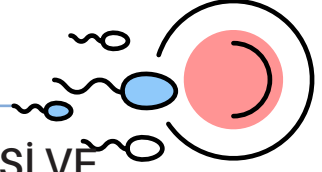


BÖLÜM 22



İNFERTİLİTEDE GEN TEDAVİSİ VE ETİK KAYGILAR

Bengül ÖZDEMİR¹

GİRİŞ

Gen, kalıtımın temel faktörünü oluşturan ve kendine özgü aminoasit dizilimini içeren DNA paketine verilen isimdir. DNA ise yapısında şeker, azot ve fosfat içeren bazlardan oluşan kalıtsal bilgiyi taşıyan çift zincirli merdiven benzeri görünüme sahip bir moleküldür. Hücrelerin birbiriyle iletişimini sağlayan, hücrelerin canlılığının sürdürülmesi için gerek duyulan enzimlerin, proteinlerin sentezlenmesini sağlayan ve DNA dizilerinden oluşan genler kromozomlar üzerinde bulunur. DNA'da gerçekleşen aşırı replikasyon, bazların hatalı dizilimi, mutasyona sebep olan faktörler gibi etkenler sonucu mutasyonlar şekillenebilmektedir ve şekillenen bu mutasyonlar ise geri dönüşümsüz hasarlara yol açabilmektedir (1). Erkek ve dişilerde görülen infertilite nedenleri arasında da yine genler rol oynamaktadır. Dişilerde üreme hücrelerinin proliferasyon ve maturasyonunda rol alan genlerde meydana gelen mutasyon sonucu hücrelerde apoptoz ve foliküler atrezi şekillenişini nedeni ile gözlenen erken yumurtalık yetmezliği (POI), infertilite sebepleri arasında yer almaktadır. POI'ye sebep olan diğer faktörler arasında ise kromozom ayırımındaki anormallikler, DNA onarımında eksiklik, hormon sentezinde yetersizlikler veya sinyalleşme yer almaktadır (2). Monozomi X, duplikasyonlar, delesyonlar ve kromozomal anormallikler yine infertilite üzerinde etkilidir (3, 4). Erkeklerde

¹ Arş. Gör., Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., bengul.ozdemir@kafkas.edu.tr

şuan mevcut durumumuzda gen tedavi yöntemleri ile tedavi edilen hastaları ne gibi etkilerin beklediği ile ilgili kesin cevap verilebilmesi mümkün görünmemesine rağmen gen transfer teknolojilerine verilen önemin daha da artması ve yapılan çalışmaların bilinçli ve kontrollü bir şekilde yapılarak hedef dışı genlerde bir hasar oluşturmayacak ve etik kaygıların önüne geçebilecek şekilde sonuçlanabilmesi ile gen tedavi yöntemlerinin birçok hastalığın aydınlatılması ve tedavi edilebilmesine aracılık edeceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Samsunlu, E.T. Gen Terapisinde CRISPR-Cas9. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*; 8 (3); 574-580.
2. Yatsenko, S.A. and A. Rajkovic. Genetics of human female infertility. *Biol Reprod*, 2019; 101 (3); 549-566. DOI: 10.1093/biolre/iox084.
3. Tuke, M.A., K.S. Ruth, A.R. Wood, et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genet Med*, 2019; 21 (4); 877-886. DOI: 10.1038/s41436-018-0271-6.
4. Abir, R., B. Fisch, R. Nahum, et al. Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update*, 2001; 7 (6); 603-10. DOI: 10.1093/humupd/7.6.603.
5. Griffin, D.K. and K.A. Finch. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Hum Fertil (Camb)*, 2005; 8 (1); 19-26. DOI: 10.1080/14647270400016407.
6. Affara, N.A. and M.J. Mitchell. The role of human and mouse Y chromosome genes in male infertility. *J Endocrinol Invest*, 2000; 23 (10); 630-45. DOI: 10.1007/BF03343787.
7. Rashnonejad, A., B. Durmaz and F. Özkinay. Gen tedavisinin temel ilkeleri ve son gelişmeler. *Ege Tıp Dergisi*, 2014; 53 (4); 231-240.
8. Cellini, F., A. Chesson, I. Colquhoun, et al. Unintended effects and their detection in genetically modified crops. *Food Chem Toxicol*, 2004; 42 (7); 1089-125. DOI: 10.1016/j.fct.2004.02.003.
9. Haritha, P.N., S. Uma, D.P. Nagaratna, et al. Gene Therapy—A review. *Int J Biopharm*, 2012; 3; 55-64.
10. Razi Soofiyani, S., B. Baradaran, F. Lotfipour, et al. Gene therapy, early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *Adv Pharm Bull*, 2013; 3 (2); 249-55. DOI: 10.5681/apb.2013.041.
11. Kay, M.A., J.C. Glorioso and L. Naldini. Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. *Nat Med*, 2001; 7 (1); 33-40. DOI: 10.1038/83324.
12. Palanki, R., W.H. Peranteau and M.J. Mitchell. Delivery technologies for in utero gene therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021; 169; 51-62. DOI: 10.1016/j.addr.2020.11.002.
13. Kindy, M.S., J. Yu, H. Zhu, et al. A therapeutic cancer vaccine against GL261 murine glioma. *J Transl Med*, 2016; 14; 1. DOI: 10.1186/s12967-015-0757-9.
14. Giacca, M. and S. Zacchigna. Virus-mediated gene delivery for human gene therapy. *J Control Release*, 2012; 161 (2); 377-88. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.04.008.
15. Kars, A. Gen tedavisi. XIII. *TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Non-Hongkin Lenfoma*, 2004; 18-22.

16. Daftary, G.S. and H.S. Taylor. Reproductive tract gene transfer. *Fertil Steril*, 2003; 80 (3); 475-84. DOI: 10.1016/s0015-0282 (03)00970-1.
17. Wu, S.G., W.W. Zhang, J. Wang, et al. 21-Gene Recurrence Score Assay and Outcomes of Adjuvant Radiotherapy in Elderly Women With Early-Stage Breast Cancer After Breast-Conserving Surgery. *Front Oncol*, 2019; 9; 1. DOI: 10.3389/fonc.2019.00001.
18. Wang, D. and G. Gao. State-of-the-art human gene therapy: part I. Gene delivery technologies. *Discov Med*, 2014; 18 (97); 67-77.
19. Lee, C.S., E.S. Bishop, R. Zhang, et al. Adenovirus-Mediated Gene Delivery: Potential Applications for Gene and Cell-Based Therapies in the New Era of Personalized Medicine. *Genes Dis*, 2017; 4 (2); 43-63. DOI: 10.1016/j.gendis.2017.04.001.
20. Li, C. and R.J. Samulski. Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet*, 2020; 21 (4); 255-272. DOI: 10.1038/s41576-019-0205-4.
21. Attar, A. Gen terapi yöntemleri: Fiziksel ve kimyasal metodlar. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*; 74 (1); 103-112.
22. Yang, N.S. and W.H. Sun. Gene gun and other non-viral approaches for cancer gene therapy. *Nat Med*, 1995; 1 (5); 481-3. DOI: 10.1038/nm0595-481.
23. Keefer, C.L. Production of bioproducts through the use of transgenic animal models. *Anim Reprod Sci*, 2004; 82-83; 5-12. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2004.04.010.
24. Ekici, A., M. Timur and H. Başış. Transgenik Canlılar ve Akuakültürdeki Önemi. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 2006; 23 (2); 211-214.
25. Schmidt-Wolf, G.D. and I.G. Schmidt-Wolf. Non-viral and hybrid vectors in human gene therapy: an update. *Trends Mol Med*, 2003; 9 (2); 67-72. DOI: 10.1016/s1471-4914 (03)00005-4.
26. Özcan, A.G. Gen tedavisi ve biyogüvenlik. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2007; 64 (1); 35-50.
27. Nasr-Esfahani, M.H., M.R. Deemeh and M. Tavalae. Artificial oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 2010; 94 (2); 520-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.061.
28. Shastry, B.S. Gene disruption in mice: models of development and disease. *Mol Cell Biochem*, 1998; 181 (1-2); 163-79. DOI: 10.1023/a:1006865210012.
29. Brackett, B.G., W. Baranska, W. Sawicki, et al. Uptake of heterologous genome by mammalian spermatozoa and its transfer to ova through fertilization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1971; 68 (2); 353-7. DOI: 10.1073/pnas.68.2.353.
30. Lavitrano, M., A. Camaioni, V.M. Fazio, et al. Sperm cells as vectors for introducing foreign DNA into eggs: genetic transformation of mice. *Cell*, 1989; 57 (5); 717-23. DOI: 10.1016/0092-8674 (89)90787-3.
31. Lavitrano, M., B. Maione, E. Forte, et al. The interaction of sperm cells with exogenous DNA: a role of CD4 and major histocompatibility complex class II molecules. *Exp Cell Res*, 1997; 233 (1); 56-62. DOI: 10.1006/excr.1997.3534.
32. Zani, M., M. Lavitrano, D. French, et al. The mechanism of binding of exogenous DNA to sperm cells: factors controlling the DNA uptake. *Exp Cell Res*, 1995; 217 (1); 57-64. DOI: 10.1006/excr.1995.1063.
33. Parrington, J., K. Coward and J. Gadea. Sperm and testis mediated DNA transfer as a means of gene therapy. *Syst Biol Reprod Med*, 2011; 57 (1-2); 35-42. DOI: 10.3109/19396368.2010.514022.

34. Sato, M. Testis-mediated gene transfer (TMGT) in mice: Successful transmission of introduced DNA from F0 to F2 generations. *Transgenics*, 1999; 3; 11-22.
35. Ogawa, S., K. Hayashi, N. Tada, et al. Gene expression in blastocysts following direct injection of DNA into testis. *Journal of Reproduction and Development*, 1995; 41 (4); 379-382.
36. Chang, K.-T., A. Ikeda, K. Hayashi, et al. Production of transgenic rats and mice by the testis-mediated gene transfer. *Journal of Reproduction and Development*, 1999; 45 (1); 29-36.
37. Toyooka, Y., N. Tsunekawa, R. Akasu, et al. Embryonic stem cells can form germ cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003; 100 (20); 11457-62. DOI: 10.1073/pnas.1932826100.
38. Hajjesmailpoor, A., P. Emami, B.J. Kondori, et al. Stem cell therapy as a recent advanced approach in male infertility. *Tissue Cell*, 2021; 73; 101634. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101634.
39. Aydos, K. İnfertil erkeklerde kök hücre tedavisi. *Androloji Bülteni*; 18 (65); 130-133.
40. Peranteau, W.H. and A.W. Flake. The Future of In Utero Gene Therapy. *Mol Diagn Ther*, 2020; 24 (2); 135-142. DOI: 10.1007/s40291-020-00445-y.
41. Bose, S.K., P. Menon and W.H. Peranteau. InUtero Gene Therapy: Progress and Challenges. *Trends Mol Med*, 2021; 27 (8); 728-730. DOI: 10.1016/j.molmed.2021.05.007.
42. Almeida-Porada, G., S.N. Waddington, J.K.Y. Chan, et al. In Utero Gene Therapy Consensus Statement from the IFeTIS. *Mol Ther*, 2019; 27 (4); 705-707. DOI: 10.1016/j.ymt-he.2019.02.015.
43. Fu, L., Y.X. Luo, Y. Liu, et al. Potential of Mitochondrial Genome Editing for Human Fertility Health. *Front Genet*, 2021; 12; 673951. DOI: 10.3389/fgene.2021.673951.
44. Vaught, R.C. and D.K. Dowling. Maternal inheritance of mitochondria: implications for male fertility? *Reproduction*, 2018; 155 (4); R159-R168. DOI: 10.1530/REP-17-0600.
45. Sreerangaraja Urs, D.B., W.H. Wu, K. Komrskova, et al. Mitochondrial Function in Modulating Human Granulosa Cell Steroidogenesis and Female Fertility. *Int J Mol Sci*, 2020; 21 (10). DOI: 10.3390/ijms21103592.
46. Yahata, N., Y. Matsumoto, M. Omi, et al. TALEN-mediated shift of mitochondrial DNA heteroplasmy in MELAS-iPSCs with m.13513G>A mutation. *Sci Rep*, 2017; 7 (1); 15557. DOI: 10.1038/s41598-017-15871-y.
47. Jo, A., S. Ham, G.H. Lee, et al. Efficient Mitochondrial Genome Editing by CRISPR/Cas9. *Biomed Res Int*, 2015; 2015; 305716. DOI: 10.1155/2015/305716.
48. Anzalone, A.V., L.W. Koblan and D.R. Liu. Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. *Nat Biotechnol*, 2020; 38 (7); 824-844. DOI: 10.1038/s41587-020-0561-9.
49. Jinek, M., K. Chylinski, I. Fonfara, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 2012; 337 (6096); 816-21. DOI: 10.1126/science.1225829.
50. İlikkan, Ö.K. Laktik Asit Bakterilerinde CRISPR/Cas Sisteminin Biyoteknoloji ve Genetik Mühendisliğinde Kullanımı. *Akademik Gıda*, 2020; 18 (3); 303-311.
51. Barrangou, R. and L.A. Marraffini. CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Mol Cell*, 2014; 54 (2); 234-44. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.011.
52. Köse, S.B.E., Ü. SURa, A. YİRÜN, et al. CRISPR-Cas9 Teknolojisi, Güvenliliği ve Etik Açından Değerlendirilmesi. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 2020; 9 (1); 50-64.
53. Barrangou, R., C. Fremaux, H. Deveau, et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*, 2007; 315 (5819); 1709-12. DOI: 10.1126/science.1138140.

54. Zhang, X., T. Li, J. Ou, et al. Homology-based repair induced by CRISPR-Cas nucleases in mammalian embryo genome editing. *Protein Cell*, 2021. DOI: 10.1007/s13238-021-00838-7.
55. Mali, P., L. Yang, K.M. Esvelt, et al. RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science*, 2013; 339 (6121); 823-6. DOI: 10.1126/science.1232033.
56. Suzuki, K., Y. Tsunekawa, R. Hernandez-Benitez, et al. In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. *Nature*, 2016; 540 (7631); 144-149. DOI: 10.1038/nature20565.
57. Young, S.A., H. Miyata, Y. Satouh, et al. CRISPR/Cas9-Mediated Rapid Generation of Multiple Mouse Lines Identified Ccdc63 as Essential for Spermiogenesis. *Int J Mol Sci*, 2015; 16 (10); 24732-50. DOI: 10.3390/ijms161024732.
58. Abbasi, F., M. Kodani, C. Emori, et al. CRISPR/Cas9-Mediated Genome Editing Reveals Oosp Family Genes are Dispensable for Female Fertility in Mice. *Cells*, 2020; 9 (4). DOI: 10.3390/cells9040821.
59. Greely, H.T. CRISPR'd babies: human germline genome editing in the 'He Jiankui affair'. *J Law Biosci*, 2019; 6 (1); 111-183. DOI: 10.1093/jlb/lisz010.
60. Brokowski, C. and M. Adli. CRISPR Ethics: Moral Considerations for Applications of a Powerful Tool. *J Mol Biol*, 2019; 431 (1); 88-101. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.05.044.
61. Yamamoto, T., *Targeted Genome Editing Using Site-Specific Nucleases*. 2015: Springer.
62. Doudna, J.A. and E. Charpentier. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 2014; 346 (6213); 1258096. DOI: 10.1126/science.1258096.