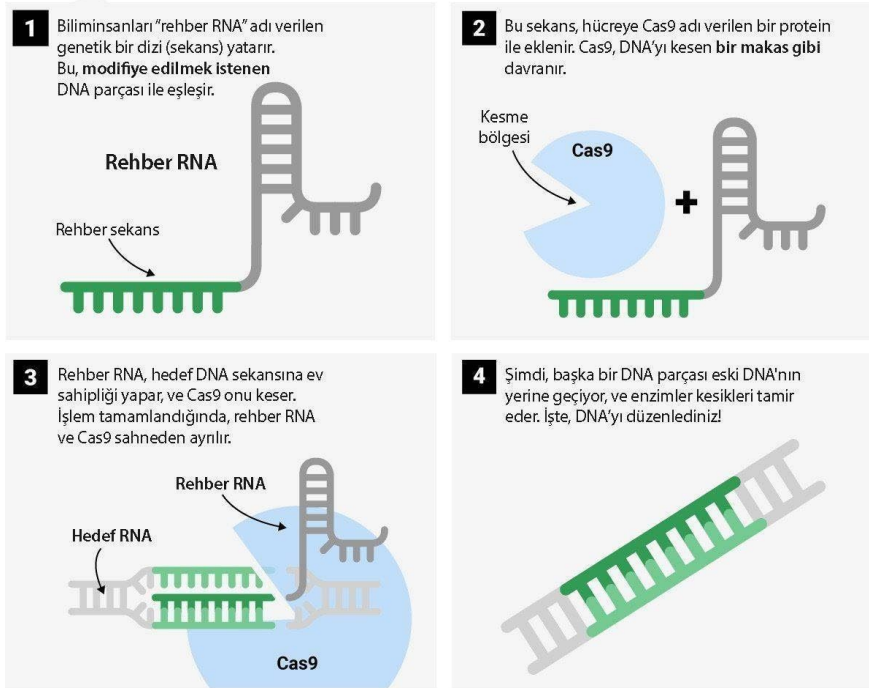


## CRISPR ve Genetiği Değiştirilmiş Bebekler

### CRISPR Nedir ve Bakteriler Virüsler ile Nasıl Başa Çıkar?

1980'li yıllardan bu yana yapılan deneylerde; bakteri DNA'larının incelenmeleri sonucunda çoğu bakteri hücrelerinin, virüs DNA'sını tespit edip yok edebilen bir bağışıklık sistemine sahip olduğu ortaya çıkmıştır. 2012 yılında Jennifer Doudna ve Emmanuelle Charpentier adlı iki bilim insanı, bakteri DNA'sında belirli aralıklar ile tekrar eden dizinlere rastlamış ve bu dizinlerin aslında bir virüs DNA'sının parçaları olduklarını fark etmişlerdir. Bakterinin bu parçaları kendi DNA'sına katarak bir savunma mekanizması oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Bu sisteme Türkçe açılımı "Düzenli Aralıklarla Bölünmüş Kısa Palindromik Tekrar Kümeleri" olan "CRISPR" adı verilmiştir. Bu bağışıklık sisteminin bir kısmı, virüs DNA'sını çıkarıp onu yok edebilen Cas9 adlı proteinden oluşur. Bu proteinin aktivitesini anlamak için yapılan araştırmalarda, bu proteinin işlevlerinin belirli DNA parçalarının hassas bir şekilde hücre içinden çıkartılması yada eklenmesi için kullanılabileceği ortaya çıkmıştır. Bakterilerin uyguladığı CRISPR savunma mekanizması; DNA barındıran virüslerin, bir bakteri hücrelerine bulaşmaları ve DNA'larını hücreye enjekte etmeleri ile başlar. Kendisine virüs bulaşan bakteri, bu tehlide karşı bulundurduğu CRISPR sistemi ile virüsün enjekte ettiği DNA'yı alır ve kendi DNA'sına ekler. Bu şekilde CRISPR sistemi; bakteri hücrelerinin zamanla maruz kaldıkları virüsleri tanımlar ve onlar hakkında elde ettikleri bilgileri DNA'larına, yani kalıtsal materyallerine, kaydettikleri için nesilden nesile aktarabilmelerini sağlar. Böylece bakteri, bu virüs tehdidinden tüm kuşakları boyunca korunmuş olur.



Ancak bakterinin virüsü sadece tanınması yeterli değildir. Bu nedenle, virüsün DNA parçalarını alan bakteri hücresi, kendine bu virüsün DNA'sının birebir kopyası olan bir RNA üretir. Bu RNA, Cas9 adı verilen ve bir makas görevi gören protein ile birleşir. Oluşan bu yapı; kendi dizilimi ile eşleşen alanlar bulmak için, hücrelerine girmiş olan bütün virüs DNA'sını tarar. Yapı; bu alanları bulduğunda virüs DNA'sı ile birleşir ve Cas9 proteini, DNA'nın o parçasını keserek etkisiz hale getirir. Böylece bu mekanizma, istenilen belirli DNA parçalarını kesmek ve yerlerine yenilerini yerleştirmek üzere programlanabilir.<sup>1</sup>

Görsel 1. CRISPR Mekanizması<sup>2</sup>

### Neden CRISPR?

1970'li yıllardan beri gelişmekte olan gen mühendisliğinde, şu ana kadar; DNA'nın haritasını çıkarmak, kopyalamak ve hatta değiştirmek için pek çok teknoloji üretilmiş ve kullanılmıştır. Ancak bu teknolojilerin

<sup>1</sup> Jennifer Doudna, "How CRISPR lets us edit our DNA", filmed September 2015 at TEDGlobal London, London, TED, video, 15:45, [https://www.ted.com/talks/jennifer\\_doudna\\_how\\_crispr\\_lets\\_us\\_edit\\_our\\_dna](https://www.ted.com/talks/jennifer_doudna_how_crispr_lets_us_edit_our_dna).

<sup>2</sup> Mustafa Özdoğan, "Crispr-cas9 nedir, mekanizması, tekniği, açılımı?", accessed December 28, 2020, [drozdogan.com/bilimde-devrim-yaratan-genetik-muhendisligi-ile-crispr-cas9/](http://drozdogan.com/bilimde-devrim-yaratan-genetik-muhendisligi-ile-crispr-cas9/).

uygulamaları; zor, uzun yıllar gerektiren, yüksek maliyetli ve verimsiz idi. Öte yandan CRISPR teknolojisi; yıllara kıyasla haftalar gibi çok daha kısa bir süre gerektiren, düşük maliyetli ve kolay bir uygulanabilirliğe sahip. Columbia Üniversitesi'nde bir CRISPR aracı geliştiren yardımcı doçent Doktor Alejandro Chavez, durumu şu şekilde anlatıyor; "Eskiden, dünyadaki sadece bir avuç laboratuvar, uygun araçlar ile gen düzenleme yapabiliyordu. Şu anda ise bir lise öğrencisi bile CRISPR kullanarak karmaşık bir genomda değişiklik yapabilir."<sup>3</sup>

### **Kalıtıl ve Bulaşıcı Hastalıkları Yenmek**

HIV virüsünün, dünya çapında 35 milyondan fazla insanı enfekte etmiş olması ve her yıl yeni enfekte olan kişi sayısının istikrarlı bir biçimde 2 milyonun üzerinde seyretmesinden dolayı, AIDS önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte.<sup>4</sup> 2015 yılında bilim adamları, bu virüsü canlı hücrelerden kesip çıkarmayı başardılar. 2016'da ise daha büyük çaplı bir projede, bütün vücut hücrelerinde HIV virüsüne sahip farelerin kuyruklarına CRISPR enjekte edilerek virüsün yaklaşık %50 'sinin vücut hücrelerinden çıkarılması sağlandı.<sup>5</sup> Bu önemli adımlar, bizlere yakın gelecekte HIV ve diğer Herpes gibi virüslerden tamamen kurtulabileceğini gösteriyor.

### **Peki CRISPR en önemli düşmanımız olan kanseri yenebilir mi?**

Amerika Birleşik Devletleri'nde CRISPR temelli bir kanser tedavisini test etmek için yapılan ilk deneme 2019'da Pennsylvania Üniversitesi'nde başlatıldı. Çalışma; üç hastanın kendi bağışıklık hücrelerinin, kanserleri hücreleri daha iyi "görmek" ve öldürmek için genetik olarak modifiye edildiği bir tür immünoterapiyi test ediyordu. Bu çalışmanın amacı, öncelikle CRISPR ile yapılan tedavinin güvenli olup olmadığını bulmaktı. İlk bulgular, tedavinin güvenli olduğunu göstermekteydi. Terapide hedef olarak kullanılan hücrelerin yaklaşık %10'u istenen genetik düzenlemelerin dördüne de CRISPR ile ulaşmıştı. Bu oran, ilk defa kansere karşı CRISPR ile küçük de olsa bir başarı elde edildiğini gösteriyordu. Öte yandan, her üç hastanın da değiştirilmiş hücrelerinde hedef dışı düzenlemeler de bulundu ancak Dr. Stadtmauer, hedef dışı düzenlemelere sahip hücrelerin hiçbirinin kanser olduklarını düşündürecek şekilde büyümediğini belirtti. Tedavi belli bir derecede başarılı olsa da hastaların kanserleri üzerinde küçük boyutlu bir etkisi oldu. İki hastanın tümörleri bir süre büyümeyi bıraktı ancak daha sonra büyümeye devam etti; üçüncü hasta için ise tedavi hiç işe yaramadı.<sup>6</sup> Bu deneme ile CRISPR, kanser tedavisi için hemen şu anda olmasa da uzun vadede bir umut ışığı olabileceğini gösterdi.

### **Genetiği Değiştirilmiş Bebekler**

CRISPR teknolojisi ile birlikte gen modifikasyonu artık mümkün ancak bu modifikasyonların ömrü, modifikasyon yapılan vücut hücresinin sahibinin ömrü ile sınırlı. Peki ya bu modifikasyon, kişinin kalıtımını sağlayan üreme hücrelerinde ya da embriyolarda yapılırsa? Bebeklerin artık genetikleri önceden planlanmış bir şekilde doğmaları mümkün olabilir. Üstelik bu olayın, ilk kez 2018 yılının Kasım ayında Shenzhen Güney Bilim ve Teknoloji Üniversitesindeki Çinli bir ekibin lideri, bilim adamı He Jiankui liderliğinde gerçekleştirildiği açıklandı. Ekip, HIV virüsüne sahip bir baba ile bu virüse sahip olmayan bir annenin ikiz bebeklerinin embriyosunda CRISPR ile modifikasyon yaparak, HIV virüsünün insan hücresine girmesi için ihtiyaç duyduğu CCR5 genini embriyo dönemindeki bebeklerin DNA'sından silerek bebekleri

<sup>3</sup> NCI, "How CRISPR Is Changing Cancer Research and Treatment," National Cancer Institute, accessed December 20, 2020, <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/crispr-cancer-research-treatment>.

<sup>4</sup> Rafal Kaminsky, Yilan Chen, Tracy Fisher, Ellen Tedaldi, Alessandro Napoli, Yonggang Zhang, Jonathan Karn, Wenhui Hu, Kamel Khalili, "Elimination of HIV-1 Genomes from Human T-Lymphoid Cells by CRISPR/Cas-9 Gene Editing", Scientific Report 6, no. 22555(2016), <https://doi.org/10.1038/srep22555>.

<sup>5</sup> Alice Park, "HIV Genes Has Been Cut Out of Live Animals Using CRISPR", Time, May 19, 2016, <https://time.com/4340722/hiv-removed-using-crispr/>.

<sup>6</sup> NCI, "How CRISPR Is Changing Cancer Research and Treatment," National Cancer Institute, accessed December 20, 2020, <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/crispr-cancer-research-treatment>.

HIV virüsünden korumayı amaçladı ve bebekler gözle görülür seviyede sağlıklı bir şekilde dünyaya geldi.<sup>7</sup> Çin’de ilk genetiği değiştirilmiş bebekler ile insanlar üstünde uygulanmaya başlanan bu gen deneylerinin gelecekte daha da ciddi ve büyük çaplı bir şekilde yürütülmesi ile insanların gen havuzunun tamamen değişmesi mümkün olabilir.



Gelecekte, tasarım bebekler ile belki bir çitanın hızına, bir kedinin üstün görme yetisine, bir köpeğin koku alma yeteneğine ya da üstün beyinsel fonksiyonlara sahip genetiği değiştirilmiş süper insanlar yaratılması uzak bir ihtimal olabilir ancak imkansız görünmüyor.

Görsel 2. Genetiği Değiştirilmiş Bebekler<sup>8</sup>

### **CRISPR Teknolojisinin Geleceği**

CRISPR gibi bir teknoloji uygulanmaya ve gelişmeye başladıktan sonra ardında uçsuz bucaksız bir geleceğe ve imkanlara açılan bir kapı bırakıyor. Peki mümkün olduğu sürece, insanlar henüz embriyo halindeyken HIV virüsünden kurtarılmış çocukları için neden daha fazlasını istemesinler? Güçlü bir bağışıklık sistemi, hızlı bir metabolizma, renkli gözler, pürüzsüz bir cilt ve de belki düşük yağ oranlı bir vücut. Kalıtsal hastalıkları yenmek için embriyolarda kullanımına başlanan CRISPR uygulamalarının zamanla yerlerini, insanların hayati önemi olmayan kusurlarını düzeltme, sonrasında vücudu en kusursuz ve mükemmel hale getirmeye ve arzulanan yeteneklere ve özelliklere sahip kılmaya yönelik uygulamalara bırakması muhtemel. Gelecekte bu CRISPR uygulamalarının, sadece bu uygulamalara gücü yeten bir kesimde yapılması halinde toplumda genetik olarak üstün bir grubun ve genetik eşitsizliğin oluşması da muhtemel. Ancak henüz bunları söylemek için çok erken. Şu ana kadar yapılan çalışmalar çoğunlukla başarılı olsa da, CRISPR mekanizmasının DNA’da istenmeyen değişiklikler yapması da mümkün. Hedef dışı düzenlemeler ya da hedef dışı mutasyonlar olarak adlandırılan bu istenmeyen değişiklikler, gende asıl hedef olarak seçtiğiniz ve değiştirmek istediğiniz kısmın yanında gayet sağlıklı bir DNA dizisinin de kısmen değiştirilmesidir. Örneğin, CRISPR sağlıklı bir dizi olarak örnek verebileceğimiz “masa” kelimesini, hedefinin dışında olmasına rağmen “kasa” kelimesine dönüştürebilir ya da bir harf silerek “asa” haline getirebilir ve bu da istenenden tamamen farklı sonuçlar doğmasına sebep olabilir. Bilim adamları bunların meydana geldiğini ve gelebileceğini bilseler de, hangi genlerde ve hangi oranlarda gerçekleştiğini söylemeleri henüz zor. Stanford Üniversitesinde genetik profesörü olan Doktor Lars Steinmetz de bu sorunu; “Çok sayıda hedef dışı mutasyon varsa, peşinde olduğunuz asıl sorunu çözeniz bile, kazara meydana gelen mutasyonlar, düzeltmeye çalıştığınız orijinal sorundan daha kötü olabilecek başka sorunlar yaratabilir.” diyerek dile getiriyor.<sup>9</sup>

<sup>7</sup> Dennis Normile, “CRISPR bombshell: Chinese researcher claims to have created gene-edited twins”, Science, November 26, 2018,

<https://www.sciencemag.org/news/2018/11/crispr-bombshell-chinese-researcher-claims-have-created-gene-edited-twins>

<sup>8</sup> John Ueland, “China’s CRISPR twins might have had their brains inadvertently enhanced”, MIT Technology Review, accessed December 28, 2020,

<https://www.technologyreview.com/2019/02/21/137309/the-crispr-twins-had-their-brains-altered/>.

<sup>9</sup> Hanae Armitage, “Gene-editing causes accidental changes-scientists now have a new way to track them”, February 28, 2019, Scope,

<https://scopeblog.stanford.edu/2019/02/28/gene-editing-causes-accidental-changes-scientists-now-have-a-new-way-to-track-them/>.

## Etik ve Bilinmezlik

Çinli bilim adamı tarafından gerçekleştirilen embriyolardaki ilk CRISPR uygulamasına dönecek olursak, 2018 yılında bu bilim adamı He Jiankui ve önderliğindeki ekibi, kalıtsal olabilmesi için erken dönem embriyo hücrelerinde uygulanan CRISPR teknolojisi ile büyük bir karmaşaya ve yoğun tepkiye yol açmıştı. Pek çok kişi ve diğer bilim adamları bu uygulamanın etik ve yasal olmadığını savunmaktaydı. Çin Hükümeti de aynı şekilde düşünerek, onu 30 Aralık 2019'da üç yıl hapse mahkum etti.<sup>10</sup> He Jiankui' nin ikiz bebeklerin embriyolarından HIV virüsünün insan hücresine girmesi için ihtiyaç duyduğu CCR5 genini silmesi hakkında yapılan yeni araştırmalar, bu genin silinmesinin bir felçten sonra insan beyninin iyileşmesini hızlandığı ve beyin fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve işlevselliğini arttırdığını gösteriyor. Los Angeles, Kaliforniya Üniversitesi'nde bir nörobiyolog olan Alcino J. Silva, "En basit şekilde, bunun açıklaması, mutasyonların muhtemelen ikizlerin bilişsel işlevleri üzerinde bir etkiye sahip olacağıdır" diyor. İkizlerin bilişsel yetenekleri üzerindeki kesin etkiyi tahmin etmenin imkansız olduğunu ve operasyonun "bu yüzden yapılmaması gerektiğini" söylüyor.<sup>11</sup>



Çinli bilim adamınının bebekler üzerinde denediği bu uygulama insanları endişelendirse de ve etik olmadığı savunulsa da insan vücudu ve genlerimiz açısından çok daha fazla imkana sahip olduğumuz bir geleceğe kapı açtı.

Görsel 3. He Jiankui, Kasım 2018<sup>12</sup>

CRISPR ile gerçekleştirilebilecek "yapay seçim" kulağa ne kadar etik geliyor? Öte yandan zaten yıllardır bu yapay seçim gerçekleşmekte. Hamile kadınların yaptırdığı testler pek çok genetik hastalığı ve bozukluğu erkenden tespit edebilmekte ve bazen bu testler ile ortaya çıkan, bebekte bir genetik sorun olabileceği şüphesi, hamileliğin sonlandırılması ile sonuçlanabilmektedir. Bu duruma bir örnek olarak 1999 yılında yapılan bir araştırmaya göre Avrupa'da Down sendromu tespit edilen hamileliklerin %90' ı sonlandırılmıştır.<sup>13</sup>

Peki insan doğasını ne kadar ve nereye kadar değiştirmeye devam edebiliriz?

Aslıhan Berber

<sup>10</sup> Dennis Normile, "Chinese scientist who produced genetically altered babies sentenced to 3 years in jail", Science, December 30, 2019, <https://www.sciencemag.org/news/2019/12/chinese-scientist-who-produced-genetically-altered-babies-sentenced-3-years-jail>

<sup>11</sup> Antonio Regalado, "China's CRISPR twins might have had their brains inadvertently enhanced", MIT Technology Review, February 21, 2019, <https://www.technologyreview.com/2019/02/21/137309/the-crispr-twins-had-their-brains-altered/>

<sup>12</sup> Jon Cohen, "The untold story of the 'circle of trust' behind the world's first gene-edited babies", Science, accessed December 28, 2020, <https://www.sciencemag.org/news/2019/08/untold-story-circle-trust-behind-world-s-first-gene-edited-babies>.

<sup>13</sup> Caroline Mansfield, Suellen Hopper, Theresa M. Marteau, "Termination Rates After Prenatal Diagnosis of Down Syndrome, Spina Bifida, Anencephaly, and Turner and Klinefelter Syndromes: A Systematic Literature Review", Prenatal Diagnosis 19, no. 9 (1999): 808-12, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199909\)19:9<808::AID-PD637>3.3.CO;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199909)19:9<808::AID-PD637>3.3.CO;2-2).

## Kaynakça

- Armitage, Hanae. "Gene-editing causes accidental changes-scientists now have a new way to track them." *Scope*, February 28, 2019, <https://scopeblog.stanford.edu/2019/02/28/gene-editing-causes-accidental-changes-scientists-now-have-a-new-way-to-track-them/>.
- Doudna, Jennifer. "How CRISPR lets us edit our DNA." *Filmed September 2015 at TEDGlobal London, London, TED. Video, 15:45.* [https://www.ted.com/talks/jennifer\\_doudna\\_how\\_crispr\\_lets\\_us\\_edit\\_our\\_dna](https://www.ted.com/talks/jennifer_doudna_how_crispr_lets_us_edit_our_dna).
- Kaminski, R., Chen, Y., Fischer, T. et al. "Elimination of HIV-1 Genomes from Human T-lymphoid Cells by CRISPR/Cas9 Gene Editing." *Sci Rep* 6, 22555 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep22555>.
- Mansfield, C & Hopfer, Suellen. (1999). "Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, and Turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review." *European Concerted Action: DADA (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality). Prenatal diagnosis.* 19. 808-12. 10.1002/(SICI)1097-0223(199909)19:9<808::AID-PD637>3.3.CO;2-2.
- NCI. "How CRISPR Is Changing Cancer Research and Treatment." *National Cancer Institute*, July 27, 2020. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/crispr-cancer-research-treatment>.
- Normile, Dennis. "CRISPR bombshell: Chinese researcher claims to have created gene-edited twins." *Science*, November 26, 2018. <https://www.sciencemaq.org/news/2018/11/crispr-bombshell-chinese-researcher-claims-have-created-gene-edited-twins>.
- Normile, Dennis. "Chinese scientist who produced genetically altered babies sentenced to 3 years in Jail." *Science*, December 30, 2019. <https://sciencemaq.org/news/2019/12/chinese-scientist-who-produced-genetically-altered-babies-sentenced-3-years-jail>.
- Park, Alice. "HIV Genes Has Been Cut Out of Live Animals Using CRISPR." *Time*, May 19, 2016. <https://time.com/4340722/hiv-removed-using-crispr/>.
- Regalado, Antonio. "China's CRISPR twins might have had their brains inadvertently enhanced." *MIT Technology Review*, February 21, 2019. <https://www.technologyreview.com/2019/02/21/137309/the-crispr-twins-had-their-brains-altered/>.