar dolardan birkaç bine düşmesi de başarının bir parçasıydı. Bu, biyolojik sistemler hakkında hangi soruları sorabileceğimizi belirledi ve birçok önemli sonuç verdi.

Zihinsel Bozukluklarda Genomik Bilimin Başarısızlığı

Merve Çalışır ve Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Beytepe, Ankara

Zihinsel bozukluklar toplum için önemli sağlık sorunları arasında ön sıralarda yer almaktadır. Birçoğumuzun otistik bir çocuğu, şizofren bir yakını, depresyonu olan bir arkadaşı var. Peki genomik bilimin bu hastalıkların tedavileri üzerindeki etkileri nelerdir?

Otizm'in, sekiz yaşın altındaki çocuklarda görülme sıklığı %1'dir. Bu çocukların bakımlarının bir ömür boyunca topluma 3,2 milyar dolara mal olduğu tahmin edilmektedir; ABD'deki bütün otistik insanların yıllık maliyeti yıllık 35 milyar doları bulmaktadır. Belirtileri ilk erişkinlik döneminde görülen şizofreni ise, nüfusun %1'ini etkilemektedir ve yine yıllık maliyeti 33 milyar doları bulmaktadır. Bir karşılaştırma olarak Afganistan'daki savaşın yıllık ortalama maliyetininin 100 milyar olduğu bilinmektedir. Zihinsel hastalıklara karşı sonu gözükmeyen çok sayıda savaş yürütülmektedir. Bu yük sadece aileler ve bakıcılar üzerinde değildir. Zihinsel bozukluğu olan her kişi çevresindeki çok sayıda hayata da rahatsız edebilir.

Hem otizm hem de şizofreni, önemli kalıtsal bileşenlere sahiptir. Bu yüzden genomik bilimi zihinsel bozukluklara neden olan genleri tanımlayarak kökenlerinin anlaşılması konusunda büyük

umut vaat etmektedir. Monozigotik ikizlerin çalışmalarında otizm uyumu %30 ila 90, şizofrenide %40 ila 60'dır. Geniş çaplı genom çalışmaları, bu rahatsızlıkları olan binlerce aileyi taradı ve hiçbir gen mutasyonu veya silinmesinin popülasyonda küçük bir varyanstan fazlasını oluşturmayacağı sonucuna vardı. Bu çalışmalar yüz milyonlarca dolara mal oldu ve Higgs bozonu keşif belgesinde yer alan yazarların dahi listede adı vardı. Yüzlerce gen ortaya çıkarıldı ve birçoğunun sinaps gelişiminde ve fonksiyonundaki önemi ortadaydı. Otizm ve şizofreni Mendel genetiğinden uzak olduğundan, hastalar için etkili olacak tedavi hedeflerini belirlemek çok daha zordur. Bu durum büyük bir hayal kırıklığı oluşturdu ve zihinsel bozukluklar üzerine gelecekteki genom araştırmaları için bir endişe kaynağı oldu. Hastaların genlerini sıralamak doğrudan faydalar sağlamamasına rağmen, yine de genetik araçlar zihinsel hastalıkların tedavisi için farklı bakış açıları geliştirilmesinin önünü açmaktadır.

Klinik depresyon 15 milyon Amerikalıyı etkileyen başka bir sorundur. Bu hastaların %20'si anti-depresanlara cevap vermemektedir. Depresyonun yıllık maliyeti 83 milyar dolardır. İlaça dirençli depresyon için umut vaat eden yeni bir tedavi

“ Hem otizm hem de şizofreni, önemli kalıtsal bileşenlere sahiptir. ”

singulat korteksini elektrikle uyararak beyindeki mutluluğu, kendimizi güvende veya savunmasız hissetmemizi ve duygusal tepkilerimizi düzenleyen bölgeleri etkiledi. Bazı durumlarda, elektrik uyarılarının başlamasından birkaç dakika sonra bile depresyonun neden olduğu kasvetin yok edilemediği gözlemlendi. Bu çok çarpıcı bir gelişmeydi. Her ne kadar beyin'in uyarılması umut verici olsa da, neden işe yaradığını bilmediğimizden ilerlemeler sinirsel aktivitenin daha kesin kontrolüne bağlı kalmaya devam edecektir.

Depresyon ve Parkinson hastalığı gibi diğer beyin hastalıklarının tedavisinde devrim yaratabilecek yeni bir teknik, nöronları mikroelektrotlardan ziyade ışıkla uyarmaya dayanmaktadır. Optogenetik, ışığın uyardığı iyon kanallarının seçici olarak nöronlara virüslerle iletilmesine izin verir. Takılan iyon kanalına bağlı olarak, ışık bir nöronun çıkışına ya da girişine neden olabilir.

Psikoz, hafifletici ve yan etkileri az olan ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Zihinsel bozuklukların tedavisindeki ilerlemeler yavaştır. Ancak iyimser olmak için de nedenler mevcuttur. Örneğin depresyon çok hızlı bir şekilde ortadan kaldırılabilir. Fakat bu durum sinir devrelerini olumsuz etkileyebilir. Şizofren hastalarda, kortikal devreleri uyarma ve inhibisyon arasındaki dengesizlik kanıtlanmıştır. Bilhassa, beyin korteksindeki uyarıcı piramidal nöronlara negatif geri bildirim sağlayan önemli bir inhibitör olan GABA'nın regülasyonu söz konusudur. Nanoteknoloji ile bir milyon nöronun aynı anda kayıtlı mümkündür. Bu bize normal ve anormal durumları incelemek için mükemmel bir beyin aktivite haritası sunacaktır. Bu dengesizlikler hakkında daha fazla bilgi edindikçe, sinir devrelerini kontrol eden moleküler teknikler mükemmelleştikçe, zihinsel bozuklukların belirtilerini daha iyi anlamak ve hastaları daha kolay tedavi etmek mümkün olabilir.

Otizm ve şizofreni tanısı konmuş hastalar arasında geniş bir belirti ve şiddet yelpazesi bulunmaktadır. Artık bu durumun kısmen etkilenen genlerin belirli kombinasyonlarından kaynaklandığını biliyoruz. Çevresel faktörler de bu hastalığın ortaya çıkmasında büyük bir etkiye sahiptir. Dünya edebiyatının en önemli yazarlarından biri olan Tolstoy'un ünlü sözünü biraz değiştirmek gerekirse, "mutlu beyinler birbirine benzerler ancak her mutsuz beyinin kendine özgü bir mutsuzluğu vardır".

