



AKDENİZ HAVZASI'NIN GENETİK YAPISI ÇÖZÜMLENİYOR:

İnsan genetiğinde en yüksek ç

Afrika'dan ç

Nature Genetics dergisinin Eylül 2016 sayısında Akdeniz'in güneyi ve doğusu ile genişletilmiş Ortadoğu bölgelerinin genom projesinin sonuçları yayınlandı. Yaklaşık 20 ülke ve 180 araştırma grubunun 5 yıl süre ile üzerinde çalıştığı bu projeden elde edilen sonuçlar, insanlık tarihinde erken göç yollarının aydınlatılmasına ve genetik hastalıkların nedenlerinin bulunmasına katkı sağlıyor. Dergi editörünün isteği üzerine bu makale ile ilgili "news&views" makalesini Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Tayfun Özçelik ve öğrencisi Dr. Emre Onat kaleme aldı.

Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Tayfun Özçelik'in önderliğinde uluslararası bir ekip 2009 ve 2010 yıllarında Ankara'da bir araya gelerek yaptığı yayımlarla gündeme gelen ve yaklaşık 5 yılda onlarca milyon dolar bütçe ile yürütülen projeye Türkiye, Mısır, İsrail, Suriye, Irak, Ürdün, Lübnan, Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Katar, İran, Pakistan, Fas, Cezayir, Libya ve 180 araştırmacı ve Rockefeller, Harvard, MIT, California, Cornell, INSERM, Alfaisal ve İstanbul gibi onlarca üniversite katıldı.

Proje kapsamında "Greater Middle East Variome Consortium" olarak tanımlanan ve aralarında Türkiye'den de 30 adet bilim insanının bulunduğu konsorsiyumun katkıları ile önce bir DNA bankası oluşturuldu. Ardından toplam 1,111 gönüllünün genomları yeni nesil dizileme ile incelendi.

Göç yolları ve insanlık tarihi

Projenin ilk aşamasında Avrupa, Asya, Afrika, Avustralya ve Amerika toplumlarının incelendiği "1000 Genomes" projesi ile karşılaştırma yapıldı. Buna göre, Kuzeybatı Afrika'dan Güneybatı Asya'ya uzanan Akdeniz toplumlarının kendi içinde önemli farklılıkları olduğu; Avrupa ve Asya toplumları ile birlikte gruplanan bölgelerin bulunduğu ortaya çıktı. Yaklaşık 100 bin yıllık bir süreci kapsayan ve ilk aşamasında Afrika'dan Mezopotamya ve Anadolu'ya; Arap Yarımadası, İran ve Pakistan üzerinden Hindistan

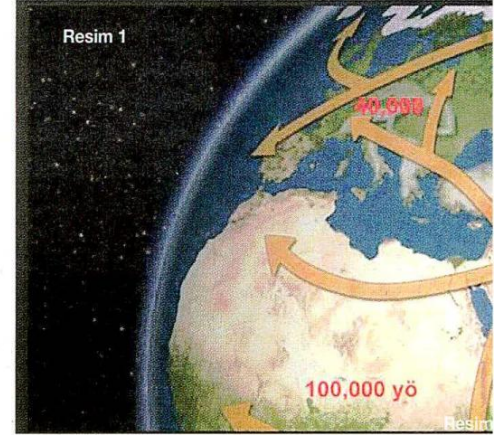
sahilleri ve Okyanusya adaları boyunca Avustralya'ya uzanan göç yolları bugün yaşayan insanların gen dizileri üzerinden incelendi (Resim 1 ve 2).

Orta Asya ve Anadolu üzerinden Avrupa kıtasına yayılan insanların genetik çeşitliliği konusunda değerli bilgiler elde edildi. Burada Göbeklitepe öncesine dayanan ve günümüzde Urfa, Mardin, Gaziantep gibi illerimizi kapsayan coğrafyanın kilit önemi vardır. Kuzeybatı Afrika sahilleri, Arap Yarımadası, İran ve Pakistan coğrafyasını oluşturan toplumların birbirleri arasındaki genetik mesafe aynen Finliler ile Toskanalılar (İtalya) arasındaki gibi uzak iken, Avrupa toplumları ile en yüksek benzerliğin Türkiye ardından Suriye'de olduğu görüldüğü. Genetik çeşitlilik açısından da en yüksek değerlerin Türkiye'de olduğu saptandı.

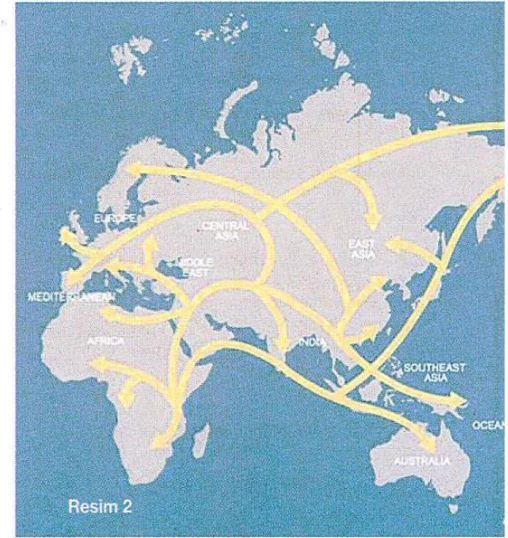
Kalıtsal hastalıkların genlerinin bulunması

Son yirmi yıllık dönemde insan genomu başta olmak üzere genom projelerinin büyük önem kazandığı biliniyor. Buradan hareketle hastalıklarla ilişkilerin bulunması, erken tanı testleri ve moleküler hedeflere yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi modern tıbbın en öncelikli alanı haline geliyor.

İşte bu noktada toplumların aile yapısı büyük önem taşıyor. Akraba evlilikleri ve çok çocuk sahibi olma genomun yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır. Kromozomlar boyunca yapılan homozigote haritalamaları sonucunda 4 megabazın üzerine yalnızca Anadolu, Mezopotamya, Kuzeybatı Afrika ve Güneybatı Asya toplumların-

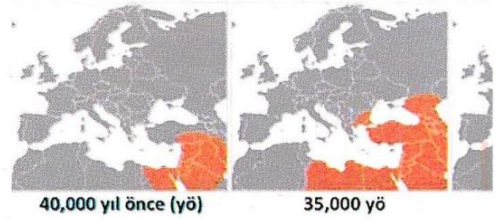


Dünya'ya yayılı



Resim 3

Modern insanların



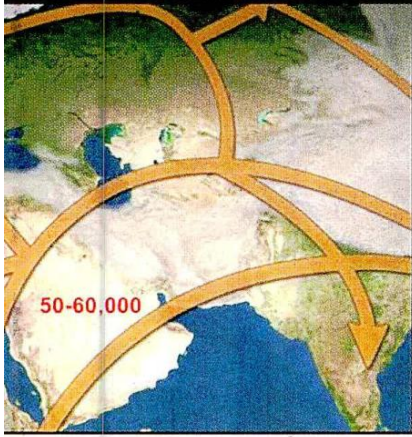
40,000 yıl önce (yö)

35,000 yö

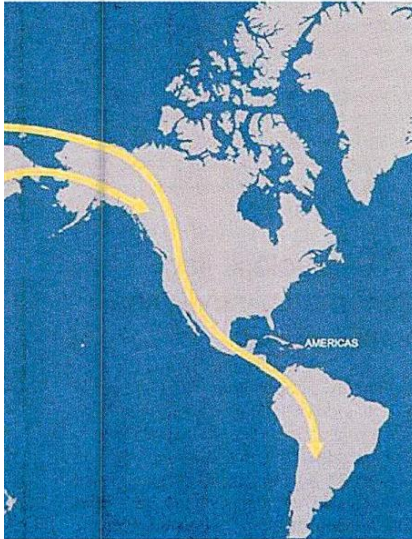


esitlilik Türkiye'de

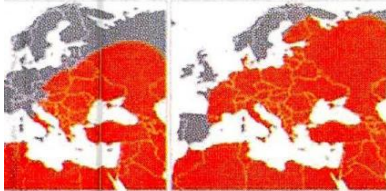
ış yolları



ya yolları



vrupa kıtasına yayılması



da ulaşılabildiği görülüyor.

Yüksek teknolojiye dayanan genom incelemelerinin yorumlanabilmesi ve insanlığın hizmetine sunulması için bu benzersiz bir olaydır. Nitekim beyin gelişiminin bozulması ile ortaya çıkan bir grup nörojenetik hastalık örnek alındığında, Anadolu'da hastalıkla ilgili bir genin bulunması olasılığının Amerika, Avrupa veya Çin'e oranla 4-7 kat arttığı, başariya ulaşma şansının yüzde 700 yükseldiği görülüyor.

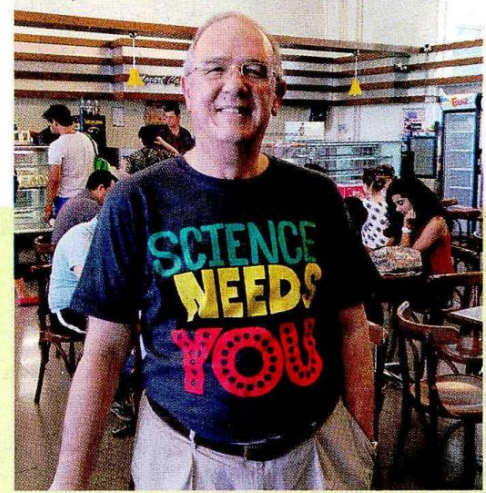
Yeni bir hipotez

Sayıları 5000'in üzerinde olan ve tek gen hastalığı olarak da adlandırılan kistik fibroz, fenilketonüri, ataksi, doğuştan gelişim bozuklukları gibi "nadir hastalıkların" genlerinin bulunmasında genom bilimlerinin son yirmi yılda benzersiz bir başarı kazandığı iyi biliniyor. Burada ayrıca önemle vurgulanmalıdır ki her biri tek başına nadir de olsa bir araya geldiklerinde ve özellikle çocukluk çağında en büyük hastalık grubunu "nadir hastalıklar" oluşturmaktadır.

Ancak erişkin nüfusa bakıldığında çok daha sık görülen ve özellikle yaşlanan toplumu giderek daha yüksek oranlarda etkileyen obezite, hareket bozuklukları, uyku problemleri, migren, yüksek tansiyon, şeker hastalığı veya bazı kanserlere neden olan genlerin bulunmasında benzer bir başarı çizgisi henüz yakalanamamıştır. Burada en büyük eksikliğin kavramsal düzeyde olduğu biliniyor.

Dr. Özçelik'in öğrencisi Dr. Emre Onat ile birlikte yazdığı *Nature Genetics* başmakalesinde, insan genomunu incelerken kullanılabilecek yeni bir kavramsal yaklaşım ve yol haritası bilim dünyasına sunuldu. 2000'li yıllarda ilk kez Hatay'da tanımlanan ve el-ayak üzerinde yürüme ile dikkat çeken **Üner Tan Sendromu** geninin tespitinde, ardından iki yıl önce Parkinson ve el titremesi hastalıklarının genlerinin bulunmasında şekillenen bu yaklaşımın, pek çok kompleks hastalığın genetik temellerinin çözümlenmesinde de *kullanılabileceği ileri sürülüyor.

2015 yılında ABD, AB ve Çin'in katılımı ile başlayan ve "precision medicine" olarak adlandırılan; bu yıl G20 ülkeleri bilim akademilerinin Tokyo bildirisi ile desteklenen; hastalıkların tanı ve tedavisini 2030'lu yıllara ulaştığında kökünden değiştirilmesi beklenen bu yeni genom projesi kapsamında, yeni kavramsal yaklaşımlarla kompleks hastalıkların temellerinin moleküler seviyede anlaşılması günümüzde insanlığın en öncelikli hedefleri arasındadır.



Prof. Dr. Tayfun Özçelik kimdir?

Tayfun Özçelik Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü öğretim üyesidir. 1986 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra Yale ve Stanford Üniversiteleri'nde insan genetiği alanında ihtisas yapmış, Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nde araştırmalarını yürütmüştür. İnsan ve model organizmalarda yürüttüğü genetik haritalamalarla Prader-Willi sendromu, tip 8 glikojen depo hastalığı ve kalıtsal duyu bozukluğu CMT1A'nın genlerini bulmuştur. Bu gelişmeler 1992 yılında *Nature Genetics* tarafından genetik alanında yılın en önemli gelişmesi olarak seçilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından sağlanan bir fonla 1993 yılında İstanbul Üniversitesi DETAM Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'ne (şimdi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü) dönerek ülkemizde DNA incelemesine dayanan kimliklendirmeleri Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu ile birlikte başlatmıştır.

Genetik haritalama ve genetik hastalıklar

Araştırmalarına tam zamanlı devam etmek üzere 1995 yılında Bilkent Üniversitesi'ne katılan Dr. Özçelik genetik haritalama çalışmalarını insanlarda genetik hastalıklara neden olan genlerin bulunması üzerine odaklamıştır. Skleroderma ve otoimmün tiroid hastalıklarının gelişmesinden sorumlu olabilecek ve "mozaikizm kaybı hipotezi" olarak adlandırılan bir mekanizmayı tanımlamıştır. Ardından insanlarda el-ayak üzerinde yürüme ile tüm dünyanın ilgisini çeken ve Üner Tan sendromuna neden olan VLDLR, WDR81 ve ATP8A2 genlerini bulmuştur. Nadir hastalıklara neden olan kalıtsal mutasyonların tanımlanmasında kullanılan genom inceleme ve yorumlama yaklaşımlarını toplumda sık rastlanan kompleks hastalıklara uygulamış, el titremesi ve Parkinson hastalığı ile ilgili HTRA2 genini bulmuştur.

Dr. Özçelik 2007-2014 yılları arasında Avrupa İnsan Genetiği Topluluğu Yönetim Kurulu üyeliği ve Eğitim Komisyonu Başkanlığı, 2012-2016 yılları arasında Amerikan İnsan Genetiği Topluluğu Komisyon üyeliği, 2007-2009 yılları arasında Tıbbi Genetik Derneği Başkanlığı, 2009 yılından beri Avrupa Araştırma Konseyi (ERC) bilim komisyonu üyeliği, 2012 yılından beri Bilkent Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığı görevlerini yürütmektedir. Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) asli üyesi ve Konsey üyesi olup, 2012 TÜBİTAK Bilim Ödülü sahibidir. İclal Özçelik ile evli olup halen ülkemizde Hacettepe, Ankara ve İstanbul, yurtdışında Rockefeller, Washington, Columbia ve Yale Üniversiteleri ile ortaklaşa olarak hareket bozuklukları, obezite ve uyku bozukluklarının genetik temelleri üzerinde TÜBİTAK, TÜBA, AB, HHMI ve NIH tarafından desteklenen araştırmalarını yürütmektedir.